



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 117843548 A

(43) 申请公布日 2024. 04. 09

(21) 申请号 202410058302.8

C07D 209/26 (2006.01)

(22) 申请日 2024.01.16

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 31/404 (2006.01)

(71) 申请人 南京医科大学

地址 210029 江苏省南京市鼓楼区汉中路  
140号

(72) 发明人 陈维琳 赵怡凡 李飞 姜波  
余威 孔维政 刘行 张旻越  
梁振楚

(74) 专利代理机构 南京天华专利代理有限责任  
公司 32218  
专利代理师 邢贤冬 徐冬涛

(51) Int. Cl.

C07D 209/18 (2006.01)

C07D 209/14 (2006.01)

C07D 209/22 (2006.01)

权利要求书3页 说明书32页

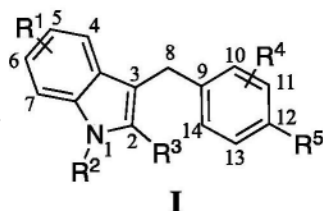
(54) 发明名称

苄基吡啶类HDAC抑制剂及其药物用途

(57) 摘要

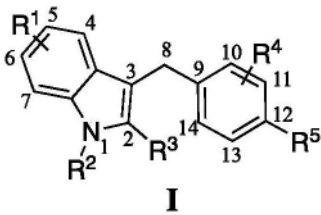
本发明公开了结构如通式I所示的苄基吡啶类化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或其前药。本发明苄基吡啶类化合物具有较强的体外HDAC酶抑制活性,在多种肿瘤细胞中表现出显著的抗肿瘤活性。本发明还公开了所述的苄基吡啶类化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或其前药在制备HDAC酶抑制剂中的用途。本发明还公开了所述的苄基吡啶类化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或其前药在制备治疗HDAC酶异常表达所致疾病的药物中的用途。本发明还公开了所述的苄基吡啶类化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或其前药在制备治疗和/或预防肿瘤的药物中

的用途。



I

1. 结构如通式I所示的苜基吡啶类化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或其前药:



其中,  $R^1$  为吡啶环上4位或5位取代的氢、氰基、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基、 $C_3$ - $C_6$ 环烷基、硝基、羟基、卤素、 $-NR^6R^7$ ,  $R^6$ 、 $R^7$ 彼此相同或不同,各自独立代表氢或 $C_1$ - $C_4$ 烷基、氟、氯、溴;

$R^2$  为氢、 $C_1$ - $C_4$ 烷基、取代或未取代苜基、取代苯甲酰基,取代苯磺酰基;苜基的取代基为三氟甲基;苯甲酰基的取代基为甲基;苯磺酰基的取代基为甲基;

$R^3$  为氢、甲基、乙基、羟基、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、氨基、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2NHCH_3$ 、 $-CH_2CH_2NH_2$ 、氰基、 $-CH_2CN$ 、 $-CH(CH_3)CN$ ;

$R^4$  为10位或11位取代的氢、甲基、甲氧基、氟、氯、溴、硝基、 $-CH_2Br$ ;

$R^5$  为  $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$  分别独立代表氢、 $C_1$ - $C_6$ 烷基; a、b、c、d、e、f、g、h 分别独立地为1~7的整数。

2. 根据权利要求1所述的苜基吡啶类化合物,其特征在于: $R^1$  为氢、氰基、甲氧基、乙氧基、甲基、硝基、 $-NR^6R^7$ ,  $R^6$ 、 $R^7$ 彼此相同或不同,各自独立代表氢或 $C_1$ - $C_4$ 烷基、氟、氯、溴;

$R^2$  为氢、甲基、;

$R^3$  为氢、甲基;

$R^4$  为氢、甲氧基、氟、氯、溴;

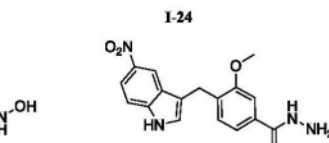
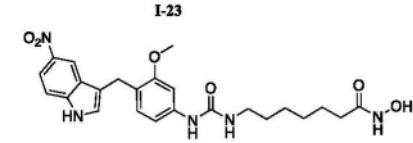
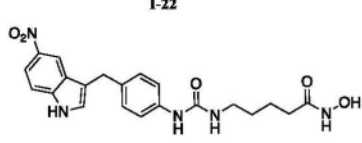
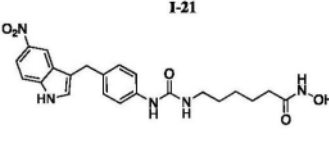
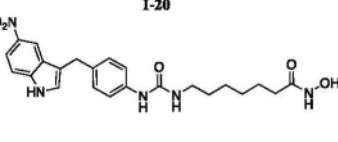
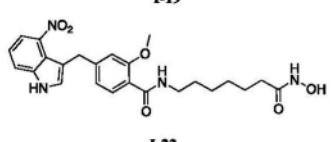
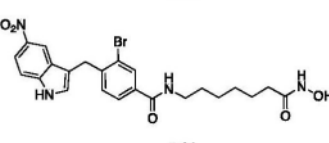
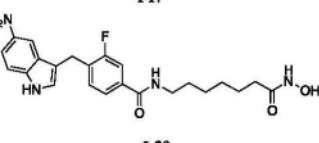
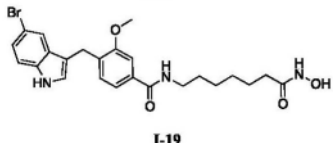
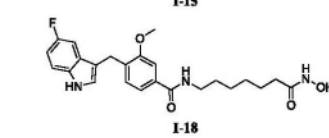
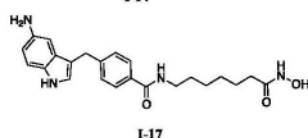
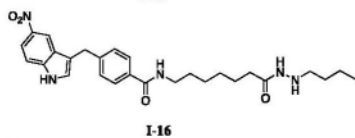
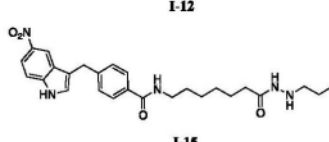
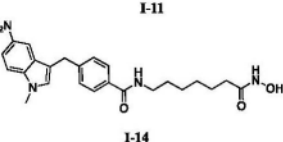
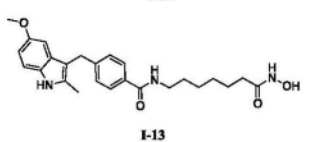
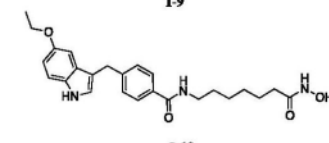
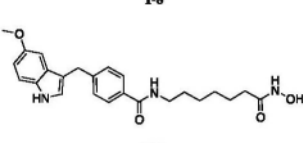
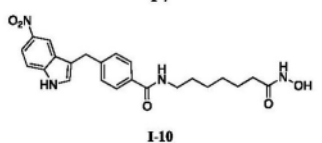
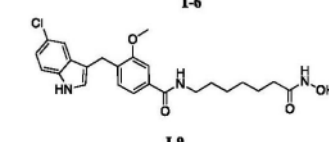
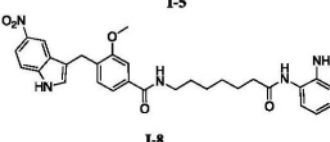
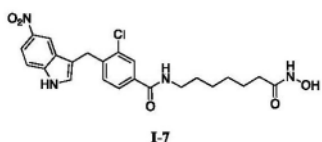
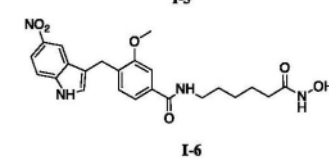
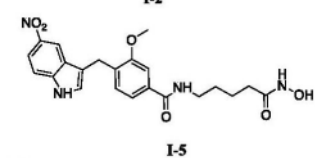
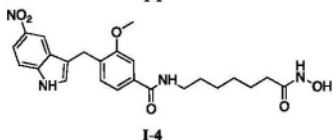
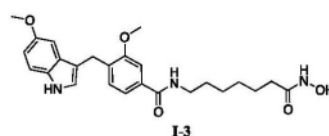
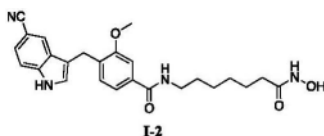
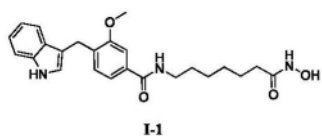
$R^5$  为  $R^8$ 、 $R^{10}$  为氢、 $C_1$ - $C_4$ 烷基; a、b、c、e、g=1-7的整数。

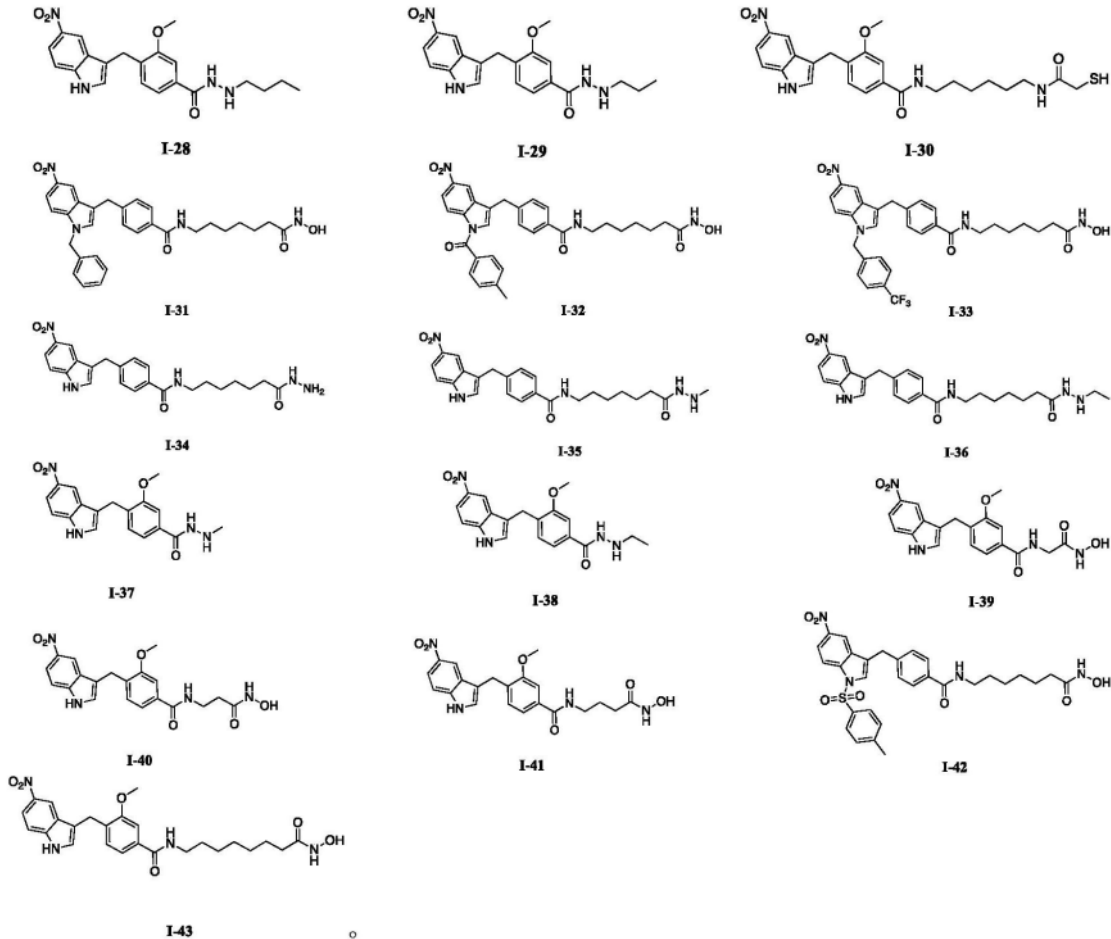
3. 根据权利要求2所述的苜基吡啶类化合物,其特征在于: $R^1$  为氢、氰基、甲氧基、乙氧基、甲基、硝基、 $-NH_2$ ;  $R^2$  为氢、甲基、  $R^3$  为氢、甲基;

$R^4$  为氢、甲氧基;  $R^5$  为 a=4~6的整数, b=6。

4. 根据权利要求3所述的苜基吡啶类化合物,其特征在于: $R^1$  为氢、甲氧基、硝基;  $R^2$  为氢;  $R^3$  为氢;  $R^4$  为氢、甲氧基;  $R^5$  为 a=6。

5. 苄基吡啶类化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或其前药,其特征在于:所述的苄基吡啶类化合物选自下列化合物:





6. 根据权利要求1-5任一项所述的苄基吡啶类化合物,其特征在于:所述的苄基吡啶类化合物的药学上可接受的盐为所述的苄基吡啶类化合物与酸形成的盐,所述的酸选自:盐酸、氢溴酸、氢氟酸、硫酸、硝酸、甲酸、乙酸、丙酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、马来酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、苦味酸、甲磺酸、乙磺酸、羟乙磺酸、对甲苯磺酸、苯磺酸、萘磺酸、三氟乙酸或天冬氨酸。

7. 一种药用组合物,其特征在于:该药物组合物包括权利要求1-5任一项所述的苄基吡啶类化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或其前药以及药学上可接受的载体。

8. 权利要求1-5任一项所述的苄基吡啶类化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或其前药在制备HDAC酶抑制剂中的用途。

9. 权利要求1-5任一项所述的苄基吡啶类化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或其前药在制备治疗HDAC酶异常表达所致疾病的药物中的用途。

10. 权利要求1-5任一项所述的苄基吡啶类化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或其前药在制备治疗和/或预防肿瘤的药物中的用途;所述的肿瘤为实体肿瘤或者血液肿瘤。

## 苜基吡啶类HDAC抑制剂及其药物用途

### 技术领域

[0001] 本发明属于医药领域,具体涉及苜基吡啶类化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药,苜基吡啶类化合物的制备方法以及含有所述的苜基吡啶类化合物的药物组合物,所述的苜基吡啶类化合物在制备治疗HDAC酶异常表达所致疾病的药物中的用途,特别是在制备治疗和/或预防肿瘤的药物中的用途。

### 背景技术

[0002] 组蛋白乙酰化修饰在许多生物学过程中起到了关键作用,是表观遗传调控领域的重要研究内容。组蛋白去乙酰化酶(HDAC)催化组蛋白的去乙酰化过程,使得组蛋白与DNA结合紧密,进而抑制转录因子的表达。研究表明,HDAC可以影响细胞周期和细胞凋亡的相关基因表达异常及相应信号通路的异常。此外,HDAC也可以介导非组蛋白的去乙酰化,进而影响众多生理过程。HDAC的过度表达与多种癌症、神经系统疾病、炎症性疾病、代谢紊乱等密切相关。因此,HDAC抑制剂的研究与开发已成为针对这些疾病的一种有前景的治疗策略。

[0003] 近年来,随着HDAC与癌症产生的关系逐渐清晰,HDAC抑制剂(HDACis)也已成为开发抗肿瘤新药的热门靶点。到目前为止,已有五种HDAC抑制剂被美国食品药品监督管理局(FDA)或中国食品药品监督管理局(CFDA)批准用于治疗几种血液肿瘤,分别是vorinostat、romidepsin、belinostat、panobinostat和chidamide。Vorinostat是一种口服泛HDAC抑制剂,于2006年被FDA批准用于治疗皮肤T细胞淋巴瘤。Romidepsin是一种静脉注射的环状缩肽,于2009年被FDA批准用于治疗皮肤T细胞淋巴瘤,并于2011年被批准用于外周T细胞淋巴瘤。羟肟类药物belinostat是2004年被FDA批准用于治疗外周T细胞淋巴瘤的泛HDAC抑制剂,panobinostat是2015年被FDA批准用于治疗多发性骨髓瘤的另一种泛HDAC抑制剂。Chidamide是一种口服HDAC抑制剂,于2014年被CFDA批准用于外周T细胞淋巴瘤和乳腺癌,并于2019年与甾体芳香化酶抑制剂依西美坦联合用于绝经后晚期癌症患者。尽管如此,HDAC抑制剂药物研发依旧存在着重要的瓶颈和挑战。

[0004] 目前,HDAC抑制剂主要用于治疗血液肿瘤,但对实体瘤的单一治疗效果普遍不佳,限制了其在临床上的应用。因此,开发结构新颖,活性优良的HDAC抑制剂,拓展其在实体瘤中的应用,具有迫切的临床需求。

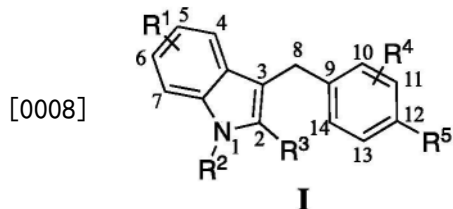
### 发明内容

[0005] HDACis通常由三部分组成:帽子基团(Cap)、连接链(Linker)和锌离子螯合基团(ZBG)。Cap可以在蛋白表面阻挡其他底物进入HDAC酶口袋,锌离子螯合基团(ZBG)通过Linker嵌入酶口袋深处,负责将HDACis靶向活性位点,该部分的结构修饰可影响抑制剂的效力,而Cap和Linker部分的修饰影响抑制剂的效力及选择性。因此,针对现有HDAC抑制剂药物对实体瘤治疗效果不佳等问题,发明人通过探讨不同取代的吡啶基团作为该类化合物的Cap,不同取代、不同碳链长度的苜基取代基Linker连接不同的ZBG,设计、合成一种新型、有效的苜基吡啶类HDAC抑制剂。经体外对多种肿瘤细胞株进行抗肿瘤活性筛选,结果表明

该苄基吲哚类HDAC抑制剂具有良好的抗肿瘤活性,能够更安全、有效地治疗和/或预防肿瘤,特别是能够有效地治疗和/或预防实体肿瘤。

[0006] 本发明的目的是通过以下技术方案实现的:

[0007] 结构如通式I所示的苄基吲哚类化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或其前药:



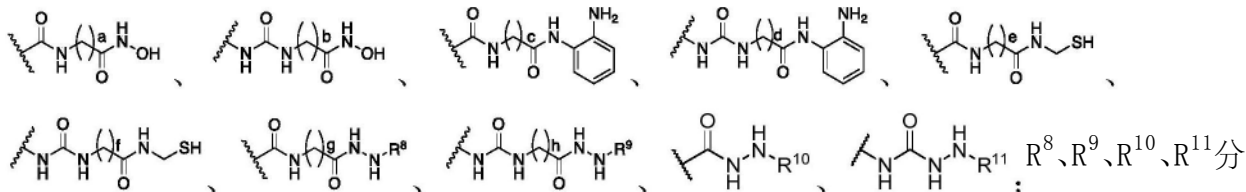
[0009] 其中, $R^1$ 为吲哚环上4位或5位取代的氢、氰基(-CN)、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 烷氧基、 $C_3-C_6$ 环烷基、硝基、羟基、卤素、 $-NR^6R^7$ , $R^6$ 、 $R^7$ 彼此相同或不同,各自独立代表氢或 $C_1-C_4$ 烷基,氟、氯、溴;

[0010]  $R^2$ 为氢、 $C_1-C_4$ 烷基、取代或未取代苄基、取代苯甲酰基,取代苯磺酰基;苄基的取代基为三氟甲基;苯甲酰基的取代基为甲基;苯磺酰基的取代基为甲基;

[0011]  $R^3$ 为氢、甲基、乙基、羟基、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、氨基、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2NHCH_3$ 、 $-CH_2CH_2NH_2$ 、氰基、 $-CH_2CN$ 、 $-CH(CH_3)CN$ ;

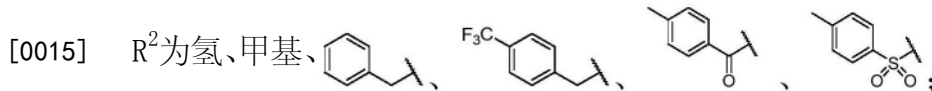
[0012]  $R^4$ 为10位或11位取代的氢、甲基、甲氧基、氟、氯、溴、硝基、 $-CH_2Br$ ;

[0013]  $R^5$ 为



别独立代表氢、 $C_1-C_6$ 烷基; $a$ 、 $b$ 、 $c$ 、 $d$ 、 $e$ 、 $f$ 、 $g$ 、 $h$ 分别独立地为1~7的整数。

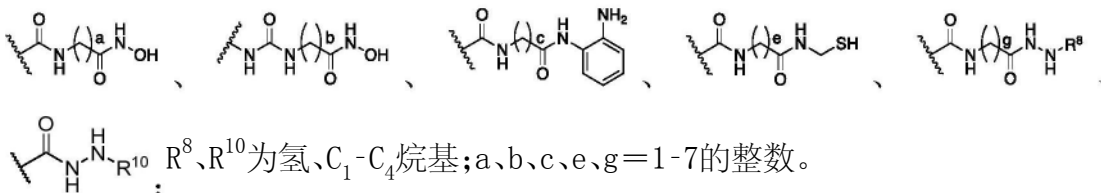
[0014] 优选的, $R^1$ 为氢、氰基、甲氧基、乙氧基、甲基、硝基、 $-NR^6R^7$ , $R^6$ 、 $R^7$ 彼此相同或不同,各自独立代表氢或 $C_1-C_4$ 烷基、氟、氯、溴;



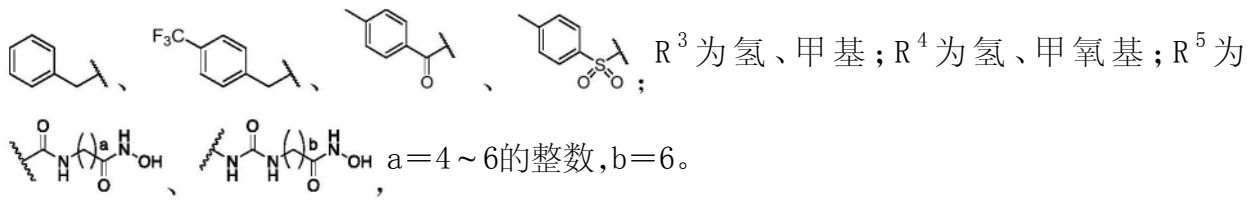
[0016]  $R^3$ 为氢、甲基;

[0017]  $R^4$ 为氢、甲氧基、氟、氯、溴;

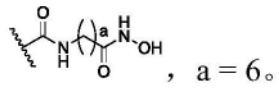
[0018]  $R^5$ 为



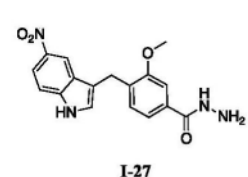
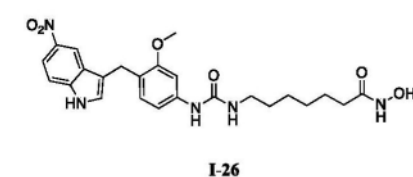
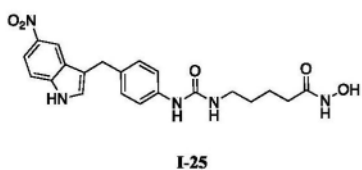
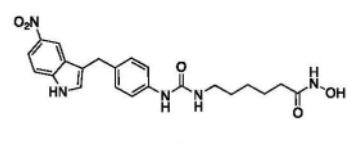
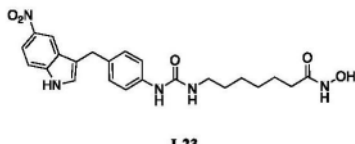
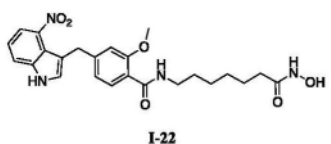
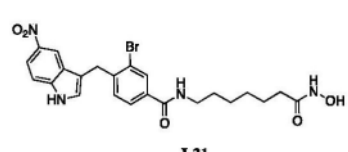
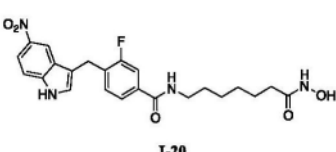
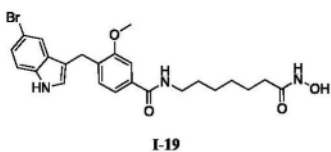
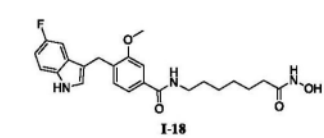
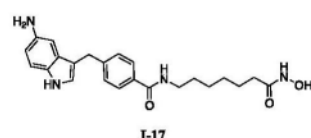
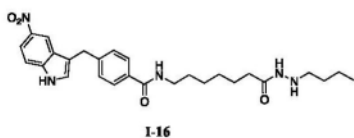
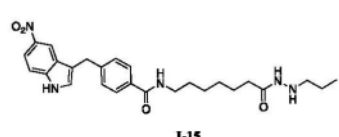
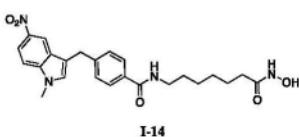
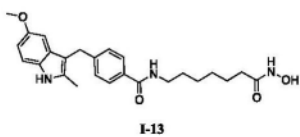
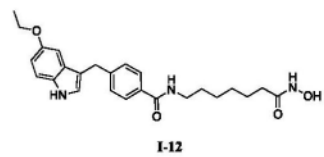
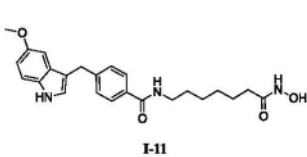
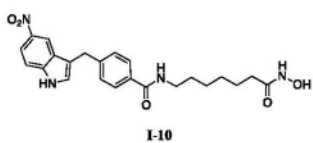
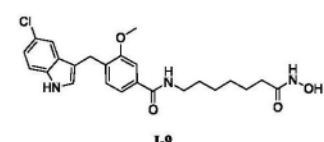
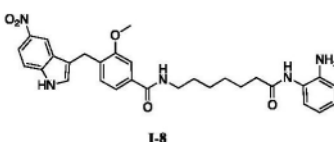
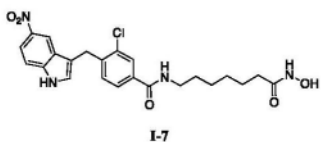
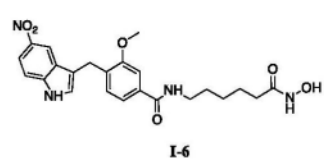
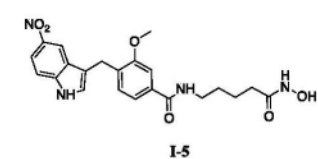
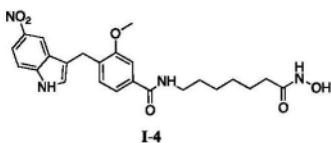
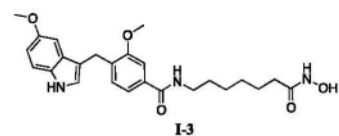
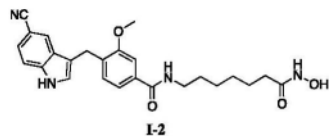
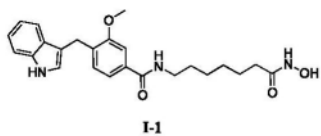
[0019] 更优选的, $R^1$ 为氢、氰基、甲氧基、乙氧基、甲基、硝基、 $-NH_2$ ; $R^2$ 为氢、甲基、



[0020] 最优的,  $R^1$  为氢、甲氧基、硝基;  $R^2$  为氢;  $R^3$  为氢;  $R^4$  为氢、甲氧基;  $R^5$  为

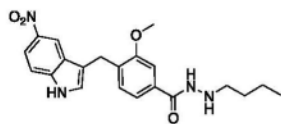


[0021] 具体来说,所述的苄基吡啶类化合物选自下列化合物:

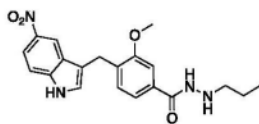


[0022]

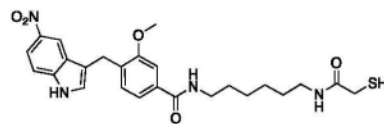




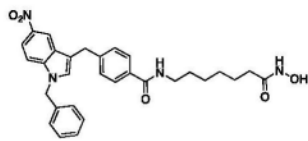
I-28



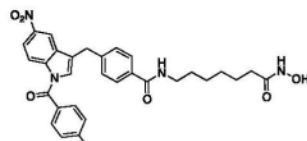
I-29



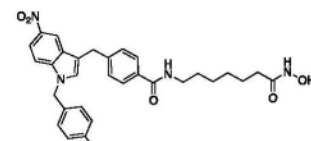
I-30



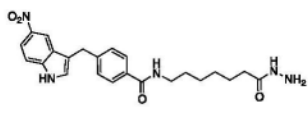
I-31



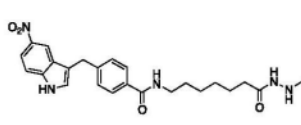
I-32



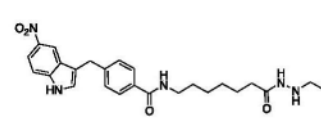
I-33



I-34

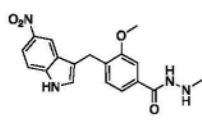


I-35

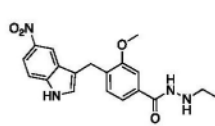


I-36

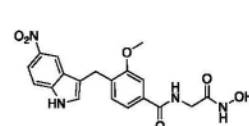
[0023]



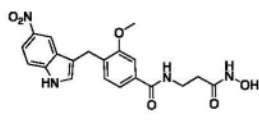
I-37



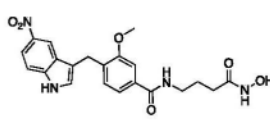
I-38



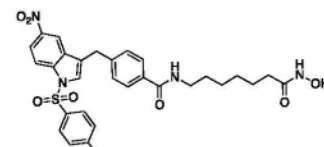
I-39



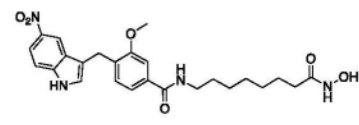
I-40



I-41



I-42



I-43

[0024] 上述苄基吡啶类化合物的化学名称依次为：

[0025] 4-((1H-吡啶-3-基)甲基)-N-(7-(羟基氨基)-7-氧庚基)-3-甲氧基苯甲酰胺；

[0026] 4-((5-硝基-1H-吡啶-3-基)甲基)-N-(7-(羟基氨基)-7-氧庚基)-3-甲氧基苯；

[0027] N-(7-(羟基氨基)-7-氧庚基)-3-甲氧基-4-((5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)甲基)苯甲酰胺；

[0028] N-(7-(羟基氨基)-7-氧庚基)-3-甲氧基-4-((5-硝基-1H-吡啶-3-基)甲基)苯甲酰胺；

[0029] N-(5-(羟基氨基)-5-氧戊基)-3-甲氧基-4-((5-硝基-1H-吡啶-3-基)甲基)苯甲酰胺；

[0030] N-(6-(羟基氨基)-6-氧代己基)-3-甲氧基-4-((5-硝基-1H-吡啶-3-基)甲基)苯甲酰胺；

[0031] 3-氯-N-(7-(羟基氨基)-7-氧庚基)-4-((5-硝基-1H-吡啶-3-基)甲基)苯甲酰胺；

[0032] N-(7-((2-氨基苯基)氨基)-7-氧庚基)-3-甲氧基-4-((5-硝基-1H-吡啶-3-基)甲基)苯甲酰胺；

[0033] 4-((5-氯-1H-吡啶-3-基)甲基)-N-(7-(羟基氨基)-7-氧庚基)-3-甲氧基苯甲酰胺；

- [0034] N-(7-(羟基氨基)-7-氧庚基)-4-((5-硝基-1H-吡啶-3-基)甲基)苯甲酰胺;
- [0035] N-(7-(羟基氨基)-7-氧庚基)-4-((5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)甲基)苯甲酰胺;
- [0036] 4-(5-乙氧基-1H-吡啶-3-基)甲基)-N-(7-(羟基氨基)-7-氧庚基)苯甲酰胺;
- [0037] N-(7-(羟基氨基)-7-氧代庚基)-4-((5-甲氧基-2-甲基-1H-吡啶-3-基)甲基)苯甲酰胺;
- [0038] N-(7-(羟基氨基)-7-氧庚基)-4-((1-甲基-5-硝基-1H-吡啶-3-基)甲基)苯甲酰胺;
- [0039] 4-((5-硝基-1H-吡啶-3-基)甲基)-N-(7-氧代-7-(2-丙基胍基)庚基)苯甲酰胺;
- [0040] N-(7-(2-丁基胍基)-7-氧庚基)-4-((5-硝基-1H-吡啶-3-基)甲基)苯甲酰胺;
- [0041] 4-((5-氨基-1H-吡啶-3-基)甲基)-N-(7-(羟基氨基)-7-氧庚基)苯甲酰胺;
- [0042] 4-((5-氟-1H-吡啶-3-基)甲基)-N-(7-(羟基氨基)-7-氧庚基)-3-甲氧基苯甲酰胺;
- [0043] 4-((5-溴-1H-吡啶-3-基)甲基)-N-(7-(羟基氨基)-7-氧庚基)-3-甲氧基苯甲酰胺;
- [0044] 3-氟-N-(7-(羟基氨基)-7-氧庚基)-4-((5-硝基-1H-吡啶-3-基)甲基)苯甲酰胺;
- [0045] 3-溴-N-(7-(羟基氨基)-7-氧庚基)-4-((5-硝基-1H-吡啶-3-基)甲基)苯甲酰胺;
- [0046] N-(7-(羟基氨基)-7-氧代庚基)-2-甲氧基-4-((4-硝基-1H-吡啶-3-基)甲基)苯甲酰胺;
- [0047] N-羟基-7-(3-(4-((5-硝基-1H-吡啶-3-基)甲基)苯基)脲基)庚酰胺;
- [0048] N-羟基-6-(3-(4-((5-硝基-1H-吡啶-3-基)甲基)苯基)脲基)己酰胺;
- [0049] N-羟基-5-(3-(4-((5-硝基-1H-吡啶-3-基)甲基)苯基)脲基)戊酰胺;
- [0050] N-羟基-7-(3-(3-甲氧基-4-((5-硝基-1H-吡啶-3-基)甲基)苯基)脲基)庚酰胺;
- [0051] 3-甲氧基-4-((5-硝基-1H-吡啶-3-基)甲基)苯甲酰肼;
- [0052] N'-丁基-3-甲氧基-4-((5-硝基-1H-吡啶-3-基)甲基)苯甲酰肼;
- [0053] 3-甲氧基-4-((5-硝基-1H-吡啶-3-基)甲基)-N'-丙基苯甲酰肼;
- [0054] N-(6-(2-巯基乙酰氨基)己基)-3-甲氧基-4-((5-硝基-1H-吡啶-3-基)甲基)苯甲酰胺;
- [0055] 4-((1-苄基-5-硝基-1H-吡啶-3-基)甲基)-N-(7-(羟基氨基)-7-氧庚基)苯甲酰胺;
- [0056] N-(7-(羟基氨基)-7-氧庚基)-4-((1-(4-甲基苯甲酰基)-5-硝基-1H-吡啶-3-基)甲基)苯甲酰胺;
- [0057] N-(7-(羟基氨基)-7-氧代庚基)-4-((5-硝基-1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-吡啶-3-基)甲基)苯甲酰胺;
- [0058] N-(7-胍基-7-氧庚基)-4-((5-硝基-1H-吡啶-3-基)甲基)苯甲酰胺;
- [0059] N-(7-(2-甲基胍基)-7-氧庚基)-4-((5-硝基-1H-吡啶-3-基)甲基)苯甲酰胺;
- [0060] N-(7-(2-乙基胍基)-7-氧庚基)-4-((5-硝基-1H-吡啶-3-基)甲基)苯甲酰胺;
- [0061] 3-甲氧基-N'-甲基-4-((5-硝基-1H-吡啶-3-基)甲基)苯甲酰肼;
- [0062] N'-乙基-3-甲氧基-4-((5-硝基-1H-吡啶-3-基)甲基)苯甲酰肼;
- [0063] N-(2-(羟基氨基)-2-氧乙基)-3-甲氧基-4-((5-硝基-1H-吡啶-3-基)甲基)苯甲

酰胺；

[0064] N-(3-(羟基氨基)-3-氧代丙基)-3-甲氧基-4-((5-硝基-1H-吡啶-3-基)甲基)苯甲酰胺；

[0065] N-(4-(羟基氨基)-4-氧代丁基)-3-甲氧基-4-((5-硝基-1H-吡啶-3-基)甲基)苯甲酰胺；

[0066] N-(7-(羟基氨基)-7-氧庚基)-4-((5-硝基-1-甲苯磺酰基-1H-吡啶-3-基)甲基)苯甲酰胺；

[0067] N-(8-(羟基氨基)-8-氧代辛基)-3-甲氧基-4-((5-硝基-1H-吡啶-3-基)甲基)苯甲酰胺。

[0068] 所述的苄基吡啶类化合物的药学上可接受的盐为所述的苄基吡啶类化合物与酸形成的盐,所述的酸选自:盐酸、氢溴酸、氢氟酸、硫酸、硝酸、甲酸、乙酸、丙酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、马来酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、苦味酸、甲磺酸、乙磺酸、羟乙磺酸、对甲苯磺酸、苯磺酸、萘磺酸、三氟乙酸或天冬氨酸。

[0069] 本发明的另一个目的是提供一种药物组合物,该药物组合物包括本发明所述的苄基吡啶类化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或其前药以及药学上可接受的载体。

[0070] 本发明所述的苄基吡啶类化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或其前药也可以与其他活性成分组合使用,只要它们不产生其他不利的作用,例如过敏反应。

[0071] 所述的药物组合物的剂型为片剂、胶囊剂、颗粒剂、散剂、微囊剂、滴丸剂、气雾剂、混悬剂或口服液。

[0072] 本发明所述的苄基吡啶类化合物临床所用剂量为0.01mg~1000mg/天,也可以根据病情的轻重或剂型的不同偏离此范围。

[0073] 本发明所述的苄基吡啶类化合物具有较强的体外HDAC酶抑制活性,在多种肿瘤细胞中表现出显著的抗肿瘤活性:人肝癌细胞Hep3B、人结肠癌细胞HCT116、sw620、人胰腺癌细胞PANC-1、乳腺癌MCF-7、肺癌A549、脑胶质瘤细胞U87-MG。

[0074] 因此,本发明的另一个目的是提供所述的苄基吡啶类化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或其前药在制备HDAC酶抑制剂中的用途。

[0075] 本发明的另一个目的是提供所述的苄基吡啶类化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或其前药在制备治疗HDAC酶异常表达所致疾病的药物中的用途。

[0076] 本发明的另一个目的是提供了所述的苄基吡啶类化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或其前药在制备治疗和/或预防肿瘤的药物中的用途。

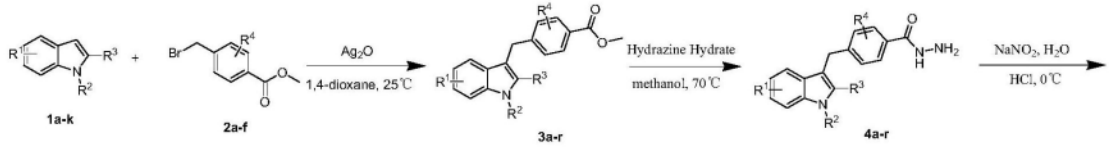
[0077] 所述的肿瘤为实体肿瘤或者血液肿瘤。

[0078] 所述的肿瘤为肝癌、结直肠癌、胰腺癌、脑胶质瘤、肺癌、胃癌、乳腺癌、前列腺癌、黑色素瘤、肾癌、甲状腺癌、卵巢癌、乳腺癌、膀胱癌、胆囊癌、食管癌;所述的血液肿瘤为白血病、骨髓瘤、淋巴瘤。

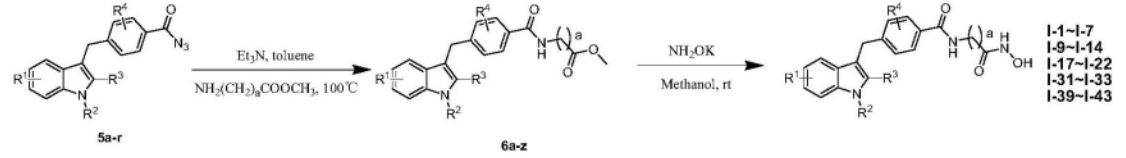
## 具体实施方式

[0079] 为了进一步阐明本发明,下面给出一系列实施例。这些实施例可使本专业技术人员全面地理解本发明,但不被认为是对本发明的范围的限制。

[0080] 路线1:

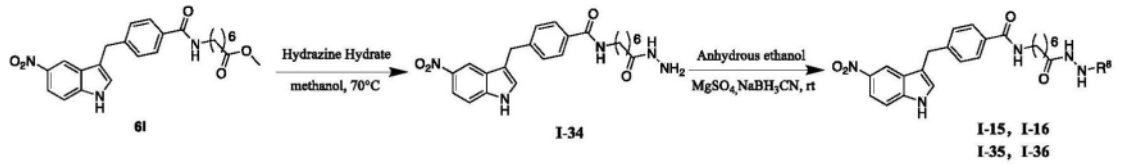


[0081]



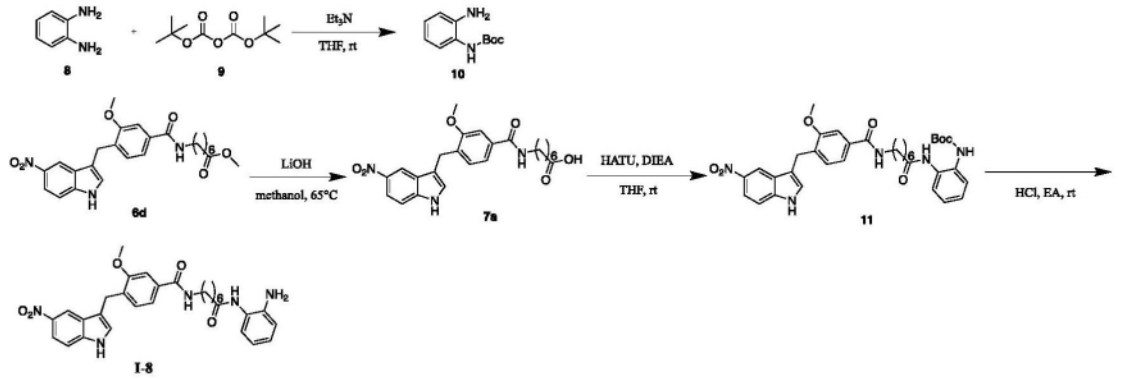
[0082] 路线2:

[0083]



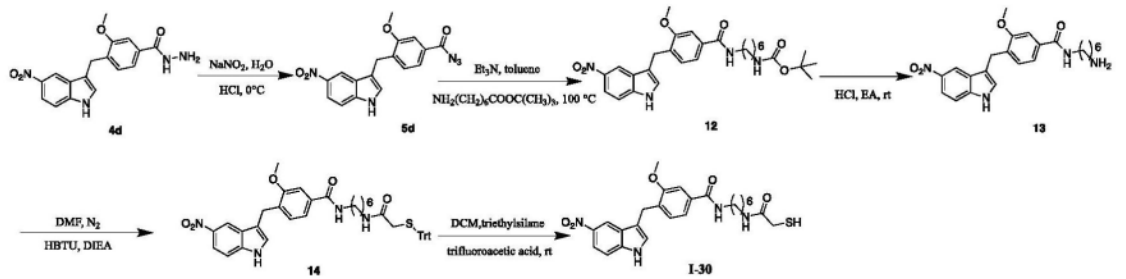
[0084] 路线3:

[0085]



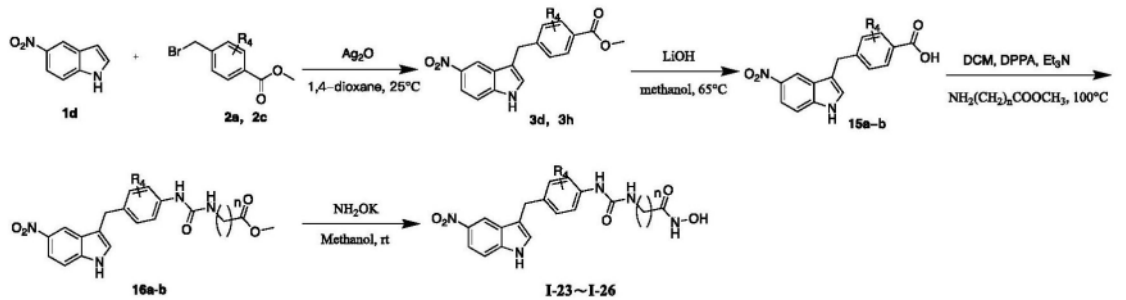
[0086] 路线4:

[0087]

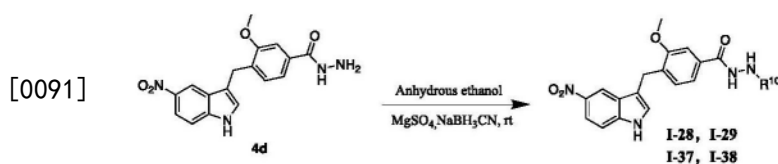


[0088] 路线5:

[0089]

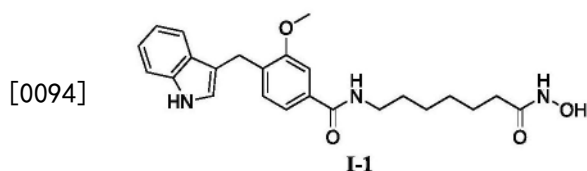


[0090] 路线6:



[0092] 实施例1

[0093] 4-((1H-吲哚-3-基)甲基)-N-(7-(羟基氨基)-7-氧庚基)-3-甲氧基苯甲酰胺(I-1)的制备



[0095] 步骤(1)、在100 mL圆底烧瓶中,加入1H-吲哚(452 mg, 3.8 mmol)和Ag<sub>2</sub>O(1.76 g, 7.6mmol)溶解在1,4-二氧六环(20 mL)中,搅拌2h后加入4-(溴甲基)-3-甲氧基苯甲酸甲酯(1 g, 3.8 mmol)。反应混合物在室温(25℃)下搅拌过夜,TLC测定原料消失。用硅藻土抽滤,收集滤液,减压蒸馏浓缩得到灰色粗品,经硅胶色谱柱纯化(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯体积比=15/1~5/1)得到淡黄色固体4-((1H-吲哚-3-基)甲基)-3-甲氧基苯甲酸甲酯(516 mg, 产率46%)。

[0096] 步骤(2)、在100mL圆底烧瓶中,加入4-((1H-吲哚-3-基)甲基)-3-甲氧基苯甲酸甲酯(916mg, 3.1mmol),用少量甲醇(5mL)溶解,后加入7mL 80%水合肼水溶液,反应混合物加热至70℃反应。TLC测定原料消失,过滤,收集滤饼得到淡黄色固体4-(1H-吲哚-3-基)甲基)-3-甲氧基苯甲酰肼(900mg, 产率98%)。

[0097] 步骤(3)、在100mL圆底烧瓶中,将4-(1H-吲哚-3-基)甲基)-3-甲氧基苯甲酰肼(900mg, 3.05mmol)加入适量水(24mL)中,每8mL水中加入1mL 10M浓盐酸,加至化合物大量溶解,冷却至0℃后,加入NaNO<sub>2</sub>(1.1g, 15.2mmol)搅拌至完成(TLC监测)。反应混合物用饱和碳酸氢钠水溶液调pH至中性,过滤得到灰色固体4-((1H-吲哚-3-基)甲基)-3-甲氧基苯甲酰基叠氮化物(900mg, 产率96%)。

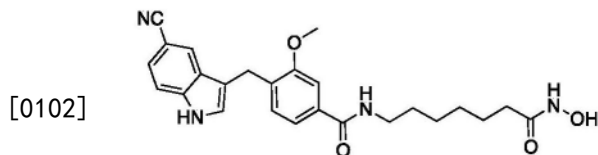
[0098] 步骤(4)、在50mL圆底烧瓶中,将7-氨基庚酸甲酯盐酸盐(1.2g, 5.8mmol)用甲苯(10mL)溶解,加入2mL三乙胺,搅拌5min,随后加入4-((1H-吲哚-3-基)甲基)-3-甲氧基苯甲酰基叠氮化物(900mg, 2.9mmol),在100℃下搅拌反应至完成(TLC监测)。反应混合物真空浓缩,然后加入适量水,用乙酸乙酯萃取。有机层用饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,减压浓缩,经硅胶色谱柱层析(二氯甲烷/甲醇体积比=200:1至150:1)纯化,得到黄色油状液体7-(4-((1H-吲哚-3-基)甲基)-3-甲氧基苯甲酰胺基)庚酸甲酯(474mg, 产率39%)。

[0099] 步骤(5)、在50mL圆底烧瓶中,将7-(4-((1H-吲哚-3-基)甲基)-3-甲氧基苯甲酰胺基)庚酸甲酯(180mg, 0.43mmol)用EtOH(10mL)溶解,加入5M NH<sub>2</sub>OK的甲醇溶液至pH为10,在室温下搅拌反应至完成(TLC监测)。反应混合物真空浓缩,然后加入适量水,用饱和NH<sub>4</sub>Cl调至中性,过滤得黄色粗品。经硅胶色谱柱层析(二氯甲烷/甲醇体积比=20:1至10:1)纯化,得到化合物I-1(淡黄色固体, 50mg, 产率29%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ10.80(d, J=2.4Hz, 1H), 10.30(s, 1H), 8.63(s, 1H), 8.32(t, J=5.6Hz, 1H), 7.37(dd, J=5.0, 3.3Hz, 2H), 7.29(d, J=8.0Hz, 1H), 7.25(dd, J=7.9, 1.6Hz, 1H), 7.10-7.03(m, 2H), 7.00(t, J=

7.5Hz, 1H), 6.88 (t, J=7.5Hz, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.17 (q, J=6.6Hz, 2H), 1.88 (t, J=7.4Hz, 2H), 1.43 (tp, J=7.3, 3.7Hz, 4H), 1.25-1.18 (m, 4H). HRMS (ESI) for  $C_{24}H_{29}N_3O_4$  [M+H]<sup>+</sup> calcd 424.22363, found 424.22354.

[0100] 实施例2

[0101] 4-((5-氰基-1H-吡啶-3-基)甲基)-N-(7-(羟基氨基)-7-氧庚基)-3-甲氧基苯甲酰胺(I-2)的制备

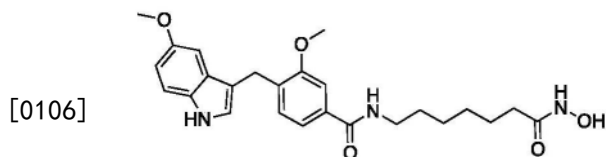


I-2

[0103] 参照化合物I-1的制备方法,以1H-吡啶-5-腈和4-(溴甲基)-3-甲氧基苯甲酸甲酯为起始原料,将实施例1中1H-吡啶等物质的量的替换为1H-吡啶-5-腈,制得化合物I-2(白色固体)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.40 (s, 1H), 10.29 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.32 (t, J=5.6Hz, 1H), 7.96 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.46 (dd, J=8.5, 0.7Hz, 1H), 7.38-7.34 (m, 2H), 7.30-7.25 (m, 2H), 7.15 (d, J=7.8Hz, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.18 (q, J=6.6Hz, 2H), 1.89 (t, J=7.4Hz, 2H), 1.44 (t, J=7.4Hz, 4H), 1.27-1.19 (m, 4H). HRMS (ESI) for  $C_{25}H_{28}N_4O_4$  [M+H]<sup>+</sup> calcd 449.21888, found 449.21865.

[0104] 实施例3

[0105] N-(7-(羟基氨基)-7-氧代庚基)-3-甲氧基-4-((5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)甲基)苯甲酰胺(I-3)的制备

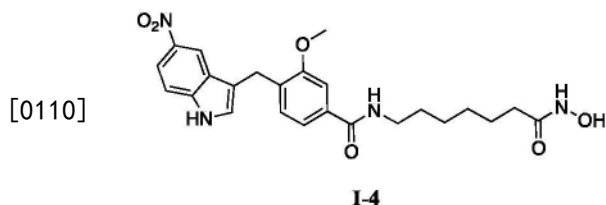


I-3

[0107] 参照化合物I-1的制备方法,以5-甲氧基-1H-吡啶和4-(溴甲基)-3-甲氧基苯甲酸甲酯为起始原料,将实施例1中1H-吡啶等物质的量的替换为5-甲氧基-1H-吡啶,制得化合物I-3(淡黄色固体)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.63 (s, 1H), 8.32 (t, J=5.8Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.27 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.16 (t, J=7.3Hz, 1H), 7.09 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.02 (d, J=10.9Hz, 1H), 6.88 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.65 (dd, J=8.7, 2.5Hz, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.21-3.12 (m, 2H), 1.88 (t, J=7.2Hz, 2H), 1.49-1.37 (m, 4H), 1.22 (s, 4H). HRMS (ESI) for  $C_{25}H_{31}N_3O_5$  [M+Na]<sup>+</sup> calcd 476.21614, found 476.21456.

[0108] 实施例4

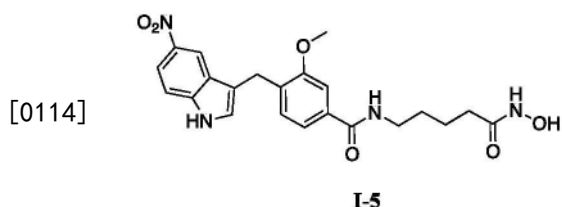
[0109] N-(7-(羟基氨基)-7-氧庚基)-3-甲氧基-4-((5-硝基-1H-吡啶-3-基)甲基)苯甲酰胺(I-4)的制备



[0111] 参照化合物I-1的制备方法,以5-硝基-1H-吡啶和4-(溴甲基)-3-甲氧基苯甲酸甲酯为起始原料,将实施例1中1H-吡啶等物质的量的替换为5-硝基-1H-吡啶,制得化合物I-4(淡黄色固体)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ11.58(s,1H),10.28(s,1H),8.61(s,1H),8.44(d,J=2.3Hz,1H),8.32(d,J=6.5Hz,1H),7.92(dd,J=9.1,2.3Hz,1H),7.46(d,J=9.1Hz,1H),7.37(d,J=12.0Hz,2H),7.29(dd,J=7.6,1.7Hz,1H),7.16(dd,J=8.6,3.4Hz,1H),4.04(s,2H),3.88(d,J=2.2Hz,3H),3.17(q,J=7.2,6.7Hz,2H),1.88(t,J=7.3Hz,2H),1.44(s,4H),1.22(d,J=7.0Hz,4H).HRMS(ESI)for C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>[M+Na]<sup>+</sup>calcd 491.19065,found 491.18924。

[0112] 实施例5

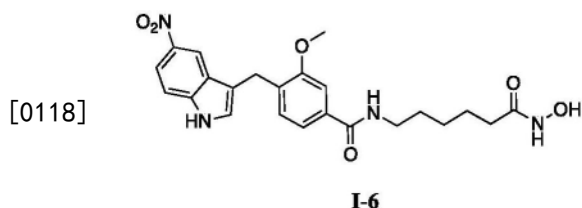
[0113] N-(5-(羟基氨基)-5-氧戊基)-3-甲氧基-4-((5-硝基-1H-吡啶-3-基)甲基)苯甲酰胺(I-5)的制备



[0115] 参照化合物I-1的制备方法,以5-硝基-1H-吡啶和4-(溴甲基)-3-甲氧基苯甲酸甲酯为起始原料,将实施例1中1H-吡啶等物质的量的替换为5-硝基-1H-吡啶、7-氨基庚酸甲酯盐酸盐等物质的量替换为5-氨基戊酸乙酯盐酸盐,制得化合物I-5(淡黄色固体)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ11.58(d,J=2.7Hz,1H),10.31(s,1H),8.63(s,1H),8.45(d,J=2.3Hz,1H),8.36(t,J=5.7Hz,1H),7.92(dd,J=8.8,2.3Hz,1H),7.46(d,J=8.9Hz,1H),7.38(dd,J=14.2,1.9Hz,2H),7.30(dd,J=7.8,1.6Hz,1H),7.16(d,J=7.8Hz,1H),4.05(s,2H),3.85(s,3H),3.18(q,J=6.3Hz,2H),1.92(t,J=6.8Hz,2H),1.53-1.38(m,4H).HRMS(ESI)for C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>[M+H]<sup>+</sup>calcd 441.17741,found 441.17726。

[0116] 实施例6

[0117] N-(6-(羟基氨基)-6-氧代己基)-3-甲氧基-4-((5-硝基-1H-吡啶-3-基)甲基)苯甲酰胺(I-6)的制备

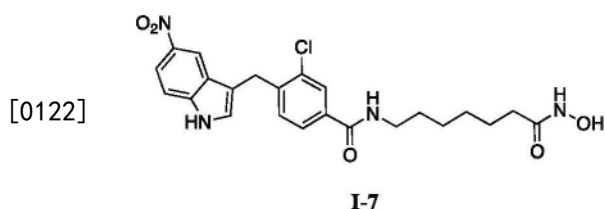


[0119] 参照化合物I-1的制备方法,以5-硝基-1H-吡啶和4-(溴甲基)-3-甲氧基苯甲酸甲酯为起始原料,将实施例1中1H-吡啶等物质的量的替换为5-硝基-1H-吡啶、将7-氨基庚酸甲酯盐酸盐等物质的量替换为6-氨基己酸甲酯盐酸盐,制得化合物I-6(淡黄色固体)。<sup>1</sup>H

NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.60 (s, 1H), 10.29 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.45 (d,  $J=2.3$ Hz, 1H), 8.34 (t,  $J=5.7$ Hz, 1H), 7.92 (dd,  $J=9.0, 2.3$ Hz, 1H), 7.46 (d,  $J=9.1$ Hz, 1H), 7.38 (dd,  $J=14.6, 2.0$ Hz, 2H), 7.29 (dd,  $J=7.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.16 (d,  $J=7.8$ Hz, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.17 (q,  $J=6.7$ Hz, 2H), 1.89 (t,  $J=7.4$ Hz, 2H), 1.50-1.41 (m, 4H), 1.19 (m, 2H). HRMS (ESI) for  $C_{23}H_{26}N_4O_6$   $[M+H]^+$  calcd 455.19306, found 455.19345.

[0120] 实施例7

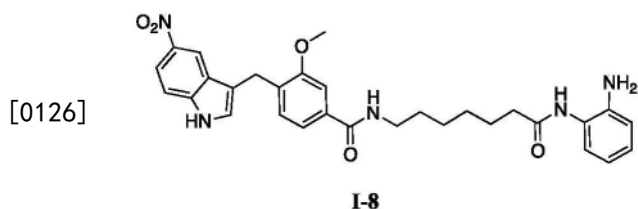
[0121] 3-氯-N-(7-(羟基氨基)-7-氧庚基)-4-((5-硝基-1H-吡啶-3-基)甲基)苯甲酰胺 (I-7) 的制备



[0123] 参照化合物I-1的制备方法,以5-硝基-1H-吡啶和4-(溴甲基)-3-氯苯甲酸甲酯为起始原料,将实施例1中1H-吡啶等物质的量的替换为5-硝基-1H-吡啶、4-(溴甲基)-3-甲氧基苯甲酸甲酯等物质的量的替换为4-(溴甲基)-3-氯苯甲酸甲酯,制得化合物I-7(淡黄色固体)。 $^1$ HNMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.67 (s, 1H), 10.28 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.46 (dd,  $J=6.9, 3.9$ Hz, 2H), 7.95 (dd,  $J=9.0, 2.3$ Hz, 1H), 7.88 (d,  $J=1.8$ Hz, 1H), 7.68 (dd,  $J=8.0, 1.8$ Hz, 1H), 7.50 (d,  $J=9.0$ Hz, 1H), 7.42-7.33 (m, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.18 (q,  $J=6.7$ Hz, 2H), 1.89 (t,  $J=7.4$ Hz, 2H), 1.45 (d,  $J=7.8$ Hz, 4H), 1.26-1.21 (m, 4H). HRMS (ESI) for  $C_{23}H_{25}ClN_4O_5$   $[M+H]^+$  calcd 473.15917, found 473.15933.

[0124] 实施例8

[0125] N-(7-((2-(氨基苯基)氨基)-7-氧庚基)-3-甲氧基-4-((5-硝基-1H-吡啶-3-基)甲基)苯甲酰胺 (I-8) 的制备



[0127] 参照化合物I-1的制备方法的步骤(1)-步骤(4),以5-硝基-1H-吡啶和4-(溴甲基)-3-甲氧基苯甲酸甲酯为起始原料,将实施例1中1H-吡啶等物质的量的替换为5-硝基-1H-吡啶,制得7-(3-甲氧基-4-((5-硝基-1H-吡啶-3-基)甲基)苯甲酰胺基)庚酸甲酯(黄色固体)。

[0128] 在50mL圆底烧瓶中,将7-(3-甲氧基-4-((5-硝基-1H-吡啶-3-基)甲基)苯甲酰胺基)庚酸甲酯(300mg, 0.64mmol)溶于10mL甲醇,加入2mL 1M LiOH水溶液,在65°C下搅拌反应,TLC监测反应至完全。反应混合物真空浓缩,然后加入适量水,用1M HCl调节pH至7,析出沉淀,抽滤得到黄色固体7-(3-甲氧基-4-((5-硝基-1H-吡啶-3-基)甲基)苯甲酰胺基)庚酸(282mg, 产率94%)。

[0129] 在100mL圆底烧瓶中,将邻苯二胺(486mg, 4.5mmol)和二碳酸二叔丁酯(1g, 4.5mmol)溶解在THF (15mL)中,加入1mL三乙胺。反应混合物在室温下搅拌过夜,TLC测定原



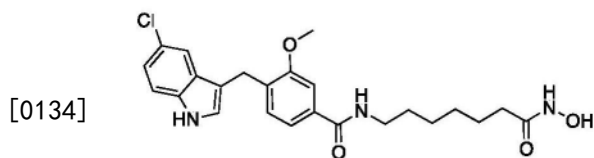
料消失。反应混合物真空浓缩,然后加入适量水,乙酸乙酯萃取,合并有机层,有机层用饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥。减压蒸干溶剂,经硅胶色谱柱层析(二氯甲烷/甲醇体积比=200:1至150:1)纯化,得到(2-氨基苯基)氨基甲酸叔丁酯(白色固体,309mg,产率33%)。

[0130] 在50mL圆底烧瓶中,将7-(3-甲氧基-4-((5-硝基-1H-吡啶-3-基)甲基)苯甲酰胺基)庚酸(282mg,0.6mmol)和(2-氨基苯基)氨基甲酸叔丁酯(188mg,0.9mmol)溶解在THF(10mL)中,加入HATU(342mg,0.9mmol)、DIEA(77mg,0.6mmol)。反应混合物在室温下搅拌过夜,TLC测定原料消失。反应混合物真空浓缩,然后加入适量水,乙酸乙酯萃取,合并有机层,有机层用饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥。减压蒸干溶剂,经硅胶色谱柱层析(二氯甲烷/甲醇体积比=100:1至50:1)纯化,得到(2-(7-(3-甲氧基-4-((5-硝基-1H-吡啶-3-基)甲基)苯甲酰胺基)庚酰胺基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(黄色固体,202mg,产率52%)。

[0131] 在50mL圆底烧瓶中,将化合物(2-(7-(3-甲氧基-4-((5-硝基-1H-吡啶-3-基)甲基)苯甲酰胺基)庚酰胺基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(202mg,0.3mmol)溶于2M HCl/EA(15mL)中。反应混合物在室温下搅拌过夜,TLC测定原料消失。反应混合物抽滤,得化合物I-8(黄色固体,100mg,产率61%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ11.58(s,1H),9.07(s,1H),8.45(d,J=2.3Hz,1H),8.33(t,J=5.5Hz,1H),7.92(dd,J=9.2,2.4Hz,1H),7.46(d,J=9.0Hz,1H),7.41-7.34(m,2H),7.29(d,J=7.7Hz,1H),7.15(d,J=7.8Hz,1H),7.10(d,J=7.9Hz,1H),6.85(t,J=7.6Hz,1H),6.68(d,J=7.8Hz,1H),6.50(t,J=7.4Hz,1H),4.04(s,2H),3.88(s,3H),3.19(d,J=6.7Hz,2H),2.26(t,J=7.5Hz,2H),1.55(t,J=7.1Hz,2H),1.48(t,J=7.1Hz,2H),1.29(q,J=4.9,3.7Hz,4H)。HRMS(ESI) for C<sub>30</sub>H<sub>33</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>[M+Na]<sup>+</sup> calcd 566.23794,found 566.23607。

[0132] 实施例9

[0133] 4-((5-氯-1H-吡啶-3-基)甲基)-N-(7-(羟基氨基)-7-氧庚基)-3-甲氧基苯甲酰胺(I-9)的制备

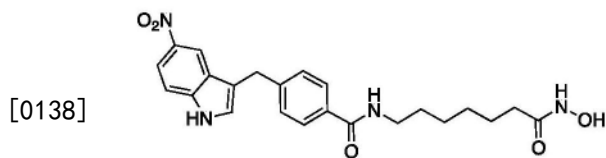


I-9

[0135] 参照化合物I-1的制备方法,以5-氯-1H-吡啶和4-(溴甲基)-3-甲氧基苯甲酸甲酯为起始原料,将实施例1中1H-吡啶等物质的量的替换为5-硝基-1H-吡啶,制得化合物I-9(淡黄色固体)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ11.00(d,J=2.7Hz,1H),10.28(s,1H),8.61(s,1H),8.31(t,J=5.7Hz,1H),7.41(d,J=2.2Hz,1H),7.37(d,J=1.7Hz,1H),7.31(d,J=8.7Hz,1H),7.27(dd,J=7.8,1.7Hz,1H),7.14(d,J=2.3Hz,1H),7.10(d,J=7.9Hz,1H),7.00(dd,J=8.6,2.0Hz,1H),3.94(s,2H),3.85(s,3H),3.18(q,J=6.5Hz,2H),1.89(t,J=7.3Hz,2H),1.44(qq,J=7.3,3.8,3.4Hz,4H),1.26-1.20(m,4H)。HRMS(ESI) for C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>[M+H]<sup>+</sup> calcd458.18466,found 458.18432。

[0136] 实施例10

[0137] N-(7-(羟基氨基)-7-氧庚基)-4-((5-硝基-1H-吡啶-3-基)甲基)苯甲酰胺(I-10)的制备

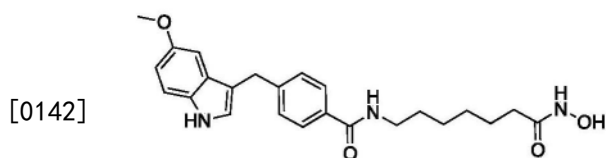


I-10

[0139] 参照化合物I-1的制备方法,以5-硝基-1H-吲哚和4-(溴甲基)苯甲酸甲酯为起始原料,将实施例1中1H-吲哚等物质的量的替换为5-硝基-1H-吲哚、4-(溴甲基)-3-甲氧基苯甲酸甲酯等物质的量的替换为4-(溴甲基)苯甲酸甲酯,制得化合物I-10(黄色固体)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.36 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.30 (t, J=5.7Hz, 1H), 7.93 (dd, J=8.9, 2.3Hz, 1H), 7.73-7.65 (m, 2H), 7.51-7.41 (m, 2H), 7.36-7.29 (m, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.16 (q, J=6.6Hz, 2H), 1.88 (t, J=7.4Hz, 2H), 1.47-1.39 (m, 4H), 1.26-1.20 (m, 4H). HRMS (ESI) for C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> [M+Na]<sup>+</sup> calcd 461.18009, found 461.17835。

[0140] 实施例11

[0141] N-(7-(羟基氨基)-7-氧庚基)-4-((5-甲氧基-1H-吲哚-3-基)甲基)苯甲酰胺(I-11)的制备

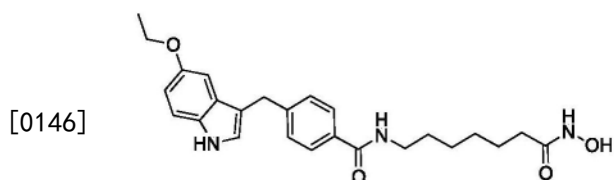


I-11

[0143] 参照化合物I-1的制备方法,以5-甲氧基-1H-吲哚和4-(溴甲基)苯甲酸甲酯为起始原料,将实施例1中1H-吲哚等物质的量的替换为5-甲氧基-1H-吲哚、4-(溴甲基)-3-甲氧基苯甲酸甲酯等物质的量的替换为4-(溴甲基)苯甲酸甲酯,制得化合物I-11(淡黄色固体)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.66 (d, J=2.7Hz, 1H), 10.28 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.28 (t, J=5.7Hz, 1H), 7.69 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.31 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.18 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.07 (d, J=2.5Hz, 1H), 6.85 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.66 (dd, J=8.7, 2.4Hz, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.21-3.13 (m, 2H), 1.89 (t, J=7.3 Hz, 2H), 1.44 (p, J=7.0 Hz, 4H), 1.22 (dt, J=8.7, 5.3 Hz, 4H). HRMS (ESI) for C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> calcd 424.22363, found 424.22208。

[0144] 实施例12

[0145] 4-(5-乙氧基-1H-吲哚-3-基)甲基)-N-(7-(羟基氨基)-7-氧庚基)苯甲酰胺(I-12)的制备



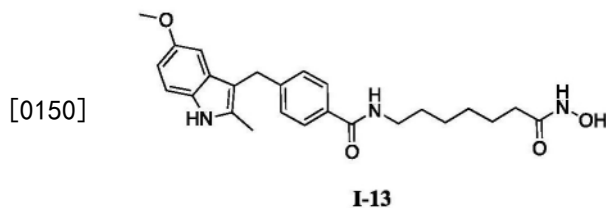
I-12

[0147] 参照化合物I-1的制备方法,以5-乙氧基-1H-吲哚和4-(溴甲基)苯甲酸甲酯为起始原料,将实施例1中1H-吲哚等物质的量的替换为5-乙氧基-1H-吲哚、4-(溴甲基)-3-甲氧基苯甲酸甲酯等物质的量的替换为4-(溴甲基)苯甲酸甲酯,制得化合物I-12(淡黄色固

体)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.64 (d, J=2.7 Hz, 1H), 10.28 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.27 (t, J=5.7 Hz, 1H), 7.68 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.30 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.17 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.07 (d, J=2.5 Hz, 1H), 6.83 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.65 (dd, J=8.7, 2.4 Hz, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.90 (q, J=6.9 Hz, 2H), 3.17 (q, J=6.8 Hz, 2H), 1.89 (t, J=7.4 Hz, 2H), 1.44 (p, J=7.2 Hz, 4H), 1.27-1.19 (m, 7H). HRMS (ESI) for C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> calcd 438.23928, found 438.23834.

[0148] 实施例13

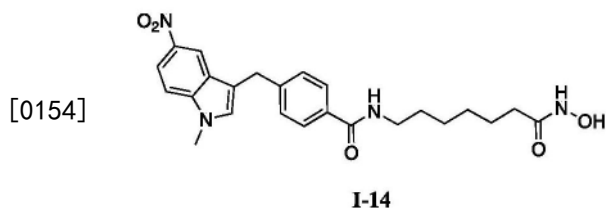
[0149] N-(7-(羟基氨基)-7-氧代庚基)-4-((5-甲氧基-2-甲基-1H-吡啶-3-基)甲基)苯甲酰胺 (I-13) 的制备



[0151] 参照化合物I-1的制备方法,以5-甲氧基-2-甲基-1H-吡啶和4-(溴甲基)苯甲酸甲酯为起始原料,将实施例1中1H-吡啶等物质的量的替换为5-甲氧基-2-甲基-1H-吡啶、4-(溴甲基)-3-甲氧基苯甲酸甲酯等物质的量的替换为4-(溴甲基)苯甲酸甲酯,制得化合物I-13(淡黄色固体)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.59 (s, 1H), 8.26 (t, J=5.6 Hz, 1H), 7.65 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.23 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.07 (d, J=8.7 Hz, 1H), 6.76 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.56 (dd, J=8.6, 2.4 Hz, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.14 (t, J=6.7 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.87 (t, J=7.4 Hz, 2H), 1.42 (s, 4H), 1.22-1.18 (m, 4H). HRMS (ESI) for C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> [M+Na]<sup>+</sup> calcd 460.22123, found 460.22040.

[0152] 实施例14

[0153] N-(7-(羟基氨基)-7-氧代庚基)-4-((1-甲基-5-硝基-1H-吡啶-3-基)甲基)苯甲酰胺 (I-14) 的制备



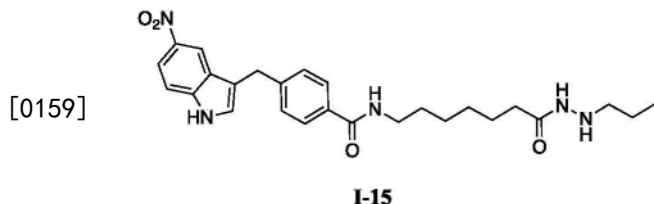
[0155] 在100mL圆底烧瓶中,加入5-硝基-1H-吡啶 (1.5g, 9.3mmol), 用THF (20mL) 溶解后, 放入冰浴锅中, 加入碘甲烷 (2.7g, 18.5mmol)、NaH (223mg, 9.3mmol), 至不再产生气泡, 移入室温反应。TLC测定原料消失, 反应混合物真空浓缩, 然后加入适量水, 用乙酸乙酯萃取。有机层用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 经硅胶色谱柱层析(石油醚/乙酸乙酯体积比=20:1至10:1) 纯化, 得到1-甲基-5-硝基-1H-吡啶 (黄色固体, 504mg, 产率31%)。

[0156] 参照化合物I-1的制备方法,以1-甲基-5-硝基-1H-吡啶和4-(溴甲基)苯甲酸甲酯为起始原料,将实施例1中1H-吡啶等物质的量的替换为1-甲基-5-硝基-1H-吡啶、4-(溴甲基)-3-甲氧基苯甲酸甲酯等物质的量的替换为4-(溴甲基)苯甲酸甲酯,制得化合物I-14 (黄色固体)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.28 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.39 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.31 (t, J=5.6Hz, 1H), 7.98 (dd, J=9.1, 2.3Hz, 1H), 7.73-7.69 (m, 2H), 7.56 (d, J=9.1Hz,

1H), 7.38(s, 1H), 7.34(d, J=8.2Hz, 2H), 4.13(s, 2H), 3.79(s, 3H), 3.17(q, J=6.7Hz, 2H), 1.89(t, J=7.3Hz, 2H), 1.43(q, J=6.6Hz, 4H), 1.24-1.20(m, 4H). HRMS (ESI) for  $C_{24}H_{28}N_4O_5$   $[M+Na]^+$  calcd 475.19574, found 475.19382.

[0157] 实施例15

[0158] 4-((5-硝基-1H-吡啶-3-基)甲基)-N-(7-氧代-7-(2-丙基胍基)庚基)苯甲酰胺 (I-15) 的制备



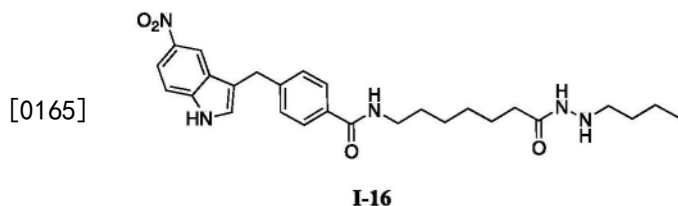
[0160] 参照化合物I-1的制备方法的步骤(1)-步骤(4),以5-硝基-1H-吡啶和4-(溴甲基)苯甲酸甲酯为起始原料,将实施例1中1H-吡啶等物质的量的替换为5-硝基-1H-吡啶、4-(溴甲基)-3-甲氧基苯甲酸甲酯等物质的量的替换为4-(溴甲基)苯甲酸甲酯,制得7-(4-((5-硝基-1H-吡啶-3-基)甲基)苯甲酰胺基)庚酸甲酯(淡黄色固体)。

[0161] 在100mL圆底烧瓶中,加入7-(4-((5-硝基-1H-吡啶-3-基)甲基)苯甲酰胺基)庚酸甲酯(916mg, 2.1mmol),用少量甲醇(5mL)溶解,后加入7mL 80%水合胍水溶液,加热至70°C反应。TLC测定原料消失,过滤,收集滤饼,得到N-(7-胍基-7-氧庚基)-4-((5-硝基-1H-吡啶-3-基)甲基)苯甲酰胺(淡黄色固体, 800mg, 产率91%)。

[0162] 在50mL圆底烧瓶中,将N-(7-胍基-7-氧庚基)-4-((5-硝基-1H-吡啶-3-基)甲基)苯甲酰胺(290mg, 0.64mmol)用EtOH(15mL)溶解,加入丙醛(74mg, 1.28mmol)、 $MgSO_4$ (2.1g, 17.3mmol),在室温下搅拌反应,TLC监测至反应完成。过滤除去 $MgSO_4$ ,反应混合物真空浓缩,将残余物溶解在10mL MeOH中,加入 $NaBH_3CN$ (80mg, 1.28mmol)和2滴12M浓HCl和甲醇体积比1:1的混合物,室温搅拌12h,TLC监测反应完成。用饱和 $Na_2CO_3$ 水溶液调节pH至中性,混合物真空浓缩,然后加入适量水,用乙酸乙酯萃取。有机层用饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,减压浓缩,经硅胶色谱柱层析(二氯甲烷/甲醇体积比=50:1至40:1)纯化,得到化合物I-15(淡黄色固体, 138mg, 产率45%)。 $^1H$  NMR (400MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  11.63(s, 1H), 9.16(d, J=6.6Hz, 1H), 8.36(d, J=2.3Hz, 1H), 8.30(t, J=5.7Hz, 1H), 7.93(dd, J=9.0, 2.3Hz, 1H), 7.74-7.67(m, 2H), 7.51-7.41(m, 2H), 7.36-7.29(m, 2H), 4.71(q, J=5.8Hz, 1H), 4.14(s, 2H), 3.21-3.14(m, 2H), 2.55(td, J=7.2, 5.3Hz, 2H), 1.95(t, J=7.4Hz, 2H), 1.42(q, J=7.3Hz, 4H), 1.35-1.29(m, 2H), 1.21(d, J=5.7Hz, 4H), 0.80(t, J=7.4Hz, 3H). HRMS (ESI) for  $C_{26}H_{33}N_5O_4$   $[M+Na]^+$  calcd 502.24302, found 502.24151.

[0163] 实施例16

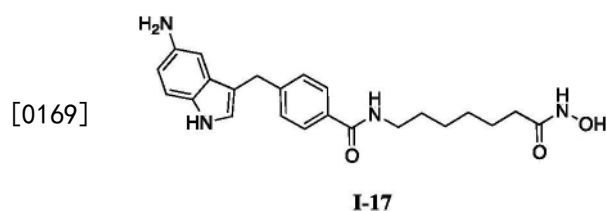
[0164] N-(7-(2-丁基胍基)-7-氧庚基)-4-((5-硝基-1H-吡啶-3-基)甲基)苯甲酰胺 (I-16) 的制备



[0166] 参照化合物I-15的制备方法,仅将丙醛等物质的量替换为丁醛制得化合物I-16(淡黄色固体)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ11.62(s,1H),9.15(d,J=6.5Hz,1H),8.36(d,J=2.3Hz,1H),8.28(t,J=5.5Hz,1H),7.93(dd,J=9.1,2.3Hz,1H),7.75-7.67(m,2H),7.52-7.42(m,2H),7.38-7.28(m,2H),4.68(q,J=5.8Hz,1H),4.14(s,2H),3.16(q,J=6.7Hz,2H),2.59(t,J=6.3Hz,2H),1.95(t,J=7.4Hz,2H),1.44(p,J=7.6,7.1Hz,4H),1.32-1.20(m,8H),0.81(t,J=7.1Hz,3H)。HRMS(ESI) for C<sub>27</sub>H<sub>35</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>[M+Na]<sup>+</sup> calcd 516.25867,found 516.25702。

[0167] 实施例17

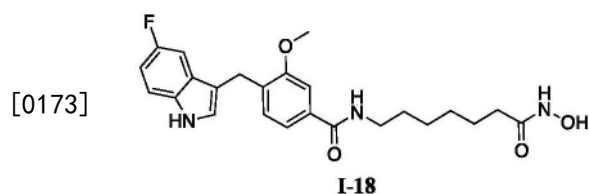
[0168] 4-((5-氨基-1H-吡啶-3-基)甲基)-N-(7-(羟基氨基)-7-氧庚基)苯甲酰胺(I-17)的制备



[0170] 参照化合物I-1的制备方法,以1H-吡啶-5-胺和4-(溴甲基)苯甲酸甲酯为起始原料,将实施例1中1H-吡啶等物质的量的替换为1H-吡啶-5-胺、4-(溴甲基)-3-甲氧基苯甲酸甲酯等物质的量的替换为4-(溴甲基)苯甲酸甲酯,制得化合物I-17(淡粉色固体)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ10.35(d,J=5.5Hz,1H),8.37-8.27(m,1H),7.69(t,J=7.4Hz,2H),7.24(d,J=7.9Hz,2H),6.99(d,J=8.5Hz,1H),6.93(dd,J=6.7,2.4Hz,1H),6.47(s,1H),6.43-6.39(m,1H),3.90(d,J=4.6Hz,2H),3.16(q,J=6.5Hz,2H),2.00-1.84(m,2H),1.42(h,J=7.3Hz,4H),1.20(dd,J=10.7,5.3Hz,4H)。HRMS(ESI) for C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>[M+H]<sup>+</sup> calcd 409.22397,found 409.22259。

[0171] 实施例18

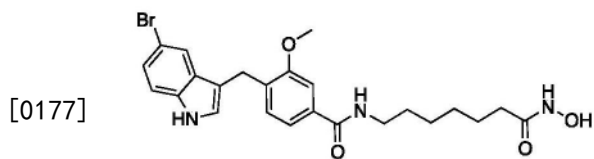
[0172] 4-((5-氟-1H-吡啶-3-基)甲基)-N-(7-(羟基氨基)-7-氧庚基)-3-甲氧基苯甲酰胺(I-18)的制备



[0174] 参照化合物I-1的制备方法,以5-氟-1H-吡啶和4-(溴甲基)-3-甲氧基苯甲酸甲酯为起始原料,将实施例1中1H-吡啶等物质的量的替换为5-氟-1H-吡啶,制得化合物I-18(黄色固体)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ10.79(d,J=2.7Hz,1H),10.50(s,1H),8.64(s,1H),8.31(t,J=5.7Hz,1H),7.41(d,J=2.2Hz,1H),7.37(d,J=1.7Hz,1H),7.31(d,J=8.7Hz,1H),7.27(dd,J=7.8,1.7Hz,1H),7.14(d,J=2.3Hz,1H),7.10(d,J=7.9Hz,1H),7.00(dd,J=8.6,2.0Hz,1H),3.87(s,2H),3.72(s,3H),3.18(q,J=6.5Hz,2H),1.89(t,J=7.3Hz,2H),1.44(qq,J=7.3,3.8,3.4Hz,4H),1.26-1.20(m,4H)。HRMS(ESI) for C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>[M+H]<sup>+</sup> calcd 442.21421,found 442.21359。

[0175] 实施例19

[0176] 4-((5-溴-1H-吡啶-3-基)甲基)-N-(7-(羟基氨基)-7-氧庚基)-3-甲氧基苯甲酰胺(I-19)的制备

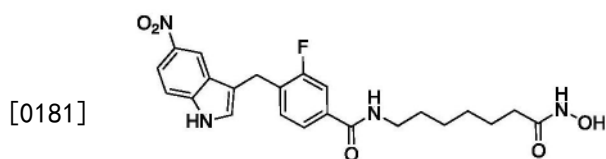


I-19

[0178] 参照化合物I-1的制备方法,以5-溴-1H-吡啶和4-(溴甲基)-3-甲氧基苯甲酸甲酯为起始原料,将实施例1中1H-吡啶等物质的量的替换为5-溴-1H-吡啶,制得化合物I-19(黄色固体)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ10.79 (d, J=2.7Hz, 1H), 10.50 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.85 (t, J=5.7Hz, 1H), 7.41 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.37 (d, J=1.7Hz, 1H), 7.31 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.27 (dd, J=7.8, 1.7Hz, 1H), 7.14 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.10 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.00 (dd, J=8.6, 2.0Hz, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.30 (q, J=6.5Hz, 2H), 2.34 (t, J=7.3Hz, 2H), 1.53 (qq, J=7.3, 3.8, 3.4Hz, 4H), 1.33-1.29 (m, 4H). HRMS (ESI) for C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> calcd 502.13414, found 502.13365。

[0179] 实施例20

[0180] 3-氟-N-(7-(羟基氨基)-7-氧庚基)-4-((5-硝基-1H-吡啶-3-基)甲基)苯甲酰胺(I-20)的制备

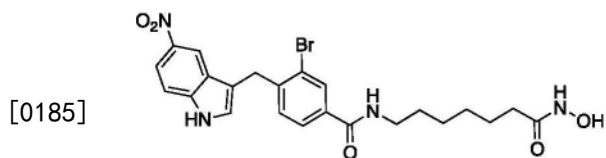


I-20

[0182] 参照化合物I-1的制备方法,以5-硝基-1H-吡啶和4-(溴甲基)-3-氟苯甲酸甲酯为起始原料,将实施例1中1H-吡啶等物质的量的替换为5-硝基-1H-吡啶、4-(溴甲基)-3-甲氧基苯甲酸甲酯等物质的量的替换为4-(溴甲基)-3-氟苯甲酸甲酯,制得化合物I-20(黄色固体)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ10.79 (s, 1H), 10.50 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.61 (dd, J=6.9, 3.9Hz, 2H), 7.95 (dd, J=9.0, 2.3Hz, 1H), 7.88 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.68 (dd, J=8.0, 1.8Hz, 1H), 7.50 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.42-7.33 (m, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.18 (q, J=6.7Hz, 2H), 1.89 (t, J=7.4Hz, 2H), 1.45 (d, J=7.8Hz, 4H), 1.26-1.21 (m, 4H). HRMS (ESI) for C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> calcd 457.18872, found 457.18854。

[0183] 实施例21

[0184] 3-溴-N-(7-(羟基氨基)-7-氧庚基)-4-((5-硝基-1H-吡啶-3-基)甲基)苯甲酰胺(I-21)的制备



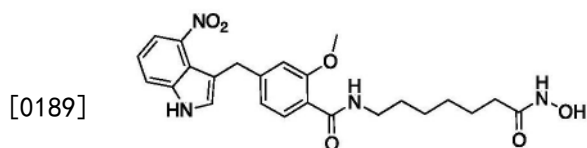
I-21

[0186] 参照化合物I-1的制备方法,以5-硝基-1H-吡啶和3-溴-4-(溴甲基)苯甲酸甲酯为

起始原料,将实施例1中1H-吡啶等物质的量的替换为5-硝基-1H-吡啶、4-(溴甲基)-3-甲氧基苯甲酸甲酯等物质的量的替换为3-溴-4-(溴甲基)苯甲酸甲酯,制得化合物I-21(黄色固体)。<sup>1</sup>HNMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ10.79(s,1H),10.50(s,1H),8.64(s,1H),8.61(dd,J=6.9,3.9Hz,2H),8.16(dd,J=9.0,2.3Hz,1H),8.14(d,J=1.8Hz,1H),7.82(dd,J=8.0,1.8Hz,1H),7.74(d,J=9.0Hz,1H),7.42-7.33(m,2H),3.87(s,2H),3.30(q,J=6.7Hz,2H),2.34(t,J=7.4Hz,2H),1.45(d,J=7.8Hz,4H),1.33-1.29(m,4H)。HRMS(ESI) for C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>[M+H]<sup>+</sup>calcd517.10866,found 517.10855。

[0187] 实施例22

[0188] N-(7-(羟基氨基)-7-氧代庚基)-2-甲氧基-4-((4-硝基-1H-吡啶-3-基)甲基)苯甲酰胺(I-22)的制备

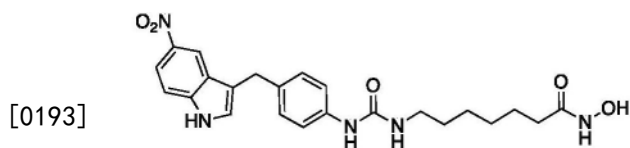


I-22

[0190] 参照化合物I-1的制备方法,以4-硝基-1H-吡啶和4-(溴甲基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯为起始原料,将实施例1中1H-吡啶等物质的量的替换为4-硝基-1H-吡啶、4-(溴甲基)-3-甲氧基苯甲酸甲酯等物质的量的替换为4-(溴甲基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯,制得化合物I-22(黄色固体)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ10.79(s,1H),10.50(s,1H),8.44(s,1H),8.06(dd,J=6.9,3.9Hz,2H),7.98(dd,J=9.0,2.3Hz,1H),7.93(d,J=1.8Hz,1H),7.82(dd,J=8.0,1.8Hz,1H),7.74(d,J=9.0Hz,1H),7.42-7.33(m,2H),3.90(s,3H),3.87(s,2H),3.30(q,J=6.7Hz,2H),2.34(t,J=7.4Hz,2H),1.45(d,J=7.8Hz,4H),1.33-1.29(m,4H)。HRMS(ESI) for C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>[M+H]<sup>+</sup>calcd 469.20871,found 469.20891。

[0191] 实施例23

[0192] N-羟基-7-(3-(4-((5-硝基-1H-吡啶-3-基)甲基)苯基)脲基)庚酰胺(I-23)的制备



I-23

[0194] 参照化合物I-1的制备方法的步骤(1),以5-硝基-1H-吡啶和4-(溴甲基)苯甲酸甲酯为起始原料,将实施例1中1H-吡啶等物质的量的替换为5-硝基-1H-吡啶、4-(溴甲基)-3-甲氧基苯甲酸甲酯等物质的量的替换为4-(溴甲基)苯甲酸甲酯,制得4-((5-硝基-1H-吡啶-3-基)甲基)苯甲酸甲酯(淡黄色固体)。

[0195] 在100mL圆底烧瓶中,将4-((5-硝基-1H-吡啶-3-基)甲基)苯甲酸甲酯(570mg,1.8mmol)溶于10mL甲醇,加入2mL 1M LiOH水溶液,在65℃下搅拌反应,TLC监测至反应完成。反应混合物真空浓缩,然后加入适量水,用1M HCl调节pH至3,析出沉淀,抽滤,得到4-((5-硝基-1H-吡啶-3-基)甲基)苯甲酸(黄色固体,500mg,产率94%)。

[0196] 在50mL圆底烧瓶中,将4-((5-硝基-1H-吡啶-3-基)甲基)苯甲酸(500mg,1.7mmol)

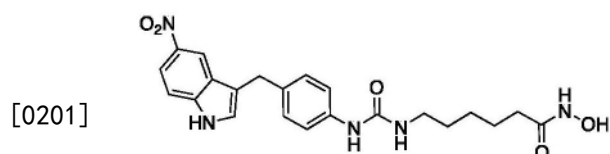
用DCM (15mL) 溶解,加入三乙胺 (171mg, 1.7mmol), 在室温下搅拌15min, 随后加入DPPA (465mg, 1.7mmol), 室温搅拌, TLC监测至反应完成。反应混合物真空浓缩, 然后加入适量水, 用乙酸乙酯萃取; 有机层用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到4-(5-硝基-1H-吡啶-3-基) 甲基) 苯甲酰基叠氮化物 (黄色固体, 500mg, 产率91%)。

[0197] 在50mL圆底烧瓶中, 将4-(5-硝基-1H-吡啶-3-基) 甲基) 苯甲酰基叠氮化物 (500mg, 1.6mmol) 用甲苯 (10mL) 溶解, 100°C加热搅拌反应10min, 随后加入7-氨基庚酸甲酯盐酸盐 (607mg, 3.1mmol) 和三乙胺 (79mg, 0.8mmol), 在100°C下搅拌反应, TLC监测至反应完成。反应混合物真空浓缩, 然后加入适量水, 用乙酸乙酯萃取; 有机层用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 经硅胶色谱柱层析 (二氯甲烷/甲醇体积比=200:1至150:1) 纯化, 得到7-(3-(4-((5-硝基-1H-吡啶-3-基) 甲基) 苯基) 脲基) 庚酸甲酯 (黄色固体, 150mg, 产率21%)。

[0198] 在50mL圆底烧瓶中, 将7-(3-(4-((5-硝基-1H-吡啶-3-基) 甲基) 苯基) 脲基) 庚酸甲酯 (100mg, 0.2mmol) 用MeOH (8mL) 溶解, 加入5M  $\text{NH}_2\text{OK}$ 的甲醇溶液至pH为10, 在室温下搅拌反应, TLC监测至反应完成。反应混合物真空浓缩, 然后加入适量水, 用饱和 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 调至中性, 过滤得黄色粗品, 经硅胶色谱柱层析 (二氯甲烷/甲醇体积比=20:1至10:1) 纯化, 得到化合物I-23 (黄色固体, 50mg, 产率55%)。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  11.57 (s, 1H), 10.28 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.38-8.20 (m, 2H), 7.92 (dd,  $J=9.0, 2.3\text{Hz}$ , 1H), 7.46 (d,  $J=9.0\text{Hz}$ , 1H), 7.36 (d,  $J=2.2\text{Hz}$ , 1H), 7.28-7.21 (m, 2H), 7.12-7.05 (m, 2H), 6.01 (t,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H), 3.99 (s, 2H), 2.99 (q,  $J=6.5\text{Hz}$ , 2H), 1.89 (t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 2H), 1.48-1.40 (m, 2H), 1.34 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 2H), 1.23-1.19 (m, 4H)。HRMS (ESI) for  $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_5$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd 454.20904, found 454.20895。

[0199] 实施例24

[0200] N-羟基-6-(3-(4-((5-硝基-1H-吡啶-3-基) 甲基) 苯基) 脲基) 己酰胺 (I-24) 的制备



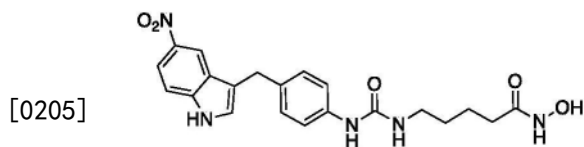
I-24

[0202] 参照化合物I-23的制备方法, 将7-氨基庚酸甲酯盐酸盐等物质的量替换为6-氨基己酸甲酯盐酸盐制得化合物I-24 (淡黄色固体)。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  10.79 (s, 1H), 10.50 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.38-8.20 (m, 2H), 7.92 (dd,  $J=9.0, 2.3\text{Hz}$ , 1H), 7.46 (d,  $J=9.0\text{Hz}$ , 1H), 7.36 (d,  $J=2.2\text{Hz}$ , 1H), 7.28-7.21 (m, 2H), 7.12-7.05 (m, 2H), 5.99 (t,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H), 3.75 (s, 2H), 3.07 (q,  $J=6.5\text{Hz}$ , 2H), 2.34 (t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 2H), 1.53-1.50 (m, 4H), 1.33 (m, 2H)。HRMS (ESI) for  $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_5$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd 440.19339, found 440.19324。

[0203] 实施例25

[0204] N-羟基-5-(3-(4-((5-硝基-1H-吡啶-3-基) 甲基) 苯基) 脲基) 戊酰胺 (I-25) 的制备



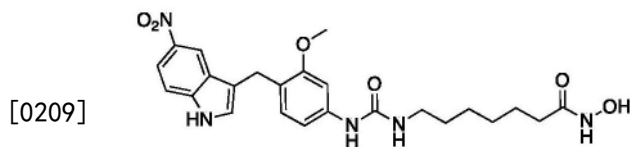


I-25

[0206] 参照化合物I-23的制备方法,将7-氨基庚酸甲酯盐酸盐等物质的量替换为5-氨基戊酸乙酯盐酸盐制得化合物I-25(淡黄色固体)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ10.79 (s, 1H), 10.50 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.38-8.20 (m, 2H), 7.92 (dd, J=9.0, 2.3Hz, 1H), 7.46 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.36 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.28-7.21 (m, 2H), 7.12-7.05 (m, 2H), 5.99 (t, J=5.6Hz, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.04 (q, J=6.5Hz, 2H), 2.34 (t, J=7.3Hz, 2H), 1.53-1.52 (m, 4H). HRMS (ESI) for C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub> [M+H]<sup>+</sup> calcd 426.17774, found 426.17758.

[0207] 实施例26

[0208] N-羟基-7-(3-(3-甲氧基-4-((5-硝基-1H-吡咯-3-基)甲基)苯基)脲)庚酰胺(I-26)的制备

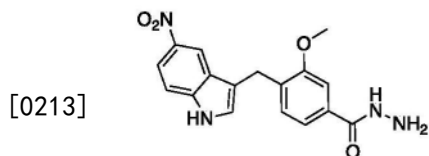


I-26

[0210] 参照化合物I-23的制备方法,以5-硝基-1H-吡咯和4-(溴甲基)-3-甲氧基苯甲酸甲酯为起始原料,将实施例23中4-(溴甲基)苯甲酸甲酯等物质的量的替换为4-(溴甲基)-3-甲氧基苯甲酸甲酯,制得化合物I-26(黄色固体)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ10.79 (s, 1H), 10.50 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.26 (m, 1H), 7.92 (dd, J=9.0, 2.3Hz, 1H), 7.46 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.36 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.28-7.21 (m, 2H), 7.12-7.05 (m, 2H), 5.99 (t, J=5.6Hz, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.07 (q, J=6.5Hz, 2H), 2.34 (t, J=7.3Hz, 2H), 1.48-1.40 (m, 2H), 1.34 (d, J=7.6Hz, 2H), 1.23-1.19 (m, 4H). HRMS (ESI) for C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub> [M+H]<sup>+</sup> calcd 484.21961, found 484.21972.

[0211] 实施例27

[0212] 3-甲氧基-4-((5-硝基-1H-吡咯-3-基)甲基)苯甲酰肼(I-27)的制备



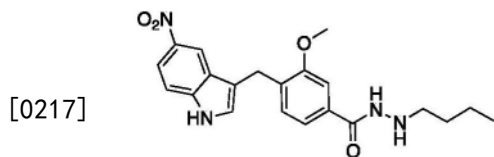
I-27

[0214] 参照化合物I-1的制备方法的步骤(1)-步骤(2),以5-硝基-1H-吡咯和4-(溴甲基)-3-甲氧基苯甲酸甲酯为起始原料,将实施例1中1H-吡咯等物质的量的替换为5-硝基-1H-吡咯,制得化合物I-27(黄色固体)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ11.58 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 8.45 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.92 (dd, J=9.0, 2.3Hz, 1H), 7.46 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.38 (dd, J=8.6, 1.8Hz, 2H), 7.28 (dd, J=7.8, 1.6Hz, 1H), 7.14 (d, J=7.8Hz, 1H), 4.41 (d, J=4.1Hz, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.87 (s, 3H). HRMS (ESI) for C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> calcd 341.12498,

found 341.12476。

[0215] 实施例28

[0216] N'-丁基-3-甲氧基-4-((5-硝基-1H-吡啶-3-基)甲基)苯甲酰胺(I-28)的制备

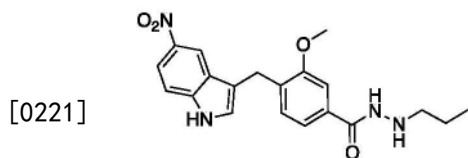


I-28

[0218] 在50mL圆底烧瓶中,将3-甲氧基-4-((5-硝基-1H-吡啶-3-基)甲基)苯甲酰胺(290mg, 0.85mmol)用EtOH(15mL)溶解,加入丁醛(74mg, 1.02mmol)、MgSO<sub>4</sub>(2.1g, 17.3mmol),在室温下搅拌反应,TLC监测至反应完成。过滤除去MgSO<sub>4</sub>,反应混合物在真空中浓缩,将残余物溶解在10mL MeOH中,加入NaBH<sub>3</sub>CN(80mg, 1.28mmol)和2滴12M浓HCl的甲醇溶液体积比1:1的混合物,室温搅拌12h,TLC监测反应完成。用饱和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液调节pH至中性,混合物真空浓缩,然后加入适量水,用乙酸乙酯萃取;有机层用饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,减压浓缩,经硅胶色谱柱层析(二氯甲烷/甲醇体积比=50:1至40:1)纯化,得到化合物I-28(黄色固体)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ11.59(s, 1H), 9.92(s, 1H), 8.44(d, J=2.2Hz, 1H), 7.92(dd, J=9.1, 2.3Hz, 1H), 7.46(d, J=9.0Hz, 1H), 7.37(d, J=12.7Hz, 2H), 7.29(d, J=7.8Hz, 1H), 7.15(d, J=7.8Hz, 1H), 4.99(s, 1H), 4.04(s, 2H), 3.87(s, 3H), 2.72(t, J=6.9Hz, 2H), 1.37(q, J=7.3Hz, 2H), 1.29(dd, J=16.6, 9.1Hz, 2H), 0.83(t, J=7.2Hz, 3H)。HRMS(ESI) for C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>[M+H]<sup>+</sup> calcd 397.18758, found 397.18743。

[0219] 实施例29

[0220] 3-甲氧基-4-((5-硝基-1H-吡啶-3-基)甲基)-N'-丙基苯甲酰胺(I-29)的制备

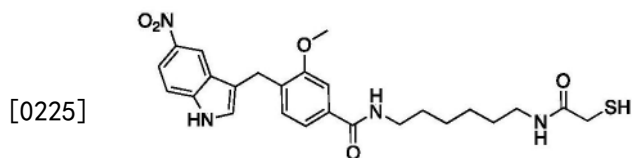


I-29

[0222] 参照化合物I-28的制备方法,仅将丁醛等物质的量替换为丙醛制得化合物I-29(黄色固体)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ11.66-11.53(m, 1H), 9.91(s, 1H), 8.45(d, J=2.3Hz, 1H), 7.92(dd, J=9.0, 2.3Hz, 1H), 7.46(d, J=9.0Hz, 1H), 7.38(dd, J=12.9, 2.0Hz, 2H), 7.29(dd, J=7.8, 1.6Hz, 1H), 7.15(d, J=7.8Hz, 1H), 5.04(s, 1H), 4.04(s, 2H), 3.88(s, 3H), 2.69(t, J=7.1Hz, 2H), 1.41(h, J=7.2Hz, 2H), 0.86(t, J=7.4Hz, 3H)。HRMS(ESI) for C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>[M+H]<sup>+</sup> calcd 383.17193, found 383.17186。

[0223] 实施例30

[0224] N-(6-(2-巯基乙酰氨基)己基)-3-甲氧基-4-((5-硝基-1H-吡啶-3-基)甲基)苯甲酰胺(I-30)的制备



I-30

[0226] 参照化合物I-1的制备方法的步骤(1)-步骤(3),以5-硝基-1H-吲哚和4-(溴甲基)-3-甲氧基苯甲酸甲酯为起始原料,将实施例1中1H-吲哚等物质的量的替换为5-硝基-1H-吲哚,制得3-甲氧基-4-((5-硝基-1H-吲哚-3-基)甲基)苯甲酰基叠氮化物(淡黄色固体)。

[0227] 在100mL圆底烧瓶中,将N-(6-氨基己基)氨基甲酸叔丁酯(540mg,2.5mmol)用甲苯(10mL)溶解,加入2mL三乙胺,搅拌5min,随后加入3-甲氧基-4-((5-硝基-1H-吲哚-3-基)甲基)苯甲酰基叠氮化物(450mg,1.3mmol),在100℃下搅拌反应,TLC监测至反应完成。反应混合物真空浓缩,然后加入适量水,用乙酸乙酯萃取;有机层用饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,减压浓缩,经硅胶色谱柱层析(二氯甲烷/甲醇体积比=200:1至150:1)纯化,得到(6-(3-甲氧基-4-((5-硝基-1H-吲哚-3-基)甲基)苯甲酰胺基)己基)氨基甲酸叔丁酯(黄色固体,276mg,产率46%)。

[0228] 在50mL圆底烧瓶中,将(6-(3-甲氧基-4-((5-硝基-1H-吲哚-3-基)甲基)苯甲酰胺基)己基)氨基甲酸叔丁酯(270mg,0.56mmol)溶于2M HCl/EA(10mL)中,在室温下搅拌过夜,TLC测定原料消失。减压浓缩,用1M NaOH调pH至中性,乙酸乙酯萃取,合并有机层,有机层用饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥;减压浓缩得到N-(6-氨基己基)-3-甲氧基-4-((5-硝基-1H-吲哚-3-基)甲基)苯甲酰胺(黄色固体,210mg,产率98%)。

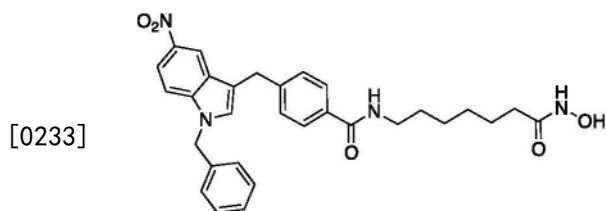
[0229] 在50mL圆底烧瓶中,将N-(6-氨基己基)-3-甲氧基-4-((5-硝基-1H-吲哚-3-基)甲基)苯甲酰胺(190mg,0.4mmol)用DMF(10mL)溶解,加入2-(三苯甲基硫基)乙酸(160mg,0.48mmol)、HBTU(182mg,0.48mmol)、DIEA(125mg,0.97mmol),在氮气保护下室温搅拌反应,TLC监测至反应完成。反应混合物加入适量水,用乙酸乙酯萃取,有机层用饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,减压浓缩,经硅胶色谱柱层析(二氯甲烷/甲醇体积比=150:1至100:1)纯化,得到3-甲氧基-4-((5-硝基-1H-吲哚-3-基)甲基)-N-(6-(2-(三硫代)乙酰胺)己基)苯甲酰胺(黄色固体,60mg,产率22%)。

[0230] 在50mL圆底烧瓶中,将3-甲氧基-4-((5-硝基-1H-吲哚-3-基)甲基)-N-(6-(2-(三硫代)乙酰胺)己基)苯甲酰胺(70mg,0.09mmol)用DCM(10mL)溶解,冰浴条件下加入三氟乙酸(116mg,1.02mmol)和三乙基硅烷(31mg,0.27mmol),逐渐升至室温,在室温下搅拌反应,TLC监测至反应完成。反应混合物真空浓缩,然后加入适量水,用乙酸乙酯萃取。有机层用饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,减压浓缩,经硅胶色谱柱层析(二氯甲烷/甲醇体积比=150:1至100:1)纯化,得到化合物I-30(淡黄色固体,30mg,产率74%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ11.58(d,J=2.7Hz,1H),8.45(d,J=2.4Hz,1H),8.33(t,J=5.8Hz,1H),7.92(dt,J=9.5,2.3Hz,2H),7.46(d,J=9.0Hz,1H),7.37(dd,J=12.0,1.9Hz,2H),7.29(dd,J=7.8,1.7Hz,1H),7.16(d,J=7.8Hz,1H),4.04(s,2H),3.88(s,3H),3.18(q,J=6.7Hz,2H),3.04-2.94(m,4H),2.66(s,1H),1.44(q,J=7.1Hz,2H),1.35(p,J=7.2Hz,2H),1.24(td,J=6.3,5.4,2.7Hz,4H)。HRMS(ESI) for C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S[M+Na]<sup>+</sup> calcd 521.18346,found

521.18147。

[0231] 实施例31

[0232] 4-((1-苄基-5-硝基-1H-吡啶-3-基)甲基)-N-(7-(羟基氨基)-7-氧庚基)苯甲酰胺(I-31)的制备

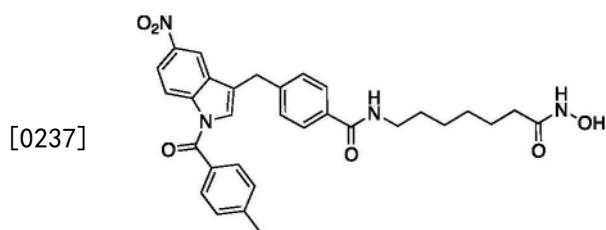


**I-31**

[0234] 参照化合物I-14的制备方法,仅将碘甲烷等物质的量替换为(溴甲基)苯制得化合物I-31(黄色固体)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ10.50(s,1H),9.72(s,1H),8.64(d,J=2.2Hz,1H),8.31(t,J=5.6Hz,1H),7.98(dd,J=9.1,2.3Hz,1H),7.73-7.69(m,2H),7.56(d,J=9.1Hz,1H),7.38(s,1H),7.34(d,J=8.2Hz,2H),7.33(m,4H),7.27(d,J=9.1Hz,1H),5.56(s,2H),4.13(s,2H),3.17(q,J=6.7Hz,2H),1.89(t,J=7.3Hz,2H),1.43(q,J=6.6Hz,4H),1.24-1.20(m,4H)。HRMS(ESI) for C<sub>30</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>[M+Na]<sup>+</sup> calcd 551.22704,found 551.22691。

[0235] 实施例32

[0236] N-(7-(羟基氨基)-7-氧庚基)-4-((1-(4-甲基苯甲酰基)-5-硝基-1H-吡啶-3-基)甲基)苯甲酰胺(I-32)的制备

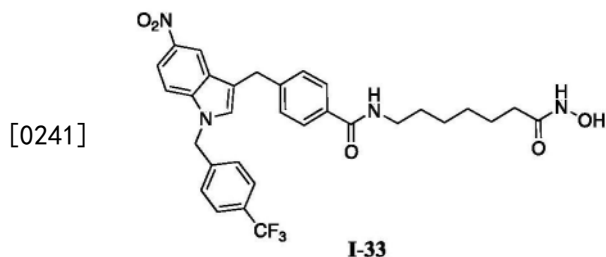


**I-32**

[0238] 参照化合物I-14的制备方法,仅将碘甲烷等物质的量替换为4-甲基苯甲酰氯制得化合物I-32(黄色固体)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ10.50(s,1H),9.72(s,1H),8.64(d,J=2.2Hz,1H),8.31(t,J=5.6Hz,1H),7.98(dd,J=9.1,2.3Hz,1H),7.80(m,2H),7.76(m,2H),7.73-7.69(m,2H),7.56(d,J=9.1Hz,1H),7.38(s,1H),7.34(d,J=8.2Hz,2H),3.87(s,2H),3.17(q,J=6.7Hz,2H),2.41(s,3H),1.89(t,J=7.3Hz,2H),1.43(q,J=6.6Hz,4H),1.24-1.20(m,4H)。HRMS(ESI) for C<sub>31</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>[M+Na]<sup>+</sup> calcd 579.22195,found 579.22175。

[0239] 实施例33

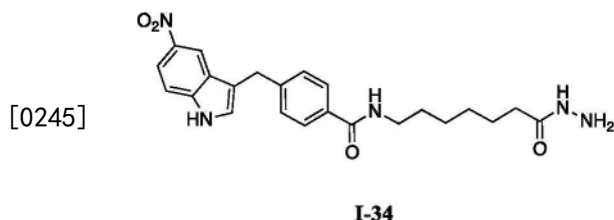
[0240] N-(7-(羟基氨基)-7-氧庚基)-4-((5-硝基-1-(4-(三氟甲基)苄基)-1H-吡啶-3-基)甲基)苯甲酰胺(I-33)的制备



[0242] 参照化合物I-14的制备方法,仅将碘甲烷等物质的量替换为1-(溴甲基)-4-(三氟甲基)苯制得化合物I-33(黄色固体)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ10.50(s,1H),9.72(s,1H),8.64(d,J=2.2Hz,1H),8.20(t,J=5.6Hz,1H),7.98(dd,J=9.1,2.3Hz,1H),7.80(m,2H),7.36(m,2H),7.73-7.69(m,2H),7.56(d,J=9.1Hz,1H),7.38(s,1H),7.34(d,J=8.2Hz,2H),5.56(s,2H),3.87(s,2H),3.30(q,J=6.7Hz,2H),2.34(t,J=7.3Hz,2H),1.56(q,J=6.6Hz,4H),1.33-1.29(m,4H)。HRMS(ESI) for C<sub>31</sub>H<sub>31</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>[M+Na]<sup>+</sup> calcd 619.21442,found 619.21445。

[0243] 实施例34

[0244] N-(7-胍基-7-氧庚基)-4-((5-硝基-1H-吡咯-3-基)甲基)苯甲酰胺(I-34)的制备

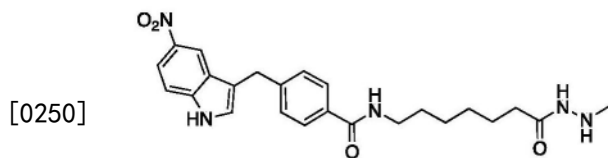


[0246] 参照化合物I-1的制备方法的步骤(1)-步骤(4),以5-硝基-1H-吡咯和4-(溴甲基)苯甲酸甲酯为起始原料,将实施例1中1H-吡咯等物质的量的替换为5-硝基-1H-吡咯、4-(溴甲基)-3-甲氧基苯甲酸甲酯等物质的量的替换为4-(溴甲基)苯甲酸甲酯,制得7-(4-((5-硝基-1H-吡咯-3-基)甲基)苯甲酰胺基)庚酸甲酯(淡黄色固体)。

[0247] 在100mL圆底烧瓶中,加入7-(4-((5-硝基-1H-吡咯-3-基)甲基)苯甲酰胺基)庚酸甲酯(916mg,2.1mmol),用少量甲醇(5mL)溶解,后加入7mL 80%水合胍水溶液,加热至70℃反应;TLC测定原料消失,过滤,收集滤饼得到化合物I-34(淡黄色固体,800mg,产率91%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ11.63(s,1H),8.86(s,1H),8.36(d,J=2.3Hz,1H),8.30(t,J=5.7Hz,1H),7.93(dd,J=9.0,2.4Hz,1H),7.73-7.65(m,2H),7.53-7.42(m,2H),7.37-7.27(m,2H),4.14(s,2H),4.09(s,2H),3.15(p,J=6.7Hz,2H),1.95(t,J=7.4Hz,2H),1.43(p,J=7.3Hz,4H),1.21(dd,J=7.6,4.1Hz,4H)。HRMS(ESI) for C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>[M+H]<sup>+</sup> calcd438.21413,found 438.21425。

[0248] 实施例35

[0249] N-(7-(2-甲基胍基)-7-氧庚基)-4-((5-硝基-1H-吡咯-3-基)甲基)苯甲酰胺(I-35)的制备

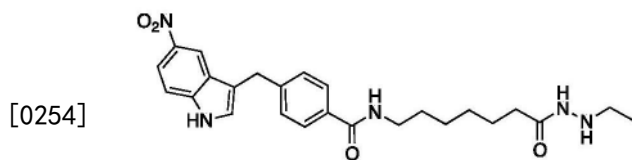


I-35

[0251] 参照化合物I-15的制备方法,仅将丙醛等物质的量替换为甲醛制得化合物I-35(淡黄色固体)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ10.79(s, 1H), 8.87(d, J=6.6Hz, 1H), 8.64(d, J=2.3Hz, 1H), 8.61(t, J=5.7Hz, 1H), 7.93(dd, J=9.0, 2.3Hz, 1H), 7.74-7.67(m, 2H), 7.51-7.41(m, 2H), 7.36-7.29(m, 2H), 4.71(q, J=5.8Hz, 1H), 3.87(s, 2H), 3.21-3.14(m, 2H), 2.55(td, J=7.2, 5.3Hz, 2H), 2.47(s, 2H), 1.42(q, J=7.3Hz, 4H), 1.21(d, J=5.7Hz, 4H). HRMS (ESI) for C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> [M+Na]<sup>+</sup> calcd 474.21172, found 474.21152.

[0252] 实施例36

[0253] N-(7-(2-乙基胍基)-7-氧庚基)-4-((5-硝基-1H-咪唑-3-基)甲基)苯甲酰胺(I-36)的制备

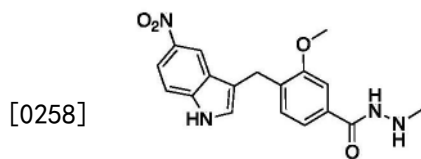


I-36

[0255] 参照化合物I-15的制备方法,仅将丙醛等物质的量替换为乙醛制得化合物I-36(淡黄色固体)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ10.79(s, 1H), 8.87(d, J=6.6Hz, 1H), 8.64(d, J=2.3Hz, 1H), 8.61(t, J=5.7Hz, 1H), 8.14(dd, J=9.0, 2.3Hz, 1H), 7.74-7.67(m, 2H), 7.51-7.41(m, 2H), 7.36-7.29(m, 2H), 4.2(q, J=5.8Hz, 1H), 3.87(s, 2H), 3.21-3.14(m, 2H), 2.69(td, J=7.2, 5.3Hz, 2H), 1.95(t, J=7.4Hz, 2H), 1.42(q, J=7.3Hz, 4H), 1.21(d, J=5.7Hz, 4H), 1.01(t, J=7.4Hz, 3H). HRMS (ESI) for C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> [M+Na]<sup>+</sup> calcd 488.22737, found 488.22746.

[0256] 实施例37

[0257] 3-甲氧基-N'-甲基-4-((5-硝基-1H-咪唑-3-基)甲基)苯甲酰肼(I-37)的制备

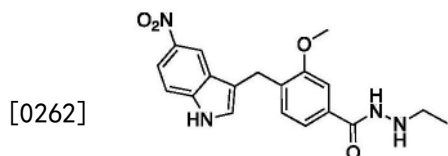


I-37

[0259] 参照化合物I-28的制备方法,仅将丁醛等物质的量替换为甲醛制得化合物I-37(黄色固体)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ10.79(s, 1H), 9.57(s, 1H), 8.61(d, J=2.2Hz, 1H), 8.14(dd, J=9.1, 2.3Hz, 1H), 7.74(d, J=9.0Hz, 1H), 7.37(d, J=12.7Hz, 2H), 7.29(d, J=7.8Hz, 1H), 7.15(d, J=7.8Hz, 1H), 4.2(s, 1H), 3.87(s, 2H), 3.72(s, 3H), 2.47(s, 3H). HRMS (ESI) for C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> calcd 355.14063, found 355.14057.

[0260] 实施例38

[0261] N'-乙基-3-甲氧基-4-((5-硝基-1H-吡啶-3-基)甲基)苯甲酰肼(I-38)的制备

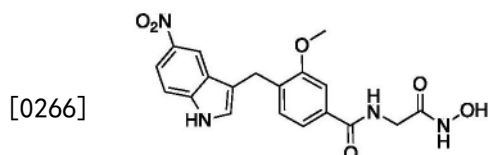


I-38

[0263] 参照化合物I-28的制备方法,仅将丁醛等物质的量替换为乙醛制得化合物I-38(黄色固体)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ10.79(s,1H),9.57(s,1H),8.61(d,J=2.2Hz,1H),8.14(dd,J=9.1,2.3Hz,1H),7.74(d,J=9.0Hz,1H),7.37(d,J=12.7Hz,2H),7.29(d,J=7.8Hz,1H),7.15(d,J=7.8Hz,1H),4.2(s,1H),3.87(s,2H),3.72(s,3H),2.69(q,J=7.3Hz,2H),1.01(t,J=7.2Hz,3H)。HRMS(ESI) for C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>[M+H]<sup>+</sup> calcd 369.15628, found 369.15616。

[0264] 实施例39

[0265] N-(2-(羟基氨基)-2-氧乙基)-3-甲氧基-4-((5-硝基-1H-吡啶-3-基)甲基)苯甲酰胺(I-39)的制备

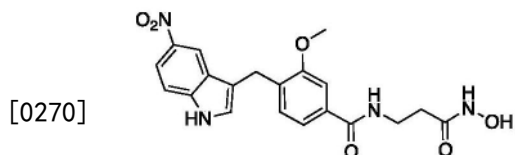


I-39

[0267] 参照化合物I-1的制备方法,以5-硝基-1H-吡啶和4-(溴甲基)-3-甲氧基苯甲酸甲酯为起始原料,将实施例1中1H-吡啶等物质的量的替换为5-硝基-1H-吡啶、7-氨基庚酸甲酯盐酸盐等物质的量替换为甘氨酸甲酯盐酸盐,制得化合物I-39(淡黄色固体)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ10.79(d,J=2.7Hz,1H),10.50(s,1H),8.61(s,1H),8.45(d,J=2.3Hz,1H),8.36(t,J=5.7Hz,1H),7.92(dd,J=8.8,2.3Hz,1H),7.46(d,J=8.9Hz,1H),7.38(dd,J=14.2,1.9Hz,2H),7.30(dd,J=7.8,1.6Hz,1H),7.16(d,J=7.8Hz,1H),4.09(s,2H),3.87(s,2H),3.72(s,3H)。HRMS(ESI) for C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>[M+H]<sup>+</sup> calcd 399.13046, found 399.13038。

[0268] 实施例40

[0269] N-(3-(羟基氨基)-3-氧代丙基)-3-甲氧基-4-((5-硝基-1H-吡啶-3-基)甲基)苯甲酰胺(I-40)的制备



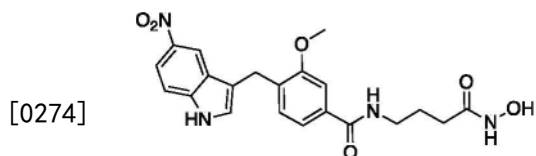
I-40

[0271] 参照化合物I-1的制备方法,以5-硝基-1H-吡啶和4-(溴甲基)-3-甲氧基苯甲酸甲酯为起始原料,将实施例1中1H-吡啶等物质的量的替换为5-硝基-1H-吡啶、7-氨基庚酸甲酯盐酸盐等物质的量替换为丙氨酸乙酯盐酸盐制得化合物I-40(淡黄色固体)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ10.79(d,J=2.7Hz,1H),10.50(s,1H),8.61(s,1H),8.48(d,J=2.3Hz,

1H), 8.14 (t, J=5.7Hz, 1H), 7.74 (dd, J=8.8, 2.3Hz, 1H), 7.46 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.38 (dd, J=14.2, 1.9Hz, 2H), 7.30 (dd, J=7.8, 1.6Hz, 1H), 7.16 (d, J=7.8Hz, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.68 (t, J=6.8Hz, 2H), 2.70 (t, 2H). HRMS (ESI) for  $C_{20}H_{20}N_4O_6$  [M+H]<sup>+</sup> calcd 413.14611, found 413.14607.

[0272] 实施例41

[0273] N-(4-(羟基氨基)-4-氧代丁基)-3-甲氧基-4-((5-硝基-1H-吡啶-3-基)甲基)苯甲酰胺(I-41)的制备

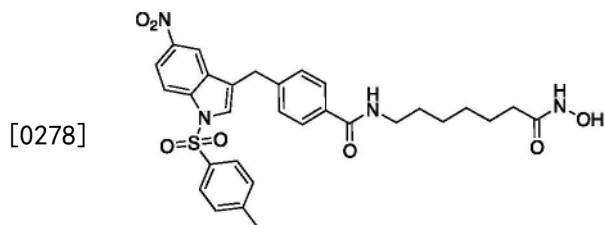


I-41

[0275] 参照化合物I-1的制备方法,以5-硝基-1H-吡啶和4-(溴甲基)-3-甲氧基苯甲酸甲酯为起始原料,将实施例1中1H-吡啶等物质的量的替换为5-硝基-1H-吡啶、7-氨基庚酸甲酯盐酸盐等物质的量替换为4-氨基丁酸甲酯盐酸盐,制得化合物I-41(淡黄色固体)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ10.79 (d, J=2.7Hz, 1H), 10.50 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.44 (d, J=2.3Hz, 1H), 8.14 (t, J=5.7Hz, 1H), 7.74 (dd, J=8.8, 2.3Hz, 1H), 7.46 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.38 (dd, J=14.2, 1.9Hz, 2H), 7.30 (dd, J=7.8, 1.6Hz, 1H), 7.16 (d, J=7.8Hz, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.42 (t, J=6.3Hz, 2H), 2.34 (t, J=6.8Hz, 2H), 1.97 (m, 2H). HRMS (ESI) for  $C_{21}H_{22}N_4O_6$  [M+H]<sup>+</sup> calcd 427.16176, found 427.16156.

[0276] 实施例42

[0277] N-(7-(羟基氨基)-7-氧庚基)-4-((5-硝基-1-甲苯磺酰基-1H-吡啶-3-基)甲基)苯甲酰胺(I-42)的制备



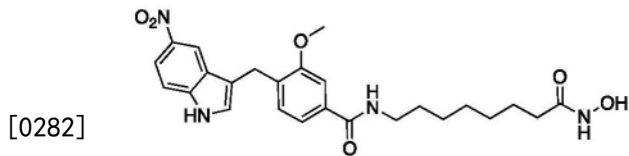
I-42

[0279] 参照化合物I-14的制备方法,仅将碘甲烷等物质的量替换为4-甲基苯磺酰氯制得化合物I-42(黄色固体)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ10.50 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 8.64 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.26 (t, J=5.6Hz, 1H), 8.08 (dd, J=9.1, 2.3Hz, 1H), 7.88 (m, 2H), 7.77 (m, 2H), 7.73-7.69 (m, 2H), 7.56 (d, J=9.1Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.34 (d, J=8.2Hz, 2H), 3.87 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.34 (q, J=6.7Hz, 2H), 1.89 (t, J=7.3Hz, 2H), 1.43 (q, J=6.6Hz, 4H), 1.24-1.20 (m, 4H). HRMS (ESI) for  $C_{30}H_{32}N_4O_7S$  [M+Na]<sup>+</sup> calcd 615.18894, found 615.18867.

[0280] 实施例43

[0281] N-(8-(羟基氨基)-8-氧代辛基)-3-甲氧基-4-((5-硝基-1H-吡啶-3-基)甲基)苯甲酰胺(I-43)的制备





I-43

[0283] 参照化合物I-1的制备方法,以5-硝基-1H-吲哚和4-(溴甲基)-3-甲氧基苯甲酸甲酯为起始原料,将实施例1中1H-吲哚等物质的量的替换为5-硝基-1H-吲哚、7-氨基庚酸甲酯盐酸盐等物质的量替换为8-氨基辛酸甲酯盐酸盐,制得化合物I-43(淡黄色固体)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ10.79 (s, 1H), 10.50 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.61 (d, J=2.3Hz, 1H), 8.14 (d, J=6.5Hz, 1H), 7.74 (dd, J=9.1, 2.3Hz, 1H), 7.56 (d, J=9.1Hz, 1H), 7.48 (d, J=12.0Hz, 2H), 7.36 (dd, J=7.6, 1.7Hz, 1H), 7.0 (dd, J=8.6, 3.4Hz, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.72 (d, J=2.2Hz, 3H), 3.30 (q, J=7.2, 6.7Hz, 2H), 2.34 (t, J=7.3Hz, 2H), 1.56 (s, 4H), 1.22 (d, J=7.0Hz, 6H). HRMS (ESI) for C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub> [M+Na]<sup>+</sup> calcd 505.20630, found 505.20621.

[0284] 实施例44

[0285] 对本发明合成的化合物进行药理学测试。

[0286] 一、体外HDAC酶抑制活性的测试及结果

[0287] 采用荧光共振能量转移(FRET)法测定化合物(10μM)对HDAC的抑制活性,筛选出活性较好的化合物,进行IC<sub>50</sub>测试。HDAC酶活测试委托济南华潍医药公司测试。

[0288] (1) 实验方法

[0289] 在反应孔中加入酶,对照孔中加入反应缓冲液,在反应孔中加入溶解在DMSO中的样品,使用非接触式纳升级声波移液系统(Ech-550;纳升级)进行孵育。在每一个反应孔中加入荧光底物旋转震荡。30℃密封孵育1-2小时。加入含有TMP26的显色剂中止反应,产生荧光。使用EnVision多标记微孔板检测仪(Perkin Elmer)检测荧光强度(激发光:490nm,发射光:520nm)。显色达到稳定后读取端点数值。使用GraphPad Prism 6软件进行百分数(相对于DMSO对照组)抑制率的计算。

[0290] (2) 实验结果

[0291] 如表1所示,本发明大部分化合物对HDAC具有较高的抑制作用。其中,化合物I-1, I-3, I-4, I-10, I-11的体外抑制活性较高,均达到nM水平。特别是化合物I-3, I-10的体外抑制活性略优于阳性药SAHA。

[0292] 表1. 体外HDAC酶抑制活性的测试数据

[0293]

化合物编号	体外 HDAC 抑制率% (10 $\mu$ M)	体外 HDAC 抑制活性 IC <sub>50</sub> (nM) <sup>a</sup>
<b>I-1</b>	95%	43 $\pm$ 12
<b>I-2</b>	87%	803 $\pm$ 163
<b>I-3</b>	95%	26 $\pm$ 11
<b>I-4</b>	94%	45 $\pm$ 18
<b>I-5</b>	87%	856 $\pm$ 189
<b>I-6</b>	96%	207 $\pm$ 70
<b>I-7</b>	50%	N.D.
<b>I-8</b>	16%	N.D.
<b>I-9</b>	57%	N.D.
<b>I-10</b>	96%	22 $\pm$ 9
<b>I-11</b>	96%	97 $\pm$ 22
<b>I-12</b>	95%	456 $\pm$ 167
<b>I-13</b>	96%	523 $\pm$ 173
<b>I-14</b>	97%	793 $\pm$ 193
<b>I-15</b>	4%	N.D.
<b>I-16</b>	4%	N.D.
<b>I-17</b>	95%	204 $\pm$ 64
<b>I-18</b>	50%	N.D.
<b>I-19</b>	52%	N.D.
<b>I-20</b>	50%	N.D.
<b>I-21</b>	54%	N.D.
<b>I-22</b>	40%	N.D.

	<b>I-23</b>	90%	204±56
	<b>I-24</b>	82%	N.D.
	<b>I-25</b>	75%	N.D.
	<b>I-26</b>	90%	208±36
	<b>I-27</b>	9%	N.D.
	<b>I-28</b>	11%	N.D.
	<b>I-29</b>	15%	N.D.
	<b>I-30</b>	17%	N.D.
	<b>I-31</b>	95%	700±100
	<b>I-32</b>	96%	750±120
	<b>I-33</b>	98%	600±80
[0294]	<b>I-34</b>	4%	N.D.
	<b>I-35</b>	4%	N.D.
	<b>I-36</b>	4%	N.D.
	<b>I-37</b>	15%	N.D.
	<b>I-38</b>	15%	N.D.
	<b>I-39</b>	26%	N.D.
	<b>I-40</b>	6%	N.D.
	<b>I-41</b>	27%	N.D.
	<b>I-42</b>	95%	800±100
	<b>I-43</b>	50%	N.D.
	<b>SAHA</b>		37

[0295] 注：<sup>a</sup> N.D. 未进行测试

[0296] 二、目标化合物的体外抗肿瘤活性测定

[0297] 采用CCK8比色法测定本发明目标化合物体外抑制人肝癌细胞Hep3B、人结肠癌细胞HCT116、sw620、人胰腺癌细胞PANC-1、乳腺癌MCF-7、肺癌A549、人脑胶质瘤细胞U87-MG的抗增殖活性。

[0298] (1)、实验方法

[0299] 将处于对数生长期的细胞接种于96孔平板(Corning),每孔100μL约5000个细胞,于正常培养条件下继续培养24h。每孔加入10μL不同浓度的化合物,各3复孔,同时设置阴性对照组和空白组,阴性对照组(control):不含药物,其他条件平行。空白组只加培养基(Blank):其他条件平行,继续培养72h后,每孔加入10μL的CCK8于37℃恒温孵育4h,然后用Thermo Multiskan Spectrum多功能酶标仪检测450nm下的OD值,计算抑制率。使用抑制剂的浓度-抑制率曲线计算化合物的IC<sub>50</sub>值,计算使用的软件为GraphPad Prism6.0。

[0300] 抑制率计算公式为:抑制率(%) =  $[1 - (OD_{\text{test}} - OD_{\text{blank}}) / (OD_{\text{control}} - OD_{\text{blank}})] \times 100$

[0301] (2)、实验结果:目标化合物对上述肿瘤细胞株的体外抗肿瘤活性(IC<sub>50</sub>, μM)如表2所示,表明本发明化合物对多种肿瘤细胞表现出良好的抗增殖活性。

[0302] 表2. 体外抗肿瘤活性的测试结果

化合物 编号	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M) <sup>a</sup>						
	Hep3B	HCT116	PANC-1	U87-MG	sw620	A549	MCF-7
I-1	8.11±0.92	0.95±0.24	10.61±0.50	9.71±0.30	0.020±0.0088	8.52±0.76	9.61±0.32
I-3	9.25±0.61	1.52±0.47	29.14±1.94	25.10±1.40	0.027±0.0077	10.08±1.01	12.13±1.85
I-4	5.01±0.35	0.39±0.14	49.33±3.73	40.25±0.38	0.014±0.0102	4.75±0.55	6.72±0.78
I-10	10.27±1.03	2.50±0.92	40.52±1.48	42.20±2.40	0.027±0.0075	16.51±1.73	18.63±0.79
I-11	10.10±1.52	1.79±0.32	8.51±0.85	7.90±1.53	0.014±0.0100	13.27±1.67	14.32±0.88
I-23	10.16±1.68	0.49±0.20	>100	>100	0.068±0.0287	14.31±0.79	15.87±0.46
SAHA	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	0.548±0.1876	N.D.	N.D.

[0303] 注：<sup>a</sup> N.D.表示未进行测试

[0305] 除上述实施外,本发明还可以有其他实施方式。凡采用等同替换或等效变换形式的技术方案,均落在本发明要求的保护范围。