



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105940001 B

(45)授权公告日 2018.02.06

(21)申请号 201480073461.X

金昭映 崔泳一 河妮娜 李宰光

(22)申请日 2014.12.12

吴正泽 宋慧丞 金一香 催大奎

(65)同一申请的已公布的文献号

闵在基 林孝珍 斐大权

申请公布号 CN 105940001 A

(74)专利代理机构 中科专利商标代理有限责任公司 11021

(43)申请公布日 2016.09.14

代理人 吴小明

(30)优先权数据

(51)Int.Cl.

10-2013-0154455 2013.12.12 KR

C07D 471/04(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

C07D 487/04(2006.01)

2016.07.18

C07D 401/04(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

A61K 31/437(2006.01)

PCT/IB2014/002768 2014.12.12

(56)对比文件

(87)PCT国际申请的公布数据

WO 2013/052110 A1, 2013.04.11,

WO2015/087151 EN 2015.06.18

WO 2013062344 A1, 2013.05.02,

(73)专利权人 株式会社钟根堂

WO 2013/078544 A1, 2013.06.06,

地址 韩国首尔

审查员 张建宏

(72)发明人 李昌植 梁贤模 李昌坤 裴美善

权利要求书21页 说明书194页 附图3页

(54)发明名称

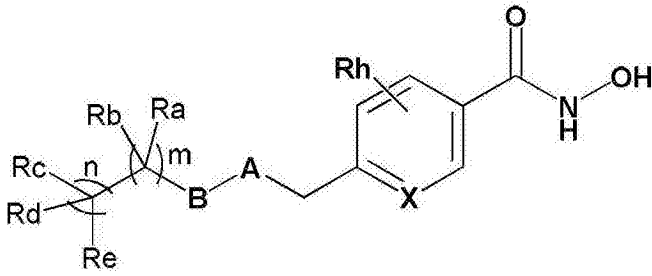
作为选择性组蛋白脱乙酰酶(HDAC)抑制剂的新型氮杂吡啶衍生物及包含其的药物组合物

(57)摘要

本发明涉及新型氮杂吡啶衍生物,并且更特别地,涉及具有组蛋白脱乙酰酶(HDAC)抑制活性的新型氮杂吡啶衍生物、其异构体、其药用盐、其水合物或其溶剂化物,其用于制备药物组合物的用途,包含其的药物组合物,使用所述药物组合物治疗疾病的方法,以及用于制备所述新型氮杂吡啶衍生物的方法。根据本发明的新型氮杂吡啶衍生物是选择性组蛋白脱乙酰酶(HDAC)抑制剂,并且可以用作用于治疗恶性肿瘤疾病、炎性疾病、类风湿性关节炎和神经变性疾病的药剂。



1. 以下式I的化合物、其立体异构体或其药用盐：
式I

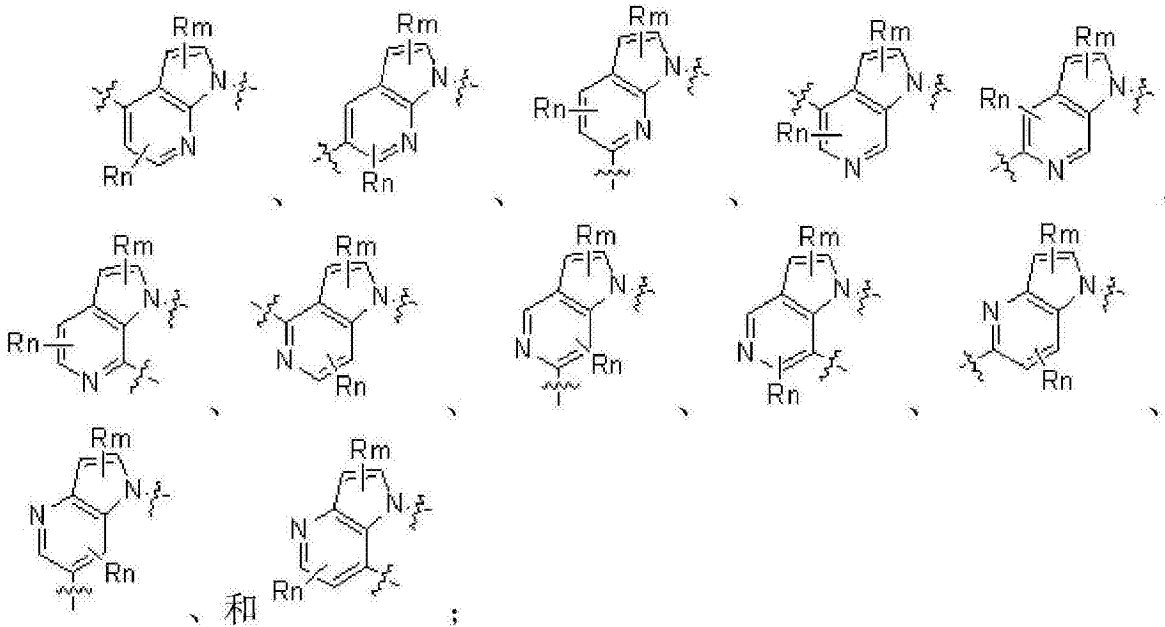


其中

X是C或N;

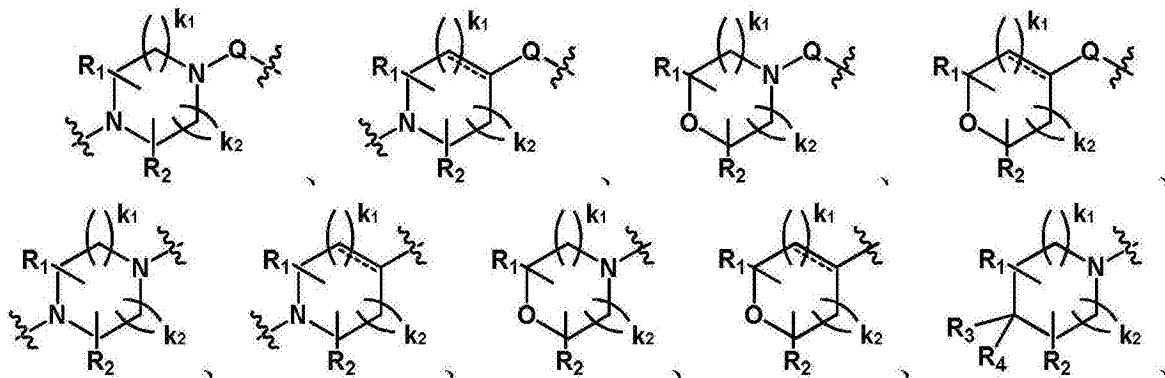
Rh是氢、卤素、-CF₃或-C₁₋₅烷基;

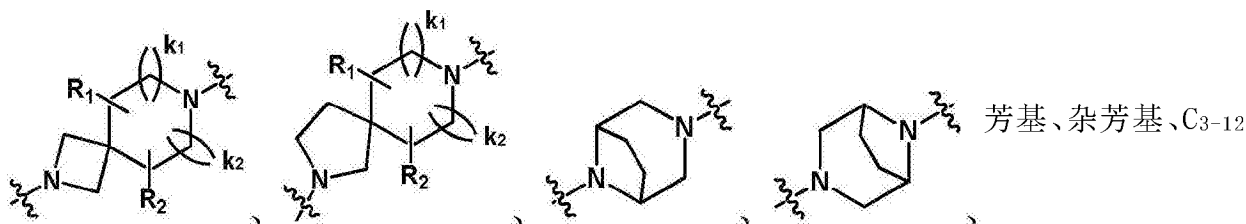
A选自由以下组成的组:



Rm和Rn各自独立地是氢、卤素、C₁₋₅烷基或C₃₋₁₂环烷基, 其中所述C₁₋₅烷基和C₃₋₁₂环烷基可以各自独立地是未取代的或在其一个或多个氢原子处被卤素、-CN、-OC₁₋₅烷基或-C₁₋₅烷基取代;

B选自由以下组成的组:





环烷基和 C_{3-12} 环烯基,其中所述芳基、杂芳基、 C_{3-12} 环烷基和 C_{3-12} 环烯基可以各自独立地是未取代的或在其一个或多个氢原子处被卤素、 $-C_{1-5}$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-OC_{1-5}$ 烷基或 $-CF_3$ 取代,并且虚线表示单键或双键;

Q是芳基、杂芳基、 $-C_{1-5}$ 烷基-芳基、 $-O$ -芳基、 $-NR_5$ -芳基、 $-C_{1-5}$ 烷基-杂芳基、 $-O$ -杂芳基或 $-NR_5$ -杂芳基,其中所述芳基和杂芳基可以各自独立地是未取代的或在其一个或多个碳原子处被卤素、 $-C_{1-5}$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-OC_{1-5}$ 烷基、 $-CF_3$ 、 $-NHC_{1-5}$ 烷基、 $-N(C_{1-5}烷基)_2$ 或 $-NHSO_2C_{1-5}烷基$ 取代;

R_1 和 R_2 各自独立地是氢、卤素、 $-C_{1-5}$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-OC_{1-5}$ 烷基或 $-CF_3$;

R_3 和 R_4 各自独立地是氢、卤素、 $-CF_3$ 、 $-C_{1-5}$ 烷基或 $-NHC(O)C_{1-5}烷基$;

R_5 是氢或 $-C_{1-5}$ 烷基;

k_1 和 k_2 各自独立地是0、1或2;

R_a 和 R_b 各自独立地是氢、卤素、 $-C_{1-5}$ 烷基、 $-OC_{1-5}$ 烷基、 $-C_{3-12}$ 环烷基,= O 或 $-SO_2$,前提条件是如果 R_a 和 R_b 中的任一个是= O 或 $-SO_2$,则另一个不存在,其中所述 $-C_{1-5}$ 烷基和 $-C_{3-12}$ 环烷基可以各自独立地是未取代的或在其一个或多个氢原子处被卤素、 $-CN$ 、 $-OC_{1-5}$ 烷基或 $-C_{1-5}$ 烷基取代;

m 是0、1或2;

R_c 和 R_d 各自独立地是氢、卤素、= O 、 $-C_{1-5}$ 烷基、 $-C_{3-12}$ 环烷基、 $-CO(O)C_{1-5}烷基$ 、 $-C_{1-5}烷基-OH$ 、芳基或杂芳基,或连在一起形成 $-C_{3-12}$ 环烷基,前提条件是如果 R_c 和 R_d 中的任一个是= O ,则另一个不存在,其中所述芳基、杂芳基和 C_{3-12} 环烷基可以各自独立地是未取代的或在其一个或多个氢原子处被卤素、 $-CF_3$ 、 $-C_{1-5}$ 烷基或 $-OC_{1-5}$ 烷基取代;

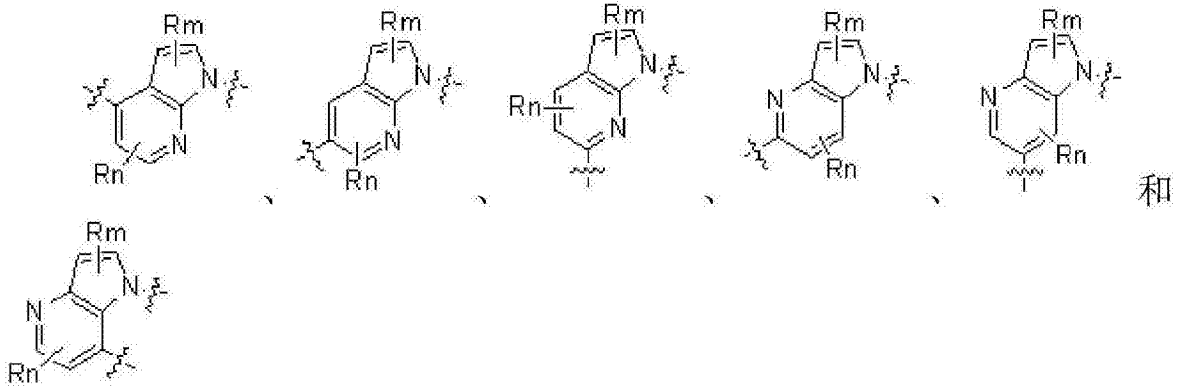
n 是0、1或2;并且

R_e 是氢、卤素、 $-CF_3$ 、 $-C_{1-3}$ 全氟烷基、 $-C_{1-5}$ 烷基、 $-OC_{1-5}$ 烷基、 $-C_{2-12}$ 杂环烷基、 $-C_{3-12}$ 环烷基、芳基、杂芳基、 $-OH$ 、 $-COOH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-5}烷基$ 、 $-N(C_{1-5}烷基)_2$ 或不存在,其中所述 $-C_{1-5}$ 烷基、 $-C_{2-12}$ 杂环烷基、 $-C_{3-12}$ 环烷基、芳基和杂芳基可以各自独立地是未取代的或在其一个或多个氢原子处被卤素、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OC_{1-5}$ 烷基、 $-C_{1-5}$ 烷基、 $-CO(O)C_{1-5}烷基$ 、 $-C_{2-12}$ 杂环烷基、 $-C_{1-5}烷基-C_{2-12}$ 杂环烷基或杂芳基取代;

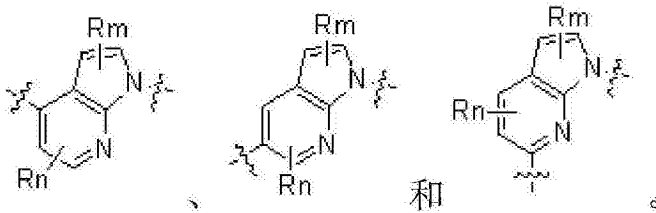
其中所述芳基是苯基;并且

所述杂芳基是吡啶、喹啉、吡嗪、哒嗪、吡咯或吡唑。

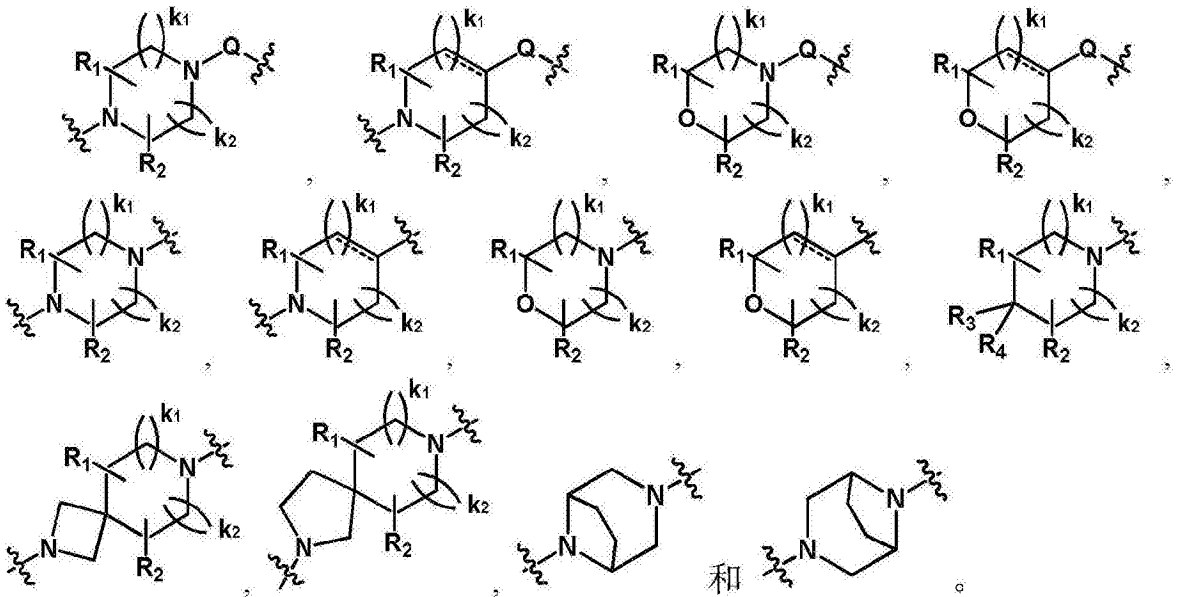
2. 根据权利要求1所述的式I的化合物、其立体异构体或其药用盐,其中A选自由以下组成的组:



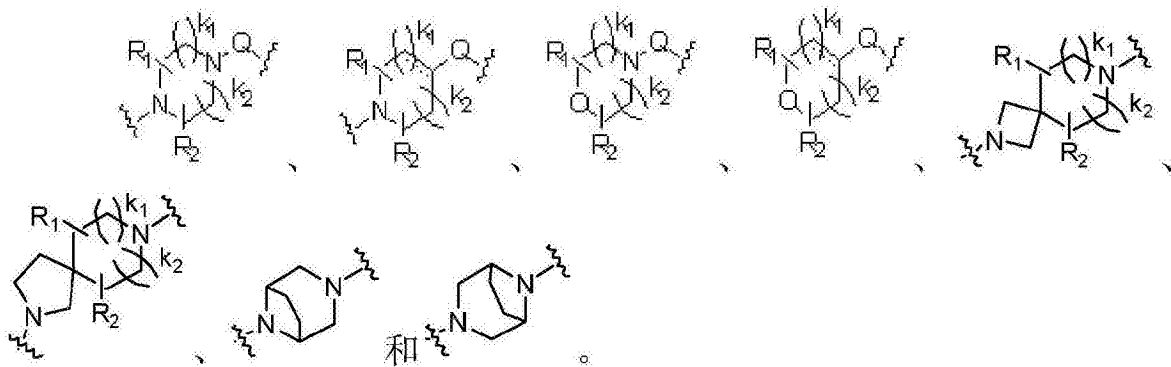
3. 根据权利要求2所述的式I的化合物、其立体异构体或其药用盐,其中A选自由以下组成的组:



4. 根据权利要求1所述的式I的化合物、其立体异构体或其药用盐,其中B选自由以下组成的组:



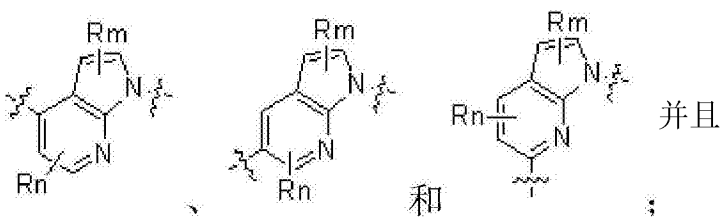
5. 根据权利要求4所述的式I的化合物、其立体异构体或其药用盐,其中B选自由以下组成的组:



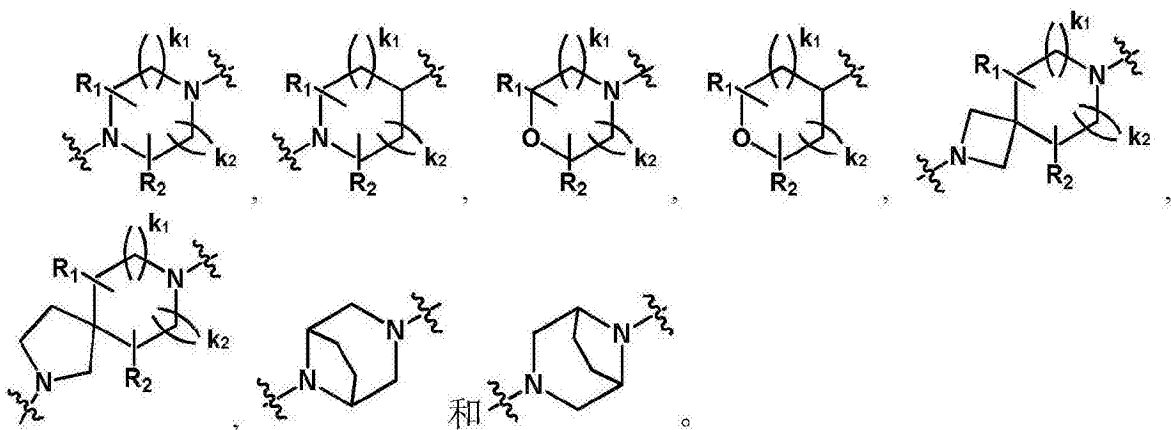
6. 根据权利要求4所述的式I的化合物、其立体异构体或其药用盐,其中X是C;

R_h 是氢;

A选自由以下组成的组:



B选自由以下组成的组:



7. 根据权利要求6所述的式I的化合物、其立体异构体或其药用盐,其中 R_a 和 R_b 各自独立地是氢或 $-C_{1-5}$ 烷基;

m 是0或1;

R_c 和 R_d 各自独立地是氢、 $-C_{1-5}$ 烷基或连在一起形成 $-C_{3-12}$ 环烷基;

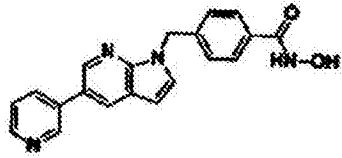
n 是0或1;并且

R_e 是氢、卤素、 $-CF_3$ 、 $-C_{1-5}$ 烷基, $-OH$ 、芳基或杂芳基,其中所述芳基或杂芳基可以各自独立地是未取代的或在其一个或多个氢原子处被卤素、 $-CF_3$ 、 $-OC_{1-5}$ 烷基、 $-C_{2-12}$ 杂环烷基或 $-C_{1-5}$ 烷基- $-C_{2-12}$ 杂环烷基取代;

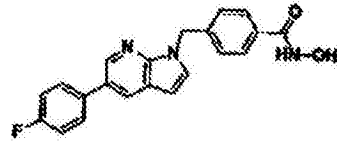
其中所述芳基是苯基;并且

所述杂芳基是吡啶、喹啉、吡嗪、哒嗪、吡咯或吡唑。

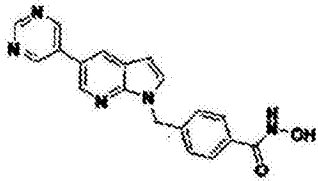
8. 根据权利要求1所述的式I的化合物、其立体异构体或其药用盐,其中所述式I的化合物选自由以下化合物组成的组:



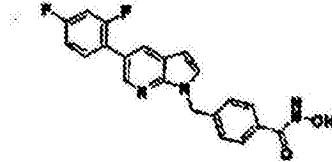
103



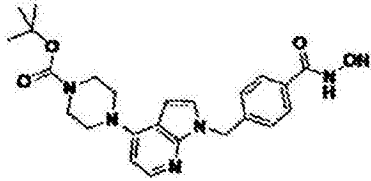
104



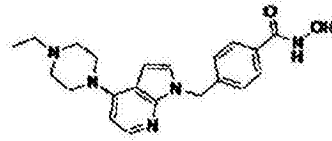
124



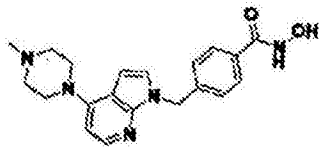
125



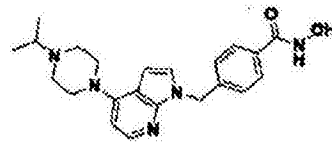
212



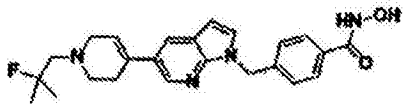
223



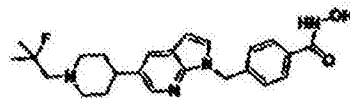
224



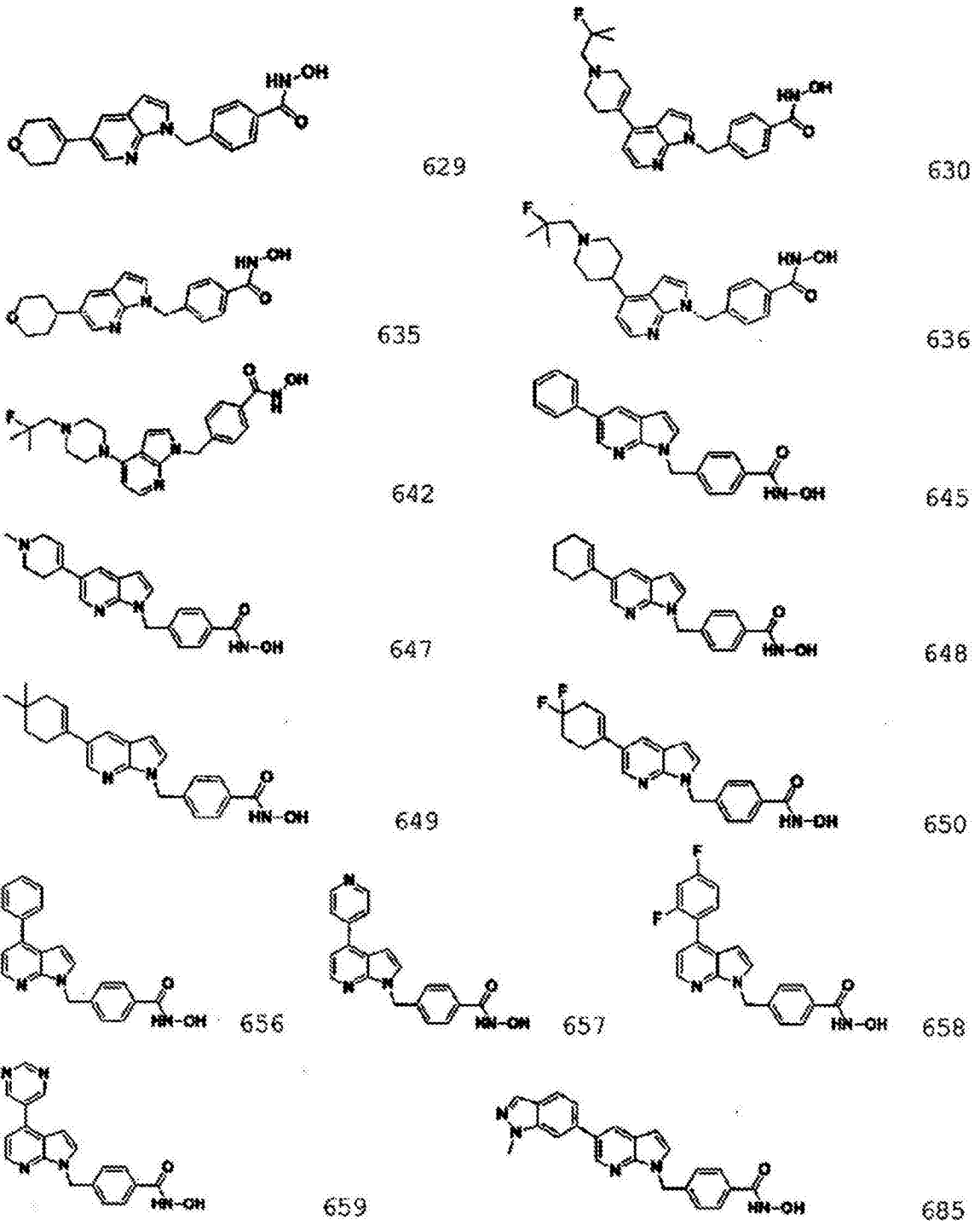
225

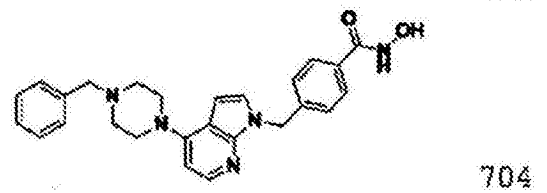
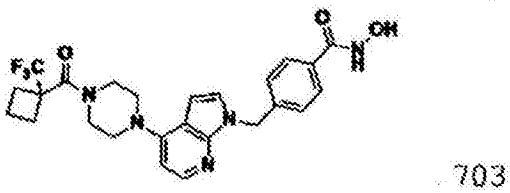
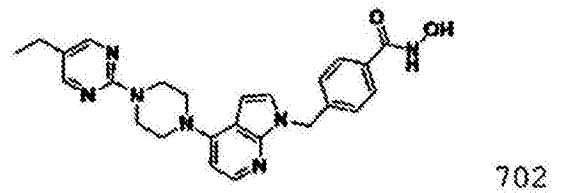
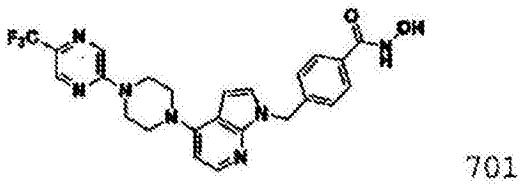
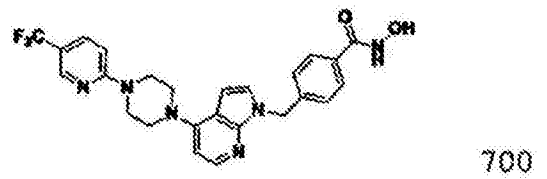
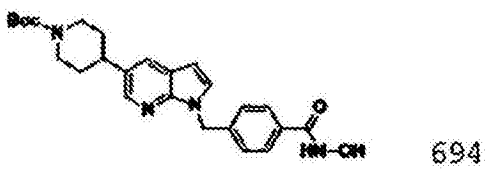
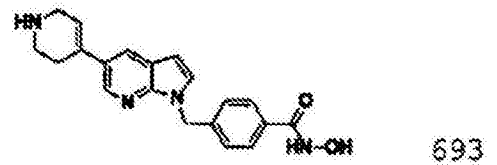
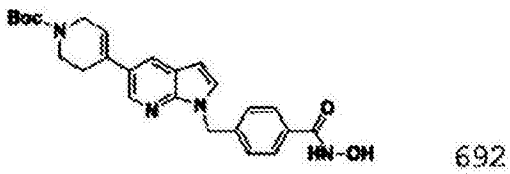
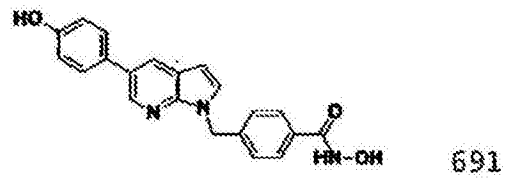
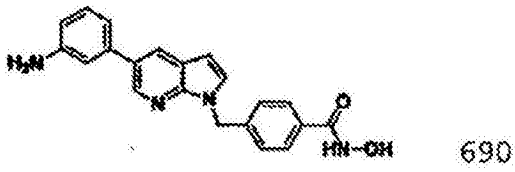
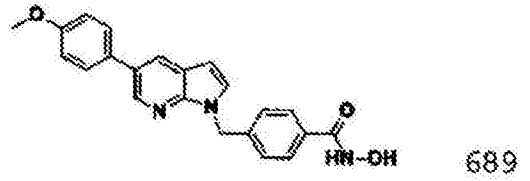
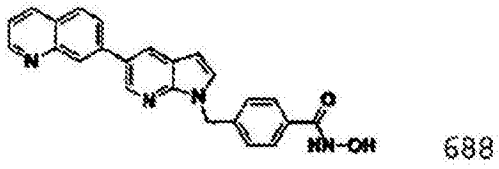
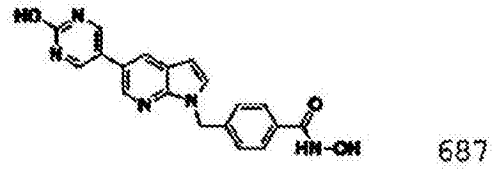
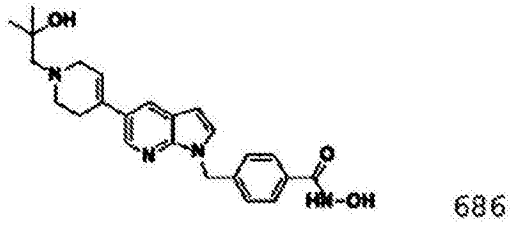


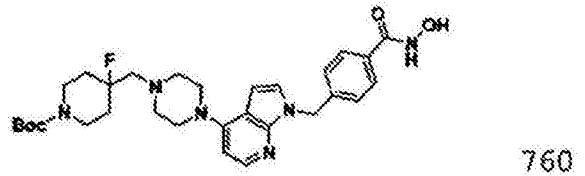
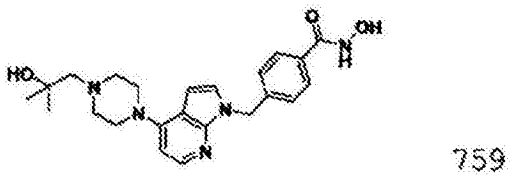
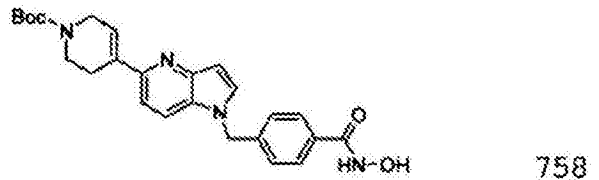
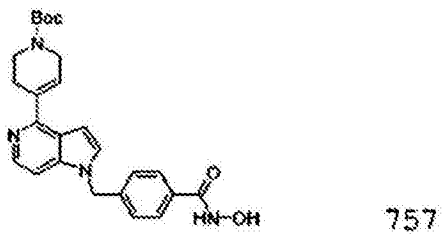
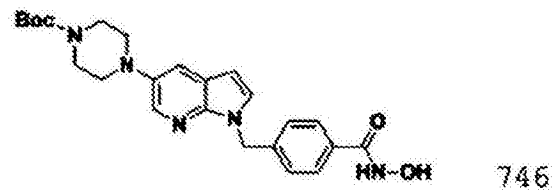
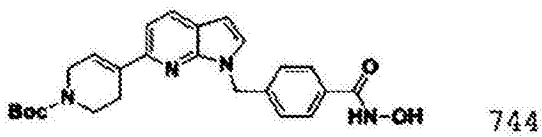
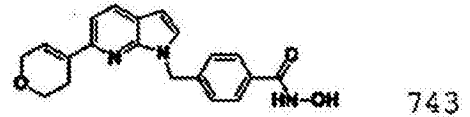
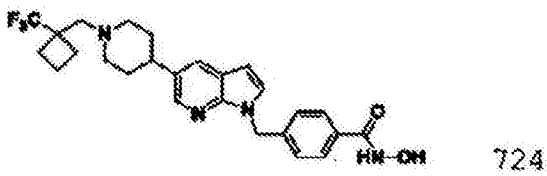
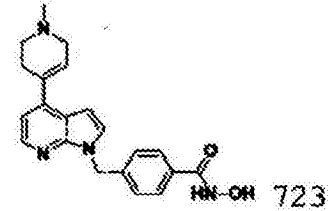
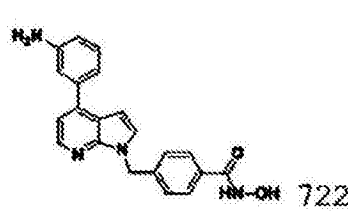
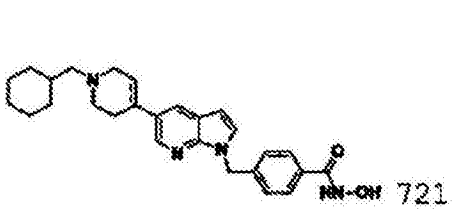
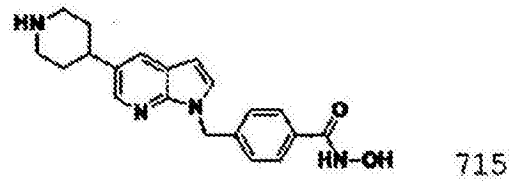
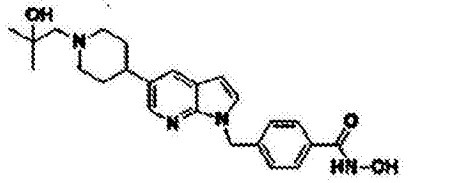
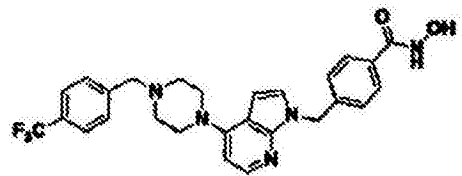
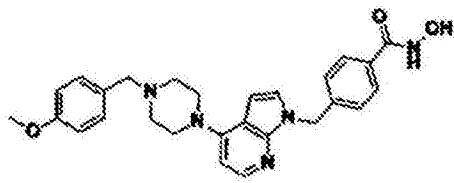
617

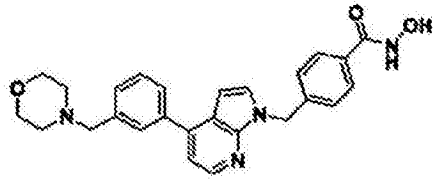


618

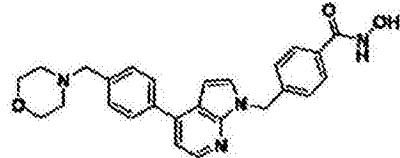




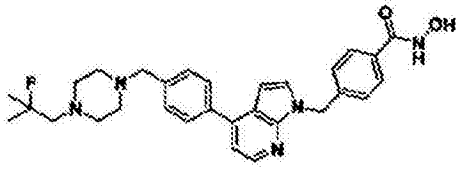




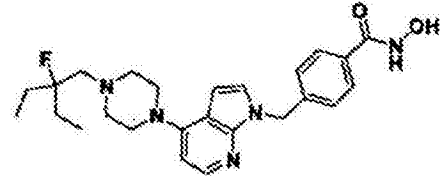
761



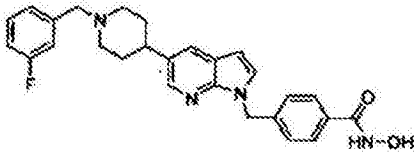
762



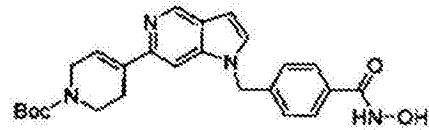
763



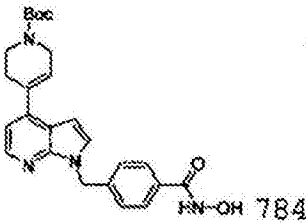
764



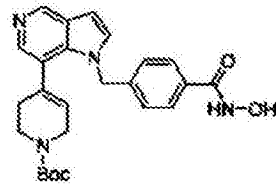
781



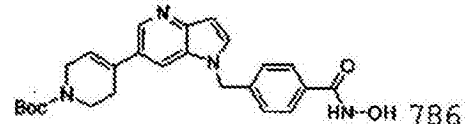
783



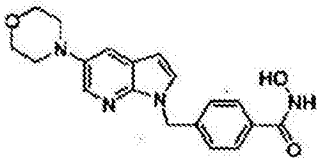
784



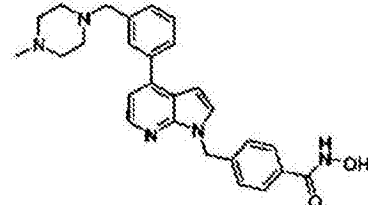
785



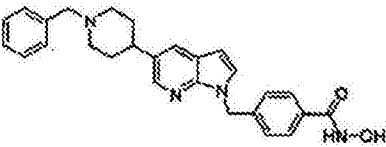
786



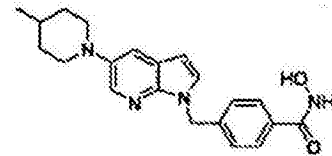
787



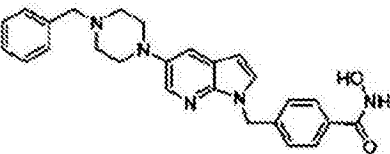
799



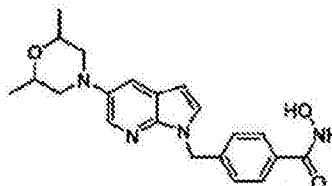
804



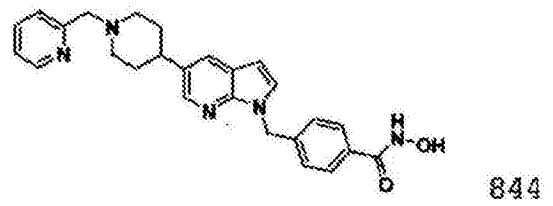
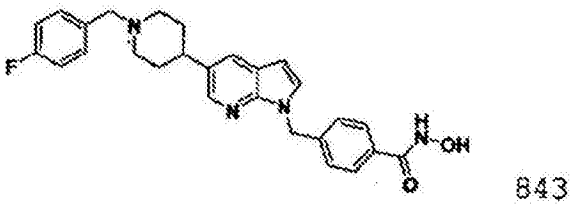
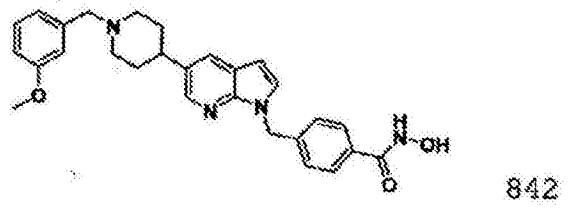
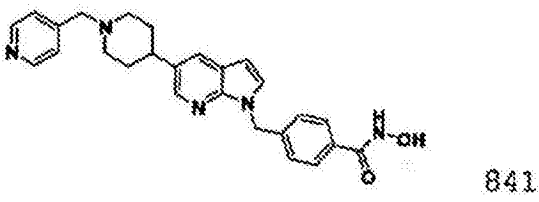
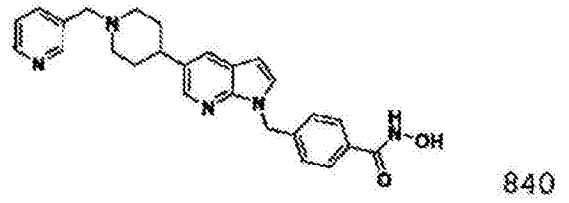
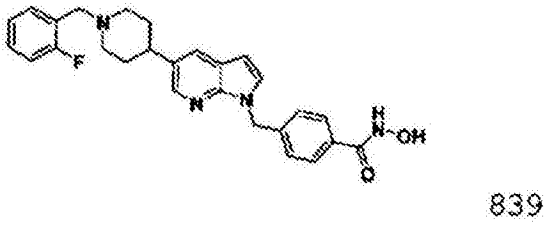
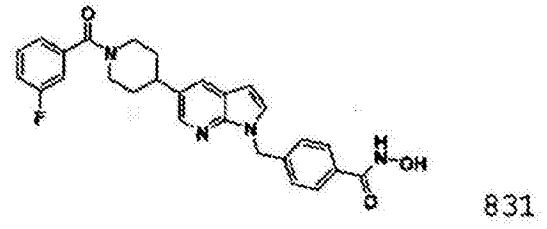
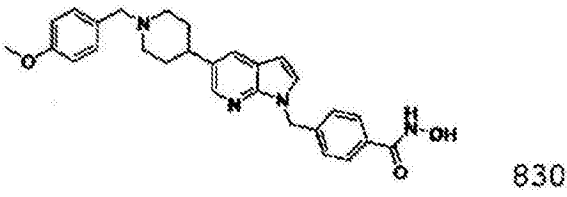
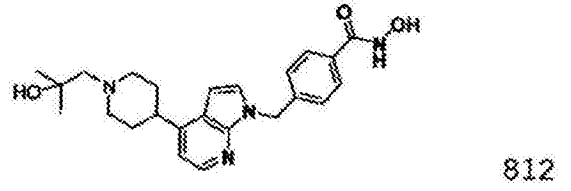
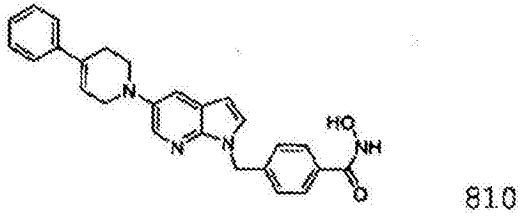
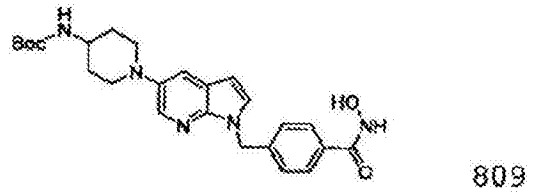
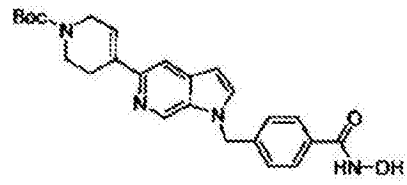
805

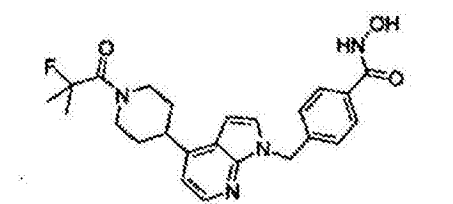
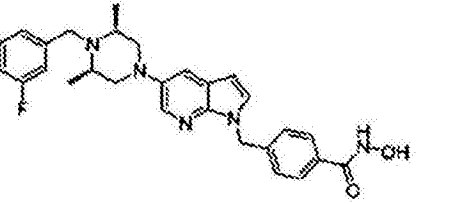
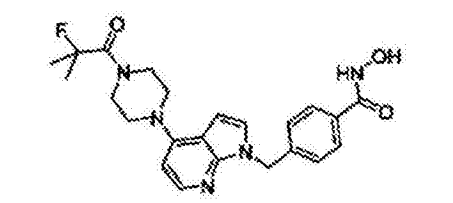
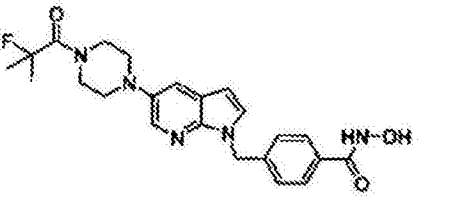
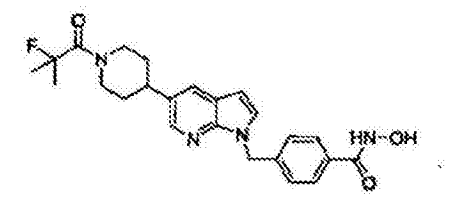
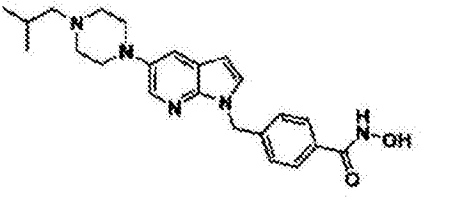
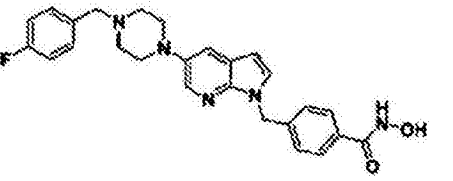
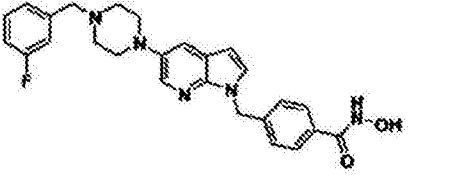
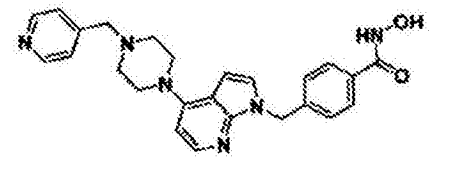
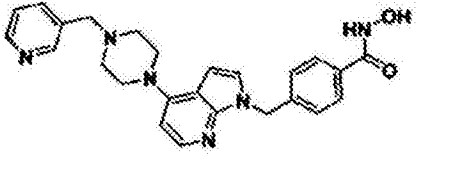
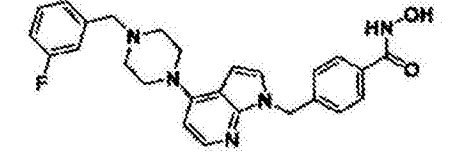
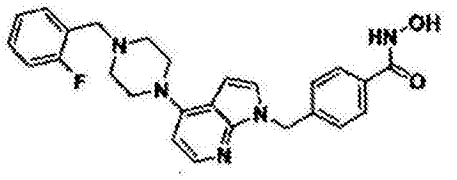
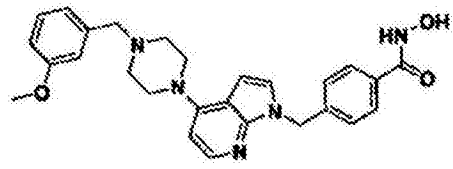
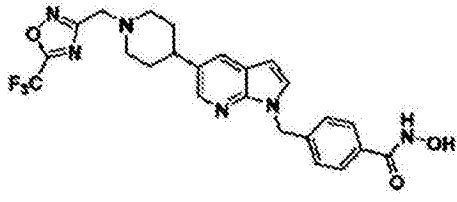


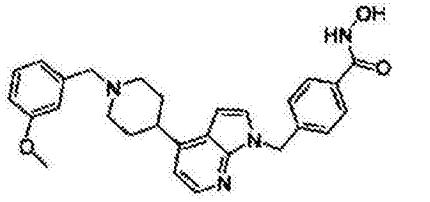
806



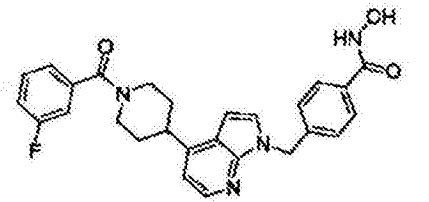
807



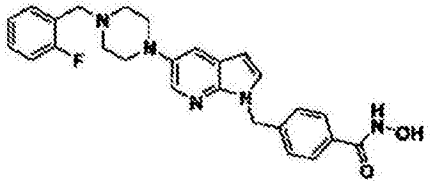




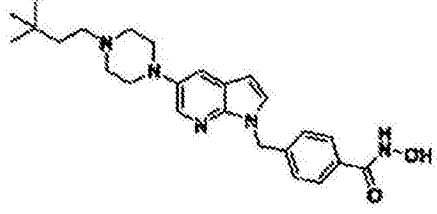
859



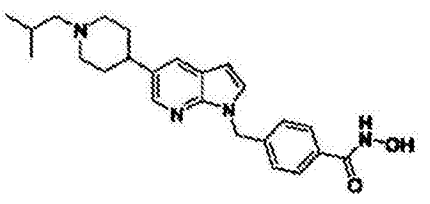
860



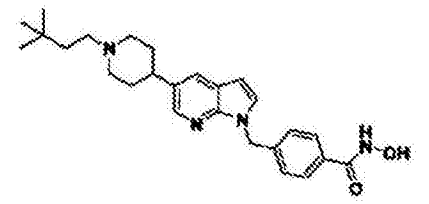
861



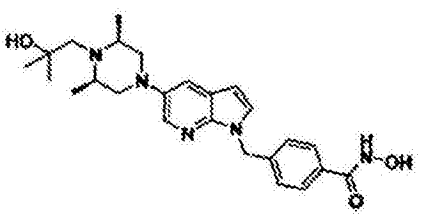
862



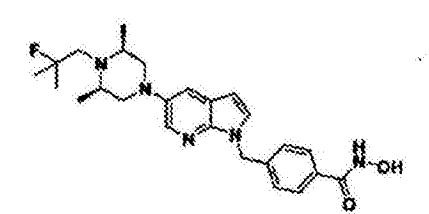
863



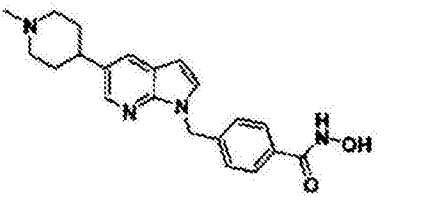
864



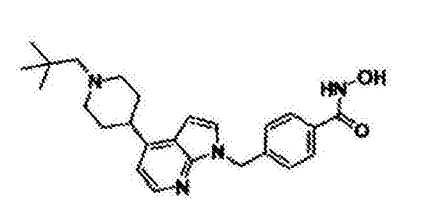
865



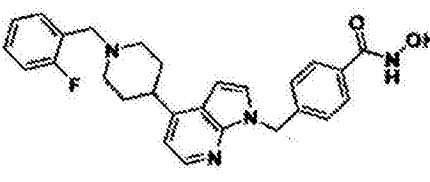
866



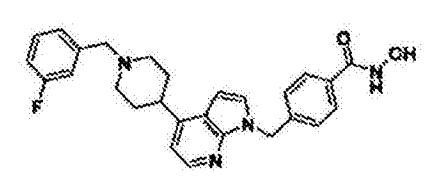
867



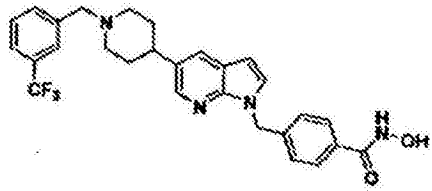
868



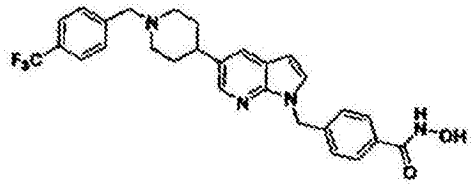
869



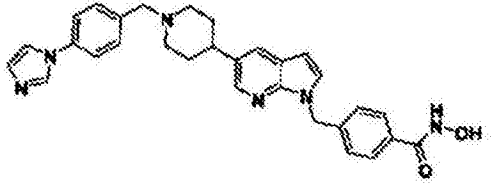
870



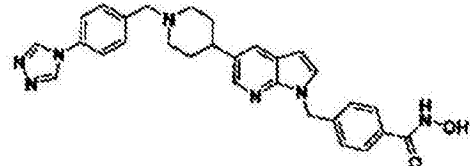
871



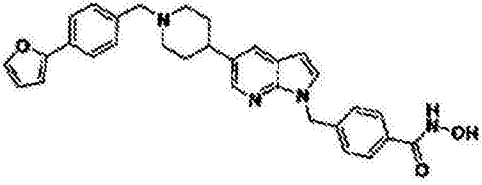
872



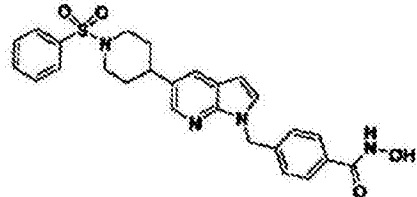
873



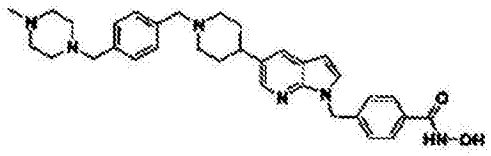
874



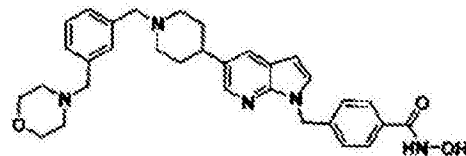
875



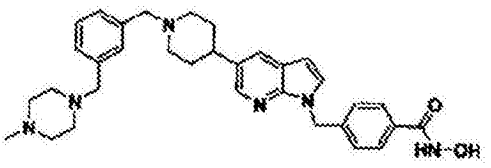
876



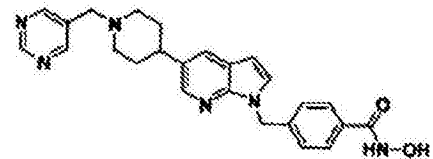
877



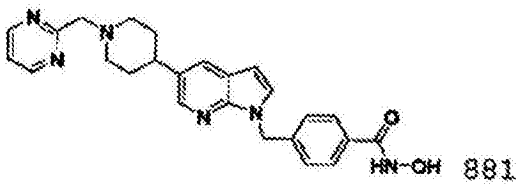
878



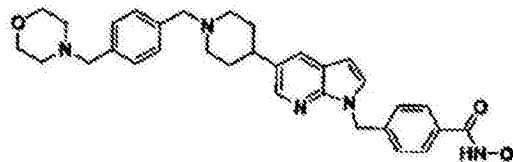
879



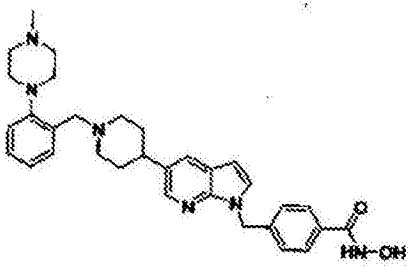
880



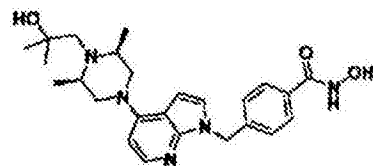
881



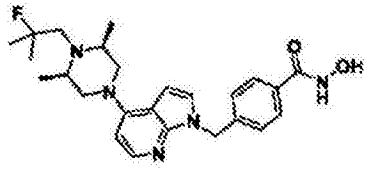
882



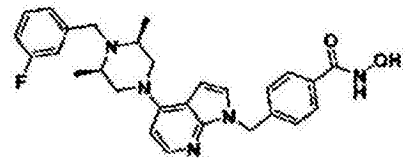
883



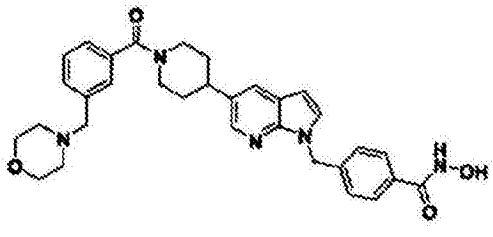
884



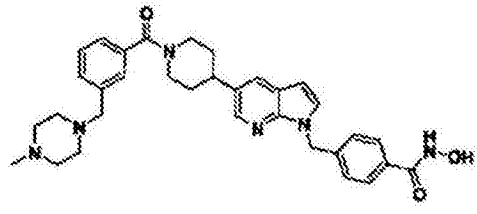
885



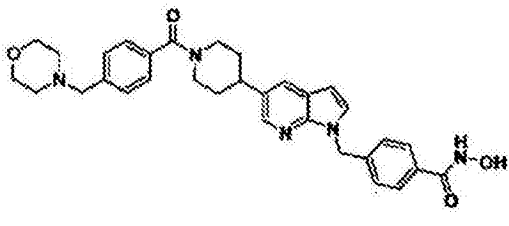
886



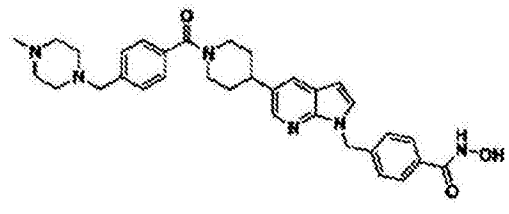
895



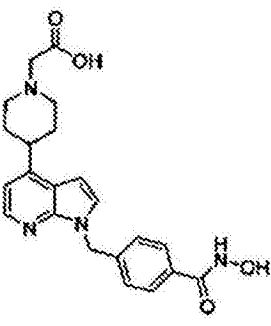
896



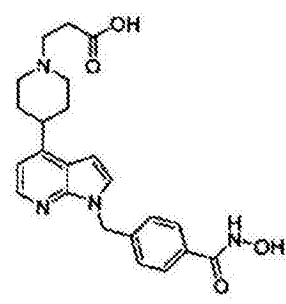
897



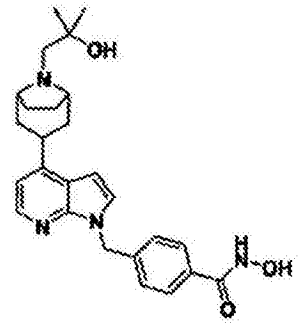
898



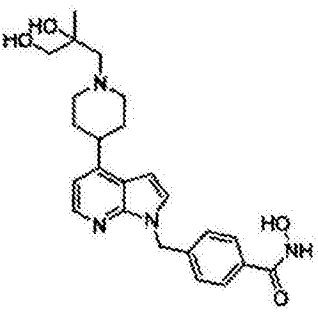
917



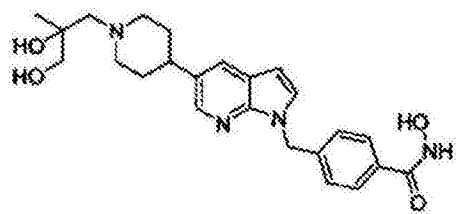
927



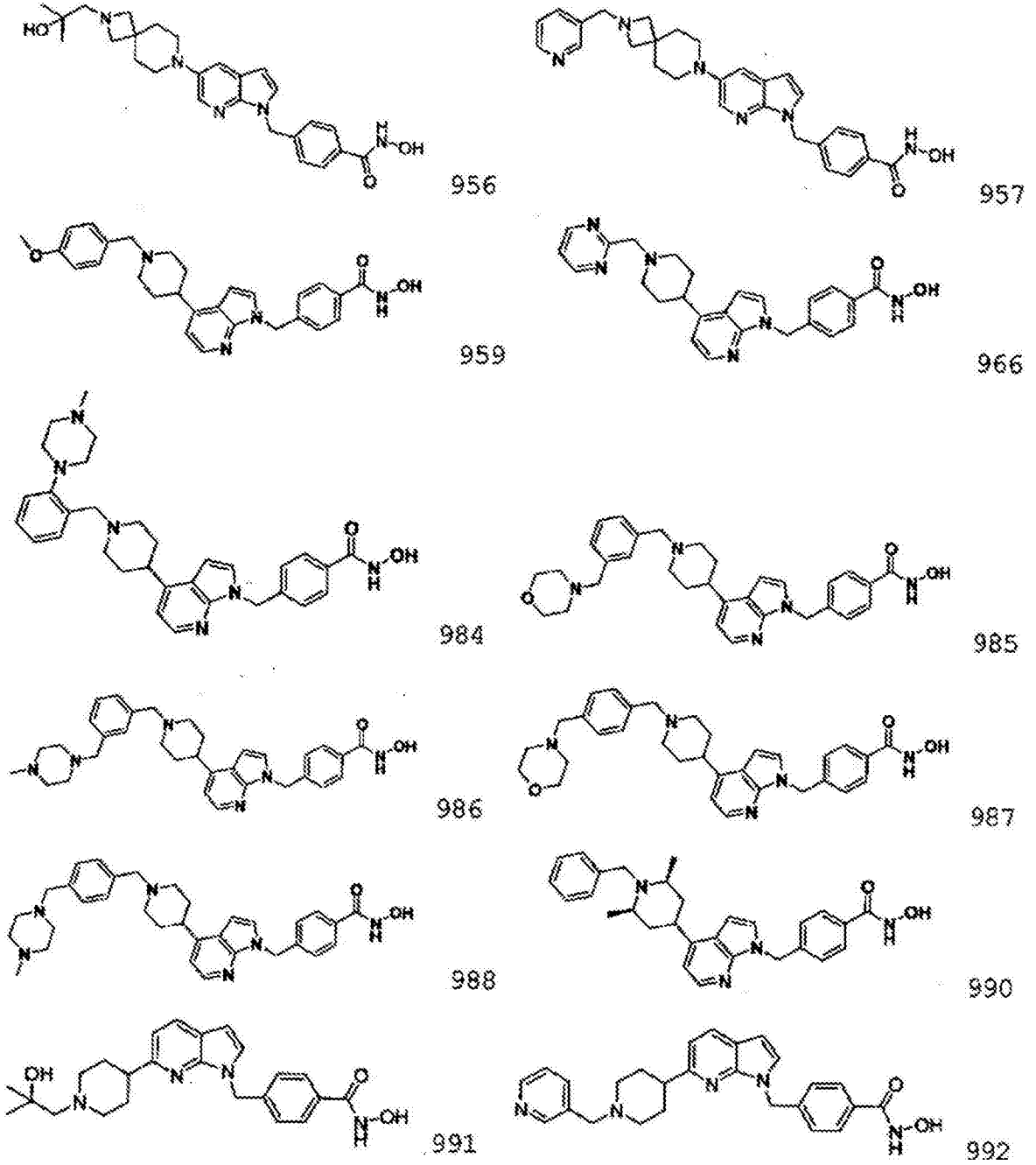
930

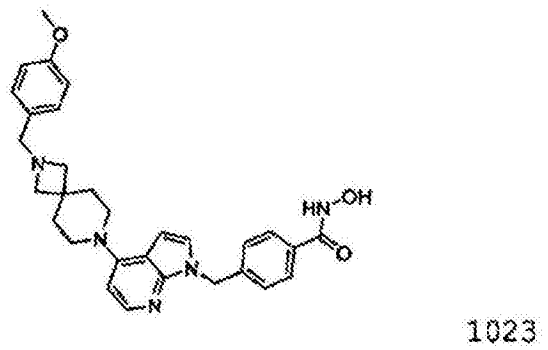
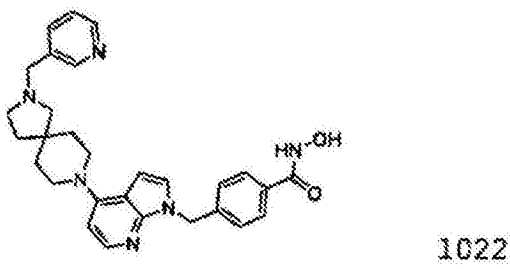
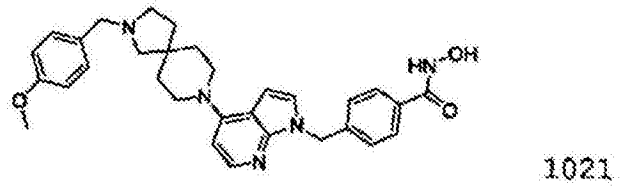
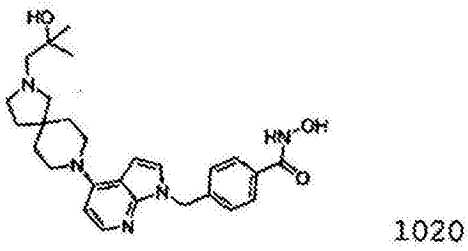
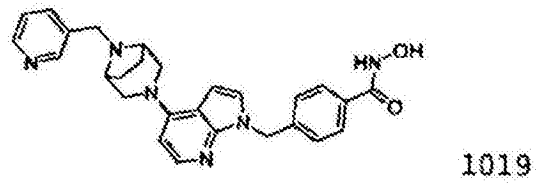
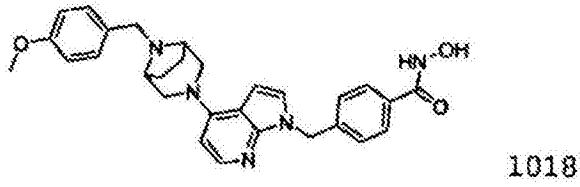
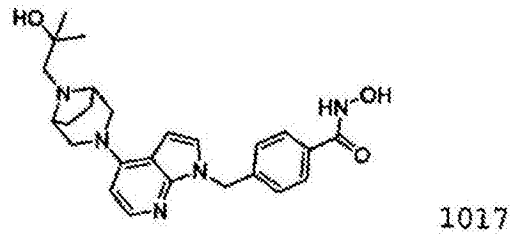
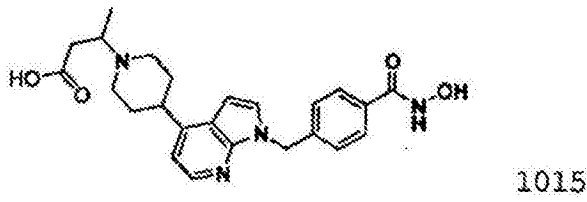
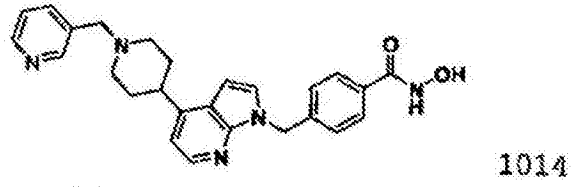
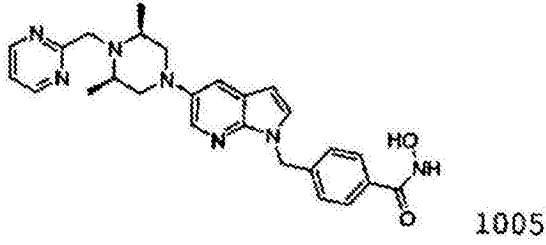
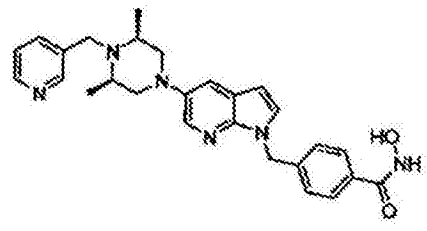
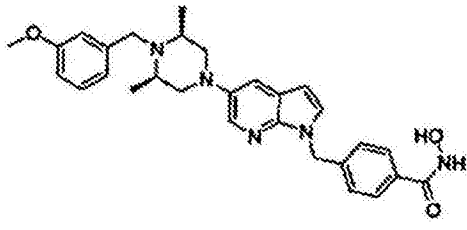


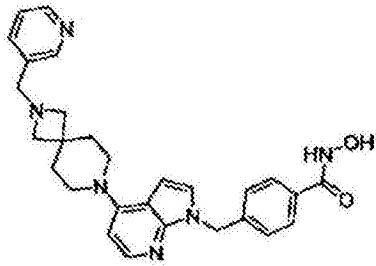
945



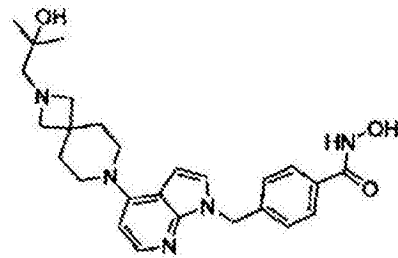
946



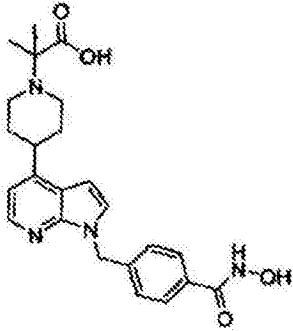




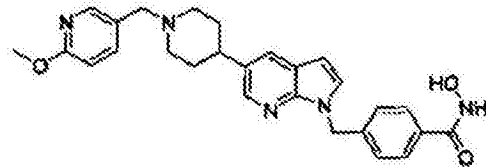
1024



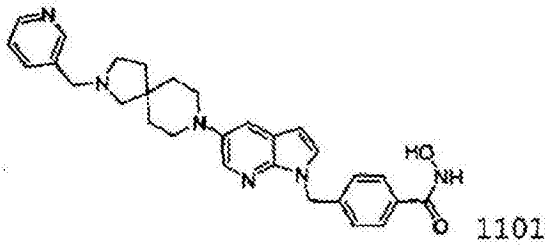
1025



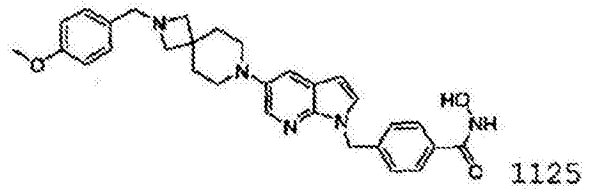
1028



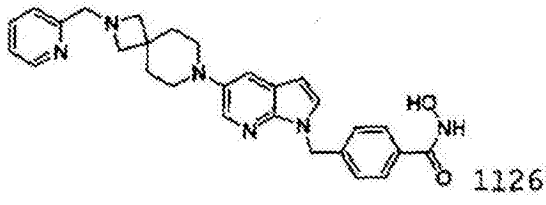
1098



1101

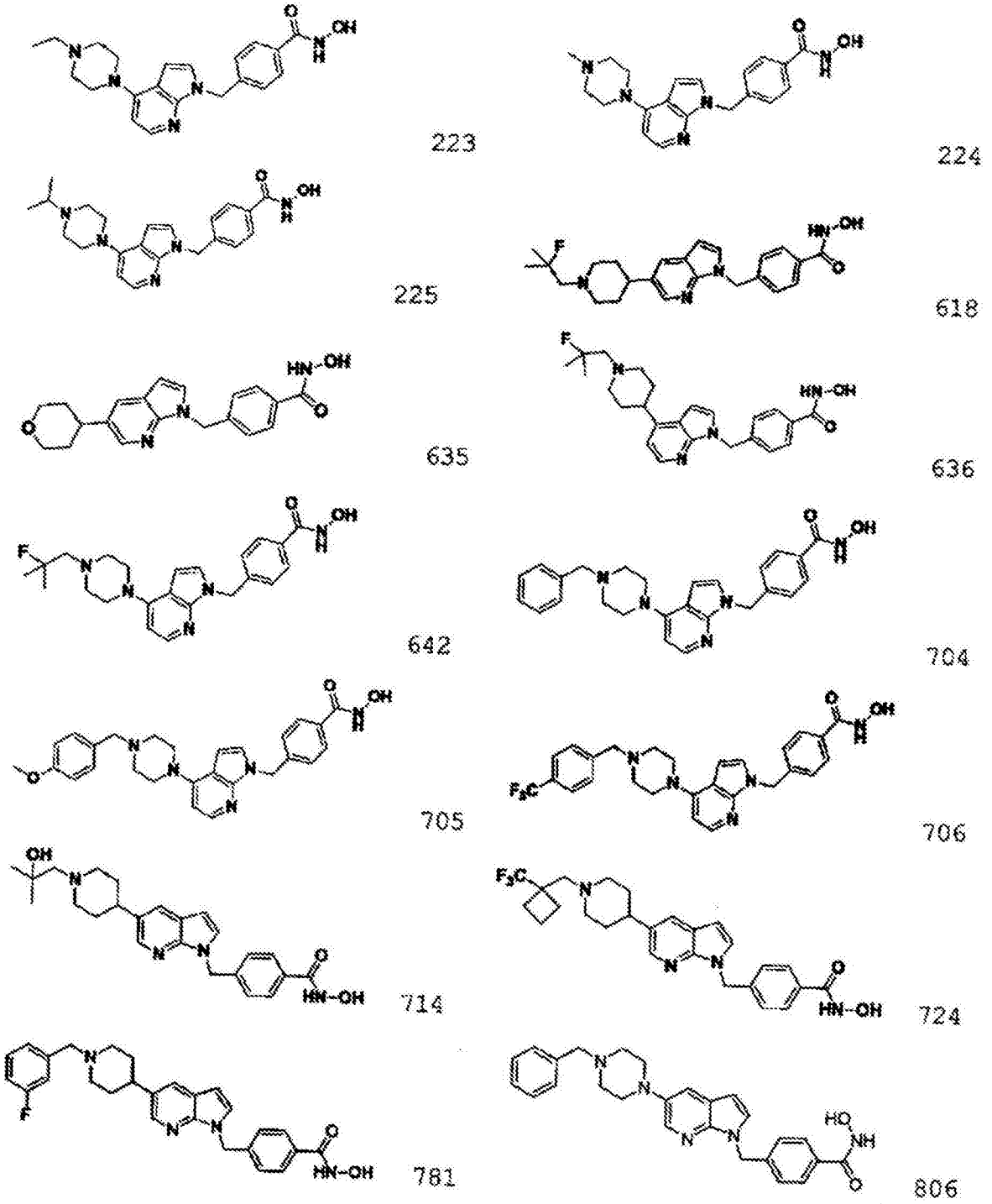


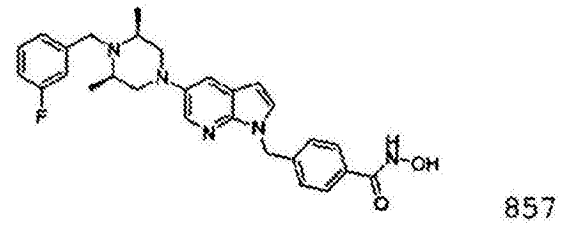
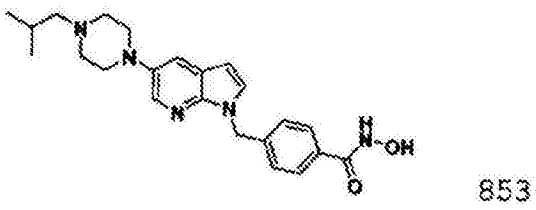
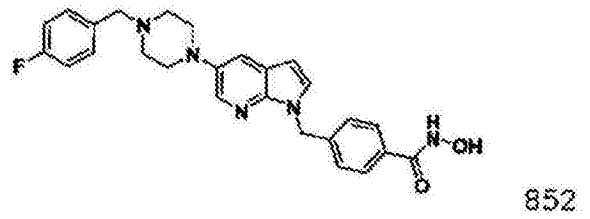
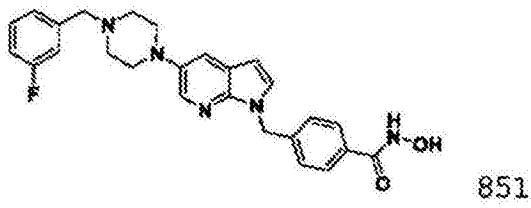
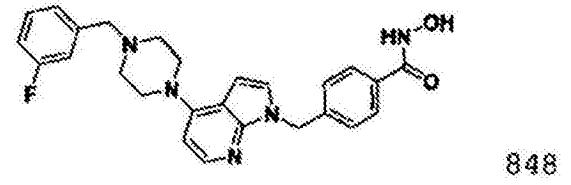
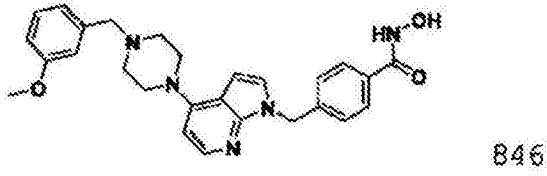
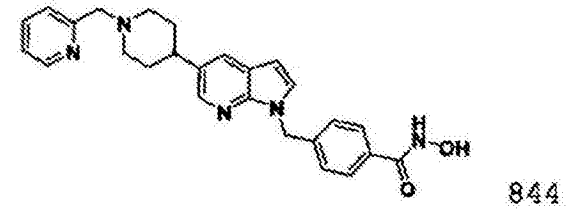
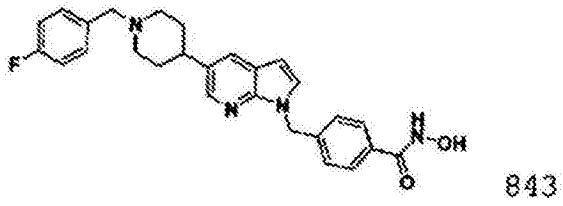
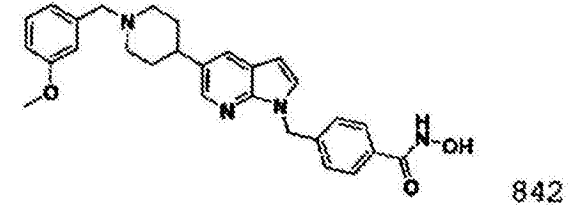
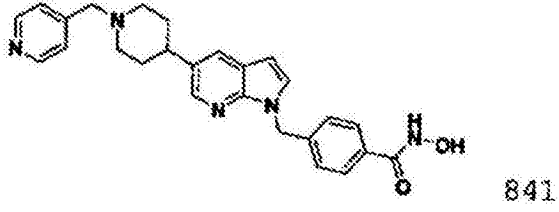
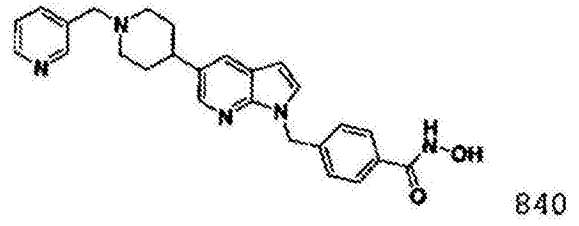
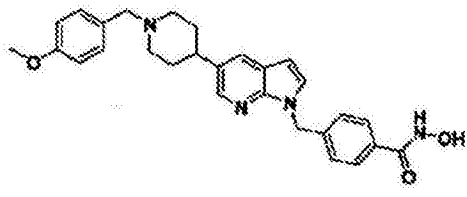
1125

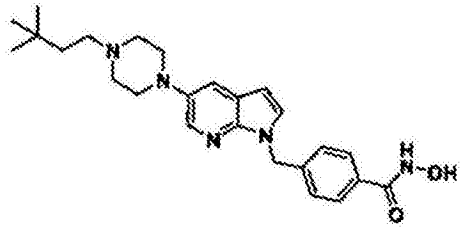


1126

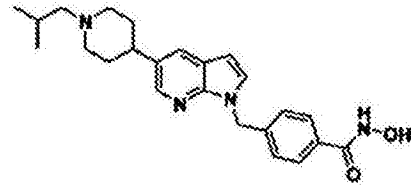
9. 根据权利要求8所述的式I的化合物、其立体异构体或其药用盐,其中所述式I的化合物选自由以下化合物组成的组:



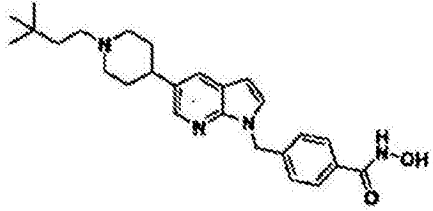




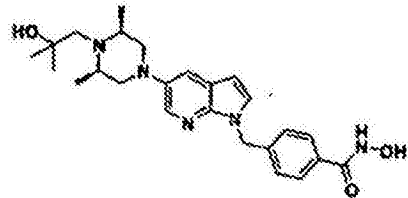
862



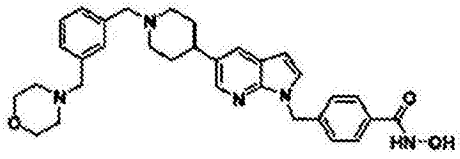
863



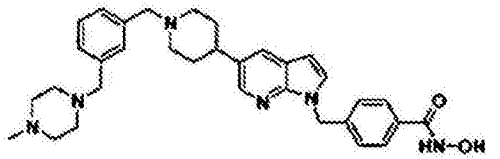
864



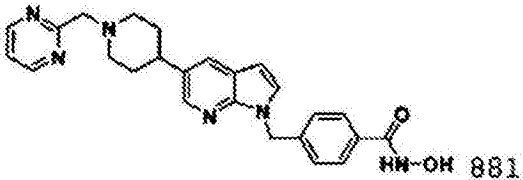
865



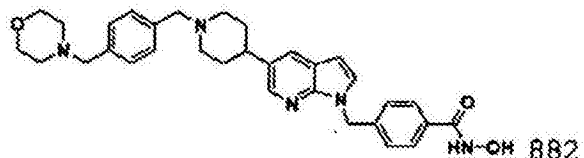
878



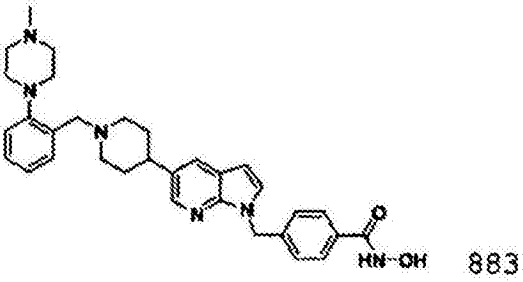
879



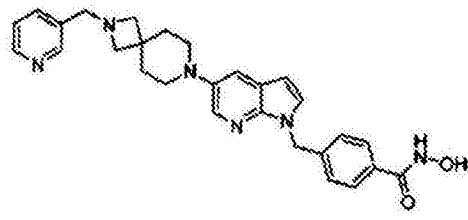
881



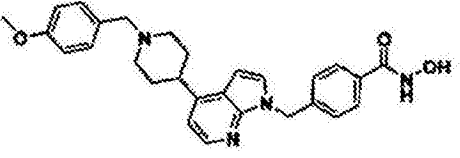
882



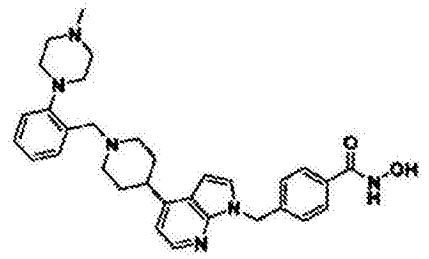
883



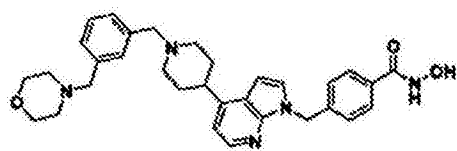
957



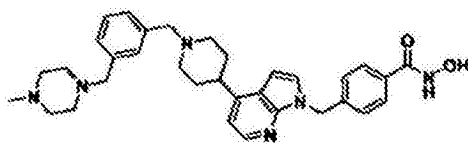
959



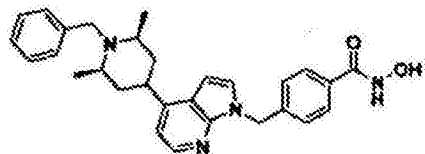
984



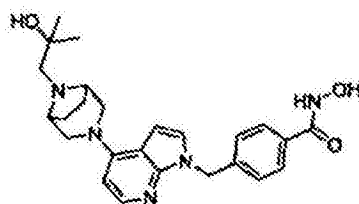
985



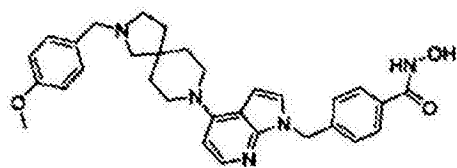
986



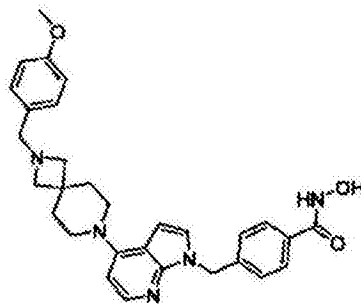
990



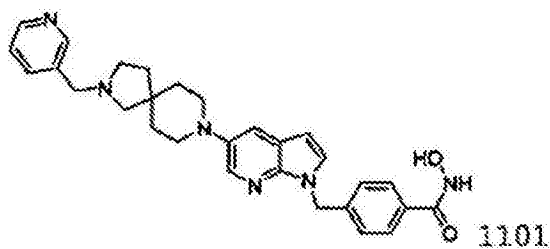
1017



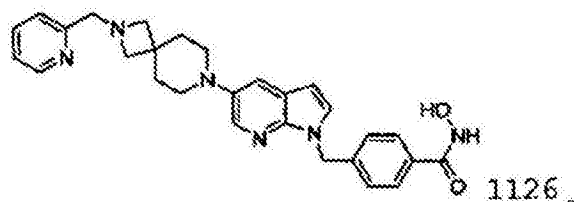
1021



1023



1101



1126

10. 药物组合物,所述药物组合物包含根据权利要求1至9中任一项所述的式I的化合物、其立体异构体或其药用盐,以及药用载体。

11. 根据权利要求10所述的药物组合物在制备用于预防或治疗与组蛋白脱乙酰酶(HDAC)活性相关的疾病的药物中的应用。

12. 根据权利要求11所述的应用,其中所述与组蛋白脱乙酰酶(HDAC)活性相关的疾病是恶性肿瘤疾病、炎症疾病、类风湿性关节炎或神经变性疾病。

作为选择性组蛋白脱乙酰酶 (HDAC) 抑制剂的新型氮杂吡啶衍生物及包含其的药物组合物

技术领域

[0001] 本发明涉及新型氮杂吡啶衍生物,并且更特别地,涉及具有组蛋白脱乙酰酶 (HDAC) 抑制活性的新型氮杂吡啶衍生物、其异构体、其药用盐、其水合物或其溶剂化物,其用于制备药物组合物的用途,包含其的药物组合物,使用所述药物组合物治疗疾病的方法,及用于制备所述新型氮杂吡啶衍生物的方法。

背景技术

[0002] 根据本发明的化合物用于抑制或治疗HDAC介导的疾病。此种疾病的实例包括但不限于,细胞增殖性疾病如癌症、常染色体显性疾病 (autosomal dominant disease) 如亨廷顿病 (Huntington's disease)、遗传性代谢疾病 (genetic metabolic disease) 如纤维化疾病例如囊性纤维化 (cystic fibrosis)、肝纤维化 (hepatic fibrosis)、肾纤维化 (kidney fibrosis)、肺纤维化 (pulmonary fibrosis) 和皮肤纤维化 (skin fibrosis)、自身免疫疾病 (autoimmune disease) 如类风湿性关节炎、急性/慢性神经疾病 (acute/chronic neurological disease) 如糖尿病 (diabete)、中风 (stroke)、肥大 (hypertrophy) 如心脏肥大 (cardiac hypertrophy)、充血性心力衰竭 (congestive heart failure)、肌萎缩侧索硬化 (amyotrophic lateral sclerosis)、青光眼 (glaucoma)、眼部疾病 (ocular disease) (与血管形成相关的) 或阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease)。

[0003] 细胞转录调控是一个复杂的生物过程。转录调控的一个基本原理是基于形成八聚体组蛋白核心复合物的组蛋白,即组蛋白H2A/B、H3和H4的翻译后修饰。通过乙酰化或甲基化在赖氨酸残基处和通过磷酸化在丝氨酸残基处的复杂N-末端修饰构成所谓“组蛋白码”的一部分 (参见Stahl&Ellis, Nature 403, 41-45, 2000)。

[0004] 在一种简单模型中,带正电的赖氨酸残基的乙酰化降低对带负电DNA的亲合性,这现在使转录因子可以容易地进入。

[0005] 组蛋白乙酰化和脱乙酰化分别由组蛋白乙酰基转移酶 (HAT) 和组蛋白脱乙酰酶 (HDAC) 催化。HDAC与转录抑制复合物相关,将染色质转换至转录无活性的沉默结构。(参见Marks等Nature Cancer Rev 1, 189-202, 2001)。相反的被与转录激活复合物相关的HAT激活。目前已知三个不同类别的HDAC,即主要位于细胞核中并且对于通过曲古抑菌素A (Trichostatin A, TSA) 的抑制敏感的类型I (HDAC 1-3、8; Mr=42-55kDa)、显示TSA敏感性的类型II (HDAC 4-7、9、10; Mr=120-130kDa) 和特征为其NAD⁺依赖性和TSA不敏感性的类型III (SIRT2)。

[0006] 组蛋白脱乙酰酶 (HDAC) 抑制剂构成一类新的具有细胞分化和凋亡诱导活性的抗癌药。通过靶向组蛋白脱乙酰酶 (HDAC), HDAC抑制剂通过组蛋白乙酰化影响染色质结构,诱导复杂转录的重编程,例如肿瘤抑制基因的再激活和致癌基因的抑制。除了乙酰化在核心组蛋白蛋白质中的N-末端赖氨酸残基之外,HDAC抑制剂还靶向对于癌症生物学重要的非组蛋白蛋白质,包括热休克蛋白90 (HSP90)、微管蛋白或p53肿瘤抑制蛋白。因此,HDAC抑制剂

的医学用途可以不限于癌症治疗,因为已经在动物模型中显示对于炎性疾病、类风湿性关节炎和神经变性的效力。

[0007] 至今已知的HDAC抑制剂根据其结构可以分成四类:1)短链脂肪酸(丁酸和丙戊酸);2)异羟肟酸(曲古抑菌素A、SAHA和LBH-589);3)环肽(desipeptide);和4)苯甲酰胺(MS-275和MGCD-0103)(Sonia等International Journal of Oncology(国际致癌学杂志)33,637-646,2008)。这些许多组蛋白脱乙酰酶(HDAC)抑制剂(SAHA、LBH-589和MS-275等)不仅在培养基中而且还在动物模型中抑制细胞生长,并且有效地诱导各种转化细胞的细胞分化和凋亡(Paul A.Marks等,Curr Opin.Oncol.13,477-483,2001)。因此,以治疗多种癌症为目的,在临床研究中评估了HDAC抑制剂如SAHA、LBH-589和MS-275(Johnstone.R.W,Nat.Rev.Drug.Discov.1,287-299,2002)。目前已知为HDAC抑制剂的代表性化合物包括作为氧肟酸盐化合物的SAHA(美国再颁专利号385069,Zolinza,Vorinostat)、PXD101(WO 02/30879,Belinostat)和LBH-589(WO 02/22577,Panobinostat)和作为苯甲酰胺化合物的MS-275(EP专利号0847992 Entinostat)和MGCD0103(WO 04/69823,Mocetinostat)。在这些化合物中,SAHA在2006年10月被批准并且已经被用作用于治疗CTCL(皮肤T细胞淋巴瘤(cutaneous T-cell lymphoma))的药剂,并且其适应证已经被额外地扩展,但是已知SAHA在效力和副作用方面是不足的(Paul A.Marks等,Cancer Res 66,5781-5789,2006)。

[0008] 尽管迄今已经报道许多HDAC抑制剂,但是仍需要更有效且具有更少副作用的HDAC抑制剂(Mol Cancer Res,5,981,2007)。

发明内容

[0009] 技术问题

[0010] 本发明的一个目的是提供新型氮杂吡啶衍生物,尤其是具有组蛋白脱乙酰酶(HDAC)抑制活性的新型氮杂吡啶衍生物、其异构体、其药用盐、其水合物或其溶剂化物。

[0011] 本发明的另一个目的是提供新型氮杂吡啶衍生物,尤其是具有组蛋白脱乙酰酶(HDAC)抑制活性的新型氮杂吡啶衍生物、其异构体、其药用盐、其水合物或其溶剂化物用于制备药物组合物的用途,包含其的药物组合物,以及使用所述组合物治疗疾病的方法。

[0012] 本发明的另一个目的是提供用于制备新型氮杂吡啶衍生物的方法。

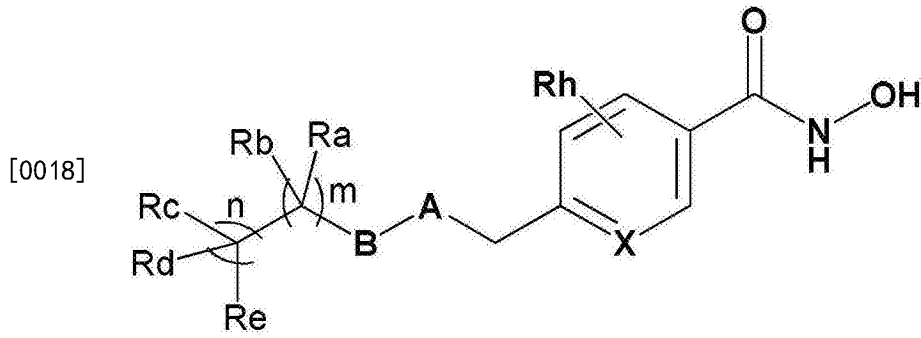
[0013] 技术方案

[0014] 新型HDAC抑制剂化合物

[0015] 为了实现以上目的,本发明提供由以下式I表示的氮杂吡啶衍生物、其异构体、其药用盐、其水合物或其溶剂化物。

[0016] 在本发明的第一实施方案中,式I的化合物如下:

[0017] 式I



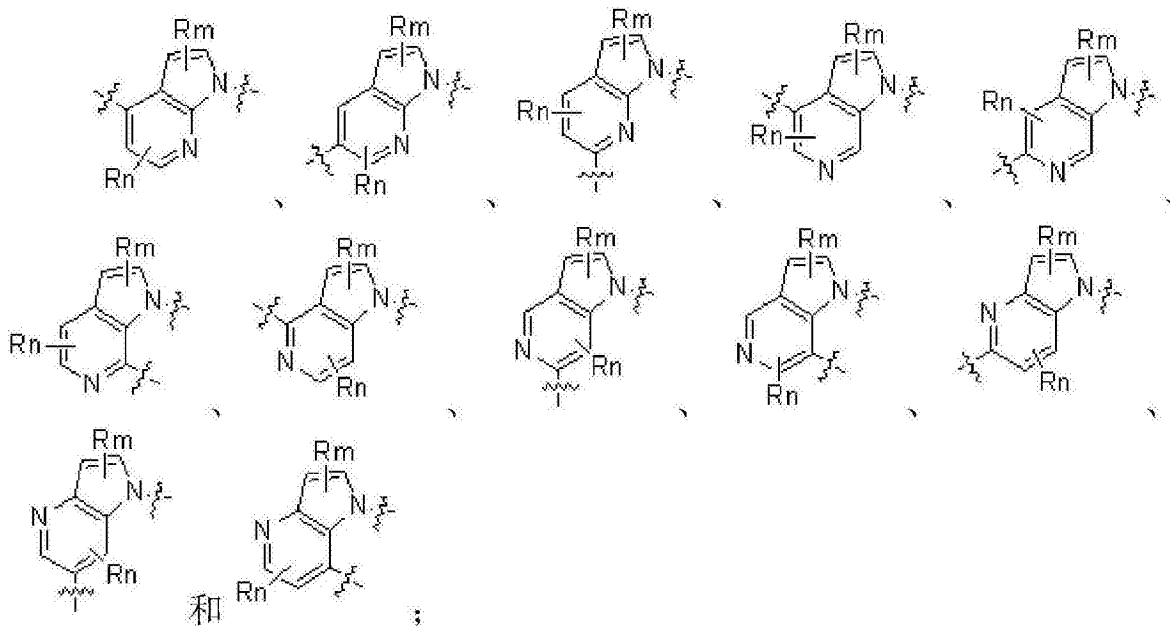
[0019] 其中

[0020] X是C或N;

[0021] Rh是氢、卤素、-CF₃或-C₁₋₅烷基;

[0022] A选自由以下组成的组:

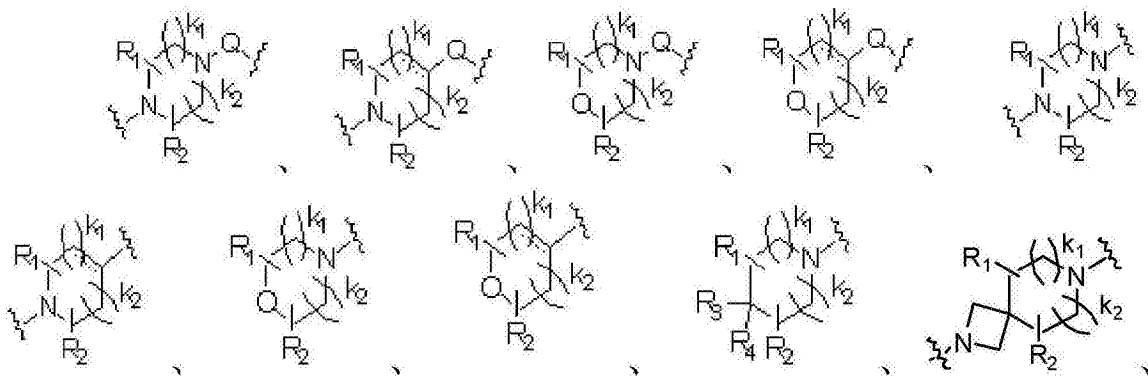
[0023]

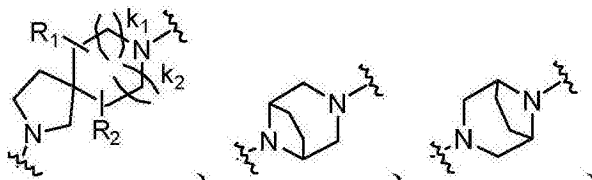


[0024] Rm和Rn各自独立地是氢、卤素、C₁₋₅烷基或C₃₋₁₂环烷基,其中所述C₁₋₅烷基和C₃₋₁₂环烷基可以各自独立地是未取代的或在其一个或多个氢原子处被卤素、-CN、-OC₁₋₅烷基或-C₁₋₅烷基取代;

[0025] B选自由以下组成的组:

[0026]





芳基、杂芳基、 C_{3-12} 环烷基和 C_{3-12} 环烯基,其中所

述芳基、杂芳基、 C_{3-12} 环烷基和 C_{3-12} 环烯基可以各自独立地是未取代的或在其一个或多个氢原子处被卤素、 $-C_{1-5}$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-OC_{1-5}$ 烷基或 $-CF_3$ 取代,并且虚线表示单键或双键;

[0027] Q是芳基、杂芳基、 $-C_{1-5}$ 烷基-芳基、 $-O$ -芳基、 $-NR_5$ -芳基、 $-C_{1-5}$ 烷基-杂芳基、 $-O$ -杂芳基或 $-NR_5$ -杂芳基,其中所述芳基和杂芳基可以各自独立地是未取代的或在其一个或多个碳原子处被卤素、 $-C_{1-5}$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-OC_{1-5}$ 烷基、 $-CF_3$ 、 $-NHC_{1-5}$ 烷基、 $-N(C_{1-5}烷基)_2$ 或 $-NHSO_2C_{1-5}烷基$ 取代;

[0028] R_1 和 R_2 各自独立地是氢、卤素、 $-C_{1-5}$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-OC_{1-5}$ 烷基或 $-CF_3$;

[0029] R_3 和 R_4 各自独立地是氢、卤素、 $-CF_3$ 、 $-C_{1-5}$ 烷基或 $-NHC(O)C_{1-5}烷基$;

[0030] R_5 是氢或 $-C_{1-5}烷基$;

[0031] k_1 和 k_2 各自独立地是0、1或2;

[0032] R_a 和 R_b 各自独立地是氢、卤素、 $-C_{1-5}烷基$ 、 $-OC_{1-5}烷基$ 、 $-C_{3-12}$ 环烷基、 $=O$ 或 $-SO_2$,前提条件是如果 R_a 和 R_b 中的任一个是 $=O$ 或 $-SO_2$,则另一个不存在,其中所述 $-C_{1-5}烷基$ 和 $-C_{3-12}$ 环烷基可以各自独立地是未取代的或在其一个或多个氢原子处被卤素、 $-CN$ 、 $-OC_{1-5}烷基$ 或 $-C_{1-5}烷基$ 取代;

[0033] m是0、1或2;

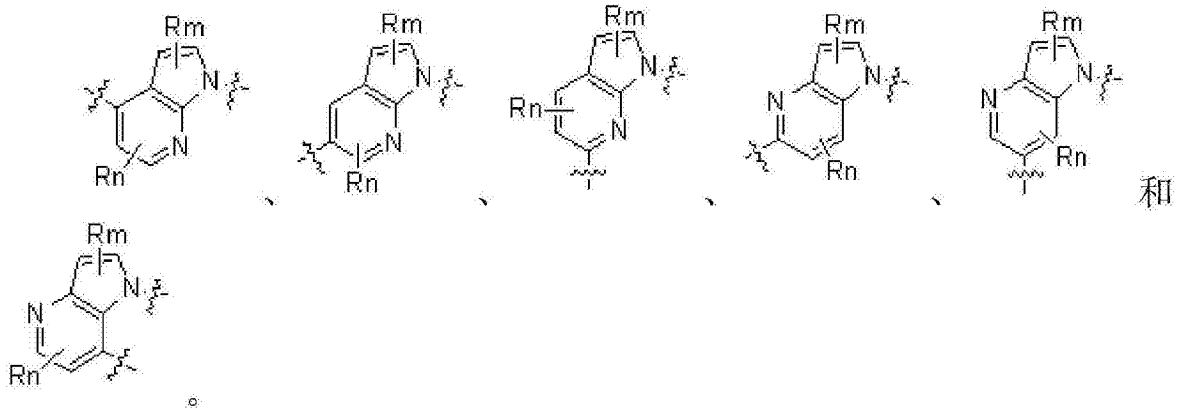
[0034] R_c 和 R_d 各自独立地是氢、卤素、 $=O$ 、 $-C_{1-5}烷基$ 、 $-C_{3-12}$ 环烷基、 $-CO(O)C_{1-5}烷基$ 、 $-C_{1-5}烷基-OH$ 、芳基或杂芳基,或连在一起形成 $-C_{3-12}$ 环烷基,前提条件是如果 R_c 和 R_d 中的任一个是 $=O$,则另一个不存在,其中所述芳基、杂芳基和 C_{3-12} 环烷基可以各自独立地是未取代的或在其一个或多个氢原子处被卤素、 $-CF_3$ 、 $-C_{1-5}烷基$ 或 $-OC_{1-5}烷基$ 取代;

[0035] n是0、1或2;并且

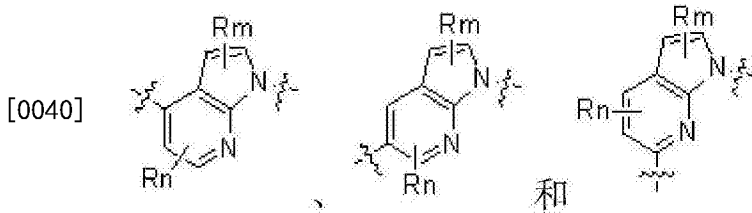
[0036] R_e 是氢、卤素、 $-CF_3$ 、 $-C_{1-3}$ 全氟烷基、 $-C_{1-5}烷基$ 、 $-OC_{1-5}烷基$ 、 $-C_{2-12}$ 杂环烷基、 $-C_{3-12}$ 环烷基、芳基、杂芳基、 $-OH$ 、 $-COOH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-5}烷基$ 、 $-N(C_{1-5}烷基)_2$ 或不存在,其中所述 $-C_{1-5}烷基$ 、 $-C_{2-12}$ 杂环烷基、 $-C_{3-12}$ 环烷基、芳基和杂芳基可以各自独立地是未取代的或在其一个或多个氢原子处被卤素、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OC_{1-5}烷基$ 、 $-C_{1-5}烷基$ 、 $-CO(O)C_{1-5}烷基$ 、 $-C_{2-12}$ 杂环烷基、 $-C_{1-5}烷基-C_{2-12}$ 杂环烷基或杂芳基取代。

[0037] 在本发明的另一个实施方案中,式I中的A可以选自由以下组成的组:

[0038]

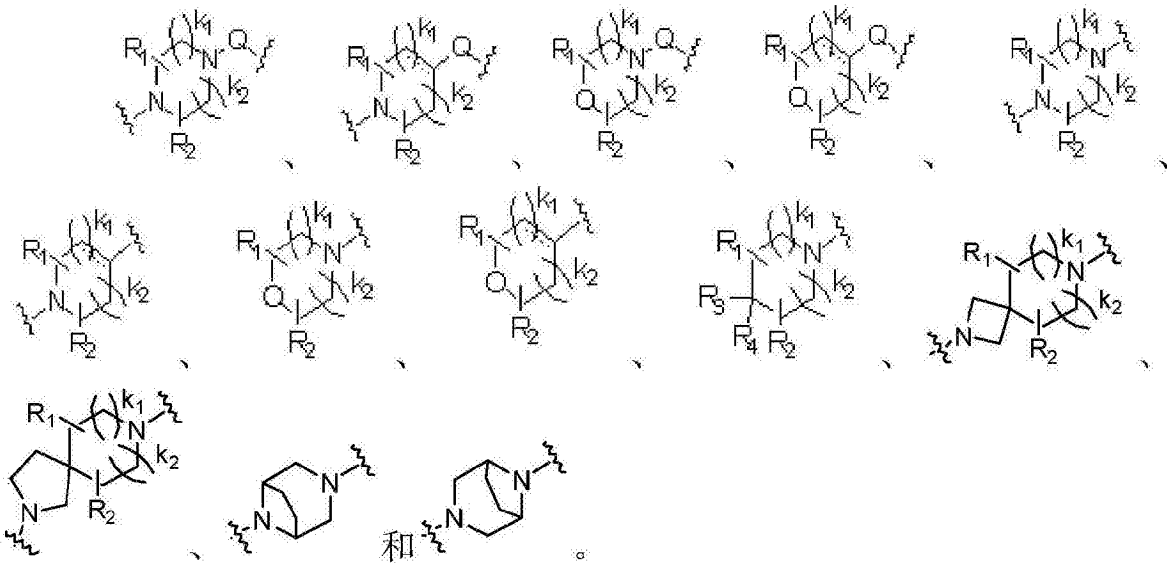


[0039] 在本发明优选的实施方案中,式I中的A可以选自由以下组成的组:



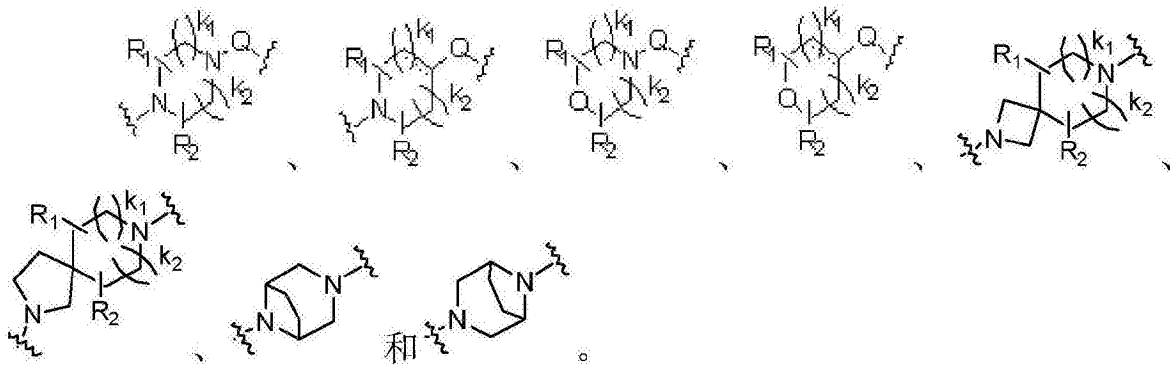
[0041] 在本发明的另一个实施方案中,式I中的B可以选自由以下组成的组:

[0042]



[0043] 在本发明优选的实施方案中,式I中的B可以选自由以下组成的组:

[0044]

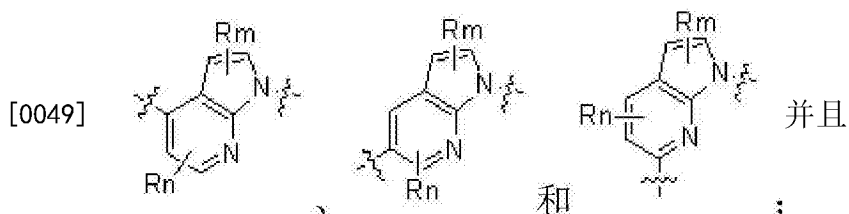


[0045] 在本发明的另一个实施方案中，

[0046] X是C；

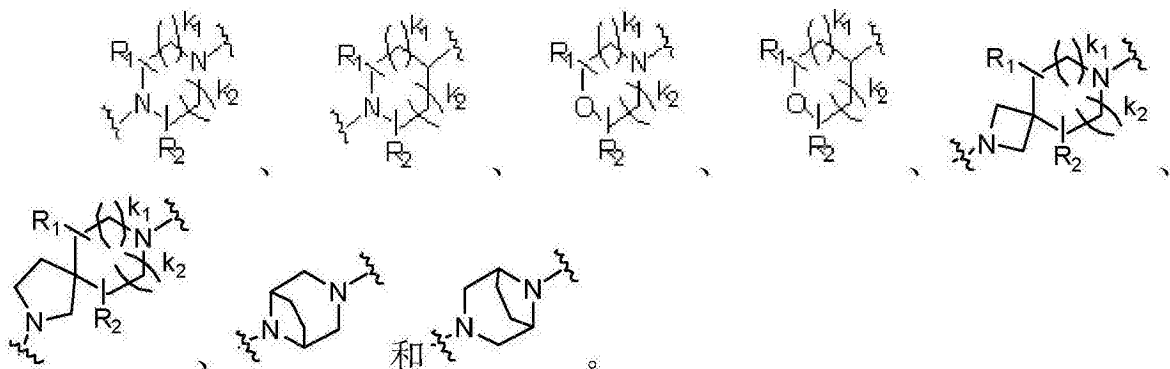
[0047] Rh是氢；

[0048] A选自由以下组成的组：



[0050] B选自由以下组成的组：

[0051]



[0052] 在本发明的另一个实施方案中，

[0053] Ra和Rb各自独立地是氢或-C₁₋₅烷基；

[0054] m是0或1；

[0055] Rc和Rd各自独立地是氢、-C₁₋₅烷基或连在一起形成-C₃₋₁₂环烷基；

[0056] n是0或1；并且

[0057] Re是氢、卤素、-CF₃、-C₁₋₅烷基，-OH、芳基或杂芳基，其中所述芳基或杂芳基可以各自独立地是未取代的或在其一个或多个氢原子处被卤素、-CF₃、-OC₁₋₅烷基、-C₂₋₁₂杂环烷基或-C₁₋₅烷基-C₂₋₁₂杂环烷基取代。

[0058] 在本发明中，芳基优选是取代的或未取代的苯基；杂芳基是取代的或未取代的吡啶、嘧啶、喹啉、吡嗪、哒嗪、吡咯或吡唑；C₃₋₁₂环烷基是取代的或未取代的环丙基、环丁基或环己烯；并且C₃₋₁₂杂环烷基是取代的或未取代的哌啶、吗啉、哌嗪或吡唑，但是本发明的化

合物不限于这些实例。

[0059] 在另一个实施方案中,式I的化合物可以选自由以下表1至15中所示的化合物组成的组。

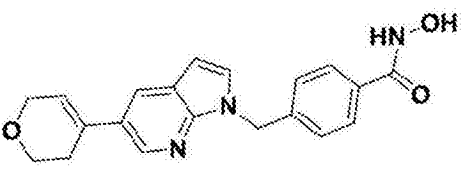
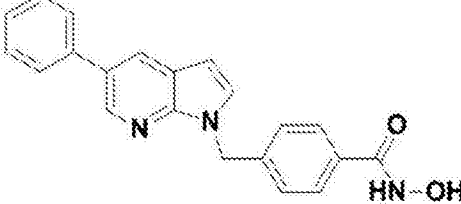
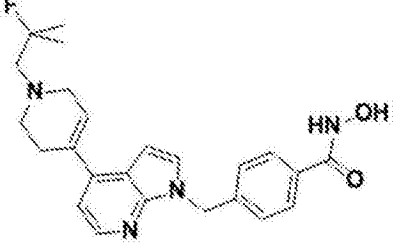
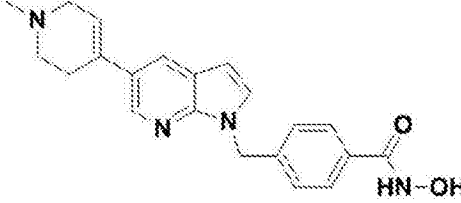
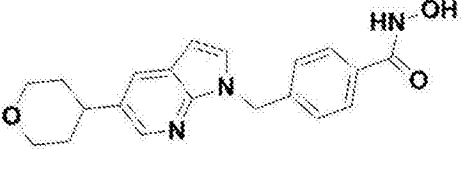
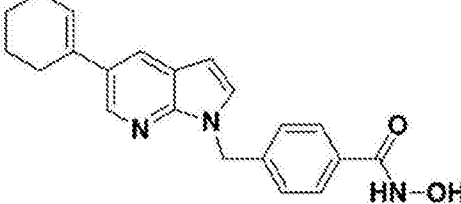
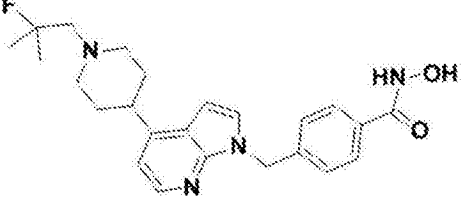
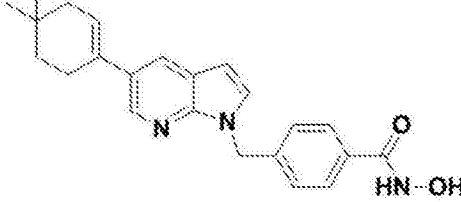
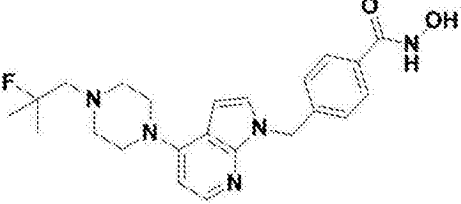
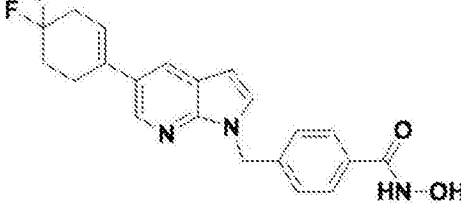
[0060] [表1]

[0061]

化合物	结构	化合物	结构
103		223	
104		224	
124		225	
125		617	
212		618	

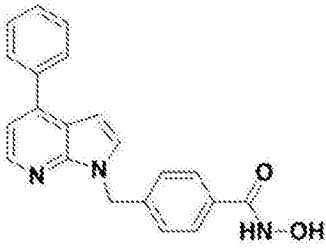
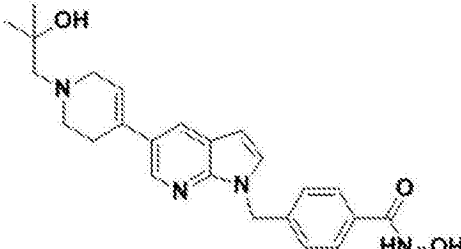
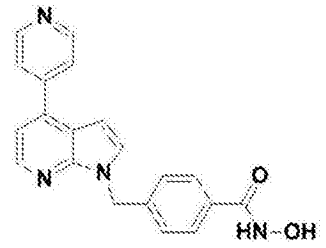
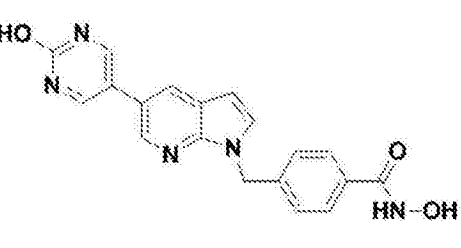
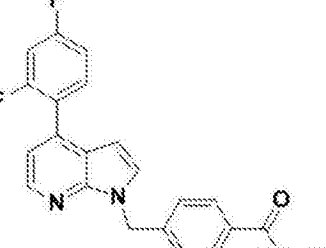
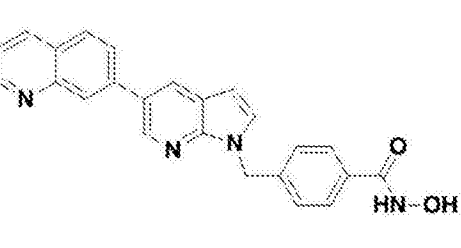
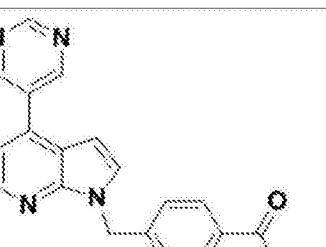
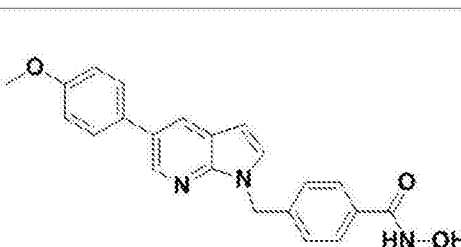
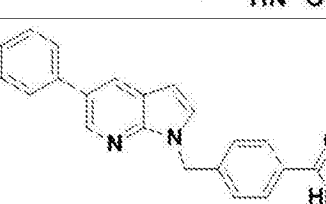
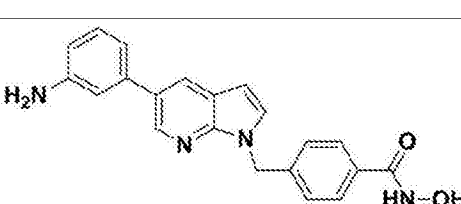
[0062] [表2]

[0063]

化合物	结构	化合物	结构
629		645	
630		647	
635		648	
636		649	
642		650	

[0064] [表3]

[0065]

化合物	结构	化合物	结构
656		686	
657		687	
658		688	
659		689	
685		690	


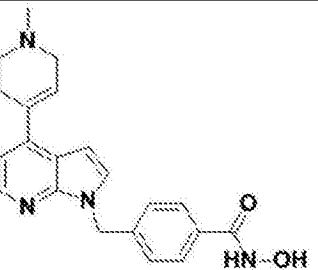
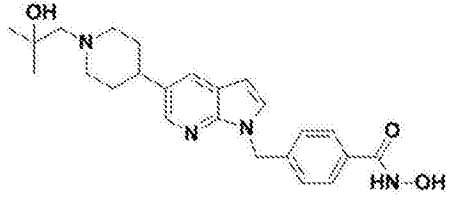
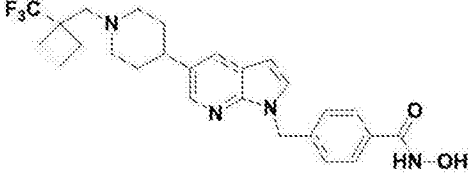
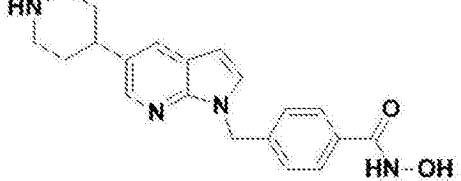
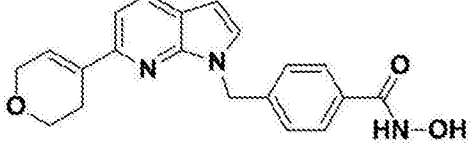
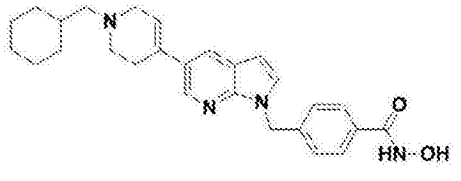
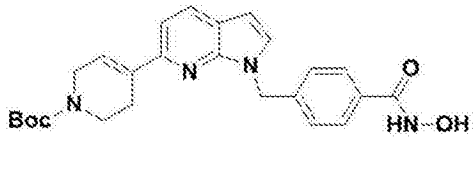
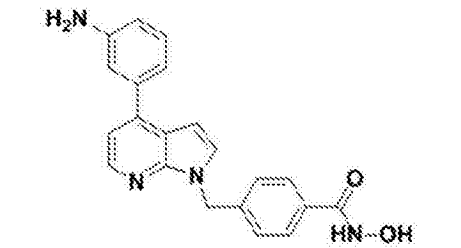
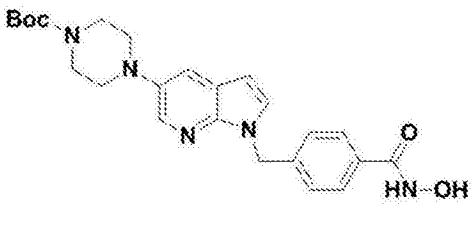
[0066] [表4]

[0067]

化合物	结构	化合物	结构
691		701	
692		702	
693		703	
694		704	
700		705	

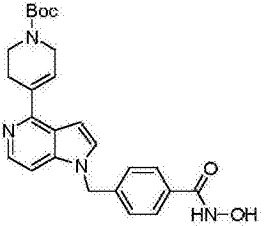
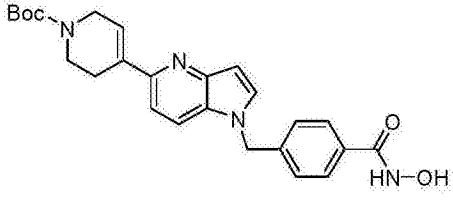
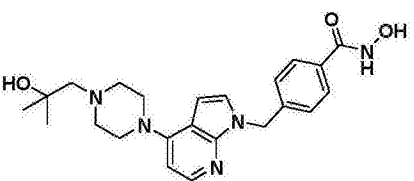
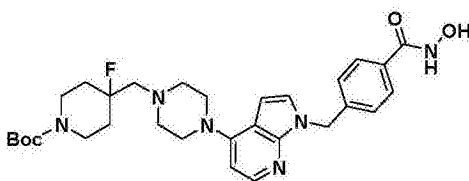
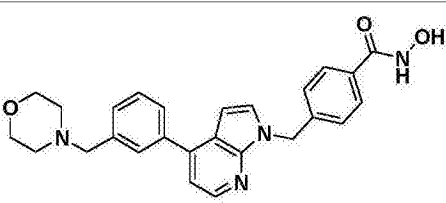
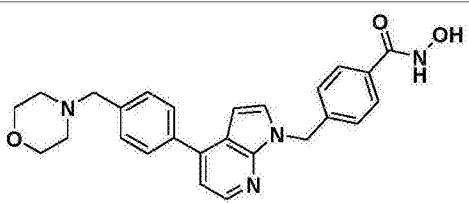
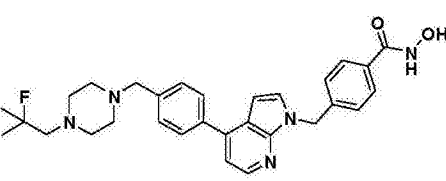
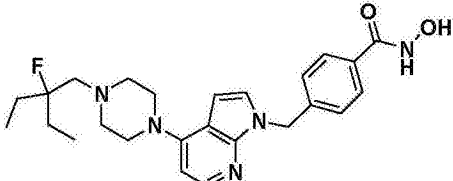
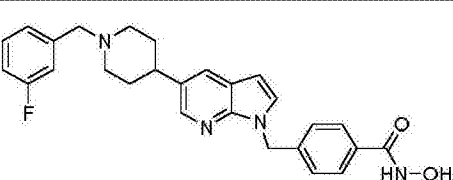
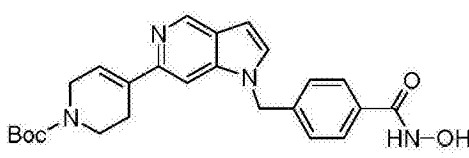
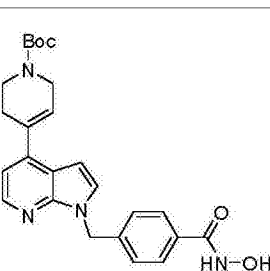
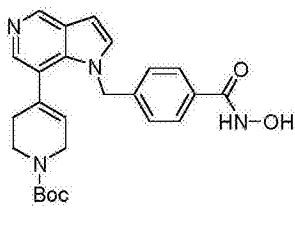
[0068] [表5]

[0069]

化合物	结构	化合物	结构
706		723	
714		724	
715		743	
721		744	
722		746	

[0070] [表6]

[0071]

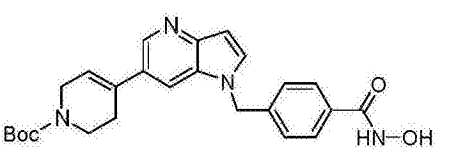
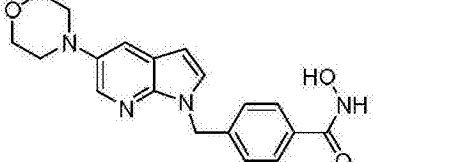
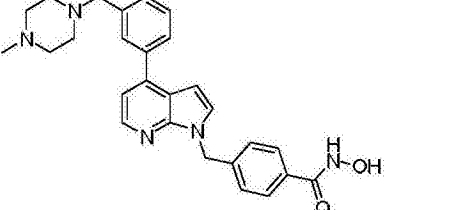
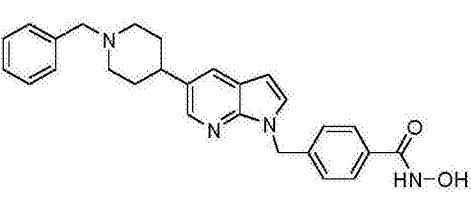
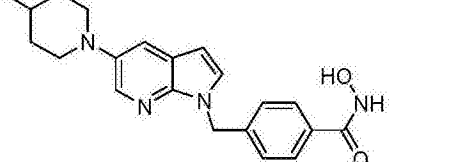
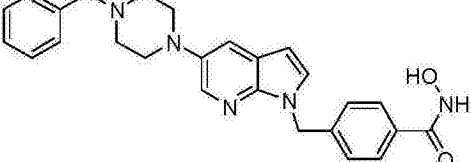
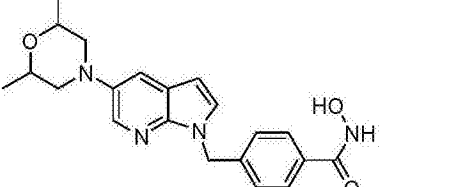
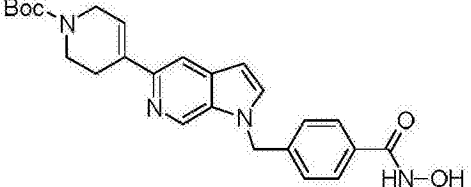
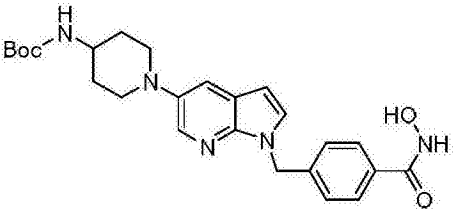
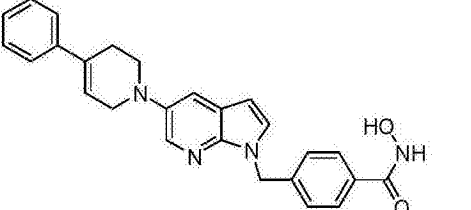
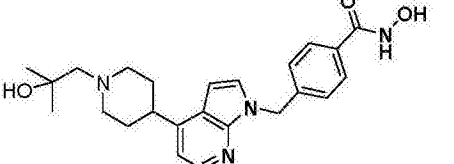
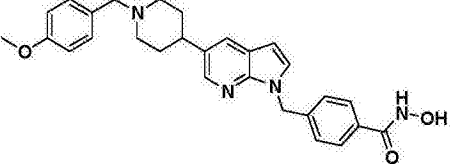
化合物	结构	化合物	结构
757		758	
759		760	
761		762	
763		764	
781		783	
784		785	

[0072] [表7]

[0073]

化合物	结构	化合物	结构

[0074]

786		787	
799		804	
805		806	
807		808	
809		810	
812		830	

[0075] [表8]

[0076]

化合物	结构	化合物	结构
831		839	
840		841	
842		843	
844		845	
846		847	
848		849	

[0077] [表9]

[0078]

化合物	结构	化合物	结构
850		851	
852		853	
854		855	
856		857	
858		859	
860		861	

[0079] [表10]

[0080]

化合物	结构	化合物	结构
862		863	
864		865	
866		867	
868		869	
870		871	
872		873	

[0081] [表11]

[0082]

化合物	结构	化合物	结构
874		875	
876		877	
878		879	
880		881	
882		883	
884		885	

[0083] [表12]

[0084]

化合物	结构	化合物	结构
886		895	
896		897	
898		917	
927		930	
945		946	
956		957	

[0085] [表13]

[0086]

化合物	结构	化合物	结构
959		966	
984		985	
986		987	
988		990	
991		992	
1003		1004	

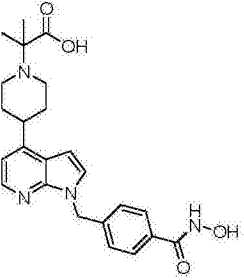
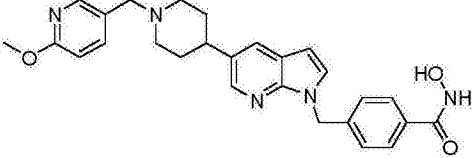
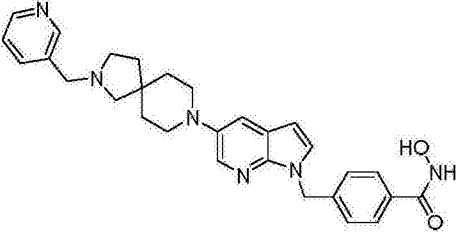
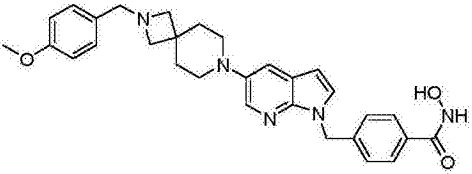
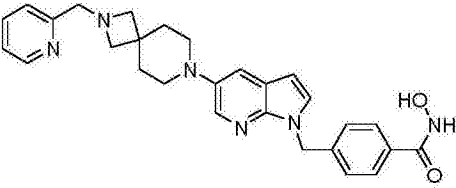
[0087] [表14]

[0088]

化合物	结构	化合物	结构
1005		1014	
1015		1017	
1018		1019	
1020		1021	
1022		1023	
1024		1025	

[0089] [表15]

[0090]

化合物	结构	化合物	结构
1028		1098	
1101		1125	
1126			

[0091] 在本发明的另一个实施方案中,式I的化合物优选自由以下表16至19中所示的化合物组成的组。

[0092] [表16]

[0093]

化合物	结构	化合物	结构
223		224	
225		618	
635		636	
642		704	
705		706	
714		724	

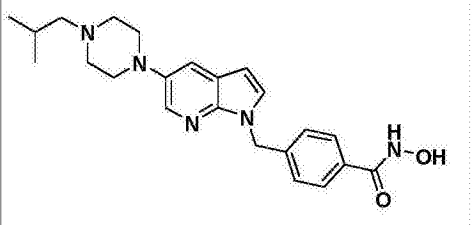
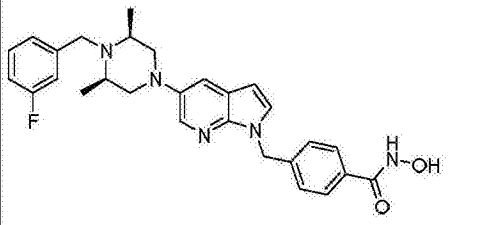
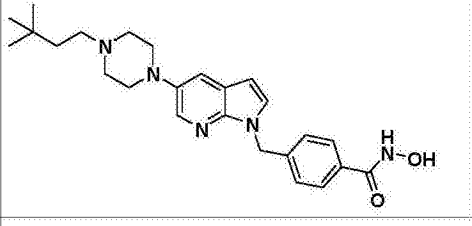
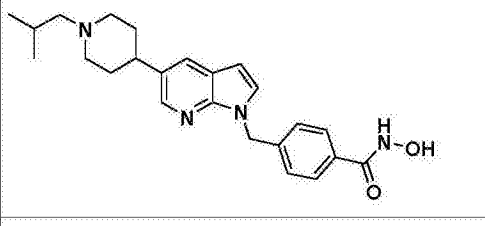
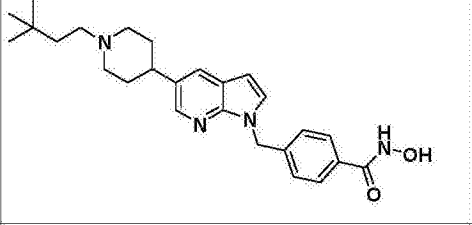
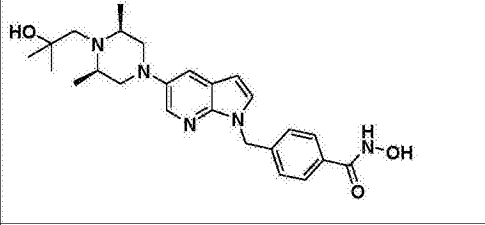
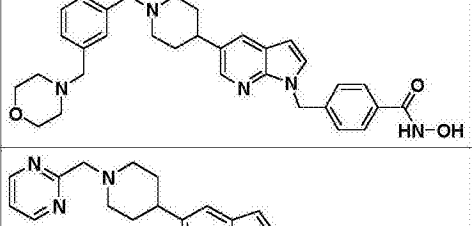
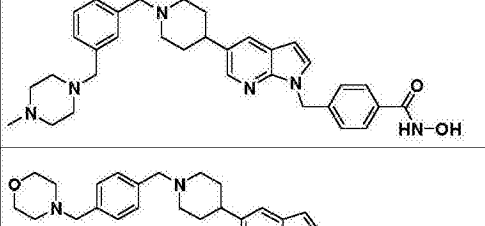
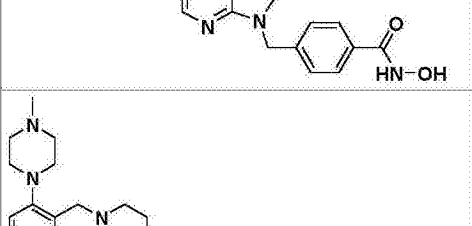
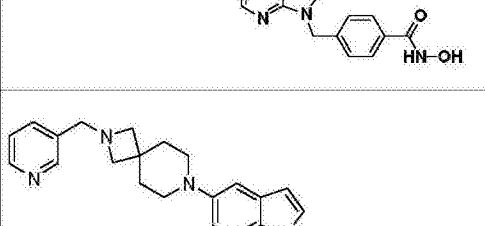
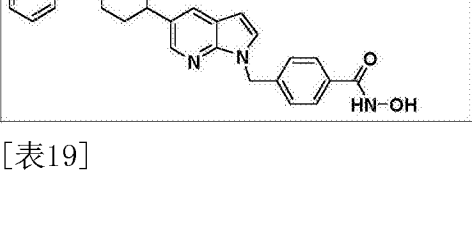
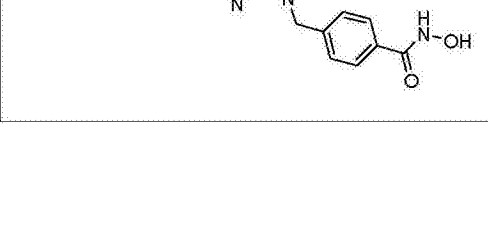
[0094] [表17]

[0095]

化合物	结构	化合物	结构
781		806	
830		840	
841		842	
843		844	
846		848	
851		852	

[0096] [表18]

[0097]

化合物	结构	化合物	结构
853		857	
862		863	
864		865	
878		879	
881		882	
883		957	

[0098] [表19]

[0099]

化合物	结构	化合物	结构
959		984	
985		986	
990		1017	
1021		1023	
1101		1126	

[0100] 在本发明中,式I的化合物、其药用盐、其溶剂化物或其水合物可以是晶体的或无定形的,并且本发明包括这些晶体的和/或无定形的化合物。

[0101] 如本文中使用的,术语“药用盐”是指通常用于制备药物的无机酸的盐、有机酸的盐或金属的盐。“无机酸”包括盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸等。“有机酸”包括柠檬酸、乙酸、乳酸、酒石酸、富马酸、甲酸、丙酸、草酸、三氟乙酸、甲磺酸、苯磺酸、马来酸、苯甲酸、葡糖酸、乙醇酸、琥珀酸、4-吗啉乙磺酸、樟脑磺酸、4-硝基苯磺酸、羟基-0-磺酸、4-甲苯磺酸、半乳糖醛酸、embolic酸,谷氨酸、天冬氨酸、己二酸盐、樟脑磺酸盐或苯磺酸盐。“金属”包括钠、

钾、钙、镁等。

[0102] 在本发明中,溶剂“溶剂化物”是指用于制备有机化合物的任何常规溶剂。溶剂的实例包括甲醇、乙醇、1-丙醇、2-丙醇、1-丁醇、2-丁醇、1-乙酸酯、丙酮、乙酸、茴香醚、四氢呋喃、乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸丙酯、乙酸异丙酯、乙酸异丁酯、乙酸正丁酯、二甲亚砜、戊烷、庚烷等,但是本发明的溶剂化物不限于这些实例。

[0103] 在本发明中,每摩尔式I的化合物可以以0.25-10摩尔,例如,0.5、1、1.5、2、2.5、3或5摩尔的量包含“水合物”和“溶剂化物”,但是本发明的范围不限于这些实例。

[0104] 在本发明中,“异构体”是指立体异构体,但是本发明的范围不限于其。

[0105] 包含新型HDAC抑制剂化合物的药物组合物

[0106] 本发明还提供包含式I的化合物、其异构体、其药用盐、其水合物或其溶剂化物以及药用载体的药物组合物。

[0107] 所述载体可以是本领域中常用的载体。载体的实例包括但不限于,糖、淀粉、微晶纤维素、乳糖(乳糖水合物)、葡萄糖、D-甘露醇、藻酸盐、碱土金属盐、粘土、聚乙二醇、无水磷酸氢钙及其混合物。

[0108] 在本发明的另一个实施方案中,所述药物组合物可以含有添加剂如粘合剂、崩解剂、润滑剂、pH调节剂或抗氧化剂。

[0109] 粘合剂的实例包括但不限于,淀粉、微晶纤维素、高分散性硅石、甘露醇、D-甘露醇、蔗糖、乳糖水合物、聚乙二醇、聚乙烯吡咯烷酮(povidone)、聚乙烯吡咯烷酮共聚物(copovidone)、羟丙甲纤维素、羟基丙基纤维素、天然胶、合成胶、共聚维酮(copovidone)、明胶及其混合物。

[0110] 崩解剂的实例包括但不限于,淀粉或改性淀粉如乙醇酸淀粉钠、玉米淀粉、马铃薯淀粉和预凝胶化淀粉;粘土如膨润土、蒙脱石和硅酸镁铝;纤维素如微晶纤维素、羟基丙基纤维素和羧甲基纤维素;藻酸(algin)如藻酸钠和藻酸(alginic acid);交联纤维素如交联羧甲基纤维素钠;胶如瓜尔胶和黄原胶;交联的聚合物如交联聚乙烯吡咯烷酮(crospovidone);泡腾剂如碳酸氢钠和柠檬酸;及其混合物。

[0111] 润滑剂的实例包括但不限于,滑石、硬脂酸、硬脂酸镁、硬脂酸钙、月桂基硫酸钠、氢化植物油、苯甲酸钠、硬脂基富马酸钠、山嵛酸甘油酯、单月桂酸甘油酯、单硬脂酸甘油酯、棕榈酰硬脂酸甘油酯、胶状二氧化硅及其混合物。

[0112] pH调节剂的实例包括但不限于,酸化剂如乙酸、己二酸、抗坏血酸、抗坏血酸钠、钠醚合物(sodium etherate)、苹果酸、琥珀酸、酒石酸、富马酸和柠檬酸,以及碱化剂如沉淀碳酸钙、氨水、甲葡胺、碳酸钠、氧化镁、碳酸镁、柠檬酸钠和三碱式磷酸钙。

[0113] 抗氧化剂的实例包括但不限于,二丁基羟基甲苯、丁基化羟基茴香醚、乙酸生育酚、生育酚、没食子酸丙酯、亚硫酸氢钠和焦亚硫酸钠。本发明的立即释放部分中的增溶剂的实例包括但不限于,月桂基硫酸钠、聚氧乙烯脱水山梨醇脂肪酸酯(如聚山梨醇酯)、多库酯钠和泊洛沙姆(poloxamer)。

[0114] 本发明的药物组合物显示抑制HDAC活性的作用,并且可以用于预防或治疗HDAC活性相关性疾病。

[0115] 所述HDAC活性相关性疾病包括恶性肿瘤疾病、炎性疾病、类风湿性关节炎和神经变性疾病。

[0116] 用于预防或治疗HDAC活性相关性疾病的方法

[0117] 本发明还提供用于预防或治疗HDAC活性相关性疾病的方法,所述方法包括向有此需要的受试者施用包含作为活性成分的式I的化合物的组合物。

[0118] 用于本发明的预防或治疗方法的组合物意在包括申请文件中描述的组合物。

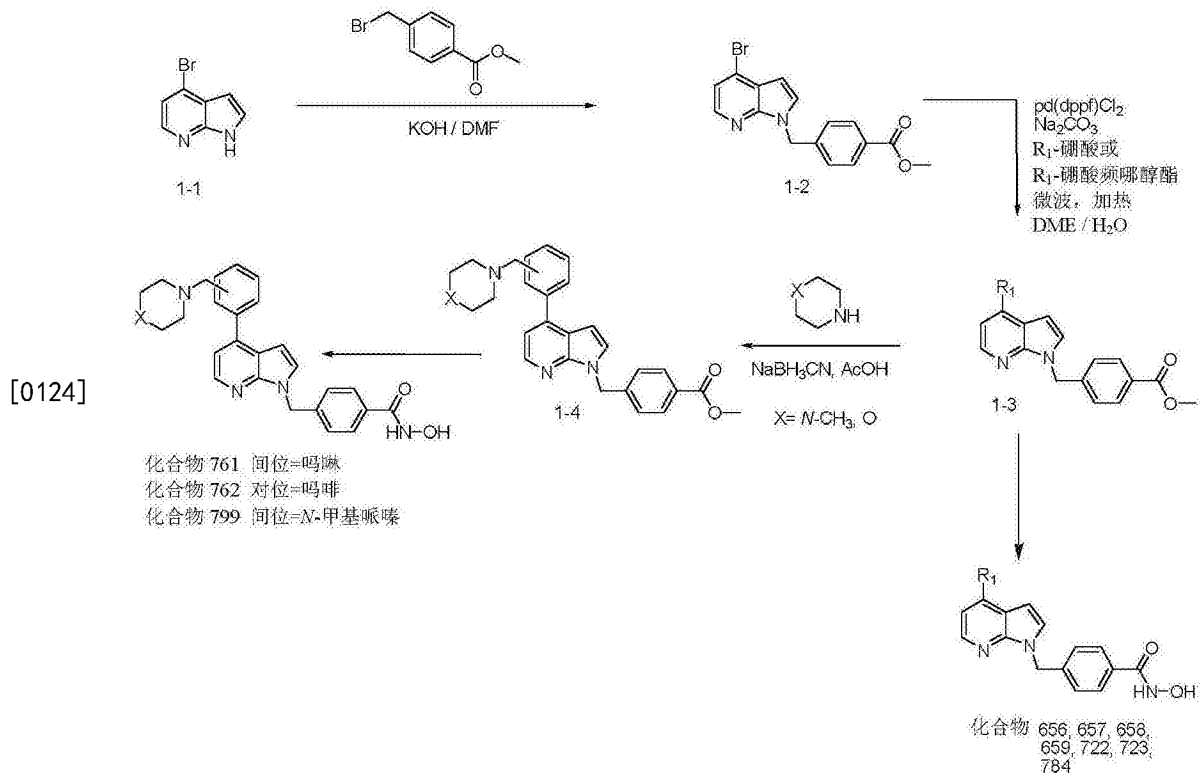
[0119] 此外,需要本发明的预防或治疗方法的受试者意在包括哺乳动物,尤其是人。

[0120] 用于制备新型HDAC抑制剂化合物的方法

[0121] 根据本发明的式I的化合物可以根据多种出版物(美国专利号8466161和W02011/011186)中公开的方法制备,但是所述方法不限于其。

[0122] 下文中,将参考以下反应方案来详细描述用于制备式I的化合物的方法。

[0123] 反应方案1



[0125]

化合物	R ₁	化合物	R ₁
656		657	
658		659	
722		723	
784			

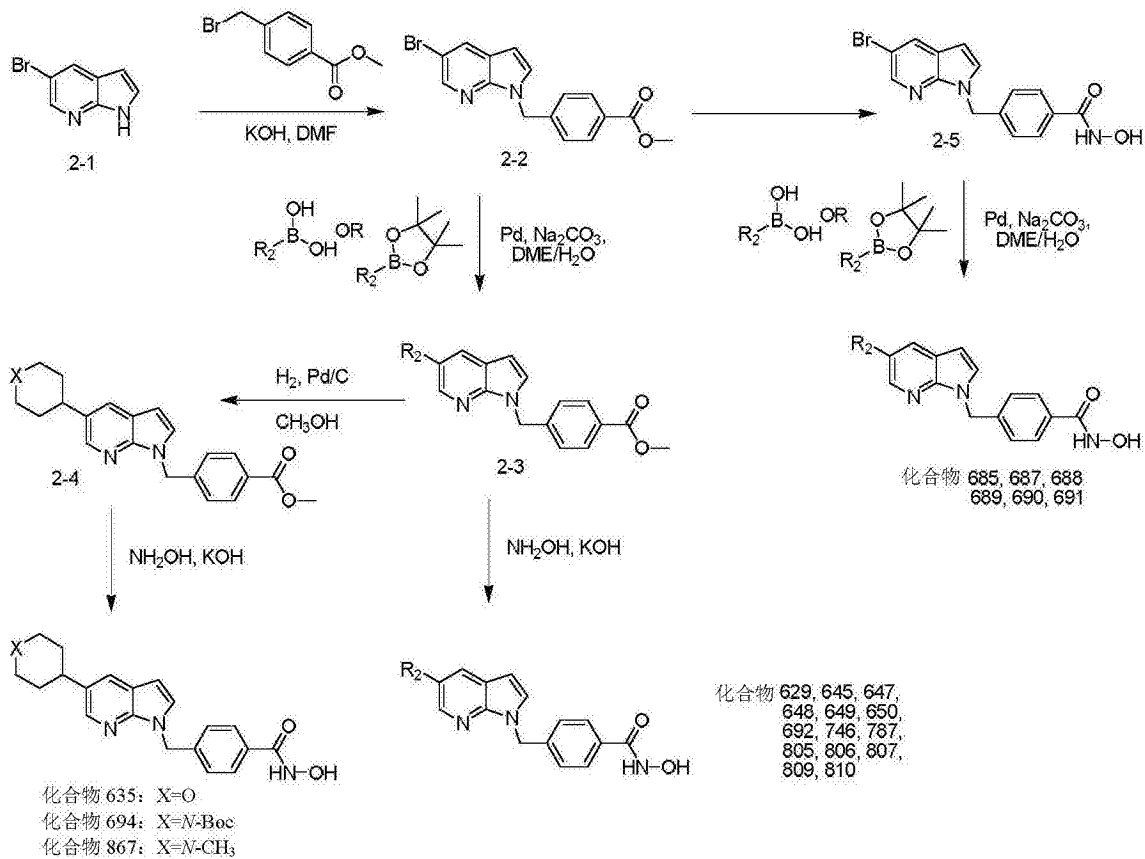
[0126] 如以上反应方案1中所示,将式1-1的化合物与4-(溴甲基)苯甲酸甲酯在常温反应以合成式1-2的化合物,然后使用微波将其与硼酸或硼酸酯进行Suzuki反应,由此合成具有引入其中的取代基R₁的式1-3的化合物。最后,将氢氧化钾(KOH)、甲醇和羟胺加入至式1-3

的化合物,然后在室温反应,由此合成最终的化合物656、657、658、659、722、723和784。

[0127] 此外,式1-3的化合物可以进行还原性胺化以合成式1-4的化合物。最后,将氢氧化钾(KOH)、甲醇和羟胺加入至式1-4的化合物,然后在室温反应,由此合成最终的化合物761、762和799。

[0128] 反应方案2

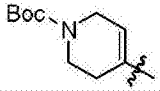
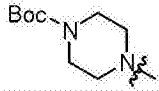
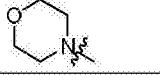
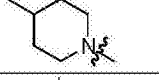
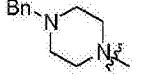
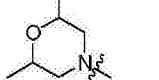
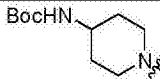
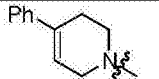
[0129]



[0130]

化合物	R ₂	化合物	R ₂
629		645	
647		648	
649		650	
685		687	
688		689	
690		691	

[0131]

692		746	
787		805	
806		807	
809		810	

[0132] 如反应方案2中所示,将式2-1的化合物与4-(溴甲基)苯甲酸甲酯在常温反应以合成式2-2的化合物。将氢氧化钾(KOH)、甲醇和羟胺加入至式2-2的化合物,然后在室温反应以合成式2-5的化合物。最后,通过Suzuki反应利用硼酸或硼酸酯使用微波将取代基R₂引入到式2-5的化合物中,由此合成最终的化合物685、687、688、689、690和691。

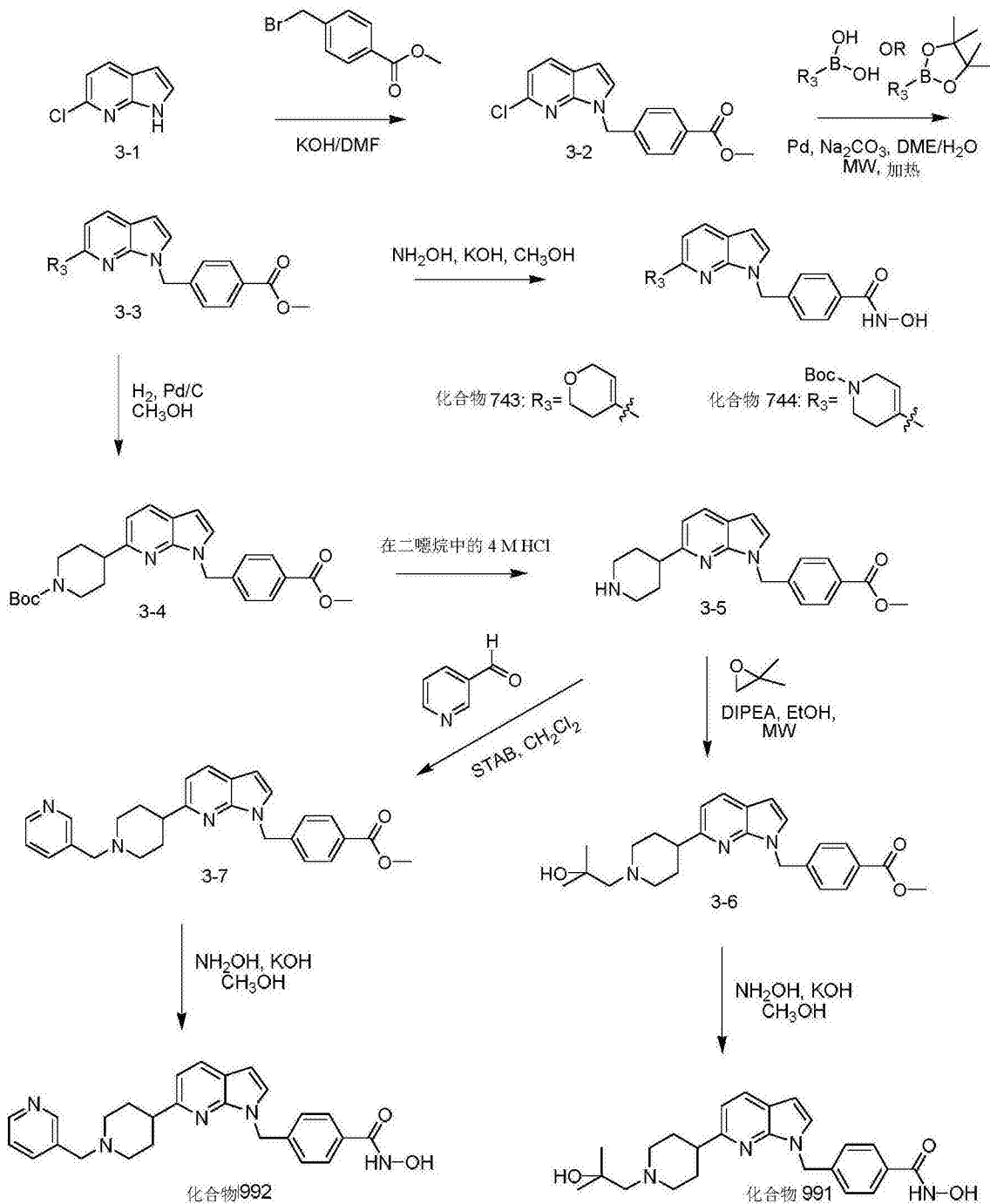
[0133] 此外,可以通过Suzuki反应利用硼酸或硼酸酯使用微波将取代基R₂引入到式2-2的化合物中,由此合成式2-3的化合物。最后,将氢氧化钾(KOH)、甲醇和羟胺加入至式2-3的化合物,然后在室温反应,由此合成最终的化合物629、645、647、648、649、650、692和746。

[0134] 此外,可以通过Buchwald反应利用仲胺将取代基R₂引入到式2-2的化合物中,由此合成式2-3的化合物。最后,将氢氧化钾(KOH)、甲醇和羟胺加入至式2-3的化合物,然后在室温反应,由此合成最终的化合物787、805、806、807、809和810。

[0135] 此外,式2-3的化合物可以在Pd/C存在下被氢化以合成式2-4的化合物。最后,将氢氧化钾(KOH)、甲醇和羟胺加入至式2-4的化合物,然后在室温反应,由此合成最终的化合物635、694和867。

[0136] 反应方案3

[0137]

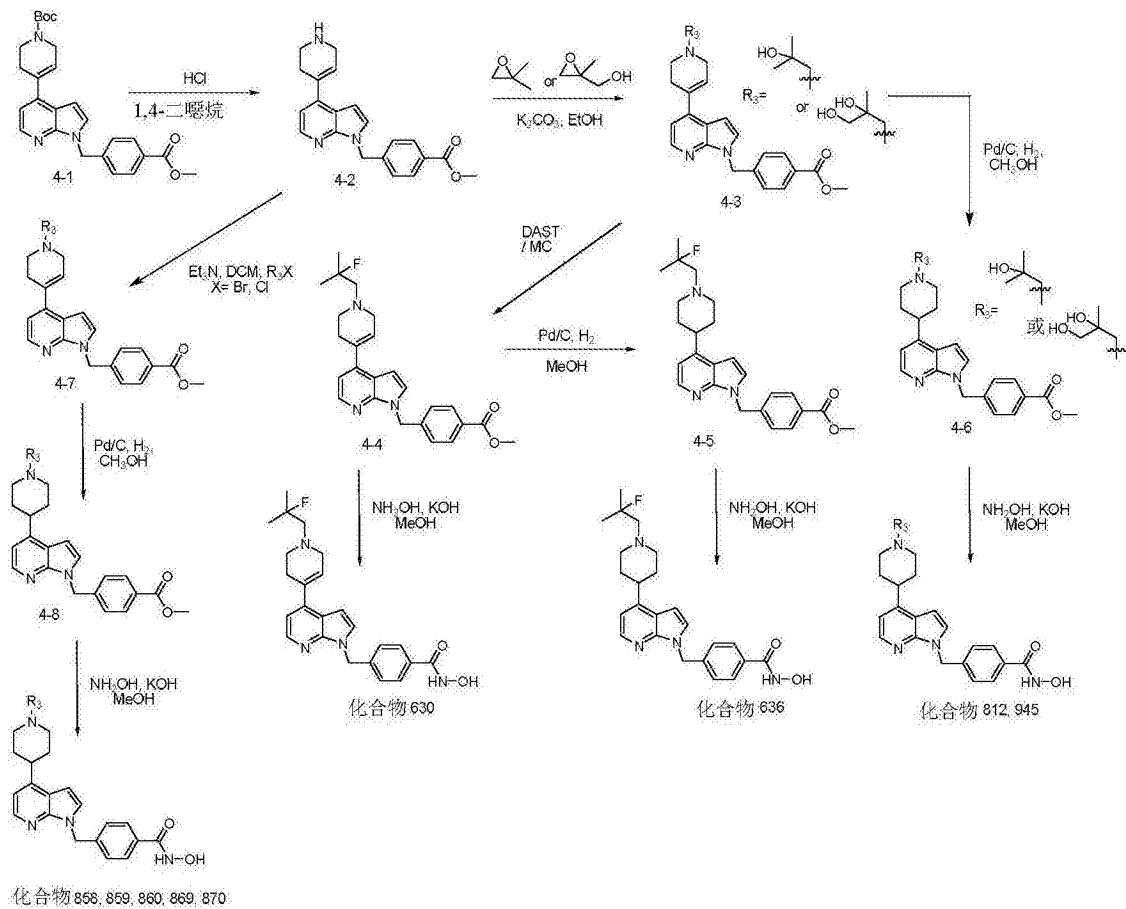


[0138] 在反应方案3中,将式3-1的化合物与4-(溴甲基)苯甲酸酯在常温反应以合成式3-2的化合物。通过Suzuki反应利用硼酸或硼酸酯使用微波将取代基R₃引入到式3-2的化合物中,由此合成式3-3的化合物。最后,将氢氧化钾(KOH)、甲醇和羟胺加入至式3-3的化合物,然后在室温反应,由此合成最终的化合物743和744。

[0139] 此外,式3-3的化合物可以在Pd/C存在下被氢化以合成式3-4的化合物。将式3-4的化合物与4M盐酸溶液反应以合成式3-5的化合物,然后分别对其进行利用烟碱醛的还原性胺化或使用微波将其与氧杂环丙烷反应,由此合成式3-7和3-6的化合物。最后,将氢氧化钾(KOH)、甲醇和羟胺加入至式3-7和3-6的化合物中的每个,然后在室温反应,由此合成最终的化合物991和992。

[0140] 反应方案4

[0141]



[0142]

化合物	R ₃	化合物	R ₃
812		858	
859		860	
869		870	
945			

[0143] 如以上反应方案4中所示,式4-1的化合物的氨基保护基(Boc)被去除以合成式4-2的化合物,然后使用微波将其与氧杂环丙烷化合物反应,由此合成式4-3的化合物。式4-3的化合物的羟基被氟取代以合成式4-4的化合物。最后,将氢氧化钾(KOH)、甲醇和羟胺盐酸盐加入至式4-4的化合物,然后在室温反应,由此合成最终的化合物630。

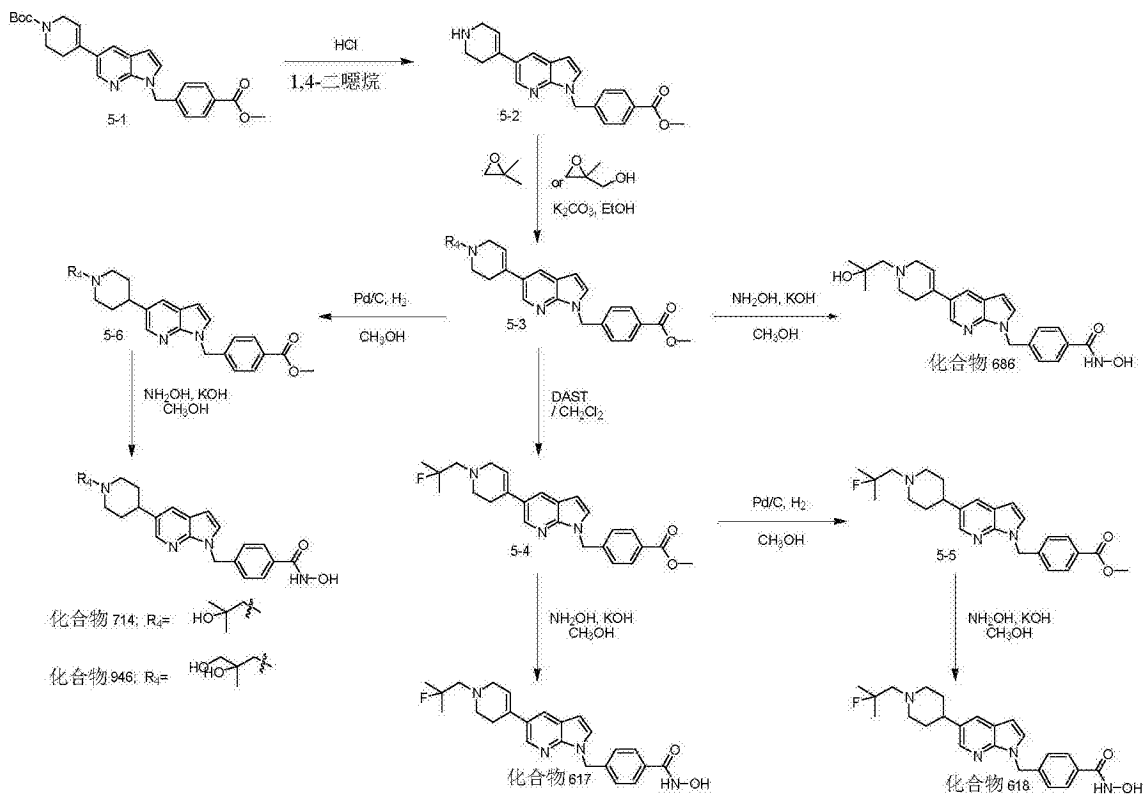
[0144] 此外,4-4的化合物可以在Pd/C存在下被氢化以合成式4-5的化合物。最后,将氢氧化钾(KOH)、甲醇和羟胺加入至式4-5的化合物,然后在室温反应,由此合成最终的化合物636。

[0145] 此外,4-3的化合物可以在Pd/C存在下被氢化以合成式4-6的化合物。最后,将氢氧化钾(KOH)、甲醇和羟胺加入至式4-6的化合物,然后在室温反应,由此合成最终的化合物812和945。

[0146] 此外,式4-2的化合物可以被烷基化或酰基化以合成式4-7的化合物,然后其在Pd/C存在下被氢化以合成式4-8的化合物。最后,将氢氧化钾(KOH)、甲醇和羟胺加入至式4-8的化合物,然后在室温反应,由此合成最终的化合物858、859、860、869和870。

[0147] 反应方案5

[0148]



[0149] 如以上反应方案5中所示,式5-1的化合物的氨基保护基(Boc)被去除以合成式5-2的化合物,然后使用微波将其与氧杂环丙烷化合物反应,由此合成式5-3的化合物。最后,将氢氧化钾(KOH)、甲醇和羟胺加入至式5-3的化合物,然后在室温反应,由此合成最终的化合物686。

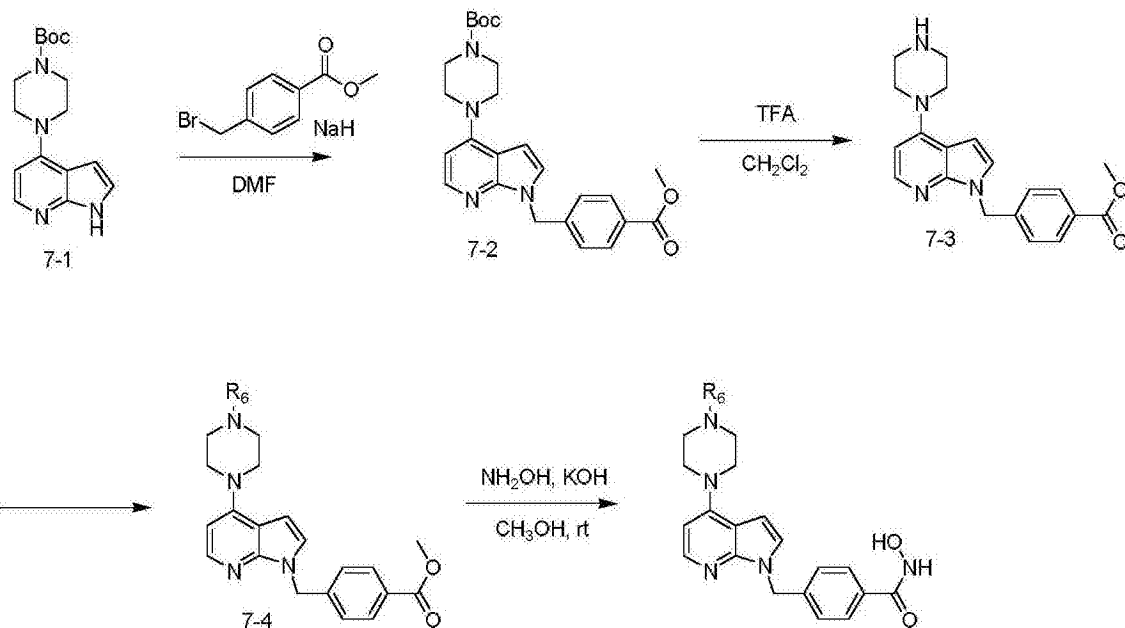
[0150] 此外,式5-3的化合物的羟基可以在Pd/C存在下被氢化以合成式5-6的化合物。最后,将氢氧化钾(KOH)、甲醇和羟胺加入至式5-6的化合物,然后在室温反应,由此合成最终的化合物714和946。

[0151] 此外,式5-3的化合物可以被氟取代以合成式5-4的化合物。最后,将氢氧化钾(KOH)、甲醇和羟胺加入至式5-4的化合物,然后在室温反应,由此合成最终的化合物617。

[0152] 此外,式5-4的化合物可以在Pd/C存在下被氢化以合成式5-5的化合物。最后,将氢氧化钾(KOH)、甲醇和羟胺加入至式5-5的化合物,然后在室温反应,由此合成最终的化合物618。

[0153] 反应方案6

[0159]



化合物 212, 223, 224, 225, 846
847, 848, 849, 850

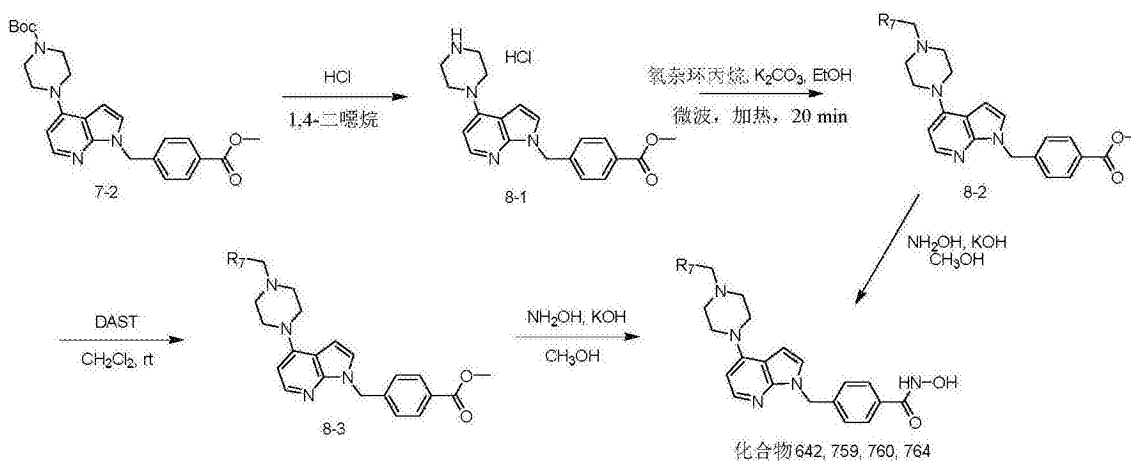
[0160]

化合物	R ₆	化合物	R ₆
212		223	
224		225	
846		847	
848		849	
850			

[0161] 如以上反应方案7中所示,将式7-1的化合物与4-(溴甲基)苯甲酸甲酯在常温反应以合成式7-2的化合物,然后对其进行去保护,由此合成式7-3的化合物。接着,通过在40~60℃或常温对化合物7-3进行还原性胺化或通过利用R₆-X对化合物7-3进行取代反应将R₆引入到式7-3的化合物中,由此获得式7-4的化合物。最后,将氢氧化钾(KOH)、甲醇和羟胺加入至式7-4的化合物,然后在室温反应,由此合成最终的化合物212、223、224、225、846、847、848、849和850。

[0162] 反应方案8

[0163]



[0164]

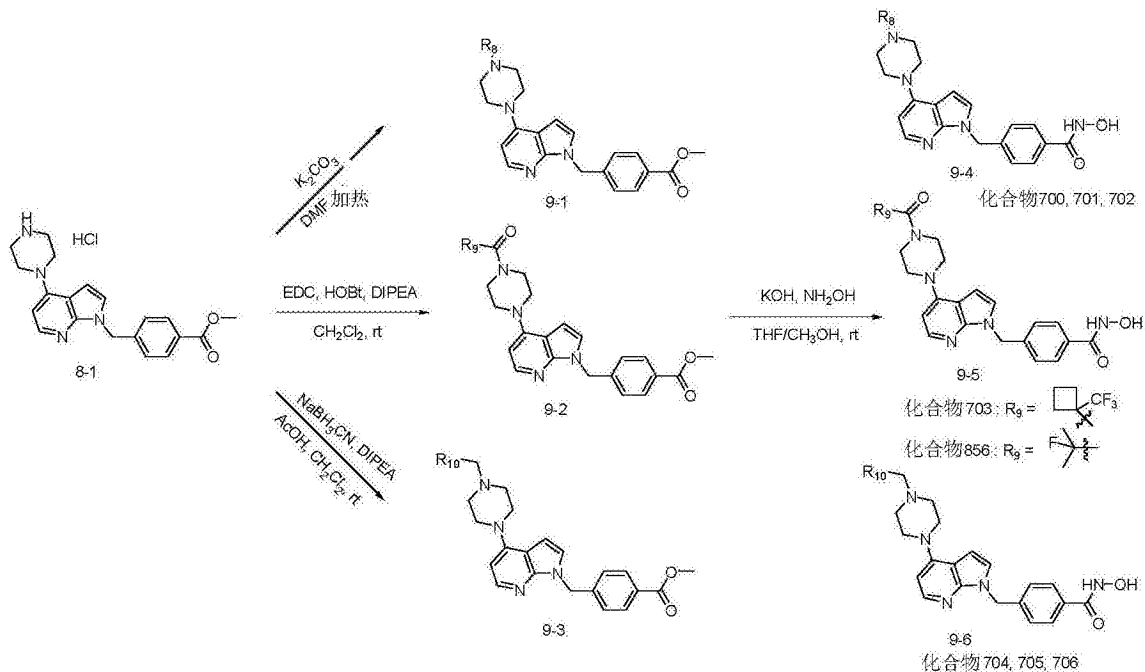
化合物	R ₇	化合物	R ₇
642		759	
760		764	

[0165] 如以上反应方案8中所示,将通过反应方案7获得的化合物7-2的氨基保护基(Boc)除去从而获得式8-1的化合物,然后使用微波将其与氧杂环丙烷化合物反应,由此合成式8-2的化合物。将式8-2的化合物与氢氧化钾(KOH)、甲醇和羟胺反应以合成最终的化合物759。

[0166] 此外,式8-2的化合物的羟基可以被氟取代以合成8-3的化合物。最后,将氢氧化钾(KOH)、甲醇和羟胺加入至式8-3的化合物,然后在室温反应,由此合成最终的化合物642、760和764。

[0167] 反应方案9

[0168]



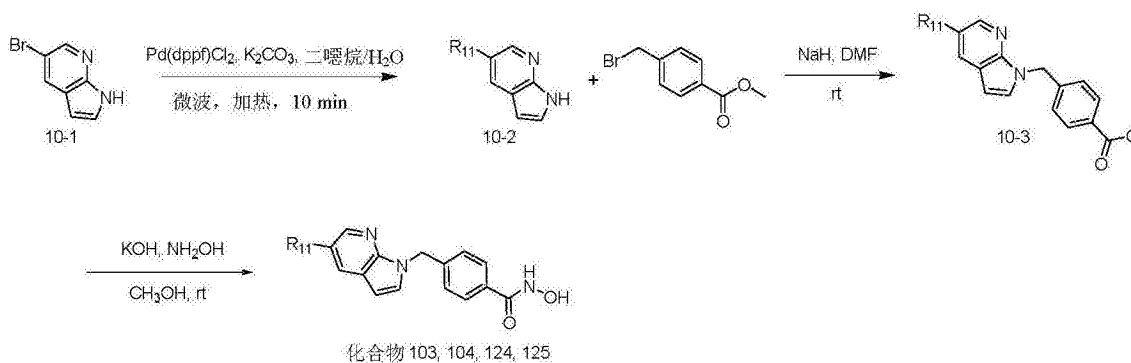
[0169]

化合物	R ₈	化合物	R ₁₀
700		704	
701		705	
702		706	

[0170] 如以上反应方案9中所示,将通过反应方案8获得的式8-1的化合物与R₈X反应以合成式9-1的化合物,分别进行利用羧酸的酰胺偶联以合成式9-2的化合物,或进行利用醛的还原性胺化以合成式9-3的化合物。接着,将式9-1、9-2和9-3的化合物分别与氢氧化钾(KOH)、甲醇和羟胺反应以合成式9-4的化合物700、701和702,式9-5的化合物703和856,和式9-6的化合物704、705和706。

[0171] 反应方案10

[0172]



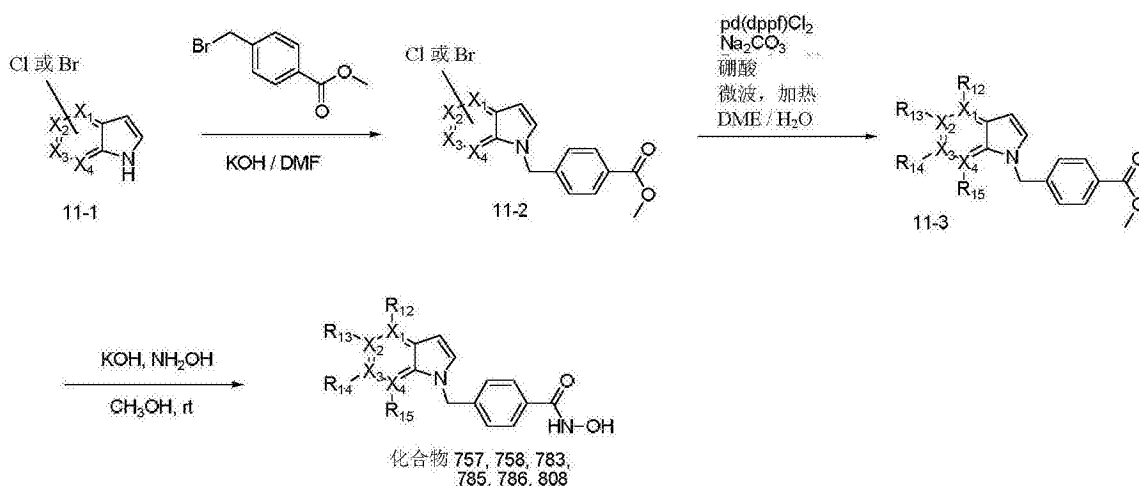
[0173]

化合物	R ₁₁	化合物	R ₁₁
103		104	
124		125	

[0174] 如以上反应方案10中所示,利用硼酸或硼酸酯使用微波对式10-1的化合物进行Suzuki反应,由此合成具有引入其中的取代基R₁₁的式10-2的化合物。接着,将式10-2的化合物与4-(溴甲基)苯甲酸甲酯在常温反应以合成式10-3的化合物。最后,将氢氧化钾(KOH)、甲醇和羟胺加入至式10-3的化合物,然后在室温反应,由此合成最终的化合物103、104、124和125。

[0175] 反应方案11

[0176]



[0177]

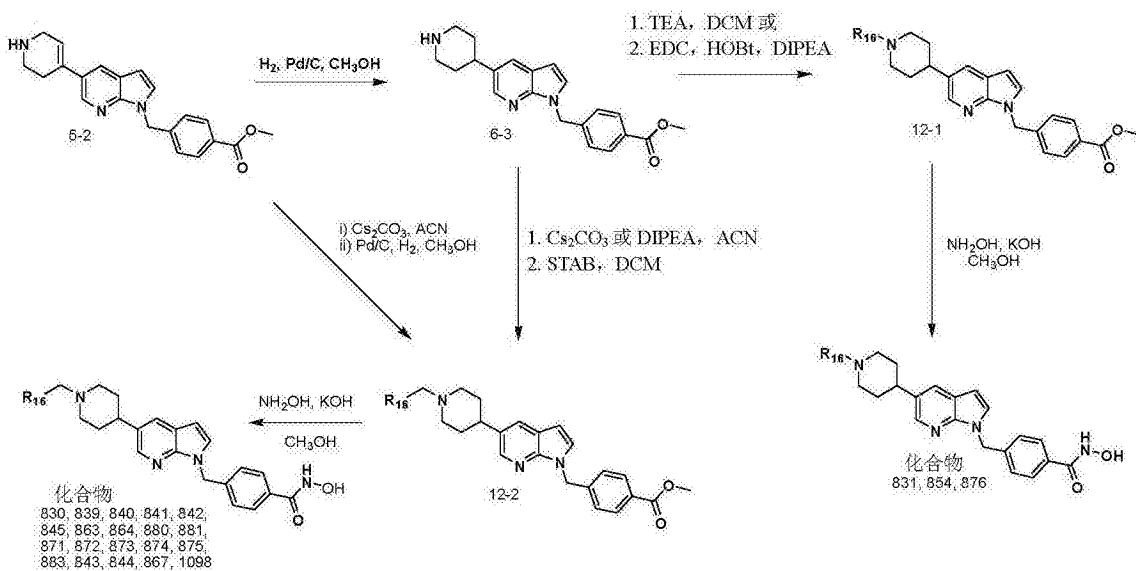
757	X _{1,3,4} =C	X ₂ =N	R _{14,15} =H	R ₁₂ =
758	X _{2,3,4} =C	X ₁ =N	R _{14,15} =H	R ₁₃ =
783	X _{1,3,4} =C	X ₂ =N	R _{12,15} =H	R ₁₄ =
785	X _{1,3,4} =C	X ₂ =N	R _{12,14} =H	R ₁₅ =
786	X _{2,3,4} =C	X ₁ =N	R _{13,15} =H	R ₁₄ =
808	X _{1,2,4} =C	X ₃ =N	R _{12,15} =H	R ₁₃ =

[0178] 如以上反应方案11中所示,将式11-1的化合物与4-(溴甲基)苯甲酸甲酯反应以合

成式11-2的化合物。然后,通过Suzuki反应利用硼酸或硼酸酯使用微波将取代基R₁₂、R₁₃、R₁₄或R₁₅引入到式11-2的化合物中,由此合成式11-3的化合物。最后,将氢氧化钾(KOH)、甲醇和羟胺加入至式11-3的化合物,然后在室温反应,由此合成最终的化合物757、758、783、785、786和808。

[0179] 反应方案12

[0180]



[0181]

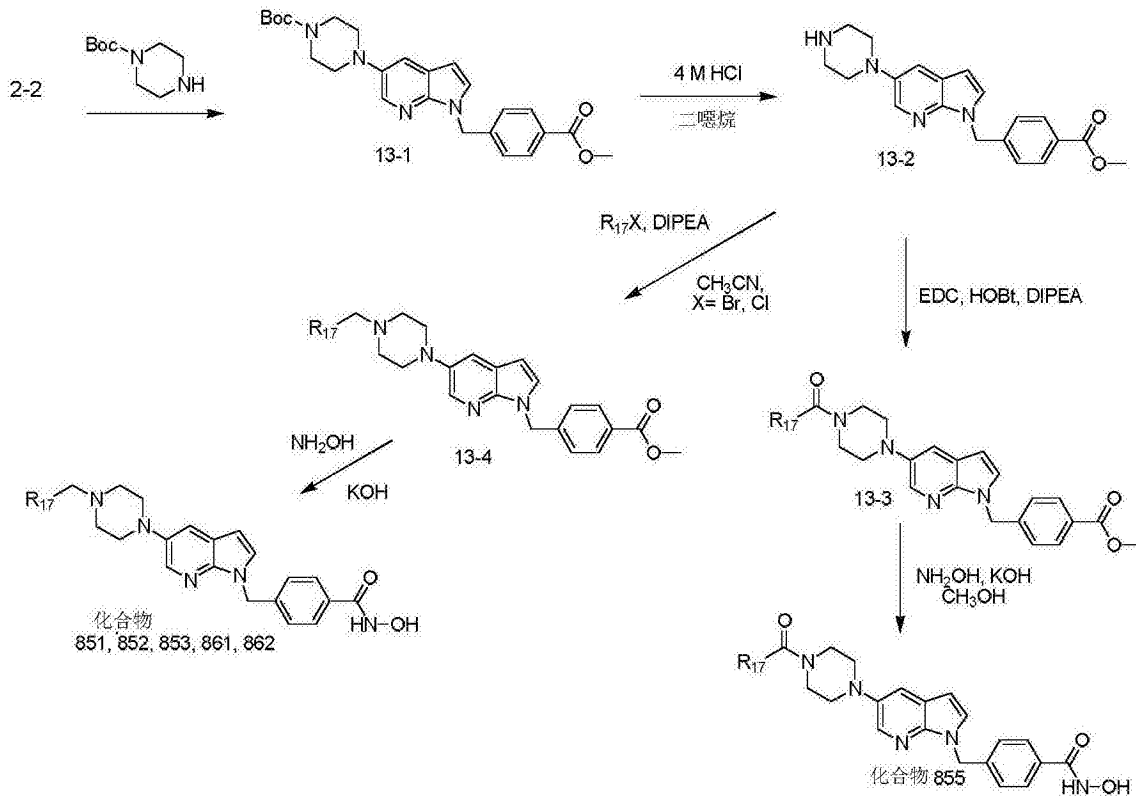
化合物	R ₁₆	化合物	R ₁₆
830		831	
839		840	
841		842	
843		844	
845		854	
863		864	
871		872	
873		874	
875		876	
880		881	
883		1098	

[0182] 如以上反应方案12中所示,式5-2的化合物在Pd/C存在下被氢化以合成式6-3的化合物,然后将其酰基化、磺酰化并进行利用羧酸的酰胺偶联,由此合成具有引入其中的R₁₆的式12-1的化合物。最后,将氢氧化钾(KOH)、甲醇和羟胺加入至式12-1的化合物,然后在室温反应,由此合成最终的化合物831、854和876。

[0183] 此外,式6-3的化合物可以进行还原性胺化或与R₁₆-CH₂-X反应从而获得式12-2的化合物。式12-2的化合物也可以通过将5-2的化合物与R₁₆-CH₂-X反应之后氢化获得。最后,将氢氧化钾(KOH)、甲醇和羟胺加入至式12-2的化合物,然后在室温反应,由此合成最终的化合物830、839、840、841、842、843、844、845、863、864、871、872、873、874、875、880、881、883和1098。

[0184] 反应方案13

[0185]



[0186]

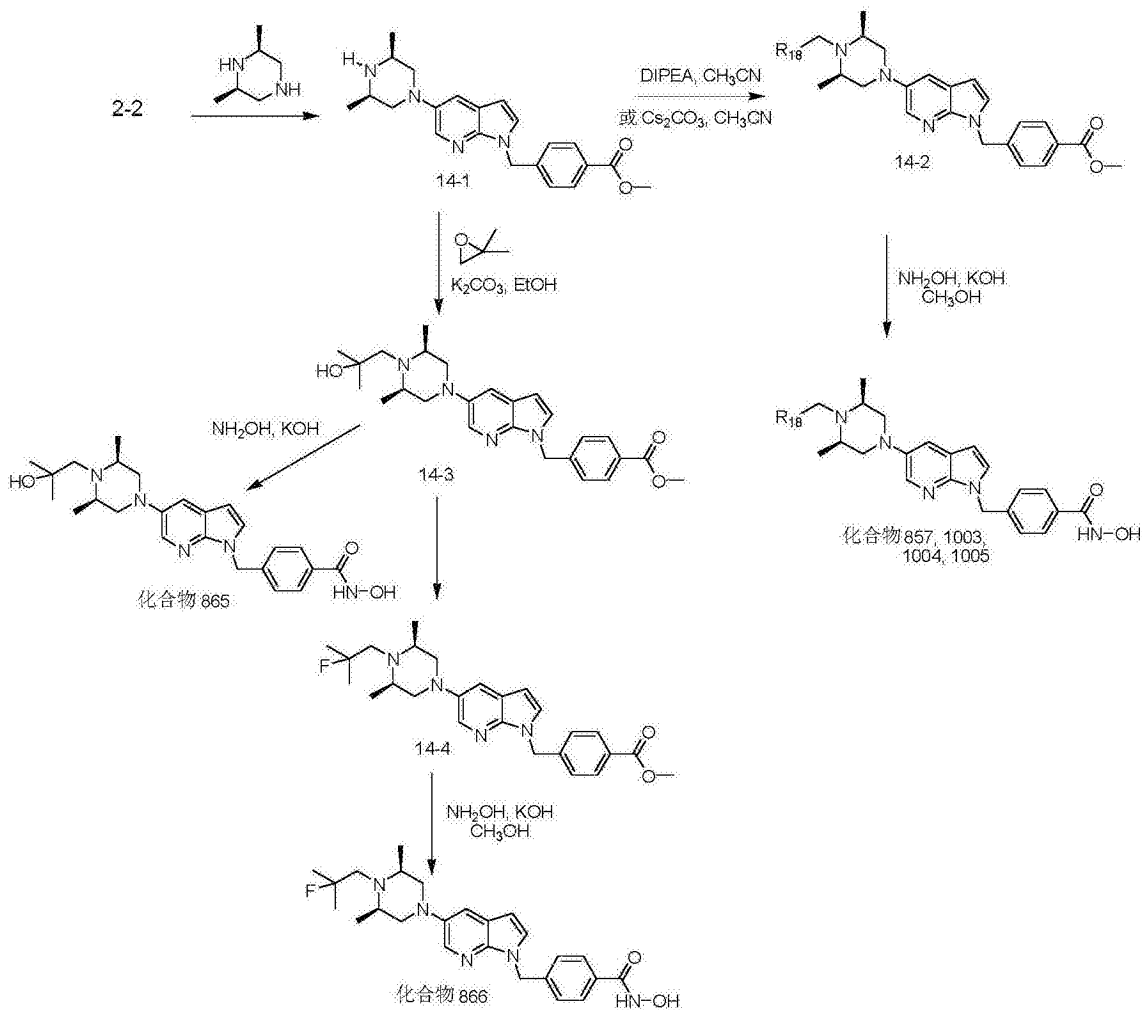
化合物	R ₁₇	化合物	R ₁₇
851		852	
853		855	
861		862	

[0187] 如以上反应方案13中所示,将通过以上反应方案2获得的式2-2的化合物进行利用仲胺的Buchwald反应以获得式13-1的化合物,然后将其用盐酸处理从而除去氨基保护基(Boc),然后与R₁₇-CH₂-X反应,由此合成式13-4的化合物。最后,将氢氧化钾(KOH)、甲醇和羟胺加入至式13-4的化合物,然后在室温反应,由此合成最终的化合物851、852、853、861和862。

[0188] 此外,式13-2的化合物可以进行利用羧酸的酰胺偶联以合成式13-3的化合物。最后,将氢氧化钾(KOH)、甲醇和羟胺加入至式13-3的化合物,然后在室温反应,由此合成最终的化合物855。

[0189] 反应方案14

[0190]



[0191]

化合物	R ₁₈	化合物	R ₁₈
857		1003	
1004		1005	

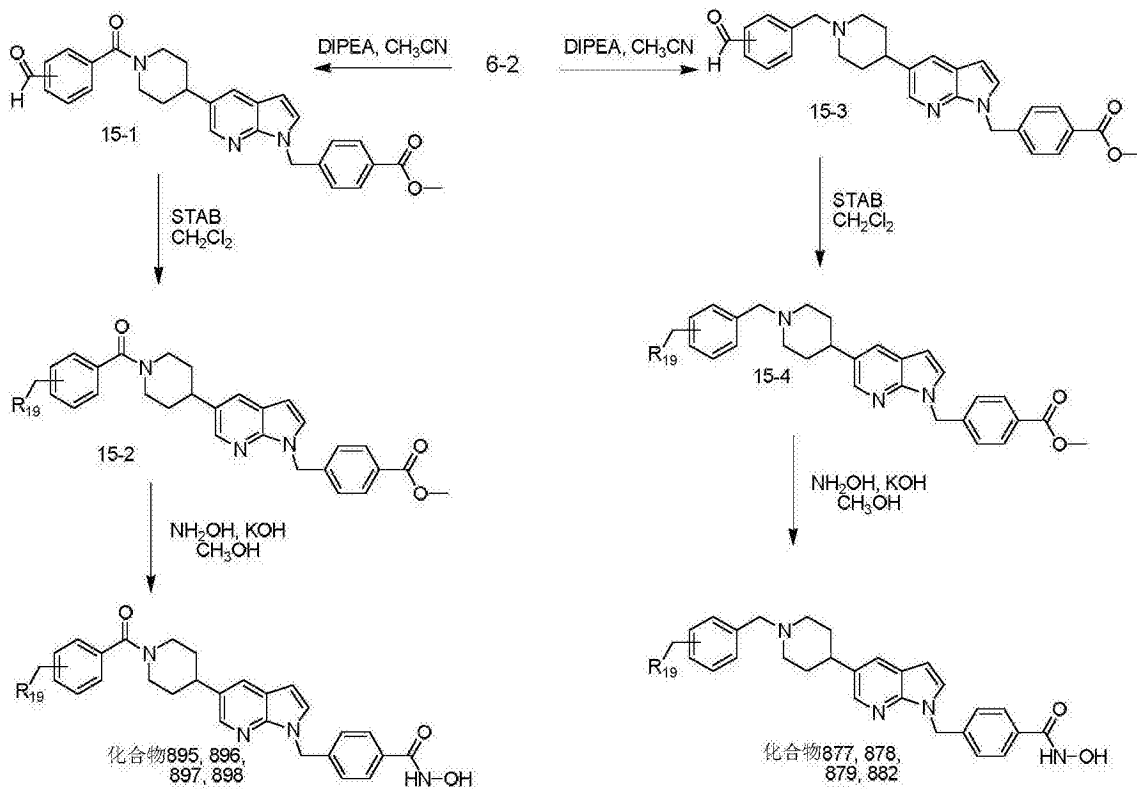
[0192] 如以上反应方案14中所示,将通过以上反应方案2获得的式2-2的化合物进行利用仲胺的Buchwald反应以合成式14-1的化合物,然后将其与R₁₈-CH₂-X反应以合成式14-2的化合物。最后,将氢氧化钾(KOH)、甲醇和羟胺加入至式14-2的化合物,然后在室温反应,由此合成最终的化合物857、1003、1004和1005。

[0193] 此外,可以使用微波将式14-1的化合物与氧杂环丙烷化合物反应以合成式14-3的化合物。最后,将氢氧化钾(KOH)、甲醇和羟胺加入至式14-3的化合物,然后在室温反应,由此合成最终的化合物865。

[0194] 此外,式14-3的化合物的羟基可以被氟取代以合成式14-4的化合物。最后,将氢氧化钾(KOH)、甲醇和羟胺加入至式14-4的化合物,然后在室温反应,由此合成最终的化合物866。

[0195] 反应方案15

[0196]



[0197]

化合物	R ₁₉	化合物	R ₁₉
877	对位,	878	间位,
879	间位,	882	对位,
895	间位,	896	间位,

[0198]

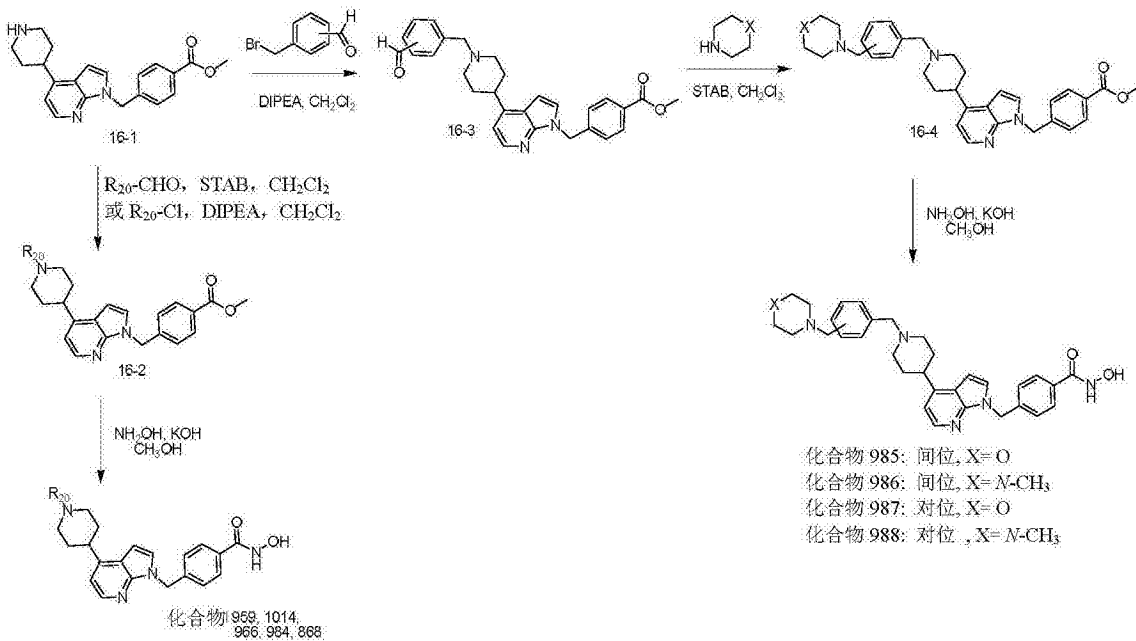
897	对位,	898	对位,
-----	-----	-----	-----

[0199] 如以上反应方案15中所示,将通过以上反应方案6获得的式6-2的化合物与醛取代的化合物反应以获得式15-3的化合物,然后对其进行还原性胺化以合成式15-4的化合物。最后,将氢氧化钾(KOH)、甲醇和羟胺加入至式15-4的化合物,然后在室温反应,由此合成最终的化合物877、878、879和882。

[0200] 此外,式6-2的化合物可以进行利用羧酸的酰胺偶联以合成式15-1的化合物,然后对其进行还原性胺化,由此合成式15-2的化合物。最后,将氢氧化钾(KOH)、甲醇和羟胺加入至式15-2的化合物,然后在室温反应,由此合成最终的化合物895、896、897和898。

[0201] 反应方案16

[0202]



[0203]

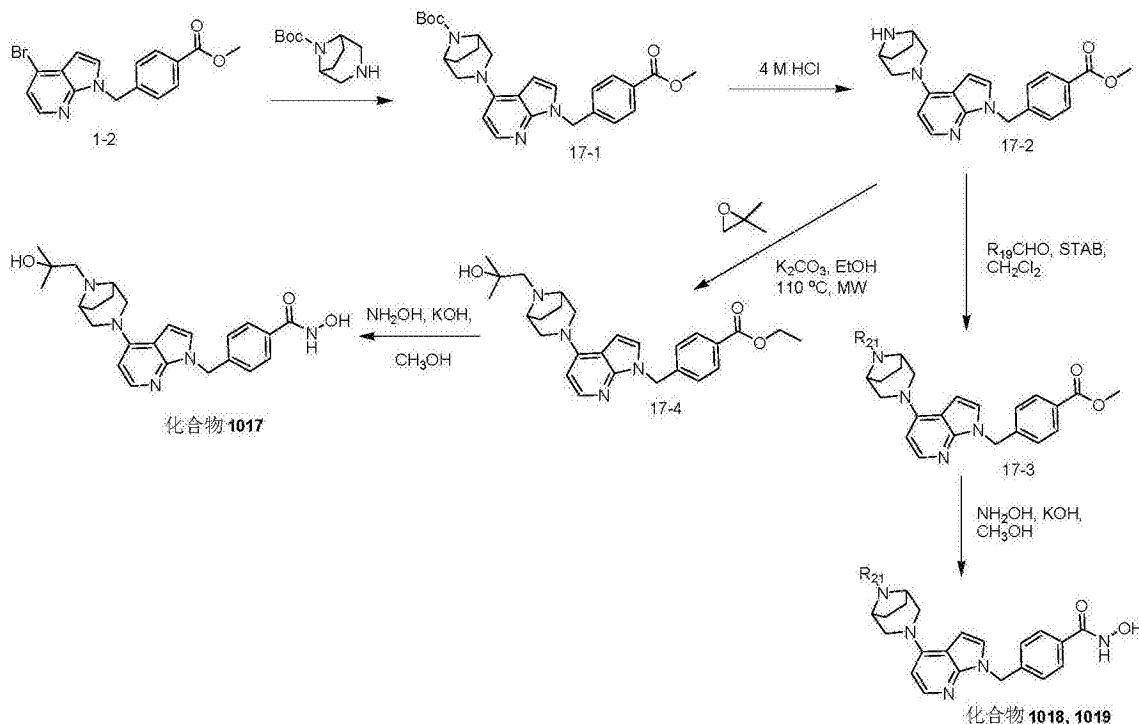
化合物	R ₂₀	化合物	R ₂₀
868		959	
966		984	
1014			

[0204] 如以上反应方案16中所示,将式16-1的化合物与醛取代的化合物反应以获得式16-3的化合物,然后对其进行还原性胺化以合成式16-4的化合物。最后,将氢氧化钾(KOH)、甲醇和羟胺加入至式16-4的化合物,然后在室温反应,由此合成最终的化合物985、986、987和988。

[0205] 此外,式16-1的化合物可以进行利用羧酸或酰基氯的酰胺偶联以合成式16-2的化合物。最后,将氢氧化钾(KOH)、甲醇和羟胺加入至式16-2的化合物,然后在室温反应,由此合成最终的化合物868、959、966、984和1014。

[0206] 反应方案17

[0207]



[0208]

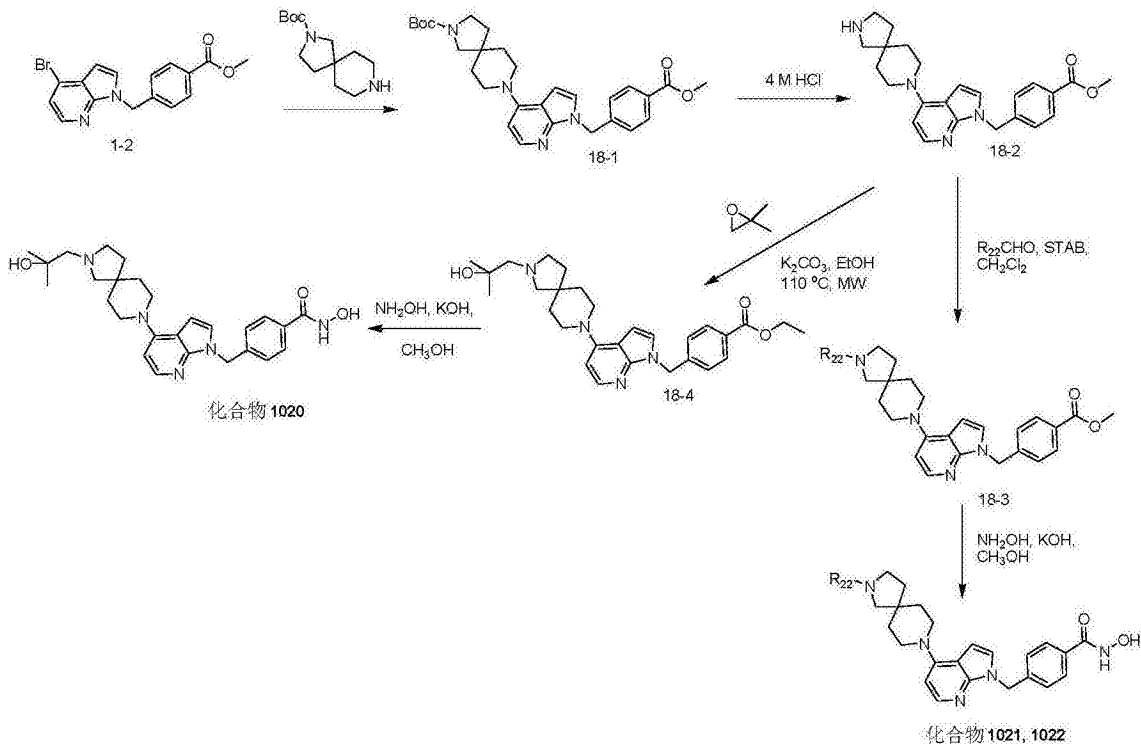
化合物	R ₂₁	化合物	R ₂₁
1018		1019	

[0209] 如以上反应方案17中所示,将通过以上反应方案1获得的式1-2的化合物进行利用仲胺的Buchwald反应以获得式17-1的化合物,然后将其用盐酸处理从而除去氨基保护基(Boc),并且在使用微波的情况下与氧杂环丙烷化合物反应,由此合成式17-4的化合物。最后,将氢氧化钾(KOH)、甲醇和羟胺加入至式17-4的化合物,然后在室温反应,由此合成最终的化合物1017。

[0210] 此外,式17-2的化合物可以进行还原性胺化以合成式17-3的化合物。最后,将氢氧化钾(KOH)、甲醇和羟胺加入至式17-3的化合物,然后在室温反应,由此合成最终的化合物1018和1019。

[0211] 反应方案18

[0212]



[0213]

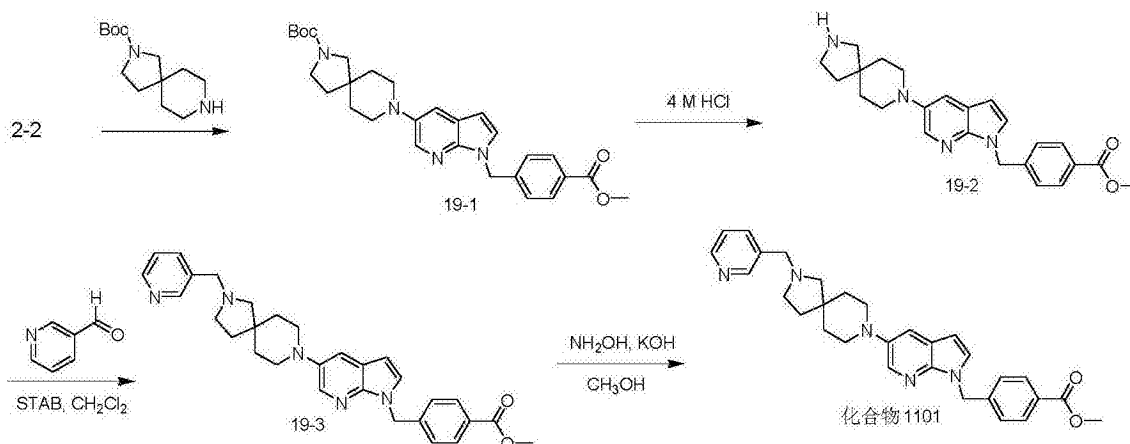
化合物	R ₂₂	化合物	R ₂₂
1021		1022	

[0214] 如以上反应方案18中所示,将通过以上反应方案1获得的式1-2的化合物进行利用仲胺的Buchwald反应以合成式18-1的化合物,然后将其用盐酸处理从而除去氨基保护基(Boc),并且在使用微波的情况下与氧杂环丙烷化合物反应,由此合成式18-4的化合物。最后,将氢氧化钾(KOH)、甲醇和羟胺加入至式18-4的化合物,然后在室温反应,由此合成最终的化合物1020。

[0215] 此外,式18-2的化合物可以进行还原性胺化以合成式18-3的化合物。最后,将氢氧化钾(KOH)、甲醇和羟胺加入至式18-3的化合物,然后在室温反应,由此合成最终的化合物1021和1022。

[0216] 反应方案19

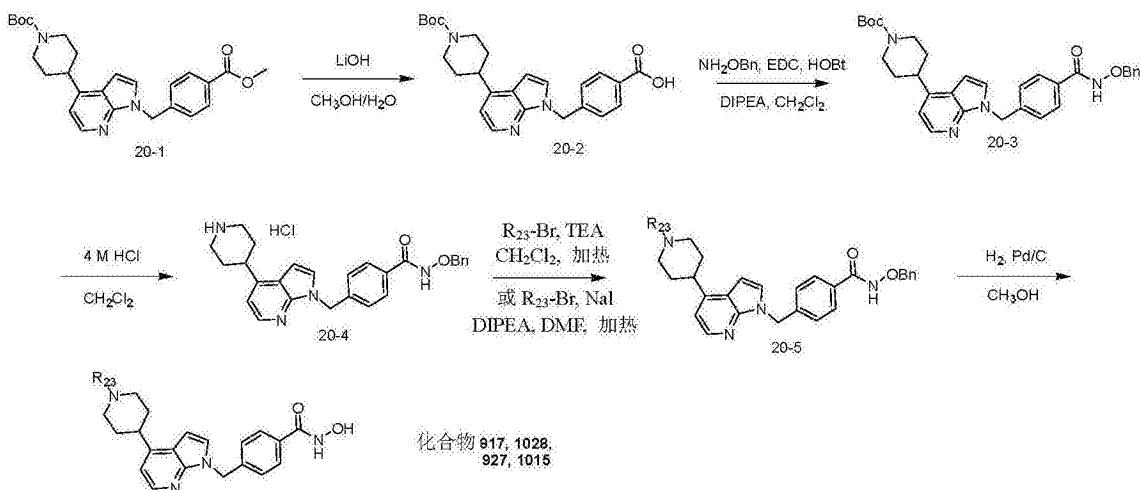
[0217]



[0218] 如以上反应方案19中所示,将通过以上反应方案2获得的式2-2的化合物进行利用仲胺的Buchwald反应以合成式19-1的化合物,然后将其用盐酸处理从而除去氨基保护基(Boc),并且进行还原性胺化以合成式19-3的化合物。最后,将氢氧化钾(KOH)、甲醇和羟胺加入至式19-3的化合物,然后在室温反应,由此合成最终的化合物1101。

[0219] 反应方案20

[0220]



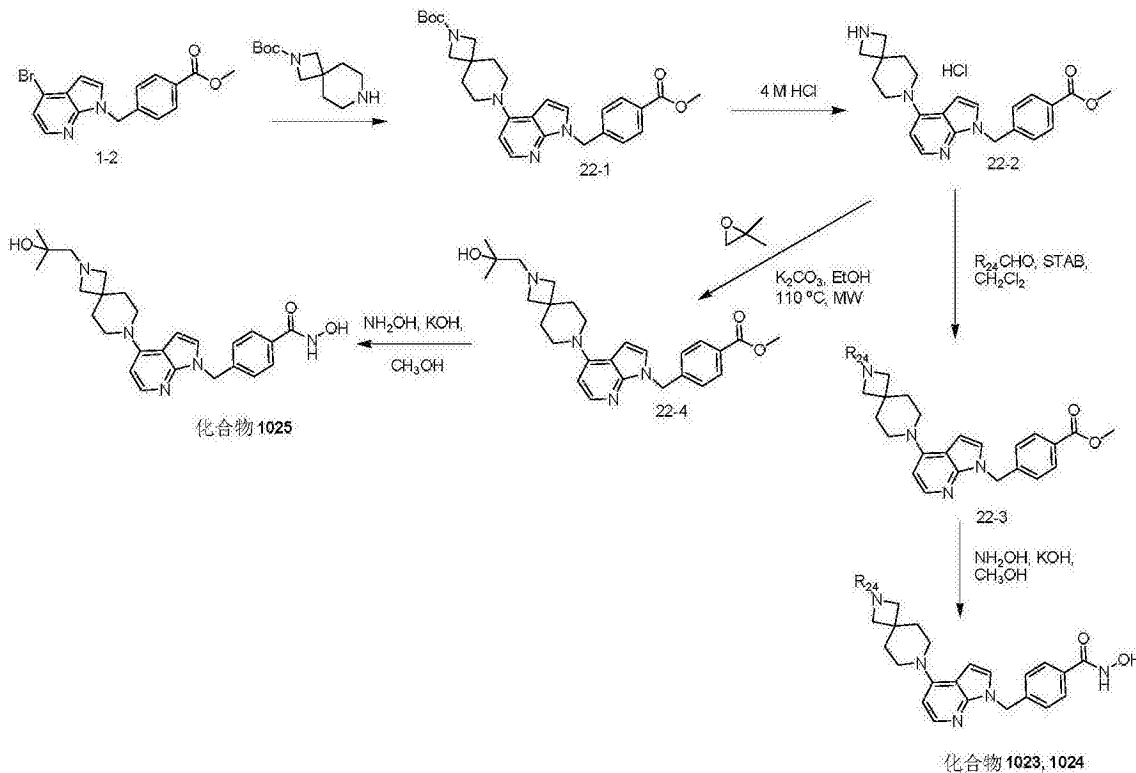
[0221]

化合物	R ₂₃	化合物	R ₂₃
917		927	
1015		1028	

[0222] 如以上反应方案20中所示,将式20-1的化合物水解,然后进行利用苯基受保护的胺化合物的酰胺偶联以合成式20-3的化合物,然后将其用盐酸处理从而除去氨基保护基(Boc),并且与R₂₃-X反应以合成式20-5的化合物。最后,式20-5的化合物在Pd/C存在下被氢化,由此合成最终的化合物917、927、1015和1028。

[0223] 反应方案22

[0224]



[0225]

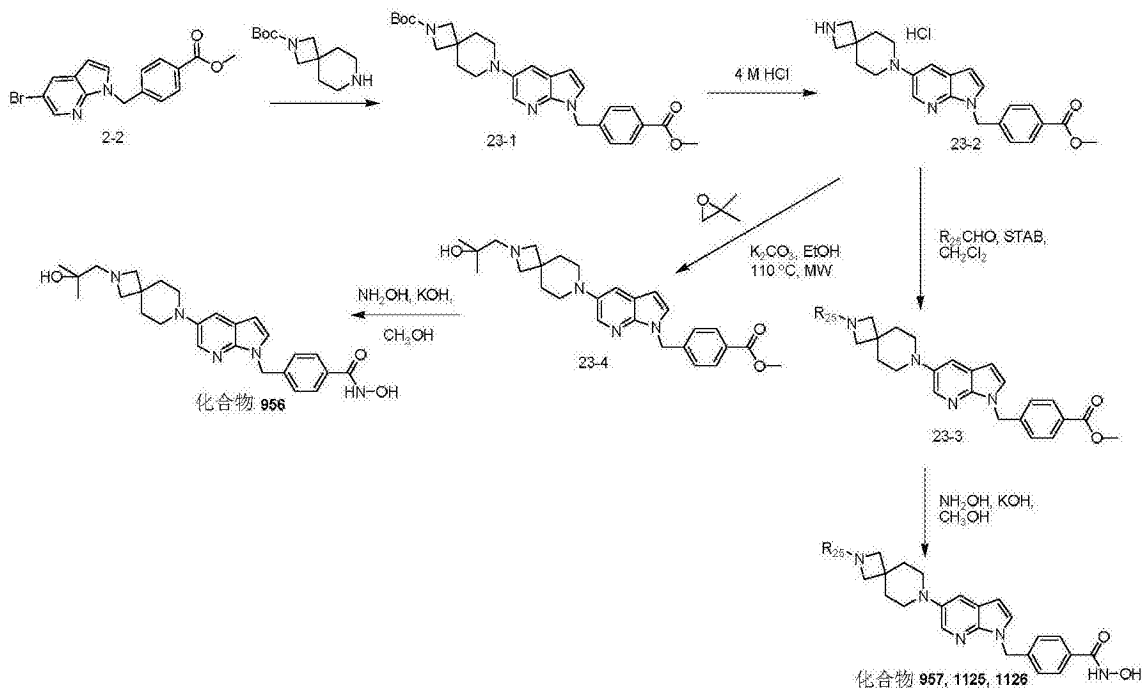
化合物	R ₂₄	化合物	R ₂₄
1023		1024	

[0226] 如以上反应方案22中所示,将通过以上反应方案1获得的式1-2的化合物进行利用仲胺的Buchwald反应以合成式22-1的化合物,然后将其用盐酸处理从而除去氨基保护基(Boc),并且在使用微波的情况下与氧杂环丙烷化合物反应以合成式22-4的化合物。最后,将氢氧化钾(KOH)、甲醇和羟胺加入至式22-4的化合物,然后在室温反应,由此合成最终的化合物1025。

[0227] 此外,式22-2的化合物可以进行还原性胺化以合成式22-3的化合物。最后,将氢氧化钾(KOH)、甲醇和羟胺加入至式22-3的化合物,然后在室温反应,由此合成最终的化合物1023和1024。

[0228] 反应方案23

[0229]



[0230]

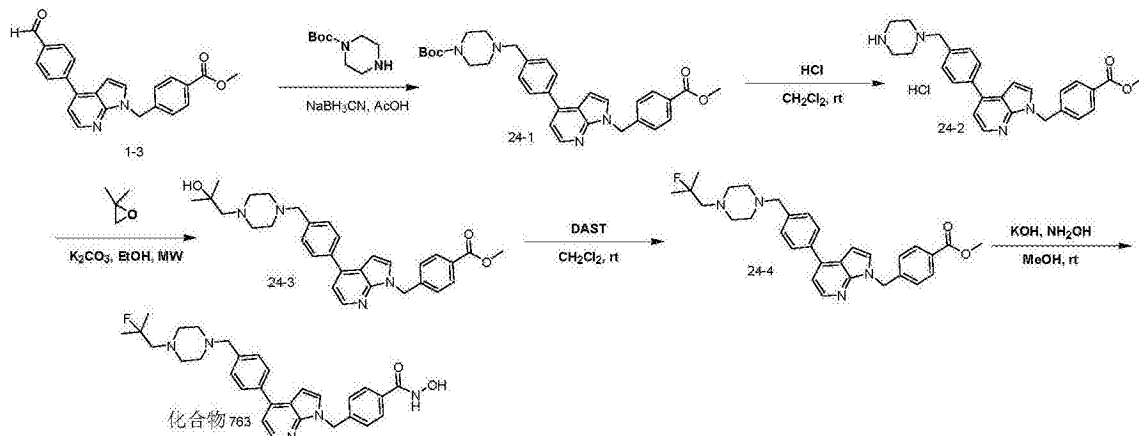
化合物	R ₂₅	化合物	R ₂₅
957		1125	
1126			

[0231] 如以上反应方案23中所示,将通过以上反应方案1获得的式1-2的化合物进行利用仲胺的Buchwald反应以合成式23-1的化合物,然后将其用盐酸处理从而除去氨基保护基(Boc),并且在使用微波的情况下与氧杂环丙烷化合物反应以合成式23-4的化合物。最后,将氢氧化钾(KOH)、甲醇和羟胺加入至式23-4的化合物,然后在室温反应,由此合成最终的化合物956。

[0232] 此外,式23-2的化合物可以进行还原性胺化以合成式23-3的化合物。最后,将氢氧化钾(KOH)、甲醇和羟胺加入至式23-3的化合物,然后在室温反应,由此合成最终的化合物957、1125和1026。

[0233] 反应方案24

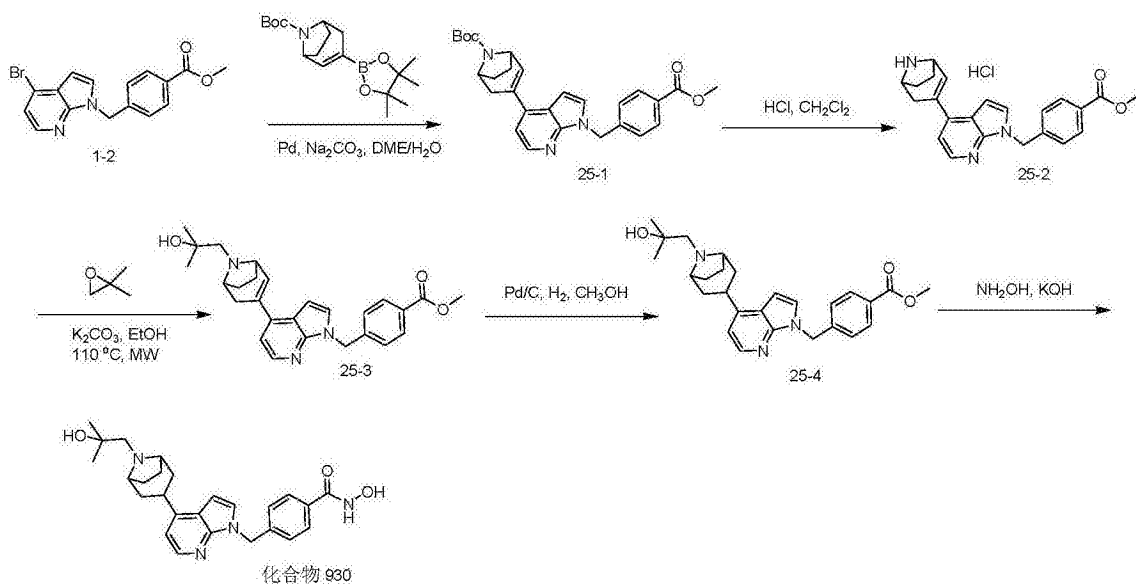
[0234]



[0235] 如以上反应方案24中所示,将通过以上反应方案1获得的式1-3的化合物进行还原性胺化以合成式24-1的化合物。将式24-1的化合物的氨基保护基(Boc)除去,并将去保护的化合物与氧杂环丙烷化合物在使用微波的情况下反应以合成式24-3的化合物。式24-3的化合物的羟基被氟取代以合成式24-4的化合物。最后,将氢氧化钾(KOH)、甲醇和羟胺加入至式24-4的化合物,然后在室温反应,由此合成最终的化合物763。

[0236] 反应方案25

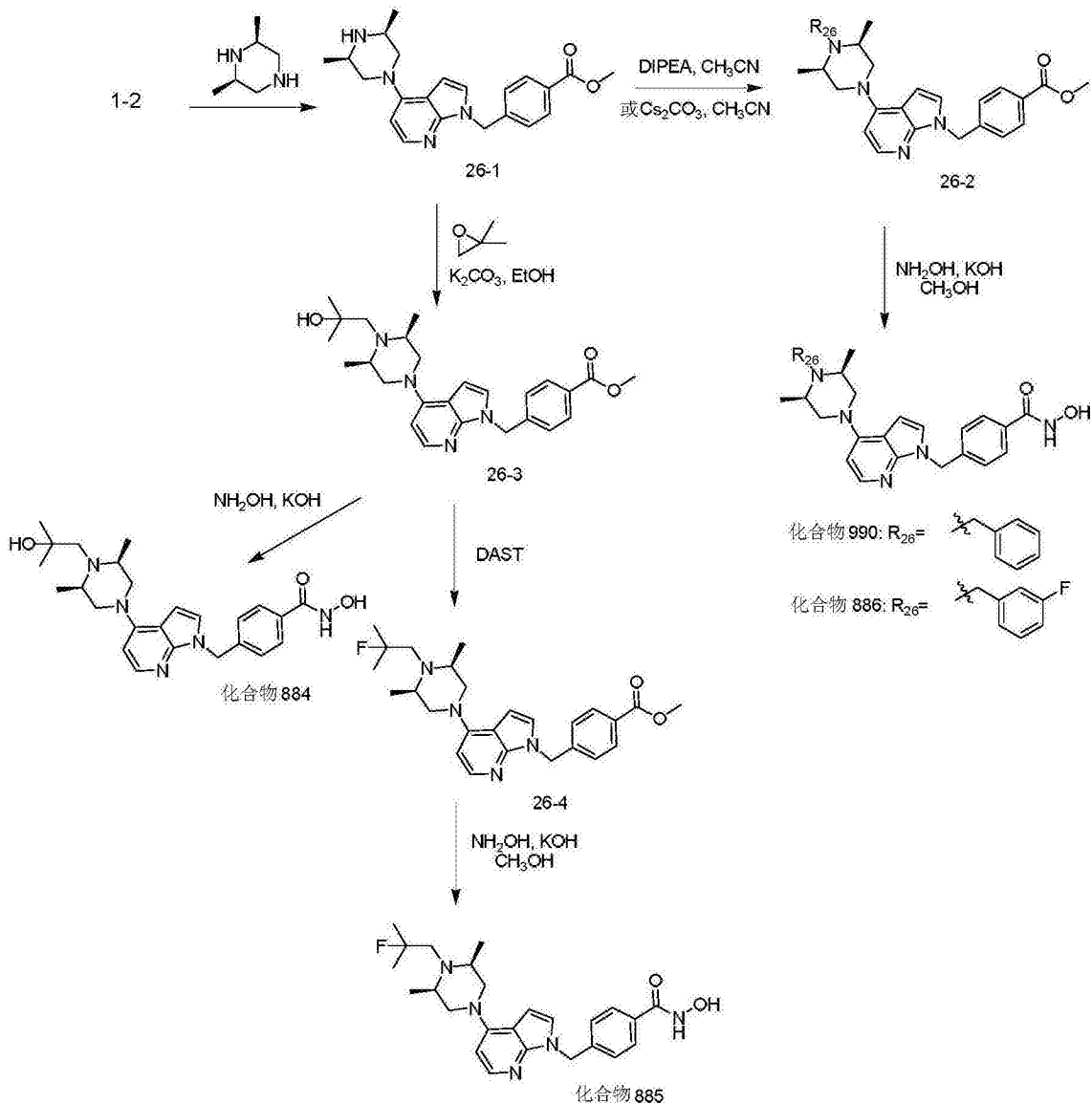
[0237]



[0238] 如以上反应方案25中所示,将通过反应方案1获得的式1-2的化合物进行利用硼酸酯使用微波的Suzuki反应以合成式25-1的化合物。将式25-1的化合物的氨基保护基(Boc)除去,并将去保护的化合物与氧杂环丙烷化合物在使用微波的情况下反应以合成式25-3的化合物,然后将其氢化以合成式25-4的化合物。最后,将氢氧化钾(KOH)、甲醇和羟胺加入至式25-4的化合物,然后在室温反应,由此合成最终的化合物930。

[0239] 反应方案26

[0240]



[0241] 如以上反应方案26中所示,将通过以上反应方案1获得的式1-2的化合物进行利用仲胺的Buchwald反应以合成式26-1的化合物,然后将其与 $\text{R}_{26}\text{-X}$ 反应以合成式26-2的化合物。最后,将氢氧化钾(KOH)、甲醇和羟胺加入至式26-2的化合物,然后在室温反应,由此合成最终的化合物886和990。

[0242] 此外,可以使用微波将式26-1的化合物与氧杂环丙烷化合物反应以合成式26-3的化合物。最后,将氢氧化钾(KOH)、甲醇和羟胺加入至式26-3的化合物,然后在室温反应,由此合成最终的化合物884。

[0243] 此外,式26-3的化合物的羟基可以被氟取代以合成式26-4的化合物。最后,将氢氧化钾(KOH)、甲醇和羟胺加入至式26-4的化合物,然后在室温反应,由此合成最终的化合物885。

[0244] 发明的有益效果

[0245] 根据本发明的新型HDAC抑制剂化合物、其异构体、其药用盐、其水合物或其溶剂化物,具有更少的副作用,并且显示优异的HDAC活性抑制效果。

[0246] 根据本发明的新型HDAC抑制剂化合物、其异构体、其药用盐、其水合物或其溶剂化物,可以用于预防或治疗HDAC活性相关性疾病。

[0247] 此外,本发明的新型HDAC抑制剂化合物可以通过根据本发明的制备方法制备。

[0248] 附图简述

[0249] 图1显示为了检测由本发明的化合物导致的微管蛋白乙酰化和组蛋白乙酰化的程度而进行的蛋白印迹分析的结果。

[0250] 图2a和2b显示分析由本发明的化合物所致的iTreg细胞中CTLA4表达的变化性的结果。

[0251] 图3显示分析本发明的化合物对Treg细胞的功能改善的影响的结果。

[0252] 图4显示分析本发明的化合物对Teff细胞的死亡的影响的结果。

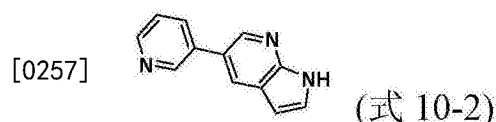
[0253] 图5显示分析本发明的化合物对TNF α 分泌抑制的影响的结果。

具体实施方式

[0254] 下文中,将关于实施例和实验例来更详细地描述本发明。然而,要理解的是,这些实施例仅用于说明性目的而不意在限制本发明的范围。

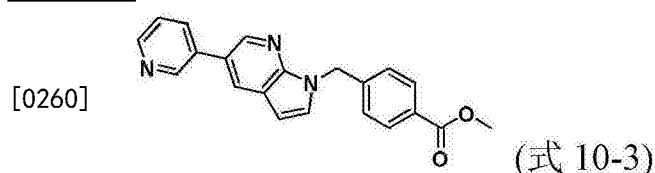
[0255] 实施例1:合成化合物103

[0256] 步骤1:合成5-(吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(式10-2)



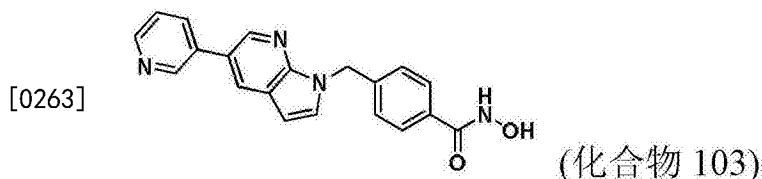
[0258] 将式10-1的化合物(5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶)(0.3g,1.52mmol),吡啶-2-硼酸(0.22g,1.84mmol),Pd(dppf)Cl₂(0.12g,0.15mmol)和碳酸钾(0.63g,4.57mmol)加入至1,4-二噁烷(20mL)/水(10mL),并且通过微波照射在120℃加热10分钟,然后冷却至室温。在完成反应后,将反应混合物通过硅藻土过滤从而除去固体,并将滤液在减压下浓缩从而除去溶剂。将浓缩物通过柱色谱法纯化(SiO₂,12g柱(cartridge);乙酸乙酯/己烷=10%至40%)从而提供所需的式10-2的化合物(0.21g,72%),为浅褐色固体。

[0259] 步骤2:合成4-((5-(吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(式10-3)



[0261] 在室温将步骤1中制备的式10-2的化合物(0.30g,1.54mmol)溶解在N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中。向所述溶液加入4-(溴甲基)苯甲酸甲酯(0.42g,1.84mmol),之后在同一温度搅拌5分钟。向所述反应混合物加入氢氧化钠(55.0%,0.13g,3.07mmol),之后在同一温度搅拌4小时。然后,将饱和氯化铵水溶液加入至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(SiO₂,12g柱;乙酸乙酯/己烷=30%至70%)从而提供所需的式10-3的化合物(0.103g,20%),为浅黄色固体。

[0262] 步骤3:合成N-羟基-4-((5-吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酰胺(化合物103)

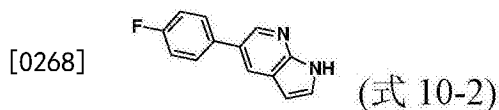


[0264] 在室温将步骤2中制备的式10-3的化合物(0.103g,0.30mmol)溶解在甲醇(10mL)中。向所述溶液加入羟胺盐酸盐(0.104g,2.12mmol)和氢氧化钾(0.168g,1.50mmol),之后在同一温度搅拌。向所述反应混合物加入50重量%羟胺水溶液(2mL),之后在同一温度搅拌16小时。然后,将水添加至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(SiO₂,12g柱;乙酸乙酯/己烷=10%至50%)从而提供所需的化合物103(0.047g,46%),为白色固体。

[0265] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ11.15(brs,1H),9.02(brs,1H),8.60(d,1H,J=2.1Hz),8.57(dd,1H,J=4.7,1.5Hz),8.34(d,1H,J=2.2Hz),8.13(dt,1H,J=8.5,2.0Hz),7.74(d,1H,J=3.5Hz),7.68(d,2H,J=8.3Hz),7.50(q,1H,J=4.2Hz),7.29(d,2H,J=8.3Hz),6.62(d,2H,J=3.5Hz),5.57(s,2H);MS(ESI)m/z 345(M⁺H)

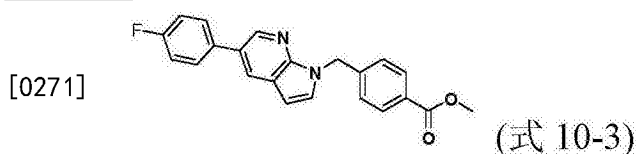
[0266] 实施例2:合成化合物104

[0267] 步骤1:合成5-(4-氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(式10-2)



[0269] 将式10-1的化合物(5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶)(0.300g,1.523mmol),4-氟苯基硼酸(0.256g,1.827mmol),Pd(dppf)Cl₂(0.124g,0.152mmol)和碳酸钾(0.631g,4.568mmol)加入至1,4-二噁烷(20mL)/水(10mL),并且通过微波照射在120℃加热10分钟,之后冷却至室温。在完成反应后,将反应混合物通过硅藻土垫过滤从而除去固体,并将滤液在减压下浓缩从而除去溶剂。将浓缩物通过柱色谱法纯化(SiO₂,12g柱;乙酸乙酯/己烷=20%至70%)从而提供所需的式10-2的化合物(0.237g,73%),为黄色固体。

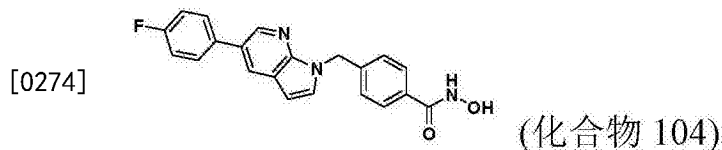
[0270] 步骤2:合成4-((5-(4-氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(式10-3)



[0272] 在室温将步骤1中制备的式10-2的化合物(0.108g,0.509mmol)溶解在N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中。向所述溶液加入氢化钠(0.024g,1.019mmol),之后在同一温度搅拌5小时。向所述反应混合物加入4-(溴甲基)苯甲酸甲酯(0.140g,0.611mmol),之后在同一温度搅拌4小时。然后,将饱和氯化铵水溶液加入至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(SiO₂,12g柱;乙酸乙酯/己烷=20%至50%)从而提供所需的式10-3的化合物

(0.13g, 73%), 为白色固体。

[0273] 步骤3: 合成4-((5-(4-氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)-N-羟基苯甲酰胺(化合物104)

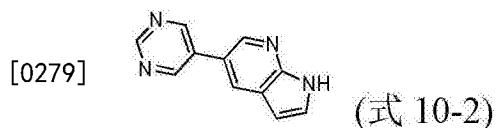


[0275] 在室温将步骤2中制备的式10-3的化合物(0.153g, 0.425mmol)溶解在甲醇(10mL)中。向所述溶液加入羟胺盐酸盐(0.147g, 2.123mmol)和氢氧化钾(0.24g, 4.25mmol), 之后在同一温度搅拌。向所述反应混合物加入50重量%羟胺水溶液(0.130mL, 2.123mmol), 之后在同一温度搅拌16小时。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 过滤, 然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(SiO₂, 12g柱; 乙酸乙酯/己烷=0%至30%)从而提供所需的化合物104(0.083g, 54%), 为白色固体。

[0276] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.52 (d, 1H, J=2.0Hz), 8.23 (d, 1H, J=2.0Hz), 7.76-7.66 (m, 5H), 7.33-7.25 (m, 4H), 6.58 (d, 1H, J=0.0Hz), 5.55 (s, 2H); MS (ESI) m/z 362 (M⁺+H)

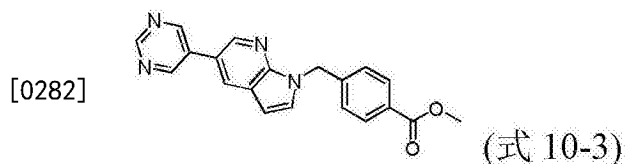
[0277] 实施例3: 合成化合物124

[0278] 步骤1: 合成5-(吡啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(式10-2)



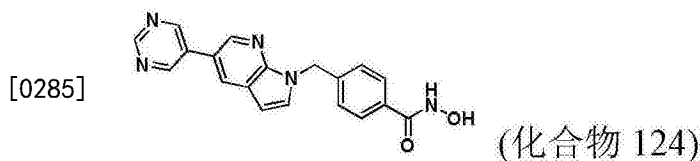
[0280] 将式10-1的化合物(5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶)(0.30g, 1.52mmol), 吡啶-5-硼酸(0.23g, 1.83mmol), Pd(dppf)Cl₂(0.12g, 0.15mmol), 碳酸钾(0.63g, 4.57mmol)和1,4-二噁烷/水(20mL/10mL)加入至微波小瓶, 并且通过微波照射在120℃加热10分钟。将反应混合物通过硅藻土过滤并用甲醇洗涤。将滤液在减压下浓缩, 并将剩余物通过柱色谱法纯化(SiO₂, 12g柱; 乙酸乙酯/己烷=30%至50%)从而提供所需的式10-2的化合物(0.14g, 47%)。

[0281] 步骤2: 合成4-((5-(吡啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(式10-3)



[0283] 将步骤1中制备的式10-2的化合物(0.14g, 0.72mmol), 4-(溴甲基)苯甲酸甲酯(0.19g, 0.86mmol)和氢化钠(0.034g, 1.43mmol)溶解在N,N-二甲基甲酰胺(20mL)中, 并在室温搅拌4小时。在完成反应后, 将反应混合物用乙酸乙酯和饱和氯化铵水溶液萃取。将有机层用饱和盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 并在减压下浓缩。将剩余物通过柱色谱法纯化(SiO₂, 12g柱; 乙酸乙酯/己烷=40%至60%)从而提供所需的式10-3的化合物(0.096g, 39%)。

[0284] 步骤3:合成N-羟基-4-((5-(咪啉-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酰胺(化合物124)

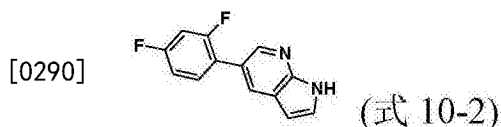


[0286] 将步骤2中制备的式10-3的化合物(0.096g,0.28mmol),羟胺盐酸盐(0.096g,1.39mmol),氢氧化钾(0.16g,2.77mmol)和甲醇(10mL)混合并搅拌10分钟。然后,向其加入50重量%羟胺水溶液(4mL),之后在室温搅拌过夜。在完成反应后,通过在减压下蒸馏将甲醇从反应混合物中除去,并将2M盐酸水溶液加入至剩余物以调节pH至约9。将产生的白色固体过滤,用二乙醚洗涤从而除去杂质,然后干燥,由此获得化合物124(0.052g,54%),为白色固体。

[0287] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.16 (brs, 1H), 9.20 (s, 2H), 9.19 (s, 1H), 9.04 (brs, 2H), 8.67 (d, 1H, $J=1.8\text{Hz}$), 8.44 (d, 1H, $J=1.9\text{Hz}$), 7.78 (d, 1H, $J=3.4\text{Hz}$), 7.68 (d, 2H, $J=8.1\text{Hz}$), 7.28 (d, 2H, $J=8.1\text{Hz}$), 6.64 (d, 1H, $J=3.4\text{Hz}$), 5.58 (s, 2H); MS (ESI) m/z 346 (M^+ + H)

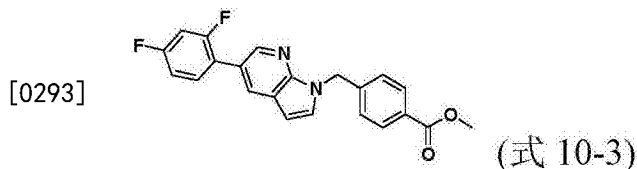
[0288] 实施例4:合成化合物125

[0289] 步骤1:合成5-(2,4-二氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(式10-2)



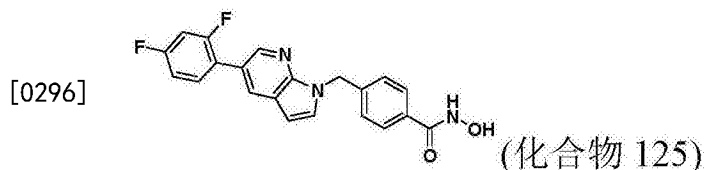
[0291] 将式10-1的化合物(5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶)(0.300g,1.52mmol),2,4-二氟苯基硼酸(0.288g,1.83mmol),Pd(dppf)Cl₂(0.124g,0.15mmol),碳酸钾(0.631g,4.57mmol)和1,4-二噁烷/水(20mL/10mL)加入至微波小瓶,并且通过微波照射在120℃加热10分钟。将反应混合物通过硅藻土过滤并用甲醇洗涤。将滤液在减压下浓缩,并将剩余物通过柱色谱法纯化(SiO₂,12g柱;乙酸乙酯/己烷=30%至40%)从而提供所需的式10-2的化合物(0.24g,70%)。

[0292] 步骤2:合成4-((5-(2,4-二氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(式10-3)



[0294] 将步骤1中制备的式10-2的化合物(0.246g,1.07mmol),4-(溴甲基)苯甲酸甲酯(0.293g,1.28mmol)和氢化钠(0.093g,2.13mmol)溶解在N,N-二甲基甲酰胺(20mL)中,并在室温搅拌4小时。在完成反应后,将反应混合物用乙酸乙酯和饱和氯化铵水溶液萃取。将有机层用饱和盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤,并在减压下浓缩。将剩余物通过柱色谱法纯化(SiO₂,12g柱;乙酸乙酯/己烷=40%至60%)从而提供所需的式10-3的化合物(0.23g,56%)。

[0295] 步骤3:合成4-((5-(2,4-二氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)-N-羟基苯甲酰胺(化合物125)

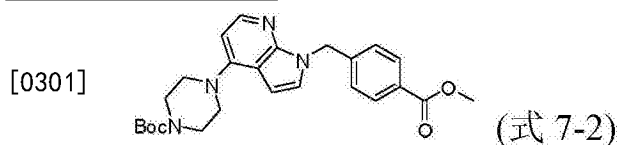


[0297] 将步骤2中制备的式10-3的化合物(0.227g,0.208mmol),羟胺盐酸盐(0.208g,3.00mmol),氢氧化钾(0.337g,5.9mmol)和甲醇(10mL)混合并搅拌10分钟。然后,向其加入50重量%羟胺水溶液(4mL),之后在室温搅拌过夜。在完成反应后,通过在减压下蒸馏将甲醇从反应混合物中除去,并将2M盐酸水溶液加入至剩余物以调节pH至约9。将产生的白色固体过滤,用二乙醚洗涤从而除去杂质,然后干燥,由此获得化合物125(0.054g,24%),为白色固体。

[0298] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.17 (brs, 1H), 9.05 (brs, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.74 (d, 1H, $J=3.4\text{Hz}$), 7.69-7.64 (m, 3H), 7.40 (td, 1H, $J=10.1, 2.4\text{Hz}$), 7.29 (d, 2H, $J=8.2\text{Hz}$), 6.61 (d, 1H, $J=3.5\text{Hz}$), 5.57 (s, 2H); MS (ESI) m/z 380 ($M^+ + H$)

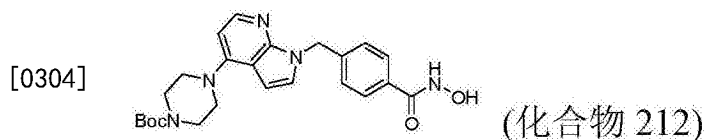
[0299] 实施例5:合成化合物212

[0300] 步骤1:合成4-(1-(4-(甲氧基羰基)苄基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(式7-2)



[0302] 将式7-1的化合物(4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯)(0.30g,0.99mmol)溶解在N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中。向所述溶液加入4-(溴甲基)苯甲酸甲酯(0.34g,1.49mmol),氯化钠(0.04g,1.98mmol)和少量的碘化钾。然后,将反应混合物在60℃搅拌3小时,然后冷却至室温。在完成反应后,将水添加至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和氯化铵水溶液洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤,然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(SiO_2 , 12g柱;乙酸乙酯/己烷=0%至60%)从而提供所需的式7-2的化合物(0.39g,87%),为白色固体。

[0303] 步骤2:合成4-(1-(4-(羟基氨基甲酰基)苄基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(化合物212)



[0305] 将步骤1中制备的式7-2的化合物(0.08g,0.18mmol)溶解在甲醇(2mL)中,并缓慢向其加入羟胺盐酸盐(0.06g,0.89mmol)。然后,向其加入氢氧化钾(0.10g,1.78mmol)。将反应混合物在室温搅拌约10分钟,然后向其加入50重量%羟胺水溶液(0.21mL,3.55mmol)。然后,将溶液在60℃搅拌3小时,并在减压下浓缩,并且通过加入2N盐酸中和。将产生的固体用过量水洗涤若干次并干燥,由此获得化合物212(0.05g,62%),为白色固体。

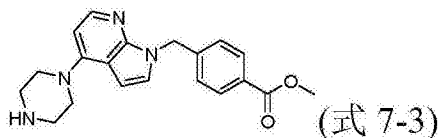
[0306] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.00 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 7.66 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 7.25 (d,

$J=3.6\text{Hz}, 1\text{H}$), $7.19\text{ (d, } J=8.4\text{Hz, } 2\text{H)}$, $6.64\text{ (d, } J=3.8\text{Hz, } 1\text{H)}$, $6.56\text{ (d, } J=6.0\text{Hz, } 1\text{H)}$, $5.51\text{ (s, } 2\text{H)}$, $3.64\text{ (brs, } 4\text{H)}$, $3.52\text{ (brs, } 4\text{H)}$, $1.50\text{ (s, } 9\text{H)}$; MS (ESI) m/z 452 ($M^+ + \text{H}$)。

[0307] 实施例6:合成化合物223

[0308] 步骤1:合成4-((4-(哌嗪-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(式7-3)

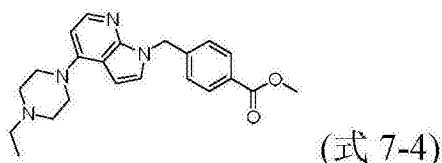
[0309]



[0310] 将式7-2的化合物(0.05g, 0.11mmol)溶解在二氯甲烷(10mL)中,并向其加入三氟乙酸(0.28mL, 3.66mmol),之后在室温搅拌2小时。将水添加至反应混合物,用碳酸氢钠水溶液中和,然后用二氯甲烷萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤,然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(SiO_2 , 12g柱; 甲醇/二氯甲烷=0%至10%)从而提供所需的式7-3的化合物(0.23g, 89%),为黄色液体。

[0311] 步骤2:合成4-((4-(4-乙基哌嗪-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(式7-4)

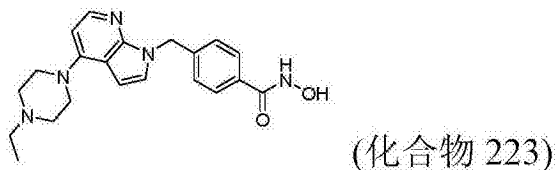
[0312]



[0313] 将步骤1中制备的式7-3的化合物(0.10g, 2.28mmol)溶解在乙酸(2mL)中,并向其缓慢加入乙醛(1.00g, 22.8mmol)。将溶液在50℃搅拌3小时,然后在0℃向其加入 NaNBH_3 ,之后在室温搅拌5小时。然后,加入少量的水以终止反应,并将溶剂在减压下除去。然后,将水添加至剩余物,之后用二氯甲烷萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤,然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(SiO_2 , 12g柱; 甲醇/二氯甲烷=0%至10%)从而提供所需的式7-4的化合物(0.008g, 7%),为透明液体。

[0314] 步骤3:合成4-((4-(4-乙基哌嗪-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)-N-羟基苯甲酰胺(化合物223)

[0315]



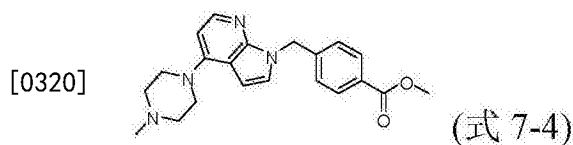
[0316] 将步骤2中制备的式7-4的化合物(0.008g, 0.02mmol)溶解在甲醇(5mL)中,然后向其加入羟胺盐酸盐(0.007g, 0.11mmol)和氢氧化钾(0.01g, 0.21mmol)。将反应混合物搅拌10分钟,然后向其加入50重量%羟胺水溶液(0.02mL, 0.42mmol),之后在室温搅拌12小时。将有机溶剂在减压下除去,并将少量的水(5mL)加入至剩余物。然后,通过加入1N盐酸水溶液将溶液中和,然后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和盐水洗涤两次,用硫酸钠干燥,并过滤。将滤液在减压下浓缩,由此获得化合物223(0.007g, 87%),为白色固体。

[0317] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 7.98 (s, 1H), 7.32-6.76 (m, 5H), 6.52 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.45 (s, 2H), 3.55 (brs, 4H), 2.69 (brs, 4H), 2.53 (q, 2H, $J=6.4\text{Hz}$), 1.17 (t, 3H, $J=6.5\text{Hz}$);

MS (ESI) m/z 380 (M^+H)。

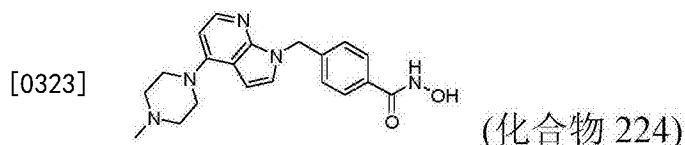
[0318] 实施例7:合成化合物224

[0319] 步骤1:合成4-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(式7-4)



[0321] 将式7-3的化合物(4-((4-(哌嗪-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯)(0.05g, 0.14mmol)溶解在乙酸(2mL)中,然后向其缓慢加入甲醛(0.04g, 1.43mmol)。将混合物在50℃搅拌3小时,然后在0℃向其加入NaCNBH₃,之后在室温搅拌5小时。然后,加入少量的水以终止反应,并将溶剂在减压下除去。然后,将水添加至剩余物,之后用二氯甲烷萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤,然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(SiO₂, 12g柱;甲醇/二氯甲烷=0%至10%)从而提供所需的式7-4的化合物(0.02g, 38%),为透明液体。

[0322] 步骤2:合成N-羟基-4-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酰胺(化合物224)

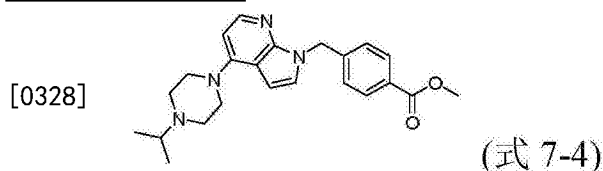


[0324] 将步骤1中制备的式7-4的化合物(0.02g, 0.05mmol)溶解在甲醇(5mL)中,然后向其加入羟胺盐酸盐(0.01g, 0.27mmol)和氢氧化钾(0.03g, 0.55mmol)。将反应混合物搅拌10分钟,然后向其加入50重量%羟胺水溶液(0.06mL, 1.09mmol),之后在室温搅拌12小时。将有机溶剂在减压下除去,并将少量的水(5mL)加入至剩余物。然后,通过加入1N盐酸水溶液将溶液中和。将产生的固体过滤,并干燥从而提供所需的化合物224(0.01g, 49%),为白色固体。

[0325] ¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ7.99(s, 1H), 7.34(s, 2H), 7.01(s, 1H), 6.90(s, 2H), 6.50(s, 1H), 6.41(s, 1H), 5.43(s, 2H), 3.53(brs, 4H), 2.63(brs, 4H), 2.39(s, 3H); MS (ESI) m/z 366 (M^+H)。

[0326] 实施例8:合成化合物225

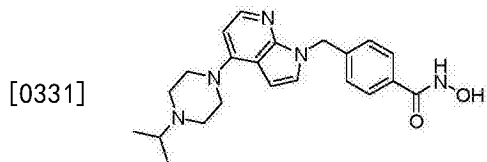
[0327] 步骤1:合成4-((4-(4-异丙基哌嗪-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(式7-4)



[0329] 将式7-3的化合物(4-((4-(哌嗪-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯)(0.10g, 0.29mmol)溶解在乙腈(2mL)中,然后向其缓慢加入碳酸钾(0.12g, 0.86mmol)。将溶液在室温搅拌5分钟,然后向其加入2-碘丙烷(0.10g, 0.57mmol)。将反应混

合物缓慢温热并在80℃搅拌2小时。然后,将溶剂在减压下除去,并将水添加至剩余物,并用二氯甲烷萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤,然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(SiO₂,12g柱;甲醇/二氯甲烷=0%至20%)从而提供所需的式7-4的化合物(0.07g,62%),为黄色液体。

[0330] 步骤2:合成N-羟基-4-((4-(4-异丙基哌嗪-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酰胺(化合物225)

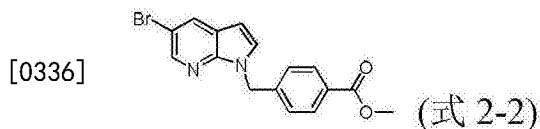


[0332] 将步骤1中制备的式7-4的化合物(0.06g,0.15mmol)溶解在甲醇(5mL)中,然后向其加入羟胺盐酸盐(0.05g,0.76mmol)和氢氧化钾(0.08g,1.53mmol)。将混合物搅拌10分钟,然后向其加入50重量%羟胺水溶液(0.18mL,3.05mmol),之后在室温搅拌12小时。将有机溶剂在减压下除去,并将少量的水(5mL)加入至剩余物。然后,将溶液通过加入1N盐酸水溶液中和,然后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤两次,用硫酸钠干燥,并过滤。将滤液在减压下浓缩从而提供所需的化合物225(0.03g,61%),为白色固体。

[0333] ¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ7.94(s,1H),7.27(s,2H),6.86-6.75(m,3H),6.41(s,1H),6.30(s,1H),5.22(s,2H)3.46(brs,4H),2.70(brs,5H),1.08(s,6H);MS(ESI)m/z 394(M⁺+H)。

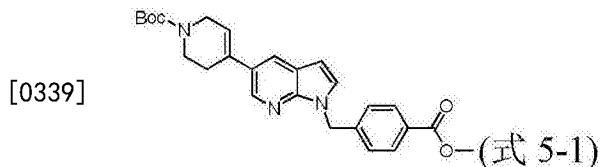
[0334] 实施例9:合成化合物617

[0335] 步骤1:合成4-((5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(式2-2)



[0337] 在室温将式2-1的化合物(5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶)(6.00g,30.45mmol),4-(溴甲基)苯甲酸甲酯(7.67g,33.49mmol)和氢氧化钾(2.05g,36.5mmol)溶解在N,N-二甲基甲酰胺(100mL)中,并将溶液在同一温度搅拌12小时,其后将N,N-二甲基甲酰胺在减压下除去。然后,将固体用乙酸乙酯过滤,并再用水过滤,由此获得所需的式2-2的化合物(10.0g,95%),为黄色固体。

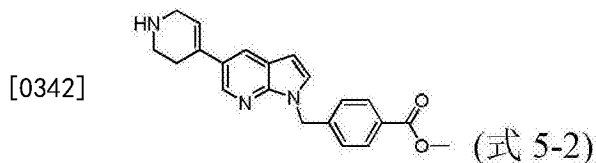
[0338] 步骤2:合成4-(1-(4-(甲氧基羰基)苄基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(化合物5-1)



[0340] 将步骤1中制备的式2-2的化合物(1.00g,2.89mmol),3,6-二氢-2H-吡啶-1-叔丁氧基羰基-4-硼酸频哪醇酯(1.03g,3.33mmol),碳酸钠(0.614g,5.794mmol)和Pd(dppf)Cl₂(0.24g,0.29mmol)加入至1,2-二甲氧基乙烷(2mL)/水(1mL),并且通过微波照射在120℃加热10分钟,然后冷却至室温。将水添加至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱

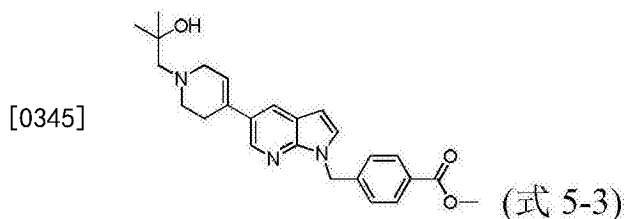
和盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥,然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(SiO_2 , 12g柱;乙酸乙酯/己烷=0%至100%)从而提供所需的式5-1的化合物(0.72g,55%),为黄色固体。

[0341] 步骤3:合成4-((5-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(式5-2)



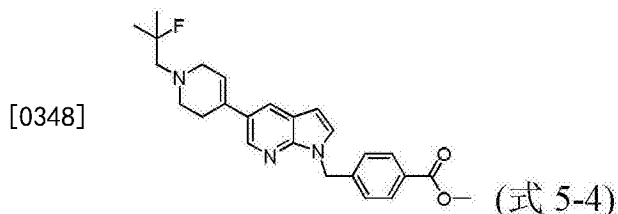
[0343] 在室温将步骤2中制备的式5-1的化合物(0.72g,1.61mmol)和在二噁烷中的4M盐酸溶液(4.02mL,16.09mmol)溶解在1,4-二噁烷(30mL)中。将溶液在同一温度搅拌3小时,并向其加入水,之后用乙酸乙酯萃取。将水层收集,并且通过向其加入饱和碳酸氢钠水溶液中和,并将产生的固体过滤并干燥从而提供所需的式5-2的化合物(0.25g,45%),为黄色固体。

[0344] 步骤4:合成4-((5-(1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(式5-3)



[0346] 将步骤3中制备的式5-2的化合物(0.390g,1.123mmol),氧化异丁烯(1.012mL,11.23mmol)和碳酸钾(1.55g,11.23mmol)加入至乙醇(5mL),并且通过微波照射在110℃加热10分钟,之后冷却至室温。将水添加至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥,然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(SiO_2 , 12g柱;乙酸乙酯/己烷=20%至50%)从而提供所需的式5-3的化合物(0.25g,53%),为黄色固体。

[0347] 步骤5:合成4-((5-(1-(2-氟-2-甲基丙基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(化合物5-4)



[0349] 在室温将步骤4中制备的式5-3的化合物(0.130g,0.31mmol)和DAST((二乙基氨基)三氟化硫)(0.049mL,0.37mmol)溶解在二氯甲烷(10mL)中,并将溶液在同一温度搅拌2小时。然后,将水添加至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥,然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(SiO_2 , 12g柱;乙酸乙酯/己烷=20%至30%)从而提供所需的式5-4的化合物(0.03g,23%),为白色固体。

[0350] 步骤6:合成4-((5-(1-(2-氟-2-甲基丙基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)-N-羟基苯甲酰胺(化合物617)

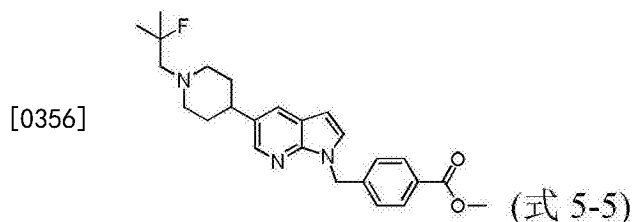


[0352] 在室温将步骤5中制备的式5-4的化合物(0.03g,0.071mmol),羟胺盐酸盐(0.025g,0.36mmol),氢氧化钾(0.04g,0.71mmol)和50重量%羟胺水溶液(0.091mL,1.42mmol)溶解在甲醇(5mL)中,并将混合物在同一温度搅拌3小时。然后,在减压下将甲醇从反应溶液中除去,并将饱和碳酸氢钠水溶液加入至剩余物从而产生固体。将固体过滤并干燥从而提供所需的化合物617(0.025g,88%),为白色固体。

[0353] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.40 (d, 1H, J=2.0Hz), 7.99 (d, 1H, J=2.0Hz), 7.62 (d, 2H, J=8.2Hz), 7.60 (d, 1H, J=3.5Hz), 7.11 (d, 2H, J=8.2Hz), 6.48 (d, 1H, J=3.5Hz), 6.14 (s, 1H), 5.43 (s, 2H), 3.36-3.35 (m, 2H), 3.21 (s, 2H), 2.77 (t, 2H, J=5.5Hz), 2.54-2.51 (m, 2H), 1.38 (s, 3H), 1.32 (s, 3H); MS (ESI) m/z 423.1 (M^+H)。

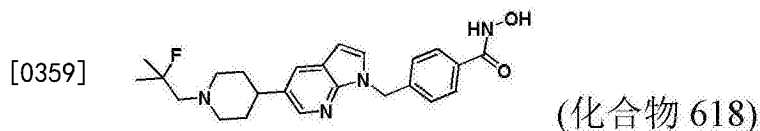
[0354] 实施例10:合成化合物618

[0355] 步骤1:合成4-((5-(1-(2-氟-2-甲基丙基)哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(式5-5)



[0357] 将实施例9的步骤5中制备的式5-4的化合物(0.06g,0.14mmol)溶解在甲醇(10mL)中,然后向其加入Pd/C(0.006g),并将氢气球置于反应混合物之上,之后在同一温度搅拌12小时。然后,通过过滤除去Pd/C,由此获得所需的式5-5的化合物(0.040g,66%),为黄色固体。

[0358] 步骤2:合成4-((5-(1-(2-氟-2-甲基丙基)哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)-N-羟基苯甲酰胺(化合物618)



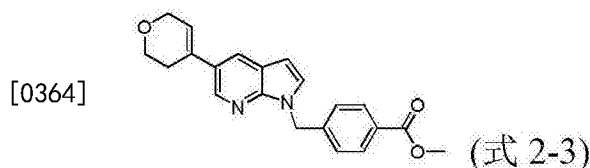
[0360] 将步骤1中制备的式5-5的化合物(0.04g,0.095mmol),羟胺盐酸盐(0.033g,0.47mmol),氢氧化钾(0.053g,0.95mmol)和50重量%羟胺水溶液(0.12mL,1.89mmol)溶解在甲醇(5mL)中,并将溶液在同一温度搅拌3小时。然后,在减压下将甲醇从反应混合物中除去。然后,将饱和碳酸氢钠水溶液加入至剩余物,并将产生的固体过滤并干燥从而提供所需的化合物618(0.023g,57%),为白色固体。

[0361] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.16 (d, 1H, J=2.0Hz), 7.85 (d, 1H, J=1.9Hz), 7.69 (d, 2H, J=11.0Hz), 7.61 (d, 1H, J=3.4Hz), 7.25 (d, 2H, J=8.2Hz), 6.46 (d, 1H, J=3.5Hz), 5.50 (s, 2H), 3.02 (d, 2H, J=11.4Hz), 2.68-2.57 (m, 2H), 2.24-2.18 (m, 2H), 1.75-1.70 (m,

4H), 1.36 (s, 3H), 1.31 (s, 3H); MS (ESI) m/z 425.2 (M⁺H)。

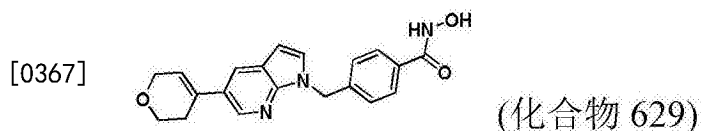
[0362] 实施例11:合成化合物629

[0363] 步骤1:合成4-((5-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(式2-3)



[0365] 将式2-2的化合物(4-((5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯, 0.500g, 1.448mmol), 3,6-二氢-2H-吡喃-4-硼酸频哪醇酯(0.35g, 1.67mmol), 碳酸钠(0.307g, 2.897mmol)和Pd(dppf)Cl₂(0.118g, 0.145mmol)加入至1,2-二甲氧基乙烷(2mL)/水(1mL),并且通过微波照射在120℃加热10分钟,然后冷却至室温。然后,将水添加至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥,然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(SiO₂, 12g柱;乙酸乙酯/己烷=0%至100%)从而提供所需的式2-3的化合物(0.4g, 79%),为黄色液体。

[0366] 步骤2:合成4-((5-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)-N-羟基苯甲酰胺(化合物629)

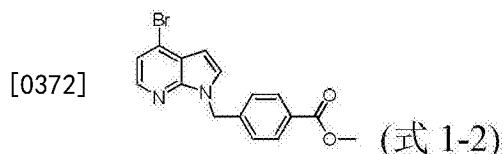


[0368] 在同一温度将步骤1中制备的式2-3的化合物(0.10g, 0.29mmol), 羟胺盐酸盐(0.10g, 1.44mmol), 氢氧化钾(0.16g, 2.87mmol)和50重量%羟胺水溶液(0.37mL, 5.74mmol)溶解在甲醇(10mL)中,并将溶液在同一温度搅拌3小时。然后,将饱和碳酸氢钠水溶液加入至反应混合物,并将沉淀的固体过滤并干燥从而提供所需的化合物629(0.03g, 30%),为白色固体。

[0369] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.41 (d, 1H, J=2.0Hz), 8.02 (d, 1H, J=2.1Hz), 7.67 (d, 2H, J=8.4Hz), 7.65 (d, 1H, J=4.7Hz), 7.24 (d, 1H, J=8.0Hz), 6.52 (d, 1H, J=3.4Hz), 6.25 (s, 1H), 5.51 (s, 2H), 4.24 (d, 2H, J=2.6Hz), 3.85 (t, 2H, J=5.4Hz), 2.51-2.50 (m, 2H); MS (ESI) m/z 350.2 (M⁺H)。

[0370] 实施例12:合成化合物630

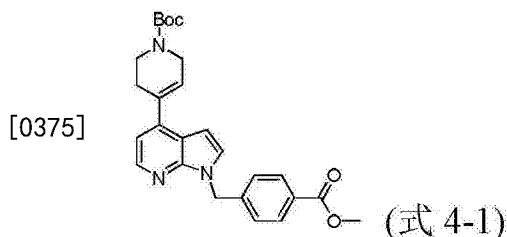
[0371] 步骤1:合成4-((4-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(式1-2)



[0373] 在室温将式1-1的化合物(4-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶)(3.00g, 15.2mmol), 4-(溴甲基)苯甲酸甲酯(3.84g, 16.75mmol)和氢氧化钾(1.03g, 18.27mmol)溶解在N,N-二甲基甲酰胺(100mL)中,并将溶液在同一温度搅拌12小时。然后,将水添加至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥,然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(SiO₂, 12g柱;乙酸乙酯/己烷=10%至15%)从而提供所需的化合

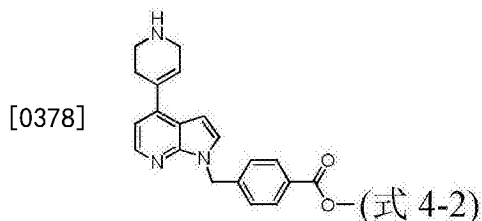
物 (3.89g, 74%), 为白色固体。

[0374] 步骤2: 合成4-(1-(4-(甲氧基羰基)苄基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(式4-1)



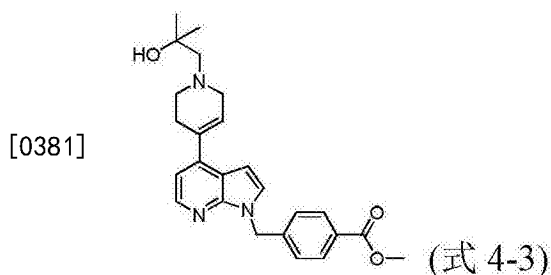
[0376] 将步骤1中制备的式1-2的化合物 (0.86g, 2.49mmol), 3,6-二氢-2H-吡啶-1-叔丁氧基羰基-4-硼酸频哪醇酯 (0.89g, 2.87mmol), 碳酸钠 (0.53g, 4.98mmol) 和 Pd(dppf)Cl₂ (0.21g, 0.25mmol) 加入至1,2-二甲氧基乙烷 (2mL), 并且通过微波照射在120℃加热20分钟, 之后冷却至室温。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。将水层除去, 并将剩余物在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化 (SiO₂, 12g柱; 乙酸乙酯/己烷=20%至30%) 从而提供所需的式4-1的化合物 (0.970g, 87%), 为黄色液体。

[0377] 步骤3: 合成4-((4-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(式4-2)



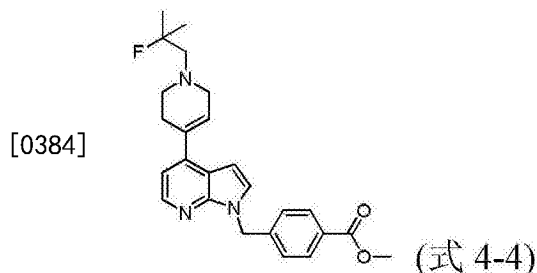
[0379] 在室温将步骤2中制备的式4-1的化合物 (0.8g, 1.788mmol) 和在二噁烷中的4M盐酸溶液 (0.447mL, 1.788mmol) 溶解在1,4-二噁烷 (10mL) 中, 并将溶液在同一温度搅拌12小时, 其后将反应混合物在减压下浓缩。然后, 将水层收集, 并向其加入饱和碳酸氢钠。将沉淀的固体过滤并干燥从而提供所需的式4-2的化合物 (0.62g, 100%), 为黄色固体。

[0380] 步骤4: 合成4-((4-(1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(式4-3)



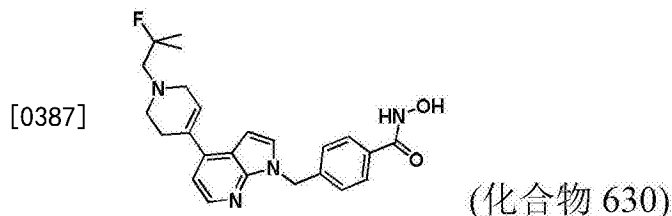
[0382] 将步骤3中制备的式4-2的化合物 (0.21g, 0.61mmol), 氧化异丁烯 (0.55mL, 6.045mmol) 和碳酸钾 (0.84g, 6.05mmol) 加入至乙醇 (2mL), 并且通过微波照射在110℃加热10分钟, 然后冷却至室温。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化 (SiO₂, 12g柱; 乙酸乙酯/己烷=30%至40%) 从而提供所需的式4-3的化合物 (0.25g, 99%), 为黄色液体。

[0383] 步骤5:合成4-((4-(1-(2-氟-2-甲基丙基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(式4-4)



[0385] 在室温将步骤4中制备的式4-3的化合物(0.25g,0.59mmol)和DAST((二乙基氨基)三氟化硫)(0.094mL,0.72mmol)溶解在二氯甲烷(10mL)中,并将溶液在同一温度搅拌2小时。然后,将水添加至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(SiO₂,4g柱;乙酸乙酯/己烷=10%至20%)从而提供所需的式4-4的化合物(0.04g,16%),为黄色液体。

[0386] 步骤6:合成4-((4-(1-(2-氟-2-甲基丙基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)-N-羟基苯甲酰胺(化合物630)

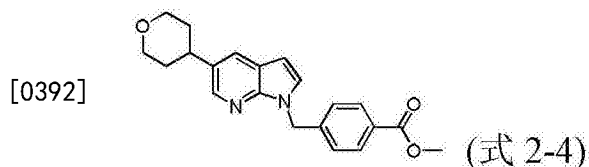


[0388] 在室温将步骤5中制备的式4-4的化合物(0.04g,0.095mmol),羟胺盐酸盐(0.033g,0.474mmol),氢氧化钾(0.053g,0.95mmol)和50重量%羟胺水溶液(0.122mL,1.898mmol)溶解在甲醇(10mL)中,并将溶液在同一温度搅拌3小时。然后,将饱和碳酸氢钠水溶液加入至反应混合物从而产生固体。将沉淀的固体过滤并干燥从而提供所需的化合物630(0.03g,75%),为黄色固体。

[0389] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.21(d,1H,J=5.0Hz),7.65(d,2H,J=7.9Hz),7.63(d,1H,J=3.1Hz),7.17(d,2H,J=8.0Hz),7.05(d,1H,J=5.0Hz),6.70(d,1H,J=3.6Hz),6.39(s,1H),5.49(s,2H),3.29(d,2H,J=2.4Hz),2.79(t,2H,J=5.4Hz),2.63(s,2H),2.60(t,2H,J=8.5Hz),1.39(s,3H),1.33(s,3H);MS(ESI)m/z 423.2(M⁺+H)。

[0390] 实施例13:合成化合物635

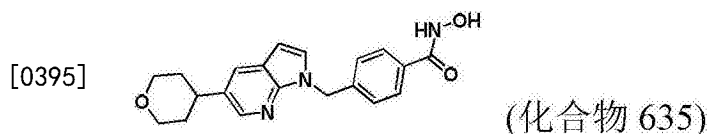
[0391] 步骤1:合成4-((5-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(式2-4)



[0393] 将式2-3的化合物(4-((5-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯)(0.100g,0.29mmol)加入至甲醇(10mL),并向其加入Pd/C(0.005g)。然后,将氢气球置于混合物之上,之后在室温搅拌6小时。然后,将反应混合物通过硅藻土垫

过滤从而除去固体,并将滤液在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(SiO_2 ,4g柱;乙酸乙酯/己烷=20%至30%)从而提供所需的式2-4的化合物(0.04g,40%),为无色液体。

[0394] 步骤2:合成N-羟基-4-((5-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酰胺(化合物635)

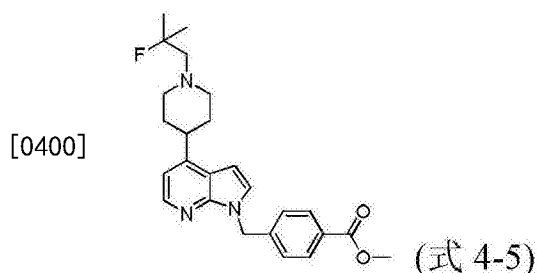


[0396] 在室温将步骤1中制备的式2-4的化合物(0.04g,0.114mmol),羟胺盐酸盐(0.04g,0.571mmol),钾盐酸盐(0.064g,1.142mmol)和50重量%羟胺水溶液(0.147mL,2.283mmol)溶解在甲醇(10mL)中,并将溶液在同一温度搅拌3小时。将反应混合物在减压下浓缩从而除去甲醇,然后向其加入饱和碳酸氢钠水溶液。将沉淀的固体过滤并干燥从而提供所需的化合物635(0.037g,92%),为白色固体。

[0397] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.18 (d, 1H, $J=1.8\text{Hz}$), 7.86 (d, 1H, $J=1.8\text{Hz}$), 7.65 (d, 2H, $J=8.1\text{Hz}$), 7.62 (d, 1H, $J=3.4\text{Hz}$), 7.22 (d, 2H, $J=8.1\text{Hz}$), 6.47 (d, 1H, $J=3.4\text{Hz}$), 5.48 (s, 2H), 3.97 (d, 2H, $J=10.7\text{Hz}$), 3.46 (t, 2H, $J=11.0\text{Hz}$), 2.93-2.85 (m, 1H), 1.81-1.70 (m, 4H); MS (ESI) m/z 352.1 (M^+H)。

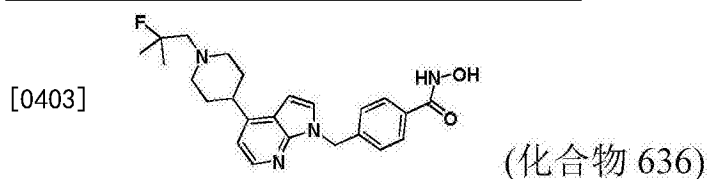
[0398] 实施例14:合成化合物636

[0399] 步骤1:合成4-((5-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(式4-5)



[0401] 在室温将实施例12的步骤5中制备的式4-4的化合物(4-((4-(1-(2-氟-2-甲基丙基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯)(0.040g,0.095mmol)加入至甲醇(10mL),向其加入Pd/C(0.005g),并将氢气球置于混合物之上,之后在同一温度搅拌12小时。然后,将反应混合物通过硅藻土过滤从而除去Pd/C。然后,将水添加至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(SiO_2 ,4g柱;乙酸乙酯/己烷=10%至20%)从而提供所需的式4-5的化合物(0.038g,95%),为黄色液体。

[0402] 步骤2:合成4-((4-(1-(2-氟-2-甲基丙基)哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)-N-羟基苯甲酰胺(化合物636)



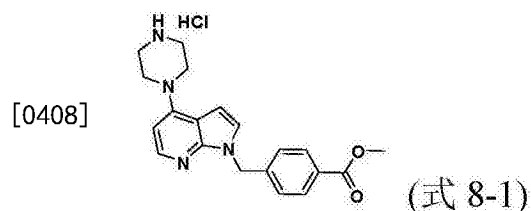
[0404] 在室温将步骤1中制备的式4-5的化合物(0.038g,0.090mmol),羟胺盐酸盐

(0.031g, 0.449mmol), 氢氧化钾 (0.025g, 0.449mmol) 和 50 重量% 羟胺水溶液 (0.115mL, 1.794mmol) 溶解在甲醇 (5mL) 中, 并将溶液在同一温度搅拌 3 小时。然后, 将反应混合物在减压下浓缩从而除去甲醇, 然后向其加入饱和碳酸氢钠水溶液。将沉淀的固体过滤并干燥从而提供所需的化合物 636 (0.037g, 97%), 为白色固体。

[0405] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.19 (d, 1H, J=4.9Hz), 7.64 (d, 2H, J=8.2Hz), 7.57 (d, 1H, J=3.5Hz), 7.18 (d, 2H, J=8.1Hz), 6.99 (d, 1H, J=5.0Hz), 6.61 (d, 1H, J=3.5Hz), 5.45 (s, 2H), 3.03 (d, 2H, J=11.5Hz), 2.95-2.89 (m, 1H), 2.33-2.25 (m, 2H), 1.87-1.79 (m, 4H), 1.37 (s, 3H), 1.32 (s, 3H); MS (ESI) m/z 425.2 (M^+H)。

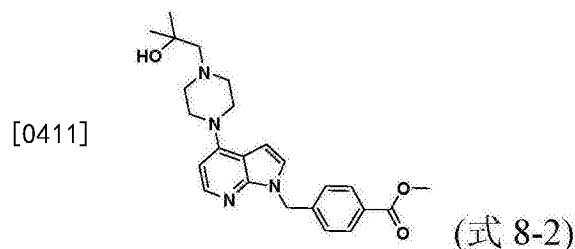
[0406] 实施例15: 合成化合物642

[0407] 步骤1: 合成4-((4-(哌嗪-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯盐酸盐(式8-1)



[0409] 在室温将式7-2的化合物 (4-(1-(4-(甲氧基羰基)苄基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯) (2.1g, 4.66mmol) 溶解在二氯甲烷 (10mL) 中, 并向混合物加入在二噁烷中的 4M 盐酸溶液 (1.39mL, 5.59mmol), 之后在同一温度搅拌 3 小时。将沉淀的固体过滤并干燥从而提供所需的式8-1的化合物 (1.75g, 97%), 为白色固体。

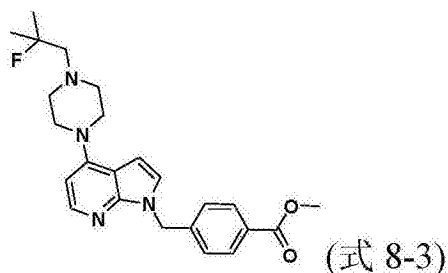
[0410] 步骤2: 合成4-((4-(4-(2-羟基-2-甲基丙基)哌嗪-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸酯(式8-2)



[0412] 将步骤1中制备的式8-1的化合物 (0.80g, 2.07mmol), 2,2-二甲基氧杂环丙烷 (0.75g, 10.34mmol) 和碳酸钾 (0.57g, 4.14mmol) 加入至甲醇 (8mL), 并且通过微波照射在 120°C 加热 20 分钟, 之后冷却至室温。将反应混合物在减压下浓缩从而除去溶剂, 并将水添加至浓缩物, 之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 然后在减压下浓缩。获得的式8-2的化合物在不进行另外纯化的情况下使用 (0.85g, 97%, 黄色液体)。

[0413] 步骤3: 合成4-((4-(4-(2-氟-2-甲基丙基)哌嗪-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(式8-3)

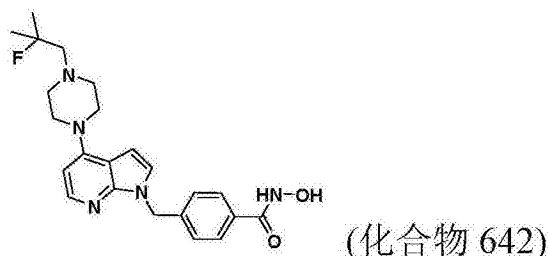
[0414]



[0415] 在0℃将步骤2中制备的式8-2的化合物(0.54g, 1.28mmol)溶解在二氯甲烷(10mL)中,并将DAST(0.27g, 1.66mmol)加入至溶液,之后在室温搅拌3小时。然后,将饱和碳酸氢钠水溶液加入至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(SiO₂, 40g柱;乙酸乙酯/己烷=20%至30%)从而提供所需的式8-3的化合物(0.52g, 96%),为黄色液体。

[0416] 步骤4:合成4-((4-(4-(2-氟-2-甲基丙基)哌嗪-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)-N-羟基苯甲酰胺(化合物642)

[0417]



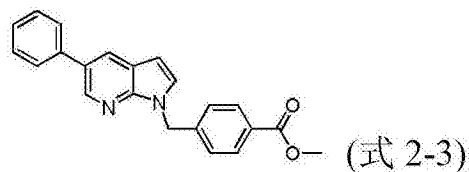
[0418] 在室温将步骤3中制备的式8-3的化合物(0.75g, 1.77mmol)溶解在四氢呋喃(2mL)/甲醇(8mL)中。向所述溶液加入氢氧化钾(0.50g, 8.83mmol)和50重量%羟胺水溶液(1.17g, 17.67mmol),之后在同一温度搅拌5小时。将反应混合物在减压下浓缩从而除去溶剂,并将饱和碳酸氢钠水溶液加入至浓缩物,之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,然后在减压下浓缩从而提供所需的化合物642(0.65g, 87%),为白色固体。

[0419] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.92 (d, 1H, J=5.5Hz), 7.60 (d, 2H, J=8.2Hz), 7.35 (d, 1H, J=5.5Hz), 7.17 (d, 2H, J=8.2Hz), 6.50 (d, 1H, J=3.6Hz), 6.40 (d, 1H, J=5.5Hz), 5.39 (s, 2H), 3.35 (m, 4H), 2.62 (m, 4H), 2.42 (s, 2H), 1.31 (s, 3H), 1.26 (s, 3H); MS (ESI) m/z 426.2 (M⁺+H)。

[0420] 实施例16:合成化合物645

[0421] 步骤1:合成4-((5-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(式2-3)

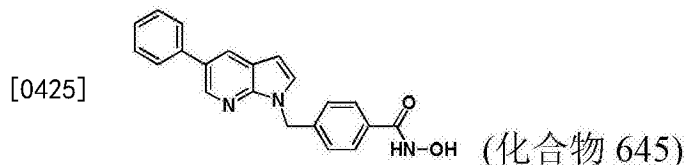
[0422]



[0423] 将式2-2的化合物(4-((5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯)(0.300g, 0.869mmol), 苯基硼酸(0.127g, 1.043mmol), 碳酸钠(0.184g, 1.738mmol)和Pd(dppf)Cl₂(0.071g, 0.087mmol)加入至1,2-二甲氧基乙烷(2mL)/水(1mL),并且通过微波照射在120℃加热20分钟,之后冷却至室温。然后,将水添加至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃

取。将有机层用饱和盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(SiO_2 ,12g柱;乙酸乙酯/己烷=10%至15%)从而提供所需的式2-3的化合物(0.19g,64%),为白色固体。

[0424] 步骤2:合成N-羟基-4-((5-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酰胺(化合物645)

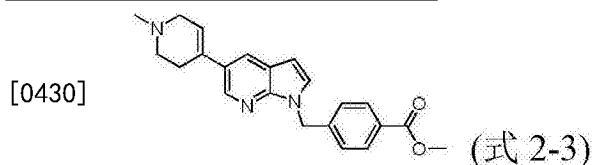


[0426] 在室温将步骤1中制备的式2-3的化合物(0.050g,0.146mmol),羟胺盐酸盐(0.051g,0.730mmol),氢氧化钾(0.041g,0.730mmol)和50重量%羟胺水溶液(0.188mL,2.921mmol)溶解在甲醇(5mL)中,并将混合物在同一温度搅拌3小时。然后,将反应混合物在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(Waters,C18,乙腈/0.1%TFA水溶液=5%至70%),并除去TFA,由此获得所需的化合物645(0.049g,98%),为白色固体。

[0427] ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 8.57(d,1H, $J=2.1\text{Hz}$),8.28(d,1H, $J=2.2\text{Hz}$),7.74-7.68(m,5H),7.49(t,2H, $J=7.7\text{Hz}$),7.37(t,1H, $J=7.4\text{Hz}$),7.29(d,2H, $J=8.3\text{Hz}$),6.62(d,1H, $J=3.5\text{Hz}$),5.58(s,2H);MS(ESI) m/z 344.1(M^+H)。

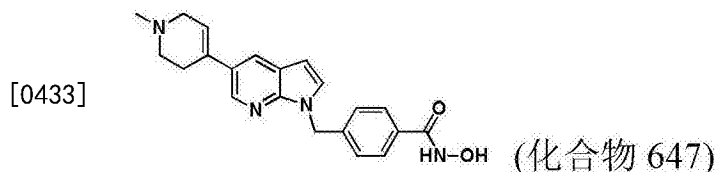
[0428] 实施例17:合成化合物647

[0429] 步骤1:合成4-((5-(1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(式2-3)



[0431] 将式2-2的化合物(4-((5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯)(0.300g,0.869mmol),1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-硼酸(0.233g,1.043mmol),碳酸钠(0.184g,1.738mmol)和Pd(dppf) Cl_2 (0.071g,0.087mmol)加入至1,2-二甲氧基乙烷(2mL)/水(1mL),并且通过微波照射在120 $^\circ\text{C}$ 加热20分钟,之后冷却至室温。然后,将水添加至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(SiO_2 ,12g柱;甲醇/二氯甲烷=5%至10%)从而提供所需的式2-3的化合物(0.153g,49%),为白色固体。

[0432] 步骤2:合成N-羟基-4-((5-(1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酰胺(化合物647)



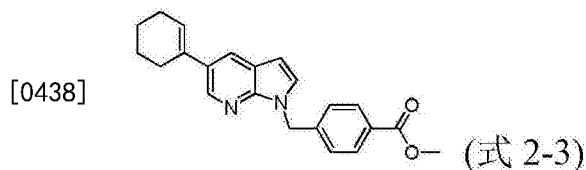
[0434] 在室温将步骤1中制备的式2-3的化合物(0.05g,0.138mmol),羟胺盐酸盐(0.048g,0.692mmol),氢氧化钾(0.039g,0.692mmol)和50重量%羟胺水溶液(0.178mL,2.767mmol)溶解在甲醇(5mL)中,并将混合物溶液在同一温度搅拌3小时。然后,将反应混合

物在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化 (Waters, C18, 乙腈/0.1% TFA 水溶液 = 5% 至 70%), 并除去 TFA, 由此获得所需的化合物 647 (0.042g, 84%), 为白色固体。

[0435] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.22 (s, 1H), 8.45 (d, 1H, $J=1.9\text{Hz}$), 8.25 (d, 1H, $J=1.8\text{Hz}$), 7.76 (d, 1H, $J=3.4\text{Hz}$), 7.69 (d, 2H, $J=8.2\text{Hz}$), 7.29 (d, 2H, $J=8.2\text{Hz}$), 6.41 (brs, 1H), 6.25 (s, 2H), 5.64 (d, 2H, $J=12.0\text{Hz}$), 3.96-2.80 (m, 6H), 2.84 (s, 3H); MS (ESI) m/z 363.1 (M^+H)。

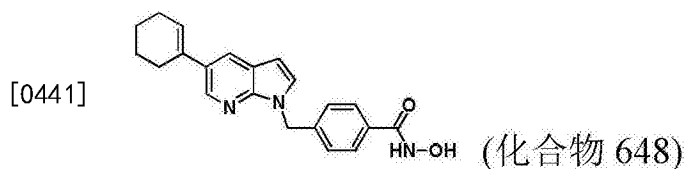
[0436] 实施例18: 合成化合物648

[0437] 步骤1: 合成4-((5-(环己-1-烯-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(式2-3)



[0439] 将式2-2的化合物 (4-((5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯) (0.3g, 0.869mmol), 环己烯基硼酸 (0.217g, 1.043mmol), 碳酸钠 (0.184g, 1.74mmol) 和 Pd(dppf)Cl₂ (0.071g, 0.087mmol) 加入至 1,2-二甲氧基乙烷 (2mL) / 水 (1mL), 并且通过微波照射在 120°C 加热 20 分钟, 之后冷却至室温。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化 (SiO₂, 12g 柱; 乙酸乙酯/己烷 = 5% 至 70%) 从而提供所需的式 2-3 的化合物 (0.187g, 62%), 为白色固体。

[0440] 步骤2: 合成4-((5-(环己-1-烯-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)-N-羟基苯甲酰胺(化合物648)



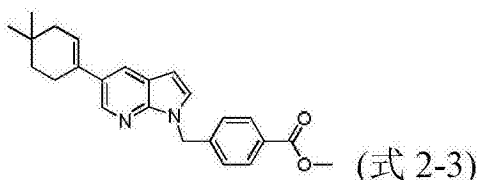
[0442] 在室温将步骤1中制备的式2-3的化合物 (0.050g, 0.144mmol), 羟胺盐酸盐 (0.05g, 0.72mmol), 氢氧化钾 (0.04g, 0.722mmol) 和 50 重量% 羟胺水溶液 (0.19mL, 2.89mmol) 溶解在甲醇 (5mL) 中, 并将混合物在同一温度搅拌 3 小时。然后, 将反应混合物在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化 (Waters, C18, 乙腈/0.1% TFA 水溶液 = 5% 至 70%), 并除去 TFA, 由此获得所需的化合物 648 (0.034g, 68%), 为白色固体。

[0443] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.22 (s, 1H), 8.35 (d, 1H, $J=2.1\text{Hz}$), 8.04 (d, 1H, $J=2.0\text{Hz}$), 7.67 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 7.65 (s, 1H), 7.26 (d, 2H, $J=8.3\text{Hz}$), 6.54 (d, 1H, $J=3.5\text{Hz}$), 6.15 (t, 1H, $J=3.9\text{Hz}$), 5.54 (s, 2H), 4.43 (brs, 1H), 2.44 (d, 2H, $J=1.9\text{Hz}$), 2.20 (dd, 2H, $J=6.1, 2.3\text{Hz}$), 1.77-1.61 (m, 4H); MS (ESI) m/z 348.1 (M^+H)。

[0444] 实施例19: 合成化合物649

[0445] 步骤1: 合成4-((5-(4,4-二甲基环己-1-烯-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(式2-3)

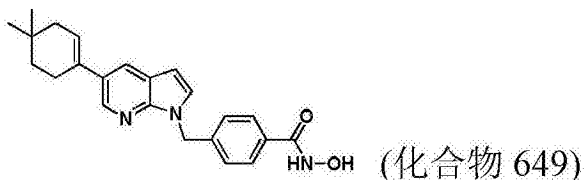
[0446]



[0447] 将式2-2的化合物(4-((5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯)(0.300g,0.869mmol),4,4-二甲基环己-1-烯基硼酸(0.246g,1.043mmol),碳酸钠(0.184g,1.738mmol)和Pd(dppf)Cl₂(0.071g,0.087mmol)加入至1,2-二甲氧基乙烷(2mL)/水(1mL),并且通过微波照射在120℃加热20分钟,之后冷却至室温。然后,将水添加至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(SiO₂,12g柱;乙酸乙酯/己烷=10%至15%)从而提供所需的式2-3的化合物(0.195g,60%),为白色固体。

[0448] 步骤2:合成4-((5-(4,4-二甲基己-1-烯-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)-N-羟基苯甲酰胺(化合物649)

[0449]



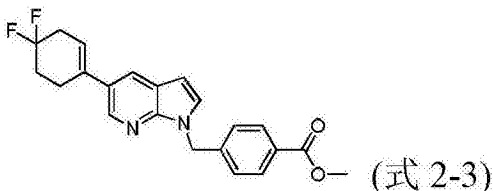
[0450] 在室温将步骤1中制备的式2-3的化合物(0.050g,0.134mmol),羟胺盐酸盐(0.046g,0.67mmol),氢氧化钾(0.037g,0.67mmol)和50重量%羟胺水溶液(0.17mL,2.67mmol)溶解在甲醇(5mL)中,并将混合物在同一温度搅拌3小时。然后,将反应混合物在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(Waters,C18,乙腈/0.1%TFA水溶液=5%至70%),并除去TFA,由此获得所需的化合物649(0.015g,30%),为白色固体。

[0451] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 11.22(s,1H),8.37(d,1H,J=2.1Hz),8.04(d,J=2.1Hz),7.67(d,2H,J=8.4Hz),7.64(d,1H,J=3.5Hz),7.25(d,2H,J=8.3Hz),6.52(d,1H,J=3.5Hz),6.09(t,1H,J=3.9Hz),5.53(s,2H),4.03(brs,1H),2.47-2.46(m,2H),2.00(d,2H,J=1.9Hz),1.51(t,2H,J=6.4Hz),0.96(s,6H);MS(ESI)m/z 376.1(M⁺+H)。

[0452] 实施例20:合成化合物650

[0453] 步骤1:合成4-((5-(4,4-二氟环己-1-烯-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(式2-3)

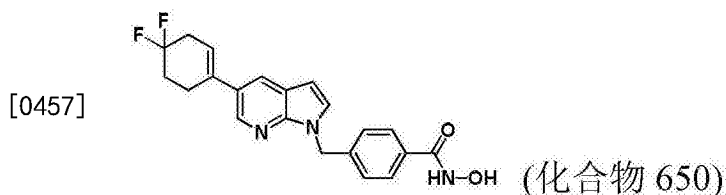
[0454]



[0455] 将式2-2的化合物(4-((5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯)(0.300g,0.869mmol),4,4-二氟环己-1-烯基硼酸(0.25g,1.04mmol),碳酸钠(0.184g,1.738mmol)和Pd(dppf)Cl₂(0.071g,0.087mmol)加入至1,2-二甲氧基乙烷(2mL)/水(1mL),并且通过微波照射在120℃加热20分钟,之后冷却至室温。然后,将水添加至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,然后在减压下浓缩。将

浓缩物通过柱色谱法纯化 (SiO_2 , 12g柱; 乙酸乙酯/己烷=10%至15%) 从而提供所需的式2-3的化合物 (0.20g, 60%), 为白色固体。

[0456] 步骤2: 合成4-((5-(4,4-二氟环己-1-烯-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)-N-羟基苯甲酰胺(化合物650)

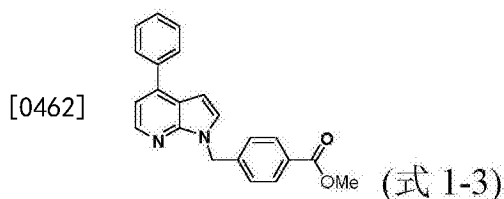


[0458] 在室温将步骤1中制备的式2-3的化合物 (0.050g, 0.131mmol), 羟胺盐酸盐 (0.045g, 0.654mmol), 氢氧化钾 (0.037g, 0.654mmol) 和50重量%羟胺水溶液 (0.168mL, 2.615mmol) 溶解在甲醇 (5mL) 中, 并将混合物在同一温度搅拌3小时。然后, 将反应混合物在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化 (Waters, C18, 乙腈/0.1% TFA水溶液=5%至70%), 并除去TFA, 由此获得所需的化合物650 (0.03g, 60%), 为白色固体。

[0459] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.40 (d, 1H, $J=2.1\text{Hz}$), 8.10 (d, 1H, $J=2.1\text{Hz}$), 7.67 (d, 2H, $J=8.6\text{Hz}$), 7.67 (d, 1H, $J=5.5\text{Hz}$), 7.26 (d, 2H, $J=8.2\text{Hz}$), 6.55 (d, 1H, $J=3.5\text{Hz}$), 6.02 (s, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.00 (brs, 1H), 2.79-2.72 (m, 4H), 2.24-2.17 (m, 2H); MS (ESI) m/z 384.1 (M^+H)。

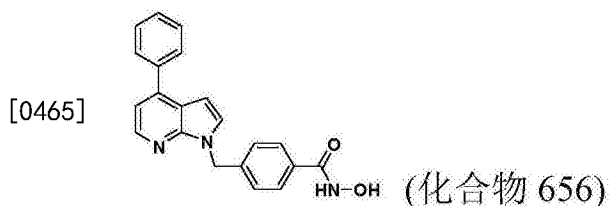
[0460] 实施例21: 合成化合物656

[0461] 步骤1: 合成4-((4-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(式1-3)



[0463] 将式1-2的化合物 (4-((4-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯) (0.3g, 0.869mmol), 苯基硼酸 (0.127g, 1.043mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0.057g, 0.087mmol) 和碳酸钠 (0.184g, 1.738mmol) 加入至1,2-二甲氧基乙烷 (8mL)/水 (2mL), 并且通过微波照射在120°C加热20分钟, 之后冷却至室温。将反应混合物通过硅藻土垫过滤从而除去固体。将饱和氯化铵水溶液加入至滤液, 之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和盐水洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化 (SiO_2 , 12g柱; 乙酸乙酯/己烷=0%至40%) 从而提供所需的式1-3的化合物 (0.22g, 74%), 为白色固体。

[0464] 步骤2: 合成N-羟基-4-((4-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酰胺(化合物656)



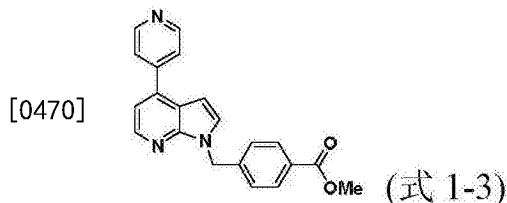
[0466] 在室温将步骤1中制备的式1-3的化合物 (0.22g, 0.64mmol), 氢氧化钾 (0.36g, 6.42mmol) 和50重量%羟胺水溶液 (0.83mL, 12.85mmol) 溶解在甲醇 (10mL) 中, 并将混合物

在同一温度搅拌1小时。然后,将反应混合物在减压下浓缩。将饱和碳酸氢钠水溶液(20mL)加入至浓缩物,之后搅拌。将沉淀的固体过滤并干燥从而提供所需的化合物656(0.048g, 22%),为白色固体。

[0467] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.34 (d, 1H, $J=4.9\text{Hz}$), 7.76-7.78 (m, 2H), 7.72 (d, 1H, $J=3.5\text{Hz}$), 7.67 (d, 2H, $J=8.2\text{Hz}$), 7.56 (t, 2H, $J=7.5\text{Hz}$), 7.45-7.49 (m, 1H), 7.22-7.25 (m, 3H), 6.67 (d, 1H, $J=3.5\text{Hz}$), 5.53 (s, 2H); MS (ESI) m/z 344.1 (M^+H)。

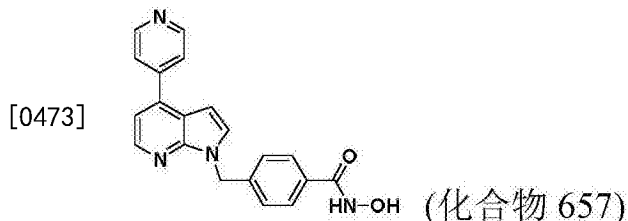
[0468] 实施例22:合成化合物657

[0469] 步骤1:合成4-((4-(吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(式1-3)



[0471] 将式1-2的化合物(4-((4-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯)(0.30g, 0.87mmol), 吡啶-4-基硼酸(0.13g, 1.043mmol), Pd(dppf)Cl₂(0.057g, 0.087mmol)和碳酸钠(0.18g, 1.74mmol)加入至1,2-二甲氧基乙烷(8mL)/水(2mL),并且通过微波照射在120℃加热20分钟,之后冷却至室温。将反应混合物通过硅藻土垫过滤从而除去固体,并将饱和氯化铵水溶液加入至滤液,之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥,然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(SiO_2 , 12g柱;乙酸乙酯/己烷=5%至70%)从而提供所需的式1-3的化合物(0.24g, 80%),为红色液体。

[0472] 步骤2:合成N-羟基-4-((4-(吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酰胺(化合物657)



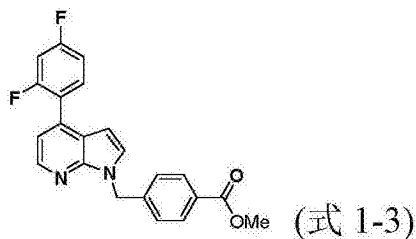
[0474] 在室温将步骤1中制备的式1-3的化合物(0.24g, 0.69mmol), 氢氧化钾(0.39g, 6.99mmol)和50重量%羟胺水溶液(0.89mL, 13.98mmol)溶解在甲醇(10mL)中,并将混合物在同一温度搅拌2小时。然后,将反应混合物在减压下浓缩。将饱和碳酸氢钠水溶液(30mL)加入至浓缩物,之后搅拌。将沉淀的固体过滤并干燥从而提供所需的化合物657(0.228g, 95%),为黄色固体。

[0475] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 9.04 (s, 1H), 8.75 (d, 2H, $J=5.2\text{Hz}$), 8.39 (d, 1H, $J=4.8\text{Hz}$), 7.77-7.83 (m, 3H), 7.69 (d, 2H, $J=8.1\text{Hz}$), 7.36 (d, 1H, $J=4.8\text{Hz}$), 7.31 (d, 2H, $J=8.1\text{Hz}$), 6.76 (d, 1H, $J=3.2\text{Hz}$), 5.59 (s, 2H); MS (ESI) m/z 345.1 (M^+H)。

[0476] 实施例23:合成化合物658

[0477] 步骤1:合成4-((4-(2,4-二氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(式1-3)

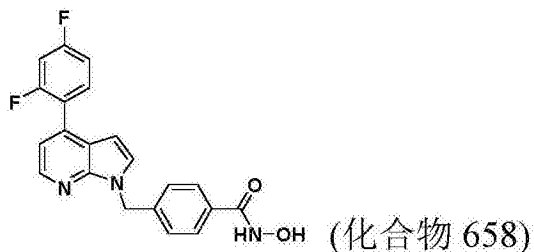
[0478]



[0479] 将式1-2的化合物(4-((4-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯)(0.300g,0.869mmol),2,4-二氟硼酸(0.16g,1.04mmol),Pd(dppf)Cl₂(0.057g,0.087mmol)和碳酸钠(0.18g,1.74mmol)加入至1,2-二甲氧基乙烷(4mL)/水(1mL),并且通过微波照射在120℃加热20分钟,之后冷却至室温。将反应混合物通过硅藻土垫过滤从而除去固体,并将饱和氯化铵水溶液加入至滤液,之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥,然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(SiO₂,12g柱;乙酸乙酯/己烷=5%至40%)从而提供所需的式1-3的化合物(0.31g,94%),为红色液体。

[0480] 步骤2:合成4-((4-(2,4-二氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)-N-羟基苯甲酰胺(化合物658)

[0481]



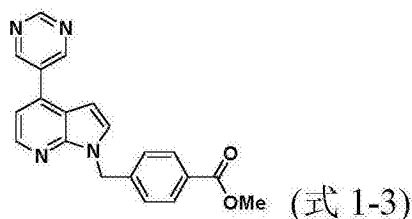
[0482] 在室温将步骤1中制备的式1-3的化合物(0.30g,0.79mmol),氢氧化钾(0.45g,7.93mmol)和50重量%羟胺水溶液(1.019mL,15.857mmol)溶解在甲醇(10mL)中,并将混合物在同一温度搅拌3小时。然后,将反应混合物在减压下浓缩。将饱和碳酸氢钠水溶液(30mL)加入至浓缩物,之后搅拌。将沉淀的固体过滤并干燥从而提供所需的化合物658(0.3g,100%),为白色固体。

[0483] ¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.35(d,2H,J=4.9Hz),7.67-7.72(m,1H),7.43-7.49(m,4H),7.23-7.29(m,3H),7.10-7.20(m,1H),6.40-6.41(m,1H),5.53(s,2H);MS(ESI)m/z 380.1(M⁺H)。

[0484] 实施例24:合成化合物659

[0485] 步骤1:合成4-((4-(嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(式1-3)

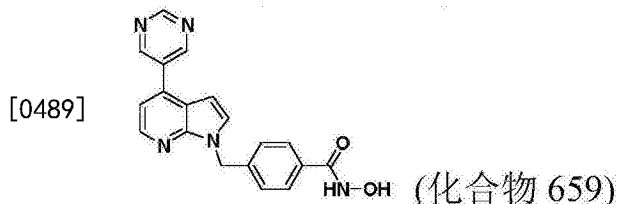
[0486]



[0487] 将式1-2的化合物(4-((4-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯)(0.30g,0.87mmol),嘧啶-5-基硼酸(0.13g,1.043mmol),Pd(dppf)Cl₂(0.057g,0.087mmol)和碳酸钠(0.18g,1.74mmol)加入至1,2-二甲氧基乙烷(4mL)/水(1mL),并且通过微波照射

在120℃加热20分钟,之后冷却至室温。将反应混合物通过硅藻土垫过滤从而除去固体,并将水添加至滤液,之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥,然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(SiO₂,12g柱;乙酸乙酯/己烷=5%至70%)从而提供所需的式1-3的化合物(0.15g,50%),为红色固体。

[0488] 步骤2:合成N-羟基-4-((4-(嘧啶-5-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酰胺(化合物659)

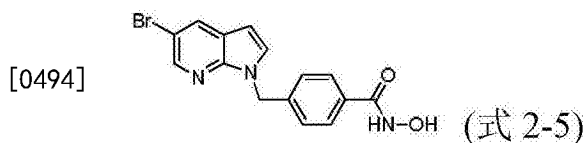


[0490] 在室温将步骤1中制备的式1-3的化合物(0.15g,0.44mmol),氢氧化钾(0.24g,4.36mmol)和50重量%羟胺水溶液(0.56mL,8.712mmol)溶解在甲醇(10mL)中,并将混合物在同一温度搅拌3小时。然后,将反应溶液在减压下浓缩。将饱和碳酸氢钠水溶液(30mL)加入至浓缩物,之后搅拌。将沉淀的固体过滤并干燥从而提供所需的化合物659(0.13g,87%),为褐色固体。

[0491] ¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ9.31(s,1H),9.23(s,2H),9.03(s,1H),8.41(d,1H,J=4.7Hz),7.83-7.84(m,1H),7.68(d,2H,J=8.1Hz),7.42(d,2H,J=4.7Hz),7.31(d,2H,J=8.1Hz),6.77-6.78(m,1H),5.59(s,2H);MS(ESI)m/z 346.1(M⁺H)。

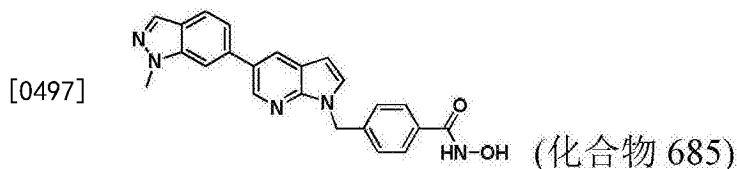
[0492] 实施例25:合成化合物685

[0493] 步骤1:合成4-((5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)-N-羟基苯甲酰胺(式2-5)



[0495] 在室温将式2-2的化合物(4-((5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯)(1.36g,3.56mmol),羟胺盐酸盐(1.23g,17.78mmol),氢氧化钾(0.99g,17.78mmol)和50重量%羟胺水溶液(4.57mL,71.13mmol)溶解在甲醇(50mL)中,并将混合物在同一温度搅拌3小时。然后,将反应混合物在减压下浓缩从而除去甲醇,向其加入饱和碳酸氢钠水溶液。将沉淀的固体过滤并干燥从而提供所需的式2-5的化合物(1.2g,97%),为白色固体。

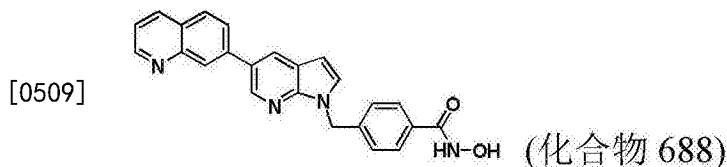
[0496] 步骤2:合成N-羟基-4-((5-(1-甲基-1H-吡唑-6-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酰胺(化合物685)



[0498] 在室温将步骤1中制备的式2-5的化合物(0.100g,0.29mmol),1-甲基-1H-吡唑-6-硼酸(0.061g,0.34mmol),碳酸钠(0.067g,0.64mmol)和Pd(dppf)Cl₂(0.024g,0.029mmol)溶解在1,2-二甲氧基乙烷(2mL)/水(1mL)中,并将混合物在同一温度搅拌3小时。然后,将水

[0507] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.13 (s, 2H), 8.57 (d, 1H, $J=2.1\text{Hz}$), 8.35 (d, 1H, $J=2.1\text{Hz}$), 7.79 (d, 1H, $J=3.5\text{Hz}$), 7.69 (d, 2H, $J=8.2\text{Hz}$), 7.26 (d, 2H, $J=8.2\text{Hz}$), 6.63 (d, 1H, $J=3.5\text{Hz}$), 5.58 (s, 2H); MS (ESI) m/z 362.1 (M^+H)。

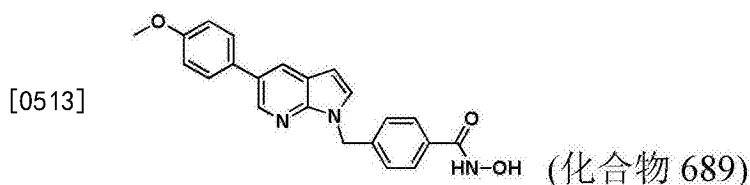
[0508] 实施例28:合成化合物688 (N-羟基-4-((5-(喹啉-7-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酰胺)



[0510] 将实施例25步骤1中制备的式2-5的化合物(4-((5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)-N-羟基苯甲酰胺, 0.10g, 0.29mmol), 喹啉-7-基硼酸(0.06g, 0.35mmol), 碳酸钠(0.067g, 0.64mmol)和Pd(dppf)Cl₂(0.024g, 0.029mmol)加入至1,2-二甲氧基乙烷(2mL)/水(1mL), 并且通过微波照射在120℃加热20分钟, 之后冷却至室温。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。将萃取物通过塑料滤器过滤从而除去固体剩余物和水层, 然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(Waters, C18, 乙腈/0.1%TFA水溶液=5%至70%), 并除去TFA, 由此获得所需的化合物688(0.042g, 37%), 为白色固体。

[0511] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.07 (dd, 1H, $J=4.8, 1.4\text{Hz}$), 9.02 (d, 1H, $J=8.2\text{Hz}$), 8.54 (d, 1H, $J=1.8\text{Hz}$), 8.40 (d, 1H, $J=1.8\text{Hz}$), 8.31 (d, 1H, $J=7.8\text{Hz}$), 8.06 (d, 1H, $J=7.2\text{Hz}$), 7.97-7.87 (m, 2H), 7.74 (d, 1H, $J=8.2\text{Hz}$), 7.40 (d, 2H, $J=8.2\text{Hz}$), 6.73 (d, 2H, $J=3.4\text{Hz}$), 5.69 (s, 2H); MS (ESI) m/z 395.1 (M^+H)。

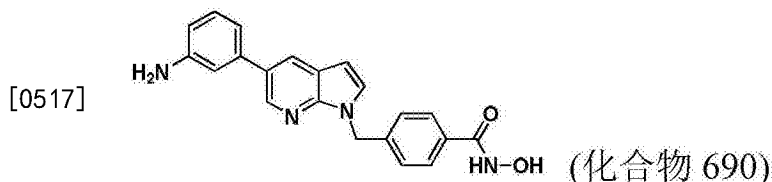
[0512] 实施例29:合成化合物689 (N-羟基-4-((5-(4-甲氧基苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酰胺)



[0514] 将实施例25步骤1中制备的式2-5的化合物(4-((5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)-N-羟基苯甲酰胺, 0.100g, 0.289mmol), 4-甲氧基苯基硼酸(0.053g, 0.35mmol), 碳酸钠(0.067g, 0.64mmol)和Pd(dppf)Cl₂(0.024g, 0.029mmol)加入至1,2-二甲氧基乙烷(2mL)/水(1mL), 并且通过微波照射在120℃加热20分钟, 之后冷却至室温。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。将萃取物通过塑料滤器过滤从而除去固体剩余物和水层, 然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(Waters, C18, 乙腈/0.1%TFA水溶液=5%至70%), 并除去TFA, 由此获得所需的化合物689(0.051g, 47%), 为蓝色固体。

[0515] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.52 (d, 1H, $J=2.0\text{Hz}$), 8.22 (d, 1H, $J=1.9\text{Hz}$), 7.71-7.64 (m, 5H), 7.29 (d, 2H, $J=8.2\text{Hz}$), 7.05 (d, 2H, $J=8.7\text{Hz}$), 6.59 (d, 1H, $J=3.3\text{Hz}$), 5.57 (s, 2H), 3.80 (s, 3H); MS (ESI) m/z 374.1 (M^+H)。

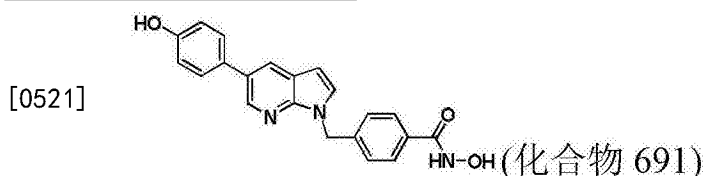
[0516] 实施例30:合成化合物690 (4-((5-(3-氨基苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)-N-羟基苯甲酰胺)



[0518] 将实施例25步骤1中制备的式2-5的化合物(4-((5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)-N-羟基苯甲酰胺)(0.100g,0.289mmol),3-氨基苯基硼酸(0.047g,0.35mmol),碳酸钠(0.067g,0.636mmol)和Pd(dppf)Cl₂(0.024g,0.029mmol)加入至1,2-二乙氧基乙烷(2mL)/水(1mL),并且通过微波照射在120℃加热20分钟,之后冷却至室温。然后,将水添加至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。将萃取物通过塑料滤器过滤从而除去固体剩余物和水层,然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(Waters,C18,乙腈/0.1%TFA水溶液=5%至70%),并除去TFA,由此获得所需的化合物690(0.05g,48%),为白色固体。

[0519] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.55(s,1H),8.27(s,1H),7.79-7.68(m,5H),7.61(t,1H,J=7.8Hz),7.39(d,1H,J=7.4Hz),7.30(d,2H,J=7.3Hz),6.65(s,1H),5.59(s,2H);MS(ESI)m/z 359.1(M⁺H)。

[0520] 实施例31:合成化合物691(N-羟基-4-((5-(4-羟基苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酰胺)

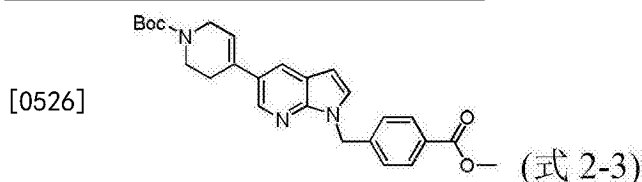


[0522] 将实施例25步骤1中制备的式2-5的化合物(4-((5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)-N-羟基苯甲酰胺)(0.10g,0.29mmol),4-羟基苯基硼酸(0.048g,0.35mmol),碳酸钠(0.067g,0.64mmol)和Pd(dppf)Cl₂(0.024g,0.029mmol)加入至1,2-二甲氧基乙烷(2mL)/水(1mL),并且通过微波照射在120℃加热20分钟,之后冷却至室温。然后,将水添加至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。将萃取物通过塑料滤器过滤从而除去固体剩余物和水层,然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(Waters,C18,乙腈/0.1%TFA水溶液=5%至70%),并除去TFA,由此获得所需的化合物691(0.02g,19%),为黄色固体。

[0523] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.48(d,1H,J=2.1Hz),8.17(d,1H,J=2.1Hz),7.68(d,2H,J=8.6Hz),7.68(d,1H,J=5.7Hz),7.52(d,2H,J=8.6Hz),7.28(d,2H,J=8.3Hz),6.88(d,2H,J=8.6Hz),6.57(d,1H,J=3.5Hz),5.56(s,2H);MS(ESI)m/z 360.1(M⁺H)。

[0524] 实施例32:合成化合物692

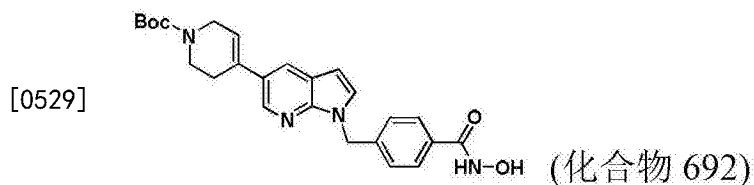
[0525] 步骤1:合成4-(1-(4-(甲氧基羰基)苄基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(式2-3)



[0527] 将实施例9步骤1中制备的式2-2的化合物(4-((5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯)(3.5g,10.14mmol),3,6-二氢-2H-吡啶-1-叔丁氧基羰基-4-硼酸频

哪醇酯 (3.61g, 11.660mmol), 碳酸钠 (2.15g, 20.28mmol) 和 Pd (dppf) Cl₂ (0.83g, 1.01mmol) 加入至 1,2-二甲氧基乙烷 (40mL) / 水 (10mL), 并且通过微波照射在 120℃ 加热 20 分钟, 之后冷却至室温。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化 (SiO₂, 40g 柱; 乙酸乙酯/己烷 = 20% 至 30%) 从而提供所需的式 2-3 的化合物 (4.04g, 89%), 为黄色液体。

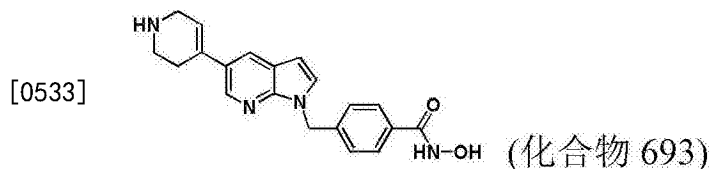
[0528] 步骤 2: 合成 4-(1-(4-(羟基氨基甲酰基) 苄基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯 (化合物 692)



[0530] 在室温将步骤 1 中制备的式 2-3 的化合物 (0.500g, 1.117mmol), 羟胺盐酸盐 (0.388g, 5.586mmol), 氢氧化钾 (0.313g, 5.586mmol) 和 50 重量% 羟胺水溶液 (1.436mL, 22.345mmol) 溶解在甲醇 (20mL) 中, 并将混合物在同一温度搅拌 3 小时。然后, 将反应混合物在减压下浓缩从而除去甲醇, 并向其加入碳酸氢钠水溶液。将沉淀的固体过滤并干燥从而提供所需的化合物 692 (0.44g, 88%), 为白色固体。

[0531] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.38 (d, 1H, J = 2.0Hz), 8.01 (d, 1H, J = 2.1Hz), 7.66 (d, 2H, J = 8.5Hz), 7.64 (d, 1H, J = 4.0Hz), 7.21 (d, 2H, J = 8.2Hz), 6.51 (d, 1H, J = 3.5Hz), 6.14 (s, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.57 (t, 2H, J = 5.2Hz), 2.53 (t, 2H, J = 2.4Hz), 1.44 (s, 9H); MS (ESI) m/z 449.2 (M⁺+H)。

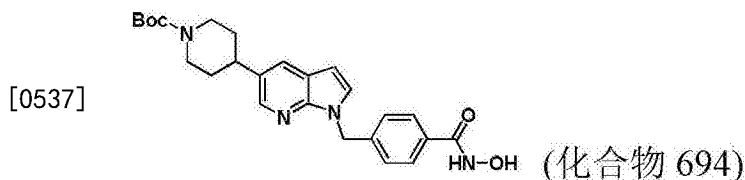
[0532] 实施例 33: 合成化合物 693 (N-羟基-4-((5-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酰胺)



[0534] 在室温将实施例 9 步骤 3 中制备的式 5-2 (6-1) 的化合物 (4-((5-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯) (0.200g, 0.576mmol), 羟胺盐酸盐 (0.200g, 2.878mmol), 氢氧化钾 (0.162g, 2.878mmol) 和 50 重量% 羟胺水溶液 (0.740mL, 11.514mmol) 溶解在甲醇 (10mL) 中, 并将混合物在同一温度搅拌 3 小时。然后, 将反应混合物在减压下浓缩从而除去甲醇, 并向其加入碳酸氢钠水溶液。将沉淀的固体过滤并干燥从而提供所需的化合物 693 (0.17g, 85%), 为浅橙色固体。

[0535] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.36 (d, 1H, J = 2.0Hz), 7.97 (d, 1H, J = 2.0Hz), 7.66 (d, 2H, J = 8.0Hz), 7.62 (d, 1H, J = 3.4Hz), 7.20 (d, 2H, J = 8.0Hz), 6.50 (d, 1H, J = 3.4Hz), 6.18 (s, 1H), 5.48 (s, 2H), 2.93 (t, 2H, J = 2.6Hz), 2.52-2.51 (m, 2H), 2.41-2.33 (m, 2H); MS (ESI) m/z 349.1 (M⁺+H)。

[0536] 实施例 34: 合成化合物 694 (4-(1-(4-(羟基氨基甲酰基) 苄基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯)

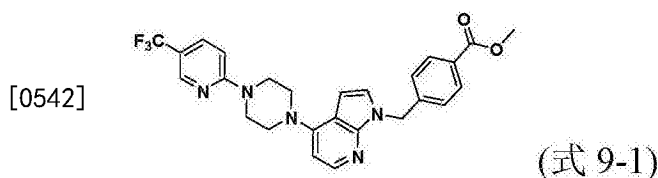


[0538] 在室温将实施例9步骤2中制备的式5-1(2-4)的化合物(4-(1-(4-(甲氧基羰基)苄基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯)(0.100g,0.223mmol)溶解在甲醇(10mL)/THF(5mL)中,并将溶液在同一温度搅拌12小时。然后,将水添加至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(SiO₂,4g柱;甲醇/二氯甲烷=5%至10%),然后冻干,由此获得所需的化合物694(0.058g,58%),为白色固体。

[0539] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.17(d,1H,J=1.6Hz),7.85(d,1H,J=1.5Hz),7.66(d,2H,J=8.2Hz),7.62(d,1H,J=3.4Hz),6.46(d,2H,J=3.4Hz),5.50(s,2H),4.10-4.08(m,2H),2.89-2.73(m,2H),1.80-1.52(m,5H),1.43(s,9H);MS(ESI)m/z 451.2(M⁺H)。

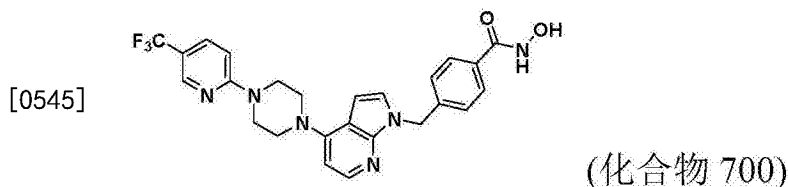
[0540] 实施例35:合成化合物700

[0541] 步骤1:合成4-((4-(4-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯)(式9-1)



[0543] 在80℃将式8-1的化合物(4-((4-(哌嗪-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯盐酸盐)(0.10g,0.26mmol),2-氯-5-(三氟甲基)吡啶(0.06g,0.31mmol)和碳酸钾(0.05g,0.34mmol)溶解在N,N-二甲基甲酰胺(2mL)中,并将混合物在同一温度搅拌5小时。然后,将饱和氯化铵水溶液加入至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤,用无水硫酸镁干燥,然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(SiO₂,4g柱;乙酸乙酯/己烷=30%至60%)从而提供所需的式9-1的化合物(0.08g,62%),为白色固体。

[0544] 步骤2:合成N-羟基-4-((4-(4-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酰胺(化合物700)

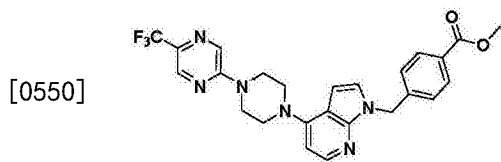


[0546] 在室温将步骤1中制备的式9-1的化合物(0.08g,0.15mmol)溶解在甲醇(2mL)/四氢呋喃(1mL)中。向所述溶液加入氢氧化钾(0.04g,0.76mmol)和50重量%羟胺水溶液(0.05g,1.51mmol),之后在同一温度搅拌3小时。然后,将反应混合物在减压下浓缩从而除去溶剂,并将饱和碳酸钠水溶液加入至浓缩物,之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤,用无水硫酸镁干燥,然后在减压下浓缩。将二乙醚(1mL)加入至浓缩物,之后搅拌。将沉淀的固体过滤并干燥从而提供所需的化合物700(0.02g,29%),为白色固体。

[0547] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.45 (s, 1H), 8.00 (d, 1H, $J=5.4\text{Hz}$), 7.85 (d, 1H, $J=6.8\text{Hz}$), 7.66 (d, 2H, $J=8.3\text{Hz}$), 7.44 (d, 1H, $J=3.5\text{Hz}$), 7.22 (d, 2H, $J=8.0\text{Hz}$), 7.00 (d, 1H, $J=8.7\text{Hz}$), 6.64 (d, 1H, $J=5.5\text{Hz}$), 6.49 (d, 1H, $J=5.5\text{Hz}$), 5.46 (s, 2H), 3.86 (m, 4H), 3.64 (m, 4H); MS (ESI) m/z 426.2 (M^+H).

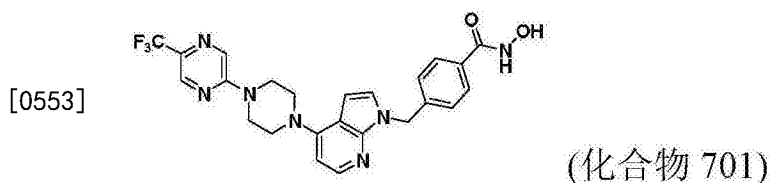
[0548] 实施例36:合成化合物701

[0549] 步骤1:合成4-((4-(4-(5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)哌嗪-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(化合物9-1)



[0551] 在80℃将式8-1的化合物(4-((4-(哌嗪-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯盐酸盐)(0.10g, 0.26mmol), 2-氯-5-(三氟甲基)吡嗪(0.06g, 0.31mmol)和碳酸钾(0.05g, 0.34mmol)溶解在N,N-二甲基甲酰胺(2mL)中,并将溶液在同一温度搅拌5小时。然后,将饱和氯化铵水溶液加入至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤,用无水硫酸镁干燥,然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(SiO_2 , 4g柱;乙酸乙酯/己烷=30%至60%)从而提供所需的式9-1的化合物(0.1g, 74%),为白色固体。

[0552] 步骤2:合成N-羟基-4-((4-(4-(5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)哌嗪-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酰胺(化合物701)



[0554] 在室温将步骤1中制备的式9-1的化合物(0.09g, 0.18mmol)溶解在甲醇(2mL)/四氢呋喃(1mL)中。向所述溶液加入氢氧化钾(0.05g, 0.91mmol)和50重量%羟胺水溶液(0.06g, 1.81mmol),之后在同一温度搅拌3小时。然后,将反应混合物在减压下浓缩从而除去溶剂,并将饱和碳酸钠水溶液加入至浓缩物,之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤,用无水硫酸镁干燥,然后在减压下浓缩。将二乙醚(2mL)加入至浓缩物,之后搅拌。将沉淀的固体过滤并干燥从而提供所需的化合物701(0.03g, 27%),为白色固体。

[0555] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.15 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.01 (d, 1H, $J=5.5\text{Hz}$), 7.66 (d, 1H, $J=7.9\text{Hz}$), 7.46 (d, 1H, $J=3.4\text{Hz}$), 7.20 (m, 2H), 6.65 (d, 1H, $J=3.5\text{Hz}$), 6.51 (d, 1H, $J=5.4\text{Hz}$), 5.47 (s, 2H), 3.95 (m, 4H), 3.58 (m, 4H); MS (ESI) m/z 498.1 (M^+H).

[0556] 实施例37:合成化合物702

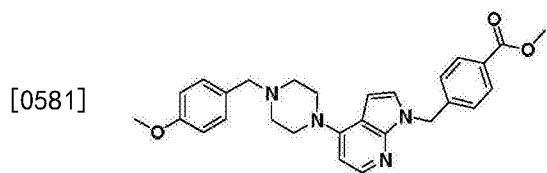
[0557] 步骤1:合成4-((4-(4-(5-乙基嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(式9-1)

搅拌。然后,将沉淀的固体过滤并干燥从而提供所需的化合物704 (0.05g,71%),为白色固体。

[0578] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.14 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 7.97 (d, 1H, $J=5.5\text{Hz}$), 7.65 (d, 2H, $J=8.3\text{Hz}$), 7.41 (d, 1H, $J=3.6\text{Hz}$), 7.35 (d, 4H, $J=4.4\text{Hz}$), 7.27 (m, 1H), 7.22 (d, 2H, $J=8.3\text{Hz}$), 6.55 (d, 1H, $J=3.6\text{Hz}$), 6.46 (d, 1H, $J=5.6\text{Hz}$), 5.45 (s, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.42 (m, 4H), 2.56 (m, 4H); MS (ESI) m/z 442.1 (M^+H)。

[0579] 实施例40:合成化合物705

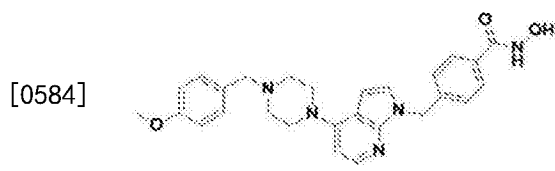
[0580] 步骤1:合成4-((4-(4-(4-甲氧基苄基)哌嗪-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(化合物9-3)



(化合物 9-3)

[0582] 在室温将式8-1的化合物 (0.06g, 0.16mmol) 和DIPEA (0.02g, 0.19mmol) 溶解在二氯甲烷 (4mL) 中。向所述溶液加入4-甲氧基苯甲酰胺 (0.04g, 0.31mmol) 和乙酸 (0.02g, 0.31mmol), 之后搅拌10分钟。将 NaCNBH_3 (0.01g, 0.19mmol) 加入至搅拌的溶液, 之后在同一温度搅拌8小时。然后,将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化 (SiO_2 , 4g柱; 乙酸乙酯/己烷=30%至60%) 从而提供所需的式9-3的化合物 (0.07g, 89%), 为白色固体。

[0583] 步骤2:合成N-羟基-4-((4-(4-(4-甲氧基苄基)哌嗪-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酰胺(化合物705)



(化合物 705)

[0585] 在室温将步骤1中制备的式9-3的化合物 (0.06g, 0.13mmol) 溶解在甲醇 (2mL) / 四氢呋喃 (1mL) 中。向所述溶液加入氢氧化钾 (0.04g, 0.64mmol) 和50重量%羟胺水溶液 (0.04g, 1.28mmol), 之后在同一温度搅拌3小时。然后,将反应混合物在减压下浓缩从而除去溶剂, 并将饱和碳酸钠水溶液加入至浓缩物, 之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 然后在减压下浓缩。将二乙醚 (2mL) 加入至浓缩物, 之后搅拌。然后,将沉淀的固体过滤并干燥从而提供所需的化合物705 (0.03g, 49%), 为白色固体。

[0586] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.14 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 7.97 (d, 1H, $J=5.4\text{Hz}$), 7.65 (d, 2H, $J=8.1\text{Hz}$), 7.40 (d, 1H, $J=3.5\text{Hz}$), 7.24 (m, 4H), 6.90 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 6.55 (d, 1H, $J=3.7\text{Hz}$), 6.45 (d, 1H, $J=5.5\text{Hz}$), 5.45 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.47 (s, 2H), 3.34 (m, 4H), 2.52 (m, 4H); MS (ESI) m/z 472.2 (M^+H)。

[0587] 实施例41:合成化合物706

[0588] 步骤1:合成4-((4-(4-(4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-

1-基) 甲基) 苯甲酸酯 (式9-3)

[0589] 在室温将式8-1的化合物 (4-((4-(哌嗪-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基) 甲基) 苯甲酸甲酯盐酸盐) (0.06g, 0.16mmol) 和DIPEA (0.02g, 0.19mmol) 溶解在二氯甲烷 (4mL) 中。向所述溶液加入4-(三氟甲基) 苯甲醛 (0.05g, 0.31mmol) 和乙酸 (0.02g, 0.31mmol), 之后搅拌10分钟。将NaCNBH₃ (0.01g, 0.19mmol) 加入至搅拌的溶液, 之后在同一温度搅拌8小时。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化 (SiO₂, 4g柱; 乙酸乙酯/己烷=30%至70%) 从而提供所需的式9-3的化合物 (0.06g, 74%), 为白色固体。

[0590] 步骤2: 合成N-羟基-4-((4-(4-(4-(三氟甲基) 苄基) 哌嗪-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基) 甲基) 苯甲酰胺 (化合物706)

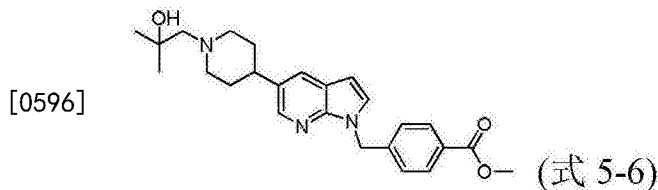


[0592] 在室温将步骤1中制备的式9-3的化合物 (0.05g, 0.10mmol) 溶解在甲醇 (2mL) / 四氢呋喃 (1mL) 中。向所述溶液加入氢氧化钾 (0.03g, 0.49mmol) 和50重量%羟胺水溶液 (0.03g, 0.98mmol), 之后在同一温度搅拌3小时。然后, 将反应混合物在减压下浓缩从而除去溶剂, 并将饱和碳酸钠水溶液加入至浓缩物, 之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 然后在减压下浓缩。将二乙醚 (2mL) 加入至浓缩物, 之后搅拌。然后, 将沉淀的固体过滤并干燥从而提供所需的化合物706 (0.04g, 80%), 为白色固体。

[0593] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.14 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 7.98 (d, 1H, J=5.5Hz), 7.72 (d, 2H, J=8.1Hz), 7.65 (d, 2H, J=8.3Hz), 7.60 (d, 2H, J=8.0Hz), 7.41 (d, 1H, J=3.6Hz), 7.23 (d, 2H, J=8.3Hz), 6.55 (d, 1H, J=3.6Hz), 6.47 (d, 1H, J=5.6Hz), 5.45 (s, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.43 (m, 4H), 2.58 (m, 4H); MS (ESI) m/z 510.2 (M⁺H)。

[0594] 实施例42: 合成化合物714

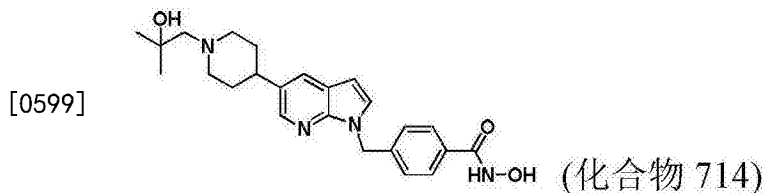
[0595] 步骤1: 合成4-((5-(1-(2-羟基-2-甲基丙基) 哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基) 甲基) 苯甲酸甲酯 (式5-6)



[0597] 在室温将实施例9步骤4中制备的式5-3的化合物 (4-((5-(1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基) 甲基) 苯甲酸甲酯) (0.40g, 0.95mmol) 溶解在甲醇 (10mL) 中。向所述溶液加入Pd/C (0.02g), 并且将氢气球置于溶液之上, 之后在同一温度搅拌12小时。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化 (SiO₂, 12g柱; 乙酸乙酯/己烷=30%至50%) 从而提供所需的式5-6的化合物 (0.350g,

87%), 为黄色固体。

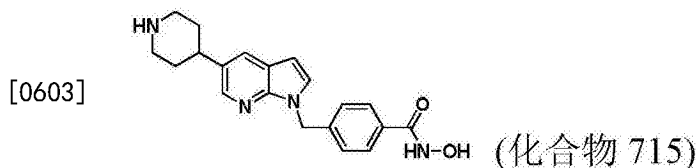
[0598] 步骤2: 合成N-羟基-4-((5-(1-(2-羟基-2-甲基丙基)哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酰胺(化合物714)



[0600] 在室温将步骤1中制备的式5-6的化合物(0.13g, 0.31mmol), 羟胺盐酸盐(0.11g, 1.54mmol), 氢氧化钾(0.087g, 1.54mmol)和50重量%羟胺水溶液(0.396mL, 6.17mmol)溶解在甲醇(10mL)中, 并将溶液在同一温度搅拌3小时。然后, 将反应混合物在减压下浓缩从而除去溶剂。将浓缩物通过柱色谱法纯化(Waters, C18, 乙腈/0.1%TFA水溶液=5%至70%), 并除去TFA, 由此获得所需的化合物714(0.015g, 12%), 为白色固体。

[0601] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 11.22 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.66 (d, 2H, $J=8.2\text{Hz}$), 7.61 (s, 1H), 7.25 (d, 2H, $J=8.1\text{Hz}$), 6.47 (s, 1H), 5.49 (s, 2H), 3.13-3.05 (m, 2H), 2.75 (s, 1H), 2.38-2.24 (m, 4H), 1.89-1.65 (m, 4H), 1.12 (s, 6H); MS (ESI) m/z 423.2 (M^+H)。

[0602] 实施例43: 合成化合物715 (N-羟基-4-((5-(哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酰胺)

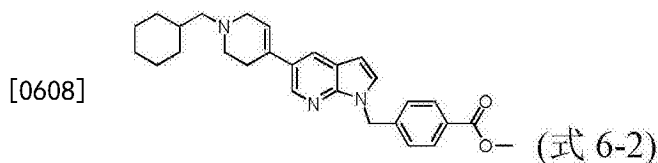


[0604] 在室温将实施例33中制备的式6-5的化合物(N-羟基-4-((5-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酰胺)(0.100g, 0.287mmol)溶解在甲醇(10mL)中, 并将溶液在同一温度搅拌12小时。将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和盐水洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(Waters, C18, 乙腈/0.1%TFA水溶液=5%至70%), 并除去TFA, 由此获得所需的化合物715(0.085g, 85%), 为白色固体。

[0605] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.15 (d, 1H, $J=1.8\text{Hz}$), 7.81 (d, 1H, $J=1.7\text{Hz}$), 7.67 (dd, 2H, $J=18.0, 9.7\text{Hz}$), 7.61 (d, 1H, $J=3.4\text{Hz}$), 7.25 (d, 2H, $J=8.2\text{Hz}$), 6.46 (d, 1H, $J=3.5\text{Hz}$), 5.49 (s, 2H), 3.06-3.03 (m, 2H), 2.70-2.59 (m, 3H), 1.74-1.55 (m, 4H); MS (ESI) m/z 351.1 (M^+H)。

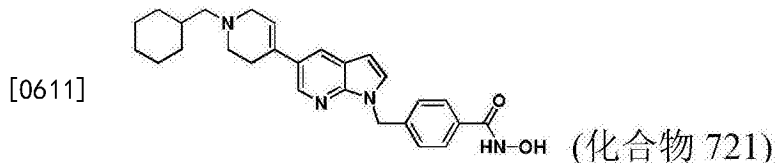
[0606] 实施例44: 合成化合物721

[0607] 步骤1: 合成4-((5-(1-(环己基甲基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(式6-2)



[0609] 在室温将式6-1的化合物(4-((5-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯)(0.100g,0.288mmol),(溴甲基)环己烷(0.044mL,0.317mmol)和 Cs_2CO_3 (0.113g,0.345mmol)溶解在N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中,并将混合物在同一温度搅拌12小时。然后,将水添加至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(SiO_2 ,4g柱;乙酸乙酯/己烷=20%至30%)从而提供所需的式6-2的化合物(0.061g,48%),为黄色液体。

[0610] 步骤2:合成4-((5-(1-(环己基甲基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)-N-羟基苯甲酰胺(化合物721)

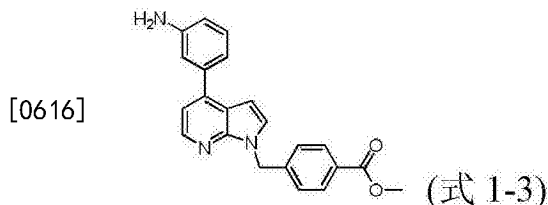


[0612] 在室温将步骤1中制备的式6-2的化合物(0.050g,0.113mmol),羟胺盐酸盐(0.039g,0.56mmol),氢氧化钾(0.032g,0.564mmol)和50重量%羟胺水溶液(0.15mL,2.25mmol)溶解在甲醇(10mL)中,并将溶液在同一温度搅拌3小时。然后,将水添加至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(Waters,C18,乙腈/0.1%TFA水溶液=5%至70%),并除去TFA,由此获得所需的化合物721(0.012g,24%),为白色固体。

[0613] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.35 (d, 1H, $J=2.0\text{Hz}$), 8.06 (d, 1H, $J=2.0\text{Hz}$), 7.68 (d, 2H, $J=8.3\text{Hz}$), 7.43 (d, 1H, $J=3.5\text{Hz}$), 7.25 (d, 2H, $J=8.2\text{Hz}$), 6.57 (d, 1H, $J=3.5\text{Hz}$), 6.15 (s, 1H), 5.57 (s, 2H), 3.20 (s, 2H), 2.79 (t, 2H, $J=5.5\text{Hz}$), 2.69 (s, 2H), 2.36 (d, 2H, $J=6.9\text{Hz}$), 1.90 (d, 2H, $J=14.0\text{Hz}$), 1.85-1.65 (m, 3H), 1.38-1.22 (m, 4H), 1.03-1.00 (m, 2H); MS (ESI) m/z 445.2 (M^+H)。

[0614] 实施例45:合成化合物722

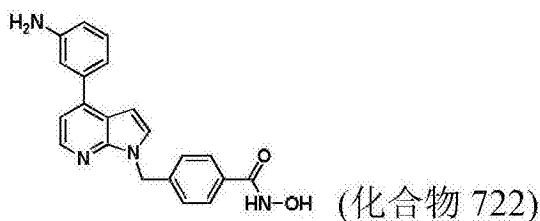
[0615] 步骤1:合成4-((4-(3-氨基苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(式1-3)



[0617] 将式1-2的化合物(0.200g,0.523mmol),3-氨基苯基硼酸(0.086g,0.628mmol),碳酸钠(0.122g,1.151mmol)和Pd(dppf) Cl_2 (0.043g,0.052mmol)加入至1,2-二甲氧基乙烷(2mL)/水(1mL),并通过微波照射加热10分钟,之后冷却至室温。然后,将水添加至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥,然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(SiO_2 ,12g柱;乙酸乙酯/己烷=20%至30%)从而提供所需的式1-3的化合物(0.12g,64%),为黄色液体。

[0618] 步骤2:合成4-((4-(3-氨基苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)-N-羟基苯甲酰胺(化合物722)

[0619]



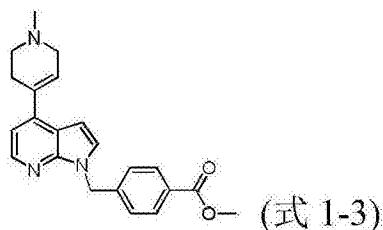
[0620] 在室温将步骤1中制备的式1-3的化合物(0.12g, 0.336mmol), 羟胺盐酸盐(0.117g, 1.679mmol), 氢氧化钾(0.094g, 1.679mmol)和50重量%羟胺水溶液(0.432mL, 6.715mmol)溶解在甲醇(10mL)中, 并将溶液在同一温度搅拌3小时。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 过滤, 然后在减压下浓缩。将浓缩物搅拌, 并将沉淀的固体过滤并干燥从而提供所需的化合物722(0.110g, 91%), 为褐色固体。

[0621] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.29 (d, 1H, $J=4.9\text{Hz}$), 7.79-7.66 (m, 3H), 7.24 (d, 2H, $J=8.1\text{Hz}$), 7.20-7.15 (m, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.88 (d, 1H, $J=7.6\text{Hz}$), 6.67 (d, 2H, $J=3.5\text{Hz}$), 5.54 (s, 2H), 5.28 (s, 2H); MS (ESI) m/z 359.1 (M^+H)。

[0622] 实施例46: 合成化合物723

[0623] 步骤1: 合成4-((4-(1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(式1-3)

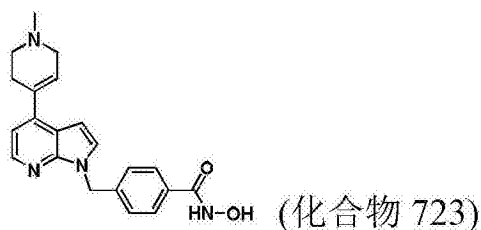
[0624]



[0625] 将式1-2的化合物(4-((4-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯)(0.2g, 0.523mmol), 1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-硼酸频哪醇酯(0.140g, 0.63mmol), 碳酸钠(0.122g, 1.151mmol)和Pd(dppf)Cl₂(0.043g, 0.052mmol)加入至1,2-二甲氧基乙烷(2mL)/水(1mL), 并通过微波照射加热10分钟, 之后冷却至室温。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和盐水洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(SiO₂, 12g柱; 甲醇/二氯甲烷=5%至10%)从而提供所需的式1-3的化合物(0.1g, 53%), 为褐色固体。

[0626] 步骤2: 合成N-羟基-4-((4-(1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酰胺(化合物723)

[0627]



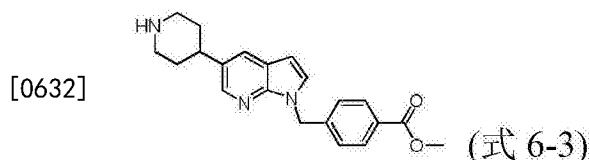
[0628] 在室温将步骤1中制备的式1-3的化合物(0.10g, 0.28mmol), 羟胺盐酸盐(0.096g, 1.38mmol), 氢氧化钾(0.078g, 1.38mmol)和50重量%羟胺水溶液(0.36mL, 5.53mmol)溶解在甲醇(10mL)中, 并将溶液在同一温度搅拌3小时。然后, 将水添加至反应混合物, 之后萃

取。将有机层用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,然后在减压下浓缩。将沉淀的固体过滤并干燥从而提供所需的化合物723 (0.021g, 21%), 为黄色固体。

[0629] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.21 (d, 1H, $J=5.0\text{Hz}$), 7.68-7.64 (m, 3H), 7.21 (d, 2H, $J=8.1\text{Hz}$), 7.04 (d, 1H, $J=5.0\text{Hz}$), 6.69 (d, 1H, $J=3.6\text{Hz}$), 6.38 (s, 1H), 5.50 (s, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.61-2.31 (m, 7H); MS (ESI) m/z 363.1 (M^+H)。

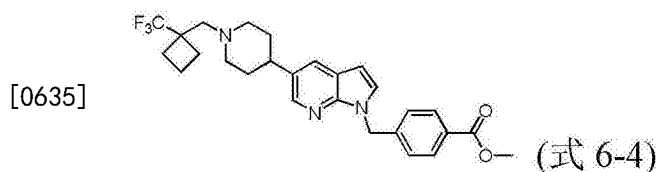
[0630] 实施例47:合成化合物724

[0631] 步骤1:合成4-((5-(哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(式6-3)



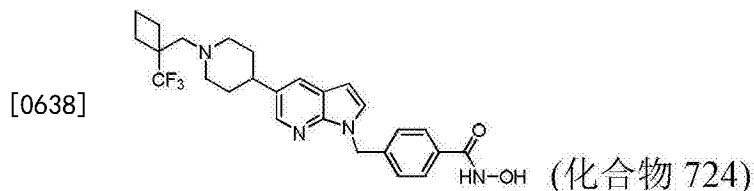
[0633] 在室温将式6-1的化合物(4-((5-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯) (1.85g, 5.33mmol) 溶解在甲醇(50mL)中。向所述溶液加入Pd/C(0.02g), 并且将氢气球置于溶液之上, 之后在同一温度搅拌12小时。在完成反应后, 将反应混合物通过硅藻土垫过滤从而除去Pd/C, 并将剩余物干燥从而提供所需的式6-3的化合物(1.5g, 81%), 为黄色液体。

[0634] 步骤2:合成4-((5-(1-((1-(三氟甲基)环丁基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(式6-4)



[0636] 将步骤1中制备的式6-3的化合物(0.2g, 0.57mmol), (1-(三氟甲基)环丁基)甲基4-甲基苯磺酸酯(0.212g, 0.69mmol)和碳酸铯(0.205g, 0.63mmol)加入至N,N-二甲基甲酰胺(10mL), 并且通过微波照射在120℃加热24小时, 之后冷却至室温。在完成反应后, 将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(SiO_2 , 12g柱; 乙酸乙酯/己烷=10%至30%)从而提供所需的式6-4的化合物(0.021g, 8%), 为黄色液体。

[0637] 步骤3:合成N-羟基-4-((5-(1-((1-(三氟甲基)环丁基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酰胺(化合物724)



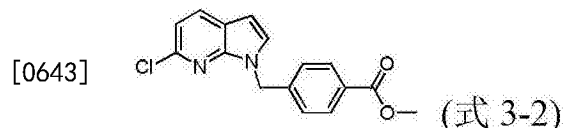
[0639] 在室温将步骤2中制备的式6-4的化合物(0.02g, 0.041mmol), 羟胺盐酸盐(0.014g, 0.21mmol), 氢氧化钾(0.012g, 0.21mmol)和50重量%羟胺水溶液(0.053mL, 0.82mmol)溶解在甲醇(10mL)中, 并将溶液在同一温度搅拌3小时。将反应混合物在减压下浓缩从而除去溶剂。然后, 将沉淀的固体过滤, 用碳酸氢钠洗涤, 并干燥, 由此获得所需的化

合物724 (0.005g, 25%), 为白色固体。

[0640] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.15 (d, 1H, $J=1.9\text{Hz}$), 7.92 (d, 1H, $J=1.9\text{Hz}$), 7.69 (d, 2H, $J=8.2\text{Hz}$), 7.40 (d, 1H, $J=3.5\text{Hz}$), 7.18 (d, 2H, $J=8.1\text{Hz}$), 6.53 (d, 1H, $J=3.5\text{Hz}$), 5.53 (s, 2H), 3.03 (d, 2H, $J=11.5\text{Hz}$), 2.65-2.63 (m, 1H), 2.64 (s, 2H), 2.40-2.18 (m, 6H), 2.04-1.87 (m, 6H); MS (ESI) m/z 487.2 (M^+H)。

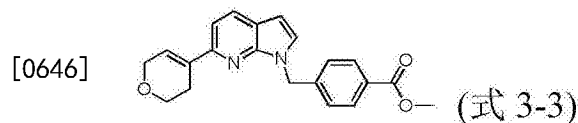
[0641] 实施例48: 合成化合物743

[0642] 步骤1: 合成4-((6-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(式3-2)



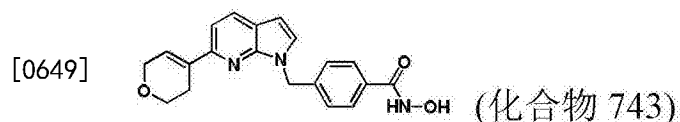
[0644] 在室温将式3-1的化合物(6-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶)(1.0g, 6.55mmol), 4-(溴甲基)苯甲酸甲酯(1.65g, 7.21mmol)和氢化钠(60.00%, 0.315g, 7.87mmol)溶解在N,N-二甲基甲酰胺(50mL)中, 并将溶液在同一温度搅拌12小时。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(SiO_2 , 40g柱; 乙酸乙酯/己烷=5%至10%)从而提供所需的式3-2的化合物(1.25g, 63%), 为白色固体。

[0645] 步骤2: 合成4-((6-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(式3-3)



[0647] 将步骤1中制备的式3-2的化合物(0.5g, 1.66mmol), 2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷(0.402g, 1.91mmol), 碳酸钠(0.35g, 3.33mmol)和Pd(dppf) Cl_2 (0.14g, 0.16mmol)加入至1,2-二甲氧基乙烷(10mL)/水(5mL), 并且通过微波照射在120 $^\circ\text{C}$ 加热20分钟, 之后冷却至室温。在完成反应后, 将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(SiO_2 , 12g柱; 乙酸乙酯/己烷=10%至20%)从而提供所需的式3-3的化合物(0.46g, 79%), 为白色固体。

[0648] 步骤3: 合成4-((6-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)-N-羟基苯甲酰胺(化合物743)



[0650] 在室温将步骤2中制备的式3-3的化合物(0.150g, 0.431mmol), 羟胺盐酸盐(0.15g, 2.15mmol), 氢氧化钾(0.12g, 2.153mmol)和50重量%羟胺水溶液(0.55mL, 8.61mmol)溶解在甲醇(10mL)中, 并将溶液在同一温度搅拌3小时。然后, 将反应混合物在减压下浓缩从而除去溶剂, 并将水(20mL)和碳酸氢钠(10mL)加入至浓缩物, 之后搅拌。然后, 将沉淀的固体过滤并干燥从而提供所需的化合物743(0.03g, 20%), 为白色固体。

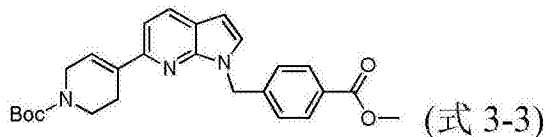
[0651] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.95 (d, 1H, $J=8.2\text{Hz}$), 7.67 (d, 2H, $J=8.2\text{Hz}$), 7.63 (d,

1H, J=3.5Hz), 7.36 (d, 2H, J=8.2Hz), 7.34 (d, 1H, J=7.7Hz), 6.74 (s, 1H), 6.49 (d, 1H, J=3.4Hz), 5.50 (s, 2H), 4.28 (d, 2H, J=2.6Hz), 3.85 (t, 2H, J=5.4Hz), 2.64 (s, 2H); MS (ESI) m/z 350.1 (M⁺H)。

[0652] 实施例49:合成化合物744

[0653] 步骤1:合成4-(1-(4-(甲氧基羰基)苄基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(式3-3)

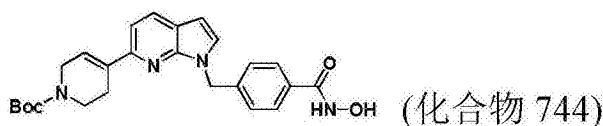
[0654]



[0655] 将式3-2的化合物(4-((6-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(0.50g, 1.66mmol), 3,6-二氢-2H-吡啶-1-叔丁氧基羰基-4-硼酸频哪醇酯(0.59g, 1.91mmol), 碳酸钠(0.352g, 3.32mmol)和Pd(dppf)Cl₂(0.136g, 0.166mmol)加入至1,2-二甲氧基乙烷(10mL)/水(5mL), 并且通过微波照射在120℃加热20分钟, 之后冷却至室温。在完成反应后, 将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(SiO₂, 12g柱; 乙酸乙酯/己烷=10%至20%)从而提供所需的式3-3的化合物(0.55g, 74%), 为黄色液体。

[0656] 步骤2:合成4-(1-(4-(羟基氨基甲酰基)苄基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(化合物744)

[0657]



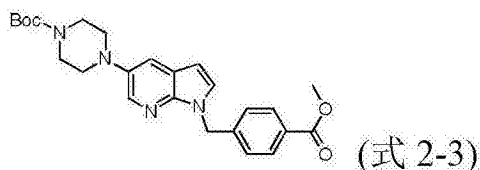
[0658] 在室温将步骤1中制备的式3-3的化合物(0.100g, 0.223mmol), 羟胺盐酸盐(0.078g, 1.117mmol), 氢氧化钾(0.063g, 1.117mmol)和50重量%羟胺水溶液(0.29mL, 4.47mmol)溶解在甲醇(10mL)中, 并将溶液在同一温度搅拌3小时。然后, 将反应混合物在减压下浓缩从而除去溶剂, 并将碳酸氢钠(20mL)和水(10mL)加入至浓缩物, 之后搅拌。然后, 将沉淀的固体过滤并干燥从而提供所需的化合物744(0.088g, 88%), 为白色固体。

[0659] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ7.94 (d, 1H, J=8.2Hz), 7.66 (d, 2H, J=8.2Hz), 7.61 (d, 1H, J=3.4Hz), 7.35 (d, 1H, J=8.2Hz), 7.28 (d, 2H, J=8.2Hz), 6.67 (s, 1H), 6.48 (d, 1H, J=3.5Hz), 5.48 (s, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.57-3.56 (m, 2H), 2.68 (s, 2H), 1.44 (s, 9H); MS (ESI) m/z 449.1 (M⁺H)。

[0660] 实施例50:合成化合物746

[0661] 步骤1:合成4-(1-(4-(甲氧基羰基)苄基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(式2-3)

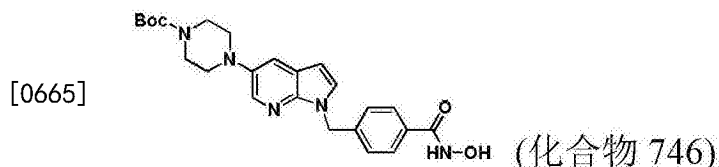
[0662]



[0663] 在120℃将式2-2的化合物(4-((5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸

甲酯) (0.50g, 1.45mmol), 1-(叔丁氧基羰基)哌嗪 (0.325g, 1.74mmol), Pd(dppf)Cl₂ ([1,1-双(二苯膦基)二茂铁]二氯化钯(II)) (0.074g, 0.15mmol) 和叔丁醇钠 (0.17g, 1.74mmol) 溶解在甲苯 (10mL) 中, 并将溶液在同一温度搅拌2小时, 之后冷却至室温。在完成反应后, 将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 过滤然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化 (SiO₂, 12g柱; 乙酸乙酯/己烷=20%至30%) 从而提供所需的式2-3的化合物 (0.28g, 43%), 为白色固体。

[0664] 步骤2: 合成4-(1-(4-(羟基氨基甲酰基)苄基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(化合物746)



[0666] 在室温将步骤1中制备的式2-3的化合物 (0.100g, 0.22mmol), 羟胺盐酸盐 (0.077g, 1.11mmol), 氢氧化钾 (0.062g, 1.110mmol) 和50重量%羟胺水溶液 (0.285mL, 4.44mmol) 溶解在甲醇 (10mL) 中, 并将溶液在同一温度搅拌3小时。然后, 将反应混合物在减压下浓缩从而除去溶剂, 并将水 (20mL) 和碳酸氢钠 (10mL) 加入至浓缩物, 之后搅拌。然后, 将沉淀的固体过滤, 用己烷洗涤, 并干燥, 由此获得所需的化合物746 (0.084g, 84%), 为白色固体。

[0667] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.12 (d, 1H, J=2.5Hz), 7.66 (d, 2H, J=8.2Hz), 7.58-7.55 (m, 2H), 7.22 (d, 2H, J=8.1Hz), 6.41 (d, 1H, J=3.4Hz), 5.46 (s, 2H), 3.50 (s, 4H), 3.03 (t, 4H, J=4.8Hz), 1.43 (s, 9H); MS (ESI) m/z 452.2 (M⁺H)。

[0668] 实施例51: 合成化合物757

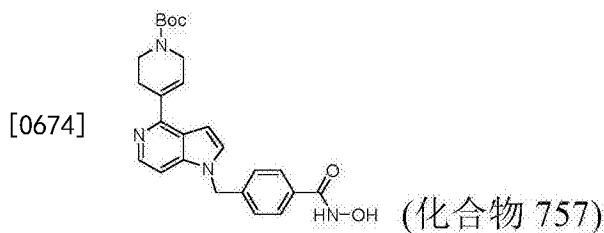
[0669] 步骤1: 合成4-((4-氯-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(式11-2)

[0670] 在室温将式11-1的化合物 (4-氯-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶) (0.300g, 1.966mmol), 4-(溴乙基)苯甲酸甲酯 (0.495g, 2.163mmol) 和氢氧化钾 (0.132g, 2.359mmol) 溶解在N,N-二甲基甲酰胺 (10mL) 中, 并将溶液在同一温度搅拌12小时。然后, 将反应混合物在减压下浓缩从而除去溶剂, 并将水 (20mL) 加入至浓缩物, 之后搅拌。然后, 将沉淀的固体过滤, 用水洗涤, 并干燥, 由此获得所需的式11-2的化合物 (0.497g, 84.2%), 为白色固体。

[0671] 步骤2: 合成4-(1-(4-(甲氧基羰基)苄基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(式11-3)

[0672] 将步骤1中制备的式11-2的化合物 (0.100g, 0.333mmol), 3,6-二氢-2H-吡啶-1-叔丁氧基羰基-4-硼酸频哪醇酯 (0.118g, 0.382mmol), Na₂CO₃ (0.070g, 0.665mmol) 和Pd(dppf)Cl₂ (0.027g, 0.033mmol) 加入至1,2-二甲氧基乙烷 (2mL) / 水 (1mL), 并且通过微波照射在120°C加热10分钟, 之后冷却至室温。在完成反应后, 将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化 (SiO₂, 12g柱; 乙酸乙酯/己烷=20%至30%) 从而提供所需的式11-3的化合物 (0.050g, 33.6%), 为褐色油状物。

[0673] 步骤3: 合成4-(1-(4-(羟基氨基甲酰基)苄基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-4-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(化合物757)



[0675] 在室温将步骤2中制备的式11-3的化合物 (0.050g, 0.112mmol), NH_2OH (0.039g, 0.559mmol), 氢氧化钾 (0.031g, 0.559mmol) 和50重量%羟胺水溶液 (0.144mL, 2.234mmol) 溶解在甲醇 (5mL) 中, 并将溶液在同一温度搅拌3小时。然后, 将反应混合物在减压下浓缩从而除去溶剂, 并将碳酸氢钠 (20mL) 和水 (10mL) 加入至浓缩物, 之后搅拌。然后, 将沉淀的固体过滤并干燥从而提供所需的化合物757 (0.004g, 8.0%), 为褐色固体。

[0676] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.15 (d, 1H, $J=5.7\text{Hz}$), 7.68 (d, 2H, $J=8.0\text{Hz}$), 7.64 (d, 1H, $J=3.1\text{Hz}$), 7.41 (d, 1H, $J=5.7\text{Hz}$), 7.23 (d, 2H, $J=8.0\text{Hz}$), 6.85 (d, 1H, $J=3.0\text{Hz}$), 6.54 (m, 1H), 5.50 (s, 2H), 4.11 (m, 2H), 3.58-3.56 (m, 2H), 2.72 (m, 2H), 1.45 (s, 9H); MS (ESI) m/z 449.2 (M^+H)。

[0677] 实施例52: 合成化合物758

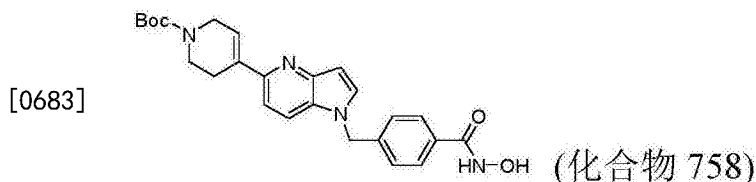
[0678] 步骤1: 合成4-((5-氯-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯 (式11-2)

[0679] 在室温将式11-1的化合物 (5-氯-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶) (0.300g, 1.966mmol), 4-(溴甲基)苯甲酸甲酯 (0.495g, 2.163mmol) 和氢氧化钾 (0.132g, 2.359mmol) 溶解在N,N-二甲基甲酰胺 (10mL) 中, 并将溶液在同一温度搅拌12小时。然后, 将反应混合物在减压下浓缩从而除去溶剂, 并将水 (20mL) 加入至浓缩物, 之后搅拌。然后, 将沉淀的固体过滤, 用水洗涤, 并干燥从而提供所需的化合物 (0.488g, 82.7%), 为白色固体。

[0680] 步骤2: 合成4-(1-(4-(甲氧基羰基)苄基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯 (式11-3)

[0681] 将步骤1中制备的式11-2的化合物 (0.100g, 0.333mmol), 3,6-二氢-2H-吡啶-1-叔丁氧基羰基-4-硼酸频哪醇酯 (0.118g, 0.382mmol), Na_2CO_3 (0.070g, 0.665mmol) 和Pd(dppf) Cl_2 (0.027g, 0.033mmol) 加入至1,2-二甲氧基乙烷 (2mL) / 水 (1mL), 并且通过微波照射在120 $^\circ\text{C}$ 加热10分钟, 之后冷却至室温。在完成反应后, 将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化 (SiO_2 , 12g柱; 乙酸乙酯/己烷=20%至30%) 从而提供所需的式11-3的化合物 (0.050g, 33.6%), 为白色固体。

[0682] 步骤3: 合成4-(1-(4-(羟基氨基甲酰基)苄基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯 (化合物758)

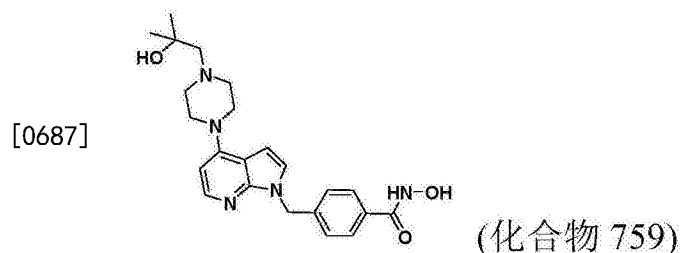


[0684] 在室温将步骤2中制备的式11-3的化合物 (0.050g, 0.112mmol), NH_2OH (0.039g, 0.559mmol), 氢氧化钾 (0.031g, 0.559mmol) 和50重量%羟胺水溶液 (0.144mL, 2.234mmol) 溶解在甲醇 (5mL) 中, 并将溶液在同一温度搅拌3小时。然后, 将反应混合物在减压下浓缩从

而除去溶剂,并将碳酸氢钠(20mL)和水(10mL)加入至浓缩物,之后搅拌。然后,将沉淀的固体过滤并干燥从而提供所需的化合物758(0.021g,41.9%),为白色固体。

[0685] ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 7.84(d,1H,J=8.7Hz),7.78(d,1H,J=3.2Hz),7.67(d,2H,J=8.0Hz),7.37(d,1H,J=8.7Hz),7.19(d,1H,J=7.9Hz),6.59(d,1H,J=3.1Hz),6.52(m,1H),5.46(s,2H),4.03(m,2H),3.56-3.53(m,2H),2.65(m,2H),1.43(s,9H);MS(ESI)m/z 449.1(M^+ +H)。

[0686] 实施例53:合成化合物759(N-羟基-4-((4-(4-(2-羟基-2-甲基丙基)哌嗪-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酰胺)

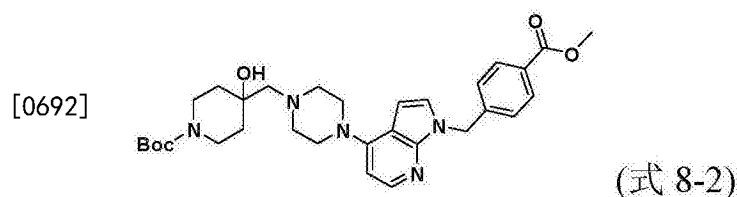


[0688] 在室温将式8-2的化合物(4-((4-(4-(2-羟基-2-甲基丙基)哌嗪-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯)(0.10g,0.24mmol)溶解在甲醇(2mL)/四氢呋喃(1mL)中。向所述溶液加入氢氧化钾(0.07g,1.18mmol)和50重量%羟胺水溶液(0.08g,2.36mmol),之后在同一温度搅拌3小时。然后,将反应混合物在减压下浓缩从而除去溶剂,并将饱和碳酸钠水溶液加入至浓缩物,之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤,用无水硫酸镁干燥,然后在减压下浓缩。将二乙醚(1mL)加入至浓缩物,之后搅拌。然后,将沉淀的固体过滤并干燥从而提供所需的化合物759(0.07g,69%),为白色固体。

[0689] ^1H NMR(400MHz, CH_3OD) δ 7.93(d,1H,J=5.7Hz),7.61(d,1H,J=8.2Hz),7.15(m,3H),6.55(d,1H,J=3.6Hz),6.48(d,1H,J=5.7Hz),5.44(s,2H),3.51(m,4H),2.84(m,4H),2.44(s,2H),1.81(s,6H),1.20(s,6H);MS(ESI)m/z 424.2(M^+ +H)。

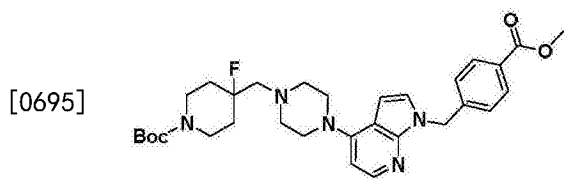
[0690] 实施例54:合成化合物760

[0691] 步骤1:合成4-羟基-4-((4-(1-(4-(甲氧基羰基)苄基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(式8-2)



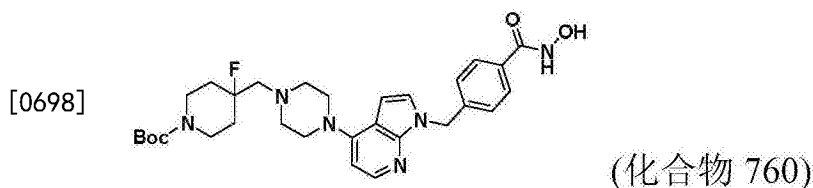
[0693] 将式8-1的化合物(4-((4-(哌嗪-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯盐酸盐)(0.12g,0.31mmol),1-氧杂-6-氮杂螺[2,5]辛烷-6-甲酸叔丁酯(0.20g,0.93mmol)和碳酸钾(0.09g,0.62mmol)加入至乙醇(6mL),并且通过微波照射在120℃加热20分钟,之后冷却至室温。然后,将反应混合物在减压下浓缩从而除去溶剂,并将水添加至浓缩物,之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤,用无水硫酸镁干燥,然后在减压下浓缩。在不进行另外纯化的情况下使用产物(0.17g,97%,黄色油状物)。

[0694] 步骤2:合成4-氟-4-((4-(1-(4-(甲氧基羰基)苄基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(式8-3)



[0696] 在0℃将步骤1中制备的式8-2的化合物(0.16g,0.28mmol)溶解在二氯甲烷(6mL)中。向所述溶液加入(二乙基氨基)三氟化硫(0.06g,0.37mmol),之后在室温搅拌5小时。然后,将饱和碳酸钠水溶液加入至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤,用无水硫酸镁干燥,然后在减压下浓缩。在不进行另外纯化的情况下使用产物(0.15g,93%,黄色油状物)。

[0697] 步骤3:合成4-氟-4-((4-(1-(4-(羟基氨基甲酰基)苄基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(化合物760)

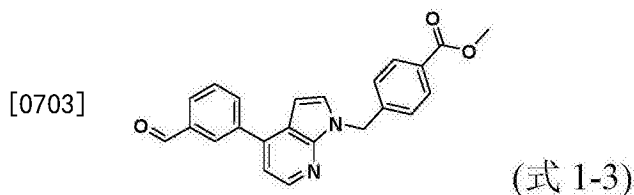


[0699] 在室温将步骤2中制备的式8-3的化合物(0.14g,0.25mmol)溶解在甲醇(2mL)/四氢呋喃(1mL)中。向所述溶液加入氢氧化钾(0.07g,1.24mmol)和50重量%羟胺水溶液(0.08g,2.47mmol),之后在同一温度搅拌3小时。然后,将饱和碳酸钠水溶液加入至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤,用无水硫酸镁干燥,然后在减压下浓缩。将二乙醚(1mL)加入至浓缩物,之后搅拌。然后,将沉淀的固体过滤并干燥从而提供所需的化合物760(0.11g,78%),为白色固体。

[0700] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CH_3OD) δ 7.96 (d, 1H, $J=5.7\text{Hz}$), 7.65 (d, 1H, $J=8.2\text{Hz}$), 7.19 (m, 3H), 6.59 (d, 1H, $J=3.6\text{Hz}$), 6.51 (d, 1H, $J=5.8\text{Hz}$), 5.47 (s, 2H), 3.89-3.85 (m, 2H), 3.50 (m, 4H), 3.08 (m, 2H), 2.75 (m, 4H), 2.62 (s, 1H), 2.56 (s, 1H), 1.90 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.27 (s, 9H); MS (ESI) m/z 567.2 (M^+H)。

[0701] 实施例55:合成化合物761

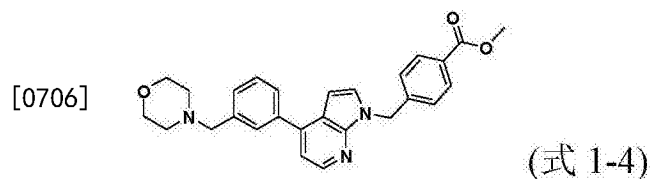
[0702] 步骤1:合成4-((4-(3-甲酰基苄基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(式1-3)



[0704] 将式1-2的化合物(0.30g,0.87mmol),3-甲酰基苯基硼酸(0.15g,1.04mmol),Pd(dppf)Cl₂(0.07g,0.09mmol)和碳酸钠(0.18g,1.74mmol)加入至二甲氧基乙烷(9mL)/水(3mL),并通过微波照射在120℃加热15分钟,之后冷却至室温。将反应混合物通过硅藻土过滤从而除去固体,并将饱和碳酸钠水溶液加入至滤液,之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤,用无水硫酸镁干燥,然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(SiO_2 ,12g柱;乙酸乙酯/己烷=10%至30%)从而提供所需的化合物(0.25g,77%),为白

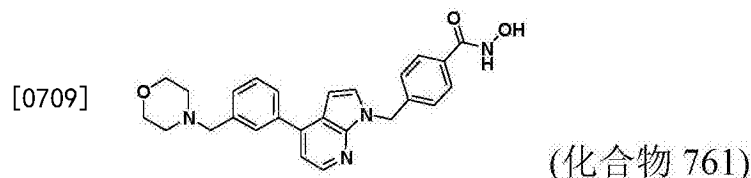
色固体。

[0705] 步骤2:合成4-((4-(3-(吗啉代甲基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(式1-4)



[0707] 在室温将步骤1中制备的式1-3的化合物(0.07g,0.19mmol)和吗啉(0.02g,0.19mmol)溶解在二氯甲烷(2mL)中,并向其加入乙酸(0.02g,0.38mmol),之后搅拌10分钟。将NaBH₃CN(0.01g,0.23mmol)加入至搅拌的溶液,之后在同一温度搅拌8小时。然后,将水加入至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤,用无水硫酸镁干燥,然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(SiO₂,4g柱;乙酸乙酯/己烷=20%至40%)从而提供所需的化合物(0.05g,65%),为白色固体。

[0708] 步骤3:合成N-羟基-4-((4-(3-(吗啉代甲基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酰胺(化合物761)

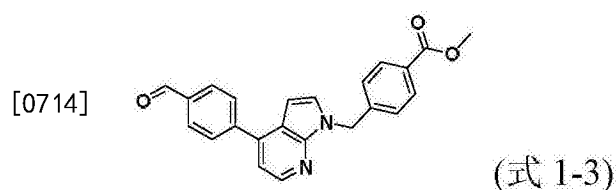


[0710] 在室温将步骤2中制备的式1-4的化合物(0.05g,0.11mmol)溶解在甲醇(2mL)/四氢呋喃(1mL)中。向所述溶液加入氢氧化钾(0.03g,0.56mmol)和50重量%羟胺水溶液(0.04g,1.13mmol),之后在同一温度搅拌3小时。然后,将反应混合物在减压下浓缩从而除去溶剂,并将饱和碳酸钠水溶液加入至浓缩物,之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤,用无水硫酸镁干燥,然后在减压下浓缩。将二乙醚(1mL)加入至浓缩物,之后搅拌。然后,将沉淀的固体过滤并干燥从而提供所需的化合物761(0.04g,89%),为白色固体。

[0711] ¹H NMR(400MHz,CH₃OD) δ8.31(d,1H,J=5.0Hz),7.77(d,2H,J=8.2Hz),7.69(d,2H,J=8.4Hz),7.54(d,2H,J=8.2Hz),7.50(d,1H,J=3.6Hz),7.28(d,2H,J=8.5Hz),6.75(d,1H,J=3.6Hz),5.61(s,2H),3.73(t,4H,J=4.7Hz),3.63(s,2H),2.53(m,4H);MS(ESI)m/z 443.1(M⁺H)。

[0712] 实施例56:合成化合物762

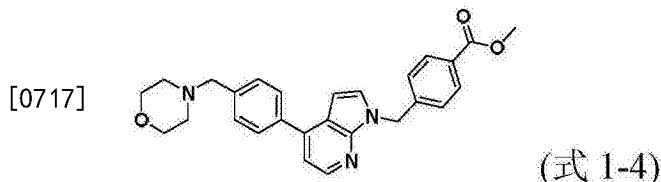
[0713] 步骤1:合成4-((4-(4-甲酰基苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(式1-3)



[0715] 将式1-2的化合物(4-((4-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯)(0.30g,0.87mmol),4-甲酰基苯基硼酸(0.15g,1.04mmol),Pd(dppf)Cl₂(0.07g,0.09mmol)

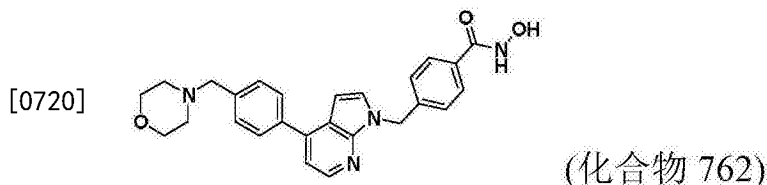
和碳酸钠(0.18g,1.74mmol)加入至二甲氧基乙烷(9mL)/水(3mL),并且通过微波照射在120℃加热15分钟,之后冷却至室温。将反应混合物通过硅藻土垫过滤从而除去固体,并将饱和碳酸氢钠水溶液加入至滤液,之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤,用无水硫酸镁干燥,然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(SiO₂,12g柱;乙酸乙酯/己烷=10%至30%)从而提供所需的式1-3的化合物(0.23g,71%),为白色固体。

[0716] 步骤2:合成4-((4-(4-(吗啉代甲基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸酯(式1-4)



[0718] 在室温将步骤1中制备的式1-3的化合物(0.07g,0.19mmol)和吗啉(0.02g,0.19mmol)溶解在二氯甲烷(2mL)中,并向其加入乙酸(0.02g,0.38mmol),之后搅拌10分钟。将NaBH₃CN(0.01g,0.23mmol)加入至搅拌的溶液,之后在同一温度搅拌8小时。然后,将水加入至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤,用无水硫酸镁干燥,然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(SiO₂,4g柱;乙酸乙酯/己烷=20%至40%)从而提供所需的式1-4的化合物(0.04g,47%),为白色固体。

[0719] 步骤3:合成N-羟基-4-((4-(4-(吗啉代甲基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酰胺(化合物762)

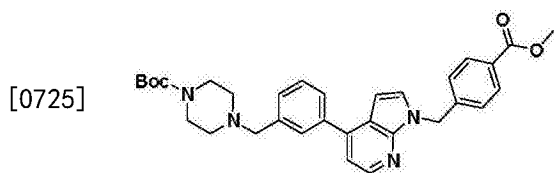


[0721] 在室温将步骤2中制备的式1-4的化合物(0.05g,0.11mmol)溶解在甲醇(2mL)/四氢呋喃(1mL)中。向所述溶液加入氢氧化钾(0.03g,0.45mmol)和50重量%羟胺水溶液(0.03g,0.91mmol),之后在同一温度搅拌3小时。然后,将反应混合物在减压下浓缩从而除去溶剂,并将饱和碳酸钠水溶液加入至浓缩物,之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤,用无水硫酸镁干燥,然后在减压下浓缩。将二乙醚(1mL)加入至浓缩物,之后搅拌。然后,将沉淀的固体过滤并干燥从而提供所需的化合物762(0.03g,79%),为白色固体。

[0722] ¹H NMR(400MHz,CH₃OD) δ8.32(d,1H,J=5.0Hz),7.79(s,1H),7.70(m,3H),7.52(m,3H),7.28(m,3H),6.76(d,1H,J=3.6Hz),5.63(s,2H),3.73(t,4H,J=4.6Hz),3.66(s,2H),2.55(m,4H);MS(ESI)m/z 443.1(M⁺+H)。

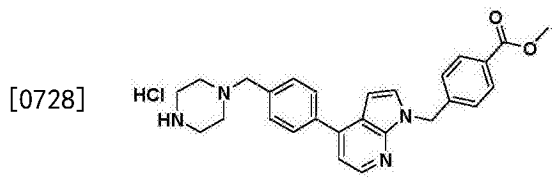
[0723] 实施例57:合成化合物763

[0724] 步骤1:合成4-(3-(1-(4-(甲氧基羰基)苄基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苄基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(式24-1)



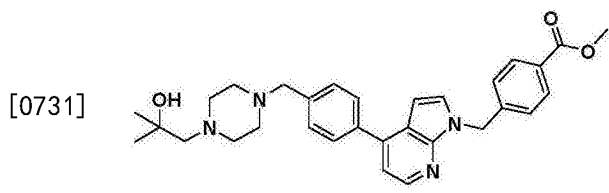
[0726] 在室温将式1-3的化合物(4-((4-(4-甲酰基苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸酯)(0.15g,0.41mmol)和哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.08g,0.41mmol)溶解在二氯甲烷(6mL)中,并向其加入乙酸(0.05g,0.81mmol),之后搅拌10分钟。将NaBH₃CN(0.03g,0.49mmol)加入至搅拌的溶液,之后在同一温度搅拌8小时。然后,将水加入至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤,用无水硫酸镁干燥,然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(SiO₂,12g柱;乙酸乙酯/己烷=20%至40%)从而提供所需的式24-1的化合物(0.11g,50%),为白色固体。

[0727] 步骤2:合成4-((4-(4-(哌嗪-1-基)甲基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯盐酸盐(式24-2)



[0729] 在室温将步骤1中制备的式24-1的化合物(0.08g,0.15mmol)溶解在二氯甲烷(2mL)中,并向其加入盐酸(在1,4-二噁烷中的4.00M溶液,0.04mL,0.18mmol),之后在同一温度搅拌2小时。然后,将沉淀的固体过滤并干燥从而提供所需的式24-2的化合物(0.07g,99%),为白色固体。

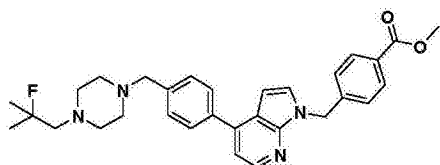
[0730] 步骤3:合成4-((4-(4-((4-(2-羟基-2-甲基丙基)哌嗪-1-基)甲基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(式24-3)



[0732] 将步骤2中制备的式24-2的化合物(0.09g,0.20mmol),2,2-二甲基氧杂环丙烷(0.07g,0.99mmol)和碳酸钾(0.05g,0.40mmol)加入至乙醇(8mL),并且通过微波照射在120℃加热20分钟,之后冷却至室温。在完成反应后,将反应混合物在减压下浓缩从而除去溶剂,并将水添加至浓缩物,之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,然后在减压下浓缩。在不进行另外纯化的情况下使用产物(0.10g,97%,无色油状物)。

[0733] 步骤4:合成4-((4-(4-((4-(2-氟-2-甲基丙基)哌嗪-1-基)甲基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(式24-4)

[0734]

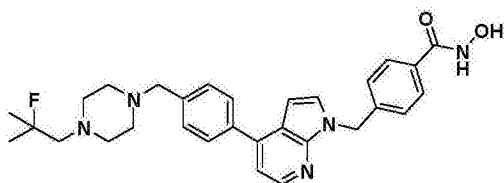


(式 24-4)

[0735] 在0℃将步骤3中制备的式24-3的化合物(0.10g,0.19mmol)溶解在二氯甲烷(4mL)中,并向其加入DAST(0.04g,0.25mmol),之后在室温搅拌5小时。然后,将饱和碳酸氢钠水溶液加入至反应混合物,之后用二氯甲烷萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(SiO₂,12g柱;乙酸乙酯/己烷=20%至40%)从而提供所需的式24-4的化合物(0.06g,64%),为白色固体。

[0736] 步骤5:合成4-((4-(4-((4-(2-氟-2-甲基丙基)哌嗪-1-基)甲基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)-N-羟基苯甲酰胺(化合物763)

[0737]



(化合物 763)

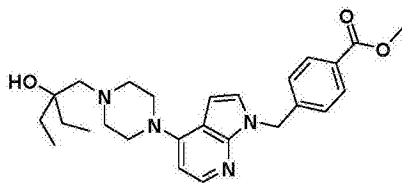
[0738] 在室温将式24-4的化合物(0.06g,0.12mmol)溶解在四氢呋喃(1mL)/甲醇(3mL)中。向所述溶液加入氢氧化钾(0.03g,0.63mmol)和羟胺水溶液(50.00%,0.04g,1.26mmol),之后在同一温度搅拌5小时。然后,将饱和碳酸氢钠水溶液加入至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,然后在减压下浓缩从而获得所需的化合物763(0.05g,76%,白色固体)。在不进行另外的纯化的情况下使用获得的化合物。

[0739] ¹H NMR(400MHz,CH₃OD) δ8.30(m,1H),7.75(d,1H,J=8.3Hz),7.71(d,1H,J=8.3Hz),7.59(m,1H),7.47-7.41(m,6H),7.12(t,1H,J=4.9Hz),6.24(m,1H),5.62(d,2H,J=10.6Hz),3.50(d,2H,J=13.7Hz),2.36-2.31(m,6H),2.22(m,4H),1.30-1.22(m,6H);MS(ESI)m/z516.2(M⁺+H)。

[0740] 实施例58:合成化合物764

[0741] 步骤1:合成4-((4-(4-(2-乙基-2-羟基丁基)哌嗪-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(式8-2)

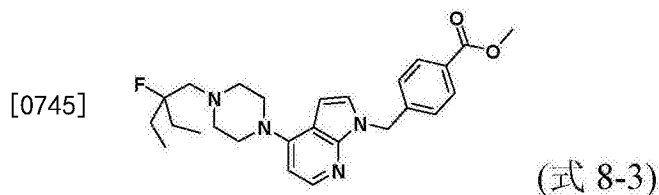
[0742]



(式 8-2)

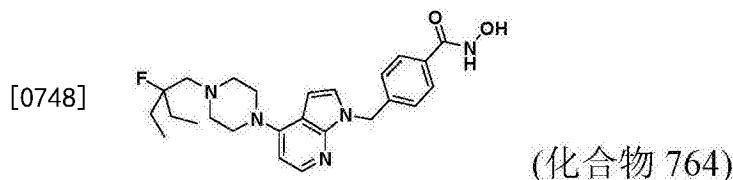
[0743] 将式8-1的化合物(4-((4-(哌嗪-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯盐酸盐)(0.28g,0.724mmol),2,2-二乙基氧杂环丙烷(0.36g,3.62mmol)和碳酸钾(0.20g,1.44mmol)加入至乙醇(8mL),并且通过微波照射在120℃加热20分钟,之后冷却至室温。在完成反应后,将反应混合物在减压下浓缩从而除去溶剂,并将水添加至浓缩物,之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,然后在减压下浓缩。在不进行另外纯化的情况下使用产物(0.27g,84%,黄色油状物)。

[0744] 步骤2:合成4-((4-(4-(2-乙基-2-氟丁基)哌嗪-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(式8-3)



[0746] 在0℃将步骤1中制备的式8-2的化合物(0.25g,0.55mmol)溶解在二氯甲烷(10mL)中,并向其加入DAST(0.11g,0.72mmol),之后在室温搅拌5小时。然后,将饱和碳酸氢钠水溶液加入至反应混合物,之后用二氯甲烷萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(SiO₂,12g柱;乙酸乙酯/己烷=20%至40%)从而提供所需的化合物(0.11g,43%),为白色固体。

[0747] 步骤3:合成4-((4-(4-(2-乙基-2-氟丁基)哌嗪-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)-N-羟基苯甲酰胺(化合物764)

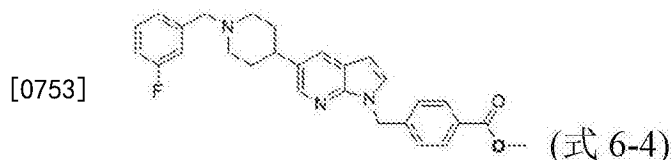


[0749] 在室温将步骤2中制备的式8-3的化合物(0.11g,0.24mmol)溶解在四氢呋喃(1mL)/甲醇(4mL)中,并向其加入氢氧化钾(0.07g,1.21mmol)和50重量%羟胺水溶液(0.16g,2.43mmol),之后在同一温度搅拌5小时。然后,将反应溶液在减压下浓缩从而除去溶剂,并将饱和碳酸氢钠水溶液加入至浓缩物,之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,然后在减压下浓缩从而获得所需的化合物764(0.07g,61%,白色固体)。在不进行另外的纯化的情况下使用获得的化合物。

[0750] ¹H NMR(400MHz,CH₃OD) δ7.98(m,1H),7.74-7.66(m,2H),7.23-7.19(m,3H),6.62(d,1H,J=3.7Hz),6.54(d,1H,J=5.7Hz),5.50(d,2H,J=10.7Hz),3.54(t,4H,J=4.8Hz),2.77(t,4H,J=4.8Hz),2.60(s,1H),2.54(s,1H),1.80-1.73(m,4H),0.94(t,6H,J=7.5Hz);MS(ESI)m/z 516.2(M⁺+H)。

[0751] 实施例59:合成化合物781

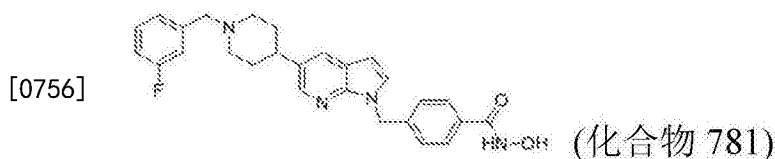
[0752] 步骤1:合成4-((5-(1-(3-氟苄基)哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(式6-4)



[0754] 在室温将实施例47步骤1中制备的式6-3的化合物(4-((5-(哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯)(0.100g,0.286mmol),1-(溴甲基)-3-氟苯(0.039mL,0.315mmol)和碳酸铯(0.112g,0.343mmol)溶解在乙腈(10mL)中,并将溶液在室温搅拌12小时。在完成反应后,将水添加至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色

谱法纯化 (SiO_2 , 12g柱; 乙酸乙酯/己烷=20%至30%) 从而提供所需的式6-4的化合物 (0.053g, 40.5%), 为白色固体。

[0755] 步骤2: 合成4-((5-(1-(3-氟苄基)哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)-N-羟基苯甲酰胺(化合物781)

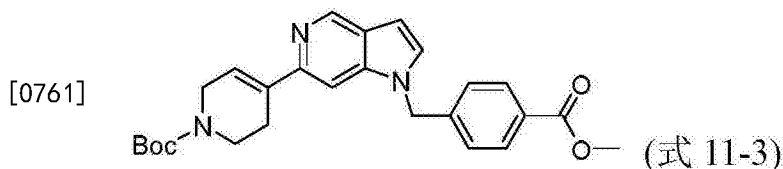


[0757] 在室温将步骤1中制备的式6-4的化合物 (0.050g, 0.109mmol), 羟胺盐酸盐 (0.038g, 0.546mmol), 氢氧化钾 (0.031g, 0.546mmol) 和50重量%羟胺水溶液 (0.140mL, 2.186mmol) 溶解在甲醇 (30mL) 中, 并将溶液在同一温度搅拌3小时。然后, 将反应混合物在减压下浓缩从而除去溶剂, 并将碳酸氢钠 (20mL) 和水 (10mL) 加入至浓缩物, 之后搅拌。然后, 将沉淀的固体过滤, 用水洗涤, 并干燥, 由此获得所需的化合物781 (0.025g, 49.1%), 为白色固体。

[0758] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.17 (d, 1H, $J=2.0\text{Hz}$), 7.86 (d, 1H, $J=2.0\text{Hz}$), 7.65 (d, 2H, $J=8.3\text{Hz}$), 7.60 (d, 1H, $J=3.4\text{Hz}$), 7.39-7.37 (m, 1H), 7.23-7.15 (m, 5H), 6.45 (d, 1H, $J=3.4\text{Hz}$), 5.48 (s, 2H), 3.54 (s, 2H), 2.93 (d, 2H, $J=11.4\text{Hz}$), 2.56-2.53 (m, 2H), 1.79-1.76 (m, 3H); MS (ESI) m/z 459.1 (M^+H)

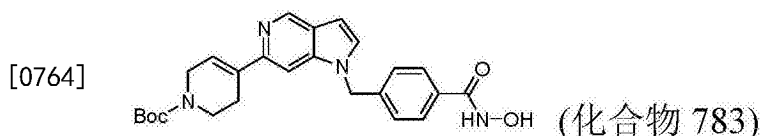
[0759] 实施例60: 合成化合物783

[0760] 步骤1: 合成4-(1-(4-(羟基氨基甲酰基)苄基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-6-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(式11-3)



[0762] 将式11-2的化合物 (4-((6-氯-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯) (0.100g, 0.333mmol), 3,6-二氢-2H-吡啶-1-叔丁氧基羰基-4-硼酸频哪醇酯 (0.118g, 0.382mmol), Na_2CO_3 (0.070g, 0.665mmol) 和 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0.027g, 0.033mmol) 加入至1,2-二甲氧基乙烷 (2mL) / 水 (1mL), 并且通过微波照射在 120°C 加热10分钟, 之后冷却至室温。在完成反应后, 将反应混合物在减压下浓缩从而除去溶剂, 并将水添加至浓缩物, 之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化 (SiO_2 , 12g柱; 乙酸乙酯/己烷=20%至30%) 从而提供所需的式11-3的化合物 (0.040g, 26.9%), 为白色固体。

[0763] 步骤2: 合成4-(1-(4-(羟基氨基甲酰基)苄基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-6-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(化合物783)



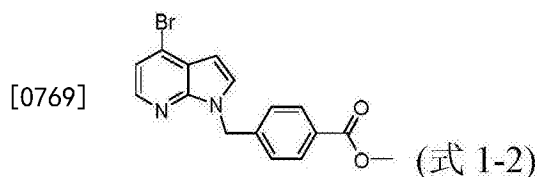
[0765] 在室温将步骤1中制备的式11-3的化合物 (0.050g, 0.112mmol), NH_2OH (0.039g,

0.559mmol), 氢氧化钾 (0.031g, 0.559mmol) 和 50 重量% 羟胺水溶液 (0.144mL, 2.234mmol) 溶解在甲醇 (30mL) 中, 并将溶液在同一温度搅拌 3 小时。然后, 将反应混合物在减压下浓缩从而除去溶剂, 并将碳酸氢钠 (20mL) 和水 (10mL) 加入至浓缩物, 之后搅拌。然后, 将沉淀的固体过滤, 用水洗涤, 并干燥从而提供所需的化合物 783 (0.010g, 20.0%), 为白色固体。

[0766] ^1H NMR (400MHz, MeOD- d_4) δ 8.80 (s, 1H), 7.71 (d, 1H, $J=7.8\text{Hz}$), 7.47-7.44 (m, 2H), 7.24 (d, 2H, $J=8.0\text{Hz}$), 6.71 (s, 1H), 6.44-6.38 (m, 1H), 5.53 (s, 2H), 4.11-4.07 (m, 2H), 3.66 (m, 2H), 2.62 (m, 2H), 1.51 (s, 9H); MS (ESI) m/z 449.1 (M^+H)

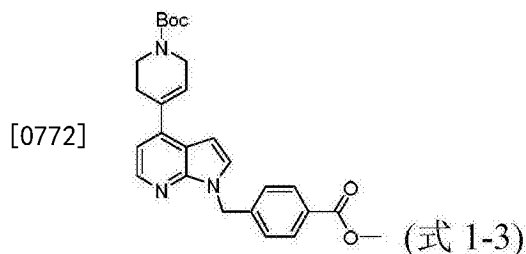
[0767] 实施例 61: 合成化合物 784

[0768] 步骤 1: 合成 4-((4-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基) 甲基) 苯甲酸甲酯 (式 1-2)



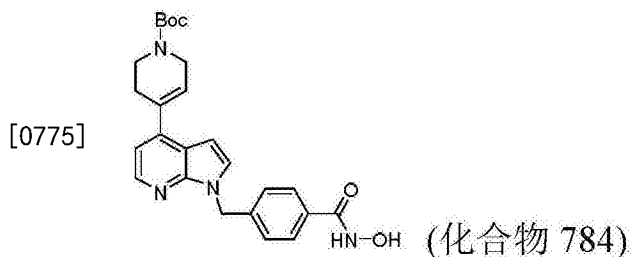
[0770] 在室温将 4-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (10.000g, 50.751mmol), 4-(溴甲基) 苯甲酸甲酯 (12.788g, 55.826mmol) 和氢氧化钾 (3.417g, 60.901mmol) 溶解在 N,N-二甲基甲酰胺 (150mL) 中, 并将溶液在同一温度搅拌 12 小时。然后, 将反应混合物在减压下浓缩从而除去溶剂, 并将水添加至浓缩物, 之后用二氯甲烷萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 过滤, 然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化 (SiO_2 , 40g 柱; 二氯甲烷/己烷=30%至50%) 从而提供将式 1-2 的化合物 (11.000g, 62.8%), 为白色固体。

[0771] 步骤 2: 合成 4-(1-(4-(甲氧基羰基) 苄基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯 (式 1-3)



[0773] 将步骤 1 中制备的式 1-2 的化合物 (10.500g, 30.418mmol), 3,6-二氢-2H-吡啶-1-叔丁氧基羰基-4-硼酸频哪醇酯 (10.816g, 34.981mmol), 碳酸钠 (6.448g, 60.836mmol) 和 Pd(dppf) Cl_2 (2.484g, 3.042mmol) 加入至 1,2-二甲氧基乙烷 (50mL) / 水 (25mL), 并且通过微波照射在 120 $^\circ\text{C}$ 加热 20 分钟, 之后冷却至室温。在完成反应后, 将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 过滤, 然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化 (SiO_2 , 12g 柱; 乙酸乙酯/己烷=10%至20%) 从而提供所需的式 1-3 的化合物 (11.000g, 80.8%), 为黄色油状物。

[0774] 步骤 3: 合成 4-(1-(4-(羟基氨基甲酰基) 苄基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-4-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯 (化合物 784)

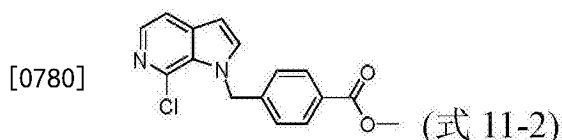


[0776] 在室温将步骤2中制备的式1-3的化合物 (0.150g, 0.335mmol), 氢氧化钾 (0.094g, 1.676mmol) 和50重量%羟胺水溶液 (0.465g, 6.703mmol) 溶解在甲醇 (30mL) 中, 并将溶液在同一温度搅拌3小时。然后, 将反应混合物在减压下浓缩从而除去溶剂, 并将碳酸氢钠 (20mL) 和水 (10mL) 加入至浓缩物, 之后搅拌。将沉淀的固体过滤, 用水洗涤, 并干燥从而提供所需的化合物784 (0.140g, 93.1%), 为白色固体。

[0777] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.23 (d, 1H, J=5.0Hz), 7.66-7.64 (m, 3H), 7.20 (d, 2H, J=8.1Hz), 7.05 (d, 1H, J=5.0Hz), 6.71 (d, 1H, J=3.6Hz), 6.38 (m, 1H), 5.50 (s, 2H), 4.09 (m, 2H), 3.59 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 1.45 (s, 9H); MS (ESI) m/z 449.1 (M^+H)

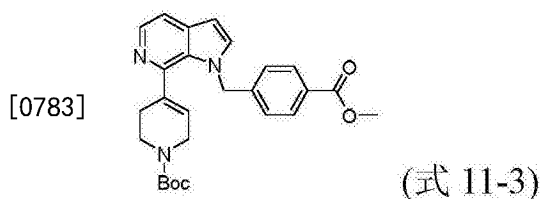
[0778] 实施例62: 合成化合物785

[0779] 步骤1: 合成4-((7-溴-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯 (式11-2)



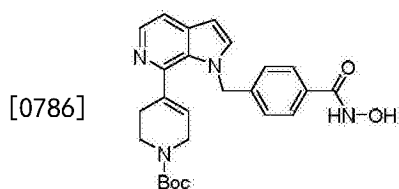
[0781] 在室温将式11-1的化合物 (7-溴-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶) (0.300g, 1.523mmol), 4-(溴甲基)苯甲酸甲酯 (0.384g, 1.675mmol) 和氢氧化钾 (0.103g, 1.827mmol) 溶解在N,N-二甲基甲酰胺 (10mL) 中, 并将溶液在同一温度搅拌12小时。然后, 将反应混合物在减压下浓缩从而除去溶剂, 并将水 (10mL) 加入至浓缩物, 之后搅拌。将沉淀的固体过滤, 用水洗涤, 并干燥从而提供所需的式11-2的化合物 (0.432g, 82.2%), 为黄色固体。

[0782] 步骤2: 合成4-(1-(4-(甲氧基羰基)苄基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯 (式11-3)



[0784] 将步骤1中制备的式11-2的化合物 (0.100g, 0.290mmol), 3,6-二氢-2H-吡啶-1-叔丁氧基羰基-4-硼酸频哪醇酯 (0.103g, 0.333mmol), 碳酸钠 (0.061g, 0.579mmol) 和Pd(dppf)Cl₂ (0.024g, 0.029mmol) 加入至1,2-二甲氧基乙烷 (2mL) / 水 (1mL), 并且通过微波照射在120℃加热10分钟, 之后冷却至室温。在完成反应后, 加入至浓缩物, 之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化 (SiO₂, 12g柱; 乙酸乙酯/己烷=20%至30%) 从而提供所需的式11-3的化合物 (0.070g, 54.0%), 为褐色油状物。

[0785] 步骤3: 合成4-(1-(4-(羟基氨基甲酰基)苄基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-7-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯 (化合物785)



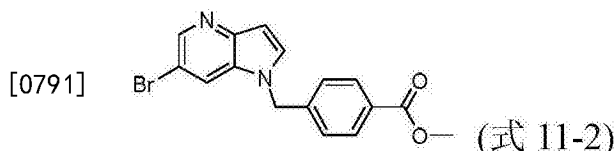
(化合物 785)

[0787] 在室温将步骤2中制备的式11-3的化合物 (0.070g, 0.156mmol), NH_2OH (0.054g, 0.782mmol), 氢氧化钾 (0.044g, 0.782mmol) 和50重量%羟胺水溶液溶液在水中 (0.201mL, 3.128mmol) 溶解在甲醇 (5mL) 中, 并将溶液在同一温度搅拌3小时。然后, 将反应混合物在减压下浓缩从而除去溶剂, 并将碳酸氢钠 (20mL) 和水 (10mL) 加入至浓缩物, 之后搅拌。将沉淀的固体过滤并干燥从而提供所需的化合物785 (0.067g, 95.5%), 为褐色固体。

[0788] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.08 (d, 1H, $J=5.3\text{Hz}$), 7.81 (d, 1H, $J=3.0\text{Hz}$), 7.58 (d, 2H, $J=8.2\text{Hz}$), 7.51 (d, 1H, $J=5.3\text{Hz}$), 6.67 (d, 1H, $J=3.0\text{Hz}$), 6.65 (m, 2H), 5.57 (m, 3H), 4.01 (m, 2H), 3.34 (m, 2H), 2.51 (m, 2H), 1.49 (s, 9H); MS (ESI) m/z 449.2 (M^+H)

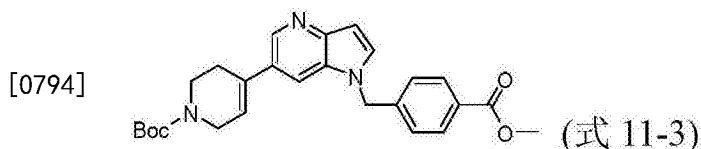
[0789] 实施例63: 合成化合物786

[0790] 步骤1: 合成4-((6-溴-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(式11-2)



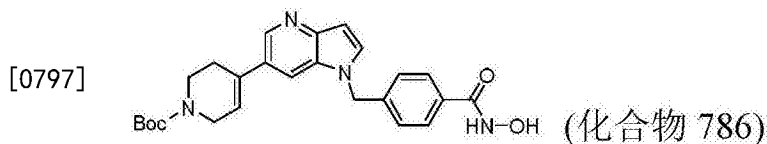
[0792] 在室温将式11-1的化合物 (6-溴-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶) (0.300g, 1.523mmol), 4-(溴甲基)苯甲酸甲酯 (0.384g, 1.675mmol) 和氢氧化钾 (0.103g, 1.827mmol) 溶解在N,N-二甲基甲酰胺 (10mL) 中, 并将溶液在同一温度搅拌12小时。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 过滤, 然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化 (SiO_2 , 12g柱; 乙酸乙酯/己烷=20%至30%) 从而提供所需的化合物 (0.300g, 57.1%), 为黄色油状物。

[0793] 步骤2: 合成4-(1-(4-(甲氧基羰基)苄基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(式11-3)



[0795] 将步骤1中制备的式11-2的化合物 (0.100g, 0.290mmol), 3,6-二氢-2H-吡啶-1-叔丁氧基羰基-4-硼酸频哪醇酯 (0.103g, 0.333mmol), 碳酸钠 (0.061g, 0.579mmol) 和Pd(dppf) Cl_2 (0.024g, 0.029mmol) 加入至1,2-二甲氧基乙烷 (2mL)/水 (1mL), 并且通过微波照射在120 $^\circ\text{C}$ 加热10分钟, 之后冷却至室温。在完成反应后, 将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化 (SiO_2 , 12g柱; 乙酸乙酯/己烷=20%至30%) 从而提供所需的式11-3的化合物 (0.050g, 38.6%), 为褐色油状物。

[0796] 步骤3: 合成4-(1-(4-(羟基氨基甲酰基)苄基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(化合物786)

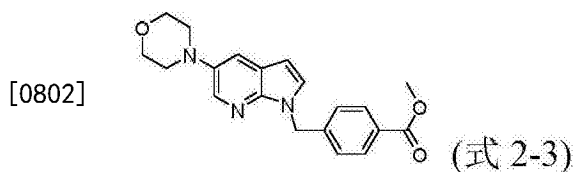


[0798] 在室温将步骤2中制备的式11-3的化合物 (0.050g, 0.112mmol), NH_2OH (0.039g, 0.559mmol), 氢氧化钾 (0.031g, 0.559mmol) 和50重量%羟胺水溶液 (0.144mL, 2.234mmol) 溶解在甲醇 (5mL) 中, 并将溶液在同一温度搅拌3小时。然后, 将反应混合物在减压下浓缩从而除去溶剂, 并将碳酸氢钠 (20mL) 和水 (10mL) 加入至浓缩物, 之后搅拌。将沉淀的固体过滤并干燥从而提供所需的化合物786 (0.019g, 37.9%), 为白色固体。

[0799] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.47 (d, 1H, $J=1.8\text{Hz}$), 7.95 (s, 1H), 7.79 (d, 1H, $J=3.2\text{Hz}$), 7.68 (d, 2H, $J=8.1\text{Hz}$), 7.24 (d, 2H, $J=7.2\text{Hz}$), 6.60 (d, 1H, $J=3.2\text{Hz}$), 6.19 (m, 1H), 5.50 (s, 2H), 4.02 (m, 2H), 3.58-3.55 (m, 2H), 2.53 (m, 2H), 1.43 (s, 9H); MS (ESI) m/z 449.1 (M^+H)。

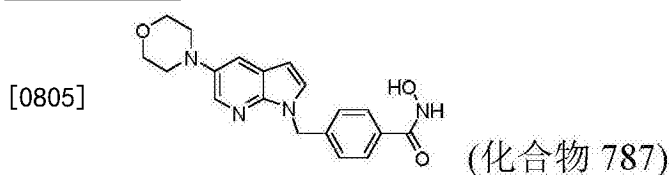
[0800] 实施例64: 合成化合物787

[0801] 步骤1: 合成4-((5-吗啉代-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(式2-3)



[0803] 在120℃将式2-2的化合物 (4-((5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸酯) (1.000g, 2.897mmol), 吗啉 (0.304mL, 3.476mmol), 二(三叔丁基膦)钼(0) (0.148g, 0.290mmol) 和叔丁醇钠 (0.334g, 3.476mmol) 溶解在甲苯 (30mL) 中, 并将溶液在同一温度搅拌2小时, 之后冷却至室温。在完成反应后, 将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 过滤, 然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化 (SiO_2 , 12g柱; 乙酸乙酯/己烷=20%至30%) 从而提供所需的式2-3的化合物 (0.260g, 25.5%), 为白色固体。

[0804] 步骤2: 合成N-羟基-4-((5-吗啉代-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酰胺(化合物787)



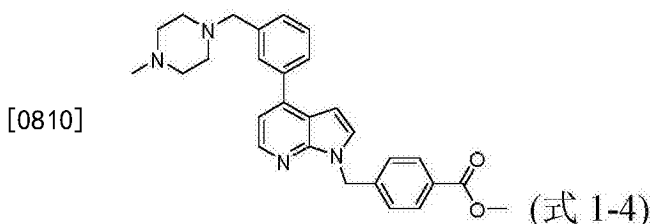
[0806] 在室温将步骤1中制备的式2-3的化合物 (0.200g, 0.569mmol), NH_2OH (0.198g, 2.846mmol), 氢氧化钾 (0.160g, 2.846mmol) 和50重量%羟胺水溶液 (0.732mL, 11.383mmol) 溶解在甲醇 (20mL) 中, 并将溶液在同一温度搅拌3小时。然后, 将反应混合物在减压下浓缩从而除去溶剂, 并将碳酸氢钠 (20mL) 和水 (10mL) 加入至浓缩物, 之后搅拌。将沉淀的固体过滤, 用己烷洗涤, 并干燥从而提供所需的化合物787 (0.162g, 80.8%), 为淡褐色固体。

[0807] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.11 (d, 1H, $J=2.6\text{Hz}$), 7.66 (d, 2H, $J=8.2\text{Hz}$), 7.57 (d, 1H, $J=3.4\text{Hz}$), 7.53 (d, 1H, $J=2.6\text{Hz}$), 7.22 (d, 2H, $J=8.2\text{Hz}$), 6.40 (d, 1H, $J=3.4\text{Hz}$), 5.46

(s, 2H), 3.77 (t, 4H, J=4.5Hz), 3.07 (t, 4H, J=4.7Hz); MS (ESI) m/z 353.2 (M⁺+H)。

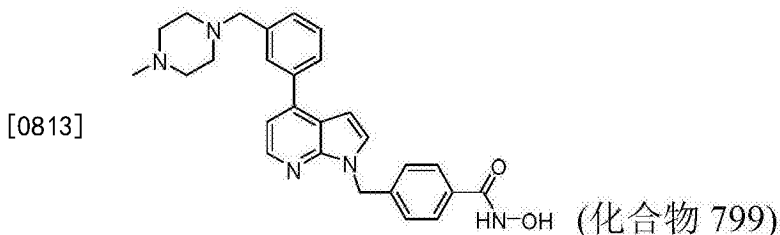
[0808] 实施例65:合成化合物799

[0809] 步骤1:合成4-((4-(3-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(式1-4)



[0811] 在室温将式1-3的化合物(4-((4-(3-甲酰基苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯)(0.1g, 0.27mmol), N-甲基哌嗪(0.032g, 0.324mmol)和乙酸(0.0016g, 0.027mmol)溶解在四氢呋喃(2ml)中,并将溶液在同一温度搅拌2小时。向所述反应混合物加入氰基硼氢化钠(0.021g, 0.324mmol),之后在同一温度搅拌14小时。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(SiO₂, 80g柱;乙酸乙酯/己烷=0%至30%)从而提供所需的式1-4的化合物(0.053g, 43.2%),为白色固体。

[0812] 步骤2:合成N-羟基-4-((4-(3-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酰胺(化合物799)

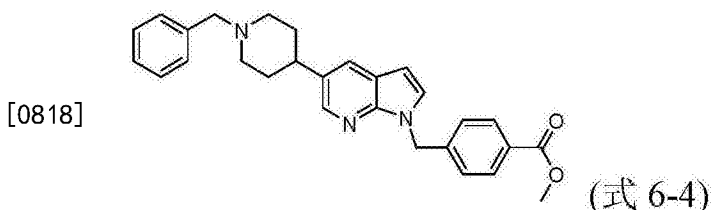


[0814] 在室温将步骤1中制备的式1-4的化合物(0.03g, 0.066mmol), 50重量%羟胺水溶液(0.081mL, 1.32mmol)和氢氧化钾(0.037g, 0.66mmol)溶解在甲醇(1mL)/四氢呋喃(1mL)中,并将溶液在同一温度搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩从而除去溶剂,由此获得所需的化合物799(0.014g, 46.6%),为淡黄色固体。

[0815] MS (ESI) m/z 456.17 (M⁺+1)。

[0816] 实施例66:合成化合物804

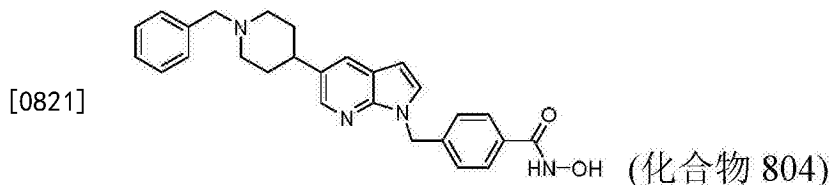
[0817] 步骤1:合成4-((5-(1-苄基哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(式6-4)



[0819] 在室温将式1-4的化合物(4-((5-(1-苄基哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯)(0.100g, 0.286mmol), 苄基溴(0.037mL, 0.315mmol)和Cs₂CO₃(0.112g, 0.343mmol)溶解在乙腈(10mL)中,并将溶液在同一温度搅拌12小时。然后,将水添

加至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(SiO_2 , 12g柱;乙酸乙酯/己烷=20%至30%)从而提供所需的式6-4的化合物(0.019g, 15.2%),为无色油状物。

[0820] 步骤2:合成4-((5-(1-苄基哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)-N-羟基苯甲酰胺(化合物804)

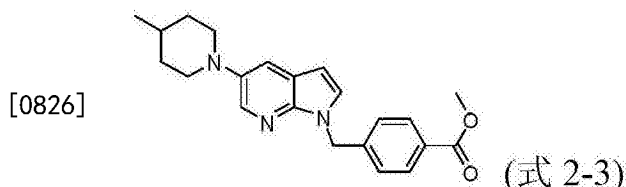


[0822] 在室温将步骤1中制备的式6-4的化合物(0.020g, 0.046mmol), NH_2OH (0.016g, 0.228mmol), 氢氧化钾(0.013g, 0.228mmol)和50重量%羟胺水溶液(0.058mL, 0.910mmol)溶解在甲醇(30mL)中,并将溶液在同一温度搅拌3小时。然后,将反应混合物在减压下浓缩从而除去溶剂,并将碳酸氢钠(20mL)和水(10mL)加入至浓缩物,之后搅拌。将沉淀的固体过滤,用水洗涤,并干燥从而提供所需的化合物804(0.006g, 28.4%),为白色固体。

[0823] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.14 (d, 1H, $J=1.8\text{Hz}$), 7.91 (d, 1H, $J=1.9\text{Hz}$), 7.68 (d, 2H, $J=8.1\text{Hz}$), 7.40-7.28 (m, 6H), 7.20 (d, 2H, $J=8.2\text{Hz}$), 6.52 (d, 1H, $J=3.5\text{Hz}$), 5.53 (s, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.09-3.06 (m, 2H), 2.73-2.67 (m, 1H), 2.25-2.18 (m, 2H), 1.89-1.87 (m, 4H); MS (ESI) m/z 441.1 (M^+H)。

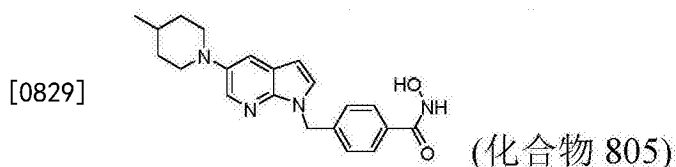
[0824] 实施例67:合成化合物805

[0825] 步骤1:合成4-((5-(4-甲基哌啶-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(式2-3)



[0827] 在 120°C 将式2-2的化合物(0.500g, 1.448mmol), 4-甲基哌啶(0.205mL, 1.738mmol), 二(三叔丁基膦)钯(0)(0.074g, 0.145mmol)和叔丁醇钠(0.167g, 1.738mmol)溶解在甲苯(30mL)中,并将溶液在同一温度搅拌2小时,之后冷却至室温。在完成反应后,将水添加至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(SiO_2 , 12g柱;乙酸乙酯/己烷=20%至30%)从而提供所需的式2-3的化合物(0.080g, 15.2%),为白色固体。

[0828] 步骤2:合成N-羟基-4-((5-(4-甲基哌啶-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酰胺(化合物805)



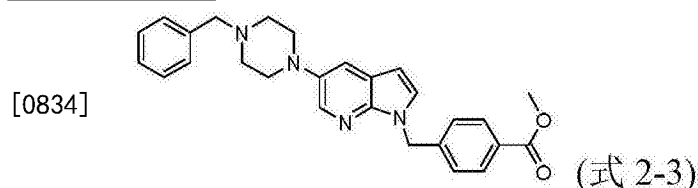
[0830] 在室温将步骤1中制备的式2-3的化合物(0.080g, 0.220mmol)溶解在甲醇(30mL)中,并向其加入氢氧化钾(0.062g, 1.101mmol)和50重量%羟胺水溶液(0.283mL,

4.402mmol),之后在同一温度搅拌3小时。然后,将反应混合物在减压下浓缩从而除去溶剂,并将碳酸氢钠(20mL)和水(10mL)加入至浓缩物,之后搅拌。将沉淀的固体过滤并干燥从而提供所需的化合物805(0.018g,22.4%),为白色固体。

[0831] ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 8.08(d,1H,J=2.5Hz),7.66(d,2H,J=8.2Hz),7.53(d,1H,J=3.4Hz),7.51(d,1H,J=2.6Hz),7.23(d,2H,J=8.2Hz),6.38(d,1H,J=3.4Hz),5.45(s,2H),3.50-3.47(m,2H),2.67-2.61(m,2H),1.73-1.70(m,2H),1.36-1.30(m,1H),1.78(m,2H),0.96(d,3H,J=6.4Hz);MS(ESI)m/z 365.1(M^+ +H)。

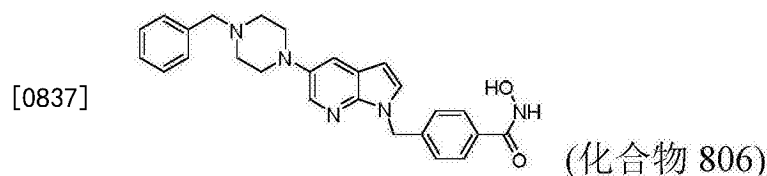
[0832] 实施例68:合成化合物806

[0833] 步骤1:合成4-((5-(4-苄基哌嗪-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(式2-3)



[0835] 在120℃将式2-2的化合物(0.500g,1.448mmol),1-苄基哌嗪(0.297mL,1.738mmol),二(三叔丁基膦)钯(0)(0.074g,0.145mmol)和叔丁醇钠(0.167g,1.738mmol)溶解在甲苯(30mL)中,并将溶液在同一温度搅拌2小时,之后冷却至室温。在完成反应后,将水添加至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(SiO_2 ,12g柱;乙酸乙酯/己烷=20%至30%)从而提供所需的式2-3的化合物(0.089g,13.9%),为白色固体。

[0836] 步骤2:合成4-((5-(4-苄基哌嗪-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)-N-羟基苯甲酰胺(化合物806)

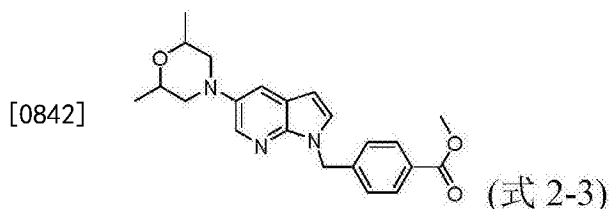


[0838] 在室温将步骤1中制备的式2-3的化合物(0.089g,0.202mmol)溶解在甲醇(30mL)中,并向其加入氢氧化钾(0.062g,1.101mmol)和50重量%羟胺水溶液(0.283mL,4.402mmol),之后在同一温度搅拌3小时。然后,将反应混合物在减压下浓缩从而除去溶剂,并将碳酸氢钠(20mL)和水(10mL)加入至浓缩物,之后搅拌。将沉淀的固体过滤并干燥从而提供所需的化合物806(0.049g,54.9%),为白色固体。

[0839] ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 8.10(d,1H,J=2.5Hz),7.64(d,2H,J=8.2Hz),7.53(d,1H,J=3.4Hz),7.50(d,1H,J=2.6Hz),7.35(d,4H,J=4.4Hz),7.29-7.26(m,1H),7.17(d,2H,J=8.2Hz),6.37(d,1H,J=6.4Hz),5.42(s,2H),3.54(s,2H),3.09(t,4H,J=4.2Hz),2.55(t,4H,J=4.4Hz);MS(ESI)m/z 442.2(M^+ +H)。

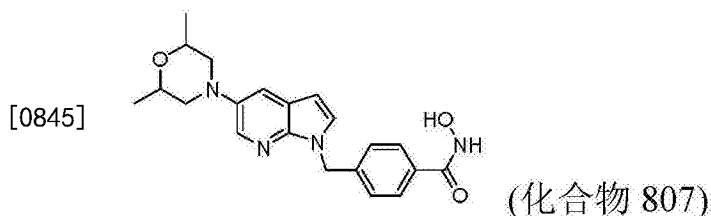
[0840] 实施例69:合成化合物807

[0841] 步骤1:合成4-((5-(2,6-二甲基吗啉代)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(式2-3)



[0843] 在120℃将式2-2的化合物(0.500g, 1.448mmol), 2,6-二甲基咪啉(0.213mL, 1.738mmol), 二(三叔丁基膦)钼(0)(0.074g, 0.145mmol)和叔丁醇钠(0.167g, 1.738mmol)溶解在甲苯(30mL)中, 并将溶液在同一温度搅拌2小时, 然后冷却至室温。在完成反应后, 将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 过滤, 然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(SiO₂, 12g柱; 乙酸乙酯/己烷=20%至30%)从而提供将式2-3的化合物(0.050g, 9.1%), 为白色固体。

[0844] 步骤2: 合成4-(5-(2,6-二甲基咪啉代)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基-N-羟基苯甲酰胺(化合物807)

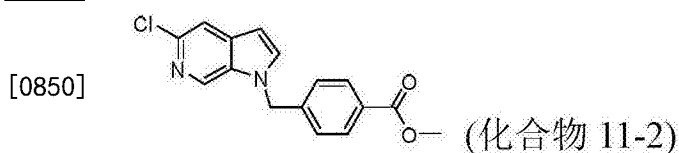


[0846] 在室温将式2-3的化合物(0.05g, 0.13mmol)溶解在甲醇(30mL)中, 并将溶液在同一温度搅拌3小时。然后, 将反应溶液在减压下浓缩从而除去溶剂, 并将碳酸氢钠(20mL)和水(10mL)加入至浓缩物, 之后搅拌。将沉淀的固体过滤并干燥从而产生所需的化合物807(0.031g, 61.8%), 为灰色固体。

[0847] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.11 (s, 1H), 7.65 (d, 2H, J=7.8Hz), 7.55-7.51 (m, 2H), 7.21 (d, 2H, J=7.7Hz), 6.39 (d, 1H, J=2.8Hz), 5.45 (s, 2H), 3.76 (m, 2H), 3.47 (m, 2H), 2.29 (t, 2H, J=11.1Hz), 1.15 (d, 6H, J=6.0Hz); MS (ESI) m/z 379.1 (M⁺-H)

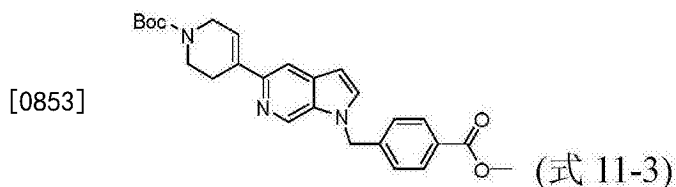
[0848] 实施例70: 合成化合物808

[0849] 步骤1: 合成4-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)甲基苯甲酸甲酯(化合物11-2)



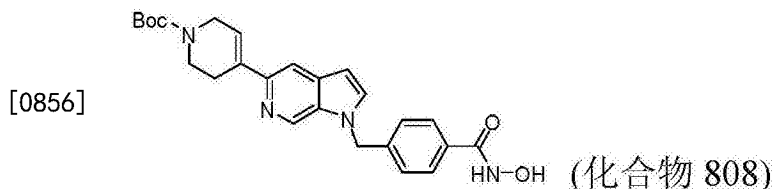
[0851] 在室温将式11-1的化合物(5-氯-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶)(0.300g, 1.966mmol), 4-(溴甲基)苯甲酸甲酯(0.495g, 2.163mmol)和氢氧化钾(0.132g, 2.359mmol)溶解在N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中, 并将溶液在同一温度搅拌12小时。然后, 将反应混合物在减压下浓缩从而除去溶剂, 并将水(20mL)加入至浓缩物, 之后搅拌。将沉淀的固体过滤, 用水洗涤, 并干燥从而提供所需的式11-2的化合物(0.488g, 82.7%), 为黄色固体。

[0852] 步骤2: 合成4-(1-(4-(甲氧基羰基)苄基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(式11-3)



[0854] 将步骤1中制备的式11-2的化合物 (0.100g, 0.333mmol), 3,6-二氢-2H-吡啶-1-叔丁氧基羰基-4-硼酸频哪醇酯 (0.118g, 0.382mmol), 碳酸钠 (0.070g, 0.665mmol) 和 Pd(dppf)Cl₂ (0.027g, 0.033mmol) 加入至 1,2-二甲氧基乙烷 (2mL) / 水 (1mL), 并且通过微波照射在 120℃ 加热 10 分钟, 之后冷却至室温。在完成反应后, 将反应混合物在减压下浓缩从而除去溶剂, 并将水添加至浓缩物, 之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化 (SiO₂, 12g 柱; 乙酸乙酯/己烷 = 20% 至 30%) 从而提供所需的式 11-3 的化合物 (0.010g, 6.7%), 为无色油状物。

[0855] 步骤3: 合成 4-(1-(4-(羟基氨基甲酰基)苄基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯 (化合物 808)

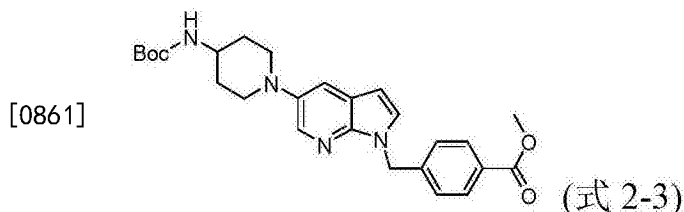


[0857] 在室温将步骤2中制备的式 11-3 的化合物 (0.020g, 0.045mmol), 氢氧化钾 (0.013g, 0.223mmol) 和 50 重量% 羟胺水溶液 (0.057mL, 0.894mmol) 溶解在甲醇 (30mL) 中, 并将溶液在同一温度搅拌 3 小时。然后, 将反应混合物在减压下浓缩从而除去溶剂, 并将碳酸氢钠 (20mL) 和水 (10mL) 加入至浓缩物, 之后搅拌。将沉淀的固体过滤, 用水洗涤, 并干燥从而提供所需的化合物 808 (0.001g, 6.0%), 为橙色固体。

[0858] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.57 (s, 1H), 7.75-7.55 (m, 4H), 7.25 (m, 2H), 6.62 (m, 2H), 6.41 (m, 1H), 5.59 (s, 2H), 4.12 (m, 2H), 3.68 (m, 2H), 2.66 (m, 2H), 1.54 (s, 9H); MS (ESI) m/z 449.1 (M⁺H)。

[0859] 实施例 71: 合成化合物 809

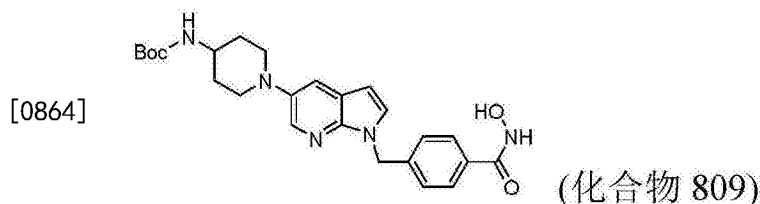
[0860] 步骤 1: 合成 4-((5-(4-((叔丁氧基羰基)氨基)哌啶-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯 (式 2-3)



[0862] 在 120℃ 将式 2-2 的化合物 (0.500g, 1.448mmol), 哌啶-4-基氨基甲酸叔丁酯 (0.348g, 1.738mmol), 二(三叔丁基膦)钯 (0) (0.074g, 0.145mmol) 和叔丁醇钠 (0.167g, 1.738mmol) 溶解在甲苯 (30mL) 中, 并将溶液在同一温度搅拌 2 小时, 然后冷却至室温。在完成反应后, 将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 过滤, 然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化 (SiO₂, 12g

柱;乙酸乙酯/己烷=20%至30%)从而提供所需的式2-3的化合物(0.054g,8.0%),为白色固体。

[0863] 步骤2:合成(1-(1-(4-(羟基氨基甲酰基)苄基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(化合物809)

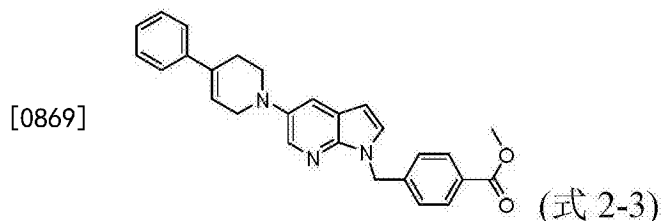


[0865] 在室温将步骤1中制备的式2-3的化合物(0.054g,0.12mmol)溶解在甲醇(30mL)中,并向其加入氢氧化钾(0.013g,0.223mmol)和50重量%羟胺水溶液(0.057mL,0.894mmol),之后在同一温度搅拌3小时。然后,将反应溶液在减压下浓缩从而除去溶剂,并将碳酸氢钠(20mL)和水(10mL)加入至浓缩物,之后搅拌。将沉淀的固体过滤并干燥从而产生所需的化合物809(0.014g,25.9%),为灰色固体。

[0866] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.09 (d, 1H, $J=2.3\text{Hz}$), 7.64 (d, 2H, $J=8.1\text{Hz}$), 7.52-7.51 (m, 2H), 7.13 (d, 2H, $J=8.1\text{Hz}$), 6.89 (d, 1H, $J=7.6\text{Hz}$), 5.40 (s, 2H), 3.48-3.45 (m, 2H), 2.74-2.68 (m, 2H), 1.84-1.81 (m, 2H), 1.60-1.51 (m, 2H), 1.40 (s, 9H); MS (ESI) m/z 464.1 ($M^+-\text{H}$)。

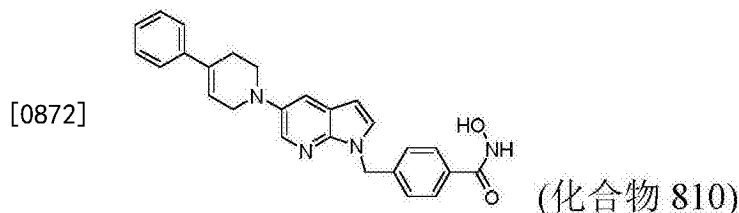
[0867] 实施例72:合成化合物810

[0868] 步骤1:合成4-((5-(4-苄基-5,6-二氢吡啶-1(2H)-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(式2-3)



[0870] 在120℃将式2-2的化合物(0.500g,1.448mmol),4-苄基-1,2,3,6-四氢吡啶(0.340g,1.738mmol),二(三叔丁基膦)钼(0)(0.074g,0.145mmol)和叔丁醇钠(0.167g,1.738mmol)溶解在甲苯(30mL)中,并将溶液在同一温度搅拌2小时,然后冷却至室温。在完成反应后,将水添加至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(SiO_2 ,12g柱;乙酸乙酯/己烷=20%至30%)从而提供所需的式2-3的化合物(0.023g,3.7%),为白色固体。

[0871] 步骤2:合成N-羟基-4-((5-(4-苄基-5,6-二氢吡啶-1(2H)-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酰胺(化合物810)

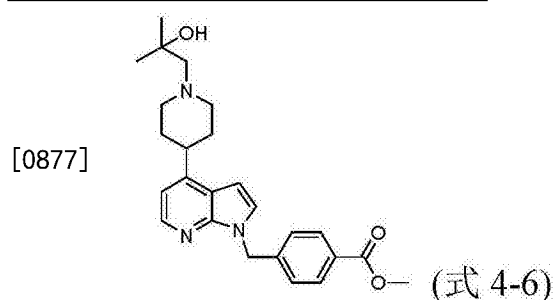


[0873] 在室温将步骤1中制备的式2-3的化合物(0.023g, 0.054mmol)溶解在甲醇(30mL)中,并向其加入氢氧化钾(0.013g, 0.223mmol)和50重量%羟胺水溶液(0.057mL, 0.894mmol),之后在同一温度搅拌3小时。然后,将反应混合物在减压下浓缩从而除去溶剂,并将碳酸氢钠(20mL)和水(10mL)加入至浓缩物,之后搅拌。将沉淀的固体过滤并干燥从而提供所需的化合物810(0.002g, 8.7%),为灰色固体。

[0874] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.20 (d, 1H, $J=2.4\text{Hz}$), 7.64 (d, 2H, $J=7.9\text{Hz}$), 7.59 (d, 1H, $J=2.5\text{Hz}$), 7.54 (d, 1H, $J=3.3\text{Hz}$), 7.51 (d, 2H, $J=8.3\text{Hz}$), 7.32 (t, 2H, $J=7.3\text{Hz}$), 7.27 (m, 1H), 7.14 (d, 2H, $J=8.0\text{Hz}$), 6.39 (d, 1H, $J=3.4\text{Hz}$), 6.32 (m, 1H), 3.45 (m, 2H), 2.67 (m, 2H), 1.25 (m, 2H); MS (ESI) m/z 423.1 (M^+-H)。

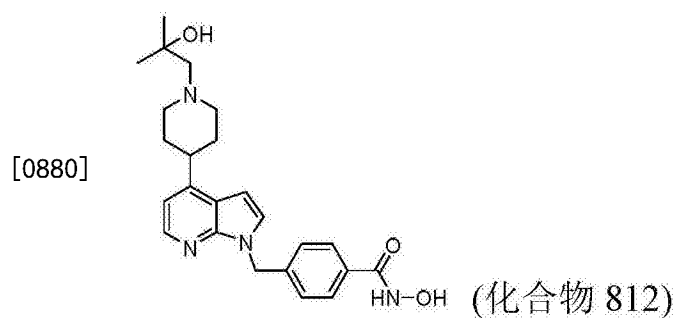
[0875] 实施例73:合成化合物812

[0876] 步骤1:合成4-((4-(1-(2-羟基-2-甲基丙基)哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(式4-6)



[0878] 在室温将式4-3的化合物(4-((4-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯)(0.400g, 0.953mmol)溶解在甲醇(50mL)中,并向其缓慢加入Pd/C(30mg),并且将氢气球置于溶液之上,之后在同一温度搅拌12小时。将反应混合物在减压下浓缩从而除去溶剂,并将浓缩物通过柱色谱法纯化(SiO_2 , 12g柱;甲醇/二氯甲烷=5%至10%)从而提供所需的式4-6的化合物(0.310g, 77.1%),为黄色油状物。

[0879] 步骤2:合成N-羟基-4-((4-(1-(2-羟基-2-甲基丙基)哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酰胺(化合物812)



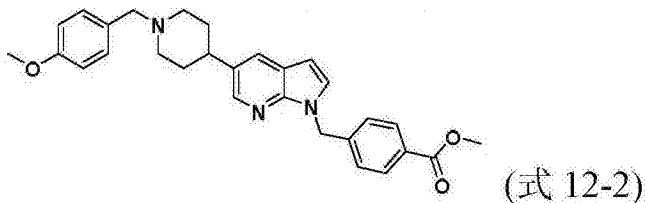
[0881] 在室温将步骤1中制备的式4-6的化合物(0.310g, 0.735mmol)溶解在(10mL)中。向所述溶液加入氢氧化钾(0.206g, 3.677mmol)和50重量%羟胺水溶液(0.945mL, 14.708mmol),之后在同一温度搅拌3小时。然后,将反应混合物在减压下浓缩从而除去溶剂,并将碳酸氢钠(20mL)和水(10mL)加入至浓缩物,之后搅拌。将沉淀的固体过滤,用水洗涤,并干燥从而提供所需的化合物812(0.210g, 67.6%),为白色固体。

[0882] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.18 (d, 1H, $J=4.9\text{Hz}$), 7.64 (d, 2H, $J=8.2\text{Hz}$), 7.58 (d, 1H, $J=3.6\text{Hz}$), 7.19 (d, 2H, $J=8.2\text{Hz}$), 6.98 (d, 1H, $J=4.9\text{Hz}$), 6.61 (d, 1H, $J=3.6\text{Hz}$), 5.46

(s, 2H), 4.10 (s, 1H), 3.09–3.06 (m, 2H), 2.92–2.86 (m, 1H), 2.32–2.29 (m, 2H), 2.25 (s, 2H), 1.88–1.75 (m, 4H), 1.11 (s, 6H); MS (ESI) m/z 423.3 ($M^+ + H$)。

[0883] 实施例74:合成化合物830

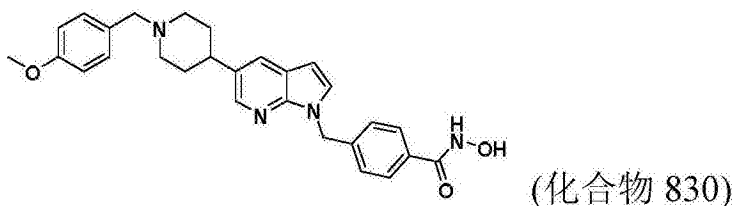
[0884] 步骤1:合成4-((5-(1-(4-甲氧基苄基)哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(式12-2)



[0885]

[0886] 在室温将式6-3的化合物(4-((5-(哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯)(0.100g, 0.286mmol), 4-甲氧基苄基氯(0.067g, 0.429mmol)和碳酸铯(0.186g, 0.572mmol)溶解在乙腈(5mL)中,并将溶液在同一温度搅拌16小时。将水添加至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(SiO_2 , 4g柱;乙酸乙酯/己烷=0%至50%)从而提供所需的式12-2的化合物(0.049g, 36.5%),为无色液体。

[0887] 步骤2:合成N-羟基-4-((5-(1-(4-甲氧基苄基)哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酰胺(化合物830)



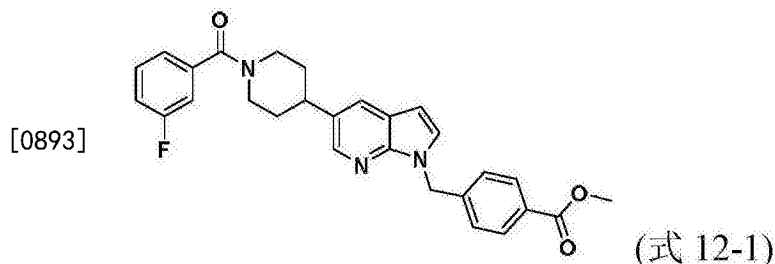
[0888]

[0889] 在室温将步骤1中制备的式12-2的化合物(0.049g, 0.104mmol), 羟胺(50.00重量%水溶液, 0.064mL, 1.044mmol)和氢氧化钾(0.059g, 1.044mmol)溶解在甲醇(1mL)/四氢呋喃(1mL)中,并将溶液在同一温度搅拌1小时。然后,将反应混合物在减压下浓缩从而除去溶剂,并将饱和碳酸氢钠水溶液(20mL)加入至浓缩物,之后搅拌。将沉淀的固体过滤并干燥从而提供所需的化合物830(0.039g, 79.4%),为白色固体。

[0890] 1H -NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.14 (d, 1H, $J=2.1$ Hz), 7.92 (d, 1H, $J=2.0$ Hz), 7.68 (d, 2H, $J=8.3$ Hz), 7.41 (d, 1H, $J=3.5$ Hz), 7.30 (d, 2H, $J=8.6$ Hz), 7.20 (d, 2H, $J=8.5$ Hz), 6.92 (d, 2H, $J=8.7$ Hz), 6.52 (d, 1H, $J=3.5$ Hz), 5.54 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.56 (s, 2H), 3.08 (d, 2H, $J=11.9$ Hz), 2.76–2.68 (m, 1H), 2.23–2.17 (m, 2H), 1.91–1.86 (m, 4H); MS (ESI) m/z 471.3 ($M^+ + 1$)。

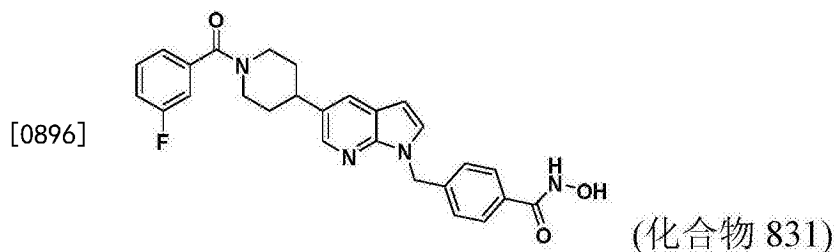
[0891] 实施例75:合成化合物831

[0892] 步骤1:合成4-((5-(1-(3-氟苯甲酰基)哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(式12-1)



[0894] 在室温将式6-3的化合物(4-((5-(哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯)(0.100g,0.286mmol),3-氟苯甲酰基氯(0.054g,0.343mmol)和三乙胺(0.080mL,0.572mmol)溶解在二氯甲烷(5mL)中,并将溶液在同一温度搅拌16小时。然后,将水添加至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(SiO₂,4g柱;乙酸乙酯/己烷=0%至50%)从而提供所需的式12-1的化合物(0.056g,41.5%),为无色液体。

[0895] 步骤2:合成4-((5-(1-(3-氟苯甲酰基)哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)-N-羟基苯甲酰胺(化合物831)

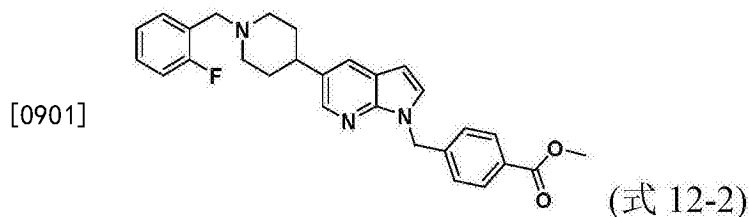


[0897] 在室温将步骤1中制备的式12-1的化合物(0.056g,0.119mmol),羟胺(50.00重量%水溶液,0.073mL,1.188mmol)和氢氧化钾(0.067g,1.188mmol)溶解在甲醇(1mL)/四氢呋喃(1mL)中,并将溶液在同一温度搅拌1小时。然后,将反应混合物在减压下浓缩从而除去溶剂,并将饱和碳酸氢钠水溶液(20mL)加入至浓缩物,之后搅拌。将沉淀的固体过滤并干燥从而提供所需的化合物831(0.039g,69.5%),为白色固体。

[0898] ¹H-NMR(400MHz,CD₃OD) δ 8.19(d,1H,J=1.9Hz),7.98(d,1H,J=2.0Hz),7.69(d,2H,J=8.2Hz),7.52(q,1H,J=4.5Hz),7.42(d,1H,J=3.6Hz),7.31(d,1H,J=7.7Hz),7.27(d,2H,J=8.9Hz),7.19(d,2H,J=8.1Hz),6.54(d,1H,J=3.5Hz),5.54(s,2H),3.85(d,2H,J=13.2Hz),3.04(d,2H,J=11.8Hz),2.12-1.97(m,2H),1.96-1.69(m,4H),1.35-1.31(m,1H);MS(ESI)m/z 473.2(M⁺+1)。

[0899] 实施例76:合成化合物839

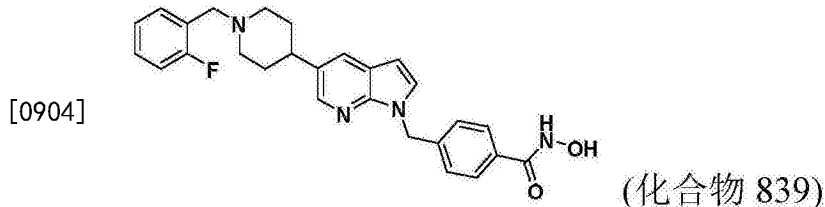
[0900] 步骤1:合成4-((5-(1-(2-氟苄基)哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(式12-2)



[0902] 在室温将式6-3的化合物(4-((5-(哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯)(0.100g,0.286mmol),2-氟苄基氯(0.050g,0.343mmol)和碳酸铯(0.186g,

0.572mmol) 溶解在乙腈 (5mL) 中, 并将溶液在同一温度搅拌1小时。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 过滤, 然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化 (SiO_2 , 4g柱; 乙酸乙酯/己烷=0%至50%) 从而提供所需的式2-2的化合物 (0.044g, 33.8%), 为无色液体。

[0903] 步骤2: 合成4-((5-(1-(2-氟苄基)哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)-N-羟基苯甲酰胺(化合物839)

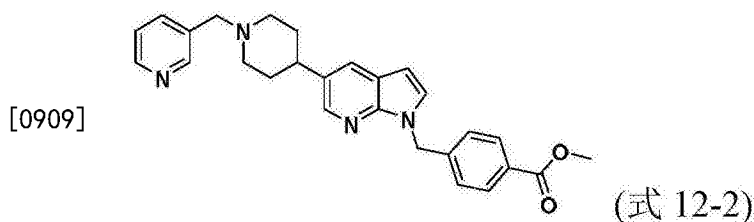


[0905] 在室温将步骤1中制备的式12-2的化合物 (0.044g, 0.096mmol), 羟胺 (50.00重量%水溶液, 0.059mL, 0.962mmol) 和氢氧化钾 (0.054g, 0.962mmol) 溶解在甲醇 (1mL) / 四氢呋喃 (1mL) 中, 并将溶液在同一温度搅拌1小时。然后, 将反应混合物在减压下浓缩从而除去溶剂, 并将饱和碳酸氢钠水溶液 (20mL) 加入至浓缩物, 之后搅拌。将沉淀的固体过滤并干燥从而提供所需的化合物839 (0.014g, 31.7%), 为白色固体。

[0906] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 8.19 (d, 1H, $J=2.0\text{Hz}$), 7.93 (d, 1H, $J=2.0\text{Hz}$), 7.71 (d, 2H, $J=8.3\text{Hz}$), 7.53-7.49 (m, 1H), 7.47 (d, 1H, $J=3.4\text{Hz}$), 7.40-7.35 (m, 1H), 7.26 (d, 2H, $J=8.2\text{Hz}$), 7.23-7.18 (m, 1H), 7.18-7.14 (m, 1H), 6.54 (d, 1H, $J=3.5\text{Hz}$), 5.56 (s, 2H), 3.71 (d, 2H, $J=1.2\text{Hz}$), 3.11 (d, 2H, $J=11.8\text{Hz}$), 2.74-2.70 (m, 1H), 2.32-2.25 (m, 2H), 1.93-1.87 (m, 4H); MS (ESI) m/z 459.2 (M^++1)。

[0907] 实施例77: 合成化合物840

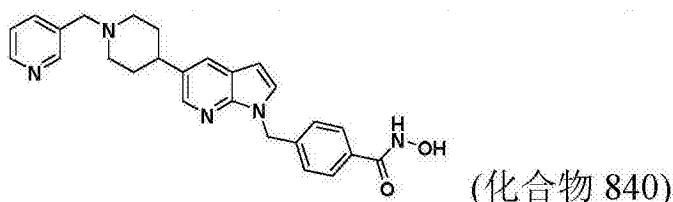
[0908] 步骤1: 合成4-((5-(1-(吡啶-3-基甲基)哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(式12-2)



[0910] 在室温将式6-3的化合物 (0.100g, 0.286mmol), 3-(氯甲基)吡啶 (0.055g, 0.429mmol) 和碳酸铯 (0.186g, 0.572mmol) 溶解在乙腈 (5mL) 中, 并将溶液在同一温度搅拌16小时。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 过滤, 然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化 (SiO_2 , 4g柱; 甲醇/二氯甲烷=0%至20%) 从而提供所需的式12-2的化合物 (0.044g, 34.9%), 为黄色液体。

[0911] 步骤2: 合成N-羟基-4-((5-(1-(吡啶-3-基甲基)哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酰胺(化合物840)

[0912]



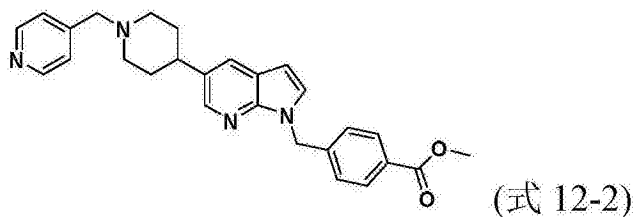
[0913] 在室温将步骤1中制备的式12-2的化合物(0.044g,0.100mmol),羟胺(50.00重量%水溶液,0.061mL,0.999mmol)和氢氧化钾(0.056g,0.999mmol)溶解在甲醇(1mL)/四氢呋喃(1mL)中,并将溶液在同一温度搅拌1小时。然后,将反应溶液在减压下浓缩从而除去溶剂,并将饱和碳酸氢钠水溶液(20mL)加入至浓缩物,之后搅拌。将沉淀的固体过滤并干燥从而提供所需的化合物840(0.030g,67.6%),为乳白色固体。

[0914] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 8.59 (s, 1H), 8.51 (d, 1H, $J=3.6\text{Hz}$), 8.20 (s, 1H), 7.94 (d, 2H, $J=1.6\text{Hz}$), 7.71 (d, 2H, $J=8.1\text{Hz}$), 7.50-7.47 (m, 2H), 7.30-7.26 (m, 2H), 6.55 (d, 1H, $J=3.4\text{Hz}$), 5.57 (s, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.07 (d, 2H, $J=11.2\text{Hz}$), 2.78-2.71 (m, 1H), 2.30-2.18 (m, 2H), 1.93-1.87 (m, 4H); MS (ESI) m/z 442.3 (M^+)

[0915] 实施例78:合成化合物841

[0916] 步骤1:合成4-((5-(1-(吡啶-4-基甲基)哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(式12-2)

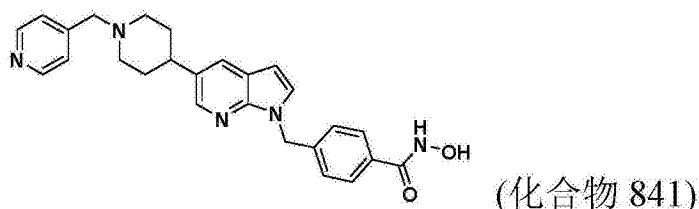
[0917]



[0918] 在室温将式6-3的化合物(4-((5-(哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯)(0.100g,0.286mmol),4-(氯甲基)吡啶(0.055g,0.429mmol)和碳酸铯(0.186g,0.572mmol)溶解在乙腈(5mL)中,并将溶液在同一温度搅拌16小时。然后,将水添加至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(SiO_2 ,4g柱;甲醇/二氯甲烷=0%至20%)从而提供所需的式12-2的化合物(0.044g,34.9%),为黄色液体。

[0919] 步骤2:合成N-羟基-4-((5-(1-(吡啶-4-基甲基)哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酰胺(化合物841)

[0920]

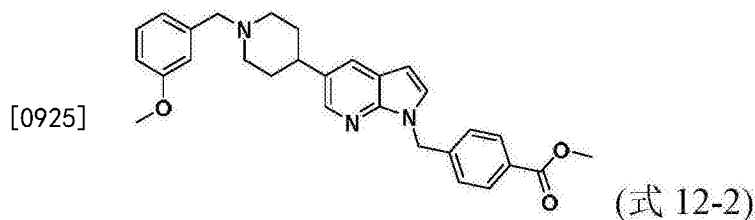


[0921] 在室温将步骤1中制备的式12-2的化合物(0.044g,0.100mmol),羟胺(50.00重量%水溶液,0.061mL,0.999mmol)和氢氧化钾(0.056g,0.999mmol)溶解在甲醇(1mL)/四氢呋喃(1mL)中,并将溶液在同一温度搅拌1小时。然后,将反应混合物在减压下浓缩从而除去溶剂,并将饱和碳酸氢钠水溶液(20mL)加入至浓缩物,之后搅拌。将沉淀的固体过滤并干燥从而产生所需的化合物841(0.024g,54.4%),为乳白色固体。

[0922] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 8.54 (d, 2H, $J=6.0\text{Hz}$), 8.19 (d, 1H, $J=2.0\text{Hz}$), 7.94 (d, 1H, $J=2.0\text{Hz}$), 7.70 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 7.52 (d, 2H, $J=6.0\text{Hz}$), 7.46 (d, 1H, $J=7.7\text{Hz}$), 7.26 (d, 2H, $J=8.3\text{Hz}$), 6.55 (d, 1H, $J=3.5\text{Hz}$), 5.57 (s, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.05 (d, 2H, $J=11.6\text{Hz}$), 2.79-2.71 (m, 1H), 2.31-2.24 (m, 2H), 1.98-1.90 (m, 4H); MS (ESI) m/z 442.2 ($\text{M}^+ + 1$)。

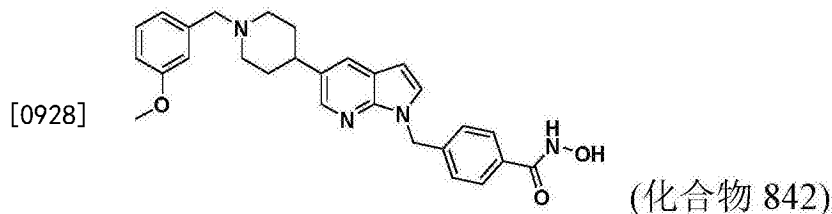
[0923] 实施例79:合成化合物842

[0924] 步骤1:合成4-((5-(1-(3-甲氧基苄基)哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(式12-2)



[0926] 将式6-3的化合物(4-((5-(哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯)(0.100g, 0.286mmol), 3-甲氧基苄基氯(0.067g, 0.429mmol)和碳酸铯(0.186g, 0.572mmol)溶解在乙腈(5mL)中,并将溶液在同一温度搅拌16小时。然后,将水添加至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(SiO_2 , 4g柱;乙酸乙酯/己烷=0%至50%)从而提供所需的式12-2的化合物(0.044g, 32.9%),为无色液体。

[0927] 步骤2:合成N-羟基-4-((5-(1-(3-甲氧基苄基)哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酰胺(化合物842)



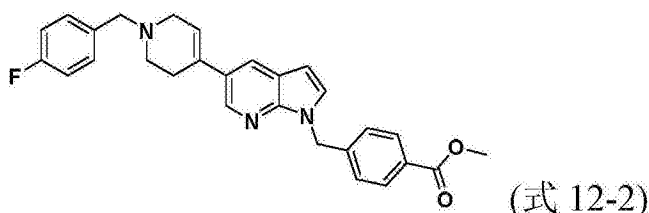
[0929] 在室温将步骤1中制备的式12-2的化合物(0.044g, 0.094mmol), 羟胺(50.00重量%水溶液, 0.057mL, 0.937mmol)和氢氧化钾(0.053g, 0.937mmol)溶解在甲醇(1mL)/四氢呋喃(1mL)中,并将溶液在同一温度搅拌1小时。然后,将反应混合物在减压下浓缩从而除去溶剂,并将饱和碳酸氢钠水溶液(20mL)加入至浓缩物,之后搅拌。将沉淀的固体过滤并干燥从而提供所需的化合物842(0.023g, 52.2%),为白色固体。

[0930] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 8.19 (d, 1H, $J=2.0\text{Hz}$), 7.93 (d, 1H, $J=2.0\text{Hz}$), 7.71 (d, 2H, $J=8.3\text{Hz}$), 7.47 (d, 1H, $J=3.5\text{Hz}$), 7.32-7.24 (m, 3H), 7.32-6.97 (m, 2H), 6.94-6.88 (m, 1H), 6.54 (d, 1H, $J=3.5\text{Hz}$), 5.55 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.08 (d, 2H, $J=11.7\text{Hz}$), 2.74-2.69 (m, 1H), 2.25-2.19 (m, 2H), 1.92-1.87 (m, 4H); MS (ESI) m/z 471.3 ($\text{M}^+ + 1$)。

[0931] 实施例80:合成化合物843

[0932] 步骤1:合成4-((5-(1-(4-氟苄基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(式12-2)

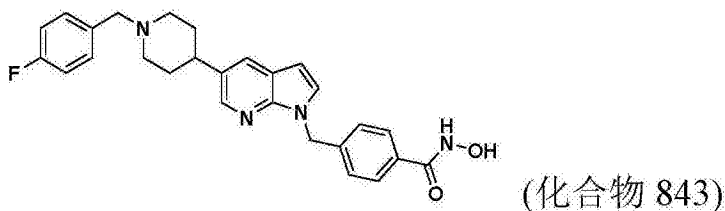
[0933]



[0934] 将式6-3的化合物(4-((5-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯)(0.100g,0.288mmol),1-(溴甲基)-4-氟苯(0.072mL,0.576mmol)和碳酸铯(0.188g,0.576mmol)溶解在乙腈(2mL)中,并将溶液在同一温度搅拌1小时。然后,将水添加至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(SiO₂,4g柱;乙酸乙酯/己烷=0%至20%)从而提供所需的式12-2的化合物(0.070g,53.6%),为无色液体。

[0935] 步骤2:合成4-((5-(1-(4-氟苄基)哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)-N-羟基苯甲酰胺(化合物843)

[0936]



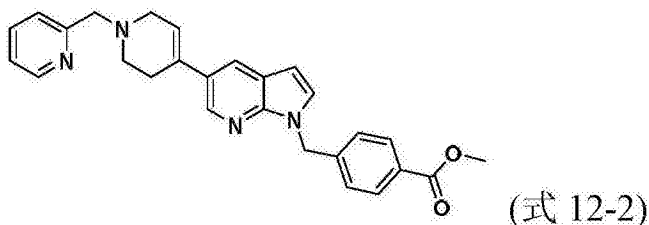
[0937] 在室温将步骤1中制备的式12-2的化合物(0.058g,0.127mmol),羟胺(50.00重量%水溶液,0.078mL,1.268mmol)和氢氧化钾(0.071g,1.268mmol)溶解在甲醇(1mL)/四氢呋喃(1mL)中,并将溶液在同一温度搅拌1小时。然后,将反应混合物在减压下浓缩从而除去溶剂,并将饱和碳酸氢钠水溶液(10mL)加入至浓缩物,之后搅拌。将沉淀的固体过滤并干燥从而提供所需的化合物843(0.044g,75.7%),为粉色固体。

[0938] ¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.16(d,1H,J=1.9Hz),7.83(d,1H,J=1.9Hz),7.64(d,2H,J=8.0Hz),7.58(d,1H,J=3.4Hz),7.38-7.35(m,2H),7.17-7.13(m,4H),6.44(d,1H,J=3.5Hz),5.44(s,2H),3.48(s,2H),2.91(d,2H,J=11.3Hz),2.64-2.57(m,1H),2.08-2.03(m,2H),1.75-1.67(m,4H);MS(ESI)m/z 459.3(M⁺+1)。

[0939] 实施例81:合成化合物844

[0940] 步骤1:合成4-((5-(1-(吡啶-2-基甲基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(式12-2)

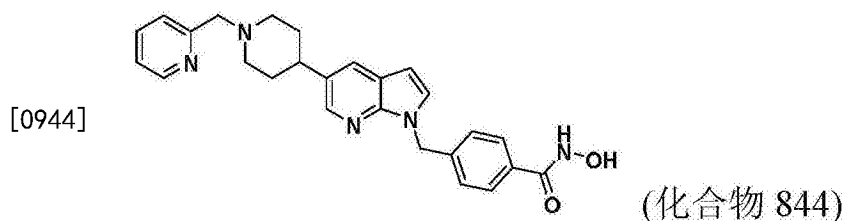
[0941]



[0942] 将式6-3的化合物(4-((5-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯)(0.100g,0.288mmol),2-(溴甲基)吡啶溴化物(0.146g,0.576mmol)和碳酸铯(0.188g,0.576mmol)溶解在乙腈(2mL)中,并将溶液在同一温度搅拌1小时。然后,将水添加至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤,用无水

硫酸镁干燥,过滤,然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(SiO_2 ,4g柱;甲醇/二氯甲烷=0%至10%)从而提供所需的式12-2的化合物(0.062g,49.2%),为无色液体。

[0943] 步骤2:合成N-羟基-4-((5-(1-(吡啶-4-基甲基)哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酰胺(化合物844)

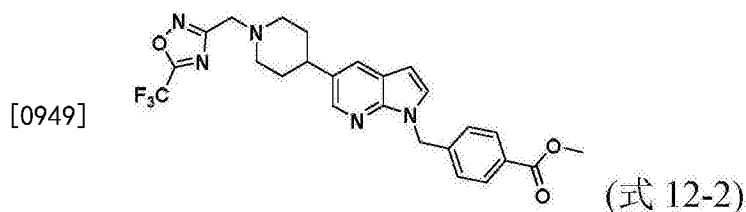


[0945] 在室温将步骤1中制备的式12-2的化合物(0.058g,0.132mmol),羟胺(50.00重量%水溶液,0.081mL,1.317mmol)和氢氧化钾(0.074g,1.317mmol)溶解在甲醇(1mL)/四氢呋喃(1mL)中,并将溶液在同一温度搅拌1小时。然后,将反应混合物在减压下浓缩从而除去溶剂,并将饱和碳酸氢钠水溶液(10mL)加入至浓缩物,之后搅拌。将沉淀的固体过滤并干燥从而提供所需的化合物844(0.018g,31.0%),为粉色固体。

[0946] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.50 (d, 1H, $J=4.0\text{Hz}$), 8.17 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.78 (t, 1H, $J=7.5\text{Hz}$), 7.63 (d, 2H, $J=8.0\text{Hz}$), 7.58 (d, 1H, $J=3.4\text{Hz}$), 7.49 (d, 1H, $J=7.8\text{Hz}$), 7.28-7.25 (m, 1H), 7.15 (d, 2H, $J=8.0\text{Hz}$), 6.45 (d, 1H, $J=3.4\text{Hz}$), 5.44 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 2.95 (d, 2H, $J=10.8\text{Hz}$), 2.68-2.61 (m, 1H), 2.16-2.14 (m, 2H), 1.77-1.76 (m, 4H); MS (ESI) m/z 442.3 (M^++1)。

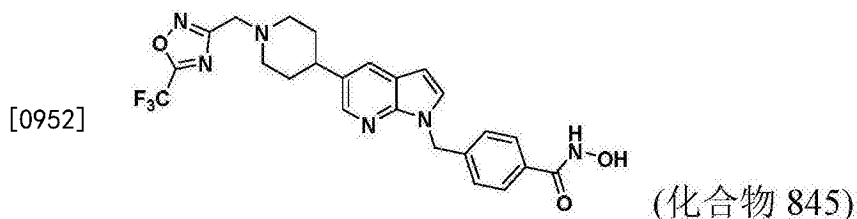
[0947] 实施例82:合成化合物845

[0948] 步骤1:合成4-((5-(1-((5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(式12-2)



[0950] 将式6-3的化合物(4-((5-(哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯)(0.100g,0.286mmol),3-(氯甲基)-5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑(0.107g,0.572mmol)和碳酸铯(0.186g,0.572mmol)溶解在乙腈(2mL)中,并将溶液在同一温度搅拌1小时。然后,将水添加至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(SiO_2 ,4g柱;乙酸乙酯/己烷=0%至20%)从而提供所需的式12-2的化合物(0.051g,35.7%),为无色液体。

[0951] 步骤2:N-羟基-4-((5-(1-((5-(三氟甲基)-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酰胺(化合物845)

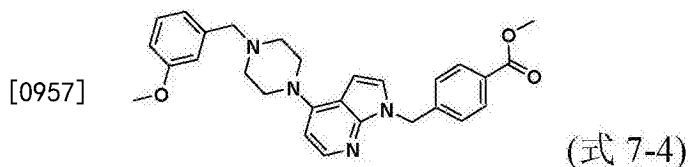


[0953] 在室温将步骤1中制备的式12-2的化合物(0.051g,0.102mmol),羟胺(50.00重量%水溶液,0.062mL,1.019mmol)和氢氧化钾(0.057g,1.019mmol)溶解在甲醇(1mL)/四氢呋喃(1mL)中,并将溶液在同一温度搅拌1小时。然后,将反应混合物在减压下浓缩从而除去溶剂,并将饱和碳酸氢钠水溶液(10mL)加入至浓缩物,之后搅拌。将沉淀的固体过滤并干燥从而提供所需的化合物845(0.034g,66.1%),为白色固体。

[0954] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.17 (d, 1H, $J=2.0\text{Hz}$), 7.83 (d, 1H, $J=1.9\text{Hz}$), 7.63 (d, 2H, $J=8.2\text{Hz}$), 7.58 (d, 1H, $J=3.5\text{Hz}$), 7.14 (d, 2H, $J=8.2\text{Hz}$), 6.45 (d, 1H, $J=3.5\text{Hz}$), 5.43 (s, 2H), 5.26 (s, 2H), 2.92 (d, 2H, $J=11.0\text{Hz}$), 2.61-2.57 (m, 1H), 2.08-2.03 (m, 2H), 1.78-1.69 (m, 4H)。

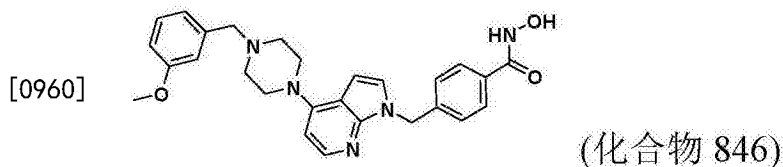
[0955] 实施例83:合成化合物846

[0956] 步骤1:合成4-((4-(4-(3-甲氧基苄基)哌嗪-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(式7-4)



[0958] 将式7-3的化合物(4-((4-(哌嗪-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯盐酸盐)(0.150g,0.388mmol),1-(氯甲基)-3-甲氧基苯(0.121g,0.775mmol)和TEA(0.109mL,0.775mmol)溶解在二氯甲烷(3mL)中,并将溶液在同一温度搅拌12小时。然后,将水添加至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和氯化铵水溶液洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(SiO_2 ,4g柱;甲醇/二氯甲烷=0%至10%)从而提供所需的式7-3的化合物(0.090g,49.3%),为黄色油状物。

[0959] 步骤2:合成N-羟基-4-((4-(4-(3-甲氧基苄基)哌嗪-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酰胺(化合物846)



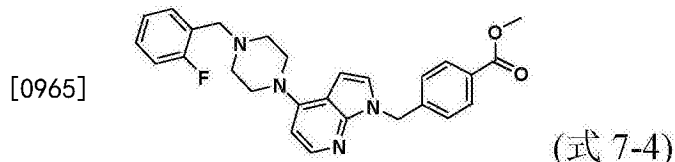
[0961] 在室温将步骤1中制备的式7-4的化合物(0.090g,0.191mmol),氢氧化钾(0.107g,1.913mmol)和50重量% NH_2OH 水溶液(0.246mL,3.825mmol)溶解在甲醇(3mL)中,并将溶液在同一温度搅拌2小时。然后,将反应混合物在减压下浓缩从而除去溶剂,并将饱和碳酸氢钠水溶液(2mL)加入至浓缩物,之后搅拌。将沉淀的固体过滤,用水洗涤,并干燥从而提供所需的化合物846(0.036g,39.9%),为黄色固体。

[0962] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.93 (d, 1H, $J=5.5\text{Hz}$), 7.61 (d, 2H, $J=8.3\text{Hz}$), 7.35 (d,

^1H , $J=3.6\text{Hz}$), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.19 (d, 2H, $J=8.3\text{Hz}$), 6.91-6.89 (m, 2H), 6.83-6.80 (m, 1H), 6.54 (d, 1H, $J=3.6\text{Hz}$), 6.45-6.40 (m, 1H), 5.40 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 3.49-3.40 (m, 8H); MS (ESI) m/z 472.3 (M^++1)。

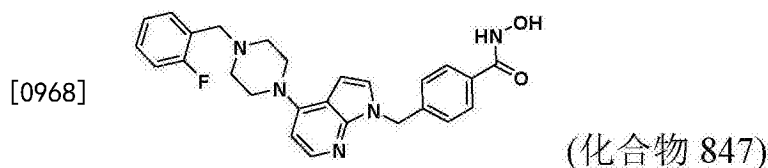
[0963] 实施例84:合成化合物847

[0964] 步骤1:合成4-((4-(4-(2-氟苄基)哌嗪-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(式7-4)



[0966] 在室温将式7-3的化合物(4-((4-(哌嗪-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯盐酸盐)(0.150g, 0.388mmol), 1-(溴甲基)-2-氟苯(0.147g, 0.775mmol)和TEA(0.109mL, 0.775mmol)溶解在二氯甲烷(3mL)中,并将溶液在同一温度搅拌12小时。然后,将水添加至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和氯化铵水溶液洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(SiO_2 , 4g柱; 甲醇/二氯甲烷=0%至10%)从而提供所需的式7-4的化合物(0.095g, 53.4%),为黄色油状物。

[0967] 步骤2:合成4-((4-(4-(2-氟苄基)哌嗪-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)-N-羟基苯甲酰胺(化合物847)

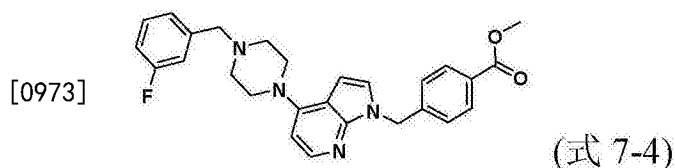


[0969] 在室温将步骤1中制备的式7-4的化合物(0.095g, 0.207mmol), 氢氧化钾(0.116g, 2.072mmol)和50重量% NH_2OH 水溶液(0.266mL, 4.144mmol)溶解在甲醇(3mL)中,并将溶液在同一温度搅拌2小时。然后,将反应混合物在减压下浓缩从而除去溶剂,并将浓缩物通过柱色谱法纯化(SiO_2 , 12g柱; 甲醇/二氯甲烷=0%至30%)从而提供所需的化合物847(0.061g, 64.1%),为白色固体。

[0970] ^1H -NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.93 (d, 1H, $J=5.6\text{Hz}$), 7.60 (d, 2H, $J=8.3\text{Hz}$), 7.42-7.40 (m, 2H), 7.35-7.34 (m, 2H), 7.19-7.14 (m, 3H), 6.53 (d, 1H, $J=3.6\text{Hz}$), 6.46 (d, 1H, $J=5.6\text{Hz}$), 5.39 (s, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.39 (s, 2H), 2.55 (s, 2H); MS (ESI) m/z 460.3 (M^++1)。

[0971] 实施例85:合成化合物848

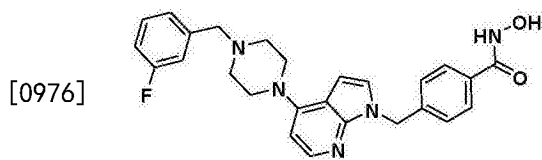
[0972] 步骤1:合成4-((4-(4-(3-氟苄基)哌嗪-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(式7-4)



[0974] 在室温将式7-3的化合物(4-((4-(哌嗪-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯)(0.150g, 0.388mmol), 1-(溴甲基)-3-氟苯(0.147g, 0.775mmol)和TEA

(0.109mL, 0.775mmol) 溶解在二氯甲烷 (3mL) 中, 并将溶液在同一温度搅拌12小时。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和氯化铵水溶液洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 过滤, 然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化 (SiO_2 , 4g柱; 甲醇/二氯甲烷=0%至10%) 从而提供所需的式7-4的化合物 (0.100g, 56.2%), 为黄色油状物。

[0975] 步骤2: 合成4-((4-(4-(3-氟苄基)哌嗪-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)-N-羟基苯甲酰胺(化合物848)

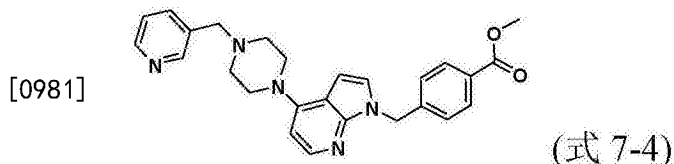


[0977] 在室温将步骤1中制备的式7-4的化合物 (0.100g, 0.218mmol), 氢氧化钾 (0.122g, 2.181mmol) 和50重量% NH_2OH 水溶液 (0.280mL, 4.362mmol) 溶解在甲醇 (3mL) 中, 将溶液在同一温度搅拌2小时。然后, 将反应混合物在减压下浓缩从而除去溶剂, 并将饱和碳酸氢钠水溶液 (10mL) 加入至浓缩物, 之后搅拌。将沉淀的固体过滤, 用水洗涤, 并干燥从而提供所需的化合物848 (0.071g, 70.8%), 为白色固体。

[0978] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 7.94 (d, 1H, $J=5.6\text{Hz}$), 7.60 (d, 2H, $J=8.2\text{Hz}$), 7.37-7.33 (m, 2H), 7.18-7.13 (m, 4H), 7.09-7.07 (m, 1H), 6.53 (d, 1H, $J=3.6\text{Hz}$), 6.46 (d, 1H, $J=5.6\text{Hz}$), 5.38 (s, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.40 (s, 4H), 2.53 (s, 4H); MS (ESI) m/z 460.3 (M^++1)。

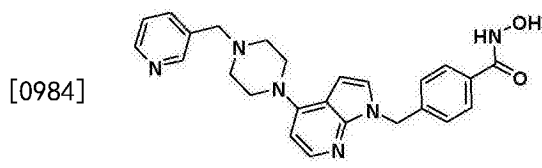
[0979] 实施例86: 合成化合物849

[0980] 步骤1: 合成4-((4-(4-(吡啶-3-基甲基)哌嗪-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(式7-4)



[0982] 在室温将式7-3的化合物 (4-((4-(哌嗪-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯盐酸盐) (0.150g, 0.388mmol), 3-(氯甲基)吡啶盐酸盐 (0.127g, 0.775mmol) 和TEA (0.109mL, 0.775mmol) 溶解在二氯甲烷 (3mL) 中, 并将溶液在同一温度搅拌12小时。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和氯化铵水溶液洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 过滤, 然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化 (SiO_2 , 4g柱; 甲醇/二氯甲烷=0%至10%) 从而提供所需的式7-4的化合物 (0.110g, 64.3%), 为黄色油状物。

[0983] 步骤2: 合成N-羟基-4-((4-(4-(吡啶-3-基甲基)哌嗪-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酰胺(化合物849)



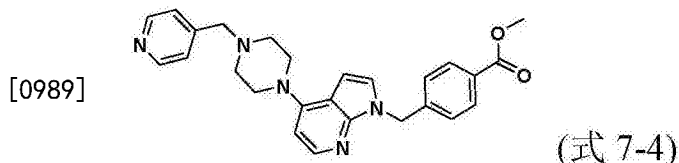
[0985] 在室温将步骤1中制备的式7-4的化合物 (0.110g, 0.249mmol), 氢氧化钾 (0.140g, 2.491mmol) 和50重量% NH_2OH 水溶液 (0.320mL, 4.983mmol) 溶解在甲醇 (3mL) 中, 将溶液在同一温度搅拌2小时。然后, 将反应混合物在减压下浓缩从而除去溶剂, 并将饱和碳酸氢钠

水溶液 (2mL) 加入至浓缩物, 之后搅拌。将沉淀的固体过滤, 用水洗涤, 并干燥从而提供所需的化合物849 (0.081g, 73.5%), 为白色固体。

[0986] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.49 (s, 1H), 8.45 (d, 1H, $J=4.8\text{Hz}$), 7.94 (d, 1H, $J=5.5\text{Hz}$), 7.81-7.68 (m, 1H), 7.61 (d, 2H, $J=8.2\text{Hz}$), 7.36-7.35 (m, 2H), 7.19 (d, 2H, $J=8.3\text{Hz}$), 6.54 (d, 1H, $J=3.6\text{Hz}$), 6.46 (d, 1H, $J=5.6\text{Hz}$), 5.40 (s, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.40 (s, 4H), 2.54 (s, 4H); MS (ESI) m/z 443.3 (M^++1)。

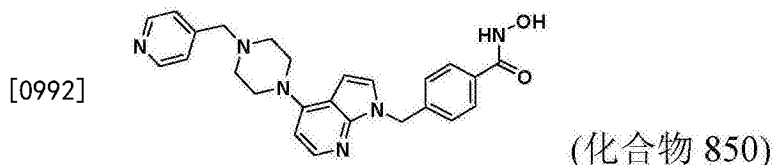
[0987] 实施例87: 合成化合物850

[0988] 步骤1: 合成4-((4-(4-(吡啶-4-基甲基)哌嗪-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(式7-4)



[0990] 在室温将式7-3的化合物 (4-((4-(哌嗪-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯盐酸盐) (0.150g, 0.388mmol), 4-(氯甲基)吡啶盐酸盐 (0.127g, 0.775mmol) 和TEA (0.109mL, 0.775mmol) 溶解在二氯甲烷 (3mL) 中, 并将溶液在同一温度搅拌12小时。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和氯化铵水溶液洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 过滤, 然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化 (SiO_2 , 4g柱; 甲醇/二氯甲烷=0%至10%) 从而提供所需的式7-4的化合物 (0.120g, 70.1%), 为黄色油状物。

[0991] 步骤2: 合成N-羟基-4-((4-(4-(吡啶-4-基甲基)哌嗪-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酰胺(化合物850)



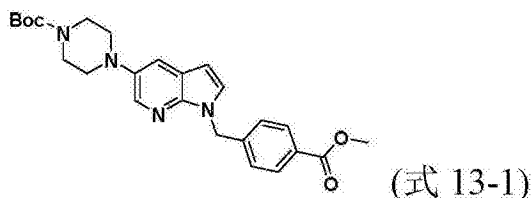
[0993] 在室温将步骤1中制备的式7-4的化合物 (0.120g, 0.272mmol), 氢氧化钾 (0.153g, 2.718mmol) 和50重量% NH_2OH 水溶液 (0.349mL, 5.436mmol) 溶解在甲醇 (3mL) 中, 将溶液在同一温度搅拌2小时。然后, 将反应混合物在减压下浓缩从而除去溶剂, 并将饱和碳酸氢钠水溶液 (3mL) 加入至浓缩物, 之后搅拌。将沉淀的固体过滤, 用水洗涤, 并干燥从而提供所需的化合物850 (0.077g, 64.0%), 为白色固体。

[0994] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.49 (d, 2H, $J=5.8\text{Hz}$), 7.94 (d, 1H, $J=5.5\text{Hz}$), 7.61 (d, 2H, $J=8.2\text{Hz}$), 7.39-7.35 (m, 3H), 7.20 (d, 2H, $J=8.2\text{Hz}$), 6.54 (d, 1H, $J=3.6\text{Hz}$), 6.47 (d, 1H, $J=5.6\text{Hz}$), 5.41 (s, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.42 (s, 4H), 2.55 (s, 4H); MS (ESI) m/z 443.3 (M^++1)。

[0995] 实施例88: 合成化合物851

[0996] 步骤1: 合成4-(1-(4-(甲氧基羰基)苄基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(式13-1)

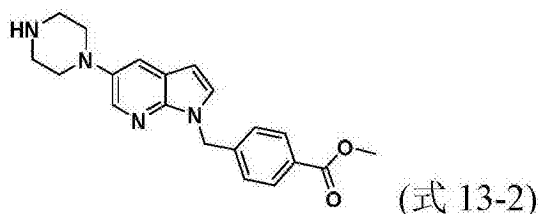
[0997]



[0998] 在120℃将式2-2的化合物(4-((5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯)(3.000g,8.691mmol),哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.942g,10.429mmol),二(三叔丁基膦基)钯(0)(0.444g,0.869mmol)和叔丁醇钠(1.002g,10.429mmol)溶解在甲苯(100mL)中,并将溶液在同一温度搅拌2小时,然后冷却至室温。在完成反应后,将水添加至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(SiO₂,40g柱;乙酸乙酯/己烷=0%至20%)从而提供所需的式13-1的化合物(2.105g,53.8%),为乳白色固体。

[0999] 步骤2:合成4-((5-(哌嗪-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(式13-2)

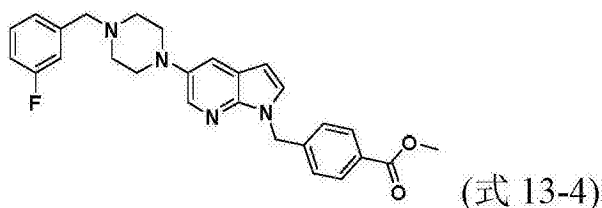
[1000]



[1001] 在室温将步骤1中制备的式13-1的化合物(2.105g,4.672mmol)和盐酸(4.00M,1,4-二噁烷溶液,5.840mL,23.361mmol)溶解在1,4-二噁烷(10mL)中,并将溶液在同一温度搅拌3小时。然后,将反应混合物在减压下浓缩从而除去溶剂,并将二乙醚(100mL)加入至浓缩物,之后搅拌。将沉淀的固体过滤并干燥从而提供所需的式13-2的化合物(1.512g,92.4%),为乳白色固体。

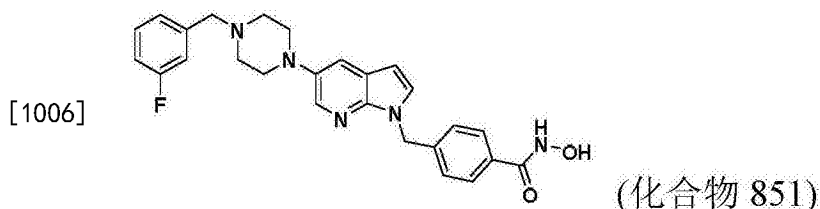
[1002] 步骤3:合成4-((5-(4-(3-氟苄基)哌嗪-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(式13-4)

[1003]



[1004] 在室温将步骤2中制备的式13-2的化合物(0.100g,0.285mmol),1-(溴甲基)-3-氟苯(0.108g,0.571mmol)和N,N-二异丙基乙基胺(0.102mL,0.571mmol)溶解在乙腈(2mL)中,并将溶液在同一温度搅拌1小时。将水添加至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(SiO₂,4g柱;乙酸乙酯/己烷=0%至50%)从而提供所需的式13-4的化合物(0.062g,47.4%),为无色液体。

[1005] 步骤4:合成4-((5-(4-(3-氟苄基)哌嗪-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)-N-羟基苯甲酰胺(化合物851)

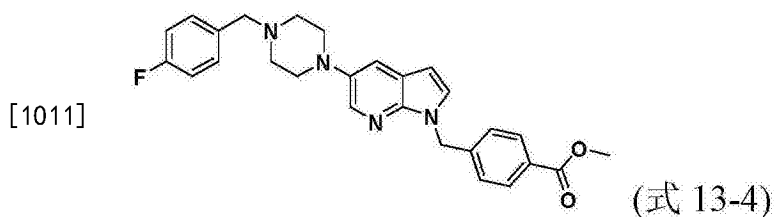


[1007] 在室温将步骤3中制备的式13-4的化合物(0.062g,0.135mmol),羟胺(50.00重量%水溶液,0.083mL,1.352mmol)和氢氧化钾(0.076g,1.352mmol)溶解在甲醇(1mL)/四氢呋喃(1mL)中,并将溶液在同一温度搅拌1小时。然后,将反应混合物在减压下浓缩从而除去溶剂,并将饱和碳酸氢钠水溶液(10mL)加入至浓缩物,之后搅拌。将沉淀的固体过滤并干燥从而提供所需的化合物851(0.020g,31.5%),为白色固体。

[1008] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.10 (d, 1H, $J=2.6\text{Hz}$), 7.64 (d, 2H, $J=8.1\text{Hz}$), 7.54 (d, 1H, $J=3.4\text{Hz}$), 7.51 (d, 1H, $J=2.4\text{Hz}$), 7.42-7.36 (m, 1H), 7.20-7.16 (m, 4H), 7.10 (td, 1H, $J=8.6, 2.7\text{Hz}$), 6.38 (d, 1H, $J=3.4\text{Hz}$), 5.39 (s, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.10 (m, 4H), 2.57-2.55 (m, 4H); MS (ESI) m/z 460.3 ($M^+ + 1$)

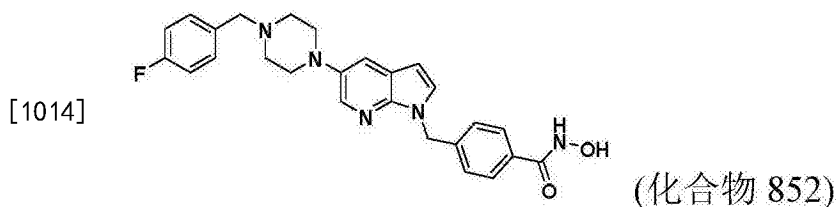
[1009] 实施例89:合成化合物852

[1010] 步骤1:合成4-((5-(4-(4-氟苄基)哌嗪-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(式13-4)



[1012] 在室温将式13-2的化合物(0.100g,0.285mmol),1-(溴甲基)-4-氟苯(0.108g,0.571mmol)和N,N-二异丙基乙基胺(0.102mL,0.571mmol)溶解在乙腈(2mL)中,并将溶液在同一温度搅拌1小时。将水添加至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(SiO_2 ,4g柱;乙酸乙酯/己烷=0%至50%)从而提供所需的式13-4的化合物(0.106g,81.0%),为无色液体。

[1013] 步骤2:合成4-((5-(4-(4-氟苄基)哌嗪-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)-N-羟基苯甲酰胺(化合物852)

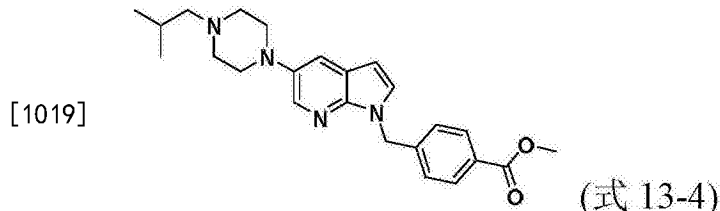


[1015] 在室温将步骤1中制备的式13-4的化合物(0.106g,0.231mmol),羟胺(50.00重量%水溶液,0.141mL,2.312mmol)和氢氧化钾(0.130g,2.312mmol)溶解在甲醇(1mL)/四氢呋喃(1mL)中,并将溶液在同一温度搅拌1小时。然后,将反应混合物在减压下浓缩从而除去溶剂,并将饱和碳酸氢钠水溶液(10mL)加入至浓缩物,之后搅拌。将沉淀的固体过滤并干燥从而提供所需的化合物852(0.080g,75.4%),为白色固体。

[1016] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.10 (d, 1H, $J=2.0\text{Hz}$), 7.63 (d, 2H, $J=8.0\text{Hz}$), 7.51 (d, 2H, $J=8.6\text{Hz}$), 7.38-7.36 (m, 2H), 7.19-7.13 (m, 4H), 6.37 (d, 1H, $J=2.9\text{Hz}$), 5.41 (s, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.09 (m, 4H), 2.55 (m, 4H); MS (ESI) m/z 460.3 (M^++1)。

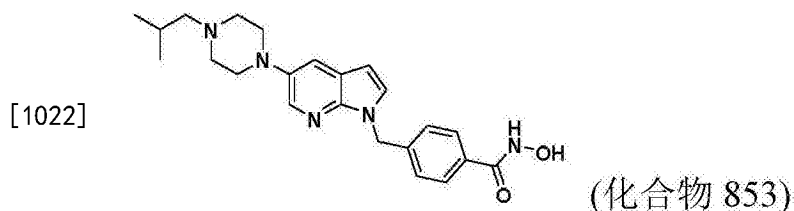
[1017] 实施例90:合成化合物853

[1018] 步骤1:合成4-((5-(4-异丁基哌嗪-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(式13-4)



[1020] 在室温将式13-2的化合物(4-((5-(哌嗪-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯)(0.100g, 0.285mmol), 4-甲基苯磺酸异丙酯(0.078g, 0.342mmol)和N,N-二异丙基乙基胺(0.101mL, 0.571mmol)溶解在乙腈(2mL)中, 并将溶液在同一温度搅拌1小时。将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 过滤, 然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(SiO_2 , 4g柱; 甲醇/二氯甲烷=0%至10%)从而提供所需的式13-4的化合物(0.018g, 15.3%), 为无色液体。

[1021] 步骤2:合成N-羟基-4-((5-(4-异丁基哌嗪-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酰胺(化合物853)

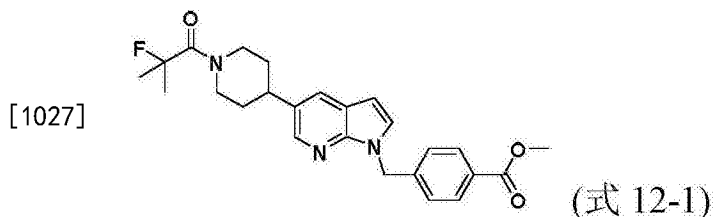


[1023] 在室温将步骤1中制备的式13-4的化合物(0.018g, 0.044mmol), 羟胺(50.00重量%水溶液, 0.027mL, 0.443mmol)和氢氧化钾(0.025g, 0.443mmol)溶解在甲醇(1mL)/四氢呋喃(1mL)中, 并将溶液在同一温度搅拌1小时。然后, 将反应混合物在减压下浓缩从而除去溶剂, 并将饱和碳酸氢钠水溶液(20mL)加入至浓缩物, 之后搅拌。将沉淀的固体过滤并干燥从而提供所需的化合物853(0.012g, 68.2%), 为白色固体。

[1024] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.11 (d, 1H, $J=2.6\text{Hz}$), 7.62 (d, 2H, $J=8.2\text{Hz}$), 7.52 (d, 1H, $J=3.5\text{Hz}$), 7.50 (d, 1H, $J=2.6\text{Hz}$), 7.11 (d, 2H, $J=8.0\text{Hz}$), 6.37 (d, 1H, $J=3.4\text{Hz}$), 5.39 (s, 2H), 3.08-3.07 (m, 4H), 2.54 (m, 4H), 1.41-1.37 (m, 2H), 1.26-1.24 (m, 1H), 0.91 (s, 6H); MS (ESI) m/z 408.2 (M^++1)。

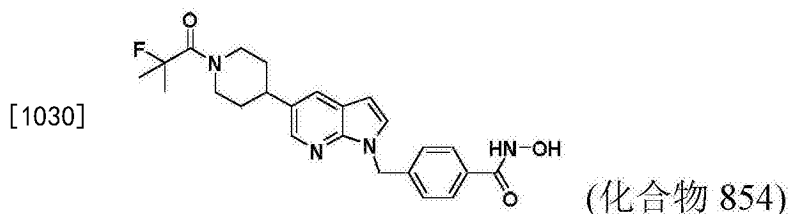
[1025] 实施例91:合成化合物854

[1026] 步骤1:合成4-((5-(1-(2-氟-2-甲基丙酰基)哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(式12-1)



[1028] 在40℃将式6-3的化合物(4-((5-(哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯)(0.100g,0.259mmol),2-氟-2-甲基丙酸(0.055g,0.518mmol),1-乙基-3-[3-二甲基氨基丙基]碳二亚胺盐酸盐(0.099g,0.518mmol),1-羟基苯并三唑水合物(0.070g,0.518mmol)和N,N-二异丙基乙基胺(0.229mL,1.296mmol)溶解在N,N-二甲基甲酰胺(2mL)中,并将溶液在同一温度搅拌16小时,然后冷却至室温。在完成反应后,将水添加至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(SiO₂,4g柱;乙酸乙酯/己烷=0%至50%)从而提供所需的式12-1的化合物(0.089g,78.3%),为无色液体。

[1029] 步骤2:合成4-((5-(1-(2-氟-2-甲基丙酰基)哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)-N-羟基苯甲酰胺(化合物854)

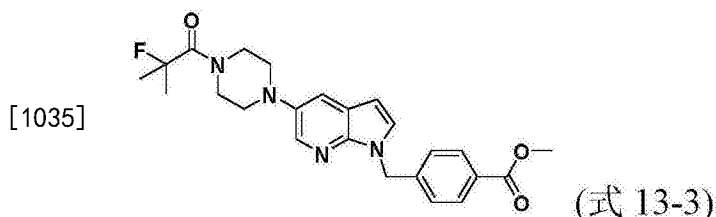


[1031] 在室温将步骤1中制备的式12-1的化合物(0.089g,0.203mmol),羟胺(50.00重量%水溶液,0.124mL,2.034mmol)和氢氧化钾(0.114g,2.034mmol)溶解在甲醇(1mL)/四氢呋喃(1mL)中,并将溶液在同一温度溶解1小时。然后,将反应混合物在减压下浓缩从而除去溶剂,并将饱和碳酸氢钠水溶液(20mL)加入至浓缩物,之后搅拌。将沉淀的固体过滤并干燥从而提供所需的化合物854(0.081g,90.8%),为白色固体。

[1032] ¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.18(d,1H,J=2.0Hz),7.86(d,1H,J=2.0Hz),7.64(d,2H,J=8.3Hz),7.60(d,1H,J=3.5Hz),7.16(d,2H,J=8.3Hz),6.45(d,1H,J=3.5Hz),5.45(s,2H),4.51-4.45(m,2H),3.21-3.17(m,2H),2.68-2.61(m,1H),1.90-1.87(m,2H),1.71-1.64(m,2H),1.61(s,3H),1.55(s,3H);MS(ESI)m/z 439.2(M⁺+1)。

[1033] 实施例92:合成化合物855

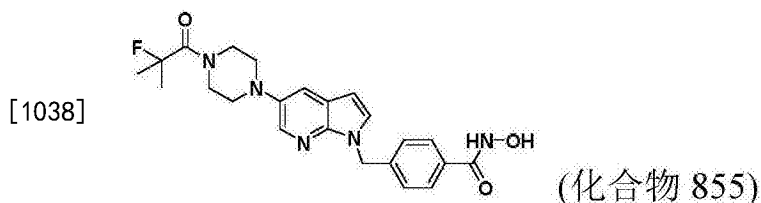
[1034] 步骤1:合成4-((5-(4-(2-氟-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(式13-3)



[1036] 在40℃将式13-2的化合物(4-((5-(哌嗪-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯)(0.100g,0.258mmol),2-氟-2-甲基丙酸(0.055g,0.517mmol),1-乙基-3-

[3-二甲基氨基丙基]碳二亚胺盐酸盐 (0.099g, 0.517mmol), 1-羟基苯并三唑水合物 (0.070g, 0.517mmol) 和 N,N-二异丙基乙基胺 (0.229mL, 1.292mmol) 溶解在 N,N-二甲基甲酰胺 (2mL) 中, 并将溶液在同一温度搅拌 16 小时, 然后冷却至室温。在完成反应后, 将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 过滤, 然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化 (SiO₂, 4g 柱; 乙酸乙酯/己烷 = 0% 至 50%) 从而提供所需的式 13-3 的化合物 (0.026g, 23.0%), 为无色液体。

[1037] 步骤 2: 合成 4-((5-(4-(2-氟-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)-N-羟基苯甲酰胺 (化合物 855)

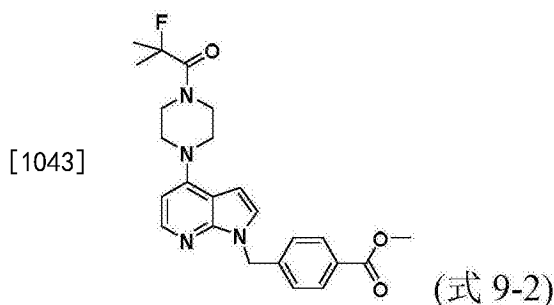


[1039] 在室温将步骤 1 中制备的式 13-3 的化合物 (0.026g, 0.059mmol), 羟胺 (50.00 重量% 水溶液, 0.036mL, 0.593mmol) 和氢氧化钾 (0.033g, 0.593mmol) 溶解在甲醇 (1mL) / 四氢呋喃 (1mL) 中, 并将溶液在同一温度溶解 1 小时。然后, 将反应混合物在减压下浓缩从而除去溶剂, 并将饱和碳酸氢钠水溶液 (20mL) 加入至浓缩物, 之后搅拌。将沉淀的固体过滤并干燥从而提供所需的化合物 855 (0.020g, 76.7%), 为白色固体。

[1040] ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.14 (d, 1H, J = 2.6Hz), 7.65 (d, 2H, J = 8.2Hz), 7.57 (d, 2H, J = 2.5Hz), 7.18 (d, 2H, J = 8.2Hz), 6.40 (d, 1H, J = 3.4Hz), 5.44 (s, 2H), 3.88-3.69 (m, 4H), 3.11 (m, 4H), 1.61 (s, 3H), 1.55 (s, 3H); MS (ESI) m/z 440.3 (M⁺+1)。

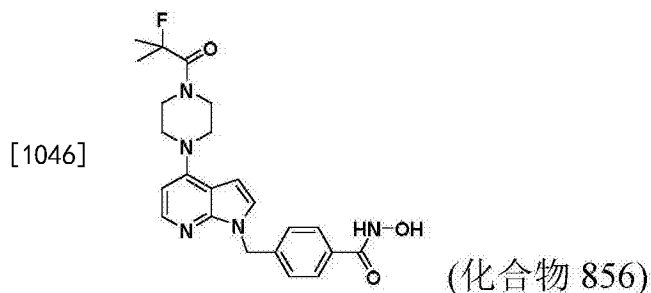
[1041] 实施例 93: 合成化合物 856

[1042] 步骤 1: 合成 4-((4-(4-(2-氟-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯 (式 9-2)



[1044] 在 40°C 将式 8-1 的化合物 (4-((4-(哌嗪-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯) (0.100g, 0.258mmol), 2-氟-2-甲基丙酸 (0.055g, 0.517mmol), 1-乙基-3-[3-二甲基氨基丙基]碳二亚胺盐酸盐 (0.099g, 0.517mmol), 1-羟基苯并三唑水合物 (0.070g, 0.517mmol) 和 N,N-二异丙基乙基胺 (0.167g, 1.292mmol) 溶解在 N,N-二甲基甲酰胺 (2mL) 中, 并将溶液在同一温度搅拌 16 小时, 然后冷却至室温。在完成反应后, 将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 过滤, 然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化 (SiO₂, 4g 柱; 乙酸乙酯/己烷 = 0% 至 50%) 从而提供所需的式 9-2 的化合物 (0.066g, 58.2%), 为无色液体。

[1045] 步骤 2: 合成 4-((4-(4-(2-氟-2-甲基丙酰基)哌嗪-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯 (式 9-2)

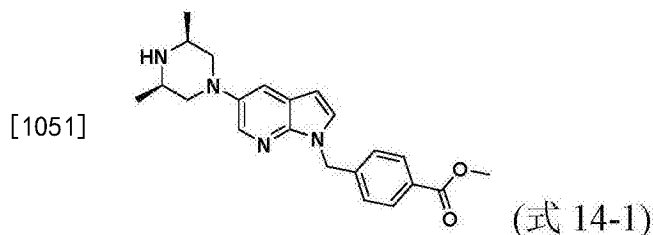
啉-1-基) 甲基)-N-羟基苯甲酰胺(化合物856)

[1047] 在室温将步骤1中制备的式9-2的化合物(0.066g, 0.151mmol), 羟胺(50.00重量%水溶液, 0.092mL, 1.505mmol) 和氢氧化钾(0.084g, 1.505mmol) 溶解在甲醇(1mL)/四氢呋喃(1mL)中, 并将溶液在同一温度溶解1小时。然后, 将反应混合物在减压下浓缩从而除去溶剂, 并将饱和碳酸氢钠水溶液(20mL) 加入至浓缩物, 之后搅拌。将沉淀的固体过滤并干燥从而提供所需的化合物856(0.035g, 52.9%), 为黄色固体。

[1048] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.00 (d, 1H, $J=5.4\text{Hz}$), 7.64 (d, 2H, $J=8.2\text{Hz}$), 7.43 (d, 1H, $J=3.6\text{Hz}$), 7.18 (d, 2H, $J=7.9\text{Hz}$), 6.62 (d, 1H, $J=3.6\text{Hz}$), 6.48 (d, 1H, $J=5.4\text{Hz}$), 5.44 (s, 2H), 3.93-3.71 (m, 4H), 3.52-3.47 (m, 4H), 1.61 (s, 3H), 1.55 (s, 3H); MS (ESI) m/z 440.3 (M^++1)。

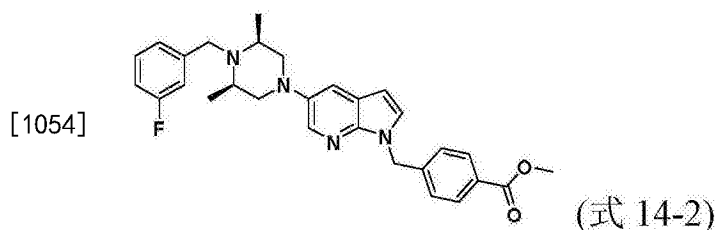
实施例94: 合成化合物857

[1050] 步骤1: 合成4-((5-((3S, 5R)-3, 5-二甲基哌嗪-1-基)-1H-吡咯并[2, 3-b]吡啉-1-基) 甲基) 苯甲酸甲酯(式14-1)



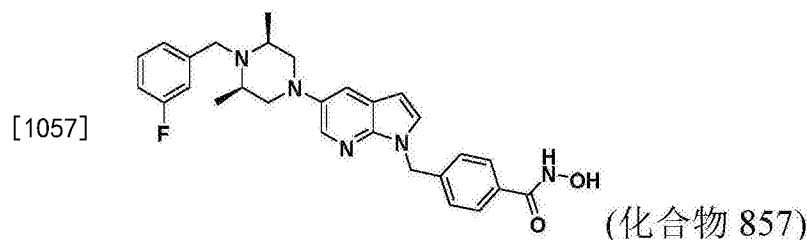
[1052] 在120℃将式2-2的化合物(4-((5-溴-1H-吡咯并[2, 3-b]吡啉-1-基) 甲基) 苯甲酸甲酯)(3.000g, 8.691mmol), (2R, 6S)-2, 6-二甲基哌嗪(2.235g, 10.429mmol), 二(三叔丁基膦基) 钯(0)(0.444g, 0.869mmol) 和叔丁醇钠(1.002g, 10.429mmol) 溶解在甲苯(100mL)中, 并将溶液在同一温度搅拌16小时, 然后冷却至室温。在完成反应后, 将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 过滤, 然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(SiO_2 , 40g柱; 甲醇/二氯甲烷=0%至10%) 从而提供所需的式14-1的化合物(1.124g, 27.0%), 为黄色液体。

[1053] 步骤2: 合成4-((5-((3S, 5R)-4-(3-氟苄基)-3, 5-二甲基哌嗪-1-基)-1H-吡咯并[2, 3-b]吡啉-1-基) 甲基) 苯甲酸甲酯(式14-2)



[1055] 在室温将步骤1中制备的式14-1的化合物(0.100g,0.264mmol),1-(溴甲基)-3-氟苯(0.100g,0.528mmol)和N,N-二异丙基乙基胺(0.090mL,0.528mmol)溶解在乙腈(2mL)中,并将溶液在同一温度搅拌3小时。将水添加至反应溶液,之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(SiO₂,4g柱;乙酸乙酯/己烷=0%至50%)从而提供所需的式14-2的化合物(0.040g,31.1%),为黄色液体。

[1056] 步骤3:合成4-((5-((3S,5R)-4-(3-氟苄基)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)-N-羟基苯甲酰胺(化合物857)

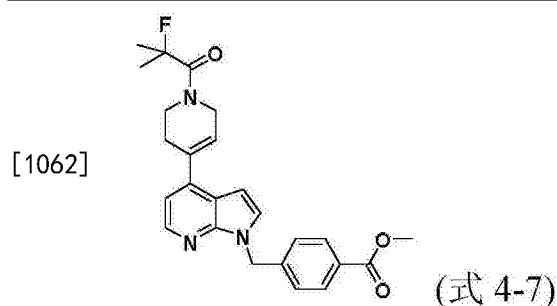


[1058] 在室温将步骤2中制备的式14-2的化合物(0.040g,0.082mmol),羟胺(50.00重量%水溶液,0.050mL,0.822mmol)和氢氧化钾(0.046g,0.822mmol)溶解在甲醇(1mL)/四氢呋喃(1mL)中,并将溶液在同一温度溶解1小时。然后,将反应混合物在减压下浓缩从而除去溶剂,并将饱和碳酸氢钠水溶液(20mL)加入至浓缩物,之后搅拌。将沉淀的固体过滤并干燥从而提供所需的化合物857(0.007g,16.2%),为白色固体。

[1059] ¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.12(d,1H,J=2.6Hz),7.62(d,2H,J=8.0Hz),7.52-7.51(m,2H),7.35(q,1H,J=7.5Hz),7.25-7.22(m,2H),7.10(d,2H,J=8.3Hz),7.02(t,1H,J=7.2Hz),6.37(d,1H,J=3.4Hz),5.39(s,2H),3.81(s,2H),3.51-3.44(m,2H),2.81-2.77(m,2H),2.68(m,2H),1.01(s,3H),1.00(s,3H);MS(ESI)m/z 488.3(M⁺+1)。

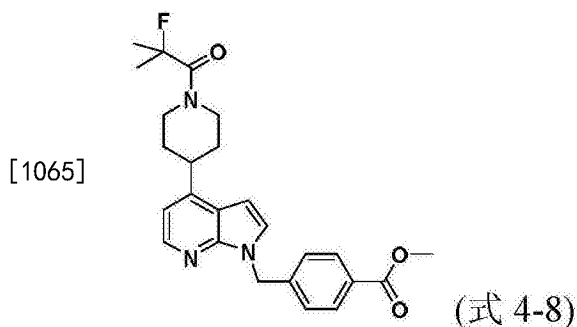
[1060] 实施例95:合成化合物858

[1061] 步骤1:合成4-((4-(1-(2-氟-2-甲基丙酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(式4-7)



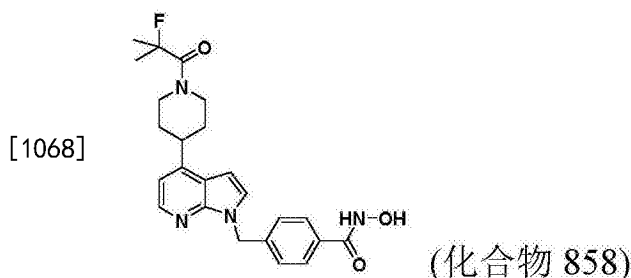
[1063] 在40℃将式4-2的化合物(0.100g,0.261mmol),2-氟-2-甲基丙酸(0.055g,0.521mmol),1-乙基-3-[3-二甲基氨基丙基]碳二亚胺盐酸盐(0.100g,0.521mmol),1-羟基苯并三唑水合物(0.070g,0.521mmol)和N,N-二异丙基乙基胺(0.168g,1.303mmol)溶解在N,N-二甲基甲酰胺(2mL)中,并将溶液在同一温度搅拌16小时,然后冷却至室温。在完成反应后,将水添加至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(SiO₂,4g柱;乙酸乙酯/己烷=0%至50%)从而提供所需的式4-7的化合物(0.044g,38.8%),为无色液体。

[1064] 步骤2:合成4-((4-(1-(2-氟-2-甲基丙酰基)哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(式4-8)



[1066] 在室温将步骤1中制备的式4-7的化合物(0.044g,0.101mmol)溶解在甲醇(10mL)中,并向其缓慢加入Pd/C(10mg),并且将氢气球置于溶液之上,然后将其在同一温度搅拌16小时。将水添加至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(SiO₂,4g柱;乙酸乙酯/己烷=0%至50%)从而提供所需的4-8的化合物(0.044g,99.5%),为无色液体。

[1067] 步骤3:合成4-((4-(1-(2-氟-2-甲基丙酰基)哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)-N-羟基苯甲酰胺(化合物858)

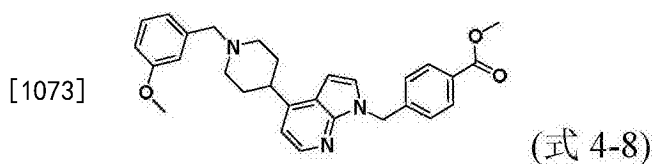


[1069] 在室温将步骤2中制备的式4-8的化合物(0.044g,0.101mmol),羟胺(50.00重量%水溶液,0.062mL,1.006mmol)和氢氧化钾(0.056g,1.006mmol)溶解在甲醇(1mL)/四氢呋喃(1mL)中,并将溶液在同一温度溶解1小时。然后,将反应混合物在减压下浓缩从而除去溶剂,并将饱和碳酸氢钠水溶液(20mL)加入至浓缩物,之后搅拌。将沉淀的固体过滤并干燥从而提供所需的化合物858(0.019g,42.2%),为乳白色固体。

[1070] ¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.19(d,1H,J=4.9Hz),7.65(d,2H,J=8.2Hz),7.62(d,1H,J=3.6Hz),7.23(d,2H,J=8.0Hz),6.99(d,1H,J=5.0Hz),6.65(d,1H,J=3.6Hz),5.48(s,2H),4.52-4.44(m,2H),3.31-3.27(m,2H),2.91-2.77(m,1H),1.95-1.91(m,2H),1.72-1.65(m,2H),1.61(s,3H),1.56(s,3H);MS(ESI)m/z 439.3(M⁺+1)。

[1071] 实施例96:合成化合物859

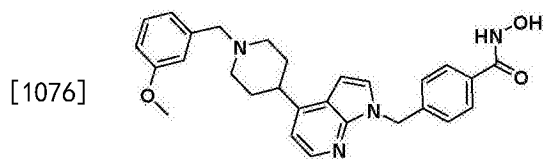
[1072] 步骤1:合成4-((4-(1-(3-甲氧基苄基)哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(式4-8)



[1074] 在室温将式4-7的化合物(4-((4-(1-(3-甲氧基苄基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-

1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(0.098g,0.210mmol)和Pd/C(30mg)溶解在甲醇(5mL)中,并将溶液在同一温度在氢气下搅拌12小时。将反应混合物通过硅藻土垫过滤从而除去固体,并将水添加至滤液,之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(SiO₂,4g柱;乙酸乙酯/己烷=0%至80%)从而提供所需的式4-8的化合物(0.036g,36.6%),为黄色油状物。

[1075] 步骤2:合成N-羟基-4-((4-(1-(3-甲氧基苄基)哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酰胺(化合物859)

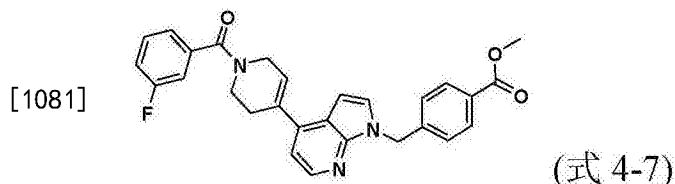


[1077] 在室温将步骤1中制备的式4-8的化合物(0.036g,0.077mmol),氢氧化钾(0.043g,0.767mmol)和50重量%NH₂OH水溶液(0.099mL,1.533mmol)溶解在甲醇(3mL)中,并将溶液在同一温度溶解2小时。然后,将反应混合物在减压下浓缩从而除去溶剂,并将饱和碳酸氢钠水溶液(2mL)加入至浓缩物,之后搅拌。将沉淀的固体过滤,用己烷洗涤,并干燥从而提供所需的化合物859(0.031g,85.9%),为白色固体。

[1078] ¹H-NMR(400MHz,CD₃OD) δ8.15(d,1H,J=5.0Hz),7.66(d,2H,J=8.4Hz),7.37(d,1H,J=3.6Hz),7.26-7.18(m,3H),7.03-7.01(m,1H),6.97-6.95(m,2H),6.93-6.83(m,1H),6.71-6.69(m,1H),5.52(s,2H),3.80(s,3H),3.58(s,2H),3.09-3.03(m,3H),2.27-2.21(m,2H),2.02-1.90(m,4H);MS(ESI)m/z 471.3(M⁺+1)。

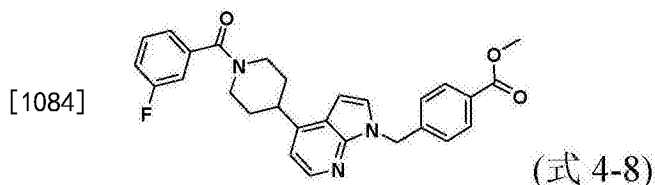
[1079] 实施例97:合成化合物860

[1080] 步骤1:合成4-((4-(1-(3-氟苯甲酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(式4-7)



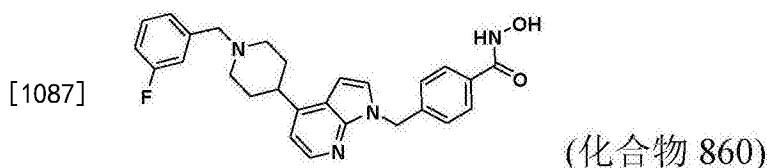
[1082] 在室温将式4-2的化合物(4-((4-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯盐酸盐(0.200g,0.521mmol),3-氟苯甲酰基氯(0.165g,1.042mmol)和TEA(0.146mL,1.042mmol)溶解在二氯甲烷(3mL)中,并将溶液在同一温度搅拌12小时。将水添加至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(SiO₂,4g柱;乙酸乙酯/己烷=0%至60%)从而提供所需的式4-7的化合物(0.084g,34.3%),为黄色油状物。

[1083] 步骤2:合成4-((4-(1-(3-氟苄基)哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(式4-8)



[1085] 在室温将步骤1中制备的式4-7的化合物(0.084g, 0.179mmol)和Pd/C(30mg)溶解在甲醇(5mL)中,并将溶液在同一温度在氢气下搅拌12小时。将反应混合物通过硅藻土垫过滤从而除去固体,并将水添加至滤液,之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(SiO₂, 4g柱;乙酸乙酯/己烷=0%至80%)从而提供所需的式4-8的化合物(0.039g, 46.2%),为黄色油状物。

[1086] 步骤3:合成4-((4-(1-(3-氟苯甲酰基)哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)-N-羟基苯甲酰胺(化合物860)

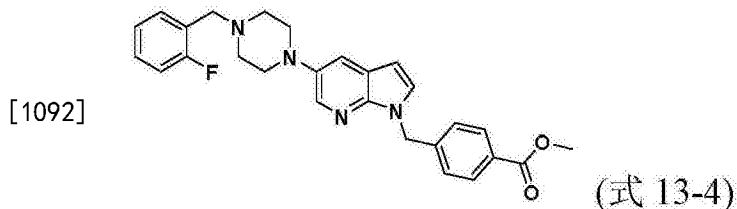


[1088] 在室温将步骤2中制备的式4-8的化合物(0.039g, 0.083mmol),氢氧化钾(0.046g, 0.827mmol)和50重量%NH₂OH水溶液(0.106mL, 1.654mmol)溶解在甲醇(3mL)中,并将溶液在同一温度搅拌2小时。然后,将反应混合物在减压下浓缩从而除去溶剂,并将饱和碳酸氢钠水溶液(2mL)加入至浓缩物,之后搅拌。将沉淀的固体过滤,用水洗涤,并干燥从而提供所需的化合物860(0.025g, 64.0%),为白色固体。

[1089] ¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.20(d, 1H, J=4.9Hz), 7.66(d, 2H, J=8.2Hz), 7.61(d, 1H, J=3.6Hz), 7.54-7.49(m, 1H), 7.34-7.27(m, 3H), 7.25(d, 2H, J=8.1Hz), 7.05(d, 1H, J=5.0Hz), 6.70(d, 1H, J=3.5Hz), 5.49(s, 2H), 3.33(s, 4H), 2.95(brs, 1H), 2.51(s, 4H); MS(ESI)m/z 473.5(M⁺+1)。

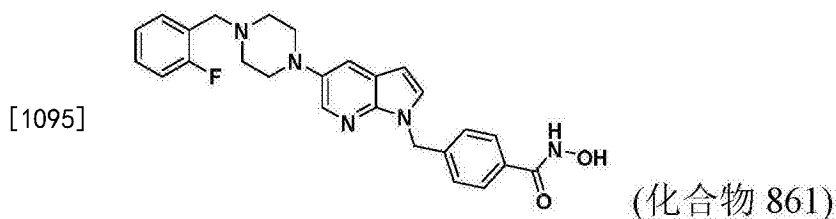
[1090] 实施例98:合成化合物861

[1091] 步骤1:合成4-((5-(4-(2-氟苄基)哌嗪-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(式13-4)



[1093] 在室温将式13-2的化合物(4-((5-(哌嗪-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯)(0.100g, 0.285mmol), 1-(溴甲基)-2-氟苯(0.108g, 0.571mmol)和N,N-二异丙基乙基胺(0.102mL, 0.571mmol)溶解在乙腈(2mL)中,并将溶液在同一温度搅拌1小时。将水添加至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(SiO₂, 4g柱;乙酸乙酯/己烷=0%至50%)从而提供所需的式13-4的化合物(0.040g, 30.6%),为无色液体。

[1094] 步骤2:合成4-((5-(4-(2-氟苄基)哌嗪-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)-N-羟基苯甲酰胺(化合物861)

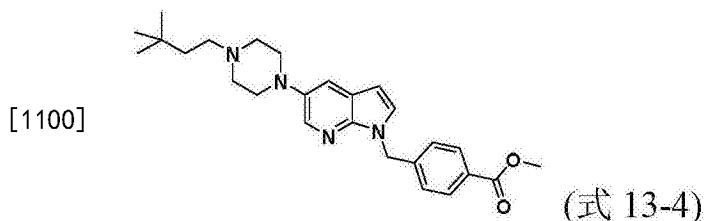


[1096] 在室温将步骤1中制备的式13-4的化合物(0.040g,0.087mmol),羟胺(50.00重量%水溶液,0.053mL,0.872mmol)和氢氧化钾(0.049g,0.872mmol)溶解在甲醇(1mL)/四氢呋喃(1mL)中,并将溶液在同一温度搅拌1小时。然后,将反应混合物在减压下浓缩从而除去溶剂,并将饱和碳酸氢钠水溶液(10mL)加入至浓缩物,之后搅拌。将沉淀的固体过滤并干燥从而提供所需的化合物861(0.018g,44.7%),为白色固体。

[1097] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.10 (d, 1H, $J=2.5\text{Hz}$), 7.63 (d, 2H, $J=8.2\text{Hz}$), 7.53 (d, 1H, $J=3.4\text{Hz}$), 7.50 (d, 1H, $J=2.5\text{Hz}$), 7.47-7.44 (m, 1H), 7.37-7.32 (m, 1H), 7.22-7.17 (m, 2H), 7.14 (d, 2H, $J=8.1\text{Hz}$), 6.37 (d, 1H, $J=3.4\text{Hz}$), 5.41 (s, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.09 (m, 4H), 2.60 (m, 4H); MS (ESI) m/z 460.3 (M^++1)。

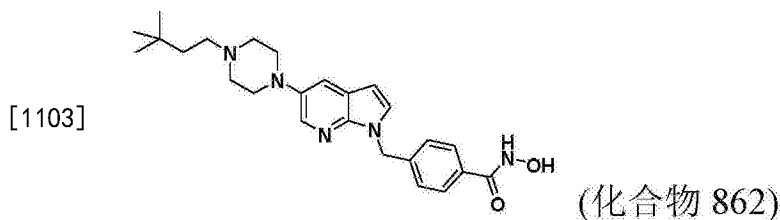
[1098] 实施例99:合成化合物862

[1099] 步骤1:合成4-((5-(4-(3,3-二甲基丁基)哌嗪-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(式13-4)



[1101] 在室温将式13-2的化合物(4-((5-(哌嗪-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯)(0.100g,0.285mmol),3,3-二甲基丁基4-甲基苯磺酸酯(0.088g,0.342mmol)和N,N-二异丙基乙基胺(0.101mL,0.571mmol)溶解在乙腈(2mL)中,并将溶液在同一温度搅拌1小时。将水添加至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(SiO_2 ,4g柱;甲醇/二氯甲烷=0%至10%)从而提供所需的式13-4的化合物(0.021g,16.5%),为无色液体。

[1102] 步骤2:合成4-((5-(4-(3,3-二甲基丁基)哌嗪-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)-N-羟基苯甲酰胺(化合物862)



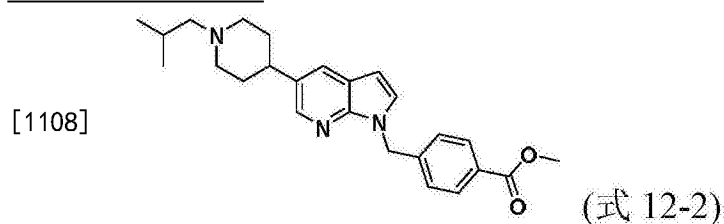
[1104] 在室温将步骤1中制备的式13-4的化合物(0.021g,0.047mmol),羟胺(50.00重

量%水溶液,0.029mL,0.472mmol)和氢氧化钾(0.026g,0.472mmol)溶解在甲醇(1mL)/四氢呋喃(1mL)中,并将溶液在同一温度搅拌1小时。然后,将反应溶液在减压下浓缩从而除去溶剂,并将饱和碳酸氢钠水溶液(20mL)加入至浓缩物,之后搅拌。将沉淀的固体过滤并干燥从而提供所需的化合物862(0.015g,72.0%),为白色固体。

[1105] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.11 (s, 1H), 7.63 (d, 2H, $J=6.8\text{Hz}$), 7.52-7.51 (m, 2H), 7.13 (d, 2H, $J=6.3\text{Hz}$), 6.37 (s, 1H), 5.40 (s, 2H), 3.09 (m, 4H), 2.51 (m, 4H), 1.81-1.74 (m, 2H), 1.24 (m, 2H), 0.89 (s, 9H); MS (ESI) m/z 436.3 (M^+ +1)。

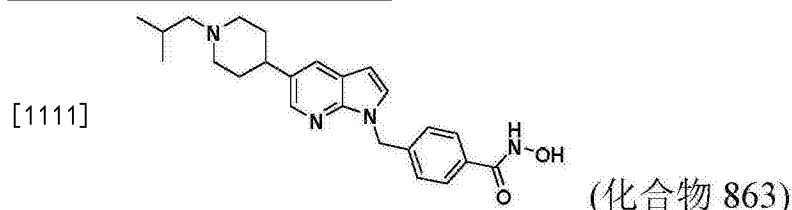
[1106] 实施例100:合成化合物863

[1107] 步骤1:合成4-((5-(1-异丁基哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(式12-2)



[1109] 在室温将式6-3的化合物(4-((5-(哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯)(0.100g,0.286mmol),4-甲基苯磺酸异丁酯(0.078g,0.343mmol)和N,N-二异丙基乙基胺(0.074g,0.572mmol)溶解在乙腈(2mL)中,并将溶液在同一温度搅拌1小时。将水添加至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(SiO_2 ,4g柱;乙酸乙酯/己烷=0%至50%)从而提供所需的式12-2的化合物(0.055g,47.0%),为无色液体。

[1110] 步骤2:合成N-羟基-4-((5-(1-异丁基哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酰胺(化合物863)



[1112] 在室温将步骤1中制备的式12-2的化合物(0.055g,0.136mmol),羟胺(50.00重量%水溶液,0.083mL,1.356mmol)和氢氧化钾(0.076g,1.356mmol)溶解在甲醇(1mL)/四氢呋喃(1mL)中,并将溶液在同一温度搅拌1小时。然后,将反应混合物在减压下浓缩从而除去溶剂,并将饱和碳酸氢钠水溶液(20mL)加入至浓缩物,之后搅拌。将沉淀的固体过滤并干燥从而提供所需的化合物863(0.055g,99.8%),为乳白色固体。

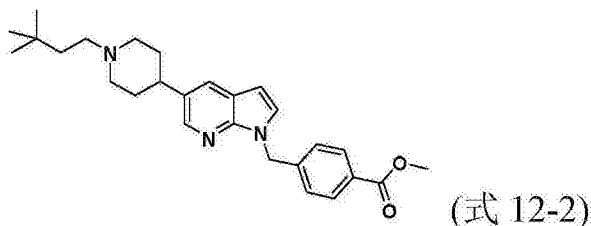
[1113] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.17 (d, 1H, $J=2.0\text{Hz}$), 7.84 (d, 1H, $J=2.0\text{Hz}$), 7.63 (d, 2H, $J=8.1\text{Hz}$), 7.58 (d, 1H, $J=3.5\text{Hz}$), 7.12 (d, 2H, $J=8.2\text{Hz}$), 6.43 (d, 1H, $J=3.4\text{Hz}$), 5.42 (s, 2H), 2.94 (d, 2H, $J=11.4\text{Hz}$), 2.63-2.56 (m, 1H), 2.06 (d, 2H, $J=7.4\text{Hz}$), 1.97 (td, 1H, $J=11.3, 2.8\text{Hz}$), 1.83-1.67 (m, 5H), 0.89 (s, 3H), 0.87 (s, 3H); MS (ESI) m/z 407.3 (M^+ +1)。

[1114] 实施例101:合成化合物864

[1115] 步骤1:合成4-((5-(1-(3,3-二甲基丁基)哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-

基) 甲基) 苯甲酸甲酯 (式12-2)

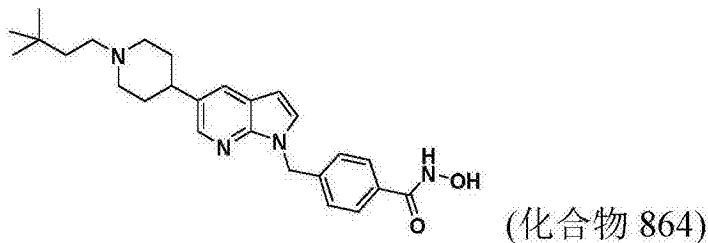
[1116]



[1117] 在室温将式6-3的化合物(4-((5-(哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯)(0.100g, 0.286mmol), 3,3-二甲基丁基4-甲基苯磺酸酯(0.088g, 0.343mmol)和N,N-二异丙基乙基胺(0.074g, 0.572mmol)溶解在乙腈(2mL)中,并将溶液在同一温度搅拌1小时。将水添加至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(SiO₂, 4g柱;乙酸乙酯/己烷=0%至50%)从而提供所需的式12-2的化合物(0.088g, 70.7%),为无色液体。

[1118] 步骤2:合成4-((5-(1-(3,3-二甲基丁基)哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)-N-羟基苯甲酰胺(化合物864)

[1119]



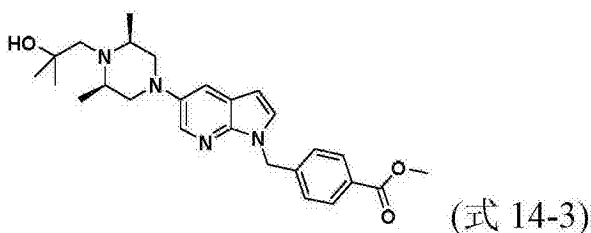
[1120] 在室温将步骤1中制备的式12-2的化合物(0.088g, 0.203mmol), 羟胺(50.00重量%水溶液, 0.124mL, 2.030mmol)和氢氧化钾(0.114g, 2.030mmol)溶解在甲醇(1mL)/四氢呋喃(1mL)中,并将溶液在同一温度搅拌1小时。然后,将反应混合物在减压下浓缩从而除去溶剂,并将饱和碳酸氢钠水溶液(20mL)加入至浓缩物,之后搅拌。将沉淀的固体过滤并干燥从而提供所需的化合物864(0.062g, 70.7%),为乳白色固体。

[1121] ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.17 (d, 1H, J=1.8Hz), 7.82 (d, 1H, J=1.7Hz), 7.63 (d, 2H, J=8.0Hz), 7.58 (d, 1H, J=3.4Hz), 7.12 (d, 2H, J=8.0Hz), 6.43 (d, 1H, J=3.4Hz), 5.42 (s, 2H), 2.99 (d, 2H, J=11.1Hz), 2.63-2.56 (m, 1H), 2.32-2.28 (m, 2H), 1.98 (t, 2H, J=10.3Hz), 1.78-1.69 (m, 4H), 1.40-1.36 (m, 2H), 0.90 (s, 9H); MS (ESI) m/z 435.3 (M⁺+1)。

[1122] 实施例102:合成化合物865

[1123] 步骤1:合成4-((5-((3S,5R)-4-(2-羟基-2-甲基丙基)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(式14-3)

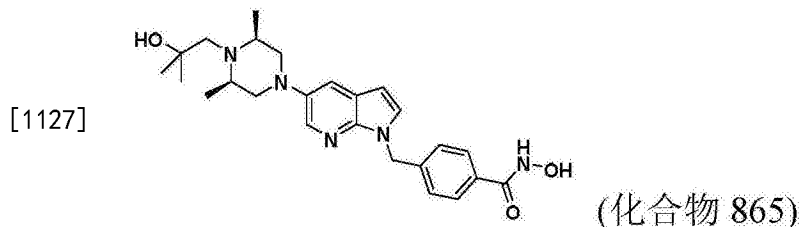
[1124]



[1125] 将式14-1的化合物(0.200g, 0.528mmol), 2,2-二甲基氧杂环丙烷(0.191g,

2.642mmol) 和碳酸钾 (0.365g, 2.642mmol) 加入至乙醇 (3mL), 并且通过微波照射加热在120℃, 之后冷却至室温。在完成反应后, 将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 过滤, 然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化 (SiO₂, 4g柱; 乙酸乙酯/己烷=0%至80%) 从而提供所需的式14-3的化合物 (0.124g, 50.5%), 为无色液体。

[1126] 步骤2: 合成N-羟基-4-((5-((3S, 5R)-4-(2-羟基-2-甲基丙基)-3, 5-二甲基哌嗪-1-基)-1H-吡咯并[2, 3-b]吡啶-1-基) 甲基) 苯甲酰胺 (化合物865)

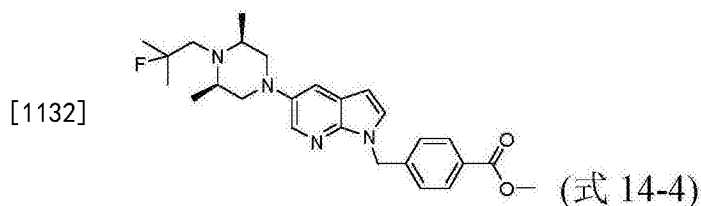


[1128] 在室温将步骤1中制备的式14-3的化合物 (0.040g, 0.089mmol), 羟胺 (50.00重量%水溶液, 0.054mL, 0.888mmol) 和氢氧化钾 (0.050g, 0.888mmol) 溶解在甲醇 (1mL) / 四氢呋喃 (1mL) 中, 并将溶液在同一温度搅拌1小时。然后, 将反应混合物在减压下浓缩从而除去溶剂, 并将饱和碳酸氢钠水溶液 (20mL) 加入至浓缩物, 之后搅拌。将沉淀的固体过滤并干燥从而提供所需的化合物865 (0.009g, 21.2%), 为乳白色固体。

[1129] ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.07 (d, 1H, J=2.4Hz), 7.64 (d, 2H, J=8.2Hz), 7.53 (d, 1H, J=3.4Hz), 7.47 (d, 1H, J=2.4Hz), 7.19 (d, 2H, J=8.0Hz), 6.38 (d, 1H, J=3.4Hz), 5.43 (s, 2H), 4.01 (brs, 1H), 3.22-3.20 (m, 2H), 2.89 (m, 2H), 2.74-2.70 (m, 2H), 2.47 (s, 2H), 1.14 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.10 (s, 6H); MS (ESI) m/z 452.3 (M⁺+1)。

[1130] 实施例103: 合成化合物866

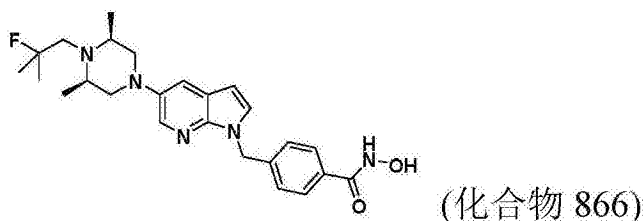
[1131] 步骤1: 合成4-((5-((3S, 5R)-4-(2-氟-2-甲基丙基)-3, 5-二甲基哌嗪-1-基)-1H-吡咯并[2, 3-b]吡啶-1-基) 甲基) 苯甲酸甲酯 (式14-4)



[1133] 在室温将式14-3的化合物 (4-((5-((3S, 5R)-4-(2-羟基-2-甲基丙基)-3, 5-二甲基哌嗪-1-基)-1H-吡咯并[2, 3-b]吡啶-1-基) 甲基) 苯甲酸甲酯) (0.080g, 0.178mmol) 和二乙基氨基三氟化硫 (0.043g, 0.266mmol) 溶解在二氯甲烷 (10mL) 中, 并将溶液在同一温度搅拌3小时。将水添加至反应混合物, 之后用二氯甲烷萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 过滤, 然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化 (SiO₂, 12g柱; 乙酸乙酯/己烷=0%至30%) 从而提供所需的化合物 (0.051g, 61.6%), 为无色液体。

[1134] 步骤2: 合成4-((5-((3S, 5R)-4-(2-氟-2-甲基丙基)-3, 5-二甲基哌嗪-1-基)-1H-吡咯并[2, 3-b]吡啶-1-基) 甲基) -N-羟基苯甲酰胺 (化合物866)

[1135]



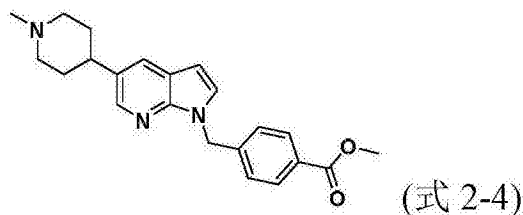
[1136] 在室温将步骤1中制备的式14-4的化合物(0.051g, 0.109mmol), 羟胺(50.00重量%水溶液, 0.067mL, 1.093mmol) 和氢氧化钾(0.061g, 1.093mmol) 溶解在甲醇(1mL)/四氢呋喃(1mL)中, 并将溶液在同一温度搅拌1小时。然后, 将反应混合物在减压下浓缩从而除去溶剂, 并将饱和碳酸氢钠水溶液(20mL) 加入至浓缩物, 之后搅拌。将沉淀的固体过滤并干燥从而提供所需的化合物866(0.027g, 55.1%), 为白色固体。

[1137] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.09 (d, 1H, $J=2.6\text{Hz}$), 7.64 (d, 2H, $J=8.3\text{Hz}$), 7.53 (d, 1H, $J=3.4\text{Hz}$), 7.49 (d, 1H, $J=2.5\text{Hz}$), 7.19 (d, 2H, $J=9.4\text{Hz}$), 6.38 (d, 1H, $J=3.4\text{Hz}$), 5.43 (s, 2H), 3.31 (d, 2H, $J=10.0\text{Hz}$), 2.79-2.78 (m, 2H), 2.72-2.66 (m, 2H), 2.59-2.54 (m, 2H), 1.33 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.07 (s, 3H); MS (ESI) m/z 454.3 (M^++1)。

[1138] 实施例104: 合成化合物867

[1139] 步骤1: 合成4-((5-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(式2-4)

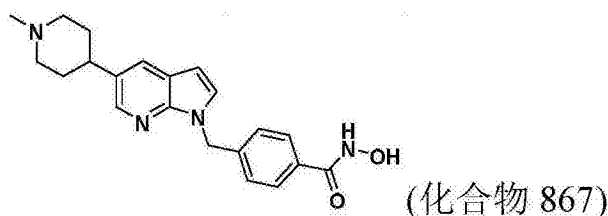
[1140]



[1141] 在室温将式2-3的化合物(4-((5-(1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯)(0.429g, 1.187mmol) 溶解在甲醇(30mL)中, 并将溶液在同一温度在氢气下搅拌48小时。将反应混合物通过硅藻土垫过滤从而除去固体, 并将水添加至滤液, 之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 过滤, 然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(SiO_2 , 4g柱; 甲醇/二氯甲烷=0%至10%)从而提供所需的式2-4的化合物(0.254g, 59.0%), 为褐色液体。

[1142] 步骤2: 合成N-羟基-4-((5-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酰胺(化合物867)

[1143]



[1144] 在室温将步骤1中制备的式2-4的化合物(0.254g, 0.699mmol), 羟胺(50.00重量%水溶液, 0.427mL, 6.989mmol) 和氢氧化钾(0.392g, 6.989mmol) 溶解在甲醇(3mL)中, 并将溶液在同一温度搅拌3小时。然后, 将反应混合物在减压下浓缩从而除去溶剂, 并将饱和碳酸氢钠水溶液(20mL) 加入至浓缩物, 之后搅拌。将沉淀的固体过滤并干燥从而提供所需的化

合物867 (0.149g, 58.3%), 为褐色固体。

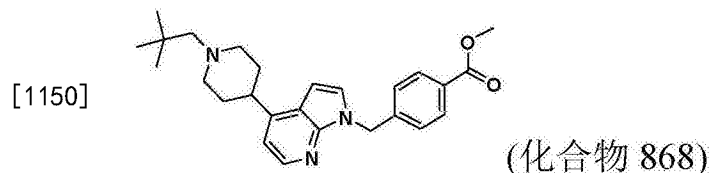
[1145] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.16 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.66 (d, 2H, $J=6.8\text{Hz}$), 7.61 (s, 1H), 7.25 (d, 2H, $J=7.1\text{Hz}$), 6.46 (s, 1H), 5.49 (s, 2H), 2.87 (d, 2H, $J=10.4\text{Hz}$), 2.57 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.97 (m, 2H), 1.74 (m, 4H); MS (ESI) m/z 365.2 (M^++1)。

[1146] 实施例105: 合成化合物868

[1147] 步骤1: 合成4-((4-(1-新戊基哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(式16-2)

[1148] 在室温将式16-1的化合物(4-((4-(哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯盐酸盐) (0.080g, 0.207mmol) 溶解在甲醇(10mL)中, 并向其加入DIPEA (0.073mL, 0.415mmol), 之后在同一温度搅拌10分钟。向所述反应混合物加入新戊醛 (0.089g, 1.037mmol) 和 NaBH(OAc)_3 (0.132g, 0.622mmol), 之后搅拌12小时。将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 过滤, 然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(SiO_2 , 12g柱; 乙酸乙酯/己烷=0%至50%)从而提供所需的式16-2的化合物(0.046g, 52.9%), 为白色固体。

[1149] 步骤2: 合成N-羟基-4-((4-(1-新戊基哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酰胺(化合物868)

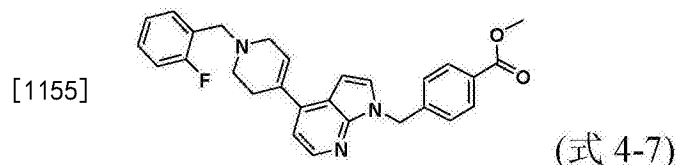


[1151] 在室温将步骤1中制备的式16-2的化合物(0.046g, 0.110mmol), 氢氧化钾(0.062g, 1.096mmol) 和50重量% NH_2OH 水溶液(0.141mL, 2.193mmol) 溶解在甲醇(3mL)中, 并将溶液在同一温度搅拌2小时。然后, 将反应混合物在减压下浓缩从而除去溶剂, 并将饱和碳酸氢钠水溶液(2mL) 加入至浓缩物, 之后搅拌。将沉淀的固体过滤, 用洗涤水并干燥从而提供所需的化合物868(0.021g, 45.5%), 为白色固体。

[1152] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.00 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.67 (d, 2H, $J=8.3\text{Hz}$), 7.61 (s, 1H), 7.28 (d, 2H, $J=8.2\text{Hz}$), 6.99-6.98 (m, 1H), 5.50 (s, 2H), 2.94-2.88 (brs, 1H), 2.55 (s, 4H), 2.19 (s, 2H), 1.80 (s, 4H), 0.92 (s, 9H); MS (ESI) m/z 421.6 (M^++1)。

[1153] 实施例106: 合成化合物869

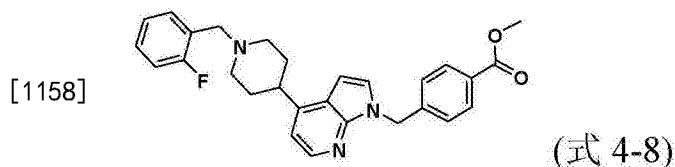
[1154] 步骤1: 合成4-((4-(1-(2-氟苄基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(式4-7)



[1156] 在室温将式4-2的化合物(4-((4-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯盐酸盐) (0.300g, 0.782mmol), 1-(溴甲基)-2-氟苯(0.189mL, 1.563mmol) 和TEA (0.219mL, 1.563mmol) 溶解在二氯甲烷(5mL)中, 并将溶液在同一温度溶解12小时。将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗

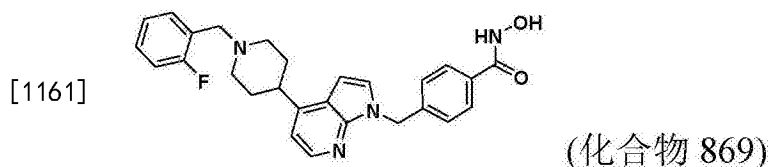
涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(SiO_2 ,4g柱;乙酸乙酯/己烷=0%至70%)从而提供所需的式4-7的化合物(0.120g,33.7%),为黄色油状物。

[1157] 步骤2:合成4-((4-(1-(2-氟苄基)哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(式4-8)



[1159] 将步骤1中制备的式4-7的化合物(0.120g,0.263mmol)和Pd/C(50mg)溶解在甲醇(10mL)中,并将溶液在氢气下搅拌12小时。将反应混合物通过硅藻土垫过滤从而除去固体,并将水添加至滤液,之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(SiO_2 ,4g柱;乙酸乙酯/己烷=0%至60%)从而提供所需的式4-8的化合物(0.081g,67.2%),为黄色油状物。

[1160] 步骤3:合成4-((4-(1-(2-氟苄基)哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)-N-羟基苯甲酰胺(化合物869)

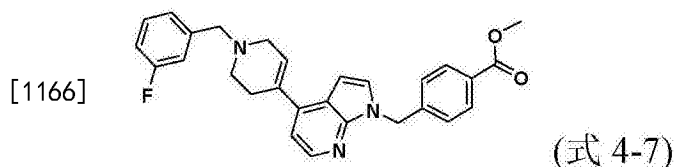


[1162] 在室温将步骤2中制备的式4-8的化合物(0.081g,0.177mmol),氢氧化钾(0.099g,1.770mmol)和50重量% NH_2OH 水溶液(0.228mL,3.541mmol)溶解在甲醇(5mL)中,并将溶液在同一温度搅拌2小时。然后,将反应混合物在减压下浓缩从而除去溶剂,并将饱和碳酸氢钠水溶液(2mL)加入至浓缩物,之后搅拌。将沉淀的固体过滤,用水洗涤,并干燥从而提供所需的化合物869(0.051g,62.8%),为白色固体。

[1163] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6) δ 8.18(d,1H, $J=4.9\text{Hz}$),7.65(d,2H, $J=8.2\text{Hz}$),7.56(d,1H, $J=3.6\text{Hz}$),7.47-7.44(m,1H),7.35-7.30(m,1H),7.21-7.12(m,4H),6.98(d,1H, $J=5.0\text{Hz}$),6.61(d,1H, $J=3.5\text{Hz}$),5.45(s,2H),3.59(s,2H),2.98-2.91(m,3H),2.22-2.15(m,2H),1.83-1.76(m,4H);MS(ESI) m/z 459.5(M^++1)。

[1164] 实施例107:合成化合物870

[1165] 步骤1:合成4-((4-(1-(3-氟苄基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(式4-7)



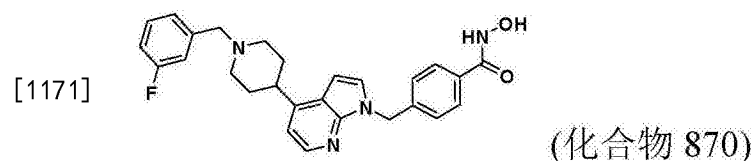
[1167] 在室温将式4-2的化合物(4-((4-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯盐酸盐)(0.300g,0.782mmol),1-(溴甲基)-3-氟苯(0.194mL,1.563mmol)和TEA(0.219mL,1.563mmol)溶解在二氯甲烷(5mL)中,并将溶液在同一温度搅拌12小时。将水添加至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗

涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(SiO_2 ,4g柱;乙酸乙酯/己烷=0%至70%)从而提供所需的式4-2的化合物(0.150g,42.1%),为黄色油状物。

[1168] 步骤2:合成4-((4-(1-(3-氟苄基)哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(式4-8)

[1169] 将步骤1中制备的式4-7的化合物(0.150g,0.329mmol)和Pd/C(50mg)溶解在甲醇(10mL)中,并将溶液在氢气下搅拌12小时。将反应混合物通过硅藻土垫过滤从而除去固体,并将水添加至滤液,之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(SiO_2 ,4g柱;乙酸乙酯/己烷=0%至65%)从而提供所需的式4-8的化合物(0.096g,63.7%),为黄色油状物。

[1170] 步骤3:合成4-((4-(1-(3-氟苄基)哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)-N-羟基苯甲酰胺(化合物870)

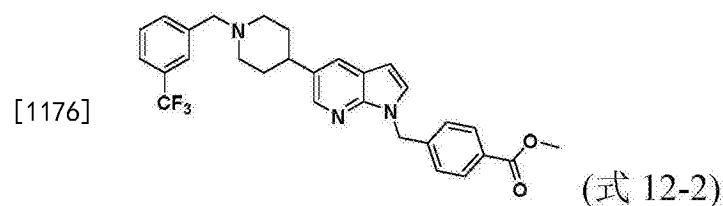


[1172] 在室温将步骤2中制备的式4-8的化合物(0.096g,0.210mmol),氢氧化钾(0.118g,2.098mmol)和50重量% NH_2OH 水溶液(0.270mL,4.196mmol)溶解在甲醇(3mL)中,并将溶液在同一温度搅拌2小时。然后,将反应混合物在减压下浓缩从而除去溶剂,并将饱和碳酸氢钠水溶液(2mL)加入至浓缩物,之后搅拌。将沉淀的固体过滤,用水洗涤,并干燥从而提供所需的化合物870(0.050g,52.0%),为白色固体。

[1173] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.19 (d, 1H, $J=4.8\text{Hz}$), 7.66 (d, 2H, $J=7.9\text{Hz}$), 7.57 (d, 1H, $J=3.3\text{Hz}$), 7.40-7.35 (m, 1H), 7.21-7.15 (m, 4H), 7.10-7.06 (m, 1H), 6.99 (d, 1H, $J=4.8\text{Hz}$), 6.62 (d, 1H, $J=3.2\text{Hz}$), 5.46 (s, 2H), 3.55 (s, 2H), 2.95-2.93 (m, 3H), 2.19-2.12 (m, 2H), 1.99-1.83 (m, 4H); MS (ESI) m/z 459.5 (M^++1)。

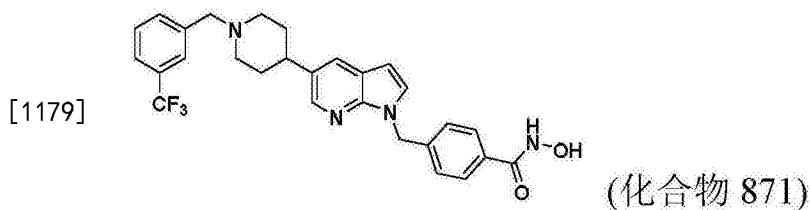
[1174] 实施例108:合成化合物871

[1175] 步骤1:合成4-((5-(1-(3-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(式12-2)



[1177] 在室温将式6-3的化合物(4-((5-(哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯)(0.100g,0.286mmol),3-(三氟甲基)苯甲醛(0.055g,0.315mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(0.091g,0.429mmol)溶解在二氯甲烷(3mL)中,并将溶液在同一温度搅拌3小时。将水添加至反应混合物,之后用二氯甲烷萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(SiO_2 ,12g柱;甲醇/二氯甲烷=0%至10%)从而提供所需的式12-2的化合物(0.059g,42.1%),为黄色固体。

[1178] 步骤2:合成N-羟基-4-((5-(1-(3-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酰胺(化合物871)

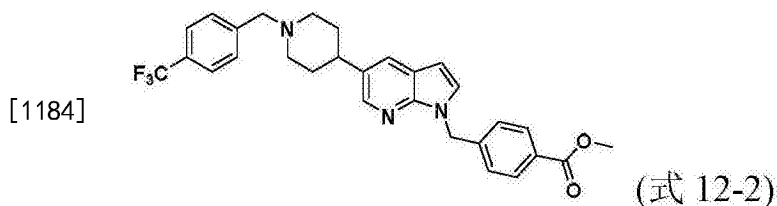


[1180] 在室温将步骤1中制备的式12-2的化合物(0.059g,0.116mmol),羟胺(50.00重量%水溶液,0.071mL,1.162mmol)和氢氧化钾(0.065g,1.162mmol)溶解在甲醇(1mL)中,并将溶液在同一温度搅拌1小时。然后,将反应混合物在减压下浓缩从而除去溶剂,并将饱和碳酸氢钠水溶液(20mL)加入至浓缩物,之后搅拌。将沉淀的固体过滤并干燥从而提供所需的化合物871(0.046g,77.0%),为亮黄色固体。

[1181] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.15 (d, 1H, $J=2.0\text{Hz}$), 7.92 (d, 1H, $J=2.0\text{Hz}$), 7.73 (s, 1H), 7.71-7.66 (m, 3H), 7.61-7.55 (m, 2H), 7.39 (d, 1H, $J=3.5\text{Hz}$), 7.15 (d, 2H, $J=8.3\text{Hz}$), 6.51 (d, 1H, $J=3.5\text{Hz}$), 5.51 (s, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.06 (d, 2H, $J=11.6\text{Hz}$), 2.75-2.72 (m, 1H), 2.29-2.22 (m, 2H), 1.92-1.90 (m, 4H); MS (ESI) m/z 509.3 (M^++1)。

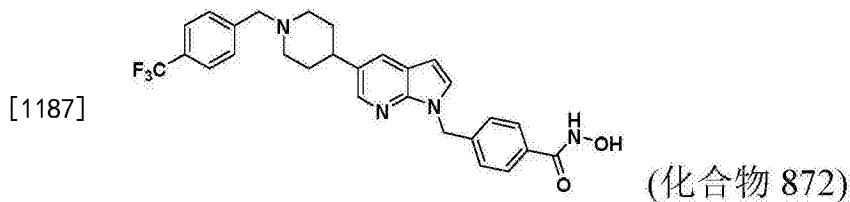
[1182] 实施例109:合成化合物872

[1183] 步骤1:合成4-((5-(1-(4-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(式12-2)



[1185] 在室温将式6-3的化合物(4-((5-(哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯)(0.100g,0.286mmol),4-(三氟甲基)苯甲醛(0.075g,0.429mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(0.091g,0.429mmol)溶解在二氯甲烷(3mL)中,并将溶液在同一温度搅拌3小时。将水添加至反应混合物,之后用二氯甲烷萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(SiO_2 ,12g柱;甲醇/二氯甲烷=0%至10%)从而提供所需的式12-2的化合物(0.046g,31.4%),为黄色液体。

[1186] 步骤2:合成N-羟基-4-((5-(1-(4-(三氟甲基)苄基)哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酰胺(化合物872)



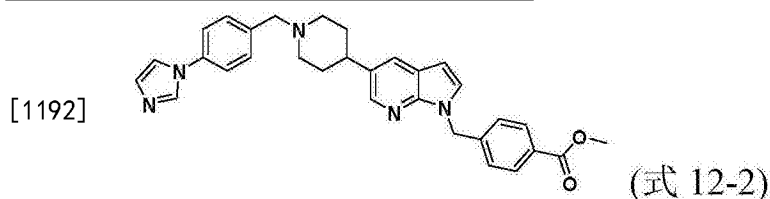
[1188] 在室温将步骤1中制备的式12-2的化合物(0.046g,0.090mmol),羟胺(50.00重量%水溶液,0.055mL,0.898mmol)和氢氧化钾(0.050g,0.898mmol)溶解在甲醇(1mL)中,并

将溶液在同一温度搅拌1小时。然后,将反应混合物在减压下浓缩从而除去溶剂。将浓缩物通过柱色谱法纯化(SiO_2 , 12g柱;饱和碳酸氢钠水溶液)从而提供所需的化合物872 (0.042g, 91.9%),为亮黄色固体。

[1189] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 8.15 (d, 1H, $J=1.8\text{Hz}$), 7.92 (d, 1H, $J=1.8\text{Hz}$), 7.70-7.66 (m, 4H), 7.62-7.60 (m, 2H), 7.39 (d, 1H, $J=3.5\text{Hz}$), 7.16 (d, 2H, $J=8.2\text{Hz}$), 6.51 (d, 1H, $J=3.5\text{Hz}$), 5.51 (s, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.07 (d, 2H, $J=11.6\text{Hz}$), 2.78-2.69 (m, 1H), 2.29-2.22 (m, 2H), 1.92-1.90 (m, 4H); MS (ESI) m/z 509.3 (M^+ + 1)。

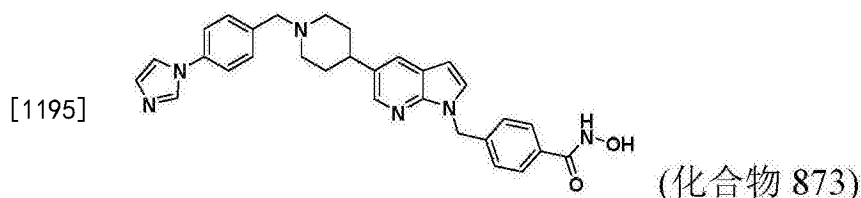
[1190] 实施例110:合成化合物873

[1191] 步骤1:合成4-((5-(1-(4-(1H-咪唑-1-基)苄基)哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(式12-2)



[1193] 在室温将式6-3的化合物(4-((5-(哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯) (0.100g, 0.286mmol), 4-(1H-咪唑-1-基)苯甲醛(0.074g, 0.429mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(0.091g, 0.429mmol)溶解在二氯甲烷(3mL)中,并将溶液在同一温度搅拌3小时。将水添加至反应混合物,之后用二氯甲烷萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(SiO_2 , 12g柱;甲醇/二氯甲烷=0%至10%)从而提供所需的式12-2的化合物(0.077g, 52.9%),为黄色液体。

[1194] 步骤2:合成4-((5-(1-(4-(1H-咪唑-1-基)苄基)哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)-N-羟基苯甲酰胺(化合物873)

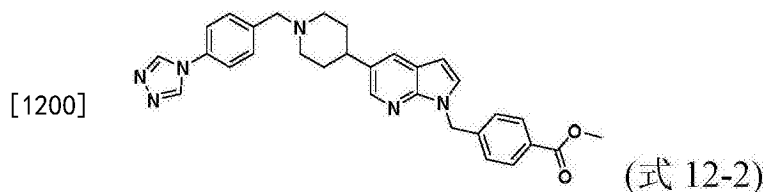


[1196] 在室温将步骤1中制备的式12-2的化合物(0.077g, 0.151mmol), 羟胺(50.00重量%水溶液, 0.093mL, 1.513mmol)和氢氧化钾(0.085g, 1.513mmol)溶解在甲醇(1mL)中,并将溶液在同一温度搅拌1小时。然后,将反应溶液在减压下浓缩从而除去溶剂,并将饱和碳酸氢钠水溶液(20mL)加入至浓缩物,之后搅拌。将沉淀的固体过滤并干燥从而提供所需的化合物873(0.071g, 93.2%),为亮黄色固体。

[1197] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 8.18 (t, 1H, $J=1.1\text{Hz}$), 8.15 (d, 1H, $J=2.0\text{Hz}$), 7.92 (d, 1H, $J=2.0\text{Hz}$), 7.69 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 7.61 (t, 1H, $J=1.4\text{Hz}$), 7.60-7.56 (m, 4H), 7.39 (d, 1H, $J=3.5\text{Hz}$), 7.18-7.17 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 6.52 (d, 1H, $J=3.6\text{Hz}$), 5.51 (s, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.10 (d, 2H, $J=11.7\text{Hz}$), 2.78-2.70 (m, 1H), 2.29-2.22 (m, 2H), 1.93-1.85 (m, 4H); MS (ESI) m/z 507.3 (M^+ + 1)。

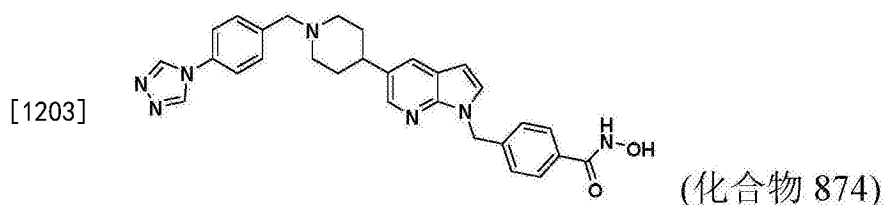
[1198] 实施例111:合成化合物874

[1199] 步骤1:合成4-((5-(1-(4-(4H-1,2,4-三唑-4-基)苄基)哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(式12-2)



[1201] 在室温将式6-3的化合物(4-((5-(哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯)(0.100g,0.286mmol),4-(4H-1,2,4-三唑-4-基)苯甲醛(0.074g,0.429mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(0.091g,0.429mmol)溶解在二氯甲烷(3mL)中,并将溶液在同一温度搅拌3小时。将水添加至反应混合物,之后用二氯甲烷萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(SiO₂,12g柱;甲醇/二氯甲烷=0%至10%)从而提供所需的式12-2的化合物(0.068g,46.6%),为黄色液体。

[1202] 步骤2:合成4-((5-(1-(4-(4H-1,2,4-三唑-4-基)苄基)哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)-N-羟基苯甲酰胺(化合物874)

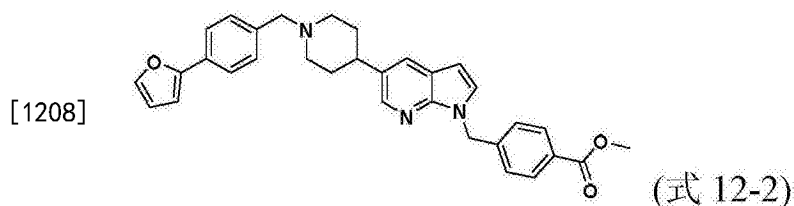


[1204] 在室温将步骤1中制备的式12-2的化合物(0.068g,0.133mmol),羟胺(50.00重量%水溶液,0.082mL,1.334mmol)和氢氧化钾(0.075g,1.334mmol)溶解在甲醇(1mL)中,并将溶液在同一温度搅拌1小时。然后,将反应混合物在减压下浓缩从而除去溶剂,并将饱和碳酸氢钠水溶液(20mL)加入至浓缩物,之后搅拌。将沉淀的固体过滤并干燥从而提供所需的化合物874(0.064g,94.6%),为亮黄色固体。

[1205] ¹H-NMR(400MHz,CD₃OD+DMSO-d₆) δ9.22(s,1H),8.26(s,1H),8.25(d,1H,J=2.0Hz),7.95(d,1H,J=2.0Hz),7.90(d,1H,J=8.6Hz),7.74(d,2H,J=8.4Hz),7.65(d,2H,J=8.6Hz),7.52(d,1H,J=3.5Hz),7.23(d,2H,J=8.4Hz),6.55(d,1H,J=3.5Hz),5.54(s,2H),3.71(s,2H),3.11(d,2H,J=11.6Hz),2.84-2.74(m,1H),2.31-2.24(m,2H),1.96-1.90(m,4H);MS(ESI)m/z 508.3(M⁺+1)。

[1206] 实施例112:合成化合物875

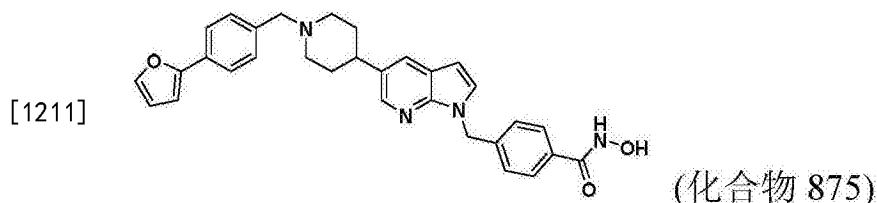
[1207] 步骤1:合成4-((5-(1-(4-(咪唑-2-基)苄基)哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(式12-2)



[1209] 在室温将式6-3的化合物(4-((5-(哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲

基) 苯甲酸甲酯) (0.100g, 0.286mmol), 4-(呋喃-2-基) 苯甲醛 (0.074g, 0.429mmol) 和三乙酰氧基硼氢化钠 (0.091g, 0.429mmol) 溶解在二氯甲烷 (3mL) 中, 并将溶液在同一温度搅拌3小时。将水添加至反应混合物, 之后用二氯甲烷萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 过滤, 然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化 (SiO₂, 12g柱; 甲醇/二氯甲烷=0%至10%) 从而提供所需的式12-2的化合物 (0.095g, 65.4%), 为黄色液体。

[1210] 步骤2: 合成4-((5-(1-(4-(呋喃-2-基) 苄基) 哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基) 甲基)-N-羟基苯甲酰胺 (化合物875)

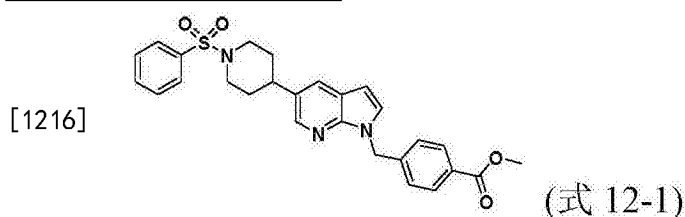


[1212] 在室温将步骤1中制备的式12-2的化合物 (0.095g, 0.187mmol), 羟胺 (50.00重量%水溶液, 0.115mL, 1.873mmol) 和氢氧化钾 (0.105g, 1.873mmol) 溶解在甲醇 (1mL) 中, 并将溶液在同一温度搅拌1小时。然后, 将反应混合物在减压下浓缩从而除去溶剂, 并将饱和碳酸氢钠水溶液 (20mL) 加入至浓缩物, 之后搅拌。将沉淀的固体过滤并干燥从而提供所需的化合物875 (0.058g, 60.9%), 为亮黄色固体。

[1213] ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD+DMSO-d₆) δ 8.23 (d, 1H, J=1.9Hz), 7.94 (d, 1H, J=2.0Hz), 7.76-7.73 (m, 4H), 7.67 (d, 1H, J=1.2Hz), 7.51-7.47 (m, 3H), 7.22 (d, 2H, J=8.3Hz), 6.88 (d, 1H, J=2.8Hz), 6.61 (dd, 1H, J=3.3, 1.8Hz), 6.55 (d, 1H, J=3.5Hz), 5.54 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.11 (d, 2H, J=11.4Hz), 2.83-2.72 (m, 1H), 2.28-2.22 (m, 2H), 1.95-1.89 (m, 4H); MS (ESI) m/z 507.3 (M⁺+1)。

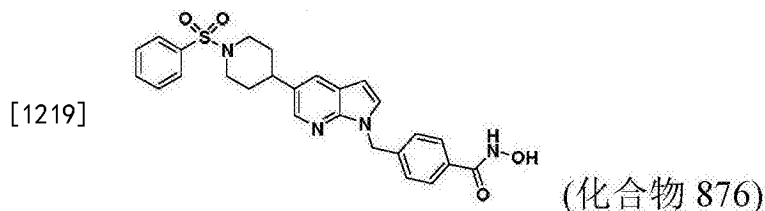
[1214] 实施例113: 合成化合物876

[1215] 步骤1: 合成4-((5-(1-(苯磺酰基) 哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基) 甲基) 苯甲酸甲酯 (式12-1)



[1217] 在室温将式6-3的化合物 (4-((5-(哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基) 甲基) 苯甲酸甲酯) (0.100g, 0.286mmol), 本磺酰氯 (0.076g, 0.429mmol) 和三乙胺 (0.058g, 0.572mmol) 溶解在二氯甲烷 (3mL) 中, 并将溶液在同一温度搅拌1小时。将水添加至反应混合物, 之后用二氯甲烷萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 过滤, 然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化 (SiO₂, 12g柱; 乙酸乙酯/己烷=0%至50%) 从而提供所需的式12-1的化合物 (0.107g, 84.3%), 为无色液体。

[1218] 步骤2: 合成N-羟基-4-((5-(1-(苯磺酰基) 哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基) 甲基) 苯甲酰胺 (化合物876)

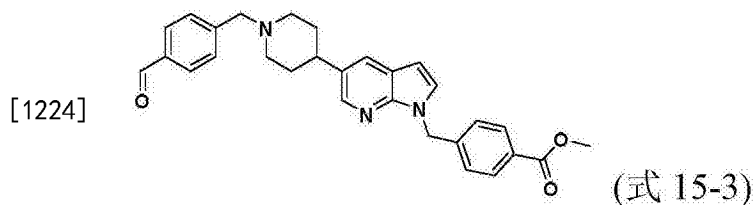


[1220] 在室温将步骤1中制备的式12-1的化合物(0.107g, 0.219mmol), 羟胺(50.00重量%水溶液, 0.134mL, 2.186mmol) 和氢氧化钾(0.123g, 2.186mmol) 溶解在甲醇(1mL)/四氢呋喃(1mL)中, 并将溶液在室温搅拌1小时。然后, 将反应混合物在减压下浓缩从而除去溶剂, 并将饱和碳酸氢钠水溶液(20mL) 加入至浓缩物, 之后搅拌。将沉淀的固体过滤并干燥从而提供所需的化合物876(0.099g, 92.3%), 为白色固体。

[1221] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{CD}_3\text{OD}+\text{DMSO-d}_6$) δ 8.14 (d, 1H, $J=2.0\text{Hz}$), 7.90-7.86 (m, 3H), 7.76-7.68 (m, 5H), 7.46 (d, 1H, $J=3.5\text{Hz}$), 7.17 (d, 2H, $J=8.2\text{Hz}$), 6.52 (d, 1H, $J=3.5\text{Hz}$), 5.51 (s, 2H), 3.96 (d, 2H, $J=11.7\text{Hz}$), 2.70-2.68 (m, 1H), 2.50-2.44 (m, 2H), 1.99-1.83 (m, 4H); MS (ESI) m/z 491.2 (M^++1)。

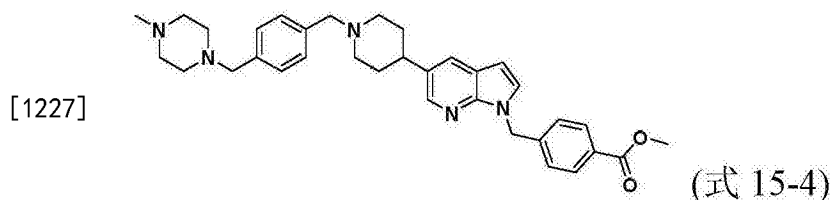
[1222] 实施例114: 合成化合物877

[1223] 步骤1: 合成4-((5-(1-(3-甲酰基苄基)哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(式15-3)



[1225] 在室温将式6-2的化合物(4-((5-(哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯)(1.000g, 2.862mmol), 4-(溴甲基)苯甲醛(0.684g, 3.434mmol) 和N,N-二异丙基乙基胺(1.013mL, 5.724mmol) 溶解在乙腈(5mL)中, 并将溶液在同一温度搅拌3小时。将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 过滤, 然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(SiO_2 , 12g柱; 乙酸乙酯/己烷=0%至50%)从而提供所需的式15-3的化合物(0.586g, 43.8%), 为白色固体。

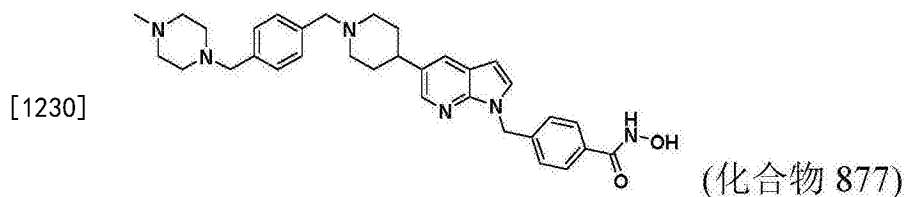
[1226] 步骤2: 合成4-((5-(1-(4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苄基)哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(式15-4)



[1228] 在室温将步骤1中制备的式15-3的化合物(0.200g, 0.428mmol), 1-甲基哌嗪(0.086mL, 0.856mmol) 和三乙酰氧基硼氢化钠(0.181g, 0.856mmol) 溶解在二氯甲烷(3mL)中, 并将溶液在同一温度搅拌3小时。将水添加至反应混合物, 之后用二氯甲烷萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 过滤, 然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(SiO_2 , 12g柱; 甲醇/二氯甲烷=0%至10%)从而提供所需的式15-4的化合物

(0.230g, 97.5%), 为黄色液体。

[1229] 步骤3: 合成N-羟基-4-((5-(1-(4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苄基)哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酰胺(化合物877)

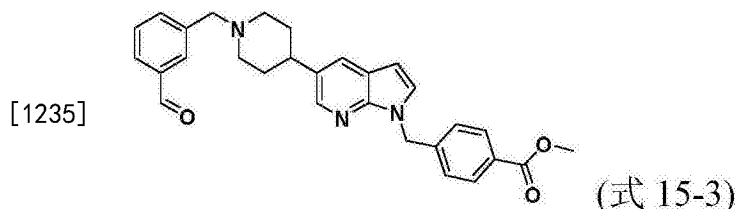


[1231] 在室温将步骤2中制备的式15-4的化合物(0.230g, 0.417mmol), 羟胺(50.0重量%水溶液, 0.255mL, 4.172mmol)和氢氧化钾(0.234g, 4.172mmol)溶解在甲醇(1mL)/四氢呋喃(1mL)中, 并将溶液在同一温度搅拌1小时。然后, 将反应混合物在减压下浓缩从而除去溶剂, 并将饱和碳酸氢钠水溶液(20mL)加入至浓缩物, 之后搅拌。将沉淀的固体过滤并干燥从而提供所需的化合物877(0.156g, 67.6%), 为黄色固体。

[1232] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 8.14 (d, 1H, $J=2.0\text{Hz}$), 7.91 (d, 1H, $J=2.0\text{Hz}$), 7.67 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 7.40-7.27 (m, 5H), 7.23-7.19 (m, 2H), 6.52 (d, 1H, $J=3.5\text{Hz}$), 5.53 (s, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.07 (d, 2H, $J=11.6\text{Hz}$), 2.81-2.28 (m, 1H), 2.70-2.67 (m, 4H), 2.62-2.34 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.24-2.18 (m, 2H), 1.91-1.86 (m, 4H); MS (ESI) m/z 553.4 (M^++1)。

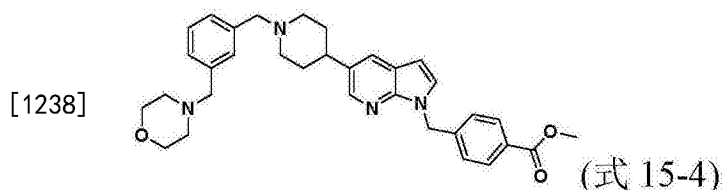
[1233] 实施例115: 合成化合物878

[1234] 步骤1: 合成4-((5-(1-(3-甲酰基苄基)哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(式15-3)



[1236] 在室温将式6-2的化合物(4-((5-(哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯)(1.000g, 2.862mmol), 4-(溴甲基)苯甲醛(0.684g, 3.434mmol)和N,N-二异丙基乙基胺(1.013mL, 5.724mmol)溶解在乙腈(5mL)中, 并将溶液在同一温度搅拌3小时。将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 过滤, 然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(SiO_2 , 12g柱; 乙酸乙酯/己烷=0%至50%)从而提供所需的式15-3的化合物(0.586g, 43.8%), 为白色固体。

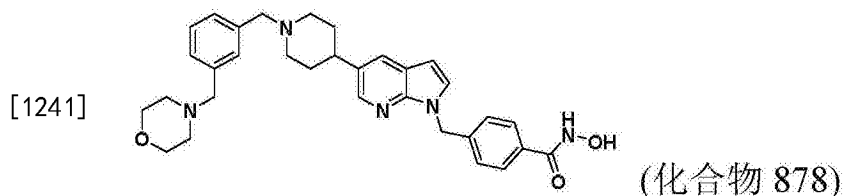
[1237] 步骤2: 合成4-((5-(1-(3-(吗啉代甲基)苄基)哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(式15-4)



[1239] 在室温将步骤1中制备的式15-3的化合物(0.200g, 0.428mmol), 吗啉(0.075g, 0.856mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(0.181g, 0.856mmol)溶解在二氯甲烷(3mL)中, 并将溶

液在同一温度搅拌3小时。将水添加至反应混合物,之后用二氯甲烷萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(SiO_2 ,4g柱;甲醇/二氯甲烷=0%至10%)从而提供所需的式15-4的化合物(0.124g,53.6%),为黄色液体。

[1240] 步骤3:合成N-羟基-4-((5-(1-(3-(吗啉代甲基)苄基)哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酰胺(化合物878)

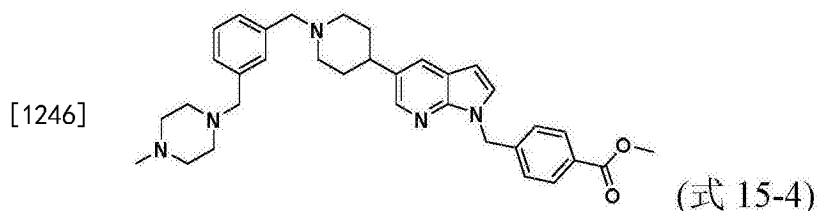


[1242] 在室温将步骤2中制备的式15-4的化合物(0.124g,0.229mmol),羟胺(50.00重量%水溶液,0.140mL,2.294mmol)和氢氧化钾(0.129g,2.294mmol)溶解在甲醇(1mL)/四氢呋喃(1mL)中,并将溶液在同一温度搅拌1小时。然后,将反应混合物在减压下浓缩从而除去溶剂,并将饱和碳酸氢钠水溶液(20mL)加入至浓缩物,之后搅拌。将沉淀的固体过滤并干燥从而提供所需的化合物878(0.117g,94.2%),为黄色固体。

[1243] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 8.14(d,1H, $J=2.0\text{Hz}$),7.91(d,1H, $J=2.0\text{Hz}$),7.69(d,2H, $J=8.4\text{Hz}$),7.39(d,1H, $J=3.5\text{Hz}$),7.37-7.36(m,4H),7.15(d,2H, $J=8.4\text{Hz}$),6.51(d,1H, $J=3.5\text{Hz}$),5.50(s,2H),3.71-3.69(m,4H),3.61(s,2H),3.54(s,2H),3.07(d,2H, $J=11.8\text{Hz}$),2.76-2.68(m,1H),2.48(m,4H),2.25-2.18(m,2H),1.91-1.88(m,4H);MS(ESI)m/z 540.3(M^++1)。

[1244] 实施例116:合成化合物879

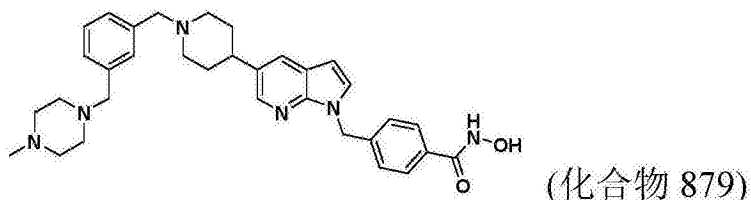
[1245] 步骤1:合成4-((5-(1-(3-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苄基)哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(式15-4)



[1247] 在室温将式15-3的化合物(4-((5-(1-(3-乙酰基苄基)哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯)(0.100g,0.214mmol),1-甲基哌嗪(0.043g,0.428mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(0.091g,0.428mmol)溶解在二氯甲烷(3mL)中,并将溶液在同一温度搅拌3小时。将水添加至反应混合物,之后用二氯甲烷萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(SiO_2 ,4g柱;甲醇/二氯甲烷=0%至10%)从而提供所需的式15-4的化合物(0.075g,63.6%),为黄色液体。

[1248] 步骤2:合成N-羟基-4-((5-(1-(3-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苄基)哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酰胺(化合物879)

[1249]



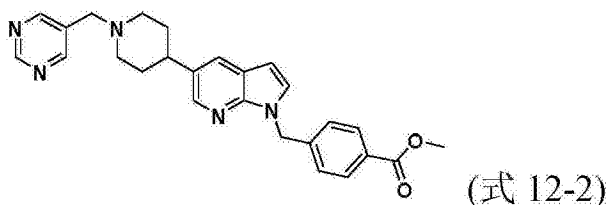
[1250] 在室温将步骤1中制备的式15-4的化合物(0.075g, 0.136mmol), 羟胺(50.00重量%水溶液, 0.083mL, 1.359mmol) 和氢氧化钾(0.076g, 1.359mmol) 溶解在甲醇(1mL)/四氢呋喃(1mL)中, 并将溶液在同一温度搅拌1小时。然后, 将反应混合物在减压下浓缩从而除去溶剂, 并将饱和碳酸氢钠水溶液(20mL) 加入至浓缩物, 之后搅拌。将沉淀的固体过滤并干燥从而提供所需的化合物879(0.055g, 73.2%), 为黄色固体。

[1251] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 8.15 (d, 1H, $J=2.0\text{Hz}$), 7.91 (d, 1H, $J=2.0\text{Hz}$), 7.69 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 7.41-7.31 (m, 5H), 7.14 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 6.51 (d, 1H, $J=3.5\text{Hz}$), 5.50 (s, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.08 (d, 2H, $J=12.4\text{Hz}$), 2.81-2.80 (m, 1H), 2.74-2.66 (m, 4H), 2.63-2.35 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.25-2.19 (m, 2H), 1.91-1.86 (m, 4H); MS (ESI) m/z 553.4 (M^++1)。

[1252] 实施例117: 合成化合物880

[1253] 步骤1: 合成4-((5-(1-(咪唑-5-基甲基)哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(式12-2)

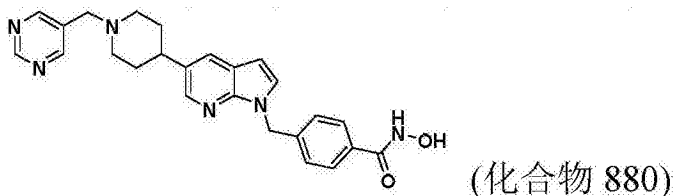
[1254]



[1255] 在室温将式6-3的化合物(4-((5-(哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯)(0.100g, 0.286mmol), 5-(氯甲基)咪唑(0.044g, 0.343mmol) 和N,N-二异丙基乙基胺(0.101mL, 0.572mmol) 溶解在乙腈(3mL)中, 并将溶液在同一温度搅拌3小时。将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 过滤, 然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(SiO_2 , 4g柱; 甲醇/二氯甲烷=0%至10%)从而提供所需的式12-2的化合物(0.054g, 42.7%), 为黄色液体。

[1256] 步骤2: 合成N-羟基-4-((5-(1-(咪唑-5-基甲基)哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酰胺(化合物880)

[1257]



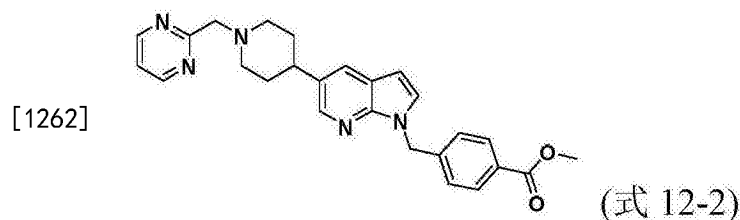
[1258] 在室温将步骤1中制备的式12-2的化合物(0.054g, 0.122mmol), 羟胺(50.00重量%水溶液, 0.075mL, 1.223mmol) 和氢氧化钾(0.069g, 1.223mmol) 溶解在甲醇(1mL)/四氢呋喃(1mL)中, 并将溶液在同一温度搅拌1小时。然后, 将反应混合物在减压下浓缩从而除去溶剂, 并将饱和碳酸氢钠水溶液(20mL) 加入至浓缩物, 之后搅拌。将沉淀的固体过滤并干燥

从而提供所需的化合物880 (0.042g, 77.4%), 为白色固体。

[1259] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 9.11 (s, 1H), 8.84 (s, 2H), 8.15 (d, 1H, $J=2.0\text{Hz}$), 7.93 (d, 1H, $J=2.0\text{Hz}$), 7.67 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 7.42 (d, 1H, $J=3.5\text{Hz}$), 7.22 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 6.53 (d, 1H, $J=3.6\text{Hz}$), 5.55 (s, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.05 (d, 2H, $J=11.7\text{Hz}$), 2.76-2.69 (m, 1H), 2.32-2.25 (m, 2H), 1.92-1.86 (m, 4H); MS (ESI) m/z 443.3 (M^++1)。

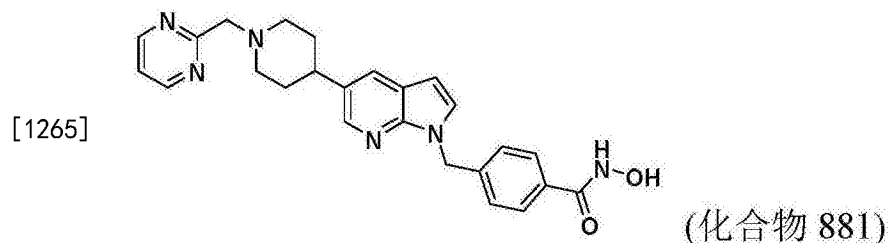
[1260] 实施例118: 合成化合物881

[1261] 步骤1: 合成4-((5-(1-(咪啉-2-基甲基)哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(式12-2)



[1263] 在室温将式6-3的化合物(4-((5-(哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯) (0.100g, 0.286mmol), 2-(氯甲基)咪啉 (0.044g, 0.343mmol) 和N,N-二异丙基乙基胺 (0.101mL, 0.572mmol) 溶解在乙腈 (3mL) 中, 并将溶液在同一温度搅拌3小时。将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 过滤, 然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化 (SiO_2 , 4g柱; 甲醇/二氯甲烷 = 0% 至 10%) 从而提供所需的式12-2的化合物 (0.064g, 50.7%), 为黄色液体。

[1264] 步骤2: 合成N-羟基-4-((5-(1-(咪啉-2-基甲基)哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酰胺(化合物881)

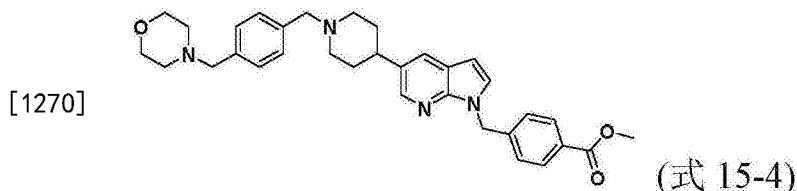


[1266] 在室温将步骤1中制备的式12-2的化合物 (0.064g, 0.145mmol), 羟胺 (50.00重量%水溶液, 0.089mL, 1.450mmol) 和氢氧化钾 (0.081g, 1.450mmol) 溶解在甲醇 (1mL) / 四氢呋喃 (1mL) 中, 并将溶液在同一温度搅拌1小时。然后, 将反应混合物在减压下浓缩从而除去溶剂, 并将饱和碳酸氢钠水溶液 (20mL) 加入至浓缩物, 之后搅拌。将沉淀的固体过滤并干燥从而提供所需的化合物881 (0.041g, 63.9%), 为白色固体。

[1267] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 8.84 (s, 2H), 8.16 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.67 (d, 2H, $J=5.9\text{Hz}$), 7.43 (d, 2H, $J=4.2\text{Hz}$), 7.24 (m, 2H), 6.54 (s, 1H), 5.56 (s, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.17 (d, 2H, $J=9.6\text{Hz}$), 2.72 (m, 1H), 2.43-2.38 (m, 2H), 1.99-1.87 (m, 4H); MS (ESI) m/z 443.3 (M^++1)。

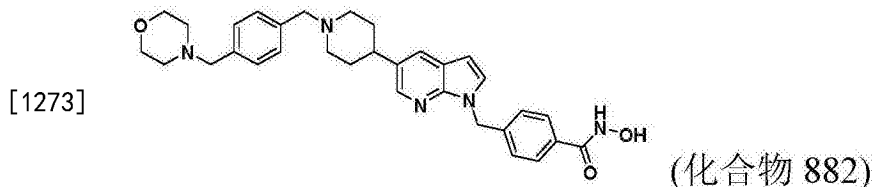
[1268] 实施例119: 合成化合物882

[1269] 步骤1: 合成4-((5-(1-(4-(吗啉代甲基)苄基)哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(式15-4)



[1271] 在室温将式15-3的化合物(4-((5-(1-(4-甲酰基苄基)哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苄基)苯甲酸甲酯(0.100g,0.214mmol),吗啉(0.037g,0.428mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(0.091g,0.428mmol)溶解在二氯甲烷(3mL)中,并将溶液在同一温度搅拌3小时。将水添加至反应混合物,之后用二氯甲烷萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(SiO₂,12g柱;甲醇/二氯甲烷=0%至10%)从而提供所需的式15-4的化合物(0.065g,56.2%),为黄色液体。

[1272] 步骤2:合成N-羟基-4-((5-(1-(4-(吗啉代甲基)苄基)哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酰胺(化合物882)

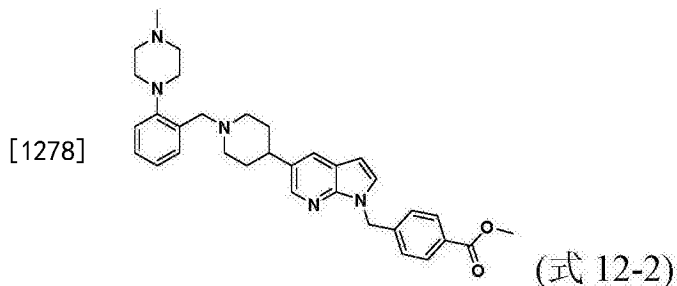


[1274] 在室温将步骤1中制备的式15-4的化合物(0.065g,0.120mmol),羟胺(50.0重量%水溶液,0.074mL,1.203mmol)和氢氧化钾(0.067g,1.203mmol)溶解在甲醇(1mL)/四氢呋喃(1mL)中,并将溶液在同一温度搅拌1小时。然后,将反应混合物在减压下浓缩从而除去溶剂,并将饱和碳酸氢钠水溶液(20mL)加入至浓缩物,之后搅拌。将沉淀的固体过滤并干燥从而产生所需的化合物882(0.059g,91.0%),为乳白色固体。

[1275] ¹H-NMR(400MHz,CD₃OD) δ8.14(d,1H,J=2.0Hz),7.92(d,1H,J=2.0Hz),7.67(d,2H,J=8.4Hz),7.41(d,1H,J=3.5Hz),7.38(s,1H),7.35-7.29(m,3H),7.21(d,2H,J=8.4Hz),6.52(d,1H,J=3.5Hz),5.54(s,2H),3.72-3.70(m,4H),3.61(s,2H),3.56(s,2H),3.07(d,2H,J=11.8Hz),2.75-2.68(m,1H),2.49(m,4H),2.25-2.19(m,2H),1.90-1.86(m,4H);MS(ESI)m/z 540.3(M⁺+1)。

[1276] 实施例120:合成化合物883

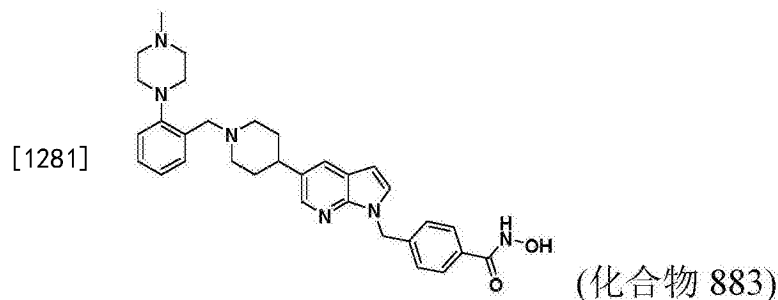
[1277] 步骤1:合成4-((5-(1-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)苄基)哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(式12-2)



[1279] 在室温将式6-3的化合物(4-((5-(哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苄基)苯甲酸甲酯(0.100g,0.286mmol),2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯甲醛(0.088g,0.429mmol)

和三乙酰氧基硼氢化钠 (0.091g, 0.429mmol) 溶解在二氯甲烷 (3mL) 中, 并将溶液在同一温度搅拌1小时。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用二氯甲烷萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 过滤, 然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化 (SiO_2 , 12g柱; 甲醇/二氯甲烷=0%至10%) 从而提供所需的式12-2的化合物 (0.038g, 24.7%), 为无色液体。

[1280] 步骤2: 合成N-羟基-4-((5-(1-(2-(4-甲基哌嗪-1-基) 苄基) 吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基) 甲基) 苯甲酰胺 (化合物883)

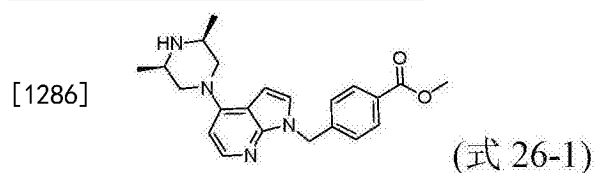


[1282] 在室温将步骤1中制备的式12-2的化合物 (0.100g, 0.186mmol), 羟胺 (50.00重量%水溶液, 0.114mL, 1.860mmol) 和氢氧化钾 (0.104g, 1.860mmol) 溶解在甲醇 (1mL) / 四氢呋喃 (1mL) 中, 并将溶液在同一温度搅拌1小时。然后, 将反应混合物在减压下浓缩从而除去溶剂, 并将饱和碳酸氢钠水溶液 (20mL) 加入至浓缩物, 之后搅拌。将沉淀的固体过滤并干燥从而提供所需的化合物883 (0.043g, 42.9%), 为乳白色固体。

[1283] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 8.15 (d, 1H, $J=1.9\text{Hz}$), 7.91 (d, 1H, $J=2.0\text{Hz}$), 7.69 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 7.48 (dd, 1H, $J=7.6, 1.5\text{Hz}$), 7.38 (d, 2H, $J=3.5\text{Hz}$), 7.28 (td, 1H, $J=7.6, 1.6\text{Hz}$), 7.20 (dd, 1H, $J=8.1, 1.2\text{Hz}$), 7.15-7.10 (m, 3H), 6.51 (d, 1H, $J=3.5\text{Hz}$), 5.50 (s, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.11 (d, 2H, $J=11.6\text{Hz}$), 3.03 (m, 4H), 2.77-2.65 (m, 5H), 2.40 (s, 3H), 2.30-2.23 (m, 2H), 1.90-1.84 (m, 4H); MS (ESI) m/z 539.3 (M^++1)。

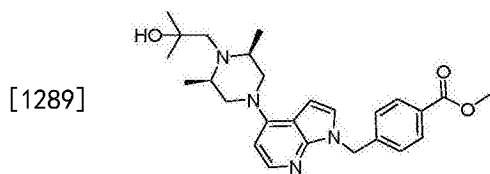
[1284] 实施例121: 合成化合物884

[1285] 步骤1: 合成4-((4-((3S,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基) 甲基) 苯甲酸甲酯 (式26-1)



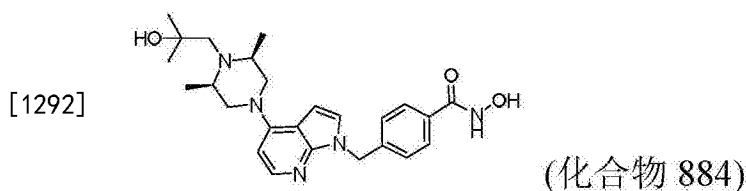
[1287] 在120℃将式1-2的化合物 (4-((4-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基) 甲基) 苯甲酸甲酯) (2.000g, 5.794mmol), (2R,6S)-2,6-二甲基哌嗪 (0.794g, 6.953mmol), 二(三叔丁基膦) 钯 (0) (0.296g, 0.579mmol) 和叔丁醇钠 (0.668g, 6.953mmol) 溶解在甲苯 (50mL) 中, 并将溶液在同一温度搅拌12小时, 然后冷却至室温。在完成反应后, 将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化 (SiO_2 , 40g柱; 甲醇/二氯甲烷=0%至10%) 从而提供所需的式26-1的化合物 (0.910g, 41.5%), 为黄色油状物。

[1288] 步骤2: 合成4-((4-((3S,5R)-4-(2-羟基-2-甲基丙基)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基) 甲基) 苯甲酸甲酯 (式26-3)



[1290] 将步骤1中制备的式26-1的化合物(0.910g, 2.404mmol), 二甲基氧杂环丙烷(2.167mL, 24.044mmol) 和DIPEA(0.851mL, 4.809mmol) 溶解在乙醇(10mL) 中, 并且通过微波照射110℃加热3小时, 然后冷却至室温。在完成反应后, 将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 过滤, 然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(SiO₂, 12g柱; 甲醇/二氯甲烷=0%至10%) 从而提供所需的式26-3的化合物(0.100g, 9.2%), 为褐色油状物。

[1291] 步骤3: 合成N-羟基-4-((4-((3S, 5R)-4-(2-羟基-2-甲基丙基)-3, 5-二甲基哌嗪-1-基)-1H-吡咯并[2, 3-b]吡啶-1-基) 甲基) 苯甲酰胺(化合物884)

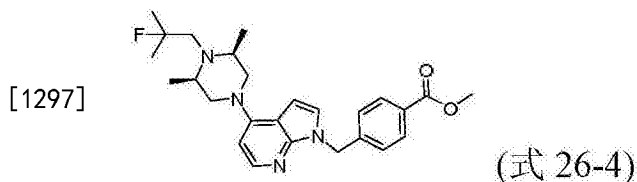


[1293] 在室温将步骤2中制备的式26-3的化合物(0.050g, 0.111mmol), 氢氧化钾(0.062g, 1.110mmol) 和50.00重量% NH₂OH水溶液(0.143mL, 2.219mmol) 溶解在甲醇(5mL) 中, 并将溶液在同一温度搅拌2小时。然后, 将反应混合物在减压下浓缩从而除去溶剂, 并将饱和碳酸氢钠水溶液(3mL) 加入至浓缩物, 之后搅拌。将沉淀的固体过滤并干燥从而提供所需的化合物884(0.015g, 29.9%), 为白色固体。

[1294] ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.93 (d, 1H, J=5.5Hz), 7.65 (d, 2H, J=8.0Hz), 7.34 (d, 1H, J=3.5Hz), 7.18 (d, 2H, J=8.1Hz), 6.56 (d, 1H, J=3.5Hz), 6.34 (d, 1H, J=5.6Hz), 5.41 (s, 2H), 4.03 (s, 1H), 3.55-3.52 (m, 2H), 3.01-3.00 (m, 2H), 2.46 (s, 2H), 1.51 (s, 1H), 1.12 (s, 12H); MS (ESI) m/z 452.3 (M⁺+1)。

[1295] 实施例122: 合成化合物885

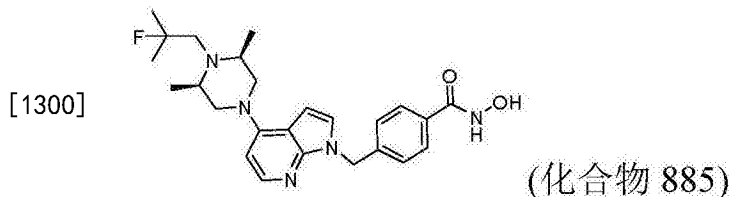
[1296] 步骤1: 合成4-((4-((3S, 5R)-4-(2-氟-2-甲基丙基)-3, 5-二甲基哌嗪-1-基)-1H-吡咯并[2, 3-b]吡啶-1-基) 甲基) 苯甲酸甲酯(式26-4)



[1298] 将式26-3的化合物(4-((4-((3S, 5R)-4-(2-羟基-2-甲基丙基)-3, 5-二甲基哌嗪-1-基)-1H-吡咯并[2, 3-b]吡啶-1-基) 甲基) 苯甲酸甲酯)(0.050g, 0.111mmol) 溶解在二氯甲烷(5mL) 中。将溶液在同一温度搅拌5分钟, 并在0℃向其加入三氟化物(0.021g, 0.133mmol), 之后在室温搅拌1小时。将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 过滤, 然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(SiO₂, 12g柱; 乙酸乙酯/己烷=0%至30%) 从而提供所需的式26-4的化合

物(0.021g,41.8%),为白色固体。

[1299] 步骤2:合成4-((4-((3S,5R)-4-(2-氟-2-甲基丙基)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)-N-羟基苯甲酰胺(化合物885)

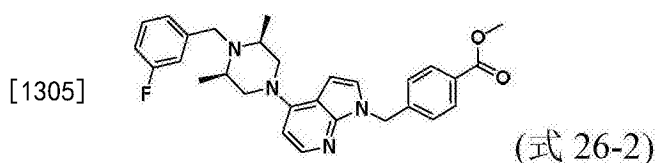


[1301] 在室温将步骤1中制备的式26-4的化合物(0.021g,0.046mmol),氢氧化钾(0.026g,0.464mmol)和50重量% NH_2OH 水溶液(0.060mL,0.928mmol)溶解在甲醇(10mL)中,并将溶液在同一温度搅拌2小时。然后,将反应混合物在减压下浓缩从而除去溶剂,并将饱和碳酸氢钠水溶液(3mL)加入至浓缩物,之后搅拌。将沉淀的固体过滤,用水洗涤,并干燥从而提供所需的化合物885(0.010g,47.5%),为黄色固体。

[1302] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.95 (d, 1H, $J=5.5\text{Hz}$), 7.65 (d, 2H, $J=8.0\text{Hz}$), 7.36 (d, 1H, $J=3.4\text{Hz}$), 7.17 (d, 2H, $J=7.8\text{Hz}$), 6.56 (d, 1H, $J=3.5\text{Hz}$), 6.37 (d, 1H, $J=5.4\text{Hz}$), 5.41 (s, 2H), 3.65-3.62 (m, 2H), 3.16-3.11 (m, 2H), 2.93-2.81 (m, 2H), 2.78-2.66 (m, 2H), 1.35 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.09 (s, 3H); MS (ESI) m/z 454.5 (M^++1)。

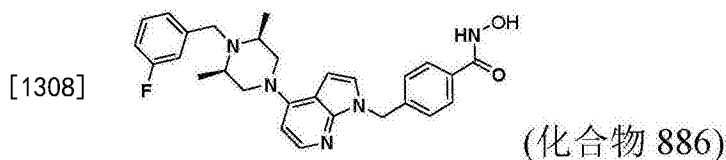
[1303] 实施例123:合成化合物886

[1304] 步骤1:合成4-((4-((3S,5R)-4-(3-氟苄基)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(式26-2)



[1306] 在室温将式26-1的化合物(4-((4-((3S,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯)(0.100g,0.264mmol),1-(溴甲基)-3-氟苯(0.100g,0.528mmol)和DIPEA(0.094mL,0.528mmol)溶解在二氯甲烷(5mL)中,并将溶液在同一温度搅拌12小时。将水添加至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(SiO_2 ,4g柱;甲醇/二氯甲烷=0%至10%)从而提供所需的式26-2的化合物(0.036g,28.0%),为黄色油状物。

[1307] 步骤2:合成4-((4-((3S,5R)-4-(3-氟苄基)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)-N-羟基苯甲酰胺(化合物886)



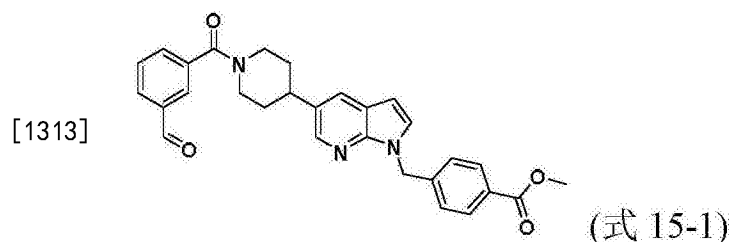
[1309] 在室温将步骤1中制备的式26-2的化合物(0.036g,0.074mmol),氢氧化钾(0.042g,0.740mmol)和50重量% NH_2OH 水溶液(0.095mL,1.480mmol)溶解在甲醇(3mL)中,并将溶液在同一温度搅拌2小时。然后,将反应混合物在减压下浓缩从而除去溶剂,并将饱

和碳酸氢钠水溶液(3ml)加入至浓缩物,之后搅拌。将沉淀的固体过滤,用水洗涤,并干燥从而提供所需的化合物886(0.011g,30.5%),为白色固体。

[1310] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6) δ 7.98(d,1H, $J=5.5\text{Hz}$),7.64(d,2H, $J=8.1\text{Hz}$),7.39-7.32(m,2H),7.24-7.22(m,2H),7.16(d,2H, $J=8.1\text{Hz}$),7.03-6.99(m,1H),6.55(d,1H, $J=3.5\text{Hz}$),6.46(d,1H, $J=5.5\text{Hz}$),5.41(s,2H),3.85-3.80(m,4H),2.83-2.78(m,4H),1.03(s,3H),1.01(s,3H);MS(ESI) m/z 488.6(M^++1)。

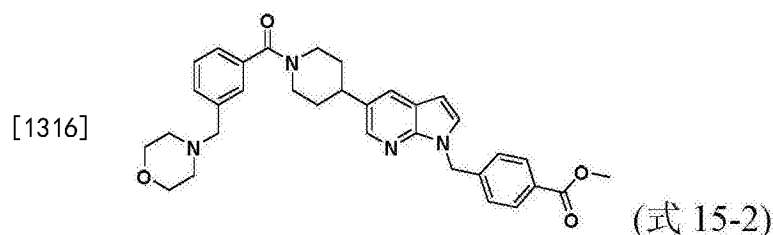
[1311] 实施例124:合成化合物895

[1312] 步骤1:合成4-((5-(1-(3-甲酰基苯甲酰基)哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(式15-1)



[1314] 在40℃将式6-2的化合物(4-((5-(哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯)(1.000g,2.862mmol),3-甲酰基苯甲酸(0.859g,5.724mmol),1-乙基-3-[3-二甲基氨基丙基]碳二亚胺盐酸盐(1.097g,5.724mmol),1-羟基苯并三唑水合物(0.773g,5.724mmol)和N,N-二异丙基乙基胺(1.013mL,5.724mmol)溶解在N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中,并将溶液在同一温度搅拌6小时,然后冷却至室温。在完成反应后,将水添加至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤,用无水硫酸镁干燥,然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(SiO_2 ,40g柱;甲醇/二氯甲烷=0%至10%)从而提供所需的式15-1的化合物(1.051g,76.3%),为黄色液体。

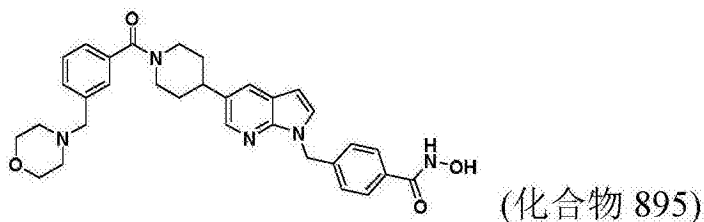
[1315] 步骤2:合成4-((5-(1-(3-(吗啉代甲基)苯甲酰基)哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(式15-2)



[1317] 在室温将步骤1中制备的式15-1的化合物(0.100g,0.208mmol),吗啉(0.036g,0.415mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(0.088g,0.415mmol)溶解在二氯甲烷(3mL)中,并将溶液在同一温度搅拌3小时。然后,将水添加至反应混合物,之后用二氯甲烷萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(SiO_2 ,4g柱;甲醇/二氯甲烷=0%至10%)从而提供所需的式15-2的化合物(0.100g,86.9%),为无色液体。

[1318] 步骤3:合成N-羟基-4-((5-(1-(3-(吗啉代甲基)苯甲酰基)哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酰胺(化合物895)

[1319]



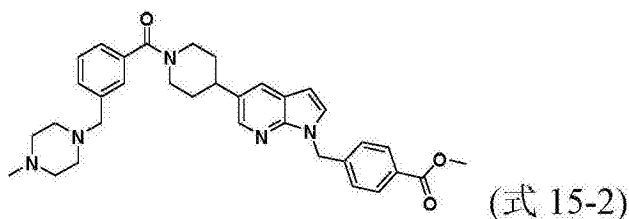
[1320] 在室温将步骤2中制备的式15-2的化合物(0.100g,0.181mmol),羟胺(50.00重量%水溶液,0.111mL,1.809mmol)和氢氧化钾(0.102g,1.809mmol)溶解在甲醇(1mL)/四氢呋喃(1mL)中,并将溶液在同一温度搅拌1小时。然后,将反应混合物在减压下浓缩从而除去溶剂,并将饱和碳酸氢钠水溶液(20mL)加入至浓缩物,之后搅拌。将沉淀的固体过滤并干燥从而提供所需的化合物895(0.067g,67.3%),为白色固体。

[1321] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 8.19 (d, 1H, $J=2.0\text{Hz}$), 7.97 (d, 1H, $J=2.0\text{Hz}$), 7.68 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 7.49-7.39 (m, 5H), 7.21 (d, 2H, $J=8.5\text{Hz}$), 6.54 (d, 1H, $J=3.5\text{Hz}$), 5.55 (s, 2H), 3.72-3.69 (m, 4H), 3.60 (s, 2H), 3.08-2.98 (m, 2H), 2.79-2.77 (m, 1H), 2.49 (m, 4H), 2.06-2.04 (m, 2H), 1.91-1.77 (m, 4H); MS (ESI) m/z 554.0 (M^+1)。

[1322] 实施例125:合成化合物896

[1323] 步骤1:合成4-((5-(1-(3-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯甲酰基)哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(式15-2)

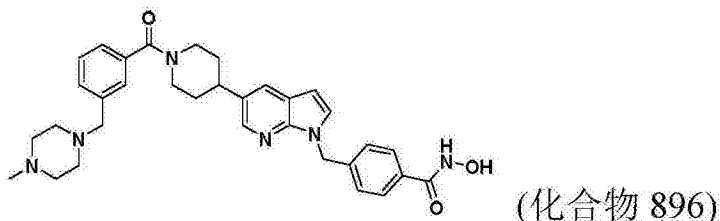
[1324]



[1325] 在室温将式15-1的化合物(4-((5-(1-(3-甲酰基苯甲酰基)哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯)(0.100g,0.208mmol),1-甲基哌嗪(0.042g,0.415mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(0.088g,0.415mmol)溶解在二氯甲烷(3mL)中,并将溶液在同一温度搅拌3小时。然后,将水添加至反应混合物,之后用二氯甲烷萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(SiO_2 ,4g柱;甲醇/二氯甲烷=0%至10%)从而提供所需的式15-2的化合物(0.110g,93.6%),为无色液体。

[1326] 步骤2:合成N-羟基-4-((5-(1-(3-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯甲酰基)哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酰胺(化合物896)

[1327]



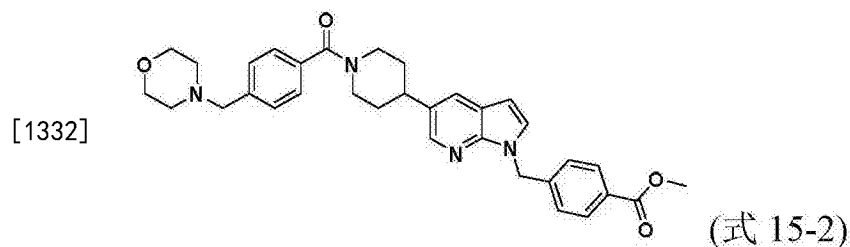
[1328] 在室温将步骤1中制备的式15-2的化合物(0.110g,0.194mmol),羟胺(50.00重量%水溶液,0.119mL,1.944mmol)和氢氧化钾(0.109g,1.944mmol)溶解在甲醇(1mL)/四氢呋喃(1mL)中,并将溶液在同一温度搅拌1小时。然后,将反应混合物在减压下浓缩从而除去

溶剂,并将饱和碳酸氢钠水溶液(20mL)加入至浓缩物,之后搅拌。将沉淀的固体过滤并干燥从而提供所需的化合物896(0.107g,96.9%),为乳白色固体。

[1329] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 8.19 (d, 1H, $J=2.0\text{Hz}$), 7.98 (d, 1H, $J=2.0\text{Hz}$), 7.68 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 7.49-7.39 (m, 5H), 7.22 (d, 2H, $J=8.5\text{Hz}$), 6.55 (d, 1H, $J=3.5\text{Hz}$), 5.55 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.08-2.98 (m, 2H), 2.66-2.35 (m, 9H), 2.27 (s, 3H), 2.10-2.03 (m, 2H), 1.91-1.77 (m, 4H); MS (ESI) m/z 567.0 (M^++1)。

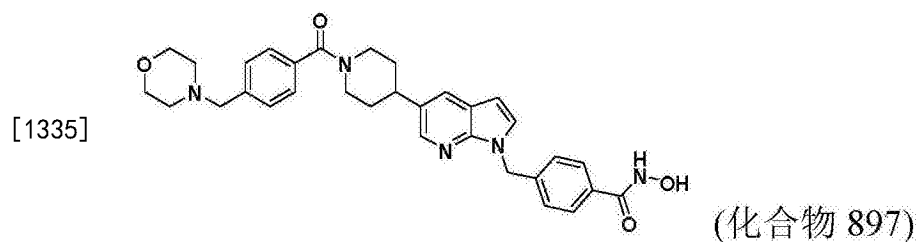
[1330] 实施例126:合成化合物897

[1331] 步骤1:合成4-((5-(1-(4-(吗啉代甲基)苯甲酰基)哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(式15-2)



[1333] 在室温将式15-1的化合物(4-((5-(1-(4-甲酰基苯甲酰基)哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯)(0.100g,0.208mmol),吗啉(0.036g,0.415mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(0.088g,0.415mmol)溶解在二氯甲烷(3mL)中,并将溶液在同一温度搅拌3小时。然后,将水添加至反应混合物,之后用二氯甲烷萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(SiO_2 ,4g柱;甲醇/二氯甲烷=0%至10%)从而提供所需的式15-2的化合物(0.104g,90.7%),为无色液体。

[1334] 步骤2:合成N-羟基-4-((5-(1-(4-(吗啉代甲基)苯甲酰基)哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酰胺(化合物897)

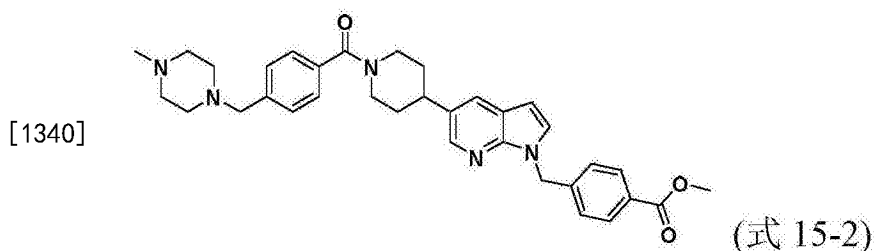


[1336] 在室温将步骤1中制备的式15-2的化合物(0.104g,0.188mmol),羟胺(50.00重量%水溶液,0.115mL,1.882mmol)和氢氧化钾(0.106g,1.882mmol)溶解在甲醇(1mL)/四氢呋喃(1mL)中,并将溶液在同一温度溶解1小时。然后,将反应混合物在减压下浓缩从而除去溶剂,并将饱和碳酸氢钠水溶液(20mL)加入至浓缩物,之后搅拌。将沉淀的固体过滤并干燥从而提供所需的化合物897(0.054g,51.8%),为乳白色固体。

[1337] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 8.19 (d, 1H, $J=2.0\text{Hz}$), 7.97 (d, 1H, $J=2.0\text{Hz}$), 7.68 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 7.51-7.42 (m, 5H), 7.21 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 6.54 (d, 1H, $J=3.5\text{Hz}$), 5.55 (s, 2H), 3.72-3.70 (m, 4H), 3.59 (s, 2H), 3.07-3.01 (m, 2H), 2.77-2.70 (m, 1H), 2.49 (m, 4H), 2.06-2.03 (m, 2H), 1.88-1.76 (m, 4H); MS (ESI) m/z 554.0 (M^++1)。

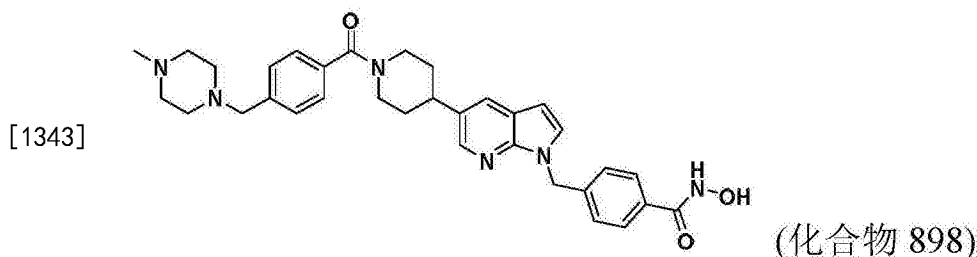
[1338] 步骤127:合成化合物898

[1339] 步骤1:合成4-((5-(1-(4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯甲酰基)哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(式15-2)



[1341] 在室温将式15-1的化合物(4-((5-(1-(4-甲酰基苯甲酰基)哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯)(0.100g,0.208mmol),1-甲基哌嗪(0.042g,0.415mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(0.088g,0.415mmol)溶解在二氯甲烷(3mL)中,并将溶液在同一温度搅拌3小时。然后,将水添加至反应混合物,之后用二氯甲烷萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(SiO₂,4g柱;甲醇/二氯甲烷=0%至10%)从而提供所需的式15-2的化合物(0.079g,67.2%),为无色液体。

[1342] 步骤2:合成N-羟基-4-((5-(1-(4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯甲酰基)哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酰胺(化合物898)

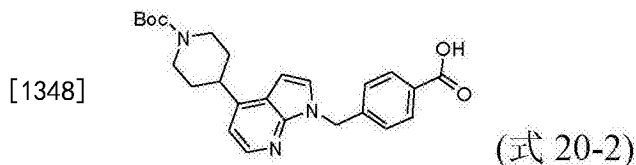


[1344] 在室温将步骤2中制备的式15-2的化合物(0.079g,0.140mmol),羟胺(50.00重量%水溶液,0.085mL,1.396mmol)和氢氧化钾(0.078g,1.396mmol)溶解在甲醇(1mL)/四氢呋喃(1mL)中,并将溶液在同一温度搅拌1小时。然后,将反应混合物在减压下浓缩从而除去溶剂,并将饱和碳酸氢钠水溶液(20mL)加入至浓缩物,之后搅拌。将沉淀的固体过滤并干燥从而提供所需的化合物898(0.054g,68.4%),为乳白色固体。

[1345] ¹H-NMR(400MHz,CD₃OD) δ8.19(d,1H,J=2.0Hz),7.97(d,1H,J=2.0Hz),7.68(d,2H,J=8.3Hz),7.49-7.43(m,5H),7.22(d,2H,J=8.2Hz),6.55(d,1H,J=3.5Hz),5.55(s,2H),3.60(s,2H),3.07-2.98(m,2H),2.77-2.39(m,9H),2.29(s,3H),2.60-2.03(m,2H),1.88-1.77(m,4H);MS(ESI)m/z 567.0(M⁺+1)。

[1346] 实施例128:合成化合物917

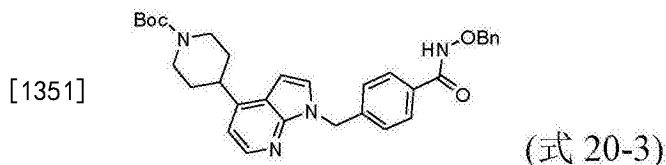
[1347] 步骤1:合成4-((4-(1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸(式20-2)



[1349] 在室温将式20-1的化合物(4-(1-(4-甲氧基羰基)苄基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-

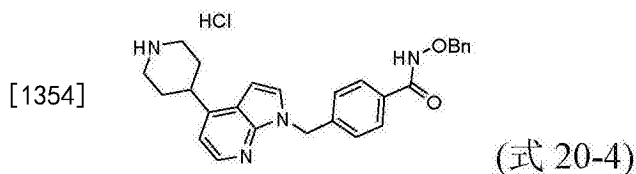
4-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯) (0.900g, 2.002mmol) 和LiOH(0.096g, 4.004mmol) 溶解在甲醇(10mL)/水(5mL)中, 并将溶液在60℃搅拌4小时, 然后冷却至室温。在完成反应后, 将反应混合物在减压下浓缩从而除去溶剂。将沉淀的固体过滤, 用水洗涤, 并干燥从而提供所需的式20-2的化合物(0.900g, 103.2%), 为灰色固体。

[1350] 步骤2: 合成4-(1-(4-((苄基氧基)氨基甲酰基)苄基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(式20-3)



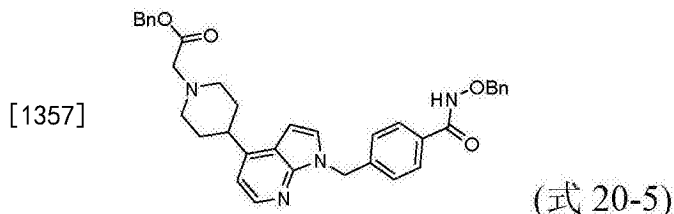
[1352] 在室温将步骤1中制备的式20-2的化合物(0.900g, 2.066mmol), o-苄基羟胺(0.509g, 4.133mmol), EDC(0.792g, 4.133mmol), HOBT(0.558g, 4.133mmol) 和DIPEA(1.335g, 10.332mmol) 溶解在二氯甲烷(30mL)中, 并将溶液在同一温度搅拌1小时。将饱和碳酸氢钠水溶液加入至反应混合物, 之后用二氯甲烷萃取。将萃取物通过塑料滤器过滤从而除去固体剩余物和水层, 然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(SiO₂, 12g柱; 乙酸乙酯/己烷=5%至60%)从而提供所需的式20-3的化合物(0.759g, 67.9%), 为浅黄色固体。

[1353] 步骤3: 合成N-(苄基氧基)-4-((4-(哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酰胺盐酸盐(式20-4)



[1355] 在室温将步骤2中制备的式20-3的化合物(0.759g, 1.404mmol) 溶解在二氯甲烷(5mL)中, 并向其加入HCl(4.0M溶液, 2.457mL, 9.827mmol), 之后在同一温度搅拌17小时。将沉淀的固体过滤, 用二氯甲烷洗涤, 并干燥从而提供所需的20-4的化合物(0.629g, 93.9%), 为黄色固体。

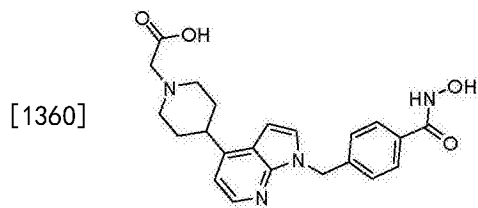
[1356] 步骤4: 合成2-(4-(1-(4-((苄基氧基)氨基甲酰基)苄基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)哌啶-1-基)乙酸苄酯(式20-5)



[1358] 在室温将步骤3中制备的式20-4的化合物(0.200g, 0.419mmol) 和TEA(0.292mL, 2.096mmol) 溶解在二氯甲烷(4mL)中, 并向其加入2-溴乙酸苄酯(0.192g, 0.839mmol), 之后在同一温度搅拌2小时。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用二氯甲烷萃取。将萃取物通过塑料滤器过滤从而除去固体剩余物和水层, 然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(SiO₂, 4g柱; 乙酸乙酯/己烷=5%至20%)从而提供所需的式20-5的化合物(0.163g,

66.0%), 为白色固体。

[1359] 步骤5:合成2-(4-(1-(4-(羟基氨基甲酰基)苄基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)哌啶-1-基)乙酸(化合物917)

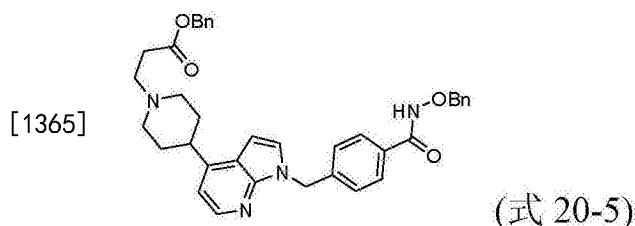


[1361] 在室温将步骤4中制备的式20-5的化合物(0.163g, 0.277mmol)溶解在甲醇(5mL)中,并向其缓慢加入Pd/C(20mg)。然后,将溶液在氢气球下搅拌1小时。将反应混合物通过硅藻土垫过滤从而除去固体,并将滤液在减压下浓缩从而除去溶剂。将二乙醚(5mL)加入至浓缩物,之后搅拌。将沉淀的固体过滤,用二乙醚洗涤,并干燥从而提供所需的化合物917(0.068g, 60.1%), 为白色固体。

[1362] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.18 (brs, 1H), 8.20 (d, 1H, $J=4.9\text{Hz}$), 7.67 (d, 2H, $J=8.3\text{Hz}$), 7.64 (d, 1H, $J=3.5\text{Hz}$), 7.28 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 6.99 (d, 1H, $J=5.0\text{Hz}$), 6.72 (d, 1H, $J=3.6\text{Hz}$), 5.51 (s, 2H), 3.37-3.31 (m, 4H), 3.17-3.14 (m, 1H), 2.78 (t, 2H, $J=11.0\text{Hz}$), 2.09-2.05 (m, 2H), 1.89 (d, 2H, $J=12.1\text{Hz}$); MS (ESI) m/z 409.3 ($M^+ + \text{H}$)。

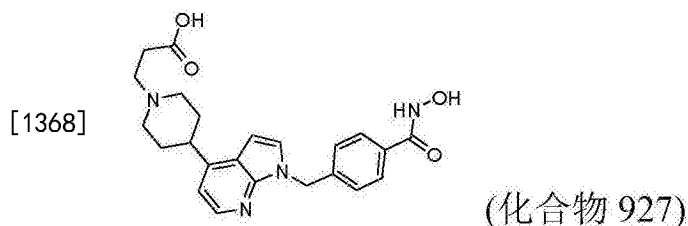
[1363] 实施例129:合成化合物927

[1364] 步骤1:合成3-(4-(1-(4-(苄基氧基)氨基甲酰基)苄基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)哌啶-1-基)丙酸苄酯(式20-5)



[1366] 将式20-4的化合物(N-(苄基氧基)-4-(4-哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)甲基)苯甲酰胺盐酸盐(0.100g, 0.210mmol)和TEA(0.146mL, 1.048mmol)溶解在二氯甲烷(5mL)中。将溶液在室温搅拌10分钟,并向其加入丙烯酸苄酯(0.041g, 0.252mmol),之后在同一温度搅拌2小时。将水添加至反应混合物,之后用二氯甲烷萃取。将萃取物通过塑料滤器过滤从而除去固体剩余物和水层,然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(SiO_2 , 12g柱;乙酸乙酯/己烷=50%至80%)从而提供所需的式20-5的化合物(0.066g, 52.2%), 为白色固体。

[1367] 步骤2:合成3-(4-(1-(4-(羟基氨基甲酰基)苄基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)哌啶-1-基)丙酸(化合物927)

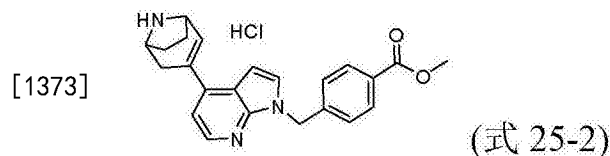


[1369] 在室温将步骤1中制备的式20-5的化合物(0.066g, 0.110mmol)溶解在甲醇(5mL)中,并向其缓慢加入Pd/C(10mg)。然后,将溶液在氢气球下搅拌2小时。将反应混合物通过硅藻土垫过滤从而除去固体,并将滤液在减压下浓缩从而除去溶剂。将甲醇(1mL)和二乙醚(10mL)加入至浓缩物,之后搅拌。将沉淀的固体过滤,用二乙醚洗涤,并干燥从而提供所需的化合物927(0.018g, 38.9%),为浅紫色固体。

[1370] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.18 (brs, 1H), 8.18 (d, 1H, $J=4.9\text{Hz}$), 7.67 (d, 2H, $J=8.0\text{Hz}$), 7.61 (d, 1H, $J=3.5\text{Hz}$), 7.28 (d, 2H, $J=8.1\text{Hz}$), 6.99 (d, 1H, $J=4.9\text{Hz}$), 6.63 (d, 1H, $J=3.5\text{Hz}$), 3.06 (d, 2H, $J=11.5\text{Hz}$), 3.01-2.95 (m, 1H), 2.67 (t, 2H, $J=6.9\text{Hz}$), 2.41 (t, 2H, $J=6.9\text{Hz}$), 2.43-2.40 (m, 2H), 1.87-1.77 (m, 4H)。

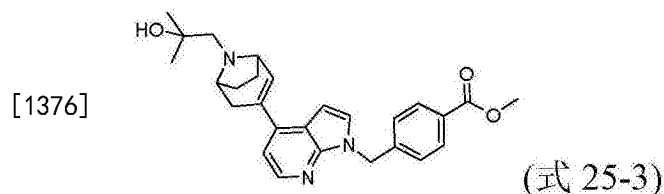
[1371] 实施例130:合成化合物930

[1372] 步骤1:合成4-((4-(8-氮杂-二环[3.2.1]辛-2-烯-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯盐酸盐(式25-2)



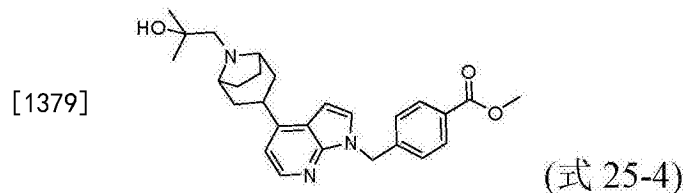
[1374] 在室温将式25-1的化合物(0.550g, 1.156mmol)和4M HCl(4.0M溶液, 1.446mL, 5.782mmol)溶解在二氯甲烷(10mL)中,并将溶液在同一温度搅拌12小时。将反应混合物在减压下浓缩,由此获得所需的式25-2的化合物(0.470g, 99.1%),为白色泡沫状固体。在不进行另外纯化的情况下使用产物。

[1375] 步骤2:合成4-((4-(8-(2-羟基-2-甲基丙基)-8-氮杂-二环[3.2.1]辛-2-烯-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(式25-3)



[1377] 将步骤1中制备的式25-2的化合物(0.200g, 0.488mmol), 2,2-二甲基氧杂环丙烷(0.220mL, 2.440mmol)和碳酸钠(0.337g, 2.440mmol)溶解在乙醇(10mL)中,并且通过微波照射在120℃加热30小时,然后冷却至室温。在完成反应后,将水添加至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(SiO_2 , 12g柱; 甲醇/二氯甲烷=5%至30%)从而提供所需的式25-3的化合物(0.063g, 29.0%),为无色油状物。

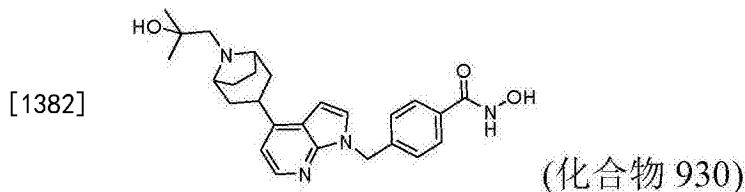
[1378] 步骤3:合成4-((4-(8-(2-羟基-2-甲基丙基)-8-氮杂-二环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(式25-4)



[1380] 在室温将步骤2中制备的式25-3的化合物(0.240g, 0.539mmol)溶解在甲醇(3mL)

中,向其缓慢加入Pd/C (10mg)。然后,将溶液在氢气球下搅拌12小时。将反应溶液在减压下浓缩从而除去溶剂,由此获得所需的式25-4的化合物(0.200g,83.0%),为无色油状物。在不进行另外纯化的情况下使用产物。

[1381] 步骤4:合成N-羟基-4-((4-(8-(2-羟基-2-甲基丙基)-8-氮杂-二环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酰胺(化合物930)

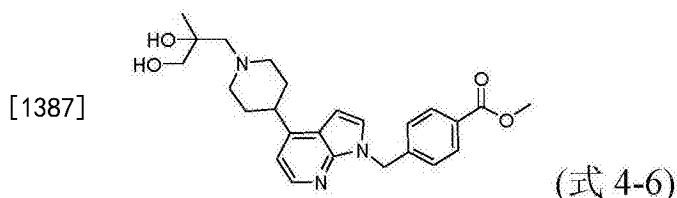


[1383] 在室温将步骤3中制备的式25-4的化合物(0.096g,0.214mmol),NH₂OH(50.0%溶液,0.131mL,2.145mmol)和氢氧化钾(0.120g,2.145mmol)溶解在甲醇(3mL)中,并将溶液在同一温度搅拌1小时。然后,将反应溶液在减压下浓缩从而除去溶剂,并将乙酸乙酯(20mL)和己烷(10mL)加入至浓缩物,之后搅拌。将沉淀的固体过滤,用己烷洗涤,并干燥从而提供所需的化合物930(0.045g,46.8%),为白色固体。

[1384] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.14(t,1H,J=5.3Hz),7.64(m,2H),7.38(t,1H,J=4.6Hz),7.20(m,2H),7.08(dd,1H,J=6.8,5.2Hz),6.67(m,1H),5.55(s,2H),3.59(m,1H),3.32(m,2H),2.54(m,1H),2.16(m,1H),2.06-1.99(m,2H),1.86(m,1H),1.74-1.69(m,2H),1.56(m,1H);MS(ESI)m/z 449.0(M⁺H)。

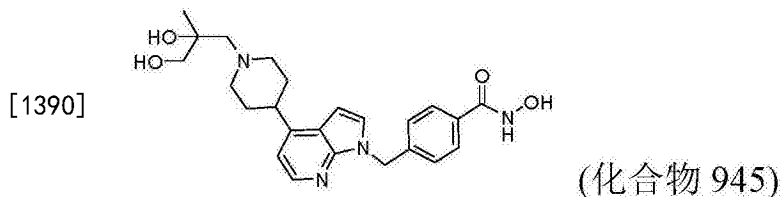
[1385] 实施例131:合成化合物945

[1386] 步骤1:合成4-((4-(1-(2,3-二羟基-2-甲基丙基)哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(式4-6)



[1388] 将作为起始物料的4-((4-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(0.300g,0.777mmol),(2-甲基氧杂环丙烷-2-基)甲醇(0.205g,2.332mmol)和碳酸钠(0.322g,2.332mmol)溶解在乙醇(3mL)中,并且通过微波照射在120℃加热20分钟,然后冷却至室温。在完成反应后,将水添加至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(SiO₂,12g柱;乙酸乙酯/己烷=0%至30%)从而提供所需的式4-6的化合物(0.150g,44.1%),为无色油状物。

[1389] 步骤2:合成4-((4-(1-(2,3-二羟基-2-甲基丙基)哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)-N-羟基苯甲酰胺(化合物945)

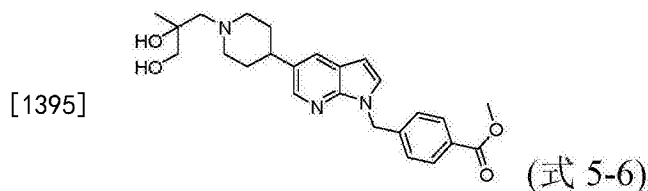


[1391] 在室温将步骤1中制备的式4-6的化合物(0.160g, 0.354mmol)和NH₂OH(50.0%溶液, 0.217mL, 3.543mmol)溶解在甲醇(3mL)中。向所述溶液加入氢氧化钾(0.199g, 3.543mmol),之后在同一温度搅拌1小时。然后,在0℃将饱和碳酸氢钠水溶液(20mL)加入至反应溶液,之后搅拌10分钟。在完成反应后,将水添加至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(SiO₂, 12g柱;乙酸乙酯/己烷=0%至30%)从而提供所需的化合物945(0.085g, 54.7%),为白色固体。

[1392] ¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ8.15(m, 1H), 7.67(m, 2H), 7.34(m, 1H), 7.15(m, 2H), 7.01(m, 1H), 6.65(m, 1H), 5.50(s, 2H), 3.55-3.49(m, 2H), 3.33(m, 1H), 3.13(m, 1H), 2.99(m, 1H), 2.59-2.37(m, 4H), 1.99-1.90(m, 4H), 1.15(s, 3H); MS(ESI) m/z 438.9(M⁺+H)。

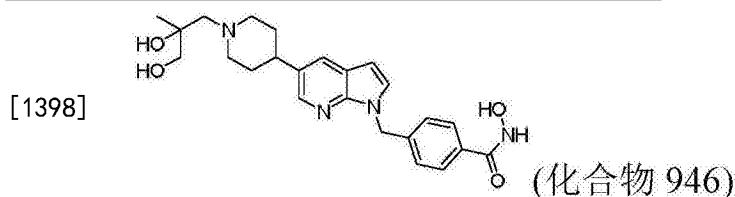
[1393] 实施例132:合成化合物946

[1394] 步骤1:合成4-((5-(1-(2,3-二羟基-2-甲基丙基)哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(式5-6)



[1396] 将作为起始物料的4-((5-(哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(0.300g, 0.859mmol), (2-甲基氧杂环丙烷-2-基)甲醇(0.227g, 2.576mmol)和碳酸钠(0.356g, 2.576mmol)溶解在乙醇(3mL)中,并且通过微波照射在120℃加热20分钟,然后冷却至室温。在完成反应后,将水添加至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(SiO₂, 12g柱;乙酸乙酯/己烷=0%至30%)从而提供所需的式5-6的化合物(0.200g, 53.2%),为无色油状物。

[1397] 步骤2:合成4-((5-(1-(2,3-二羟基-2-甲基丙基)哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)-N-羟基苯甲酰胺(化合物946)



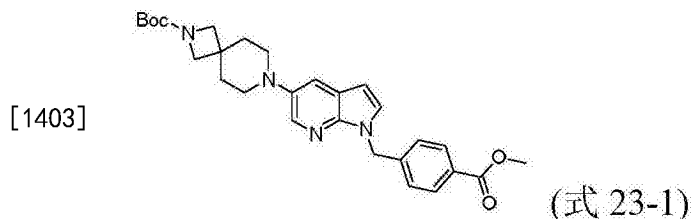
[1399] 在室温将步骤1中制备的式5-6的化合物(0.230g, 0.509mmol)和NH₂OH(50.0%溶液, 0.312mL, 5.093mmol)溶解在甲醇(3mL)中。向所述溶液加入氢氧化钾(0.286g, 5.093mmol),之后在同一温度搅拌1小时。然后,将水添加至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(SiO₂, 12g柱;乙酸乙酯/己烷=0%至30%)从而提供所需的化合物946(0.035g, 15.7%),为白色固体。

[1400] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ8.14(d, 1H, J=2.04Hz), 7.33(d, 1H, J=2.0Hz), 7.65(m, 2H), 7.59(d, 1H, J=3.48Hz), 7.23(m, 2H), 6.45(d, 1H, J=3.40Hz), 5.48(s, 2H), 4.70

(brs, 1H), 4.02 (s, 1H), 3.25 (m, 2H), 3.08 (m, 2H), 2.54 (m, 1H), 2.37-2.08 (m, 4H), 1.73 (m, 4H), 1.04 (s, 3H); MS (ESI) m/z 438.9 (M⁺H)。

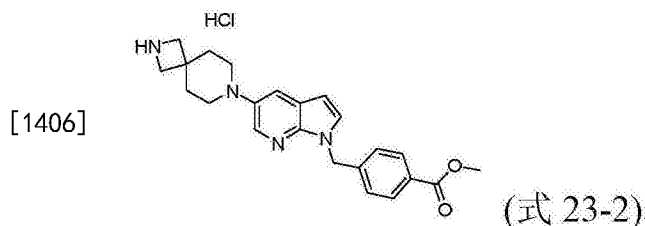
[1401] 实施例133:合成化合物956

[1402] 步骤1:合成7-(1-(4-(甲氧基羰基)苄基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁酯(式23-1)



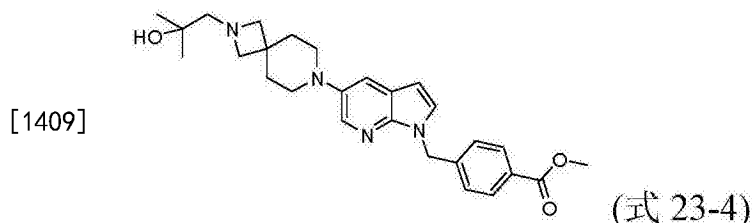
[1404] 在120℃将式2-2的化合物(2.000g, 5.794mmol), 2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁酯(1.574g, 6.953mmol), 二(三叔丁基膦)钨(0)(0.296g, 0.579mmol)和叔丁醇钠(0.668g, 6.953mmol)溶解在甲苯(30mL)中, 并将溶液在同一温度搅拌5小时, 然后冷却至室温。在完成反应后, 将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 过滤, 然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(SiO₂, 12g柱; 乙酸乙酯/己烷=0%至30%)从而提供所需的式23-1的化合物(0.690g, 24.3%), 为黄色固体。

[1405] 步骤2:合成4-((5-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯盐酸盐(式23-2)



[1407] 在室温将步骤1中制备的式23-1的化合物(0.690g, 1.406mmol)和4M HCl(在二噁烷中的4.00M溶液, 1.406mL, 5.626mmol)溶解在二氯甲烷(10mL)中, 并将溶液在同一温度搅拌5小时。将反应混合物在减压下浓缩从而除去溶剂, 并将产物在不进行另外纯化的情况下使用(0.450g, 74.9%, 黄色油状物)。

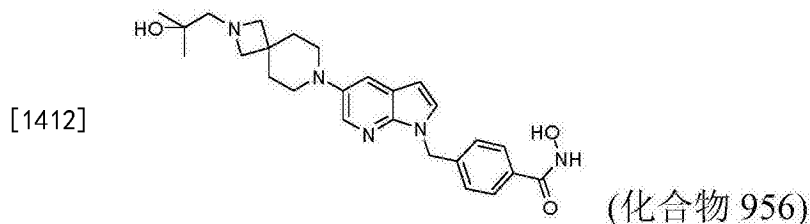
[1408] 步骤3:合成4-((5-(2-(2-羟基-2-甲基丙基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(式23-4)



[1410] 将步骤2中制备的式23-2的化合物(0.150g, 0.351mmol), 2,2-二甲基氧杂环丙烷(0.038mL, 0.422mmol)和DIPEA(0.123mL, 0.703mmol)溶解在乙醇(3mL)中, 并且通过微波照射110℃加热20分钟, 然后冷却至室温。在完成反应后, 将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 过滤, 然后在减压下浓

缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化 (SiO_2 , 4g柱; 乙酸乙酯/己烷=0%至40%) 从而提供所需的式23-4的化合物 (0.047g, 31.4%), 为无色油状物。

[1411] 步骤4: 合成N-羟基-4-((5-(2-(2-羟基-2-甲基丙基))-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酰胺 (化合物956)

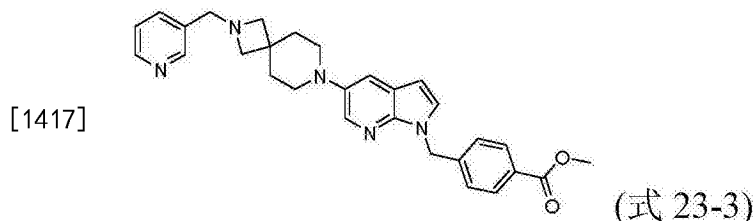


[1413] 在0℃将步骤3中制备的式23-4的化合物 (0.024g, 0.052mmol), 羟胺 (在 H_2O 中的50.00%溶液, 0.064mL, 1.042mmol) 和氢氧化钾 (0.029g, 0.521mmol) 溶解在甲醇 (3mL) 中, 并将溶液在同一温度搅拌2小时。然后, 将反应混合物在减压下浓缩从而除去溶剂, 并将饱和碳酸氢钠水溶液加入至浓缩物, 之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 过滤, 然后在减压下浓缩, 由此获得所需的化合物956 (0.014g, 58.0%), 为白色泡沫状固体, 其不进行另外纯化。

[1414] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.09 (d, 1H, $J=2.5\text{Hz}$), 7.69-7.66 (m, 3H), 7.38 (d, 1H, $J=3.4\text{Hz}$), 7.22 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 6.49-6.47 (m, 1H), 5.52-5.51 (m, 2H), 3.43-3.42 (m, 4H), 3.08-3.06 (m, 4H), 2.69 (s, 2H), 2.03-2.01 (m, 4H), 1.24 (s, 6H); MS (ESI) m/z 464.0 (M^+H)。

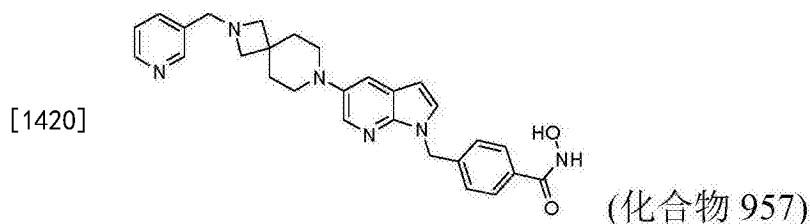
[1415] 实施例134: 合成化合物957

[1416] 步骤1: 合成4-((5-(2-(吡啶-3-基甲基))-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯 (式23-3)



[1418] 在室温将式23-2的化合物 (0.150g, 0.351mmol), 烟碱醛 (0.036mL, 0.386mmol) 和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0.149g, 0.703mmol) 溶解在二氯甲烷 (5mL) 中, 并将溶液在同一温度搅拌1小时。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用二氯甲烷萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 过滤, 然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化 (SiO_2 , 4g柱; 甲醇/二氯甲烷=0%至10%) 从而提供所需的式23-3的化合物 (0.100g, 59.1%), 为无色油状物。

[1419] 步骤2: 合成N-羟基-4-((5-(2-(吡啶-3-基甲基))-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酰胺 (化合物957)

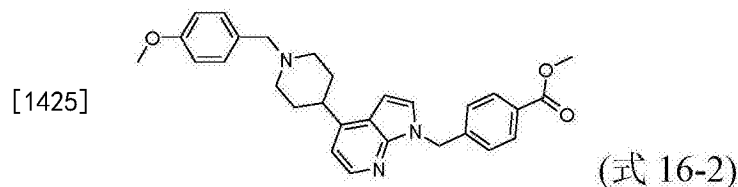


[1421] 将步骤1中制备的式23-3的化合物(0.100g, 0.208mmol), 羟胺(在H₂O中的50.0%溶液, 0.254mL, 4.153mmol)和氢氧化钾(0.117g, 2.076mmol)溶解在甲醇(3mL)中, 并将溶液在0℃搅拌30分钟, 然后在室温搅拌2小时。然后, 将反应混合物在减压下浓缩从而除去溶剂, 并将饱和碳酸氢钠水溶液加入至浓缩物, 之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 过滤, 然后在减压下浓缩, 由此获得所需的化合物957(0.040g, 39.9%), 为白色泡沫状固体, 其不进行另外纯化。

[1422] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ8.52 (s, 1H), 8.47 (d, 1H, J=4.6Hz), 8.07 (s, 1H), 7.83 (d, 1H, J=7.7Hz), 7.66-7.65 (m, 3H), 7.43 (dd, 1H, J=7.7, 4.8Hz), 7.36 (d, 1H, J=3.1Hz), 7.21 (d, 2H, J=7.9Hz), 6.46 (d, 1H, J=3.1Hz), 5.51-5.50 (m, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.37 (s, 4H), 3.04 (s, 4H), 1.97 (s, 4H); MS (ESI) m/z 483.0 (M⁺H)。

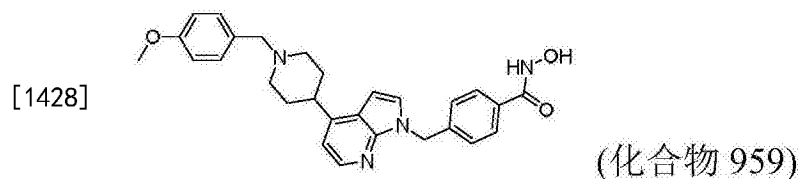
[1423] 实施例135: 合成化合物959

[1424] 步骤1: 合成4-((4-(1-(4-甲氧基苄基)哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(式16-2)



[1426] 将式16-1的化合物(4-((4-(哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯)(0.300g, 0.859mmol)和p-茴香醛(0.175g, 1.288mmol)溶解在二氯甲烷(5mL)中。将溶液在室温溶解10分钟, 并向其加入Na(OAc)₃BH(0.364g, 1.717mmol), 之后在同一温度搅拌17小时。然后, 将饱和碳酸氢钠水溶液加入至反应混合物, 之后用二氯甲烷萃取。将萃取物通过塑料滤器过滤从而除去固体剩余物和水层, 然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(SiO₂, 12g柱; 甲醇/二氯甲烷=0%至50%)从而提供所需的式16-2的化合物(0.280g, 69.5%), 为白色固体。

[1427] 步骤2: 合成N-羟基-4-((4-(1-(4-甲氧基苄基)哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酰胺(化合物959)

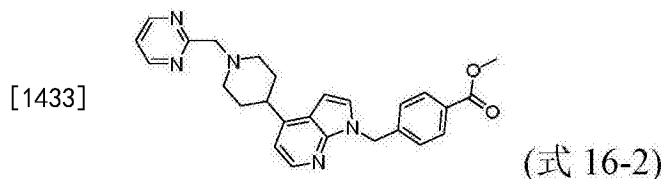


[1429] 在室温将步骤1中制备的式16-2的化合物(0.100g, 0.213mmol), 羟胺(在水中的50.00%溶液, 0.261mL, 4.259mmol)和氢氧化钾(0.119g, 2.130mmol)溶解在甲醇(2mL)/四氢呋喃(0.5mL)中, 并将溶液在同一温度搅拌30分钟。然后, 将反应混合物在减压下浓缩从而除去溶剂, 并将饱和碳酸氢钠水溶液(50mL)加入至浓缩物, 之后搅拌。将沉淀的固体过滤, 用水洗涤, 并干燥从而提供所需的化合物959(0.084g, 83.8%), 为白色固体。

[1430] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.17 (d, 1H, J=5.0Hz), 7.66 (d, 2H, J=8.2Hz), 7.59 (d, 1H, J=3.6Hz), 7.27-7.23 (m, 4H), 6.99 (d, 1H, J=5.0Hz), 6.90 (d, 2H, J=8.6Hz), 6.62 (d, 1H, J=3.6Hz), 5.49 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.45 (s, 2H), 2.94 (d, 3H, J=11.2Hz), 2.12-2.07 (m, 2H), 1.81-1.77 (m, 4H); MS (ESI) m/z 471.0 (M⁺H)。

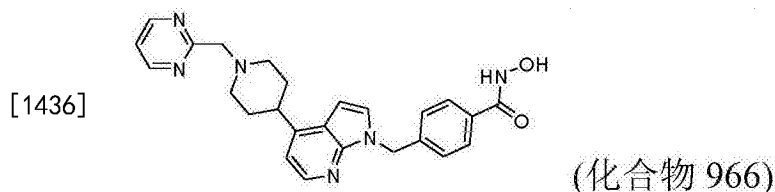
[1431] 实施例136:合成化合物966

[1432] 步骤1:合成4-((4-(1-(嘧啶-2-基甲基)哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(式16-2)



[1434] 在室温将式16-1的化合物(4-((4-(哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯)(0.500g,1.431mmol),2-(氯甲基)嘧啶盐酸盐(0.260g,1.574mmol)和DIPEA(0.555g,4.293mmol)溶解在乙腈(10mL)中,并将溶液在同一温度搅拌17小时。然后,将反应混合物在减压下浓缩从而除去溶剂,并将浓缩物通过柱色谱法纯化(SiO₂,12g柱;甲醇/二氯甲烷=0%至10%)从而提供所需的式16-2的化合物(0.365g,57.8%),为褐色油状物。

[1435] 步骤2:合成N-羟基-4-((4-(1-(嘧啶-2-基甲基)哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酰胺(化合物966)

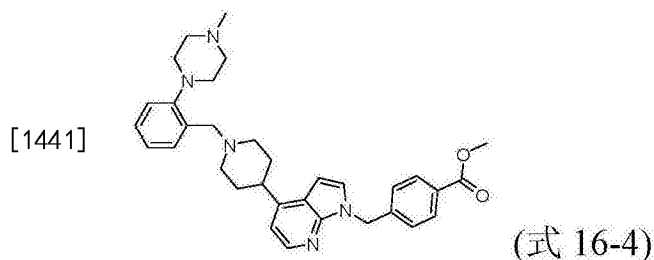


[1437] 在室温将步骤1中制备的式16-2的化合物(0.100g,0.226mmol),羟胺(在水中的50.00%溶液,0.277mL,4.530mmol)和氢氧化钾(0.127g,2.265mmol)溶解在甲醇(2mL)中,并将溶液在同一温度搅拌30分钟。然后,将反应混合物在减压下浓缩从而除去溶剂,并将饱和碳酸氢钠水溶液加入至浓缩物,之后用二氯甲烷萃取。将萃取物通过塑料滤器过滤从而除去固体剩余物和水层,然后在减压下浓缩,由此获得所需的化合物966(0.039g,38.9%),为浅橙色固体,其不进行另外纯化。

[1438] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.77 (d, 2H, J=4.8Hz), 8.16 (d, 1H, J=5.0Hz), 7.64 (d, 2H, J=8.0Hz), 7.52 (d, 1H, J=3.5Hz), 7.37 (t, 1H, J=5.0Hz), 7.22 (d, 2H, J=8.0Hz), 6.95 (d, 1H, J=4.9Hz), 6.62 (d, 1H, J=3.5Hz), 3.77 (s, 2H), 3.03 (d, 2H, J=11.3Hz), 2.93-2.89 (m, 1H), 2.31 (t, 2H, J=10.1Hz), 1.88-1.73 (m, 4H); MS (ESI) m/z 443.0 (M⁺+H)。

[1439] 实施例137:合成化合物984

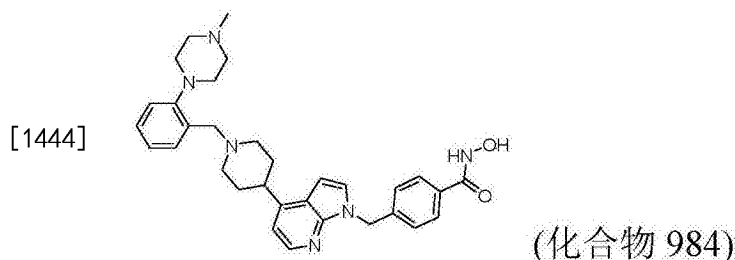
[1440] 步骤1:合成4-((4-(1-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)苄基)哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(式16-4)



[1442] 将式16-3的化合物(4-((4-(哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲

酸甲酯) (0.250g, 0.715mmol) 和 2-(4-甲基哌嗪-1-基) 苯甲醛 (0.219g, 1.073mmol) 溶解在二氯甲烷 (5mL) 中。将溶液在室温搅拌 10 分钟, 并向其加入 $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ (0.303g, 1.431mmol), 之后在同一温度搅拌 17 小时。然后, 将饱和碳酸氢钠水溶液加入至反应混合物, 之后用二氯甲烷萃取。将萃取物通过塑料滤器过滤从而除去固体剩余物和水层, 然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化 (SiO_2 , 12g 柱; 甲醇/二氯甲烷 = 0% 至 10%) 从而提供所需的式 16-4 的化合物 (0.280g, 72.8%), 为浅黄色固体。

[1443] 步骤 2: 合成 N-羟基-4-((4-(1-(2-(4-甲基哌嗪-1-基) 苄基) 哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基) 甲基) 苯甲酰胺 (化合物 984)

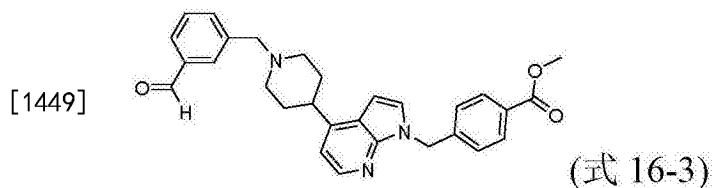


[1445] 在室温将步骤 1 中制备的式 16-4 的化合物 (0.140g, 0.260mmol), 羟胺 (在水中的 50.00% 溶液, 0.319mL, 5.207mmol) 和氢氧化钾 (0.146g, 2.604mmol) 溶解在甲醇 (3mL) 中, 并将溶液在同一温度搅拌 30 分钟。然后, 将反应混合物在减压下浓缩从而除去溶剂, 并将饱和碳酸氢钠水溶液 (50mL) 加入至浓缩物, 之后搅拌。将沉淀的固体过滤, 用水洗涤, 并干燥从而提供所需的化合物 984 (0.071g, 50.6%), 为白色固体。

[1446] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.16 (d, 1H, $J=5.1\text{Hz}$), 7.67 (d, 2H, $J=8.3\text{Hz}$), 7.47 (dd, 1H, $J=7.6, 1.4\text{Hz}$), 7.39 (d, 1H, $J=3.6\text{Hz}$), 7.29-7.24 (m, 1H), 7.23-7.18 (m, 3H), 7.11 (td, 1H, $J=7.4, 1.3\text{Hz}$), 7.03 (d, 1H, $J=5.1\text{Hz}$), 6.70 (d, 1H, $J=3.6\text{Hz}$), 5.54 (s, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.12 (d, 1H, $J=11.8\text{Hz}$), 3.03-3.01 (m, 5H), 2.67 (brs, 4H), 2.38 (s, 3H), 2.33-2.30 (m, 2H), 1.97-1.87 (m, 4H); MS (ESI) m/z 539.0 (M^+H)。

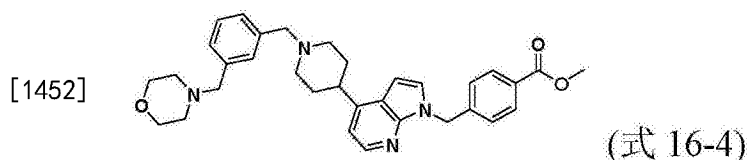
[1447] 实施例 138: 合成化合物 985

[1448] 步骤 1: 合成 4-((4-(1-(3-甲酰基苄基) 哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基) 甲基) 苯甲酸甲酯 (式 16-3)



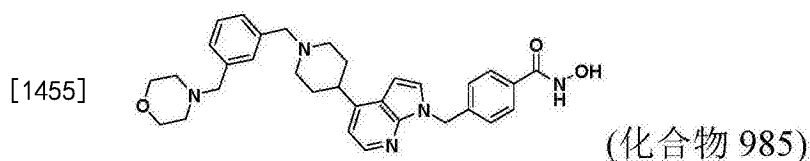
[1450] 在室温将式 16-1 的化合物 (4-((4-(哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基) 甲基) 苯甲酸甲酯) (0.500g, 1.296mmol), 3-(溴甲基) 苯甲醛 (0.284g, 1.425mmol) 和 DIPEA (0.502g, 3.887mmol) 溶解在乙腈 (8mL) 中, 并将溶液在同一温度搅拌 17 小时。然后, 将反应混合物在减压下浓缩从而除去溶剂, 并将浓缩物通过柱色谱法纯化 (SiO_2 , 24g 柱; 乙酸乙酯/己烷 = 40% 至 90%) 从而提供所需的式 16-3 的化合物 (0.391g, 64.5%), 为黄色油状物。

[1451] 步骤 2: 合成 4-((4-(1-(3-(吗啉代甲基) 苄基) 哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基) 甲基) 苯甲酸甲酯 (式 16-4)



[1453] 将步骤1中制备的式16-3的化合物(0.200g, 0.428mmol)和吗啉(0.056mL, 0.642mmol)溶解在二氯甲烷(8mL)中。将溶液在室温搅拌10分钟,并向其加入Na(OAc)₃BH(0.181g, 0.856mmol),之后在同一温度搅拌17小时。然后,将饱和碳酸氢钠水溶液加入至反应混合物,之后用二氯甲烷萃取。将萃取物通过塑料滤器过滤从而除去固体剩余物和水层,然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(SiO₂, 4g柱; 甲醇/二氯甲烷=0%至5%)从而提供所需的式16-4的化合物(0.167g, 72.5%),为淡黄色油状物。

[1454] 步骤3:合成N-羟基-4-((4-(1-(3-(吗啉代甲基)苄基)哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酰胺(化合物985)

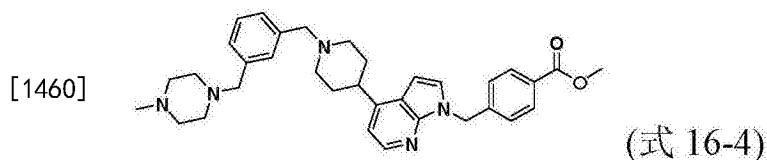


[1456] 在室温将步骤2中制备的式16-4的化合物(0.070g, 0.130mmol),羟胺(在水中的50.0%溶液, 0.159mL, 2.599mmol)和氢氧化钾(0.073g, 1.299mmol)溶解在甲醇(3mL)中,并将溶液在同一温度搅拌30分钟。然后,将反应混合物在减压下浓缩从而除去溶剂,并将饱和碳酸氢钠水溶液加入至浓缩物,之后用二氯甲烷萃取。将萃取物通过塑料滤器过滤从而除去固体剩余物和水层,然后在减压下浓缩。在室温使浓缩物自二乙醚(10mL)结晶并过滤,并将获得的固体用二乙醚洗涤并干燥从而提供所需的化合物985(0.052g, 74.1%),为白色固体。

[1457] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.11 (brs, 1H), 9.00 (brs, 1H), 8.18 (d, 1H, J=5.0Hz), 7.66 (d, 2H, J=8.3Hz), 7.60 (d, 1H, J=3.6Hz), 7.31-7.18 (m, 6H), 7.00 (d, 1H, J=5.0Hz), 6.62 (d, 1H, J=3.5Hz), 5.49 (s, 2H), 3.57 (t, 4H, J=4.5Hz), 3.52 (s, 2H), 3.46 (s, 2H), 2.95 (d, 3H, J=11.4Hz), 2.34 (brs, 4H), 2.14-2.10 (m, 2H), 1.83-1.78 (m, 4H); MS (ESI) m/z 540.0 (M⁺+H)。

[1458] 实施例139:合成化合物986

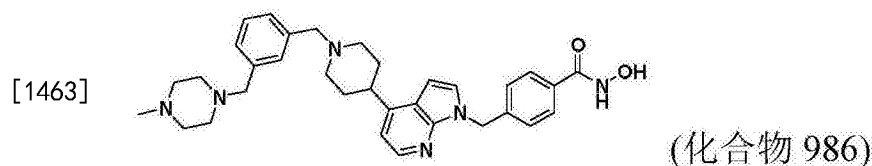
[1459] 步骤1:合成4-((4-(1-(3-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苄基)哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(式16-4)



[1461] 将式16-3的化合物(4-((4-(1-(3-甲酰基苄基)哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯)(0.200g, 0.428mmol)和N-甲基哌嗪(0.071mL, 0.642mmol)溶解在二氯甲烷(8mL)中。将溶液在室温搅拌10分钟,并向其加入Na(OAc)₃BH(0.181g, 0.856mmol),之后在同一温度搅拌17小时。然后,将饱和碳酸氢钠水溶液加入至反应混合物,之后用二氯甲烷萃取。将萃取物通过塑料滤器过滤从而除去固体剩余物和水层,然后在

减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化 (SiO_2 , 4g柱; 甲醇/二氯甲烷=0%至10%) 从而提供所需的式16-4的化合物 (0.230g, 97.5%), 为浅黄色油状物。

[1462] 步骤2: 合成N-羟基-4-((4-(1-(3-((4-甲基哌嗪-1-基) 甲基) 苄基) 哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基) 甲基) 苯甲酰胺 (化合物986)

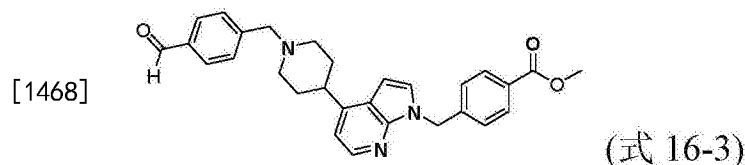


[1464] 在室温将步骤1中制备的式16-4的化合物 (0.135g, 0.264mmol), 羟胺 (在水中的50.00%溶液, 0.323mL, 5.276mmol) 和氢氧化钾 (0.148g, 2.638mmol) 溶解在甲醇 (3mL) 中, 并将溶液在同一温度搅拌30分钟。然后, 将反应混合物在减压下浓缩从而除去溶剂, 并将饱和碳酸氢钠水溶液加入至浓缩物, 之后用二氯甲烷萃取。将萃取物通过塑料滤器过滤从而除去固体剩余物和水层, 然后在减压下浓缩。在室温使浓缩物自二乙醚 (10mL) 结晶并过滤, 并将获得的固体用二乙醚洗涤并干燥从而提供所需的化合物986 (0.022g, 16.3%), 为浅橙色固体。

[1465] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.15 (d, 1H, $J=5.0\text{Hz}$), 7.64 (d, 2H, $J=8.2\text{Hz}$), 7.50 (d, 1H, $J=3.6\text{Hz}$), 7.27-7.19 (m, 5H), 7.16 (d, 1H, $J=7.3\text{Hz}$), 6.96 (d, 1H, $J=5.0\text{Hz}$), 6.61 (d, 1H, $J=3.6\text{Hz}$), 5.47 (s, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.44 (s, 2H), 2.95 (d, 3H, $J=11.9\text{Hz}$), 2.33 (brs, 8H), 2.14-2.12 (m, 5H), 1.85-1.83 (m, 4H); MS (ESI) m/z 553.0 (M^+H)。

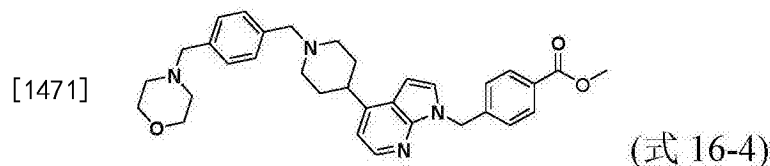
[1466] 实施例140: 合成化合物987

[1467] 步骤1: 合成4-((4-(1-(4-甲酰基苄基)哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基) 甲基) 苯甲酸甲酯 (式16-3)



[1469] 在室温将式16-1的化合物 (4-((4-(哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基) 甲基) 苯甲酸甲酯) (0.500g, 1.296mmol), 4-(溴甲基) 苯甲醛 (0.284g, 1.425mmol) 和DIPEA (0.502g, 3.887mmol) 溶解在乙腈 (8mL) 中, 并将溶液在同一温度搅拌17小时。然后, 将反应混合物在减压下浓缩从而除去溶剂, 并将浓缩物通过柱色谱法纯化 (SiO_2 , 24g柱; 乙酸乙酯/己烷=30%至70%) 从而提供所需的式16-3的化合物 (0.448g, 73.9%), 为黄色油状物。

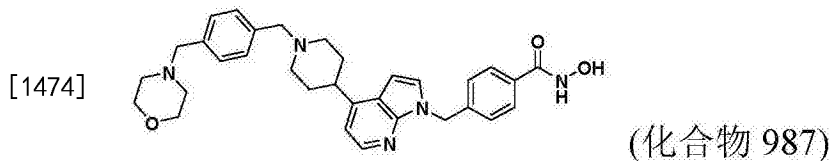
[1470] 步骤2: 合成4-((4-(1-(4-(吗啉代甲基)苄基)哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基) 甲基) 苯甲酸甲酯 (式16-4)



[1472] 将步骤1中制备的式16-3的化合物 (0.200g, 0.428mmol) 和吗啉 (0.056mL, 0.642mmol) 溶解在二氯甲烷 (8mL) 中。将溶液在室温搅拌10分钟, 并向其加入 $\text{Na(OAc)}_3\text{BH}$ (0.181g, 0.856mmol), 之后在同一温度搅拌17小时。然后, 将饱和碳酸氢钠水溶液加入至反

应混合物,之后用二氯甲烷萃取。将萃取物通过塑料滤器过滤从而除去固体剩余物和水层,然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(SiO_2 ,4g柱;甲醇/二氯甲烷=0%至5%)从而提供所需的式16-4的化合物(0.189g,82.0%),为浅黄色油状物。

[1473] 步骤3:合成N-羟基-4-((4-(1-(4-(吗啉代甲基)苄基)哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酰胺(化合物987)

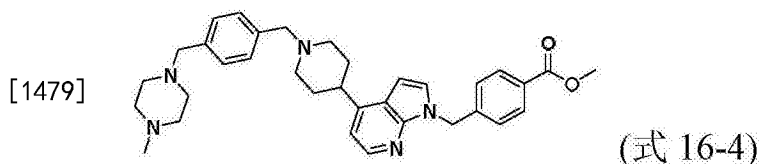


[1475] 在室温将步骤2中制备的式16-4的化合物(0.080g,0.149mmol),羟胺(在水中的50.0%溶液,0.182mL,2.970mmol)和氢氧化钾(0.083g,1.485mmol)溶解在甲醇(3mL)中,并将溶液在同一温度搅拌30分钟。然后,将反应混合物在减压下浓缩从而除去溶剂,并将饱和碳酸氢钠水溶液(15mL)加入至浓缩物,之后搅拌。将沉淀的固体过滤,用水洗涤,并干燥从而提供所需的化合物987(0.047g,58.6%),为白色固体。

[1476] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 11.16 (brs, 1H), 8.97 (brs, 1H), 8.18 (d, 1H, $J=4.9\text{Hz}$), 7.66 (d, 2H, $J=8.2\text{Hz}$), 7.60 (d, 1H, $J=3.6\text{Hz}$), 7.31-7.25 (m, 6H), 6.99 (d, 1H, $J=5.0\text{Hz}$), 6.62 (d, 1H, $J=3.6\text{Hz}$), 5.49 (s, 2H), 3.57 (t, 4H, $J=4.5\text{Hz}$), 3.51 (s, 2H), 3.44 (s, 2H), 2.95 (d, 3H, $J=10.6\text{Hz}$), 2.34-2.33 (m, 4H), 2.13-2.09 (m, 2H), 1.82-1.81 (m, 4H); MS (ESI) m/z 540.0 (M^+H)。

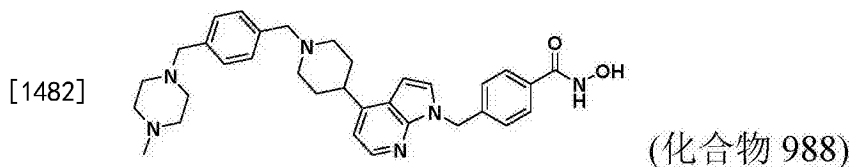
[1477] 实施例141:合成化合物988

[1478] 步骤1:合成4-((4-(1-(4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苄基)哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(式16-4)



[1480] 将式16-3的化合物(4-((4-(1-(4-甲酰基苄基)哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯)(0.200g,0.428mmol)和N-甲基哌嗪(0.064g,0.642mmol)溶解在二氯甲烷(8mL)中。将溶液在室温搅拌10分钟,并向其加入 $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ (0.181g,0.856mmol),之后在同一温度搅拌17小时。然后,将饱和碳酸氢钠水溶液加入至反应混合物,之后用二氯甲烷萃取。将萃取物通过塑料滤器过滤从而除去固体剩余物和水层,然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(SiO_2 ,4g柱;甲醇/二氯甲烷=0%至5%)从而提供所需的式16-4的化合物(0.192g,81.4%),为浅黄色油状物。

[1481] 步骤2:合成N-羟基-4-((4-(1-(4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苄基)哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酰胺(化合物988)



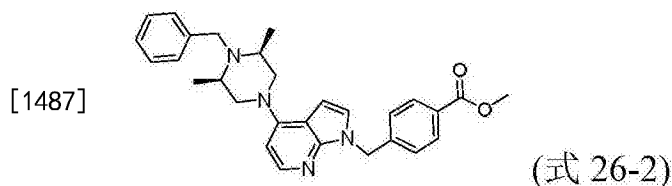
[1483] 在室温将步骤1中制备的式16-4的化合物(0.090g,0.163mmol),羟胺(在水中的

50.00%溶液,0.200mL,3.263mmol)和氢氧化钾(0.092g,1.631mmol)溶解在甲醇(3mL)中,并将溶液在同一温度搅拌30分钟。然后,将反应混合物在减压下浓缩从而除去溶剂,并将饱和碳酸氢钠水溶液(15mL)加入至浓缩物,之后搅拌。将沉淀的固体过滤,用水洗涤,并干燥从而产生所需的化合物988(0.070g,77.6%),为白色固体。

[1484] ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 11.15(brs,1H),9.05(brs,1H),8.17(d,1H, $J=5.0\text{Hz}$),7.66(d,2H, $J=8.3\text{Hz}$),7.60(d,1H, $J=3.6\text{Hz}$),7.29-7.23(m,6H),6.99(d,1H, $J=5.0\text{Hz}$),6.63(d,1H, $J=3.5\text{Hz}$),5.50(s,2H),3.50(s,2H),3.42(s,2H),2.95(d,3H, $J=11.2\text{Hz}$),2.34-2.33(m,8H),2.14-2.12(m,5H),1.82-1.81(m,4H);MS(ESI) m/z 553.0(M^+H)。

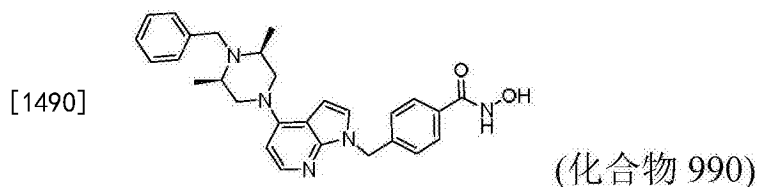
[1485] 实施例142:合成化合物990

[1486] 步骤1:合成4-((4-((3S,5R)-4-苄基-3,5-二甲基哌嗪-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(式26-2)



[1488] 在室温将式26-1的化合物(0.236g,0.624mmol),苄基溴(0.082mL,0.686mmol)和碳酸铯(0.305g,0.935mmol)溶解在乙腈(20mL)中,并将溶液在同一温度搅拌12小时。然后,将水添加至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(SiO_2 ,4g柱;甲醇/二氯甲烷=0%至10%)从而提供所需的式26-2的化合物(0.120g,41.1%),为无色油状物。

[1489] 步骤2:合成4-((4-((3S,5R)-4-苄基-3,5-二甲基哌嗪-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)-N-羟基苯甲酰胺(化合物990)

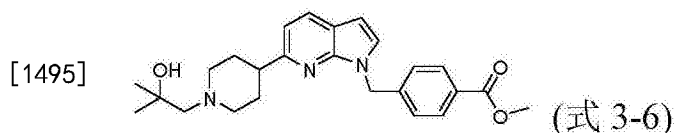


[1491] 将步骤1中制备的式26-2的化合物(0.054g,0.115mmol),羟胺(在 H_2O 中的50.00%溶液,0.141mL,2.305mmol)和氢氧化钾(0.065g,1.152mmol)溶解在甲醇(2mL)中,并将溶液在 0°C 搅拌30分钟,然后在室温搅拌2小时。然后,将反应混合物在减压下浓缩从而除去溶剂,并将饱和碳酸氢钠水溶液加入至浓缩物,之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,然后在减压下浓缩,由此获得所需的化合物990(0.028g,51.7%),为无色油状物,其不进行另外纯化。

[1492] ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 7.97(d,1H, $J=5.4\text{Hz}$),7.63(d,2H, $J=8.2\text{Hz}$),7.41-7.37(m,3H),7.31(t,2H, $J=7.6\text{Hz}$),7.20(t,1H, $J=7.2\text{Hz}$),7.12(d,2H, $J=8.1\text{Hz}$),6.53(d,1H, $J=3.6\text{Hz}$),6.45(d,1H, $J=5.5\text{Hz}$),5.40(s,2H),3.81(s,2H),2.83-2.74(m,4H),1.05(d,6H, $J=5.4\text{Hz}$);MS(ESI) m/z 470.0(M^+H)。

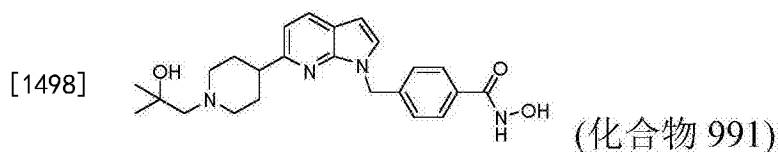
[1493] 实施例143:合成化合物991

[1494] 步骤1:合成4-((6-(1-(2-羟基-2-甲基丙基)哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(式3-6)



[1496] 将式3-5的化合物(0.170g, 0.487mmol), 2,2-二甲基氧杂环丙烷(0.053mL, 0.584mmol)和DIPEA(0.169mL, 0.973mmol)溶解在乙醇(2mL)中, 并且通过微波照射在120°C加热20分钟, 然后冷却至室温。在完成反应后, 将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 过滤, 然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(SiO₂, 4g柱; 甲醇/二氯甲烷=0%至10%)从而提供所需的式3-6的化合物(0.119g, 58.0%), 为无色油状物。

[1497] 步骤2: 合成N-羟基-4-((6-(1-(2-羟基-2-甲基丙基)哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酰胺(化合物991)

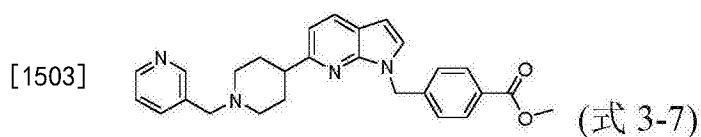


[1499] 将步骤1中制备的式3-6的化合物(0.119g, 0.282mmol), 羟胺(在H₂O中的50.0%溶液, 0.345mL, 5.646mmol)和氢氧化钾(0.158g, 2.823mmol)溶解在甲醇(5mL)中, 并将溶液在0°C搅拌30分钟, 然后在室温搅拌2小时。然后, 将反应混合物在减压下浓缩从而除去溶剂, 并将饱和碳酸氢钠水溶液加入至浓缩物, 之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 过滤, 然后在减压下浓缩, 由此获得所需的化合物991(0.080g, 67.1%), 为无色油状物, 其不进行另外纯化。

[1500] ¹HNMR(400MHz, CD₃OD) δ 7.87(d, 1H, J=8.0Hz), 7.67(d, 2H, J=8.1Hz), 7.30-7.27(m, 3H), 7.03(d, 1H, J=8.0Hz), 6.46(d, 1H, J=3.4Hz), 5.54(s, 2H), 3.13(d, 2H, J=11.4Hz), 2.75-2.74(m, 1H), 2.42-2.37(m, 4H), 2.04-2.01(m, 2H), 1.88-1.85(m, 2H), 1.23(s, 6H); MS(ESI)m/z 423.15(M⁺+H)。

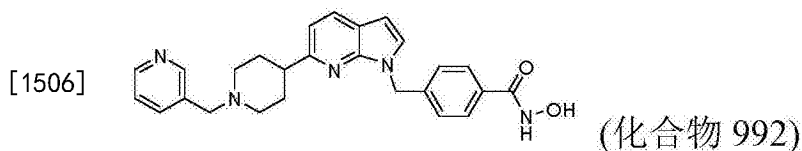
[1501] 实施例144: 合成化合物992

[1502] 步骤1: 合成4-((6-(1-(吡啶-3-基甲基)哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(式3-7)



[1504] 在室温将式3-5的化合物(0.190g, 0.544mmol), 烟碱醛(0.056mL, 0.598mmol)和NaBH(OAc)₃(0.230g, 1.087mmol)溶解在二氯甲烷(10mL)中, 并将溶液在同一温度搅拌12小时。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用二氯甲烷萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 过滤, 然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(SiO₂, 4g柱; 甲醇/二氯甲烷=0%至10%)从而提供所需的式3-7的化合物(0.149g, 62.2%), 为无色油状物。

[1505] 步骤2: 合成N-羟基-4-((6-(1-(吡啶-3-基甲基)哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酰胺(化合物992)

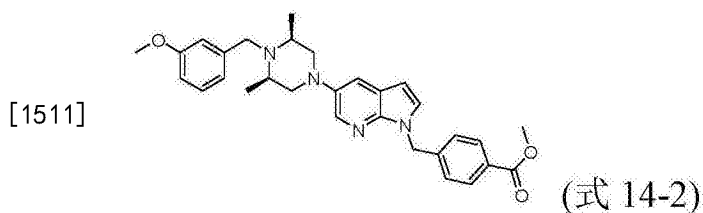


[1507] 将步骤1中制备的式3-7的化合物(0.149g, 0.338mmol), 羟胺(在H₂O中的50.0%溶液, 0.414mL, 6.764mmol) 和氢氧化钾(0.190g, 3.382mmol) 溶解在甲醇(2mL) 中, 并将溶液在0℃搅拌30分钟, 然后在室温搅拌2小时。然后, 将反应混合物在减压下浓缩从而除去溶剂, 并将饱和碳酸氢钠水溶液加入至浓缩物, 之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 过滤, 然后在减压下浓缩, 由此获得所需的化合物992(0.098g, 65.6%), 为无色油状物, 其不进行另外纯化。

[1508] ¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ8.54(s, 1H), 8.47(dd, 1H, J=4.3, 1.9Hz), 7.90-7.86(m, 2H), 7.66(d, 2H, J=8.2Hz), 7.44(dd, 1H, J=7.7, 4.9Hz), 7.32-7.28(m, 3H), 7.01(d, 1H, J=8.0Hz), 6.46(d, 1H, J=3.5Hz), 5.53(s, 2H), 3.62(s, 2H), 3.00(d, 2H, J=11.4Hz), 2.85-2.75(m, 1H), 2.23-2.18(m, 2H), 2.00-1.89(m, 4H); MS(EI) m/z 441.97(M⁺+H)。

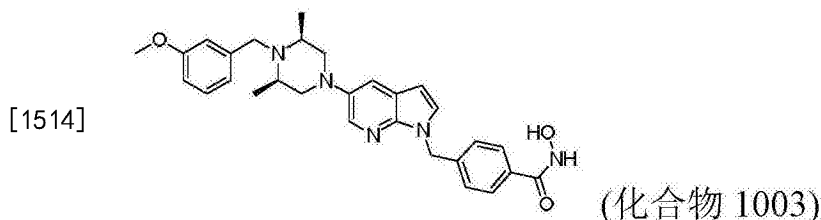
[1509] 实施例145: 合成化合物1003

[1510] 步骤1: 合成4-((5-((3S, 5R)-4-(3-甲氧基苄基)-3, 5-二甲基哌嗪-1-基)-1H-吡咯并[2, 3-b]吡啶-1-基) 甲基) 苯甲酸甲酯(式14-2)



[1512] 在室温将式14-1的化合物(0.200g, 0.528mmol), 3-甲氧基苄基溴(0.081mL, 0.581mmol) 和碳酸铯(0.517g, 1.585mmol) 溶解在乙腈(5mL) 中, 并将溶液在同一温度搅拌16小时。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 过滤, 然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(SiO₂, 24g柱; 乙酸乙酯/己烷=0%至3%) 从而提供所需的式14-2的化合物(0.109g, 41.4%), 为黄色油状物。

[1513] 步骤2: 合成N-羟基-4-((5-((3S, 5R)-4-(3-甲氧基苄基)-3, 5-二甲基哌嗪-1-基)-1H-吡咯并[2, 3-b]甲基) 苯甲酰胺(化合物1003)



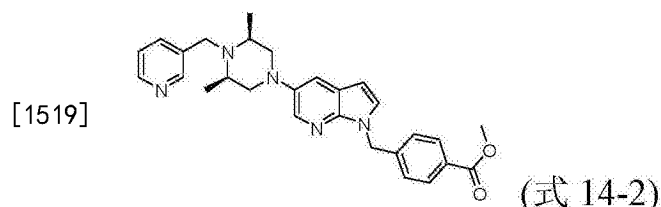
[1515] 在0℃将步骤1中制备的式14-2的化合物(0.101g, 0.203mmol) 和羟胺(在水中的50.00%溶液, 0.124mL, 2.026mmol) 溶解在甲醇(2mL) 中, 并向其加入氢氧化钾(0.114g, 2.026mmol), 之后在室温搅拌16小时。然后, 将1N碳酸氢钠饱和水溶液加入至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 过滤, 然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(Waters, C18; 乙腈/甲酸=5%至50%) 从而

提供所需的化合物1003 (0.042g, 41.5%), 为白色固体。

[1516] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.96-7.95 (m, 1H), 7.47-7.46 (m, 1H), 7.36-7.34 (m, 2H), 7.24-7.22 (m, 1H), 7.09-7.08 (m, 1H), 6.96-6.90 (m, 4H), 6.80-6.78 (m, 1H), 6.38 (d, 1H, $J=3.3\text{Hz}$), 5.37 (s, 2H), 3.94-3.93 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.25-3.22 (m, 2H), 2.91-2.90 (m, 2H), 2.72-2.69 (m, 2H), 1.18-1.17 (m, 6H); MS (ESI) m/z 500.0 (M^+H)。

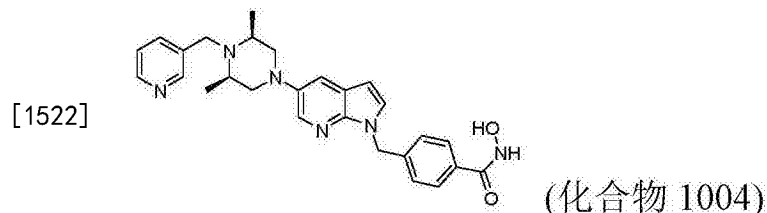
[1517] 实施例146: 合成化合物1004

[1518] 步骤1: 合成4-((5-((3S, 5R)-3, 5-二甲基-4-(吡啶-3-基甲基)哌嗪-1-基)-1H-吡咯并[2, 3-b]吡啶-1-基)苯甲酸甲酯(式14-2)



[1520] 在室温将式14-1的化合物 (0.200g, 0.528mmol), 3-吡啶甲醛 (0.055mL, 0.581mmol) 和三乙酰氧基硼氢化钠 (0.224g, 1.057mmol) 溶解在二氯甲烷 (5mL) 中, 并将溶液在同一温度搅拌16小时。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用二氯甲烷萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 过滤, 然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化 (SiO_2 , 24g柱; 甲醇/二氯甲烷=0%至3%) 从而提供所需的式14-2的化合物 (0.191g, 77.0%), 为黄色油状物。

[1521] 步骤2: 合成4-((5-((3S, 5R)-3, 5-二甲基-4-(吡啶-3-基甲基)哌嗪-1-基)-1H-吡咯并[2, 3-b]吡啶-1-基)甲基)-N-羟基苯甲酰胺(化合物1004)



[1523] 将步骤1中制备的式14-2的化合物 (0.183g, 0.390mmol) 和羟胺 (在水中的50.00%溶液, 0.238mL, 3.897mmol) 溶解在甲醇 (2mL) 中。将溶液在0℃搅拌20分钟, 并向其加入氢氧化钾 (0.219g, 3.897mmol), 之后在室温搅拌16小时。然后, 将1N碳酸氢钠饱和水溶液加入至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 过滤, 然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化 (Waters, C18; 乙腈/甲酸=5%至50%) 从而提供所需的化合物1004 (0.079g, 43.0%), 为白色固体。

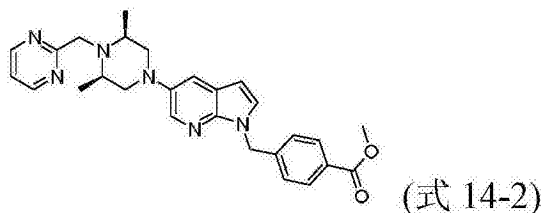
[1524] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.64-8.63 (m, 1H), 8.49-8.48 (m, 1H), 8.03-8.02 (m, 1H), 7.76-7.74 (m, 1H), 7.49 (d, 1H, $J=2.3\text{Hz}$), 7.44 (d, 2H, $J=8.0\text{Hz}$), 7.28-7.27 (m, 1H), 7.11 (d, 1H, $J=3.4\text{Hz}$), 6.99 (d, 2H, $J=7.9\text{Hz}$), 6.40 (d, 1H, $J=3.4\text{Hz}$), 5.40 (s, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.29-3.27 (m, 2H), 2.88-2.87 (m, 2H), 2.67-2.66 (m, 2H), 1.13-1.12 (m, 6H); MS (ESI) m/z 471.0 (M^+H)。

[1525] 实施例147: 合成化合物1005

[1526] 步骤1: 合成4-((5-((3S, 5R)-3, 5-二甲基-4-(吡啶-2-基甲基)哌嗪-1-基)-1H-吡

咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(式14-2)

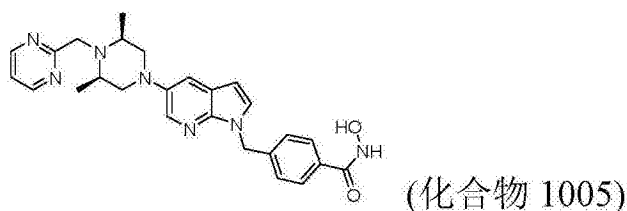
[1527]



[1528] 将式14-1的化合物(0.200g,0.528mmol),2-(氯甲基)咪啉盐酸盐(0.096g,0.581mmol)和碳酸铯(0.517g,1.585mmol)溶解在乙腈(5mL)中,并且通过微波照射在150℃加热1.5小时,然后冷却至室温。在完成反应后,将水添加至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(SiO₂,24g柱;甲醇/二氯甲烷=0%至3%)从而提供所需的式14-2的化合物(0.099g,39.8%),为黄色油状物。

[1529] 步骤2:合成4-((5-((3S,5R)-3,5-二甲基-4-(咪啉-2-基甲基)-1-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)-N-羟基苯甲酰胺(化合物1005)

[1530]



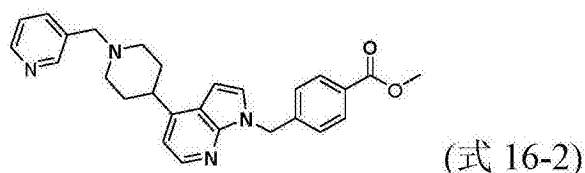
[1531] 将步骤1中制备的式14-2的化合物(0.093g,0.198mmol)和羟胺(在水中的50.00%溶液,0.121mL,1.976mmol)溶解在甲醇(2mL)中。将溶液在0℃搅拌20分钟,并向其加入氢氧化钾(0.111g,1.976mmol),之后在室温搅拌16小时。然后,将水添加至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(Waters,C18;乙腈/甲酸=5%至50%)从而提供所需的化合物1005(0.033g,35.4%),为乳白色固体。

[1532] ¹H NMR(400MHz,CDC1₃) δ8.73(d,1H,J=4.9Hz),7.90-7.89(m,1H),7.49(d,1H,J=2.5Hz),7.29-7.28(m,2H),7.20(t,1H,J=5.0Hz),7.14(d,1H,J=3.4Hz),6.93(d,2H,J=8.2Hz),6.41(d,1H,J=3.4Hz),5.42(s,2H),4.32(s,2H),3.26-3.23(m,2H),3.18-3.16(m,2H),2.72-2.70(m,2H),1.31-1.30(m,6H);MS(ESI)m/z 472.0(M⁺H)。

[1533] 实施例148:合成化合物1014

[1534] 步骤1:合成4-((4-(1-(吡啶-3-基甲基)哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(式16-2)

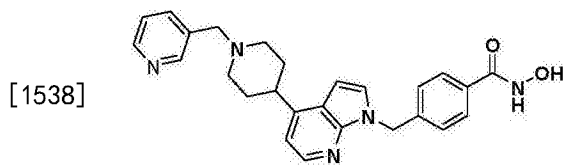
[1535]



[1536] 将式16-1的化合物(4-((4-(哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯)(0.250g,0.715mmol)和烟碱醛(0.115g,1.073mmol)溶解在二氯甲烷(5mL)中。将溶液在室温搅拌10分钟,并向其加入Na(OAc)₃BH(0.303g,1.431mmol),之后在同一温度搅拌17小时。然后,将饱和碳酸氢钠水溶液加入至反应混合物,之后用二氯甲烷萃取。将萃取

物通过塑料滤器过滤从而除去固体剩余物和水溶液,然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(SiO_2 ,12g柱;甲醇/二氯甲烷=2.5%至5%)从而提供所需的式16-2的化合物(0.116g,36.8%),为浅黄色固体。

[1537] 步骤2:合成N-羟基-4-((4-(1-(吡啶-3-基甲基)哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酰胺(化合物1014)



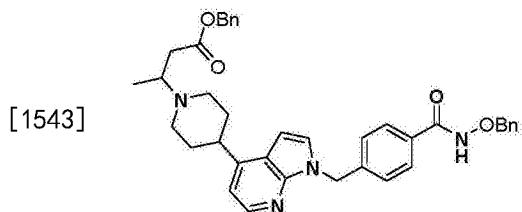
(化合物 1014)

[1539] 在室温将步骤1中制备的式16-2的化合物(0.060g,0.136mmol),羟胺(在水中的50.00%溶液,0.167mL,2.724mmol)和氢氧化钾(0.076g,1.362mmol)溶解在甲醇(3mL)中,并将溶液在同一温度搅拌30分钟。然后,将反应混合物在减压下浓缩从而除去溶剂,并将饱和碳酸氢钠水溶液加入至浓缩物,之后用二氯甲烷萃取。将萃取物通过塑料滤器过滤从而除去固体剩余物和水溶液,然后在减压下浓缩,由此获得所需的化合物1014(0.026g,43.2%),为浅橙色固体,其不进行另外纯化。

[1540] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.51 (d, 1H, $J=1.5\text{Hz}$), 8.45 (dd, 1H, $J=4.7, 1.6\text{Hz}$), 8.16 (d, 1H, $J=4.9\text{Hz}$), 7.75 (dt, 1H, $J=7.9, 1.9\text{Hz}$), 7.64 (d, 2H, $J=8.3\text{Hz}$), 7.52 (d, 1H, $J=3.6\text{Hz}$), 7.36 (dd, 1H, $J=7.8, 4.8\text{Hz}$), 7.24 (d, 2H, $J=8.3\text{Hz}$), 6.96 (d, 1H, $J=5.0\text{Hz}$), 6.61 (d, 1H, $J=3.6\text{Hz}$), 5.48 (s, 2H), 3.56 (s, 2H), 2.96-2.93 (m, 3H), 2.20-2.14 (m, 2H), 1.86-1.81 (m, 4H); MS (ESI) m/z 442.0 (M^+H)。

[1541] 实施例149:合成化合物1015

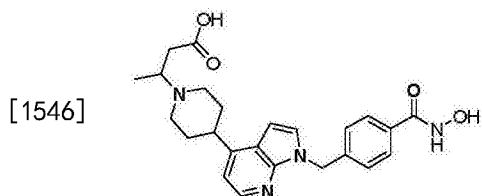
[1542] 步骤1:合成3-(4-(1-(4-((苄基氧基)氨基甲酰基)苄基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)哌啶-1-基)丁酸苄酯(式20-5)



(式 20-5)

[1544] 将式20-4的化合物(N-(苄基氧基)-4-((4-哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)苯甲酰胺盐酸盐)(0.300g,0.629mmol), (E)-2-丁酸苄酯(0.133g,0.755mmol)和TEA(0.438mL,3.145mmol)溶解在二氯甲烷(4mL)中。将溶液在室温搅拌8小时,并且进一步在50℃搅拌17小时,然后冷却至室温。在完成反应后,将反应混合物在减压下浓缩从而除去溶剂。将浓缩物通过柱色谱法纯化(SiO_2 ,12g柱;甲醇/二氯甲烷=0%至10%)从而提供所需的式20-5的化合物(0.056g,14.4%),为无色油状物。

[1545] 步骤2:合成3-(4-(1-(4-(羟基氨基甲酰基)苄基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)哌啶-1-基)丁酸(化合物1015)

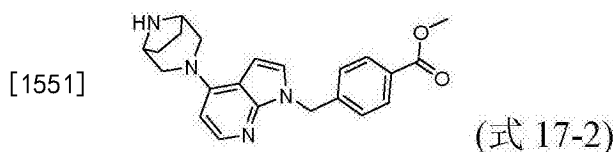


[1547] 在室温将步骤1中制备的式20-5的化合物(0.056g, 0.091mmol)溶解在甲醇(3mL)中。将10%Pd/C(10mg)缓慢加入至溶液,然后将其在氢气球下搅拌1小时。将反应混合物通过硅藻土垫过滤从而除去固体,并将滤液在减压下浓缩从而除去溶剂。在室温使浓缩物自甲醇(0.5mL)和二乙醚(10mL)结晶,并将获得的固体用乙醚洗涤,并干燥从而提供所需的化合物1015(0.006g, 15.1%),为白色固体。

[1548] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.20 (d, 1H, $J=5.0\text{Hz}$), 7.67 (d, 2H, $J=8.2\text{Hz}$), 7.63 (d, 1H, $J=3.5\text{Hz}$), 7.28 (d, 2H, $J=8.1\text{Hz}$), 6.98 (d, 1H, $J=5.0\text{Hz}$), 6.64 (d, 1H, $J=3.4\text{Hz}$), 3.22-3.17 (m, 2H), 3.08-3.07 (m, 2H), 2.79 (t, 1H, $J=11.0\text{Hz}$), 2.16 (dd, 1H, $J=15.9, 6.0\text{Hz}$), 1.97 (d, 2H, $J=12.4\text{Hz}$), 1.85-1.75 (m, 3H), 1.06 (d, 3H, $J=6.6\text{Hz}$); MS (ESI) m/z 437.5 (M^+H)。

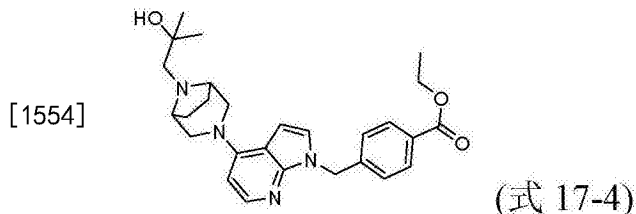
[1549] 实施例150:合成化合物1017

[1550] 步骤1:合成4-((4-((1R,5S)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(式17-2)



[1552] 在室温将式17-1的化合物((1R,5S)-3-(1-(4-甲氧基羰基)苄基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-8-甲酸叔丁酯(0.479g, 1.005mmol)溶解在二氯甲烷(10mL)中。向所述溶液加入盐酸(4.0M溶液1,4-二噁烷, 1.256mL, 5.025mmol),之后在同一温度搅拌3小时。然后,将饱和碳酸氢钠水溶液加入至反应混合物,之后用二氯甲烷萃取。将萃取物通过塑料滤器过滤从而除去固体剩余物和水溶液,然后在减压下浓缩,由此获得所需的化合物17-2(0.375g, 99.1%),为橙色油状物,其不进行另外纯化。

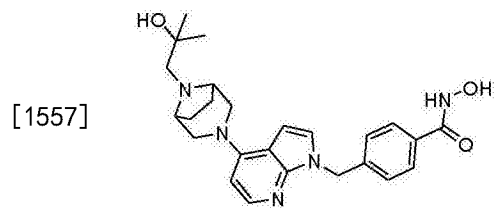
[1553] 步骤2:合成4-((4-((1R,5S)-8-(2-羟基-2-甲基丙基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸乙酯(式17-4)



[1555] 将步骤1中制备的式17-2的化合物(0.100g, 0.266mmol), 2,2-二甲基氧杂环丙烷(0.239mL, 2.656mmol)和碳酸钾(0.367g, 2.656mmol)溶解在乙醇(5mL)中,并且通过微波照射在110℃加热30分钟,然后冷却至室温。在完成反应后,将饱和碳酸氢钠水溶液加入至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(SiO_2 , 4g柱; 甲醇/氯仿=0%至5%)

从而提供所需的式17-4的化合物(0.031g,25.2%),为黄色油状物。

[1556] 步骤3:合成N-羟基-4-((4-(8-(2-羟基-2-甲基丙基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酰胺(化合物1017)



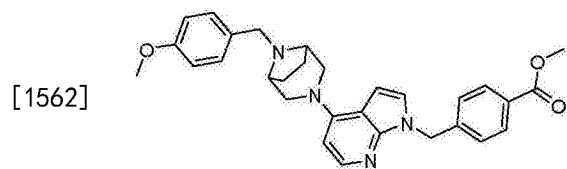
(化合物 1017)

[1558] 在室温将步骤2中制备的式17-4的化合物(0.031g,0.067mmol),羟胺(在水中的50.0%溶液,0.082mL,1.340mmol)和氢氧化钾(0.038g,0.670mmol)溶解在甲醇(3mL)中,并将溶液在同一温度搅拌1小时。然后,将反应混合物在减压下浓缩从而除去溶剂,并将饱和碳酸氢钠水溶液(30mL)加入至浓缩物,之后搅拌。将沉淀的固体过滤,用水洗涤,并干燥从而提供所需的化合物1017(0.013g,43.2%),为白色固体。

[1559] ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 11.15(brs,1H),9.02(brs,1H),7.90(d,1H, $J=5.6\text{Hz}$),7.65(d,2H, $J=8.1\text{Hz}$),7.35(d,1H, $J=3.5\text{Hz}$),7.22(d,2H, $J=8.2\text{Hz}$),6.60(d,1H, $J=3.6\text{Hz}$),6.35(d,1H, $J=5.6\text{Hz}$),5.47(s,2H),4.07(s,1H),3.69(d,2H, $J=10.1\text{Hz}$),3.19(d,2H, $J=10.2\text{Hz}$),2.22(s,2H),1.87-1.85(m,2H),1.75(d,2H, $J=13.8\text{Hz}$),1.69-1.68(m,2H),1.13(s,6H);MS(ESI) m/z 450.0(M^+H)。

[1560] 实施例151:合成化合物1018

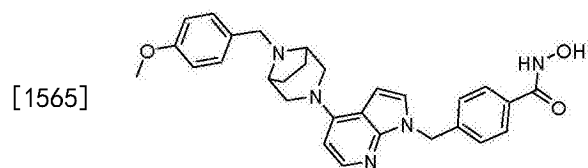
[1561] 步骤1:合成4-((4-((1R,5S)-8-(4-甲氧基苄基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(式17-3)



(式 17-3)

[1563] 在室温将式17-2的化合物(4-((4-((1R,5S)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯)(0.100g,0.266mmol),*p*-茴香醛(0.048mL,0.398mmol)和Na(OAc) $_3$ BH(0.113g,0.531mmol)溶解在二氯甲烷(4mL)中,并将溶液在同一温度搅拌10分钟。然后,将饱和碳酸氢钠水溶液加入至反应混合物,之后用二氯甲烷萃取。将萃取物通过塑料滤器过滤从而除去固体剩余物和水溶液,然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(SiO_2 ,4g柱;乙酸乙酯/己烷=0%至30%)从而提供所需的式17-3的化合物(0.079g,59.9%),为无色油状物。

[1564] 步骤2:合成N-羟基-4-((4-(8-(4-甲氧基苄基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酰胺(化合物1018)



(化合物 1018)

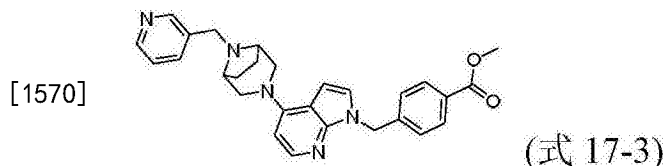
[1566] 在室温将步骤1中制备的式17-3的化合物(0.079g,0.159mmol),羟胺(在水中的

50.0%溶液,0.195mL,3.182mmol)和氢氧化钾(0.089g,1.591mmol)溶解在甲醇(4mL)中,并将溶液在同一温度搅拌1小时。然后,将反应混合物在减压下浓缩从而除去溶剂,并将饱和碳酸氢钠水溶液加入至浓缩物,之后用二氯甲烷萃取。将萃取物通过塑料滤器过滤从而除去固体剩余物和水层,然后在减压下浓缩。将二乙醚(10mL)加入至浓缩物,之后搅拌。将沉淀的固体过滤,用二乙醚洗涤,并干燥从而提供所需的化合物1018(0.013g,16.4%),为白色固体。

[1567] ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 7.92(d,1H, $J=5.5\text{Hz}$),7.61(d,2H, $J=8.1\text{Hz}$),7.33-7.30(m,3H),7.08(d,2H, $J=7.8\text{Hz}$),6.90(d,2H, $J=9.0\text{Hz}$),6.57(d,1H, $J=3.6\text{Hz}$),6.34(d,1H, $J=5.7\text{Hz}$),5.36(s,2H),3.75(s,3H),3.71(d,2H, $J=9.3\text{Hz}$),3.49(s,2H),3.27(s,2H),3.13(d,2H, $J=9.8\text{Hz}$),2.03-2.01(m,2H),1.74(d,2H, $J=7.7\text{Hz}$);MS(ESI) m/z 499.0(M^++H)。

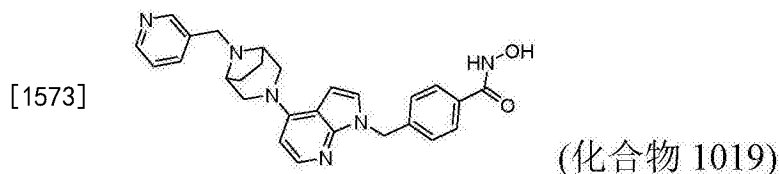
[1568] 实施例152:合成化合物1019

[1569] 步骤1:合成4-((4-((1R,5S)-8-(吡啶-3-基甲基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(式17-3)



[1571] 在室温将式17-2的化合物(4-((4-((1R,5S)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯)(0.100g,0.266mmol),烟碱醛(0.043g,0.398mmol)和Na(OAc) \cdot 3BH(0.113g,0.531mmol)溶解在二氯甲烷(4mL)中,并将溶液在同一温度搅拌10分钟。然后,将饱和碳酸氢钠水溶液加入至反应混合物,之后用二氯甲烷萃取。将萃取物通过塑料滤器过滤从而除去固体剩余物和水溶液,然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(SiO_2 ,4g柱;甲醇/二氯甲烷=0%至5%)从而提供所需的式17-3的化合物(0.067g,53.9%),为无色油状物。

[1572] 步骤2:合成N-羟基-4-((4-((1R,5S)-8-(吡啶-3-基甲基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酰胺(化合物1019)



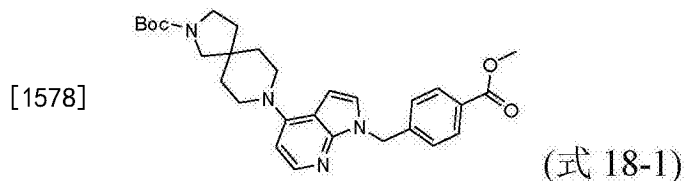
[1574] 在室温将步骤1中制备的式17-3的化合物(0.067g,0.143mmol),羟胺(在水中的50.0%溶液,0.175mL,2.866mmol)和氢氧化钾(0.080g,1.433mmol)溶解在甲醇(3mL)中,并将溶液在同一温度搅拌1小时。然后,将反应混合物在减压下浓缩从而除去溶剂,并将饱和碳酸氢钠水溶液(30mL)加入至浓缩物,之后搅拌。将沉淀的固体过滤,用水洗涤,并干燥从而提供所需的化合物1019(0.060g,89.4%),为白色固体。

[1575] ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 8.59(s,1H),8.48(d,1H, $J=3.4\text{Hz}$),7.91(d,1H, $J=5.6\text{Hz}$),7.84(d,1H, $J=8.1\text{Hz}$),7.65(d,2H, $J=8.1\text{Hz}$),7.38(dd,1H, $J=7.6,4.7\text{Hz}$),7.34(d,1H, $J=3.6\text{Hz}$),7.18(d,2H, $J=8.0\text{Hz}$),6.60(d,1H, $J=3.6\text{Hz}$),6.36(d,1H, $J=5.6\text{Hz}$),

5.42 (s, 2H), 3.72 (d, 2H, J=10.3Hz), 3.61 (s, 2H), 3.29 (s, 2H), 3.16 (d, 2H, J=10.4Hz), 2.06-2.04 (m, 2H), 1.77-1.75 (m, 2H); MS (ESI) m/z 469.0 (M⁺H)。

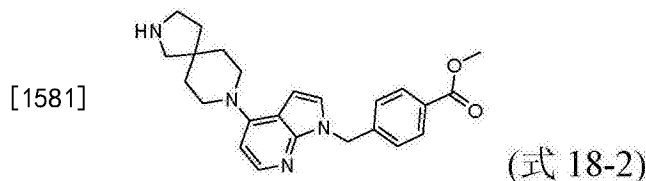
[1576] 实施例153:合成化合物1020

[1577] 步骤1:合成8-(1-(4-(甲氧基羰基)苄基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-2,8-二氮杂二环[4.5]癸烷-2-甲酸叔丁酯(式18-1)



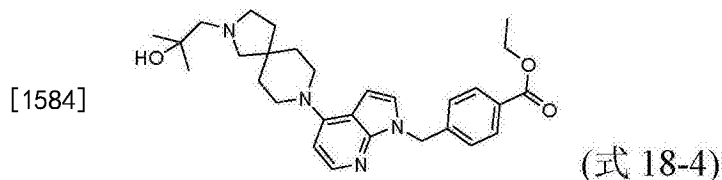
[1579] 在室温将式1-2的化合物(4-((4-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯)(0.700g, 2.028mmol), 2,8-二氮杂二环[4.5]癸烷-2-甲酸叔丁酯(0.585g, 2.433mmol), Pd(t-Bu₃P)₂Cl₂(0.104g, 0.203mmol)和叔丁醇钠(0.234g, 2.433mmol)溶解在甲苯(4mL)中,并将溶液在120℃搅拌17小时,然后冷却至室温。在完成反应后,将水添加至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(SiO₂, 12g柱;乙酸乙酯/己烷=0%至30%)从而提供所需的式18-1的化合物(0.464g, 45.3%),为无色油状物。

[1580] 步骤2:合成4-((4-(2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(式18-2)



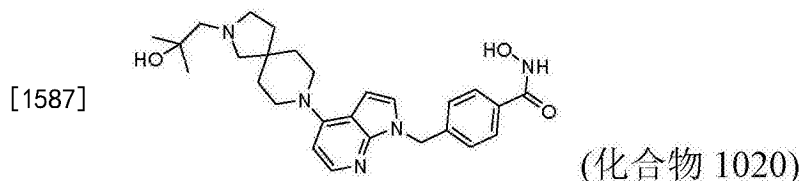
[1582] 在室温将步骤1中制备的式18-1的化合物(0.464g, 0.919mmol)溶解在二氯甲烷(10mL)中。向所述溶液加入HCl(在1,4-二噁烷中的4.0M溶液, 1.149mL, 4.597mmol),之后在同一温度搅拌3小时。然后,将饱和碳酸氢钠水溶液加入至反应混合物,之后用二氯甲烷萃取。将萃取物通过塑料滤器过滤从而除去固体剩余物和水溶液,然后在减压下浓缩,由此获得所需的化合物18-2(0.365g, 98.1%),为浅橙色固体。

[1583] 步骤3:合成4-((4-((1R,5S)-8-(2-羟基-2-甲基丙基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸乙酯(式18-4)



[1585] 将步骤2中制备的式18-2的化合物(0.100g, 0.247mmol), 2,2-二甲基氧杂环丙烷(0.223mL, 2.472mmol)和K₂CO₃(0.342g, 2.472mmol)溶解在乙醇(5mL)中,并且通过微波照射在110℃加热30分钟,然后冷却至室温。在完成反应后,将饱和氯化铵水溶液加入至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(SiO₂, 4g柱;甲醇/二氯甲烷=0%至5%)从而提供将式18-4的化合物(0.058g, 47.8%),为无色油状物。

[1586] 步骤4:合成N-羟基-4-((4-(2-(2-羟基-2-甲基丙基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酰胺(化合物1020)

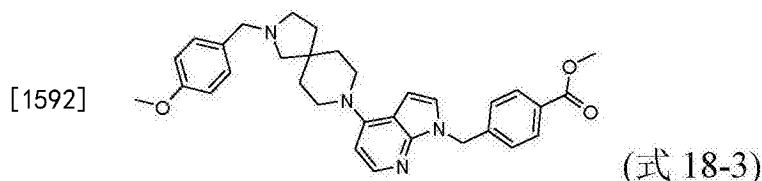


[1588] 在室温将步骤2中制备的式18-4的化合物(0.031g,0.067mmol),羟胺(在水中的50.0%溶液,0.082mL,1.340mmol)和氢氧化钾(0.038g,0.670mmol)溶解在甲醇(3mL)中,并将溶液在同一温度搅拌1小时。然后,将反应混合物在减压下浓缩从而除去溶剂,并将饱和碳酸氢钠水溶液(30mL)加入至浓缩物,之后搅拌。将沉淀的固体过滤,用水洗涤,并干燥从而提供所需的化合物1020(0.013g,43.2%),为白色固体。

[1589] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.95 (d, 1H, $J=5.4\text{Hz}$), 7.66 (d, 2H, $J=8.0\text{Hz}$), 7.39 (d, 1H, $J=3.4\text{Hz}$), 7.21 (d, 2H, $J=7.9\text{Hz}$), 6.51 (d, 1H, $J=3.5\text{Hz}$), 6.46 (d, 1H, $J=5.6\text{Hz}$), 5.44 (s, 2H), 4.04 (s, 1H), 3.45-3.37 (m, 4H), 2.66 (t, 2H, $J=6.7\text{Hz}$), 2.32 (s, 2H), 1.74-7.66 (m, 4H), 1.62-1.58 (m, 2H), 1.09 (s, 6H); MS (ESI) m/z 478.1 (M^+H)。

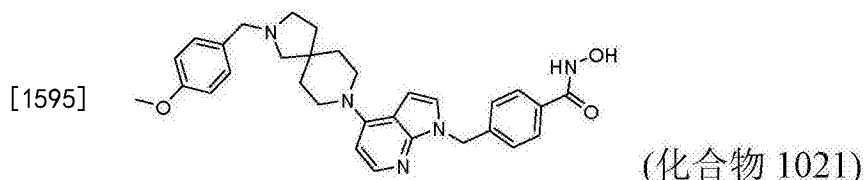
[1590] 实施例154:合成化合物1021

[1591] 步骤1:合成4-((4-(2-(4-甲氧基苄基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(式18-3)



[1593] 将式18-2的化合物(4-((4-(2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯)(0.100g,0.247mmol)和p-茴香醛(0.045mL,0.371mmol)溶解在二氯甲烷(4mL)中。将溶液在室温搅拌10分钟,并向其加入 $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ (0.105g,0.494mmol),之后在同一温度搅拌17小时。然后,将饱和碳酸氢钠水溶液加入至反应混合物,之后用二氯甲烷萃取。将萃取物通过塑料滤器过滤从而除去固体剩余物和水溶液,然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(SiO_2 ,4g柱;甲醇/二氯甲烷=0%至5%)从而提供所需的18-3的化合物(0.102g,78.6%),为黄色油状物。

[1594] 步骤2:合成N-羟基-4-((4-(2-(4-甲氧基苄基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酰胺(化合物1021)



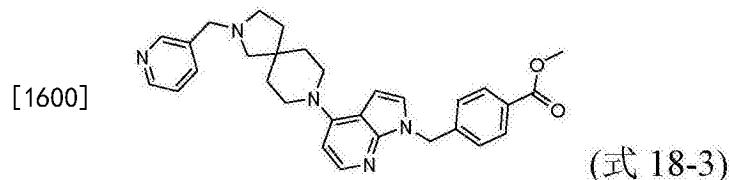
[1596] 在室温将步骤1中制备的式18-3的化合物(0.102g,0.194mmol),羟胺(在水中的50.00%溶液,0.238mL,3.888mmol)和氢氧化钾(0.109g,1.944mmol)溶解在甲醇(3mL)中,并将溶液在同一温度搅拌1小时。然后,将反应混合物在减压下浓缩从而除去溶剂,并将饱和碳酸氢钠水溶液(30mL)加入至浓缩物,之后搅拌。将沉淀的固体过滤,用水洗涤,并干燥

从而提供所需的化合物1021 (0.098g, 95.9%), 为白色固体。

[1597] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.75 (brs, 2H), 7.95 (d, 1H, $J=5.4\text{Hz}$), 7.64 (d, 2H, $J=8.1\text{Hz}$), 7.37 (d, 1H, $J=3.5\text{Hz}$), 7.22 (d, 2H, $J=8.5\text{Hz}$), 7.16 (d, 2H, $J=8.1\text{Hz}$), 6.87 (d, 2H, $J=8.5\text{Hz}$), 6.49 (d, 1H, $J=3.6\text{Hz}$), 5.41 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.48 (s, 2H), 3.42-3.35 (m, 6H), 2.37 (s, 2H), 1.65-1.61 (m, 6H); MS (ESI) m/z 526.0 (M^+H)。

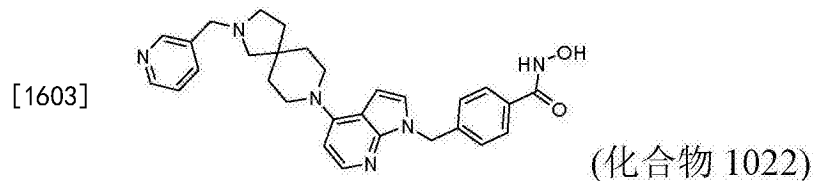
[1598] 实施例155: 合成化合物1022

[1599] 步骤1: 合成4-((4-(2-(吡啶-3-基甲基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(式18-3)



[1601] 将式18-2的化合物(4-((4-(2-(吡啶-3-基甲基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯) (0.100g, 0.247mmol) 和烟碱醛 (0.040g, 0.371mmol) 溶解在二氯甲烷(4mL)中。将溶液在室温搅拌10分钟, 并向其加入 $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ (0.105g, 0.494mmol), 之后在同一温度搅拌17小时。然后, 将饱和碳酸氢钠水溶液加入至反应混合物, 之后用二氯甲烷萃取。将萃取物通过塑料滤器过滤从而除去固体剩余物和水溶液, 然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(SiO_2 , 4g柱; 甲醇/二氯甲烷=0%至5%)从而提供所需的18-3的化合物(0.080g, 65.3%), 为无色油状物。

[1602] 步骤2: 合成N-羟基-4-((4-(2-(吡啶-3-基甲基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酰胺(化合物1022)

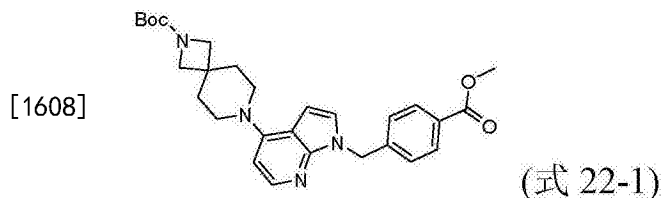


[1604] 在室温将步骤1中制备的式18-3的化合物 (0.080g, 0.161mmol), 羟胺(在水中的50.00%溶液, 0.197mL, 3.228mmol) 和氢氧化钾 (0.091g, 1.614mmol) 溶解在甲醇(3mL)中, 并将溶液在同一温度搅拌1小时。然后, 将反应混合物在减压下浓缩从而除去溶剂, 并将饱和碳酸氢钠水溶液 (50mL) 加入至浓缩物, 之后搅拌。将沉淀的固体过滤, 用水洗涤, 并干燥从而提供所需的化合物1022 (0.079g, 98.6%), 为白色固体。

[1605] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.17 (brs, 1H), 9.00 (brs, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.46 (d, 1H, $J=3.9\text{Hz}$), 7.95 (d, 1H, $J=5.4\text{Hz}$), 7.72 (d, 1H, $J=7.9\text{Hz}$), 7.65 (d, 2H, $J=8.1\text{Hz}$), 7.39-7.34 (m, 2H), 7.21 (d, 2H, $J=8.0\text{Hz}$), 5.44 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.43-3.38 (m, 3H), 2.55-2.50 (m, 3H), 2.41 (s, 2H), 1.68-1.64 (m, 6H); MS (ESI) m/z 497.0 (M^+H)。

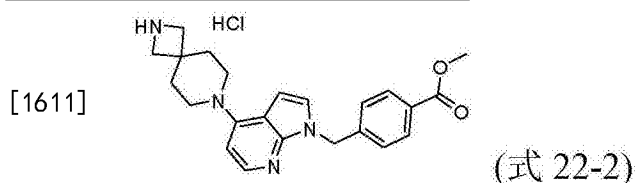
[1606] 实施例156: 合成化合物1023

[1607] 步骤1: 合成7-(1-(4-(甲氧基羰基)苄基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁酯(式22-1)



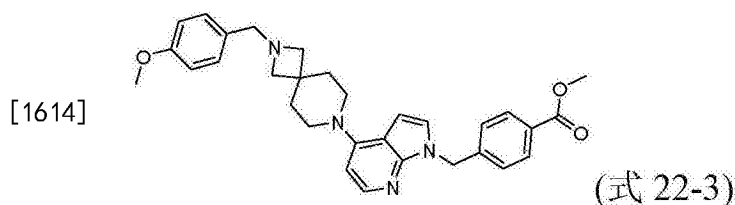
[1609] 在120℃将式1-2的化合物(1.500g,4.345mmol),2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁酯(1.180g,5.215mmol),二(三叔丁基膦)钯(0)(0.222g,0.435mmol)和叔丁醇钠(0.501g,5.215mmol)溶解在甲苯(50mL)中,并将溶液在同一温度搅拌5小时,然后冷却至室温。在完成反应后,将水添加至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(SiO₂,12g柱;乙酸乙酯/己烷=0%至30%)从而提供将式22-1的化合物(0.900g,42.2%),为白色固体。

[1610] 步骤2:合成4-((4-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯盐酸盐(式22-2)



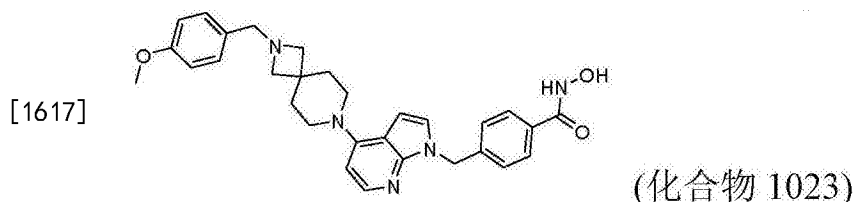
[1612] 在室温将步骤1中制备的式22-1的化合物(0.900g,1.835mmol)和4M盐酸(在二噁烷中的4.0M溶液,1.835mL,7.338mmol)溶解在二氯甲烷(10mL)中,并将溶液在同一温度搅拌12小时。将形成的固体过滤,用己烷洗涤,并干燥从而提供所需的化合物22-2(0.650g,90.7%),为白色固体。

[1613] 步骤3:合成4-((4-(2-(2-羟基-2-甲基丙基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(式22-3)



[1615] 在室温将步骤2中制备的式22-2的化合物(0.190g,0.487mmol),4-甲氧基苯甲醛(0.070mL,0.584mmol)和NaBH(OAc)₃(0.206g,0.973mmol)溶解在二氯甲烷(10mL)中,并将溶液在同一温度搅拌12小时。然后,将水添加至反应混合物,之后用二氯甲烷萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(SiO₂,12g柱;甲醇/二氯甲烷=0%至10%)从而提供所需的式22-3的化合物(0.120g,48.3%),为白色泡沫状固体。

[1616] 步骤4:合成N-羟基-4-((4-(2-(4-甲氧基苄基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酰胺(化合物1023)

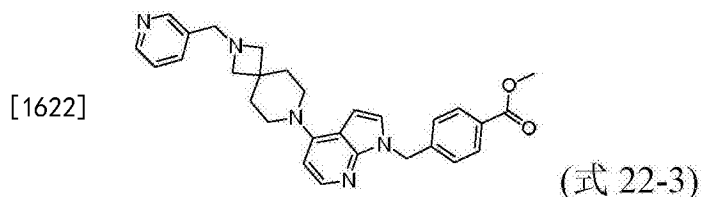


[1618] 将步骤3中制备的式22-3的化合物(0.119g, 0.233mmol)和羟胺(0.143mL, 4.661mmol)溶解在甲醇(5mL)中。在0℃将氢氧化钾(0.131g, 2.330mmol)加入至溶液,并将溶液在同一温度搅拌30分钟,然后在室温搅拌2小时。然后,将反应混合物在减压下浓缩从而除去溶剂,并将饱和碳酸氢钠水溶液加入至浓缩物,之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,然后在减压下浓缩,由此获得所需的化合物1023(0.080g, 67.1%),为白色泡沫状固体,其不进行另外纯化。

[1619] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.81 (d, 1H, $J=125.7\text{Hz}$), 7.69 (dd, 2H, $J=6.6, 1.7\text{Hz}$), 7.25 (dd, 2H, $J=6.6, 2.1\text{Hz}$), 7.18 (d, 1H, $J=3.6\text{Hz}$), 7.13 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 6.91-6.88 (m, 2H), 6.56 (d, 1H, $J=3.7\text{Hz}$), 6.52 (d, 1H, $J=5.8\text{Hz}$), 5.45 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 3.47-3.44 (m, 4H), 3.19 (s, 4H), 1.96-1.91 (m, 4H); MS (ESI) m/z 512.0 (M^+H)。

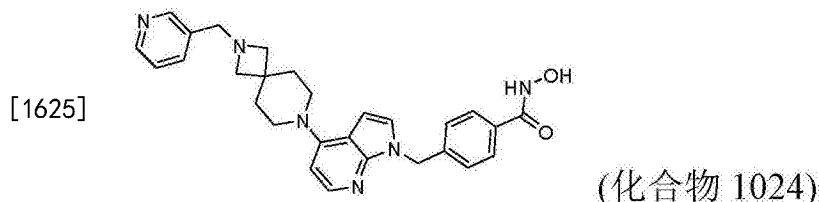
[1620] 实施例157:合成化合物1024

[1621] 步骤1:合成4-((4-(2-(吡啶-3-基甲基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(式22-3)



[1623] 在室温将式22-2的化合物(0.253g, 0.648mmol), 烟碱醛(0.067mL, 0.713mmol)和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0.275g, 1.296mmol)溶解在二氯甲烷(10mL)中,并将溶液在同一温度搅拌12小时。然后,将水添加至反应混合物,之后用二氯甲烷萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(SiO_2 , 12g柱;甲醇/二氯甲烷=0%至10%)从而提供所需的式22-3的化合物(0.150g, 48.1%),为白色泡沫状固体。

[1624] 步骤2:合成N-羟基-4-((4-(2-(吡啶-3-基甲基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酰胺(化合物1024)



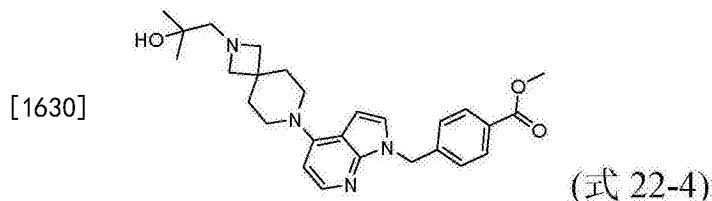
[1626] 将步骤1中制备的式22-3的化合物(0.110g, 0.228mmol)和羟胺(0.140mL, 4.568mmol)溶解在甲醇中,并在0℃向其加入氢氧化钾(0.128g, 2.284mmol)。然后,将溶液在同一温度搅拌30分钟,然后在室温搅拌2小时。然后,将反应混合物在减压下浓缩从而除去溶剂,并将饱和碳酸氢钠水溶液加入至浓缩物,之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和氯

化钠水溶液洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,然后在减压下浓缩,由此获得所需的化合物1024(0.069g,62.6%),为白色泡沫状固体,其不进行另外纯化。

[1627] ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 8.53(s, 1H), 8.48(dd, 1H, $J=4.9, 1.6\text{Hz}$), 7.96(d, 1H, $J=5.7\text{Hz}$), 7.86(d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$), 7.67(d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 7.45(dd, 1H, $J=7.8, 4.9\text{Hz}$), 7.23-7.19(m, 3H), 6.60(d, 1H, $J=3.7\text{Hz}$), 6.54(d, 1H, $J=5.8\text{Hz}$), 5.50(s, 2H), 3.79(s, 2H), 3.50-3.48(m, 4H), 3.26(s, 4H), 2.00-1.97(m, 4H); MS(ESI) m/z 483.0 (M^+H)。

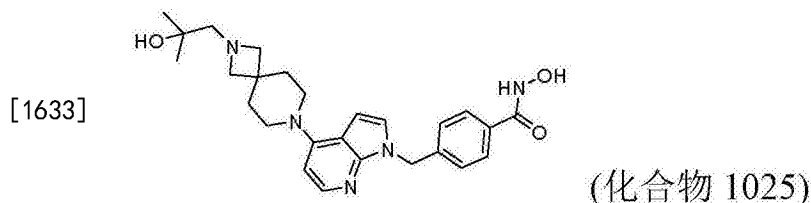
[1628] 实施例158:合成化合物1025

[1629] 步骤1:合成4-((4-(2-(2-羟基-2-甲基丙基))-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(式22-4)



[1631] 将式22-2的化合物(0.220g, 0.563mmol), 2,2-二甲基氧杂环丙烷(0.056mL, 0.620mmol)和DIPEA(0.196mL, 1.127mmol)溶解在乙醇(10mL)中,并且通过微波照射在120℃加热20分钟,然后冷却至室温。在完成反应后,将水添加至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(SiO_2 , 12g柱; 甲醇/氯仿=0%至10%)从而提供所需的式22-4的化合物(0.125g, 48.0%),为白色泡沫状固体。

[1632] 步骤2:合成N-羟基-4-((4-(2-(2-羟基-2-甲基丙基))-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酰胺(化合物1025)

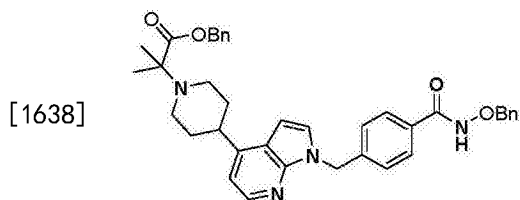


[1634] 将步骤1中制备的式22-4的化合物(0.125g, 0.284mmol)和羟胺(0.174mL, 5.675mmol)溶解在甲醇(5mL)中,并在0℃向其加入氢氧化钾(0.159g, 2.838mmol)。然后,将溶液在同一温度搅拌,然后在室温搅拌2小时。然后,将反应混合物在减压下浓缩从而除去溶剂,并将饱和碳酸氢钠水溶液加入至浓缩物,之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,然后在减压下浓缩,由此获得所需的化合物1025(0.070g, 53.2%),为白色泡沫状固体,其不进行另外纯化。

[1635] ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.96(d, 1H, $J=5.4\text{Hz}$), 7.62(d, 2H, $J=8.2\text{Hz}$), 7.36(d, 1H, $J=3.6\text{Hz}$), 7.09(d, 2H, $J=8.2\text{Hz}$), 6.48(d, 1H, $J=3.6\text{Hz}$), 6.44(d, 1H, $J=5.6\text{Hz}$), 5.37(s, 2H), 4.02(s, 1H), 3.06(s, 4H), 2.33(s, 2H), 1.83-1.80(m, 4H), 1.04(s, 6H); MS(ESI) m/z 464.0 (M^+H)。

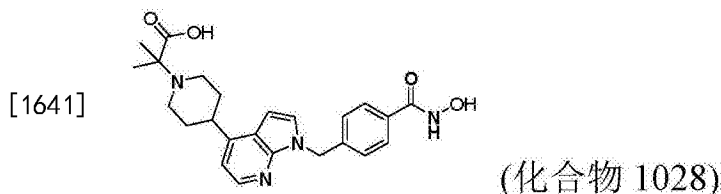
[1636] 实施例159:合成化合物1028

[1637] 步骤1:合成2-(4-(1-(4-((苄基氧基)氨基甲酰基)苄基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)哌啶-1-基)-2-甲基丙酸苄酯(式20-5)



[1639] 将式20-4的化合物(N-(苄基氧基)-4-(4-哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)苯甲酰胺盐酸盐(0.300g,0.629mmol),2-溴-2-甲基丙酸苄酯(0.194g,0.755mmol),DIPEA(0.549mL,3.145mmol)和NaI(0.009g,0.063mmol)溶解在N,N-二甲基甲酰胺(4mL)中,并将溶液在室温搅拌17小时,然后在100℃搅拌17小时,之后冷却至室温。在完成反应后,将水添加至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。将萃取物通过塑料滤器过滤从而除去固体剩余物和水层,然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(SiO₂,12g柱;乙酸乙酯/己烷=10%至70%)从而提供所需的式20-5的化合物(0.034g,8.8%),为黄色油状物。

[1640] 步骤2:合成2-(4-(1-(4-(羟基氨基甲酰基)苄基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)哌啶-1-基)-2-甲基丙酸(化合物1028)

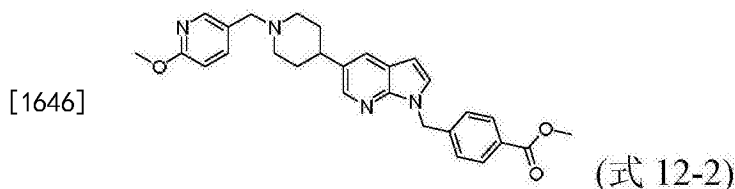


[1642] 在室温将步骤1中制备的式20-5的化合物(0.036g,0.058mmol)溶解在甲醇(2mL)中,并向其缓慢加入10%Pd/C(5mg),其后将溶液在同一温度在氢气球下搅拌8小时。然后,将反应混合物通过硅藻土垫过滤从而除去固体,并将滤液在减压下浓缩从而除去溶剂。在室温使浓缩物自二乙醚(10mL)和甲醇(0.5mL)结晶,并将获得的固体用二乙醚洗涤并干燥从而产生所需的化合物1028(0.016g,62.8%),为黄色固体。

[1643] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.22(d,1H,J=4.9Hz),7.68-7.65(m,3H),7.29(d,2H,J=8.2Hz),6.97(d,1H,J=5.1Hz),6.76(d,1H,J=3.4Hz),5.51(s,2H),3.23-3.17(m,2H),2.90(t,2H,J=11.8Hz),2.67(d,1H,J=7.9Hz),2.22-2.16(m,2H),1.96(d,2H,J=13.9Hz),1.29(s,6H);MS(ESI)m/z 435.2(M⁺H)。

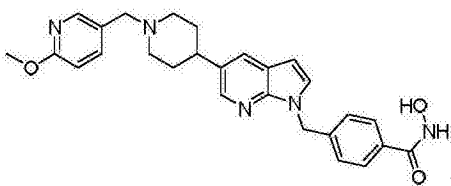
[1644] 实施例160:合成化合物1098

[1645] 步骤1:合成4-(5-(1-(6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(式12-2)



[1647] 在室温将式6-3的化合物(0.200g,0.572mmol),6-甲氧基烟碱醛(0.082g,0.601mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(0.243g,1.145mmol)溶解在二氯甲烷(10mL)中,并将溶液在同一温度搅拌16小时。将反应混合物通过塑料滤器过滤从而除去固体,并将滤液通过柱色谱法纯化(SiO₂,4g柱;甲醇/二氯甲烷=0%至3%)从而提供所需的式12-2的化合物(0.053g,19.6%),为无色油状物。

[1648] 步骤2:合成N-羟基-4-((5-(1-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酰胺(化合物1098)



[1649]

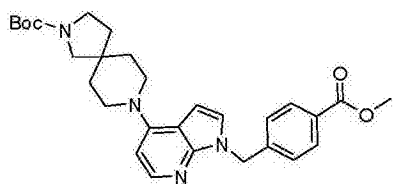
(化合物 1098)

[1650] 将步骤1中制备的式12-2的化合物(0.172g, 0.366mmol)和NH₂OH(在水中的50.00%溶液, 0.224mL, 3.655mmol)溶解在甲醇(5mL)中。将溶液在0℃搅拌20分钟,并向其加入氢氧化钾(0.205g, 3.655mmol),之后在室温搅拌2小时。然后,将反应混合物在减压下浓缩从而除去溶剂,并将饱和碳酸氢钠水溶液加入至浓缩物,之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(Waters, C18;乙腈/甲酸=5%至50%)从而提供所需的化合物1098(0.065g, 37.7%),为白色固体。

[1651] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.15 (d, 1H, J=1.8Hz), 8.07 (d, 1H, J=2.2Hz), 7.83 (d, 1H, 1.9Hz), 7.66-7.64 (m, 3H), 7.60 (d, 1H, J=3.4Hz), 7.24 (d, 2H, J=8.2Hz), 6.79 (d, 1H, J=6.2Hz), 6.45 (d, 1H, J=3.3Hz), 5.48 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.44 (s, 2H), 2.91-2.89 (m, 2H), 2.60-2.59 (m, 1H), 2.07-2.02 (m, 2H), 1.77-1.68 (m, 4H); MS (ESI) m/z 472.54 (M⁺+H)。

[1652] 实施例161:合成化合物1101

[1653] 步骤1:合成8-(1-(4-(甲氧基羰基)苄基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-2-甲酸叔丁酯(式19-1)

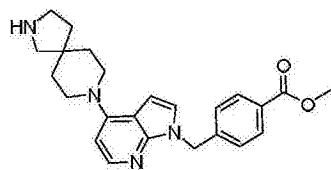


[1654]

(式 19-1)

[1655] 在室温将式2-2的化合物(4-((溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲基)苯甲酸甲酯)(2.000g, 5.794mmol), 2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-2-甲酸叔丁酯(1.671g, 6.953mmol), Pd(t-Bu₃)₂Cl₂(0.296g, 0.579mmol)和叔丁醇钠(0.668g, 6.953mmol)溶解在甲苯(30mL)中,并将溶液在120℃搅拌17小时,然后冷却至室温。在完成反应后,将反应混合物在减压下浓缩从而除去溶剂,并将饱和碳酸氢钠水溶液加入至浓缩物,之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(SiO₂, 40g柱;乙酸乙酯/己烷=5%至70%)从而提供所需的式19-1的化合物(0.430g, 14.7%),为浅黄色油状物。

[1656] 步骤2:合成4-((5-(2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(式19-2)

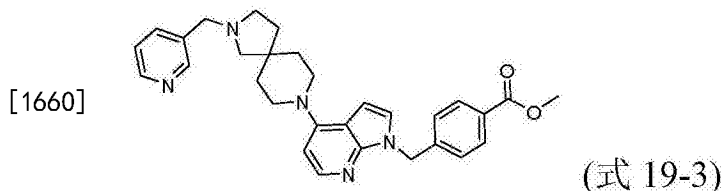


[1657]

(式 19-2)

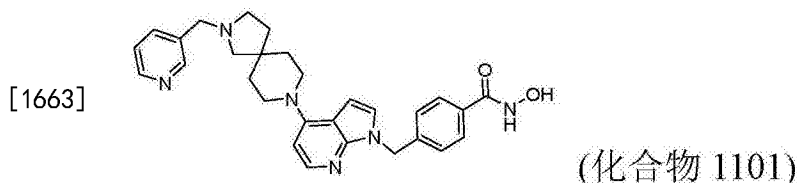
[1658] 在室温将步骤1中制备的式19-1的化合物(0.430g, 0.852mmol)溶解在二氯甲烷(10mL)中,并向其加入HCl(在1,4-二噁烷中的4.0M溶液,1.065mL,4.261mmol),之后在同一温度搅拌17小时。然后,将饱和碳酸氢钠水溶液加入至反应混合物,之后用二氯甲烷萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,然后在减压下浓缩,由此获得所需的化合物19-2(0.231g, 67.0%),为橙色油状物,其不进行另外纯化。

[1659] 步骤3:合成4-((5-(2-(吡啶-3-基甲基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(式19-3)



[1661] 将步骤2中制备的式19-2的化合物(0.110g, 0.272mmol)和烟碱醛(0.310mL, 0.408mmol)溶解在二氯甲烷(3mL)中。将溶液在室温搅拌10分钟,并向其加入Na(OAc)₃BH(0.115g, 0.544mmol),之后在同一温度搅拌17小时。然后,将饱和碳酸氢钠水溶液加入至反应混合物,之后用二氯甲烷萃取。将萃取物通过塑料滤器过滤从而除去固体剩余物和水层,然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(SiO₂, 4g柱;甲醇/二氯甲烷=0%至10%)从而提供所需的式19-3的化合物(0.092g, 68.3%),为黄色油状物。

[1662] 步骤4:合成N-羟基-4-((5-(2-(吡啶-3-基甲基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酰胺(化合物1101)



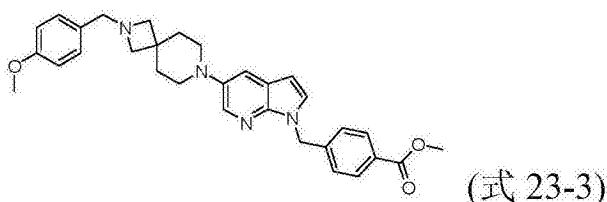
[1664] 在室温将步骤3中制备的式19-3的化合物(0.092g, 0.186mmol),羟胺(在水中的50.0%溶液,0.227mL, 3.713mmol)和氢氧化钾(0.104g, 1.856mmol)溶解在甲醇(3mL)中,并将溶液在同一温度搅拌30分钟。然后,将反应溶液在减压下浓缩从而除去溶剂,并将饱和碳酸氢钠水溶液加入至浓缩物,之后用二氯甲烷萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,然后在减压下浓缩,由此获得所需的化合物1101(0.050g, 54.2%),为橙色固体,其不进行另外纯化。

[1665] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ8.51(s, 1H), 8.46(d, 1H, J=3.6Hz), 8.08(d, 1H, J=2.4Hz), 7.72(d, 1H, J=7.8Hz), 7.65(d, 2H, J=8.1Hz), 7.53-7.51(m, 2H), 7.35(dd, 1H, J=7.6, 4.8Hz), 7.21(d, 2H, J=8.1Hz), 6.37(d, 1H, J=3.4Hz), 5.44(s, 2H), 3.59(s, 2H), 3.01-3.00(m, 4H), 2.56-2.55(m, 2H), 2.38(s, 2H), 1.69-1.60(m, 6H); MS(ESI) m/z 497.6(M⁺+H)。

[1666] 实施例162:合成化合物1125

[1667] 步骤1:合成4-((5-(2-(4-甲氧基苄基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(式23-3)

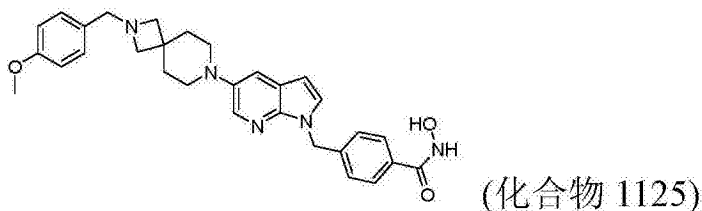
[1668]



[1669] 在室温将式23-2的化合物(0.164g, 0.384mmol), 4-甲氧基苯甲醛(0.068mL, 0.576mmol), $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0.163g, 0.768mmol) 和DIPEA(0.067mL, 0.384mmol) 溶解在二氯甲烷(10mL)中, 并将溶液在同一温度搅拌5小时。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用二氯甲烷萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(SiO_2 , 12g柱; 甲醇/二氯甲烷=0%至10%) 从而提供所需的式23-3的化合物(0.133g, 67.8%), 为无色油状物。

[1670] 步骤2: 合成N-羟基-4-((5-(2-(4-甲氧基苄基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酰胺(化合物1125)

[1671]



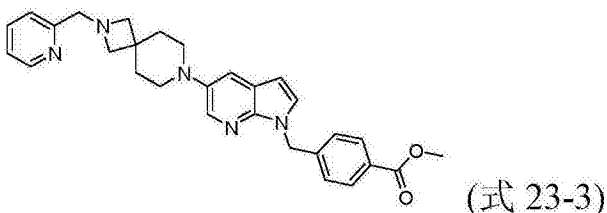
[1672] 将步骤1中制备的式23-3的化合物(0.133g, 0.260mmol) 溶解在甲醇(10mL)中并在0℃向其加入羟胺(在 H_2O 中的50.00%溶液, 0.319mL, 5.209mmol) 和氢氧化钾(0.146g, 2.605mmol)。将溶液在同一温度搅拌, 然后在室温搅拌2小时。然后, 将反应混合物在减压下浓缩从而除去溶剂, 并将饱和碳酸氢钠水溶液加入至浓缩物, 之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 过滤, 然后在减压下浓缩, 由此获得所需的化合物1125(0.100g, 75.0%), 为无色油状物, 其不进行另外纯化。

[1673] ^1H NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ 8.04(d, 1H, $J=2.4\text{Hz}$), 7.59(d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 7.47-7.45(m, 2H), 7.16-7.11(m, 4H), 6.82(d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 6.32(d, 1H, $J=3.2\text{Hz}$), 5.37(s, 2H), 3.69(s, 3H), 3.46(s, 2H), 2.95-2.91(m, 4H), 2.91(s, 4H), 1.78-1.77(m, 4H); MS(ESI) m/z 512.36(M^+H)。

[1674] 实施例163: 合成化合物1126

[1675] 步骤1: 合成4-((5-(2-(吡啶-2-基甲基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯(式23-3)

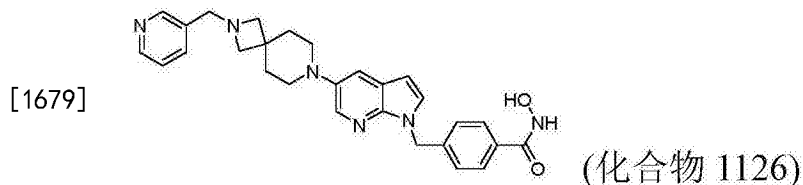
[1676]



[1677] 在室温将式23-2的化合物(0.134g, 0.314mmol) 溶解在二氯甲烷(10mL)中。向所述溶液加入DIPEA(0.055mL, 0.314mmol), 之后在同一温度搅拌30分钟。向所述反应混合物加入皮考啉醛(0.045mL, 0.471mmol) 和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0.133g, 0.628mmol), 之后在同一温度搅拌5小时。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用二氯甲烷萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液

液洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,然后在减压下浓缩。将浓缩物通过柱色谱法纯化(SiO_2 , 12g柱;甲醇/二氯甲烷=0%至10%)从而提供所需的式23-3的化合物(0.104g,68.8%),为无色油状物。

[1678] 步骤2:合成N-羟基-4-((5-(2-(吡啶-2-基甲基)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)甲基)苯甲酰胺(化合物1126)



[1680] 将步骤1中制备的式23-3的化合物(0.104g,0.216mmol)溶解在甲醇(10mL)中并在0℃向其加入羟胺(在 H_2O 中的50.00%溶液,0.264mL,4.320mmol)和氢氧化钾(0.121g,2.160mmol)。将溶液在同一温度搅拌30分钟,然后在室温搅拌2小时。然后,将反应混合物在减压下浓缩从而除去溶剂,并将饱和碳酸氢钠水溶液加入至浓缩物,之后用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,然后在减压下浓缩,由此获得所需的化合物1126(0.080g,76.8%),为无色油状物,其不进行另外纯化。

[1681] ^1H NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ 8.44-8.43(m,1H),8.04(d,1H, $J=2.4\text{Hz}$),7.73-7.69(m,1H),7.63-7.61(m,2H),7.49-7.47(m,2H),7.32(d,1H, $J=7.6\text{Hz}$),7.21-7.18(m,3H),6.34(d,1H, $J=3.6\text{Hz}$),5.41(s,2H),3.68(s,2H),3.03(s,4H),2.98-2.95(m,4H),1.83-1.80(m,4H);MS(ESI) m/z 483.56(M^+H)。

[1682] 实验例:测量根据本发明的化合物的活性-实验方案

[1683] 实验例1:关于HDAC活性抑制的实验(HDAC1和HDAC6)

[1684] 使用HDAC1荧光测定药物发现测定试剂盒(Enzolifesciences:BML-AK511)和重组人HDAC6(Calbiochem:382180)进行测定。将试剂盒的测定混合物用浓度为100、1000和10000nM(用于HDAC1测定)和浓度为0.1、1、10、100和1000nM(用于HDAC6测定)的测试化合物处理。使处理的测定混合物在37℃反应60分钟,然后用显影剂处理并使其在37℃静置30分钟,之后进行荧光的定量。实验结果显示在以下表20至表23中。

[1685] [表20]

[1686]

化合物	HDAC6 (μ M)	HDAC1 (μ M)	化合物	HDAC6 (μ M)	HDAC1 (μ M)
103	0.00026	0.382	686	0.039	2.74
104	0.0007	1.67	687	0.061	3.23
124	0.12	0.54	688	0.022	4.61
125	0.052	1.61	689	0.083	3.17
212	0.014	0.89	690	0.012	2.31
223	0.007	0.38	691	0.005	2.31
224	0.002	0.18	692	0.008	3.43
225	0.003	0.41	693	0.003	0.52
617	0.009	4.22	694	0.028	5.17
618	0.016	1.30	700	0.041	4.24
629	0.004	1.05	701	0.023	1.53
630	0.008	1.09	702	0.016	1.04
635	0.011	1.17	703	0.006	0.72
636	0.008	0.93	704	0.009	0.62
642	0.009	4.31	705	0.011	1.12
645	0.017	3.05	706	0.030	2.33
647	0.015	1.17	714	0.012	1.20
648	0.018	3.55	715	0.008	0.54
649	0.093	7.05	721	0.019	1.32
650	0.014	2.30	722	0.003	0.27
656	0.016	1.35	723	0.005	0.31
657	0.009	0.47	724	0.147	9.82
658	0.021	1.95	743	0.025	0.19
659	0.004	0.90	744	0.062	1.89
685	0.006	0.79	746	0.022	1.96

[1687] [表21]

[1688]

化合物	HDAC6 (μM)	HDAC1 (μM)	化合物	HDAC6 (μM)	HDAC1 (μM)
757	0.017	1.12	841	0.0069	0.54
758	0.008	1.63	842	0.014	1.79
760	0.037	3.21	843	0.014	0.77
761	0.009	0.43	844	0.0034	0.55
762	0.01	0.78	845	0.0012	0.30
763	0.3	4.20	846	0.0057	1.41
764	0.091	3.22	847	0.0056	0.60
781	0.018	2.44	848	0.0091	0.85
783	0.012	0.45	849	0.0117	0.29
784	0.016	0.93	850	0.0044	0.22
785	0.499	13.59	851	0.0127	1.93
786	0.0057	0.62	852	0.0115	2.21
787	0.0249	2.78	853	0.024	3.51
799	0.0038	0.57	854	0.005	0.35
804	0.058	1.98	855	0.0035	0.25
805	0.038	1.61	856	0.0023	0.08
806	0.0067	0.68	857	0.0248	2.14
807	0.0104	0.39	858	0.0036	0.06
809	0.03	3.72	859	0.006	0.33
811	0.017	2.34	860	0.0025	0.12
812	0.005	0.15	861	0.0112	1.88
830	0.013	1.92	862	0.0121	1.43
831	0.007	1.22	863	0.0115	1.12
839	0.0175	1.91	864	0.018	1.74
840	0.0041	0.61	865	0.012	0.68

[1689] [表22]

[1690]

化合物	HDAC6 (μ M)	HDAC1 (μ M)	化合物	HDAC6 (μ M)	HDAC1 (μ M)
866	0.012	1.63	945	0.0037	0.20
867	0.0078	0.62	946	0.002	0.49
868	0.0156	0.93	956	0.0037	0.83
869	0.0263	0.35	957	0.0016	0.65
870	0.0206	0.33	959	0.012	0.90
871	0.0927	3.24	966	0.0038	0.28
872	0.165	6.34	984	0.0076	0.53
873	0.0165	0.76	985	0.0023	0.51
874	0.0185	0.69	986	0.0115	0.42
875	0.0324	2.32	987	0.0057	0.32
876	0.042	2.8	988	0.0059	0.29
877	0.0087	0.77	990	0.0046	1.36
878	0.0064	1.12	991	0.032	0.88
879	0.0076	1.05	992	0.034	0.86
880	0.006	0.77	1003	0.0077	2.68
881	0.0053	0.85	1004	0.0032	0.61
882	0.0075	1.14	1005	0.0055	0.75
883	0.0021	2.09	1014	0.0085	0.67
895	0.0076	1.06	1015	0.0085	0.67
896	0.0086	0.80	1017	0.006	0.22
897	0.0074	1.09	1019	0.0068	0.26
898	0.0062	0.78	1021	0.014	0.24
917	0.0058	0.78	1022	0.0058	0.07
927	0.0045	0.83	1023	0.0033	0.56
930	0.0017	0.25	1024	0.0018	0.19

[1691] [表23]

[1692]

化合物	HDAC6(μM)	HDAC1(μM)	化合物	HDAC6(μM)	HDAC1(μM)
1025	0.0011	0.17	1101	0.001	0.50
1028	0.0014	0.42	1125	0.0018	ND
1098	5.23	ND	1126	0.00124	0.64

[1693] 实验例2:分析细胞中微管蛋白、组蛋白H3和组蛋白H4的乙酰化程度

[1694] 通过蛋白印迹分析检验组蛋白H3和H4 (HDAC类型1的底物) 和微管蛋白 (HDAC6的代表性底物) 的乙酰化程度以确定测试化合物在细胞中选择性抑制HDAC6的能力。

[1695] 具体地,将RPMI8226细胞以 1.0×10^6 个细胞/孔的密度接种到六孔板中,然后用不同浓度的化合物636和642中的每种处理。24小时后,使用RIPA缓冲液自细胞中提取蛋白质并通过Bradford法定量。将25μg的蛋白质溶解至样品缓冲液并在4-12%梯度凝胶上进行电泳,并用50分钟将凝胶转移至硝酸纤维素膜。将所述膜在5%脱脂奶溶液中封闭1小时。将抗-乙酰基H3抗体(1:2,000)、抗-乙酰基H4抗体(1:5,000)、抗-乙酰基微管蛋白抗体(1:5,000)和抗-β-肌动蛋白抗体(1:10,000)加入至5%脱脂奶,并将所述膜浸在脱脂奶中并在4℃反应16小时,其后将其用1X TBS-T洗涤三次,每次10分钟。将IgG-HRP抗体(1:5,000)加入至5%脱脂奶,并将所述膜浸在脱脂奶中并在室温反应40分钟,其后将其用1X TBS-T洗涤三次,每次10分钟。通过LAS 3000使用ECL溶液进行检测。结果显示在图1中。

[1696] 如图1中可见,在化合物636和642的情况中,微管蛋白乙酰化(HDAC6)在低至约300nM的化合物浓度出现,表明所述化合物在低的浓度仍具有高的活性。然而,对于化合物636和642,组蛋白乙酰化(HDAC1)在至少10μM的化合物浓度才出现,表明所述化合物在低浓度对HDAC1没有或几乎没有活性。由细胞中微管蛋白和组蛋白表达之间的化合物浓度差异可见,根据本发明的化合物具有高的细胞选择性。

[1697] 实验例3:CTLA4测定[1698] 为了评价本发明的化合物对CTLA4表达的作用,由从C57BL/6小鼠的脾分离的效应T细胞(CD4+CD25-)诱导FOXP3+诱导的调节T细胞。具体地,购买6周龄C57BL/6小鼠,并且从其中分离脾,并且通过用胶原酶D处理分成单个细胞。使用CD4+CD25调节T细胞分离试剂盒(Miltenyi Biotec)从小鼠脾细胞分离效应T细胞(CD4+CD25-,Teff)。将Teff以 5×10^5 个细胞/孔的密度铺板于48孔板上,并且通过向其添加CD6εCD28mAb缀合的磁珠(T细胞激活/扩增试剂盒,Miltenyi Biotec)将其活化。将活化的细胞用TGF-β2和各种化合物处理,并且在6天后,对所述细胞进行利用CD4-PECy7和CD25-APC(eBioscience)的细胞表面染色和利用FOXP3-Alexafluor488和CTLA4-PE(eBioscience)的胞内染色。然后,通过FACS CantoII(BD bioscience)分析诱导的调节T细胞(iTreg)中的CTLA4表达的变化。分析的结果显示在图2a和2b中。

[1699] 如图2a和2b中所示,当在将Teff与各自化合物孵育6天以诱导iTreg细胞后观察到CTLA4表达的变化时,能够观察到的是,当以100和500nM的浓度使用时,化合物636使iTreg(CD4+CD25+Foxp3+)群体中CTLA4的表达增加1.5-2倍,而化合物642使iTreg细胞中CTLA4的

表达增加2倍以上。

[1700] 实验例4:分析抑制调节T细胞的功能

[1701] 评价在共培养分离自C57BL/6小鼠脾的调节T细胞(Treg)和效应T细胞(Teff)的条件下化合物636对效应T细胞增殖的作用。

[1702] 具体地,购买6周龄C57BL/6小鼠,并从所述小鼠分离脾,并且将其通过用胶原酶D处理分成单个细胞。使用CD4⁺CD25^高调节T细胞分离试剂盒(Miltenyi Biotec)自小鼠脾细胞分离Teff(CD4⁺CD25⁻)和Treg(CD4⁺CD25^高)。将Teff用5μM Cell Proliferation Dye eFluor^(R) 670(eBioscience)在37°C在避光条件下染色10分钟,并且在冰上的冷的完全培养基中孵育5分钟以终止染色反应,然后用完全培养基洗涤三次。将eFluor染色的效应T细胞和Treg以2:1的比率在U底板上共培养,并且通过向其添加CD3εCD28mAb缀合的磁珠(T细胞激活/扩增试剂盒,MiltenyiBiotec)将其活化。将活化的细胞用化合物636处理,并且在3天后,通过利用FACS CantoII(BD bioscience)分析eFluor^(R) 670的稀释模式来评估Teff的增殖。分析的结果显示在图3和4中。

[1703] 如图3和4中所示,用化合物636处理24小时的Teff的生存力与无药物处理组没有不同。在包括未用化合物处理的Treg的载体组中,Teff的分化被抑制27%。然而,在用化合物636处理的组中的Teff的抑制比率是在载体组中的2倍高。这表明化合物636增强Treg的功能从而抑制Teff的分化。

[1704] 实验例5:TNFa测定

[1705] 使用THP-1细胞株来评估本发明的化合物对巨噬细胞分泌TNFa的作用。

[1706] 具体地,将THP-1细胞以 1.0×10^5 个细胞/孔的密度接种到24孔板中,然后使用PMA(佛波醇12-肉豆蔻酸酯13-乙酸酯)使其向巨噬细胞分化达24小时。然后,将所述细胞用本发明的化合物预处理24小时。接着,将所述细胞洗涤,并且通过用100ng/mL LPS(大肠杆菌(E.coli),055:B5,Sigma)处理4小时进行刺激。然后,收集上清液,并使用TNFa ELISA试剂盒(eBioscience)计算收集的上清液中的TNFa的量。测量的结果显示在图5中。

[1707] 如图5中所示,当细胞用300和1000nM的化合物636和642处理时,从所述细胞的TNFa分泌被显著抑制达80%以上。

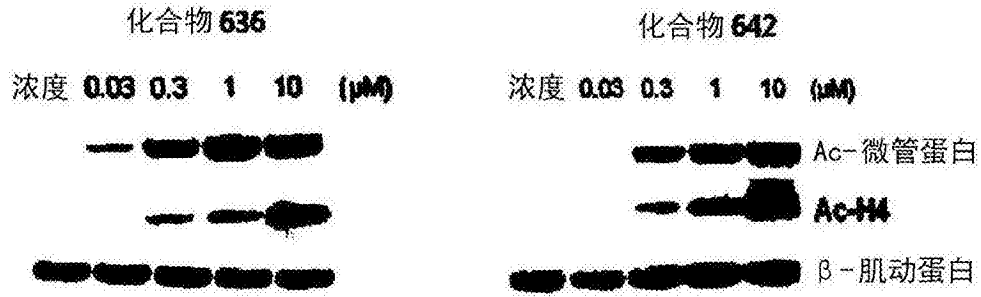


图1

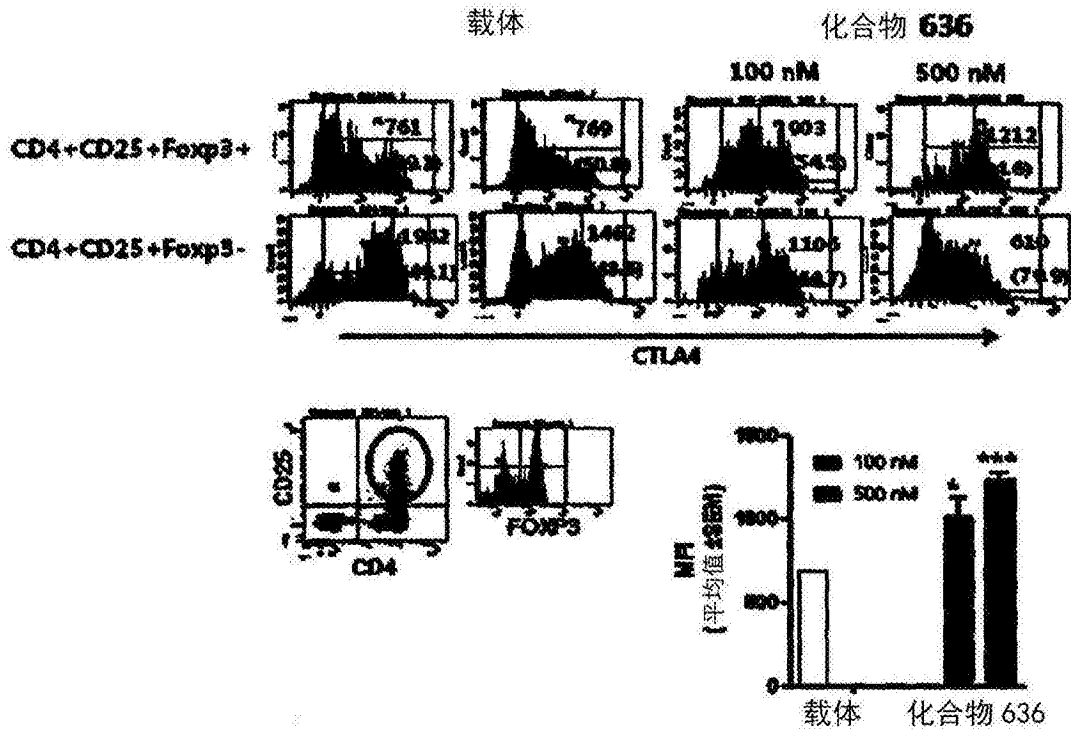


图2a

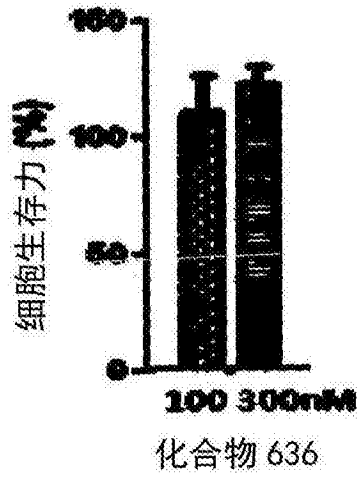


图4

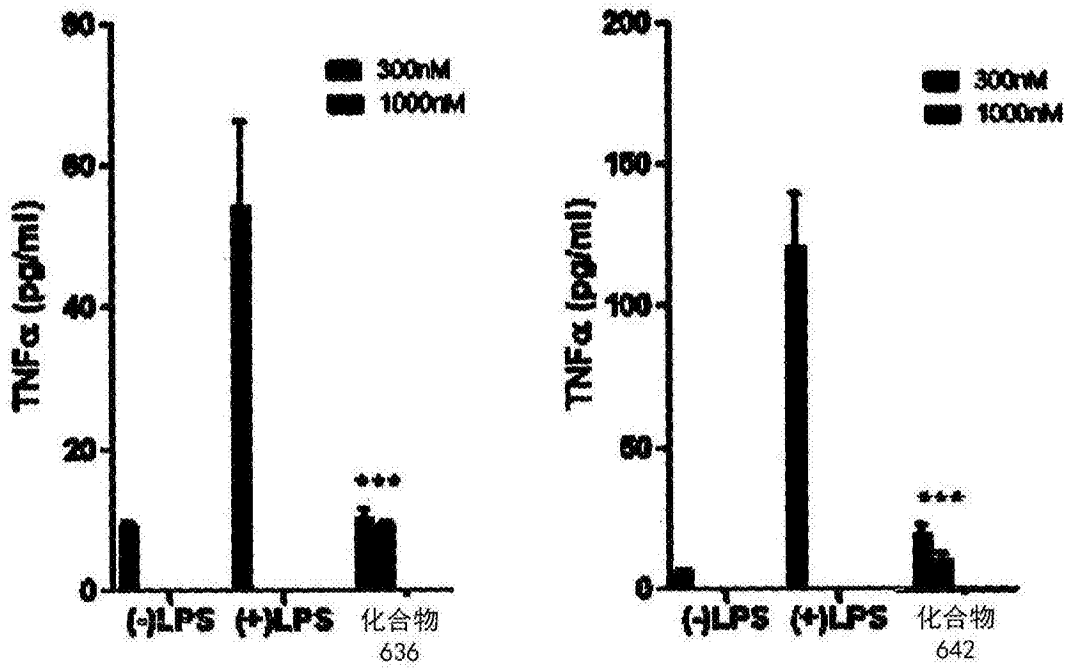


图5