(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 105669540 A
(43)申请公布日 2016.06.15

(21)申请号 201610083959.5

(22)申请日 2010.01.26

(30)优先权数据
0901406.9 2009.01.28 GB
0912383.7 2009.07.16 GB

(62)分案原申请数据
201080009752.4 2010.01.26

(71)申请人 卡鲁斯治疗有限公司
地址 英国汉普郡

(72)发明人 史蒂芬·约瑟夫·沙特尔沃思
西里列·达维·托马西

(74)专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司 11227
代理人 顾晋伟 蔡胜有

(51)Int.Cl.
C07D 213/74(2006.01)
C07D 401/12(2006.01)
C07D 213/56(2006.01)
A61K 31/444(2006.01)
A61K 31/4709(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
A61P 35/02(2006.01)
A61P 9/00(2006.01)
A61P 17/00(2006.01)
A61P 19/02(2006.01)
A61P 1/04(2006.01)
A61P 9/04(2006.01)
A61P 29/00(2006.01)
A61P 17/06(2006.01)
A61P 17/10(2006.01)
A61P 17/02(2006.01)

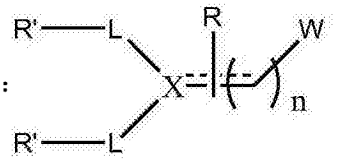
权利要求书2页 说明书44页

(54)发明名称

Scriptaid电子等排体及其在治疗中的用途

(57)摘要

本发明涉及Scriptaid电子等排体及其在治疗中的用途。更具体的本发明涉及式(I)的化合物：

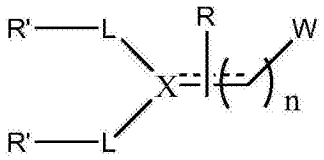


(I)

或其可药用盐，其中：┈是双键并且X是C；或者┈是单键并且X是N、CH或CQR_1；以及其中：n是1-10；R是H或QR_1；每个R'独立地选自H和QR_1；每个Q独立地选自键、CO、NH、S、SO、SO_2或O；每个R_1独立地选自C_1-C_{10}烷基、C_2-C_{10}烯基、C_2-C_{10}炔基、取代或未取代的芳基或杂芳基、酰基、C_1-C_{10}环烷基、卤素、C_1-C_{10}烷基芳基或C_1-C_{10}杂环烷基；L是含氮杂芳基；以及W是锌螯合残基。所述化合物可用于治疗或预防由组蛋白脱乙酰酶(HDAC)介导的病症。

CN 105669540 A

1.下式的化合物：



或其可药用盐，

其中：

┅是双键并且X是C；或者

┅是单键并且X是N、CH或CQR$_1$；以及

其中：

n是1-10；

R是H或QR$_1$；

每个R'独立地选自H和QR$_1$；

每个Q独立地选自键、CO、NH、S、SO、SO$_2$或O；

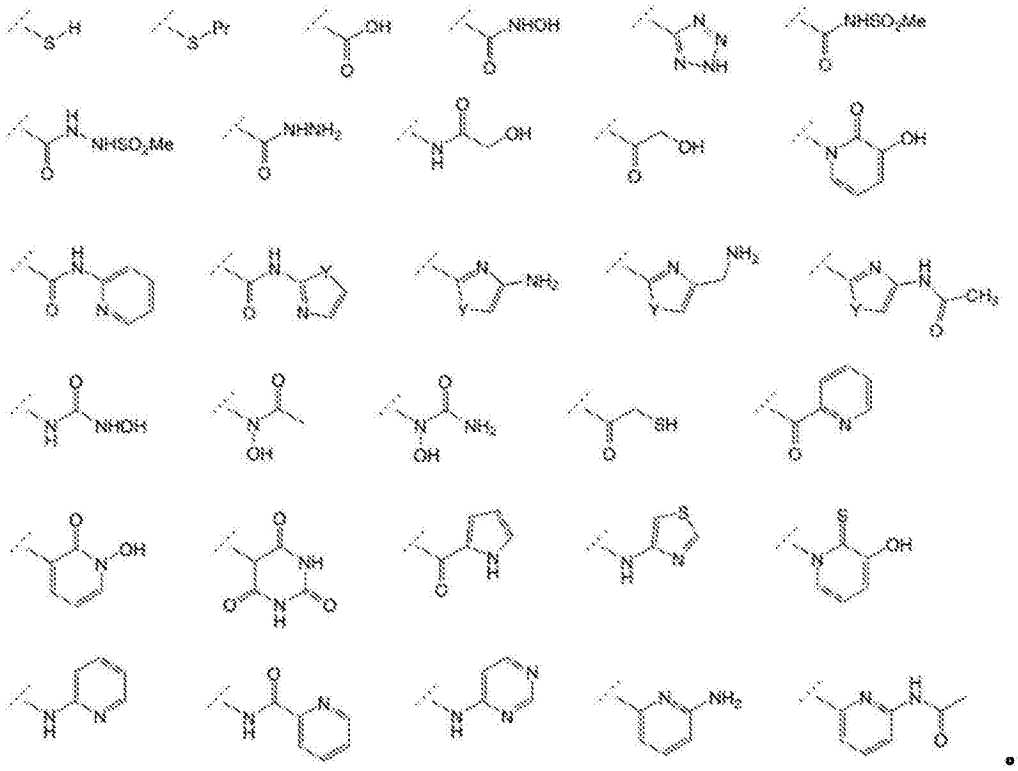
每个R$_1$独立地选自C$_1$-C$_{10}$烷基、C$_2$-C$_{10}$烯基、C$_2$-C$_{10}$炔基、取代或未取代的芳基或杂芳基、酰基、C$_1$-C$_{10}$环烷基、卤素、C$_1$-C$_{10}$烷基芳基或C$_1$-C$_{10}$杂环烷基；

L是含氮杂芳基；以及

W是锌螯合残基。

2.权利要求1的化合物，其中至少一个L是吡啶基或苯并稠合吡啶基。

3.权利要求1或2的化合物，其中W选自：



4.权利要求3的化合物，其中W是-COOH、-CONHOH、-CONHSO$_2$CH$_3$、-CONHNHSO$_2$CH$_3$、-CONHNH$_2$、-CONH(2-吡啶基)或-NHCONHOH。

5.权利要求4的化合物，其中W是-CONHOH。

6.前述权利要求中任一项的化合物，其中至少一个R'是H、C_1-C_{10}烷基或O-(C_1-C_{10}烷基)。

7.权利要求1-5中任一项的化合物，其中至少一个R'是取代或未取代的芳基或O-(取代或未取代的芳基)。

8.权利要求7的化合物，其中至少一个R'是取代有卤素、氨基或C_1-C_{10}烷基的芳基，或者取代有卤素、氨基或C_1-C_{10}烷基的O-芳基。

9.前述权利要求中任一项的化合物，其中n是3-6。

10.前述权利要求中任一项的化合物，其中 $\mathbf{X}_{\cdots}$ 是C=。

11.前述权利要求中任一项的化合物，其中 $\mathbf{X}_{\cdots}$ 是N-。

12.前述权利要求中任一项的化合物，如本文中所示例。

13.前述权利要求中任一项的化合物，其用于治疗。

14.前述权利要求中任一项的化合物，其用于治疗或预防由组蛋白脱乙酰酶(HDAC)介导的病症。

15.权利要求14的化合物，其中所述病症是癌症、心肌肥大、慢性心力衰竭、炎症、心血管疾病、血红蛋白病、地中海贫血、镰状细胞病、CNS病、自身免疫性疾病、糖尿病、骨质疏松症、MDS、良性前列腺肥大、子宫内膜异位症、口腔粘膜白斑、遗传相关的代谢失调、感染、Rubens-Taybi、脆性X综合征或α-1抗胰蛋白酶缺乏。

16.权利要求14或权利要求15的化合物，其中所述病症是慢性淋巴细胞性白血病、乳腺癌、前列腺癌、卵巢癌、间皮瘤、T细胞淋巴瘤、心脏肥大、慢性心力衰竭、皮肤炎症(特别是银屑病、痤疮或湿疹)、肌肉骨骼炎症(特别是类风湿关节炎、幼年型类风湿关节炎、强直性脊柱炎或骨关节炎)、或消化道炎症(特别是炎性肠病、克罗恩病、溃疡性结肠炎或肠易激综合征)。

17.权利要求1-12中任一项的化合物，用于加速伤口愈合、保护毛囊或用作免疫抑制剂。

18.一种药物组合物，其包含权利要求1-10中任一项的化合物以及可药用载体或稀释剂。

19.权利要求18的组合物，其是适于口服、经直肠、胃肠外、鼻内或经皮施用或者通过吸入或栓剂施用的形式。

20.权利要求19的组合物，其是颗粒剂或片剂的形式，优选舌下片剂、胶囊、锭剂、糖锭、水或油混悬剂、或可分散粉末。

21.权利要求1至12中任一项的化合物在制备用于治疗或预防由HDAC介导之病症的药物中的用途。

22.权利要求21的用途，其中所述病症是权利要求13至15中任一项所定义的病症。

23.一种产品，包含(a)权利要求1-12中任一项的化合物，以及(b)另一种HDAC抑制剂，用于同时、分开或依次施用用于治疗或预防由HDAC介导的病症。

24.一种产品，包含(a)权利要求1-12中任一项的化合物，以及(b)另一种化疗剂或抗肿瘤剂，用于同时、分开或依次施用用于治疗或预防癌症。

Scriptaid电子等排体及其在治疗中的用途

[0001] 本申请是名为“Scriptaid电子等排体及其在治疗中的用途”、申请日为2010年1月26日、申请号为201080009752.4的中国发明专利申请的分案申请。申请201080009752.4是根据专利合作条约提交的国际申请PCT/GB2010/050116进入中国国家阶段的国家申请。

技术领域

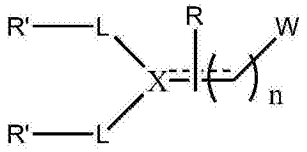
[0002] 本发明涉及用作组蛋白脱乙酰酶(histone deacetylase,HDAC)抑制剂并因此具有治疗用途的新化合物。

背景技术

[0003] HDAC是催化乙酰化赖氨酸残基水解的锌金属酶。在组蛋白中,这使赖氨酸回到其质子化状态,并且是真核转录调控的普遍机制,其结果是DNA在核小体中紧密包装。此外,可逆的赖氨酸乙酰化是非组蛋白蛋白质的重要调节过程。因此,能调节HDAC的化合物具有重要的治疗潜能。

发明内容

[0004] 下式的化合物:

[0005] 

[0006] 或其可药用盐,

[0007] 其中:

[0008] …是双键并且X是C;或者

[0009] …是单键并且X是N、CH或CQR1;以及

[0010] 其中:

[0011] n是1-10;

[0012] R是H或QR1;

[0013] 每个R’独立地选自H和QR1;

[0014] 每个Q独立地选自键、CO、NH、S、SO、SO2或O;

[0015] 每个R1独立地选自C1-C10烷基、C2-C10烯基、C2-C10炔基、取代或未取代的芳基或杂芳基、酰基、C1-C10环烷基、卤素、C1-C10烷基芳基或C1-C10杂环烷基;

[0016] L是含氮杂芳基;以及

[0017] W是锌螯合残基。

[0018] 本发明的化合物可用作HDAC抑制剂。

[0019] 除非另外指明,否则本说明书中所用的术语“烷基”指具有1至10个碳原子的直链或支链烷基部分,包括例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、戊基、己基、庚基、辛基和癸基。优选地,其为可以是直链或支链的C1-C6烷基或部分。通常,其为C1-C4烷基或部分,

例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基和叔丁基。优选的实例包括甲基、异丙基和叔丁基。

[0020] 术语“烯基”指具有2至10个碳原子并另外具有一个双键(需要时，其立体化学为E或Z)的直链或支链烷基部分。优选地，其为可以是直链或支链的C_2-C_6烯基或部分。通常，其为C_2-C_4烯基或部分。优选地，所述烯基为单不饱和或二不饱和的，更优选为单不饱和的。实例包括乙烯基、烯丙基、1-丙烯基、异丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基和2-丁烯基以及2-甲基-2-丙烯基。

[0021] 术语“炔基”指具有2至10个碳原子并另外具有一个三键的直链或支链烷基部分。优选地，其为C_2-C_6炔基，更优选为C_2-C_4炔基。该术语包括例如乙炔基、1-丙炔基和1-丁炔基以及2-丁炔基。

[0022] 术语“芳基”指任选取代的苯基或萘基，包括苯并稠合体系。

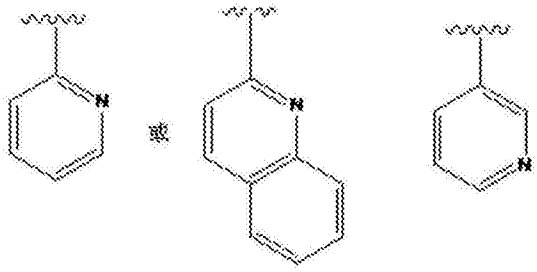
[0023] 术语“杂芳基”指具有5至12个环原子并且至少一个原子选自O、N和S的芳香体系。该术语包括苯并稠合体系。该术语包括例如吡啶基(pyridyl)、吡咯基、吡啶基(pyridinyl)、二唑基、二噻基、三唑基、三噻基、四唑基、呋喃基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、苯并稠合呋喃基、噻吩基、吡啶基(pyridyl)、吡咯基、哒嗪基、吡嗪基、嘧啶基、苯并稠合吡啶基、吲哚基、苯并呋喃基、喹啉基、异喹啉基或喹唑啉基。这些环可通过碳或氮相连。“杂芳基”可以是任选取代的。

[0024] 术语“杂环烷基”意指“杂芳基”的任何部分或完全饱和的类似物。“杂环”是杂芳基和杂环烷基的通称。“环烷基”意指杂环的碳环类似物，例如环戊基或环己基。“环烯基”是指环中包含一个或更多个双键的环烷基。

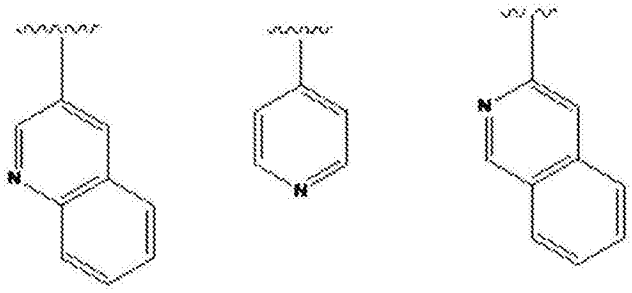
[0025] 术语“杂烷基”指其中一个或更多个碳原子被诸如N、O或S的杂原子替换的烷基链，前提是当存在一个以上这样的杂原子时，它们被至少两个碳原子分开。

[0026] 上文所述的一些基团，例如芳基和杂芳基可以是“任选取代的”。这些取代基的实例是烷基、烯基、炔基、杂芳基，并且这些基团包含诸如N、O或S的杂原子，以及诸如F或Cl的卤素。

[0027] 在一个优选的实施方案中，至少一个L选自吡啶基或苯并稠合吡啶基。在一个更优选的实施方案中，至少一个L选自：

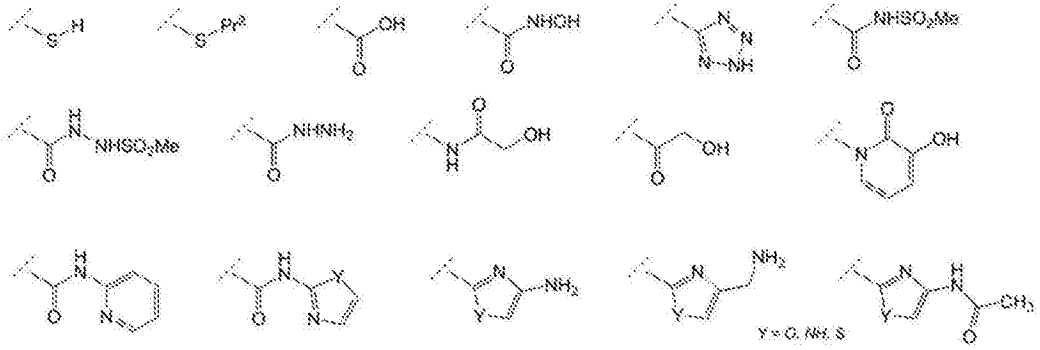


[0028]

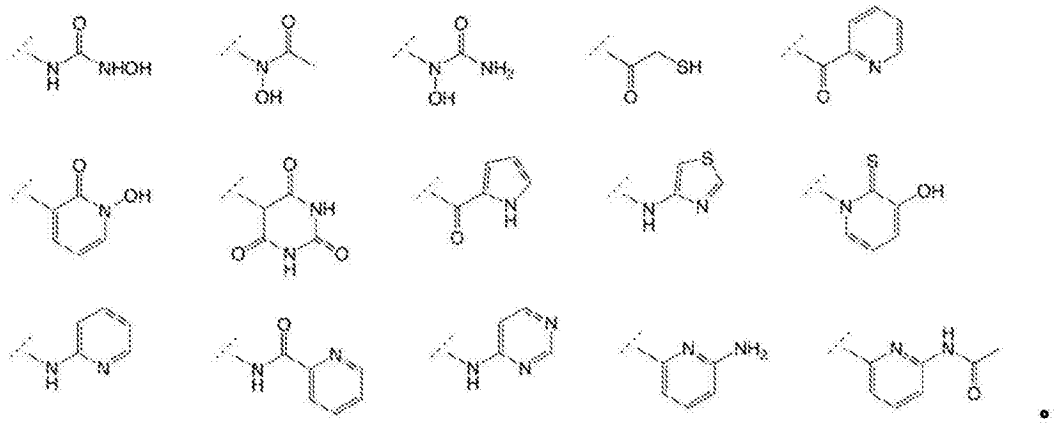


[0029] 基团W是锌螯合残基。优选地，其是能与HDAC活性位点中的锌结合的亲金属基团(metallophile)。合适的亲金属基团是本领域技术人员公知的那些。

[0030] 在一个优选的实施方案中，W选自：



[0031]



[0032] 优选地，W是-COOH、-CONHOH、$CONHSO_2CH_3$、$-CONHNHSO_2CH_3$、$-CONHNH_2$、-CONH(2-吡啶基)或-NHCONHOH。甚至更优选地，W是-CONHOH。

[0033] 优选地，n是3-6。

[0034] 在一个优选的实施方案中，至少一个R'是H、C_1-C_{10}烷基或O-(C_1-C_{10}烷基)。优选地，至少一个R'是取代或未取代的芳基或者O-(取代或未取代的芳基)。优选地，至少一个R'是

芳基或O-芳基，其中每个可被卤素、氨基或C_1-C_{10}烷基取代。芳基的任何位置均可被取代。所述芳基可以是单取代的、二取代的或三取代的。

[0035] R'可以取代L基团即含氮杂芳基的任何环原子上。

[0036] 本发明的药物组合物包含上文所定义的化合物和可药用载体或稀释剂。本发明的药物组合物通常包含高达85wt％的本发明化合物。更典型地，其包含高达50wt％的本发明化合物。优选的药物组合物是无菌和无热原的。此外，本发明提供的药物组合物通常包含作为基本上纯的光学异构体的本发明化合物。优选地，所述药物组合物包含本发明化合物的可药用盐形式。

[0037] 本文所用的可药用盐是与可药用酸或碱形成的盐。可药用酸包括无机酸，例如氢氯酸、硫酸、磷酸、焦磷酸(diphosphoric acid)、氢溴酸或硝酸，以及有机酸，例如柠檬酸、富马酸、马来酸、苹果酸、抗坏血酸、琥珀酸、酒石酸、苯甲酸、乙酸、甲磺酸、乙磺酸、水杨酸、硬脂酸、苯磺酸或对甲苯磺酸。可药用碱包括碱金属(例如钠或钾)以及碱土金属(例如钙或镁)的氢氧化物以及有机碱，例如烷基胺、芳基胺或杂环胺。

[0038] 为避免疑义，本发明还包括在体内反应得到本发明化合物的前药。

[0039] 已发现本发明的化合物是HDAC抑制剂。因此，本发明的化合物治疗性地可用于治疗受HDAC活性影响的病症。

[0040] 本发明的化合物可通过对本领域技术人员而言显而易见的合成路线(例如基于实施例)来制备。

[0041] 已发现本发明的化合物是HDAC的抑制剂。本发明的化合物因此是治疗上有用的。

[0042] 本发明的化合物和包含其的组合物可以多种剂型施用。在一个实施方案中，包含本发明化合物的药物组合物可配制为适于口服、经直肠、胃肠外、鼻内或经皮施用或者通过吸入或栓剂施用的形式。典型的施用途径为胃肠外、鼻内或经皮施用或通过吸入施用。

[0043] 本发明的化合物可口服施用，例如作为片剂、锭剂、糖锭、水或油混悬剂、可分散粉末或颗粒剂。本发明的优选药物组合物是适于口服施用的组合物，例如片剂和胶囊剂。

[0044] 本发明的化合物还可胃肠外施用，即通过皮下、静脉内、肌肉内、胸骨内(intrasternally)、经皮方式或通过输注技术施用。所述化合物也可以作为栓剂施用。

[0045] 本发明的化合物还可通过吸入施用。与许多通过口服途径施用的药物相比，吸入性药物的优势在于其直接递送到供血丰富的区域。因此，由于肺泡具有巨大的表面积和丰富的血液供应并且避免了首过代谢，所以其吸收非常快。另一个优点是可以治疗肺系统疾病，使得通过吸入递送将药物递送到需要治疗的细胞附近。

[0046] 本发明还提供了含所述药物组合物的吸入装置。通常，所述装置为定量吸入器(MDI)，其含可药用的化学抛射剂以将药物推出吸入器。

[0047] 本发明的化合物还可通过鼻内施用方式施用。鼻腔的高渗透性组织非常易于接受药物并快速有效地将其吸收，远大于片剂形式的药物。鼻腔药物递送的痛苦和侵入性比注射剂的小，患者产生更少的焦虑。通过该方法，吸收非常迅速并且通常避免了首过代谢，从而降低患者之间的变异性。此外，本发明还提供了包含该药物组合物的鼻内装置。

[0048] 本发明的化合物还可通过经皮施用方式来施用。因此，本发明还提供了包含本发明化合物的经皮贴剂。

[0049] 本发明的化合物还可通过舌下施用方式施用。因此，本发明还提供了包含本发明

化合物的舌下片剂。

[0050] 本发明的化合物也可与降低通过患者正常代谢之外过程使物质降解的药剂一起配制，所述药剂例如为抗菌剂，或者可能存在于患者体内或存在于生活在患者身体上或体内之寄居或寄生生物体内的能够降解所述化合物的蛋白酶的抑制剂。

[0051] 口服用液体分散剂可以为糖浆、乳剂和混悬剂。

[0052] 混悬剂和乳剂可包含例如天然树胶、琼脂、藻酸钠、果胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素或聚乙烯醇作为载体。肌肉内注射用混悬剂或溶液可包含与所述活性化合物一起的可药用载体，例如无菌水、橄榄油、油酸乙酯、二醇(例如丙二醇)以及需要时适量的盐酸利多卡因。

[0053] 注射或输注用溶液可包含例如无菌水作为载体，或者优选它们可以为无菌的等渗盐水溶液的形式。

[0054] 在一个实施方案中，本发明的化合物可与另一种已知的HDAC抑制剂(例如SAHA)联用。在该实施方案中，可配制联用产品，使其包含每种药物，用于同时、分开或依次施用。

[0055] 本发明的化合物可用于癌症的治疗和预防，并且可用于单一治疗或联合治疗中。当用于联合治疗中时，本发明的化合物通常与小化合物例如铂复合物、抗代谢药、DNA拓扑异构酶抑制剂、辐射、基于抗体的疗法(例如赫赛汀(herceptin)和利妥希单抗(rituximab))、抗癌疫苗、基因疗法、细胞疗法、激素疗法或细胞因子疗法一起使用。

[0056] 在本发明的一个实施方案中，本发明的化合物与另一种化疗剂或抗肿瘤剂联合用于癌症的治疗。所述其它化疗剂或抗肿瘤剂的实例包括铂复合物(包括顺铂和卡铂)、米托蒽醌、长春花生物碱(例如长春新碱和长春碱)、蒽环类抗生素(例如柔红霉素和阿霉素)、烷化剂(例如苯丁酸氮芥和美法仑)、紫杉烷类(例如紫杉醇)、抗叶酸剂(例如氨甲喋呤和拓优得(tomudex))、表鬼臼毒素(例如依托泊苷)、喜树碱(例如伊立替康及其活性代谢物SN38)以及DNA甲基化抑制剂(例如WO02/085400中公开的DNA甲基化抑制剂)。

[0057] 因此，本发明提供了一种产品，其包含本发明的化合物以及另一种化疗剂或抗肿瘤剂作为联用制剂在缓解癌症中同时、分开或依次施用。本发明还提供了本发明化合物在制备通过与其它化疗剂或抗肿瘤剂共施用来缓解癌症的药物中的用途。本发明化合物和所述其它药剂可以任何次序施用。在这两种情形下，本发明化合物和所述其它药剂可一起施用或按照医师确定的任何次序分开施用。

[0058] HDAC被认为是若干不同疾病的病理和/或症状的原因，因此，通过抑制HDAC来降低对象中HDAC活性可用于从治疗学上解决这些疾病状态。可用本发明的HDAC抑制剂治疗的各种疾病的实例如本文中所述。

[0059] 可使用本发明HDAC抑制剂来治疗的一组适应症为涉及不希望的或不受控制的细胞增殖的那些。这些适应症包括良性肿瘤、各种类型的癌症例如原发性肿瘤和肿瘤转移、再狭窄(例如冠状动脉、颈动脉和脑损伤)、内皮细胞的异常刺激(动脉粥样硬化)、因外科手术而致的身体组织损伤、异常的伤口愈合、异常的血管生成、产生组织纤维化的疾病、重复性运动失调、非高度血管化的组织失调以及与器官移植相关的增殖反应。HDAC抑制剂更具体的适应症包括但不限于前列腺癌、肺癌、急性白血病、多发性骨髓瘤、膀胱癌、肾癌、乳腺癌、结肠直肠癌、神经母细胞瘤和黑素瘤。

[0060] 在一个实施方案中，提供了一种治疗与不希望的和不受控制的细胞增殖相关的疾

病的方法。所述方法包括向患有不受控制的细胞增殖的对象施用治疗有效量的本发明的HDAC抑制剂，以减轻所述不受控制的细胞增殖。所施用抑制剂的具体剂量将取决于疾病状态的严重程度、施用途径和相关因素，这可由主治医师确定。通常，可接受的有效日剂量为足以有效减慢或消除不受控制的细胞增殖的量。

[0061] 本发明的HDAC抑制剂还可与抑制不希望的和不受控制的细胞增殖的其它药剂联合使用。可与本发明HDAC抑制剂联合使用的其它抗细胞增殖剂的实例包括但不限于维甲酸及其衍生物、2-甲氧基雌二醇、Angiostatin™蛋白、Endostatin™蛋白、苏拉明、角鲨胺(squalamine)、金属蛋白酶-I的组织抑制剂、金属蛋白酶-2的组织抑制剂、纤维蛋白溶酶原活化因子抑制剂-1、纤维蛋白溶酶原活化因子抑制剂-2、软骨源性抑制剂、紫杉醇、血小板因子4、硫酸鱼精蛋白(鲱精蛋白)、硫酸化甲壳质衍生物(由雪花蟹壳制得)、硫酸化多糖肽聚糖复合物(sp-pg)、星孢菌素、基质代谢调节剂，包括例如脯氨酸类似物((1-氮杂环丁烷-2-羧酸(LACA)、顺式羟脯氨酸、d,l-3,4-脱氢脯氨酸、硫代脯氨酸)、β-氨基丙腈富马酸酯、4-丙基-5-(4-吡啶基)-2(3H)-噁唑酮；氨甲喋呤、米托蒽醌、肝素、干扰素、2巨球蛋白-血清、chimp-3、抑凝乳蛋白酶素、β-环糊精十四硫酸酯、依波尼霉素(eponemycin)；烟曲霉素、硫代苹果酸金钠、d-青霉胺(CDPT)、β-1-抗胶原酶-血清、α-2-抗纤维蛋白溶酶、比生群、氯苯扎利二钠、正-(2-羧苯基-4-氯邻氨基苯甲酸酸二钠或“CCA”、沙立度胺、抑制血管的类固醇(angiostatic steroid)、羧基氨基咪唑；金属蛋白酶抑制剂例如BB94。其它可使用的抗血管生成剂包括抗体，优选针对这些血管生长因子的单克隆抗体：bFGF、aFGF、FGF-5、VEGF亚型、VEGF-C、HGF/SF和Ang-1/Ang-2。Ferrara N.和Alitalo,K.“Clinical application of angiogenic growth factors and their inhibitors”(1999)Nature Medicine 5:1359-1364。

[0062] 通常，良性肿瘤中的细胞保持其分化特征而不以完全不受控制的方式分裂。良性肿瘤通常是局限性和非转移性的。可用本发明HDAC抑制剂治疗的特定类型的良性肿瘤包括血管瘤、肝细胞腺瘤、海绵状血管瘤、局灶性结节状增生、听神经瘤、神经纤维瘤、胆管腺瘤、囊形腺瘤(cystanoma)、纤维瘤、脂肪瘤、平滑肌瘤、间皮瘤、畸胎瘤、粘液瘤、结节状再生性增生、沙眼和化脓性肉芽肿。

[0063] 在恶性肿瘤的情形下，细胞变成未分化状态，对身体的生长控制信号无响应，并以不受控制的方式增殖。恶性肿瘤是侵入性的，并且能扩散到远处部位(转移)。恶性肿瘤通常分为两类：原发性的和继发性的。原发性肿瘤直接发生于其所在的组织。继发性肿瘤或转移瘤为源自体内别处但现已扩散到远处器官的肿瘤。常见的转移途径是直接生长到相邻结构中、通过血管或淋巴系统扩散以及沿组织平面和体隙(腹膜液、脑脊髓液等)走行。

[0064] 可用本发明HDAC抑制剂治疗的癌或恶性肿瘤(原发性或继发性的)的具体类型包括但不限于白血病、乳腺癌、皮肤癌、骨癌、前列腺癌、肝癌、肺癌、脑癌、喉癌、胆囊癌、胰腺癌、直肠癌、甲状旁腺癌、甲状腺癌、肾上腺癌、神经组织癌、头颈癌、结肠癌、胃癌、支气管癌、肾癌、基底细胞癌、溃疡型和乳头型的鳞状细胞癌、转移性皮肤癌、骨肉瘤、尤文氏肉瘤、网状细胞肉瘤、骨髓瘤、巨细胞瘤、小细胞肺肿瘤、胆结石、胰岛细胞瘤、原发性脑瘤、急性和慢性淋巴细胞和粒细胞肿瘤、毛细胞肿瘤、腺瘤、增生、髓质癌、嗜铬细胞瘤、粘膜神经瘤(mucosal neuromas)、肠神经节瘤、增生性角膜神经肿瘤、马方样体态肿瘤(marfanoid habitus tumour)、维尔姆斯瘤、精原细胞瘤、卵巢瘤、平滑肌肿瘤(leiomyomater tumour)、

宫颈发育异常和原位癌、神经母细胞瘤、视网膜母细胞瘤、软组织肉瘤、恶性类癌、局部皮肤损伤、蕈样真菌病、横纹肌肉瘤、卡波西肉瘤、骨源性肉瘤和其它肉瘤、恶性高钙血症、肾细胞肿瘤、真性红细胞增多症、腺癌、多形性胶质母细胞瘤、白血病、淋巴瘤、恶性黑素瘤、表皮样癌以及其它癌和肉瘤。

[0065] 本发明的HDAC抑制剂还可用来治疗因外科手术中身体组织损伤引起的异常细胞增殖。这些损伤可能起因于多种外科手术过程(例如关节外科、肠外科和瘢痕疙瘩)而产生。可用本发明的HDAC抑制剂治疗的产生纤维化组织的疾病包括肺气肿。可用本发明治疗的重复性运动失调包括腕管综合征。可用本发明治疗的细胞增生症的一个实例是骨肿瘤。

[0066] 可用本发明的HDAC抑制剂治疗的与器官移植相关的增殖反应包括促进可能的器官排斥或相关并发症的增殖性反应。具体而言,这些增殖性反应可发生在心、肺、肝、肾和其它身体器官或器官系统的移植过程中。

[0067] 可用本发明治疗的异常血管生成包括伴随以下病症的那些异常血管生成:类风湿性关节炎、与缺血再灌注有关的脑水肿和损伤、脑皮层缺血、卵巢增生和血管过多、多囊卵巢综合征、子宫内膜异位、银屑病、糖尿病性视网膜病和其它眼血管生成病例如早产儿视网膜病变(晶状体后纤维增生症)、黄斑变性、角膜移植排斥、神经肌肉性青光眼(neuroscular glaucoma)和Oster Webber综合征。

[0068] 可利用本发明治疗的与不受控制的血管生成相关的疾病的实例包括但不限于视网膜/脉络膜新血管生成和角膜新血管形成。包括视网膜/脉络膜新血管生成的一些病症的实例包括但不限于贝斯特病、近视、视窝、斯塔加特病、佩吉特病、静脉阻塞、动脉闭塞、镰刀形红细胞贫血症、肉瘤、梅毒、弹性假黄色瘤(pseudoxanthoma elasticum)、颈动脉阻塞病(carotid apo structive diseases)、慢性葡萄膜炎/玻璃体炎、分枝杆菌感染、莱姆病、系统性红斑狼疮、早产儿视网膜病变、伊尔斯病、糖尿病性视网膜病、黄斑变性、贝赫切特病(Bechet's diseases)、引起视网膜炎或脉络膜炎的感染、推定的眼组织胞浆菌病、睫状体平坦部炎、慢性视网膜脱离、高粘稠度综合征、弓形体病、外伤和激光后并发症、与虹膜变红(角新血管化)相关的疾病以及纤维血管或纤维组织的异常增生引起的疾病(包括各种形式的增生性玻璃体视网膜病变)。角膜新血管生成的实例包括但不限于流行性角结膜炎、维生素A缺乏症、隐形眼镜超戴症、异位性角膜炎、上部角膜缘角膜炎、翼状胬肉、干燥性角膜炎、干燥综合征、酒渣鼻痤疮(acne rosacea)、小水疱病(phylectenulosis)、糖尿病性视网膜病变、早产儿视网膜病变、角膜移植排斥、蚕食性角膜溃疡、Terrien角膜边缘变性、边缘性角质层分离、多动脉炎、Wegener结节病、巩膜炎、类天疱疮放射状角膜切开术、新生血管性青光眼和晶状体后纤维形成、梅毒、分枝杆菌感染、脂质变性、化学性灼伤、细菌性溃疡、真菌性溃疡、单纯疱疹感染、带状疱疹感染、原虫感染和卡波西肉瘤。

[0069] 还可用本发明HDAC抑制剂来治疗与不受控制的血管生成相关的慢性炎症疾病。慢性炎症依赖于毛细管芽的连续形成以维持炎性细胞流入。炎性细胞的流入和存在产生肉芽肿,并因此维持慢性炎症状态。单独利用HDAC抑制剂或与其它抗炎剂联合抑制血管生成可防止肉芽肿形成,从而缓解疾病。慢性炎症疾病的实例包括但不限于炎性肠病(例如克罗恩病和溃疡性结肠炎)、银屑病、结节病和类风湿性关节炎。

[0070] 炎性肠病(例如克罗恩病和溃疡性结肠炎)的特征在于胃肠道中不同部位的慢性炎症和血管生成。例如,克罗恩病作为慢性透壁性炎性疾病出现,最常见影响远端回肠和结

肠，但也可见于从入口到肛门以及肛周区域的胃肠道的任何部分。患有克罗恩病的患者通常出现慢性腹泻并伴有腹痛、发热、食欲减退、体重减轻和腹胀。溃疡性结肠炎也是一种出现在结肠粘膜中的慢性非特异性的炎性溃疡性疾病，特征在于存在血性腹泻。这些炎性肠病通常是由遍及胃肠道的慢性肉芽肿炎症引起的，涉及被炎性细胞包围的新毛细血管芽。利用这些抑制剂抑制血管生成应抑制芽形成以及防止肉芽肿的形成。炎性肠病还表现出肠外表现，例如皮肤损伤。这些损伤的特征在于炎症和血管生成并且可出现在不同于胃肠道的多个部位。利用本发明的HDAC抑制剂抑制血管生成可减少炎性细胞的流入和防止损伤形成。

[0071] 结节病是另一种慢性炎性疾病，其特征在于多系统肉芽肿性病症。该疾病的肉芽肿可在身体的任何部位形成。因此，症状取决于肉芽肿的部位以及所述疾病是否是活动性的。所述肉芽肿是由提供炎性细胞连续供应的生成血管的毛细血管芽产生的。利用本发明的HDAC抑制剂可抑制血管生成，从而可抑制肉芽肿形成。银屑病也是一种慢性复发性炎性疾病，其特征在于不同大小的丘疹和斑。单独利用这些抑制剂或与其它抗炎剂联合的治疗应防止形成维持特征性损伤所必需的新血管以及减轻患者症状。

[0072] 类风湿性关节炎(RA)也是一种慢性炎性疾病，其特征在于周围关节的非特异性炎症。认为关节滑膜衬里中的血管血管生成。除了形成新血管网络以外，内皮细胞释放导致血管翳生长和软骨破坏的因子和活性氧物质。参与血管生成的因子可积极促进和帮助维持类风湿性关节炎的慢性炎症状态。单独利用本发明的HDAC抑制剂或者将其与其它抗RA剂联合的治疗可防止形成维持慢性炎症所必需的新血管。

[0073] 本发明的化合物还可用于治疗心脏/脉管系统疾病，例如肥大、高血压、心肌梗塞、再灌注、缺血性心脏病、心绞痛、心律不齐(arryhtmias)、高胆固醇血症、动脉粥样硬化以及中风。所述化合物还可用于治疗神经变性疾病/CNS病症，例如急性和慢性神经病，包括中风、亨廷顿舞蹈病、肌萎缩性侧索硬化症以及阿尔茨海默病。

[0074] 本发明的化合物还可用作抗微生物剂，例如抗菌剂。因此，本发明还提供了用于治疗细菌感染的化合物。本发明的化合物可用作对抗病毒、细菌、真菌和寄生虫感染的抗感染化合物。感染的实例包括原生动物寄生虫(包括疟原虫、微小隐孢子虫(cryptosporidium parvum)、刚地弓形虫(toxoplasma gondii)、神经元肉孢子虫(sarcocystis neurona)以及艾美秋虫(Eimeria sp.))感染。

[0075] 本发明的化合物特别适用于治疗不希望的或不受控制的细胞增殖，优选用于治疗良性肿瘤/增生和恶性肿瘤，更优选用于治疗恶性肿瘤，最优选用于治疗慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、乳腺癌、前列腺癌、卵巢癌、间皮瘤、T细胞淋巴瘤。

[0076] 在本发明的一个优选的实施方案中，本发明的化合物用于缓解癌症、心脏肥大、慢性心力衰竭、炎症、心血管疾病、血红蛋白病、地中海贫血、镰刀形红细胞病、CNS病、自身免疫性疾病、器官移植排斥、糖尿病、骨质疏松症、MDS、良性前列腺肥大、口腔粘膜白斑、遗传相关的代谢失调、感染、Rubens-Taybi、脆性X综合征或α-1抗胰蛋白酶缺乏症，或用于加速伤口愈合、用于保护毛囊或用作免疫抑制剂。

[0077] 通常，所述炎症为皮肤炎症(例如银屑病、痤疮和湿疹)、哮喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、类风湿性关节炎(RA)、炎性肠病(IBD)、克罗恩病或结肠炎。

[0078] 通常，所述癌症为慢性淋巴细胞性白血病、乳腺癌、前列腺癌、卵巢癌、间皮瘤或T

细胞淋巴瘤。

[0079] 通常，所述心血管疾病为高血压、心肌梗塞(MI)、缺血性心脏病(IHD)(再灌注)、心绞痛、心律失常、高胆固醇血症、高脂血症、动脉粥样硬化、中风、心肌炎、充血性心力衰竭、原发性和继发性即扩张性(充血性)心肌病、肥厚型心肌病、限制型心肌病、外周血管病、心动过速、高血压或血栓。

[0080] 通常，所述遗传相关的代谢失调为囊性纤维化(CF)、过氧化物酶体生物合成失调或肾上腺脑白质失养症。

[0081] 通常，本发明的化合物用作器官移植后的免疫抑制剂。

[0082] 通常，所述感染是病毒、细菌、真菌或寄生虫感染，尤其是金黄色葡萄球菌(S.aureus)，痤疮丙酸杆菌(P.acne)，假丝酵母菌(Candida)或曲霉菌(Aspergillus)的感染。

[0083] 通常，所述CNS病为亨廷顿病、阿尔茨海默病、多发性硬化或肌萎缩性侧索硬化。

[0084] 在该实施方案中，本发明的化合物可用于缓解癌症、心脏肥大、慢性心力衰竭、炎症、心血管疾病、血红蛋白病、地中海贫血、镰刀形红细胞病、CNS病、自身免疫性疾病、糖尿病或骨质疏松症，或者用作免疫抑制剂。

[0085] 本发明的化合物还可用于缓解慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、乳腺癌、前列腺癌、卵巢癌、间皮瘤、T细胞淋巴瘤、心脏肥大、慢性心力衰竭或皮肤炎症，特别是银屑病、痤疮或湿疹。

[0086] 本发明的化合物可用于治疗动物，优选用于治疗哺乳动物，更优选用于治疗人。

[0087] 合适的话，本发明化合物可预防性地用于降低这类疾病的发生率。

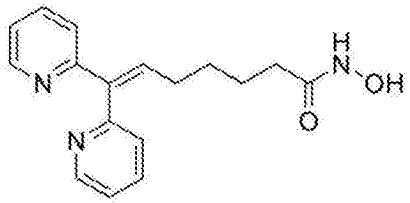
[0088] 在应用中，本发明化合物以治疗有效量施用给患者。根据具体化合物的活性、待治疗对象的年龄、体重和状况、疾病的类型和严重性以及施用频率和途径，典型的剂量为约0.001至50mg/kg体重。

[0089] 可用任何合适的测定方法来检测本发明化合物的HDAC抑制剂活性，例如WO2008/062201中所述的测定方法。通过该方法，实施例各化合物的IC_{50}值均小于1M。

具体实施方式

[0090] 通过下述实施例举例说明本发明。

[0091] 实施例1:N-羟基-7,7-二(吡啶-2-基)庚-6-烯酰胺

[0092] 

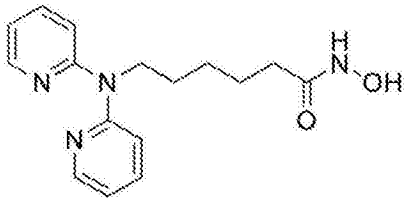
[0093] IC_{50}，总HDAC(HeLa细胞核提取物)＝0.95μM

[0094] IC_{50}，HDAC1＝0.158μM

[0095] IC_{50}，HDAC6＝0.068μM

[0096] IC_{50}，MCF7乳腺肿瘤细胞增殖抑制＝0.6μM。

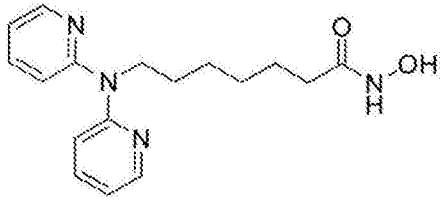
[0097] 实施例2:6-(二吡啶-2-基氨基)-N-羟基己酰胺

[0098] 

[0099] IC_{50},总HDAC(HeLa细胞核提取物)=2.49μM

[0100] IC_{50},MCF7乳腺肿瘤细胞增殖抑制=2.34μM。

[0101] 实施例3:7-(二吡啶-2-基氨基)-N-羟基庚酰胺

[0102] 

[0103] IC_{50},总HDAC(HeLa细胞核提取物)=0.245μM

[0104] IC_{50},HDAC1=0.458μM

[0105] IC_{50},HDAC2=1.54μM

[0106] IC_{50},HDAC3=0.710μM

[0107] IC_{50},HDAC4=0.307μM

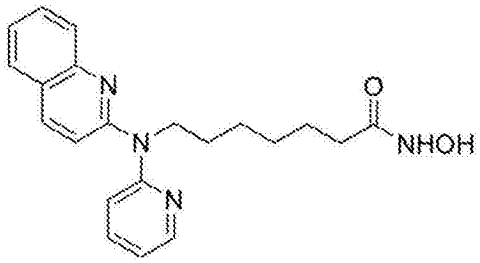
[0108] IC_{50},HDAC5=0.458μM

[0109] IC_{50},HDAC6=0.009μM

[0110] IC_{50},MCF7乳腺肿瘤细胞增殖抑制=0.466μM

[0111] IC_{50},TNFα抑制(LPS刺激的人PBMC)=0.1μM。

[0112] 实施例4:N-羟基-7-(吡啶-2-基(喹啉-2-基)氨基)庚酰胺

[0113] 

[0114] IC_{50},总HDAC(HeLa细胞核提取物)=0.081μM

[0115] IC_{50},HDAC1=0.071μM

[0116] IC_{50},HDAC2=0.212μM

[0117] IC_{50},HDAC3=0.062μM

[0118] IC_{50},HDAC4=0.545μM

[0119] IC_{50},HDAC5=0.123μM

[0120] IC_{50},HDAC6=0.016μM

[0121] IC_{50},HDAC7=0.157μM

[0122] IC_{50},HDAC8=0.312μM

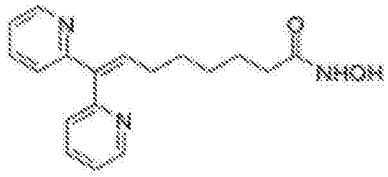
[0123] IC_{50},HDAC9=0.090μM

[0124] IC_{50},HDAC10=0.126μM

[0125] IC_{50},HDAC11＝0.112μM

[0126] IC_{50},MCF7乳腺肿瘤细胞增殖抑制＝0.146μM。

[0127] 实施例5:N-羟基-8,8-二(吡啶-2-基)辛-7-烯酰胺

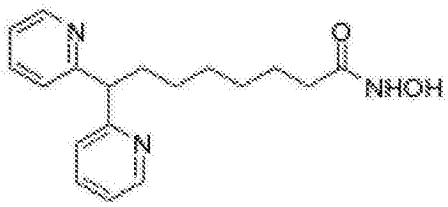
[0128] 

[0129] IC_{50},总HDAC(HeLa细胞核提取物)＝0.415μM

[0130] IC_{50},HDAC1＝0.642μM

[0131] IC_{50},HDAC6＝0.022μM

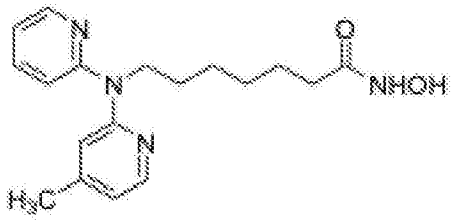
[0132] 实施例6:N-羟基-8,8-二(吡啶-2-基)辛-7-烯酰胺

[0133] 

[0134] IC_{50},总HDAC(HeLa细胞核提取物)＝0.396μM

[0135] IC_{50},MCF7乳腺肿瘤细胞增殖抑制＝0.445μM

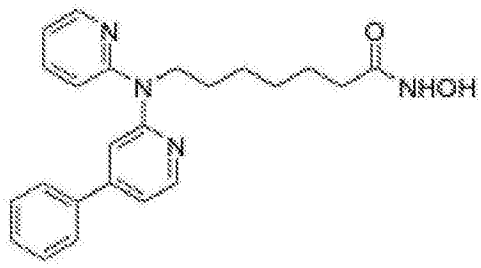
[0136] 实施例7:N-羟基-7-((4-甲基吡啶-2-基)(吡啶-2-基)氨基)庚酰胺

[0137] 

[0138] IC_{50},总HDAC(HeLa细胞核提取物)＝0.778μM

[0139] IC_{50},MCF7乳腺肿瘤细胞增殖抑制＝0.448μM。

[0140] 实施例8:N-羟基-7-((4-苯基吡啶-2-基)(吡啶-2-基)氨基)庚酰胺

[0141] 

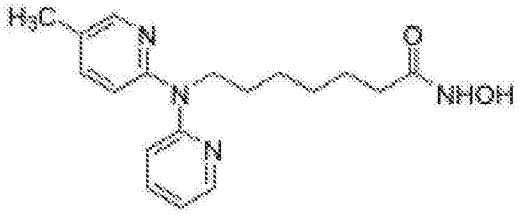
[0142] IC_{50},总HDAC(HeLa细胞核提取物)＝0.493μM

[0143] IC_{50},HDAC1＝0.116μM

[0144] IC_{50},HDAC6＝0.019μM

[0145] IC_{50},MCF7乳腺肿瘤细胞增殖抑制＝1.05μM

[0146] 实施例9:N-羟基-7-((5-甲基吡啶-2-基)(吡啶-2-基)氨基)庚酰胺

[0147] 

[0148] IC_{50},总HDAC(HeLa细胞核提取物)=0.337μM

[0149] IC_{50},HDAC1=0.453μM

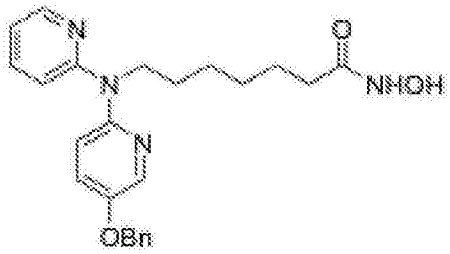
[0150] IC_{50},HDAC2=1.137μM

[0151] IC_{50},HDAC6=0.031μM

[0152] IC_{50},HDAC9=0.759μM

[0153] IC_{50},MCF7乳腺肿瘤细胞增殖抑制=0.697μM

[0154] 实施例10:7-((5-(苄氧基)吡啶-2-基)(吡啶-2-基)氨基)-N-羟基庚酰胺

[0155] 

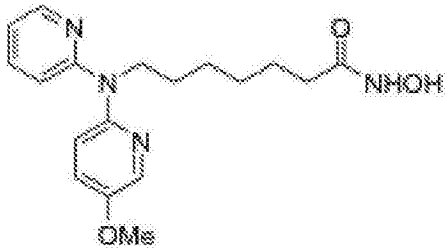
[0156] IC_{50},总HDAC(HeLa细胞核提取物)=1.07μM

[0157] IC_{50},HDAC1=0.182μM

[0158] IC_{50},HDAC6=0.057μM

[0159] IC_{50},MCF7乳腺肿瘤细胞增殖抑制=0.285μM。

[0160] 实施例11:N-羟基-7-((5-甲氧基吡啶-2-基)(吡啶-2-基)氨基)庚酰胺

[0161] 

[0162] IC_{50},总HDAC(HeLa细胞核提取物)=0.406μM

[0163] IC_{50},HDAC1=0.182μM

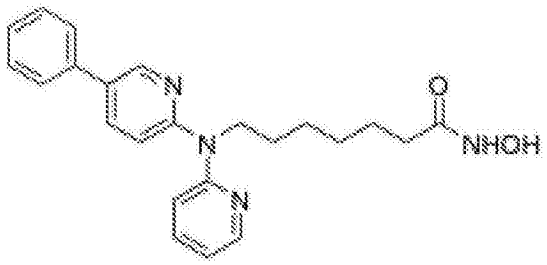
[0164] IC_{50},HDAC2=0.883μM

[0165] IC_{50},HDAC6=0.013μM

[0166] IC_{50},HDAC9=0.759μM

[0167] IC_{50},MCF7乳腺肿瘤细胞增殖抑制=0.292μM。

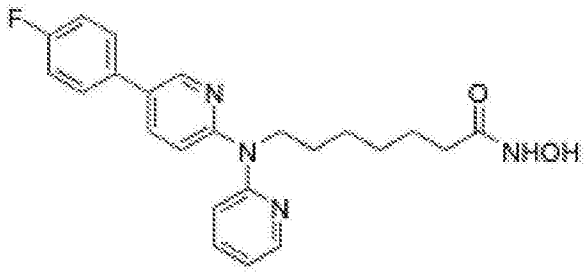
[0168] 实施例12:N-羟基-7-((5-苯基吡啶-2-基)(吡啶-2-基)氨基)庚酰胺

[0169] 

[0170] IC_{50},总HDAC(HeLa细胞核提取物)=0.310μM

[0171] IC_{50},MCF7乳腺肿瘤细胞增殖抑制=0.081μM

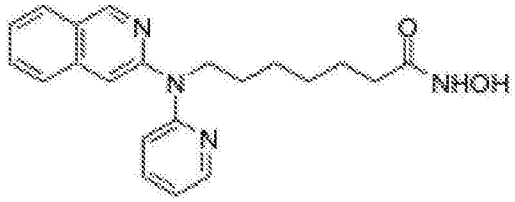
[0172] 实施例13:7-((5-(4-氟苯基)吡啶-2-基)(吡啶-2-基)氨基)-N-羟基庚酰胺

[0173] 

[0174] IC_{50},总HDAC(HeLa细胞核提取物)=0.521μM

[0175] IC_{50},MCF7乳腺肿瘤细胞增殖抑制=0.357μM

[0176] 实施例14:7-(异喹啉-3-基-吡啶-2-基-氨基)-庚酸羟基酰胺

[0177] 

[0178] IC_{50},总HDAC(HeLa细胞核提取物)=0.337μM

[0179] IC_{50},HDAC1=0.064μM

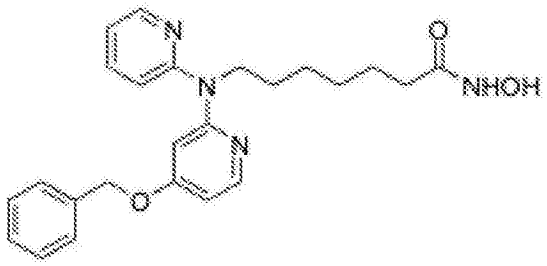
[0180] IC_{50},HDAC2=0.306μM

[0181] IC_{50},HDAC6=0.002μM

[0182] IC_{50},HDAC9=0.145μM

[0183] IC_{50},MCF7乳腺肿瘤细胞增殖抑制=0.169μM

[0184] 实施例15:7-[(4-苄氧基-吡啶-2-基)-吡啶-2-基-氨基]-庚酸羟基酰胺

[0185] 

[0186] IC_{50},总HDAC(HeLa细胞核提取物)=1.26μM

[0187] IC_{50},HDAC1=0.151μM

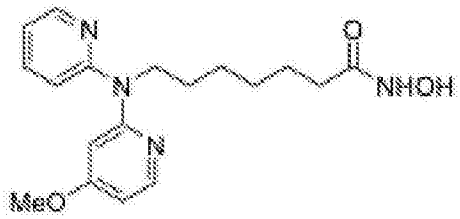
[0188] IC_{50},HDAC2=0.612μM

[0189] IC_{50},HDAC6＝0.003μM

[0190] IC_{50},HDAC9＝0.423μM

[0191] IC_{50},MCF7乳腺肿瘤细胞增殖抑制＝0.411μM

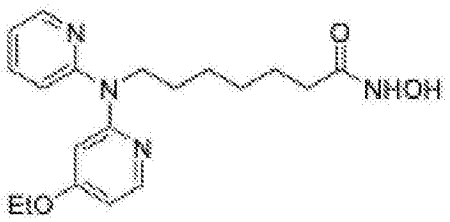
[0192] 实施例16:7-[(4-甲氧基-吡啶-2-基)-吡啶-2-基-氨基]-庚酸羟基酰胺

[0193] 

[0194] IC_{50},总HDAC(HeLa细胞核提取物)＝1.076μM

[0195] IC_{50},MCF7乳腺肿瘤细胞增殖抑制＝1.09μM

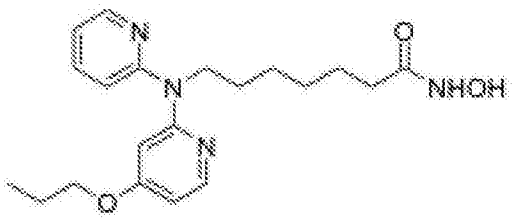
[0196] 实施例17:7-[(4-乙氧基-吡啶-2-基)-吡啶-2-基-氨基]-庚酸羟基酰胺

[0197] 

[0198] IC_{50},总HDAC(HeLa细胞核提取物)＝0.598μM

[0199] IC_{50},MCF7乳腺肿瘤细胞增殖抑制＝0.456μM

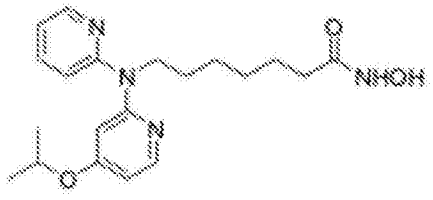
[0200] 实施例18:7-[(4-丙氧基-吡啶-2-基)-吡啶-2-基-氨基]-庚酸羟基酰胺

[0201] 

[0202] IC_{50},总HDAC(HeLa细胞核提取物)＝0.822μM

[0203] IC_{50},MCF7乳腺肿瘤细胞增殖抑制＝0.574μM

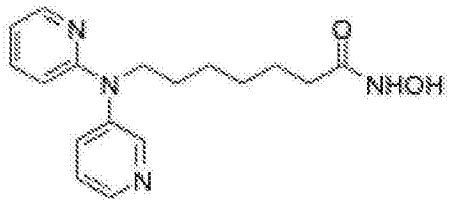
[0204] 实施例19:7-[(4-异丙氧基-吡啶-2-基)-吡啶-2-基-氨基]-庚酸羟基酰胺

[0205] 

[0206] IC_{50},总HDAC(HeLa细胞核提取物)＝0.326μM

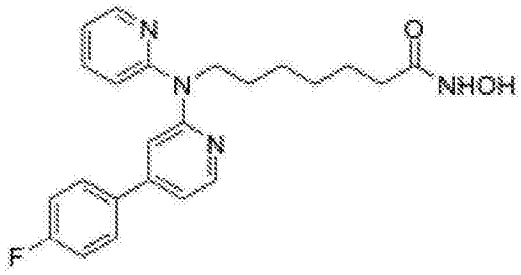
[0207] IC_{50},MCF7乳腺肿瘤细胞增殖抑制＝0.478μM

[0208] 实施例20:7-(吡啶-3-基-吡啶-2-基-氨基)-庚酸羟基酰胺

[0209] 

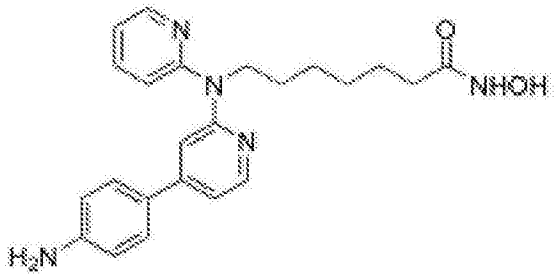
[0210] IC_{50}，总HDAC(HeLa细胞核提取物)＝0.539μM

[0211] 实施例21:7-{[4-(4-氟-苯基)-吡啶-2-基]-吡啶-2-基-氨基}-庚酸羟基酰胺

[0212] 

[0213] IC_{50}，总HDAC(HeLa细胞核提取物)＝1.08μM

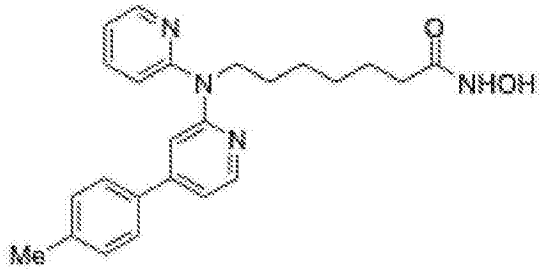
[0214] 实施例22:7-{[4-(4-氨基-苯基)-吡啶-2-基]-吡啶-2-基-氨基}-庚酸羟基酰胺

[0215] 

[0216] IC_{50}，总HDAC(HeLa细胞核提取物)＝0.298μM

[0217] IC_{50}，MCF7乳腺肿瘤细胞增殖抑制＝0.039μM

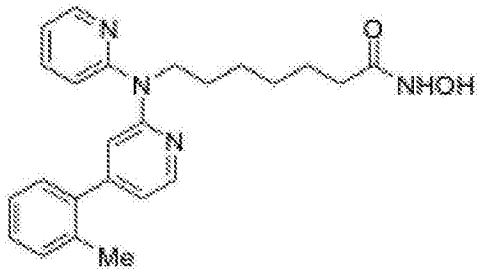
[0218] 实施例23:7-[吡啶-2-基-(4-对甲苯基-吡啶-2-基)-氨基]-庚酸羟基酰胺

[0219] 

[0220] IC_{50}，总HDAC(HeLa细胞核提取物)＝1.06μM

[0221] IC_{50}，MCF7乳腺肿瘤细胞增殖抑制＝0.077μM

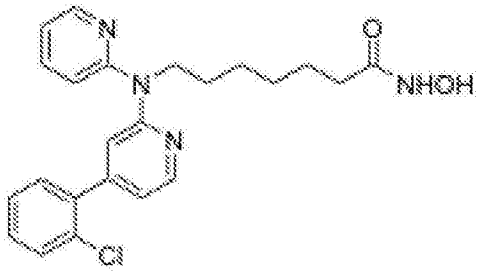
[0222] 实施例24:7-[吡啶-2-基-(4-邻甲苯基-吡啶-2-基)-氨基]-庚酸羟基酰胺

[0223] 

[0224] IC_{50},总HDAC(HeLa细胞核提取物)=1.62μM

[0225] IC_{50},MCF7乳腺肿瘤细胞增殖抑制=0.20μM

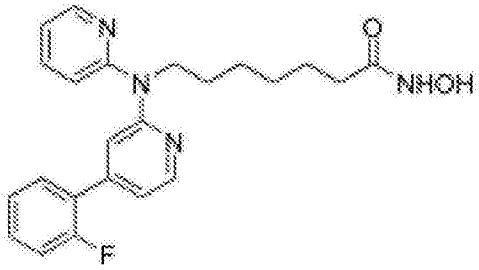
[0226] 实施例25:7-{[4-(2-氯-苯基)-吡啶-2-基]-吡啶-2-基-氨基}-庚酸羟基酰胺

[0227] 

[0228] IC_{50},总HDAC(HeLa细胞核提取物)=1.08μM

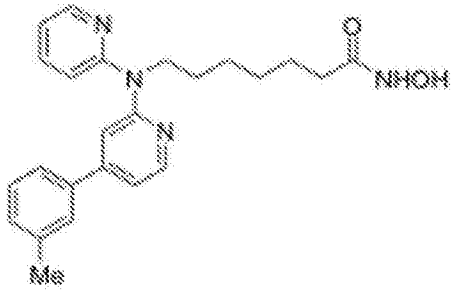
[0229] IC_{50},MCF7乳腺肿瘤细胞增殖抑制=0.21μM

[0230] 实施例26:7-{[4-(2-氟-苯基)-吡啶-2-基]-吡啶-2-基-氨基}-庚酸羟基酰胺

[0231] 

[0232] IC_{50},MCF7乳腺肿瘤细胞增殖抑制=0.20μM

[0233] 实施例27:7-[吡啶-2-基-(4-间甲苯基-吡啶-2-基)-氨基]-庚酸羟基酰胺

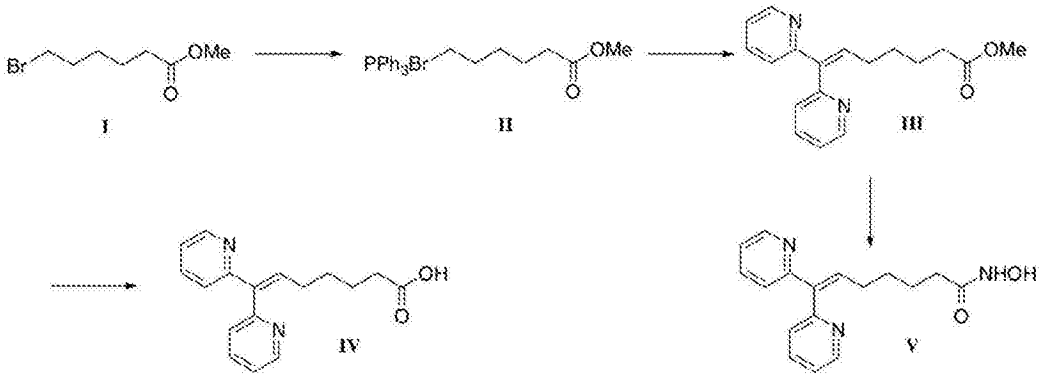
[0234] 

[0235] IC_{50},总HDAC(HeLa细胞核提取物)=1.68μM

[0236] IC_{50},MCF7乳腺肿瘤细胞增殖抑制=0.081μM

[0237] 制备方法和分析数据

[0238] 实施例1:N-羟基-7,7-二(吡啶-2-基)庚-6-烯酰胺

[0239] 

[0240] 6-三苯基溴化鏻己酸甲酯(II)

[0241] 将6-溴己酸甲酯I(500mg,2.38mmol)和PPh_3(624mg,2.38mmol)加入乙腈(15mL)中,并将混合物在Ar(g)气氛下搅拌回流22小时。随后,通过减压蒸发除去溶剂,并将所得的溴化鏻衍生物II在高真空下干燥。

[0242] 7,7-二-吡啶-2-基-庚-6-烯酸甲基酯(III)

[0243] 0℃下在Ar(g)气氛下将NHMDS(2.26mL,2.26mmol)的THF溶液加入到在THF(8mL)中的6-三苯基溴化鏻己酸甲酯II(1.072g,2.38mmol)中。15分钟后,加入在THF(4mL)中的二-吡啶-2-基-甲酮(220mg,1.2mmol),将反应混合物搅拌1小时,然后使其温热至室温。搅拌20小时后,加入水(15mL)和EtOAc(15mL),进行相分离,水相用EtOAc(2x10mL)萃取。合并有机相,用$MgSO_4$干燥,过滤,然后减压蒸发。所得残余物通过硅胶柱色谱以CH_2Cl_2/MeOH(100:0.5至100:2)作为洗脱剂进行纯化得到无色油状的III(155mg,44%)。

[0244] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H:8.72(d,J=4.8Hz,1H),8.58(d,J=4.8Hz,1H),7.69-7.80(m,2H),7.44-7.53(m,2H),7.24-7.32(m,2H),6.93(t,J=7.7Hz,1H),2.24-2.29(m,2H),2.19(q,J=7.6Hz,2H),1.58-1.69(m,2H),1.51-1.58(m,2H).MW:296.36.LCMS(ES):实测值297.3$[MH]^+$.

[0245] 7,7-二-吡啶-2-基-庚-6-烯酸(IV)

[0246] 室温下将在水(0.2mL)中的LiOH(10mg,0.42mmol)加入到在THF(0.8mL)中的III(25mg,0.085mmol)中。19小时后,将反应混合物用2N HCl中和,倒入盐水(2mL)中,并加入EtOAc(3mL)。进行相分离,水相用EtOAc(2x3mL)萃取。合并有机相,用$MgSO_4$干燥,过滤,然后减压蒸发。然后将所得残余物通过硅胶柱色谱以CH_2Cl_2/MeOH(100:2至100:4)作为洗脱剂进行纯化,得到无色油状的IV(11.3mg,46%)。

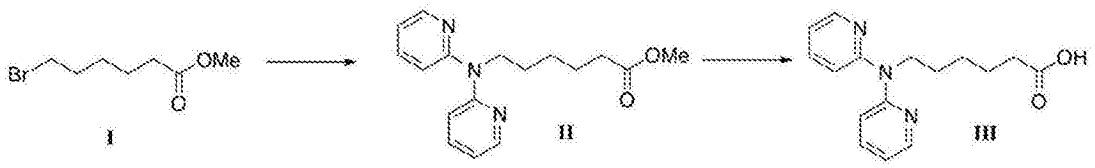
[0247] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H:8.74(dt,J=4.8,1.6Hz,1H),8.62(dd,J=5.0,1.1Hz,1H),7.80(td,J=7.7,1.7Hz,1H),7.70-7.76(m,1H),7.61(td,J=7.7,1.8Hz,1H),7.44-7.55(m,1H),7.14-7.21(m,1H),7.01(d,J=8.0Hz,1H),6.89(t,J=7.6Hz,1H),2.29(t,J=7.2Hz,2H),2.20(q,J=7.2Hz,2H),1.61-1.70(m,2H),1.53-1.61(m,2H),1.43-1.50(m,1H).MW:282.34.LCMS(ES):实测值283.3$[MH]^+$.

[0248] 7,7-二-吡啶-2-基-庚-6-烯酸羟基酰胺(V)

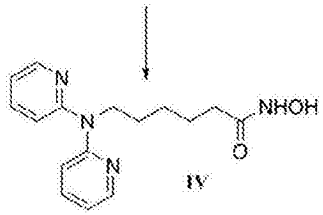
[0249] 0℃下将$HONH_2$(50%水溶液,0.3mL)加入到在DMF(0.3mL)和THF(0.3mL)中的IV(32mg,0.1mmol)中。将反应混合物在室温下搅拌17小时,然后加入盐水(3mL)和EtOAc(3mL)。进行相分离,水相用EtOAc(2x3mL)萃取。合并有机相,用$MgSO_4$干燥,过滤,然后减压蒸发。所得残余物通过硅胶柱色谱以CH_2Cl_2/MeOH(100:3至100:10)作为洗脱剂进行纯化,得到无色油状的V(9.6mg,30%)。

[0250] ^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ_H:8.79(d,J=5.5Hz,1H),8.68(dd,J=5.3,0.9Hz,1H),7.94-8.01(m,1H),7.86(td,J=7.8,1.6Hz,1H),7.65-7.77(m,1H),7.42-7.53(m,3H),7.10(t,J=7.5Hz,1H),2.12-2.35(m,3H),1.54-1.76(m,4H),1.35-1.53(m,1H).MW297.35.LCMS(ES):实测值298.0$[MH]^+$.

[0251] 实施例2:6-(二吡啶-2-基氨基)-N-羟基己酰胺



[0252]



[0253] 6-(二-吡啶-2-基-氨基)-己酸甲酯(II)

[0254] 在室温下将NaH(112mg,2.92mmol)加入到在DMF(10mL)中的二-吡啶-2-基-胺(500mg,2.92mmol)中。10分钟后,加入KI(485mg,2.92mmol)和6-溴己酸甲酯即I(0.464mL,2.92mmol),将反应混合物在90℃下搅拌21小时,然后加入盐水(200mL)和EtOAc(200mL)。进行相分离,水相用EtOAc(100mL)萃取。合并有机相,用$MgSO_4$干燥,过滤,然后减压蒸发。将所得残余物通过硅胶柱色谱以CH_2Cl_2/MeOH(100:0.5至100:1)作为洗脱剂进行纯化,得到无色油状的II(206mg,24%)。

[0255] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H:8.35(dd,J=2.5,1.8Hz,2H),7.47-7.56(m,2H),7.07(d,J=9.2Hz,2H),6.86(dd,J=6.4,5.6Hz,2H),4.15-4.21(m,2H),3.65(s,3H),2.29(t,J=7.5Hz,2H),1.61-1.77(m,4H),1.34-1.45(m,2H).MW:299.37.LCMS(ES):实测值300.3$[MH]^+$,322.3$[MNa]^+$.

[0256] 6-(二-吡啶-2-基-氨基)-己酸(III)

[0257] 在室温下将在水(0.3mL)中的LiOH(12mg,0.50mmol)加入到在THF(8mL)中的II(33mg,0.11mmol)中。2小时后,将反应混合物用2N HCl中和,然后倒入盐水(5mL)中,并加入EtOAc(5mL)。进行相分离,水相用EtOAc(2x2mL)萃取。合并有机相,用$MgSO_4$干燥,过滤,然后减压蒸发。将所得残余物通过硅胶柱色谱以CH_2Cl_2/MeOH(100:1至100:4)作为洗脱剂进行纯化,得到无色油状的III(18.1mg,58%)。

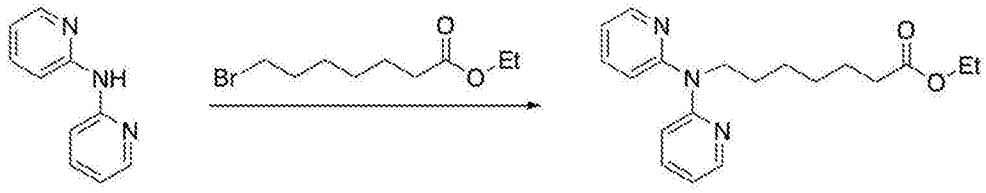
[0258] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H:8.37(ddd,J=5.0,2.0,0.7Hz,2H),7.50-7.58(m,2H),7.06(d,J=8.4Hz,2H),6.88(ddd,J=7.2,5.1,0.8Hz,2H),2.33(t,J=7.5Hz,2H),1.62-1.78(m,4H),1.42(quin,J=7.7Hz,2H).MW:285.34.LCMS(ES):实测值286.3$[MH]^+$,284.3$[MH]^-$.

[0259] 6-(二-吡啶-2-基-氨基)-己酸羟基酰胺(IV)

[0260] 0℃下将$HONH_2$(50%水溶液,0.3mL)加入在DMF(0.3mL)和THF(0.3mL)中的II(32mg,0.1mmol)中。将反应混合物在室温下搅拌17小时。加入盐水(3mL)和EtOAc(3mL),进行相分离,水相用EtOAc(2x3mL)萃取。合并有机相,用$MgSO_4$干燥,过滤,然后减压蒸发。将所得残余物通过硅胶柱色谱以CH_2Cl_2/MeOH(100:3至100:10)作为洗脱剂进行纯化,得到无色油状的IV(9.6mg,30%)。

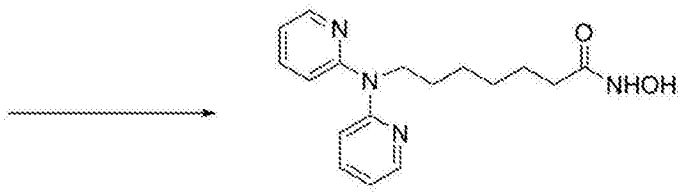
[0261] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H:8.37(d,J=3.3Hz.2H),7.58(t,J=7.5Hz,2H),7.06(d,J=8.2Hz,2H),6.90-6.97(m,2H),4.15(t,J=7.5Hz,2H),2.12-2.24(m,2H),1.61-1.78(m,4H),1.34-1.45(m,2H).MW:300.36.LCMS(ES):实测值301.2$[MH]^+$,323.1$[MNa]^+$.

[0262] 实施例3:7-(二吡啶-2-基氨基)-N-羟基己酰胺



I II

[0263]



III

[0264] 7-(二-吡啶-2-基-氨基)-己酸乙酯(II)

[0265] 在室温下将NaH(112mg,2.92mmol)加入到在DMF(10mL)中的二-吡啶-2-基-胺I(500mg,2.92mmol)中。10分钟后,加入KI(727mg,4.38mmol)和7-溴庚酸乙酯(0.854mL,4.38mmol),将反应混合物在90℃下搅拌18小时。加入0.1M $Na_2S_2O_3$水溶液(100mL)和EtOAc(100mL),进行相分离,有机相用盐水(100mL)清洗,然后用$MgSO_4$干燥,过滤,然后减压蒸发。将所得残余物通过硅胶柱色谱以己烷/EtOAc(90:10至75:25)洗脱进行纯化,得到无色油状的II(490mg,51%)。

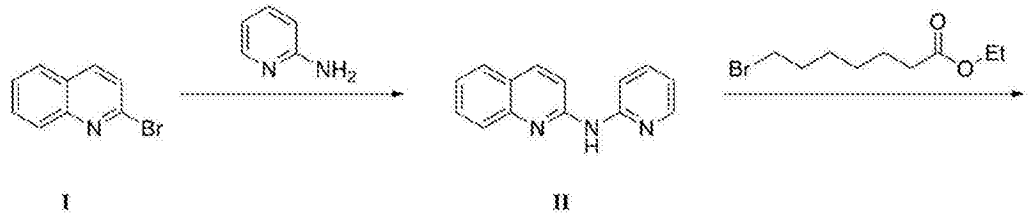
[0266] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H:8.35(dd,J=1.8,5.3Hz,2H),7.52(dt,J=2.0,7.0Hz,2H),7.08(d,J=8.0Hz,2H),6.86(dd,J=5.5,7.0Hz,2H),4.18(t,J=7,5Hz,2H),4.12(q,J=7.0Hz,2H),2.27(t,J=7.5Hz,2H),1.71(td,J=7.0,14.6Hz,2H),1.61(td,J=7.3,14.6Hz,2H),1.43-1.30(m,4H),1.25(t,J=7.0Hz,3H).MW:327.42.LCMS(ES):实测值327.9$[MH]^+$.

[0267] 7-(二-吡啶-2-基-氨基)-庚酸羟基酰胺(III)

[0268] 在室温下将$HONH_2$(50%水溶液,2mL)加入到在DMF(0.5mL)和MeOH(2mL)中的II(524mg,1.60mmol)中。将反应混合物搅拌72小时,然后减压蒸发溶剂。将所得残余物溶解并与甲苯(2x10mL)共蒸发,然后通过硅胶柱色谱以CH_2Cl_2/MeOH(100:4至100:8)洗脱进行纯化,得到无色油状的III(425.79mg,85%)。

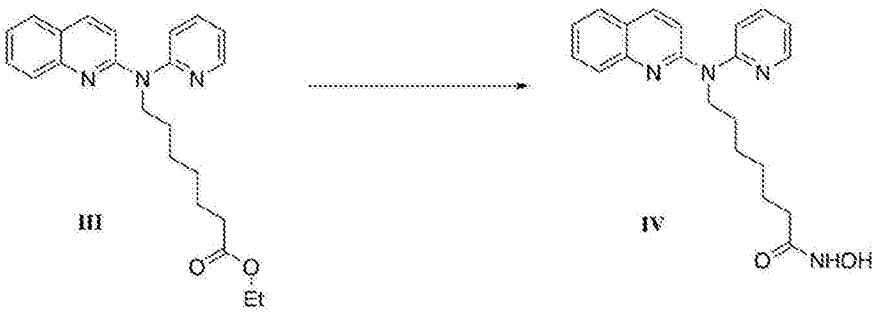
[0269] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H:8.35(d,J=4.0Hz,2H),7.55(t,J=7.3Hz,2H),7.05(d,J=8.5Hz,2H),6.89(t,J=5.5Hz,2H),4.16(t,J=7.5Hz,2H),2.23-2.05(m,2H),1.75-1.56(m,J=7.0,15.6Hz,4H),1.44-1.27(m,4H).MW:314.38.LCMS(ES):实测值315.2$[MH]^+$

[0270] 实施例4:N-羟基-7-(吡啶-2-基(喹啉-2-基)氨基)庚酰胺



I II

[0271]



III IV

[0272] 吡啶-2-基-喹啉-2-基-胺(II)

[0273] 90℃下在Ar(g)下将2-溴喹啉I(500mg,2.40mmol)、2-氨基吡啶(249mg,2.64mmol)、tBuOK(404mg,3.60mmol)、(±)-BINAP(6mg,0.01mmol)和$Pd_2(dba)_3$(5.5mg,0.006mmol)在甲苯(10mL)中搅拌21小时。然后将反应混合物用CH_2Cl_2(10mL)稀释,加入硅胶,然后减压除去溶剂。将所得的干负载物质通过硅胶柱色谱以CH_2Cl_2/MeOH(100:1,然后100:2)洗脱进行纯化,得到无色油状的II(344mg,45%)。

[0274] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H:8.40-8.26(m,2H),8.03(d,J=8.5Hz,1H),7.86(d,J=8.0Hz,1H),7.79-7.68(m,2H),7.65(t,J=7.5Hz,1H),7.38(t,J=7.0Hz,2H),7.00-6.90(m,1H).MW:221.26.LCMS(ES):实测值222.1$[MH]^+$.

[0275] 7-(吡啶-2-基-喹啉-2-基-氨基)-庚酸乙基酯(III)

[0276] 室温下将NaH(35mg,0.91mmol)加入到在DMF(5mL)中的II(344mg,0.91mmol)中。10分钟后,加入KI(227mg,1.37mmol)和7-溴庚酸乙酯(0.267mL,1.37mmol),将反应混合物在90℃下搅拌19小时,然后加入0.1M $Na_2S_2O_3$(50mL)和EtOAc(50mL)。然后进行相分离,水相用EtOAc(2×25mL)萃取。合并有机相,然后用$MgSO_4$干燥,过滤,然后减压蒸发。所得残余物通过硅胶柱色谱以己烷/EtOAc(90:10至85:15)洗脱进行纯化,得到无色油状的III(189mg,55%)。

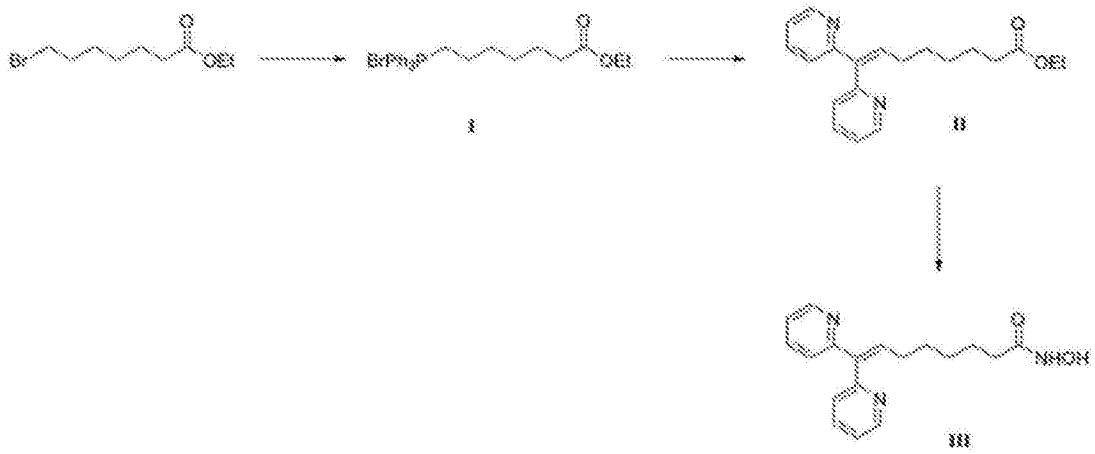
[0277] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H:8.41(dd,J=1.5,5.0Hz,1H),7.90-7.80(m,2H),7.67(d,J=8.0Hz,1H),7.63-7.56(m,2H),7.36-7.31(m,J=7.5,7.5Hz,1H),7.19(t,J=8.8Hz,2H),6.95(dd,J=5.3,6.8Hz,1H),4.35(t,J=7.5Hz,2H),4.12(q,J=7.4Hz,2H),2.28(t,J=7.5Hz,2H),1.79(quin,J=7.3Hz,2H),1.63(quin,J=7.4Hz,2H),1.48-1.35(m,4H),1.25(t,J=7.0Hz,3H).MW:377.48.LCMS(ES):实测值378.2$[MH]^+$.

[0278] 7-(吡啶-2-基-喹啉-2-基-氨基)-庚酸羟基酰胺(IV)

[0279] 室温下将$HONH_2$(50%水溶液,2mL)加入到在DMF(0.5mL)和MeOH(2mL)中的III(90mg,0.24mmol)中。将反应混合物搅拌48小时,然后减压蒸发溶剂。将所得残余物溶解并与甲苯(2x10mL)共蒸发,然后通过硅胶柱色谱以CH_2Cl_2/MeOH(100:4)洗脱进行纯化得到无色油状的IV(66.43mg,76%)。

[0280] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H:8.43(dd,J=1.5,5.0Hz,1H),7.99-7.92(m,J=6.0Hz,1H),7.90(d,J=9.0Hz,1H),7.68(d,J=8.0Hz,1H),7.65-7.58(m,J=7.0,7.0Hz,2H),7.37(t,J=7.5Hz,1H),7.18(d,J=8.5Hz,1H),7.12(d,J=9.0Hz,1H),7.05-6.98(m,1H),4.36(t,J=7.3Hz,2H),2.13(t,J=7.3Hz,2H),1.77(quin,J=7.4Hz,2H),1.63(td,J=7.0,14.1Hz,2H),1.47-1.32(m,4H).MW:364.44.LCMS(ES):实测值365.2[MH]$^+$.

[0281] 实施例5:N-羟基-8,8-二(吡啶-2-基)辛-7-烯酰胺

[0282] 

[0283] (6-乙氧基羰基-己基)-三苯基-溴化鏻(I)

[0284] 将7-溴庚酸乙酯(2.5g,10.54mmol)和PPh_3(2.764g,10.54mmol)加入到乙腈(50mL)中,并将混合物在Ar(g)气氛下搅拌回流18小时。随后,通过减压蒸发除去溶剂,并于高真空下干燥所得溴化鏻衍生物I。

[0285] MW:499.42.LCMS(ES):实测值419.2[MH]$^+$.

[0286] 8,8-二吡啶-2-基-辛-7-烯酸乙基酯(II)

[0287] -78℃下在Ar(g)气氛下将NaHMDS(10.01mL,10.01mmol)的THF溶液加入到在THF(40mL)中的(6-乙氧基羰基-己基)-三苯基-溴化鏻I(10.54mmol)中。30分钟后,加入在THF(5mL)中的二-吡啶-2-基-甲酮(1.437g,7.81mmol),将反应搅拌2小时,然后使其温热至室温。搅拌17小时后,加入NH_4Cl饱和水溶液(250mL)和EtOAc(150mL),进行相分离,水相用EtOAc(2x100mL)萃取。合并有机相,用$MgSO_4$干燥,过滤,然后减压蒸发。所得残余物通过硅胶柱色谱以CH_2Cl_2/MeOH(100:0.5至100:2)洗脱进行纯化,得到浅褐色油状的II(990mg,40%)。

[0288] MW:324.42.LCMS(ES):实测值325.2[MH]$^+$.

[0289] 8,8-二-吡啶-2-基-辛-7-烯酸羟基酰胺(III)

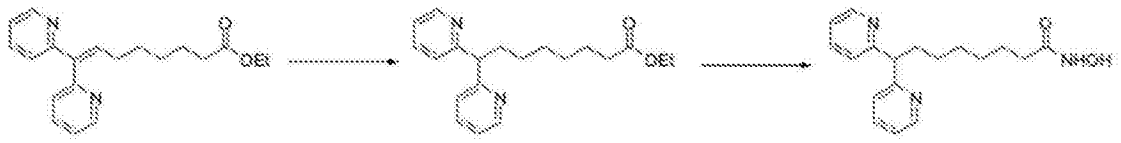
[0290] 室温下将$HONH_2$(50%水溶液,0.5mL)加入到在MeOH(0.5mL)中的II(68mg,0.21mmol)中。将反应混合物搅拌72小时,然后减压蒸发溶剂。将所得残余物溶解并与甲苯(2x5mL)共蒸发,然后通过硅胶柱色谱以CH_2Cl_2/MeOH(100:1至100:10)洗脱进行纯化,得到无色油状的III(12mg,18%)。

[0291] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H:8.71(d,J=4.0Hz,1H),8.57(d,J=4.5Hz,1H),7.80(dt,J=1.3,7.7Hz,1H),7.58(dt,J=1.8,7.7Hz,1H),7.36-7.29(m,2H),7.16(dd,J=5.0,7.0Hz,1H),6.95(d,J=8.0Hz,1H),6.85(t,J=7.5Hz,1H),2.21-2.08(m,4H),1.61-1.44

(m,4H),1.34-1.25(m,2H).MW:311.38.LCMS(ES):实测值312.1[MH]$^+$.

[0292] 实施例6:N-羟基-8,8-二(吡啶-2-基)辛-7-烯酰胺

[0293]



[0294] 8,8-双(吡啶-2-基)辛酸乙酯(II)

[0295] 0℃下在Ar(g)气氛下将$NaBH_4$(43mg,1.14mmol)和$NiCl_2 \cdot 6H_2O$(135mg,0.57mmol)加入到在THF(4mL)中的I(124mg,0.38mmol,其制备列于上述实施例5中)中。0℃下搅拌2小时后,用1N HCl(2mL)小心地淬灭反应,然后用饱和$NaHCO_3$中和,加入EtOAc(10mL)。进行相分离,水相用EtOAc(10mL)萃取。合并有机相,用$MgSO_4$干燥,过滤,然后减压蒸发。将所得残余物通过硅胶柱色谱以己烷/EtOAc(20:80)洗脱进行纯化,得到无色油状的II(34mg,27%)。

[0296] ^1H NMR(400MHz,$CDC)_3$)δ_H:8.59-8.50(m.2H),7.65(t,J=7.5Hz,2H),7.45(m,2H),7.20-7.12(m,2H),4.46-4.33(m,1H),4.11(q,J=7.0Hz,2H),2.29-2.22(m,4H),1.57(quin,J=7.5Hz,2H),1.39-1.31(m,2H),1.30-1.19(m,5H).MW:326.43.LCMS(ES):实测值327.2[MH]$^+$.

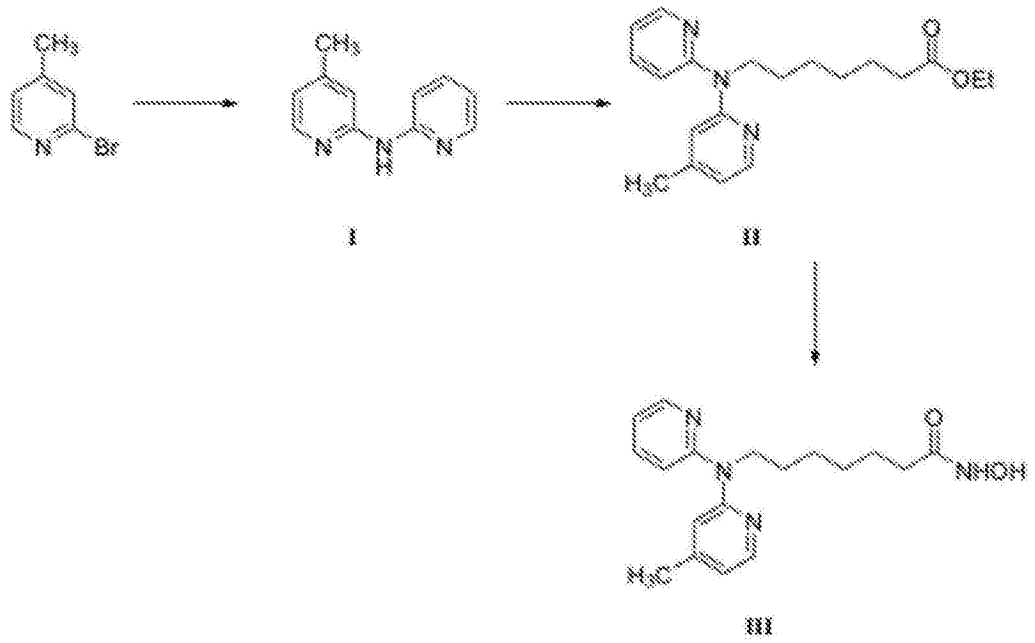
[0297] N-羟基-8,8-二(吡啶-2-基)-辛-7-烯酰胺(III)

[0298] 室温下将$HONH_2$(50%水溶液,1mL)加入到在MeOH(1mL)中的II(34mg,0.1mmol)中。将反应混合物搅拌48小时,然后减压蒸发溶剂。将所得残余物溶解并与甲苯(2x5mL)共蒸发,然后通过硅胶柱色谱以CH_2Cl_2/MeOH(100:3至100:5)洗脱进行纯化,得到无色油状的III(16mg,52%)。

[0299] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H:8.55(d,J=4.5Hz,2H),7.67(dt,J=2.0,7.5Hz,2H),7.45(d,J=7.5Hz,2H),7.18(ddd,J=1.0,5.0,7.5Hz,2H),4.45(t,J=8.0Hz,1H),2.23(quin,J=7.5Hz,4H),1.64(quin,J=6.9Hz,2H),1.42-1.21(m,6H).MW:313.39.LCMS(ES):实测值314.2[MH]$^+$.

[0300] 实施例7:N-羟基-7-((4-甲基吡啶-2-基)(吡啶-2-基)氨基)庚酰胺

[0301]



I II III

[0302] (4-甲基-吡啶-2-基)-吡啶-2-基-胺(I)

[0303] 90℃下在Ar(g)气氛下将2-溴-4-甲基吡啶(0.195mL,1.74mmol)、2-氨基吡啶(180mg,1.91mmol)、叔丁醇钾(293mg,2.61mmol)、(±)-BINAP(4.3mg,6.96mmol)和$Pd_2(dba)_3$(4mg,4.35mmol)在甲苯(2.5mL)中搅拌。搅拌17小时后,将反应混合物用CH_2Cl_2(2.5mL)稀释,加入硅胶。减压除去溶剂,将所得干负载物质通过硅胶柱色谱以CH_2Cl_2/MeOH(100:1至100:2)洗脱进行纯化,得到黄色固体状的I(249mg,77%)。

[0304] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H:8.27(d,J=4.5Hz,1H),8.12(d,J=5.0Hz,1H),7.64-7.54(m,2H),7.36(s,1H),6.85(t,J=6.3Hz,1H),6.70(d,J=5.5Hz,1H),2.34(s,3H).MW:185.23.LCMS(ES):实测值186.1$[MH]^+$.

[0305] 7-[(4-甲基-吡啶-2-基)-吡啶-2-基-氨基]-庚酸乙酯(II)

[0306] 室温下将NaH(53mg,1.34mmol)加入到在DMF(5mL)中的I(249mg,1.34mmol)中。10分钟后,加入KI(335mg,2.02mmol)和7-溴庚酸乙酯(0.40mL,2.02mmol),将反应混合物在90℃下搅拌22小时。加入0.1M $Na_2S_2O_3$水溶液(50mL)和EtOAc(50mL)。进行相分离,水相用EtOAc(2×25mL)萃取。合并有机相,用$MgSO_4$干燥,过滤,然后减压蒸发。将所得残余物通过硅胶柱色谱以己烷/EtOAc(90:10至75:25)洗脱进行纯化,得到无色油状的II(101mg,22%)。

[0307] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H:8.33(dd,J=1.8,4.8Hz,1H),8.21(d,J=5.5Hz,1H),7.53-7.45(m,1H),7.02(d,J=8.5Hz,1H),6.89(s,1H),6.82(dd,J=5.0,7.0Hz,1H),6.71(d,J=5.0Hz,1H),4.18-4.08(m,4H),2.31-2.23(m,5H),1.69(quin,J=7.3Hz,2H),1.60(quin,J=7.3Hz,2H),1.41-1.29(m,4H),1.24(t,J=7.0Hz,3H).MW:341.25.LCMS(ES):实测值342.2$[MH]^+$.

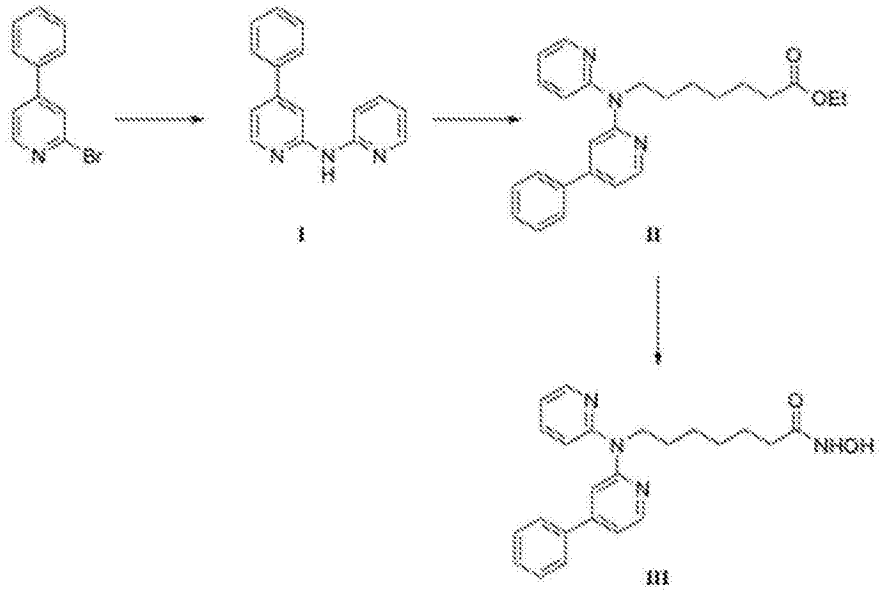
[0308] N-羟基-7-((4-甲基吡啶-2-基)(吡啶-2-基)-氨基)庚酰胺(III)

[0309] 室温下将$HONH_2$(50%水溶液,2mL)加入到在MeOH(2mL)中的II(101mg,0.3mmol)中。将反应混合物搅拌72小时,然后减压蒸发溶剂。将所得残余物溶解并与甲苯(2x5mL)共蒸发,然后通过硅胶柱色谱以CH_2Cl_2/MeOH(100:3至100:7)洗脱进行纯化,得到无色油状的

III(46mg,47%)。

[0310] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H:8.31(dd,J=1.5,5.0Hz,1H),8.20(d,J=5.0Hz,1H),7.53-7.46(m,1H),6.98(d,J=8.5Hz,1H),6.86(s,1H),6.83(dd,J=5.0,7.0Hz,1H),6.72(d,J=4.5Hz,1H),4.09(t,J=7.5Hz,2H),2.26(s,3H),2.11-2.03(m,2H),1.69-1.52(m,4H),1.38-1.23(m,4H).MW:328.41.LCMS(ES):实测值329.2[MH]$^+$.

[0311] 实施例8:N-羟基-7-((4-苯基吡啶-2-基)(吡啶-2-基)氨基)庚酰胺

[0312] 

[0313] (4-苯基-吡啶-2-基)-吡啶-2-基-胺(I)

[0314] 90℃下在Ar(g)气氛下将2-溴-4-苯基吡啶(280mg,1.19mmol)、2-氨基吡啶(124mg,1.31mmol)、叔丁醇钾(201mg,1.79mmol)、(±)-BINAP(3mg,0.05mmol)和$Pd_2(dba)_3$(2.7mg,0.03mmol)在甲苯(2.5mL)中搅拌。搅拌17小时后,将反应混合物用CH_2Cl_2(2.5mL)稀释,加入硅胶。减压除去溶剂,将所得干负载物质通过硅胶柱色谱以CH_2Cl_2/MeOH(100:2)洗脱进行纯化,得到黄色固体状的I(183mg,62%)。

[0315] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H:8.29(t,J=5.8Hz,2H),7.91-7.78(m,1H),7.72-7.58(m,4H),7.54-7.39(m,3H),7.12(d,J=4.5Hz,1H),6.94-6.85(m,1H).MW:247.29LCMS(ES):实测值248.1.[MH]$^+$.

[0316] 7-[(4-苯基-吡啶-2-基)-吡啶-2-基-氨基]-庚酸乙酯(II)

[0317] 室温下将NaH(29mg,0.73mmol)加入到在DMF(7.5mL)中的I(180mg,0.73mmol)中。10分钟后,加入KI(183mg,1.1mmol)和7-溴庚酸乙酯(0.21mL,1.1mmol),将反应混合物在90℃下搅拌16小时。加入0.1M $Na_2S_2O_3$水溶液(50mL)和EtOAc(30mL)。进行相分离,水相用EtOAc(30mL)萃取。然后合并有机相,用$MgSO_4$干燥,过滤,然后减压蒸发。将所得残余物通过硅胶柱色谱以己烷/EtOAc(85:15至80:20)洗脱进行纯化,得到无色油状的II(169mg,57%)。

[0318] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H:8.40(d,J=5.5Hz,1H),8.37(dd,J=1.0,5.0Hz,1H),7.59-7.50(m,3H),7.48-7.37(m,3H),7.28(s,1H),7.13(d,J=8.5Hz,1H),7.09(dd,J=1.5,5.0Hz,1H),6.87(dd,J=5.0,6.5Hz,1H),4.23(t,J=7.5Hz,2H),4.11(q,J=7.0Hz,2H),2.27(t,J=7.5Hz,2H),1.75(quin,J=7.4Hz,2H),1.61(quin,J=7.5Hz,2H),1.44-

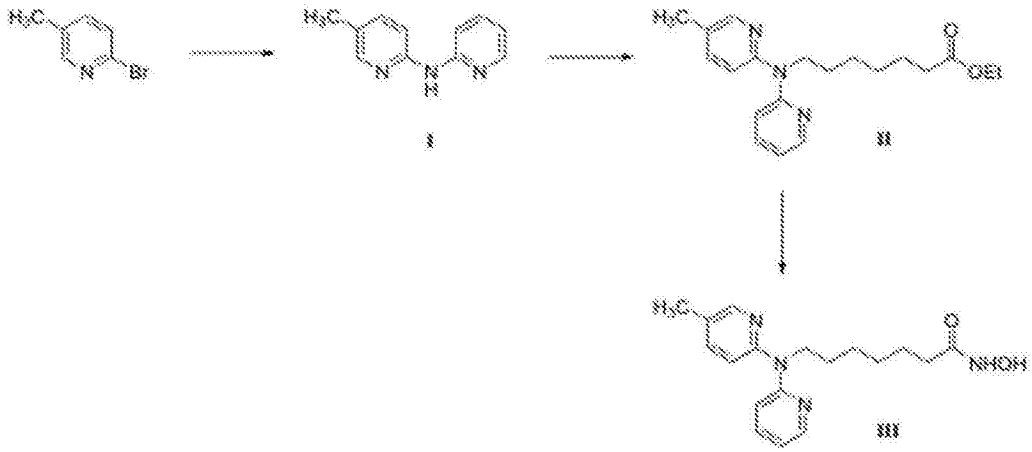
1.31(m,4H),1.24(t,J＝7.3Hz,3H).MW:403.52.LCMS(ES):实测值404.2[MH]$^+$.

[0319] N-羟基-7-((4-苯基吡啶-2-基)(吡啶-2-基)-氨基)庚酰胺(III)

[0320] 室温下将$HONH_2$(50％水溶液,4mL)加入到在MeOH(4mL)和DMF(2mL)中的II(120mg,0.3mmol)中。将反应混合物搅拌24小时,然后减压蒸发溶剂。将所得残余物溶解并与甲苯(3x5mL)共蒸发,然后通过硅胶柱色谱以CH_2Cl_2/MeOH(100:2至100:8)洗脱进行纯化,得到无色油状的III(28mg,23％)。

[0321] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H:8.38(d,J＝5.5Hz,1H),8.36(d,J＝5.0Hz,1H),7.61-7.48(m,3H),7.47-7.35(m,3H),7.23(br.s.,1H),7.14-7.03(m,2H),6.88(dd,J＝5.5,6.5Hz,1H),4.27-3.97(m,2H),2.16-1.96(m,2H),1.78-1.65(m,2H),1.64-1.54(m,2H),1.44-1.13(m,4H).MW:390.48.LCMS(ES):实测值391.2[MH]$^+$.

[0322] 实施例9:N-羟基-7-((5-甲基吡啶-2-基)(吡啶-2-基)氨基)庚酰胺

[0323] 

[0324] (5-甲基-吡啶-2-基)-吡啶-2-基-胺(I)

[0325] 90℃下在Ar(g)气氛下将2-溴-5-甲基吡啶(300mg,1.74mmol)、2-氨基吡啶(180mg,1.91mmol)、叔丁醇钾(293mg,2.61mmol)、(±)-BINAP(4.3mg,0.07mmol)和$Pd_2(dba)_3$(4mg,0.05mmol)在甲苯(4mL)中搅拌。搅拌17小时后,将反应物用CH_2Cl_2(5mL)稀释,加入二氧化硅。减压除去溶剂,将所得干负载物质通过硅胶柱色谱以CH_2Cl_2/MeOH(100:2)洗脱进行纯化,得到黄色固体状的I(187mg,58％)。

[0326] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H:8.24(d,J＝4.5Hz,1H),8.08(s,1H),7.64-7.55(m,1H),7.54-7.43(m,3H),6.88-6.80(m,1H),2.28(s,3H).MW:185.23.LCMS(ES):实测值186.1[MH]$^+$.

[0327] 7-[(5-甲基-吡啶-2-基)-吡啶-2-基-氨基]-庚酸乙酯(II)

[0328] 室温下将NaH(38mg,1.0mmol)加入到在DMF(7.5mL)中的I(187mg,1.0mmol)中。10分钟后,加入KI(250mg,1.5mmol)和7-溴庚酸乙酯(0.29mL,1.5mmol),将反应混合物在90℃下搅拌17小时。加入0.1M $Na_2S_2O_3$水溶液(30mL)和EtOAc(25mL)。进行相分离,水相用EtOAc(25mL)萃取。然后合并有机相,用$MgSO_4$干燥,过滤,然后减压蒸发。将所得残余物通过硅胶柱色谱以CH_2Cl_2/MeOH(100:1)洗脱进行纯化,得到无色油状的II(236mg,70％)。

[0329] MW:341.45.LCMS(ES):实测值342.2[MH]$^+$.

[0330] N-羟基-7-((5-甲基吡啶-2-基)(吡啶-2-基)-氨基)庚酰胺(III)

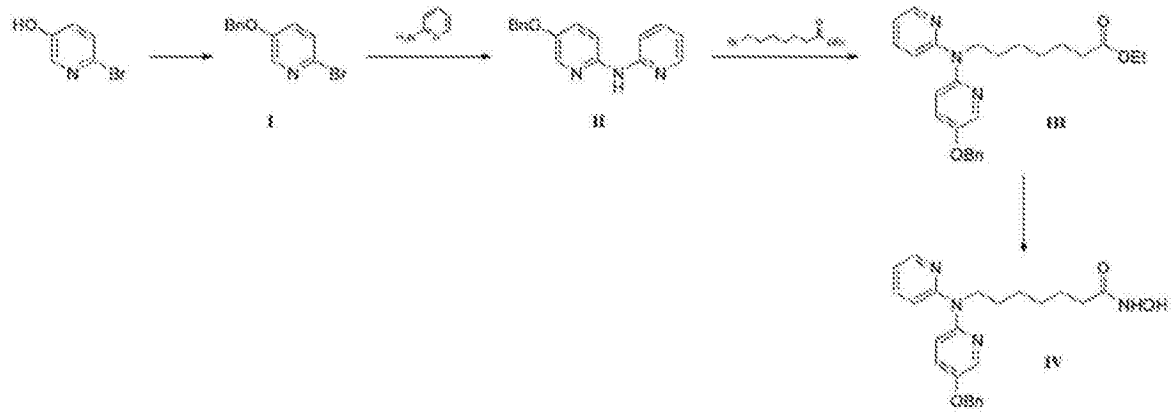
[0331] 室温下将$HONH_2$(50％水溶液,1mL)加入到在MeOH(0.5mL)和DMF(0.5mL)中的II

(50mg,0.15mmol)中。将反应混合物搅拌72小时,然后减压蒸发溶剂。将所得残余物溶解并与甲苯(3x5mL)共蒸发,然后通过硅胶柱色谱以CH_2Cl_2/MeOH(100:2至100:8)洗脱进行纯化,得到浅褐色油状的III(37mg,75%)。

[0332] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H:.28(d,J=4.5Hz,1H),8.20(br.s.,1H),7.50-7.43(m,1H),7.41(dd,J=1.5,8.0Hz,1H),7.03(d,J=8.5Hz,1H),6.89(d,J=8.5Hz,1H),6.78(dd,J=5.3,6.8Hz,1H),4.16-4.03(m,2H),2.29(s,3H),2.16-2.00(m,2H),1.80-1.52(m,J=7.0,10.5Hz,4H),1.42-1.23(m,4H).MW:328.41.LCMS(ES):实测值329.2$[MH]^+$.

[0333] 实施例10:7-((5-(苄氧基)吡啶-2-基)(吡啶-2-基)氨基)-N-羟基庚酰胺

[0334]



[0335] 5-苄氧基-2-溴-吡啶(I)

[0336] 0℃下在Ar(g)气氛下经10分钟将在DMF(3mL)中的2-溴-5-羟基吡啶(347mg,2mmol)逐滴加入到NaH(88mg,2.3mmol)的DMF(2mL)混悬液中。然后在室温下将反应混合物搅拌10分钟,然后再次冷却至0℃,并加入苄基溴(0.25mL,2.1mmol)。室温下将反应混合物搅拌2.5小时,然后将其倒入盐水(20mL)和EtOAc(20mL)中。进行相分离,水相用EtOAc(20mL)萃取。合并有机相,用$MgSO_4$干燥,过滤,然后减压蒸发。将所得残余物通过硅胶柱色谱以己烷/EtOAc(95:5至90:10)洗脱进行纯化,得到无色油状的I(380mg,72%)。

[0337] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H:8.14(d,J=3.5Hz,1H),7.46-7.29(m,6H),7.16(dd,J=3.3,8.8Hz,1H),5.10(s,2H).MW:264.12.LCMS(ES):实测值265.0$[MH]^+$.

[0338] (5-苄氧基-吡啶-2-基)-吡啶-2-基-胺(II)

[0339] 90℃下在Ar(g)气氛下将化合物I(370mg,1.40mmol)、2-氨基吡啶(145mg,1.54mmol)、tBuOK(235mg,2.10mmol)、(±)-BINAP(35mg,0.01mmol)和$Pd_2(dba)_3$(32mg,0.006mmol)在甲苯(5mL)中搅拌17小时。然后将反应混合物用CH_2Cl_2(5mL)稀释,加入二氧化硅,然后减压除去溶剂。将所得干负载物质通过硅胶柱色谱以己烷/EtOAc(60:40,然后50:50)洗脱进行纯化,得到无色油状的II(355mg,91%)。

[0340] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H:8.22(dd,J=1.8,4.8Hz,1H),8.03(d,J=3.5Hz,1H),7.62-7.53(m,2H),7.46-7.28(m,7H),6.81(dd,J=5.0,7.0Hz,1H),5.09(s,2H).MW:277.32.LCMS(ES):实测值278.1$[MH]^+$.

[0341] 7-[(5-苄氧基-吡啶-2-基)-吡啶-2-基-氨基]-庚酸乙酯(III)

[0342] 室温下将NaH(48mg,1.26mmol)加入到在DMF(6mL)中的II(350mg,1.26mmol)中。10分钟后,加入KI(314mg,1.89mmol)和7-溴庚酸乙酯(0.370mL,1.89mmol)。将反应混合物在

90℃下搅拌18小时30分钟，然后加入0.1M $Na_2S_2O_3$(50mL)和EtOAc(50mL)。进行相分离，水相用EtOAc(2×25mL)萃取。合并有机相，然后用$MgSO_4$干燥，过滤，然后减压蒸发。将所得残余物通过硅胶柱色谱以己烷/EtOAc(80:20，然后70:30)洗脱进行纯化，得到无色油状的III(308mg，56％)。

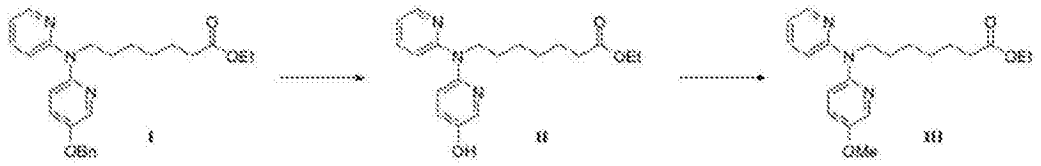
[0343] ^1H NMR(400MHz，$CDCl_3$)δ_H:8.25(dd，J＝1.5，5.0Hz，1H)，8.19(d，J＝3.0Hz，1H)，7.47-7.33(m，6H)，7.26(dd，J＝3.0，8.5Hz，1H)，7.13(d，J＝9.0Hz，1H)，6.77(d，J＝8.0Hz，1H)，6.71(dd，J＝5.3，6.8Hz，1H)，5.11(s，2H)，4.16-4.04(m，4H)，2.27(t，J＝7.5Hz，2H)，1.72-1.65(m，2H)，1.61(quin，J＝7.5Hz，2H)，1.42-1.29(m，4H)，1.25(t，J＝7.0Hz，3H).MW:433.54.LCMS(ES):实测值434.2$[MH]^+$.

[0344] 7-((5-(苄氧基)吡啶-2-基)(吡啶-2-基)氨基)-N-羟基庚酰胺(IV)

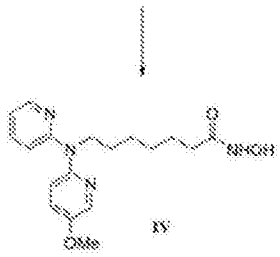
[0345] 室温下将$HONH_2$(50％水溶液，0.5mL)加入到在MeOH(0.5mL)中的III(26mg，0.06mmol)中。将反应混合物搅拌72小时，然后减压蒸发溶剂。将所得残余物溶解并与甲苯(2x10mL)共蒸发，然后通过硅胶柱色谱以CH_2Cl_2/MeOH(100:4至100:8)洗脱进行纯化，得到无色油状的IV(18.66mg，74％)。

[0346] ^1H NMR(400MHz，$CDCl_3$)δ_H:8.29-8.23(m，1H)，8.22-8.17(m，1H)，7.49-7.33(m，6H)，7.29(dd，J＝1.8，8.8Hz，1H)，7.12(d，J＝8.5Hz，1H)，6.78-6.69(m，2H)，5.12(s，2H)，4.15-4.01(m，2H)，2.18-2.10(m，2H)，1.71-1.58(m，4H)，1.43-1.30(m，4H).MW:420.50.LCMS(ES):实测值421.2$[MH]^+$.

[0347] 实施例11:N-羟基-7-((5-甲氧基吡啶-2-基)(吡啶-2-基)氨基)庚酰胺



[0348]



[0349] 7-[(5-羟基-吡啶-2-基)-吡啶-2-基-氨基]-庚酸乙酯(II)

[0350] 80℃下将$Pd(OH)_2$(42mg，0.06mmol)、1，4-环己二烯(0.112mL，1.2mmol)和I(105mg，0.24mmol，其制备在上述实施例10中列出)在$EtOH_{abs}$(无水乙醇)(5mL)中搅拌3小时。然后将反应混合物通过二氧化硅过滤，然后减压除去溶剂，将所得残余物通过硅胶柱色谱以己烷/EtOAc(60:40，然后40:60)洗脱进行纯化，得到无色油状的II(75mg，91％)。

[0351] ^1H NMR(400MHz，$CDCl_3$)δ_H:8.17(d，J＝4.5Hz，1H)，7.96-7.92(m，1H)，7.52-7.45(m，1H)，7.09-7.02(m，1H)，6.99(d，J＝8.5Hz，1H)，6.75-6.69(m，2H)，4.12(q，J＝7.0Hz，2H)，3.95(t，J＝7.5Hz，2H)，2.26(t，J＝7.5Hz，2H)，1.66(quin，J＝7.5Hz，2H)，1.58(quin，J＝7.5Hz，2H)，1.39-1.28(m，4H)，1.25(t，J＝7.3Hz，3H).MW:343.42.LCMS(ES):实测值344.1$[MH]^+$.

[0352] 7-[(5-甲氧基-吡啶-2-基)-吡啶-2-基-氨基]-庚酸乙酯(III)

[0353] 室温下Ar(g)气氛下将K_2CO_3(12mg,0.087mmol)加入到在DMF(2mL)中的化合物II(20mg,0.058mmol)中。15分钟后,加入CH_3I(0.004mL,0.058mmol),将反应在50℃下搅拌3小时30分钟。加入盐水(15mL)和EtOAc(15mL),然后进行相分离,水相用EtOAc(2x5mL)萃取。合并有机相,然后用$MgSO_4$干燥,过滤,然后减压蒸发。将所得残余物通过硅胶柱色谱以己烷/EtOAc(80:20,然后70:30)洗脱进行纯化,得到无色油状的III(11.65mg,56%)。

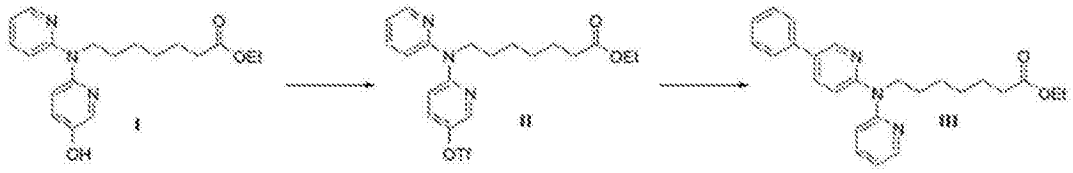
[0354] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H:8.28(d,J=4.5Hz,1H),817(d,J=2.5Hz,1H),7.52-7.44(m,1H),7.26-7.22(m,J=2.0Hz,1H),7.15(d,J=9.0Hz,1H),6.78-6.73(m,1H),6.71(d,J=8.5Hz,1H),4.11(q,J=7.0Hz,2H),3.89(s,3H,2.26(t,J=7.5Hz,2H),1.70(quin,J=7.5Hz,2H),1.60(quin,J=7.5Hz,2H),1.45-1.30(m,4H),1.25(t,J=7.3Hz,3H).MW:357.45.LCMS(ES):实测值358.1$[MH]^+$.

[0355] 7-[(5-甲氧基-吡啶-2-基)-吡啶-2-基-氨基]-庚酸羟基酰胺(IV)

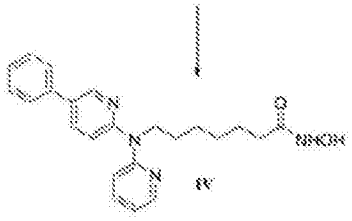
[0356] 室温下将$HONH_2$(50%水溶液,2mL)加入到在DMF(0.5mL)和MeOH(2mL)中的III(11.65mg,0.033mmol)中。将反应混合物搅拌28小时,然后减压蒸发溶剂。将所得残余物溶解并与甲苯(2x10mL)共蒸发,然后通过硅胶柱色谱以CH_2Cl_2/MeOH(100:4,然后100:6)洗脱进行纯化,得到无色油状的IV(6.76mg,60%)。

[0357] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H:8.23(dd,J=1.8,5.3Hz,1H),8.13(d,J=3.5Hz,1H),7.45-7.37(m,1H),7.23(dd,J=3.0,8.5Hz,1H),7.12(d,J=8.5Hz,1H),6.74-6.66(m,2H),4.05(t,J=7.5Hz,2H),3.87(5,3H),2.12(t,J=7.0Hz,2H),1.69-1.54(m,4H),1.39-1.30(m,J=3.5Hz,4H).MW:344.41.LCMS(ES):实测值345.1$[MH]^+$.

[0358] 实施例12:N-羟基-7-((5-苯基吡啶-2-基)(吡啶-2-基)氨基)庚酰胺



[0359]



[0360] 7-[吡啶-2-基-(5-三氟甲磺酰氧基-吡啶-2-基)-氨基]-庚酸乙酯(II)

[0361] 室温下在Ar(g)气氛下将TEA(27μL,0.2mmol)和N-苯基-双(三氟甲磺酰亚胺)(50mg,0.14mmol)加入到在CH_2Cl_2(2mL)中的I(44mg,0.13mmol,其制备在上述实施例11中列出)中。搅拌17小时后,将反应混合物减压蒸发,将所得残余物通过硅胶柱色谱以己烷/EtOAc(95:5至75:25)洗脱进行纯化,得到无色油状的II(53mg,86%)。

[0362] ^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ_H:8.44-8.39(m,1H),8.23(d,J=2.9Hz,1H),7.70-7.62(m,1H),7.40-7.32(m,1H),7.18(d,J=8.1Hz,1H),7.07-6.99(m,2H),4.20-4.04(m,4H),2.28(t,J=7.3Hz,2H),1.75-1.54(m,4H),1.36(td,J=3.5,7.2Hz,4H),1.25(t,J=7.1Hz,

3H).^{19}F NMR(282MHz,$CDCl_3$)□$_F$=-72.7.MW:475.48.LCMS(ES):实测值476.1[MH]$^+$.

[0363] 7-[(5-苯基-吡啶-2-基)-吡啶-2-基-氨基]-庚酸乙酯(III)

[0364] 90℃下在密封管中将化合物II(22mg,0.046mmol)、$Pd(PPh_3)_4$(1.6mg,0.0014mmol)、苯基硼酸(11.2mg,0.092mmol)和碳酸钾(9.5mg,0.07mmol)在甲苯(2mL)中搅拌20小时。然后将反应混合物通过硅藻土过滤并减压蒸发。将所得残余物通过硅胶柱色谱以己烷/EtOAc(90:10至70:30)洗脱进行纯化,得到16mg的III与初始物的混合物。

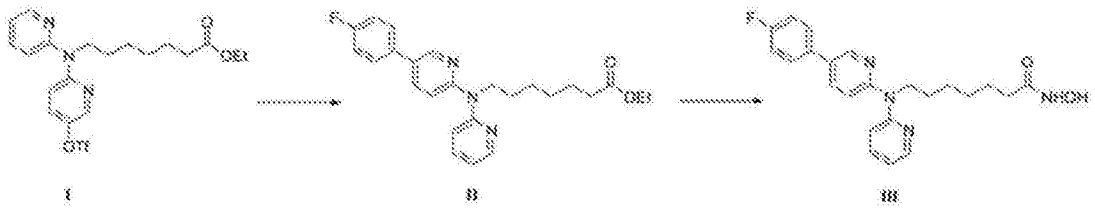
[0365] MW:403.52.LCMS(ES):实测值404.2[MH]$^+$.

[0366] 7-[(5-苯基-吡啶-2-基)-吡啶-2-基-氨基]-庚酸羟基酰胺(IV)

[0367] 室温下将$HONH_2$(50%水溶液,2mL)加入到在DMF(0.5mL)和MeOH(2mL)中的粗批次的III(16mg)中。将反应混合物搅拌72小时,然后减压蒸发溶剂。将所得残余物溶解并与甲苯(2x3mL)共蒸发,然后通过硅胶柱色谱以CH_2Cl_2/MeOH(100:8,然后100:10)洗脱进行纯化,得到无色油状的IV(1.36mg,两步共7%)。

[0368] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H:8.61(d,J=2.0Hz,1H),8.39(d,J=4.0Hz,1H),7.80(dd,J=2.0,8.5Hz,1H),7.65-7.53(m,3H),7.47(t,J=7.5Hz,2H),7.41-7.33(m,1H),7.15(d,J=8.5Hz,1H),7.12(d,J=8.5Hz,1H),6.97-6.90(m,1H),4.23(t,J=7.5Hz,2H),2.24-2.15(m,2H),1.79-1,70(m,2H),1.69-1.62(m,2H),1.48-1.31(m,4H).MW:390.48.LCMS(ES):实测值391.1[MH]$^+$.

[0369] 实施例13:7-((5-(4-氟苯基)吡啶-2-基)(吡啶-2-基)氨基)-N-羟基庚酰胺

[0370] 

[0371] 7-{[5-(4-氟-苯基)-吡啶-2-基]-吡啶-2-基-氨基}-庚酸乙酯(II)

[0372] 120℃下在微波辐射(300W)下将化合物I(13mg,0.027mmol,其制备在上述实施例12中列出)、$Pd(PPh_3)_4$(3.5mg,0.003mmol)、4-氟苯基硼酸(7.6mg,0.055mmol)和碳酸钾(15mg,0.108mmol)在甲苯(1.5mL)和水(0.7mL)中搅拌20分钟。然后将反应混合物倒入盐水(5mL)中并用EtOAc(3×5mL)萃取。合并有机相,然后用$MgSO_4$干燥,过滤,然后减压蒸发。将所得残余物通过硅胶柱色谱以己烷/EtOAc(90:10,然后85:15)洗脱进行纯化,得到无色油状的II(2.5mg,22%)。

[0373] ^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ_H:8.54(d,J=2.2Hz,^{1}H),8.38(dd,J=1.3,49Hz,1H),7.70(dd,J=2.4,8.6Hz,1H),7.62-7.45(m,3H),7.20-7.07(m,4H),6.91(dd,J=5.3,6.8Hz,1H),4.27-4.19(m,2H),4.12(q,J=7.3Hz,2H),2.28(t,J=7.5Hz,2H),1.80-1.68(m,2H),1.68-1.56(m,2H),1.46-1.31(m,4H),1.25(t,J=7.1Hz,3H).).^{19}F NMR(282MHz,$CDCl_3$)^{19}F=-115.7.MW:421.51.LCMS(ES):实测值422.2[MH]$^+$.

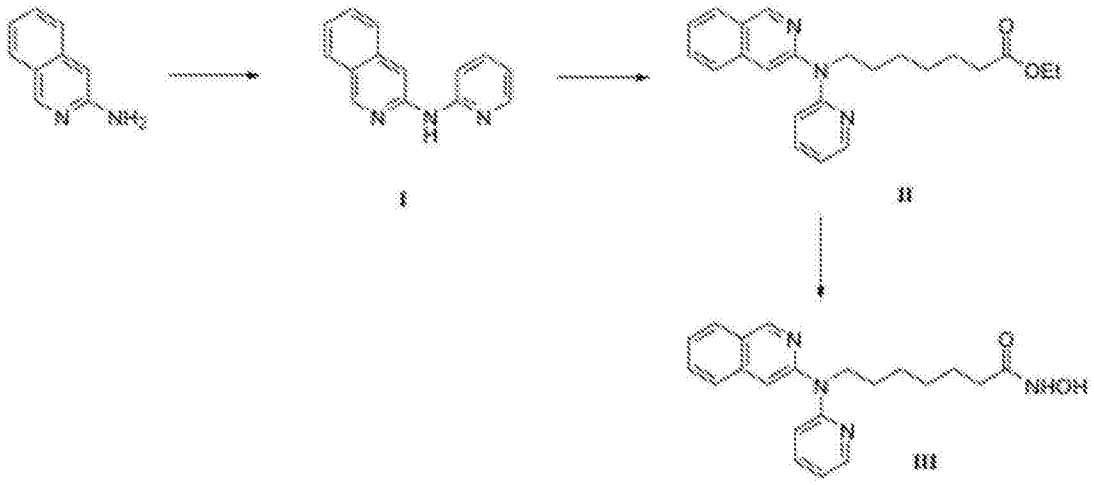
[0374] 7-((5-(4-氟苯基)吡啶-2-基)(吡啶-2-基)氨基)-N-羟基庚酰胺(III)

[0375] 室温下将$HONH_2$(50%水溶液,0.5mL)加入到在DMF(0.2mL)和MeOH(0.5mL)中的II(2.5mg,0.006mmol)中。将反应混合物搅拌72小时,然后减压蒸发溶剂。将所得残余物溶解并与甲苯共蒸发(2x2mL),然后通过硅胶柱色谱以CH_2Cl_2/MeOH(100:6)洗脱进行纯化,得到

无色油状的III(1.63mg,70%)。

[0376] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H:8.56(d,J=2.5Hz,1H),8.41-8.36(m,1H),7.74(d,J=8.0Hz,1H),7.62(t,J=6.3Hz,1H),7.53(dd,J=5.3,8.3Hz,2H),7.19-7.08(m,4H),6.98-6.92(m,J=4.0Hz,1H),423(t,J=7.0Hz,2H),2.23-2.11(m,2H),1.82-1.59(m,4H),1.47-1.29(m,4H).MW:408.47.LCMS(ES):实测值409.2[MH]$^+$.

[0377] 实施例14:7-(异喹啉-3-基-吡啶-2-基-氨基)-庚酸羟基酰胺

[0378] 

[0379] 异喹啉-3-基-吡啶-2-基-胺(I)

[0380] 90℃下在Ar(g)气氛下将2-氨基-异喹啉(301mg,2.09mmol)、2-溴吡啶(181μL,1.90mmol)、tBuOK(320mg,2.55mmol)、(±)-BINAP(47mg,0.08mmol)和$Pd_2(dba)_3$(43mg,0.05mmol)在甲苯(3mL)中搅拌17小时。然后将反应混合物用CH_2Cl_2(5mL)稀释,加入二氧化硅,然后减压除去溶剂。将所得干负载物质通过硅胶柱色谱以己烷/EtOAc(80:20,然后70:30)洗脱进行纯化,得到作为白色固体的I(252mg,60%)。

[0381] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H:8.99(s,1H),8.34(d,J=4.0Hz,1H),8.28(s,1H),7.87(d,J=8.5Hz,1H),7.78(d,J=8.5Hz,1H),7.67-7.55(m,2H),7.39(t,J=7.5Hz,1H),7.19(d,J=7.5Hz,1H),6.91-6.84(m,1H).MW:221.26.LCMS(ES):实测值222.1[MH]$^+$.

[0382] 7-(异喹啉-3-基-吡啶-2-基-氨基)-庚酸乙酯(II)

[0383] 室温下将NaH(44mg,1.13mmol)加入到在DMF(6mL)中的I(250mg,1.13mmol)中。10分钟后,加入KI(282mg,1.70mmol)和7-溴庚酸乙酯(0.330mL,1.70mmol)。将反应混合物在90℃下搅拌18小时,然后加入0.1M $Na_2S_2O_3$(50mL)和EtOAc(50mL)。进行相分离,水相用EtOAc(50mL)萃取。合并有机相,然后用$MgSO_4$干燥,过滤,然后减压蒸发。将所得残余物通过硅胶柱色谱以己烷/EtOAc(90:10,然后80:20)洗脱进行纯化,得到无色油状的II(221mg,52%)。

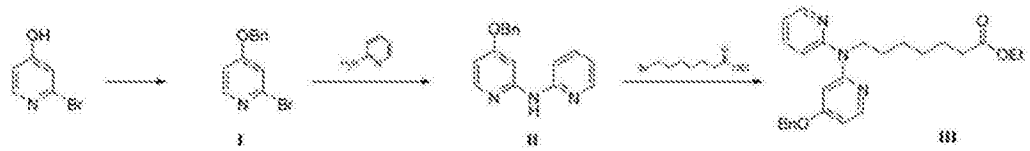
[0384] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H:9.13(s,1H),8.36-8.29(m,1H),7.92(d,J=8.0Hz,1H),7.71-7.65(m,1H),7.61(t,J=7.3Hz,1H),7.51-7.39(m,3H),6.93(d,J=8.5Hz,1H),6.77(dd,J=5.5,6.5Hz,1H),4.25(t,J=7.5Hz,2H),4.11(q,J=7.0Hz,2H),2.26(t,J=7.5Hz,2H),1.79-1.71(m,2H),1.66-1.52(m,2H),1.46-1.30(m,4H),1.24(t,J=7.3Hz,3H).MW:377.48.LCMS(ES):实测值378.2[MH]$^+$.

[0385] 7-(异喹啉-3-基-吡啶-2-基-氨基)-庚酸羟基酰胺(III)

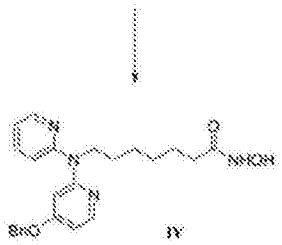
[0386] 室温下将$HONH_2$(50％水溶液,1mL)加入到在DMF(0.5mL)和MeOH(1mL)中的II(40mg,0.1mmol)中。将反应混合物搅拌72小时,然后减压蒸发溶剂。将所得残余物溶解并与甲苯共蒸发(2x2mL),然后通过硅胶柱色谱以CH_2Cl_2/MeOH(100:3至100:8)洗脱进行纯化,得到无色油状的III(19mg,54％)。

[0387] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H:9.15(s,1H),8.32(d,J＝4.5Hz,1H),7.95(d,J＝8.0Hz,1H),7.72(d,J＝8.5Hz,1H),7.65(t,J＝7.5Hz,1H),7.54-7.42(m,3H),6.85(d,J＝8.5Hz,1H),6.80(dd,J＝5.5,7.0Hz,1H),4.24(t,J＝7.5Hz,2H),2.16(t,J＝6.8Hz,2H),1.73(quin,J＝7.0Hz,2H),1.64(quin,J＝6.0Hz,2H),1.47-1.29(m,4H).MW:364.44.LCMS(ES):实测值365.1$[MH]^+$.

[0388] 实施例15:7-[(4-苄氧基-吡啶-2-基)-吡啶-2-基-氨基]-庚酸羟基酰胺



[0389]



[0390] 4-苄氧基-2-溴-吡啶(I)

[0391] 0℃下在Ar(g)气氛下将NaH(761mg,19.83mmol)分批加入到在DMF(50mL)中的2-溴-4-羟基吡啶(3g,17.24mmol)中。然后在室温下将反应混合物搅拌10分钟,其后再次将其冷却至0℃并加入溴苄(2.15mL,18.10mmol)。室温下将反应物搅拌4小时,其后将其倒入盐水(200mL)中并加入EtOAc(200mL)。进行相分离,有机相用$MgSO_4$干燥,过滤,然后减压蒸发。将所得残余物通过硅胶柱色谱以己烷/EtOAc(90:10至80:20)洗脱进行纯化,得到作为白色固体的I(2.331g,51％)。

[0392] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H:8.05(d,J＝6.0Hz,1H),7.31-7.20(m,4H),7.13(s,1H),6.95(d,J＝2.5Hz,1H),6.71(dd,J＝2.5,6.0Hz,1H),4.97(s,2H).MW:264.12.LCMS(ES):实测值265.9$[MH]^+$.

[0393] (4-苄氧基-吡啶-2-基)-吡啶-2-基-胺(II)

[0394] 90℃下在Ar(g)气氛下将化合物I(2.325mg,8.80mmol)、2-氨基吡啶(911mg,9.68mmol)、tBuOK(1.481g,13.20mmol)、(±)-BINAP(219mg,0.35mmol)和$Pd_2(dba)_3$(201mg,0.22mmol)在甲苯(35mL)中搅拌17小时。然后将反应混合物用CH_2Cl_2(20mL)稀释,加入二氧化硅,然后减压除去溶剂,将所得干负载物质通过硅胶柱色谱以己烷/EtOAc(60:40,然后50:50)洗脱进行纯化,得到黄色油状的II(1.773g,73％)。

[0395] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H:8.26(dd,J＝1.5,5.0Hz,1H),8.08-7.96(m,1H),7.61(t,J＝6.8Hz,1H),7.51-7.32(m,7H),6.88(t,J＝5.5Hz,1H),6.54(dd,J＝2.0,6.0Hz,1H),5.17(s,2H).MW:277.32.LCMS(ES):实测值278.1$[MH]^+$.

[0396] 7-[(4-苄氧基-吡啶-2-基)-吡啶-2-基-氨基]-庚酸乙酯(III)

[0397] 室温下将NaH(245mg,6.38mmol)加入到在DMF(25mL)中的II(1.77g,6.38mmol)中。15分钟后,加入KI(1.588g,9.57mmol)和7-溴庚酸乙酯(1.86mL,9.57mmol),将反应混合物在90℃下搅拌17小时。加入0.1M $Na_2S_2O_3$水溶液(100mL)和EtOAc(100mL),进行相分离。有机相用盐水(100mL)清洗,用$MgSO_4$干燥,过滤,然后减压蒸发。将所得残余物通过硅胶柱色谱以已烷/EtOAc(90:10至70:30)洗脱进行纯化,得到黄色油状的III(1.321g,48%)。

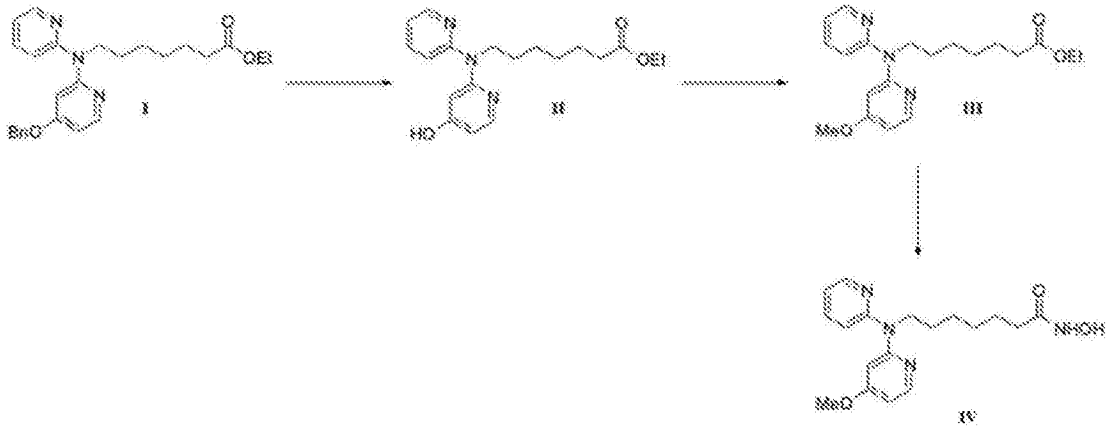
[0398] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H:8.34(dd,J=2.0,5.0Hz,1H),8.18(d,J=6.0Hz,1H),7.49-7.43(m,1H),7.42-7.31(m,5H),7.01(d,J=8.5Hz,1H),6.84(dd,J=5.3,6.8Hz,1H),6.60(d,J=2.0Hz,1H),6.53(dd,J=2.3,5.8Hz,1H),5.04(s,2H),4.18-4.05(m,4H),2.26(t,J=7.5Hz,2H),1.72-1.55(m,4H),1.41-1.30(m,4H),1.25(t,J=7.0Hz,3H).MW:433.54.LCMS(ES):实测值434.2$[MH]^+$.

[0399] 7-[(4-苄氧基-吡啶-2-基)-吡啶-2-基-氨基]-庚酸羟基酰胺(IV)

[0400] 室温下将$HONH_2$(50%水溶液,1mL)加入到在DMF(0.2mL)和MeOH(0.5mL)中的III(47mg,0.11mmol)中。将反应混合物搅拌72小时,然后减压蒸发溶剂。将所得残余物溶解并与甲苯(2x2mL)共蒸发,然后通过硅胶柱色谱以CH_2Cl_2/MeOH(100:5)洗脱进行纯化,得到无色油状的IV(19mg,41%)。

[0401] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H:8.35(dd,J=1.5,5.0Hz,1H),8.18(d,J=5.5Hz,1H),7.53-7.45(m,1H),7.42-7.30(m,5H),6.99(d,J=8.5Hz,1H),6.89(dd,J=5.0,7.0Hz,1H),6.57(dd,J=2.3,5.8Hz,1H),6.54(d,J=2.0Hz,1H),5.04(s,2H),4.12(t,J=7.5Hz,2H),2.14(t,J=6.8Hz,2H),1.70-1.59(m,4H),1.41-1.26(m,4H).MW:420.50.LCMS(ES):实测值421.2$[MH]^+$.

[0402] 实施例16:7-[(4-甲氧基-吡啶-2-基)-吡啶-2-基-氨基]-庚酸羟基酰胺

[0403] 

[0404] 7-[(4-羟基-吡啶-2-基)-吡啶-2-基-氨基]-庚酸乙酯(II)

[0405] 80℃下将$Pd(OH)_2$(515mg,0.72mmol)、1,4-环已二烯(1.37mL,14.69mmol)和化合物I(1.274g,2.94mmol,利用上述实施例15所列出的方法制得)在$EtOH_{abs}$(25mL)中搅拌2.5小时。然后将反应混合物通过二氧化硅过滤,然后减压蒸发溶剂。将所得残余物通过硅胶柱色谱以CH_2Cl_2/MeOH(100:3至100:10)洗脱进行纯化,得到无色油状的II(728mg,72%)。

[0406] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H:8.30(dd,J=1.5,5.0Hz,1H),7.75-7.67(m,1H),7.59(d,J=7.0Hz,1H),7.03(d,J=8.5Hz,1H),6.98(dd,J=5.3,6.8Hz,1H),6.40(dd,J=2.0,6.5Hz,1H),6.28(s,1H),4.13(q,J=7.2Hz,2H),3.89(t,J=7.5Hz,2H),2.30(t,J=7.5Hz,2H),1.79(quin,J=7.5Hz,2H),1.64(quin,J=7.2Hz,2H),1.46-1.32(m,4H),1.27(t,J=

7.5Hz,3H).MW:343.42.LCMS(ES):实测值344.1[MH]$^+$.

[0407] 7-[(4-甲氧基-吡啶-2-基)-吡啶-2-基-氨基]-庚酸乙酯(III)

[0408] 室温下在Ar(g)气氛下将K_2CO_3(15mg,0.11mmol)加入到在DMF(2mL)中的II(25mg,0.073mmol)中。15分钟后,加入CH_3I(5μL,0.073mmol),将反应物在70℃下搅拌22小时。加入盐水(30mL)和EtOAc(30mL),然后进行相分离,水相用EtOAc(2x20mL)萃取。合并有机相,然后用$MgSO_4$干燥,过滤,然后减压蒸发。将所得残余物通过硅胶柱色谱以己烷/EtOAc(60:40)洗脱进行纯化,得到无色油状的III(10mg,40%)。

[0409] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H:8.37(d,J=3.5Hz,1H),8.20(d,J=6.0Hz,1H),7.54(t,J=7.3Hz,1H),7.10(d,J=8.5Hz,1H),6.93-6.84(m,1H),6.53(s,1H),6.48(dd,J=2.3,5.8Hz,1H),4.17(t,J=7.5Hz,2H),4.12(q,J=7.0Hz,2H),3.79(s,3H),2.27(t,J=7.5Hz,2H),1.70(quin,J=7.5Hz,2H),1.60(quin,J=7.5Hz,2H),1.42-1.31(m,4H),1.25(t,J=7.0Hz,3H).MW:357.45.LCMS(ES):实测值358.2[MH]$^+$.

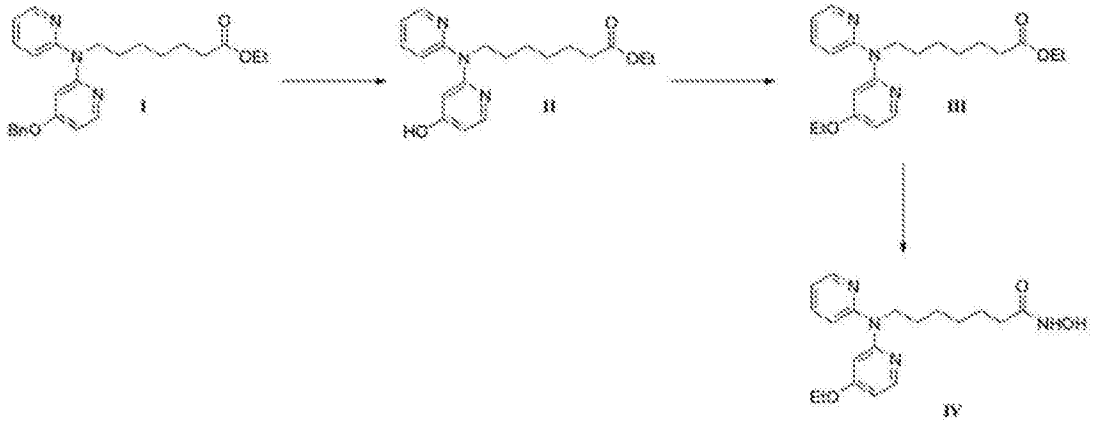
[0410] 7-[(4-甲氧基-吡啶-2-基)-吡啶-2-基-氨基]-庚酸羟基酰胺(IV)

[0411] 室温下将$HONH_2$(50%水溶液,2mL)加入到在DMF(0.5mL)和MeOH(2mL)中的III(10mg,0.028mmol)中。将反应混合物搅拌17小时,然后减压蒸发溶剂。将所得残余物溶解并与甲苯(2x2mL)共蒸发,然后通过硅胶柱色谱以CH_2Cl_2/MeOH(100:3至100:10)洗脱进行纯化,得到无色油状的IV(8mg,84%)。

[0412] ^1H NMR(400MHz,MeOD)δ_H:8.26(dd,J=2.0,5.0Hz,1H),8.09(d,J=6.0Hz,1H),7.68-7.62(m,1H),7.05(d,J=8.0Hz,1H),6.98-6.92(m,1H),6.65(dd,J=2.5,6.0Hz,1H),6.58(d,J=2.0Hz,1H),4.07(t,J=7.5Hz,2H),3.82(s,3H),2.06(t,J=7.0Hz,2H),1.66(quin,J=8.0Hz,2H),1.57(quin,J=7.0Hz,2H),1.41-1.30(m,4H).MW:344.41.LCMS(ES):实测值345.1[MH]$^+$.

[0413] 实施例17:7-[(4-乙氧基-吡啶-2-基)-吡啶-2-基-氨基]-庚酸羟基酰胺

[0414]



[0415] 7-[(4-羟基-吡啶-2-基)-吡啶-2-基-氨基]-庚酸乙酯(II)

[0416] 80℃下将$Pd(OH)_2$(515mg,0.72mmol)、1,4-环己二烯(1.37mL,14.69mmol)和化合物I(1.274g,2.94mmol,利用上述实施例15所列方法制得)在$EtOH_{abs}$(25mL)搅拌2.5小时。然后将反应混合物通过二氧化硅过滤,然后减压蒸发溶剂。将所得残余物通过硅胶柱色谱以CH_2Cl_2/MeOH(100:3至100:10)洗脱进行纯化,得到无色油状的II(728mg,72%)。

[0417] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H:8.30(dd,J=1.5,5.0Hz,1H),7.75-7.67(m,1H),7.59(d,J=7.0Hz,1H),7.03(d,J=8.5Hz,1H),6.98(dd,J=5.3,6.8Hz,1H),6.40(dd,J=2.0,

6.5Hz,1H),6.28(s,1H),4.13(q,J=7.2Hz,2H),3.89(t,J=7.5Hz,2H),2.30(t,J=7.5Hz,2H),1.79(quin,J=7.5Hz,2H),1.64(quin,J=7.2Hz,2H),1.46-1.32(m,4H),1.27(t,J=7.5Hz,3H).MW:343.42.LCMS(ES):实测值344.1[MH]$^+$.

[0418] 7-[(4-乙氧基-吡啶-2-基)-吡啶-2-基-氨基]-庚酸乙酯(III)

[0419] 室温下在Ar(g)气氛下将K_2CO_3(21mg,0.15mmol)加入到在DMF(2mL)中的II(31mg,0.10mmol)中。15分钟后,加入碘乙烷(9μL,0.11mmol),将反应物在70℃下搅拌26小时。加入盐水(50mL)和EtOAc(25mL)。然后进行相分离,水相用EtOAc(25mL)萃取。合并有机相,然后用$MgSO_4$干燥,过滤,然后减压蒸发。将所得残余物通过硅胶柱色谱以己烷/EtOAc(60:40)洗脱进行纯化,得到无色油状的III(16mg,43%)。

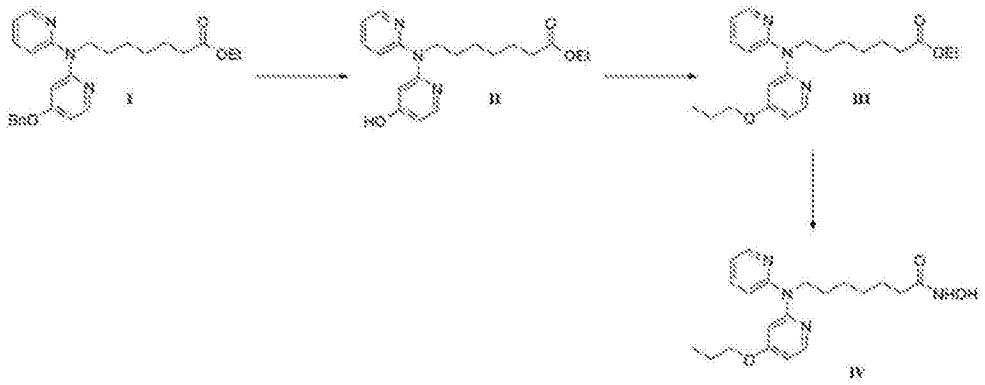
[0420] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H:8.34(dd,J=1.8,5.3Hz,1H),8.17(d,J=5.5Hz,1H),7.55-7.43(m,1H),7.07(d,J=8.5Hz,1H),6.84(dd,J=4.8,7.3Hz,1H),6.54(d,J=2.0Hz,1H),6.45(dd,J=2.3,5.8Hz,1H),4.14(t,J=7.5Hz,2H),4.12(q,J=7.0Hz,2H),4.01(q,J=7.0Hz,2H),2.26(t,J=7.5Hz,2H),1.69(quin,J=7.5Hz,2H),1.60(quin,J=7.3Hz,2H),1.41(t,J=7.0Hz,3H),1.37-1.30(m,4H),1.25(t,J=7.3Hz,3H).MW:371.47.LCMS(ES):实测值372.2[MH]$^+$.

[0421] 7-[(4-乙氧基-吡啶-2-基)-吡啶-2-基-氨基]-庚酸羟基酰胺(IV)

[0422] 室温下将$HONH_2$(50%水溶液,2mL)加入到在DMF(0.5mL)和MeOH(2mL)中的III(16mg,0.045mmol)中。将反应混合物搅拌17小时,然后减压蒸发溶剂。将所得残余物溶解并与甲苯(2x2mL)共蒸发,然后通过硅胶柱色谱以CH_2Cl_2/MeOH(100:3至100:8)洗脱进行纯化,得到无色油状的IV(12mg,75%)。

[0423] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H:8.33(dd,J=1.8,5.3Hz,1H),8.16(d,J=6.0Hz,1H),7.55-7.47(m,1H),7.02(d,J=8.0Hz,1H),6.85(dd,J=5.0,6.5Hz,1H),6.51(d,J=2.0Hz,1H),6.48(dd,J=2.0,5.5Hz,1H),4.10(t,J=7,5Hz,2H),4.01(q,J=7.0Hz,2H),2.10(t,J=6.8Hz,2H),1.72-1.53(m,4H),1.40(t,J=7.0Hz,3H),1.36-1.25(m,4H).MW:358.43.LCMS(ES):实测值359.1[MH)$^+$.

[0424] 实施例18:7-[(4-丙氧基-吡啶-2-基)-吡啶-2-基-氨基]-庚酸羟基酰胺

[0425] 

[0426] 7-[(4-羟基-吡啶-2-基)-吡啶-2-基-氨基]-庚酸乙酯(II)

[0427] 80℃下将$Pd(OH)_2$(515mg,0.72mmol)、1,4-环己二烯(1.37mL,14.69mmol)和I(1.274g,2.94mmol,利用上述实施例15所列方法制得)在$EtOH_{abs}$(25mL)搅拌2.5小时。然后将反应混合物通过二氧化硅过滤,然后减压蒸发溶剂。将所得残余物通过硅胶柱色谱以CH_2Cl_2/MeOH(100:3至100:10)洗脱进行纯化,得到无色油状的II(728mg,72%)。

[0428] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H:8.30(dd,J=1.5,5.0Hz,1H),7.75-7.67(m,1H),7.59(d,J=7.0Hz,1H),7.03(d,J=8.5Hz,1H),6.98(dd,J=5.3,6.8Hz,1H),6.40(dd,J=2.0,6.5Hz,1H),6.28(s,1H),4.13(q,J=7.2Hz,2H),3.89(t,J=7.5Hz,2H),2.30(t,J=7.5Hz,2H),1.79(quin,J=7.5Hz,2H),1.64(quin,J=7.2Hz,2H),1.46-1.32(m,4H),1.27(t,J=7.5Hz,3H).MW:343.42.LCMS(ES):实测值344.1$[MH]^+$.

[0429] 7-[(4-丙氧基-吡啶-2-基)-吡啶-2-基-氨基]-庚酸乙酯(III)

[0430] 室温下在Ar(g)气氛下将K_2CO_3(21mg,0.15mmol)加入到在DMF(2mL)中的II(31mg,0.10mmol)中。15分钟后,加入碘丙烷(11μL,0.11mmol),将反应物在70℃下搅拌17小时。加入盐水(50mL)和EtOAc(25mL)。然后进行相分离,水相用EtOAc(25mL)萃取。合并有机相,然后用$MgSO_4$干燥,过滤,然后减压蒸发。将所得残余物通过硅胶柱色谱以己烷/EtOAc(70:30)洗脱进行纯化,得到无色油状的III(28mg,80%)。

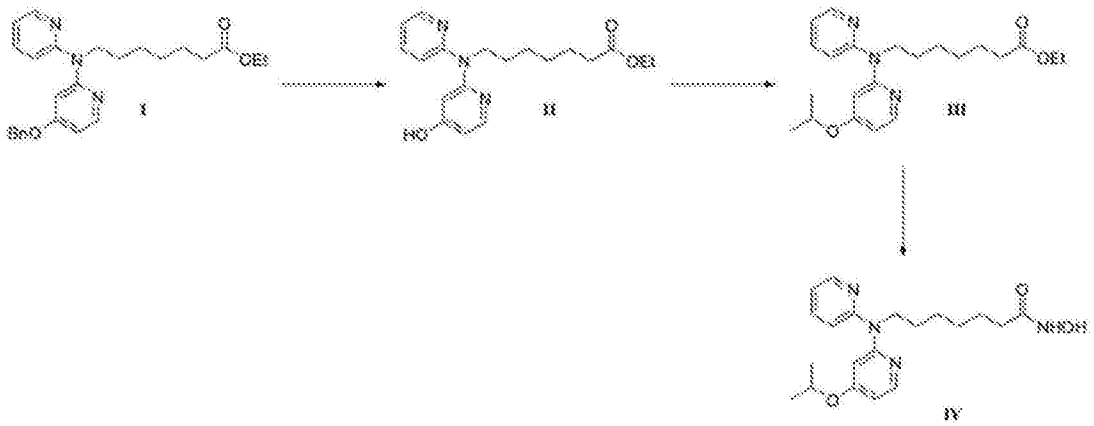
[0431] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H:8.35(dd,J=1.5,5.0Hz,1H),8.17(d,J=5.5Hz,1H),7.55-7.46(m,1H),7.07(d,J=8.0Hz,1H),6.85(t,J=6.5Hz,1H),6.54(d,J=2.0Hz,1H),6.47(dd,J=2.0,6.0Hz,1H),4.15(t,J=7.5Hz,2H),4.11(q,J=7.0Hz,2H),3.90(t,J=6.5Hz,2H),2.26(t,J=7.8Hz,2H),1.79(sxt,J=7.0Hz,2H),1.69(quin,J=7.4Hz,2H),1.60(quin,J=7.4Hz,2H),1.43-1.29(m,4H),1.26(t,J=7.0Hz,3H),1.02(t,J=7.3Hz,3H).MW:385.50.LCMS(ES):实测值386.2$[MH]^+$.

[0432] 7-[(4-丙氧基-吡啶-2-基)-吡啶-2-基-氨基]-庚酸羟基酰胺(IV)

[0433] 室温下将$HONH_2$(50%水溶液,2mL)加入到在DMF(0.5mL)和MeOH(2mL)中的III(16mg,0.045mmol)中。将反应混合物搅拌22.5小时,然后减压蒸发溶剂。将所得残余物溶解并与甲苯(2x2mL)共蒸发,然后通过硅胶柱色谱以CH_2Cl_2/MeOH(100:5至100:8)洗脱进行纯化,得到无色油状的IV(14mg,50%)。

[0434] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H:8.36(d,J=3.0Hz,1H),8.18(d,J=3.5Hz,1H),7.54(t,J=7.8Hz,1H),7.04(d,J=8.5Hz,1H),6.89(t,J=5.8Hz,1H),6.50(br.s.,2H),4.14(t,J=6.3Hz,2H),3.90(t,J=6.5Hz,2H),2.15(br.s.,2H),1.79(sxt,J=6.9Hz,2H),1.71-1.57(m,4H),1.36(br.s.,4H),1.02(t,J=7.3Hz,3H).MW:372.46.LCMS(ES):实测值373.2$[MH]^+$.

[0435] 实施例19:7-[(4-异丙氧基-吡啶-2-基)-吡啶-2-基-氨基]-庚酸羟基酰胺

[0436] 

[0437] 7-[(4-羟基-吡啶-2-基)-吡啶-2-基-氨基]-庚酸乙酯(II)

[0438] 80℃下将$Pd(OH)_2$(515mg,0.72mmol)、1,4-环已二烯(1.37mL,14.69mmol)和化合

物I(1.274g,2.94mmol,利用上述实施例15所列举的方法制得)在$EtOH_{abs}$(25mL)搅拌2.5小时。然后将反应混合物通过二氧化硅过滤,然后减压蒸发溶剂。将所得残余物通过硅胶柱色谱以CH_2Cl_2/MeOH(100:3至100:10)洗脱进行纯化得到无色油状的II(728mg,72%)。

[0439] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H:8.30(dd,J=1.5,5.0Hz,1H),7.75-7.67(m,1H),7.59(d,J=7.0Hz,1H),7.03(d,J=8.5Hz,1H),6.98(dd,J=5.3,6.8Hz,1H),6.40(dd,J=2.0,6.5Hz,1H),6.28(s,1H),4.13(q,J=7.2Hz,2H),3.89(t,J=7.5Hz,2H),2.30(t,J=7.5Hz,2H),1.79(quin,J=7.5Hz,2H),1.64(quin,J=7.2Hz,2H),1.46-1.32(m,4H),1.27(t,J=7.5Hz,3H).MW:343.42.LCMS(ES):实测值344.1$[MH]^+$.

[0440] 7-[(4-异丙氧基-吡啶-2-基)-吡啶-2-基-氨基]庚酸乙酯(III)

[0441] 室温下在Ar(g)气氛下将K_2CO_3(32mg,0.23mmol)加入到在DMF(2mL)中的II(53mg,0.15mmol)中。15分钟后,加入2-碘丙烷(16μL,0.165mmol),将反应物在70℃下搅拌3小时。加入盐水(50mL)和EtOAc(25mL)。然后进行相分离,水相用EtOAc(25mL)萃取。合并有机相,然后用$MgSO_4$干燥,过滤,然后减压蒸发。将所得残余物通过硅胶柱色谱以己烷/EtOAc(70:30)洗脱进行纯化,得到无色油状的III(23mg,40%)。

[0442] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H:8.34(dd,J=2.0,5.0Hz,1H),8.16(d,J=6.0Hz,1H),7.54-7.47(m,1H),7.06(d,J=8.0Hz,1H),6.83(dd,J=5.3,6.8Hz,1H),6.51(d,J=2.0Hz,1H),6.44(dd,J=2.0,6.0Hz,1H),4.53(spt,J=6.1Hz,1H),4.14(t,J=7.5Hz,2H),4.09(q,J=7.5Hz,2H),2.26(t,J=7.5Hz,2H),1.69(quin,J=7.4Hz,2H),1.60(quin,J=7.3Hz,2H),1.38-1.34(m,4H),1.34(s,3H),1.32(s,3H),1.25(t,J=7.0Hz,3H).MW:385.50.LCMS(ES):实测值386.2$[MH]^+$.

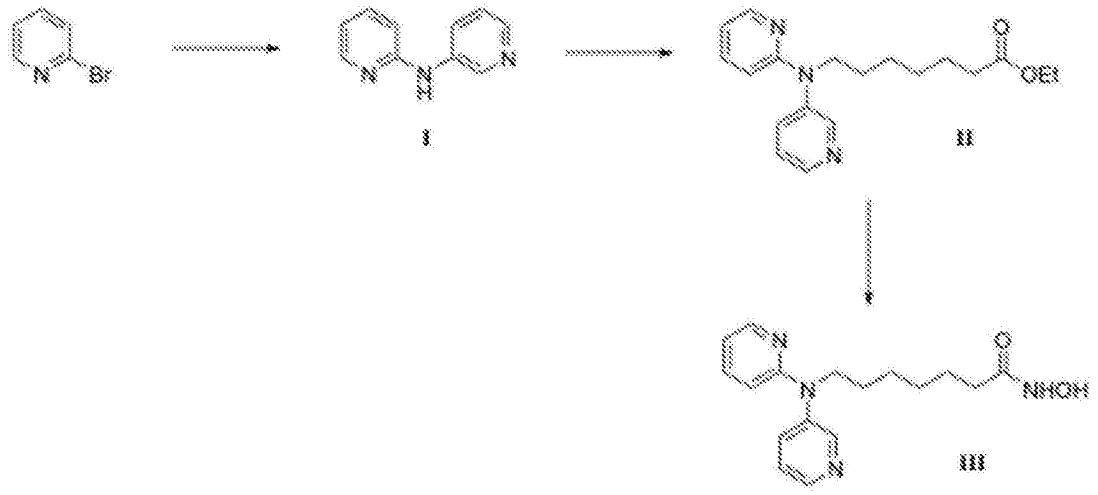
[0443] 7-[(4-异丙氧基-吡啶-2-基)-吡啶-2-基-氨基]-庚酸羟基酰胺(IV)

[0444] 室温下将$HONH_2$(50%水溶液,2mL)加入到在DMF(0.5mL)和MeOH(2mL)中的III(23mg,0.06mmol)中。将反应混合物搅拌26小时,然后减压蒸发溶剂。将所得残余物溶解并与甲苯(2x2mL)共蒸发,然后通过硅胶柱色谱以CH_2Cl_2/MeOH(100:5至100:8)洗脱进行纯化,得到无色油状的IV(14mg,65%)。

[0445] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H:8.34(dd,J=1.8,5.3Hz,1H),8.16(d,J=6.5Hz,1H),7.55-7.47(m,1H),7.02(d,J=8.5Hz,1H),6.86(dd,J=5.3,6.8Hz,1H),6.51-6.43(m,2H),4.54(spt,J=6.0Hz,1H),4.11(t,J=7.5Hz,2H),2.13(t,J=6.5Hz,2H),1.72-1.56(m,4H),1.41-1.24(m,10H).MW:372.46.LCMS(ES):实测值373.2$[MH]^+$.

[0446] 实施例20:7-(吡啶-3-基-吡啶-2-基-氨基)-庚酸羟基酰胺

[0447]



[0448] 吡啶-3-基-吡啶-2-基-胺(I)

[0449] 90℃下在Ar(g)气氛下将2-溴吡啶(0.3mL,3.16mmol)、3-氨基吡啶(327mg,3.48mmol)、tBuOK(532mg,4.74mmol)、(±)-BINAP(79mg,0.126mmol)和$Pd_2(dba)_3$(72mg,0.079mmol)在甲苯(5mL)中搅拌19小时。然后将反应混合物用CH_2Cl_2(5mL)稀释,加入二氧化硅,然后减压除去溶剂,所得干负载物质通过硅胶柱色谱以CH_2Cl_2/MeOH(100:3至100:6)洗脱进行纯化,得到褐色油状的I(483mg,90%)。

[0450] ^1H NMR(400MHz,MeOD)δ_H:8.76(d,J=2.5Hz,1H),8.20(ddd,J=1.5,3.0,8.5Hz,1H),8.16(td,J=1.2,5.1Hz,1H),8.06(dd,J=1.5,5.0Hz,1H),7.62-7.56(m,1H),7.32(dd,J=4.3,8.8Hz,1H),6.86-6.78(m,2H).MW:171.20.LCMS(ES):实测值172.1$[MH]^+$.

[0451] 7-(吡啶-3-基-吡啶-2-基-氨基)-庚酸乙酯(II)

[0452] 室温下将NaH(107mg,2.8mmol)加入到在DMF(10mL)中的II(480mg,2.8mmol)中。15分钟后,加入KI(697mg,4.2mmol)和7-溴庚酸乙酯(0.825mL,4.2mmol),将反应混合物在90℃下搅拌17小时。加入0.1M $Na_2S_2O_3$水溶液(100mL)和EtOAc(100mL),进行相分离。有机相用盐水(100mL)清洗,然后用$MgSO_4$干燥,过滤,然后减压蒸发。所得残余物通过硅胶柱色谱以CH_2Cl_2/MeOH(100:1至100:3)洗脱进行纯化,得到褐色油状的II(141mg,15%)。

[0453] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H:8.55(br.s.,1H),8.46(br.s.,1H),8.22(d,J=5.0Hz,1H),7.59(d,J=8.0Hz,1H),7.42-7.31(m,2H),6.68(t,J=5.8Hz,1H),6.47(d,J=8.0Hz,1H),4.12(q,J=7.0Hz,2H),3.96(t,J=7.5Hz,2H),2.27(t,J=7.5Hz,2H),1.72-1.55(m,4H),1.42-1.30(m,4H),1.25(t,J=7.0Hz,3H).MW:327.42.LCMS(ES):实测值328.2$[MH]^+$.

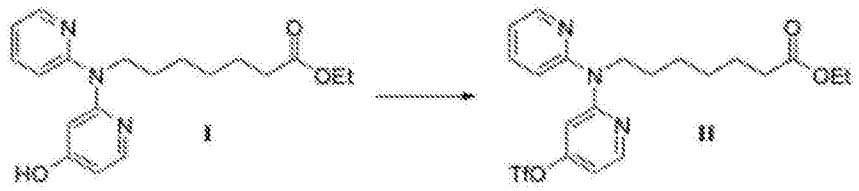
[0454] 7-(吡啶-3-基-吡啶-2-基-氨基)-庚酸羟基酰胺(III)

[0455] 室温下将$HONH_2$(50%水溶液,2mL)加入到在DMF(0.5mL)和MeOH(2mL)中的II(140mg,0.43mmol)中。将反应混合物搅拌24小时,然后减压蒸发溶剂。将所得残余物溶解并与甲苯(2x2mL)共蒸发,然后通过硅胶柱色谱以CH_2Cl_2/MeOH(100:4至100:25)洗脱进行纯化,得到黄色油状的III(31mg,23%)。

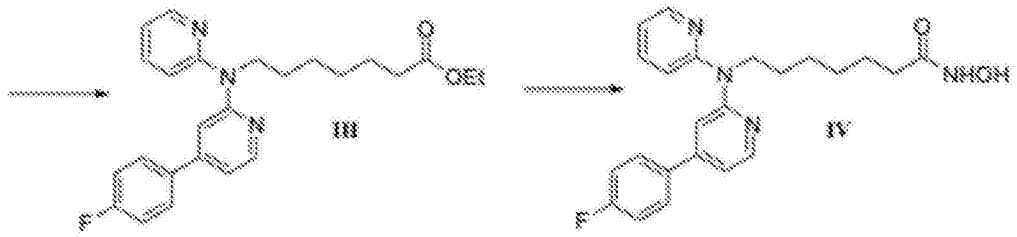
[0456] ^1H NMR(400MHz,MeOD)δ_H:8.44(d,J=2.5Hz,1H),8.36(dd,J=1.5,5.0Hz,1H),8.12(ddd,J=1.0,2.0,5.0Hz,1H),7.74(ddd,J=1.5,2.5,8.0Hz,1H),7.54-7.46(m,2H),6.75(dd,J=5.0,6.5Hz,1H),6.62(d,J=8.5Hz,1H),3.94(t,J=7.5Hz,2H),2.06(t,J=7.5Hz,2H),1.72-1.54(m,4H),1.42-1.30(m,4H).MW:314.38.LCMS(ES):实测值315.1[MH

]+.

[0457] 实施例21:7-{[4-(4-氟-苯基)-吡啶-2-基]-吡啶-2-基-氨基}-庚酸羟基酰胺



[0458]



[0459] 7-[吡啶-2-基-(4-三氟甲磺酰氧基-吡啶-2-基)-氨基]庚酸乙酯(II)

[0460] 室温下在Ar(g)气氛下将TEA(345μL,2.56mmol)和N-苯基-双(三氟甲磺酰亚胺)(673mg,1.88mmol)加入到在CH_2Cl_2(10mL)中的I(588mg,1.71mmol,利用上述实施例16中列方法制得)中。搅拌27小时后,将反应混合物减压蒸发,将所得残余物通过硅胶柱色谱以己烷/EtOAc(80:20)洗脱进行纯化,得到无色油状的II(653mg,80%)。

[0461] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H:8.43(dd,J=2.0,5.0Hz,1H),8.33(d,J=5.5Hz,1H),7.71-7.61(m,1H),7.20(d,J=8.0Hz,1H),7.05(ddd,J=1.0,5.0,7.5Hz,1H),6.87(d,J=2.5Hz,1H),6.68(dd,J=2.0,5.5Hz,1H),4.17(t,J=7.5Hz,2H),4.11(q,J=7.5Hz,2H),2.27(t,J=7.5Hz,2H),1.80-1.54(m,4H),1.44-1.32(m,4H),1.25(t,J=7.5Hz,3H).MW:475.48.LCMS(ES):实测值476.1[MH]+.

[0462] 7-{[4-(4-氟-苯基)-吡啶-2-基]-吡啶-2-基-氨基}-庚酸乙酯(III)

[0463] 120℃下在微波辐射(300W)下将化合物II(54mg,0.113mmol)、$Pd(PPh_3)_4$(13mg,0.011mmol)、4-氟苯基硼酸(32mg,0.23mmol)和碳酸钾(63mg,0.45mmol)在甲苯(1.5mL)和水(0.7mL)中搅拌30分钟。然后将反应混合物倒入盐水(5mL)中并用EtOAc(3×5mL)萃取。合并有机相,然后用$MgSO_4$干燥,过滤,然后减压蒸发。将所得残余物通过硅胶柱色谱以己烷/EtOAc(90:10,然后80:20)洗脱进行纯化,得到无色油状的III(34mg,71%)。

[0464] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H:8.43-8.29(m,2H),7.61-7.47(m,3H),7.22(s,1H),7.17-7.08(m,J=8.5,8.5Hz,3H),7.04(d,J=4.5Hz,1H),6.89(t,J=5.5Hz,1H),4.23(t,J=7.5Hz,2H),4.11(q,J=7.0Hz,2H),2.27(t,J=7.5Hz,2H),1.74(quin,J=7.5Hz,2H),1.62(quin,J=7.3Hz,2H),1.46-1.30(m,4H),1.24(t,J=7.0Hz,3H).MW:421.51.LCMS(ES):实测值422.2[MH]+.

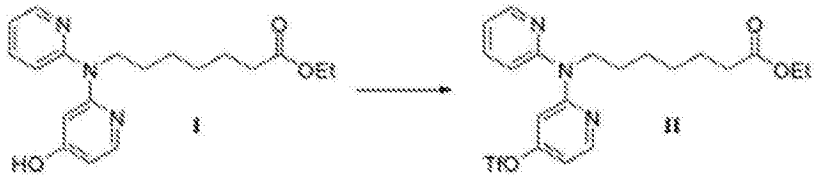
[0465] 7-{[4-(4-氟-苯基)-吡啶-2-基]-吡啶-2-基-氨基}-庚酸羟基酰胺(IV)

[0466] 室温下将$HONH_2$(50%水溶液,2mL)加入到在DMF(0.5mL)和MeOH(2mL)中的III(34mg,0.08mmol)中。将反应混合物搅拌23小时,然后减压蒸发溶剂。将所得残余物溶解并与甲苯(2x2mL)共蒸发,然后通过硅胶柱色谱以CH_2Cl_2/MeOH(100:3至100:6)洗脱进行纯化,得到无色油状的IV(18mg,54%)。

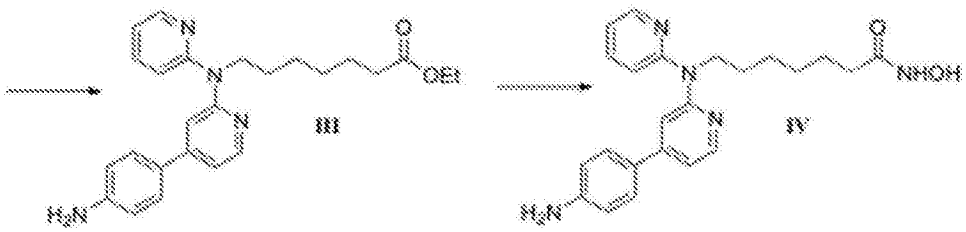
[0467] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H:8.43-8.36(m,2H),7.65-7.57(m,1H),7.56-7.49(m,

2H),7.21-7.07(m,5H),6.95(dd,J=5.3,6.8Hz,1H),4.22(t,J=7.5Hz,2H),2.18(t,J=6.8Hz,2H),1.73(quin,J=7.0Hz,2H),1.65(quin,J=7.0Hz,2H),1.47-1.31(m,4H).MW:408.47.LCMS(ES):实测值409.2[MH]$^+$.

[0468] 实施例22:7-{[4-(4-氨基-苯基)-吡啶-2-基]-吡啶-2-基-氨基}-庚酸羟基酰胺



[0469]



[0470] 7-[吡啶-2-基-(4-三氟甲磺酰氧基-吡啶-2-基)-氨基]-庚酸乙酯(II)

[0471] 室温下在Ar(g)气氛下将TEA(345μL,2.56mmol)和N-苯基-双(三氟甲磺酰亚胺)(673mg,1.88mmol)加入到在CH_2Cl_2(10mL)中的I(588mg,1.71mmol,利用上述实施例16中所列方法制得)中。搅拌27小时后,将反应混合物减压蒸发,所得残余物通过硅胶柱色谱以己烷/EtOAc(80:20)洗脱进行纯化,得到无色油状的II(653mg,80%)。

[0472] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H:8.43(dd,J=2.0,5.0Hz,1H),8.33(d,J=5.5Hz,1H),7.71-7.61(m,1H),7.20(d,J=8.0Hz,1H),7.05(ddd,J=1.0,5.0,7.5Hz,1H),6.87(d,J=2.5Hz,1H),6.68(dd,J=2.0,5.5Hz,1H),4.17(t,J=7.5Hz,2H),4.11(q,J=7.5Hz,2H),2.27(t,J=7.5Hz,2H),1.80-1.54(m,4H),1.44-1.32(m,4H),1.25(t,J=7.5Hz,3H).MW:475.48.LCMS(ES):实测值476.1[MH]$^+$.

[0473] 7-{[4-(4-氨基-苯基)-吡啶-2-基]-吡啶-2-基-氨基}-庚酸乙酯(III)

[0474] 120℃下在微波辐射(300W)下将化合物II(52mg,0.109mmol)、$Pd(PPh_3)_4$(12mg,0.011mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯胺(48mg,0.218mmol)和碳酸钾(60mg,0.44mmol)在甲苯(3mL)和水(1.5mL)中搅拌30分钟。然后将反应混合物倒入盐水(50mL)中并用EtOAc(2×20mL)萃取。合并有机相,然后用$MgSO_4$干燥,过滤,然后减压蒸发。将所得残余物通过硅胶柱色谱以己烷/EtOAc(90:10,然后0:100)洗脱进行纯化,得到褐色油状的III(32mg,70%)。

[0475] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H:8.51-8.42(m,1H),8.37(d,J=5.5Hz,1H),7.72-7.57(m,1H),7.51(d,J=8.5Hz,1H),7.45-7.35(m,2H),7.20-7.07(m,3H),6.77-6.70(m,2H),4.34-4.23(m,2H),4.11(q,J=7.0Hz,2H),2.27(t,J=7.5Hz,2H),1.83-1.72(m,2H),1.65-1.58(m,2H),1.49-1.34(m,4H),1.24(t,J=7.0Hz,3H).MW:418.53.LCMS(ES):实测值419.2[MH]$^+$.

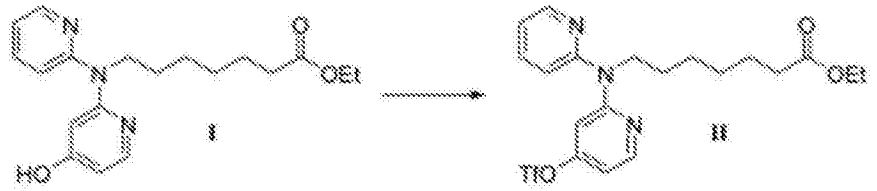
[0476] 7-{[4-(4-氨基-苯基)-吡啶-2-基]-吡啶-2-基-氨基}-庚酸羟基酰胺(IV)

[0477] 室温下将$HONH_2$(50%水溶液,2mL)加入到在DMF(0.5mL)和MeOH(2mL)中的III(30mg,0.072mmol)中。将反应混合物搅拌22小时,然后减压蒸发溶剂。将所得残余物溶解并

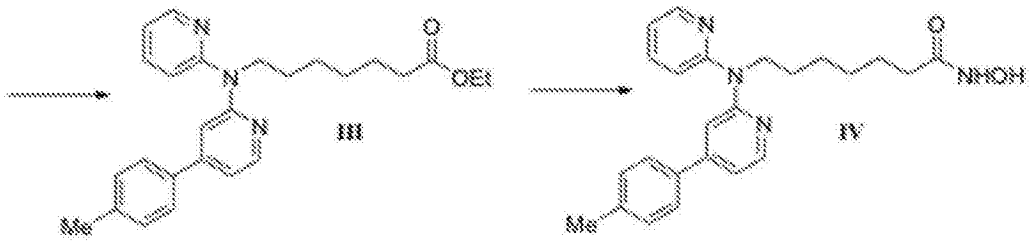
与甲苯(2x2mL)共蒸发,然后通过硅胶柱色谱以CH_2Cl_2/MeOH(100:10)洗脱进行纯化,得到黄色油状的IV(7mg,24%)。

[0478] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H:8.45-8.33(m,2H),7.65-7.57(m,1H),7.56-7.49(m,2H),7.21-7.07(m,5H),6.95(dd,J=5.3,6.8Hz,1H),4.22(t,J=7.5Hz,2H),2.18(t,J=6.8Hz,2H),1.73(quin,J=7.5Hz,2H),1.65(quin,J=7.0Hz,2H),1.46-1.33(m,4H).MW:405.49.LCMS(ES):实测值406.2$[MH]^+$.

[0479] 实施例23:7-[吡啶-2-基-(4-对甲苯基-吡啶-2-基)-氨基]-庚酸羟基酰胺



[0480]



[0481] 7-[吡啶-2-基-(4-三氟甲磺酰氧基-吡啶-2-基)-氨基]-庚酸乙酯(II)

[0482] 室温下在Ar(g)气氛下将TEA(345μL,2.56mmol)和N-苯基-双(三氟甲磺酰亚胺)(673mg,1.88mmol)加入到在CH_2Cl_2(10mL)中的I(588mg,1.71mmol,利用上述实施例16中所列方法制得)中。搅拌27小时后,将反应混合物减压蒸发,将所得残余物通过硅胶柱色谱以己烷/EtOAc(80:20)洗脱进行纯化,得到无色油状的II(653mg,80%)。

[0483] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H:8.43(dd,J=2.0,5.0Hz,1H),8.33(d,J=5.5Hz,1H),7.71-7.61(m,1H),7.20(d,J=8.0Hz,1H),7.05(ddd,J=1.0,5.0,7.5Hz,1H),6.87(d,J=2.5Hz,1H),6.68(dd,J=2.0,5.5Hz,1H),4.17(t,J=7.5Hz,2H),4.11(q,J=7.5Hz,2H),2.27(t,J=7.5Hz,2H),1.80-1.54(m,4H),1.44-1.32(m,4H),1.25(t,J=7.5Hz,3H).MW:475.48.LCMS(ES):实测值476.1$[MH]^+$.

[0484] 7-[吡啶-2-基-(4-对甲苯基-吡啶-2-基)-氨基]-庚酸乙酯(III)

[0485] 120℃下在微波辐射(300W)下将化合物II(56mg,0.117mmol)、$Pd(PPh_3)_4$(12mg,0.011mmol)、对甲苯基硼酸(32mg,0.235mmol)和碳酸钾(65mg,0.47mmol)在甲苯(3mL)和水(1.5mL)中搅拌30分钟。然后将反应混合物倒入盐水(30mL)中并用EtOAc(2×20mL)萃取。合并有机相,然后用$MgSO_4$干燥,过滤,然后减压蒸发。将所得残余物通过硅胶柱色谱以己烷/EtOAc(90:10,然后80:20)洗脱进行纯化得到无色油状的III(43mg,88%)。

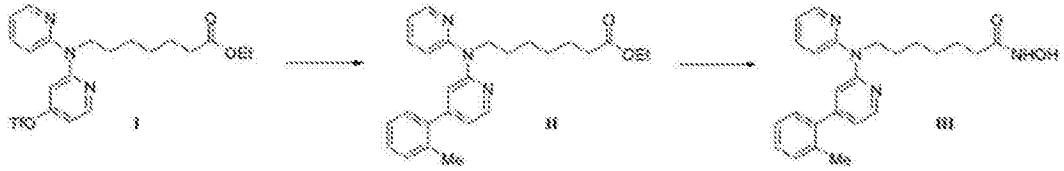
[0486] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H:8.41-8.29(m,2H),7.53(t,J=7.3Hz,1H),7.49-7.42(m,2H),7.30-7.19(m,3H),7.15-7.04(m,2H),6.92-6.82(m,1H),4.23(t,J=7.5Hz,2H),4.11(q,J=7.0Hz,2H),2.40(s,3H),2.27(t,J=7.5Hz,2H),1.75(quin,J=7.4Hz,2H),1.62(quin,J=7.4Hz,2H),1.45-1.31(m,4H),1.25(t,J=7.0Hz,3H).MW:417.54.LCMS(ES):实测值418.2$[MH]^+$.

[0487] 7-[吡啶-2-基-(4-对甲苯基-吡啶-2-基)-氨基]-庚酸羟基酰胺(IV)

[0488] 室温下将$HONH_2$(50％水溶液,2mL)加入到在DMF(0.5mL)和MeOH(2mL)中的III(43mg,0.10mmol)中。将反应混合物搅拌17小时,然后减压蒸发溶剂。将所得残余物溶解并与甲苯(2x2mL)共蒸发,然后通过硅胶柱色谱以CH_2Cl_2/MeOH(100:4至100:7)洗脱进行纯化,得到无色油状的IV(16mg,38％)。

[0489] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H:8.43-8.31(m,2H),7.57(t,J＝7.3Hz,1H),7.48-7.39(m,2H),7.29-7.19(m,3H),7.14(d,J＝4.5Hz,1H),7.09(d,J＝8.5Hz,1H),6.92(t,J＝6.0Hz,1H),4.21(t,J＝7.3Hz,2H),2.40(s,3H),2.17(t,J＝6.3Hz,2H),1.72(quin,J＝7.0Hz,2H),1.65(quin,J＝6.5Hz,2H),1.46-1.32(m,4H).MW:404.50.LCMS(ES):实测值405.2$[MH]^+$.

[0490] 实施例24:7-[吡啶-2-基-(4-邻甲苯基-吡啶-2-基)-氨基]-庚酸羟基酰胺

[0491] 

[0492] 7-[吡啶-2-基-(4-邻甲苯基-吡啶-2-基)-氨基]-庚酸乙酯(II)

[0493] 120℃下在微波辐射(300W)下将化合物I(65mg,0.136mmol,利用上述实施例21中所列方法制得)、$Pd(PPh_3)_4$(16mg,0.014mmol)、邻甲苯基硼酸(37mg,0.273mmol)和碳酸钾(75mg,0.54mmol)在甲苯(3mL)和水(1.5mL)中搅拌30分钟。然后将反应混合物倒入盐水(50mL)中并用EtOAc(2×20mL)萃取。合并有机相,然后用$MgSO_4$干燥,过滤,然后减压蒸发。将所得残余物通过硅胶柱色谱以己烷/EtOAc(90:10至80:20)洗脱进行纯化,得到无色油状的II(37mg,64％)。

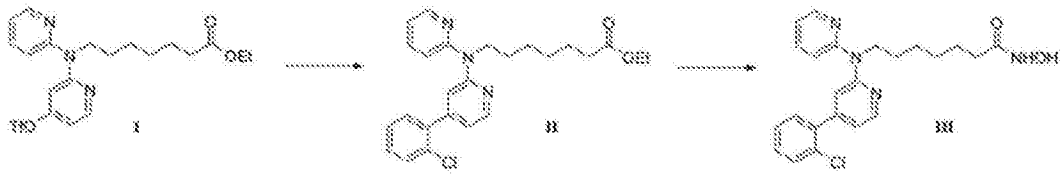
[0494] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H:8.40-8.32(m,2H),7.58-7.47(m,1H),7.32-7.18(m,4H),7.14(d.J＝8.5Hz,1H),6.99(s,1H),6.91-6.82(m,2H),4.23(t,J＝7.5Hz,2H),4.12(q,J＝7.0Hz,2H),2.30(s,3H),2.27(t,J＝7.5Hz,2H),1.75(quin,J＝7.4Hz,2H),1.61(quin,J＝7.0Hz,2H),1.46-1.32(m,4H),1.25(t,J＝7.3Hz,3H).MW:417.54.LCMS(ES):实测值418.2$[MH]^+$.

[0495] 7-[吡啶-2-基-(4-邻甲苯基-吡啶-2-基)-氨基]-庚酸羟基酰胺(III)

[0496] 室温下将$HONH_2$(50％水溶液,2mL)加入到在DMF(0.5mL)和MeOH(2mL)中的II(37mg,0.09mmol)中。将反应混合物搅拌22小时,然后减压蒸发溶剂。将所得残余物溶解并与甲苯(2x2mL)共蒸发,然后通过硅胶柱色谱以CH_2Cl_2/MeOH(100:4至100:8)洗脱进行纯化,得到黄色油状的III(20mg,55％)。

[0497] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H:8.41-8.33(m,2H),7.57(t,J＝7.8Hz,1H),7.32-7.22(m,3H),7.19(d,J＝7.0Hz,1H),7.12(d,J＝8.0Hz,1H),6.95(s,1H),6.91(dd,J＝5.5,7.0Hz,1H),6.88(d,J＝4.5Hz,1H),4.21(t,J＝7.5Hz,2H),2.29(s,3H),2.22-2.13(m,2H),1.80-1.60(m,4H),1.44-132(m,4H).MW:404.50.LCMS(ES):实测值405.2$[MH]^+$.

[0498] 实施例25:7-{[4-(2-氯-苯基)-吡啶-2-基]-吡啶-2-基-氨基}-庚酸羟基酰胺

[0499] 

[0500] 7-{[4-(2-氯-苯基)-吡啶-2-基]-吡啶-2-基-氨基}-庚酸乙酯(II)

[0501] 120℃下在微波辐射(300W)下将化合物I(55mg,0.116mmol,利用上述实施例21中所列方法制得)、$Pd(PPh_3)_4$(14mg,0.012mmol)、2-氯苯基硼酸(36mg,0.231mmol)和碳酸钾(64mg,0.46mmol)在甲苯(3mL)和水(1.5mL)中搅拌30分钟。然后将反应混合物倒入盐水(50mL)中并用EtOAc(2×20mL)萃取。合并有机相,然后用$MgSO_4$干燥,过滤,然后减压蒸发。所得残余物通过硅胶柱色谱以己烷/EtOAc(90:10至80:20)洗脱进行纯化,得到无色油状的II(19mg,38%)。

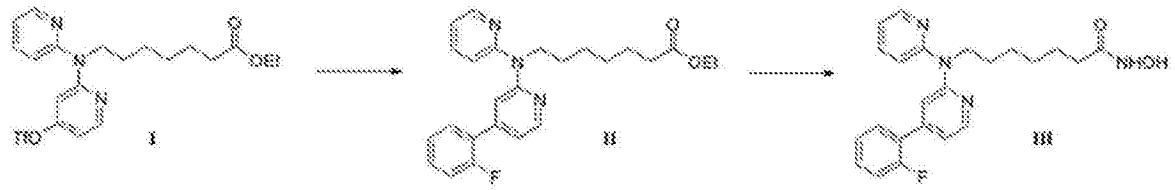
[0502] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H:8.43(d,J=5.0Hz,1H),8.38(d,J=4.0Hz,1H),7.62-7.53(m,1H),7.49-7.45(m,1H),7.37-7.29(m,3H),7.17(d,J=8.5Hz,1H),7.12(s,1H),7.00-6.95(m,1H),6.92-6.84(m,1H),4.26(t,J=7.3Hz,2H),4.11(q,J=7.0Hz,2H),2.27(t,J=7.5Hz,2H),1.76(quin,J=7.0Hz,2H),1.61(quin,J=7.5Hz,2H),1.45-1.33(m,4H),1.25(t,J=7.0Hz,3H).MW:437.96.LCMS(ES):实测值438.2$[MH]^+$.

[0503] 7-{[4-(2-氯-苯基)-吡啶-2-基]-吡啶-2-基-氨基}-庚酸羟基酰胺(III)

[0504] 室温下将$HONH_2$(50%水溶液,2mL)加入到在DMF(0.5mL)和MeOH(2mL)中的II(19mg,0.043mmol)中。将反应混合物搅拌22小时,然后减压蒸发溶剂。将所得残余物溶解并与甲苯(2x2mL)共蒸发,然后通过硅胶柱色谱以CH_2Cl_2/MeOH(100:4至100:7)洗脱进行纯化,得到浅蓝色油状的III(8mg,44%)。

[0505] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H:8.42(d,J=5.5Hz,1H),8.38(d,J=4.5Hz,1H),7.62-7.56(m,1H),7.52-7.45(m,1H),7.36-7.29(m,3H),7.16(d,J=8.5Hz,1H),7.10(s,1H),6.98(d,J=4.5Hz,1H),6.92(t,J=5.5Hz,1H),4.24(t,J=7.5Hz,2H),2.19(t,J=6.8Hz,2H),1.74(quin,J=7.0Hz,2H),1.65(quin,J=7.0Hz,2H),1.48-1.29(m,4H).MW:424.92.LCMS(ES):实测值425.1$[MH]^+$.

[0506] 实施例26:7-{[4-(2-氟-苯基)-吡啶-2-基]-吡啶-2-基-氨基}-庚酸羟基酰胺

[0507] 

[0508] 7-{[4-(2-氟-苯基)-吡啶-2-基]-吡啶-2-基-氨基}-庚酸乙酯(II)

[0509] 120℃下在微波辐射(300W)下将化合物I(56mg,0.117mmol,利用上述实施例21中所列方法制得)、$Pd(PPh_3)_4$(13mg,0.012mmol)、2-氟苯基硼酸(33mg,0.235mmol)和碳酸钾(65mg,0.47mmol)在甲苯(3mL)和水(1.5mL)中搅拌40分钟。然后将反应混合物倒入盐水(50mL)中并用EtOAc(2×20mL)萃取。合并有机相,然后用$MgSO_4$干燥,过滤,然后减压蒸发。将所得残余物通过硅胶柱色谱以己烷/EtOAc(90:10至85:15)洗脱进行纯化,得到无色油状的II(20mg,41%)。

[0510] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H:8.42(d,J=5.5Hz,1H),8.37(dd,J=1.0,5.0Hz,1H),7.60-7.50(m,1H),7.43(dt,J=1.8,7.7Hz,1H),7.38(tdd,J=2.6,5.1,10.4Hz,1H),7.26-7.20(m,2H),7.19-7.12(m,2H),7.06(d,J=5.0Hz,1H),6.88(dd,J=5.5,6.5Hz,1H),4.24(t,J=7.5Hz,2H),4.11(q,J=7.4Hz,2H),2.27(t,J=7.5Hz,2H),1.75(quin,J=7.5Hz,2H),1.62(quin,J=7.5Hz,2H),1.46-1.32(m,4H),1.26(t,J=7.5Hz,3H).MW:421.51.LCMS(ES):实测值422.2[MH]$^+$.

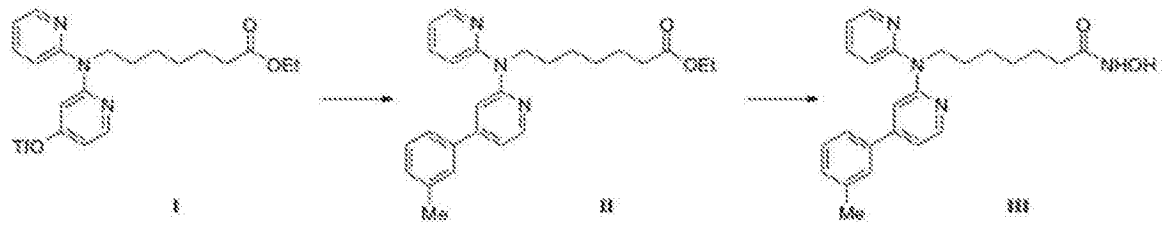
[0511] 7-{[4-(2-氟-苯基)-吡啶-2-基]-吡啶-2-基-氨基}-庚酸羟基酰胺(III)

[0512] 室温下将$HONH_2$(50%水溶液,2mL)加入到在DMF(0.5mL)和MeOH(2mL)中的II(30mg,0.07mmol)中。将反应混合物搅拌22小时,然后减压蒸发溶剂。将所得残余物溶解并与甲苯(2x2mL)共蒸发,然后通过硅胶柱色谱以CH_2Cl_2/MeOH(100:4至100:7)洗脱进行纯化,得到白色蜡状的III(15mg,79%)。

[0513] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H:8.41(d,J=5.5Hz,1H),8.37(d,J=4.0Hz,1H),7.61-7.54(m,1H),7.42(dt,J=1.5,7.5Hz,1H),7.40-7.35(m,1H),7.25-7.19(m,2H),7.19-7.10(m,2H),7.08(d,J=5.0Hz,1H),6.90(dd,J=5.3,6.8Hz,1H),4.21(t,J=7.0Hz,2H),2.15(t,J=6.8Hz,2H),1.72(quin,J=7.5Hz,2H),1.64(quin,J=7.0Hz,2H),1.44-1.31(m,4H).MW:408.47.LCMS(ES):实测值409.2[MH]$^+$.

[0514] 实施例27:7-[吡啶-2-基-(4-间甲苯基-吡啶-2-基)-氨基]-庚酸羟基酰胺

[0515]



[0516] 7-[吡啶-2-基-(4-间甲苯基-吡啶-2-基)-氨基]-庚酸乙酯(II)

[0517] 120℃下在微波辐射(300W)下将化合物I(56mg,0.117mmol,利用上述实施例21中所列方法制得)、$Pd(PPh_3)_4$(14mg,0.013mmol)、间甲苯基硼酸(32mg,0.235mmol)和碳酸钾(65mg,0.47mmol)在甲苯(3mL)和水(1.5mL)中搅拌30分钟。然后将反应混合物倒入盐水(30mL)中并用EtOAc(2×20mL)萃取。合并有机相,然后用$MgSO_4$干燥,过滤,然后减压蒸发。所得残余物通过硅胶柱色谱以己烷/EtOAc(90:10至80:20)洗脱进行纯化,得到无色油状的II(41mg,84%)。

[0518] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H:8.39(d,J=5.0Hz,1H),8.37(dd,J=1.3,5.3Hz,1H),7.57-7.50(m,1H),7.39-7.32(m,3H),7.27(br.s,1H),7.23(d,J=6.5Hz,1H),7.13-7.07(m,2H),6.87(dd,J=5.3,6.8Hz,1H),4.23(t,J=7.0Hz,2H),4.11(q,J=7.5Hz,2H),2.42(s,3H),2.27(t,J=7.5Hz,2H),1.75(quin,J=7.4Hz,zH),1.62(quin,J=7.5Hz,2H),1.45-1.31(m,4H),1.25(t,J=7.3Hz,3H).MW:417.54.LCMS(ES):实测值418.2[MH]$^+$.

[0519] 7-[吡啶-2-基-(4-间甲苯基-吡啶-2-基)-氨基]-庚酸羟基酰胺(III)

[0520] 室温下将$HONH_2$(50%水溶液,2mL)加入到在DMF(0.5mL)和MeOH(2mL)中的II(31mg,0.074mmol)中。将反应混合物搅拌24小时,然后减压蒸发溶剂。将所得残余物溶解并与甲苯(2x2mL)共蒸发,然后通过硅胶柱色谱以CH_2Cl_2/MeOH(100:4至100:7)洗脱进行纯化,

得到无色油状的III(18mg,62%)。

[0521] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ_H:8.43-8.34(m,2H),7.57(t,J=7.0Hz,1H),7.38-7.32(m,3H),7.24(br,s,2H),7.14(d,J=4.5Hz,1H),7.09(d,J=8.0Hz,1H),6.91(dd,J=5.3,6.8Hz,1H),4.22(t,J=7.3Hz,2H),2.42(s,3H),2.19-2.10(m,2H),1.77-1.63(m,4H),1.48-1.32(m,4H).MW:404.50.LCMS(ES):实测值405.2$[MH]^+$。