(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 101137623 B
(45)授权公告日 2013.03.27

(21)申请号 200680007350.4

(22)申请日 2006.03.14

(30)优先权数据
05102019.6 2005.03.15 EP
05108735.1 2005.09.21 EP

(85)PCT申请进入国家阶段日
2007.09.06

(86)PCT申请的申请数据
PCT/EP2006/060712 2006.03.14

(87)PCT申请的公布数据
WO2006/097474 EN 2006.09.21

(73)专利权人 奈科明有限责任公司
地址 德国康斯坦茨

(72)发明人 T·梅尔 T·巴 T·贝克斯 A·齐默曼 S·施内德 V·格克勒

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
代理人 刘冬 林森

(51)Int.Cl.
C07D 207/48(2006.01)
C07D 401/12(2006.01)
C07D 403/12(2006.01)
A61K 31/404(2006.01)
A61K 31/4155(2006.01)
A61K 31/4439(2006.01)
A61K 31/5377(2006.01)
A61K 31/40(2006.01)
A61K 31/4025(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
C07D 409/14(2006.01)
C07D 409/12(2006.01)
C07D 413/12(2006.01)
C07D 405/12(2006.01)
C07D 417/14(2006.01)

(56)对比文件

WO 01/38322 A1,2001.05.31, 说明书第114页至第123页表4.

WO 2005087724 A2,2005.09.22, 权利要求1,12,15-16、说明书第63页第4-21行, 第66页第1-13,19-24行, 第70页第8-15行.

Stacy W Remiszewski.'' Recent advances in the discovery of small molecule histonedeacetylase inhibitors'' .Current Opinion in Drug Discovery & Development5 4.2002,5(4),487-499.

Miller Thomas A. et al..'' Histone Deacetylase Inhibitors'' . Journal of Medicinal Chemistry46 24.2003,46(24),5097-5116.

Rino Ragno, et al..'' 3-(4-Aroyl-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-N-hydroxy-2-propenamidesas a New Class of Synthetic Histone Deacetylase Inhibitors.3. Discovery of Novel Lead Compounds through Structure-Based Drug Design and Docking Studies'' .Journal of Medicinal Chemistry47 6.2004,47(6),1351-1359.

审查员 杨杰

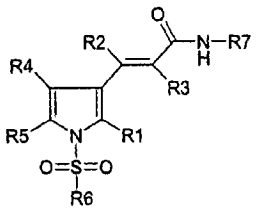
权利要求书 15 页 说明书 126 页

(54)发明名称

N-磺酰基吡咯及其作为组蛋白脱乙酰酶抑制剂的用途

(57)摘要

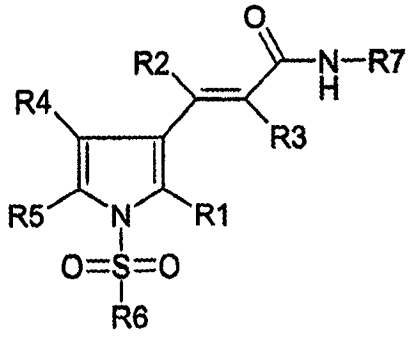
特定式I的化合物是有效的HDAC抑制剂,其中R1、R2、R3、R4、R5、R6和R7的定义见说明书。



(I)

CN 101137623 B

1. 式 I 的化合物



(I)

其中

R1 为氢、1-4C- 烷基、卤素或 1-4C- 烷氧基，

R2 为氢或 1-4C- 烷基，

R3 为氢或 1-4C- 烷基，

R4 为氢、1-4C- 烷基、卤素或 1-4C- 烷氧基，

R5 为氢、1-4C- 烷基、卤素或 1-4C- 烷氧基，

R6 为 -T1-Q1，其中

T1 为键，

或者

Q1 被 R61 和 / 或 R62 取代，以及为 Aa1、Hh1、Ha1、Ha2、Ha3 或 Ah1，

或

Q1 为未取代的，为 Ha2 或 Ha3，

其中

R61 为 1-4C- 烷基、苯基 -1-4C- 烷基、1-4C- 烷氧基、羟基、三氟甲基、氰基、卤素、完全或大部分被氟取代的 1-4C- 烷氧基、羟基 -1-4C- 烷基、1- 4C- 烷氧基 -1-4C- 烷基、1-4C- 烷基磺酰基氨基、甲苯基磺酰基氨基、苯基磺酰基氨基、1-4C- 烷基羰基氨基、氨基甲酰基、氨基磺酰基、单 - 或二 -1-4C- 烷基氨基羰基、单 - 或二 -1-4C- 烷基氨基磺酰基、-T2-N(R611)R612、或 -U-T3-N(R613)R614，其中完全或大部分被氟取代的 1-4C- 烷氧基为 1-4C- 烷氧基中超过一半的氢原子被氟原子取代的 1-4C- 烷氧基，其中

T2 为键或 1-4C- 亚烷基，

R611 为氢、1-4C- 烷基、3-7C- 环烷基、3-7C- 环烷基甲基、羟基 -2-4C- 烷基、或 1-4C- 烷氧基 -2-4C- 烷基，

R612 为氢或 1-4C- 烷基，

或 R611 和 R612 与连接它们的氮原子一起形成杂环 Het1，其中

Het1 为通过 N 连接的吗啉基、硫代吗啉基、S- 氧代 - 硫代吗啉基、S，S- 二氧代 - 硫代吗啉基、哌啶基、吡咯烷基、哌嗪基或 4N-(1-4C- 烷基)- 哌嗪基，

U 为 -O-(氧) 或 -C(O)NH-，

T3 为 2-4C- 亚烷基，

R613 为氢、1-4C- 烷基、3-7C- 环烷基、3-7C- 环烷基甲基、羟基 -2-4C- 烷基或 1-4C- 烷

氧基 -2-4C- 烷基，

R614 为氢或 1-4C- 烷基，

或 R613 和 R614 与连接它们的氮原子一起形成杂环 Het2，其中

Het2 为通过 N 连接的吗啉基、硫代吗啉基、S- 氧代 - 硫代吗啉基、S，S- 二氧代 - 硫代吗啉基、哌啶基、吡咯烷基、哌嗪基或 4N-(1-4C- 烷基)- 哌嗪基，

R62 为 1-4C- 烷基、1-4C- 烷氧基或卤素，

Aa1 为由两个芳基形成的联芳基，

所述芳基独立选自苯基和萘基，并通过单键相连，

Hh1 为由两个杂芳基形成的联杂芳基，

所述杂芳基独立选自包含 1 个或 2 个杂原子的单环 5- 或 6- 元杂芳基，

其中每个杂原子选自氮、氧和硫，并且

所述杂芳基通过单键相连，

Ah1 为由选自苯基和萘基的芳基和选自包含 1 个或 2 个杂原子的单环 5- 或 6- 元杂芳基基团的杂芳基构成的芳基杂芳基基团，其中每个杂原子选自氮、氧和硫，其中所述芳基和杂芳基通过单键相连，且其中 Ah1 通过所述杂芳基部分连接到母体分子基团上，

Ha1 为由选自包含 1 个或 2 个杂原子的单环 5- 或 6- 元杂芳基基团的杂芳基和选自苯基和萘基的芳基构成的杂芳基芳基基团，其中每个杂原子选自氮、氧和硫，其中所述杂芳基和芳基通过单键相连，且其中 Ha1 通过所述芳基部分连接到母体分子基团上，

Ha2 为由选自包含 1、2 或 3 个杂原子的稠合二环 9- 或 10- 元杂芳基基团的杂芳基和选自苯基和萘基的芳基构成的杂芳基芳基，其中每个杂原子选自氮、氧和硫，其中所述杂芳基和芳基通过单键相连，且其中 Ha2 通过所述芳基部分连接在母体分子基团上，

Ha3 为由选自包含 3 或 4 个杂原子的单环 5- 元杂芳基基团的杂芳基和选自苯基和萘基的芳基构成的杂芳基芳基，其中每个杂原子选自氮、氧和硫，其中所述杂芳基和芳基通过单键相连，且其中 Ha3 通过所述芳基部分连接在母体分子基团上，

R7 为羟基或 2- 氨基苯基，

及这些化合物的盐。

2. 权利要求 1 的式 I 化合物，其中

R1 为氢，

R2 为氢，

R3 为氢，

R4 为氢，

R5 为氢，

R6 为 -T1-Q1，其中

T1 为键，

或者

Q1 在末端环被 R61 和 / 或 R62 取代，以及为 Aa1、Hh1、Ha1、Ha2 或 Ah1，

其中

R61 为 1-2C- 烷基、1-2C- 烷氧基、卤素、羟基 -1-2C- 烷基、1-2C- 烷基磺酰基氨基、1-2C- 烷基羰基氨基、二 -1-2C- 烷基氨基磺酰基、-T2-N(R611)R612、或 -U-T3-N(R613)

R614,其中

T2 为键或直链 1-4C- 亚烷基,

R611 为氢、1-2C- 烷基、3-5C 环烷基或 1-2C- 烷氧基 -2-3C- 烷基,

R612 为氢或 1-2C- 烷基,

或 R611 和 R612 与连接它们的氮原子一起形成杂环 Het1,其中

Het1 为通过 N 连接的吗啉基、哌啶基、吡咯烷基、哌嗪基或 4N-(1-2C- 烷基)- 哌嗪基,

U 为 -O-(氧) 或 -C(O)NH-、

T3 为直链 2-4C- 亚烷基,

R613 为氢、1-2C- 烷基、3-5C 环烷基或 1-2C- 烷氧基 -2-3C- 烷基,

R614 为氢或 1-2C- 烷基,

或 R613 和 R614 与连接它们的氮原子一起形成杂环 Het2,其中

Het2 为通过 N 连接的吗啉基、哌啶基、吡咯烷基、哌嗪基或 4N-(1-4C- 烷基)- 哌嗪基,

R62 为 (1-2C- 烷基),

Aa1 为 1,1’ - 联苯 -3- 基或 1,1’ - 联苯 -4- 基,

Hh1 为由选自包含 1 个或 2 个杂原子的单环 5- 或 6- 元杂芳基的杂芳基和噻吩基形成的联杂芳基,其中每个杂原子选自氮、氧和硫,所述杂芳基和噻吩基通过单键相连,且其中 Hh1 通过所述噻吩基部分连接到母体分子基团上,

Ah1 为苯基 - 噻吩基,

Ha1 为各自由选自包含一个或两个杂原子的单环 5- 或 6- 元杂芳基的杂芳基与苯基构成的 3-(杂芳基)- 苯基或 4-(杂芳基)- 苯基,其中所述杂原子各 选自氮、氧和硫,所述杂芳基和苯基通过单键相连,且其中 Ha1 通过所述苯基部分连接在母体分子基团上,

Ha2 为各自由选自包含一个或两个杂原子的稠合双环 9- 或 10- 元杂芳基的杂芳基与苯基构成的 3-(杂芳基)- 苯基或 4-(杂芳基)- 苯基,其中所述杂原子各选自氮、氧和硫,所述杂芳基和苯基通过单键相连,且其中 Ha2 通过所述苯基部分连接在母体分子基团上,

R7 为羟基或 2- 氨基苯基,

及这些化合物的盐。

3. 权利要求 1 的式 I 化合物,其中

R1 为氢,

R2 为氢,

R3 为氢,

R4 为氢,

R5 为氢,

R6 为 -T1-Q1,其中

T1 为键 ;

Q1 在末端环上被 R61 取代,为 Aa1 或 Ah1,其中

Aa1 为 1,1’ - 联苯 -3- 基或 1,1’ - 联苯 -4- 基,

Ah1 为苯基 - 噻吩基,

R61 为羟甲基、甲基磺酰基氨基、甲基羰基氨基、二甲基氨基磺酰基,-T2-N(R611)R612 或 -U-T3-N(R613)R614,其中

T2 为亚甲基、二亚甲基或三亚甲基，

R611 为甲基、环丙基或 2- 甲氧基乙基，

R612 为氢或甲基，

或 R611 和 R612 与连接它们的氮原子一起形成杂环 Het1，其中

Het1 为通过 N 连接的吗啉基、哌啶基、吡咯烷基或 4N- 甲基 - 哌嗪基，

U 为 -O-（氧）或 -C(O)NH-、

T3 为二亚甲基或三亚甲基，

R613 为甲基，

R614 为甲基，

或 R613 和 R614 与连接它们的氮原子一起形成杂环 Het2，其中

Het2 为通过 N 连接的吗啉基、哌啶基、吡咯烷基或 4N- 甲基 - 哌嗪基，或

Q1 在末端环上被 R61 取代，以及为 Hh1 或 Ha1，其中

Hh1 为吡啶基 - 噻吩基，

Ha1 为 3-（吡啶基）- 苯基或 4-（吡啶基）- 苯基，

R61 为甲氧基或 T2-N(R611)R612，其中

T2 为键，

R611 为氢或甲基，

R612 为氢或甲基，

或 R611 和 R612 与连接它们的氮原子一起形成杂环 Het1，其中

Het1 为通过 N 连接的吗啉基、哌啶基、吡咯烷基或 4N- 甲基 - 哌嗪基，

或

Q1 为 3-(1N- 甲基 - 吡唑基）- 苯基、4-(1- 甲基 - 吡唑基）- 苯基，（甲基 - 噻唑基）- 噻吩基，（二甲基 - 异 噁唑基）- 苯基，3-(1N- 甲基 - 吲哚基）- 苯基或 4-(1N- 甲基 - 吲哚基）- 苯基，

R7 为羟基或 2- 氨基苯基；

及这些化合物的盐。

4. 权利要求 1 的式 I 化合物，其中

R1 为氢、1-4C- 烷基、卤素或 1-4C- 烷氧基，

R2 为氢或 1-4C- 烷基，

R3 为氢或 1-4C- 烷基，

R4 为氢、1-4C- 烷基、卤素或 1-4C- 烷氧基，

R5 为氢、1-4C- 烷基、卤素或 1-4C- 烷氧基，

R6 为 -T1-Q1，其中

T1 为键，

或者

Q1 被 R61 和 / 或 R62 取代，为 Ha1、Ha2 或 Ha3，

或

Q1 为未取代的，为 Ha2 或 Ha3，

其中

R61 为 1-4C- 烷基、苯基 -1-4C- 烷基、1-4C- 烷氧基、羟基、三氟甲基、氰基、卤素、完全或大部分被氟取代的 1-4C- 烷氧基、羟基 -1-4C- 烷基、1-4C- 烷氧基 -1-4C- 烷基、1-4C- 烷基磺酰基氨基、甲苯基磺酰基氨基、苯基磺酰基氨基、1-4C- 烷基羰基氨基、氨基甲酰基、氨基磺酰基、单 - 或二 -1-4C- 烷基氨基羰基、单 - 或二 -1-4C- 烷基氨基磺酰基、-T2-N(R611)R612 或 -U-T3-N(R613)R614，其中完全或大部分被氟取代的 1-4C- 烷氧基为 1-4C- 烷氧基中超过一半的氢原子被氟原子取代的 1-4C- 烷氧基，其中

T2 为键或 1-4C- 亚烷基，

R611 为氢、1-4C- 烷基、3-7C- 环烷基、3-7C- 环烷基甲基、羟基 -2-4C- 烷基或 1-4C- 烷氧基 -2-4C- 烷基，

R612 为氢或 1-4C- 烷基，

或 R611 和 R612 与连接它们的氮原子一起形成杂环 Het1，其中

Het1 为通过 N 连接的吗啉基、硫代吗啉基、S- 氧代 - 硫代吗啉基、S，S- 二氧代 - 硫代吗啉基、哌啶基、吡咯烷基、哌嗪基或 4N-(1-4C- 烷基)- 哌嗪基，

U 为 -O-(氧) 或 -C(O)NH-，

T3 为 2-4C- 亚烷基，

R613 为氢、1-4C- 烷基、3-7C- 环烷基、3-7C- 环烷基甲基、羟基 -2-4C- 烷基或 1-4C- 烷氧基 -2-4C- 烷基，

R614 为氢或 1-4C- 烷基，

或 R613 和 R614 与连接它们的氮原子一起形成杂环 Het2，其中

Het2 为通过 N 连接的吗啉基、硫代吗啉基、S- 氧代 - 硫代吗啉基、S，S- 二氧代 - 硫代吗啉基、哌啶基、吡咯烷基、哌嗪基或 4N-(1-4C- 烷基)- 哌嗪 基，

R62 为 1-4C- 烷基、1-4C- 烷氧基或卤素，

Ha1 为由选自包含 1 个或 2 个杂原子的单环 5- 或 6- 元杂芳基基团的杂芳基和选自苯基和萘基的芳基构成的杂芳基芳基基团，其中每个杂原子选自氮、氧和硫，其中所述杂芳基和芳基通过单键相连，且其中 Ha1 通过所述芳基部分连接到母体分子基团上，

Ha2 为由选自包含 1、2 或 3 个杂原子的稠合二环 9- 或 10- 元杂芳基基团的杂芳基和选自苯基和萘基的芳基构成的杂芳基芳基，其中每个杂原子选自氮、氧和硫，其中所述杂芳基和芳基通过单键相连，且其中 Ha2 通过所述芳基部分连接在母体分子基团上，

Ha3 为由选自包含 3 或 4 个杂原子的单环 5- 元杂芳基基团的杂芳基和选自苯基和萘基的芳基构成的杂芳基芳基，其中每个杂原子选自氮、氧和硫，其中所述杂芳基和芳基通过单键相连，且其中 Ha3 通过所述芳基部分连接在母体分子基团上，

R7 为羟基或 2- 氨基苯基，

及这些化合物的盐。

5. 权利要求 1 的式 I 化合物，其中

R1 为氢，

R2 为氢，

R3 为氢，

R4 为氢，

R5 为氢，

R6 为 -T1-Q1，其中

T1 为键，

Q1 为在末端环被 R61 和 / 或 R62 取代，为 Ha1 或 Ha2，

其中

R61 为 1-2C- 烷基、1-2C- 烷氧基、卤素、羟基 -1-2C- 烷基、1-2C- 烷基磺酰基氨基、1-2C- 烷基羰基氨基、二 -1-2C- 烷基氨基磺酰基、-T2- N(R611)R612 或 -U-T3-N(R613)R614，其中

T2 为键或直链 1-4C- 亚烷基，

R611 为氢、1-2C- 烷基、3-5C- 环烷基或 1-2C- 烷氧基 -2-3C- 烷基，

R612 为氢或 1-2C- 烷基，

或 R611 和 R612 与连接它们的氮原子一起形成杂环 Het1，其中

Het1 为通过 N 连接的吗啉基、哌啶基、吡咯烷基、哌嗪基或 4N-(1-2C- 烷基)- 哌嗪基，

U 为 -O-(氧) 或 -C(O)NH-，

T3 为直链 2-4C- 亚烷基，

R613 为氢、1-2C- 烷基、3-5C- 环烷基或 1-2C- 烷氧基 -2-3C- 烷基，

R614 为氢或 1-2C- 烷基，

或 R613 和 R614 与连接它们的氮原子一起形成杂环 Het2，其中

Het2 为通过 N 连接的吗啉基、哌啶基、吡咯烷基、哌嗪基或 4N-(1-4C- 烷基)- 哌嗪基，

R62 为 1-2C- 烷基，

Ha1 为各自由选自包含 1 个或 2 个杂原子的单环 5- 或 6- 元杂芳基的杂芳基和苯基构成的 3-(杂芳基)- 苯基或 4-(杂芳基)- 苯基，其中每个杂原子选自氮、氧和硫，其中所述杂芳基和苯基通过单键相连，且其中 Ha1 通过所述苯基部分连接在母体分子基团上，

Ha2 为由选自包含 1 个或 2 个杂原子的稠合二环 9- 或 10- 元杂芳基的杂芳基和苯基构成的 3-(杂芳基)- 苯基或 4-(杂芳基)- 苯基，其中每个杂原子选自氮、氧和硫，其中所述杂芳基和苯基通过单键相连，且其中 Ha2 通过所述苯基部分连接在母体分子基团上，

R7 为羟基或 2- 氨基苯基，

及这些化合物的盐。

6. 权利要求 1 的式 I 化合物，其中

R1 为氢，

R2 为氢，

R3 为氢，

R4 为氢，

R5 为氢，

R6 为 -T1-Q1，其中

T1 为键，

Q1 在末端环上被 R61 取代，为 Ha1，其中

Ha1 为 3-(吡啶基)- 苯基或 4-(吡啶基)- 苯基，

R61 为甲氧基或 -T2-N(R611)R612，其中

T2 为键，

R611 为氢或甲基，

R612 为氢或甲基，

或 R611 和 R612 与连接它们的氮原子一起形成杂环 Het1，其中

Het1 为通过 N 连接的吗啉基、哌啶基、吡咯烷基或 4N- 甲基 - 哌嗪基，

或

Q1 为 3-(1N- 甲基 - 吡唑基)- 苯基、4-(1N- 甲基 - 吡唑基)- 苯基，

3-(1N- 甲基 - 咪唑基)- 苯基或 4-(1N- 甲基 - 咪唑基)- 苯基，

R7 为羟基或 2- 氨基苯基，

及这些化合物的盐。

7. 权利要求 1 的式 I 化合物，其中

R1 为氢，

R2 为氢，

R3 为氢，

R4 为氢，

R5 为氢，

R6 为 -T1-Q1，其中

T1 为键，

Q1 为选自下列的任一基团 ：

3’-(2- 吗啉 -4- 基 - 乙基)- 联苯 -4- 基、3’-(2- 吗啉 -4- 基 - 乙基)- 联苯 -3- 基、4’- (2- 吗啉 -4- 基 - 乙基)- 联苯 -4- 基、4’-(2- 吗啉 -4- 基 - 乙基)- 联苯 -3- 基，

3’-(吗啉 -4- 基 - 甲基)- 联苯 -3- 基、4’-(吗啉 -4- 基 - 甲基)- 联苯 -3- 基，

4’-(3- 吗啉 -4- 基 - 丙基)- 联苯 -3- 基，

4’-(4- 甲基 - 哌嗪 -1- 基甲基)- 联苯 -3- 基，

4’-(2- 吗啉 -4- 基 - 乙氧基)- 联苯 -3- 基，

4’-(3- 吗啉 -4- 基 - 丙氧基)- 联苯 -3- 基，

4’-[2-(4- 甲基 - 哌嗪 -1- 基)- 乙氧基]- 联苯 -3- 基，

4’-(2- 吡咯烷 -1- 基 - 乙氧基)- 联苯 -3- 基，

2’- 二甲基氨基甲基 - 联苯 -4- 基、4’- 二甲基氨基甲基 - 联苯 -4- 基，

2’- 二甲基氨基甲基 - 联苯 -3- 基、4’- 二甲基氨基甲基 - 联苯 -3- 基，

3’-[(2- 二甲基氨基 - 乙基氨基)- 羰基]- 联苯 -4- 基，

4’-[(2- 二甲基氨基 - 乙基氨基)- 羰基]- 联苯 -4- 基，

4’-[(2- 二甲基氨基 - 乙基氨基)- 羰基]- 联苯 -3- 基，

2’- 甲基磺酰基氨基 - 联苯 -4- 基、3’- 甲基磺酰基氨基 - 联苯 -4- 基、4’- 甲基磺酰基氨基 - 联苯 -4- 基，

4’- 二甲基氨基磺酰基 - 联苯 -4- 基，

3’- 乙酰胺基 - 联苯 -4- 基、4’- 乙酰胺基 - 联苯 -4- 基，

4’-(2- 甲氧基 - 乙基氨基) 甲基 - 联苯 -3- 基，

4’- 环丙基氨基甲基 - 联苯 -3- 基，

3’- 羟基甲基 - 联苯 -4- 基，

5-[2-(4- 甲基 - 哌嗪 -1- 基)- 吡啶 -4- 基]- 噻吩 -2- 基，

5-(1N- 甲基 - 吡唑 -4- 基)- 噻吩 -2- 基，

5-[4-(2- 吗啉 -4- 基 - 乙基)- 苯基]- 噻吩 -2- 基，

5-[4-(吗啉 -4- 基 - 甲基)- 苯基]- 噻吩 -2- 基、5-[3-(吗啉 -4- 基 - 甲基)- 苯基]- 噻吩 -2- 基，

5-[4-(2- 吗啉 -4- 基 - 乙氧基)- 苯基]- 噻吩 -2- 基，

5-[4-(3- 吗啉 -4- 基 - 丙氧基)- 苯基]- 噻吩 -2- 基，

5-{4-[2-(4- 甲基 - 哌嗪 -1- 基)- 乙氧基]- 苯基 }- 噻吩 -2- 基，

5-(4- 二甲基氨基甲基 - 苯基)- 噻吩 -2- 基，

4-[2-(4- 甲基 - 哌嗪 -1- 基)- 吡啶 -4- 基]- 苯基、3-[2-(4- 甲基 - 哌嗪 -1- 基)- 吡啶 -4- 基]- 苯基，

4-[6- 氨基 - 吡啶 -3- 基]- 苯基、3-[6- 氨基 - 吡啶 -3- 基]- 苯基，

4-[6- 甲氧基 - 吡啶 -3- 基]- 苯基、3-[6- 甲氧基 - 吡啶 -3- 基]- 苯基，

3-(1N- 甲基 - 吡唑 -4- 基)- 苯基、4-(1N- 甲基 - 吡唑 -4- 基)- 苯基，

4-(3,5- 二甲基 - 异 噁唑 -4- 基)- 苯基，和

4-(1N- 甲基 - 吲哚 -5- 基)- 苯基，

R7 为羟基或 2- 氨基苯基，

及这些化合物的盐。

8. 权利要求 1 的式 I 化合物，其中

R1 为氢，

R2 为氢，

R3 为氢，

R4 为氢，

R5 为氢，

R6 为 -T1-Q1，其中

T1 为键，

Q1 为选自下列的任一基团 ：

4’ -(2- 吗啉 -4- 基 - 乙基)- 联苯 -3- 基，

4’ -(3- 吗啉 -4- 基 - 丙氧基)- 联苯 -3- 基，

4’ -[2-(4- 甲基 - 哌嗪 -1- 基)- 乙氧基]- 联苯 -3- 基，

4’ - 二甲基氨基甲基 - 联苯 -4- 基，

5-[2-(4- 甲基 - 哌嗪 -1- 基)- 吡啶 -4- 基]- 噻吩 -2- 基，

5-(4- 二甲基氨基甲基 - 苯基)- 噻吩 -2- 基，

4-[2-(4- 甲基 - 哌嗪 -1- 基)- 吡啶 -4- 基]- 苯基，

3-[2-(4- 甲基 - 哌嗪 -1- 基)- 吡啶 -4- 基]- 苯基，

4-[6- 氨基 - 吡啶 -3- 基]- 苯基，和

4-(1N- 甲基 - 吡唑 -4- 基)- 苯基，

R7 为羟基或 2- 氨基苯基，

及这些化合物的盐。

9. 权利要求 1 的式 I 化合物

其中

R1 为氢、1-4C- 烷基、卤素或 1-4C- 烷氧基，

R2 为氢或 1-4C- 烷基，

R3 为氢或 1-4C- 烷基，

R4 为氢、1-4C- 烷基、卤素或 1-4C- 烷氧基，

R5 为氢、1-4C- 烷基、卤素或 1-4C- 烷氧基，

R6 为 -T1-Q1，其中

T1 为键，

或者

Q1 被 R61 和 / 或 R62 取代，为 Ha1、Ha2 或 Ha3，

或

Q1 为未取代的，为 Ha2 或 Ha3，

其中

R61 为 1-4C- 烷基、1-4C- 烷氧基、羟基、三氟甲基、氰基、卤素、完全或大部分被氟取代的 1-4C- 烷氧基或 -T2-N(R611)R612，其中完全或大部分被氟取代的 1-4C- 烷氧基为 1-4C- 烷氧基中超过一半的氢原子被氟原子取代的 1-4C- 烷氧基，其中

T2 为键或 1-4C- 亚烷基，

R611 为氢或 1-4C- 烷基，

R612 为氢或 1-4C- 烷基，

或 R611 和 R612 与连接它们的氮原子一起形成杂环 Het1，其中

Het1 为通过 N 连接的吗啉基、硫代吗啉基、S- 氧代 - 硫代吗啉基、S，S- 二氧代 - 硫代吗啉基、哌啶基、吡咯烷基、哌嗪基或 4N-(1-4C- 烷基)- 哌嗪基，

R62 为 1-4C- 烷基、1-4C- 烷氧基或卤素，

Ha1 为由选自包含 1 个或 2 个杂原子的单环 5- 或 6- 元杂芳基基团的杂芳基和选自苯基和萘基的芳基构成的杂芳基芳基基团，其中每个杂原子选自氮、氧和硫，其中所述杂芳基和芳基通过单键相连，且其中 Ha1 通过所述芳基部分连接到母体分子基团上，

Ha2 为由选自包含 1、2 或 3 个杂原子的稠合二环 9- 或 10- 元杂芳基基团的杂芳基和选自苯基和萘基的芳基构成的杂芳基芳基，其中每个杂原子选自氮、氧和硫，其中所述杂芳基和芳基通过单键相连，且其中 Ha2 通过所述芳基部分连接在母体分子基团上，

Ha3 为由选自包含 3 或 4 个杂原子的单环 5- 元杂芳基基团的杂芳基和选自苯基和萘基的芳基构成的杂芳基芳基，其中每个杂原子选自氮、氧和硫，其中所述杂芳基和芳基通过单键相连，且其中 Ha3 通过所述芳基部分连接在母体分子基团上，

R7 为羟基或 2- 氨基苯基，

及这些化合物的盐。

10. 权利要求 1 的式 I 化合物

其中

R1 为氢，

R2 为氢，

R3 为氢，

R4 为氢，

R5 为氢，

R6 为 -T1-Q1，其中

T1 为键，

或者

Q1 为 3-[2- 氨基 - 吡啶 -3- 基)]- 苯基、4-[2- 氨基 - 吡啶 -3- 基)]- 苯基、3-[2- 甲氧基 - 吡啶 -3- 基)]- 苯基、4-[2- 甲氧基 - 吡啶 -3- 基)]- 苯基，

或

Q1 为 3’ -(R61)-1，1’ - 联苯 -4- 基或 4’ -(R61)-1，1’ - 联苯 -4- 基，

或

Q1 为 3-[1N- 甲基 - 吲哚 -5- 基]- 苯基、4-[1N- 甲基 - 吲哚 -5- 基]- 苯基、3-[1N- 甲基 - 吡唑 -4- 基]- 苯基或 4-[1N- 甲基 - 吡唑 -4- 基]- 苯基，

其中

R61 为 -T2-N(R611)R612，其中

T2 为 1-2C- 亚烷基，

R611 和 R612 与连接它们的氮原子一起形成杂环 Het1，其中

Het1 为吗啉代，

R7 为羟基或 2- 氨基苯基，

及这些化合物的盐。

11. 权利要求 1 的式 I 化合物，选自 ：

1)(E)-N- 羟基 -3-{1-[4-(1- 甲基 -1H- 吲哚 -5- 基)- 苯磺酰基]-1H- 吡咯 -3- 基 }- 丙烯酰胺，

2)(E)-N- 羟基 -3-{1-[4-(1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基)- 苯磺酰基]-1H- 吡咯 -3- 基 }- 丙烯酰胺，

3)(E)-N- 羟基 -3-{1-[4-(6- 甲氧基 - 吡啶 -3- 基)- 苯磺酰基]-1H- 吡咯 -3- 基 }- 丙烯酰胺，

4)(E)-3-{1-[4-(6- 氨基 - 吡啶 -3- 基)- 苯磺酰基]-1H- 吡咯 -3- 基 }-N- 羟基 - 丙烯酰胺，

5)(E)-N-(2- 氨基 - 苯基)-3-{1-[4-(6- 甲氧基 - 吡啶 -3- 基)- 苯磺酰基]-1H- 吡咯 -3- 基 }- 丙烯酰胺，

6)(E)-N-(2- 氨基 - 苯基)-3-{1-[4-(6- 氨基 - 吡啶 -3- 基)- 苯磺酰基]-1H- 吡咯 -3- 基 }- 丙烯酰胺，

7)(E)-N-(2- 氨基 - 苯基)-3-{1-[4-(1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基)- 苯磺酰基]-1H- 吡咯 -3- 基 }- 丙烯酰胺，

8)(E)-N- 羟基 -3-{1-[4 ′ -(2- 吗啉 -4- 基 - 乙基)- 联苯 -4- 磺酰基]-1H- 吡咯 -3- 基 }- 丙烯酰胺，

9)(E)-N- 羟基 -3-{1-[3 ′ -(2- 吗啉 -4- 基 - 乙基)- 联苯 -4- 磺酰基]-1H- 吡咯 -3- 基 }- 丙烯酰胺，

10)(E)-3-{1-[3-(6-氨基-吡啶-3-基)-苯磺酰基]-1H-吡咯-3-基}-N-羟基-丙烯酰胺，

11)(E)-N-羟基-3-{1-[3-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-苯磺酰基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯酰胺，

12)(E)-N-羟基-3-{1-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苯磺酰基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯酰胺，

13)(E)-N-羟基-3-{1-[3-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-苯磺酰基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯酰胺，

14)(E)-N-(2-氨基-苯基)-3-{1-[3-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-苯磺酰基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯酰胺，

15)(E)-N-(2-氨基-苯基)-3-{1-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苯磺酰基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯酰胺，

16)(E)-N-羟基-3-{1-[4′-(2-吗啉-4-基-乙基)-联苯-3-磺酰基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯酰胺，

17)(E)-N-(2-氨基-苯基)-3-{1-[3-(6-氨基-吡啶-3-基)-苯磺酰基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯酰胺，

18)(E)-N-(2-氨基-苯基)-3-{1-[3′-(2-吗啉-4-基-乙基)-联苯-3-磺酰基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯酰胺，

19)(E)-N-(2-氨基-苯基)-3-{1-[4′-(2-吗啉-4-基-乙基)-联苯-3-磺酰基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯酰胺，

20)(E)-N-羟基-3-{1-[3′-(2-吗啉-4-基-乙基)-联苯-3-磺酰基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯酰胺，

21)(E)-N-羟基-3-[1-(2′-甲磺酰氨基-联苯-4-磺酰基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯酰胺

22)(E)-N-羟基-3-[1-(3′-甲磺酰氨基-联苯-4-磺酰基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯酰胺

23)(E)-N-羟基-3-[1-(4′-甲磺酰氨基-联苯-4-磺酰基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯酰胺

24)4′-[3-((E)-2-羟基氨基甲酰基-乙烯基)-吡咯-1-磺酰基]-联苯-4-甲酸(2-二甲基氨基-乙基)-酰胺，

25)4′-[3-((E)-2-羟基氨基甲酰基-乙烯基)-吡咯-1-磺酰基]-联苯-3-甲酸(2-二甲基氨基-乙基)-酰胺，

26)(E)-3-[1-(4′-二甲基氨基甲基-联苯-4-磺酰基)-1H-吡咯-3-基]-N-羟基-丙烯酰胺，

27)(E)-3-[1-(2′-二甲基氨基甲基-联苯-4-磺酰基)-1H-吡咯-3-基]-N-羟基-丙烯酰胺，

28)(E)-N-羟基-3-(1-{4-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-吡啶-4-基]-苯磺酰基}-1H-吡咯-3-基)-丙烯酰胺，

29)(E)-N-羟基-3-{1-[4′-(甲苯-4-磺酰基氨基)-联苯-4-磺酰基]-1H-吡

咯 -3- 基 }- 丙烯酰胺，

30)3′ -[3-((E)-2- 羟基氨基甲酰基 - 乙烯基)- 吡咯 -1- 磺酰基]- 联苯 -4- 甲酸 (2- 二甲基氨基 - 乙基)- 酰胺，

31)(E)-N- 羟基 -3-[1-(3′ - 吗啉 -4- 基甲基 - 联苯 -3- 磺酰基)-1H- 吡咯 -3- 基]- 丙烯酰胺，

32)(E)-N- 羟基 -3-(1-{4′ -[2-(4- 甲基 - 哌嗪 -1- 基)- 乙氧基]- 联苯 -3- 磺酰基 }-1H- 吡咯 -3- 基)- 丙烯酰胺，

33)(E)-N- 羟基 -3-(1-{3-[2-(4- 甲基 - 哌嗪 -1- 基)- 吡啶 -4- 基]- 苯磺酰基 }-1H- 吡咯 -3- 基)- 丙烯酰胺，

34)(E)-N- 羟基 -3-{1-[4′ -(2- 吗啉 -4- 基 - 乙氧基)- 联苯 -3- 磺酰基]-1H- 吡咯 -3- 基 }- 丙烯酰胺，

35)(E)-N-(2- 氨基 - 苯基)-3-{1-[4-(1- 苄基 -1H- 吡唑 -4- 基)- 苯磺酰基]-1H- 吡咯 -3- 基 }- 丙烯酰胺，

36)(E)-N- 羟基 -3-[1-(4′ - 吗啉 -4- 基甲基 - 联苯 -3- 磺酰基)-1H- 吡咯 -3- 基]- 丙烯酰胺，

37)(E)-3-[1-(4′ - 二甲基氨基甲基 - 联苯 -3- 磺酰基)-1H- 吡咯 -3- 基]-N- 羟基 - 丙烯酰胺，

38)(E)-N- 羟基 -3-{1-[4′ -(3- 吗啉 -4- 基 - 丙氧基)- 联苯 -3- 磺酰基]-1H- 吡咯 -3- 基 }- 丙烯酰胺，

39)(E)-N-(2- 氨基 - 苯基)-3-[1-(4′ - 二甲基氨基磺酰基 - 联苯 -4- 磺酰基)-1H- 吡咯 -3- 基]- 丙烯酰胺，

40)(E)-3-[1-(3′ - 乙酰氨基 - 联苯 -4- 磺酰基)-1H- 吡咯 -3- 基]-N-(2- 氨基 - 苯基)- 丙烯酰胺，

41)(E)-3-[1-(2′ - 二甲基氨基甲基 - 联苯 -3- 磺酰基)-1H- 吡咯 -3- 基]-N- 羟基 - 丙烯酰胺，

42)(E)-N- 羟基 -3-(1-{5-[2-(4- 甲基 - 哌嗪 -1- 基)- 吡啶 -4- 基]- 噻吩 -2- 磺酰基 }-1H- 吡咯 -3- 基)- 丙烯酰胺，

43)(E)-N- 羟基 -3-{1-[4′ -(2- 吡咯烷 -1- 基 - 乙氧基)- 联苯 -3- 磺酰基]-1H- 吡咯 -3- 基 }- 丙烯酰胺，

44)4′ -{3-[(E)-2-(2- 氨基 - 苯基氨基甲酰基)- 乙烯基]- 吡咯 -1- 磺酰基 }- 联苯 -3- 甲酸 (2- 二甲基氨基 - 乙基)- 酰胺，

45)(E)-N- 羟基 -3-{1-[4′ -(3- 吗啉 -4- 基 - 丙基)- 联苯 -3- 磺酰基]-1H- 吡咯 -3- 基 }- 丙烯酰胺，

46)(E)-3-{1-[5-(4- 二甲基氨基甲基 - 苯基)- 噻吩 -2- 磺酰基]-1H- 吡咯 -3- 基 }-N- 羟基 - 丙烯酰胺，

47)(E)-N-(2- 氨基 - 苯基)-3-[1-(4′ - 二甲基氨基甲基 - 联苯 -4- 磺酰基)-1H- 吡咯 -3- 基]- 丙烯酰胺，

48)(E)-N-(2- 氨基 - 苯基)-3-(1-{4-[2-(4- 甲基 - 哌嗪 -1- 基)- 吡啶 -4- 基]- 苯磺酰基 }-1H- 吡咯 -3- 基)- 丙烯酰胺，

49)(E)-3-[1-(4′ -乙酰氨基-联苯-4-磺酰基)-1H-吡咯-3-基]-N-(2-氨基-苯基)-丙烯酰胺，

50)(E)-N-羟基-3-{1-[5-(3-吗啉-4-基甲基-苯基)-噻吩-2-磺酰基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯酰胺，

51)(E)-N-(2-氨基-苯基)-3-[1-(3′ -羟基甲基-联苯-4-磺酰基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯酰胺，

52)(E)-N-(2-氨基-苯基)-3-{1-[4-(3,5-二甲基-异 噁唑-4-基)-苯磺酰基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯酰胺，

53)(E)-N-(2-氨基-苯基)-3-[1-(4′ -甲磺酰氨基-联苯-4-磺酰基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯酰胺，

54)(E)-N-羟基-3-{1-[5-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-噻吩-2-磺酰基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯酰胺，

55)(E)-N-羟基-3-[1-(5-{4-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙氧基]-苯基}-噻吩-2-磺酰基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯酰胺，

56)(E)-N-羟基-3-(1-{5-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-噻吩-2-磺酰基}-1H-吡咯-3-基)-丙烯酰胺，

57)(E)-N-羟基-3-(1-{5-[4-(3-吗啉-4-基-丙氧基)-苯基]-噻吩-2-磺酰基}-1H-吡咯-3-基)-丙烯酰胺，

58)(E)-N-羟基-3-(1-{4′ -[(2-甲氧基-乙基氨基)-甲基]-联苯-3-磺酰基}-1H-吡咯-3-基)-丙烯酰胺，

59)(E)-N-(2-氨基-苯基)-3-[1-(3′ -甲磺酰氨基-联苯-4-磺酰基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯酰胺，

60)(E)-羟基-3-{1-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-噻吩-2-磺酰基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯酰胺，

61)(E)-N-羟基-3-(1-{5-[4-(2-吗啉-4-基-乙基)-苯基]-噻吩-2-磺酰基}-1H-吡咯-3-基)-丙烯酰胺，

62)(E)-N-羟基-3-{1-[4′ -(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-联苯-3-磺酰基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯酰胺，

63)(E)-3-[1-(4′ -环丙基氨基甲基-联苯-3-磺酰基)-1H-吡咯-3-基]-N-羟基-丙烯酰胺，

或其盐。

12. 权利要求 1-10 中任一项的式 I 化合物及其盐，其中 R7 为羟 基。

13. 权利要求 1-10 中任一项的式 I 化合物及其盐，其中 R7 为 2-氨基苯基。

14. 一种药用组合物，所述组合物包含一种或多种权利要求 1-13 中任一项的化合物和常用药学赋形剂和 / 或载体。

15. 权利要求 1-13 中任一项的化合物在制备用于治疗、预防或改善良性和 / 或恶性瘤形成的药用组合物中的用途。

16. 权利要求 1-13 中任一项的化合物在制备用于治疗、预防或改善癌症的药用组合物中的用途。

17. 权利要求 1-13 中任一项的化合物在制备用于治疗对抑制组蛋白脱乙酰酶活性有响应或敏感的疾病的药用组合物中的用途。

18. 权利要求 1-13 中任一项的化合物在制备用于治疗、预防或改善患者良性或恶性性质的过度增生疾病和 / 或对诱导细胞凋亡敏感的病症的药物中的用途。

19. 权利要求 1-13 中任一项的化合物在制备用于治疗患者良性和 / 或恶性瘤形成的药物中的用途，所述药物与一种或多种另外的治疗药物任选同时、连续或分开给予。

20. 一种包含下述物质的组合物 ：

第一活性成分，其为至少一种权利要求 1-13 中任一项的化合物，和

第二活性成分，其为至少一种选自化疗抗癌药物和靶向特异性抗癌药物的抗癌药物，

在治疗中分开、连续、同时、并行或按时间交错使用。

21. 一定量的第一活性化合物和一定量的至少一种第二活性化合物在制备用于治疗、预防或改善患者过度增生疾病和 / 或对诱导细胞凋亡敏感的病症的药物中的用途，其中所述第一活性化合物和至少一种第二活性化合物分开、同时、并行、连续或按时间交错给予需要其的所述患者，

所述第一活性化合物为权利要求 1-13 中任一项的化合物，和

所述第二活性化合物为选自化疗抗癌药物和靶向特异性抗癌药物的抗 癌药物，

其中第一活性化合物和所述第二活性化合物的量可产生治疗效果。

22. 权利要求 21 的用途，其中所述化疗抗癌药物选自 (i) 烷基化 / 氨甲酰化药物 ；(ii) 铂衍生物 ；(iii) 抗有丝分裂剂 / 微管蛋白抑制剂以及其制剂和缀合物，和大环内酯类抗肿瘤药 ；(iv) 拓扑异构酶抑制剂 ；(v) 嘧啶拮抗剂 ；(vi) 嘌呤拮抗剂 ；和 (vii) 叶酸拮抗剂。

23. 权利要求 21 或 22 的用途，其中所述靶向特异性抗癌药物选自 (i) 激酶抑制剂 ；(ii) 蛋白酶体抑制剂 ；(iii) 组蛋白脱乙酰酶抑制剂 ；(iv) 热休克蛋白 90 抑制剂 ；(v) 血管靶向药物 (VAT)，和抗血管生成药物 ；(vi) 单克隆抗体，以及单克隆抗体的突变体和缀合物，和抗体片段 ；(vii) 基于寡核苷酸的治疗药物 ；(viii)Toll 样受体 /TLR 9 激动剂，TLR 7 激动剂，或 TLR7/8 激动剂，以及免疫刺激 RNA ；(ix) 蛋白酶抑制剂 (x) 激素治疗药物，和芳香酶抑制剂 ；博来霉素 ；类视黄醇 ；DNA 甲基转移酶抑制剂 ；阿拉诺新 ；细胞因子 ；干扰素 ；和死亡受体激动剂。

24. 权利要求 16 的用途，其中所述癌症选自 ：乳腺、膀胱、骨、中枢和周围神经系统、结肠、内分泌腺、食管、子宫内膜、生殖细胞、头和颈、肾、肝、肺、喉和喉咽部、间皮瘤、肉瘤、胰腺、前列腺、直肠、小肠、软组织、胃、皮肤、输尿管、阴道和外阴的癌症 ；

遗传性癌症 ；

白血病、淋巴瘤、和多发性骨髓瘤 ；

骨髓增生异常综合征、浆细胞瘤形成、肿瘤伴随综合征、未知原发位点的癌症和 AIDS 相关性恶性肿瘤。

25. 权利要求 1-13 中任一项的化合物在制备用于治疗选自如下的疾病的药用组合物中的用途 ：关节病和骨病理学病症，自身免疫疾病、急性和慢性炎性疾病，过度增生疾病或神经病理性病症。

26. 一种药用组合物，所述组合物包含一种或多种权利要求 1-13 中任一项的化合物和常用稀释剂。

27. 权利要求 23 的用途，其中所述激酶抑制剂为 KDR 酪氨酸激酶抑 制剂。

28. 权利要求 16 的用途，其中所述癌症选自：脑、卵巢、睾丸、非霍奇金淋巴瘤、霍奇金病和 T- 细胞淋巴瘤。

29. 权利要求 25 的用途，其中所述自身免疫疾病为移植排斥。

N- 磺酰基吡咯及其作为组蛋白脱乙酰酶抑制剂的用途

[0001] 发明应用领域

[0002] 本发明涉及新型磺酰基吡咯衍生物，其在医药工业上用于药物组合物的制备。

[0003] 已知技术背景

[0004] 细胞中的转录调节是复杂的生物过程。一个基本的原理为通过组蛋白即形成八聚体组蛋白核心复合物 (core complex) 的组蛋白 H2A/B、H3 和 H4 的翻译后修饰来调节。这些通过乙酰化或甲基化作用在赖氨酸残基和通过磷酸化作用在丝氨酸残基进行的复杂的 N- 末端修饰构成了所谓的“组蛋白编码”的一部分 (Strahl&Ellis，Nature 403，41-45，2000)。在简单的模型中，带正电荷的赖氨酸残基的乙酰化作用降低了对带负电荷的 DNA 的亲和力，从而使转录因子易于进入。

[0005] 组蛋白的乙酰化和脱乙酰化作用由组蛋白乙酰基转移酶 (HATs) 和组蛋白脱乙酰酶 (HDACs) 催化。HDACs 与转录抑制复合物相关，将染色质转换为转录性失活的沉默结构 (Marks et al.Nature Cancer Rev 1，194-202，2001)。相反，HATs 与转录激活因子复合物相关。到目前为止已描述了三种不同的 HDACs，即种类 I(HDAC 1-3，8)，Mr = 42-55kDa，主要位于细胞核中，对 Trichostatin A(TSA) 的抑制作用敏感；种类 II(HDAC 4-7，9，10)，Mr = 120-130kDa，对 TSA 敏感；和种类 III(Sir2 同源物)，它以其 NAD^+ 依赖性和 TSA 不敏感性而显得非常独特 (Ruijter et al.Biochem.J.370，737-749，2003；Khochbin et al.Curr Opin Gen Dev 11，162-166，2001；Verdin et al.Trends Gen 19，286-293，2003)。最近被克隆的 Mr = 39kDa 的 HDAC 11 显示出与种类 I 和 II 家族成员的同源性 (Gao et al.J Biol Chem 277，25748-25755，2002)。HATs 和 HDACs 与细胞中的转录因子和平台蛋白 (platform proteins) 一起存在于大复合物中 (Fischle et al.Mol Cell 9，45-47，2002)。出人意料地，根据对 340 个基因和作为参照 HDI 的 TSA 的差异筛选分析，所有基因中只有约 2％由组蛋白乙酰化作用调节 (von Lint et al.Gene Expression 5，245-253，1996)。用 SAHA 对多发性骨髓瘤细胞的最近的研究显示，这些转录变化可被分成对如细胞凋亡或增殖很重要的不同功能的基因种类 (Mitsiades et al.Proc Natl Acad Sci 101，pp540，2004)。

[0006] 存在不同于组蛋白的底物。对于 HDACs，这些底物包括转录因子如 p53 和 TFII E/ 或陪伴分子如 Hsp90(Johnstone&Licht，Cancer Cell 4，13-18，2003)。因此 HDACs 的正确名称应为赖氨酸特异性蛋白脱乙酰酶。作为这些发现的结果，HDACs 抑制剂不仅通过总体上调节蛋白乙酰化作用影响染色质结构和基因转录，还影响蛋白功能和稳定性。HDACs 在蛋白乙酰化作用方面的功能对理解用 HDIs 处理而立即引起的基因阻遏也很重要 (von Lintet al.Gene Expression 5，245-253，1996)。在这方面，致癌性转化、细胞凋亡调节和恶性细胞生长中涉及的蛋白都特别重要。

[0007] 不同的公开出版物都强调了组蛋白乙酰化作用对癌症发展的重要性 (综述，见 Kramer et al.Trends Endocrin Metabol 12，294-300，2001；Marks et al.Nature Cancer Rev 1，194-202，2001)。这些疾病包括

[0008] (i) 与 Rubinstein-Taybi 综合征，一种遗传缺陷癌症，相关的 HAT

[0009] cAMP 反应元件结合蛋白 (CBP) 的突变 (Murata et al.Hum MolGenet 10，

1071-1076,2001),

[0010] (ii)急性前髓细胞白血病中PML-视黄酸受体-α融合基因表达的转录因子引起的HDAC1活性的异常募集(aberrant recruitment ofHDAC1 activity by transcription factors in acute promyelocyticleukemia(APL)by the PML-retinoic acid receptor α fusiongene)(He et al.Nat genet 18,126-135,1998)

[0011] (iii)非霍杰金淋巴瘤中BCL6蛋白过量表达引起的HDAC活性的异常募集(Dhordain et al.Nuceic Acid Res 26,4645-4651,1998),并最终

[0012] (iv)急性髓性白血病中AML-ETO融合蛋白引起的HDAC活性的异常募集(AML M2亚型;Wang et al.Proc Natl Acad Sci USA 95,10860-10865,1998)。在这种AML亚型中,HDAC1活性的异常募集会导致基因沉默、分化受阻和癌基因转化。

[0013] (v)HDAC1基因敲除小鼠显示HDAC1通过抑制细胞周期调节蛋白依赖性激酶抑制剂$p21^{wafl}$和$p27^{kipl}$在胚胎干细胞增殖方面具有强大的功能(Lagger et al.Embo J.21,2672-2681,2002)。由于在许多癌细胞系中$p21^{wafl}$由HDIs诱导,因此HDAC1也可能是癌细胞增殖的决定性成分。以初始siRNA为基础的在HeLa细胞中进行的基因敲减实验支持了这一假设(Glaser et al.310,529-536,2003)。

[0014] vi)Zhu等(Cancer cell 5,455-463,2004)最近报道,功能性腺瘤性结肠息肉(APC)蛋白的损失造成wnt/β-catenin/TCF信号转导通路的组成型活化,使HDAC2在结肠瘤中过量表达。

[0015] 在分子水平,许多与各种HDAC抑制剂如曲古抑菌素A(TSA)相关的公开数据显示许多癌症相关基因被上调或下调。通过HDAC的抑制作用,这些基因包括$p21^{wafl}$、细胞周期调节蛋白E、转化生长因子β(TGFβ)、p53或von Hippel-Lindau(VHL)肿瘤抑制基因被上调,而Bcl-XL、bcl2、低氧可诱导因子(hypoxia inducible factor)(HIF)1α、血管内皮细胞生长因子(VEGF)和细胞周期调节蛋白A/D被下调(由Kramer et al.综述,TrendsEndocrin Metabol 12,294-300,2001)。HDAC抑制剂在细胞周期的G1和G2/M抑制细胞,并减少S期细胞,如酯肽(Depsipeptide)作为例子所显示(Sandor et al.,British J Cancer 83,817-825,2000)。抑制HDAC的化合物可诱导不依赖p53和胱冬酶3/8的细胞凋亡,并具有广谱抗肿瘤活性。还描述了其抗血管形成活性,其可能与VEGF和HIF1α的下调(down-regulation)相关。总之,HDAC抑制作用在不同的分子水平影响肿瘤细胞,并靶向多种分子蛋白。

[0016] 令人感兴趣的是HDAC抑制剂被发现可诱导细胞分化,该药理学活性可导致其具有抗癌活性。例如,最近显示N-辛二酰苯胺异羟肟酸(SAHA)可诱导乳腺癌细胞系的分化,由乳脂细胞膜球蛋白(MFMG)、乳脂球蛋白和类脂化合物的再合成例证(Munster et al.Cancer Res.61,8492,2001)。

[0017] HDAC抑制剂越来越显示出与化疗药及靶向特异性癌症药物具有合理的协同作用。例如,SAHA与激酶/cdk抑制剂flavopiridol(Alemenara et al.Leukemia 16,1331-1343,2002),LAQ-824与bcr-abl激酶抑制剂Glivec在CML细胞中(Nimmanapalli et al.Cancer Res.63,5126-5135,2003)、SAHA和曲古抑菌素A(TSA)与依托泊苷(VP16)、顺铂和多柔比星(Kim et al.CancerRes.63,7291-7300,2003)以及LBH589与hsp90抑制剂17-烯丙基-氨基-脱甲氧基-格尔德霉素(17-AAG;George et al.Blood online,Oct.28,2004)显示出

协同作用。还表明HDAC抑制作用可引起雌激素或雄激素受体在乳腺癌和前列腺癌细胞中的再表达，具有使这些肿瘤对抗激素疗法再敏感的可能性(Yang et al.Cancer Res.60，6890-6894，2000；Nakayama et al.Lab Invest 80，1789-1796，2000)。

[0018] 文献中描述的各种化学类型的HDAC抑制剂有四种最重要的类型，即(i)异羟肟酸类似物，(ii)苯甲酰胺类似物，(iii)环形肽/肽内酯类和(iv)脂肪酸类似物。最近Miller等(J Med Chem 46，5097-5116，2003)公开发表了已知HDAC抑制剂的总结。关于这些组蛋白脱乙酰酶抑制剂的特异性所公开的资料很有限。通常大多数异羟肟酸盐为基础的HDI对HDAC酶I和II没有特异性。例如，TSA抑制HDACs 1、3、4、6和10的IC_{50}值为约20nM，而抑制HDAC8的IC_{50}＝0.49μM(Tatamiya等，AACR Annual Meeting 2004，Abstract#2451)。但也有例外，如实验表明HDI Tubacin对类型II的酶HDAC 6具有选择性(Haggarty et al.Proc natl Acad Sci USA 100，4389-4394，2003)。此外，最近还出现了苯甲酰胺HDIs对类型I的选择性的资料。MS-275抑制类型I HDAC1和3的IC_{50}分别为0.51μM和1.7μM。相反，其抑制类型II HDACs 4、6、8和10的IC_{50}值分别为＞100μM、＞100μM、82.5μM和94.7μM(Tatamiya等，AACR Annual Meeting 2004，Abstract#2451)。到目前为止，还不清楚对HDAC类型I或II酶是否有特异性，或特定单个同工酶是否在治疗效果和指数上更优良。

[0019] 用HDAC对癌症的临床研究正在进行中，即用SAHA(Merck Inc.)、丙戊酸、FK228/酯肽(Gloucester Pharmaceuticals/NCI)、MS275(Berlex-Schering)、NVP LBH-589(Novartis)、PXD-101(Topotarget/Curagen)、MGCD0103(Methylgene Inc)和新戊酰氧基甲基丁酸盐/Pivanex(TitanPharmaceuticals)。这些研究显示了临床效果的第一手证据，最近用FK228/酯肽治疗患外周T-细胞淋巴瘤的患者(Plekarz et al.Blood，98，2865-2868，2001)以及用SAHA治疗患弥散性大B-细胞淋巴瘤的患者(Kelly et al.J.Clin.Oncol.23，3923-3931，2005)具有部分或完全疗效，进一步证明了其临床效果。

[0020] 最近的出版物还显示HDAC抑制剂在除癌症以外的疾病中的可能的用途。这些疾病包括全身性红斑狼疮(Mishra et a.J Clin Invest 111，539-552，2003，Reilly et al.J.Immunol.173，4171-4178，2004)、类风湿性关节炎(Chung et al.Mol Therapy 8，707-717，2003；Nishida et al.Arthritis&Rheumatology 50，3365-3376，2004)、炎性疾病(Leoni et al.Proc Natl AcadSci USA 99，2995-3000，2002)和神经变性疾病如Huntington′s病(Steffan et al.Nature 413，739-743，2001，Hockly et al.Proc Natl Acad Sci USA 100(4)：2041-6，2003)。

[0021] 癌症的化学疗法是基于这样的概念建立的：增殖不受控制并且高比率的细胞处于有丝分裂期的癌细胞被优先杀死。标准癌症化疗药物通过对基本细胞过程和分子即RNA/DNA(烷基化和氨甲酰化(carbamylating)剂、顺铂类似物(platin analogs)和拓扑异构酶抑制剂)、代谢作用(这种类型的药物称为抗代谢物)以及有丝分裂纺锤体器官(稳定和去稳定微管蛋白抑制剂)的靶向作用，在诱导程序性细胞死亡(“细胞凋亡”)之后最终杀死癌细胞。组蛋白脱乙酰酶(HDIs)抑制剂为具有分化和细胞凋亡诱导活性的新型抗癌药物。通过对组蛋白脱乙酰酶的靶向作用，HDIs影响组蛋白(蛋白)乙酰化作用和染色质结构，诱导复杂的转录重编程，由肿瘤抑制基因的再活化和致癌基因的抑制例证。除了影响核心组蛋白中的N-末端赖氨酸残基的乙酰化作用外，还存在对癌细胞生物学非常重要的非

组蛋白靶如热休克蛋白 (Hsp90) 或 p53 肿瘤抑制蛋白。HDIs 的医学用途可能并不限于癌症治疗，因为其对炎性疾病、类风湿性关节炎和神经变性疾病的模型也显示出功效。

[0022] 在公开文献中苯甲酰基或乙酰基取代的吡咯基丙烯酰胺 (propenamides) 被描述为 HDAC 抑制剂，其中酰基基团连接在吡咯骨架的 2 或 3 位 (Maiet.al., Journal Med. Chem. 2004, Vol. 47, No. 5, 1098-1109 ; 或 Ragno et al., Journal Med. Chem. 2004, Vol. 47, No. 5, 1351-1359)。此外，吡咯基取代的异羟肟酸衍生物在 US4960787 中被描述为脂氧合酶抑制剂或在 US6432999 中被描述为环加氧酶抑制剂。

[0023] WO 01/38322 ; Journal Med. Chem. 2003, Vol. 46, No. 24, 5097-5116 ; Journal Med. Chem. 2003, Vol. 46, No. 4, 512-524 ; Journal Med. Chem. 2003, Vol. 46, No. 5, 820-830 ; 和 Current Opinion Drug Discovery 2002, Vol. 5, 487-499 中报道了据称是 HDAC 抑制剂的各种化合物。

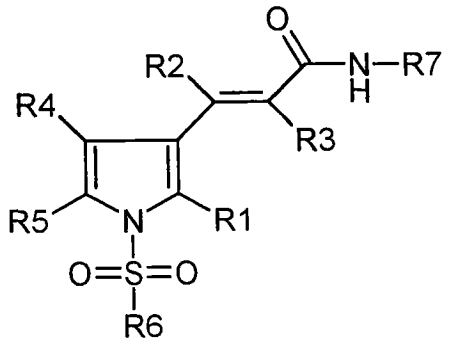
[0024] 本领域仍需要新型的、耐受性好的和更有效的 HDACs 抑制剂。

[0025] 发明描述

[0026] 目前发现 N- 磺酰基吡咯衍生物，将在下面更详细描述，与先有技术中的化合物大不相同，为有效的组蛋白脱乙酰酶抑制剂，具有出人意料和特别有益的特性。

[0027] 因此，本发明第一方面 (方面 A) 涉及式 I 的化合物

[0028]



(I)

[0029] 其中

[0030] R1 为氢、1-4C- 烷基、卤素或 1-4C- 烷氧基，

[0031] R2 为氢或 1-4C- 烷基，

[0032] R3 为氢或 1-4C- 烷基，

[0033] R4 为氢、1-4C- 烷基、卤素或 1-4C- 烷氧基，

[0034] R5 为氢、1-4C- 烷基、卤素或 1-4C- 烷氧基，

[0035] R6 为 -T1-Q1，其中

[0036] T1 为键或 1-4C- 亚烷基，

[0037] 或者

[0038] Q1 被 R61 和 / 或 R62 取代，为 Aa1、Hh1、Ha1、Ha2、Ha3、Ha4 或 Ah1，

[0039] 或

[0040] Q1 为未取代的，为 Ha2、Ha3 或 Ha4，

[0041] 其中

[0042] R61 为 1-4C- 烷基、苯基 -1-4C- 烷基、1-4C- 烷氧基、羟基、三氟甲基、氰基、卤素、完全或大部分被氟取代的 1-4C- 烷氧基、羟基 -1-4C- 烷基、1-4C- 烷氧基 -1-4C- 烷基、1-4C- 烷基磺酰基氨基、甲苯基磺酰基氨基、苯基磺酰基氨基、1-4C- 烷基羰基氨基、氨基甲酰基、氨基磺酰基 (sulfamyol)、单 - 或二 -1-4C- 烷基氨基羰基、单 - 或二 -1-4C- 烷基氨基磺酰基、-T2-N(R611)R612、-U-T3-N(R613)R614、-T4-Het3 或 -V-T5-Het4，其中

[0043] T2 为键或 1-4C- 亚烷基，

[0044] R611 为氢、1-4C- 烷基、3-7C- 环烷基、3-7C- 环烷基甲基、羟基 -2-4C- 烷基、1-4C- 烷氧基 -2-4C- 烷基、1-4C- 烷基羰基或 1-4C- 烷基磺酰基，

[0045] R612 为氢或 1-4C- 烷基，

[0046] 或 R611 和 R612 与连接它们的氮原子一起形成杂环 Het1，其中

[0047] Het1 为通过 N 连接的吗啉基、硫代吗啉基、S- 氧代 - 硫代吗啉基、S，S- 二氧代 - 硫代吗啉基、哌啶基、吡咯烷基、哌嗪基或 4N-(1-4C- 烷基)- 哌嗪基 (即吗啉 -4- 基、硫代吗啉 -4- 基、S- 氧代 - 硫代吗啉 -4- 基、S，S- 二氧代 - 硫代吗啉 -4- 基、哌啶 -1- 基、吡咯烷 -1- 基、哌嗪 -1- 基或 4N-(1-4C- 烷基)- 哌嗪 -1- 基 (morpholino，thiomorpholino，S-oxo-thiomorphoilno，S，S-dioxo-thiomorpholino，piperidino，pyrrolidino，piperazino,4N-(1-4C-alkyl)-piperazino))，

[0048] U 为 -O-(氧) 或 -C(O)NH-，

[0049] T3 为 2-4C- 亚烷基，

[0050] R613 为氢、1-4C- 烷基、3-7C- 环烷基、3-7C- 环烷基甲基、羟基 -2-4C- 烷基或 1-4C- 烷氧基 -2-4C- 烷基、1-4C- 烷基羰基或 1-4C- 烷基磺酰基

[0051] R614 为氢或 1-4C- 烷基，

[0052] 或 R613 和 R614 与连接它们的氮原子一起形成杂环 Het2，其中

[0053] Het2 为通过 N 连接的吗啉基、硫代吗啉基、S- 氧代 - 硫代吗啉基、S，S- 二氧代 - 硫代吗啉基、哌啶基、吡咯烷基、哌嗪基或 4N-(1-4C- 烷基)- 哌嗪基，

[0054] T4 为键或 1-4C- 亚烷基，

[0055] Het3 为 1N-(1-4C- 烷基)- 哌啶基或 1N-(1-4C- 烷基)- 吡咯烷基，

[0056] V 为 -O-(氧) 或 -C(O)NH-，

[0057] T5 为键或 1-4C- 亚烷基，

[0058] Het4 为 1N-(1-4C- 烷基)- 哌啶基或 1N-(1-4C- 烷基)- 吡咯烷基，

[0059] R62 为 1-4C- 烷基、1-4C- 烷氧基或卤素，

[0060] Aa1 为由两个芳基形成的联芳基 (bisaryl radical)，

[0061] 所述芳基独立选自苯基和萘基，并通过单键相连，

[0062] Hh1 为由两个杂芳基形成的联杂芳基 (bisheteroaryl radical)，

[0063] 所述杂芳基独立选自包含 1 个或 2 个杂原子的单环 5- 或 6- 元杂芳基，每个杂原子选自氮、氧和硫，并且

[0064] 所述杂芳基通过单键相连，

[0065] Ah1 为由选自苯基和萘基的芳基和选自包含 1 个或 2 个杂原子的单环 5- 或 6- 元杂芳基基团的杂芳基构成的芳基杂芳基基团，每个杂原子选自氮、氧和硫，其中所述芳基和杂芳基通过单键相连，且其中 Ah1 通过所述杂芳基部分连接到母体分子基团上，

[0066] Ha1 为由选自包含 1 个或 2 个杂原子的单环 5- 或 6- 元杂芳基基团的杂芳基和选自苯基和萘基的芳基构成的杂芳基芳基基团，其中每个杂原子选自氮、氧和硫，其中所述杂芳基和芳基通过单键相连，且其中 Ha1 通过所述芳基部分连接到母体分子基团上，

[0067] Ha2 为由选自包含 1、2 或 3 个杂原子的稠合二环 9- 或 10- 元杂芳基基团的杂芳基和选自苯基和萘基的芳基构成的杂芳基芳基，其中每个杂原子选自氮、氧和硫，其中所述杂芳基和芳基通过单键相连，且其中 Ha2 通过所述芳基部分连接在母体分子基团上，

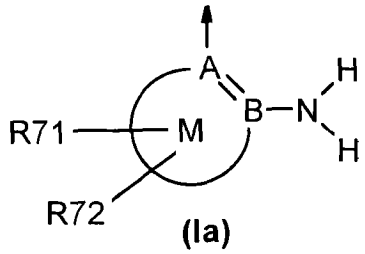
[0068] Ha3 为由选自包含 3 或 4 个杂原子的单环 5- 元杂芳基基团的杂芳基和选自苯基和萘基的芳基构成的杂芳基芳基，其中每个杂原子选自氮、氧和硫，其中所述杂芳基和芳基通过单键相连，且其中 Ha3 通过所述芳基部分连接在母体分子基团上，

[0069] Ha4 为由选自包含无杂原子苯环和 1 个或 2 个杂原子的部分饱和的稠合二环 9- 或 10- 元杂芳基基团的杂芳基和选自苯基和萘基的芳基构成的杂芳基芳基，其中每个杂原子选自氮、氧和硫，其中所述杂芳基和芳基通过单键相连，且其中 Ha4 通过所述芳基部分连接在母体分子基团上，

[0070] R7 为羟基或 Cyc1，其中

[0071] Cyc1 为式 Ia 的环系，

[0072]



(Ia)

[0073] 其中

[0074] A 为 C(碳)，

[0075] B 为 C(碳)，

[0076] R71 为氢、卤素、1-4C- 烷基或 1-4C- 烷氧基，

[0077] R72 为氢、卤素、1-4C- 烷基或 1-4C- 烷氧基，

[0078] M 与 A 和 B 一起为环 Ar2 或环 Har2，其中

[0079] Ar2 为苯环，

[0080] Har2 为包含 1-3 个杂原子的单环 5- 或 6- 元不饱和杂芳环，每个杂原子选自氮、氧和硫，

[0081] 及这些化合物的盐。

[0082] 本发明的第二方面 (方面 B) 涉及式 I 化合物，其为方面 A 的实施方案，

[0083] 其中

[0084] R1 为氢、1-4C- 烷基、卤素或 1-4C- 烷氧基，

[0085] R2 为氢或 1-4C- 烷基，

[0086] R3 为氢或 1-4C- 烷基，

[0087] R4 为氢、1-4C- 烷基、卤素或 1-4C- 烷氧基，

[0088] R5 为氢、1-4C- 烷基、卤素或 1-4C- 烷氧基，

[0089] R6 为 -T1-Q1，其中

[0090] T1 为键或 1-4C- 亚烷基，

[0091] 或者

[0092] Q1 被 R61 和 / 或 R62 取代，为 Aa1、Hh1、Ha1、Ha2、Ha3 或 Ah1，

[0093] 或

[0094] Q1 为未取代的，为 Ha2 或 Ha3，

[0095] 其中

[0096] R61 为 1-4C- 烷基、苯基 -1-4C- 烷基、1-4C- 烷氧基、羟基、三氟甲基、氰基、卤素、完全或大部分被氟取代的 1-4C- 烷氧基、羟基 -1-4C- 烷基、1-4C- 烷氧基 -1-4C- 烷基、1-4C- 烷基磺酰基氨基、甲苯基磺酰基氨基、苯基磺酰基氨基、1-4C- 烷基羰基氨基、氨基甲酰基、氨基磺酰基、单 - 或二 -1-4C- 烷基氨基羰基、单 - 或二 -1-4C- 烷基氨基磺酰基、-T2-N(R611)R612 或 -U-T3-N(R613)R614，其中

[0097] T2 为键或 1-4C- 亚烷基，

[0098] R611 为氢、1-4C- 烷基、3-7C- 环烷基、3-7C- 环烷基甲基、羟基 -2-4C- 烷基或 1-4C- 烷氧基 -2-4C- 烷基、

[0099] R612 为氢或 1-4C- 烷基，

[0100] 或 R611 和 R612 与连接它们的氮原子一起形成杂环 Het1，其中

[0101] Het1 为通过 N 连接的吗啉基、硫代吗啉基、S- 氧代 - 硫代吗啉基、S，S- 二氧代 - 硫代吗啉基、哌啶基、吡咯烷基、哌嗪基或 4N-(1-4C- 烷基)- 哌嗪基，

[0102] U 为 -O-(氧) 或 -C(O)NH-，

[0103] T3 为 2-4C- 亚烷基，

[0104] R613 为氢、1-4C- 烷基、3-7C- 环烷基、3-7C- 环烷基甲基、羟基 -2-4C- 烷基或 1-4C- 烷氧基 -2-4C- 烷基，

[0105] R614 为氢或 1-4C- 烷基，

[0106] 或 R613 和 R614 与连接它们的氮原子一起形成杂环 Het2，其中

[0107] Het2 为通过 N 连接的吗啉基、硫代吗啉基、S- 氧代 - 硫代吗啉基、S，S- 二氧代 - 硫代吗啉基、哌啶基、吡咯烷基、哌嗪基或 4N-(1-4C- 烷基)- 哌嗪基，

[0108] R62 为 1-4C- 烷基、1-4C- 烷氧基或卤素，

[0109] Aa1 为由两个芳基形成的联芳基，

[0110] 所述芳基独立选自苯基和萘基，并通过单键相连，

[0111] Hh1 为由两个杂芳基形成的联杂芳基，

[0112] 所述杂芳基独立选自包含 1 个或 2 个杂原子的单环 5- 或 6- 元杂芳基，每个杂原子选自氮、氧和硫，并且

[0113] 所述杂芳基通过单键相连，

[0114] Ah1 为由选自苯基和萘基的芳基和选自包含 1 个或 2 个杂原子的单环 5- 或 6- 元杂芳基基团的杂芳基构成的芳基杂芳基基团，每个杂原子选自氮、氧和硫，其中所述芳基和杂芳基通过单键相连，且其中 Ah1 通过所述杂芳基部分连接到母体分子基团上，

[0115] Ha1 为由选自包含 1 个或 2 个杂原子的单环 5- 或 6- 元杂芳基基团的杂芳基和选自苯基和萘基的芳基构成的杂芳基芳基基团，其中每个杂原子选自氮、氧和硫，其中所述杂芳基和芳基通过单键相连，且其中 Ha1 通过所述芳基部分连接到母体分子基团上，

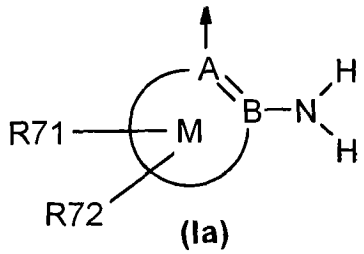
[0116] Ha2 为由选自包含 1、2 或 3 个杂原子的稠合二环 9- 或 10- 元杂芳基基团的杂芳基和选自苯基和萘基的芳基构成的杂芳基芳基，其中每个杂原子选自氮、氧和硫，其中所述杂芳基和芳基通过单键相连，且其中 Ha2 通过所述芳基部分连接在母体分子基团上，

[0117] Ha3 为由选自包含 3 或 4 个杂原子的单环 5- 元杂芳基基团的杂芳基和选自苯基和萘基的芳基构成的杂芳基芳基，其中每个杂原子选自氮、氧和硫，其中所述杂芳基和芳基通过单键相连，且其中 Ha3 通过所述芳基部分连接在母体分子基团上，

[0118] R7 为羟基或 Cyc1，其中

[0119] Cyc1 为式 Ia 的环系，

[0120]



(Ia)

[0121] 其中

[0122] A 为 C(碳)，

[0123] B 为 C(碳)，

[0124] R71 为氢、卤素、1-4C- 烷基或 1-4C- 烷氧基，

[0125] R72 为氢、卤素、1-4C- 烷基或 1-4C- 烷氧基，

[0126] M 与 A 和 B 一起为环 Ar2 或环 Har2，其中

[0127] Ar2 为苯环，

[0128] Har2 为包含 1-3 个杂原子的单环 5- 或 6- 元不饱和杂芳环，每个杂原子选自氮、氧和硫，

[0129] 及这些化合物的盐。

[0130] 本发明的第三方面 (方面 C) 涉及式 I 化合物，其也为方面 A 的实施方案，

[0131] 其中

[0132] R1 为氢、1-4C- 烷基、卤素或 1-4C- 烷氧基，

[0133] R2 为氢或 1-4C- 烷基，

[0134] R3 为氢或 1-4C- 烷基，

[0135] R4 为氢、1-4C- 烷基、卤素或 1-4C- 烷氧基，

[0136] R5 为氢、1-4C- 烷基、卤素或 1-4C- 烷氧基，

[0137] R6 为 -T1-Q1，其中

[0138] T1 为键或 1-4C- 亚烷基，

[0139] 或者

[0140] Q1 被 R61 和 / 或 R62 取代，为 Aa1、Hh1、Ha1、Ha2、Ha3 或 Ah1，

[0141] 或

[0142] Q1 为未取代的，为 Ha2 或 Ha3，

[0143] 其中

[0144] R61 为 1-4C- 烷基、1-4C- 烷氧基、羟基、三氟甲基、氰基、卤素、完全或大部分被氟

取代的 1-4C- 烷氧基或 -T2-N(R611)R612，其中

[0145] T2 为键或 1-4C- 亚烷基，

[0146] R611 为氢或 1-4C- 烷基，

[0147] R612 为氢或 1-4C- 烷基，

[0148] 或 R611 和 R612 与连接它们的氮原子一起形成杂环 Het1，其中

[0149] Het1 为通过 N 连接的吗啉基、硫代吗啉基、S- 氧代 - 硫代吗啉基、S,S- 二氧代 - 硫代吗啉基、哌啶基、吡咯烷基、哌嗪基或 4N-(1-4C- 烷基)- 哌嗪基，

[0150] R62 为 1-4C- 烷基、1-4C- 烷氧基或卤素，

[0151] Aa1 为由两个芳基形成的联芳基，

[0152] 所述芳基独立选自苯基和萘基，并通过单键相连，

[0153] Hh1 为由两个杂芳基形成的联杂芳基，

[0154] 所述杂芳基独立选自包含 1 个或 2 个杂原子的单环 5- 或 6- 元杂芳基，每个杂原子选自氮、氧和硫，并且

[0155] 所述杂芳基通过单键相连，

[0156] Ah1 为由选自苯基和萘基的芳基和选自包含 1 个或 2 个杂原子的单环 5- 或 6- 元杂芳基的杂芳基构成的芳基 - 杂芳基，每个杂原子选自氮、氧和硫，其中所述芳基和杂芳基通过单键相连，且其中 Ah1 通过所述杂芳基部分连接到母体分子基团上，

[0157] Ha1 为由选自包含 1 个或 2 个杂原子的单环 5- 或 6- 元杂芳基基团的杂芳基和选自苯基和萘基的芳基构成的杂芳基芳基基团，其中每个杂原子选自氮、氧和硫，其中所述杂芳基和芳基通过单键相连，且其中 Ha1 通过所述芳基部分连接到母体分子基团上，

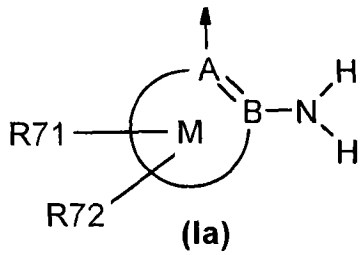
[0158] Ha2 为由选自包含 1、2 或 3 个杂原子的稠合二环 9- 或 10- 元杂芳基基团的杂芳基和选自苯基和萘基的芳基构成的杂芳基芳基，其中每个杂原子选自氮、氧和硫，其中所述杂芳基和芳基通过单键相连，且其中 Ha2 通过所述芳基部分连接在母体分子基团上，

[0159] Ha3 为由选自包含 3 或 4 个杂原子的单环 5- 元杂芳基基团的杂芳基和选自苯基和萘基的芳基构成的杂芳基芳基，其中每个杂原子选自氮、氧和硫，其中所述杂芳基和芳基通过单键相连，且其中 Ha3 通过所述芳基部分连接在母体分子基团上，

[0160] R7 为羟基或 Cyc1，其中

[0161] Cyc1 为式 Ia 的环系，

[0162]



(Ia)

[0163] 其中

[0164] A 为 C(碳)，

[0165] B 为 C(碳)，

[0166] R71 为氢、卤素、1-4C- 烷基或 1-4C- 烷氧基，

[0167] R72 为氢、卤素、1-4C- 烷基或 1-4C- 烷氧基，

[0168] M 与 A 和 B 一起为环 Ar2 或环 Har2，其中

[0169] Ar2 为苯环，

[0170] Har2 为包含 1-3 个杂原子的单环 5- 或 6- 元不饱和杂芳环，每个杂原子选自氮、氧和硫，

[0171] 及这些化合物的盐。

[0172] 1-4C- 烷基表示具有 1-4 个碳原子的直链或支链烷基。其涉及的实例为丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、丙基、异丙基，优选乙基和甲基。

[0173] 2-4C- 烷基表示具有 2-4 个碳原子的直链或支链烷基。其涉及的实例为丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、丙基、异丙基，优选乙基。

[0174] 3-7C- 环烷基表示环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基，其中优选环丙基、环丁基和环戊基。

[0175] 3-7C- 环烷基甲基表示被上述 3-7C- 环烷基之一取代的甲基。其涉及的优选的实例为环丙基甲基、环丁基甲基和环戊基甲基。

[0176] 1-4C- 亚烷基为具有 1-4 个碳原子的支链特别是直链亚烷基。其涉及的实例为亚甲基 (-CH_2-)、亚乙基 (二亚甲基)(-CH_2-CH_2-)、三亚甲基 (-CH_2-CH_2-CH_2-) 和四亚甲基 (-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-)。

[0177] 2-4C- 亚烷基具有 2-4 个碳原子的支链特别是直链亚烷基。其涉及的实例为亚乙基 (二亚甲基)(-CH_2-CH_2-)、三亚甲基 (-CH_2-CH_2-CH_2-) 和四亚甲基 (-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-)。

[0178] 1-4C- 烷氧基表示除氧原子外还包含具有 1-4 个碳原子的直链或支链烷基的基团。其涉及的实例为丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、丙氧基、异丙氧基，优选乙氧基和甲氧基。

[0179] 完全或大部分被氟取代的 1-4C- 烷氧基为，如 2,2,3,3,3- 五氟丙氧基、全氟乙氧基、1,2,2- 三氟乙氧基，特别是 1,1,2,2- 四氟乙氧基、2,2,2- 三氟乙氧基、三氟甲氧基和二氟甲氧基，其中优选二氟甲氧基。在上下文仲 " 大部分 " 是指 1-4C- 烷氧基上超过半数的氢原子被氟原子置换。

[0180] 1-4C- 烷氧基 -1-4C- 烷基表示被上述 1-4C- 烷氧基之一取代的上述 1-4C- 烷基之一。其涉及的实例为甲氧基甲基、2- 甲氧基乙基、3- 甲氧基丙基和 2- 乙氧基乙基。

[0181] 1-4C- 烷氧基 -2-4C- 烷基表示被上述 1-4C- 烷氧基之一取代的上述 2-4C- 烷基之一。其涉及的实例为 2- 甲氧基乙基、3- 甲氧基丙基和 2- 乙氧基乙基。

[0182] 羟基 -1-4C- 烷基表示被羟基取代的上述 1-4C- 烷基之一。其涉及的实例为羟基甲基、2- 羟基乙基或 3- 羟基丙基。

[0183] 羟基 -2-4C- 烷基表示被羟基取代的上述 2-4C- 烷基之一。其涉及的实例为 2- 羟基乙基或 3- 羟基丙基。

[0184] 苯基 -1-4C- 烷基表示被苯基取代的上述 1-4C- 烷基之一。其涉及的实例为苄基和苯乙基。

[0185] 单 - 或二 -1-4C- 烷基氨基除氮原子外还包含一个或两个上述 1-4C- 烷基。优选二 -1-4C- 烷基氨基，特别是二甲基氨基、二乙基氨基和二异丙基氨基。

[0186] 单 - 或二 -1-4C- 烷基氨基羰基除羰基之外还包含一个上述单 - 或二 -1-4C- 烷基氨基。其涉及的实例为 N- 甲基 -、N,N- 二甲基 -、N- 乙基 -、N- 丙基 -、N,N- 二乙基 - 和

N- 异丙基氨基羰基，其中优选 N，N- 二甲基氨基羰基。

[0187] 单 - 或二 -1-4C- 烷基氨基磺酰基表示连有上述单 - 或二 -1-4C- 烷基氨基之一的磺酰基。其涉及的实例为甲基氨基磺酰基、二甲基氨基磺酰基和乙基氨基磺酰基，其中优选 N，N- 二甲基氨基磺酰基（二甲基氨基磺酰基）[$(CH_3)_2NS(O)_2$-]。

[0188] 1-4C- 烷基羰基氨基为，如丙酰基氨基（$C_2H_5C(O)NH$-）和乙酰基氨基（乙酰胺基）($CH_3C(O)NH$-)。

[0189] 1-4C- 烷基磺酰基氨基为，如乙磺酰基氨基（乙基磺酰基氨基）($C_2H_5S(O)_2NH$-）和甲磺酰氨基（甲基磺酰基氨基）($CH_3S(O)_2NH$-)。

[0190] 1-4C- 烷基磺酰基为连有上述 1-4C- 烷基之一的磺酰基。一个实例为甲磺酰基（甲基磺酰基）(CH_3SO_2-)。

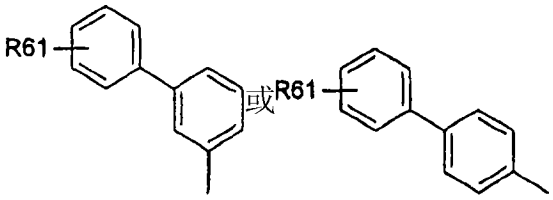
[0191] 1-4C- 烷基羰基为连有上述 1-4C- 烷基之一的羰基。一个实例为乙酰基 (CH_3CO-)。

[0192] 单独的或作为其它基团一部分的甲苯基包括邻甲苯基、间甲苯基和对甲苯基。

[0193] 卤素在本发明中是指溴或特别是氯或氟。

[0194] Aa1 为由两个芳基形成的联芳基，所述芳基独立选自苯基和萘基，并通过单键相连。

[0195] Aa1 可包括但不限于联苯基，如 1，1'- 联苯 -4- 基或 1，1'- 联苯 -3- 基。作为 R61 取代的 Aa1 衍生物的非限制性实例，可提及下面的基团：

[0196] 

[0197] 其中取代基 R61 可连接在相对于其中苯环与苯基的连接位置的邻位或特别是间位或对位，如 2'-(R61)-1，1'- 联苯 -3- 基、2'-(R61)-1，1'- 联苯 -4- 基或特别是 3'-(R61)-1，1'- 联苯 -3- 基或 3'-(R61)-1，1'- 联苯 -4- 基，或更特别是 4'-(R61)-1，1'- 联苯 -3- 基或 4'-(R61)-1，1'- 联苯 -4- 基。

[0198] 作为示例性的 R61- 取代的 Aa1 基团，可更详细地提及，如 3'-(R61)-1，1'- 联苯 -3- 基、3'-(R61)-1，1'- 联苯 -4- 基、4'-(R61)-1，1'- 联苯 -3- 基或 4'-(R61)-1，1'- 联苯 -4- 基，其中

[0199] R61 为 -T2-N(R611)R612，其中

[0200] T2 为亚甲基、二亚甲基或三亚甲基和

[0201] R611 和 R612 与连接它们的氮原子一起形成通过 N 连接的吗啉基、4N- 甲基 - 哌嗪基或哌啶基或吡咯烷基；

[0202] 如任何选自下列的基团

[0203] 3'-(2- 吗啉 -4- 基 - 乙基)- 联苯 -4- 基、3'-(2- 吗啉 -4- 基 - 乙基)- 联苯 -3- 基、4'-(2- 吗啉 -4- 基 - 乙基)- 联苯 -4- 基、4'-(2- 吗啉 -4- 基 - 乙基)- 联苯 -3- 基、3'-(吗啉 -4- 基 - 甲基)- 联苯 -3- 基、4'-(吗啉 -4- 基 - 甲基)- 联苯 -3- 基、3'-(吗啉 -4- 基 - 甲基)- 联苯 -4- 基、4'-(吗啉 -4- 基 - 甲基)- 联苯 -4- 基、4'-(3- 吗啉 -4- 基 - 丙基)- 联苯 -3- 基和 4'-(4- 甲基 - 哌嗪 -1- 基甲基)- 联苯 -3- 基。

[0204] 又作为示例性的 R61- 取代的 Aa1 基团，可更详细地提及，如 2'-(R61)-1，1'- 联

苯-3-基、2'-(R61)-1,1'-联苯-4-基、3'-(R61)-1,1'-联苯-3-基、3'-(R61)-1,1'-联苯-4-基、4'-(R61)-1,1'-联苯-3-基或4'-(R61)-1,1'-联苯-4-基，

[0205] 其中

[0206] R61为-T2-N(R611)R612，其中

[0207] T2为亚甲基、二亚甲基或三亚甲基，和

[0208] R611和R612都为甲基；

[0209] 如任何选自下列的基团

[0210] 2'-二甲基氨基甲基-联苯-4-基、4'-二甲基氨基甲基-联苯-4-基、2'-二甲基氨基甲基-联苯-3-基、4'-二甲基氨基甲基-联苯-3-基、3'-二甲基氨基甲基-联苯-4-基和3'-二甲基氨基甲基-联苯-3-基。

[0211] 又作为示例性的R61-取代的Aa1基团，可更详细地提及，如2'-(R61)-1,1'-联苯-3-基、2'-(R61)-1,1'-联苯-4-基、3'-(R61)-1,1'-联苯-3-基、3'-(R61)-1,1'-联苯-4-基、4'-(R61)-1,1'-联苯-3-基或4'-(R61)-1,1'-联苯-4-基，其中

[0212] R61为-T2-N(R611)R612，其中

[0213] T2为亚甲基、二亚甲基或三亚甲基，和

[0214] R611为氢、环丙基、环戊基、2-甲氧基乙基、乙酰基或甲基磺酰基，

[0215] R612为氢；

[0216] 如，

[0217] 或者

[0218] R611为环丙基或2-甲氧基乙基，和

[0219] R612为氢，

[0220] 如任何选自下列的基团

[0221] 4'-(2-甲氧基-乙基氨基)甲基-联苯-3-基和4'-环丙基氨基甲基-联苯-3-基，

[0222] 或

[0223] R611为氢、环戊基、乙酰基或甲基磺酰基，和

[0224] R612为氢，

[0225] 如任何选自下列的基团

[0226] 4'-氨基甲基-联苯-3-基、4'-氨基甲基-联苯-4-基、4'-(乙酰基氨基)-甲基-联苯-4-基、4'-(甲基磺酰基氨基)-甲基-联苯-4-基、3'-(乙酰基氨基)-甲基-联苯-3-基、3'-(甲基磺酰基氨基)-甲基-联苯-3-基和4'-环戊基氨基甲基-联苯-4-基。

[0227] 又作为示例性的R61-取代的Aa1基团，可更详细地提及，如3'-(R61)-1,1'-联苯-3-基、3'-(R61)-1,1'-联苯-4-基、4'-(R61)-1,1'-联苯-3-基或4'-(R61)-1,1'-联苯-4-基，其中

[0228] R61为-O-T3-N(R613)R614，其中

[0229] T3为二亚甲基或三亚甲基，和

[0230] R613和R614与连接它们的氮原子一起形成通过N连接的吗啉基、吡咯烷基、4N-甲基-哌嗪基或哌啶基；

[0231] 如任何选自下列的基团

[0232] 4'-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-联苯-3-基、4'-(3-吗啉-4-基-丙氧基)-联苯-3-基、4'-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙氧基]-联苯-3-基、4'-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-联苯-3-基、3'-(3-吡咯烷-1-基-丙氧基)-联苯-4-基、4'-(3-吡咯烷-1-基-丙氧基)-联苯-4-基、3'-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-联苯-4-基、4'-(3-吗啉-4-基-丙氧基)-联苯-4-基、3'-(3-吗啉-4-基-丙氧基)-联苯-4-基、3'-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-联苯-4-基、4'-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-联苯-4-基、4'-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙氧基]-联苯-4-基、4'-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丙氧基]-联苯-4-基和 3'-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丙氧基]-联苯-4-基。

[0233] 又作为示例性的 R61-取代的 Aa1 基团,可更详细地提及,如 3'-(R61)-1,1'-联苯-3-基、3'-(R61)-1,1'-联苯-4-基、4'-(R61)-1,1'-联苯-3-基或 4'-(R61)-1,1'-联苯-4-基,其中

[0234] R61 为 -O-T5-Het4,其中

[0235] T5 为键、亚甲基、二亚甲基或三亚甲基,和

[0236] Het4 为 1-甲基-哌啶-4-基;

[0237] 如 4'-(2-(1-甲基-哌啶-4-基)-乙氧基)-联苯-4-基。

[0238] 又作为示例性的 R61-取代的 Aa1 基团,可更详细地提及,如 2'-(R61)-1,1'-联苯-3-基、2'-(R61)-1,1'-联苯-4-基、3'-(R61)-1,1'-联苯-3-基、3'-(R61)-1,1'-联苯-4-基、4'-(R61)-1,1'-联苯-3-基或 4'-(R61)-1,1'-联苯-4-基,

[0239] 其中

[0240] R61 为甲基磺酰基氨基、N,N-二甲基氨基磺酰基、乙酰胺基、羟基甲基、氨基、二甲基氨基、吗啉代、羟基、三氟甲基或甲氧基;

[0241] 如,

[0242] 或者

[0243] R61 为甲基磺酰基氨基、N,N-二甲基氨基磺酰基、乙酰胺基或羟基甲基,

[0244] 如任何选自下列的基团

[0245] 2'-甲基磺酰基氨基-联苯-4-基、3'-甲基磺酰基氨基-联苯-4-基、4'-甲基磺酰基氨基-联苯-4-基、4'-甲基磺酰基氨基-联苯-3-基、4'-二甲基氨基磺酰基-联苯-4-基、3'-乙酰胺基-联苯-4-基、4'-乙酰胺基-联苯-4-基和 3'-羟基甲基-联苯-4-基,

[0246] 或者

[0247] R61 为氨基、二甲基氨基、吗啉代、羟基、三氟甲基或甲氧基,

[0248] 如任何选自下列的基团

[0249] 3'-氨基-联苯-4-基、4'-吗啉-4-基-联苯-4-基、4'-羟基-联苯-4-基、3'-三氟甲基-联苯-4-基、3'-二甲基氨基-联苯-4-基和 4'-甲氧基-联苯-4-基。

[0250] 又作为示例性的 R61-取代的 Aa1 基团,可更详细地提及,如 2'-(R61)-1,1'-联苯-3-基、2'-(R61)-1,1'-联苯-4-基、3'-(R61)-1,1'-联苯-3-基、3'-(R61)-1,1'-联苯-4-基、4'-(R61)-1,1'-联苯-3-基或 4'-(R61)-1,1'-联苯-4-基,其中

[0251] R61 为 -C(O)-N(H)-T3-N(R613)R614,其中

[0252] T3 为二亚甲基或三亚甲基,和

[0253] R613 和 R614 都为甲基；

[0254] 如任何选自下列的基团

[0255] 3'-[(2- 二甲基氨基 - 乙基氨基)- 羰基]- 联苯 -4- 基、4'-[(2- 二甲基氨基 - 乙基氨基)- 羰基]- 联苯 -4- 基和 4'-[(2- 二甲基氨基 - 乙基氨基)- 羰基]- 联苯 -3- 基。

[0256] R61- 取代的 Aa1 基团的一个实例可为 3'-(R61)-1,1'- 联苯 -3- 基，其中 R61 为任一选自 G_{Aa1} 的基团 :3- 吗啉 -4- 基 - 丙基、2- 吗啉 -4- 基 - 乙基、吗啉 -4- 基 - 甲基、3-(4- 甲基 - 哌嗪 -1- 基)- 丙基、2-(4- 甲基 - 哌嗪 -1- 基)- 乙基，(4- 甲基 - 哌嗪 -1- 基)- 甲基、3- 吡咯烷 -1- 基 - 丙基、2- 吡咯烷 -1- 基 - 乙基、吡咯烷 -1- 基 - 甲基、3- 哌啶 -1- 基 - 丙基、2- 哌啶 -1- 基 - 乙基、哌啶 -1- 基 - 甲基、3- 吗啉 -4- 基 - 丙氧基、2- 吗啉 -4- 基 - 乙氧基、3- 吡咯烷 -1- 基 - 丙氧基、2- 吡咯烷 -1- 基 - 乙氧基、3-(4- 甲基 - 哌嗪 -1- 基)- 丙氧基、2-(4- 甲基 - 哌嗪 -1- 基)- 乙氧基、3-(1- 甲基 - 哌啶 -4- 基)- 丙氧基、2-(1- 甲基 - 哌啶 -4- 基)- 乙氧基、3- 哌啶 -1- 基 - 丙氧基、2- 哌啶 -1- 基 - 乙氧基、二甲基氨基甲基、2- 二甲基氨基 - 乙基、3- 二甲基氨基 - 丙基、甲基磺酰基氨基、二甲基氨基磺酰基、乙酰胺基、氨基、二甲基氨基，通过 N 连接的吗啉基、哌啶基、吡咯烷基、4- 甲基 - 哌嗪基，羟基、三氟甲基、甲氧基、(2- 二甲基氨基 - 乙基氨基)- 羰基、(2- 甲氧基 - 乙基氨基) 甲基、氨基甲基、乙酰基氨基 - 甲基、甲基磺酰基氨基 - 甲基、环戊基氨基甲基、环丙基氨基甲基和羟基甲基。

[0257] R61- 取代的 Aa1 基团的另一实例可为 3'-(R61)-1,1'- 联苯 -4- 基，其中 R61 为任一选自上面给出的 G_{Aa1} 基团。

[0258] R61- 取代的 Aa1 基团的另一实例可为 4'-(R61)-1,1'- 联苯 -3- 基，其中 R61 为任一选自上面给出的 G_{Aa1} 基团。

[0259] R61- 取代的 Aa1 基团的另一实例可为 4'-(R61)-1,1'- 联苯 -4- 基，其中 R61 为任一选自上面给出的 G_{Aa1} 基团。

[0260] 特别地，示例性的 R61- 取代的 Aa1 基团可被明确的提及，如任一选自下列基团

[0261] 3'-(2- 吗啉 -4- 基 - 乙基)- 联苯 -4- 基、3'-(2- 吗啉 -4- 基 - 乙基)- 联苯 -3- 基，4'-(2- 吗啉 -4- 基 - 乙基)- 联苯 -4- 基、4'-(2- 吗啉 -4- 基 - 乙基)- 联苯 -3- 基，

[0262] 3'-(吗啉 -4- 基 - 甲基)- 联苯 -3- 基、4'-(吗啉 -4- 基 - 甲基)- 联苯 -3- 基，

[0263] 3'-(吗啉 -4- 基 - 甲基)- 联苯 -4- 基、4'-(吗啉 -4- 基 - 甲基)- 联苯 -4- 基，

[0264] 4'-(3- 吗啉 -4- 基 - 丙基)- 联苯 -3- 基，

[0265] 4'-(4- 甲基 - 哌嗪 -1- 基甲基)- 联苯 -3- 基，

[0266] 4'-(2- 吗啉 -4- 基 - 乙氧基)- 联苯 -3- 基、4'-(3- 吗啉 -4- 基 - 丙氧基)- 联苯 -3- 基、4'-[2-(4- 甲基 - 哌嗪 -1- 基)- 乙氧基]- 联苯 -3- 基、4'-(2- 吡咯烷 -1- 基 - 乙氧基]- 联苯 -3- 基，

[0267] 3'-(3- 吡咯烷 -1- 基 - 丙氧基]- 联苯 -4- 基、4'-(3- 吡咯烷 -1- 基 - 丙氧基]- 联苯 -4- 基、3'-(2- 吡咯烷 -1- 基 - 乙氧基]- 联苯 -4- 基、4'-(3- 吗啉 -4- 基 - 丙氧基)- 联苯 -4- 基、3'-(3- 吗啉 -4- 基 - 丙氧基)- 联苯 -4- 基、3'-(2- 吗啉 -4- 基 - 乙氧基)- 联苯 -4- 基、4'-(2- 吗啉 -4- 基 - 乙氧基)- 联苯 -4- 基、4'-[2-(4- 甲基 - 哌嗪 -1- 基)- 乙氧基]- 联苯 -4- 基、4'-[3-(4- 甲基 - 哌嗪 -1- 基)- 丙氧基]- 联苯 -4- 基，3'-[3-(4- 甲基 - 哌嗪 -1- 基)- 丙氧基]- 联苯 -4- 基，

[0268] 4’-(2-(1- 甲基 - 哌啶 -4- 基)- 乙氧基)- 联苯 -4- 基

[0269] 2’- 二甲基氨基甲基 - 联苯 -4- 基、4’- 二甲基氨基甲基 - 联苯 -4- 基，

[0270] 2’- 二甲基氨基甲基 - 联苯 -3- 基、4’- 二甲基氨基甲基 - 联苯 -3- 基，

[0271] 3’- 二甲基氨基甲基 - 联苯 -4- 基、3’- 二甲基氨基甲基 - 联苯 -3- 基，

[0272] 3’-[(2- 二甲基氨基 - 乙基氨基)- 羰基]- 联苯 -4- 基，

[0273] 4’-[(2- 二甲基氨基 - 乙基氨基)- 羰基]- 联苯 -4- 基，

[0274] 4’-[(2- 二甲基氨基 - 乙基氨基)- 羰基]- 联苯 -3- 基，

[0275] 2’- 甲基磺酰基氨基 - 联苯 -4- 基、3’- 甲基磺酰基氨基 - 联苯 -4- 基、4’- 甲基磺酰基氨基 - 联苯 -4- 基、4’- 甲基磺酰基氨基 - 联苯 -3- 基，

[0276] 4’- 二甲基氨基磺酰基 - 联苯 -4- 基，

[0277] 3’- 乙酰胺基 - 联苯 -4- 基、4’- 乙酰胺基 - 联苯 -4- 基，

[0278] 3’- 氨基 - 联苯 -4- 基、4’- 吗啉 -4- 基 - 联苯 -4- 基、4’- 羟基 - 联苯 -4- 基、3’- 三氟甲基 - 联苯 -4- 基和 4’- 甲氧基 - 联苯 -4- 基，

[0279] 4’-(2- 甲氧基 - 乙基氨基) 甲基 - 联苯 -3- 基，

[0280] 4’- 氨基甲基 - 联苯 -3- 基、4’- 氨基甲基 - 联苯 -4- 基、4’-(乙酰基氨基)- 甲基 - 联苯 -4- 基、4’-(甲基磺酰基氨基)- 甲基 - 联苯 -4- 基、3’-(乙酰基氨基)- 甲基 - 联苯 -3- 基、3’-(甲基磺酰基氨基)- 甲基 - 联苯 -3- 基，

[0281] 4’- 环戊基氨基甲基 - 联苯 -4- 基、4’- 环丙基氨基甲基 - 联苯 -3- 基，和

[0282] 3’- 羟基甲基 - 联苯 -4- 基。

[0283] 更特别地，示例性的 R61- 取代的 Aa1 基团可被更明确的提及，如任一选自下列基团

[0284] 4’-(2- 吗啉 -4- 基 - 乙基)- 联苯 -3- 基，

[0285] 4’-(3- 吗啉 -4- 基 - 丙氧基)- 联苯 -3- 基，

[0286] 4’-[2-(4- 甲基 - 哌嗪 -1- 基)- 乙氧基]- 联苯 -3- 基，和

[0287] 4’- 二甲基氨基甲基 - 联苯 -4- 基。

[0288] Hh1 为由两个杂芳基形成的联杂芳基，

[0289] 所述杂芳基独立选自包含 1 个或 2 个杂原子的单环 5- 或 6- 元杂芳基，每个杂原子选自氮、氧和硫，其通过单键相连。

[0290] Hh1 可包括但不限于联噻吩基 (bithiophenyl) 噻吩 -3- 基 - 噻吩基或噻吩 -2- 基 - 噻吩基，联吡啶基 (bipyridyl)，吡唑基 - 吡啶基如吡唑 -1- 基 - 吡啶基或吡唑 -4- 基 - 吡啶基如 6-(吡唑 -4- 基)- 吡啶 -3- 基，咪唑基 - 吡啶基如咪唑 -1- 基 - 吡啶基，吡唑基 - 噻吩基如吡唑 -4- 基 - 噻吩基如 5-(吡唑 -4- 基)- 噻吩 -2- 基，或吡啶基 - 噻吩基如吡啶 -2- 基 - 噻吩基、吡啶 -3- 基 - 噻吩基或吡啶 -4- 基 - 噻吩基如 5-(吡啶 -2- 基)- 噻吩 -2- 基或 5-(吡啶 -4- 基)- 噻吩 -2- 基，或噻唑基 - 噻吩基如噻唑 -4- 基 - 噻吩基如 5-(噻唑 -4- 基)- 噻吩 -2- 基，或噻唑基 - 吡啶基如 6-(噻唑 -4- 基)- 吡啶 -3- 基。

[0291] 在特定的细节中，示例性的 Hh1 基团可包括吡啶基 - 噻吩基如 5-(吡啶 -4- 基)- 噻吩 -2- 基。

[0292] 在另一特定的细节中，示例性的 Hh1 基团可包括吡唑基 - 噻吩基如 5-(吡唑 -4- 基)- 噻吩 -2- 基。

[0293] 在另一特定的细节中，示例性的 Hh1 基团可包括联吡啶基如 2,4'- 联吡啶 -5- 基。

[0294] 在另一特定的细节中，示例性的 Hh1 基团可包括噻唑基 - 噻吩基如 5-(噻唑 -4- 基)- 噻吩 -2- 基。

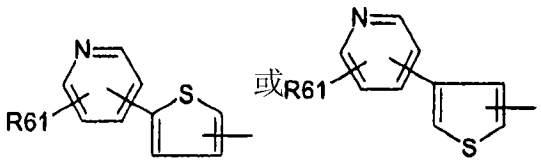
[0295] 在另一特定的细节中，示例性的 Hh1 基团可包括吡唑基 - 吡啶基如 6-(吡唑 -4- 基)- 吡啶 -3- 基。

[0296] 在另一特定的细节中，示例性的 Hh1 基团可包括噻唑基 - 吡啶基如 6-(噻唑 -4- 基)- 吡啶 -3- 基。

[0297] 作为 R61- 取代的 Hh1 衍生物的非限制性实例可提及 [1N-(1-4C- 烷基)- 吡唑基]- 噻吩基，如 [1N-(1-4C- 烷基)- 吡唑 -4- 基]- 噻吩基如 5-[1N-(1-2C- 烷基)- 吡唑 -4- 基]- 噻吩 -2- 基如 5-(1N- 甲基 - 吡唑 -4- 基)- 噻吩 -2- 基。

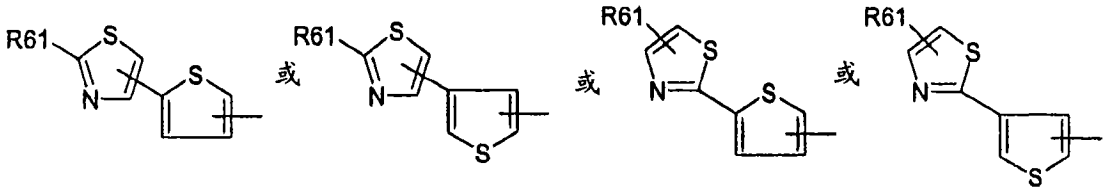
[0298] 作为 R61- 取代的 Hh1 衍生物的非限制性实例还可提及 [1N-(1-4C- 烷基)- 吡唑基]- 吡啶基，如 [1N-(1-4C- 烷基)- 吡唑 -4- 基]- 吡啶基或 6-[1N-(1-4C- 烷基)- 吡唑基]- 吡啶 -3- 基如 6-[1N-(1-2C- 烷基)- 吡唑 -4- 基]- 吡啶 -3- 基如 6-(1N- 甲基 - 吡唑 -4- 基)- 吡啶 -3- 基。

[0299] 作为 R61- 取代的 Hh1 衍生物的非限制性实例还可提及 [(R61)- 吡啶基]- 噻吩基，如下面的基团

[0300] 

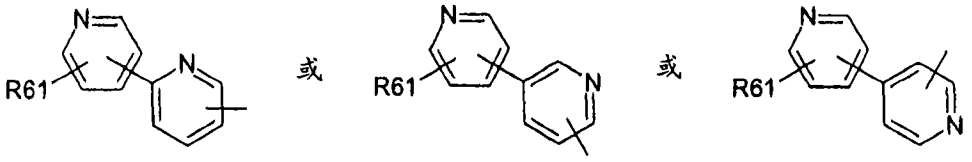
[0301] 其中取代基 R61 可连接在相对于其中吡啶基环与噻吩基连接的连接位置的邻位或特别是间位或对位，如 [2-(R61)- 吡啶 -4- 基]- 噻吩基或 [6-(R61)- 吡啶 -3- 基]- 噻吩基如 5-[2-(R61)- 吡啶 -4- 基]- 噻吩 -2- 基或 5-[6-(R61)- 吡啶 -3- 基]- 噻吩 -2- 基。

[0302] 作为 R61- 取代的 Hh1 衍生物的非限制性实例还可提及 [(R61)- 噻唑基]- 噻吩基，如下面的基团：

[0303] 

[0304] 如 [2-(R61)- 噻唑 -4- 基]- 噻吩基如 5-[2-(R61)- 噻唑 -4- 基]- 噻吩 -2- 基。

[0305] 作为 R61- 取代的 Hh1 衍生物的非限制性实例还可提及 [(R61)- 吡啶基]- 吡啶基，如下面的基团：

[0306] 

[0307] 其中取代基 R61 可连接在相对于其中末端吡啶基环与其它吡啶基连接的连接位置的邻位或特别是间位或对位，如 [2-(R61)- 吡啶 -4- 基]- 吡啶基或 [6-(R61)- 吡

啶 -3- 基]- 吡啶基或 6-[(R61)- 吡啶基]- 吡啶 -3- 基如 6-[2-(R61)- 吡啶 -4- 基]- 吡啶 -3- 基 [即 2'-(R61)-2,4'- 联吡啶 -5- 基] 或 6-[6-(R61)- 吡啶 -3- 基]- 吡啶 -3- 基 [即 6'-(R61)-2,3'- 联吡啶 -5- 基]。

[0308] 作为示例性的 R61- 取代的 Hh1 基团可被更详细地提及，如 5-[2-(R61)- 吡啶 -4- 基]- 噻吩 -2- 基或 5-[6-(R6 1)- 吡啶 -3- 基]- 噻吩 -2- 基，其中

[0309] R61 为 -T2-N(R611)R612，其中

[0310] T2 为键，和

[0311] R611 和 R612 都为氢，或

[0312] R611 和 R612 与连接它们的氮原子一起形成通过 N 连接的吗啉基、4N- 甲基 - 哌嗪基或哌啶基或吡咯烷基；

[0313] 如 5-[2-(4- 甲基 - 哌嗪 -1- 基)- 吡啶 -4- 基]- 噻吩 -2- 基 .

[0314] 作为示例性的 R61- 取代的 Hh1 基团还可被更详细地提及，如 2'-(R61)-2,4'- 联吡啶 -5- 基或 6'-(R61)-2,3'- 联吡啶 -5- 基，其中

[0315] R61 为 -T2-N(R611)R612，其中

[0316] T2 为键，和

[0317] R611 和 R612 都为氢，或

[0318] R611 和 R612 与连接它们的氮原子一起形成通过 N 连接的吗啉基、4N- 甲基 - 哌嗪基、哌啶基或吡咯烷基；

[0319] 如 2'-(4- 甲基 - 哌嗪 -1- 基)-2,4'- 联吡啶 -5- 基。

[0320] 特别地，作为示例性的 R61- 取代的 Hh1 基团可被明确提及，如任一选自下列的基团

[0321] 5-[2-(4- 甲基 - 哌嗪 -1- 基)- 吡啶 -4- 基]- 噻吩 -2- 基、5-(1N- 甲基 - 吡唑 -4- 基)- 噻吩 -2- 基、2'-(4- 甲基 - 哌嗪 -1- 基)-2,4'- 联吡啶 -5- 基、5-(2- 甲基 - 噻唑 -4- 基)- 噻吩 -2- 基和 6-(1N- 甲基 - 吡唑 -4- 基)- 吡啶 -3- 基。

[0322] 更特别地，作为示例性的 R61- 取代的 Hh1 基团可被明确提及，如任一选自下列的基团 5-[2-(4- 甲基 - 哌嗪 -1- 基)- 吡啶 -4- 基]- 噻吩 -2- 基。

[0323] Ah1 为由选自苯基和萘基的芳基和选自包含 1 个或 2 个杂原子的单环 5- 或 6- 元杂芳基基团的杂芳基构成的芳基杂芳基基团，每个杂原子选自氮、氧和硫，其中所述芳基和杂芳基通过单键相连，且其中 Ah1 通过所述杂芳基部分连接在母体分子基团上。

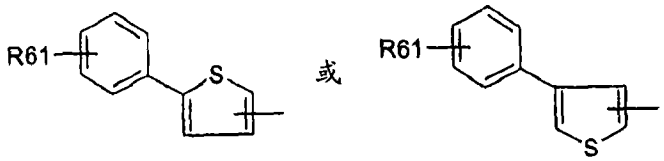
[0324] Ah1 可包括但不限于苯基 - 噻吩基如 5- 苯基 - 噻吩 -2- 基，或苯基 - 吡啶基如 6- 苯基 - 吡啶 -3- 基。

[0325] 在特定的细节中，示例性的 Ah1 基团可包括苯基 - 噻吩基如 5-(苯基)- 噻吩 -2- 基。

[0326] 在又一特定的细节中，示例性的 Ah1 基团可包括苯基 - 吡啶基如 6-(苯基)- 吡啶 -3- 基。

[0327] 作为非限制性的 R61- 取代的 Ah1 的衍生物的实例可提及 [(R61)- 苯基]- 噻吩基如下面的基团：

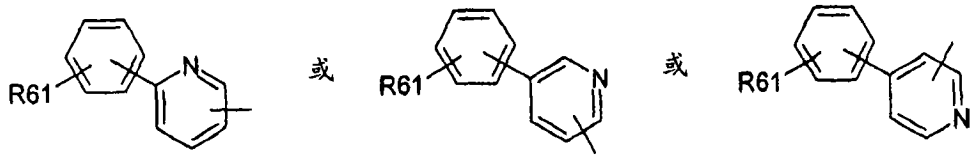
[0328]



[0329] 其中取代基 R61 可连接在其中苯环与噻吩基连接的连接位置的邻位或特别是间位或对位，如 [3-(R61)- 苯基]- 噻吩基或 [4-(R61)- 苯基]- 噻吩基如 5-[3-(R61)- 苯基]- 噻吩 -2- 基或 5-[4-(R61)- 苯基]- 噻吩 -2- 基。

[0330] 作为非限制性的 R61- 取代的 Ah1 的衍生物的实例可提及 [(R61)- 苯基]- 吡啶基，如下面的基团：

[0331]



[0332] 其中取代基 R61 可连接在其中苯环与吡啶基连接的连接位置的邻位或特别是间位或对位，如 [3-(R61)- 苯基]- 吡啶基或 [4-(R61)- 苯基]- 吡啶基或 6-[(R61)- 苯基]- 吡啶 -3- 基如 6-[3-(R61)- 苯基]- 吡啶 -3- 基或 6-[4-(R61)- 苯基]- 吡啶 -3- 基。

[0333] 作为示例性的 R61- 取代的 Ah1 基团可被更详细地提及，如 5-[3-(R61)- 苯基]- 噻吩 -2- 基或 5-[4-(R61)- 苯基]- 噻吩 -2- 基，其中

[0334] R61 为 -T2-N(R611)R612，其中

[0335] T2 为亚甲基、二亚甲基或三亚甲基，和

[0336] R611 和 R612 与连接它们的氮原子一起形成通过 N 连接的吗啉基、4N- 甲基 - 哌嗪基或哌啶基或吡咯烷基；

[0337] 如任何选自下列的基团

[0338] 5-[4-(2- 吗啉 -4- 基 - 乙基)- 苯基]- 噻吩 -2- 基、5-[4-(吗啉 -4- 基 - 甲基)- 苯基]- 噻吩 -2- 基和 5-[3-(吗啉 -4- 基 - 甲基)- 苯基]- 噻吩 -2- 基。

[0339] 作为示例性的 R61- 取代的 Ah1 基团还可被更详细地提及，如 5-[3-(R61)- 苯基]- 噻吩 -2- 基或 5-[4-(R61)- 苯基]- 噻吩 -2- 基，其中

[0340] R61 为 -T2-N(R611)R612，其中

[0341] T2 为亚甲基、二亚甲基或三亚甲基，和

[0342] R611 和 R612 都为甲基；

[0343] 如任何选自下列的基团

[0344] 5-(4- 二甲基氨基甲基 - 苯基)- 噻吩 -2- 基和 5-(3- 二甲基氨基甲基 - 苯基)- 噻吩 -2- 基。

[0345] 作为示例性的 R61- 取代的 Ah1 基团还可被更详细地提及，如 5-[3-(R61)- 苯基]- 噻吩 -2- 基或 5-[4-(R61)- 苯基]- 噻吩 -2- 基，其中

[0346] R61 为 -T2-N(R611)R612，其中

[0347] T2 为亚甲基、二亚甲基或三亚甲基，和

[0348] R611 为氢、环丙基、环戊基、2- 甲氧基乙基、乙酰基或甲基磺酰基，

[0349] R612 为氢；

[0350] 如任何选自下列的基团

[0351] 5-(3- 氨基甲基 - 苯基)- 噻吩 -2- 基、5-[3-(乙酰基氨基)- 甲基 - 苯基]- 噻吩 -2- 基和 5-[3-(甲基磺酰基氨基)- 甲基 - 苯基]- 噻吩 -2- 基。

[0352] 作为示例性的 R61- 取代的 Ah1 基团还可被更详细地提及，如 5-[3-(R61)- 苯基]- 噻吩 -2- 基或 5-[4-(R61)- 苯基]- 噻吩 -2- 基，其中

[0353] R61 为甲基磺酰基氨基、N,N- 二甲基氨基磺酰基、乙酰胺基、羟基甲基、氨基、二甲基氨基、吗啉代、羟基、三氟甲基或甲氧基 ；

[0354] 如 5-(4- 二甲基氨基磺酰基 - 苯基)- 噻吩 -2- 基。

[0355] 作为示例性的 R61- 取代的 Ah1 基团还可被更详细地提及，如 5-[3-(R61)- 苯基]- 噻吩 -2- 基或 5-[4-(R61)- 苯基]- 噻吩 -2- 基，其中

[0356] R61 为 -O-T3-N(R613)R614，其中

[0357] T3 为二亚甲基或三亚甲基，和

[0358] R613 和 R614 与连接它们的氮原子一起形成通过 N 连接的吗啉基、吡咯烷基或 4N- 甲基 - 哌嗪基或哌啶基 ；

[0359] 如任何选自下列的基团

[0360] 5-[4-(2- 吗啉 -4- 基 - 乙氧基)- 苯基]- 噻吩 -2- 基、5-[4-(3- 吗啉 -4- 基 - 丙氧基)- 苯基]- 噻吩 -2- 基、5-{4-[2-(4- 甲基 - 哌嗪 -1- 基)- 乙氧基]- 苯基 }- 噻吩 -2- 基和 5-[4-(2- 吡咯烷 -1- 基 - 乙氧基)- 苯基]- 噻吩 -2- 基。

[0361] 作为示例性的 R61- 取代的 Ah1 基团还可被更详细地提及，如 6-[3-(R61)- 苯基]- 吡啶 -3- 基或 6-[4-(R61)- 苯基]- 吡啶 -3- 基，其中

[0362] R61 为 -T2-N(R611)R612，其中

[0363] T2 为亚甲基、二亚甲基或三亚甲基，和

[0364] R611 和 R612 都为甲基 ；

[0365] 如任何选自下列的基团

[0366] 6-(4- 二甲基氨基甲基 - 苯基)- 吡啶 -3- 基和 6-(3- 二甲基氨基甲基 - 苯基)- 吡啶 -3- 基。

[0367] 作为示例性的 R61- 取代的 Ah1 基团还可被更详细地提及，如 6-[3-(R61)- 苯基]- 吡啶 -3- 基或 6-[4-(R61)- 苯基]- 吡啶 -3- 基，其中

[0368] R61 为 -O-T3-N(R613)R614，其中

[0369] T3 为二亚甲基或三亚甲基，和

[0370] R613 和 R614 与连接它们的氮原子一起形成通过 N 连接的吗啉基、哌啶基、吡咯烷基或 4N- 甲基 - 哌嗪基 ；

[0371] 如 6-[4-(2- 吡咯烷 -1- 基 - 乙氧基)- 苯基]- 吡啶 -3- 基。

[0372] R61- 取代的 Ah1 基团的实例可为 [4-(R61)- 苯基]- 吡啶基如 6-[4-(R61)- 苯基]- 吡啶 -3- 基，其中 R61 任一选自 G_{Ah1} 的基团 ：3- 吗啉 -4- 基 - 丙基、2- 吗啉 -4- 基 - 乙基、吗啉 -4- 基 - 甲基、3-(4- 甲基 - 哌嗪 -1- 基)- 丙基、2-(4- 甲基 - 哌嗪 -1- 基)- 乙基，(4- 甲基 - 哌嗪 -1- 基)- 甲基、3- 吡咯烷 -1- 基 - 丙基、2- 吡咯烷 -1- 基 - 乙基、吡咯烷 -1- 基 - 甲基、3- 哌啶 -1- 基 - 丙基、2- 哌啶 -1- 基 - 乙基、哌啶 -1- 基 - 甲基、3- 吗啉 -4- 基 - 丙氧基、2- 吗啉 -4- 基 - 乙氧基、3- 吡咯烷 -1- 基 - 丙氧基、2- 吡咯烷 -1- 基 - 乙

氧基、3-(4- 甲基 - 哌嗪 -1- 基)- 丙氧基、2-(4- 甲基 - 哌嗪 -1- 基)- 乙氧基、3-(1- 甲基 - 哌啶 -4- 基)- 丙氧基、2-(1- 甲基 - 哌啶 -4- 基)- 乙氧基、3- 哌啶 -1- 基 - 丙氧基、2- 哌啶 -1- 基 - 乙氧基、二甲基氨基甲基、2- 二甲基氨基 - 乙基、3- 二甲基氨基 - 丙基、甲基磺酰基氨基、二甲基氨基磺酰基、乙酰胺基、氨基、二甲基氨基，通过 N 连接的吗啉基、哌啶基、吡咯烷基、4- 甲基 - 哌嗪基，羟基、三氟甲基、甲氧基、(2- 二甲基氨基 - 乙基氨基)- 羰基、(2- 甲氧基 - 乙基氨基) 甲基、氨基甲基、乙酰基氨基 - 甲基、甲基磺酰基氨基 - 甲基、环戊基氨基甲基、环丙基氨基甲基和羟基甲基。

[0373] R61- 取代的 Ah1 基团的另一实例可为 [3-(R61)- 苯基]- 吡啶基如 6-[3-(R61)- 苯基]- 吡啶 -3- 基，其中 R61 为任一选自上述 G_{Ah1} 的基团。

[0374] R61- 取代的 Ah1 基团的另外的实例可为 [4-(R61)- 苯基]- 噻吩基如 5-[4-(R61)- 苯基]- 噻吩 -2- 基，其中 R61 为任一选自上述 G_{Ah1} 的基团。

[0375] R61- 取代的 Ah1 基团的另一实例可为 [3-(R61)- 苯基]- 噻吩基如 5-[3-(R61)- 苯基]- 噻吩 -2- 基，其中 R61 为任一选自上述 G_{Ah1} 的基团。

[0376] 特别地，作为示例性的 R61- 取代的 Ah1 基团可被明确提及，如任一选自下列的基团

[0377] 5-[4-(2- 吗啉 -4- 基 - 乙基)- 苯基]- 噻吩 -2- 基，

[0378] 5-[4-(吗啉 -4- 基 - 甲基)- 苯基]- 噻吩 -2- 基、5-[3-(吗啉 -4- 基 - 甲基)- 苯基]- 噻吩 -2- 基，

[0379] 5-[4-(2- 吗啉 -4- 基 - 乙氧基)- 苯基]- 噻吩 -2- 基，

[0380] 5-[4-(3- 吗啉 -4- 基 - 丙氧基)- 苯基]- 噻吩 -2- 基，

[0381] 5-{4-[2-(4- 甲基 - 哌嗪 -1- 基)- 乙氧基]- 苯基}- 噻吩 -2- 基、5-[4-(2- 吡咯烷 -1- 基 - 乙氧基)- 苯基]- 噻吩 -2- 基，

[0382] 5-(4- 二甲基氨基甲基 - 苯基)- 噻吩 -2- 基、5-(3- 二甲基氨基甲基 - 苯基)- 噻吩 -2- 基，

[0383] 6-(4- 二甲基氨基甲基 - 苯基)- 吡啶 -3- 基、6-(3- 二甲基氨基甲基 - 苯基)- 吡啶 -3- 基，和

[0384] 6-[4-(2- 吡咯烷 -1- 基 - 乙氧基)- 苯基]- 吡啶 -3- 基，

[0385] 5-(3- 氨基甲基 - 苯基)- 噻吩 -2- 基、5-[3-(乙酰基氨基)- 甲基 - 苯基]- 噻吩 -2- 基、5-[3-(甲基磺酰基氨基)- 甲基 - 苯基]- 噻吩 -2- 基，和

[0386] 5-(4- 二甲基氨基磺酰基 - 苯基)- 噻吩 -2- 基。

[0387] 特别地，作为示例性的 R61- 取代的 Ah1 基团可被更明确提及，如 5-(4- 二甲基氨基甲基 - 苯基)- 噻吩 -2- 基。

[0388] 需要声明，每个 Hh1 和 Ah1 基团通过环碳原子与 T1 部分连接。

[0389] Ha1 为由选自包含 1 个或 2 个杂原子的单环 5- 或 6- 元杂芳基基团的杂芳基和选自苯基和萘基的芳基构成的杂芳基芳基基团，其中每个杂原子选自氮、氧和硫，其中所述杂芳基和芳基通过单键相连，且其中 Ha1 通过所述芳基部分连接在母体分子基团上。

[0390] 所述 Ha1 的一个特定的实施方案是指杂芳基 - 苯基，特别是 3-(杂芳基)- 苯基或 4-(杂芳基)- 苯基。

[0391] Ha1 可包括但不限于呋喃基 - 苯基、噻吩基 - 苯基、吡唑基 - 苯基如吡唑 -1- 基 - 苯

基或吡唑-4-基-苯基、咪唑基-苯基如咪唑-1-基-苯基、异噁唑基-苯基或吡啶基-苯基，或噻唑基-苯基如噻唑-4-基-苯基。

[0392] 在特定细节中，示例性的Ha1可包括吡唑基-苯基如3-(吡唑基)-苯基或4-(吡唑基)-苯基。

[0393] 还在特定细节中，示例性的Ha1可包括在吡啶基-苯基如4-(吡啶基)-苯基或3-(吡啶基)-苯基。

[0394] 还在特定细节中，示例性的Ha1可包括异噁唑基-苯基如4-(异噁唑基)-苯基或3-(异噁唑基)-苯基。

[0395] 还在特定细节中，示例性的Ha1可包括噻唑基-苯基如4-(噻唑基)-苯基或3-(噻唑基)-苯基。

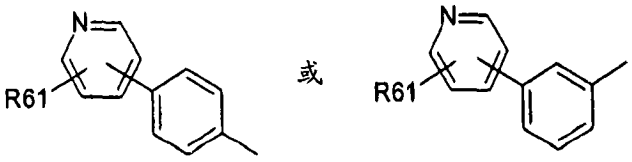
[0396] 在另外的特定细节中，示例性的Ha1可包括3-(吡唑-1-基)-苯基、4-(吡唑-1-基)-苯基、4-(吡啶-4-基)-苯基、3-(吡啶-4-基)-苯基、4-(吡啶-3-基)-苯基、3-(吡啶-3-基)-苯基、4-(异噁唑-4-基)-苯基、3-(异噁唑-4-基)-苯基、3-(吡唑-4-基)-苯基或4-(吡唑-4-基)-苯基。

[0397] 作为非限制性的R61-取代的Ha1衍生物的实例，可提及[1N-(1-4C-烷基)-吡唑基]-苯基如[1N-(1-4C-烷基)-吡唑-4-基]-苯基如3-[1N-(1-2C-烷基)-吡唑-4-基]-苯基，或4-[1N-(1-2C-烷基)-吡唑-4-基]-苯基如3-(1N-甲基-吡唑-4-基)-苯基或4-(1N-甲基-吡唑-4-基)-苯基。

[0398] 作为非限制性的R61-和/或R62-取代的Ha1衍生物的实例，可提及(甲基-异噁唑基)-苯基或(二甲基-异噁唑基)-苯基如3-(3,5-二甲基-异噁唑-4-基)-苯基或4-(3,5-二甲基-异噁唑-4-基)-苯基。

[0399] 作为非限制性的R61-取代的Ha1衍生物的实例，还可提及[(R61)-吡啶基]-苯基，如下面的基团：

[0400]



[0401] 其中取代基R61可连接在相对于其中吡啶基环与苯基连接的连接位置的邻位或特别是间位或对位，如3-[2-(R61)-吡啶-4-基]-苯基、4-[2-(R61)-吡啶-4-基]-苯基、3-[6-(R61)-吡啶-3-基]-苯基或4-[6-(R61)-吡啶-3-基]-苯基。

[0402] 作为示例性的R61-取代的Ha1基团可被更详细地提及，如3-[2-(R61)-吡啶-4-基]-苯基、4-[2-(R61)-吡啶-4-基]-苯基、3-[6-(R61)-吡啶-3-基]-苯基或4-[6-(R61)-吡啶-3-基]-苯基，其中

[0403] R61为-T2-N(R611)R612，其中

[0404] T2为键，和

[0405] R611和R612与连接它们的氮原子一起形成通过N连接的吗啉基、4N-甲基-哌嗪基或哌啶基或吡咯烷基；

[0406] 如任何选自下列的基团

[0407] 4-[2-(4- 甲基 - 哌嗪 -1- 基)- 吡啶 -4- 基]- 苯基和 3-[2-(4- 甲基 - 哌嗪 -1- 基)- 吡啶 -4- 基]- 苯基。

[0408] 作为示例性的 R61- 取代的 Ha1 基团还可被更详细地提及，如 3-[2-(R61)- 吡啶 -4- 基]- 苯基、4-[2-(R61)- 吡啶 -4- 基]- 苯基、3-[6-(R61)- 吡啶 -3- 基]- 苯基或 4-[6-(R61)- 吡啶 -3- 基]- 苯基，其中

[0409] R61 为 -T2-N(R611)R612，其中

[0410] T2 为键，和

[0411] R611 和 R612 都为氢 ；

[0412] 如任何选自下列的基团

[0413] 4-[6- 氨基 - 吡啶 -3- 基]- 苯基和 3-[6- 氨基 - 吡啶 -3- 基]- 苯基。

[0414] 作为示例性的 R61- 取代的 Ha1 基团可被更详细地提及，3-[2-(R61)- 吡啶 -4- 基]- 苯基、4-[2-(R61)- 吡啶 -4- 基]- 苯基、3-[6-(R61)- 吡啶 -3- 基]- 苯基或 4-[6-(R61)- 吡啶 -3- 基]- 苯基，其中

[0415] R61 为甲氧基 ；

[0416] 如任何选自下列的基团

[0417] 4-[6- 甲氧基 - 吡啶 -3- 基]- 苯基和 3-[6- 甲氧基 - 吡啶 -3- 基]- 苯基。

[0418] 特别地，作为示例性的 R61- 取代的 Ha1 基团可被明确提及，如任一选自下列的基团

[0419] 4-[2-(4- 甲基 - 哌嗪 -1- 基)- 吡啶 -4- 基]- 苯基、3-[2-(4- 甲基 - 哌嗪 -1- 基)- 吡啶 -4- 基]- 苯基，

[0420] 4-[6- 氨基 - 吡啶 -3- 基]- 苯基、3-[6- 氨基 - 吡啶 -3- 基]- 苯基，

[0421] 4-[6- 甲氧基 - 吡啶 -3- 基]- 苯基、3-[6- 甲氧基 - 吡啶 -3- 基]- 苯基，

[0422] 3-(1N- 甲基 - 吡唑 -4- 基)- 苯基、4-(1N- 甲基 - 吡唑 -4- 基)- 苯基，和

[0423] 4-(3,5- 二甲基 - 异噁唑 -4- 基)- 苯基。

[0424] 更特别地，作为示例性的 R61- 取代的 Ha1 基团可被更明确地提及，如任一选自下列的基团

[0425] 4-[2-(4- 甲基 - 哌嗪 -1- 基)- 吡啶 -4- 基]- 苯基、3-[2-(4- 甲基 - 哌嗪 -1- 基)- 吡啶 -4- 基]- 苯基，

[0426] 4-[6- 氨基 - 吡啶 -3- 基]- 苯基，和

[0427] 4-(1N- 甲基 - 吡唑 -4- 基)- 苯基。

[0428] 作为 Hh1、Ah1 和 Ha1 基团的一部分，所提及的杂芳基选自包含 1 个或 2 个杂原子的单环 5- 或 6- 元杂芳基，每个杂原子选自氮、氧和硫，可选自，如 5- 元杂芳基，吡咯基、呋喃基、噻吩基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、咪唑基和吡唑基，和 6- 元杂芳基，吡啶基、嘧啶基、吡嗪基和哒嗪基。

[0429] Ha2 为由选自包含 1、2 或 3 个杂原子的稠合二环 9- 或 10- 元杂芳基基团的杂芳基和选自苯基和萘基的芳基构成的杂芳基芳基，其中每个杂原子选自氮、氧和硫，其中所述杂芳基和芳基通过单键相连，且其中 Ha2 通过所述芳基部分连接在母体分子基团上。

[0430] 所述 Ha2 基团的特定的实施方案是指杂芳基 - 苯基，特别是 3-(杂芳基)- 苯基或 4-(杂芳基)- 苯基。

[0431] 所述 Ha2 基团的另一特定的实施方案是指杂芳基 - 苯基，特别是 3-(杂芳基)- 苯基或 4-(杂芳基)- 苯基，其中所述杂芳基部分包含苯环。

[0432] 所述 Ha2 基团的另一特定的实施方案是指杂芳基 - 苯基，特别是 3-(杂芳基)- 苯基或 4-(杂芳基)- 苯基，其中所述杂芳基部分包含苯环，且其中所述杂芳基部分通过所述苯环连接在所述苯基部分上。

[0433] Ha2 可包括但不限于吲哚基 - 苯基、苯并噻吩基 - 苯基、苯并呋喃基 - 苯基、苯并噁唑基 - 苯基、苯并噻唑基 - 苯基、吲唑基 - 苯基、苯并咪唑基 - 苯基、苯并异噁唑基 - 苯基、苯并异噻唑基 - 苯基、苯并呋咱基 - 苯基、苯并三唑基 - 苯基、苯并噻二唑基 - 苯基、喹啉基 - 苯基、异喹啉基 - 苯基、喹唑啉基 - 苯基、喹喔啉基 - 苯基、噌啉基 - 苯基、吲嗪基 - 苯基或萘啶基 (naphthyridinyl)- 苯基。

[0434] 在特定的细节中，示例性的 Ha2 基团可包括 3-(吲哚基)- 苯基或 4-(吲哚基)- 苯基。

[0435] 在更特定的细节中，示例性的 Ha2 基团可包括 3-(吲哚 -5- 基)- 苯基或 4-(吲哚 -5- 基)- 苯基。

[0436] Ha3 为由选自包含 3 或 4 个杂原子的单环 5- 元杂芳基基团的杂芳基和选自苯基和萘基的芳基构成的杂芳基芳基，其中每个杂原子选自氮、氧和硫，其中所述杂芳基和芳基通过单键相连，且其中 Ha3 通过所述芳基部分连接在母体分子基团上，

[0437] 所述 Ha3 基团的特定的实施方案是指杂芳基 - 苯基，特别是 3-(杂芳基)- 苯基或 4-(杂芳基)- 苯基。

[0438] Ha3 可包括但不限于噻二唑基 - 苯基 (如 [1,3,4] 噻二唑 -2- 基 - 苯基或 [1,2,5] 噻二唑 -3- 基 - 苯基)、噁二唑基 - 苯基 (如 [1,3,4] 噁二唑 -2- 基 - 苯基或 [1,2,4] 噁二唑 -5- 基 - 苯基)、三唑基 - 苯基 (如三唑 -1- 基 - 苯基或 [1,2,3] 三唑 -4- 基) 或四唑基 - 苯基 (如四唑 -1- 基 - 苯基或四唑 -5- 基 - 苯基)。

[0439] 在特定的细节中，示例性的 Ha3 基团可包括三唑基 - 苯基，如 3-(三唑基)- 苯基或 4-(三唑基)- 苯基。

[0440] 在更特定的细节中，示例性的 Ha3 基团可包括 3-[1,2,3] 三唑 -4- 基 - 苯基或 4-[1,2,3] 三唑 -4- 基 - 苯基。

[0441] 作为非限制性的 R61- 取代的 Ha3 的衍生物的实例，可提及 {1N-(R61)-[1,2,3] 三唑基 }- 苯基，如 {1N-(R61)-[1,2,3] 三唑 -4- 基 }- 苯基如 3-{1N-(R61)-[1,2,3] 三唑 -4- 基 }- 苯基或 4-{1N-(R61)-[1,2,3] 三唑 -4- 基 }- 苯基。

[0442] 作为示例性的 R61- 取代的 Ha3 的基团，可被更详细地提及，如 3-[1N-(R61)-1,2,3- 三唑 -4- 基]- 苯基或 4-{1N-(R61)-[1,2,3] 三唑 -4- 基 }- 苯基，其中

[0443] R61 为 -T2-N(R611)R612，其中

[0444] T2 为二亚甲基或三亚甲基，和

[0445] R611 和 R612 与连接它们的氮原子一起形成通过 N 连接的哌啶基、吡咯烷基、吗啉基或 4N- 甲基 - 哌嗪基；

[0446] 如 4-{1-(2- 吗啉 -4- 基 - 乙基)-[1,2,3] 三唑 -4- 基 }- 苯基或 4-{1-(2- 哌啶 -1- 基 - 乙基)-[1,2,3] 三唑 -4- 基 }- 苯基。

[0447] Ha4 为由选自包含无杂原子苯环和 1 个或 2 个杂原子的部分饱和的稠合二环 9- 或

10- 元杂芳基基团的杂芳基和选自苯基和萘基的芳基构成的杂芳基芳基，其中每个杂原子选自氮、氧和硫，其中所述杂芳基和芳基通过单键相连，且其中 Ha4 通过所述芳基部分连接在母体分子基团上，

[0448] 所述 Ha4 基团的特定的实施方案是指杂芳基 - 苯基，特别是 3-(杂芳基)- 苯基或 4-(杂芳基)- 苯基。

[0449] 所述 Ha4 基团的另一特定的实施方案是指杂芳基 - 苯基，特别是 3-(杂芳基)- 苯基或 4-(杂芳基)- 苯基，其中所述杂芳基部分通过其苯环与所述苯基部分相连。

[0450] Ha4 可包括但不限于二氢吲哚基 - 苯基、异二氢吲哚基 - 苯基、(1,2,3,4- 四氢喹啉基)- 苯基或 (1,2,3,4- 四氢异喹啉基)- 苯基、(2,3- 二氢苯并呋喃基)- 苯基，(2,3- 二氢苯并噻吩基)- 苯基、(苯并 [1,3] 二氧杂环戊烯基)- 苯基、(2,3- 二氢苯并 [1,4] 二噁英基)- 苯基、色满基 - 苯基、色烯基 - 苯基或 (2,3- 二氢苯并 [1,4] 噁嗪基)- 苯基。

[0451] 在特定的细节中，示例性的 Ha4 基团可包括 (苯并 [1,3] 二氧杂环戊烯基)- 苯基、如 3-(苯并 [1,3] 二氧杂环戊烯基)- 苯基或 4-(苯并 [1,3] 二氧杂环戊烯基)- 苯基，如 (苯并 [1,3] 二氧杂环戊烯 -5- 基)- 苯基，如 3-(苯并 [1,3] 二氧杂环戊烯 -5- 基)- 苯基或 4-(苯并 [1,3] 二氧杂环戊烯 -5- 基)- 苯基。

[0452] 还在特定的细节中，示例性的 Ha4 基团可包括 (2,3- 二氢苯并呋喃基)- 苯基、如 3-(2,3- 二氢苯并呋喃基)- 苯基或 4-(2,3- 二氢苯并呋喃基)- 苯基，如 (2,3- 二氢苯并呋喃 -5- 基)- 苯基或 (2,3- 二氢苯并呋喃 -6- 基)- 苯基，如 3-(2,3- 二氢苯并呋喃 -5- 基)- 苯基或 4-(2,3- 二氢苯并呋喃 -5- 基)- 苯基。

[0453] 在更特定的细节中，示例性的 Ha4 基团可包括 4-(2,3- 二氢苯并呋喃 -5- 基)- 苯基。

[0454] Har2 表示包含 1-3 个杂原子的单环 5- 或 6- 元不饱和杂芳环，每个杂原子选自氮、氧和硫。

[0455] Har2 可包括但不限于噻吩、噁唑、异噁唑、噻唑、异噻唑、咪唑、吡唑、三唑、噻二唑、噁二唑、吡啶、嘧啶、哌嗪或哒嗪。

[0456] 在特定的细节中，示例性的 Har2 基团可为吡啶。

[0457] Cyc1 表示式 Ia 的环系，其通过部分 A 与氨甲酰 (carboxamide) 基团的氮原子相连。Cyc1 可包括但不限于被 R71 和 / 或 R722- 氨基苯基。

[0458] 在特定的细节中，示例性的 Cyc1 基团可为 2- 氨基苯基。

[0459] 单独的或作为另一基团一部分的萘基，包括萘 -1- 基和萘 -2- 基。

[0460] 在本发明的定义中，应了解，当本发明化合物的两个结构部分通过称为“键”的结构相连时，则所述两部分为直接通过单键相连。

[0461] 当 R61 为 -U-T3-N(R613)R614 时，其中 U 表示 -C(O)NH-，则 R61 为 -C(O)NH-T3-N(R613)R614 基团。

[0462] 熟练技术人员知道，通过 N 连接的吗啉基、4N-(1-4C- 烷基)- 哌嗪基、吡咯烷基等分别表示吗啉 -4- 基、4N-(1-4C- 烷基)- 哌嗪 -1- 基、吡咯烷 -1- 基等。

[0463] 通常，除非另有说明，提到的杂环基是指其所有可能的异构体形式。

[0464] 除非另有说明，本文提到的杂环基特别指其所有可能的位置异构体。

[0465] 因此，例如，单独的或作为其它基团一部分的术语吡啶基 (pyridyl) 或吡啶基包括吡啶 -2- 基、吡啶 -3- 基和吡啶 -4- 基。

[0466] 除非另有说明，本文声明任选取代的结构可在任何可能的位置被取代。

[0467] 除非另有说明，本文提到的单独的或作为其它基团一部分的碳环基可被它们给定的取代基或母体分子基团在任何合适的环碳原子上被取代。

[0468] 除非另有说明，本文提到的单独的或作为其它基团一部分的杂环基可被它们给定的取代基或母体分子基团在任何可能的位置如任何合适的环碳或环氮原子上被取代。

[0469] 包含可季铵化亚氨基型 (quaternizable imino-type) 环氮原子 (-N ＝) 的环可优选不在这些亚氨基型环氮原子上被所提到的取代基或母体分子基团取代。

[0470] 本文提到的具有不饱和效价的杂环的任何杂原子被假定具有氢原子来满足效价。

[0471] 当任何变量在任何结构中出现不止一次时，每个定义都是独立的。

[0472] 式 II 化合物的合适的盐 - 根据取代 - 都是酸加成盐或都是与碱形成的盐。要特别提及药学常用的药理学可接受无机和有机酸和碱。在一方面，合适的无机和有机酸和碱为与酸的水不溶性的和特别是水可溶性的酸加成盐，所述酸如盐酸、氢溴酸、磷酸、硝酸、硫酸、乙酸、柠檬酸、D- 葡萄糖酸、苯甲酸、2-(4- 羟基苯甲酰基) 苯甲酸、丁酸、磺基水杨酸 (sulphosalicylic acid)、马来酸、月桂酸、苹果酸如 (-)-L- 苹果酸或 (+)-D- 苹果酸、富马酸、琥珀酸、草酸、酒石酸如 (+)-L- 酒石酸或 (-)-D- 酒石酸或内消旋 - 酒石酸、双羟萘酸、硬脂酸、甲苯磺酸、甲磺酸或 3- 羟基 -2- 萘酸，根据所涉及的是一元酸或是多元酸并根据所需的盐，将等摩尔量比率或其它比例的酸用于盐的制备。

[0473] 关于上述这一点，一些可提及的用于制备式 I 化合物可能盐的其它的酸选自 ：脂肪酸、L- 抗坏血酸、L- 天冬氨酸、苯磺酸、4- 乙酰胺基 - 苯甲酸、(+)- 樟脑酸、(+)- 樟脑 -10- 磺酸、辛酸 (辛酸)、十二烷基磺酸、乙烷 -1,2- 二磺酸、乙磺酸、2- 羟基 - 乙磺酸、甲酸、粘酸、龙胆酸、D- 葡庚糖酸、D- 葡糖醛酸、谷氨酸、2- 氧代 - 戊二酸、马尿酸、乳酸如 D- 乳酸或 L- 乳酸、丙二酸、苦杏仁酸如 (+)- 苦杏仁酸或 (-)- 苦杏仁酸、萘 -1,5- 二磺酸、萘 -2- 磺酸、烟酸、棕榈酸、焦谷氨酸如 L- 焦谷氨酸、氢碘酸、环己氨磺酸、硫氰酸、2,2- 二氯乙酸、甘油磷酸、1- 羟基 -2- 萘甲酸、水杨酸、4- 氨基水杨酸、乙醇酸、油酸、戊二酸、桂皮酸、己酸、异丁酸、丙酸、癸酸、十一碳烯酸和乳清酸。

[0474] 另一方面，与碱的盐 - 取决于取代 - 也同样合适。与碱的盐的实例可提及 ：锂、钠、钾、钙、铝、镁、钛、铵、葡甲胺或胍 (guanidinium) 盐，同样，将等摩尔量比率或其它比例的碱用于盐的制备。

[0475] 可在本发明化合物的工业规模生产期间作为中间产品得到药理学不可耐受的盐，可将其用本领域技术人员熟知的方法转化成药理学可耐受盐。

[0476] 根据专业知识，本发明式 I 化合物及其盐当以晶体形式分离时可含有不等量的溶剂。因此，本发明范围内包括式 I 化合物的所有溶剂合物特别是所有水合物，以及式 I 化合物的盐的所有水合物。

[0477] 在本发明的一个实施方案中，式 I 化合物的盐包括式 I 化合物与盐酸的盐。

[0478] 式 I 化合物的取代基 R61 和 R62 可连接在 Aa1、Hh1、Ha1、Ha2、Ha3、Ha4 或 Ah1 基团的任何位置，其中优选 (emphasis) 连接在末端环上 ；

[0479] 在另一实施方案中，Q1 被 R61 单取代，为 Aa1、Hh1、Ha1 或 Ah1，其中 R61 优选连接

在末端环上；

[0480] 在又另一实施方案中，R6 为 Aa1、Ha1 或 Ha2，各自被 R61 单取代，其中 R61 优选连接在末端环上；

[0481] 在又另一实施方案中，R6 为 Aa1、Hh1、Ha1、Ha2 或 Ah1，各自被 R61 单取代，其中 R61 优选连接在末端环上；

[0482] 在又另一实施方案中，R6 为 Aa1、Hh1、Ha1、Ha2、Ha3 或 Ah1，各自被 R61 单取代，其中 R61 优选连接在末端环上；

[0483] 在又另一实施方案中，R6 为 Ha2、Ha3 或 Ha4，各自为未取代的。

[0484] 在本发明的定义中，Aa1、Hh1、Ha1、Ha2、Ha3、Ha4 或 Ah1 的末端环是指未直接连接在 T1 部分上的这些基团的环部分。

[0485] 本领域熟练技术人员根据他 / 她的专业知识知道本发明说明书中提到的可变的特性的特定组合可产生化学上不太稳定的化合物。例如，这可牵涉到某些化合物，以某种方式不利于化合物稳定性，如两个杂原子 (S、N 或 O) 可能直接相连或仅由一个碳原子分隔。优选其中上述变量取代基的组合不引起化学稳定性降低的本发明化合物。

[0486] 更值得提及的本发明方面 A 的化合物为下面的式 I 化合物

[0487] 其中

[0488] R1 为氢或 1-4C- 烷基，

[0489] R2 为氢或 1-4C- 烷基，

[0490] R3 为氢或 1-4C- 烷基，

[0491] R4 为氢或 1-4C- 烷基，

[0492] R5 为氢或 1-4C- 烷基，

[0493] R6 为 -T1-Q1，其中

[0494] T1 为键，

[0495] 或者

[0496] Q1 被 R61 和 / 或 R62 取代，为 Aa1、Hh1、Ha1、Ha2、Ha3、Ha4 或 Ah1，

[0497] 或

[0498] Q1 为未取代的，为 Ha2、Ha3 或 Ha4，

[0499] 其中

[0500] R61 为 1-4C- 烷基、1-4C- 烷氧基、羟基、三氟甲基、卤素、羟基 -1-4C- 烷基、1-4C- 烷基磺酰基氨基、甲苯基磺酰基氨基、苯基磺酰基氨基、1-4C- 烷基羰基氨基、二 -1-4C- 烷基氨基磺酰基、-T2-N(R611)R612、-U-T3-N(R613)R614、-T4-Het3 或 -V-T5-Het4，其中

[0501] T2 为键或 1-4C- 亚烷基，

[0502] R611 为氢、1-4C- 烷基、3-7C- 环烷基、1-4C- 烷氧基 -2-4C- 烷基、1-4C- 烷基羰基或 1-4C- 烷基磺酰基，

[0503] R612 为氢或 1-4C- 烷基，

[0504] 或 R611 和 R612 与连接它们的氮原子一起形成杂环 Het1，其中

[0505] Het1 为通过 N 连接的吗啉基、哌啶基、吡咯烷基、哌嗪基或 4N-(1-4C- 烷基)- 哌嗪基，

[0506] U 为 -O-(氧)或 -C(O)NH-,

[0507] T3 为 2-4C- 亚烷基,

[0508] R613 为氢、1-4C- 烷基、3-7C- 环烷基、1-4C- 烷氧基 -2-4C- 烷基、1-4C- 烷基羰基或 1-4C- 烷基磺酰基,

[0509] R614 为氢或 1-4C- 烷基,

[0510] 或 R613 和 R614 与连接它们的氮原子一起形成杂环 Het2,其中

[0511] Het2 为通过 N 连接的吗啉基、哌啶基、吡咯烷基、哌嗪基或 4N-(1-4C- 烷基)- 哌嗪基,

[0512] T4 为键或 1-4C- 亚烷基,

[0513] Het3 为 1N-(1-4C- 烷基)- 哌啶基或 1N-(1-4C- 烷基)- 吡咯烷基,

[0514] V 为 -O-(氧)或 -C(O)NH-,

[0515] T5 为键或 1-4C- 亚烷基,

[0516] Het4 为 1N-(1-4C- 烷基)- 哌啶基或 1N-(1-4C- 烷基)- 吡咯烷基,

[0517] R62 为 1-4C- 烷基,

[0518] Aa1 为联苯基,

[0519] Hh1 为由两个杂芳基形成的联杂芳基,

[0520] 所述杂芳基独立选自包含 1 个或 2 个杂原子的单环 5- 或 6- 元杂芳基,每个杂原子选自氮、氧和硫,并且

[0521] 所述杂芳基通过单键相连,

[0522] Ah1 为由苯基和选自包含 1 个或 2 个杂原子的单环 5- 或 6- 元杂芳基的杂芳基构成的苯基 - 杂芳基,每个杂原子选自氮、氧和硫,其中所述苯基和杂芳基通过单键相连,且其中 Ah1 通过所述杂芳基部分连接到母体分子基团上。

[0523] Ha1 为由选自包含 1 个或 2 个杂原子的单环 5- 或 6- 元杂芳基的杂芳基和苯基构成的杂芳基 - 苯基,每个杂原子选自氮、氧和硫,其中所述杂芳基和苯基通过单键相连,且其中 Ha1 通过所述苯基部分连接在母体分子基团上,

[0524] Ha2 为由选自包含 1、2 或 3 个杂原子的稠合二环 9- 或 10- 元杂芳基的杂芳基和苯基构成的杂芳基 - 苯基,每个杂原子选自氮、氧和硫,其中所述杂芳基和苯基通过单键相连,且其中 Ha2 通过所述苯基部分连接在母体分子基团上,

[0525] Ha3 为由选自包含 3 或 4 个杂原子的单环 5- 元杂芳基的杂芳基和苯基构成的杂芳基 - 苯基,每个杂原子选自氮、氧和硫,其中所述杂芳基和苯基通过单键相连,且其中 Ha3 通过所述苯基部分连接在母体分子基团上,

[0526] Ha4 为由选自包含无杂原子的苯环和 1 或 2 个杂原子的部分饱和的稠合二环 9- 或 10- 杂芳基的杂芳基和苯基构成的杂芳基 - 苯基,每个杂原子选自氮、氧和硫,其中所述杂芳基和苯基通过单键相连,且其中 Ha4 通过所述苯基部分连接在母体分子基团上,

[0527] R7 为羟基或 2- 氨基苯基,

[0528] 及这些化合物的盐。

[0529] 特别值得提及的本发明方面 A 的化合物为下面的式 I 化合物

[0530] 其中

[0531] R1 为氢,

[0532] R2 为氢，

[0533] R3 为氢，

[0534] R4 为氢，

[0535] R5 为氢，

[0536] R6 为 -T1-Q1，其中

[0537] T1 为键，

[0538] 或者

[0539] Q1 为在末端环被 R61 和 / 或 R62 取代，为 Aa1、Hh1、Ha1、Ha2、Ha3、Ha4 或 Ah1，

[0540] 或

[0541] Q1 为未取代的，为 Ha2、Ha3 或 Ha4，

[0542] 其中

[0543] R61 为 1-2C- 烷基、1-2C- 烷氧基、羟基、三氟甲基、卤素、羟基 -1-2C- 烷基、1-2C- 烷基磺酰基氨基、1-2C- 烷基羰基氨基、二 -1-2C- 烷基氨基磺酰基、-T2-N(R611)R612、-U-T3-N(R613)R614、-T4-Het3 或 -V-T5-Het4，其中

[0544] T2 为键或直链 1-4C- 亚烷基，

[0545] R611 为氢、1-2C- 烷基、3-5C- 环烷基、1-2C- 烷氧基 -2-3C- 烷基、1-2C- 烷基羰基或 1-2C- 烷基磺酰基，

[0546] R612 为氢或 1-2C- 烷基，

[0547] 或 R611 和 R612 与连接它们的氮原子一起形成杂环 Het1，其中

[0548] Het1 为通过 N 连接的吗啉基、哌啶基、吡咯烷基、哌嗪基或 4N-(1-2C- 烷基)- 哌嗪基，

[0549] U 为 -O-(氧) 或 -C(O)NH-，

[0550] T3 为直链 2-4C- 亚烷基，

[0551] R613 为氢、1-2C- 烷基、3-5C- 环烷基、1-2C- 烷氧基 -2-3C- 烷基、1-2C- 烷基羰基或 1-2C- 烷基磺酰基，

[0552] R614 为氢或 1-2C- 烷基，

[0553] 或 R613 和 R614 与连接它们的氮原子一起形成杂环 Het2，其中

[0554] Het2 为通过 N 连接的吗啉基、哌啶基、吡咯烷基、哌嗪基或 4N-(1-2C- 烷基)- 哌嗪基，

[0555] T4 为键或直链 1-4C- 亚烷基，

[0556] Het3 为 1N-(1-2C- 烷基)- 哌啶基或 1N-(1-2C- 烷基)- 吡咯烷基，

[0557] V 为 -O-(氧) 或 -C(O)NH-，

[0558] T5 为键或直链 1-4C- 亚烷基，

[0559] Het4 为 1N-(1-2C- 烷基)- 哌啶基或 1N-(1-2C- 烷基)- 吡咯烷基，

[0560] R62 为 1-2C- 烷基，

[0561] Aa1 为 1,1’- 联苯 -3- 基或 1,1’- 联苯 -4- 基，

[0562] Hh1 为由两个杂芳基形成的联杂芳基，

[0563] 所述杂芳基独立选自包含 1 个或 2 个杂原子的单环 5- 或 6- 元杂芳基，每个杂原子选自氮、氧和硫，并且

[0564] 所述杂芳基通过单键相连，

[0565] Ah1 为由苯基和选自包含 1 个或 2 个杂原子的单环 5- 或 6- 元杂芳基的杂芳基构成的苯基 - 杂芳基，每个杂原子选自氮、氧和硫，其中所述苯基和杂芳基通过单键相连，且其中 Ah1 通过所述杂芳基部分连接到母体分子基团上，

[0566] Ha1 为各自由选自包含 1 个或 2 个杂原子的单环 5- 或 6- 元杂芳基的杂芳基和苯基构成的 3-(杂芳基)- 苯基或 4-(杂芳基)- 苯基，每个杂原子选自氮、氧和硫，其中所述杂芳基和苯基通过单键相连，且其中 Ha1 通过所述苯基部分连接在母体分子基团上，

[0567] Ha2 为各自由选自包含 1 或 2 个杂原子的稠合二环 9- 或 10- 元杂芳基的杂芳基和苯基构成的 3-(杂芳基)- 苯基或 4-(杂芳基)- 苯基，每个杂原子选自氮、氧和硫，其中所述杂芳基和苯基通过单键相连，且其中 Ha2 通过所述苯基部分连接在母体分子基团上，

[0568] Ha3 为各自由选自包含 3 或 4 个杂原子的单环 5- 元杂芳基的杂芳基和苯基构成的 3-(杂芳基)- 苯基或 4-(杂芳基)- 苯基，每个杂原子选自氮、氧和硫，其中所述杂芳基和苯基通过单键相连，且其中 Ha3 通过所述苯基部分连接在母体分子基团上，

[0569] Ha4 为各自由选自包含无杂原子的苯环和 1 或 2 个杂原子的部分饱和的稠合二环 9- 或 10- 元杂芳基的杂芳基和苯基构成的 3-(杂芳基)- 苯基或 4-(杂芳基)- 苯基，每个杂原子选自氮、氧和硫，其中所述杂芳基和苯基通过单键相连，且其中 Ha4 通过所述苯基部分连接在母体分子基团上，

[0570] R7 为羟基或 2- 氨基苯基，

[0571] 及这些化合物的盐。

[0572] 更值得提及的本发明方面 A 的化合物为下面的式 I 化合物

[0573] 其中

[0574] R1 为氢，

[0575] R2 为氢，

[0576] R3 为氢，

[0577] R4 为氢，

[0578] R5 为氢，

[0579] R6 为 -T1-Q1，其中

[0580] T1 为键，

[0581] 或者

[0582] Q1 为在末端环被 R61 和 / 或 R62 取代，为 Aa1、Hh1、Ha1、Ha2、Ha3、Ha4 或 Ah1，

[0583] 或

[0584] Q1 为未取代的，为 Ha2、Ha3 或 Ha4，

[0585] 其中

[0586] R61 为甲基、甲氧基、羟基、三氟甲基、羟基甲基、甲基磺酰基氨基、甲基羰基氨基、二甲基氨基磺酰基、-T2-N(R611)R612、-U-T3-N(R613)R614、-T4-Het3 或 -V-T5-Het4，其中

[0587] T2 为键、亚甲基、二亚甲基或三亚甲基，

[0588] R611 为氢、甲基、环丙基、环戊基、2- 甲氧基乙基、乙酰基或甲基磺酰基，

[0589] R612 为氢或甲基，

[0590] 或 R611 和 R612 与连接它们的氮原子一起形成杂环 Het1，其中

[0591] Het1 为通过 N 连接的吗啉基、哌啶基、吡咯基、哌嗪基或 4- 甲基 - 哌嗪基，

[0592] U 为 -O-（氧）或 -C(O)NH-，

[0593] T3 为二亚甲基或三亚甲基，

[0594] R613 为氢、甲基、环丙基、环戊基、2- 甲氧基乙基、乙酰基或甲基磺酰基，

[0595] R614 为氢或甲基，

[0596] 或 R613 和 R614 与连接它们的氮原子一起形成杂环 Het2，其中

[0597] Het2 为通过 N 连接的吗啉基、哌啶基、吡咯基、哌嗪基或 4- 甲基 - 哌嗪基，

[0598] T4 为键、亚甲基、二亚甲基或三亚甲基，

[0599] Het3 为 1- 甲基 - 哌啶基或 1- 甲基 - 吡咯烷基，

[0600] V 为 -O-（氧）或 -C(O)NH-，

[0601] T5 为键、亚甲基、二亚甲基或三亚甲基，

[0602] Het4 为 1- 甲基 - 哌啶基或 1- 甲基 - 吡咯烷基，

[0603] R62 为甲基，

[0604] Aa1 为 1,1’- 联苯 -3- 基或 1,1’- 联苯 -4- 基，

[0605] Hh1 为由两个杂芳基形成的联杂芳基，所述杂芳基独立选自吡咯基、呋喃基、噻吩基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基和哒嗪基，并且

[0606] 所述杂芳基通过单键相连，

[0607] 如，

[0608] Hh1 为吡啶基 - 噻吩基、噻唑基 - 噻吩基、吡唑基 - 噻吩基、联吡啶基、吡唑基 - 吡啶基或噻唑基 - 吡啶基，

[0609] Ah1 为由苯基和选自下列的杂芳基构成的苯基 - 杂芳基 ：吡咯基、呋喃基、噻吩基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基和哒嗪基，其中所述苯基和杂芳基通过单键相连，且其中 Ah1 通过所述杂芳基部分连接到母体分子基团上，

[0610] 如，

[0611] Ah1 为苯基 - 噻吩基或苯基 - 吡啶基，

[0612] Ha1 为各自由选自吡咯基、呋喃基、噻吩基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基和哒嗪基的杂芳基和苯基构成的 3-（杂芳基）- 苯基或 4-（杂芳基）- 苯基，其中所述杂芳基和苯基通过单键相连，且其中 Ha1 通过所述苯基部分连接在母体分子基团上，

[0613] 如，

[0614] Ha1 为 3-（吡啶基）- 苯基、3-（噻唑基）- 苯基、3-（吡唑基）- 苯基、3-（异噁唑基）- 苯基、4-（吡啶基）- 苯基、4-（噻唑基）- 苯基、4-（吡唑基）- 苯基或 4-（异噁唑基）- 苯基，

[0615] Ha2 为各自由选自吲哚基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、吲唑基、苯并咪唑基、苯并异噁唑基、苯并异噻唑基、苯并呋咱基、苯并三唑基、苯并噻二唑基、喹啉基、异喹啉基、喹唑啉基、喹喔啉基、噌啉基、吲嗪基和萘啶基的杂芳基和苯基构成

的 3-(杂芳基)-苯基或 4-(杂芳基)-苯基，其中所述杂芳基和苯基通过单键相连，且其中 Ha2 通过所述苯基部分连接在母体分子基团上，

[0616] 如，

[0617] Ha2 为 3-(吲哚基)-苯基或 4-(吲哚基)-苯基，

[0618] Ha3 为各自由选自噻二唑基、噁二唑基、三唑基和四唑基的杂芳基和苯基构成的 3-(杂芳基)-苯基或 4-(杂芳基)-苯基，其中所述杂芳基和苯基通过单键相连，且其中 Ha3 通过所述苯基部分连接在母体分子基团上，

[0619] 如，

[0620] Ha3 为 3-(三唑基)-苯基或 4-(三唑基)-苯基，

[0621] Ha4 为各自由选自二氢吲哚基、异二氢吲哚基、1,2,3,4- 四氢喹啉基、1,2,3,4- 四氢异喹啉基、2,3- 二氢苯并呋喃基、2,3- 二氢苯并噻吩基、苯并 [1,3] 二氧杂环戊烯基、2,3- 二氢苯并 [1,4] 二噁英基、色满基、色烯基和 2,3- 二氢苯并 [1,4] 噁嗪基的杂芳基和苯基构成的 3-(杂芳基)-苯基或 4-(杂芳基)-苯基，其中所述杂芳基和苯基通过单键相连，且其中 Ha4 通过所述苯基部分连接在母体分子基团上，

[0622] 如，

[0623] Ha4 为 3-(苯并 [1,3] 二氧杂环戊烯基)-苯基、4-(苯并 [1,3] 二氧杂环戊烯基)-苯基、3-(2,3- 二氢苯并呋喃基)-苯基或 4-(2,3- 二氢苯并呋喃基)-苯基，

[0624] R7 为羟基或 2- 氨基苯基，

[0625] 及这些化合物的盐。

[0626] 要强调的本发明方面 A 的化合物为下面的式 I 化合物

[0627] 其中

[0628] R1 为氢，

[0629] R2 为氢，

[0630] R3 为氢，

[0631] R4 为氢，

[0632] R5 为氢，

[0633] R6 为 -T1-Q1，其中

[0634] T1 为键；

[0635] 或者

[0636] Q1 在末端环被 R61 取代，为 Aa1 或 Ah1，其中

[0637] Aa1 为 1,1'-联苯 -3- 基或 1,1'-联苯 -4- 基，

[0638] 如，

[0639] 3'-(R61)-1,1'-联苯 -3- 基、4'-(R61)-1,1'-联苯 -3- 基、3'-(R61)-1,1'-联苯 -4- 基或 4'-(R61)-1,1'-联苯 -4- 基，

[0640] Ah1 为苯基 - 噻吩基或苯基 - 吡啶基，

[0641] 如，

[0642] [3-(R61)- 苯基]- 噻吩基、[4-(R61)- 苯基]- 噻吩基、[3-(R61)- 苯基]- 吡啶基或 [4-(R61)- 苯基]- 吡啶基，

[0643] 如 5-[3-(R61)- 苯基]- 噻吩 -2- 基、5-[4-(R61)- 苯基]- 噻吩 -2- 基、

2-[3-(R61)-苯基]-吡啶-4-基、2-[4-(R61)-苯基]-吡啶-4-基、6-[3-(R61)-苯基]-吡啶-3-基或6-[4-(R61)-苯基]-吡啶-3-基，

[0644] 其中

[0645] R61为甲氧基、羟基、三氟甲基、羟基甲基、甲基磺酰基氨基、甲基羰基氨基、二甲基氨基磺酰基、-T2-N(R611)R612、-U-T3-N(R613)R614、-T4-Het3或-V-T5-Het4，其中

[0646] T2为键、亚甲基、二亚甲基或三亚甲基，

[0647] R611为氢、甲基、环丙基、环戊基、2-甲氧基乙基、乙酰基或甲基磺酰基，

[0648] R612为氢或甲基，

[0649] 或R611和R612与连接它们的氮原子一起形成杂环Het1，其中

[0650] Het1为通过N连接的吗啉基、哌啶基、吡咯烷基或4-甲基-哌嗪基，

[0651] U为-O-(氧)或-C(O)NH-，

[0652] T3为二亚甲基或三亚甲基，

[0653] R613为甲基，

[0654] R614为甲基，

[0655] 或R613和R614与连接它们的氮原子一起形成杂环Het2，其中

[0656] Het2为通过N连接的吗啉基、哌啶基、吡咯烷基或4-甲基-哌嗪基，

[0657] T4为键、亚甲基、二亚甲基或三亚甲基，

[0658] Het3为1-甲基-哌啶基或1-甲基-吡咯烷基，

[0659] V为-O-(氧)或-C(O)NH-，

[0660] T5为键、亚甲基、二亚甲基或三亚甲基，

[0661] Het4为1-甲基-哌啶基或1-甲基-吡咯烷基；

[0662] 或

[0663] Q1在末端环被R61取代，为Hh1或Ha1，其中

[0664] Hh1为吡啶基-噻吩基或联吡啶基，

[0665] 如，

[0666] [2-(R61)-吡啶-4-基]-噻吩基或[6-(R61)-吡啶-3-基]-噻吩基，

[0667] 如5-[2-(R61)-吡啶-4-基]-噻吩-2-基或5-[6-(R61)-吡啶-3-基]-噻吩-2-基，

[0668] 或

[0669] [2-(R61)-吡啶-4-基]-吡啶基或[6-(R61)-吡啶-3-基]-吡啶基，

[0670] 如2-[2-(R61)-吡啶-4-基]-吡啶-4-基、2-[6-(R61)-吡啶-3-基]-吡啶-4-基、6-[2-(R61)-吡啶-4-基]-吡啶-3-基或6-[6-(R61)-吡啶-3-基]-吡啶-3-基，

[0671] Ha1为3-(吡啶基)-苯基或4-(吡啶基)-苯基，

[0672] 如，

[0673] 3-[2-(R61)-吡啶-4-基]-苯基、3-[6-(R61)-吡啶-3-基]-苯基、4-[2-(R61)-吡啶-4-基]-苯基或4-[6-(R61)-吡啶-3-基]-苯基，

[0674] 其中

[0675] R61为甲氧基或-T2-N(R611)R612，其中

[0676] T2为键，

[0677] R611 为氢或甲基，

[0678] R612 为氢或甲基，

[0679] 或 R611 和 R612 与连接它们的氮原子一起形成杂环 Het1，其中

[0680] Het1 为通过 N 连接的吗啉基、哌啶基、吡咯烷基或 4N- 甲基 - 哌嗪基；

[0681] 或

[0682] Q1 为 3-(1- 甲基 - 吡唑基)- 苯基、4-(1- 甲基 - 吡唑基)- 苯基，

[0683] 3-(甲基 - 噻唑基)- 苯基、4-(甲基 - 噻唑基)- 苯基，

[0684] 3-(二甲基 - 异噁唑基)- 苯基、4-(二甲基 - 异噁唑基)- 苯基，

[0685] (1- 甲基 - 吡唑基)- 噻吩基，

[0686] (1- 甲基 - 吡唑基)- 吡啶基，

[0687] (甲基 - 噻唑基)- 噻吩基，

[0688] (甲基 - 噻唑基)- 吡啶基，

[0689] 3-(苯并 [1,3] 二氧杂环戊烯基)- 苯基、4-(苯并 [1,3] 二氧杂环戊烯基)- 苯基、3-(2,3- 二氢苯并呋喃基)- 苯基、4-(2,3- 二氢苯并呋喃基)- 苯基，

[0690] 3-(1- 甲基 - 吲哚基)- 苯基或 4-(1- 甲基 - 吲哚基)- 苯基，

[0691] 如，

[0692] 3-(1- 甲基 - 吡唑 -4- 基)- 苯基、4-(1- 甲基 - 吡唑 -4- 基)- 苯基，

[0693] 3-(2- 甲基 - 噻唑 -4- 基)- 苯基、4-(2- 甲基 - 噻唑 -4- 基)- 苯基，

[0694] 3-(3,5- 二甲基 - 异噁唑 -4- 基)- 苯基、4-(3,5- 二甲基 - 异噁唑 -4- 基)- 苯基，

[0695] (1- 甲基 - 吡唑 -4- 基)- 噻吩基如 5-(1- 甲基 - 吡唑 -4- 基)- 噻吩 -2- 基，

[0696] (1- 甲基 - 吡唑 -4- 基)- 吡啶基如 6-(1- 甲基 - 吡唑 -4- 基)- 吡啶 -3- 基或 2-(1- 甲基 - 吡唑 -4- 基)- 吡啶 -4- 基，

[0697] (2- 甲基 - 噻唑 -4- 基)- 噻吩基如 5-(2- 甲基 - 噻唑 -4- 基)- 噻吩 -2- 基，

[0698] (2- 甲基 - 噻唑 -4- 基)- 吡啶基如 6-(2- 甲基 - 噻唑 -4- 基)- 吡啶 -3- 基或 2-(2- 甲基 - 噻唑 -4- 基)- 吡啶 -4- 基，

[0699] 3-(苯并 [1,3] 二氧杂环戊烯 -5- 基)- 苯基、4-(苯并 [1,3] 二氧杂环戊烯 -5- 基)- 苯基、3-(2,3- 二氢苯并呋喃 -5- 基)- 苯基、4-(2,3- 二氢苯并呋喃 -5- 基)- 苯基，

[0700] 3-(1- 甲基 - 吲哚 -5- 基)- 苯基或 4-(1- 甲基 - 吲哚 -5- 基)- 苯基；

[0701] 或

[0702] Q1 为 3-[1N-(R61)- 吡唑基]- 苯基、4-[1N-(R61)- 吡唑基]- 苯基，

[0703] [1N-(R61)- 吡唑基)- 噻吩基，

[0704] [1N-(R61)- 吡唑基)- 吡啶基，

[0705] 3-[1N-(R61)- 三唑基]- 苯基或 4-[1N-(R61)- 三唑基]- 苯基，

[0706] 如，

[0707] 3-[1N-(R61)- 吡唑 -4- 基]- 苯基、4-[1N-(R61)- 吡唑 -4- 基]- 苯基，

[0708] [1N-(R61)- 吡唑 -4- 基)- 噻吩基如 5-[1N-(R61)- 吡唑 -4- 基)- 噻吩 -2- 基，

[0709] [1N-(R61)- 吡唑 -4- 基)- 吡啶基如 2-[1N-(R61)- 吡唑 -4- 基)- 吡啶 -4- 基或

6-[1N-(R61)- 吡唑 -4- 基)- 吡啶 -3- 基，

[0710] 3-[1N-(R61)- 三唑 -4- 基]- 苯基或 4-[1N-(R61)- 三唑 -4- 基]- 苯基，

[0711] 其中

[0712] R61 为 -T2-N(R611)R612 或 -T4-Het3，其中

[0713] T2 为二亚甲基或三亚甲基，

[0714] R611 为氢、甲基、环丙基、环戊基、2- 甲氧基乙基、乙酰基或甲基磺酰基，

[0715] R612 为氢或甲基，

[0716] 或 R611 和 R612 与连接它们的氮原子一起形成杂环 Het1，其中

[0717] Het1 为通过 N 连接的吗啉基、哌啶基、吡咯烷基或 4- 甲基 - 哌嗪基，

[0718] T4 为键、亚甲基、二亚甲基或三亚甲基，

[0719] Het3 为 1- 甲基 - 哌啶基或 1- 甲基 - 吡咯烷基；

[0720] R7 为羟基；

[0721] 及这些化合物的盐。

[0722] 要强调的本发明方面 A 的其它化合物为下面的式 I 化合物

[0723] 其中

[0724] R1 为氢，

[0725] R2 为氢，

[0726] R3 为氢，

[0727] R4 为氢，

[0728] R5 为氢，

[0729] R6 为 -T1-Q1，其中

[0730] T1 为键；

[0731] 或者

[0732] Q1 在末端环被 R61 取代，为 Aa1 或 Ah1，其中

[0733] Aa1 为 1,1’- 联苯 -3- 基或 1,1’- 联苯 -4- 基，

[0734] 如，

[0735] 3’-(R61)-1,1’- 联苯 -3- 基、4’-(R61)-1,1’- 联苯 -3- 基、3’-(R61)-1,1’- 联苯 -4- 基或 4’-(R61)-1,1’- 联苯 -4- 基，

[0736] Ah1 为苯基 - 噻吩基或苯基 - 吡啶基，

[0737] 如，

[0738] [3-(R61)- 苯基]- 噻吩基、[4-(R61)- 苯基]- 噻吩基、[3-(R61)- 苯基]- 吡啶基或 [4-(R61)- 苯基]- 吡啶基，

[0739] 如 5-[3-(R61)- 苯 基]- 噻 吩 -2- 基、5-[4-(R61)- 苯 基]- 噻 吩 -2- 基、2-[3-(R61)- 苯基]- 吡啶 -4- 基、2-[4-(R61)- 苯基]- 吡啶 -4- 基、6-[3-(R61)- 苯基]- 吡啶 -3- 基或 6-[4-(R61)- 苯基]- 吡啶 -3- 基，

[0740] 其中

[0741] R61 为甲氧基、羟基、三氟甲基、羟基甲基、甲基磺酰基氨基、甲基羰基氨基、二甲基氨基磺酰基、-T2-N(R611)R612、-U-T3-N(R613)R614、-T4-Het3 或 -V-T5-Het4，其中

[0742] T2 为键、亚甲基、二亚甲基或三亚甲基，

[0743] R611 为氢、甲基、环丙基、环戊基、2- 甲氧基乙基、乙酰基或甲基磺酰基，

[0744] R612 为氢或甲基，

[0745] 或 R611 和 R612 与连接它们的氮原子一起形成杂环 Het1，其中

[0746] Het1 为通过 N 连接的吗啉基、哌啶基、吡咯烷基或 4- 甲基 - 哌嗪基，

[0747] U 为 -O-（氧）或 -C(O)NH-，

[0748] T3 为二亚甲基或三亚甲基，

[0749] R613 为甲基，

[0750] R614 为甲基，

[0751] 或 R613 和 R614 与连接它们的氮原子一起形成杂环 Het2，其中

[0752] Het2 为通过 N 连接的吗啉基、哌啶基、吡咯烷基或 4- 甲基 - 哌嗪基，

[0753] T4 为键、亚甲基、二亚甲基或三亚甲基，

[0754] Het3 为 1- 甲基 - 哌啶基或 1- 甲基 - 吡咯烷基，

[0755] V 为 -O-（氧）或 -C(O)NH-，

[0756] T5 为键、亚甲基、二亚甲基或三亚甲基，

[0757] Het4 为 1- 甲基 - 哌啶基或 1- 甲基 - 吡咯烷基；

[0758] 或

[0759] Q1 在末端环被 R61 取代，为 Hh1 或 Ha1，其中

[0760] Hh1 为吡啶基 - 噻吩基或联吡啶基，

[0761] 如，

[0762] [2-(R61)- 吡啶 -4- 基]- 噻吩基或 [6-(R61)- 吡啶 -3- 基]- 噻吩基，

[0763] 如 5-[2-(R61)- 吡 啶 -4- 基]- 噻 吩 -2- 基 或 5-[6-(R61)- 吡 啶 -3- 基]- 噻吩 -2- 基，

[0764] 或

[0765] [2-(R61)- 吡啶 -4- 基]- 吡啶基或 [6-(R61)- 吡啶 -3- 基]- 吡啶基，

[0766] 如 2-[2-(R61)- 吡 啶 -4- 基]- 吡 啶 -4- 基、2-[6-(R61)- 吡 啶 -3- 基]- 吡啶 -4- 基、6-[2-(R61)- 吡啶 -4- 基]- 吡啶 -3- 基或 6-[6-(R61)- 吡啶 -3- 基]- 吡啶 -3- 基，

[0767] Ha1 为 3-（吡啶基）- 苯基或 4-（吡啶基）- 苯基，

[0768] 如，

[0769] 3-[2-(R61)- 吡 啶 -4- 基]- 苯 基、3-[6-(R61)- 吡 啶 -3- 基]- 苯 基、4-[2-(R61)- 吡啶 -4- 基]- 苯基或 4-[6-(R61)- 吡啶 -3- 基]- 苯基，

[0770] 其中

[0771] R61 为甲氧基或 -T2-N(R611)R612，其中

[0772] T2 为键，

[0773] R611 为氢或甲基，

[0774] R612 为氢或甲基，

[0775] 或 R611 和 R612 与连接它们的氮原子一起形成杂环 Het1，其中

[0776] Het1 为通过 N 连接的吗啉基、哌啶基、吡咯烷基或 4N- 甲基 - 哌嗪基；

[0777] 或

[0778] Q1 为 3-(1- 甲基 - 吡唑基)- 苯基、4-(1- 甲基 - 吡唑基)- 苯基，

[0779] 3-(甲基-噻唑基)-苯基、4-(甲基-噻唑基)-苯基，

[0780] 3-(二甲基-异噁唑基)-苯基、4-(二甲基-异噁唑基)-苯基，

[0781] (1-甲基-吡唑基)-噻吩基，

[0782] (1-甲基-吡唑基)-吡啶基，

[0783] (甲基-噻唑基)-噻吩基，

[0784] (甲基-噻唑基)-吡啶基，

[0785] 3-(苯并[1,3]二氧杂环戊烯基)-苯基、4-(苯并[1,3]二氧杂环戊烯基)-苯基、3-(2,3-二氢苯并呋喃基)-苯基、4-(2,3-二氢苯并呋喃基)-苯基，

[0786] 3-(1-甲基-吲哚基)-苯基或4-(1-甲基-吲哚基)-苯基，

[0787] 如，

[0788] 3-(1-甲基-吡唑-4-基)-苯基、4-(1-甲基-吡唑-4-基)-苯基，

[0789] 3-(2-甲基-噻唑-4-基)-苯基、4-(2-甲基-噻唑-4-基)-苯基，

[0790] 3-(3,5-二甲基-异噁唑-4-基)-苯基、4-(3,5-二甲基-异噁唑-4-基)-苯基，

[0791] (1-甲基-吡唑-4-基)-噻吩基如5-(1-甲基-吡唑-4-基)-噻吩-2-基，

[0792] (1-甲基-吡唑-4-基)-吡啶基如6-(1-甲基-吡唑-4-基)-吡啶-3-基或2-(1-甲基-吡唑-4-基)-吡啶-4-基，

[0793] (2-甲基-噻唑-4-基)-噻吩基如5-(2-甲基-噻唑-4-基)-噻吩-2-基，

[0794] (2-甲基-噻唑-4-基)-吡啶基如6-(2-甲基-噻唑-4-基)-吡啶-3-基或2-(2-甲基-噻唑-4-基)-吡啶-4-基，

[0795] 3-(苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基)-苯基、4-(苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基)-苯基、3-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-苯基、4-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-苯基，

[0796] 3-(1-甲基-吲哚-5-基)-苯基或4-(1-甲基-吲哚-5-基)-苯基；

[0797] 或

[0798] Q1为3-[1N-(R61)-吡唑基]-苯基、4-[1N-(R61)-吡唑基]-苯基，

[0799] [1N-(R61)-吡唑基)-噻吩基，

[0800] [1N-(R61)-吡唑基)-吡啶基，

[0801] 3-[1N-(R61)-三唑基]-苯基或4-[1N-(R61)-三唑基]-苯基，

[0802] 如，

[0803] 3-[1N-(R61)-吡唑-4-基]-苯基、4-[1N-(R61)-吡唑-4-基]-苯基，

[0804] [1N-(R61)-吡唑-4-基)-噻吩基如5-[1N-(R61)-吡唑-4-基)-噻吩-2-基，

[0805] [1N-(R61)-吡唑-4-基)-吡啶基如2-[1N-(R61)-吡唑-4-基)-吡啶-4-基或6-[1N-(R61)-吡唑-4-基)-吡啶-3-基，

[0806] 3-[1N-(R61)-三唑-4-基]-苯基或4-[1N-(R61)-三唑-4-基]-苯基，

[0807] 其中

[0808] R61为-T2-N(R611)R612或-T4-Het3，其中

[0809] T2为二亚甲基或三亚甲基，

[0810] R611为氢、甲基、环丙基、环戊基、2-甲氧基乙基、乙酰基或甲基磺酰基，

[0811] R612 为氢或甲基，

[0812] 或 R611 和 R612 与连接它们的氮原子一起形成杂环 Het1，其中

[0813] Het1 为通过 N 连接的吗啉基、哌啶基、吡咯烷基或 4- 甲基 - 哌嗪基，

[0814] T4 为键、亚甲基、二亚甲基或三亚甲基，

[0815] Het3 为 1- 甲基 - 哌啶基或 1- 甲基 - 吡咯烷基；

[0816] R7 为 2- 氨基苯基；

[0817] 及这些化合物的盐。

[0818] 更要强调的本发明方面 A 的化合物为下面的式 I 化合物

[0819] 其中

[0820] R1 为氢，

[0821] R2 为氢，

[0822] R3 为氢，

[0823] R4 为氢，

[0824] R5 为氢，

[0825] R6 为 -T1-Q1，其中

[0826] T1 为键；

[0827] 或者

[0828] Q1 在末端环被 R61 取代，为 Aa1 或 Ah1，其中

[0829] Aa1 为 1，1' - 联苯 -3- 基或 1，1' - 联苯 -4- 基，

[0830] 如，

[0831] 3' -(R61)-1，1' - 联苯 -3- 基、4' -(R61)-1，1' - 联苯 -3- 基、3' -(R61)-1，1' - 联苯 -4- 基或 4' -(R61)-1，1' - 联苯 -4- 基，

[0832] Ah1 为苯基 - 噻吩基或苯基 - 吡啶基，

[0833] 如，

[0834] [3-(R61)- 苯基]- 噻吩基、[4-(R61)- 苯基]- 噻吩基、[3-(R61)- 苯基]- 吡啶基或 [4-(R61)- 苯基]- 吡啶基，

[0835] 如 5-[3-(R61)- 苯基]- 噻吩 -2- 基、5-[4-(R61)- 苯基]- 噻吩 -2- 基、2-[3-(R61)- 苯基]- 吡啶 -4- 基、2-[4-(R61)- 苯基]- 吡啶 -4- 基、6-[3-(R61)- 苯基]- 吡啶 -3- 基或 6-[4-(R61)- 苯基]- 吡啶 -3- 基，

[0836] 其中

[0837] R61 为选自下列的任一基团：3- 吗啉 -4- 基 - 丙基、2- 吗啉 -4- 基 - 乙基、吗啉 -4- 基 - 甲基、3-(4- 甲基 - 哌嗪 -1- 基)- 丙基、2-(4- 甲基 - 哌嗪 -1- 基)- 乙基，(4- 甲基 - 哌嗪 -1- 基)- 甲基、3- 吡咯烷 -1- 基 - 丙基、2- 吡咯烷 -1- 基 - 乙基、吡咯烷 -1- 基 - 甲基、3- 哌啶 -1- 基 - 丙基、2- 哌啶 -1- 基 - 乙基、哌啶 -1- 基 - 甲基、3- 吗啉 -4- 基 - 丙氧基、2- 吗啉 -4- 基 - 乙氧基、3- 吡咯烷 -1- 基 - 丙氧基、2- 吡咯烷 -1- 基 - 乙氧基、3-(4- 甲基 - 哌嗪 -1- 基)- 丙氧基、2-(4- 甲基 - 哌嗪 -1- 基)- 乙氧基、3-(1- 甲基 - 哌啶 -4- 基)- 丙氧基、2-(1- 甲基 - 哌啶 -4- 基)- 乙氧基、3- 哌啶 -1- 基 - 丙氧基、2- 哌啶 -1- 基 - 乙氧基、二甲基氨基甲基、2- 二甲基氨基 - 乙基、3- 二甲基氨基 - 丙基、甲基磺酰基氨基、二甲基氨基磺酰基、乙酰胺基、氨基、二甲基氨基，通过 N 连接的吗啉基、哌啶基、吡咯烷基、4- 甲

基-哌嗪基,羟基、三氟甲基、甲氧基、(2-二甲基氨基-乙基氨基)-羰基、(2-甲氧基-乙基氨基)甲基、氨基甲基、乙酰基氨基-甲基、甲基磺酰基氨基-甲基、环戊基氨基甲基、环丙基氨基甲基和羟基甲基;

[0838] 或

[0839] Q1 在末端环被 R61 取代,为 Hh1 或 Ha1,其中

[0840] Hh1 为吡啶基-噻吩基或联吡啶基,

[0841] 如,

[0842] [2-(R61)-吡啶-4-基]-噻吩基或 [6-(R61)-吡啶-3-基]-噻吩基,

[0843] 如 5-[2-(R61)-吡啶-4-基]-噻吩-2-基或 5-[6-(R61)-吡啶-3-基]-噻吩-2-基,

[0844] 或

[0845] [2-(R61)-吡啶-4-基]-吡啶基或 [6-(R61)-吡啶-3-基]-吡啶基,

[0846] 如 2-[2-(R61)-吡啶-4-基]-吡啶-4-基、2-[6-(R61)-吡啶-3-基]-吡啶-4-基、6-[2-(R61)-吡啶-4-基]-吡啶-3-基或6-[6-(R61)-吡啶-3-基]-吡啶-3-基,

[0847] Ha1 为 3-(吡啶基)-苯基或 4-(吡啶基)-苯基,

[0848] 如,

[0849] 3-[2-(R61)-吡啶-4-基]-苯基、3-[6-(R61)-吡啶-3-基]-苯基、4-[2-(R61)-吡啶-4-基]-苯基或 4-[6-(R61)-吡啶-3-基]-苯基,

[0850] 其中

[0851] R61 为任一选自下列的基团:甲基磺酰基氨基、乙酰胺基、氨基、二甲基氨基,通过 N 连接的吗啉基、哌啶基、吡咯烷基、4-甲基-哌嗪基,羟基、三氟甲基和甲氧基;

[0852] 或

[0853] Q1 为 3-(1-甲基-吡唑-4-基)-苯基、4-(1-甲基-吡唑-4-基)-苯基,

[0854] 3-(2-甲基-噻唑-4-基)-苯基、4-(2-甲基-噻唑-4-基)-苯基,

[0855] 3-(3,5-二甲基-异噁唑-4-基)-苯基、4-(3,5-二甲基-异噁唑-4-基)-苯基,

[0856] (1-甲基-吡唑-4-基)-噻吩基如 5-(1-甲基-吡唑-4-基)-噻吩-2-基,

[0857] (1-甲基-吡唑-4-基)-吡啶基如 6-(1-甲基-吡唑-4-基)-吡啶-3-基或 2-(1-甲基-吡唑-4-基)-吡啶-4-基,

[0858] (2-甲基-噻唑-4-基)-噻吩基如 5-(2-甲基-噻唑-4-基)-噻吩-2-基,

[0859] (2-甲基-噻唑-4-基)-吡啶基如 6-(2-甲基-噻唑-4-基)-吡啶-3-基或 2-(2-甲基-噻唑-4-基)-吡啶-4-基,

[0860] 3-(苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基)-苯基、4-(苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基)-苯基、3-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-苯基、4-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-苯基,

[0861] 3-(1-甲基-吲哚-5-基)-苯基或 4-(1-甲基-吲哚-5-基)-苯基;

[0862] 或

[0863] Q1 为 3-[1N-(R61)-吡唑-4-基]-苯基、4-[1N-(R61)-吡唑-4-基]-苯基,

[0864] [1N-(R61)-吡唑-4-基)-噻吩基如 5-[1N-(R61)-吡唑-4-基)-噻吩-2-基,

[0865] [1N-(R61)-吡唑-4-基)-吡啶基如2-[1N-(R61)-吡唑-4-基)-吡啶-4-基或6-[1N-(R61)-吡唑-4-基)-吡啶-3-基，

[0866] 3-[1N-(R61)-三唑-4-基]-苯基或4-[1N-(R61)-三唑-4-基]-苯基，

[0867] 其中

[0868] R61为任一选自下列的基团：

[0869] 3-吗啉-4-基-丙基、2-吗啉-4-基-乙基、3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丙基、2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙基、3-吡咯烷-1-基-丙基、2-吡咯烷-1-基-乙基、3-哌啶-1-基-丙基、2-哌啶-1-基-乙基、2-二甲基氨基-乙基和3-二甲基氨基-丙基；

[0870] R7为羟基；

[0871] 及这些化合物的盐。

[0872] 更要强调的本发明方面A的其它化合物为下面的式I化合物

[0873] 其中

[0874] R1为氢，

[0875] R2为氢，

[0876] R3为氢，

[0877] R4为氢，

[0878] R5为氢，

[0879] R6为-T1-Q1，其中

[0880] T1为键；

[0881] 或者

[0882] Q1在末端环被R61取代，为Aa1或Ah1，其中

[0883] Aa1为1,1'-联苯-3-基或1,1'-联苯-4-基，

[0884] 如，

[0885] 3'-(R61)-1,1'-联苯-3-基、4'-(R61)-1,1'-联苯-3-基、3'-(R61)-1,1'-联苯-4-基或4'-(R61)-1,1'-联苯-4-基，

[0886] Ah1为苯基-噻吩基或苯基-吡啶基，

[0887] 如，

[0888] [3-(R61)-苯基]-噻吩基，[4-(R61)-苯基]-噻吩基，[3-(R61)-苯基]-吡啶基或[4-(R61)-苯基]-吡啶基，

[0889] 如5-[3-(R61)-苯基]-噻吩-2-基、5-[4-(R61)-苯基]-噻吩-2-基、2-[3-(R61)-苯基]-吡啶-4-基、2-[4-(R61)-苯基]-吡啶-4-基、6-[3-(R61)-苯基]-吡啶-3-基或6-[4-(R61)-苯基]-吡啶-3-基，

[0890] 其中

[0891] R61为任一选自下列的基团：3-吗啉-4-基-丙基、2-吗啉-4-基-乙基、吗啉-4-基-甲基、3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丙基、2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙基，(4-甲基-哌嗪-1-基)-甲基、3-吡咯烷-1-基-丙基、2-吡咯烷-1-基-乙基、吡咯烷-1-基-甲基、3-哌啶-1-基-丙基、2-哌啶-1-基-乙基、哌啶-1-基-甲基、3-吗啉-4-基-丙氧基、2-吗啉-4-基-乙氧基、3-吡咯烷-1-基-丙氧基、2-吡咯烷-1-基-乙氧基、3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丙氧基、2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙氧基、3-(1-甲基-哌啶-4-基)-丙

氧基、2-(1- 甲基 - 哌啶 -4- 基)- 乙氧基、3- 哌啶 -1- 基 - 丙氧基、2- 哌啶 -1- 基 - 乙氧基、二甲基氨基甲基、2- 二甲基氨基 - 乙基、3- 二甲基氨基 - 丙基、甲基磺酰基氨基、二甲基氨基磺酰基、乙酰胺基、氨基、二甲基氨基，通过 N 连接的吗啉基、哌啶基、吡咯烷基、4- 甲基 - 哌嗪基，羟基、三氟甲基、甲氧基、(2- 二甲基氨基 - 乙基氨基)- 羰基、(2- 甲氧基 - 乙基氨基) 甲基、氨基甲基、乙酰基氨基 - 甲基、甲基磺酰基氨基 - 甲基、环戊基氨基甲基、环丙基氨基甲基和羟基甲基 ；

[0892] 或

[0893] Q1 在末端环被 R61 取代，为 Hh1 或 Ha1，其中

[0894] Hh1 为吡啶基 - 噻吩基或联吡啶基，

[0895] 如，

[0896] [2-(R61)- 吡啶 -4- 基]- 噻吩基或 [6-(R61)- 吡啶 -3- 基]- 噻吩基，

[0897] 如 5-[2-(R61)- 吡 啶 -4- 基]- 噻 吩 -2- 基 或 5-[6-(R61)- 吡 啶 -3- 基]- 噻吩 -2- 基，

[0898] 或

[0899] [2-(R61)- 吡啶 -4- 基]- 吡啶基或 [6-(R61)- 吡啶 -3- 基]- 吡啶基，

[0900] 如 2-[2-(R61)- 吡 啶 -4- 基]- 吡 啶 -4- 基、2-[6-(R61)- 吡 啶 -3- 基]- 吡啶 -4- 基、6-[2-(R61)- 吡啶 -4- 基]- 吡啶 -3- 基或 6-[6-(R61)- 吡啶 -3- 基]- 吡啶 -3- 基，

[0901] Ha1 为 3-(吡啶基)- 苯基或 4-(吡啶基)- 苯基，

[0902] 如，

[0903] 3-[2-(R61)- 吡 啶 -4- 基]- 苯 基、3-[6-(R61)- 吡 啶 -3- 基]- 苯 基、4-[2-(R61)- 吡啶 -4- 基]- 苯基或 4-[6-(R61)- 吡啶 -3- 基]- 苯基，

[0904] 其中

[0905] R61 为任一选自下列的基团 ：甲基磺酰基氨基、乙酰胺基、氨基、二甲基氨基，通过 N 连接的吗啉基、哌啶基、吡咯烷基、4- 甲基 - 哌嗪基，羟基、三氟甲基和甲氧基 ；

[0906] 或

[0907] Q1 为 3-(1- 甲基 - 吡唑 -4- 基)- 苯基、4-(1- 甲基 - 吡唑 -4- 基)- 苯基，

[0908] 3-(2- 甲基 - 噻唑 -4- 基)- 苯基、4-(2- 甲基 - 噻唑 -4- 基)- 苯基，

[0909] 3-(3,5- 二甲基 - 异噁唑 -4- 基)- 苯基、4-(3,5- 二甲基 - 异噁唑 -4- 基)- 苯基，

[0910] (1- 甲基 - 吡唑 -4- 基)- 噻吩基如 5-(1- 甲基 - 吡唑 -4- 基)- 噻吩 -2- 基，

[0911] (1- 甲基 - 吡唑 -4- 基)- 吡啶基如 6-(1- 甲基 - 吡唑 -4- 基)- 吡啶 -3- 基或 2-(1- 甲基 - 吡唑 -4- 基)- 吡啶 -4- 基，

[0912] (2- 甲基 - 噻唑 -4- 基)- 噻吩基如 5-(2- 甲基 - 噻唑 -4- 基)- 噻吩 -2- 基，

[0913] (2- 甲基 - 噻唑 -4- 基)- 吡啶基如 6-(2- 甲基 - 噻唑 -4- 基)- 吡啶 -3- 基或 2-(2- 甲基 - 噻唑 -4- 基)- 吡啶 -4- 基，

[0914] 3-(苯并 [1,3] 二氧杂环戊烯 -5- 基)- 苯基、4-(苯并 [1,3] 二氧杂环戊烯 -5- 基)- 苯基、3-(2,3- 二氢苯并呋喃 -5- 基)- 苯基、4-(2,3- 二氢苯并呋喃 -5- 基)- 苯基，

[0915] 3-(1- 甲基 - 吲哚 -5- 基)- 苯基或 4-(1- 甲基 - 吲哚 -5- 基)- 苯基 ；

[0916] 或

[0917] Q1 为 3-[1N-(R61)- 吡唑 -4- 基]- 苯基、4-[1N-(R61)- 吡唑 -4- 基]- 苯基，

[0918] [1N-(R61)- 吡唑 -4- 基)- 噻吩基如 5-[1N-(R61)- 吡唑 -4- 基)- 噻吩 -2- 基，

[0919] [1N-(R61)- 吡唑 -4- 基)- 吡啶基如 2-[1N-(R61)- 吡唑 -4- 基)- 吡啶 -4- 基或 6-[1N-(R61)- 吡唑 -4- 基)- 吡啶 -3- 基，

[0920] 3-[1N-(R61)- 三唑 -4- 基]- 苯基或 4-[1N-(R61)- 三唑 -4- 基]- 苯基，

[0921] 其中

[0922] R61 为任一选自下列的基团 :3- 吗啉 -4- 基 - 丙基、2- 吗啉 -4- 基 - 乙基、3-(4- 甲基 - 哌嗪 -1- 基)- 丙基、2-(4- 甲基 - 哌嗪 -1- 基)- 乙基、3- 吡咯烷 -1- 基 - 丙基、2- 吡咯烷 -1- 基 - 乙基、3- 哌啶 -1- 基 - 丙基、2- 哌啶 -1- 基 - 乙基、2- 二甲基氨基 - 乙基和 3- 二甲基氨基 - 丙基 ；

[0923] R7 为 2- 氨基苯基 ；

[0924] 及这些化合物的盐。

[0925] 要特别强调的本发明方面 A 的化合物为下面的式 I 化合物

[0926] 其中

[0927] R1 为氢，

[0928] R2 为氢，

[0929] R3 为氢，

[0930] R4 为氢，

[0931] R5 为氢，

[0932] R6 为 -T1-Q1，其中

[0933] T1 为键，

[0934] Q1 为任一选自下列的基团 ：

[0935] 3’-(2- 吗啉 -4- 基 - 乙基)- 联苯 -4- 基、3’-(2- 吗啉 -4- 基 - 乙基)- 联苯 -3- 基、4’-(2- 吗啉 -4- 基 - 乙基)- 联苯 -4- 基、4’-(2- 吗啉 -4- 基 - 乙基)- 联苯 -3- 基，

[0936] 3’-(吗啉 -4- 基 - 甲基)- 联苯 -3- 基、4’-(吗啉 -4- 基 - 甲基)- 联苯 -3- 基，

[0937] 3’-(吗啉 -4- 基 - 甲基)- 联苯 -4- 基、4’-(吗啉 -4- 基 - 甲基)- 联苯 -4- 基，

[0938] 4,-(3- 吗啉 -4- 基 - 丙基)- 联苯 -3- 基、4’-(3- 吗啉 -4- 基 - 丙基)- 联苯 -4- 基，

[0939] 3,-(3- 吗啉 -4- 基 - 丙基)- 联苯 -3- 基、3’-(3- 吗啉 -4- 基 - 丙基)- 联苯 -4- 基，

[0940] 4’-(4- 甲基 - 哌嗪 -1- 基甲基)- 联苯 -3- 基、4’-(4- 甲基 - 哌嗪 -1- 基甲基)- 联苯 -4- 基，

[0941] 3’-(4- 甲基 - 哌嗪 -1- 基甲基)- 联苯 -3- 基、3’-(4- 甲基 - 哌嗪 -1- 基甲基)- 联苯 -4- 基，

[0942] 4’-(2- 吗啉 -4- 基 - 乙氧基)- 联苯 -3- 基、4’-(2- 吗啉 -4- 基 - 乙氧基)- 联苯 -4- 基，

[0943] 3’-(2- 吗啉 -4- 基 - 乙氧基)- 联苯 -3- 基、3’-(2- 吗啉 -4- 基 - 乙氧基)- 联苯 -4- 基，

[0944] 4’-(3- 吗啉 -4- 基 - 丙氧基)- 联苯 -3- 基、4’-(3- 吗啉 -4- 基 - 丙氧基)- 联苯 -4- 基，

[0945] 3’-(3-吗啉-4-基-丙氧基)-联苯-3-基、3’-(3-吗啉-4-基-丙氧基)-联苯-4-基，

[0946] 4’-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙氧基]-联苯-3-基、4’-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙氧基]-联苯-4-基、3’-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙氧基]-联苯-3-基、3’-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙氧基]-联苯-4-基，

[0947] 4’-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基]-联苯-3-基、4’-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基]-联苯-4-基，

[0948] 3’-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基]-联苯-3-基、3’-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基]-联苯-4-基，

[0949] 3’-(3-吡咯烷-1-基-丙氧基]-联苯-4-基、4’-(3-吡咯烷-1-基-丙氧基]-联苯-4-基，

[0950] 3’-(3-吡咯烷-1-基-丙氧基]-联苯-3-基、4’-(3-吡咯烷-1-基-丙氧基]-联苯-3-基，

[0951] 4’-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丙氧基]-联苯-4-基、3’-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丙氧基]-联苯-4-基、4’-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丙氧基]-联苯-3-基、3’-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丙氧基]-联苯-3-基，

[0952] 4’-(2-(1-甲基-哌啶-4-基)-乙氧基)-联苯-4-基、4’-(2-(1-甲基-哌啶-4-基)-乙氧基)-联苯-3-基，

[0953] 3’-(2-(1-甲基-哌啶-4-基)-乙氧基)-联苯-4-基、3’-(2-(1-甲基-哌啶-4-基)-乙氧基)-联苯-3-基，

[0954] 2’-二甲基氨基甲基-联苯-4-基、4’-二甲基氨基甲基-联苯-4-基，

[0955] 2’-二甲基氨基甲基-联苯-3-基、4’-二甲基氨基甲基-联苯-3-基，

[0956] 3’-二甲基氨基甲基-联苯-4-基、3’-二甲基氨基甲基-联苯-3-基，

[0957] 3’-[(2-二甲基氨基-乙基氨基)-羰基]-联苯-4-基、4’-[(2-二甲基氨基-乙基氨基)-羰基]-联苯-4-基、4’-[(2-二甲基氨基-乙基氨基)-羰基]-联苯-3-基、3’-[(2-二甲基氨基-乙基氨基)-羰基]-联苯-3-基，

[0958] 2’-甲基磺酰基氨基-联苯-4-基、3’-甲基磺酰基氨基-联苯-4-基、4’-甲基磺酰基氨基-联苯-4-基、2’-甲基磺酰基氨基-联苯-3-基、3’-甲基磺酰基氨基-联苯-3-基、4’-甲基磺酰基氨基-联苯-3-基、4’-甲基磺酰基氨基-联苯-3-基，

[0959] 4’-二甲基氨基磺酰基-联苯-4-基、4’-二甲基氨基磺酰基-联苯-3-基，

[0960] 3’-二甲基氨基磺酰基-联苯-4-基、3’-二甲基氨基磺酰基-联苯-3-基，

[0961] 3’-乙酰胺基-联苯-4-基、4’-乙酰胺基-联苯-4-基、3’-乙酰胺基-联苯-3-基、4’-乙酰胺基-联苯-3-基，

[0962] 3’-氨基-联苯-4-基、3’-二甲基氨基-联苯-4-基、4’-吗啉-4-基-联苯-4-基、4’-羟基-联苯-4-基、3’-三氟甲基-联苯-4-基、4’-甲氧基-联苯-4-基、3’-氨基-联苯-3-基、3’-二甲基氨基-联苯-3-基、4’-吗啉-4-基-联苯-3-基、4’-羟基-联苯-3-基、3’-三氟甲基-联苯-3-基、4’-甲氧基-联苯-3-基、4’-氨基-联苯-4-基、4’-二甲基氨基-联苯-4-基、3’-吗啉-4-基-联苯-4-基、3’-羟基-联苯-4-基、4’-三氟甲基-联苯-4-基、3’-甲氧基-联苯-4-基、4’-氨基-联苯-3-基、

4’-二甲基氨基-联苯-3-基、3’-吗啉-4-基-联苯-3-基、3’-羟基-联苯-3-基、4’-三氟甲基-联苯-3-基和3’-甲氧基-联苯-3-基，

[0963] 4’-(2-甲氧基-乙基氨基)甲基-联苯-3-基、4’-(2-甲氧基-乙基氨基)甲基-联苯-4-基，

[0964] 3’-(2-甲氧基-乙基氨基)甲基-联苯-3-基、3’-(2-甲氧基-乙基氨基)甲基-联苯-4-基，

[0965] 4’-氨基甲基-联苯-3-基、4’-氨基甲基-联苯-4-基、3’-氨基甲基-联苯-3-基、3’-氨基甲基-联苯-4-基，

[0966] 4’-(乙酰基氨基)-甲基-联苯-4-基、4’-(甲基磺酰基氨基)-甲基-联苯-4-基、3’-(乙酰基氨基)-甲基-联苯-3-基、3’-(甲基磺酰基氨基)-甲基-联苯-3-基、4’-(乙酰基氨基)-甲基-联苯-3-基、4’-(甲基磺酰基氨基)-甲基-联苯-3-基、3’-(乙酰基氨基)-甲基-联苯-4-基、3’-(甲基磺酰基氨基)-甲基-联苯-4-基，

[0967] 4’-环戊基氨基甲基-联苯-4-基、4’-环戊基氨基甲基-联苯-3-基，

[0968] 3’-环戊基氨基甲基-联苯-4-基、3’-环戊基氨基甲基-联苯-3-基，

[0969] 4’-环丙基氨基甲基-联苯-3-基、4’-环丙基氨基甲基-联苯-4-基，

[0970] 3’-环丙基氨基甲基-联苯-3-基、3’-环丙基氨基甲基-联苯-4-基，

[0971] 3’-羟基甲基-联苯-4-基、3’-羟基甲基-联苯-3-基，

[0972] 4’-羟基甲基-联苯-4-基、4’-羟基甲基-联苯-3-基，

[0973] 5-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-吡啶-4-基]-噻吩-2-基，

[0974] 5-(1-甲基-吡唑-4-基)-噻吩-2-基，

[0975] 6-(1-甲基-吡唑-4-基)-吡啶-3-基，

[0976] 2’-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2,4’-联吡啶-5-基

[0977] 5-(2-甲基-噻唑-4-基)-噻吩-2-基，

[0978] 5-[4-(2-吗啉-4-基-乙基)-苯基]-噻吩-2-基、5-[3-(2-吗啉-4-基-乙基)-苯基]-噻吩-2-基，

[0979] 5-[4-(吗啉-4-基-甲基)-苯基]-噻吩-2-基、5-[3-(吗啉-4-基-甲基)-苯基]-噻吩-2-基，

[0980] 5-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-噻吩-2-基、5-[3-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-噻吩-2-基，

[0981] 5-[4-(3-吗啉-4-基-丙氧基)-苯基]-噻吩-2-基、5-[3-(3-吗啉-4-基-丙氧基)-苯基]-噻吩-2-基，

[0982] 5-{4-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙氧基]-苯基}-噻吩-2-基、5-{3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙氧基]-苯基}-噻吩-2-基，

[0983] 5-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-噻吩-2-基、5-[3-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-噻吩-2-基，

[0984] 5-(4-二甲基氨基甲基-苯基)-噻吩-2-基、5-(3-二甲基氨基甲基-苯基)-噻吩-2-基，

[0985] 6-(4-二甲基氨基甲基-苯基)-吡啶-3-基、6-(3-二甲基氨基甲基-苯基)-吡

啶 -3- 基，

[0986] 6-[4-(2- 吡 咯 烷 -1- 基 - 乙 氧 基)- 苯 基]- 吡 啶 -3- 基、6-[3-(2- 吡 咯 烷 -1- 基 - 乙氧基)- 苯基]- 吡啶 -3- 基，

[0987] 5-(3- 氨基甲基 - 苯基)- 噻吩 -2- 基、5-[3-(乙酰基氨基)- 甲基 - 苯基]- 噻吩 -2- 基、5-[3-(甲基磺酰基氨基)- 甲基 - 苯基]- 噻吩 -2- 基、5-(4- 二甲基氨基磺酰基 - 苯基)- 噻吩 -2- 基，

[0988] 5-(4- 氨基甲基 - 苯基)- 噻吩 -2- 基、5-[4-(乙酰基氨基)- 甲基 - 苯基]- 噻吩 -2- 基、5-[4-(甲基磺酰基氨基)- 甲基 - 苯基]- 噻吩 -2- 基、5-(3- 二甲基氨基磺酰基 - 苯基)- 噻吩 -2- 基，

[0989] 4-[2-(4- 甲 基 - 哌 嗪 -1- 基)- 吡 啶 -4- 基]- 苯 基、3-[2-(4- 甲 基 - 哌 嗪 -1- 基)- 吡啶 -4- 基]- 苯基，

[0990] 4-(6- 氨基 - 吡啶 -3- 基)- 苯基、3-(6- 氨基 - 吡啶 -3- 基)- 苯基，

[0991] 4-(6- 甲氧基 - 吡啶 -3- 基)- 苯基、3-(6- 甲氧基 - 吡啶 -3- 基)- 苯基，

[0992] 3-(1- 甲基 - 吡唑 -4- 基)- 苯基、4-(1- 甲基 - 吡唑 -4- 基)- 苯基，

[0993] 4-(3,5- 二甲基 - 异噁唑 -4- 基)- 苯基、3-(3,5- 二甲基 - 异噁唑 -4- 基)- 苯基，

[0994] 4-(1- 甲基 - 吲哚 -5- 基)- 苯基、3-(1- 甲基 - 吲哚 -5- 基)- 苯基，

[0995] 4-{1-(2- 吗 啉 -4- 基 - 乙 基)-[1,2,3] 三 唑 -4- 基 }- 苯 基、4-{1-(2- 哌啶 -1- 基 - 乙基)-[1,2,3] 三唑 -4- 基 }- 苯基、3-{1-(2- 吗啉 -4- 基 - 乙基)-[1,2,3] 三唑 -4- 基 }- 苯基、3-{1-(2- 哌啶 -1- 基 - 乙基)-[1,2,3] 三唑 -4- 基 }- 苯基，

[0996] 4-(2,3- 二氢苯并呋喃 -5- 基)- 苯基和 4-(苯并 [1,3] 二氧杂环戊烯 -5- 基)- 苯基、3-(2,3- 二氢苯并呋喃 -5- 基)- 苯基和 3-(苯并 [1,3] 二氧杂环戊烯 -5- 基)- 苯基，

[0997] R7 为羟基，

[0998] 及这些化合物的盐。

[0999] 要特别强调的本发明方面 A 的其它化合物为下面的式 I 化合物

[1000] 其中

[1001] R1 为氢，

[1002] R2 为氢，

[1003] R3 为氢，

[1004] R4 为氢，

[1005] R5 为氢，

[1006] R6 为 -T1-Q1，其中

[1007] T1 为键，

[1008] Q1 为任一选自下列的基团 ：

[1009] 3’-(2- 吗啉 -4- 基 - 乙基)- 联苯 -4- 基、3’-(2- 吗啉 -4- 基 - 乙基)- 联苯 -3- 基、4’-(2- 吗啉 -4- 基 - 乙基)- 联苯 -4- 基、4’-(2- 吗啉 -4- 基 - 乙基)- 联苯 -3- 基，

[1010] 3’-(吗啉 -4- 基 - 甲基)- 联苯 -3- 基、4’-(吗啉 -4- 基 - 甲基)- 联苯 -3- 基，

[1011] 3’-(吗啉 -4- 基 - 甲基)- 联苯 -4- 基、4’-(吗啉 -4- 基 - 甲基)- 联苯 -4- 基，

[1012] 4’-(3- 吗啉 -4- 基 - 丙基)- 联苯 -3- 基、4’-(3- 吗啉 -4- 基 - 丙基)- 联苯 -4- 基，

[1013] 3’-(3-吗啉-4-基-丙基)-联苯-3-基、3’-(3-吗啉-4-基-丙基)-联苯-4-基，

[1014] 4’-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-联苯-3-基、4’-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-联苯-4-基，

[1015] 3’-(4-甲基-哌嗪-]-基甲基)-联苯-3-基、3’-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-联苯-4-基，

[1016] 4’-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-联苯-3-基、4’-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-联苯-4-基，

[1017] 3’-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-联苯-3-基、3’-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-联苯-4-基，

[1018] 4’-(3-吗啉-4-基-丙氧基)-联苯-3-基、4’-(3-吗啉-4-基-丙氧基)-联苯-4-基，

[1019] 3’-(3-吗啉-4-基-丙氧基)-联苯-3-基、3’-(3-吗啉-4-基-丙氧基)-联苯-4-基，

[1020] 4’-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙氧基]-联苯-3-基、4’-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙氧基]-联苯-4-基、3’-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙氧基]-联苯-3-基、3’-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙氧基]-联苯-4-基，

[1021] 4’-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基]-联苯-3-基、4’-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基]-联苯-4-基，

[1022] 3’-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基]-联苯-3-基、3’-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基]-联苯-4-基，

[1023] 3’-(3-吡咯烷-1-基-丙氧基]-联苯-4-基、4’-(3-吡咯烷-1-基-丙氧基]-联苯-4-基，

[1024] 3’-(3-吡咯烷-1-基-丙氧基]-联苯-3-基、4’-(3-吡咯烷-1-基-丙氧基]-联苯-3-基，

[1025] 4’-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丙氧基]-联苯-4-基、3’-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丙氧基]-联苯-4-基、4’-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丙氧基]-联苯-3-基、3’-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丙氧基]-联苯-3-基，

[1026] 4’-(2-(1-甲基-哌啶-4-基)-乙氧基)-联苯-4-基、4’-(2-(1-甲基-哌啶-4-基)-乙氧基)-联苯-3-基，

[1027] 3’-(2-(1-甲基-哌啶-4-基)-乙氧基)-联苯-4-基、3’-(2-(1-甲基-哌啶-4-基)-乙氧基)-联苯-3-基，

[1028] 2’-二甲基氨基甲基-联苯-4-基、4’-二甲基氨基甲基-联苯-4-基，

[1029] 2’-二甲基氨基甲基-联苯-3-基、4’-二甲基氨基甲基-联苯-3-基，

[1030] 3’-二甲基氨基甲基-联苯-4-基、3’-二甲基氨基甲基-联苯-3-基，

[1031] 3’-[(2-二甲基氨基-乙基氨基)-羰基]-联苯-4-基、4’-[(2-二甲基氨基-乙基氨基)-羰基]-联苯-4-基、4’-[(2-二甲基氨基-乙基氨基)-羰基]-联苯-3-基、3’-[(2-二甲基氨基-乙基氨基)-羰基]-联苯-3-基，

[1032] 2’-甲基磺酰基氨基-联苯-4-基、3’-甲基磺酰基氨基-联苯-4-基、4’-甲基磺酰基氨基-联苯-4-基、2’-甲基磺酰基氨基-联苯-3-基、3’-甲基磺酰基氨基-联

苯 -3- 基、4’ - 甲基磺酰基氨基 - 联苯 -3- 基、4’ - 甲基磺酰基氨基 - 联苯 -3- 基，

[1033] 4’ - 二甲基氨基磺酰基 - 联苯 -4- 基、4’ - 二甲基氨基磺酰基 - 联苯 -3- 基，

[1034] 3’ - 二甲基氨基磺酰基 - 联苯 -4- 基、3’ - 二甲基氨基磺酰基 - 联苯 -3- 基，

[1035] 3’ - 乙酰胺基 - 联苯 -4- 基、4’ - 乙酰胺基 - 联苯 -4- 基、3’ - 乙酰胺基 - 联苯 -3- 基、4’ - 乙酰胺基 - 联苯 -3- 基，

[1036] 3’ - 氨基 - 联苯 -4- 基、3’ - 二甲基氨基 - 联苯 -4- 基、4’ - 吗啉 -4- 基 - 联苯 -4- 基、4’ - 羟基 - 联苯 -4- 基、3’ - 三氟甲基 - 联苯 -4- 基、4’ - 甲氧基 - 联苯 -4- 基、3’ - 氨基 - 联苯 -3- 基、3’ - 二甲基氨基 - 联苯 -3- 基、4’ - 吗啉 -4- 基 - 联苯 -3- 基、4’ - 羟基 - 联苯 -3- 基、3’ - 三氟甲基 - 联苯 -3- 基、4’ - 甲氧基 - 联苯 -3- 基、4’ - 氨基 - 联苯 -4- 基、4’ - 二甲基氨基 - 联苯 -4- 基、3’ - 吗啉 -4- 基 - 联苯 -4- 基、3’ - 羟基 - 联苯 -4- 基、4’ - 三氟甲基 - 联苯 -4- 基、3’ - 甲氧基 - 联苯 -4- 基、4’ - 氨基 - 联苯 -3- 基、4’ - 二甲基氨基 - 联苯 -3- 基、3’ - 吗啉 -4- 基 - 联苯 -3- 基、3’ - 羟基 - 联苯 -3- 基、4’ - 三氟甲基 - 联苯 -3- 基和 3’ - 甲氧基 - 联苯 -3- 基，

[1037] 4’ -(2- 甲氧基 - 乙基氨基) 甲基 - 联苯 -3- 基、4’ -(2- 甲氧基 - 乙基氨基) 甲基 - 联苯 -4- 基，

[1038] 3’ -(2- 甲氧基 - 乙基氨基) 甲基 - 联苯 -3- 基、3’ -(2- 甲氧基 - 乙基氨基) 甲基 - 联苯 -4- 基，

[1039] 4’ - 氨基甲基 - 联苯 -3- 基、4’ - 氨基甲基 - 联苯 -4- 基、3’ - 氨基甲基 - 联苯 -3- 基、3’ - 氨基甲基 - 联苯 -4- 基，

[1040] 4’ -(乙酰基氨基)- 甲基 - 联苯 -4- 基、4’ -(甲基磺酰基氨基)- 甲基 - 联苯 -4- 基、3’ -(乙酰基氨基)- 甲基 - 联苯 -3- 基、3’ -(甲基磺酰基氨基)- 甲基 - 联苯 -3- 基、4’ -(乙酰基氨基)- 甲基 - 联苯 -3- 基、4’ -(甲基磺酰基氨基)- 甲基 - 联苯 -3- 基、3’ -(乙酰基氨基)- 甲基 - 联苯 -4- 基、3’ -(甲基磺酰基氨基)- 甲基 - 联苯 -4- 基，

[1041] 4’ - 环戊基氨基甲基 - 联苯 -4- 基、4’ - 环戊基氨基甲基 - 联苯 -3- 基，

[1042] 3’ - 环戊基氨基甲基 - 联苯 -4- 基、3’ - 环戊基氨基甲基 - 联苯 -3- 基，

[1043] 4’ - 环丙基氨基甲基 - 联苯 -3- 基、4’ - 环丙基氨基甲基 - 联苯 -4- 基，

[1044] 3’ - 环丙基氨基甲基 - 联苯 -3- 基、3’ - 环丙基氨基甲基 - 联苯 -4- 基，

[1045] 3’ - 羟基甲基 - 联苯 -4- 基、3’ - 羟基甲基 - 联苯 -3- 基，

[1046] 4’ - 羟基甲基 - 联苯 -4- 基、4’ - 羟基甲基 - 联苯 -3- 基，

[1047] 5-[2-(4- 甲基 - 哌嗪 -1- 基)- 吡啶 -4- 基]- 噻吩 -2- 基，

[1048] 5-(1- 甲基 - 吡唑 -4- 基)- 噻吩 -2- 基，

[1049] 6-(1- 甲基 - 吡唑 -4- 基)- 吡啶 -3- 基，

[1050] 2’ -(4- 甲基 - 哌嗪 -1- 基)-2,4’ - 联吡啶 -5- 基

[1051] 5-(2- 甲基 - 噻唑 -4- 基)- 噻吩 -2- 基，

[1052] 5-[4-(2- 吗啉 -4- 基 - 乙基)- 苯基]- 噻吩 -2- 基、5-[3-(2- 吗啉 -4- 基 - 乙基)- 苯基]- 噻吩 -2- 基，

[1053] 5-[4-(吗啉 -4- 基 - 甲基)- 苯基]- 噻吩 -2- 基、5-[3-(吗啉 -4- 基 - 甲基)- 苯基]- 噻吩 -2- 基，

[1054] 5-[4-(2- 吗啉 -4- 基 - 乙氧基)- 苯基]- 噻吩 -2- 基、5-[3-(2- 吗啉 -4- 基 - 乙氧基)- 苯基]- 噻吩 -2- 基，

[1055] 5-[4-(3- 吗啉 -4- 基 - 丙氧基)- 苯基]- 噻吩 -2- 基、5-[3-(3- 吗啉 -4- 基 - 丙氧基)- 苯基]- 噻吩 -2- 基，

[1056] 5-{4-[2-(4- 甲基 - 哌嗪 -1- 基)- 乙氧基]- 苯基 }- 噻吩 -2- 基、5-{3-[2-(4- 甲基 - 哌嗪 -1- 基)- 乙氧基]- 苯基 }- 噻吩 -2- 基，

[1057] 5-[4-(2- 吡咯烷 -1- 基 - 乙氧基)- 苯基]- 噻吩 -2- 基、5-[3-(2- 吡咯烷 -1- 基 - 乙氧基)- 苯基]- 噻吩 -2- 基，

[1058] 5-(4- 二甲基氨基甲基 - 苯基)- 噻吩 -2- 基、5-(3- 二甲基氨基甲基 - 苯基)- 噻吩 -2- 基，

[1059] 6-(4- 二甲基氨基甲基 - 苯基)- 吡啶 -3- 基、6-(3- 二甲基氨基甲基 - 苯基)- 吡啶 -3- 基，

[1060] 6-[4-(2- 吡咯烷 -1- 基 - 乙氧基)- 苯基]- 吡啶 -3- 基、6-[3-(2- 吡咯烷 -1- 基 - 乙氧基)- 苯基]- 吡啶 -3- 基，

[1061] 5-(3- 氨基甲基 - 苯基)- 噻吩 -2- 基、5-[3-(乙酰基氨基)- 甲基 - 苯基]- 噻吩 -2- 基、5-[3-(甲基磺酰基氨基)- 甲基 - 苯基]- 噻吩 -2- 基、5-(4- 二甲基氨基磺酰基 - 苯基)- 噻吩 -2- 基，

[1062] 5-(4- 氨基甲基 - 苯基)- 噻吩 -2- 基、5-[4-(乙酰基氨基)- 甲基 - 苯基]- 噻吩 -2- 基、5-[4-(甲基磺酰基氨基)- 甲基 - 苯基]- 噻吩 -2- 基、5-(3- 二甲基氨基磺酰基 - 苯基)- 噻吩 -2- 基，

[1063] 4-[2-(4- 甲基 - 哌嗪 -1- 基)- 吡啶 -4- 基]- 苯基、3-[2-(4- 甲基 - 哌嗪 -1- 基)- 吡啶 -4- 基]- 苯基，

[1064] 4-(6- 氨基 - 吡啶 -3- 基)- 苯基、3-(6- 氨基 - 吡啶 -3- 基)- 苯基，

[1065] 4-(6- 甲氧基 - 吡啶 -3- 基)- 苯基、3-(6- 甲氧基 - 吡啶 -3- 基)- 苯基，

[1066] 3-(1- 甲基 - 吡唑 -4- 基)- 苯基、4-(1- 甲基 - 吡唑 -4- 基)- 苯基，

[1067] 4-(3,5- 二甲基 - 异噁唑 -4- 基)- 苯基、3-(3,5- 二甲基 - 异噁唑 -4- 基)- 苯基，

[1068] 4-(1- 甲基 - 吲哚 -5- 基)- 苯基、3-(1- 甲基 - 吲哚 -5- 基)- 苯基，

[1069] 4-{1-(2- 吗啉 -4- 基 - 乙基)-[1,2,3] 三唑 -4- 基 }- 苯基、4-{1-(2- 哌啶 -1- 基 - 乙基)-[1,2,3] 三唑 -4- 基 }- 苯基、3-{1-(2- 吗啉 -4- 基 - 乙基)-[1,2,3] 三唑 -4- 基 }- 苯基、3-{1-(2- 哌啶 -1- 基 - 乙基)-[1,2,3] 三唑 -4- 基 }- 苯基，

[1070] 4-(2,3- 二氢苯并呋喃 -5- 基)- 苯基和 4-(苯并 [1,3] 二氧杂环戊烯 -5- 基)- 苯基、3-(2,3- 二氢苯并呋喃 -5- 基)- 苯基和 3-(苯并 [1,3] 二氧杂环戊烯 -5- 基)- 苯基，

[1071] R7 为 2- 氨基苯基，

[1072] 及这些化合物的盐。

[1073] 更值得提及的本发明方面 B 的化合物为下面的式 I 化合物

[1074] 其中

[1075] R1 为氢或 1-4C- 烷基，

[1076] R2 为氢或 1-4C- 烷基，

[1077] R3 为氢或 1-4C- 烷基，

[1078] R4 为氢或 1-4C- 烷基，

[1079] R5 为氢或 1-4C- 究基，

[1080] R6 为 -T1-Q1，其中

[1081] T1 为键，

[1082] 或者

[1083] Q1 被 R61 和 / 或 R62 取代，为 Aa1、Hh1、Ha1、Ha2、Ha3 或 Ah1，

[1084] 或

[1085] Q1 为未取代的，为 Ha2 或 Ha3，

[1086] 其中

[1087] R61 为 1-4C- 烷基、1-4C- 烷氧基、卤素、羟基 -1-4C- 烷基、1-4C- 烷基磺酰基氨基、甲苯基磺酰基氨基、苯基磺酰基氨基、1-4C- 烷基羰基氨基、二 -1-4C- 烷基氨基磺酰基、-T2-N(R611)R612 或 -U-T3-N(R613)R614，其中

[1088] T2 为键或 1-4C- 亚烷基，

[1089] R611 为氢、1-4C- 烷基、3-7C- 环烷基或 1-4C- 烷氧基 -2-4C- 烷基，

[1090] R612 为氢或 1-4C- 烷基，

[1091] 或 R611 和 R612 与连接它们的氮原子一起形成杂环 Het1，其中

[1092] Het1 为通过 N 连接的吗啉基、哌啶基、吡咯烷基、哌嗪基或 4N-(1-4C- 烷基)- 哌嗪基，

[1093] U 为 -O-(氧) 或 -C(O)NH-，

[1094] T3 为 2-4C- 亚烷基，

[1095] R613 为氢、1-4C- 烷基、3-7C- 环烷基或 1-4C- 烷氧基 -2-4C- 烷基，

[1096] R614 为氢或 1-4C- 烷基，

[1097] 或 R613 和 R614 与连接它们的氮原子一起形成杂环 Het2，其中

[1098] Het2 为通过 N 连接的吗啉基、哌啶基、吡咯烷基、哌嗪基或 4N-(1-4C- 烷基)- 哌嗪基，

[1099] R62 为 1-4C- 烷基，

[1100] Aa1 为联苯，

[1101] Hh1 为由两个杂芳基形成的联杂芳基，

[1102] 所述杂芳基独立选自包含 1 个或 2 个杂原子的单环 5- 或 6- 元杂芳基，每个杂原子选自氮、氧和硫，并且

[1103] 所述杂芳基通过单键相连、

[1104] Ah1 为由苯基和选自包含 1 个或 2 个杂原子的单环 5- 或 6- 元杂芳基的杂芳基构成的苯基 - 杂芳基，每个杂原子选自氮、氧和硫，其中所述苯基和杂芳基通过单键相连，且其中 Ah1 通过所述杂芳基部分连接到母体分子基团上，

[1105] Ha1 为由选自包含 1 个或 2 个杂原子的单环 5- 或 6- 元杂芳基的杂芳基和苯基构成的杂芳基 - 苯基，每个杂原子选自氮、氧和硫，其中所述杂芳基和苯基通过单键相连，且其中 Ha1 通过所述苯基部分连接在母体分子基团上，

[1106] Ha2 为由选自包含 1、2 或 3 个杂原子的稠合二环 9- 或 10- 元杂芳基的杂芳基和

苯基构成的杂芳基 - 苯基，每个杂原子选自氮、氧和硫，其中所述杂芳基和苯基通过单键相连，且其中 Ha2 通过所述苯基部分连接在母体分子基团上，

[1107] Ha3 为由选自包含 3 或 4 个单环 5- 元杂芳基的杂芳基和苯基构成的杂芳基 - 苯基，每个杂原子选自氮、氧和硫，其中所述杂芳基和苯基通过单键相连，且其中 Ha3 通过所述苯基部分连接在母体分子基团上，

[1108] R7 为羟基或 2- 氨基苯基，

[1109] 及这些化合物的盐。

[1110] 特别值得提及的本发明方面 B 的化合物为下面的式 I 化合物

[1111] 其中

[1112] R1 为氢，

[1113] R2 为氢，

[1114] R3 为氢，

[1115] R4 为氢，

[1116] R5 为氢，

[1117] R6 为 -T1-Q1，其中

[1118] T1 为键、

[1119] Q1 为在末端环被 R61 和 / 或 R62 取代，为 Aa1、Hh1、Ha1、Ha2 或 Ah1，

[1120] 其中

[1121] R61 为 1-2C- 烷基、1-2C- 烷氧基、卤素、羟基 -1-2C- 烷基、1-2C- 烷基磺酰基氨基、1-2C- 烷基羰基氨基、二 -1-2C- 烷基氨基磺酰基、-T2-N(R611)R612 或 -U-T3-N(R613)R614，其中

[1122] T2 为键或直链 1-4C- 亚烷基，

[1123] R611 为氢、1-2C- 烷基、3-5C- 环烷基或 1-2C- 烷氧基 -2-3C- 烷基，

[1124] R612 为氢或 1-2C- 烷基，

[1125] 或 R611 和 R612 与连接它们的氮原子一起形成杂环 Het1，其中

[1126] Het1 为通过 N 连接的吗啉基、哌啶基、吡咯烷基、哌嗪基或 4N-(1-2C- 烷基)- 哌嗪基，

[1127] U 为 -O-(氧) 或 -C(O)NH-，

[1128] T3 为直链 2-4C- 亚烷基，

[1129] R613 为氢、1-2C- 烷基、3-5C- 环烷基或 1-2C- 烷氧基 -2-3C- 烷基，

[1130] R614 为氢或 1-2C- 烷基，

[1131] 或 R613 和 R614 与连接它们的氮原子一起形成杂环 Het2，其中

[1132] Het2 为通过 N 连接的吗啉基、哌啶基、吡咯烷基、哌嗪基或 4N-(1-4C- 烷基)- 哌嗪基，

[1133] R62 为 1-2C- 烷基，

[1134] Aa1 为 1，1’ - 联苯 -3- 基或 1，1’ - 联苯 -4- 基，

[1135] Hh1 为由选自包含 1 个或 2 个杂原子的单环 5- 或 6- 元杂芳基的杂芳基和噻吩基构成的联杂芳基，每个杂原子选自氮、氧和硫，其中所述杂芳基和噻吩基通过单键相连，且其中 Hh1 通过所述噻吩基部分连接在母体分子基团上、

[1136] Ah1 为苯基 - 噻吩基，

[1137] Ha1 为各自由选自包含 1 个或 2 个杂原子的单环 5- 或 6- 元杂芳基的杂芳基和苯基构成的 3-(杂芳基)- 苯基或 4-(杂芳基)- 苯基，每个杂原子选自氮、氧和硫，其中所述杂芳基和苯基通过单键相连，且其中 Ha1 通过所述苯基部分连接在母体分子基团上，

[1138] Ha2 为由选自包含 1 或 2 个杂原子的稠合二环 9- 或 10- 元杂芳基的杂芳基和苯基构成的 3-(杂芳基)- 苯基或 4-(杂芳基)- 苯基，每个杂原子选自氮、氧和硫，其中所述杂芳基和苯基通过单键相连，且其中 Ha2 通过所述苯基部分连接在母体分子基团上，

[1139] R7 为羟基或 2- 氨基苯基，

[1140] 及这些化合物的盐。

[1141] 在另一实施方案中，还特别值得提及的本发明方面 B 的化合物为下面的式 I 化合物

[1142] 其中

[1143] R1 为氢，

[1144] R2 为氢，

[1145] R3 为氢，

[1146] R4 为氢，

[1147] R5 为氢，

[1148] R6 为 -T1-Q1，其中

[1149] T1 为键，

[1150] Q1 为在末端环被 R61 和 / 或 R62 取代，为 Aa1、Hh1、Ha1、Ha2 或 Ah1，

[1151] 其中

[1152] R61 为 1-2C- 烷基、1-2C- 烷氧基、羟基、三氟甲基、卤素、羟基 -1-2C- 烷基、1-2C- 烷基磺酰基氨基、1-2C- 烷基羰基氨基、二 -1-2C- 烷基氨基磺酰基、-T2-N(R611)R612 或 -U-T3-N(R613)R614，其中

[1153] T2 为键或直链 1-4C- 亚烷基，

[1154] R611 为氢、1-2C- 烷基、3-5C- 环烷基或 1-2C- 烷氧基 -2-3C- 烷基，

[1155] R612 为氢或 1-2C- 烷基，

[1156] 或 R611 和 R612 与连接它们的氮原子一起形成杂环 Het1，其中

[1157] Het1 为通过 N 连接的吗啉基、哌啶基、吡咯烷基、哌嗪基或 4N-(1-2C- 烷基)- 哌嗪基，

[1158] U 为 -O-(氧) 或 -C(O)NH-，

[1159] T3 为直链 2-4C- 亚烷基，

[1160] R613 为氢、1-2C- 烷基、3-5C- 环烷基或 1-2C- 烷氧基 -2-3C- 烷基，

[1161] R614 为氢或 1-2C- 烷基，

[1162] 或 R613 和 R614 与连接它们的氮原子一起形成杂环 Het2，其中

[1163] Het2 为通过 N 连接的吗啉基、哌啶基、吡咯烷基、哌嗪基或 4N-(1-4C- 烷基)- 哌嗪基，

[1164] R62 为 1-2C- 烷基，

[1165] Aa1 为 1,1' - 联苯 -3- 基或 1,1' - 联苯 -4- 基，

[1166] Hh1 为由选自包含 1 个或 2 个杂原子的单环 5- 或 6- 元杂芳基的杂芳基和噻吩基构成的联杂芳基，每个杂原子选自氮、氧和硫，其中所述杂芳基和噻吩基通过单键相连，且其中 Hh1 通过所述噻吩基部分连接在母体分子基团上、

[1167] Ah1 为苯基 - 噻吩基或苯基 - 吡啶基，

[1168] Ha1 为由选自包含 1 个或 2 个杂原子的单环 5- 或 6- 元杂芳基的杂芳基和苯基构成的 3-(杂芳基)- 苯基或 4-(杂芳基)- 苯基，每个杂原子选自氮、氧和硫，其中所述杂芳基和苯基通过单键相连，且其中 Ha1 通过所述苯基部分连接在母体分子基团上，

[1169] Ha2 为由选自包含 1 或 2 个杂原子的稠合二环 9- 或 10- 元杂芳基的杂芳基和苯基构成的 3-(杂芳基)- 苯基或 4-(杂芳基)- 苯基，每个杂原子选自氮、氧和硫，其中所述杂芳基和苯基通过单键相连，且其中 Ha2 通过所述苯基部分连接在母体分子基团上，

[1170] R7 为羟基或 2- 氨基苯基，

[1171] 及这些化合物的盐。

[1172] 更特别值得提及的本发明方面 B 的化合物为下面的式 I 化合物

[1173] 其中

[1174] R1 为氢，

[1175] R2 为氢，

[1176] R3 为氢，

[1177] R4 为氢，

[1178] R5 为氢，

[1179] R6 为 -T1-Q1，其中

[1180] T1 为键，

[1181] Q1 在末端环被 R61 取代，为 Aa1 或 Ah1，其中

[1182] Aa1 为 1,1'- 联苯 -3- 基或 1,1'- 联苯 -4- 基，

[1183] Ah1 为苯基 - 噻吩基，

[1184] R61 为甲氧基、羟基甲基、甲基磺酰基氨基、甲基羰基氨基、二甲基氨基磺酰基、-T2-N(R611)R612 或 -U-T3-N(R613)R614，其中

[1185] T2 为键、亚甲基、二亚甲基或三亚甲基，

[1186] R611 为氢、甲基、环丙基或 2- 甲氧基乙基，

[1187] R612 为氢或甲基，

[1188] 或 R611 和 R612 与连接它们的氮原子一起形成杂环 Het1，其中

[1189] Het1 为通过 N 连接的吗啉基、哌啶基、吡咯烷基、哌嗪基或 4N- 甲基 - 哌嗪基，

[1190] U 为 -O-(氧) 或 -C(O)NH-，

[1191] T3 为二亚甲基或三亚甲基，

[1192] R613 为氢、甲基、环丙基或 2- 甲氧基乙基，

[1193] R614 为氢或甲基，

[1194] 或 R613 和 R614 与连接它们的氮原子一起形成杂环 Het2，其中

[1195] Het2 为通过 N 连接的吗啉基、哌啶基、吡咯烷基、哌嗪基或 4N- 甲基 - 哌嗪基，

[1196] 或

[1197] Q1 在末端环被 R61 取代，为 Hh1 或 Ha1，其中

[1198] Hh1 为吡啶基 - 噻吩基，

[1199] Ha1 为 3-(吡啶基)- 苯基或 4-(吡啶基)- 苯基，

[1200] R61 为甲氧基或 -T2-N(R611)R612，其中

[1201] T2 为键、亚甲基、二亚甲基或三亚甲基，

[1202] R611 为氢、甲基、环丙基或 2- 甲氧基乙基，

[1203] R612 为氢或甲基，

[1204] 或 R611 和 R612 与连接它们的氮原子一起形成杂环 Het1，其中

[1205] Het1 为通过 N 连接的吗啉基、哌啶基、吡咯烷基、哌嗪基或 4N- 甲基 - 哌嗪基，

[1206] 或

[1207] Q1 为 3-(1N- 甲基 - 吡唑基)- 苯基、4-(1N- 甲基 - 吡唑基)- 苯基，

[1208] 3-(1N- 甲基 - 吲哚基)- 苯基或 4-(1N- 甲基 - 吲哚基)- 苯基，

[1209] R7 为羟基或 2- 氨基苯基，

[1210] 及这些化合物的盐。

[1211] 还更特别值得提及的本发明方面 B 的化合物为下面的式 I 化合物

[1212] 其中

[1213] R1、R2、R3、R4 和 R5 都为氢，

[1214] R6 为 -T1-Q1，其中

[1215] T1 为键、

[1216] Q 为 (1N- 甲基 - 吡唑基)- 噻吩基，

[1217] 3-(二甲基 - 异噁唑基)- 苯基或 4-(二甲基 - 异噁唑基)- 苯基，

[1218] 及这些化合物的盐。

[1219] 在另一实施方案中，又还更特别值得提及的本发明方面 B 的化合物为下面的式 I 化合物

[1220] 其中

[1221] R1 为氢，

[1222] R2 为氢，

[1223] R3 为氢，

[1224] R4 为氢，

[1225] R5 为氢，

[1226] R6 为 -T1-Q1，其中

[1227] T1 为键、

[1228] Q1 在末端环被 R61 取代，为 Aa1 或 Ah1，其中

[1229] Aa1 为 1,1' - 联苯 -3- 基或 1,1' - 联苯 -4- 基，

[1230] Ah1 为苯基 - 噻吩基或苯基 - 吡啶基，

[1231] R61 为甲氧基、羟基、三氟甲基、羟基甲基、甲基磺酰基氨基、甲基羰基氨基、二甲基氨基磺酰基、-T2-N(R611)R612 或 -U-T3-N(R613)R614，

[1232] 其中

[1233] T2 为键、亚甲基、二亚甲基或三亚甲基，

[1234] R611 为氢、甲基、环丙基、环戊基或 2- 甲氧基乙基，

[1235] R612 为氢或甲基，

[1236] 或 R611 和 R612 与连接它们的氮原子一起形成杂环 Het1，其中

[1237] Het1 为通过 N 连接的吗啉基、哌啶基、吡咯烷基、哌嗪基或 4N- 甲基 - 哌嗪基，

[1238] U 为 -O-（氧）或 -C(O)NH-，

[1239] T3 为二亚甲基或三亚甲基，

[1240] R613 为氢、甲基、环丙基、环戊基或 2- 甲氧基乙基，

[1241] R614 为氢或甲基，

[1242] 或 R613 和 R614 与连接它们的氮原子一起形成杂环 Het2，其中

[1243] Het2 为通过 N 连接的吗啉基、哌啶基、吡咯烷基、哌嗪基或 4N- 甲基 - 哌嗪基，

[1244] 或

[1245] Q1 在末端环被 R61 取代，为 Hh1 或 Ha1，其中

[1246] Hh1 为吡啶基 - 噻吩基或联吡啶基，

[1247] Ha1 为 3-（吡啶基）- 苯基或 4-（吡啶基）- 苯基，

[1248] R61 为甲氧基或 -T2-N(R611)R612，其中

[1249] T2 为键、亚甲基、二亚甲基或三亚甲基，

[1250] R611 为氢、甲基、环丙基、环戊基或 2- 甲氧基乙基，

[1251] R612 为氢或甲基，

[1252] 或 R611 和 R612 与连接它们的氮原子一起形成杂环 Het1，其中

[1253] Het1 为通过 N 连接的吗啉基、哌啶基、吡咯烷基、哌嗪基或 4N- 甲基 - 哌嗪基，

[1254] 或

[1255] Q1 为 3-(1N- 甲基 - 吡唑基）- 苯基、4-(1N- 甲基 - 吡唑基）- 苯基，

[1256] (1N- 甲基 - 吡唑基）- 噻吩基、(1N- 甲基 - 吡唑基）- 吡啶基，

[1257] 3-（甲基 - 噻唑基）- 苯基、4-（甲基 - 噻唑基）- 苯基，

[1258] （甲基 - 噻唑基）- 噻吩基、（甲基 - 噻唑基）- 吡啶基，

[1259] 3-（二甲基 - 异噁唑基）- 苯基、4-（二甲基 - 异噁唑基）- 苯基，

[1260] 3-(1N- 甲基 - 吲哚基）- 苯基或 4-(1N- 甲基 - 吲哚基）- 苯基，

[1261] R7 为羟基或 2- 氨基苯基，

[1262] 及这些化合物的盐。

[1263] 要强调的本发明方面 B 的化合物为下面的式 I 化合物

[1264] 其中

[1265] R1 为氢，

[1266] R2 为氢，

[1267] R3 为氢，

[1268] R4 为氢，

[1269] R5 为氢，

[1270] R6 为 -T1-Q1，其中

[1271] T1 为键、

[1272] Q1 在末端环被 R61 取代，为 Aa1 或 Ah1，其中

[1273] Aa1 为 1,1’- 联苯 -3- 基或 1,1’- 联苯 -4- 基，

[1274] Ah1 为苯基 - 噻吩基，

[1275] R61 为羟基甲基、甲基磺酰基氨基、甲基羰基氨基、二甲基氨基磺酰基、-T2-N(R611)R612 或 -U-T3-N(R613)R614，其中

[1276] T2 为亚甲基、二亚甲基或三亚甲基，

[1277] R611 为甲基、环丙基或 2- 甲氧基乙基，

[1278] R612 为氢或甲基，

[1279] 或 R611 和 R612 与连接它们的氮原子一起形成杂环 Het1，其中

[1280] Het1 为通过 N 连接的吗啉基、哌啶基、吡咯烷基或 4N- 甲基 - 哌嗪基，

[1281] U 为 -O-（氧）或 -C(O)NH-，

[1282] T3 为二亚甲基或三亚甲基，

[1283] R613 为甲基，

[1284] R614 为甲基，

[1285] 或 R613 和 R614 与连接它们的氮原子一起形成杂环 Het2，其中 Het2 为通过 N 连接的吗啉基、哌啶基、吡咯烷基或 4N- 甲基 - 哌嗪基，

[1286] 或

[1287] Q1 在末端环被 R61 取代，为 Hh1 或 Ha1，其中

[1288] Hh1 为吡啶基 - 噻吩基，

[1289] Ha1 为 3-（吡啶基）- 苯基或 4-（吡啶基）- 苯基，

[1290] R61 为甲氧基或 -T2-N(R611)R612，其中

[1291] T2 为键，

[1292] R611 为氢或甲基，

[1293] R612 为氢或甲基，

[1294] 或 R611 和 R612 与连接它们的氮原子一起形成杂环 Het1，其中

[1295] Het1 为通过 N 连接的吗啉基、哌啶基、吡咯烷基或 4N- 甲基 - 哌嗪基，

[1296] 或

[1297] Q1 为 3-(1N- 甲基 - 吡唑基）- 苯基、4-(1N- 甲基 - 吡唑基）- 苯基，

[1298] 3-(1N- 甲基 - 吲哚基）- 苯基或 4-(1N- 甲基 - 吲哚基）- 苯基，

[1299] R7 为羟基或 2- 氨基苯基，

[1300] 及这些化合物的盐。

[1301] 还要强调的本发明方面 B 的化合物为下面的式 I 化合物

[1302] 其中

[1303] R1、R2、R3、R4 和 R5 都为氢，

[1304] R6 为 -T1-Q1，其中

[1305] T1 为键、

[1306] Q 为 (1N- 甲基 - 吡唑 -4- 基）- 噻吩基，

[1307] 3-（二甲基 - 异噁唑基）- 苯基或 4-（二甲基 - 异噁唑基）- 苯基，

[1308] 及这些化合物的盐。

[1309] 在另一实施方案中，又还要强调的本发明方面 B 的化合物为下面的式 I 化合物

[1310] 其中

[1311] R1 为氢，

[1312] R2 为氢，

[1313] R3 为氢，

[1314] R4 为氢，

[1315] R5 为氢，

[1316] R6 为 -T1-Q1，其中

[1317] T1 为键、

[1318] Q1 为 2'-(R61)-1,1'-联苯 -3- 基、2'-(R61)-1,1'-联苯 -4- 基、3'-(R61)-1,1'-联苯 -3- 基、3'-(R61)-1,1'-联苯 -4- 基、4'-(R61)-1,1'-联苯 -3- 基或 4'-(R61)-1,1'-联苯 -4- 基，其中

[1319] R61 为甲氧基、羟基、三氟甲基、羟基甲基、甲基磺酰基氨基、甲基羰基氨基、二甲基氨基磺酰基、-T2-N(R611)R612 或 -U-T3-N(R613)R614，

[1320] 其中

[1321] T2 为键、亚甲基、二亚甲基或三亚甲基，

[1322] R611 为氢、甲基、环丙基、环戊基或 2- 甲氧基乙基，

[1323] R612 为氢或甲基，

[1324] 或 R611 和 R612 与连接它们的氮原子一起形成杂环 Het1，其中

[1325] Het1 为通过 N 连接的吗啉基、哌啶基、吡咯烷基或 4N- 甲基 - 哌嗪基，

[1326] 或者

[1327] U 为 -O-(氧)，

[1328] T3 为二亚甲基或三亚甲基，

[1329] R613 和 R614 与连接它们的氮原子一起形成杂环 Het2，其中

[1330] Het2 为通过 N 连接的吗啉基、哌啶基、吡咯烷基或 4N- 甲基 - 哌嗪基，

[1331] 或

[1332] U 为 -C(O)NH-，

[1333] T3 为二亚甲基或三亚甲基，

[1334] R613 为甲基，

[1335] R614 为甲基，

[1336] 或

[1337] Q1 为 5-[3-(R61)- 苯基]- 噻吩 -2- 基、5-[4-(R61)- 苯基]- 噻吩 -2- 基、2-[3-(R61)- 苯基]- 吡啶 -4- 基、2-[4-(R61)- 苯基]- 吡啶 -4- 基、6-[3-(R61)- 苯基]- 吡啶 -3- 基或 6-[4-(R61)- 苯基]- 吡啶 -3- 基，其中

[1338] R61 为甲氧基、羟基、三氟甲基、羟基甲基、甲基磺酰基氨基、甲基羰基氨基、二甲基氨基磺酰基、-T2-N(R611)R612 或 -U-T3-N(R613)R614，

[1339] 其中

[1340] T2 为键、亚甲基、二亚甲基或三亚甲基，

[1341] 或者

[1342] R611 为甲基、环丙基、环戊基或 2- 甲氧基乙基，

[1343] R612 为氢，

[1344] 或

[1345] R611 为氢，

[1346] R612 为氢，

[1347] 或

[1348] R611 为甲基，

[1349] R612 为甲基，

[1350] 或 R611 和 R612 与连接它们的氮原子一起形成杂环 Het1，其中

[1351] Het1 为通过 N 连接的吗啉基、哌啶基、吡咯烷基或 4N- 甲基 - 哌嗪基，

[1352] 或者

[1353] U 为 -O-（氧），

[1354] T3 为二亚甲基或三亚甲基，

[1355] R613 和 R614 与连接它们的氮原子一起形成杂环 Het2，其中

[1356] Het2 为通过 N 连接的吗啉基、哌啶基、吡咯烷基或 4N- 甲基 - 哌嗪基，

[1357] 或

[1358] Q1 为 5-[2-(R61)- 吡啶 -4- 基]- 噻吩 -2- 基或 5-[6-(R61)- 吡啶 -3- 基]- 噻吩 -2- 基，其中

[1359] R61 为氨基、甲氧基、二甲基氨基或 -T2-N(R611)R612，其中

[1360] T2 为键，

[1361] R611 和 R612 与连接它们的氮原子一起形成杂环 Het1，其中

[1362] Het1 为通过 N 连接的吗啉基、哌啶基、吡咯烷基或 4N- 甲基 - 哌嗪基，

[1363] 或

[1364] Q1 为 2-[2-(R61)- 吡啶 -4- 基]- 吡啶 -4- 基、2-[6-(R61)- 吡啶 -3- 基]- 吡啶 -4- 基、3-[2-(R61)- 吡啶 -4- 基]- 吡啶 -6- 基或 3-[6-(R61)- 吡啶 -3- 基]- 吡啶 -6- 基，其中

[1365] R61 为氨基、甲氧基、二甲基氨基或 -T2-N(R611)R612，其中

[1366] T2 为键，

[1367] R611 和 R612 与连接它们的氮原子一起形成杂环 Het1，其中

[1368] Het1 为通过 N 连接的吗啉基、哌啶基、吡咯烷基或 4N- 甲基 - 哌嗪基，

[1369] 或

[1370] Q1 为 3-[2-(R61)- 吡啶 -4- 基]- 苯基、4-[2-(R61)- 吡啶 -4- 基]- 苯基、3-[6-(R61)- 吡啶 -3- 基]- 苯基或 4-[6-(R61)- 吡啶 -3- 基]- 苯基，其中

[1371] R61 为氨基、甲氧基、二甲基氨基或 -T2-N(R611)R612，其中

[1372] T2 为键，

[1373] R611 和 R612 与连接它们的氮原子一起形成杂环 Het1，其中

[1374] Het1 为通过 N 连接的吗啉基、哌啶基、吡咯烷基或 4N- 甲基 - 哌嗪基，

[1375] 或

[1376] Q1 为 3-(1N- 甲基 - 吡唑 -4- 基)- 苯基、4-(1N- 甲基 - 吡唑 -4- 基)- 苯基，

[1377] 5-(1N- 甲基 - 吡唑 -4- 基)- 噻吩 -2- 基、6-(1N- 甲基 - 吡唑 -4- 基)- 吡啶 -3- 基，

[1378] 5-(2- 甲基 - 噻唑 -4- 基)- 噻吩 -2- 基，

[1379] 3-(3,5- 二甲基 - 异噁唑 -4- 基)- 苯基、4-(3,5- 二甲基 - 异噁唑 -4- 基)- 苯基，

[1380] 3-(1N- 甲基 - 吲哚 -5- 基)- 苯基或 4-(1N- 甲基 - 吲哚 -5- 基)- 苯基，

[1381] R7 为羟基或 2- 氨基苯基，

[1382] 及这些化合物的盐。

[1383] 更要强调的本发明方面 B 的化合物为下面的式 I 化合物

[1384] 其中

[1385] R1 为氢，

[1386] R2 为氢，

[1387] R3 为氢，

[1388] R4 为氢，

[1389] R5 为氢，

[1390] R6 为 -T1-Q1，其中

[1391] T1 为键、

[1392] Q1 为 2'-(R61)-1,1'- 联苯 -3- 基、2'-(R61)-1,1'- 联苯 -4- 基、3'-(R61)-1,1'- 联苯 -3- 基、3'-(R61)-1,1'- 联苯 -4- 基、4'-(R61)-1,1'- 联苯 -3- 基或 4'-(R61)-1,1'- 联苯 -4- 基，其中

[1393] R61 为羟基甲基、甲基磺酰基氨基、甲基羰基氨基、二甲基氨基磺酰基、-T2-N(R611)R612 或 -U-T3-N(R613)R614，其中

[1394] T2 为亚甲基、二亚甲基或三亚甲基，

[1395] R611 为甲基、环丙基或 2- 甲氧基乙基，

[1396] R612 为氢或甲基，

[1397] 或 R611 和 R612 与连接它们的氮原子一起形成杂环 Het1，其中

[1398] Het1 为通过 N 连接的吗啉基、吡咯烷基或 4N- 甲基 - 哌嗪基，

[1399] 或者

[1400] U 为 -O-(氧)，

[1401] T3 为二亚甲基或三亚甲基，

[1402] R613 和 R614 与连接它们的氮原子一起形成杂环 Het2，其中

[1403] Het2 为通过 N 连接的吗啉基、吡咯烷基或 4N- 甲基 - 哌嗪基，

[1404] 或

[1405] U 为 -C(O)NH-，

[1406] T3 为二亚甲基或三亚甲基，

[1407] R613 为甲基，

[1408] R614 为甲基，

[1409] 或

[1410] Q1 为 5-[3-(R61)- 苯基]- 噻吩 -2- 基或 5-[4-(R61)- 苯基]- 噻吩 -2- 基，其中

[1411] R61 为 -T2-N(R611)R612 或 -U-T3-N(R613)R614，其中

[1412] T2 为亚甲基、二亚甲基或三亚甲基，

[1413] R611 为甲基，

[1414] R612 为甲基，

[1415] 或 R611 和 R612 与连接它们的氮原子一起形成杂环 Het1，其中

[1416] Het1 为通过 N 连接的吗啉基、吡咯烷基或 4N- 甲基 - 哌嗪基，

[1417] U 为 -O-（氧），

[1418] T3 为二亚甲基或三亚甲基，

[1419] R613 和 R614 与连接它们的氮原子一起形成杂环 Het2，其中

[1420] Het2 为通过 N 连接的吗啉基、吡咯烷基或 4N- 甲基 - 哌嗪基，

[1421] 或

[1422] Q1 为 5-[2-(R61)- 吡啶 -4- 基]- 噻吩 -2- 基或 5-[6-(R61)- 吡啶 -3- 基]- 噻吩 -2- 基，其中

[1423] R61 为氨基或 -T2-N(R611)R612，其中

[1424] T2 为键，

[1425] R611 和 R612 与连接它们的氮原子一起形成杂环 Het1，其中

[1426] Het1 为通过 N 连接的吗啉基、吡咯烷基或 4N- 甲基 - 哌嗪基，

[1427] 或

[1428] Q1 为 3-[2-(R61)- 吡 啶 -4- 基]- 苯 基、4-[2-(R61)- 吡 啶 -4- 基]- 苯 基、3-[6-(R61)- 吡啶 -3- 基]- 苯基或 4-[6-(R61)- 吡啶 -3- 基]- 苯基，其中

[1429] R61 为氨基、甲氧基或 -T2-N(R611)R612，其中

[1430] T2 为键，

[1431] R611 和 R612 与连接它们的氮原子一起形成杂环 Het1，其中

[1432] Het1 为通过 N 连接的吗啉基、吡咯烷基或 4N- 甲基 - 哌嗪基，

[1433] 或

[1434] Q1 为 3-(1N- 甲基 - 吡唑 -4- 基)- 苯基、4-(1N- 甲基 - 吡唑 -4- 基)- 苯基，

[1435] 3-(1N- 甲基 - 吲哚 -5- 基)- 苯基或 4-(1N- 甲基 - 吲哚 -5- 基)- 苯基，

[1436] R7 为羟基或 2- 氨基苯基，

[1437] 及这些化合物的盐。

[1438] 还更要强调的本发明方面 B 的化合物为下面的式 I 化合物

[1439] 其中

[1440] R1、R2、R3、R4 和 R5 都为氢，

[1441] R6 为 -T1-Q1，其中

[1442] T1 为键、

[1443] Q 为 5-(1N- 甲基 - 吡唑 -4- 基)- 噻吩 -2- 基，

[1444] 3-(3,5- 二甲基 - 异噁唑 -4- 基)- 苯基或 4-(3,5- 二甲基 - 异噁唑 -4- 基)- 苯基、

[1445] 及这些化合物的盐。

[1446] 特别要强调的本发明方面 B 的化合物为下面的式 I 化合物

[1447] 其中

[1448] R1 为氢，

[1449] R2 为氢，

[1450] R3 为氢，

[1451] R4 为氢，

[1452] R5 为氢，

[1453] R6 为 -T1-Q1，其中

[1454] T1 为键、

[1455] Q1 为任一选自下列的基团：

[1456] 3'-(2-吗啉-4-基-乙基)-联苯-4-基、3'-(2-吗啉-4-基-乙基)-联苯-3-基、4'-(2-吗啉-4-基-乙基)-联苯-4-基、4'-(2-吗啉-4-基-乙基)-联苯-3-基，

[1457] 3'-(吗啉-4-基-甲基)-联苯-3-基、4'-(吗啉-4-基-甲基)-联苯-3-基，

[1458] 4'-(3-吗啉-4-基-丙基)-联苯-3-基，

[1459] 4'-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-联苯-3-基，

[1460] 4'-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-联苯-3-基，

[1461] 4'-(3-吗啉-4-基-丙氧基)-联苯-3-基，

[1462] 4'-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙氧基]-联苯-3-基，

[1463] 4'-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基]-联苯-3-基，

[1464] 2'-二甲基氨基甲基-联苯-4-基、4'-二甲基氨基甲基-联苯-4-基，

[1465] 2'-二甲基氨基甲基-联苯-3-基、4'-二甲基氨基甲基-联苯-3-基，

[1466] 3'-[(2-二甲基氨基-乙基氨基)-羰基]-联苯-4-基，

[1467] 4'-[(2-二甲基氨基-乙基氨基)-羰基]-联苯-4-基，

[1468] 4'-[(2-二甲基氨基-乙基氨基)-羰基]-联苯-3-基，

[1469] 2'-甲基磺酰基氨基-联苯-4-基、3'-甲基磺酰基氨基-联苯-4-基、4'-甲基磺酰基氨基-联苯-4-基，

[1470] 4'-二甲基氨基磺酰基-联苯-4-基，

[1471] 3'-乙酰胺基-联苯-4-基、4'-乙酰胺基-联苯-4-基，

[1472] 4'-(2-甲氧基-乙基氨基)甲基-联苯-3-基，

[1473] 4'-环丙基氨基甲基-联苯-3-基，

[1474] 3'-羟基甲基-联苯-4-基，

[1475] 5-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-吡啶-4-基]-噻吩-2-基，

[1476] 5-(1N-甲基-吡唑-4-基)-噻吩-2-基，

[1477] 5-[4-(2-吗啉-4-基-乙基)-苯基]-噻吩-2-基，

[1478] 5-[4-(吗啉-4-基-甲基)-苯基]-噻吩-2-基、5-[3-(吗啉-4-基-甲基)-苯基]-噻吩-2-基，

[1479] 5-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-噻吩-2-基，

[1480] 5-[4-(3-吗啉-4-基-丙氧基)-苯基]-噻吩-2-基，

[1481] 5-{4-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙氧基]-苯基}-噻吩-2-基，

[1482] 5-(4-二甲基氨基甲基-苯基)-噻吩-2-基，

[1483] 4-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-吡啶-4-基]-苯基、3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-吡啶-4-基]-苯基，

[1484] 4-[6-氨基-吡啶-3-基]-苯基、3-[6-氨基-吡啶-3-基]-苯基，

[1485] 4-[6- 甲氧基 - 吡啶 -3- 基]- 苯基、3-[6- 甲氧基 - 吡啶 -3- 基]- 苯基，

[1486] 3-(1N- 甲基 - 吡唑 -4- 基)- 苯基、4-(1N- 甲基 - 吡唑 -4- 基)- 苯基，

[1487] 4-(3,5- 二甲基 - 异噁唑 -4- 基)- 苯基，和

[1488] 4-(1N- 甲基 - 吲哚 -5- 基)- 苯基，

[1489] R7 为羟基或 2- 氨基苯基，

[1490] 及这些化合物的盐。

[1491] 在一个实施方案中，更特别要强调的本发明方面 B 的化合物为下面的式 I 化合物

[1492] 其中

[1493] R1 为氢，

[1494] R2 为氢，

[1495] R3 为氢，

[1496] R4 为氢，

[1497] R5 为氢，

[1498] R6 为 -T1-Q1，其中

[1499] T1 为键、

[1500] Q1 为任一选自下列的基团 ：

[1501] 4’ -(2- 吗啉 -4- 基 - 乙基)- 联苯 -3- 基，

[1502] 4’ -(3- 吗啉 -4- 基 - 丙氧基)- 联苯 -3- 基，

[1503] 4’ -[2-(4- 甲基 - 哌嗪 -1- 基)- 乙氧基]- 联苯 -3- 基，

[1504] 4’ - 二甲基氨基甲基 - 联苯 -4- 基，

[1505] 5-[2-(4- 甲基 - 哌嗪 -1- 基)- 吡啶 -4- 基]- 噻吩 -2- 基，

[1506] 5-(4- 二甲基氨基甲基 - 苯基)- 噻吩 -2- 基，

[1507] 4-[2-(4- 甲基 - 哌嗪 -1- 基)- 吡啶 -4- 基]- 苯基，

[1508] 3-[2-(4- 甲基 - 哌嗪 -1- 基)- 吡啶 -4- 基]- 苯基，

[1509] 4-[6- 氨基 - 吡啶 -3- 基]- 苯基，和

[1510] 4-(1N- 甲基 - 吡唑 -4- 基)- 苯基。

[1511] R7 为羟基，

[1512] 及这些化合物的盐。

[1513] 在另一实施方案中，更特别要强调的本发明方面 B 的化合物为下面的式 I 化合物

[1514] 其中

[1515] R1 为氢，

[1516] R2 为氢，

[1517] R3 为氢，

[1518] R4 为氢，

[1519] R5 为氢，

[1520] R6 为 -T1-Q1，其中

[1521] T1 为键、

[1522] Q1 为任一选自下列的基团 ：

[1523] 4’ -(2- 吗啉 -4- 基 - 乙基)- 联苯 -3- 基，

[1524] 4'-(3-吗啉-4-基-丙氧基)-联苯-3-基，

[1525] 4'-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙氧基]-联苯-3-基，

[1526] 4'-二甲基氨基甲基-联苯-4-基，

[1527] 5-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-吡啶-4-基]-噻吩-2-基，

[1528] 5-(4-二甲基氨基甲基-苯基)-噻吩-2-基，

[1529] 4-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-吡啶-4-基]-苯基，

[1530] 3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-吡啶-4-基]-苯基，

[1531] 4-[6-氨基-吡啶-3-基]-苯基，和

[1532] 4-(1N-甲基-吡唑-4-基)-苯基，

[1533] R7 为 2-氨基苯基，

[1534] 及这些化合物的盐。

[1535] 在本发明方面 C 的第一实施方案中（实施方案 C1），更值得提及的本发明方面 C 的化合物为下面的式 I 化合物

[1536] 其中

[1537] R1 为氢或 1-4C-烷基，

[1538] R2 为氢或 1-4C-烷基，

[1539] R3 为氢或 1-4C-烷基，

[1540] R4 为氢或 1-4C-烷基，

[1541] R5 为氢或 1-4C-烷基，

[1542] R6 为 -T1-Q1，其中

[1543] T1 为键、

[1544] 或者

[1545] Q1 被 R61 和 / 或 R62 取代，为 Aa1、Hh1、Ha1、Ha2、Ha3 或 Ah1，

[1546] 或

[1547] Q1 为未取代的，为 Ha2 或 Ha3，

[1548] 其中

[1549] R61 为 1-4C-烷基、1-4C-烷氧基、卤素或 -T2-N(R611)R612，其中

[1550] T2 为键或 1-4C-亚烷基，

[1551] R611 为氢或 1-4C-烷基，

[1552] R612 为氢或 1-4C-烷基，

[1553] 或 R611 和 R612 与连接它们的氮原子一起形成杂环 Het1，其中

[1554] Het1 为通过 N 连接的吗啉基、哌啶基、吡咯烷基、哌嗪基或 4N-甲基-哌嗪基，

[1555] R62 为 1-4C-烷基，

[1556] Aa1 为联苯基，

[1557] Hh1 为由两个杂芳基形成的联杂芳基，

[1558] 所述杂芳基独立选自包含 1 个或 2 个杂原子的单环 5-或 6-元杂芳基，每个杂原子选自氮、氧和硫，并且

[1559] 所述杂芳基通过单键相连、

[1560] Ah1 为由苯基和选自包含 1 个或 2 个杂原子的单环 5-或 6-元杂芳基的杂芳基构

成的苯基 - 杂芳基，每个杂原子选自氮、氧和硫，其中所述苯基和杂芳基通过单键相连，且其中 Ah1 通过所述杂芳基部分连接到母体分子基团上，

[1561] Ha1 为由选自包含 1 个或 2 个杂原子的单环 5- 或 6- 元杂芳基的杂芳基和苯基构成的杂芳基 - 苯基，每个杂原子选自氮、氧和硫，其中所述杂芳基和苯基通过单键相连，且其中 Ha1 通过所述苯基部分连接在母体分子基团上，

[1562] Ha2 为由选自包含 1、2 或 3 个杂原子的稠合二环 9- 或 10- 元杂芳基的杂芳基和苯基构成的杂芳基 - 苯基，每个杂原子选自氮、氧和硫，其中所述杂芳基和苯基通过单键相连，且其中 Ha2 通过所述苯基部分连接在母体分子基团上，

[1563] Ha3 为由选自包含 3 或 4 个杂原子的单环 5- 元杂芳基的杂芳基和苯基构成的杂芳基 - 苯基，每个杂原子选自氮、氧和硫，其中所述杂芳基和苯基通过单键相连，且其中 Ha3 通过所述苯基部分连接在母体分子基团上，

[1564] R7 为羟基或 2- 氨基苯基，

[1565] 及这些化合物的盐。

[1566] 在方面 C 的第二实施方案（实施方案 C2）中，更值得提及的本发明方面 C 的化合物为下面的式 I 化合物

[1567] 其中

[1568] R1 为氢或 1-4C- 烷基，

[1569] R2 为氢或 1-4C- 烷基，

[1570] R3 为氢或 1-4C- 烷基，

[1571] R4 为氢或 1-4C- 烷基，

[1572] R5 为氢或 1-4C- 烷基，

[1573] R6 为 -T1-Q1，其中

[1574] T1 为键、

[1575] 或者

[1576] Q1 被 R61 取代，为 Aa1、Ha1、Ha2 或 Ha3，

[1577] 或

[1578] Q1 为未取代的，为 Ha2 或 Ha3，

[1579] 其中

[1580] R61 为 1-4C- 烷基、1-4C- 烷氧基、卤素或 -T2-N(R611)R612，其中

[1581] T2 为键或 1-4C- 亚烷基，

[1582] R611 为氢或 1-4C- 烷基，

[1583] R612 为氢或 1-4C- 烷基，

[1584] 或 R611 和 R612 与连接它们的氮原子一起形成杂环 Het1，其中

[1585] Het1 为通过 N 连接的吗啉基、哌啶基、吡咯烷基、哌嗪基或 4N- 甲基 - 哌嗪基，

[1586] Aa1 为联苯，

[1587] Ha1 为由选自包含 1 个或 2 个杂原子的单环 5- 或 6- 元杂芳基的杂芳基和苯基构成的杂芳基 - 苯基，每个杂原子选自氮、氧和硫，其中所述杂芳基和苯基通过单键相连，且其中 Ha1 通过所述苯基部分连接在母体分子基团上，

[1588] Ha2 为由选自包含 1、2 或 3 个杂原子的稠合二环 9- 或 10- 元杂芳基的杂芳基和

苯基构成的杂芳基 - 苯基，每个杂原子选自氮、氧和硫，其中所述杂芳基和苯基通过单键相连，且其中 Ha2 通过所述苯基部分连接在母体分子基团上，

[1589] Ha3 为由选自包含 3 或 4 个杂原子的单环 5- 元杂芳基的杂芳基和苯基构成的杂芳基 - 苯基，每个杂原子选自氮、氧和硫，其中所述杂芳基和苯基通过单键相连，且其中 Ha3 通过所述苯基部分连接在母体分子基团上，

[1590] R7 为羟基或 2- 氨基苯基，

[1591] 及这些化合物的盐。

[1592] 特别值得提及的本发明方面 C 的实施方案 C1 的化合物为下面的式 I 化合物

[1593] 其中

[1594] R1 为氢，

[1595] R2 为氢、

[1596] R3 为氢，

[1597] R4 为氢，

[1598] R5 为氢，

[1599] R6 为 -T1-Q1，其中

[1600] T1 为键，

[1601] 或者

[1602] Q1 在末端环被 R61 取代，为 Aa1、Hh1、Ha1 或 Ah1，

[1603] 或

[1604] Q1 为 [1N-(1-4C- 烷基)- 吲哚基]- 苯基、[1N-(1-4C- 烷基)- 吡唑基]- 苯基、[1N-(1-4C- 烷基)- 咪唑基]- 苯基、[1N-(1-4C- 烷基)- 三唑基]- 苯基、[1N-(1-4C- 烷基)- 四唑基]- 苯基、[1N-(1-4C- 烷基)- 苯并咪唑基]- 苯基、[1N-(1-4C- 烷基)- 苯并三唑基]- 苯基或 [1N-(1-4C- 烷基)- 吲唑]- 苯基，

[1605] 或

[1606] Q1 为 [1N-(1-4C- 烷基)- 吲哚基]- 噻吩基、[1N-(1-4C- 烷基)- 吡唑基]- 噻吩基，[1N-(1-4C- 烷基)- 咪唑基]- 噻吩基、[1N-(1-4C- 烷基)- 三唑基]- 噻吩基、[1N-(1-4C- 烷基)- 四唑基]- 噻吩基、[1N-(1-4C- 烷基)- 苯并咪唑基]- 噻吩基、[1N-(1-4C- 烷基)- 苯并三唑基]- 噻吩基或 [1N-(1-4C- 烷基)- 吲唑]- 噻吩基，

[1607] 或

[1608] Q1 为 [单 - 或二 -(1-4C- 烷基)- 异噁唑基]- 苯基或 [单 - 或二 -(1-4C- 烷基)- 异噁唑基]- 噻吩基，

[1609] 其中

[1610] R61 为 1-4C- 烷基、1-4C- 烷氧基、卤素或 -T2-N(R611)R612，其中

[1611] T2 为键或 1-4C- 亚烷基，

[1612] R611 为氢或 1-4C- 烷基，

[1613] R612 为氢或 1-4C- 烷基，

[1614] 或 R611 和 R612 与连接它们的氮原子一起形成杂环 Het1，其中

[1615] Het1 为通过 N 连接的吗啉基、哌啶基、吡咯烷基、哌嗪基或 4N- 甲基 - 哌嗪基，

[1616] Aa1 为 1,1' - 联苯 -4- 基或 1,1' - 联苯 -3- 基，

[1617] Hh1 为吡啶基 - 噻吩基，

[1618] Ha1 为 3-(吡啶基)- 苯基或 4-(吡啶基)- 苯基，

[1619] Ah1 为苯基 - 噻吩基，

[1620] R7 为羟基或 2- 氨基苯基，

[1621] 及这些化合物的盐。

[1622] 特别值得提及的本发明方面 C 的实施方案 C2 的化合物为下面的式 I 化合物

[1623] 其中

[1624] R1 为氢，

[1625] R2 为氢、

[1626] R3 为氢，

[1627] R4 为氢，

[1628] R5 为氢，

[1629] R6 为 -T1-Q1，其中

[1630] T1 为键，

[1631] 或

[1632] Q1 在末端环被 R61 取代，为 Aa1 或 Ha1，

[1633] 或

[1634] Q1 为 [1N-(1-4C- 烷基)- 吲哚基]- 苯基、[1N-(1-4C- 烷基)- 吡唑基]- 苯基、[1N-(1-4C- 烷基)- 咪唑基]- 苯基、[1N-(1-4C- 烷基)- 三唑基]- 苯基、[1N-(1-4C- 烷基)- 四唑基]- 苯基、[1N-(1-4C- 烷基)- 苯并咪唑基]- 苯基、[1N-(1-4C- 烷基)- 苯并三唑基]- 苯基或 [1N-(1-4C- 烷基)- 吲唑]- 苯基，

[1635] 其中

[1636] R61 为 1-4C- 烷基、1-4C- 烷氧基、卤素或 -T2-N(R611)R612，其中

[1637] T2 为键或 1-4C- 亚烷基，

[1638] R611 为氢或 1-4C- 烷基，

[1639] R612 为氢或 1-4C- 烷基，

[1640] 或 R611 和 R612 与连接它们的氮原子一起形成杂环 Het1，其中

[1641] Het1 为通过 N 连接的吗啉基、哌啶基、吡咯烷基、哌嗪基或 4N- 甲基 - 哌嗪基，

[1642] Aa1 为 1,1’- 联苯 -4- 基或 1,1’- 联苯 -3- 基，

[1643] Ha1 为 3-(吡啶基)- 苯基或 4-(吡啶基)- 苯基，

[1644] R7 为羟基或 2- 氨基苯基，

[1645] 及这些化合物的盐。

[1646] 更特别值得提及的本发明方面 C 的实施方案 C1 的化合物为下面的式 I 化合物

[1647] 其中

[1648] R1 为氢，

[1649] R2 为氢、

[1650] R3 为氢，

[1651] R4 为氢，

[1652] R5 为氢，

[1653] R6 为 -T1-Q1，其中

[1654] T1 为键，

[1655] 或者

[1656] Q1 在吡啶环上被 R61 取代，为 3-（吡啶基）- 苯基或 4-（吡啶基）- 苯基，

[1657] 或

[1658] Q1 为 2’-(R61)-1,1’- 联苯 -4- 基、3’-(R61)-1,1’- 联苯 -4- 基、4’-(R61)-1,1’- 联苯 -4- 基、2’-(R61)-1,1’- 联苯 -3- 基、3’-(R61)-1,1’- 联苯 -3- 基或 4’-(R61)-1,1’- 联苯 -3- 基，

[1659] 或

[1660] Q1 在吡啶环上被 R61 取代，为吡啶基 - 噻吩基，

[1661] 或

[1662] Q1 在苯基环上被 R61 取代，为苯基 - 噻吩基，

[1663] 或

[1664] Q1 为 3-[1N- 甲基 - 吲哚基]- 苯基、4-[1N- 甲基 - 吲哚基]- 苯基、3-[1N- 甲基 - 吡唑基]- 苯基或 4-[1 N- 甲基 - 吡唑基]- 苯基，

[1665] 或

[1666] Q1 为 [1N- 甲基 - 吡唑基]- 噻吩基，

[1667] 或

[1668] Q1 为 3-[二甲基 - 异噁唑基]- 苯基或 4-[二甲基 - 异噁唑基]- 苯基，

[1669] 其中

[1670] R61 为 1-2C- 烷氧基、氨基或 -T2-N(R611)R612，其中

[1671] T2 为键、亚甲基、二亚甲基或三亚甲基，

[1672] R611 为 1-2C- 烷基，

[1673] R612 为 1-2C- 烷基，

[1674] 或 R611 和 R612 与连接它们的氮原子一起形成杂环 Het1，其中

[1675] Het1 为通过 N 连接的吗啉基、吡咯烷基或 4N- 甲基 - 哌嗪基，

[1676] R7 为羟基或 2- 氨基苯基，

[1677] 及这些化合物的盐。

[1678] 更特别值得提及的本发明方面 C 的实施方案 C2 的化合物为下面的式 I 化合物

[1679] 其中

[1680] R1 为氢，

[1681] R2 为氢、

[1682] R3 为氢，

[1683] R4 为氢，

[1684] R5 为氢，

[1685] R6 为 -T1-Q1，其中

[1686] T1 为键，

[1687] 或者

[1688] Q1 在吡啶环上被 R61 取代，为 3-（吡啶基）- 苯基或 4-（吡啶基）- 苯基，

[1689] 或

[1690] Q1 为 3’-(R61)-1,1’-联苯-4-基或 4’-(R61)-1,1’-联苯-4-基，

[1691] 或

[1692] Q1 为 3-[1N-甲基-吲哚基]-苯基、4-[1N-甲基-吲哚基]-苯基、3-[1N-甲基-吡唑基]-苯基或 4-[1N-甲基-吡唑基]-苯基，

[1693] 其中

[1694] R61 为 1-2C-烷氧基、氨基或 -T2-N(R611)R612，其中

[1695] T2 为键或 1-2C-亚烷基，

[1696] R611 为 1-2C-烷基，

[1697] R612 为 1-2C-烷基，

[1698] 或 R611 和 R612 与连接它们的氮原子一起形成杂环 Het1，其中

[1699] Het1 为吗啉代，

[1700] R7 为羟基或 2-氨基苯基，

[1701] 及这些化合物的盐。

[1702] 要强调的本发明方面 C 的实施方案 C1 的化合物为下面的式 I 化合物

[1703] 其中

[1704] R1 为氢，

[1705] R2 为氢、

[1706] R3 为氢，

[1707] R4 为氢，

[1708] R5 为氢，

[1709] R6 为 -T1-Q1，其中

[1710] T1 为键，

[1711] 或者

[1712] Q1 为 3-(6-氨基-吡啶-3-基)-苯基、4-(6-氨基-吡啶-3-基)-苯基、3-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-苯基或 4-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-苯基，

[1713] 或

[1714] Q1 为 3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-吡啶-4-基)]-苯基或 4-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-吡啶-4-基)]-苯基，

[1715] 或

[1716] Q1 为 3’-(R61)-1,1’-联苯-4-基或 4’-(R61)-1,1’-联苯-4-基，

[1717] 或

[1718] Q1 为 5-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-吡啶-4-基)]-噻吩-2-基，

[1719] 或

[1720] Q1 为 5-[4-(R61)-苯基]-噻吩-2-基或 5-[3-(R61)-苯基]-噻吩-2-基，

[1721] 或

[1722] Q1 为 3-(1N-甲基-吲哚-5-基)-苯基、4-(1N-甲基-吲哚-5-基)-苯基、3-(1N-甲基-吡唑-4-基)-苯基或 4-(1N-甲基-吡唑-4-基)-苯基，

[1723] 或

[1724] Q1 为 5-(1N- 甲基 - 吡唑 -4- 基)- 噻吩 -2- 基，

[1725] 或

[1726] Q1 为 3-(3,5- 二甲基 - 异噁唑 -4- 基)- 苯基或 4-(3,5- 二甲基 - 异噁唑 -4- 基)- 苯基，

[1727] 其中

[1728] R61 为 -T2-N(R611)R612，其中

[1729] T2 为亚甲基、二亚甲基或三亚甲基，

[1730] 或者

[1731] R611 和 R612 都为甲基，

[1732] 或

[1733] R611 和 R612 与连接它们的氮原子一起形成杂环 Het1，其中

[1734] Het1 为通过 N 连接的吗啉基或 4N- 甲基 - 哌嗪基，

[1735] R7 为羟基，

[1736] 及这些化合物的盐。

[1737] 在另一实施方案中，要强调的本发明方面 C 的实施方案 C1 的化合物为下面的式 I 化合物

[1738] 其中

[1739] R1 为氢，

[1740] R2 为氢、

[1741] R3 为氢，

[1742] R4 为氢，

[1743] R5 为氢，

[1744] R6 为 -T1-Q1，其中

[1745] T1 为键，

[1746] 或者

[1747] Q1 为 3-(6- 氨基 - 吡啶 -3- 基)- 苯基、4-(6- 氨基 - 吡啶 -3- 基)- 苯基、3-(6- 甲氧基 - 吡啶 -3- 基)- 苯基或 4-(6- 甲氧基 - 吡啶 -3- 基)- 苯基，

[1748] 或

[1749] Q1 为 3-[2-(4- 甲基 - 哌嗪 -1- 基)- 吡啶 -4- 基)]- 苯基或 4-[2-(4- 甲基 - 哌嗪 -1- 基)- 吡啶 -4- 基)]- 苯基，

[1750] 或

[1751] Q1 为 3’-(R61)-1,1’- 联苯 -4- 基或 4’-(R6 1)-1,1’- 联苯 -4- 基，

[1752] 或

[1753] Q1 为 5-[2-(4- 甲基 - 哌嗪 -1- 基)- 吡啶 -4- 基)]- 噻吩 -2- 基，

[1754] 或

[1755] Q1 为 5-[4-(R61)- 苯基]- 噻吩 -2- 基或 5-[3-(R61)- 苯基]- 噻吩 -2- 基，

[1756] 或

[1757] Q1 为 3-(1N- 甲基 - 吲哚 -5- 基)- 苯基、4-(1N- 甲基 - 吲哚 -5- 基)- 苯基、3-(1N- 甲基 - 吡唑 -4- 基)- 苯基或 4-(1N- 甲基 - 吡唑 -4- 基)- 苯基，

[1758] 或

[1759] Q1 为 5-(1N- 甲基 - 吡唑 -4- 基)- 噻吩 -2- 基，

[1760] 或

[1761] Q1 为 3-(3,5- 二甲基 - 异噁唑 -4- 基)- 苯基或 4-(3,5- 二甲基 - 异噁唑 -4- 基)- 苯基，

[1762] 其中

[1763] R61 为 -T2-N(R611)R612，其中

[1764] T2 为亚甲基、二亚甲基或三亚甲基，

[1765] 或者

[1766] R611 和 R612 都为甲基，

[1767] 或

[1768] R611 和 R612 与连接它们的氮原子一起形成杂环 Het1，其中

[1769] Het1 为吗啉基或 4N- 甲基 - 哌嗪基，

[1770] R7 为 2- 氨基苯基，

[1771] 及这些化合物的盐。

[1772] 要强调的本发明方面 C 的实施方案 C2 的化合物为下面的式 I 化合物

[1773] 其中

[1774] R1 为氢，

[1775] R2 为氢、

[1776] R3 为氢，

[1777] R4 为氢，

[1778] R5 为氢，

[1779] R6 为 -T1-Q1，其中

[1780] T1 为键，

[1781] 或者

[1782] Q1 为 3-(6- 氨基 - 吡啶 -3- 基)- 苯基、4-(6- 氨基 - 吡啶 -3- 基)- 苯基、3-(6- 甲氧基 - 吡啶 -3- 基)- 苯基或 4-(6- 甲氧基 - 吡啶 -3- 基)- 苯基，

[1783] 或

[1784] Q1 为 3’-(R61)-1,1’- 联苯 -4- 基或 4’-(R61)-1,1’- 联苯 -4- 基，

[1785] 或

[1786] Q1 为 3-(1N- 甲基 - 吲哚 -5- 基)- 苯基、4-(1N- 甲基 - 吲哚 -5- 基)- 苯基、3-(1N- 甲基 - 吡唑 -4- 基)- 苯基或 4-(1N- 甲基 - 吡唑 -4- 基)- 苯基，

[1787] 其中

[1788] R61 为 -T2-N(R611)R612，其中

[1789] T2 为 1-2C- 亚烷基，

[1790] R611 和 R612 与连接它们的氮原子一起形成杂环 Het1，其中

[1791] Het1 为吗啉代，

[1792] R7 为羟基或 2- 氨基苯基，

[1793] 及这些化合物的盐。

[1794] 在一个实施方案中，更要强调的本发明方面C的实施方案C1的化合物为下面的式I化合物

[1795] 其中

[1796] R1为氢，

[1797] R2为氢、

[1798] R3为氢，

[1799] R4为氢，

[1800] R5为氢，

[1801] R6为-T1-Q1，其中

[1802] T1为键，

[1803] Q1为任一选自下列的基团：3-(6-氨基-吡啶-3-基)-苯基、4-(6-氨基-吡啶-3-基)-苯基、3-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-苯基、4-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-苯基，

[1804] 3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-吡啶-4-基)]-苯基、4-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-吡啶-4-基)]-苯基，

[1805] 3'-(2-吗啉-4-基-乙基)-联苯-4-基、3'-(2-吗啉-4-基-乙基)-联苯-3-基、4'-(2-吗啉-4-基-乙基)-联苯-4-基、4'-(2-吗啉-4-基-乙基)-联苯-3-基、3'-(吗啉-4-基-甲基)-联苯-3-基、4'-(吗啉-4-基-甲基)-联苯-3-基、4'-(3-吗啉-4-基-丙基)-联苯-3-基、4'-(4-甲基-哌嗪-1-基-甲基)-联苯-3-基，

[1806] 2'-二甲基氨基甲基-联苯-4-基、4'-二甲基氨基甲基-联苯-4-基、2'-二甲基氨基甲基-联苯-3-基、4'-二甲基氨基甲基-联苯-3-基，

[1807] 5-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-吡啶-4-基)]-噻吩-2-基，

[1808] 5-[4-(2-吗啉-4-基-乙基)-苯基]-噻吩-2-基、5-[4-(吗啉-4-基-甲基)-苯基]-噻吩-2-基、5-[3-(吗啉-4-基-甲基)-苯基]-噻吩-2-基，

[1809] 4-(1N-甲基-吲哚-5-基)-苯基、3-(1N-甲基-吡唑-4-基)-苯基、4-(1N-甲基-吡唑-4-基)-苯基，

[1810] 5-(4-二甲基氨基甲基-苯基)-噻吩-2-基，

[1811] 5-(1N-甲基-吡唑-4-基)-噻吩-2-基，和

[1812] 4-(3,5-二甲基-异噁唑-4-基)-苯基，

[1813] R7为羟基，

[1814] 及这些化合物的盐。

[1815] 在另一实施方案中，更要强调的本发明方面C的实施方案C1的化合物为下面的式I化合物

[1816] 其中

[1817] R1为氢，

[1818] R2为氢、

[1819] R3为氢，

[1820] R4为氢，

[1821] R5为氢，

[1822] R6为-T1-Q1，其中

[1823] T1 为键，

[1824] Q1 为任一选自下列的基团：3-(6- 氨基 - 吡啶 -3- 基)- 苯基、4-(6- 氨基 - 吡啶 -3- 基)- 苯基、3-(6- 甲氧基 - 吡啶 -3- 基)- 苯基、4-(6- 甲氧基 - 吡啶 -3- 基)- 苯基，

[1825] 3-[2-(4- 甲基 - 哌嗪 -1- 基)- 吡啶 -4- 基)]- 苯基、4-[2-(4- 甲基 - 哌嗪 -1- 基)- 吡啶 -4- 基)]- 苯基，

[1826] 3’-(2- 吗啉 -4- 基 - 乙基)- 联苯 -4- 基、3’-(2- 吗啉 -4- 基 - 乙基)- 联苯 -3- 基、4’-(2- 吗啉 -4- 基 - 乙基)- 联苯 -4- 基、4’-(2- 吗啉 -4- 基 - 乙基)- 联苯 -3- 基、3’-(吗啉 -4- 基 - 甲基)- 联苯 -3- 基、4’-(吗啉 -4- 基 - 甲基)- 联苯 -3- 基、4’-(3- 吗啉 -4- 基 - 丙基)- 联苯 -3- 基、4’-(4- 甲基 - 哌嗪 -1- 基 - 甲基)- 联苯 -3- 基，

[1827] 2’- 二甲基氨基甲基 - 联苯 -4- 基、4’- 二甲基氨基甲基 - 联苯 -4- 基、2’- 二甲基氨基甲基 - 联苯 -3- 基、4’- 二甲基氨基甲基 - 联苯 -3- 基，

[1828] 5-[2-(4- 甲基 - 哌嗪 -1- 基)- 吡啶 -4- 基)]- 噻吩 -2- 基，

[1829] 5-[4-(2- 吗啉 -4- 基 - 乙基)- 苯基]- 噻吩 -2- 基、5-[4-(吗啉 -4- 基 - 甲基)- 苯基]- 噻吩 -2- 基、5-[3-(吗啉 -4- 基 - 甲基)- 苯基]- 噻吩 -2- 基，

[1830] 4-(1N- 甲基 - 吲哚 -5- 基)- 苯基、3-(1N- 甲基 - 吡唑 -4- 基)- 苯基、4-(1N- 甲基 - 吡唑 -4- 基)- 苯基，

[1831] 5-(4- 二甲基氨基甲基 - 苯基)- 噻吩 -2- 基，

[1832] 5-(1N- 甲基 - 吡唑 -4- 基)- 噻吩 -2- 基，和

[1833] 4-(3,5- 二甲基 - 异噁唑 -4- 基)- 苯基，

[1834] R7 为 2- 氨基苯基，

[1835] 及这些化合物的盐。

[1836] 在一个实施方案中，特别要强调的本发明方面 C 的实施方案 C1 的化合物为下面的式 I 化合物

[1837] 其中

[1838] R1 为氢，

[1839] R2 为氢、

[1840] R3 为氢，

[1841] R4 为氢，

[1842] R5 为氢，

[1843] R6 为 -T1-Q1，其中

[1844] T1 为键，

[1845] Q1 为任一选自下列的基团：

[1846] 4-(6- 氨基 - 吡啶 -3- 基)- 苯基，

[1847] 4-[2-(4- 甲基 - 哌嗪 -1- 基)- 吡啶 -4- 基)]- 苯基、3-[2-(4- 甲基 - 哌嗪 -1- 基)- 吡啶 -4- 基)]- 苯基，

[1848] 4’-(2- 吗啉 -4- 基 - 乙基)- 联苯 -3- 基，

[1849] 4’- 二甲基氨基甲基 - 联苯 -4- 基，

[1850] 5-[2-(4- 甲基 - 哌嗪 -1- 基)- 吡啶 -4- 基)]- 噻吩 -2- 基，

[1851] 4-(1N- 甲基 - 吡唑 -4- 基)- 苯基，和

[1852] 5-(4- 二甲基氨基甲基 - 苯基)- 噻吩 -2- 基，

[1853] R7 为羟基，

[1854] 及这些化合物的盐。

[1855] 在另一实施方案中，特别要强调的本发明方面 C 的实施方案 C1 的化合物为下面的式 I 化合物

[1856] 其中

[1857] R1 为氢，

[1858] R2 为氢、

[1859] R3 为氢，

[1860] R4 为氢，

[1861] R5 为氢，

[1862] R6 为 -T1-Q1，其中

[1863] T1 为键，

[1864] Q1 为任一选自下列的基团 ：

[1865] 4-(6- 氨基 - 吡定 -3- 基)- 苯基，

[1866] 4-[2-(4- 甲 基 - 哌 嗪 -1- 基)- 吡 啶 -4- 基)]- 苯 基、3-[2-(4- 甲 基 - 哌 嗪 -1- 基)- 吡啶 -4- 基)]- 苯基，

[1867] 4’ -(2- 吗啉 -4- 基 - 乙基)- 联苯 -3- 基，

[1868] 4’ - 二甲基氨基甲基 - 联苯 -4- 基，

[1869] 5-[2-(4- 甲基 - 哌嗪 -1- 基)- 吡啶 -4- 基)]- 噻吩 -2- 基，

[1870] 4-(1N- 甲基 - 吡唑 -4- 基)- 苯基，和

[1871] 5-(4- 二甲基氨基甲基 - 苯基)- 噻吩 -2- 基，

[1872] R7 为 2- 氨基苯基，

[1873] 及这些化合物的盐。

[1874] 在本发明范围内，特别令人感兴趣的本发明化合物是指包括于一种或可能的话多种下面实施方案组合的本发明的化合物 ：

[1875] 本发明化合物的实施方案涉及式 I 化合物，其中 R1、R2、R3、R4 和 R5 都为氢。

[1876] 本发明化合物的另外的实施方案涉及式 I 化合物，其中 R7 为羟基。

[1877] 本发明化合物的另外的实施方案涉及式 I 化合物，其中 R7 为 2- 氨基苯基。

[1878] 本发明化合物的另外的实施方案涉及式 I 化合物，其中 R7 为氨基吡啶基。

[1879] 本发明化合物的另外的实施方案涉及式 I 化合物，其中 R7 为 Cyc1，其中在其分实施方案 (subembodiment) 中 Cyc1 为 2- 苯基。

[1880] 本发明化合物的另外的实施方案涉及式 I 化合物，其中 T1 为键。

[1881] 本发明化合物的另外的实施方案涉及式 I 化合物，其中 R6 被 R61 取代，为 Aa1、Ha1 或 Ha2。

[1882] 本发明化合物的另外的实施方案涉及式 I 化合物，其中 R6 被 R61 取代，为 Ah1 或 Hh1。

[1883] 本发明化合物的另外的实施方案涉及式 I 化合物，其中 R6 被 R61 取代，为 Ha3。

[1884] 本发明化合物的另外的实施方案涉及式 I 化合物，其中 R6 为 3-(吡啶基)- 苯基

或 4-(吡啶基)-苯基,各自在吡啶基部分上被 R61 取代。

[1885] 本发明化合物的另外的实施方案涉及式 I 化合物,其中 R6 为 3-(吡啶 -3- 基)- 苯基、3-(吡啶 -4- 基)- 苯基、4-(吡啶 -3- 基)- 苯基或 4-(吡啶 -4- 基)- 苯基,各自在吡啶基部分上被 R61 取代。

[1886] 本发明化合物的另外的实施方案涉及式 I 化合物,其中 R6 为 3-(吡啶 -3- 基)- 苯基或 4-(吡啶 -3- 基)- 苯基,各自在吡啶基部分上被 R61 取代。

[1887] 本发明化合物的另外的实施方案涉及式 I 化合物,其中 R6 为 3-[6-(R61)- 吡啶 -3- 基]- 苯基或 4-[6-(R61)- 吡啶 -3- 基]- 苯基。

[1888] 本发明化合物的另外的实施方案涉及式 I 化合物,其中 R6 为 3-(吡啶 -4- 基)- 苯基或 4-(吡啶 -4- 基)- 苯基,各自在吡啶基部分上被 R61 取代。

[1889] 本发明化合物的另外的实施方案涉及式 I 化合物,其中 R6 为 3-[2-(R61)- 吡啶 -4- 基]- 苯基或 4-[2-(R61)- 吡啶 -4- 基]- 苯基。

[1890] 本发明化合物的另外的实施方案涉及式 I 化合物,其中 R6 为 1,1'- 联苯 -4- 基或 1,1'- 联苯 -3- 基,各自在末端苯基部分上被 R61 取代。

[1891] 本发明化合物的另外的实施方案涉及式 I 化合物,其中 R6 为 3'-(R61)-1,1'- 联苯 -4- 基、4'-(R61)-1,1'- 联苯 -4- 基、3'-(R61)-1,1'- 联苯 -3- 基或 4'-(R61)-1,1'- 联苯 -3- 基。

[1892] 本发明化合物的另外的实施方案涉及式 I 化合物,其中 R6 为 3'-(R61)-1,1'- 联苯 -4- 基或 4'-(R61)-1,1'- 联苯 -4- 基。

[1893] 本发明化合物的另外的实施方案涉及式 I 化合物,其中 R6 为 3'-(R61)-1,1'- 联苯 -3- 基或 4'-(R61)-1,1'- 联苯 -3- 基。

[1894] 本发明化合物的另外的实施方案涉及式 I 化合物,其中 R6 为 4'-(R61)-1,1'- 联苯 -3- 基或 4'-(R61)-1,1'- 联苯 -4- 基。

[1895] 本发明化合物的另外的实施方案涉及式 I 化合物,其中 R6 为吡啶基 - 噻吩基,其在吡啶基部分上被 R61 取代。

[1896] 本发明化合物的另外的实施方案涉及式 I 化合物,其中 R6 为 [2-(R61)- 吡啶 -4- 基]- 噻吩基、如 5-[2-(R61)- 吡啶 -4- 基]- 噻吩 -2- 基。

[1897] 本发明化合物的另外的实施方案涉及式 I 化合物,其中 R6 为 [6-(R61)- 吡啶 -3- 基]- 噻吩基,如 5-[6-(R61)- 吡啶 -3- 基]- 噻吩 -2- 基。

[1898] 本发明化合物的另外的实施方案涉及式 I 化合物,其中 R6 为联吡啶基,其在末端吡啶基部分上被 R61 取代。

[1899] 本发明化合物的另外的实施方案涉及式 I 化合物,其中 R6 为 [2-(R61)- 吡啶 -4- 基]- 吡啶基,如 2-[2-(R61)- 吡啶 -4- 基]- 吡啶 -4- 基或 6-[2-(R61)- 吡啶 -4- 基]- 吡啶 -3- 基。

[1900] 本发明化合物的另外的实施方案涉及式 I 化合物,其中 R6 为 [6-(R61)- 吡啶 -3- 基]- 吡啶基,如 2-[6-(R61)- 吡啶 -3- 基]- 吡啶 -4- 基或 6-[6-(R61)- 吡啶 -3- 基]- 吡啶 -3- 基。

[1901] 本发明化合物的另外的实施方案涉及式 I 化合物,其中 R6 为苯基 - 噻吩基,其在苯基部分上被 R61 取代。

[1902] 本发明化合物的另外的实施方案涉及式 I 化合物，其中 R6 为 [3-(R61)- 苯基]- 噻吩基、如 5-[3-(R61)- 苯基]- 噻吩 -2- 基。

[1903] 本发明化合物的另外的实施方案涉及式 I 化合物，其中 R6 为 [4-(R61)- 苯基]- 噻吩基、如 5-[4-(R61)- 苯基]- 噻吩 -2- 基。

[1904] 本发明化合物的另外的实施方案涉及式 I 化合物，其中 R6 为苯基 - 吡啶基，其在苯基部分上被 R61 取代。

[1905] 本发明化合物的另外的实施方案涉及式 I 化合物，其中 R6 为 [3-(R61)- 苯基]- 吡啶基，如 2-[3-(R61)- 苯基]- 吡啶 -4- 基或 6-[3-(R61)- 苯基]- 吡啶 -3- 基。

[1906] 本发明化合物的另外的实施方案涉及式 I 化合物，其中 R6 为 [4-(R61)- 苯基]- 吡啶基，如 2-[4-(R61)- 苯基]- 吡啶 -4- 基或 6-[4-(R61)- 苯基]- 吡啶 -3- 基。

[1907] 本发明化合物的另外的实施方案涉及式 I 化合物，其中 R6 为 [1N-(1-4C- 烷基)- 吲哚基]- 苯基或 [1N-(1-4C- 烷基)- 吡唑基]- 苯基。

[1908] 本发明化合物的另外的实施方案涉及式 I 化合物，其中 R6 为 [1N-(1-2C- 烷基)- 吲哚 -5- 基]- 苯基或 [1N-(1-2C- 烷基)- 吡唑 -4- 基]- 苯基。

[1909] 本发明化合物的另外的实施方案涉及式 I 化合物，其中 R6 为 3-(1N- 甲基 - 吡唑 -4- 基)- 苯基或 4-(1N- 甲基 - 吡唑 -4- 基)- 苯基。

[1910] 本发明化合物的另外的实施方案涉及式 I 化合物，其中 R6 为 [1N-(1-2C- 烷基)- 吡唑 -4- 基]- 吡啶基，如 2-(1N- 甲基 - 吡唑 -4- 基)- 吡啶 -4- 基或 6-(1N- 甲基 - 吡唑 -4- 基)- 吡啶 -3- 基。

[1911] 本发明化合物的另外的实施方案涉及式 I 化合物，其中 R6 为三唑基 - 苯基，其在三唑基部分上被 R61 取代。

[1912] 本发明化合物的另外的实施方案涉及式 I 化合物，其中 R6 为 {1N-(R61)-[1,2,3] 三唑 -4- 基 }- 苯基，如 3-{1N-(R61)-[1,2,3] 三唑 -4- 基 }- 苯基或 4-{1N-(R61)-[1,2,3] 三唑 -4- 基 }- 苯基。

[1913] 本发明化合物的另外的实施方案涉及式 I 化合物，其中 R61 为 -T2-N(R611)R612。

[1914] 本发明化合物的另外的实施方案涉及式 I 化合物，其中 T2 为键。

[1915] 本发明化合物的另外的实施方案涉及式 I 化合物，其中 T2 为 1-4C- 亚烷基，如 1-2C- 亚烷基。

[1916] 本发明化合物的另外的实施方案涉及式 I 化合物，其中 T2 为亚甲基。

[1917] 本发明化合物的另外的实施方案涉及式 I 化合物，其中 T2 为二亚甲基。

[1918] 本发明化合物的另外的实施方案涉及式 I 化合物，其中 T2 为三亚甲基。

[1919] 本发明化合物的另外的实施方案涉及式 I 化合物，其中 R611 和 R612 都为氢。

[1920] 本发明化合物的另外的实施方案涉及式 I 化合物，其中 R611 和 R612 都为甲基。

[1921] 本发明化合物的另外的实施方案涉及式 I 化合物，其中 R611 和 R612 与连接它们的氮原子一起形成吗啉代环。

[1922] 本发明化合物的另外的实施方案涉及式 I 化合物，其中 R611 和 R612 与连接它们的氮原子一起形成通过 N 连接的 4N- 甲基 - 哌嗪基环。

[1923] 本发明化合物的另外的实施方案涉及式 I 化合物，其中 R611 和 R612 与连接它们的氮原子一起形成通过 N 连接的吡咯烷基环。

[1924] 本发明化合物的另外的实施方案涉及式 I 化合物，其中 R611 和 R612 与连接它们的氮原子一起形成通过 N 连接的哌啶基环。

[1925] 本发明化合物的另外的实施方案涉及式 I 化合物，其中 R61 为 -O-T3-N(R613)R614。

[1926] 本发明化合物的另外的实施方案涉及式 I 化合物，其中 T3 为二亚甲基。

[1927] 本发明化合物的另外的实施方案涉及式 I 化合物，其中 T3 为三亚甲基。

[1928] 本发明化合物的另外的实施方案涉及式 I 化合物，其中 R613 和 R614 都为甲基。

[1929] 本发明化合物的另外的实施方案涉及式 I 化合物，其中 R613 和 R614 与连接它们的氮原子一起形成吗啉代环。

[1930] 本发明化合物的另外的实施方案涉及式 I 化合物，其中 R613 和 R614 与连接它们的氮原子一起形成通过 N 连接的 4N- 甲基 - 哌嗪基环。

[1931] 本发明化合物的另外的实施方案涉及式 I 化合物，其中 R613 和 R614 与连接它们的氮原子一起形成通过 N 连接的吡咯烷基环。

[1932] 本发明化合物的另外的实施方案涉及式 I 化合物，其中 R613 和 R614 与连接它们的氮原子一起形成通过 N 连接的哌啶基环。

[1933] 本发明化合物的另外的实施方案涉及式 I 化合物，其中 R61 为 -T4-Het3，其中

[1934] T4 为键、亚甲基、二亚甲基或三亚甲基，和

[1935] Het3 为 1N- 甲基 - 哌啶 -4- 基。

[1936] 本发明化合物的另外的实施方案涉及式 I 化合物，其中 R61 为 -O-T5-Het4，其中

[1937] T5 为键、亚甲基、二亚甲基或三亚甲基，和

[1938] Het4 为 1N- 甲基 - 哌啶 -4- 基。

[1939] 本发明化合物的另外的实施方案涉及式 I 化合物，其中 R61 为任一选自下列的基团 ：3- 吗啉 -4- 基 - 丙基、2- 吗啉 -4- 基 - 乙基、吗啉 -4- 基 - 甲基、3-(4- 甲基 - 哌嗪 -1- 基)- 丙基、2-(4- 甲基 - 哌嗪 -1- 基)- 乙基、(4- 甲基 - 哌嗪 -1- 基)- 甲基、3- 吡咯烷 -1- 基 - 丙基、2- 吡咯烷 -1- 基 - 乙基、吡咯烷 -1- 基 - 甲基、3- 哌啶 -1- 基 - 丙基、2- 哌啶 -1- 基 - 乙基、哌啶 -1- 基 - 甲基、3- 吗啉 -4- 基 - 丙氧基、2- 吗啉 -4- 基 - 乙氧基、3- 吡咯烷 -1- 基 - 丙氧基、2- 吡咯烷 -1- 基 - 乙氧基、3-(4- 甲基 - 哌嗪 -1- 基)- 丙氧基、2-(4- 甲基 - 哌嗪 -1- 基)- 乙氧基、3-(1- 甲基 - 哌啶 -4- 基)- 丙氧基、2-(1- 甲基 - 哌啶 -4- 基)- 乙氧基、3- 哌啶 -1- 基 - 丙氧基、2- 哌啶 -1- 基 - 乙氧基、二甲基氨基甲基、2- 二甲基氨基 - 乙基、3- 二甲基氨基 - 丙基、甲基磺酰基氨基、二甲基氨基磺酰基、乙酰胺基、氨基、二甲基氨基，通过 N 连接的吗啉基、哌啶基、吡咯烷基、4- 甲基 - 哌嗪基，羟基、三氟甲基、甲氧基、(2- 二甲基氨基 - 乙基氨基)- 羰基、(2- 甲氧基 - 乙基氨基) 甲基、氨基甲基、乙酰基氨基 - 甲基、甲基磺酰基氨基 - 甲基、环戊基氨基甲基、环丙基氨基甲基和羟基甲基 ；且 R7 为羟基。

[1940] 本发明化合物的另外的实施方案涉及式 I 化合物，其中 R61 为任一选自下列的基团 ：3- 吗啉 -4- 基 - 丙基、2- 吗啉 -4- 基 - 乙基、吗啉 -4- 基 - 甲基、3-(4- 甲基 - 哌嗪 -1- 基)- 丙基、2-(4- 甲基 - 哌嗪 -1- 基)- 乙基、(4- 甲基 - 哌嗪 -1- 基)- 甲基、3- 吡咯烷 -1- 基 - 丙基、2- 吡咯烷 -1- 基 - 乙基、吡咯烷 -1- 基 - 甲基、3- 哌啶 -1- 基 - 丙基、2- 哌啶 -1- 基 - 乙基、哌啶 -1- 基 - 甲基、3- 吗啉 -4- 基 - 丙氧基、2- 吗啉 -4- 基 - 乙氧

基、3- 吡咯烷 -1- 基 - 丙氧基、2- 吡咯烷 -1- 基 - 乙氧基、3-(4- 甲基 - 哌嗪 -1- 基)- 丙氧基、2-(4- 甲基 - 哌嗪 -1- 基)- 乙氧基、3-(1- 甲基 - 哌啶 -4- 基)- 丙氧基、2-(1- 甲基 - 哌啶 -4- 基)- 乙氧基、3- 哌啶 -1- 基 - 丙氧基、2- 哌啶 -1- 基 - 乙氧基、二甲基氨基甲基、2- 二甲基氨基 - 乙基、3- 二甲基氨基 - 丙基、甲基磺酰基氨基、二甲基氨基磺酰基、乙酰胺基、氨基、二甲基氨基，通过 N 连接的吗啉基、哌啶基、吡咯烷基、4- 甲基 - 哌嗪基，羟基、三氟甲基、甲氧基、(2- 二甲基氨基 - 乙基氨基)- 羰基、(2- 甲氧基 - 乙基氨基) 甲基、氨基甲基、乙酰基氨基 - 甲基、甲基磺酰基氨基 - 甲基、环戊基氨基甲基、环丙基氨基甲基和羟基甲基 ；且 R7 为 2- 氨基苯基。

[1941] 本发明化合物的另外的实施方案涉及式 I 化合物，其中 R6 为 4-(6- 氨基 - 吡啶 -3- 基)- 苯基。

[1942] 本发明化合物的另外的实施方案涉及式 I 化合物，其中 R6 为 4-[2-(4- 甲基 - 哌嗪 -1- 基)- 吡啶 -4- 基)]- 苯基。

[1943] 本发明化合物的另外的实施方案涉及式 I 化合物，其中 R6 为 3-[2-(4- 甲基 - 哌嗪 -1- 基)- 吡啶 -4- 基)]- 苯基。

[1944] 本发明化合物的另外的实施方案涉及式 I 化合物，其中 R6 为 4’-(2- 吗啉 -4- 基 - 乙基)- 联苯 -3- 基。

[1945] 本发明化合物的另外的实施方案涉及式 I 化合物，其中 R6 为 4’- 二甲基氨基甲基 - 联苯 -4- 基。

[1946] 本发明化合物的另外的实施方案涉及式 I 化合物，其中 R6 为 5-[2-(4- 甲基 - 哌嗪 -1- 基)- 吡啶 -4- 基)]- 噻吩 -2- 基。

[1947] 本发明化合物的另外的实施方案涉及式 I 化合物，其中 R6 为 5-(4- 二甲基氨基甲基 - 苯基)- 噻吩 -2- 基。

[1948] 本发明化合物的特定的实施方案涉及式 I 化合物，其中 R1、R2、R3、R4 和 R5 都为氢，且 R7 为羟基。

[1949] 本发明化合物的另一特定的实施方案涉及式 I 化合物，其中 R1、R2、R3、R4 和 R5 都为氢，且 R7 为 2- 氨基苯基。

[1950] 应了解，本发明还包括本文前面定义的实施方案的任何或所有可能的组合和亚组 (subsets)。

[1951] 本发明示例性的化合物可包括任一选自下列的化合物 ：

[1952] 1.(E)-N- 羟基 -3-{1-[4-(1- 甲基 -1H- 吲哚 -5- 基)- 苯磺酰基]-1H- 吡咯 -3- 基 }- 丙烯酰胺，

[1953] 2.(E)-N- 羟基 -3-{1-[4-(1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基)- 苯磺酰基]-1H- 吡咯 -3- 基 }- 丙烯酰胺，

[1954] 3.(E)-N- 羟基 -3-{1-[4-(6- 甲氧基 - 吡啶 -3- 基)- 苯磺酰基]-1H- 吡咯 -3- 基 }- 丙烯酰胺，

[1955] 4.(E)-3-{1-[4-(6- 氨基 - 吡啶 -3- 基)- 苯磺酰基]-1H- 吡咯 -3- 基 }-N- 羟基 - 丙烯酰胺，

[1956] 5.(E)-N-(2- 氨基 - 苯基)-3-{1-[4-(6- 甲氧基 - 吡啶 -3- 基)- 苯磺酰基]-1H- 吡咯 -3- 基 }- 丙烯酰胺，

[1957] 6.(E)-N-(2-氨基-苯基)-3-{1-[4-(6-氨基-吡啶-3-基)-苯磺酰基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯酰胺，

[1958] 7.(E)-N-(2-氨基-苯基)-3-{1-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苯磺酰基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯酰胺，

[1959] 8.(E)-N-羟基-3-{1-[4′-(2-吗啉-4-基-乙基)-联苯-4-磺酰基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯酰胺，

[1960] 9.(E)-N-羟基-3-{1-[3′-(2-吗啉-4-基-乙基)-联苯-4-磺酰基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯酰胺，

[1961] 10.(E)-3-{1-[3-(6-氨基-吡啶-3-基)-苯磺酰基]-1H-吡咯-3-基}-N-羟基-丙烯酰胺，

[1962] 11.(E)-N-羟基-3-{1-[3-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-苯磺酰基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯酰胺，

[1963] 12.(E)-N-羟基-3-{1-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苯磺酰基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯酰胺，

[1964] 13.(E)-N-羟基-3-{1-[3-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-苯磺酰基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯酰胺，

[1965] 14.(E)-N-(2-氨基-苯基)-3-{1-[3-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-苯磺酰基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯酰胺，

[1966] 15.(E)-N-(2-氨基-苯基)-3-{1-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苯磺酰基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯酰胺，

[1967] 16.(E)-N-羟基-3-{1-[4′-(2-吗啉-4-基-乙基)-联苯-3-磺酰基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯酰胺，

[1968] 17.(E)-N-(2-氨基-苯基)-3-{1-[3-(6-氨基-吡啶-3-基)-苯磺酰基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯酰胺，

[1969] 18.(E)-N-(2-氨基-苯基)-3-{1-[3′-(2-吗啉-4-基-乙基)-联苯-3-磺酰基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯酰胺，

[1970] 19.(E)-N-(2-氨基-苯基)-3-{1-[4′-(2-吗啉-4-基-乙基)-联苯-3-磺酰基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯酰胺，

[1971] 20.(E)-N-羟基-3-{1-[3′-(2-吗啉-4-基-乙基)-联苯-3-磺酰基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯酰胺，

[1972] 21.(E)-N-羟基-3-[1-(2′-甲磺酰氨基-联苯-4-磺酰基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯酰胺

[1973] 22.(E)-N-羟基-3-[1-(3′-甲磺酰氨基-联苯-4-磺酰基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯酰胺

[1974] 23.(E)-N-羟基-3-[1-(4′-甲磺酰氨基-联苯-4-磺酰基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯酰胺

[1975] 24.4′-[3-((E)-2-羟基氨基甲酰基-乙烯基)-吡咯-1-磺酰基]-联苯-4-甲酸(2-二甲基氨基-乙基)-酰胺，

[1976] 25.4′-[3-((E)-2-羟基氨基甲酰基-乙烯基)-吡咯-1-磺酰基]-联苯-3-甲

酸 (2- 二甲基氨基 - 乙基)- 酰胺，

[1977] 26.(E)-3-[1-(4′ - 二甲基氨基甲基 - 联苯 -4- 磺酰基)-1H- 吡咯 -3- 基]-N- 羟基 - 丙烯酰胺，

[1978] 27.(E)-3-[1-(2′ - 二甲基氨基甲基 - 联苯 -4- 磺酰基)-1H- 吡咯 -3- 基]-N- 羟基 - 丙烯酰胺，

[1979] 28.(E)-N- 羟基 -3-(1-{4-[2-(4- 甲基 - 哌嗪 -1- 基)- 吡啶 -4- 基]- 苯磺酰基 }-1H- 吡咯 -3- 基)- 丙烯酰胺，

[1980] 29.(E)-N- 羟基 -3-{1-[4′ -(甲苯 -4- 磺酰基氨基)- 联苯 -4- 磺酰基]-1H- 吡咯 -3- 基 }- 丙烯酰胺，

[1981] 30.3′ -[3-((E)-2- 羟基氨基甲酰基 - 乙烯基)- 吡咯 -1- 磺酰基]- 联苯 -4- 甲酸 (2- 二甲基氨基 - 乙基)- 酰胺，

[1982] 31.(E)-N- 羟基 -3-[1-(3′ - 吗啉 -4- 基甲基 - 联苯 -3- 磺酰基)-1H- 吡咯 -3- 基]- 丙烯酰胺，

[1983] 32.(E)-N- 羟基 -3-(1-{4′ -[2-(4- 甲基 - 哌嗪 -1- 基)- 乙氧基]- 联苯 -3- 磺酰基 }-1H- 吡咯 -3- 基)- 丙烯酰胺，

[1984] 33.(E)-N- 羟基 -3-(1-{3-[2-(4- 甲基 - 哌嗪 -1- 基)- 吡啶 -4- 基]- 苯磺酰基 }-1H- 吡咯 -3- 基)- 丙烯酰胺，

[1985] 34.(E)-N- 羟基 -3-{1-[4′ -(2- 吗啉 -4- 基 - 乙氧基)- 联苯 -3- 磺酰基]-1H- 吡咯 -3- 基 }- 丙烯酰胺，

[1986] 35.(E)-N-(2- 氨基 - 苯基)-3-{1-[4-(1- 苄基 -1H- 吡唑 -4- 基)- 苯磺酰基]-1H- 吡咯 -3- 基 }- 丙烯酰胺，

[1987] 36.(E)-N- 羟基 -3-[1-(4′ - 吗啉 -4- 基甲基 - 联苯 -3- 磺酰基)-1H- 吡咯 -3- 基]- 丙烯酰胺，

[1988] 37.(E)-3-[1-(4′ - 二甲基氨基甲基 - 联苯 -3- 磺酰基)-1H- 吡咯 -3- 基]-N- 羟基 - 丙烯酰胺，

[1989] 38.(E)-N- 羟基 -3-{1-[4′ -(3- 吗啉 -4- 基 - 丙氧基)- 联苯 -3- 磺酰基]-1H- 吡咯 -3- 基 }- 丙烯酰胺，

[1990] 39.(E)-N-(2- 氨基 - 苯基)-3-[1-(4′ - 二甲基氨基磺酰基 - 联苯 -4- 磺酰基)-1H- 吡咯 -3- 基]- 丙烯酰胺，

[1991] 40.(E)-3-[1-(3′ - 乙酰氨基 - 联苯 -4- 磺酰基)-1H- 吡咯 -3- 基]-N-(2- 氨基 - 苯基)- 丙烯酰胺，

[1992] 41.(E)-3-[1-(2′ - 二甲基氨基甲基 - 联苯 -3- 磺酰基)-1H- 吡咯 -3- 基]-N- 羟基 - 丙烯酰胺，

[1993] 42.(E)-N- 羟基 -3-(1-{5-[2-(4- 甲基 - 哌嗪 -1- 基)- 吡啶 -4- 基]- 噻吩 -2- 磺酰基 }-1H- 吡咯 -3- 基)- 丙烯酰胺，

[1994] 43.(E)-N- 羟基 -3-{1-[4′ -(2- 吡咯烷 -1- 基 - 乙氧基)- 联苯 -3- 磺酰基]-1H- 吡咯 -3- 基 }- 丙烯酰胺，

[1995] 44.4′ -{3-[(E)-2-(2- 氨基 - 苯基氨基甲酰基)- 乙烯基]- 吡咯 -1- 磺酰基 }- 联苯 -3- 甲酸 (2- 二甲基氨基 - 乙基)- 酰胺，

[1996] 45.(E)-N-羟基-3-{1-[4′-(3-吗啉-4-基-丙基)-联苯-3-磺酰基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯酰胺，

[1997] 46.(E)-3-{1-[5-(4-二甲基氨基甲基-苯基)-噻吩-2-磺酰基]-1H-吡咯-3-基}-N-羟基-丙烯酰胺，

[1998] 47.(E)-N-(2-氨基-苯基)-3-[1-(4′-二甲基氨基甲基-联苯-4-磺酰基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯酰胺，

[1999] 48.(E)-N-(2-氨基-苯基)-3-(1-{4-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-吡啶-4-基]-苯磺酰基}-1H-吡咯-3-基)-丙烯酰胺，

[2000] 49.(E)-3-[1-(4′-乙酰氨基-联苯-4-磺酰基)-1H-吡咯-3-基]-N-(2-氨基-苯基)-丙烯酰胺，

[2001] 50.(E)-N-羟基-3-{1-[5-(3-吗啉-4-基甲基-苯基)-噻吩-2-磺酰基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯酰胺，

[2002] 51.(E)-N-(2-氨基-苯基)-3-[1-(3′-羟基甲基-联苯-4-磺酰基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯酰胺，

[2003] 52.(E)-N-(2-氨基-苯基)-3-{1-[4-(3,5-二甲基-异噁唑-4-基)-苯磺酰基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯酰胺，

[2004] 53.(E)-N-(2-氨基-苯基)-3-[1-(4′-甲磺酰氨基-联苯-4-磺酰基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯酰胺，

[2005] 54.(E)-N-羟基-3-{1-[5-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-噻吩-2-磺酰基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯酰胺，

[2006] 55.(E)-N-羟基-3-[1-(5-{4-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙氧基]-苯基}-噻吩-2-磺酰基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯酰胺，

[2007] 56.(E)-N-羟基-3-(1-{5-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-噻吩-2-磺酰基}-1H-吡咯-3-基)-丙烯酰胺，

[2008] 57.(E)-N-羟基-3-(1-{5-[4-(3-吗啉-4-基-丙氧基)-苯基]-噻吩-2-磺酰基}-1H-吡咯-3-基)-丙烯酰胺，

[2009] 58.(E)-N-羟基-3-(1-{4′-[(2-甲氧基-乙基氨基)-甲基]-联苯-3-磺酰基}-1H-吡咯-3-基)-丙烯酰胺，

[2010] 59.(E)-N-(2-氨基-苯基)-3-[1-(3′-甲磺酰氨基-联苯-4-磺酰基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯酰胺，

[2011] 60.(E)-羟基-3-{1-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-噻吩-2-磺酰基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯酰胺，

[2012] 61.(E)-N-羟基-3-(1-{5-[4-(2-吗啉-4-基-乙基)-苯基]-噻吩-2-磺酰基}-1H-吡咯-3-基)-丙烯酰胺，

[2013] 62.(E)-N-羟基-3-{1-[4′-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-联苯-3-磺酰基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯酰胺，和

[2014] 63.(E)-3-[1-(4′-环丙基氨基甲基-联苯-3-磺酰基)-1H-吡咯-3-基]-N-羟基-丙烯酰胺，

[2015] 及其盐。

[2016] 此外，本发明的示例性化合物还包括任一选自下列的化合物：

[2017] 64.(E)-N-羟基-3-[1-(3′-吗啉-4-基甲基-联苯-4-磺酰基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯酰胺，

[2018] 65.(E)-3-[1-(4-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基-苯磺酰基)-1H-吡咯-3-基]-N-羟基-丙烯酰胺，

[2019] 66.(E)-3-[1-(3′-氨基-联苯-4-磺酰基)-1H-吡咯-3-基]-N-羟基-丙烯酰胺，

[2020] 67.(E)-N-羟基-3-[1-(4′-羟基-联苯-4-磺酰基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯酰胺，

[2021] 68.(E)-N-羟基-3-(1-{4′-[2-(1-甲基-哌啶-4-基)-乙氧基]-联苯-4-磺酰基}-1H-吡咯-3-基)-丙烯酰胺，

[2022] 69.(E)-3-[1-(3′-二甲基氨基-联苯-4-磺酰基)-1H-吡咯-3-基]-N-羟基-丙烯酰胺，

[2023] 70.(E)-3-{1-[4-(2,3-二氢-苯并呋喃-5-基)-苯磺酰基]-1H-吡咯-3-基}-N-羟基-丙烯酰胺，

[2024] 71.(E)-N-羟基-3-[1-(4′-吗啉-4-基-联苯-4-磺酰基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯酰胺，

[2025] 72.(E)-N-羟基-3-{1-[3′-(3-吡咯烷-1-基-丙氧基)-联苯-4-磺酰基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯酰胺，

[2026] 73.(E)-N-羟基-3-(1-{3′-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丙氧基]-联苯-4-磺酰基}-1H-吡咯-3-基)-丙烯酰胺，

[2027] 74.(E)-N-羟基-3-{1-[3′-(3-吗啉-4-基-丙氧基)-联苯-4-磺酰基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯酰胺，

[2028] 75.(E)-N-羟基-3-[1-(3′-吗啉-4-基甲基-联苯-4-磺酰基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯酰胺，

[2029] 76.(E)-N-羟基-3-(1-{4′-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙氧基]-联苯-4-磺酰基}-1H-吡咯-3-基)-丙烯酰胺，

[2030] 77.(E)-N-羟基-3-{1-[4′-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-联苯-4-磺酰基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯酰胺，

[2031] 78.(E)-N-羟基-3-{1-[4′-(3-吗啉-4-基-丙氧基)-联苯-4-磺酰基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯酰胺，

[2032] 79.(E)-N-羟基-3-(1-{4′-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丙氧基]-联苯-4-磺酰基}-1H-吡咯-3-基)-丙烯酰胺，

[2033] 80.(E)-N-羟基-3-{1-[3′-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-联苯-4-磺酰基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯酰胺，

[2034] 81.(E)-N-羟基-3-{1-[4′-(3-吡咯烷-1-基-丙氧基)-联苯-4-磺酰基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯酰胺，

[2035] 82.(E)-N-羟基-3-[1-(4′-甲氧基-联苯-4-磺酰基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯酰胺，

[2036] 83.(E)-N-羟基-3-(1-{4-[1-(2-吗啉-4-基-乙基)-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-苯磺酰基}-1H-吡咯-3-基)-丙烯酰胺，

[2037] 84.(E)-3-[1-(4′-环戊基氨基甲基-联苯-4-磺酰基)-1H-吡咯-3-基]-N-羟基-丙烯酰胺，

[2038] 85.(E)-N-羟基-3-[1-(3′-三氟甲基-联苯-4-磺酰基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯酰胺，

[2039] 86.(E-3-{1-[5-(3-二甲基氨基甲基-苯基)-噻吩-2-磺酰基]-1H-吡咯-3-基}-N-羟基-丙烯酰胺，

[2040] 87.(E)-3-[1-(3′-二甲基氨基甲基-联苯-3-磺酰基)-1H-吡咯-3-基]-N-羟基-丙烯酰胺，

[2041] 88.(E)-N-羟基-3-{1-[4′-(2-吗啉-4-基-乙基)-联苯-3-磺酰基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯酰胺，

[2042] 89.(E)-N-(2-氨基-苯基)-3-{1-[6-(4-二甲基氨基甲基-苯基)-吡啶-3-磺酰基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯酰胺，

[2043] 90.(E)-N-羟基-3-{1-[5-(2-甲基-噻唑-4-基)-噻吩-2-磺酰基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯酰胺，

[2044] 91.(E)-3-[1-(4′-氨基甲基-联苯-3-磺酰基)-1H-吡咯-3-基]-N-羟基-丙烯酰胺，

[2045] 92.(E)-N-羟基-3-(1-{6-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-吡啶-3-磺酰基}-1H-吡咯-3-基)-丙烯酰胺，

[2046] 93.(E)-3-[1-(4′-氨基甲基-联苯-4-磺酰基)-1H-吡咯-3-基]-N-(2-氨基-苯基)-丙烯酰胺，

[2047] 94.(E)-3-{1-[5-(3-氨基甲基-苯基)-噻吩-2-磺酰基]-1H-吡咯-3-基}-N-羟基-丙烯酰胺，

[2048] 95.(E)-N-(2-氨基-苯基)-3-{1-[5-(4-二甲基氨基甲基-苯基)-噻吩-2-磺酰基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯酰胺，

[2049] 96.(E)-N-(2-氨基-苯基)-3-[1-(3′-二甲基氨基甲基-联苯-4-磺酰基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯酰胺，

[2050] 97.(E)-3-{1-[4′-(乙酰氨基-甲基)-联苯-4-磺酰基]-1H-吡咯-3-基}-N-(2-氨基-苯基)-丙烯酰胺，

[2051] 98.(E)-N-(2-氨基-苯基)-3-{1-[4′-(甲磺酰氨基-甲基)-联苯-4-磺酰基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯酰胺，

[2052] 99.(E)-N-羟基-3-(1-{5-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-噻吩-2-磺酰基}-1H-吡咯-3-基)-丙烯酰胺，

[2053] 100.(E)-3-{1-[5-(4-二甲基氨基磺酰基-苯基)-噻吩-2-磺酰基]-1H-吡咯-3-基}-N-羟基-丙烯酰胺，

[2054] 101.(E)-N-(2-氨基-苯基)-3-[1-(4′-甲磺酰氨基-联苯-3-磺酰基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯酰胺，

[2055] 102.(E)-N-(2-氨基-苯基)-3-[1-(4′-二甲基氨基甲基-联苯-3-磺酰

基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯酰胺，

[2056] 103.(E)-N-羟基-3-{1-[2′-(4-甲基-哌嗪-1-基)-[2,4′]联吡啶-5-磺酰基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯酰胺，

[2057] 104.(E)-N-(2-氨基-苯基)-3-{1-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-噻吩-2-磺酰基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯酰胺，

[2058] 105.(E)-3-{1-[6-(4-二甲基氨基甲基-苯基)-吡啶-3-磺酰基]-1H-吡咯-3-基}-N-羟基-丙烯酰胺，

[2059] 106.(E)-N-(2-氨基-苯基)-3-(1-{5-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-吡啶-4-基]-噻吩-2-磺酰基}-1H-吡咯-3-基)-丙烯酰胺，

[2060] 107.(E)-N-(2-氨基-苯基)-3-[1-(4′-吗啉-4-基甲基-联苯-4-磺酰基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯酰胺，

[2061] 108.(E)-N-(2-氨基-苯基)-3-{1-[4′-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-联苯-4-磺酰基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯酰胺，

[2062] 109.(E)-N-羟基-3-(1-{4-[1-(2-哌啶-1-基-乙基)-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-苯磺酰基}-1H-吡咯-3-基)-丙烯酰胺，

[2063] 110.(E)-3-[1-(3′-二甲基氨基甲基-联苯-3-磺酰基)-1H-吡咯-3-基]-N-羟基-丙烯酰胺，

[2064] 111.(E)-N-(2-氨基-苯基)-3-(1-{5-[4-(甲磺酰氨基(methynesulfonylamino)-甲基)-苯基]-噻吩-2-磺酰基}-1H-吡咯-3-基)-丙烯酰胺，

[2065] 112.(E)-N-(2-氨基-苯基)-3-{1-[3′-(甲磺酰氨基-甲基)-联苯-3-磺酰基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯酰胺，

[2066] 113.(E)-3-(1-{5-[4-(乙酰氨基-甲基)-苯基]-噻吩-2-磺酰基}-1H-吡咯-3-基)-N-(2-氨基-苯基)-丙烯酰胺，

[2067] 114.(E)-N-(2-氨基-苯基)-3-{1-[5-(3-二甲基氨基甲基-苯基)-噻吩-2-磺酰基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯酰胺，

[2068] 115.(E)-N-(2-氨基-苯基)-3-[1-(3′-二甲基氨基甲基-联苯-3-磺酰基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯酰胺，

[2069] 116.(E)-3-[1-(3′-二甲基氨基甲基-联苯-4-磺酰基)-1H-吡咯-3-基]-N-羟基-丙烯酰胺，

[2070] 117.(E)-3-{1-[5-(3-二甲基氨基甲基-苯基)-噻吩-2-磺酰基]-1H-吡咯-3-基}-N-羟基-丙烯酰胺，

[2071] 118.(E)-3-{1-[3′-(乙酰氨基-甲基)-联苯-3-磺酰基]-1H-吡咯-3-基}-N-(2-氨基-苯基)-丙烯酰胺，

[2072] 119.(E)-N-(2-氨基-苯基)-3-{1-[6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-吡啶-3-磺酰基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯酰胺，

[2073] 120.(E)-N-羟基-3-{1-[6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-吡啶-3-磺酰基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯酰胺，和 121.(E)-3-{1-[6-(3-二甲基氨基甲基-苯基)-吡啶-3-磺酰基]-1H-吡咯-3-基}-N-羟基-丙烯酰胺，

[2074] 及其盐。

[2075] 在前面的实施方案中，本发明的示例性化合物可特别包括任一选自上述化合物 2、4、7、16、26、28、32、33、38、42 和 46，及其盐。

[2076] 本发明化合物可用下面显示的反应方案并根据下面指定的反应步骤或特别是用下面的实施例中描述的方法或用本领域中熟练技术人员已知的制备方法和合成策略或其相似或类似的方法制备。

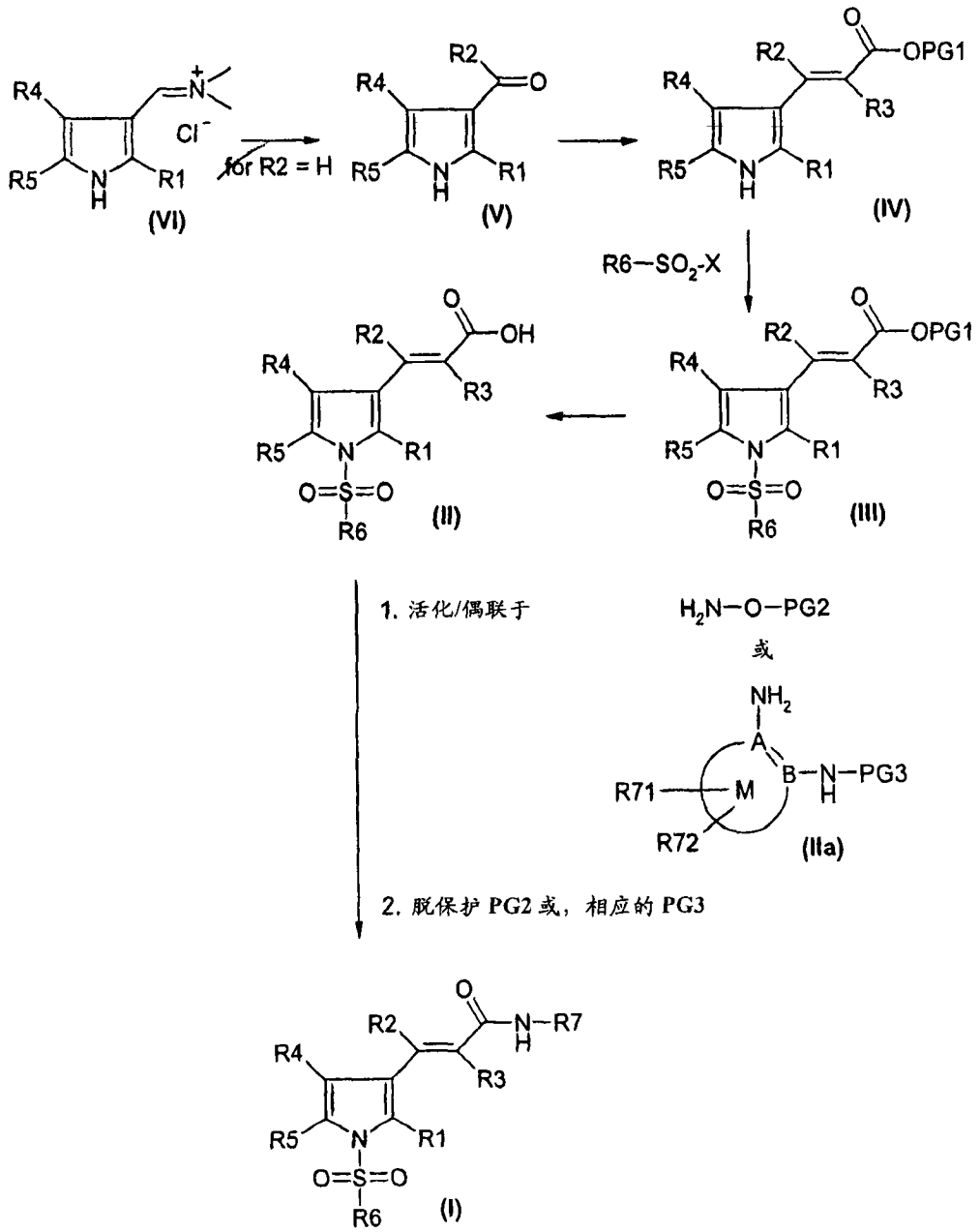
[2077] 在反应方案 1 中，其中 R1、R2、R4 和 R5 具有上述意义的式 V 化合物的碳链通过缩合反应（与丙二酸衍生物）或通过 Wittig 或 Julia 反应或特别是在 R2 为氢的情况下通过 Horner-Wadsworth-Emmons 反应（与 β-（烷氧基羰基）-膦酸二烷基酯）被加长，得到式 IV 的化合物，其中 R1、R2、R3、R4 和 R5 具有上述意义且 PG1 表示合适的暂时羰基保护基团如叔丁基或 T.Greene and P.Wuts 的“Protective Groups in Organic Synthesis”(John Wiley&Sons, Inc.1999,3rd Ed.) 或 P.Kocienski 的“Protecting Groups(ThiemeFoundations Organic Chemistry Series N Group”(Thieme Medical Publishers,2000) 中提到的本领域中已知的保护基团之一。

[2078] 其中 R1、R2、R4 和 R5 具有上述意义的式 V 化合物为已知的，可根据本领域中已知的方法制备，或可按照下面针对 R2 为氢的情况的实施例中描述的方法从式 VI 的化合物制备。

[2079] 式 VI 的化合物为已知的或可由已知方式或下面的实施例中描述的方法得到。

[2080] 反应方案 1

[2081]



[2082] 其中 R1、R2、R3、R4 和 R5 具有上述意义且 PG1 表示所述合适的保护基团的式 IV 化合物可与其中 R6 具有上述意义且 X 为合适的离去基团如氯的式 R6-SO_2-X 的化合物反应，得到相应的式 III 的化合物。

[2083] 在下一反应步骤中，可用下面的实施例中描述的方法或根据本领域已知的方法除去式 III 化合物的保护基团 PG1，得到式 II 的化合物。

[2084] 式 R6-SO_2-X 的化合物为已知的或可用已知方法制备。

[2085] 其中 R1、R2、R3、R4、R5 和 R6 具有上述意义的式 II 化合物可与其中 PG2 为合适的氧保护基团如合适的甲硅烷基或四氢吡喃 -2- 基保护基团的式 H_2N-O-PG2 的化合物，或其中 PG3 表示合适的氮保护基团如叔丁氧基羰基保护基团的式 IIa 化合物通过与酰胺键连接试剂任选在本领域中熟练技术人员已知的偶联添加剂存在下反应进行偶联。可提及的本领域中熟练技术人员已知的示例性的酰胺键连接试剂为，如碳化二亚胺（如二环已基碳化二亚胺，或优选为 1- 乙基 -3-(3- 二甲基氨基丙基）碳化二亚胺盐酸盐）、偶氮二甲酸衍生物

(如偶氮二甲酸二乙酯)、脲阳离子盐[如O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲四氟硼酸盐或O-(苯并三唑-1基)-N,N,N′,N′-四甲基(mthyl)-脲-六氟磷酸盐]和N,N'-羰基二咪唑。

[2086] 或者,可在偶联反应前,先活化式II的化合物,任选在原位形成酰卤(acid halide)或酸酐,无需分离所述酰卤化物和酸酐。

[2087] 式H_2N-O-PG2或Iia的化合物为已知的或可按照本领域已知的方法制备。

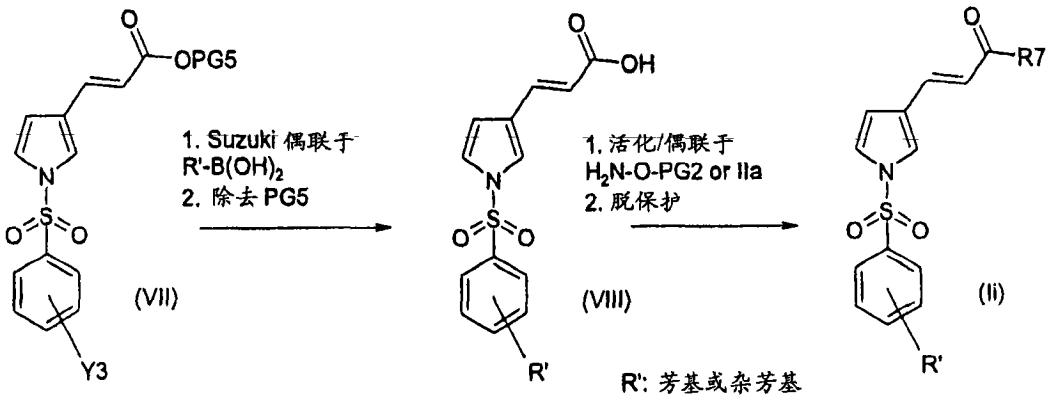
[2088] 可用本领域熟练技术人员已知的方式或下面的实施例中描述的方法除去保护基团PG2或PG3,得到式I化合物,其中R1、R2、R3、R4、R5、R6和R7具有上述意义。

[2089] 其中R6为Aa1、Ha1、Ha2、Ha3或Ha4或Hh1或Ah1的式I化合物,可用下面描述的指定的反应方案或在下面的实施例中描述的方法或其类似或相似的方法来制备。

[2090] 其中R6为Aa1、Ha1、Ha2、Ha3或Ha4的式I化合物,可按照下面描述的指定的的反应方案1或2或在下面的实施例中描述的方法或其类似或相似的方法来制备。

[2091] 反应方案2:

[2092]

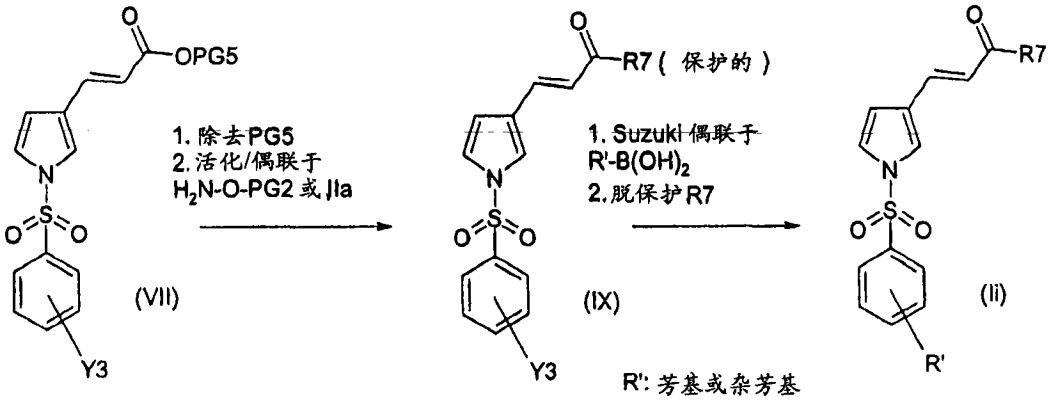


[2093] 如反应方案2所示,其中Y3为合适的离去基团,如碘或溴,且PG5表示合适的暂时的羰基保护基团如叔丁基的式VII的化合物可与其中R'为上述Aa1、Ha1、Ha2、Ha3或Ha4基团的末端芳基或杂芳基部分的式R'-$B(OH)_2$的硼酸或其硼酸酯(如频那醇酯)进行本领域已知的Suzuki反应,得到相应的CC-偶联化合物,其脱保护除去PG5得到相应的式VIII的游离酸,其可与上述式H_2N-O-PG2或IIa的化合物偶联,除去PG2或PG3后,得到相应的式Ii的化合物。

[2094] 或者,如反应方案3所示,其中Y3为合适的离去基团如三氟甲基磺酰基氧基或特别是碘或溴,且PG5表示合适的暂时的羰基保护基团如叔丁基的式VII的化合物可脱保护除去PG5,然后所得游离羧酸可与上述式H_2N-O-PG2或IIa的化合物偶联,得到相应的式IX的化合物。式IX化合物与其中R'为上述Aa1、Ha1、Ha2、Ha3或Ha4基团的末端芳基或杂芳基部分的式R'-$B(OH)_2$的硼酸或其硼酸酯(如频那醇酯)进行本领域已知的Suzuki反应得到相应的CC-偶联化合物,其脱保护除去PG2或PG3,得到相应的式Ii的化合物。

[2095] 反应方案3:

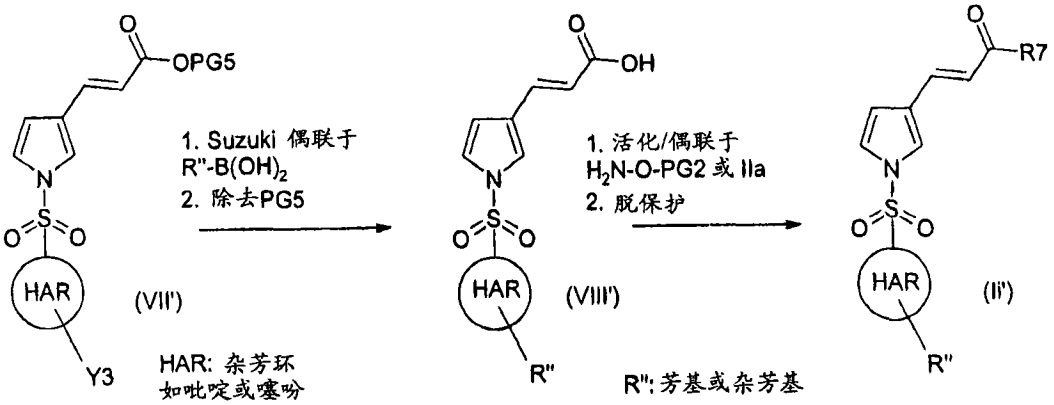
[2096]



[2097] 如反应方案 4 或 5 所示，其中 R6 为 Ah1 或 Hh1 的式 I 化合物，可按上面描述并指定的类似或相似的方法从相应的其中 HAR 为直接与磺酰基相连的上述 Ah1 或 Hh1 基团的杂芳基部分的式 VII' 的杂芳基磺酰基吡咯衍生物和其中 R" 为上述 Ah1 或 Hh1 基团的末端芳基或杂芳基部分的相应的式 R"-B(OH)$_2$ 的硼酸或其硼酸酯制备，或按下面实施例中描述的方法制备。

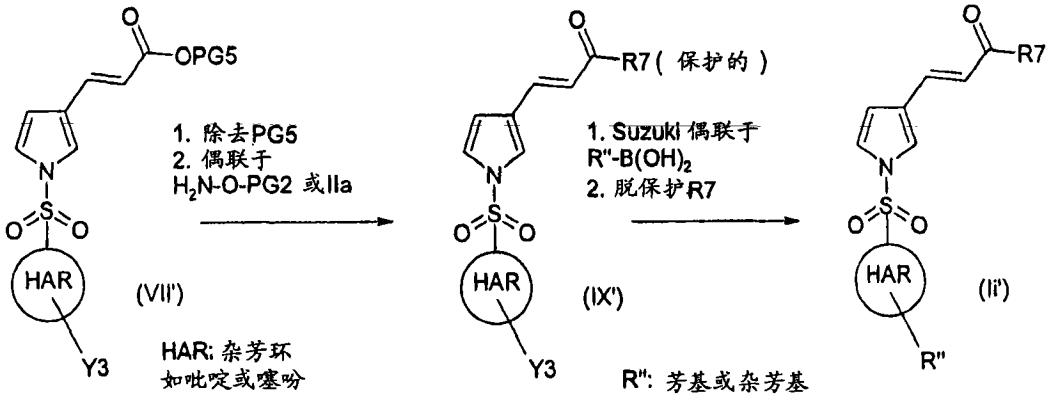
[2098] 反应方案 4：

[2099]



[2100] 反应方案 5：

[2101]



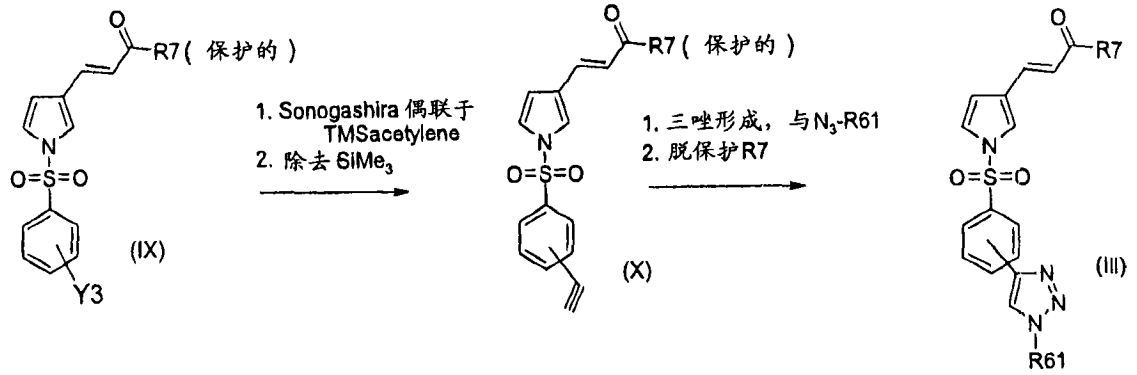
[2102] Suzuki 可用熟练技术人员常用的方法或下面的实施例中描述的方法或其类似或相似的方法来进行。

[2103] 如反应方案 6 所示，可从其中 Y3 为合适的离去基团如碘或溴的相应的式 IX 的化合物得到其中 R' 为 [1,2,3] 三唑基的式 Ia 化合物，将其与 TMS- 乙炔在 Sonogashira 条件下反应，除去 TMS 基团后，得到相应的式 X 的化合物。式 X 化合物可与叠氮化合物如式

R61-N_3的叠氮化合物进行本领域已知的Huisgen反应，得到相应的三唑化合物，将其脱保护得到相应的式 Iii 的化合物。

[2104] 反应方案 6：

[2105]



[2106] 式 R61-N_3 的叠氮化合物为已知的或可按照已知方法制备。

[2107] 从适当的起始化合物开始，可按照上述反应方案 1 显示的合成路径并根据领域中已知的方法或类似或相似的方法制备式 VII 或 VII' 或 IX 的化合物。

[2108] 上述式 R'-$B(OH)_2$ 或 R"-$B(OH)_2$ 的化合物为已知的或可按本领域已知的方法获得。

[2109] 在无机或有机酸（如盐酸或甲酸）存在下对保护基团 PG2 或 PG3 进行脱保护或进行纯化时，根据其个体的化学性质和所用酸的个体的化学性质，可得到游离碱形式的式 I 化合物或包含化学计量 (stoechiometric) 或非化学计量量的所述酸的式 I 化合物。所包含的酸的量可按照本领域已知的方法测定，如通过滴定法。

[2110] 当式 I 化合物为手性化合物（如具有一个或多个手性中心）时，本发明涉及所有可能的立体异构体，如基本上为纯的非对映体和对映体以及以任何比率混合的非对映体和对映体，包括外消旋体，及其盐。

[2111] 通常，本发明的对映体纯化合物可按照本领域已知的方法如用手性合成子或手性试剂通过不对称合成；通过在手性分离柱上进行色谱法分离；通过外消旋化合物与旋光活性酸或碱形成盐，然后拆分该盐，从该盐中释放出所需化合物；通过与手性辅助试剂进行衍生化，然后分离非对映体并除去手性辅助基团；或通过从合适的溶剂结晶（分次）来制备。

[2112] 上述反应可方便地用类似于本领域熟练技术人员已知的方法或用下面实施例中描述的方法进行。

[2113] 本领域熟练技术人员还知道如果在起始或中间体化合物上有多个反应中心，必需暂时用保护基团阻断一个或多个反应中心以明确使反应在所需的反应中心进行。在 T.Greene and P.Wuts的"Protective Groups in OrganicSynthesis"(John Wiley&Sons, Inc.1999,3rd Ed.) 或 在 P.Kocienski 的"Protecting Groups(Thieme Foundations Organic Chemistry Series N Group"(Thieme Medical Publishers,2000) 中可找到对许多已证明的保护基团的用途的详细描述。

[2114] 本发明物质的分离和纯化可用已知方法进行，如通过真空蒸出溶剂，从合适的溶剂中重结晶所得残留物或用常用的纯化方法，如在合适载体材料上的柱色谱法。

[2115] 任选地，式 I 化合物可被转化为其盐，或任选地，式 I 化合物的盐可被转化为游离

的式 I 化合物。

[2116] 通过将游离化合物溶于包含所需酸或碱合适的溶剂（如酮如丙酮、甲基乙基酮或甲基异丁基酮，醚如乙醚、四氢呋喃或二噁烷，氯代烃如二氯甲烷或氯仿，或低分子量脂肪醇如甲醇、乙醇或异丙醇）或随后向所述溶剂中加入所需酸或碱来制备盐。通过过滤、再沉淀、与非溶剂沉淀为加成盐或蒸发溶剂来得到这些盐。可通过碱化或酸化将盐转化为游离化合物，其可再被转化为盐。用这种方法，可将药理学或药学不可接受的盐转化为药理学可接受盐。

[2117] 合适地，本发明提及的转化可用本领域熟练技术人员熟悉的类似或相似的方法进行。

[2118] 根据他 / 她的知识并根据本发明说明书中描述和显示的合成路线，本领域熟练技术人员知道如何发现合成式 I 化合物的其它可能的路线。所有这些可能的合成路线也都是本发明的一部分。

[2119] 本发明还涉及用于合成本发明化合物的中间体包括它们的盐、方法和程序。

[2120] 已详细描述了本发明，本发明的范围不仅限于那些已描述的特征或实施方案。本领域熟练技术人员会明白，根据本领域已知的知识和 / 或特别是根据本发明的公开（如明示、暗示或内在的公开），可对所描述的发明进行修饰、类推、变更、衍生、同源化和改变，而不偏离由所附权利要求的范围定义的本发明的精神和范围。

[2121] 下面的实施例是为了进一步举例说明而不是限制本发明。同样，未明确描述其制备方法的另外的式 I 化合物包括其盐，可按本领域熟练技术人员熟悉的方法或类似的方法用常用的技术来制备。

[2122] 下面的实施例中提及的作为终产物的任何或所有式 I 化合物及其盐都是本发明优选的主体。

[2123] 在实施例中，MS 表示质谱，M 表示分子离子，TSP 表示热喷雾电离法，ESI 表示电喷雾电离，EI 表示电子电离，h 表示小时，min 表示分钟。本文所用的其它缩写具有本领域熟练技术人员知道的常用意义。

[2124] 实施例

[2125] 终产物

[2126] 1.(E)-N- 羟基 -3-{1-[4-(1- 甲基 -1H- 吲哚 -5- 基)- 苯磺酰基]-1H- 吡咯 -3- 基 }- 丙烯酰胺

[2127] 将 0.346g(E)-3-{1-[4-(1- 甲基 -1H- 吲哚 -5- 基)- 苯磺酰基]-1H- 吡咯 -3- 基 }-N-(四氢 - 吡喃 -2- 基氧基)- 丙烯酰胺与 20ml 甲醇和 13.9ml 0.5M HCl 水溶液在室温下搅拌 24 小时。分离粗产物，如果脱保护不完全，则将所得混合物再用 1N HCl 水溶液处理，直至反应完全。通过蒸发分离粗产物，通过制备 HPLC 色谱法用甲酸铵 (ammonium formiate) 梯度洗脱分离标题化合物。通过该方法得到 0.047g 标题化合物。

[2128] 熔点 :177.1-178.8℃，从 154℃开始熔结 (sinter)

[2129] 2.(E)-N- 羟基 -3-{1-[4-(1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基)- 苯磺酰基]-1H- 吡咯 -3- 基 }- 丙烯酰胺

[2130] 该化合物用类似于实施例 1 的方法制备。蒸发反应混合物的甲醇部分后，将在残留水性介质中的产物混悬液离心，所得固体真空干燥。熔点 :201.8-204.2

[2131] 或者：

[2132] 将 0.3g(E)-3-{1-[4-(1- 甲 基 -1H- 吡 唑 -4- 基)- 苯 磺 酰 基]-1H- 吡咯 -3- 基 }-N-(四氢 - 吡喃 -2- 基氧基)- 丙烯酰胺在 22.5ml MeOH 中的溶液和 17.1ml 0.5MHCl 水溶液在室温下搅拌过夜。所得乳状混悬液用 1.5g $NaHCO_3$(pH7) 处理，蒸发，与 EtOH 共蒸发。所得残留物用硅胶快速色谱法纯化，所得产物进一步用 MeOH/$CHCl_3$ 重复洗涤来纯化。得到 151mg 标题化合物，熔点：188-198℃。该化合物包含 0.0HCl/mol。

[2133] 或者得到含 0.88HCl/mol 的化合物：

[2134] (E)-N- 羟 基 -3-{1-[4-(1- 甲 基 -1H- 吡 唑 -4- 基)- 苯 磺 酰 基]-1H- 吡咯 -3- 基 }- 丙烯酰胺，含盐酸化合物

[2135] 将 3.9g(E)-3-{1-[4-(1- 甲 基 -1H- 吡 唑 -4- 基)- 苯 磺 酰 基]-1H- 吡咯 -3- 基 }-N-(四氢 - 吡喃 -2- 基氧基)- 丙烯酰胺在 146.4ml MeOH 中的溶液和 24.4ml 0.5MHCl 水溶液在室温下搅拌过夜。过滤所得混悬液。得到含 0.88 HCl/mol 的产物。该固体产物在 146℃熔结。

[2136] 3.(E)-N- 羟 基 -3-{1-[4-(6- 甲 氧 基 - 吡 啶 -3- 基)- 苯 磺 酰 基]-1H- 吡咯 -3- 基 }- 丙烯酰胺，与盐酸的化合物

[2137] 制备所用的方法类似于化合物 1 中所描述的方法。在蒸发反应混合物的甲醇部分后，离心在残留水性介质中的产物的混悬液。收集所得固体，用二异丙基醚洗涤，真空干燥。熔结：154.7℃，熔点：157.9-163.2℃

[2138] 4.(E)-3-{1-[4-(6- 氨基 - 吡啶 -3- 基)- 苯磺酰基]-1H- 吡咯 -3- 基 }-N- 羟基 - 丙烯酰胺，与盐酸的化合物

[2139] 制备所用的方法类似于化合物 1 中所描述的方法。在蒸发反应混合物的甲醇部分后，离心在残留水性介质中的产物的混悬液。收集所得固体，用二异丙基醚洗涤，真空干燥。熔点：212.8-218.2℃。该化合物含 1.00HCl/mol。

[2140] 或者：

[2141] 将 [5-(4-{3-[(E)-2-(四氢 - 吡喃 -2- 基氧基氨基甲酰基)- 乙烯基]- 吡咯 -1- 磺酰基 }- 苯基)- 吡啶 -2- 基]- 氨基甲酸叔丁基酯 (0.933g) 溶于 4N HCl 的二噁烷 (41mL) 和 MeOH(19mL) 溶液中，在室温下搅拌 1 小时。蒸发该溶液，残留物悬浮于二乙醚 (15mL) 中。过滤固体，干燥。得到 0.70g 标题化合物，熔点：212-224℃。该化合物含 0.98HCl/mol。

[2142] 5.(E)-N-(2- 氨基 - 苯基)-3-{1-[4-(6- 甲氧基 - 吡啶 -3- 基)- 苯磺酰基]-1H- 吡咯 -3- 基 }- 丙烯酰胺，与盐酸的化合物

[2143] 将 [2-((E)-3-{1-[4-(6- 甲氧基 - 吡啶 -3- 基)- 苯磺酰基]-1H- 吡咯 -3- 基 }- 丙烯酰基 (allanoyl) 氨基)- 苯基]- 氨基甲酸叔丁基酯、2.5ml 二噁烷和 25ml 4NHCl 在二噁烷中的混合物在室温下搅拌过夜。蒸发所得溶液，洗涤粗产物，真空干燥。

[2144] 熔点：在 82.6℃熔结

[2145] 6.(E)-N-(2- 氨基 - 苯基)-3-{1-[4-(6- 氨基 - 吡啶 -3- 基)- 苯磺酰基]-1H- 吡咯 -3- 基 }- 丙烯酰胺，与盐酸的化合物

[2146] 制备所用的方法类似于化合物 5 中所描述的方法。

[2147] 熔点：198.8-205.3℃

[2148] 或者：

[2149] 将 [2-((E)-3-{1-[4-(1- 甲 基 -1H- 吡 唑 -4- 基)- 苯 磺 酰 基]-1H- 吡咯 -3- 基 }- 丙烯酰基氨基)- 苯基]- 氨基甲酸叔丁基酯 (4.00g) 溶于 4N HCl 的二噁烷 (120mL) 溶液中，将混合物在室温下搅拌 4 天。过滤所得固体，用二乙醚洗涤，干燥。得到 3.44g 标题化合物。熔点：214-216℃。该化合物含 1.44HCl/mol。

[2150] 7.(E)-N-(2- 氨 基 - 苯 基)-3-{1-[4-(1- 甲 基 -1H- 吡 唑 -4- 基)- 苯 磺 酰 基]-1H- 吡咯 -3- 基 }- 丙烯酰胺，与盐酸的化合物

[2151] 制备所用的方法类似于化合物 5 中所描述的方法。在脱保护过程中，检测到起始原料。因此，再加入 1N HCl 的水溶液。部分蒸发溶剂，离心所得混悬液，收集固体。用二异丙基醚洗涤所得固体，真空干燥。

[2152] 在 146.9℃熔结，熔点：191.4-195.9℃

[2153] 8.(E)-N- 羟基 -3-{1-[4′ -(2- 吗啉 -4- 基 - 乙基)- 联苯 -4- 磺酰基]-1H- 吡咯 -3- 基 }- 丙烯酰胺，与盐酸的化合物

[2154] 该化合物用类似于实施例 1 的方法制备。在反应期间，产物自发地从反应混合物中分离。收集该固体，用水和二异丙基醚洗涤，真空干燥。mp：169,4-174,8℃

[2155] 9.(E)-N- 羟基 -3-{1-[3′ -(2- 吗啉 -4- 基 - 乙基)- 联苯 -4- 磺酰基]-1H- 吡咯 -3- 基 }- 丙烯酰胺，与盐酸的化合物

[2156] 该化合物用类似于实施例 1 的方法制备。在反应期间，产物自发地从反应混合物中分离。收集该固体，用水和二异丙基醚洗涤，真空干燥。mp：165,8-171,6℃

[2157] 用本文描述的类似的方法，但选择合适的起始原料，还可制备下面的化合物，如：

[2158] 10.(E)-3-{1-[3-(6- 氨基 - 吡啶 -3- 基)- 苯磺酰基]-1H- 吡咯 -3- 基 }-N- 羟基 - 丙烯酰胺，与盐酸的化合物

[2159] 将 0.151g(E)-3-{1-[3-(6- 氨 基 - 吡 啶 -3- 基)- 苯 磺 酰 基]-1H- 吡咯 -3- 基 }-N-(四氢 - 吡喃 -2- 基氧基)- 丙烯酰胺与 5.0ml 甲醇和 9.0ml 1M HCl 水溶液的混合物在室温下搅拌 3 天。离心所得混悬液，用水和二异丙基醚洗涤所得固体。真空干燥标题化合物。用该方法得到 0.091g 无色固体。熔点：从 193℃开始熔结。

[2160] 11.(E)-N- 羟 基 -3-{1-[3-(6- 甲 氧 基 - 吡 啶 -3- 基)- 苯 磺 酰 基]-1H- 吡咯 -3- 基 }- 丙烯酰胺，与甲酸的化合物

[2161] 将 0.150g(E)-3-{1-[3-(6- 甲 氧 基 - 吡 啶 -3- 基)- 苯 磺 酰 基]-1H- 吡咯 -3- 基 }-N-(四氢 - 吡喃 -2- 基氧基)- 丙烯酰胺与 5.0ml 甲醇和 9.0ml 1M HCl 水溶液的混合物在室温下搅拌。3 天后将该混合物再用 1M HCl 水溶液处理，直至反应完全。冻干所得溶液。通过制备 HPLC 色谱法用甲酸铵梯度洗脱分离粗产物。用该方法得到 0.009g 无色粉末。

[2162] 熔点：110-117℃。该化合物含甲酸。

[2163] 12.(E)-N- 羟 基 -3-{1-[3-(1- 甲 基 -1H- 吡 唑 -4- 基)- 苯 磺 酰 基]-1H- 吡咯 -3- 基 }- 丙烯酰胺

[2164] 将 0.086g(E)-3-{1-[3-(1- 甲 基 -1H- 吡 唑 -4- 基)- 苯 磺 酰 基]-1H- 吡咯 -3- 基 }-N-(四氢 - 吡喃 -2- 基氧基)- 丙烯酰胺与 3.0ml 甲醇和 7.0ml 1M HCl 水溶液的混合物在室温下搅拌 24 小时。部分蒸发该混悬液，离心残留混合物。用水和二异丙基醚

洗涤产物，真空干燥。用该方法得到 0.045g 浅粉色粉末。熔点：155-160℃，从 85℃开始熔结。

[2165] 13.(E)-N-羟基-3-{1-[3-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-苯磺酰基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯酰胺

[2166] 14.(E)-N-(2-氨基-苯基)-3-{1-[3-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-苯磺酰基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯酰胺，与盐酸的化合物

[2167] 将 0.071g[2-((E)-3-{1-[3-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-苯磺酰基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯酰基氨基)-苯基]-氨基甲酸叔丁基酯与 2.0ml 二噁烷和 15.0ml 4MHCl 在二噁烷中的混合物在室温下搅拌 4 天。用 PLC 板色谱法分离化合物。用该方法得到 0.043g 棕色油状物。该化合物含 HCl。

[2168] $m/z(MH^+)$ = 475.0

[2169] 15.(E)-N-(2-氨基-苯基)-3-{1-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苯磺酰基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯酰胺，与盐酸的化合物

[2170] 将 0.138g[2-((E)-3-{1-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苯磺酰基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯酰基氨基)-苯基]-氨基甲酸叔丁基酯与 4.0ml 二噁烷和 30.0ml 4MHCl 在二噁烷中的混合物在室温下搅拌 24 小时。冻干所得溶液。用 PLC 板色谱法分离标题化合物。用该方法得到 0.073g 浅棕色固体。熔点：193-197℃，从 164℃开始熔结。

[2171] 16.(E)-N-羟基-3-{1-[4′-(2-吗啉-4-基-乙基)-联苯-3-磺酰基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯酰胺，与盐酸的化合物

[2172] 将 0,148g(E)-3-{1-[4′-(2-吗啉-4-基-乙基)-联苯-3-磺酰基]-1H-吡咯-3-基}-N-(四氢-吡喃-2-基氧基)-丙烯酰胺与 5.0ml 甲醇和 8.0ml 1M HCl 水溶液的混合物在室温下搅拌 24 小时。部分蒸发该混悬液，离心。用水和二异丙基醚洗涤所得粉末，真空干燥。用该方法得到 0.073g 浅棕色固体。熔点：170-177℃，从 154℃开始熔结。该化合物含 0.99 HCl/mol。

[2173] 或者：

[2174] 将(E)-3-{1-[4′-(2-吗啉-4-基-乙基)-联苯-3-磺酰基]-1H-吡咯-3-基}-N-(四氢-吡喃-2-基氧基)-丙烯酰胺(5.50g)溶于 MeOH(150mL)，用 1N HCl(200mL)处理，在室温下搅拌 2 小时。然后蒸发溶剂，用二乙醚洗涤残留物。得到 5.2g 标题化合物。熔点：178-182℃。该化合物含 1.2HCl/mol。

[2175] 17.(E)-N-(2-氨基-苯基)-3-{1-[3-(6-氨基-吡啶-3-基)-苯磺酰基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯酰胺，与盐酸的化合物

[2176] 将 0.204g[2-((E)-3-{1-[3-(6-氨基-吡啶-3-基)-苯磺酰基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯酰基氨基)-苯基]-氨基甲酸叔丁基酯与 4.0ml 二噁烷和 4M HCl 在二噁烷中的混合物在室温下搅拌 24 小时。部分蒸发该混悬液，离心。用二异丙基醚洗涤产物，真空干燥。用该方法得到 0.206g 黄色粉末。熔点：在 111℃开始熔结。

[2177] 18.(E)-N-(2-氨基-苯基)-3-{1-[3′-(2-吗啉-4-基-乙基)-联苯-3-磺酰基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯酰胺，与盐酸的化合物

[2178] 将 0.263g[2-((E)-3-{1-[3′-(2-吗啉-4-基-乙基)-联苯-3-磺酰基]-1H-吡

咯-3-基}-丙烯酰基氨基)-苯基]-氨基甲酸叔丁基酯与7.0ml 二噁烷和55ml 4MHCl在二噁烷中的混悬液在室温下搅拌48小时。冻干该溶液,用PLC板色谱法分离。用该方法得到0.082g黄色油状物。

[2179] m/z(MH+) = 557.2

[2180] 19.(E)-N-(2-氨基-苯基)-3-{1-[4′-(2-吗啉-4-基-乙基)-联苯-3-磺酰基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯酰胺,与盐酸的化合物

[2181] 将0.329g[2-((E)-3-{1-[4′-(2-吗啉-4-基-乙基)-联苯-3-磺酰基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯酰基氨基)-苯基]-氨基甲酸叔丁基酯与8.0ml 二噁烷和70.0ml 4MHCl在二噁烷中的混合物在室温下搅拌24小时。冻干该溶液,用PLC板色谱法分离。用该方法得到0.031g标题化合物。熔点:82-90℃,在61℃开始熔结。

[2182] 20.(E)-N-羟基-3-{1-[3′-(2-吗啉-4-基-乙基)-联苯-3-磺酰基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯酰胺,与盐酸的化合物

[2183] 将0.110g(E)-3-{1-[3′-(2-吗啉-4-基-乙基)-联苯-3-磺酰基]-1H-吡咯-3-基}-N-(四氢-吡喃-2-基氧基)-丙烯酰胺与3.0ml 甲醇和6.0ml 1M HCl水溶液的混合物在室温下搅拌3天。离心该混悬液,用水洗涤。所得晶体真空干燥。用该方法得到0.076g标题化合物。熔点:151-165℃,从80℃开始熔结。

[2184] 21.(E)-N-羟基-3-[1-(2′-甲磺酰氨基-联苯-4-磺酰基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯酰胺

[2185] 将0.220g(E)-3-[1-(2′-甲磺酰氨基-联苯-4-磺酰基)-1H-吡咯-3-基]-N-(四氢-吡喃-2-基氧基)-丙烯酰胺与6.0ml 甲醇和13.0ml 1M HCl水溶液的混合物在室温下搅拌24小时。在蒸发期间,产物开始结晶。用水和二异丙基醚洗涤该晶体。用PLC板色谱法纯化粗产物。用该方法得到0.081g红色油状物。

[2186] m/z(MH+) = 460.2

[2187] 22.(E)-N-羟基-3-[1-(3′-甲磺酰氨基-联苯-4-磺酰基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯酰胺

[2188] 将0.334g(E)-3-[1-(3′-甲磺酰氨基-联苯-4-磺酰基)-1H-吡咯-3-基]-N-(四氢-吡喃-2-基氧基)-丙烯酰胺与11.0ml 甲醇和18.0ml 1M HCl水溶液的混合物搅拌48小时。蒸发该混悬液,分离所得固体,用水和二异丙基醚洗涤。用PLC板色谱法纯化粗产物。用该方法得到0.116g红色固体。熔点:137-148℃

[2189] 23.(E)-N-羟基-3-[1-(4′-甲磺酰氨基-联苯-4-磺酰基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯酰胺

[2190] 将0.223g(E)-3-[1-(4′-甲磺酰氨基-联苯-4-磺酰基)-1H-吡咯-3-基]-N-(四氢-吡喃-2-基氧基)-丙烯酰胺与6.0ml 甲醇和12.0ml 1M HCl水溶液的混合物在室温下搅拌24小时。蒸发该混悬液,所得固体用水和二异丙基醚洗涤。真空干燥标题化合物。用该方法得到0.155g浅粉色固体。熔点:160-167℃

[2191] 24.4′-[3-((E)-2-羟基氨基甲酰基-乙烯基)-吡咯-1-磺酰基]-联苯-4-甲酸(2-二甲基氨基-乙基)-酰胺,与盐酸的化合物

[2192] 将0.178g 4′-{3-[(E)-2-(四氢-吡喃-2-基氧基氨基甲酰基)-乙烯基]-吡

咯-1-磺酰基}-联苯-4-甲酸(2-二甲基氨基-乙基)-酰胺与5.0ml甲醇和10.0ml 1MHCl水溶液的混合物在室温下搅拌24小时。蒸发该混悬液,离心,用水和二异丙基醚洗涤所得固体。真空干燥标题化合物。用该方法得到0.124g浅棕色固体。熔点:119-126℃。

[2193] 25.4′-[3-((E)-2-羟基氨基甲酰基-乙烯基)-吡咯-1-磺酰基]-联苯-3-甲酸(2-二甲基氨基-乙基)-酰胺,与盐酸的化合物

[2194] 将0.300g 4′-{3-[(E)-2-(四氢-吡喃-2-基氧基氨基甲酰基)-乙烯基]-吡咯-1-磺酰基}-联苯-3-甲酸(2-二甲基氨基-乙基)-酰胺与8.0ml甲醇和17.0ml 1MHCl水溶液在室温下搅拌4天。如果未完全脱保护,则将该混悬液再用1MHCl水溶液处理,直至反应完全。蒸发该混悬液,用水和二异丙基醚洗涤产物。真空干燥标题化合物。用该方法得到0.161g浅棕色固体。熔点:145-155℃,从68℃开始熔结。

[2195] 26.(E)-3-[1-(4′-二甲基氨基甲基-联苯-4-磺酰基)-1H-吡咯-3-基]-N-羟基-丙烯酰胺,与盐酸的化合物

[2196] 将0.191g(E)-3-[1-(4′-二甲基氨基甲基-联苯-4-磺酰基)-1H-吡咯-3-基]-N-(四氢-吡喃-2-基氧基)-丙烯酰胺与5.0ml甲醇和12.0ml 1M HCl水溶液的混合物在室温下搅拌24小时。蒸发该混悬液,用水和二异丙基醚洗涤所得固体。真空干燥标题化合物。用该方法得到0.158g白色固体。

[2197] 熔点:178-181℃。该化合物含0.78HCl/mol。

[2198] 或者:用类似的方式,得到5.11g标题化合物。熔点:202-203℃,含1.01HCl/mol。

[2199] (E)-3-[1-(4′-二甲基氨基甲基-联苯-4-磺酰基)-1H-吡咯-3-基]-N-羟基-丙烯酰胺

[2200] 将250mg(E)-3-[1-(4′-二甲基氨基甲基-联苯-4-磺酰基)-1H-吡咯-3-基]-N-羟基-丙烯酰胺(含HCl的化合物)在乙酸乙酯和氢氧化钠之间萃取。用硫酸钠干燥有机相,蒸发,真空干燥。用该方法得到111mg游离碱。

[2201] (E)-3-[1-(4′-二甲基氨基甲基-联苯-4-磺酰基)-1H-吡咯-3-基]-N-羟基-丙烯酰胺含(E)-丁-2-烯二酸

[2202] 将500mg(E)-3-[1-(4′-二甲基氨基甲基-联苯-4-磺酰基)-1H-吡咯-3-基]-N-羟基-丙烯酰胺(含HCl的化合物)在乙酸乙酯和氢氧化钠溶液之间萃取。用硫酸钠干燥有机相,蒸发,真空干燥。所得250mg固体与5eq马来酸的40ml异丙醇/0.3ml水溶液一起加热。在将混合物冷至室温的过程中,沉淀出白色固体。过滤该固体,用异丙醇洗涤。用该方法得到200mg无色固体。

[2203] 27.(E)-3-[1-(2′-二甲基氨基甲基-联苯-4-磺酰基)-1H-吡咯-3-基]-N-羟基-丙烯酰胺,与盐酸的化合物

[2204] 将0.176g(E)-3-[1-(2′-二甲基氨基甲基-联苯-4-磺酰基)-1H-吡咯-3-基]-N-(四氢-吡喃-2-基氧基)-丙烯酰胺与5.0ml甲醇和10.0ml 1M HCl水溶液的混合物在室温下搅拌24小时。蒸发该混悬液,用水和二异丙基醚洗涤所得固体。真空干燥标题化合物。用该方法得到0.096g无色固体。熔点:167-173℃,从134℃开始熔结。

[2205] 28.(E)-N-羟基-3-(1-{4-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-吡啶-4-基]-苯磺酰基}-1H-吡咯-3-基)-丙烯酰胺,与盐酸的化合物

[2206] 将0.235g(E)-3-(1-{4-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-吡啶-4-基]-苯磺酰

基}-1H-吡咯-3-基)-N-(四氢-吡喃-2-基氧基)-丙烯酰胺与5.0ml甲醇和12.0ml 1MHCl水溶液的混合物搅拌24小时。蒸发该混悬液,用水和二异丙基醚洗涤所得固体。真空干燥标题化合物。用该方法得到0.107g浅棕色晶体。熔点:208-213℃。

[2207] 或者:

[2208] 将(E)-3-(1-{4-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-吡啶-4-基]-苯磺酰基}-1H-吡咯-3-基)-N-(四氢-吡喃-2-基氧基)-丙烯酰胺(5.3g)溶于甲醇(150mL)用1N HCl(50mL)处理,在室温下搅拌14小时。过滤所得固体,用二乙醚和乙醇洗涤,干燥。得到3.99g标题化合物。熔点:216-217℃。该化合物含2.57HCl/mol。

[2209] 29.(E)-N-羟基-3-{1-[4′-(甲苯-4-磺酰基氨基)-联苯-4-磺酰基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯酰胺

[2210] 将0.278g(E)-N-(四氢-吡喃-2-基氧基)-3-{1-[4′-(甲苯-4-磺酰基氨基)-联苯-4-磺酰基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯酰胺与6.0ml甲醇和13.0ml 1M HCl水溶液的混合物在室温下搅拌2天。如果未完全脱保护,则将该混悬液再用1MHCl水溶液处理,直至反应完全。蒸发该混合物,用水和二异丙基醚洗涤所得固体。用PLC板色谱法分离粗产物。用该方法得到0.129g红色固体。熔点:119-126℃,从97℃开始熔结。

[2211] 30.3′-[3-((E)-2-羟基氨基甲酰基-乙烯基)-吡咯-1-磺酰基]-联苯-4-甲酸(2-二甲基氨基-乙基)-酰胺,与盐酸的化合物

[2212] 碱0.216g 3′-{3-[(E)-2-(四氢-吡喃-2-基氧基氨基甲酰基)-乙烯基]-吡咯-1-磺酰基}-联苯-4-甲酸(2-二甲基氨基-乙基)-酰胺与5.0ml甲醇和12.0ml 1MHCl水溶液的混合物在室温下搅拌24小时。蒸发该混悬液,用水和二异丙基醚洗涤所得固体。真空干燥标题化合物。用该方法得到0.142g无色固体。熔点:150-157℃,从141℃开始熔结。

[2213] 31.(E)-N-羟基-3-[1-(3′-吗啉-4-基甲基-联苯-3-磺酰基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯酰胺,与盐酸的化合物

[2214] 将0.179g(E)-3-[1-(3′-吗啉-4-基甲基-联苯-3-磺酰基)-1H-吡咯-3-基]-N-(四氢-吡喃-2-基氧基)-丙烯酰胺与4.0ml甲醇和9.0ml 1M HCl水溶液的混合物在室温下搅拌24小时。蒸发溶剂,所得固体从乙酸乙酯结晶,真空干燥。用该方法得到0.149g浅棕色固体。熔点:118-122℃,从59℃开始熔结。

[2215] 32.(E)-N-羟基-3-(1-{4′-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙氧基]-联苯-3-磺酰基}-1H-吡咯-3-基)-丙烯酰胺,与盐酸的化合物

[2216] 将0.271g(E)-3-(1-{4′-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙氧基]-联苯-3-磺酰基}-1H-吡咯-3-基)-N-(四氢-吡喃-2-基氧基)-丙烯酰胺与7.0ml甲醇和15.0ml1M HCl水溶液的混合物搅拌24小时。蒸发该混悬液,用水和二异丙基醚洗涤所得固体。真空干燥标题化合物。用该方法得到0.184g浅棕色固体。熔点:188-191℃,从102℃开始熔结。该化合物含1.6HCl/mol。

[2217] 或者:

[2218] 将(E)-3-(1-{4′-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙氧基]-联苯-3-磺酰基}-1H-吡咯-3-基)-N-(四氢-吡喃-2-基氧基)-丙烯酰胺(5.6g)溶于MeOH(150mL),用1NHCl(300mL)处理,在室温下搅拌14小时。过滤所得固体,用二乙醚洗涤,真空干燥。得

到 4.0g 产物。熔点 :209-211℃。该化合物含 2.1HCl/mol。

[2219] 33.(E)-N- 羟基 -3-(1-{3-[2-(4- 甲基 - 哌嗪 -1- 基)- 吡啶 -4- 基]- 苯磺酰基 }-1H- 吡咯 -3- 基)- 丙烯酰胺,含甲酸或盐酸的化合物

[2220] 将 0.195g(E)-3-(1-{3-[2-(4- 甲基 - 哌嗪 -1- 基)- 吡啶 -4- 基]- 苯磺酰基 }-1H- 吡咯 -3- 基)-N-(四氢 - 吡喃 -2- 基氧基)- 丙烯酰胺与 7.0ml 甲醇和 10.0ml 1MHCl 水溶液的混合物在室温下搅拌 24 小时。冻干溶剂。通过制备 HPLC 色谱法用甲酸铵梯度洗脱分离标题化合物。用该方法得到 0.013g 白色固体。该化合物作为甲酸盐被分离。熔点 :116-122℃,从 97℃开始熔结。

[2221] 或者 :

[2222] 将 (E)-3-(1-{3-[2-(4- 甲基 - 哌嗪 -1- 基)- 吡啶 -4- 基]- 苯磺酰基 }-1H- 吡咯 -3- 基)-N-(四氢 - 吡喃 -2- 基氧基)- 丙烯酰胺 (5.9g) 溶于 MeOH(150mL),用 1NHCl(300mL) 处理,在室温下搅拌 14 小时。蒸发所得棕色溶液,将所得固体悬浮于二乙醚中,过滤,干燥。得到 5.17g 化合物。熔点 :214-216℃。该化合物含 2.69HCl/mol。

[2223] 34.(E)-N- 羟基 -3-{1-[4′ -(2- 吗啉 -4- 基 - 乙氧基)- 联苯 -3- 磺酰基]-1H- 吡咯 -3- 基 }- 丙烯酰胺,与盐酸的化合物

[2224] 将 0.196g(E)-3-{1-[4′ -(2- 吗啉 -4- 基 - 乙氧基)- 联苯 -3- 磺酰基]-1H- 吡咯 -3- 基 }-N-(四氢 - 吡喃 -2- 基氧基)- 丙烯酰胺与 4.0ml 甲醇和 11.0ml 1M HCl 水溶液的混合物搅拌 24 小时。蒸发该混悬液,用水和乙酸乙酯洗涤所得固体。真空干燥标题化合物。用该方法得到 0.141g 浅黄色固体。

[2225] 熔点 :107-111℃,从 82℃开始熔结。

[2226] 35.(E)-N-(2- 氨基 - 苯基)-3-{1-[4-(1- 苄基 -1H- 吡唑 -4- 基)- 苯磺酰基]-1H- 吡咯 -3- 基 }- 丙烯酰胺,与盐酸的化合物

[2227] 将 0.097g[2-((E)-3-{1-[4-(1- 苄基 -1H- 吡唑 -4- 基)- 苯磺酰基]-1H- 吡咯 -3- 基 }- 丙烯酰基氨基)- 苯基]- 氨基甲酸叔丁基酯与少量二噁烷和 23.0ml 4MHCL 在二噁烷中的混合物在室温下搅拌 24 小时。离心该混悬液,用水和二异丙基醚洗涤所得固体。真空干燥标题化合物。用该方法得到 0.062g of 无色固体。熔点 :171℃,从 156℃开始熔结。

[2228] 36.(E)-N- 羟基 -3-[1-(4′ - 吗啉 -4- 基甲基 - 联苯 -3- 磺酰基)-1H- 吡咯 -3- 基]- 丙烯酰胺,与盐酸的化合物

[2229] 将 0.186g(E)-3-[1-(4′ - 吗啉 -4- 基甲基 - 联苯 -3- 磺酰基)-1H- 吡咯 -3- 基]-N-(四氢 - 吡喃 -2- 基氧基)- 丙烯酰胺与 5.0ml 甲醇和 11.0ml 1M HCl 水溶液的混合物在室温下搅拌 24 小时。如果未完全脱保护,则将溶剂再用 1M HCl 水溶液处理,直至反应完全。3 天后,动改溶剂,在乙酸乙酯中结晶标题化合物。用该方法得到 0.095g 红色固体。熔点 :72-76℃,从 59℃开始熔结。

[2230] 37.(E)-3-[1-(4′ - 二甲基氨基甲基 - 联苯 -3- 磺酰基)-1H- 吡咯 -3- 基]-N- 羟基 - 丙烯酰胺,与盐酸的化合物

[2231] 将 0.107g(E)-3-[1-(4′ - 二甲基氨基甲基 - 联苯 -3- 磺酰基)-1H- 吡咯 -3- 基]-N-(四氢 - 吡喃 -2- 基氧基)- 丙烯酰胺与 5.0ml 甲醇和 10.0ml 1M HCl 水溶液的混合物搅拌 24 小时。冻干溶剂。用该方法得到 0.062g 浅棕色无定形物质。

[2232] $m/z(MH^+) = 426.2$

[2233] 38.(E)-N-羟基-3-{1-[4′-(3-吗啉-4-基-丙氧基)-联苯-3-磺酰基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯酰胺,与盐酸的化合物

[2234] 将0.253g(E)-3-{1-[4′-(3-吗啉-4-基-丙氧基)-联苯-3-磺酰基]-1H-吡咯-3-基}-N-(四氢-吡喃-2-基氧基)-丙烯酰胺与5.0ml甲醇和14.0ml 1M HCl水溶液的混合物搅拌24小时。蒸发该混悬液,用水和乙酸乙酯洗涤所得固体。真空干燥标题化合物。用该方法得到0.188g无色固体。

[2235] 熔点:167-172℃,从157℃开始熔结。该化合物含0.98HCl/mol。

[2236] 或者:

[2237] 将(E)-3-{1-[4′-(3-吗啉-4-基-丙氧基)-联苯-3-磺酰基]-1H-吡咯-3-基}-N-(四氢-吡喃-2-基氧基)-丙烯酰胺(4.7g)溶于MeOH(50mL),用1N HCl(50mL)处理,在室温下搅拌14小时。过滤所得固体,用二乙醚洗涤,干燥。得到2.66g标题化合物。熔点:175-178℃。该化合物含1.26HCl/mol。

[2238] 39.(E)-N-(2-氨基-苯基)-3-[1-(4′-二甲基氨基磺酰基-联苯-4-磺酰基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯酰胺,与盐酸的化合物

[2239] 将0.115g(2-{(E)-3-[1-(4′-二甲基氨基磺酰基-联苯-4-磺酰基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯酰基氨基}-苯基)-氨基甲酸叔丁基酯与少量二噁烷和15ml 4M HCL在二噁烷中的混合物搅拌24小时。离心该混悬液,用二噁烷洗涤所得固体。真空干燥标题化合物。用该方法得到0.071g无色固体。

[2240] 熔点:206-212℃

[2241] 40.(E)-3-[1-(3′-乙酰氨基-联苯-4-磺酰基)-1H-吡咯-3-基]-N-(2-氨基-苯基)-丙烯酰胺,与盐酸的化合物

[2242] 将0.250g(2-{(E)-3-[1-(3′-乙酰基氨基-联苯-4-磺酰基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯酰基氨基}-苯基)-氨基甲酸叔丁基酯与15ml 4M HCL在二噁烷中的混合物在室温下搅拌24小时。离心该混悬液,用二噁烷和二异丙基醚洗涤。用PLC板色谱法分离粗产物。真空干燥标题化合物。用该方法得到0.095g浅黄色固体。熔点:135-140℃。

[2243] 41.(E)-3-[1-(2′-二甲基氨基甲基-联苯-3-磺酰基)-1H-吡咯-3-基]-N-羟基-丙烯酰胺,与盐酸的化合物

[2244] 将0.162g(E)-3-[1-(2′-二甲基氨基甲基-联苯-3-磺酰基)-1H-吡咯-3-基]-N-(四氢-吡喃-2-基氧基)-丙烯酰胺与5.0ml甲醇和11.0ml 1M HCl水溶液的混合物搅拌24小时。过滤该混悬液,用水和乙酸乙酯洗涤。真空干燥标题化合物。用该方法得到0.078g无色固体。熔点:230-232℃,从218℃开始熔结。

[2245] 42.(E)-N-羟基-3-(1-{5-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-吡啶-4-基]-噻吩-2-磺酰基}-1H-吡咯-3-基)-丙烯酰胺,与盐酸的化合物

[2246] 将0.072g(E)-3-(1-{5-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-吡啶-4-基]-噻吩-2-磺酰基}-1H-吡咯-3-基)-N-(四氢-吡喃-2-基氧基)-丙烯酰胺与2.0ml甲醇和5.0ml 1MHCl水溶液的混合物搅拌24小时。冻干溶剂,用乙酸乙酯洗涤粗产物。真空干燥标题化合物。用该方法得到0.057g浅棕色无定形物质。

[2247] $m/z(MH^+)$ = 474.2

[2248] 或者：

[2249] 将 8.5g(E)-3-(1-{5-[2-(4- 甲基 - 哌嗪 -1- 基)- 吡啶 -4- 基]- 噻吩 -2- 磺酰基 }-1H- 吡咯 -3- 基)-N-(四氢 - 吡喃 -2- 基氧基)- 丙烯酰胺溶于 150ml 甲醇。加入 150ml 1M HCl 水溶液，沉淀出固体。将该混悬液在室温下搅拌 24 小时。过滤所得固体，用二乙醚洗涤，真空干燥。用该方法得到 4.8g 标题化合物。

[2250] 熔点 :226-230℃ ；该化合物含 HCl。

[2251] 43.(E)-N- 羟基 -3-{1-[4′ -(2- 吡咯烷 -1- 基 - 乙氧基)- 联苯 -3- 磺酰基]-1H- 吡咯 -3- 基 }- 丙烯酰胺，与盐酸的化合物

[2252] 将 0.197g(E)-3-{1-[4′ -(2- 吡咯烷 -1- 基 - 乙氧基)- 联苯 -3- 磺酰基]-1H- 吡咯 -3- 基 }-N-(四氢 - 吡喃 -2- 基氧基)- 丙烯酰胺与 5.0ml 甲醇和 14.0ml 1M HCl 水溶液的混合物在室温下搅拌 24 小时。过滤该混悬液，用水和二异丙基醚洗涤。真空干燥标题化合物。用该方法得到 0.134g 浅棕色固体。

[2253] 熔点 :120-125℃，从 90℃开始熔结。

[2254] 44.4′ -{3-[(E)-2-(2- 氨基 - 苯基氨基甲酰基)- 乙烯基]- 吡咯 -1- 磺酰基 }- 联苯 -3- 甲酸 (2- 二甲基氨基 - 乙基)- 酰胺，与甲酸的化合物

[2255] 将 0.180g[2-((E)-3-{1-[3′ -(2- 二甲基氨基 - 乙基氨基甲酰基)- 联苯 -4- 磺酰基]-1H- 吡咯 -3- 基 }- 丙烯酰基氨基)- 苯基]- 氨基甲酸叔丁基酯与 4.0ml 二噁烷和 40.0ml 4M HCL 在二噁烷中的混合物在室温下搅拌 24 小时。冻干所得溶液。通过制备 HPLC 色谱法用甲酸铵梯度洗脱分离粗产物。用该方法得到 0.023g 黄色固体。熔点 142-150℃，从 128℃开始熔结。

[2256] 45.(E)-N- 羟基 -3-{1-[4′ -(3- 吗啉 -4- 基 - 丙基)- 联苯 -3- 磺酰基]-1H- 吡咯 -3- 基 }- 丙烯酰胺，与盐酸的化合物

[2257] 将 0.154g(E)-3-{1-[4′ -(3- 吗啉 -4- 基 - 丙基)- 联苯 -3- 磺酰基]-1H- 吡咯 -3- 基 }-N-(四氢 - 吡喃 -2- 基氧基)- 丙烯酰胺与 4.0ml 甲醇和 11.0ml 1M HCl 水溶液的混合物在室温下搅拌 24 小时。过滤该混悬液，用水和乙酸乙酯洗涤所得固体。真空干燥标题化合物。用该方法得到 0.110g 无色固体。熔点 :215-217℃

[2258] 46.(E)-3-{1-[5-(4- 二甲基氨基甲基 - 苯基)- 噻吩 -2- 磺酰基]-1H- 吡咯 -3- 基 }-N- 羟基 - 丙烯酰胺，与盐酸的化合物

[2259] 将 0.068g(E)-3-{1-[5-(4- 二甲基氨基甲基 - 苯基)- 噻吩 -2- 磺酰基]-1H- 吡咯 -3- 基 }-N-(四氢 - 吡喃 -2- 基氧基)- 丙烯酰胺与 2.0ml 甲醇和 6.0ml 1M HCl 水溶液的混合物在室温下搅拌 24 小时。过滤该混悬液，用水和乙酸乙酯洗涤所得固体。真空干燥标题化合物。用该方法得到 0.035g 浅棕色固体。该化合物含 0.72 HCl/mol。熔点 :177-183℃

[2260] 或者：

[2261] 将 (E)-3-{1-[5-(4- 二甲基氨基甲基 - 苯基)- 噻吩 -2- 磺酰基]-1H- 吡咯 -3- 基 }-N-(四氢 - 吡喃 -2- 基氧基)- 丙烯酰胺 (5.4g) 溶于甲醇 (100mL)，用 1N HCl(100mL) 处理。将该混合物在室温下搅拌 14 小时。过滤所得固体，用二乙醚洗涤，干燥。得到 4.6g 标题化合物。熔点 :198-203℃。该化合物含 0.45HCl/mol。

[2262] 47.(E)-N-(2-氨基-苯基)-3-[1-(4′-二甲基氨基甲基-联苯-4-磺酰基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯酰胺,与甲酸的化合物

[2263] 将0.221g(2-{(E)-3-[1-(4′-二甲基氨基甲基-联苯-4-磺酰基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯酰基氨基}-苯基)-氨基甲酸叔丁基酯与5.0ml二噁烷和50.0ml 4mHCL在二噁烷中的混合物在室温下搅拌48小时。冻干该溶液,通过制备HPLC色谱法用甲酸铵梯度洗脱分离粗产物。用该方法得到0.019g黄色固体。熔点:211-216℃,从94℃开始熔结。

[2264] 48.(E)-N-(2-氨基-苯基)-3-(1-{4-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-吡啶-4-基]-苯磺酰基}-1H-吡咯-3-基)-丙烯酰胺,与盐酸的化合物

[2265] 将0.249g{2-[(E)-3-(1-{4-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-吡啶-4-基]-苯磺酰基}-1H-吡咯-3-基)-丙烯酰基氨基]-苯基}-氨基甲酸叔丁基酯与少量二噁烷和15ml 4M HCL在二噁烷中的混合物在室温下搅拌24小时。离心该混悬液,用二异丙基醚洗涤所得固体。真空干燥标题化合物。用该方法得到0.220g无色固体。熔点:从199℃开始熔结。

[2266] 49.(E)-3-[1-(4′-乙酰氨基-联苯-4-磺酰基)-1H-吡咯-3-基]-N-(2-氨基-苯基)'-丙烯酰胺,与盐酸的化合物

[2267] 将0.333g(2-{(E)-3-[1-(4′-乙酰基氨基-联苯-4-磺酰基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯酰基氨基}-苯基)-氨基甲酸叔丁基酯与少量二噁烷和15ml 4M HCL在二噁烷中的混合物在室温下搅拌24小时。离心该混悬液,用二异丙基醚洗涤所得固体。真空干燥标题化合物。用该方法得到0.247g无色固体。熔点:从181℃开始熔结。

[2268] 50.(E)-N-羟基-3-{1-[5-(3-吗啉-4-基甲基-苯基)-噻吩-2-磺酰基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯酰胺,与盐酸的化合物

[2269] 将0.217g(E)-3-{1-[5-(3-吗啉-4-基甲基-苯基)-噻吩-2-磺酰基]-1H-吡咯-3-基}-N-(四氢-吡喃-2-基氧基)-丙烯酰胺与5.0ml甲醇和12.0ml 1M HCl水溶液的混合物在室温下搅拌24小时。过滤该混悬液,用水和乙酸乙酯洗涤所得固体。真空干燥标题化合物。用该方法得到0.162g浅棕色固体。熔点:110-115℃

[2270] 51.(E)-N-(2-氨基-苯基)-3-[1-(3′-羟基甲基-联苯-4-磺酰基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯酰胺,与盐酸的化合物

[2271] 将0.257g(2-{(E)-3-[1-(3′-羟基甲基-联苯-4-磺酰基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯酰基氨基}-苯基)-氨基甲酸叔丁基酯与少量二噁烷和15ml 4M HCL在二噁烷中的混合物在室温下搅拌24小时。蒸发该溶液,用快速色谱法分离标题化合物。用该方法得到0.118g黄色固体。熔点:从103℃开始熔结。

[2272] 52.(E)-N-(2-氨基-苯基)-3-{1-[4-(3,5-二甲基-异噁唑-4-基)-苯磺酰基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯酰胺

[2273] 将0.020g[2-((E)-3-{1-[4-(3,5-二甲基-异噁唑-4-基)-苯磺酰基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯酰基氨基)-苯基]-氨基甲酸叔丁基酯与少量二噁烷和3ml 4MHCL在二噁烷中的混合物在室温下搅拌1小时。离心该混悬液。真空干燥标题化合物。用该方法得到0.013g棕红色无定形物质。

[2274] m/z(MH+) = 463.0

[2275] 53.(E)-N-(2-氨基-苯基)-3-[1-(4′-甲磺酰氨基-联苯-4-磺酰基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯酰胺,与盐酸的化合物

[2276] 将0.030g(2-{(E)-3-[1-(4′-甲磺酰氨基-联苯-4-磺酰基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯酰基氨基}-苯基)-氨基甲酸叔丁基酯与少量二噁烷和3.0ml 4M HCl在二噁烷中的混合物在室温下搅拌3小时。蒸发该溶液,过滤所得固体。真空干燥标题化合物。用该方法得到0.026g黄色固体。

[2277] m/z(MH+) = 537.0

[2278] 54.(E)-N-羟基-3-{1-[5-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-噻吩-2-磺酰基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯酰胺,与盐酸的化合物

[2279] 将0.231g(E)-3-{1-[5-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-噻吩-2-磺酰基]-1H-吡咯-3-基}-N-(四氢-吡喃-2-基氧基)-丙烯酰胺与6.0ml甲醇和17.0ml 1M HCl水溶液的混合物在室温下搅拌24小时。过滤该混悬液,用水和乙酸乙酯洗涤所得固体。真空干燥标题化合物。用该方法得到0.196g浅棕色固体。熔点:172-178℃,从166℃开始熔结。

[2280] 55.(E)-N-羟基-3-[1-(5-{4-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙氧基]-苯基}-噻吩-2-磺酰基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯酰胺,与盐酸的化合物

[2281] 将0.180g(E)-3-[1-(5-{4-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙氧基]-苯基}-噻吩-2-磺酰基)-1H-吡咯-3-基]-N-(四氢-吡喃-2-基氧基)-丙烯酰胺与4.0ml甲醇和12.0ml 1M HCl水溶液的混合物在室温下搅拌24小时。过滤该混悬液,用水和乙酸乙酯洗涤。真空干燥标题化合物。用该方法得到0.103g红色无定形物质。

[2282] m/z(MH+) = 517.3

[2283] 56.(E)-N-羟基-3-(1-{5-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-噻吩-2-磺酰基}-1H-吡咯-3-基)-丙烯酰胺,与盐酸的化合物

[2284] 将0.173g(E)-3-(1-{5-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-噻吩-2-磺酰基}-1H-吡咯-3-基)-N-(四氢-吡喃-2-基氧基)-丙烯酰胺与4.0ml甲醇和10.0ml 1MHCl水溶液的混合物在室温下搅拌24小时。过滤该混悬液,用水和乙酸乙酯洗涤。真空干燥标题化合物。用该方法得到0.118g白色固体。熔点:118-126℃

[2285] 57.(E)-N-羟基-3-(1-{5-[4-(3-吗啉-4-基-丙氧基)-苯基]-噻吩-2-磺酰基}-1H-吡咯-3-基)-丙烯酰胺,与盐酸的化合物

[2286] 将0.201g(E)-3-(1-{5-[4-(3-吗啉-4-基-丙氧基)-苯基]-噻吩-2-磺酰基}-1H-吡咯-3-基)-N-(四氢-吡喃-2-基氧基)-丙烯酰胺与6.0ml甲醇和10.0ml 1M HCl水溶液的混合物搅拌24小时。冻干该溶液,所得油状物在乙酸乙酯中结晶。真空干燥标题化合物。用该方法得到0.081g浅棕色无定形物质。

[2287] m/z(MH+) = 518.3

[2288] 58.(E)-N-羟基-3-(1-{4′-[(2-甲氧基-乙基氨基)-甲基]-联苯-3-磺酰基}-1H-吡咯-3-基)-丙烯酰胺,与盐酸的化合物

[2289] 将0.360g(E)-3-(1-{4′-[(2-甲氧基-乙基氨基)-甲基]-联苯-3-磺酰基}-1H-吡咯-3-基)-N-(四氢-吡喃-2-基氧基)-丙烯酰胺与5.0ml甲醇和10.0ml 1MHCl水溶液的混合物在室温下搅拌16小时。蒸发溶剂,用二乙醚洗涤所得固体。熔点

63-64℃。

[2290] 59.(E)-N-(2-氨基-苯基)-3-[1-(3′-甲磺酰氨基-联苯-4-磺酰基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯酰胺,与甲酸的化合物

[2291] 将0.317g(2-{(E)-3-[1-(3′-甲磺酰氨基-联苯-4-磺酰基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯酰基氨基}-苯基)-氨基甲酸叔丁基酯与少量二噁烷和15ml 4M HCL在二噁烷中的混合物在室温下搅拌24小时。通过制备HPLC色谱法用甲酸铵梯度洗脱分离标题化合物。用该方法得到0.003g黄色固体。

[2292] m/z(MH^+) = 536.9

[2293] 60.(E)-羟基-3-{1-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-噻吩-2-磺酰基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯酰胺

[2294] 将0.099g(E)-3-{1-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-噻吩-2-磺酰基]-1H-吡咯-3-基}-N-(四氢-吡喃-2-基氧基)-丙烯酰胺与3.0ml甲醇和6.0ml 1M HCl水溶液的混合物在室温下搅拌24小时。过滤该混悬液,用水和乙酸乙酯洗涤。真空干燥标题化合物。用该方法得到0.037g浅粉色固体。熔点:163-166℃

[2295] 61.(E)-N-羟基-3-(1-{5-[4-(2-吗啉-4-基-乙基)-苯基]-噻吩-2-磺酰基}-1H-吡咯-3-基)-丙烯酰胺,与盐酸的化合物

[2296] 将0.161g(E)-3-(1-{5-[4-(2-吗啉-4-基-乙基)-苯基]-噻吩-2-磺酰基}-1H-吡咯-3-基)-N-(四氢-吡喃-2-基氧基)-丙烯酰胺与5.0ml甲醇和8.0ml 1M HCl水溶液的混合物在室温下搅拌24小时。过滤该混悬液,用水和二异丙基醚洗涤所得固体。真空干燥标题化合物。用该方法得到0.126g无色固体。熔点:从99℃开始熔结。

[2297] 62.(E)-N-羟基-3-{1-[4′-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-联苯-3-磺酰基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯酰胺,与盐酸的化合物

[2298] 将0.250g(E)-3-{1-[4′-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-联苯-3-磺酰基]-1H-吡咯-3-基}-N-(四氢-吡喃-2-基氧基)-丙烯酰胺与5.0ml甲醇和10.0ml 1M HCl水溶液的混合物在室温下搅拌16小时。蒸发溶剂,用二乙醚洗涤所得固体。熔点>225℃分解。

[2299] 63.(E)-3-[1-(4′-环丙基氨基甲基-联苯-3-磺酰基)-1H-吡咯-3-基]-N-羟基-丙烯酰胺,与盐酸的化合物

[2300] 将0.200g(E)-3-[1-(4′-环丙基氨基甲基-联苯-3-磺酰基)-1H-吡咯-3-基]-N-(四氢-吡喃-2-基氧基)-丙烯酰胺与5.0ml甲醇和10.0ml HCl水溶液的混合物在室温下搅拌16小时。蒸发溶剂,用二乙醚洗涤所得固体。该化合物含1.41HCl/mol。熔点:118-119℃。

[2301] 64.(E)-N-羟基-3-[1-(3′-吗啉-4-基甲基-联苯-4-磺酰基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯酰胺,与盐酸的化合物

[2302] 向(E)-N-羟基-3-[1-(3′-吗啉-4-基甲基-联苯-4-磺酰基)-1H-吡咯-3-基]-N-(四氢-吡喃-2-基氧基)-丙烯酰胺(0.078mmol)的DCM(2ml)溶液中加入甲醇(100μl)和4M HCl的二噁烷(200μL)溶液。搅拌60分钟后,蒸发溶剂,将残留物在乙腈中吸收两次,减压蒸发得到标题化产物(0.062mmol)。

[2303] MS([M-H^+]:498.3;该化合物含HCl。

[2304] 按照实施例 64 中描述的方法来制备下面的化合物 65-85：

[2305] 65.(E)-3-[1-(4- 苯并 [1,3] 二氧杂环戊烯 -5- 基 - 苯磺酰基)-1H- 吡咯 -3- 基]-N- 羟基 - 丙烯酰胺

[2306] MS([M-H$^+$]-ESI-neg :411.0

[2307] 66.(E)-3-[1-(3′ - 氨基 - 联苯 -4- 磺酰基)-1H- 吡咯 -3- 基]-N- 羟基 - 丙烯酰胺，与盐酸的化合物

[2308] MS([M-H$^+$]-ESI-neg :382.0 ；该化合物含 HCl。

[2309] 67.(E)-N- 羟基 -3-[1-(4′ - 羟基 - 联苯 -4- 磺酰基)-1H- 吡咯 -3- 基]- 丙烯酰胺

[2310] MS([M-H$^+$]-ESI-neg :383.3

[2311] 68.(E)-N- 羟基 -3-(1-{4′ -[2-(1- 甲基 - 哌啶 -4- 基)- 乙氧基]- 联苯 -4- 磺酰基 }-1H- 吡咯 -3- 基)- 丙烯酰胺，与盐酸的化合物

[2312] ESI-MS[MH$^+$] :510.3 ；该化合物含 HCl。

[2313] 69.(E)-3-[1-(3′ - 二甲基氨基 - 联苯 -4- 磺酰基)-1H- 吡咯 -3- 基]-N- 羟基 - 丙烯酰胺，与盐酸的化合物

[2314] ESI-MS[MH$^+$] :412.1 ；该化合物含 HCl。

[2315] 70.(E)-3-{1-[4-(2,3- 二氢 - 苯并呋喃 -5- 基)- 苯磺酰基]-1H- 吡咯 -3- 基 }-N- 羟基 - 丙烯酰胺

[2316] ESI-MS[MH$^+$] :411.1

[2317] 71.(E)-N- 羟基 -3-[1-(4′ - 吗啉 -4- 基 - 联苯 -4- 磺酰基)-1H- 吡咯 -3- 基]- 丙烯酰胺，与盐酸的化合物

[2318] ESI-MS[MH$^+$] :455.2 ；该化合物含 HCl。

[2319] 72.(E)-N- 羟基 -3-{1-[3′ -(3- 吡咯烷 -1- 基 - 丙氧基)- 联苯 -4- 磺酰基]-1H- 吡咯 -3- 基 }- 丙烯酰胺，与盐酸的化合物

[2320] ESI-MS[MH$^+$] :496.3 ；该化合物含 HCl。

[2321] 73.(E)-N- 羟基 -3-(1-{3′ -[3-(4- 甲基 - 哌嗪 -1- 基)- 丙氧基]- 联苯 -4- 磺酰基 }-1H- 吡咯 -3- 基)- 丙烯酰胺，与盐酸的化合物

[2322] ESI-MS[MH$^+$] :525.3 ；该化合物含 HCl。

[2323] 74.(E)-N- 羟基 -3-{1-[3′ -(3- 吗啉 -4- 基 - 丙氧基)- 联苯 -4- 磺酰基]-1H- 吡咯 -3- 基 }- 丙烯酰胺，与盐酸的化合物

[2324] ESI-MS[MH$^+$] :512.3 ；该化合物含 HCl。

[2325] 75.(E)-N- 羟基 -3-[1-(3′ - 吗啉 -4- 基甲基 - 联苯 -4- 磺酰基)-1H- 吡咯 -3- 基]- 丙烯酰胺，与盐酸的化合物

[2326] ESI-MS[MH$^+$] :468.2 ；该化合物含 HCl。

[2327] 76.(E)-N- 羟基 -3-(1-{4′ -[2-(4- 甲基 - 哌嗪 -1- 基)- 乙氧基]- 联苯 -4- 磺酰基 }-1H- 吡咯 -3- 基)- 丙烯酰胺，与盐酸的化合物

[2328] ESI-MS[MH$^+$] :511.5 ；该化合物含 HCl。

[2329] 77.(E)-N- 羟基 -3-{1-[4′ -(2- 吗啉 -4- 基 - 乙氧基)- 联苯 -4- 磺酰基]-1H- 吡咯 -3- 基 }- 丙烯酰胺，与盐酸的化合物

[2330] ESI-MS[MH+]:498.2;该化合物含 HCl。

[2331] 78.(E)-N-羟基-3-{1-[4′-(3-吗啉-4-基-丙氧基)-联苯-4-磺酰基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯酰胺,与盐酸的化合物

[2332] ESI-MS[MH+]:512.3;该化合物含 HCl。

[2333] 79.(E)-N-羟基-3-(1-{4′-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丙氧基]-联苯-4-磺酰基}-1H-吡咯-3-基)-丙烯酰胺,与盐酸的化合物

[2334] ESI-MS[MH+]:525.2;该化合物含 HCl。

[2335] 80.(E)-N-羟基-3-{1-[3′-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-联苯-4-磺酰基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯酰胺

[2336] ESI-MS[MH+]:482.2

[2337] 81.(E)-N-羟基-3-{1-[4′-(3-吡咯烷-1-基-丙氧基)-联苯-4-磺酰基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯酰胺

[2338] ESI-MS[MH+]:496.2

[2339] 82.(E)-N-羟基-3-[1-(4′-甲氧基-联苯-4-磺酰基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯酰胺

[2340] ESI-MS(neg.)[M-H+]:397.0

[2341] 83.(E)-N-羟基-3-(1-{4-[1-(2-吗啉-4-基-乙基)-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-苯磺酰基}-1H-吡咯-3-基)-丙烯酰胺,与盐酸的化合物

[2342] ESI-MS[MH+]:473.3;该化合物含 HCl。

[2343] 84.(E)-3-[1-(4′-环戊基氨基甲基-联苯-4-磺酰基)-1H-吡咯-3-基]-N-羟基-丙烯酰胺,与盐酸的化合物

[2344] ESI-MS[MH+]:466.2;该化合物含 HCl。

[2345] 85.(E)-N-羟基-3-[1-(3′-三氟甲基-联苯-4-磺酰基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯酰胺

[2346] ESI-MS[MH+]:437.0

[2347] 86.(E-3-{1-[5-(3-二甲基氨基甲基-苯基)-噻吩-2-磺酰基]-1H-吡咯-3-基}-N-羟基-丙烯酰胺,与盐酸的化合物

[2348] 将 0.133g(E)-3-{1-[5-(3-二甲基氨基甲基-苯基)-噻吩(tiophene)-2-磺酰基]-1H-吡咯-3-基}-N-(四氢吡喃-2-基氧基)-丙烯酰胺与 4ml 甲醇和 20ml0.1M HCl 水溶液的混合物在室温下搅拌 24 小时。过夜沉淀出固体,蒸发甲醇和 HCl。用乙酸乙酯洗涤残留物,真空干燥。用该方法得到 0.056mg 标题化合物。该化合物含 HCl。

[2349] 87.(E)-3-[1-(3′-二甲基氨基甲基-联苯-3-磺酰基)-1H-吡咯-3-基]-N-羟基-丙烯酰胺,与盐酸的化合物

[2350] 将 0.188g(E)-3-[1-(3′-二甲基氨基甲基-联苯-3-磺酰基)-1H-吡咯-3-基]-N-(四氢-吡喃-2-基氧基)-丙烯酰胺与 5ml 甲醇和 30ml 0.1M HCl 水溶液的混合物在室温下搅拌 24 小时。蒸发该混悬液,加入水,冻干所得溶液。用乙酸乙酯(etylacetate)洗涤所得残留物,真空干燥。用该方法得到 0.128mg 黄色固体标题化合物。该化合物含 HCl。

[2351] 熔结:88℃

[2352] 88.(E)-N-羟基-3-{1-[4′-(2-吗啉-4-基-乙基)-联苯-3-磺酰基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯酰胺,含(E)-丁-2-烯二酸的化合物

[2353] 将200mg的(E)-N-羟基-3-{1-[4′-(2-吗啉-4-基-乙基)-联苯-3-磺酰基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯酰胺(含HCl的化合物)在乙酸乙酯/水之间萃取,干燥有机相,蒸发。得到180mg黄色固体。将该固体与217mg马来酸的15ml异丙醇/0.1ml水溶液一起加热。在冷却所得溶液的过程中,沉淀出白色固体。过滤固体,用异丙醇洗涤。用该方法得到150mg无色固体。该化合物含(E)-丁-2-烯二酸。

[2354] 89.(E)-N-(2-氨基-苯基)-3-{1-[6-(4-二甲基氨基甲基-苯基)-吡啶-3-磺酰基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯酰胺,与盐酸的化合物

[2355] 将190mg[2-((E)-3-{1-[6-(4-二甲基氨基甲基-苯基)-吡啶-3-磺酰基]-1H-吡咯-3-基}丙烯酰基氨基)-苯基]-氨基甲酸叔丁基酯和15ml 4M HCl在二噁烷中的混合物在室温下搅拌24小时。蒸发HCl的二噁烷溶液,用硅胶快速色谱法纯化粗产物。用该方法得到120mg标题化合物。

[2356] 熔点:224-229℃;该化合物含HCl。

[2357] 90.(E)-N-羟基-3-{1-[5-(2-甲基-噻唑-4-基)-噻吩-2-磺酰基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯酰胺,与盐酸的化合物

[2358] 将88mg(E)-3-{1-[5-(2-甲基-噻唑-4-基)-噻吩-2-磺酰基]-1H-吡咯-3-基}-N-(四氢-吡喃-2-基氧基)-丙烯酰胺溶于2ml甲醇。加入7ml 1M HCl水溶液,沉淀出固体。将所得混悬液在室温下搅拌24小时。过滤固体,用乙酸乙酯洗涤,真空干燥。用该方法得到61mg驼色固体。

[2359] 熔点:缓慢分解:85-130℃;该化合物含HCl。

[2360] 91.(E)-3-[1-(4′-氨基甲基-联苯-3-磺酰基)-1H-吡咯-3-基]-N-羟基-丙烯酰胺,含三氟乙酸的化合物

[2361] 将206mg(3′-{3-[(E)-2-(四氢-吡喃-2-基氧基氨基甲酰基)-乙烯基]-吡咯-1-磺酰基}-联苯-4-基甲基)-氨基甲酸叔丁基酯溶于0.1ml TFA/5ml二氯甲烷。将该溶液在室温下搅拌6小时。蒸发TFA/二氯甲烷,将该固体用水处理,过滤,真空干燥。用该方法得到24mg标题化合物。

[2362] 熔点:缓慢分解:81℃;该化合物含2,2,2-三氟乙酸

[2363] 92.(E)-N-羟基-3-(1-{6-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-吡啶-3-磺酰基}-1H-吡咯-3-基)-丙烯酰胺,与盐酸的化合物

[2364] 将117mg(E)-3-(1-{6-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-吡啶-3-磺酰基}-1H-吡咯-3-基)-N-(四氢-吡喃-2-基氧基)-丙烯酰胺溶于3ml甲醇。加入8ml1M HCl水溶液,沉淀出固体。将该混悬液在室温下搅拌24小时。过滤固体,溶于水,冻干。用该方法得到23mg红色固体。

[2365] 熔点:192-195℃;该化合物含HCl。

[2366] 93.(E)-3-[1-(4′-氨基甲基-联苯-4-磺酰基)-1H-吡咯-3-基]-N-(2-氨基-苯基)-丙烯酰胺,与盐酸的化合物

[2367] 将380mg[2-((E)-3-{1-[4′-(叔丁氧基羰基氨基-甲基)-联苯-4-磺酰基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯酰基氨基)-苯基]-氨基甲酸叔丁基酯悬浮于15ml 4M HCl

的二噁烷溶液中。将该混悬液在室温下搅拌 24 小时。过滤沉淀出的固体，用二异丙基醚洗涤，真空干燥。用该方法得到 240mg 标题化合物。

[2368] 熔点：278-280℃；该化合物含 HCl。

[2369] 94.(E)-3-{1-[5-(3-氨基甲基-苯基)-噻吩-2-磺酰基]-1H-吡咯-3-基}-N-羟基-丙烯酰胺，与盐酸的化合物

[2370] 将 105mg(E)-3-{1-[5-(3-氨基甲基-苯基)-噻吩-2-磺酰基]-1H-吡咯-3-基}-N-(四氢-吡喃-2-基氧基)-丙烯酰胺溶于 6ml 甲醇。加入 20ml 0.1MHCl 水溶液，沉淀出固体。将该混悬液在室温下搅拌 24 小时。蒸发溶剂，过滤固体，真空干燥。用该方法得到 28mg 粉色固体。

[2371] 熔点：209-213℃；该化合物含 HCl。

[2372] 95.(E)-N-(2-氨基-苯基)-3-{1-[5-(4-二甲基氨基甲基-苯基)-噻吩-2-磺酰基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯酰胺，与盐酸的化合物

[2373] 将 120mg[2-((E)-3-{1-[5-(4-二甲基氨基甲基-苯基)-噻吩-2-磺酰基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯酰基氨基)-苯基]-氨基甲酸叔丁基酯悬浮于 15ml 4M HCl 的二噁烷溶液中。将该混悬液在室温下搅拌 24 小时。蒸发 HCl 的二噁烷溶液，粗产物用硅胶快速色谱法纯化。用该方法得到 90mg 标题化合物。

[2374] 熔点：164-169℃该化合物含 HCl。

[2375] 96.(E)-N-(2-氨基-苯基)-3-[1-(3′-二甲基氨基甲基-联苯-4-磺酰基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯酰胺，与盐酸的化合物

[2376] 将 290mg(2-{(E)-3-[1-(3′-二甲基氨基甲基-联苯-4-磺酰基)-1H-吡咯-3-基]丙烯酰基氨基}-苯基)-氨基甲酸叔丁基酯悬浮于 15ml 4M HCl 的二噁烷溶液中。将该混悬液在室温下搅拌 24 小时。蒸发 HCl 的二噁烷溶液，粗产物用二异丙基醚洗涤，真空干燥。用该方法得到 230mg 标题化合物。

[2377] 熔点：163-166℃；该化合物含 HCl。

[2378] 97.(E)-3-{1-[4′-(乙酰氨基-甲基)-联苯-4-磺酰基]-1H-吡咯-3-基}-N-(2-氨基-苯基)-丙烯酰胺，与盐酸的化合物

[2379] 在室温下将 200mg[2-((E)-3-{1-[4′-(乙酰氨基-甲基)-联苯-4-磺酰基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯酰基氨基)-苯基]-氨基甲酸叔丁基酯悬浮于 15ml 4M HCl 的二噁烷溶液中 24 小时。蒸发 HCl 的二噁烷溶液，粗产物用二异丙基醚洗涤，真空干燥。用该方法得到 167mg 白色固体。

[2380] 熔点：169-175℃；该化合物含 HCl。

[2381] 98.(E)-N-(2-氨基-苯基)-3-{1-[4′-(甲磺酰氨基-甲基)-联苯-4-磺酰基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯酰胺，与盐酸的化合物

[2382] 在室温下将 150mg[2-((E)-3-{1-[4′-(甲磺酰氨基-甲基)-联苯-4-磺酰基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯酰基氨基)-苯基]-氨基甲酸叔丁基酯悬浮于 15ml 4MHCl 的二噁烷溶液 24 小时。蒸发 HCl 的二噁烷溶液，粗产物用二异丙基醚洗涤，真空干燥。用该方法得到 100mg 标题化合物。

[2383] 熔点：184-193℃；该化合物含 HCl。

[2384] 99.(E)-N-羟基-3-(1-{5-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-噻吩-2-磺酰基}-1H-吡咯-3-基)-丙烯酰胺,与盐酸的化合物

[2385] 将209mg(E)-3-(1-{5-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-噻吩-2-磺酰基}-1H-吡咯-3-基)-N-(四氢-吡喃-2-基氧基)-丙烯酰胺溶于5ml甲醇。加入15ml 1M HCl水溶液,沉淀出固体。将该混悬液在室温下搅拌24小时。蒸发溶剂,收集固体,用水和乙酸乙酯洗涤,真空干燥。用该方法得到117mg驼色固体。。

[2386] 熔点:109-113℃;该化合物含HCl。

[2387] 100.(E)-3-{1-[5-(4-二甲基氨基磺酰基-苯基)-噻吩-2-磺酰基]-1H-吡咯-3-基}-N-羟基-丙烯酰胺,与盐酸的化合物

[2388] 将148mg(E)-3-{1-[5-(4-二甲基氨基磺酰基-苯基)-噻吩-2-磺酰基]-1H-吡咯-3-基}-N-(四氢-吡喃-2-基氧基)-丙烯酰胺溶于4ml甲醇。加入11ml 1M HCl水溶液,沉淀出固体。将该混悬液在室温下搅拌24小时。蒸发溶剂,过滤固体,用水和乙酸乙酯洗涤,真空干燥。用该方法得到101mg的黄色固体。

[2389] 熔点:167-172℃;熔结:66℃;该化合物含HCl。

[2390] 101.(E)-N-(2-氨基-苯基)-3-[1-(4′-甲磺酰氨基-联苯-3-磺酰基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯酰胺,与盐酸的化合物

[2391] 将182mg(2-{(E)-3-[1-(4′-甲磺酰氨基-联苯-3-磺酰基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯酰基氨基}-苯基)-氨基甲酸叔丁基酯悬浮于3ml二噁烷和15ml 4M HCl的二噁烷溶液中。将该混悬液在室温下搅拌24小时。冻干所得溶液。用该方法得到175mg标题化合物。

[2392] 熔结:62℃;该化合物含HCl。

[2393] 102.(E)-N-(2-氨基-苯基)-3-[1-(4′-二甲基氨基甲基-联苯-3-磺酰基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯酰胺,与盐酸的化合物

[2394] 将237mg(2-{(E)-3-[1-(4′-二甲基氨基甲基-联苯-3-磺酰基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯酰基氨基}-苯基)-氨基甲酸叔丁基酯悬浮于3ml二噁烷和20ml 4M HCl的二噁烷溶液中。将该混悬液在室温下搅拌24小时。冻干该溶液,用PLC板色谱法纯化。用该方法得到35mg黄色固体。

[2395] 熔点:204-207℃;熔结:81℃;该化合物含HCl。

[2396] 103.(E)-N-羟基-3-{1-[2′-(4-甲基-哌嗪-1-基)-[2,4′]联吡啶-5-磺酰基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯酰胺,与盐酸的化合物

[2397] 将122mg(E)-3-{1-[2′-(4-甲基-哌嗪-1-基)-[2,4′]联吡啶-5-磺酰基]-1H-吡咯-3-基}-N-(四氢-吡喃-2-基氧基)-丙烯酰胺溶于3ml甲醇。加入10ml 1MHCl水溶液,沉淀出固体。将该混悬液在室温下搅拌24小时。过滤固体,用水和乙酸乙酯洗涤,真空干燥。用该方法得到46mg棕色固体。

[2398] 熔点:212-216℃;该化合物含HCl。

[2399] 104.(E)-N-(2-氨基-苯基)-3-{1-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-噻吩-2-磺酰基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯酰胺,与盐酸的化合物

[2400] 将99mg[2-((E)-3-{1-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-噻吩-2-磺酰基]-1H-吡

咯-3-基}-丙烯酰基氨基)-苯基]-氨基甲酸叔丁基酯悬浮于2ml二噁烷和25ml4M HCl的二噁烷溶液中。将该混悬液在室温下搅拌24小时。加入甲醇,冻干该溶液。用PLC板色谱法纯化。用该方法得到23mg的黄色固体。该化合物含HCl。

[2401] 105.(E)-3-{1-[6-(4-二甲基氨基甲基-苯基)-吡啶-3-磺酰基]-1H-吡咯-3-基}-N-羟基-丙烯酰胺,与盐酸的化合物

[2402] 将36mg(E)-3-{1-[6-(4-二甲基氨基甲基-苯基)-吡啶-3-磺酰基]-1H-吡咯-3-基}-N-(四氢吡喃-2-基氧基)-丙烯酰胺溶于2ml甲醇。加入7ml 0.1MHCl水溶液,沉淀出固体。将该混悬液在室温下搅拌24小时。蒸发甲醇。过滤固体,溶于甲醇/二氯甲烷,蒸发,真空干燥。用该方法得到17mg灰色固体。

[2403] 熔点:197-200℃;该化合物含HCl。

[2404] 106.(E)-N-(2-氨基-苯基)-3-(1-{5-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-吡啶-4-基]-噻吩-2-磺酰基}-1H-吡咯-3-基)-丙烯酰胺,与盐酸的化合物

[2405] 将189mg{2-[(E)-3-(1-{5-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-吡啶-4-基]-噻吩-2-磺酰基}-1H-吡咯-3-基)-丙烯酰基氨基]-苯基}-氨基甲酸叔丁基酯悬浮于4ml二噁烷和40ml 4M HCl的二噁烷溶液中。将该混悬液在室温下搅拌24小时。蒸发溶剂,收集固体,用乙酸乙酯洗涤,真空干燥。用该方法得到149mg驼色固体。

[2406] 熔结:129℃;该化合物含HCl。

[2407] 107.(E)-N-(2-氨基-苯基)-3-[1-(4′-吗啉-4-基甲基-联苯-4-磺酰基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯酰胺,与盐酸的化合物

[2408] 将89mg(2-{(E)-3-[1-(4′-吗啉-4-基甲基-联苯-4-磺酰基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯酰基氨基}-苯基)-氨基甲酸叔丁基酯悬浮于10ml 4M HCl的二噁烷溶液中。将该混悬液在室温下搅拌24小时。蒸发溶剂,粗产物用硅胶快速色谱法纯化。用该方法得到52mg无色固体。

[2409] 熔点:196-201℃;该化合物含HCl。

[2410] 108.(E)-N-(2-氨基-苯基)-3-{1-[4′-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-联苯-4-磺酰基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯酰胺,与盐酸的化合物

[2411] 将100mg[2-((E)-3-{1-[4′-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-联苯-4-磺酰基]-1-H-吡咯-3-基}-丙烯酰基氨基)-苯基]-氨基甲酸叔丁基酯悬浮于10ml 4M HCl的二噁烷溶液中。将该混悬液在室温下搅拌24小时。蒸发溶剂,用二异丙基醚洗涤固体两次,真空干燥。用该方法得到61mg无色固体。

[2412] 熔点:172-180℃;该化合物含HCl。

[2413] 109.(E)-N-羟基-3-(1-{4-[1-(2-哌啶-1-基-乙基)-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-苯磺酰基}-1H-吡咯-3-基)-丙烯酰胺,与盐酸的化合物

[2414] 从合适的用类似于制备(E)-N-(四氢-吡喃-2-基氧基)-3-(1-{4-[1-(2-吗啉-4-基-乙基)-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-苯磺酰基}-1H-吡咯-3-基)-丙烯酰胺中描述的方法制备的起始化合物开始,按照实施例64中描述的方法制备标题化合物。

[2415] ESI-MS([M-H$^+$]):471.2;该化合物含HCl。

[2416] 110.(E)-3-[1-(3′-二甲基氨基甲基-联苯-3-磺酰基)-1H-吡咯-3-基]-N-羟

基-丙烯酰胺,与盐酸的化合物

[2417] 将 188mg(E)-3-[1-(3′-二甲基氨基甲基-联苯-3-磺酰基)-1H-吡咯-3-基]-N-(四氢-吡喃-2-基氧基-丙烯酰胺溶于 5ml 甲醇。加入 30ml 0.1M HCl 水溶液,沉淀出黄色固体。将该混悬液在室温下搅拌 24 小时。蒸发溶剂,冻干所得产物。用乙酸乙酯洗涤产物,真空干燥。用该方法得到 128mg 黄色固体。该化合物含 HCl。

[2418] 熔结:88℃,MH^+:426.1

[2419] 111.(E)-N-(2-氨基-苯基)-3-(1-{5-[4-(甲磺酰氨基-甲基)-苯基]-噻吩-2-磺酰基}-1H-吡咯-3-基)-丙烯酰胺,与盐酸的化合物

[2420] 将 231mg{2-[(E)-3-(1-{5-[4-(甲磺酰氨基-甲基)-苯基]-噻吩-2-磺酰基}-1H-吡咯-3-基)-丙烯酰基氨基]-苯基}-氨基甲酸叔丁基酯悬浮于 16ml 4MHCl 的二噁烷溶液中。将该混悬液在室温下搅拌过夜。蒸发溶剂。残留物溶于甲醇,加入乙酸乙酯,沉淀出固体。将该固体用乙酸乙酯洗涤,真空干燥。用该方法得到 72mg 亮棕色固体。该化合物含 HCl。

[2421] 熔结:169℃,MH^+:556.9

[2422] 112.(E)-N-(2-氨基-苯基)-3-{1-[3′-(甲磺酰氨基-甲基)-联苯-3-磺酰基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯酰胺,与盐酸的化合物

[2423] 将 209mg[2-((E)-3-{1-[3′-(甲磺酰氨基-甲基)-联苯-3-磺酰基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯酰基氨基)-苯基]-甲酸叔丁酯悬浮于 17ml 4M HCl 的二噁烷溶液中。将该混悬液在室温下搅拌 24 小时。蒸发溶剂,残留物用乙酸乙酯结晶。过滤固体,真空干燥。用该方法得到 157mg 黄色固体。该化合物含 HCl。

[2424] MH^+:550.9

[2425] 113.(E)-3-(1-{5-[4-(乙酰氨基-甲基)-苯基]-噻吩-2-磺酰基}-1H-吡咯-3-基)-N-(2-氨基-苯基)-丙烯酰胺,与盐酸的化合物

[2426] 将 200mg{2-[(E)-3-(1-{5-[4-(乙酰氨基-甲基)-苯基]-噻吩-2-磺酰基}-1H-吡咯-3-基)-丙烯酰基氨基]-苯基}-甲酸叔丁酯悬浮于 15ml 4M HCl 的二噁烷溶液中。将该混悬液在室温下搅拌 24 小时。蒸发溶剂。残留物用乙酸乙酯洗涤,真空干燥。用该方法得到 161mg 黄色固体。该化合物含 HCl。

[2427] 熔结:156℃,MH^+:520.9

[2428] 114.(E)-N-(2-氨基-苯基)-3-{1-[5-(3-二甲基氨基甲基-苯基)-噻吩-2-磺酰基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯酰胺,与盐酸的化合物

[2429] 将 213mg[2-((E)-3-{1-[5-(3-二甲基氨基甲基-苯基)-噻吩-2-磺酰基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯酰基氨基)-苯基]-甲酸叔丁酯悬浮于 16ml 4M HCl 的二噁烷溶液中。将该混悬液在室温下搅拌 24 小时。蒸发溶剂。残留物用乙酸乙酯洗涤,真空干燥。用该方法得到 181mg 标题化合物。该化合物含 HCl。

[2430] 熔结:89℃,MH^+:507.1

[2431] 115.(E)-N-(2-氨基-苯基)-3-[1-(3′-二甲基氨基甲基-联苯-3-磺酰基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯酰胺,与盐酸的化合物

[2432] 将 90mg(2-{(E)-3-[1-(3′-二甲基氨基甲基-联苯-3-磺酰基)-1H-吡

咯-3-基]-丙烯酰基氨基}-苯基)-甲酸叔丁酯悬浮于8ml 4M HCl的二噁烷溶液中。将该混悬液在室温下搅拌24小时。蒸发溶剂,残留物溶于DMSO/MeOH 1 : 1,冻干。用该方法得到72mg标题化合物。该化合物含HCl。

[2433] MH^+:501.0

[2434] 116.(E)-3-[1-(3′-二甲基氨基甲基-联苯-4-磺酰基)-1H-吡咯-3-基]-N-羟基-丙烯酰胺,与盐酸的化合物

[2435] 将209mg(E)-3-[1-(3′-二甲基氨基甲基-联苯-4-磺酰基)-1H-吡咯-3-基]-N-(四氢-吡喃-2-基氧基)-丙烯酰胺溶于5ml甲醇。加入32ml 0.1M HCl,沉淀出白色固体。将该混悬液在室温下搅拌过夜。过滤固体,用乙酸乙酯洗涤,真空干燥。用该方法得到144mg白色固体。该化合物含HCl。

[2436] MH^+:426.2

[2437] 117.(E)-3-{1-[5-(3-二甲基氨基甲基-苯基)-噻吩-2-磺酰基]-1H-吡咯-3-基}-N-羟基-丙烯酰胺,与盐酸的化合物

[2438] 将133mg(E)-3-{1-[5-(3-二甲基氨基甲基-苯基)-噻吩-2-磺酰基]-1H-吡咯-3-基}-N-(四氢-吡喃-2-基氧基)-丙烯酰胺溶于4ml甲醇。加入20ml 0.1M HCl水溶液,沉淀出固体。将该混悬液在室温下搅拌过夜。蒸发溶剂,固体用乙酸乙酯洗涤,真空干燥。用该方法得到65mg标题化合物。该化合物含HCl。

[2439] MH^+:432.0

[2440] 118.(E)-3-{1-[3′-(乙酰氨基-甲基)-联苯-3-磺酰基]-1H-吡咯-3-基}-N-(2-氨基-苯基)-丙烯酰胺,与盐酸的化合物

[2441] 将260mg[2-((E)-3-{1-[3′-(乙酰氨基-甲基)-联苯-3-磺酰基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯酰基氨基)-苯基]-甲酸叔丁酯悬浮于20ml 4M HCl的二噁烷溶液中。将该混悬液在室温下搅拌过夜。蒸发溶剂。将残留物溶于乙腈/水,冻干。用该方法得到193mg黄色固体。该化合物含HCl。

[2442] MH^+:515.0

[2443] 119.(E)-N-(2-氨基-苯基)-3-{1-[6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-吡啶-3-磺酰基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯酰胺,与盐酸的化合物

[2444] 将50mg[2-((E)-3-{1-[6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-吡啶-3-磺酰基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯酰基氨基)-苯基]-甲酸叔丁酯悬浮于4ml 4M HCl的二噁烷溶液中。将该混悬液在室温下搅拌过夜。蒸发溶剂。残留物用乙酸乙酯洗涤,真空干燥。该化合物含HCl。

[2445] MH^+:449.3

[2446] 120.(E)-N-羟基-3-{1-[6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-吡啶-3-磺酰基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯酰胺,与盐酸的化合物

[2447] 将93mg(E)-3-{1-[6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-吡啶-3-磺酰基]-1H-吡咯-3-基}-N-(四氢-吡喃-2-基氧基)-丙烯酰胺溶于6ml甲醇。加入10ml 0.1M HCl水溶液,沉淀出固体。将该混悬液在室温下搅拌过夜。蒸发溶剂,固体用乙酸乙酯洗涤,真空干燥。用该方法得到60mg黄色固体。该化合物含HCl。

[2448] MH^+:374.0

[2449] 121.(E)-3-{1-[6-(3-二甲基氨基甲基-苯基)-吡啶-3-磺酰基]-1H-吡咯-3-基}-N-羟基-丙烯酰胺,与盐酸的化合物

[2450] 将87mg(E)-3-{1-[6-(3-二甲基氨基甲基-苯基)-吡啶-3-磺酰基]-1H-吡咯-3-基}-N-(四氢-吡喃-2-基氧基)-丙烯酰胺溶于2ml甲醇。加入13ml 0.1NHCl,沉淀出固体。将该混悬液在室温下搅拌过夜。蒸发溶剂。残留物溶于乙腈/水,然后冻干。

[2451] MH^+:427.2

[2452] 起始原料

[2453] A1.(E)-3-{1-[4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)-苯磺酰基]-1H-吡咯-3-基}-N-(四氢-吡喃-2-基氧基)-丙烯酰胺

[2454] 将0.4g(E)-3-[1-(4-溴-苯磺酰基)-1H-吡咯-3-基]-N-(四氢-吡喃-2-基氧基)-丙烯酰胺、0.231g N-甲基吲哚-5-硼酸(boronic acid)和14ml二甲氧基乙烷轻微加热,向该混合物中加入双(三苯基膦)氯化钯(II)和1.5ml 2M硫酸钠水溶液。在惰性气体下将该混合物加热至回流温度过夜。冷却后,过滤该混合物,蒸发,残留物在乙酸乙酯和5%碳酸氢钠水溶液之间分配。干燥有机相,蒸发,残留物用硅胶快速色谱法纯化。

[2455] A2.[2-((E)-3-{1-[4-(6-M乙氧基-吡啶-3-基)-苯磺酰基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯酰基氨基)-苯基]-氨基甲酸叔丁基酯

[2456] 在惰性气体下向0.3g(2-{(E)-3-[1-(4-碘-苯磺酰基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯酰基氨基}-苯基)-氨基甲酸叔丁基酯、0.116g 2-甲氧基-5-吡啶硼酸和11ml二甲氧基乙烷中加入0.9ml 2N硫酸钠水溶液和70mg双(三苯基膦)氯化钯(II)。将该混合物回流24小时,过滤后,蒸发,残留物在乙酸乙酯和5%碳酸氢钠水溶液之间萃取。干燥有机相,蒸发,粗产物用硅胶快速色谱法纯化。得到87%无色固体。

[2457] A3.[5-(4-{3-[(E)-2-(四氢-吡喃-2-基氧基氨基甲酰基)-乙烯基]-吡咯-1-磺酰基}-苯基)-吡啶-2-基]-氨基甲酸叔丁基酯

[2458] 在惰性气体下将(E)-3-[1-(4-溴-苯磺酰基)-1H-吡咯-3-基]-N-(四氢-吡喃-2-基氧基)-丙烯酰胺(0.95g)和[5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊环(dioxaborolan)-2-基)-吡啶-2-基]-氨基甲酸叔丁基酯(1.00g)溶于二甲基亚乙二醇醚(dimethylethylenglycole)(35mL)中,加入$Pd(PPh_3)_3Cl_2$(0.22g)和碳酸钠溶液(2.21g溶于21水中),将其在90℃下加热0.5小时。冷却后,用水稀释该混合物,用氯仿萃取,合并有机相,干燥,蒸发。残留物用硅胶快速色谱法纯化,$CHCl_3$/THF(4∶1)。得到0.97g标题化合物。熔点:140-146℃。

[2459] A4.(E)-3-{1-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苯磺酰基]-1H-吡咯-3-基}-N-(四氢-吡喃-2-基氧基)-丙烯酰胺

[2460] 将(E)-3-[1-(4-溴-苯磺酰基)-1H-吡咯-3-基]-N-(四氢-吡喃-2-基氧基)-丙烯酰胺(966mg)和1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊环-2-基)-1H-吡唑e(662mg)溶于DME(35mL),加入$(Ph_3P)_3PdCl_2$(298mg)和2MNa_2CO_3溶液(3.2mL)。将该混合物加热16小时至回流温度。过滤该混合物,蒸发,粗产物用硅胶快速色谱法纯化。

[2461] A5.[2-((E)-3-{1-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苯磺酰基]-1H-吡

咯 -3- 基 }- 丙烯酰基氨基)- 苯基]- 氨基甲酸叔丁基酯

[2462] 将 (2-{(E)-3-[1-(4- 溴 - 苯磺酰基)-1H- 吡咯 -3- 基]- 丙烯酰基氨基 }- 苯基)- 氨基甲酸叔丁基酯 (3.0g) 和 1- 甲基 -4-(4,4,5,5- 四甲基 -[1,3,2] 二氧杂硼杂环戊环 -2- 基)-1H- 吡唑 e(1.71g) 溶于 DME(93mL), 加入 $(Ph_3P)_3PdCl_2$(580mg) 和 $2MNa_2CO_3$ 溶液 (55mL)。所得混合物在回流温度在惰性气体下加热。过滤该溶液, 蒸发。用水和二氯甲烷处理残留物。分离有机相, 干燥, 蒸发。粗产物用硅胶快速色谱法纯化。得到产量为 902mg 的标题化合物。

[2463] A6.(E)-3-{1-[4 ′ -(2- 吗 啉 -4- 基 - 乙 基)- 联 苯 -3- 磺 酰 基]-1H- 吡咯 -3- 基 }-N-(四氢 - 吡喃 -2- 基氧基)- 丙烯酰胺

[2464] 将 (E)-3-[1-(3- 溴 - 苯 磺 酰 基)-1H- 吡 咯 -3- 基]-N-(四 氢 - 吡 喃 -2- 基氧基)- 丙 烯 酰 胺 (7.60g 和 4-{2-[4-(4,4,5,5- 四 甲 基 -[1,3,2] 二 氧 杂 硼 杂 环 戊环 -2- 基)- 苯基]- 乙基 }- 吗啉 (8.00g) 溶于 DME(300mL)。加入 $(Ph_3P)_3PdCl_2$(2.40g) 和 $2MNa_2CO_3$ 溶液 (25mL), 将混合物在惰性气体下加热 5 小时至回流。过滤反应混合物, 蒸发。加入 $NaHCO_3$ 溶液和乙酸乙酯后, 干燥有机相, 蒸发。粗产物用硅胶快速色谱法纯化。得到 8.1g 标题化合物。

[2465] A7.(E)-3-(1-{4-[2-(4- 甲基 - 哌嗪 -1- 基)- 吡啶 -4- 基]- 苯磺酰基 }-1H- 吡咯 -3- 基)-N-(四氢 - 吡喃 -2- 基氧基)- 丙烯酰胺

[2466] 将 (E)-3-[1-(4- 溴 - 苯 磺 酰 基)-1H- 吡 咯 -3- 基]-N-(四 氢 - 吡 喃 -2- 基氧基)- 丙 烯 酰 胺 (6.8g) 和 1- 甲 基 -4-[4-(4,4,5,5- 四 甲 基 -[1,3,2] 二 氧 杂 硼 杂环戊环 -2- 基)- 吡 啶 -2- 基]- 哌 嗪 (5.0g) 溶 于 DME(300mL)。 在 惰 性 气 体 下 加 入 $(Ph_3P)_3PdCl_2$(2.1g) 和 2M Na_2CO_3 溶液 (44mL)。将该混合物加热至 100℃反应 2.5h。过滤并萃取后, 用硅胶快速色谱法纯化得自有机相的粗产物。用氯仿 /EtOH(30 ： 1-19 ： 1)。得到 5.3g 标题化合物, 为棕色油状物。

[2467] 用类似的方法从相应的溴化合物 (10.9g) 制得 (E)-3-(1-{3-[2-(4- 甲基 - 哌嗪 -1- 基)- 吡啶 -4- 基]- 苯磺酰基 }-1H- 吡咯 -3- 基)-N-(四氢 - 吡喃 -2- 基氧基)- 丙烯酰胺 (9.2g)。

[2468] A8.(E)-3-{1-[4 ′ -(3- 吗 啉 -4- 基 - 丙 氧 基)- 联 苯 -3- 磺 酰 基]-1H- 吡咯 -3- 基 }-N-(四氢 - 吡喃 -2- 基氧基)- 丙烯酰胺

[2469] 将 (E)-3-[1-(3- 溴 - 苯 磺 酰 基)-1H- 吡 咯 -3- 基]-N-(四 氢 - 吡 喃 -2- 基氧基)- 丙 烯 酰 胺 (4.6g) 和 4-{3-[4-(4,4,5,5- 四 甲 基 -[1,3,2] 二 氧 杂 硼 杂 环 戊环 -2- 基)- 苯 氧 基]- 丙 基 }- 吗 啉 (3.9g) 溶 于 DME(200mL)。 在 惰 性 气 体 下 加 入 $(Ph_3P)_3PdCl_2$(1.4g) 和 2M Na_2CO_3 溶液 (31mL)。将该混合物加热至 100℃反应 2 小时。过滤并萃取后, 用硅胶快速色谱法纯化得自有机相的粗产物。4.7g 标题化合物, 为棕色油状物。

[2470] A9.(E)-3-(1-{4 ′ -[2-(4- 甲 基 - 哌 嗪 -1- 基)- 乙 氧 基]- 联 苯 -3- 磺 酰基 }-1H- 吡咯 -3- 基)-N-(四氢 - 吡喃 -2- 基氧基)- 丙烯酰胺

[2471] 将 (E)-3-[1-(3- 溴 - 苯磺酰基)-1H- 吡咯 -3- 基]-N-(四氢 - 吡喃 -2- 基氧基)- 丙烯酰胺 (7.9g) 和 1- 甲基 -4-{2-[4-(4,4,5,5- 四甲基 -[1,3,2] 二氧杂硼杂环戊环 -2- 基)- 苯氧基]- 乙基 }- 哌嗪 (9.0g) 溶于 DME(300mL)。在惰性气体下加入 $(Ph_3P)_3PdCl_2$(2.4g) 和 2M Na_2CO_3 溶液 (50mL), 将该混合物加热至 100℃反应 2 小时。过滤

该混合物，蒸发，将残留物用乙酸乙酯和 5％ $NaHCO_3$ 溶液处理。干燥有机相，蒸发，粗产物用硅胶快速色谱法纯化。得到 5.7g 标题化合物。

[2472] A10. (E)-3-{1-[5-(4- 二甲基氨基甲基 - 苯基)- 噻吩 -2- 磺酰基]-1H- 吡咯 -3- 基 }-N-(四氢 - 吡喃 -2- 基氧基)- 丙烯酰胺

[2473] 将 (E)-3-[1-(5- 溴 - 噻吩 -2- 磺酰基)-1H- 吡咯 -3- 基]-N-(四氢 - 吡喃 -2- 基氧基)- 丙烯酰胺 (6.4g) 和二甲基 -[4-(4,4,5,5- 四甲基 -[1,3,2] 二氧杂硼杂环戊环 -2- 基)- 苄基]- 胺 (4.0g) 溶于 DME(300mL)。在惰性气体下加入 $(Ph_3P)_3PdCl_2$(1.9g) 和 2M Na_2CO_3 溶液 (42mL)，将该混合物加热至 100℃反应 2 小时。过滤该混合物，蒸发，将残留物用乙酸乙酯和 5％ $NaHCO_3$ 溶液处理。干燥有机相，蒸发，粗产物用硅胶快速色谱法纯化。得到 5.4g 标题化合物。

[2474] 可根据 WO 2005/070900 或 US 2002026052 或下面的实施例中描述方法，或类似或相似的方法制备必需的硼酸或硼酸酯。在 J Organic Chem2000,65,6458,J Organic Chem 1997,62,164 或 Synthesis,2003,469-483 中可找到制备硼酸及其酯的另外的资料。

[2475] [5-(4,4,5,5- 四甲基 -[1,3,2] 二氧杂硼杂环戊环 -2- 基)- 吡啶 -2- 基]- 氨基甲酸叔丁基酯

[2476] 将 5- 溴 -2-[(叔丁氧基羰基) 氨基] 吡啶 (1.00g)、乙酸钾 (1.08g)、相应的乙硼烷酯 (diborane ester)(1.02g) 和 $PdCl_2$(dppf)(90mg) 溶于 DMF(22mL)，加热 1 小时至 80℃。加入另外的催化剂 (90mg) 后，再在 80℃下加热 1 小时，蒸发该混合物，残留物中硅胶快速色谱法纯化。

[2477] 选择合适的起始原料，用本文描述的类似或相似的方法可制备可得到本发明终产物的另外的相关起始化合物。

[2478] Suzuki 偶联的通用方法

[2479] 在氮气下在微波管中装入 (E)-3-[1-(4- 碘 - 苯磺酰基)-1H- 吡咯 -3- 基]-N-(四氢 - 吡喃 -2- 基氧基)- 丙烯酰胺 (0.30mmol)、硼酸 (0.36mmol)、双 (三苯基膦) 氯化钯 (II)(0.015mmol)、Cs_2CO_3(0.42mmol)、乙醇 (0.3ml)、water(0.5ml 和二甲氧基乙烷 (1.2ml)。将反应混合物在 Personal Chemistry 微波炉中在 140℃加热 900 秒。用 DCM/MeOH 4 ： 1 作为洗脱剂通过氧化铝 (500mg ；中性，活性 II-III) 过滤后，蒸发溶剂，粗产物用制备 HPLC 纯化。

[2480] Sonogashira 偶联

[2481] (E)-N-(四氢 - 吡喃 -2- 基氧基)-3-[1-(4- 三甲基甲硅烷基乙炔基 (trimethylsilaneylethylnyl)- 苯磺酰基)-1 H- 吡咯 -3- 基]- 丙烯酰胺

[2482] 在氮气下在微波管中装入 (E)-3-[1-(4- 碘 - 苯磺酰基)-1H- 吡咯 -3- 基]-N-(四氢 - 吡喃 -2- 基氧基)- 丙烯酰胺 (5.00mmol)、三甲基甲硅烷基乙炔 (6.00mmol)、CuI(0.50mmol)、双 (三苯基膦) 氯化钯 (II)(0.25mmol)、三乙基胺 (10.0mmol) 和 THF(8ml)。将反应混合物在 Personal Chemistry 微波炉中在 100℃加热 3600 秒。向反应混合物中加入甲醇，用 MeOH 作为洗脱剂通过氧化铝 (10g，中性，活性 II-III) 过滤所得溶液。蒸发溶剂后，粗产物用制备 HPLC 纯化，得到标题化合物，为黄色粉末 (2.29mmol)。

[2483] 脱保护

[2484] (E)-3-[1-(4- 乙炔基 - 苯磺酰基)-1H- 吡咯 -3- 基]-N-(四氢 - 吡喃 -2- 基氧

基)-丙烯酰胺

[2485] 向搅拌的(E)-N-(四氢-吡喃-2-基氧基)-3-[1-(4-三甲基甲硅烷基乙炔基(trimethylsilaneylethylnyl)-苯磺酰基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯酰胺(0.139mmol)的甲醇(1.2ml)溶液中加入KF(0.26mmol)。15分钟后蒸发溶剂,残留物用DCM处理,用DCM作为洗脱剂通过氧化铝(1g,中性,活性II-III)过滤。蒸发溶剂后,得到0.0801mmol标题化合物。

[2486] 三唑形成

[2487] (E)-N-(四氢-吡喃-2-基氧基)-3-(1-{4-[1-(2-吗啉-4-基-乙基)-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-苯磺酰基}-1H-吡咯-3-基)-丙烯酰胺

[2488] 在室温下向搅拌的2-吗啉代-乙基叠氮化合物(0.30mmol)在水(2ml)中的混合物中加入$CuSO_4$五水合物(0.02mmol)、抗坏血酸钠(0.04mmol)和(E)-3-[1-(4-乙炔基-苯磺酰基)-1H-吡咯-3-基]-N-(四氢-吡喃-2-基氧基)-丙烯酰胺(0.30mmol)的t-BuOH(1ml)溶液。将反应混合物搅拌过夜。加入DCM后,分离有机相,减压蒸发,用制备HPLC纯化,得到0.081mmol标题化合物。

[2489] B1.(E)-3-[1-(4-溴-苯磺酰基)-1H-吡咯-3-基]-N-(四氢-吡喃-2-基氧基)-丙烯酰胺

[2490] 向3.16g(E)-3-[1-(4-溴-苯磺酰基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯酸和170ml DMF的混合物中加入1.06g HOBtxH_2O和7.02g Et_3N。将该混合物在室温下搅拌70分钟。加入3.99g EDCxHCl,将反应混合物再搅拌45分钟。加入0.812g O-(四氢-2H-吡喃-2-基)-羟胺,将反应混合物搅拌过夜。蒸发溶剂,将残留物在乙酸乙酯和水之间分配。干燥有机相,蒸发,粗产物用硅胶快速色谱法纯化。

[2491] B2.(2-{(E)-3-[1-(4-碘-苯磺酰基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯酰基氨基}-苯基)-氨基甲酸叔丁基酯

[2492] 将2.5g(E)-3-[1-(4-碘-苯磺酰基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯酸溶于140mlDMF。向该混合物中加入0.949g HOBtxH_2O和6.27g Et_3N。30分钟后,加入3.57gEDCxHCl,将所得混合物搅拌30分钟。接着加入1.29g N-boc-邻苯二胺,将反应混合物搅拌过夜。蒸发溶剂,将残留物在乙酸乙酯和水之间分配。干燥有机相,蒸发,粗产物用硅胶快速色谱法纯化。

[2493] B3.(E)-3-[1-(5-溴-噻吩-2-磺酰基)-1H-吡咯-3-基]-N-(四氢-吡喃-2-基氧基)-丙烯酰胺

[2494] 将3.8g(E)-3-[1-(5-溴-噻吩-2-磺酰基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯酸与200mlDMF和1.6g HOBtxH_2O和15.0ml三乙基胺的混合物在室温下搅拌0.5小时。然后加入6.04g EDCxHCL,将该混悬液再搅拌0.5小时,最后加入1.23g O-(四氢-2H-吡喃-2-基)羟胺,将该混悬液在室温下搅拌24小时。蒸发DMF,将残留物用乙酸乙酯和水萃取。用硫酸钠干燥有机层,蒸发。用快速色谱法分离标题化合物。用该方法得到4.6g黄色泡沫。

[2495] B4.(2-{(E)-3-[1-(5-溴-噻吩-2-磺酰基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯酰基氨基}-苯基)-氨基甲酸叔丁基酯

[2496] 将4.1g(E)-3-[1-(5-溴-噻吩-2-磺酰基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯酸与200mlDMF和1.8g HOBt^xH_2O和16.0ml三乙基胺的混合物搅拌0.5小时。然后加入6.6g EDC^{x}HCL,搅

拌 0.5 小时。然后加入 2.4g(2- 氨基 - 苯基)- 氨基甲酸叔丁基酯，将该混悬液在室温下搅拌 24 小时。蒸发 DMF，将残留物用乙酸乙酯和水萃取。用硫酸钠干燥有机层，蒸发。用快速色谱法分离标题化合物。用该方法得到 3.7g 无色固体。

[2497] B5. (2{(E)-3-[1-(3- 溴 - 苯磺酰基)-1H- 吡咯 -3- 基]- 丙烯酰基氨基 }- 苯基)- 氨基甲酸叔丁基酯

[2498] 将 5.4g(E)-3-[1-(3- 溴 - 苯磺酰基)-1H- 吡咯 -3- 基]- 丙烯酸与 300ml DMF 和 2.34g $HOBtH_2O$ 和 21.0ml 三乙基胺的混合物在室温下搅拌 0.5 小时。然后加入 8.8gEDC •HCL，将其在室温下再搅拌 0.5 小时。最后加入 3.2g(2- 氨基 - 苯基)- 氨基甲酸叔丁基酯，将该混悬液在室温下搅拌 24 小时。蒸发 DMF，将残留物用乙酸乙酯和水萃取。用硫酸钠干燥有机层。用快速色谱法分离标题化合物。用该方法得到 6.3g 黄色泡沫。

[2499] B6. (E)-3-[1-(3- 溴 - 苯磺酰基)-1H- 吡咯 -3- 基]-N-(四氢 - 吡喃 -2- 基氧基)- 丙烯酰胺

[2500] 将 6.1g(E)-3-[1-(3- 溴 - 苯磺酰基)-1H- 吡咯 -3- 基]- 丙烯酸与 300ml DMF 和 2.6gHOBt • H_2O 和 24.0ml 三乙基胺的混合物在室温下搅拌 0.5 小时。然后加入 9.8gEDC • HCL，将该混悬液在室温下再搅拌 0.5 小时。然后加入 2.0g O-(四氢 -2H- 吡喃 -2- 基) 羟胺，将该混悬液在室温下搅拌 24 小时。蒸发 DMF，将残留物用乙酸乙酯和水萃取。用硫酸钠干燥有机层。用快速色谱法分离标题化合物。用该方法得到 6.3g 黄色泡沫。

[2501] B7. (2-{(E)-3-[1-(4- 溴 - 苯磺酰基)-1H- 吡咯 -3- 基]- 丙烯酰基氨基 }- 苯基)- 氨基甲酸叔丁基酯

[2502] 将 3.1g(E)-3-[1-(4- 溴 - 苯磺酰基)-1H- 吡咯 -3- 基]- 丙烯酸与 170ml DMF 和 1.3g HOBt • H_2O 和 12.0ml 三乙基胺的混合物搅拌 0.5 小时。然后加入 4.9gEDC • HCL，将该混悬液在室温下再搅拌 0.5 小时。然后加入 1.8g(2- 氨基 - 苯基)- 氨基甲酸叔丁基酯，将该混合物在室温下搅拌 24 小时。蒸发 DMF，将残留物用乙酸乙酯和水萃取。用硫酸钠干燥有机层。用快速色谱法分离标题化合物。

[2503] B8. (E)-3-[1-(4- 碘 - 苯磺酰基)-1H- 吡咯 -3- 基]-N-(四氢 - 吡喃 -2- 基氧基)- 丙烯酰胺

[2504] 该标题化合物用化合物 B1 中描述的相似或类似的方法制备。

[2505] C1. (E)-3-[1-(4- 溴 - 苯磺酰基)-1H- 吡咯 -3- 基]- 丙烯酸

[2506] 该标题化合物用类似于相应的碘 - 类似物 C2 的方法制备。

[2507] C2. (E)-3-[1-(4- 碘 - 苯磺酰基)-1H- 吡咯 -3- 基]- 丙烯酸

[2508] 将 6.69g(E)-3-[1-(4- 碘 - 苯磺酰基)-1H- 吡咯 -3- 基]- 丙烯酸叔丁酯在 180ml 二氯甲烷和 18.1ml TFA 中的混合物在室温下加热过周末。蒸发反应混合物，粗产物用甲苯洗涤，真空干燥。

[2509] C3. (E)-3-[1-(4- 溴 - 苯磺酰基)-1H- 吡咯 -3- 基]- 丙烯酸

[2510] 将 7.0g(E)-3-[1-(4- 溴 - 苯磺酰基)-1H- 吡咯 -3- 基]- 丙烯酸叔丁酯与 200ml 二氯甲烷和 21.0ml TFA 的混合物在室温下搅拌 24 小时。蒸发二氯甲烷和 TFA，残留物与甲苯共蒸发 3 次。用该方法得到 6.0g 标题化合物。

[2511] C4. (E)-3-[1-(3- 溴 - 苯磺酰基)-1H- 吡咯 -3- 基]- 丙烯酸

[2512] 将 2.0g(E)-3-[1-(3- 溴 - 苯磺酰基)-1H- 吡咯 -3- 基]- 丙烯酸叔丁酯与 60ml

二氯甲烷和 6.0ml TFA 的混合物在室温下搅拌 24 小时。蒸发二氯甲烷和 TFA，残留物与甲苯共蒸发几次。用该方法得到 0.77g 棕色固体。

[2513] C5. (E)-3-[1-(5- 溴 - 噻吩 -2- 磺酰基)-1H- 吡咯 -3- 基]- 丙烯酸

[2514] 将 4.5g(E)-3-[1-(5- 溴 - 噻吩 -2- 磺酰基)-1H- 吡咯 -3- 基]- 丙烯酸叔丁酯与 85.0ml 二氯甲烷和 13.0ml TFA 的混合物在室温下搅拌 24 小时。蒸发二氯甲烷和 TFA，残留物与甲苯共蒸发 3 次。用该方法得到 3.8g 浅粉色固体。

[2515] D1. (E)-3-[1-(4- 碘 - 苯磺酰基)-1H- 吡咯 -3- 基]- 丙烯酸叔丁酯

[2516] 将 0.85g NaH(60％的油溶液) 在 70ml THF 中的混合物冷至 -30℃，在该温度下加入 5g(E)-3-(1H-Pyrrol-3- 基)- 丙烯酸叔丁酯。将该混合物搅拌 30 分钟，在 -30℃下加入 9.4g 4- 碘苯磺酰氯 (iodobenzenesolfonylchloride)。将反应混合物在室温下搅拌 5 小时，用 25ml 水猝灭。分离有机相，水相用 40ml 乙酸乙酯洗涤 3 次。用硫酸钠干燥合并的有机萃取液，蒸发。粗产物用硅胶快速色谱法纯化。

[2517] D2. (E)-3-[1-(5- 溴 - 噻吩 -2- 磺酰基)-1H- 吡咯 -3- 基]- 丙烯酸叔丁基酯

[2518] 将 0.53g NaH(60％) 与 40.0ml THF 的混合物冷至 -30℃，加入 3.1g(E)-3-(1H- 吡咯 -3- 基)- 丙烯酸叔丁酯。在加入期间放出气体。将该溶液在室温下搅拌 0.5 小时。然后在 -30℃下加入 5.0g 5- 溴噻吩 -2- 磺酰氯。将该混合物在室温下搅拌 24 小时。用水水解 NaH，所得溶液用乙酸乙酯萃取。用快速色谱法分离标题化合物。用该方法得到 4.5g 无色晶体。

[2519] D3. (E)-3-[1-(3- 溴 - 苯磺酰基)-1H- 吡咯 -3- 基]- 丙烯酸叔丁酯

[2520] 将 0.77g NaH(60 ％) 与 65.0ml THF 冷至 -30 ℃。然后加入 3.2g 3.1g(E)-3-(1H- 吡咯 -3- 基)- 丙烯酸叔丁酯。在加入过程中有气体放出。将该溶液在室温下搅拌 0.5 小时。最后，在 -30℃加入 5.0g 3- 溴苯磺酰氯。将该混悬液在室温下搅拌 24 小时。将该混悬液用水处理，所得溶液用乙酸乙酯萃取。用硫酸钠干燥有机层，蒸发。残留物 (油状物) 从甲醇中结晶。真空干燥所得晶体。用该方法得到 5.7g 无色晶体。

[2521] D4. (E)-3-[1-(4- 溴 - 苯磺酰基)-1H- 吡咯 -3- 基]- 丙烯酸叔丁酯

[2522] 将 0.85g NaH 与 70.0ml THF 冷至 -30℃，加入 5.0g(E)-3-(1H- 吡咯 -3- 基)- 丙烯酸叔丁酯。在加入过程中有气体放出。将该溶液在室温下搅拌 0.5 小时。然后，在 -30℃加入 7.9g 4- 溴苯磺酰氯。将该混悬液在室温下搅拌 3 小时。将该混合物用水处理，然后将其用乙酸乙酯萃取。用快速色谱法分离标题化合物。用该方法得到 7.0g 无色固体。

[2523] E1. (E)-3-(1H- 吡咯 -3- 基)- 丙烯酸叔丁酯

[2524] 在氮气下在 -30℃将 5.29g 氢化钠 60％悬浮于 100ml 四氢呋喃。向该混悬液中加入 27.81g 二膦酰基乙酸叔丁酯 (叔丁基 diphosphono acetate)，缓慢加热至室温，搅拌 30 分钟。然后，将该混合物再在 -30℃下冷却，加入 5.24g 1H- 吡咯 -3- 甲醛 (化合物 F1)，在 -30℃搅拌 30 分钟。将该混悬液缓慢升至室温，加入 200ml 氨水溶液。然后用乙酸乙酯萃取。用 Na_2SO_4 干燥合并的有机相，过滤，真空蒸发。粗产物用硅胶快速色谱法用 2 ： 1 → 1 ： 1 的正己烷 - 乙酸乙酯梯度洗脱来纯化，得到 9.68g 标题化合物，为淡黄色固体。

[2525] MS(EI) :193.1(M^+) ;137.1(M^+-C_4H_8,100％)

[2526] ^{1}H-NMR(DMSO-d6) :1.45(s,9H) ;5.96(d, J = 15.7Hz,1H) ;6.40(m,1H) ;6.78(m,

1H) ;7.19(m,1H) ;7.47(d, J = 15.7Hz,1H) ;11.11(bs,可交换的,1H)

[2527] F1.1H-吡咯-3-甲醛

[2528] 将4.70g二甲基-(1H-吡咯-3-基亚甲基)-氯化铵(化合物G1)溶于500ml5.0%氢氧化钠水溶液中,在室温下搅拌4小时。然后将反应混合物用CH_2Cl_2充分萃取用Na_2SO_4干燥合并的有机相。然后过滤,真空蒸发。粗产物用硅胶快速色谱法用石油醚/二乙醚1 : 1洗脱来纯化,得到3.01g标题化合物,为淡黄色固体。

[2529] MS(EI) :95.1(M^+,100%)

[2530] ^{1}H-NMR(DMSO-d6) :6.42(dd, J_1 = 1.5Hz, J_2 = 6.5Hz,1H) ;6.90(m,1H),7.69(dd, J_1 = 1.5Hz, J_2 = 6.4Hz,1H) ;9.68(s,1H) ;11.59(bs,可交换的,1H)

[2531] G1. 二甲基-(1H-吡咯-3-基亚甲基)-氯化铵

[2532] 在氮气下在0-5℃将10.60g(氯亚甲基)二甲基氯化铵和6.25g N-(三异丙基甲硅烷基)-吡咯悬浮于200ml CH_2Cl_2中。将该混悬液升至60℃搅拌30分钟。然后将该混合物冷至室温。过滤该混悬液,用二乙醚洗涤,得到5.67g标题化合物,为灰色固体。

[2533] MS(ESI) :123.3(MH^+,100%)

[2534] ^{1}H-NMR(DMSO-d6) :3.55(s,3H) ;3.63(s,3H) ;6.82(m, J_1 = 1.4Hz, J2 = 1.5Hz, J_3 = J_4 = 4.8Hz,1H) ;7.22(dd, J_1 = 4.7Hz, J_2 = 4.9,1H),8.00(dd, J_1 = 1.6Hz, J_2 = 1.7Hz,1H) ;8.78(s,1H) ;12.94(bs,可交换的,1H)

[2535] 用所描述的类似的方法得到上述实施例,但选择合适的本文明确描述的或可以用本领域中熟练技术人员已知的方式制备的或与本文描述的原料类似或相似的起始原料,可制备另外的相关化合物。

[2536] 商业用途

[2537] 本发明的化合物具有价值的药理性质和效果,这使得它们可在商业上应用,如其与抑制组蛋白脱乙酰酶的活性和功能相关的性质可在商业上应用。

[2538] “组蛋白脱乙酰酶”(HDAC)是指对底物蛋白中的赖氨酸残基的ε-乙酰基具有活性的酶。HDAC底物为组蛋白H2A、H2B、H3或H4蛋白及亚型,但存在与组蛋白不同的底物蛋白如但不限于热休克蛋白90(Hsp90)、微管蛋白或肿瘤抑制蛋白p53。特别地,组蛋白脱乙酰酶催化这些底物蛋白中的赖氨酸的ε-乙酰基水解,形成赖氨酸的游离氨基。

[2539] 本发明化合物对组蛋白脱乙酰酶的抑制作用是指抑制一种或多种HDAC同工酶特别是选自到目前为止已知的组蛋白脱乙酰酶即HDAC 1、2、3和8(类型I)和HDAC 4、5、6、7、10(类型II)、HDAC 11以及NAD+依赖型类型III(Sir2同源物)的同工酶的活性和功能。在一些优选的实施方案中,这种抑制作用至少为约50%,更优选地至少为75%,再更优选地为大于90%。优选地,这种抑制作用对特定的组蛋白脱乙酰酶类型(如HDAC类型I酶)为特异性的,选择具有最高病理生理学相关性的同工酶(如HDAC1,2,3酶)或单一同工酶(如HDAC 1酶)。因此在本发明的意义中,组蛋白脱乙酰酶抑制剂是指可与组蛋白脱乙酰酶相互作用并抑制其活性特别是其酶活性的化合物。在上下文中,“首基(head group)”是指组蛋白脱乙酰酶抑制剂中负责与酶的活性位点相互作用的残基,如Zn^{2+}离子。

[2540] 用各种格式和酶活性来源的生物化学分析来测定组蛋白脱乙酰酶的抑制作用。所用的HDAC活性来自细胞核或细胞提取液或通过特定HDAC同工酶在大肠杆菌、昆虫细胞或哺乳动物细胞中的异源表达。由于HDAC同工酶在多蛋白复合体中具有活性,并形成同源或

异源二聚体，因此优选得自人癌细胞如人宫颈癌细胞系 HeLa 的细胞核提取液。这些细胞核提取液包含类型 I 和类型 II 酶，但富含类型 I 酶 (enriched in class I enzymes)。为了表达重组 HDAC 同工酶，优选哺乳动物表达系统，如 HEK293 细胞。

[2541] HDAC 同工酶表达为具有亲和标记物的融合蛋白如 FLAG 表位。通过亲和色谱法，标记蛋白被单独纯化或在与内源性蛋白的复合物中（如其它 HDAC 同工酶和共活化物 / 平台蛋白 (platform proteins)。生物化学分析描述地很详细，并对本领域熟练技术人员为已知的。采用组蛋白、衍生自组蛋白或其它 HDAC 底物的肽以及乙酰基化的赖氨酸模拟物作为底物。一种优选的泛宿主性的 HDAC 底物为与荧光基团 7- 氨基甲基香豆素 (AMC) 结合的三肽 Ac-NH-GGK(Ac)。

[2542] 本发明还涉及本发明化合物抑制细胞和组织中组蛋白脱乙酰酶活性，从而引起底物蛋白过度乙酰化，结果诱导或抑制基因表达、诱导蛋白降解、细胞周期停滞、诱导分化和 / 或诱导细胞凋亡的用途。

[2543] 组蛋白脱乙酰酶抑制剂的细胞活性包括任何与组蛋白脱乙酰酶抑制作用相关的细胞效应，特别是蛋白过度乙酰化，转录抑制和活化，诱导细胞凋亡、分化和 / 或细胞毒性。

[2544] 术语“诱导细胞凋亡”和类似的术语是用于鉴定可导致与该化合物接触的细胞程序性细胞死亡的化合物。“细胞凋亡”由被接触细胞的复杂生物化学事件定义，如半胱氨酸特异性蛋白酶（“胱门蛋白酶”）的活化和染色质的断裂。诱导与这些化合物接触的细胞的细胞凋亡不一定会同时抑制细胞增殖或细胞分化。优选地，抑制增殖、诱导分化和 / 或诱导细胞凋亡对异常生长的细胞是具有特异性的。

[2545] “诱导分化”被定义为可导致可逆或不可逆的细胞周期停滞在 G0 和某些特定正常细胞类型或组织典型的基因亚型的再表达（如乳脂蛋白和乳腺癌细胞中的脂肪的再表达）的细胞重编程。

[2546] “细胞毒性”通常是指在体外在哺乳动物细胞中特别是人癌细胞中阻止增殖和 / 或诱导凋亡细胞死亡。

[2547] 定量细胞增殖、凋亡或分化的分析对专家来说为已知的，是现有技术。例如，与细胞增殖相联系的代谢活性用 Alamar Blue/ 刃天青分析 (O′ Brian et al.Eur j Biochem 267,5421-5426,2000) 加以定量，凋亡诱导通过用 Roche 的细胞死亡检测 ELISA 试剂盒检测染色质片段进行定量。检测 HDAC 底物的超乙酰化的细胞分析，通过 Western 印迹用特异性抗体检测核心组蛋白乙酰化给出，或通过报告基因分析采用各自的效应启动子或启动子元件（例如 p21 启动子或作为效应元件的 sp1 位点）或再次使用乙酰化特异性抗体检测核心组蛋白进行最终通过图像分析给出细胞分析结果。

[2548] 本发明化合物具有 HDAC 抑制作用、抗增殖和 / 或细胞凋亡诱导活性，有益于治疗或预防对其敏感的疾病，如任何本文提及的疾病，因此可进行商业应用。

[2549] 本发明还涉及治疗、改善或预防细胞瘤形成的方法，所述方法为给予需要这种治疗的哺乳动物特别是人有效量的本发明化合物。“瘤形成”的定义为细胞表现出异常细胞增殖和 / 或存活和 / 或分化受阻。术语“瘤形成”包括良性瘤形成，表现为细胞的血脯氨酸过多，不能形成体内侵入性转移肿瘤，与此相反，恶性瘤形成表现为细胞发生多细胞的和生化异常，能够形成系统疾病，例如形成远距离器官肿瘤转移。

[2550] 本发明化合物可特别应用于治疗恶性瘤形成，即癌症，其特征在于肿瘤细胞最终

转移到远距离器官或组织中。可用本发明化合物治疗的恶性瘤形成的实例包括实体和血液瘤。实体瘤的实例包括乳腺、膀胱、骨、脑、中枢和周围神经系统、结肠、内分泌腺（例如甲状腺和肾上腺皮质）、食管、子宫内膜、生殖细胞、头和颈、肾、肝、肺、喉和喉咽部、间皮瘤、卵巢、胰腺、前列腺、直肠、肾脏、小肠、软组织、睾丸、胃、皮肤、输尿管、阴道和外阴的癌症。恶性瘤形成包括遗传性癌症，如视网膜母细胞瘤和肾母细胞瘤。此外，还包括所述器官的原发性肿瘤和远距离器官中的相应的继发性肿瘤（转移瘤）。血液肿瘤包括侵入性和无痛型白血病和淋巴瘤，即非霍奇金淋巴瘤、多发性骨髓瘤和 T- 细胞淋巴瘤。还包括骨髓增生异常综合征、浆细胞瘤形成、肿瘤伴随综合征、未知原发位点的癌症和 AIDS 相关性恶性肿瘤。

[2551] 需注意，癌症以及恶性瘤形成不一定需要形成远器官转移。某些肿瘤通过其侵入生长性质造成对原发器官本身的破坏，导致组织和器官结构的破坏，最终导致该器官功能衰竭。

[2552] 瘤细胞增殖还可影响正常细胞性质和器官功能。例如，形成新血管，该过程称为新血管形成，肿瘤或转移瘤中皆可发生。本发明化合物可商业上应用于治疗良性或瘤细胞增殖引起病理性相关过程，如但不限于血管内皮细胞的非生理性增殖引起的新血管形成。

[2553] 药物抗性对于频发的标准癌症疗法的失败尤为重要。这种药物抗性的原因有各种细胞和分子机制如药物流出泵的过量表达、染色体翻译形成细胞靶蛋白或融合蛋白中的突变。本发明化合物的商业应用不限于患者的一线治疗。对癌症化疗药或靶特异性抗癌药有抗性的患者也可用这些化合物进行二、三线治疗周期的治疗。突出的实例为具 PML-RARα 融合蛋白的急性前髓细胞性白血病患者，其对类视黄醇类标准治疗有抗性。这些患者用本发明化合物等 HDAC 抑制药物治疗后可对类视黄醇类药物再次敏化。

[2554] 本发明还提供了治疗患有不同于细胞瘤形成的疾病、对组蛋白脱乙酰酶抑制剂疗法敏感的疾病的哺乳动物特别是人的方法，所述方法包括给予所述哺乳动物药物活性和治疗有效以及耐受量的本发明化合物。这些非恶性疾病包括：

[2555] (i) 关节病和骨病理学疾病，如类风湿关节炎、骨关节炎、痛风、多关节炎和银屑病关节炎

[2556] (ii) 自身免疫病，如系统性红斑狼疮和移植排斥

[2557] (iii) 血脯氨酸过多症，例如银屑病或平滑肌细胞增殖，包括血管增殖疾病、动脉粥样硬化和再狭窄

[2558] (iv) 急慢性炎性疾病和皮肤疾病，如溃疡性结肠炎、节段性回肠炎、变应性鼻炎、膀胱纤维化、慢性阻塞性支气管炎和哮喘

[2559] (v) 子宫内膜异位、子宫平滑肌瘤、子宫内膜增生和良性前列腺增生

[2560] (vi) 心脏机能障碍

[2561] (vii) 抑制免疫抑制疾病如 HIV 感染

[2562] (viii) 神经病理疾病如 Parkinson 病、Alzheimer 病或多谷胺酰胺相关疾病

[2563] (ix) 能够通过增强内源基因表达以及提高基因治疗中转基因表达治疗的病理性疾病。

[2564] 本发明化合物可商业上应用于治疗、预防或改善良性和恶性性质的疾病，例如（高）增殖疾病和 / 或对细胞凋亡的诱导敏感的疾病和 / 或对细胞分化敏感的疾病，如良性或恶性瘤形成，特别是癌症，如上述任何癌症。

[2565] 鉴于以上所述性质、功能和用途，本发明化合物预计具有突出的有效性和所需的相关作用，如低毒、极佳的总体生物利用度（如良好的肠内吸收）、极佳的治疗窗、无显著副作用，和/或具有其它与其治疗和药学适应性相关的有益作用（如溶解性质）。

[2566] 本发明进一步包括治疗患有上述疾病、病症或障碍的哺乳动物包括人的方法。所述方法包括给予需要该治疗的患者药学活性和治疗有效及耐受量的一种或多种本发明化合物，该化合物能够抑制组蛋白脱乙酰酶－一般而言－能够调节蛋白质乙酰化、诱导各种细胞效应，特别是诱导或抑制基因表达、组织细胞分化和/或凋亡。

[2567] 本发明还包括治疗对组蛋白脱乙酰酶的抑制敏感的哺乳动物包括人疾病和/或病症，特别是上述疾病，如细胞瘤形成或上述不同于细胞瘤形成的疾病方法，所述方法包括给予所述需要其的哺乳动物药学活性和治疗有效及耐受量的一种或多种本发明化合物。

[2568] 本发明还包括有利于调节上述疾病特别是癌症中体内蛋白质乙酰化、基因表达、细胞增殖、细胞分化和/或凋亡的治疗方法，所述方法包括给予所述需要其的哺乳动物药学活性和治疗有效及耐受量的一种或多种本发明化合物，该化合通过抑制组蛋白脱乙酰酶发挥作用。

[2569] 本发明还涉及本发明化合物在制备治疗和/或预防和/或改善上述疾病、病症和/或障碍的药用组合物中的用途。

[2570] 本发明还涉及本发明化合物在制备治疗和/或预防和/或改善对组蛋白脱乙酰酶的抑制敏感的疾病和/或病症，特别是上述疾病，如细胞瘤形成或上述不同于细胞瘤形成的疾病、病症和/或障碍的药用组合物中的用途。

[2571] 本发明还涉及本发明化合物在制备具组蛋白脱乙酰酶抑制活性的药用组合物中的用途。

[2572] 本发明还涉及本发明化合物在制备抑制或治疗细胞瘤形成，如良性或恶性瘤形成如癌症的药用组合物中的用途。

[2573] 本发明还涉及本发明化合物在制备药用组合物中的用途，该组合物用以治疗和/或预防和/或改善对终止异常细胞生长敏感的疾病如良性或恶性性质的（高）增殖疾病，如任何上述疾病，特别是癌症，如任何上述癌性疾病。

[2574] 本发明还涉及本发明化合物在制备药用组合物中的用途，该组合物用以治疗和/或预防和/或改善对分化的诱导敏感的疾病如如任何上述疾病，特别是癌症，如任何上述癌性疾病。

[2575] 本发明还涉及本发明化合物在制备药用组合物中的用途，该组合物用以治疗和/或预防和/或改善对终止异常细胞生长敏感的疾病如良性或恶性瘤形成，特别是癌症，如任何上述癌性疾病。

[2576] 本发明还涉及本发明化合物在制备药用组合物中的用途，该组合物用于抑制组蛋白脱乙酰酶活性以治疗对所述抑制敏感的疾病或对其发挥作用的结果敏感的疾病。

[2577] 本发明还涉及用于治疗和/或预防疾病尤其是上述疾病的本发明化合物。

[2578] 本发明还涉及包含一种或多种本发明化合物和药学可接受载体或稀释剂的药用组合物。

[2579] 本发明还涉及包含一种或多种本发明化合物和药学可接受辅料和/或赋形剂药用组合物。

[2580] 本发明还涉及包含一种或多种本发明化合物和药学可接受稀释剂赋形剂和/或载体的药用组合物，用于治疗、预防和/或改善良性或恶性性质的（高）增殖疾病和/或对凋亡的诱导敏感的疾病，如良性或恶性瘤形成，如癌症，如任何上述癌性疾病。

[2581] 本发明还涉及具组蛋白脱乙酰酶抑制活性的本发明药用组合物。

[2582] 本发明还涉及具凋亡诱导活性的本发明药用组合物。

[2583] 本发明还涉及具抗增殖活性的本发明药用组合物。

[2584] 本发明还涉及具细胞分化诱导活性的本发明药用组合物。

[2585] 本发明还涉及包含一种或多种本发明化合物和药学可接受稀释剂赋形剂和/或载体的药用组合物在制备用于治疗和/或预防上述疾病的药品如商业包装中的用途。

[2586] 此外，本发明涉及包含包装材料和装在所述包装材料中的药物的制成品，其中所述药物在治疗上有效抑制组蛋白脱乙酰酶的作用、改善组蛋白脱乙酰酶介导疾病的症状，并且其中所述包装材料包含标签或包装插入物，其用来说明该药物用于预防或治疗组蛋白脱乙酰酶介导的疾病，并且其中所述药物包含一种或多种本发明化合物。包装材料、标签和包装插件不同或类似于通常所认为的用于类似用途药物的标准包装材料、标签和包装插件。

[2587] 本发明药用组合物的制备方法本身是已知的，本领域技术人员都熟悉。作为药用组合物，本发明化合物，即活性化合物，或者单独应用，或优选与合适的药学辅料和/或赋形剂组合应用，例如以片剂、包衣片、胶囊、胶囊片、栓剂、贴剂（如TTS）、乳剂、混悬剂、凝胶或溶液形式，活性化合物含量优选为0.1-95%，并且通过适当选择辅料和/或赋形剂，使给药形式特别适合于活性化合物和/或适合所需药物起效。

[2588] 本领域技术人员根据其专业知识能够熟知适于所需药物制剂、剂型或组合物的辅料、载体、赋形剂、稀释剂、溶媒或助剂。除溶剂外，凝胶形成剂、软膏基质和其它活性化合物如抗氧化剂、分散剂、乳化剂、防腐剂、增溶剂、着色剂、络合剂或渗透促进剂都可使用。

[2589] 本发明化合物、药用组合物的给予可以任何本领域现有的广泛接受的给药方式进行。示例性实例包括静脉内、口服、鼻内、胃肠外、局部、透皮和直肠给药。口服和静脉内是优选的。

[2590] 为治疗皮肤病，本发明化合物要特别配制成适于局部应用的药用组合物的形式。为生产该药用组合物，本发明化合物优选与何时的药用辅料混合并进一步加工成合适的药物制剂。合适的药物制剂包括散剂、乳剂、混悬剂、喷剂、油剂、脂肪软膏、乳膏、糊剂、凝胶剂或溶液剂。

[2591] 本发明药用组合物用已知方法制备。本发明化合物的剂量执行组蛋白脱乙酰酶抑制剂的常用数量级。局部应用形式（如软膏）用于治疗皮肤病，因此含有的活性化合物的浓度为0.1-99%。系统给药的常规剂量（口服）可为0.03-60mg/kg每天，（静脉内）可为0.03-60mg/kg/h。在另一个实施方方案中，系统治疗的常规剂量为（口服）为0.3-30mg/kg每天，（静脉内）为0.3-30mg/kg/h。

[2592] 本领域技术人员根据其专业知识可以判断每种情况下所需的精选最佳剂量方案和治疗期间，特别是最佳剂量和活性化合物的给药方式。

[2593] 根据特定的待治疗或预防的疾病，通常用于治疗或预防这类疾病的另外的治疗活性物质可任选与本发明化合物联用。本文所用的另外的治疗药通常用于治疗或预防特定的

疾病，并且已知适于待治疗的疾病

[2594] 例如，本发明化合物可与一种或多种治疗上述疾病的标准治疗药物或放疗联用。

[2595] 因此，在一个特定实施方案中，本发明化合物可与一种或多种现有抗癌药联用，例如与一种或多种化疗药和/或下述靶特异性抗癌药，和/或放疗联用。

[2596] 经常联用的已知化疗抗癌药物的实例包括但不限于(i)烷基化剂/氨基甲酰化剂如环磷酰胺(Endoxan ®)、异环磷酰胺(Holoxan ®)、塞替派(塞替派Lederle ®)、美法仑(Alkeran ®)或氯乙基亚硝基脲(BCNU)；(ii)铂衍生物如顺铂(Platinex ® BMS)、奥沙利铂或卡铂(Cabroplat ® BMS)；(iii)抗有丝分裂剂/微管蛋白抑制剂如长春花生物碱(长春新碱、长春碱、长春瑞滨)、紫杉烷如紫杉醇(Taxol ®)、多西紫杉醇(Taxotere ®)和类似物以及其制剂和缀合物、大环内酯类抗肿瘤药如埃坡霉素B(Patupilone ®)、氮杂埃坡霉素(Ixabepilone ®)或ZK-EPO、全合成埃坡霉素B类似物；(iV)拓扑异构酶抑制剂，如蒽环类抗生素(多柔比星，鬼臼乙叉甙如依托泊苷®)和喜树碱及喜树碱类似物(如伊立替康或托泊替康®)；(v)嘧啶拮抗剂，包括5-氟尿嘧啶(5-FU)、卡培他滨(Xeloda ®)、阿拉伯糖胞嘧啶/阿糖胞苷(Alexan ®)和吉西他滨(Gemzar ®)；(vi)嘌呤拮抗剂，包括6-巯基嘌呤(Puri-Nethol ®)、6-硫鸟嘌呤和氟达拉滨(Fludara ®)；和(vii)叶酸拮抗剂，如甲氨蝶呤(Farmitrexat ®)和培美曲塞(Alimta ®)。

[2597] 实验室或标准抗癌疗法中使用的靶特异性抗癌药物的实例包括但不限于(i)激酶抑制剂如Imatinib(Glivec ®)、ZD-1839/Gefitinib(Iressa ®)、Bay43-9006(Sorafenib)、SU11248/Sunitinib(Sutent ®)或OSI-774/Erlotinib(Tarceva ®)；(ii)蛋白酶体抑制剂如PS-341/Bortezumib(Velcade ®)；(iii)热休克蛋白90抑制剂如17-烯丙基氨基格尔德霉素(17-AAG)；(iv)血管靶向药物(VTAs)如combretastin A4磷酸或AVE8062/AC7700和抗血管生成药物如VEGF抗体、如Bevacizumab(Avastin ®)或KDR酪氨酸激酶抑制剂如PTK787/ZK222584(Vatalanib)；(v)单克隆抗体如Trastuzumab(Herceptin ®)或Rituximab(MabThera/Rituxan ®)或Alemtuzumab(Campath ®)或Tositumab(Bexxar ®)或C225/Cetuximab(Erbitux ®)或Avastin(见上)以及单克隆抗体的突变体或缀合物，如Gemtuzumab ozogamicin(Mylotarg ®)或Ibritumomab tiuxetan(Zevalin ®)、及抗体片段；以及单克隆抗体和抗体片段的突变体或缀合物；(vi)基于寡核苷酸的治疗药如G-3139/Oblimersen(Genasense ®)；(vii)Toll-样受体/TLR 9激动剂如Promune ®、TLR7激动剂如Imiquimod(Aldara ®)或Isatoribine及其类似物或TLR7/8激动剂如Resiquimod以及免疫刺激剂RNA如TLR 7/8激动剂；(viii)蛋白酶抑制剂(ix)激素疗法如抗雌激素(如他莫昔芬或雷洛昔芬)、抗雄激素(如氟他胺或Casodex)、LHRH类似物(如亮丙瑞林、戈舍瑞林或曲舍瑞林)及芳香酶抑制剂。

[2598] 其它可联用的已知靶特异性抗癌药包括博莱霉素、类视黄醇类如全反视黄酸(ATRA)、DNA甲基转移酶抑制剂如2-脱氧胞苷衍生物Decitabine(Docagen ®)和5-氮

杂胞苷、丙氨菌素、细胞因子如白介素 -2、干扰素如干扰素 α 2 或干扰素 - γ 、死亡受体激动剂、如 TRAIL、DR4/5 激动抗体、FasL 和 TNF-R 激动剂、和最终的不同于本发明化合物的组蛋白脱乙酰酶抑制剂如 SAHA、PXD101、MS275、MGCD0103、酯肽 /FK228、NVP-LBH589、NVP-LAQ824、丙戊酸 (VPA) 丁酸盐。

[2599] 与本发明化合物在上述联合治疗中联用的抗癌药物的实例包括但不限于 :5FU、放线菌素 D、ABARELIX、ABCIXIMAB、ACLARUBICIN、ADAPALENE、ALEMTUZUMAB、ALTRETAMINE、AMINOGLUTETHIMIDE、AMIPRILOSE、AMRUBICIN、ANASTROZOLE、ANCITABINE、ARTEMISININ、AZATHIOPRINE、BASILIXIMAB、BENDAMUSTINE、BEVACIZUMAB、BEXXAR、BICALUTAMIDE、BLEOMYCIN、BORTEZOMIB、BROXURIDINE、BUSULFAN、CAMPATH、CAPECITABINE、CARBOPLATIN、CARBOQUONE、CARMUSTINE、CETRORELIX、CHLORAMBUCIL、CHLORMETHINE、CISPLATIN、CLADRIBINE、CLOMIFENE、CYCLOPHOSPHAMIDE、DACARBAZINE、DACLIZUMAB、DACTINOMYCIN、DAUNORUBICIN、DECITABINE、DESLORELIN、DEXRAZOXANE、DOCETAXEL、DOXIFLURIDINE、DOXORUBICIN、DROLOXIFENE、DROSTANOLONE、EDELFOSINE、EFLORNITHINE、EMITEFUR、EPIRUBICIN、EPITIOSTANOL、EPTAPLATIN、ERBITUX、ERLOTINIB、ESTRAMUSTINE、ETOPOSIDE、EXEMESTANE、FADROZOLE、FINASTERIDE、FLOXURIDINE、FLUCYTOSINE、FLUDARABINE、FLUOROURACIL、FLUTAMIDE、FORMESTANE、FOSCARNET、FOSFESTROL、FOTEMUSTINE、FULVESTRANT、GEFITINIB、GENASENSE、GEMCITABINE、GLIVEC、GOSERELIN、GUSPERIMUS、HERCEPTIN、IDARUBICIN、IDOXURIDINE、CYCLOPHOSPHAMIDE、IMATINIB、IMPROSULFAN、INFLIXIMAB、IRINOTECAN、IXABEPILONE、LANREOTIDE、LETROZOLE、LEUPRORELIN、LOBAPLATIN、LOMUSTINE、LUPROLIDE、MELPHALAN、MERCAPTOPURINE、METHOTREXATE、METUREDEPA、MIBOPLATIN、MIFEPRISTONE、MILTEFOSINE、MIRIMOSTIM、MITOGUAZONE、MITOLACTOL、MITOMYCIN、MITOXANTRONE、MIZORIBINE、MOTEXAFIN、MYLOTARG、NARTOGRASTIM、NEBAZUMAB、NEDAPLATIN、NILUTAMIDE、NIMUSTINE、OCTREOTIDE、ORMELOXIFENE、OXALIPLATIN、PACLITAXEL、PALIVIZUMAB、PATUPILONE、PEGASPARGASE、PEGFILGRASTIM、PEMETREXED、PENTETREOTIDE、PENTOSTATIN、PERFOSFAMIDE、PIPOSULFAN、PIRARUBICIN、PLICAMYCIN、PREDNIMUSTINE、PROCARBAZINE、PROPAGERMANIUM、PROSPIDIUM CHLORIDE、RALOXIFEN、RALTITREXED、RANIMUSTINE、RANPIRNASE、RASBURICASE、RAZOXANE、RITUXIMAB、RIFAMPICIN、RITROSULFAN、ROMURTIDE、RUBOXISTAURIN、SARGRAMOSTIM、SATRAPLATIN、SIROLIMUS、SOBUZOXANE、SORAFENIB、SPIROMUSTINE、STREPTOZOCIN、SUNITINIB、TAMOXIFEN、TASONERMIN、TEGAFUR、TEMOPORFIN、TEMOZOLOMIDE、TENIPOSIDE、TESTOLACTONE、THIOTEPA、THYMALFASIN、TIAMIPRINE、TOPOTECAN、TOREMIFENE、TRAIL、TRASTUZUMAB、TREOSULFAN、TRIAZIQUONE、TRIMETREXATE、TRIPTORELIN、TROFOSFAMIDE、UREDEPA、VALRUBICIN、VATALANIB、VERTEPORFIN、VINBLASTINE、VINCRISTINE、VINDESINE、VINORELBINE、VOROZOLE 和 ZEVALIN。

[2600] 可与本发明化合物联用的抗癌药意思是指包括其药学可接受衍生物，如其药学可接受盐。

[2601] 本领域技术人员根据其专业知识能够了解其它联用治疗药物的种类、总日剂量和给药形式。所述总日剂量可在一定范围内变动。

[2602] 通过实践本发明并根据其上述用途的细节、特点或目的，本发明化合物可在联合

治疗中与一种或多种标准治疗药，特别是已知抗癌药（化疗药和/或靶特异性抗癌药），如上述任何药物，分开、序贯、同时、并行或按时间阶段（如作为合并的单位剂量形式，作为分开的单位剂量形式，作为相邻的不连续单位剂量形式，作为固定或非固定组合，作为多部分药盒，或作为混合物）给予。

[2603] 在本文中，本发明还涉及组合物，其包含：

[2604] 第一活性成分，其是至少一种本发明化合物，和

[2605] 第二活性成分，其是至少一种已知标准治疗药，如已知抗癌药如一种或多种上述药物，

[2606] 分开、序贯、同时、并行或按时间阶段在治疗中使用，如在上述疾病的治疗中使用。

[2607] 本发明术语“组合”可以是固定组合、非固定组合或多部分药盒。

[2608] “固定组合”的定义是其中所述第一活性成分和所述第二活性成分同时存在于一个单位剂量或单一实体中的组合。“固定组合”的一个实例为其中所述第一活性成分和所述第二活性成分存在于混合物如制剂中以同时应用的药用组合物。“固定组合”的另一个实例为其中所述第一活性成分和所述第二活性成分不以混合物形式存在于一个单位中的药用组合物。

[2609] “多部分药盒”的定义为其中所述第一活性成分和所述第二活性成分存在于多于一个单位中。“多部分药盒”的一个实例为其中所述第一活性成分和所述第二活性成分单独存在的药用组合物。“多部分药盒”的各组分可分开、序贯、同时、并行或按时间阶段给予。

[2610] 本发明还涉及药用组合物，其包含：

[2611] 第一活性成分，其是至少一种本发明化合物，和

[2612] 第二活性成分，其是至少一种已知标准治疗药，如已知抗癌药，如一种或多种上述药物，

[2613] 药学可接受载体或稀释剂，

[2614] 分开、序贯、同时、并行或按时间阶段在治疗中使用，如在对组蛋白脱乙酰酶的抑制敏感的疾病的治疗中使用，所述疾病特别是指（高）增殖疾病和/或对凋亡的诱导敏感的疾病，如任何上述疾病，如良性或恶性瘤形成，特别是癌症，如任何上述癌性疾病。

[2615] 本发明还涉及组合产品，其包含

[2616] a.）与药学可接受载体或稀释剂一同配制的至少一种本发明化合物，和

[2617] b.）至少一种已知抗癌药，如一种或多种上述药物，与药学可接受载体或稀释剂一同配制。

[2618] 本发明还涉及多部分药盒，该药盒包含：第一活性成分和药学可接受赋形剂的制剂，该活性成分是本发明的化合物；第二活性成分和药学可接受赋形剂的制剂，该活性成分为已知抗癌药，如上述任何一种药物；分开、序贯、同时、并行或按时间阶段在治疗中使用。任选地，所述药盒包含治疗使用说明，如治疗对组蛋白脱乙酰酶的抑制敏感的疾病，如细胞瘤形成或与上述瘤形成不同的细胞瘤形成疾病，特别是癌症，如任何上述癌性疾病。

[2619] 本发明还涉及联合制剂，其中包含至少一种本发明化合物和至少一种已知抗癌药，分开、序贯、同时、并行或按时间阶段在治疗中使用。

[2620] 本文中，本发明还涉及具有组蛋白脱乙酰酶抑制活性的本发明的组合、组合物、制剂、剂型或药盒。

[2621] 同样在本文中，本发明还涉及具有抗（高）增殖和/或凋亡诱导活性的本发明的组合、组合物、制剂、剂型或药盒。

[2622] 此外，本发明还涉及在联合疗法中治疗患者疾病的方法，所述疾病包括对组蛋白脱乙酰酶的抑制敏感的疾病，如上述疾病，对凋亡诱导敏感的（高）增殖疾病和/或病症，如癌症，所述方法包括给予所述有需要的患者本发明的组合、组合物、制剂、剂型或药盒。

[2623] 此外，本发明还涉及在联合疗法中治疗患者疾病的方法，所述疾病包括对组蛋白脱乙酰酶的抑制敏感的疾病，如癌症，给药方式包括分开、序贯、同时、并行或按时间阶段，所述方法包括给予所述有需要的患者药学活性和治疗有效及耐受量的本发明组合物，其中包含药学可接受的载体和稀释剂以及药学活性和治疗有效及耐受量的一种或多种已知抗癌药，如一种或多种上述药物。

[2624] 另外，本发明还涉及治疗、预防或改善患者疾病的方法，所述疾病包括（高）增殖疾病和/或对凋亡的诱导敏感的疾病，如良性或恶性瘤形成，如癌症，特别是上述任何癌性疾病，给药方式包括分开、序贯、同时、并行或按时间阶段，所述方法包括给予所述有需要的患者一定量的第一活性化合物，该活性化合物是本发明的化合物；一定量的至少一种第二活性成分，该活性成分为已知抗癌药，特别是至少一种已知抗癌药，如上述一种或多种治疗药和靶特异性抗癌药，其中所述一定量的第一活性化合物和所述第二活性化合物产生治疗效果。

[2625] 另外，本发明还涉及治疗、预防或改善患者疾病的方法，所述疾病包括（高）增殖疾病和/或对凋亡的诱导敏感的疾病，如良性或恶性瘤形成，如癌症，特别是上述任何癌性疾病，所述方法包括给予本发明的组合。

[2626] 此外，本发明还涉及本发明的组合、组合物、制剂、剂型或药盒在制备预防和/或治疗对组蛋白脱乙酰酶的抑制敏感的疾病，如良性或恶性瘤形成，如癌症，特别是上述任何癌性疾病的药品中的用途。

[2627] 本发明还涉及商用包装，其包含一种多种本发明化合物以及说明书，以与一种或多种化疗药和/或靶特异性抗癌药如上述任何药物同时、并行、序贯或分开使用。

[2628] 本发明还涉及商用包装，其基本上由一种或多种本发明化合物自身以及说明书，以与一种或多种化疗药和/或靶特异性抗癌药如上述任何药物同时、并行、序贯或分开使用。

[2629] 本发明还涉及商用包装，其包含一种或多种本发明化合物和/或靶特异性抗癌药，如上述任何药物以及说明书，以与一种或多种化疗药和/或靶特异性抗癌药如上述任何药物同时、并行、序贯或分开使用。

[2630] 联合治疗中述及的本发明的组合、组合物、制剂、剂型或药盒还可包括多于一种本发明化合物和/或多于一种已知抗癌药。

[2631] 本发明组合物或多部分药盒的第一和第二活性成分可制成独立的制剂（即相互独立），其随后被放在一起以同时、序贯、分开或按时间阶段在联合治疗中使用；或包装并放在一起作为组合包装的独立组分以同时、序贯、分开或按时间阶段在联合治疗中使用。

[2632] 本发明组合物或多部分药盒的第一和第二活性成分可以是类似的，即两种成分分别配制成独立的片剂或胶囊，也可以是不同的，即适于不同的给药形式，如一种活性成分配制成片剂或胶囊，而另一种配制成如静脉内给药形式。

[2633] 本发明组合物或多部分药盒的第一和第二活性成分的量可共同构成治疗有效量以治疗、预防或改善对组蛋白脱乙酰酶的抑制敏感的疾病，如一种或多种上述疾病，如良性或恶性瘤形成如癌症，特别是癌症，如上述任何癌性疾病。

[2634] 此外，本发明化合物可在癌症的外科手术前或后使用。

[2635] 另外，本发明化合物可与放疗联合使用，特别用于使癌症患者对标准放疗敏化。

[2636] 本发明的组合可以是指包含本发明化合物和其它活性抗癌药的固定组合（固定单位剂型）形式的组合物，或包含两种或多种活性成分作为不连续单独剂型（非固定组合）的药物包。在药物包包含两种或多种活性成分的情况下，活性成分优选包入适于提高依从性的泡罩板上。

[2637] 每个泡罩板优选含有治疗一天要摄取的药物。如果在每天的不同时间摄取药物，可根据每天服药的不同时间范围（例如早晨和晚上，或早中晚）将药物置于泡罩板的不同部分。要在特定时间一起服用的药物的泡罩腔要适应各自的时间范围。每天的不同时间当然也要以清晰可见的方式置于泡罩上。当然，也可能会指明服药时间，如注明时间。

[2638] 每天部分可以占一行泡罩，每天的各时间可在列中按时间顺序区分。

[2639] 必须在一天的特定时间服用的药物放在一起置于泡罩板的适当时间位置，优选距离接近，使它们易于被推出泡罩，并具有不遗漏从泡罩中取出剂型的作用。

[2640] 生物学研究

[2641] 从 HeLa 细胞核分离 HDAC 活性：

[2642] 根据原述于 Dignam et al.(Nucl.Acids Res.11,pp1475,1983) 中的方法从 HeLa 核提取物分离 HDAC 活性。简言之，分离自 HeLa 细胞的核 is(CILSA,Seneffe,Belgium) 重悬于缓冲液 C(20mM Hepes pH 7.9,25％ v ： v 甘油，0.42M NaCl,1.5mM $MgCl_2$,0.2mM EDTA,0.5mM PefaBloc 和 0.5mMDTT)，并在冰上搅拌 30min。离心后，上清在缓冲液 D(40mM Tris HCl pH7.4,100mM KCl,0.2mM EDTA,0.5mM DTT 和 25％ v ： v 甘油）中 4℃透析 5h。透析并离心后，将上清分成等分试样于 -80℃保存，用于 Western 印迹分析以及酶分析，如下所述。

[2643] 分离 rHDAC1

[2644] 与标志表位融合的人 HDAC1 稳定表达于 Hek293 细胞中。在补充有 2％胎牛血清的 DMEM 中大量培养后，裂解细胞，用 M2- 琼脂糖亲和层析纯化标志 -HDAC1，方法见 (Sigma Art.No.A-2220)。纯化所得流分用 Western 印迹以及酶活性分析，如下所述。

[2645] 荧光 HDAC 活性分析：

[2646] 如 Wegener 等 (Chem.&Biol.10,61-68,2003) 所述进行 HDAC 酶活分析。快速将 40μl 1 ： 100 稀释的（＝ 0.4μl) 核 HeLa 提取物 (I 和 II 类 HDACs 混合物)，29μl 酶缓冲液 (15mM Tris HCl pH 8.1,0.25mM EDTA,250mM NaCl,10％ v ： v 甘油）和 1μl 测试化合物加入到 96 孔微量滴定板的孔中，加入 30μl 底物 (Ac-NH-GGK(Ac)-AMC ;终浓度 25μM，终体积 100μl) 开始反应。30℃孵育 90min 后，加入 25μl 终止溶液 (50mM Tris HCl pH 8,100mMNaCl,0.5mg/ml 胰蛋白酶和 2μM TSA) 终止反应。室温再孵育 40min，用 Wallac Victor 1420 多标记计数器 (Ex 355nm，Em 460nm) 检测荧光，以定量胰蛋白酶裂解乙酰化肽产生的 AMC(7- 氨基 -4- 甲基香豆素）。为计算 IC50 值，将没有试验化合物 (1％ DMSO，阴性对照）的孔中的荧光设为 100％酶活，2μM TSA（阳性对照）的孔中的荧光设为 0％酶

活。化合物的 HDAC 抑制活性的相应 IC50 值用非线性回归根据浓度效应曲线确定。

[2647] 对分离自 HEK293 细胞裂解物的重组标志 -HDAC1 蛋白稍做修饰而完成 HDAC1 酶分析。约 14ng/ 孔标志 -HDAC1 与 6μM Ac-NH-GGK(Ac)-AMC 底物于 30℃孵育 3h。如上所述进行终止反应及其后所有步骤，测定 HeLa 细胞核提取物的 HDAC 酶活性。

[2648] 本发明化合物对 HeLa 细胞核提取物中 HDAC 活性的代表性的抑制值（用 IC_{50} 值表示）列于下表 1，其中化合物的编号对应于实施例的编号。

[2649] 表 1 ：HDAC 抑制活性

[2650]

化合物	IC_{50}
1-7	所列化合物 IC_{50} 值的范围为 0.75nM-7.5 μM
8,9,10,11,12,14,16-34, 35,36-38,40-48,50-52,53, 54-59,60,61,62 和 63	所列化合物 IC_{50} 值的范围为 0.32nM-10 μM
64-68,70-85,89-108	所列化合物 IC_{50} 值的范围为 1.7nM-32μM

[2651] 本发明化合物对 HeLa 细胞核提取物中 rHDAC 活性的代表性的抑制值（用 IC_{50} 值表示）列于下表 1a，其中化合物的编号对应于实施例的编号。

[2652] 表 1a ：

[2653]

化合物	IC_{50}
1-12,14,16-68,70-85,89-108	所列化合物 IC_{50} 值的范围为 1nM-0.94μM

[2654] 细胞组蛋白 H3 乙酰化试验 ：

[2655] 为评价组蛋白去乙酰酶抑制剂体外细胞有效性，在黑色透明底 96 孔板中建立分析体系，优化后用于在 Cellomics“ArrayScan II”平台上定量计算组蛋白乙酰化。实验方案使用多克隆兔抗体，其特异性结合于固定细胞上人组蛋白 H3 的乙酰化赖氨酸 9+14，Alexa Fluor 488 标记的山羊抗兔 -IgG 用来复染 (Braunger et al. AACR annual conference 2003，Abstract 4556 的改进方案)。

[2656] 第 1 天，将 5×10^3 HeLa 子宫颈癌细胞 / 孔 (ATCC CCL-2) 接种于装有 200μl Dulbecco′ s 改进的 Eagle′ s 培养基 (DMEM)(含 10％胎牛血清) 的 Packard 观察板中，标准培养条件下培养 24h。第 2 天，加入 2μl 待测化合物 (100x 终浓度) 继续孵育 24h。第 3 天，弃去培养基加入 100μl 固定缓冲液 (3.7％ v ： v 甲醛 /PBS)，将贴壁细胞室温固

定 15min。弃去固定缓冲液后，用 PBS 洗涤一次，室温加入 100μl/ 孔渗透缓冲液 (30,8mM NaCl,0,54mMNa_2HPO_4,0,31mM KH_2PO_4,5% v ： v Triton X-100)15min，于室温对细胞做透化处理。弃去渗透缓冲液并于室温用 100μl/ 孔封闭溶液 (PBS，含 0.05% v ： vTween 20 和 5% w ： v 奶粉）洗涤两次后，加入第一抗体（抗 -K9+14 组蛋白 H3 抗体，Calbiochem No.382158) 的封闭溶液 (50μl/ 孔）。37℃孵育 1h 后，各孔室温下用 100μl/ 孔封闭溶液洗涤两次，然后加入第二抗体（山羊抗兔 Alexa Fluor 488 ;MoBiTec No.A-11008) 的封闭溶液 (50μl/ 孔）。再于 37℃孵育 1h 后，各孔室温下用 100μl/ 孔封闭溶液洗涤两次。最后，加入 100μl/ 孔 PBS 并在 Cellomics “ArrayScan II”平台上进行图像分析。为计算 EC_{50} 值，用或不用参照 HDAC 抑制剂（如 NVP-LBH-589) 处理的细胞中的核荧光作为阳性或阴性对照。为确定 EC_{50}，要确定阳性细胞百分率并用非线性回归根据浓度效应曲线计算 EC_{50}。

[2657] 本发明化合物的代表性组蛋白 H3 乙酰化细胞有效值（用 EC_{50} 值表示）列于下表 2，其中化合物的编号对应于实施例的编号。

[2658] 表 2 ：

[2659]

化合物	EC_{50}(μM)
1-7	所列化合物 EC_{50} 值的范围为 0.28-5.3
8,9,10,12,16,17,18,20-31,33,34,36-38,42,43,45-47,54,56-59,62 和 63	所列化合物 EC_{50} 值的范围为 0.027-4.4
64-68,70-72,74-78,81,90,96-99,102,104,106-108,	所列化合物 EC_{50} 值的范围为 0.0052-5.8

[2660] 细胞的细胞毒性分析 ：

[2661] 本文所述组蛋白脱乙酰酶抑制化合物的抗增殖活性，用 HeLa 子宫颈癌细胞 (ATCC CCL2) 评价，采用 Alamar Blue（刃天青）细胞活力分析 (O′ Brien et al.Eur J Biochem 267,5421-5426,2000)。刃天青被细胞脱氢酶还原为荧光试卤灵，其酶活与活的增殖细胞相关。待测化合物溶解为 10mM 二甲亚砜溶液 (DMSO)，随后以半对数步骤稀释。将 HeLa 细胞接种于 96 孔平底板中，接种密度为每孔 3000 细胞，接种体积为每孔 200μl。接种后 24 小时，将 1μl 每种化合物稀释液加入到 96 孔板的每孔中。每种化合物稀释液按一式四份测定。含未处理对照细胞的各孔加入 200μl DMEM 培养基（含 0.5% v ： v DMSO)。然后，于 37℃将细胞与底物在加湿的 5%二氧化碳培养箱中孵育 48 小时。为计算细胞活力，加入 20μl 刃天青溶液 (Sigma ;90mg/l)。37℃孵育 4 小时后，检测 544nm 的荧光消退以及 590nm 的荧光发射。为计算细胞活力，将未处理细胞的发射值设为 100%活力，将处理细胞的发射率根据未处理细胞的值设定。活力用%值表示。化合物细胞毒性活性的相应 IC50 值通过非线性回归根据浓度效应曲线确定。

[2662] 本发明化合物的代表性抗增殖 / 细胞毒性有效值（用 IC50 值表示）列于下表 3，

其中化合物的编号对应于实施例的编号。

[2663] 表 3：

[2664]

化合物	IC_{50}(μM)
1-7	所列化合物 IC_{50} 值的范围为 0.078-2.3
8,9,10,11,12,14,16-34, 36-52,54-59,60,61,62 和 63	所列化合物 IC_{50} 值的范围为 0.006-20
64-68,70-85,89-108	所列化合物 IC_{50} 值的范围为 0.014-6.7

[2665] 凋亡诱导

[2666] 使用细胞死亡检测 ELISA(Art.No.1774425，Roche Biochemicals，Mannheim，Germany) 测定凋亡的诱导。将 A549 NSCLC 细胞接种于 96 孔平底板中，接种密度为每孔 3000 细胞，接种体积为每孔 100μl。接种后 24 小时，将 1μl 每种化合物在 DEME 中的稀释液以总体积 100μl 加入到每孔中，终体积 200μl/孔。每种化合物稀释液至少按一式三份测定。含未处理对照细胞的各孔加入 200μl DMEM 培养基（含 0.5% v：v DMSO)。然后，于 37℃将细胞与待测化合物在加湿的 5%二氧化碳培养箱中孵育 48 小时。作为诱导细胞凋亡的阳性对照，用 50μM 顺铂 (Gry Pharmaceuticals，Kirchzarten，Germany) 处理细胞。然后除去培养基，将细胞在 200μl 裂解液中裂解。按使用说明离心后，按操作手册所述处理 10μl 细胞裂解物。凋亡程度如下计算：用 50 微摩尔顺铂处理的细胞裂解物在 405nm 处的吸光度设为 100cpu(顺铂单位)，而 0.0 的 405nm 处吸光度设为 0.0cpu。凋亡程度以相对于 50 微摩尔川贴白处理的细胞裂解物达到的 100cpu 的 cpu 值表示。

[2667] 本发明化合物的代表性凋亡诱导有效值（用 cpu 值表示）列于下表 4，其中化合物的编号对应于实施例的编号。

[2668] 表 4：

[2669]

化合物	cpu@10μM
1-10,12,16,26 和 46	所列化合物的 cpu 值范围为 15.3-349.3