

三、發明人：(共 6 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 湯瑪士 梅耶
MAIER, THOMAS
2. 湯瑪士 巴
BÄR, THOMAS
3. 湯瑪士 貝克斯
BECKERS, THOMAS
4. 阿斯崔德 李傑
LEJA, ASTRID
5. 塞弗烈德 史耐德
SCHNEIDER, SIEGFRIED
6. 基凱勒 沃克
GEKELER, VOLKER

國 籍：(中文/英文)

1. 德國 GERMANY
2. 德國 GERMANY
3. 德國 GERMANY
4. 德國 GERMANY
5. 德國 GERMANY
6. 德國 GERMAN

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.

2.

無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；2005年09月21日；05108735.1

2. 專利合作條約；2006年03月14日；PCT/EP2006/060712

3. 歐洲專利機構；2005年03月15日；05102019.6

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】

本發明係關於新穎的磺醯基吡咯衍生物，其係用於製造醫藥組合物之醫藥工業中。

【先前技術】

細胞中之轉錄調節為複雜生物過程。一個基本原則為藉由組蛋白(亦即形成八聚體組蛋白核心複合體之組蛋白H2A/B、H3及H4)之轉譯後修飾進行調節。此等藉由乙醯化或甲基化引起之位於離胺酸殘基上的複合N端修飾及藉由磷酸化位於絲胺酸殘基的複合N端修飾組成所謂"組蛋白碼"(Strahl & Ellis, Nature 403, 41-45, 2000)之部分。在簡單模型中，帶正電離胺酸殘基之乙醯化降低對帶負電DNA之親和性，從而允許轉錄因子進入。

以組蛋白乙醯基轉移酶(HAT)及組蛋白脫乙醯基酶(HDAC)催化組蛋白乙醯化及脫乙醯化作用。HDAC與轉錄抑制子複合體相關，從而將染色質轉換為轉錄惰性之沉默結構(Marks等人，Nature Cancer Rev 1, 194-202, 2001)。相反情況適用於與轉錄活化因子複合體相關之HAT。至今已描述三種不同類型之HDAC，亦即類型I(HDAC 1-3、8)，其Mr=42-55 kDa，主要位於核中且對曲古菌素A(Trichostatin A, TSA)之抑制敏感；類型II(HDAC 4-7、9、10)，其Mr=120-130 kDa且對TSA敏感；及類型III(Sir2同系物)，因其對NAD⁺之依賴性及對TSA之不敏感性而非常獨特(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)。近來已選殖 Mr=39 kDa 之 HDAC 11 且其顯示對類型 I 及 II 家族成員之同源性 (Gao 等人, J Biol Chem 277, 25748-25755, 2002)。HAT 及 HDAC 連同轉錄因子及平臺蛋白質以大型複合體形式存在於細胞中 (Fischle 等人, Mol Cell 9, 45-47, 2002)。令人吃驚的是, 如基於對 340 個基因之差示顯示分析且 TSA 作為參考 HDI 所估計, 所有基因僅約 2% 由組蛋白乙醯化調節 (von Lint 等人, Gene Expression 5, 245-253, 1996)。對多發性骨髓瘤細胞中之 SAHA 的新研究顯示此等轉錄變化可分為 (例如) 對細胞凋亡或增殖作用之調節重要的不同功能基因類型 (Mitsiades 等人, Proc Natl Acad Sci 101, 第 540 頁, 2004)。

存在不同於組蛋白之受質。對於 HDAC 而言, 此等包括如 p53 及 TFII E/ 之轉錄因子或如 Hsp90 之伴隨蛋白 (Johnstone & Licht, Cancer Cell 4, 13-18, 2003)。因此 HDAC 之正確名稱應為離胺酸特異性蛋白脫乙醯基酶。因為此等發現, 所以 HDAC 抑制劑不僅影響染色質結構及基因轉錄, 而且藉由一般性調節蛋白質乙醯化而影響蛋白質功能及穩定性。HDAC 在蛋白質乙醯化中之此功能亦對瞭解藉由 HDI 之治療的即刻基因抑制重要 (von Lint 等人, Gene Expression 5, 245-253, 1996)。就此而言, 涉及致癌轉化、細胞凋亡調節及惡性細胞生長之蛋白質尤為重要。

不同發表物強調組蛋白乙醯化對於癌發展的重要性 (由 Kramer 等人 (Trends Endocrin Metabol 12, 294-300, 2001) 及

Marks等人(Nature Cancer Rev 1, 194-202, 2001)回顧)。此等疾病包括

- (i) 與魯賓斯坦-泰比(Rubinstein-Taybi)症候群相關之HAT cAMP反應元結合蛋白(CBP)突變，一癌症素因(Murata等人，Hum Mol Genet 10, 1071-1076, 2001)，
- (ii) PML-視黃酸受體 α 融合基因之急性早幼粒細胞白血病(APL)中之轉錄因子的HDAC1活性異常補充(He等人，Nat genet 18, 126-135, 1998)
- (iii) 非霍奇金淋巴瘤中超量表現之BCL6蛋白的HDAC活性異常補充(Dhordain等人，Nucleic Acid Res 26, 4645-4651, 1998)及最終
- (iv) 急性骨髓性白血病(AML M2亞型)中AML-ETO融合蛋白之HDAC活性異常補充(Wang等人，Proc Natl Acad Sci USA 95, 10860-10865, 1998)。在此AML亞型中，HDAC1活性補充有原因地導致基因沉默、分化障礙及致癌轉化。
- (v) 小鼠之HDAC1基因剔除顯示HDAC1藉由抑制週期素依賴性激酶抑制劑p21^{waf1}及p27^{kip1}在胚胎幹細胞增殖中具有深遠作用(Lagger等人，Embo J. 21, 2672-2681, 2002)。由於p21^{waf1}在多種癌細胞株中由HDI誘導，因此HDAC1在癌細胞增殖中亦為一關鍵因素。基於初始siRNA在海拉細胞中之基因剔除實驗支持此假設(Glaser等人，310, 529-536, 2003)。
- (vi) 如近來Zhu等人所報告(Cancer cell 5, 455-463, 2004)，

藉由失去功能性腺瘤性息肉病(APC)蛋白構成性活化wnt/ β -索煙素/TCF信號通路時，HDAC2在結腸癌中超量表現。

在分子水平上，一批關於各種HDAC抑制劑(如曲古菌素A(TSA))之發表資料顯示許多癌相關基因為向上或向下調節。此等包括向上調節之p21^{waf1}、週期素E、轉化生長因子(TGF β)、p53或von Hippel-Lindau(VHL)腫瘤抑制基因，而Bcl-XL、bcl2、缺氧誘發因子(HIF)1 α 、血管內皮生長因子(VEGF)及週期素A/D由HDAC抑制作用向下調節(由Kramer等人回顧(Trends Endocrin Metabol 12, 294-300, 2001))。如以縮肽(Depsipeptide)為例所示，HDAC抑制劑在細胞週期內之G1期及G2/M期停滯細胞且耗乏S相細胞(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獨立細胞凋亡且具有廣泛抗腫瘤活性。亦描述抗血管生成活性，其可與VEGF及HIF1 α 之向下調節有關。概括而言，HDAC抑制作用在不同分子水平影響腫瘤細胞且多細胞蛋白成為目標。

值得注意的是，已知HDAC抑制劑誘導細胞分化且此藥理學活性亦可有助於其抗癌活性。舉例而言，近來藉由再合成乳脂肪膜球蛋白(MFMG)、乳脂肪球蛋白及脂質所例示，顯示辛二醯苯胺異羥肱酸(SAHA)誘導乳癌細胞株分化(Munster等人, Cancer Res. 61, 8492, 2001)。

HDAC抑制劑與化學療劑以及目標特異性癌症藥物之協同作用愈加合理。舉例而言，SAHA與激酶/cdk抑制劑黃酮

吡醇(Alemenara等人, Leukemia 16, 1331-1343, 2002)、在CML細胞中LAQ-824與bcr-abl激酶抑制劑基利克(Nimmanapalli等人, Cancer Res.63, 5126-5135, 2003)、SAHA及曲古菌素A(TSA)與足葉乙甙(VP16)、順鉑及艾黴素(Kim等人, Cancer Res. 63, 7291-7300, 2003)及LBH589與hsp90抑制劑17-烯丙基-胺基-脫甲氧基-格爾德黴素(17-AAG; George等人, Blood online, Oct. 28, 2004)之協同作用已顯示。亦顯示HDAC抑制作用導致乳癌細胞及攝護腺癌細胞中之雌激素或雄激素的抑制, 可能使此等腫瘤對抗荷爾蒙療法再次敏感(Yang等人, Cancer Res. 60, 6890-6894, 2000; Nakayama等人, Lab Invest 80, 1789-1796, 2000)。

文獻中所描述之來自各種化學類型的HDAC抑制劑主要為四種最重要的類型, 即(i)羧酸類, (ii)苯甲醯胺類, (iii)環狀肽/肽化物及(iv)脂肪酸類。對已知HDAC抑制劑之綜合總結近來由Miller等人(J Med Chem 46, 5097-5116, 2003)發表。所發表之關於此等組蛋白脫乙酰基酶抑制劑之特異性的資料僅為有限。大體而言, 大多數基於羧酸酯之HDI對類型I及類型II HDAC酶並非特異性。舉例而言, TSA以約20 nM之 IC_{50} 值抑制HDAC1、3、4、6及10, 而以 $IC_{50}=0.49 \mu\text{M}$ 抑制HDAC8(Tatamiya等人, AACR年會2004, 摘要#2451)。但存在例外, 如選擇性用於類型II酶HDAC6之實驗性HDI Tubacin(Haggarty等人, Proc natl Acad Sci USA 100, 4389-4394, 2003)。此外, 出現關於苯甲醯胺HDI對類型I之選擇性的資料。MS-275分別以 $IC_{50}=0.51 \mu\text{M}$ 及 $1.7 \mu\text{M}$

抑制類型I HDAC1及HDAC3。相反，類型II HDAC4、6、8及10分別以 $>100\ \mu\text{M}$ 、 $>100\ \mu\text{M}$ 、 $82.5\ \mu\text{M}$ 及 $94.7\ \mu\text{M}$ 之 IC_{50} 值抑制(Tatamiya等人，AACR年會2004，摘要#2451)。就治療功效及治療指數而言，對於HDAC類型I或類型II酶或一確定單一同功酶之特異性是否優先至今仍未清晰。

正在進行使用HDAC抑制劑對癌症的臨床研究，即使用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)及特戊醯氧甲基丁酯/Pivanex(Titan Pharmaceuticals)。此等研究顯示臨床功效之第一證據，近來由患有外周T細胞淋巴瘤患者對FK228/縮肽之部分或完全反應(Plekarz等人，Blood, 98, 2865-2868, 2001)及彌漫大B細胞淋巴瘤對SAHA(Kelly等人，J. Clin. Oncol. 23, 3923-3931, 2005)所強調。

近期發表物亦顯示HDAC抑制劑在不同於癌症之疾病中可能的醫療用途。此等疾病包括全身性紅斑性狼瘡症(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 & Rheumatology 50, 3365-3376, 2004)、發炎疾病(Leoni等人 Proc Natl Acad Sci USA 99, 2995-3000, 2002)及神經退化性疾病，如亨丁頓氏病(Steffan等人，Nature 413, 739-743, 2001, Hockly等人，Proc Natl Acad Sci USA 100(4):2041-6,

2003)。

癌症化學治療劑基於優先殺死具有不受控制增殖之癌細胞及大部分有絲分裂期細胞的概念而建立。標準癌症化學治療劑藥物藉由瞄準基本細胞過程及分子，即RNA/DNA(烷基化試劑及胺基甲醯化試劑、鉑類及拓撲異構酶抑制劑)、代謝(此類型藥物稱為抗代謝物)以及有絲分裂紡錘體器(穩定或動搖微管蛋白抑制劑)以誘導漸進式細胞死亡("細胞凋亡")而最終殺死癌細胞。組蛋白脫乙醯基酶抑制劑(HDI)組成一種具有分化及細胞凋亡誘導活性的新型抗癌藥物。藉由瞄準組蛋白脫乙醯基酶，HDI影響組蛋白(蛋白質)乙醯化及染色質結構，誘導由腫瘤抑制基因及致癌基因抑制作用的再活化所例示之複合轉錄再程式化。除影響在核心組蛋白中之N端離胺酸殘基的乙醯化外，存在對於癌細胞生物學重要之非組蛋白目標，如熱休克蛋白90(Hsp90)或p53腫瘤抑制蛋白。由於在發炎疾病、類風濕性關節炎及神經退化模型中顯示功效，因此HDI之醫療用途可不限於癌症治療。

經苯甲醯基或乙醯基取代吡咯基丙烯醯胺在發表文獻中作為HDAC抑制劑描述，而醯基之連接在吡咯支架之2位或3位上。(Mai等人Journal Med.Chem. 2004，第47卷，第5號，1098-1109；或Ragno等人，Journal Med.Chem. 2004，第47卷，第5號，1351-1359)。在US4960787中作為脂肪加氧酶抑制劑或在US6432999中作為環加氧酶抑制劑描述其他經吡咯基取代羧酸衍生物。在WO 01/38322；Journal Med.Chem. 2003，第46卷，第24號，5097-5116；Journal Med. Chem.

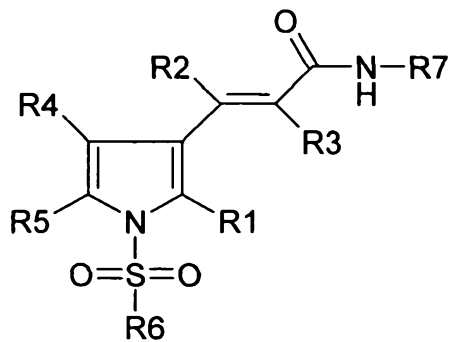
2003, 第46卷, 第4號, 512-524; Journal Med. Chem. 2003, 第46卷, 第5號, 820-830; 且在 Current Opinion Drug Discovery 2002, 第5卷, 487-499中報告各種稱為HDAC抑制劑之化合物。

此項技術中存在對新型、耐受性佳且更有效之HDAC抑制劑的需要。

【發明內容】

現已發現下文更詳細描述之N-磺醯基吡咯衍生物與先前技術化合物極為不同且為組蛋白脫乙酰基酶之有效抑制劑且具有令人吃驚且尤為有利之特性。

因而本發明係關於式I化合物



(I)

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，

或者

Q1 由R61及/或R62所取代，且為Aa1、Hh1、Ha1、Ha2、
Ha3、Ha4或Ah1，

或

Q1 未經取代，且為Ha2、Ha3或Ha4，

其中

R61 為1-4C烷基、苯基-1-4C烷基、1-4C烷氧基、羥基、
三氟甲基、氰基、鹵素、完全或主要經氟取代之1-4C
烷氧基、羥基-1-4C烷基、1-4C烷氧基-1-4C烷基、
1-4C烷基磺醯基胺基、甲苯基磺醯基胺基、苯基磺
醯基胺基、1-4C烷基羧基胺基、胺甲醯基、胺磺醯
基、單-或二-1-4C烷基胺基羧基、單-或二-1-4C烷基
胺基磺醯基、-T2-N(R611)R612、
-U-T3-N(R613)R614、-T4-Het3或-V-T5-Het4，其中

T2 為一鍵或1-4C伸烷基，

R611 為氫、1-4C烷基、3-7C環烷基、3-7C環烷基甲基、
羥基-2-4C烷基、1-4C烷氧基-2-4C烷基、1-4C烷基
羧基或1-4C烷基磺醯基，

R612 為氫或1-4C烷基，

或R611及R612連同且包括其所鍵結之氮原子形成雜環
Het1，其中

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

烷基)-哌嗪基，

U 為 -O-(氧)或 -C(O)NH-，

T3 為 2-4C 伸烷基，

R613 為 氫、1-4C 烷基、3-7C 環烷基、3-7C 環烷基甲基、
羥基-2-4C 烷基或 1-4C 烷氧基-2-4C 烷基、1-4C 烷基
羰基或 1-4C 烷基磺醯基，

R614 為 氫或 1-4C 烷基，

或 R613 及 R614 連同且包括其所鍵結之氮原子形成雜環

Het2，其中

Het2 為 嗎啉基、硫嗎啉基、S-氧基-硫嗎啉基、S,S-二氧
基-硫嗎啉基、哌啶基、吡咯啶基、哌嗪基或 4N-(1-4C
烷基)-哌嗪基，

T4 為 一鍵或 1-4C 伸烷基，

Het3 為 1N-(1-4C 烷基)-哌啶基或 1N-(1-4C 烷基)-吡咯啶
基，

V 為 -O-(氧)或 -C(O)NH-，

T5 為 一鍵或 1-4C 伸烷基，

Het4 為 1N-(1-4C 烷基)-哌啶基或 1N-(1-4C 烷基)-吡咯啶
基，

R62 為 1-4C 烷基、1-4C 烷氧基或 鹵素，

Aa1 為 由兩個芳基組成之聯芳基，

該兩個芳基係獨立選自由苯基及萘基組成之群，且
經由單鍵連接在一起。

Hh1 為 由兩個雜芳基組成之聯雜芳基，

該兩個雜芳基係獨立選自由單環5或6員雜芳基組成之群，該等單環5或6員雜芳基包含一或兩個各自選自由氮、氧及硫組成之群的雜原子，且該兩個雜芳基經由單鍵連接在一起。

Ah1 為由芳基及雜芳基組成之芳基雜芳基，該芳基係選自由苯基及萘基組成之群，該雜芳基係選自由單環5或6員雜芳基組成之群，該等單環5或6員雜芳基包含一或兩個各自選自由氮、氧及硫組成之群的雜原子，藉此該芳基及該雜芳基經由單鍵連接在一起，且藉此Ah1經由該雜芳基部分鍵結至母體分子基團，

Ha1 為由雜芳基及芳基組成之雜芳基芳基，該雜芳基係選自由單環5或6員雜芳基組成之群，該等單環5或6員雜芳基包含一或兩個各自選自由氮、氧及硫組成之群的雜原子，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經由單鍵連接在一起，且藉此Ha1經由該芳基部分鍵結至母體分子基團，

Ha2 為由雜芳基及芳基組成之雜芳基芳基，該雜芳基係選自由稠合雙環9或10員雜芳基組成之群，該等稠合雙環9或10員雜芳基包含一個、兩個或三個各自選自由氮、氧及硫組成之群的雜原子，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經由單鍵連接在一起，且藉此Ha2經由該芳基部分鍵結至母體分子基團，

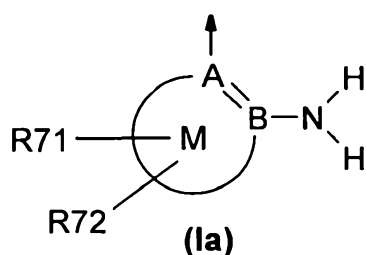
Ha3 為由雜芳基及芳基組成之雜芳基芳基，該雜芳基係

選自由單環5員雜芳基組成之群，該等單環5員雜芳基包含三個或四個各自選自由氮、氧及硫組成之群的雜原子，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經由單鍵連接在一起，且藉此Ha3經由該芳基部分鍵結至母體分子基團，

Ha4 為由雜芳基及芳基組成之雜芳基芳基，該雜芳基係選自由部分飽和稠合雙環9或10員雜芳基組成之群，該等部分飽和稠合雙環9或10員雜芳基包含無雜原子苯環及一或兩個各自選自由氮、氧及硫組成之群的雜原子，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經由單鍵連接在一起，且藉此Ha4經由該芳基部分鍵結至母體分子基團，

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一起為環Ar2或環Har2，其中

Ar₂ 為苯環，

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

及此等化合物之鹽。

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、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、異丙基且較佳為乙基。

3-7C環烷基代表環丙基、環丁基、環戊基、環己基及環庚基，其中較佳為環丙基、環丁基及環戊基。

3-7C環烷基甲基代表由上述3-7C環烷基中一者取代之甲基。可提及之較佳實例為環丙基甲基、環丁基甲基及環戊基甲基。

1-4C伸烷基為具有1至4個碳原子之支鏈伸烷基或尤其為直鏈伸烷基。可提及之實例為亞甲基(-CH₂-)、伸乙基(二亞甲基)(-CH₂-CH₂-)、三亞甲基(-CH₂-CH₂-CH₂-)及四亞甲基(-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-)基團。

2-4C伸烷基為具有2至4個碳原子之支鏈伸烷基或尤其為直鏈伸烷基。可提及之實例為伸乙基(二亞甲基)(-CH₂-CH₂-)、三亞甲基(-CH₂-CH₂-CH₂-)及四亞甲基(-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-)基團。

1-4C烷氧基代表除氧原子外亦含有具有1至4個碳原子之

直鏈或支鏈烷基的基團。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。

完全或主要經氟取代之1-4C烷氧基例如為2,2,3,3,3-五氟丙氧基、全氟乙氧基、1,2,2-三氟乙氧基且尤其為1,1,2,2-四氟乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基、三氟甲氧基及二氟甲氧基，其中較佳為二氟甲氧基。就此而言，"主要"意謂1-4C烷氧基中超過一半的氫原子由氟原子置換。

1-4C烷氧基-1-4C烷基代表由上述1-4C烷氧基中之一者取代的上述1-4C烷基中之一者。可提及之實例為甲氧基甲基、2-甲氧基乙基、3-甲氧基丙基及2-乙氧基乙基。

1-4C烷氧基-2-4C烷基代表由上述1-4C烷氧基中之一者取代的上述2-4C烷基中之一者。可提及之實例為2-甲氧基乙基、3-甲氧基丙基及2-乙氧基乙基。

羥基-1-4C烷基代表由羥基取代之上述1-4C烷基中之一者。可提及之實例為羥基甲基、2-羥基乙基或3-羥基丙基。

羥基-2-4C烷基代表由羥基取代之上述2-4C烷基中之一者。可提及之實例為2-羥基乙基或3-羥基丙基。

苯基-1-4C烷基代表由苯基取代之上述1-4C烷基中之一者。可提及之實例為苯甲基及苯乙基。

單-或二-1-4C烷基胺基除氮原子外亦含有上述1-4C烷基中之一或兩者。較佳為二-1-4C烷基胺基，尤其為二甲基胺基、二乙基胺基及二異丙基胺基。

單-或二-1-4C烷基胺基羰基除羰基外亦含有上述單-或二-

1-4C烷基胺基中之一者。可提及之實例為N-甲基-胺基羰基、N,N-二甲基-胺基羰基、N-乙基-胺基羰基、N-丙基-胺基羰基、N,N-二乙基胺基羰基-及N-異丙基胺基羰基，其中較佳為N,N-二甲基胺基羰基。

單-或二-1-4C烷基胺基磺醯基代表與上述單-或二-1-4C烷基胺基中之一者鍵結的磺醯基。可提及之實例為甲基胺基磺醯基、二甲基胺基磺醯基及乙基胺基磺醯基，其中較佳為N,N-二甲基胺基磺醯基(二甲基胺磺醯基) $[(CH_3)_2NS(O)_2-]$ 。

1-4C烷基羰基胺基例如為丙醯基胺基($C_2H_5C(O)NH-$)及乙醯基胺基(乙醯胺基)($CH_3C(O)NH-$)。

1-4C烷基磺醯基胺基例如為乙烷磺醯基胺基(乙基磺醯基胺基)($C_2H_5S(O)_2NH-$)及甲烷磺醯基胺基(甲基磺醯基胺基)($CH_3S(O)_2NH-$)。

1-4C烷基磺醯基為與上述1-4C烷基中之一者鍵結的磺醯基。一實例為甲烷磺醯基(甲基磺醯基)(CH_3SO_2-)。

1-4C烷基羰基為與上述1-4C烷基中之一者鍵結的羰基。一實例為乙醯基(CH_3CO-)。

單獨或作為另一基團之部分的甲苯基包括鄰甲苯基、間甲苯基及對甲苯基。

在本發明意義內之鹵素為溴或尤其為氯或氟。

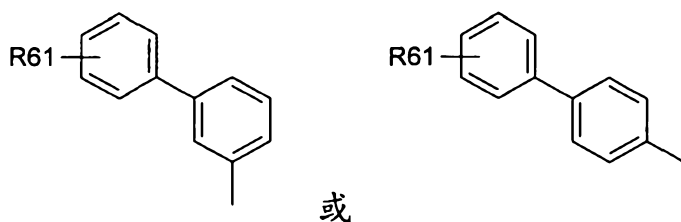
Aa1為由兩個芳基組成之聯芳基，

該兩個芳基係獨立選自由苯基及萘基組成之群，且

經由單鍵連接在一起。

Aa1可包括(但不限於)聯苯基，例如1,1'-聯苯-4-基或1,1'-聯苯-3-基。

以下基團可作為經R61取代之Aa1衍生物的非限制性實例而提及：



其中取代基R61可連接在相對於苯環鍵結至苯基之結合位置的鄰位或尤其為間位或對位，諸如2'-(R61)-1,1'-聯苯-3-基、2'-(R61)-1,1'-聯苯-4-基或尤其為3'-(R61)-1,1'-聯苯-3-基或3'-(R61)-1,1'-聯苯-4-基或更尤其為4'-(R61)-1,1'-聯苯-3-基或4'-(R61)-1,1'-聯苯-4-基。

可更詳細地提及例示性經R61取代之Aa1基團，例如3'-(R61)-1,1'-聯苯-3-基、3'-(R61)-1,1'-聯苯-4-基、4'-(R61)-1,1'-聯苯-3-基或4'-(R61)-1,1'-聯苯-4-基，其中

R61為-T2-N(R611)R612，其中

T2為亞甲基、二亞甲基或三亞甲基，且

R611及R612連同且包括其所鍵結之氮原子形成嗎啉基或4N-甲基-哌嗪基或哌啶基或吡咯啶基；

諸如任何選自以下各物之基團

3'-(2-嗎啉-4-基-乙基)-聯苯-4-基、3'-(2-嗎啉-4-基-乙基)-聯苯-3-基、4'-(2-嗎啉-4-基-乙基)-聯苯-4-基、4'-(2-嗎啉-4-基-乙基)-聯苯-3-基、3'-(嗎啉-4-基-甲基)-聯苯-3-基、4'-(嗎

啉-4-基-甲基)-聯苯-3-基、3'-(嗎啉-4-基-甲基)-聯苯-4-基、4'-(嗎啉-4-基-甲基)-聯苯-4-基、4'-(3-嗎啉-4-基-丙基)-聯苯-3-基及4'-(4-甲基-哌嗪-1-基-甲基)-聯苯-3-基。

可更詳細地提及例示性經 R61 取代之 Aa1 基團，例如 2'-(R61)-1,1'-聯苯-3-基、2'-(R61)-1,1'-聯苯-4-基、3'-(R61)-1,1'-聯苯-3-基、3'-(R61)-1,1'-聯苯-4-基、4'-(R61)-1,1'-聯苯-3-基或 4'-(R61)-1,1'-聯苯-4-基，其中 R61 為 -T2-N(R611)R612，其中

T2 為亞甲基、二亞甲基或三亞甲基，且 R611 及 R612 均為甲基；

諸如任何選自以下各物之基團

2'-二甲基胺基甲基-聯苯-4-基、4'-二甲基胺基甲基-聯苯-4-基、2'-二甲基胺基甲基-聯苯-3-基、4'-二甲基胺基甲基-聯苯-3-基、3'-二甲基胺基甲基-聯苯-4-基及 3'-二甲基胺基甲基-聯苯-3-基。

可更詳細地提及例示性經 R61 取代之 Aa1 基團，例如 2'-(R61)-1,1'-聯苯-3-基、2'-(R61)-1,1'-聯苯-4-基、3'-(R61)-1,1'-聯苯-3-基、3'-(R61)-1,1'-聯苯-4-基、4'-(R61)-1,1'-聯苯-3-基或 4'-(R61)-1,1'-聯苯-4-基，其中

R61 為 -T2-N(R611)R612，其中

T2 為亞甲基、二亞甲基或三亞甲基，且

R611 為氫、環丙基、環戊基、2-甲氧基乙基、乙醯基或甲基磺醯基，

R612 為氫；

舉例而言，

或

R611為環丙基或2-甲氧基乙基，且

R612為氫，

諸如任何選自以下各物之基團

4'-(2-甲氧基-乙基胺基)甲基-聯苯-3-基及4'-環丙基胺基甲基-聯苯-3-基，

或

R611為氫、環戊基、乙醯基或甲基磺醯基，且

R612為氫，

諸如任何選自以下各物之基團

4'-胺基甲基-聯苯-3-基、4'-胺基甲基-聯苯-4-基、4'-(乙醯基胺基)-甲基-聯苯-4-基、4'-(甲基磺醯基胺基)-甲基-聯苯-4-基、3'-(乙醯基胺基)-甲基-聯苯-3-基、3'-(甲基磺醯基胺基)-甲基-聯苯-3-基及4'-環戊基胺基甲基-聯苯-4-基。

可更詳細地提及例示性經R61取代之Aa1基團，例如

3'-(R61)-1,1'-聯苯-3-基、3'-(R61)-1,1'-聯苯-4-基、4'-(R61)-1,1'-聯苯-3-基或4'-(R61)-1,1'-聯苯-4-基，其中

R61為-O-T3-N(R613)R614，其中

T3為二亞甲基或三亞甲基，且

R613及R614連同且包括其所鍵結之氮原子形成嗎啉基、吡咯啉基或4N-甲基-哌嗪基或哌啶基；

諸如任何選自以下各物之基團

4'-(2-嗎啉-4-基-乙氧基)-聯苯-3-基、4'-(3-嗎啉-4-基-丙氧

基)-聯苯-3-基、4'-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙氧基]-聯苯-3-基、4'-(2-吡咯啉-1-基-乙氧基)-聯苯-3-基、3'-(3-吡咯啉-1-基-丙氧基)-聯苯-4-基、4'-(3-吡咯啉-1-基-丙氧基)-聯苯-4-基、3'-(2-吡咯啉-1-基-乙氧基)-聯苯-4-基、4'-(3-嗎啉-4-基-丙氧基)-聯苯-4-基、3'-(3-嗎啉-4-基-丙氧基)-聯苯-4-基、3'-(2-嗎啉-4-基-乙氧基)-聯苯-4-基、4'-(2-嗎啉-4-基-乙氧基)-聯苯-4-基、4'-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙氧基]-聯苯-4-基、4'-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丙氧基]-聯苯-4-基及3'-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丙氧基]-聯苯-4-基。

更詳細地提及例示性經R61取代之Aa1基團，例如3'-(R61)-1,1'-聯苯-3-基、3'-(R61)-1,1'-聯苯-4-基、4'-(R61)-1,1'-聯苯-3-基或4'-(R61)-1,1'-聯苯-4-基，其中R61為-O-T5-Het4，其中

T5為一鍵、亞甲基、二亞甲基或三亞甲基，且

Het4為1-甲基-哌啉-4-基；

諸如4'-(2-(1-甲基-哌啉-4-基)-乙氧基)-聯苯-4-基。

可更詳細地提及例示性經R61取代之Aa1基團，例如2'-(R61)-1,1'-聯苯-3-基、2'-(R61)-1,1'-聯苯-4-基、3'-(R61)-1,1'-聯苯-3-基、3'-(R61)-1,1'-聯苯-4-基、4'-(R61)-1,1'-聯苯-3-基或4'-(R61)-1,1'-聯苯-4-基，其中

R61為甲基磺醯基胺基、N,N-二甲基胺基磺醯基、乙醯胺基、羥基甲基、胺基、二甲基胺基、嗎啉基、羥基、三氟甲基或甲氧基；

舉例而言，

或

R61為甲基磺醯基胺基、N,N-二甲基胺基磺醯基、乙醯胺基或羥基甲基，

諸如任何選自以下各物之基團

2'-甲基磺醯基胺基-聯苯-4-基、3'-甲基磺醯基胺基-聯苯-4-基、4'-甲基磺醯基胺基-聯苯-4-基、4'-甲基磺醯基胺基-聯苯-3-基、4'-二甲基胺磺醯基-聯苯-4-基、3'-乙醯胺基-聯苯-4-基、4'-乙醯胺基-聯苯-4-基及3'-羥基甲基-聯苯-4-基，

或

R61為胺基、二甲基胺基、嗎啉基、羥基、三氟甲基或甲氧基，

諸如任何選自以下各物之基團

3'-胺基-聯苯-4-基、4'-嗎啉-4-基-聯苯-4-基、4'-羥基-聯苯-4-基、3'-三氟甲基-聯苯-4-基、3'-二甲基胺基-聯苯-4-基及4'-甲氧基-聯苯-4-基。

可更詳細地提及例示性經R61取代之Aa1基團，例如2'-(R61)-1,1'-聯苯-3-基、2'-(R61)-1,1'-聯苯-4-基、3'-(R61)-1,1'-聯苯-3-基、3'-(R61)-1,1'-聯苯-4-基、4'-(R61)-1,1'-聯苯-3-基或4'-(R61)-1,1'-聯苯-4-基，其中

R61為-C(O)-N(H)-T3-N(R613)R614，其中

T3為二亞甲基或三亞甲基，且

R613及R614均為甲基；

諸如任何選自以下各物之基團

3'-[(2-二甲基胺基-乙基胺基)-羰基]-聯苯-4-基、4'-[(2-

二甲基胺基-乙基胺基)-羰基]-聯苯-4-基及4'-[(2-二甲基胺基-乙基胺基)-羰基]-聯苯-3-基。

經R61取代之Aa1基團之實例可為3'-(R61)-1,1'-聯苯-3-基，其中R61為選自由下列各物組成之群G_{Aa1}中的任一者：
 3-嗎啉-4-基-丙基、2-嗎啉-4-基-乙基、嗎啉-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-吡咯啉-1-基-丙基、2-吡咯啉-1-基-乙基、吡咯啉-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-嗎啉-4-基-丙氧基、2-嗎啉-4-基-乙氧基、3-吡咯啉-1-基-丙氧基、2-吡咯啉-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、二甲基胺基甲基、2-二甲基胺基-乙基、3-二甲基胺基-丙基、甲基磺醯基胺基、二甲基胺磺醯基、乙醯胺基、胺基、二甲基胺基、嗎啉基、哌啶基、吡咯啉基、4-甲基-哌嗪基、羥基、三氟甲基、甲氧基、(2-二甲基胺基-乙基胺基)-羰基、(2-甲氧基-乙基胺基)甲基、胺基甲基、乙醯基胺基-甲基、甲基磺醯基胺基-甲基、環戊基胺基甲基、環丙基胺基甲基及羥基甲基。

經R61取代之Aa1基團之另一實例可為3'-(R61)-1,1'-聯苯-4-基，其中R61為選自上文所給出之群G_{Aa1}中的任一者。

經R61取代之Aa1基團之另一實例可為4'-(R61)-1,1'-聯苯-3-基，其中R61為選自上文所給出之群G_{Aa1}中的任一者。

經R61取代之Aa1基團之另一實例可為4'-(R61)-1,1'-聯苯-4-基，其中R61為選自上文所給出之群G_{Aa1}中的任一者。

特定言之，可明確地提及例示性經R61取代之Aa1基團，例如任一選自以下各物之基團

3'-(2-嗎啉-4-基-乙基)-聯苯-4-基、3'-(2-嗎啉-4-基-乙基)-聯苯-3-基、4'-(2-嗎啉-4-基-乙基)-聯苯-4-基、4'-(2-嗎啉-4-基-乙基)-聯苯-3-基、

3'-(嗎啉-4-基-甲基)-聯苯-3-基、4'-(嗎啉-4-基-甲基)-聯苯-3-基、

3'-(嗎啉-4-基-甲基)-聯苯-4-基、4'-(嗎啉-4-基-甲基)-聯苯-4-基、

4'-(3-嗎啉-4-基-丙基)-聯苯-3-基、

4'-(4-甲基-哌嗪-1-基-甲基)-聯苯-3-基、

4'-(2-嗎啉-4-基-乙氧基)-聯苯-3-基、4'-(3-嗎啉-4-基-丙氧基)-聯苯-3-基、4'-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙氧基]-聯苯-3-基、4'-(2-吡咯啉-1-基-乙氧基)-聯苯-3-基、

3'-(3-吡咯啉-1-基-丙氧基)-聯苯-4-基、4'-(3-吡咯啉-1-基-丙氧基)-聯苯-4-基、3'-(2-吡咯啉-1-基-乙氧基)-聯苯-4-基、4'-(3-嗎啉-4-基-丙氧基)-聯苯-4-基、3'-(3-嗎啉-4-基-丙氧基)-聯苯-4-基、

3'-(2-嗎啉-4-基-乙氧基)-聯苯-4-基、

4'-(2-嗎啉-4-基-乙氧基)-聯苯-4-基、4'-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-甲氧基]-聯苯-4-基、4'-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丙氧基]-

聯苯-4-基、3'-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丙氧基]-聯苯-4-基、

4'-(2-(1-甲基-哌啶-4-基)-甲氧基)-聯苯-4-基、

2'-二甲基胺基甲基-聯苯-4-基、4'-二甲基胺基甲基-聯苯-4-基、

2'-二甲基胺基甲基-聯苯-3-基、4'-二甲基胺基甲基-聯苯-3-基、

3'-二甲基胺基甲基-聯苯-4-基、3'-二甲基胺基甲基-聯苯-3-基、

3'-[(2-二甲基胺基-乙基胺基)-羰基]-聯苯-4-基、

4'-[(2-二甲基胺基-乙基胺基)-羰基]-聯苯-4-基、

4'-[(2-二甲基胺基-乙基胺基)-羰基]-聯苯-3-基、

2'-甲基磺醯基胺基-聯苯-4-基、3'-甲基磺醯基胺基-聯苯-4-基、4'-甲基磺醯基胺基-聯苯-4-基、4'-甲基磺醯基胺基-聯苯-3-基、

4'-二甲基胺磺醯基-聯苯-4-基、

3'-乙醯胺基-聯苯-4-基、4'-乙醯胺基-聯苯-4-基、

3'-胺基-聯苯-4-基、4'-嗎啉-4-基-聯苯-4-基、4'-羥基-聯苯-4-基、3'-三氟甲基-聯苯-4-基及4'-甲氧基-聯苯-4-基、

4'-(2-甲氧基-乙基胺基)甲基-聯苯-3-基、

4'-胺基甲基-聯苯-3-基、4'-胺基甲基-聯苯-4-基、4'-(乙醯基胺基)-甲基-聯苯-4-基、4'-(甲基磺醯基胺基)-甲基-聯苯-4-基、3'-(乙醯基胺基)-甲基-聯苯-3-基、3'-(甲基磺醯基胺基)-甲基-聯苯-3-基、

4'-環戊基胺基甲基-聯苯-4-基、4'-環丙基胺基甲基-聯苯-3-基及

3'-羥基甲基-聯苯-4-基。

更特定言之，可更明確地提及例示性經R61取代之Aa1基團，例如任一選自以下各物之基團

4'-(2-嗎啉-4-基-乙基)-聯苯-3-基、

4'-(3-嗎啉-4-基-丙氧基)-聯苯-3-基、

4'-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙氧基]-聯苯-3-基及

4'-二甲基胺基甲基-聯苯-4-基。

Hh1為由兩個雜芳基組成之聯雜芳基，該兩個雜芳基係獨立選自由單環5或6員雜芳基組成之群，該等單環5或6員雜芳基包含一或兩個各自選自由氮、氧及硫組成之群的雜原子，且該兩個雜芳基經由單鍵連接在一起。

Hh1可包括(但不限於)聯噻吩基(例如噻吩-3-基-噻吩基或噻吩-2-基-噻吩基)、聯吡啶基、吡啶基-吡啶基(例如吡啶-1-基-吡啶基或吡啶-4-基-吡啶基，如6-(吡啶-4-基)-吡啶-3-基)、咪唑基-吡啶基(例如咪唑-1-基-吡啶基)、吡啶基-噻吩基(例如吡啶-4-基-噻吩基，如5-(吡啶-4-基)-噻吩-2-基)或吡啶基-噻吩基(例如吡啶-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(例如噻唑-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)。

在一特定細節中，例示性Hh1基團可包括吡啶基-噻吩基，例如5-(吡啶-4-基)-噻吩-2-基。

在另一特定細節中，例示性Hh1基團可包括吡啶基-噻吩基，例如5-(吡啶-4-基)-噻吩-2-基。

在另一特定細節中，例示性Hh1基團可包括聯吡啶基，例如2,4'-聯吡啶-5-基。

在另一特定細節中，例示性Hh1基團可包括噻唑基-噻吩基，例如5-(噻唑-4-基)-噻吩-2-基。

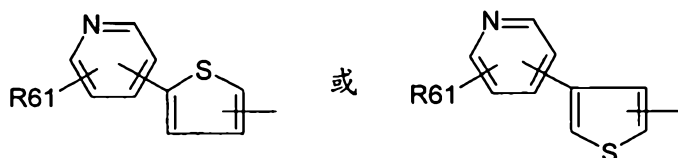
在另一特定細節中，例示性Hh1基團可包括吡啶基-吡啶基，例如6-(吡啶-4-基)-吡啶-3-基。

在另一特定細節中，例示性Hh1基團可包括噻唑基-吡啶基，例如6-(噻唑-4-基)-吡啶-3-基。

[1N-(1-4C烷基)-吡啶基]-噻吩基可作為經R61取代之Hh1衍生物的非限制性實例而提及，諸如[1N-(1-4C烷基)-吡啶-4-基]-噻吩基，如5-[1N-(1-2C烷基)-吡啶-4-基]-噻吩-2-基，例如5-(1N-甲基-吡啶-4-基)-噻吩-2-基。

[1N-(1-4C烷基)-吡啶基]-吡啶基可作為經R61取代之Hh1衍生物的非限制性實例而提及，諸如[1N-(1-4C烷基)-吡啶-4-基]-吡啶基或6-[1N-(1-4C烷基)-吡啶基]-吡啶-3-基，如6-[1N-(1-2C烷基)-吡啶-4-基]-吡啶-3-基，例如6-(1N-甲基-吡啶-4-基)-吡啶-3-基。

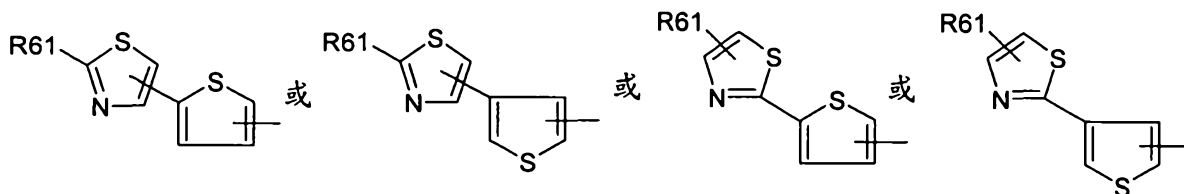
[(R61)-吡啶基]-噻吩基可作為經R61取代之Hh1衍生物的非限制性實例而提及，諸如以下基團：



其中取代基R61可連接在相對於吡啶基環鍵結至噻吩基之結合位置的鄰位或尤其為間位或對位，諸如[2-(R61)-吡

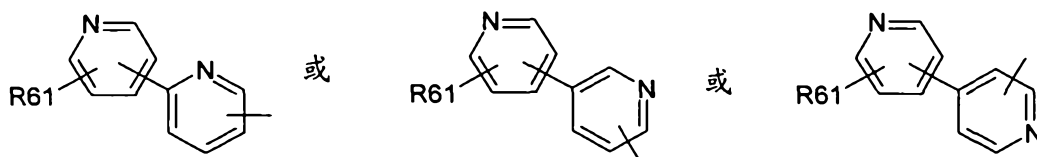
啉-4-基]-噻吩基或[6-(R61)-吡啉-3-基]-噻吩基，如5-[2-(R61)-吡啉-4-基]-噻吩-2-基或5-[6-(R61)-吡啉-3-基]-噻吩-2-基。

[(R61)-噻唑基]-噻吩基可作為經R61取代之Hh1衍生物的非限制性實例而提及，諸如以下基團：



● 諸如[2-(R61)-噻唑-4-基]-噻吩基，如5-[2-(R61)-噻唑-4-基]-噻吩-2-基。

[(R61)-吡啉基]-吡啉基可作為經R61取代之Hh1衍生物的非限制性實例而提及，諸如以下基團：



● 其中取代基R61可連接在相對於末端吡啉基環鍵結至另一吡啉基之結合位置的鄰位或尤其為間位或對位，諸如[2-(R61)-吡啉-4-基]-吡啉基或[6-(R61)-吡啉-3-基]-吡啉基或6-[(R61)-吡啉基]-吡啉-3-基，如6-[2-(R61)-吡啉-4-基]-吡啉-3-基[亦即2'-(R61)-2,4'-聯吡啉-5-基]或6-[6-(R61)-吡啉-3-基]-吡啉-3-基[亦即6'-(R61)-2,3'-聯吡啉-5-基]。

可更詳細地提及例示性經R61取代之Hh1基團，例如5-[2-(R61)-吡啉-4-基]-噻吩-2-基或5-[6-(R61)-吡啉-3-基]-噻吩-2-基，其中

R61為-T2-N(R611)R612，其中

T2為一鍵，且

R611及R612均為氫，或

R611及R612連同且包括其所鍵結之氮原子形成嗎啉基或4N-甲基-哌嗪基或哌啶基或吡咯啶基；

諸如5-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-吡啶-4-基]-噻吩-2-基。

可更詳細地提及例示性經R61取代之Hh1基團，例如2'-(R61)-2,4'-聯吡啶-5-基或6'-(R61)-2,3'-聯吡啶-5-基，其中

R61為-T2-N(R611)R612，其中

T2為一鍵，且

R611及R612均為氫，或

R611及R612連同且包括其所鍵結之氮原子形成嗎啉基、4N-甲基-哌嗪基、哌啶基或吡咯啶基；

諸如2'-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2,4'-聯吡啶-5-基。

特定言之，可明確地提及例示性經R61取代之Hh1基團，例如任一選自以下各物之基團

5-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-吡啶-4-基]-噻吩-2-基、5-(1N-甲基-吡啶-4-基)-噻吩-2-基、2'-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2,4'-聯吡啶-5-基、5-(2-甲基-噻啶-4-基)-噻吩-2-基及6-(1N-甲基-吡啶-4-基)-吡啶-3-基。

更特定言之，可更明確地提及例示性經R61取代之Hh1基團，例如5-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-吡啶-4-基]-噻吩-2-基。

Ah1為由芳基及雜芳基組成之芳基雜芳基，該芳基係選自

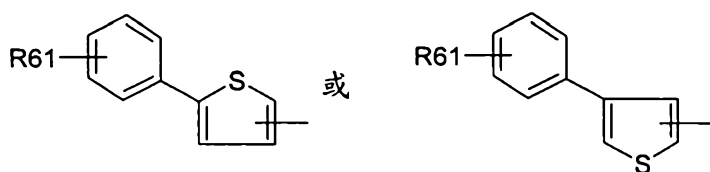
由苯基及萘基組成之群，該雜芳基係選自由單環5或6員雜芳基組成之群，該等單環5或6員雜芳基包含一或兩個各自選自由氮、氧及硫組成之群的雜原子，藉此該芳基及該雜芳基經由單鍵連接在一起，且藉此Ah1經由該雜芳基部分鍵結至母體分子基團。

Aa1可包括(但不限於)苯基-噻吩基(例如5-苯基-噻吩-2-基)或苯基-吡啶基(例如6-苯基-吡啶-3-基)。

在一特定細節中，例示性Ah1基團可包括苯基-噻吩基，例如5-(苯基)-噻吩-2-基。

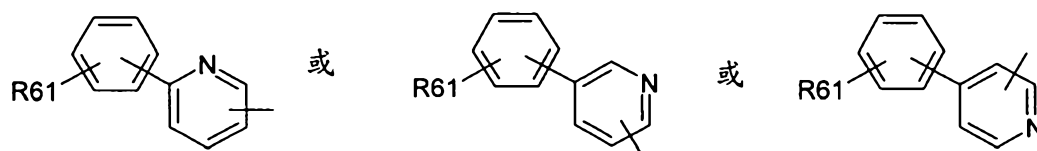
在一特定細節中，例示性Ah1基團可包括苯基-吡啶基，例如6-(苯基)-吡啶-3-基。

[(R61)-苯基]-噻吩基可作為經R61取代之Ah1衍生物的非限制性實例而提及，諸如以下基團：



其中取代基R61可連接在相對於苯基環鍵結至噻吩基之結合位置的鄰位或尤其為間位或對位，諸如[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。

[(R61)-苯基]-吡啶基可作為經R61取代之Ah1衍生物的非限制性實例而提及，諸如以下基團：



其中取代基 R61 可連接在相對於苯基環鍵結至吡啶基之結合位置的鄰位或尤其為間位或對位，諸如 [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。

可更詳細地提及例示性經 R61 取代之 Ah1 基團，例如 5-[3-(R61)-苯基]-噻吩-2-基或 5-[4-(R61)-苯基]-噻吩-2-基，其中

● R61 為 -T2-N(R611)R612，其中

T2 為亞甲基、二亞甲基或三亞甲基，且

R611 及 R612 連同且包括其所鍵結之氮原子形成嗎啉基或 4N-甲基-哌嗪基或哌啶基或吡咯啶基；

諸如任何選自以下各物之基團

5-[4-(2-嗎啉-4-基-乙基)-苯基]-噻吩-2-基、5-[4-(嗎啉-4-基-甲基)-苯基]-噻吩-2-基及 5-[3-(嗎啉-4-基-甲基)-苯基]-噻吩-2-基。

● 可更詳細地提及例示性經 R61 取代之 Ah1 基團，例如 5-[3-(R61)-苯基]-噻吩-2-基或 5-[4-(R61)-苯基]-噻吩-2-基，其中

R61 為 -T2-N(R611)R612，其中

T2 為亞甲基、二亞甲基或三亞甲基，且

R611 及 R612 均為甲基；

諸如任何選自以下各物之基團

5-(4-二甲基胺基甲基-苯基)-噻吩-2-基及 5-(3-二甲基胺基

甲基-苯基)-噻吩-2-基。

可更詳細地提及例示性經 R61 取代之 Ah1 基團，例如 5-[3-(R61)-苯基]-噻吩-2-基或 5-[4-(R61)-苯基]-噻吩-2-基，其中

R61 為 -T2-N(R611)R612，其中

T2 為亞甲基、二亞甲基或三亞甲基，且

R611 為氫、環丙基、環戊基、2-甲氧基乙基、乙醯基或甲基磺醯基，

R612 為氫；

諸如任何選自以下各物之基團

5-(3-胺基甲基-苯基)-噻吩-2-基、5-[3-(乙醯基胺基)-甲基-苯基]-噻吩-2-基及 5-[3-(甲基磺醯基胺基)-甲基-苯基]-噻吩-2-基。

可更詳細地提及例示性經 R61 取代之 Ah1 基團，例如 5-[3-(R61)-苯基]-噻吩-2-基或 5-[4-(R61)-苯基]-噻吩-2-基，其中

R61 為甲基磺醯基胺基、N,N-二甲基胺基磺醯基、乙醯胺基、羥基甲基、胺基、二甲基胺基、嗎啉基、羥基、三氟甲基或甲氧基；

諸如 5-(4-二甲基胺磺醯基-苯基)-噻吩-2-基。

可更詳細地提及例示性經 R61 取代之 Ah1 基團，例如 5-[3-(R61)-苯基]-噻吩-2-基或 5-[4-(R61)-苯基]-噻吩-2-基，其中

R61 為 -O-T3-N(R613)R614，其中

T3為二亞甲基或三亞甲基，且

R613及R614連同且包括其所鍵結之氮原子形成嗎啉基、吡咯啉基或4N-甲基-哌嗪基或哌啶基；

諸如任何選自以下各物之基團

5-[4-(2-嗎啉-4-基-乙氧基)-苯基]-噻吩-2-基、5-[4-(3-嗎啉-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-基及5-[4-(2-吡咯啉-1-基-乙氧基)-苯基]-噻吩-2-基。

可更詳細地提及例示性經R61取代之Ah1基團，例如6-[3-(R61)-苯基]-吡啶-3-基或6-[4-(R61)-苯基]-吡啶-3-基，其中

R61為-T2-N(R611)R612，其中

T2為亞甲基、二亞甲基或三亞甲基，且

R611及R612均為甲基；

諸如任何選自以下各物之基團

6-(4-二甲基胺基甲基-苯基)-吡啶-3-基及6-(3-二甲基胺基甲基-苯基)-吡啶-3-基。

可更詳細地提及例示性經R61取代之Ah1基團，例如6-[3-(R61)-苯基]-吡啶-3-基或6-[4-(R61)-苯基]-吡啶-3-基，其中

R61為-O-T3-N(R613)R614，其中

T3為二亞甲基或三亞甲基，且

R613及R614連同且包括其所鍵結之氮原子形成嗎啉基、哌啶基、吡咯啉基或4N-甲基-哌嗪基；

諸如 6-[4-(2-吡咯啉-1-基-乙氧基)-苯基]-吡啶-3-基。

經 R61 取代之 Ah1 基團之實例可為 [4-(R61)-苯基]-吡啶基，例如 6-[4-(R61)-苯基]-吡啶-3-基，其中 R61 為選自由下列各物組成之群 G_{Ah1} 中的任一者：3-嗎啉-4-基-丙基、2-嗎啉-4-基-乙基、嗎啉-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-吡咯啉-1-基-丙基、2-吡咯啉-1-基-乙基、吡咯啉-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-嗎啉-4-基-丙氧基、2-嗎啉-4-基-乙氧基、3-吡咯啉-1-基-丙氧基、2-吡咯啉-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、二甲基胺基甲基、2-二甲基胺基-乙基、3-二甲基胺基-丙基、甲基磺醯基胺基、二甲基胺磺醯基、乙醯胺基、胺基、二甲基胺基、嗎啉基、哌啶基、吡咯啉基、4-甲基-哌嗪基、羥基、三氟甲基、甲氧基、(2-二甲基胺基-乙基胺基)-羰基、(2-甲氧基-乙基胺基)甲基、胺基甲基、乙醯基胺基-甲基、甲基磺醯基胺基-甲基、環戊基胺基甲基、環丙基胺基甲基及羥基甲基。

經 R61 取代之 Ah1 基團之另一實例可為 [3-(R61)-苯基]-吡啶基，例如 6-[3-(R61)-苯基]-吡啶-3-基，其中 R61 為選自上文所給出之群 G_{Ah1} 中的任一者。

經 R61 取代之 Ah1 基團之另一實例可為 [4-(R61)-苯基]-噻吩基，例如 5-[4-(R61)-苯基]-噻吩-2-基，其中 R61 為選自上

文所給出之群 G_{Ah1} 中的任一者。

經 R61 取代之 Ah1 基團之另一實例可為 [3-(R61)-苯基]-噻吩基，例如 5-[3-(R61)-苯基]-噻吩-2-基，其中 R61 為選自上文所給出之群 G_{Ah1} 中的任一者。

特定言之，可明確地提及例示性經 R61 取代之 Ah1 基團，例如任一選自以下各物之基團

5-[4-(2-嗎啉-4-基-乙基)-苯基]-噻吩-2-基、

5-[4-(嗎啉-4-基-甲基)-苯基]-噻吩-2-基、

5-[3-(嗎啉-4-基-甲基)-苯基]-噻吩-2-基、

5-[4-(2-嗎啉-4-基-乙氧基)-苯基]-噻吩-2-基、

5-[4-(3-嗎啉-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-(2-吡咯啉-1-基-乙氧基)-苯基]-噻吩-2-基、

5-(4-二甲基胺基甲基-苯基)-噻吩-2-基、

5-(3-二甲基胺基甲基-苯基)-噻吩-2-基、

6-(4-二甲基胺基甲基-苯基)-吡啶-3-基、

6-(3-二甲基胺基甲基-苯基)-吡啶-3-基及

6-[4-(2-吡咯啉-1-基-乙氧基)-苯基]-吡啶-3-基、

5-(3-胺基甲基-苯基)-噻吩-2-基、

5-[3-(乙醯基胺基)-甲基-苯基]-噻吩-2-基、

5-[3-(甲基磺醯基胺基)-甲基-苯基]-噻吩-2-基及

5-(4-二甲基胺磺醯基-苯基)-噻吩-2-基。

更特定言之，可更明確地提及例示性經 R61 取代之 Ah1 基團，例如 5-(4-二甲基胺基甲基-苯基)-噻吩-2-基。

應說明各基團Hh1及Ah1均經由環碳原子鍵結至T1部分。

Hal為由雜芳基及芳基組成之雜芳基芳基，該雜芳基係選自由單環5或6員雜芳基組成之群，該等單環5或6員雜芳基包含一或兩個各自選自由氮、氧及硫組成之群的雜原子，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經由單鍵連接在一起，且藉此Hal經由該芳基部分鍵結至母體分子基團。該等Hal基團之特定實施例係指雜芳基-苯基，尤其為3-(雜芳基)-苯基或4-(雜芳基)-苯基。

Hal可包括(但不限於)呋喃基-苯基、噻吩基-苯基、吡唑基-苯基(例如吡唑-1-基-苯基或吡唑-4-基-苯基)、咪唑基-苯基(例如咪唑-1-基-苯基)、異噁唑基-苯基或吡啶基-苯基或噻唑基-苯基(例如噻唑-4-基-苯基)。

在一特定細節中，例示性Hal基團可包括吡唑基-苯基，例如3-(吡唑基)-苯基或4-(吡唑基)-苯基。

在一特定細節中，例示性Hal基團可包括吡啶基-苯基，例如4-(吡啶基)-苯基或3-(吡啶基)-苯基。

在一特定細節中，例示性Hal基團可包括異噁唑基-苯基，例如4-(異噁唑基)-苯基或3-(異噁唑基)-苯基。

在一特定細節中，例示性Hal基團可包括噻唑基-苯基，例如4-(噻唑基)-苯基或3-(噻唑基)-苯基。

在另一特定細節中，例示性Hal基團可包括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-(異噁唑-4-基)-苯基、3-(異噁唑-4-基)-苯基、3-(吡唑-4-基)-苯基或4-(吡唑-4-基)-苯基。

[1N-(1-4C烷基)-吡唑基]-苯基可作為經R61取代之Hal衍生物的非限制性實例而提及，諸如[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，例如3-(1N-甲基-吡唑-4-基)-苯基或4-(1N-甲基-吡唑-4-基)-苯基。

(甲基-異噁唑基)-苯基或(二甲基-異噁唑基)-苯基可作為經R61-及/或R62-取代之Hal衍生物的非限制性實例而提及，諸如3-(3,5-二甲基-異噁唑-4-基)-苯基或4-(3,5-二甲基-異噁唑-4-基)-苯基。

[(R61)-吡啶基]-苯基可作為經R61取代之Hal衍生物的非限制性實例而提及，諸如以下基團：



其中取代基R61可連接在相對於吡啶基環鍵結至苯基之結合位置的鄰位或尤其為間位或對位，諸如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。

可更詳細地提及例示性經R61取代之Hal基團，例如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

R61為-T2-N(R611)R612，其中

T2為一鍵，且

R611及R612連同且包括其所鍵結之氮原子形成嗎啉基或4N-甲基-哌嗪基或哌啶基或吡咯啶基；

諸如任何選自以下各物之基團

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

可更詳細地提及例示性經R61取代之Hal基團，例如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

R61為-T2-N(R611)R612，其中

T2為一鍵，且

R611及R612均為氫；

諸如任何選自以下各物之基團

4-[6-胺基-吡啶-3-基]-苯基及3-[6-胺基-吡啶-3-基]-苯基。

可更詳細地提及例示性經R61取代之Hal基團，例如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

R61為甲氧基；

諸如任何選自以下各物之基團

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

特定言之，可明確地提及例示性經R61取代之Ha1基團，
例如任一選自以下各物之基團

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-胺基-吡啶-3-基]-苯基、3-[6-胺基-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-吡啶-4-基)-苯基、4-(1N-甲基-吡啶-4-基)-
苯基、及

4-(3,5-二甲基-異噁唑-4-基)-苯基。

更特定言之，可更明確地提及例示性經R61取代之Ha1基
團，例如任一選自以下各物之基團

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-胺基-吡啶-3-基]-苯基及

4-(1N-甲基-吡啶-4-基)-苯基。

作為基團Hh1、Ah1及Ha1之部分，所提及之選自由單環5
或6員雜芳基(其包含一或兩個各自選自由氮、氧及硫組成
之群的雜原子)組成之群的雜芳基例如可選自由下列各物
組成之群：5員雜芳基，吡咯基、咪唑基、噁吩基、噁唑基、
異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、咪唑基及吡啶基；以及6員
雜芳基，吡啶基、嘧啶基、吡嗪基及嗒嗪基。

Ha2為由雜芳基及芳基組成之雜芳基芳基，該雜芳基係選
自由稠合雙環9或10員雜芳基組成之群，該等稠合雙環9或

10員雜芳基包含一個、兩個或三個各自選自由氮、氧及硫組成之群的雜原子，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經由單鍵連接在一起，且藉此Ha2經由該芳基部分鍵結至母體分子基團。

該等Ha2基團之特定實施例係指雜芳基-苯基，尤其為3-(雜芳基)-苯基或4-(雜芳基)-苯基。

該等Ha2基團之另一特定實施例係指雜芳基-苯基，尤其為3-(雜芳基)-苯基或4-(雜芳基)-苯基，其中該雜芳基部分含有苯環。

該等Ha2基團之另一特定實施例係指雜芳基-苯基，尤其為3-(雜芳基)-苯基或4-(雜芳基)-苯基，其中該雜芳基部分含有苯環，且藉此該雜芳基部分經由該苯環連接至該苯基部分。

Ha2可包括(但不限於)吡啶基-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、吡唑基-苯基、苯并咪唑基-苯基、苯并異噁唑基-苯基、苯并異噻唑基-苯基、苯并呋呔基-苯基、苯并三唑基-苯基、苯并噻二唑基-苯基、喹啉基-苯基、異喹啉基-苯基、喹啉基-苯基、喹啉基-苯基、喹啉基-苯基、吡嗪基-苯基或哌啶基-苯基。

在一特定細節中，例示性Ha2基團可包括3-(吡啶基)-苯基或4-(吡啶基)-苯基。

在另一特定細節中，例示性Ha2基團可包括3-(吡啶-5-基)-苯基或4-(吡啶-5-基)-苯基。

Ha3為由雜芳基及芳基組成之雜芳基芳基，該雜芳基係選自由單環5員雜芳基組成之群，該等單環5員雜芳基包含三個或四個各自選自由氮、氧及硫組成之群的雜原子，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經由單鍵連接在一起，且藉此Ha3經由該芳基部分鍵結至母體分子基團。該等Ha3-基團之特定實施例係指雜芳基-苯基，尤其為3-(雜芳基)-苯基或4-(雜芳基)-苯基。

Ha3可包括(但不限於)噻二唑基-苯基(例如[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(例如[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(例如三唑-1-基-苯基或[1,2,3]三唑-4-基)或四唑基-苯基(例如四唑-1-基-苯基或四唑-5-基-苯基)。

在一特定細節中，例示性Ha3-基團可包括三唑基-苯基，例如3-(三唑基)-苯基或4-(三唑基)-苯基。

在另一特定細節中，例示性Ha3-基團可包括3-[1,2,3]三唑-4-基-苯基或4-[1,2,3]三唑-4-基-苯基。

{1N-(R61)-[1,2,3]三唑基}-苯基可作為經R61取代之Ha3衍生物的非限制性實例而提及，諸如{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。

可更詳細地提及例示性經R61取代之Ha3-基團，例如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

R61 為 -T2-N(R611)R612，其中

T2 為二亞甲基或三亞甲基，且

R611及R612連同且包括其所鍵結之氮原子形成哌啶基、吡咯啶基、嗎啉基或4N-甲基-哌嗪基；

諸如 4-{1-(2-嗎啉-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。

Ha4為由雜芳基及芳基組成之雜芳基芳基，該雜芳基係選自由部分飽和稠合雙環9或10員雜芳基組成之群，該等部分飽和稠合雙環9或10員雜芳基包含無雜原子苯環及一或兩個各自選自由氮、氧及硫組成之群的雜原子，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經由單鍵連接在一起，且藉此Ha4經由該芳基部分鍵結至母體分子基團。

該等Ha4基團之特定實施例係指雜芳基-苯基，尤其為 3-(雜芳基)-苯基或 4-(雜芳基)-苯基。

該等Ha4基團之另一特定實施例係指雜芳基-苯基，尤其為 3-(雜芳基)-苯基或 4-(雜芳基)-苯基，藉此該雜芳基部分經由其苯環連接至該苯基部分。

Ha4可包括(但不限於)吡啶基-苯基、異吡啶基-苯基、(1,2,3,4-四氫喹啉基)-苯基或(1,2,3,4-四氫異喹啉基)-苯基、(2,3-二氫苯并呋喃基)-苯基、(2,3-二氫苯并噻吩基)-苯基、(苯并[1,3]間二氧雜環戊烯基)-苯基、(2,3-二氫苯并[1,4]二氧己環基)-苯基、吡嗪基-苯基、吡嗪烯基-苯基或(2,3-二氫苯并[1,4]噁嗪基)-苯基。

在一特定細節中，例示性Ha4基團可包括(苯并[1,3]間二氧雜環戊烯基)-苯基、例如3-(苯并[1,3]間二氧雜環戊烯基)-苯基或4-(苯并[1,3]間二氧雜環戊烯基)-苯基，諸如(苯并[1,3]間二氧雜環戊烯-5-基)-苯基，例如3-(苯并[1,3]間二氧雜環戊烯-5-基)-苯基或4-(苯并[1,3]間二氧雜環戊烯-5-基)-苯基。

在一特定細節中，例示性Ha4基團可包括(2,3-二氫苯并呋喃基)-苯基，例如3-(2,3-二氫苯并呋喃基)-苯基或4-(2,3-二氫苯并呋喃基)-苯基，諸如(2,3-二氫苯并呋喃-5-基)-苯基或(2,3-二氫苯并呋喃-6-基)-苯基，例如3-(2,3-二氫苯并呋喃-5-基)-苯基或4-(2,3-二氫苯并呋喃-5-基)-苯基。

在另一特定細節中，例示性Ha4基團可包括4-(2,3-二氫苯并呋喃-5-基)-苯基。

Har2代表單環5或6員不飽和雜芳環，其包含一至三個各自選自由氮、氧及硫組成之群的雜原子。Har2可包括(但不限於)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。

在一特定細節中，例示性Har2基團可為吡啶。

Cycl代表式Ia之環系統，其經由部分A鍵結至羧醯胺基團之氮原子。Cycl可包括(但不限於)由R71及/或R72取代之2-胺基苯基。

在一特定細節中，例示性Cycl基團可為2-胺基苯基。

單獨或作為另一基團之部分的萘基包括萘-1-基及萘-2-

基。

在本發明之意義中，應瞭解當本發明之化合物之兩個結構部分經由具有"鍵"意義之組份連接時，則該兩個部分直接經由單鍵彼此連接。

當 R61 具有 -U-T3-N(R613)R614 之意義 (其中 U 代表 -C(O)NH-) 時，則 R61 為基團 -C(O)NH-T3-N(R613)R614。

如熟習此項技術者所知，詞語嗎啉基、4N-(1-4C 烷基)-哌嗪基、吡咯啉基及其類似物分別代表嗎啉-4-基、4N-(1-4C 烷基)-哌嗪-1-基、吡咯啉-1-基及其類似物。

大體而言，除非另外提及，否則本文所提及之雜環基團係指其所有可能之異構形式。

除非另外說明，否則本文所提及之雜環基團尤其係指其所有可能之位置異構體。

因而，舉例而言，單獨或作為另一基團之部分的術語吡啉基 (pyridyl 或 pyridinyl) 包括吡啉-2-基、吡啉-3-基及吡啉-4-基。

除非另外說明，否則如本文所述視情況經取代之組份可在任何可能之位置被取代。

除非另外說明，否則本文所提及之單獨或作為其他基團之部分的碳環基團可由其給定取代基或母體分子基團在任何可取代之環碳原子上取代。

除非另外說明，否則本文所提及之單獨或作為其他基團之部分的雜環基團可由其給定取代基或母體分子基團在任何可能位置 (諸如在任何可取代之環碳原子或環氮原子上)

取代。

含有可季銨化之亞胺基型環氮原子(-N=)的環較佳不在此等亞胺基型環氮原子上由所述取代基或母體分子基團季銨化。

假定本文所提及之具有不飽和價之雜環的任何雜原子均具有飽和該等價之氮原子。

當任何變數在任何組份中出現一次以上時，則各定義為獨立的。

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形成之鹽。尤其提及通常用於藥學中之藥理學上可耐受之無機酸及鹼以及有機酸及鹼。一方面，彼等合適者為水不溶性且尤其為水溶性酸加成鹽，該等鹽之酸諸如為氫氯酸、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(諸如(-)-L-蘋果酸或(+)-D-蘋果酸)、反丁烯二酸、丁二酸、草酸、酒石酸(諸如(+)-L-酒石酸或(-)-D-酒石酸或內消旋酒石酸)、恩貝酸、硬脂酸、甲苯磺酸、甲烷磺酸或3-羥基-2-萘甲酸，該等酸以等莫耳數量比或不同量比用於鹽製備——取決於是否涉及一元或多元酸且取決於所要之鹽。

在上文之情形中，作為可用於製備式I化合物之可能鹽的其他酸，可提及任何選自以下各物之酸：己二酸、L-抗壞血酸、L-天冬胺酸、苯磺酸、4-乙醯胺基-苯甲酸、(+)-樟腦酸、(+)-樟腦-10-磺酸、辛酸(caprylic acid或octanoic

acid)、十二烷基磺酸、乙烷-1,2-二磺酸、乙烷磺酸、2-羥基-乙烷磺酸、甲酸、半乳糖二酸、龍膽酸(gentisic acid)、D-葡糖庚酸、D-葡糖醛酸、麩胺酸、2-氧基-戊二酸、馬尿酸、乳酸(諸如D-乳酸或L-乳酸)、丙二酸、扁桃酸(諸如(+)-扁桃酸或(-)-扁桃酸)、萘-1,5-二磺酸、萘-2-磺酸、菸鹼酸、棕櫚酸、焦麩胺酸(諸如L-焦麩胺酸)、氫碘酸、環拉酸、硫氰酸、2,2-二氯乙酸、甘油磷酸、1-羥基-2-萘甲酸、水楊酸、4-氨基水楊酸、乙醇酸、油酸、戊二酸、肉桂酸、己酸、異丁酸、丙酸、癸酸、十一碳烯酸及乳清酸。

另一方面，與鹼形成之鹽(視取代而定)亦合適。作為與鹼形成之鹽之實例，提及鋰鹽、鈉鹽、鉀鹽、鈣鹽、鋁鹽、鎂鹽、鈦鹽、銨鹽、葡甲胺鹽或胍鹽，此處該等鹼亦以等莫耳數量比或彼此不同地用於鹽製備中。

可(例如)在以工業規模製備本發明之化合物期間作為中間產物得到之藥理學不可耐受性鹽藉由熟習此項技術者已知之方法轉化成藥理學耐受性鹽。

根據專業人員之知識，本發明之式I化合物及其鹽可含有(例如當以結晶形態分離時)各種量之溶劑。因此式I化合物之所有溶劑合物且尤其為所有水合物以及式I化合物之鹽的所有溶劑合物且尤其為所有水合物均包括在本發明範疇內。

在本發明之一實施例中，式I化合物之鹽包括式I化合物與氫氰酸之鹽。

式I化合物之取代基R61及R62可連接在Aa1、Hh1、Ha1、

Ha2、Ha3、Ha4或Ah1基團之任何可能位置，藉此強調在端環之連接；

在另一實施例中，Q1由R61單取代且為Aa1、Hh1、Ha1或Ah1，藉此強調R61在端環之連接；

在另一實施例中，R6為各自由R61單取代之Aa1、Ha1或Ha2，藉此強調R61在端環之連接；

在另一實施例中，R6為各自由R61單取代之Aa1、Hh1、Ha1、Ha2或Ah1，藉此強調R61在端環之連接；

在另一實施例中，R6為各自由R61單取代之Aa1、Hh1、Ha1、Ha2、Ha3或Ah1，藉此強調R61在端環之連接；

在另一實施例中，R6為各自未經取代之Ha2、Ha3或Ha4。

在本發明之意義內，Aa1、Hh1、Ha1、Ha2、Ha3、Ha4或Ah1之端環係指此等基團之彼等未直接連接至T1部分之環部分。

熟習此項技術者基於其專業知識瞭解本發明描述中所提及之可變特徵之特定組合可導致化學上較不穩定的化合物。舉例而言，此可適用於特定化合物，其中(以不利於化學穩定性之方式)兩個雜原子(S、N或O)直接相連或僅由一個碳原子分隔。本發明之彼等化合物(其中上述可變取代基之組合不導致化學上較不穩定的化合物)因此較佳。

待強調之本發明之化合物為彼等式I化合物

其中

R1 為氫，

R2 為氫，

R3 為氫，

R4 為氫，

R5 為氫，

R6 為 -T1-Q1，其中

T1 為一鍵；

或

Q1 由 R61 在端環上取代且為 Aa1 或 Ah1，其中

Aa1 為 1,1'-聯苯-3-基或 1,1'-聯苯-4-基，

諸如

3'-(R61)-1,1'-聯苯-3-基、4'-(R61)-1,1'-聯苯-3-基、

3'-(R61)-1,1'-聯苯-4-基或 4'-(R61)-1,1'-聯苯-4-基，

Ah1 為 苯基-噻吩基或 苯基-吡啶基，

諸如

[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，

例如 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，

其中

R61 為 甲氧基、羥基、三氟甲基、羥基甲基、甲基磺醯

基胺基、甲基羰基胺基、二甲基胺基磺醯基、

-T2-N(R611)R612、-U-T3-N(R613)R614、-T4-Het3

或 -V-T5-Het4，其中

- T2 為一鍵、亞甲基、二亞甲基或三亞甲基，
- R611 為氫、甲基、環丙基、環戊基、2-甲氧基乙基、乙醯基或甲基磺醯基，
- R612 為氫或甲基，
- 或 R611 及 R612 連同且包括其所鍵結之氮原子形成雜環 Het1，其中
- Het1 為嗎啉基、哌啶基、吡咯啶基或 4-甲基-哌嗪基，
- U 為 -O-(氧)或 -C(O)NH-
- T3 為二亞甲基或三亞甲基，
- R613 為甲基，
- R614 為甲基，
- 或 R613 及 R614 連同且包括其所鍵結之氮原子形成雜環 Het2，其中
- Het2 為嗎啉基、哌啶基、吡咯啶基或 4-甲基-哌嗪基，
- T4 為一鍵、亞甲基、二亞甲基或三亞甲基，
- Het3 為 1-甲基-哌啶基或 1-甲基-吡咯啶基，
- V 為 -O-(氧)或 -C(O)NH-，
- T5 為一鍵、亞甲基、二亞甲基或三亞甲基，
- Het4 為 1-甲基-哌啶基或 1-甲基-吡咯啶基；
- 或
- Q1 由 R61 在端環上取代且為 Hh1 或 Ha1，其中
- Hh1 為吡啶基-噁吩基或聯吡啶基，
- 諸如
- [2-(R61)-吡啶-4-基]-噁吩基或 [6-(R61)-吡啶-3-基]-

噻吩基，

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

或

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

例如 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，

Hal 為 3-(吡啶基)-苯基或 4-(吡啶基)-苯基

諸如

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，

其中

R61 為甲氧基或 -T2-N(R611)R612，其中

T2 為一鍵，

R611 為氫或甲基，

R612 為氫或甲基，

或 R611 及 R612 連同且包括其所鍵結之氮原子形成雜環

Het1，其中

Het1 為嗎啉基、哌啶基、吡咯啶基或 4N-甲基-哌嗪基；

或

Q1 為 3-(1-甲基-吡唑基)-苯基、4-(1-甲基-吡唑基)-苯

基、3-(甲基-噻唑基)-苯基、4-(甲基-噻唑基)-苯基、
 3-(二甲基-異噁唑基)-苯基、4-(二甲基-異噁唑基)-
 苯基、(1-甲基-吡唑基)-噻吩基、(1-甲基-吡唑基)-
 吡啶基、(甲基-噻唑基)-噻吩基、(甲基-噻唑基)-吡
 啶基、3-(苯并[1,3]間二氧雜環戊烯基)-苯基、4-(苯
 并[1,3]間二氧雜環戊烯基)-苯基、3-(2,3-二氫苯并呋
 喃基)-苯基、4-(2,3-二氫苯并呋喃基)-苯基、3-(1-
 甲基-吡啶基)-苯基或4-(1-甲基-吡啶基)-苯基，

● 諸如

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

3-(2-甲基-噻唑-4-基)-苯基、4-(2-甲基-噻唑-4-基)-
 苯基、

3-(3,5-二甲基-異噁唑-4-基)-苯基、4-(3,5-二甲基-
 異噁唑-4-基)-苯基、

(1-甲基-吡唑-4-基)-噻吩基(例如5-(1-甲基-吡唑-4-
 基)-噻吩-2-基)、

(1-甲基-吡唑-4-基)-吡啶基(例如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)、

(2-甲基-噻唑-4-基)-噻吩基(例如5-(2-甲基-噻唑-4-
 基)-噻吩-2-基)、

(2-甲基-噻唑-4-基)-吡啶基(例如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)、

3-(苯并[1,3]間二氧雜環戊烯-5-基)-苯基、4-(苯并

[1,3]間二氧雜環戊烯-5-基)-苯基、3-(2,3-二氫苯并呋喃-5-基)-苯基、4-(2,3-二氫苯并呋喃-5-基)-苯基、3-(1-甲基-吡啶-5-基)-苯基或4-(1-甲基-吡啶-5-基)-苯基；

或

Q1 為3-[1N-(R61)-吡啶基]-苯基、4-[1N-(R61)-吡啶基]-苯基、[1N-(R61)-吡啶基]-噻吩基、[1N-(R61)-吡啶基]-吡啶基、3-[1N-(R61)-三唑基]-苯基或4-[1N-(R61)-三唑基]-苯基，

諸如

3-[1N-(R61)-吡啶-4-基]-苯基、4-[1N-(R61)-吡啶-4-基]-苯基、

[1N-(R61)-吡啶-4-基]-噻吩基(例如5-[1N-(R61)-吡啶-4-基]-噻吩-2-基)、

[1N-(R61)-吡啶-4-基]-吡啶基(例如2-[1N-(R61)-吡啶-4-基]-吡啶-4-基或6-[1N-(R61)-吡啶-4-基]-吡啶-3-基)、

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

其中

R61 為-T2-N(R611)R612或-T4-Het3，其中

T2 為二亞甲基或三亞甲基，

R611 為氫、甲基、環丙基、環戊基、2-甲氧基乙基、乙醯基或甲基磺醯基，

R612 為氫或甲基，

或 R611 及 R612 連同且包括其所鍵結之氮原子形成雜環

Het1，其中

Het1 為嗎啉基、哌啶基、吡咯啶基或 4-甲基-哌嗪基，

T4 為一鍵、亞甲基、二亞甲基或三亞甲基，

Het3 為 1-甲基-哌啶基或 1-甲基-吡咯啶基；

R7 為羥基；

及此等化合物之鹽。

待強調之本發明之其他化合物為彼等式 I 化合物

其中

R1 為氫，

R2 為氫，

R3 為氫，

R4 為氫，

R5 為氫，

R6 為 -T1-Q1，其中

T1 為一鍵；

或

Q1 由 R61 在端環上取代且為 Aa1 或 Ah1，其中

Aa1 為 1,1'-聯苯-3-基或 1,1'-聯苯-4-基，

諸如

3'-(R61)-1,1'-聯苯-3-基、4'-(R61)-1,1'-聯苯-3-基、

3'-(R61)-1,1'-聯苯-4-基或 4'-(R61)-1,1'-聯苯-4-基，

Ah1 為苯基-噻吩基或苯基-吡啶基，

諸如

[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，
例如 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，

其中

R61 為甲氧基、羥基、三氟甲基、羥基甲基、甲基磺醯
基胺基、甲基羰基胺基、二甲基胺基磺醯基、
-T2-N(R611)R612、-U-T3-N(R613)R614、-T4-Het3
或-V-T5-Het4，其中

T2 為一鍵、亞甲基、二亞甲基或三亞甲基，

R611 為氫、甲基、環丙基、環戊基、2-甲氧基乙基、乙
醯基或甲基磺醯基，

R612 為氫或甲基，

或 R611 及 R612 連同且包括其所鍵結之氮原子形成雜環
Het1，其中

Het1 為嗎啉基、哌啶基、吡咯啶基或 4-甲基-哌嗪基，

U 為 -O-(氧)或 -C(O)NH-

T3 為二亞甲基或三亞甲基，

R613 為甲基，

R614 為甲基，

或 R613 及 R614 連同且包括其所鍵結之氮原子形成雜環

Het2，其中

Het2 為嗎啉基、哌啶基、吡咯啶基或4-甲基-哌嗪基，

T4 為一鍵、亞甲基、二亞甲基或三亞甲基，

Het3 為1-甲基-哌啶基或1-甲基-吡咯啶基，

V 為-O-(氧)或-C(O)NH-

T5 為一鍵、亞甲基、二亞甲基或三亞甲基，

Het4 為1-甲基-哌啶基或1-甲基-吡咯啶基；

或

● Q1 由R61在端環上取代且為Hh1或Ha1，其中

Hh1 為吡啶基-噻吩基或聯吡啶基，

諸如

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

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

或

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

例如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，

Ha1 為3-(吡啶基)-苯基或4-(吡啶基)-苯基，

諸如

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，

其中

R61 為甲氧基或-T2-N(R611)R612，其中

T2 為一鍵，

R611 為氫或甲基，

R612 為氫或甲基，

或 R611 及 R612 連同且包括其所鍵結之氮原子形成雜環

Het1，其中

Het1 為嗎啉基、哌啶基、吡咯啶基或4N-甲基-哌嗪基；

或

Q1 為3-(1-甲基-吡唑基)-苯基、4-(1-甲基-吡唑基)-苯基、3-(甲基-噻唑基)-苯基、4-(甲基-噻唑基)-苯基、3-(二甲基-異噁唑基)-苯基、4-(二甲基-異噁唑基)-苯基、(1-甲基-吡唑基)-噻吩基、(1-甲基-吡唑基)-吡啶基、(甲基-噻唑基)-噻吩基、(甲基-噻唑基)-吡啶基、3-(苯并[1,3]間二氧雜環戊烯基)-苯基、4-(苯并[1,3]間二氧雜環戊烯基)-苯基、3-(2,3-二氫苯并呋喃基)-苯基、4-(2,3-二氫苯并呋喃基)-苯基、3-(1-甲基-吡啶基)-苯基或4-(1-甲基-吡啶基)-苯基，

諸如

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

3-(2-甲基-噻唑-4-基)-苯基、4-(2-甲基-噻唑-4-基)-

苯基、

3-(3,5-二甲基-異噁唑-4-基)-苯基、4-(3,5-二甲基-異噁唑-4-基)-苯基、

(1-甲基-吡唑-4-基)-噻吩基(例如5-(1-甲基-吡唑-4-基)-噻吩-2-基)、

(1-甲基-吡唑-4-基)-吡啶基(例如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)、

(2-甲基-噻唑-4-基)-噻吩基(例如5-(2-甲基-噻唑-4-基)-噻吩-2-基)、

(2-甲基-噻唑-4-基)-吡啶基(例如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)、

3-(苯并[1,3]間二氧雜環戊烯-5-基)-苯基、4-(苯并[1,3]間二氧雜環戊烯-5-基)-苯基、

3-(2,3-二氫苯并呋喃-5-基)-苯基、4-(2,3-二氫苯并呋喃-5-基)-苯基、

3-(1-甲基-吡啶-5-基)-苯基或4-(1-甲基-吡啶-5-基)-苯基；

或

Q1 為3-[1N-(R61)-吡唑基]-苯基、4-[1N-(R61)-吡唑基]-苯基、[1N-(R61)-吡唑基]-噻吩基、[1N-(R61)-吡唑基]-吡啶基、3-[1N-(R61)-三唑基]-苯基或4-[1N-(R61)-三唑基]-苯基，

諸如

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

[1N-(R61)-吡啶-4-基]-噻吩基 (例如 5-[1N-(R61)-吡啶-4-基]-噻吩-2-基)、

[1N-(R61)-吡啶-4-基]-吡啶基 (例如 2-[1N-(R61)-吡啶-4-基]-吡啶-4-基或 6-[1N-(R61)-吡啶-4-基]-吡啶-3-基)、

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

其中

R61 為 -T2-N(R611)R612 或 -T4-Het3，其中

T2 為二亞甲基或三亞甲基，

R611 為氫、甲基、環丙基、環戊基、2-甲氧基乙基、乙醯基或甲基磺醯基，

R612 為氫或甲基，

或 R611 及 R612 連同且包括其所鍵結之氮原子形成雜環 Het1，其中

Het1 為嗎啉基、哌啶基、吡咯啶基或 4-甲基-哌嗪基，

T4 為一鍵、亞甲基、二亞甲基或三亞甲基，

Het3 為 1-甲基-哌啶基或 1-甲基-吡咯啶基；

R7 為 2-胺基苯基；

及此等化合物之鹽。

更待強調之本發明之化合物為彼等式 I 化合物

其中

R1 為氫，

R2 為氫，

R3 為氫，

R4 為氫，

R5 為氫，

R6 為 -T1-Q1，其中

T1 為一鍵；

或

Q1 由 R61 在端環上取代且為 Aa1 或 Ah1，其中

Aa1 為 1,1'-聯苯-3-基或 1,1'-聯苯-4-基，

諸如

3'-(R61)-1,1'-聯苯-3-基、4'-(R61)-1,1'-聯苯-3-基、
3'-(R61)-1,1'-聯苯-4-基或 4'-(R61)-1,1'-聯苯-4-基，

Ah1 為 苯基-噻吩基或 苯基-吡啶基，

諸如

[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，
例如 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，

其中

R61 為選自 3-嗎啉-4-基-丙基、2-嗎啉-4-基-乙基、嗎啉-
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
啉-1-基-丙基、2-吡咯啉-1-基-乙基、吡咯啉-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-嗎啉-4-基-丙氧基、2-嗎啉-4-基-乙氧基、3-吡咯啶-1-基-丙氧基、2-吡咯啶-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、二甲基胺基甲基、2-二甲基胺基-乙基、3-二甲基胺基-丙基、甲基磺醯基胺基、二甲基胺磺醯基、乙醯胺基、胺基、二甲基胺基、嗎啉基、哌啶基、吡咯啶基、4-甲基-哌嗪基、羥基、三氟甲基、甲氧基、(2-二甲基胺基-乙基胺基)-羰基、(2-甲氧基-乙基胺基)甲基、胺基甲基、乙醯基胺基-甲基、甲基磺醯基胺基-甲基、環戊基胺基甲基、環丙基胺基甲基及羥基甲基中之任一者；

或

Q1 由R61在端環上取代且為Hh1或Ha1，其中

Hh1 為吡啶基-噻吩基或聯吡啶基，

諸如

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

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

或

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

吡啶基，

例如 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，

Ha1 為 3-(吡啶基)-苯基或 4-(吡啶基)-苯基，

諸如

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，

其中

R61 為選自甲基磺醯基胺基、乙醯胺基、胺基、二甲基胺基、嗎啉基、哌啶基、吡咯啶基、4-甲基-哌嗪基、羥基、三氟甲基及甲氧基之任一者；

或

Q1 為 3-(1-甲基-吡啶-4-基)-苯基、4-(1-甲基-吡啶-4-基)-苯基、

3-(2-甲基-噻啶-4-基)-苯基、4-(2-甲基-噻啶-4-基)-苯基、

3-(3,5-二甲基-異噁啶-4-基)-苯基、4-(3,5-二甲基-異噁啶-4-基)-苯基、

(1-甲基-吡啶-4-基)-噻吩基(例如 5-(1-甲基-吡啶-4-基)-噻吩-2-基)、

(1-甲基-吡啶-4-基)-吡啶基(例如 6-(1-甲基-吡啶-4-基)-吡啶-3-基或 2-(1-甲基-吡啶-4-基)-吡啶-4-基)、

(2-甲基-噻唑-4-基)-噻吩基(例如5-(2-甲基-噻唑-4-基)-噻吩-2-基)、

(2-甲基-噻唑-4-基)-吡啶基(例如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)、

3-(苯并[1,3]間二氧雜環戊烯-5-基)-苯基、4-(苯并[1,3]間二氧雜環戊烯-5-基)-苯基、

3-(2,3-二氫苯并呋喃-5-基)-苯基、4-(2,3-二氫苯并呋喃-5-基)-苯基、

3-(1-甲基-吡咯-5-基)-苯基或4-(1-甲基-吡咯-5-基)-苯基；

或

Q1 為3-[1N-(R61)-吡唑-4-基]-苯基、4-[1N-(R61)-吡唑-4-基]-苯基、

[1N-(R61)-吡唑-4-基]-噻吩基(例如5-[1N-(R61)-吡唑-4-基]-噻吩-2-基)、

[1N-(R61)-吡唑-4-基]-吡啶基(例如2-[1N-(R61)-吡唑-4-基]-吡啶-4-基或6-[1N-(R61)-吡唑-4-基]-吡啶-3-基)、

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

其中

R61 為選自3-嗎啉-4-基-丙基、2-嗎啉-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-吡咯啉-1-基-丙基、2-吡咯啉-1-基-乙基、3-哌啶-1-

基-丙基、2-哌啶-1-基-乙基、2-二甲基胺基-乙基及
3-二甲基胺基-丙基之任一者；

R7 為羥基；

及此等化合物之鹽。

更待強調之本發明之其他化合物為彼等式I化合物

其中

R1 為氫，

R2 為氫，

R3 為氫，

R4 為氫，

R5 為氫，

R6 為-T1-Q1，其中

T1 為一鍵；

或

Q1 由R61在端環上取代且為Aa1或Ah1，其中

Aa1 為1,1'-聯苯-3-基或1,1'-聯苯-4-基，

諸如

3'-(R61)-1,1'-聯苯-3-基、4'-(R61)-1,1'-聯苯-3-基、

3'-(R61)-1,1'-聯苯-4-基或4'-(R61)-1,1'-聯苯-4-基，

Ah1 為苯基-噻吩基或苯基-吡啶基，

諸如

[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，

例如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，

其中

R61 為選自 3-嗎啉-4-基-丙基、2-嗎啉-4-基-乙基、嗎啉-
 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
 啶-1-基-丙基、2-吡咯啶-1-基-乙基、吡咯啶-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-嗎啉-4-基-丙氧基、2-嗎啉-4-基-乙氧
 基、3-吡咯啶-1-基-丙氧基、2-吡咯啶-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、二甲基胺基甲基、2-二甲基胺基-乙基、
 3-二甲基胺基-丙基、甲基磺醯基胺基、二甲基胺磺
 醯基、乙醯胺基、胺基、二甲基胺基、嗎啉基、哌
 啶基、吡咯啶基、4-甲基-哌嗪基、羥基、三氟甲基、
 甲氧基、(2-二甲基胺基-乙基胺基)-羰基、(2-甲氧基-
 乙基胺基)甲基、胺基甲基、乙醯基胺基-甲基、甲
 基磺醯基胺基-甲基、環戊基胺基甲基、環丙基胺基
 甲基及羥基甲基之任一者；

或

Q1 由 R61 在端環上取代且為 Hh1 或 Ha1，其中

Hh1 為吡啶基-噻吩基或聯吡啶基，

諸如

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

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

或

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

例如 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，

Hal 為 3-(吡啶基)-苯基或 4-(吡啶基)-苯基，

諸如

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，

其中

R61 為選自甲基磺醯基胺基、乙醯胺基、胺基、二甲基胺基、嗎啉基、哌啶基、吡咯啶基、4-甲基-哌嗪基、羥基、三氟甲基及甲氧基之任一者；

或

Q1 為 3-(1-甲基-吡啶-4-基)-苯基、4-(1-甲基-吡啶-4-基)-苯基、

3-(2-甲基-噻啶-4-基)-苯基、4-(2-甲基-噻啶-4-基)-

苯基、

3-(3,5-二甲基-異噁唑-4-基)-苯基、4-(3,5-二甲基-異噁唑-4-基)-苯基、

(1-甲基-吡唑-4-基)-噻吩基(例如5-(1-甲基-吡唑-4-基)-噻吩-2-基)、

(1-甲基-吡唑-4-基)-吡啶基(例如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)、

(2-甲基-噻唑-4-基)-噻吩基(例如5-(2-甲基-噻唑-4-基)-噻吩-2-基)、

(2-甲基-噻唑-4-基)-吡啶基(例如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)、

3-(苯并[1,3]間二氧雜環戊烯-5-基)-苯基、4-(苯并[1,3]間二氧雜環戊烯-5-基)-苯基、

3-(2,3-二氫苯并呋喃-5-基)-苯基、4-(2,3-二氫苯并呋喃-5-基)-苯基、

3-(1-甲基-吡啶-5-基)-苯基或4-(1-甲基-吡啶-5-基)-苯基；

或

Q1 為3-[1N-(R61)-吡唑-4-基]-苯基、4-[1N-(R61)-吡唑-4-基]-苯基、

[1N-(R61)-吡唑-4-基]-噻吩基(例如5-[1N-(R61)-吡唑-4-基]-噻吩-2-基)、

[1N-(R61)-吡唑-4-基]-吡啶基(例如2-[1N-(R61)-吡唑-4-基]-吡啶-4-基或6-[1N-(R61)-吡唑-4-基]-吡啶-

3-基)、

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

其中

R61 為選自3-嗎啉-4-基-丙基、2-嗎啉-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-吡咯啉-1-基-丙基、2-吡咯啉-1-基-乙基、3-哌啶-1-基-丙基、2-哌啶-1-基-乙基、2-二甲基胺基-乙基及3-二甲基胺基-丙基之任一者；

R7 為2-胺基苯基；

及此等化合物之鹽。

尤其待強調之本發明之化合物為彼等式I化合物

其中

R1 為氫，

R2 為氫，

R3 為氫，

R4 為氫，

R5 為氫，

R6 為-T1-Q1，其中

T1 為一鍵，

Q1 為選自由下列各物組成之群之任一者：

3'-(2-嗎啉-4-基-乙基)-聯苯-4-基、3'-(2-嗎啉-4-基-乙基)-聯苯-3-基、4'-(2-嗎啉-4-基-乙基)-聯苯-4-基、4'-(2-嗎啉-4-基-乙基)-聯苯-3-基、3'-(嗎啉-4-基-甲基)-聯苯-3-基、4'-(嗎

啉-4-基-甲基)-聯苯-3-基、3'-(嗎啉-4-基-甲基)-聯苯-4-基、
 4'-(嗎啉-4-基-甲基)-聯苯-4-基、4'-(3-嗎啉-4-基-丙基)-聯苯
 -3-基、4'-(3-嗎啉-4-基-丙基)-聯苯-4-基、3'-(3-嗎啉-4-基-
 丙基)-聯苯-3-基、3'-(3-嗎啉-4-基-丙基)-聯苯-4-基、4'-(4-
 甲基-哌嗪-1-基-甲基)-聯苯-3-基、4'-(4-甲基-哌嗪-1-基-甲
 基)-聯苯-4-基、3'-(4-甲基-哌嗪-1-基-甲基)-聯苯-3-基、3'-(4-
 甲基-哌嗪-1-基-甲基)-聯苯-4-基、4'-(2-嗎啉-4-基-乙氧基)-
 聯苯-3-基、4'-(2-嗎啉-4-基-乙氧基)-聯苯-4-基、3'-(2-嗎啉
 -4-基-乙氧基)-聯苯-3-基、3'-(2-嗎啉-4-基-乙氧基)-聯苯-4-
 基、4'-(3-嗎啉-4-基-丙氧基)-聯苯-3-基、4'-(3-嗎啉-4-基-
 丙氧基)-聯苯-4-基、3'-(3-嗎啉-4-基-丙氧基)-聯苯-3-基、
 3'-(3-嗎啉-4-基-丙氧基)-聯苯-4-基、4'-[2-(4-甲基-哌嗪-1-
 基)-乙氧基]-聯苯-3-基、4'-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙氧基]-
 聯苯-4-基、3'-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙氧基]-聯苯-3-基、
 3'-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙氧基]-聯苯-4-基、4'-(2-吡咯啉
 -1-基-乙氧基)-聯苯-3-基、4'-(2-吡咯啉-1-基-乙氧基)-聯苯
 -4-基、3'-(2-吡咯啉-1-基-乙氧基)-聯苯-3-基、3'-(2-吡咯啉
 -1-基-乙氧基)-聯苯-4-基、3'-(3-吡咯啉-1-基-丙氧基)-聯苯
 -4-基、4'-(3-吡咯啉-1-基-丙氧基)-聯苯-4-基、3'-(3-吡咯啉
 -1-基-丙氧基)-聯苯-3-基、4'-(3-吡咯啉-1-基-丙氧基)-聯苯
 -3-基、4'-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丙氧基]-聯苯-4-基、
 3'-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丙氧基]-聯苯-4-基、4'-[3-(4-甲基
 -哌嗪-1-基)-丙氧基]-聯苯-3-基、3'-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-
 丙氧基]-聯苯-3-基、4'-(2-(1-甲基-哌啶-4-基)-乙氧基)-聯苯

-4-基、4'-(2-(1-甲基-哌啶-4-基)-乙氧基)-聯苯-3-基、
 3'-(2-(1-甲基-哌啶-4-基)-乙氧基)-聯苯-4-基、3'-(2-(1-甲基-
 哌啶-4-基)-乙氧基)-聯苯-3-基、2'-二甲基胺基甲基-聯苯
 -4-基、4'-二甲基胺基甲基-聯苯-4-基、2'-二甲基胺基甲基-
 聯苯-3-基、4'-二甲基胺基甲基-聯苯-3-基、3'-二甲基胺基
 甲基-聯苯-4-基、3'-二甲基胺基甲基-聯苯-3-基、3'-[(2-二
 甲基胺基-乙基胺基)-羰基]-聯苯-4-基、4'-[(2-二甲基胺基-
 乙基胺基)-羰基]-聯苯-4-基、4'-[(2-二甲基胺基-乙基胺基)-
 羰基]-聯苯-3-基、3'-[(2-二甲基胺基-乙基胺基)-羰基]-聯苯
 -3-基、2'-甲基磺醯基胺基-聯苯-4-基、3'-甲基磺醯基胺基-
 聯苯-4-基、4'-甲基磺醯基胺基-聯苯-4-基、2'-甲基磺醯基
 胺基-聯苯-3-基、3'-甲基磺醯基胺基-聯苯-3-基、4'-甲基磺
 醯基胺基-聯苯-3-基、4'-甲基磺醯基胺基-聯苯-3-基、4'-二
 甲基胺磺醯基-聯苯-4-基、4'-二甲基胺磺醯基-聯苯-3-基、
 3'-二甲基胺磺醯基-聯苯-4-基、3'-二甲基胺磺醯基-聯苯-3-
 基、3'-乙醯胺基-聯苯-4-基、4'-乙醯胺基-聯苯-4-基、3'-
 乙醯胺基-聯苯-3-基、4'-乙醯胺基-聯苯-3-基、3'-胺基-聯
 苯-4-基、3'-二甲基胺基-聯苯-4-基、4'-嗎啉-4-基-聯苯-4-
 基、4'-羥基-聯苯-4-基、3'-三氟甲基-聯苯-4-基、4'-甲氧基
 -聯苯-4-基、3'-胺基-聯苯-3-基、3'-二甲基胺基-聯苯-3-基、
 4'-嗎啉-4-基-聯苯-3-基、4'-羥基-聯苯-3-基、3'-三氟甲基-
 聯苯-3-基、4'-甲氧基-聯苯-3-基、4'-胺基-聯苯-4-基、4'-
 二甲基胺基-聯苯-4-基、3'-嗎啉-4-基-聯苯-4-基、3'-羥基-
 聯苯-4-基、4'-三氟甲基-聯苯-4-基、3'-甲氧基-聯苯-4-基、

4'-胺基-聯苯-3-基、4'-二甲基胺基-聯苯-3-基、3'-嗎啉-4-基-聯苯-3-基、3'-羥基-聯苯-3-基、4'-三氟甲基-聯苯-3-基及3'-甲氧基-聯苯-3-基、4'-(2-甲氧基-乙基胺基)甲基-聯苯-3-基、4'-(2-甲氧基-乙基胺基)甲基-聯苯-4-基、3'-(2-甲氧基-乙基胺基)甲基-聯苯-3-基、3'-(2-甲氧基-乙基胺基)甲基-聯苯-4-基、4'-胺基甲基-聯苯-3-基、4'-胺基甲基-聯苯-4-基、3'-胺基甲基-聯苯-3-基、3'-胺基甲基-聯苯-4-基、4'-(乙醯基胺基)-甲基-聯苯-4-基、4'-(甲基磺醯基胺基)-甲基-聯苯-4-基、3'-(乙醯基胺基)-甲基-聯苯-3-基、3'-(甲基磺醯基胺基)-甲基-聯苯-3-基、4'-(乙醯基胺基)-甲基-聯苯-3-基、4'-(甲基磺醯基胺基)-甲基-聯苯-3-基、3'-(乙醯基胺基)-甲基-聯苯-4-基、3'-(甲基磺醯基胺基)-甲基-聯苯-4-基、4'-環戊基胺基甲基-聯苯-4-基、4'-環戊基胺基甲基-聯苯-3-基、3'-環戊基胺基甲基-聯苯-4-基、3'-環戊基胺基甲基-聯苯-3-基、4'-環丙基胺基甲基-聯苯-3-基、4'-環丙基胺基甲基-聯苯-4-基、3'-環丙基胺基甲基-聯苯-3-基、3'-環丙基胺基甲基-聯苯-4-基、3'-羥基甲基-聯苯-4-基、3'-羥基甲基-聯苯-3-基、4'-羥基甲基-聯苯-4-基、4'-羥基甲基-聯苯-3-基、5-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-吡啶-4-基]-噻吩-2-基、5-(1-甲基-吡啶-4-基)-噻吩-2-基、6-(1-甲基-吡啶-4-基)-吡啶-3-基、2'-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2,4'-聯吡啶-5-基、5-(2-甲基-噻啶-4-基)-噻吩-2-基、5-[4-(2-嗎啉-4-基-乙基)-苯基]-噻吩-2-基、5-[3-(2-嗎啉-4-基-乙基)-苯基]-噻吩-2-基、5-[4-(嗎啉-4-基-甲基)-苯基]-噻吩-2-基、5-[3-(嗎啉-4-基-甲基)-苯

基]-噻吩-2-基、5-[4-(2-嗎啉-4-基-乙氧基)-苯基]-噻吩-2-基、5-[3-(2-嗎啉-4-基-乙氧基)-苯基]-噻吩-2-基、5-[4-(3-嗎啉-4-基-丙氧基)-苯基]-噻吩-2-基、5-[3-(3-嗎啉-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-{3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙氧基]-苯基}-噻吩-2-基、5-[4-(2-吡咯啉-1-基-乙氧基)-苯基]-噻吩-2-基、5-[3-(2-吡咯啉-1-基-乙氧基)-苯基]-噻吩-2-基、5-(4-二甲基胺基甲基-苯基)-噻吩-2-基、5-(3-二甲基胺基甲基-苯基)-噻吩-2-基、6-(4-二甲基胺基甲基-苯基)-吡啶-3-基、6-(3-二甲基胺基甲基-苯基)-吡啶-3-基、6-[4-(2-吡咯啉-1-基-乙氧基)-苯基]-吡啶-3-基、6-[3-(2-吡咯啉-1-基-乙氧基)-苯基]-吡啶-3-基、5-(3-胺基甲基-苯基)-噻吩-2-基、5-[3-(乙醯基胺基)-甲基-苯基]-噻吩-2-基、5-[3-(甲基磺醯基胺基)-甲基-苯基]-噻吩-2-基、5-(4-二甲基胺磺醯基-苯基)-噻吩-2-基、5-(4-胺基甲基-苯基)-噻吩-2-基、5-[4-(乙醯基胺基)-甲基-苯基]-噻吩-2-基、5-[4-(甲基磺醯基胺基)-甲基-苯基]-噻吩-2-基、5-(3-二甲基胺磺醯基-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-胺基-吡啶-3-基)-苯基、3-(6-胺基-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-(1-甲基-吡啶-4-基)-苯基、4-(1-甲基-吡啶-4-基)-苯基、4-(3,5-二甲基-異噁唑-4-基)-苯基、3-(3,5-二甲基-異噁唑-4-基)-苯基、4-(1-甲基-吡啶-5-基)-苯基、3-(1-甲基-吡啶-5-基)-苯基、4-{1-(2-嗎啉-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-嗎啉-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、4-(2,3-二氫苯并呋喃-5-基)-苯基及4-(苯并[1,3]間二氧雜環戊烯-5-基)-苯基、3-(2,3-二氫苯并呋喃-5-基)-苯基及3-(苯并[1,3]間二氧雜環戊烯-5-基)-苯基，

R7為羥基，

及此等化合物之鹽。

尤其待強調之本發明之其他化合物為彼等式I化合物

其中

R1 為氫，

R2 為氫，

R3 為氫，

R4 為氫，

R5 為氫，

R6 為-T1-Q1，其中

T1 為一鍵，

Q1 為選自由下列各物組成之群之任一者

3'-(2-嗎啉-4-基-乙基)-聯苯-4-基、3'-(2-嗎啉-4-基-乙基)-聯苯-3-基、4'-(2-嗎啉-4-基-乙基)-聯苯-4-基、4'-(2-嗎啉-4-基-乙基)-聯苯-3-基、

3'-(嗎啉-4-基-甲基)-聯苯-3-基、4'-(嗎啉-4-基-甲基)-聯苯-3-基、

3'-(嗎啉-4-基-甲基)-聯苯-4-基、4'-(嗎啉-4-基-甲基)-聯苯-4-基、

4'-(3-嗎啉-4-基-丙基)-聯苯-3-基、4'-(3-嗎啉-4-基-丙基)-聯苯-4-基、

3'-(3-嗎啉-4-基-丙基)-聯苯-3-基、3'-(3-嗎啉-4-基-丙基)-聯苯-4-基、

4'-(4-甲基-哌嗪-1-基-甲基)-聯苯-3-基、4'-(4-甲基-哌嗪-1-基-甲基)-聯苯-4-基、

3'-(4-甲基-哌嗪-1-基-甲基)-聯苯-3-基、3'-(4-甲基-哌嗪-1-基-甲基)-聯苯-4-基、

4'-(2-嗎啉-4-基-乙氧基)-聯苯-3-基、4'-(2-嗎啉-4-基-乙氧基)-聯苯-4-基、

3'-(2-嗎啉-4-基-乙氧基)-聯苯-3-基、3'-(2-嗎啉-4-基-乙氧基)-聯苯-4-基、

4'-(3-嗎啉-4-基-丙氧基)-聯苯-3-基、4'-(3-嗎啉-4-基-丙氧基)-聯苯-4-基、

3'-(3-嗎啉-4-基-丙氧基)-聯苯-3-基、3'-(3-嗎啉-4-基-丙氧基)-聯苯-4-基、

4'-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙氧基]-聯苯-3-基、4'-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙氧基]-聯苯-4-基、3'-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙氧基]-聯苯-3-基、3'-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙氧基]-聯苯-4-基、

4'-(2-吡咯啉-1-基-乙氧基)-聯苯-3-基、4'-(2-吡咯啉-1-基-乙氧基)-聯苯-4-基、

3'-(2-吡咯啉-1-基-乙氧基)-聯苯-3-基、3'-(2-吡咯啉-1-基-乙氧基)-聯苯-4-基、

3'-(3-吡咯啉-1-基-丙氧基)-聯苯-4-基、4'-(3-吡咯啉-1-基-丙氧基)-聯苯-4-基、

3'-(3-吡咯啉-1-基-丙氧基)-聯苯-3-基、4'-(3-吡咯啉-1-基-丙氧基)-聯苯-3-基、

4'-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丙氧基]-聯苯-4-基、3'-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丙氧基]-聯苯-4-基、4'-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丙氧基]-聯苯-3-基、3'-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丙氧基]-聯苯-3-基、

4'-(2-(1-甲基-哌啶-4-基)-乙氧基)-聯苯-4-基、4'-(2-(1-甲基-哌啶-4-基)-乙氧基)-聯苯-3-基、

3'-(2-(1-甲基-哌啶-4-基)-乙氧基)-聯苯-4-基、3'-(2-(1-甲基-哌啶-4-基)-乙氧基)-聯苯-3-基、

2'-二甲基胺基甲基-聯苯-4-基、4'-二甲基胺基甲基-聯苯-4-基、

2'-二甲基胺基甲基-聯苯-3-基、4'-二甲基胺基甲基-聯苯-3-基、

3'-二甲基胺基甲基-聯苯-4-基、3'-二甲基胺基甲基-聯苯-3-基、

3'-[(2-二甲基胺基-乙基胺基)-羰基]-聯苯-4-基、4'-[(2-二甲基胺基-乙基胺基)-羰基]-聯苯-4-基、4'-[(2-二甲基胺基-乙基胺基)-羰基]-聯苯-3-基、3'-[(2-二甲基胺基-乙基胺基)-羰基]-聯苯-3-基、

2'-甲基磺醯基胺基-聯苯-4-基、3'-甲基磺醯基胺基-聯苯-4-基、4'-甲基磺醯基胺基-聯苯-4-基、2'-甲基磺醯基胺基-聯苯-3-基、3'-甲基磺醯基胺基-聯苯-3-基、4'-甲基磺醯基胺基-聯苯-3-基、4'-甲基磺醯基胺基-聯苯-3-基、

4'-二甲基胺磺醯基-聯苯-4-基、4'-二甲基胺磺醯基-聯苯-3-基、3'-二甲基胺磺醯基-聯苯-4-基、3'-二甲基胺磺醯基-聯苯-3-基、

3'-乙醯胺基-聯苯-4-基、4'-乙醯胺基-聯苯-4-基、3'-乙醯胺基-聯苯-3-基、4'-乙醯胺基-聯苯-3-基、

3'-胺基-聯苯-4-基、3'-二甲基胺基-聯苯-4-基、4'-嗎啉-4-基-聯苯-4-基、4'-羥基-聯苯-4-基、3'-三氟甲基-聯苯-4-基、4'-甲氧基-聯苯-4-基、3'-胺基-聯苯-3-基、3'-二甲基胺基-聯苯-3-基、4'-嗎啉-4-基-聯苯-3-基、4'-羥基-聯苯-3-基、3'-三氟甲基-聯苯-3-基、4'-甲氧基-聯苯-3-基、4'-胺基-聯苯-4-基、4'-二甲基胺基-聯苯-4-基、3'-嗎啉-4-基-聯苯-4-基、3'-羥基-聯苯-4-基、4'-三氟甲基-聯苯-4-基、3'-甲氧基-聯苯-4-基、4'-胺基-聯苯-3-基、4'-二甲基胺基-聯苯-3-基、3'-嗎啉-4-基-聯苯-3-基、3'-羥基-聯苯-3-基、4'-三氟甲基-聯苯-3-基及3'-甲氧基-聯苯-3-基、

4'-(2-甲氧基-乙基胺基)甲基-聯苯-3-基、4'-(2-甲氧基-乙基胺基)甲基-聯苯-4-基、

3'-(2-甲氧基-乙基胺基)甲基-聯苯-3-基、3'-(2-甲氧基-乙基胺基)甲基-聯苯-4-基、

4'-胺基甲基-聯苯-3-基、4'-胺基甲基-聯苯-4-基、3'-胺基甲

基-聯苯-3-基、3'-胺基甲基-聯苯-4-基、
 4'-(乙醯基胺基)-甲基-聯苯-4-基、4'-(甲基磺醯基胺基)-甲
 基-聯苯-4-基、3'-(乙醯基胺基)-甲基-聯苯-3-基、3'-(甲基
 磺醯基胺基)-甲基-聯苯-3-基、4'-(乙醯基胺基)-甲基-聯苯
 -3-基、4'-(甲基磺醯基胺基)-甲基-聯苯-3-基、3'-(乙醯基胺
 基)-甲基-聯苯-4-基、3'-(甲基磺醯基胺基)-甲基-聯苯-4-基、
 4'-環戊基胺基甲基-聯苯-4-基、4'-環戊基胺基甲基-聯苯-3-
 基、
 3'-環戊基胺基甲基-聯苯-4-基、3'-環戊基胺基甲基-聯苯-3-
 基、
 4'-環丙基胺基甲基-聯苯-3-基、4'-環丙基胺基甲基-聯苯-4-
 基、
 3'-環丙基胺基甲基-聯苯-3-基、3'-環丙基胺基甲基-聯苯-4-
 基、
 3'-羥基甲基-聯苯-4-基、3'-羥基甲基-聯苯-3-基、
 4'-羥基甲基-聯苯-4-基、4'-羥基甲基-聯苯-3-基、
 5-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-吡啶-4-基]-噻吩-2-基、
 5-(1-甲基-吡啶-4-基)-噻吩-2-基、
 6-(1-甲基-吡啶-4-基)-吡啶-3-基、
 2'-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2,4'-聯吡啶-5-基、
 5-(2-甲基-噻啶-4-基)-噻吩-2-基、
 5-[4-(2-嗎啉-4-基-乙基)-苯基]-噻吩-2-基、5-[3-(2-嗎啉-4-
 基-乙基)-苯基]-噻吩-2-基、
 5-[4-(嗎啉-4-基-甲基)-苯基]-噻吩-2-基、5-[3-(嗎啉-4-基-

甲基)-苯基]-噻吩-2-基、

5-[4-(2-嗎啉-4-基-乙氧基)-苯基]-噻吩-2-基、5-[3-(2-嗎啉-4-基-乙氧基)-苯基]-噻吩-2-基、

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

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

5-(4-二甲基胺基甲基-苯基)-噻吩-2-基、5-(3-二甲基胺基甲基-苯基)-噻吩-2-基、

6-(4-二甲基胺基甲基-苯基)-吡啶-3-基、6-(3-二甲基胺基甲基-苯基)-吡啶-3-基、

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

5-(3-胺基甲基-苯基)-噻吩-2-基、5-[3-(乙醯基胺基)-甲基-苯基]-噻吩-2-基、5-[3-(甲基磺醯基胺基)-甲基-苯基]-噻吩-2-基、5-(4-二甲基胺磺醯基-苯基)-噻吩-2-基、

5-(4-胺基甲基-苯基)-噻吩-2-基、5-[4-(乙醯基胺基)-甲基-苯基]-噻吩-2-基、5-[4-(甲基磺醯基胺基)-甲基-苯基]-噻吩-2-基、5-(3-二甲基胺磺醯基-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-胺基-吡啶-3-基)-苯基、3-(6-胺基-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-(1-甲基-吡啶-4-基)-苯基、4-(1-甲基-吡啶-4-基)-苯基、

4-(3,5-二甲基-異噁唑-4-基)-苯基、3-(3,5-二甲基-異噁唑-4-基)-苯基、

4-(1-甲基-吡啶-5-基)-苯基、3-(1-甲基-吡啶-5-基)-苯基、

4-{1-(2-嗎啉-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-嗎啉-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、

4-(2,3-二氫苯并呋喃-5-基)-苯基及4-(苯并[1,3]間二氧雜環

戊烯-5-基)-苯基、3-(2,3-二氫苯并呋喃-5-基)-苯基及3-(苯

并[1,3]間二氧雜環戊烯-5-基)-苯基、

R7 為2-胺基苯基、

及此等化合物之鹽。

舉例而言，可如以下反應流程所示且根據如下列出之反應步驟或尤其以在以下實例中藉由實例所述之方式，或與其類似地或相似地使用熟習此項技術者已知之製備方法及合成策略來製備本發明之化合物。

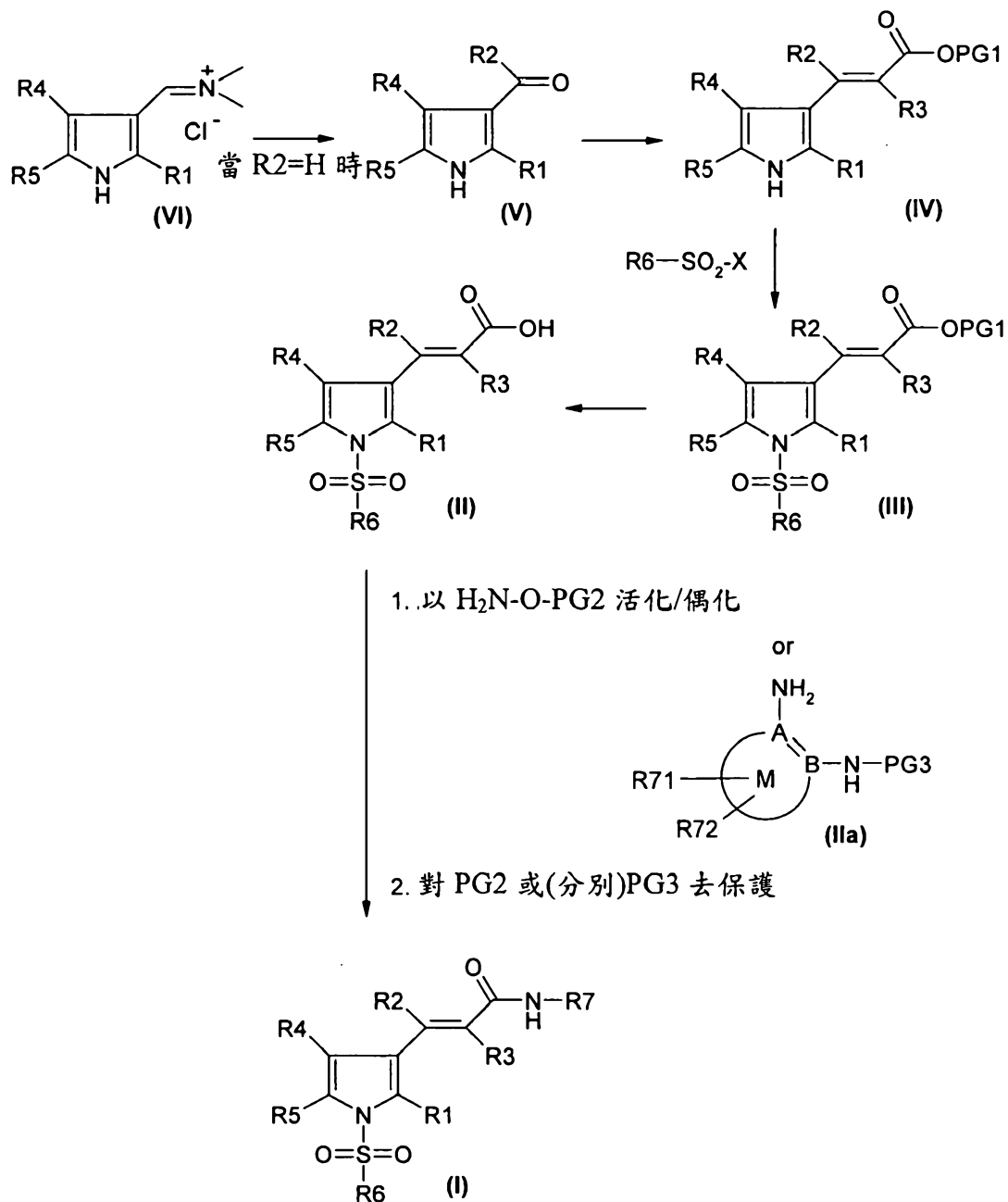
在反應流程1中，舉例而言，藉由(與丙二酸衍生物)縮合反應或藉由維蒂希反應(Wittig reaction)或茱莉亞反應(Julia reaction)，或特定言之當R2為氫時，藉由(與β-(烷氧基羰基)-膦酸二烷基酯)霍納-瓦茲沃斯-艾蒙士反應(Horner-Wadsworth-Emmons reaction)延長式V化合物的碳

鏈(其中R1、R2、R4及R5具有上述意義)以得到式IV化合物，其中R1、R2、R3、R4及R5具有上述意義且PG1代表合適之羧基的臨時保護基，例如第三丁基或彼等技術已知保護基中之一者，在由T. Greene及P. Wuts之"Protective Groups in Organic Synthesis"(John Wiley & Sons Inc., 1999, 第三版)中或在由P. Kocienski之"Protecting Groups (Thieme Foundations Organic Chemistry Series N Group)"(Thieme Medical Publishers, 2000)中提及該等基團。

● 式V化合物(其中R1、R2、R4及R5具有上述意義)為已知的或可根據此項技術中已知之程序製備，或當R2為氫時，可如以下實例中所述自式VI化合物獲得。

式VI化合物為已知的或可以已知方式或如以下實例中所述而獲得。

反應流程 1



式 IV 化合物 (其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 及 R_5 具有上述意義且 PG_1 代表該合適之保護基) 可與式 $\text{R}_6\text{-SO}_2\text{-X}$ 化合物 (其中 R_6 具有上述意義且 X 為合適之脫離基，諸如氯) 反應以生成對應之式 III 化合物。

在下個反應步驟中，可以如以下實例所述之方式或根據此項技術中已知之方式移除式 III 化合物之保護基 PG_1 以提

供式II化合物。

式R6-SO₂-X化合物為已知的或可以已知方式製備。

式II化合物(其中R1、R2、R3、R4、R5及R6具有上文所給出之意義)可藉由視情況在熟習此項技術者已知之偶合添加劑存在下與醯胺鍵連接試劑反應而與式H₂N-O-PG2化合物(其中PG2為合適之氧保護基，諸如合適之矽烷基或四氫吡喃-2-基保護基)或式IIa化合物(其中PG3代表合適之氮保護基，諸如第三丁氧基羰基保護基)偶合。可提及之熟習此項技術者已知的例示性醯胺鍵連接試劑例如為碳化二醯亞胺(例如二環己基碳化二醯亞胺或較佳為1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二醯亞胺)氫氯酸鹽、偶氮二羧酸衍生物(例如偶氮二羧酸二乙酯)、銻鹽[例如O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基銻四氟硼酸鹽或O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基銻六氟磷酸鹽]及N,N'-羰基二咪唑。

或者，可在偶合反應之前藉由視情況以原位程序形成酸鹵化物或酸酐而活化式II化合物，其無需分離該酸鹵化物或酸酐。

式H₂N-O-PG2或IIa化合物為已知的或可根據此項技術中已知之方法製備。

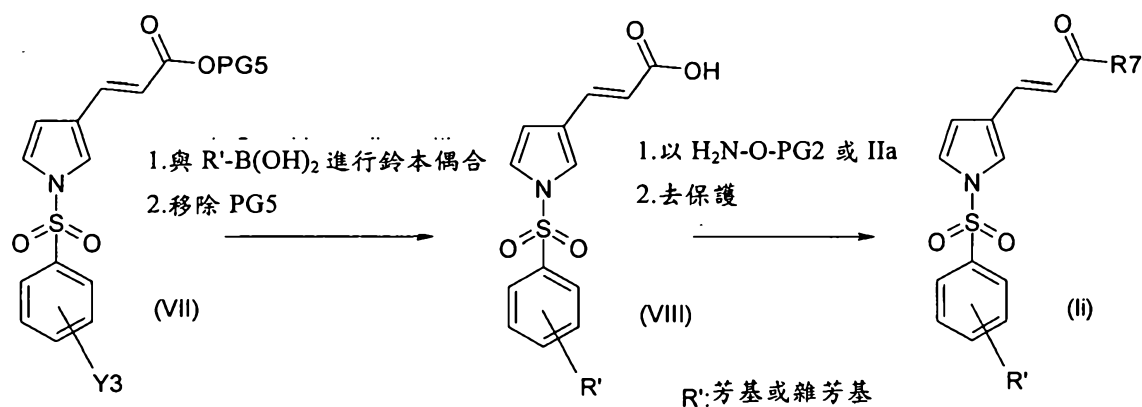
可以熟習此項技術者已知之方式或如以下實例中所述移除保護基PG2或PG3以生成式I化合物(其中R1、R2、R3、R4、R5、R6及R7具有上述意義)。

可如以下反應流程中所概括及下文所列出或如在以下實例中藉由實例所述或與其類似地或相似地製備式I化合物

(其中 R6 為 Aa1、Ha1、Ha2、Ha3 或 Ha4 或 Hh1 或 Ah1)。

可如以下反應流程 1 或 2 中所概括及下文所列出或如在以下實例中藉由實例所述或與其類似地或相似地製備式 I 化合物(其中 R6 為 Aa1、Ha1、Ha2、Ha3 或 Ha4)。

反應流程 2：

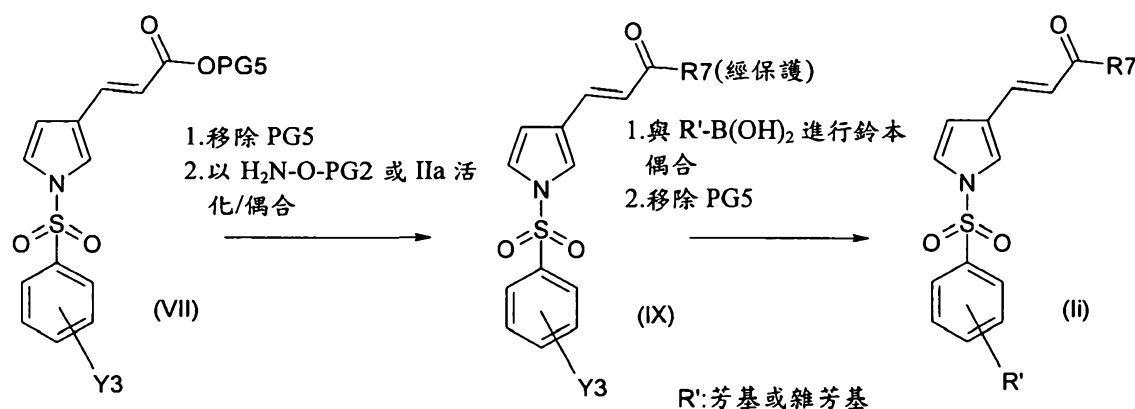


如反應流程 2 所示，式 VII 化合物(其中 Y3 為合適之脫離基(諸如碘或溴)，且 PG5 代表合適的羧基之臨時保護基(例如第三丁基))可在此項技術已知之鈴木反應(Suzuki reaction)中與式 $R'-B(OH)_2$ 之硼酸(其中 R' 為上述 Aa1、Ha1、Ha2、Ha3 或 Ha4 基團之端芳基或端雜芳基部分)或其硼酸酯(例如頻哪醇酯(pinacol ester))反應以生成對應之 CC 偶合化合物，藉由移除 PG5 而對該等 CC 偶合化合物去保護以生成對應之式 VIII 游離酸，該等游離酸可與如上文所述之式 $H_2N-O-PG_2$ 或 IIa 化合物偶合以在移除 PG2 或 PG3 後生成對應之式 II 化合物。

或者，如反應流程 3 所示，式 VII 化合物(其中 Y3 為合適之脫離基(諸如三氟甲基磺醯氧基或尤其為碘或溴)，且 PG5 代表合適的羧基之臨時保護基(例如第三丁基))可藉由移除

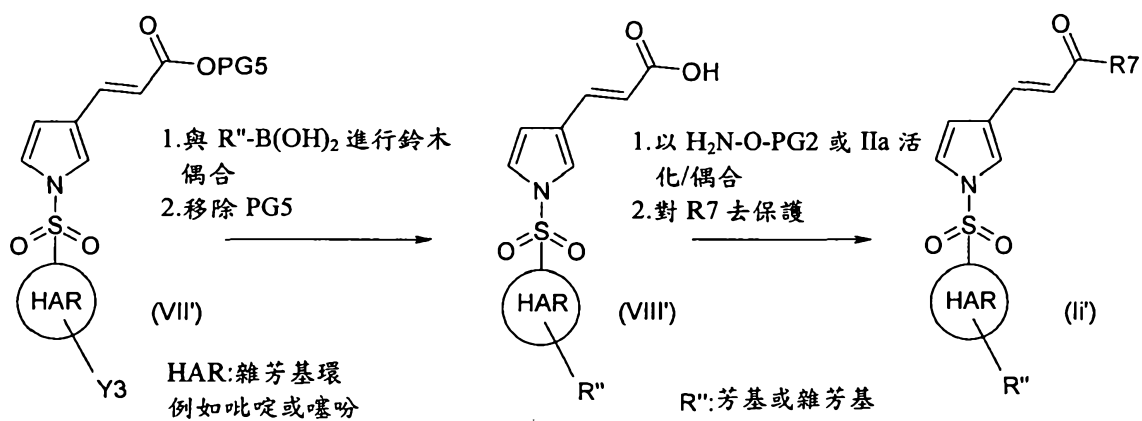
PG5而得以去保護，且游離羧酸可接著與如上文所述之式H₂N-O-PG2或IIa化合物偶合以生成對應之式IX化合物。式IX化合物在此項技術已知之鈴木反應中與式R'-B(OH)₂之硼酸(其中R'為上述Aa1、Ha1、Ha2、Ha3或Ha4基團之端芳基或端雜芳基部分)或其硼酸酯(例如頻哪醇酯)反應以生成對應之CC偶合化合物，藉由移除PG2或PG3而對該等CC偶合化合物去保護以生成對應之式Ii化合物。

反應流程3：

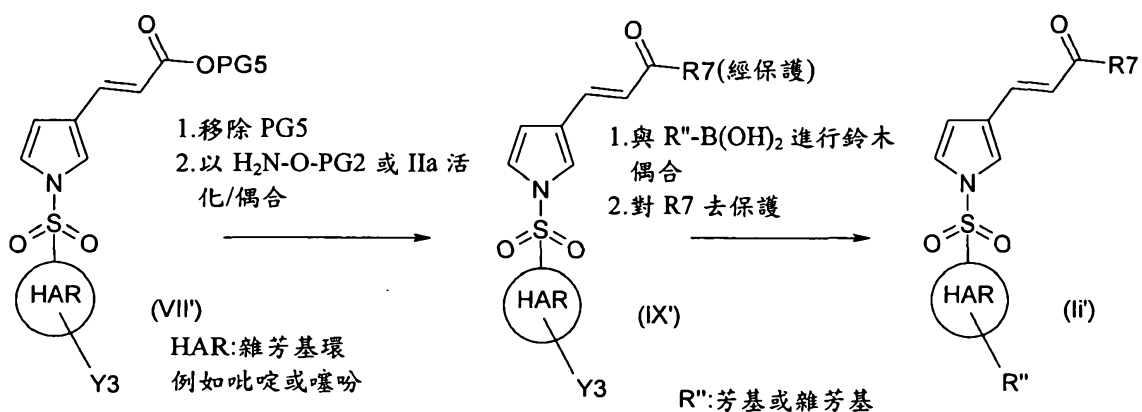


如反應流程4或5所示，可類似於或相似於上文所概括並列出之反應自對應之式VII'雜芳基磺醯基吡咯衍生物(其中HAR為直接連接至磺醯基之上述Ah1或Hh1基團之雜芳基部分)及對應之式R''-B(OH)₂之硼酸(其中R''為上述Ah1或Hh1基團之端芳基或端雜芳基部分)或其硼酸酯製備式I化合物(其中R6為Ah1或Hh1)，或如以下實例中藉由實例所述製備該等式I化合物。

反應流程4：



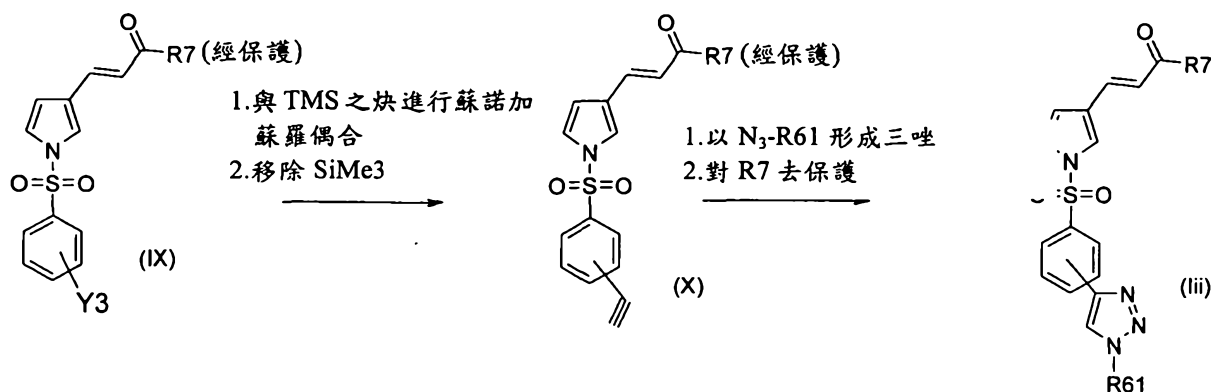
反應流程 5 :



可以熟習此項技術者本身習慣之方式或如以下實例中所述或與其類似地或相似地進行鈴木反應。

如反應流程6所示，可自對應之式IX化合物(其中Y3為合適之脫離基，諸如碘或溴)得到式Ia化合物(其中R'為[1,2,3]三唑基)，該等式IX化合物在蘇諾加蘇羅(Sonogashira)條件下與TMS-乙炔反應以在移除TMS基團後生成對應之式X化合物。式X化合物可在此項技術已知之休斯反應(Huisgen reaction)中與疊氮化物(例如式R61-N₃疊氮化物)反應以生成對應之三唑，其經去保護以生成對應之式III化合物。

反應流程 6：



式 R61-N₃ 疊氮化物為已知的或可根據已知程序獲得。

可根據反應流程 1 中所示及上文所述之合成途徑、根據此項技術已知之程序或與其類似地或相似地自適當之起始化合物開始，得到式 VII 或式 VII' 或式 IX 之化合物。

上述式 R'-B(OH)₂ 或式 R''-B(OH)₂ 之化合物為已知的或可根據此項技術已知之程序得到。

當對保護基 PG2 或 PG3 去保護或在無機酸或有機酸(例如氫氯酸或甲酸)存在下進行純化時，可得到為游離鹼形式或含有化學計量或非化學計量之數量之該酸的式 I 化合物，其視該等式 I 化合物之個別化學性質及所用酸之個別性質而定。可根據此項技術已知之程序(例如藉由滴定法)測定所含之酸量。

當式 I 化合物為對掌性化合物(例如藉由具有一或多個對掌性中心)時，本發明係指所有可想到之以大體上純形式以及具有任何混合比之立體異構體(如非對映體及對映異構體)，包括外消旋體及其鹽。

大體而言，可根據此項技術已知之方法製備本發明之對

映異構性純化合物，諸如經由使用對掌性合成子或對掌性試劑之不對稱合成；藉由在對掌性分離管柱上進行層析分離；藉助於使用光學活性酸或鹼的外消旋化合物之鹽形成，隨後離析該等鹽且自鹽釋放所要化合物；藉由用對掌性輔助試劑進行衍生，隨後分離非對映體且移除對掌性輔助基團；或藉由自合適溶劑(分步)結晶。

可類似於熟習此項技術者已知之方法或如在以下實例中藉由實例所述適宜地進行上述反應。

此外，熟習此項技術者已知，若在起始化合物或中間化合物上存在許多反應中心，則必需以保護基臨時阻斷一或多個反應中心以允許反應在所要反應中心處特異性地進行。關於使用大量已證實保護基之詳細描述，請例如參見 T. Greene 及 P. Wuts 之 "Protective Groups in Organic Synthesis"(John Wiley & Sons Inc., 1999, 第三版)或 P. Kocienski 之 "Protecting Groups (Thieme Foundations Organic Chemistry Series N Group)"(Thieme Medical Publishers, 2000)。

以本身已知方式進行本發明之物質的分離及純化，例如藉由在真空中蒸出溶劑並自合適溶劑再結晶所得殘留物或使其經受常用純化方法(諸如在合適支撐材料上進行管柱層析)中之一種。

式 I 化合物可視情況轉化成其鹽，或者式 I 化合物之鹽可視情況轉化成游離之式 I 化合物。

藉由在合適溶劑(例如酮，諸如丙酮、甲基乙基酮或甲基

異丁基酮；醚，諸如乙醚、四氫呋喃或二噁烷；氯化烴，諸如二氯甲烷或氯仿；或低分子量脂族醇，諸如甲醇、乙醇或異丙醇)中溶解游離化合物可得到鹽，該溶劑含有所要之酸或鹼或所要之酸或鹼接著添加至其中。藉由過濾、再沉澱、以加成鹽之非溶劑沉澱或藉由蒸發溶劑而得到該等鹽。所得之鹽可藉由鹼化作用或藉由酸化作用而轉化成游離化合物，該等游離化合物接著又可轉化成鹽。以此方式，藥理學上或醫藥學上不可耐受之鹽可轉化成藥理學上可耐受之鹽。

可類似於或相似於熟習此項技術者本身所熟悉之方法合適地進行本發明所提及之轉化作用。

熟習此項技術者基於其知識且基於彼等在本發明描述內所顯示且描述之合成途徑瞭解如何尋求其他可能用於式I化合物之合成途徑。所有此等其他可能的合成途徑亦為本發明之部分。

本發明亦係關於適用於合成本發明之化合物的中間體(包括其鹽)、方法及製程。

雖然已詳細描述本發明，但本發明之範疇不僅僅限於彼等所述之特徵或實施例。如熟習此項技術者所瞭解，可基於此項技術已知之知識及/或尤其基於本發明之揭示(例如明確、含蓄或內在揭示)對所述發明進行修改、類比、變更、引伸、同化及改編，而不會偏離由隨附之申請專利範圍之範疇所界定的本發明之精神及範疇。

以下實例用於進一步說明本發明而不會限制其。同樣，

可使用常用方法技術以類似方式或以熟習此項技術者本身所熟悉之方式製備其製備尚未明確描述之其他式I化合物(包括其鹽)。

在以下實例中作為最終產物提及之任何或所有式I化合物及其鹽為本發明之較佳主題。

在實例中，MS代表質譜，M代表分子離子，TSP代表熱噴霧電離，ESI代表電噴霧電離，EI代表電子電離，h代表小時，min代表分鐘。本文所使用之其他縮寫具有熟習此項技術者本身常用之意義。

【實施方式】

實例

最終產物

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

將 0.346 g (E)-3-{1-[4-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-苯磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-N-(四氫-吡喃-2-基氧基)-丙烯醯胺與 20 ml 甲醇及 13.9 ml 0.5 M HCl 水溶液之混合物在環境溫度下攪拌 24 h。分離粗產物，且若去保護不完全，則以 1 N HCl 水溶液再次處理所得混合物直至反應完全。藉由蒸發分離粗產物且使用甲酸銨梯度藉由預-HPLC 層析分離標題化合物。以此方法得到 0.047 g 標題化合物。

熔點：177.1°C-178.8°C，自 154°C 開始燒結。

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

類似於實例 1 製備該化合物。在蒸發反應混合物之甲醇部分之後，離心產物在殘留水介質中之懸浮液並在真空內乾燥所得固體。熔點：201.8°C -204.2°C。

或者：

將 22.5 ml MeOH 中之 0.3 g (E)-3-{1-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苯磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-N-(四氫-哌喃-2-基氧基)-丙烯醯胺與 17.1 ml 0.5 M HCl 水溶液的混合物在環境溫度下攪拌隔夜。以 1.5 g NaHCO₃(pH7) 處理所得乳狀懸浮液，蒸發並與 EtOH 共蒸發。藉由矽膠急驟層析純化所得殘留物且藉由用 MeOH/CHCl₃ 反覆洗滌來進一步純化所得產物。得到 151 mg 熔點為 188-198°C 之標題化合物。該化合物含有 0.0 HCl/mol。

或者得到具有 0.88 HCl/mol 之化合物：

(E)-N-羥基-3-{1-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苯磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯醯胺，具有氫氯酸之化合物

將 146.4 ml MeOH 中之 3.9 g (E)-3-{1-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苯磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-N-(四氫-哌喃-2-基氧基)-丙烯醯胺與 24.4 ml 0.5 M HCl 水溶液的混合物在環境溫度下攪拌隔夜。過濾所得懸浮液。得到具有 0.88 HCl/mol 之產物。該固體產物在 146°C 下燒結。

3. (E)-N-羥基-3-{1-[4-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-苯磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯醯胺，具有氫氯酸之化合物

用於製備之方法類似於對化合物 1 所述之方法。在蒸發反應混合物之甲醇部分之後，離心產物在殘留水介質中之懸

浮液。收集所得固體，以二異丙醚洗滌並在真空內乾燥。
 燒結：154.7°C，熔點：157.9-163.2°C。

4. (E)-3-{1-[4-(6-胺基-吡啶-3-基)-苯磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-N-羥基-丙烯醯胺，具有氫氯酸之化合物

用於製備之方法類似於對化合物1所述之方法。在蒸發反應混合物之甲醇部分之後，離心產物在殘留水介質中之懸浮液。收集所得固體，以二異丙醚洗滌兩次並在真空內乾燥。熔點：212.8-218.2°C。該化合物含有1.00 HCl/mol。

或者：

將[5-(4-{3-[(E)-2-(四氫-哌喃-2-基氧基胺甲醯基)-乙烯基]-吡咯-1-磺醯基}-苯基)-吡啶-2-基]-胺基甲酸第三丁酯(0.933 g)溶解於二噁烷(41 mL)及MeOH(19 mL)中之4 N HCl中，並在環境溫度下攪拌1小時。蒸發溶液並將殘留物懸浮在乙醚(15 mL)中。過濾並乾燥固體。得到0.70 g熔點為212-224°C之標題化合物。該化合物含有0.98 HCl/mol。

5. (E)-N-(2-胺基-苯基)-3-{1-[4-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-苯磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯醯胺，具有氫氯酸之化合物

將[2-((E)-3-{1-[4-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-苯磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-丙醯基胺基)-苯基]-胺基甲酸第三丁酯、2.5 ml 二噁烷及25 ml二噁烷中之4 N HCl的混合物在環境溫度下攪拌隔夜。蒸發溶液且洗滌粗產物並在真空內乾燥。

熔點：在82.6°C下燒結。

6. (E)-N-(2-胺基-苯基)-3-{1-[4-(6-胺基-吡啶-3-基)-苯磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯醯胺，具有氫氯酸之化合物

用於製備之方法類似於對化合物5所述之方法。

熔點：198.8-205.3°C。

或者：

將[2-((E)-3-{1-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苯磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-丙醯基胺基)-苯基]-胺基甲酸第三丁酯(4.00 g)溶解於二噁烷(120 mL)中之4 N HCl中，且將混合物在環境溫度下攪拌4天。過濾所得固體，以乙醚洗滌並乾燥。得到3.44 g熔點為214-216°C之標題化合物。該化合物含有1.44 HCl/mol。

7. (E)-N-(2-胺基-苯基)-3-{1-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苯磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯醯胺，具有氫氯酸之化合物

用於製備之方法類似於對化合物5所述之方法。在去保護程序期間，偵測到起始材料。因而，添加額外之1 N HCl水溶液。部分蒸發溶劑且離心所得懸浮液並收集固體。以二異丙醚洗滌所得固體並在真空內乾燥。

在146.9°C下熱結，熔點：191.4-195.9°C。

8. (E)-N-羥基-3-{1-[4'-(2-嗎啉-4-基-乙基)-聯苯-4-磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯醯胺，具有氫氯酸之化合物

類似於實例1製備該化合物。在反應期間，產物同時自反應混合物中分離。收集此固體，以水及二異丙醚洗滌並在真空內乾燥。熔點：169.4-174.8°C。

9. (E)-N-羥基-3-{1-[3'-(2-嗎啉-4-基-乙基)-聯苯-4-磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯醯胺，具有氫氯酸之化合物

類似於實例1製備該化合物。在反應期間，產物同時自反

應混合物中分離。收集此固體，以水及二異丙醚洗滌並在真空內乾燥。熔點：165.8-171.6°C。

使用與本文所述程序相似但具有對起始材料之合適選擇的程序，可製備其他化合物，諸如：

10. (E)-3-{1-[3-(6-胺基-吡啶-3-基)-苯磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-N-羥基-丙烯醯胺，具有氫氟酸之化合物

將 0.151 g (E)-3-{1-[3-(6-胺基-吡啶-3-基)-苯磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-N-(四氫-吡喃-2-基氧基)-丙烯醯胺與 5.0 ml 甲醇及 9.0 ml 1 M HCl 水溶液之混合物在環境溫度下攪拌 3 天。離心懸浮液並以水及二異丙醚洗滌所得固體。在真空內乾燥標題化合物。以此方法得到 0.091 g 無色固體。熔點：燒結自 193°C 開始。

11. (E)-N-羥基-3-{1-[3-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-苯磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯醯胺，具有甲酸之化合物

將 0.150 g (E)-3-{1-[3-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-苯磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-N-(四氫-吡喃-2-基氧基)-丙烯醯胺與 5.0 ml 甲醇及 9.0 ml 1 M HCl 水溶液之混合物在環境溫度下攪拌。3 天後再次以 1 M HCl 水溶液處理混合物直至反應完全。凍乾溶液。使用甲酸銨梯度藉由預-HPLC 層析分離粗產物。以此方法得到 0.009 g 無色粉末。

熔點：110-117°C。該化合物含有甲酸。

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

將 0.086 g (E)-3-{1-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苯磺醯

基]-1H-吡咯-3-基}-N-(四氫-哌喃-2-基氧基)-丙烯醯胺與3.0 ml 甲醇及7.0 ml 1 M HCl水溶液之混合物在環境溫度下攪拌24 h。部分蒸發懸浮液並離心殘留混合物。以水及二異丙醚洗滌產物並在真空內乾燥。以此方法得到0.045 g 淡粉色粉末。熔點：155-160°C，燒結自85°C開始。

13. (E)-N-羥基-3-{1-[3-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-苯磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯醯胺

14. (E)-N-(2-胺基-苯基)-3-{1-[3-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-苯磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯醯胺，具有氫氯酸之化合物

將0.071 g [2-((E)-3-{1-[3-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-苯磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-丙醯基胺基)-苯基]-胺基甲酸第三丁酯與2.0 ml 二噁烷及15.0 ml 二噁烷中之4 M HCl的混合物在環境溫度下攪拌4天。藉由PLC板層析分離化合物。以此方法得到0.043 g 棕色油狀物。該化合物含有HCl。

m/z (MH⁺)=475.0。

15. (E)-N-(2-胺基-苯基)-3-{1-[3-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-苯磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯醯胺，具有氫氯酸之化合物

將0.138 g [2-((E)-3-{1-[3-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-苯磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-丙醯基胺基)-苯基]-胺基甲酸第三丁酯與4.0 ml 二噁烷及30.0 ml 二噁烷中之4 M HCl的混合物在環境溫度下攪拌24 h。凍乾溶液。藉由PLC板層析分離標題化合物。以此方法得到0.073 g 淡棕色固體。熔點：193-197°C，燒結自164°C開始。

16. (E)-N-羥基-3-{1-[4'-(2-嗎啉-4-基-乙基)-聯苯-3-磺醯

基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯醯胺，具有氫氯酸之化合物

將 0.148 g (E)-3-{1-[4'-(2-嗎啉-4-基-乙基)-聯苯-3-磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-N-(四氫-哌喃-2-基氧基)-丙烯醯胺與 5.0 ml 甲醇及 8.0 ml 1 M HCl 水溶液的混合物在環境溫度下攪拌 24 h。部分蒸發懸浮液並離心。以水及二異丙醚洗滌所得粉末並在真空內乾燥。以此方法得到 0.073 g 淡棕色固體。熔點：170-177°C，燒結自 154°C 開始。該化合物含有 0.99 HCl/mol。

或者：

將 (E)-3-{1-[4'-(2-嗎啉-4-基-乙基)-聯苯-3-磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-N-(四氫-哌喃-2-基氧基)-丙烯醯胺 (5.50 g) 溶解於 MeOH (150 mL) 中，以 1 N HCl (200 mL) 處理並在環境溫度下攪拌 2 h。隨後蒸發溶劑並以乙醚洗滌殘留物。得到 5.2 g 熔點為 178-182°C 之標題化合物。該化合物含有 1.2 HCl/mol。

17. (E)-N-(2-胺基-苯基)-3-{1-[3-(6-胺基-吡啶-3-基)-苯磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯醯胺，具有氫氯酸之化合物

將 0.204 g [2-((E)-3-{1-[3-(6-胺基-吡啶-3-基)-苯磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-丙醯基胺基)-苯基]-胺基甲酸第三丁酯與 4.0 ml 二噁烷及二噁烷中之 4 M HCl 的混合物在環境溫度下攪拌 24 h。部分蒸發懸浮液並離心。以二異丙醚洗滌產物並在真空內乾燥。以此方法得到 0.206 g 黃色粉末。熔點：燒結自 111°C 開始。

18. (E)-N-(2-胺基-苯基)-3-{1-[3'-(2-嗎啉-4-基-乙基)-聯苯-

3-磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯醯胺，具有氫氯酸之化合物

將 0.263 g [2-((E)-3-{1-[3'-(2-嗎啉-4-基-乙基)-聯苯-3-磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-丙醯基胺基)-苯基]-胺基甲酸第三丁酯與 7.0 ml 二噁烷及 55 ml 二噁烷中之 4 M HCl 的混合物在環境溫度下攪拌 48 h。凍乾溶液並藉由 PLC 板層析分離。以此方法得到 0.082 g 黃色油狀物。

$$m/z (MH^+) = 557.2$$

19. (E)-N-(2-胺基-苯基)-3-{1-[4'-(2-嗎啉-4-基-乙基)-聯苯-3-磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯醯胺，具有氫氯酸之化合物

將 0.329 g [2-((E)-3-{1-[4'-(2-嗎啉-4-基-乙基)-聯苯-3-磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-丙醯基胺基)-苯基]-胺基甲酸第三丁酯與 8.0 ml 二噁烷及 70.0 ml 二噁烷中之 4 M HCl 的混合物在環境溫度下攪拌 24 h。凍乾溶液並藉由 PLC 板層析分離。以此方法得到 0.031 g 標題化合物。熔點：82-90°C，燒結在 61°C 開始。

20. (E)-N-羥基-3-{1-[3'-(2-嗎啉-4-基-乙基)-聯苯-3-磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯醯胺，具有氫氯酸之化合物

將 0.110 g (E)-3-{1-[3'-(2-嗎啉-4-基-乙基)-聯苯-3-磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-N-(四氫-哌喃-2-基氧基)-丙烯醯胺與 3.0 ml 甲醇及 6.0 ml 1 M HCl 水溶液之混合物在環境溫度下攪拌 3 天。離心懸浮液並以水洗滌。在真空內乾燥晶體。以此方法得到 0.076 g 標題化合物。熔點：151-165°C，燒結自 80°C 開始。

21. (E)-N-羥基-3-[1-(2'-甲烷磺醯基胺基)-聯苯-4-磺醯

基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯醯胺

將 0.220 g (E)-3-[1-(2'-甲烷磺醯基胺基-聯苯-4-磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-N-(四氫-哌喃-2-基氧基)-丙烯醯胺與 6.0 ml 甲醇及 13.0 ml 1 M HCl 水溶液之混合物在環境溫度下攪拌 24 h。在蒸發期間產物開始結晶。以水及二異丙醚洗滌晶體。藉由 PLC 板層析純化粗產物。以此方法得到 0.081 g 紅色油狀物。

m/z (MH^+)=460.2。

22. (E)-N-羥基-3-[1-(3'-甲烷磺醯基胺基-聯苯-4-磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯醯胺

將 0.334 g (E)-3-[1-(3'-甲烷磺醯基胺基-聯苯-4-磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-N-(四氫-哌喃-2-基氧基)-丙烯醯胺與 11.0 ml 甲醇及 18.0 ml 1 M HCl 水溶液之混合物攪拌 48 h。蒸發懸浮液且分離固體並以水及二異丙醚洗滌。藉由 PLC 板層析純化粗產物。以此方法得到 0.116 g 紅色固體。熔點：137-148°C。

23. (E)-N-羥基-3-[1-(4'-甲烷磺醯基胺基-聯苯-4-磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯醯胺

將 0.223 g (E)-3-[1-(4'-甲烷磺醯基胺基-聯苯-4-磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-N-(四氫-哌喃-2-基氧基)-丙烯醯胺與 6.0 ml 甲醇及 12.0 ml 1 M HCl 水溶液之混合物在環境溫度下攪拌 24 h。蒸發懸浮液且以水及二異丙醚洗滌固體。在真空內乾燥標題化合物。以此方法得到 0.155 g 淡粉色固體。熔點：160-167°C。

24. 4'-[3-((E)-2-羥基胺甲醯基-乙烯基)-吡咯-1-磺醯基]-聯苯-4-羧酸(2-二甲基胺基-乙基)-醯胺，具有氫氯酸之化合物

將 0.178 g 4'-{3-[(E)-2-(四氫-哌喃-2-基氧基胺甲醯基)-乙烯基]-吡咯-1-磺醯基}-聯苯-4-羧酸(2-二甲基胺基-乙基)-醯胺與 5.0 ml 甲醇及 10.0 ml 1 M HCl 水溶液之混合物在環境溫度下攪拌 24 h。蒸發懸浮液，離心且以水及二異丙醚洗滌固體。在真空內乾燥標題化合物。以此方法得到 0.124 g 淡棕色固體。熔點：119-126°C。

25. 4'-[3-((E)-2-羥基胺甲醯基-乙烯基)-吡咯-1-磺醯基]-聯苯-3-羧酸(2-二甲基胺基-乙基)-醯胺，具有氫氯酸之化合物

將 0.300 g 4'-{3-[(E)-2-(四氫-哌喃-2-基氧基胺甲醯基)-乙烯基]-吡咯-1-磺醯基}-聯苯-3-羧酸(2-二甲基胺基-乙基)-醯胺與 8.0 ml 甲醇及 17.0 ml 1 M HCl 水溶液之混合物在環境溫度下攪拌 4 天。若去保護不完全，則再次以 1 M HCl 水溶液處理懸浮液直至反應完全。蒸發懸浮液且以水及二異丙醚洗滌產物。在真空內乾燥標題化合物。以此方法得到 0.161 g 淡棕色固體。熔點：145-155°C，燒結自 68°C 開始。

26. (E)-3-[1-(4'-二甲基胺基甲基-聯苯-4-磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-N-羥基-丙烯醯胺，具有氫氯酸之化合物

將 0.191 g (E)-3-[1-(4'-二甲基胺基甲基-聯苯-4-磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-N-(四氫-哌喃-2-基氧基)-丙烯醯胺與 5.0 ml 甲醇及 12.0 ml 1 M HCl 水溶液之混合物在環境溫度下攪拌 24 h。蒸發懸浮液且以水及二異丙醚洗滌固體。在真空內乾燥標題化合物。以此方法得到 0.158 g 白色固體。

熔點：178-181°C。該化合物含有0.78 HCl/mol。

或者：以類似方式得到5.11 g標題化合物。熔點為202-203°C，具有1.01 HCl/mol。

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

將250 mg (E)-3-[1-(4'-二甲基胺基甲基-聯苯-4-磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-N-羥基-丙烯醯胺(具有HCl之化合物)在乙酸乙酯與氫氧化鈉之間萃取。將有機相在硫酸鈉上乾燥，蒸發並在真空內乾燥。以此方法得到111 mg游離鹼。

(E)-3-[1-(4'-二甲基胺基甲基-聯苯-4-磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-N-羥基-丙烯醯胺，具有(E)-丁-2-烯二酸之化合物

將500 mg (E)-3-[1-(4'-二甲基胺基甲基-聯苯-4-磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-N-羥基-丙烯醯胺(具有HCl之化合物)在乙酸乙酯與氫氧化鈉溶液之間萃取。將有機相在硫酸鈉上乾燥，蒸發並在真空內乾燥。在40 ml異丙醇/0.3 ml水中加熱250 mg所得固體及5 eq順丁烯二酸。在混合物冷卻至環境溫度期間，白色固體沉澱。過濾固體並以異丙醇洗滌。以此方法得到200 mg無色固體。

27. (E)-3-[1-(2'-二甲基胺基甲基-聯苯-4-磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-N-羥基-丙烯醯胺，具有氫氯酸之化合物

將0.176 g (E)-3-[1-(2'-二甲基胺基甲基-聯苯-4-磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-N-(四氫-哌喃-2-基氧基)-丙烯醯胺與5.0 ml甲醇及10.0ml 1 M HCl水溶液之混合物在環境溫度下攪拌24 h。蒸發懸浮液且以水及二異丙醚洗滌固體。在真

空內乾燥標題化合物。以此方法得到0.096 g無色固體。熔點：167-173°C，燒結自134°C開始。

28. (E)-N-羥基-3-(1-{4-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-吡啶-4-基]-苯磺醯基}-1H-吡咯-3-基)-丙烯醯胺，具有氫氯酸之化合物

將0.235 g (E)-3-(1-{4-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-吡啶-4-基]-苯磺醯基}-1H-吡咯-3-基)-N-(四氫-哌喃-2-基氧基)-丙烯醯胺與5.0 ml 甲醇及12.0 ml 1 M HCl水溶液之混合物攪拌24 h。蒸發懸浮液且以水及二異丙醚洗滌固體。在真空內乾燥標題化合物。以此方法得到0.107 g淡棕色晶體。熔點：208-213°C。

或者：

將(E)-3-(1-{4-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-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(5.3 g)溶解於甲醇(150 mL)中，以1 N HCl(50 mL)處理並在環境溫度下攪拌14 h。過濾所得固體，以乙醚及乙醇洗滌並乾燥。得到3.99 g熔點為216-217°C之標題化合物。該化合物含有2.57 HCl/mol。

29. (E)-N-羥基-3-{1-[4'-(甲苯-4-磺醯基胺基)-聯苯-4-磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯醯胺

將0.278 g (E)-N-(四氫-哌喃-2-基氧基)-3-{1-[4'-(甲苯-4-磺醯基胺基)-聯苯-4-磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯醯胺與6.0 ml 甲醇及13.0 ml 1 M HCl水溶液之混合物在環境溫度下攪拌2天。若去保護不完全，則再次以1 M HCl水溶液處理懸浮液直至反應完全。蒸發混合物且以水及二異丙醚洗

滌所得固體。藉由PLC板層析分離粗產物。以此方法得到0.129 g紅色固體。熔點：119-126°C，燒結自97°C開始。

30. 3'-[3-((E)-2-羥基胺甲醯基-乙烯基)-吡咯-1-磺醯基]-聯苯-4-羧酸(2-二甲基胺基-乙基)-醯胺，具有氫氯酸之化合物

將0.216 g 3'-{3-[(E)-2-(四氫-哌喃-2-基氧基胺甲醯基)-乙烯基]-吡咯-1-磺醯基}-聯苯-4-羧酸(2-二甲基胺基-乙基)-醯胺與5.0 ml甲醇及12.0 ml 1 M HCl水溶液之混合物在環境溫度下攪拌24 h。蒸發懸浮液且以水及二異丙醚洗滌所得固體。在真空內乾燥標題化合物。以此方法得到0.142 g無色固體。熔點：150-157°C，燒結自141°C開始。

31. (E)-N-羥基-3-[1-(3'-嗎啉-4-基甲基-聯苯-3-磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯醯胺，具有氫氯酸之化合物

將0.179 g (E)-3-[1-(3'-嗎啉-4-基甲基-聯苯-3-磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-N-(四氫-哌喃-2-基氧基)-丙烯醯胺與4.0 ml甲醇及9.0 ml 1 M HCl水溶液之混合物在環境溫度下攪拌24 h。蒸發溶劑且自乙酸乙酯結晶固體並在真空內乾燥。以此方法得到0.149 g淡棕色固體。熔點：118-122°C，燒結自59°C開始。

32. (E)-N-羥基-3-(1-{4'-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙氧基]-聯苯-3-磺醯基}-1H-吡咯-3-基)-丙烯醯胺，具有氫氯酸之化合物

將0.271 g (E)-3-(1-{4'-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙氧基]-聯苯-3-磺醯基}-1H-吡咯-3-基)-N-(四氫-哌喃-2-基氧基)-丙烯醯胺與7.0 ml甲醇及15.0 ml 1 M HCl水溶液之混合物攪

拌 24 h。蒸發懸浮液且以水及二異丙醚洗滌固體。在真空內乾燥標題化合物。以此方法得到 0.184 g 淡棕色固體。熔點：188-191°C，燒結自 102°C 開始。該化合物含有 1.6 HCl/mol。

或者：

將 (E)-3-(1-{4'-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙氧基]-聯苯-3-磺醯基}-1H-吡咯-3-基)-N-(四氫-哌喃-2-基氧基)-丙烯醯胺 (5.6 g) 溶解於 MeOH (150 mL) 中，以 1 N HCl (300 mL) 處理並在環境溫度下攪拌 14 h。過濾所得固體，以乙醚洗滌並在真空內乾燥。得到 4.0 g，熔點為 209-211°C。該化合物含有 2.1 HCl/mol。

33. (E)-N-羥基-3-(1-{3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-吡啶-4-基]-苯磺醯基}-1H-吡咯-3-基)-丙烯醯胺，具有甲酸或氫氯酸之化合物

將 0.195 g (E)-3-(1-{3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-吡啶-4-基]-苯磺醯基}-1H-吡咯-3-基)-N-(四氫-哌喃-2-基氧基)-丙烯醯胺與 7.0 ml 甲醇及 10.0 ml 1 M HCl 水溶液之混合物在環境溫度下攪拌 24 h。凍乾溶劑。使用甲酸銨梯度藉由預-HPLC 層析分離標題化合物。以此方法得到 0.013 g 白色固體。該化合物係以甲酸鹽形式分離。熔點：116-122°C，燒結自 97°C 開始。

或者：

將 (E)-3-(1-{3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-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 (5.9

g)溶解於MeOH(150 mL)中，以1 N HCl(300 mL)處理並在環境溫度下攪拌14 h。蒸發所得呈棕色溶液，在乙醚中懸浮固體，過濾並乾燥。得到5.17 g熔點為214-216°C之化合物。該化合物含有2.69 HCl/mol。

34. (E)-N-羥基-3-{1-[4'-(2-嗎啉-4-基-乙氧基)-聯苯-3-磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯醯胺，具有氫氯酸之化合物

將0.196 g (E)-3-{1-[4'-(2-嗎啉-4-基-乙氧基)-聯苯-3-磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-N-(四氫-哌喃-2-基氧基)-丙烯醯胺與4.0 ml 甲醇及11.0 ml 1 M HCl水溶液之混合物攪拌24 h。蒸發懸浮液且以水及乙酸乙酯洗滌所得固體。在真空內乾燥標題化合物。以此方法得到0.141 g淡黃色固體。

熔點：107-111°C，燒結自82°C開始。

35. (E)-N-(2-胺基-苯基)-3-{1-[4-(1-苯甲基-1H-吡唑-4-基)-苯磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯醯胺，具有氫氯酸之化合物

將0.097 g [2-((E)-3-{1-[4-(1-苯甲基-1H-吡唑-4-基)-苯磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-丙醯基胺基)-苯基]-胺基甲酸第三丁酯與少量二噁烷及23.0 ml二噁烷中之4 M HCl的混合物在環境溫度下攪拌24 h。離心懸浮液且以二異丙醚洗滌固體。在真空內乾燥標題化合物。以此方法得到0.062 g無色固體。熔點：171°C，燒結自156°C開始。

36. (E)-N-羥基-3-[1-(4'-嗎啉-4-基甲基-聯苯-3-磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯醯胺，具有氫氯酸之化合物

將0.186 g (E)-3-[1-(4'-嗎啉-4-基甲基-聯苯-3-磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-N-(四氫-哌喃-2-基氧基)-丙烯醯胺與

5.0 ml 甲醇及 11.0 ml 1 M HCl 水溶液之混合物在環境溫度下攪拌 24 h。若去保護不完全，則再次以 1 M HCl 水溶液處理溶劑直至反應完全。3 天後凍乾溶劑且在乙酸乙酯中結晶標題化合物。以此方法得到 0.095 g 紅色固體。熔點：72-76 °C，燒結自 59 °C 開始。

37. (E)-3-[1-(4'-二甲基胺基甲基-聯苯-3-磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-N-羥基-丙烯醯胺，具有氫氯酸之化合物

將 0.107 g (E)-3-[1-(4'-二甲基胺基甲基-聯苯-3-磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-N-(四氫-哌喃-2-基氧基)-丙烯醯胺與 5.0 ml 甲醇及 10.0 ml 1 M HCl 水溶液之混合物攪拌 24 h。凍乾溶劑。以此方法得到 0.062 g 淡棕色非晶形物質。

$m/z (MH^+) = 426.2$ 。

38. (E)-N-羥基-3-{1-[4'-(3-嗎啉-4-基-丙氧基)-聯苯-3-磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯醯胺，具有氫氯酸之化合物

將 0.253 g (E)-3-{1-[4'-(3-嗎啉-4-基-丙氧基)-聯苯-3-磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-N-(四氫-哌喃-2-基氧基)-丙烯醯胺與 5.0 ml 甲醇及 14.0 ml 1 M HCl 水溶液之混合物攪拌 24 h。蒸發懸浮液且以水及乙酸乙酯洗滌所得固體。在真空內乾燥標題化合物。以此方法得到 0.188 g 無色固體。

熔點：167-172 °C，燒結自 157 °C 開始。該化合物含有 0.98 HCl/mol。

或者：

將 (E)-3-{1-[4'-(3-嗎啉-4-基-丙氧基)-聯苯-3-磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-N-(四氫-哌喃-2-基氧基)-丙烯醯胺 (4.7

g) 溶解於 MeOH (50 mL) 中，以 1 N HCl (50 mL) 處理並在環境溫度下攪拌 14 h。過濾所得固體，以乙醚洗滌並乾燥。得到 2.66 g 熔點為 175-178°C 之標題化合物。該化合物含有 1.26 HCl/mol。

39. (E)-N-(2-胺基-苯基)-3-[1-(4'-二甲基胺磺醯基-聯苯-4-磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯醯胺，具有氫氯酸之化合物

將 0.115 g (2-{(E)-3-[1-[(4'-二甲基胺磺醯基-聯苯-4-磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙醯基胺基]-苯基}-胺基甲酸第三丁酯與少量二噁烷及 15 ml 二噁烷中之 4 M HCl 的混合物攪拌 24 h。離心懸浮液且以二噁烷洗滌固體。在真空內乾燥標題化合物。以此方法得到 0.071 g 無色固體。

熔點：206-212°C。

40. (E)-3-[1-(3'-乙醯基胺基-聯苯-4-磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-N-(2-胺基-苯基)-丙烯醯胺，具有氫氯酸之化合物

將 0.250 g (2-{(E)-3-[1-(3'-乙醯基胺基-聯苯-4-磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙醯基胺基}-苯基}-胺基甲酸第三丁酯與 15 ml 二噁烷中之 4 M HCl 的混合物在環境溫度下攪拌 24 h。離心懸浮液並以二噁烷及二異丙醚洗滌。藉由 PLC 板層析分離粗產物。在真空內乾燥標題化合物。以此方法得到 0.095 g 淡黃色固體。熔點：135-140°C。

41. (E)-3-[1-(2'-二甲基胺基甲基-聯苯-3-磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-N-羥基-丙烯醯胺，具有氫氯酸之化合物

將 0.162 g (E)-3-[1-(2'-二甲基胺基甲基-聯苯-3-磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-N-(四氫-哌喃-2-基氧基)-丙烯醯胺與

5.0 ml 甲醇及 11.0 ml 1 M HCl 水溶液之混合物攪拌 24 h。過濾懸浮液並以水及乙酸乙酯洗滌。在真空內乾燥標題化合物。以此方法得到 0.078 g 無色固體。熔點：230-232°C，燒結自 218°C 開始。

42. (E)-N-羥基-3-(1-{5-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-吡啶-4-基]-噻吩-2-磺醯基}-1H-吡咯-3-基)-丙烯醯胺，具有氫氯酸之化合物

將 0.072 g (E)-3-(1-{5-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-吡啶-4-基]-噻吩-2-磺醯基}-1H-吡咯-3-基)-N-(四氫-哌喃-2-基氧基)-丙烯醯胺與 2.0 ml 甲醇及 5.0 ml 1 M HCl 水溶液之混合物攪拌 24 h。凍乾溶劑且以乙酸乙酯洗滌粗產物。在真空內乾燥標題化合物。以此方法得到 0.057 g 淡棕色非晶形物質。

m/z (MH^+)=474.2。

或者：

將 8.5 g (E)-3-(1-{5-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-吡啶-4-基]-噻吩-2-磺醯基}-1H-吡咯-3-基)-N-(四氫-哌喃-2-基氧基)-丙烯醯胺溶解於 150 ml 甲醇中。藉由添加 150 ml 1 M HCl 水溶液，固體沉澱。在環境溫度下攪拌懸浮液 24 h。

過濾固體，以乙醚洗滌並在真空內乾燥。

以此方法得到 4.8 g 標題化合物。

熔點：226-230°C；該化合物含有 HCl。

43. (E)-N-羥基-3-{1-[4'-(2-吡咯啶-1-基-乙氧基)-聯苯-3-磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯醯胺，具有氫氯酸之化合物

將 0.197 g (E)-3-{1-[4'-(2-吡咯啶-1-基-乙氧基)-聯苯-3-磺

醯基]-1H-吡咯-3-基}-N-(四氫-哌喃-2-基氧基)-丙烯醯胺與5.0 ml 甲醇及14.0 ml 1 M HCl水溶液之混合物在環境溫度下攪拌24 h。過濾懸浮液並以水及二異丙醚洗滌。在真空內乾燥標題化合物。以此方法得到0.134 g淡棕色固體。

熔點：120-125°C，燒結自90°C開始。

44.4'-{3-[(E)-2-(2-胺基-苯基胺甲醯基-乙烯基)]-吡咯-1-磺醯基}-聯苯-3-羧酸(2-二甲基胺基-乙基)-醯胺，具有甲酸之化合物

將0.180g [2-((E)-3-{1-[3'-(2-二甲基胺基-乙基胺甲醯基)-聯苯-4-磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-丙醯基胺基)-苯基]-胺基甲酸第三丁酯與4.0 ml二噁烷及40.0 ml二噁烷中之4 M HCl的混合物在環境溫度下攪拌24 h。凍乾溶液。使用甲酸銨梯度藉由預-HPLC層析分離粗產物。以此方法得到0.023 g黃色固體。熔點142-150°C，燒結自128°C開始。

45. (E)-N-羥基-3-{1-[4'-(3-嗎啉-4-基-丙基)-聯苯-3-磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯醯胺，具有氫氯酸之化合物

將0.154 g (E)-3-{1-[4'-(3-嗎啉-4-基-丙基)-聯苯-3-磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-N-(四氫-哌喃-2-基氧基)-丙烯醯胺與4.0 ml 甲醇及11.0 ml 1 M HCl水溶液之混合物在環境溫度下攪拌24 h。過濾懸浮液且以水及乙酸乙酯洗滌所得固體。在真空下乾燥標題化合物。以此方法得到0.110 g無色固體。熔點：215-217°C。

46. (E)-3-{1-[5-(4-二甲基胺基甲基-苯基)-噻吩-2-磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-N-羥基-丙烯醯胺，具有氫氯酸之化合物

將 0.068 g (E)-3-{1-[5-(4-二甲基氨基甲基-苯基)-噻吩-2-磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-N-(四氫-哌喃-2-基氧基)-丙烯醯胺與 2.0 ml 甲醇及 6.0 ml 1 M HCl 水溶液之混合物在環境溫度下攪拌 24 h。過濾懸浮液且以水及乙酸乙酯洗滌所得固體。在真空內乾燥標題化合物。以此方法得到 0.035 g 淡棕色固體。該化合物含有 0.72 HCl/mol。熔點：177-183°C。

或者：

將 (E)-3-{1-[5-(4-二甲基氨基甲基-苯基)-噻吩-2-磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-N-(四氫-哌喃-2-基氧基)-丙烯醯胺 (5.4 g) 溶解於 100 ml 甲醇中並以 1 N HCl (100 ml) 處理。將混合物在環境溫度下攪拌 14 h。過濾所得固體並以乙醚洗滌並乾燥。得到 4.6 g 熔點為 198-203°C 之標題化合物。該化合物含有 0.45 HCl/mol。

47. (E)-N-(2-氨基-苯基)-3-[1-(4'-二甲基氨基甲基-聯苯-4-磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯醯胺，具有甲酸之化合物

將 0.221 g (2-{(E)-3-[1-(4'-二甲基氨基甲基-聯苯-4-磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙醯基氨基}-苯基)-氨基甲酸第三丁酯與 5.0 ml 二噁烷及 50.0 ml 二噁烷中之 4 M HCl 的混合物在環境溫度下攪拌 48 h。凍乾溶液且使用甲酸銨梯度藉由預-HPLC 層析分離粗產物。以此方法得到 0.019 g 黃色固體。熔點：211-216°C，燒結自 94°C 開始。

48. (E)-N-(2-氨基-苯基)-3-(1-{4-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-吡啶-4-基]-苯磺醯基}-1H-吡咯-3-基)-丙烯醯胺，具有氫氟酸之化合物

將 0.249 g {2-[(E)-3-(1-{4-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-吡啶-4-基]-苯磺醯基}-1H-吡咯-3-基)-丙醯基胺基]-苯基}-胺基甲酸第三丁酯與少量二噁烷及 15 ml 二噁烷中之 4 M HCl 的混合物在環境溫度下攪拌 24 h。離心懸浮液且以二異丙醚洗滌所得固體。在真空內乾燥標題化合物。以此方法得到 0.220 g 無色固體。熔點：燒結自 199°C 開始。

49. (E)-3-[1-(4'-乙醯基胺基-聯苯-4-磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-N-(2-胺基-苯基)-丙烯醯胺，具有氫氯酸之化合物

將 0.333 g (2-[(E)-3-[1-[(4'-乙醯基胺基-聯苯-4-磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙醯基胺基]-苯基]-胺基甲酸第三丁酯與少量二噁烷及 15 ml 二噁烷中之 4 M HCl 的混合物在環境溫度下攪拌 24 h。離心懸浮液且以二異丙醚洗滌所得固體。在真空內乾燥標題化合物。以此方法得到 0.247 g 無色固體。熔點：燒結自 181°C 開始。

50. (E)-N-羥基-3-{1-[5-(3-嗎啉-4-基甲基-苯基)-噻吩-2-磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯醯胺，具有氫氯酸之化合物

將 0.217 g (E)-3-{1-[5-(3-嗎啉-4-基甲基-苯基)-噻吩-2-磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-N-(四氫-哌喃-2-基氧基)-丙烯醯胺與 5.0 ml 甲醇及 12.0 ml 1 M HCl 水溶液之混合物在環境溫度下攪拌 24 h。過濾懸浮液且以水及乙酸乙酯洗滌所得固體。在真空內乾燥標題化合物。以此方法得到 0.162 g 淡棕色固體。熔點：110-115°C。

51. (E)-N-(2-胺基-苯基)-3-[1-(3'-羥基甲基-聯苯-4-磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯醯胺，具有氫氯酸之化合物

將 0.257 g (2-{(E)-3-[1-[(3'-羥基甲基-聯苯-4-磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙醯基胺基]-苯基}-胺基甲酸第三丁酯與少量二噁烷及 15 ml 二噁烷中之 4 M HCl 的混合物在環境溫度下攪拌 24 h。蒸發溶液且藉由急驟層析分離標題化合物。以此方法得到 0.118 g 黃色固體。熔點：燒結自 103°C 開始。

52. (E)-N-(2-胺基-苯基)-3-{1-[4-(3,5-二甲基-異噁唑-4-基)-苯磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯醯胺

將 0.020 g [2-((E)-3-{1-[4-(3,5-二甲基-異噁唑-4-基)-苯磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-丙醯基胺基)-苯基]-胺基甲酸第三丁酯與少量二噁烷及 3 ml 二噁烷中之 4 M HCl 的混合物在環境溫度下攪拌 1 h。離心懸浮液。在真空內乾燥標題化合物。以此方法得到 0.013 g 紅棕色非晶形物質。

$m/z (MH^+) = 463.0$ 。

53. (E)-N-(2-胺基-苯基)-3-[1-(4'-甲烷磺醯基胺基-聯苯-4-磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯醯胺，具有氫氯酸之化合物

將 0.030 g (2-{(E)-3-[1-[(4'-甲烷磺醯基胺基-聯苯-4-磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙醯基胺基]-苯基}-胺基甲酸第三丁酯與少量二噁烷及 3.0 ml 二噁烷中之 4 M HCl 的混合物在環境溫度下攪拌 3 h。蒸發溶液且過濾固體。在真空內乾燥標題化合物。以此方法得到 0.026 g 黃色固體。

$m/z (MH^+) = 537.0$ 。

54. (E)-N-羥基-3-{1-[5-(4-嗎啉-4-基甲基-苯基)-噻吩-2-磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯醯胺，具有氫氯酸之化合物

將 0.231 g (E)-3-{1-[5-(4-嗎啉-4-基甲基-苯基)-噻吩-2-磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-N-(四氫-哌喃-2-基氧基)-丙烯醯胺與 6.0 ml 甲醇及 17.0 ml 1 M HCl 水溶液之混合物在環境溫度下攪拌 24 h。過濾懸浮液且以水及乙酸乙酯洗滌所得固體。在真空內乾燥標題化合物。以此方法得到 0.196 g 淡棕色固體。熔點：172-178°C，燒結自 166°C 開始。

55. (E)-N-羥基-3-[1-(5-{4-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙氧基]-苯基}-噻吩-2-磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯醯胺，具有氫氯酸之化合物

將 0.180 g (E)-3-[1-(5-{4-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙氧基]-苯基}-噻吩-2-磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-N-(四氫-哌喃-2-基氧基)-丙烯醯胺與 4.0 ml 甲醇及 12.0 ml 1 M HCl 水溶液之混合物在環境溫度下攪拌 24 h。過濾懸浮液並以水及乙酸乙酯洗滌。在真空內乾燥標題化合物。以此方法得到 0.103 g 紅色非晶形物質。

$m/z (MH^+) = 517.3$ 。

56. (E)-N-羥基-3-(1-{5-[4-(2-嗎啉-4-基-乙氧基)-苯基]-噻吩-2-磺醯基}-1H-吡咯-3-基)-丙烯醯胺，具有氫氯酸之化合物

將 0.173 g (E)-3-(1-{5-[4-(2-嗎啉-4-基-乙氧基)-苯基]-噻吩-2-磺醯基}-1H-吡咯-3-基)-N-(四氫-哌喃-2-基氧基)-丙烯醯胺與 4.0 ml 甲醇及 10.0 ml 1 M HCl 水溶液之混合物在環境溫度下攪拌 24 h。過濾懸浮液並以水及乙酸乙酯洗滌。在真空內乾燥標題化合物。以此方法得到 0.118g 白色固

體。熔點：118-126°C。

57. (E)-N-羥基-3-(1-{5-[4-(3-嗎啉-4-基-丙氧基)-苯基]-噻吩-2-磺醯基}-1H-吡咯-3-基)-丙烯醯胺，具有氫氯酸之化合物

將 0.201g (E)-3-(1-{5-[4-(3-嗎啉-4-基-丙氧基)-苯基]-噻吩-2-磺醯基}-1H-吡咯-3-基)-N-(四氫-哌喃-2-基氧基)-丙烯醯胺與 6.0 ml 甲醇及 10.0 ml 1 M HCl 水溶液之混合物攪拌 24 h。凍乾溶液且在乙酸乙酯中結晶所得油狀物。在真空內乾燥標題化合物。以此方法得到 0.081g 淡棕色非晶形物質。

m/z (MH^+)=518.3。

58. (E)-N-羥基-3-(1-{4'-[(2-甲氧基-乙基胺基)-甲基]-聯苯-3-磺醯基}-1H-吡咯-3-基)-丙烯醯胺，具有氫氯酸之化合物

將 0.360g (E)-3-(1-{4'-[(2-甲氧基-乙基胺基)-甲基]-聯苯-3-磺醯基}-1H-吡咯-3-基)-N-(四氫-哌喃-2-基氧基)-丙烯醯胺與 5.0 ml 甲醇及 10.0 ml 1 M HCl 水溶液之混合物在環境溫度下攪拌 16 h。蒸發溶劑且以乙醚洗滌固體。熔點：63-64°C。

59. (E)-N-(2-胺基-苯基)-3-[1-(3'-甲烷磺醯基胺基-聯苯-4-磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯醯胺，具有甲酸之化合物

將 0.317g (2-{(E)-3-[1-[(3'-甲烷磺醯基胺基-聯苯-4-磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙醯基胺基}-苯基)-胺基甲酸第三丁酯與少量二噁烷及 15 ml 二噁烷中之 4 M HCl 的混合物在環境溫度下攪拌 24 h。使用甲酸銨梯度藉由預-HPLC 層析分離標

題化合物。以此方法得到0.003g黃色固體。

m/z (MH^+)=536.9。

60. (E)-羥基-3-{1-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-噻吩-2-磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯醯胺

將0.099g (E)-3-{1-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-噻吩-2-磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-N-(四氫-哌喃-2-基氧基)-丙烯醯胺與3.0 ml 甲醇及6.0 ml 1 M HCl水溶液之混合物在環境溫度下攪拌24 h。過濾懸浮液並以水及乙酸乙酯洗滌。在真空內乾燥標題化合物。以此方法得到0.037g淡粉色固體。熔點：163-166°C。

61. (E)-N-羥基-3-(1-{5-[4-(2-嗎啉-4-基-乙基)-苯基]-噻吩-2-磺醯基}-1H-吡咯-3-基)-丙烯醯胺，具有氫氯酸之化合物

將0.161g (E)-3-(1-{5-[4-(2-嗎啉-4-基-乙基)-苯基]-噻吩-2-磺醯基}-1H-吡咯-3-基)-N-(四氫-哌喃-2-基氧基)-丙烯醯胺與5.0 ml 甲醇及8.0 ml 1 M HCl水溶液之混合物在環境溫度下攪拌24 h。過濾懸浮液且以水及二異丙醚洗滌所得固體。在真空內乾燥標題化合物。以此方法得到0.126 g無色固體。熔點：燒結自99°C開始。

62. (E)-N-羥基-3-{1-[4'-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-聯苯-3-磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯醯胺，具有氫氯酸之化合物

將0.250g (E)-3-{1-[4'-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-聯苯-3-磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-N-(四氫-哌喃-2-基氧基)-丙烯醯胺與5.0 ml 甲醇及10.0 ml 1 M HCl水溶液之混合物在環境溫度下攪拌16 h。蒸發溶劑且以乙醚洗滌固體。熔點> 225°C分

解。

63. (E)-3-[1-(4'-環丙基胺基甲基-聯苯-3-磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-N-羥基-丙烯醯胺，具有氫氯酸之化合物

將 0.200g (E)-3-[1-(4'-環丙基胺基甲基-聯苯-3-磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-N-(四氫-哌喃-2-基氧基)-丙烯醯胺與 5.0 ml 甲醇及 10.0 ml HCl 水溶液之混合物在環境溫度下攪拌 16 h。蒸發溶劑且以乙醚洗滌所得固體。該化合物含有 1.41 HCl/mol。熔點：118-119°C。

64. (E)-N-羥基-3-[1-(3'-嗎啉-4-基甲基-聯苯-4-磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯醯胺，具有氫氯酸之化合物

向 (E)-N-羥基-3-[1-(3'-嗎啉-4-基甲基-聯苯-4-磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-N-(四氫-哌喃-2-基氧基)-丙烯醯胺 (0.078 mmol) 於 DCM (2 ml) 中之溶液中添加甲醇 (100 μ l) 及二噁烷中之 4 M HCl (200 μ l)。攪拌 60 分鐘之後，蒸發溶劑且在乙腈中萃取兩次該殘留物並在低壓下蒸發以得到標題產物 (0.062 mmol)。

MS ([M-H⁺]: 498.3；該化合物含有 HCl)。

根據實例 64 中所述之程序製備以下化合物 65 至 85：

65. (E)-3-[1-(4-苯并[1,3]間二氧雜環戊烯-5-基-苯磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-N-羥基-丙烯醯胺

MS ([M-H⁺] - ESI-neg: 411.0)。

66. (E)-3-[1-(3'-胺基-聯苯-4-磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-N-羥基-丙烯醯胺，具有氫氯酸之化合物

MS ([M-H⁺] - ESI-neg: 382.0；該化合物含有 HCl)。

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

MS ($[M - H^+]$ - ESI-neg: 383.3。

68. (E)-N-羥基-3-(1-{4'-[2-(1-甲基-哌啶-4-基)-乙氧基]-聯苯-4-磺醯基}-1H-吡咯-3-基)-丙烯醯胺，具有氫氯酸之化合物

ESI-MS $[MH^+]$: 510.3；該化合物含有HCl。

69. (E)-3-[1-(3'-二甲基胺基-聯苯-4-磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-N-羥基-丙烯醯胺，具有氫氯酸之化合物

ESI-MS $[MH^+]$: 412.1；該化合物含有HCl。

70. (E)-3-{1-[4-(2,3-二氫-苯并呋喃-5-基)-苯磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-N-羥基-丙烯醯胺

ESI-MS $[MH^+]$: 411.1。

71. (E)-N-羥基-3-[1-(4'-嗎啉-4-基-聯苯-4-磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯醯胺，具有氫氯酸之化合物

ESI-MS $[MH^+]$: 455.2；該化合物含有HCl。

72. (E)-N-羥基-3-{1-[3'-(3-吡咯啶-1-基-丙氧基)-聯苯-4-磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯醯胺，具有氫氯酸之化合物

ESI-MS $[MH^+]$: 496.3；該化合物含有HCl。

73. (E)-N-羥基-3-(1-{3'-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丙氧基]-聯苯-4-磺醯基}-1H-吡咯-3-基)-丙烯醯胺，具有氫氯酸之化合物

ESI-MS $[MH^+]$: 525.3；該化合物含有HCl。

74. (E)-N-羥基-3-{1-[3'-(3-嗎啉-4-基-丙氧基)-聯苯-4-磺醯

基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯醯胺，具有氫氯酸之化合物

ESI-MS $[MH^+]$: 512.3；該化合物含有HCl。

75. (E)-N-羥基-3-[1-(3'-嗎啉-4-基甲基-聯苯-4-磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯醯胺，具有氫氯酸之化合物

ESI-MS $[MH^+]$: 468.2；該化合物含有HCl。

76. (E)-N-羥基-3-(1-{4'-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙氧基]-聯苯-4-磺醯基}-1H-吡咯-3-基)-丙烯醯胺，具有氫氯酸之化合物

ESI-MS $[MH^+]$: 511.5；該化合物含有HCl。

77. (E)-N-羥基-3-{1-[4'-(2-嗎啉-4-基-乙基)-聯苯-4-磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯醯胺，具有氫氯酸之化合物

ESI-MS $[MH^+]$: 498.2；該化合物含有HCl。

78. (E)-N-羥基-3-{1-[4'-(3-嗎啉-4-基-丙氧基)-聯苯-4-磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯醯胺，具有氫氯酸之化合物

ESI-MS $[MH^+]$: 512.3；該化合物含有HCl。

79. (E)-N-羥基-3-(1-{4'-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丙氧基]-聯苯-4-磺醯基}-1H-吡咯-3-基)-丙烯醯胺，具有氫氯酸之化合物

ESI-MS $[MH^+]$: 525.2；該化合物含有HCl。

80. (E)-N-羥基-3-{1-[3'-(2-吡咯啉-1-基-乙氧基)-聯苯-4-磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯醯胺

ESI-MS $[MH^+]$: 482.2。

81. (E)-N-羥基-3-{1-[4'-(3-吡咯啉-1-基-丙氧基)-聯苯-4-磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯醯胺

ESI-MS $[MH^+]$: 496.2。

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

ESI-MS (neg.) $[M-H^+]$: 397.0。

83. (E)-N-羥基-3-(1-{4-[1-(2-嗎啉-4-基-乙基)-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-苯磺醯基}-1H-吡咯-3-基)-丙烯醯胺，具有氫氯酸之化合物

ESI-MS $[MH^+]$: 473.3；該化合物含有HCl。

84. (E)-3-[1-(4'-環戊基胺基甲基-聯苯-4-磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-N-羥基-丙烯醯胺，具有氫氯酸之化合物

ESI-MS $[MH^+]$: 466.2；該化合物含有HCl。

85. (E)-N-羥基-3-[1-(3'-三氟甲基-聯苯-4-磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯醯胺

ESI-MS $[MH^+]$: 437.0。

86. (E)-3-{1-[5-(3-二甲基胺基甲基-苯基)-噻吩-2-磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-N-羥基-丙烯醯胺，具有氫氯酸之化合物

將 0.133 g (E)-3-{1-[5-(3-二甲基胺基甲基-苯基)-噻吩-2-磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-N-(四氫-哌喃-2-基氧基)-丙烯醯胺與 4 ml 甲醇及 20 ml 0.1 M HCl 水溶液之混合物在環境溫度下攪拌 24 h。隔夜固體沉澱，蒸發甲醇及 HCl。以乙酸乙酯洗滌殘留物並在真空內乾燥。以此方法得到 0.056 mg 標題化合物。該化合物含有 HCl。

87. (E)-3-[1-(3'-二甲基胺基甲基-聯苯-3-磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-N-羥基-丙烯醯胺，具有氫氯酸之化合物

將 0.188 g (E)-3-[1-(3'-二甲基胺基甲基-聯苯-3-磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-N-(四氫-哌喃-2-基氧基)-丙烯醯胺與 5 ml 甲醇及 30 ml 0.1 M HCl 水溶液之混合物在環境溫度下攪拌 24 h。蒸發懸浮液，添加水且凍乾溶液。以乙酸乙酯洗滌所得殘留物並在真空內乾燥。以此方法得到 0.128 mg 標題化合物之黃色固體。該化合物含有 HCl。

燒結：88°C。

88. (E)-N-羥基-3-{1-[4'-(2-嗎啉-4-基-乙基)-聯苯-3-磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯醯胺，具有(E)-丁-2-烯二酸之化合物

將 200 mg (E)-N-羥基-3-{1-[4'-(2-嗎啉-4-基-乙基)-聯苯-3-磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯醯胺(具有 HCl 之化合物)在乙酸乙酯/水之間萃取且乾燥並蒸發有機相。得到 180 mg 黃色固體。在 15 ml 異丙醇/0.1 ml 水中加熱該固體及 217 mg 順丁烯二酸。在溶液冷卻期間，白色固體沉澱。過濾固體並以異丙醇洗滌。以此方法得到 150 mg 無色固體。該化合物含有 (E)-丁-2-烯二酸。

89. (E)-N-(2-胺基-苯基)-3-{1-[6-(4-二甲基胺基甲基-苯基)-吡啶-3-磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯醯胺，具有氫氯酸之化合物

將 190 mg [2-((E)-3-{1-[6-(4-二甲基胺基甲基-苯基)-吡啶-3-磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-丙醯基胺基)-苯基]-胺基甲酸第三丁酯與 15 ml 二噁烷中之 4 M HCl 的混合物在環境溫度下攪拌 24 h。蒸發二噁烷中之 HCl 且藉由矽膠急驟層析純化

粗產物。以此方法得到 120 mg 標題化合物。

熔點：224-229°C；該化合物含有 HCl。

90. (E)-N-羥基-3-{1-[5-(2-甲基-噻唑-4-基)-噻吩-2-磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯醯胺，具有氫氯酸之化合物

將 88 mg (E)-3-{1-[5-(2-甲基-噻唑-4-基)-噻吩-2-磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-N-(四氫-哌喃-2-基氧基)-丙烯醯胺溶解於 2 ml 甲醇中。藉由添加 7 ml 1 M HCl 水溶液，固體沉澱。將懸浮液在環境溫度下攪拌 24 h。過濾固體，以乙酸乙酯洗滌並在真空內乾燥。以此方法得到 61 mg 米色固體。

熔點：緩慢分解：85-130°C；該化合物含有 HCl。

91. (E)-3-[1-(4'-胺基甲基-聯苯-3-磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-N-羥基-丙烯醯胺，具有三氟乙酸之化合物

將 206 mg (3'-{3-[(E)-2-(四氫-哌喃-2-基氧基胺甲醯基)-乙烯基]-吡咯-1-磺醯基}-聯苯-4-基甲基)-胺基甲酸第三丁酯溶解於 0.1 ml TFA/5 ml 二氯甲烷中。將溶液在環境溫度下攪拌 6 h。蒸發 TFA/二氯甲烷，將固體溶解於水中，過濾並在真空內乾燥。以此方法得到 24 mg 標題化合物。

熔點：緩慢分解：81°C；該化合物含有 2,2,2-三氟-乙酸。

92. (E)-N-羥基-3-(1-{6-[4-(2-吡咯啉-1-基-乙氧基)-苯基]-吡啶-3-磺醯基}-1H-吡咯-3-基)-丙烯醯胺，具有氫氯酸之化合物

將 117 mg (E)-3-(1-{6-[4-(2-吡咯啉-1-基-乙氧基)-苯基]-吡啶-3-磺醯基}-1H-吡咯-3-基)-N-(四氫-哌喃-2-基氧基)-丙烯醯胺溶解於 3 ml 甲醇中。藉由添加 8 ml 1 M HCl 水溶

液，固體沉澱。將懸浮液在環境溫度下攪拌 24 h。過濾固體，溶解於水中並凍乾。以此方法得到 23 mg 紅色固體。

熔點：192-195°C；該化合物含有 HCl。

93. (E)-3-[1-(4'-氨基甲基-聯苯-4-磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-N-(2-氨基-苯基)-丙烯醯胺，具有氫氯酸之化合物

將 380 mg [2-((E)-3-{1-[4'-(第三丁氧羰基胺基-甲基)-聯苯-4-磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-丙醯基胺基)-苯基]-胺基甲酸第三丁酯懸浮於 15 ml 二噁烷中之 4 M HCl 中。將懸浮液在環境溫度下攪拌 24 h。過濾所沉澱固體，以二異丙醚洗滌並在真空內乾燥。以此方法得到 240 mg 標題化合物。

熔點：278-280°C；該化合物含有 HCl。

94. (E)-3-{1-[5-(3-氨基甲基-苯基)-噻吩-2-磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-N-羥基-丙烯醯胺，具有氫氯酸之化合物

將 105 mg (E)-3-{1-[5-(3-氨基甲基-苯基)-噻吩-2-磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-N-(四氫-吡喃-2-基氧基)-丙烯醯胺溶解於 6 ml 甲醇中。藉由添加 20 ml 0.1 M HCl 水溶液，固體沉澱。將懸浮液在環境溫度下攪拌 24 h。蒸發溶劑，過濾固體並在真空內乾燥。以此方法得到 28 mg 粉色固體。

熔點：209-213°C；該化合物含有 HCl。

95. (E)-N-(2-氨基-苯基)-3-{1-[5-(4-二甲基胺基甲基-苯基)-噻吩-2-磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯醯胺，具有氫氯酸之化合物

將 120 mg [2-((E)-3-{1-[5-(4-二甲基胺基甲基-苯基)-噻吩-2-磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-丙醯基胺基)-苯基]-胺基甲酸

第三丁酯懸浮於15 ml二噁烷中之4 M HCl中。將懸浮液在環境溫度下攪拌24 h。蒸發二噁烷中之HCl且藉由矽膠急驟層析純化粗產物。以此方法得到90 mg標題化合物。

熔點：164-169°C；該化合物含有HCl。

96. (E)-N-(2-胺基-苯基)-3-[1-(3'-二甲基胺基甲基-聯苯-4-磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯醯胺，具有氫氯酸之化合物

將290 mg (2-{(E)-3-[1-(3'-二甲基胺基甲基-聯苯-4-磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙醯基胺基}-苯基)-胺基甲酸第三丁酯懸浮於15 ml二噁烷中之4 M HCl中。將懸浮液在環境溫度下攪拌24 h。蒸發二噁烷中之HCl且以二異丙醚洗滌粗產物並在真空內乾燥。以此方法得到230 mg標題化合物。

熔點：163-166°C；該化合物含有HCl。

97. (E)-3-{1-[4'-(乙醯基胺基-甲基)-聯苯-4-磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-N-(2-胺基-苯基)-丙烯醯胺，具有氫氯酸之化合物

將200 mg [2-((E)-3-{1-[4'-(乙醯基胺基-甲基)-聯苯-4-磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-丙醯基胺基)-苯基]-胺基甲酸第三丁酯在15 ml二噁烷中之4 M HCl中於環境溫度下懸浮24 h。蒸發二噁烷中之HCl且以二異丙醚洗滌粗產物並在真空內乾燥。以此方法得到167 mg白色固體。

熔點：169-175°C；該化合物含有HCl。

98. (E)-N-(2-胺基-苯基)-3-{1-[4'-(甲烷磺醯基胺基-甲基)-聯苯-4-磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯醯胺，具有氫氯酸之化合物

將150 mg [2-((E)-3-{1-[4'-(甲烷磺醯基胺基-甲基)-聯苯-

4-磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-丙醯基胺基)-苯基]-胺基甲酸第三丁酯在15 ml二噁烷中之4 M HCl中於環境溫度下懸浮24 h。蒸發二噁烷中之HCl且以二異丙醚洗滌粗產物並在真空內乾燥。以此方法得到100 mg標題化合物。

熔點：184-193°C；該化合物含有HCl。

99. (E)-N-羥基-3-(1-{5-[4-(2-吡咯啉-1-基-乙氧基)-苯基]-噻吩-2-磺醯基}-1H-吡咯-3-基)-丙烯醯胺，具有氫氯酸之化合物

將209 mg (E)-3-(1-{5-[4-(2-吡咯啉-1-基-乙氧基)-苯基]-噻吩-2-磺醯基}-1H-吡咯-3-基)-N-(四氫-哌喃-2-基氧基)-丙烯醯胺溶解於5 ml甲醇中。藉由添加15 ml 1 M HCl水溶液，固體沉澱。將懸浮液在環境溫度下攪拌24 h。蒸發溶劑，收集固體，以水及乙酸乙酯洗滌並在真空內乾燥。以此方法得到117 mg米色固體。

熔點：109-113°C；該化合物含有HCl。

100. (E)-3-{1-[5-(4-二甲基胺磺醯基-苯基)-噻吩-2-磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-N-羥基-丙烯醯胺，具有氫氯酸之化合物

將148 mg (E)-3-{1-[5-(4-二甲基胺磺醯基-苯基)-噻吩-2-磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-N-(四氫-哌喃-2-基氧基)-丙烯醯胺溶解於4 ml甲醇中。藉由添加11 ml 1 M HCl水溶液，固體沉澱。將懸浮液在環境溫度下攪拌24 h。蒸發溶劑，過濾固體，以水及乙酸乙酯洗滌並在真空內乾燥。以此方法得到101 mg黃色固體。

熔點：167-172°C；燒結：66°C；該化合物含有HCl。

101. (E)-N-(2-胺基-苯基)-3-[1-(4'-甲烷磺醯基胺基-聯苯-3-磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯醯胺，具有氫氯酸之化合物

將 182 mg (2-{(E)-3-[1-(4'-甲烷磺醯基胺基-聯苯-3-磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙醯基胺基}-苯基)-胺基甲酸第三丁酯懸浮於 3 ml 二噁烷及 15 ml 二噁烷中之 4 M HCl 中。將懸浮液在環境溫度下攪拌 24 h。凍乾溶液。以此方法得到 175 mg 標題化合物。

燒結：62°C；該化合物含有 HCl。

102. (E)-N-(2-胺基-苯基)-3-[1-(4'-二甲基胺基甲基-聯苯-3-磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯醯胺，具有氫氯酸之化合物

將 237 mg (2-{(E)-3-[1-(4'-二甲基胺基甲基-聯苯-3-磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙醯基胺基}-苯基)-胺基甲酸第三丁酯懸浮於 3 ml 二噁烷及 20 ml 二噁烷中之 4 M HCl 中。將懸浮液在環境溫度下攪拌 24 h。凍乾溶液並藉由 PLC 板層析純化。以此方法得到 35 mg 黃色固體。

熔點：204-207°C；燒結：81°C；該化合物含有 HCl。

103. (E)-N-羥基-3-{1-[2'-(4-甲基-哌嗪-1-基)-[2,4']聯吡啶基-5-磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯醯胺，具有氫氯酸之化合物

將 122 mg (E)-3-{1-[2'-(4-甲基-哌嗪-1-基)-[2,4']聯吡啶基-5-磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-N-(四氫-哌喃-2-基氧基)-丙烯醯胺溶解於 3 ml 甲醇中。藉由添加 10 ml 1 M HCl 水溶液，固體沉澱。將懸浮液在環境溫度下攪拌 24 h。過濾固體，以水及乙酸乙酯洗滌並在真空內乾燥。以此方法得到

46 mg 棕色固體。

熔點：212-216°C；該化合物含有HCl。

104. (E)-N-(2-胺基-苯基)-3-{1-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-噻吩-2-磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯醯胺，具有氫氯酸之化合物

將99 mg [2-((E)-3-{1-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-噻吩-2-磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-丙醯基胺基)-苯基]-胺基甲酸第三丁酯懸浮於2 ml二噁烷及25 ml二噁烷中之4 M HCl中。將懸浮液在環境溫度下攪拌24 h。添加甲醇，凍乾溶液並藉由PLC板層析純化。以此方法得到23 mg黃色固體。該化合物含有HCl。

105. (E)-3-{1-[6-(4-二甲基胺基甲基-苯基)-吡啶-3-磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-N-羥基-丙烯醯胺，具有氫氯酸之化合物

將36 mg (E)-3-{1-[6-(4-二甲基胺基甲基-苯基)-吡啶-3-磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-N-(四氫-吡喃-2-基氧基)-丙烯醯胺溶解於2 ml甲醇中。藉由添加7 ml 0.1 M HCl水溶液，固體沉澱。將懸浮液在環境溫度下攪拌24 h。蒸發甲醇。過濾固體，溶解於甲醇/二氯甲烷中，蒸發並在真空內乾燥。以此方法得到17 mg灰色固體。

熔點：197-200°C；該化合物含有HCl。

106. (E)-N-(2-胺基-苯基)-3-(1-{5-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-吡啶-4-基]-噻吩-2-磺醯基}-1H-吡咯-3-基)-丙烯醯胺，具有氫氯酸之化合物

將189 mg {2-[(E)-3-(1-{5-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-吡啶-4-

基]-噻吩-2-磺醯基}-1H-吡咯-3-基)-丙醯基胺基]-苯基}-胺基甲酸第三丁酯懸浮於4 ml二噁烷及40 ml二噁烷中之4 M HCl中。將懸浮液在環境溫度下攪拌24 h。蒸發溶劑，收集固體，以乙酸乙酯洗滌並在真空內乾燥。以此方法得到149 mg米色固體。

燒結：129°C；該化合物含有HCl。

107. (E)-N-(2-胺基-苯基)-3-[1-(4'-嗎啉-4-基甲基-聯苯-4-磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯醯胺，具有氫氣酸之化合物

將89 mg (2-{(E)-3-[1-(4'-嗎啉-4-基甲基-聯苯-4-磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙醯基胺基}-苯基)-胺基甲酸第三丁酯懸浮於10 ml二噁烷中之4 M HCl中。將懸浮液在環境溫度下攪拌24 h。蒸發溶劑，且藉由矽膠急驟層析純化粗產物。以此方法得到52 mg無色固體。

熔點：196-201°C；該化合物含有HCl。

108. (E)-N-(2-胺基-苯基)-3-{1-[4'-(2-吡咯啉-1-基-乙氧基)-聯苯-4-磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯醯胺，具有氫氣酸之化合物

將100 mg [2-((E)-3-{1-[4'-(2-吡咯啉-1-基-乙氧基)-聯苯-4-磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-丙醯基胺基)-苯基]-胺基甲酸第三丁酯懸浮於10 ml二噁烷中之4 M HCl中。將懸浮液在環境溫度下攪拌24 h。蒸發溶劑，以二異丙醚洗滌固體兩次並在真空內乾燥。以此方法得到61 mg無色固體。

熔點：172-180°C；該化合物含有HCl。

109. (E)-N-羥基-3-(1-{4-[1-(2-哌啉-1-基-乙基)-1H-[1,2,3]

三唑-4-基]-苯磺醯基}-1H-吡咯-3-基)-丙烯醯胺，具有氫氯酸之化合物

根據實例 64 中所述之程序自適當起始化合物開始製備標題化合物，該適當起始化合物如為 (E)-N-(四氫-哌喃-2-基氧基)-3-(1-{4-[1-(2-嗎啉-4-基-乙基)-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-苯磺醯基}-1H-吡咯-3-基)-丙烯醯胺所述類似地或相似地製備。

ESI-MS ($[M-H^+]$): 471.2；該化合物含有 HCl。

110. (E)-3-[1-(3'-二甲基胺基甲基-聯苯-3-磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-N-羥基-丙烯醯胺，具有氫氯酸之化合物

將 188 mg (E)-3-[1-(3'-二甲基胺基甲基-聯苯-3-磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-N-(四氫-哌喃-2-基氧基)-丙烯醯胺溶解於 5 ml 甲醇中。藉由添加 30 ml 0.1 M HCl 水溶液，黃色固體沉澱。將懸浮液在環境溫度下攪拌 24 h。蒸發溶劑且凍乾產物。以乙酸乙酯洗滌產物並在真空內乾燥。以此方法得到 128 mg 黃色固體。該化合物含有 HCl。

燒結：88°C， MH^+ : 426.1。

111. (E)-N-(2-胺基-苯基)-3-(1-{5-[4-(甲烷磺醯基胺基-甲基)-苯基]-噻吩-2-磺醯基}-1H-吡咯-3-基)-丙烯醯胺，具有氫氯酸之化合物

將 231 mg {2-[(E)-3-(1-{5-[4-(甲烷磺醯基胺基-甲基)-苯基]-噻吩-2-磺醯基}-1H-吡咯-3-基)-丙醯基胺基]-苯基}-胺基甲酸第三丁酯懸浮於 16 ml 二噁烷中之 4 M HCl 中。將懸浮液在環境溫度下攪拌隔夜。蒸發溶劑。將殘留物溶解於

甲醇中，固體藉由添加乙酸乙酯而沉澱。以乙酸乙酯洗滌固體並在真空內乾燥。以此方法得到 72 mg 亮棕色固體。該化合物含有 HCl。

燒結：169°C，MH⁺：556.9。

112. (E)-N-(2-胺基-苯基)-3-{1-[3'-(甲烷磺醯基胺基-甲基)-聯苯-3-磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯醯胺，具有氫氯酸之化合物

將 209 mg [2-((E)-3-{1-[3'-(甲烷磺醯基胺基-甲基)-聯苯-3-磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-丙醯基胺基)-苯基]-胺基甲酸第三丁酯懸浮於 17 ml 二噁烷中之 4 M HCl 中。將懸浮液在環境溫度下攪拌 24 h。蒸發溶劑且以乙酸乙酯結晶殘留物。過濾固體並在真空內乾燥。以此方法得到 157 mg 黃色固體。該化合物含有 HCl。

MH⁺：550.9。

113. (E)-3-(1-{5-[4-(乙醯基胺基-甲基)-苯基]-噻吩-2-磺醯基}-1H-吡咯-3-基)-N-(2-胺基-苯基)-丙烯醯胺，具有氫氯酸之化合物

將 200 mg {2-[(E)-3-(1-{5-[4-(乙醯基胺基-甲基)-苯基]-噻吩-2-磺醯基}-1H-吡咯-3-基)-丙醯基胺基]-苯基}-胺基甲酸第三丁酯懸浮於 15 ml 二噁烷中之 4 M HCl 中。將懸浮液在環境溫度下攪拌 24 h。蒸發溶劑。以乙酸乙酯洗滌殘留物並在真空內乾燥。以此方法得到 161 mg 黃色固體。該化合物含有 HCl。

燒結：156°C，MH⁺：520.9。

114. (E)-N-(2-氨基-苯基)-3-{1-[5-(3-二甲基氨基甲基-苯基)-噻吩-2-磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯醯胺，具有氫氯酸之化合物

將 213 mg [2-((E)-3-{1-[5-(3-二甲基氨基甲基-苯基)-噻吩-2-磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-丙醯基胺基)-苯基]-胺基甲酸第三丁酯懸浮於 16 ml 二噁烷中之 4 M HCl 中。將懸浮液在環境溫度下攪拌 24 h。蒸發溶劑。以乙酸乙酯洗滌殘留物並在真空內乾燥。以此方法得到 181 mg 標題化合物。該化合物含有 HCl。

燒結：89°C，MH⁺：507.1。

115. (E)-N-(2-氨基-苯基)-3-[1-(3'-二甲基氨基甲基-聯苯-3-磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯醯胺，具有氫氯酸之化合物

將 90 mg (2-{(E)-3-[1-(3'-二甲基氨基甲基-聯苯-3-磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙醯基胺基}-苯基)-胺基甲酸第三丁酯懸浮於 8 ml 二噁烷中之 4 M HCl 中。將懸浮液在環境溫度下攪拌 24 h。蒸發溶劑且將殘留物溶解於 DMSO/MeOH 1:1 中並凍乾。以此方法得到 72 mg 標題化合物。該化合物含有 HCl。

MH⁺：501.0。

116. (E)-3-[1-(3'-二甲基氨基甲基-聯苯-4-磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-N-羥基-丙烯醯胺，具有氫氯酸之化合物

將 209 mg (E)-3-[1-(3'-二甲基氨基甲基-聯苯-4-磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-N-(四氫-哌喃-2-基氧基)-丙烯醯胺溶解於 5 ml 甲醇中。藉由添加 32 ml 0.1 M HCl，白色固體沉澱。

將懸浮液在環境溫度下攪拌隔夜。過濾固體，以乙酸乙酯洗滌並在真空內乾燥。以此方法得到144 mg白色固體。該化合物含有HCl。

MH⁺ : 426.2。

117. (E)-3-{1-[5-(3-二甲基胺基甲基-苯基)-噻吩-2-磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-N-羥基-丙烯醯胺，具有氫氯酸之化合物

將133 mg (E)-3-{1-[5-(3-二甲基胺基甲基-苯基)-噻吩-2-磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-N-(四氫-哌喃-2-基氧基)-丙烯醯胺溶解於4 ml甲醇中。藉由添加20 ml 0.1 M HCl水溶液，固體沉澱。將懸浮液在環境溫度下攪拌隔夜。蒸發溶劑，以乙酸乙酯洗滌固體並在真空內乾燥。以此方法得到65 mg標題化合物。該化合物含有HCl。

MH⁺ : 432.0。

118. (E)-3-{1-[3'-(乙醯基胺基-甲基)-聯苯-3-磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-N-(2-胺基-苯基)-丙烯醯胺，具有氫氯酸之化合物

將260 mg [2-((E)-3-{1-[3'-(乙醯基胺基-甲基)-聯苯-3-磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-丙醯基胺基)-苯基]-胺基甲酸第三丁酯懸浮於20 ml二噁烷中之4 M HCl中。將懸浮液在環境溫度下攪拌隔夜。蒸發溶劑。將殘留物溶解於乙腈/水中並凍乾。以此方法得到193 mg黃色固體。該化合物含有HCl。

MH⁺ : 515.0。

119. (E)-N-(2-胺基-苯基)-3-{1-[6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-吡啶-3-磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯醯胺，具有氫氯酸之化

合物

將 50 mg [2-((E)-3-{1-[6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-吡啶-3-磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-丙醯基氨基)-苯基]-氨基甲酸第三丁酯懸浮於 4 ml 二噁烷中之 4 M HCl 中。將懸浮液在環境溫度下攪拌隔夜。蒸發溶劑。以乙酸乙酯洗滌殘留物並在真空內乾燥。該化合物含有 HCl。

MH^+ : 449.3。

120. (E)-N-羥基-3-{1-[6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-吡啶-3-磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯醯胺，具有氫氯酸之化合物

將 93 mg (E)-3-{1-[6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-吡啶-3-磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-N-(四氫-哌喃-2-基氧基)-丙烯醯胺溶解於 6 ml 甲醇中。藉由添加 10 ml 0.1 M HCl 水溶液，固體沉澱。將懸浮液在環境溫度下攪拌隔夜。蒸發溶劑，以乙酸乙酯洗滌固體並在真空內乾燥。以此方法得到 60 mg 黃色固體。該化合物含有 HCl。

MH^+ : 374.0。

121. (E)-3-{1-[6-(3-二甲基氨基甲基-苯基)-吡啶-3-磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-N-羥基-丙烯醯胺，具有氫氯酸之化合物

將 87 mg (E)-3-{1-[6-(3-二甲基氨基甲基-苯基)-吡啶-3-磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-N-(四氫-哌喃-2-基氧基)-丙烯醯胺溶解於 2 ml 甲醇中。藉由添加 13 ml 0.1 N HCl，固體沉澱。將懸浮液在環境溫度下攪拌隔夜。蒸發溶劑。將殘留物溶解於乙腈/水中並隨後凍乾。

MH^+ : 427.2。

起始材料

A1. (E)-3-{1-[4-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-苯磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-N-(四氫-哌喃-2-基氧基)-丙烯醯胺

稍微加熱 0.4 g (E)-3-[1-(4-溴-苯磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-N-(四氫-哌喃-2-基氧基)-丙烯醯胺、0.231 g N-甲基吡啶-5-醯酸及 14 ml 二甲氧基乙烷之混合物並向此混合物中添加雙(三苯基膦)氯化鈣(II)及 1.5 ml 之 2 M 硫酸鈉水溶液。在惰性氣體氣氛下加熱此混合物隔夜至回流溫度。冷卻之後過濾混合物，蒸發且在乙酸乙酯與 5% 碳酸氫鈉水溶液之間分溶殘留物。乾燥有機相並蒸發且藉由矽膠急驟層析純化殘留物。

A2. [2-((E)-3-{1-[4-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-苯磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-丙醯基胺基)-苯基]-胺基甲酸第三丁酯

在惰性氣氛下向 0.3 g (2-((E)-3-[1-(4-碘-苯磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙醯基胺基)-苯基)-胺基甲酸第三丁酯、0.116 g 2-甲氧基-5-吡啶醯酸及 11 ml 二甲氧基乙烷之混合物中添加 0.9 ml 之 2 N 硫酸鈉水溶液及 70 mg 雙(三苯基膦)氯化鈣(II)。將混合物回流 24 h 且在過濾及蒸發之後，將殘留物在乙酸乙酯與 5% 碳酸氫鈉水溶液之間萃取。乾燥有機相並蒸發且藉由矽膠急驟層析純化粗產物。得到 87% 無色固體。

A3. [5-(4-{3-[(E)-2-(四氫-哌喃-2-基氧基胺甲醯基)-乙烯基]-吡咯-1-磺醯基}-苯基)-吡啶-2-基]-胺基甲酸第三丁酯

在惰性氣氛下將 (E)-3-[1-(4-溴-苯磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-N-(四氫-哌喃-2-基氧基)-丙烯醯胺 (0.95 g) 及

[5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼啉-2-基)-吡啶-2-基]-胺基甲酸第三丁酯(1.00 g)溶解於二甲基乙二醇(35 ml)中，且添加Pd(PPh₃)₃Cl₂(0.22 g)及碳酸鈉溶液(2.21 g溶解於2 L水中)且在90°C下加熱0.5 h。冷卻之後以水稀釋混合物，以氣仿萃取且乾燥並蒸發經組合有機相。藉由矽膠急驟層析CHCl₃/THF(4:1)純化殘留物。得到0.97 g熔點為140-146°C之標題化合物。

A4. (E)-3-{1-[4-(1-甲基-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

將(E)-3-[1-(4-溴-苯磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-N-(四氫-哌喃-2-基氧基)-丙烯醯胺(966 mg)及1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼啉-2-基)-1H-吡啶(662 mg)溶解於DME(35 ml)中，且添加(Ph₃P)₃PdCl₂(298 mg)及2 M Na₂CO₃溶液(3.2 ml)。將混合物加熱16 h至回流溫度。過濾混合物並蒸發且藉由矽膠急驟層析純化粗產物。

A5. [2-((E)-3-{1-[4-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-苯磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-丙醯基胺基)-苯基]-胺基甲酸第三丁酯

將(2-((E)-3-[1-(4-溴-苯磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙醯基胺基)-苯基)-胺基甲酸第三丁酯(3.0 g)及1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼啉-2-基)-1H-吡啶(1.71 g)溶解於DME(93 ml)中，且添加(Ph₃P)₃PdCl₂(580 mg)及2 M Na₂CO₃溶液(55 ml)，且在惰性氣氛下在回流溫度下加熱所得混合物。過濾並蒸發溶液。以水及二氯甲烷處理殘留物。分離有機相，乾燥並蒸發。藉由矽膠急驟層析純化粗產物。以

902 mg產量得到標題化合物。

A6. (E)-3-{1-[4'-(2-嗎啉-4-基-乙基)-聯苯-3-磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-N-(四氫-哌喃-2-基氧基)-丙烯醯胺

將(E)-3-[1-(3-溴-苯磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-N-(四氫-哌喃-2-基氧基)-丙烯醯胺(7.60 g)及4-{2-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼啉-2-基)-苯基]-乙基}-嗎啉(8.00 g)溶解於DME(300 ml)中。添加 $(\text{Ph}_3\text{P})_3\text{PdCl}_2$ (2.40 g)及2 M Na_2CO_3 溶液(25 ml)且在惰性氣氛下將混合物加熱5 h至回流溫度。過濾並蒸發反應混合物。在添加 NaHCO_3 溶液及乙酸乙酯之後，乾燥並蒸發有機相。藉由矽膠急驟層析純化粗產物。得到8.1 g標題化合物。

A7. (E)-3-(1-{4-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-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

將(E)-3-[1-(4-溴-苯磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-N-(四氫-哌喃-2-基氧基)-丙烯醯胺(6.8 g)及1-甲基-4-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼啉-2-基)-吡啶-2-基]-哌嗪(5.0 g)溶解於DME(300 ml)中。在惰性氣氛下添加 $(\text{Ph}_3\text{P})_3\text{PdCl}_2$ (2.1 g)及2 M Na_2CO_3 溶液(44 ml)。將混合物加熱至 100°C 持續2.5 h。在過濾及萃取之後，藉由矽膠急驟層析純化來自有機相之粗產物。藉助於氯仿/EtOH(30:1-19:1)。得到5.3 g呈淡棕色油狀物之標題化合物。

以相似方式自對應之溴化合物(10.9 g)得到(E)-3-(1-{3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-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(9.2 g)。

A8. (E)-3-{1-[4'-(3-嗎啉-4-基-丙氧基)-聯苯-3-磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-N-(四氫-哌喃-2-基氧基)-丙烯醯胺

將(E)-3-[1-(3-溴-苯磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-N-(四氫-哌喃-2-基氧基)-丙烯醯胺(4.6 g)及4-{3-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼啉-2-基)-苯氧基]-丙基}-嗎啉(3.9 g)溶解於DME(200 ml)中。在惰性氣氛下添加 $(\text{Ph}_3\text{P})_3\text{PdCl}_2$ (1.4 g)及2 M Na_2CO_3 溶液(31 ml)。將混合物加熱至 100°C 持續2 h。在過濾及萃取之後，藉由矽膠急驟層析純化來自有機相之粗產物。得到4.7 g呈淡棕色油狀物之標題化合物。

A9. (E)-3-(1-{4'-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙氧基]-聯苯-3-磺醯基}-1H-吡咯-3-基)-N-(四氫-哌喃-2-基氧基)-丙烯醯胺

將(E)-3-[1-(3-溴-苯磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-N-(四氫-哌喃-2-基氧基)-丙烯醯胺(7.9 g)及1-甲基-4-{2-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼啉-2-基)-苯氧基]-乙基}-哌嗪(9.0 g)溶解於DME(300 ml)中。在惰性氣氛下添加 $(\text{Ph}_3\text{P})_3\text{PdCl}_2$ (2.4 g)及2 M Na_2CO_3 溶液(50 ml)且將混合物加熱至 100°C 持續2 h。過濾混合物，蒸發且以乙酸乙酯及5% NaHCO_3 溶液處理殘留物。乾燥並蒸發有機相且藉由矽膠急驟層析純化粗產物。得到5.7 g標題化合物。

A10. (E)-3-{1-[5-(4-二甲基胺基甲基-苯基)-噻吩-2-磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-N-(四氫-哌喃-2-基氧基)-丙烯醯胺

將(E)-3-[1-(5-溴-噻吩-2-磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-N-(四氫-哌喃-2-基氧基)-丙烯醯胺(6.4 g)及二甲基-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼啉-2-基)-苯甲基]-胺(4.0 g)溶解於

DME(300 ml)中。在惰性氣氛下添加 $(\text{Ph}_3\text{P})_3\text{PdCl}_2$ (1.9 g)及2 M Na_2CO_3 溶液(42 ml)且將混合物加熱至 100°C 持續2 h。過濾混合物，蒸發且以乙酸乙酯及5% NaHCO_3 溶液處理殘留物。乾燥並蒸發有機相且藉由矽膠急驟層析純化粗產物。得到5.4 g標題化合物。

可根據WO 2005/070900或US 2002026052或藉由以下實例所述或與其類似地或相似地製備所需酰胺或酰胺酯。製備酰胺及其酯之其他資訊可見於J Organic Chem 2000, 65, 6458、J Organic Chem 1997, 62, 164或Synthesis, 2003, 469-483。

[5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧雜硼啶-2-基)-吡啶-2-基]-胺基甲酸第三丁酯

將5-溴-2-[(第三丁氧羰基)胺基]吡啶(1.00 g)、乙酸鉀(1.08 g)、對應之二硼烷酯(1.02 g)及 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (90 mg)溶解於DMF(22 ml)中並加熱1 h至 80°C 。在添加額外催化劑(90 mg)及在 80°C 下持續另外1小時之後，蒸發混合物且藉由矽膠急驟層析純化殘留物。

藉由選擇適當之起始材料，可如本文所述類似地或相似地製備提供本發明之最終化合物的其他相關起始化合物。

通用程序鈴木偶合

在氮下將微波瓶裝填(E)-3-[1-(4-碘-苯磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-N-(四氫-吡喃-2-基氧基)-丙烯醯胺(0.30 mmol)、酰胺(0.36 mmol)、雙(三苯基膦)氯化鈣(II)(0.015 mmol)、 Cs_2CO_3 (0.42 mmol)、乙醇(0.3 ml)、水(0.5 ml)及二甲氧基

乙烷(1.2 ml)。在 Personal Chemistry 微波烘箱中在 140°C 下加熱反應混合物 900 秒。在氧化鋁(500 mg; 中性, 活性 II-III) 上使用 DCM/MeOH(4:1) 作為溶離劑過濾且蒸發溶劑之後, 藉由製備 HPLC 純化粗產物。

蘇諾加蘇羅偶合

(E)-N-(四氫-哌喃-2-基氧基)-3-[1-(4-三甲基矽烷基乙炔基-苯磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯醯胺

在氮下將微波瓶裝填(E)-3-[1-(4-碘-苯磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-N-(四氫-哌喃-2-基氧基)-丙烯醯胺(5.00 mmol)、三甲基矽烷基乙炔(6.00 mmol)、CuI(0.50 mmol)、雙(三苯基膦)氯化鈮(II)(0.25 mmol)、三乙胺(10.0 mmol)及 THF(8 ml)。在 Personal Chemistry 微波烘箱中在 100°C 下加熱反應混合物 3600 秒。向反應混合物中添加甲醇且在氧化鋁(10 g, 中性, 活性 II-III) 上使用 MeOH 作為溶離劑過濾溶液。在蒸發溶劑之後, 藉由製備 HPLC 純化粗產物, 得到呈黃色粉末之標題化合物(2.29 mmol)。

去保護

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

向經攪拌之(E)-N-(四氫-哌喃-2-基氧基)-3-[1-(4-三甲基矽烷基乙炔基-苯磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯醯胺(0.139 mmol)於甲醇(1.2 ml)中之溶液中添加 KF(0.26 mmol)。15 min 後, 蒸發溶劑且將殘留物溶解於 DCM 中並在氧化鋁(1 g, 中性, 活性 II-III) 上使用 DCM 作為溶離劑進行過濾。在

蒸發溶劑之後得到0.0801 mmol標題化合物。

三唑形成

(E)-N-(四氫-哌喃-2-基氧基)-3-(1-{4-[1-(2-嗎啉-4-基-乙基)-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-苯磺醯基}-1H-吡咯-3-基)-丙烯醯胺

在室溫下向經攪拌之2-嗎啉基-乙基疊氮化物(0.30 mmol)於水(2 ml)中之混合物中添加在t-BuOH(1 ml)中之五水合CuSO₄(0.02 mmol)、抗壞血酸鈉(0.04 mmol)及(E)-3-[1-(4-乙炔基-苯磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-N-(四氫-哌喃-2-基氧基)-丙烯醯胺(0.30 mmol)。將反應混合物攪拌隔夜。在添加DCM之後，分離有機相，在減壓下蒸發並藉由製備HPLC純化，得到0.081 mmol標題化合物。

B1. (E)-3-[1-(4-溴-苯磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-N-(四氫-哌喃-2-基氧基)-丙烯醯胺

向3.16 g (E)-3-[1-(4-溴-苯磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯酸與170 ml DMF之混合物中添加1.06 g HOBtxH₂O及7.02 g Et₃N。將此混合物在環境溫度下攪拌70 min。添加3.99 g EDCxHCl且將反應混合物攪拌額外45 min。添加0.812 g O-(四氫-2H-哌喃-2-基)-脘且將反應混合物攪拌隔夜。蒸發溶劑且在乙酸乙酯與水之間分溶殘留物。乾燥有機相，蒸發且藉由矽膠急驟層析純化粗產物。

B2. (2-{(E)-3-[1-(4-碘-苯磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙醯基胺基}-苯基)-胺基甲酸第三丁酯

將2.5 g (E)-3-[1-(4-碘-苯磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯酸

之混合物溶解於140 ml DMF中。向此混合物中添加0.949 g HOBtxH₂O及6.27 g Et₃N。在30 min後添加3.57 g EDCxHCl且將所得混合物攪拌30 min。現添加1.29 g N-第三丁氧基羰基-鄰苯二胺且將反應混合物攪拌隔夜。蒸發溶劑且在乙酸乙酯與水之間分溶殘留物。乾燥並蒸發有機相且藉由矽膠急驟層析純化粗產物。

B3. (E)-3-[1-(5-溴-噻吩-2-磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-N-(四氫-哌喃-2-基氧基)-丙烯醯胺

將3.8 g (E)-3-[1-(5-溴-噻吩-2-磺醯基)-1H-吡咯-3-基]丙烯酸與200 ml DMF及1.6 g HOBtxH₂O及15.0 ml三乙胺之混合物在環境溫度下攪拌0.5 h。接著添加6.04 g EDCxHCL且將懸浮液再次攪拌0.5 h。最後添加1.23 g O-(四氫-2H-哌喃-2-基)-胺且將懸浮液在環境溫度下攪拌24 h。蒸發DMF且以乙酸乙酯及水萃取殘留物。在硫酸鈉上乾燥有機層並蒸發。藉由急驟層析分離標題產物。以此方法得到4.6 g黃色泡沫。

B4. (2-{(E)-3-[1-(5-溴-噻吩-2-磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯醯基胺基}-苯基)-胺基甲酸第三丁酯

將4.1g (E)-3-[1-(5-溴-噻吩-2-磺醯基)-1H-吡咯-3-基]丙烯酸與200 ml DMF及1.8 g HOBtxH₂O及16.0 ml三乙胺之混合物攪拌0.5 h。接著向混合物中添加6.6 g EDCxHCL並攪拌0.5 h。此後添加2.4 g (2-胺基-苯基)胺基甲酸第三丁酯且將懸浮液在環境溫度下攪拌24 h。蒸發DMF且以乙酸乙酯及水萃取殘留物。在硫酸鈉上乾燥有機層並蒸發。藉由急

驟層析分離標題產物。以此方法得到 3.7 g 無色固體。

B5. (2-{(E)-3-[1-(3-溴-苯磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙醯基胺基}-苯基)-胺基甲酸第三丁酯

將 5.4 g (E)-3-[1-(3-溴-苯磺醯基)-1H-吡咯-3-基]丙烯酸與 300 ml DMF 及 2.34 g HOBt \times H₂O 及 21.0 ml 三乙胺之混合物在環境溫度下攪拌 0.5 h。接著向混合物中添加 8.8 g EDC \times HCL 並將其再在環境溫度下攪拌 0.5 h。最後添加 3.2 g (2-胺基-苯基)胺基甲酸第三丁酯且將懸浮液在環境溫度下攪拌 24 h。蒸發 DMF 且以乙酸乙酯及水萃取殘留物。在硫酸鈉上乾燥有機層。藉由急驟層析分離標題產物。以此方法得到 6.3 g 黃色泡沫。

B6. (E)-3-[1-(3-溴-苯磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-N-(四氫-哌喃-2-基氧基)-丙烯醯胺

將 6.1 g (E)-3-[1-(3-溴-苯磺醯基)-1H-吡咯-3-基]丙烯酸與 300 ml DMF 及 2.6 g HOBt \times H₂O 及 24.0 ml 三乙胺之混合物在環境溫度下攪拌 0.5 h。接著添加 9.8 g EDC \cdot HCL 且將懸浮液在環境溫度下再次攪拌 0.5 h。此後添加 2.0 g O-(四氫-2H-哌喃-2-基)-胺且將懸浮液在環境溫度下攪拌 24 h。蒸發 DMF 且以乙酸乙酯及水萃取殘留物。在硫酸鈉上乾燥有機層。藉由急驟層析分離標題化合物。以此方法得到 6.3 g 黃色泡沫。

B7. (2-{(E)-3-[1-(4-溴-苯磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙醯基胺基}-苯基)-胺基甲酸第三丁酯

將 3.1 g (E)-3-[1-(4-溴-苯磺醯基)-1H-吡咯-3-基]丙烯酸

與 170 ml DMF 及 1.3 g HOBt·H₂O 及 12.0 ml 三乙胺之混合物攪拌 0.5 h。接著添加 4.9 g EDC·HCL 且將懸浮液在環境溫度下再次攪拌 0.5 h。此後添加 1.8 g (2-胺基-苯基)胺基甲酸第三丁酯且將混合物在環境溫度下攪拌 24 h。蒸發 DMF 且以乙酸乙酯及水萃取殘留物。在硫酸鈉上乾燥有機層。藉由急驟層析分離標題化合物。

B8. (E)-3-[1-(4-碘-苯磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-N-(四氫-哌喃-2-基氧基)-丙烯醯胺

以如對化合物 B1 所述之相似或類似方式製備標題化合物。

C1. (E)-3-[1-(4-溴-苯磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯酸

相似於對應之碘類似物 C2 製備標題化合物。

C2. (E)-3-[1-(4-碘-苯磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯酸

將 6.69 g (E)-3-[1-(4-碘-苯磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯酸第三丁酯於 180 ml 二氯甲烷及 18.1 ml TFA 中之混合物在環境溫度下攪拌過週末。蒸發反應混合物且以甲苯洗滌粗產物並在真空內乾燥。

C3. (E)-3-[1-(4-溴-苯磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯酸

將 7.0 g (E)-3-[1-(4-溴-苯磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯酸第三丁酯與 200 ml 二氯甲烷及 21.0 ml TFA 之混合物在環境溫度下攪拌 24 h。蒸發二氯甲烷及 TFA 且將殘留物與甲苯共蒸發 3 次。以此方法得到 6.0 g 標題化合物。

C4. (E)-3-[1-(3-溴-苯磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯酸

將 2.0 g (E)-3-[1-(3-溴-苯磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯酸

第三丁酯與 60 ml 二氯甲烷及 6.0 ml TFA 之混合物在環境溫度下攪拌 24 h。蒸發二氯甲烷及 TFA 且將殘留物與甲苯共蒸發數次。以此方法得到 0.77 g 棕色固體。

C5. (E)-3-[1-(5-溴-噻吩-2-磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯酸

將 4.5 g (E)-3-[1-(5-溴-噻吩-2-磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯酸第三丁酯與 85.0 ml 二氯甲烷及 13.0 ml TFA 之混合物在環境溫度下攪拌 24 h。蒸發二氯甲烷及 TFA 且將殘留物與甲苯共蒸發 3 次。以此方法得到 3.8 g 淡粉色固體。

D1. (E)-3-[1-(4-碘-苯磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯酸第三丁酯

將 0.85 g NaH(在油中 60%)於 70 ml THF 中之混合物冷卻至 -30°C 且在此溫度下添加 5 g (E)-3-(1H-吡咯-3-基)-丙烯酸第三丁酯。將混合物攪拌 30 min 且在 -30°C 下添加 9.4 g 4-碘苯磺醯基氯。將反應混合物在環境溫度下攪拌 5 h 並以 25 ml 水中止。分離有機相且以 40 ml 乙酸乙酯洗滌水相 3 次。在硫酸鈉上乾燥經組合有機萃取物並蒸發。藉由矽膠急驟層析純化粗產物。

D2. (E)-3-[1-(5-溴-噻吩-2-磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯酸第三丁酯

將 0.53 g NaH(60%)與 40.0 ml THF 之混合物冷卻至 -30°C 且添加 3.1 g (E)-3-(1H-吡咯-3-基)-丙烯酸第三丁酯。在添加期間逸出氣體。將溶液在環境溫度下攪拌 0.5 h。接著在 -30°C 下添加 5.0 g 5-溴噻吩-2-磺醯基氯。將混合物在環境溫度下攪拌 24 h。以水水解 NaH 且以乙酸乙酯萃取溶液。藉

由急驟層析分離標題化合物。以此方法得到4.5 g無色晶體。

D3. (E)-3-[1-(3-溴-苯磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯酸第三丁酯

將0.77 g NaH(60%)與65.0 ml THF之混合物冷卻至-30°C。接著添加3.2g (E)-3-(1H-吡咯-3-基)-丙烯酸第三丁酯。在添加期間逸出氣體。將溶液在環境溫度下攪拌0.5 h。最後在-30°C下添加5.0 g 3-溴苯磺醯基氣。將懸浮液在環境溫度下攪拌24 h。以水處理懸浮液且以乙酸乙酯萃取溶液。在硫酸鈉上乾燥有機層並蒸發。將殘留物(油狀物)自甲醇中結晶。在真空內乾燥晶體。以此方法得到5.7 g無色晶體。

D4. (E)-3-[1-(4-溴-苯磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯酸第三丁酯

將0.85 g NaH與70.0 ml THF之混合物冷卻至-30°C且添加5.0 g (E)-3-(1H-吡咯-3-基)-丙烯酸第三丁酯。在添加期間逸出氣體。將溶液在環境溫度下攪拌0.5 h。接著在-30°C下添加7.9 g 4-溴苯磺醯基氣。將懸浮液在環境溫度下攪拌3 h。以水處理混合物且接著以乙酸乙酯萃取。藉由急驟層析分離標題化合物。以此方法得到7.0 g無色固體。

E1. (E)-3-(1H-吡咯-3-基)-丙烯酸第三丁酯

在氮下在-30°C下將5.29 g 60%氫化鈉懸浮於100 ml四氫呋喃中。向懸浮液中添加27.81 g二膦酸基乙酸第三丁酯並緩慢溫至室溫且攪拌30分鐘。此後在-30°C下再冷卻混合物且向其中添加5.24 g 1H-吡咯-3-甲醛(化合物F1)並在-30°C下攪拌30分鐘。將懸浮液緩慢溫至室溫且添加200 ml氨水

溶液。接著以乙酸乙酯萃取該懸浮液。在 Na_2SO_4 上乾燥經組合有機相，過濾並在真空下蒸發。使用自2:1至1:1之正己烷-乙酸乙酯梯度藉由矽膠急驟層析純化粗產物以得到9.68 g呈淺黃色固體之標題化合物。

MS (EI): 193.1 (M^+); 137.1 ($\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_8$, 100%)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 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)。

F1. 1H-吡咯-3-甲醛

將4.70 g二甲基-(1H-吡咯-3-基亞甲基)氯化銨(化合物G1)溶解於500 ml 5.0%氫氧化鈉水溶液中並在環境溫度下攪拌4小時。此後以 CH_2Cl_2 完全萃取反應混合物。在 Na_2SO_4 上乾燥經組合有機相。接著將其過濾並在真空下蒸發。使用石油醚/乙醚1:1溶離劑藉由矽膠急驟層析純化粗產物以得到3.01 g呈淺黃色固體之標題化合物。

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

$^1\text{H-NMR}$ (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)。

G1. 二甲基-(1H-吡咯-3-基亞甲基)氯化銨

在氮下在0-5°C下將10.60 g (氯亞甲基)二甲基氯化銨及6.25 g N-(三異丙基矽烷基)-吡咯懸浮於200 ml CH_2Cl_2 中。將懸浮液溫至60°C並攪拌30分鐘。此後將混合物冷卻至環境溫度。過濾懸浮液並以乙醚洗滌以得到5.67 g呈灰色固體

之標題化合物。

MS (ESI): 123.3 (MH⁺, 100%)

¹H-NMR (DMSO-d₆): 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)。

使用與本文所述之彼等程序相似但具有對起始材料之合適選擇的程序可製備其他相關化合物，該等起始材料在本文中明確地描述或可以熟習此項技術者已知之方式或類似於或相似於本文所述之材料而製備。

商業用途

本發明之化合物具有使其可應用於商業之寶貴的藥理學特性及效應，諸如該等化合物由於與抑制組蛋白脫乙酰基酶活性及功能相關之特性而在商業上可用。

"組蛋白脫乙酰基酶"(HDAC)意謂對受質蛋白內離胺酸殘基之 ϵ 乙酰基具有活性的酶。HDAC受質為組蛋白H2A、H2B、H3或H4蛋白及同功異型物，但存在不同於組蛋白之受質蛋白，如(但不限於)熱休克蛋白90(Hsp90)、微管蛋白或腫瘤抑制蛋白p53。特定言之，組蛋白脫乙酰基酶催化此等受質蛋白內之離胺酸殘基之 ϵ 乙酰基的水解，從而形成游離之離胺酸胺基。

藉由本發明之化合物抑制組蛋白脫乙酰基酶意謂抑制一或多種HDAC同功酶(尤其為選自目前已知之組蛋白脫乙酰基酶，即HDAC1、2、3及8(類型I)及HDAC4、5、6、7、10(類

型II)，HDAC11以及NAD⁺依賴性類型III(Sir2同系物)的同功酶)之活性及功能。在一些較佳實施例中，此抑制至少為約50%，較佳至少為75%且更佳為90%以上。此抑制較佳對特定組蛋白脫乙酰基酶類型(例如HDAC類型I酶)、具有最高病理生理學相關性之同功酶的選擇(例如HDAC1、2、3酶)或單一同功酶(例如HDAC1酶)具有特異性。因此在本發明之意義中組蛋白脫乙酰基酶抑制劑為可與組蛋白脫乙酰基酶相互作用並抑制其活性(特定言之為其酶活性)之化合物。上下文中"端基"定義在組蛋白脫乙酰基酶抑制劑內負責與酶之活性位點(例如Zn²⁺離子)相互作用的殘基。

在對各種型式及來源之酶活性的生化檢定中測定組蛋白脫乙酰基酶之抑制作用。得自核或細胞提取物或藉由確定HDAC同功酶在結腸桿菌、昆蟲細胞或哺乳動物細胞中的異源表現而使用HDAC活性。由於HDAC同功酶在多蛋白複合體中具有活性且形成同二聚體及異二聚體，因此得自人類癌細胞(例如人類子宮頸癌細胞株HeLa)之核提取物較佳。此等核提取物含有類型I酶及類型II酶，但富含類型I酶。對於重組HDAC同功酶之表現而言，哺乳動物表現系統(如HEK293細胞)較佳。HDAC同功酶作為具有親和標記(如FLAG抗原決定基)之融合蛋白表現。藉由親和層析法純化單獨的經標記之蛋白或純化其與內源蛋白(例如其他HDAC同功酶及共活化因子/平臺蛋白)之複合體。詳細描述生化檢定且其為熟習此項技術者所熟知。組蛋白、衍生自組蛋白或其他HDAC受質之肽以及乙酰化離胺酸模擬劑作為受質

使用。一種較佳混雜HDAC受質為與螢光團7-胺基甲基香豆素(AMC)偶合之三肽Ac-NH-GGK(Ac)。

本發明進一步係關於本發明之化合物用於抑制細胞及組織中組蛋白脫乙酰基酶活性之用途，該抑制作用導致受質蛋白之高度乙酰化及作為功能性結果的(例如)基因表現之誘導或抑制、蛋白降解誘導、細胞週期停滯、分化誘導及/或細胞凋亡誘導。

組蛋白脫乙酰基酶抑制劑之細胞活性包括任何關於組蛋白脫乙酰基酶抑制作用之細胞作用，特定言之為蛋白高度乙酰化、轉錄抑制及活化、細胞凋亡誘導、分化及/或細胞毒性。

術語"細胞凋亡誘導"及類似術語用於鑑別在與化合物接觸之細胞中進行漸進式細胞死亡的化合物。藉由所接觸之細胞內之複合生化事件(諸如半胱胺酸特異性蛋白酶("卡斯卡蛋白酶")之活化及染色質之碎裂)定義"細胞凋亡"。與該化合物接觸之細胞中的細胞凋亡誘導不必與細胞增殖或細胞分化之抑制相聯繫。增殖抑制、分化誘導及/或細胞凋亡誘導較佳對具有異常細胞生長之細胞具有特異性。

"分化誘導"係被定義為細胞再程式化過程，其導致在G0之可逆或不可逆細胞週期停滯及某一特化正常細胞類型或組織之典型基因子集的再表現(例如乳脂蛋白及脂肪在乳腺癌細胞中之再表現)。

"細胞毒性"一般而言意謂在哺乳動物細胞(尤其為人類癌細胞)中活體外停滯增殖及/或誘導細胞凋亡性細胞死亡。

對細胞增殖、細胞凋亡或分化之量化的檢定為專家及技術現狀所熟知。舉例而言，使用阿拉馬藍(Alamar Blue)/刃天青檢定(O'Brian等人，Eur j Biochem 267, 5421-5426, 2000)量化與細胞增殖相關之代謝活性，且藉由用由Roche商業化之細胞死亡偵測ELISA量測染色質碎裂來量化細胞凋亡誘導。藉由使用西方墨點法之特定抗體量測核心組蛋白乙醯化、使用分別回應啟動子或啟動元素(例如p21啟動子或spl位點作為回應元素)之報導基因檢定或最後使用藉由核心組蛋白之乙醯化特定抗體之再次的影像分析給出用於HDAC受質高度乙醯化測定之細胞檢定的實例。

本發明之化合物因其HDAC抑制性、抗增殖性及/或細胞凋亡誘導性活性而可應用於商業，該活性可在對其響應之疾病(諸如任何本文所提及之彼等疾病)之治療或預防中有益。

本發明進一步係關於藉由投與需要此治療之哺乳動物(尤其為人類)有效量的本發明之化合物來治療、改善或預防細胞瘤形成的方法。"瘤形成"係由顯示異常細胞增殖及/或存活及/或分化阻斷之細胞來定義。術語"瘤形成"包括良性瘤形成(其藉由細胞高度增殖、不能在活體內形成侵襲性轉移腫瘤而描述)及相反之惡性瘤形成(其藉由具有多細胞及生化異常、能形成全身性疾病(例如形成遠處器官腫瘤轉移)的細胞而描述)。

本發明之化合物尤其可用於治療惡性瘤形成，其亦描述為癌症，特徵在於腫瘤細胞最後轉移至遠處器官或組織。

以本發明之化合物治療之惡性瘤形成的實例包括實體腫瘤及血液腫瘤。實體腫瘤由乳房、膀胱、骨、腦、中樞及周邊神經系統、結腸、內分泌腺(例如甲狀腺及腎上腺皮質)、食道、子宮內膜、生殖細胞、頭及頸、腎臟、肝、肺、咽喉、間皮瘤、卵巢、胰腺、攝護腺、直腸、腎、小腸、軟組織、睪丸、胃、皮膚、輸尿管、陰道及陰戶的腫瘤例示。惡性瘤形成包括由視網膜胚細胞瘤及威爾姆氏瘤(Wilms tumor)所例示之遺傳性癌症。此外，惡性瘤形成包括該等器官之原發腫瘤及對應的遠處器官之繼發腫瘤("腫瘤轉移")。血液腫瘤由侵襲性及惰性形式之白血病及淋巴瘤(亦即非何傑金氏病(non-Hodgkins disease))、慢性及急性骨髓性白血病(CML/AML)、急性淋巴母細胞白血病(ALL)、何傑金氏病(Hodgkins disease)、多發性骨髓瘤及T細胞淋巴瘤例示。亦包括骨髓發育不良症候群、漿細胞瘤形成、副腫瘤症候群、原發位點不明之癌症以及AIDS相關惡性疾病。

應注意癌症疾病及惡性瘤形成並非必然要求形成遠處器官中之轉移。某些腫瘤經由其侵襲性生長特性對初始器官本身產生破壞性影響。此等影響可導致組織及器官結構之破壞，最後導致指定器官功能之衰竭。

贅生性細胞增殖亦可影響正常細胞行為及器官功能。舉例而言，新血管之形成(被描述為新血管生成之過程)由腫瘤或腫瘤轉移誘導。本發明之化合物可用於商業上治療由良性或贅生性細胞增殖所引起之病理生理學相關過程，諸如(但不限於)由血管內皮細胞之非生理學增殖引起的新血管

生成。

抗藥性對於標準癌症治療學之頻繁失敗尤為重要。此抗藥性係由各種細胞及分子機制引起，如藥物流出泵之過度表現、細胞目標蛋白內之突變或由染色體易位所形成之融合蛋白。本發明之化合物的商業適用性不限於對患者之一線治療。對癌症化學治療劑或目標特異性抗癌藥物有抗性之患者亦可以此等化合物進行治療，例如持續二線或三線治療週期。一傑出實例由具有PML-RAR α 融合蛋白、對使用類視色素之標準療法有抗性之急性前髓細胞白血病患者給出。可藉由使用HDAC抑制藥物(如本發明之化合物)之治療使此等患者再次對類視色素敏感。

本發明另外提供一種用於治療患有不同於細胞瘤形成之疾病、對組蛋白脫乙酰基酶抑制劑療法敏感之哺乳動物(尤其為人類)的方法，該方法包含投與該哺乳動物具有藥理學活性且治療上有效且可耐受之量的本發明之化合物。此等非惡性疾病包括

- (i) 關節病及骨病理學疾病，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) 自體免疫疾病，如全身性紅斑性狼瘡症及移植排斥
- (iii) 高度增殖性疾病，諸如牛皮癬或平滑肌細胞增殖(包括血管增殖性病狀、動脈硬化症及再狹窄)
- (iv) 急性及慢性發炎疾病及皮膚病，諸如潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病(Crohns disease)、過敏性鼻炎、過敏性皮炎、囊腫性纖維化、慢性阻塞性支氣管炎及哮喘

- (v) 子宮內膜異位、子宮纖維瘤、子宮內膜增生及良性攝護腺增生
- (vi) 心功能不全
- (vii) 抑制性免疫抑制病症，如HIV感染
- (viii) 神經病理學病狀，如帕金森病(Parkinson disease)、阿茲海默病(Alzheimer disease)或聚麩醯胺酸相關病狀
- (ix) 可藉由在基因療法中加強內源基因表現以及增強轉殖基因表現而得以治療之病理病症。

本發明之化合物可用於商業上治療、預防或改善如本文所述具有良性及惡性行為之疾病，諸如(高度)增殖性疾病及/或回應於細胞凋亡誘導之病狀及/或回應於細胞分化之病狀，例如良性或惡性瘤形成，尤其為癌症，諸如任何上文所述之彼等癌症疾病。

就本文所提及之其特性、功能及用途而言，期望本發明之化合物藉由相關之寶貴且所要之作用而顯著，諸如藉由低毒性、普遍高生物可用性(諸如良好之腸吸收)、高治療窗口、無顯著副作用及/或其他與其治療及醫藥學適用性(例如溶解行為)相關之有利作用。

本發明進一步包括一種用於治療患有上述病症、不適、病狀或疾病中之一者之哺乳動物(包括人類)的方法。此方法包含投與需要此治療之受檢者具有藥理學活性且治療上有效且可耐受之量的本發明之化合物中之一或多種，該等化合物藉由抑制組蛋白脫乙酰基酶且一般而言藉由調節蛋白乙酰化來起作用，誘導各種細胞作用，特定言之為基因表

現之誘導或抑制、停滯細胞增殖、誘導細胞分化及/或誘導細胞凋亡。

本發明進一步包括一種用於治療哺乳動物(包括人類)所患有回應於或對抑制組蛋白脫乙酰基酶敏感之疾病及/或病狀(尤其上述彼等疾病，諸如細胞瘤形成或如上文所指出之不同於細胞瘤形成的疾病)的方法，其包含在需要時投與該等哺乳動物具有藥理學活性且治療上有效且耐受之量之一或多個根據本發明的磺醯基吡咯化合物。

本發明進一步包括可在上述疾病(尤其為癌症)中用於調節活體內蛋白乙酰化、基因表現、細胞增殖、細胞分化及/或細胞凋亡之治療方法，其包含投與需要此治療之受檢者具有藥理學活性且治療上有效且可耐受之量的本發明之化合物中之一或多種，該等化合物藉由抑制組蛋白脫乙酰基酶來起作用。

本發明進一步提供一種藉由使細胞與本發明之化合物接觸來調節內源或異源啟動子活性的方法。

本發明進一步係關於本發明之化合物之用途，其用於製造供治療及/或預防及/或改善本文所提及之疾病、病狀、不適及/或病症用之醫藥組合物。

本發明進一步係關於本發明之化合物之用途，其用於製造供治療及/或預防回應於組蛋白脫乙酰基酶抑制作用或對組蛋白脫乙酰基酶抑制作用敏感之疾病及/或病狀(尤其為上述彼等疾病，諸如如上文所指出之細胞瘤形成或不同於細胞瘤形成之疾病)用之醫藥組合物。

本發明進一步係關於本發明之化合物用於製造具有組蛋白脫乙酰基酶抑制活性之醫藥組合物的用途。

本發明進一步係關於本發明之化合物用於製造供抑制或治療諸如良性或惡性瘤形成(例如癌症)之細胞瘤形成用之醫藥組合物的用途。

本發明進一步係關於本發明之化合物之用途，其用於製造可用於治療、預防或改善回應於停滯異常細胞生長之疾病(諸如具有良性或惡性行為之(高度)增殖性疾病，諸如任何本文所提及之彼等疾病，尤其為癌症，諸如任何上文所述之彼等癌症疾病)的醫藥組合物。

本發明進一步係關於本發明之化合物的用途，其用於製造可用於治療、預防或改善回應於細胞凋亡誘導之病狀(諸如任何本文所提及之彼等疾病，尤其為癌症，諸如任何上文所述之彼等癌症疾病)的醫藥組合物。

本發明進一步係關於本發明之化合物的用途，其用於製造可用於治療、預防或改善回應於分化誘導之病狀(諸如任何本文所提及之彼等疾病，尤其為癌症，諸如任何上文所述之彼等癌症疾病)的醫藥組合物。

本發明進一步係關於本發明之化合物的用途，其用於製造可用於治療、預防或改善良性或惡性瘤形成(尤其為癌症，諸如任何上文所述之彼等癌症疾病)之醫藥組合物。

本發明進一步係關於本發明之化合物的用途，其用於製造可用於治療不同於細胞瘤形成且對組蛋白脫乙酰基酶抑制劑療法敏感之疾病(諸如之前所提及之非惡性疾病)的醫

藥組合物。

本發明進一步係關於本發明之化合物的用途，其用於製造用於在回應於組蛋白脫乙酰基酶活性抑制或回應於其功能結果之疾病的治療中抑制組蛋白脫乙酰基酶活性的醫藥組合物。

本發明進一步係關於一種用於治療、預防或改善哺乳動物(尤其為人類患者)中本文所提及之疾病、病狀、不適及/或病症的方法，其包含投與該有此需要之哺乳動物具有藥理學活性且治療上有效且可耐受之量的一或多種本發明之化合物。

本發明進一步係關於本發明之化合物用於治療及/或預防疾病(尤其為所提及之疾病)的用途。

本發明進一步係關於包含本發明之化合物中之一或多種及醫藥學上可接受之載體或稀釋劑的醫藥組合物。

本發明進一步係關於包含本發明之化合物中之一或多種及醫藥學上可接受之助劑及/或賦形劑的醫藥組合物。

本發明進一步係關於包含本發明之化合物中之一或多種及醫藥學上可接受之稀釋劑、賦形劑及/或載體的組合，其例如用於治療、預防或改善具有良性或惡性行為之(高度)增殖性疾病及/或回應於細胞凋亡誘導之病狀，諸如良性或惡性瘤形成，例如癌症，諸如任何上文所述之彼等癌症疾病。

本發明進一步係關於具有組蛋白脫乙酰基酶抑制活性之本發明之醫藥組合物。

本發明進一步係關於具有細胞凋亡誘導活性之本發明之醫藥組合物。

本發明進一步係關於具有抗增殖活性之本發明之醫藥組合物。

本發明進一步係關於具有細胞分化誘導活性之本發明之醫藥組合物。

本發明進一步係關於包含本發明之化合物中之一或多種及醫藥學上可接受之載體或稀釋劑的醫藥組合物在製造用於治療及/或預防所提及之疾病之醫藥學產品(諸如市售包裝)上的用途。

此外，本發明係關於一種製品，其包含包裝材料及內含在該包裝材料內之醫藥劑，其中該醫藥劑在治療上可有效抑制組蛋白脫乙酰基酶效應、改善組蛋白脫乙酰基酶介導之病狀的症狀，且其中該包裝材料包含標籤或包裝插頁，其表明該醫藥劑可用於預防或治療組蛋白脫乙酰基酶介導之病狀，且其中該醫藥劑包含一或多種本發明之化合物。包裝材料、標籤及包裝插頁與用於具有相關用途之藥物的通常被視為標準包裝材料、標籤及包裝插頁之物相似或類似。

由本身已知且為熟習此項技術者所熟悉之方法製備本發明之醫藥組合物。作為醫藥組合物，本發明之化合物(=活性化合物)單獨使用或較佳以與合適醫藥學助劑及/或賦形劑之組合，(例如)以錠劑、包衣錠劑、膠囊劑、囊片劑、栓劑、貼片劑(例如作為TTS)、乳劑、懸浮劑、凝膠劑或溶液

劑之形式使用，活性化合物含量宜在0.1%與95%之間且其中藉由適當選擇助劑及/或賦形劑可得到極其適合於該活性化合物及/或所要起始作用時間的醫藥學投與劑形(例如緩釋劑型或腸溶劑型)。

熟習此項技術者依據其專業知識熟悉適用於所要醫藥學調配物、製劑或組合物之助劑、媒劑、稀釋劑、載劑或佐劑。除溶劑外，亦可使用成凝膠劑、軟膏基劑及其他活性化合物賦形劑，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。

本發明之化合物、醫藥組合物或組合的投與可以任何通常所接受之此項技術中可用之投與模式進行。合適投與模式之說明性實例包括靜脈內、經口、經鼻、非經腸、局部、經皮及直腸傳遞。經口及靜脈內傳遞較佳。

對於治療皮膚病而言，本發明之化合物特定言之以適用於局部敷用之彼等醫藥組合物形式投與。為製造醫藥組合物，本發明之化合物(=活性化合物)較佳與合適醫藥學助劑混合且經進一步處理以得到合適醫藥學調配物。合適醫藥學調配物例如為粉末、乳液、懸浮液、噴霧、油、軟膏、脂肪軟膏、乳霜、糊狀物、凝膠或溶液。

由本身已知之方法製備本發明之醫藥組合物。本發明之化合物(=活性化合物)的給藥係以組蛋白脫乙酰基酶抑制劑之慣用數量級進行。因而用於治療皮膚病之局部敷用形式(諸如軟膏)含有濃度為(例如)0.1%-99%之活性化合物。在全身性療法(口服)之狀況下慣用劑量可介於每天0.03與60

mg/kg之間，在全身性療法(靜脈內)之狀況下可介於0.03與60 mg/kg/h之間。在另一實施例中，在全身性療法(口服)之狀況下慣用劑量介於每天0.3與30 mg/kg之間，在全身性療法(靜脈內)之狀況下介於0.3與30 mg/kg/h之間。

對各狀況下必需之活性化合物之最佳給藥方案及藥物持續時間(尤其為最佳劑量及投與方式)的選擇可由熟習此項技術者基於其專業知識確定。

視待治療或待預防之特定疾病而定，通常經投與以治療或預防該疾病之額外治療活性劑可視情況與本發明之化合物共投與。如本文所使用，通常經投與以治療或預防特定疾病之額外治療劑被稱為適用於所治療之疾病。

舉例而言，本發明之化合物可與一或多種用於治療如之前所提及之疾病的標準治療劑或輻射相組合。

因而，在一特定實施例中，本發明之化合物可與一或多種技術已知之抗癌劑(諸如與一或多種技術已知之化學治療劑及/或如下文所述之目標特異性抗癌劑)及/或輻射相組合。

通常用於組合療法之已知化學治療劑抗癌劑之實例包括(但不限於)：(i) 烷基化/胺基甲醯化劑，諸如環磷醯胺(Endoxan®)、依氟法米(Ifosfamid)(Holoxan®)、塞替派(Thiotepa)(Thiotepa Lederle®)、美法侖(Melphalan)(Alkeran®)或氯乙基亞硝基脲(chloroethylnitrosourea, BCNU)；(ii) 鉑衍生物，如順鉑(Platinex® BMS)、奧賽力鉑(oxaliplatin)或卡鉑(carboplatin)(Cabroplat® BMS)；(iii)

抗有絲分裂劑/微管蛋白抑制劑，諸如長春蔓生物鹼(長春新鹼(vincristine)、長春花鹼(vinblastine)、長春瑞賓(vinorelbine))；紫杉烷類(諸如太平洋紫杉醇(Paclitaxel)(Taxol®)、歐洲紫杉醇(Docetaxel)(Taxotere®)及類似物以及其新調配物及共軛物；埃坡黴素(epothilone)，諸如埃坡黴素B(Patupilone®)、氮雜埃坡黴素(Azaepothilone)(Ixabepilone®)或ZK-EPO(完全合成埃坡黴素B類似物)；(iv) 拓撲異構酶抑制劑，諸如蔥環黴素(由羥道諾紅黴素(Doxorubicin)/Adriblastin®例示)、艾皮多非毒素(epipodophyllotoxine)(由依託泊苷(Etoposide)/Etopophos®例示)及喜樹鹼及喜樹鹼類似物(由伊立替康(Irinotecan)/Camptosar®或拓撲替康(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/Cytarabine)(Alexan®)或吉西他賓(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(Farmitrexat®)或培美曲唑(pemetrexed)(Alimta®)。

用於實驗或標準癌症治療之目標特異性抗癌藥物類型之實例包括(但不限於)：(i) 激酶抑制劑，諸如伊馬替尼(Imatinib)(Glivec®)、ZD-1839/吉非替尼(Gefitinib)(Iressa®)、Bay43-9006(索拉非尼(Sorafenib))、SU11248/順尼替尼(Sunitinib)(Sutent®)或OSI-774/埃羅替尼(Erlotinib)

(Tarceva®)；(ii)蛋白酶體抑制劑，諸如PS-341/朋替左米(Bortezumib)(Velcade®)；(iii)熱休克蛋白90抑制劑，如17-烯丙基胺基格爾德黴素(17-AAG)；(iv)血管靶向劑(VTA)(如康柏斯汀A4(combretastin A4)磷酸鹽或AVE8062/AC7700)及抗血管生成藥(如VEGF抗體，諸如貝伐單抗(Bevacizumab)(Avastin®))或KDR酪胺酸激酶抑制劑(諸如PTK787/ZK222584(凡塔藍尼(Vatalanib)))；(v)單株抗體，諸如曲妥珠單抗(Trastuzumab)(Herceptin®)或利妥昔單抗(Rituximab)(MabThera/Rituxan®)或阿侖單抗(Alemtuzumab)(Campath®)或托西單抗(Tositumab)(Bexxar®)或C225/西妥昔單抗(Cetuximab)(Erbix®)或貝法單抗(Avastin)(見上文)以及單株抗體之突變體及共軛物，例如吉妥珠單抗奧唑米星(Gemtuzumab ozogamicin)(Mylotarg®)或替伊莫單抗(Ibritumomab tiuxetan)(Zevalin®)，及抗體片段；以及單株抗體及抗體片段之突變體及共軛物；(vi)基於寡核苷酸之治療劑，如G-3139/歐布裏美(Oblimersen)(Genasense®)；(vii)類Toll受體/TLR 9促效劑，如Promune®；TLR 7促效劑，如咪喹莫特(Imiquimod)或依沙托賓(Isatoribine)及其類似物；或TLR 7/8促效劑，如雷斯喹莫(Resiquimod)以及作為TLR 7/8促效劑之免疫刺激RNA；(viii)蛋白酶抑制劑；(ix)激素治療劑，包括抗雌激素，諸如他莫西芬(Tamoxifen)或雷諾昔芬(Raloxifen)；抗雄激素，諸如氟他胺(Flutamide)或康士得(Casodex)；LHRH類似物，諸如亮丙利得(Luprolide)、戈舍瑞林(Goserelin)或曲普瑞林(Triptorelin)；及

芳香酶抑制劑。

可用於組合療法之其他已知目標特異性抗癌劑包括博萊黴素(bleomycin)、類視色素(諸如全反式視黃酸(ATRA))、DNA甲基轉移酶抑制劑(諸如2-脫氧胞苷衍生物地西他賓(Docagen®)及5-氮雜胞苷)、阿拉諾新(alanosine)、細胞激素(諸如介白素-2)、干擾素(諸如干擾素 α 2或干擾素 γ)、死亡受體促效劑(諸如TRAIL)、DR4/5促效劑抗體、FasL及TNF-R促效劑，及最後不同於本發明之化合物的組蛋白脫乙酰基酶抑制劑，諸如SAHA、PXD101、MS275、MGCD0103、縮肽(Depsipeptide)/FK228、NVP-LBH589、NVP-LAQ824、丙戊酸(VPA)及丁酸鹽。

任何下列藥物可作為在本文所提及之共治療中與本發明之化合物組合使用的例示性抗癌劑而提及(但不限於)：5FU、放線菌素D(actinomycin 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 、 EDELFOSSINE 、
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 、 IFOSFAMIDE 、 IMATINIB 、
● IMPROSULFAN 、 INFLIXIMAB 、 IRINOTECAN 、
IXABEPILONE 、 LANREOTIDE 、 LETROZOLE 、
LEUPRORELIN 、 LOBAPLATIN 、 LOMUSTINE 、
LUPROLIDE 、 MELPHALAN 、 MERCAPTOPYRINE 、
METHOTREXATE 、 METUREDEPA 、 MIBOPLATIN 、
MIFEPRISTONE 、 MILTEFOSSINE 、 MIRIMOSTIM 、
MITOGUAZONE 、 MITOLACTOL 、 MITOMYCIN 、
MITOXANTRONE 、 MIZORIBINE 、 MOTEXAFIN 、
MYLOTARG 、 NARTOGRASTIM 、 NEBAZUMAB 、

NEDAPLATIN 、 NILUTAMIDE 、 NIMUSTINE 、
OCTREOTIDE 、 ORMELOXIFENE 、 OXALI-PLATIN 、
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 、
TRIAZQUONE 、 TRIMETREXATE 、 TRIPTORELIN 、
TROFOSFAMIDE 、 UREDEPA 、 VALRUBICIN 、 VATALANIB 、
VERTEPORFIN 、 VINBLASTINE 、 VINCRISTINE 、
VINDESINE 、 VINOURELBINE 、 VOROZOLE 及 ZEVALIN 。

作為本發明之化合物之組合搭配物的上文所提及之抗癌劑意謂包括其醫藥學上可接受之衍生物，諸如其醫藥學上

可接受之鹽。

熟習此項技術者基於其此類專業知識而瞭解共投與之額外治療劑之總日劑量及投與形式。該(等)總日劑量可在大範圍內變化。

在實踐本發明中且視其上述使用之細節、特徵或目的而定，本發明之化合物可以與一或多種標準療法之組合療法投與，該組合療法(諸如作為組合單位劑型，作為單獨單位劑型，作為臨近離散單位劑型，作為固定或非固定組合，作為部分套組或作為混雜物)，該等標準療法特定言之為技術已知抗癌劑(化學治療劑及/或目標特異性抗癌劑)，諸如任何上述彼等。

就此而言，本發明進一步係關於包含第一活性成分(其為至少一種本發明之化合物)及第二活性成分(其為至少一種技術已知之標準治療劑，例如技術已知之抗癌劑，諸如上述抗癌劑中之一或多種)的組合，該等成分單獨、連續、同步、同時或依序交錯用於治療中，諸如在本文所提及之任何彼等疾病的治療中。

根據本發明之術語"組合"可以固定組合、非固定組合或部分套組形式存在。

"固定組合"係定義為其中該第一活性成分及該第二活性成分共同存在於一個單位劑量中或單一實體中的組合。"固定組合"之一實例為其中該第一活性成分及該第二活性成分以用於同步投與之混雜物形式(諸如在調配物中)存在的醫藥組合物。"固定組合"之另一實例為其中該第一活性成

分及該第二活性成分存在於一個單位中而並非混雜物中的醫藥組合。

"部分套組"係定義為其中該第一活性成分及該第二活性成分存在於一個以上單位中的組合。"部分套組"之一實例為其中該第一活性成分及該第二活性成分單獨存在的組合。部分套組之組份可單獨、連續、同步、同時或依序交錯投與。

本發明進一步係關於包含第一活性成分(其為至少一種本發明之化合物)及第二活性成分(其為至少一種技術已知之抗癌劑，諸如上述抗癌劑中之一或多種)且視情況包含醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑的醫藥組合物，該等成分單獨、連續、同步、同時或依序交錯用於治療中，諸如用於回應於組蛋白脫乙酰基酶抑制作用或對其敏感之疾病(尤其為回應於細胞凋亡誘導之(高度)增殖性疾病及/或病狀，諸如任何本文所提及之彼等疾病，如良性或惡性瘤形成，尤其為癌症，尤其為任何上文所述之彼等癌症疾病)的治療中。

本發明進一步係關於組合產品，其包含：

- a.)至少一種本發明之化合物，其經醫藥上可接受之載劑或稀釋劑調配，及
- b.)至少一種技術已知之抗癌劑，諸如上述彼等抗癌劑中之一或多種，其經醫藥上可接受之載劑或稀釋劑調配。

本發明進一步係關於部分套組，其包含第一活性成分(其為本發明之化合物)及醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑的

製劑；第二活性成分(其為技術已知之抗癌劑，諸如上述抗癌劑中之一種)及醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑的製劑；其同步、同時、連續、單獨或依序交錯用於治療中。視情況該套組包含其在治療中之用途的說明，例如用於治療回應於組蛋白脫乙酰基酶抑制作用或對其敏感之疾病，諸如如上文所指出之細胞瘤形成或不同於細胞瘤形成之疾病，尤其為癌症，諸如任何上文所述之彼等癌症疾病。

本發明進一步係關於組合製劑，其包含用於同步、同時、依序或單獨投與之至少一種本發明之化合物及至少一種技術已知之抗癌劑。

就此而言，本發明進一步係關於具有組蛋白脫乙酰基酶抑制活性之本發明之組合、組合物、調配物、製劑或套組。

亦就此而言，本發明進一步係關於具有抗(高度)增殖活性及/或細胞凋亡誘導活性之本發明之組合、組合物、調配物、製劑或套組。

此外，本發明進一步係關於一種用於在組合療法中治療患者之回應於組蛋白脫乙酰基酶抑制作用或對其敏感之疾病(諸如上述彼等疾病，例如(高度)增殖性疾病及/或回應於細胞凋亡誘導之病狀，如癌症)的方法，其包含投與該有此需要之患者如上文所述之組合、組合物、調配物、製劑或套組。

此外，本發明進一步係關於一種用於在組合療法中治療患者之回應於組蛋白脫乙酰基酶抑制作用或對其敏感之疾病(諸如癌症)的方法，其包含以組合療法單獨、連續、同步、

同時或依序交錯投與該有此需要之患者具有醫藥學活性且治療上有效且可耐受之量的醫藥組合物(其包含本發明之化合物及醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑)及具有醫藥學活性且治療上有效且可耐受之量的一或多種技術已知之抗癌劑(諸如本文所提及之彼等抗癌劑中之一或多種)。

另外，本發明係關於一種用於治療、預防或改善患者之(高度)增殖性疾病及/或回應於細胞凋亡誘導之病狀(諸如良性或惡性瘤形成，例如癌症，尤其為任何本文所提及之彼等癌症)的方法，其包含單獨、連續、同步、同時或依序交錯投與該有此需要之患者一定量之第一活性化合物(其為本發明之化合物)及一定量之至少一種第二活性化合物(該至少一種第二活性化合物為標準治療劑，尤其為至少一種技術已知之抗癌劑，諸如本文所提及之彼等化學治療劑及目標特異性抗癌劑中之一或多種)，其中該第一活性化合物及該第二活性化合物之量導致治療效應。

另外，本發明係關於一種用於治療、預防或改善患者之(高度)增殖性疾病及/或回應於細胞凋亡誘導之病狀(諸如良性或惡性瘤形成，例如癌症，尤其為任何本文所提及之彼等癌症疾病)的方法，其包含投與本發明之組合。

此外，本發明進一步係關於本發明之組合物、組合、調配物、製劑或套組在製造醫藥學產品(諸如商用包裝或藥劑)中的用途，該醫藥學產品用於治療、預防或改善回應於組蛋白脫乙酰基酶抑制作用或對其敏感之疾病，尤其為本文所提及之彼等疾病，諸如良性或惡性瘤形成，尤其為癌症。

本發明進一步係關於商用包裝，其包含一或多種本發明之化合物連同對該等化合物與一或多種化學治療劑及/或目標特異性抗癌劑(諸如任何本文所提及者)同步、同時、依序或單獨使用的說明。

本發明進一步係關於商用包裝，其基本上由一或多種作為單一活性成分之本發明之化合物連同對該等化合物一或多種化學治療劑及/或目標特異性抗癌劑(諸如任何本文所提及者)同步、同時、依序或單獨使用的說明組成。

本發明進一步係關於商用包裝，其包含一或多種化學治療劑及/或目標特異性抗癌劑(諸如任何本文所提及者)連同對其與一或多種本發明之化合物同步、同時、依序或單獨使用的說明。

就根據本發明之組合療法而言所提及之組合物、組合、調配物、製劑或套組亦可包括一個以上本發明之化合物及/或一個上述技術已知抗癌劑。

根據本發明之組合或部分套組的第一及第二活性成分可作為單獨調配物提供(亦即彼此獨立)，隨後經組合用於在組合療法中同步、依序、單獨或時序交錯之用途；或經包裝且作為組合包之單獨組份集合在組合療法中用於同步、同時、依序或時序交錯用途。

根據本發明之組合或部分套組之第一及第二活性成分的醫藥學調配物類型可相似，亦即兩成分均以單獨錠劑或膠囊劑配製；或可不同，亦即適用於不同投與方式，諸如一個活性成分作為錠劑或膠囊劑配製且另一活性成分經配製

用於靜脈注射投與。

根據本發明之組合、組合物或套組之第一及第二活性成分的量可共同包含對於治療、預防或改善回應於或對組蛋白脫乙酰基酶抑制作用敏感的疾病(諸如本文所提及之彼等疾病中之一者，例如良性或惡性瘤形成，特定言之癌症，如本文所提及之任一彼等癌症)治療上有效的量。

此外，本發明之化合物可用於癌症之術前或術後治療。

另外，本發明之化合物可與輻射療法組合使用，尤其用於使癌症患者對標準輻射療法敏感。

根據本發明之組合可係指包含本發明之化合物及在固定組合(固定單位劑型)中之其他活性抗癌劑的組合或包含兩個或兩個以上活性成分作為離散單獨劑型(非固定組合)的藥劑包。就包含兩個或兩個以上活性成分的藥劑包而言，該等活性成分較佳包裝成適用於改良適應性的發泡卡。

每一發泡卡較佳含有一日治療服用的藥劑。若該等藥劑在一日之不同時間服用，則該等藥劑可根據其服用之一日之不同時間範圍(例如早晨及晚上或早晨、中午及晚上)置於發泡卡上之不同部分。在一日之特定時間一起服用之藥劑的發泡腔容納在一日之個別時間範圍中。當然，一日之各種時間亦以清楚可見方式標於發泡體上。當然亦可能(例如)標明時間(例如)指示藥劑服用時期。

每日部分可代表發泡卡之一線，且一日之時間在此行中以時序順序標示。

必須在一日之特定時間一起服用的藥劑在發泡卡上之適

當時間放置在一起，較佳以窄距離分開，使其可易從發泡體中推出且具有不忘記自發泡體移除劑型的效應。

生物學研究

自 HeLa 細胞核分離 HDAC 活性：

根據由 Dignam 等人 (Nucl. Acids Res. 11, 第 1475 頁, 1983) 所述之原始方法自核 HeLa 提取物分離 HDAC 活性。簡言之，自 HeLa 細胞 (CIL SA, Seneffe, Belgium) 分離之核再懸浮於緩衝液 C (20 mM Hepes pH 7.9、25% v:v 甘油、0.42 M NaCl、1.5 mM MgCl₂、0.2 mM EDTA、0.5 mM PefaBloc 及 0.5 mM DTT) 中並在冰上攪拌 30 min。在離心之後，上澄液在 4°C 下對緩衝液 D (40 mM Tris HCl pH 7.4、100 mM KCl、0.2 mM EDTA、0.5 mM DTT 及 25% v:v 甘油) 透析 5 h。在透析及離心之後，上澄液在 -80°C 下以等分試樣儲存且用於西方墨點分析以及如下所述之酶檢定。

分離 rHDAC1

與標記抗原決定基融合之人類 HDAC1 在 Hek293 細胞中穩定地表現。在具有補充劑及 2% 胎牛血清之 DMEM 中大量培養後，將細胞溶解且標記-HDAC1 由 M2 瓊脂糖親和性層析如所述 (Sigma Art. 第 A-2220 號) 純化。藉由西方墨點法分析得自純化之片段以及酶活性 (如下文所述)。

螢光 HDAC 活性檢定：

如 Wegener 等人 (Chem. & Biol. 10, 61-68, 2003) 所述進行 HDAC 酶活性檢定。簡言之，將 40 μ l 1:100 稀釋 (= 0.4 μ l) 核 HeLa 提取物 (類型 I 及類型 II HDAC 之混合物)、29 μ l 酶緩

衝液(15 mM Tris HCl pH 8.1、0.25 mM EDTA、250 mM NaCl、10% v:v甘油)及1 μ l測試化合物添加至96孔微量滴定盤之孔中且藉由添加30 μ l受質(Ac-NH-GGK(Ac)-AMC；最終濃度25 μ M且最終體積100 μ l)開始反應。在30°C下培育90 min之後，藉由添加25 μ l停止溶液(50 mM Tris HCl pH 8、100 mM NaCl、0.5 mg/ml胰蛋白酶及2 μ M TSA)來終止反應。在室溫下培育另外40 min之後，使用Wallac Victor 1420多標記計數器(Ex 355nm，Em 460nm)量測螢光以量化由脫乙酰化肽之胰蛋白酶裂解產生之AMC(7-胺基-4-甲基香豆素)。為計算IC₅₀值，將無測試化合物孔中之螢光(1% DMSO，陰性對照)設定為100%酶活性且將具有2 μ M TSA孔中之螢光(陽性對照)設定為0%酶活性。藉助於非線性回歸自濃度-效應曲線測定HDAC抑制活性之對應的化合物IC₅₀值。

對自HEK293細胞溶菌液分離之重組標記HDAC1蛋白進行稍微改進之HDAC1酶檢定。在30°C下約14 ng/孔標記HDAC1及6 μ M Ac-NH-GGK(Ac)-AMC受質培養3 h。如為HeLa細胞核提取物作為HDAC酶活性來源所述進行反應終止及所有其他步驟。

本發明之化合物之得自HeLa細胞核提取物的HDAC活性代表性抑制值(由IC₅₀值表示)參照下表1，其中化合物之編號對應於實例之編號。

表 1：HDAC 抑制活性

化合物	IC ₅₀
1至7	此等所列出化合物之IC ₅₀ 值在0.75 nM至0.75 μM的範圍中
8, 9, 10, 11, 12, 14, 16至34, 35, 36至38, 40至48, 50至52, 53, 54至59, 60, 61, 62及63	此等所列出化合物之IC ₅₀ 值在0.32 nM至10 μM的範圍中
64至68, 70至85, 89至108	此等所列出化合物之IC ₅₀ 值在1.7 nM至32 μM的範圍中

本發明之化合物之rHDAC1活性代表性抑制值(由IC₅₀值表示)參照下表1a，其中化合物之編號對應於實例之編號。

表 1a：

化合物	IC ₅₀
1至12, 14, 16至68, 70至85, 89至108	此等所列出化合物之IC ₅₀ 值在1 nM至0.94 μM的範圍中

細胞組蛋白H3乙醯化檢定：

為評估組蛋白脫乙醯基酶抑制劑在活體外之細胞功效，在黑清底96孔板中建立檢定且經優化用於Cellomics "ArrayScan II"平臺上之組蛋白乙醯化的量計算。該規程使用在固定細胞上特異結合至人類組蛋白H3之乙醯化離胺酸9+14的多株兔抗體及用於對比染色之Alexa Fluor 488標記羊抗兔-IgG(改進自Braunger等人，AACR annual conference 2003, Abstract 4556)。

第一天在200 μl含有10%胎牛血清之杜氏改良伊格爾氏培養基(Dulbecco's modified Eagle's medium)(DMEM)中之5×10³個HeLa子宮頸癌細胞/孔(ATCC CCL-2)在Packard可

視板中接種且在標準細胞培養條件下培養24 h。第二天添加2 μ l測試化合物(100 \times 終濃度)且培養再持續24 h。第三天棄去培養基且藉由添加100 μ l固定緩衝液(3.7% v:v在磷酸鹽緩衝食鹽水之甲醛/PBS)在室溫下固定經附著之細胞15 min。在棄去固定緩衝液且以PBS洗滌一次之後，在室溫下藉由添加100 μ l/孔滲透緩衝液(30.8 mM NaCl、0.54 mM Na₂HPO₄、0.31 mM KH₂PO₄、5% v:v Triton X - 100)在室溫下滲透細胞15 min。在棄去滲透緩衝液且以100 μ l/孔阻隔溶液(PBS及0.05%v:v吐溫(Tween)20與5%w:v奶粉)在室溫下洗滌兩次之後，添加在阻隔溶液(50 μ l/孔)中之第一抗體(抗K9+14組蛋白H3抗體，Calbiochem第382158號)。在37 $^{\circ}$ C下培養1 h後，在添加阻隔溶液(50 μ l/孔)中之第二抗體(羊抗兔Alexa Fluor 488; MoBiTec第A-11008號)之前在室溫下以100 μ l/孔阻隔溶液洗滌孔兩次。在37 $^{\circ}$ C下再培養1 h後，以100 μ l/孔阻隔溶液室溫下洗滌孔兩次。最後添加100 μ l/孔之PBS且在Cellomics"ArrayScan II"平臺上進行影像分析。為計算EC₅₀值，細胞中經及不經參考HDAC抑制劑(例如NVP-LBH-589)處理之核螢光作為陽性及陰性對照。為測定EC₅₀，測定正細胞之百分率且藉助於非線性回歸自濃度-效應曲線進行EC₅₀計算。

本發明之化合物之代表性組蛋白H3乙醯化細胞效能值(由EC₅₀值表示)參照下表2，其中化合物之編號對應於實例之編號。

表 2 :

化合物	EC ₅₀ (μM)
1至7	此等所列出化合物之EC ₅₀ 值在0.28至5.3的範圍中
8, 9, 10, 12, 16, 17, 18, 20至31, 33, 34, 36至38, 42, 43, 45至47, 54, 56至59, 62及63	此等所列出化合物之EC ₅₀ 值在0.027至4.4的範圍中
64至68, 70至72, 74至78, 81, 90, 96至99, 102, 104, 106至108	此等所列出化合物之EC ₅₀ 值在0.0052至5.8的範圍中

細胞毒性檢定：

使用阿拉馬藍(刃天青)細胞生存力檢定(O'Brien等人 Eur j Biochem 267, 5421-5426, 2000)以HeLa子宮頸癌細胞株(ATCC CCL2)評估如本文所述之組蛋白脫乙酰基酶抑制化合物的抗增殖活性。刃天青藉由與有活力增殖性細胞相關之細胞脫氫酶活性還原成試鹵靈。測試化合物作為10 mM在二甲亞砜(DMSO)中之溶液溶解且隨後在半對數步驟中稀釋。HeLa細胞接種至96孔平底板，密度為在每孔200 μl體積中之每孔3000個細胞。在接種24小時後，1 μl每一化合物稀釋液加至該96孔板之每一孔中。每一化合物稀釋液作為四重複測試。以200 μl含有0.5%v:v DMSO之DMEM培養基填滿含有未經處理對照細胞的孔。接著在含有5%二氧化碳之加濕氣氛中在37°C下培養該等細胞及受質48小時。添加20 μl刃天青溶液(Sigma: 90 mg/l)以測定細胞之生存力。在37°C下培養4小時之後，在544 nm消光及590 nm消光處量測螢光。為計算細胞存活力，未經處理細胞之發射值設定為100%存活力且經處理細胞之發射率根據未經處理細胞

之值設定。生存力以%值表示。藉助於非線性回歸自濃度-效應曲線測定細胞毒性活性對應之化合物的 IC_{50} 值。

本發明之化合物之代表性抗增殖性/細胞毒性效能值(由 IC_{50} 值表示)參照下表3，其中化合物之編號對應於實例之編號。

表 3

化合物	IC_{50} (μM)
1至7	此等所列出化合物之 IC_{50} 值在0.078至2.3的範圍中
8, 9, 10, 11, 12, 14, 16至34, 36至52, 54至59, 60, 61, 62及63	此等所列出化合物之 IC_{50} 值在0.006至20的範圍中
64至68, 70至85, 89至108	此等所列出化合物之 IC_{50} 值在0.014至6.7的範圍中

細胞調亡誘導

藉由使用細胞死亡偵測ELISA(Art.第1774425號，Roche Biochemicals, Mannheim, Germany)量測細胞調亡誘導。A549 NSCLC細胞接種至96孔平底板，密度為在總體積100 μl /孔中之 3×10^4 個E3細胞/孔。在接種24小時之後，1 μl 每一在DMEM中之化合物稀釋液以總體積100 μl 加至每一孔。終體積200 μl /孔。每一化合物稀釋液至少作為三重複測試。以200 μl 含有0.5體積%DMSO之DMEM填滿含有未經處理對照細胞的孔。在含有5%二氧化碳之加濕氣氛中在37°C下培養該等細胞及測試化合物48小時。以50 μM 順鉑(Gry Pharmaceuticals, Kirchzarten, Germany)處理細胞作為細胞調亡誘導之陽性對照。接著移除培養基且該等細胞溶解於

200 μL 溶解緩衝液中。在如由製造商所述之離心後，如在規程中所述處理10 μL 細胞溶解物。細胞調亡度計算如下：以自經50 μM 順鉑處理細胞之溶解物得到之在405 nm處的吸光度設定為100 cpu(順鉑單元)，而在405 nm處0.0吸光度設定為0.0 cpu。細胞調亡度以根據以得自經50 μM 順鉑處理細胞之溶解物達到之100 cpu值的cpu表示。

本發明之化合物之代表性細胞調亡誘導效能值(由cpu值表示)參照下表4，其中化合物之編號對應於實例之編號。

表4：

化合物	cpu @ 10 μM
1至10, 12, 16, 26及46	此等所列出化合物之cpu值在15.3至349.3範圍中

五、中文發明摘要：

本發明係關於特定之式I化合物，其中R1、R2、R3、R4、R5、R6及R7具有在說明書中指出之意義，其係為新穎的有效HDAC抑制劑。

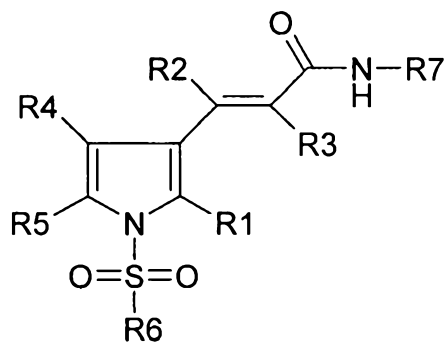
六、英文發明摘要：

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：



(I)

發明專利說明書

97.12.05

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：095134842

※ 申請日期：95.9.20

※IPC 分類：C07D 207/48 (2006.01)

A16K 31/46 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

新穎之磺醯基吡咯

NOVEL SULPHONYLPYRROLES

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)

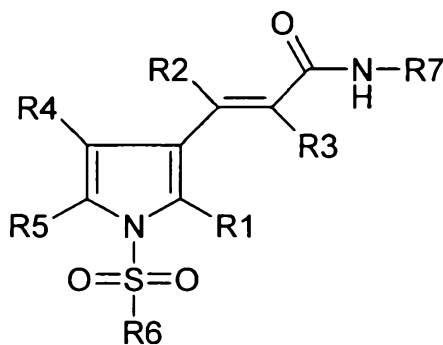
德國 GERMANY

98 9 21

公告本

十、申請專利範圍：

1. 一種式 I 化合物



(I)

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 係經 R61 及 / 或 R62 所取代，且為 Aa1、Hh1、Ha1、
Ha2、Ha3、Ha4 或 Ah1，

或

Q1 係未經取代，且為 Ha2、Ha3 或 Ha4，

其中

R61 為 1-4C 烷基、苯基-1-4C 烷基、1-4C 烷氧基、羥基、
三氟甲基、氰基、鹵素、完全或主要經氟取代之
1-4C 烷氧基、羥基-1-4C 烷基、1-4C 烷氧基-1-4C

烷基、1-4C烷基磺醯基胺基、甲基磺醯基胺基、
 苯基磺醯基胺基、1-4C烷基羰基胺基、胺甲醯基、
 胺磺醯基、單-或二-1-4C烷基胺基羰基、單-或二-
 -1-4C-烷基胺基磺醯基、-T2-N(R611)R612、
 -U-T3-N(R613)R614、-T4-Het3或-V-T5-Het4，其
 中

T2 為一鍵或1-4C伸烷基，

R611 為氫、1-4C烷基、3-7C環烷基、3-7C環烷基甲基、
 羥基-2-4C烷基、1-4C烷氧基-2-4C烷基、1-4C烷基
 羰基或1-4C烷基磺醯基，

R612 為氫或1-4C烷基，

或R611及R612連同且包括其所鍵結之氮原子形成雜環
 Het1，其中

Het1 為嗎啉基、硫嗎啉基、S-氧基-硫嗎啉基、S,S-二
 氧基-硫嗎啉基、哌啶基、吡咯啶基、哌嗪基或
 4N-(1-4C烷基)-哌嗪基，

U 為-O-(氧)或-C(O)NH-

T3 為2-4C伸烷基，

R613 為氫、1-4C烷基、3-7C環烷基、3-7C環烷基甲基、
 羥基-2-4C烷基或1-4C烷氧基-2-4C烷基、1-4C烷基
 羰基或1-4C烷基磺醯基，

R614 為氫或1-4C烷基，

或R613及R614連同且包括其所鍵結之氮原子形成雜環
 Het2，其中

- Het2 為嗎啉基、硫嗎啉基、S-氧基-硫嗎啉基、S,S-二氧基-硫嗎啉基、哌啶基、吡咯啶基、哌嗪基或4N-(1-4C烷基)-哌嗪基，
- T4 為一鍵或1-4C伸烷基，
- Het3 為1N-(1-4C烷基)-哌啶基或1N-(1-4C烷基)-吡咯啶基，
- V 為-O-(氧)或-C(O)NH-，
- T5 為一鍵或1-4C伸烷基，
- Het4 為1N-(1-4C烷基)-哌啶基或1N-(1-4C烷基)-吡咯啶基，
- R62 為1-4C烷基、1-4C烷氧基或鹵素，
- Aa1 為由兩個芳基組成之聯芳基，
該兩個芳基係獨立選自由苯基及萘基組成之群，且經由單鍵連接在一起，
- Hh1 為由兩個雜芳基組成之聯雜芳基，
該兩個雜芳基係獨立選自由單環5或6員雜芳基組成之群，該等單環5或6員雜芳基包含一或兩個各自選自由氮、氧及硫組成之群的雜原子，且該兩個雜芳基係經由單鍵連接在一起，
- Ah1 為由芳基及雜芳基組成之芳基雜芳基，該芳基係選自由苯基及萘基組成之群，該雜芳基係選自由單環5或6員雜芳基組成之群，該等單環5或6員雜芳基包含一或兩個各自選自由氮、氧及硫組成之群的雜原子，藉此該芳基及該雜芳基係經由單鍵

連接在一起，且藉此Ah1係經由該雜芳基部分鍵結至母體分子基團，

Ha1 為由雜芳基及芳基組成之雜芳基芳基，該雜芳基係選自由單環5或6員雜芳基組成之群，該等單環5或6員雜芳基包含一或兩個各自選自由氮、氧及硫組成之群的雜原子，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經由單鍵連接在一起，且藉此Ha1係經由該芳基部分鍵結至母體分子基團，

Ha2 為由雜芳基及芳基組成之雜芳基芳基，該雜芳基係選自由稠合雙環9或10員雜芳基組成之群，該等稠合雙環9或10員雜芳基包含一個、兩個或三個各自選自由氮、氧及硫組成之群的雜原子，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經由單鍵連接在一起，且藉此Ha2係經由該芳基部分鍵結至母體分子基團，

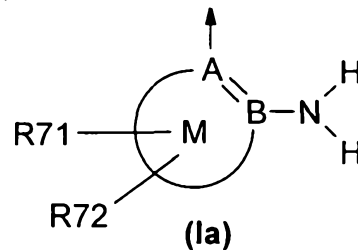
Ha3 為由雜芳基及芳基組成之雜芳基芳基，該雜芳基係選自由單環5員雜芳基組成之群，該等單環5員雜芳基包含三個或四個各自選自由氮、氧及硫組成之群的雜原子，該芳基係選自由苯基及萘基組成之群，藉此該雜芳基及該芳基係經由單鍵連接在一起，且藉此Ha3係經由該芳基部分鍵結至母體分子基團，

Ha4 為由雜芳基及芳基組成之雜芳基芳基，該雜芳基

係選自由部分飽和稠合雙環9或10員雜芳基組成之群，該等部分飽和稠合雙環9或10員雜芳基包含無雜原子之苯環及一或兩個各自選自由氮、氧及硫組成之群的雜原子，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經由單鍵連接在一起，且藉此Ha4係經由該芳基部分鍵結至母體分子基團，

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一起為環Ar2或環Har2，其中

Ar2 為苯環，

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

及此等化合物之鹽。

2. 如請求項1之式I化合物，其中

R1 為氫，

- R2 為氫，
- R3 為氫，
- R4 為氫，
- R5 為氫，
- R6 為 -T1-Q1，其中
- T1 為一鍵，
- Q1 係由 R61 及 / 或 R62 在端環上取代，且為 Aa1、Hh1、Ha1、Ha2、Ha3、Ha4 或 Ah1，

或

- Q1 係未經取代，且為 Ha2、Ha3 或 Ha4，

其中

- R61 為甲基、甲氧基、羥基、三氟甲基、羥基甲基、甲基磺醯基胺基、甲基羰基胺基、二甲基胺基磺醯基、-T2-N(R611)R612、-U-T3-N(R613)R614、-T4-Het3 或 -V-T5-Het4，其中

- T2 為一鍵、亞甲基、二亞甲基或三亞甲基，

- R611 為氫、甲基、環丙基、環戊基、2-甲氧基乙基、乙醯基或甲基磺醯基，

- R612 為氫或甲基，

或 R611 及 R612 連同且包括其所鍵結之氮原子形成雜環

Het1，其中

- Het1 為嗎啉基、哌啶基、吡咯啶基、哌嗪基或 4-甲基-哌嗪基，

- U 為 -O-(氧) 或 -C(O)NH-

- T3 為二亞甲基或三亞甲基，
- R613 為氫、甲基、環丙基、環戊基、2-甲氧基乙基、乙醯基或甲基磺醯基，
- R614 為氫或甲基，
- 或 R613 及 R614 連同且包括其所鍵結之氮原子形成雜環 Het2，其中
- Het2 為嗎啉基、哌啶基、吡咯啶基、哌嗪基或 4-甲基-哌嗪基，
- T4 為一鍵、亞甲基、二亞甲基或三亞甲基，
- Het3 為 1-甲基-哌啶基或 1-甲基-吡咯啶基，
- V 為 -O-(氧)或 -C(O)NH-，
- T5 為一鍵、亞甲基、二亞甲基或三亞甲基，
- Het4 為 1-甲基-哌啶基或 1-甲基-吡咯啶基，
- R62 為甲基，
- Aa1 為 1,1'-聯苯-3-基或 1,1'-聯苯-4-基，
- Hh1 為由兩個雜芳基組成之聯雜芳基，該兩個雜芳基係獨立選自由吡咯基、呋喃基、噻吩基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基及嗒嗪基組成之群，且經由單鍵連接在一起，
- Ah1 為由苯基及雜芳基組成之苯基雜芳基，該雜芳基係選自由吡咯基、呋喃基、噻吩基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基及嗒嗪基組成之群，藉

此該苯基及該雜芳基係經由單鍵連接在一起，且藉此Ah1係經由該雜芳基部分鍵結至母體分子基團，

Ha1 為各由雜芳基及苯基組成之3-(雜芳基)-苯基或4-(雜芳基)-苯基，該雜芳基係選自由吡咯基、呋喃基、噻吩基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基及嗒嗪基組成之群，藉此該雜芳基及該苯基係經由單鍵連接在一起，且藉此Ha1係經由該苯基部分鍵結至母體分子基團，

Ha2 為各由雜芳基及苯基組成之3-(雜芳基)-苯基或4-(雜芳基)-苯基，該雜芳基係選自由吲哚基、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、苯并異噁唑基、苯并異噻唑基、苯并呋喃基、苯并三唑基、苯并噻二唑基、喹啉基、異喹啉基、喹唑啉基、喹啶基、吡啶基、吡嗪基及嘧啶基組成之群，藉此該雜芳基及該苯基係經由單鍵連接在一起，且藉此Ha2係經由該苯基部分鍵結至母體分子基團，

Ha3 為各由雜芳基及苯基組成之3-(雜芳基)-苯基或4-(雜芳基)-苯基，該雜芳基係選自由噻二唑基、噁二唑基、三唑基及四唑基組成之群，藉此該雜芳基及該苯基係經由單鍵連接在一起，且藉此Ha3係經由該苯基部分鍵結至母體分子基團，

Ha4 為各由雜芳基及苯基組成之3-(雜芳基)-苯基或4-(雜芳基)-苯基，該雜芳基係選自由吡啶基、異吡啶基、1,2,3,4-四氫喹啉基、1,2,3,4-四氫異喹啉基、2,3-二氫苯并呋喃基、2,3-二氫苯并噻吩基、苯并[1,3]間二氧雜環戊烯基、2,3-二氫苯并[1,4]二氧己環基、吡基、吡烯基及2,3-二氫苯并[1,4]噁嗪基組成之群，藉此該雜芳基及該苯基係經由單鍵連接在一起，且藉此Ha4係經由該苯基部分鍵結至母體分子基團，

R7 為羥基或2-胺基苯基，

及此等化合物之鹽。

3. 如請求項1之式I化合物，其中

R1 為氫，

R2 為氫，

R3 為氫，

R4 為氫，

R5 為氫，

R6 為-T1-Q1，其中

T1 為一鍵；

Q1 係經R61在端環上取代，且為Aa1或Ah1，其中

Aa1 為1,1'-聯苯-3-基或1,1'-聯苯-4-基，

Ah1 為苯基-噻吩基或苯基-吡啶基，

R61 為選自3-嗎啉-4-基-丙基、2-嗎啉-4-基-乙基、嗎啉-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-吡咯啉-1-基-丙基、2-吡咯啉-1-基-乙基、吡咯
 啉-1-基-甲基、3-哌啉-1-基-丙基、2-哌啉-1-基-乙
 基、哌啉-1-基-甲基、3-嗎啉-4-基-丙氧基、2-嗎
 啉-4-基-乙氧基、3-吡咯啉-1-基-丙氧基、2-吡咯
 啉-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-哌啉-4-
 基)-丙氧基、2-(1-甲基-哌啉-4-基)-乙氧基、3-哌
 啉-1-基-丙氧基、2-哌啉-1-基-乙氧基、二甲基胺
 基甲基、2-二甲基胺基-乙基、3-二甲基胺基-丙基、
 甲基磺醯基胺基、二甲基胺磺醯基、乙醯胺基、
 胺基、二甲基胺基、嗎啉基、哌啉基、吡咯啉基、
 4-甲基-哌嗪基、羥基、三氟甲基、甲氧基、(2-二
 甲基胺基-乙基胺基)-羰基、(2-甲氧基-乙基胺基)
 甲基、胺基甲基、乙醯基胺基-甲基、甲基磺醯基
 胺基-甲基、環戊基胺基甲基、環丙基胺基甲基及
 羥基甲基中之任一者；

或

- Q1 係由R61在端環上取代，且為Hh1或Ha1，其中
 Hh1 為吡啉基-噻吩基或聯吡啉基，
 Ha1 為3-(吡啉基)-苯基或4-(吡啉基)-苯基，
 R61 為選自甲基磺醯基胺基、乙醯胺基、胺基、二甲
 基胺基、嗎啉基、哌啉基、吡咯啉基、4-甲基-哌
 嗪基、羥基、三氟甲基及甲氧基中之任一者；

或

Q1 為 3-(1-甲基-吡啶-4-基)-苯基、4-(1-甲基-吡啶-4-基)-苯基、3-(2-甲基-噻唑-4-基)-苯基、4-(2-甲基-噻唑-4-基)-苯基、
 3-(3,5-二甲基-異噁唑-4-基)-苯基、4-(3,5-二甲基-異噁唑-4-基)-苯基、
 (1-甲基-吡啶-4-基)-噻吩基、
 (1-甲基-吡啶-4-基)-吡啶基、
 (2-甲基-噻唑-4-基)-噻吩基、
 (2-甲基-噻唑-4-基)-吡啶基、
 3-(苯并[1,3]間二氧雜環戊烯-5-基)-苯基、4-(苯并[1,3]間二氧雜環戊烯-5-基)-苯基、3-(2,3-二氫苯并呋喃-5-基)-苯基、4-(2,3-二氫苯并呋喃-5-基)-苯基、
 3-(1-甲基-吡啶-5-基)-苯基或 4-(1-甲基-吡啶-5-基)-苯基；

或

Q1 為 3-[1N-(R61)-吡啶-4-基]-苯基、4-[1N-(R61)-吡啶-4-基]-苯基、
 [1N-(R61)-吡啶-4-基]-噻吩基、
 [1N-(R61)-吡啶-4-基]-吡啶基、
 3-[1N-(R61)-三唑-4-基]-苯基或 4-[1N-(R61)-三唑-4-基]-苯基、

其中

R61 為選自 3-嗎啉-4-基-丙基、2-嗎啉-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-吡咯啉-1-基-丙基、2-吡咯啉-1-基-乙基、3-哌啶-1-基-丙基、2-哌啶-1-基-乙基、2-二甲基胺基-乙基及 3-二甲基胺基-丙基中之任一者；

R7 為羥基或 2-胺基苯基；

及此等化合物之鹽。

4. 如請求項 1 之式 I 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-申烷基，

Q1 係經 R61 及 / 或 R62 所取代，且為 Aa1、Hh1、Ha1、Ha2、Ha3 或 Ah1，

或

Q1 係未經取代，且為 Ha2 或 Ha3

其中

R61 為 1-4C 烷基、苯基-1-4C 烷基、1-4C 烷氧基、羥基、三氟甲基、氰基、鹵素、完全或主要經氟取代之 1-4C 烷氧基、羥基-1-4C 烷基、1-4C 烷氧基-1-4C 烷基、1-4C 烷基磺醯基胺基、甲苯基磺醯基胺基、

苯基磺醯基胺基、1-4C烷基羰基胺基、胺甲醯基、
 胺磺醯基、單-或二-1-4C烷基胺基羰基、單-或二-
 1-4C-烷基胺基磺醯基、-T2-N(R611)R612、
 -U-T3-N(R613)R614，其中

T2 為一鍵或1-4C伸烷基，

R611 為氫、1-4C烷基、3-7C環烷基、3-7C環烷基甲基、
 羥基-2-4C烷基或1-4C烷氧基-2-4C烷基，

R612 為氫或1-4C烷基，

或 R611 及 R612 連同且包括其所鍵結之氮原子形成雜環
 Het1，其中

Het1 為嗎啉基、硫嗎啉基、S-氧基-硫嗎啉基、S,S-二
 氧基-硫嗎啉基、哌啶基、吡咯啶基、哌嗪基或
 4N-(1-4C烷基)-哌嗪基，

U 為-O-(氧)或-C(O)NH-

T3 為2-4C伸烷基，

R613 為氫、1-4C烷基、3-7C環烷基、3-7C環烷基甲基、
 羥基-2-4C烷基或1-4C烷氧基-2-4C烷基，

R614 為氫或1-4C烷基，

或 R613 及 R614 連同且包括其所鍵結之氮原子形成雜環
 Het2，其中

Het2 為嗎啉基、硫嗎啉基、S-氧基-硫嗎啉基、S,S-二
 氧基-硫嗎啉基、哌啶基、吡咯啶基、哌嗪基或
 4N-(1-4C烷基)-哌嗪基，

R62 為1-4C烷基、1-4C烷氧基或鹵素，

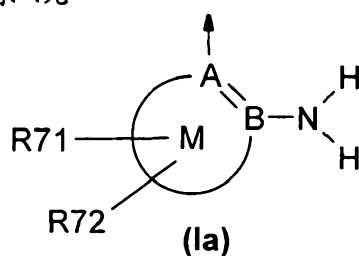
- Aa1 為由兩個芳基組成之聯芳基，
該兩個芳基係獨立選自由苯基及萘基組成之群，且
經由單鍵連接在一起，
- Hh1 為由兩個雜芳基組成之聯雜芳基，
該兩個雜芳基係獨立選自由單環5或6員雜芳基組
成之群，該等單環5或6員雜芳基包含一或兩個各
自選自由氮、氧及硫組成之群的雜原子，且
該兩個雜芳基係經由單鍵連接在一起，
- Ah1 為由芳基及雜芳基組成之芳基雜芳基，該芳基係
選自由苯基及萘基組成之群，該雜芳基係選自由
單環5或6員雜芳基組成之群，該等單環5或6員雜
芳基包含一或兩個各自選自由氮、氧及硫組成之
群的雜原子，藉此該芳基及該雜芳基係經由單鍵
連接在一起，且藉此Ah1係經由該雜芳基部分鍵結
至母體分子基團，
- Ha1 為由雜芳基及芳基組成之雜芳基芳基，該雜芳基
係選自由單環5或6員雜芳基組成之群，該等單環5
或6員雜芳基包含一或兩個各自選自由氮、氧及硫
組成之群的雜原子，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經由單鍵連
接在一起，且藉此Ha1係經由該芳基部分鍵結至母
體分子基團，
- Ha2 為由雜芳基及芳基組成之雜芳基芳基，該雜芳基
係選自由稠合雙環9或10員雜芳基組成之群，該等

稠合雙環9或10員雜芳基包含一個、兩個或三個各自選自由氮、氧及硫組成之群的雜原子，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經由單鍵連接在一起，且藉此Ha2係經由該芳基部分鍵結至母體分子基團，

Ha3 為由雜芳基及芳基組成之雜芳基芳基，該雜芳基係選自由單環5員雜芳基組成之群，該等單環5員雜芳基包含三個或四個各自選自由氮、氧及硫組成之群的雜原子，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經由單鍵連接在一起，且藉此Ha3係經由該芳基部分鍵結至母體分子基團，

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一起為環Ar2或環Har2，其中

Ar2 為苯環，

Har2 為單環5或6員不飽和雜芳環，其包含一至三個各自選自由氮、氧及硫組成之群的雜原子，及此等化合物之鹽。

5. 如請求項1之式I化合物，其中

R1 為氫，

R2 為氫，

R3 為氫，

R4 為氫，

R5 為氫，

R6 為-T1-Q1，其中

T1 為一鍵，

Q1 係經R61及/或R62所取代，且為Aa1、Hh1、Ha1、Ha2或Ah1，

其中

R61 為1-2C烷基、1-2C烷氧基、鹵素、羥基-1-2C烷基、1-2C烷基磺醯基胺基、1-2C烷基羰基胺基、二-1-2C-烷基胺基磺醯基、-T2-N(R611)R612或-U-T3-N(R613)R614，其中

T2 為一鍵或直鏈1-4C伸烷基，

R611 為氫、1-2C烷基、3-5C環烷基、或1-2C烷氧基-2-3C烷基，

R612 為氫或1-2C烷基，

或R611及R612連同且包括其所鍵結之氮原子形成雜環Het1，其中

- Het1 為嗎啉基、哌啶基、吡咯啶基、哌嗪基或4N-(1-2C
烷基)-哌嗪基，
- U 為-O-(氧)或-C(O)NH-，
- T3 為直鏈2-4C伸烷基，
- R613 為氫、1-2C烷基、3-5C環烷基或1-2C烷氧基-2-3C
烷基，
- R614 為氫或1-2C烷基，
或R613及R614連同且包括其所鍵結之氮原子形成雜環
Het2，其中
- Het2 為嗎啉基、哌啶基、吡咯啶基、哌嗪基或4N-(1-4C
烷基)-哌嗪基，
- R62 為1-2C烷基，
- Aa1 為1,1'-聯苯-3-基，
- Hh1 為由兩個雜芳基組成之聯雜芳基，
該兩個雜芳基係獨立選自由單環5或6員雜芳基組
成之群，該等單環5或6員雜芳基包含一或兩個各
自選自由氮、氧及硫組成之群的雜原子，且
該兩個雜芳基係經由單鍵連接在一起，
- Ah1 為苯基-噻吩基，
- Ha1 為3-(雜芳基)-苯基或4-(雜芳基)-苯基，該雜芳基
係選自由單環5或6員雜芳基組成之群，該等單環5
或6員雜芳基包含一或兩個各自選自由氮、氧及硫
組成之群的雜原子，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經由單鍵連

接在一起，且藉此Ha1係經由該芳基部分鍵結至母體分子基團，

Ha2 為3-(雜芳基)-苯基或4-(雜芳基)-苯基，該雜芳基係選自由稠合雙環9或10員雜芳基組成之群，該等稠合雙環9或10員雜芳基包含一個、兩個或三個各自選自由氮、氧及硫組成之群的雜原子，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經由單鍵連接在一起，且藉此Ha2係經由該芳基部分鍵結至母體分子基團，

R7 為羥基或2-胺基苯基，

及此等化合物之鹽。

6. 如請求項1之式I化合物，其中

R1 為氫，

R2 為氫，

R3 為氫，

R4 為氫，

R5 為氫，

R6 為-T1-Q1，其中

T1 為一鍵，

Q1 係經R61在端環上取代，且為Aa1或Ah1，其中

Aa1 為1,1'-聯苯-3-基或1,1'-聯苯-4-基，

Ah1 為苯基-噻吩基，

R61 為羥基甲基、甲基烷基磺醯基胺基、甲基羰基胺基、二甲基胺基磺醯基、-T2-N(R611)R612或

-U-T3-N(R613)R614，其中

T2 為伸甲基、二伸甲基或三伸甲基，

R611 為甲基、環丙基或2-甲氧基乙基，

R612 為氫或甲烷，

或 R611 及 R612 連同且包括其所鍵結之氮原子形成雜環

Het1，其中

Het1 為嗎啉基、哌啶基、吡咯啶基或4N-(1-2C烷基)-
哌嗪基，

U 為-O-(氧)或-C(O)NH-

T3 為二伸甲基或三伸甲基，

R613 為甲基，

R614 為甲基，

或 R613 及 R614 連同且包括其所鍵結之氮原子形成雜環

Het2，其中

Het2 為嗎啉基、哌啶基、吡咯啶基或4N-(1-4C烷基)-
哌嗪基，

或

Q1 係經R61在端環上取代，且為Hh1或Ha1，其中

Hh1 為吡啶基-噻吩基，

Ha1 為3-(吡啶基)-苯基或4-(吡啶基)-苯基，

R61 為甲氧基或-T2-N(R611)R612，其中

T2 為一鍵，

R611 為氫或甲基，

R612 為氫或甲基，

或 R611 及 R612 連同且包括其所鍵結之氮原子形成雜環

Het1，其中

Het1 為嗎啉基、哌啶基、吡咯啶基或 4N-(1-2C 烷基)-
哌嗪基，

或

Q1 為 3-(1-甲基-吡唑基)-苯基、4-(1-甲基-吡唑基)-苯
基、3-(1N-甲基-吡啶基)-苯基或 4-(1N-甲基-吡啶
基)-苯基，

R7 為羥基或 2-胺基苯基，

及此等化合物之鹽。

7. 如請求項 1 之式 I 化合物，其中

R1 為氫，

R2 為氫，

R3 為氫，

R4 為氫，

R5 為氫，

R6 為 -T1-Q1，其中

T1 為一鍵，

Q1 為選自由下列各物組成之群中之任一者：

3'-(2-嗎啉-4-基-乙基)-聯苯-4-基、3'-(2-嗎啉-4-基-乙基)-
聯苯-3-基、4'-(2-嗎啉-4-基-乙基)-聯苯-4-基、4'-(2-嗎啉-4-
基-乙基)-聯苯-3-基、

3'-(嗎啉-4-基-甲基)-聯苯-3-基、4'-(嗎啉-4-基-甲基)-聯苯-
3-基、

- 4'-(3-嗎啉-4-基-丙基)-聯苯-3-基、
- 4'-(4-甲基-哌嗪-1-基-甲基)-聯苯-3-基、
- 4'-(2-嗎啉-4-基-乙氧基)-聯苯-3-基、
- 4'-(3-嗎啉-4-基-丙氧基)-聯苯-3-基、
- 4'-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙氧基]-聯苯-3-基、
- 4'-(2-吡咯啉-1-基-乙氧基)-聯苯-3-基、
- 2'-二甲基胺基甲基-聯苯-4-基、4'-二甲基胺基甲基-聯苯-4-基、
- 2'-二甲基胺基甲基-聯苯-3-基、4'-二甲基胺基甲基-聯苯-3-基、
- 3'-[(2-二甲基胺基-乙基胺基)-羰基]-聯苯-4-基、
- 4'-[(2-二甲基胺基-乙基胺基)-羰基]-聯苯-4-基、
- 4'-[(2-二甲基胺基-乙基胺基)-羰基]-聯苯-3-基、
- 2'-甲基磺醯基胺基-聯苯-4-基、3'-甲基磺醯基胺基-聯苯-4-基、4'-甲基磺醯基胺基-聯苯-4-基、
- 4'-二甲基胺磺醯基-聯苯-4-基、
- 3'-乙醯胺基-聯苯-4-基、4'-乙醯胺基-聯苯-4-基、
- 4'-(2-甲氧基-乙基胺基)甲基-聯苯-3-基、
- 4'-環丙基胺基甲基-聯苯-3-基、
- 3'-羥基甲基-聯苯-4-基、
- 5-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-吡啶-4-基]-噻吩-2-基、
- 5-(1N-甲基-吡啶-4-基)-噻吩-2-基、
- 5-[4-(2-嗎啉-4-基-乙基)-苯基]-噻吩-2-基、
- 5-[4-(嗎啉-4-基-甲基)-苯基]-噻吩-2-基、5-[3-(嗎啉-4-基-

甲基)-苯基]-噻吩-2-基、
 5-[4-(2-嗎啉-4-基-乙氧基)-苯基]-噻吩-2-基、
 5-[4-(3-嗎啉-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-(4-二甲基胺基甲基-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-胺基-吡啶-3-基]-苯基、3-[6-胺基-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-吡啶-4-基)-苯基、4-(1N-甲基-吡啶-4-基)-
 苯基、
 4-(3,5-二甲基-異噁唑-4-基)-苯基、及
 4-(1N-甲基-吡啶-5-基)-苯基、
 R7 為羥基或2-胺基苯基、
 及此等化合物之鹽。

8. 如請求項1之式I化合物，其中

R1 為氫，
 R2 為氫，
 R3 為氫，
 R4 為氫，
 R5 為氫，
 R6 為-T1-Q1，其中
 T1 為一鍵，

Q1 為選自由下列各物組成之群中之任一者：

4'-(2-嗎啉-4-基-乙基)-聯苯-3-基、

4'-(3-嗎啉-4-基-丙氧基)-聯苯-3-基、

4'-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙氧基]-聯苯-3-基、

4'-二甲基胺基甲基-聯苯-4-基、

5-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-吡啶-4-基]-噻吩-2-基、

5-(4-二甲基胺基甲基-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-胺基-吡啶-3-基]-苯基、及

4-(1N-甲基-吡啶-5-基)-苯基、

R7 為羥基或2-胺基苯基、

及此等化合物之鹽。

9. 如請求項1之式I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 係經R61及/或R62所取代，且為Aa1、Hh1、Ha1、
Ha2、Ha3或Ah1、

或

Q1 係未經取代，且為Ha2、Ha3或Ha4，

其中

R61 為1-4C烷基、1-4C烷氧基、羥基、三氟甲基、氰基、鹵素、完全或主要經氟取代之1-4C烷氧基或-T2-N(R611)R612，其中

T2 為一鍵或1-4C伸烷基，

R611 為氫或1-4C烷基

R612 為氫或1-4C烷基，

或R611及R612連同且包括其所鍵結之氮原子形成雜環Het1，其中

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

R62 為1-4C烷基、1-4C烷氧基或鹵素，

Aa1 為由兩個芳基組成之聯芳基，

該兩個芳基係獨立選自由苯基及萘基組成之群，且經由單鍵連接在一起，

Hh1 為由兩個雜芳基組成之聯雜芳基，

該兩個雜芳基係獨立選自由單環5或6員雜芳基組成之群，該等單環5或6員雜芳基包含一或兩個各自選自由氮、氧及硫組成之群的雜原子，且該兩個雜芳基係經由單鍵連接在一起，

Ah1 為由芳基及雜芳基組成之芳基雜芳基，該芳基係

選自由苯基及萘基組成之群，該雜芳基係選自由單環5或6員雜芳基組成之群，該等單環5或6員雜芳基包含一或兩個各自選自由氮、氧及硫組成之群的雜原子，藉此該芳基及該雜芳基係經由單鍵連接在一起，且藉此Ah1係經由該雜芳基部分鍵結至母體分子基團，

Ha1 為由雜芳基及芳基組成之雜芳基芳基，該雜芳基係選自由單環5或6員雜芳基組成之群，該等單環5或6員雜芳基包含一或兩個各自選自由氮、氧及硫組成之群的雜原子，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經由單鍵連接在一起，且藉此Ha1係經由該芳基部分鍵結至母體分子基團，

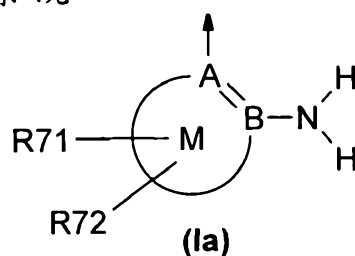
Ha2 為由雜芳基及芳基組成之雜芳基芳基，該雜芳基係選自由稠合雙環9或10員雜芳基組成之群，該等稠合雙環9或10員雜芳基包含一個、兩個或三個各自選自由氮、氧及硫組成之群的雜原子，該芳基係選自由苯基及萘基組成之群，藉此該雜芳基及該芳基係經由單鍵連接在一起，且藉此Ha2係經由該芳基部分鍵結至母體分子基團，

Ha3 為由雜芳基及芳基組成之雜芳基芳基，該雜芳基係選自由單環5員雜芳基組成之群，該等單環5員雜芳基包含三個或四個各自選自由氮、氧及硫組成之群的雜原子，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經由單鍵連接在一起，且藉此Ha3係經由該芳基部分鍵結至母體分子基團，

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 一起為環 Ar2 或環 Har2，其中

Ar2 為苯環，

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

及此等化合物之鹽

10. 如請求項 1 之式 I 化合物，其中

R1 為氫，

R2 為氫，

R3 為氫，

R4 為氫，

R5 為氫，

R6 為 -T1-Q1，其中

T1 為一鍵，

Q1 為 3-(2-胺基-吡啶-3-基)-苯基、4-(2-胺基-吡啶-3-基)-苯基、3-(2-甲氧基-吡啶-3-基)-苯基或 4-(2-甲氧基-吡啶-3-基)-苯基，

或

Q1 為 3'(R61)-1,1'-聯苯-4-基或 4'-(R61)-1,1'聯苯-4-基。

或

Q1 為 3-(1N-甲基-吡啶-5基)-苯基、4-(1N-甲基-吡啶-5基)-苯基、3-(1N-甲基-吡啶-4-基)-苯基或 4-(1N-甲基-吡啶-4-基)-苯基，

其中

R61

R7 為羥基或 2-胺基苯基，

及此等化合物之鹽。

11. 如請求項 1 之式 I 化合物，其係選自

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

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

3. (E)-N-羥基-3-{1-[4-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-苯磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯醯胺、

4. (E)-3-{1-[4-(6-胺基-吡啶-3-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-[4-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-苯磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯醯胺、

6. (E)-N-(2-胺基-苯基)-3-{1-[4-(6-胺基-吡啶-3-基)-苯磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯醯胺、

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

8. (E)-N-羥基-3-{1-[4'-(2-嗎啉-4-基-乙基)-聯苯-4-磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯醯胺、

9. (E)-N-羥基-3-{1-[3'-(2-嗎啉-4-基-乙基)-聯苯-4-磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯醯胺、

10. (E)-3-{1-[3-(6-胺基-吡啶-3-基)-苯磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-N-羥基-丙烯醯胺、

11. (E)-N-羥基-3-{1-[3-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-苯磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯醯胺、

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

13. (E)-N-羥基-3-{1-[3-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-苯磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯醯胺、

14. (E)-N-(2-胺基-苯基)-3-{1-[3-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-苯磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯醯胺、

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

16. (E)-N-羥基-3-{1-[4'-(2-嗎啉-4-基-乙基)-聯苯-3-磺醯

- 基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯醯胺、
17. (E)-N-(2-胺基-苯基)-3-{1-[3-(6-胺基-吡啶-3-基)-苯磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯醯胺、
18. (E)-N-(2-胺基-苯基)-3-{1-[3'-(2-嗎啉-4-基-乙基)-聯苯-3-磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯醯胺、
19. (E)-N-(2-胺基-苯基)-3-{1-[4'-(2-嗎啉-4-基-乙基)-聯苯-3-磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯醯胺、
20. (E)-N-羥基-3-{1-[3'-(2-嗎啉-4-基-乙基)-聯苯-3-磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯醯胺、
21. (E)-N-羥基-3-[1-(2'-甲磺醯基胺基-聯苯-4-磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯醯胺、
22. (E)-N-羥基-3-[1-(3'-甲磺醯基胺基-聯苯-4-磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯醯胺、
23. (E)-N-羥基-3-[1-(4'-甲磺醯基胺基-聯苯-4-磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯醯胺、
24. 4'-[3-((E)-2-羥基胺甲醯基-乙烯基)-吡咯-1-磺醯基]-聯苯-4-羧酸 (2-二甲基胺基-乙基)-醯胺、
25. 4'-[3-((E)-2-羥基胺甲醯基-乙烯基)-吡咯-1-磺醯基]-聯苯-3-羧酸 (2-二甲基胺基-乙基)-醯胺、
26. (E)-3-[1-(4'-二甲基胺基甲基-聯苯-4-磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-N-羥基-丙烯醯胺、
27. (E)-3-[1-(2'-二甲基胺基甲基-聯苯-4-磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-N-羥基-丙烯醯胺、
28. (E)-N-羥基-3-(1-{4-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-吡啶-4-

- 基]-苯磺醯基}-1H-吡咯-3-基)-丙烯醯胺、
29. (E)-N-羥基-3-{1-[4'-(甲苯-4-磺醯基胺基)-聯苯-4-磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯醯胺、
30. 3'-[3-((E)-2-羥基胺甲醯基-乙烯基)-吡咯-1-磺醯基]-聯苯-4-羧酸 (2-二甲基胺基-乙基)-醯胺、
31. (E)-N-羥基-3-[1-(3'-嗎啉-4-基甲基-聯苯-3-磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯醯胺、
32. (E)-N-羥基-3-(1-{4'-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙氧基]-聯苯-3-磺醯基}-1H-吡咯-3-基)-丙烯醯胺、
33. (E)-N-羥基-3-(1-{3-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-吡啶-4-基]-苯磺醯基}-1H-吡咯-3-基)-丙烯醯胺、
34. (E)-N-羥基-3-{1-[4'-(2-嗎啉-4-基-乙氧基)-聯苯-3-磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯醯胺、
35. (E)-N-(2-胺基-苯基)-3-{1-[4-(1-苯甲基-1H-吡啶-4-基)-苯磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯醯胺、
36. (E)-N-羥基-3-[1-(4'-嗎啉-4-基甲基-聯苯-3-磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯醯胺、
37. (E)-3-[1-(4'-二甲基胺基甲基-聯苯-3-磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-N-羥基-丙烯醯胺、
38. (E)-N-羥基-3-{1-[4'-(3-嗎啉-4-基-丙氧基)-聯苯-3-磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯醯胺、
39. (E)-N-(2-胺基-苯基)-3-[1-(4'-二甲基胺磺醯基-聯苯-4-磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯醯胺、
40. (E)-3-[1-(3'-乙醯基胺基-聯苯-4-磺醯基)-1H-吡咯-3-

- 基]-N-(2-胺基-苯基)-丙烯醯胺、
41. (E)-3-[1-(2'-二甲基胺基甲基-聯苯-3-磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-N-羥基-丙烯醯胺、
42. (E)-N-羥基-3-(1-{5-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-吡啶-4-基]-噁吩-2-磺醯基}-1H-吡咯-3-基)-丙烯醯胺、
43. (E)-N-羥基-3-{1-[4'-(2-吡咯啶-1-基-乙氧基)-聯苯-3-磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯醯胺、
44. 4'-{3-[(E)-2-(2-胺基-苯基胺甲醯基)-乙基]-吡咯-1-磺醯基}-聯苯-3-羧酸 (2-二甲基胺基-乙基)-醯胺、
45. (E)-N-羥基-3-{1-[4'-(3-嗎啉-4-基-丙基)-聯苯-3-磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯醯胺、
46. (E)-3-{1-[5-(4-二甲基胺基甲基-苯基)-噁吩-2-磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-N-羥基-丙烯醯胺、
47. (E)-N-(2-胺基-苯基)-3-[1-(4'-二甲基胺基甲基-聯苯-4-磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯醯胺、
48. (E)-N-(2-胺基-苯基)-3-(1-{4-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-吡啶-4-基]-苯磺醯基}-1H-吡咯-3-基)-丙烯醯胺、
49. (E)-3-[1-(4'-乙醯基胺基-聯苯-4-磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-N-(2-胺基-苯基)-丙烯醯胺、
50. (E)-N-羥基-3-{1-[5-(3-嗎啉-4-基甲基-苯基)-噁吩-2-磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯醯胺、
51. (E)-N-(2-胺基-苯基)-3-[1-(3'-羥基甲基-聯苯-4-磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯醯胺、
52. (E)-N-(2-胺基-苯基)-3-{1-[4-(3,5-二甲基-異噁唑-4-

- 基)-苯磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯醯胺、
53. (E)-N-(2-胺基-苯基)-3-[1-(4'-甲磺醯基胺基-聯苯-4-磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯醯胺、
54. (E)-N-羥基-3-{1-[5-(4-嗎啉-4-基甲基-苯基)-噻吩-2-磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯醯胺、
55. (E)-N-羥基-3-[1-(5-{4-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙氧基]-苯基}-噻吩-2-磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯醯胺、
56. (E)-N-羥基-3-(1-{5-[4-(2-嗎啉-4-基-乙氧基)-苯基]-噻吩-2-磺醯基}-1H-吡咯-3-基)-丙烯醯胺、
57. (E)-N-羥基-3-(1-{5-[4-(3-嗎啉-4-基-丙氧基)-苯基]-噻吩-2-磺醯基}-1H-吡咯-3-基)-丙烯醯胺、
58. (E)-N-羥基-3-(1-{4'-[(2-甲氧基-乙基胺基)-甲基]-聯苯-3-磺醯基}-1H-吡咯-3-基)-丙烯醯胺、
59. (E)-N-(2-胺基-苯基)-3-[1-(3'-甲磺醯基胺基-聯苯-4-磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯醯胺、
60. (E)-羥基-3-{1-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-噻吩-2-磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯醯胺、
61. (E)-N-羥基-3-(1-{5-[4-(2-嗎啉-4-基-乙基)-苯基]-噻吩-2-磺醯基}-1H-吡咯-3-基)-丙烯醯胺、
62. (E)-N-羥基-3-{1-[4'-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-聯苯-3-磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯醯胺、
63. (E)-3-[1-(4'-環丙基胺基甲基-聯苯-3-磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-N-羥基-丙烯醯胺、
64. (E)-N-羥基-3-[1-(3'-嗎啉-4-基甲基-聯苯-4-磺醯

- 基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯醯胺、
65. (E)-3-[1-(4-苯并[1,3]二氧雜環戊烯-5-基-苯磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-N-羥基-丙烯醯胺、
66. (E)-3-[1-(3'-胺基-聯苯-4-磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-N-羥基-丙烯醯胺、
67. (E)-N-羥基-3-[1-(4'-羥基-聯苯-4-磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯醯胺、
68. (E)-N-羥基-3-(1-{4'-[2-(1-甲基-哌啶-4-基)-乙氧基]-聯苯-4-磺醯基}-1H-吡咯-3-基)-丙烯醯胺、
69. (E)-3-[1-(3'-二甲基胺基-聯苯-4-磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-N-羥基-丙烯醯胺、
70. (E)-3-{1-[4-(2,3-二氫-苯并呋喃-5-基)-苯磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-N-羥基-丙烯醯胺、
71. (E)-N-羥基-3-[1-(4'-嗎啉-4-基-聯苯-4-磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯醯胺、
72. (E)-N-羥基-3-{1-[3'-(3-吡咯啶-1-基-丙氧基)-聯苯-4-磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯醯胺、
73. (E)-N-羥基-3-(1-{3'-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丙氧基]-聯苯-4-磺醯基}-1H-吡咯-3-基)-丙烯醯胺、
74. (E)-N-羥基-3-{1-[3'-(3-嗎啉-4-基-丙氧基)-聯苯-4-磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯醯胺、
75. (E)-N-羥基-3-[1-(3'-嗎啉-4-基-甲基-聯苯-4-磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯醯胺、
76. (E)-N-羥基-3-(1-{4'-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙氧基]-

- 聯苯-4-磺醯基}-1H-吡咯-3-基)-丙烯醯胺、
77. (E)-N-羥基-3-{1-[4'-(2-嗎啉-4-基-乙氧基)-聯苯-4-磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯醯胺、
78. (E)-N-羥基-3-{1-[4'-(3-嗎啉-4-基-丙氧基)-聯苯-4-磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯醯胺、
79. (E)-N-羥基-3-(1-{4'-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丙氧基]-聯苯-4-磺醯基}-1H-吡咯-3-基)-丙烯醯胺、
80. (E)-N-羥基-3-{1-[3'-(2-吡咯啉-1-基-乙氧基)-聯苯-4-磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯醯胺、
81. (E)-N-羥基-3-{1-[4'-(3-吡咯啉-1-基-丙氧基)-聯苯-4-磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯醯胺、
82. (E)-N-羥基-3-[1-(4'-甲氧基-聯苯-4-磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯醯胺、
83. (E)-N-羥基-3-(1-{4-[1-(2-嗎啉-4-基-乙基)-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-苯磺醯基}-1H-吡咯-3-基)-丙烯醯胺、
84. (E)-3-[1-(4'-環戊基胺基甲基-聯苯-4-磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-N-羥基-丙烯醯胺、
85. (E)-N-羥基-3-[1-(3'-三氟甲基-聯苯-4-磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯醯胺、
86. (E)-3-{1-[5-(3-二甲基胺基甲基-苯基)-噻吩-2-磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-N-羥基-丙烯醯胺、
87. (E)-3-[1-(3'-二甲基胺基甲基-聯苯-3-磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-N-羥基-丙烯醯胺、
88. (E)-N-羥基-3-{1-[4'-(2-嗎啉-4-基-乙基)-聯苯-3-磺醯

- 基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯醯胺、
89. (E)-N-(2-胺基-苯基)-3-{1-[6-(4-二甲基胺基甲基-苯基)-吡啶-3-磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯醯胺、
90. (E)-N-羥基-3-{1-[5-(2-甲基-噁唑-4-基)-噁吩-2-磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯醯胺、
91. (E)-3-[1-(4'-胺基甲基-聯苯-3-磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-N-羥基-丙烯醯胺、
92. (E)-N-羥基-3-(1-{6-[4-(2-吡咯啶-1-基-乙氧基)-苯基]-吡啶-3-磺醯基}-1H-吡咯-3-基)-丙烯醯胺、
93. (E)-3-[1-(4'-胺基甲基-聯苯-4-磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-N-(2-胺基-苯基)-丙烯醯胺、
94. (E)-3-{1-[5-(3-胺基甲基-苯基)-噁吩-2-磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-N-羥基-丙烯醯胺、
95. (E)-N-(2-胺基-苯基)-3-{1-[5-(4-二甲基胺基甲基-苯基)-噁吩-2-磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯醯胺、
96. (E)-N-(2-胺基-苯基)-3-[1-(3'-二甲基胺基甲基-聯苯-4-磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯醯胺、
97. (E)-3-{1-[4'-(乙醯基胺基-甲基)-聯苯-4-磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-N-(2-胺基-苯基)-丙烯醯胺、
98. (E)-N-(2-胺基-苯基)-3-{1-[4'-(甲磺醯基胺基-甲基)-聯苯-4-磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯醯胺、
99. (E)-N-羥基-3-(1-{5-[4-(2-吡咯啶-1-基-乙氧基)-苯基]-噁吩-2-磺醯基}-1H-吡咯-3-基)-丙烯醯胺、
100. (E)-3-{1-[5-(4-二甲基胺磺醯基-苯基)-噁吩-2-磺醯

基]-1H-吡咯-3-基}-N-羥基-丙烯醯胺、

101. (E)-N-(2-胺基-苯基)-3-[1-(4'-甲磺醯基胺基-聯苯-3-磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯醯胺、

102. (E)-N-(2-胺基-苯基)-3-[1-(4'-二甲基胺基甲基-聯苯-3-磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯醯胺、

103. (E)-N-羥基-3-{1-[2'-(4-甲基-哌嗪-1-基)-[2,4']聯吡啶-5-磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯醯胺、

104. (E)-N-(2-胺基-苯基)-3-{1-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-噻吩-2-磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯醯胺、

105. (E)-3-{1-[6-(4-二甲基胺基甲基-苯基)-吡啶-3-磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-N-羥基-丙烯醯胺、

106. (E)-N-(2-胺基-苯基)-3-(1-{5-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-吡啶-4-基]-噻吩-2-磺醯基}-1H-吡咯-3-基)-丙烯醯胺、

107. (E)-N-(2-胺基-苯基)-3-[1-(4'-嗎啉-4-基甲基-聯苯-4-磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯醯胺、

108. (E)-N-(2-胺基-苯基)-3-{1-[4'-(2-吡咯啶-1-基-乙氧基)-聯苯-4-磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯醯胺、

109. (E)-N-羥基-3-(1-{4-[1-(2-哌啶-1-基-乙基)-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-苯磺醯基}-1H-吡咯-3-基)-丙烯醯胺、

110. (E)-3-[1-(3'-二甲基胺基甲基-聯苯-3-磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-N-羥基-丙烯醯胺、

111. (E)-N-(2-胺基-苯基)-3-(1-{5-[4-(甲磺醯基胺基-甲基)-苯基]-噻吩-2-磺醯基}-1H-吡咯-3-基)-丙烯醯胺、

112. (E)-N-(2-胺基-苯基)-3-{1-[3'-(甲磺醯基胺基-甲基)-

聯苯-3-磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯醯胺、

113. (E)-3-(1-{5-[4-(乙醯基胺基-甲基)-苯基]-噻吩-2-磺醯基}-1H-吡咯-3-基)-N-(2-胺基-苯基)-丙烯醯胺、

114. (E)-N-(2-胺基-苯基)-3-{1-[5-(3-二甲基胺基甲基-苯基)-噻吩-2-磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯醯胺、

115. (E)-N-(2-胺基-苯基)-3-[1-(3'-二甲基胺基甲基-聯苯-3-磺醯基)-1H-吡咯-3-基]-丙烯醯胺、

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

117. (E)-3-{1-[5-(3-二甲基胺基甲基-苯基)-噻吩-2-磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-N-羥基-丙烯醯胺、

118. (E)-3-{1-[3'-(乙醯基胺基-甲基)-聯苯-3-磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-N-(2-胺基-苯基)-丙烯醯胺、

119. (E)-N-(2-胺基-苯基)-3-{1-[6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-吡啶-3-磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯醯胺、

120. (E)-N-羥基-3-{1-[6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-吡啶-3-磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-丙烯醯胺、及

121. (E)-3-{1-[6-(3-二甲基胺基甲基-苯基)-吡啶-3-磺醯基]-1H-吡咯-3-基}-N-羥基-丙烯醯胺、

或其鹽。

12. 如請求項1至11中任一項之式I化合物，其中R7為羥基，及其鹽。

13. 如請求項1至11中任一項之式I化合物，其中R7為2-胺基苯基，及其鹽。

14. 如請求項1至11中任一項之化合物，其係用於治療疾病。
15. 一種醫藥組合物，其包含一或多種如請求項1至14中任一項之化合物連同常用醫藥學賦形劑、稀釋劑及/或載劑。
16. 一種如請求項1至14中任一項之化合物的用途，其係用於製造用於治療、預防或改善諸如癌症之良性及/或惡性瘤形成的醫藥組合物。
17. 一種如請求項1至14中任一項之化合物的用途，其係用於製造用於治療對組蛋白脫乙酰基酶活性抑制作用起反應或對其敏感之疾病的醫藥組合物。
18. 如請求項1至11中任一項之化合物，其係用於治療、預防或改善患者中具有良性或惡性行為之高度增殖性疾病及/或對細胞凋亡誘導起反應之病狀(諸如良性或惡性瘤形成，例如癌症)，其中該化合物係以治療有效且可耐受之量投與一患者。
19. 如請求項1至11中任一項之化合物，其係用於治療良性及/或惡性瘤形成(例如癌症)，其中該化合物係以治療有效且可耐受之量並視情況、同步、依序或分別與一或多種其他治療劑投與一患者。
20. 一種組合，其包含
 - 第一活性成分，其為至少一種如請求項1至14中任一項之化合物，及
 - 第二活性成分，其為至少一種選自由化學治療劑抗癌劑及目標特異性抗癌劑組成之群的抗癌劑，該等成分係單獨、連續、同步、同時或依序交錯用於

治療中，諸如用於例如癌症之良性或惡性瘤形成之治療中。

21. 如請求項1至11中任一項之化合物，其係用於治療、預防或改善患者中高度增殖性疾病及/或對細胞調亡誘導起反應之病狀(諸如良性或惡性瘤形成，例如癌症)，其中一定量之第一活性化合物(即如請求項1至11中任一項之化合物)及至少一種第二活性化合物(該第二活性化合物為選自由化學治療劑抗癌劑及目標特異性抗癌劑組成之群的抗癌劑)係單獨、同步、同時、依序或時序交錯地對該有此需要之患者投與，

其中該第一活性化合物及該第二活性化合物之量產生治療效果。

22. 如請求項20之組合，其中該化學治療劑抗癌劑係選自(i) 烷基化/胺基甲醯化劑，包括環磷醯胺(Cyclophosphamid)、依氟法米(Ifosfamid)、塞替派(Thiotepa)、美法侖(Melphalan)及氯乙基亞硝基脲(chloroethylnitrosourea)；(ii) 鉑衍生物，包括順鉑(cis-platin)、奧賽力鉑(oxaliplatin)及卡鉑(carboplatin)；(iii) 抗有絲分裂劑/微管蛋白抑制劑，包括長春蔓生物鹼，諸如長春新鹼(vincristine)、長春花鹼(vinblastine)或長春瑞賓(vinorelbine)；紫杉烷類，諸如太平洋紫杉醇(Paclitaxel)、歐洲紫杉醇(Docetaxel)及類似物以及其調配物及共軛物；及埃坡黴素(epothilone)，諸如埃坡黴素B、氮雜埃坡黴素(Azaepothilone)或ZK-EPO；(iv) 拓撲異構酶

抑制劑，包括蒽環黴素(anthracycline)，諸如羶道諾紅黴素(Doxorubicin)、艾皮多非毒素(epipodophyllotoxine)，諸如依託泊苷(Etoposide)；及喜樹鹼及喜樹鹼類似物，諸如伊立替康(Irinotecan)或拓朴替康(Topotecan)；(v)嘧啶拮抗劑，包括5-氟尿嘧啶、卡西他賓(Capecitabine)、阿糖胞苷(Arabinosylcytosine/Cytarabin)及吉西他賓(Gemcitabine)；(vi)嘌呤拮抗劑，包括6-巰基嘌呤、6-硫鳥嘌呤及氟達拉賓(fludarabine)；及(vii)葉酸拮抗劑，包括甲胺喋呤(methotrexate)及培美曲唑(pemetrexed)。

23.如請求項21之化合物，其中該化學治療劑抗癌劑係選自(i)烷基化/胺基甲醯化劑，包括環磷醯胺、依氟法米、塞替派、美法侖及氯乙基亞硝基脲；(ii)鉑衍生物，包括順鉑、奧賽力鉑及卡鉑；(iii)抗有絲分裂劑/微管蛋白抑制劑，包括長春蔓生物鹼，諸如長春新鹼、長春花鹼或長春瑞賓；紫杉烷類，諸如太平洋紫杉醇、歐洲紫杉醇及類似物以及其調配物及共軛物；及埃坡黴素，諸如埃坡黴素B、氮雜埃坡黴素或ZK-EPO；(iv)拓撲異構酶抑制劑，包括蒽環黴素，諸如羶道諾紅黴素、艾皮多非毒素，諸如依託泊苷；及喜樹鹼及喜樹鹼類似物，諸如伊立替康或拓朴替康；(v)嘧啶拮抗劑，包括5-氟尿嘧啶、卡西他賓、阿糖胞苷及吉西他賓；(vi)嘌呤拮抗劑，包括6-巰基嘌呤、6-硫鳥嘌呤及氟達拉賓；及(vii)葉酸拮抗劑，包括甲胺喋呤及培美曲唑。

24.如請求項20之組合，其中該等目標特異性抗癌劑係選自(i)

激酶抑制劑，包括伊馬替尼(Imatinib)、ZD-1839/吉非替尼(Gefitinib)、BAY43-9006/索拉非尼(Sorafenib)、SU11248/順尼替尼(Sunitinib)及OSI-774/埃羅替尼(Erlotinib)；(ii)蛋白酶體抑制劑，包括PS-341/朋替左米(Bortezumib)；(iii)組蛋白脫乙酰基酶抑制劑，包括SAHA、PXD101、MS275、MGCD0103、縮肽(Depsipeptide)/FK228、NVP-LBH589、NVP-LAQ824、丙戊酸(Valproic acid, VPA)及丁酸鹽；(iv)熱休克蛋白90抑制劑，包括17-烯丙基胺基格爾德黴素(17-allylaminogeldanamycin, 17-AAG)；(v)血管靶向劑(VAT)，包括康柏斯汀A4(combretastatin A4)磷酸鹽及AVE8062/AC7700；及抗血管生成藥，包括VEGF抗體(諸如貝伐單抗(Bevacizumab))及KDR酪胺酸激酶抑制劑(諸如PTK787/ZK222584(凡塔藍尼(Vatalanib)))；(vi)單株抗體，諸如曲妥珠單抗(Trastuzumab)、利妥昔單抗(Rituximab)、阿倫單抗(Alemtuzumab)、托西單抗(Tositumab)、西妥昔單抗(Cetuximab)及貝法單抗(Bevacizumab)以及單株抗體之突變體及共軛物，例如吉妥珠單抗奧唑米星(Gemtuzumab ozogamicin)或替伊莫單抗(Ibritumomab tiuxetan)，及抗體片段；(vii)基於寡核苷酸之治療劑，包括G-3139/歐布裏美(Oblimersen)；(viii)類Toll受體/TLR 9促效劑，包括Promune®；TLR 7促效劑，包括咪喹莫特(Imiquimod)及依沙托賓(Isatoribine)及其類似物；或TLR 7/8促效劑，包括雷斯喹莫(Resiquimod)

以及作為TLR 7/8促效劑之免疫刺激RNA；(ix)蛋白酶抑制劑；(x)激素治療劑，包括抗雌激素，諸如他莫西芬(Tamoxifen)或雷諾昔芬(Raloxifen)；抗雄激素，諸如氟他胺(Flutamide)或康士得(Casodex)；LHRH類似物，諸如亮丙利得(Luprolide)、戈舍瑞林(Goserelin)或曲普瑞林(Triptorelin)；及芳香酶抑制劑；博萊黴素(bleomycin)；類視色素，包括全反式視黃酸(ATRA)；DNA甲基轉移酶抑制劑，包括2-脫氧胞苷衍生物地西他賓(Decitabine)及5-氮雜胞苷(5-Azacytidine)；阿拉諾新(alanosine)；細胞激素，包括介白素-2；干擾素，包括干擾素 α 2及干擾素 γ ；及死亡受體促效劑，包括TRAIL、DR4/5促效劑抗體、FasL及TNF-R促效劑。

25. 如請求項21之化合物，其中該等目標特異性抗癌劑係選自(i)激酶抑制劑，包括伊馬替尼、ZD-1839/吉非替尼、BAY43-9006/索拉非尼、SU11248/順尼替尼及OSI-774/埃羅替尼；(ii)蛋白酶體抑制劑，包括PS-341/朋替左米；(iii)組蛋白脫乙酰基酶抑制劑，包括SAHA、PXD101、MS275、MGCD0103、縮肽/FK228、NVP-LBH589、NVP-LAQ824、丙戊酸及丁酸鹽；(iv)熱休克蛋白90抑制劑，包括17-烯丙基胺基格爾德黴素；(v)血管靶向劑(VAT)，包括康柏斯汀A4磷酸鹽及AVE8062/AC7700；及抗血管生成藥，包括VEGF抗體(諸如貝伐單抗)及KDR酪胺酸激酶抑制劑(諸如PTK787/ZK222584(凡塔藍尼))；(vi)單株抗體，諸如曲妥珠單抗、利妥昔單抗、阿倫單抗、托西單抗、西妥昔

單抗及貝法單抗以及單株抗體之突變體及共軛物，例如吉妥珠單抗奧唑米星或替伊莫單抗，及抗體片段；(vii)基於寡核苷酸之治療劑，包括G-3139/歐布裏美；(viii)類Toll受體/TLR 9促效劑，包括Promune®；TLR 7促效劑，包括咪喹莫特及依沙托賓及其類似物；或TLR 7/8促效劑，包括雷斯喹莫以及作為TLR 7/8促效劑之免疫刺激RNA；(ix)蛋白酶抑制劑；(x)激素治療劑，包括抗雌激素，諸如他莫西芬或雷諾昔芬；抗雄激素，諸如氟他胺或康士得；LHRH類似物，諸如亮丙利得、戈舍瑞林或曲普瑞林；及芳香酶抑制劑；博萊黴素；類視色素，包括全反式視黃酸(ATRA)；DNA甲基轉移酶抑制劑，包括2-脫氧胞苷衍生物地西他賓及5-氮雜胞苷；阿拉諾新；細胞激素，包括介白素-2；干擾素，包括干擾素 α 2及干擾素 γ ；及死亡受體促效劑，包括TRAIL、DR4/5促效劑抗體、FasL及TNF-R促效劑。

26. 如請求項16之用途，其中該癌症係選自由下列各癌症組成之群：

乳癌、膀胱癌、骨癌、腦癌、中樞及周邊神經系統癌、結腸癌、內分泌腺癌、食道癌、子宮內膜癌、生殖細胞癌、頭頸癌、腎癌(kidney)、肝癌、肺癌、咽喉癌及下咽癌、間皮瘤癌、肉瘤癌、卵巢癌、胰腺癌、攝護腺癌、直腸癌、腎癌(renal)、小腸癌、軟組織癌、睪丸癌、胃癌、皮膚癌、輸尿管癌、陰道癌及陰戶癌；遺傳性癌症，視網膜胚細胞瘤及威爾姆氏瘤(Wilms tumor)；白血病、淋

巴瘤、非何傑金氏病(non-Hodgkins disease)、慢性及急性骨髓性白血病、急性淋巴母細胞白血病、何傑金氏病、多發性骨髓瘤及T細胞淋巴瘤；骨髓發育不良症候群、漿細胞瘤形成、副腫瘤症候群、原發位點不明之癌症及AIDS相關惡性疾病。

27. 如請求項20之組合，其中該癌症係選自由下列各癌症組成之群：

乳癌、膀胱癌、骨癌、腦癌、中樞及周邊神經系統癌、結腸癌、內分泌腺癌、食道癌、子宮內膜癌、生殖細胞癌、頭頸癌、腎癌、肝癌、肺癌、咽喉癌及下咽癌、間皮瘤癌、肉瘤癌、卵巢癌、胰腺癌、攝護腺癌、直腸癌、腎癌、小腸癌、軟組織癌、睪丸癌、胃癌、皮膚癌、輸尿管癌、陰道癌及陰戶癌；遺傳性癌症，視網膜胚細胞瘤及威爾姆氏瘤；白血病、淋巴瘤、非何傑金氏病、慢性及急性骨髓性白血病、急性淋巴母細胞白血病、何傑金氏病、多發性骨髓瘤及T細胞淋巴瘤；骨髓發育不良症候群、漿細胞瘤形成、副腫瘤症候群、原發位點不明之癌症及AIDS相關惡性疾病。

28. 如請求項18之化合物，其中該癌症係選自由下列各癌症組成之群：

乳癌、膀胱癌、骨癌、腦癌、中樞及周邊神經系統癌、結腸癌、內分泌腺癌、食道癌、子宮內膜癌、生殖細胞癌、頭頸癌、腎癌、肝癌、肺癌、咽喉癌及下咽癌、間皮瘤癌、肉瘤癌、卵巢癌、胰腺癌、攝護腺癌、直腸癌、腎癌、小

腸癌、軟組織癌、睪丸癌、胃癌、皮膚癌、輸尿管癌、陰道癌及陰戶癌；遺傳性癌症，視網膜胚細胞瘤及威爾姆氏瘤；白血病、淋巴瘤、非何傑金氏病、慢性及急性骨髓性白血病、急性淋巴母細胞白血病、何傑金氏病、多發性骨髓瘤及T細胞淋巴瘤；骨髓發育不良症候群、漿細胞瘤形成、副腫瘤症候群、原發位點不明之癌症及AIDS相關惡性疾病。

29. 如請求項19之化合物，其中該癌症係選自由下列各癌症組成之群：

乳癌、膀胱癌、骨癌、腦癌、中樞及周邊神經系統癌、結腸癌、內分泌腺癌、食道癌、子宮內膜癌、生殖細胞癌、頭頸癌、腎癌、肝癌、肺癌、咽喉癌及下咽癌、間皮瘤癌、肉瘤癌、卵巢癌、胰腺癌、攝護腺癌、直腸癌、腎癌、小腸癌、軟組織癌、睪丸癌、胃癌、皮膚癌、輸尿管癌、陰道癌及陰戶癌；遺傳性癌症，視網膜胚細胞瘤及威爾姆氏瘤；白血病、淋巴瘤、非何傑金氏病、慢性及急性骨髓性白血病、急性淋巴母細胞白血病、何傑金氏病、多發性骨髓瘤及T細胞淋巴瘤；骨髓發育不良症候群、漿細胞瘤形成、副腫瘤症候群、原發位點不明之癌症及AIDS相關惡性疾病。

30. 如請求項21之化合物，其中該癌症係選自由下列各癌症組成之群：

乳癌、膀胱癌、骨癌、腦癌、中樞及周邊神經系統癌、結腸癌、內分泌腺癌、食道癌、子宮內膜癌、生殖細胞癌、

頭頸癌、腎癌、肝癌、肺癌、咽喉癌及下咽癌、間皮瘤癌、肉瘤癌、卵巢癌、胰腺癌、攝護腺癌、直腸癌、腎癌、小腸癌、軟組織癌、睪丸癌、胃癌、皮膚癌、輸尿管癌、陰道癌及陰戶癌；遺傳性癌症，視網膜胚細胞瘤及威爾姆氏瘤；白血病、淋巴瘤、非何傑金氏病、慢性及急性骨髓性白血病、急性淋巴母細胞白血病、何傑金氏病、多發性骨髓瘤及T細胞淋巴瘤；骨髓發育不良症候群、漿細胞瘤形成、副腫瘤症候群、原發位點不明之癌症及AIDS相關惡性疾病。

31. 一種如請求項1至14中任一項之化合物的用途，其係用於製造用於治療不同於惡性瘤形成之疾病的醫藥組合物，該等疾病諸如為關節病及骨病理學病症、包括移植排斥之自體免疫疾病、急性及慢性發炎疾病、高度增殖性疾病或神經病理學病狀。