(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 111747948 A
(43)申请公布日 2020.10.09

(21)申请号 202010654188.7

(22)申请日 2014.03.14

(30)优先权数据
13/843,261 2013.03.15 US

(62)分案原申请数据
201480021148.1 2014.03.14

(71)申请人 生物马林药物股份有限公司
地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 V·雅克斯 J·R·鲁什
N·P·皮特 J·辛格

(74)专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司 31100
代理人 张静

(51)Int.Cl.
C07D 451/02(2006.01)
C07D 211/70(2006.01)
C07D 205/06(2006.01)
C07D 305/10(2006.01)
C07D 401/06(2006.01)
A61K 31/46(2006.01)
A61K 31/445(2006.01)
A61K 31/397(2006.01)
A61K 31/337(2006.01)
A61K 31/4427(2006.01)
A61P 25/00(2006.01)
A61P 25/14(2006.01)
A61P 25/28(2006.01)
A61P 25/30(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
A61P 29/00(2006.01)
A61P 21/00(2006.01)
A61P 33/06(2006.01)
A61P 7/06(2006.01)

权利要求书3页 说明书83页 附图1页

(54)发明名称

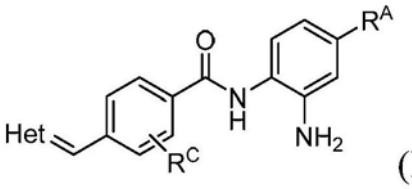
组蛋白脱乙酰酶抑制剂

(57)摘要

本文提供用于抑制组蛋白去脱乙酰酶("HDAC")酶(例如,HDAC1、HDAC2和HDAC3)的化合物和方法。

CN 111747948 A

1.一种具有式(II)的结构的化合物或其药学上可接受的盐



(II)

其中

R^A是H或F；

R^C是H、Cl或F；

Het选自氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、哌啶基以及8-氮杂双环[3.2.1]辛烷基，并且当Het是氮杂环丁烷基、哌啶基或8-氮杂双环[3.2.1]辛烷基时，所述环氮被R^B取代；

R^B是C1-C6烷基、C1-C6羟烷基、C1-C3亚烷基-C3-C6环烷基、C1-C3亚烷基-苯基或C1-C3亚烷基-吡啶基；并且所述苯基或吡啶基环任选地被甲基取代。

2.如权利要求1所述的化合物，其中R^A是H。

3.如权利要求1所述的化合物，其中R^A是F。

4.如权利要求1-3中任一项所述的化合物，其中Het是氧杂环丁烷基。

5.如权利要求1-3中任一项所述的化合物，其中Het是氮杂环丁烷基。

6.如权利要求5所述的化合物，其中R^B是C1-C3亚烷基-C3-C6环烷基。

7.如权利要求5所述的化合物，其中R^B是CH_2环丙基。

8.如权利要求5所述的化合物，其中R^B是C1-C3亚烷基-吡啶基。

9.如权利要求8所述的化合物，其中R^B是CH_2吡啶基或CH_2-甲基吡啶基。

10.如权利要求5所述的化合物，其中R^B是C1-C3亚烷基-苯基。

11.如权利要求10所述的化合物，其中R^B是苄基。

12.如权利要求5所述的化合物，其中R^B是C1-C6烷基或C1-C6羟烷基。

13.如权利要求12所述的化合物，其中R^B是$CH_2C(OH)(CH_3)_2$。

14.如权利要求1-3中任一项所述的化合物，其中Het是8-氮杂双环[3.2.1]辛烷基。

15.如权利要求14所述的化合物，其中R^B是C1-C6烷基。

16.如权利要求14所述的化合物，其中R^B是甲基。

17.如权利要求1-3中任一项所述的化合物，其中Het是哌啶基。

18.如权利要求17所述的化合物，其中R^B是C1-C6烷基或C1-C6羟烷基。

19.如权利要求18所述的化合物，其中R^B是$CH_2C(CH_3)_3$或$CH_2C(OH)(CH_3)_2$。

20.如权利要求17所述的化合物，其中R^B是C1-C3亚烷基-C3-C6环烷基。

21.如权利要求20所述的化合物，其中R^B是CH_2环丙基。

22.如权利要求1-21中任一项所述的化合物，其中R^C是H。

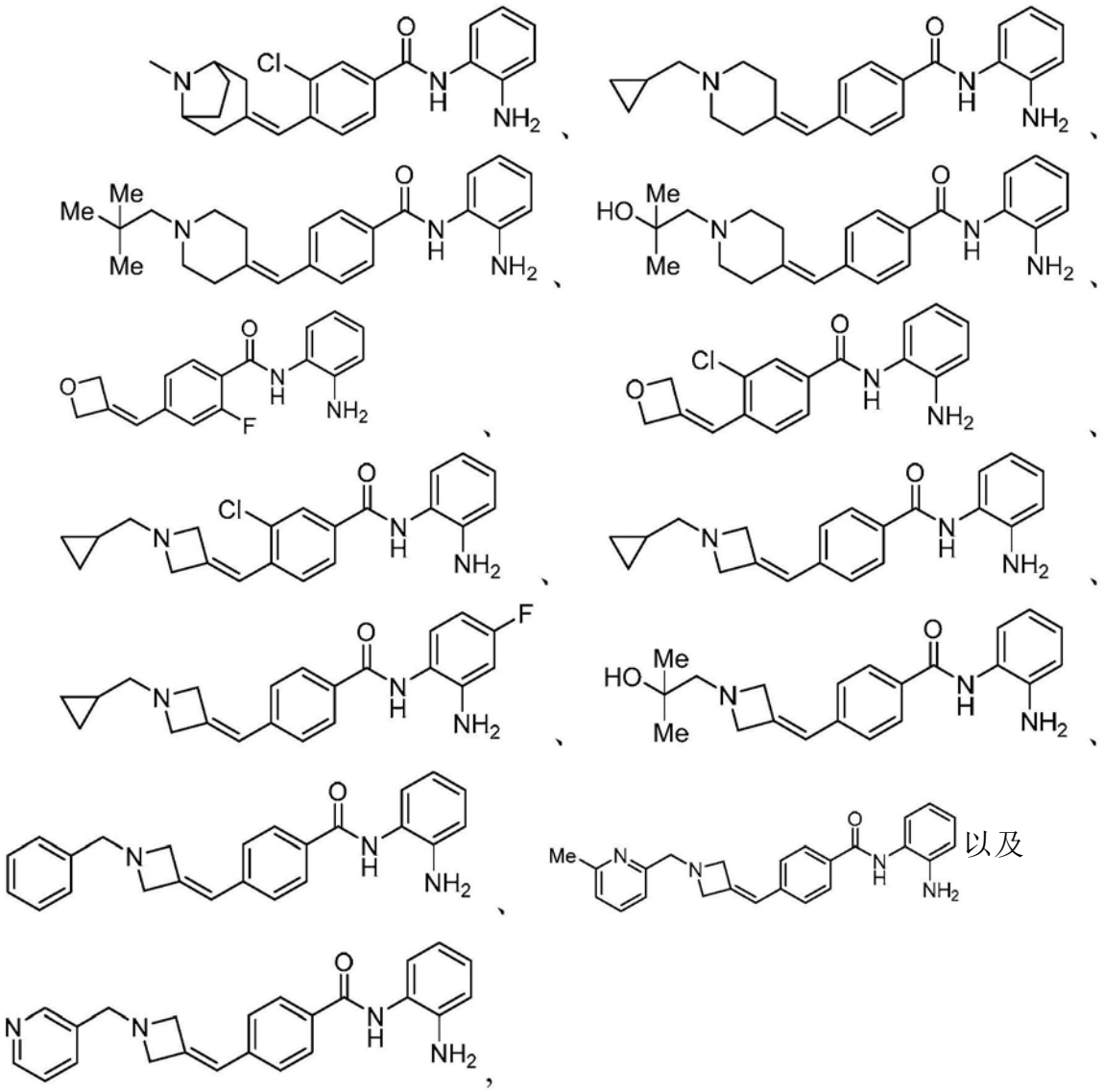
23.如权利要求1-21中任一项所述的化合物，其中R^C是F。

24.如权利要求1-21中任一项所述的化合物，其中R^C是Cl。

25.如权利要求23或24所述的化合物，其中R^C是与所述Het取代基邻位的。

26.如权利要求23或24所述的化合物，其中R^C是与所述Het取代基间位的。

27.一种化合物，其选自由以下组成的组：



以及

或其药学上可接受的盐。

28.一种药物组合物，其包含如权利要求1至27中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的载体。

29.一种选择性地抑制HDAC3(体外或体内)的方法，所述方法包括使细胞与有效量的如权利要求1至27中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或如权利要求28所述的组合物相接触。

30.一种选择性地抑制HDAC1或HDAC2(体外或体内)的方法，所述方法包括使细胞与有效量的如权利要求1至27中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或如权利要求28所述的组合物相接触。

31.一种抑制HDAC1、HDAC2和HDAC3(体外或体内)的方法，所述方法包括使细胞与有效量的如权利要求1至27中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或如权利要求28所述的组合物相接触。

32.一种治疗有需要的受试者中由HDAC1或HDAC2介导的疾病或病症的方法，所述方法包括向所述受试者施用如权利要求1至27中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或如权利要求28所述的组合物。

33.一种治疗有需要的受试者中由HDAC3介导的疾病或病症的方法，所述方法包括向所述受试者施用如权利要求1至27中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或如权利要求28所述的组合物。

34.一种治疗有需要的受试者中由HDAC1、HDAC2和HDAC3介导的疾病或病症的方法，所述方法包括向所述受试者施用如权利要求1至27中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或如权利要求28所述的组合物。

35.一种治疗有需要的患者中的神经病症如弗里德赖希氏共济失调、肌强直性营养不良、脊髓性肌萎缩、脆性X综合征、亨廷顿氏病、脊脑共济失调、肯尼迪病、肌萎缩性侧索硬化、尼曼匹克病、皮特霍金斯病、脊髓和延髓肌萎缩以及阿尔茨海默氏病；癌症；炎性疾病；记忆障碍病状或药物成瘾的方法，所述方法包括向所述患者施用如权利要求1至27中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或如权利要求28所述的组合物。

36.一种治疗有需要的受试者中的感染的方法，所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的如权利要求1至27中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或如权利要求28所述的组合物。

37.如权利要求29至36中任一项所述的方法，其中所述化合物是如权利要求27中所述的化合物或其药学上可接受的盐。

38.一种如权利要求1至27中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其用于在药物中使用。

39.如权利要求38所述的化合物，其中所述化合物是如权利要求27中所述的化合物或其药学上可接受的盐。

40.一种如权利要求1至27中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其用于治疗由HDAC1或HDAC2介导的疾病或病症；由HDAC3介导的疾病或病症；神经病症如弗里德赖希氏共济失调、肌强直性营养不良、脊髓性肌萎缩、脆性X综合征、亨廷顿氏病、脊脑共济失调、肯尼迪病、肌萎缩性侧索硬化、脊髓和延髓肌萎缩以及阿尔茨海默氏病；感染，包括病毒感染；癌症；炎性疾病；记忆障碍病状或药物成瘾。

41.如权利要求1至27中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗或预防以下疾病或病症的药剂中的用途：由HDAC1或HDAC2介导的疾病或病症；由HDAC3介导的疾病或病症；神经病症如弗里德赖希氏共济失调、肌强直性营养不良、脊髓性肌萎缩、脆性X综合征、亨廷顿氏病、脊脑共济失调、肯尼迪病、肌萎缩性侧索硬化、尼曼匹克病、皮特霍金斯病、脊髓和延髓肌萎缩以及阿尔茨海默氏病；癌症；炎性疾病；记忆障碍病状或药物成瘾。

组蛋白脱乙酰酶抑制剂

[0001] 本发明专利申请是国际申请号为PCT/US2014/027347,国际申请日为2014年3月14日,进入中国国家阶段的申请号为201480021148.1,名称为“组蛋白脱乙酰酶抑制剂”的发明专利申请的分案申请。

[0002] 相关申请的交叉引用

[0003] 2013年3月15日提交的美国申请号13/843,261的权益,其公开内容以引用的方式整体并入。

技术领域

[0004] 本文提供抑制组蛋白脱乙酰酶(“HDAC”)酶(例如,HDAC1、HDAC2和HDAC3)的化合物和方法。

[0005] 背景

[0006] 迄今为止,已经在人中鉴别了18种HDAC并且存在关于人中的18种组蛋白脱乙酰酶(HDAC)在功能上不是冗余的增加的证据。HDAC基于其与酵母蛋白质的同源性被分类成三种主族。I类包括HDAC1、HDAC2、HDAC3以及HDAC8并且与酵母RPD3具有同源性。HDAC4、HDAC5、HDAC7以及HDAC9属于IIa类并且与酵母HDAC1具有同源性。HDAC6和HDAC10含有两个催化位点并且被分类为IIb类,而HDAC11在其催化中心具有由I类和II类脱乙酰酶共享的保守性残基并且被置于IV类中。这些HDAC在其催化位点含有锌并且受化合物如曲古抑菌素A(TSA)和伏立诺他[辛二酰苯胺异羟肟酸(SAHA)]抑制。III类HDAC被称为去乙酰化酶(sirtuin)。它们与酵母Sir2具有同源性,要求NAD^+作为辅因子,并且在催化位点不含有锌。一般来说,锌依赖性HDAC的HDAC抑制剂包括Zn-结合基以及表面识别结构域。

[0007] HDAC参与多个细胞过程的调控。组蛋白乙酰转移酶(HAT)和HDAC乙酰化和脱乙酰化在组蛋白的N末端上的赖氨酸残基,从而影响转录活性。它们还显示调控至少50种非组蛋白蛋白质如α-微管蛋白的翻译后乙酰化(参见例如Kahn,N等Biochem J 409(2008)581,Dokmanovic,M等Mol Cancer Res 5(2007)981)。

[0008] 通过染色质修饰改变基因表达可通过抑制组蛋白脱乙酰酶(HDAC)来完成。有证据表明组蛋白乙酰化和去乙酰化是细胞中的转录调控(细胞分化、增殖和细胞凋亡中的主要事件)实现所凭借的机制。据推测,这些作用通过改变组蛋白对于核小体中的螺旋DNA的亲和力经由染色质结构中的变化来发生。组蛋白的低乙酰化据信增加组蛋白与DNA磷酸主链的相互作用。组蛋白与DNA之间的紧密结合可使得DNA难以接近转录调控元件和机器。HDAC已经显示催化从存在于核心组蛋白的N末端延伸内的赖氨酸残基的ε-氨基中除去乙酰基,从而导致组蛋白的低乙酰化且阻断转录机器和调控元件。

[0009] 抑制HDAC因此可导致肿瘤阻抑基因的组蛋白脱乙酰酶介导的转录去阻抑。例如,在具有HDAC抑制剂的培养物中处理的细胞已经显示对激酶抑制剂p21的一致诱导,其在细胞周期停滞中发挥重要作用。HDAC抑制剂被认为通过在p21基因的区域中扩展组蛋白的高乙酰化状态来增加p21的转录速率,从而使所述基因能够到达转录机器。此外,参与调控细胞死亡和细胞周期的非组蛋白也经历通过HDAC和组蛋白乙酰基转移酶(HAT)进行的赖氨酸

乙酰化和去乙酰化。

[0010] 此证据支持在治疗各种类型的癌症中使用HDAC抑制剂。例如，伏立诺他(辛二酰苯胺异羟肟酸(SAHA))已经由FDA批准用于治疗皮肤T细胞淋巴瘤并且正针对实体肿瘤和血液肿瘤的治疗进行研究。此外，其他HDAC抑制剂处于用于治疗急性髓细胞性白血病、霍奇金氏病、骨髓发育不良综合征和实体肿瘤癌症的开发中。

[0011] HDAC抑制剂还已经显示抑制促炎细胞因子，如参与自身免疫性病症和炎性病症的那些(例如TNF-α)。例如，HDAC抑制剂MS275显示在大鼠和小鼠模型中的胶原诱导的关节炎中减缓疾病进展和关节破坏。其他HDAC抑制剂已经显示在用于病症如克罗恩氏病、结肠炎以及气道炎症和高反应性的体内模型或测试中在治疗或改善炎性病症或病状方面具有功效。HDAC抑制剂还已经显示在实验性自身免疫性脑脊髓炎中改善脊髓炎症、脱髓鞘以及神经元和轴突损失(参见例如Wanf L等,Nat Rev Drug Disc 8(2009)969)。

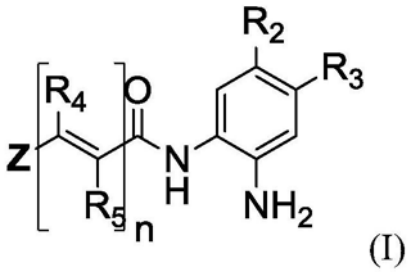
[0012] 基因组DNA中三链体重复序列表达与许多神经病状(例如，神经变性和神经肌肉疾病)相关联，包括肌强直性营养不良、脊髓性肌萎缩、脆性X综合征、亨廷顿氏病、脊脑共济失调、肌萎缩性侧索硬化、肯尼迪病、脊髓和延髓肌萎缩、弗里德赖希氏共济失调和阿尔茨海默氏病。三链体重复序列表达可通过改变基因表达引起疾病。例如，在亨廷顿氏病、脊脑共济失调、脆性X综合征以及肌强直性营养不良中，扩增的重复序列导致基因沉默。在弗里德赖希氏共济失调中，在98％的FRDA患者中发现的DNA异常是弗氏共济失调蛋白基因的第一内含子中的GAA三链体重复序列的不稳定过度扩增(参见Campuzano等,Science 271:1423(1996))，其导致弗氏共济失调蛋白不足，从而导致进行性脊脑神经变性。因为它们可影响转录并且潜在校正转录失调，所以HDAC抑制剂已进行测试并且已经显示积极地影响神经变性疾病(关于弗里德赖希氏共济失调参见Herman D等,Nat Chem Bio 2 551(2006)，关于亨廷顿氏病参见Thomas EA等,Proc Natl Acad Sci USA 105 15564(2008))。

[0013] HDAC抑制剂还可在认知相关病状和疾病中起作用。确实已经变得越来越明显的是，转录可能是长期记忆过程的关键元件(Alberini CM,Physiol Rev 89121(2009))，因此突出CNS渗透剂HDAC抑制剂的另一种作用虽然研究已经显示用非特异性HDAC抑制剂(如丁酸钠)治疗可导致长期记忆(Stefanko DP等,Proc Natl Acad Sci USA 1069447(2009))，但关于特定同种型的作用知之甚少。有限数量的研究已经显示，在I类HDAC(丁酸钠的主要靶标)内，用于认知研究的原型抑制剂HDAC2(Guan J-S等,Nature 459 55(2009))和HDAC3(McQuown SC等,J Neurosci 31 764(2011))已经显示调控记忆过程并且如此是用于影响记忆的病状中记忆增强或消退的令人感兴趣的靶标，所述病状如但不限于，阿尔茨海默病、创伤后应激障碍或药物成瘾。

[0014] HDAC抑制剂还可适用于治疗感染性疾病如病毒感染。例如，用HDAC抑制剂和抗逆转录病毒药物治疗感染HIV的细胞可从所治疗的细胞根除病毒(Blazkova j等J Infect Dis.2012年9月1日;206(5):765-9;Archin NM等Nature 2012年7月25日,487(7408):482-5)。

[0015] 概述

[0016] 一方面，涉及式(I)的化合物：

[0017] 

(I)

[0018] 其中n＝0或1；

[0019] I.当n＝1时，Z是R_1-X-Ar/Het其中：

[0020] Ar/Het是：

[0021] (i)选自由以下组成的组的5元杂芳基：吡唑基、噻唑基、噁唑基、咪唑基、噻吩基、呋喃基、异噁唑基、异噻唑基、噻二唑基、噁二唑基以及1,2,4-三唑基(在一些实施方案中，Ar/Het的定义还可包括3,5-二甲基吡唑基)；或

[0022] (ii)选自由以下组成的组的双环8-、9-或10元杂芳基：苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、吲哚基、吲唑基、喹诺酮基、萘啶基、吲哚嗪基、吡咯并嘧啶基、吡唑并吡啶基、咪唑并吡啶基、咪唑并哒嗪基、三唑并吡啶基、咪唑并噻唑基、咪唑并噁唑基、三唑并噻唑基以及三唑并噁唑基；

[0023] X是：

[0024] (i)-Y-$[C(R^a)_2]_a$-A-$[C(R^b)_2]_b$-B-；其中

[0025] Y是键、CR^c＝CR^d、O、NR^e或$S(O)_m$；

[0026] A和B各自独立地是键、O、NR^f或$S(O)_m$；

[0027] a是1-3(例如，1或2，例如，1)；

[0028] b是0-3(例如，0或不同于0，例如，1；或2或3)；

[0029] m是0-2；

[0030] R^a和R^b的每次出现独立地选自H、F、OH、C1-C6烷基、C3-C6环烷基、NH_2、OCO-(C1-C6烷基)、OCO-(C3-C6环烷基)、C1-C6烷氧基、C1-C6氟烷氧基以及氰基；或

[0031] 以下中的一个或多个可相对于R^a和R^b应用：

[0032] 任何两个R^a连同各自所连接的碳一起形成包括3-6个环原子的C3-C6环烷基或杂环基，其中杂环基环原子中的一个选自O；S(O)m和NR^g；在这些实施方案中，R^a的任何剩余出现和R^b的任何出现各自独立地根据涉及R^a和R^b的前述或以下定义中的任何一个或多个定义；或

[0033] 一个R^a和一个R^b连同各自所连接的碳一起形成包括3-6个环原子的C3-C6环烷基或杂环基，其中杂环基环原子中的一个选自O；S(O)m和NR^g；在这些实施方案中，另一个R^a、另一个R^b以及R^a和R^b的任何其他剩余出现各自独立地根据涉及R^a和R^b的前述或以下定义中的任何一个或多个定义；或

[0034] 任何两个R^b连同各自所连接的碳一起形成包括3-6个环原子的C3-C6环烷基或杂环基，其中所述环原子中的一个选自O；S(O)m和NR^g；在这些实施方案中，R^a的每次出现和R^b的任何其他剩余出现各自独立地根据涉及R^a和R^b的前述或以下定义中的任何一个或多个定义；

[0035] R^c和R^d各自独立地选自H、F、OH、C1-C6烷基、C3-C5环烷基、NH_2、OCO-(C1-C6烷基)、

OCO-(C3-C5环烷基)、C1-C6烷氧基、C1-C6氟烷氧基以及氰基；

[0036] 或R^c和R^d连同各自所连接的碳形成包括3-6个环原子的C5-C7环烷基或杂环基，其中杂环基环原子中的1-2个独立地选自O；S(O)$_m$和$NR^{g'}$；

[0037] R^e、R^f、R^g和$R^{g'}$的每次出现独立地选自H、C1-C6烷基、-C(=O)H、-C(=O)R^h、C(=O)O(C1-C6烷基)、C(=O)N(R^i)$_2$、SO_2-R^h，其中R^h选自C1-C6烷基、CH_2-(包括5-10个环原子的杂芳基)、CH_2-(C6-C10芳基)以及C6-C10芳基；并且R^i的每次出现独立地选自H、C1-C6烷基、CH_2-(包括5-10个环原子的杂芳基)、CH_2-(C6-C10芳基)以及C6-C10芳基(在实施方案中，R^h和R^i中的芳基和杂芳基部分可任选地例如被一个或多个独立选择的取代基如F、C1-C6烷基、氟C1-C6烷基、C3-C6环烷基、C1-C6烷氧基、C1-C6氟烷氧基或氰基取代)；

[0038] 而且其中：

[0039] (a)当A和B各自是键并且b是0时，那么X具有下式：-Y-[C(R^a)$_2$]$_a$-；

[0040] (b)当b是0或1(例如，0)时，那么A和B两者不能均是杂原子(即，如O、NR^e或S(O)$_m$中所定义)；以及

[0041] (c)当A或B充当X与Ar/Het的连接点并且Ar/Het通过Ar/Het中的氮环原子连接至X时，那么A或B连接头不能是杂原子(即，如O、NR^e或S(O)$_m$中所定义)；

[0042] 或X是：

[0043] (ii)直接键；或

[0044] (iii)C=O、C(R^j)$_2$-C(=O)或C(=O)-C(R^j)$_2$、SO_2-NR^k、NR^k-SO_2、C(=O)NR^k以及NR^k-C(=O)；其中：

[0045] R^j的每次出现独立地选自H、F、OH、C1-C6烷基、C3-C6环烷基、NH_2、OCO-(C1-C6烷基)、OCO-(C3-C6环烷基)、C1-C6烷氧基、C1-C6氟烷氧基以及氰基；

[0046] 或R^j-C-R^j一起形成包括3-6个环原子的C3-C6环烷基或杂环基，其中杂环基环原子中的一个选自O；S(O)m和$NR^{j'}$；

[0047] $R^{j'}$和R^k的每次出现独立地选自H、C1-C6烷基、-C(=O)H、-C(=O)R^m、C(=O)O(C1-C6烷基)、C(=O)N(R^n)$_2$以及SO_2-R^m，其中R^m选自C1-C6烷基、CH_2-杂芳基、CH_2-芳基以及芳基；并且R^n的每次出现独立地选自H、C1-C6烷基、CH_2-(包括5-10个环原子的杂芳基)、CH_2-(C6-C10芳基)以及C6-C10芳基(在实施方案中，R^m和R^n中的芳基和杂芳基部分可任选地例如被一个或多个独立选择的取代基如F、C1-C6烷基、氟C1-C6烷基、C3-C6环烷基、C1-C6烷氧基、C1-C6氟烷氧基或氰基取代)；

[0048] R4和R5各自独立地选自H、C1-C6烷基和F；

[0049] R1是：

[0050] (i)氢；或

[0051] (ii)C6-C10芳基，其任选地被1-3个R^o取代；或

[0052] (iii)包括5-10个环原子的单环或双环杂芳基，其任选地被1-3个R^o取代；其中所述环原子中的1-4个是独立地选自O、N、N-H、N-R^o以及S的杂原子；或

[0053] (iv)包括4-10个环原子的杂环基，其任选地被1-3个R^o取代；其中所述环原子中的1-4个是独立地选自O、N、N-H、N-R^o以及S的杂原子；

[0054] (在一些实施方案中，R1不同于H)；以及

[0055] R^o的每次出现独立地选自由以下组成的组(以下以卤素开始并且至且包括硝基)：

[0056] ·卤素；

[0057] ·C1-C6烷基；氟(C1-C6)烷基；

[0058] ·羟基；

[0059] ·羟基(C_1-C_4)烷基；

[0060] ·C1-C6烷氧基；氟(C1-C6)烷氧基；

[0061] ·(C1-C6烷基)C(O)-；

[0062] ·(C1-C6烷基)NH-；(C1-C6烷基)$_2$N-(其包括例如-NMe_2、-NMe(iPr))；

[0063] ·-N*($R^{o'}$)$_2$，其中$R^{o'}$-N*-$R^{o'}$一起形成具有5或6个环原子的饱和环，其中1或2个环原子(即，除了N*环原子之外的1或2个环原子)任选地是独立地选自NH、N(烷基)、O或S的杂原子(-N*($R^{o'}$)$_2$包括环状氨基例如像吡咯烷基和吗啉基)；

[0064] ·甲酰基；甲酰基(C_1-C_4)烷基；氰基；氰基(C_1-C_4)烷基；

[0065] ·苄基；苄氧基；

[0066] ·杂环基)-(C0-C6，例如C1-C6)烷基，其中杂环基部分包括5或6个环原子，其中所述环原子中的1或2个是独立地选自NH、N(烷基)、O或S的杂原子，并且当所述烷基部分存在(即，C1-C6)时，所述烷基部分充当与R1的连接点(即，(杂环基)-(C1-C6)烷基通过所述烷基部分连接至R1)；否则在C0烷基(即，不存在烷基部分)的情况下，杂环基碳环原子充当杂环基与R1的连接点；

[0067] ·包括5-6个环原子的苯基或杂芳基，其中所述环原子中的1-4个是独立地选自O、N、N-H、N-$R^{o''}$以及S的杂原子；其各自任选地被1-3个$R^{o''}$取代；

[0068] ·SO_2-(C1-C6)烷基；SO-(C1-C6)烷基；以及

[0069] ·硝基；

[0070] ·在实施方案中，R^o可以是以上所列举的取代基中的任何一个(或多个)和/或R^o可以是以上所列举的取代基的子集中的任何一个或多个(如以上点出的那些)；例如，R^o可以是存在于本文所述的化合物中的取代基中的任何一个(或多个)，和/或涵盖存在于本文所述的化合物中的那些取代基的取代基中的任何一个(或多个)；

[0071] $R^{o''}$的每次出现独立地选自由以下组成的组(以下以卤素开始并且至且包括硝基)：

[0072] ·卤素；

[0073] ·C1-C6烷基；氟(C1-C6)烷基；

[0074] ·羟基；

[0075] ·羟基(C_1-C_4)烷基；

[0076] ·C1-C6烷氧基；氟(C1-C6)烷氧基；

[0077] ·(C1-C6烷基)C(O)-；

[0078] ·(C1-C6烷基)NH-；(C1-C6烷基)$_2$N-(其包括例如-NMe2、-NMe(iPr))；

[0079] ·-甲酰基；甲酰基(C_1-C_4)烷基；氰基；氰基(C_1-C_4)烷基；

[0080] ·苄基；苄氧基；

[0081] ·杂环基)-(C0-C6，例如C1-C6)烷基，其中杂环基部分包括5或6个环原子，其中所述环原子中的1或2个是独立地选自NH、N(烷基)、O或S的杂原子，并且当所述烷基部分存在(即，C1-C6)时，所述烷基部分充当与R1的连接点(即，(杂环基)-(C1-C6)烷基通过所述烷基部分连接至R1)；否则在C0烷基(即，不存在烷基部分)的情况下，杂环基碳环原子充当杂环

基与R1的连接点；

[0082] ·包括5-6个环原子的苯基或杂芳基，其中所述环原子中的1-4个是独立地选自O、N、N-H、N-(C1-C6烷基)以及S的杂原子；

[0083] ·SO_2-(C1-C6)烷基；SO-(C1-C6)烷基；以及

[0084] ·硝基；

[0085] ·在实施方案中，R^o"可以是以上所列举的取代基中的任何一个(或多个)和/或R^o可以是以上所列举的取代基的子集中的任何一个或多个(如以上点出的那些)；例如，R^o"可以是存在于本文所述的化合物中的取代基中的任何一个(或多个)，和/或涵盖存在于本文所述的化合物中的那些取代基的取代基中的任何一个(或多个)；

[0086] II.其中n＝0，Z是R_1-V-Cy-U-Ar'/Het'其中：

[0087] Ar'/Het'是：

[0088] (i)苯基、吡啶基或嘧啶基，其各自任选地被1-3个R^p取代；其条件是所述苯基、吡啶基或嘧啶基上与U的连接点(即，式I中的连接U-Ar'/Het')和所述苯基、吡啶基或嘧啶基上与酰胺羰基的连接点(即，式I中的连接Ar'/Het'-C(＝O))不会导致所述苯基、吡啶基或嘧啶基上彼此的1,2-关系(即，所述苯基、吡啶基或嘧啶基上与U和C(O)的连接点不是相对于彼此邻位的)；其中R^p在每次出现独立地选自H、F、氯、CH_3、CF_3、OCH_3、OCF_3以及$OCHF_2$；或

[0089] (ii)选自吡唑基、吡咯基、噻唑基、噻吩基、呋喃基、咪唑基、噁唑基、噁二唑基、噻二唑基、异噁唑基、异噻唑基的5元杂芳基，其各自任选地被1-3个R^p取代；其条件是所述5元杂芳基上与U的连接点(即，式I中的连接U-Ar'/Het')和所述5元杂芳基上与酰胺羰基的连接点(即，式I中的连接Ar'/Het'-C(＝O))不会导致所述5元杂芳基上彼此的1,2-关系(即，所述5元杂芳基上与U和C(O)的连接点不是彼此相邻的)；或

[0090] (iii)选自苯并噻吩基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、吲哚基、异吲哚酮基、吲哚嗪基、吡咯并嘧啶基、吡咯并吡啶基、咪唑并吡啶基、咪唑并哒嗪基、三唑并吡啶基、咪唑并噻唑基、咪唑并噁唑基、喹啉基以及萘啶基的8-、9-或10元双环杂芳基；其各自任选地被1-3个R^p取代；

[0091] (在一些实施方案中，Ar'/Het'不同于选自苯并噻吩基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、吲哚基、异吲哚酮基、吲哚嗪基、吡咯并嘧啶基、吡咯并吡啶基、咪唑并吡啶基、咪唑并哒嗪基、三唑并吡啶基、咪唑并噻唑基、咪唑并噁唑基、喹啉基以及萘啶基的8-、9-或10元双环杂芳基；其各自任选地被1-3个R^p；取代)；

[0092] R1是：

[0093] (i)氢；或

[0094] (ii)C6-C10芳基，其任选地被1-3个R^q取代；或

[0095] (iii)包括5-10个环原子的单环或双环杂芳基，其任选地被1-3个R^q取代；其中所述环原子中的1-4个是独立地选自O、N、N-H、N-R^q以及S的杂原子；或

[0096] (iv)包括4-10个环原子的杂环基，其任选地被1-3个R^q取代；其中所述环原子中的1-4个是独立地选自O、N、N-H、N-R^q以及S的杂原子；且

[0097] R^q的每次出现独立地选自由以下组成的组(以下以卤素开始并且至且包括硝基)：

[0098] ·卤素；

[0099] ·C1-C6烷基；氟(C1-C6)烷基；

[0100] ·羟基；

[0101] ·羟基(C_1-C_4)烷基；

[0102] ·C1-C6烷氧基；氟(C1-C6)烷氧基；

[0103] ·(C1-C6烷基)C(O)-；

[0104] ·(C1-C6烷基)NH-；(C1-C6烷基)$_2$N-(其包括例如-NMe_2、-NMe(iPr))；

[0105] ·-N*($R^{q'}$)$_2$，其中$R^{q'}$-N*-$R^{q'}$一起形成具有5或6个环原子的饱和环，其中1或2个环原子(即，除了N*环原子之外的1或2个环原子)任选地是独立地选自NH、N(烷基)、O或S的杂原子(-N*($R^{q'}$)$_2$包括环状氨基例如像吡咯烷基和吗啉基)；

[0106] ·甲酰基；甲酰基(C_1-C_4)烷基；氰基；氰基(C_1-C_4)烷基；

[0107] ·苄基；苄氧基；

[0108] ·杂环基)-(C0-C6，例如C1-C6)烷基，其中杂环基部分包括5或6个环原子，其中所述环原子中的1或2个是独立地选自NH、N(烷基)、O或S的杂原子，并且当所述烷基部分存在(即，C1-C6)时，所述烷基部分充当与R1的连接点(即，(杂环基)-(C1-C6)烷基通过所述烷基部分连接至R1)；否则在C0烷基(即，不存在烷基部分)的情况下，杂环基碳环原子充当杂环基与R1的连接点；

[0109] ·包括5-6个环原子的苯基或杂芳基，其中所述环原子中的1-4个是独立地选自O、N、N-H、N-$R^{q''}$以及S的杂原子；其各自任选地被1-3个$R^{q''}$取代；

[0110] ·SO_2-(C1-C6)烷基；SO-(C1-C6)烷基；以及

[0111] ·硝基；

[0112] ·在实施方案中，R^q可以是以上所列举的取代基中的任何一个(或多个)和/或R^q可以是以上所列举的取代基的子集中的任何一个或多个；例如，R^q可以是存在于本文所述的化合物中的取代基中的任何一个(或多个)，和/或涵盖存在于本文所述的化合物中的那些取代基的取代基中的任何一个(或多个)；

[0113] $R^{q''}$的每次出现独立地选自由以下组成的组(以下以卤素开始并且至且包括硝基)：

[0114] ·卤素；

[0115] ·C1-C6烷基；氟(C1-C6)烷基；

[0116] ·羟基；

[0117] ·羟基(C_1-C_4)烷基；

[0118] ·C1-C6烷氧基；氟(C1-C6)烷氧基；

[0119] ·(C1-C6烷基)C(O)-；

[0120] ·(C1-C6烷基)NH-；(C1-C6烷基)$_2$N-(其包括例如-NMe_2、-NMe(iPr))；

[0121] ·-甲酰基；甲酰基(C_1-C_4)烷基；氰基；氰基(C_1-C_4)烷基；

[0122] ·苄基；苄氧基；

[0123] ·杂环基)-(C0-C6，例如C1-C6)烷基，其中杂环基部分包括5或6个环原子，其中所述环原子中的1或2个是独立地选自NH、N(烷基)、O或S的杂原子，并且当所述烷基部分存在(即，C1-C6)时，所述烷基部分充当与R1的连接点(即，(杂环基)-(C1-C6)烷基通过所述烷基部分连接至R1)；否则在C0烷基(即，不存在烷基部分)的情况下，杂环基碳环原子充当杂环基与R1的连接点；

[0124] ·包括5-6个环原子的苯基或杂芳基，其中所述环原子中的1-4个是独立地选自O、

N、N-H、N-(C1-C6烷基)以及S的杂原子；

[0125] ·SO_2-(C1-C6)烷基；SO-(C1-C6)烷基；以及

[0126] ·硝基；

[0127] ·在实施方案中，$R^{q"}$可以是以上所列举的取代基中的任何一个(或多个)和/或$R^{q"}$可以是以上所列举的取代基的子集中的任何一个或多个；例如，$R^{q"}$可以是存在于本文所述的化合物中的取代基中的任何一个(或多个)，和/或涵盖存在于本文所述的化合物中的那些取代基的取代基中的任何一个(或多个)；

[0128] U选自：

[0129] (i)=CR^r(为了清楚起见，在这些实施方案中，=CR^r中的碳原子双键键合至Cy的环原子(例如，环碳原子)，从而形成环外双键，参见例如，化合物F1-F7)；或

[0130] (ii)-U'-$C(R^s)_2$-或-$C(R^s)_2$-U'-；其中

[0131] R^r是氢、F、C1-C6烷基、氟C1-C6烷基、C3-C6环烷基、C1-C6烷氧基C1-C6氟烷氧基以及氰基；

[0132] R^s的每次出现独立地选自H、F、OH、C1-C6烷基、C3-C6环烷基、NH_2、OCO-(C1-C6烷基)、OCO-(C3-C6环烷基)、C1-C6烷氧基C1-C6氟烷氧基以及氰基；或

[0133] R^s-C-R^s一起形成包括3-6个环原子的C3-C6环烷基或杂环基，其中杂环基环原子中的一个选自O；S(O)m和NR^u；

[0134] R^u的每次出现独立地选自H、C1-C6烷基、-C(=O)H、-C(=O)R^v、C(=O)O(C1-C6烷基)、C(=O)N(R^w)$_2$、SO_2-R^v，其中R^v选自C1-C6烷基、CH_2-(包括5-10个环原子的杂芳基)、CH_2-(C6-C10芳基)以及C6-C10芳基；并且R^w的每次出现独立地选自H、C1-C6烷基、CH_2-(包括5-10个环原子的杂芳基)、CH_2-(C6-C10芳基)以及C6-C10芳基(例如，在实施方案中，R^v和R^w中的芳基和杂芳基部分可任选地例如被一个或多个独立选择的取代基如F、C1-C6烷基、氟C1-C6烷基、C3-C6环烷基、C1-C6烷氧基、C1-C6氟烷氧基或氰基取代)；

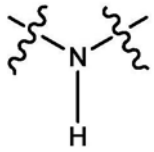
[0135] U'是键；O；NR^u；$S(O)_m$(m=0-2)；CH_2；以及U"-CH_2-；其中U"是O；NR^u；$S(O)_m$(m=0-2)；

[0136] Cy是包括4-10(例如，4-8、4-6)个环原子的C4-C10(例如，C4-C8、C4-C6)环烷基或饱和杂环基，其各自任选地被1-3个R^x取代(其中R^x的每次出现独立地选自F、OH、C1-C6烷基、氟C1-C6烷基、C3-C6环烷基、C1-C6烷氧基C1-C6氟烷氧基以及氰基)，其中1-3个杂原子独立地选自O、N-H、$NR^{x'}$(其中$R^{x'}$是如$R^{q"}$所定义)以及S(O)m(m=0-2)；其中当杂环基包含仲胺作为其结构的一部分时，那么：

[0137] (i)V通过杂环基的仲胺部分的氮连接；以及

[0138] (ii)U通过Cy环碳原子连接至Cy；其中U与Cy环碳之间的键是单或双键；以及

[0139] (iii)V-Cy和Cy-U不会导致1,2关系(即，连接至U的Cy环碳原子不与连接至V的Cy环氮原子相邻)；

[0140] 为了清楚起见，如本文所用的短语"杂环基包含仲胺作为其结构的一部分"和"包含仲胺作为其结构的一部分的杂环基"意指母体杂环包括以下式的环氮原子作为其结构的一部分：

其中由波浪线横穿的键指示母体杂环中氮原子与其他环原子之间的；

键(母体杂环的以上所示部分在本文有时被称为“仲胺”部分);其他另外的杂原子(包括氮,包括其他仲胺氮)也可存在于这种母体杂环中,然而当一个(或多个)仲胺存在于所述母体杂环中时,正是所述仲胺氮原子(或所述仲胺氮原子中的一个)充当所述杂环与变量V的连接点(即,V置换母体杂环中N-H的H;参见例如,化合物F1-F7);这类母体杂环的实例包括但不限于,氮杂环丁烷、吡咯烷、哌啶、氮杂环庚烷、二氮杂环庚烷、异噁唑烷、噻唑烷酮、咪唑烷酮、吡咯烷酮、氮杂双环辛烷(亦称莨菪烷)、氮杂双环庚烷、氮杂双环己烷;因此,包含仲胺作为其结构的一部分的杂环基的实例包括但不限于,氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、氮杂环庚烷基、二氮杂环庚烷基、异噁唑烷基、噻唑烷酮基、咪唑烷酮基、吡咯烷酮基、氮杂双环辛烷基(亦称莨菪烷基)、氮杂双环庚烷基、氮杂双环己烷基;

[0141] V选自:

[0142] (i)-V'-C(R^y)$_2$-或-C(R^y)$_2$-V'-;或

[0143] (ii)O、NR^z或S(O)m(m=0-2);或

[0144] (iii)-CH=CH-、C=O、C(R^y)$_2$-C(=O)、-C(=O)-C(R^y)$_2$-、-SO_2NRz^t、NR^zSO_2、-C(=O)NR^z以及NR^zC(=O);其中:

[0145] R^y的每次出现独立地选自H、F、OH、C1-C6烷基、C3-C6环烷基、NH_2、OCO-(C1-C6烷基)、OCO-(C3-C6环烷基)、C1-C6烷氧基C1-C6氟烷氧基以及氰基;或

[0146] R^y-C-R^y一起形成包括3-6个环原子的C3-C6环烷基或杂环基,其中杂环基环原子中的一个选自O;S(O)m和NR^{aa};

[0147] R^z和R^{aa}的每次出现独立地选自H、C1-C6烷基、-C(=O)H、-C(=O)R^v、C(=O)O(C1-C6烷基)、C(=O)N(R^w)$_2$、SO_2-R^v,其中R^v选自C1-C6烷基、CH_2-(包括5-10个环原子的杂芳基)、CH_2-(C6-C10芳基)以及C6-C10芳基;并且R^w的每次出现独立地选自H、C1-C6烷基、CH_2-(包括5-10个环原子的杂芳基)、CH_2-(C6-C10芳基)以及C6-C10芳基;

[0148] V'是键;O;NR^u;S(O)$_m$(m=0-2);-C(O)-O-(CR^y_2)$_{0-2}$-、

[0149] -(CR^y_2)$_{0-2}$-O-C(O)-、C(R^y)$_2$、C(R^y)$_2$-C(R^y)$_2$;-(R^y)$_2$-V";以及V"-C(R^y)$_2$-;其中V"是O;NR^z;S(O)$_m$(m=0-2);其中R^y的每次出现独立地如上所定义;

[0150] (在一些实施方案中,V'是键;O;NR^u;S(O)m(m=0-2);-C(O)-O-(CH_2)$_{0-2}$-、-(CH_2)$_{0-2}$-O-C(O)-、CH_2;-CH_2-V";以及V"-CH_2-;其中V"是O;NR^z;S(O)m(m=0-2));

[0151] R2选自H、F、Cl、CF_3、CF_2CF_3、CH_2CF_3、OCF_3、$OCHF_2$、苯基;取代的苯基(例如,被独立地选自F、OH、C1-C6烷基、氟(C1-C6)烷基C3-C6环烷基、NH_2、C1-C6烷氧基、C1-C6氟烷氧基以及氰基的1-3个取代基取代的苯基);噻吩基;噻唑基;以及吡唑-1-基;以及

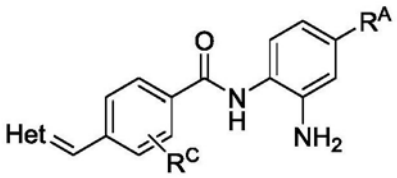
[0152] R3是H、F或Cl;

[0153] 或其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[0154] 另一方面,涉及式(I)的化合物,其中n=1,并且与n=1(以及R2和R3)相关的伴随定义中的每个可如本文任何地方所定义(在一些实施方案中,Ar/Het的定义还可包括3,5-二甲基吡唑基)。

[0155] 另一方面,涉及式(I)的化合物,其中n=0,并且与n=0(以及R2和R3)相关的伴随定义中的每个可如本文任何地方所定义。

[0156] 另一方面,式(I)化合物是式(II)的化合物:

[0157] 

(II),

[0158] 其中R^A是H或F;R^C是H、Cl或F;Het选自氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、哌啶基以及8-氮杂双环[3.2.1]辛烷基,并且当Het是氮杂环丁烷基、哌啶基或8-氮杂双环[3.2.1]辛烷基时,环氮被R^B取代;R^B是C1-C6烷基、C1-C6羟烷基、C1-C3亚烷基-C3-C6环烷基、C1-C3亚烷基-苯基或C1-C3亚烷基-吡啶基;并且苯基或吡啶基环任选地被甲基取代。

[0159] 另一方面,涉及本文中具体描述的式(I)化合物(或其盐,例如药学上可接受的盐)(例如,化合物A1-A12、B1-B6、C1-C3、D1-D16、E1、E2、F1-F7、F8-F20、G1和G2)。

[0160] 一方面,涉及一种组合物(例如,一种药物组合物),其包含式(I)(例如,式(II))的化合物或如本文中任何地方所定义的其盐(例如,药学上可接受的盐),以及药学上可接受的载体。在一些实施方案中,所述组合物可包含有效量的化合物或盐。在一些实施方案中,所述组合物还可包含另外的治疗剂。

[0161] 另一方面,涉及一种剂型,其包含约0.05毫克至约2,000毫克(例如,约0.1毫克至约1,000毫克、约0.1毫克至约500毫克、约0.1毫克至约250毫克、约0.1毫克至约100毫克、约0.1毫克至约50毫克或约0.1毫克至约25毫克)的式(I)化合物(例如,式(II))或如本文中任何地方所定义的其盐(例如,药学上可接受的盐)。所述剂型还可包含药学上可接受的载体和/或另外的治疗剂。

[0162] 本文提供用式(I)(例如,式(II))的化合物或如本文中任何地方所定义的其盐(例如,药学上可接受的盐)抑制一种(或多种)HDAC(例如,HDAC1或HDAC2;例如,HDAC3)或多于一种HDAC(例如,HDAC1和HDAC2;例如,HDAC1和HDAC3;例如HDAC2或HDAC3;例如,HDAC1、HDAC2和HDAC 3)的方法。在一些实施方案中,所述方法可包括例如,使样品(例如,细胞或组织)中的一种(或多种)HDAC(例如,HDAC1或HDAC2;例如HDAC3)与式(I)(例如,式(II))的化合物或如本文中任何地方所定义的其盐(例如,药学上可接受的盐)相接触。在其他实施方案中,所述方法可包括向受试者(例如,哺乳动物,如人)施用式(I)(例如,式(II))的化合物或如本文中任何地方所定义的其盐(例如,药学上可接受的盐)。因此,另一方面,提供筛选抑制(例如,选择性地抑制)一种或多种HDAC(例如,HDAC1或HDAC2;例如,HDAC3,例如,HDAC1和HDAC2;例如,HDAC1和HDAC3;例如,HDAC2或HDAC3;例如,HDAC1、HDAC2和HDAC 3)的化合物的方法。

[0163] 一方面,涉及一种选择性地抑制HDAC3的方法,所述方法包括使样品(例如,细胞或组织)中的HDAC3与式(I)(例如,式(II))的化合物或如本文中任何地方所定义的其盐(例如,药学上可接受的盐)相接触;或向受试者(例如,哺乳动物,如人)施用式(I)(例如,式(II))的化合物或如本文中任何地方所定义的其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[0164] 一方面,涉及一种选择性地抑制HDAC1或HDAC2(例如,HDAC1)的方法,所述方法包括使样品(例如,细胞或组织)中的HDAC1或HDAC2(例如,HDAC1)与式(I)(例如,式(II))的化合物或如本文中任何地方所定义的其盐(例如,药学上可接受的盐)相接触;或向受试者(例如,哺乳动物,如人)施用式(I)(例如,式(II))的化合物或如本文中任何地方所定义的其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[0165] 一方面，涉及一种选择性地抑制HDAC1、HDAC2和HDAC3的方法，所述方法包括使一种或多种样品(例如，细胞或组织)中的HDAC1、HDAC2和HDAC3与式(I)(例如，式(II))的化合物或如本文中任何地方所定义的其盐(例如，药学上可接受的盐)相接触；或向受试者(例如，哺乳动物，如人)施用式(I)(例如，式(II))的化合物或如本文中任何地方所定义的其盐(例如，药学上可接受的盐)。

[0166] 一方面，涉及治疗(例如，控制、缓解、改善、减轻或减缓其进展)有需要的受试者(例如，哺乳动物，如人)中由HDAC1或HDAC2介导的疾病或病症的方法或用于预防所述疾病或病症(例如延迟所述疾病或病症的发作或降低发展所述疾病或病症的风险)的方法，所述方法包括向所述受试者施用式(I)(例如，式(II))的化合物或如本文中任何地方所定义的其盐(例如，药学上可接受的盐)。

[0167] 一方面，涉及治疗(例如，控制、缓解、改善、减轻或减缓其进展)有需要的受试者(例如，哺乳动物，如人)中由HDAC3介导的疾病或病症的方法或用于预防所述疾病或病症(例如延迟所述疾病或病症的发作或降低发展所述疾病或病症的风险)的方法，所述方法包括向所述受试者施用式(I)(例如，式(II))的化合物或如本文中任何地方所定义的其盐(例如，药学上可接受的盐)。

[0168] 一方面，涉及治疗(例如，控制、缓解、改善、减轻或减缓其进展)有需要的受试者(例如，哺乳动物，如人)中由两种或更多种HDAC(例如，HDAC1和HDAC2；例如，HDAC1和HDAC3；例如，HDAC2或HDAC3；例如，HDAC1、HDAC2和HDAC3)介导的疾病或病症的方法或用于预防所述疾病或病症(例如延迟所述疾病或病症的发作或降低发展所述疾病或病症的风险)的方法，所述方法包括向所述受试者施用式(I)(例如，式(II))的化合物或如本文中任何地方所定义的其盐(例如，药学上可接受的盐)。

[0169] 一方面，涉及治疗(例如，控制、缓解、改善、减轻或减缓其进展)有需要的受试者(例如，哺乳动物，如人)中的神经病症如弗里德赖希氏共济失调(Friedreich's ataxia)、肌强直性营养不良、脊髓性肌萎缩、脆性X综合征、亨廷顿氏病、脊脑共济失调、肯尼迪病(Kennedy's disease)、肌萎缩性侧索硬化、脊髓和延髓肌萎缩以及阿尔茨海默氏病；癌症(例如皮肤T细胞淋巴瘤、B细胞淋巴瘤和结肠直肠癌)；炎性疾病(例如，银屑病、类风湿性关节炎和骨关节炎)；记忆障碍病状；创伤后应激障碍；药物成瘾；恶性疟原虫感染(例如，疟疾)以及其他寄生虫感染的方法或用于预防所述疾病或病症(例如延迟所述疾病或病症的发作或降低发展所述疾病或病症的风险)的方法，所述方法包括向所述受试者施用式(I)(例如，式(II))的化合物或如本文中任何地方所定义的其盐(例如，药学上可接受的盐)。

[0170] 一方面，涉及一种用于在药物中使用的式(I)(例如，式(II))的化合物或如本文中任何地方所定义的其盐(例如，药学上可接受的盐)。

[0171] 一方面，涉及一种用于治疗以下的式(I)(例如，式(II))的化合物或如本文中任何地方所定义的其盐(例如，药学上可接受的盐)：由HDAC1或HDAC2介导的疾病或病症；由HDAC3介导的疾病或病症；由HDAC3和HDAC1或HDAC2介导的疾病或病症；由HDAC1和HDAC2以及HDAC3介导的疾病或病症；神经病症如弗里德赖希氏共济失调、肌强直性营养不良、脊髓性肌萎缩、脆性X综合征、亨廷顿氏病、脊脑共济失调、肯尼迪病、肌萎缩性侧索硬化、脊髓和延髓肌萎缩以及阿尔茨海默氏病；癌症(例如皮肤T细胞淋巴瘤、B细胞淋巴瘤和结肠直肠癌)；炎性疾病(例如，银屑病、类风湿性关节炎和骨关节炎)；记忆障碍病状；创伤后应激障

碍;药物成瘾;恶性疟原虫感染(例如,疟疾)以及其他寄生虫感染。

[0172] 一方面,涉及一种式(I)(例如,式(II))的化合物或如本文中任何地方所定义的其盐(例如,药学上可接受的盐)在制备用于治疗以下的药剂中的用途:由HDAC1或HDAC2介导的疾病或病症;由HDAC3介导的疾病或病症;由HDAC3和HDAC1或HDAC2介导的疾病或病症;由HDAC1和HDAC2以及HDAC3介导的疾病或病症;神经病症如弗里德赖希氏共济失调、肌强直性营养不良、脊髓性肌萎缩、脆性X综合征、亨廷顿氏病、脊脑共济失调、肯尼迪病、肌萎缩性侧索硬化、尼曼-匹克病(Niemann Pick disease)、皮特霍金斯病(Pitt Hopkins disease)、脊髓和延髓肌萎缩以及阿尔茨海默氏病;癌症(例如皮肤T细胞淋巴瘤、B细胞淋巴瘤和结肠直肠癌);炎性疾病(例如,银屑病、类风湿性关节炎和骨关节炎);记忆障碍病状;创伤后应激障碍;药物成瘾;传染性疾病如HIV;恶性疟原虫感染(例如,疟疾)以及其他寄生虫感染。

[0173] 在一些实施方案中,受试者可以是有需要的受试者(例如,被鉴别为需要这种治疗的受试者,如患有本文所述的一种或多种疾病或病状或处于患有所述疾病或病状的风险的受试者)。鉴别需要这种治疗的受试者可以是在受试者或健康保健专业人员的判断内并且可以是主观的(例如意见)或客观的(例如,可通过测试或诊断方法测量的)。在一些实施方案中,受试者可以是哺乳动物。在某些实施方案中,受试者可以是人。

[0174] 一方面,涉及制备本文所述的化合物的方法。在实施方案中,所述方法包括取得本文所述的中间体化合物中的任一种并且使所述中间体化合物与一种或多种化学试剂在一个或多个步骤中反应以产生式(I)(例如,式(II))的化合物或如本文中任何地方所定义的其盐(例如,药学上可接受的盐)。

[0175] 本文所述的式(I)(例如,式(II))化合物中的一些具有在酸中增强的(例如,增加的,例如增加约2倍或更多倍的)稳定性。在一些实施方案中,当暴露于酸性pH,例如,意图模拟胃中的那些酸性条件的酸性条件,例如在50℃下和在约2.0的pH下(例如,作为10μM溶液)孵育约四小时时,式(I)(例如,式(II))化合物具有增强的抗降解性,例如,小于约25%降解(例如,小于约20%降解、小于约15%降解或小于约10%降解)。在酸性pH下化合物对降解或代谢的抗性可以是用于药物剂(例如,药物)的有用特征。在低pH下增加的稳定性可允许例如工艺制备步骤如盐形成在不显著降解所需盐的情况下发生。此外,优选地是,口服施用的药物对于胃的酸性pH是稳定的。在一些实施方案中,当暴露于酸性pH时,化合物展示增强的稳定性,其中在pH 2和50℃下具有大于例如12小时或例如18小时或例如24小时的稳定性半衰期。

[0176] 在一些实施方案中,本文所述的式(I)(例如,式(II))化合物选择性地抑制HDAC3,例如,相对于HDAC1和HDAC2选择性地抑制HDAC3(例如表现出5倍或更大选择性,例如表现出25倍或更大选择性)。虽然不希望受理论约束,但据信HDAC3选择性抑制剂可增加弗氏共济失调蛋白的表达,并且因此可适用于治疗神经病状(例如,与减少的弗氏共济失调蛋白表达相关的神经病状,如弗里德赖希氏共济失调)。还据信HDAC3抑制在记忆巩固中起重要作用(McQuown SC等,J Neurosci 31 764(2011))。HDAC3的选择性抑制剂可通过降低与其他HDAC的抑制相关的毒性提供用于治疗神经病状的优于使用光谱HDAC抑制剂的优点。这类特异性HDAC3抑制剂将提供较高治疗指数,从而在慢性或长期治疗期间产生患者的更好耐受性。

[0177] 在一些其他实施方案中,化合物选择性地抑制HDAC1和/或HDAC2(例如表现出5倍

或更大选择性，例如表现出25倍或更大选择性)。HDAC1和/或2的抑制可适用于治疗癌症或如本文所公开的另一种疾病。

[0178] 在一些实施方案中，本文所述的式(I)(例如，式(II))化合物抑制HDAC1、HDAC2和HDAC3。虽然不希望受理论约束，但据信HDAC3选择性抑制剂可增加弗氏共济失调蛋白的表达，并且因此可适用于治疗神经病状(例如，与减少的弗氏共济失调蛋白表达相关的神经病状，如弗里德赖希氏共济失调)并且适用于来源于从弗里德赖希氏共济失调患者细胞系产生的诱导的多能干细胞的神经元中。

[0179] 在一些实施方案中，本文所述的式(I)(例如，式(II))化合物已经显示抑制I类组蛋白脱乙酰酶并且这种抑制已经导致弗里德赖希氏共济失调患者外周血单核细胞(PBMC)中体外增加的弗氏共济失调蛋白mRNA表达。在其他实施方案中，本文所公开的化合物已经显示以剂量依赖性方式抑制结肠直肠癌细胞的体外增殖。在其他实施方案中，本文所公开的化合物已证明使用新颖的物体识别模式增加体内长期记忆。

[0180] 在一些实施方案中，本文所述的式(I)(例如，式(II))化合物表现出增强的脑渗透。例如，当对小鼠给药本文所述的式(I)(例如，式(II))化合物中的一些时，观察到大于约0.25(例如，大于约0.50、大于约1.0、大于约1.5或大于约2.0)的脑/血浆比。这类化合物因此预期特别适合于靶向脑(例如，神经病状如弗里德赖希氏共济失调、肌强直性营养不良、脊髓性肌萎缩、脆性X综合征、亨廷顿氏病、脊脑共济失调、肯尼迪病、肌萎缩性侧索硬化、脊髓和延髓肌萎缩以及阿尔茨海默氏病；记忆障碍病状；创伤后应激障碍；药物成瘾)的疗法。

[0181] 在一些实施方案中，本文所述的式(I)(例如，式(II))化合物选择性地抑制HDAC3，例如，相对于HDAC1和HDAC2选择性地抑制HDAC3(例如表现出5倍或更大选择性，例如表现出25倍或更大选择性)，并且表现出增强的脑渗透(例如，如上所述)。

[0182] 在一些实施方案中，本文所述的式(I)(例如，式(II))化合物选择性地抑制HDAC1和/或HDAC2，例如，相对于HDAC3选择性地抑制HDAC1和/或HDAC2(例如表现出5倍或更大选择性，例如表现出25倍或更大选择性)，并且表现出增强的脑渗透(例如，如上所述)。

[0183] 实施方案可包括一种或多种以下特征。

[0184] [I]n是1(即，其中Z是R_1-X-Ar/Het)。其中n是1的实施方案可包括在以下[A]至[F]章节中描述的一种或多种以下特征。

[0185] [A]变量X

[0186] [1]在一些实施方案中，X是-Y-[C(R^a)$_2$]$_a$-A-[C(R^b)$_2$]$_b$-B-。实施方案还可包括在以下[a]-[d]中描述的一种或多种特征。

[0187] [a]

[0188] A是键和/或B是键(在一些实施方案中，A和B各自是键；或A和B中的一个(例如，B)是键，并且A和B中的另一个(例如，A)不同于键，例如，O或NR^f，例如，O；在实施方案中，A和B各自不同于S(O)$_m$)。

[0189] R^a和R^b(当存在时)的每次出现独立地选自H、F、OH、C1-C6烷基、C3-C6环烷基、NH_2、OCO-(C1-C6烷基)、OCO-(C3-C6环烷基)、C1-C6烷氧基C1-C6氟烷氧基以及氰基。

[0190] R^a和R^b(当存在时)的每次出现独立地选自H、F、C1-C6烷基和C3-C6环烷基。

[0191] R^a和R^b(当存在时)的每次出现是H。

[0192] 应用以下中的一种或多种(例如，一种)：

[0193] 任何两个R^a连同各自所连接的碳一起形成包括3-6个环原子的C3-C6环烷基或杂环基,其中杂环基环原子中的一个选自O;S(O)$_m$和NR^g;在这些实施方案中,R^a的任何剩余出现和R^b的任何出现各自独立地根据涉及R^a和R^b的前述或以下定义中的任何一个或多个定义;或

[0194] 一个R^a和一个R^b连同各自所连接的碳一起形成包括3-6个环原子的C3-C6环烷基或杂环基,其中杂环基环原子中的一个选自O;S(O)$_m$和NR^g;在这些实施方案中,另一个R^a、另一个R^b以及R^a和R^b的任何其他剩余出现各自独立地根据涉及R^a和R^b的前述或以下定义中的任何一个或多个定义;或

[0195] 任何两个R^b连同各自所连接的碳一起形成包括3-6个环原子的C3-C6环烷基或杂环基,其中所述环原子中的一个选自O;S(O)$_m$和NR^g;在这些实施方案中,R^a的每次出现和R^b的任何其他剩余出现各自独立地根据涉及R^a和R^b的前述定义中的任何一个或多个定义。

[0196] [b]

[0197] 在一些实施方案中,Y是CR^c=CR^d(在一些实施方案中,CR^c与CR^d之间的双键具有反式构型;在其他实施方案中,CR^c与CR^d之间的双键具有顺式构型)。实施方案可包括一种或多种以下特征。

[0198] CR^c与CR^d之间的双键具有反式构型。R^c和R^d各自独立地选自H、F、OH、C1-C6烷基、C3-C5环烷基、NH_2、OCO-(C1-C6烷基)、OCO-(C3-C5环烷基)、C1-C6烷氧基、C1-C6氟烷氧基以及氰基。在某些实施方案中,R^c和R^d各自是H。

[0199] A是键和/或B是键(在一些实施方案中,A和B各自是键)。

[0200] R^a和R^b各自可如本文任何地方所定义(参见,例如,以上在章节[I][A][1][a]中所述的R^a和R^b特征)。

[0201] a是1或2(例如,1)。b是0或1(例如,0)。

[0202] a是1或2,例如1;并且b是0或1,例如0(在其他实施方案中,A和B各自也是键。

[0203] b是0(在实施方案中,a是1或2,例如1;在其他实施方案中,A和B各自也是键)。

[0204] X是-CH=CH-C(R^a)$_2$-。在某些实施方案中,每个R^a是氢。在其他实施方案中,每个R^a是不同于氢的取代基(例如,C1-C6烷基),并且每个R^a可以是相同的或不同的,例如,相同的。例如,每个R^a可以是相同的C1-C6烷基,如CH_3。

[0205] X是-CH=CH-CH(R^a)-。在某些实施方案,R^a是氢;在其他实施方案中,R^a是不同于氢的取代基(例如,如以上所述)。

[0206] X是-CH=CH-C(R^a)$_2$-C(R^a)$_2$。在某些实施方案中,每个R^a是氢。在其他实施方案中,每个R^a是不同于氢的取代基(例如,C1-C6烷基),并且每个R^a可以是相同的或不同的,例如,相同的。例如,每个R^a可以是相同的C1-C6烷基,如CH_3。在其他实施方案中,在R^a的一个偕对中,每个R^a是氢;并且在R^a的另一个偕对中,每个R^a是不同于氢的取代基(例如,如以上所述)。

[0207] X是-CH=CHCH(R^a)CH(R^a)。在某些实施方案中,每个R^a是氢;在其他实施方案中,每个R^a是不同于氢的取代基;在其他实施方案中,一个R^a是氢,并且另一个是不同于氢的取代基。

[0208] 例如,X是-CH=CH-CH_2-或-CH=CH-CH_2-CH_2-(例如,在前述实施方案中,双键可具有反式构型;并且此外A和B各自可以是键)。在某些实施方案中,X是-CH=CH-CH_2-(例如,反

式)。

[0209] [c]

[0210] 在一些实施方案中,Y是O、NR^e或$S(O)_m$;例如,Y是O或NR^e。实施方案可包括一种或多种以下特征。

[0211] Y是O。

[0212] Y是NR^e(例如,R^e是C1-C6烷基)。

[0213] A是键和/或B是键(在一些实施方案中,A和B各自是键)。

[0214] R^a和R^b各自可如本文任何地方所定义(参见,例如,以上在章节[I][A][1][a]中所述的R^a和R^b特征)。

[0215] a是2或3(例如,2)并且b任选地不同于0(例如,1或2);在实施方案中,A是键;或A不同于键,例如O或NR^f,例如,O;并且B是键。一些实例在以下提供:

[0216] a是2或3(例如,2),b是0;并且A和B各自是键。

[0217] a是2或3(例如,2),b不同于0(例如,1或2),并且A和B各自是键。

[0218] a是2或3(例如,2),b不同于0(例如,2或3),A不同于键,例如O或NR^f,例如,O,并且B是键。

[0219] 例如,X是$-O-(CH_2)_{2-3(例如,2)}$或$-N(CH_3)-(CH_2)_{2-3(例如,2)}$。

[0220] [d]

[0221] 在一些实施方案中,Y是键。实施方案可包括一种或多种以下特征。

[0222] A是键,O或NR^e(例如,A是键或O,例如,A是键)和/或B是键。在某些实施方案中,A是键并且B是键。

[0223] R^a和R^b各自可如本文任何地方所定义(参见,例如,以上在章节[I][A][1][a]中所述的R^a和R^b特征)。

[0224] b是0(在实施方案中,a可以是1、2或3(例如,1)并且可应用以下中的一个或多个:A是键,A不同于键,如O;B是键,R^a各自是H;例如,A是键,a是1,B是键;例如,X是CH_2)。

[0225] b是1、2或3(在实施方案中,a可以是1、2或3并且可应用以下中的一个或多个:A是键,A不同于键,如O;B是键,R^a各自是H,R^b各自是H)。在这些实施方案中的某些中,X具有不超过4个原子的跨度。

[0226] [2]在一些实施方案中,X是键。

[0227] [B]变量R4和R5

[0228] 在一些实施方案中,R4和R5各自是H。

[0229] [C]变量Ar/Het

[0230] [1]

[0231] 在一些实施方案中,Ar/Het是选自吡唑基、噻唑基、噁唑基、咪唑基、噻吩基、呋喃基、异噁唑基、异噻唑基、噻二唑基、噁二唑基以及1,2,4-三唑基的5元杂芳族(在一些实施方案中,Ar/Het的定义还可包括3,5-二甲基吡唑基);或选自苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、吲哚基、吲唑基、喹诺酮基和萘啶基的双环8-、9-或10元杂芳族(在一些实施方案中,Ar/Het不同于呋喃基和1,2,4-三唑基。在某些实施方案中,Ar/Het不同于呋喃基;在某些实施方案中,Ar/Het不同于1,2,4-三唑基)。

[0232] 在一些实施方案中,Ar/Het是选自吡唑基、噻唑基、噁唑基、咪唑基、异噁唑基、异

噻唑基、噻二唑基、噁二唑基以及1,2,4-三唑基的5元杂芳族(在一些实施方案中,Ar/Het不同于呋喃基和1,2,4-三唑基。在某些实施方案中,Ar/Het不同于呋喃基;在某些实施方案中,Ar/Het不同于1,2,4-三唑基)。在某些实施方案中,Ar/Het是吡唑基。在一些实施方案中,Ar/Het的定义还可包括3,5-二甲基吡唑基。

[0233] 在一些实施方案中,Ar/Het不同于呋喃基和1,2,4-三唑基。在某些实施方案中,Ar/Het不同于呋喃基。在某些实施方案中,Ar/Het不同于1,2,4-三唑基。

[0234] [2]

[0235] 在一些实施方案中,Ar/Het是选自由以下组成的组的双环8-、9-或10元杂芳基:苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、吲哚基、吲唑基、喹诺酮基、萘啶基、吲哚嗪基、吡咯并嘧啶基、吡唑并吡啶基、咪唑并吡啶基、咪唑并哒嗪基、三唑并吡啶基、咪唑并噻唑基、咪唑并噁唑基、三唑并噻唑基以及三唑并噁唑基。

[0236] 在一些实施方案中,Ar/Het是双环8-、9-或10元氮杂桥接的杂芳族如吲哚嗪基、吡咯并嘧啶基、吡唑并吡啶基、咪唑并吡啶基、咪唑并哒嗪基、三唑并吡啶基、咪唑并噻唑基、咪唑并噁唑基、1,2,4-三唑并噻唑基以及1,2,4-三唑并噁唑基。

[0237] [D]变量R1

[0238] [1]

[0239] 在一些实施方案中,R1是C6-C10芳基,其任选地被1-3个Ro取代。在某些实施方案中,R1是苯基或萘基(例如,苯基),其任选地被1-3个R^o取代(在实施方案中,每个Ro独立地选自F、OH、C1-C6烷基、氟(C1-C6)烷基C3-C6环烷基、NH2、C1-C6烷氧基、C1-C6氟烷氧基以及氰基)。

[0240] 在其他实施方案中,R1是C8-C10芳基,其包含融合至非芳香族环的苯基环并且其任选地被1-3个R^o取代(例如,任选取代的茚满基或四氢化萘基)。

[0241] [2]

[0242] 在一些实施方案中,R1是包括5-10个环原子的单环或双环杂芳基,其任选地被1-3个R^o取代;其中所述环原子中的1-4个是独立地选自O、N、N-H、N-Ro以及S的杂原子。

[0243] 在某些实施方案中,R1是单环杂芳基,如吡啶基。

[0244] 在其他实施方案中,R1是双环杂芳基,如为完全芳香族的那些,如吲哚基等。

[0245] 在其他实施方案中,R1是包含桥头氮环原子和任选地其他杂原子环原子的双环杂芳基,如吲哚嗪基、吡咯并嘧啶基、吡唑并吡啶基、咪唑并吡啶基、咪唑并哒嗪基、三唑并吡啶基、咪唑并噻唑基、咪唑并噁唑基。

[0246] R1杂芳基的其他实例包括但不限于,吡唑基、吡咯基、2-氧代-吲哚基、喹啉基、异喹啉基、四氢-异喹啉基、苯并呋喃基、苯并二噁烷基、苯并二氧杂环戊烯基(亦称亚甲基二氧基苯基)和对应二氟(CF2)类似物、噻唑基、2-氧代吡啶基、吡啶基N-氧化物、嘧啶基、噻吩基、呋喃基、噁唑基、异噁唑基、哒嗪基、咪唑基、吡嗪基、异噻唑基、1,2-噻嗪基-1,1-二氧化物、苯并咪唑基、噻二唑基、苯并吡喃基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并噁唑基、苯并噻吩基、噁二唑基、三唑基、四唑基、二氧代吲哚基(靛红)、苯二甲酰亚氨基以及完全不饱和环系统的二氢和四氢同类物。

[0247] [3]

[0248] 在一些实施方案中,R1是包括4-10个环原子的杂环基,其任选地被1-3个R^o取代;

其中所述环原子中的1-4个是独立地选自O、N、N-H、N-R°以及S的杂原子(例如,含有桥头氮环原子和任选地其他杂原子环原子的双环杂环基)。

[0249] R1杂环基的实例包括但不限于,哌啶基、吗啉基、吡咯烷基、氮杂环丁烷基、氮杂环庚烷基、异噁唑烷基、噁唑烷基、噻唑烷基、咪唑啉基、奎宁环基、异噻唑烷基、四氢呋喃基、硫杂吗啉基、硫杂吗啉基亚砜、硫杂吗啉基砜、二噁烷基、莨菪烷基以及其他桥接的双环胺、奎宁环基。

[0250] [4]

[0251] 在一些实施方案中,R1是H。

[0252] [E]变量R2和R3

[0253] [1]

[0254] 在一些实施方案中,R2是不同于氢的取代基(例如,苯基、取代的苯基、噻吩基、噻唑基和吡唑-1-基),并且R3是氢。在某些实施方案中,化合物可表现出对HDAC 1和/或2的选择性。

[0255] [2]

[0256] 在一些实施方案中,R2是氢,并且R3是不同于氢的取代基(例如,氟)。在某些实施方案中,化合物可表现出对HDAC 3的选择性。

[0257] [3]

[0258] 在一些实施方案中,R2和R3各自是氢。

[0259] [F][I][A]至[I][E](即,n=1)的非限制性组合

[0260] 在一些实施方案中,在[A][1][a]、[A][1][b]、[A][1][c]和[A][1][d]中的一者或多者中描述的一种或多种特征可与以下组合:在[B]中描述的特征,和/或在[C][1]和[C][2]中的一者或两者中描述的一种或多种特征,和/或在[D][1]、[D][2]、[D][3]和[D][4]中的一者或多者中描述的一种或多种特征,和/或在[E][1]、[E][2]和[E][3]中的一者或多者中描述的一种或多种特征。

[0261] 在一些实施方案中,在[A][1][a]、[A][1][b]、[A][1][c]和[A][1][d]中的一者或多者中描述的一种或多种特征可与以下组合:在[B]中描述的特征,和在[C][1]和[C][2]中的一者或两者中描述的一种或多种特征,和在[D][1]、[D][2]、[D][3]和[D][4]中的一者或多者中描述的一种或多种特征,以及在[E][1]、[E][2]和[E][3]中的一者或多者中描述的一种或多种特征。

[0262] 在一些实施方案中,在[A][1][a]、[A][1][b]、[A][1][c]和[A][1][d]中的一者或多者中描述的一种或多种特征可与以下组合:在[B]中描述的特征,和在[C][1]中描述的一种或多种特征,和在[D][1]、[D][2]、[D][3]和[D][4]中的一者或多者中描述的一种或多种特征,以及在[E][1]、[E][2]和[E][3]中的一者或多者中描述的一种或多种特征。

[0263] 在一些实施方案中,在[A][1][a]、[A][1][b]、[A][1][c]和[A][1][d]中的一者或多者中描述的一种或多种特征可与以下组合:在[B]中描述的特征,和在[C][1]和[C][2]中的一者或两者中描述的一种或多种特征,和在[D][1]和[D][4](例如,[D][1])中的一者或两者中描述的一种或多种特征,以及在[E][1]、[E][2]和[E][3]中的一者或多者中描述的一种或多种特征。

[0264] 在一些实施方案中,在[A][1][a]、[A][1][b]、[A][1][c]和[A][1][d]中的一者或

多者中描述的一种或多种特征可与以下组合:在[B]中描述的特征,和在[C][1]中描述的一种或多种特征,和在[D][1]和[D][4](例如,[D][1])中的一者或两者中描述的一种或多种特征,以及在[E][1]、[E][2]和[E][3]中的一者或多者中描述的一种或多种特征。

[0265] 在一些实施方案中,在[A][1][b]中描述的一种或多种特征可与以下组合:在[B]中描述的特征,和在[C][1]和[C][2]中的一者或两者中描述的一种或多种特征,和在[D][1]、[D][2]、[D][3]和[D][4]中的一者或多者中描述的一种或多种特征,以及在[E][1]、[E][2]和[E][3]中的一者或多者中描述的一种或多种特征。

[0266] 在一些实施方案中,在[A][1][b]中描述的一种或多种特征可与以下组合:在[B]中描述的特征,和在[C][1]中描述的一种或多种特征,和在[D][1]、[D][2]、[D][3]和[D][4]中的一者或多者中描述的一种或多种特征,以及在[E][1]、[E][2]和[E][3]中的一者或多者中描述的一种或多种特征。

[0267] 在一些实施方案中,在[A][1][b]中描述的一种或多种特征可与以下组合:在[B]中描述的特征,和在[C][1]和[C][2]中的一者或两者中描述的一种或多种特征,和在[D][1]中描述的一种或多种特征,以及在[E][1]、[E][2]和[E][3]中的一者或多者中描述的一种或多种特征。

[0268] 在一些实施方案中,在[A][1][b]中描述的一种或多种特征可与以下组合:在[B]中描述的特征,和在[C][1]中描述的一种或多种特征,和在[D][1]中描述的一种或多种特征,以及在[E][1]、[E][2]和[E][3]中的一者或多者中描述的一种或多种特征。

[0269] 在一些实施方案中,在[A][1][d]中描述的一种或多种特征可与以下组合:在[B]中描述的特征,和在[C][1]和[C][2]中的一者或两者中描述的一种或多种特征,和在[D][1]、[D][2]、[D][3]和[D][4]中的一者或多者中描述的一种或多种特征,以及在[E][1]、[E][2]和[E][3]中的一者或多者中描述的一种或多种特征。

[0270] 在一些实施方案中,在[A][1][d]中描述的一种或多种特征可与以下组合:在[B]中描述的特征,和在[C][1]中描述的一种或多种特征,和在[D][1]、[D][2]、[D][3]和[D][4]中的一者或多者中描述的一种或多种特征,以及在[E][1]、[E][2]和[E][3]中的一者或多者中描述的一种或多种特征。

[0271] 在一些实施方案中,在[A][1][d]中描述的一种或多种特征可与以下组合:在[B]中描述的特征,和在[C][1]和[C][2]中的一者或两者中描述的一种或多种特征,和在[D][1]和[D][4]中的一者或两者中描述的一种或多种特征,以及在[E][1]、[E][2]和[E][3]中的一者或多者中描述的一种或多种特征。

[0272] 在一些实施方案中,在[A][1][d]中描述的一种或多种特征可与以下组合:在[B]中描述的特征,和在[C][1]中描述的一种或多种特征,和在[D][1]和[D][4]中的一者或两者中描述的一种或多种特征,以及在[E][1]、[E][2]和[E][3]中的一者或多者中描述的一种或多种特征。

[0273] 在一些实施方案中,在[A][2]中的一者或多者中描述的一种或多种特征可与以下组合:在[B]中描述的特征,和/或在[C][1]和[C][2](例如,[C][2])中的一者或两者中描述的一种或多种特征,和/或在[D][1]、[D][2]、[D][3]和[D][4](例如,[D][4])中的一者或多者中描述的一种或多种特征,和/或在[E][1]、[E][2]和[E][3]中的一者或多者中描述的一种或多种特征。

[0274] [II]n是0(即,其中A是Z是R_1-V-Cy-U-Ar'/Het')。其中n是0的实施方案可包括在以下[AA]至[GG]章节中描述的一种或多种以下特征。

[0275] [AA]变量Ar'/Het'

[0276] [1]

[0277] 在一些实施方案中,Ar'/Het'是苯基、吡啶基或嘧啶基,其各自任选地被1-3个R^p取代;其条件是所述苯基、吡啶基或嘧啶基上与U的连接点(即,式I中的连接U-Ar'/Het')和所述苯基、吡啶基或嘧啶基上与酰胺羰基的连接点(即,式I中的连接Ar'/Het'-C(=O))不会导致所述苯基、吡啶基或嘧啶基上彼此的1,2-关系(即,所述苯基、吡啶基或嘧啶基上与U和C(O)的连接点不是相对于彼此邻位的)。

[0278] 在一些实施方案中,Ar'/Het'是苯基、吡啶基或嘧啶基,其各自任选地被1-3个R^p取代;其中所述苯基、吡啶基或嘧啶基上与U的连接点(即,式I中的连接U-Ar'/Het')和所述苯基、吡啶基或嘧啶基上与酰胺羰基的连接点(即,式I中的连接Ar'/Het'-C(=O))导致所述苯基、吡啶基或嘧啶基上彼此的1.4-关系(即,所述苯基、吡啶基或嘧啶基上与U和C(O)的连接点是相对于彼此对位的)。

[0279] 在一些实施方案中,Ar'/Het'是苯基,其任选地被1-3个R^p取代;其条件是所述苯基上与U的连接点(即,式I中的连接U-Ar'/Het')和所述苯基上与酰胺羰基的连接点(即,式I中的连接Ar'/Het'-C(=O))不会导致所述苯基上彼此的1,2-关系(即,所述苯基上与U和C(O)的连接点不是相对于彼此邻位的)。

[0280] 在一些实施方案中,Ar'/Het'是苯基,其任选地被1-3个R^p取代;其中所述苯基上与U的连接点(即,式I中的连接U-Ar'/Het')和所述苯基上与酰胺羰基的连接点(即,式I中的连接Ar'/Het'-C(=O))导致所述苯基上彼此的1.4-关系(即,所述苯基上与U和C(O)的连接点是相对于彼此对位的)。

[0281] [2]

[0282] 在一些实施方案中,Ar'/Het'是选自吡唑基、吡咯基、噻唑基、噻吩基、呋喃基、咪唑基、噁唑基、噁二唑基、噻二唑基、异噁唑基、异噻唑基的5元杂芳基,其各自任选地被1-3个R^p取代;其条件是所述5元杂芳基上与U的连接点(即,式I中的连接U-Ar'/Het')和所述5元杂芳基上与酰胺羰基的连接点(即,式I中的连接Ar'/Het'-C(=O))不会导致所述5元杂芳基上彼此的1,2-关系(即,所述5元杂芳基上与U和C(O)的连接点不是彼此相邻的)。

[0283] [3]

[0284] 在一些实施方案中,Ar'/Het'是选自苯并噻吩基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、吲哚基、异吲哚酮基、吲哚嗪基、吡咯并嘧啶基、吡咯并吡啶基、咪唑并吡啶基、咪唑并哒嗪基、三唑并吡啶基、咪唑并噻唑基、咪唑并噁唑基、喹啉基以及萘啶基的8-、9-或10元双环杂芳基;其各自任选地被1-3个R^p取代。

[0285] 在某些实施方案中,Ar'/Het'是选自吲哚嗪基、吡咯并嘧啶基、吡唑并吡啶基、咪唑并吡啶基、咪唑并哒嗪基、三唑并吡啶基、咪唑并噻唑基以及咪唑并噁唑基的8-、9-或10元双环杂芳基;其各自任选地被1-3个R^p取代。

[0286] [BB]变量Cy

[0287] [1]

[0288] 在一些实施方案中,Cy是包括4-10(例如,4-8、4-6)个环原子的饱和杂环基,其各

自任选地被1-3个R^x取代(其中R^x的每次出现独立地选自F、OH、C1-C6烷基、氟C1-C6烷基、C3-C6环烷基、C1-C6烷氧基C1-C6氟烷氧基以及氰基),其中1-3个杂原子独立地选自O、N-H、$NR^{x'}$(其中$R^{x'}$是如$R^{q''}$所定义)以及$S(O)_m$(m=0-2);其中当杂环基包含仲胺作为其结构的一部分时,那么:

[0289] (i)V通过杂环基的仲胺部分的氮连接;以及

[0290] (ii)U通过Cy环碳原子连接至Cy;其中U与Cy环碳之间的键是单或双键;以及

[0291] (iii)V-Cy和Cy-U不会导致1,2关系(即,连接至U的Cy环碳原子不与连接至V的Cy环氮原子相邻)。

[0292] 在某些实施方案中,Cy是包含仲胺作为其结构的一部分的杂环基。

[0293] 在某些实施方案中,Cy是氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、氮杂环庚烷基、二氮杂环庚烷基、异噁唑烷基、噻唑烷酮基、咪唑烷酮基、吡咯烷酮基、氮杂双环辛基(亦称莨菪烷基)、氮杂双环庚烷基或氮杂双环己烷基。

[0294] 在某些实施方案中,Cy是氮杂环丁烷基、吡咯烷基或哌啶基(例如,氮杂环丁烷基或哌啶基)。

[0295] [2]

[0296] 在一些实施方案中,Cy是环烷基(例如,环丁基、环戊基、环己基)。

[0297] [CC]变量V

[0298] 在一些实施方案中,V是-V'-$C(R^y)_2$-或-$C(R^y)_2$-V'-。

[0299] 在一些实施方案中,R^y的每次出现独立地选自H、F、OH、C1-C6烷基、C3-C6环烷基、NH_2、OCO-(C1-C6烷基)、OCO-(C3-C6环烷基)、C1-C6烷氧基C1-C6氟烷氧基以及氰基。

[0300] 在某些实施方案中,R^y的每次出现独立地选自H、F、C1-C6烷基和C3-C6环烷基。

[0301] 在某些实施方案中,R^y的每次出现是H。

[0302] 在一些实施方案中,V'是键。

[0303] [DD]变量U

[0304] 在一些实施方案中,U是=CR^r。R^r是氢。

[0305] 在某些实施方案中,U是-U'-$C(R^s)_2$-或-$C(R^s)_2$-U'-。

[0306] 在某些实施方案中,R^s的每次出现独立地选自H、F、OH、C1-C6烷基、C3-C6环烷基、NH_2、OCO-(C1-C6烷基)、OCO-(C3-C6环烷基)、C1-C6烷氧基C1-C6氟烷氧基以及氰基。

[0307] 在某些实施方案中,R^s的每次出现独立地选自H、F、C1-C6烷基和C3-C6环烷基。

[0308] 在某些实施方案中,R^s的每次出现是H。

[0309] 在一些实施方案中,U'是键。

[0310] [EE]变量R1

[0311] [1]

[0312] 在一些实施方案中,R1是C6-C10芳基,其任选地被1-3个R^q取代。在某些实施方案中,R1是苯基或萘基(例如,苯基),其任选地被1-3个R^q取代(在实施方案中,每个R^q独立地选自F、OH、C1-C6烷基、氟(C1-C6)烷基C3-C6环烷基、NH_2、C1-C6烷氧基、C1-C6氟烷氧基以及氰基)。

[0313] [2]

[0314] 在一些实施方案中,R1是包括5-10个环原子的单环或双环杂芳基,其任选地被1-3

个R^q取代;其中所述环原子中的1-4个是独立地选自O、N、N-H、N-R^q以及S的杂原子。

[0315] 在某些实施方案中,R1是单环杂芳基,如吡啶基。

[0316] 在其他实施方案中,R1是双环杂芳基,如为完全芳香族的那些,如吲哚基等。

[0317] 在其他实施方案中,R1是包含桥头氮环原子和任选地其他杂原子环原子的双环杂芳基,如吲哚嗪基、吡咯并嘧啶基、吡唑并吡啶基、咪唑并吡啶基、咪唑并哒嗪基、三唑并吡啶基、咪唑并噻唑基、咪唑并噁唑基。

[0318] R1杂芳基的其他实例包括但不限于,吡唑基、吡咯基、2-氧代-吲哚基、喹啉基、异喹啉基、四氢-异喹啉基、苯并呋喃基、苯并二噁烷基、苯并二氧杂环戊烯基(亦称亚甲基二氧基苯基)和对应二氟(CF_2)类似物、噻唑基、2-氧代吡啶基、吡啶基N-氧化物、嘧啶基、噻吩基、呋喃基、噁唑基、异噁唑基、哒嗪基、咪唑基、吡嗪基、异噻唑基、1,2-噻嗪基-1,1-二氧化物、苯并咪唑基、噻二唑基、苯并吡喃基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并噁唑基、苯并噻吩基、噁二唑基、三唑基、四唑基、二氧代吲哚基(靛红)、苯二甲酰亚氨基以及完全不饱和环系统的二氢和四氢同类物。

[0319] [3]

[0320] 在一些实施方案中,R1是包括4-10个环原子的杂芳基,其任选地被1-3个R^q取代;其中所述环原子中的1-4个是独立地选自O、N、N-H、N-R^q以及S的杂原子(例如,含有桥头氮环原子和任选地其他杂原子环原子的双环杂环基)。

[0321] R1杂环基的实例包括但不限于,哌啶基、吗啉基、吡咯烷基、氮杂环丁烷基、氮杂环庚烷基、异噁唑烷基、噁唑烷基、噻唑烷基、咪唑啉基、奎宁环基、异噻唑烷基、四氢呋喃基、硫杂吗啉基、硫杂吗啉基亚砜、硫杂吗啉基砜、二噁烷基、莨菪烷基以及其他桥接的双环胺、奎宁环基。

[0322] [4]

[0323] 在一些实施方案中,R1是H。

[0324] [FF]变量R2和R3

[0325] [1]

[0326] 在一些实施方案中,R2是不同于氢的取代基(例如,苯基、取代的苯基、噻吩基、噻唑基和吡唑-1-基),并且R3是氢。在某些实施方案中,化合物可表现出对HDAC 1和/或2的选择性。

[0327] [2]

[0328] 在一些实施方案中,R2是氢,并且R3是不同于氢的取代基(例如,氟)。在某些实施方案中,化合物可表现出对HDAC 3的选择性。

[0329] [3]

[0330] 在一些实施方案中,R2和R3各自是氢。

[0331] [GG][II][AA]至[II][FF](即,n=0)的非限制性组合

[0332] 在一些实施方案中,在[AA][1]、[AA][2]和[AA][3]中的一者或多者中描述的一种或多种特征可与以下组合:在[DD]中描述的一种或多种特征,和/或在[CC]中描述的一种或多种特征,和/或在[BB][1]和[BB][2]中的一者或两者中描述的一种或多种特征,和/或在[EE][1]、[EE][2]、[EE][3]和[EE][4]中的一者或多者中描述的一种或多种特征,和/或在[FF][1]、[FF][2]和[FF][3]中的一者或多者中描述的一种或多种特征。

[0333] 在一些实施方案中,在[AA][1]、[AA][2]和[AA][3]中的一者或多者中描述的一种或多种特征可与以下组合:在[DD]中描述的一种或多种特征,和在[CC]中描述的一种或多种特征,和在[BB][1]和[BB][2]中的一者或两者中描述的一种或多种特征,和在[EE][1]、[EE][2]、[EE][3]和[EE][4]中的一者或多者中描述的一种或多种特征,以及在[FF][1]、[FF][2]和[FF][3]中的一者或多者中描述的一种或多种特征。

[0334] 在一些实施方案中,在[AA][1]中描述的一种或多种特征可与以下组合:在[DD]中描述的一种或多种特征,和在[CC]中描述的一种或多种特征,和在[BB][1]和[BB][2]中的一者或两者中描述的一种或多种特征,和在[EE][1]、[EE][2]、[EE][3]和[EE][4]中的一者或多者中描述的一种或多种特征,以及在[FF][1]、[FF][2]和[FF][3]中的一者或多者中描述的一种或多种特征。

[0335] 在一些实施方案中,在[AA][1]、[AA][2]和[AA][3]中的一者或多者中描述的一种或多种特征可与以下组合:在[DD]中描述的一种或多种特征,和在[CC]中描述的一种或多种特征,和在[BB][1]中描述的一种或多种特征,和在[EE][1]、[EE][2]、[EE][3]和[EE][4]中的一者或多者中描述的一种或多种特征,以及在[FF][1]、[FF][2]和[FF][3]中的一者或多者中描述的一种或多种特征。

[0336] 在一些实施方案中,在[AA][1]、[AA][2]和[AA][3]中的一者或多者中描述的一种或多种特征可与以下组合:在[DD]中描述的一种或多种特征,和在[CC]中描述的一种或多种特征,和在[BB][1]和[BB][2]中的一者或两者中描述的一种或多种特征,和在[EE][2]中描述的一种或多种特征,以及在[FF][1]、[FF][2]和[FF][3]中的一者或多者中描述的一种或多种特征。

[0337] 在一些实施方案中,在[AA][1]中描述的一种或多种特征可与以下组合:在[DD]中描述的一种或多种特征,和在[CC]中描述的一种或多种特征,和在[BB][1]中描述的一种或多种特征,和在[EE][2]中描述的一种或多种特征,以及在[FF][1]、[FF][2]和[FF][3]中的一者或多者中描述的一种或多种特征。

[0338] 在某些实施方案中,n是1,并且X是-Y-[C(R^a)$_2$]$_a$-A-[C(R^b)$_2$]$_b$-B-。

[0339] 在某些实施方案中,n是1,并且X是-Y-[C(R^a)$_2$]$_a$-A-[C(R^b)$_2$]$_b$-B-,并且Y是CR^c=CR^d。实施方案可包括本文所述的任何一种或多种特征。例如,以下中的一者或两者:R1是C6-C10芳基(例如,苯基),其任选地被1-3个R^o取代;并且Ar/Het是选自吡唑基、噻唑基、噁唑基、咪唑基、异噁唑基、异噻唑基、噻二唑基、噁二唑基以及1,2,4-三唑基的5元杂芳族(在一些实施方案中,Ar/Het不同于1,2,4-三唑基和/或呋喃基),例如,Ar/Het是吡唑基。在实施方案中,R4和R5各自是氢;和/或以下中的一者或多者:(i)R2是不同于氢的取代基(例如,苯基、取代的苯基、噻吩基、噻唑基和吡唑-1-基),并且R3是氢,在某些实施方案中,所述化合物可表现出对HDAC 1和/或2的选择性;(ii)R2是氢,并且R3是不同于氢的取代基(例如,氟),在某些实施方案中,所述化合物可表现出对HDAC 3的选择性;以及(iii)R2和R3各自是氢。

[0340] 在某些实施方案中,n是1,并且X是-Y-[C(R^a)$_2$]$_a$-A-[C(R^b)$_2$]$_b$-B-,并且Y是O或NR^e(例如,Y是O)。实施方案可包括本文所述的任何一种或多种特征。例如,以下中的一者或两者:R1是C6-C10芳基(例如,苯基),其任选地被1-3个R^o取代;并且Ar/Het是选自吡唑基、噻唑基、噁唑基、咪唑基、异噁唑基、异噻唑基、噻二唑基、噁二唑基以及1,2,4-三唑基的5元杂

芳族(在一些实施方案中,Ar/Het不同于1,2,4-三唑基和/或呋喃基),例如,Ar/Het是吡唑基。在实施方案中,R4和R5各自是氢;和/或以下中的一者或多者:(i)R2是不同于氢的取代基(例如,苯基、取代的苯基、噻吩基、噻唑基和吡唑-1-基),并且R3是氢,在某些实施方案中,所述化合物可表现出对HDAC 1和/或2的选择性;(ii)R2是氢,并且R3是不同于氢的取代基(例如,氟),在某些实施方案中,所述化合物可表现出对HDAC 3的选择性;以及(iii)R2和R3各自是氢。

[0341] 在某些实施方案中,n是1,并且Ar/Het是双环8-、9-或10元氮杂桥接的杂芳族如吲哚嗪基、吡咯并嘧啶基、吡唑并吡啶基、咪唑并吡啶基、咪唑并哒嗪基、三唑并吡啶基、咪唑并噻唑基、咪唑并噁唑基、1,2,4-三唑并噻唑基以及1,2,4-三唑并噁唑基。实施方案可包括本文所述的任何一种或多种特征。例如,X是键并且R1是H。在实施方案中,R4和R5各自是氢;和/或以下中的一者或多者:(i)R2是不同于氢的取代基(例如,苯基、取代的苯基、噻吩基、噻唑基和吡唑-1-基),并且R3是氢,在某些实施方案中,所述化合物可表现出对HDAC 1和/或2的选择性;(ii)R2是氢,并且R3是不同于氢的取代基(例如,氟),在某些实施方案中,所述化合物可表现出对HDAC3的选择性;以及(iii)R2和R3各自是氢。

[0342] 在某些实施方案中,n是0,并且U是=CR^r(例如,R^r是氢)。实施方案可包括本文所述的任何一种或多种特征。例如,以下中的一者或两者:Ar'/Het'是苯基,其任选地被1-3个R^p取代;并且具有其他地方所述的规定;Cy是杂环基(例如,包含仲胺作为其结构的一部分的杂环基)。在实施方案中,应用以下中的一者或多者:(i)R2是不同于氢的取代基(例如,苯基、取代的苯基、噻吩基、噻唑基和吡唑-1-基),并且R3是氢,在某些实施方案中,所述化合物可表现出对HDAC1和/或2的选择性;(ii)R2是氢,并且R3是不同于氢的取代基(例如,氟),在某些实施方案中,所述化合物可表现出对HDAC 3的选择性;以及(iii)R2和R3各自是氢。

[0343] 定义

[0344] 术语"肝细胞"是指可获自小鼠、大鼠、狗、猴或人肝组织的肝组织源性细胞的可商购的制剂。

[0345] 术语"哺乳动物"包括生物体,其包括小鼠、大鼠、牛、绵羊、猪、兔、山羊、马、猴、狗、猫以及人。

[0346] "有效量"是指化合物的对所治疗的受试者赋予治疗作用(例如,治疗,例如,控制、缓解、改善、减轻疾病、病症或病状或其症状或减缓其进展;或预防所述疾病、病症或病状或其症状,例如延迟其发作或降低发展所述疾病、病症或病状或其症状的风险)的量。治疗作用可以是客观的(即,通过一些测试或标记物可测量的)或主观的(即,受试者给出作用的指示或感觉作用)。以上所述的化合物的有效量可在约0.01mg/kg至约1000mg/kg(例如,约0.1mg/kg至约100mg/kg、约1mg/kg至约100mg/kg)的范围内。有效剂量还将取决于施用途径以及与其他药剂共同使用的可能性而不同。

[0347] 术语"卤代"或"卤素"是指氟、氯、溴或碘的任何基团。

[0348] 一般来说,并且除非另外指示,取代基(基团)前缀名通过以下方式源自母体氢化物(i)用后缀"yl"替代母体氢化物中的"ane";或(ii)用后缀"yl"替代母体氢化物中的"e";(在此当指定时,具有自由价的原子被给如与母体氢化物的任何已建立的编号一致一样低的数目)。认可的缩约名称(例如呋喃基、吡啶基和哌啶基)以及俗名(例如苯基和噻吩基)也在本文中使用。还遵守常规编号/注记系统用于取代基编号。

[0349] 除非另外描述，使用以下定义。以下针对基团、取代基和范围列出的特定和一般值仅用于说明；它们不排除基团和取代基的其他限定值或在限定范围内的其他值。烷基、烷氧基等指代直链和支链基团两者。

[0350] 如本文所用，单独或与其他术语组合采用的术语“烷基”是指可为直链或支链的饱和烃基。在一些实施方案中，烷基包含1至12、1至8或1至6个碳原子。烷基部分的实例包括但不限于化学基团，如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、仲丁基；高级同系物，如2-甲基-1-丁基、正戊基、3-戊基、正己基、1,2,2-三甲基丙基、正庚基、正辛基等。在一些实施方案中，烷基部分是甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、正己基或2,4,4-三甲基戊基。

[0351] 贯穿定义，使用术语“Cy-Cz”(例如，C1-C6等)，其中y和z是整数并且指示碳的数目，其中y-z指示包括端点的范围。

[0352] 如本文所提及，术语“烷氧基”是指式O(烷基)的基团。烷氧基可以是例如，甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、戊氧基、2-戊氧基、3-戊氧基或己氧基。

[0353] 如本文所用，单独或与其他术语组合采用的术语“芳基”是指单环芳族烃部分或包括至少一个芳香族环的多环烃部分(例如具有2、3或4个稠合连接的环)。实例包括但不限于苯基、1-萘基、2-萘基、茚满基和四氢化萘基。在一些实施方案中，芳基具有6至10个碳原子。

[0354] 如本文所提及，“杂芳基”是指芳香族单环或包括至少一个芳香族环的稠合双环，其各自含有至少一个(通常一个至约三个)氮、氧或硫环原子(当存在多于一个时为独立地选择的)。杂芳基的实例包括但不限于，吡啶基、吡唑基、吡咯基、2-氧代-吲哚基、喹啉基、异喹啉基、四氢-异喹啉基、苯并呋喃基、吲哚基、苯并二噁烷基、苯并二氧杂环戊烯基(亦称亚甲基二氧基苯基)和对应二氟(CF_2)类似物、噻唑基、2-氧代吡啶基、吡啶基N-氧化物、嘧啶基、噻吩基、呋喃基、噁唑基、异噁唑基、哒嗪基、咪唑基、吡嗪基、异噻唑基、1,2-噻嗪基-1,1-二氧化物、苯并咪唑基、噻二唑基、苯并吡喃基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并噁唑基、苯并噻吩基、噁二唑基、三唑基、四唑基、二氧代吲哚基(靛红)、苯二甲酰亚氨基；包含桥头氮环原子和任选地其他杂原子环原子的杂芳基，如吲哚嗪基、吡咯并嘧啶基、吡唑并吡啶基、咪唑并吡啶基、咪唑并哒嗪基、三唑并吡啶基、咪唑并噻唑基、咪唑并噁唑基；以及完全不饱和环系统的二氢和四氢同类物。

[0355] 如本文所用，短语“任选取代的”意指未取代的(例如，被H取代)或取代的。如本文所用，术语“取代的”意指氢原子被除去且被取代基置换。应了解给定原子处的取代受原子价限制。在无修饰语“任选取代的”或“取代的”情况下使用取代基(基团)前缀名如烷基被理解为意指具体取代基是未取代的。然而，在无修饰语“任选取代的”或“取代的”情况下使用“氟Cy-Cz烷基”仍被理解为意指烷基，其中至少一个氢原子被氟置换。

[0356] 除非另外指示，在本文未明确定义的取代基的命名法通过命名官能度的末端部分、接着朝向连接点的相邻官能度来达成。一般来说，取代基的连接点由基团中的末项指示。例如，(杂环基)-(C1-C6)烷基是指杂芳基-亚烷基-的部分，其中亚烷基接头具有1至6个碳，并且取代基通过亚烷基接头连接。

[0357] 如本文所用，单独或与其他术语组合采用的术语“环烷基”是指饱和环烃部分。示例性环烷基包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基。

[0358] 如本文所用，单独或与其他术语组合采用的术语“氰基”是指式-CN的基团，其中碳和氮原子通过三键结合在一起。

[0359] 如本文所用，单独或与其他术语组合采用的术语“卤代Cy-Cz烷基”等是指具有一个卤素原子至2n+1个卤素原子的烷基，所述卤素原子可以是相同或不同的，其中“n”是烷基中碳原子的数目。在一些实施方案中，卤素原子是氟原子。

[0360] 如本文所用，单独或与其他术语组合采用的术语“卤代烷氧基”是指式-O-卤代烷基的基团。示例性卤代烷氧基是OCF_3。在一些实施方案中，卤素原子是氟原子。

[0361] 如本文所用，单独或与其他术语组合采用的术语“杂环基”是指饱和环系统，其具有碳环原子和至少一个选自氮、硫和氧的杂原子环原子(当存在多于一个时为独立地选择的)。当杂环基含有多于一个杂原子时，杂原子可以是相同或不同的。杂环基可包括单环或双环(例如，具有2个稠环)环系统。杂环基还可包括桥头杂环烷基。如本文所用，“桥头杂环基”是指含有至少一个桥头杂原子(例如，氮)的杂环基部分。在一些实施方案中，杂环烷基的环中的碳原子或杂原子可被氧化以形成羰基或磺酰基(或其他氧化键联)，或氮原子可被季铵化。

[0362] 关于含有一个或多个取代基的任何以上基团，当然应理解这类基团不含有立体不切实际的和/或合成不可行的任何取代或取代型式。此外，本文公开的化合物包括由这些化合物的取代产生的所有立体化学异构体。

[0363] 除非另外定义，否则本文所使用的所有技术和科学术语具有如本领域的普通技术人员通常所理解的意义。虽然在实践或测试中可使用与本文所描述的那些方法和材料类似或等效的方法和材料，但以下描述了合适的方法和材料。本文所提及的所有公布、专利申请、专利以及其他参考文献以引用的方式整体并入本文。如有冲突，将以本说明书(包括定义)为准。此外，所述材料、方法和实施例仅是说明性的，并且不意图为限制性的。

[0364] 其他特征和优点将由以下详述和权利要求书而显而易见。

[0365] 应了解，为清晰起见在独立实施方案的背景下描述的本公开的某些特征也可以组合形式提供于单个实施方案中。相反，为了简明起见而在单个实施方案的背景下描述的所公开的各种特征也可分开提供或以任何适合的子组合形式提供。

[0366] 因此，为便于阐述，还应当理解，在本说明书中基团由“如本文任何地方所定义”(等)限定的情况下，所述特定基团的定义包括第一次出现和广泛通用的定义以及在本说明书中任何地方描绘的任何亚属和具体的定义。此外，为便于阐述，定义“不同于氢的取代基”统指所述特定变量的非氢可能性。

[0367] 附图简述

[0368] 图1是示出化合物对物体识别的长期记忆的作用的条形图。数据被呈现为已知和新颖物体之间随化合物和剂量变化的鉴别指数。在最左侧条形集群中，从左至右表示的剂量是(0、3、10、30mg/kg)；在中心和最右侧条形集群中，从左至右表示的剂量是(3、10、30mg/kg)。

[0369] 详述

[0370] 本文所述的式(I)的化合物可包含一个或多个不对称中心并且因此表现为外消旋体和外消旋混合物、单一对映体、单独非对映体和非对映体混合物。虽然未相对于式(I)中的立体化学示出，但本公开包括此类光学异构体(对映体)和非对映体；以及外消旋的和拆

分的在对映体上纯的R和S立体异构体;以及R和S立体异构体及其药学上可接受的盐的其他混合物。这些化合物的使用意图涵盖外消旋混合物或任一手性对映体。

[0371] 本文所述的式(I)的化合物还可含有可限制围绕所述特定键联键旋转(例如由于存在环或双键而引起的限制)的键联(例如,碳-碳键、碳-氮键如酰胺键)。因此,所有顺式/反式和E/Z异构体以及旋转异构体都明确地包括在本公开中。

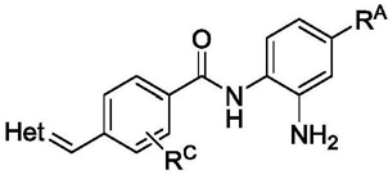
[0372] 本领域的技术人员还将认识到对于本文所述的化合物有可能存在互补异构体。虽然未在本文的式中示出,但本公开包括所有这类互变异构体。这类化合物的所有这类异构形式都明确地包括在本公开中。

[0373] 光学异构体可通过本领域的技术人员已知的标准工序以纯形式获得,并且所述标准工序包括但不限于非对映体的盐形成、动力学拆分和不对称合成。参见例如Jacques等,Enantiomers,Racemates and Resolutions(Wiley Interscience,New York,1981);Wilen,S.H.等,Tetrahedron 33:2725(1977);Eliel,E.L.Stereochemistry of Carbon Compounds(McGraw-Hill,NY,1962);Wilen,S.H.Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions第268页(E.L.Eliel,编辑,Univ.of Notre Dame Press,Notre Dame,IN 1972),其各自以引用的方式整体并入本文。还应该理解本公开涵盖可通过本领域的技术人员已知的标准分离工序以纯形式获得的所有可能的区域异构体及其混合物,并且所述标准分离工序包括但不限于柱色谱法、薄层色谱法和高效液相色谱法。

[0374] 本文所述的化合物还包括所述化合物的各种水合物和溶剂化物形式。

[0375] 本文所述的化合物还可包括中间体或最终化合物中存在的原子的所有同位素。同位素包括原子序数相同但质量数不同的那些原子。例如,氢的同位素包括氚和氘。

[0376] 在一些实施方案中,式(I)的化合物还包括式(II)的化合物:

[0377] 

(II)

[0378] 其中R^A是H或F;R^C是H、Cl或F;Het选自氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、哌啶基以及8-氮杂双环[3.2.1]辛烷基,并且当Het是氮杂环丁烷基、哌啶基或8-氮杂双环[3.2.1]辛烷基时,环氮被R^B取代;R^B是C1-C6烷基、C1-C6羟烷基、C1-C3亚烷基-C3-C6环烷基、C1-C3亚烷基-苯基或C1-C3亚烷基-吡啶基;并且苯基或吡啶基环任选地被甲基取代。在不同情况下,R^A是H。在一些情况下,R^A是F。在不同实施方案中,Het是氧杂环丁烷基。在一些实施方案中,Het是氮杂环丁烷基。在一些情况下,当Het是氮杂环丁烷基时,R^B可以是C1-C3亚烷基-C3-C6环烷基,如CH_2环丙基;或C1-C3亚烷基-吡啶基,如CH_2吡啶基或CH_2-甲基吡啶基;或C1-C3亚烷基-苯基,如苄基;或C1-C6烷基或C1-C6羟烷基,如$CH_2C(OH)(CH_3)_2$。在不同实施方案中,Het可以是8-氮杂双环[3.2.1]辛烷基,并且R^B可以是C1-C6烷基,如甲基。在不同实施方案中,Het可以是哌啶基,并且R^B可以是C1-C6烷基或C1-C6羟烷基,如$CH_2C(CH_3)_3$或$CH_2C(OH)(CH_3)_2$;或C1-C3亚烷基-C3-C6环烷基,如CH_2环丙基。在不同情况下,R^C是H。在一些情况下,R^C是F。在不同情况下,R^C是Cl。在R^C是F或Cl的情况下,R^C可以是与Het取代基邻位或间位的。

[0379] 本文所述的化合物还包括本文所公开的化合物的药学上可接受的盐。如本文所用,术语“药学上可接受的盐”是指通过将药学上可接受的酸或碱添加至本文所公开的化合

物而形成的盐。如本文所用,短语“药学上可接受的”是指从毒理学观点看可接受用于药物应用并且不会不利地与活性成分相互作用的物质。药学上可接受的盐(包括单盐和双盐)包括但不限于来源于有机酸和无机酸的那些盐,所述有机酸和无机酸如但不限于,乙酸、乳酸、柠檬酸、肉桂酸、酒石酸、琥珀酸、富马酸、马来酸、丙二酸、扁桃酸、苹果酸、草酸、丙酸、盐酸、氢溴酸、磷酸、硝酸、硫酸、乙醇酸、丙酮酸、甲磺酸、乙磺酸、甲苯磺酸、水杨酸、苯甲酸以及类似已知的可接受的酸。适合盐的列表见于Remington's Pharmaceutical Sciences,第17版,Mack Publishing Company,Easton,Pa.,1985,第1418页;Journal of Pharmaceutical Science,66,2(1977);以及"Pharmaceutical Salts:Properties,Selection,and Use A Handbook;Wermuth,C.G.和Stahl,P.H.(编辑)Verlag Helvetica Chimica Acta,Zurich,2002[ISBN 3-906390-26-8]中,其各自以引用的方式整体并入本文。

[0380] 在一些实施方案中,化合物是前药。如本文所用,“前药”是指当施用至患者时释放本文所述的化合物的部分。可通过以在常规操纵或体内使修饰裂解为母体化合物的方式修饰存在于化合物中的官能团来制备前药。前药的实例包括如本文所述的包含附加至化合物的羟基、氨基、巯基或羧基并且当施用至患者时在体内裂解以分别形成游离羟基、氨基、巯基或羧基的一个或多个分子部分的化合物。前药的实例包括但不限于本文所述的化合物中醇和胺官能团的乙酸酯、甲酸酯和苯甲酸酯衍生物。前药的制备和用途讨论于T.Higuchi和V.Stella,“Pro-drugs as Novel Delivery Systems,”A.C.S.学术讨论会丛刊第14卷和Bioreversible Carriers in Drug Design,Edward B.Roche编著,American Pharmaceutical Association and Pergamon Press,1987中,所述参考文献均以引用的方式整体并入本文。

[0381] 式(I)化合物的合成

[0382] 本文所述的化合物可以有机合成领域中的技术人员已知的多种方式来制备。本文所述的化合物可使用如在以下下文所描述的方法连同如由本领域的技术人员了解的在合成有机化学领域中已知的合成方法或其变化来合成。

[0383] 本公开的化合物可根据实施例章节中概述的工序由可商购的起始材料、文献中已知的化合物或通过采用本领域的技术人员已知的常规合成方法和工序容易制备的中间体来方便地制备。用于有机分子的制备以及官能团转变和操纵的常规合成方法和工序可容易地从相关科学文献或从本领域标准教科书中获得。将了解,除非另外说明,否则在给定通常或优选的工艺条件(即,反应温度、时间、反应物的摩尔比、溶剂、压力等)的情况下,也可使用其他工艺条件。最佳反应条件可根据所使用的具体反应物或溶剂变化,但这类条件可由本领域的技术人员通过常规优化工序来确定。有机合成领域中的技术人员将认识到所呈现的合成步骤的性质和顺序可出于优化本文所述的化合物的形成的目的而改变。

[0384] 适用于合成本文所述的化合物的合成化学转化是本领域中已知的,并且包括例如,如在R.C.Larock,Comprehensive Organic Transformations,第2版,Wiley-VCH Publishers(1999);P.G.M.Wuts和T.W.Greene,Protective Groups in Organic Synthesis,第4版,John Wiley and Sons(2007);L.Fieser和M.Fieser,Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis,John Wiley and Sons(1994);和L.Paquette,编辑,Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis,John Wiley and

Sons(1995)以及其后续版本中所述的那些方法。化合物的制备可涉及各种化学基团的保护和脱保护。对保护和脱保护的需求和适当保护基团的选择可由本领域的技术人员容易地确定。保护基团的化学可见于例如Wuts PGM和Greene TW,2006,Greene's Protective Groups in Organic Synthesis,第四版,John Wiley&Sons,Inc.,Hoboken,NJ,USA中,所述文献以引用的方式整体并入本文。对本文所述的保护基团以及形成和裂解方法的调整可鉴于各种取代基根据需要进行调整。

[0385] 本文所描述的过程的反应可在合适的溶剂中进行,所述溶剂可由有机合成领域中的技术人员容易地选择。合适的溶剂可以是在反应所进行的温度(即,可在溶剂的冷冻温度至溶剂的沸腾温度范围内的温度)下与起始材料(反应物)、中间体或产物基本上不反应的。给定反应可在一种溶剂或多于一种溶剂的混合物中进行。取决于具体反应步骤,可针对具体反应步骤选择合适的溶剂。

[0386] 本文所描述的过程可根据本领域中已知的任何合适的方法进行监测。例如,可通过光谱手段如核磁共振光谱法(例如,1H和/或13C NMR)、红外光谱法、分光光度测定法(例如,UV-可见)或质谱法或通过色谱法如高效液相色谱法(HPLC)或薄层色谱法来监测产物形成。

[0387] 本文所述的化合物可与反应混合物分离并且通过方法如柱色谱法、高效液相色谱法(HPLC)或再结晶进一步纯化。

[0388] 本领域的技术人员将认识到除了实施例章节中所述的那些方法之外,存在产生式(I)化合物的另外方法。

[0389] 用途

[0390] 如本文所述的组蛋白脱乙酰酶(HDAC)可以是具有催化从乙酰化靶蛋白除去乙酰基(脱乙酰化)的多肽的特征性特征的任何多肽。HDAC的特征性特征是本领域中已知的(参见例如,Finnin等,1999,Nature,401:188)。因此,HDAC可以是通过使位于组蛋白(例如形成核小体的H3、H4、H2A和H2B)的N末端处的保守性赖氨酸残基的ε-氨基去乙酰化来阻抑基因转录的多肽。HDAC还使其他蛋白质如p53、E2F、α-微管蛋白和MyoD脱乙酰化(参见例如,Annemieke等,2003,Biochem.J.,370:737)。HDAC还可定位于细胞核并且某些HDAC可见于细胞核以及还有细胞质两者中。

[0391] 本文所述的式(I)化合物,例如式(II)化合物可与任何HDAC相互作用。在一些实施方案中,与一种或多种其他HDAC(例如,IIa、IIb或IV类的一种或多种HDAC)相比,本文所述的式(I)化合物将具有至少约2倍(例如,至少约5倍、10倍、15倍或20倍)更大活性来抑制一种或多种I类HDAC(例如,HDAC1、HDAC2或HDAC3)。

[0392] 本公开涉及一种治疗有需要的患者中的癌症的方法,所述方法包括施用治疗有效量的如本文所述的HDAC抑制剂或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,癌症是实体肿瘤、肿瘤、癌、肉瘤、白血病或淋巴瘤。在一些实施方案中,白血病包括急性白血病和慢性白血病,如急性淋巴细胞性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、慢性髓细胞性白血病(CML)和毛细胞白血病;淋巴瘤如皮肤T细胞淋巴瘤(CTCL)、非皮肤外周T细胞淋巴瘤、与人嗜T-淋巴细胞病毒(fITLV)相关的淋巴瘤如成人T细胞白血病/淋巴瘤(ATLL)、霍奇金氏病和非霍奇金氏淋巴瘤、大细胞淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL);伯基特氏淋巴瘤;原发性中枢神经系统(CNS)淋巴瘤;多发性骨髓瘤;儿童实体肿瘤如脑肿

瘤、成神经细胞瘤、成视网膜细胞瘤、维尔姆斯氏肿瘤、骨肿瘤和软组织肉瘤;成人常见实体肿瘤如头颈癌(例如,口、喉和食道)、生殖-泌尿癌(例如,前列腺、膀胱、肾、子宫、卵巢、睾丸、直肠和结肠)、肺癌、乳腺癌。

[0393] 在一些实施方案中,癌症是(a)心脏的:肉瘤(血管肉瘤、纤维肉瘤、横纹肌肉瘤、脂肪肉瘤),粘液瘤、横纹肌瘤、纤维瘤、脂肪瘤和畸胎瘤;(b)肺:支气管癌(鳞状细胞、未分化小细胞、未分化大细胞、腺癌)、肺泡(细支气管)癌、支气管腺瘤、肉瘤、淋巴瘤、软骨瘤性错构瘤、间皮瘤;(c)胃肠:食道癌(鳞状细胞癌、腺癌、平滑肌肉瘤、淋巴瘤)、胃癌(癌、淋巴瘤、平滑肌肉瘤)、胰腺癌(导管腺癌、胰岛瘤、胰高血糖素瘤、促胃液素瘤、类癌瘤、血管活性肠肽瘤)、小肠癌(腺癌、淋巴瘤、类癌瘤、卡波济氏肉瘤、平滑肌瘤、血管瘤、脂肪瘤、神经纤维瘤、纤维瘤)、大肠癌(腺癌、管状腺瘤、绒毛状腺瘤、错构瘤、平滑肌瘤);(d)泌尿生殖道:肾癌(腺癌、维尔姆斯氏肿瘤(肾母细胞瘤)、淋巴瘤、白血病)、膀胱和尿道癌(鳞状细胞癌、移行细胞癌、腺癌)、前列腺癌(腺癌,肉瘤)、睾丸癌(精原细胞瘤、畸胎瘤、胚胎癌、畸胎癌、绒毛膜癌、肉瘤、间质细胞癌、纤维瘤、纤维腺瘤、腺瘤状肿瘤、脂肪瘤);(e)肝:肝癌(肝细胞癌)、胆管癌、肝母细胞瘤、血管肉瘤、肝细胞腺瘤、血管瘤;(f)骨:成骨肉瘤(骨肉瘤)、纤维肉瘤、恶性纤维组织细胞瘤、软骨肉瘤、尤因氏肉瘤、恶性淋巴瘤(网织细胞肉瘤)、多发性骨髓瘤、恶性巨细胞瘤、脊索癌、骨软骨瘤(骨软骨性外生骨疣)、良性软骨瘤、软骨母细胞瘤、软骨粘液纤维瘤、骨样骨瘤以及巨细胞瘤;(g)神经系统:颅骨癌(骨瘤、血管瘤、肉芽瘤、黄瘤、畸形性骨炎)、脑膜癌(脑膜瘤、脑膜肉瘤(meningiosarcoma)、神经胶质瘤病)、脑癌(星形细胞瘤、成神经管细胞瘤、神经胶质瘤、室管膜瘤、生殖细胞瘤(松果体瘤)、多形性成胶质细胞瘤、少突神经胶质瘤、神经鞘瘤、成视网膜细胞瘤、先天性肿瘤)、脊髓癌(神经纤维瘤、脑膜瘤、神经胶质瘤、肉瘤);(h)妇科的:子宫癌(子宫内膜癌)、宫颈癌(宫颈癌、肿瘤前宫颈发育异常)、卵巢癌(卵巢癌、浆液性囊腺癌、粘液性囊腺癌)、未分类癌(粒层-卵泡膜细胞瘤、塞莱二氏(Sertoli-Leydig)细胞瘤、无性细胞瘤、恶性畸胎瘤)、外阴癌(鳞状细胞癌、上皮内癌、腺癌、纤维肉瘤、黑色素瘤)、阴道癌(透明细胞癌、鳞状细胞癌、葡萄状肉瘤)、胚胎性横纹肌肉瘤、输卵管癌(癌);(i)血液的:血癌(骨髓性白血病(急性和慢性)、急性淋巴细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、骨髓增生性疾病、多发性骨髓瘤、脊髓发育不良综合征)、霍奇金氏病、非霍奇金氏淋巴瘤(恶性淋巴瘤);(j)皮肤:恶性黑色素瘤、基底细胞癌、鳞状细胞癌、卡波济氏肉瘤、痣、发育不良性痣、脂肪瘤、血管瘤、皮肤纤维瘤、疤痕疙瘩、银屑病;以及(k)肾上腺:成神经细胞瘤病。

[0394] 另一方面,提供一种治疗有需要的患者中的炎性病症的方法,所述方法包括施用治疗有效量的如本文所述的式(I)(例如,式(II))化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,炎性病症是急性和慢性炎性疾病、自身免疫性疾病、过敏性疾病、与氧化应激相关的疾病以及特征在于细胞过度增殖的疾病。非限制性实例是关节的炎性病状,包括类风湿性关节炎(RA)和银屑病性关节炎;炎性肠病,如克罗恩氏病和溃疡性结肠炎;脊椎关节病;硬皮病;银屑病(包括T细胞介导的银屑病)和炎性皮肤病,如皮炎、湿疹、特应性皮炎、过敏性接触性皮炎、荨麻疹;血管炎(例如,坏死性、皮肤和超敏性血管炎);嗜酸性粒细胞性肌炎、嗜酸性筋膜炎;具有皮肤或器官的白细胞浸润的癌症,局部缺血性损伤,包括脑缺血(例如,由于创伤、癫痫、出血或中风引起的脑损伤,其各自可导致神经变性);HIV,心力衰竭,慢性、急性或恶性肝病,自身免疫性甲状腺炎;系统性红斑狼疮,斯耶格伦氏综合症,肺病(例

如,ARDS);急性胰腺炎;肌萎缩性侧索硬化(ALS);阿尔茨海默氏病;恶病质/厌食症;哮喘;动脉粥样硬化;慢性疲劳综合征,发热;糖尿病(例如,胰岛素糖尿病或青少年型糖尿病);肾小球性肾炎;移植物抗宿主排斥(例如,在移植中);出血性休克;痛觉过敏;炎性肠病;多发性硬化症;肌病(例如,肌肉蛋白质代谢,尤其是在败血症中);骨关节炎;骨质疏松症;帕金森氏病;疼痛;早产;银屑病;再灌注损伤;细胞因子诱导的毒性(例如,败血性休克、内毒素性休克);来自放射疗法的副作用,颞下颌关节疾病,肿瘤转移;或由劳损、扭伤、软骨损伤、创伤如烧伤、矫形外科手术、感染或其他疾病过程引起的炎性病状。

[0395] 过敏性疾病和病状包括但不限于呼吸系统过敏性疾病,如哮喘、过敏性鼻炎、超敏性肺病、超敏性肺炎、嗜酸性粒细胞性肺炎(例如,吕弗勒氏综合征(Loeffler's syndrome)、慢性嗜酸性粒细胞性肺炎)、迟发型超敏、间质性肺病(ILD)(例如,特发性肺纤维化或与类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、强直性脊椎炎、系统性硬化、斯耶格伦氏综合征、多肌炎或皮肌炎相关的ILD);全身性过敏反应或超敏反应、药物过敏(例如,对青霉素、头孢菌素类过敏)、昆虫刺伤过敏等。

[0396] 另一方面,提供一种预防或治疗有需要的患者中的记忆相关病症的方法,所述方法包括施用治疗有效量的如本文所述的式(I)(例如,式(II))化合物或其药学上可接受的盐。式(I)(例如,式(II))化合物可用于治疗患有与以下相关的记忆障碍的患者:直接认知障碍如健忘症、痴呆和精神错乱;焦虑症如恐惧症、恐慌症、心理社会应激(例如如在灾难、灾变或暴力受害者中观察到);强迫性精神障碍、广泛性焦虑障碍和创伤后应激障碍;情绪障碍如抑郁症和双相障碍;以及精神病性障碍如精神分裂症和妄想症。记忆障碍(神经变性疾病的一种标志)如但不限于,帕金森氏病、阿尔茨海默氏病、亨廷顿氏病、肌萎缩性侧索硬化(ALS)、脊脑共济失调以及衰老也可通过使用式(I)(例如,式(II))化合物来治疗。此外,所公开的化合物可用于通过消退寻找药物的行为来治疗药物成瘾。

[0397] HDAC抑制剂例如HDAC1和/或HDAC 2选择性抑制剂也可适用于治疗镰状细胞疾病(SCD)和β-地中海贫血(bT)。它们还可适用于治疗情绪障碍或伴随改变的染色质介导的神经可塑性的脑障碍(Schoreder,等,PLoS ONE 8(8):e71323(2013))。

[0398] 另一方面,提供一种预防或治疗有需要的患者中的血红蛋白病症的方法,所述方法包括施用治疗有效量的如本文所述的式(I)(例如,式(II))化合物或其药学上可接受的盐。式(I)(例如,式(II))化合物可用于治疗患有镰状细胞性贫血或β-地中海贫血的患者。在不同情况下,所述化合物是选择性HDAC 1和/或HDAC 2抑制剂并且用于预防或治疗血红蛋白病症(例如,镰状细胞性贫血或β-地中海贫血)。

[0399] 还提供一种预防或治疗有需要的患者中的情绪障碍或伴随改变的染色质介导的神经可塑性的脑障碍的方法,所述方法包括施用治疗有效量的如本文所述的式(I)(例如,式(II))化合物或其药学上可接受的盐。式(I)(例如,式(II))化合物可用于治疗患有情绪障碍的患者。

[0400] 另一方面,本申请涉及治疗以下的方法:神经病状(例如,弗里德赖希氏共济失调(FRDA)、肌强直性营养不良、脊髓性肌萎缩、脆性X综合征、亨廷顿氏病、脊脑共济失调、肯尼迪病、肌萎缩性侧索硬化、尼曼-匹克病、皮特霍金斯病、脊髓和延髓肌萎缩、阿尔茨海默氏病或精神分裂症、双相障碍和相关疾病),所述方法包括向患有神经病状的患者施用本文所述的式(I)(例如,式(II))化合物。

[0401] 另一方面，本申请涉及本文所述的式(I)(例如，式(II))化合物在制备用于治疗或预防以下的药剂中的用途：神经病状(例如，弗里德赖希氏共济失调、肌强直性营养不良、脊髓性肌萎缩、脆性X综合征、亨廷顿氏病、脊脑共济失调、肯尼迪病、肌萎缩性侧索硬化、尼曼-匹克病、皮特霍金斯病、脊髓和延髓肌萎缩或阿尔茨海默氏病)；影响记忆的病状或疾病，癌症；或炎性病症或恶性疟原虫感染(例如疟疾)。

[0402] 另一方面，本申请提供一种用于治疗或预防有需要的患者中选自以下的病症的试剂盒：神经病状(例如，弗里德赖希氏共济失调、肌强直性营养不良、脊髓性肌萎缩、脆性X综合征、亨廷顿氏病、脊脑共济失调、肯尼迪病、肌萎缩性侧索硬化、脊髓和延髓肌萎缩或阿尔茨海默氏病)；影响记忆的病状或疾病，癌症，炎性病症或恶性疟原虫感染(例如疟疾)，所述试剂盒包括(i)本文所述的式(I)(例如，式(II))化合物或其药学上可接受的盐；和(ii)包括用于将所述化合物施用至所述患者的指导的说明书。

[0403] 在以上方法的一些实施方案中，所述方法还包括测定候选化合物增加表达在神经病状中降低的一种或多种基因(例如，弗氏共济失调蛋白、亨廷顿蛋白、脑源性神经营养因子(BDNF)、过氧化物酶体增殖物活化受体γ、共活化因子1、α(PGC1A)、脊髓小脑性共济失调蛋白(ataxin)、脆性X智力低下(FMR1)、紧张性肌营养不良蛋白激酶(DMPK)或雄激素受体)的表达的活性。在一些实施方案中，在动物，例如神经病状的动物模型中测量候选化合物增加表达在神经病状中降低的一种或多种基因的表达的活性。

[0404] 在以上方法的一些实施方案中，对于多种测试化合物(例如，至少10、20、50、100、200、500或1000种测试化合物)重复所述方法。

[0405] 另一方面，本申请涉及治疗以下的方法：神经病状(例如，弗里德赖希氏共济失调、肌强直性营养不良、脊髓性肌萎缩、脆性X综合征、亨廷顿氏病、脊脑共济失调、肯尼迪病、肌萎缩性侧索硬化、脊髓和延髓肌萎缩或阿尔茨海默氏病)，所述方法包括进行任何以上方法，将候选化合物配制在药物组合物中并且向患有神经病状的患者施用所述药物组合物。

[0406] HDAC抑制剂已经显示具有抗疟活性(Andrews等，2000，Int.J.Parasitol.，30:761-768；Andrews等，Antimicrob.Agents Chemother.，52:1454-61)。本公开提供治疗有需要的患者中的恶性疟原虫感染(例如疟疾)的方法。

[0407] HDAC抑制剂还适用于治疗感染性疾病如病毒感染。例如，用HDAC抑制剂和抗逆转录病毒药物治疗感染HIV的细胞可从所治疗的细胞根除病毒(Blazkova j等J Infect Dis.2012年9月1日；206(5):765-9；Archin NM等Nature 2012年7月25日，487(7408):482-5)。本公开提供治疗治疗有需要的HIV感染的方法。

[0408] 药物组合物

[0409] HDAC抑制剂可单独施用或配制为药物组合物。药物组合物包含适当量的HDAC抑制剂与适当的载体以及任选地其他有用成分的组合。

[0410] 本文所述的式(I)(例如，式(II))化合物的可接受的盐包括但不限于，从以下酸制备的那些：1至20个碳原子的烷基、烯基、芳基、烷基芳基以及烯基芳基单、二和三羧酸，其任选地被1至4个羟基取代；1至20个碳原子的烷基、烯基、芳基、烷基芳基以及烯基芳基单、二和三磺酸，其任选地被1至4个羟基取代；二元酸和无机酸。实例包括盐酸；氢溴酸；硫酸；硝酸；磷酸；乳酸(包括(+)-L-乳酸、(+/-)-DL-乳酸)；富马酸；戊二酸；马来酸；乙酸；水杨酸；对甲苯磺酸；酒石酸(包括(+)-L-酒石酸)；柠檬酸；甲磺酸；甲酸；丙二酸；琥珀酸；萘-2-磺

酸;以及苯磺酸。此外,药学上可接受的盐可制备为胺盐、铵盐或碱金属盐或碱土金属盐,如羧酸基团的钠盐、钾盐或钙盐。这些是由碱金属或碱土金属碱或由胺化合物形成。

[0411] 适于口服施用的本文所述的式(I)(例如,式(II))化合物的药物组合物可呈以下形式:(1)离散单位,如各自含有预定量的HDAC抑制剂的胶囊、扁囊剂、片剂或锭剂;(2)粉末或颗粒;(3)大丸剂、药糖剂或糊剂;(4)在水性液体或非水性液体中的溶液或悬浮液;或(5)水包油液体乳剂或油包水液体乳剂。适用于在口中局部施用例如经颊或舌下施用的组合物包括锭剂。适用于胃肠外施用的组合物包括水性或非水性无菌悬浮液和注射溶液。适用于直肠施用的组合物可呈现为栓剂。

[0412] 本文所述的式(I)(例如,式(II))化合物的药物组合物可使用固体或液体载体进行配制。固体或液体载体应与制剂的其他成分相容并且对接受者无害。如果药物组合物呈片剂形式,则HDAC抑制剂与具有必要压缩性质的载体以适合的比例混合并且压实成所需的形状和尺寸。如果组合物呈粉末形式,则载体是与细碎活性成分的混合的细碎固体。粉末和片剂可含有高达99%的活性成分。适合的固体载体包括例如磷酸钙、硬脂酸镁、滑石、糖、乳糖、糊精、淀粉、明胶、纤维素、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、聚乙烯吡咯烷、低熔点蜡和离子交换树脂。固体载体可包括一种或多种物质,所述物质可充当调味剂、润滑剂、增溶剂、悬浮剂、填充剂、助流剂、压缩助剂、粘合剂或片剂崩解剂。适合的载体还可以是封装材料。

[0413] 如果组合物是溶液、悬浮液、乳剂、糖浆、酏剂或加压组合物,则可使用液体载体。在这种情况下,HDAC抑制剂溶解或悬浮于药学上可接受的液体载体中。用于口服和胃肠外施用的液体载体的适合的实例包括(1)水;(2)醇,例如,一元醇和多元醇如二醇,以及其衍生物;和(3)油,例如分馏椰子油和花生油。对于胃肠外施用,载体还可以是油性酯,如油酸乙酯和肉豆蔻酸异丙酯。用于加压组合物的液体载体包括卤化烃或其他药学上可接受的推进剂。液体载体可含有其他适合的药物添加剂,如增溶剂;乳化剂;缓冲剂;防腐剂;甜味剂;调味剂;悬浮剂;增稠剂;颜料;粘度调节剂;稳定剂;渗透压调节剂;纤维素衍生物如羧甲基纤维素钠;抗氧化剂;以及抑菌剂。其他载体包括用于配制锭剂的那些,如蔗糖、阿拉伯胶、黄芪胶、明胶和甘油;以及用于配制栓剂的那些,如可可脂或聚乙二醇。

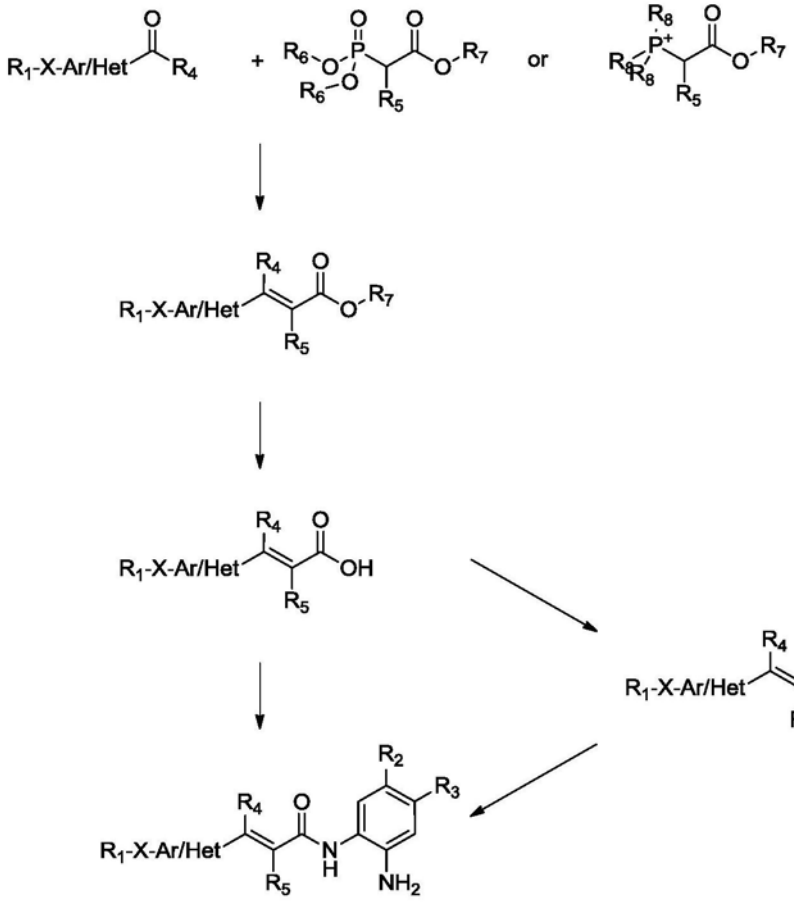
[0414] 如果组合物将要通过输注或注射静脉内或腹膜内施用,则可在任选地与无毒表面活性剂混合的水中制备HDAC抑制剂的溶液。还可于甘油、液体聚乙二醇、三乙酸甘油酯及其混合物中以及于油中制备分散液。在普通的储存和使用条件下,这些制剂含有防腐剂以防止微生物的生长。适用于注射或输注的组合物可包括无菌水溶液或分散液或任选地封装于脂质体中的包含活性成分的无菌粉末,所述无菌粉末适合于临时制备无菌可注射或可输注溶液或分散液。在所有情况下,最终剂型应该在制造和储存条件下处于无菌、流体和稳定状态。液体载体或媒介物可以是如上所述的溶剂或液体悬浮介质。适当的流动性可例如通过形成脂质体、在分散液的情况下维持所需粒度或使用表面活性剂加以维持。对微生物作用的防止可通过各种抗菌剂和抗真菌剂(例如对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸、硫柳汞(thimerosal)等)来实现。在许多情况下,将为优选的是包括等渗剂,例如糖、缓冲剂或氯化钠。可注射组合物的延长吸收可通过在组合物中使用延迟吸收的试剂(例如单硬脂酸铝和明胶)来实现。无菌可注射溶液是通过将在适当溶剂中的所需量的HDAC抑制剂与以上列举的其他成分中的一些(根据需要)合并,随后进行过滤灭菌来制备。在用于制备无菌可注射溶液的无菌粉末的情况下,优选的制备方法是真空干燥和冷冻干燥技术,所述技术产生

HDAC抑制剂外加存在于先前无菌过滤溶液中的任何另外所需成分的粉末。

[0415] 药物组合物可呈单位剂量或多剂量形式或呈允许HDAC抑制剂的缓释或控释的形式。每个单位剂量可呈片剂、胶囊或包装组合物的形式，例如像包装的粉末、小瓶、预填充注射器或含有液体的药囊。单位剂型还可以是适当数目的呈包装形式的任何这类组合物。呈多剂量形式的药物组合物可包装在容器如密闭安瓿和小瓶中。在这种情况下，HDAC抑制剂可在冷冻干燥(冻干)条件下储存，仅需要在临使用前添加无菌液体载体。此外，即时注射溶液和悬浮液可从先前所述种类的无菌粉末、颗粒和片剂制备。

实施例

[0416] 方法A



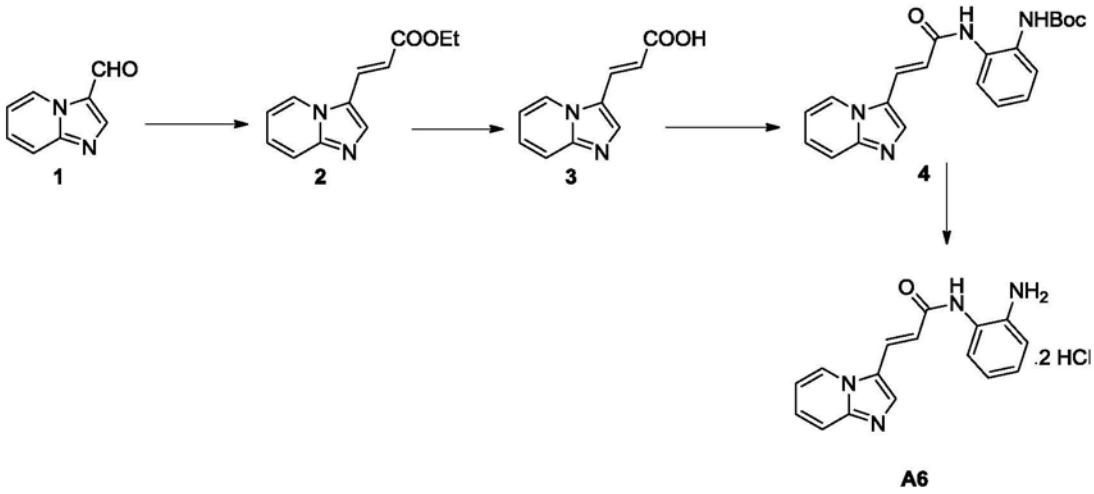
[0417]

[0418] 本文所述的化合物(其中n＝1并且其中R1、X、Ar/Het、R2、R3、R4、R5是如本文任何地方所述所定义)可通过使使用本领域的技术人员熟知的方法(参见例如Joule JA和Mills K,Heterocyclic Chemistry,第五版,John Wiley&Sons,Inc.,Hoboken,NJ,USA)合成的单或双环杂环醛或酮与维蒂希(Wittig)或霍纳尔-沃兹沃斯-埃蒙斯(Horner-Wadsworth-Emmons)试剂反应以形成取代的丙烯酸酯来获得。在皂化之后，通过丙烯酸与保护的或未保护的取代的或未取代的邻苯二胺的酰胺形成反应来制备取代的或未取代的N-(邻-氨基苯基)酰胺，其中P是如在Wuts PGM和Greene TW,2006,Greene's Protective Groups in Organic Synthesis,第四版,John Wiley&Sons,Inc.,Hoboken,NJ,USA中定义的保护基团。本文所公开的化合物可在使用本领域中的技术人员熟知的方法脱保护(如果需要)之后获得，并且所述方法描述于例如Wuts PGM和Greene TW,2006,Greene's Protective Groups

in Organic Synthesis,第四版,John Wiley&Sons,Inc.,Hoboken,NJ,USA中。

[0419] 实施例1:(E)-N-(2-氨基苯基)-3-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)丙烯酰胺的盐酸盐A6

[0420]



[0421] (E)-3-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)丙烯酸乙酯:

[0422] 在室温下将(乙氧基羰基亚甲基)三苯基正膦(0.72g,2.05mmol)添加至咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲醛(0.25g,1.71mmol)于无水四氢呋喃(THF)(20mL)中的溶液中。将反应混合物在65℃下加热过夜。在反应完成(如由HPLC所指示)之后,将反应混合物用乙酸乙酯(EtOAc)(20mL)稀释并且用饱和氯化铵溶液(10mL)淬灭。将有机层用水(3x20mL)和盐水(15mL)洗涤。将其经无水Na_2SO_4干燥,过滤且蒸发以得到粗产物。将此粗产物通过硅胶柱色谱法使用于己烷中的50%-80%EtOAc进行纯化以提供呈白色固体的纯(E)-3-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)丙烯酸乙酯(0.19g)。ES^+(M+H)$^+$217。

[0423] (E)-3-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)丙烯酸:将KOH(2.2mL)的1M水溶液添加至(E)-3-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)丙烯酸乙酯(0.19g,0.88mmol)于EtOH:THF(1:1v/v)(10mL)中的溶液中。将所得溶液在50℃下加热3小时。在反应完成之后,将反应混合物蒸发且将水(10mL)添加至残余物。用3M HCl水溶液将此溶液小心酸化至pH 4。因为产物(E)-3-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)丙烯酸是在水中可溶性的,所以在减压下浓缩此溶液且将固体残余物直接用于下一步骤。ES^+(M+H)$^+$189。

[0424] (E)-(2-(3-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)丙烯酰胺基)苯基)氨基甲酸叔丁酯:

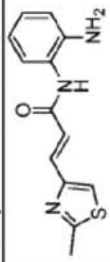
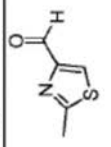
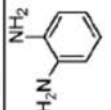
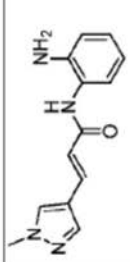
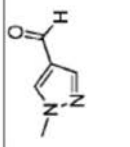
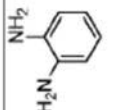
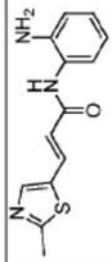
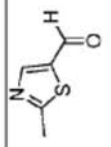
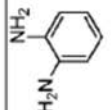
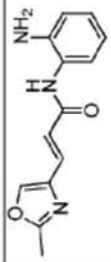
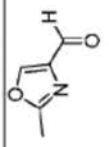
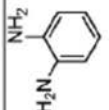
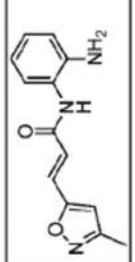
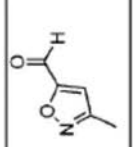
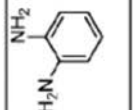
[0425] 将二异丙基乙胺(DIPEA,0.34g,2.63mmol)添加至(E)-3-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)丙烯酸(0.17g,0.88mmol)于20mL二氯甲烷(DCM)中的溶液中。在添加2-氨基苯基氨基甲酸叔丁酯(0.22g,1.65mmol)和2-(1H-7-氮杂苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓六氟磷酸盐(HATU,0.43g,1.14mmol)之后,将反应混合物在室温下在氮气氛下搅拌过夜。在反应完成(如由HPLC所指示)之后,将反应混合物用饱和碳酸氢钠($NaHCO_3$)和盐水洗涤。将其经Na_2SO_4干燥,过滤且蒸发以得到粗(E)-(2-(3-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)丙烯酰胺基)苯基)氨基甲酸叔丁酯。将固体用乙酸乙酯(50mL)和饱和$NaHCO_3$洗涤得到呈浅色固体的纯产物(0.11g)。ES^+(M+H)$^+$379。

[0426] (E)-N-(2-氨基苯基)-3-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)丙烯酰胺:将HCl于二噁烷(2.5mL)中的4M溶液添加至(E)-(2-(3-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)丙烯酰胺基)苯基)氨基

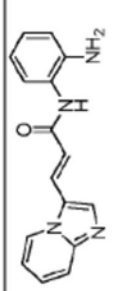
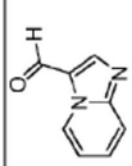
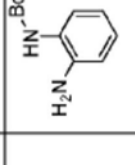
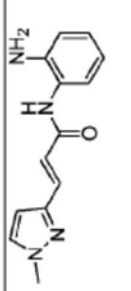
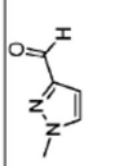
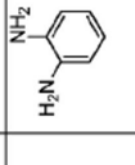
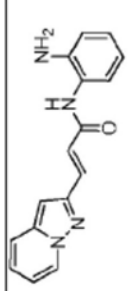
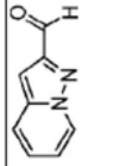
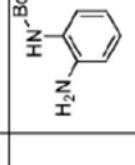
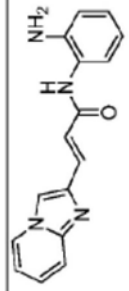
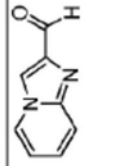
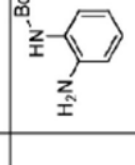
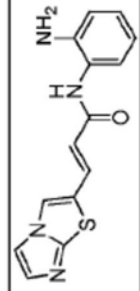
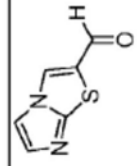
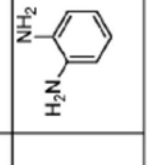
甲酸叔丁酯(0.11g,0.29mmol)于二噁烷(2.5mL)中的溶液中。将混合物在室温下搅拌3小时。观察到沉淀物形成。在反应完成(如由HPLC/MS所指示)之后,将反应混合物用二乙醚(20mL)稀释并且将盐过滤,用醚洗涤且干燥过夜以得到呈灰白色固体的(E)-N-(2-氨基苯基)-3-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)丙烯酰胺的HCl盐(80mg)。^{1}H NMR(CD3OD)δ:9.04-9.13(m,1H),8.67(s,1H),8.17(d,J=15.8Hz,1H),8.00-8.13(m,2H),7.66(td,J=6.9,1.4Hz,1H),7.42-7.58(m,4H),7.21(d,J=15.8Hz,1H);ES$^+$(M+H)$^+$279.2

[0427]

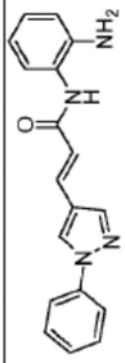
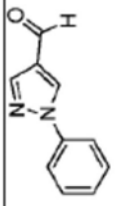
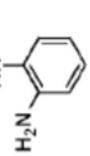
表:方法 A

化合物	结构	醛	二胺	MS	NMR
A1				ES$^+$ (M+H)$^+$ 260	^{1}H NMR (CD_3OD) δ: 7.57 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 7.52 - 7.62 (m, 1H), 7.20 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 7.04 (ddd, J = 8.0, 7.6, 1.4 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 6.74 (td, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 2.67 - 2.79 (m, 3H)
A2				ES$^+$ (M+H)$^+$ 243	^{1}H NMR (CD_3OD) δ: 7.88 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.54 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.04 (td, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 6.74 (td, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H)
A3				ES$^+$ (M+H)$^+$ 260	^{1}H NMR (CD_3OD) δ: 7.50 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.05 (td, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 15.7 Hz, 2H), 6.87 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 6.73 (td, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 2.31 (s, 1H)
A4				ES$^+$ (M+H)$^+$ 244	^{1}H NMR (CD_3OD) δ: 8.01 (s, 1H), 7.48 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.04 (ddd, J = 8.0, 7.3, 1.4 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 6.73 (td, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 2.49 (s, 3H)
A5				ES$^+$ (M+H)$^+$ 244	^{1}H NMR (CD_3OD) δ: 7.49 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.04 (ddd, J = 8.0, 7.7, 1.5 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 6.86

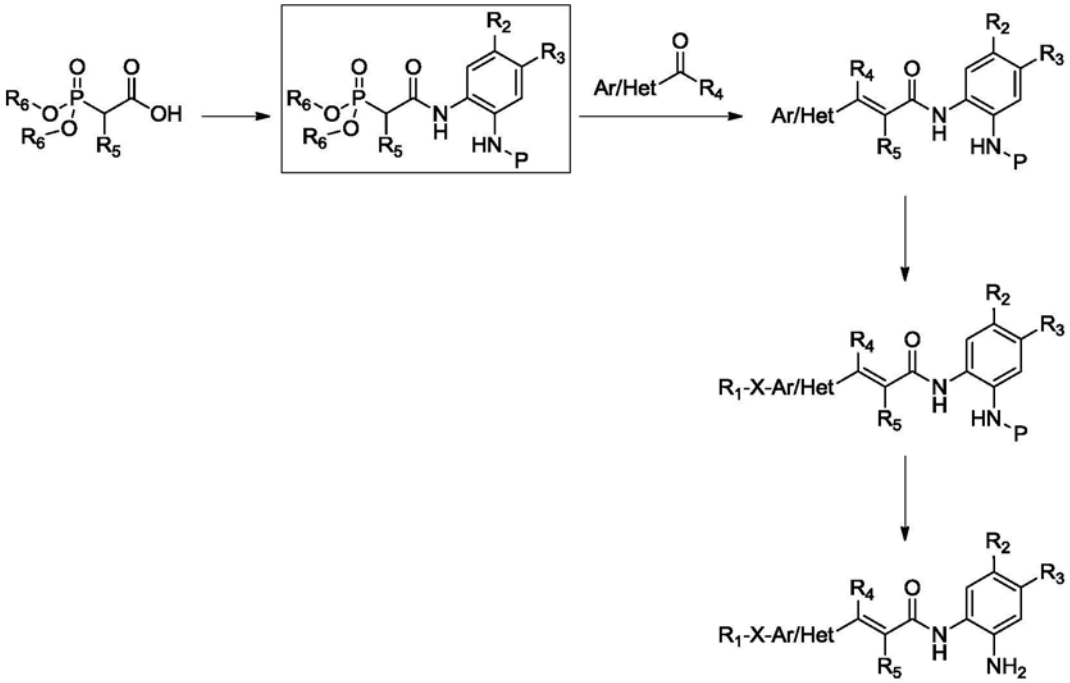
[0428]

A6 (盐)				ES+ (M+H)+ 279	(dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 6.73 (td, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 2.31 (s, 3H)
A7				ES+ (M+H)+ 243	1H NMR (CD3OD) δ: 7.59 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.04 (td, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 6.74 (td, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H)
A8					1H NMR (CD3OD) δ: 8.50 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.17 - 7.29 (m, 2H), 7.06 (d, J = 15.7 Hz, 2H), 7.05 (ddd, J = 8.0, 7.5, 1.5 Hz, 1H), 6.83 - 6.97 (m, 3H), 6.75 (td, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H)
A9 (盐)				ES+ (M+H)+ 279	1H NMR (CD3OD) δ: 8.82 (dt, J = 7.0, 1.1 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.06 (ddd, J = 9.1, 7.0, 1.1 Hz, 1H), 7.96 (dt, J = 9.1, 0.8 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.45 - 7.57 (m, 5H), 7.22 (d, J = 15.9 Hz, 1H)
A10				ES+ (M+H)+ 285	1H NMR (CD3OD) δ: 8.11 (s, 1H), 7.78 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.04

[0429]

					(ddd, J = 8.2, 7.7, 1.4 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 6.74 (ddd, J = 7.8, 7.7, 1.4 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 15.4 Hz, 1H)
A11				ES^+ $(M+H)^+$ 305	^1H NMR (CD_3OD) δ: 8.53 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.35 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 6.74 (t, J = 7.7 Hz, 1H)
A12				ES^+ $(M+H)^+$ 243	^1H NMR (CD_3OD) δ: 7.69 (s, 1H), 7.51 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.19 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.03 (dt, J = 8.1,1.4 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 8, 1.4 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 6.74 (dt, J = 8, 1.2 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H)

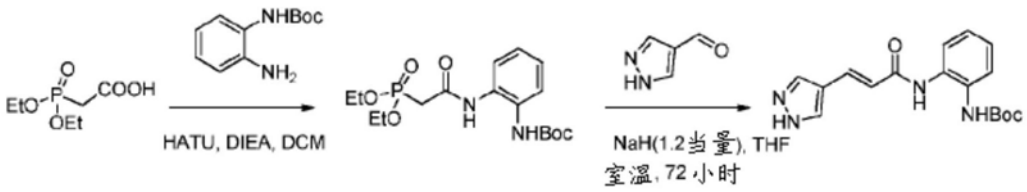
[0430] 方法B

[0431] 

[0432] 本文所述的化合物(其中n＝1,并且R1、X、R2、R3、R4、R5、Ar/Het是如本文任何地方所定义)可以是通过制备高级中间体Ar/Het-CR4＝CR5-CO-NH-C6H2R2R3(NH-P),其中P是保护基团,如在例如Wuts PGM和Greene TW,2006,Greene's Protective Groups in Organic Synthesis,第四版,John Wiley&Sons,Inc.,Hoboken,NJ,USA中所定义,并且NH-P是与CO-NH基团邻位的,即在芳香族环的位置1和2。

[0433] 因此,可使通过本领域的技术人员熟知的方法如阿尔布佐夫(Arbuzov)反应制备的维蒂希或霍纳尔-沃兹沃斯-埃蒙斯羧酸试剂与适合地单保护的取代的或未取代的邻苯二胺反应。然后使此化合物与单环或双环杂环醛或酮反应以形成相应γ-取代的丙烯酰胺。可使此高级中间体衍生化以使用本领域的技术人员已知的偶联技术(如但不限于铃木(Suzuki)偶联、赫克(Heck)偶联、烷基化、酰化)通过与不同的含R1-X试剂反应来产生本公开的化合物。同一中间体也可简单地脱保护以形成其中R1是H且X是单键的化合物。

[0434] 实施例2:高级中间体(E)-(2-(3-(1H-吡唑-4-基)丙烯酰胺基)苯基)氨基甲酸叔丁酯

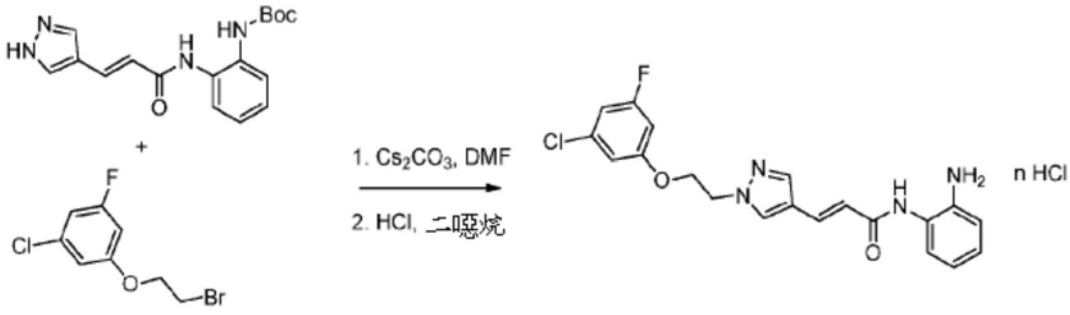
[0435] 

[0436] (2-(2-(二乙氧基磷酰基)乙酰胺基)苯基)氨基甲酸叔丁酯:将DIPEA(5.16g,6.90mL,40mmol)和2-氨基苯基氨基甲酸叔丁酯(2.08g,10mmol)添加至2-(二乙氧基磷酰基)乙酸(2.15g,11mmol)于DCM(120mL)中的溶液中。在将混合物搅拌十分钟之后,将HATU(4.56g,12mmol)添加至反应并且搅拌在室温下在氮气氛下延长6小时。在反应完成(如由HPLC所指示)之后,将反应混合物用饱和$NaHCO_3$和盐水洗涤。将其经Na_2SO_4干燥且过滤。将滤液在真空中蒸发以得到粗产物,将所述粗产物用于EtOAc中的30％v/v己烷.研磨30分钟。将固体过滤,用于EtOAc中的30％己烷洗涤并且干燥以得到呈灰白色固体的2.92g的(2-(2-

(二乙氧基磷酰基)乙酰胺基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(76%产率)。^{1}HNMR(300MHz,CD_3OD):δ 7.64(d,1H,J=8.4Hz),7.37(dd,1H,J=1.8Hz,8.1Hz),7.07-7.24(m,2H),4.20(m,4H),3.15(d,2H,J=21.9Hz),1.51(s,9H),1.35(t,6H,J=6.9Hz),MS:ES^+(M+Na)$^+$:410

[0437] (E)-(2-(3-(1H-吡唑-4-基)丙烯酰胺基)苯基)氨基甲酸叔丁酯:在0℃下将NaH于石蜡油(192mg,5mmol)中的60%悬浮液分批添加至(2-(2-(二乙氧基磷酰基)乙酰胺基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(1.93g,5mmol)于无水THF(25mL)中的溶液中。将反应混合物在温至室温之前搅拌30分钟。然后添加溶解于无水THF(5mL)中的1H-吡唑-4-甲醛(400mg,4.16mmol)并且将反应混合物在氮气氛下搅拌72小时。在反应完成(如由HPLC所指示)之后,将混合物用EtOAc(80mL)稀释并且用饱和NH_4Cl溶液(10mL)淬灭。将有机层分离且用水(40mL)和盐水(20mL)洗涤。将其经无水Na_2SO_4干燥且过滤固体。将滤液在真空下蒸发。将分离的粗产物通过硅胶柱色谱法使用于己烷中的0%-100%EtOAc的梯度进行纯化以提供呈白色固体的986mg的(E)-(2-(3-(1H-吡唑-4-基)丙烯酰胺基)苯基)氨基甲酸叔丁酯。^{1}HNMR(300MHz,CD_3OD):δ7.93(宽s,2H),7.64(d,1H,J=15.6Hz),7.56(d,1H,J=7.2Hz),7.45d,1H,J=7.8Hz),7.11-7.24(m,2H),6.59(d,1H,J=15.6Hz),1.50(s,9H),MS:ES^+(M+Na)$^+$:351

[0438] 实施例3:(E)-N-(2-氨基苯基)-3-(1-(2-(3-氯-5-氟苯氧基)乙基)-1H-吡唑-4-基)丙烯酰胺的盐酸盐B5

[0439] 

[0440] (E)-(2-(3-(1-(2-(3-氯-5-氟苯氧基)乙基)-1H-吡唑-4-基)丙烯酰胺基)苯基)氨基甲酸叔丁酯:将碳酸铯(98mg,0.30mmol)添加至(E)-(2-(3-(1H-吡唑-4-基)丙烯酰胺基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(100mg,0.30mmol)于无水DMF(4mL)中的溶液。然后添加1-(2-溴乙氧基)-3-氯-5-氟苯(76mg,0.30mmol)于DMF(1mL)中的溶液并且将反应混合物在室温下在氮气氛下搅拌过夜。将其用EtOAc(30mL)稀释并且用水(2x40 mL)和盐水(10mL)洗涤。将有机层经无水Na_2SO_4干燥并且过滤。将蒸发的粗产物通过硅胶柱色谱法使用于己烷中的0%-100%EtOAc的梯度进行纯化以提供呈白色固体的144mg的(E)-(2-(3-(1-(2-(3-氯-5-氟苯氧基)乙基)-1H-吡唑-4-基)丙烯酰胺基)苯基)氨基甲酸叔丁酯。MS:ES^+(M+Na)$^+$:523

[0441] (E)-N-(2-氨基苯基)-3-(1-(2-(3-氯-5-氟苯氧基)乙基)-1H-吡唑-4-基)丙烯酰胺:将HCl于二噁烷(2mL)中的4M溶液添加至(E)-(2-(3-(1-(2-(3-氯-5-氟苯氧基)乙基)-1H-吡唑-4-基)丙烯酰胺基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(118mg,0.23mmol)于二噁烷(3mL)中的溶液中,并且将混合物在室温下在氮气氛下搅拌6小时。然后将反应混合物用EtOAc(15mL)稀释。将盐过滤,用EtOAc洗涤并且干燥过夜以得到呈灰白色固体的99mg的(E)-N-(2-氨基苯基)-3-(1-(2-(3-氯-5-氟苯氧基)乙基)-1H-吡唑-4-基)丙烯酰胺的盐酸盐。MS:ES^+(M+Na)$^+$:423

[0442] 实施例4:(E)-N-(2-氨基苯基)-3-(1-(2-(3,5-二氟苯氧基)乙基)-1H-吡唑-4-

基)丙烯酰胺的盐酸盐B3

[0443] (E)-(2-(3-(1-(2-(3,5-二氟苯氧基)乙基)-1H-吡唑-4-基)丙烯酰胺基)苯基)氨基甲酸叔丁酯:如以上针对B5的合成所述,将碳酸铯(64mg,0.27mmol)、接着1-(2-溴乙氧基)-3,5-二氟苯(76mg,0.30mmol)于DMF(1mL)中的溶液添加至(E)-(2-(3-(1H-吡唑-4-基)丙烯酰胺基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(90mg,0.27mmol)于无水DMF(4mL)中的溶液中。将反应混合物在室温下在氮气氛下搅拌过夜。然后将其用30mL EtOAc稀释并且用水(2x40 mL)和盐水(10mL)洗涤。将有机层经无水Na_2SO_4干燥并且过滤。将浓缩的滤液通过硅胶柱色谱法使用于己烷中的0%-100%EtOAc的梯度进行纯化以(在于减压下蒸发汇集的级分之后)提供呈白色固体的123mg的(E)-(2-(3-(1-(2-(3,5-二氟苯氧基)乙基)-1H-吡唑-4-基)丙烯酰胺基)苯基)氨基甲酸叔丁酯。MS:ES^+(M+Na)$^+$:507

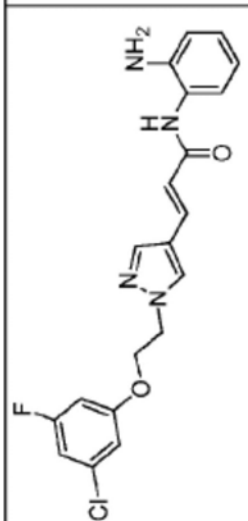
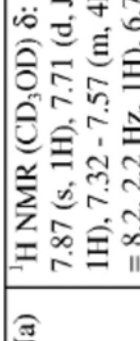
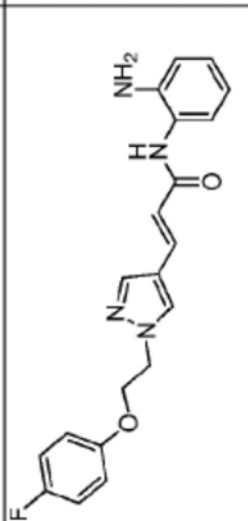
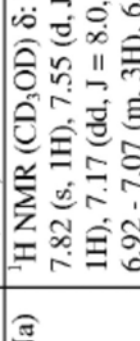
[0444] (E)-N-(2-氨基苯基)-3-(1-(2-(3,5-二氟苯氧基)乙基)-1H-吡唑-4-基)丙烯酰胺:将(E)-(2-(3-(1-(2-(3,5-二氟苯氧基)乙基)-1H-吡唑-4-基)丙烯酰胺基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(113mg,0.23mmol)于二噁烷(3mL)中的溶液与HCl于二噁烷(2mL)中的4M溶液混合。将混合物在室温下在氮气氛下搅拌6小时。然后将反应混合物用乙酸乙酯(15mL)稀释。将盐过滤,用EtOAc洗涤并且干燥过夜以得到呈灰白色固体的92mg的(E)-N-(2-氨基苯基)-3-(1-(2-(3,5-二氟苯氧基)乙基)-1H-吡唑-4-基)丙烯酰胺的盐酸盐。MS:^1H NMR(CD_3OD)δ:8.07(s,1H),7.86(s,1H),7.70(d,J=15.4 Hz,1H),7.28-7.54(m,4H),6.62(d,J=15.7Hz,1H),6.45-6.57(m,3H),4.55(t,J=5.2 Hz,2H),4.37(t,J=5.2 Hz,2H)ES^+(M+Na)$^+$:407

[0445]

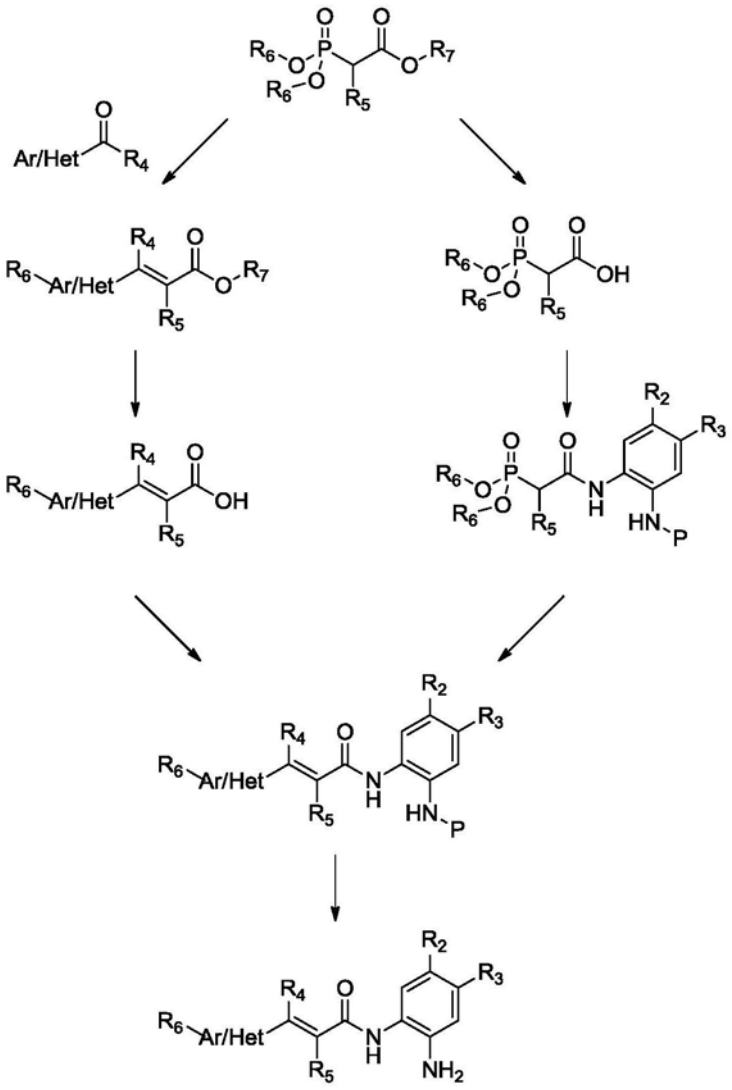
表：方法 B

化合物	结构	R1-X- 偶联试剂	MS	NMR
B1（盐）			ES^+ $(M+H)^+$ 283	^1H NMR (CD_3OD) δ: 8.13 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.72 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 7.30 - 7.62 (m, 4H), 6.65 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 4.05 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 1.17 - 1.46 (m, 1H), 0.56 - 0.82 (m, 2H), 0.36 - 0.49 (m, 2H)
B2（盐）			ES^+ $(M+H)^+$ 363	^1H NMR (CD_3OD) δ: 8.08 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.73 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 7.34 - 7.58 (m, 6H), 7.05 (t, J = 9.1 Hz, 2H), 6.63 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 6.63 (dd, J = 15.7, 0.8 Hz, 1H), 6.38 (dt, J = 15.7, 6.3 Hz, 1H), 4.95 (dd, J = 6.3, 0.8 Hz, 2H)
B3（盐）			$ES^+(M+Na)^+$: 407	^1H NMR (CD_3OD) δ: 8.07 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.70 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 7.28 - 7.54 (m, 4H), 6.62 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 6.45 - 6.57 (m, 3H), 4.55 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.37 (t, J = 5.2 Hz, 2H)
B4（盐）			$ES^+(M+Na)^+$: 429	^1H NMR (CD_3OD) δ: 8.09 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.72 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.40 - 7.54 (m, 3H), 7.37 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.61 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 4.59 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.45 (t, J = 5.2 Hz, 2H)

[0446]

B5（盐）			^{1}H NMR (CD_3OD) δ: 8.07 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.71 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 7.32 - 7.57 (m, 4H), 6.77 (dt, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 6.66 (dt, J = 10.7, 2.2 Hz, 1H), 4.55 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.38 (t, J = 5.2 Hz, 2H)	$ES^+(M+Na)^+$: 423
B6			^{1}H NMR (CD_3OD) δ: 8.00 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.55 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 6.92 - 7.07 (m, 3H), 6.82 - 6.92 (m, 3H), 6.73 (td, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 4.51 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.31 (t, J = 5.2 Hz, 1H)	$ES^+(M+Na)^+$: 367

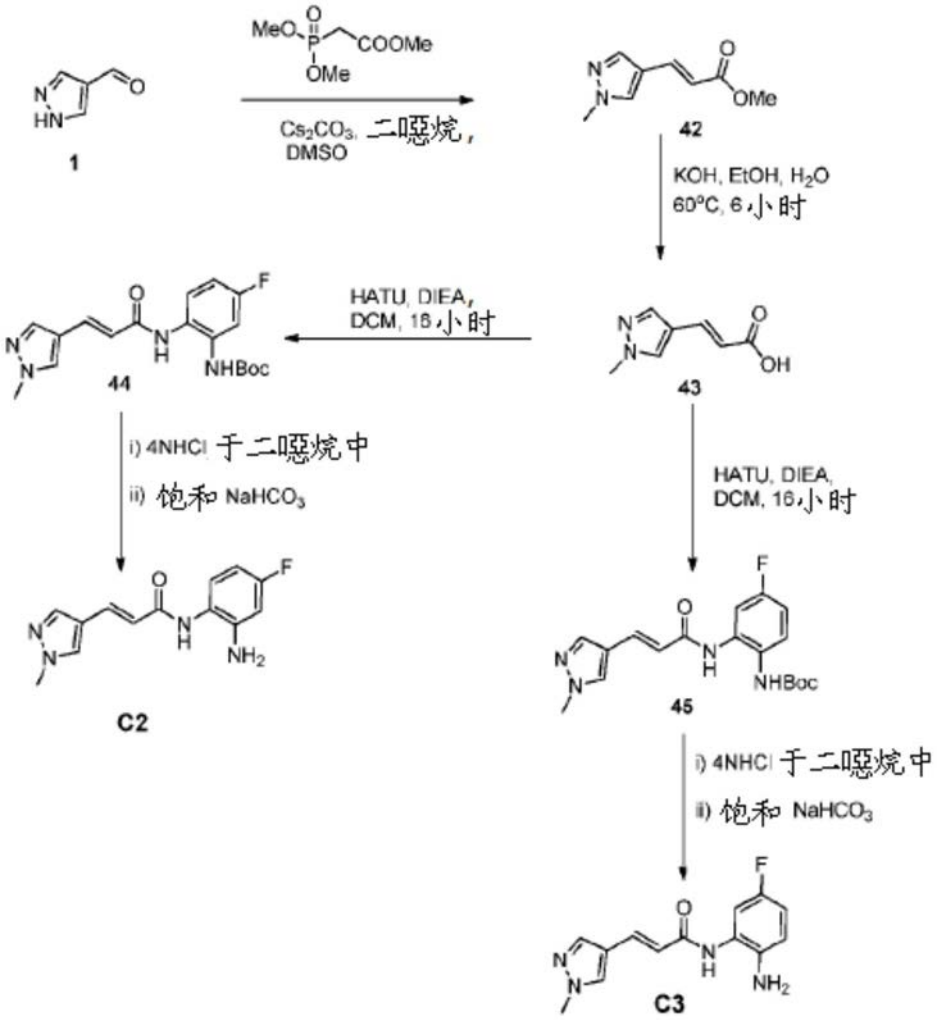
[0447] 方法C

[0448] 

[0449] 本文所述的化合物(其中n＝1并且R2、R3、R4、R5是如本文中任何地方所定义,其中Ar/Het是具有游离氨基的单环或双环杂环,并且R6代表R1-X)可使用霍纳尔沃兹沃斯埃蒙斯方法来制备,其中使相应杂环醛或酮如但不限于1H-吡唑-3-甲醛、1H-吡唑-4-甲醛、1-(1H-吡唑-4-基)乙酮、1H-咪唑-4-甲醛与二烷氧基膦酰基乙酸酯反应以得到相应γ-(N-烷基杂环)丙烯酸酯。可使所述酯水解并且使所述酸与保护的或未保护的取代的或未取代的邻苯二胺反应以在使用本领域中的技术人员熟知的方法脱保护(如果需要)之后得到本公开的化合物,并且所述方法描述于例如P.G.M.Wuts和T.W.Greene,2006,Greene's Protective Groups in Organic Synthesis,第四版,John Wiley&Sons,Inc.,Hoboken,NJ,USA中。

[0450] 实施例5:(E)-N-(2-氨基-5-氟苯基)-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)丙烯酰胺C2

[0451]



[0452] (E)-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)丙烯酸甲酯:在室温下将Cs_2CO_3(1.304g,4mmol)添加至1H-吡唑-4-甲醛(0.192g,2mmol)于二噁烷(8mL)中的溶液中。将膦酰基乙酸三甲酯(0.364g,0.40mmol)添加至此悬浮液,接着添加DMSO(2mL)。将反应混合物加热至100℃过夜。然后将其用EtOAc(40mL)稀释并且用水(40mL)和盐水(20mL)洗涤。将有机层在真空下浓缩。将粗产物通过硅胶柱色谱法使用EtOAc于己烷中的0%-100%梯度进行纯化以提供(E)-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)丙烯酸甲酯(0.278g)。ES^+ $(M+H)^+$ 167

[0453] (E)-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)丙烯酸:将(E)-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)丙烯酸甲酯(0.24g,1.45mmol)溶解于MeOH(10mL)中。添加KOH(5.8mL)的1M溶液并且将混合物在70℃下加热过夜。然后将反应混合物在减压下蒸发且将水(10mL)添加至残余物。用3M HCl水溶液将此溶液小心酸化至pH 4。羧酸沉淀且将其用乙酸乙酯萃取。将EtOAc层用水(2x10mL)和盐水(1x15mL)洗涤。将其经硫酸钠干燥,过滤且在真空下蒸发以得到呈白色固体的(E)-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)丙烯酸(160mg)。ES^+ $(M+H)^+$ 153

[0454] (E)-(5-氟-2-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)丙烯酰胺基)苯基)氨基甲酸叔丁酯:将DIPEA(0.16g,1.20mmol)、4-氟-叔丁基-2-氨基苯基氨基甲酸酯(0.14g,0.64mmol)和HATU(0.20g,0.52mmol)添加至(E)-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)丙烯酸(0.061g,0.401mmol)于DCM(10mL)中的溶液中。将反应混合物在室温下在氮下搅拌过夜。在反应完成(如由HPLC所指示)之后,将有机溶液用饱和$NaHCO_3$洗涤,然后用盐水洗涤。将其经Na_2SO_4干燥且蒸发溶

剂。将粗(E)-(5-氟-2-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)丙烯酰胺基)苯基)氨基甲酸叔丁酯通过柱色谱法使用EtOAc于己烷中的20％-80％梯度进行纯化以得到呈灰白色固体的标题化合物(0.15g)。ES^+(M+H)$^+$361。

[0455] (E)-N-(2-氨基-4-氟苯基)-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)丙烯酰胺:将(E)-(5-氟-2-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)丙烯酰胺基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(0.15g,0.42mmol)溶解于二噁烷(4mL)中。添加HCl于二噁烷(4mL)中的4M溶液并且将混合物在室温下搅拌3小时。观察到盐沉淀。然后将反应混合物用二乙醚(20mL)稀释并且过滤粗盐酸盐。将其与饱和碳酸氢钠(过量)一起搅拌且过滤。将沉淀物用水洗涤且真空干燥。获得呈灰白色固体的(E)-N-(2-氨基-4-氟苯基)-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)丙烯酰胺(73mg)。^1H NMR(CD_3OD)δ:7.88(s,1H),7.77(s,1H),7.53(d,J＝15.7Hz,1H),7.12(dd,J＝8.5,5.9Hz,1H),6.54(d,J＝15.9Hz,1H),6.55(dd,J＝10.5,3.0Hz,1H),6.39(td,J＝8.5,2.7Hz,1H),3.90(s,4H);ES^+(M+H)$^+$261。

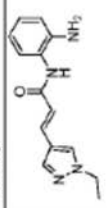
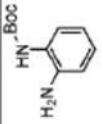
[0456] 实施例6:(E)-N-(2-氨基-4-氟苯基)-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)丙烯酰胺C3

[0457] (E)-(4-氟-2-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)丙烯酰胺基)苯基)氨基甲酸叔丁酯:使用以上针对(E)-(4-氟-2-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)丙烯酰胺基)苯基)氨基甲酸叔丁酯的合成描述的方案,用4-氟-叔丁基-2-氨基苯基氨基甲酸酯(0.14g,0.64mmol)取代5-氟类似物。因此,以于DCM(10mL)中的(E)-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)丙烯酸(0.061g,0.401mmol)开始,在硅胶色谱法之后获得呈灰白色固体的0.10g的纯(E)-(4-氟-2-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)丙烯酰胺基)苯基)氨基甲酸叔丁酯。ES^+(M+H)$^+$361。

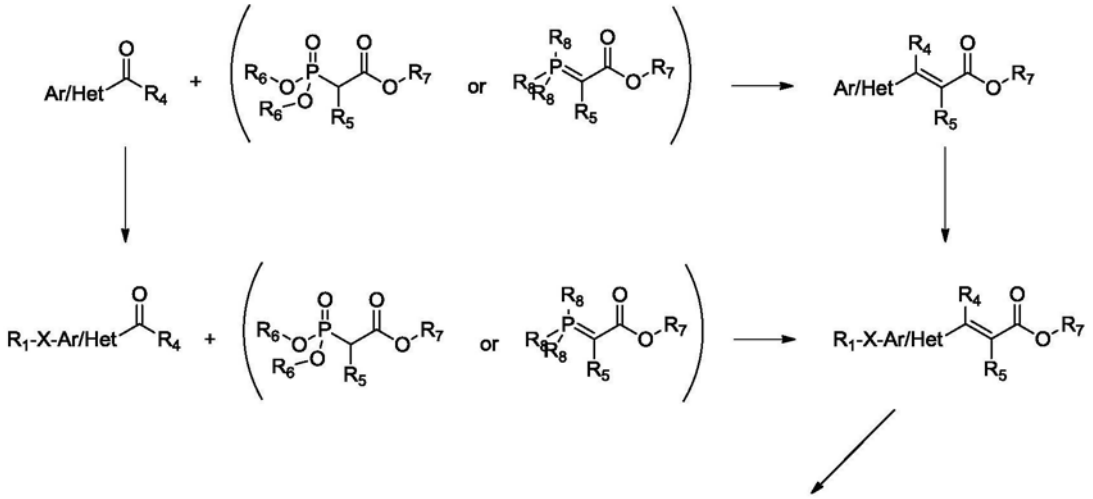
[0458] (E)-N-(2-氨基-5-氟苯基)-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)丙烯酰胺:通过将HCl于二噁烷(2.5mL)中的4M溶液添加至(E)-(4-氟-2-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)丙烯酰胺基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(0.10g,0.28mmol)于二噁烷(2.5mL)中的溶液来实现保护基团除去。将混合物在室温下搅拌3小时。将反应混合物用二乙醚(20mL)稀释且过滤沉淀的(E)-N-(2-氨基-5-氟苯基)-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)丙烯酰胺的盐酸盐。将其悬浮于饱和碳酸氢钠溶液中并且搅拌混合物。将固体过滤且用水洗涤,然后在真空下干燥以得到呈灰白色固体的纯产物(58mg)。ES^+(M+H)$^+$261。

[0459]

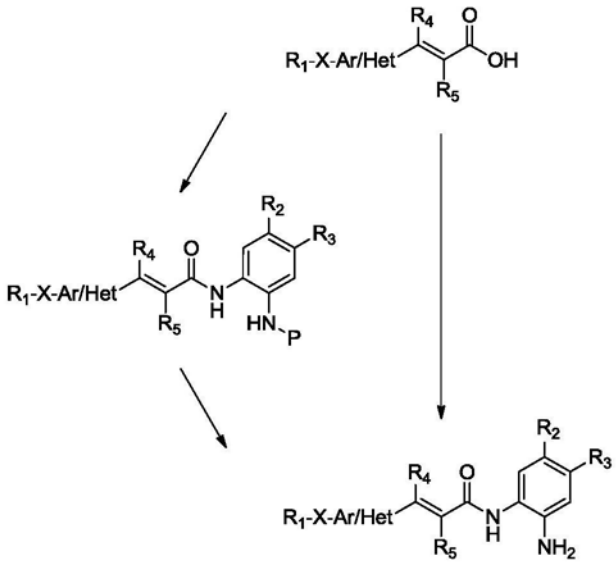
表：方法 C

化合物	结构	R-$(RO)_2P(O)CH_2CO_2R$	二胺	MS	NMR
C1		CH_3-CH_2-		ES^+ $(M+H)^+$ 257	^1H NMR (CD_3OD) δ: 7.94 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.55 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 8.0, 1.1 Hz, 1H), 7.04 (td, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 6.74 (td, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 4.20 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 1.47 (t, J = 7.4 Hz, 3H)
C2		CH_3-		ES^+ $(M+H)^+$ 261	^1H NMR (CD_3OD) δ: 7.88 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.53 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 8.5, 5.9 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 6.55 (dd, J = 10.5, 3.0 Hz, 1H), 6.39 (td, J = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H)
C3		CH_3-		ES^+ $(M+H)^+$ 261	^1H NMR (CD_3OD) δ: 7.89 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.56 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 9.9, 2.7 Hz, 1H), 6.78 (td, J = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 8.8, 5.8 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H)

[0460] 方法D

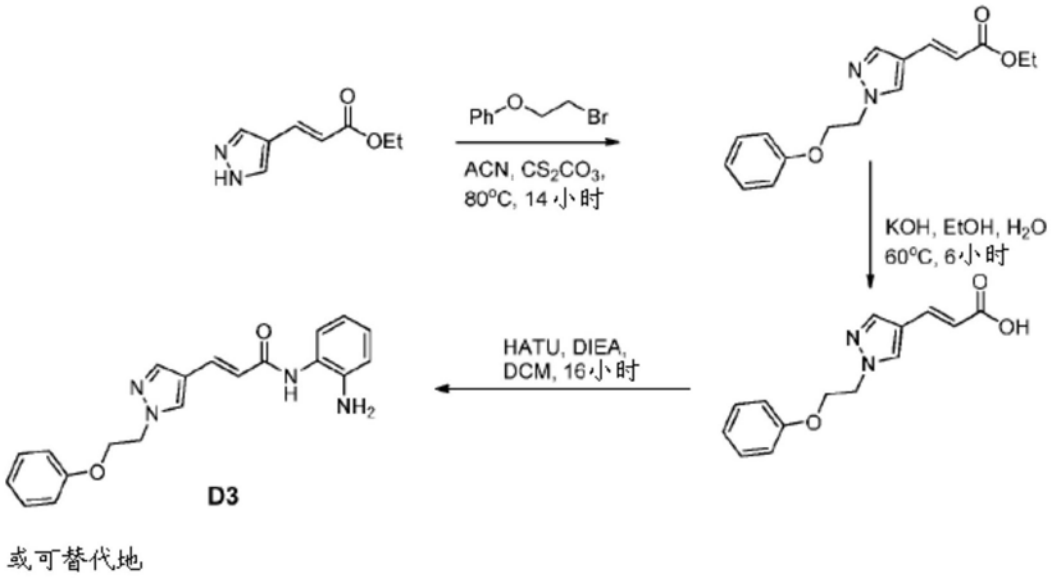


[0461]



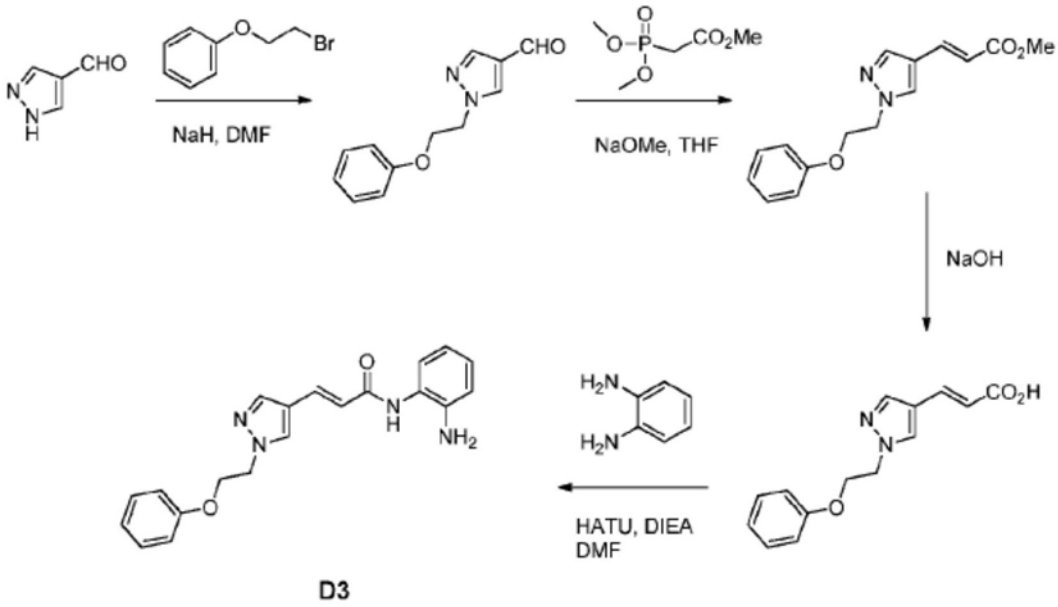
[0462] 本文所述的化合物(其中n＝1并且其中R1、X、R2、R3、R4、R5和Ar/Het是如本文任何地方所定义)可通过使可通过本领域的技术人员熟知且在例如Joule JA和Mills K,Heterocyclic Chemistry,第五版,John Wiley&Sons,Inc.,Hoboken,NJ,USA中详述的方法制备的单或双环杂环醛或酮与二烷氧基磷酰基乙酸酯或三烷基或三苯基正膦亚基乙酸酯反应以得到相应-(杂环)丙烯酸酯Ar/Het-CR4＝CR5-COOR7来制备。然后可通过本领域的技术人员熟知的合成方法将R1-X-部分添加至此中间体,所述方法包括但不限于赫克偶联、铃木偶联、烷基化、酰化。或者,R1-X-取代基可在维蒂希或霍纳尔-沃兹沃斯-埃蒙斯反应之前偶联至醛或酮以得到相同中间体酯。然后可使所述酯水解并且使所述酸与保护的或未保护的取代的或未取代的邻苯二胺反应以在使用本领域中的技术人员熟知的方法脱保护(如果需要)之后得到本公开的化合物,并且所述方法描述于例如P.G.M.Wuts和T.W.Greene,2006,Greene's Protective Groups in Organic Synthesis,第四版,John Wiley&Sons,Inc.,Hoboken,NJ,USA中。

[0463] 实施例7:(E)-N-(2-氨基苯基)-3-(1-(2-苯氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)丙烯酰胺D3



或可替代地

[0464]



[0465] (E)-3-(1-(2-苯氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)丙烯酸乙酯:在室温下将碳酸铯(0.490g,1.5mmol)和1-(2-溴乙氧基)苯(0.261g,1.30mmol)添加至(E)-3-(1H-吡唑-4-基)丙烯酸乙酯(0.167g,1mmol)于ACN(8mL)中的溶液中。将悬浮液在80℃下搅拌过夜。然后使反应混合物冷却至室温并且滤出沉淀的固体。将滤液浓缩并且通过硅胶柱色谱法使用于己烷中的0%-60%EtOAc的梯度进行纯化以提供呈无色油状物的标题化合物(0.203g,71%)。ES^+ $(M+H)^+$287

[0466] (E)-3-(1-(2-苯氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)丙烯酸:向(E)-3-(1-(2-苯氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)丙烯酸乙酯(0.143g,0.5mmol)于EtOH(6mL)中的溶液添加于水(2mL)中的KOH(0.168g,3mmol)并且将溶液在60℃下加热6小时。然后将反应混合物在真空下蒸发且将水(10mL)添加至残余物。用水性3N HCl将此溶液酸化至pH 4并且用EtOAc萃取。将有机萃取物用水和盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥并且在真空中蒸发以得到呈白色固体的酸(0.117g,91%)。ES^+ $(M+H)^+$259

[0467] 替代合成:1-(2-苯氧基乙基)-1H-吡唑-4-甲醛:在0℃下将氢化钠(60%,6.3g,

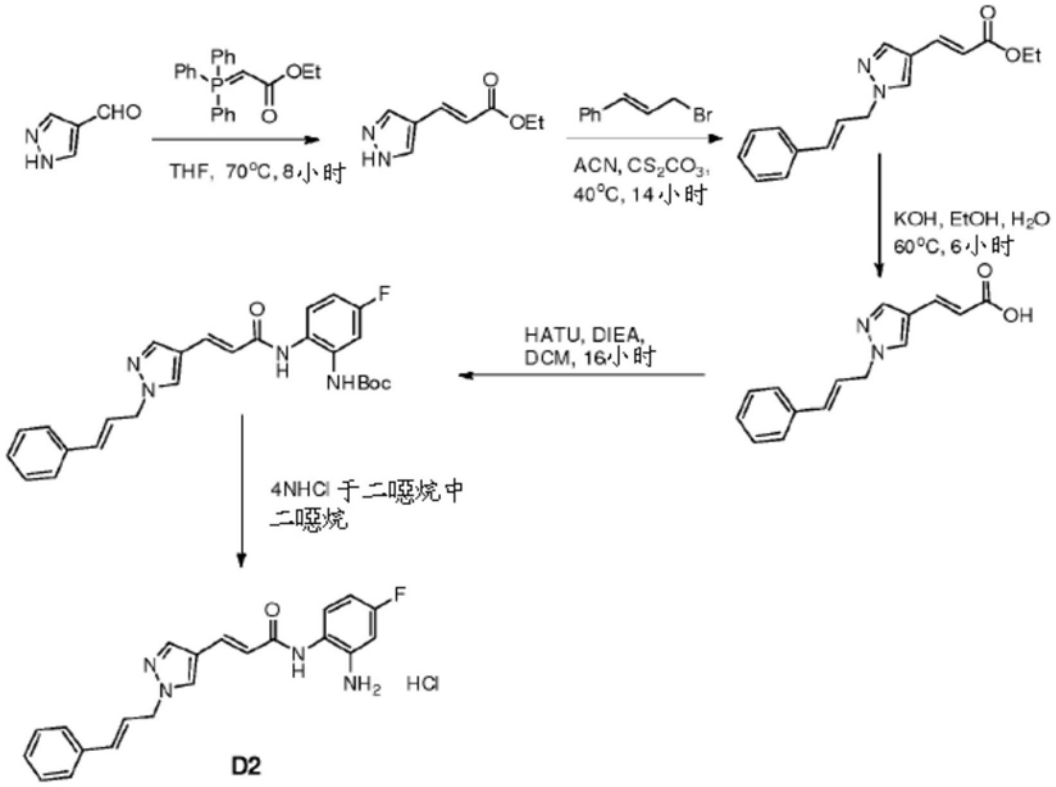
1.0当量)添加至1H-吡唑-4-甲醛(15g,156mmol)于DMF(150mL)中的溶液中。使混合物温热且在室温下搅拌。然后添加(2-溴乙氧基)苯(30.2g,1当量)并且将所得混合物在室温下搅拌过夜。将其通过添加水性氯化铵淬灭,用水稀释且用EtOAc萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥、过滤且浓缩。将残余物通过柱色谱法使用己烷/EtOAc梯度(10:1至0:100)进行纯化。将纯级分合并且在减压下蒸发以产生1-(2-苯氧基乙基)-1H-吡唑-4-甲醛(24g,71%)。

[0468] 替代合成:(E)-3-(1-(2-苯氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)丙烯酸甲酯:将膦酰基乙酸三甲酯(20.6g,112mmol)溶解于350mL THF中。然后在室温下添加25%w/w NaOMe溶液(25mL)并且将所得混合物搅拌30分钟。添加溶解于150mL THF中的1-(2-苯氧基乙基)-1H-吡唑-4-甲醛(24g,111mmol)并且将反应混合物搅拌5小时,之后用水性氯化铵淬灭且用EtOAc萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥、过滤且在真空下浓缩。将残余物通过柱色谱法使用己烷/EtOAc(30:1至1:2)的梯度进行纯化以产生(E)-3-(1-(2-苯氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)丙烯酸甲酯(22g,72.7%)。

[0469] 替代合成:(E)-3-(1-(2-苯氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)丙烯酸:在室温下将NaOH(80mL)的3M水溶液添加至(E)-3-(1-(2-苯氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)丙烯酸甲酯(22g,81mmol)于MeOH(150mL)中的溶液中并且将混合物搅拌过夜。在减压下蒸发溶剂。将浓缩的溶液用二乙醚洗涤,用稀释HCl酸化至pH=2且用二氯甲烷萃取。将合并的有机萃取物用水和盐水洗涤,之后经Na_2SO_4干燥。将盐过滤且洗涤并且将滤液在减压下蒸发。在静置之后产物从浓缩溶液中沉淀出。将其过滤且在真空下干燥以得到相应(E)-3-(1-(2-苯氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)丙烯酸(18g,86%)。

[0470] (E)-N-(2-氨基苯基)-3-(1-(2-苯氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)丙烯酰胺,D3:将HATU(0.228g,0.60mmol)、DIPEA(0.258g,2.00mmol)和邻苯二胺(0.129g,1.20mmol)添加至(E)-3-(1-(2-苯氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)丙烯酸(0.103g,0.40mmol)于DCM(25mL)中的溶液中。将溶液在室温下搅拌过夜。在真空中蒸发溶剂且将残余物吸收在EtOAc(40mL)中。将此溶液用饱和$NaHCO_3$和盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4)且蒸发。将粗产物通过硅胶柱色谱法(于己烷中0%-80%EtOAc的梯度)进行纯化以得到呈灰白色固体的D3(0.094g,68%)。^1H NMR(CD_3OD)δ:8.01(s,1H),7.82(s,1H),7.55(d,J=15.8Hz,1H),7.21-7.31(m,2H),7.17(dd,J=8.0,1.1Hz,1H),7.03(td,J=7.8,1.2Hz,1H),6.81-6.97(m,4H),6.73(td,J=7.6,1.4Hz,1H),6.58(d,J=15.7Hz,1H),4.53(t,J=5.1Hz,2H),4.34(t,J=5.0Hz,2H);ES^+(M+H)$^+$349。

[0471] 实施例8:(E)-N-(2-氨基-4-氟苯基)-3-(1-肉桂基-1H-吡唑-4-基)丙烯酰胺的盐酸盐D2

[0472] 

[0473] (E)-3-(1H-吡唑-4-基)丙烯酸乙酯:在室温下将[(乙氧基羰基)亚甲基]三苯基正膦(0.836g,2.4mmol)添加至1H-吡唑-4-甲醛(0.192g,2mmol)于THF(6mL)中的溶液中。将此溶液在70℃下在氮气氛下加热8小时。HPLC/MS分析指示反应完成并且观察到产物的E和Z异构体两者。将反应混合物冷却至室温且在真空中蒸发以得到粗产物。将此粗产物通过硅胶柱色谱法使用于己烷中的0%-80%EtOAc作为洗脱剂进行纯化以在蒸发汇集的级分之后提供呈白色固体的纯(E)-3-(1H-吡唑-4-基)丙烯酸乙酯(0.198g,60%)。ES^+(M+H)$^+$167

[0474] (E)-3-(1-肉桂基-1H-吡唑-4-基)丙烯酸乙酯:在室温下将碳酸铯(0.490g,1.5mmol)添加至(E)-3-(1H-吡唑-4-基)丙烯酸乙酯(0.167g,1mmol)于ACN(8mL)中的溶液中。搅拌悬浮液且添加1-((E)-3-溴丙-1-烯基)苯(0.256g,1.30mmol)。将混合物在40℃下加热过夜。在冷却至室温之后,滤出沉淀的固体。将滤液浓缩并且通过硅胶柱色谱法使用于己烷中的EtOAc的0%-60%梯度进行纯化以提供呈无色油状物的标题化合物(0.214g,76%)。ES^+(M+H)$^+$283

[0475] (E)-3-(1-肉桂基-1H-吡唑-4-基)丙烯酸:将溶解于乙醇(EtOH,6mL)中的(E)-3-(1-肉桂基-1H-吡唑-4-基)丙烯酸的乙酯(0.141g,0.5mmol)通过添加KOH(0.168g,3mmol)于水(2mL)中的溶液水解。将混合物加热至60℃并且维持温度6小时。然后将溶剂在真空下蒸发且将水(10mL)添加至残余物。用HCl于水中的3M溶液将此溶液小心酸化至pH 4并且用EtOAc萃取。将有机层用水和盐水洗涤。将其干燥(Na_2SO_4)、过滤且蒸发以得到呈白色固体的酸(0.118g,93%)。ES^+(M+H)$^+$255

[0476] (2-((E)-3-(1-肉桂基-1H-吡唑-4-基)丙烯酰胺基)-5-氟苯基)氨基甲酸叔丁酯:将(E)-3-(1-肉桂基-1H-吡唑-4-基)丙烯酸(0.110g,0.43mmol)溶解于DCM(25mL)中。添加HATU(0.246g,0.65mmol)、DIPEA(0.278g,2.15mmol)和2-氨基-5-氟苯基氨基甲酸叔丁酯(0.147g,0.65mmol)并且将混合物在室温下在氮下搅拌过夜。蒸发溶剂且将残余物吸收在

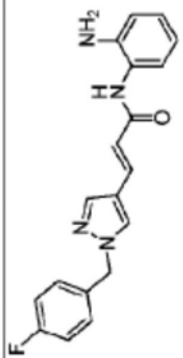
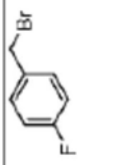
EtOAc(40mL)中。然后将其用饱和$NaHCO_3$和盐水洗涤，经Na_2SO_4干燥，过滤且在真空中蒸发以得到粗产物。将产物通过硅胶柱色谱法使用于己烷中的0％-70％EtOAc的梯度进行纯化以得到呈灰白色固体的(2-((E)-3-(1-肉桂基-1H-吡唑-4-基)丙烯酰胺基)-5-氟苯基)氨基甲酸叔丁酯5(0.138g，76％)。ES^+(M+Na)$^+$485。

[0477] (E)-N-(2-氨基-4-氟苯基)-3-(1-肉桂基-1H-吡唑-4-基)丙烯酰胺的盐酸盐：将HCl于二噁烷(4mL)中的4M溶液在氮下与(2-((E)-3-(1-肉桂基-1H-吡唑-4-基)丙烯酰胺基)-5-氟苯基)氨基甲酸叔丁酯(0.138g，0.30mmol)于二噁烷(12mL)中的溶液混合。将混合物在室温下在氮下搅拌4小时。观察到盐沉淀。将非均匀混合物用EtOAc(12mL)稀释并且将沉淀物过滤，用溶剂洗涤且在真空下干燥过夜以得到呈灰白色固体的(E)-N-(2-氨基-4-氟苯基)-3-(1-肉桂基-1H-吡唑-4-基)丙烯酰胺的盐酸盐(0.110g，92％)。^{1}H NMR(CD_3OD)δ：8.08(s，1H)，7.90(s，1H)，7.71(d，J＝15.5Hz，1H)，7.37-7.46(m，2H)，7.21-7.37(m，4H)，6.63(d，J＝15.7Hz，1H)，6.56-6.71(m，1H)，6.43(dt，J＝15.8，6.2Hz，1H)，4.96(dd，J＝6.3，1.1Hz，2H)；ES^+(M+H)$^+$363

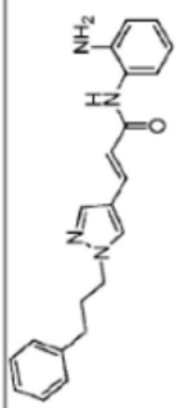
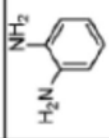
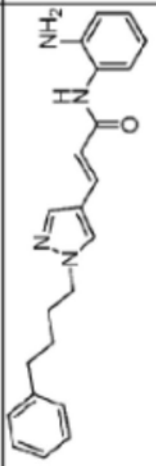
[0478] 表：方法 D

化合物	结构	R1-X-偶联试剂	二胺	MS	NMR
D1				ES^+ $(M+H)^+$ 345	^1H NMR (CD_3OD) δ: 7.98 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.56 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 7.36 - 7.46 (m, 2H), 7.20 - 7.36 (m, 3H), 7.17 (dd, J = 8.1, 1.1 Hz, 1H), 7.03 (td, J = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 6.73 (td, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 6.42 (dt, J = 15.8, 6.2 Hz, 1H), 4.93 (d, J = 6.2 Hz, 2H)
D2				ES^+ $(M+H)^+$ 363	^1H NMR (CD_3OD) – HCl 盐– δ: 8.08 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.71 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 7.37 - 7.46 (m, 2H), 7.21 - 7.37 (m, 4H), 6.63 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 6.56 - 6.71 (m, 1H), 6.43 (dt, J = 15.8, 6.2 Hz, 1H), 4.96 (dd, J = 6.3, 1.1 Hz, 2H)
D3				ES^+ $(M+H)^+$ 349	^1H NMR (CD_3OD) δ: 8.01 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.55 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 7.21 - 7.31 (m, 2H), 7.17 (dd, J = 8.0, 1.1 Hz, 1H), 7.03 (td, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 6.81 - 6.97 (m, 4H), 6.73 (td, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 4.53 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 4.34 (t, J = 5.0 Hz, 2H)
D4				ES^+ $(M+H)^+$ 319	^1H NMR (CD_3OD) δ: 7.98 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.55 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 7.21 - 7.41 (m, 5H), 7.17 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.03 (ddd, J = 8.0, 7.8, 1.1 Hz, 1H), 6.86 (dd, J =

[0479]

					8.0, 1.4 Hz, 1H), 6.73 (td, J = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H)
D5				ES^+ $(M+H)^+$ 337	^{1}H NMR (CD_3OD) δ: 7.99 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.54 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 7.24 - 7.38 (m, 2H), 7.17 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 6.99 - 7.13 (m, 2H), 7.03 (td, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 6.73 (td, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H)
D6				ES^+ $(M+H)^+$ 333	^{1}H NMR (CD_3OD) δ: 8.07 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.68 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.18 (dd, J = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 7.04 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 8.1, 1.4 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.74 (td, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 2.53 (s, 3H)
D7				ES^+ $(M+H)^+$ 333	^{1}H NMR (CD_3OD) δ: 7.80 (s, 1H), 7.62 - 7.71 (m, 1H), 7.47 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 7.13 - 7.26 (m, 4H), 7.07 - 7.13 (m, 2H), 7.03 (td, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 6.73 (td, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 4.38 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.14 (t, J = 7.0 Hz, 2H)

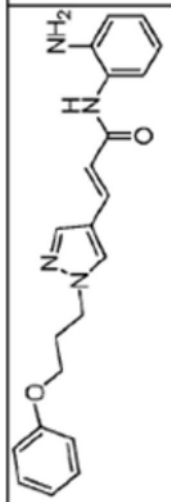
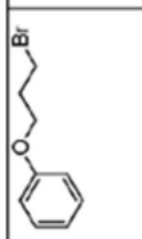
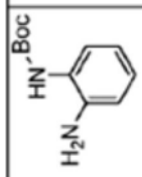
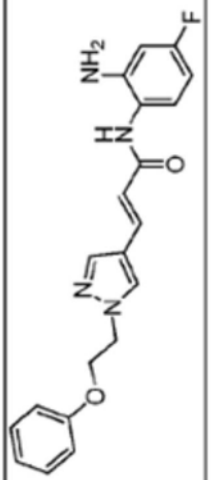
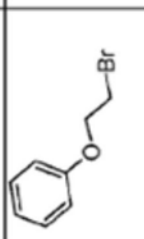
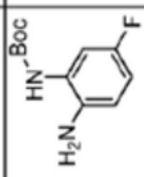
[0480]

D8			**ES⁺ (M+H)⁺ 347**	**^{1}H NMR (CD_3OD) δ: 7.92 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.55 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 7.23 - 7.35 (m, 2H), 7.12 - 7.22 (m, 4H), 7.04 (td, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 6.74 (td, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 4.16 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 2.60 (t, J = 7.7, 7.0 Hz, 3H), 2.18 (tt, J = 7.7, 7.0 Hz, 3H)**
D9			**ES⁺ (M+H)⁺ 361**	**^{1}H NMR (CD_3OD) δ: 7.90 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.54 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 7.20 - 7.31 (m, 2H), 7.09 - 7.20 (m, 4H), 7.03 (td, J = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 6.74 (td, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 4.17 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.63 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.88 (五重峰, J = 7.0 Hz, 2H), 1.59 (tt, J = 7.6, 7.0 Hz, 2H)**
D10			**ES⁺ (M+H)⁺ 369**	**^{1}H NMR (CD_3OD) δ: 7.85 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.5 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.46 - 7.40 (m, 5H), 7.17 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.04 (td, J = 7.2, 1.5 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 6.73 (td, J = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.84 (t, J = 13.5 Hz, 2H)**
D11			**ES⁺ (M+H)⁺ 359**	**^{1}H NMR (CD_3OD) δ: 7.94 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.53 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 7.21 - 7.39 (m, 4H), 7.11 - 7.21 (m, 2H), 7.03 (td, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 6.73 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 6.39 (d, J**

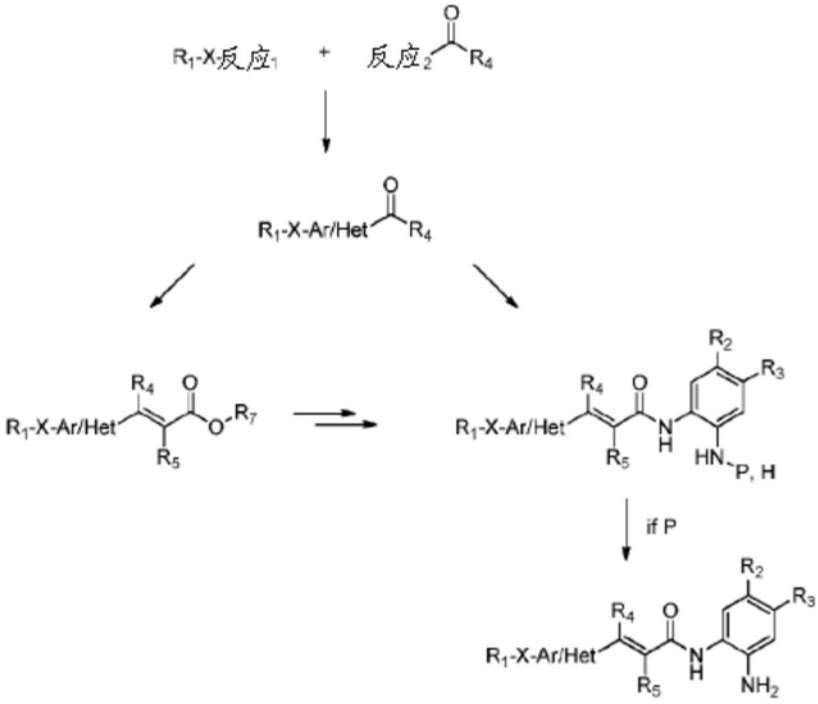
[0481]

D12				ES^+ (M+H)$^+$ 378	= 16.1 Hz, 1H), 6.18 (dt, J = 15.9, 7.0 Hz, 1H), 4.30 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.75 (q, J = 6.8 Hz, 2H) ^{1}H NMR (CD_3OD) δ: 7.90 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.55 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 7.09 - 7.23 (m, 3H), 7.03 (td, J = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 6.74 (td, J = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 6.61 - 6.70 (m, 3H), 6.57 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 4.21 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.33 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.13 (五重峰, J = 7.1 Hz, 2H)
D13				ES^+ (M+H)$^+$ 372	^{1}H NMR (CD_3OD) δ: 7.81 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.48 (br. d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 7.32 (br. d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 7.08 (m, 3H), 6.88 (s, 1H), 6.86 (dd, J = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 6.73 (td, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 4.42 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.29 (t, J = 7.0 Hz, 2H)
D14				ES^+ (M+H)$^+$ 363	^{1}H NMR (CD_3OD) δ: 7.94 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.56 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 7.12 - 7.35 (m, 6H), 7.04 (td, J = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 6.74 (td, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.34 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.82 (t, J = 5.1 Hz, 2H)

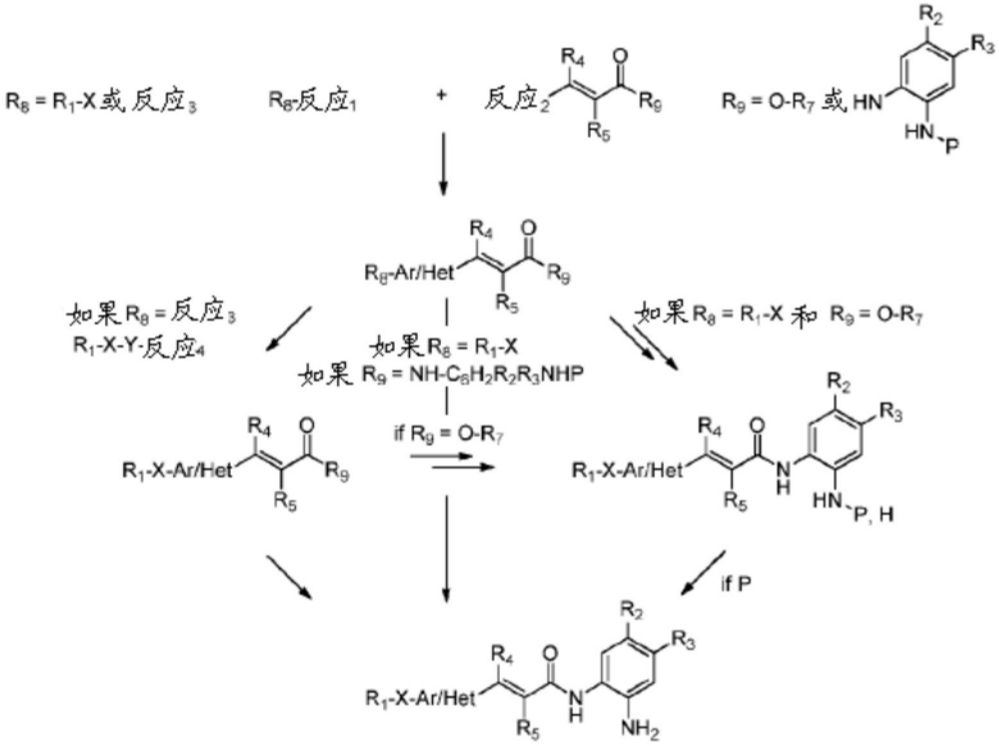
[0482]

D15				^{1}H NMR (CD_3OD) δ: 7.96 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.62 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 7.08 - 7.37 (m, 6H), 6.81 - 6.99 (m, 3H), 6.57 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 4.38 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.95 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.32 (五重峰,J = 6.4 Hz, 2H)
D16				

[0483] 方法E



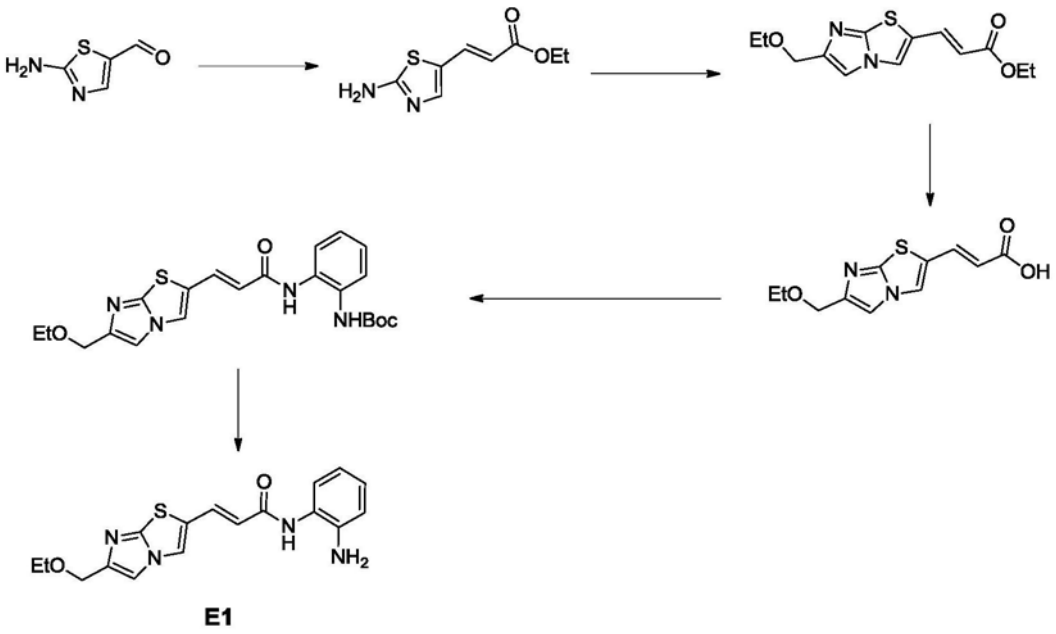
[0484]



[0485] 本文所述的化合物(其中n＝1并且R1、X、R2、R3、R4、R5是如本文任何地方所定义)可使用本领域的技术人员熟知的方法通过杂环环形成来制备,所述方法的实例可见于例如Joule JA和Mills K,Heterocyclic Chemistry,第五版,John Wiley&Sons,Inc.,Hoboken,NJ,USA中。这种方法允许合成单环和双环杂环系统两者。与本公开中描述的先前方法相比,方法5在于构建携带R1-X和/或C(R4)＝C(R5)-CONH($C_6H_2R2R3(NH_2)$)或保护的或未保护的合成前体(参见以上用于一般实例的方案)的单环或双环系统。因此偶联适当取代的试剂以使用方法如Hantsch噻唑合成、Fisher吲哚合成、Davidson或Robinson-Gabriel噁唑合成以及

其他环化反应形成杂环环系统，使用互补双功能试剂以实现闭环和芳构化。类似技术可用于通过扩增单环类似物来制备双环杂环。例如，氮杂桥接的三唑并噻唑和三唑并噁唑可通过描述于例如Pilla M等,Bioorg Med Chem Lett 20(2010)7521中的方法来获得；吡唑并吡啶可如在例如Riether D等,J Med Chem 53(2010)6681中详述来制备。取代的吲哚嗪的合成液已在许多文章中详述。

[0486] 实施例9：(E)-N-(2-氨基苯基)-3-(6-(乙氧基甲基)咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)丙烯酰胺E1

[0487] 

[0488] (E)-3-(2-氨基噻唑-5-基)丙烯酸乙酯：将2-氨基噻唑-5-甲醛(0.25g,2mmol)溶解于无水THF(20mL)中。在室温下添加(乙氧基羰基亚甲基)三苯基正膦(0.790g,2.2mmol)并且将反应混合物在65℃下加热过夜。然后将反应混合物在减压下蒸发。将残余物通过硅胶柱色谱法使用于己烷中的50％-80％EtOAc的梯度进行纯化以提供呈白色固体的纯(E)-3-(2-氨基噻唑-5-基)丙烯酸乙酯(0.24g)。ES^+ $(M+H)^+$199。

[0489] (E)-3-(6-(乙氧基甲基)咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)丙烯酸乙酯：将1,3-二氯丙酮(0.252g,2mmol)添加至(E)-3-(2-氨基噻唑-5-基)丙烯酸乙酯(0.199g,1mmol)于EtOH(5mL)中的溶液中。将溶液在80℃下在封闭小瓶中加热过夜。然后蒸发反应混合物并且将残余物用饱和$NaHCO_3$溶液(20mL)处理。将其用EtOAc(30mL)萃取。将有机层分离，经Na_2SO_4干燥，过滤并且蒸发。将粗产物通过硅胶柱色谱法(EtOAc于己烷中的50％-100％梯度)进行纯化以提供呈棕褐色固体的纯(E)-3-(6-(乙氧基甲基)咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)丙烯酸乙酯(0.080g)。ES^+ $(M+H)^+$281。

[0490] (E)-3-(6-(乙氧基甲基)咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)丙烯酸：将(E)-3-(6-(乙氧基甲基)咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)丙烯酸乙酯(0.080g,0.28mmol)于EtOH(5mL)中的溶液用KOH(1mL)的1M水溶液处理。将混合物加热至50℃持续6小时。然后将反应混合物在减压下蒸发且将水(10mL)添加至残余物。用3M水性HCl将此溶液小心酸化至pH 4。因为产物在水中是可溶性的，所以将酸化溶液在真空中蒸发以得到作为连同无机酸的HCl盐的(E)-3-(6-(乙氧基甲基)咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)丙烯酸，其不经进一步纯化用于下一步骤。ES^+ $(M+H)^+$

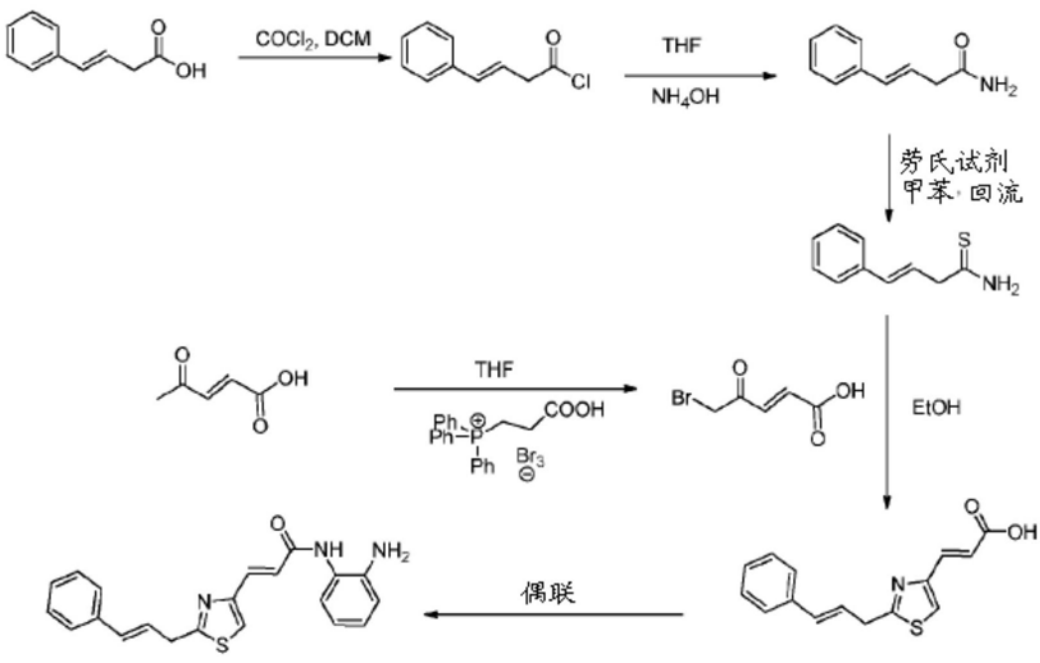
253。

[0491] (E)-(2-(3-(6-(乙氧基甲基)咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)丙烯酰胺基)苯基)氨基甲酸叔丁酯:将(E)-3-(6-(乙氧基甲基)咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)丙烯酸(0.080g,0.28mmol,基于(E)-3-(6-(乙氧基甲基)咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)丙烯酸乙酯)的粗HCl盐悬浮于DCM(10mL)中。添加DIPEA(0.22g,1.68mmol)、2-氨基苯基氨基甲酸叔丁酯(0.087g,0.42mmol)和HATU(0.160g,0.42mmol)并且将反应混合物在室温下在氮下搅拌过夜。在反应完成(如由HPLC所指示)之后,将反应混合物用饱和$NaHCO_3$和盐水洗涤。然后将有机层干燥(Na_2SO_4),过滤且在减压下蒸发。将粗产物通过硅胶柱色谱法使用于DCM中的0%至8%MeOH的梯度进行纯化以提供呈棕褐色固体的纯(E)-(2-(3-(6-(乙氧基甲基)咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)丙烯酰胺基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(0.033g)。ES^+ $(M+Na)^+$465。

[0492] (E)-N-(2-氨基苯基)-3-(6-(乙氧基甲基)咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)丙烯酰胺:将(E)-(2-(3-(6-(乙氧基甲基)咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)丙烯酰胺基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(0.033g,0.071mmol)溶解于二噁烷(2mL)中。然后添加HCl于二噁烷(2mL)中的4M溶液并且将混合物在室温下搅拌3小时。观察到盐沉淀。然后将反应混合物过滤且用DCM(3mL)洗涤。将白色固体用饱和NaHCO3溶液处理以使酸中和。在用水洗涤且在真空下干燥之后,获得呈棕褐色固体的纯(E)-N-(2-氨基苯基)-3-(6-(乙氧基甲基)咪唑并[2,1-b]噻唑-2-基)丙烯酰胺(14mg)。ES^+ $(M+H)^+$343。

[0493] 实施例10:(E)-N-(2-氨基苯基)-3-(2-肉桂基噻唑-4-基)丙烯酰胺,E2

[0494]



E2

[0495] (E)-4-苯基丁-3-烯酰胺:将(E)-4-苯基丁-3-烯酸(1.5g,9.25mmol)于二氯甲烷(100mL)中的溶液冷却至0℃。然后逐滴添加草酰氯(1.76g,13.86mmol)。在添加三滴无水DMF之后,使反应混合物升至室温且搅拌2小时。将二氯甲烷在真空下蒸发。将粗残余物溶解于甲苯(25mL)中且在真空中浓缩。重复此操作两次以得到酰基氯,将其溶解于THF(30mL)中并且用水性氢氧化铵(30%)(20mL)处理以得到相应酰胺。通过硅胶柱色谱法使用EtOAc于己烷中的20%-100%梯度纯化得到呈白色固体的纯(E)-4-苯基丁-3-烯酰胺(1.3g)。

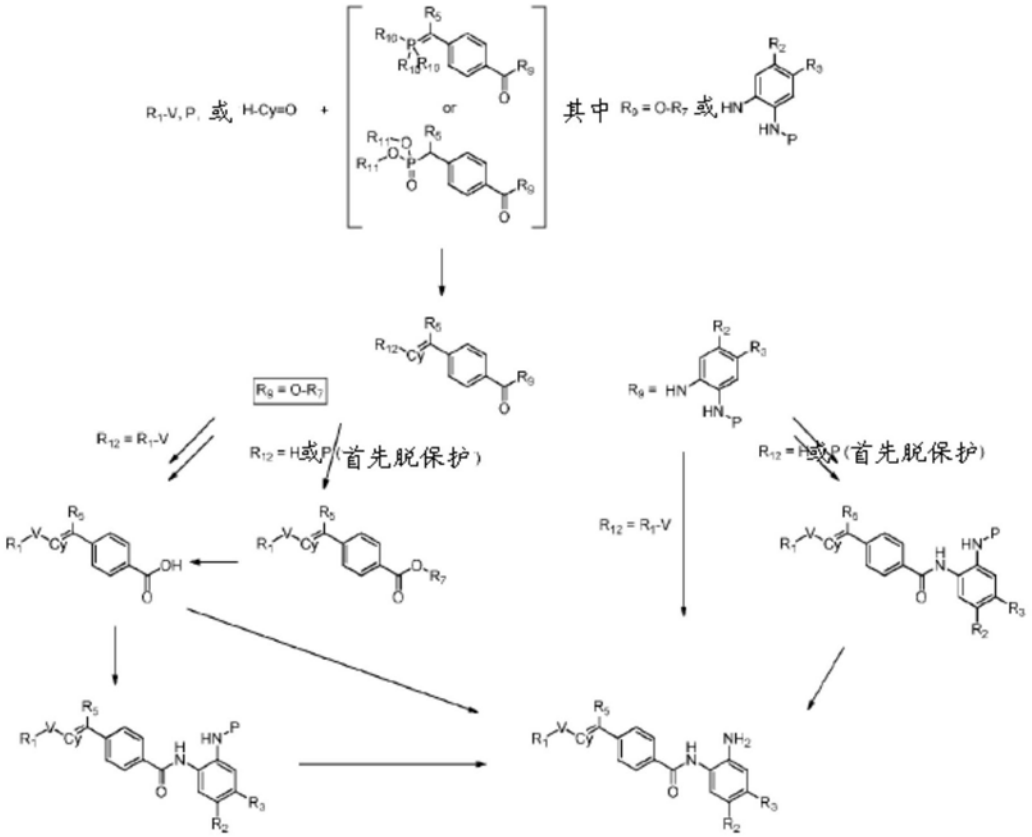
[0496] (E)-4-苯基丁-3-烯硫代酰胺:将劳氏试剂(1.88g,4.65mmol)添加至于甲苯(25mL)中的(E)-4-苯基丁-3-烯酰胺(500mg,3.10mmol)中。将反应混合物回流24小时,然后冷却至室温。然后在减压下除去溶剂。将粗残余物通过柱色谱法纯化两次以得到>90%纯的(E)-4-苯基丁-3-烯硫代酰胺(320mg)。

[0497] (E)-3-(2-肉桂基噻唑-4-基)丙烯酸:将(E)-4-苯基丁-3-烯硫代酰胺(120mg,0.68mmol)溶解于乙醇(20mL)中。然后在室温下添加(E)-5-溴-4-氧代戊-2-烯酸(290mg,1.50mmol),并且将反应混合物搅拌1小时。浓缩溶液且将粗残余物通过柱色谱法纯化以得到(E)-3-(2-肉桂基噻唑-4-基)丙烯酸(90mg)。ES+(M+H)+272。[注意:(E)-5-溴-4-氧代戊-2-烯酸是使用于THF中的(2-羧乙基)三苯基膦三溴化物从可商购的(E)-4-氧代戊-2-烯酸合成]

[0498] (E)-N-(2-氨基苯基)-3-(2-肉桂基噻唑-4-基)丙烯酰胺:将DIPEA(0.21g,0.54mmol)、邻苯二胺(39mg,0.36mmol)和HATU(89mg,0.23mmol)添加至(E)-3-(2-肉桂基噻唑-4-基)丙烯酸(50mg,0.18mmol)于DCM(20mL)中的溶液中,并且将反应混合物在室温下在氮下搅拌过夜。在反应完成(如由HPLC所指示)之后,将反应混合物用饱和$NaHCO_3$和盐水洗涤。然后将有机层干燥(Na_2SO_4)且蒸发以得到粗产物。使用MeOH的0%-10%梯度,含有于DCM中的0.1%NH_3重复硅胶柱色谱法得到呈棕褐色固体的纯(E)-N-(2-氨基苯基)-3-(2-肉桂基噻唑-4-基)丙烯酰胺(26mg)。ES^+(M+H)$^+$362。^1H NMR(CD_3OD)δ::7.66(s,1H),7.60(d,J=15.4Hz,1H),7.39-7.45(m,2H),7.27-7.35(m,2H),7.20(dd,J=8.0,1.4Hz,1H),7.17-7.26(m,1H),7.04(ddd,J=8.0,7.7,1.4Hz,1H),7.05(d,J=15.3Hz,1H),6.87(dd,J=8.0,1.4Hz,1H),6.74(td,J=7.7,1.4Hz,1H),6.66(dt,J=15.9,1.1Hz,1H),6.47(dt,J=15.9,6.9Hz,1H),3.95(dd,J=6.9,1.1Hz,2H)

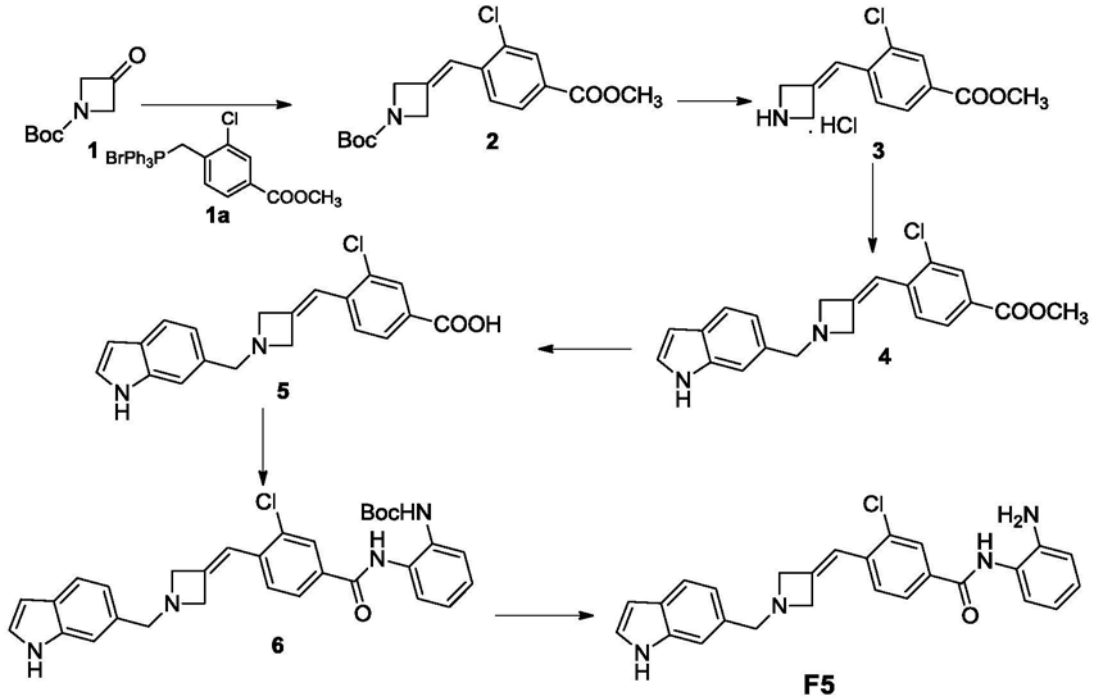
[0499] 方法F

[0500]



[0501] 本文所述的化合物(其中n＝0,Cy是单环或双环杂环胺)可(除了其他潜在方法外)通过N保护的单环或双环氨基杂环酮与4-α-正膦亚基甲基或磷酸酯取代的或未取代的4烷基或芳烷基苯甲酸衍生物(如但不限于酯或酰胺)的维蒂希或霍纳尔-沃兹沃斯-埃蒙斯偶联来制备。环外烯烃取代的保护的杂环胺衍生物可通过本领域的技术人员熟知的方法脱保护,并且所述方法可见于例如P.G.M.Wuts和T.W.Greene,2006,Greene's Protective Groups in Organic Synthesis,第四版,John Wiley&Sons,Inc.,Hoboken,NJ,USA中。然后可使用如多种多样但不限于酰化、烷基化、还原胺化的方法通过R1-V取代基使胺衍生化。皂化苯甲酸酯(如果存在)允许所述酸与保护的或未保护的取代的或未取代的邻苯二胺的反应。或者,可在合成中的早期步骤引入保护的或未保护的取代的或未取代的邻苯二胺。在使用本领域的技术人员熟知的方法使氨基脱保护之后获得本公开的化合物(R1-V-Cy-U-Ar/Het-CO-NH-C_6H_2R2R3-NH_2)。Cy与U之间的双键还可通过氢化还原以得到饱和的类似物。

[0502] 实施例11:4-((1-((1H-吲哚-6-基)甲基)氮杂环丁烷-3-亚基)甲基)-N-(2-氨基苯基)-3-氯苯甲酰胺F5

[0503] 

[0504] (2-氯-4-(甲氧基羰基)苄基)三苯基溴化膦:将3-氯-4-甲基苯甲酸甲酯(2.20g,11.96mmol)溶解于四氯化碳(30mL)中并且添加N-溴琥珀酰亚胺(2.10g,11.80mmol),接着添加催化量的过氧化苯甲酰(25mg)。将反应混合物回流6小时。(约90%转化)。在冷却至室温后,过滤沉淀物。将滤液浓缩以得到粗溴化中间体(3.20g),其不经进一步纯化用于下一步骤。

[0505] 将来自以上的溴化中间体(3.20g,12.17mmol)溶解于甲苯(100mL)中并且添加三苯基膦(6.50g,12.17mmol)。将反应混合物在70℃下加热6小时。立即观察到沉淀。在完成(如通过TLC所监测)后,将反应混合物冷却至室温且用甲苯(100mL)稀释。将沉淀物过滤,用己烷洗涤且空气干燥以得到呈白色固体的4.68g的(2-氯-4-(甲氧基羰基)苄基)三苯基溴化膦。ES^+ $(M+H)^+$445.1

[0506] 3-(2-氯-4-(甲氧基羰基)苯亚甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯:将(2-氯-4-(甲氧基羰基)苄基)三苯基溴化膦(1.04g,1.98mmol)溶解于N,N-二甲基甲酰胺(DMF,20mL)中并且将溶液冷却至0℃。添加NaH于石蜡油(80mg,2.00mmol)中的60%悬浮液并且将反应混合物在0℃下搅拌15分钟。添加3-氧代氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(0.32g,1.87mmol)于无水DMF(5mL)中的溶液并且将反应混合物在65℃下加热过夜。在反应完成(如由HPLC/MS所指示)之后,将冷却的反应混合物用EtOAc(20mL)稀释并且用饱和NH_4Cl溶液(10mL)淬灭。将有机层用水(3x 20mL)和盐水(15mL)洗涤。然后将其经无水Na_2SO_4干燥,过滤且蒸发以得到粗产物。将此粗产物通过硅胶柱色谱法使用于己烷中的50%-80%EtOAc作为洗脱剂进行纯化以提供呈白色固体的3-(2-氯-4-(甲氧基羰基)苯亚甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(0.27g)。ES^+ $(M+Na)^+$360。

[0507] 4-(氮杂环丁烷-3-亚基甲基)-3-氯苯甲酸甲酯:将HCl于二噁烷(5mL)中的4M溶液添加至3-(2-氯-4-(甲氧基羰基)苯亚甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(0.27g,0.66mmol)于二噁烷:DCM(1:1v/v,10mL)中的溶液中,并且将混合物在室温下搅拌3小时。观察到盐沉淀。将反应混合物用二乙醚(20mL)稀释。将沉淀物过滤,用醚洗涤并且干燥过夜以得到呈灰

白色固体的4-(氮杂环丁烷-3-亚基甲基)-3-氯苯甲酸甲酯的HCl盐(0.12g)。ES^+(M+H)$^+$238

[0508] 4-((1-((1H-吲哚-6-基)甲基)氮杂环丁烷-3-亚基)甲基)-3-氯苯甲酸甲酯:将4-(氮杂环丁烷-3-亚基甲基)-3-氯苯甲酸甲酯的盐酸盐(0.20g,0.73mmol)于THF:DCM(2:1)(25mL)中的溶液通过添加三乙胺(0.14mL,0.88mmol)中和。在室温下搅拌20分钟之后,添加吲哚-6-甲醛(0.16g,1.00mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(0.50g,2.37mmol)并且将反应混合物在50℃下加热过夜。然后将其用DCM(50mL)稀释并且用饱和碳酸氢钠(3x 25mL)和盐水(1x 15mL)洗涤。将有机层分离,干燥(Na_2SO_4)且过滤。将滤液在真空下浓缩以得到粗产物,将所述粗产物通过硅胶柱色谱法使用于己烷中的10%-40%EtOAc作为洗脱剂进行纯化。汇集含有纯产物的级分并且蒸发以得到呈无色油状物的0.3g的4-((1-((1H-吲哚-6-基)甲基)氮杂环丁烷-3-亚基)甲基)-3-氯苯甲酸甲酯(0.30g)。ES^+(M+H)$^+$367

[0509] 4-((1-((1H-吲哚-6-基)甲基)氮杂环丁烷-3-亚基)甲基)-3-氯苯甲酸:将KOH(1.5mL)的2M水溶液添加至4-((1-((1H-吲哚-6-基)甲基)氮杂环丁烷-3-亚基)甲基)-3-氯苯甲酸甲酯(0.3g,0.82mmol)于MeOH(7mL)中的溶液中并且将混合物在室温下搅拌过夜。然后将混合物在减压下蒸发且将水(10mL)添加至残余物。用HCl的3M水溶液将所述溶液小心酸化至pH 5。用乙酸乙酯萃取沉淀的固体。将EtOAc层用水(2x10mL)和盐水(1x15mL)洗涤。将其干燥(Na_2SO_4),过滤且在真空中浓缩以得到呈白色固体的4-((1-((1H-吲哚-6-基)甲基)氮杂环丁烷-3-亚基)甲基)-3-氯苯甲酸(0.26g)。ES^+(M+H)$^+$353。

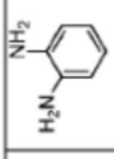
[0510] (2-(4-((1-((1H-吲哚-6-基)甲基)氮杂环丁烷-3-亚基)甲基)-3-氯苯甲酰胺基)苯基)氨基甲酸叔丁酯:向4-((1-((1H-吲哚-6-基)甲基)氮杂环丁烷-3-亚基)甲基)-3-氯苯甲酸(0.26g,0.74mmol)于DCM(25mL)中的溶液添加DIPEA(0.29g,2.22mmol)、2-氨基苯基氨基甲酸叔丁酯(0.27g,1.18mmol)和HATU(0.37g,0.96mmol)。将反应混合物在室温下在氮气氛下搅拌过夜。在反应完成(如由HPLC所指示)之后,将混合物用饱和碳酸氢钠(2x20mL)和盐水(1x15mL)洗涤。将其干燥(Na_2SO_4)、过滤且蒸发以得到粗产物,将所述粗产物通过柱色谱法(10%MeOH:90%DCM)纯化。在蒸发纯产物的汇集级分之后,分离呈灰白色固体的(2-(4-((1-((1H-吲哚-6-基)甲基)氮杂环丁烷-3-亚基)甲基)-3-氯苯甲酰胺基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(0.2g)。ES^+(M+H)$^+$543。

[0511] 4-((1-((1H-吲哚-6-基)甲基)氮杂环丁烷-3-亚基)甲基)-N-(2-氨基苯基)-3-氯苯甲酰胺:将HCl于二噁烷(5mL)中的4M溶液添加至(2-(4-((1-((1H-吲哚-6-基)甲基)氮杂环丁烷-3-亚基)甲基)-3-氯苯甲酰胺基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(0.20g,0.37mmol)于二噁烷(5mL)中的溶液中并且将混合物在室温下搅拌3小时。观察到盐沉淀。在反应完成(如由HPLC/MS所指示)之后,将混合物用二乙醚(20mL)稀释并且将盐过滤以得到110mg的约85%纯产物。将45mg通过质量触发的反相自动纯化进行纯化以得到8mg的纯4-((1-((1H-吲哚-6-基)甲基)氮杂环丁烷-3-亚基)甲基)-N-(2-氨基苯基)-3-氯苯甲酰胺。^1H ^1H NMR(CD_3OD)δ:8.03(d,J=1.8Hz,1H),7.85(dd,J=8.2,1.8Hz,1H),7.52(d,J=8.1Hz,1H),7.38(s,1H),7.30(d,J=8.2Hz,1H),7.22(d,J=3.2Hz,1H),7.16(dd,J=7.8,1.3Hz,1H),7.07(ddd,J=8.1,7.3,1.5Hz,1H),7.02(dd,J=8.1,1.5Hz,1H),6.89(dd,J=8.1,1.4Hz,1H),6.76(td,J=7.7,1.4Hz,1H),6.68(五重峰,J=2.3Hz,1H),6.41(dd,J=3.2,1.0Hz,1H),4.23-4.34(m,2H),4.10-4.19(m,2H),3.93(s,2H);ES^+(M+H)$^+$443.

[0512] 表：方法 F

化合物	结构	R-X或醛	二胺	MS	NMR
F1				ES^+ $(M+H)^+$ 442	^1H NMR (CD_3OD) δ: 8.02 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.21 - 7.52 (m, 10H), 6.85 - 7.15 (m, 2H), 6.50 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 3.44 - 3.71 (m, 4H), 2.32 - 2.61 (m, 4H)
F2				ES^+ $(M+H)^+$ 399	^1H NMR (CD_3OD) δ: 8.52 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.45 (dd, J = 4.9, 1.6 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.86 (dt, J = 7.8, 1.9 Hz, 1H), 7.42 (ddd, J = 7.8, 4.9, 0.7 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.18 (dd, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.07 (ddd, J = 8.0, 7.3, 1.4 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 6.76 (td, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 3.60 (s, 2H), 2.40 - 2.65 (m, 8H)
F3				ES^+ $(M+H)^+$ 409	^1H NMR (CD_3OD) δ: 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.33 - 7.43 (br. s, 1H), 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.07 (td, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 3H), 6.89 (dd, J = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 6.76 (td, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 6.42 (dd, J = 3.2, 0.9 Hz, 1H), 6.34 (五重峰, J = 1.8 Hz, 1H), 4.36 (br. s., 2H), 4.17 (br. s., 2H), 3.95 (s, 2H)

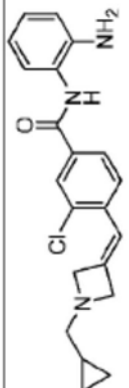
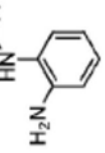
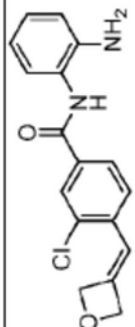
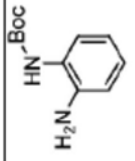
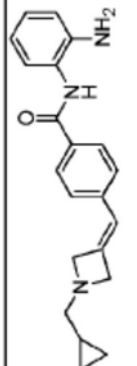
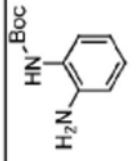
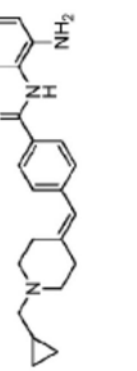
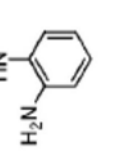
[0513]

F4			ES^+ (M+H)$^+$ 411	^{1}H NMR (CD_3OD) δ: 7.91 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.39 (br. s., 1H), 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.26 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.07 (td, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 6.76 (td, J = 7.0, 1.9 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.73 (m, 2H), 3.36 - 3.52 (m, 2H), 2.87 - 3.03 (m, 3H)
F5			ES^+ (M+H)$^+$ 443	^{1}H NMR (CD_3OD) δ: 8.03 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.30 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.07 (ddd, J = 8.1, 7.3, 1.5 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 6.76 (td, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 6.68(丘重峰,J = 2.3 Hz, 1H), 6.41 (dd, J = 3.2, 1.0 Hz, 1H), 4.29 (q, J = 1.9 Hz, 2H), 4.16 (t, J = 1.9 Hz, 2H), 3.93 (s, 2H)
F6			ES^+ (M+H)$^+$ 406	^{1}H NMR (CD_3OD) δ: 8.56 (dd, J = 2.2, 0.7 Hz, 1H), 8.48 (dd, J = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.82 - 7.91 (m, 2H), 7.45 (ddd, J = 7.7, 4.9, 0.8 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.2 Hz, 1H).

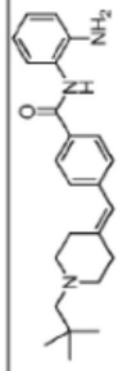
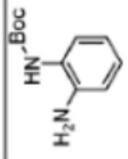
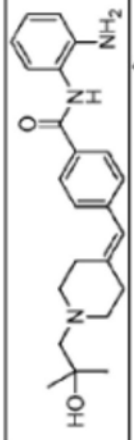
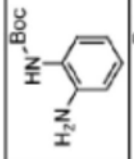
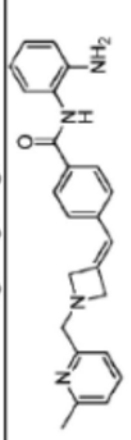
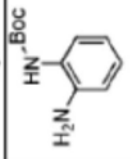
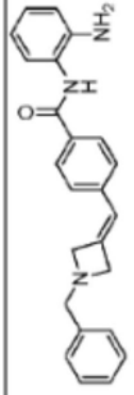
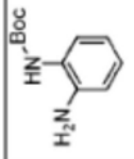
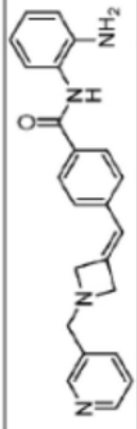
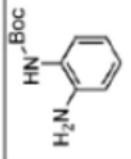
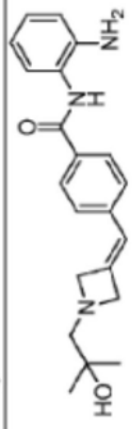
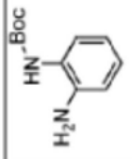
[0514]

					7.16 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.08 (ddd, J = 8.1, 7.3, 1.5 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 6.76 (td, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 6.70(五重峰J = 2.0 Hz, 1H), 4.31 - 4.41 (m, 2H), 4.17 - 4.27 (m, 2H), 3.95 (s, 2H)
F7				ES$^+$ (M+H)$^+$ 433	^{1}H NMR (CD_3OD) δ: 8.53 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.45 (dd, J = 4.9, 1.4 Hz, 1H), 8.04 (br. s, 1H), 7.87 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 8.3, 4.9 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.76 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 3.62 (s, 2H), 2.62 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.46 - 2.55 (m, 4H), 2.43 (t, J = 5.5 Hz, 2H)
F8		N/A		ES$^+$ (M+H)$^+$ 382, 384	^{1}H NMR (CD_3OD) δ: 8.17 (s, 1H), 8.02 (dd, J = 8.4 Hz, 1H), 7.48 (br. m, 4H), 7.43 (dd, J = 8.4 Hz, 1H), 6.74 (br. s, 1H), 4.06 (br., 1H), 3.92 (br., 1H), 3.15-3.0 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.8-2.5 (m., 2H), 2.30 (br. m, 2H), 2.05 (dd, 1H), 1.70 (dd, 1H)
F9		N/A		ES$^+$ (M+H)$^+$ 299	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 9.50 (s, 1H), 7.70 (t, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.1-6.9 (3 m, 3H), 6.75 (d, 1H), 6.58 (t, 1H), 6.30 (br. s, 1H), 5.55 (br. m, 2H), 5.35 (br.m,

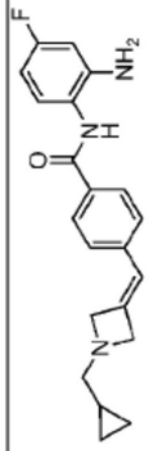
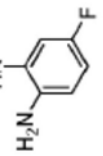
[0515]

					2H), 4.95 (br. s, 2H)
F10				ES^+ (M+H)$^+$ 369	^{1}H NMR (CD_3OD) δ: 8.21 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.43 (br. s, 1H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.27 (br. m, 3H), 6.82 (br. s, 1H), 5.18 (br. s, 2H), 4.94 (2 d, AB system, 2H), 3.19 (br. m, 2H), 1.05 (br. m, 1H), 0.56 (br. d, J = 7.8 Hz, 2H), 0.41 (br. m, 2H)
F11		N/A		ES^+ (M+H)$^+$ 315, 317	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 9.72 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.96 (ddd, J = 7, 7, 1.5 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 8, 8, 1.2, 1H), 6.60-6.53 (2 m, 2H), 5.51 (br.m, 2H), 5.33 (br. m, 2H), 4.93 (s, 2H)
F12				ES^+ (M+H)$^+$ 334	^{1}H NMR (CD_3OD) δ: 8.09 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.48 (br. m, 4H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.65 (br. m, 1H), 5.30 (dd, 2H), 5.05 (dd, 2H), 4.95 (br. m, 2H), 1.12 (br. m, 1H), 0.74 (br. m, 2H), 0.47 (br. m, 2H)
F13				ES^+ (M+H)$^+$ 362	^{1}H NMR (CD_3OD) δ: 8.08 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.50 (br. m, 4H), 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.65 (br. s, 1H), 3.77 (m, 2H), 3.2-2.9 (br. m, 4H), 2.9-2.5 (br. m, 4H), 1.17 (m, 1H), 0.79 (m, 2H), 0.47 (m, 2H)

[0516]

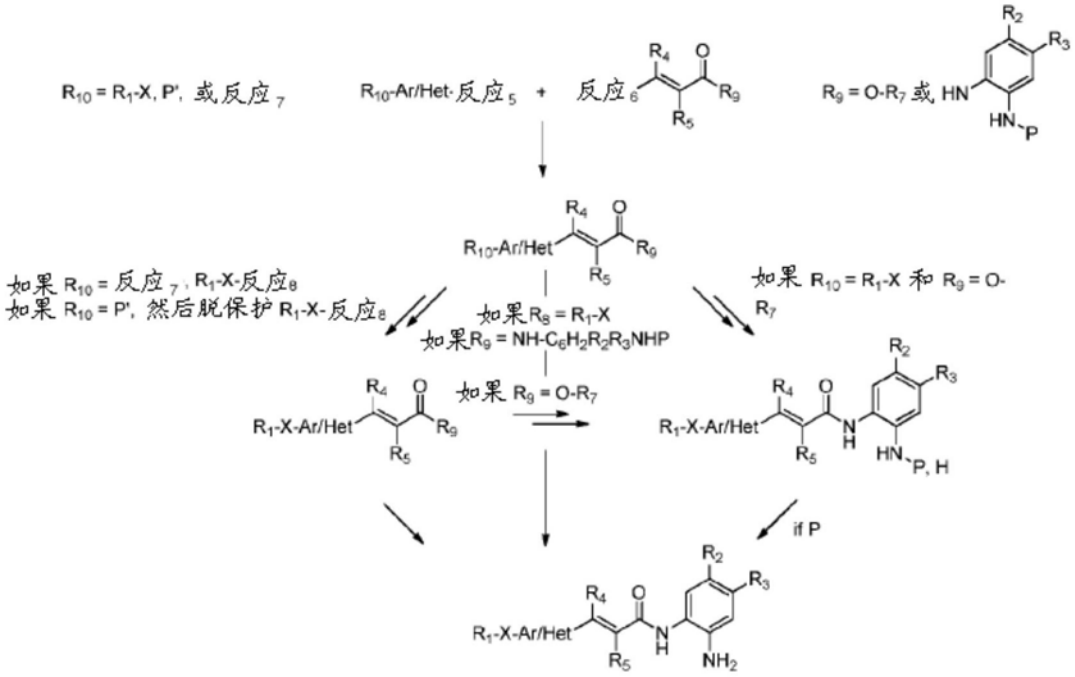
F14			ES+ (M+H)+ 378	^{1}H NMR (CD_3OD) δ: 8.08 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.51 (br. m, 4H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.65 (br. s, 1H), 3.72-3.56 (br. m, 2H), 3.3-3.1 (br. m, 2H), 3.05-2.7 (br. m, 6H), 1.17 (s, 9H)
F15			ES+ (M+H)+ 380	
F16			ES+ (M+H)+ 385	^{1}H NMR (CD_3OD) δ: 8.10 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.0 (br. m, 1H), 7.51 (br. m, 7H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.67 (br. m, 1H), 5.39 (br. s, 2H), 5.14 (br. s, 2H), 4.9 (br. 在溶剂峰下面), 2.67 (br. s, 3H)
F17			ES+ (M+H)+ 370	^{1}H NMR (CD_3OD) δ: 8.09 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.51 (br. m, 9H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.66 (br. m, 1H), 5.24 (m, AB 系统, 2H), 4.95 (m, 在溶剂峰下面), 4.59 (s, 2H)
F18			ES+ (M+H)+ 371	
F19			ES+ (M+H)+ 352	^{1}H NMR (CD_3OD) δ: 8.09 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.48 (br. m, 4H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.61 (br. m, 1H), 5.35 (br. m, 2H), 5.05 (m, 在溶剂峰下面), 3.44 (s, 2H), 1.33 (s, 2H)

[0517]

F20				ES+ (M+H)+ 352	1H NMR (CD_3OD) δ: 8.08 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.46 (m, 1H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.22 (m, 2H), 6.64 (br. m, 1H), 5.31 (m, 2H), 5.09 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 1.13 (m, 1H), 0.73 (m, 2H), 0.47 (m, 2H)

[0518] 方法G

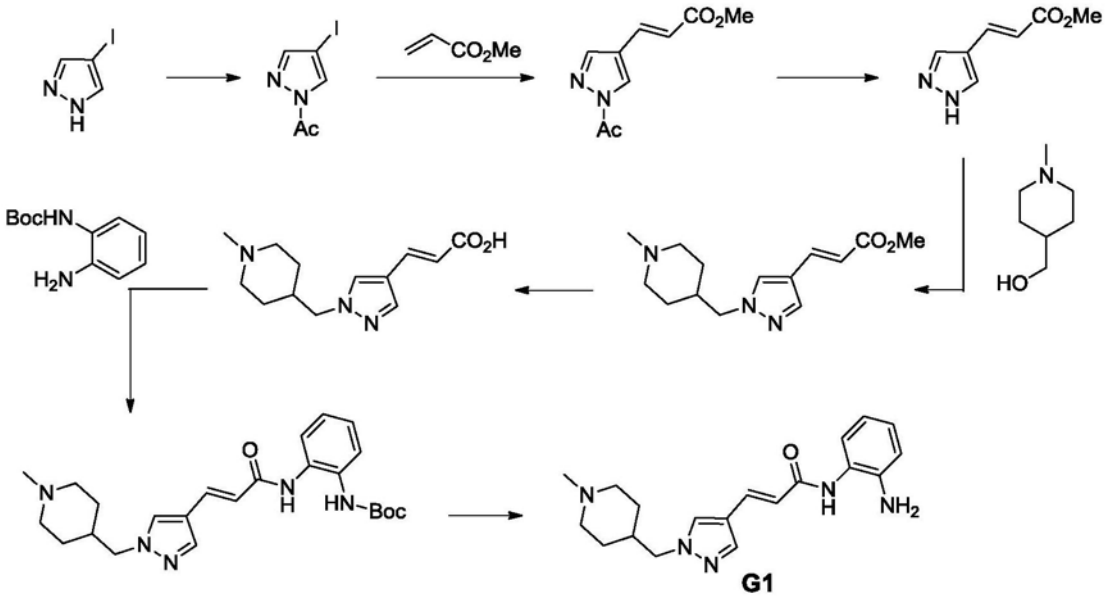
[0519]



[0520] 本文所述的化合物(其中n＝1,并且R1、X、R2、R3、R4、R5和Ar/Het是如本文任何地方所定义)可通过本领域的技术人员树脂的交叉-偶联反应如Mizoroki-Heck反应、Suzuki-Miyaura偶联、Negishi偶联以及如描述于例如Alonso DA和Najera C,Science of Synthesi s,47(2010),439-482和在以上一般方案中呈现的其他这类方法来制备,其中反应$_i$(i＝5-8)是针对以上提及的不同偶联策略选择为适当的反应性部分,并且其中P和P'可使用本领域的技术人员熟知的方法引入的适当保护基团,并且所述方法描述于例如P.G.M.Wuts和T.W.Greene,2006,Greene's Protective Groups in Organic Synthesis,第四版,John Wiley&Sons,Inc.,Hoboken,NJ,USA中。例如,可使用单环或双环卤代杂环或单环或双环杂环三氟甲磺酸酯(反应$_5$＝卤素,OTf,其中Tf代表三氟甲基磺酰基或三氟甲磺酰基)(其可通过本领域的技术人员熟知且详述于例如Joule JA和Mills K,Heteroc yclic Chemistry,第五版,John Wiley&Sons,Inc.,Hoboken,NJ,U SA中的方法来制备)与活化烯烃(即取代的或未取代的丙烯酸酯(反应$_6$＝H)的Mizoroki-Heck反应以得到相应γ-(杂环)丙烯酸酯Ar/Het-CR 4＝CR5-COOR7(根据需要在所述杂环上使用保护基团)来制备本公开的化合物。然后可通过本领域的技术人员熟知的合成方法将R1-X部分添加至此中间体,所述方法包括但不限于赫克偶联、铃木偶联、烷基化、酰化。或者,R1-X取代基可在赫克反应之前偶联至单环或双环杂环以得到相同中间体酯。在所有情况下,可使用本领域的技术人员熟知的合成化学方法在几个步骤中将R1-X部分构建至主链上。然后可使所述酯水解并且使所述酸与保护的或未保护的取代的或未取代的邻苯二胺反应以在使用本领域中的技术人员熟知的方法脱保护(如果需要)之后得到本公开的化合物,并且所述方法描述于例如P.G.M.Wuts和T.W.Greene,2006,Greene's Protective Groups in Organ ic Synthesis,第四版,John Wiley&Sons,Inc.,Hoboken,NJ,USA中。或者,以上所述的中间体保护的或未保护的γ-(杂环)丙烯酸酯Ar/Het-CR4＝CR5-COOR7的酯可水解并且使所述酸与保护的或未保护的取代的或未取代的邻苯二胺反应以在使用本领域的技术人员熟知的方法脱保护(如果需要)之后得到本公开的化合物。最后,保护的或未保护的卤化单环或双环杂环或单

环或双环杂环三氟甲磺酸酯的赫克反应可使用取代的或未取代的丙烯酰胺来进行，所述丙烯酰胺是通过相应取代的或未取代的丙烯酸(通过本领域的技术人员熟知的方法所制备)与保护的取代的或未取代的邻苯二胺的反应来制备。然后可通过本领域的技术人员熟知的合成方法在脱保护Ar/Het(在需要时)之后将R1-X部分添加至中间体酰胺Ar/Het-CR4＝CR5-CONH(o-N(R8R9)C_6H_2R2R3)，所述方法包括但不限于赫克偶联、铃木偶联、烷基化、酰化。或者，R1-X取代基可在赫克反应之前偶联至单环或双环杂环。如以上所提及，可使用本领域的技术人员熟知的合成化学方法在几个步骤中将R1-X部分构建至分子上，并且所述方法可包括但不限于氧化、还原、偶联、保护和脱保护。本公开的化合物可通过使用本领域的技术人员熟知的方法脱保护酰胺上的邻-胺来获得。

[0521] 实施例12:(E)-N-(2-氨基苯基)-3-(1-((1-甲基哌啶-4-基)甲基)-1H-吡唑-4-基)丙烯酰胺G1

[0522] 

[0523] 1-(4-碘-1H-吡唑-1-基)乙酮：在0℃下将乙酰氯(38.2mL，1.07当量)和三乙胺(86mL，1.2当量)添加至4-碘-1H-吡唑(100g，0.515mol)于二氯甲烷(1L)中的溶液中。将混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物倒入水中。用二氯甲烷萃取水层。将合并的有机层用盐水洗涤，经无水硫酸钠($MgSO_4$)干燥，并且过滤。将通过浓缩获得的残余物通过硅胶柱色谱法(己烷/EtOAc 20:1至1:1)纯化以得到呈固体的N-乙酰基4-碘-1H-吡唑(110g，91％)。

[0524] (E)-3-(1-乙酰基-1H-吡唑-4-基)丙烯酸甲酯：将5-L多颈烧瓶配备机械搅拌器、进气口适配器和温度计并且在盐-冰浴中冷却至-10℃与-15℃之间。用干氮吹扫所述系统几分钟。向1-(4-碘-1H-吡唑-1-基)乙酮(100g，0.425mol)的溶液添加1.2L的N,N-二甲基甲酰胺(DMF)，接着添加丙烯酸甲酯(110g，1.275mol)、三乙胺(64mL，0.458mol)、亚磷酸三甲酯(5.27g，42.5mmol)以及乙酸钯(4.76g，21.25mmol)。然后将混合物在干氮气氛下温至110℃并且搅拌1小时。等分试样的LC/MS分析显示仅10％产物形成。然后将亚磷酸三甲酯(5.27g，42.5mmol)和乙酸钯(4.76g，21.25mmol)添加至反应混合物。在另外1.5小时之后反应完成，如通过LC/MS所监测。使混合物冷却至室温并且在减压下除去DMF。将残余物与1.5L的二氯甲烷一起搅拌，并且通过硅胶塞过滤悬浮液。收集滤液并且用1L的3％盐酸、1L的水以及1L的饱和盐水洗涤。将溶液经硫酸镁干燥并且过滤。在减压下除去溶剂并且将残余物

通过硅胶柱色谱法(己烷/EtOAc 10:1至1:1)纯化以得到呈固体的(E)-3-(1-乙酰基-1H-吡唑-4-基)丙烯酸甲酯(70g,84%)。

[0525] (E)-3-(1H-吡唑-4-基)丙烯酸甲酯:将碳酸氢钠$NaHCO_3$(32g,1.15当量)添加至保护的化合物(E)-3-(1-乙酰基-1H-吡唑-4-基)丙烯酸甲酯(65g,0.33mol)于MeOH(600mL)中的悬浮液中。将混合物在室温下搅拌7小时。然后将固体过滤且用二氯甲烷洗涤。在减压下浓缩滤液并且将残余物通过硅胶柱色谱法(己烷/EtOAc 8:1至1:2)纯化以得到呈固体的标题化合物(47g,92%)。

[0526] (E)-3-(1-((1-甲基哌啶-4-基)甲基)-1H-吡唑-4-基)丙烯酸甲酯:将三苯基膦(393mg,1.5mmol)和如上所述制备的(E)-3-(1H-吡唑-4-基)丙烯酸甲酯(12mg,1mmol)添加至N-甲基-4-羟甲基-哌啶(165mg,1.25mmol)于四氢呋喃(THF,2mL)中的溶液中。在添加偶氮二甲酸二叔丁酯(345mg,1.5mmol)之后,将反应在室温下搅拌过夜。在减压下蒸发溶剂并且将残余物通过硅胶色谱法使用1:1至0:100v/v的EtOAc中的己烷的梯度进行纯化。汇集含有产物的级分并且蒸发以得到220mg的纯材料(0.84mmol,84%)。

[0527] (E)-3-(1-((1-甲基哌啶-4-基)甲基)-1H-吡唑-4-基)丙烯酸:将水性3N氢氧化钠溶液(2mL)添加至(E)-3-(1-((1-甲基哌啶-4-基)甲基)-1H-吡唑-4-基)丙烯酸甲酯(220mg)于MeOH(5mL)和THF(3mL)中的溶液中并且添加水性NaOH(3N,2mL)以皂化所述甲酯。如实施例12中所述进行处理以产生209mg的纯产物(0.84mmol,100%)。

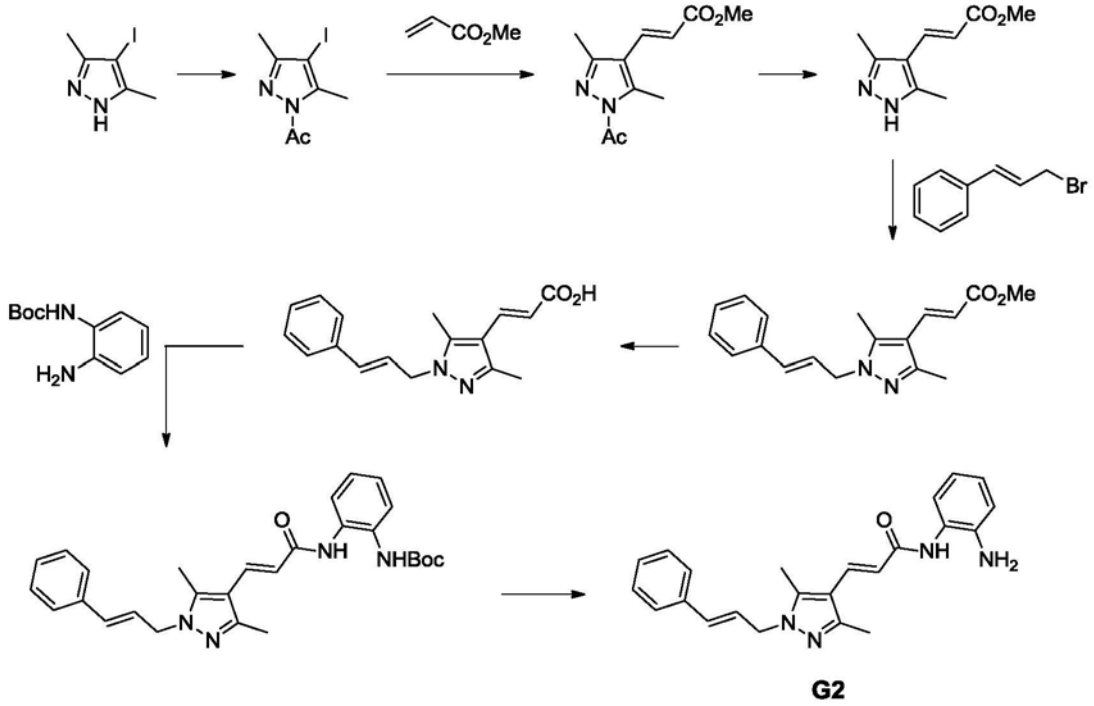
[0528] (E)-N-(2-氨基苯基)-3-(1-((1-甲基哌啶-4-基)甲基)-1H-吡唑-4-基)丙烯酰胺G1:在0℃下将以上制备的丙烯酸(130mg,0.52mmol)于DMF(2mL)中的溶液用(2-氨基苯基)氨基甲酸叔丁酯(114mg,0.55mmol)、HATU(262mg、1.2当量)和二异丙基乙胺(DIPEA,0.34mL)进行处理。使溶液温热。在室温下搅拌16小时之后,将反应混合物用水性氯化铵淬灭。将混合物用水稀释,用二氯甲烷萃取。将有机相用饱和$NaHCO_3$和盐水洗涤。将其经Na_2SO_4干燥,过滤且浓缩。将残余物通过制备型HPLC进行纯化以得到纯的叔丁氧基羰基G1(56mg,0.13mmol,25%)。

[0529] 如上所述通过用于二噁烷(0.5mL)中的4M HCl过夜处理于二噁烷(1mL)和MeOH(1mL)中的溶液来实现氨基的脱保护。通过制备型HPLC纯化得到呈HCl盐的化合物G1。将此产物用$NaHCO_3$的溶液中和并且通过制备型HPLC再纯化以得到纯G1(18mg,0.053mmol,41%)。

[0530] ^1H NMR(CD_3OD)δ:7.97(s,1H),7.84(s,1H),7.55(d,J=15.6Hz,1H),7.17(dd,J=8.0,4.5Hz,1H),7.05(dt,1H),6.88(dd,J=8.0,4.5Hz,1H),6.75(dt,1H),6.60(d,J=15.6Hz,1H),4.14(d,J=6.6Hz,2H),3.6-3.4(br,2H),3.1-2.9(br,2H),2.84(s,3H);2.22(br,1H),1.95-1.80(br,2H),1.7-1.45(br,2H);ES^+(M+H)$^+$340.

[0531] 实施例13:(E)-N-(2-氨基苯基)-3-(1-肉桂基-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)丙烯酰胺G2

[0532]



[0533] (E)-3-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)丙烯酸甲酯:使用如针对(E)-3-(1H-吡唑-4-基)丙烯酸甲酯(实施例12)的合成所述的类似方案进行二甲基吡唑基丙烯酸酯的制备。因此,从1.1g的4-碘-3,5-二甲基-1H-吡唑(5mmol)分离440mg的(E)-3-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)丙烯酸甲酯(2.44mmol,在3个步骤内49%)。

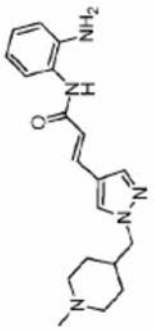
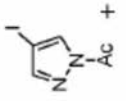
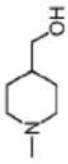
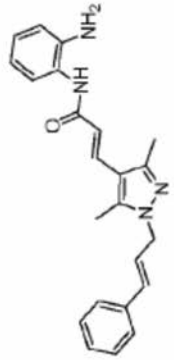
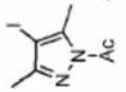
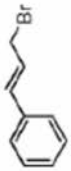
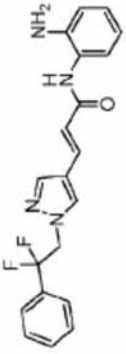
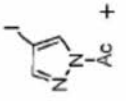
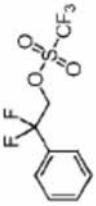
[0534] (E)-3-(1-肉桂基-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)丙烯酸甲酯:将(E)-3-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)丙烯酸甲酯(360mg,2mmol)溶解于DMF(6mL)中。以小部分添加氢化钠(NaH 60%分散液,80mg,1当量),同时将温度维持在0℃下。然后将混合物在室温下搅拌1小时。将混合物冷却至0℃并且添加肉桂基溴化物(394mg,1当量)。然后将混合物在室温下搅拌过夜。将其用水性氯化铵淬灭,用水稀释且用EtOAc萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥、过滤且浓缩。将残余物通过柱色谱法使用己烷/EtOAc(10:1至0:100v/v)的梯度进行纯化。合并含有纯产物的级分并且在减压下除去溶剂以产生(E)-3-(1-肉桂基-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)丙烯酸甲酯(401mg,68%)。

[0535] (E)-3-(1-肉桂基-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)丙烯酸:如以上在实施例12和13中所述获得酸。因此通过124mg(0.42mmol)的碱水解获得44mg的纯酸(0.16mmol),产率38%。

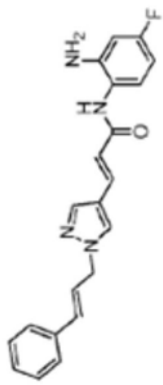
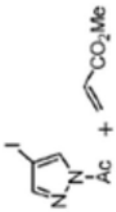
[0536] (E)-N-(2-氨基苯基)-3-(1-肉桂基-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)丙烯酰胺G2:如上所述通过酸(44mg,0.16mmol)与(2-氨基苯基)氨基甲酸叔丁酯的偶联、接着酸脱保护在两个步骤中获得标题化合物G2。通过制备型HPLC纯化中和的盐酸盐得到纯G2(25mg,0.065mmol,42%)。^{1}H NMR(CD_3OD)δ:7.65(d,J=15.6Hz,1H),7.38(br d,J=8.4Hz,2H),7.29(br dt,J=8.4,1.5Hz,2H),7.25-7.23(m,1H),7.17(dd,J=8.0,4.5Hz,1H),7.04(dt,J=7.8,1.5Hz,1H),6.88(dd,J=7.8,1.5Hz,1H),6.75(dt,J=7.8,1.5Hz,1H),6.53(d,J=15.6Hz,1H),6.4-6.3(2个多重峰,2H),4.80(d,J=4.2Hz,2H),2.43(s,3H),2.41(s,3H);ES$^+$(M+H)$^+$373.

[0537]

表：方法 G

化合物	结构	偶联	R1-X-Y-反应$_s$	MS	NMR
G1				ES^+ $(M+H)^+$ 340	^{1}H NMR (CD_3OD) δ: 7.97 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.55 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.17 (dd, J =8.0, 4.5 Hz, 1H), 7.05 (dt, 1H), 6.88 (dd, J =8.0, 4.5 Hz, 1H), 6.75 (dt, 1H), 6.60 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.14 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.6-3.4 (br, 2H), 3.1-2.9 (br, 2H), 2.84 (s, 3H); 2.22 (br, 1H), 1.95-1.80 (br, 2H), 1.7-1.45 (br, 2H)
G2				ES^+ $(M+H)^+$ 373	^{1}H NMR (CD_3OD) δ: 7.65 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.38 (br d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.29 (br dt, J = 8.4, 1.5 Hz, 2H), 7.25-7.23 (m, 1H), 7.17 (dd, J =8.0, 4.5 Hz, 1H), 7.04 (dt, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 6.75 (dt, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 6.4-6.3 (2个多重峰, 2H), 4.80 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.41 (s, 3H)
G3 = D10				ES^+ $(M+H)^+$ 369	1H NMR (CD_3OD) – HCl盐 – δ: 7.94 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.67 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.56 – 7.42 (m, 8H), 7.41 - 7.36 (m, 1H), 6.63 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.90 (t, J = 13.5 Hz, 2H)

[0538]

G4 = D2			ES+ (M+H)+ 363	1H NMR (CD_3OD) – HCl盐: – δ: 8.08 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.71 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 7.37 - 7.46 (m, 2H), 7.21 - 7.37 (m, 4H), 6.63 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 6.56 - 6.71 (m, 1H), 6.43 (dt, J = 15.8, 6.2 Hz, 1H), 4.96 (dd, J = 6.3, 1.1 Hz, 2H)

[0539] HDAC酶抑制

[0540] 如下进行HDAC活性抑制测定以测定测试化合物抑制HDAC酶活性的能力。在96孔测

定板(Fisher scientific,#07-200-309)中在HDAC测定缓冲液(25mM Tris/HCl(pH 8.0)、137mM NaCl、2.7mM KCl、1mM $MgCl_2$(pH 8))中制备HDAC抑制剂的连续稀释液并且将其在125μg/ml BSA以及浓度分别为1.25、1.32和0.167μg/mL的纯化HDAC1(BPS Bioscience,San Diego,CA,#50051)、HDAC2(BPS Bioscience,#50053)或HDAC3/NcoR2(BPS Bioscience,#50003)存在下在室温下预孵育2小时。在预孵育之后,将Fluor-de-Lys™底物(Enzo Life Sciences,Plymouth Meeting,PA,BML-KI104-0050)添加至10μM的最终浓度并且将板在室温下进一步孵育30分钟。通过添加曲古抑菌素A(Sigma-Aldrich,St Louis,MO,#T8552,最终浓度:100nM)终止酶反应并且添加胰蛋白酶(MP Biomedicals,Solon,OH,#02101179)以达到100μg/mL的最终浓度。在室温下孵育15分钟之后,使用Spectramax M2荧光计(Molecular Devices,Sunnyvale,CA)在365nm激发和460nm发射情况下记录荧光。通过在用于Windows的GraphPad Prism®5(GraphPad Software,La Jolla,CA)中使用S形剂量反应(可变斜率)方程计算IC50值。在HDAC活性抑制测定中本公开的选定化合物的结果呈现在表1和4中(IC50范围:IA>20μM,A<1μM,1<B<5μM,5<C<10μM,10<D<20μM,ND:未测定)。

[0541] 表1:HDAC1、2和3同种型的抑制的IC_{50}

[0542]

化合物	HDAC1	HDAC2	HDAC3
D1	A	A	A
D2	B	B	A
D3	A	A	A
D9	A	A	A
B6	A	A	A
B2	A	B	A
B4	A	B	A
B3	A	A	A
D16	B	B	A
B5	A	A	A
A12	B	C	A
D4	A	B	A
D7	A	B	A
D8	A	A	A
D14	A	A	A

[0543]

D11	A	A	A
D5	A	B	A
D12	A	A	A
D13	A	A	A
D15	A	A	A
D10	A	B	A
D6	B	B	A
A6	C	C	A
A8	A	B	A
A9	B	B	A
A10	B	B	A
E1	B	C	A
A2	C	D	A
A7	B	B	A
C2	IA	IA	B
C3	B	B	A
A11	B	B	A
C1	B	B	A
B1	B	C	A
A1	B	C	A
A3	C	C	A
A4	IA	IA	B
A5	D	D	A
E2	A	B	A
F1	A	B	A
F2	A	A	A
F3	A	A	A
F4	A	ND	A
F5	A	B	A
F6	A	B	A
F7	A	A	A
G1	B	B	A
G2	B	B	A

[0544] 酸稳定性测定

[0545] 通过将10mM DMSO储备溶液稀释于HCl于去离子水的0.01M溶液中来制备测试化合物的100μM溶液。在混合之后立即取样等分试样(100μL)并且通过HPLC/UV分析。测定化合物峰下面积并且将其用作时间零点参考点。将酸样品的剩余部分在50℃下孵育并且在2、4和24小时孵育之后取得样品。在有些时候,在30而不是24小时时取得样品。将这些通过相同HPLC/UV方法进行分析并且测量对应于测试化合物的峰的面积。在给定时间点处的剩余百分比然后被计算为在孵育之后的峰下面积与在时间零点处的峰下面积之比乘以100。在记录30小时时间点的那些情况下,假定单分子过程,即单指数衰减,通过内插剩余百分比对时

间曲线来获得在24小时处的剩余百分比。在24小时孵育之后的剩余百分比在以下表2和4中呈现，其中A对应于超过60％，B在40％与60％之间，C覆盖20％至40％并且D意指少于20％。

[0546] 脑渗透研究

[0547] 在30％羟丙基-β-环糊精、100mM乙酸钠(pH 5.5)、5％DMSO中在0.5mg/ml或5mg/ml下制备测试化合物。以5mg/kg或50mg/kg皮下或以5mg/kg静脉内对C57/BL6/J小鼠给药。将动物在给药前、给药后5分钟、15分钟、30分钟、1小时、2小时和4小时时安乐死并且获得血浆和脑。使用每个时间点每个剂量三只动物。通过标准LC/MS/MS方法测定血浆和脑中的化合物水平。脑/血浆比(BPR)被计算为C_{max}(脑)/C_{max}(血浆)之比。结果在表2和4中示出，其中IA对应于小于0.1的BPR，D在0.1于0.2之间，C是0.2至0.5，B包括0.5至1并且A大于1。

[0548] 细胞中脱乙酰酶抑制测定(DAC测定)

[0549] 将GM 15850(类淋巴母细胞细胞系)细胞在96孔板中以适当密度(100,000个细胞/孔)接种在含有10％v/v胎牛血清(FBS)、1％v/v青霉素/链霉素和1％v/v L-谷氨酰胺的90μL RPMI1640培养基中。在100％DMSO中制备化合物稀释液，接着在具有2％DMSO的培养基中平行稀释。将10μl的化合物稀释液添加至细胞以实现所需浓度。各孔中DMSO的最终浓度是0.2％。将细胞在37℃下与5％CO_2一起孵育4小时。在孵育之后，将细胞离心并且除去上清液。将细胞沉淀用100μL磷酸盐缓冲盐水(PBS)洗涤并且然后用45μL溶解缓冲液(在pH 8.0下的HDAC测定缓冲液(25mM Tris/HCl、137mM NaCl、2.7mM KCl、1mM $MgCl_2$)+1％v/v Igepal CA-630)溶解。为了起始反应，将HDAC底物KI-104(Enzo Life Sciences,Farmingdale,NY)添加至50μM的最终浓度。在30分钟孵育之后通过添加50μL显影剂(于HDAC测定缓冲液中的6mg/mL胰蛋白酶)终止反应。使反应在室温下显影30分钟并且使用荧光计(Spectramax M2,Molecular Devices,Sunnyvale,CA)以分别360nm和470nm的激发波长和发射波长检测荧光信号。在GraphPad Prism 5.0(GraphPad Software,La Jolla,CA)中将数据拟合至具有可变斜率的S形剂量反应方程以测定IC50。将曲线的底部和顶部固定至分别不具有细胞和具有细胞但无化合物的对照孔的平均荧光反应。IC50报道在表2和4中，其中A代表IC50小于1μM，B在1与5μM之间，C是5至10μM，D是10至20μM，并且IA是高于20μM的IC50。

[0550] 细胞增殖测定

[0551] 将于含有10％v/v FBS、1％v/v青霉素/链霉素和1％v/v L-谷氨酰胺的80μL McCoy's 5A培养基中的HCT116细胞(5000个细胞/孔)在96孔板中与不同浓度的化合物一起在37℃下在5％CO_2气氛中孵育72小时。在100％DMSO中制备化合物稀释液，接着在培养基中平行稀释。各孔中DMSO的最终浓度是0.05％。在72小时之后，将20μL的细胞滴度96水一溶液(Promega Corporation,Madison,WI)添加至所述细胞并且将板在37℃下孵育另外4小时。然后将490nm下的吸光度记录在96孔板阅读器上(Spectramax M2,Molecular Devices,Sunnyvale,CA)。在Microsoft Excel(Microsoft Corp,Redmond,WA)中进行数据分析。将((O.D.样品-平均O.D.阳性对照)/(平均O.D.阴性对照-平均O.D.阳性对照))*100(其中O.D.是所测量的吸光度，O.D.阳性对照是来自用5μM的曲古抑菌素A孵育的细胞的吸光度，并且O.D.阴性对照是从在无任何化合物情况下孵育的细胞测量的吸光度)针对化合物浓度绘图，并且通过图形内插用于细胞生长的50％抑制所需的浓度来测定IC50。IC50呈现在表2中，其中A代表IC50小于5μM，B覆盖在5与10μM之间的范围，C是10至20μM，并且IA是用于大于

20μM的IC50。

[0552] HDAC抑制剂对弗氏共济失调蛋白(FXN)mRNA表达的作用

[0553] 将血液从弗里德赖希氏共济失调患者供体收集至含有抗凝剂EDTA的管中。使用淋巴细胞分离培养基(MP Biomedicals,Solon,OH)按照制造商的说明书并且包括由Repligen进行的一些修改来分离原代淋巴细胞。在于磷酸盐缓冲盐水(PBS)中最终洗涤之后,将细胞分配至细胞生长培养基中的6孔细胞培养板中。将测试HDAC抑制剂化合物以剂量递增方式(通常1至10μM的浓度范围)添加至细胞并且将0.1%DMSO添加至细胞的一个孔作为无处理对照。将细胞在37℃下在CO_2孵育箱中孵育48小时;使用Countess自动细胞计数器(Invitrogen,Carlsbad,CA)取得细胞计数。将用于所有处理条件的相等数目的细胞通过离心沉淀并且再悬浮于细胞溶解缓冲液中。按照制造商的说明书且包括任选的柱上DNA酶消化步骤,使用RNeasy微型试剂盒(Qiagen,Valencia,CA)从大约$1x10^6$个原代淋巴细胞分离总RNA。手动或使用QIAcube(Qiagen,Valencia,CA)(一种自动进行大多数分离工序的仪器)进行分离。使用Nanodrop分光光度计(Thermo Fisher Scientific,Waltham,MA)测定RNA产率和浓度,并且取决于RNA浓度,两种方案中的一种用于测量弗氏共济失调蛋白(FXN)转录物水平。对于含有至少15ng/μL RNA的样品,使用基于TaqMan®探针(Applied Biosystems,Carlsbad,CA)的qRT-PCR方法,而对于含有少于15ng/μL RNA的样品,使用SYBR Green qRT-PCR方法。在基于TaqMan®探针的方法中,用于FXN和GAPDH的特异性引物/探针对在每种反应中多重化。在SYBR Green方法中,FXN和GAPDH在单独反应中扩增。在两种方法中,使用含有对于在单一连续反应中cDNA合成和PCR扩增来说必要的所有组分的一步qRT-PCR主混合物,将每种RNA样品一式三份(优选地)或一式两份(最少)进行分析。在循环完成之后,MxPro软件(Agilent Technologies,Santa Clara,CA)用于分析所收集的数据并且测定相较于对照样品FXN mRNA的相对量。适应性基线方法用于基线校正,其中算法自动选择每个孔和每种染料的适当基线循环。设定基于扩增的阈值并且获得对应阈值循环或Ct以用于计算靶浓度。将每个复制系列的每种靶基因(FXN和GAPDH)的Ct值平均化。样品中FXN(或GAPDH)的量被测定为校准物的相对量,其中校准物样品被分配1的任意量。使用以下方程:校准物的相对量$=2^{-\Delta Ct}$,其中ΔCt=(Ct_基因)未知-(Ct_基因)校准物,基因是FXN或GAPDH,校准物是DMSO对照样品,并且未知是HDACi处理的样品。将FXN的相对量标准化至细胞数目和RNA输入。数据报道在以下表2和4中,其中用于FXN mRNA的2倍增加所需的浓度被报道为A(如果小于5μM)、B(如果在5与10μM之间)、C(如果大于10μM)。

[0554] 表2:酸稳定性、DAC、抗增殖、弗氏共济失调蛋白mRNA表达和组织分布测定结果

[0555]

化合物	酸稳定性	850 DAC	Hct-116	FXN 2x	BPR
F1	B	IA			IA
F2	B	D	A	A	A
F3	B	B	A	A	C
F4	B	B	A	A	B
A1		IA			B
A2	B	D	IA		B
A3		IA			
A5	B				C
D1	A	B	B	A	B
D2		IA	IA	C	C
D3	A	B	A	B	C
D10		C	IA	C	B
D4	A	C	IA	C	C
D7	B	C	A	B	B
D9	A	B	B	A	B
D8		B	A	C	C
D5		C	IA		D
D6		D	IA	C	IA
A6		IA	C		D
E2	A	D	IA		A
A7		IA			B
A8	B	D			B
A9		IA			
G1		B	IA		
D14	B	C		B	
D11		B		B	A
D12	A	B			B
D13		B			IA
A10		D			C
A11	A				A
C1		IA			B
E1		IA			
D15		B			
B1		D			
F5		C			
F6		D			

[0556]

C3		IA			
B6		C			
B2		C			
B4		D			C
B3		B			C
D16		D			
G2		D	IA		
B5		C			C
A12		IA			

[0557] 用于肝细胞中化合物稳定性的方案

[0558] 评定RGFP化合物在肝细胞中的稳定性和代谢。此测定被设计为使用HPLC通过监测母体药物消失或代谢物出现来评价RGFP化合物在其与人、猴、狗和大鼠肝细胞一起孵育之后的代谢。结果在表4中示出((在肝细胞中的剩余%:IA<10%,50%<A,50%>B>30%,30%>C>10%,ND:未测定)。

[0559] 设备:Applied Biosystem Triple Quadrupole LC/MS/MS;Ice bucker,计时器;96孔板;Falcon,目录号353072;96孔板振荡器;各种移液管:10μL、20μL、200μL以及1000μL;试管:目录号VWR47729-572,13x 100mm

[0560] 表3:材料和试剂

[0561]

项目	销售商	目录号
人肝细胞	Celsis	X008001
猴肝细胞	Celsis	M00350
狗肝细胞	Celsis	M00205
大鼠肝细胞	Celsis	M00005
Torpedo抗生素混合物	Invitro Technologies	Z99000
体外GRO HT培养基	Celsis	Z99019
体外GRO KHB	Celsis	Z99074
乙腈	Fisher	A-9981
甲醇	Fisher	A-4521
锥虫蓝溶液	Sigma Chemical	T-8154

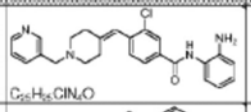
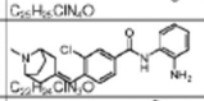
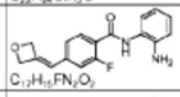
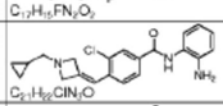
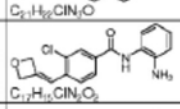
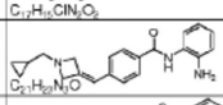
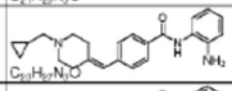
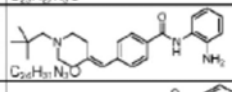
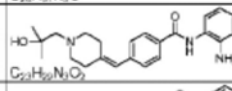
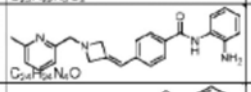
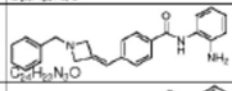
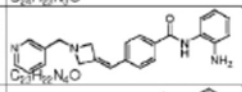
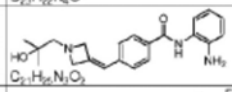
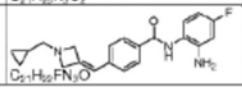
[0562] 程序:将水浴加热器打开至37℃。取出KHB缓冲液并且确保在使用之前其在室温下。在DMSO储备液中制备2.5mM浓度的RGFP化合物。将10μL的上述DMSO储备液添加至2490μL KHB缓冲液;RGFP化合物的最终浓度将是10μM。将45ml体外HT培养基在无菌50ml锥形管中预加热至37℃。添加1.0mL Torpedo抗生素混合物/45mL体外HT培养基。将13mL的温热HT培养基与抗生素混合物转移至15mL锥形管中。从液氮(液相)中小心取出肝细胞小瓶。将小瓶立即浸入37℃水浴中。轻轻振荡直到冰完全融化。勿将细胞保持在37℃水浴中长于所需要的时间。将小瓶的内容物立即清空至13ml的具有抗生素的预加热体外HT培养基中。用刚刚将肝细胞转移至其的HT培养基冲洗小瓶,以便确保完全转移。将细胞悬浮液在600RPM下在室温下离心5分钟。通过在一个动作中倾倒(不要部分倾倒且重新倒置离心管)使用真空泵抽

吸来丢弃上清液。将1.0ml的KHB(在室温下)缓冲液添加至肝细胞沉淀的管。通过轻轻地涡旋离心管使细胞沉淀松开。将100μL的上述溶液转移至不同管并且添加900μL的KHB缓冲液以计数细胞。使用锥虫蓝排除法测定总细胞计数和存活细胞的数目。一旦获得细胞计数,将数目乘以10(归因于稀释因子)。现在将所需体积的KHB缓冲液添加至含有肝细胞的管以使得最终计数将是2百万个细胞/mL。将50μL的2百万个细胞/ml分配至96孔板并且然后将50μl的DMSO储备液添加至相应孔(以使得RGFP化合物的浓度是5μM并且细胞的数目是每个孔中100000个)。将板放置在具有5%CO_2的37℃孵育箱中的振荡器上。针对每个时间点分离板是可取的(时间点:0小时、1小时、2小时和6小时)。在每个时间点之后,添加100μL的淬灭溶液。

[0563] 淬灭溶液是含有RGFP531(10μM)内部标准物、0.1%甲酸和苯甲酰甲醛(400μM)的乙腈溶液。甲酸和苯甲酰甲醛用于鉴别和定量如上所述的OPD。反复吸取几次以确保反应的完全终止。将所有溶液转移至1.5ml管中,充分涡旋并且在14000RPM下在4℃下离心5分钟以沉淀细胞碎片。将150μL的上清液转移至小瓶中以用于使用HPLC分析。

[0564] 表4

[0565]

编码	结构	MW	clogP	tPSA	HDAC1 IC50 (uM)	HDAC2 IC50 (uM)	HDAC3 IC50 (uM)	BPR	Cmax 脑 (ng/m	DAC IC50 (uM)	Fxn >2X (uM)	剩余% 6h Hum
F7		IA	3.50	71	A	A	A	ND	ND	C	ND	C
F8		A	3.52	58	A	A	A	C	C	A	ND	A
F9		B	1.09	64	A	ND	A	ND	ND	A	ND	IA
F10		A	3.29	58	A	ND	A	A	A	C	ND	B
F11		A	2.07	64	A	B	A	A	A	A	ND	C
F12		A	2.38	58	A	A	A	A	A	A	A	A
F13		A	3.10	58	A	A	A	A	A	ND	ND	B
F14		A	4.15	58	A	A	A	A	A	B	A	C
F15		A	2.43	79	A	A	A	A	A	B	A	A
F16		A	2.37	70.7	A	A	A	ND	ND	ND	ND	C
F17		A	3.37	58.4	A	A	A	ND	ND	ND	ND	C
F18		A	1.87	70.7	A	A	A	ND	ND	ND	ND	C
F19		A	1.71	78.6	A	B	A	ND	ND	ND	ND	A
F20		A	2.88	58.3	B	B	A	ND	ND	ND	ND	A

[0566] 化合物对物体识别的长期记忆的作用

[0567] 将C57BL/6J雄性小鼠处理1-2分钟持续5天并且在物体不存在下使其习惯于实验设备5分钟/天持续连续4天。在训练试验期间,将小鼠放置在具有两个相同物体的实验设备中并且允许其探索这些物体持续3分钟,这不会产生短期或长期记忆(Stefanko等,2009)。紧随训练,使小鼠接受皮下注射媒介物(20%甘油、20%PEG 400、20%丙二醇以及100mM乙酸钠,pH 5.4)、参考化合物1(RGFP109,I类HDAC抑制剂)(3、10、30mg/kg)、参考化合物2(RGFP136(3、10、30mg/kg))或化合物D2(3、10、30mg/kg)。24-小时之后,使用物体识别记忆任务(ORM)针对记忆保留(5分钟)对小鼠进行测试,其中熟悉的物体被新的一个替代。对所有训练和测试试验进行录像并且由对处理条件和受试者的基因型不知情的个体进行分析。当小鼠的头朝向物体定位于1cm的距离内时或当鼻子在接触物体时,小鼠被评分为探索物体。记录相对探索时间并且由鉴别指数[DI=(t新-t熟悉)/(t新+t熟悉)×100]表示。

[0568] 与媒介物处理的小鼠相比,所有剂量的化合物显著增强长期记忆形成(图1)。在RGFP 109和136情况下观察到剂量依赖性作用,但对于D2不存在剂量作用。对于D2观察到的剂量作用的缺乏可能是由于其增强的脑渗透,以使得3mg/kg足以产生完全行为作用。参见图1。

[0569] 已经描述了多个实施方案。然而,应了解可在不脱离本公开的精神和范围的情况下作出各种修改。因此,其他实施方案在以下权利要求的范围内。

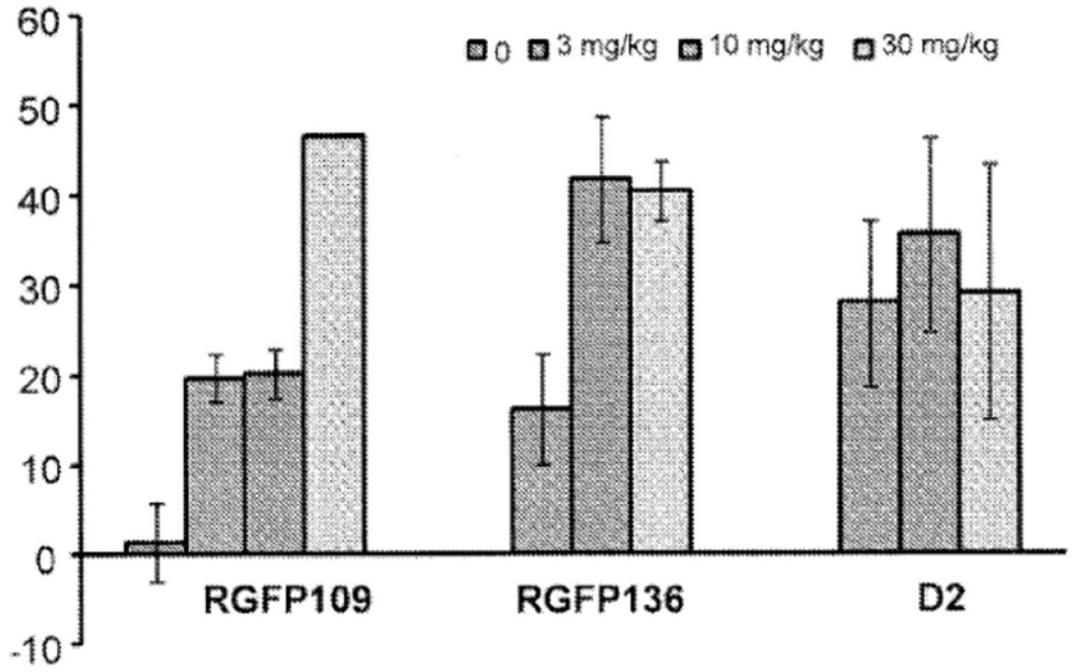


图1