



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105358550 B

(45)授权公告日 2018.04.06

(21)申请号 201480035628.3

(22)申请日 2014.05.12

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 105358550 A

(43)申请公布日 2016.02.24

(30)优先权数据

1308409.0 2013.05.10 GB

1315253.3 2013.08.28 GB

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2015.12.22

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/GB2014/051454 2014.05.12

(87)PCT国际申请的公布数据

W02014/181137 EN 2014.11.13

(73)专利权人 卡鲁斯治疗有限公司

地址 英国牛津郡

(72)发明人 斯蒂芬·约瑟夫·沙特勒沃斯

西里尔·戴维·托马西

亚历山大·理查德·利亚姆·塞西
尔

萨姆赫尔勒·迈克考米克

威廉·约翰·诺迪斯

弗兰克·亚历山德勒·希尔瓦

(74)专利代理机构 北京英赛嘉华知识产权代理
有限责任公司 11204

代理人 王达佐 洪欣

(51)Int.Cl.

C07D 403/12(2006.01)

C07D 401/14(2006.01)

C07D 213/74(2006.01)

C07D 401/12(2006.01)

C07D 413/12(2006.01)

C07D 417/12(2006.01)

C07D 417/14(2006.01)

C07D 495/04(2006.01)

C07D 285/08(2006.01)

A61K 31/4427(2006.01)

A61K 31/4439(2006.01)

A61K 31/501(2006.01)

A61K 31/497(2006.01)

A61K 31/506(2006.01)

A61K 31/433(2006.01)

(56)对比文件

CN 102333761 A,2012.01.25,

WO 03075929 A1,2013.09.18,

WO 2006088949 A1,2006.08.24,

审查员 迟丽娜

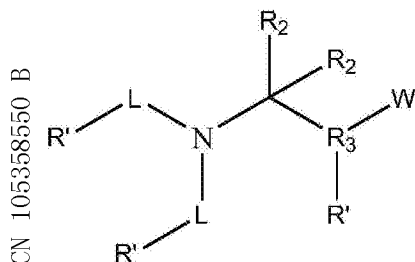
权利要求书3页 说明书64页

(54)发明名称

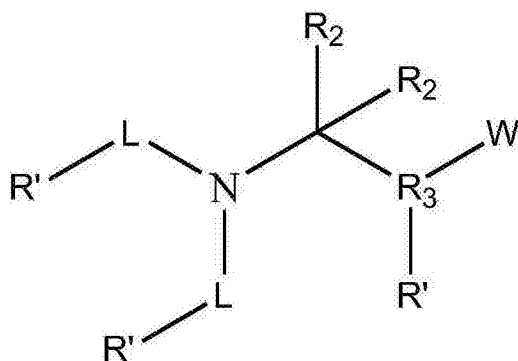
组蛋白脱乙酰基酶抑制剂

(57)摘要

本发明是如下式的化合物或其药物可接受的盐。所述化合物用作HDAC抑制剂。



1. 下式的化合物



或其药物可接受的盐,其中:

各个R' 独立地选自H和QR₁;

各个Q独立地选自键或O;

各个R₁独立地选自H、C₁-C₁₀烷基、芳基、杂芳基、C₁-C₁₀环烷基、卤素、C₁-C₁₀烷基芳基、C₁-C₁₀烷基杂芳基或C₁-C₁₀杂环烷基;

各个L独立地选自吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、噁二唑基、吡唑基、噻二唑基、吡嗪基、苯并稠合噻唑基、苯并稠合噁唑基或苯并稠合咪唑基;

W为-CONHOH;

各个R₂独立地是氢或C₁至C₆烷基;以及

R₃是亚苯基;

所述芳基选自苯基、联苯基、萘基和蒽基,所述杂芳基选自噻唑基、四唑基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻吩基、吡唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、吡啶基、喹啉基和异喹啉基;

各个芳基或杂芳基可被至多三个取代基取代,所述取代基选自C₁-C₆烷基、羟基、C₁-C₃羟烷基、C₁-C₃烷氧基、C₁-C₃卤代烷氧基、氨基、C₁-C₃单烷基氨基、C₁-C₃双烷基氨基、C₁-C₃酰胺基、C₁-C₃氨基烷基、单(C₁-C₃烷基)氨基C₁-C₃烷基、双(C₁-C₃烷基)氨基C₁-C₃烷基、C₁-C₃烷基磺酰基氨基、卤素、硝基、氰基、三氟甲基、羧基、C₁-C₃烷氧基羰基、氨基羰基、单C₁-C₃烷基氨基羰基、双C₁-C₃烷基氨基羰基、-SO₃H、C₁-C₃烷基磺酰基、氨基磺酰基、单C₁-C₃烷基氨基磺酰基和双C₁-C₃烷基氨基磺酰基;和

各个烷基可被卤素、NH₂、NO₂或羟基取代。

2. 如权利要求1所述的化合物,其中在至少一个L基团中,与N直接键合的原子为碳,且至少一个氮原子与所述碳直接键合。

3. 如权利要求2所述的化合物,其中在两个L基团中,与N直接键合的原子为碳,且至少一个氮原子与所述碳直接键合。

4. 如权利要求1所述的化合物,其中至少一个L基团为吡啶基、噁二唑基、吡唑基、噻二唑基、吡嗪基、苯并稠合噻唑基、苯并稠合噁唑基或苯并稠合咪唑基。

5. 如权利要求4所述的化合物,其中至少一个L基团为吡啶基或吡嗪基。

6. 如权利要求1所述的化合物,其中至少一个R₂为H。

7. 如权利要求6所述的化合物,其中两个R₂为H。

8. 如权利要求1所述的化合物,其中与L连接的R' 独立地选自H、C₁-C₁₀烷基或O-(C₁-C₁₀烷基)、卤素、C₁-C₁₀杂环烷基、芳基、三氟甲基或杂芳基。

9. 如权利要求1所述的化合物,其中至少一个R' 为H、卤素、CF₃、C₁-C₆烷基、任选地被卤素取代的芳基、任选地被卤素或杂环烷基取代的杂芳基。

10. 如权利要求8所述的化合物,其中至少一个与L连接的R' 为C₁-C₁₀杂环烷基。

11. 如权利要求1所述的化合物,其中与R₃连接的R' 为氢或卤素。

12. 如权利要求1所述的化合物,其中至少一个R' 为任选地被卤素、NH₂、NO₂或羟基取代的C₁-C₆烷基。

13. 如权利要求12所述的化合物,其中至少一个R' 为任选地被卤素取代的C₁-C₆烷基。

14. 选自以下的化合物:

4- {[双(吡啶-2-基)氨基]甲基}-N-羟基苯甲酰胺;

4- {[双(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)氨基]甲基}-2-氟-N-羟基苯甲酰胺;

2-氟-N-羟基-4- {[(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基) (3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基) 氨基] 甲基} 苯甲酰胺;

N-羟基-4- ((3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基) (吡啶-2-基) 氨基) 甲基) 苯甲酰胺;

N-羟基-4- ((1-甲基-1H-吡唑-3-基) (吡啶-2-基) 氨基) 甲基) 苯甲酰胺;

N-羟基-4- ((吡啶-2-基 (1,3,4-噁二唑-2-基) 氨基) 甲基) 苯甲酰胺;

N-羟基-4- ((吡嗪-2-基 (吡啶-2-基) 氨基) 甲基) 苯甲酰胺;

N-羟基-4- ((5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基) (吡啶-2-基) 氨基) 甲基) 苯甲酰胺;

4- ((苯并[d]噁唑-2-基 (吡啶-2-基) 氨基) 甲基)-N-羟基苯甲酰胺;

N-羟基-4- ((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基) (吡啶-2-基) 氨基) 甲基) 苯甲酰胺;

N-羟基-4- ((吡啶-2-基 (1,2,4-噁二唑-5-基) 氨基) 甲基) 苯甲酰胺;

4- ((5-氟吡啶-2-基) (吡嗪-2-基) 氨基) 甲基)-N-羟基苯甲酰胺;

4- ((5-氟吡啶-2-基) (3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基) 氨基) 甲基)-N-羟基苯甲酰胺;

4- ((5-氟吡啶-2-基) (1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基) 氨基) 甲基)-N-羟基苯甲酰胺;

4- ((5-氟吡啶-2-基) (1-甲基-1H-吡唑-3-基) 氨基) 甲基)-N-羟基苯甲酰胺;

4- ((苯并[d]噁唑-2-基 (5-氟吡啶-2-基) 氨基) 甲基)-N-羟基苯甲酰胺;

4- ((4- (4-氟苯基) 吡啶-2-基) (1-甲基-1H-吡唑-3-基) 氨基) 甲基)-N-羟基苯甲酰胺;

4- ((5-氟吡啶-2-基) (3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基) 氨基) 甲基)-N-羟基苯甲酰胺;

4- ((4- (4-氟苯基) 吡啶-2-基) (3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基) 氨基) 甲基)-N-羟基苯甲酰胺;

4- ((5-氟吡啶-2-基) (3- (三氟甲基) -1,2,4-噁二唑-5-基) 氨基) 甲基)-N-羟基苯甲酰胺;

4- ((4- (4-氟苯基) 吡啶-2-基) (吡嗪-2-基) 氨基) 甲基)-N-羟基苯甲酰胺;

4- ((苯并[d]噁唑-2-基 (吡啶-2-基) 氨基) 甲基)-N-羟基苯甲酰胺;

N-羟基-4- ((吡啶-2-基 (3- (三氟甲基) -1,2,4-噁二唑-5-基) 氨基) 甲基) 苯甲酰胺;

N-羟基-4- ((3-甲氧基吡啶-2-基) - (5-甲基吡啶-2-基) 氨基) 甲基) 苯甲酰胺;

N-羟基-4- ((5-甲氧基吡啶-2-基) (5-甲基吡啶-2-基) 氨基) 甲基) 苯甲酰胺;

N-羟基-4- ((3-甲氧基吡啶-2-基) (5-吗啉基吡啶-2-基) 氨基) 甲基) 苯甲酰胺;

N-羟基-4- ((5-甲氧基吡啶-2-基) (5-吗啉基吡啶-2-基) 氨基) 甲基) 苯甲酰胺;

N-羟基-4-((吡啶-2-基(噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基)氨基)甲基)苯甲酰胺;
N-羟基-4-((6-甲基吡啶-2-基)(5-吗啉基吡啶-2-基)氨基)甲基)苯甲酰胺;
N-羟基-4-{[(吡嗪-2-基)(嘧啶-4-基)氨基]甲基}苯甲酰胺;
N-羟基-3-氟-4-{[(吡嗪-2-基)(嘧啶-4-基)氨基]甲基}苯甲酰胺;
N-羟基-6-{[(吡嗪-2-基)(嘧啶-4-基)氨基]甲基}吡啶-3-甲酰胺;
4-{[双(吡嗪-2-基)氨基]甲基}-N-羟基苯甲酰胺;
4-{[双(吡嗪-2-基)氨基]甲基}-3-氟-N-羟基苯甲酰胺;
6-{[双(吡嗪-2-基)氨基]甲基}-N-羟基吡啶-3-甲酰胺;
N-羟基-4-{[(3-甲氧基吡啶-2-基)(吡嗪-2-基)氨基]甲基}苯甲酰胺;
3-氟-N-羟基-4-{[(3-甲氧基吡啶-2-基)(吡嗪-2-基)氨基]甲基}苯甲酰胺;
N-羟基-6-{[(3-甲氧基吡啶-2-基)(吡嗪-2-基)氨基]甲基}吡啶-3-甲酰胺;
N-羟基-4-{[(吡嗪-2-基)(哒嗪-3-基)氨基]甲基}苯甲酰胺;
3-氟-N-羟基-4-{[(吡嗪-2-基)(哒嗪-3-基)氨基]甲基}苯甲酰胺;
N-羟基-4-{[(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)(吡嗪-2-基)氨基]甲基}苯甲酰胺;
N-羟基-4-{[(4-甲氧基吡啶-2-基)(吡嗪-2-基)氨基]甲基}苯甲酰胺;
N-羟基-4-{[(吡嗪-2-基)[6-(三氟甲基)吡嗪-2-基]氨基]甲基}苯甲酰胺;
4-({[5-(6-氨基吡啶-3-基)吡啶-2-基](吡嗪-2-基)氨基)甲基)-N-羟基苯甲酰胺;
4-({[5-(2-氨基吡啶-4-基)吡啶-2-基](吡嗪-2-基)氨基)甲基)-N-羟基苯甲酰胺;
N-羟基-4-[(5-[2-(甲基氨基)吡啶-4-基]吡啶-2-基)(吡嗪-2-基)氨基)甲基]苯甲酰胺;或

N-羟基-4-{[(吡嗪-2-基)[5-(吡啶-4-基)吡啶-2-基]氨基]甲基}苯甲酰胺。

15. 权利要求1至14中任一项所述的化合物在制造用于治疗或预防由组蛋白脱乙酰基酶(HDAC)介导的病症的药物中的用途。

16. 如权利要求15所述的用途,其中所述病况为癌症、心脏肥大、慢性心力衰竭、炎症性病况、心血管疾病、血红蛋白病、地中海贫血、镰状细胞疾病、CNS病症、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、口腔白斑、遗传相关的代谢紊乱、感染、鲁宾斯坦-泰必氏综合症、脆性X综合征或 α -1抗胰蛋白酶缺乏症。

17. 如权利要求15所述的用途,其中所述病况为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、银屑病、痤疮、湿疹、类风湿性关节炎、强直性脊柱炎、骨关节炎、克罗恩病、溃疡性结肠炎或肠易激综合征。

18. 权利要求1至14中任一项所述的化合物在制造用于加速伤口愈合、保护毛囊的药物或制造免疫抑制剂中的用途。

19. 药物组合物,其包含权利要求1至14中任一项所述的化合物以及药物可接受的载体或稀释剂。

20. 产品,其包含:(a) 权利要求1至14中任一项所述的化合物,以及(b) 另外的HDAC抑制剂,用于在治疗或预防由HDAC介导的病况中同时地、分开地或依次地使用。

21. 产品,其包含:(a) 权利要求1至14中任一项所述的化合物,以及(b) 另外的化学治疗剂或抗肿瘤剂,用于在癌症治疗或预防中同时地、分开地或依次地使用。

组蛋白脱乙酰基酶抑制剂

发明领域

[0001] 本发明涉及新型化合物,其为组蛋白脱乙酰基酶 (HDAC) 的抑制剂并因此具有治疗效用。

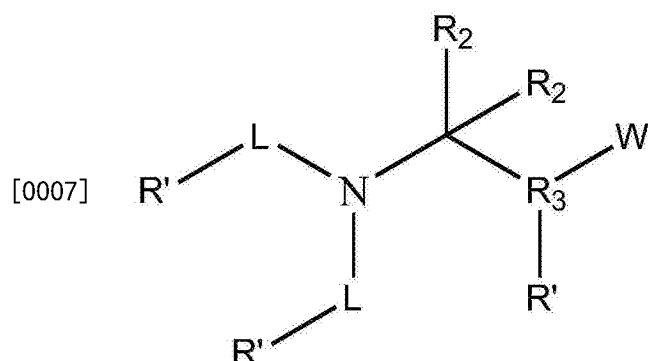
[0002] 发明背景

[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,这使得赖氨酸返回其质子化状态,并且是真核转录调控的普遍机制,导致DNA在核小体中紧密包装(packeting)。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,能够调节HDAC的化合物具有重要的治疗潜力。

[0004] W02010/086646公开了用作HDAC抑制剂的化合物。杂芳基封端基团与锌结合基团经由亚烷基连接子连接。

[0005] 发明概述

[0006] 下式的化合物



[0008] 或其药物可接受的盐,其中:

[0009] 各个R' 独立地选自H和QR₁;

[0010] 各个Q独立地选自键、CO、CO₂、NH、S、SO、SO₂或O;

[0011] 各个R₁独立地选自H、C₁-C₁₀烷基、C₂-C₁₀烯基、C₂-C₁₀炔基、芳基、杂芳基、C₁-C₁₀环烷基、卤素、C₁-C₁₀烷基芳基、C₁-C₁₀烷基杂芳基或C₁-C₁₀杂环烷基;

[0012] 各个L独立地选自5元至10元的含氮的杂芳基;

[0013] W为锌结合基团;

[0014] 各个R₂独立地是氢或C₁至C₆烷基;以及

[0015] R₃是芳基或杂芳基;

[0016] 各个芳基或杂芳基可被至多三个取代基取代,所述取代基选自C₁-C₆烷基、羟基、C₁-C₃羟烷基、C₁-C₃烷氧基、C₁-C₃卤代烷氧基、氨基、C₁-C₃单烷基氨基、C₁-C₃双烷基氨基、C₁-C₃酰胺基、C₁-C₃氨基烷基、单(C₁-C₃烷基)氨基C₁-C₃烷基、双(C₁-C₃烷基)氨基C₁-C₃烷基、C₁-C₃酰胺基、C₁-C₃烷基磺酰基氨基、卤素、硝基、氰基、三氟甲基、羧基、C₁-C₃烷氧基羰基、氨基羰基、单C₁-C₃烷基氨基羰基、双C₁-C₃烷基氨基羰基、-SO₃H、C₁-C₃烷基磺酰基、氨基磺酰基、单C₁-C₃烷基氨基磺酰基和双C₁-C₃烷基氨基磺酰基;和

[0017] 各个烷基、烯基或炔基可被卤素、NH₂、NO₂或羟基取代。

[0018] 已令人惊奇地发现,这些化合物是有效的HDAC抑制剂,其对HDAC6具有超过HDAC1的高选择性。

[0019] 发明描述

[0020] 定义

[0021] 如本文所使用,“烷基”意为C₁-C₁₀烷基基团,其可以是直链或支链的。优选地,其为C₁-C₆烷基部分。更优选地,其为C₁-C₄烷基部分。实例包含甲基、乙基、正丙基及叔丁基。所述烷基可以是二价的,例如亚丙基。

[0022] 如本文所使用,“环烷基”含有3至10个碳原子。其可以是单价的或二价的。

[0023] 如本文所使用,“烯基”意为C₂-C₁₀烯基基团。优选地,其为C₂-C₆烯基基团。更优选地,其为C₂-C₄烯基基团。烯基可以是单饱和的(mono-saturated)或双饱和的(di-saturated),更优选地是单饱和的。实例包含乙烯基、烯丙基、1-丙烯基、异丙烯基及1-丁烯基。所述烯基可以是二价的,例如亚丙烯基。

[0024] 如本文所使用,“炔基”是可以为直链或支链的C₂-C₁₀炔基基团。优选地,其为C₂-C₄炔基基团或C₂-C₄炔基部分。所述炔基可以是二价的。

[0025] C₁-C₁₀烷基、C₂-C₁₀烯基及C₂-C₁₀炔基基团中的每一个可以任选地被彼此取代,即,C₁-C₁₀烷基任选地被C₂-C₁₀烯基取代。它们还可以任选地被芳基、环烷基(优选C₃-C₁₀)、芳基或杂芳基取代。它们还可以被卤素(例如F、Cl)、NH₂、NO₂或羟基取代。优选地,它们可以被至多10个卤素原子取代或更优选地被至多5个卤素原子取代。例如,它们可以被1、2、3、4或5个卤素原子取代。优选地,所述卤素为氟。例如,C₁-C₁₀烷基可以是CF₃、CHF₂、CH₂CF₃、CH₂CHF₂或CF₂CF₃或OCF₃、OCHF₂、OCH₂CF₃、OCH₂CHF₂或OCF₂CF₃。

[0026] 如本文所使用,“芳基”意为单环的、双环的或三环的单价的或二价的(视情况而定)芳香基,例如苯基、联苯基、萘基、蒽基,所述芳基可以任选地被至多三个取代基取代,优选地所述取代基选自:C₁-C₆烷基、羟基、C₁-C₃羟烷基、C₁-C₃烷氧基、C₁-C₃卤代烷氧基、氨基、C₁-C₃单烷基氨基、C₁-C₃双烷基氨基、C₁-C₃酰胺基、C₁-C₃氨基烷基、单(C₁-C₃烷基)氨基C₁-C₃烷基、双(C₁-C₃烷基)氨基C₁-C₃烷基、C₁-C₃酰胺基、C₁-C₃烷基磺酰基氨基、卤素、硝基、氰基、三氟甲基、羧基、C₁-C₃烷氧基羰基、氨基羰基、单C₁-C₃烷基氨基羰基、双C₁-C₃烷基氨基羰基、-SO₃H、C₁-C₃烷基磺酰基、氨基磺酰基、单C₁-C₃烷基氨基磺酰基及双C₁-C₃-烷基氨基磺酰基。

[0027] 氨基意为-NH₂。

[0028] 如本文所使用,杂芳基意为包含至多4个选自氧、氮和硫中的杂原子的单环的、双环的或三环的单价的或二价的(视情况而定)芳香基,例如噻唑基、四唑基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻吩基、吡唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、吲哚基、喹啉基、异喹啉基,所述基团任选地被至多三个取代基取代,优选地所述取代基选自:C₁-C₆烷基、羟基、C₁-C₃羟烷基、C₁-C₃烷氧基、C₁-C₃卤代烷氧基、氨基、C₁-C₃单烷基氨基、C₁-C₃双烷基氨基、C₁-C₃酰胺基、C₁-C₃氨基烷基、单(C₁-C₃烷基)氨基C₁-C₃烷基、双(C₁-C₃烷基)氨基C₁-C₃烷基、C₁-C₃酰胺基、C₁-C₃烷基磺酰基氨基、卤素、硝基、氰基、三氟甲基、羧基、C₁-C₃烷氧基羰基、氨基羰基、单C₁-C₃烷基氨基羰基、双C₁-C₃烷基氨基羰基、-SO₃H、C₁-C₃烷基磺酰基、氨基磺酰基、单C₁-C₃烷基氨基磺酰基及双C₁-C₃-烷基氨基磺酰基。

[0029] 在本发明的化合物中,某些杂芳基基团(即L和R₃)与R'连接。然而,它们还可以被

至多三个其他的取代基取代,所述取代基选自上述定义的基团。优选地,R' 是仅有的取代基。

[0030] 如本文所使用,术语杂环或杂环烷基是含有至多4个选自氧、氮和硫中的杂原子的单价或二价的碳环基。其可以是双环的或单环的。其优选为饱和的。本文中的词语“连接子”用于意指二价的。如果杂环是二价连接子,则所述杂环可以通过碳原子或通过诸如N的杂原子之一连接到相邻的基团。杂环的实例为哌嗪和吗啉。

[0031] 杂环可以是单不饱和的或双不饱和的。所述基团可以任选地被至多三个取代基取代,所述取代基独立地选自C₁-C₆烷基、羟基、C₁-C₃羟烷基、C₁-C₃烷氧基、C₁-C₃卤代烷氧基、氨基、C₁-C₃单烷基氨基、C₁-C₃双烷基氨基、C₁-C₃酰胺基、C₁-C₃氨基烷基、单(C₁-C₃烷基)氨基C₁-C₃烷基、双(C₁-C₃烷基)氨基C₁-C₃烷基、C₁-C₃-酰胺基、C₁-C₃烷基磺酰基氨基、诸如氟的卤素、硝基、氰基、三氟甲基、羧基、C₁-C₃烷氧基羰基、氨基羰基、单C₁-C₃烷基氨基羰基、双C₁-C₃烷基氨基羰基、-SO₃H、C₁-C₃烷基磺酰基、氨基磺酰基、单C₁-C₃烷基氨基磺酰基及双C₁-C₃-烷基氨基磺酰基。

[0032] 如本文所使用,上述基团可以具有前缀“亚”(followed by the suffix-ene)。这意指该基团为二价的,即,为连接子基团。

[0033] 如本文所使用,“硫醇保护基团”通常为:

[0034] (a) 形成硫醚以保护硫醇基团的保护基团,例如任选地被以下基团所取代的苄基: C₁-C₆烷氧基(例如甲氧基)、C₁-C₆酰氧基(乙酰氧基)、羟基和硝基、吡啶甲基、吡啶甲基-N-氧化物、苊基甲基、二苯甲基、苯基、叔丁基、金刚烷基、C₁-C₆酰氧基甲基(例如特戊酰氧基甲基、叔丁氧基羰氧基甲基);

[0035] (b) 形成单硫缩醛、二硫缩醛或氨基硫缩醛以保护硫醇基团的保护基团,例如C₁-C₆烷氧基甲基(例如甲氧基甲基、异丁氧基甲基)、四氢吡喃基、苄基硫代甲基、苯基硫代甲基、噻唑烷、乙酰胺甲基、苯甲酰胺甲基;

[0036] (c) 形成硫酯以保护硫醇基团的保护基团,例如叔丁氧基羰基(BOC)、乙酰基及其衍生物、苯甲酰基及其衍生物;或

[0037] (d) 形成氨基甲酸硫酯以保护硫醇基团的保护基团,例如氨基甲酰基、苯基氨基甲酰基、C₁-C₆烷基氨基甲酰基(例如甲基氨基甲酰基和乙基氨基甲酰基)。

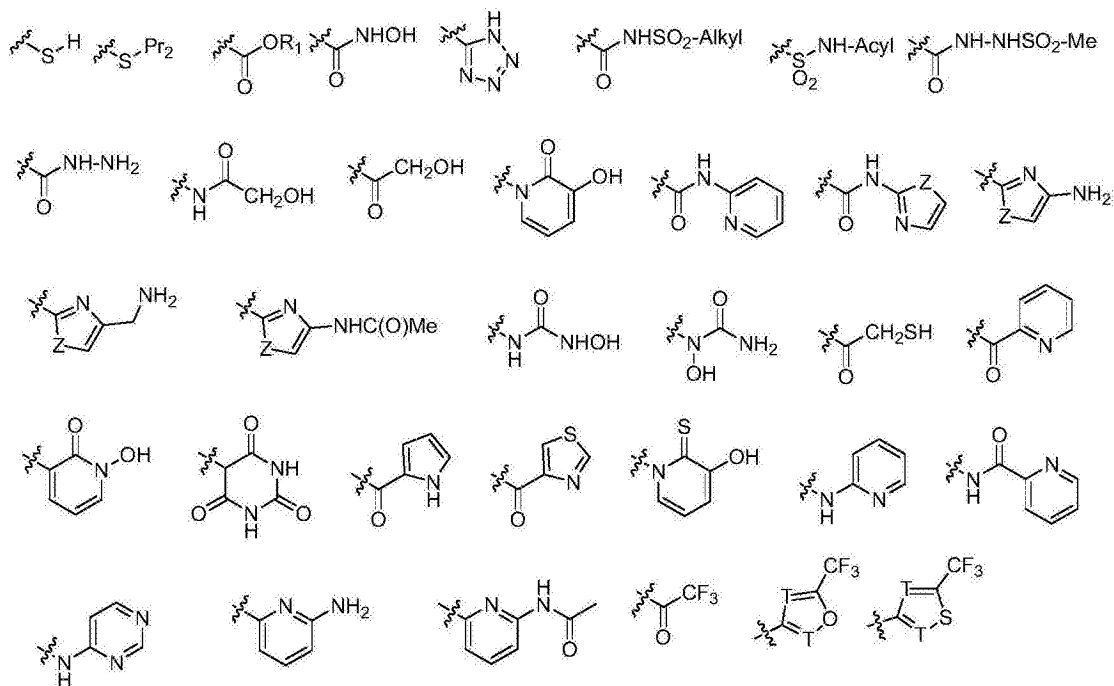
[0038] 本发明的优选的基团

[0039] 优选地,至少一个R₂为H。优选地,两个R₂均为H。

[0040] 基团W为锌螯合残基,即,能够与HDAC活性位点中的锌连接的亲金属基团(metallophile)。适当的亲金属基团为本领域的技术人员所已知的。

[0041] 在优选实施方案中,W选自:

[0042]



[0043] 其中 R_1 如权利要求1中所定义的, Pr^2 为H或硫醇保护基团,Z选自O、S或NH,以及T为N或CH。

[0044] 当W为 $COOR_1$ 时,优选地, R_1 不是卤素。更优选地,当W为 $COOR_1$ 时, R_1 为H或 C_1 - C_{10} 烷基。

[0045] 优选地,W为 $-COOH$ 、 $-CONHOH$ 、 $CONHSO_2CH_3$ 、 $-CONHNHSO_2CH_3$ 、 $-CONHNH_2$ 、 $-CONH$ (2-吡啶基)、 $-NHCONHOH$ 、四唑、羟基吡啶-2-硫酮或羟基吡啶-2-酮。优选地,W不是 $COOR_1$ 。更优选地,W为 $COOMe$ 、 $-CONHOH$ 、 $CONHSO_2CH_3$ 、 $-CONHNHSO_2CH_3$ 、 $-CONHNH_2$ 、 $-CONH$ (2-吡啶基)、 $-NHCONHOH$ 、四唑、羟基吡啶-2-硫酮或羟基吡啶-2-酮。甚至更优选地,W为 $-CONHOH$ 、四唑、羟基吡啶-2-硫酮或羟基吡啶-2-酮。最优选地,W为 $-CONHOH$ 。

[0046] 在优选实施方案中,在至少一个L基团中、优选在两个L基团中,与X直接键合的原子为碳,且至少一个氮原子直接与所述碳键合。

[0047] 在实施方案中,至少一个L基团为5元杂芳基。优选地,至少一个L基团为6元杂芳基。甚至更优选地,两个L基团均为6元杂芳基。

[0048] 优选地,至少一个L基团为吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、噁二唑基、吡唑基、噻二唑基、吡嗪基、苯并稠合噻唑基、苯并稠合噁唑基或苯并稠合咪唑基。更优选地,至少一个L基团为吡啶基或吡嗪基。最优选地,一个L为吡嗪基且一个L为吡啶基。优选地,当L为吡啶基时,其被杂芳基所取代。优选地该杂芳基为任选取代的(优选取代的)吡啶。

[0049] 优选地,至少一个L基团为吡啶基、噁二唑基、吡唑基、噻二唑基、吡嗪基、苯并稠合噻唑基、苯并稠合噁唑基或苯并稠合咪唑基。

[0050] 优选地,至少一个L基团为任选地与苯稠合的5元或6元的杂芳基。

[0051] 优选地,Q为键或O。

[0052] 优选地, R_3 为芳基。更优选地, R_3 为亚苯基或被卤素取代的亚苯基。

[0053] 优选地,至少一个 R_2 、优选两个 R_2 为H。

[0054] 在优选实施方案中,至少一个 R' 为H、卤素、 CF_3 、 C_1 - C_6 烷基、任选地被卤素取代的芳

基或任选地被卤素取代的杂芳基。优选地,该烷基被至少一个卤素(优选为氟)取代。

[0055] 在优选实施方案中,与R₃连接的R'为氢或卤素。优选地,R₃为氢或氟。最优选地,与R₃连接的R'为氢。在优选实施方案中,至少一个R'、且优选至少一个与L连接的R'为H、C₁-C₁₀烷基或O-(C₁-C₁₀烷基)。优选地,至少一个R'为取代的或未取代的芳基或O-(取代的或未取代的芳基)。优选地,至少一个R'为芳基或O-芳基,所述芳基或O-芳基中的每一个可以被卤素、氨基或C₁-C₁₀烷基取代。所述芳基的任何位置均可被取代。所述芳基可以是单取代的、双取代的或三取代的。

[0056] 在优选实施方案中,至少一个R'、且优选至少一个与L连接的R'为H、C₁-C₁₀烷基或O-(C₁-C₁₀烷基)、卤素、C₁-C₁₀杂环烷基、芳基(优选任选取代的苯基)、三氟甲基或杂芳基,优选杂芳基。优选地,当R'为杂芳基时,其为任选取代的吡啶基,优选为取代的吡啶基。

[0057] 在一个实施方案中,至少一个与L连接的R'为OCH₃或CH₃。优选地,至少一个与L连接的R'为杂环烷基。优选地,所述杂环烷基为吗啉基。

[0058] 在优选实施方案中,当Q为直接键时,R₁为H、C₁-C₁₀烷基或O-(C₁-C₁₀烷基)、卤素(优选F)、C₁-C₁₀杂环烷基(优选吗啉基)、芳基(优选任选取代的苯基)、三氟甲基或杂芳基,优选杂芳基。优选地,当R₁为杂芳基时,其为任选取代的吡啶基,优选为取代的吡啶基。

[0059] 在优选实施方案中,R₁为C₁-C₁₀烷基、C₂-C₁₀烯基或C₂-C₁₀炔基,优选地,这些基团被卤素、NH₂、NO₂或羟基所取代。更优选地,当R'或R₁为C₁-C₁₀烷基时,其可以被卤素(优选为氟)取代。C₁-C₁₀烷基可以被至多10个卤素原子取代,或优选地,被至多5个卤素原子取代,即被1、2、3、4或5个卤素原子取代。例如,R'或R₁可以是CF₃、CHF₂、CH₂CF₃、CH₂CHF₂或CF₂CF₃或OCF₃、OCHF₂、OCH₂CF₃、OCH₂CHF₂或OCF₂CF₃。

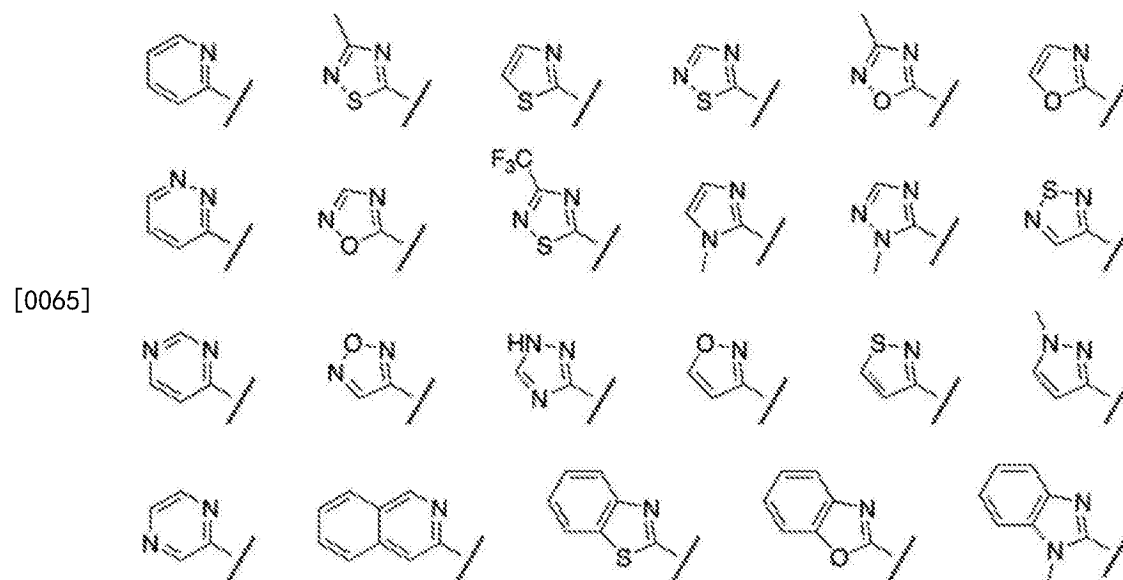
[0060] R'可以取代L基团的任何环原子或取代R₂基团的任何环原子。

[0061] 优选地,L和R₃基团除了R'无其他取代。

[0062] 优选地,Q为直接的键。

[0063] 优选地,除了N原子,L在杂芳环中还含有至少一个选自N、O或S的其他杂原子。

[0064] 在优选实施方案中,L为:



[0066] 在优选实施方案中,L为氢键受体,并且还优选不为氢键给体。优选地,L不含与诸

如N或O的电负性原子连接的氢原子。

[0067] 氢键受体/氢键给体的定义为本领域的技术人员所已知的。例如,氢键给体具有与诸如N或O的电负性原子连接的氢。例如,氢键受体具有含游离孤电子对的N或O。

[0068] 优选地,L的与权利要求1所述式的N原子直接键合的原子为碳,并且至少一个氮原子与所述碳(优选通过双键)直接键合。更优选地,所述氮原子为氢键受体。

[0069] 本发明的药物组合物包含如上述定义的化合物以及药物可接受的载体或稀释剂。本发明的药物组合物通常含有高达85wt%的本发明的化合物。更通常地,其包含高达50wt%的本发明的化合物。优选的药物组合物为无菌的和无热原的。此外,本发明提供的药物组合物通常含有基本上为纯的光学异构体的本发明的化合物。优选地,药物组合物包含本发明化合物的药物可接受的盐的形式。

[0070] 如本文所使用,药物可接受的盐为药物可接受的酸或碱的盐。药物可接受的酸包括诸如盐酸、硫酸、磷酸、焦磷酸、氢溴酸或硝酸的无机酸和诸如柠檬酸、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、乙二磺酸、水杨酸、硬脂酸、苯磺酸或对甲苯磺酸的有机酸。药物可接受的碱包括碱金属(例如钠或钾)氢氧化物和碱土金属(例如钙或镁)氢氧化物以及诸如烷基胺、芳胺或杂环胺的有机碱。

[0071] 为避免疑义,本发明还包含在体内反应以产生本发明的化合物的前药。

[0072] 发现本发明的化合物为HDAC的抑制剂。因此,本发明的化合物治疗性地用于治疗受HDAC活性影响的病况。

[0073] 本发明的化合物可以通过对本领域的技术人员显而易见的合成路线来制备,例如基于实施例来制备。

[0074] 发现本发明的化合物为HDAC的抑制剂。因此,本发明的化合物是治疗上有用的。

[0075] 本发明的化合物及包含该化合物的组合物可以以多种剂型施用。在一个实施方案中,包含本发明化合物的药物组合物可以配制为适于口服、直肠、肠胃外、鼻内或经皮施用或通过吸入或栓剂施用的形式。通常的施用途径为肠胃外施用、鼻内施用、经皮施用或通过吸入施用。

[0076] 本发明的化合物可以口服施用,例如作为片剂、锭剂(troche)、糖锭(lozenge)、水性或油性混悬液、可分散性粉末或颗粒。优选的本发明的药物组合物为适于口服施用的组合物,例如片剂、胶囊。

[0077] 本发明的组合物还可以肠胃外施用,无论是皮下施用、静脉内、肌肉内、胸骨内施用、经皮施用或通过输注技术施用。所述化合物还可以作为栓剂施用。

[0078] 本发明的化合物还可以通过吸入施用。与通过口服途径施用的许多药物相比,吸入性药物的优点是它们直接递送到供血充足的区域。因此,因为肺泡具有巨大的表面积和供血充足并忽略首过代谢,所以吸收非常快速。其他优点是可以治疗肺部系统的疾病,使得通过吸入将递送的药物递送到需要治疗的细胞附近。

[0079] 本发明还提供包含此类药物组合物的吸入装置。通常,所述装置是定量吸入器(MDI),其含有药物可接受的化学抛射剂以推动药物离开吸入器。

[0080] 本发明的化合物还可以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将其快速、有效地吸收,胜过片剂形式的药物。经鼻药物递送比注射的疼痛和侵入性小,而在患者间产生的焦虑更少。通过这种方法,吸收非常快速且通常忽略首过代谢,从

而降低患者间的可变性。此外,本发明还提供包含此类药物组合物的鼻内装置。

[0081] 本发明的化合物还可以通过经皮施用方式施用。因此,本发明还提供包含本发明化合物的经皮贴剂。

[0082] 本发明的化合物还可以通过舌下施用方式施用。因此,本发明还提供包含本发明化合物的舌下片剂。

[0083] 本发明的化合物还可以与降低通过除患者的正常代谢之外的过程而使物质降解的药剂一起配制,所述药剂例如抗菌药剂,或蛋白酶抑制剂,所述蛋白酶可以存在于患者体内或存在于生活在患者身上或体内的寄居生物体或寄生生物体内,且能够降解所述化合物。

[0084] 口服施用的液体分散液可以是糖浆剂、乳剂及混悬剂。

[0085] 混悬剂和乳剂可以包含,例如天然树胶、琼脂、海藻酸钠、果胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素或聚乙烯醇作为载体。用于肌肉内注射的混悬剂或溶液可以含有与活性化合物一起的药物可接受的载体,例如无菌水、橄榄油、油酸乙酯、诸如丙二醇的二醇类、以及适量的盐酸利多卡因(若需要)。

[0086] 用于注射或输注的溶液可以含有,例如无菌水作为载体,或优选它们可以为无菌的等渗盐水溶液的形式。

[0087] 在一个实施方案中,本发明的化合物可以与另一已知的HDAC抑制剂(例如SAHA)组合使用。在这种实施方案中,可以配制该组合产品使得其包含每一种药物,用于同时、分开或依次使用。

[0088] 本发明的化合物可以用于癌症的治疗和预防,并且能用于单一治疗或联合治疗。当用于联合治疗时,本发明的化合物通常与诸如铂复合物的小的化学化合物、抗代谢药、DNA拓扑异构酶抑制剂、辐射、基于抗体的治疗(例如赫赛汀和利妥昔单抗)、抗癌接种疫苗、基因治疗、细胞治疗、激素治疗或细胞因子治疗结合在一起使用。

[0089] 在本发明的一个实施方案中,本发明的化合物与另外的化学治疗剂或抗肿瘤剂组合用于治疗癌症。此类其他化学治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、诸如长春新碱和长春花碱的长春花生物碱、诸如柔红霉素和阿霉素的蒽环类抗生素、诸如苯丁酸氮芥和美法仑的烷化剂、诸如紫杉醇的紫杉烷、诸如甲氨蝶呤和拓优得(tomodex)的叶酸拮抗剂、诸如依托泊苷的表鬼臼毒素、诸如伊立替康及其活性代谢物SN38的喜树碱以及诸如W002/085400中公开的DAN甲基化抑制剂的DNA甲基化抑制剂。

[0090] 因此,根据本发明,提供含有本发明化合物和另外的化学治疗剂或抗肿瘤剂的产品作为组合制剂,在缓解癌症中同时地、分开地或依次地使用。根据本发明,还提供了本发明的化合物在制造通过与另外的化学治疗剂或抗肿瘤剂共同施用而用于缓解癌症的药物中的用途。本发明的化合物和所述其他药剂可以以任何顺序施用。在这两种情况下,在本发明的化合物和所述其他药剂可以一起施用或,如果分开施用,则按医师确定的任何顺序施用。

[0091] 认为HDAC引起几种不同疾病的病理和/或症状,因此通过抑制HDAC来降低对象中HDAC的活性,可以用于在治疗上解决这些疾病状态。本文描述了可以使用本发明的HDAC抑制剂来治疗的多种疾病的实例。

[0092] 可以用本发明的HDAC抑制剂治疗的一组适应症是那些涉及不需要的或不受控制

的细胞增殖。此类适应症包括良性肿瘤、诸如原发性肿瘤和肿瘤转移的多种类型的癌症、再狭窄(例如冠状动脉、颈动脉和大脑损伤)、内皮细胞的异常刺激(动脉粥样硬化)、由于外科手术而对身体组织的损害、异常的伤口愈合,异常的血管生成,引起组织纤维化的疾病,重复性运动障碍、非高度血管化的组织病症及与器官移植有关的增殖反应。对于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、结直肠癌、神经母细胞瘤及黑色素瘤。

[0093] 在一个实施方案中,提供了治疗与不需要的需要的细胞增殖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,以降低所述不受控制的细胞增殖。所使用的抑制剂的具体剂量将取决于疾病状态的严重程度、施用的途径及能由主治医师确定的相关因素。通常,可接受的和有效的日剂量是足以减缓或消除不受控制的细胞增殖的量。

[0094] 本发明的HDAC抑制剂还可以与抑制不需要的和不受控制的细胞增殖的其他药剂结合使用。可以与本发明的HDAC抑制剂结合使用的其他抗细胞增殖剂的实例包括,但不限于,维甲酸及其衍生物、2-甲氧雌二醇、AngiostatinTM蛋白、EndostatinTM蛋白、舒拉明、角鲨胺、金属蛋白酶-1的组织抑制剂、金属蛋白酶-2的组织抑制剂、纤溶酶原激活物抑制剂-1、纤溶酶原激活物抑制剂-2、软骨源性抑制剂、紫杉醇、血小板因子4、硫酸鱼精蛋白(鲑精蛋白)、硫酸化甲壳质衍生物(由雪花蟹壳制备)、硫酸化多糖肽聚糖复合物(sp-pg)、星孢菌素、基质代谢的调节剂,包括例如脯氨酸类似物(1-氮杂环丁烷-2-甲酸(LACA)、顺式羟基脯氨酸、d,l-3,4-脱氢脯氨酸、硫代脯氨酸), β -延胡索酸氨基丙腈酯、4-丙基-5-(4-吡啶基)-2(3H)-噁唑酮;甲氨蝶呤、米托蒽醌、肝素、干扰素、2巨球蛋白-血清、chimp-3、胰凝乳蛋白酶抑制剂、 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-氯邻氨基苯甲酸二钠或“CCA”、沙利度胺;抑制血管生成的类固醇、羧基氨基咪唑;诸如BB94的金属蛋白酶抑制剂。可以使用的其他抗血管生成剂包括抗体,优选针对这些血管生成性生长因子(bFGF、aFGF、FGF-5、VEGF亚型、VEGF-C、HGF/SF及Ang-1/Ang-2)的单克隆抗体。Ferrara N.和Alitalo, K. “血管生成性生长因子及其抑制剂的临床应用(Clinical application of angiogenic growth factors and their inhibitors)” (1999) Nature Medicine 5:1359-1364。

[0095] 通常,良性肿瘤中的细胞保持其分化型特征且不以完全不受控制的方式分裂。良性肿瘤通常为局部性的和非转移性的。能够使用本发明的HDAC抑制剂治疗的良性肿瘤的具体类型包括血管瘤、肝细胞腺瘤、海绵状血管瘤、局灶性结节性增生、听神经瘤、纤维神经瘤、胆管腺瘤、胆管囊腺瘤(cystanoma)、纤维瘤、脂肪瘤、平滑肌瘤、间皮瘤、畸胎瘤、粘液瘤、结节性再生性增生、沙眼及生脓性肉芽瘤。

[0096] 在恶性肿瘤的情况下,细胞变成未分化的,不对身体的生长调控信号响应,并且以不受控制的方式增殖。恶性肿瘤是侵入性的且能够扩散到远处的位点(转移)。恶性肿瘤一般分为两类:原发性的和继发性的。原发性的肿瘤直接产生于其所在的组织。继发性肿瘤或转移瘤,是源于身体内的其他地方但是已扩散至远处器官上的肿瘤。转移的常见途径是直接生长至邻近结构中、通过血管或淋巴系统扩散、以及沿组织层和体间隙(腹膜液、脑脊液等)而行。

[0097] 可以使用本发明的HDAC抑制剂治疗的癌症或恶性肿瘤(原发性肿瘤或继发性肿瘤)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、咽喉癌、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、头颈部癌、结肠癌、胃癌、支气管癌、肾脏癌、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、尤因氏肉瘤、网状细胞肉瘤、骨髓瘤、巨细胞肿瘤、小细胞肺肿瘤、胆结石、胰岛细胞瘤、原发性脑肿瘤、急性的和慢性的淋巴细胞瘤和粒细胞瘤、毛细胞肿瘤、腺瘤、增生、髓样癌、嗜铬细胞瘤、粘膜神经瘤、肠神经节瘤、增生性角膜神经肿瘤、马方综合征(marfanoid)体质肿瘤、维尔姆斯肿瘤、精原细胞瘤、卵巢肿瘤、平滑肌(leiomyomater)肿瘤、宫颈非典型增生和原位癌、神经母细胞瘤、视网膜母细胞瘤、软组织肉瘤、恶性类癌、局部皮肤病变、蕈样霉菌病、横纹肌肉瘤、卡波西氏肉瘤、成骨性肉瘤和其他肉瘤、恶性高钙血症、肾细胞肿瘤、真性红细胞增多症、腺癌、多形性成胶质细胞瘤、白血病、淋巴瘤、恶性黑色素瘤、表皮样癌及其他癌和肉瘤。

[0098] 本发明的HDAC抑制剂还可以用于治疗由于在外科手术期间对身体组织的损伤而引起的异常细胞增殖。这些损伤可以由于多种外科手术过程而产生,例如关节外科手术、肠道外科手术及瘢痕疙瘩外科手术。可以使用本发明的HDAC抑制剂治疗的产生纤维化组织的疾病包括肺气肿。可以使用本发明治疗的重复性障碍病症包括腕管综合症。可以使用本发明治疗的细胞增生症的实例为骨肿瘤。

[0099] 可以使用本发明的HDAC抑制剂治疗的、与器官移植有关的增殖反应包括有助于可能的器官排斥或有关并发症的增殖反应。具体地,这些增殖反应可以发生在心脏、肺、肝脏、肾脏及其他身体器官或器官系统的移植期间。

[0100] 可以使用本发明治疗的异常的血管生成包括那些伴随以下病症的异常的血管生成:类风湿性关节炎、与缺血再灌注相关的脑水肿和损伤、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、糖尿病性视网膜病变、以及其他诸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、神经肌肉性青光眼及奥斯特韦伯(Oster Webber)综合征的眼部血管生成疾病。

[0101] 可以根据本发明治疗的、与不受控制的血管生成相关的疾病的实例包括,但不限于视网膜新生血管形成/脉络膜新生血管形成和角膜新生血管形成。包括视网膜新生血管形成/脉络膜新生血管形成的一些疾病实例包括,但不限于,贝斯特疾病、近视、视窝、Stargart疾病、佩吉特氏病、静脉阻塞、动脉阻塞、镰状细胞性贫血、肉瘤、梅毒、弹性假黄瘤、颈动脉阻塞病(carotid apo structive diseases)、慢性葡萄膜炎/慢性玻璃体炎、分枝杆菌感染、莱姆病、系统性红斑狼疮、早产儿视网膜病变、Eale疾病、糖尿病性视网膜病变、黄斑变性、白塞病(Bechet's diseases)、引起视网膜炎或脉络膜炎的传染病、眼假组织胞浆菌病、睫状体平坦部炎、慢性视网膜脱落、高黏滞综合征、弓形体病、外伤和激光后并发症、与发红(rubesis)(角新生血管形成)相关的疾病和由纤维血管或纤维组织的异常增生引起的疾病,包括所有形式的增殖性玻璃体视网膜病变。角膜新生血管形成的实例包括,但不限于,流行性角膜结膜炎、维生素A缺乏症、隐形眼镜过度佩戴症、异位性角膜炎、上边缘性角膜炎、翼状胬肉干燥性角膜炎、干燥综合征(sjogrens)、酒糟鼻、小水疱病(phlyectenulosis)、糖尿病性视网膜病变、早产儿视网膜病变、角膜移植排斥、蚕蚀性角膜溃疡、Terrien角膜边缘变性、边缘角质层分离、多动脉炎、韦格纳结节病、巩膜炎、类天疱疮

(periphigoid)放射状角膜切开术、新生血管性青光眼和晶体后纤维增生症、梅毒、分枝杆菌感染、脂质变性、化学灼伤、细菌溃疡、真菌溃疡、单纯性疱疹感染、带状疱疹感染、原虫感染和卡波西肉瘤。

[0102] 还可使用本发明的HDAC抑制剂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的流入。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。单独使用HDAC抑制剂或与其他抗炎剂结合使用对血管生成的抑制可预防肉芽肿的形成,并因此缓解疾病。慢性炎症疾病的实例包括,但不限于,诸如克罗恩病和溃疡性结肠炎的炎症性肠病、银屑病、结节病及类风湿性关节炎。

[0103] 诸如克罗恩病和溃疡性结肠炎的炎症性肠病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,克罗恩病作为最常影响远端回肠和结肠的慢性透壁炎症疾病而出现,但是还可在从嘴到肛门和肛周区域的胃肠道的任何部分出现。患有克罗恩病的患者通常患有慢性腹泻并伴有腹痛、发热、厌食、体重减轻及腹胀。溃疡性结肠炎也是出现在结肠粘膜中的慢性、非特异性、炎症性和溃疡性的疾病,且特征在于存在血性腹泻。这些炎症性肠病通常由遍及胃肠道的慢性肉芽肿性炎症引起的,涉及被炎性细胞圆筒(cylinder)包围的新毛细管芽。通过这些抑制剂对血管生成的抑制应该抑制芽的形成且预防肉芽肿的形成。炎症性肠病还表现出肠外表现,例如皮肤损伤。此类损伤的特征在于炎症和血管生成,且可出现在除胃肠道之外的许多部位。通过根据本发明的HDAC抑制剂对血管生成的抑制可减少炎症细胞的流入和预防损伤形成。

[0104] 结节病(另一种慢性炎症疾病),特征为多系统肉芽肿病症。这类疾病的肉芽肿能在身体任何地方形成。因此,该病症取决于肉芽肿的部位和该疾病是否为活性的。肉芽肿是由提供炎性细胞的恒定供应的血管生成毛细管芽产生的。通过使用根据本发明的HDAC抑制剂以抑制血管生成,可抑制此类肉芽肿的形成。银屑病,也是慢性的、复发的炎症疾病,其特征不在于不同大小的丘疹和斑块。单独使用这些抑制剂或与其他抗炎剂结合使用的治疗,应当预防形成维持特征性损伤所必需的新血管以及减轻患者的症状。

[0105] 类风湿性关节炎(RA)也是慢性炎症性疾病,特征为周围关节的非特异性炎症。据认为,在关节的滑膜衬里中的血管经历血管生成。除了形成新的血管网络,内皮细胞还释放导致血管翳生长和软骨破坏的因子和活性氧物质。涉及血管生成的因子可积极地促进和帮助维持类风湿性关节炎的慢性发炎状态。单独使用根据本发明的HDAC抑制剂或与其他抗RA药剂结合使用的治疗可预防形成维持慢性炎症所必需的新血管。

[0106] 本发明的化合物还可用于治疗心脏疾病/血管疾病,例如肥大、高血压、心肌梗塞、再灌注、缺血性心脏病、心绞痛、心律失常、高胆固醇血症、动脉粥样硬化和中风。该化合物还可用于治疗诸如急性神经系统疾病和慢性神经系统疾病的神经退行性疾病/CNS病症,包括中风、亨廷顿病、肌萎缩性侧索硬化症和阿尔茨海默病。

[0107] 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感染、细菌感染、真菌感染和寄生虫感染的抗感染化合物。感染的实例包括原虫寄生虫(包括疟原虫、微小隐孢子虫(cryptosporidium parvum)、刚地弓形虫、神经肉孢子虫(sarcocystis neurona)及艾美球虫属)感染。

[0108] 本发明的化合物特别适合于治疗不需要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,以及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。

[0109] 在本发明的优选实施方案中,本发明的化合物用于缓解癌症、心脏肥大、慢性心力衰竭、炎症性病况、心血管疾病、血红蛋白病、地中海贫血、镰状细胞疾病、CNS病症、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、口腔白斑、遗传相关的代谢紊乱、感染、鲁宾斯坦-泰必氏综合症(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。

[0110] 通常,所述炎症性病况为皮肤炎症性病况(例如银屑病、痤疮和湿疹)、哮喘、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、类风湿性关节炎(RA)、炎症性肠病(IBD)、克罗恩病或结肠炎。

[0111] 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。

[0112] 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、周围血管疾病、心动过速、高血压或血栓症。

[0113] 通常,所述遗传相关的代谢紊乱为囊性纤维化(CF)、过氧化物酶体生物合成障碍或肾上腺脑白质失养症。

[0114] 通常,将本发明的化合物用作器官移植后的免疫抑制剂。

[0115] 通常,所述感染为病毒感染、细菌感染、真菌感染或寄生虫感染,特别是金黄色葡萄球菌(*S. aureus*)感染、痤疮丙酸杆菌(*P. acne*)感染、念珠菌感染或曲霉属菌感染。

[0116] 通常,所述CNS病症为亨廷顿病、阿尔茨海默病、多发性硬化症或肌萎缩性侧索硬化症。

[0117] 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、炎症性病况、心血管疾病、血红蛋白病、地中海贫血、镰状细胞疾病、CNS病症、自身免疫性疾病、糖尿病或骨质疏松症,或用作免疫抑制剂。

[0118] 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性病况,特别是银屑病、痤疮或湿疹。

[0119] 本发明的化合物可用于治疗动物,优选地用于治疗哺乳类动物,且更优选地用于治疗人类。

[0120] 本发明的化合物可在适当情况下预防性地用于降低此类病况的发病率。

[0121] 在使用中,将治疗有效量的本发明的化合物施用于患者。根据具体化合物的活性、待治疗对象的年龄、体重和状况,疾病的类型和严重程度以及施用的频率和途径,通常的剂量为约0.001mg/kg体重至50mg/kg体重。

[0122] 可通过任何适当的试验对本发明的化合物的HDAC抑制活性进行测试,例如通过WO2008/062201中描述的试验。

[0123] 下述实施例例示了本发明。

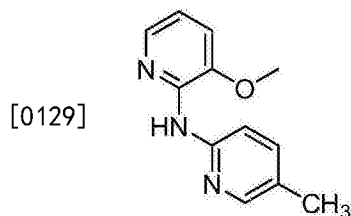
[0124] 一般方法

[0125] i. 合成仲胺的一般步骤

[0126] 方法A(使用BINAP):将4,6-二甲基吡啶-2-胺(200mg,1.63mmol)、2-溴-5-氟吡啶(317mg,1.8mmol)、叔丁醇钾(236mg,2.45mmol)和(±)-BINAP(40mg,0.06mmol)在甲苯(4mL)中搅拌且用Ar(g)脱气30min。然后添加Pd₂(dba)₃(45mg,0.049mmol)且将反应混合物在Ar(g)下、在90℃搅拌12h。通过TLC监控该反应。原材料完全消耗之后,用CH₂Cl₂(20mL)稀释该反应混合物并添加二氧化硅。在真空下去除溶剂且通过用己烷/EtOAc(4:1-1:1)的硅胶柱色谱法纯化所得的干燥的负载材料,以提供N-(5-氟吡啶-2-基)-4,6-二甲基吡啶-2-胺。

[0127] 方法B(使用SPhos):将2-溴吡啶(200mg,1.26mmol)、5-甲基吡啶-2-胺(150mg,1.38mmol)、叔丁醇钾(182mg,1.89mmol)及2-二环己基膦-2',6'-二甲氧基联苯(SPhos)(20mg,0.05mmol)在甲苯(4mL)中搅拌且该反应混合物用Ar(g)脱气30min。然后添加Pd₂(dba)₃(34mg,0.037mmol)且将反应混合物在Ar(g)中、在90℃搅拌12h。通过TLC监控该反应。原材料完全消耗之后,用CH₂Cl₂(20mL)稀释该反应混合物且添加二氧化硅。在真空下去除溶剂,且通过用己烷/EtOAc(4:1-1:1)的硅胶柱色谱法纯化所得的干燥的负载材料,以提供N-(吡啶-2-基)-5-甲基吡啶-2-胺。

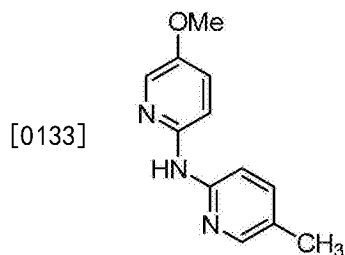
[0128] a) 3-甲氧基-N-(5-甲基吡啶-2-基)吡啶-2-胺



[0130] 根据一般步骤中的方法B(使用SPhos)合成。

[0131] ¹H NMR(400MHz,氯仿-d),δ_Hppm:8.44(d,J=8.6Hz,1H),8.02-8.13(m,1H),7.73-7.93(m,2H),7.48(dd,J=8.6,2.3Hz,1H),6.99(dd,J=7.8,1.5Hz,1H),6.83-6.71(m,1H),3.89(s,3H),2.27(s,3H)。

[0132] b) 5-甲氧基-N-(5-甲基吡啶-2-基)吡啶-2-胺

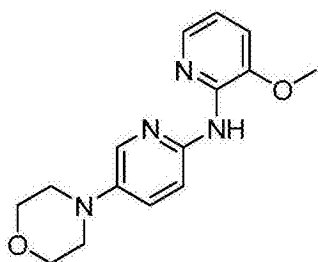


[0134] 根据一般步骤中的方法B(使用SPhos)合成。

[0135] ¹H NMR(400MHz,氯仿-d),δ_Hppm:8.04(d,J=2.5Hz,1H),7.95(d,J=3.0Hz,1H),7.50(d,J=9.0Hz,1H),7.40(dd,J=8.4,2.6Hz,1H),7.31(d,J=8.4Hz,1H),7.22(dd,J=9.0,3.1Hz,1H),3.87(m,3H),2.25(s,3H)。

[0136] c) 3-甲氧基-N-(5-吗啉基吡啶-2-基)吡啶-2-胺

[0137]

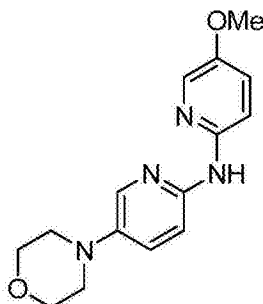


[0138] 根据一般步骤中的方法B(使用SPhos)合成。

[0139] ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d), δ_{Hppm} : 8.45 (d, $J=9.1\text{Hz}$, 1H), 7.94 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 7.83 (dd, $J=5.1, 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.31 (dd, $J=9.1, 3.1\text{Hz}$, 1H), 6.98 (dd, $J=7.9, 1.5\text{Hz}$, 1H), 6.73 (dd, $J=7.8, 5.1\text{Hz}$, 1H), 3.76-3.98 (m, 7H), 3.06-3.16 (m, 4H)。

[0140] d) 5-甲氧基-N-(5-吗啉基吡啶-2-基)吡啶-2-胺

[0141]

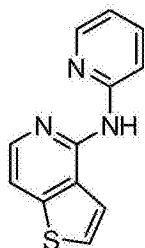


[0142] 根据一般步骤中的方法B(使用SPhos)合成。

[0143] ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d), δ_{Hppm} : 7.90 (dd, $J=15.8, 3.0\text{Hz}$, 2H), 7.43 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 7.19-7.30 (m, 2H), 3.87 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 4H), 3.82 (s, 3H), 3.00-3.16 (m, 4H)。

[0144] e) N-(吡啶-2-基)噻吩并[3,2-c]吡啶-4-胺

[0145]

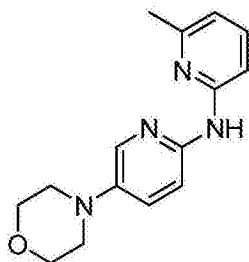


[0146] 根据一般步骤中的方法B(使用SPhos)合成。

[0147] ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d), δ_{Hppm} : 8.58 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 8.26 (dd, $J=5.1, 2.0\text{Hz}$, 1H), 8.12 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 7.72 (ddd, $J=8.8, 7.1, 1.9\text{Hz}$, 1H), 7.51 (d, $J=5.9\text{Hz}$, 1H), 7.46 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 7.38 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 6.93 (ddd, $J=7.1, 4.8, 1.0\text{Hz}$, 1H)。

[0148] f) 6-甲基-N-(5-吗啉基吡啶-2-基)吡啶-2-胺

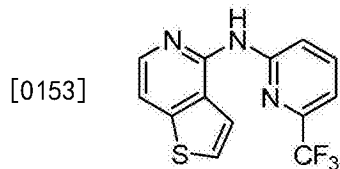
[0149]



[0150] 根据一般步骤中的方法B(使用SPhos)合成。

[0151] ^1H NMR(400MHz, 氯仿-d), δ_{Hppm} : 7.94 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 7.40-7.59 (m, 2H), 7.24 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 6.66 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 3.80-3.96 (m, 4H), 3.01-3.17 (m, 4H), 2.45 (s, 3H)。

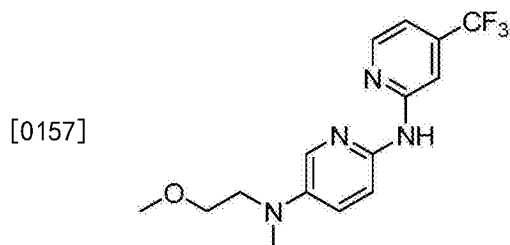
[0152] g) N-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)噻吩并[3,2-c]吡啶-4-胺



[0154] 根据一般步骤中的方法A(使用BINAP)合成。

[0155] ^1H NMR(400MHz, 氯仿-d), δ_{Hppm} : 8.82 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 8.14 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 7.83 (dd, $J=18.3, 10.3\text{Hz}$, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.44 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 7.29 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 1H)。

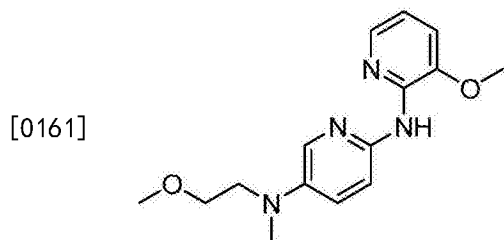
[0156] h) N5-(2-甲氧乙基)-N5-甲基-N2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡啶-2,5-二胺



[0158] 根据一般步骤中的方法A(使用BINAP)合成。

[0159] ^1H NMR(400MHz, 氯仿-d), δ_{Hppm} : 8.32 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 7.87 (d, $J=3.1\text{Hz}$, 1H), 7.70-7.78 (m, 1H), 7.29-7.37 (m, 1H), 7.15 (dd, $J=9.0, 3.1\text{Hz}$, 1H), 6.88-6.98 (m, 1H), 3.54-3.59 (m, 2H), 3.48 (t, $J=5.5\text{Hz}$, 2H), 3.37 (s, 3H), 2.98 (s, 3H)。

[0160] i) N5-(2-甲氧乙基)-N2-(3-甲氧基吡啶-2-基)-N5-甲基吡啶-2,5-二胺

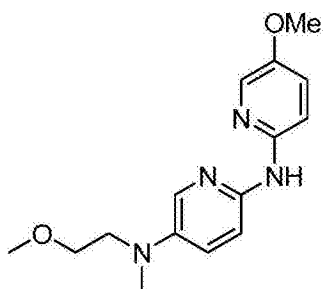


[0162] 根据一般步骤中的方法B(使用SPhos)合成。

[0163] ^1H NMR(400MHz, 氯仿-d), δ_{Hppm} : 8.37 (d, $J=9.1\text{Hz}$, 1H), 7.81 (q, $J=1.7\text{Hz}$, 2H), 7.19 (dd, $J=9.1, 3.1\text{Hz}$, 1H), 6.96 (dd, $J=7.7, 1.5\text{Hz}$, 1H), 6.70 (dd, $J=7.8, 5.1\text{Hz}$, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.56 (t, $J=5.8\text{Hz}$, 2H), 3.45 (t, $J=5.8\text{Hz}$, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.96 (s, 3H)。

[0164] j) N5-(2-甲氧乙基)-N2-(5-甲氧基吡啶-2-基)-N5-甲基吡啶-2,5-二胺

[0165]



[0166] 根据一般步骤中的方法B (使用SPhos) 合成。

[0167] ^1H NMR (400MHz, 氯仿- d) , δ_{H} ppm: 7.89 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H) , 7.74 (d, $J=3.1\text{Hz}$, 1H) , 7.45 (d, $J=9.1\text{Hz}$, 1H) , 7.37 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H) , 7.19 (ddd, $J=12.0, 9.0, 3.1\text{Hz}$, 2H) , 3.82 (s, 3H) , 3.55 (t, $J=5.8\text{Hz}$, 2H) , 3.43 (t, $J=5.8\text{Hz}$, 2H) , 3.36 (s, 3H) , 2.94 (s, 3H) 。

[0168] iii. 形成烷基化和异羟肟酸的一般步骤

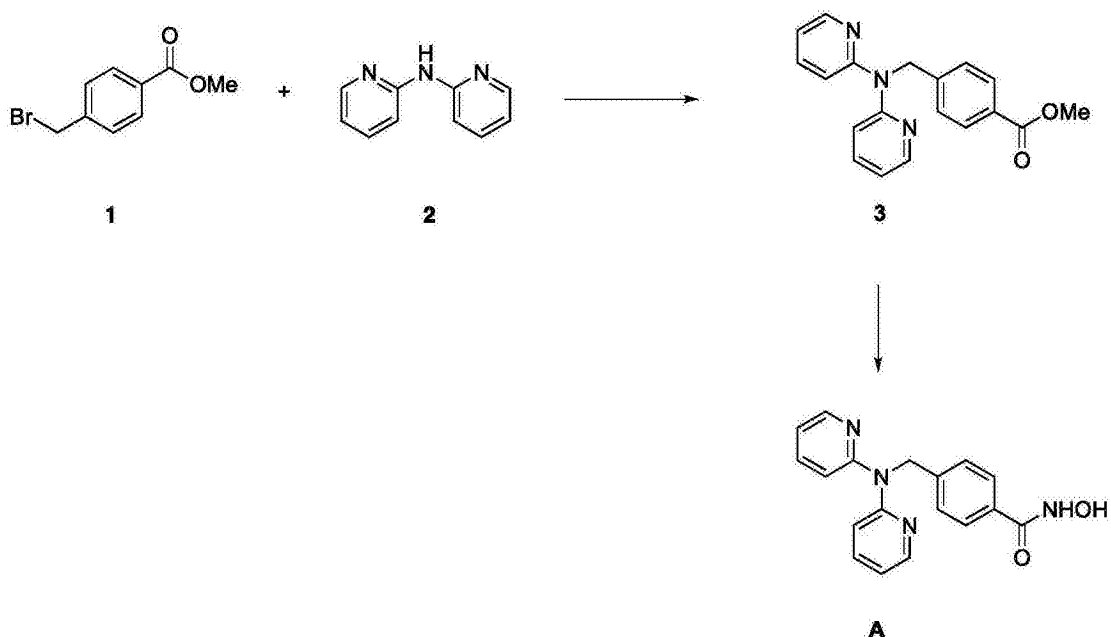
[0169] 在 0°C 、在Ar (g) 下, 向含仲胺 (50mg, 0.25mmol, 1eq) 的DMF (2mL) 中分批添加NaH (12mg, 0.5mmol, 2eq) 。添加之后, 将该反应混合物搅拌20min, 然后加入4-(溴甲基) 苯甲酸甲酯 (57mg, 0.25mmol, 1eq) 。将该反应混合物在室温下、在Ar (g) 下搅拌2h, 且通过TLC监控该反应。原材料完全消耗之后, 将该反应混合物倾入盐水 (25mL) 中, 用EtOAc ($3 \times 25\text{mL}$) 萃取。合并有机相, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤且随后在真空下浓缩。通过用己烷/EtOAc (19:1-3:1) 的硅胶柱色谱法纯化所得的粗产物, 以提供所需要的呈粘性的、淡黄色固体的甲酯。

[0170] 在 0°C 下, 向惰性气氛下的经搅拌的甲酯 (70mg, 0.20mmol) 在MeOH/ CH_2Cl_2 (3:1, 4mL) 中的溶液添加50%羟胺水溶液 (2.5mL) , 并将所得的反应混合物搅拌20min。然后将氢氧化钠溶液 (54mg在1mL水中, 1.35mmol) 添加至反应混合物中; 随后搅拌30min, 然后将该混合物升至室温且搅拌2h。通过TLC监控该反应。原材料完全消耗之后, 在真空下浓缩挥发物。用乙酸将残余物酸化至 $\text{pH} \sim 6$ 。用 CH_2Cl_2 /MeOH (9:1) ($3 \times 20\text{mL}$) 萃取该化合物; 在真空下浓缩合并的有机萃取物以获得粗产物, 通过硅胶柱色谱法 (1-10% MeOH/ CH_2Cl_2) 纯化该粗产物以获得所需要的呈粘性的、淡黄色固体状的产物。

具体实施例

[0171] 实例A

[0172] 4-{[双(吡啶-2-基)氨基]甲基}-N-羟基苯甲酰胺



[0173]

[0174] 在室温下,向含2,2'-联吡啶胺(2)(373mg,2.18mmol)的DMF(5mL)中添加NaH(83mg,2.18mmol)。15min后,添加4-(溴甲基)苯甲酸甲酯(1)(500mg,2.18mmol),并且随后在90℃下将该反应混合物在Ar(g)下搅拌1h。一旦冷却至室温,就将该反应混合物倾入盐水(50mL)中且用EtOAc(2×25mL)萃取两次。合并有机相,经MgSO₄干燥,过滤,随后在真空中浓缩。通过用己烷/EtOAc(4:1)的硅胶柱色谱法纯化所得的残余物,以提供呈白色固体状的(3)(429mg,62%)。

[0175] LCMS(ES):测定值319.9[M+H]⁺。

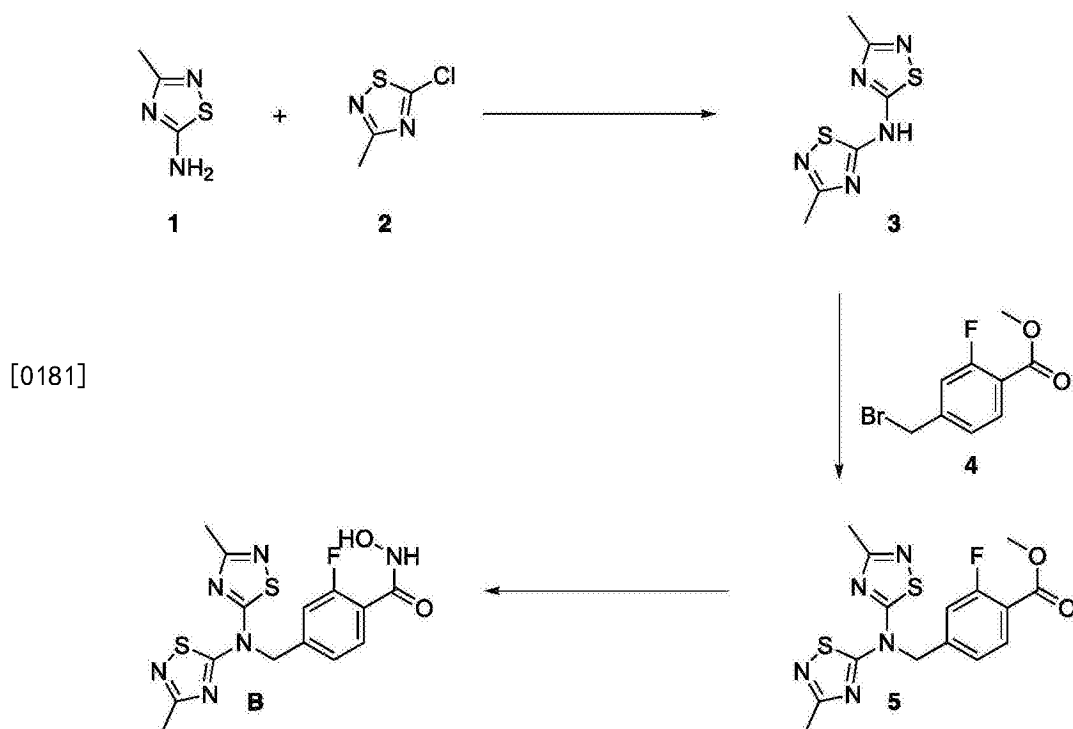
[0176] 在0℃下将新制的NH₂OH在MeOH中的溶液(0.4M,20mL)添加至4-[[双(吡啶-2-基)氨基]甲基]苯甲酸甲酯(3)(100mg,0.3mmol),随后添加至溶于MeOH中的KOH(0.8M,4mL)。然后在室温下将该反应混合物搅拌18h,随后在真空中浓缩(大约5mL)并倾入水(50mL)中。首先用EtOAc(25mL)萃取碱性水相,并将相分离。然后用2N HCl中和该水溶液且再次用EtOAc(25mL)萃取。所得的有机相经MgSO₄干燥,过滤且随后在真空中浓缩以提供呈白色固体状的实例A(51mg,51%)。

[0177] ¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄),δ_Hppm:6.69-6.76(m,2H),6.07-6.15(m,4H),5.91(d,J=8.6Hz,2H),5.65(d,J=8.1Hz,2H),5.44(dd,J=6.6,5.1Hz,2H),3.97(s,2H)。

[0178] LCMS(ES):测定值321.1[M+H]⁺。

[0179] 实例B

[0180] 4-[[双(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)氨基]甲基]-2-氟-N-羟基苯甲酰胺



[0182] 向3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-胺(1) (115mg, 1mmol) 在NMP (2mL) 中的溶液添加NaH (60%在油中) (50mg)。10min之后, 添加5-氯-3-甲基-1,2,4-噻二唑(2) (140mg, 1.05mmol) 且将所得混合物在45℃、在N₂(g) 中搅拌。在4h后, 用EtOAc稀释该反应混合物并用饱和的碳酸氢盐溶液萃取(×3)。分析表明, 所有需要的产物都在水相中。浓缩合并的水相至干燥; 用MeCN (2×100mL) 使所得残余物浆化并过滤。浓缩滤液以提供呈油状的(3) /NMP溶液 (700mg)。

[0183] LCMS (ES): 测定值214.0 [M+H]⁺。

[0184] 向3-甲基-N-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-1,2,4-噻二唑-5-胺(3) (<1mmol) 在MeCN (10mL) 中的溶液添加碳酸钾 (360mg) 和4-(溴甲基)-2-氟苯甲酸甲酯(4) (160mg, 0.65mmol), 并且在N₂(g) 中、在50℃下搅拌加热该反应混合物。在2h后, 将该反应混合物冷却, 用EtOAc 稀释并依次用水、饱和的碳酸氢盐溶液和饱和盐水溶液萃取, 然后经Na₂SO₄干燥, 过滤和浓缩。用CH₂Cl₂/MeOH (1:0-97:3) 在二氧化硅上纯化, 产生呈固体状的(5) (180mg, 73%)。

[0185] LCMS (ES): 测定值380.0 [M+H]⁺。

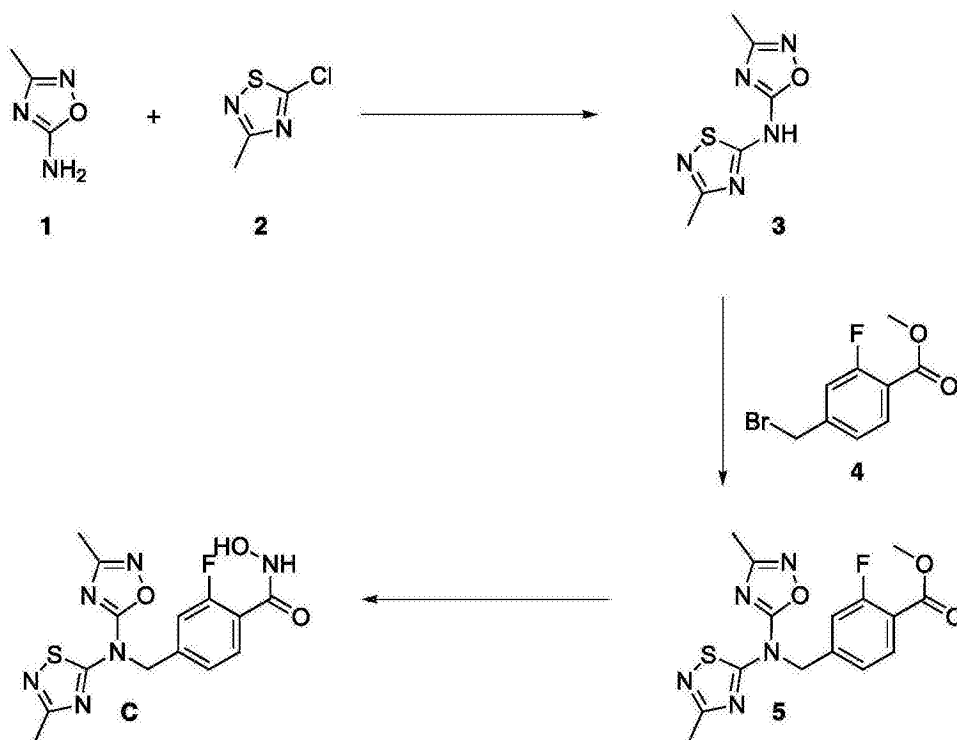
[0186] 向4-{{[双(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)氨基]甲基}-2-氟苯甲酸甲酯(5) (180mg, 0.47mmol) 在MeOH (8mL) 中的溶液添加50%的羟胺水溶液 (2mL)。将该溶液在45℃搅拌7天, 密封在瓶中。所得的反应混合物变为非均相; 冷却后, 通过过滤收集到白色固体, 用冷的甲醇清洗并在真空中干燥以提供呈固体状的标题产物, 即, 实例B (50mg, 28%)。

[0187] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆), δ_Hppm: 10.90 (br. s., 1H), 9.17 (br. s., 1H), 7.51 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.27 (d, J=10.8Hz, 1H), 7.16 (dd, J=7.9, 1.3Hz, 1H), 5.57 (s, 2H), 2.50 (s, 6H)。

[0188] LCMS (ES): 测定值381.0 [M+H]⁺。

[0189] 实例C

[0190] 2-氟-N-羟基-4-{[(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)氨基]甲基}苯甲酰胺



[0191]

[0192] 向3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-胺(1)(100mg,1mmol)在NMP(2mL)中的溶液添加NaH(60%在油中)(50mg)。在10min后,添加5-氯-3-甲基-1,2,4-噻二唑(2)(150mg,1.1mmol),且将所得混合物在45℃、在N₂(g)下搅拌。18h后,通过LCMS进行分析。

[0193] LCMS(ES):测定值198.0[M+H]⁺。

[0194] 将NaH(60%在油中)(70mg)和4-(溴甲基)-2-氟苯甲酸甲酯(4)(200mg,0.81mmol)添加至上述反应混合物中且在N₂(g)中、在45℃下持续加热。3h后,添加更多量的(4)(90mg,0.36mmol)。再经过2h后,将该反应混合物冷却,用EtOAc稀释,并依次用水、饱和的碳酸氢盐溶液萃取(×2),且然后经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。通过用CH₂Cl₂/MeOH(1:0-97:3)的硅胶柱色谱法纯化,产生残余物(5)(350mg,96%,经2个步骤)。

[0195] LCMS(ES):测定值364.0[M+H]⁺。

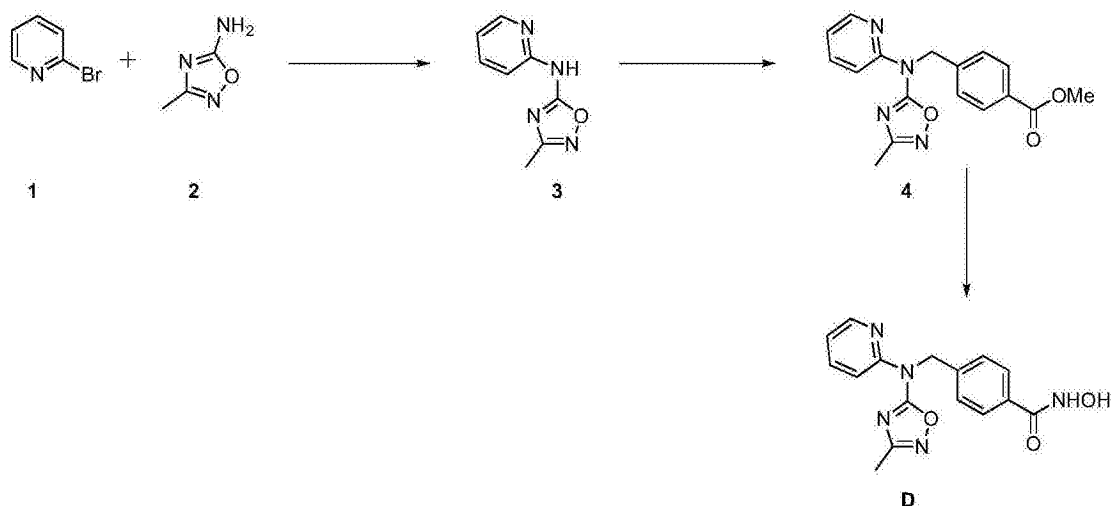
[0196] 向4-{[双(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)氨基]甲基}-2-氟苯甲酸甲酯(5)(350mg,0.96mmol)在甲醇(5mL)中的粗制溶液添加50%羟胺水溶液(1mL)。将所得的溶液在45-50℃搅拌5天,密封在瓶中。该反应混合物变为非均相,并且在冷却后,过滤掉白色固体且浓缩所得的滤液。用Xterra 10-70%MeCN/水+0.1%甲酸通过RP-HPLC纯化该滤液,以提供标题化合物,即,实例C(30mg,8%)。

[0197] ¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄),δ_Hppm:7.69(t,J=7.6Hz,1H),7.12-7.22(m,2H),5.48(s,2H),2.44(s,3H),2.32(s,3H)。

[0198] LCMS(ES):测定值365.0[M+H]⁺。

[0199] 实例D

[0200] N-羟基-4-(((3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)(吡啶-2-基)氨基)甲基)苯甲酰胺



[0201]

[0202] 在干燥的1,4-二噁烷(15mL)中合并2-溴吡啶(1)(1.0g,6.32mmol)、3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-胺(2)(0.940g,9.49mmol)、4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(Xantphos)(0.366g,0.63mmol)及 Cs_2CO_3 (4.1g,12.64mmol)。该反应混合物用 N_2 (g)脱气且在真空下放置10min。然后将 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.28g,0.31mmol)添加至该反应混合物中,在90℃加热30h。然后将其倾入去矿物水(200mL)中并用EtOAc(3×100mL)萃取。合并有机相,经 Na_2SO_4 干燥,过滤且随后在真空中浓缩。通过用EtOAc/己烷(1:1)的快速色谱纯化所得残余物以提供呈白色固体状的3-甲基-N-(吡啶-2-基)-1,2,4-噁二唑-5-胺(3)(0.7g,63%)。

[0203] LCMS(ES):测定值177.1[M+H]⁺。

[0204] 在Ar(g)下,在5℃下向含3-甲基-N-(吡啶-2-基)-1,2,4-噁二唑-5-胺(3)(220mg,1.25mmol)的DMF(5mL)中分批添加NaH(60%)(52.5mg,1.31mmol)。将该反应混合物搅拌20min,然后添加4-(溴甲基)苯甲酸甲酯(372mg,1.62mmol),且在Ar(g)中、在80℃持续搅拌1h。然后将反应混合物倾入去矿物水(100mL)中且用EtOAc(3×50mL)萃取。合并有机相,经 Na_2SO_4 干燥,过滤且随后在真空中浓缩。通过用EtOAc/己烷(1:1)的快速色谱纯化所得的残余物以提供呈白色固体状的4-(((3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)(吡啶-2-基)氨基)甲基)苯甲酸甲酯(4)(130mg,40%)。

[0205] LCMS(ES):测定值325.1[M+H]⁺。

[0206] 如下制备 NH_2OH 在MeOH中的新制溶液:[在0℃下,将含KOH(0.91g,16.3mmol)的MeOH(10mL)添加至含 $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (1.12g,16.3mmol)的MeOH(10mL)中]。该反应混合物在0℃搅拌20min,然后过滤去除盐类;然后将其添加至4-(((3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)(吡啶-2-基)氨基)甲基)苯甲酸甲酯(4)(105.5mg,0.3mmol)中,随后添加至溶于MeOH(5mL)中的KOH(181mg,3.2mmol)。将该反应混合物在室温下搅拌21h,然后在真空中浓缩,倾入盐水/ H_2O (15mL/35mL)中且用 CH_2Cl_2 (3×50mL)萃取。合并有机相,经 Na_2SO_4 干燥,过滤且随后在真空中浓缩。通过用MeOH/ CH_2Cl_2 (10:90)的快速色谱纯化所得的残余物,以提供呈浅黄色固体状的N-羟基-8-(((3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)(吡啶-2-基)氨基)辛酰胺,即,实例D(12.2mg,40%)。

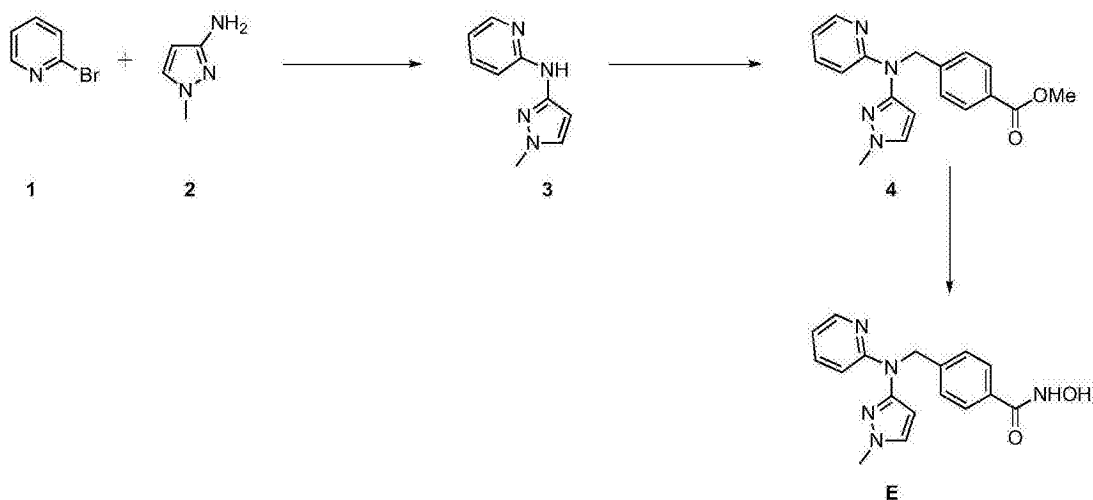
[0207] ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6), δ_{H} ppm:11.14(br.s.,1H),9.01(br.s.,1H),8.42(dd,J=4.8,1.1Hz,1H),8.07(d,J=8.4Hz,1H),7.92(ddd,J=8.5,7.4,2.0Hz,1H),7.66(d,J=8.3Hz,2H),7.34(d,J=8.3Hz,2H),7.23(ddd,J=7.3,4.9,0.8Hz,1H),5.48(s,2H),2.23

(s, 3H)。

[0208] LCMS (ES): 测定值326.1 [M+H]⁺。

[0209] 实例E

[0210] N-羟基-4-(((1-甲基-1H-吡唑-3-基)(吡啶-2-基)氨基)甲基)苯甲酰胺



[0211]

[0212] 在干燥的1,4-二噁烷(15mL)中合并2-溴吡啶(1)(1.0g, 6.3mmol)、1-甲基-1H-吡唑-3-胺(2)(0.79g, 8.2mmol)、4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(0.37g, 0.63mmol)及Cs₂CO₃(4.1g, 12.6mmol)。然后该反应混合物用N₂(g)脱气且在真空下放置10min。添加Pd₂(dba)₃(0.29g, 0.31mmol), 并将所得的反应混合物在90℃加热30h。然后将其倾入去矿物水(200mL)中且用EtOAc(3×100mL)萃取。合并有机相, 经Na₂SO₄干燥, 过滤且随后在真空中浓缩。通过用EtOAc/己烷(1:1)的快速色谱纯化所得的残余物以提供呈黄色固体状的N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)吡啶-2-胺(3)(0.75g, 68%)。

[0213] LCMS (ES): 测定值175.2 [M+H]⁺。

[0214] 在Ar(g)下, 在5℃下向含N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)吡啶-2-胺(3)(250mg, 1.4mmol)的DMF(8mL)中分批添加NaH(60%)(60.4mg, 1.5mmol)。将该反应混合物搅拌20min, 然后添加4-(溴甲基)苯甲酸甲酯(428mg, 1.8mmol), 且在70℃下, 在Ar(g)下持续搅拌1h。然后将反应混合物倾入去矿物水(100mL)中且用EtOAc(3×50mL)萃取。合并有机相, 经Na₂SO₄干燥, 过滤且随后在真空中浓缩。通过用EtOAc/己烷(3:7)的快速色谱纯化所得的残余物以提供呈浅黄色固体状4-(((1-甲基-1H-吡唑-3-基)(吡啶-2-基)氨基)甲基)苯甲酸甲酯(4)(440mg, 82%)。

[0215] LCMS (ES): 测定值323.1 [M+H]⁺。

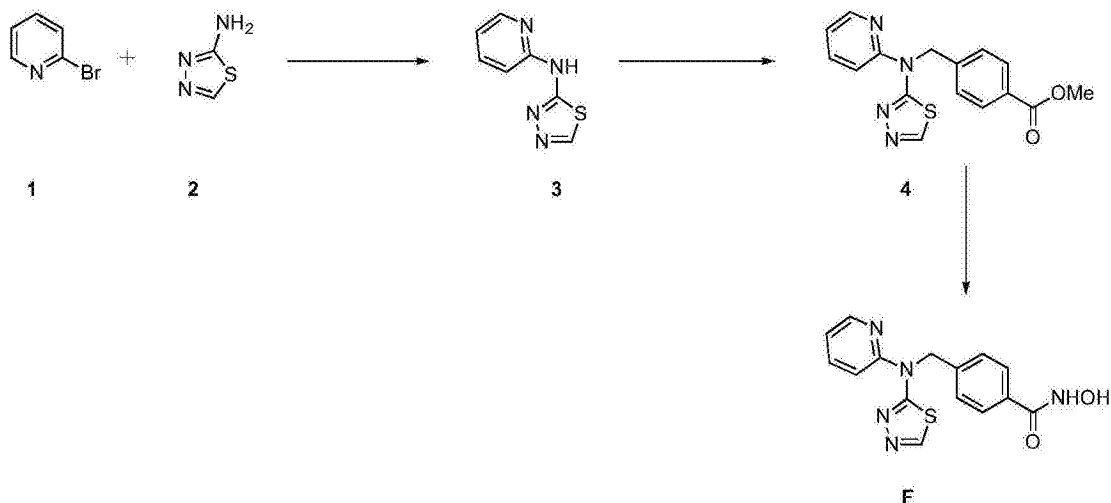
[0216] 如下制备NH₂OH在MeOH中的新制溶液:[在0℃, 将含KOH(3.83g, 68.3mmol)的MeOH(20mL)添加至含NH₂OH·HCl(4.74g, 68.3mmol)的MeOH(20mL)中]。该反应混合物在0℃下搅拌20min, 然后过滤去除盐类; 然后将其添加至4-(((1-甲基-1H-吡唑-3-基)(吡啶-2-基)氨基)甲基)苯甲酸甲酯(4)(440mg, 1.3mmol), 随后添加至溶于MeOH(10mL)中的KOH(766mg, 13.0mmol)。将反应混合物在室温搅拌21h, 然后在真空下浓缩, 倾入盐水/H₂O(30mL/70mL)中且用CH₂Cl₂(3×100mL)萃取。合并有机相, 经Na₂SO₄干燥, 过滤且随后在真空下浓缩。通过用MeOH/CH₂Cl₂(1:9)的快速色谱纯化所得的残余物, 以提供呈浅棕色液体状的N-羟基-4-(((1-甲基-1H-吡唑-3-基)(吡啶-2-基)氨基)甲基)苯甲酰胺, 即, 实例E(50mg, 11%)。

[0217] ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) , δ_{Hppm} : 8.09 (ddd, $J=5.0, 1.9, 0.8\text{Hz}$, 1H) , 7.64 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H) , 7.52 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H) , 7.49 (ddd, $J=8.7, 7.0, 1.9\text{Hz}$, 1H) , 7.40 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H) , 6.91 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H) , 6.73 (ddd, $J=7.1, 5.1, 0.7\text{Hz}$, 1H) , 6.10 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H) , 5.26 (s, 2H) , 3.81 (s, 3H) 。

[0218] LCMS (ES) : 测定值324.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0219] 实例F

[0220] N-羟基-4-((吡啶-2-基(1,3,4-噻二唑-2-基)氨基)甲基)苯甲酰胺



[0222] 在干燥的1,4-二噁烷(15mL)中合并2-溴吡啶(1)(1.0g, 6.3mmol)、1,3,4-噻二唑-2-胺(2)(0.64g, 6.3mmol)、4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(0.37g, 0.63mmol)及 Cs_2CO_3 (3.1g, 9.4mmol)。该反应混合物用 N_2 (g)脱气且在真空下放置10min。然后添加 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.29g, 0.31mmol), 且然后所得的反应混合物在90℃加热30h。然后将其倾入去矿物水(200mL)中且用EtOAc($3 \times 100\text{mL}$)萃取。合并有机相, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤且随后在真空下浓缩。通过用EtOAc/己烷(1:1)的快速色谱纯化所得的残余物以提供呈黄色固体状的N-(吡啶-2-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺(3)(0.33g, 30%)。

[0223] LCMS (ES) : 测定值179.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0224] 在Ar(g)下, 在5℃下向含N-(吡啶-2-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺(3)(225mg, 1.26mmol)的DMF(8mL)中分批添加NaH(60%)(53mg, 1.3mmol)。将该反应混合物搅拌20min, 然后添加4-(溴甲基)苯甲酸甲酯(336mg, 1.6mmol), 且在70℃时, 于Ar(g)下避光持续搅拌1h。然后将该反应混合物倾入去矿物水(100mL)中且用EtOAc($3 \times 50\text{mL}$)萃取。合并有机相, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤且随后在真空下浓缩。通过用EtOAc/己烷(3:7)的快速色谱纯化所得的残余物以提供呈浅黄色固体状的4-((吡啶-2-基(1,3,4-噻二唑-2-基)氨基)甲基)苯甲酸甲酯(4)(118mg, 33%)。

[0225] LCMS (ES) : 测定值327.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0226] 如下制备 NH_2OH 在MeOH中的新制溶液:[在0℃, 将含KOH(1.01g, 18.1mmol)的MeOH(20mL)添加至含 $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ (1.26g, 18.1mmol)的MeOH(20mL)中]。该反应混合物在0℃搅拌20min, 然后过滤去除盐类; 然后将其添加至4-((吡啶-2-基(1,3,4-噻二唑-2-基)氨基)甲基)苯甲酸甲酯(4)(118mg, 0.36mmol), 随后添加至溶于MeOH(10mL)中的KOH(203mg, 3.6mmol)。将反应混合物在室温下搅拌21h, 然后在真空下浓缩, 倾入盐水/ H_2O (30mL/70mL)

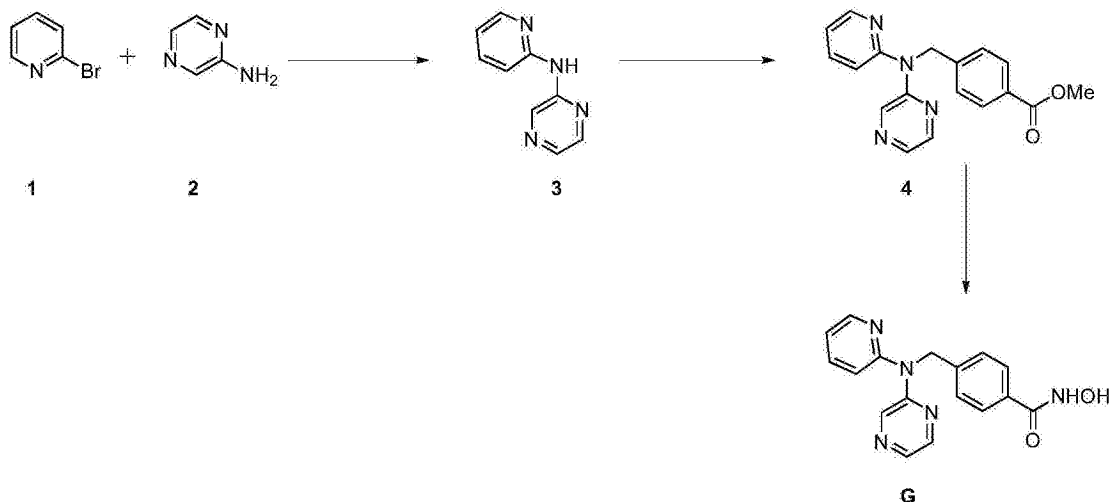
中且用CH₂Cl₂ (3×100mL) 萃取。合并有机相,经Na₂SO₄干燥,过滤且随后在真空下浓缩。通过用MeOH/CH₂Cl₂ (1:9) 的快速色谱纯化所得的残余物,以提供呈浅棕色液体状的N-羟基-4-((吡啶-2-基(1,3,4-噻二唑-2-基)氨基)甲基)苯甲酰胺,即,实例F (15mg, 13%)。

[0227] ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) , δ_Hppm: 8.96 (s, 1H) , 8.44 (dd, J=5.0, 1.1Hz, 1H) , 7.72-7.78 (m, 1H) , 7.69 (d, J=8.2Hz, 2H) , 7.33 (d, J=8.2Hz, 2H) , 7.06-7.11 (m, 2H) , 5.79 (s, 2H) 。

[0228] LCMS (ES) : 测定值328.1 [M+H]⁺。

[0229] 实例G

[0230] N-羟基-4-((吡啶-2-基(吡啶-2-基)氨基)甲基)苯甲酰胺



[0231]

[0232] 在干燥的甲苯 (15mL) 中合并2-溴吡啶 (1) (1.0g, 6.3mmol)、吡啶-2-胺 (2) (0.67g, 6.9mmol)、BINAP (0.12g, 0.18mmol) 及t-BuOK (0.99g, 8.8mmol)。该反应混合物用N₂ (g) 脱气且在真空下放置10min。添加Pd₂(dba)₃ (0.11g, 0.12mmol), 且将混合物在90℃加热3h。然后将其倾入去矿物质水 (200mL) 中, 且用EtOAc (3×100mL) 萃取。合并有机相, 经Na₂SO₄干燥, 过滤且随后在真空下浓缩。通过用EtOAc/己烷 (1:1) 的快速色谱纯化所得的残余物以提供呈黄色固体状的N-(吡啶-2-基)吡啶-2-胺 (3) (0.9g, 83%)。

[0233] LCMS (ES) : 测定值173.1 [M+H]⁺。

[0234] 在Ar (g) 下, 在5℃下向含N-(吡啶-2-基)吡啶-2-胺 (3) (250mg, 1.45mmol) 的DMF (10mL) 中分批添加NaH (60%) (61mg, 1.52mmol)。将该反应混合物搅拌20min, 然后添加4-(溴甲基)苯甲酸甲酯 (432mg, 1.88mmol), 且在70℃下, 于Ar (g) 下避光持续搅拌1h。然后将反应混合物倾入去矿物质水 (100mL) 中且用EtOAc (3×50mL) 萃取。合并有机相, 经Na₂SO₄干燥, 过滤且随后在真空下浓缩。通过用EtOAc/己烷 (3:7) 的快速色谱纯化所得的残余物以提供呈浅黄色固体状的4-((吡啶-2-基(吡啶-2-基)氨基)甲基)苯甲酸甲酯 (4) (380mg, 81%)。

[0235] LCMS (ES) : 测定值321.3 [M+H]⁺。

[0236] 如下制备NH₂OH在MeOH中的新制溶液: [在0℃, 将含KOH (3.33g, 59.0mmol) 的MeOH (20mL) 添加至含NH₂OH·HCl (4.1g, 59.0mmol) 的MeOH (20mL) 中]。该反应混合物在0℃搅拌20min, 然后过滤去除盐类; 然后将其添加至4-((吡啶-2-基(吡啶-2-基)氨基)甲基)苯甲酸甲酯 (4) (380mg, 1.1mmol), 随后添加至溶于MeOH (10mL) 中的KOH (666mg, 11.8mmol)。将反应混合物在室温下搅拌21h, 然后在真空下浓缩, 倾入盐水/H₂O (30mL/70mL) 中且用CH₂Cl₂ (3×

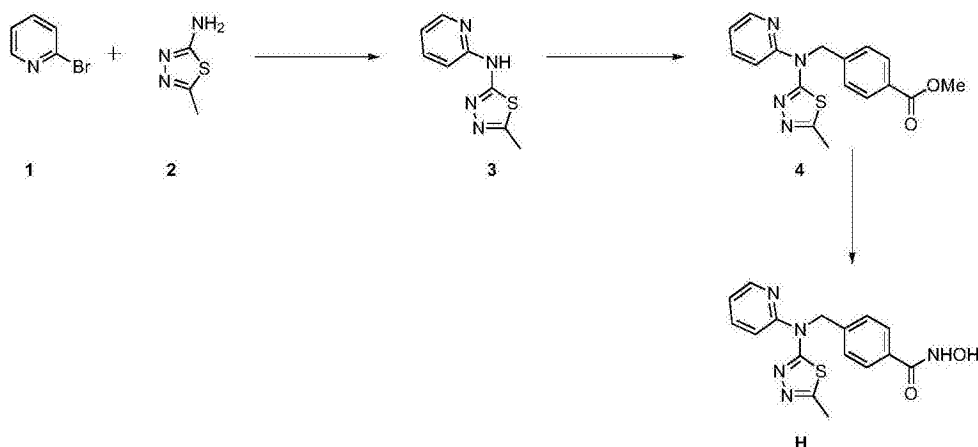
100mL) 萃取。合并有机相,经Na₂SO₄干燥,过滤且随后在真空下浓缩。通过用MeOH/CH₂Cl₂ (1:9) 的快速色谱纯化所得的残余物,以提供呈浅黄色膏状固体状的N-羟基-4-((吡啶-2-基(吡啶-2-基)氨基)甲基)苯甲酰胺,即,实例G) (20mg, 5%)。

[0237] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) , δ_Hppm: 11.10 (br. s., 1H) , 8.99 (br. s., 1H) , 8.65 (d, J=1.4Hz, 1H) , 8.32 (ddd, J=4.9, 1.9, 0.8Hz, 1H) , 8.27 (dd, J=2.7, 1.5Hz, 1H) , 8.10 (d, J=2.6Hz, 1H) , 7.74 (ddd, J=8.4, 7.3, 2.0Hz, 1H) , 7.64 (d, J=8.3Hz, 2H) , 7.36 (d, J=8.2Hz, 2H) , 7.33 (d, J=8.4Hz, 1H) , 7.06 (ddd, J=7.3, 4.9, 0.8Hz, 1H) , 5.45 (s, 2H)。

[0238] LCMS (ES): 测定值322.3 [M+H]⁺。

[0239] 实例H

[0240] N-羟基-4-((5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)(吡啶-2-基)氨基)甲基)苯甲酰胺



[0242] 在干燥的1,4-二噁烷 (15mL) 中合并2-溴吡啶 (1) (1.0g, 6.3mmol)、5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-胺 (2) (0.947g, 8.2mmol)、4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽 (0.366g, 0.63mmol) 及Cs₂CO₃ (3.09g, 9.4mmol)。该反应混合物用N₂ (g) 脱气且在真空下放置10min。然后添加Pd₂(dba)₃ (0.289g, 0.31mmol) 且该所得反应混合物在90℃加热30h。然后将其倾入去矿物水 (200mL) 中且用EtOAc (3×100mL) 萃取。合并有机相,经Na₂SO₄干燥,过滤且随后在真空下浓缩。通过用EtOAc/己烷 (1:1) 的快速色谱纯化所得的残余物以提供呈黄色固体状的5-甲基-N-(吡啶-2-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺 (3) (0.22g, 18%)。

[0243] LCMS (ES): 测定值193.2 [M+H]⁺。

[0244] 在Ar (g) 下,在5℃下向含5-甲基-N-(吡啶-2-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺 (3) (500mg, 2.6mmol) 的DMF (8mL) 中分批添加NaH (60%) (109.3mg, 1.3mmol)。将该反应混合物搅拌20min,然后添加4-(溴甲基)苯甲酸甲酯 (775mg, 3.3mmol),且在70℃下,于Ar (g) 下避光持续搅拌1h。然后将反应混合物倾入去矿物水 (100mL) 中且用EtOAc (3×50mL) 萃取。合并有机相,经Na₂SO₄干燥,过滤且随后在真空下浓缩。通过用EtOAc/己烷 (1:3) 的快速色谱纯化所得的残余物以提供呈浅黄色固体状的4-((5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)(吡啶-2-基)氨基)甲基)苯甲酸甲酯 (4) (134mg, 39%)。

[0245] LCMS (ES): 测定值341.4 [M+H]⁺。

[0246] 如下制备NH₂OH在MeOH中的新制溶液:[在0℃,将含KOH (1.0g, 19.7mmol) 的MeOH (20mL) 添加至含NH₂OH·HCl (1.36g, 19.7mmol) 的MeOH (20mL) 中]。该反应混合物在0℃搅拌20min,然后过滤去除盐类;然后将其添加至4-((5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)(吡啶-2-

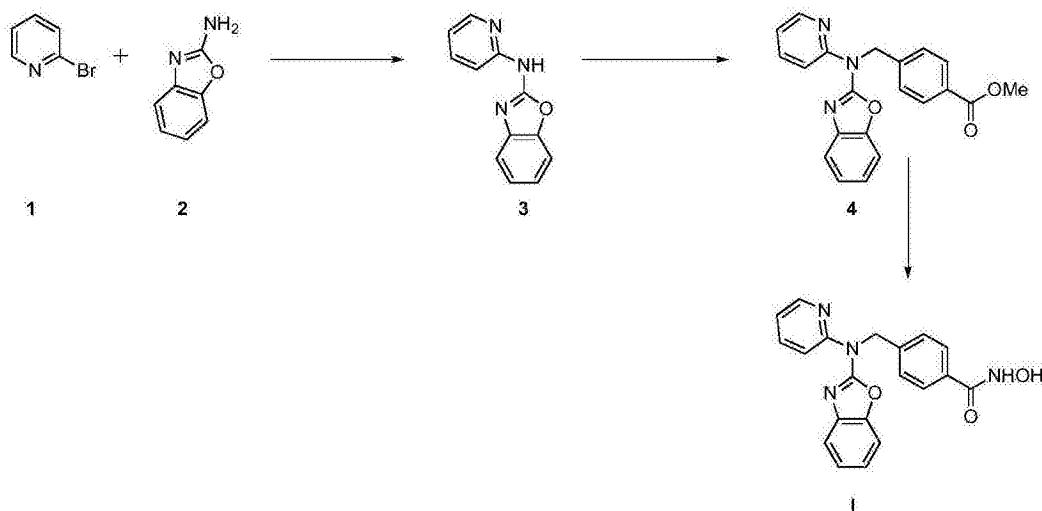
基)氨基)甲基)苯甲酸甲酯(4)(134mg,0.39mmol),随后添加至溶于MeOH(10mL)中的KOH(221mg,3.9mmol)。将该反应混合物在室温搅拌21h,然后在真空下浓缩,倾入盐水/H₂O(30mL/70mL)中且用CH₂Cl₂(3×100mL)萃取。合并有机相,经Na₂SO₄干燥,过滤且随后在真空下浓缩。通过用MeOH/CH₂Cl₂(1:9)的快速色谱纯化所得的残余物,以提供呈浅棕色液体状的N-羟基-4-((5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)(吡啶-2-基)氨基)甲基)苯甲酰胺,即,实例H(15mg,11%)。

[0247] ¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄), δ_Hppm:8.42(dd,J=4.9,1.1Hz,1H), 7.73(ddd,J=8.6,7.2,1.8Hz,1H), 7.69(d,J=8.3Hz,2H), 7.33(d,J=8.2Hz,2H), 7.02-7.09(m,2H), 5.72(s,2H), 2.65(s,3H)。

[0248] LCMS(ES):测定值342.1[M+H]⁺。

[0249] 实例I

[0250] 4-((苯并[d]噁唑-2-基(吡啶-2-基)氨基)甲基)-N-羟基苯甲酰胺



[0251]

[0252] 在干燥的1,4-二噁烷(15mL)中合并2-溴吡啶(1)(1.0g,6.3mmol)、苯并[d]噁唑-2-胺(2)(0.871g,6.4mmol)、4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(0.37g,0.63mmol)及Cs₂CO₃(3.09g,9.4mmol)。该反应混合物用N₂(g)脱气且在真空下放置10min。然后添加Pd₂(dba)₃(0.289g,0.31mmol)且将所得的反应混合物在90℃加热30h。然后将其倾入去矿物质水(200mL)中且用EtOAc(3×100mL)萃取。合并有机相,经Na₂SO₄干燥,过滤且随后在真空下浓缩。通过用EtOAc/己烷(1:1)的快速色谱纯化所得的残余物以提供呈黄色固体状的N-(吡啶-2-基)苯并[d]噁唑-2-胺(3)(0.8g,60%)。

[0253] LCMS(ES):测定值212.1[M+H]⁺。

[0254] 在Ar(g)下,在5℃下向含N-(吡啶-2-基)苯并[d]噁唑-2-胺(3)(265mg,1.28mmol)的DMF(8mL)中分批添加NaH(60%)(53mg,1.3mmol)。将该反应混合物搅拌20min,然后添加4-(溴甲基)苯甲酸甲酯(380mg,1.66mmol),且在70℃下,在Ar(g)下持续搅拌1h。然后将该反应混合物倾入去矿物质水(100mL)中且用EtOAc(3×50mL)萃取。合并有机相,经Na₂SO₄干燥,过滤且随后在真空下浓缩。通过用EtOAc/己烷(3:7)的快速色谱纯化所得的残余物以提供呈浅黄色固体状的4-((苯并[d]噁唑-2-基(吡啶-2-基)氨基)甲基)苯甲酸甲酯(4)(220mg,48%)。

[0255] LCMS(ES):测定值360.1[M+H]⁺。

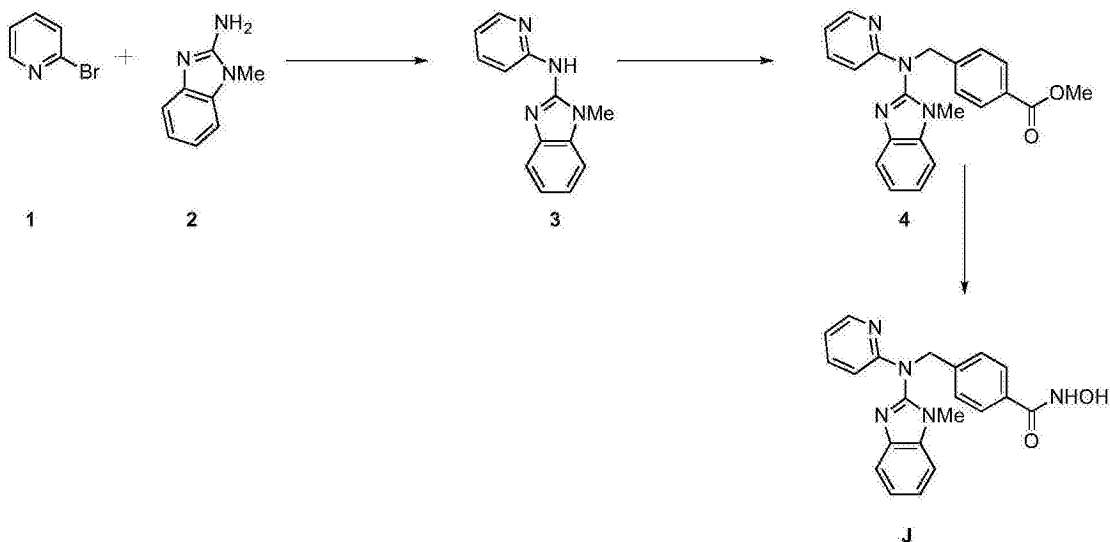
[0256] 如下制备NH₂OH在MeOH中的新制溶液:[在0℃,将含KOH(1.75g,31.0mmol)的MeOH(15mL)添加至含NH₂OH·HCl(2.16g,31.0mmol)的MeOH(15mL)中]。该反应混合物在0℃搅拌20min,然后过滤去除盐类;然后将其添加至4-((苯并[d]噁唑-2-基(吡啶-2-基)氨基)甲基)苯甲酸甲酯(4)(220mg,0.62mmol),随后添加至溶于MeOH(5mL)中的KOH(348mg,6.2mmol)。将该反应混合物在室温搅拌21h,然后在真空下浓缩,倾入盐水/H₂O(30mL/70mL)中且用CH₂Cl₂(3×100mL)萃取。合并有机相,经Na₂SO₄干燥,过滤且随后在真空下浓缩。通过用MeOH/CH₂Cl₂(1:9)的快速色谱纯化所得的残余物,以提供呈浅橙色固体状的4-((苯并[d]噁唑-2-基(吡啶-2-基)氨基)甲基)-N-羟基苯甲酰胺,即,实例I(50mg,23%)。

[0257] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆), δ_{Hppm} :11.12(br.s.,1H),9.00(br.s.,1H),8.40(dd,J=4.7,1.8Hz,1H),8.17(d,J=8.4Hz,1H),7.88-7.94(m,1H),7.65(d,J=8.2Hz,2H),7.47-7.55(m,2H),7.41(d,J=8.2Hz,2H),7.26(t,J=7.8Hz,1H),7.14-7.22(m,2H),5.59(s,2H)。

[0258] LCMS(ES):测定值361.1[M+H]⁺。

[0259] 实例J

[0260] N-羟基-4-(((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)(吡啶-2-基)氨基)甲基)苯甲酰胺



[0261]

[0262] 在干燥的1,4-二噁烷(15mL)中合并2-溴吡啶(1)(1.0g,6.3mmol)、1-甲基-1H-吡唑-3-胺(2)(1.21g,6.9mmol)、4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(0.37g,0.63mmol)及Cs₂CO₃(4.1g,12.6mmol)。该反应混合物用N₂(g)脱气且在真空下放置10min。然后添加Pd₂(dba)₃(0.29g,0.31mmol),且将所得的反应混合物在90℃加热30h。然后将其倾入去矿物质水(200mL)中且用EtOAc(3×100mL)萃取。合并有机相,经Na₂SO₄干燥,过滤且随后在真空下浓缩。通过用EtOAc/己烷(1:1)的快速色谱纯化所得的残余物以提供呈黄色固体状的1-甲基-N-(吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-胺(3)(0.35g,25%)。

[0263] LCMS(ES):测定值225.1[M+H]⁺。

[0264] 在Ar(g)下,在5℃下向含1-甲基-N-(吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-胺(3)(175mg,0.78mmol)的DMF(5mL)中分批添加NaH(60%)(32.8mg,0.82mmol)。将该反应混合物搅拌20min,然后添加4-(溴甲基)苯甲酸甲酯(232mg,1.01mmol),且在70℃下,于Ar(g)下避光持续搅拌1h。然后将该反应混合物倾入去矿物质水(100mL)中且用EtOAc(3×50mL)萃取。合

并有机相,经Na₂SO₄干燥,过滤且随后在真空下浓缩。通过用EtOAc/己烷(3:7)的快速色谱纯化残余物以提供呈浅黄色固体状的4-(((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)(吡啶-2-基)氨基)甲基)苯甲酸甲酯(4)(42mg,16%)。

[0265] LCMS(ES):测定值373.2[M+H]⁺。

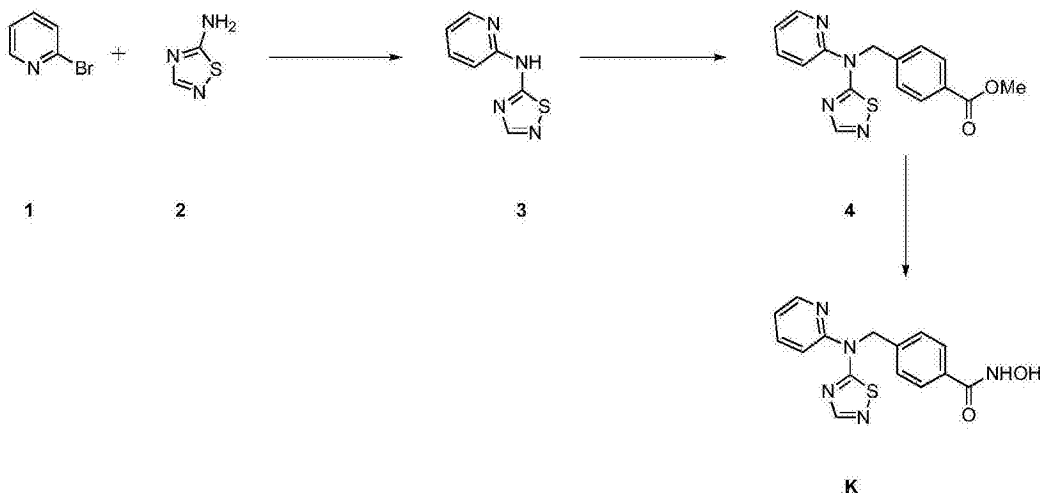
[0266] 如下制备NH₂OH在MeOH中的新制溶液:[在0℃,将含KOH(1.07g,19.0mmol)的MeOH(10mL)添加至含NH₂OH·HCl(530mg,19.0mmol)的MeOH(10mL)中]。该反应混合物在0℃搅拌20min,然后过滤去除盐类;然后将其添加至4-(((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)(吡啶-2-基)氨基)甲基)苯甲酸甲酯(4)(142mg,0.38mmol),随后添加至溶于MeOH(5mL)中的KOH(214mg,3.8mmol)。将该反应混合物在室温搅拌21h,然后在真空下浓缩,倾入盐水/H₂O(30mL/70mL)中且用CH₂Cl₂(3×100mL)萃取。合并有机相,经Na₂SO₄干燥,过滤且随后在真空下浓缩。通过用MeOH/CH₂Cl₂(10:90)的快速色谱纯化所得的残余物,以提供呈灰白色固体状的N-羟基-4-(((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)(吡啶-2-基)氨基)甲基)苯甲酰胺,即,实例J(9mg,7%)。

[0267] ¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄),δ_Hppm:8.23(dd,J=5.0,1.1Hz,1H),7.65(d,J=8.3Hz,2H),7.58-7.63(m,2H),7.52(d,J=8.2Hz,2H),7.41(dd,J=6.8,1.9Hz,1H),7.24-7.32(m,2H),6.92(dd,J=6.8,5.1Hz,1H),6.56(d,J=8.4Hz,1H),5.37(s,2H),3.37-3.42(m,3H)。

[0268] LCMS(ES):测定值374.3[M+H]⁺。

[0269] 实例K

[0270] N-羟基-4-((吡啶-2-基(1,2,4-噻二唑-5-基)氨基)甲基)苯甲酰胺



[0271]

[0272] 在干燥的1,4-二噁烷(15mL)中合并2-溴吡啶(1)(1.0g,6.3mmol)、1,2,4-噻二唑-5-胺(2)(0.830g,8.22mmol)、4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(0.366g,0.63mmol)及Cs₂CO₃(3.09g,9.4mmol)。该反应混合物用N₂(g)脱气且在真空下放置10min。然后添加Pd₂(dba)₃(0.29g,0.31mmol),且将所得的反应混合物在90℃加热30h。然后将其倾入去矿物质水(200mL)中且用EtOAc(3×100mL)萃取。合并有机相,经Na₂SO₄干燥,过滤且随后在真空下浓缩。通过用EtOAc/己烷(1:1)的快速色谱纯化所得的残余物以提供呈黄色固体状的N-(吡啶-2-基)-1,2,4-噻二唑-5-胺(3)(0.188g,16%)。

[0273] LCMS(ES):测定值179.0[M+H]⁺。

[0274] 在Ar(g)下,在5℃下向含N-(吡啶-2-基)-1,2,4-噻二唑-5-胺(3)(210mg,

1.19mmol) 的 DMF (8mL) 中分批添加 NaH (60%) (49mg, 1.23mmol)。将该反应混合物搅拌 20min, 然后添加 4-(溴甲基) 苯甲酸甲酯 (351mg, 1.5mmol), 且在 70℃ 下, 于 Ar (g) 下避光持续搅拌 1h。然后将该反应混合物倾入去矿物水 (100mL) 中且用 EtOAc (3×50mL) 萃取。合并有机相, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤且随后在真空下浓缩。通过用 EtOAc/己烷 (3:7) 的快速色谱纯化所得的残余物以提供呈浅黄色固体状的 4-((吡啶-2-基 (1,2,4-噻二唑-5-基) 氨基) 甲基) 苯甲酸甲酯 (4) (110mg, 28%)。

[0275] LCMS (ES): 测定值 327.4 [M+H]⁺。

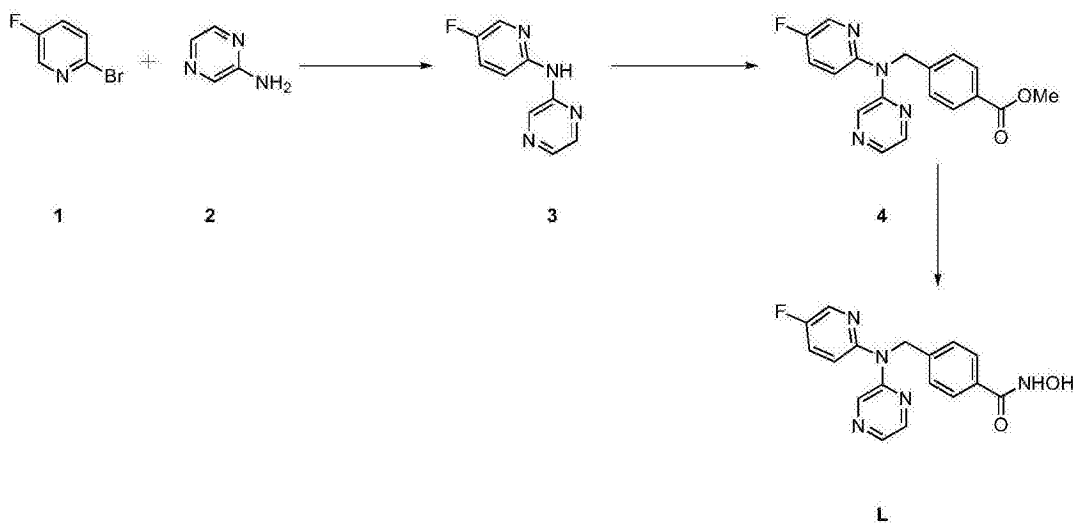
[0276] 如下制备 NH₂OH 在 MeOH 中的新制溶液: [在 0℃, 将含 KOH (949mg, 16.9mmol) 的 MeOH (10mL) 添加至含 NH₂OH·HCl (1.17g, 16.9mmol) 的 MeOH (10mL) 中]。该反应混合物在 0℃ 搅拌 20min, 然后过滤去除盐类; 然后将其添加至 4-((吡啶-2-基 (1,2,4-噻二唑-5-基) 氨基) 甲基) 苯甲酸甲酯 (4) (110mg, 0.33mmol), 随后添加至溶于 MeOH (5mL) 中的 KOH (185mg, 3.3mmol)。将反应混合物在室温搅拌 21h, 然后在真空下浓缩, 倾入盐水/H₂O (30mL/70mL) 中且用 CH₂Cl₂ (3×100mL) 萃取。合并有机相, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤且随后在真空下浓缩。通过用 MeOH/CH₂Cl₂ (1:9) 的快速色谱纯化所得的残余物, 以提供呈浅橙色固体状的 N-羟基-4-((吡啶-2-基 (1,2,4-噻二唑-5-基) 氨基) 甲基) 苯甲酰胺, 即, 实例 K (11mg, 10%)。

[0277] ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄), δ_Hppm: 8.54 (d, J=4.3Hz, 1H), 8.22-8.31 (m, 1H), 7.81 (br.s., 1H), 7.65-7.76 (m, 2H), 7.08-7.38 (m, 4H), 5.82 (s, 2H)。

[0278] LCMS (ES): 测定值 328.0 [M+H]⁺。

[0279] 实例 L

[0280] 4-((5-氟吡啶-2-基) (吡嗪-2-基) 氨基) 甲基)-N-羟基苯甲酰胺



[0281]

[0282] 在干燥的 1,4-二噁烷 (15mL) 中合并 2-溴-5-氟吡啶 (1) (1.0g, 5.71mmol)、吡嗪-2-胺 (2) (543mg, 5.71mmol)、4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽 (0.330g, 0.57mmol) 及 Cs₂CO₃ (2.79g, 8.56mmol)。该反应混合物用 N₂ (g) 脱气且在真空下放置 10min。添加 Pd₂(dba)₃ (0.26g, 0.28mmol), 且然后将反应混合物在 90℃ 加热 30h。然后将其倾入去矿物水 (200mL) 中且用 EtOAc (3×100mL) 萃取。合并有机相, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤且随后在真空下浓缩。通过用 EtOAc/己烷 (1:1) 的快速色谱纯化所得的残余物以提供呈黄色固体状的 N-(5-氟吡啶-2-基) 吡嗪-2-胺 (3) (0.56g, 51%)。

[0283] LCMS (ES): 测定值 191.1 [M+H]⁺。

[0284] 在Ar(g)下,在5℃下向含N-(5-氟吡啶-2-基)吡嗪-2-胺(3)(180mg,0.94mmol)的DMF(5mL)中分批添加NaH(60%)(39mg,0.99mmol)。将该反应混合物搅拌20min,然后添加4-(溴甲基)苯甲酸甲酯(281mg,1.23mmol),且在70℃下,在Ar(g)下持续搅拌1h。然后将该反应混合物倾入去矿物质水(100mL)中且用EtOAc(3×50mL)萃取。合并有机相,经Na₂SO₄干燥,过滤且随后在真空下浓缩。通过用EtOAc/己烷(3:7)的快速色谱纯化所得的残余物以提供呈浅黄色固体状的4-(((5-氟吡啶-2-基)(吡嗪-2-基)氨基)甲基)苯甲酸甲酯(4)(190mg,59%)。

[0285] LCMS(ES):测定值339.1[M+H]⁺。

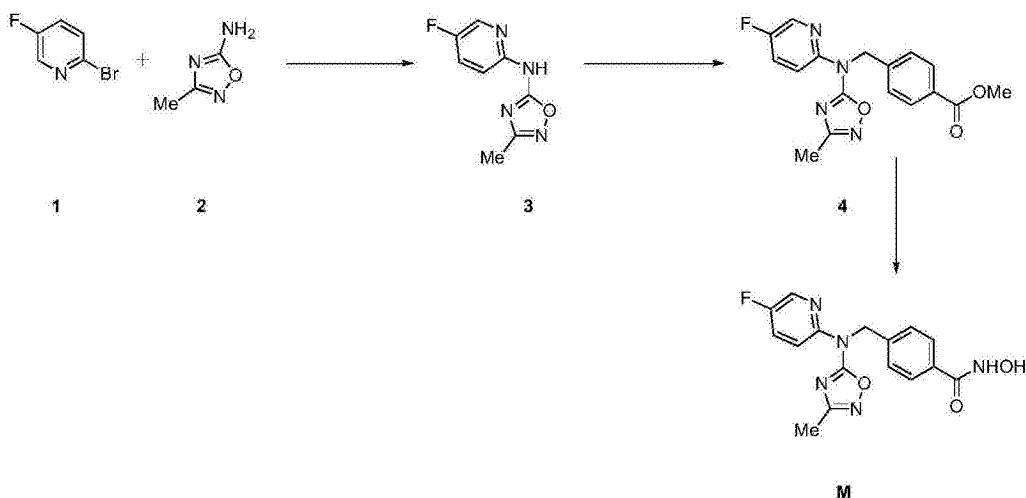
[0286] 如下制备NH₂OH在MeOH中的新制溶液:[在0℃,将含KOH(1.57g,28.1mmol)的MeOH(15mL)添加至含NH₂OH·HCl(1.95g,28.1mmol)的MeOH(15mL)中]。该反应混合物在0℃搅拌20min,然后过滤去除盐类;然后将其添加至4-(((5-氟吡啶-2-基)(吡嗪-2-基)氨基)甲基)苯甲酸甲酯(4)(190mg,0.56mmol),随后添加至溶于MeOH(5mL)的KOH(315mg,5.6mmol)。将反应混合物在室温搅拌21h,然后在真空下浓缩,倾入盐水/H₂O(30mL/70mL)中且用CH₂Cl₂(3×100mL)萃取。合并有机相,经Na₂SO₄干燥,过滤且随后在真空下浓缩。通过用MeOH/CH₂Cl₂(1:9)的快速色谱纯化所得的残余物,以提供呈奶油状固体的4-(((5-氟吡啶-2-基)(吡嗪-2-基)氨基)甲基)-N-羟基苯甲酰胺,即,实例L(40mg,21%)。

[0287] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆),δ_Hppm:11.08(br.s,1H),8.84-9.09(m,1H),8.54(d,J=1.4Hz,1H),8.34(d,J=3.1Hz,1H),8.24(dd,J=2.7,1.5Hz,1H),8.09(d,J=2.7Hz,1H),7.72(ddd,J=9.0,8.2,3.1Hz,1H),7.64(d,J=8.3Hz,2H),7.46(dd,J=9.1,3.7Hz,1H),7.37(d,J=8.3Hz,2H),5.42(s,2H)。

[0288] LCMS(ES):测定值340.1[M+H]⁺。

[0289] 实例M

[0290] 4-(((5-氟吡啶-2-基)(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)氨基)甲基)-N-羟基苯甲酰胺



[0291]

[0292] 在干燥的1,4-二噁烷(15mL)中合并2-溴-5-氟吡啶(1)(1.0g,5.71mmol)、3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-胺(2)(566mg,5.71mmol)、4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(0.330g,0.57mmol)及Cs₂CO₃(2.79g,8.56mmol)。该反应混合物用N₂(g)脱气且在真空下放置10min。然后添加Pd₂(dba)₃(0.261g,0.28mmol),且将所得的反应混合物在90℃加热30h。然后将其

倾入去矿物水 (200mL) 中且用EtOAc (3×100mL) 萃取。合并有机相,经Na₂SO₄干燥,过滤且随后在真空下浓缩。通过用EtOAc/己烷 (1:1) 的快速色谱纯化所得的残余物以提供呈黄色固体状的N-(5-氟吡啶-2-基)-3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-胺 (3) (0.70g,63%)。

[0293] LCMS (ES):测定值195.0 [M+H]⁺。

[0294] 在Ar (g) 下,在5℃下向含N-(5-氟吡啶-2-基)-3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-胺 (3) (260mg,1.34mmol) 的DMF (10mL) 中分批添加NaH (60%) (56mg,1.4mmol)。将该反应混合物搅拌20min,然后添加4-(溴甲基) 苯甲酸甲酯 (398mg,1.7mmol),且在70℃下,在Ar (g) 下持续搅拌1h。然后将该反应混合物倾入去矿物水 (100mL) 中且用EtOAc (3×50mL) 萃取。合并有机相,经Na₂SO₄干燥,过滤且随后在真空下浓缩。通过用EtOAc/己烷 (3:7) 的快速色谱纯化所得的残余物以提供呈浅黄色固体状的4-(((5-氟吡啶-2-基) (3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基) 氨基) 甲基) 苯甲酸甲酯 (4) (170mg,37%)。

[0295] LCMS (ES):测定值343.1 [M+H]⁺。

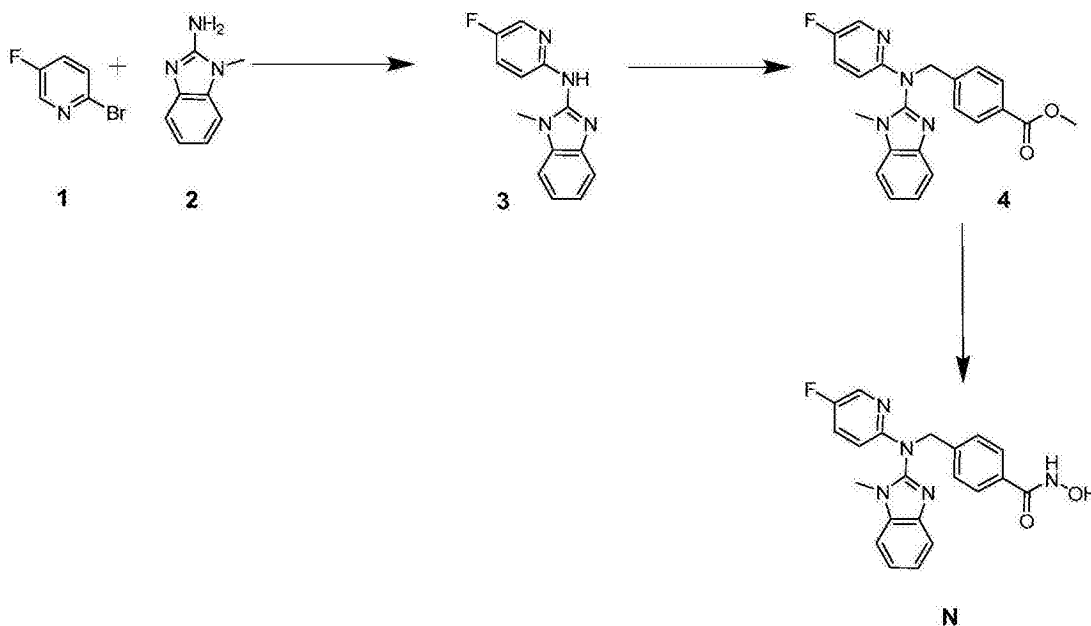
[0296] 如下制备NH₂OH在MeOH中的新制溶液:[在0℃,将含KOH (1.39g,24.8mmol) 的MeOH (15mL) 添加至含NH₂OH·HCl (1.72g,24.8mmol) 的MeOH (15mL) 中]。该反应混合物在0℃搅拌20min,然后过滤去除盐类;然后添加至4-(((5-氟吡啶-2-基) (3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基) 氨基) 甲基) 苯甲酸甲酯 (4) (170mg,0.49mmol),随后添加至溶于MeOH (5mL) 中的KOH (278mg,4.9mmol)。将该反应混合物在室温搅拌21h,然后在真空下浓缩,倾入盐水/H₂O (30mL/70mL) 中且用CH₂Cl₂ (3×100mL) 萃取。合并有机相,经Na₂SO₄干燥,过滤且随后在真空下浓缩。通过用MeOH/CH₂Cl₂ (1:9) 的快速色谱纯化所得的残余物,以提供呈浅橙色固体状的4-(((5-氟吡啶-2-基) (3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基) 氨基) 甲基)-N-羟基苯甲酰胺,即,实例M (20mg,12%)。

[0297] ¹H NMR (400MHz,DMSO-d₆),δ_Hppm:11.11 (br.s.,1H),9.01 (br.s.,1H),8.43 (d,J=3.0Hz,1H),8.11 (dd,J=9.2,3.8Hz,1H),7.89 (td,J=8.6,3.1Hz,1H),7.67 (d,J=8.3Hz,2H),7.34 (d,J=8.2Hz,2H),5.43 (s,2H),2.22 (s,4H)。

[0298] LCMS (ES):测定值344.1 [M+H]⁺。

[0299] 实例N

[0300] 4-(((5-氟吡啶-2-基) (1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基) 氨基) 甲基)-N-羟基苯甲酰胺



[0301]

[0302] 在干燥的1,4-二噁烷(15mL)中合并2-溴-5-氟吡啶(1)(1.0g,5.71mmol)、1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-胺(2)(840mg,5.71mmol)、4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(0.330g,0.57mmol)及 Cs_2CO_3 (2.79g,8.56mmol)。该反应混合物用 N_2 (g)脱气且在真空下放置10min。然后添加 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.26g,0.28mmol),且将所得的反应混合物在90℃加热30h。然后将其倾入去矿物水(200mL)中且用EtOAc(3×100mL)萃取。合并有机相,经 Na_2SO_4 干燥,过滤且随后在真空下浓缩。通过用EtOAc/己烷(1:1)的快速色谱纯化所得的残余物以提供呈黄色固体状的N-(5-氟吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-胺(3)(0.56g,41%)。

[0303] LCMS(ES):测定值243.1[M+H]⁺。

[0304] 在Ar(g)下,在5℃下向含N-(5-氟吡啶-2-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-胺(3)(154mg,0.63mmol)的DMF(5mL)中分批添加NaH(60%)(27mg,0.66mmol)。将该反应混合物搅拌20min,然后添加4-(溴甲基)苯甲酸甲酯(189mg,0.82mmol),且在70℃下,在Ar(g)下持续搅拌1h。然后将反应混合物倾入去矿物水(100mL)中且用EtOAc(3×50mL)萃取。合并有机相,经 Na_2SO_4 干燥,过滤且随后在真空下浓缩。通过用EtOAc/己烷(3:7)的快速色谱纯化所得的残余物以提供呈浅黄色固体状的4-((5-氟吡啶-2-基)(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)氨基)甲基)苯甲酸甲酯(4)(165mg,66%)。

[0305] LCMS(ES):测定值391.2[M+H]⁺。

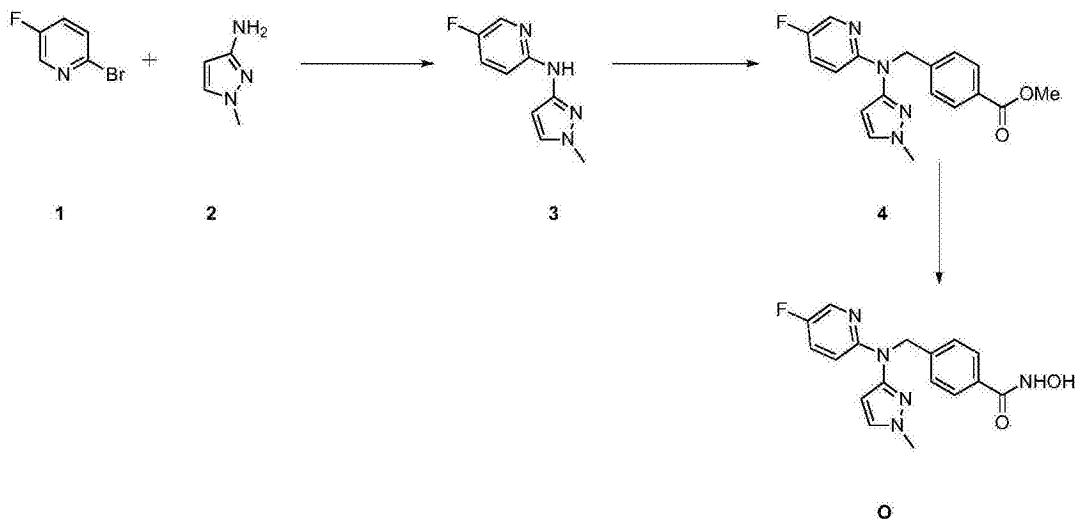
[0306] 如下制备NH₂OH在MeOH中的新制溶液:[在0℃,将含KOH(1.20g,21.4mmol)的MeOH(15mL)添加至含NH₂OH·HCl(1.48g,21.4mmol)的MeOH(15mL)中]。该反应混合物在0℃搅拌20min,然后过滤去除盐类;然后将其添加至4-((5-氟吡啶-2-基)(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)氨基)甲基)苯甲酸甲酯(4)(165mg,0.40mmol),随后添加至溶于MeOH(5mL)中的KOH(240mg,4.0mmol)。将反应混合物在室温搅拌21h,然后在真空下浓缩,倾入盐水/H₂O(30mL/70mL)中且用CH₂Cl₂(3×100mL)萃取。合并有机相,经 Na_2SO_4 干燥,过滤且随后在真空下浓缩。通过用MeOH/CH₂Cl₂(1:9)的快速色谱纯化所得的残余物,以提供呈浅橙色固体状4-((5-氟吡啶-2-基)(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)氨基)甲基)-N-羟基苯甲酰胺,即,实例N(20mg,12%)。

[0307] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) , δ_{Hppm} : 8.19 (d, $J=2.9\text{Hz}$, 1H) , 7.66 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H) , 7.55-7.63 (m, 3H) , 7.42-7.54 (m, 3H) , 7.15-7.27 (m, 2H) , 6.74 (dd, $J=9.2, 3.4\text{Hz}$, 1H) , 5.22-5.31 (m, 2H) , 3.42 (s, 3H) 。

[0308] LCMS (ES) : 测定值 392.25 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0309] 实例0

[0310] 4-(((5-氟吡啶-2-基)(1-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)甲基)-N-羟基苯甲酰胺



[0311]

[0312] 在干燥的1,4-二噁烷(15mL)中合并2-溴-5-氟吡啶(1)(1.0g, 5.71mmol)、1-甲基-1H-吡唑-3-胺(2)(554mg, 5.71mmol)、4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(0.330g, 0.57mmol)及 Cs_2CO_3 (2.79g, 8.56mmol)。该反应混合物用 N_2 (g)脱气且在真空下放置10min。然后添加 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.261g, 0.28mmol), 且将所得的反应混合物在90℃加热30h。然后将其倾入去矿物水(200mL)中且用EtOAc(3×100mL)萃取。合并有机相, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤且随后在真空下浓缩。通过用EtOAc/己烷(1:1)的快速色谱纯化所得的残余物以提供呈黄色固体状的5-氟-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)吡啶-2-胺(3)(0.65g, 61%)。

[0313] LCMS (ES) : 测定值 193.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0314] 在Ar(g)下, 在5℃下向含5-氟-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)吡啶-2-胺(3)(230mg, 1.19mmol)的DMF(10mL)中分批添加NaH(60%)(50mg, 1.25mmol)。将该反应混合物搅拌20min, 然后添加4-(溴甲基)苯甲酸甲酯(356mg, 1.55mmol), 且在70℃下, 在Ar(g)下持续搅拌1h。然后将该反应混合物倾入去矿物水(100mL)中且用EtOAc(3×50mL)萃取。合并有机相, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤且随后在真空下浓缩。通过用EtOAc/己烷(3:7)的快速色谱纯化所得的残余物以提供呈浅黄色固体状的4-(((5-氟吡啶-2-基)(1-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)甲基)苯甲酸甲酯(4)(312mg, 76%)。

[0315] LCMS (ES) : 测定值 341.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0316] 如下制备NH₂OH在MeOH中的新制溶液:[在0℃, 将含KOH(2.57g, 45.8mmol)的MeOH(15mL)添加至含NH₂OH·HCl(3.18g, 45.8mmol)的MeOH(15mL)中]。该反应混合物在0℃搅拌20min, 然后过滤去除盐类; 然后将其添加至4-(((5-氟吡啶-2-基)(1-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)甲基)苯甲酸甲酯(4)(312mg, 0.91mmol), 随后添加至溶于MeOH(5mL)中的KOH(512mg, 9.1mmol)。将该反应混合物在室温搅拌21h, 然后在真空下浓缩, 倾入盐水/H₂O(30mL/70mL)中且用CH₂Cl₂(3×100mL)萃取。合并有机相, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤且随后在真空下浓缩。通过

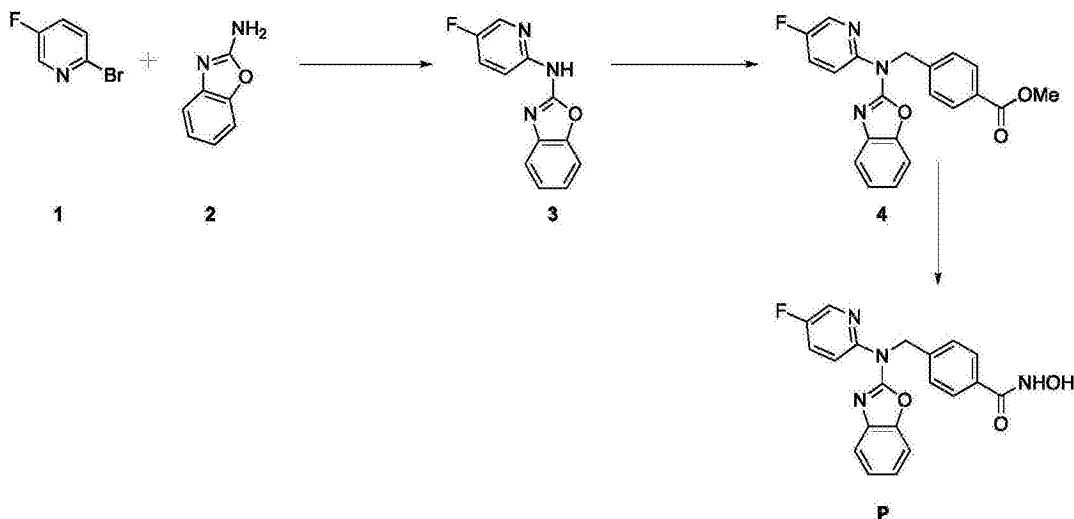
用MeOH/CH₂Cl₂ (1:9) 的快速色谱纯化所得的残余物, 以提供呈膏状固体状的4-((5-氟吡啶-2-基)(1-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)甲基)-N-羟基苯甲酰胺, 即, 实例0 (65mg, 20%)。

[0317] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) , δ_Hppm: 11.11 (br. s, 1H) , 8.96 (br. s, 1H) , 8.10 (d, J=3.1Hz, 1H) , 7.59-7.66 (m, 3H) , 7.51 (ddd, J=9.3, 8.2, 3.1Hz, 1H) , 7.31 (d, J=8.1Hz, 2H) , 7.19 (dd, J=9.4, 3.7Hz, 1H) , 6.13 (d, J=2.3Hz, 1H) , 5.21 (s, 2H) , 3.76 (s, 3H)。

[0318] LCMS (ES): 测定值342.1 [M+H]⁺。

[0319] 实例P

[0320] 4-((苯并[d]噁唑-2-基(5-氟吡啶-2-基)氨基)甲基)-N-羟基苯甲酰胺



[0321]

[0322] 在干燥的1,4-二噁烷(15mL)中合并2-溴-5-氟吡啶(1) (1.0g, 5.71mmol)、苯并[d]噁唑-2-胺(2) (766mg, 5.71mmol)、4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(0.33g, 0.57mmol)及Cs₂CO₃ (2.79g, 8.56mmol)。该反应混合物用N₂(g)脱气且在真空下放置10min。然后添加Pd₂(dba)₃ (0.261g, 0.28mmol), 且将所得的反应混合物在90℃加热30h。然后将其倾入去矿物质水(200mL)中且用EtOAc (3×100mL) 萃取。合并有机相, 经Na₂SO₄干燥, 过滤且随后在真空下浓缩。通过用EtOAc/己烷(1:1)的快速色谱纯化所得的残余物以提供呈黄色固体状的N-(5-氟吡啶-2-基)苯并[d]噁唑-2-胺(3) (0.6g, 46%)。

[0323] LCMS (ES): 测定值230.1 [M+H]⁺。

[0324] 在Ar(g)下, 在5℃下向含N-(5-氟吡啶-2-基)苯并[d]噁唑-2-胺(3) (200mg, 0.87mmol)的DMF (8mL)中分批添加NaH (60%) (36mg, 0.91mmol)。将该反应混合物搅拌20min, 然后添加4-(溴甲基)苯甲酸甲酯(259mg, 1.13mmol), 且在70℃下, 在Ar(g)下持续搅拌1h。然后将反应混合物倾入去矿物质水(100mL)中且用EtOAc (3×50mL) 萃取。合并有机相, 经Na₂SO₄干燥, 过滤且随后在真空下浓缩。通过用EtOAc/己烷(3:7)的快速色谱纯化所得的残余物以提供呈浅黄色固体状的4-((苯并[d]噁唑-2-基(5-氟吡啶-2-基)氨基)甲基)苯甲酸甲酯(4) (144mg, 43%)。

[0325] LCMS (ES): 测定值378.1 [M+H]⁺。

[0326] 如下制备NH₂OH在MeOH中的新制溶液: [在0℃, 将含KOH (1.07g, 19.0mmol)的MeOH (15mL)添加至含NH₂OH·HCl (1.33g, 19.0mmol)的MeOH (15mL)中]。该反应混合物在0℃搅拌20min, 然后过滤去除盐类; 然后将其添加至4-((苯并[d]噁唑-2-基(5-氟吡啶-2-基)氨基)甲基)苯甲酸甲酯(4) (144mg, 0.38mmol), 随后添加至溶于MeOH (5mL)中的KOH (214mg,

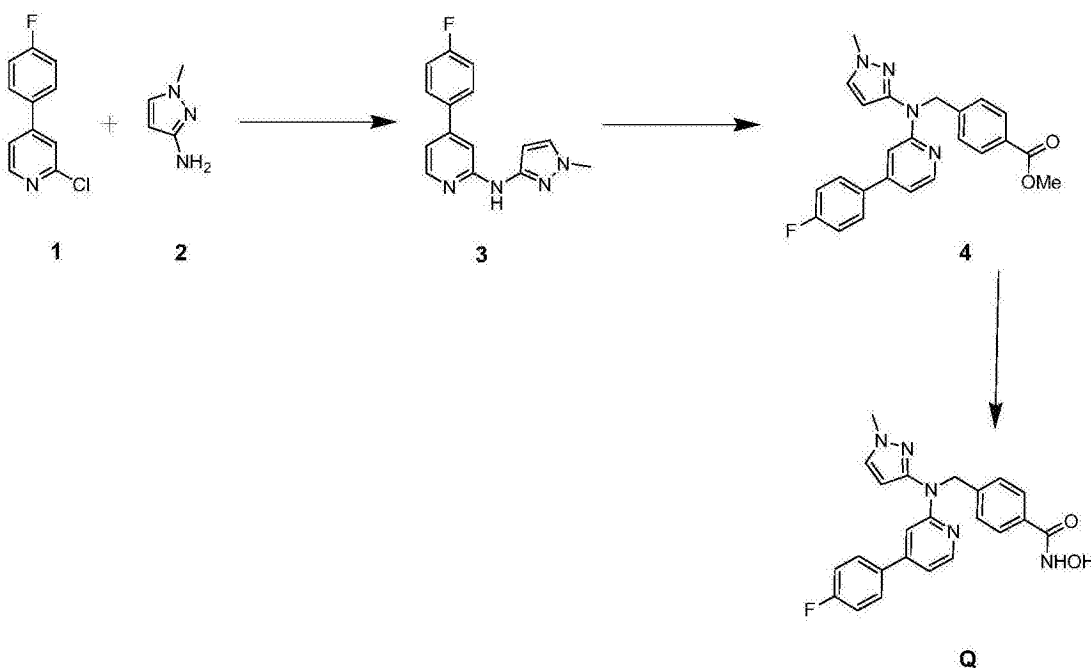
3.8mmol)。将该反应混合物在室温搅拌21h,然后在真空下浓缩,倾入盐水/H₂O (30mL/70mL)中且用CH₂Cl₂ (3×100mL) 萃取。合并有机相,经Na₂SO₄干燥,过滤且随后在真空下浓缩。通过用MeOH/CH₂Cl₂ (1:9) 的快速色谱纯化所得的残余物,以提供呈橙色固体状的4-((苯并[d]噁唑-2-基(5-氟吡啶-2-基)氨基)甲基)-N-羟基苯甲酰胺,即,实例P (30mg, 20%)。

[0327] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) , δ_Hppm: 11.13 (br. s, 1H) , 9.01 (br. s. , 1H) , 8.41 (d, J=3.1Hz, 1H) , 8.25 (dd, J=9.2, 3.8Hz, 1H) , 7.89 (ddd, J=9.2, 8.1, 3.1Hz, 1H) , 7.66 (d, J=8.3Hz, 2H) , 7.47-7.54 (m, 2H) , 7.41 (d, J=8.2Hz, 2H) , 7.26 (td, J=7.7, 1.1Hz, 1H) , 7.13-7.20 (m, 1H) , 5.54 (s, 2H) 。

[0328] LCMS (ES) : 测定值379.1 [M+H]⁺。

[0329] 实例Q

[0330] 4-(((4-(4-氟苯基)吡啶-2-基)(1-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)甲基)-N-羟基苯甲酰胺



[0331]

[0332] 在干燥的1,4-二噁烷 (15mL) 中合并2-氯-4-(4-氟苯基)吡啶 (1) (1.0g, 4.8mmol)、1-甲基-1H-吡唑-3-胺 (2) (470mg, 4.8mmol)、4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽 (0.28g, 0.48mmol) 及Cs₂CO₃ (2.35g, 7.24mmol)。该反应混合物用N₂ (g) 脱气且在真空下放置10min。然后添加Pd₂(dba)₃ (0.22g, 0.24mmol), 且将所得的反应混合物在90℃加热30h。然后将其倾入去矿物质水 (200mL) 中且用EtOAc (3×100mL) 萃取。合并有机相,经Na₂SO₄干燥,过滤且随后在真空下浓缩。通过用EtOAc/己烷 (1:1) 的快速色谱纯化所得的残余物以提供呈黄色固体状的4-(4-氟苯基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)吡啶-2-胺 (3) (1.0g, 71%)。

[0333] LCMS (ES) : 测定值269.1 [M+H]⁺。

[0334] 在Ar (g) 下,在5℃下向含4-(4-氟苯基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)吡啶-2-胺 (3) (250mg, 0.93mmol) 的DMF (10mL) 中分批添加NaH (60%) (37mg, 0.93mmol)。将该反应混合物搅拌20min,然后添加4-(溴甲基)苯甲酸甲酯 (277mg, 1.2mmol), 且在70℃下,于Ar (g) 下避光持续搅拌1h。然后将该反应混合物倾入去矿物质水 (100mL) 中且用EtOAc (3×50mL) 萃取。合并有机相,经Na₂SO₄干燥,过滤且随后在真空下浓缩。通过用EtOAc/己烷 (3:7) 的快速色谱纯

化所得的残余物以提供呈浅黄色固体状的4-(((4-(4-氟苯基)吡啶-2-基)(1-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)甲基)苯甲酸甲酯(4)(267mg,68%)。

[0335] LCMS(ES):测定值417.4[M+H]⁺。

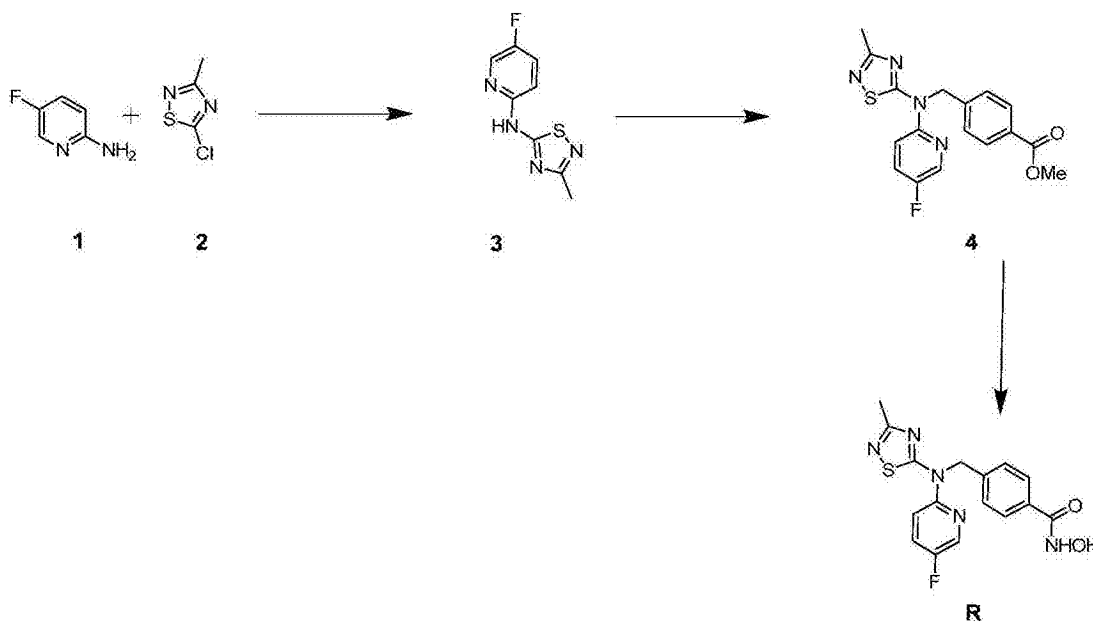
[0336] 如下制备NH₂OH在MeOH中的新制溶液:[在0℃,将含KOH(1.79g,32.0mmol)的MeOH(15mL)添加至含NH₂OH·HCl(2.23g,32.0mmol)的MeOH(15mL)中]。该反应混合物在0℃搅拌20min,然后过滤去除盐类;然后将其添加至4-(((4-(4-氟苯基)吡啶-2-基)(1-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)甲基)苯甲酸甲酯(4)(267mg,0.64mmol),随后添加至溶于MeOH(10mL)中的KOH(359mg,6.41mmol)。将反应混合物在室温搅拌21h,然后在真空下浓缩,倾入盐水/H₂O(30mL/70mL)中且用CH₂Cl₂(3×100mL)萃取。合并有机相,经Na₂SO₄干燥,过滤且随后在真空下浓缩。通过用MeOH/CH₂Cl₂(1:9)的快速色谱纯化所得的残余物,至呈灰白色固体状的4-(((4-(4-氟苯基)吡啶-2-基)(1-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)甲基)-N-羟基苯甲酰胺,即,实例Q(30mg,11%)。

[0337] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆),δ_Hppm:11.11(br.s,1H),9.00(br.s,1H),8.19(d,J=5.3Hz,1H),7.59-7.71(m,5H),7.24-7.39(m,5H),6.98-7.05(m,1H),6.26(d,J=2.2Hz,1H),5.30(s,2H),3.74-3.79(m,3H)。

[0338] LCMS(ES):测定值418.2[M+H]⁺。

[0339] 实例R

[0340] 4-(((5-氟吡啶-2-基)(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)氨基)甲基)-N-羟基苯甲酰胺



[0341]

[0342] 在干燥的1,4-二噁烷(15mL)中合并5-氟吡啶-2-胺(1)(1.0g,8.9mmol)、5-氯-3-甲基-1,2,4-噻二唑(2)(1.19g,8.9mmol)、4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(0.52g,0.89mmol)及Cs₂CO₃(4.35g,13.3mmol)。该反应混合物用N₂(g)脱气且在真空下放置10min。然后添加Pd₂(dba)₃(0.41g,0.44mmol),且将所得的反应混合物在90℃加热30h。然后将该反应混合物倾入去矿物水(200mL)中且用EtOAc(3×100mL)萃取。合并有机相,经Na₂SO₄干燥,过滤且随后在真空下浓缩。通过用EtOAc/己烷(3:7)的快速色谱纯化所得的残余物以提供呈黄色固体状的N-(5-氟吡啶-2-基)-3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-胺(3)(1.2g,67%)。

[0343] LCMS (ES): 测定值211.1 [M+H]⁺。

[0344] 在Ar (g) 下, 在5℃下向含N-(5-氟吡啶-2-基)-3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-胺 (3) (300mg, 1.42mmol) 的DMF (7mL) 中分批添加NaH (60%) (59mg, 1.49mmol)。将该反应混合物搅拌20min, 然后添加4-(溴甲基) 苯甲酸甲酯 (425mg, 1.85mmol), 且在70℃下, 于Ar (g) 下避光持续搅拌1h。然后将该反应混合物倾入去矿物质水 (100mL) 中且用EtOAc (3×50mL) 萃取。合并有机相, 经Na₂SO₄干燥, 过滤且随后在真空下浓缩。通过用EtOAc/己烷 (3:7) 的快速色谱纯化残余物以提供呈黄色固体状的4-(((5-氟吡啶-2-基) (3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基) 氨基) 甲基) 苯甲酸甲酯 (4) (480mg, 90%)。

[0345] LCMS (ES): 测定值359.3 [M+H]⁺。

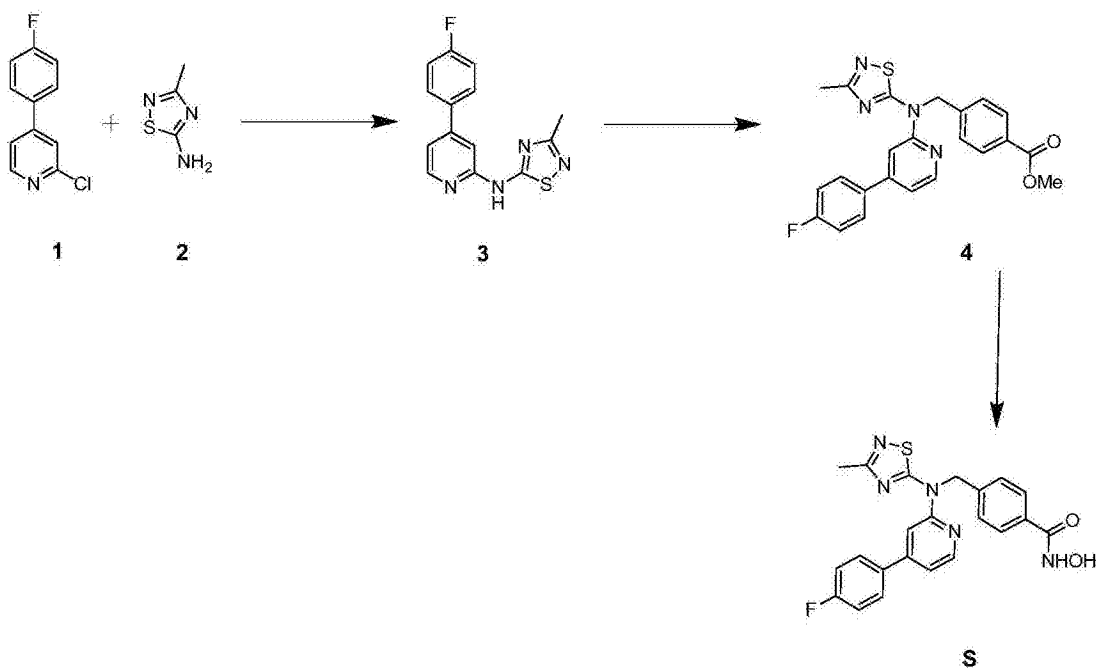
[0346] 如下制备NH₂OH在MeOH中的新制溶液: [在0℃, 将含KOH (4.63g, 67.0mmol) 的MeOH (20mL) 添加至含NH₂OH·HCl (3.76g, 67.0mmol) 的MeOH (20mL) 中]。该反应混合物在0℃搅拌20min, 然后过滤去除盐类; 然后将其添加至4-(((5-氟吡啶-2-基) (3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基) 氨基) 甲基) 苯甲酸甲酯 (4) (480mg, 1.3mmol), 随后添加至溶于MeOH (10mL) 中的KOH (750mg, 1.3mmol)。将该反应混合物在室温搅拌21h, 然后在真空下浓缩, 倾入盐水/H₂O (30mL/70mL) 中且用CH₂Cl₂ (3×100mL) 萃取。合并有机相, 经Na₂SO₄干燥, 过滤且随后在真空下浓缩。通过用MeOH/CH₂Cl₂ (1:9) 的快速色谱纯化所得的残余物, 以提供呈橙色固体状的4-(((5-氟吡啶-2-基) (3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基) 氨基) 甲基) -N-羟基苯甲酰胺, 即, 实例R (90mg, 19%)。

[0347] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆), δ_Hppm: 11.16 (br. s., 1H), 9.03 (br. s., 1H), 8.60 (d, J=2.9Hz, 1H), 7.86 (td, J=8.7, 2.8Hz, 1H), 7.64-7.76 (m, 2H), 7.19-7.34 (m, 3H), 5.77 (s, 2H), 2.39 (s, 3H)。

[0348] LCMS (ES): 测定值359.8 [M+H]⁺。

[0349] 实例S

[0350] 4-(((4-(4-氟苯基) 吡啶-2-基) (3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基) 氨基) 甲基) -N-羟基苯甲酰胺



[0351]

[0352] 在干燥的1,4-二噁烷(15mL)中合并2-氯-4-(4-氟苯基)吡啶(1)(1.0g,4.8mmol)、3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-胺(2)(0.56g,4.8mmol)、4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(0.279g,0.48mmol)及Cs₂CO₃(2.35g,7.24mmol)。该反应混合物用N₂(g)脱气且在真空下放置10min。然后添加Pd₂(dba)₃(0.22g,0.24mmol),且将所得的反应混合物在90℃加热30h。然后将其倾入去矿物水(200mL)中且用EtOAc(3×100mL)萃取。合并有机相,经Na₂SO₄干燥,过滤且随后在真空下浓缩。通过用EtOAc/己烷(1:1)的快速色谱纯化所得的残余物以提供呈黄色固体状的N-(4-(4-氟苯基)吡啶-2-基)-3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-胺(3)(1.1g,80%)。

[0353] LCMS(ES):测定值287.1[M+H]⁺。

[0354] 在Ar(g)下,在5℃下向含N-(4-(4-氟苯基)吡啶-2-基)-3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-胺(3)(300mg,1.05mmol)的DMF(10mL)中分批添加NaH(60%)(42mg,1.05mmol)。将该反应混合物搅拌20min,然后添加4-(溴甲基)苯甲酸甲酯(312mg,1.36mmol),且在70℃下,在Ar(g)下持续搅拌1h。然后将该反应混合物倾入去矿物水(100mL)中且用EtOAc(3×50mL)萃取。合并有机相,经Na₂SO₄干燥,过滤且随后在真空下浓缩。通过用EtOAc/己烷(3:7)的快速色谱纯化所得的残余物以提供呈黄色固体状的4-(((4-(4-氟苯基)吡啶-2-基)(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)氨基)甲基)苯甲酸甲酯(4)(325mg,74%)。

[0355] LCMS(ES):测定值421.1[M+H]⁺。

[0356] 如下制备NH₂OH在MeOH中的新制溶液:[在0℃,将含KOH(1.96g,35mmol)的MeOH(10mL)添加至含NH₂OH·HCl(2.43g,35mmol)的MeOH(10mL)中]。该反应混合物在0℃搅拌20min,然后过滤去除盐类;然后将其添加至4-(((4-(4-氟苯基)吡啶-2-基)(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)氨基)甲基)苯甲酸甲酯(4)(319mg,0.69mmol),随后添加至溶于MeOH(10mL)中的KOH(392mg,7.0mmol)。将该反应混合物在室温搅拌21h,然后在真空下浓缩,倾入盐水/H₂O(30mL/70mL)中且用CH₂Cl₂(3×100mL)萃取。合并有机相,经Na₂SO₄干燥,过滤且随后在真空下浓缩。通过用MeOH/CH₂Cl₂(1:9)的快速色谱纯化所得的残余物,以提供呈灰白色固体状的4-(((4-(4-氟苯基)吡啶-2-基)(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)氨基)甲基)-N-羟基苯甲酰胺,即,实例S(58mg,19%)。

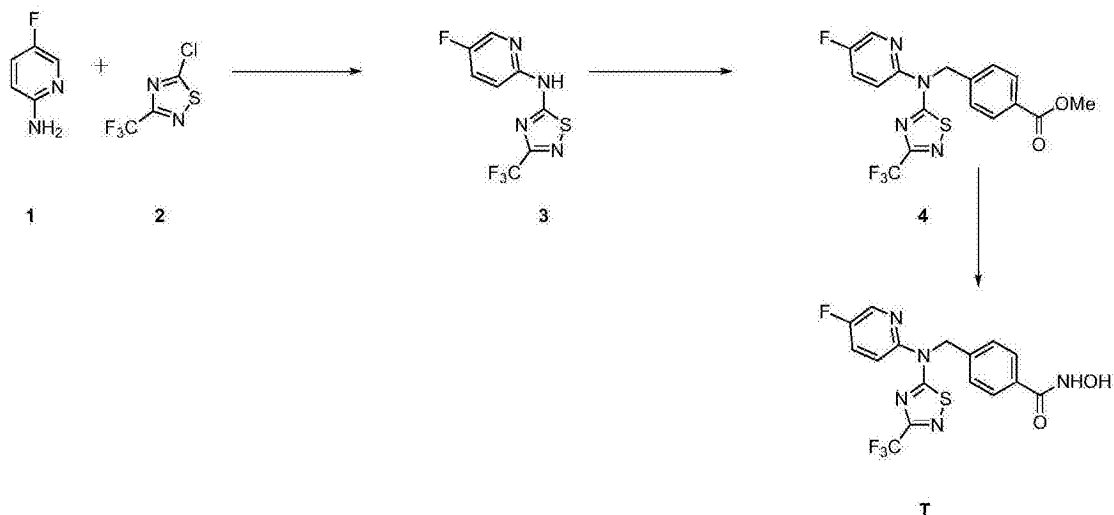
[0357] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆),δ_Hppm:11.13(br.s.,1H),9.02(br.s.,1H),8.59(d,J=5.3Hz,1H),7.82(dd,J=8.7,5.3Hz,2H),7.67(d,J=8.2Hz,2H),7.43-7.51(m,2H),7.27-7.40(m,4H),5.92(s,2H),2.40(s,3H)。

[0358] LCMS(ES):测定值436.4[M+H]⁺。

[0359] 实例T

[0360] 4-(((5-氟吡啶-2-基)(3-(三氟甲基)-1,2,4-噻二唑-5-基)氨基)甲基)-N-羟基苯甲酰胺

[0361]



[0362] 在干燥的1,4-二噁烷(15mL)中合并5-氟吡啶-2-胺(1)(1.0g,8.9mmol)、5-氯-3-(三氟甲基)-1,2,4-噻二唑(2)(1.68g,8.9mmol)、4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(0.52g,0.89mmol)及 Cs_2CO_3 (4.35g,13.3mmol)。该反应混合物用 N_2 (g)脱气且在真空下放置10min。然后添加 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.41g,0.44mmol),且将所得的反应混合物在90℃加热30h。然后将其倾入去矿物水(200mL)中且用EtOAc(3×100mL)萃取。合并有机相,经 Na_2SO_4 干燥,过滤且随后在真空下浓缩。通过用EtOAc/己烷(3:7)的快速色谱纯化所得的残余物以提供呈黄色固体状的N-(5-氟吡啶-2-基)-3-(三氟甲基)-1,2,4-噻二唑-5-胺(3)(900mg,38%)。

[0363] LCMS(ES):测定值265.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0364] 在Ar(g)下,在5℃下向含N-(5-氟吡啶-2-基)-3-(三氟甲基)-1,2,4-噻二唑-5-胺(3)(400mg,1.51mmol)的DMF(10mL)中分批添加NaH(60%)(61mg,1.51mmol)。将该反应混合物搅拌20min,然后添加4-(溴甲基)苯甲酸甲酯(451mg,1.85mmol),且在70℃下,于Ar(g)下避光持续搅拌1h。然后将该反应混合物倾入去矿物水(100mL)中且用EtOAc(3×50mL)萃取。合并有机相,经 Na_2SO_4 干燥,过滤且随后在真空下浓缩。通过用EtOAc/己烷(3:7)的快速色谱纯化所得的残余物以提供呈黄色固体状的4-((5-氟吡啶-2-基)(3-(三氟甲基)-1,2,4-噻二唑-5-基)氨基)甲基)苯甲酸甲酯(3)(535mg,82%)。

[0365] LCMS(ES):测定值413.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0366] 如下制备 NH_2OH 在MeOH中的新制溶液:[在0℃,将含KOH(3.63g,64.0mmol)的MeOH(20mL)添加至含 $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (4.47g,64.0mmol)的MeOH(20mL)中]。该反应混合物在0℃搅拌20min,然后过滤去除盐类;然后将其添加至4-((5-氟吡啶-2-基)(3-(三氟甲基)-1,2,4-噻二唑-5-基)氨基)甲基)苯甲酸甲酯(3)(535mg,1.2mmol),随后添加至溶于MeOH(10mL)中的KOH(720mg,13.0mmol)。将该反应混合物在室温搅拌21h,然后在真空下浓缩,倾入盐水/ H_2O (30mL/70mL)中且用 CH_2Cl_2 (3×100mL)萃取。合并有机相,经 Na_2SO_4 干燥,过滤且随后在真空下浓缩。通过用MeOH/ CH_2Cl_2 (1:9)的快速色谱纯化所得的残余物,以提供呈橙色固体状的4-((5-氟吡啶-2-基)(3-(三氟甲基)-1,2,4-噻二唑-5-基)氨基)甲基)-N-羟基苯甲酰胺,即,实例T(90mg,17%)。

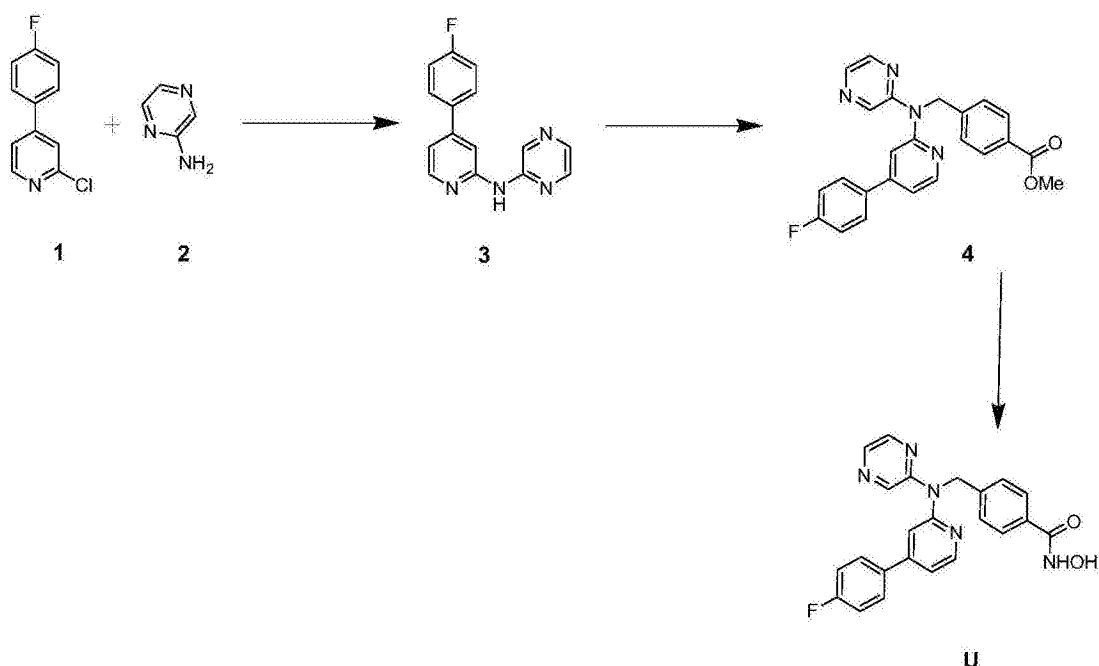
[0367] ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6), δ_{H} ppm:11.18(br.s.,1H),9.06(br.s.,1H),8.73(d,J=2.7Hz,1H),7.97(td,J=8.6,2.6Hz,1H),7.69(d,J=8.2Hz,2H),7.46(dd,J=9.0,2.8Hz,

1H), 7.31 (d, J=7.8Hz, 2H), 5.80 (br.s., 2H), 5.72-5.87 (m, 1H)。

[0368] LCMS (ES): 测定值414.3 [M+H]⁺。

[0369] 实例U

[0370] 4-(((4-(4-氟苯基)吡啶-2-基)(吡嗪-2-基)氨基)甲基)-N-羟基苯甲酰胺



[0371]

[0372] 在Ar(g)下,在5℃下向含N-(4-(4-氟苯基)吡啶-2-基)吡嗪-2-胺(3)(使用如同上述实施例的条件而制备)(300mg,1.13mmol)的DMF(10mL)中分批添加NaH(60%)(47mg,1.19mmol)。将该反应混合物搅拌20min,然后添加4-(溴甲基)苯甲酸甲酯(337mg,1.47mmol),且在70℃下,在Ar(g)下持续搅拌1h。然后将该反应混合物倾入去矿物质水(100mL)中且用EtOAc(3×50mL)萃取。合并有机相,经Na₂SO₄干燥,过滤且随后在真空下浓缩。通过用EtOAc/己烷(3:7)的快速色谱纯化所得的残余物以提供呈黄色固体状的4-(((4-(4-氟苯基)吡啶-2-基)(吡嗪-2-基)氨基)甲基)苯甲酸甲酯(4)(220mg,46%)。

[0373] LCMS (ES): 测定值414.4 [M+H]⁺。

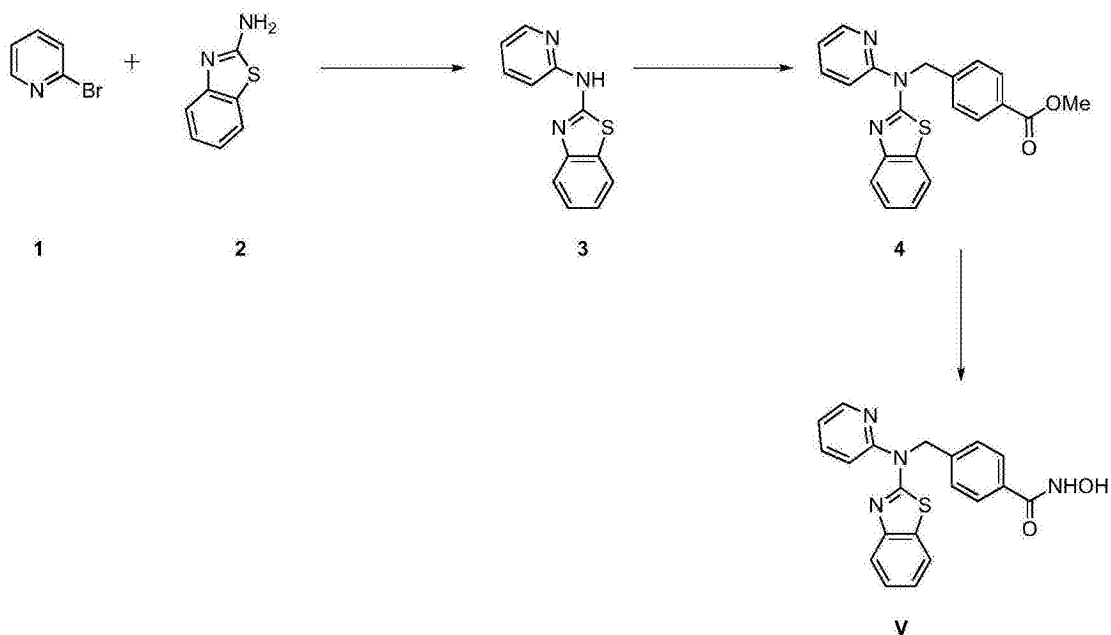
[0374] 如下制备NH₂OH在MeOH中的新制溶液:[在0℃,将含KOH(1.49g,26.9mmol)的MeOH(10mL)添加至含NH₂OH·HCl(1.86g,26.9mmol)的MeOH(10mL)中]。该反应混合物在0℃搅拌20min,然后过滤去除盐类;然后将其添加至4-(((4-(4-氟苯基)吡啶-2-基)(吡嗪-2-基)氨基)甲基)苯甲酸甲酯(4)(220mg,0.53mmol),随后添加至溶于MeOH(10mL)中的KOH(298mg,5.3mmol)。将该反应混合在物室温搅拌21h,然后在真空下浓缩,倾入盐水/H₂O(30mL/70mL)中且用CH₂Cl₂(3×100mL)萃取。合并有机相,经Na₂SO₄干燥,过滤且随后在真空下浓缩。通过用MeOH/CH₂Cl₂(1:9)的快速色谱纯化所得的残余物,以提供呈灰白色固体状的4-(((4-(4-氟苯基)吡啶-2-基)(吡嗪-2-基)氨基)甲基)-N-羟基苯甲酰胺,即,实例U(35mg,16%)。

[0375] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆),δ_Hppm:11.10(br.s.,1H),8.99(br.s.,1H),8.69(d,J=1.4Hz,1H),8.36(d,J=5.3Hz,1H),8.28(dd,J=2.7,1.5Hz,1H),8.11(d,J=2.7Hz,1H),7.76-7.86(m,2H),7.64(d,J=8.4Hz,2H),7.42(d,J=8.2Hz,2H),7.38(dd,J=5.3,1.4Hz,1H),7.34(t,J=8.9Hz,2H),5.53(s,2H)。

[0376] LCMS (ES): 测定值416.1 [M+H]⁺。

[0377] 实例V

[0378] 4-((苯并[d]噻唑-2-基(吡啶-2-基)氨基)甲基)-N-羟基苯甲酰胺



[0379]

[0380] 在Ar(g)下,在5℃下向含N-(吡啶-2-基)苯并[d]噻唑-2-胺(3)(使用如同上述实例的条件制备)(430mg,1.8mmol)的DMF(10mL)中的分批添加NaH(60%)(75mg,1.8mmol)。将该反应混合物搅拌20min,然后添加4-(溴甲基)苯甲酸甲酯(563mg,2.4mmol),且在70℃下,在Ar(g)下持续搅拌1h。然后将反应混合物倾入去矿物水(100mL)中且用EtOAc(3×50mL)萃取。合并有机相,经Na₂SO₄干燥,过滤且随后在真空下浓缩。通过用EtOAc/己烷(3:7)的快速色谱纯化所得的残余物以提供呈黄色固体状的4-((苯并[d]噻唑-2-基(吡啶-2-基)氨基)甲基)苯甲酸甲酯(4)(300mg,42%)。

[0381] LCMS(ES):实测值376.1[M+H]⁺。

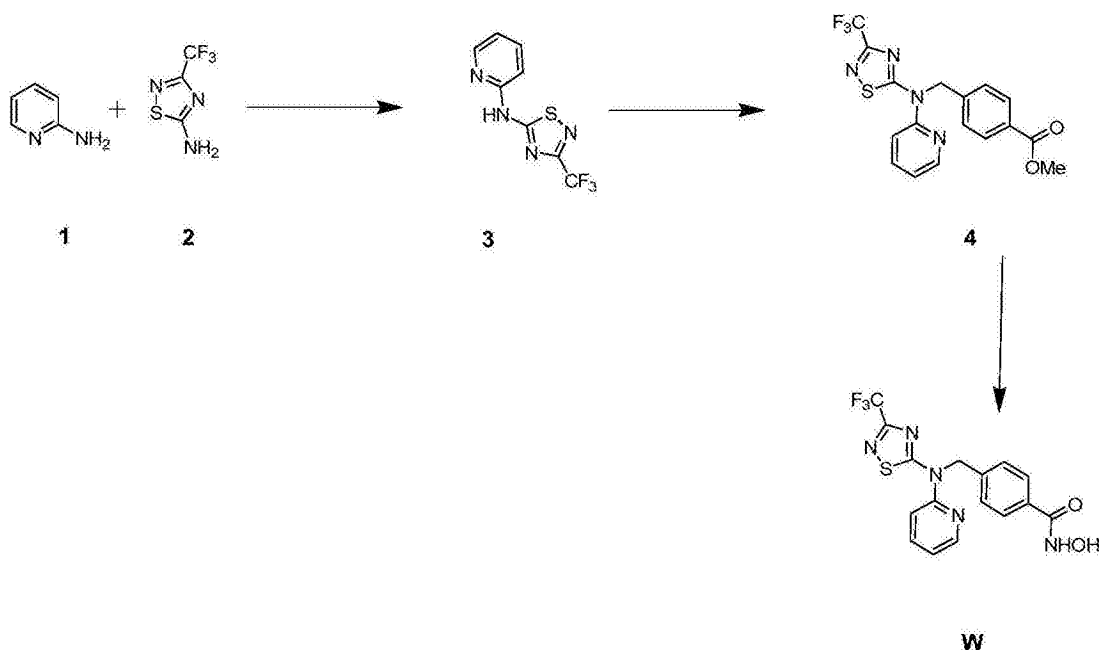
[0382] 如下制备NH₂OH在MeOH中的新制溶液:[在0℃,将含KOH(2.24g,40.0mmol)的MeOH(15mL)添加至含NH₂OH·HCl(2.78g,40.0mmol)的MeOH(15mL)中]。该反应混合物在0℃搅拌20min,然后过滤去除盐类;然后将其添加至4-((苯并[d]噻唑-2-基(吡啶-2-基)氨基)甲基)苯甲酸甲酯(4)(300mg,0.8mmol),随后添加至溶于MeOH(5mL)中的KOH(449mg,8.0mmol)。将反应混合物在室温搅拌21h,然后在真空下浓缩,倾入盐水/H₂O(30mL/70mL)中且用CH₂Cl₂(3×100mL)萃取。合并有机相,经Na₂SO₄干燥,过滤且随后在真空下浓缩。通过用MeOH/CH₂Cl₂(1:9)的快速色谱纯化所得的残余物,以提供呈浅橙色固体状的4-((苯并[d]噻唑-2-基(吡啶-2-基)氨基)甲基)-N-羟基苯甲酰胺,即,实例V(60mg,20%)。

[0383] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆),δ_Hppm:11.15(br.s,1H),8.99(br.s,1H),8.50(dd,J=4.8,1.4Hz,1H),7.93(d,J=7.6Hz,1H),7.78-7.86(m,1H),7.68(d,J=8.2Hz,2H),7.64(d,J=7.9Hz,1H),7.33-7.39(m,1H),7.21-7.31(m,3H),7.11-7.20(m,2H),5.82(s,2H)。

[0384] LCMS(ES):实测值377.1[M+H]⁺。

[0385] 实例W

[0386] N-羟基-4-((吡啶-2-基(3-(三氟甲基)-1,2,4-噻二唑-5-基)氨基)甲基)苯甲酰胺



[0387]

[0388] 在干燥的1,4-二噁烷(15mL)中合并吡啶-2-胺(1)(1.0g,10.6mmol)、5-氯-3-(三氟甲基)-1,2,4-噻二唑(2)(1.82g,10.6mmol)、4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(0.61g,1.06mmol)及 Cs_2CO_3 (5.18g,15.9mmol)。该反应混合物用 $\text{N}_2(\text{g})$ 脱气且在真空下放置10min。然后添加 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.49g,0.53mmol),且将所得的反应混合物在90℃加热30h。然后将其倾入去矿物水(200mL)中且用EtOAc(3×100mL)萃取。合并有机相,经 Na_2SO_4 干燥,过滤且随后在真空下浓缩。通过用EtOAc/己烷(1:1)的快速色谱纯化所得的残余物以提供呈黄色固体状的N-(吡啶-2-基)-3-(三氟甲基)-1,2,4-噻二唑-5-胺(3)(1.4g,57%)。

[0389] LCMS(ES):测定值247.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0390] 在Ar(g)下,在5℃下向含N-(吡啶-2-基)-3-(三氟甲基)-1,2,4-噻二唑-5-胺(3)(300mg,1.21mmol)的DMF(10mL)中分批添加NaH(60%)(49mg,1.21mmol)。将该反应混合物搅拌20min,然后添加4-(溴甲基)苯甲酸甲酯(363mg,1.58mmol),且在70℃下,于Ar(g)下避光持续搅拌1h。然后将反应混合物倾入去矿物水(100mL)中且用EtOAc(3×50mL)萃取。合并有机相,经 Na_2SO_4 干燥,过滤且随后在真空下浓缩。通过用EtOAc/己烷(3:7)的快速色谱纯化所得的残余物以提供呈黄色固体状的4-((吡啶-2-基(3-(三氟甲基)-1,2,4-噻二唑-5-基)氨基)甲基)苯甲酸甲酯(4)(450mg,90%)。

[0391] LCMS(ES):测定值395.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

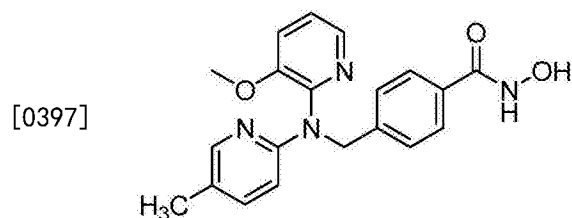
[0392] 如下制备 NH_2OH 在MeOH中的新制溶液:[在0℃,将含KOH(3.56g,63.4mmol)的MeOH(20mL)添加至含 $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (4.41g,63.4mmol)的MeOH(20mL)中]。该反应混合物在0℃搅拌20min,然后过滤去除盐类;然后将其添加至4-((吡啶-2-基(3-(三氟甲基)-1,2,4-噻二唑-5-基)氨基)甲基)苯甲酸甲酯(4)(500mg,1.2mmol),随后添加至溶于MeOH(10mL)中的KOH(712mg,12.6mmol)。将反应混合物在室温搅拌21h,然后在真空下浓缩,倾入盐水/ H_2O (30mL/70mL)中且用 CH_2Cl_2 (3×100mL)萃取。合并有机相,经 Na_2SO_4 干燥,过滤且随后在真空下浓缩。通过用MeOH/ CH_2Cl_2 (1:9)的快速色谱纯化所得的残余物,以提供呈灰白色固体状的N-羟基-4-((吡啶-2-基(3-(三氟甲基)-1,2,4-噻二唑-5-基)氨基)甲基)苯甲酰胺,即,实例W(20mg,4%)。

[0393] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) , δ_{Hppm} : 11.15 (br.s., 1H) , 9.03 (br.s., 1H) , 8.63–8.68 (m, $J=5.0, 0.9\text{Hz}$, 1H) , 7.97 (ddd, $J=8.7, 7.2, 1.8\text{Hz}$, 1H) , 7.69 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H) , 7.41 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H) , 7.32 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H) , 7.28 (dd, $J=7.0, 5.3\text{Hz}$, 1H) , 5.80 (s, 2H) 。

[0394] LCMS (ES) : 测定值 396.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0395] 实例X

[0396] N-羟基-4-(((3-甲氧基吡啶-2-基)-(5-甲基吡啶-2-基)氨基)甲基)苯甲酰胺

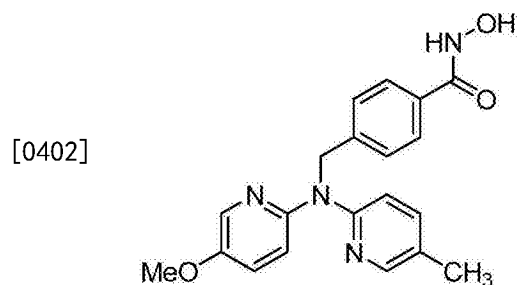


[0398] ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) , δ_{Hppm} : 7.97 (d, $J=4.9\text{Hz}$, 1H) , 7.89 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H) , 7.61 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 2H) , 7.46 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H) , 7.33 (dd, $J=8.5, 2.4\text{Hz}$, 1H) , 7.22 (dd, $J=8.2, 4.8\text{Hz}$, 1H) , 6.41 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H) , 5.31 (s, 2H) , 3.73 (s, 3H) , 2.20 (s, 3H) 。

[0399] LCMS (ES) : 测定值 365.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0400] 实例Y

[0401] N-羟基-4-(((5-甲氧基吡啶-2-基)-(5-甲基吡啶-2-基)氨基)甲基)苯甲酰胺

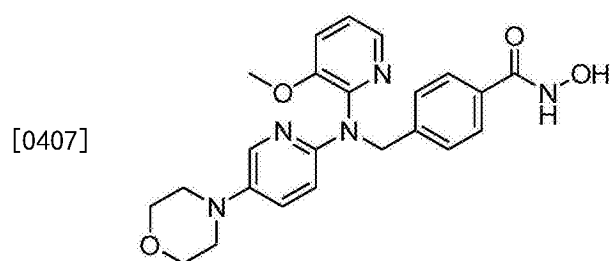


[0403] ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) , δ_{Hppm} : 7.99 (dd, $J=4.8, 2.6\text{Hz}$, 2H) , 7.62 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H) , 7.41 (dd, $J=8.2, 4.9\text{Hz}$, 3H) , 7.31 (dd, $J=9.1, 3.1\text{Hz}$, 1H) , 7.14 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H) , 6.84 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H) , 5.36 (s, 2H) , 3.83 (s, 3H) , 2.22 (s, 3H) 。

[0404] LCMS (ES) : 测定值 365.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0405] 实例Z

[0406] N-羟基-4-(((3-甲氧基吡啶-2-基)-(5-吗啉基吡啶-2-基)氨基)甲基)苯甲酰胺

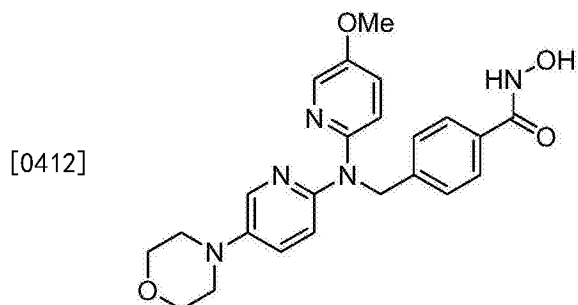


[0408] ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) , δ_{Hppm} : 7.94 (dd, $J=4.8, 1.5\text{Hz}$, 1H) , 7.78 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H) , 7.61 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H) , 7.38–7.51 (m, 3H) , 7.27 (dd, $J=9.0, 3.1\text{Hz}$, 1H) , 7.17 (dd, $J=8.1, 4.8\text{Hz}$, 1H) , 6.51 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H) , 5.31 (s, 2H) , 3.77–3.89 (m, 4H) , 3.72 (s, 3H) , 2.97–3.08 (m, 4H) 。

[0409] LCMS (ES) : 测定值436.0 [M+H]⁺。

[0410] 实例AA

[0411] N-羟基-4-(((5-甲氧基吡啶-2-基)(5-吗啉基吡啶-2-基)氨基)甲基)苯甲酰胺

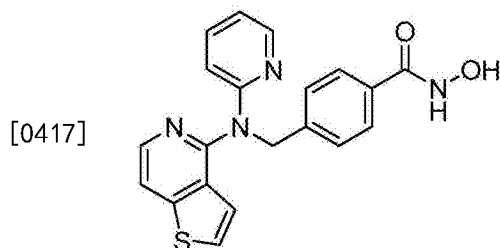


[0413] ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) , δ_Hppm: 7.88-7.95 (m, 2H) , 7.58-7.66 (m, 2H) , 7.42 (d, J = 8.0Hz, 2H) , 7.33 (dd, J = 9.0, 3.1Hz, 1H) , 7.26 (dd, J = 9.1, 3.1Hz, 1H) , 6.99 (dd, J = 9.0, 4.5Hz, 2H) , 5.34 (s, 2H) , 3.71-3.94 (m, 7H) , 3.04-3.15 (m, 4H) 。

[0414] LCMS (ES) : 测定值436.0 [M+H]⁺。

[0415] 实例BB

[0416] N-羟基-4-((吡啶-2-基(噻吩并[3,2-c]吡啶-4-基)氨基)甲基)苯甲酰胺

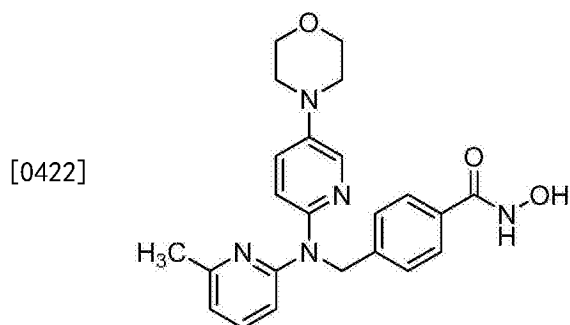


[0418] ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) , δ_Hppm: 7.97-8.10 (m, 1H) , 7.76 (dd, J = 9.3, 7.1Hz, 3H) , 7.33-7.69 (m, 5H) , 7.14 (d, J = 5.4Hz, 1H) , 6.98 (d, J = 9.1Hz, 1H) , 6.64 (t, J = 6.8Hz, 1H) , 5.56 (s, 2H) 。

[0419] LCMS (ES) : 测定值377.0 [M+H]⁺。

[0420] 实例CC

[0421] N-羟基-4-(((6-甲基吡啶-2-基)(5-吗啉基吡啶-2-基)氨基)甲基)苯甲酰胺

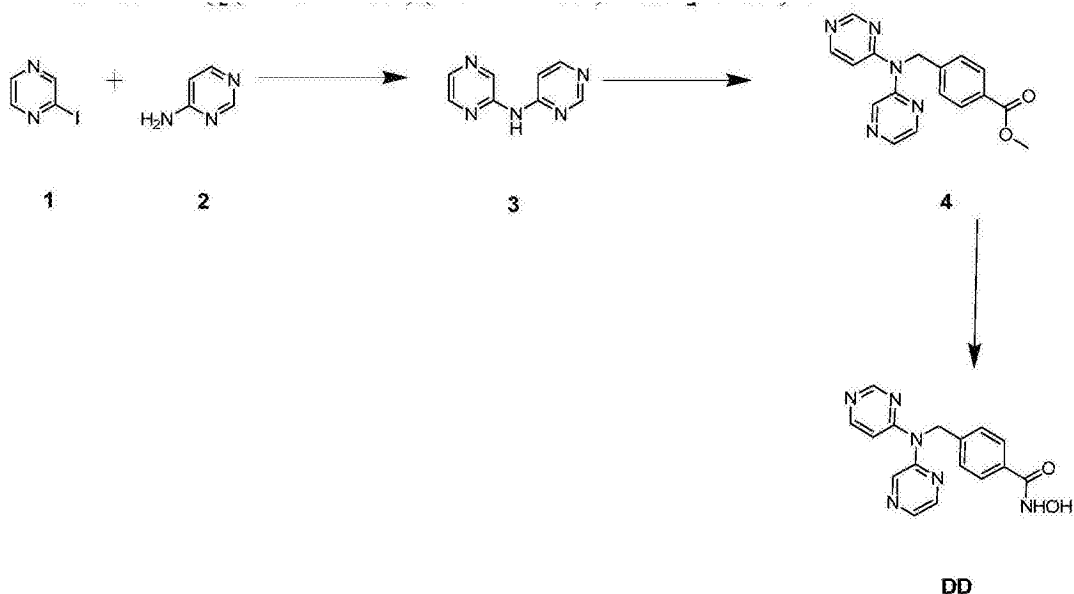


[0423] ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) , δ_Hppm: 7.99 (d, J = 3.0Hz, 1H) , 7.62 (d, J = 7.8Hz, 2H) , 7.42 (d, J = 8.1Hz, 2H) , 7.34-7.39 (m, 2H) , 7.14 (d, J = 8.9Hz, 1H) , 6.64 (dd, J = 8.1, 7.8Hz, 2H) , 5.39 (s, 2H) , 3.79-3.86 (m, 4H) , 3.14 (dd, J = 6.1, 3.6Hz, 4H) , 2.37 (s, 3H) 。

[0424] LCMS (ES) : 测定值420.0 [M+H]⁺。

[0425] 实例DD

[0426] N-羟基-4-[[[(吡嗪-2-基)(嘧啶-4-基)氨基]甲基]苯]苯甲酰胺



[0427]

[0428] 将2-碘吡嗪(1)(1.2g, 5.83mmol)、嘧啶-4-胺(2)(609mg, 6.41mmol)、 Cs_2CO_3 (3.80g, 11.65mmol)及4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(148mg, 0.26mmol)在1,4-二噁烷(15mL)中的溶液用 N_2 (g)吹扫10min。添加 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (107mg, 0.12mmol), 且将混合物加热至90℃保持3h。将反应冷却至室温且分配于水(300mL)和EtOAc(3×100mL)之间。将合并的有机物用水(50mL)清洗, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤且在真空下浓缩。通过用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (1:0-9:1)的快速柱色谱纯化残余物以产生(3)(678mg, 66%)。

[0429] ^1H NMR(500MHz, 甲醇- d_4), δ_{Hppm} : 9.06(d, $J=1.3\text{Hz}$, 1H), 8.74(s, 1H), 8.42(d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 8.34(dd, $J=2.6, 1.5\text{Hz}$, 1H), 8.19(d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 7.72(dd, $J=6.0, 1.0\text{Hz}$, 1H)。

[0430] LCMS(ES): 测定值174.0[M+H] $^+$ 。

[0431] 在 N_2 (g)下, 在5℃下向(3)(200mg, 1.15mmol)在DMF(7mL)中的溶液添加NaH(60%, 48.5mg, 1.21mmol)。将该反应混合物搅拌20min, 然后添加4-(溴甲基)苯甲酸甲酯(344mg, 1.5mmol)在DMF(3mL)中的溶液, 在70℃持续搅拌1h。将反应冷却至室温且倾入水(100mL)中。添加盐水(25mL), 且用EtOAc(2×100mL)萃取该水溶液。将合并的有机物经 Na_2SO_4 干燥, 过滤且在真空下浓缩。通过用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ (1:0-0:1)、然后用EtOAc/MeOH(1:0-4:1)的快速柱色谱进行纯化, 产生(4)(187mg, 50%)。

[0432] ^1H NMR(500MHz, 氯仿- d), δ_{Hppm} : 8.85(d, $J=1.4\text{Hz}$, 1H), 8.77-8.80(m, 1H), 8.34-8.38(m, 2H), 8.29(d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 7.95(d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.36(d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 6.91(dd, $J=6.0, 1.2\text{Hz}$, 1H), 5.49(s, 2H), 3.87(s, 3H)。

[0433] LCMS(ES): 测定值322.0[M+H] $^+$ 。

[0434] 将(4)(0.09mL, 0.58mmol)在0.85M羟胺的MeOH(10mL)中的溶液在室温下搅拌40h。在真空下去除溶剂, 且通过反相HPLC纯化残余物以产生实例DD(30mg, 15%)。

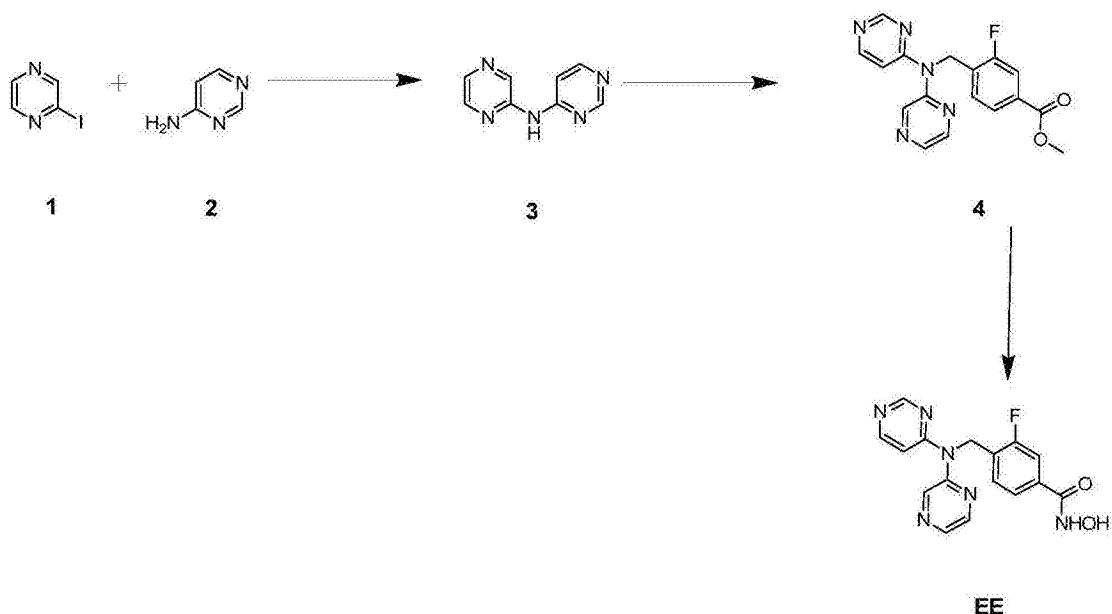
[0435] ^1H NMR(500MHz, 甲醇- d_4), δ_{Hppm} : 8.89(d, $J=1.4\text{Hz}$, 1H), 8.69(s, 1H), 8.47(dd, $J=2.5, 1.5\text{Hz}$, 1H), 8.25-8.37(m, 2H), 7.68(d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.38(d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.08

(dd, $J=6.2, 1.2\text{Hz}$, 1H), 5.51 (s, 2H)。

[0436] LCMS (ES): 测定值323.0 $[M+H]^+$ 。

[0437] 实例EE

[0438] N-羟基-3-氟-4-{[(吡嗪-2-基)(嘧啶-4-基)氨基]甲基}苯甲酰胺



[0439]

[0440] 在 N_2 (g) 下, 在 5°C 下向 (3) (200mg, 1.15mmol) 在DMF (7mL) 中的溶液添加NaH (60%, 48.5mg, 1.21mmol)。将该反应混合物搅拌20min, 然后添加4-(溴甲基)-3-氟苯甲酸甲酯 (371mg, 1.5mmol) 在DMF (3mL) 中的溶液。在 70°C 持续搅拌1h。将反应冷却至室温且倾入水 (100mL) 中。添加盐水 (25mL), 且用EtOAc ($2 \times 100\text{mL}$) 萃取该水溶液。将合并的有机物经 Na_2SO_4 干燥, 过滤且在真空下浓缩。通过用EtOAc/ CH_2Cl_2 (0:1-1:0)、然后用EtOAc/MeOH (1:0-4:1) 的快速柱色谱进行纯化, 产生 (4) (158mg, 40%)。

[0441] ^1H NMR (500MHz, 氯仿- d), δ_{Hppm} : 8.87 (d, $J=1.4\text{Hz}$, 1H), 8.76-8.78 (m, 1H), 8.36-8.40 (m, 2H), 8.31 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 7.69 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 2H), 7.30 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 6.92 (dd, $J=6.1, 1.2\text{Hz}$, 1H), 5.50 (s, 2H), 3.87 (s, 3H)。

[0442] LCMS (ES): 测定值340.0 $[M+H]^+$ 。

[0443] 将 (4) (0.08mL, 0.47mmol) 在0.85M羟胺的MeOH (10mL) 中的溶液在室温下搅拌18h。将溶剂浓缩至干燥, 且通过中性pH的反相HPLC纯化残余物以产生实例EE (25mg, 15%)。

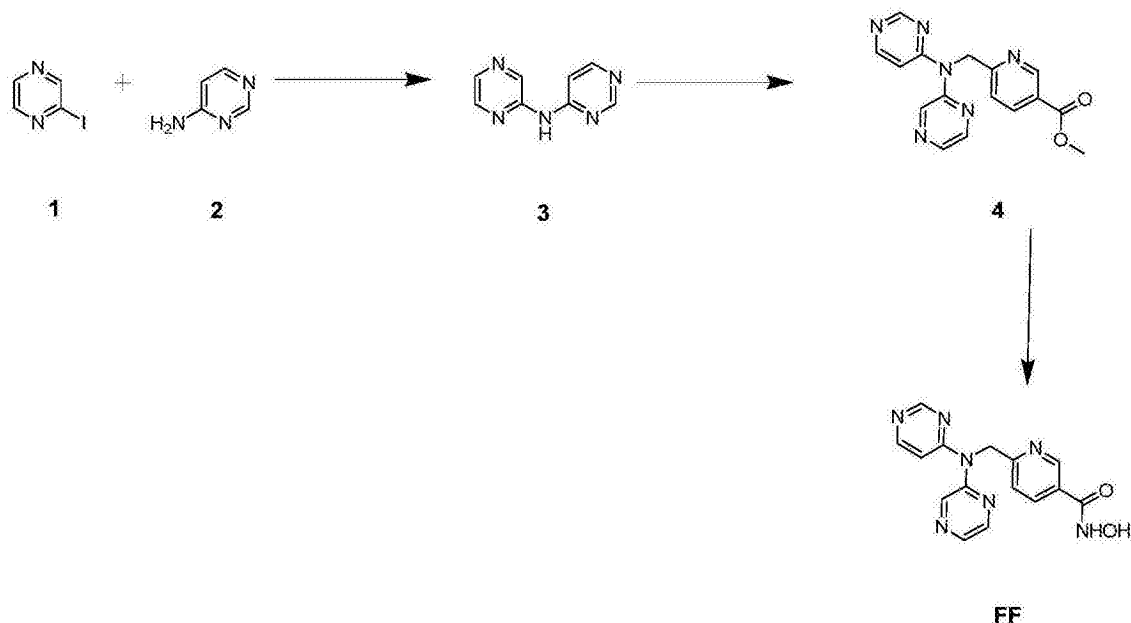
[0444] ^1H NMR (500MHz, 甲醇- d_4), δ_{Hppm} : 8.91 (d, $J=1.4\text{Hz}$, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.48 (dd, $J=2.5, 1.5\text{Hz}$, 1H), 8.31-8.38 (m, 2H), 7.43-7.50 (m, 2H), 7.35 (t, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.09 (dd, $J=6.2, 1.2\text{Hz}$, 1H), 5.53 (s, 2H)。

[0445] LCMS (ES): 测定值341.0 $[M+H]^+$ 。

[0446] 实例FF

[0447] N-羟基-6-{[(吡嗪-2-基)(嘧啶-4-基)氨基]甲基}吡啶-3-甲酰胺

[0448]



[0449] 在 N_2 (g) 下, 在 5°C 下向 (3) (200mg, 1.15mmol) 在DMF (7mL) 中的溶液添加NaH (60%, 48.5mg, 1.21mmol)。将该反应混合物搅拌20min, 然后添加6-(溴甲基)吡啶-3-羧酸甲酯 (345mg, 1.5mmol) 在DMF (3mL) 中的溶液。在 70°C 持续搅拌1h。将反应冷却至室温且倾入水 (100mL) 中。添加盐水 (25mL), 且用EtOAc ($2 \times 100\text{mL}$) 萃取该水溶液。将合并的有机物经 Na_2SO_4 干燥, 过滤且在真空下浓缩。通过用 CH_2Cl_2 /EtOAc (1:0-0:1)、然后用 CH_2Cl_2 /MeOH (1:0-4:1) 的快速柱色谱纯化残余物, 以产生 (4) (116mg, 27%)。

[0450] ^1H NMR (500MHz, 氯仿- d), δ_{Hppm} : 9.11 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 8.97 (d, $J=1.4\text{Hz}$, 1H), 8.70-8.77 (m, 1H), 8.34-8.40 (m, 2H), 8.31 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 8.18 (dd, $J=8.2, 2.1\text{Hz}$, 1H), 7.36 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.01 (dd, $J=6.1, 1.2\text{Hz}$, 1H), 5.56 (s, 2H), 3.90 (s, 3H)。

[0451] LCMS (ES): 测定值322.9 $[M+H]^+$ 。

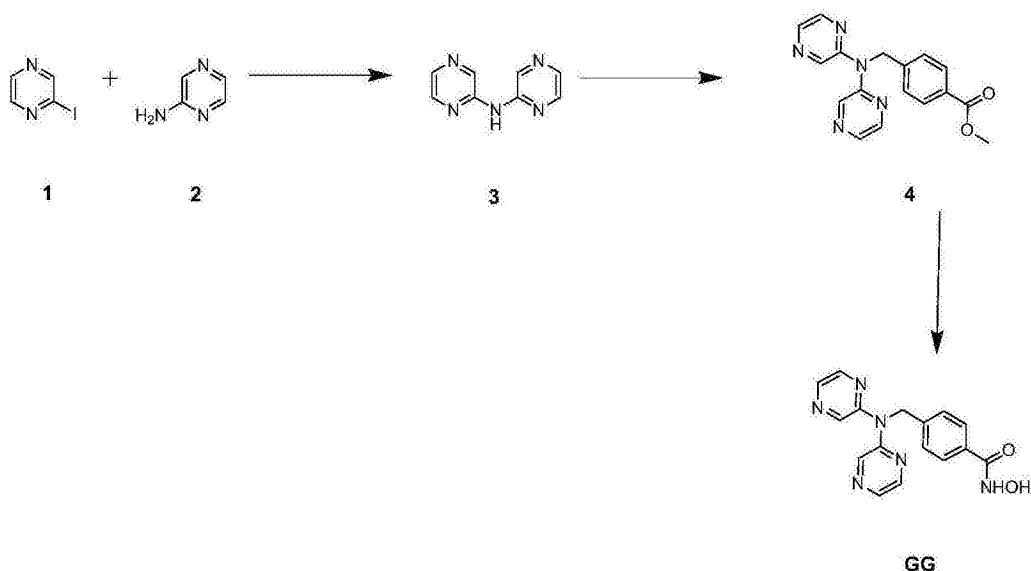
[0452] 将 (4) (0.06mL, 0.31mmol) 在0.85M羟胺的MeOH (10mL) 中的溶液在室温下搅拌18h。将该反应混合物浓缩至干燥。通过反相HPLC纯化残余物以产生实例FF (25.7mg, 26%)。

[0453] ^1H NMR (500MHz, $DMSO-d_6$), δ_{Hppm} : 8.99 (d, $J=4.9\text{Hz}$, 1H), 8.64-8.76 (m, 2H), 8.32-8.51 (m, 3H), 7.82-7.93 (m, 1H), 7.03-7.30 (m, 2H), 5.45 (m, 2H)。

[0454] LCMS (ES): 测定值324.1 $[M+H]^+$ 。

[0455] 实例GG

[0456] 4-{[双(吡嗪-2-基)氨基]甲基}-N-羟基苯甲酰胺



[0457]

[0458] 将2-碘吡啶(1) (1.2g, 5.83mmol)、吡啶-2-胺(2) (609mg, 6.4mmol)、 Cs_2CO_3 (3.80g, 11.7mmol) 及4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(148mg, 0.26mmol) 在二噁烷(25mL) 中的溶液用 N_2 (g) 吹扫10min。添加 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (107mg, 0.12mmol), 且将混合物加热至90℃保持3h。将反应冷却至室温且倾入水(200mL) 中, 用EtOAc (2×150mL) 和 CH_2Cl_2 -IPA (150mL, 4:1) 萃取。将合并的有机物经 Na_2SO_4 干燥, 过滤且在真空下浓缩。用庚烷/EtOAc (4:1-0:1)、然后用EtOAc/MeOH (1:0-3:1) 的快速柱色谱产生呈灰白色固体状的(3) (210mg, 51%)。

[0459] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) , δ_{Hppm} : 8.99 (d, $J=1.4\text{Hz}$, 2H) , 8.30 (dd, $J=2.6, 1.5\text{Hz}$, 2H) , 8.11 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 2H) 。

[0460] LCMS (ES) : 测定值174.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0461] 在 N_2 (g) 下, 在5℃下向(3) (200mg, 1.15mmol) 在DMF (7mL) 中的溶液添加NaH (60%, 48.5mg, 1.21mmol)。将该反应混合物搅拌20min, 然后添加4-(溴甲基) 苯甲酸甲酯(344mg, 1.5mmol) 在DMF (3mL) 中的溶液。在70℃持续搅拌1h。将反应冷却至室温且倾入水(100mL) 中。添加盐水(25mL) 且用EtOAc (2×100mL) 萃取。将合并的有机物经 Na_2SO_4 干燥, 过滤且在真空下浓缩。通过用 CH_2Cl_2 /EtOAc (1:0-0:1)、然后用EtOAc/MeOH (1:0-4:1) 的快速柱色谱纯化残余物, 以产生(4) (196mg, 53%)。

[0462] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) , δ_{Hppm} : 8.59-8.65 (m, 2H) , 8.23-8.26 (m, 2H) , 8.16 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 2H) , 7.94 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H) , 7.38 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H) , 5.50 (s, 2H) , 3.86 (s, 3H) 。

[0463] LCMS (ES) : 测定值321.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

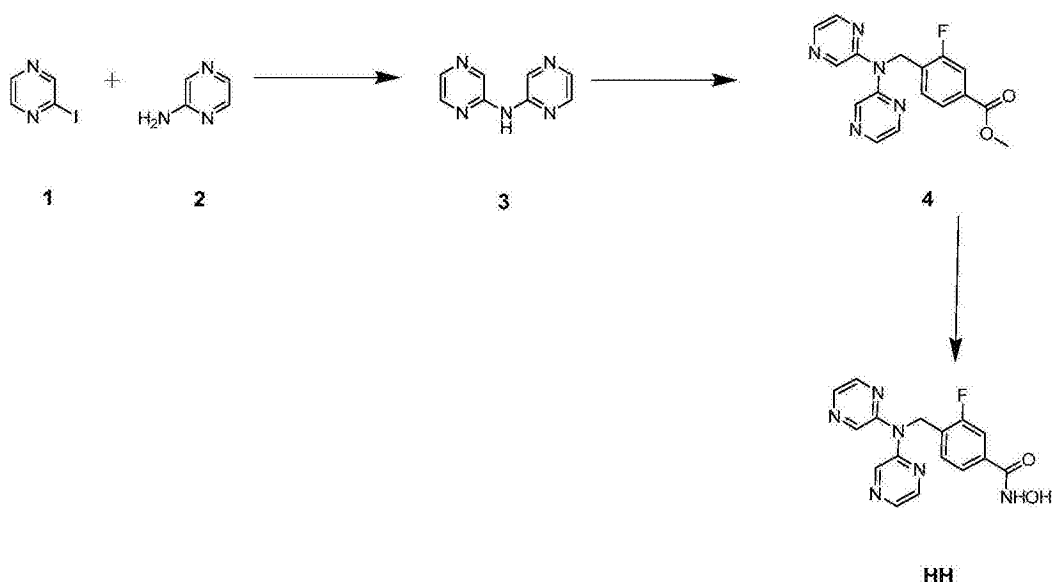
[0464] 将(4) (0.09mL, 0.61mmol) 在0.85M羟胺的MeOH (10mL) 中的溶液在室温下搅拌72h。将溶剂浓缩至干燥且通过反相HPLC纯化残余物以产生实例GG (23mg, 12%)。

[0465] ^1H NMR (500MHz, 甲醇-d₄) , δ_{Hppm} : 8.66 (d, $J=1.3\text{Hz}$, 2H) , 8.28-8.36 (m, 2H) , 8.16 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 2H) , 7.67 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H) , 7.45 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H) , 5.56 (s, 2H) 。

[0466] LCMS (ES) : 测定值323.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0467] 实例HH

[0468] 4-{{[双(吡啶-2-基)氨基]甲基}-3-氟-N-羟基苯甲酰胺



[0469]

[0470] 在 N_2 (g)下,在5℃下向(3)(200mg,1.15mmol)在DMF(7mL)中的溶液添加NaH(60%,49mg,1.21mmol)。将该反应混合物搅拌20min,然后添加4-(溴甲基)-3-氟苯甲酸甲酯(371mg,1.5mmol)在DMF(3mL)中的溶液。在70℃持续搅拌1h。将反应冷却至室温且倾入水(100mL)中。添加盐水(25mL),且用EtOAc(2×100mL)萃取该水溶液。将合并的有机物经 Na_2SO_4 干燥,过滤且在真空下浓缩。通过用 CH_2Cl_2 /EtOAc(1:0-0:1)、然后用EtOAc/MeOH(1:0-4:1)的快速柱色谱纯化,产生(4)(195mg,50%)。

[0471] 1H NMR(500MHz,氯仿-d) δ_{Hppm} :8.65(d, $J=1.4$ Hz,2H),8.25(dd, $J=2.5,1.5$ Hz,2H),8.18(d, $J=2.6$ Hz,2H),7.65-7.72(m,2H),7.31(t, $J=7.8$ Hz,1H),5.53(s,2H),3.87(s,3H)。

[0472] LCMS(ES):测定值339.9[M+H] $^+$ 。

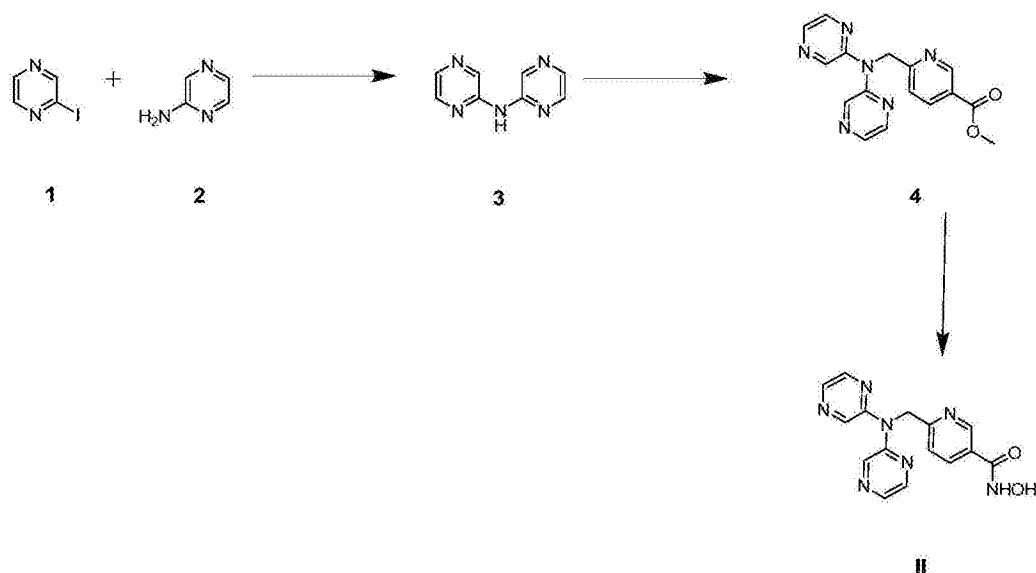
[0473] 将(4)(0.09mL,0.57mmol)在0.85M羟胺的MeOH(10mL)中的溶液在室温下搅拌18h。将溶剂在真空下浓缩且通过反相HPLC纯化残余物以产生实例HH(81mg,41%)。

[0474] 1H NMR(500MHz,DMSO-d $_6$) δ_{Hppm} :8.76(d, $J=1.4$ Hz,2H),8.34(dd, $J=2.5,1.5$ Hz,2H),8.25(d, $J=2.6$ Hz,2H),7.51(dd, $J=11.1,1.3$ Hz,1H),7.45(dd, $J=8.0,1.4$ Hz,1H),7.34(t, $J=7.8$ Hz,1H),5.50(s,2H)。

[0475] LCMS(ES):测定值341.1[M+H] $^+$ 。

[0476] 实例II

[0477] 6-{[双(吡嗪-2-基)氨基]甲基}-N-羟基吡啶-3-甲酰胺



[0478]

[0479] 在 N_2 (g) 下, 在 5°C 下向 (3) (200mg, 1.15mmol) 在DMF (7mL) 中的溶液添加NaH (60%, 48.5mg, 1.21mmol)。将该反应混合物搅拌20min, 然后添加6-(溴甲基)吡啶-3-羧酸甲酯 (345mg, 1.5mmol) 在DMF (3mL) 中的溶液。在 70°C 持续搅拌1h。将反应冷却至室温且倾入水 (100mL) 中。添加盐水 (25mL), 且用EtOAc ($2 \times 100\text{mL}$) 萃取该水溶液。将合并的有机物经 Na_2SO_4 干燥, 过滤且在真空下浓缩。通过用 CH_2Cl_2 /EtOAc (1:0-0:1)、然后用EtOAc/MeOH (1:0-4:1) 的快速柱色谱纯化残余物以产生 (4) (129mg, 35%)。

[0480] ^1H NMR (500MHz, 氯仿- d), δ_{H} ppm: 9.04-9.13 (m, 1H), 8.70 (s, 2H), 8.19 (s, 2H), 8.13 (dd, $J=5.6, 2.3\text{Hz}$, 3H), 7.32 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 5.55 (s, 2H), 3.86 (s, 3H)。

[0481] LCMS (ES): 测定值322.9 $[M+H]^+$ 。

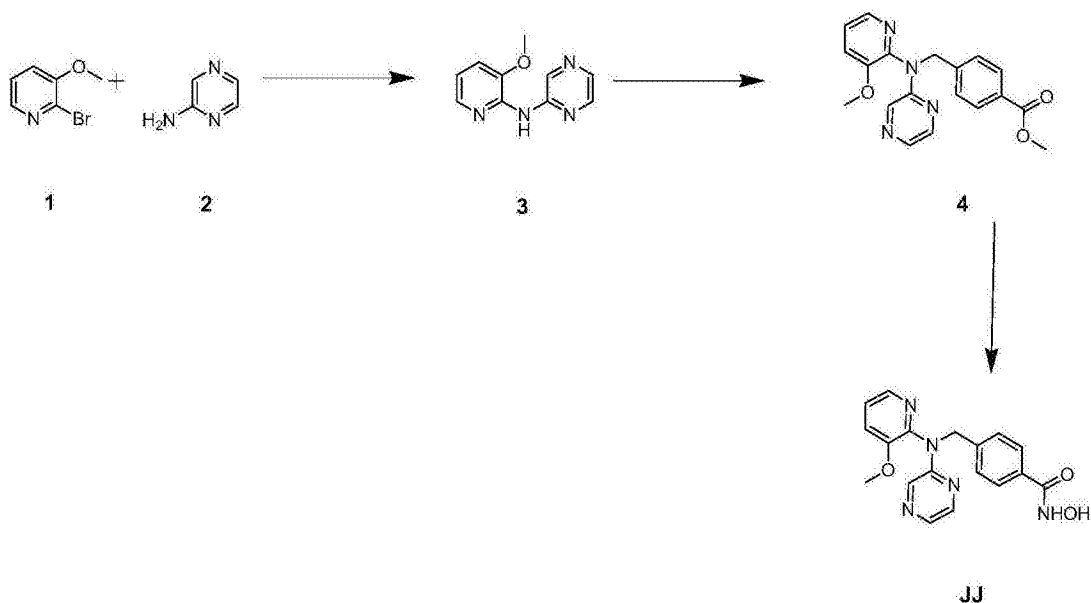
[0482] 将 (4) (0.06mL, 0.4mmol) 在0.85M羟胺的MeOH (10mL) 中的溶液在室温下搅拌18h。将溶剂浓缩至干燥且通过反相HPLC纯化残余物以产生实例II (37mg, 28%)。

[0483] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6), δ_{H} ppm: 8.75 (d, $J=1.3\text{Hz}$, 3H), 8.31 (dd, $J=2.6, 1.5\text{Hz}$, 2H), 8.21 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 2H), 7.89 (dd, $J=8.1, 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.18 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 5.47 (s, 2H)。

[0484] LCMS (ES): 测定值324.1 $[M+H]^+$ 。

[0485] 实例JJ

[0486] N-羟基-4-[(3-甲氧基吡啶-2-基)(吡嗪-2-基)氨基]甲基]苯甲酰胺



[0487]

[0488] 将吡嗪-2-胺 (2) (557mg, 5.85mmol)、2-溴-3-甲氧基吡啶 (1) (1.0g, 5.32mmol)、 Cs_2CO_3 (3.47g, 10.64mmol) 及 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽 (135mg, 0.23mmol) 在二噁烷 (15mL) 中的溶液用 N_2 (g) 吹扫 10min。添加 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (97.4mg, 0.11mmol)，且将混合物加热至 90°C 保持 3h。将反应冷却至室温，分配于水 (200mL) 和 EtOAc (200mL) 之间。将相分离且用 EtOAc (200+100+50mL) 清洗水层。将合并的有机物经 Na_2SO_4 干燥，过滤且在真空下浓缩。通过用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ (1:0-0:1) 梯度洗脱的快速柱色谱纯化残余物，从而产生 (3) (1.0g, 88%)。

[0489] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) , δ_{Hppm} : 9.91 (d, $J=1.2\text{Hz}$, 1H) , 8.11-8.20 (m, 2H) , 7.91 (dd, $J=5.0, 1.4\text{Hz}$, 1H) , 7.80 (s, 1H) , 7.06 (dd, $J=7.9, 1.3\text{Hz}$, 1H) , 6.85 (dd, $J=7.9, 5.0\text{Hz}$, 1H) , 3.92 (s, 3H)。

[0490] LCMS (ES): 测定值 203.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0491] 在 N_2 (g) 下，在 5°C 下向 (3) (200mg, 0.99mmol) 在 DMF (10mL) 中的溶液添加 NaH (60%, 41.5mg, 1.04mmol)。将该反应混合物搅拌 20min，然后添加 4-(溴甲基) 苯甲酸甲酯 (294mg, 1.29mmol)。在 N_2 (g) 下，在 70°C 持续搅拌 1h。将该反应冷却至室温且倾入水 (150mL) 和盐水 (50mL) 中，用 EtOAc ($3 \times 100\text{mL}$) 萃取该水溶液。将合并的有机物经 Na_2SO_4 干燥，过滤且在真空下浓缩。通过用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ (1:0-0:1)、然后用 EtOAc/MeOH (1:0-4:1) 的快速柱色谱纯化残余物以产生 (4) (251mg, 73%)。

[0492] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) , δ_{Hppm} : 8.06-8.10 (m, 2H) , 7.87-7.92 (m, 3H) , 7.78 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H) , 7.44 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H) , 7.23 (dd, $J=8.2, 1.4\text{Hz}$, 1H) , 7.15 (dd, $J=8.1, 4.7\text{Hz}$, 1H) , 5.42 (s, 2H) , 3.85 (s, 3H) , 3.73 (s, 3H)。

[0493] LCMS (ES): 测定值 350.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0494] 将 (4) (251mg, 0.72mmol) 在 0.85M 羟胺的 MeOH (10mL) 中的溶液在室温下搅拌 72h。将溶剂浓缩至干燥且通过反相 HPLC 纯化残余物以产生呈米色固体状的实例 JJ (101mg, 40%)。

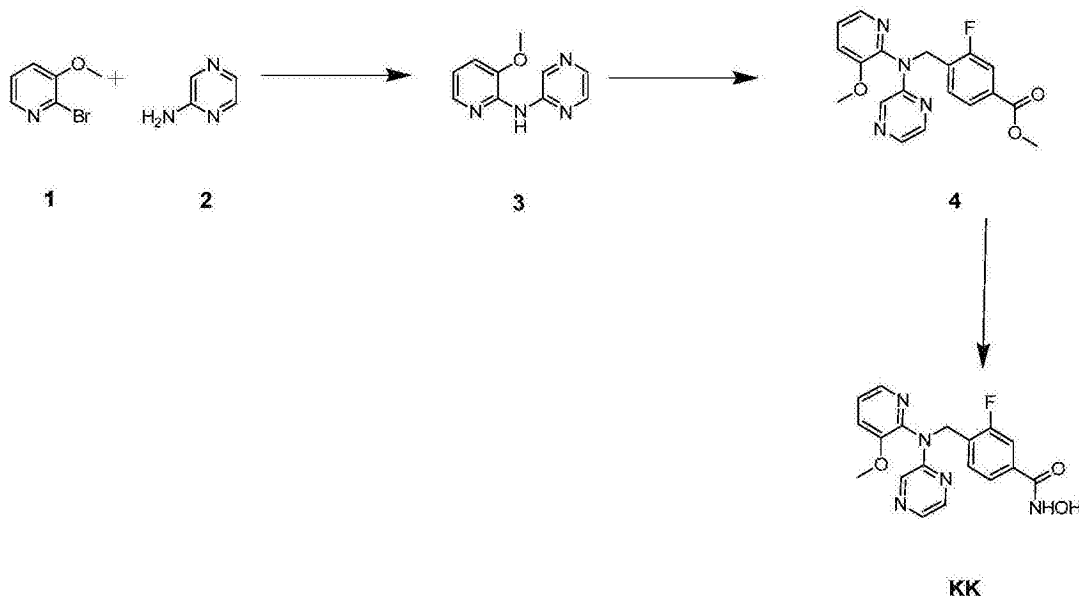
[0495] ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) , δ_{Hppm} : 8.11 (dd, $J=2.6, 1.6\text{Hz}$, 1H) , 8.07 (dd, $J=4.7, 1.3\text{Hz}$, 1H) , 7.93 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H) , 7.79 (d, $J=1.4\text{Hz}$, 1H) , 7.61 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H) , 7.58 (dd, $J=8.2, 1.2\text{Hz}$, 1H) , 7.38 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H) , 7.32 (dd, $J=8.2, 4.7\text{Hz}$, 1H) , 5.30 (s, 2H) ,

3.76 (s, 3H)。

[0496] LCMS (ES) :测定值352.1 [M+H]⁺。

[0497] 实例KK

[0498] 3-氟-N-羟基-4-{[(3-甲氧基吡啶-2-基)(吡嗪-2-基)氨基]甲基}苯甲酰胺



[0499]

[0500] 在N₂(g)下,在5℃下向(3)(200mg,0.99mmol)在DMF(10mL)中的溶液添加NaH(60%,41.5mg,1.04mmol)。将该反应混合物搅拌20min,然后添加4-(溴甲基)-3-氟苯甲酸甲酯(318mg,1.29mmol)。在N₂(g)下,在70℃持续搅拌1h。将反应冷却至室温且倾入水(150mL)和盐水(50mL)中,用EtOAc(3×100mL)萃取该水溶液。将合并的有机物经Na₂SO₄干燥,过滤且在真空下浓缩。通过用CH₂Cl₂/EtOAc(1:0-0:1)、然后用EtOAc/MeOH(1:0-4:1)的快速柱色谱纯化残余物以产生(4)(269mg,74%)。

[0501] ¹H NMR(500MHz,氯仿-d)_δppm:8.09(dd,J=4.7,1.4Hz,1H),8.06(dd,J=2.6,1.6Hz,1H),7.90(d,J=2.7Hz,1H),7.80(d,J=1.3Hz,1H),7.68(dd,J=8.0,1.4Hz,1H),7.62(dd,J=10.5,1.4Hz,1H),7.56(t,J=7.7Hz,1H),7.27(dd,J=8.3,1.5Hz,1H),7.18(dd,J=8.2,4.7Hz,1H),5.43(s,2H),3.86(s,3H),3.77(s,3H)。

[0502] LCMS (ES) :测定值368.9 [M+H]⁺。

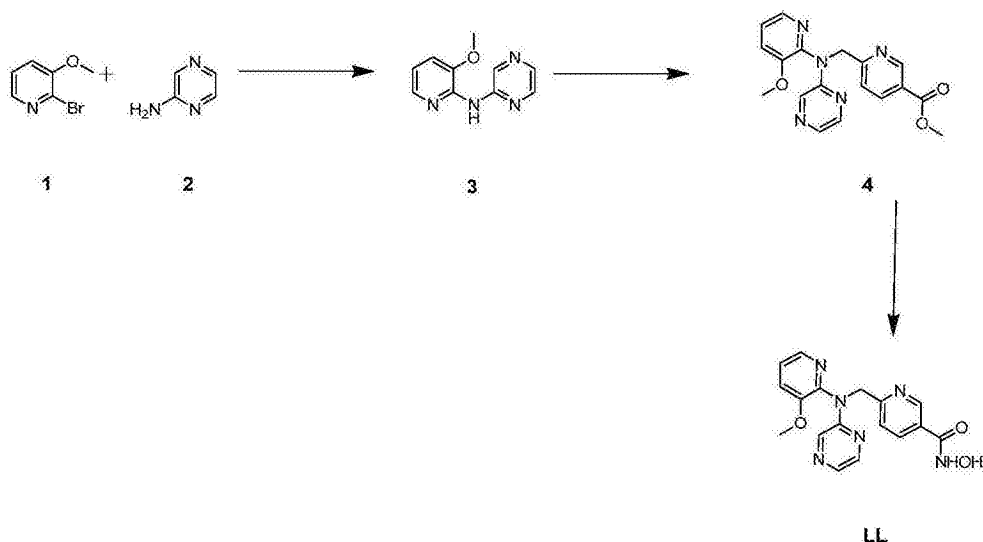
[0503] 将(4)(269mg,0.73mmol)在0.85M羟胺的MeOH(10mL)中的溶液在室温下搅拌72h。将溶剂浓缩至干燥且通过反相HPLC纯化残余物以产生实例KK(93mg,35%)。

[0504] ¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆)_δppm:8.13(dd,J=2.6,1.6Hz,1H),8.08(dd,J=4.7,1.3Hz,1H),7.95(d,J=2.7Hz,1H),7.80(d,J=1.3 Hz,1H),7.61(dd,J=8.3,1.2Hz,1H),7.48-7.43(m,3H),7.35(dd,J=8.2,4.7Hz,1H),5.32(s,2H),3.78(s,3H)。

[0505] LCMS (ES) :测定值370.1 [M+H]⁺。

[0506] 实例LL

[0507] N-羟基-6-{[(3-甲氧基吡啶-2-基)(吡嗪-2-基)氨基]甲基}吡啶-3-甲酰胺



[0508]

[0509] 在 N_2 (g) 下, 在 5°C 下向 (3) (200mg, 0.99mmol) 在DMF (10mL) 中的溶液添加NaH (60%, 41.5mg, 1.04mmol)。将该反应混合物搅拌20min, 然后添加6-(溴甲基)吡啶-3-羧酸甲酯 (296mg, 1.29mmol)。在 N_2 (g) 下, 在 70°C 持续搅拌1h。将该反应冷却至室温且倾入水 (150mL) 和盐水 (50mL) 中, 并用EtOAc (3 $\times$ 100mL) 萃取该水溶液。将合并的有机物经 Na_2SO_4 干燥, 过滤且在真空下浓缩。通过用 CH_2Cl_2 /EtOAc (1:0-0:1)、然后用EtOAc/MeOH (1:0-4:1) 的快速柱色谱纯化残余物以产生 (4) (191mg, 55%)。

[0510] ^1H NMR (500MHz, 氯仿- d) , δ_{H} ppm: 9.07 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H) , 8.12 (dd, $J=8.2, 2.1\text{Hz}$, 1H) , 8.06 (dd, $J=4.7, 1.4\text{Hz}$, 1H) , 8.01 (dd, $J=2.6, 1.6\text{Hz}$, 1H) , 7.88 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H) , 7.84 (d, $J=1.4\text{Hz}$, 1H) , 7.54 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H) , 7.27 (dd, $J=8.2, 1.4\text{Hz}$, 1H) , 7.17 (dd, $J=8.2, 4.7\text{Hz}$, 1H) , 5.46 (s, 2H) , 3.86 (s, 3H) , 3.76 (s, 3H)。

[0511] LCMS (ES) : 测定值352.0 $[M+H]^+$ 。

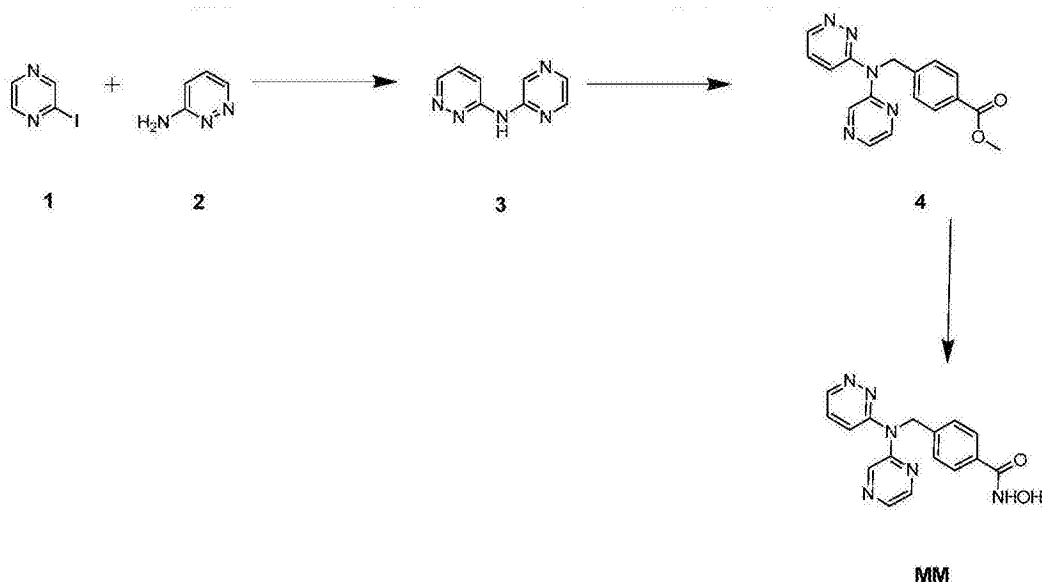
[0512] 将 (4) (191mg, 0.54mmol) 在0.85M羟胺的MeOH (10mL) 中的溶液在室温下搅拌72h。这段时间之后, 将溶剂浓缩至干燥且通过反相HPLC纯化残余物以产生实例LL (35mg, 19%)。

[0513] ^1H NMR (500MHz, $DMSO-d_6$) , δ_{H} ppm: 8.72 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H) , 8.12-8.08 (m, 1H) , 8.06 (dd, $J=4.7, 1.3\text{Hz}$, 1H) , 7.93 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H) , 7.81-7.87 (m, 2H) , 7.56-7.61 (m, 1H) , 7.32 (dd, $J=8.2, 4.7\text{Hz}$, 1H) , 7.25 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H) , 5.29 (s, 2H) , 3.77 (s, 3H)。

[0514] LCMS (ES) : 测定值353.1 $[M+H]^+$ 。

[0515] 实例MM

[0516] N-羟基-4-[[(吡嗪-2-基) (哒嗪-3-基) 氨基] 甲基] 苯甲酰胺



[0517]

[0518] 将2-碘吡啶 (1) (2.40g, 11.65mmol)、吡啶-3-胺 (2) (1.2g, 12.82mmol)、 Cs_2CO_3 (7.6g, 23.3mmol) 及4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽 (297mg, 0.51mmol) 在二噁烷 (45mL) 中的溶液用 N_2 (g) 吹扫10min。添加含 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (214mg, 0.23mmol) 的二噁烷 (5mL), 且将混合物加热至90℃保持3h。将反应冷却至室温且分配于水 (200mL) 和EtOAc (200mL) 之间。过滤不溶固体并存储备用。将相分离且用EtOAc (200mL)、然后用 CH_2Cl_2 -IPA (200mL, 4:1) 萃取水溶液。将合并的有机物经 Na_2SO_4 干燥, 过滤且在真空下浓缩。通过用 CH_2Cl_2 /EtOAc (1:0-0:1)、然后用EtOAc/MeOH (1:0-4:1) 的快速柱色谱纯化残余物以产生 (3)。用水 (100mL) 清洗固体 (得自过滤), 且用热的MeOH (3×100mL) 将其磨碎并过滤。浓缩滤液以产生第二批 (3)。用水 (100mL) 进一步清洗该固体且将其吸干以产生第三批 (3)。合并所有的三批产物以产生 (3) (1.63g, 80%)。

[0519] ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ_{Hppm} : 10.49 (s, 1H), 9.00 (d, $J=1.2\text{Hz}$, 1H), 8.83 (dd, $J=4.6, 1.2\text{Hz}$, 1H), 8.27 (dd, $J=2.5, 1.5\text{Hz}$, 1H), 8.16 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 8.06 (dd, $J=9.1, 1.2\text{Hz}$, 1H), 7.60 (dd, $J=9.1, 4.6\text{Hz}$, 1H)。

[0520] LCMS (ES): 测定值174.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0521] 在 N_2 (g) 下, 在5℃下向 (3) (200mg, 1.15mmol) 在DMF (8mL) 中的溶液添加NaH (60%, 49mg, 1.21mmol)。将该反应混合物搅拌20min, 然后添加含4-(溴甲基) 苯甲酸甲酯 (344mg, 1.5mmol) 的DMF (2mL)。在 N_2 (g) 下, 在70℃持续搅拌1h。将反应冷却至室温且倾入水 (200mL) 和盐水 (50mL) 中, 并用EtOAc (2×150mL) 萃取该水溶液。将合并的有机物经 Na_2SO_4 干燥, 过滤且在真空下浓缩。通过用庚烷/EtOAc (1:0-0:1)、然后用EtOAc/MeOH (1:0-4:1) 的快速柱色谱纯化残余物以产生呈棕色油状的 (4) (119mg, 32%)。

[0522] ^1H NMR (250MHz, 氯仿- d), δ_{Hppm} : 8.85 (dd, $J=4.6, 1.4\text{Hz}$, 1H), 8.56 (d, $J=1.4\text{Hz}$, 1H), 8.25 (dd, $J=2.6, 1.5\text{Hz}$, 1H), 8.17 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 7.89-7.97 (m, 2H), 7.48 (dd, $J=9.1, 1.4\text{Hz}$, 1H), 7.42 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.33 (dd, $J=9.1, 4.6\text{Hz}$, 1H), 5.64 (s, 2H), 3.86 (s, 3H)。

[0523] LCMS (ES): 测定值321.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0524] 将 (4) (119mg, 0.37mmol) 在0.85M羟胺的MeOH (10mL) 中的溶液在室温下搅拌72h。

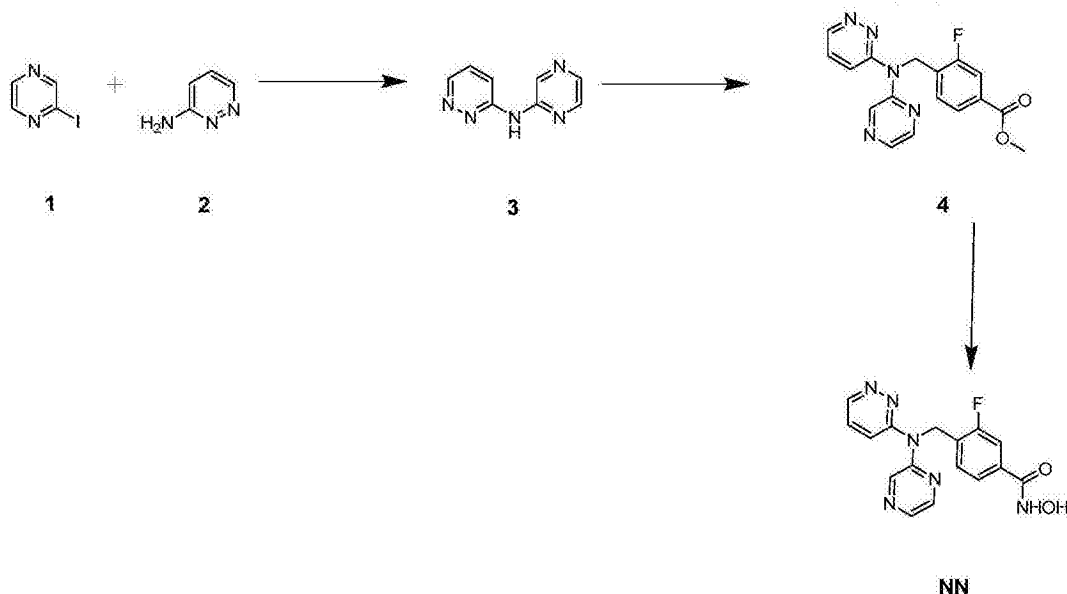
在这段时间之后,将溶剂浓缩至干燥且通过反相HPLC纯化残余物以产生呈米色固体状的实例MM (24mg, 20%)。

[0525] ^1H NMR (500MHz, 甲醇- d_4), δ_{Hppm} : 8.81 (dd, $J=4.6, 1.2\text{Hz}$, 1H), 8.65 (d, $J=1.4\text{Hz}$, 1H), 8.33 (dd, $J=2.6, 1.5\text{Hz}$, 1H), 8.16 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 7.68 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 3H), 7.56 (dd, $J=9.1, 4.6\text{Hz}$, 1H), 7.35 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 5.57 (s, 2H)。

[0526] LCMS (ES): 测定值322.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0527] 实例NN

[0528] 3-氟-N-羟基-4-{[(吡嗪-2-基)(哒嗪-3-基)氨基]甲基}苯甲酰胺



[0530] 在 N_2 (g) 下,在5℃下向(3) (300mg, 1.73mmol) 在DMF (11mL) 中的溶液添加NaH (60%, 73mg, 1.82mmol)。将该反应混合物搅拌20min,然后添加含4-(溴甲基)-3-氟苯甲酸甲酯 (556mg, 2.25mmol) 的DMF (4mL)。在 N_2 (g) 下,在70℃持续搅拌1h。将反应冷却至室温且倾入水 (150mL) 和盐水 (25mL) 中,并用EtOAc (150+100mL) 萃取该水溶液。将合并的有机物经 Na_2SO_4 干燥,过滤及浓缩。通过用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ (1:0-0:1)、然后用EtOAc/MeOH (1:0-4:1) 的快速柱色谱纯化残余物以产生呈棕色油状的(4) (141mg, 24%)。

[0531] ^1H NMR (500MHz, 氯仿- d), δ_{Hppm} : 8.85 (dd, $J=4.6, 1.3\text{Hz}$, 1H), 8.59 (d, $J=1.4\text{Hz}$, 1H), 8.23 (dd, $J=2.6, 1.5\text{Hz}$, 1H), 8.18 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 7.61-7.71 (m, 2H), 7.50 (dd, $J=9.1, 1.3\text{Hz}$, 1H), 7.32-7.42 (m, 2H), 5.64 (s, 2H), 3.86 (s, 3H)。

[0532] LCMS (ES): 测定值339.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

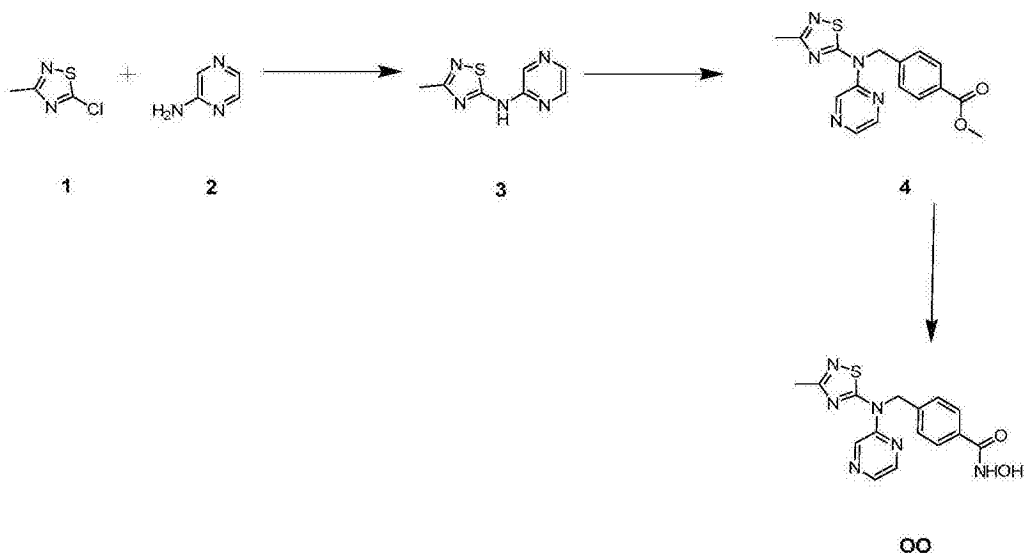
[0533] 将(4) (141mg, 0.42mmol) 在0.85M羟胺的MeOH (10mL) 中的溶液在室温下搅拌18h。将溶剂浓缩至干燥且通过反相HPLC纯化残余物以产生呈米色固体状的实例NN (51mg, 36%)。

[0534] ^1H NMR (500MHz, 甲醇- d_4), δ_{Hppm} : 8.83 (dd, $J=4.6, 1.1\text{Hz}$, 1H), 8.67 (d, $J=1.3\text{Hz}$, 1H), 8.34 (dd, $J=2.5, 1.5\text{Hz}$, 1H), 8.18 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 7.70 (dd, $J=9.1, 1.2\text{Hz}$, 1H), 7.59 (dd, $J=9.1, 4.6\text{Hz}$, 1H), 7.47 (d, $J=11.7\text{Hz}$, 2H), 7.32 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 5.60 (s, 2H)。

[0535] LCMS (ES): 测定值341.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0536] 实例OO

[0537] N-羟基-4-[[(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基) (吡嗪-2-基) 氨基] 甲基] 苯甲酰胺



[0538]

[0539] 在 N_2 (g) 下, 向 (2) (140mg, 1.47mmol) 在 THF (10mL) 中的溶液添加 NaH (60%, 120mg, 3.3mmol)。将该反应混合物搅拌 10min, 然后添加 5-氯-3-甲基-1,2,4-噻二唑 (1) (190mg, 1.41mmol)。在 N_2 (g) 下, 在 50℃ 下将该混合物加热 24h。

[0540] LCMS (ES): 测定值 194.0 $[M+H]^+$ 。

[0541] 向该混合物添加 MeCN (10mL)、4-(溴甲基) 苯甲酸甲酯 (400mg, 1.74mmol) 及碳酸钾 (350mg, 1.65mmol)。然后在 50℃ 持续加热 2h。一旦冷却, 就将该混合物分配于 H_2O (10mL) 和 EtOAc (3×20mL) 之间。将合并的有机物经 Na_2SO_4 干燥, 过滤且在真空下浓缩。通过用汽油 / EtOAc (1:0-1:1) 的快速柱色谱纯化残余物以产生呈白色固体状的 (4) (300mg, 60%, 经 2 个步骤)。

[0542] 1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$), δ_{Hppm} : 8.55-8.77 (m, 2H), 8.41 (s, 1H), 7.92 (d, $J=7.9Hz$, 2H), 7.39 (d, $J=7.9Hz$, 2H), 5.92 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.42 (s, 3H)。

[0543] LCMS (ES): 测定值 342.0 $[M+H]^+$ 。

[0544] 将 (4) (174mg, 0.51mmol) 在 0.85M 羟胺的 MeOH (10mL) 中的溶液在 70℃ 搅拌 8h。将溶剂浓缩至干燥且通过反相 HPLC 纯化残余物以产生实例 00 (44mg, 25%)。

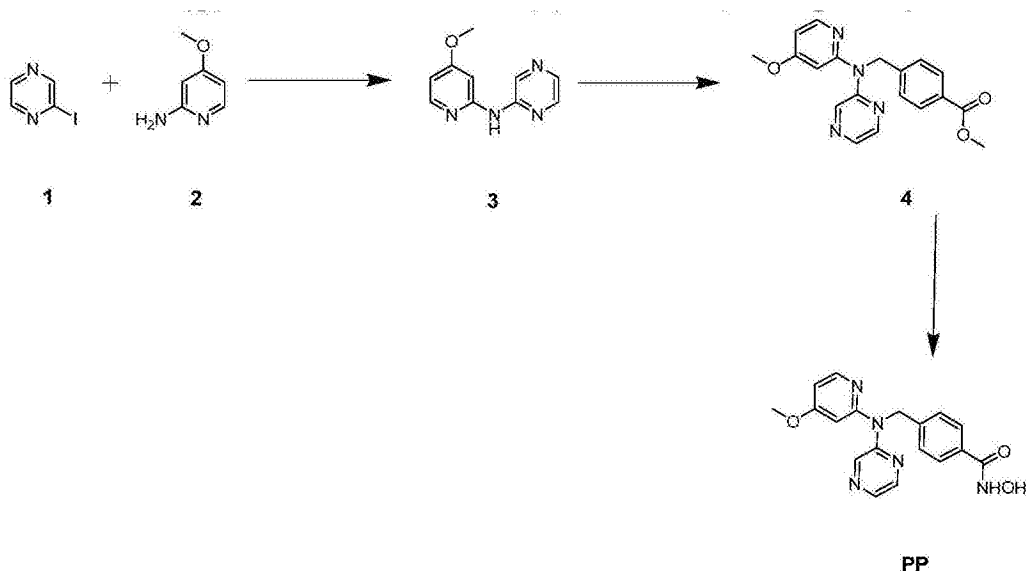
[0545] 1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$), δ_{Hppm} :

[0546] 11.45-10.94 (m, 1H), 9.43-8.80 (m, 1H), 8.70 (d, $J=1.3Hz$, 1H), 8.61 (dd, $J=2.6, 1.5Hz$, 1H), 8.40 (d, $J=2.6Hz$, 1H), 7.70 (d, $J=8.5Hz$, 2H), 7.31 (d, $J=8.3Hz$, 2H), 5.88 (s, 2H), 2.43 (s, 3H)。

[0547] LCMS (ES): 测定值 343.0 $[M+H]^+$ 。

[0548] 实例 PP

[0549] N-羟基-4-[[(4-甲氧基吡啶-2-基) (吡嗪-2-基) 氨基] 甲基] 苯甲酰胺



[0550]

[0551] 将2-碘吡啶 (1) (1.34g, 6.51mmol)、4-甲氧基吡啶-2-胺 (2) (0.85g, 6.83mmol)、 Cs_2CO_3 (4.24g, 13.01mmol) 及4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽 (0.17g, 0.29mmol) 在二噁烷 (22mL) 中的溶液用 N_2 (g) 吹扫 10min, 然后添加 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.12g, 0.13mmol), 再吹扫~5min, 并将反应加热至90℃保持4h。一旦冷却至室温, 就将该混合物分配于水 (150mL) 和EtOAc (3×120mL) 之间。将合并的有机物经 Na_2SO_4 干燥, 过滤且在真空下浓缩。通过用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ (9:1-0:1) 的快速柱色谱纯化残余物以产生呈黄色固体状的 (3) (809mg, 61%)。

[0552] ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d), δ_{Hppm} : 8.70 (d, $J=1.3\text{Hz}$, 1H), 8.11-8.22 (m, 3H), 8.08 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 7.43 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 6.52 (dd, $J=5.8, 2.3\text{Hz}$, 1H), 3.88 (s, 3H)。

[0553] LCMS (ES): 测定值203.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0554] 在 N_2 (g) 下, 在室温下向 (3) (200mg, 0.99mmol) 在DMF (7mL) 中的溶液添加NaH (60%, 42mg, 1.04mmol)。将该反应混合物搅拌30min, 然后添加含4-(溴甲基)-3-氟苯甲酸甲酯 (249mg, 1.09mmol) 的DMF (2mL)。在 N_2 (g) 下, 将反应加热至70℃保持2h, 然后在室温下过夜。将该反应冷却至室温且分配于水 (150mL) 和EtOAc (2×100mL) 之间。将合并的有机物经 Na_2SO_4 干燥, 过滤且在真空下浓缩。通过用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ (1:0-0:1) 的快速柱色谱纯化残余物以产生呈粘性油状的 (4) (173mg, 50%)。

[0555] ^1H NMR (300MHz, 氯仿-d), δ_{Hppm} : 8.63 (dd, $J=1.4\text{Hz}$, 1H), 8.14-8.22 (m, 2H), 8.01 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 7.92 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 7.39 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 6.61 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 6.54 (dd, $J=5.8, 2.2\text{Hz}$, 1H), 5.46 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.75 (s, 3H)。

[0556] LCMS (ES): 测定值350.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

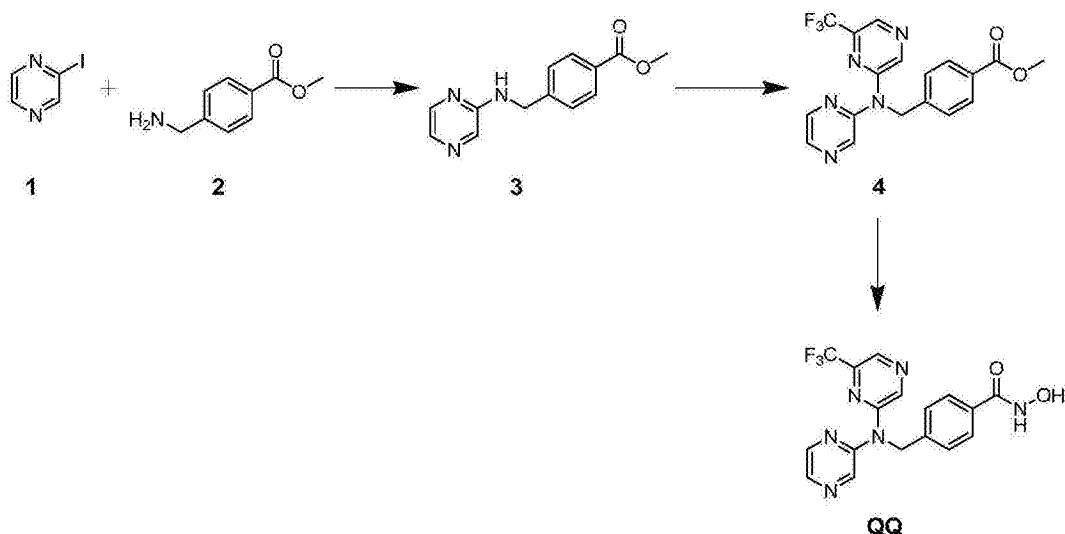
[0557] 将 (4) (173mg, 0.49mmol) 在0.85M羟胺的MeOH (10mL) 中的溶液在室温下搅拌72h。将溶剂浓缩至干燥且通过反相HPLC纯化残余物以产生实例PP (15mg, 9%)。

[0558] ^1H NMR (500MHz, 甲醇-d₄), δ_{Hppm} : 8.46 (d, $J=1.4\text{Hz}$, 1H), 8.24 (dd, $J=2.6, 1.5\text{Hz}$, 1H), 8.14 (d, $J=5.9\text{Hz}$, 1H), 8.00 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 7.65 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.42 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 6.79 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 6.73 (dd, $J=5.9, 2.2\text{Hz}$, 1H), 5.45 (s, 2H), 3.82 (s, 3H)。

[0559] LCMS (ES): 测定值352.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0560] 实例QQ

[0561] N-羟基-4-[[(吡嗪-2-基) [6-(三氟甲基) 吡嗪-2-基] 氨基] 甲基] 苯甲酰胺



[0562]

[0563] 在Ar(g)下,向4-(氨基)苯甲酸甲酯盐酸盐(1.47g,7.3mmol)在DMSO(14mL)中的溶液添加2-碘吡嗪(1g,4.9mmol),随后添加 K_2CO_3 (1.7g,12.1mmol)。在剧烈搅拌2min后,添加CuI(46mg,0.2mmol),且将混合物在室温下保持搅拌过夜。将该混合物分配于EtOAc(150mL)和50%盐水(50mL)之间,且分离有机层,用EtOAc(2×15mL)萃取水溶液,然后将合并的有机相用50%盐水(15mL)清洗、干燥($MgSO_4$)且在真空下浓缩。通过用己烷/EtOAc(7:3-0:1)的快速柱色谱纯化残余物以产生呈白色固体状的(3)(670mg,57%)。

[0564] 1H NMR(300MHz,氯仿-d) δ_{Hppm} :7.76-8.11(m,5H),7.43(d, $J=8.5Hz$,2H),5.01-5.16(m,1H),4.66(d, $J=5.8Hz$,2H),3.92(s,3H)。

[0565] LCMS(ES):测定值352.0[M+H] $^+$ 。

[0566] 在Ar(g)下,向化合物(2)(60mg,0.25mmol)、 $Pd_2(dba)_3$ (11mg,0.01mmol)、(±)-BINAP(15mg,0.025mmol)及 Cs_2CO_3 (241mg,0.74mmol)中添加2-氯-6-(三氟甲基)吡嗪(90mg,0.49mmol)在二噁烷(2mL)中的溶液。将该反应混合物在90℃加热4h,然后使其冷却至室温过夜。然后添加EtOAc(15mL)、水(4mL)和盐水(2mL),且分离有机相,用EtOAc(10mL)萃取水溶液。将合并的有机相干燥($MgSO_4$)且在真空下浓缩以产生粗制残余物(153mg)。通过溶于 CH_2Cl_2 /MeOH(1:1,10mL)、随后通过添加MP-TMT(370mg,0.68mmol/g)来净化残余物。将该混合物摇动24h,然后滤出树脂,用 CH_2Cl_2 /MeOH(1:1,2×5mL)清洗。然后在真空下浓缩滤液以产生呈棕色固体状的粗制品(3)(132mg),其直接用于下一步骤。

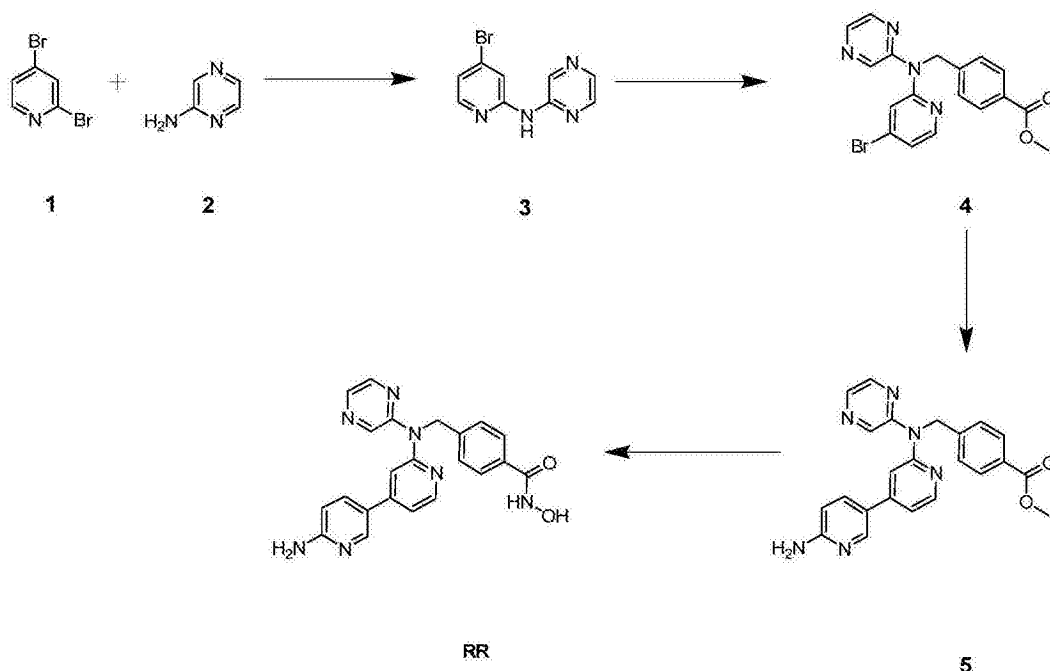
[0567] 向粗制品(3)(总共132mg,最多含有0.25mmol)在THF/MeOH(1:1,4mL)中的溶液添加 NH_2OH 溶液(50%wt. H_2O ,306 μ L,5mmol),随后添加NaOH(6M,83 μ L,0.5mmol)。在室温下搅拌50min后,添加 $KHSO_4$ (1M,2mL)、水(5mL)和 CH_2Cl_2 (6mL)。分离有机相且用 CH_2Cl_2 (2×5mL)萃取水溶液。将合并的有机相干燥($MgSO_4$)且在真空下浓缩以产生黄色固体。通过用MeCN/ H_2O (19:1-1:1)的反相C-18色谱纯化,产生呈浅棕色固体状的实例QQ(81mg,83%,经2个步骤)。

[0568] 1H NMR(DMSO- d_6) δ_{Hppm} :8.93(s,1H),8.88(d, $J=1.7Hz$,1H),8.62(s,1H),8.42(dd, $J=2.6,1.5Hz$,1H),8.34(d, $J=2.6Hz$,1H),7.62(d, $J=8.3Hz$,2H),7.27(d, $J=8.3Hz$,2H),5.46(s,2H)。

[0569] LCMS (ES) : 测定值391.1 [M+H]⁺。

[0570] 实例RR

[0571] 4-([5-(6-氨基吡啶-3-基)吡啶-2-基](吡嗪-2-基)氨基)甲基)-N-羟基苯甲酰胺



[0573] 将2,4-二溴吡啶(1)(5.0g, 21.1mmol)、吡嗪-2-胺(2)(2.21g, 23.22mmol)、Cs₂CO₃(15.1g, 46.4mmol)及4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(611mg, 1.05mmol)的混合物悬浮于二噁烷(50mL)中。将混合物用N₂(g)冲洗1min,然后添加Pd₂(dba)₃(386mg, 0.422mmol)。再用N₂(g)冲洗混合物且将其加热至90℃过夜。一旦冷却,就将该混合物分配于H₂O(150mL)和EtOAc(3×150mL)之间。将合并的有机萃取物用盐水清洗,用MgSO₄干燥,过滤且在真空下浓缩。通过用庚烷/EtOAc(9:1-2:3)的快速柱色谱纯化以产生呈淡黄色固体状的(3)(2.6g, 49%)。

[0574] ¹H NMR(500MHz, 氯仿-d), δ_Hppm:8.74(d, J=1.3Hz, 1H), 8.22(dd, J=2.6, 1.5Hz, 1H), 8.15(d, J=2.7Hz, 1H), 8.11(d, J=5.4Hz, 1H), 8.07(d, J=1.5Hz, 1H), 7.63(s, 1H), 7.10(dd, J=5.4, 1.6Hz, 1H)。

[0575] LCMS (ES) : 测定值251.0-253.0 [M+H]⁺。

[0576] 向在N₂(g)下冷却至0℃的(3)(1.08g, 4.3mmol)在DMF(15mL)中的溶液添加NaH(60%, 206mg, 5.16mmol)。将该混合物搅拌30min。然后,添加4-(溴甲基)苯甲酸甲酯(1.08g, 4.73mmol)在DMF(5mL)中的溶液,且将混合物加热至50℃保持1.5h。一旦冷却,就将该反应分配于H₂O(150mL)和EtOAc(3×150mL)之间。将合并的有机萃取物用盐水清洗,用MgSO₄干燥,过滤且在真空下浓缩。通过用庚烷/EtOAc(9:1-2:3)的快速柱色谱纯化以产生呈白色固体状的(4)(915mg, 53%)。

[0577] ¹H NMR(500MHz, 氯仿-d), δ_Hppm:8.66(d, J=1.4Hz, 1H), 8.25(dd, J=2.5, 1.6Hz, 1H), 8.15(d, J=5.3Hz, 1H), 8.13(d, J=2.6Hz, 1H), 7.95(d, J=8.3Hz, 2H), 7.39(d, J=8.3Hz, 2H), 7.33(d, J=1.4Hz, 1H), 7.10(dd, J=5.3, 1.5Hz, 1H), 5.49(s, 2H), 3.88(s, 3H)。

[0578] LCMS (ES): 测定值399.0-401.0 [M+H]⁺。

[0579] 向 (4) (200mg, 0.50mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-胺 (132.3mg, 0.6mmol) 及 Cs₂CO₃ (326mg, 1.0mmol) 在 DMF (4mL) 和 H₂O (1mL) 中的混悬液添加 Pd(PPh₃)₄ (58mg, 0.05mmol)。用 N₂ (g) 冲洗该混合物, 然后将其加热至 90℃ 保持 2h。一旦冷却, 就添加 H₂O (20mL) 且将沉淀物在室温下静置 72h。过滤后, 用 H₂O (2mL) 清洗并干燥, 获得了呈棕色固体状的 (5) (219mg, 定量)。

[0580] ¹H NMR (500MHz, 甲醇-d₄), δ_Hppm: 8.54 (s, 1H), 8.31 (d, J=5.3Hz, 1H), 8.25-8.28 (m, 1H), 8.23 (d, J=2.3Hz, 1H), 8.02 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.92 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.77 (dd, J=8.8, 2.4Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.48 (d, J=5.5Hz, 2H), 7.32 (d, J=5.4Hz, 1H), 6.65 (d, J=8.8Hz, 1H), 5.55 (s, 2H), 3.86 (s, 3H)。

[0581] LCMS (ES): 测定值413.0 [M+H]⁺。

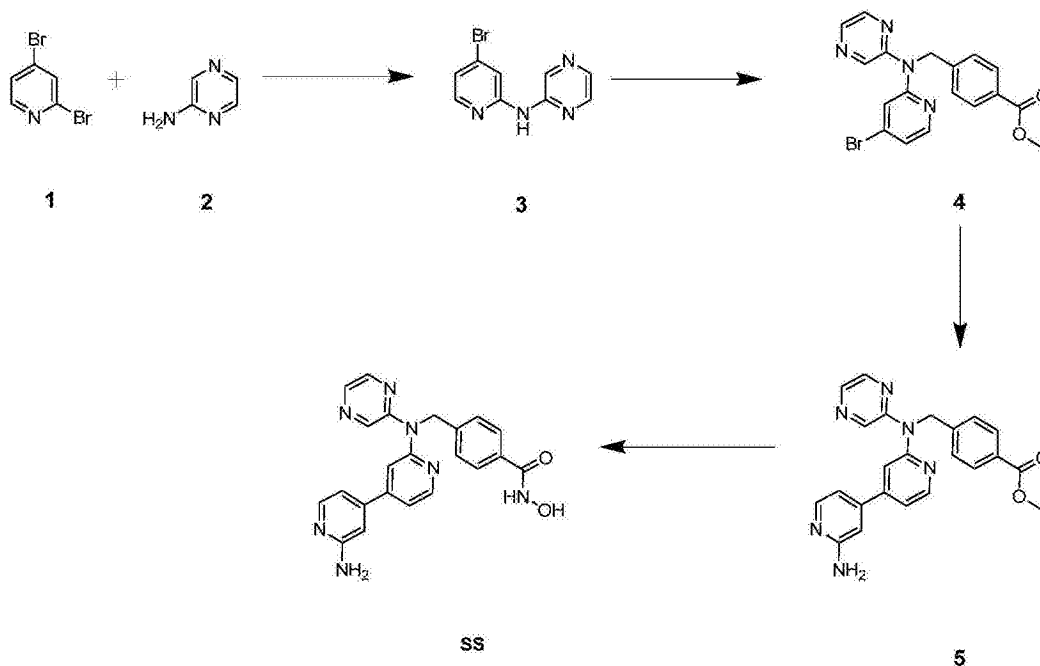
[0582] 将 (5) (219mg, 0.53mmol) 在 0.85M NH₂OH 的 MeOH (5mL) 中的溶液在室温下搅拌过夜。然后在真空下去除挥发物且通过反相制备型 HPLC 纯化残余物以产生呈淡黄色固体状的实例 RR (19mg, 8%)。

[0583] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆), δ_Hppm: 8.63 (d, J=1.4Hz, 1H), 8.35 (d, J=2.3Hz, 1H), 8.27-8.28 (m, 1H), 8.26-8.27 (m, 1H), 8.07 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.76 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.61 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.30 (dd, J=5.3, 1.5Hz, 1H), 7.26 (d, J=8.2Hz, 2H), 6.52 (d, J=8.7Hz, 1H), 6.36 (s, 2H), 5.45 (s, 2H)。

[0584] LCMS (ES): 测定值414.0 [M+H]⁺。

[0585] 实例 SS

[0586] 4-({[5-(2-氨基吡啶-4-基)吡啶-2-基](吡嗪-2-基)氨基}甲基)-N-羟基苯甲酰胺



[0587]

[0588] 向 (4) (200mg, 0.50mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-胺 (132.3mg, 0.6mmol) 及 Cs₂CO₃ (326mg, 1.0mmol) 在 DMF (4mL) 和 H₂O (1mL) 中的混悬液添加 Pd(PPh₃)₄ (58mg, 0.05mmol)。用 N₂ (g) 冲洗该混合物, 然后将其加热至 90℃ 保持 2h。一旦

冷却,就添加H₂O (20mL),且将沉淀物在室温下静置3h。过滤后,用H₂O (2mL) 清洗然后干燥,获得淡橙色的固体,其通过用庚烷/EtOAc (4:1-0:1)、然后用EtOAc/MeOH (1:0-7:3) 的快速柱色谱纯化以产生呈黄色固体状的 (5) (82mg, 40%)。

[0589] ¹H NMR (500MHz, 甲醇-d₄), δ_Hppm: 8.60 (s, 1H), 8.41 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.29 (d, J=1.3Hz, 1H), 8.06 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.97 (d, J=5.4Hz, 1H), 7.93 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.49 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.34 (d, J=5.2Hz, 1H), 6.81-6.84 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.58 (s, 2H), 3.86 (s, 3H)。

[0590] LCMS (ES): 测定值413.0 [M+H]⁺。

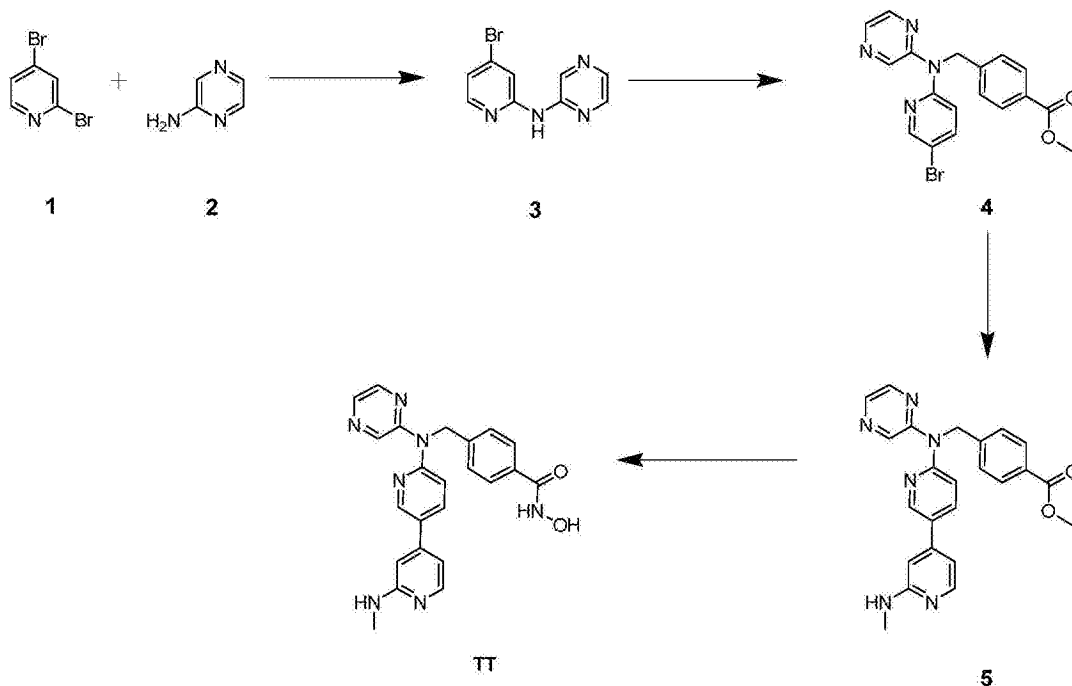
[0591] 将 (5) (82mg, 0.20mmol) 在0.85M NH₂OH的MeOH (5mL) 中的溶液在室温下搅拌过夜。然后在真空下去除挥发物且通过反相制备型HPLC纯化残余物以产生呈白色固体状的实例 SS (19mg, 8%)。

[0592] ¹H NMR (500MHz, 甲醇-d₄), δ_Hppm: 8.59 (d, J=1.4Hz, 1H), 8.39 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.29 (dd, J=2.7, 1.5Hz, 1H), 8.05 (d, J=2.7Hz, 1H), 7.97 (d, J=5.5Hz, 1H), 7.66 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.45 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.32 (dd, J=5.2, 1.2Hz, 1H), 6.82 (dd, J=5.5, 1.3Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.55 (s, 2H)。

[0593] LCMS (ES): 测定值414.0 [M+H]⁺。

[0594] 实例TT

[0595] N-羟基-4-[(5-[2-(甲基氨基)吡啶-4-基]吡啶-2-基)(吡嗪-2-基)氨基]甲基苯甲酰胺



[0597] 向 (4) (120mg, 0.3mmol)、N-甲基-4-(四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-胺 (84mg, 0.36mmol) 及Cs₂CO₃ (196mg, 0.6mmol) 在DMF (2mL) 和H₂O (0.5mL) 中的混悬液添加Pd(PPh₃)₄ (58mg, 0.05mmol)。用N₂ (g) 冲洗该混合物,然后将其加热至90℃保持4h。一旦冷却,就添加H₂O (10mL) 且将该反应搅拌20min。

[0598] 过滤后,用MeCN (2mL) 清洗并干燥,获得黑色固体,其通过制备型HPLC纯化以产生

呈白色固体状的 (5) (80mg, 59%)。

[0599] ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ_{Hppm} : 8.70 (d, $J=1.4\text{Hz}$, 1H), 8.39 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 8.29 (dd, $J=2.6, 1.5\text{Hz}$, 1H), 8.14 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 8.07 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 7.87 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.54–7.56 (m, 1H), 7.50 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.32 (dd, $J=5.2, 1.4\text{Hz}$, 1H), 6.77 (dd, $J=5.3, 1.5\text{Hz}$, 1H), 6.65–6.67 (m, 1H), 6.61 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 5.56 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.80 (d, $J=4.9\text{Hz}$, 3H)。

[0600] LCMS (ES): 测定值 427.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0601] 向 (5) (80mg, 0.20mmol) 在 MeOH/THF (1:1, 2mL) 中的溶液添加羟胺 (50% w/w 在 H_2O 中; 0.11mL, 3.75mmol), 随后添加 6N NaOH (63 μL , 0.38mmol)。将该混合物在室温搅拌 3h。然后添加 1M KHSO_4 (2mL), 随后添加 H_2O (6mL)。用 IPA/氯仿 (1:2, $3 \times 20\text{mL}$) 对其进行萃取。

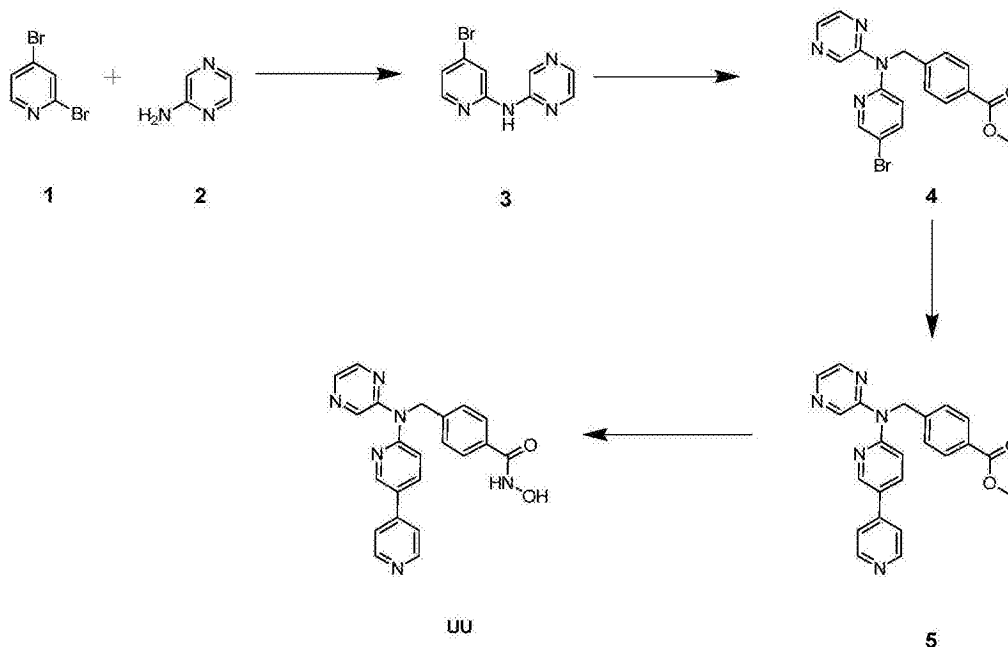
[0602] 将合并的有机萃取物用盐水清洗, 用 MgSO_4 干燥, 过滤且在真空下浓缩。通过制备型 HPLC 纯化以产生呈淡橙色固体状的实例 TT (21mg, 25%)。

[0603] ^1H NMR (500MHz, 甲醇- d_4), δ_{Hppm} : 11.08 (br. s., 1H), 8.69 (dd, $J=6.3, 1.4\text{Hz}$, 1H), 8.39 (dd, $J=5.0, 1.4\text{Hz}$), 8.28–8.32 (m, 1H), 8.13 (dd, $J=6.0, 2.6\text{Hz}$, 1H), 8.07 (dd, $J=5.2, 3.3\text{Hz}$, 1H), 7.63–7.67 (m, 1H), 7.58 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.42 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.36 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.31 (ddd, $J=8.5, 5.3, 1.4$, 1H), 6.65 (ddd, $J=8.5, 5.4, 1.5\text{Hz}$), 6.66 (d, $J=9.1\text{Hz}$, 1H), 6.58–6.63 (m, 1H), 5.51 (m, 1H), 2.80 (dd, $J=4.8, 2.9\text{Hz}$, 3H)。

[0604] LCMS (ES): 测定值 428.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0605] 实例 UU

[0606] N-羟基-4-[[(吡嗪-2-基) [5-(吡啶-4-基) 吡啶-2-基] 氨基] 甲基] 苯甲酰胺



[0608] 向 (4) (120mg, 0.3mmol)、(吡啶-4-基) 硼酸 (49mg, 0.36mmol) 及 Cs_2CO_3 (196mg, 0.6mmol) 在 DMF (2mL) 和 H_2O (0.5mL) 中的混悬液添加 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (35mg, 0.03mmol)。用 N_2 (g) 冲洗该混合物, 然后将其加热至 90°C 保持 4h。一旦冷却, 就添加 H_2O (10mL), 且将该反应搅拌 20min。

[0609] 过滤后,获得胶状物,其通过制备型HPLC、然后通过SCX柱纯化以产生呈无色油状的(5)(82mg,65%)。

[0610] LCMS(ES):测定值398.5[M+H]⁺。

[0611] 向(5)(82mg,0.21mmol)在MeOH/THF(1:1,2mL)中的溶液添加羟胺(50%w/w在H₂O中;0.15mL,0.42mmol),随后添加6N NaOH(80μL,0.42mmol)。将该混合物在室温下搅拌2h。

[0612] 然后在真空下去除挥发物,且通过反相制备型HPLC纯化残余物以产生呈白色固体状的实例UU(39mg,48%)。

[0613] ¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆),δ_Hppm:11.05(br.s.,1H),8.95(br.s.,1H),8.68-8.71(m,3H),8.44(d,J=5.2Hz,1H),8.28-8.31(m,1H),8.14(d,J=2.6Hz,1H),7.72-7.78(m,3H),7.64(d,J=8.2Hz,2H),7.47(dd,J=5.2,1.4Hz,1H),7.42(d,J=8.0Hz,2H),5.55(s,2H)。

[0614] LCMS(ES):测定值399.4[M+H]⁺。

[0615] 生物化学试验及数据

[0616] 1) 试验

[0617] i. 生物化学试验描述

[0618] 通过使用乙酰化的AMC标记的缩氨酸底物评估所有锌依赖性的HDAC 1至HDAC11的活性。将底物RHKKAc用于所有I类HDAC和IIb类HDAC;对于HDAC8,所使用的底物为RHKA₂CAc。使用IIa类特异性底物,即,乙酰基-Lys(三氟乙酰基)-AMC来测定IIa类HDAC(HDAC 4、HDAC5、HDAC7、HDAC9)的活性(Lahm等人,2007,PNAS,104,17335-17340)。所有试验均基于AMC标记的底物和显影剂组合。

[0619] 该方案涉及两步反应:首先,将具有乙酰化的赖氨酸侧链的底物与含有HDAC活性的样品一起孵育,以产生去乙酰化的产物,然后在第二步骤中通过添加显影剂而使该去乙酰化的产物被消化以产生与去乙酰化的底物的量成比例的荧光信号。

[0620] ii. 酶

[0621] 人HDAC1(基因库登记号为NM_004964),具有C末端His标签和C末端FLAG标签的全长,MW=56kDa,在杆状病毒表达系统中表达。

[0622] 人HDAC2(基因库登记号为NM_001527),具有C末端His标签的全长,MW=56kDa,在杆状病毒表达系统中表达。

[0623] 人HDAC3(基因库登记号为NM_003883)的复合物,具有C末端His标签的全长,MW=49.7kDa,以及人NCOR2(氨基酸395-489)(基因库登记号为NM_006312),N末端GST标签,MW=37.6kDa,在杆状病毒表达系统中共表达。

[0624] 人HDAC4(基因库登记号为NM_006037),具有N末端GST标签的氨基酸627-1085,MW=75.2kDa,在杆状病毒表达系统中表达。

[0625] 人HDAC5(基因库登记号为NM_005474),具有N末端GST标签的全长,MW=150kDa,在杆状病毒表达系统中表达。

[0626] 重组人HDAC6(基因库登记号为BC069243),全长,MW=180kDa,使用N末端GST标签通过杆状病毒在Sf9昆虫细胞中表达。

[0627] 人HDAC7(基因库登记号为AY302468),具有N末端GST标签的(a.a.518-末端),MW=78kDa,在杆状病毒表达系统中表达。

[0628] 人HDAC8 (基因库登记号为NM_018486), 具有C末端His标签的全长, MW=46.4kDa, 在杆状病毒表达系统中表达。

[0629] 人HDAC9 (基因库登记号为NM_178423), 具有C末端His标签的氨基酸604-1066, MW=50.7kDa, 在杆状病毒表达系统中表达。

[0630] 人HDAC10 (a.a.1-481), 基因库登记号为NM_032019, 具有N末端GST标签和C末端His标签, MW=78kDa, 在杆状病毒表达系统中表达。

[0631] 人HDAC11 (全长) (基因库登记号为NM_024827), 具有N末端GST标签, MW=66kDa, 在杆状病毒表达系统中表达。

[0632] iii. 反应条件

[0633] 试验缓冲液: 50mM Tris-HCl, pH8.0, 137mM NaCl, 2.7mM KCl, 1mM MgCl₂。在使用之前, 添加1mg/mL BSA和DMSO。

[0634] HDAC1: 2.68nM HDAC1和50mM HDAC底物在具有最终1%DMSO的反应缓冲液中。在30℃孵育2小时。

[0635] HDAC2: 3.33nM HDAC2和50mM HDAC底物在具有最终1%DMSO的反应缓冲液中。在30℃孵育2小时。

[0636] HDAC3: 1.13nM HDAC3和50mM HDAC底物在具有最终1%DMSO的反应缓冲液中。在30℃孵育2小时。

[0637] HDAC6: 0.56nM HDAC6和50mM HDAC底物在具有最终1%DMSO的反应缓冲液中。在30℃孵育2小时。

[0638] HDAC8: 46.4nM HDAC8和50mM HDAC8底物在具有最终1%DMSO的反应缓冲液中。在30℃孵育2小时。

[0639] HDAC10: 96.15nM HDAC10和50mM HDAC底物在具有最终1%DMSO的反应缓冲液中。在30℃孵育2小时。

[0640] HDAC11: 227.27nM HDAC11和50mM HDAC底物在具有最终1%DMSO的反应缓冲液中。在30℃孵育2小时。

[0641] 对于IIa类HDAC, 试验缓冲液是相同的。

[0642] 其他反应条件如下:

[0643] HDAC4: 0.03nM HDAC4和50mM IIa类HDAC底物在具有最终1%DMSO的反应缓冲液中。在室温孵育30分钟。

[0644] HDAC5: 0.67nM HDAC5和50mM IIa类HDAC底物在具有最终1%DMSO的反应缓冲液中。在室温孵育30分钟。

[0645] HDAC7: 0.26nM HDAC7和50mM IIa类HDAC底物在具有最终1%DMSO的反应缓冲液中。在室温孵育30分钟。

[0646] HDAC9: 2.37nM HDAC9和50mM IIa类HDAC底物在具有最终1%DMSO的反应缓冲液中。在室温孵育30分钟。

[0647] 对照抑制剂: 曲古抑菌素A (TSA)

[0648] 荧光去乙酰化标准物: Biomol, 目录#KI-142;

[0649] 对于标准对照, 在试验浓度下将化合物添加至2.5μM荧光去乙酰化标准物; 在6μL中10剂量。

[0650] 对于荧光背景对照,在试验浓度下将化合物添加至50mM HDAC底物;在6 μ L中10剂量。

[0651] 然后从化合物数据信号中减去荧光背景信号。

[0652] %转化必须为5%至15%,以获得最佳结果。

[0653] iv. 试验程序

[0654] 阶段1:通过HDAC酶与化合物的孵育而对底物进行去乙酰化;

[0655] 阶段2:通过添加显影剂以消化去乙酰化底物、并产生荧光色而显影;检测:360/460Ex/Em。

[0656] 2) HDAC酶的抑制

[0657]

实例	IC ₅₀ (nM) HDAC	
	1	6
A	****	*
B	****	*
C	***	*
D	***	*
E	***	*
F	****	*
G	****	*
H	****	*
I	***	*
J	****	*
K	****	*
L	****	*
M	****	*
N	****	*
O	****	*
P	****	*
Q	***	*
R	****	*
S	****	***
T	****	***
U	***	*
V	****	*
W	****	*
X	****	*
Y	****	*
Z	****	*
AA	***	*
BB	***	*
CC	****	**
DD	***	*
EE	***	*
FF	****	*
GG	***	*
HH	***	*
II	***	*

[0658]

JJ	***	*
KK	***	*
LL	****	*
MM	****	*
NN	****	*
OO	***	*
PP	***	*
RR	***	*
SS	***	*

[0659] 图解：

[0660] **** $\geq 10\mu\text{M}$

[0661] *** $\leq 10\mu\text{M} \geq 1\mu\text{M}$

[0662] ** $\leq 1\mu\text{M} \geq 500\text{nM}$

[0663] * $\leq 500\text{nM}$