



## (12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103086971 B

(45) 授权公告日 2015.08.26

(21) 申请号 201310012030.X

A61K 31/407(2006.01)

(22) 申请日 2013.01.11

A61K 31/4155(2006.01)

(73) 专利权人 中国科学院广州生物医药与健康  
研究院

A61K 31/5377(2006.01)

地址 510530 广东省广州市萝岗区科学城开  
源大道 190 号

A61P 35/00(2006.01)

(72) 发明人 蒋晟 涂正超 孙巧 刘春平  
姚毅武 邱亚涛

A61P 35/02(2006.01)

(74) 专利代理机构 广州科粤专利商标代理有限  
公司 44001

A61P 29/00(2006.01)

代理人 莫瑶江

A61P 25/28(2006.01)

(51) Int. Cl.

## (56) 对比文件

C07D 231/12(2006.01)

WO 2009129335 A2, 2009.10.22, 说明书第

C07D 207/337(2006.01)

67页表格 5 化合物 .

C07D 233/64(2006.01)

W0 2009055917 A1, 2009.05.07, 全文 .

C07D 487/04(2006.01)

CN 102477001 A, 2012.05.30, 全文 .

C07D 403/10(2006.01)

CN 102153549 A, 2011.08.17, 全文 .

C07D 231/14(2006.01)

Yujia Dai, 等 . Indole Amide Hydroxamic  
Acids as Potent Inhibitors of Histone  
Deacetylases. 《Bioorganic & Medicinal  
Chemistry Letters》. 2003, 第 13 卷第 1897 -

C07D 405/06(2006.01)

1901 页 .

A61K 31/415(2006.01)

林克江, 等 . 组蛋白去乙酰化酶抑制剂的  
QSAR 研究 . 《中国药科大学学报》. 2004, 第 35 卷

A61K 31/40(2006.01)

(第 2 期), 第 107 页表格化合物 32-34.

A61K 31/4174(2006.01)

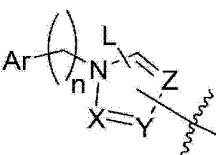
审查员 孙亮

A61K 31/4188(2006.01)

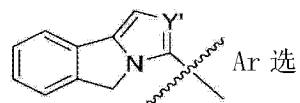
权利要求书3页 说明书27页

## (54) 发明名称

含氮杂环衍生物, 其制备方法及其在制备组蛋白去乙酰化酶 I 抑制剂中的应用



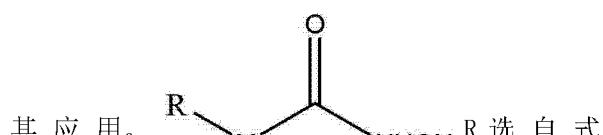
式 Ia;



式 Ib;

## (57) 摘要

本发明公开了一种结构如式 I 所示的含氮杂环衍生物或者其药用盐, 其制备方法及



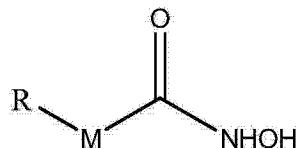
式 I

CN 103086971 B

Ia 所示含氮杂环基团时, M 选自双键、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- 或 -C(O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- , m 选自 4-8 的正整数 ; R 选自式 Ib 所示含氮杂环基团时, M 选自 -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>- ;

自苯环、萘环、或含 1 个或两个取代基的苯环, n 选自 0 或 1 ; X、Y、Y'、Z 选自碳或氮且 X 和 Y 不能同时选自氮 ; L 选自氢、烷基或芳基。本发明的含氮杂环衍生物或者其药用盐可用于治疗由于组蛋白去乙酰化酶 I 活性异常而导致的一系列疾病, 具有广阔的应用前景。其制备方法简易、快速有效, 原料价廉易得, 适应于工业化生产。

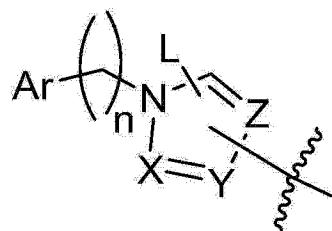
1. 结构如式 I 所示的含氮杂环衍生物或者其药用盐，



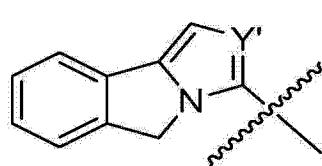
式 I,

R 选自式 Ia 所示含氮杂环基团时，M 选自  $-(\text{CH}_2)_m-$  或  $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_2-$ ，m 为 4-8 的正整数；

R 选自式 Ib 所示含氮杂环基团时，M 为  $-(\text{CH}_2)_4-$ ；



式 Ia,

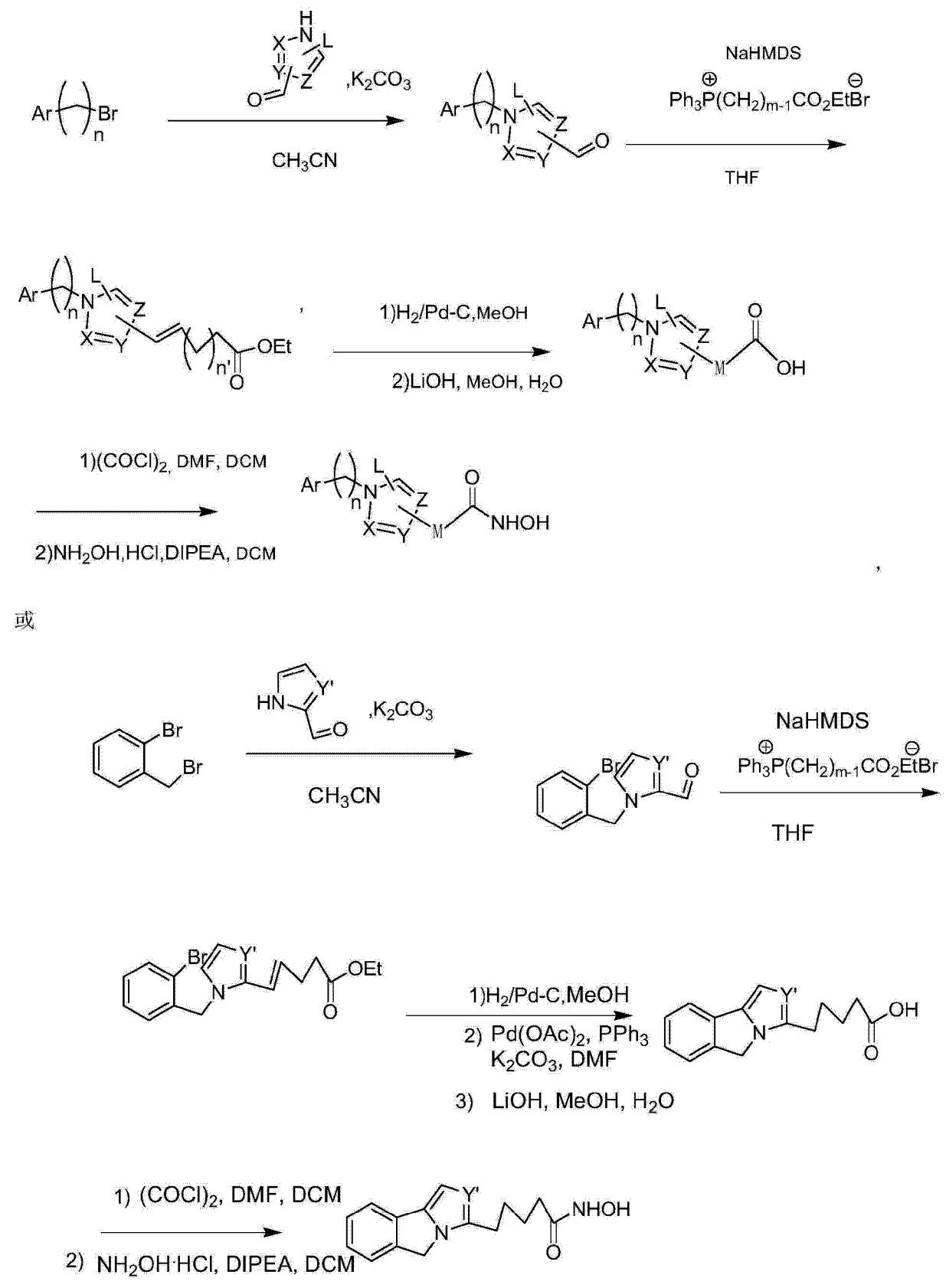


式 Ib;

式 Ia 中，Ar 选自苯环、萘环、或苯并 [d] [1, 3] 亚甲基二氧基、或含 1 个或两个取代基的苯环，所述取代基选自卤素、硝基、C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、三氟甲基、五氟乙基、苯基、苯氧基、苄氧基、苯氨基、吗啉基或吲哚基；n 为 1；X、Y、Z 选自碳或氮且 X 和 Y 不能同时选自氮；L 选自氢；

式 Ib 中，Y' 选自碳或氮。

2. 一种权利要求 1 所述的含氮杂环衍生物或者其药用盐的制备方法，其特征在于；反应方程式选自如下方程式之一：



其中 Ar 选自苯环、萘环、或苯并 [d] [1, 3] 亚甲基二氧基、或含 1 个或两个取代基的苯环，所述取代基选自卤素、硝基、C1-C4 烷基、C1-C4 烷氧基、三氟甲基、五氟乙基、苯基、苯氨基、苄氨基、吗啉基或吲哚基；n 为 1；X、Y、Z 选自碳或氮且 X 和 Y 不能同时选自氮；L 选自氢；Y' 选自碳或氮；M 选自 -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-，m 为 4-8 的正整数；n' = m-3。

3. 权利要求 1 所述的含氮杂环衍生物或者其药用盐在制备组蛋白去乙酰化酶 I 抑制剂中的应用。

4. 权利要求 1 所述的含氮杂环衍生物或者其药用盐在制备治疗由于组蛋白去乙酰化酶 I 活性异常而导致的疾病的药物中的应用。

5. 一种药物组合物，其含有有效剂量的作为活性成份的权利要求 1 所述的含氮杂环衍生物或者其药用盐和药用载体。

## 含氮杂环衍生物,其制备方法及其在制备组蛋白去乙酰化酶 I 抑制剂中的应用

### 技术领域:

[0001] 本发明属于药物化学领域,具体涉及一种含氮杂环衍生物及其制备方法和在制备组蛋白去乙酰化酶 I 抑制剂中的应用,以及含有该含氮杂环衍生物的药物组合物。

### 背景技术:

[0002] 真核基因的表达异常在许多疾病的发病机制中有着重要的作用,其表达受遗传调控和表观遗传调控双重调控。遗传调控包括基因转录、转录后加工、翻译以及翻译后修饰等环节;表观遗传调控是指转录前基因在染色质水平上的结构调整,它是真核生物一种独特的调控机制。表观遗传调控主要包括 DNA 甲基化、RNA 干涉、组蛋白修饰三方面,可以在不改变 DNA 编码序列的前提下使基因发生可遗传的沉默。由组蛋白修饰所引起的染色体局部构象的改变,在真核生物基因表达调控中发挥着重要的作用。组蛋白的翻译后修饰,包括对组蛋白尾部的赖氨酸和精氨酸残基的乙酰化、甲基化、磷酸化、以及泛素化等,这些修饰构成了组蛋白密码。组蛋白密码作为一种 DNA 序列之外的基因信息的储存和补充机制,大大扩展了基因编码的信息量。其中,组蛋白的乙酰化修饰较为普遍,也是近年来研究最为深入的组蛋白密码。

[0003] 含 4 种组蛋白的组蛋白核心围绕 DNA 双链组成染色质的基本重复单位核小体,这个组蛋白核心包含一个 H3-H4 四聚体和两个 H2A-H2B 二聚体,组蛋白 H1 附着在核小体间的连接部分,并通过它富含正电荷的氨基末端和 DNA 链上的负电荷作用以保持染色质结构的稳定性。组蛋白在 H3 和 H4 上的乙酰化修饰较 H2A 和 H2B 更为普遍,比较重要的乙酰化位点是 H3 上的 Lys9 和 Lys14、以及 H4 上的 Lys5、Lys8、Lys12、Lys16。一般认为,基因的转录活性和染色体的局部构象密切相关。组蛋白的乙酰化 / 去乙酰化可以改变染色体的局部构象,影响 DNA 与转录调控的非核小体复合物之间的相互作用,进而调控特定基因的表达。组蛋白的乙酰化水平是由组蛋白乙酰化酶(Histone acetylases, HATs)和组蛋白去乙酰化酶(Histone deacetylases, HDACs)共同调控的。HATs 能催化乙酰辅酶 A 上的乙酰基转移到组蛋白的 N- 端赖氨酸残基,中和正电荷,使 DNA 与组蛋白之间的相互作用减弱,染色体呈具转录活性的松散结构,有利于转录因子与 DNA 结合,转录激活。反之,HDACs 的去乙酰化作用造成转录抑制。

[0004] 近年的研究表明,抑制 HDACs 有望用于治疗多种疾病,如:白血病,肿瘤,炎症和神经退行性疾病。而其对肿瘤的有效作用最为引人关注。HDACs 抑制剂可以抑制白血病或实体肿瘤细胞增殖,并诱导肿瘤细胞分化。HDAC 抑制剂一般可使肿瘤细胞停滞于 G1 期,但有时也会观察到 G2 期细胞增多。几乎所有 HDACs 抑制剂都会激活周期蛋白依赖激酶抑制因子 P21CIP1/WAF1(由 CHKN1A 基因编码)的转录, P21CIP1/WAF1 可以与 cyclin E-CDK2 及 cyclin A-CDK2 复合物结合,使其失活;另外,很多 HDACs 抑制剂还能下调细胞内 cyclin A 和 cyclin D 的水平,阻止肿瘤抑制蛋白视网膜母细胞瘤蛋白 Rb 磷酸化,细胞不能进入 S 期,细胞周期无法进行。CDKN1A 对于 HDACs 抑制剂介导的 G1 期抑制起关键作用,如果细胞缺

失 CDKN1A 基因,刚细胞进入 S 期, DNA 复制,可以检测到细胞内的 DNA 为 4n, 细胞易于发生凋亡。HDAC 抑制剂对于 P21CIPI/WAF1 的激活作用是不依赖于 p53 的, 这点尤为重要, 因为肿瘤细胞普遍存在于 P53 功能异常而导致的增殖失控。

[0005] HDACs 抑制剂还能使人正常纤维原细胞及某些肿瘤细胞产生一个 G2 期调控点, 因此, 正常细胞可以以一种安全的方式退出细胞周期, 这也可能是 HDAC 抑制剂对正常细胞或组织几乎无毒副作用的原因之一。

[0006] 另外, 很多研究都观察到 HDACs 诱导的调亡是与蛋白质的合成相关的。如果抑制蛋白质的合成, 会拮抗 HDACs 诱导的调亡。

[0007] HDACs 抑制剂促使细胞退出细胞周期, 或者发生分化或者发生调亡等不同的药理作用是与多种因素相关的。一般来说, 细胞退出细胞周期是发生分化的前提, 当用量较高时, HDACs 抑制剂通常具有细胞毒作用, 能够诱导细胞调亡, 而在低剂量时, 刚会将细胞阻滞于 G 期, 使其退出细胞周期。另外, 这与细胞类型有关, 同一剂量可能会促进某一种细胞分化, 而诱导另一种细胞调亡。这可能是由于药物在具体细胞内的吸收和代谢速度不同引起的; 也可能是由于某些肿瘤细胞内缺失调节细胞周期或者发生调亡所需的基因, 例如, 过量表达 Bc12 的细胞不会发生由 HDACs 抑制剂诱导的调亡, 但是却不会影响 HDACs 抑制剂对细胞周期的作用。通常情况下, HDACs 抑制剂激活 P21CIPI/WAF1, 使细胞停滞于 G1 期控制点, DNA 进一步复制为 4n, 则这些细胞很可能会发生调亡。

[0008] 除了促进细胞退出细胞周期, 发生分化, 诱导细胞调亡之外, HDACs 抑制剂还能通过其它方式影响肿瘤细胞的生长。HDACs 抑制剂能够激活第 1 类和第 2 类组织相容性蛋白基因的转录, 还能上调辅助刺激因子 CD40, CD89 和 CD86, 细胞间粘附因子 ICAM1, 以及 1 型和 2 型干扰素的水平, 因此可以放大免疫细胞的识别和激活。例如, HDACs 抑制剂能够提高肿瘤细胞对异基因混合白细胞的敏感度。另外, 由于实体瘤的迅速增殖, 需要新生血管提供肿瘤细胞所需的氧气和营养物质, HDACs 抑制剂能够阻止组织缺氧导致的表皮生长因子(EGFR) 的表达, 从而抑制新生血管的形成。

[0009] 目前已发现几类 HDACs 抑制剂:(1) 短链脂肪酸, 如: 丁酸和苯丁酸;(2) 羟胺类, 如: suberoylanilide hydroxamic acid(SAHA) 和 trichostatin A(TSA);(3) 环肽类, 如: Apicidin, trapocin, FK228 和近期发现的 largazole;(4) 苯甲酰胺类化合物, 如: MS-275。

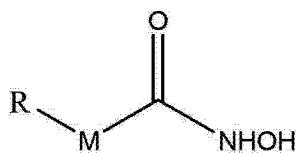
[0010] 随着对 HDACs 家族的进一步发现和相关的研究, 具有类选择性(class selectivity)和亚型选择性(isoform selectivity)的抑制剂已经成为目前 HDACs 抑制剂发展的主流, 以便于探索各亚型在疾病中的作用和开发更有效、毒副作用更小的药物。

#### 发明内容:

[0011] 本发明的第一个目的是提供一种对组蛋白去乙酰化酶 I 具有抑制作用的含氮杂环衍生物或者其药用盐。

[0012] 本发明的对组蛋白去乙酰化酶 I 具有抑制作用的结构如式 I 所示含氮杂环衍生物或者其药用盐:

[0013]

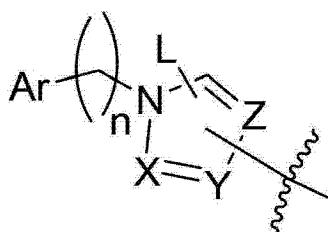


式 I

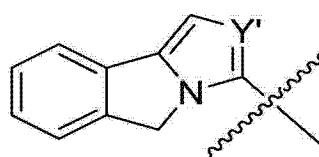
[0014] 其中 R 选自式 Ia 所示含氮杂环基团时，M 选自双键、 $-(\text{CH}_2)_m-$  或  $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_{n-1}-$ ，m 为 4~8 的正整数；所述双键为碳碳双键；

[0015] R 选自式 Ib 所示含氮杂环基团时，M 为  $-(\text{CH}_2)_4-$ ；

[0016]



式 Ia,



式 Ib;

[0017] 式 Ia 中，Ar 选自苯环、萘环、或含 1 个或两个取代基的苯环，取代基选自卤素、二甲氨基、硝基、烷基、烷氧基、全氟烷基、芳基、芳环氧基、芳环甲氧基、芳环氨基、吗啉基或吲哚基；n 选自 0 或 1；X、Y、Z 选自碳或氮且 X 和 Y 不能同时选自氮；L 选自氢、烷基或芳基；

[0018] 式 Ib 中，Y' 选自碳或氮；

[0019] 所述含氮杂环衍生物药用盐是式 I 所示含氮杂环衍生物与无机酸有机酸反应生成的药用盐。

[0020] 本发明所述的“卤素”，选自氟、氯、溴、碘；

[0021] 本发明所述的“烷基”，选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基等；

[0022] 本发明所述的“烷氧基”，选自甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基等；

[0023] 本发明所述的“全氟烷基”，包括三氟甲基、五氟乙基等；

[0024] 本发明所述的“芳基”，包括含取代基或不含取代基的芳环，取代基选自卤素、二甲氨基、硝基、烷基、烷氧基、全氟烷基、芳基、芳环氧基、芳环甲氧基、芳环氨基、吗啉基或吲哚基；

[0025] 式 Ia 中，Ar 优选为苯环、联苯、萘环、苯氧基取代的苯环、苯氨基取代的苯环、吲哚基取代的苯环或苯并 [d][1,3] 亚甲基二氧基。

[0026] 本发明的第二个目的是提供含氮杂环衍生物或者其药用盐的制备方法。

[0027] 本发明所述的化合物的合成，包括四步：

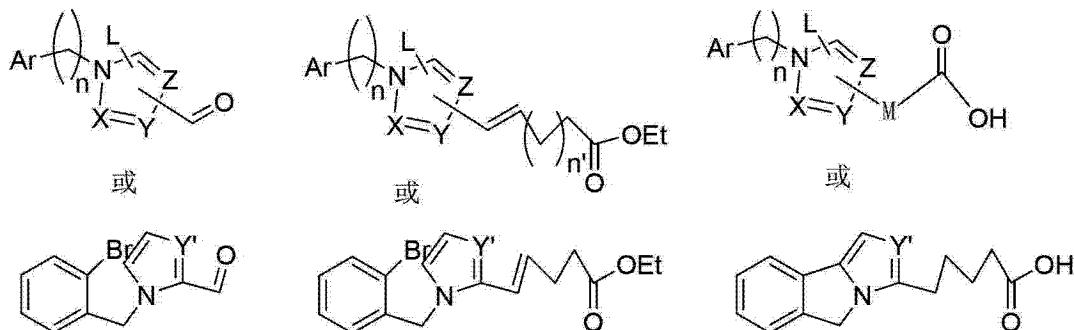
[0028] 一、芳基的卤化物或醇或酸或醛在碳酸钾的作用下与五元含氮杂环醛室温反应，得到式 B 所示的醛基化合物；

[0029] 二、 $\text{Ph}_3\text{P}^{\oplus}(\text{CH}_2)_{m-1}\text{CO}_2\text{Et}^{\ominus}\text{Br}^{-}$  或  $\text{Ph}_3\text{P} = \text{CH}(\text{CH}_2)_{m-2}\text{CO}_2\text{Et}$  与式 B 所示的醛基化合物反应得到式 C 所示的烯酸酯；

[0030] 三、式 C 所示的烯酸酯经加氢还原再水解或经加氢还原、分子内 Heck 反应成环或 Buchwald–Hartwig 反应或 Ullmann 反应后再水解得到相应的式 D 所示的酸；

[0031] 四、式 D 所示的酸与草酰氯加热回流反应，产物浓缩后于 0℃ 滴加到新鲜制备的羟胺的二氯甲烷溶液里(向 50ml 两颈瓶中加入 196mg 盐酸羟胺，依次加入 9ml 二氯甲烷，0.93ml DIPEA，室温反应 30min 制得) 反应，减压浓缩，分离得到目标产物。

[0032]



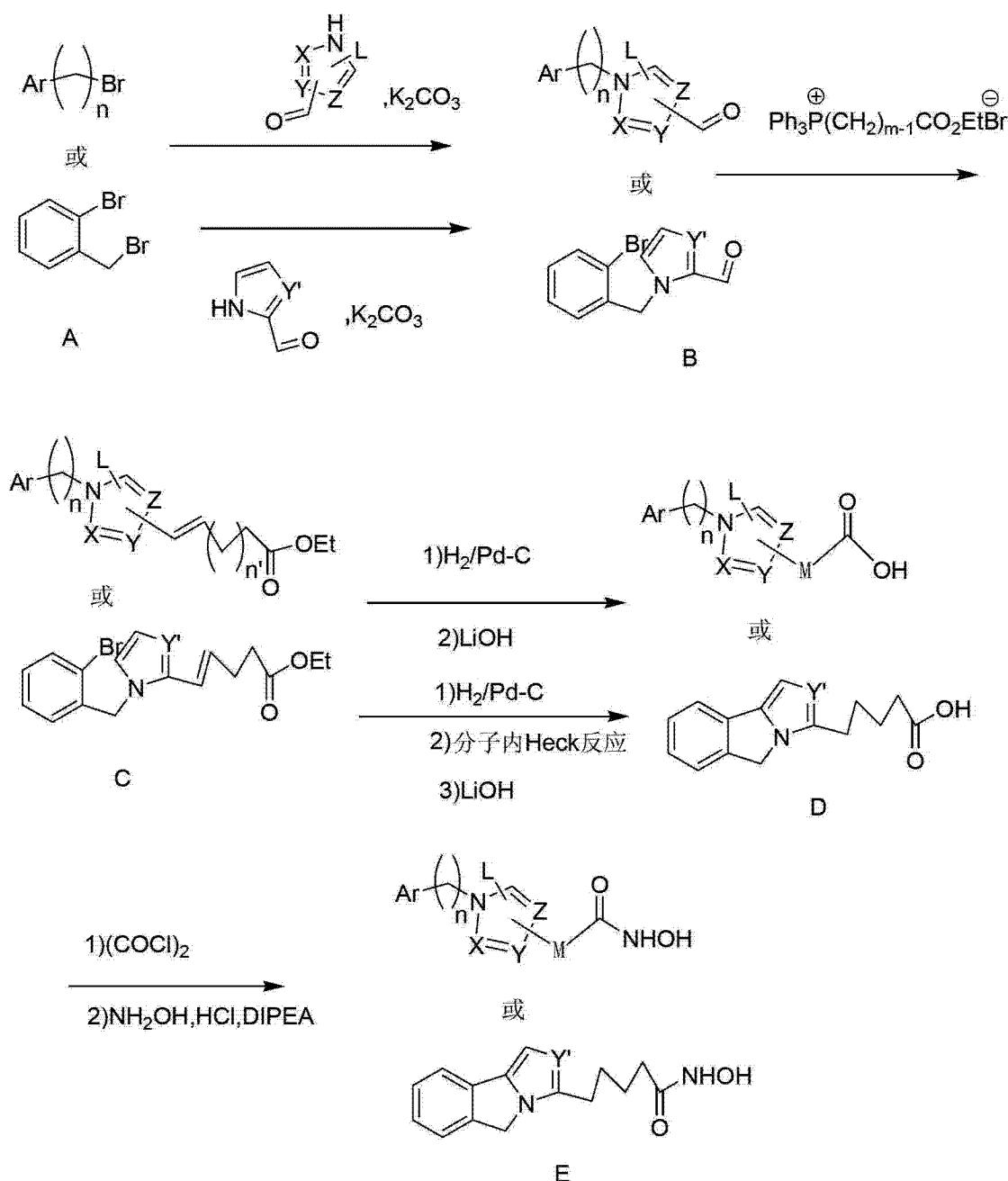
式 B

式 C

式 D

[0033] 以芳基的溴化物与五元含氮杂环醛作为起始原料为例，合成本发明所述的化合物的合成路线如式 II 所示：

[0034]



[0035] 式 II , 其中  $n' = m - 3$

[0036] 经酶活性实验证明,本发明的式 I 所示的含氮杂环衍生物或者其药用盐具有很好的抑制组蛋白去乙酰化酶 I 的活性,并有一定的选择性,可用于治疗由于组蛋白去乙酰化酶 I 活性异常而导致的一系列疾病,如:肿瘤、白血病、炎症和神经退行性疾病。

[0037] 因此本发明的第三个目的是提供式 I 所示的含氮杂环衍生物或者其药用盐在制备组蛋白去乙酰化酶 I 抑制剂中的应用。

[0038] 本发明的第四个目的是提供式 I 所示的含氮杂环衍生物或者其药用盐在制备治疗由于组蛋白去乙酰化酶 I 活性异常而导致的疾病的药物中的应用。

[0039] 本发明的第五个目的是提供一种药物组合物,其含有有效剂量的作为活性成份的式 I 所示的含氮杂环衍生物或者其药用盐和药用载体。添加药学上可接受的载体可制成常用的药用制剂,如片剂、胶囊、粉剂、糖浆、液剂、悬浮剂、针剂,可以加入香料、甜味剂、液体或固体填料或者稀释剂等常用药用辅剂。

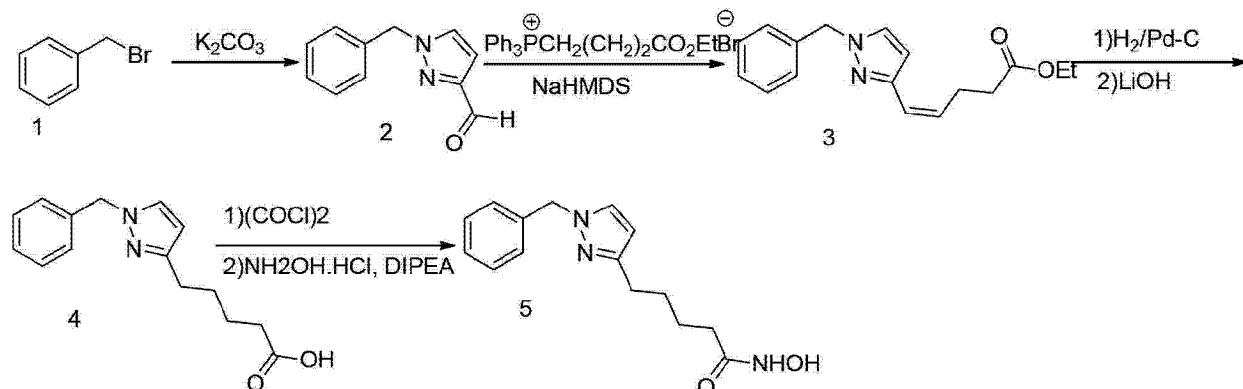
[0040] 本发明的含氮杂环衍生物或者其药用盐具有很好的抑制组蛋白去乙酰化酶 I 的活性，并有一定的选择性，可用于治疗由于组蛋白去乙酰化酶 I 活性异常而导致的一系列疾病，如：肿瘤、白血病、炎症和神经退行性疾病，具有广阔的应用前景。其制备方法简易、快速有效，原料价廉易得，适应于工业化生产。

### 具体实施方式：

[0041] 以下是对本发明的进一步说明，而不是对本发明的限制。

[0042] 实施例 1 :5-(1- 苯基 -1H- 吡唑 -3- 基 )-N- 羟基戊酰胺(化合物 5) 的制备

[0043]



[0044] 第一步 :1- 苯基 -1H- 吡唑 -3- 甲醛(化合物 2) 的制备

[0045] 向 50ml 茄形瓶中依次加入 300mg 1H- 吡唑 -3- 甲醛，1.29g 碳酸钾，用 21ml 乙腈溶解，接着加入 0.56ml 苯溴（化合物 1），室温反应过夜。减压浓缩，乙酸乙酯萃取，水洗，合并有机相，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，柱色谱分离得到 248mg 浅黄色油状液体(化合物 2, 产率 32%)。

[0046] 第二步 :(Z)-5-(1- 苯基 -1H- 吡唑 -3- 基 ) 戊 -4- 烯酸乙酯(化合物 3) 的制备

[0047] 向 50ml 双颈瓶中加入 1.52g(4- 乙氧基 -4- 氧基 - 丁基 ) 三苯基溴化𬭸，抽真空，充惰气，重复三次，加入 6ml 四氢呋喃，将反应瓶放入 -78℃ 反应器中，往其中滴加 1.66mlNaHMDS，-78℃ 反应 30min，接着加入 1- 苯基 -1H- 吡唑 -3- 甲醛(化合物 2) 的四氢呋喃溶液(248mg, 6ml)，-78℃ 反应 2h，停止制冷，升至室温，反应过夜。减压浓缩，乙酸乙酯萃取，水洗，合并有机相，饱和氯化钠洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，柱色谱分离得到 221mg 无色油状液体(化合物 3, 产率 58%)。

[0048] 第三步 :5-(1- 苯基 -1H- 吡唑 -3- 基 ) 戊酸(化合物 4) 的制备

[0049] 向 25ml 茄形瓶中加入 221mg(Z)-5-(1- 苯基 -1H- 吡唑 -3- 基 ) 戊 -4- 烯酸乙酯(化合物 3) 和 22mg Pd-C, 8ml 甲醇溶解，抽真空，充氢气，重复三次，室温反应 2h。硅藻土过滤，滤液减压浓缩，往残留物中加入 4ml 甲醇，2ml 四氢呋喃，2ml 水和 65mg LiOH，室温反应 2h。减压浓缩，乙酸乙酯反相萃取，合并有机相，饱和氯化钠洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，得到 182mg 浅黄色固体(化合物 4, 两步总产率 91%)。

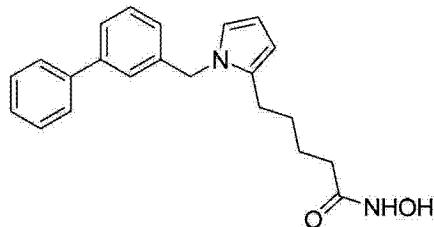
[0050] 第四步 :5-(1- 苯基 -1H- 吡唑 -3- 基 )-N- 羟基戊酰胺(化合物 5) 的制备

[0051] 向 50ml 双颈瓶中加入 182mg5-(1- 苯基 -1H- 吡唑 -3- 基 ) 戊酸(化合物 4), 7ml 二氯甲烷溶解，依次加入两滴 DMF, 0.30ml 草酰氯，回流 2h。减压浓缩，油泵抽干，残留物用 9ml 二氯甲烷稀释，于 0℃ 滴加到新鲜制备的羟胺的二氯甲烷溶液里(向 50ml 两颈瓶中

加入 196mg 盐酸羟胺, 依次加入 9ml 二氯甲烷, 0.93ml DIPEA, 室温反应 30min 制得), 0℃ 反应 2h, 减压浓缩, 柱色谱分离得到 157mg 白色固体(化合物 5, 产率 79%), 经结构鉴定为 5-(1- 苄基 -1H- 吡唑 -3- 基 )-N- 羟基戊酰胺。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.53 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.33-7.24 (m, 3H), 7.16 (d, J=6.8Hz, 2H), 6.12 (d, J=2.0Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 2.61 (t, J=7.0Hz, 2H), 2.10 (t, J=7.0Hz, 2H), 1.66-1.62 (m, 4H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (125MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 169.0, 151.9, 138.0, 130.7, 128.4, 127.4, 127.3, 103.9, 54.4, 32.1, 28.7, 27.4, 24.9 ppm. MS (ESI) m/z 273.15 (100%) (M+H)<sup>+</sup>。

[0052] 实施例 2 :5-(1-([1,1'-联苯基]-3-基甲基)-1H-吡咯-2-基)-N-羟基戊酰胺的制备

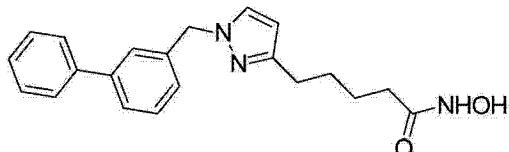
[0053]



[0054] 参考实施例 1 化合物 5 的合成, 以间苯基苄溴, 1H- 吡咯 -2- 甲醛为起始原料, 经过四步反应得到 103mg 白色固体, 经结构鉴定为 5-(1-([1,1'-联苯基]-3-基甲基)-1H-吡咯-2-基)-N- 羟基戊酰胺。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.52-7.50 (m, 2H), 7.47 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.41-7.33 (m, 3H), 7.32-7.28 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.95 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.68 (dd, J=2.0, 2.4Hz, 1H), 6.04 (t, J=3.2Hz, 1H), 5.90 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 2.48 (t, J=7.2Hz, 2H), 2.02 (t, J=7.0Hz, 2H), 1.62-1.53 (m, 4H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (125MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 168.9, 140.4, 140.0, 139.8, 132.3, 129.1, 128.9, 127.5, 126.6, 125.4, 124.7, 120.9, 106.7, 105.7, 49.2, 32.0, 28.0, 25.2, 24.8 ppm. MS (ESI) m/z 348.18 (100%) (M+H)<sup>+</sup>。

[0055] 实施例 3 :5-(1-([1,1'-联苯基]-3-基甲基)-1H-吡唑-3-基)-N-羟基戊酰胺的制备

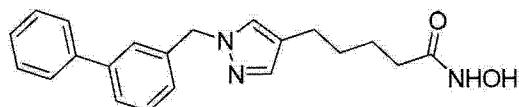
[0056]



[0057] 参考实施例 1 化合物 5 的合成, 以间苯基苄溴, 1H- 吡唑 -3- 甲醛为起始原料, 经过四步反应得到 157mg 白色固体, 经结构鉴定为 5-(1-([1,1'-联苯基]-3-基甲基)-1H-吡唑-3-基)-N- 羟基戊酰胺。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.60 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.56-7.51 (m, 3H), 7.40 (q, J=7.6Hz, 4H), 7.31 (t, J=7.2Hz, 1H), 7.14 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.14 (d, J=2.0Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 2.62 (t, J=7.0Hz, 2H), 2.09 (t, J=6.8Hz, 2H), 1.64 (t, J=3.6Hz, 4H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (125MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 169.0, 152.0, 140.3, 139.9, 138.7, 130.8, 129.1, 128.9, 127.5, 126.6, 126.4, 125.8, 104.0, 54.4, 32.0, 28.7, 27.4, 24.8 ppm. MS (ESI) m/z 349.18 (100%) (M+H)<sup>+</sup>。

[0058] 实施例 4 :5-(1-([1,1'-联苯基]-3-基甲基)-1H-吡唑-4-基)-N-羟基戊酰胺的制备

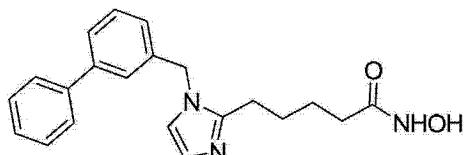
[0059]



[0060] 参考实施例 1 化合物 5 的合成, 以间苯基苄溴, 1H- 吡唑 -4- 甲醛为起始原料, 经过四步反应得到 153mg 白色固体, 经结构鉴定为 5-(1-([1, 1'- 联苯基 ]-3- 基甲基 )-1H- 吡唑 -4- 基 )-N- 羟基戊酰胺。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.84 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.59–7.56 (m, 3H), 7.50 (s, 1H), 7.43 (q, J=7.6Hz, 3H), 7.33 (t, J=7.2Hz, 1H), 7.21 (d, J=7.6Hz, 1H), 5.47 (s, 2H), 2.54 (t, J=6.8Hz, 2H), 2.41 (t, J=6.8Hz, 2H), 1.63–1.53 (m, 4H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (125MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 169.0, 140.3, 139.9, 138.6, 138.4, 129.1, 128.9, 128.2, 127.5, 126.6, 126.5, 125.9, 125.8, 120.8, 54.6, 30.0, 29.8, 24.7, 23.3 ppm. MS (ESI) m/z 349.18 (100%) (M+H)<sup>+</sup>。

[0061] 实施例 5 :5-(1-([1, 1'- 联苯基 ]-3- 基甲基 )-1H- 吡唑 -2- 基 )-N- 羟基戊酰胺的制备

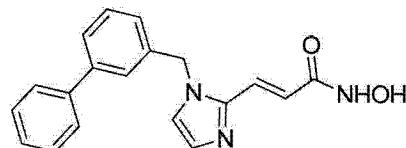
[0062]



[0063] 参考实施例 1 化合物 5 的合成, 以间苯基苄溴, 1H- 吡唑 -2- 甲醛为起始原料, 经过四步反应得到 159mg 白色固体, 经结构鉴定为 5-(1-([1, 1'- 联苯基 ]-3- 基甲基 )-1H- 吡唑 -2- 基 )-N- 羟基戊酰胺。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.64–7.21 (m, 11H), 5.43 (s, 2H), 2.95 (t, J=7.2Hz, 2H), 2.08 (t, J=6.8Hz, 2H), 1.68–1.62 (m, 4H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (125MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ 172.3, 149.1, 143.6, 141.6, 136.8, 130.9, 130.0, 128.8, 128.4, 128.0, 127.5, 127.3, 123.3, 121.6, 51.7, 32.9, 27.4, 25.8 ppm. MS (ESI) m/z 349.18 (100%) (M+H)<sup>+</sup>。

[0064] 实施例 6 :(E)-3-(1-([1, 1'- 联苯基 ]-3- 基甲基 )-1H- 吡唑 -2- 基 )-N 羟基丙烯酰胺的制备

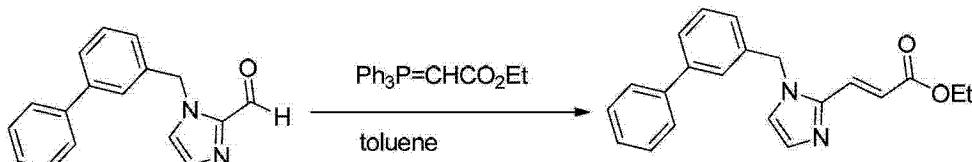
[0065]



[0066] (E)-3-(1-([1, 1'- 联苯基 ]-3- 基甲基 )-1H- 吡唑 -2- 基 )-N 羟基丙烯酰胺的制备, 以间苯基苄溴, 1H- 吡唑 -2- 甲醛为起始原料, 第一、三、四步参照实施例 1 化合物 5-(1- 苯基 -1H- 吡唑 -3- 基 )-N- 羟基戊酰胺(化合物 5)的第一、三、四, 第二步不一样。

[0067] 第二步 :(E)-3-(1-([1, 1'- 联苯基 ]-3- 基甲基 )-1H- 吡唑 -2- 基 ) 丙烯酸乙酯的制备

[0068]



[0069] 将 1.62g 乙氧甲酰基亚甲基三苯基膦和 1.01g 1-([1,1'-联苯基]-3-基甲基)-1H-咪唑-2-甲醛置于 100ml 双颈瓶中, 加入 39ml 甲苯溶解, 回流 2h。减压浓缩, 柱色谱分离得到 1.21g 黄色油状液体(产率 94%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.63 (d, J=15.6Hz, 1H), 7.56 (d, J=7.6Hz, 3H), 7.44-7.39 (m, 5H), 7.35-7.31 (m, 1H), 7.17 (d, J=0.4Hz, 1H), 7.12 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.67 (d, J=15.6Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.19 (q, J=7.2Hz, 2H), 1.25 (t, J=7.2Hz, 3H) ppm. MS (ESI) m/z 332.15 (100%) (M+H)<sup>+</sup>。

[0070] 经过四步反应得到 66mg 白色固体, 经结构鉴定为 (E)-3-(1-([1,1'-联苯基]-3-基甲基)-1H-咪唑-2-基)-N 羟基丙烯酰胺。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.59-7.11 (m, 12H), 6.83 (d, J=15.2Hz, 1H), 5.44 (s, 2H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (125MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ 165.3, 144.6, 143.3, 141.8, 138.6, 130.6, 130.2, 129.9, 128.6, 128.0, 127.8, 126.8, 126.6, 125.7, 124.4, 121.9, 50.6 ppm. MS (ESI) m/z 319.13 (100%) (M+H)<sup>+</sup>。

[0071] 实施例 7 : (E)-3-(1-([1,1'-联苯基]-3-基甲基)-1H-吡咯-2-基)-N 羟基丙烯酰胺的制备

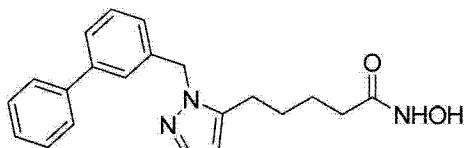
[0072]



[0073] 参照实施例 6 (E)-3-(1-([1,1'-联苯基]-3-基甲基)-1H-咪唑-2-基)-N 羟基丙烯酰胺的合成, 以间苯基苄溴, 1H-吡咯-2-甲醛为起始原料, 经过四步反应得到 164mg 白色固体, 经结构鉴定为 (E)-3-(1-([1,1'-联苯基]-3-基甲基)-1H-吡咯-2-基)-N 羟基丙烯酰胺。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.51 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.59-7.35 (m, 9H), 7.15 (s, 1H), 7.00 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.58 (d, J=1.6Hz, 1H), 6.19 (d, J=2.8Hz, 1H), 6.10 (d, J=1.6Hz, 1H), 5.38 (s, 2H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (125MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 163.5, 140.5, 140.0, 139.3, 129.2, 128.9, 127.6, 126.7, 126.6, 126.0, 125.7, 125.3, 124.7, 114.2, 109.7, 109.1, 49.6 ppm. MS (ESI) m/z 318.14 (100%) (M+H)<sup>+</sup>。

[0074] 实施例 8 : 5-(1-([1,1'-联苯基]-3-基甲基)-1H-吡唑-5-基)-N-羟基戊酰胺的制备

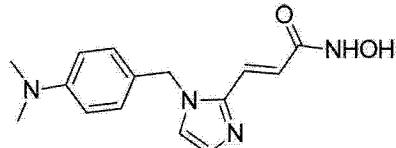
[0075]



[0076] 参考实施例 1 化合物 5 的合成, 以间苯基苄溴, 1H-吡唑-3-甲醛为起始原料, 经过四步反应得到 85mg 白色固体, 经结构鉴定为 5-(1-([1,1'-联苯基]-3-基甲基)-1H-吡唑-5-基)-N-羟基戊酰胺。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.54-7.28 (m, 9H), 7.02 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.19 (d, J=1.6Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 2.63 (t, J=6.8Hz, 2H), 2.04 (t, J=6.6Hz, 2H), 1.61-1.58 (m, 4H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (125MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 168.8, 142.5, 140.3, 139.8, 138.4, 137.9, 128.9, 128.8, 127.3, 126.4, 125.7, 125.5, 125.0, 104.1, 51.7, 31.8, 27.5, 24.5, 24.2 ppm. MS (ESI) m/z 349.18 (100%) (M+H)<sup>+</sup>。

[0077] 实施例 9 : (E)-3-(1-(4-(二甲氨基)苄基)-1H-咪唑-2-基)-N-羟基丙烯酰胺的制备

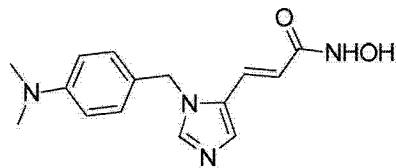
[0078]



[0079] 参照实施例 6 (E)-3-(1-([1,1'-联苯基]-3-基甲基)-1H-咪唑-2-基)-N 羟基丙烯酰胺的合成, 以对二甲氨基苯甲醛, 1H-咪唑-2-甲醛为起始原料, 经过四步反应得到 222mg 橘黄色固体, 经结构鉴定为 (E)-3-(1-(4-(二甲氨基)苄基)-1H-咪唑-2-基)-N-羟基丙烯酰胺。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.80 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 7.40-7.34 (m, 2H), 7.01-6.87 (m, 3H), 6.68-6.63 (m, 3H), 5.20 (s, 2H), 2.85 (s, 6H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (125MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 162.3, 149.8, 142.6, 128.9, 127.7, 124.3, 123.9, 122.6, 120.6, 112.2, 48.1 ppm. MS (ESI) m/z 286.14 (100%) (M+H)<sup>+</sup>。

[0080] 实施例 10 : (E)-3-(1-(4-(二甲氨基)苄基)-1H-咪唑-5-基)-N-羟基丙烯酰胺的制备

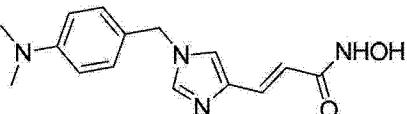
[0081]



[0082] 参考实施例 9 (E)-3-(1-(4-(二甲氨基)苄基)-1H-咪唑-2-基)-N-羟基丙烯酰胺的合成, 以对二甲氨基苯甲醛, 1H-咪唑-4-甲醛为起始原料, 经过四步反应得到 150mg 白色固体, 经结构鉴定为 (E)-3-(1-(4-(二甲氨基)苄基)-1H-咪唑-5-基)-N-羟基丙烯酰胺。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.58 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.24 (d, J=15.2Hz, 1H), 7.15 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.68 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.36 (d, J=15.2Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 2.86 (s, 6H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (125MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 163.6, 150.1, 138.5, 137.8, 131.1, 128.8, 124.4, 121.4, 115.3, 112.3, 49.4, 40.0 ppm. MS (ESI) m/z 286.14 (100%) (M+H)<sup>+</sup>。

[0083] 实施例 11 : (E)-3-(1-(4-(二甲氨基)苄基)-1H-咪唑-4-基)-N-羟基丙烯酰胺的制备 :

[0084]

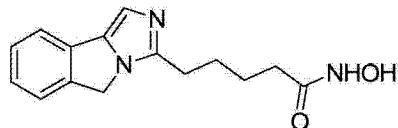


[0085] 参考实施例 9 (E)-3-(1-(4-(二甲氨基)苄基)-1H-咪唑-2-基)-N-羟基丙烯酰胺的合成, 以对二甲氨基苯甲醛, 1H-咪唑-4-甲醛为起始原料, 经过四步反应得到 184mg 白色固体, 经结构鉴定为 (E)-3-(1-(4-(二甲氨基)苄基)-1H-咪唑-4-基)-N-羟基丙烯酰胺。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.63 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.30 (d, J=16Hz, 1H), 6.99 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.67 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.20 (d, J=16Hz,

1H), 5.18(s, 2H), 2.85(s, 6H) ppm.  $^{13}\text{C}$ NMR(125MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  162.8, 149.9, 140.2, 129.7, 128.3, 127.8, 124.5, 124.1, 117.0, 112.3, 47.4 ppm. MS(ESI) m/z 286.14(100%) (M+H)<sup>+</sup>。

[0086] 实施例 12 :N-羟基-5-(5H-咪唑[5,1-a]异吲哚-3-基)戊酰胺的制备：

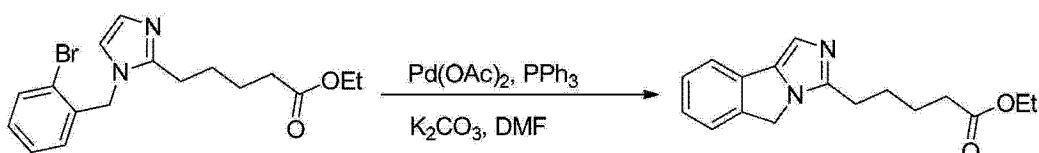
[0087]



[0088] N-羟基-5-(5H-咪唑[5,1-a]异吲哚-3-基)戊酰胺的制备与5-(1-苯基-1H-吡唑-3-基)-N-羟基戊酰胺(化合物5)的制备大致相同,只是在氢气还原和酯水解中间多了一步:分子内 Heck 反应成环。

[0089] 5-(5H-咪唑[5,1-a]异吲哚-3-基)戊酸乙酯的制备(分子内 Heck 反应)

[0090]

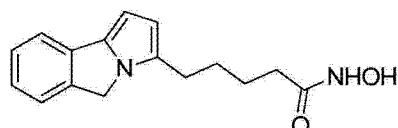


[0091] 向一个25ml的双颈瓶中依次加入63mg醋酸钯,147mg三苯基磷,1.93g碳酸钾和14mlDMF,抽真空,充惰气,重复三次,接着加入5-(1-(2-溴苄基)-1H-咪唑-2-基)戊酸乙酯的DMF溶液(1.02g,14ml),120℃反应6h。硅藻土过滤,滤液减压浓缩,柱色谱分离得到716mg浅黄色晶体(产率90%)。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.50(d, J=7.6Hz, 1H), 7.35(q, J=7.6Hz, 2H), 7.21(t, J=7.6Hz, 1H), 7.08(s, 1H), 4.85(s, 2H), 4.10(q, J=7.2Hz, 2H), 2.75(t, J=7.6Hz, 2H), 2.35(t, J=7.2Hz, 2H), 1.89-1.69(m, 4H), 1.23(t, J=7.2Hz, 3H) ppm. MS(ESI) m/z 284.15(100%) (M+H)<sup>+</sup>。

[0092] 以邻溴苄溴,1H-咪唑-2-甲醛为起始原料,经过四步反应得到273mg白色固体,经结构鉴定为N-羟基-5-(5H-咪唑[5,1-a]异吲哚-3-基)戊酰胺。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  10.08(s, 1H), 8.71(s, 1H), 7.85(d, J=5.6Hz, 2H), 7.68(d, J=7.2Hz, 1H), 7.56-7.48(m, 2H), 5.43(s, 2H), 3.05(t, J=7.6Hz, 2H), 2.03(t, J=7.2Hz, 2H), 1.83-1.75(m, 2H), 1.59-1.52(m, 2H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR(125MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  168.8, 143.9, 140.8, 137.5, 128.9, 128.8, 127.5, 124.3, 121.4, 108.9, 50.5, 31.6, 24.8, 24.4 ppm. MS(ESI) m/z 271.13(100%) (M+H)<sup>+</sup>。

[0093] 实施例 13 :N-羟基-5-(5H-吡咯[2,1-a]异吲哚-3-基)戊酰胺的制备

[0094]

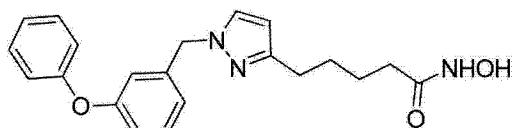


[0095] 参照实施例 12N-羟基-5-(5H-咪唑[5,1-a]异吲哚-3-基)戊酰胺的合成,以邻溴苄溴,1H-吡咯-2-甲醛为起始原料,经过四步反应得到273mg白色固体,经结构鉴定为N-羟基-5-(5H-吡咯[2,1-a]异吲哚-3-基)戊酰胺。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  0.36(s, 1H), 8.67(s, 1H), 7.44(d, J=7.6Hz, 2H), 7.29(t, J=7.4Hz, 1H), 7.13(t, J=7.6Hz, 1H), 6.16(d, J=3.2Hz, 1H), 5.94(d, J=3.2Hz, 1H), 4.88(s, 2H), 2.60(t, J=6.6Hz, 2H), 2.00(t, J=6.4Hz, 2H), 1.59(s, 4H) ppm.  $^{13}\text{C}$ NMR(125MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  169.0, 140.2, 135.5, 133.6, 13

0.2, 127.7, 124.1, 123.5, 117.7, 109.0, 97.9, 48.3, 32.0, 27.0, 25.9, 24.9 ppm. MS (ESI) m/z 270.14 (100%) ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[0096] 实施例 14 :N- 羟基 -5-(1-(3- 苯氧基苄基 )-1H- 吡唑 -3- 基 ) 戊酰胺的制备

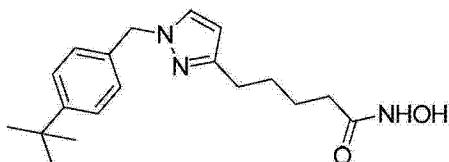
[0097]



[0098] 参考实施例 1 化合物 5 的合成, 以间苯氧基苯甲醇, 1H- 吡唑 -3- 甲醛为起始原料, 经过四步反应得到 151mg 白色固体, 经结构鉴定为 N- 羟基 -5-(1-(3- 苯氧基苄基 )-1H- 吡唑 -3- 基 ) 戊酰胺。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.54 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.34–7.27 (m, 3H), 7.10 (t, J=7.4Hz, 1H), 6.95–6.85 (m, 4H), 6.73 (s, 1H), 6.11 (d, J=2.4Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 2.59 (t, J=6.8Hz, 2H), 2.11–2.07 (m, 2H), 1.64–1.61 (m, 4H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (125MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 170.0, 156.7, 156.2, 151.9, 140.0, 130.5, 129.8, 123.3, 122.0, 118.5, 117.1, 103.7, 53.9, 28.5, 27.2, 20.5, 13.8 ppm. MS (ESI) m/z 365.17 (100%) ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[0099] 实施例 15 :5-(1-(4-(叔丁基)苄基)-1H-吡唑-3-基)-N-羟基戊酰胺的制备

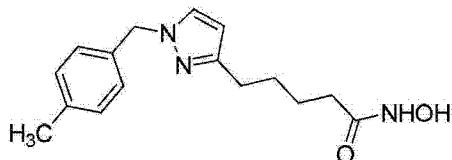
[0100]



[0101] 参考实施例 1 化合物 5 的合成, 以对叔丁基苄溴, 1H- 吡唑 -3- 甲醛为起始原料, 经过四步反应得到 201mg 白色固体, 经结构鉴定为 5-(1-(4-(叔丁基)苄基)-1H- 吡唑 -3- 基 )-N- 羟基戊酰胺。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.50 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.35 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.10 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.11 (d, J=2.4Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 2.60 (t, J=6.8Hz, 2H), 2.11–2.08 (m, 2H), 1.66–1.62 (m, 4H), 1.28 (s, 9H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (125MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ 172.8, 154.3, 151.9, 135.5, 132.2, 128.2, 126.6, 105.5, 55.8, 35.3, 33.5, 31.7, 30.2, 28.5, 26.3 ppm. MS (ESI) m/z 329.21 (100%) ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

[0102] 实施例 16 :N- 羟基 -5-(1-(4- 甲基苄基 )-1H- 吡唑 -3- 基 ) 戊酰胺的制备

[0103]



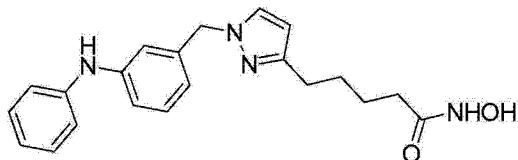
[0104] 参考实施例 1 化合物 5 的合成, 以对甲基苄溴, 1H- 吡唑 -3- 甲醛为起始原料, 经过四步反应得到 174mg 白色固体, 经结构鉴定为 N- 羟基 -5-(1-(4- 甲基苄基 )-1H- 吡唑 -3- 基 ) 戊酰胺。

[0105] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.49 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.13 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.06 (d, J=8.0Hz, 2H), 6.11 (d, J=2.0Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 2.60 (t, J=7.0Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.09 (t, J=6.8Hz, 2H), 1.65–1.62 (m, 4H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (125MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 168.9, 151.6, 136.4, 134.6, 130.1, 128.7, 127.2, 103.6, 54.1, 31.9, 28.5, 27.2, 24.7, 20.4 ppm. MS (ESI) m/z

$z287.16(100\%)(M+H)^+$ 。

[0106] 实施例 17 :N- 羟基 -5-(1-(3-(苯胺基) 苯基)-1H- 吡唑-3- 基) 戊酰胺的制备

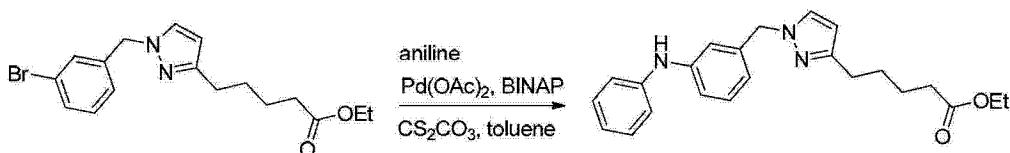
[0107]



[0108] N- 羟基 -5-(1-(3-(苯胺基) 苯基)-1H- 吡唑-3- 基) 戊酰胺的制备与 5-(1- 苯基 -1H- 吡唑 -3- 基)-N- 羟基戊酰胺(化合物 5) 的制备大致相同, 只是在氢气还原和酯水解步骤中间多了一步 Buchwald-Hartwig 反应。

[0109] 5-(1-(3-(苯胺基) 苯基)-1H- 吡唑-3- 基) 戊酸乙酯的制备(Buchwald-Hartwig 反应)

[0110]

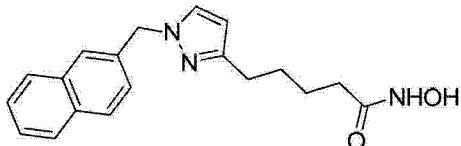


[0111] 向一个 25ml 的双颈瓶中依次加入 15mg 醋酸钯, 65mg BINAP, 592mg 碳酸铯和 6ml 甲苯, 抽真空, 充惰气, 重复三次, 接着依次加入 5-(1-(3- 溴 苯 基 )-1H- 吡 喾 -3- 基 ) 戊 酸 乙 酯 的 甲 苯 溶 液 (474mg, 6ml), 0.14ml 苯 胺 。 120°C 反 应 6h, 硅 藻 土 过 滤, 滤 液 减 压 浓 缩, 柱 色 谱 分 离 得 到 363mg 黄 色 油 状 液 体 (产 率 74%)。 $^1H$  NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.28-7.23 (m, 3H), 7.20 (t, 7.8Hz, 1H), 7.04 (d, J=7.6Hz, 2H), 7.00 (dd, J=1.6, 8.0Hz, 1H), 6.93 (t, J=7.4Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.72 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.06 (d, J=2.4Hz, 1H), 5.86 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.11 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.68-2.65 (m, 2H), 2.34-2.30 (m, 2H), 1.71-1.68 (m, 4H), 1.24 (t, J=7.2Hz, 3H) ppm. MS (ESI) m/z 377.21 (100%) (M+H)<sup>+</sup>。

[0112] 以间溴 苯 溴, 1H- 吡 喞 -3- 甲 醛 为 起 始 原 料, 经 过 四 步 反 应 得 到 287mg 白 色 泡 沫 状 固 体, 经 结 构 鉴 定 为 N- 羟 基 -5-(1-(3-(苯 胺 基 ) 苯 基 )-1H- 吡 喞 -3- 基 ) 戊 酰 胺。 $^1H$  NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  10.35 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.65 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.22-7.15 (m, 3H), 7.03 (d, J=8.0Hz, 2H), 6.95 (dd, J=1.4, 8.2Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.81 (t, J=7.4Hz, 1H), 6.65 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.04 (d, J=2.4Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 2.50 (t, J=1.4Hz, 2H), 1.96 (t, J=6.4Hz, 2H), 1.53 (d, J=3.2Hz, 4H) ppm.  $^{13}C$  NMR (125MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  169.1, 151.9, 143.5, 143.1, 140.0, 130.7, 129.2, 129.1, 119.8, 118.5, 116.8, 115.6, 115.3, 103.8, 54.5, 32.0, 28.7, 27.4, 24.9 ppm. MS (ESI) m/z 364.19 (100%) (M+H)<sup>+</sup>。

[0113] 实施例 18 :N- 羟 基 -5-(1-(萘 基 -2- 基 甲 基 )-1H- 吡 喹 -3- 基 ) 戊 酰 胺 的 制 备

[0114]



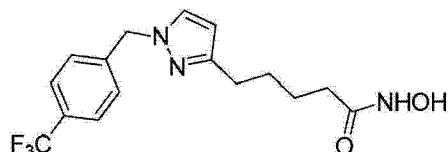
[0115] 参 考 实 施 例 1 化 合 物 5 的 合 成, 以 2-(溴 甲 基 ) 萘, 1H- 吡 喖 -3- 甲 醛 为 起 始 原 料, 经 过 四 步 反 应 得 到 251mg 白 色 固 体, 经 结 构 鉴 定 为 N- 羟 基 -5-(1-(萘 基 -2- 基 甲 基 )-1H- 吡 喖 -3- 基 ) 戊 酰 胺。

基)-1H-吡唑-3-基)戊酰胺。

[0116]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.82–7.78 (m, 3H), 7.62 (s, 1H), 7.60 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.48–7.43 (m, 2H), 7.29 (dd, J=1.6, 8.4Hz, 1H), 6.16 (d, J=2.4Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 2.65–2.61 (m, 2H), 2.10 (t, J=7.0Hz, 2H), 1.65 (q, J=3.4Hz, 4H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (125MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  169.0, 152.0, 135.5, 132.8, 132.3, 130.7, 128.1, 127.7, 127.5, 126.3, 126.1, 126.0, 125.6, 104.0, 54.6, 32.0, 28.7, 27.4, 24.9 ppm. MS (ESI) m/z 323.16 (100%) (M+H)<sup>+</sup>。

[0117] 实施例 19 :N-羟基-5-(1-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-3-基)戊酰胺的制备

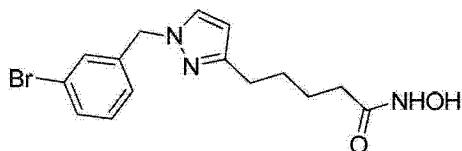
[0118]



[0119] 参考实施例 1 化合物 5 的合成, 以对三氟甲基苯溴, 1H-吡唑-3-甲醛为起始原料, 经过四步反应得到 250mg 白色固体, 经结构鉴定为 N-羟基-5-(1-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑-3-基)戊酰胺。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.63–7.61 (m, 3H), 7.31 (d, J=8.0Hz, 2H), 6.17 (d, J=2.0Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 2.62 (t, J=7.0Hz, 2H), 2.10 (t, J=6.8Hz, 2H), 1.67–1.63 (m, 4H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (125MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  169.0, 152.4, 142.8, 131.1, 127.9, 125.4, 125.3, 104.1, 53.8, 32.0, 28.6, 27.4, 24.8 ppm. MS (ESI) m/z 341.14 (100%) (M+H)<sup>+</sup>。

[0120] 实施例 20 :5-(1-(3-溴苯基)-1H-吡唑-3-基)-N-羟基戊酰胺的制备

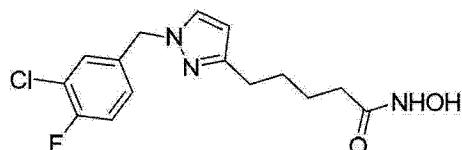
[0121]



[0122] 参考实施例 1 化合物 5 的合成, 以间溴苯溴, 1H-吡唑-3-甲醛为起始原料, 经过四步反应得到 220mg 白色固体, 经结构鉴定为 5-(1-(3-溴苯基)-1H-吡唑-3-基)-N-羟基戊酰胺。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.59 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.42 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.24 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.13 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.15 (d, J=2.4Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 2.62 (t, J=7.2Hz, 2H), 2.10 (t, J=6.8Hz, 2H), 1.67–1.63 (m, 4H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (125MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  169.0, 152.3, 140.7, 130.9, 130.6, 130.2, 130.0, 126.4, 121.6, 104.0, 53.6, 32.0, 28.7, 27.4, 24.8 ppm. MS (ESI) m/z 351.06 (100%) (M+H)<sup>+</sup>。

[0123] 实施例 21 :5-(1-(3-氯-4-氟苯基)-1H-吡唑-3-基)-N-羟基戊酰胺的制备

[0124]

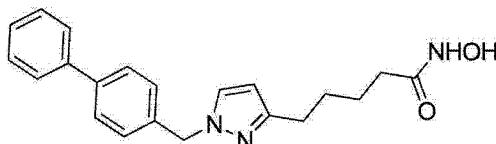


[0125] 参考实施例 1 化合物 5 的合成, 以 3-氯-4-氟苯溴, 1H-吡唑-3-甲醛为起始原料, 经过四步反应得到 293mg 白色固体, 经结构鉴定为 5-(1-(3-氯-4-氟苯基)-1H-吡唑-3-基)-N-羟基戊酰胺。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.59 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.28 (dd, J=2.0, 6.8

Hz, 1H), 7.19(t, J=8.8Hz, 1H), 7.15–7.11(m, 1H), 6.15(d, J=2.4Hz, 1H), 5.23(s, 2H), 2.61(t, J=7.0Hz, 2H), 2.10(t, J=7.0Hz, 2H), 1.65–1.62(m, 4H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR(125MHz, CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  163.3, 150.3, 148.4, 145.5, 126.9, 126.8, 123.0, 121.2, 119.2, 112.4, 112.3, 108.4, 108.2, 96.4, 45.2, 24.0, 20.6, 19.0, 16.8 ppm. MS (ESI) m/z 325.10 (100%) (M+H)<sup>+</sup>。

[0126] 实施例 22 :5-(1-([1,1'-联苯基]-4-基甲基)-1H-吡唑-3-基)-N-羟基戊酰胺的制备

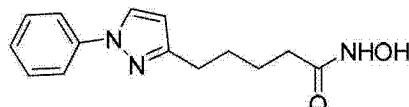
[0127]



[0128] 参考实施例 1 化合物 5 的合成, 以对苯基苄醇, 1H-吡唑-3-甲醛为起始原料, 经过四步反应得到 200mg 白色固体, 经结构鉴定为 5-(1-([1,1'-联苯基]-4-基甲基)-1H-吡唑-3-基)-N-羟基戊酰胺。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.59–7.56(m, 5H), 7.41(t, J=7.6Hz, 2H), 7.31(t, J=7.2Hz, 1H), 7.25(d, J=8.0Hz, 2H), 6.14(d, J=2.0Hz, 1H), 5.30(s, 2H), 2.63(t, J=7.0Hz, 2H), 2.10(t, J=6.8Hz, 2H), 1.65(t, J=3.6Hz, 4H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR(125MHz, CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  168.8, 150.6, 138.1, 137.9, 133.7, 128.4, 125.9, 124.9, 124.4, 124.3, 124.0, 101.6, 51.8, 29.5, 26.2, 24.5, 22.3 ppm. MS (ESI) m/z 349.18 (100%) (M+H)<sup>+</sup>。

[0129] 实施例 23 :N-羟基-5-(1-苯基-1H-吡唑-3-基)戊酰胺的制备

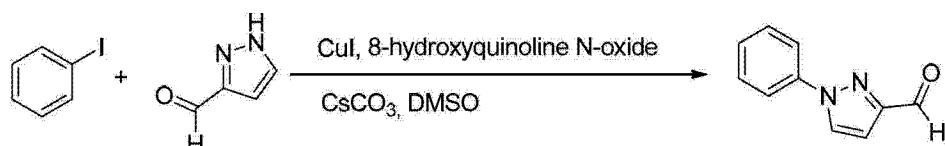
[0130]



[0131] N-羟基-5-(1-苯基-1H-吡唑-3-基)戊酰胺的制备与 5-(1-苯基-1H-吡唑-3-基)-N-羟基戊酰胺(化合物 5)的制备大致相同, 只是第一步采用了 Ullmann 反应实现碳氮键偶联。

[0132] 1-苯基-1H-吡唑-3-甲醛的制备(Ullmann 反应)

[0133]

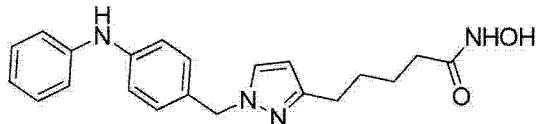


[0134] 依次往封管中加入 79mg 碘化亚铜, 134mg 8-羟基喹啉-N-氧化物, 2.71g 碳酸铯和 400mg 1H-吡唑-3-甲醛, 抽真空, 充惰气, 重复三次, 接着在惰气保护下依次加入 0.70ml 碘苯和 5ml DMSO, 90℃ 反应 48h。反应液加水稀释, 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 柱色谱分离得到 329mg 浅黄色固体(产率 46%)。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  10.10(s, 1H), 7.98(d, J=2.0Hz, 1H), 7.77–7.75(m, 2H), 7.54–7.50(m, 2H), 7.40(t, J=7.4Hz, 1H), 7.00(d, J=2.8Hz, 1H) ppm. MS (ESI) m/z 172.06 (100%) (M+H)<sup>+</sup>。

[0135] 以碘苯, 1H-吡唑-3-甲醛为起始原料, 经过四步反应得到 254mg 黄色蜡状固体, 经结构鉴定为 N-羟基-5-(1-苯基-1H-吡唑-3-基)戊酰胺。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.06(d, J=2.4Hz, 1H), 7.68–7.66(m, 2H), 7.45(t, J=8.0Hz, 2H), 7.30–7.26(m, 1H), 6.34(d, J=

2.4Hz, 1H), 2.71(t, J=7.0Hz, 2H), 2.14(t, J=6.8Hz, 2H), 1.73–1.69(m, 4H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ 168.8, 152.2, 137.5, 126.5, 125.7, 123.4, 116.2, 103.6, 29.5, 26.1, 24.6, 2.4 ppm. MS (ESI) m/z 259.13 (100%) (M+H)<sup>+</sup>。

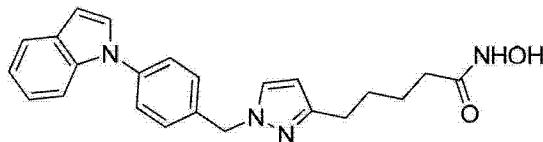
[0136] 实施例 24 :N-羟基-5-(1-(4-(苯胺基) 苄基)-1H-吡唑-3-基) 戊酰胺的制备  
[0137]



[0138] 参照实施例 17N-羟基-5-(1-(3-(苯胺基) 苄基)-1H-吡唑-3-基) 戊酰胺的合成, 以对溴苄溴, 1H-吡唑-3-甲醛为起始原料, 经过四步反应得到 270mg 白色泡沫状固体, 经结构鉴定为 N-羟基-5-(1-(4-(苯胺基) 苄基)-1H-吡唑-3-基) 戊酰胺。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.47(d, J=2.0Hz, 1H), 7.21–7.17(m, 2H), 7.08–7.00(m, 6H), 6.83(t, J=7.4Hz, 1H), 6.09(d, J=2.0Hz, 1H), 5.14(s, 2H), 2.61(t, J=6.8Hz, 2H), 2.10(t, J=6.8Hz, 2H), 1.66–1.62(m, 4H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (125MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ 172.8, 154.2, 145.2, 144.8, 131.9, 130.1, 129.7, 129.4, 121.5, 118.7, 118.0, 105.4, 55.9, 33.5, 30.2, 28.5, 26.3 ppm. MS (ESI) m/z 364.19 (100%) (M+H)<sup>+</sup>。

[0139] 实施例 25 :5-(1-(4-(1H-吲哚-1-基) 苄基)-1H-吡唑-3-基)-N-羟基戊酰胺的制备

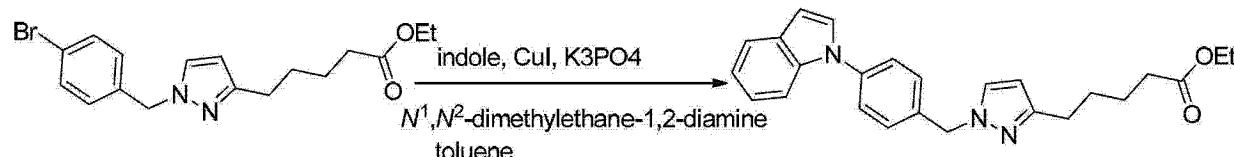
[0140]



[0141] 5-(1-(4-(1H-吲哚-1-基) 苄基)-1H-吡唑-3-基)-N-羟基戊酰胺的制备与 5-(1-苄基-1H-吡唑-3-基)-N-羟基戊酰胺(化合物 5)的制备大致相同, 只是在氢气还原和酯水解步骤中间多了一步 Ullmann 反应。

[0142] 5-(1-(4-(1H-吲哚-1-基) 苄基)-1H-吡唑-3-基) 戊酸乙酯的制备 (Ullmann 反应)

[0143]

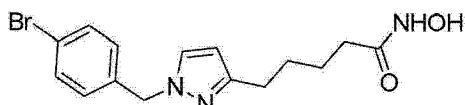


[0144] 向封管中依次加入 23mg 碘化亚铜, 167mg 吲哚和 528mg 磷酸钾, 抽真空, 充惰气, 重复三次, 接着在惰气保护下依次加入 5-(1-(4-溴苄基)-1H-吡唑-3-基) 戊酸乙酯的甲苯溶液 (433mg, 1.5ml) 和 26ul N1, N2-二甲基-1,2-乙二胺。110℃反应 24h, 硅藻土过滤, 滤液减压浓缩, 柱色谱分离得到 467mg 黄色油状液体 (98%)。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.68(d, J=7.2Hz, 1H), 7.54(d, J=8.4Hz, 1H), 7.47(d, J=8.4Hz, 2H), 7.35(d, J=2.0Hz, 1H), 7.33–7.30(m, 3H), 7.24–7.19(m, 1H), 7.18–7.14(m, 1H), 6.67(d, J=3.6Hz, 1H), 6.12(d, J=2.4Hz, 1H), 5.33(s, 2H), 4.12(q, J=7.2Hz, 2H), 2.69(t, J=7.0Hz, 2H), 2.34(t, J=7.4Hz, 2H), 1.73–1.70(m, 4H), 1.24(t, J=7.2Hz, 3H) ppm. MS (ESI) m/z 401.21 (100%) (M+H)<sup>+</sup>。

[0145] 以对溴苄溴, 1H- 吡唑 -3- 甲醛为起始原料, 经过四步反应得到 273mg 浅黄色粘稠液, 经结构鉴定为 5-(1-(4-(1H- 呋哚 -1- 基) 苄基)-1H- 吡唑 -3- 基)-N- 羟基戊酰胺。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.63 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.60 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.51-7.49 (m, 3H), 7.40 (d, J=3.2Hz, 1H), 7.36 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.18-7.14 (m, 1H), 7.11-7.07 (m, 1H), 6.63 (d, J=3.6Hz, 1H), 6.16 (d, J=2.0Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 2.64 (t, J=6.8Hz, 2H), 2.11 (t, J=6.8Hz, 2H), 1.66 (t, J=3.6Hz, 4H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (125MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ 172.8, 154.7, 140.8, 137.1, 136.8, 132.5, 131.0, 129.8, 128.9, 125.3, 123.4, 122.0, 121.3, 111.2, 105.7, 104.7, 55.5, 33.5, 30.2, 28.5, 26.3 ppm. MS (ESI) m/z 388.19 (100%) (M+H)<sup>+</sup>。

[0146] 实施例 26 :5-(1-(4- 溴苄基 -1H- 吡唑 -3- 基 )-N- 羟基戊酰胺的制备

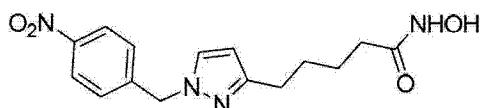
[0147]



[0148] 参考实施例 1 化合物 5 的合成, 以对溴苄溴, 1H- 吡唑 -3- 甲醛为起始原料, 经过四步反应得到 165mg 白色固体, 经结构鉴定为 5-(1-(4- 溴苄基 -1H- 吡唑 -3- 基 )-N- 羟基戊酰胺。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.56 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.47 (dd, J=1.8, 6.6Hz, 2H), 7.08 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.14 (d, J=2.0Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 2.61 (t, J=7.0Hz, 2H), 2.11-2.08 (m, 2H), 1.65-1.62 (m, 4H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (125MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ 172.8, 154.8, 138.0, 132.8, 132.5, 130.2, 122.6, 105.8, 55.3, 33.5, 30.2, 28.5, 26.3 ppm. MS (ESI) m/z 351.06 (100%) (M+H)<sup>+</sup>。

[0149] 实施例 27 :N- 羟基 -5-(1-(4- 硝基苄基 )-1H- 吡唑 -3- 基 ) 戊酰胺的制备

[0150]

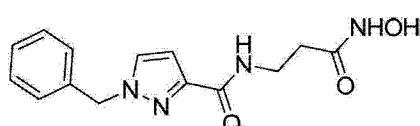


[0151] 参考实施例 1 化合物 5 的合成, 以对硝基苄溴, 1H- 吡唑 -3- 甲醛为起始原料, 经过四步反应得到 95mg 浅黄色固体, 经结构鉴定为 N- 羟基 -5-(1-(4- 硝基苄基 )-1H- 吡唑 -3- 基 ) 戊酰胺。

[0152] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.19 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.64 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.34 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.18 (d, J=2.4Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 2.62 (t, J=6.8Hz, 2H), 2.10 (t, J=6.8Hz, 2H), 1.64 (t, J=3.4Hz, 4H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (125MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ 172.8, 155.3, 148.9, 146.3, 133.0, 129.1, 124.8, 106.0, 55.2, 33.5, 30.1, 28.5, 26.3 ppm. MS (ESI) m/z 318.13 (100%) (M+H)<sup>+</sup>。

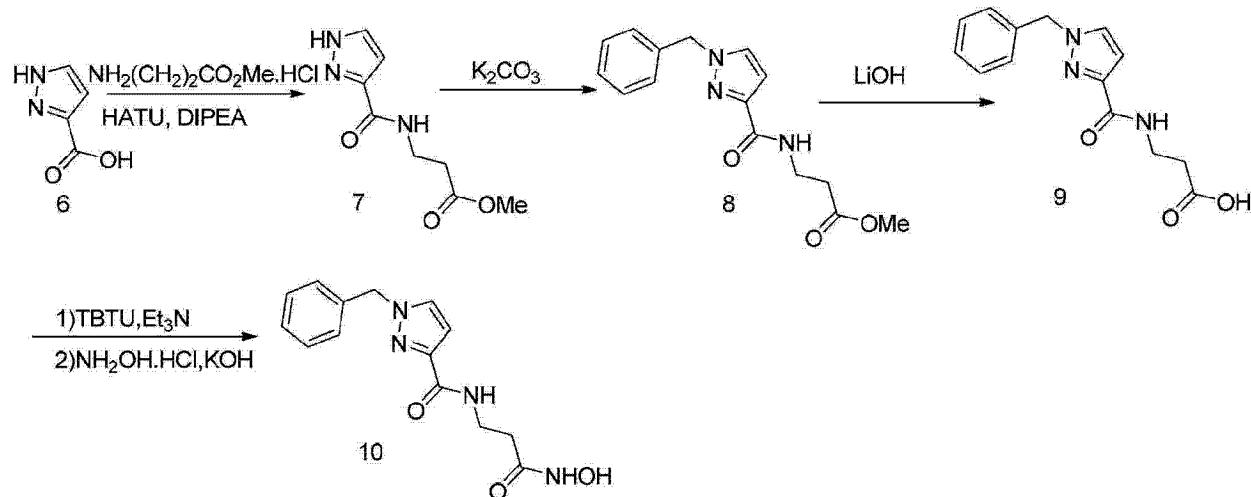
[0153] 实施例 28 :1- 苄基 -N-(3-( 羟胺 )-3- 氧杂丙基 )-1H- 吡唑 -3- 酰胺的制备

[0154]



[0155] 1- 苄基 -N-(3-( 羟胺 )-3- 氧杂丙基 )-1H- 吡唑 -3- 酰胺可以按照下面的方法制备, 第二、三步与 5-(1- 苄基 -1H- 吡唑 -3- 基 )-N- 羟基戊酰胺(化合物 5)的第一、三步分别对应。

[0156]



[0157] 第一步 :3-(1H- 吡唑 -3- 酰胺基 ) 丙酸甲酯(化合物 7) 的制备

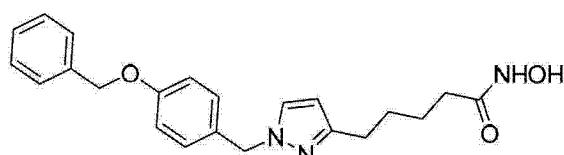
[0158] 向 100ml 茄形瓶中加入 1.00g 1H- 吡唑 -3- 羧酸(化合物 6) 和 1.87g 3- 氨基 - 丙酸甲酯盐酸盐, 用 36ml DMF 溶解, 于 0°C 下加入 5.16ml DIPEA, 0°C 反应 15min, 接着加入 5.09g HATU, 室温反应过夜。减压旋掉溶剂, 加水稀释, 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 柱色谱分离得到 1.12g 浅黄色油状液体(化合物 7, 产率 64%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.83 (t, J=6.0Hz, 1H), 7.57 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.80 (d, J=2.4Hz, 1H), 3.68–3.64 (m, 5H), 2.67 (t, J=6.2Hz, 2H). MS (ESI) m/z 211.10 (100%) (M+H)<sup>+</sup>。

[0159] 第四步 :1- 苯基 -N-(3-(羟胺) -3- 氧杂丙基 )-1H- 吡唑 -3- 酰胺(化合物 10) 的制备

[0160] 向一个 50ml 的两颈瓶中加入 360mg 3-(1- 苯基 -1H- 吡唑 -3- 酰胺基 ) 丙酸, 用 13ml DMF 溶解, 依次加入 636mg TBTU 和 0.37ml 三乙胺, 室温反应 2h。将上述溶液滴加到新鲜制备的羟胺溶液中(向一个 50ml 两颈瓶中加入 148mg 氢氧化钾, 用 1.5ml 甲醇溶解, 接着加入 184mg 盐酸羟胺, 室温反应 15min 制得), 室温反应过夜, 减压浓缩, 柱色谱分离得到 323mg 白色固体(10, 产率 85%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.43 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.91 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.37–7.22 (m, 5H), 6.65 (d, J=2.0Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 3.40 (t, J=6.4Hz, 2H), 2.22 (t, J=7.0Hz, 2H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (125MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 168.0, 161.7, 147.1, 137.5, 132.7, 129.1, 128.3, 127.9, 106.6, 55.6, 35.7, 32.8 ppm. MS (ESI) m/z 288.12 (100%) (M+H)<sup>+</sup>。

[0161] 实施例 29 :5-(1-(4-( 苯氧基 ) 苯基 )-1H- 吡唑 -3- 基 )-N- 羟基戊酰胺的制备

[0162]

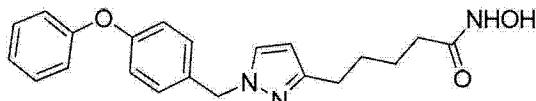


[0163] 以 5-(1- 苯基 -1H- 吡唑 -3- 基 )-N- 羟基戊酰胺(化合物 5) 的合成为例, 以对苯基苯醇, 1H- 吡唑 -3- 甲醛为起始原料, 经过四步反应得到 595mg 白色固体, 经结构鉴定为 5-(1-(4-( 苯氧基 ) 苯基 )-1H- 吡唑 -3- 基 )-N- 羟基戊酰胺。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.49 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.41–7.26 (m, 5H), 7.12 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.94 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.10 (d, J=2.0Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 5.05 (s, 2H), 2.60 (t, J=6.8Hz, 2H), 2.09 (t, J=6.8Hz, 2H),

1.65–1.62 (m, 4H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (125MHz, CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  172.8, 159.9, 154.4, 138.6, 132.1, 130.8, 129.9, 129.5, 128.9, 128.5, 116.1, 105.5, 71.0, 55.6, 33.5, 30.2, 28.5, 26.3 ppm. MS (ESI) m/z 379.19 (100%) (M+H)<sup>+</sup>。

[0164] 实施例 30 :N-羟基-5-(1-(4-苯氧基苄基)-1H-吡唑-3-基)戊酰胺的制备

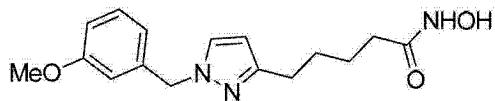
[0165]



[0166] 参考实施例 1 化合物 5 的合成, 以对苯氧基苯甲酸, 1H-吡唑-3-甲醛为起始原料, 经过四步反应得到 280mg 白色固体, 经结构鉴定为 N-羟基-5-(1-(4-苯氧基苄基)-1H-吡唑-3-基) 戊酰胺。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.54 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.35–7.31 (m, 2H), 7.18 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.09 (t, J=7.4Hz, 1H), 6.97–6.92 (m, 4H), 6.12 (d, J=2.0Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 2.61 (t, J=7.0Hz, 2H), 2.10 (t, J=6.8Hz, 2H), 1.66–1.62 (m, 4H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (125MHz, CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  163.3, 149.0, 145.1, 123.9, 122.7, 121.4, 120.6, 115.1, 110.5, 110.3, 96.1, 46.0, 24.0, 20.7, 19.0, 16.8 ppm. MS (ESI) m/z 365.17 (100%) (M+H)<sup>+</sup>。

[0167] 实施例 31 :N-羟基-5-(1-(3-甲氧基苄基)-1H-吡唑-3-基) 戊酰胺的制备

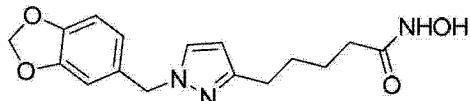
[0168]



[0169] 参考实施例 1 化合物 5 的合成, 以间甲氧基苄溴, 1H-吡唑-3-甲醛为起始原料, 经过四步反应得到 258mg 白色固体, 经结构鉴定为 N-羟基-5-(1-(3-甲氧基苄基)-1H-吡唑-3-基) 戊酰胺。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.53 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.22 (t, J=7.8Hz, 1H), 6.82 (dd, J=2.2, 8.2Hz, 1H), 6.74–6.70 (m, 2H), 6.13 (d, J=2.4Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.62 (t, J=7.0Hz, 2H), 2.11–2.08 (m, 2H), 1.66–1.62 (m, 4H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (125MHz, CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  168.8, 157.5, 150.5, 136.2, 128.4, 126.7, 116.5, 110.3, 110.0, 101.6, 52.0, 51.7, 29.5, 26.2, 24.5, 22.3 ppm. MS (ESI) m/z 303.16 (100%) (M+H)<sup>+</sup>。

[0170] 实施例 32 :5-(1-(苯并[d][1,3]亚甲基二氧基-5-甲基)-1H-吡唑-3-基)-N-羟基戊酰胺的制备

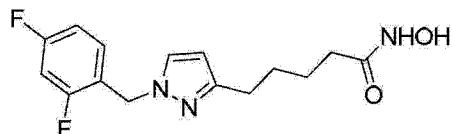
[0171]



[0172] 参考实施例 1 化合物 5 的合成, 以苯并[d][1,3]亚甲基二氧基苄醇, 1H-吡唑-3-甲醛为起始原料, 经过四步反应得到 206mg 白色固体, 经结构鉴定为 5-(1-(苯并[d][1,3]亚甲基二氧基-5-甲基)-1H-吡唑-3-基)-N-羟基戊酰胺。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.50 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.77–6.67 (m, 3H), 6.11 (d, J=2.0Hz, 1H), 5.91 (s, 2H), 5.14 (s, 2H), 2.61 (t, J=7.0Hz, 2H), 2.10 (t, J=6.8Hz, 2H), 1.66–1.62 (m, 4H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (125MHz, CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  168.8, 150.5, 145.4, 144.8, 128.3, 128.1, 118.1, 105.2, 104.9, 101.6, 98.5, 51.9, 29.5, 26.2, 24.5, 22.3 ppm. MS (ESI) m/z 317.14 (100%) (M+H)<sup>+</sup>。

[0173] 实施例 33 :5-(1-(2,4-二氟苄基)-1H-吡唑-3-基)-N-羟基戊酰胺的制备

[0174]

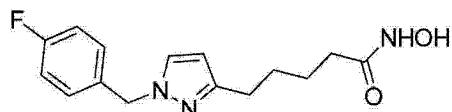


[0175] 参考实施例 1 化合物 5 的合成, 以 2,4-二氟苯溴, 1H- 吡唑 -3- 甲醛为起始原料, 经过四步反应得到 231mg 白色固体, 经结构鉴定为 5-(1-(2,4- 二氟苯基 )-1H- 吡唑 -3- 基 )-N- 羟基戊酰胺。

[0176]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.55 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H), 7.16-7.10 (m, 1H), 7.00-6.90 (m, 2H), 6.13 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H), 5.28 (s, 2H), 2.60 (t,  $J=7.0\text{Hz}$ , 2H), 2.09 (t,  $J=7.0\text{Hz}$ , 2H), 1.65-1.61 (m, 4H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (125MHz, CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  168.8, 161.3, 161.2, 159.3, 159.2, 159.0, 157.0, 150.9, 128.5, 128.3, 128.2, 117.9, 117.8, 108.6, 108.5, 108.4, 101.7, 100.9, 100.7, 100.5, 29.5, 26.2, 24.5, 22.3 ppm. MS (ESI) m/z 309.13 (100%) ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>。

[0177] 实施例 34 :5-(1-(4- 氟苯基 )-1H- 吡唑 -3- 基 )-N- 羟基戊酰胺的制备

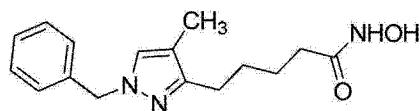
[0178]



[0179] 参考实施例 1 化合物 5 的合成, 以对氟苯溴, 1H- 吡唑 -3- 甲醛为起始原料, 经过四步反应得到 214mg 白色固体, 经结构鉴定为 5-(1-(4- 氟苯基 )-1H- 吡唑 -3- 基 )-N- 羟基 戊 酰 胺。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.54 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H), 7.22-7.18 (m, 2H), 7.06-7.02 (m, 2H), 6.12 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H), 5.23 (s, 2H), 2.61 (t,  $J=7.0\text{Hz}$ , 2H), 2.11-2.08 (m, 2H), 1.65-1.62 (m, 4H) ppm.  $^{13}\text{C}$ NMR (125MHz, CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  168.8, 160.8, 158.8, 150.7, 130.7, 128.3, 126.4, 112.5, 112.3, 101.7, 51.3, 29.5, 26.2, 24.5, 22.3 ppm. MS (ESI) m/z 291.14 (100%) ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>。

[0180] 实施例 35 :5-(1- 苯基 -4- 甲基 -1H- 吡唑 -3- 基 )-N- 羟基戊酰胺的制备

[0181]

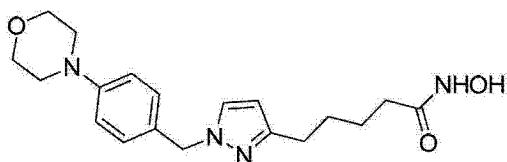


[0182] 参考实施例 1 化合物 5 的合成, 以 苯溴, 4- 甲基 -1H- 吡唑 -3- 羧酸乙酯为起始原料, 经过四步反应得到 72mg 白色固体, 经结构鉴定为 5-(1- 苯基 -4- 甲基 -1H- 吡唑 -3- 基 )-N- 羟基戊酰胺。

[0183]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.32-7.23 (m, 4H), 7.14 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 5.18 (s, 2H), 2.57 (t,  $J=7.0\text{Hz}$ , 2H), 2.10 (t,  $J=6.8\text{Hz}$ , 2H), 2.00 (s, 3H), 1.63-1.59 (m, 4H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz, CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  168.8, 148.4, 134.9, 127.2, 125.7, 124.7, 124.3, 111.3, 51.9, 29.5, 25.8, 22.7, 22.4, 4.4 ppm. MS (ESI) m/z 287.16 (100%) ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>。

[0184] 实施例 36 :N- 羟基 -5-(1-(4- 吗啉基苯基 )-1H- 吡唑 -3- 基 ) 戊酰胺的制备

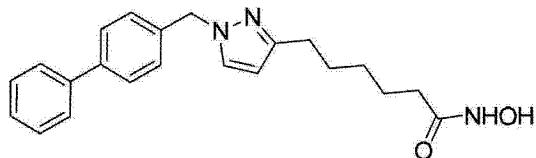
[0185]



[0186] 参考实施例 17N- 羟基 -5-(1-(3-(苯胺基) 苄基)-1H- 吡唑-3- 基) 戊酰胺的合成, 以对溴苄溴, 1H- 吡唑-3- 甲醛为起始原料, 经过四步反应得到 286mg 白色泡沫状固体, 经结构鉴定为 N- 羟基 -5-(1-(4- 吲哚基苄基)-1H- 吡唑-3- 基) 戊酰胺。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.46 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.11 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.91 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.09 (d, J=2.0Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.80 (t, J=4.8Hz, 4H), 3.10 (t, J=4.8Hz, 4H), 2.60 (t, J=6.8Hz, 2H), 2.09 (s, 2H), 1.65–1.62 (m, 4H) ppm. <sup>13</sup>C NMR(125MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ 168.8, 150.3, 148.6, 128.0, 125.7, 125.6, 113.0, 101.4, 63.9, 51.7, 46.6, 29.5, 26.2, 24.5, 22.3 ppm. MS (ESI) m/z 358.20 (100%) (M+H)<sup>+</sup>。

[0187] 实施例 37 :6-(1-([1,1'-联苯基]-4-基甲基)-1H- 吡唑-3- 基)-N- 羟基己酰胺的制备

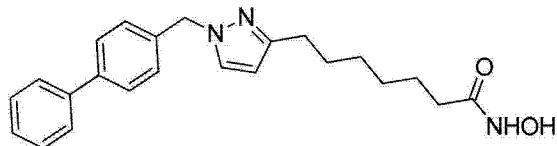
[0188]



[0189] 参考实施例 1 化合物 5 的合成, 以对苯基苄醇, 1H- 吡唑-3- 甲醛为起始原料, 经过四步反应得到 217mg 白色固体, 经结构鉴定为 6-(1-([1,1'-联苯基]-4-基甲基)-1H- 吡唑-3- 基)-N- 羟基己酰胺。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.59–7.57 (m, 5H), 7.41 (t, J=7.8Hz, 2H), 7.31 (t, J=7.2Hz, 1H), 7.25 (d, J=8.0Hz, 2H), 6.14 (d, J=2.0Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 2.61 (t, J=7.6Hz, 2H), 2.07 (t, J=7.4Hz, 2H), 1.69–1.59 (m, 4H), 1.40–1.33 (m, 2H) ppm. <sup>13</sup>C NMR(125MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ 170.9, 154.9, 142.1, 141.9, 137.7, 132.4, 129.9, 128.9, 128.4, 128.3, 127.9, 105.6, 55.8, 33.7, 30.5, 30.1, 29.7, 28.8 ppm. MS (ESI) m/z 363.19 (100%) (M+H)<sup>+</sup>。

[0190] 实施例 38 :7-(1-([1,1'-联苯基]-4-基甲基)-1H- 吡唑-3- 基)-N- 羟基庚酰胺的制备

[0191]

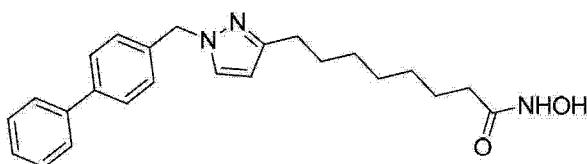


[0192] 参考实施例 1 化合物 5 的合成, 以对苯基苄醇, 1H- 吡唑-3- 甲醛为起始原料, 经过四步反应得到 193mg 白色固体, 经结构鉴定为 7-(1-([1,1'-联苯基]-4-基甲基)-1H- 吡唑-3- 基)-N- 羟基庚酰胺。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.57 (d, J=6.0Hz, 5H), 7.41 (t, J=7.6Hz, 2H), 7.31 (t, J=7.4Hz, 1H), 7.25 (d, J=8.0Hz, 2H), 6.13 (d, J=1.6Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 2.60 (t, J=7.4Hz, 2H), 2.05 (t, J=7.4Hz, 2H), 1.64–1.57 (m, 4H), 1.35 (s, 4H) ppm. <sup>13</sup>C NMR(125MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ 173.0, 155.0, 142.1, 141.9, 137.7, 132.4, 129.9, 128.9, 128.4, 128.3, 127.9, 105.6, 55.8, 33.7, 30.7, 29.9, 29.8, 28.8, 26.7 ppm. MS (ESI) m/z 377.21 (100%) (M+H)<sup>+</sup>。

[0193] 实施例 39 :8-(1-([1,1'-联苯基]-4-基甲基)-1H- 吡唑-3- 基)-N- 羟基辛酰胺

的制备

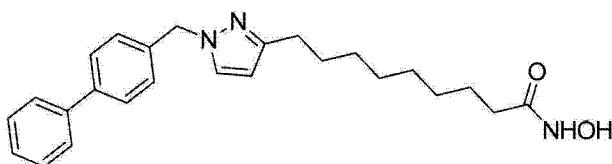
[0194]



[0195] 参考实施例 1 化合物 5 的合成, 以对苯基苄醇, 1H-吡唑-3-甲醛为起始原料, 经过四步反应得到 398mg 白色固体, 经结构鉴定为 8-(1-([1, 1'-联苯基]-4-基甲基)-1H-吡唑-3-基)-N-羟基辛酰胺。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.59–7.56(m, 5H), 7.41(t, J=7.6Hz, 2H), 7.31(t, J=7.4Hz, 1H), 7.25(d, J=8.0Hz, 2H), 6.13(d, J=2.4Hz, 1H), 5.30(s, 2H), 2.60(t, J=7.6Hz, 2H), 2.05(t, J=7.4Hz, 2H), 1.65–1.57(m, 4H), 1.33(s, 6H) ppm. <sup>13</sup>C NMR(125MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 169.7, 152.6, 140.0, 139.6, 137.3, 131.0, 129.2, 128.3, 127.7, 127.0, 126.8, 104.3, 54.3, 32.5, 29.3, 28.8, 28.7, 27.8, 25.3 ppm. MS(ESI)m/z391.23(100%) (M+H)<sup>+</sup>。

[0196] 实施例 40 :9-(1-([1, 1'-联苯基]-4-基甲基)-1H-吡唑-3-基)-N-羟基壬酰胺的制备

[0197]



[0198] 参考实施例 1 化合物 5 的合成, 以对苯基苄醇, 1H-吡唑-3-甲醛为起始原料, 经过四步反应得到 204mg 白色固体, 经结构鉴定为 9-(1-([1, 1'-联苯基]-4-基甲基)-1H-吡唑-3-基)-N-羟基壬酰胺。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.58–7.56(m, 5H), 7.41(t, J=7.6Hz, 2H), 7.31(t, J=7.2Hz, 1H), 7.25(d, J=8.0Hz, 2H), 6.13(d, J=2.0Hz, 1H), 5.30(s, 2H), 2.60(t, J=7.6Hz, 2H), 2.05(t, J=7.4Hz, 2H), 1.65–1.58(m, 4H), 1.31(s, 8H) ppm. <sup>13</sup>C NMR(125MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 169.3, 152.3, 139.8, 139.4, 137.2, 130.8, 129.0, 128.1, 127.5, 126.8, 126.7, 104.0, 54.2, 32.3, 29.2, 28.8, 28.7, 28.6, 27.7, 25.1 ppm. MS(ESI)m/z405.24(100%) (M+H)<sup>+</sup>。

[0199] 实施例 41 :酶活性实验

[0200] 化合物生化活性测定是用 HDAC 荧光试剂测试盒(catalog#:50033, BPS Bioscience San Diego, CA, USA)来测试。主要是根据化合物抑制 HDAC 酶的去乙酰化作用程度来确定其活性的。其测试原理为:用荧光标记的乙酰化的去乙酰化酶赖氨酸侧链底物和重组的人 HDAC 酶作用之后,该荧光底物被去乙酰化。去乙酰化后的荧光标记底物被胰蛋白酶裂解后,释放出荧光物质,该荧光物质在 360nm 光的激发下产生 460nm 的发射光。根据激发光的强度来计算酶的活性变化。

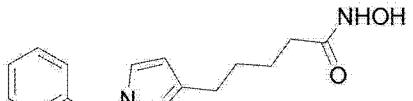
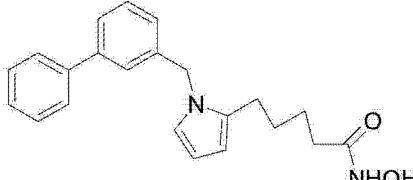
[0201] 具体步骤:

[0202] 1. 用 BPS HDAC 荧光试剂测试盒内的反应缓冲液将 5mM 的 BPS HDAC 荧光底物(catalog#:50032BPS Bioscience, San Diego, CA, USA)稀释 25 倍成为 200uM。

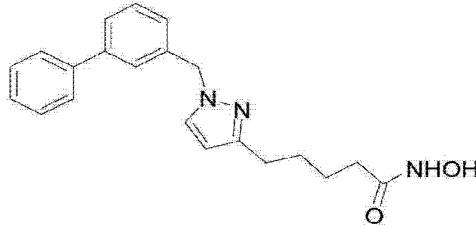
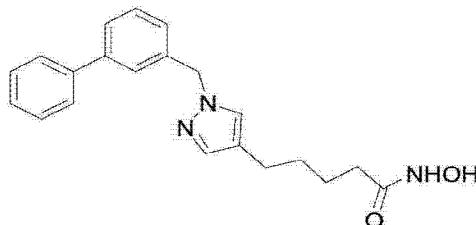
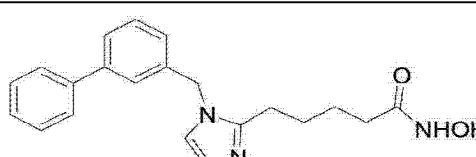
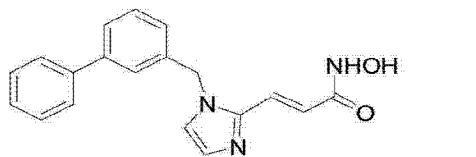
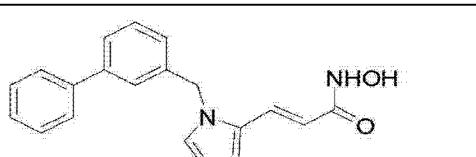
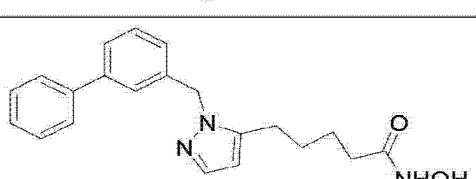
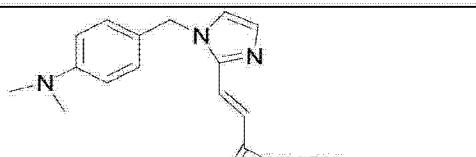
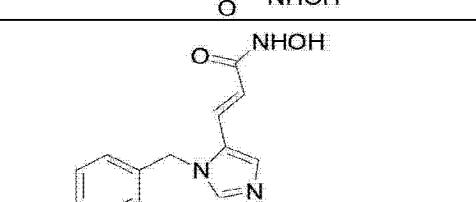
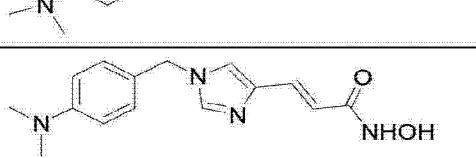
[0203] 2. 用 BPS HDAC 荧光试剂测试盒内的反应缓冲液将重组人 HDAC1 酶(catalog#:50051, BPS Bioscience, San Diego, CA, USA)稀释至适当浓度为 50ng/uL(反应终浓度为:5ng/uL)。3. 将下列反应混合物加入一个低吸附的黑色 384 孔板中, 37℃孵育

30 分钟：

- [0204] 6ul BPS HDAC 荧光试剂测试盒内的反应缓冲
- [0205] 1ul 1mg/ml 小牛血清白蛋白
- [0206] 1ul 50ng/ul 的重组人 HDAC1 酶
- [0207] 1ul 化合物
- [0208] 1ul 200uM 的底物
- [0209] 4. 终止反应
- [0210] 加入 10ul 两倍浓度的 BPS HDAC 荧光试剂测试盒内反应发生液 (2×HDAC assay developer) 室温反应 15 分钟。
- [0211] 5. 用激发光 350–380nm, 发射光 440–460 检测荧光值。
- [0212] 6. 用 Prim 数据分析计算机软件对数据进行分析。化合物的活性测试结果如表 1 所示。
- [0213] 表 1 :活性测试结果
- [0214]

化合物	结构	HDAC1	HDAC7
		IC <sub>50</sub> (nM)	IC <sub>50</sub> (nM)
实施例 1		316.0	N.S.
实施例 2		190.8	N.S.

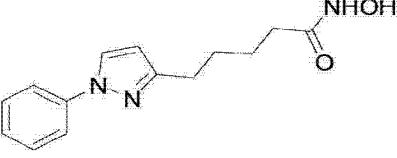
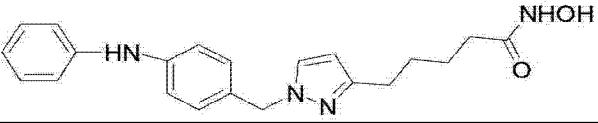
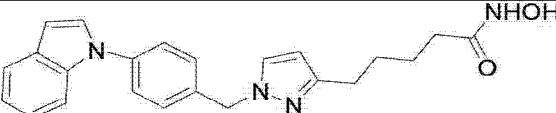
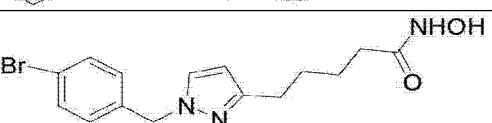
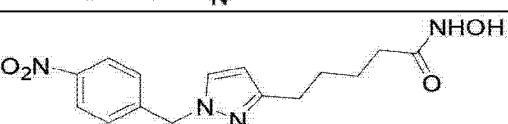
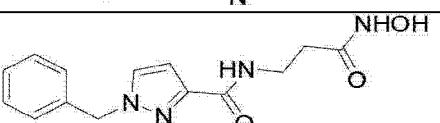
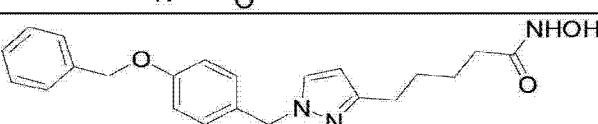
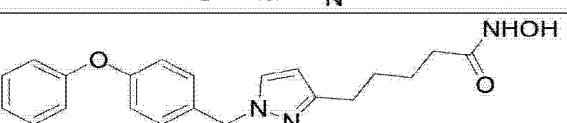
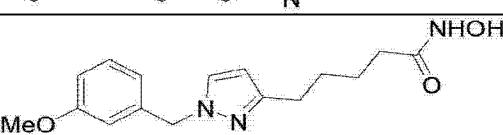
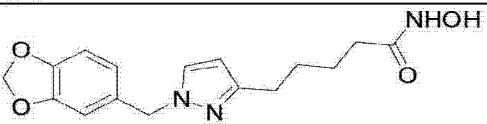
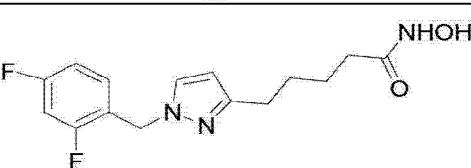
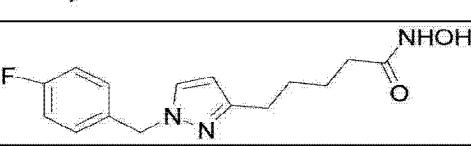
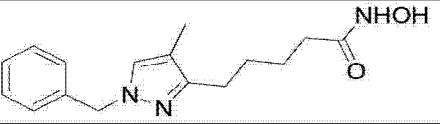
- [0215]

实施例 3		63.93	N.S.
实施例 4		266.4	N.S.
实施例 5		367.3	N.S.
实施例 6		N.S.	N.S.
实施例 7		286000	N.S.
实施例 8		35.06	N.S.
实施例 9		N.S.	N.S.
实施例 10		2760	N.S.
实施例 11		12420	N.S.

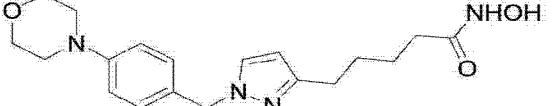
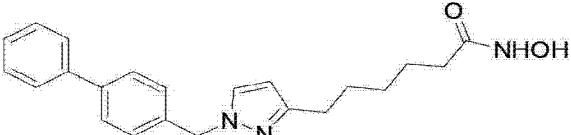
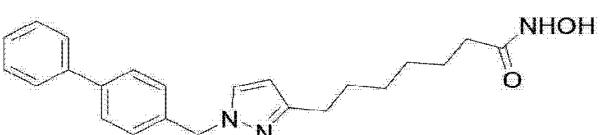
[0216]

实施例 12		1155	N.S.
实施例 13		1758	N.S.
实施例 14		718.6	N.S.
实施例 15		1310	N.S.
实施例 16		323.8	N.S.
实施例 17		144.9	N.S.
实施例 18		42.61	4399
实施例 19		197.5	2916
实施例 20		67.78	7676
实施例 21		116.1	770.0
实施例 22		33.15	N.S.

[0217]

实施例 23		313.5	N.S.
实施例 24		35.25	N.S.
实施例 25		75.15	N.S.
实施例 26		218.0	N.S.
实施例 27		242.3	N.S.
实施例 28		9581	N.S.
实施例 29		67.33	N.S.
实施例 30		86.62	628.0
实施例 31		342.2	310.9
实施例 32		195.2	360.3
实施例 33		538.8	1461
实施例 34		293.1	355.0
实施例 35		646.3	529.9

[0218]

实施例 36		376.1	853.7
实施例 37		227.1	5601
实施例 38		233.2	4493
实施例 39		2661	12680
实施例 40		2490	7983

[0219] N. S. 表示没有明显的抑制作用 (Not Significant)

[0220] 由上述活性实验可知,本发明的含氮杂环衍生物或者其药用盐对 HDAC1(组蛋白去乙酰化酶 I 型)具有很好的抑制活性,尤其是当引入萘环或含芳香取代基如苯基、苯胺基、吲哚基、苄氧基、苯氧基的苯环时,得到的实施例 18、2、7、22、24、25、29 和 30 对 HDAC1 的  $IC_{50}$  值分别可以达到 42.6、63.9、35.1、33.2、35.3、75.2、67.3、86.6nM,这表明适当地在此类化合物分子中引入芳香性更强的基团,可以有效地提高此类化合物的抗肿瘤活性。本发明的含氮杂环衍生物或者其药用盐对抑制组蛋白去乙酰化酶的活性具有一定的选择性,可用于治疗由于组蛋白去乙酰化酶 I 活性异常而导致的一系列疾病,如肿瘤、白血病、炎症和神经退行性疾病。