

三、發明人：(共 6 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 湯姆士 麥爾

MAIER, THOMAS

2. 湯姆士 貝可爾斯

BECKERS, THOMAS

3. 湯姆士 巴爾

BAR, THOMAS

4. 派翠 希明尼基

CIMMICH, PETRA

5. 法蘭克 達爾衛伯

DULLWEBER, FRANK

6. 麥修西斯 凡尼曼

VENNEMANN, MATTHIAS

國 籍：(中文/英文)

1. 3. 4. 5. 6. 均德國 GERMANY

2. 荷蘭 THE NETHERLANDS

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家(地區)申請專利：

【格式請依：受理國家(地區)、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 歐洲專利機構；2004年03月11日；04101003.4

2.

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於新穎N-磺醯基吡咯衍生物，其用於醫藥工業中以製造醫藥組合物。

【先前技術】

細胞中轉錄調節是一複雜之生物過程。一基本原則係藉由組蛋白之轉譯後修飾來調節，意即，形成八聚合體組蛋白核體錯合物之組蛋白H2A/B、H3及H4。該等於離胺酸殘基藉由乙醯化或甲基化作用以及於絲胺酸殘基藉由磷酸化作用之複雜N-終端修飾構成了所謂"組蛋白編碼"之一部分(Strahl及Ellis, Nature 403, 41-45, 2000)。在一簡單模型中，帶正電荷離胺酸殘基之乙醯化降低了對帶負電荷DNA之親和性，其現在對於轉錄因子之入口是可接達的。

組蛋白之乙醯化或去乙醯化作用係藉由組蛋白乙醯基轉移酶(HATs)及組蛋白去乙醯基酶(HDACs)催化。HDACs於轉錄抑制子錯合物相關聯，將染色質(chromatin)轉換為轉錄上無活性、靜止之結構(Marks等人Nature Cancer Rev 1, 194-202, 2001)。其反面對於與轉錄活化劑錯合物相關聯之HAT是正確的。目前為止已描述了三種不同類別之HDAC，即，具有主要位於核中之Mr=42-55 kDa且對曲古柳菌素A(TSA)抑制敏感之I類(HDAC 1-3、8)、具有Mr=120-130 kDa及TSA敏感性之II類(HDAC 4-7、9、10)以及依其NAD⁺依賴性及TSA不敏感性而截然不同之III類(Sir2同系物)(Ruijter等人Biochem.J. 370, 737-749, 2003; Khochbin等人Curr

Opin Gen Dev 11, 162-166, 2001; Verdin等人 Trends Gen 19, 286-293, 2003)。具有 Mr=39 kDa 之 HDAC 11 最近被選殖並對 I 及 II 類家族膜同族顯示 (Gao 等人 J Biol Chem 277, 25748-25755, 2002)。HAT 及 HDAC 連同細胞中之轉錄因子及平臺蛋白質以大型錯合物存在 (Fischle 等人 Mol Cell 9, 45-47, 2002)。令人驚訝的是，只有約 2% 之所有基因藉由組蛋白乙醯化作用調節 (von Lint 等人 Gene Expression 5, 245-253, 1996)。對多發性骨髓瘤細胞中 SAHA 之新近研究顯示此等轉錄變化可歸入對 (例如) 細胞凋零或增生調節較為重要之不同功能基因類 (Mitsiades 等人 Proc Natl Acad Sci 101, 第 540 頁, 2004)。存在不同於組蛋白之基質。對於 HDAC，此等基質包括轉錄因子 (例如 p53) 及 TFII E/ 或伴隨蛋白 (例如 Hsp90) (Johnstone 及 Licht, Cancer Cell 4, 13-18, 2003)。因此 HDAC 之正確名稱應為離胺酸特異蛋白質去乙醯基酶。該等發現之結果是，HDAC 之抑制劑通常藉由調節蛋白質乙醯化不僅影響染色質結構及基因轉錄，亦影響蛋白質功能及穩定性。HDAC 在蛋白質乙醯化中之此功能對於理解藉由以 HDI 處理之即刻基因抑制亦是重要的 (von Lint 等人 Gene Expression 5, 245-253, 1996)。關於此，涉及致癌轉型作用及惡性細胞生長之蛋白質尤其重要。

不同出版物強調組蛋白乙醯化對於癌症發展之重要性 (Kramer 等人評論, Trends Endocrin Metabol 12, 294-300, 2001; Marks 等人 Nature Cancer Rev 1, 194-202, 2001)。該等疾病包括：

- (i) 與 Rubinstein-Taybi 氏症候群(一種癌症傾向)相關聯之 HAT cAMP 反應元素結合蛋白質(CBP)突變(Murata 等人 Hum Mol Genet 10, 1071-1076, 2001),
- (ii) 藉由 PML-維生素 A 酸受體 α 融合基因在急性前骨髓性白血病(APL)中藉由轉錄因子之 HDAC1 活性的異常募集, (He 等人 Nat genet 18, 126-135, 1998)
- (iii) 藉由非何傑金氏(non-Hodgkins)淋巴瘤中過度表現之 BCL6 蛋白質的 HDAC 活性異常募集(Dhordain 等人 Nucleic Acid Res 26, 4645-4651, 1998)及最後
- (iv) 藉由急性骨髓性白血病中 AML-ETO 融合蛋白質的 HDAC 活性異常募集(AML M2 子型; Wang 等人 Proc Natl Acad Sci USA 95, 10860-10865, 1998)。在該 AML 子型中, HDAC1 活性之募集誘發性地導致基因靜止, 一種分化塊及致癌轉型。
- (v) 小鼠中 HDAC1 基因破壞顯示 HDAC1 在胚胎幹細胞增生中藉由抑制細胞週期素依賴性激酶抑制劑 p21^{waf1} 及 p27^{kip1} 而具有意義深遠的功能(Lagger 等人 Embo J. 21, 2672-2681, 2002)。由於 p21^{waf1} 在很多癌細胞株中係藉由 HDI 引發, 那麼 HDAC1 在癌細胞增生中亦可為關鍵組份。HeLa 細胞中基於起始 siRNA 之基因拆卸(gene-knock down)實驗支持此假設(Glaser 等人 310, 529-536, 2003)
- (vi) HDAC2 藉由功能腺瘤病息肉病大腸菌(APC)之蛋白質損失經原構性活化 wnt/ β -索煙素/TCF 訊號路徑而在結

腸癌中過度表現，如Zhu等人最近報導(Cancer cell 5, 455-463, 2004)

在分子級，含各種HDAC抑制劑(如曲古柳菌素A (TSA))之公佈資料之plethora顯示很多癌症相關基因向上或向下調節。此等包括p21^{CIP1}、細胞週期素E、轉型生長因子 β (TGF β)、p53或von Hippel-Lindau (VHL)腫瘤抑制基因，其均為向上調節，而Bcl-XL、bcl2、缺氧誘導因子(HIF)1 α 、血管內皮生長因子(VEGF)及細胞週期素A/D係藉由HDAC抑制劑向下調節(Kramer等人Trends Endocrin Metabol 12, 294-300, 2001評論)。HDAC抑制劑在細胞循環中捕獲G1及G2/M處細胞並耗盡S相細胞，如對縮肽顯示為一實例(Sandor等人，British J Cancer 83, 817-825, 2000)。HDAC抑制化合物誘導p53及卡斯蛋白酶3/8獨立細胞凋零且具有廣泛之抗腫瘤活性。亦描述了抗血管生成活性，其可能與VEGF及HIF1 α 之向下調節有關。簡言之，HDAC抑制在不同分子級影響腫瘤細胞且針對於多種細胞蛋白質。

有趣的是，發現HDAC抑制劑誘導細胞分化，且該藥理學活性亦可有助於其抗癌活性。例如，最近顯示皮脂醯基苯胺異羧酸(SAHA)誘導乳癌細胞株分化，其藉由乳脂肪膜球蛋白(MFMG)、乳脂肪球蛋白及脂質之再合成例示(Munster等人Cancer Res. 61, 8492, 2001)。

存在增長之理性使HDAC抑制劑與化學療法以及特定目標癌症藥物協作。例如，顯示了下列協作：SAHA與激酶/cdk抑制劑弗拉匹朵(flavopiridol)(Alemenara等人Leukemia

16, 1331-1343, 2002), LAQ-824與CML細胞中bcr-abl激酶抑制劑 Glivec (Nimmanapalli 等人 Cancer Res. 63, 5126-5135, 2003), 以及SAHA及曲古柳菌素A (TSA)與依託泊苷(etoposide)(VP16)、順鉑及羥道諾紅黴素(Kim等人 Cancer Res. 63, 7291-7300, 2003), 以及LBH589與hsp90抑制劑 17-烯丙基-胺基-去甲氧基-膠達納黴素(geldanamycin)(17-AAG; George等人 Blood online, Oct. 28, 2004)。亦顯示HDAC抑制引起乳癌及前列腺癌細胞中雌激素或雄激素受體之再表現, 有再敏化該等腫瘤以抗激素治療之潛力(Yang等人 Cancer Res. 60, 6890-6894, 2000; Nakayama等人 Lab Invest 80, 1789-1796, 2000)。

在文獻中描述了來自各化學類之HDAC抑制劑, 有四種最重要的類別, 即為: (i)異羥肟酸類似物, (ii)苯甲醯胺類似物, (iii)環肽/肽化物及(iv)脂肪酸類似物。最近出版了已知HDAC抑制劑之廣泛概要(Miller等人 J Med Chem 46, 5097-5116, 2003)。關於該等組蛋白去乙酰基酶抑制劑之特異性僅公佈了有限資料。一般而言, 多數基於異羥肟酸酯之HDI對於I及II類HDAC酶不具特異性。例如, TSA抑制HDAC 1、3、4、6及10, IC_{50} 值約20 nM, 而HDAC8被抑制, $IC_{50}=0.49 \mu M$ (Tatamiya 等人, AACR Annual Meeting 2004, Abstract # 2451)。但有例外, 例如實驗HDI Tubacin, 對II類HDAC6有選擇性(Haggarty等人 Proc natl Acad Sci USA 100, 4389-4394, 2003)。此外, 出現了苯甲醯胺HDI之I類選擇性的資料。MS-275抑制I類HDAC 1及3, 各自

$IC_{50}=0.51\ \mu M$ 及 $1.7\ \mu M$ 。相反，II類HDAC 4、6、8及10以 IC_{50} 值分別 $>100\ \mu M$ 、 $>100\ \mu M$ 、 $82.5\ \mu M$ 及 $94.7\ \mu M$ 而被抑制(Tatamiya等人，AACR Annual Meeting 2004，Abstract #2451)。迄今為止還不清楚就治療功效及指數而言對HDAC I或II類酶或界定之單個同功酶之特異性是否更好。

正在進行對藉由HDAC抑制劑之癌症的臨床研究，意即，SAHA (Merck Inc.)、丙戊酸、FK228/縮肽(Gloucester Pharmaceuticals/NCI)、MS275 (Berlex-Schering)、NVP LBH-589 (Novartis)、PXD-101 (Topotarget/Curagen)、MGCD0103 (methylgene Inc.)及特戊醯氧基甲基丁酸酯/Pivanex (Titan Pharmaceuticals)。該等研究顯示臨床功效之第一證據，最近藉由在患周邊T細胞淋巴瘤之患者中對FK228/縮肽之一部分及完全反應而突出(Plekarcz等人，Blood，98，2865-2868，2001)。

最近之公開案亦顯示HDAC抑制劑在不同於癌症之疾病中可能之藥物用途。此等疾病包括全身性紅斑性狼瘡(Mishra等人J Clin Invest 111，539-552，2003；Reilly等人J. Immunol. 173，4171-4178，2004)、類風濕性關節炎(Chung等人，Mol Therapy 8，707-717，2003；Nishida等人，Arthritis及Rheumatology 50，3365-3376，2004)、發炎性疾病(Leoni等人Proc Natl Acad Sci USA 99，2995-3000，2002)及神經退化性疾病，例如亨丁頓氏症(Huntington's disease)(Steffan等人Nature 413，739-743，2001，Hockly等人Proc Natl Acad Sci USA 100 (4)：2041-6，2003)。

基於優先殺死未控制增生及高比例處於有絲分裂細胞之癌細胞的概念建立了癌症化學療法。標準癌症化學療法之藥物最終藉由確定基本細胞方法及分子經目標誘導設計之細胞死亡("細胞凋零")殺死癌細胞，意即，RNA/DNA(烷基化及胺甲醯基化劑、鉑類似物及拓撲異構酶抑制劑)、代謝(該類藥物稱作抗代謝物)以及有絲分裂紡錘體裝置(穩定且搖動微管蛋白抑制劑)。組蛋白去乙醯基酶之抑制劑(HDI)構成一類新的具有分化及細胞凋零誘導活性之抗癌藥物。藉由確定組蛋白去乙醯基酶目標，HDI影響組蛋白(蛋白質)乙醯化及染色質結構，誘發複雜之轉錄程序重調，其藉由腫瘤抑制基因之再活化及致癌基因之抑制例示。除了影響核組蛋白中N端離胺酸殘基之乙醯化，存在對癌細胞生物學重要之非組蛋白目標，如熱震蛋白質90 (Hsp90)或p53腫瘤抑制劑蛋白質。HDI之醫學用途可不限於癌症治療，因為其展示了發炎性疾病、類風濕性關節炎及神經退化模型中之功效。

在公開文獻中描述了經苯甲醯基或乙醯基取代之吡咯基丙烯醯胺為HDAC-抑制劑，而該醯基之連接是在吡咯支架之2或3位。(Mai等人，Journal Med. Chem. 2004，Vol. 47，No. 5，1098-1109)。在US 4960787中描述了進一步經吡咯基取代之異羧酸衍生物作為加氧酶抑制劑，或在US 6432999中描述其為環加氧酶抑制劑。

在WO 01/38322；Journal Med. Chem. 2003，Vol. 46，No. 24，5097-5116；Journal Med. Chem. 2003，Vol. 46，No. 4，

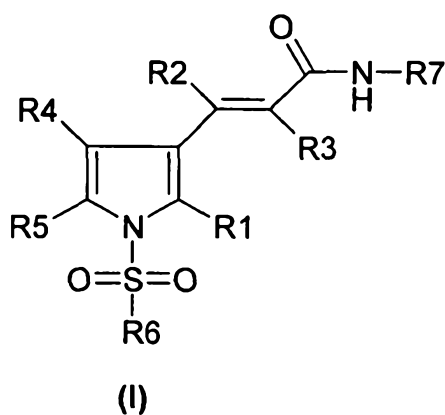
512-524 ; Journal Med. Chem. 2003 , Vol. 46 , No. 5 , 820-830 ; 及 Current Opinion Drug Discovery 2002 , Vol. 5 , 487-499 中報導了被稱為 HDAC 抑制劑之各種化合物。

在此項技術中仍存在對新穎及更有效之 HDAC 抑制劑之需求。

【發明內容】

現在發現下文詳細描述之 N-磺醯基吡咯衍生物完全不同於先前技術之化合物，且其為組蛋白去乙酰基酶之有效抑制劑且具有驚人及尤其有利之特性。

因而，本發明在第一態樣中(態樣 1)係關於式 I 之化合物



其中

R1 為氫、1-4C-烷基、鹵素或 1-4C-烷氧基，

R2 為氫或 1-4C-烷基，

R3 為氫或 1-4C-烷基，

R4 為氫、1-4C-烷基、鹵素或 1-4C-烷氧基，

R5 為氫、1-4C-烷基、鹵素或 1-4C-烷氧基，

R6 為 -T1-Q1，其中

T1 為一鍵或 1-4C-伸烷基，

氮、氧及硫組成之群的雜原子，其中

R6111為鹵素或1-4C-烷基，

R6112為1-4C-烷基，且

R612為氮、1-4C-烷基、1-4C-烷氧基-2-4C-烷基或羥基-2-4C-烷基，

或R611及R612並包括其所鍵結之氮原子一起形成雜環Het1，其中

Het1為嗎啉基，硫嗎啉基、S-氧代-硫嗎啉基、S,S-二氧代-硫嗎啉基、哌啶基、吡咯啶基、哌嗪基、4N-(1-4C-烷基)-哌嗪基、咪唑基、吡咯基或吡唑基，

R62為1-4C-烷基、1-4C-烷氧基、鹵素、氰基、1-4C-烷氧基-1-4C-烷基、1-4C-烷基羰基胺基或1-4C-烷基磺醯基胺基，

Aa1為兩個芳基組成之雙芳基，

該等芳基獨立選自由苯基及萘基組成之群，且

其藉由單鍵連接，

Hh1為兩個雜芳基組成之雙雜芳基，

該等雜芳基獨立選自由包含一或兩個各選自由氮、氧及硫組成之群的雜原子的單環5或6員雜芳基組成之群，且

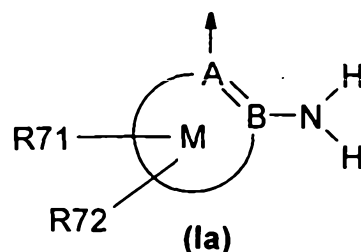
其藉由單鍵連接，

Ah1為一雜芳基及一芳基組成之雜芳基-芳基或芳基-雜芳基，該雜芳基選自由包含一或兩個各選自由氮、氧及硫組成之群的雜原子的單環5或6員雜芳基組成之群，且該芳基選自由苯基及萘基組成之群，藉此該雜芳基及芳基藉由

單鍵連接，

R7為羥基或Cycl，其中

Cycl為式Ia之環系統



其中

A為C(碳)，

B為C(碳)，

R71為氫、鹵素、1-4C-烷基或1-4C-烷氧基，

R72為氫、鹵素、1-4C-烷基或1-4C-烷氧基，

M (包括A及B)為環Ar2或環Har2，其中

Ar2為苯環，

Har2為單環5或6員不飽和雜芳族環，其包含一至三個各選自由氮、氧及硫組成之群的雜原子，

及該等化合物之鹽。

本發明在第二態樣中(態樣2)係關於式I之化合物

其中

R1為氫、1-4C-烷基、鹵素或1-4C-烷氧基，

R2為氫或1-4C-烷基，

R3為氫或1-4C-烷基，

R4為氫、1-4C-烷基、鹵素或1-4C-烷氧基，

R5為氫、1-4C-烷基、鹵素或1-4C-烷氧基，

烷基代表上述1-4C-烷基中之一者，其經苯基取代。可提及之實例為苄基及苯乙基。

本發明含義內之鹵素為溴或(尤其)氯或氟。

1-4C-烷基羰基代表除羰基以外含有一上述1-4C-烷基之基團。可提及之實例為乙醯基。

1-4C-烷基羰基胺基代表經上述1-4C-烷基羰基中之一者取代之胺基。可提及之實例為乙醯胺基[CH₃C(O)-NH-]。

1-4C-烷基磺醯基胺基為(例如)丙基磺醯基胺基[C₃H₇S(O)₂NH-]、乙基磺醯基胺基[C₂H₅S(O)₂NH-]及甲基磺醯基胺基[CH₃S(O)₂NH-]。

Aa1為兩個芳基組成之雙芳基，

該等芳基獨立選自由苯基及萘基組成之群，且其藉由單鍵連接。

Aa1可包括(非侷限於)聯苯基，如1,1'-聯苯-4-基或1,1'-聯苯-3-基。

Hh1為兩個雜芳基組成之雙雜芳基，

該等雜芳基獨立選自由包含一或兩個各選自由氮、氧及硫組成之群之雜原子的單環5或6員雜芳基組成之群，且其藉由單鍵連接。

Hh1可包括(非侷限於)二噻吩基、聯吡啶基、吡啶基-吡啶基(尤其吡啶-1-基-吡啶基)、咪唑基-吡啶基(尤其咪唑-1-基-吡啶基)或吡啶基-噻吩基，如5-(吡啶-2-基)-噻吩-2-基。

在一特定詳述中，例示性Hh1可包括吡啶基-噻吩基，例如5-(吡啶-2-基)-噻吩-2-基。

Ah1 為一雜芳基及一芳基組成之雜芳基-芳基或芳基-雜芳基，該雜芳基選自由包含一或兩個各選自由氮、氧及硫組成之群之雜原子的單環5或6員雜芳基所組成之群，藉此該雜芳基及芳基藉由單鍵連接。

Ah1 可藉由該雜芳基或藉由該芳基部分連接母分子團。

該 Ah1 基之特定實施例指雜芳基-苯基，例如 3-(雜芳基)-苯基或 4-(雜芳基)-苯基。

Ah1 可包括(非侷限於)苯基-噻吩基或苯基-吡啶基。

或者，Ah1 可包括(非侷限於)呋喃基-苯基、吡唑基-苯基(如吡唑-1-基-苯基或 1H-吡唑-4-基-苯基)、咪唑基-苯基(如咪唑-1-基-苯基)或吡啶基-苯基。

在一特定詳述中，例示性 Ah1 基可包括 3-(吡唑基)-苯基、4-(吡唑基)-苯基、4-(吡啶基)-苯基或 3-(吡啶基)-苯基。

在一進一步特定詳述中，例示性 Ah1 基可包括 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、3-(1H-吡唑-4-基)-苯基或 4-(1H-吡唑-4-基)-苯基。

需要說明，各基 Hh1 及 Ah1 較佳藉由一環碳原子連接至部分 T1。

Har1 視情況經 R6111 及/或 R6112 取代且為包含一至三個各選自由氮、氧及硫組成之群之雜原子的單環或稠合雙環5至10員不飽和(雜芳族)雜芳基。在一詳述中提及了包含一至三個(尤其一至兩個)各選自由氮、氧及硫組成之群之雜原子的稠合(尤其苯稠合)雙環9-或10員雜芳基。Har1 之實例包括

(非侷限於)噻吩基、呋喃基、吡咯基、噁唑基、異噁唑基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、異噻唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基或嗒嗪基；及(尤其)其穩定苯并稠合衍生物，諸如苯并噻吩基、苯并呋喃基、吲哚基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并異噁唑基、苯并異噻唑基、苯并呋喃基、喹啉基、異喹啉基、喹唑啉基、喹諾啉基、吡嗪基或啉喹啉基；及嘌呤基、吡嗪基、嘧啶基或喋啶基。

在一特定詳述中，例示性Har1基可包括吡啶基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基及吲哚基，諸如(如)吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、苯并咪唑-2-基、苯并噁唑-2-基、苯并呋喃-2-基、苯并呋喃-3-基、苯并噻吩-2-基、苯并噻吩-3-基、吲哚-2-基、吲哚-3-基或吲哚-5-基。

在一進一步特定詳述中，例示性Har1基可為吲哚基，諸如(如)吲哚-2-基、吲哚-3-基或吲哚-5-基。

仍在一進一步特定詳述中，例示性Har1基可為吡啶基，諸如(如)吡啶-2-基、吡啶-3-基或吡啶-4-基。

對於Har1之進一步實例，可提及上述例示性Har1基之R6111-及/或R6112取代之衍生物。

Har1-1-4C-烷基代表上述1-4C-烷基，諸如(如)甲基、乙基或丙基，經上述Har1基之一取代，諸如(如)咪唑基、苯并咪唑基、吲哚基或吡咯基及其類似物或經取代衍生物。可提及下列實例(非侷限於)：吡啶基甲基(如吡啶-3-基-甲基)、

咪唑基甲基、吡咯基甲基、2-咪唑基乙基(如2-咪唑-5-基-乙基)、2-吡啶基乙基、3-(苯并呋喃-2-基)丙基、3-(苯并咪唑-2-基)丙基、2-吡啶基乙基(如2-吡啶-2-基-乙基或2-吡啶-3-基-乙基)、吡啶基甲基(如吡啶-2-基-甲基、吡啶-3-基-甲基或吡啶-5-基-甲基)、2-苯并咪唑基乙基(如2-苯并咪唑-2-基-乙基)、苯并咪唑基甲基(如苯并咪唑-2-基-甲基)及其類似物。

在一特定詳述中，例示性Har1-1-4C-烷基可包括吡啶基甲基(如吡啶-3-基-甲基、吡啶-4-基-甲基或吡啶-4-基-甲基)、2-吡啶基乙基(如2-吡啶-3-基-乙基)、吡啶基甲基(如吡啶-2-基-甲基、吡啶-3-基-甲基或吡啶-5-基-甲基)或2-吡啶基乙基(如2-吡啶基-2-基-乙基或2-吡啶基-3-基-乙基)。

在一進一步特定詳述中，例示性Har1-1-4C-烷基可包括吡啶-3-基-甲基、吡啶-4-基-甲基、2-吡啶-3-基-乙基、吡啶-2-基-甲基、吡啶-3-基-甲基、吡啶-5-基-甲基、2-吡啶基-2-基-乙基或2-吡啶基-3-基-乙基。

在基Har1-1-4C-烷基之上下文中，需說明Har1部分較佳藉由一環碳原子鍵結至1-4C-烷基部分。

彼等Har1-1-4C-烷基(其中Har1部分為含一苯環之稠合雙環)之一實施例指彼等其中Har1部分較佳藉由包含一或多個雜原子之環之一環碳原子連接至該1-4C-烷基部分的基團。

彼等Har1-1-4C-烷基(其中Har1部分為含一苯環之稠合雙環)之另一實施例指彼等其中Har1部分較佳藉由該苯環之

一環碳原子連接至該1-4C-烷基部分的基團。

Har2代表包含一至三個各選自由氮、氧及硫組成之群之雜原子的單環5或6員不飽和雜芳族環。Har2可包括(非侷限於)噻吩、噁唑、異噁唑、噻唑、異噻唑、咪唑、吡唑、三唑、噻二唑、噁二唑、吡啶、嘧啶、吡嗪或嗒嗪。

在一特定詳述中，例示性Har2基可為吡啶。

Cycl代表式Ia之環系統，其藉由部分A連接至羧醯胺基團之氮原子。Cycl可包括(非侷限於)經R71及/或R72取代之2-胺基苯基。

萘基(單獨或作為另一基團之一部分)包括萘-1-基及萘-2-基。

在本發明之含義中應瞭解，當根據本發明之化合物的兩個結構部分係藉由具有含義"鍵"之組份連接時，則該兩部分係藉由單鍵直接連接。

大體而言，除非另有說明，本文提及之雜環基指其所有可能之異構形式。

本文提及之雜環基(除非另有指明)尤其指其所有可能之位置異構物。

因而(例如)，術語吡啶基(pyridyl或pyridinyl，單獨或作為另一基團之一部分)包括吡啶-2-基、吡啶-3-基及吡啶-4-基。

本文陳述視情況經取代之組份(除非另有指明)可在任何可能之位置經取代。

本文提及之碳環基(單獨或作為其它基團之一部分)(除非

另有指明)可在任何可取代環碳原子上經其既定取代基或母分子團取代。

本文提及之雜環基(單獨或作為其它基團之一部分)(除非另有指明)可在任何可能之位置，諸如(如)於任何可取代環碳或環氮原子經其既定取代基或母分子團取代。

含可季銨化亞胺型環氮原子($-N=$)之環較佳可不經所提及之取代基或母分子團在該等亞胺型環氮原子上季銨化。

假定本文提及含未滿足價數之雜環之任何雜原子具有氫原子以滿足價數。

當任何組份中任何變數發生一次以上時，各定義係獨立的。

式I化合物之合適的鹽-視取代而定-為所有酸加成鹽或所有與鹼之加成鹽。尤其提及的是由通常用於製藥之醫藥學上容許之無機及有機酸及鹼所製成。彼等合適鹽為(一方面)水不溶性及(尤其)與下列酸之水溶性酸加成鹽，該等酸係諸如(例如)鹽酸、氫溴酸、磷酸、硝酸、硫酸、乙酸、檸檬酸、D-葡萄糖酸、苯甲酸、2-(4-羥基苯甲醯基)苯甲酸、丁酸、磺酸基水楊酸、順丁烯二酸、月桂酸、蘋果酸、反丁烯二酸、琥珀酸、草酸、酒石酸、恩貝酸、硬脂酸、甲苯磺酸、甲磺酸或3-羥基-2-萘酸，該等酸係用於鹽製備中-取決於是涉及單酸還是涉及多鹼酸且取決於需要何種鹽-以等莫耳定量比或一與其不同比例。

另一方面，與鹼之鹽-視取代-亦合適。所提及的與鹼之鹽的實例為鋰、鈉、鉀、鈣、鋁、鎂、鈦、銨、甲葡胺或

胍鹽，本文亦以等莫耳定量比或一與其不同之比例在鹽製備中使用該等鹼。

醫藥學上不容許之鹽(其可作為例如在工業範圍製備根據本發明之化合物期間作過程產物而獲得)經熟習此項技術者已知方法被轉化為醫藥學上容許之鹽。

根據專家知識，本發明之化合物及其鹽可含有(如在結晶形態中分離時)變化量之溶劑。因此本發明之範疇包括式I之化合物之所有溶劑合物及尤其所有水合物以及式I之化合物之鹽之所有溶劑合物及尤其所有水合物。

式I之化合物之取代基R61及R62可連接於關於苯環結合至T1之結合位置的鄰、間或對位，藉此較佳為間位或(尤其)對位之連接。

在另一實施例中，Ar1為經R61單取代之苯基，藉此較佳為關於苯環結合至T1之結合位置之間或對位的R61連接。

仍在另一實施例中，Ar1為經R61單取代之苯基，藉此較佳為關於苯環結合至T1之結合位置之對位的R61連接。

更值一提的根據本發明態樣1之化合物為彼等式I之化合物

其中

R1為氫或1-4C-烷基，

R2為氫或1-4C-烷基，

R3為氫或1-4C-烷基，

R4為氫或1-4C-烷基，

R5為氫或1-4C-烷基，

R6為-T1-Q1，其中

T1為一鍵或1-4C-伸烷基，

Q1為Ar1、Aa1、Hh1或Ah1，其中

Ar1為苯基或經R61取代之苯基，其中

R61為1-4C-烷基或-T2-N(R611)R612，其中

T2為一鍵，

R611為氫、1-4C-烷基、苯基-1-4C-烷基或Har1-1-4C-烷基，其中

Har1為

包含一、二或三個各選自由氮、氧及硫組成之群之雜原子的單環5員不飽和雜芳族環，或

包含一或兩個氮原子之單環6員不飽和雜芳族環，或

包含一、二或三個各選自由氮、氧及硫組成之群之雜原子的稠合雙環9員不飽和雜芳族環，或

包含一或兩個各選自由氮、氧及硫組成之群之雜原子的稠合雙環10員不飽和雜芳族環，且

R612為氫、1-4C-烷基或羥基-2-4C-烷基，

或R611及R612並包括其所鍵結之氮原子一起形成雜環Het1，其中

Het1為嗎啉基，

或者

T2為1-4C-伸烷基，

R611為氫、1-4C-烷基、苯基-1-4C-烷基或Har1-1-4C-烷基，其中

Har1 為

包含一、二或三個各選自由氮、氧及硫組成之群之雜原子的單環5員不飽和雜芳族環，或

包含一或兩個氮原子之單環6員不飽和雜芳族環，或

包含一、二或三個各選自由氮、氧及硫組成之群之雜原子的稠合雙環9員不飽和雜芳族環，或

包含一或兩個各選自由氮、氧及硫組成之群之雜原子的稠合雙環10員不飽和雜芳族環，且

R612 為 氫、1-4C-烷基或羥基-2-4C-烷基，

或者 R611 及 R612 並包括其所鍵結之氮原子一起形成雜環 Het1，其中

Het1 為 嗎啉基，

Aa1 為 聯苯基，

Hh1 為 聯吡啶基、吡啶基-吡啶基、咪啶基-吡啶基或吡啶基-噻吩基，

Ah1 為 吡啶基-苯基、吡啶基-苯基或咪啶基-苯基，

R7 為 羥基或2-胺基苯基，

及該等化合物之鹽。

更值一提的根據本發明態樣2之化合物為彼等式I之化合物

其中

R1 為 氫或1-4C-烷基，

R2 為 氫或1-4C-烷基，

R3 為 氫或1-4C-烷基，

R4為氫或1-4C-烷基，

R5為氫或1-4C-烷基，

R6為-T1-Q1，其中

T1為一鍵或1-4C-伸烷基，

Q1為Ar1或Aa1，其中

Ar1為苯基或經R61取代之苯基，其中

R61為1-4C-烷基或-T2-N(R611)R612，其中

T2為一鍵或1-4C-伸烷基，

R611為氫、1-4C-烷基或Har1-1-4C-烷基，其中

Har1為咪唑基、苯并咪唑基、吲哚基或吡咯基，

R612為氫或1-4C-烷基，

Aa1為聯苯基，

R7為羥基或2-胺基苯基，

及該等化合物之鹽。

尤其值得一提的根據本發明態樣1之化合物為彼等式I之
化合物

其中

R1為氫，

R2為氫，

R3為氫，

R4為氫，

R5為氫，

R6為-T1-Q1、Aa1、Hh1或Ah1，其中

T1為一鍵或1-2C-伸烷基，

Q1為Ar1，其中

Ar1為苯基或經R61取代之苯基，其中

R61為1-4C-烷基或-T2-N(R611)R612，其中

T2為一鍵，

R611為氫、1-4C-烷基、苯基-1-2C-烷基或Har1-1-2C-烷基，其中

Har1為吡啶基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基或吲哚基，且

R612為氫、1-4C-烷基或羥基-2-3C-烷基，

或R611及R612並包括其所鍵結之氮原子一起形成雜環Het1，其中

Het1為嗎啉基，

或者

T2為1-2C-伸烷基，

R611為氫、1-4C-烷基、苯基-1-2C-烷基或Har1-1-2C-烷基，其中

Har1為吡啶基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基或吲哚基，且

R612為氫、1-4C-烷基或羥基-2-3C-烷基，

或R611及R612並包括其所鍵結之氮原子一起形成雜環Het1，其中

Het1為嗎啉基，

Aa1為聯苯基，

Hh1為聯吡啶基、吡唑基-吡啶基、咪唑基-吡啶基或吡啶

基-噻吩基，

Ah1為吡啶基-苯基、吡唑基-苯基或咪唑基-苯基，

R7為羥基或2-胺基苯基，

及該等化合物之鹽。

尤其值得一提的根據本發明態樣2之化合物為彼等式I之化合物

其中

R1為氫，

R2為氫，

R3為氫，

R4為氫，

R5為氫，

R6為-T1-Q1或聯苯基，其中

T1為一鍵或1-2C-伸烷基，

Q1為Ar1，其中

Ar1為苯基或經R61取代之苯基，其中

R61為1-4C-烷基或-T2-N(R611)R612，其中

T2為一鍵或1-2C-伸烷基，

R611為1-4C-烷基或Har1-1-2C-烷基，其中

Har1為苯并咪唑基或吲哚基，

R612為1-4C-烷基，

R7為羥基或2-胺基苯基，

及該等化合物之鹽。

更尤其值得一提的根據本發明態樣1之化合物為彼等式I

之化合物

其中

R1為氫，

R2為氫，

R3為氫，

R4為氫，

R5為氫，

R6為-T1-Q1、Aa1、Hh1、Ah1或苄基，其中

T1為一鍵，

Q1為Ar1，其中

Ar1為苯基或經R61取代之苯基，其中

R61為1-4C-烷基或-T2-N(R611)R612，其中

T2為一鍵，

R611為1-4C-烷基，且

R612為1-4C-烷基，

或者

T2為1-2C-伸烷基，

R611為氫、1-4C-烷基、苯基-1-2C-烷基或Har1-1-2C-烷基，其中

Har1為吡啶基或吡咯基，且

R612為氫、1-4C-烷基或羥基-2-3C-烷基，

或R611及R612並包括其所鍵結之氮原子一起形成雜環

Het1，其中

Het1為嗎啉基，

Aa1 為 1,1'-聯苯-4-基或 1,1'-聯苯-3-基，

Hh1 為 吡啶基-噻吩基，

Ah1 為 3-(吡啶基)-苯基、3-(吡唑基)-苯基、4-(吡啶基)-
苯基或 4-(吡唑基)-苯基，

R7 為 羥基或 2-胺基苯基，

及該等化合物之鹽。

更尤其值得一提的根據本發明態樣 2 之化合物為彼等式 I
之化合物

其中

R1 為 氫，

R2 為 氫，

R3 為 氫，

R4 為 氫，

R5 為 氫，

R6 為 -T1-Q1，聯苯基或苄基，其中

T1 為 一鍵，

Q1 為 Ar1，其中

Ar1 為 經 R61 取代之苯基，尤其 4-(R61)-苯基，其中

R61 為 甲基，二甲基胺基或 -T2-N(R611)R612，其中

T2 為 亞甲基，

R611 為 甲基或 2-(吡啶-2-基)乙基，

R612 為 甲基，

R7 為 羥基或 2-胺基苯基，

及該等化合物之鹽。

仍更尤其值得一提的根據本發明態樣1之化合物為彼等式I之化合物

其中

R1為氫，

R2為氫，

R3為氫，

R4為氫，

R5為氫，

R6為-T1-Q1、Aa1、Hh1、Ah1或苄基，其中

T1為一鍵，

Q1為Ar1，其中

Ar1為苯基、3-(R61)-苯基或4-(R61)-苯基，其中

R61為甲基或-T2-N(R611)R612，其中

或者

T2為一鍵，

R611為甲基，且

R612為甲基，

或者

T2為亞甲基，

R611為氫、甲基、異丁基、苄基、Har1-甲基或2-(Har1)-乙基，其中

Har1為吡啶基或吲哚基，且

R612為氫、甲基或2-羥基-乙基，

或R611及R612並包括其所鍵結之氮原子一起形成雜環

Het1，其中

Het1為嗎啉基，

Aa1為1,1'-聯苯-4-基或1,1'-聯苯-3-基，

Hh1為吡啶基-噻吩基，

Ah1為3-(吡啶基)-苯基、3-(吡啶基)-苯基、4-(吡啶基)-
苯基或4-(吡啶基)-苯基，

R7為羥基或2-胺基苯基，

及該等化合物之鹽。

仍更尤其值得一提的根據本發明態樣1之化合物為彼等
式I之化合物

其中

R1為氫，

R2為氫，

R3為氫，

R4為氫，

R5為氫，

R6為-T1-Q1、Aa1、Hh1、Ah1或苄基，其中

T1為一鍵，

Q1為Ar1，其中

Ar1為苯基、3-(R61)-苯基或4-(R61)-苯基，其中

R61為甲基或-T2-N(R611)R612，其中

T2為一鍵，

R611為甲基，且

R612為甲基，

或者

T2為亞甲基，

R611為氫、甲基、異丁基、苄基、Har1-甲基或2-(Har1)-乙基其中

Har1為吡啶-3-基、吡啶-4-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基或吡啶-5-基，且

R612為氫、甲基或2-羥基-乙基，

或R611及R612並包括其所鍵結之氮原子一起形成雜環Het1，其中

Het1為嗎啉基，

Aa1為1,1'-聯苯-4-基或1,1'-聯苯-3-基，

Hh1為5-(吡啶-2-基)-噻吩-2-基，

Ah1為3-(吡啶-3-基)-苯基、3-(吡啶-4-基)-苯基、3-(吡啶-1-基)-苯基、3-(1H-吡啶-4-基)-苯基、4-(吡啶-3-基)-苯基、4-(吡啶-4-基)-苯基、4-(吡啶-1-基)-苯基或4-(1H-吡啶-4-基)-苯基，

R7為羥基或2-胺基苯基，

及該等化合物之鹽。

需強調之根據本發明態樣1之化合物為彼等式I之化合物其中

R1為氫，

R2為氫，

R3為氫，

R4為氫，

R5為氫，

R6為-T1-Q1、Aa1、Hh1、Ah1或苄基，其中

T1為一鍵，

Q1為Ar1，其中

Ar1為苯基、3-(R61)-苯基或4-(R61)-苯基，其中

R61為甲基或-T2-N(R611)R612，其中

T2為一鍵，

R611為甲基，且

R612為甲基，

或者

T2為亞甲基，

R611為氫、異丁基、苄基、Har1-甲基或2-(Har1)-乙基，
其中

Har1為吡啶-3-基、吡啶-4-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基或
吡啶-5-基，且

R612為氫，

或者

T2為亞甲基，

R611為甲基或2-(Har1)-乙基，其中

Har1為吡啶-2-基，且

R612為甲基，

或者

T2為亞甲基，

R611為2-(Har1)-乙基，其中

Har1為吡啶-2-基，且

R612為2-羥基-乙基，

或者

T2為亞甲基，且

R611及R612並包括其所鍵結之氮原子一起形成雜環

Het1，其中

Het1為嗎啉基，

Aa1為1,1'-聯苯-4-基或1,1'-聯苯-3-基，

Hh1為5-(吡啶-2-基)-噻吩-2-基，

Ah1為3-(吡啶-3-基)-苯基、3-(吡啶-4-基)-苯基、3-(吡啶-1-基)-苯基、3-(1H-吡啶-4-基)-苯基、4-(吡啶-3-基)-苯基、4-(吡啶-4-基)-苯基、4-(吡啶-1-基)-苯基或4-(1H-吡啶-4-基)-苯基，

R7為羥基，

及該等化合物之鹽。

仍需強調之根據本發明態樣1之化合物為彼等式I之化合物

其中

R1為氫，

R2為氫，

R3為氫，

R4為氫，

R5為氫，

R6為-T1-Q1、Aa1、Hh1、Ah1或苄基，其中

T1 為一鍵，

Q1 為 Ar1，其中

Ar1 為苯基，3-(R61)-苯基或 4-(R61)-苯基，其中

R61 為甲基或 -T2-N(R611)R612，其中

T2 為一鍵，

R611 為甲基，且

R612 為甲基，

或者

T2 為亞甲基，

R611 為氫、異丁基、苄基、Har1-甲基或 2-(Har1)-乙基，

其中

Har1 為吡啶-3-基、吡啶-4-基、吡啶-3-基或吡啶-5-基，且

R612 為氫，

或者

T2 為亞甲基，

R611 為甲基或 2-(Har1)-乙基，其中

Har1 為吡啶-2-基，且

R612 為甲基，

或者

T2 為亞甲基，

R611 為 2-(Har1)-乙基，其中

Har1 為吡啶-2-基，且

R612 為 2-羥基-乙基，

或者

T2為亞甲基，及

R611及R612並包括其所鍵結之氮原子一起形成雜環Het1，其中

Het1為嗎啉基，

Aa1為1,1'-聯苯-4-基或1,1'-聯苯-3-基，

Hh1為5-(吡啶-2-基)-噻吩-2-基，

Ah1為3-(吡啶-3-基)-苯基、3-(吡啶-4-基)-苯基、3-(吡唑-1-基)-苯基、3-(1H-吡唑-4-基)-苯基、4-(吡啶-3-基)-苯基、4-(吡啶-4-基)-苯基、4-(吡唑-1-基)-苯基或4-(1H-吡唑-4-基)-苯基，

R7為2-胺基苯基，

及該等化合物之鹽。

對根據本發明之化合物之一特定興趣指藉由下列實施例之一或(可能時)多個組合而包括於本發明之範疇內的彼等根據本發明之化合物。

根據本發明之化合物之一實施例係關於彼等式I之化合物，其中R1、R2、R3、R4及R5均為氫。

根據本發明之化合物之另一實施例係關於彼等式I之化合物，其中R7為羥基。

根據本發明之化合物之另一實施例係關於彼等式I之化合物，其中R7為Cyc1，藉此在其子實施例中Cyc1為2-苯基。

根據本發明之化合物之另一實施例係關於彼等式I之化合物，其中R7為2-胺基苯基。

根據本發明之化合物之另一實施例係關於彼等式I之化

合物，其中R6為Aa1。

根據本發明之化合物之另一實施例係關於彼等式I之化合物，其中R6為Ar1或-CH₂-Ar1。

根據本發明之化合物之另一實施例係關於彼等式I之化合物，其中Ar1為經R61取代之苯基。

根據本發明之化合物之另一實施例係關於彼等式I之化合物，其中Ar1為在關於苯環結合至T1之結合位置之間位經R61單取代之苯基。

根據本發明之化合物之另一實施例係關於彼等式I之化合物，其中Ar1為在關於苯環結合至T1之結合位置之對位經R61單取代之苯基。

根據本發明之化合物之另一實施例係關於彼等式I之化合物，其中R6為Hh1。

根據本發明之化合物之另一實施例係關於彼等式I之化合物，其中R6為Ah1。

根據本發明之化合物之另一實施例係關於彼等式I之化合物，其中T2為一鍵。

根據本發明之化合物之另一實施例係關於彼等式I之化合物，其中T2為1-4C-伸烷基，諸如(如)亞甲基。

根據本發明之化合物之另一實施例係關於彼等式I之化合物，其中

R6為Ar1，其中

Ar1為經R61取代之苯基，其中

R61為-T2-N(R611)R612，其中

T2為一鍵。

根據本發明之化合物之另一實施例係關於彼等式I之化合物，其中

R6為Ar1，其中

Ar1為經R61取代之苯基，其中

R61為-T2-N(R611)R612，其中

T2為1-4C-伸烷基，諸如(如)亞甲基。

根據本發明之化合物之另一實施例係關於彼等式I之化合物，其中

R1、R2、R3、R4及R5均為氫，且

R6為Ar1，其中

Ar1為選自由下列各基組成之群之任一者：

3-甲基-苯基、4-甲基-苯基、

3-二甲基胺基-苯基、4-二甲基胺基-苯基、

3-胺基甲基-苯基、4-胺基甲基-苯基、

3-(嗎啉-4-基-甲基)-苯基、4-(嗎啉-4-基-甲基)-苯基、

3-(N-苄基胺基-甲基)-苯基、3-(N-異丁基胺基-甲基)-苯基、

4-(N-苄基胺基-甲基)-苯基、4-(N-異丁基胺基-甲基)-苯基、

3-[N-(吡啶基甲基)胺基-甲基]-苯基、3-[N-(吡啶基甲基)胺基-甲基]-苯基、

4-[N-(吡啶基甲基)胺基-甲基]-苯基、4-[N-(吡啶基甲基)胺基-甲基]-苯基、

3-(N,N-二甲基胺基-甲基)-苯基、4-(N,N-二甲基胺基-甲基)-苯基、

3-[N,N-(2-吡啶基乙基)-甲基-胺基-甲基]-苯基、
4-[N,N-(2-吡啶基乙基)-甲基-胺基-甲基]-苯基、

3-[N,N-(2-吡啶基乙基)-(2-羥基乙基)-胺基-甲基]-苯基，
及4-[N,N-(2-吡啶基乙基)-(2-羥基乙基)-胺基-甲基]-苯基。

根據本發明之化合物之另一實施例係關於彼等式I之化合物，其中

R1、R2、R3、R4及R5均為氫，且

R6為Aa1，其中

Aa1為聯苯基。

根據本發明之化合物之另一實施例係關於彼等式I之化合物，其中

R1、R2、R3、R4及R5均為氫，且

R6為Ha1，其中

Ha1為吡啶基-噻吩基。

根據本發明之化合物之另一實施例係關於彼等式I之化合物，其中

R1、R2、R3、R4及R5均為氫，且

R6為Ah1，其中

Ah1為3-(吡啶基)-苯基、4-(吡啶基)-苯基、4-(吡啶基)-苯基或3-(吡啶基)-苯基。

根據本發明之化合物之另一實施例係關於彼等式I之化合物，其中R1、R2、R3、R4及R5均為氫，且R7為羥基。

根據本發明之化合物之另一實施例係關於彼等式I之化合物，其中R1、R2、R3、R4及R5均為氫，且R7為Cycl。

根據本發明之化合物之另一實施例係關於彼等式I之化合物，其中R1、R2、R3、R4及R5均為氫，且R7為2-胺基苯基。

根據本發明之化合物之另一實施例係關於彼等式I之化合物，其中R1、R2、R3、R4及R5均為氫，且R7為胺基吡啶基。

根據本發明之化合物之一特定實施例係關於彼等式I之化合物，其中

R1、R2、R3、R4及R5均為氫，且

R6為Arl，其中

Arl為選自由下列各基組成之群之任一：

3-甲基-苯基、4-甲基-苯基、

3-二甲基胺基-苯基、4-二甲基胺基-苯基、

3-胺基甲基-苯基、4-胺基甲基-苯基、

3-(嗎啉-4-基-甲基)-苯基、4-(嗎啉-4-基-甲基)-苯基、

3-(N-苄基胺基-甲基)-苯基、3-(N-異丁基胺基-甲基)-苯基、

4-(N-苄基胺基-甲基)-苯基、4-(N-異丁基胺基-甲基)-苯基、

3-[N-(吡啶-3-基-甲基)胺基-甲基]-苯基、3-[N-(吡啶-4-基-甲基)胺基-甲基]-苯基、

3-[N-(吡啶-5-基-甲基)胺基-甲基]-苯基、3-[N-(吡啶-3-

基-甲基)胺基-甲基]-苯基、

4-[N-(吡啶-3-基-甲基)胺基-甲基]-苯基、4-[N-(吡啶-4-基-甲基)胺基-甲基]-苯基、

4-[N-(吡啶-5-基-甲基)胺基-甲基]-苯基、4-[N-(吡啶-3-基-甲基)胺基-甲基]-苯基、

3-(N,N-二甲基胺基-甲基)-苯基、4-(N,N-二甲基胺基-甲基)-苯基、

3-{N,N-[2-(吡啶-2-基)-乙基]-甲基-胺基-甲基}-苯基、
4-{N,N-[2-(吡啶-2-基)-乙基]-甲基-胺基-甲基}-苯基、

3-{N,N-[2-(吡啶-2-基)-乙基]-(2-羥基乙基)-胺基-甲基}-
苯基，及4-{N,N-[2-(吡啶-2-基)-乙基]-(2-羥基乙基)-胺基-
甲基}-苯基，且

R7為羥基，

及其鹽。

根據本發明之化合物之另一特定實施例係關於彼等式I
之化合物，其中

R1、R2、R3、R4及R5均為氫，且

R6為Aa1，其中

Aa1為1,1'-聯苯-4-基或1,1'-聯苯-3-基，及

R7為羥基，

及其鹽。

根據本發明之化合物之另一特定實施例係關於彼等式I
之化合物，其中

R1、R2、R3、R4及R5均為氫，且

R6為Ha1，其中

Ha1為5-(吡啶-2-基)-噻吩-2-基，且

R7為羥基，

及其鹽。

根據本發明之化合物之另一特定實施例係關於彼等式I之化合物，其中

R1、R2、R3、R4及R5均為氫，且

R6為Ah1，其中

Ah1為3-(吡啶-1-基)-苯基、4-(吡啶-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、3-(1H-吡啶-4-基)-苯基或4-(1H-吡啶-4-基)-苯基，

R7為羥基，

及其鹽。

根據本發明之化合物之另一特定實施例係關於彼等式I之化合物，其中

R1、R2、R3、R4及R5均為氫，且

R6為Ar1，其中

Ar1為選自由下列各基組成之群之任一者：

3-甲基-苯基、4-甲基-苯基、

3-二甲基胺基-苯基、4-二甲基胺基-苯基、

3-胺基甲基-苯基、4-胺基甲基-苯基、

3-(嗎啉-4-基-甲基)-苯基、4-(嗎啉-4-基-甲基)-苯基、

3-(N-苄基胺基-甲基)-苯基、3-(N-異丁基胺基-甲基)-苯

基、

4-(N-苄基胺基-甲基)-苯基、4-(N-異丁基胺基-甲基)-苯基、

3-[N-(吡啶-3-基-甲基)胺基-甲基]-苯基、3-[N-(吡啶-4-基-甲基)胺基-甲基]-苯基、

3-[N-(吡啶-5-基-甲基)胺基-甲基]-苯基、3-[N-(吡啶-3-基-甲基)胺基-甲基]-苯基、

4-[N-(吡啶-3-基-甲基)胺基-甲基]-苯基、4-[N-(吡啶-4-基-甲基)胺基-甲基]-苯基、

4-[N-(吡啶-5-基-甲基)胺基-甲基]-苯基、4-[N-(吡啶-3-基-甲基)胺基-甲基]-苯基、

3-(N,N-二甲基胺基-甲基)-苯基、4-(N,N-二甲基胺基-甲基)-苯基、

3-{N,N-[2-(吡啶-2-基)-乙基]-甲基-胺基-甲基}-苯基、4-{N,N-[2-(吡啶-2-基)-乙基]-甲基-胺基-甲基}-苯基、

3-{N,N-[2-(吡啶-2-基)-乙基]-(2-羥基乙基)-胺基-甲基}-苯基，及4-{N,N-[2-(吡啶-2-基)-乙基]-(2-羥基乙基)-胺基-甲基}-苯基，且

R7為2-胺基苯基，

及其鹽。

根據本發明之化合物之另一特定實施例係關於彼等式I之化合物，其中

R1、R2、R3、R4及R5均為氫，且

R6為Aa1，其中

Aa1為1,1'-聯苯-4-基或1,1'-聯苯-3-基，且

R7為2-胺基苯基，

及其鹽。

根據本發明之化合物之另一特定實施例係關於彼等式I之化合物，其中

R1、R2、R3、R4及R5均為氫，且

R6為Ha1，其中

Ha1為5-(吡啶-2-基)-噻吩-2-基，且

R7為2-胺基苯基，

及其鹽。

根據本發明之化合物之另一特定實施例係關於彼等式I之化合物，其中

R1、R2、R3、R4及R5均為氫，且

R6為Ah1，其中

Ah1為3-(吡啶-1-基)-苯基、4-(吡啶-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、3-(1H-吡啶-4-基)-苯基或4-(1H-吡啶-4-基)-苯基，

R7為2-胺基苯基，

及其鹽。

根據本發明之化合物之例示性化合物可包括選自由下列化合物中之任一者：

1. (E)-N-羥基-3-[1-(甲苯-4-磺醯基)-1-H-吡咯-3-基]-丙烯醯胺

2. N-羥基-3-(1-苯基甲磺醯基-1H-吡咯-3-基)-丙烯醯胺
3. (E)-3-[1-(聯苯基-4-磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-N-羥基-丙烯醯胺
4. (E)-3-[1-(4-二甲基胺基-苯磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-N-羥基-丙烯醯胺
5. (E)-N-(2-胺基-苯基)-3-[1-(甲苯-4-磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯醯胺
6. (E)-N-(2-胺基-苯基)-3-(1-苯基甲磺醯基-1H-吡咯-3-基)-丙烯醯胺
7. (E)-N-(2-胺基-苯基)-3-[1-(聯苯基-4-磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯醯胺
8. (E)-N-(2-胺基-苯基)-3-[1-(4-二甲基胺基-苯磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯醯胺
9. (E)-N-羥基-3-(1-[4-((2-(1H-吡咯-2-基)-乙基)-甲基-胺基)-甲基)-苯磺醯基]-1H-吡咯-3-基)-丙烯醯胺
10. (E)-3-[1-(4-二甲胺基甲基-苯磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-N-羥基-丙烯醯胺
11. (E)-N-羥基-3-[1-(4-{[(吡啶-3-基甲基)-胺基]-甲基}-苯磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯醯胺
12. (E)-N-羥基-3-[1-(4-{[(1H-吡咯-3-基甲基)-胺基]-甲基}-苯磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯醯胺
13. (E)-3-{1-[4-(苄基胺基-甲基)-苯磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-N-羥基-丙烯醯胺
14. (E)-N-羥基-3-{1-[4-(異丁基胺基-甲基)-苯磺醯基]-1H-

吡咯-3-基}-丙烯醯胺

15. (E)-N-羥基-3-[1-(4-{[(1H-吡啶-5-基甲基)-胺基]-甲基}-苯磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯醯胺
16. (E)-N-羥基-3-[1-(4-{[(吡啶-4-基甲基)-胺基]-甲基}-苯磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯醯胺
17. (E)-3-[1-(4-胺基甲基-苯磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-N-羥基-丙烯醯胺
18. (E)-N-羥基-3-[1-(4-吡啶-4-基-苯磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯醯胺
19. (E)-N-羥基-3-{1-[4-(1H-吡啶-4-基)-苯磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯醯胺
20. (E)-N-(2-胺基-苯基)-3-[1-(4-吡啶-4-基-苯磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯醯胺
21. (E)-N-(2-胺基-苯基)-3-[1-(4-吡啶-3-基-苯磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯醯胺
22. (E)-N-(2-胺基-苯基)-3-{1-[4-(1H-吡啶-4-基)-苯磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯醯胺
23. (E)-3-[1-(聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-N-羥基-丙烯醯胺
24. (E)-N-羥基-3-[1-(5-吡啶-2-基-噻吩-2-磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯醯胺
25. (E)-N-羥基-3-[1-(4-吡啶-1-基-苯磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯醯胺
26. (E)-N-(2-胺基-苯基)-3-[1-(5-吡啶-2-基-噻吩-2-磺醯

基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯醯胺

27. (E)-N-羥基-3-[1-(4-嗎啉-4-基甲基-苯磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯醯胺

28. (E)-N-羥基-3-{1-[4-((2-羥基-乙基)-[2-(1H-吡啶-2-基)-乙基]-胺基)-甲基)-苯磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯醯胺

29. (E)-N-羥基-3-[1-(3-吡啶-4-基-苯磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯醯胺

30. (E)-N-(2-胺基-苯基)-3-[1-(3-吡啶-4-基-苯磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯醯胺

31. (E)-N-(2-胺基-苯基)-3-[1-(3-吡啶-3-基-苯磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯醯胺

32. (E)-N-羥基-3-{1-[3-(1H-吡啶-4-基)-苯磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯醯胺及

33. (E)-N-(2-胺基-苯基)-3-{1-[3-(1H-吡啶-4-基)-苯磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯醯胺，

及其鹽。

【實施方式】

根據本發明之化合物可(例如)如以下反應流程所示且根據隨後具體反應步驟製備，或(尤其)以下列實例中以實例方式所描述之方法，或者類似或相似於熟習此項技術者已知之製備程序及合成策略。

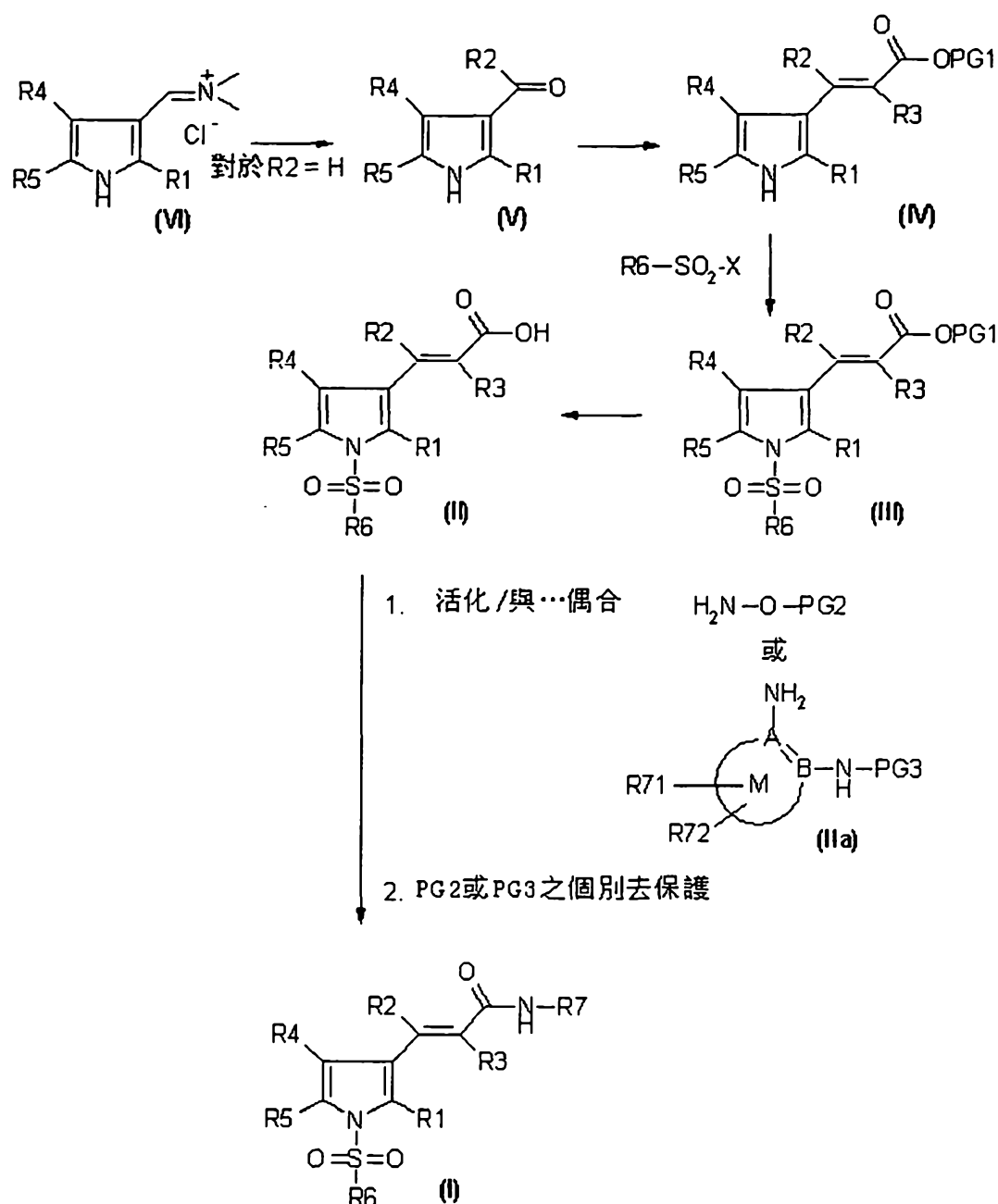
在反應流程1中，(例如)藉由縮合反應(與丙二酸衍生物)或藉由 Wittig 或 Julia 反應或(尤其在 R2 為氫之情況下)藉由

Horner-Wadsworth-Emmons反應(與 β -(烷氧基羰基)-磷酸二烷基酯)延長式V之化合物(其中R1、R2、R4及R5具有上述含義)之碳鏈以獲得式IV之化合物，其中R1、R2、R3、R4及R5具有上述含義且PG1代表羧基之合適暫時保護基團，例如第三丁基或T. Greene及P. Wuts之"Protective Groups in Organic Synthesis" (John Wiley及Sons, Inc. 1999, 3rd Ed.) 或P. Kocienski之"Protecting Groups (Thieme Foundations Organic Chemistry Series N Group" (Thieme Medical Publishers, 2000)中所提及之彼等技術中已知之保護基團。

已知式V之化合物(其中R1、R2、R4及R5具有上述含義)，或其可根據技術中已知之程序製備，或在R2為氫之情況下可如下列實例中所描述自式VI之化合物獲得。

已知式VI之化合物或者其可以已知方式或如下列實例中描述得到。

反應流程1



式 VI 之化合物 (其中 R1、R2、R4 及 R5 具有上述含義且 PG1 代表該合適暫時保護基團) 可與式 $\text{R6-SO}_2\text{-X}$ 之化合物 (其中 R6 具有上述含義且 X 為合適離去基團，諸如氯) 以得到相應式 III 之化合物。

在下一反應步驟中，式 III 之化合物的保護基團 PG1 可以下列實例中描述或根據技術中已知之方式移除以獲得式 II 之化合物。

已知式 $R6-SO_2-X$ 之化合物或其可以已知方式製備。

式 II 之化合物(其中 $R1$ 、 $R2$ 、 $R4$ 、 $R5$ 及 $R6$ 具有上文給出之含義)可與式 $H_2N-O-PG2$ (其中 $PG2$ 為合適氧保護基團，諸如(如)合適矽烷基或四氫吡喃-2-基保護基團)或 IIa(其中 $PG3$ 代表合適氮保護基團，諸如(如)第三丁氧基羰基保護基團)之化合物偶合，藉由與醯胺鍵連接試劑反應，視情況在熟習此項技術者已知之偶合添加劑存在下。可提及的熟習此項技術者已知之例示性醯胺鍵連接試劑為(例如)碳化二醯亞胺(如二環己基碳化二醯亞胺或(較佳)1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二醯亞胺鹽酸鹽)、偶氮二羧酸衍生物(如偶氮二羧酸二乙酯)、脲鎗鹽[如 O-(苯并三唑-1-基)- N,N,N',N' -四甲基脲四氟硼酸鹽或 O-(苯并三唑-1-基)- N,N,N',N' -四甲基-脲-六氟磷酸鹽]及 N,N' -羰基二咪唑。

或者，可在偶合反應前藉由形成酸鹵化物或酸酐，視情況在現場程序中而不分離該酸鹵化物或酸酐，從而活化式 II 之化合物。

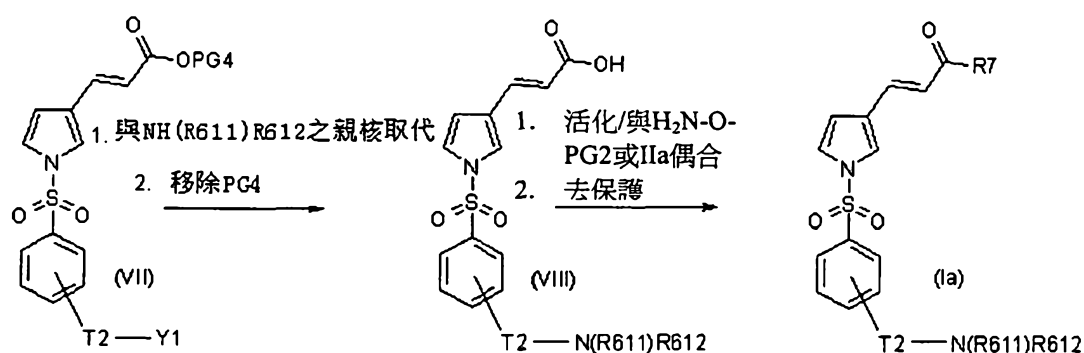
已知式 $H_2N-O-PG2$ 或 IIa 之化合物，或其可根據技術中已知方法製備。

以熟習此項技術者已知方法或如下列給出式 I 之化合物(其中 $R1$ 、 $R2$ 、 $R3$ 、 $R4$ 、 $R5$ 、 $R6$ 及 $R7$ 具有上述含義)之實例中所描述來移除保護基團 $PG2$ 或 $PG3$ 。

式 I 之化合物(其中 $T2$ 為 1-4C-伸烷基，尤其為亞甲基)可以下列反應流程 2 至 5 中概述製備，且如下詳述，或如下列實例中例示之方法，或者類似或相似該等方法。

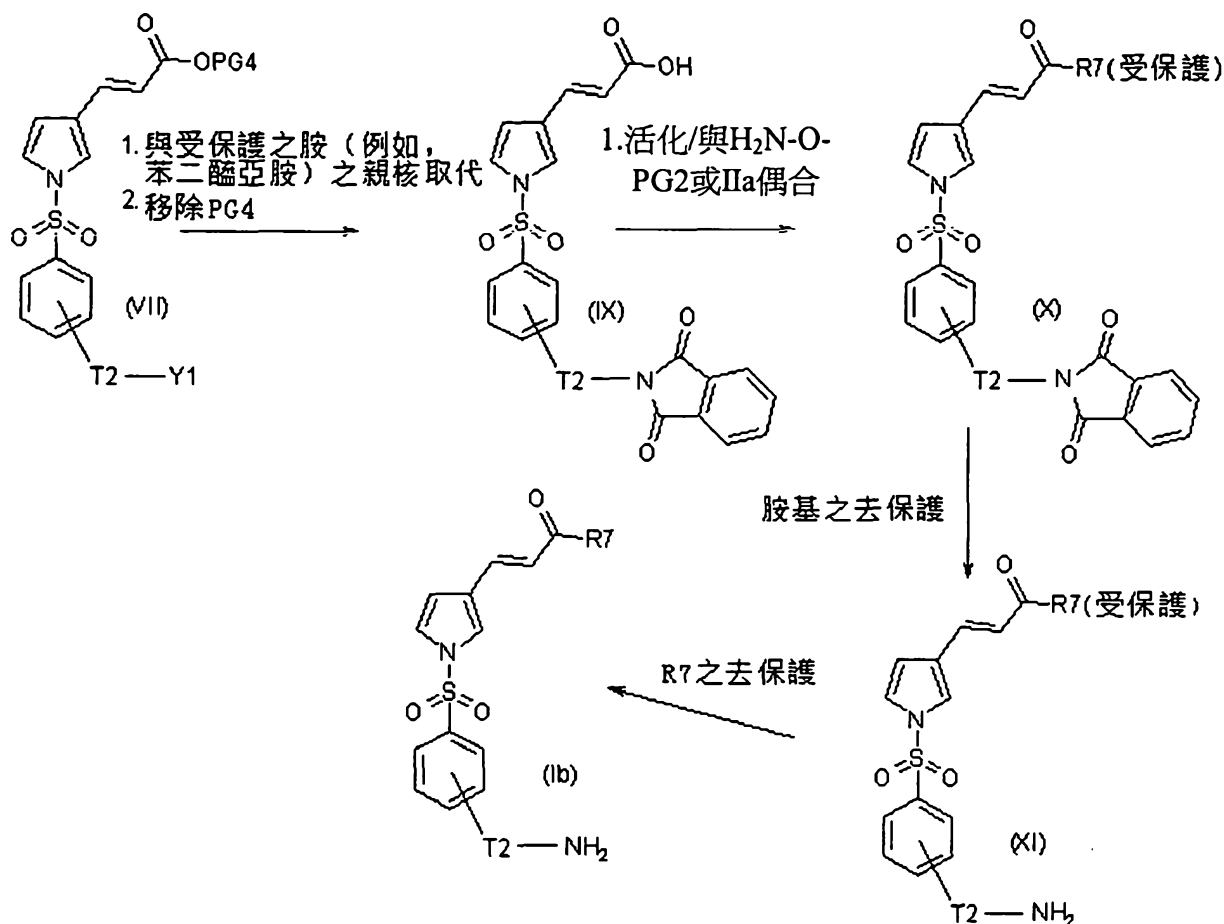
如反應流程2所示，式VII之化合物(其中T2為1-4C-伸烷基，尤其為亞甲基，且Y1為合適離去基團，諸如(如)碘、氯或(尤其)溴，且PG4代表羧基之合適臨時保護基團，例如第三丁基)可與式HN(R611)R612之化合物反應以在技術中已知之親核取代反應中得到相應胺基化合物，藉由移除PG4將該等胺基化合物去保護以得到相應式VIII之游離酸，該等游離酸可如上述與式H₂N-O-PG2或IIa進行偶合以在移除PG2及PG3後得到相應式Ia之化合物。

反應流程2



或者如反應流程3所示，式VII之化合物(其中T2為1-4C-伸烷基，尤其為亞甲基，且Y1為合適離去基團，諸如(如)碘、氯或(尤其)溴，且PG4代表羧基之合適臨時保護基團，例如第三丁基)可與臨時保護之胺(第一或尤其第二胺，諸如(如)苯二醢亞胺)反應以在技術中已知之親核取代反應中得到相應胺基化合物，藉由移除PG4將該等胺基化合物去保護以得到相應式IX之游離酸，該等游離酸可如上述與式H₂N-O-PG2或IIa進行偶合得到式X之相應化合物。

反應流程 3



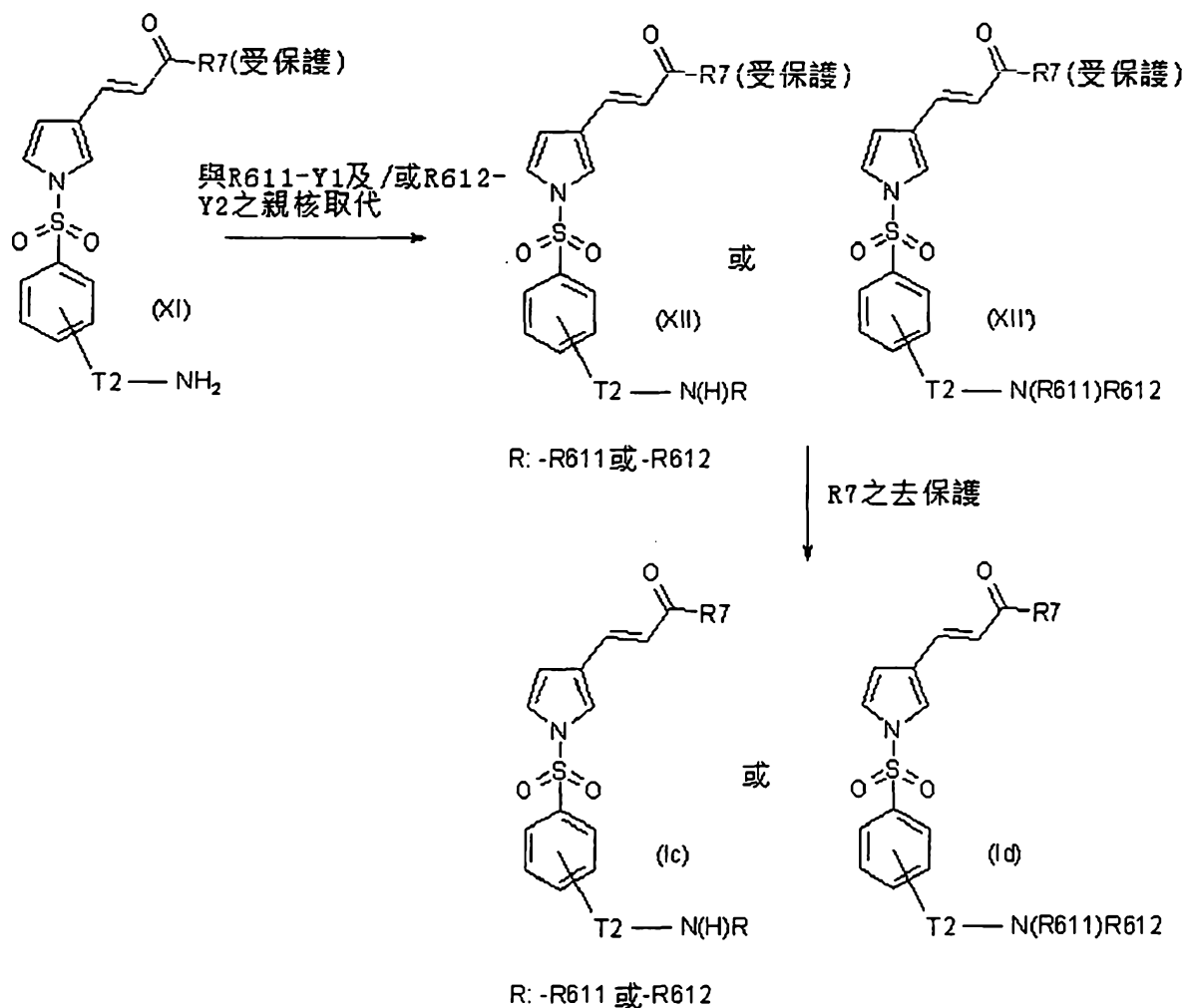
式 X 之化合物之胺基部分可在技術中已知方法中去保護以得到相應式 XI 之化合物，諸如(如)當使用苯二醯亞胺基保護基團時，其可以熟習此項技術者本身慣例之方法(如借助於胼)移除。

可將式 XI 之化合物去保護以得到相應式 Ib 之化合物。

或者如反應流程 4 所示，式 XI 之化合物可與式 R611-Y1 及 / 或 R612-Y2 之化合物(其中 R611 及 R612 具有上文給出之含義且不同於氫，且 Y1 及 Y2 為合適離去基團，諸如(如)氯、溴、碘或磺酸酯(如三氟甲磺酸酯)離去基團)反應以在技術中已知之親核取代反應中得到相應式 XII 或 XII' 之化合物。

可將式 XII 或 XII' 之化合物去保護以分別得到相應式 Ic 或 Id 之化合物。

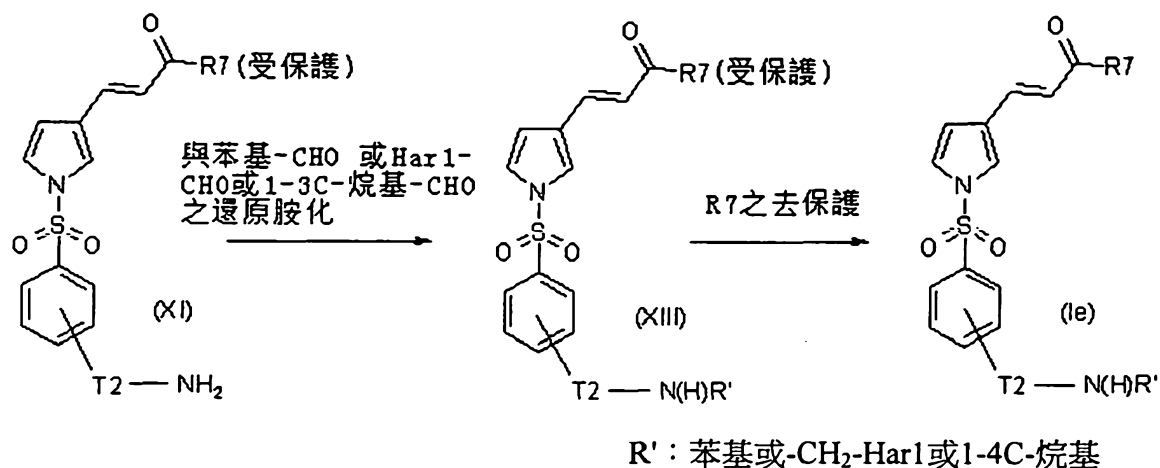
反應流程 4



仍或者，如反應流程 5 所示，式 XI 之化合物可與醛或酮進行還原胺化反應，諸如(如)式 XI 之化合物可與苯甲醛肟或式 1-3C-烷基-CHO 或 $\text{Har}^1\text{-CHO}$ 之化合物(其中 Har^1 具有上文給出之含義)反應以在技術中已知之還原胺化反應中得到相應式 XIII 之化合物。

可將式 XIII 之化合物去保護以得到相應式 Ie 之化合物。

反應流程 5

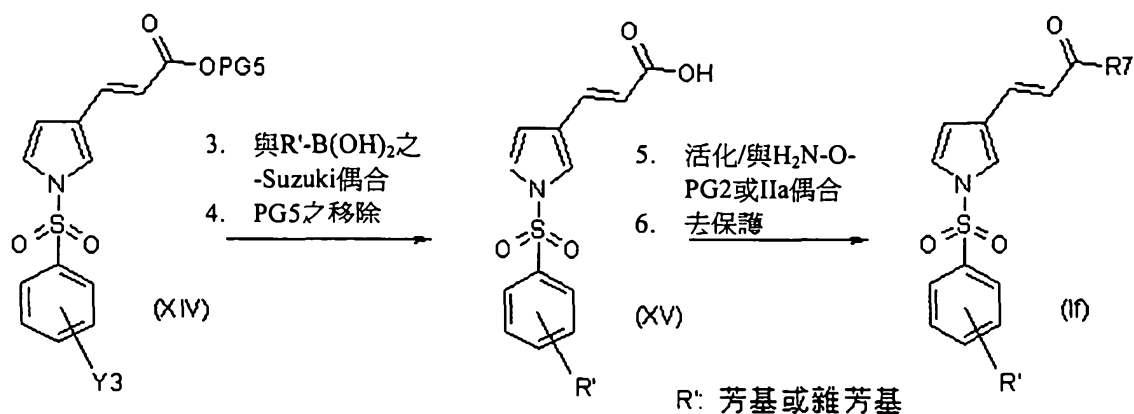


根據反應流程 1 所示及上述合成路徑可獲得式 VII 之化合物。

已知上述式 HN(R611)R612、R611-Y1、R612-Y2、1-3C-烷基-CHO 或 Har1-CHO 之化合物，或其可根據技術中已知之程序獲得。

式 I 之化合物 (其中 R6 為 Aa1 或 Ah1) 可以下列反應流程 6 中概述製備，且如下詳述，或如下列實例中所例示，或者與其類似或相似。

反應流程 6：



如反應流程 6 所示，式 XIV 之化合物 (其中 Y3 為合適離去

基團，諸如(如)碘或溴，且PG5代表羧基之合適臨時保護基團，例如第三丁基)可與式 $R'-B(OH)_2$ 之硼酸(其中 R' 為上述Aa1或Ha1基之終端芳基或雜芳基部分)或其硼酸酯(如四甲基乙二醇酯)反應以在技術中已知之Suzuki反應中得到相應CC偶合之化合物，藉由移除PG5將該等CC偶合之化合物去保護以得到相應式XV之游離酸，該等游離酸可如上述與式 $H_2N-O-PG2$ 或IIa進行偶合以在移除PG2及PG3後得到相應式If之化合物。

該Suzuki反應係以熟習者本身慣用之方法或如下列實例中描述或者類似或相似之方法進行。

根據反應流程1所示及上述合成路徑可獲得式XIV之化合物。

已知上述式 $R'-B(OH)_2$ 之化合物，或其可根據技術中已知之程序獲得。

類似於熟習此項技術者已知之方法或如下列實例中例示之方法可方便地進行上述反應。

此外熟習此項技術者已知，若在起始或中間化合物上存在很多反應中心，則需要藉由保護基團暫時阻斷一或多個反應中心以使反應在需要之反應中心特定地進行。大量經證實之保護基團之用途的詳細描述係發現於T. Greene及P. Wuts之"Protective Groups in Organic Synthesis" (John Wiley及Sons, Inc. 1999, 3rd Ed.)或P. Kocienski之"Protecting Groups (Thieme Foundations Organic Chemistry Series N Group" (Thieme Medical Publishers, 2000)。

根據本發明之物質的分離及純化係以本身已知之方式進行，如藉由在真空中蒸餾出溶劑且自合適溶劑重結晶所得殘餘物，或使其經受慣用純化方法之一，諸如(例如)在合適載體材料上進行管柱層析。

視情況可將式I之化合物轉化為其鹽，或視情況可將式I之化合物之鹽轉化為游離化合物。

藉由使游離化合物溶解於含所需酸或鹼或者隨後對其加入酸或鹼之適當溶劑(如酮，諸如丙酮、甲基乙基酮或甲基異丁基酮；醚，諸如二乙醚、四氫呋喃或二噁烷；氯化烴，諸如二氯甲烷或氯仿；或低分子量脂肪醇，諸如乙醇或異丙醇)而獲得鹽。該等鹽係藉由過濾、重新沉澱、以該加成鹽之非溶劑沉澱或藉由蒸發溶劑獲得。獲得之鹽可藉由鹼化或酸化轉化為游離化合物，其接著被轉化為鹽。以此方法，可將藥理學上不容許之鹽轉化為藥理學上容許之鹽。

適當地，可類似或相似於熟習此項技術者本身熟習之方法進行本發明提及之轉化。

熟習此項技術者基於其知識並基於彼等合成路徑(在本發明之描述種已顯示並描述)可知如何找到式I之化合物的其他可能之合成路徑。所有該等其他可能之合成路徑亦為本發明之一部分。

已在本發明中詳細描述，本發明之範疇不只限於彼等描述之特性或實施例。熟習此項技術者易於瞭解，可基於技術已知之知識及/或(尤其)基於本發明之揭示內容(如外在、暗含或固有之揭示內容)對所描述發明進行修飾、類

推、變化、衍生、相應或調整而不偏離如附加請求項之範疇所界定的本發明之精神及範疇。

下列實例用於說明本發明而非對其進行進一步之限制。同樣地，式I之進一步化合物(未明確描述其製備)可以類似方法或以熟習使用慣用處理技術之技術者本身已知熟習之方法來製備。

在下列實例中提及為最終產物之化合物以及其鹽為本發明之較佳主題。

在該等實例中，MS代表質譜、M代表分子離子，TSP代表熱噴霧離子化，ESI代表電噴霧離子化，EI代表電子離子化，h代表小時，min代表分鐘。本文所使用之其他縮寫詞具有熟習此項技術者本身慣用之含義。

實例

最終產物

1. (E)-N-羥基-3-[1-(甲苯-4-磺醯基)-1-H-吡咯-3-基]-丙烯醯胺

於室溫下使0.231 g (E)-3-[1-(甲苯-4-磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯酸(化合物A1)溶解於8 ml二氯甲烷。隨後加入50 μ l N,N-二甲基甲醯胺(DMF)，逐滴加入溶解於2 ml二氯甲烷中之0.275 g草酸氯並攪拌1.5小時。對該溶液加入0.439 g O-(三甲基矽烷基)羥基胺並攪拌15分鐘。隨後加入20 ml鹽酸水溶液(1 M濃度)並以乙酸乙酯萃取。組合之有機相經硫酸鈉乾燥。隨後過濾並於真空下蒸發。粗產物藉由矽膠急驟層析法使用二氯甲烷及甲醇自98:2至6:4梯度純化以得

到 0.050 g 呈白色固體之標題化合物。

MS (TSP): 307.0 (MH^+ , 100%)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 2.37 (s, 3H); 6.12 (d, $J=15.9$ Hz, 1H); 6.54 (m, 1H); 7.25 (m, $J=16.1$ Hz, 2H); 7.42 (d, $J=8.1$ Hz, 2H); 7.79 (m, 1H); 7.85 (d, $J=8.2$ Hz, 2H); 8.96 (bs, 可交換, 1H); 10.61 (bs, 可交換, 1H)

2. N-羥基-3-(1-苯基甲磺醯基-1H-吡咯-3-基)-丙烯醯胺

使 0.189 g (E)-3-(1-苯基甲磺醯基-1H-吡咯-3-基)-N-(四氫吡喃-2-基氧基)-丙烯醯胺(化合物 A2)溶解於 50 ml 甲醇/水(3/2)溶液。隨後加入 0.102 g 酸性離子交換樹脂大孔樹脂(amberlyst)IR15 並於周圍溫度攪拌該混合物 91 小時。過濾該混合物。蒸發濾液。自甲醇重結晶殘餘物以得到 0.144 g 呈白色晶體之標題化合物。

MS (TSP): 307.0 (MH^+ , 100%)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 5.00 (s, 2H); 6.11 (d, $J=15.7$ Hz, 1H); 6.50 (m, 1H); 6.96 (m, 1H); 7.11 (m, 2H); 7.32 (m, $J=17$ Hz, 5H); 8.90 (s, 可交換, 1H); 10.60 (s, 可交換, 1H)

3. (E)-3-[1-(聯苯基-4-磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-N-羥基-丙烯醯胺

用於製備此化合物之方法類似於對化合物 2 描述之方法。起始物質: (E)-3-(1-(聯苯基-4-磺醯基)-1H-吡咯-3-基)-N-(四氫-吡喃-2-基氧基)-丙烯醯胺(化合物 A3)(0.150 g), 甲醇/水 3/2 (50 ml), 大孔樹脂 IR15 (0.300 g)。反應條

件：室溫，34小時。

產量：0.041 g，淡灰色晶體

MS (ESI)：381.1 ($\text{MH}^+ - \text{CH}_3\text{NO}_2$ ，100%)

^1H -NMR (DMSO- d_6)：6.14 (d, $J=15.8$ Hz, 1H)；6.58 (m, 1H)；7.31 (d, $J=15.7$ Hz, 1H)；7.43 (m, $J=6.9$ Hz, 4H)；7.70 (m, $J=6.6$ Hz, 3H)；7.91 (d, $J=8.0$ Hz, 2H)；8.02 (d, $J=8.1$ Hz, 2H)；8.92 (s, 可交換, 1H)；10.60 (s, 可交換, 1H)

4. (E)-3-[1-(4-二甲基胺基-苯磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-N-羥基-丙烯醯胺

用於製備此化合物之方法類似於對化合物2描述之方法。起始物質：(E)-3-[1-(4-二甲基胺基-苯磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-N-(四氫-哌喃-2-基氧基)-丙烯醯胺(化合物A4)(0.200 g)，甲醇/水3/2(50 ml)，大孔樹脂IR15 (0.402 g)。反應條件：室溫，34小時。

產量：0.098 g，淡紅色晶體

MS (ESI)：336.0 (MH^+ ，100%)

^1H -NMR (DMSO- d_6)：6.10 (m, $J=16.5$ Hz, 1H)；6.49 (m, 1H)；6.75 (d, $J=9.2$ Hz, 2H)；7.24 (m, 2H)；7.64 (m, $J_1=8.6$ Hz, $J_2=17.7$ Hz, 3H)；8.89 (bs, 可交換, 1H)，10.59 (bs, 可交換, 1H)

5. (E)-N-(2-胺基-苯基)-3-[1-(甲苯-4-磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯醯胺

於周圍溫度使0.116 g (2-{(E)-3-[1-(甲苯-4-磺醯基)-1H-

吡咯-3-基]-allanoyl胺基}-苯基)-胺基甲酸第三丁酯(化合物A5)溶解於20 ml二氯甲烷。加入2 ml三氟乙酸(TFA)且攪拌該溶液93小時。蒸發溶劑至乾燥且對殘餘物加入25 ml水。水相徹底以乙酸乙酯萃取。隨後組合之有機相經硫酸鈉乾燥並過濾。在真空下蒸發濾液。隨後殘餘物自甲醇結晶以得到0.050 g呈白色晶體之標題化合物。

MS (ESI): 382.0 (MH^+ , 100%)

1H -NMR (DMSO- d_6): 2.38 (s, 3H); 4.48 (s, 可交換, 2H); 6.55 (m, 3H); 6.71 (m, 1H); 6.90 (m, 1H); 7.40 (m, $J=8.1$ Hz, 5H); 7.70 (m, 1H); 7.89 (d, $J=8.3$ Hz, 2H); 9.20 (s, 可交換, 1H)

6. (E)-N-(2-胺基-苯基)-3-(1-苯基甲磺醯基-1H-吡咯-3-基)-丙烯醯胺

用於製備此化合物之方法類似於對化合物5描述之方法，除了產物藉由矽膠急驟層析法使用二氯甲烷/甲醇自99:1至95:5之梯度純化。

起始物質: {2-[(E)-3-[1-(苯基甲磺醯基-1-H-吡咯-3-基)-尿醯基胺基]-苯基]-胺基甲酸第三丁酯(化合物A6)(0.146 g)、 CH_2Cl_2 (20 ml)、TFA(2 ml)。反應條件: 室溫, 65小時。
產量: 0.037 g, 白色晶體

MS (ESI): 382.0 (MH^+)

1H -NMR (DMSO- d_6): 4.90 (s, 2H); 5.01 (s, 可交換, 1H); 6.58 (m, $J=5.7$ Hz, 3H); 6.74 (m, $J=6.7$ Hz, 2H); 6.90 (m, 1H); 7.01 (m, 1H); 7.11 (m, $J=5.6$, 2H); 7.34 (m, $J_1=5.7$

Hz, $J_2=6.7$ Hz, 5H); 9.25 (s, 可交換, 1H)

7. (E)-N-(2-胺基-苯基)-3-[1-(聯苯基-4-磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯醯胺

用於製備此化合物之方法類似於對化合物5所描述之方法。

起始物質：(2-{(E)-3-[1-(聯苯基-4-磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-尿醯基胺基}-苯基)-胺基甲酸第三丁酯(化合物A7)(0.460 mmol)、 CH_2Cl_2 (50 ml)、TFA(5 ml)。反應條件：室溫，18小時。

產量：0.061 g，白色晶體

MS (ESI): 444.0 (MH^+)

^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$): 4.90 (bs, 可交換, 2H); 6.58 (m, $J_1=51.4$ Hz, $J_2=7.5$ Hz, 3H); 6.71 (m, $J_1=1.4$ Hz, $J_2=6.6$ Hz, 1H); 6.90 (m, $J_1=1.4$ Hz, $J_2=6.6$ Hz, 1H); 7.40 (m, $J_1=7.5$ Hz, $J_2=7.7$ Hz, 6H); 7.78 (m, $J=7.7$ Hz, 3H); 7.95 (d, $J=8.6$ Hz, 2H); 8.08 (d, $J=8.8$ Hz, 2H); 9.23 (s, 可交換, 1H)

8. (E)-N-(2-胺基-苯基)-3-[1-(4-二甲基胺基-苯磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯醯胺

用於製備此化合物之方法類似於對化合物5描述之方法，除了產物藉由自乙酸乙酯結晶純化。

起始物質：(2-{(E)-3-[1-(4-二甲基胺基-苯磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-尿醯基胺基}-苯基)-胺基甲酸第三丁酯(化合物A8)(0.141 g)、 CH_2Cl_2 (10 ml)，TFA(1 ml)。反應條件：室溫，20小時。

產量：0.109 g，淡紅色晶體

MS (ESI)：411.0 (MH^+ ，100%)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6)：3.00 (s, 6H)；3.97 (s, 可交換, 2H)；6.79 (m, $J=15.4$ Hz, 2H)；6.79 (d, $J=9.2$ Hz, 2H)；7.04 (m, $J_1=2.7$ Hz, $J_2=8.7$ Hz, $J_3=15.5$ Hz, 3H)；7.40 (m, $J_1=15.6$ Hz, $J_2=8.6$ Hz, 3H) 7.70 (m, $J_1=2.9$ Hz, $J_2=9.2$ Hz, 3H) 9.74 (s, 可交換, 1H)

9. (E)-N-羥基-3-(1-[4-((2-(1H-吡啶-2-基)-乙基)-甲基-胺基)-甲基]-苯磺醯基)-1H-吡咯-3-基)-丙烯醯胺

使 81 mg (E)-3-(1-[4-((2-(1H-吡啶-2-基)-乙基)-甲基-胺基)-苯磺醯基]-1H-吡咯-3-基)-N-(四氫吡喃-2-基氧基)-丙烯醯胺(化合物 A9)溶解於 5 ml 甲醇。加入 15 ml 0.1N 鹽酸後攪拌該混合物 21 小時。隨後蒸發反應混合物。殘餘物以乙酸乙酯洗滌且於 -50°C 真空下乾燥。

產量：55 mg，淡黃色固體

10. (E)-3-[1-(4-二甲胺基甲基-苯磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-N-羥基-丙烯醯胺

用於製備此化合物之方法類似於對化合物 9 描述之方法。

起始物質：(E)-3-[1-(4-二甲基胺基甲基-苯磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-N-四氫-吡喃-2-基氧基)-丙烯醯胺(化合物 A10)。

11. (E)-N-羥基-3-[1-(4-[(吡啶-3-基甲基)-胺基]-甲基)-苯磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯醯胺

自化合物 A11 開始，可用於製備之方法類似於對化合物 9 描述之方法。粗產物足夠純淨用於生物測試。

MH+=413.0

12. (E)-N-羥基-3-[1-(4-[[[(1H-吡啶-3-基甲基)-胺基]-甲基]-苯磺醯基]-1H-吡咯-3-基]-丙烯醯胺

自化合物A12開始，可用於製備之方法類似於對化合物9描述之方法。粗產物足夠純淨用於生物測試。

MH+=449.0

13. (E)-3-{1-[4-(苄基胺基-甲基)-苯磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-N-羥基-丙烯醯胺

自化合物A13開始，可用於製備之方法類似於對化合物9描述之方法。

MH+=412.1

14. (E)-N-羥基-3-{1-[4-(異丁基胺基-甲基)-苯磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯醯胺

自化合物A14開始，可用於製備之方法類似於對化合物9描述之方法。

MH+=378.1

15. (E)-N-羥基-3-[1-(4-[[[(1H-吡啶-5-基甲基)-胺基]-甲基]-苯磺醯基]-1H-吡咯-3-基]-丙烯醯胺

自化合物A15開始，可用於製備之方法類似於對化合物9描述之方法。

MH+=449.1

16. (E)-N-羥基-3-[1-(4-[[[(吡啶-4-基甲基)-胺基]-甲基]-苯磺醯基]-1H-吡咯-3-基]-丙烯醯胺

自化合物A16開始，可用於製備之方法類似於對化合物9

描述之方法。

MH+=413.1

17. (E)-3-[1-(4-胺基甲基-苯磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-N-羥基-丙烯醯胺

自化合物B6開始，可用於製備之方法類似於對化合物9描述之方法。粗產物藉由以甲醇洗滌來純化。以69%產率獲得固體。

熔點：227.0-228.6°C

18. (E)-N-羥基-3-[1-(4-吡啶-4-基-苯磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯醯胺

自化合物A17開始，可用於製備之方法類似於對化合物9描述之方法。反應混合物經部分蒸發，過濾形成之懸浮液。分離產物，呈無色固體。

熔點：219.3-221.4°C

19. (E)-N-羥基-3-{1-[4-(1H-吡唑-4-基)-苯磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯醯胺

自化合物A18開始，可用於製備之方法類似於對化合物9描述之方法。

熔點：203.8-211.9°C

20. (E)-N-(2-胺基-苯基)-3-[1-(4-吡啶-4-基-苯磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯醯胺

自化合物A19開始，可用於製備之方法類似於對化合物21描述之方法。

熔點：244.2-246.5°C

21. (E)-N-(2-胺基-苯基)-3-[1-(4-吡啶-3-基-苯磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯醯胺

該化合物係藉由以HCl處理二噁烷中之(2-{(E)-3-[1-(4-吡啶-3-基-苯磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-尿醯基胺基}-苯基)-胺基甲酸第三丁酯(化合物A20)來製備。完成反應後，產物自反應混合物沉澱。

熔點：199.7-202.3°C

22. (E)-N-(2-胺基-苯基)-3-{1-[4-(1H-吡唑-4-基)-苯磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯醯胺

自化合物A21開始，可用於製備之方法類似於對化合物21描述之方法。

熔點：232.3-240.9°C

23. (E)-3-[1-(聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-N-羥基-丙烯醯胺

自化合物A22開始，可用於製備之方法類似於對化合物9描述之方法。

熔點：114-159.4°C，於83°C燒結

24. (E)-N-羥基-3-[1-(5-吡啶-2-基-噻吩-2-磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯醯胺

自化合物A23開始，可用於製備之方法類似於對化合物9描述之方法。產物自反應混合物結晶。

熔點：181.3-182°C

25. (E)-N-羥基-3-[1-(4-吡唑-1-基-苯磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯醯胺

自化合物A24開始，可用於製備之方法類似於對化合物9描述之方法。粗產物藉由二氯甲烷洗滌來純化。

熔點：160.7-166.6°C

26. (E)-N-(2-胺基-苯基)-3-[1-(5-吡啶-2-基-噻吩-2-磺基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯醯胺

自化合物A25開始，可用於製備之方法類似於對化合物21描述之方法。產物藉由以乙酸乙酯洗滌粗產物來純化。

熔點：171.3-174.7°C

27. (E)-N-羥基-3-[1-(4-嗎啉-4-基甲基-苯磺基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯醯胺

自化合物A26開始，可用於製備之方法類似於對化合物9描述之方法。標題化合物藉由凍乾法分離。

熔點：168-170°C

28. (E)-N-羥基-3-{1-[4-((2-羥基-乙基)-[2-(1H-吡啶-2-基)-乙基]-胺基)-甲基]-苯磺基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯醯胺

自化合物A27開始，可用於製備之方法類似於對化合物9描述之方法。蒸發反應混合物且分離標題化合物，呈油。

MH+=509.1

自化合物D6開始，藉由類似於產生實例18至22之合成路徑的合成路徑來製備下列化合物。

29. (E)-N-羥基-3-[1-(3-吡啶-4-基-苯磺基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯醯胺

30. (E)-N-(2-胺基-苯基)-3-[1-(3-吡啶-4-基-苯磺基)-1H-

吡咯-3-基]-丙烯醯胺

31. (E)-N-(2-胺基-苯基)-3-[1-(3-吡啶-3-基-苯磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯醯胺

32. (E)-N-羥基-3-{1-[3-(1H-吡啶-4-基)-苯磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯醯胺

33. (E)-N-(2-胺基-苯基)-3-{1-[3-(1H-吡啶-4-基)-苯磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯醯胺

起始物質

A1 (E)-3-[1-(甲苯-4-磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯酸

於周圍溫度使 1.60 g (E)-3-[1-(甲苯-4-磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯酸第三丁酯(化合物 C1)溶解於 70 ml 二氯甲烷。隨後加入 7 ml 三氟乙酸(TFA)並攪拌 4 小時。將溶劑蒸發至乾燥且對殘餘物加入 30 ml 水。水相以乙酸乙酯徹底萃取。隨後有機相經硫酸鈉乾燥。蒸發濾液並在真空下乾燥以得到 0.951 g 呈淡灰色固體之標題化合物。

MS (TSP): 290.0 (M-H⁺, 100%)

¹H-NMR (DMSO-d₆): 2.36 (s, 3H); 6.20 (d, J=15.9 Hz, 1H); 6.74 (m, J=3.1 Hz, 1H); 7.41 (m, J₁=3.1 Hz, J₂=8.2 Hz, J₃=16.1 Hz, 4H); 7.78 (m, 1H), 7.87 (d, J=8.4 Hz, 2H); 11.80 (bs, 可交換, 1H)

A2 (E)-3-(1-苯基甲磺醯基-1H-吡咯-3-基)-N-(四氫吡喃-2-基氧基)-丙烯醯胺

於室溫使 0.295 g (E)-3-(1-苯基甲磺醯基-1H-吡咯-3-基)-丙烯酸(化合物 B1)、0.152 g N-羥基苯并三唑水合物

(HOBt·H₂O)及561 μl三乙胺溶解於20 ml N,N-二甲基甲酰胺(DMF)。隨後對其加入0.601 g N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳化二醯亞胺鹽酸鹽(EDC·HCl)並於室溫攪拌1小時。隨後加入0.152 g O-(四氫-2H-哌喃-2-基)-羥基胺並攪拌2小時。在高真空下蒸發DMF。加入水且混合物以乙酸乙酯萃取。有機相經硫酸鈉乾燥。隨後將其過濾並在真空下蒸發。粗產物藉由矽膠急驟層析法使用二氯甲烷/甲醇自99:1至98:2之梯度純化以得到0.189 g呈淡灰色固體之標題化合物。

MS (ESI): 390.9 (MH⁺, 100%)

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.60 (m, 6H); 3.51 (m, 1H); 3.91 (m, 1H); 4.89 (m, 1H); 5.00 (s, 2H); 6.18 (d, J=15.3 Hz, 1H); 6.50 (s, 1H); 6.96 (m, J=5.2 Hz, 1H); 7.10 (m, J₁=7.3 Hz, J₂=7.9 Hz, 2H); 7.30 (m, J₁=5.1 Hz, J₂=7.3 Hz, J₃=8.1 Hz, J₄=8.1 Hz, J₅=15.2 Hz, 5H); 10.60 (s, 可交換, 1H); 11.08 (bs, 可交換, 1H)

A3 (E)-3-(1-(聯苯基-4-磺醯基)-1H-吡咯-3-基)-N-(四氫-哌喃-2-基氧基)-丙烯醯胺

用於製備此化合物之方法類似於對化合物A2描述之方法，除了產物藉由自水及甲醇結晶來純化。

起始物質: (E)-3-[1-(聯苯基-4-磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯酸(化合物B2)(0.300 g), HOBt·H₂O(0.130 g)、三乙胺(668 μl)、DMF(20 ml)、EDC·HCl(0.508 g)、O-(四氫-2H-哌喃-基)羥基胺(0.089 g)。反應條件: 室溫, 1小時; 室溫,

18小時。

產量：0.345 g，淡灰色固體

MS (ESI)：452.8 (MH^+)；369.0 ($\text{MH}^+ - \text{C}_5\text{H}_9\text{O}$ ，100%)

^1H -NMR (DMSO- d_6)：1.61 (m, 6)；3.50 (m, 1H)；3.92 (m, 1H)；4.87 (m, 1H)；6.21 (d, $J=14.7$ Hz, 1H)；6.60 (s, 1H)；7.48 (m, $J=6.9$ Hz, 5H)；7.72 (m, $J_1=7.0$ Hz, $J_2=14.7$ Hz, 3H)；7.98 (d, $J=8.5$ Hz, 2H)；8.06 (d, $J=8.6$ Hz, 2H)；11.06 (bs, 可交換, 1H)

A4 (E)-3-[1-(4-二甲基胺基-苯磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-N-(四氫-哌喃-2-基氧基)-丙烯醯胺

用於製備此化合物之方法類似於對化合物A2描述之方法，除了產物藉由矽膠急驟層析法使用二氯甲烷及甲醇自99：1至98：2之梯度純化。

起始物質：(E)-3-[1-(4-二甲基胺基-苯磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯酸(化合物B3)(0.150 g)、HOBt· H_2O (0.072 g)、三乙胺(259 μl)、DMF (10 ml)、EDC·HCl (0.269 g)、O-(四氫-2H-哌喃-2-基)羥基胺(0.049 g)。反應條件：室溫，1小時；室溫，17小時。

產量：0.187 g，淡紅色固體

MS (ESI)：419.2 (MH^+)；336.0 ($\text{MH}^+ - \text{C}_5\text{H}_9\text{O}$ ，100%)

^1H -NMR (DMSO- d_6)：1.61 (m, 6)；)；3.02 (s, 6H)；3.50 (m, 1H)；3.92 (m, 1H)；4.85 (m, 1H)；6.19 (m, 1H)；6.50 (m, 1H)；6.75 (m, $J=9.2$ Hz, 2H)；7.31 (m, 2H)；7.64 (m, $J=9.2$ Hz, 3H)；11.01 (bs, 可交換, 1H)

A5 (2-((E)-3-[1-(甲 苯-4-磺 基)-1-H-吡 咯-3-基]-尿 基)-苯基)-胺基甲酸第三丁酯

用於製備此化合物之方法類似於對化合物 A2 描述之方法，除了產物藉由矽膠急驟層析法使用二氯甲烷及甲醇自 99：1 至 98：1 之梯度純化。

起始物質：(E)-3-[1-(甲 苯-4-磺 基)-1H-吡 咯-3-基]-丙烯酸(化合物 A1)(0.400 g)、HOBt·H₂O (0.285 g)、三乙胺(652 μl)、DMF (25 ml)、EDC·HCl (0.698 g)、N-BOC-1,2-伸 苯基二胺(0.286 g)。反應條件：室溫，1 小時；室溫，2 小時。

產量：0.609 g，淡灰色固體

MS (ESI)：481.7 (MH⁺，100%)

¹H-NMR (DMSO-d₆)：1.40 (m，9H)；2.39 (s，3H)；6.61 (m，J₁=1.7 Hz，J₂=2.2 Hz，J₃=5.0 Hz，2H)；7.09 (m，J₁=1.8 Hz，J₂=2.3 Hz，2H)；7.37 (m，J₁=2.0 Hz，J₂=5.0 Hz，J₃=8.0 Hz，4H)；7.64 (m，1H)；7.88 (d，J=8.4 Hz，2H)；8.41 (s，可交換，1H)；9.57 (s，可交換，1H)

A6 {2-[(E)-3-[1-(苯基甲磺基)-1-H-吡 咯-3-基]-尿 基)-苯基]-胺基甲酸第三丁酯

用於製備此化合物之方法類似於對化合物 A2 描述之方法，除了產物藉由矽膠急驟層析法使用二氯甲烷及甲醇自 99：1 至 95：5 之梯度純化。

起始物質：(E)-3-(1-苯基甲磺基)-1H-吡 咯-3-基)-丙烯酸(化合物 B1)(0.180 g)、HOBt·H₂O (0.090 g)、三乙胺(295 μl)、DMF (10 ml)、EDC·HCl (0.315 g)、N-BOC-1,2-伸 苯基

二胺(0.081.g)。反應條件：室溫，1小時；室溫，17小時。

產量：0.218 g，淡灰色固體

MS (ESI)：504.0 (MNa^+ ，100%)；481.8 (MH^+)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6)：1.42 (m, 9H)；5.04 (s, 2H)；6.56 (m, $J_1=2.2$ Hz, $J_2=10.2$ Hz, 2H)；7.14 (m, $J_1=2.2$ Hz, $J_2=5.5$ Hz, $J_3=10.1$ Hz, 4H)；7.36 (m, $J_1=5.5$ Hz, $J_2=7.2$ Hz, 4H)；7.52 (m, $J_1=2.2$ Hz, $J_2=7.2$ Hz, 2H)；8.49 (s, 可交換, 1H)；9.67 (s, 可交換, 1H)

A7 (2-{(E)-3-[1-(聯苯基-4-磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-尿醯基胺基}-苯基)-胺基甲酸第三丁酯

用於製備此化合物之方法類似於對化合物A2描述之方法，除了產物藉由矽膠急驟層析法使用甲苯/乙酸乙酯自99：1至9：1之梯度純化。

起始物質：(E)-3-[1-(聯苯基-4-磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯酸(化合物B2)(0.300 g)、HOBt· H_2O (0.130 g)、三乙胺(668 μl)、DMF (20 ml)、EDC·HCl (0.508 g)、N-BOC-1,2-伸苯基二胺(0.176 g)。反應條件：室溫，1小時；室溫，17小時。

產量：0.285 g，淡灰色固體

MS (ESI)：543.8 (MH^+)；487.9 ($\text{MH}^+ - \text{C}_4\text{H}_8$)；336.1 ($\text{MH}^+ - \text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ ，100%)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6)：1.47 (m, 9H)；6.50 (m, $J=5.4$ Hz, 1H)；6.64 (m, $J=7.7$ Hz, 2H)；7.10 (m, $J_1=5.4$ Hz, $J_2=7.7$ Hz, 3H)；7.5 (m, $J_1=J_2=J_3=3.6$ Hz, 5H)；7.73 (m, 2H)；

7.81 (m, 1H); 7.96 (d, J=8.6 Hz, 2H); 8.08 (d, J=8.6 Hz, 2H); 8.41 (s, 可交換, 1H); 8.59 (s, 可交換, 1H)

A8 (2-{(E)-3-[1-(4-二甲基氨基-苯磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-尿醯基氨基}-苯基)-胺基甲酸第三丁酯

用於製備此化合物之方法類似於對化合物 A2 描述之方法，除了產物藉由自乙酸乙酯結晶來純化。

起始物質：(E)-3-[1-(4-二甲基氨基-苯磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯酸(化合物 B3)(0.150 g)、HOBt·H₂O (0.072 g)、三乙胺(259 μl)、DMF (10 ml)、EDC·HCl (0.269 g)、N-BOC-1,2-伸苯基二胺(0.049 g)。反應條件：室溫，1 小時；室溫，21 小時。

產量：0.142 g，淡紅色固體

MS (ESI)：510.9 (MH⁺, 100%)

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.42 (m, 9H); 3.00 (s, 6H); 6.51 (m, 2H) 6.79 (d, J=9.2 Hz, 2H); 7.09 (m, J=5.5 Hz, 2H); 7.36 (m, 2H); 7.50 (m, J=5.5 Hz, 2H); 7.70 (m, J=9.2 Hz, 2H); 8.41 (s, 可交換, 1H); 9.55 (s, 可交換, 1H)

A9 (E)-3-(1-[4-([2-(1H-吡啶-2-基)-乙基]-甲基-胺基)-苯磺醯基]-1H-吡咯-3-基]-N-(四氫吡喃-2-基氧基)-丙烯酸醯胺

於室溫使 825 mg (E)-3-(1-[4-([2-(1H-吡啶-2-基)-乙基]-甲基-胺基))-苯磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯酸(化合物 B4)、165 mg HOBt·H₂O 及 1.24 ml 三乙胺溶解於 70 ml DMF。隨後對其加入 726 mg EDC·HCl 並攪拌 1 小時。隨後加入 140 mg O-(四氫-2H-吡喃-2-基)-羥基胺並攪拌 18 小時。在高真空下

蒸發 DMF。隨後將水加入殘餘物並以乙酸乙酯萃取。有機相經硫酸鈉乾燥並在真空下蒸發。隨後蒸發該混合物且粗產物藉由矽膠急驟層析法使用二氯甲烷及甲醇 98 : 2 - 9 : 1 之梯度純化。

產量：289 mg，淡紅色固體

A10 (E)-3-[1-(4-二甲基胺基甲基-苯磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-N-四氫-哌喃-2-基氧基)-丙烯醯胺

用於製備此化合物之方法類似於對化合物 A9 描述之方法。

起始物質：(E)-3-[1-(4-二甲基胺基甲基-苯磺醯基)-1H-吡咯-基]-丙烯酸(化合物 B5)(1.78 g)、HOBt·H₂O (366 mg)、三乙胺(2.1 ml)、DMF (80 ml)、EDC·HCl (1.54 g)、O-(四氫-2H-哌喃-2-基)-羥基胺(306 mg)。反應條件：室溫，1 小時；室溫，48 小時。

產量：835 mg，淡黃色固體

A11 (E)-3-[1-(4-{[(吡啶-3-基甲基)-胺基]-甲基}-苯磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-N-(四氫-哌喃-2-基氧基)-丙烯醯胺

於周圍溫度攪拌化合物 B6、三乙醯氧基硼氫化鈉、甲醇及 3-吡啶羧醛之混合物隔夜。蒸發反應混合物且在二氯甲烷及水之間分溶。粗產物藉由矽膠急驟層析法純化。獲得近無色油。

自化合物 B6 及合適醛開始根據化合物 A11 可獲得下列化合物 A12 至 A16。

A12 (E)-3-[1-(4-{[(1H-吡啶-3-基甲基)-胺基]-甲基}-苯磺

醯基)-1H-吡咯-3-基]-N-(四氫-哌喃-2-基氧基)-丙烯醯胺

A13 (E)-3-{1-[4-(苄基胺基-甲基)-苯磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-N-(四氫-哌喃-2-基氧基)-丙烯醯胺

A14 (E)-3-{1-[4-(異丁基胺基-甲基)-苯磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-N-(四氫-哌喃-2-基氧基)-丙烯醯胺

A15 (E)-3-[1-(4-{[(1H-吡啶-5-基甲基)-胺基]-甲基}-苯磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-N-(四氫-哌喃-2-基氧基)-丙烯醯胺

A16 (E)-3-[1-(4-{[(吡啶-4-基甲基)-胺基]-甲基}-苯磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-N-(四氫-哌喃-2-基氧基)-丙烯醯胺

A17 (E)-3-[1-(4-吡啶-4-基苯磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-N-(四氫哌喃-2-基氧基)-丙烯醯胺

自化合物B7開始根據化合物A2可獲得標題化合物。

A18 (E)-3-{1-[4-(1H-吡啶-4-基)-苯磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-N-(四氫哌喃-2-基氧基)-丙烯醯胺

自化合物B8開始根據化合物A2可獲得標題化合物。

A19 [2-((E)-3-{1-[4-吡啶-4-基-苯磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-尿醯基胺基)-苯基]-胺基甲酸第三丁酯

自化合物B7開始根據化合物A5可獲得標題化合物。

A20 [2-((E)-3-{1-[4-吡啶-3-基-苯磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-尿醯基胺基)-苯基]-胺基甲酸第三丁酯

自化合物B9開始根據化合物A5可獲得標題化合物。

A21 [2-((E)-3-{1-[4-(1H-吡啶-4-基)-苯磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-尿醯基胺基)-苯基]-胺基甲酸第三丁酯

自化合物B8開始根據化合物A5可獲得標題化合物。

A22 (E)-3-(1-(聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡咯-3-基)-N-(四氫-哌喃-2-基氧基)-丙烯醯胺

自化合物B10開始根據化合物A2可獲得標題化合物。

A23 (E)-3-(1-(5-吡啶-2-基-噻吩-2-磺醯基)-1H-吡咯-3-基)-N-(四氫-哌喃-2-基氧基)-丙烯醯胺

自化合物B11開始根據化合物A2可獲得標題化合物。

A24 (E)-3-(1-(4-吡唑-1-基-苯磺醯基)-1H-吡咯-3-基)-N-(四氫-哌喃-2-基氧基)-丙烯醯胺

自化合物B12開始根據化合物A2可獲得標題化合物。

A25 (2-((E)-3-[1-(5-吡啶-2-基-噻吩-2-基-磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-尿醯基胺基)-苯基)-胺基甲酸第三丁酯

自化合物B11開始根據化合物A5可獲得標題化合物。

A26 (E)-3-{1-[4-(嗎啉-4-基-甲基)-苯磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-N-四氫-哌喃-2-基氧基)-丙烯醯胺

自化合物B13開始根據化合物A2可獲得標題化合物。

A27 (E)-3-{1-[4-([2-羥基-乙基]-[2-(1H-吡啶-3-基)-乙基]-胺基)-甲基)-苯磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-N-(四氫-哌喃-2-基氧基)-丙烯醯胺

使 (E)-3-{1-[4-([2-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基)-乙基]-[2-(1H-吡啶-3-基)-乙基]-胺基)-甲基)-苯磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-N-(四氫-哌喃-2-基氧基)-丙烯醯胺(化合物B14)(120 mg, 0.169 mmol)溶解於THF (20 ml)。隨後對其加入氟化四丁基銨(203 μ l, 0.203, 1M於THF中)及三乙胺(47 μ l, 0.338 mmol)並攪拌該混合物17小時。加入水(50 ml)並

以乙酸乙酯萃取後，有機相經硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發。粗產物藉由矽膠急驟層析法使用二氯甲烷-甲醇溶離劑純化。

B1 (E)-3-(1-苯基甲磺醯基-1H-吡咯-3-基)-丙烯酸

用於製備此化合物之方法類似於對化合物A1描述之方法，除了產物藉由自丙酮(29.7 g)、水(10.8 g)及HCl ($C_{(HCl)}=1$ mol/l, 5.3 g)之混合物結晶來分離。

起始物質：(E)-3-(1-苯基甲磺醯基-1H-吡咯-3-基)-丙烯酸第三丁酯(化合物C2)(1.45 g)、 CH_2Cl_2 (80 ml)、TFA (8 ml)。反應條件：室溫，2小時。

產量：0.660 g，淡灰色晶體

MS (TSP)：289.9 ($M-H^+$ ，100%)

1H -NMR (DMSO- d_6)：5.00 (s, 2H)；6, 21 (d, $J=15.9$ Hz, 1H)；6.72 (m, $J_1=1.9$ Hz, $J_2=3.4$ Hz, 1H)；7.01 (m, $J=5.3$, 1H)；7.10 (m, $J=1.6$ Hz, 2H)；7.31 (m, 7.41 (m, $J_1=1.6$ Hz, $J_2=1.9$ Hz, $J_3=3.4$ Hz, $J_4=5.3$ Hz, $J_5=16.1$ Hz, 4H)

B2 (E)-3-[1-(聯苯基-4-磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯酸

用於製備此化合物之方法類似於對化合物A1描述之方法。

起始物質：(E)-3-[1-(聯苯基-4-磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯酸第三丁酯(化合物C3)(1.05 g)、 CH_2Cl_2 (100 ml)、TFA (10 ml)。反應條件：室溫，21小時。

產量：0.710 g，淡黃色固體

MS (ESI)：728.7 ($2MNa^+$ ，100%)；354.1 (MH^+)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 6.29 (d, $J=16.0$ Hz, 1H) ; 6.81 (m, $J_1=1.2$ Hz, $J_2=1.8$ Hz, $J_3=3.0$ Hz, 1H) ; 7.49 (m, $J_1=3$ Hz, $J_2=7.7$ Hz, $J_0=16.0$ Hz, 5H) ; 7.75 (m, $J_1=1.3$ Hz, $J_2=1.8$ Hz, $J_3=7.7$ Hz, 2H) ; 7.85 (s, 1H) ; 7.95 (d, $J=8.6$ Hz, 2H) ; 8.09 (d, $J=8.6$ Hz, 2H) ; 12.17 (bs, 可交換, 1H)

B3 (E)-3-[1-(4-二甲基氨基-苯磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯酸

用於製備此化合物之方法類似於對化合物A1描述之方法。

起始物質 : (E)-3-[1-(4-二甲基氨基-苯磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯酸第三丁酯(化合物C4)(0.801 g)、 CH_2Cl_2 (100 ml)、TFA (10 ml)。反應條件 : 室溫, 16小時。

產量 : 0.550 g, 淡紅色固體

MS (ESI) : 662.7 (2MNa^+ , 100%) ; 321.0 (MH^+)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 2.98 (s, 6H) ; 6.16 (d, $J=15.8$ Hz, 1H) ; 6.68 (m, $J=3.2$ Hz, 1H) ; 6.75 (m, $J=9.2$ Hz, 2H) ; 7.29 (m, $J=2.9$ Hz, 1H) ; 7.43 (d, $J=15.9$ Hz, 1H) ; 7.70 (m, $J=9.1$ Hz, 3H) ; 12.11 (bs, 可交換, 1H)

B4 (E)-3-(1-[4-((2-(1H-吡咯-2-基)-乙基)-甲基-氨基)-苯磺醯基]-1H-吡咯-3-基)-丙烯酸

使 1.01 g (E)-3-(1-[4-((2-(1H-吡咯-2-基)-乙基)-甲基-氨基)-苯磺醯基]-1H-吡咯-3-基)-丙烯酸第三丁酯(化合物C5)溶解於 100 ml 二氯甲烷並攪拌 5 分鐘。對其加入 10 ml TFA 且攪拌該混合物 19 小時。在真空下蒸發溶液。隨後對殘餘

物中加入甲苯(少量以純化TFA鹽)且在真空下蒸發。

產量：1.32 g，淡棕色固體

B5 (E)-3-[1-(4-二甲基胺基甲基-苯磺醯基)-1H-吡咯-基]-
丙烯酸

用於製備此化合物之方法類似於對化合物B4描述之方法。

起始物質：(E)-3-[1-(4-二甲基胺基甲基-苯磺醯基)-1H-吡咯-基]-丙烯酸第三丁酯(化合物C6)(2.13 g)、TFA (10 ml)；24小時。

產量：3.21 g (以3 TFA鹽)，淡棕色固體

B6 (E)-3-[1-(4-胺基甲基-苯磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-N-(四
氫-哌喃-2-基氧基)-丙烯醯胺

對1 g化合物C7與50 ml乙醇之混合物加入0.57 ml胼水合物(80%)。使該混合物回流2.5 h。隨後，將反應混合物為冷卻至周圍溫度及過濾所得白色懸浮液。濾液中之產物藉由矽膠急驟層析法純化。

B7 (E)-3-[1-(4-吡啶-4-基苯基磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙
烯酸

自化合物C8開始根據化合物A1可獲得標題化合物。

B8 (E)-3-{1-[4-(1H-吡唑-4-基)-苯基磺醯基]-1H-吡咯-3-
基}-丙烯酸

自化合物C9開始根據化合物A1可獲得標題化合物。

B9 (E)-3-[1-(4-吡啶-3-基苯基磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙
烯酸

自化合物C10開始根據化合物A1可獲得標題化合物。

B10 (E)-3-(1-(聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡咯-3-基)-丙烯酸

自化合物C11開始根據化合物A1可獲得標題化合物。

B11 (E)-3-(1-(5-吡啶-2-基-噻吩-2-磺醯基)-1H-吡咯-3-基)-
丙烯酸

自化合物C12開始根據化合物A1可獲得標題化合物。

B12 (E)-3-(1-(4-吡唑-1-基-苯磺醯基)-1H-吡咯-3-基)-丙烯酸

自化合物C13開始根據化合物A1可獲得標題化合物。

B13 (E)-3-{1-[4-(嗎啉-4-基-甲基)-苯磺醯基]-1H-吡咯-3-
基}-丙烯酸

自化合物C14開始根據化合物A1可獲得標題化合物。

B14.(E)-3-{1-[4-({[2-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基)-乙
基]-[2-(1H-吡啶-3-基)-乙基]-胺基}-甲基)-苯磺醯基]-1H-
吡咯-3-基}-N-(四氫-哌喃-2-基氧基)-丙烯醯胺

於室溫使(E)-3-{1-[4-({[2-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基)-
乙基]-[2-(1H-吡啶-3-基)-乙基]-胺基}-甲基)-苯磺醯
基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯酸(化合物C15)(1.15 g, 1.16
mmol)、HOBt·H₂O (171 mg, 1.16 mmol)及三乙胺(2 ml)溶
解於DMF (100 ml)。加入EDC·HCl (786 mg, 3.48 mmol)後
攪拌該混合物1.5小時。隨後對其加入O-(四氫-2H-哌喃-2-
基)-羥基胺(136 mg, 1.16 mmol)並攪拌17小時。蒸發並加
入200 ml水後以乙酸乙酯萃取該混合物。有機相經硫酸鈉
乾燥。隨後其被過濾並蒸發。粗產物藉由矽膠急驟層析法

使用二氯甲烷-甲醇溶離劑純化。

C1 (E)-3-[1-(甲苯-4-磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯酸第三丁酯

在氮下於 -30°C 使0.230 g氫化鈉(60%)懸浮於6 ml四氫呋喃。將1.01 g (E)-3-(1H-吡咯-3-基)丙烯酸第三丁酯(化合物D1)加入至該懸浮液且緩慢溫至室溫並攪拌30分鐘。隨後其被重新冷卻至 -30°C 且加入1.19 g對-甲苯磺醯基氯並攪拌2.5小時。於室溫緩慢溫熱該懸浮液且加入40 ml飽和氯化鈉水溶液。以乙酸乙酯萃取該混合物。組合之有機相經硫酸鈉(Na_2SO_4)乾燥。隨後過濾並在真空下蒸發。粗產物藉由矽膠急驟層析法使用己烷-乙酸乙酯自9:1至1:1之梯度純化以得到1.60 g呈淡黃色固體之標題化合物。

MS (ESI): 347.6 (MH^+); 291.9 ($\text{MH}^+ - \text{C}_4\text{H}_9$, 100%)

^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$): 1.43 (s, 9H); 2.37 (s, 3H); 6.21 (d, $J=15.9$ Hz, 1H); 6.74 (m, $J=3.1$ Hz, 1H); 7.40 (m, $J_1=15.9$ Hz, $J_2=12.7$ Hz, $J_3=3.2$ Hz, 4H); 7.82 (m, $J=12.6$ Hz, 3H)

C2 (E)-3-(1-苯基甲磺醯基-1H-吡咯-3-基)-丙烯酸第三丁酯

用於製備此化合物之方法類似於對化合物C1描述之方法，除了產物藉由矽膠急驟層析法使用己烷/乙酸乙酯自8:1至5:1之梯度純化。

起始物質：氫化鈉60%(0.240 g)、(E)-3-(1H-吡咯-3-基)-丙烯酸第三丁酯(化合物D1)(1.01 g)、 α -甲苯磺醯基氯(1.19 g)。反應條件： -30°C ，30 min； -30°C ，2.5小時。

產量：1.45 g，淡黃色固體

MS (TSP)：346.3 ($M-H^+$ ，100%)

1H -NMR (DMSO- d_6)：1.47 (s, 9H)；5.00 (s, 2H)；6.21 (d, $J=15.8$ Hz, 1H)；6.72 (m, $J_1=1.8$ Hz, $J_2=3.3$ Hz, 1H)；6.98 (m, $J=5.3$, 1H)；7.09 (m, $J_1=2.1$ Hz, $J_2=7.8$ Hz, 2H)；7.31 (m, $J_1=1.9$ Hz, $J_2=3.5$ Hz, $J_3=5.4$ Hz, $J_4=7.7$ Hz, $J_5=15.7$ Hz, 5H)

C3 (E)-3-[1-(聯苯基-4-磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯酸第三丁酯

用於製備此化合物之方法類似於對化合物 C1 描述之方法，除了產物藉由矽膠急驟層析法使用石油醚/二乙醚自 7：1 至 1：1 之梯度純化。

起始物質：氫化鈉 60% (0.207 g)、(E)-3-(1H-吡咯-3-基)-丙烯酸第三丁酯(化合物 D1)(0.531 g)、4-聯苯基磺醯基氯 (0.834 g)。反應條件：-30°C，10 min；-30°C，30 min。

產量：1.05 g，淡黃色固體

MS (ESI)：354.0 ($MH^+ - C_4H_9$ ，100%)

1H -NMR (DMSO- d_6)：1.45 (s, 9H)；6.26 (d, $J=15.9$ Hz, 1H)；6.80 (m, $J=1.7$ Hz, 1H)；7.47 (m, $J=15.7$ Hz, 5H)；7.72 (m, $J=1.8$ Hz, 2H)；7.87 (m, 1H)，7.92 (d, $J=8.7$ Hz, 2H)；8.09 (d, $J=8.6$ Hz, 2H)

C4 (E)-3-[1-(4-二甲基胺基-苯磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯酸第三丁酯

用於製備此化合物之方法類似於對化合物 C1 描述之方

法，除了產物藉由矽膠急驟層析法使用石油醚/二乙醚自 7：1 至 1：1 之梯度純化。

起始物質：氫化鈉 60% (0.031 g)、(E)-3-(1H-吡咯-3-基)-丙烯酸第三丁酯(化合物 D1)(0.100 g)、4-二甲基胺基-苯磺醯基氯(0.145 g)。反應條件：-30°C，45 min；-30°C，2.5 小時。

產量：0.160 g，淡紅色固體

MS (ESI)：376.8 (MH⁺)；321.0 (MH⁺ - C₄H₉，100%)

¹H-NMR (DMSO-d₆)：1.42 (s, 9H)；3.00 (s, 6H)；6.19 (d, J=15.8 Hz, 1H)；6.72 (m, J=9.2 Hz, 3H)；7.25 (m, 1H)；7.37 (d, J=15.8 Hz, 1H)；7.69 (m, J=9.1 Hz, 3H)

C5 (E)-3-(1-[4-((2-(1H-吡咯-2-基)-乙基)-甲基-胺基)-苯磺醯基]-1H-吡咯-3-基]-丙烯酸第三丁酯

於室溫使 1.50 g (E)-3-[1-(4-溴甲基-苯磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯酸第三丁酯(化合物 D2)溶解於 70 ml 乙醇。加入 0.486 ml 三乙胺及 696 mg ω-甲基色胺後將其攪拌 21 小時。隨後在真空下蒸發溶液。粗產物藉由矽膠急驟層析法使用己烷及乙酸乙酯自 5：1 - 2：1 之梯度純化。

產量：1.08 g，淡黃色固體

C6 (E)-3-[1-(4-二甲基胺基甲基-苯磺醯基)-1H-吡咯-基]-丙烯酸第三丁酯

用於製備此化合物之方法類似於對化合物 C5 描述之方法，除了產物在乙醇中結晶。

起始物質：(E)-3-[1-(4-溴甲基-苯磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-

丙烯酸第三丁酯(化合物D2)(3.94 g)、乙醇(150 ml)、二甲胺(1.89 g)

產量：2.19 g，淡黃色固體

C7 (E)-3-{1-[4-(1,3-二氧代-1,3-二氫-異吲哚-2-基甲基)-苯磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯酸

自化合物D3開始可用於此製備之方法類似於對化合物B4。標題化合物藉由以甲苯洗滌純化。

自(E)-3-[1-(4-溴-苯磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯酸第三丁酯(化合物D4)及適當硼酸衍生物開始根據化合物C10可獲得下列化合物C8及C9。

C8 (E)-3-[1-(4-吡啶-4-基苯基磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯酸第三丁酯

C9 (E)-3-{1-[4-(1H-吡唑-4-基)-苯基磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯酸第三丁酯

C10 (E)-3-[1-(4-吡啶-3-基苯基磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯酸第三丁酯

使0.18 g (E)-3-[1-(4-溴-苯磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯酸第三丁酯(化合物D4)及62 mg 3-吡啶基硼酸溶解於10 ml DME。加入催化量雙-(三苯基膦-鈹(II)-氯化物及0.6 ml碳酸鈉之水溶液且將該混合物加熱至回流溫度隔夜。標題化合物藉由層析法分離。

C11 (E)-3-[1-(聯苯基-3-磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯酸第三丁酯

自(E)-3-(1H-吡咯-3-基)-丙烯酸第三丁酯(化合物D1)及

技術中已知之3-聯苯基磺醯基氣開始類似或相似於對化合物C1描述可獲得標題化合物。

C12 (E)-3-[1-(5-吡啶-2-基-噻吩-2-磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯酸第三丁酯

自(E)-3-(1H-吡咯-3-基)-丙烯酸第三丁酯(化合物D1)及技術中已知之5-吡啶-2-基-噻吩-2-磺醯基氣開始類似或相似於對化合物C1描述可獲得標題化合物。

C13 (E)-3-[1-(4-吡唑-1-基-苯磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯酸第三丁酯

自(E)-3-(1H-吡咯-3-基)-丙烯酸第三丁酯(化合物D1)及技術中已知之4-吡唑-1-基-苯磺醯基氣開始類似或相似於對化合物C1描述可獲得標題化合物。

C14 (E)-3-{1-[4-(嗎啉-4-基-甲基)-苯磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯酸第三丁酯

自化合物D2及嗎啉開始類似對化合物C5描述可獲得標題化合物。

C15 (E)-3-{1-[4-([2-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基)-乙基]-[2-(1H-吡啶-3-基)-乙基]-胺基)-甲基)-苯磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯酸

使(E)-3-{3-[4-([2-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基)-乙基]-[2-(1H-吡啶-3-基)-乙基]-胺基)-甲基)-苯磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯酸第三丁酯(化合物D5)溶解於二氯甲烷(50 ml)。隨後對其加入TFA且攪拌該混合物26小時。蒸發後，殘餘物以甲苯洗滌。

D1 (E)-3-(1H-吡咯-3-基)-丙烯酸第三丁酯

在氮下於-30℃將5.29 g氫化鈉60%懸浮於100 ml四氫呋喃。將27.81 g二磷乙酸第三丁酯加入該懸浮液且緩慢溫至室溫並攪拌30分鐘。隨後使該混合物重新冷卻至-30℃並對其加入5.24 g 1H-吡咯-3-碳醛(化合物E1)且於-30℃攪拌30分鐘。使該懸浮液緩慢溫至室溫且加入200 ml氨水溶液。隨後其為以乙酸乙酯萃取。組合之有機相經Na₂SO₄乾燥，過濾並在真空下蒸發。粗產物藉由矽膠急驟層析法使用正己烷-乙酸乙酯自2:1至1:1之梯度純化以得到9.68 g呈淡黃色固體之標題化合物。

MS (EI): 193.1 (M⁺); 137.1 (M⁺ - C₄H₈, 100%)

¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.45 (s, 9H); 5.96 (d, J=15.7 Hz, 1H); 6.40 (m, 1H); 6.78 (m, 1H); 7.19 (m, 1H); 7.47 (d, J=15.7 Hz, 1H); 11.11 (bs, 可交換, 1H)

D2 (E)-3-[1-(4-溴甲基-苯磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯酸第三丁酯

在氮下於-30℃將4.25 g氫化鈉(60%濃度)懸浮於300 ml THF。將9.78 g (E)-3-(1H-吡咯-3-基)-丙烯酸第三丁酯(化合物D1)加入該懸浮液且經55 min緩慢溫至室溫。隨後使其重新冷卻至-30℃並對其加入13.98 g 4-(溴甲基)-苯磺醯基氯並攪拌45 min。隨後使其緩慢溫至室溫並攪拌2小時。冷卻至0-5℃後加入水。隨後為以乙酸乙酯萃取該混合物且有機相經硫酸鈉乾燥。在真空下蒸發有機相。粗產物藉由矽膠急驟層析法使用己烷及乙酸乙酯自9:1-7:1之梯度純化。

產量：17.21 g，淡黃色固體

D3 (E)-3-{1-[4-(1,3-二氧代-1,3-二氫-異吡啶-2-基甲基)-
苯磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯酸第三丁酯

使 10g (E)-3-[1-(4-溴甲基-苯磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙
烯酸第三丁酯(化合物D2)溶解於丙酮並加入 6.5 g 苯二醯亞
胺鉀且攪拌該混合物 17.5 h。過濾懸浮液且產物藉由結晶純
化。

D4 (E)-3-[1-(4-溴-苯磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯酸第三
丁酯

自化合物D1及4-溴-苯磺醯基氣開始類似對化合物D2描
述可獲得標題化合物。

D5 (E)-3-{1-[4-({[2-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基)-乙
基]-[2-(1H-吡啶-3-基)-乙基]-胺基}-甲基)-苯磺醯基]-1H-
吡咯-3-基}-丙烯酸第三丁酯

使[2-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基)-乙基]-[2-(1H-吡啶-3-
基)-乙基]-胺(化合物E2)(830 mg, 2.60 mmol)溶解於乙醇
(200 ml)。加入(E)-3-[1-(4-溴甲基-苯磺醯基)-1H-吡咯-3-
基]-丙烯酸第三丁酯(化合物D4)(1.01 g, 2.37 mmol)且攪拌
該混合物 43 小時並蒸發。殘餘物為藉由矽膠急驟層析法使
用石油醚-醚溶離劑純化。

D6 (E)-3-[1-(3-溴-苯磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯酸第三
丁酯

自化合物D1及3-溴-苯磺醯基氣開始類似對化合物D4描
述可獲得標題化合物。

E1 1H-吡咯-3-甲醛

使 4.70 g 二甲基-(1H-吡咯-3-基亞甲基)-氯化胺(化合物 F1) 溶解於 500 ml 5.0% 氫氧化鈉水溶液並於周圍溫度攪拌 4 小時。隨後反應混合物以 CH_2Cl_2 徹底萃取。組合之有機相經 Na_2SO_4 乾燥。隨後其被過濾並在真空下蒸發。粗產物藉由矽膠急驟層析法使用石油醚/二乙醚 1:1 溶離劑純化以得到 3.01 g 呈淡黃色固體之標題化合物。

MS (EI): 95.1 (M^+ , 100%)

^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$): 6.42 (dd, $J_1=1.5$ Hz, $J_2=6.5$ Hz, 1H); 6.90 (m, 1H), 7.69 (dd, $J_1=1.5$ Hz, $J_2=6.4$ Hz, 1H); 9.68 (s, 1H); 11.59 (bs, 可交換, 1H)

E2 [2-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基)-乙基]-[2-(1H-吡咯-3-基)-乙基]-胺

使色胺 (3.34 g, 20.85 mmol) 及第三丁基二甲基矽氧基乙醛 (2.44 g, 13.99 mmol) 溶解於二氯甲烷 (200 ml) 10 分鐘。使該混合物冷卻至 0°C 並對其加入三乙醯氧基硼氫化鈉 (5.38 g, 25.38 mmol)。將混合物緩慢溫至室溫並攪拌 18 小時。隨後加入水且混合物以二氯甲烷萃取。有機相經硫酸鈉乾燥，過濾並蒸發。粗產物藉由矽膠急驟層析法使用二氯甲烷-甲醇溶離劑純化。

F1 二甲基-(1H-吡咯-3-基亞甲基)-氯化胺

在氮下於 $0-5^\circ\text{C}$ 使 10.60 g (氯亞甲基)二甲基銨氯化物及 6.25 g N-(三異丙基矽烷基)-吡咯懸浮於 200 ml CH_2Cl_2 。使該懸浮液溫至 60°C 並攪拌 30 分鐘。隨後使該混合物冷卻至

周圍溫度。將懸浮液過濾並以二乙醚洗滌以得到5.67 g呈灰色固體之標題化合物。

MS (ESI): 123.3 (MH^+ , 100%)

1H -NMR (DMSO- d_6): 3.55 (s, 3H); 3.63 (s, 3H); 6.82 (m, $J_1=1.4$ Hz, $J_2=1.5$ Hz, $J_3=J_4=4.8$ Hz, 1H); 7.22 (dd, $J_1=4.7$ Hz, $J_2=4.9$, 1H), 8.00 (dd, $J_1=1.6$ Hz, $J_2=1.7$ Hz, 1H); 8.78 (s, 1H); 12.94 (bs, 可交換, 1H)

商業效用

式I之N-磺醯基吡咯衍生物或該等化合物之鹽藉由抑制組蛋白去乙醯基酶活性及功能而具有頗具價值之藥理學特性。

組蛋白去乙醯基酶(HDAC)意為對基質蛋白質內離胺酸殘基之 ϵ -乙醯基具有活性之酶。HDAC基質為組蛋白H2A、H2B、H3或H4蛋白質及重整異構體，但是存在不同於組蛋白之基質蛋白質，例如(但不限於)熱震蛋白質90 (Hsp90)，微管蛋白或腫瘤抑制劑蛋白質p53。在特定組蛋白中去乙醯基酶催化該等基質蛋白質內離胺酸殘基之 ϵ -乙醯基水解，形成離胺酸之游離胺基。

藉由本發明之化合物抑制組蛋白去乙醯基酶意為抑制一或多種HDAC同功酶之活性及功能，尤其選自由迄今已知之組蛋白去乙醯基酶的同功酶，即HDAC 1、2、3及8(I類)及HDAC 4、5、6、7、10(II類)、HDAC 11以及NAD⁺依賴性III類(Sir2同系物)。在一些較佳實施例中該抑制為至少約50%，更佳為至少75%且仍更佳為90%以上。該抑制較佳對

特定組蛋白去乙醯基酶類(如HDAC I類酶)具有特異性，其為一種最高之病理生理相關之同功酶(如HDAC1、2、3酶)或單個同功酶(如HDAC1酶)之選擇性。術語組蛋白去乙醯基酶抑制劑用於確定能夠與組蛋白去乙醯基酶互相作用並影響其活性(尤其酶活性)之化合物。本文中"頭端"定義組蛋白去乙醯基酶抑制劑內負責與酶之活性位置互相作用的殘基，如 Zn^{2+} 離子。

在各種形式及來源酶活性之生物化學檢定中測定了組蛋白去乙醯基酶之抑制。自核或細胞萃取物衍生或藉由大腸桿菌、昆蟲細胞或哺乳動物細胞中定義之HDAC同功酶之異源表現而使用了HDAC活性。由於HDAC在多蛋白質錯合物中是有活性的且形成同質及異質二聚物，因而自人類癌細胞(例如人類子宮頸癌細胞株HeLa)之核萃取物是較佳的。該等核萃取物含有I類及II類酶，但富集I類酶。為表現重組HDAC同功酶，如HEK293細胞之哺乳動物表現系統是較佳的。HDAC同功酶被表達為具有親和性標籤(如FLAG抗原決定基)之稠合蛋白質。藉由親和性層析法，標記之蛋白質單獨或以與內生蛋白質(如其它HDAC同功酶及共活化劑/平臺蛋白質)之錯合物而純化。生物化學檢定已被良好描述且熟習此項技術者已熟知。使用組蛋白蛋白質、自組蛋白蛋白質衍生之肽或其他HDAC基質以及乙醯化離胺酸模擬劑作基質。一種較佳之混雜HDAC基質為三肽 Ac-NH-GGK(Ac) ，其與螢光團7-胺基甲基香豆素(AMC)偶合。

本發明進一步關於根據本發明之化合物之下列用途：用於抑制細胞及組織中組蛋白去乙醯基酶活性，引發基質蛋白質超乙醯化作用，且作功能影響，例如誘導或抑制基因表現、誘導蛋白質降解、細胞循環捕獲、誘導分化及/或誘導細胞凋零。

組蛋白去乙醯基酶抑制劑之細胞活性意為任何與組蛋白去乙醯基酶抑制、尤其蛋白質超乙醯化作用、轉錄抑制及活化、誘導細胞凋零、分化及/或細胞毒素相關聯細胞效應。

術語"誘導細胞凋零"及類似術語用於識別執行經設計與該化合物接觸之細胞中細胞死亡之化合物。細胞凋零藉由接觸之細胞中複雜生物化學事件界定，諸如半胱胺酸特定蛋白酶("卡斯蛋白酶")之活化及染色質分裂。誘導與該化合物接觸之細胞中細胞凋零可不需要與抑制細胞增生或細胞分化有聯繫。較佳地，抑制增生、誘導分化及/或誘導細胞凋零對異常細胞生長具特異性。

"細胞毒素"通常意為哺乳動物細胞中(尤其人類癌細胞中)活體外捕獲增生及/或誘導細胞凋零細胞死亡。

"誘導分化"定義為導致G0中可逆或不可逆細胞循環及對特定專門化正常細胞類型或組織典型之基因子集之再表現(如牛奶脂肪蛋白質及乳腺癌細胞中脂肪之再表現)的細胞再設計過程。

專家及技術發展水平已熟知對細胞增生、細胞凋零或分化定量檢定。例如，使用Alamar Blue/Resazurin檢定對與細胞增生相關聯之新陳代謝活性量化(O'Brian等人 Eur j

Biochem 267, 5421-5426, 2000), 且藉由以Roche銷售之細胞死亡偵測ELISA量測染色質分裂對細胞凋零之誘導進行量化。藉由西方墨點法使用特定抗體量測核組蛋白乙醯化、使用各自響應啟動子或啟動子元素(如p21啟動子或spl位置作響應元素)之報導體基因檢定、或最終藉由使用用於核組蛋白之乙醯化特定抗體之再次圖像分析, 給出用於測定HDAC基質之超乙醯化的細胞檢定實例。

根據本發明之化合物由於其HDAC抑制、抗增生及/或細胞凋零誘導活性而在商業上可行, 該等性質在治療對其響應之諸如(如)本文提及之任何彼等疾病之疾病過程中是有益的。

本發明進一步關於藉由對需要此治療之哺乳動物(尤其人類)投藥有效量的根據本發明之化合物來抑制或治療細胞瘤形成之方法。"瘤形成"藉由顯示異常細胞增生及/或存活及/或分化阻斷之細胞來界定。術語瘤形成包括"良性瘤形成"(其藉由細胞超增生描述, 不能於活體內形成侵襲性轉移腫瘤), 且反之, "惡性瘤形成"藉由具有多細胞及生物化學異常性之細胞來描述, 可形成全身性疾病, 例如形成遠距離器官之腫瘤轉移。

本發明之N-磺醯基吡咯衍生物較佳用於治療惡性瘤形成, 其亦被描述為癌症, 特徵為最終轉移至不同器官及組織之腫瘤細胞。以本發明之N-磺醯基吡咯衍生物治療惡性瘤形成之實例包括固體及血液病腫瘤。固體腫瘤藉由以下腫瘤例示: 乳、膀胱、骨、腦、中樞及周邊神經系統、結

腸、內分泌腺(如甲狀腺及腎上腺皮層)、食道、子宮內膜、生殖細胞、頭及頸、腎、肝、肺、喉及喉咽、間皮瘤、卵巢、胰腺、前列腺、直腸、腎臟區、小腸、軟組織、睪丸、胃、皮膚、輸尿管、陰道及陰戶之腫瘤。惡性瘤形成包括藉由視網膜母細胞瘤及Wilms腫瘤例示之遺傳癌症。此外，惡性瘤形成包括所述器官中之原發性腫瘤(primary tumor)及遠距離器官中相應之次發性腫瘤(secondary tumor)("腫瘤轉移")。血液病腫瘤藉由以下腫瘤例示：白血病及淋巴瘤之侵襲性及慢性形式，意即非霍奇金病(non-Hodgkins disease)、慢性及急性骨髓白血病(CML/AML)、急性淋巴母細胞白血病(ALL)、霍奇金病(Hodgkins disease)、多發性骨髓瘤及T-細胞淋巴瘤。亦包括的是骨髓發育不良徵候群、漿細胞瘤形成、副腫瘤徵候群、未知原發性位置之癌症以及AIDS相關之惡性腫瘤。

贅生性細胞增生亦可影響正常細胞行為及器官功能。例如新血管之形成(描述為新血管形成(neovascularization)之過程)係藉由腫瘤或腫瘤轉移誘導。本文描述之N-磺醯基吡咯衍生物在商業上可用於治療良性或贅生性細胞增生引起之病理生理相關過程，諸如(但不限於)藉由血管內皮細胞之非生理增生之新血管形成。

抗藥性對標準癌症治療之頻繁失敗尤其重要。該抗藥性是由各種細胞及分子機制(如藥物排出泵之過分表現、細胞目標蛋白質或藉由染色體易位形成之稠合蛋白質內之突變)引起的。根據本發明之N-磺醯基吡咯衍生物之商業可用性

disease)、阿茲海默氏症 (Alzheimer disease) 或麩胺醯胺相關病症

(ix) 病理學病症，可藉由在基因治療中加強內生基因表現以及提高轉殖基因表現來治療

(x) 對放射療法敏感，諸如固體腫瘤之放射治療。

本發明進一步包括治療患有上述症狀、生病、病症或疾病之一的哺乳動物(尤其人類)之方法。該方法特徵在於對需要該治療之患者投藥藥理學活性及治療有效及容許量的一或多種上述N-磺醯基吡咯衍生物或者該等式I之化合物的鹽，其藉由抑制組蛋白去乙醯基酶，且藉由調節蛋白質乙醯化、誘導各種細胞效應，尤其誘導或抑制基因表現、捕獲細胞增生及/或誘導細胞凋零，從而發揮作用。

本發明進一步包括於哺乳動物(尤其人類)中治療對抑制組蛋白去乙醯基酶有反應或敏感之疾病或病症、尤其上述彼等疾病(諸如細胞瘤形成或不同於以上指示之細胞瘤形成之疾病)之方法，其包含對需要治療之該哺乳動物投藥藥理學活性及治療有效及容許量的一或多種根據本發明之化合物。

本發明進一步包括可用於在上述疾病(尤其癌症)中活體內調節蛋白質乙醯化、基因表現、細胞增生、細胞分化及/或細胞凋零之治療方法，其包含對需要該治療之患者投藥藥理學活性及治療有效及容許量的一或多種上述N-磺醯基吡咯衍生物或者該等式I之化合物的鹽，其藉由抑制組蛋白去乙醯基酶而發揮作用。

本發明進一步提供藉由以上述式I之化合物接觸細胞來調節內生或異質促進劑活性之方法。

本發明進一步包括於患有疾病、尤其上述彼等疾病之哺乳動物(尤其人類)中治療該等疾病之方法，其包含對需要治療之哺乳動物投藥藥理學活性及治療有效及容許量的一或多種根據本發明之化合物，視情況同時、連續或單獨投藥一或多種其他治療劑，諸如彼等下文提及之治療劑。

本發明進一步關於根據本發明之化合物用於製造用以治療及/或預防本文提及之疾病、病症、生病及/或症狀之醫藥組合物的用途。

本發明進一步關於根據本發明之化合物用於製造用以治療及/或預防對抑制組蛋白去乙醯基酶有反應或敏感之疾病及/或病症(尤其上述彼等疾病，諸如細胞瘤形成或不同於以上指示細胞瘤形成之疾病)的醫藥組合物的用途。

本發明進一步關於根據本發明之化合物用於製造具有組蛋白去乙醯基酶抑制活性之醫藥組合物的用途。

本發明進一步關於根據本發明之化合物用於製造用以抑制或治療細胞瘤形成(諸如良性或惡性瘤形成，如癌症)之醫藥組合物的用途。

本發明進一步關於根據本發明之化合物用於製造用以治療不同於細胞瘤形成且對組蛋白去乙醯基酶抑制劑治療敏感之疾病(諸如前述非惡性疾病)之醫藥組合物的用途。

本發明進一步關於根據本發明之化合物用於製造用以在治療對該抑制或其功能結果有反應之疾病過程中抑制組蛋

白去乙醯基酶活性之醫藥組合物的用途。

本發明進一步關於治療、預防或改善哺乳動物(尤其人類患者)中之本文提及之疾病、病症、生病及/或症狀的方法，其包含向需要該治療之哺乳動物投藥藥理學活性及治療有效及容許量的一或多種根據本發明之化合物。

本發明進一步關於用於治療及/或預防疾病(尤其上述疾病)之根據本發明之化合物。

本發明進一步關於包含一或多種根據本發明之化合物及醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑的醫藥組合物。

本發明進一步關於具有組蛋白去乙醯基酶抑制活性的根據本發明之醫藥組合物。

本發明進一步關於具有細胞凋零誘導活性的根據本發明之醫藥組合物。

本發明進一步關於具有抗增生活性的根據本發明之醫藥組合物。

本發明進一步關於包含一或多種根據本發明之化合物及醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑的醫藥組合物在製造用於治療及/或預防疾病所述疾病之醫藥產品(諸如商業封裝)中之用途。

此外，本發明進一步關於一種製品，其包含封裝材料及包含於該封裝材料中之藥劑，其中該藥劑對抑制組蛋白去乙醯基酶之效應、改善組蛋白去乙醯基酶調節病症之症狀是治療有效的，且其中該封裝材料包含一標籤或封裝嵌入物，其指示該藥劑可用於預防或治療組蛋白去乙醯基酶調

節之病症，且其中該封裝材料包含一或多種根據本發明之式I之化合物。該封裝材料、標籤及封裝嵌入物相同或類似於通常作為具有相關效用之藥物的標準封裝材料、標籤及封裝嵌入物。

根據本發明之醫藥組合物係藉由熟習此項技術者本身已知且熟習之方法製備。作為醫藥組合物，本發明之化合物(=活性化合物)被如此使用，或較佳與合適醫藥助劑及/或賦形劑組合，如以錠劑、塗布錠劑、膠囊、囊片、栓劑、貼片(如為TTS)、乳液、懸浮液、凝膠或溶液形式，該活性化合物含量有利在0.1及95%之間，且其中藉由助劑及/或賦形劑之適當選擇可獲得剛好適合該活性化合物及/或發作所需作用之醫藥投藥形式(如延時釋放形式或腸溶性形式)。

熟習此項技術者由於其專業知識而熟習適於所需醫藥調配物、製劑或組合物之助劑、媒劑、賦形劑、稀釋劑、載劑或佐劑。除了溶劑、成凝膠劑、油膏基及其他活性化合物賦形劑，可使用(例如)抗氧化劑、分散劑、乳化劑、防腐劑、增溶劑、著色劑、錯合劑或滲透促進劑。

取決於待治療或預防之特定疾病，可視情況將額外治療活性劑(其通常投藥以治療或預防之該疾病)與根據本發明之化合物共同投藥。如本文中使用的，已知適於待治療之疾病的通常被投藥以治療或預防特定疾病之額外治療劑。

在本發明之一進一步態樣中，根據本發明之N-磺醯基吡咯衍生物或該等式I之化合物之鹽(藉由抑制組蛋白去乙酰基酶發揮作用)可與用於治療前述疾病之標準治療劑組合。

在一特定實施例中，該等N-磺醯基吡咯衍生物可與一或多種技術中已知之抗癌劑組合，諸如技術中已知之化學療法及/或目標特定抗癌劑。

已知之用於癌症治療之化學療法抗癌劑的實例包括(但不限於)(i)烷基化/胺甲磺基化劑，諸如環磷醯胺(Endoxan®)、Ifosfamid (Holoxan®)、噻替派(Thiotepa, Thiotepa Lederle®)、美法倫(Melphalan, Alkeran®)或氯乙基亞硝基脲(BCNU)；(ii)鉑衍生物，如順鉑(Platinex® BMS)、奧賽力鉑或卡鉑(Cabroplat® BMS)；(iii)諸如生物鹼(長春新鹼、長春鹼、長春花)之抗有絲分裂劑/微管蛋白抑制劑，諸如紫杉酚(Paclitaxel®)、紫杉德(Docetaxel®)及類似物之紫杉烷以及新調配物及其共軛體；(iv)拓撲異構酶抑制劑，諸如蔥環黴素(藉由阿黴素/Adriblastin®例示)、epipodophyllotoxine(藉由依託泊苷/Etopophos®例示)及喜樹鹼類似物(藉由拓撲替康(Topotecan)/Hycamtin®例示)；(v)嘧啶拮抗劑，諸如5-氟尿嘧啶(5-FU)、卡西他賓(Capecitabine, Xeloda®)、阿糖胞苷(Arabinosylcytosine/Cytarabin, Alexan®)或吉西他濱(Gemcitabine, Gemzar®)；(vi)嘌呤拮抗劑，諸如6-巰基嘌呤(Puri-Nethol®)、6-硫鳥嘌呤或氟達拉賓(fludarabine)(Fludara®)及最後(vii)葉酸拮抗劑，諸如甲胺喋呤(methotrexate, Farmitrexat®)。

用於實驗或標準癌症治療之目標特定抗癌劑的實例包括(但不限於)(i)激酶抑制劑，諸如格列衛(Glivec, Imatinib®)、ZD-1839/Iressa (Gefitinib®)或OSI-774/Tarceva

(Erlotinib®) ; (ii) 蛋白酶體抑制劑，諸如 PS-341 (Velcade®) ; (iii) 熱震蛋白質抑制劑，如 17-烯丙基胺基膠達納黴素 (17-AAG) ; (iv) 血管目標劑 (VAT) 及抗血管生成藥物，如 VEGF 抗體阿瓦斯丁 (Avastin, Bevacizumab®) 或 KDR 酪胺酸激酶抑制劑 PTK787/ZK222584 (Vatalanib®) ; (v) 單株抗體，諸如 賀癌平 (Herceptin, Trastuzumab®) 或 莫須瘤 (MabThera)/美羅華 (Rituxan) (Rituximab®)，單株抗體及抗體片段之突變體以及共軛體 ; (vi) 基於寡核苷酸之治療劑，如 G-3139/Genasense (Oblimersen®) ; (vii) 蛋白酶抑制劑 (viii) 激素治療劑，諸如 抗雌激素 (如 它莫西芬 (Tamoxifen))、抗雄激素 (如 氟他胺 (Flutamide) 或 可蘇多 (Casodex))、LHRH 類似物 (如 亮脯利特 (Leuprolide)、戈舍瑞林 (Goserelin) 或 曲普瑞林 (Triptorelin)) 及 芳香酶抑制劑。

其他已知可用於組合治療之抗癌劑包括 博來黴素、類視色素 (諸如 反式維生素 A 酸 (ATRA))、DNA 甲基轉移酶抑制劑 (諸如 2-去氧胞嘧啶生物地西他濱 (Decitabine, Docagen®)，阿拉諾新 (alanosine))、細胞活素 (諸如 介白素-2)、干擾素 (諸如 干擾素 $\alpha 2$ 或 干擾素- γ)、TRAIL 及 TNF-R 促效劑及不同於本發明描述之磺醯基吡咯衍生物之最終組蛋白去乙醯基酶抑制劑，諸如 SAHA、PXD101、MS275、MGCD0103、縮肽 /FK228，NVP-LBH589 及 丁酸酯。

作為用於在此處提及之共治療中與本發明之化合物組合之例示性抗癌劑，可提及下列藥物 (不限於該等藥物) : 5 FU、放線菌素 D、阿巴瑞克 (ABARELIX)、阿昔單抗

(ABCIXIMAB)、阿柔比星(ACLARUBICIN)、阿達帕林(ADAPALENE)、阿來組單抗(ALEMTUZUMAB)、六甲蜜胺(ALTRETAMINE)、胺魯米特(AMINOGLUTETHIMIDE)、胺普立糖(AMIPRILOSE)、胺柔比星(AMRUBICIN)、安美達錠(ANASTROZOLE)、安西他賓(ANCITABINE)、青蒿素(ARTEMISININ)、硫唑嘌呤(AZATHIOPRINE)、巴利昔(BASILIXIMAB)、苯達莫司汀(BENDAMUSTINE)、比卡魯胺(BICALUTAMIDE)、博萊黴素(BLEOMYCIN)、溴尿苷(BROXURIDINE)、白消安(BUSULFAN)、卡西他賓(CAPECITABINE)、卡鉬、卡波昆(CARBOQUONE)、卡莫司汀(CARMUSTINE)、西曲瑞克(CETRORELIX)、苯丁酸氮芥(CHLORAMBUCIL)、氮芥(CHLORMETHINE)、順鉬、克拉屈濱(CLADRIBINE)、氯米芬(CLOMIFENE)、環磷醯胺(CYCLOPHOSPHAMIDE)、達卡巴嗪(DACARBAZINE)、達利珠單抗(DACLIZUMAB)、新福黴素(DACTINOMYCIN)、道諾黴素(DAUNORUBICIN)、地洛瑞林(DESLORELIN)、右雷佐生(DEXRAZOXANE)、歐洲紫杉醇(DOCETAXEL)、去氧氟尿苷(DOXIFLURIDINE)、阿黴素、屈洛昔芬(DROLOXIFENE)、屈他雄酮(DROSTANOLONE)、依他福新(EDELFOSE)、依氟鳥胺酸(EFLORNITHINE)、乙嘧替氟(EMITEFUR)、表柔比星(EPIRUBICIN)、環硫雄醇(EPITIOSTANOL)、EPTA鉬、ERBITUX、ESTRAMUSTINE、依託泊苷、依西美坦(EXEMESTANE)、法屈唑(FADROZOLE)、非那雄安(FINASTERIDE)、氟甦

(FLOXURIDINE)、氟胞嘧啶(FLUCYTOSINE)、氟達拉賓、
 氟尿嘧啶(FLUOROURACIL)、氟他胺、福美司坦
 (FORMESTANE)、磷甲酸鈉(FOSCARNET)、磷雌酚
 (FOSFESTROL)、福莫斯汀(FOTEMUSTINE)、氟維司群
 (FULVESTRANT)、吉非替尼(GEFITINIB)、吉西他濱
 (GEMCITABINE)、格列衛、戈舍瑞林(GOSERELIN)、胍立
 莫司(GUSPERIMUS)、赫賽汀(HERCEPTIN)、黃膽素
 (IDARUBICIN)、碘苷(IDOXURIDINE)、異環磷醯胺
 (IFOSFAMIDE)、依麥替尼布(IMATINIB)、英丙舒凡
 (IMPROSULFAN)、英利昔單抗(INFLIXIMAB)、伊立替康
 (IRINOTECAN)、蘭瑞肽(LANREOTIDE)、來曲唑
 (LETROZOLE)、亮丙瑞林(LEUPRORELIN)、絡鉑
 (LOBAPLATIN)、洛莫司汀(LOMUSTINE)、美法倫
 (MELPHALAN)、巯嘌呤(MERCAPTOPURINE)、甲胺喋呤、
 美妥替哌(METUREDEPA)、米帕(MIBOPLATIN)、米非司酮
 (MIFEPRISTONE)、米替福新(MILTEFOSINE)、米立司亭
 (MIRIMOSTIM)、米托胍脲(MITOGUAZONE)、二溴衛矛醇
 (MITOLACTOL)、絲裂黴素(MITOMYCIN)、米托蒽醌
 (MITOXANTRONE)、咪唑立賓(MIZORIBINE)、莫特沙芬
 釷(MOTEXAFIN)、那托司亭(NARTOGRASTIM)、
 NEBAZUMAB、奈達鉑(NEDAPLATIN)、尼魯米特
 (NILUTAMIDE)、尼莫司汀(NIMUSTINE)、奧曲肽
 (OCTREOTIDE)、奧美昔芬(ORMELOXIFENE)、奧賽力鉑、
 太平洋紫杉醇(PACLITAXEL)、帕利珠單抗

(PALIVIZUMAB)、培加帕酶(PEGASPARGASE)、乙二醇化非格司亭(PEGFILGRASTIM)、噴曲肽(PENTETREOTIDE)、噴司他丁(PENTOSTATIN)、培磷醯胺(PERFOSFAMIDE)、哌泊舒凡(PIPOSULFAN)、吡柔比星(PIRARUBICIN)、普卡黴素(PLICAMYCIN)、潑尼莫司汀(PREDNIMUSTINE)、丙卡巴肼(PROCARBAZINE)、丙帕鍺(PROPAGERMANIUM)、丙螺氣鉍(PROSPIDIUM CHLORIDE)、雷替曲塞(RALTITREXED)、RANIMUSTINE、豹蛙酶(RANPIRNASE)、拉布立酶(RASBURICASE)、雷佐生(RAZOXANE)、利妥昔單抗(RITUXIMAB)、利福平(RIFAMPICIN)、利曲舒凡(RITROSULFAN)、羅莫肽(ROMURTIDE)、RUBOXISTAURIN、沙格司亭(SARGRAMOSTIM)、賽特鉑(SATRAPLATIN)、西羅莫司(SIROLIMUS)、索布佐生(SOBUZOXANE)、螺莫司汀(SPIROMUSTINE)、鏈脲黴素(STREPTOZOCIN)、他莫昔芬(TAMOXIFEN)、TASONERMIN、喃氟啉(TEGAFUR)、替莫泊芬(TEMOPORFIN)、替莫唑胺(TEMOZOLOMIDE)、替尼泊甙(TENIPOSIDE)、睾內酯(TESTOLACTONE)、塞替派(THIOTEPA)、胸腺法新(THYMALFASIN)、硫米噻啉(TIAMIPRINE)、拓朴替康、托瑞米芬(TOREMIFENE)、搓杜滋美(TRASTUZUMAB)、曲奧舒凡(TREOSULFAN)、三亞胺醌(TRIAZUQUONE)、三甲曲沙(TRIMETREXATE)、曲普瑞林(TRIPTORELIN)、曲磷胺(TROFOSFAMIDE)、烏瑞替派(UREDEPA)、伐柔比星(VALRUBICIN)、維替泊芬

(VERTEPORFIN)、長春鹼、長春新鹼、長春地辛(VINDESINE)、長春瑞賓(VINORELBINE)及伏羅唑(VOROZOLE)。

熟習此項技術者基於其專業知識可知共投藥之額外治療劑之日劑量及投藥形式。該(等)總日劑量可在寬範圍內變化。

在實踐本發明中且視上述其用途之具體情況、特徵或目的而定，本發明之化合物可與一或多種標準療法、尤其諸如上述彼等技術中已知之化學療法或目標特定抗癌劑進行單獨、連續、同時或按順序錯列(如以組合單位劑型、以獨立單位劑型或鄰近離散單位劑型、以固定或非固定組合、以藥物套組或以混合物)以組合療法投藥。

因此，本發明之一進一步態樣為一種組合或醫藥組合物，其包含第一活性成份(為根據本發明之N-磺醯基吡咯衍生物或其鹽)、第二活性成份(為技術中已知之標準治療劑，尤其技術中已知之化學療法或目標特定抗癌劑，諸如彼等上述提及之一)及視情況藥理學上可接受之載劑、稀釋劑及/或賦形劑，用於在治療中以任何順序連續、單獨、同時或按順序錯列使用，(如)以治療、預防或改善患者中對HDAC抑制劑治療有反應之疾病，諸如提及之疾病、病症或生病，尤其癌症。

在本文中，本發明進一步關於一種組合，其包含第一活性成份，其為至少一種根據本發明之化合物，及第二活性成份，其為至少一種技術中已知之標準治療劑，例如技術

中已知之抗癌劑，諸如上述彼等中之一或多者，用於在諸如上述彼等疾病治療之治療中連續、單獨、同時或按順序錯列使用。

術語"組合"根據本發明可以固定組合、非固定組合或藥物套組存在。

可將根據本發明之組合或藥物套組之第一及第二活性成份提供為單獨調配物(意即，互相獨立)，其被隨後共同引入用於在組合治療中以同時、連續、單獨或按順序錯列使用；或共同封裝或存在為組合封包之單獨組份用於在組合治療中同時、連續、單獨或按順序錯列使用。

根據本發明之組合或藥物套組之第一及第二活性成份的醫藥調配物類型可相似(意即，兩組份都調配為單獨錠劑或膠囊)或可不同(意即，調適為不同投藥形式，諸如一活性成份調配為錠劑或膠囊，而另一調配為靜脈內投藥)。

根據本發明之組合或藥物套組之第一及第二活性成份的量可一起包含用於治療、預防或改善對抑制組蛋白去乙酰基酶有反應或敏感之疾病(尤其本文提及之彼等疾病之一)之治療有效量。

本發明之一進一步態樣為一種組合，其包含非固定形式之一或多種根據本發明之N-磺醯基吡咯衍生物或其鹽及一或多種技術中已知之標準治療劑，尤其技術中已知之化學療法或目標特定抗癌劑，諸如彼等上文所提及，用於在治療中以任何連續連續、單獨、同時或按順序錯列使用，(如)以治療、預防或改善患者中對HDAC抑制劑治療有反應之疾

病，諸如提及之疾病、病症或生病，尤其癌症。該組合視情況包含其在治療中使用之說明書。

本發明之一進一步態樣為組合製劑，諸如藥物套組，其包含第一活性成份製劑，其為根據本發明之化合物及醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑；第二活性成份製劑，其為技術中已知之治療劑，尤其技術中已知之抗癌劑，諸如彼等上述提及之一，及藥理學上可接受之載劑或稀釋劑；及視情況在治療中同時、連續、單獨或按連續順序錯列使用之說明書，例如以治療良性或惡性瘤形成或對組蛋白去乙酰基酶抑制有反應或敏感之不同於細胞瘤形成之疾病。

本發明之一進一步態樣為藥物套組，其包含單位劑量之第一活性成份，其為上述磺醯基吡咯衍生物或其鹽；第二活性成份，其為技術中已知之治療劑，尤其技術中已知之抗癌劑，諸如彼等上述提及之一；及視情況在治療中同時、連續、單獨或按連續順序錯列使用之說明書，例如以治療對組蛋白去乙酰基酶抑制有反應或敏感之病症，諸如良性或惡性瘤形成，如癌症。

本發明之一進一步態樣為一種醫藥產品，其包含一或多種根據本發明之化合物，或者一或多種包含該等化合物之醫藥組合物；及一或多種技術中已知之治療劑，尤其技術中已知之抗癌劑，或一或多種包含該等治療劑(諸如彼等上述治療劑)之醫藥組合物，用於在治療中同時、連續或單獨使用，例如以治療前述疾病，尤其癌症。該醫藥產品視情況包含在該治療中使用之說明書。

在此方面，本發明進一步關於根據本發明具有組蛋白去乙醯基酶抑制活性之組合、組合物、調配物、製劑或套組。

本發明之一進一步態樣為呈單位劑型之醫藥組合物，其以混合物形式包含：第一活性成份，其為根據本發明之N-磺醯基吡咯衍生物或其鹽；第二活性成份，其為技術中已知之標準治療劑，尤其技術中已知之化學療法或目標特定抗癌劑，諸如彼等上述一；及視情況藥理學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。

本發明之一進一步態樣為一種商業封裝，其包含一或多種根據本發明之化合物連同說明書，其與一或多種技術中已知之標準治療劑、尤其技術中已知之抗癌劑(諸如彼等上述抗癌劑)同時、連續或單獨使用。

上述醫藥組合物、組合、製劑、調配物、套組、產品或封裝亦可包括一種以上根據本發明之化合物及/或一種以上技術中已知之標準治療劑(尤其提及之抗癌劑)。

此外，亦為本發明之一態樣的是在患者組合治療中治療對組蛋白去乙醯基酶抑制有反應或敏感之疾病及/或病症(諸如癌症)之方法，其包含對需要治療之該患者投藥藥理學活性及治療有效及容許量的上述醫藥組合、組合物、調配物、製劑或套組。

本發明之一進一步態樣為對需要治療之患者共治療地治療對抑制組蛋白去乙醯基酶有反應或敏感之疾病(諸如前述彼等疾病)之方法，其包含對該患者單獨、連續、同時、固定或非固定投藥藥理學活性及治療有效及容許量的一或

多種根據本發明之化合物以及藥理學活性及治療有效及容許量的一或多種技術中已知之治療劑，尤其抗癌劑，如前述。

此外，可在癌症之手術之前或之後使用根據本發明之化合物。

此外進一步，根據本發明之化合物可用於與放射治療組合，尤其在使癌症患者對標準放射治療敏化期間。

根據本發明之化合物、根據本發明之組合及醫藥組合物的投藥可以該技術中可用之任何通常可接受之投藥模式來執行。合適投藥模式之說明性實例包括靜脈內、口、鼻、非經腸、局部、經皮及直腸傳遞。口及靜脈內傳遞較佳。

為治療皮膚病，尤其以適於局部應用之彼等醫藥組合物劑型投藥本發明之N-磺醯基吡咯衍生物。為生產該醫藥組合物，本發明之化合物(=活性化合物)較佳與適當醫藥學助劑混合且進一步處理以得到合適醫藥調配物。合適醫藥調配物為(例如)粉末、乳液、懸浮液、噴霧、油、油膏、脂肪油膏、乳霜、膏、凝膠或溶液。

根據本發明之醫藥組合物係藉由本身已知之方法製備。以慣用於組蛋白去乙醯基酶抑制劑之量級執行活性化合物之劑量。因而用於治療皮膚病之局部應用形式(諸如油膏)含有(例如)0.1-99%濃度之該等活性化合物。在全身性治療中之慣用劑量(p.o.)介於每天0.3及30 mg/kg之間，(i. v.)介於0.3及30 mg/kg/h之間。

最佳劑量療法及藥物治療持續時期(尤其各情況下必需

之活性化化合物之最佳劑量及投藥方式)可由熟習此項技術者基於其專業知識來決定。

生物研究

自 HeLa 細胞核分離 HDAC 活性

根據 Dignam 等人原始描述之方法 (Nucl. Acids Res. 11, pp1475, 1983) 自 HeLa 細胞核萃取物分離 HDAC 活性。簡要地說，將自 HeLa 細胞分離之核 (CIL SA, Seneffe, Belgium) 懸浮於緩衝液 C (20 mM Hepes pH 7.9, 25% 體積比甘油、0.42M NaCl、1.5 mM MgCl₂、0.2 mM EDTA、0.5 mM PefaBloc 及 0.5 mM DTT) 並在冰上攪拌 30 min。離心後，使清液於 4°C 對緩衝液 D (40 mM Tris HCl pH 7.4、100 mM KCl、0.2 mM EDTA、0.5 mM DTT 及 25% 體積比甘油) 滲析 5h。滲析並離心後，於 -80°C 以等分樣儲存清液並如下述使其用於西方墨點分析法以及酶檢定。

rHDAC1 分離

在 Hek293 細胞中穩定表現與標籤抗原決定基稠合之人類 HDAC1。在含補充物及 2% 胎牛血清之 DMEM 中大量培養後，溶解細胞且如描述 (Sigma Art. No. A-2220) 藉由 M2-瓊脂糖親和層析法純化標記 HDAC1。來自純化之部份如下述藉由西方墨點法分析以及用於酶檢定。

使用螢光計之 HDAC 活性檢定

如 Wegener 等人描述 (Chem. and Biol. 10, 61-68, 2003) 進行 HDAC 酶活性檢定。簡要地說將 40 μ l 1:100 稀釋液 (= 0.4 μ l) 核 HeLa 萃取物 (I 及 II 類 HDAC 混合物), 29 μ l 酶緩衝液

(15 mM Tris HCl、pH 8.1、0.25 mM EDTA、250 mM NaCl、10%體積比甘油)及1 μ l測試化合物加入96孔微量滴定盤之孔，且藉由加入30 μ l基質(Ac-NH-GGK(Ac)-AMC；最終濃度25 μ M及最終體積100 μ l)開始反應。於30°C培育90 min後，藉由加入25 μ l終止液(50 mM Tris HCl pH 8、100 mM NaCl、0.5 mg/ml胰島素及2 μ M TSA)停止反應。於室溫培育進一步40 min後，使用Wallac Victor 1420多標籤計數器(Ex 355 nm, Em 460 nm)量測螢光以對藉由去乙酰基肽之胰島素分裂產生之AMC (7-胺基-4-甲基香豆素)進行量化。為計算IC₅₀值，在不含測試化合物之孔(1% DMSO，負對照組)中之螢光被設為100%酶活性，且在含2 μ M TSA之孔(正對照組)中之螢光被設為0%酶活性。自濃度-效應曲線藉由非線性回歸測定該等化合物之HDAC抑制活性之相應IC₅₀值。

對於所選之根據本發明之化合物，藉由IC₅₀值表現之HDAC抑制活性顯示於下表1，其中該等化合物之數字相應於該等實例之數字。

表1：HDAC抑制活性

化合物	IC ₅₀ (μ M)
1 2 3 4 7 8	此等列出化合物之IC ₅₀ 值在0.0036至2.74之範圍內
9至28	此等列出化合物之IC ₅₀ 值在0.002至40之範圍內

以含自 HEK293 細胞溶胞物分離之重組標記 HDAC1 蛋白質之細微修飾進行 HDAC1 酶檢定。於 30°C 以 6 μ M Ac-NH-GGK(Ac)-AMC 基質對約 14 ng/孔標記 HDAC1 培育 3 小時。如對 HeLa 細胞核萃取物作為 HDAC 酶活性來源所描述進行反應之終止及所有進一步步驟。

藉由實例 4、5、8 至 11、25 及 28 以 $IC_{50} \geq 0.95$ nM 抑制 Hek293 細胞中表現之重組人類 HDAC1。

細胞組蛋白 H3 超乙醯化作用檢定

為在活體外評估組蛋白去乙醯基酶之細胞功效，在黑色清晰底 96 孔盤中設定檢定且將其優化以用於 Cellomics "ArrayScan II" 平臺以定量計算組蛋白乙醯化。該協定使用多株兔抗體，特定結合至含用於複染之 Alexa Fluor 488 標記山羊抗兔-IgG 之固定細胞上人類組蛋白 H3 之乙醯化離胺酸 23 (Braunger 等人 AACR annual conference 2003, Abstract 4556)。

第 1 天於 Packard 觀察盤中種植 200 μ l 含有 10% 胎牛血清之 Dulbecco's 改良 Eagle's 介質 (DMEM) 中之 5×10^3 HeLa 子宮頸癌細胞/孔 (ATCC CCL-2)，且在標準細胞培養條件下培育 24h。在第 2 天，加入 2 μ l 測試化合物 (100 \times 最終濃度) 且繼續培育進一步 24 h。在第 3 天，棄去培養基且於室溫藉由加入 100 μ l 固定緩衝液 (3.7% 體積比之磷酸鹽緩衝鹽水中之甲醛/PBS) 固定連接之細胞 15 min。棄去固定緩衝液並以 PBS 洗滌一次後，於室溫藉由加入 100 μ l/孔可浸透緩衝液 (30.8 mM NaCl、0.54 mM Na_2HPO_4 、0.31 mM KH_2PO_4 、5% 體積

比 Triton X-100) 於室溫使細胞可浸透化 15 min。棄去可浸透緩衝液並於室溫加入 100 μ l/孔阻斷溶液(含 0.05% 體積比 Tween 20 及 5% w : v 奶粉之 PBS) 30 min 後，加入阻斷溶液中之第一抗體(抗 K23 組蛋白 H3 抗體，細胞訊號 No. 9674)(50 μ l/孔)。於 37°C 培育 1 h 後，於室溫用 5 min 以洗滌緩衝液(含 0.05% 體積比 Tween 20 之 PBS) 洗滌固定孔 5 次，接著加入阻斷溶液中之第二抗體(山羊-抗-兔 Alexa Fluor 488; MoBiTec No. A-11008)(50 μ l/孔)。於 37°C 進一步培育 30 min 後，於室溫用 5 min 以 100 μ l 洗滌緩衝液洗滌孔 5 次。最後加入 100 μ l/孔 PBS 且在 Cellomics "ArrayScan II" 平臺上執行圖像分析。為計算 IC₅₀ 值，用以及未以參考 HDAC 抑制劑(如 SAHA 或 NVP-LBH-589)處理之細胞中核螢光當作正及負對照組。為了 IC₅₀ 測定，測定了正細胞百分比且自濃度-效應曲線藉由非線性回歸進行 IC₅₀ 計算。

對於所選擇之根據本發明之化合物，藉由 EC₅₀ 值表現之組蛋白乙醯化細胞效能顯示於下表 2，其中該等化合物之數字相應於該等實例之數字。

表 2：

化合物	EC ₅₀ (μ M)
1	此等列出化合物之 EC ₅₀ 值在 2.15 至 51.3 範圍內
2	
3	
4	
7	
8	
9, 10 及 27	

細胞毒素檢定：

使用 Alamar Blue (刃天青，Resazurin)細胞生存率檢定 (O'Brien等人 Eur J Biochem 267, 5421-5426, 2000)以 HeLa 子宮頸癌細胞株(ATCC CCL2)評估此處描述之組蛋白去乙酰基酶抑制化合物之抗增生活性。藉由細胞脫氫酶活性將刃天青還原為螢光刃天青，與能生存之增生細胞相關。將測試化合物在二甲亞砜(DMSO)中溶解為10 mM溶液且隨後以半對數梯級稀釋。以每盤200 μ l每盤之體積、每盤3000細胞之密度將HeLa細胞植入96孔平底盤。種植24小時之後，將1 μ l各化合物稀釋液加入96孔盤之各孔中。一式四份地測定各化合物稀釋液。以200 μ l含0.5%體積比之DMSO之DMEM介質填充含有未處理對照細胞之孔。隨後於37°C在含5%二氧化碳之濕潤氣氛中以基質培育該等細胞48小時。為測定該等細胞之生存率，加入20 μ l刃天青溶液(Sigma; 90 mg/l)。於37°C培育4小時後，以544 nm消光及590 nm發射量測螢光。為計算細胞生存率，將自未經處理細胞之發射值設定為100%生存率，且將相對於未處理細胞之值設定為經處理細胞之發射率。生存率以%值表達。自濃度-效應曲線藉由非線性回歸測定該等化合物之細胞毒素活性之相應IC₅₀值。

對於所選擇之根據本發明之化合物，藉由IC₅₀值表現之抗增生/細胞毒素之效能顯示於下表3，其中該等化合物之數字相應於該等實例之數字。

表 3：

化合物	IC ₅₀ (μM)
1 2 3 4 7 8	此等列出化合物之IC ₅₀ 值在0.8至21.6範圍內
9至28	此等列出化合物之IC ₅₀ 值在0.07至5範圍內

細胞凋零誘導

藉由使用細胞死亡偵測ELISA (Art. No. 1774425, Roche Biochemicals, Mannheim, Germany)量測細胞凋零之誘導。以總體積100 μl/孔密度3×10³細胞/孔將A549 NSCLC細胞植入96孔平底盤。種植24小時之後，以總體積100 μl將1 μl各化合物於DMEM中之稀釋液加入各孔(最終體積200 μl/孔)。至少一式三份地測定各化合物稀釋液。以200 μl含0.5體積% DMSO之DMEM介質填充含有未處理控制細胞之孔。隨後於37°C在含5%二氧化碳之濕潤氣氛中以測試化合物培育該等細胞48小時。作為細胞凋零誘導之正對照組，以50 μM順鉑 (Gry Pharmaceuticals, Kirchzarten, Germany)處理該等細胞。隨後移除介質，且在200 μl溶解緩衝液中溶解該等細胞。如製造者所描述離心後，如協定中描述處理10 μl細胞溶胞物。如下計算細胞凋零程度：於405 nm自以50 μM順鉑處理之細胞溶胞物獲得之吸收被設定為100 cpu (順鉑單位)，而於405 nm之0.0吸收被設定為0.0 cpu。細胞凋零程度表達為與自以50 μM順鉑處理之細胞獲得之溶胞物達到之100 cpu值相關的cpu。

五、中文發明摘要：

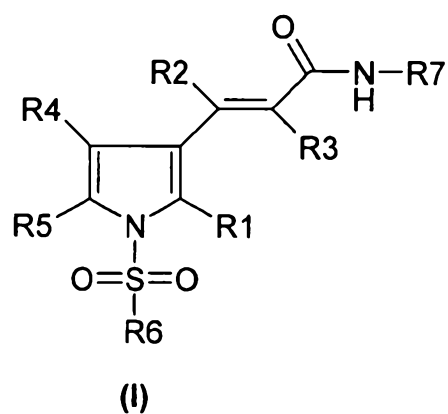
本發明係關於特定式I之化合物，其中R1、R2、R3、R4、R5、R6及R7具有描述中所指示之含義，該化合物為新穎有效之HDAC抑制劑。

六、英文發明摘要：

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

公告本

發明專利說明書

97年12月5日修正替換頁

中文說明書替換頁(97年12月)

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：094107605

※ 申請日期：94.3.11

※IPC 分類：C07D 317/48 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

新穎磺醯基吡咯

NOVEL SULPHONYLPYRROLES

A61K 31/48, (2006.01)

A61P 35/00, 37/00 (2006.01)

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

德商 4SC 製藥公司

4SC AG

代表人：(中文/英文)

丹尼爾 維特

VITT, DANIEL

住居所或營業所地址：(中文/英文)

德國潘尼格-馬丁斯瑞德市克洛福史必茲 19A

AM KLOPFERSPITZ 19A, 82152 PLANEGG-MARTINSRIED,
GERMANY

國 籍：(中文/英文)

德國 GERMANY

Q1 為 Ar1、Aa1、Hh1 或 Ah1，其中

Ar1 為苯基或 R61-及/或 R62 取代之苯基，其中

R61 為 1-4C-烷基或 -T2-N(R611)R612，其中

T2 為一鍵，且

R611 為氫、1-4C-烷基、羥基-2-4C-烷基、1-4C-烷氧基-2-4C-烷基、苯基-1-4C-烷基或 Har1-1-4C-烷基，其中

Har1 視情況經 R6111 及/或 R6112 取代，且為單環或稠合雙環 5 至 10 員不飽和雜芳族環，該環包含一至三個各選自由氮、氧及硫組成之群的雜原子，其中

R6111 為鹵素或 1-4C-烷基，

R6112 為 1-4C-烷基，且

R612 為氫、1-4C-烷基、1-4C-烷氧基-2-4C-烷基或羥基-2-4C-烷基，

或 R611 及 R612 共同且包括其所鍵結之氮原子一起形成雜環 Het1，其中

Het1 為嗎啉基、硫嗎啉基、S-氧代-硫嗎啉基、S,S-二氧代-硫嗎啉基、哌啶基、吡咯啶基、哌嗪基或 4N-(1-4C-烷基)-哌嗪基，

或者

T2 為 1-4C-伸烷基或經氧中斷之 2-4C-伸烷基，且

R611 為氫、1-4C-烷基、羥基-2-4C-烷基、1-4C-烷氧基-2-4C-烷基、苯基-1-4C-烷基或 Har1-1-4C-烷基，其中

Har1 視情況經 R6111 及/或 R6112 取代，且為單環或稠合雙環 5 至 10 員不飽和雜芳族環，該環包含一至三個各選自由

100年2月16日修正時換頁

R6 為 -T1-Q1，其中

T1 為一鍵或 1-4C-伸烷基，

Q1 為 Ar1、Aa1、Hh1 或 Ah1，其中

Ar1 為苯基或 R61-及/或 R62 取代之苯基，其中

R61 為 1-4C-烷基或 -T2-N(R611)R612，其中

T2 為一鍵、1-4C-伸烷基或經氧中斷之 2-4C-伸烷基，

R611 為氫、1-4C-烷基、羥基-2-4C-烷基、1-4C-烷氧基-2-4C-烷基、苯基-1-4C-烷基或 Har1-1-4C-烷基，其中

Har1 視情況經 R6111 及/或 R6112 取代，且為單環或稠合雙環 5 至 10 員不飽和雜芳族環，該環包含一至三個各選自由氮、氧及硫組成之群的雜原子，其中

R6111 為鹵素或 1-4C-烷基，

R6112 為 1-4C-烷基，且

R612 為氫、1-4C-烷基、1-4C-烷氧基-2-4C-烷基或羥基-2-4C-烷基，

R62 為 1-4C-烷基，1-4C-烷氧基，鹵素，氰基，1-4C-烷氧基-1-4C-烷基，1-4C-烷基羰基胺基或 1-4C-烷基磺醯基胺基，

Aa1 為兩個芳基組成之雙芳基，

該等芳基獨立選自由苯基及萘基組成之群，且

其藉由單鍵連接，

Hh1 為兩個雜芳基組成之雙雜芳基，

該等雜芳基獨立選自由包含一或兩個各選自由氮、氧及硫組成之群的雜原子的單環 5 或 6 員雜芳基組成之群，且

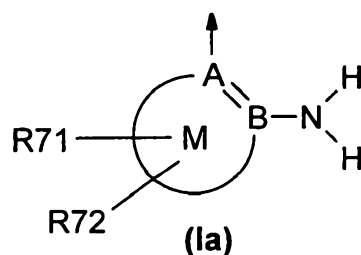
100年2月16日修正替換頁

其藉由單鍵連接，

Ah1 為一雜芳基及一芳基組成之雜芳基-芳基或芳基-雜芳基，該雜芳基選自由包含一或兩個各選自由氮、氧及硫組成之群之雜原子的單環5或6員雜芳基所組成之群，藉此該雜芳基及芳基藉由單鍵連接，

R7 為羥基或 Cyc1，其中

Cyc1 為式 Ia 之環系統



其中

A 為 C(碳)，

B 為 C(碳)，

R71 為氫、鹵素、1-4C-烷基或 1-4C-烷氧基，

R72 為氫、鹵素、1-4C-烷基或 1-4C-烷氧基，

M(包含 A 及 B) 為環 Ar2 或環 Har2，其中

Ar2 為苯環，

Har2 為單環5或6員不飽和雜芳族環，其包含一至三個各選自由氮、氧及硫組成之群的雜原子，

及該等化合物之鹽。

1-4C-烷基代表具有1至4個碳原子之直鏈或支鏈烷基。可提及之實例為丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、丙基及異丙基，且較佳為乙基及甲基。

2-4C-烷基代表具有2至4個碳原子之直鏈或支鏈烷基。可提及之實例為丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、丙基及異丙基，且較佳為乙基及丙基。

1-4C-伸烷基為具有1至4個碳原子之支鏈或(尤其)直鏈伸烷基。可提及之實例為亞甲基($-\text{CH}_2-$)、伸乙基($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$)、三亞甲基($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$)及四亞甲基($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$)。

經氧中斷之2-4C-伸烷基代表適當被氧原子中斷之具有1至4個碳原子之直鏈伸烷基，諸如(例如) $[-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-]$ 。

1-4C-烷氧基代表除氧之外含具有1至4個碳原子之直鏈或支鏈烷基之基團。可提及之實例為丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、第三丁氧基、丙氧基、異丙氧基且較佳為乙氧基及甲氧基。

1-4C-烷氧基-1-4C-烷基代表上述1-4C-烷基中之一者，其經上述1-4C-烷氧基中之一者取代。可提及之實例為甲氧基甲基、甲氧基乙基及異丙氧基乙基，尤其2-甲氧基乙基及2-異丙氧基乙基。

1-4C-烷氧基-2-4C-烷基代表上述2-4C-烷基中之一者，其經上述1-4C-烷氧基取代。可提及之實例為甲氧基乙基、乙氧基乙基及異丙氧基乙基，尤其2-甲氧基乙基、2-乙氧基乙基及2-異丙氧基乙基。

羥基-2-4C-烷基代表上述2-4C-烷基中之一者，其經羥基取代。可提及之實例為2-羥基乙基或3-羥基丙基。苯基-1-4C-

不限於患者之第一線治療。抗癌症化學療法或目標特定抗癌藥物之患者亦可以該等化合物用於(如)第二或第三線治療循環之治療。一突出實例係藉由含 PML-RAR α 稠合蛋白質之急性前骨髓性白血病患者給出，該患者對以類視色素進行之標準治療具有抗性。以 HDAC 抑制藥物(如根據本發明之 N-磺醯基吡咯衍生物)治療可使該等患者對類視色素再敏感。

本發明進一步提供治療患有不同於細胞瘤形成、對組蛋白去乙酰基酶抑制劑治療敏感之哺乳動物(尤其人類)之方法，其包含對該哺乳動物投藥藥理學活性及治療有效及容許量的根據本發明之化合物。該等非惡性疾病包括：

(i)關節病及骨病，諸如類風濕性關節炎、骨關節炎、痛風、多發性關節炎，及牛皮癬性關節炎，

(ii)全身性紅斑性狼瘡，

(iii)平滑肌細胞增生，包括血管增生性病變、動脈粥樣硬化及再狹窄

(iv)發炎性病變及皮膚病變，諸如潰瘍性結腸炎、克隆氏症(Crohn's disease)、過敏性鼻炎、過敏性皮炎、囊腫性纖維化、慢性支氣管炎及哮喘

(v)子宮內膜異位、子宮纖維化、子宮內膜增生及良性前列腺增生

(vi)心臟功能不全

(vii)抑制免疫抑制能力之病變，如 HIV 感染

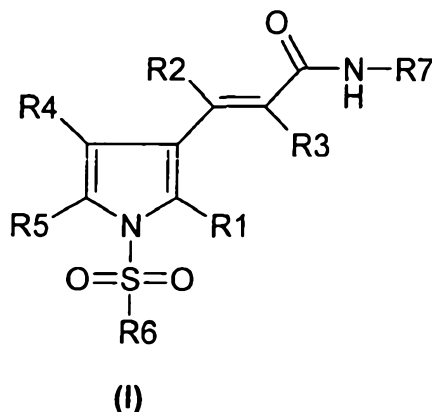
(viii)神經病理學病變，如帕金森氏病(Parkinson

第094107605號專利申請案
中文申請專利範圍替換本(100年5月)

100年5月20日修正本

十、申請專利範圍：

1. 一種式I之化合物，



其中

R1為氫、1-4C-烷基、鹵素或1-4C-烷氧基，

R2為氫或1-4C-烷基，

R3為氫或1-4C-烷基，

R4為氫、1-4C-烷基、鹵素或1-4C-烷氧基，

R5為氫、1-4C-烷基、鹵素或1-4C-烷氧基，

R6為-T1-Q1，其中

T1為一鍵或1-4C-伸烷基，

Q1為Ar1、Aa1、Hh1或Ah1，其中

Ar1為苯基或R61-及/或R62取代之苯基，其中

R61為1-4C-烷基或-T2-N(R611)R612，其中

或者

T2為一鍵，且

R611為氫、1-4C-烷基、羥基-2-4C-烷基、1-4C-烷氧基-2-4C-烷基、苯基-1-4C-烷基或Har1-1-4C-烷基，其中

Har1視情況經R6111及/或R6112取代，且為單環或稠合

雙環5至10員不飽和雜芳族環，其中該環包含一至三個各選自由氮、氧及硫組成之群的雜原子，其中

R6111為鹵素或1-4C-烷基，

R6112為1-4C-烷基，且

R612為氮、1-4C-烷基、1-4C-烷氧基-2-4C-烷基或羥基-2-4C-烷基，

或R611及R612並包括其所鍵結之氮原子一起形成雜環Het1，其中

Het1為嗎啉基、硫嗎啉基、S-氧代-硫嗎啉基、S,S-二氧代-硫嗎啉基、哌啶基、吡咯啶基、哌嗪基或4N-(1-4C-烷基)-哌嗪基，

或者

T2為1-4C-伸烷基或經氧中斷之2-4C-伸烷基，且

R611為氮、1-4C-烷基、羥基-2-4C-烷基、1-4C-烷氧基-2-4C-烷基、苯基-1-4C-烷基或Har1-1-4C-烷基，其中

Har1視情況經R6111及/或R6112取代，且為單環或稠合雙環5至10員不飽和雜芳族環，其中該環包含一至三個各選自由氮、氧及硫組成之群的雜原子，其中

R6111為鹵素或1-4C-烷基，

R6112為1-4C-烷基，且

R612為氮、1-4C-烷基、1-4C-烷氧基-2-4C-烷基或羥基-2-4C-烷基，

或R611及R612並包括其所鍵結之氮原子一起形成雜環Het1，其中

Het1為嗎啉基、硫嗎啉基、S-氧代-硫嗎啉基、S,S-二氧代-硫嗎啉基、哌啶基、吡咯啶基、哌嗪基、4N-(1-4C-烷基)-哌嗪基、咪唑基、吡咯基或吡唑基，

R62為1-4C-烷基、1-4C-烷氧基、鹵素、氰基、1-4C-烷氧基-1-4C-烷基、1-4C-烷基羰基胺基或1-4C-烷基磺醯基胺基，

Aa1為兩個芳基組成之雙芳基，

其中該等芳基係獨立選自由苯基及萘基組成之群，且其係藉由單鍵連接，

Hh1為兩個雜芳基組成之雙雜芳基，

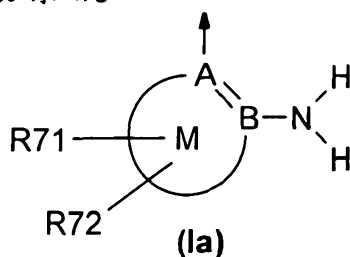
其中該等雜芳基係獨立選自由包含一或兩個各選自由氮、氧及硫組成之群之雜原子的單環5或6員雜芳基組成之群，且

其係藉由單鍵連接，

Ah1為一雜芳基及一芳基組成之雜芳基-芳基或芳基-雜芳基，其中該雜芳基係選自由包含一或兩個各選自由氮、氧及硫組成之群之雜原子的單環5或6員雜芳基組成之群，且該芳基係選自由苯基及萘基組成之群，藉此該雜芳基及該芳基係藉由單鍵連接，

R7為羥基或Cyc1，其中

Cyc1為式Ia之環系統



其中

A為C(碳)，

B為C(碳)，

R71為氫、鹵素、1-4C-烷基或1-4C-烷氧基，

R72為氫、鹵素、1-4C-烷基或1-4C-烷氧基，

M (包括A及B)為環Ar2或環Har2，其中

Ar2為苯環，

Har2為單環5或6員不飽和雜芳族環，其包含一至三個
各選自由氮、氧及硫組成之群的雜原子，

及該等化合物之鹽。

2. 如請求項1之式I之化合物，

其中

R1為氫、1-4C-烷基、鹵素或1-4C-烷氧基，

R2為氫或1-4C-烷基，

R3為氫或1-4C-烷基，

R4為氫、1-4C-烷基、鹵素或1-4C-烷氧基，

R5為氫、1-4C-烷基、鹵素或1-4C-烷氧基，

R6為-T1-Q1，其中

T1為一鍵或1-4C-伸烷基，

Q1為Ar1、Aa1、Hh1或Ah1，其中

Ar1為苯基或R61-及/或R62取代之苯基，其中

R61為1-4C-烷基或-T2-N(R611)R612，其中

T2為一鍵、1-4C-伸烷基或經氧中斷之2-4C-伸烷基，

R611為氫、1-4C-烷基、羥基-2-4C-烷基、1-4C-烷氧基-2-4C-

烷基、苯基-1-4C-烷基或Har1-1-4C-烷基，其中

Har1視情況經R6111及/或R6112取代，且為單環或稠合雙環5至10員不飽和雜芳族環，其中該環包含一至三個各選自由氮、氧及硫組成之群的雜原子，其中

R6111為鹵素或1-4C-烷基，

R6112為1-4C-烷基，且

R612為氮、1-4C-烷基、1-4C-烷氧基-2-4C-烷基或羥基-2-4C-烷基，

R62為1-4C-烷基，1-4C-烷氧基，鹵素，氰基，1-4C-烷氧基-1-4C-烷基，1-4C-烷基羰基胺基或1-4C-烷基磺醯基胺基，

Aa1為兩個芳基組成之雙芳基，

其中該等芳基獨立選自由苯基及萘基組成之群，且其係藉由單鍵連接，

Hh1為兩個雜芳基組成之雙雜芳基，

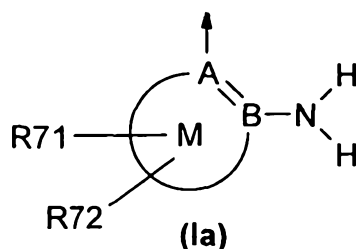
其中該等雜芳基係獨立選自由包含一或兩個各選自由氮、氧及硫組成之群之雜原子的單環5或6員雜芳基組成之群，且

其係藉由單鍵連接，

Ah1為一雜芳基及一芳基組成之雜芳基-芳基或芳基-雜芳基，其中該雜芳基係選自由包含一或兩個各選自由氮、氧及硫組成之群之雜原子的單環5或6員雜芳基所組成之群，且該芳基係選自由苯基及萘基組成之群，藉此該雜芳基及該芳基係藉由單鍵連接，

R7為羥基或Cycl，其中

Cycl為式Ia之環系統



其中

A為C(碳)，

B為C(碳)，

R71為氫、鹵素、1-4C-烷基或1-4C-烷氧基，

R72為氫、鹵素、1-4C-烷基或1-4C-烷氧基，

M(包含A及B)為環Ar2或環Har2，其中

Ar2為苯環，

Har2為單環5或6員不飽和雜芳族環，其包含一至三個
各選自由氮、氧及硫組成之群的雜原子，

及該等化合物之鹽。

3. 如請求項1之式I之化合物，

其中

R1為氫或1-4C-烷基，

R2為氫或1-4C-烷基，

R3為氫或1-4C-烷基，

R4為氫或1-4C-烷基，

R5為氫或1-4C-烷基，

R6為-T1-Q1，其中

T1為一鍵或1-4C-伸烷基，

Q1為Ar1、Aa1、Hh1或Ah1，其中

Ar1為苯基或經R61取代之苯基，其中

R61為1-4C-烷基或-T2-N(R611)R612，其中

或者

T2為一鍵，

R611為氫、1-4C-烷基、苯基-1-4C-烷基或Har1-1-4C-
烷基，其中

Har1為

包含一、二或三個各選自由氮、氧及硫組成之群之雜
原子的單環5員不飽和雜芳族環，或

包含一或兩個氮原子之單環6員不飽和雜芳族環，或

包含一、二或三個各選自由氮、氧及硫組成之群之雜
原子的稠合雙環9員不飽和雜芳族環，或

包含一或兩個各選自由氮、氧及硫組成之群之雜原子
的稠合雙環10員不飽和雜芳族環，且

R612為氫、1-4C-烷基或羥基-2-4C-烷基，

或R611及R612並包括其所鍵結之氮原子一起形成雜環
Het1，其中

Het1為嗎啉基，

或者

T2為1-4C-伸烷基，

R611為氫、1-4C-烷基、苯基-1-4C-烷基或Har1-1-4C-
烷基，其中

Har1 為

包含一、二或三個各選自由氮、氧及硫組成之群之雜原子的單環5員不飽和雜芳族環，或

包含一或兩個氮原子之單環6員不飽和雜芳族環，或

包含一、二或三個各選自由氮、氧及硫組成之群之雜原子的稠合雙環9員不飽和雜芳族環，或

包含一或兩個各選自由氮、氧及硫組成之群之雜原子的稠合雙環10員不飽和雜芳族環，且

R612 為 氫、1-4C-烷基或羥基-2-4C-烷基，

或者 R611 及 R612 並包括其所鍵結之氮原子一起形成雜環 Het1，其中

Het1 為 嗎啉基，

Aa1 為 聯苯基，

Hh1 為 聯吡啶基、吡啶基-吡啶基、咪啶基-吡啶基或吡啶基-噻吩基，

Ah1 為 吡啶基-苯基、吡啶基-苯基或咪啶基-苯基，

R7 為 羥基或2-胺基苯基，

及該等化合物之鹽。

4. 如請求項1之式I之化合物，

其中

R1 為 氫，

R2 為 氫，

R3 為 氫，

R4 為 氫，

R5為氫，

R6為-T1-Q1、Aa1、Hh1或Ah1，其中

T1為一鍵或1-2C-伸烷基，

Q1為Ar1，其中

Ar1為苯基或經R61取代之苯基，其中

R61為1-4C-烷基或-T2-N(R611)R612，其中

T2為一鍵，

R611為氫、1-4C-烷基、苯基-1-2C-烷基或Har1-1-2C-烷基，其中

Har1為吡啶基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基或吲哚基，且

R612為氫、1-4C-烷基或羥基-2-3C-烷基，

或R611及R612並包括其所鍵結之氮原子一起形成雜環Het1，其中

Het1為嗎啉基，

或者

T2為1-2C-伸烷基，

R611為氫、1-4C-烷基、苯基-1-2C-烷基或Har1-1-2C-烷基，其中

Har1為吡啶基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基或吲哚基，且

R612為氫、1-4C-烷基或羥基-2-3C-烷基，

或R611及R612並包括其所鍵結之氮原子一起形成雜環Het1，其中

Het1 為嗎啉基，

Aa1 為聯苯基，

Hh1 為聯吡啶基、吡啶基-吡啶基、咪啶基-吡啶基或吡啶基-噻吩基，

Ah1 為吡啶基-苯基、吡啶基-苯基或咪啶基-苯基，

R7 為羥基或2-胺基苯基，

及該等化合物之鹽。

5. 如請求項1之式I之化合物，

其中

R1 為氫，

R2 為氫，

R3 為氫，

R4 為氫，

R5 為氫，

R6 為 -T1-Q1、Aa1、Hh1、Ah1 或苄基，其中

T1 為一鍵，

Q1 為 Ar1，其中

Ar1 為苯基或經 R61 取代之苯基，其中

R61 為 1-4C-烷基或 -T2-N(R611)R612，其中

T2 為一鍵，

R611 為 1-4C-烷基，且

R612 為 1-4C-烷基，

或者

T2 為 1-2C-伸烷基，

R611為氫、1-4C-烷基、苯基-1-2C-烷基或Har1-1-2C-烷基，其中

Har1為吡啶基或吡咯基，且

R612為氫、1-4C-烷基或羥基-2-3C-烷基，

或R611及R612並包括其所鍵結之氮原子一起形成雜環Het1，其中

Het1為嗎啉基，

Aa1為1,1'-聯苯-4-基或1,1'-聯苯-3-基，

Hh1為吡啶基-噻吩基，

Ah1為3-(吡啶基)-苯基、3-(吡唑基)-苯基、4-(吡啶基)-苯基或4-(吡唑基)-苯基，

R7為羥基或2-胺基苯基，

及該等化合物之鹽。

6. 如請求項1之式I之化合物，

其中

R1為氫，

R2為氫，

R3為氫，

R4為氫，

R5為氫，

R6為-T1-Q1、Aa1、Hh1、Ah1或苄基，其中

T1為一鍵，

Q1為Ar1，其中

Ar1為苯基、3-(R61)-苯基或4-(R61)-苯基，其中

R61為甲基或-T2-N(R611)R612，其中

T2為一鍵，

R611為甲基，且

R612為甲基，

或者

T2為亞甲基，

R611為氫、甲基、異丁基、苄基、Har1-甲基或2-(Har1)-乙基，其中

Har1為吡啶基或吡咯基，且

R612為氫、甲基或2-羥基-乙基，

或R611及R612並包括其所鍵結之氮原子一起形成雜環Het1，其中

Het1為嗎啉基，

Aa1為1,1'-聯苯-4-基或1,1'-聯苯-3-基，

Hh1為吡啶基-噻吩基，

Ah1為3-(吡啶基)-苯基、3-(吡唑基)-苯基、4-(吡啶基)-苯基或4-(吡唑基)-苯基，

R7為羥基或2-胺基苯基，

及該等化合物之鹽。

7. 如請求項1之式I之化合物，

其中

R1為氫，

R2為氫，

R3為氫，

R4為氫，

R5為氫，

R6為-T1-Q1、Aa1、Hh1、Ah1或苄基，其中

T1為一鍵，

Q1為Ar1，其中

Ar1為苯基、3-(R61)-苯基或4-(R61)-苯基，其中

R61為甲基或-T2-N(R611)R612，其中

T2為一鍵，

R611為甲基，且

R612為甲基，

或者

T2為亞甲基，

R611為氫、甲基、異丁基、苄基、Har1-甲基或2-(Har1)-乙基，其中

Har1為吡啶-3-基、吡啶-4-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基或吡啶-5-基，且

R612為氫、甲基或2-羥基-乙基，

或R611及R612並包括其所鍵結之氮原子一起形成雜環Het1，其中

Het1為嗎啉基，

Aa1為1,1'-聯苯-4-基或1,1'-聯苯-3-基，

Hh1為5-(吡啶-2-基)-噻吩-2-基，

Ah1為3-(吡啶-3-基)-苯基、3-(吡啶-4-基)-苯基、3-(吡啶-5-基)-苯基、3-(1H-吡啶-4-基)-苯基、4-(吡啶-3-基)-

苯基、4-(吡啶-4-基)-苯基、4-(吡唑-1-基)-苯基或4-(1H-吡唑-4-基)-苯基，

R7為羥基或2-胺基苯基，

及該等化合物之鹽。

8. 如請求項1之式I之化合物，

其中

R1為氫，

R2為氫，

R3為氫，

R4為氫，

R5為氫，

R6為-T1-Q1、Aa1、Hh1、Ah1或苄基，其中

T1為一鍵，

Q1為Arl，其中

Arl為苯基、3-(R61)-苯基或4-(R61)-苯基，其中

R61為甲基或-T2-N(R611)R612，其中

T2為一鍵，

R611為甲基，且

R612為甲基，

或者

T2為亞甲基，

R611為氫、異丁基、苄基、Har1-甲基或2-(Har1)-乙基，

其中

Har1為吡啶-3-基、吡啶-4-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基

或吡啶-5-基，且

R612為氫，

或者

T2為亞甲基，

R611為甲基或2-(Har1)-乙基，其中

Har1為吡啶-2-基，且

R612為甲基，

或者

T2為亞甲基，

R611為2-(Har1)-乙基，其中

Har1為吡啶-2-基，且

R612為2-羥基-乙基，

或者

T2為亞甲基，且

R611及R612並包括其所鍵結之氮原子一起形成雜環

Het1，其中

Het1為嗎啉基，

Aa1為1,1'-聯苯-4-基或1,1'-聯苯-3-基，

Hh1為5-(吡啶-2-基)-噻吩-2-基，

Ah1為3-(吡啶-3-基)-苯基、3-(吡啶-4-基)-苯基、3-(吡啶-1-基)-苯基、3-(1H-吡啶-4-基)-苯基、4-(吡啶-3-基)-苯基、4-(吡啶-4-基)-苯基、4-(吡啶-1-基)-苯基或4-(1H-吡啶-4-基)-苯基，

R7為羥基，

及該等化合物之鹽。

9. 如請求項1之式I之化合物，

其中

R1為氫，

R2為氫，

R3為氫，

R4為氫，

R5為氫，

R6為-T1-Q1、Aa1、Hh1、Ah1或苄基，其中

T1為一鍵，

Q1為Arl，其中

Arl為苯基，3-(R61)-苯基或4-(R61)-苯基，其中

R61為甲基或-T2-N(R611)R612，其中

T2為一鍵，

R611為甲基，且

R612為甲基，

或者

T2為亞甲基，

R611為氫、異丁基、苄基、Har1-甲基或2-(Har1)-乙基，

其中

Har1為吡啶-3-基、吡啶-4-基、吡啶-3-基或吡啶-5-基，且

R612為氫，

或者

T2為亞甲基，

R611為甲基或2-(Har1)-乙基，其中

Har1為吡啶-2-基，且

R612為甲基，

或者

T2為亞甲基，

R611為2-(Har1)-乙基，其中

Har1為吡啶-2-基，且

R612為2-羥基-乙基，

或者

T2為亞甲基，及

R611及R612並包括其所鍵結之氮原子一起形成雜環
Het1，其中

Het1為嗎啉基，

Aa1為1,1'-聯苯-4-基或1,1'-聯苯-3-基，

Hh1為5-(吡啶-2-基)-噻吩-2-基，

Ah1為3-(吡啶-3-基)-苯基、3-(吡啶-4-基)-苯基、3-(吡
啶-1-基)-苯基、3-(1H-吡啶-4-基)-苯基、4-(吡啶-3-基)-
苯基、4-(吡啶-4-基)-苯基、4-(吡啶-1-基)-苯基或4-(1H-
吡啶-4-基)-苯基，

R7為2-胺基苯基，

及該等化合物之鹽。

10. 如請求項1之式I之化合物，

其中

R1為氫，

R2 為 氫，

R3 為 氫，

R4 為 氫，

R5 為 氫，

R6 為 -T1-Q1 或 聯 苯 基， 其 中

T1 為 一 鍵 或 1-2C-伸 烷 基，

Q1 為 Ar1， 其 中

Ar1 為 苯 基 或 經 R61 取 代 之 苯 基， 其 中

R61 為 1-4C-烷 基 或 -T2-N(R611)R612， 其 中

T2 為 一 鍵 或 1-2C-伸 烷 基，

R611 為 1-4C-烷 基 或 Har1-1-2C-烷 基， 其 中

Har1 為 苯 并 咪 唑 基 或 吲 哚 基，

R612 為 1-4C-烷 基，

R7 為 羥 基 或 2-胺 基 苯 基，

及 該 等 化 合 物 之 鹽。

11. 如 請 求 項 1 之 式 I 之 化 合 物，

其 中

R1 為 氫，

R2 為 氫，

R3 為 氫，

R4 為 氫，

R5 為 氫，

R6 為 -T1-Q1、 聯 苯 基 或 苺 基， 其 中

T1 為 一 鍵，

Q1 為 Ar1，其中

Ar1 為經 R61 取代之苯基，其中

R61 為甲基、二甲基胺基或 -T2-N(R611)R612，其中

T2 為亞甲基，

R611 為甲基或 2-(吡啶-2-基)乙基，

R612 為甲基，

R7 為羥基或 2-胺基苯基，

及該等化合物之鹽。

12. 如請求項 1 之式 I 之化合物，其選自

1. (E)-N-羥基-3-[1-(甲苯-4-磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯醯胺
2. N-羥基-3-(1-苯基甲磺醯基-1H-吡咯-3-基)-丙烯醯胺
3. (E)-3-[1-(聯苯基-4-磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-N-羥基-丙烯醯胺
4. (E)-3-[1-(4-二甲基胺基-苯磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-N-羥基-丙烯醯胺
5. (E)-N-(2-胺基-苯基)-3-[1-(甲苯-4-磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯醯胺
6. (E)-N-(2-胺基-苯基)-3-(1-苯基甲磺醯基-1H-吡咯-3-基)-丙烯醯胺
7. (E)-N-(2-胺基-苯基)-3-[1-(聯苯基-4-磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯醯胺
8. (E)-N-(2-胺基-苯基)-3-[1-(4-二甲基胺基-苯磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯醯胺

9. (E)-N-羥基-3-(1-[4-(((2-(1H-吡啶-2-基)-乙基)-甲基-胺基)-甲基)-苯磺醯基]-1H-吡咯-3-基)-丙烯醯胺
10. (E)-3-[1-(4-二甲胺基甲基-苯磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-N-羥基-丙烯醯胺
11. (E)-N-羥基-3-[1-(4-{[(吡啶-3-基甲基)-胺基]-甲基}-苯磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯醯胺
12. (E)-N-羥基-3-[1-(4-{[(1H-吡啶-3-基甲基)-胺基]-甲基}-苯磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯醯胺
13. (E)-3-{1-[4-(苄基胺基-甲基)-苯磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-N-羥基-丙烯醯胺
14. (E)-N-羥基-3-{1-[4-(異丁基胺基-甲基)-苯磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯醯胺
15. (E)-N-羥基-3-[1-(4-{[(1H-吡啶-5-基甲基)-胺基]-甲基}-苯磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯醯胺
16. (E)-N-羥基-3-[1-(4-{[(吡啶-4-基甲基)-胺基]-甲基}-苯磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯醯胺
17. (E)-3-[1-(4-胺基甲基-苯磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-N-羥基-丙烯醯胺
18. (E)-N-羥基-3-[1-(4-吡啶-4-基-苯磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯醯胺
19. (E)-N-羥基-3-{1-[4-(1H-吡啶-4-基)-苯磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯醯胺
20. (E)-N-(2-胺基-苯基)-3-[1-(4-吡啶-4-基-苯磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯醯胺

21. (E)-N-(2-氨基-苯基)-3-[1-(4-吡啶-3-基-苯磺酰基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯醯胺
22. (E)-N-(2-氨基-苯基)-3-{1-[4-(1H-吡唑-4-基)-苯磺酰基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯醯胺
23. (E)-3-[1-(聯苯基-3-磺酰基)-1H-吡咯-3-基]-N-羥基-丙烯醯胺
24. (E)-N-羥基-3-[1-(5-吡啶-2-基-噁吩-2-磺酰基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯醯胺
25. (E)-N-羥基-3-[1-(4-吡唑-1-基-苯磺酰基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯醯胺
26. (E)-N-(2-氨基-苯基)-3-[1-(5-吡啶-2-基-噁吩-2-磺酰基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯醯胺
27. (E)-N-羥基-3-[1-(4-嗎啉-4-基甲基-苯磺酰基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯醯胺
28. (E)-N-羥基-3-{1-[4-((2-羥基-乙基)-[2-(1H-吡啶-2-基)-乙基]-胺基)-甲基)-苯磺酰基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯醯胺
29. (E)-N-羥基-3-[1-(3-吡啶-4-基-苯磺酰基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯醯胺
30. (E)-N-(2-氨基-苯基)-3-[1-(3-吡啶-4-基-苯磺酰基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯醯胺
31. (E)-N-(2-氨基-苯基)-3-[1-(3-吡啶-3-基-苯磺酰基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯醯胺
32. (E)-N-羥基-3-{1-[3-(1H-吡唑-4-基)-苯磺酰基]-1H-吡

咯-3-基}-丙烯醯胺及

33.(E)-N-(2-胺基-苯基)-3-{1-[3-(1H-吡唑-4-基)-苯磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯醯胺，

或其鹽。

13. 如請求項1至12中任一項之式I之化合物，或其鹽，其係用於治療疾病。
14. 一種醫藥組合物，其包含一或多種如請求項1至12中任一項之式I之化合物或其鹽，連同慣用之醫藥賦形劑及/或媒劑。
15. 如請求項14之醫藥組合物，其係用於治療疾病。
16. 如請求項14之醫藥組合物，其係用於治療良性及/或惡性瘤。
17. 如請求項16之醫藥組合物，其中該惡性瘤為癌症。
18. 一種如請求項1至12中任一項之式I之化合物或其鹽之用途，其係用於製造用以治療對抑制組蛋白去乙醯基酶活性有反應或對其敏感之疾病之醫藥組合物。
19. 一種如請求項1至12中任一項之式I之化合物或其鹽之用途，其係用於製造治療細胞瘤之醫藥組合物。
20. 如請求項19之用途，其中該細胞瘤係良性或惡性瘤。
21. 如請求項20之用途，其中該惡性瘤係選自固體腫瘤，血液病腫瘤，及遺傳癌症。
22. 如請求項21之用途，其中該惡性瘤為乳房、膀胱、骨、腦、中樞及周邊神經系統、結腸、內分泌腺、食道、子宮內膜、生殖細胞、頭及頸、腎、肝、肺、喉及喉咽、

間皮瘤、卵巢、胰腺、前列腺、直腸、腎臟區、小腸、軟組織、睪丸、胃、皮膚、輸尿管、陰道及陰戶之腫瘤，視網膜母細胞瘤(Retinoblastoma)及Wilms腫瘤，白血病及淋巴瘤之侵襲性及慢性形式，非霍奇金病(non-Hodgkins disease)，慢性及急性骨髓白血病(CML/AML)，急性淋巴母細胞白血病(ALL)，霍奇金病(Hodgkins disease)，多發性骨髓瘤，T-細胞淋巴瘤，骨髓發育不良徵候群，漿細胞瘤形成，副腫瘤徵候群，未知原發性位置之癌症或AIDS相關之惡性腫瘤。

23. 如請求項22之用途，其中內分泌腺腫瘤為甲狀腺或腎上腺腫瘤。

24. 一種如請求項1至12中任一項之式I之化合物或其鹽之用途，其係用於製造用以治療不同於細胞瘤形成且對於組蛋白去乙酰基酶抑制劑治療敏感之疾病之醫藥組合物。

25. 如請求項24之用途，其中該不同於細胞瘤形成之疾病係選自由關節病及骨病，全身性紅斑性狼瘡，平滑肌細胞增生，發炎性病變及皮膚病變，子宮內膜異位，子宮纖維化，子宮內膜增生及良性前列腺增生，心臟功能不全，免疫力抑制之病變，神經病理學病變，可藉由在基因治療中加強內生基因表現以及提高轉殖基因表現來治療之病理學病變組成之群。

26. 如請求項25之用途，其中關節病及骨病為類風濕性關節炎、骨關節炎、痛風、多發性關節炎或牛皮癬性關節炎。

27. 如請求項25之用途，其中平滑肌細胞增生為血管增生性

病症、動脈粥樣硬化或再狹窄。

28. 如請求項25之用途，其中發炎性病症及皮膚病症為潰瘍性結腸炎、克隆氏症(Crohn's disease)、過敏性鼻炎、過敏性皮炎、囊腫性纖維化、慢性支氣管炎或哮喘。
29. 如請求項25之用途，其中免疫力抑制之病症為HIV感染。
30. 如請求項25之用途，其中神經病理學病症為帕金森氏病(Parkinson disease)、阿茲海默氏症(Alzheimer disease)或麩胺醯胺相關病症。
31. 如請求項18至30中任一項之用途，其中該醫藥組合物係用於同時、連續或分別與一或多種額外治療劑共同投予。