



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 111848591 B

(45) 授权公告日 2022.03.18

(21) 申请号 201910321788.9	A61K 31/4245 (2006.01)
(22) 申请日 2019.04.25	A61K 31/443 (2006.01)
(65) 同一申请的已公布的文献号	A61K 31/5377 (2006.01)
申请公布号 CN 111848591 A	A61K 31/497 (2006.01)
(43) 申请公布日 2020.10.30	A61K 31/4355 (2006.01)
(73) 专利权人 成都先导药物开发股份有限公司	A61K 31/501 (2006.01)
地址 610200 四川省成都市双流区(天府国际生物城)慧谷东一路8号6栋	A61K 31/504 (2006.01)
(72) 发明人 李进 张登友 楚洪柱 吕开智	A61K 31/439 (2006.01)
刘立川 胡静 侯燕燕 陈伟	A61K 31/4985 (2006.01)
(51) Int.Cl.	A61K 31/498 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)	A61K 31/444 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)	A61P 35/00 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)	A61P 29/00 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)	A61P 37/02 (2006.01)
C07D 491/107 (2006.01)	A61P 31/12 (2006.01)
C07D 491/08 (2006.01)	A61P 25/00 (2006.01)
C07D 471/08 (2006.01)	
C07D 487/04 (2006.01)	
C07D 487/08 (2006.01)	
C07D 409/14 (2006.01)	
A61K 31/506 (2006.01)	
A61K 31/4196 (2006.01)	
A61K 31/4178 (2006.01)	

(56) 对比文件

- CN 101868446 A, 2010.10.20
- CN 107873023 A, 2018.04.03
- WO 0230879 A2, 2002.04.18
- YU, Liqin, 等. Pharmacophore Identification of Hydroxamate HDAC 1 Inhibitors. 《Chinese Journal of Chemistry》. 2009, 557-564.

审查员 贾丹

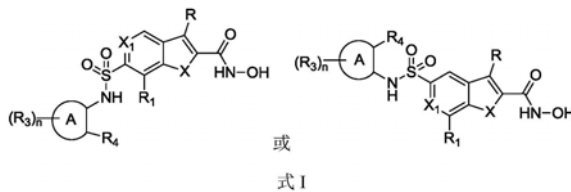
权利要求书12页 说明书80页

(54) 发明名称

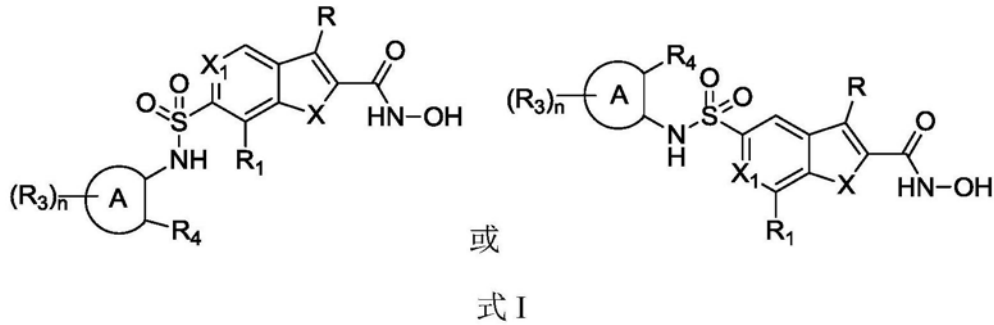
HDAC抑制剂及其制备方法和用途

(57) 摘要

本发明公开了一种式I所示的化合物、及其立体异构体、及其在药学上可接受的盐。本发明还涉及含有式I化合物的药物组合物以及该化合物在制备HDAC抑制剂类药物中的用途。本发明的化合物或其药物组合物可以用于治疗细胞增殖疾病、自身免疫疾病、炎症、神经变性疾病或病毒性疾病。



1. 式I所示的化合物、或其药学上可接受的盐:



其中,

X选自O、S;

X₁选自N、CR₂;

R分别独立选自氢、卤素、氰基、硝基、C₁~C₁₀烷基、-OR_a、卤素取代的C₁~C₁₀烷基;

R₁分别独立选自氢、卤素、氰基、硝基;

R₂分别独立选自氢;

每个R₃分别独立选自氢、卤素、氰基、硝基、C₁~C₁₀烷基、-OR_a、-NR_aR_b、卤素取代的C₁~C₁₀烷基;

A环选自5~10元芳环、5~10元芳杂环;

n为0、1、2或3;

R_a、R_b分别独立地选自氢、C₁~C₁₀烷基;

R₄选自-NR_hR_i、-OR_c、-SR_c、-(CH₂)_rR_c、4~10元环烷基、3~10元杂环、6~12元螺环、6~12元杂螺环、6~10元桥环、6~10元杂桥环,其中环烷基、杂环、螺环、杂螺环、桥环、杂桥环可以被m个R_d取代,每个R_d独立地选自卤素、氰基、硝基、C₁~C₁₀烷基、=O、-OR_e、-NR_eR_f、-OC(O)R_a、-NR_aC(O)R_b、-NR_aS(O)₂R_b、-S(O)₂R_b、-S(O)₂NR_aR_b、-C(O)R_b、-C(O)OR_b、-C(O)NR_aR_b、被0~3个R_g取代的C₁~C₁₀烷基、卤素取代的C₁~C₁₀烷基;

r为0、1、2或3;

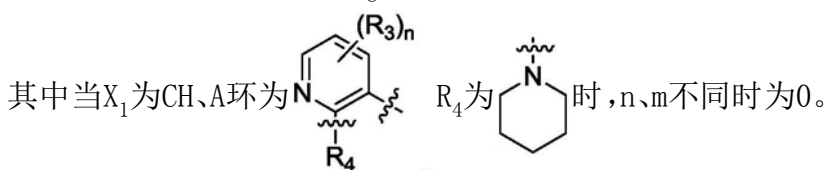
m为0、1、2或3;

R_e、R_f分别独立选自氢、C₁~C₁₀烷基、3~10元环烷基、被0~3个R_g取代的C₁~C₁₀烷基、卤素取代的C₁~C₁₀烷基;

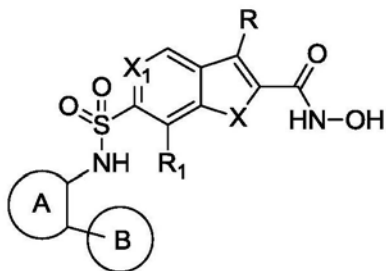
每个R_g分别独立选自-OR_a、-NR_aR_b、5~10元芳环、5~10元芳杂环;

R_h、R_i分别独立选自C₁~C₁₀烷基、3~10元环烷基、3~10元杂环,其中环烷基、杂环可以被m个R_d取代,每个R_d独立地选自卤素、氰基、硝基、C₁~C₁₀烷基、=O、-OR_e、-NR_eR_f、被0~3个R_g取代的C₁~C₁₀烷基、卤素取代的C₁~C₁₀烷基;

R_c选自3~10元环烷基、3~10元杂环,其中环烷基、杂环可以被m个R_d取代,每个R_d独立地选自卤素、氰基、硝基、C₁~C₁₀烷基、=O、-OR_e、-NR_eR_f、-OC(O)R_a、-NR_aC(O)R_b、-C(O)R_b、-C(O)OR_b、-C(O)NR_aR_b、被0~3个R_g取代的C₁~C₁₀烷基、卤素取代的C₁~C₁₀烷基;



2. 根据权利要求1所述的化合物,其特征在于:式I所示化合物如式II所示:



式 II

其中,

X选自O、S;

X₁选自N、CR₂;

R分别独立选自氢、卤素、氰基、硝基、C₁~C₁₀烷基、-OR_a、卤素取代的C₁~C₁₀烷基;

R₁分别独立选自氢、卤素、氰基、硝基;

R₂分别独立选自氢;

每个R₃分别独立选自氢、卤素、氰基、硝基、C₁~C₁₀烷基、-OR_a、-NR_aR_b、卤素取代的C₁~C₁₀烷基;

A环选自5~10元芳环、5~10元芳杂环;

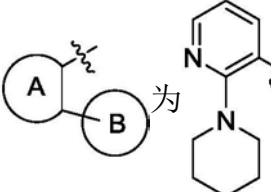
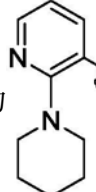
R_a、R_b分别独立地选自氢、C₁~C₁₀烷基;

B环选自4~10元环烷基、3~10元杂环、6~12元螺环、6~12元杂螺环、6~10元桥环、6~10元杂桥环,其中环烷基、杂环、螺环、杂螺环、桥环、杂桥环可以被m个R_d取代,每个R_d独立地选自卤素、氰基、硝基、C₁~C₁₀烷基、3~10元环烷基、=O、-OR_e、-NR_eR_f、-OC(O)R_a、-NR_aC(O)R_b、-NR_aS(O)₂R_b、-S(O)₂R_b、-S(O)₂NR_aR_b、-C(O)R_b、-C(O)OR_b、-C(O)NR_aR_b、被0~3个R_g取代的C₁~C₁₀烷基、卤素取代的C₁~C₁₀烷基;

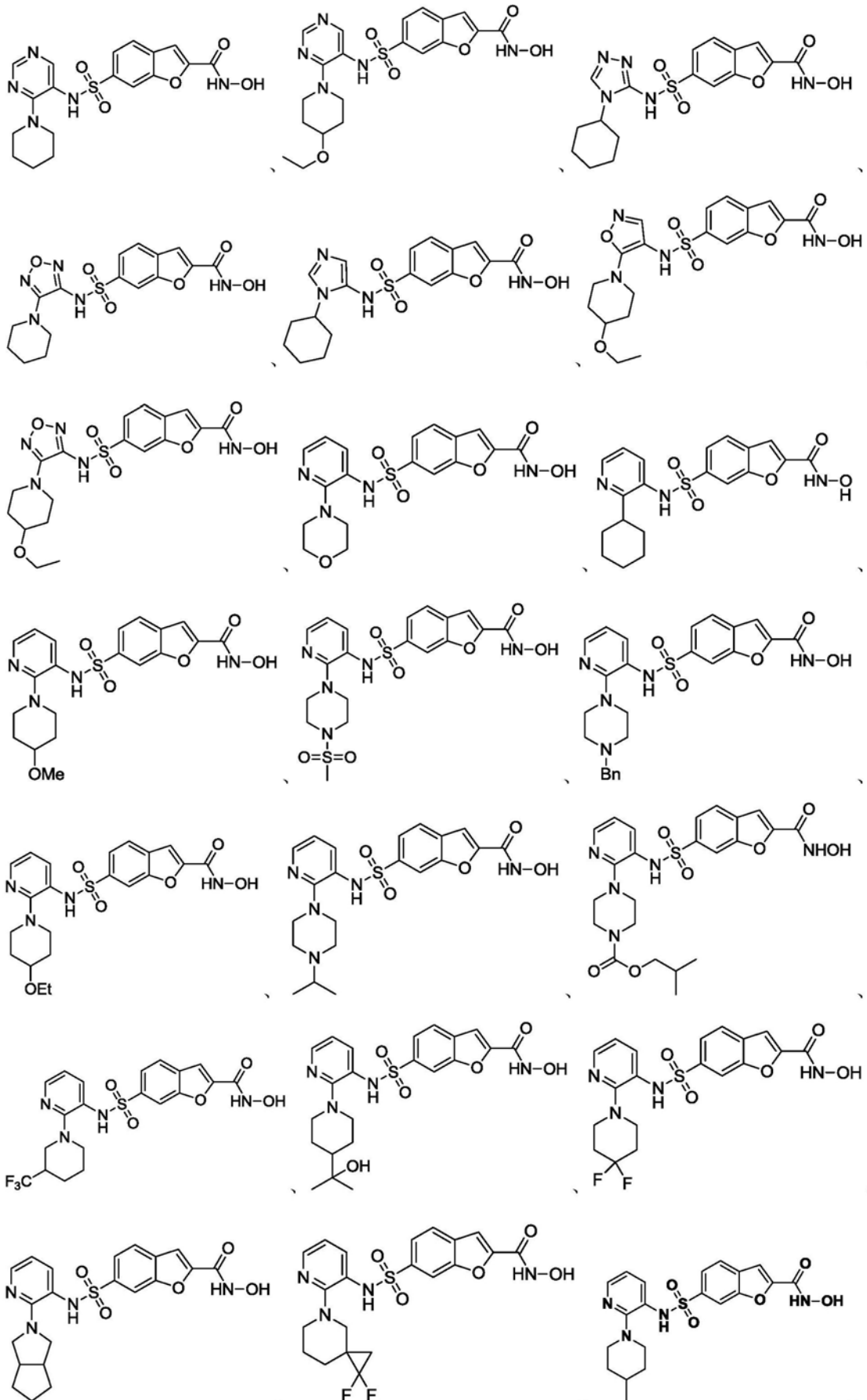
m为0、1、2或3;

R_e、R_f分别独立选自氢、C₁~C₁₀烷基、3~10元环烷基、被0~3个R_g取代的C₁~C₁₀烷基、卤素取代的C₁~C₁₀烷基;

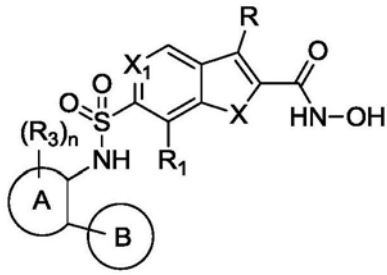
每个R_g分别独立选自-OR_a、-NR_aR_b、5~10元芳环、5~10元芳杂环;

其中当X₁为CH、为时,m不为0。

3. 根据权利要求2所述的化合物,其特征在于:所述式II的化合物为:



4. 根据权利要求1所述的化合物,其特征在于:式I所示化合物如式III所示:



式 III

其中，

X选自O、S；

X₁选自N、CR₂；

R分别独立选自氢、卤素、氰基、硝基、C₁~C₁₀烷基、-OR_a、卤素取代的C₁~C₁₀烷基；

R₁分别独立选自氢、卤素、氰基、硝基；

R₂分别独立选自氢；

每个R₃分别独立选自氢、卤素、氰基、硝基、C₁~C₁₀烷基、-OR_a、-NR_aR_b、卤素取代的C₁~C₁₀烷基；

A环选自5~10元芳环、5~10元芳杂环；

n为1、2或3；

R_a、R_b分别独立地选自氢、C₁~C₁₀烷基；

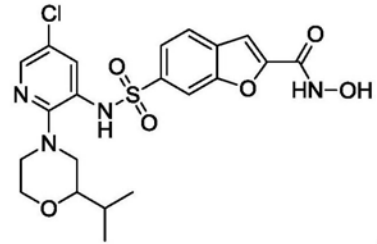
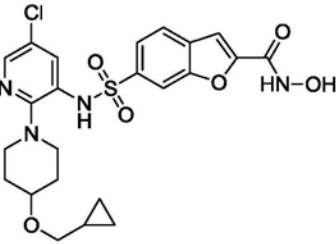
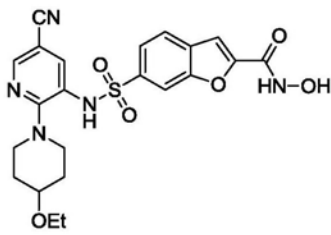
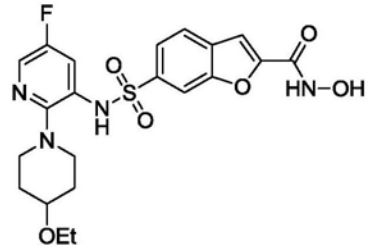
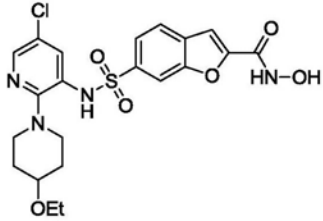
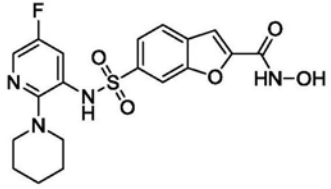
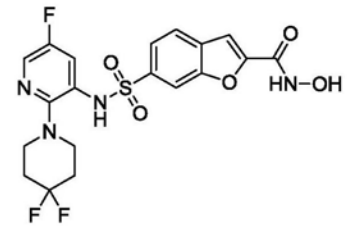
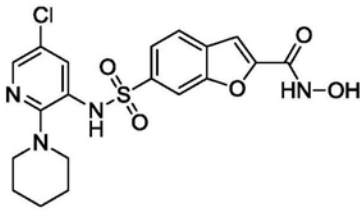
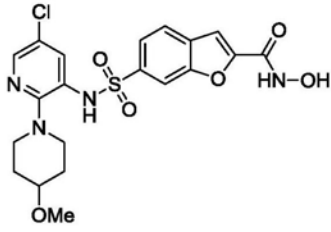
B环选自4~10元环烷基、3~10元杂环、6~12元螺环、6~12元杂螺环、6~10元桥环、6~10元杂桥环，其中环烷基、杂环、螺环、杂螺环、桥环、杂桥环可以被m个R_d取代，每个R_d独立地选自卤素、氰基、硝基、C₁~C₁₀烷基、3~10元环烷基、=O、-OR_e、-NR_eR_f、-OC(O)R_a、-NR_aC(O)R_b、-NR_aS(O)₂R_b、-S(O)₂R_b、-S(O)₂NR_aR_b、-C(O)R_b、-C(O)OR_b、-C(O)NR_aR_b、被0~3个R_g取代的C₁~C₁₀烷基、卤素取代的C₁~C₁₀烷基；

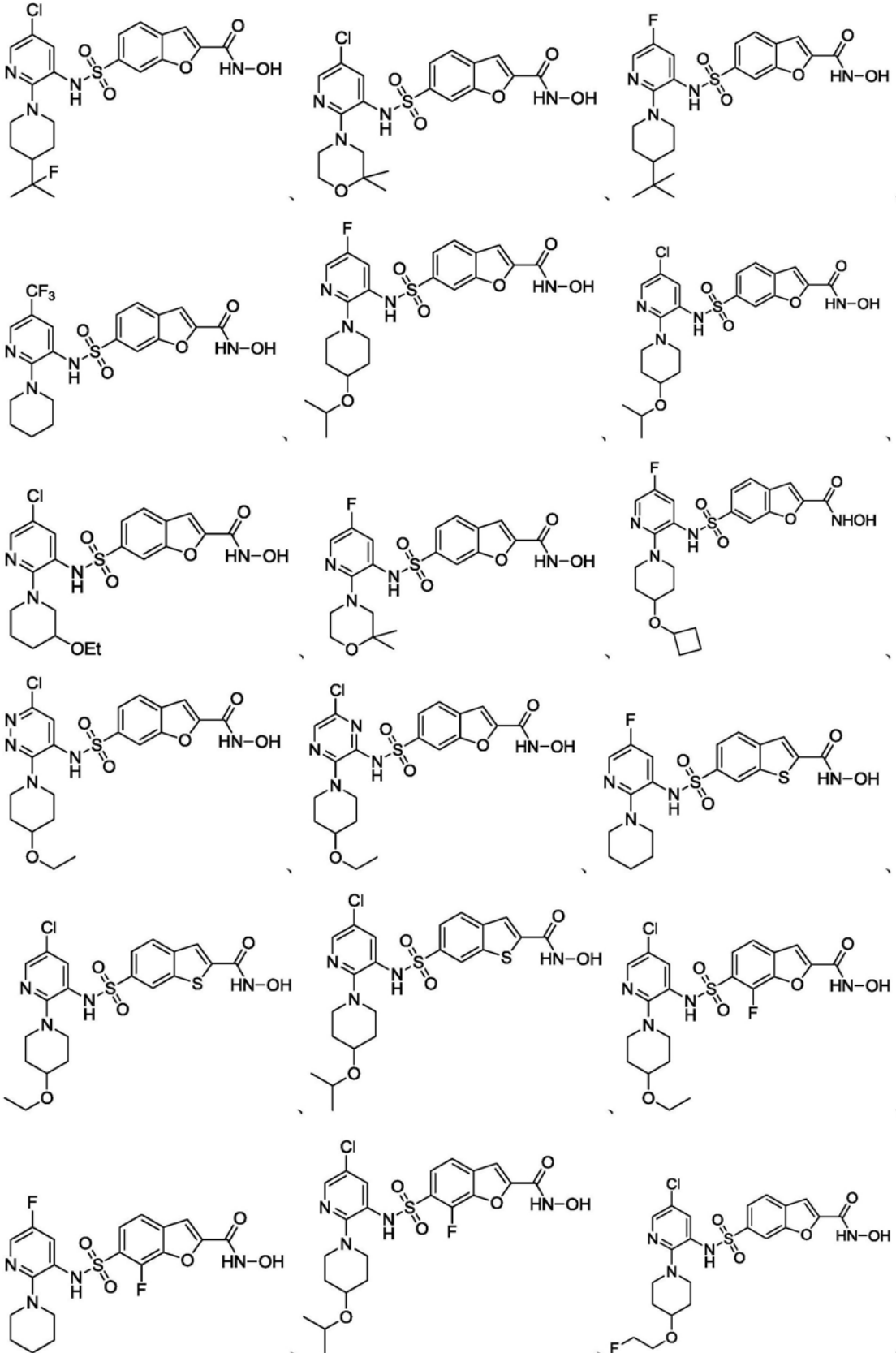
m为0、1、2或3；

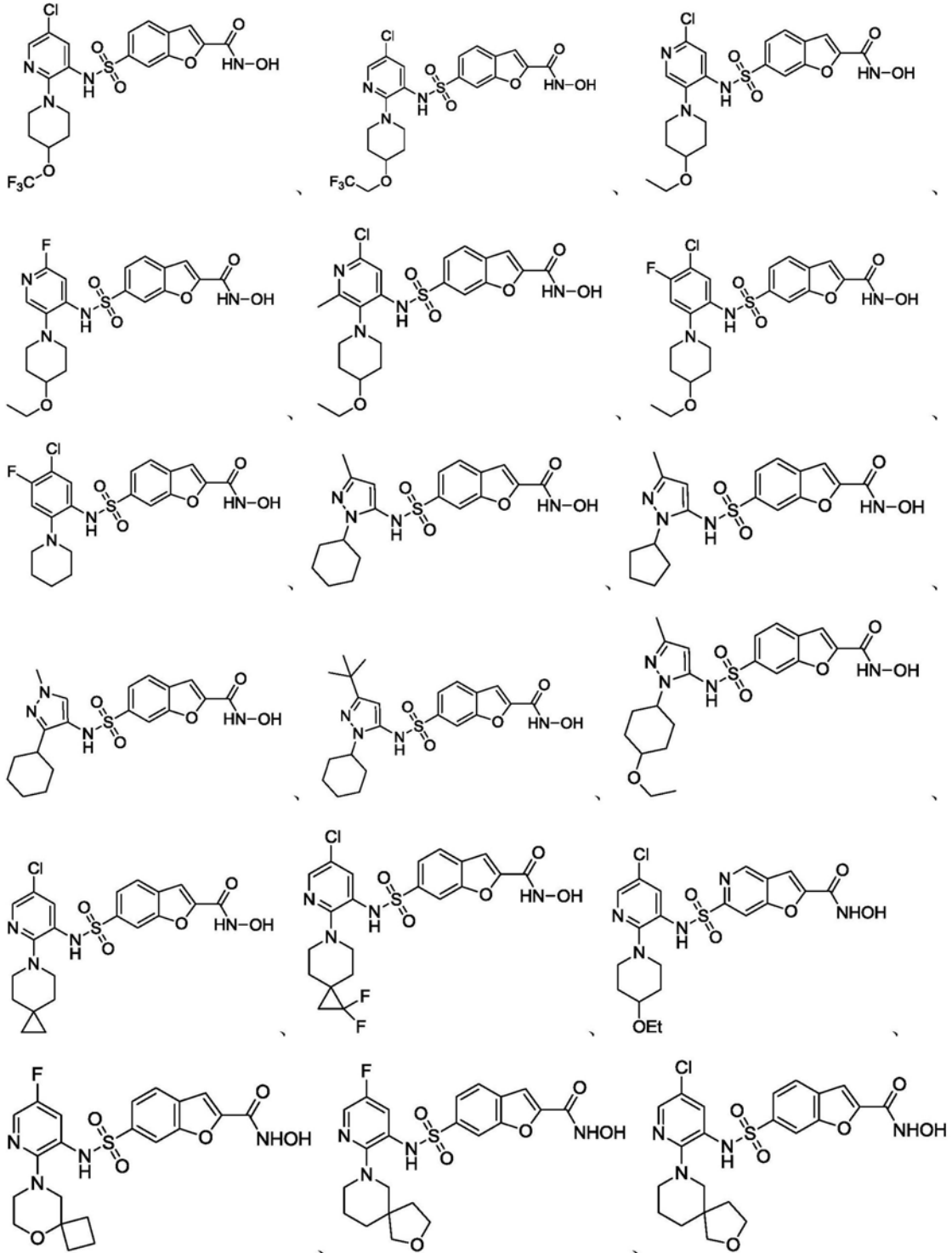
R_e、R_f分别独立选自氢、C₁~C₁₀烷基、3~10元环烷基、被0~3个R_g取代的C₁~C₁₀烷基、卤素取代的C₁~C₁₀烷基；

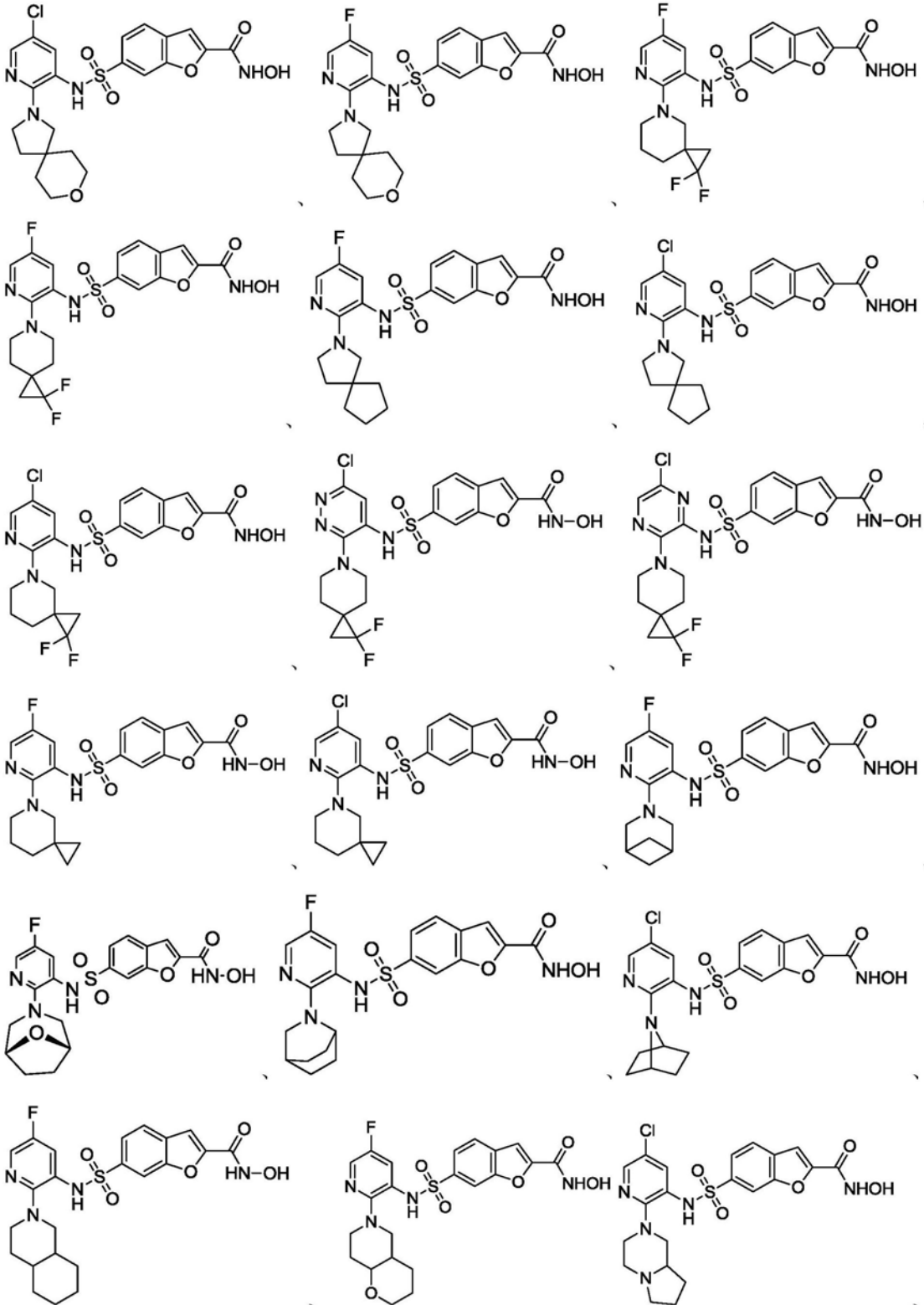
每个R_g分别独立选自-OR_a、-NR_aR_b、5~10元芳环、5~10元芳杂环。

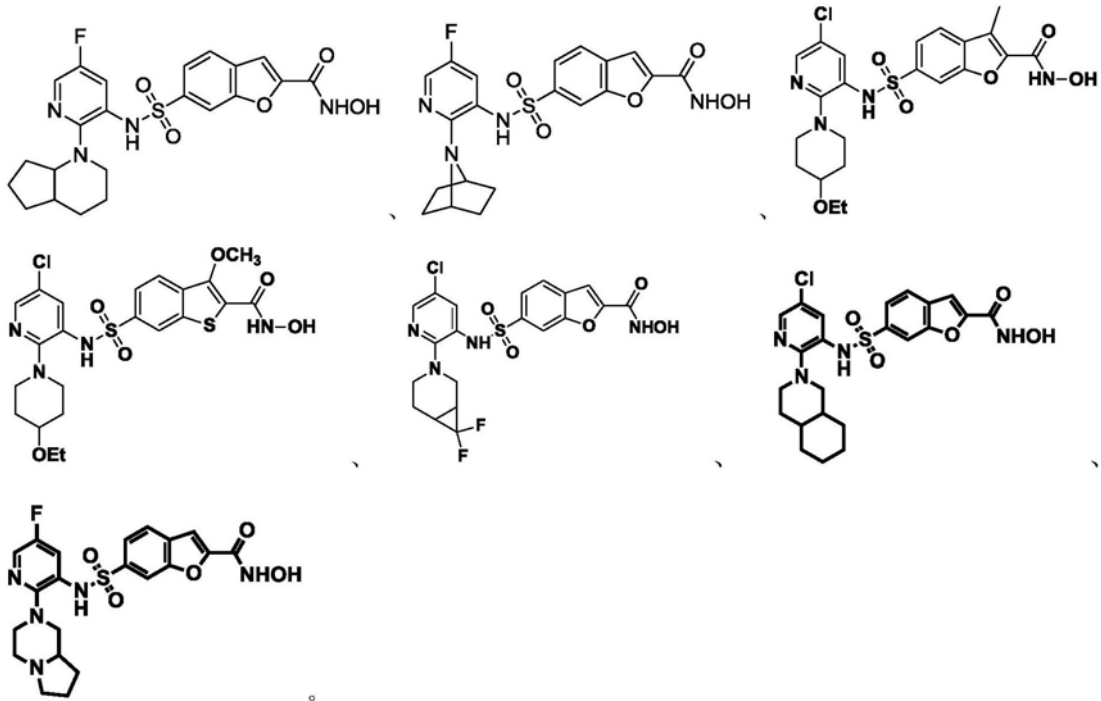
5. 根据权利要求4所述的化合物，其特征在于：所述式III的化合物为：



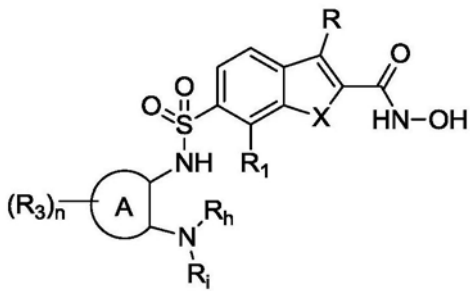








6. 根据权利要求1所述的化合物,其特征在于:式I所示化合物如式IV所示:



式 IV

其中,

X选自O、S;

R分别独立选自氢、卤素、氰基、硝基、 $C_1 \sim C_{10}$ 烷基、 $-OR_a$ 、卤素取代的 $C_1 \sim C_{10}$ 烷基;

R_1 分别独立选自氢、卤素、氰基、硝基;

每个 R_3 分别独立选自氢、卤素、氰基、硝基、 $C_1 \sim C_{10}$ 烷基、 $-OR_a$ 、 $-NR_aR_b$ 、卤素取代的 $C_1 \sim C_{10}$ 烷基;

A环选自5~10元芳环、5~10元芳杂环;

n为0、1、2或3;

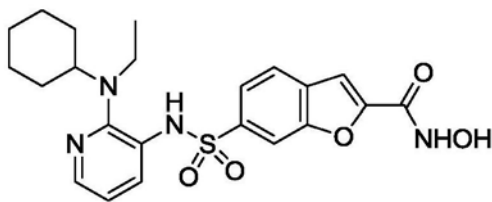
R_a 、 R_b 分别独立地选自氢、 $C_1 \sim C_{10}$ 烷基;

R_e 、 R_f 分别独立选自氢、 $C_1 \sim C_{10}$ 烷基、3~10元环烷基、被0~3个 R_g 取代的 $C_1 \sim C_{10}$ 烷基、卤素取代的 $C_1 \sim C_{10}$ 烷基;

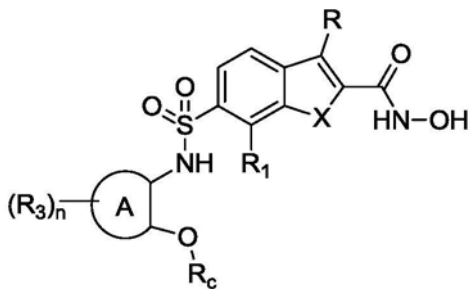
每个 R_g 分别独立选自 $-OR_a$ 、 $-NR_aR_b$ 、5~10元芳环、5~10元芳杂环;

R_h 、 R_i 分别独立选自 $C_1 \sim C_{10}$ 烷基、3~10元环烷基、3~10元杂环,其中环烷基、杂环可以被m个 R_d 取代,每个 R_d 独立地选自卤素、氰基、硝基、 $C_1 \sim C_{10}$ 烷基、=O、 $-OR_e$ 、 $-NR_eR_f$ 、被0~3个 R_g 取代的 $C_1 \sim C_{10}$ 烷基、卤素取代的 $C_1 \sim C_{10}$ 烷基。

7. 根据权利要求6所述的化合物,其特征在于:所述式IV的化合物为:



8. 根据权利要求1所述的化合物,其特征在于:式I所示化合物如式V所示:



式 V

其中,

X选自O、S;

R分别独立选自氢、卤素、氰基、硝基、 $C_1\sim C_{10}$ 烷基、 $-OR_a$ 、卤素取代的 $C_1\sim C_{10}$ 烷基;

R_1 分别独立选自氢、卤素、氰基、硝基;

每个 R_3 分别独立选自氢、卤素、氰基、硝基、 $C_1\sim C_{10}$ 烷基、 $-OR_a$ 、 $-NR_aR_b$ 、卤素取代的 $C_1\sim C_{10}$ 烷基;

A环选自5~10元芳环、5~10元芳杂环;

n为0、1、2或3;

R_a 、 R_b 分别独立地选自氢、 $C_1\sim C_{10}$ 烷基;

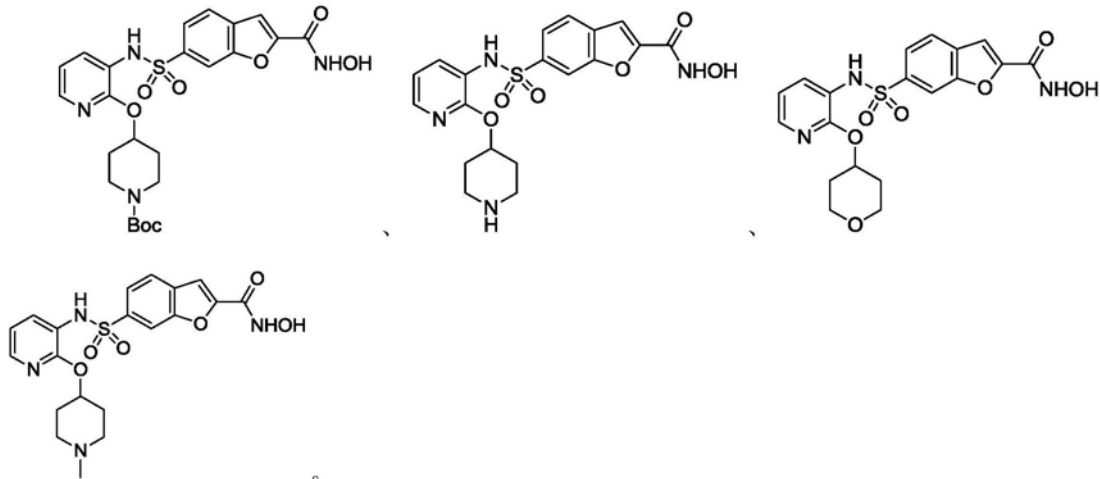
m为0、1、2或3;

R_e 、 R_f 分别独立选自氢、 $C_1\sim C_{10}$ 烷基、3~10元环烷基、被0~3个 R_g 取代的 $C_1\sim C_{10}$ 烷基、卤素取代的 $C_1\sim C_{10}$ 烷基;

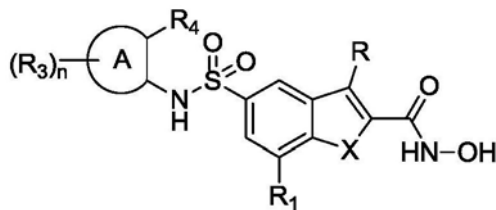
每个 R_g 分别独立选自 $-OR_a$ 、 $-NR_aR_b$ 、5~10元芳环、5~10元芳杂环;

R_c 选自3~10元环烷基、3~10元杂环,其中环烷基、杂环可以被m个 R_d 取代,每个 R_d 独立地选自卤素、氰基、硝基、 $C_1\sim C_{10}$ 烷基、=O、 $-OR_e$ 、 $-NR_eR_f$ 、 $-OC(O)R_a$ 、 $-NR_aC(O)R_b$ 、 $-C(O)R_b$ 、 $-C(O)OR_b$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 、被0~3个 R_g 取代的 $C_1\sim C_{10}$ 烷基、卤素取代的 $C_1\sim C_{10}$ 烷基。

9. 根据权利要求8所述的化合物,其特征在于:所述式V的化合物为:



10. 根据权利要求1所述的化合物,其特征在于:式I所示化合物如式VI所示:



式 V

式中,

X选自O、S;

R分别独立选自氢、卤素、氰基、硝基、 $C_1 \sim C_{10}$ 烷基、 $-OR_a$ 、卤素取代的 $C_1 \sim C_{10}$ 烷基;

R_1 分别独立选自氢、卤素、氰基、硝基;

每个 R_3 分别独立选自氢、卤素、氰基、硝基、 $C_1 \sim C_{10}$ 烷基、 $-OR_a$ 、 $-NR_aR_b$ 、卤素取代的 $C_1 \sim C_{10}$ 烷基;

A环选自5~10元芳环、5~10元芳杂环;

n为0、1、2或3;

R_a 、 R_b 分别独立地选自氢、 $C_1 \sim C_{10}$ 烷基;

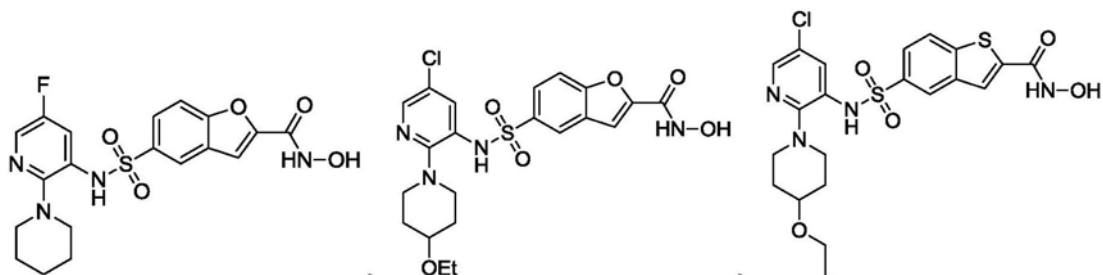
R_4 选自4~10元环烷基、3~10元杂环、6~12元螺环、6~12元杂螺环、6~10元桥环、6~10元杂桥环,其中环烷基、杂环、螺环、杂螺环、桥环、杂桥环可以被m个 R_d 取代,每个 R_d 独立地选自卤素、氰基、硝基、 $C_1 \sim C_{10}$ 烷基、3~10元环烷基、=O、 $-OR_e$ 、 $-NR_eR_f$ 、 $-OC(O)R_a$ 、 $-NR_aC(O)R_b$ 、 $-NR_aS(O)_2R_b$ 、 $-S(O)_2R_b$ 、 $-S(O)_2NR_aR_b$ 、 $-C(O)R_b$ 、 $-C(O)OR_b$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 、被0~3个 R_g 取代的 $C_1 \sim C_{10}$ 烷基、卤素取代的 $C_1 \sim C_{10}$ 烷基;

m为0、1、2或3;

R_e 、 R_f 分别独立选自氢、 $C_1 \sim C_{10}$ 烷基、3~10元环烷基、被0~3个 R_g 取代的 $C_1 \sim C_{10}$ 烷基、卤素取代的 $C_1 \sim C_{10}$ 烷基;

每个 R_g 分别独立选自 $-OR_a$ 、 $-NR_aR_b$ 、5~10元芳环、5~10元芳杂环。

11. 根据权利要求10所述的化合物,其特征在于:所述式VI的化合物为:



12. 权利要求1-11任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐在制备HDAC抑制剂类药物中的用途。

13. 根据权利要求12所述的用途,其特征在于:所述药物是治疗细胞增殖疾病、自身免疫疾病、炎症、神经变性疾病或病毒性疾病的药物。

14. 根据权利要求13所述的用途,其特征在于:所述细胞增殖疾病为癌症。

15. 根据权利要求14所述的用途,其特征在于:所述癌症选自结肠癌、肺癌、乳腺癌、前列腺癌、脑癌、卵巢癌、甲状腺癌。

16. 根据权利要求12-15任一项所述的用途,其特征在于:所述HDAC为HDAC6。

17. 一种药物组合物,其特征在于:它是以权利要求1-11任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐为活性成分,加上药学上可接受的辅料制备而成的制剂。

18. 根据权利要求17所述的组合物,其特征在于:所述制剂为口服制剂、透皮吸收制剂或注射制剂。

HDAC抑制剂及其制备方法和用途

技术领域

[0001] 本发明涉及HDAC抑制剂及其制备方法和用途。

背景技术

[0002] 肿瘤是指机体在各种致癌因子作用下,局部组织的细胞在基因水平上失去对其生长的正常调控,导致克隆性异常增生而形成的新生物。引起基因失活的外遗传机制主要包括DNA甲基化,组蛋白乙酰化和染色质高级结构中其他成分的修饰,这些修饰改变染色质构型,导致基因转录调节发生变化,基因转录的失调引起细胞增殖失常,从而导致肿瘤产生。

[0003] 组蛋白乙酰化对于真核细胞的转录调控起核心作用。其作用受一对功能相互拮抗的蛋白酶组蛋白乙酰化转移酶(HATs)和组蛋白去乙酰化酶(HDACs)调控。在正常细胞中,这一对酶处于动态平衡状态。一般情况下,组蛋白乙酰化水平增强与基因转录活性增强有关,而乙酰化水平过低与基因表达抑制有关。研究发现,HDAC过度表达并被转录因子募集,导致特定基因的不正常抑制,从而导致肿瘤和其他疾病;而抑制HDAC的活性将引起许多癌细胞的生长抑制和凋亡。因此,HDAC已成为目前抗肿瘤药物研发领域最新和最热门的靶标。

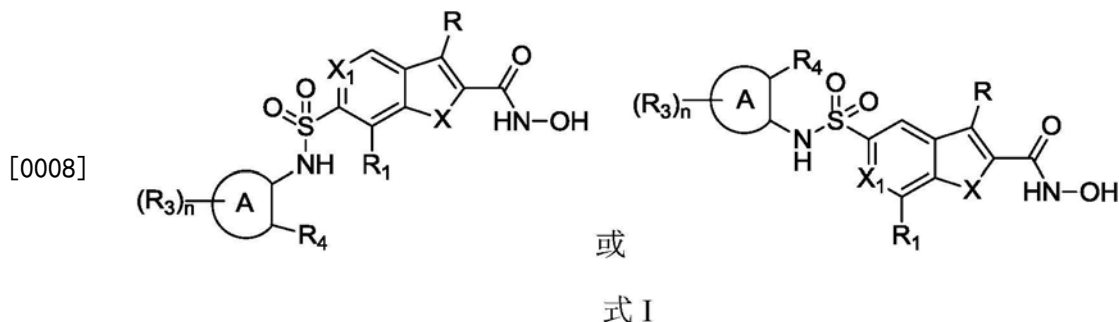
[0004] HDAC抑制剂有干扰与组蛋白去乙酰化酶的功能。通常可分为两大类:NAD⁺-依赖性酶和Zn²⁺-依赖性酶。Zn²⁺-依赖性蛋白酶包括HDACs I(包括HDAC 1、2、3和8)、II(包括HDAC 4、5、6、7、9和10)、IV(包括HDAC 11)亚族;NAD⁺-依赖性酶主要是HDACs III亚族。HDAC抑制剂作用机制是通过抑制HDAC,阻断由于HDAC募集功能紊乱而导致的基因表达受抑,通过改变组蛋白的乙酰化程度来改变染色质结构,从而调控基因表达治疗癌症。它通过诱导肿瘤细胞的生长停滞、分化或凋亡对治疗血液系统肿瘤和实体瘤疗效显著。HDAC抑制剂具有肿瘤特异性,对增殖和静止的变异细胞均有细胞毒作用,而正常细胞对它有10倍以上的耐受,不会引起正常细胞的生长停滞和凋亡。

[0005] 目前已经有五种HDAC抑制剂上市。2006年上市的SAHA,作用靶点为Pan-HDAC;2011年上市的FK-288,作用靶点为HDAC1、HDAC2;2014年上市的PXD101,作用靶点为HDAC1、HDAC2;2015年上市的西达本胺,作用的靶点为HDAC1、HDAC2、HDAC3、HDAC10;2015年上市的LBH589,作用的靶点为HDAC(MOLT-4cells)。这五种HDAC抑制剂在抗癌活性、毒副作用、亚型选择性等方面存在的问题。

[0006] 因此,现在急需一种具有组蛋白去乙酰化酶抑制活性的新化合物。

发明内容

[0007] 本发明提供了式I所示的化合物、或其立体异构体、或其药学上可接受的盐:



[0009] 其中,

[0010] X选自O、S;

[0011] X_1 选自N、 CR_2 ;

[0012] R、 R_1 、 R_2 和每个 R_3 分别独立选自氢、卤素、氰基、硝基、 $C_1 \sim C_{10}$ 烷基、3~10元环烷基、 $-OR_a$ 、 $-NR_aR_b$ 、卤素取代的 $C_1 \sim C_{10}$ 烷基;

[0013] A环选自5~10元芳环、5~10元芳杂环;

[0014] n为0、1、2或3;

[0015] R_a 、 R_b 分别独立地选自氢、 $C_1 \sim C_{10}$ 烷基、3~10元环烷基;

[0016] R_4 选自 $-NR_hR_i$ 、 $-OR_c$ 、 $-SR_c$ 、 $-(CH_2)_rR_c$ 、4~10元环烷基、3~10元杂环、6~12元螺环、6~12元杂螺环、6~10元桥环、6~10元杂桥环,其中环烷基、杂环、螺环、杂螺环、桥环、杂桥环可以被m个 R_d 取代,每个 R_d 独立地选自卤素、氰基、硝基、 $C_1 \sim C_{10}$ 烷基、3~10元环烷基、 $=O$ 、 $-OR_e$ 、 $-NR_eR_f$ 、 $-OC(O)R_a$ 、 $-NR_aC(O)R_b$ 、 $-NR_aS(O)_2R_b$ 、 $-S(O)_2R_b$ 、 $-S(O)_2NR_aR_b$ 、 $-C(O)R_b$ 、 $-C(O)OR_b$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 、被0~3个 R_g 取代的 $C_1 \sim C_{10}$ 烷基、卤素取代的 $C_1 \sim C_{10}$ 烷基;

[0017] r为0、1、2或3;

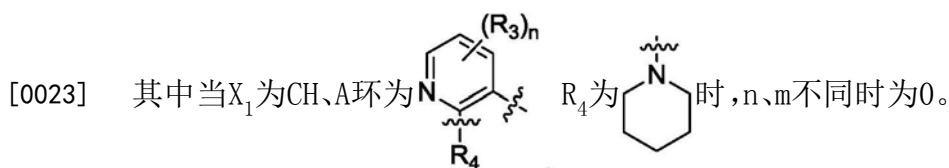
[0018] m为0、1、2或3;

[0019] R_e 、 R_f 分别独立选自氢、 $C_1 \sim C_{10}$ 烷基、3~10元环烷基、被0~3个 R_g 取代的 $C_1 \sim C_{10}$ 烷基、卤素取代的 $C_1 \sim C_{10}$ 烷基;

[0020] 每个 R_g 分别独立选自 $-OR_a$ 、 $-NR_aR_b$ 、5~10元芳环、5~10元芳杂环;

[0021] R_h 、 R_i 分别独立选自 $C_1 \sim C_{10}$ 烷基、3~10元环烷基、3~10元杂环、6~12元螺环、6~12元杂螺环、6~10元桥环、6~10元杂桥环,其中环烷基、杂环、螺环、杂螺环、桥环、杂桥环可以被m个 R_d 取代,每个 R_d 独立地选自卤素、氰基、硝基、 $C_1 \sim C_{10}$ 烷基、3~10元环烷基、 $=O$ 、 $-OR_e$ 、 $-NR_eR_f$ 、 $-OC(O)R_a$ 、 $-NR_aC(O)R_b$ 、 $-NR_aS(O)_2R_b$ 、 $-S(O)_2R_b$ 、 $-S(O)_2NR_aR_b$ 、 $-C(O)R_b$ 、 $-C(O)OR_b$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 、被0~3个 R_g 取代的 $C_1 \sim C_{10}$ 烷基、卤素取代的 $C_1 \sim C_{10}$ 烷基;

[0022] R_c 选自3~10元环烷基、3~10元杂环、6~12元螺环、6~12元杂螺环、6~10元桥环、6~10元杂桥环,其中环烷基、杂环、螺环、杂螺环、桥环、杂桥环可以被m个 R_d 取代,每个 R_d 独立地选自卤素、氰基、硝基、 $C_1 \sim C_{10}$ 烷基、3~10元环烷基、 $=O$ 、 $-OR_e$ 、 $-NR_eR_f$ 、 $-OC(O)R_a$ 、 $-NR_aC(O)R_b$ 、 $-NR_aS(O)_2R_b$ 、 $-S(O)_2R_b$ 、 $-S(O)_2NR_aR_b$ 、 $-C(O)R_b$ 、 $-C(O)OR_b$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 、被0~3个 R_g 取代的 $C_1 \sim C_{10}$ 烷基、卤素取代的 $C_1 \sim C_{10}$ 烷基;



[0024] 在本发明的一些实施方案中,式I中R优选为氢、卤素、氰基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6元环烷基、 $-OR_a$ 、 $-NR_aR_b$ 、卤素取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基;其中 R_a 、 R_b 分别优选为氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6元环烷基。更优选地,R为氢、氟、氯、溴、氰基、 $C_1\sim C_4$ 烷基、3~4元环烷基、 $-OR_a$ 、 $-NR_aR_b$ 、卤素取代的 $C_1\sim C_4$ 烷基;其中 R_a 、 R_b 分别为氢、 $C_1\sim C_4$ 烷基、3~4元环烷基;其中卤素取代的 $C_1\sim C_4$ 烷基优选为氟取代的 $C_1\sim C_4$ 烷基;更优选地为三氟甲基。

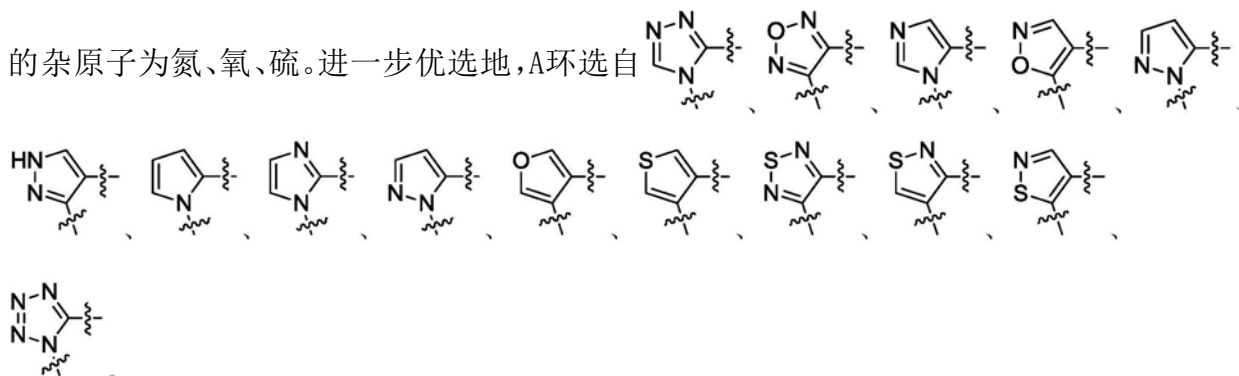
[0025] 在本发明的一些实施方案中,式I中 R_1 优选为氢、卤素、氰基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6元环烷基、 $-OR_a$ 、 $-NR_aR_b$ 、卤素取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基;其中 R_a 、 R_b 分别优选为氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6元环烷基。更优选地, R_1 为氢、氟、氯、溴、氰基、 $C_1\sim C_4$ 烷基、3~4元环烷基、 $-OR_a$ 、 $-NR_aR_b$ 、卤素取代的 $C_1\sim C_4$ 烷基;其中 R_a 、 R_b 分别为氢、 $C_1\sim C_4$ 烷基、3~4元环烷基;其中卤素取代的 $C_1\sim C_4$ 烷基优选为氟取代的 $C_1\sim C_4$ 烷基;更优选地为三氟甲基。

[0026] 在本发明的一些实施方案中,式I中 R_2 优选为氢、卤素、氰基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6元环烷基、 $-OR_a$ 、 $-NR_aR_b$ 、卤素取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基;其中 R_a 、 R_b 分别优选为氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6元环烷基。更优选地, R_2 为氢、氟、氯、溴、氰基、 $C_1\sim C_4$ 烷基、3~4元环烷基、 $-OR_a$ 、 $-NR_aR_b$ 、卤素取代的 $C_1\sim C_4$ 烷基;其中 R_a 、 R_b 分别为氢、 $C_1\sim C_4$ 烷基、3~4元环烷基;其中卤素取代的 $C_1\sim C_4$ 烷基优选为氟取代的 $C_1\sim C_4$ 烷基;更优选地为三氟甲基。

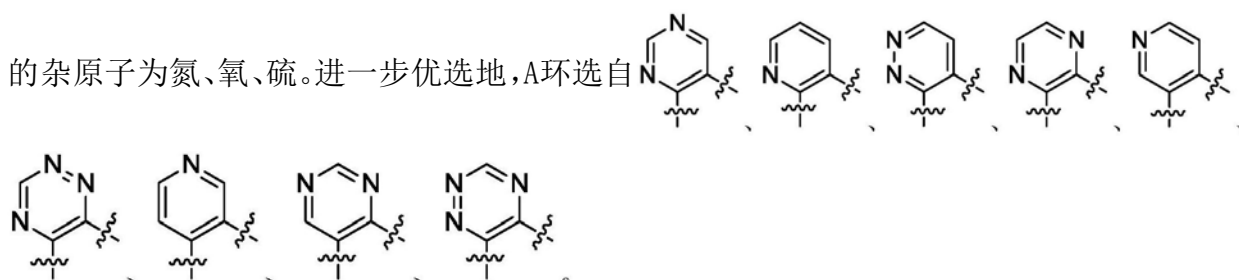
[0027] 在本发明的一些实施方案中,式I中每个 R_3 优选为氢、卤素、氰基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6元环烷基、 $-OR_a$ 、 $-NR_aR_b$ 、卤素取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基;其中 R_a 、 R_b 分别优选为氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6元环烷基。更优选地,每个 R_3 为氢、氟、氯、溴、氰基、 $C_1\sim C_4$ 烷基、3~4元环烷基、 $-OR_a$ 、 $-NR_aR_b$ 、卤素取代的 $C_1\sim C_4$ 烷基;其中 R_a 、 R_b 分别为氢、 $C_1\sim C_4$ 烷基、3~4元环烷基;其中卤素取代的 $C_1\sim C_4$ 烷基优选为氟取代的 $C_1\sim C_4$ 烷基;更优选地为三氟甲基。

[0028] 在本发明的一些实施方案中,式I中A环优选自苯环。

[0029] 在本发明的一些实施方案中,式I中A环优选自5元芳杂环。更优选地,5元芳杂环中



[0030] 在本发明的一些实施方案中,式I中A环优选自6元芳杂环。更优选地,6元芳杂环中

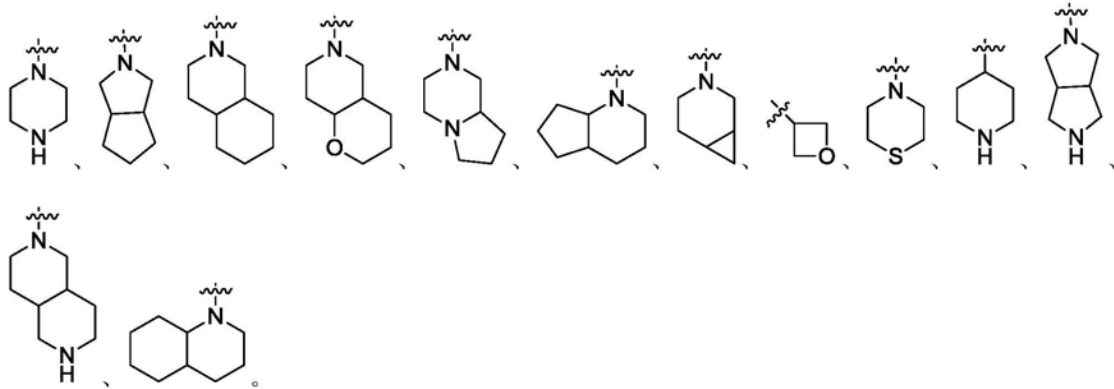


[0031] 在本发明的一些实施方案中,式I中 R_4 优选自4~10元环烷基,其中环烷基可以被m

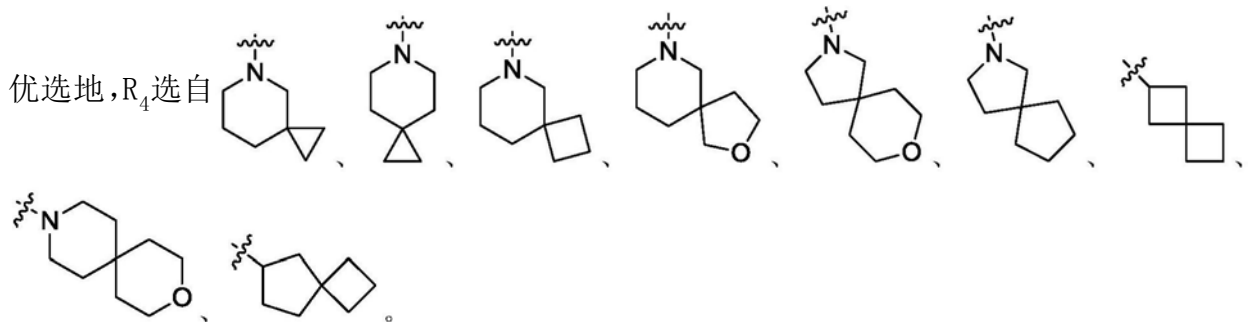
个 R_d 取代。更优选地, R_d 选自4~6元环烷基。

[0032] 在本发明的一些实施方案中,式I中 R_4 优选自4~10元杂环,其中杂环可以被 m 个 R_d

取代。更优选地,4~10元杂环中的杂原子为氮、氧、硫。进一步优选地, R_4 选自



[0033] 在本发明的一些实施方案中,式I中 R_4 优选自6~12元螺环、6~12元杂螺环,其中螺环、杂螺环可以被 m 个 R_d 取代。更优选地,6~12元杂螺环中的杂原子为氮、氧、硫。进一步



[0034] 在本发明的一些实施方案中,式I中 R_4 优选自6~10元桥环、6~10元杂桥环,其中桥环、杂桥环可以被 m 个 R_d 取代。更优选地,6~10元杂桥环中的杂原子为氮、氧、硫。进一步



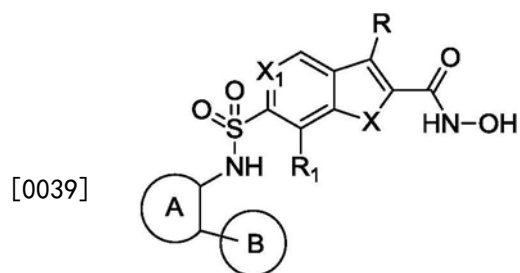
[0035] 在本发明的一些实施方案中,式I中每个 R_d 独立地优选自卤素、氰基、 C_1 ~ C_6 烷基、3~6元环烷基、 $=O$ 、 $-OR_e$ 、 $-NR_eR_f$ 、 $-OC(O)R_a$ 、 $-NR_aC(O)R_b$ 、 $-NR_aS(O)_2R_b$ 、 $-S(O)_2R_b$ 、 $-S(O)_2NR_aR_b$ 、 $-C(O)R_b$ 、 $-C(O)OR_b$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 、被0~2个 R_g 取代的 C_1 ~ C_6 烷基、卤素取代的 C_1 ~ C_6 烷基;其中 R_e 、 R_f 分别独立优选自氢、 C_1 ~ C_6 烷基、3~6元环烷基、被0~2个 R_g 取代的 C_1 ~ C_6 烷基、卤素取代的 C_1 ~ C_6 烷基;其中 R_a 、 R_b 分别优选为氢、 C_1 ~ C_6 烷基、3~6元环烷基;其中每个 R_g 分别独立优选自 $-OR_a$ 、 $-NR_aR_b$ 、5~6元芳环、5~6元芳杂环。更优选地,每个 R_d 独立地选自卤素、氰基、 C_1 ~ C_4 烷基、3~6元环烷基、 $=O$ 、 $-OR_e$ 、 $-NR_eR_f$ 、 $-OC(O)R_a$ 、 $-NR_aC(O)R_b$ 、 $-NR_aS(O)_2R_b$ 、 $-S(O)_2R_b$ 、 $-S(O)_2NR_aR_b$ 、 $-C(O)R_b$ 、 $-C(O)OR_b$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 、被0~2个 R_g 取代的 C_1 ~ C_6 烷基、卤素取代的 C_1 ~ C_6 烷基;其中 R_e 、 R_f 分别独立选自氢、 C_1 ~ C_4 烷基、3~6元环烷基、被0~2个 R_g 取代的 C_1 ~ C_4 烷基、卤素取代的 C_1 ~ C_4 烷基;其中 R_a 、 R_b 分别选为氢、 C_1 ~ C_4 烷基、3~6元环烷基;其中每个 R_g 分别独立选自 $-OR_a$ 、 $-NR_aR_b$ 、5~6元芳环、5~6元芳杂环;其中卤素取代的 C_1 ~ C_4 烷基优选为

氟取代的 $C_1\sim C_4$ 烷基;更优选地为三氟甲基。

[0036] 在本发明的一些实施方案中,式I中 R_4 优选自 $-NR_hR_i$;其中 R_h 、 R_i 分别独立优选自 $C_1\sim C_{10}$ 烷基、3~10元环烷基、3~10元杂环,其中环烷基、杂环可以被m个 R_d 取代。更优选地, R_h 、 R_i 分别独立选自 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6元环烷基、3~6元杂环。进一步优选地, R_h 、 R_i 分别独立选自 $C_1\sim C_4$ 烷基、5~6元环烷基、5~6元杂环;其中杂环中杂原子为氮、氧、硫。

[0037] 在本发明的一些实施方案中,式I中 R_4 优选自 $-OR_c$ 、 $-SR_c$ 、 $-(CH_2)_fR_c$;其中 R_c 优选自3~10元环烷基、3~10元杂环,其中环烷基、杂环可以被m个 R_d 取代。更优选地, R_c 选自3~6元环烷基、3~6元杂环。进一步优选地, R_c 选自5~6元环烷基、5~6元杂环;其中杂环中杂原子为氮、氧、硫。

[0038] 进一步地,式I所示化合物如式II所示:



式 II

[0040] 其中,

[0041] X选自O、S;

[0042] X_1 选自N、 CR_2 ;

[0043] R、 R_1 、 R_2 分别独立选自氢、卤素、氰基、硝基、 $C_1\sim C_{10}$ 烷基、3~10元环烷基、 $-OR_a$ 、 $-NR_aR_b$ 、卤素取代的 $C_1\sim C_{10}$ 烷基;

[0044] A环选自5~10元芳环、5~10元芳杂环;

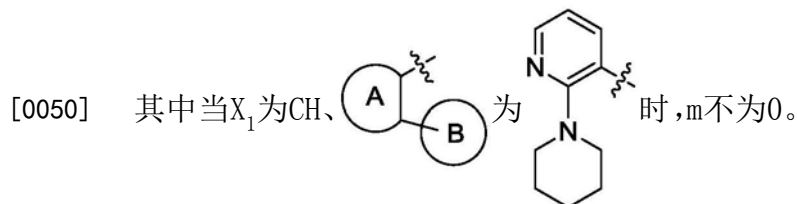
[0045] R_a 、 R_b 分别独立地选自氢、 $C_1\sim C_{10}$ 烷基、3~10元环烷基;

[0046] B环选自4~10元环烷基、3~10元杂环、6~12元螺环、6~12元杂螺环、6~10元桥环、6~10元杂桥环,其中环烷基、杂环、螺环、杂螺环、桥环、杂桥环可以被m个 R_d 取代,每个 R_d 独立地选自卤素、氰基、硝基、 $C_1\sim C_{10}$ 烷基、3~10元环烷基、 $=O$ 、 $-OR_e$ 、 $-NR_eR_f$ 、 $-OC(O)R_a$ 、 $-NR_aC(O)R_b$ 、 $-NR_aS(O)_2R_b$ 、 $-S(O)_2R_b$ 、 $-S(O)_2NR_aR_b$ 、 $-C(O)R_b$ 、 $-C(O)OR_b$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 、被0~3个 R_g 取代的 $C_1\sim C_{10}$ 烷基、卤素取代的 $C_1\sim C_{10}$ 烷基;

[0047] m为0、1、2或3;

[0048] R_e 、 R_f 分别独立选自氢、 $C_1\sim C_{10}$ 烷基、3~10元环烷基、被0~3个 R_g 取代的 $C_1\sim C_{10}$ 烷基、卤素取代的 $C_1\sim C_{10}$ 烷基;

[0049] 每个 R_g 分别独立选自 $-OR_a$ 、 $-NR_aR_b$ 、5~10元芳环、5~10元芳杂环;



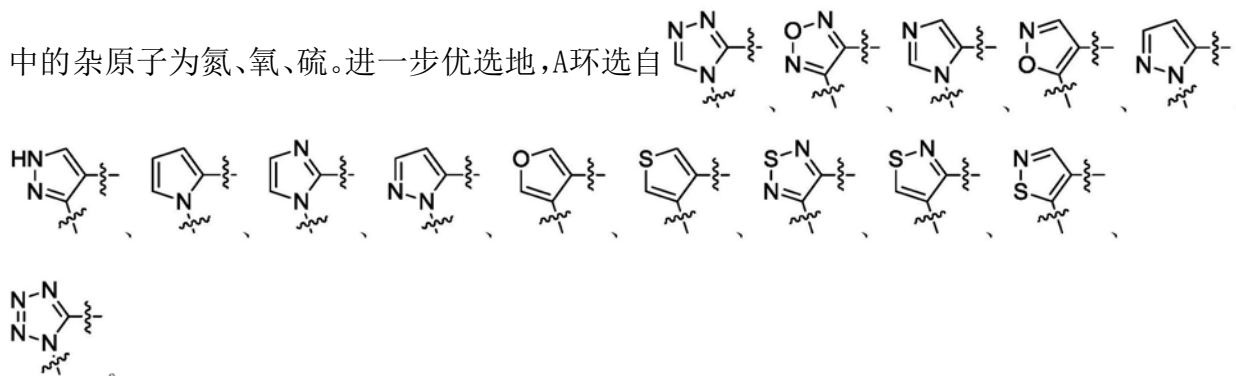
[0051] 在本发明的一些实施方案中,式II中R优选为氢、卤素、氰基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6元环烷基、 $-OR_a$ 、 $-NR_aR_b$ 、卤素取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基;其中 R_a 、 R_b 分别优选为氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6元环烷基。更优选地,R为氢、氟、氯、溴、氰基、 $C_1\sim C_4$ 烷基、3~4元环烷基、 $-OR_a$ 、 $-NR_aR_b$ 、卤素取代的 $C_1\sim C_4$ 烷基;其中 R_a 、 R_b 分别为氢、 $C_1\sim C_4$ 烷基、3~4元环烷基;其中卤素取代的 $C_1\sim C_4$ 烷基优选为氟取代的 $C_1\sim C_4$ 烷基;更优选地为三氟甲基。

[0052] 在本发明的一些实施方案中,式II中 R_1 优选为氢、卤素、氰基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6元环烷基、 $-OR_a$ 、 $-NR_aR_b$ 、卤素取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基;其中 R_a 、 R_b 分别优选为氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6元环烷基。更优选地, R_1 为氢、氟、氯、溴、氰基、 $C_1\sim C_4$ 烷基、3~4元环烷基、 $-OR_a$ 、 $-NR_aR_b$ 、卤素取代的 $C_1\sim C_4$ 烷基;其中 R_a 、 R_b 分别为氢、 $C_1\sim C_4$ 烷基、3~4元环烷基;其中卤素取代的 $C_1\sim C_4$ 烷基优选为氟取代的 $C_1\sim C_4$ 烷基;更优选地为三氟甲基。

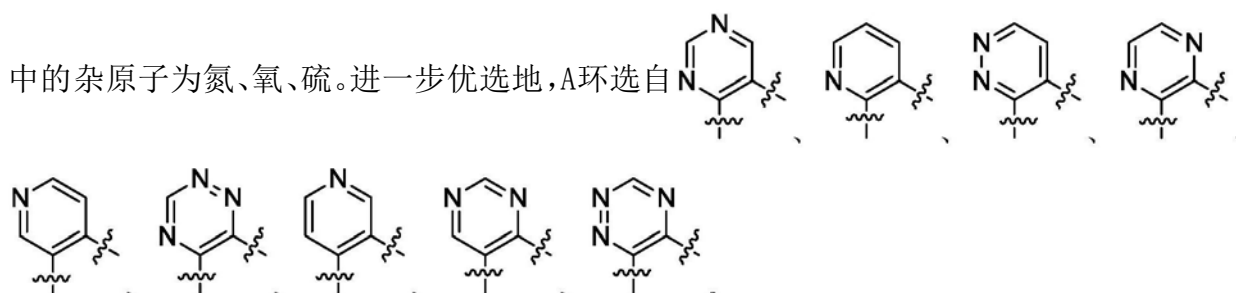
[0053] 在本发明的一些实施方案中,式II中 R_2 优选为氢、卤素、氰基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6元环烷基、 $-OR_a$ 、 $-NR_aR_b$ 、卤素取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基;其中 R_a 、 R_b 分别优选为氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6元环烷基。更优选地, R_2 为氢、氟、氯、溴、氰基、 $C_1\sim C_4$ 烷基、3~4元环烷基、 $-OR_a$ 、 $-NR_aR_b$ 、卤素取代的 $C_1\sim C_4$ 烷基;其中 R_a 、 R_b 分别为氢、 $C_1\sim C_4$ 烷基、3~4元环烷基;其中卤素取代的 $C_1\sim C_4$ 烷基优选为氟取代的 $C_1\sim C_4$ 烷基;更优选地为三氟甲基。

[0054] 在本发明的一些实施方案中,式II中A环优选自苯环。

[0055] 在本发明的一些实施方案中,式II中A环优选自5元芳杂环。更优选地,5元芳杂环

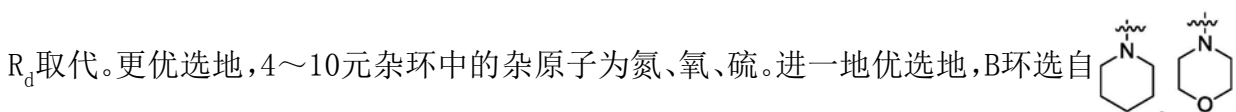


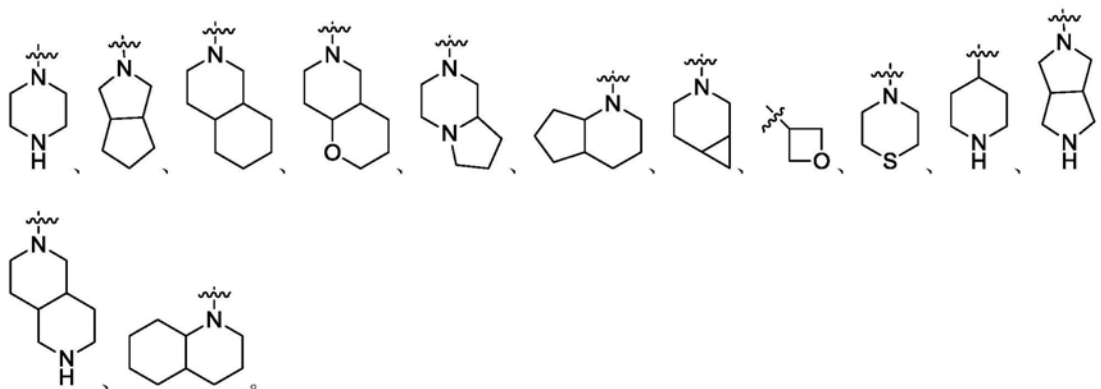
[0056] 在本发明的一些实施方案中,式II中A环优选自6元芳杂环。更优选地,6元芳杂环



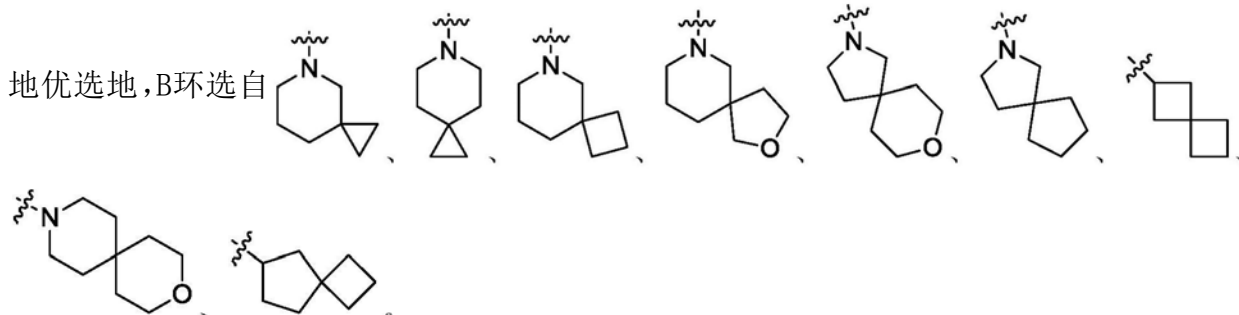
[0057] 在本发明的一些实施方案中,式II中B环优选自4~10元环烷基,其中环烷基可以被m个 R_d 取代。更优选地,B环选自4~6元环烷基。

[0058] 在本发明的一些实施方案中,式II中B环优选自4~10元杂环,其中杂环可以被m个

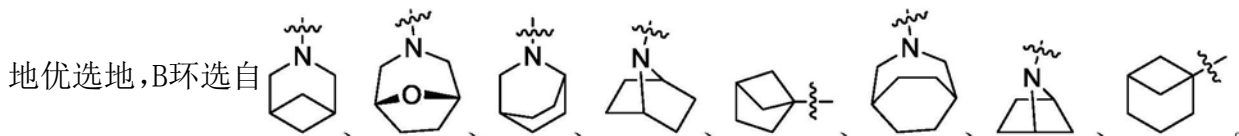




[0059] 在本发明的一些实施方案中,式II中B环优选自6~12元螺环、6~12元杂螺环,其中螺环、杂螺环可以被m个 R_d 取代。更优选地,6~12元杂螺环中的杂原子为氮、氧、硫。进一



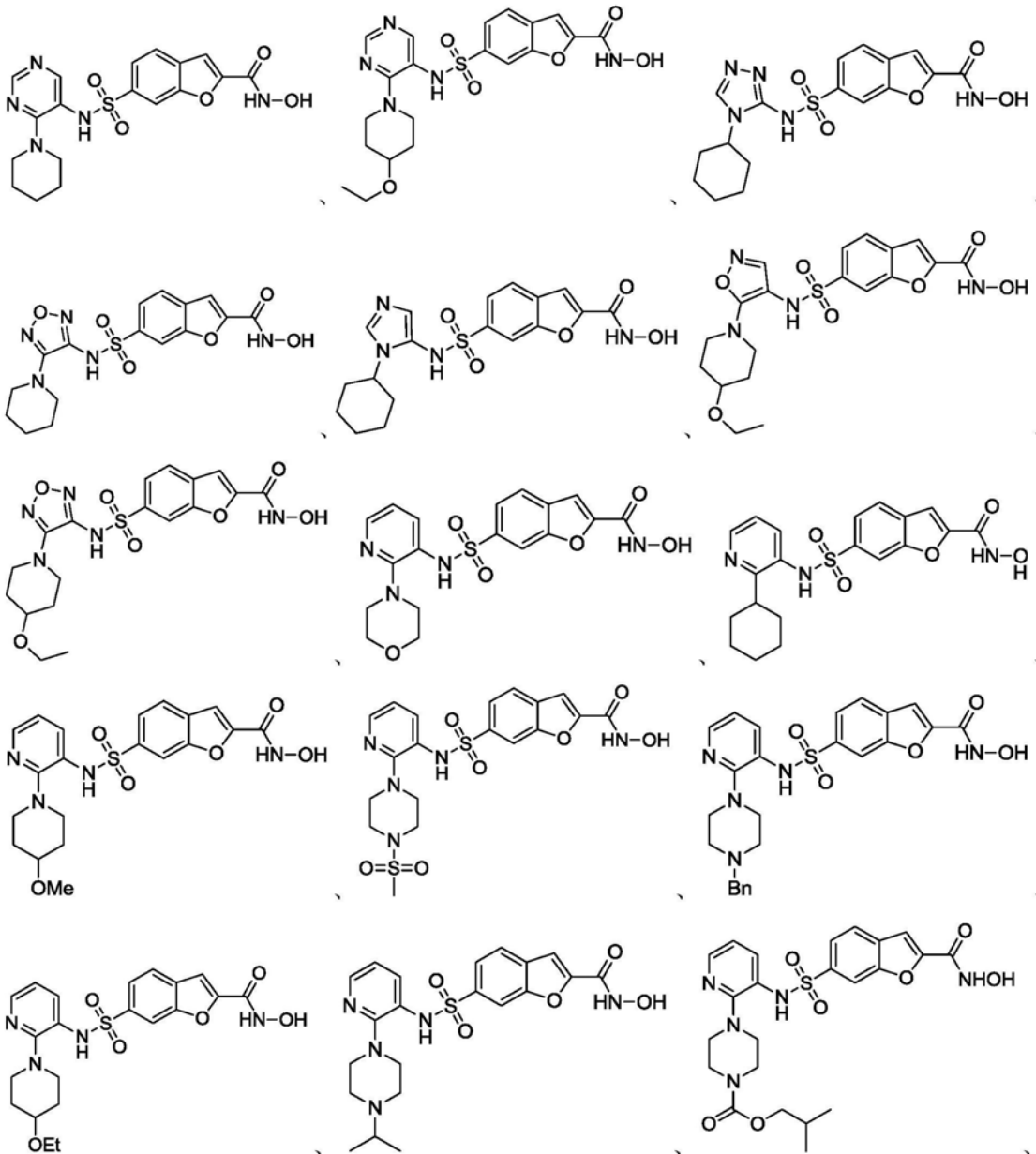
[0060] 在本发明的一些实施方案中,式II中B环优选自6~10元桥环、6~10元杂桥环,其中桥环、杂桥环可以被m个 R_d 取代。更优选地,6~10元杂桥环中的杂原子为氮、氧、硫。进一



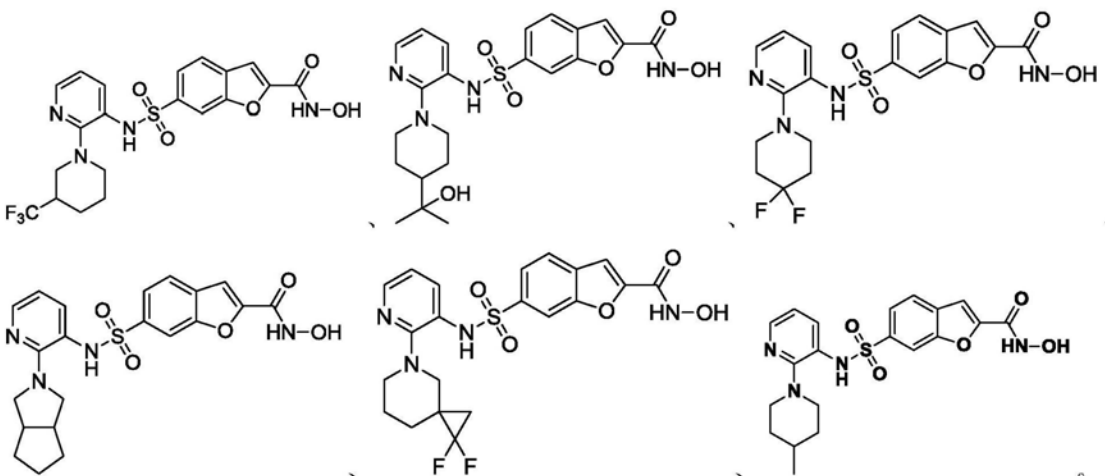
[0061] 在本发明的一些实施方案中,式II中每个 R_d 独立地优选自卤素、氰基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6元环烷基、 $=O$ 、 $-OR_e$ 、 $-NR_eR_f$ 、 $-OC(O)R_a$ 、 $-NR_aC(O)R_b$ 、 $-NR_aS(O)_2R_b$ 、 $-S(O)_2R_b$ 、 $-S(O)_2NR_aR_b$ 、 $-C(O)R_b$ 、 $-C(O)OR_b$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 、被0~2个 R_g 取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基、卤素取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基;其中 R_e 、 R_f 分别独立优选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6元环烷基、被0~2个 R_g 取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基、卤素取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基;其中 R_a 、 R_b 分别优选为氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6元环烷基;其中每个 R_g 分别独立优选自 $-OR_a$ 、 $-NR_aR_b$ 、5~6元芳环、5~6元芳杂环。更优选地,每个 R_d 独立地选自卤素、氰基、 $C_1\sim C_4$ 烷基、3~6元环烷基、 $=O$ 、 $-OR_e$ 、 $-NR_eR_f$ 、 $-OC(O)R_a$ 、 $-NR_aC(O)R_b$ 、 $-NR_aS(O)_2R_b$ 、 $-S(O)_2R_b$ 、 $-S(O)_2NR_aR_b$ 、 $-C(O)R_b$ 、 $-C(O)OR_b$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 、被0~2个 R_g 取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基、卤素取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基;其中 R_e 、 R_f 分别独立选自氢、 $C_1\sim C_4$ 烷基、3~6元环烷基、被0~2个 R_g 取代的 $C_1\sim C_4$ 烷基、卤素取代的 $C_1\sim C_4$ 烷基;其中 R_a 、 R_b 分别选为氢、 $C_1\sim C_4$ 烷基、3~6元环烷基;其中每个 R_g 分别独立选自 $-OR_a$ 、 $-NR_aR_b$ 、5~6元芳环、5~6元芳杂环;其中卤素取代的 $C_1\sim C_4$ 烷基优选为氟取代的 $C_1\sim C_4$ 烷基;更优选地为三氟甲基。

[0062] 更进一步地,所述式II的化合物为:

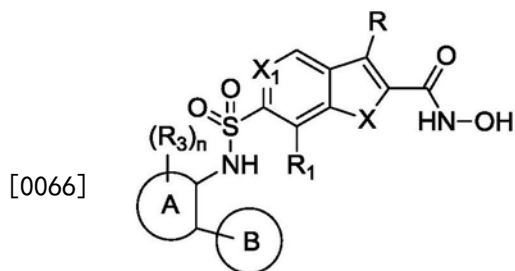
[0063]



[0064]



[0065] 进一步地,式I所示化合物如式III所示:



式 III

[0067] 其中,

[0068] X选自O、S;

[0069] X₁选自N、CR₂;

[0070] R、R₁、R₂和每个R₃分别独立选自氢、卤素、氰基、硝基、C₁~C₁₀烷基、3~10元环烷基、-OR_a、-NR_aR_b、卤素取代的C₁~C₁₀烷基;

[0071] A环选自5~10元芳环、5~10元芳杂环;

[0072] n为1、2或3;

[0073] R_a、R_b分别独立地选自氢、C₁~C₁₀烷基、3~10元环烷基;

[0074] B环选自4~10元环烷基、3~10元杂环、6~12元螺环、6~12元杂螺环、6~10元桥环、6~10元杂桥环,其中环烷基、杂环、螺环、杂螺环、桥环、杂桥环可以被m个R_d取代,每个R_d独立地选自卤素、氰基、硝基、C₁~C₁₀烷基、3~10元环烷基、=O、-OR_e、-NR_eR_f、-OC(O)R_a、-NR_aC(O)R_b、-NR_aS(O)₂R_b、-S(O)₂R_b、-S(O)₂NR_aR_b、-C(O)R_b、-C(O)OR_b、-C(O)NR_aR_b、被0~3个R_g取代的C₁~C₁₀烷基、卤素取代的C₁~C₁₀烷基;

[0075] m为0、1、2或3;

[0076] R_e、R_f分别独立选自氢、C₁~C₁₀烷基、3~10元环烷基、被0~3个R_g取代的C₁~C₁₀烷基、卤素取代的C₁~C₁₀烷基;

[0077] 每个R_g分别独立选自-OR_a、-NR_aR_b、5~10元芳环、5~10元芳杂环。

[0078] 在本发明的一些实施方案中,式III中R优选为氢、卤素、氰基、C₁~C₆烷基、3~6元环烷基、-OR_a、-NR_aR_b、卤素取代的C₁~C₆烷基;其中R_a、R_b分别优选为氢、C₁~C₆烷基、3~6元环烷基。更优选地,R为氢、氟、氯、溴、氰基、C₁~C₄烷基、3~4元环烷基、-OR_a、-NR_aR_b、卤素取代的C₁~C₄烷基;其中R_a、R_b分别为氢、C₁~C₄烷基、3~4元环烷基;其中卤素取代的C₁~C₄烷基优选为氟取代的C₁~C₄烷基;更优选地为三氟甲基。

[0079] 在本发明的一些实施方案中,式III中R₁优选为氢、卤素、氰基、C₁~C₆烷基、3~6元环烷基、-OR_a、-NR_aR_b、卤素取代的C₁~C₆烷基;其中R_a、R_b分别优选为氢、C₁~C₆烷基、3~6元环烷基。更优选地,R₁为氢、氟、氯、溴、氰基、C₁~C₄烷基、3~4元环烷基、-OR_a、-NR_aR_b、卤素取代的C₁~C₄烷基;其中R_a、R_b分别为氢、C₁~C₄烷基、3~4元环烷基;其中卤素取代的C₁~C₄烷基优选为氟取代的C₁~C₄烷基;更优选地为三氟甲基。

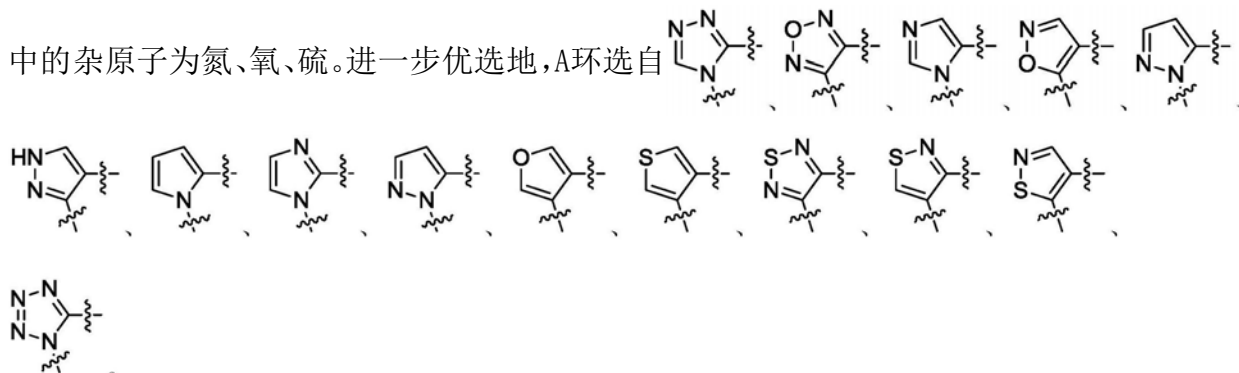
[0080] 在本发明的一些实施方案中,式III中R₂优选为氢、卤素、氰基、C₁~C₆烷基、3~6元环烷基、-OR_a、-NR_aR_b、卤素取代的C₁~C₆烷基;其中R_a、R_b分别优选为氢、C₁~C₆烷基、3~6元环烷基。更优选地,R₂为氢、氟、氯、溴、氰基、C₁~C₄烷基、3~4元环烷基、-OR_a、-NR_aR_b、卤素取代的C₁~C₄烷基;其中R_a、R_b分别为氢、C₁~C₄烷基、3~4元环烷基;其中卤素取代的C₁~C₄烷

基优选为氟取代的C₁~C₄烷基;更优选地为三氟甲基。

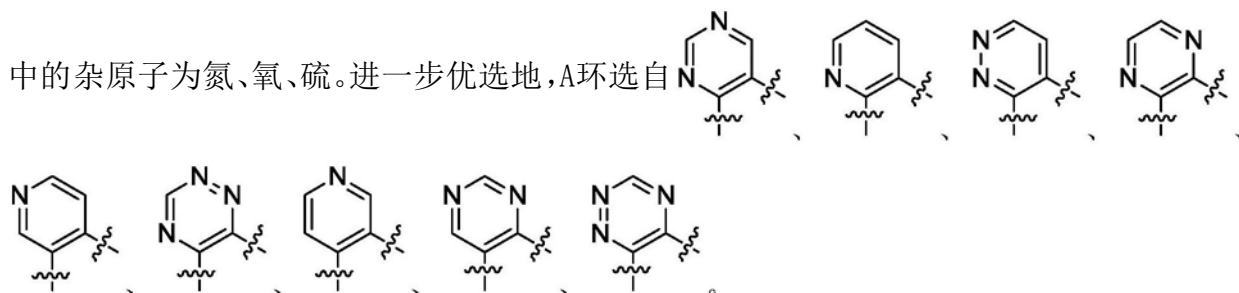
[0081] 在本发明的一些实施方案中,式III中每个R₃优选为氢、卤素、氰基、C₁~C₆烷基、3~6元环烷基、-OR_a、-NR_aR_b、卤素取代的C₁~C₆烷基;其中R_a、R_b分别优选为氢、C₁~C₆烷基、3~6元环烷基。更优选地,每个R₃为氢、氟、氯、溴、氰基、C₁~C₄烷基、3~4元环烷基、-OR_a、-NR_aR_b、卤素取代的C₁~C₄烷基;其中R_a、R_b分别为氢、C₁~C₄烷基、3~4元环烷基;其中卤素取代的C₁~C₄烷基优选为氟取代的C₁~C₄烷基;更优选地为三氟甲基。

[0082] 在本发明的一些实施方案中,式III中A环优选自苯环。

[0083] 在本发明的一些实施方案中,式III中A环优选自5元芳杂环。更优选地,5元芳杂环

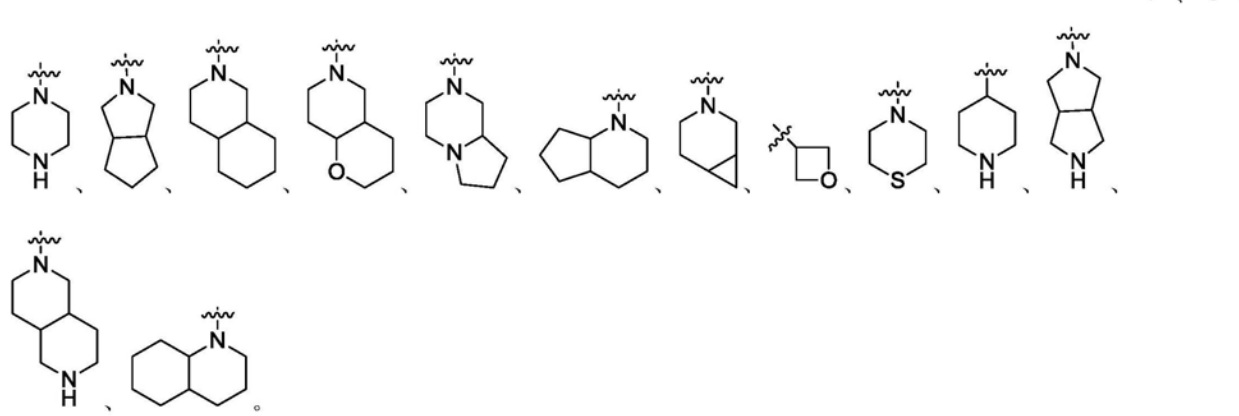


[0084] 在本发明的一些实施方案中,式III中A环优选自6元芳杂环。更优选地,6元芳杂环



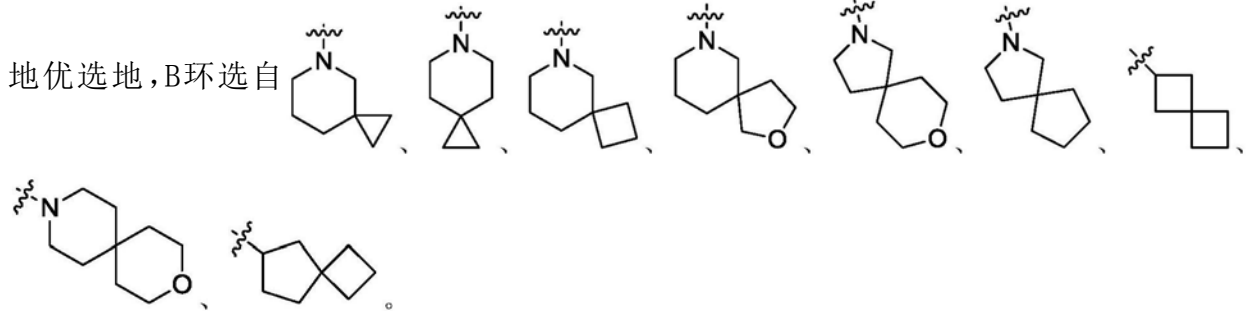
[0085] 在本发明的一些实施方案中,式III中B环优选自4~10元环烷基,其中环烷基可以被m个R_d取代。更优选地,B环选自4~6元环烷基。

[0086] 在本发明的一些实施方案中,式III中B环优选自4~10元杂环,其中杂环可以被m个R_d取代。更优选地,4~10元杂环中的杂原子为氮、氧、硫。进一步优选地,B环选自

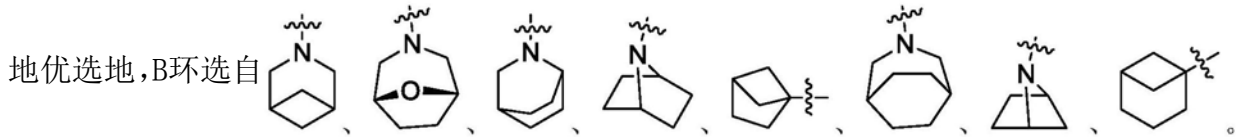


[0087] 在本发明的一些实施方案中,式III中B环优选自6~12元螺环、6~12元杂螺环,其

中螺环、杂螺环可以被 m 个 R_d 取代。更优选地,6~12元杂螺环中的杂原子为氮、氧、硫。进一

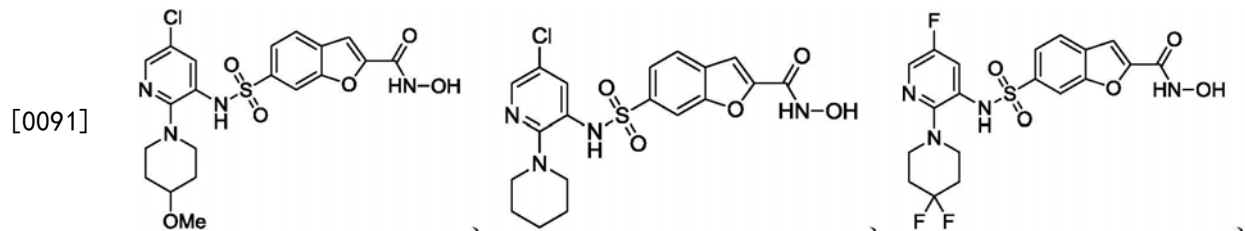


[0088] 在本发明的一些实施方案中,式III中B环优选自6~10元桥环、6~10元杂桥环,其中桥环、杂桥环可以被 m 个 R_d 取代。更优选地,6~10元杂桥环中的杂原子为氮、氧、硫。进一

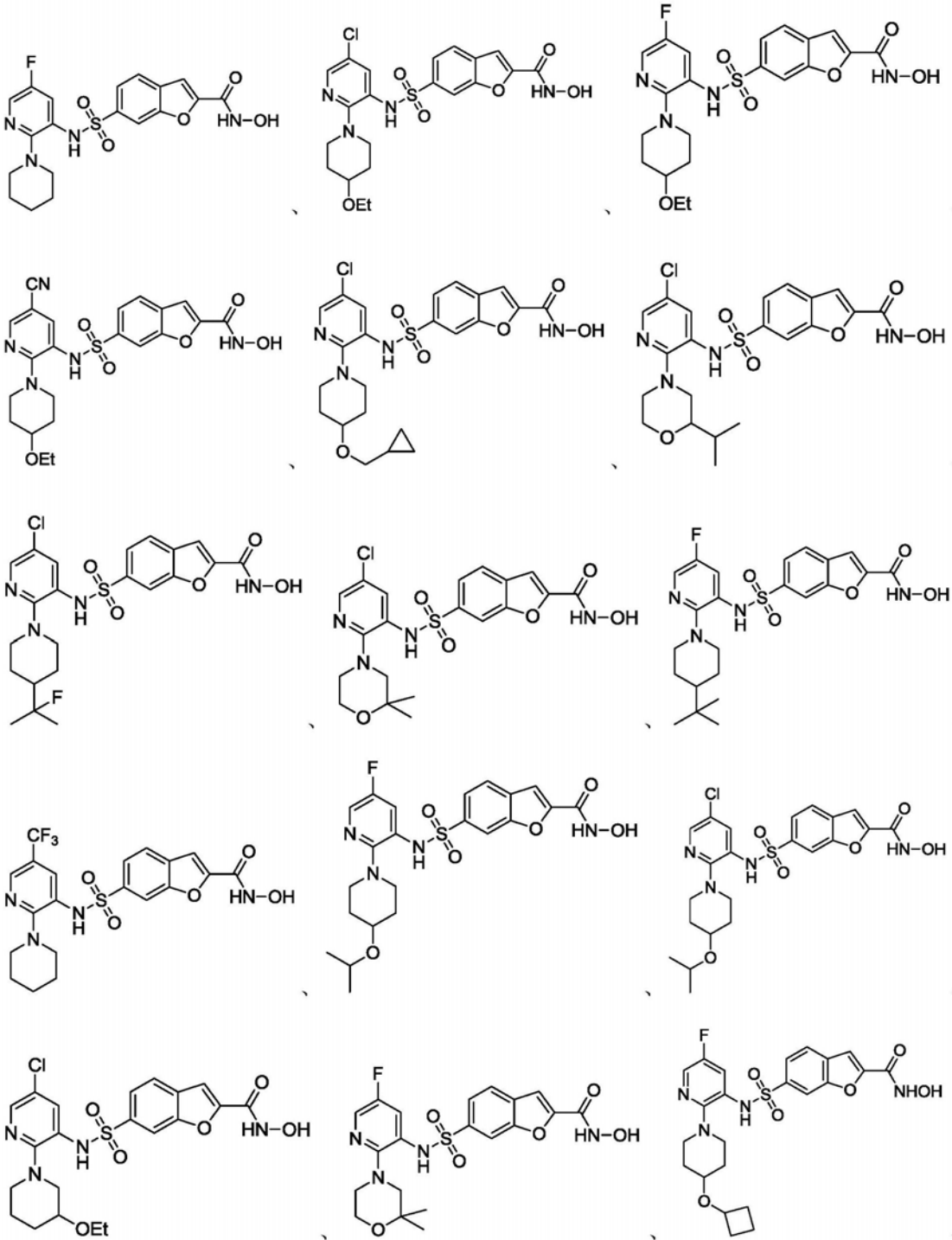


[0089] 在本发明的一些实施方案中,式III中每个 R_d 独立地优选自卤素、氰基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6元环烷基、 $=O$ 、 $-OR_e$ 、 $-NR_eR_f$ 、 $-OC(O)R_a$ 、 $-NR_aC(O)R_b$ 、 $-NR_aS(O)_2R_b$ 、 $-S(O)_2R_b$ 、 $-S(O)_2NR_aR_b$ 、 $-C(O)R_b$ 、 $-C(O)OR_b$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 、被0~2个 R_g 取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基、卤素取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基;其中 R_e 、 R_f 分别独立优选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6元环烷基、被0~2个 R_g 取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基、卤素取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基;其中 R_a 、 R_b 分别优选为氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6元环烷基;其中每个 R_g 分别独立优选自 $-OR_a$ 、 $-NR_aR_b$ 、5~6元芳环、5~6元芳杂环。更优选地,每个 R_d 独立地选自卤素、氰基、 $C_1\sim C_4$ 烷基、3~6元环烷基、 $=O$ 、 $-OR_e$ 、 $-NR_eR_f$ 、 $-OC(O)R_a$ 、 $-NR_aC(O)R_b$ 、 $-NR_aS(O)_2R_b$ 、 $-S(O)_2R_b$ 、 $-S(O)_2NR_aR_b$ 、 $-C(O)R_b$ 、 $-C(O)OR_b$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 、被0~2个 R_g 取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基、卤素取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基;其中 R_e 、 R_f 分别独立选自氢、 $C_1\sim C_4$ 烷基、3~6元环烷基、被0~2个 R_g 取代的 $C_1\sim C_4$ 烷基、卤素取代的 $C_1\sim C_4$ 烷基;其中 R_a 、 R_b 分别选为氢、 $C_1\sim C_4$ 烷基、3~6元环烷基;其中每个 R_g 分别独立选自 $-OR_a$ 、 $-NR_aR_b$ 、5~6元芳环、5~6元芳杂环;其中卤素取代的 $C_1\sim C_4$ 烷基优选为氟取代的 $C_1\sim C_4$ 烷基;更优选地为三氟甲基。

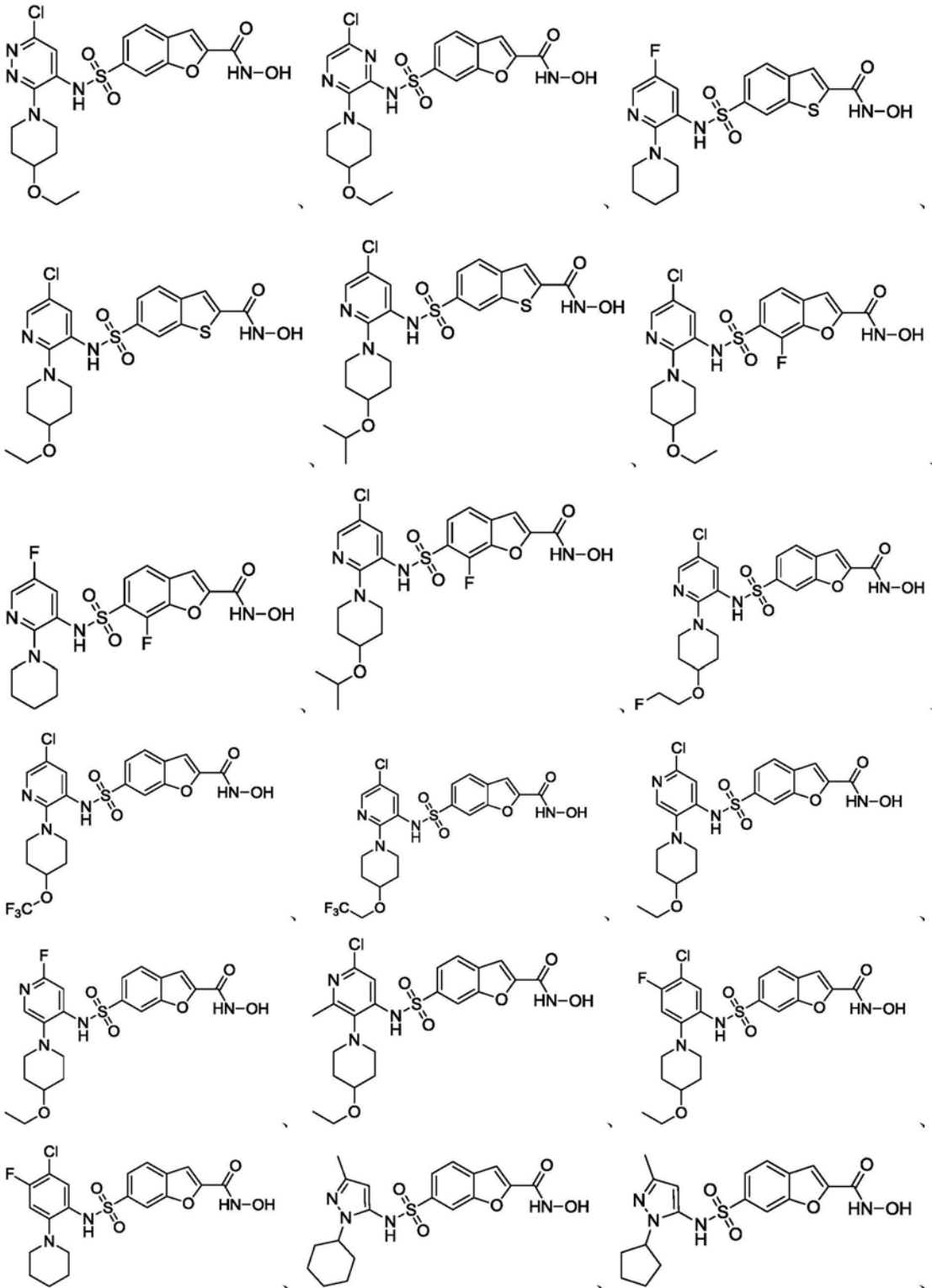
[0090] 更进一步地,所述式III的化合物为:

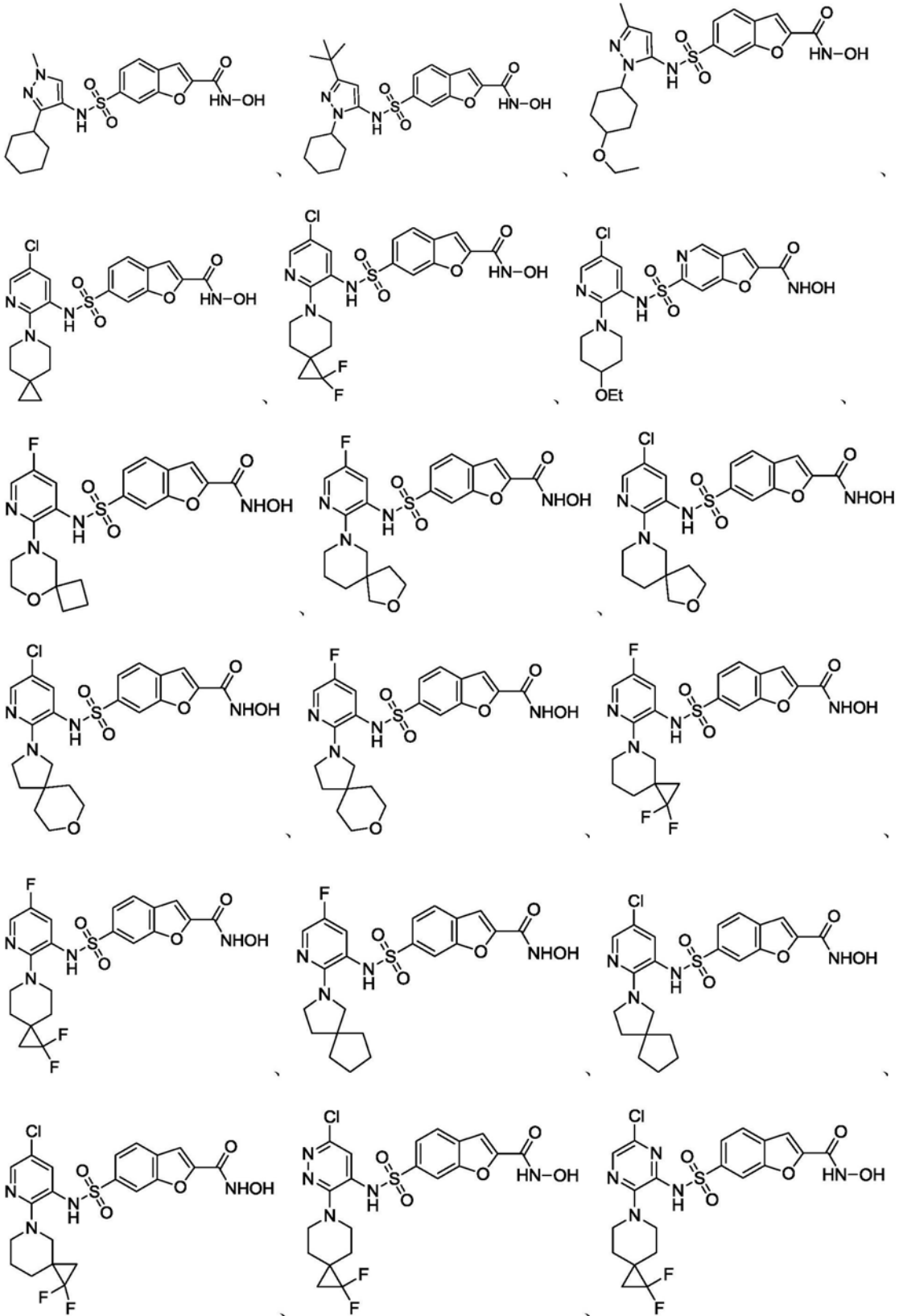


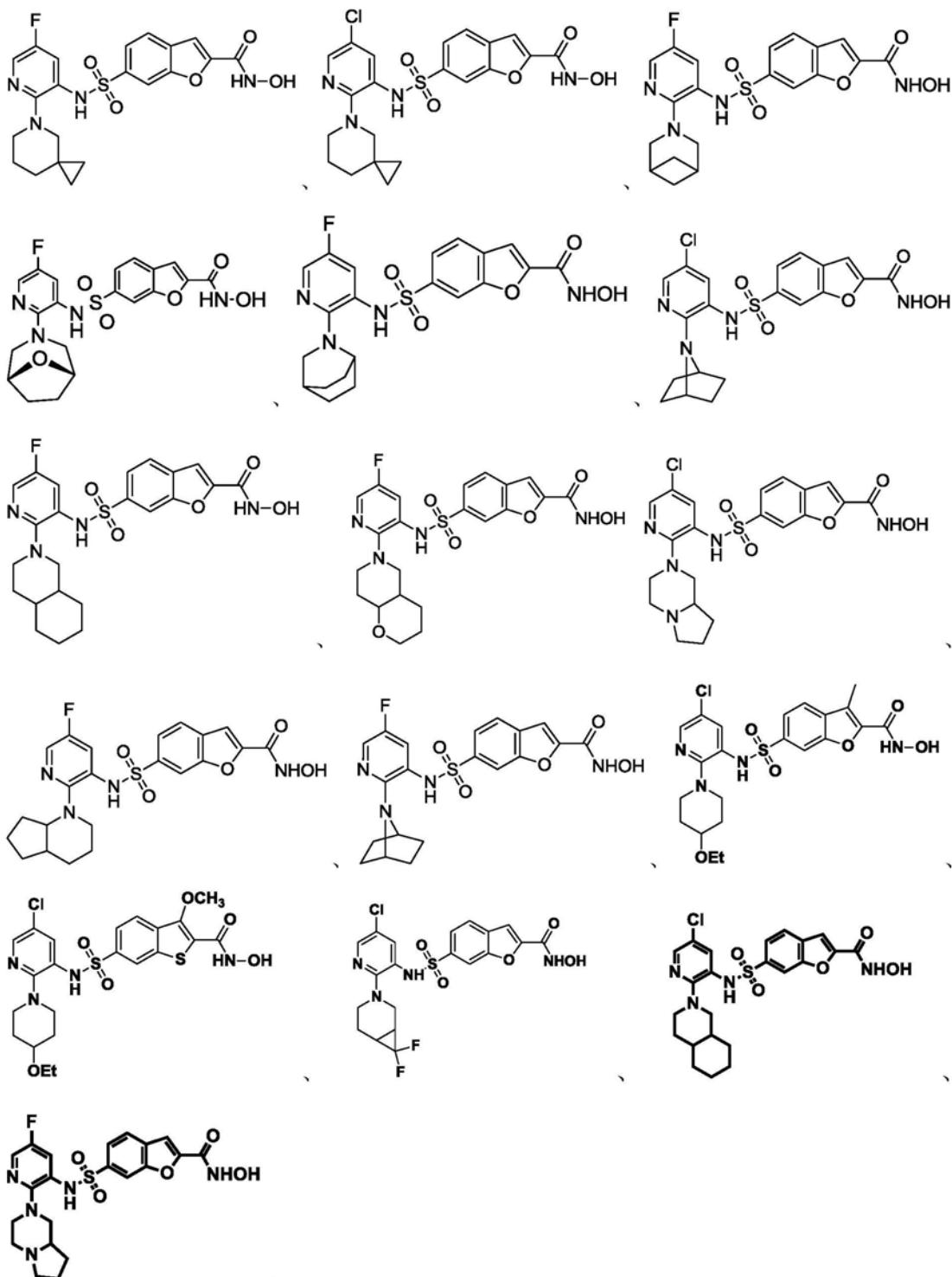
[0092]

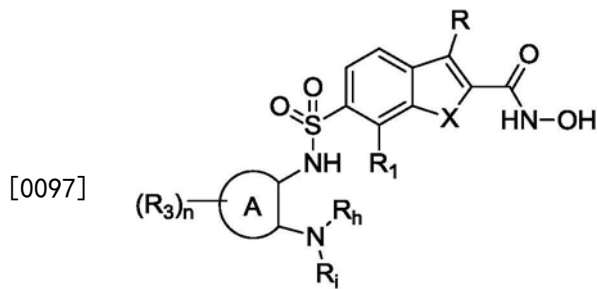


[0093]









式 IV

[0098] 其中,

[0099] X选自O、S;

[0100] R、R₁和每个R₃分别独立选自氢、卤素、氰基、硝基、C₁~C₁₀烷基、3~10元环烷基、-OR_a、-NR_aR_b、卤素取代的C₁~C₁₀烷基;

[0101] A环选自5~10元芳环、5~10元芳杂环;

[0102] n为0、1、2或3;

[0103] R_a、R_b分别独立地选自氢、C₁~C₁₀烷基、3~10元环烷基;

[0104] R_e、R_f分别独立选自氢、C₁~C₁₀烷基、3~10元环烷基、被0~3个R_g取代的C₁~C₁₀烷基、卤素取代的C₁~C₁₀烷基;

[0105] 每个R_g分别独立选自-OR_a、-NR_aR_b、5~10元芳环、5~10元芳杂环;

[0106] R_h、R_i分别独立选自C₁~C₁₀烷基、3~10元环烷基、3~10元杂环、6~12元螺环、6~12元杂螺环、6~10元桥环、6~10元杂桥环,其中环烷基、杂环、螺环、杂螺环、桥环、杂桥环可以被m个R_d取代,每个R_d独立地选自卤素、氰基、硝基、C₁~C₁₀烷基、=O、-OR_e、-NR_eR_f、-OC(O)R_a、-NR_aC(O)R_b、-NR_aS(O)₂R_b、-S(O)₂R_b、-S(O)₂NR_aR_b、-C(O)R_b、-C(O)OR_b、-C(O)NR_aR_b、被0~3个R_g取代的C₁~C₁₀烷基、卤素取代的C₁~C₁₀烷基。

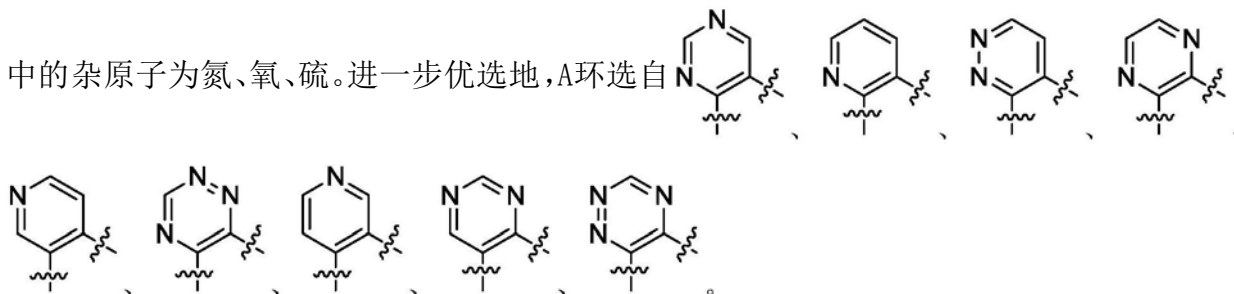
[0107] 在本发明的一些实施方案中,式IV中R优选为氢、卤素、氰基、C₁~C₆烷基、3~6元环烷基、-OR_a、-NR_aR_b、卤素取代的C₁~C₆烷基;其中R_a、R_b分别优选为氢、C₁~C₆烷基、3~6元环烷基。更优选地,R为氢、氟、氯、溴、氰基、C₁~C₄烷基、3~4元环烷基、-OR_a、-NR_aR_b、卤素取代的C₁~C₄烷基;其中R_a、R_b分别为氢、C₁~C₄烷基、3~4元环烷基;其中卤素取代的C₁~C₄烷基优选为氟取代的C₁~C₄烷基;更优选地为三氟甲基。

[0108] 在本发明的一些实施方案中,式IV中R₁优选为氢、卤素、氰基、C₁~C₆烷基、3~6元环烷基、-OR_a、-NR_aR_b、卤素取代的C₁~C₆烷基;其中R_a、R_b分别优选为氢、C₁~C₆烷基、3~6元环烷基。更优选地,R₁为氢、氟、氯、溴、氰基、C₁~C₄烷基、3~4元环烷基、-OR_a、-NR_aR_b、卤素取代的C₁~C₄烷基;其中R_a、R_b分别为氢、C₁~C₄烷基、3~4元环烷基;其中卤素取代的C₁~C₄烷基优选为氟取代的C₁~C₄烷基;更优选地为三氟甲基。

[0109] 在本发明的一些实施方案中,式IV中每个R₃优选为氢、卤素、氰基、C₁~C₆烷基、3~6元环烷基、-OR_a、-NR_aR_b、卤素取代的C₁~C₆烷基;其中R_a、R_b分别优选为氢、C₁~C₆烷基、3~6元环烷基。更优选地,每个R₃为氢、氟、氯、溴、氰基、C₁~C₄烷基、3~4元环烷基、-OR_a、-NR_aR_b、卤素取代的C₁~C₄烷基;其中R_a、R_b分别为氢、C₁~C₄烷基、3~4元环烷基;其中卤素取代的C₁~C₄烷基优选为氟取代的C₁~C₄烷基;更优选地为三氟甲基。

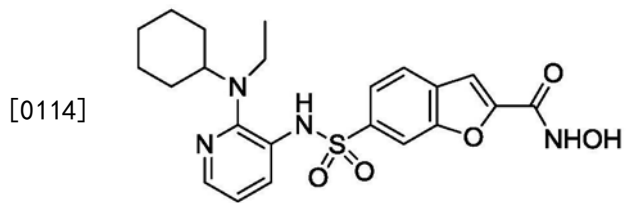
[0110] 在本发明的一些实施方案中,式IV中A环优选自苯环。

[0111] 在本发明的一些实施方案中,式IV中A环优选自6元芳杂环。更优选地,6元芳杂环

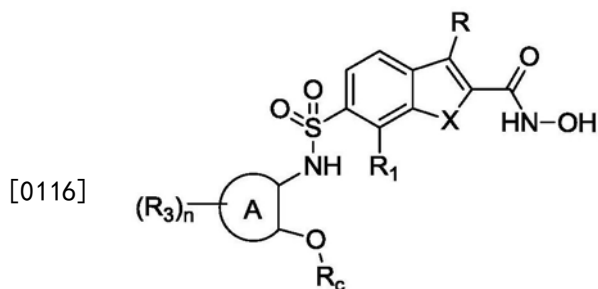


[0112] 在本发明的一些实施方案中,式IV中 R_h 、 R_i 分别独立优选自 $C_1 \sim C_{10}$ 烷基、3~10元环烷基、3~10元杂环,其中环烷基、杂环可以被 m 个 R_d 取代。更优选地, R_h 、 R_i 分别独立选自 $C_1 \sim C_6$ 烷基、3~6元环烷基、3~6元杂环。进一步优选地, R_h 、 R_i 分别独立选自 $C_1 \sim C_4$ 烷基、5~6元环烷基、5~6元杂环;其中杂环中杂原子为氮、氧、硫。

[0113] 更进一步地,所述式IV的化合物为:



[0115] 进一步地,式I所示化合物如式V所示:



式 V

[0117] 其中,

[0118] X选自O、S;

[0119] R 、 R_1 和每个 R_3 分别独立选自氢、卤素、氰基、硝基、 $C_1 \sim C_{10}$ 烷基、3~10元环烷基、 $-OR_a$ 、 $-NR_aR_b$ 、卤素取代的 $C_1 \sim C_{10}$ 烷基;

[0120] A环选自5~10元芳环、5~10元芳杂环;

[0121] n 为0、1、2或3;

[0122] R_a 、 R_b 分别独立地选自氢、 $C_1 \sim C_{10}$ 烷基、3~10元环烷基;

[0123] m 为0、1、2或3;

[0124] R_e 、 R_f 分别独立选自氢、 $C_1 \sim C_{10}$ 烷基、3~10元环烷基、被0~3个 R_g 取代的 $C_1 \sim C_{10}$ 烷基、卤素取代的 $C_1 \sim C_{10}$ 烷基;

[0125] 每个 R_g 分别独立选自 $-OR_a$ 、 $-NR_aR_b$ 、5~10元芳环、5~10元芳杂环;

[0126] R_c 选自3~10元环烷基、3~10元杂环、6~12元螺环、6~12元杂螺环、6~10元桥环、6~10元杂桥环,其中环烷基、杂环、螺环、杂螺环、桥环、杂桥环可以被 m 个 R_d 取代,每个 R_d

独立地选自卤素、氰基、硝基、 $C_1\sim C_{10}$ 烷基、3~10元环烷基、 $=O$ 、 $-OR_e$ 、 $-NR_eR_f$ 、 $-OC(O)R_a$ 、 $-NR_aC(O)R_b$ 、 $-NR_aS(O)_2R_b$ 、 $-S(O)_2R_b$ 、 $-S(O)_2NR_aR_b$ 、 $-C(O)R_b$ 、 $-C(O)OR_b$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 、被0~3个 R_g 取代的 $C_1\sim C_{10}$ 烷基、卤素取代的 $C_1\sim C_{10}$ 烷基。

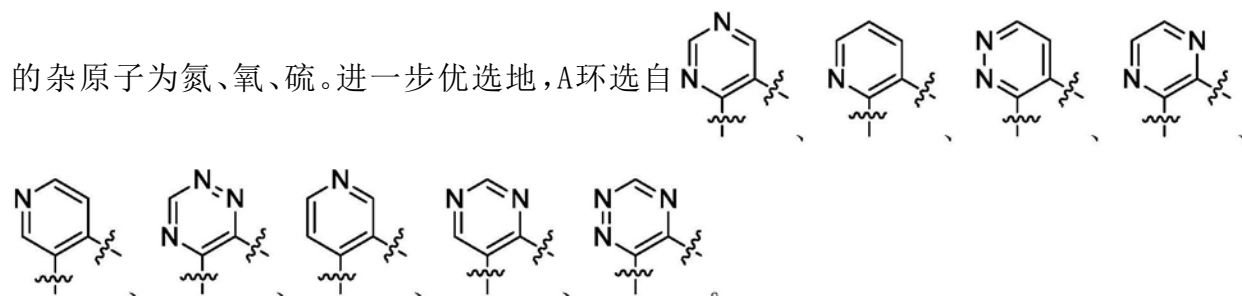
[0127] 在本发明的一些实施方案中,式V中R优选为氢、卤素、氰基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6元环烷基、 $-OR_a$ 、 $-NR_aR_b$ 、卤素取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基;其中 R_a 、 R_b 分别优选为氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6元环烷基。更优选地,R为氢、氟、氯、溴、氰基、 $C_1\sim C_4$ 烷基、3~4元环烷基、 $-OR_a$ 、 $-NR_aR_b$ 、卤素取代的 $C_1\sim C_4$ 烷基;其中 R_a 、 R_b 分别为氢、 $C_1\sim C_4$ 烷基、3~4元环烷基;其中卤素取代的 $C_1\sim C_4$ 烷基优选为氟取代的 $C_1\sim C_4$ 烷基;更优选地为三氟甲基。

[0128] 在本发明的一些实施方案中,式V中 R_1 优选为氢、卤素、氰基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6元环烷基、 $-OR_a$ 、 $-NR_aR_b$ 、卤素取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基;其中 R_a 、 R_b 分别优选为氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6元环烷基。更优选地, R_1 为氢、氟、氯、溴、氰基、 $C_1\sim C_4$ 烷基、3~4元环烷基、 $-OR_a$ 、 $-NR_aR_b$ 、卤素取代的 $C_1\sim C_4$ 烷基;其中 R_a 、 R_b 分别为氢、 $C_1\sim C_4$ 烷基、3~4元环烷基;其中卤素取代的 $C_1\sim C_4$ 烷基优选为氟取代的 $C_1\sim C_4$ 烷基;更优选地为三氟甲基。

[0129] 在本发明的一些实施方案中,式V中每个 R_3 优选为氢、卤素、氰基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6元环烷基、 $-OR_a$ 、 $-NR_aR_b$ 、卤素取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基;其中 R_a 、 R_b 分别优选为氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6元环烷基。更优选地,每个 R_3 为氢、氟、氯、溴、氰基、 $C_1\sim C_4$ 烷基、3~4元环烷基、 $-OR_a$ 、 $-NR_aR_b$ 、卤素取代的 $C_1\sim C_4$ 烷基;其中 R_a 、 R_b 分别为氢、 $C_1\sim C_4$ 烷基、3~4元环烷基;其中卤素取代的 $C_1\sim C_4$ 烷基优选为氟取代的 $C_1\sim C_4$ 烷基;更优选地为三氟甲基。

[0130] 在本发明的一些实施方案中,式V中A环优选自苯环。

[0131] 在本发明的一些实施方案中,式V中A环优选自6元芳杂环。更优选地,6元芳杂环中

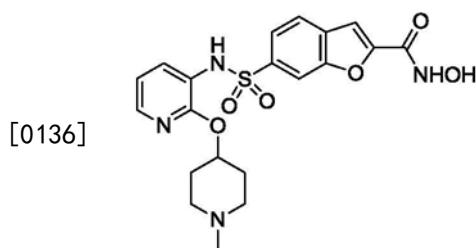
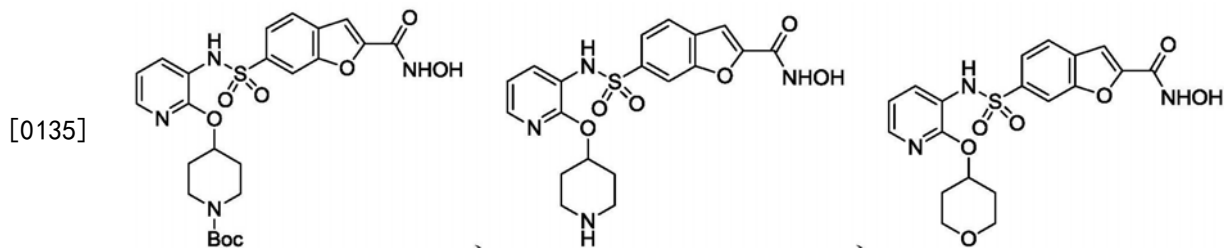


[0132] 在本发明的一些实施方案中,式V中 R_c 优选自3~10元环烷基、3~10元杂环,其中环烷基、杂环可以被m个 R_d 取代。更优选地, R_c 选自3~6元环烷基、3~6元杂环。进一步优选地, R_c 选自5~6元环烷基、5~6元杂环;其中杂环中杂原子为氮、氧、硫。

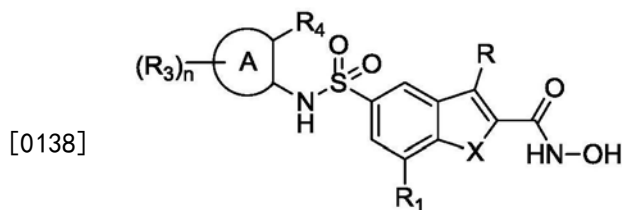
[0133] 在本发明的一些实施方案中,式V中每个 R_d 独立地优选自卤素、氰基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6元环烷基、 $=O$ 、 $-OR_e$ 、 $-NR_eR_f$ 、 $-OC(O)R_a$ 、 $-NR_aC(O)R_b$ 、 $-NR_aS(O)_2R_b$ 、 $-S(O)_2R_b$ 、 $-S(O)_2NR_aR_b$ 、 $-C(O)R_b$ 、 $-C(O)OR_b$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 、被0~2个 R_g 取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基、卤素取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基;其中 R_e 、 R_f 分别独立优选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6元环烷基、被0~2个 R_g 取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基、卤素取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基;其中 R_a 、 R_b 分别优选为氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6元环烷基;其中每个 R_g 分别独立优选自 $-OR_a$ 、 $-NR_aR_b$ 、5~6元芳环、5~6元芳杂环。更优选地,每个 R_d 独立地选自卤素、氰基、 $C_1\sim C_4$ 烷基、3~6元环烷基、 $=O$ 、 $-OR_e$ 、 $-NR_eR_f$ 、 $-OC(O)R_a$ 、 $-NR_aC(O)R_b$ 、 $-NR_aS(O)_2R_b$ 、 $-S(O)_2R_b$ 、 $-S(O)_2NR_aR_b$ 、 $-C(O)R_b$ 、 $-C(O)OR_b$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 、被0~2个 R_g 取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基、卤素取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基;其中 R_e 、 R_f 分别独立选自氢、 $C_1\sim C_4$ 烷基、3~6元环烷基、被0~2个 R_g 取代的 $C_1\sim C_4$ 烷

基、卤素取代的 $C_1\sim C_4$ 烷基；其中 R_a 、 R_b 分别选为氢、 $C_1\sim C_4$ 烷基、3~6元环烷基；其中每个 R_g 分别独立选自 $-OR_a$ 、 $-NR_aR_b$ 、5~6元芳环、5~6元芳杂环；其中卤素取代的 $C_1\sim C_4$ 烷基优选为氟取代的 $C_1\sim C_4$ 烷基；更优选地为三氟甲基。

[0134] 更进一步地，所述式V的化合物为：



[0137] 进一步地，式I所示化合物如式VI所示：



式 V

[0139] 式中，

[0140] X选自O、S；

[0141] R 、 R_1 和每个 R_3 分别独立选自氢、卤素、氰基、硝基、 $C_1\sim C_{10}$ 烷基、3~10元环烷基、 $-OR_a$ 、 $-NR_aR_b$ 、卤素取代的 $C_1\sim C_{10}$ 烷基；

[0142] A环选自5~10元芳环、5~10元芳杂环；

[0143] n 为0、1、2或3；

[0144] R_a 、 R_b 分别独立地选自氢、 $C_1\sim C_{10}$ 烷基、3~10元环烷基；

[0145] R_4 选自4~10元环烷基、3~10元杂环、6~12元螺环、6~12元杂螺环、6~10元桥环、6~10元杂桥环，其中环烷基、杂环、螺环、杂螺环、桥环、杂桥环可以被 m 个 R_d 取代，每个 R_d 独立地选自卤素、氰基、硝基、 $C_1\sim C_{10}$ 烷基、3~10元环烷基、 $=O$ 、 $-OR_e$ 、 $-NR_eR_f$ 、 $-OC(O)R_a$ 、 $-NR_aC(O)R_b$ 、 $-NR_aS(O)_2R_b$ 、 $-S(O)_2R_b$ 、 $-S(O)_2NR_aR_b$ 、 $-C(O)R_b$ 、 $-C(O)OR_b$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 、被0~3个 R_g 取代的 $C_1\sim C_{10}$ 烷基、卤素取代的 $C_1\sim C_{10}$ 烷基；

[0146] m 为0、1、2或3；

[0147] R_e 、 R_f 分别独立选自氢、 $C_1\sim C_{10}$ 烷基、3~10元环烷基、被0~3个 R_g 取代的 $C_1\sim C_{10}$ 烷基、卤素取代的 $C_1\sim C_{10}$ 烷基；

[0148] 每个 R_g 分别独立选自 $-OR_a$ 、 $-NR_aR_b$ 、5~10元芳环、5~10元芳杂环。

[0149] 在本发明的一些实施方案中，式VI中 R 优选为氢、卤素、氰基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6元环

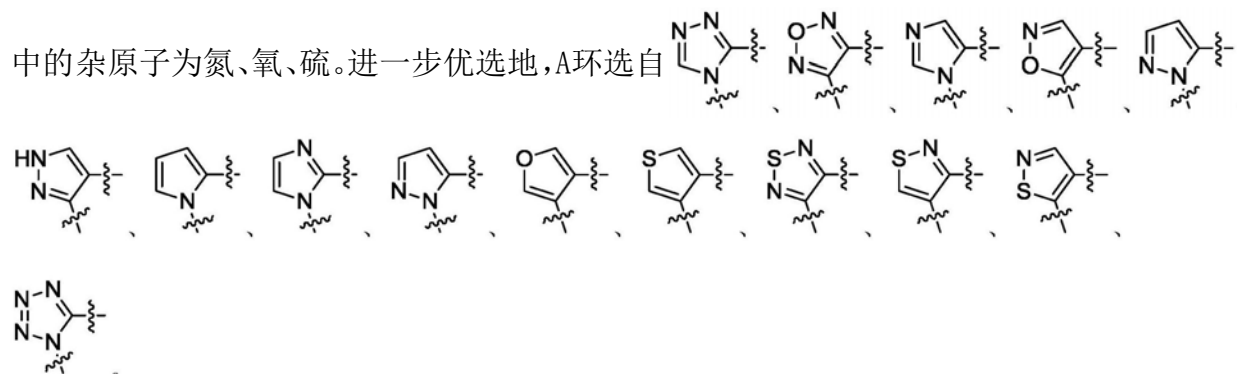
烷基、 $-OR_a$ 、 $-NR_aR_b$ 、卤素取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基；其中 R_a 、 R_b 分别优选为氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6元环烷基。更优选地， R 为氢、氟、氯、溴、氰基、 $C_1\sim C_4$ 烷基、3~4元环烷基、 $-OR_a$ 、 $-NR_aR_b$ 、卤素取代的 $C_1\sim C_4$ 烷基；其中 R_a 、 R_b 分别为氢、 $C_1\sim C_4$ 烷基、3~4元环烷基；其中卤素取代的 $C_1\sim C_4$ 烷基优选为氟取代的 $C_1\sim C_4$ 烷基；更优选地为三氟甲基。

[0150] 在本发明的一些实施方案中，式VI中 R_1 优选为氢、卤素、氰基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6元环烷基、 $-OR_a$ 、 $-NR_aR_b$ 、卤素取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基；其中 R_a 、 R_b 分别优选为氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6元环烷基。更优选地， R_1 为氢、氟、氯、溴、氰基、 $C_1\sim C_4$ 烷基、3~4元环烷基、 $-OR_a$ 、 $-NR_aR_b$ 、卤素取代的 $C_1\sim C_4$ 烷基；其中 R_a 、 R_b 分别为氢、 $C_1\sim C_4$ 烷基、3~4元环烷基；其中卤素取代的 $C_1\sim C_4$ 烷基优选为氟取代的 $C_1\sim C_4$ 烷基；更优选地为三氟甲基。

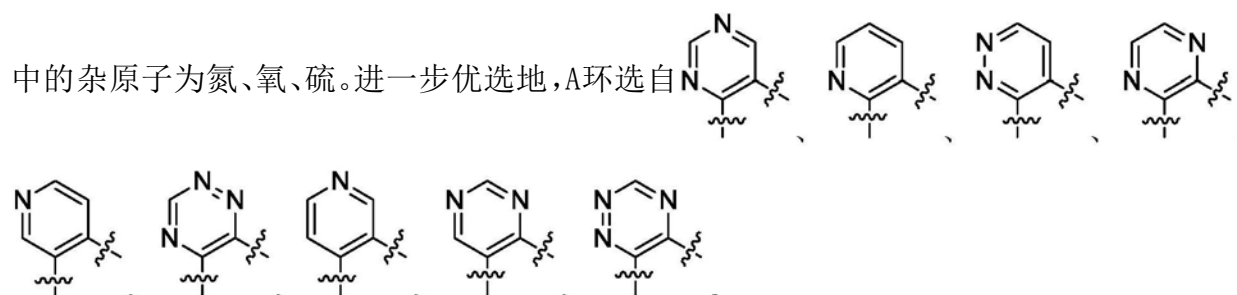
[0151] 在本发明的一些实施方案中，式VI中每个 R_3 优选为氢、卤素、氰基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6元环烷基、 $-OR_a$ 、 $-NR_aR_b$ 、卤素取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基；其中 R_a 、 R_b 分别优选为氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6元环烷基。更优选地，每个 R_3 为氢、氟、氯、溴、氰基、 $C_1\sim C_4$ 烷基、3~4元环烷基、 $-OR_a$ 、 $-NR_aR_b$ 、卤素取代的 $C_1\sim C_4$ 烷基；其中 R_a 、 R_b 分别为氢、 $C_1\sim C_4$ 烷基、3~4元环烷基；其中卤素取代的 $C_1\sim C_4$ 烷基优选为氟取代的 $C_1\sim C_4$ 烷基；更优选地为三氟甲基。

[0152] 在本发明的一些实施方案中，式VI中A环优选自苯环。

[0153] 在本发明的一些实施方案中，式VI中A环优选自5元芳杂环。更优选地，5元芳杂环

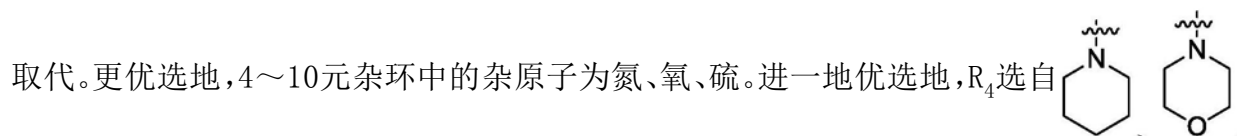


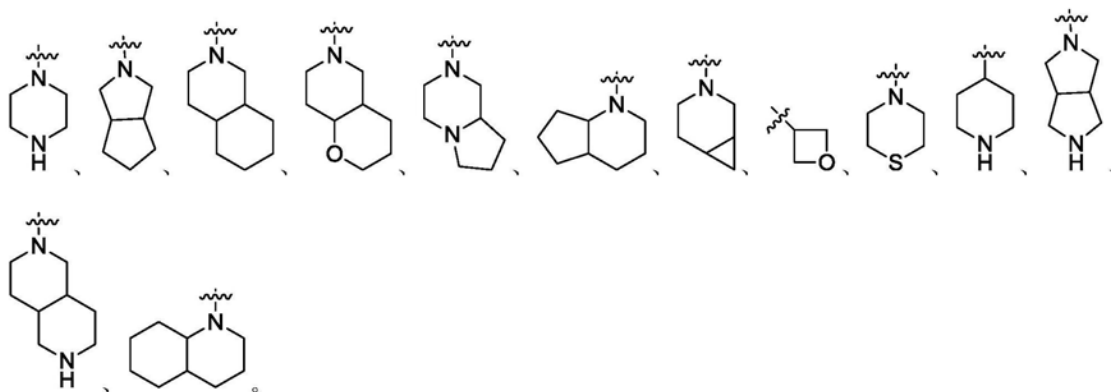
[0154] 在本发明的一些实施方案中，式VI中A环优选自6元芳杂环。更优选地，6元芳杂环



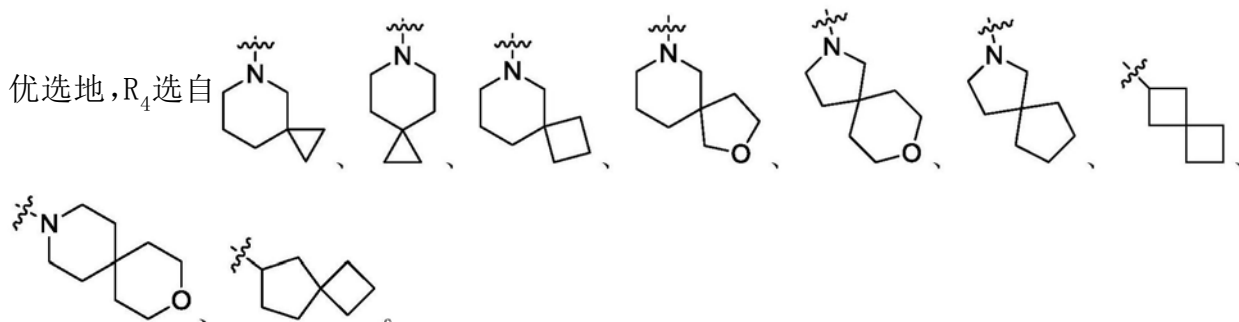
[0155] 在本发明的一些实施方案中，式VI中 R_4 优选自4~10元环烷基，其中环烷基可以被 m 个 R_d 取代。更优选地， R_4 选自4~6元环烷基。

[0156] 在本发明的一些实施方案中，式VI中 R_4 优选自4~10元杂环，其中杂环可以被 m 个 R_d

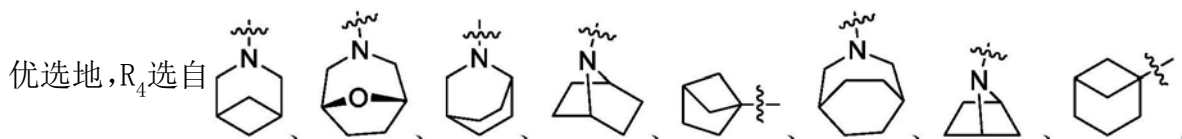




[0157] 在本发明的一些实施方案中,式VI中 R_4 优选自6~12元螺环、6~12元杂螺环,其中螺环、杂螺环可以被 m 个 R_d 取代。更优选地,6~12元杂螺环中的杂原子为氮、氧、硫。进一步地



[0158] 在本发明的一些实施方案中,式VI中 R_4 优选自6~10元桥环、6~10元杂桥环,其中桥环、杂桥环可以被 m 个 R_d 取代。更优选地,6~10元杂桥环中的杂原子为氮、氧、硫。进一步地

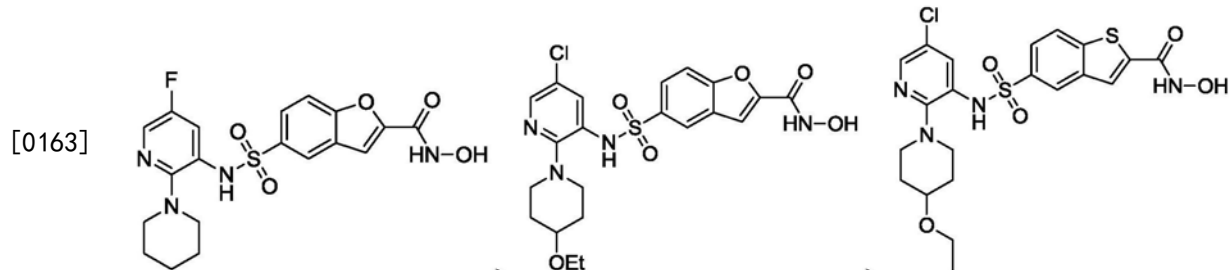


[0159] 在本发明的一些实施方案中,式VI中每个 R_d 独立地优选自卤素、氰基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6元环烷基、 $=O$ 、 $-OR_e$ 、 $-NR_eR_f$ 、 $-OC(O)R_a$ 、 $-NR_aC(O)R_b$ 、 $-NR_aS(O)_2R_b$ 、 $-S(O)_2R_b$ 、 $-S(O)_2NR_aR_b$ 、 $-C(O)R_b$ 、 $-C(O)OR_b$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 、被0~2个 R_g 取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基、卤素取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基;其中 R_e 、 R_f 分别独立优选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6元环烷基、被0~2个 R_g 取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基、卤素取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基;其中 R_a 、 R_b 分别优选为氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6元环烷基;其中每个 R_g 分别独立优选自 $-OR_a$ 、 $-NR_aR_b$ 、5~6元芳环、5~6元芳杂环。更优选地,每个 R_d 独立地选自卤素、氰基、 $C_1\sim C_4$ 烷基、3~6元环烷基、 $=O$ 、 $-OR_e$ 、 $-NR_eR_f$ 、 $-OC(O)R_a$ 、 $-NR_aC(O)R_b$ 、 $-NR_aS(O)_2R_b$ 、 $-S(O)_2R_b$ 、 $-S(O)_2NR_aR_b$ 、 $-C(O)R_b$ 、 $-C(O)OR_b$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 、被0~2个 R_g 取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基、卤素取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基;其中 R_e 、 R_f 分别独立选自氢、 $C_1\sim C_4$ 烷基、3~6元环烷基、被0~2个 R_g 取代的 $C_1\sim C_4$ 烷基、卤素取代的 $C_1\sim C_4$ 烷基;其中 R_a 、 R_b 分别选为氢、 $C_1\sim C_4$ 烷基、3~6元环烷基;其中每个 R_g 分别独立选自 $-OR_a$ 、 $-NR_aR_b$ 、5~6元芳环、5~6元芳杂环;其中卤素取代的 $C_1\sim C_4$ 烷基优选为氟取代的 $C_1\sim C_4$ 烷基;更优选地为三氟甲基。

[0160] 在本发明的一些实施方案中,式VI中 R_4 优选自 $-NR_hR_i$;其中 R_h 、 R_i 分别独立优选自 $C_1\sim C_{10}$ 烷基、3~10元环烷基、3~10元杂环,其中环烷基、杂环可以被 m 个 R_d 取代。更优选地, R_h 、 R_i 分别独立选自 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6元环烷基、3~6元杂环。进一步优选地, R_h 、 R_i 分别独立选自 $C_1\sim C_4$ 烷基、5~6元环烷基、5~6元杂环;其中杂环中杂原子为氮、氧、硫。

[0161] 在本发明的一些实施方案中,式VI中 R_4 优选自 $-OR_c$ 、 $-SR_c$ 、 $-(CH_2)_rR_c$;其中 R_c 优选自3~10元环烷基、3~10元杂环,其中环烷基、杂环可以被 m 个 R_d 取代。更优选地, R_c 选自3~6元环烷基、3~6元杂环。进一步优选地, R_c 选自5~6元环烷基、5~6元杂环;其中杂环中杂原子为氮、氧、硫。

[0162] 更进一步地,所述式VI的化合物为:



[0164] 本发明还提供了前述的化合物、或其立体异构体、或其药学上可接受的盐在制备HDAC抑制剂类药物中的用途。

[0165] 进一步地,所述药物是治疗细胞增殖疾病、自身免疫疾病、炎症、神经变性疾病或病毒性疾病的药物。

[0166] 进一步地,所述细胞增殖疾病为癌症。

[0167] 更进一步地,所述癌症包括结肠癌、肺癌、乳腺癌、前列腺癌、脑癌、卵巢癌、甲状腺癌。

[0168] 进一步地,所述HDAC为HDAC6。

[0169] 本发明还提供了一种药物组合物,它是以前述化合物、或其立体异构体、或其药学上可接受的盐为活性成分,加上药学上可接受的辅料制备而成的制剂。

[0170] 进一步地,所述制剂为口服制剂、透皮吸收制剂或注射制剂。

[0171] 本发明还提供了前述药物组合物在制备HDAC抑制剂类药物中的用途。

[0172] 进一步地,所述药物是治疗细胞增殖疾病、自身免疫疾病、炎症、神经变性疾病或病毒性疾病的药物。

[0173] 进一步地,所述细胞增殖疾病为癌症。

[0174] 更进一步地,所述癌症包括结肠癌、肺癌、乳腺癌、前列腺癌、脑癌、卵巢癌、甲状腺癌。

[0175] 进一步地,所述HDAC为HDAC6。

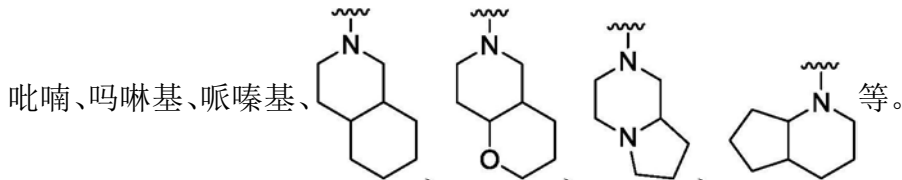
[0176] 本发明中提供的化合物和衍生物可以根据IUPAC(国际纯粹与应用化学联合会)或CAS(化学文摘服务社,Columbus,OH)命名系统命名。

[0177] 关于本发明的使用术语的定义:除非另有说明,本文中基团或者术语提供的初始定义适用于整篇说明书的该基团或者术语;对于本文没有具体定义的术语,应该根据公开内容和上下文,给出本领域技术人员能够给予它们的含义。

[0178] “烷基”是指具有指定数目的成员原子的饱和烃链。例如, $C_1 \sim C_{10}$ 烷基是指具有1至10个成员原子。烷基基团可以是直链或支链的。代表性的支链烷基基团具有一个、两个或三个支链。烷基基团可任选地被一个或多个如本文所定义的取代基取代。烷基包括甲基、乙基、丙基(正丙基和异丙基)、丁基(正丁基、异丁基和叔丁基)、戊基(正戊基、异戊基和新戊基)和己基。

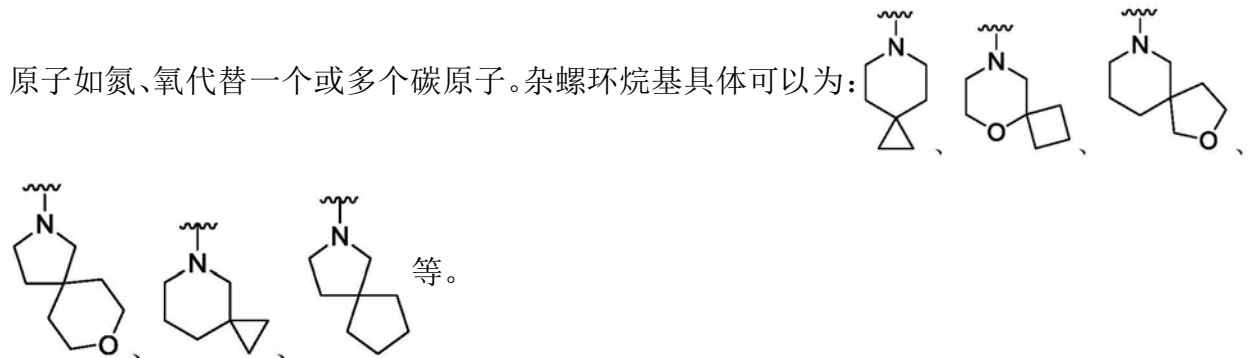
[0179] “环烷基”是指具有指定数目的成员原子的饱和烃环。环烷基基团可以是单环或并环。例如,4~10元环烷基是指具有4至10个成员原子的环烷基基团,3~10元环烷基是指具有3至10个成员原子的环烷基基团。环烷基包括环丙基、环丁基、环戊基和环己基等。在一个实施方案中,本文中的环烷基基团是环丙基。在一个实施方案中,本文中的环烷基基团是环丁基。在一个实施方案中,本文中的环烷基基团是环戊基。在一个实施方案中,本文中的环烷基基团是环己基。

[0180] “杂环烷基”、“杂环”是指具有指定数目的成员原子的饱和或不饱和非芳香单环、并环,其带有杂原子如氮、氧代替一个或多个碳原子。该杂环烷基具体可以为哌啶基、四氢



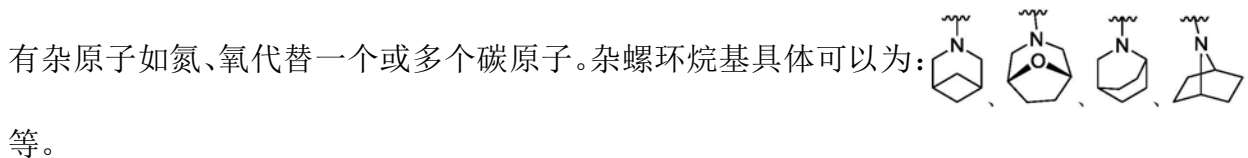
[0181] “螺环烷基”、“螺环”是指脂环烃分子中两个碳环共有一个碳原子。

[0182] “杂螺环烷基”、“杂螺环”是指脂环烃分子中两个碳环共有一个碳原子,其带有杂



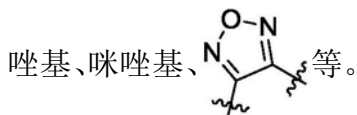
[0183] “桥环基”、“桥环”是指任意两个环共用两不直接相连的碳原子的环烃。

[0184] “杂桥环基”、“杂桥环”是指任意两个环共用两不直接相连的碳原子的环烃,其带

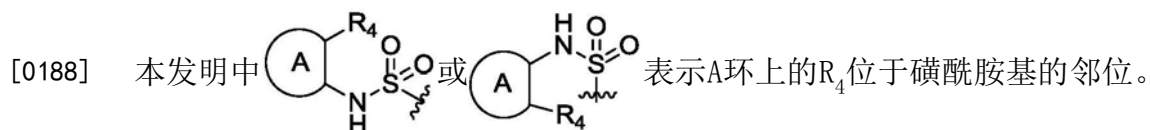


[0185] “芳环”是指具有芳香性的单环或并环,例如苯基。

[0186] “杂芳环”是指具有芳香性的单环或并环,其带有杂原子如氮、氧代替一个或多个碳原子。杂芳环具体可以为吡啶基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基、吡唑基、异恶唑基、1,2,4-三氮



[0187] “卤素”是指氟、氯、溴或碘。



[0189] 本发明中“M”是指mol/L;“mM”是指mmol/L;“μM”是指μmol/L。

[0190] 本发明中所述“室温”是指 $25 \pm 5^\circ\text{C}$ 。

[0191] 本发明公开的式I所示的新化合物,表现出了良好的HDAC6抑制活性,为临床治疗与HDAC6活性异常相关的疾病提供了一种新的选择。

[0192] 显然,根据本发明的上述内容,按照本领域的普通技术知识和惯用手段,在不脱离本发明上述基本技术思想前提下,还可以做出其它多种形式的修改、替换或变更。

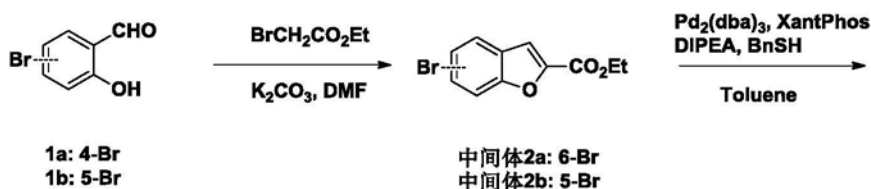
[0193] 以下通过实施例形式的具体实施方式,对本发明的上述内容再作进一步的详细说明。但不应将此理解为本发明上述主题的范围仅限于以下的实例。凡基于本发明上述内容所实现的技术均属于本发明的范围。

具体实施方式

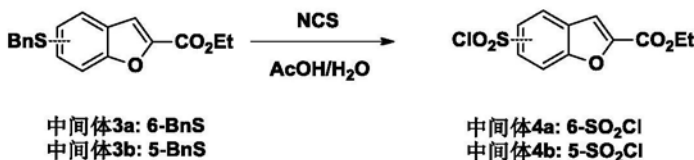
[0194] 本发明具体实施方式中使用的原料、设备均为已知产品,通过购买市售产品获得。

[0195] 本发明具体实施方式描述中的简称如下:TEA:三乙胺;DCM:二氯甲烷;DMF:N,N-二甲基甲酰胺;EA:乙酸乙酯;NaH:氢化钠;MeOH:甲醇; CH_3CN :乙腈;TFA:三氟乙酸;PE:石油醚

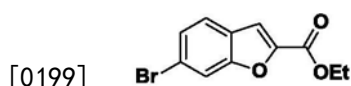
[0196] 中间体4a和中间体4b的合成



[0197]



[0198] 6-溴苯并呋喃-2-甲酸乙酯(中间体2a):



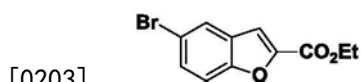
[0199]

中间体2a

[0200] 氮气保护下,将4-溴-2-羟基苯甲醛(20g,99.5mmol)和2-溴乙酸乙酯(18.3g,109.4mmol)溶于100mL DMF中,加入碳酸钾(41.3g,298.5mmol),升温到 100°C 搅拌反应18小时。冷却至室温,将反应液加入500g冰水中,500mL乙酸乙酯萃取4次。合并有机层,并用500mL饱和氯化钠洗涤1次。减压蒸去溶剂,残留物用硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯(v/v)=50:1~20:1)得到中间体2a 6-溴苯并呋喃-2-甲酸乙酯(18.6g,产率69.4%)。

[0201] MS (ESI) $m/z = 269.0, 271.0 [M+1]$ 。

[0202] 5-溴苯并呋喃-2-甲酸乙酯(中间体2b):



[0203]

中间体2b

[0204] 以5-溴-2-羟基苯甲醛代替4-溴-2-羟基苯甲醛,按照中间体2a的合成方法,得到中间体2b 5-溴苯并呋喃-2-甲酸乙酯(产率42%)。MS (ESI) $m/z=269.0, 271.0$ [M+1]

[0205] 6-(苄硫基)苯并呋喃-2-甲酸乙酯(中间体3a):



[0207] 氮气保护下,将6-溴苯并呋喃-2-甲酸乙酯(18.6g, 69.1mmol)溶于200mL甲苯中,加入苄硫醇(10.3g, 82.9mmol)、N,N-二异丙基乙胺(26.8g, 207.1mmol)、4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽(4.0g, 6.9mmol)和三(二亚苄基丙酮)二钯(3.2g, 3.5mmol),氮气置换空气,升温至回流,反应18小时。冷却至室温,加入500mL水,乙酸乙酯(300mL×3)萃取,合并有机层后减压除去溶剂。残留物用硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯(v/v)=50:1~30:1)后得中间体3a 6-(苄硫基)苯并呋喃-2-甲酸乙酯(19.5g, 产率90.3%)。

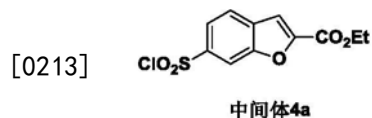
[0208] MS (ESI) $m/z=313.1$ [M+1]。

[0209] 5-(苄硫基)苯并呋喃-2-甲酸乙酯(中间体3b):



[0211] 以5-溴苯并呋喃-2-甲酸乙酯代替6-溴苯并呋喃-2-甲酸乙酯,按照中间体3a的合成方法,得到中间体3b 5-(苄硫基)苯并呋喃-2-甲酸乙酯(产率91%)。MS (ESI) $m/z=313.1$ [M+1]

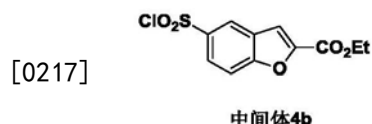
[0212] 6-(氯磺酰基)苯并呋喃-2-甲酸乙酯(中间体4a):



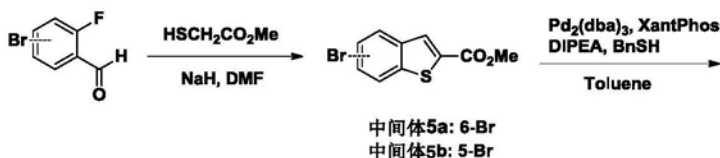
[0214] 将6-(苄硫基)苯并呋喃-2-甲酸乙酯(19.5g, 62.3mmol)溶于45mL乙酸和15mL水中,分批加入N-氯代丁二酰亚胺(33.3g, 249.3mmol),室温搅拌反应2小时。反应完毕后加入200mL水。乙酸乙酯萃取(200mL×3),合并有机层,无水硫酸钠干燥。减压除去溶剂,残留物用硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯(v/v)=99:1~19:1)得中间体4a 6-(氯磺酰基)苯并呋喃-2-甲酸乙酯,黄色固体,(11.0g, 产率61.1%)。

[0215] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.82 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.75 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.63 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 4.36 (q, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 1.34 (t, $J=6.8$, 3H)。

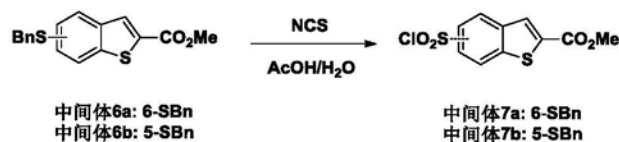
[0216] 5-(氯磺酰基)苯并呋喃-2-甲酸乙酯(中间体4b):



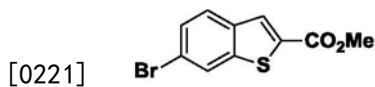
[0218] 以5-(苄硫基)苯并呋喃-2-甲酸乙酯为原料代替6-(苄硫基)苯并呋喃-2-甲酸乙酯,按照中间体4a的合成方法,得到中间体4b 5-(氯磺酰基)苯并呋喃-2-甲酸乙酯(产率62.0%)。中间体7a和中间体7b的合成



[0219]



[0220] 6-溴苯并[b]噻吩-2-甲酸甲酯(中间体5a):

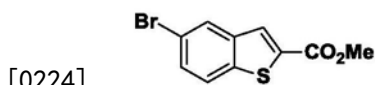


[0221]

中间体5a

[0222] 将4-溴-2-氟苯甲醛(10g, 49.3mmol)和2-巯基乙酸甲酯(12.0g, 113.1mmol)溶于1.0L DMF中,在0℃下加入氢化钠(59.2g, 1.48mol, 60%),搅拌反应3小时后缓慢加入冰水(500L),乙酸乙酯(200mL)萃取4次,合并有机层并用饱和氯化钠溶液洗1次。减压蒸除溶剂,经硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯(v/v)=99:1~19:1)得中间体5a(10.9g,产率81.5%)。MS(ESI)m/z=271.0,273.0[M+1]。

[0223] 5-溴苯并[b]噻吩-2-甲酸甲酯(中间体5b):

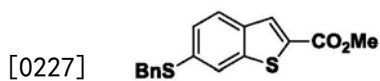


[0224]

中间体5b

[0225] 以5-溴-2-氟苯甲醛为原料代替4-溴-2-氟苯甲醛按中间体5a的合成方法,得到中间体5b 5-溴苯并[b]噻吩-2-甲酸甲酯(产率87%)。MS(ESI)m/z=271.0,273.0[M+1]。

[0226] 6-苄硫基苯并[b]噻吩-2-甲酸甲酯(中间体6a):



[0227]

中间体6a

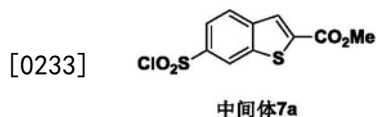
[0228] 氮气保护下,将6-溴苯并[b]噻吩-2-甲酸甲酯5a(5.4g, 19.7mmol)溶于100mL甲苯中,加入苄硫醇(1.44g, 23.6mmol)、N,N-二异丙基乙胺(7.64g, 59.1mmol, 10.3mL)、4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽(1.14g, 1.97mmol)和三(二亚苄基丙酮)二钯(902mg, 985umol),氮气置换空气,升温至回流,反应18小时。冷却至室温,加入200mL水,乙酸乙酯(200mL×3)萃取,合并有机层后减压除去溶剂。残留物用硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯(v/v)=80:1~30:1)后得到中间体6a 6-(苄硫基)苯并呋喃-2-甲酸甲酯,淡黄色固体(4.0g,产率64.6%)。MS(ESI)m/z=315.1[M+1]。

[0229] 5-苄硫基苯并[b]噻吩-2-甲酸甲酯(中间体6b):



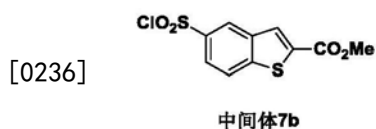
[0231] 以5-溴苯并[b]噻吩-2-甲酸甲酯5b为原料代替6-溴苯并[b]噻吩-2-甲酸甲酯5a按照6a的合成方法,得到中间体6b 5-苄硫基苯并[b]噻吩-2-甲酸甲酯,淡黄色固体(产率76.0%)。

[0232] 6-(氯磺酰基)苯并[b]噻吩-2-甲酸甲酯(中间体7a):



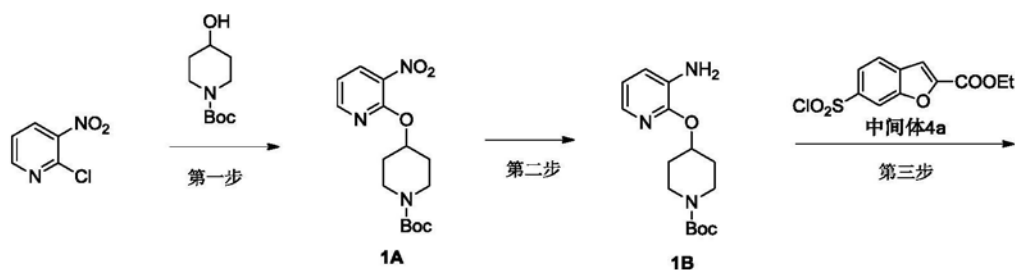
[0234] 将6-(苄硫基)苯并[b]噻吩-2-甲酸甲酯6a(3.6g,11.5mmol)溶于21mL乙酸和7mL水中,分批加入N-氯代丁二酰亚胺(6.2g,46.0mmol),室温搅拌反应3小时。反应完毕后加入50mL水。乙酸乙酯萃取(100mL×3),合并有机层,无水硫酸钠干燥。减压除去溶剂,得到中间体7a 6-(氯磺酰基)苯并[b]噻吩-2-甲酸甲酯,黄色固体(3.1g,产率92.7%)。无需进一步纯化,直接用于下一步反应。

[0235] 5-(氯磺酰基)苯并[b]噻吩-2-甲酸甲酯(中间体7b):

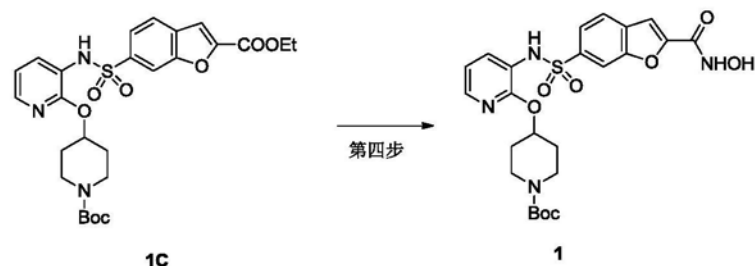


[0237] 以5-溴苯并[b]噻吩-2-甲酸甲酯6b为原料代替6-(苄硫基)苯并[b]噻吩-2-甲酸甲酯,按照7a的合成方法进行氧化反应得到中间体7b(产率91.5%)。

[0238] 实施例1 4-(3-(2-(羟胺羰基)苯并呋喃-6-磺酰胺基)吡啶-2-氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(化合物1)



[0239]



[0240] 第一步:4-(3-硝基吡啶-2-氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1A)

[0241] 室温下,将N-Boc-4-哌啶醇(697mg,3.47mmol)溶于10mL THF中,加入NaH(139mg,3.47mmol,60%)后搅拌30min,加入2-氯-3-硝基吡啶(500mg,3.15mmol)并在室温下搅拌过夜。LCMS显示反应完成,加入30mL水和50mL乙酸乙酯,分出乙酸乙酯层,水层再用乙酸乙酯

萃取 (50mL × 2), 合并有机层, 无水硫酸钠干燥后旋干, 得到4-(3-硝基吡啶-2-氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯1A, 棕色油状物 (1.12g, 109.8%), 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

[0242] 第二步: 4-(3-氨基吡啶-2-氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (1B)

[0243] 室温下, 将4-(3-硝基吡啶-2-氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯1A (1.12g, 3.47mmol) 溶于20mL MeOH中, 加入10% Pd/C (200mg), 氢气保护下搅拌过夜。LCMS显示反应完成, 过滤除去Pd/C, 滤液旋干后得到4-(3-氨基吡啶-2-氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯1B, 棕色油状物 (1.02g, 87.4%), 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

[0244] 第三步: 4-(3-(2-(乙氧羰基)苯并呋喃-6-磺酰胺基)吡啶-2-氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (1C)

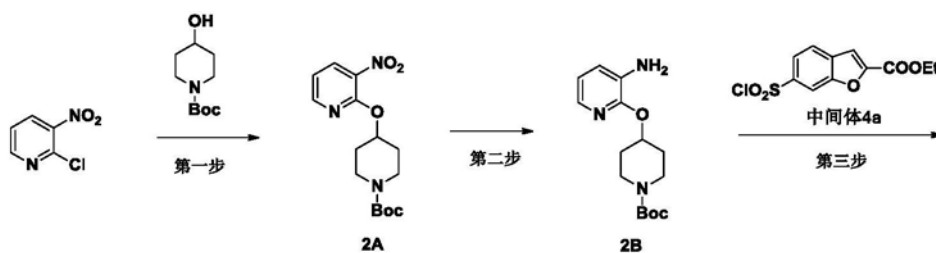
[0245] 4-(3-氨基吡啶-2-氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯1B (500mg, 1.7mmol) 溶于10mL DCM中, 加入吡啶 (0.41mL, 5.1mmol) 和中间体4a (542mg, 1.88mmol), 室温下搅拌过夜。LCMS显示反应完成, 反应液用水洗 (50mL), 干燥后旋干, 得产物4-(3-(2-(乙氧羰基)苯并呋喃-6-磺酰胺基)吡啶-2-氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯1C (500mg, 53.8%), 直接用于下一步反应。

[0246] 第四步: 4-(3-(2-(羟胺羰基)苯并呋喃-6-磺酰胺基)吡啶-2-氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (化合物1)

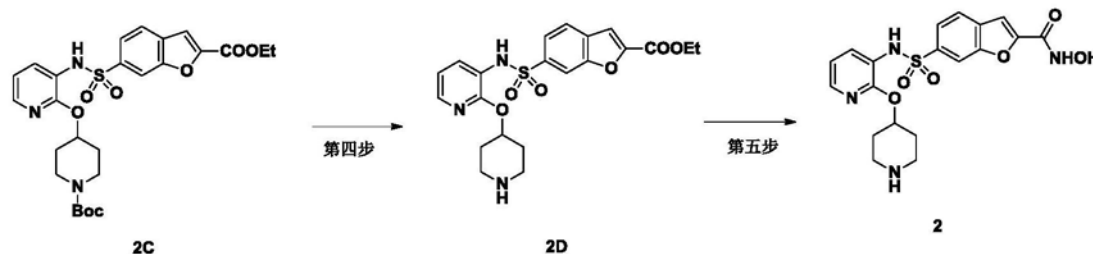
[0247] 室温下, 4-(3-(2-(乙氧羰基)苯并呋喃-6-磺酰胺基)吡啶-2-氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯1C (150mg, 0.27mmol) 溶于10mL MeOH中, 加入羟胺水溶液 (0.24mL, 4.05mmol), 搅拌下滴入NaOH (54mg, 1.35mmol) 的水溶液, 室温下搅拌2小时。LCMS显示反应完成, 加1M HCl调pH=8, 旋干, 残余物用prep-HPLC (0.5% TFA in CH₃CN/H₂O) 纯化, 得化合物1, 白色固体 (5.7mg, 3.5%)。

[0248] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.95-7.85 (m, 3H), 7.72-7.52 (m, 3H), 6.98 (ddd, J=12.7, 7.7, 5.0Hz, 1H), 4.96-4.89 (m, 1H), 3.31 (dd, J=11.2, 7.0Hz, 2H), 3.18-3.04 (m, 2H), 1.49 (td, J=8.7, 4.1Hz, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.17-1.15 (m, 2H). LC-MS m/z (ESI) = 533 [M+1].

[0249] 实施例2N-羟基-6-(N-(2-(哌啶-4-氧基)吡啶-3-基)胺磺酰基)苯并呋喃-2-甲酰胺 (化合物2)



[0250]



[0251] 第一步: 4-(3-硝基吡啶-2-氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (2A)

[0252] 室温下, 将N-Boc-4-哌啶醇 (697mg, 3.47mmol) 溶于10mL THF中, 加入NaH (139mg, 3.47mmol, 60%) 后搅拌30min, 加入2-氯-3-硝基吡啶 (500mg, 3.15mmol) 并在室温下搅拌过

夜。LCMS显示反应完成,加入30mL水和50mL乙酸乙酯,分出乙酸乙酯层,水层再用乙酸乙酯萃取(50mL×2),合并有机层,无水硫酸钠干燥后旋干,得到4-(3-硝基吡啶-2-氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯2A,棕色油状物(1.12g,109.8%),不经进一步纯化直接用于下一步反应。

[0253] 第二步:4-(3-氨基吡啶-2-氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(2B)

[0254] 室温下,将4-(3-硝基吡啶-2-氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯2A(1.12g,3.47mmol)溶于20mL MeOH中,加入10% Pd/C(200mg),氢气保护下搅拌过夜。LCMS显示反应完成,过滤除去Pd/C,滤液旋干后得到4-(3-氨基吡啶-2-氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯2B,棕色油状物(1.02g,87.4%),不经进一步纯化直接用于下一步反应。

[0255] 第三步:4-(3-(2-(乙氧羰基)苯并呋喃-6-磺酰胺基)吡啶-2-氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(2C)

[0256] 4-(3-氨基吡啶-2-氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯2B(500mg,1.7mmol)溶于10mL DCM中,加入吡啶(0.41mL,5.1mmol)和中间体4a(542mg,1.88mmol),室温下搅拌过夜。LCMS显示反应完成,反应液用水洗(50mL),干燥后旋干,得产物4-(3-(2-(乙氧羰基)苯并呋喃-6-磺酰胺基)吡啶-2-氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯2C(500mg,53.8%),直接用于下一步反应。

[0257] 第四步:6-(N-(2-(哌啶-4-氧基)吡啶-3-基)胺磺酰基)苯并呋喃-2-甲酸乙酯(2D)

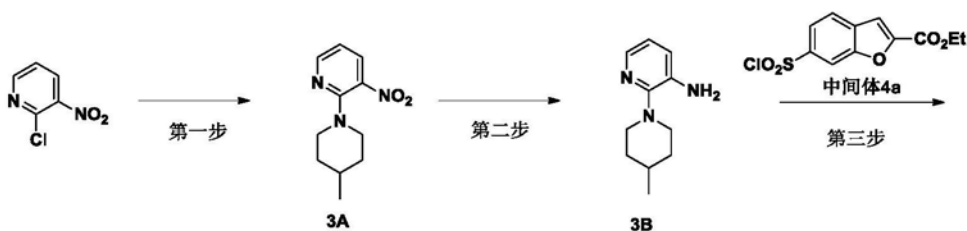
[0258] 室温下,4-(3-(2-(乙氧羰基)苯并呋喃-6-磺酰胺基)吡啶-2-氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯3C(400mg,0.733mmol)溶于10mL MeOH中,加入HCl/EA(4M,5mL),室温下搅拌过夜。LCMS显示反应完成,将反应液旋干后,得产物6-(N-(2-(哌啶-4-氧基)吡啶-3-基)胺磺酰基)苯并呋喃-2-甲酸乙酯2D(400mg,113.2%),浅棕色固体,直接用于下一步反应。

[0259] 第五步:N-羟基-6-(N-(2-(哌啶-4-氧基)吡啶-3-基)胺磺酰基)苯并呋喃-2-甲酰胺(化合物2)

[0260] 室温下,6-(N-(2-(哌啶-4-氧基)吡啶-3-基)胺磺酰基)苯并呋喃-2-甲酸乙酯2D(200mg,0.415mmol)溶于10mL MeOH中,加入羟胺水溶液(0.37mL,6.23mmol),搅拌下滴入NaOH(83mg,2.08mmol)的水溶液,室温下搅拌2小时。LCMS显示反应完成,加1M HCl调pH=8,旋干,残余物用prep-HPLC(0.5% TFA in CH₃CN/H₂O)纯化,得化合物2,白色固体(24mg,11.9%)。

[0261] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ7.95-7.88(m, 3H), 7.72-7.59(m, 2H), 7.56(s, 1H), 6.99(ddd, J=7.7, 5.0, 1.0Hz, 1H), 5.02(d, J=5.4Hz, 1H), 3.20(t, J=11.5Hz, 2H), 2.98(dd, J=11.8, 6.2Hz, 2H), 1.76(dt, J=11.3, 7.1Hz, 2H), 1.45(dd, J=15.1, 4.9Hz, 2H). LC-MS m/z (ESI) = 433 [M+1].

[0262] 实施例3N-羟基-6-(N-(2-(4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)胺磺酰基)苯并呋喃-2-甲酰胺(化合物3)



[0263]

[0264] 第一步:2-(4-甲基哌啶-1-基)-3-硝基吡啶(3A)

[0265] 室温下,将2-氯-3-硝基吡啶(300mg,1.89mmol)溶于10mL 1,4-二氧六环中,加入TEA(0.78mL,5.67mmol)和4-甲基哌啶(200mg,2.02mmol),40℃反应1小时,LC-MS监控显示反应完成。将反应液浓缩除去溶剂,加入30mL水和50mL乙酸乙酯溶解残余物,分出乙酸乙酯层,水层再用乙酸乙酯萃取(50mL×2),合并有机层,无水硫酸钠干燥后旋干,得到2-(4-甲基哌啶-1-基)-3-硝基吡啶3A,黄色油状物(390mg,93.3%),不经进一步纯化直接用于下一步反应。

[0266] 第二步:2-(4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-胺(3B)

[0267] 室温下,将2-(4-甲基哌啶-1-基)-3-硝基吡啶3A(380mg,1.72mmol)溶于10mL MeOH中,加入10%Pd/C(100mg),氢气保护下搅拌过夜。LCMS显示反应完成,过滤除去Pd/C,滤液旋干后得到2-(4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-胺3B,灰白色固体(300mg,91.2%),不经进一步纯化直接用于下一步反应。

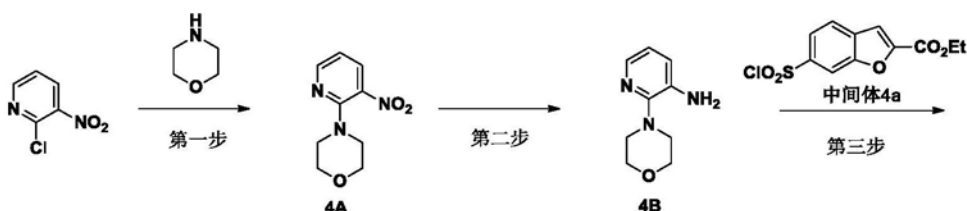
[0268] 第三步:6-(N-(2-(4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)胺磺酰基)苯并呋喃-2-羧酸乙酯(3C)

[0269] 2-(4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-胺3B(300mg,1.57mmol)溶于10mL DCM中,加入吡啶(0.2mL,2.7mmol)和中间体4a(453mg,1.57mmol),室温下搅拌过夜。LCMS显示反应完成,反应液中加入100mL二氯甲烷,分液,用水洗(100mL),干燥后旋干,得产物6-(N-(2-(4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)胺磺酰基)苯并呋喃-2-羧酸乙酯3C(250mg,35.9%),直接用于下一步反应。LC-MS m/z (ESI) = 444 [M+1]。

[0270] 第四步:N-羟基-6-(N-(2-(4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)胺磺酰基)苯并呋喃-2-甲酰胺(化合物3)

[0271] 室温下,6-(N-(2-(4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)胺磺酰基)苯并呋喃-2-羧酸乙酯3C(125mg,0.282mmol)溶于10mL MeOH中,加入羟胺水溶液(0.31mL,5.22mmol),搅拌下滴入NaOH(56mg,1.39mmol)的水溶液,室温下搅拌2小时。LCMS显示反应完成,加1M HCl调pH=8,旋干,残余物用prep-HPLC(0.5%TFA in CH₃CN/H₂O)纯化得化合物3,白色固体(12mg,9.9%)。LC-MS m/z (ESI) = 431.1 [M+1]。

[0272] 实施例4N-羟基-6-(N-(2-吗啉基吡啶-3-基)胺磺酰基)苯并呋喃-2-甲酰胺(化合物4)



[0273]



[0274] 第一步:4-(3-硝基吡啶-2-基)吗啉(4A)

[0275] 室温下,将2-氯-3-硝基吡啶(300mg,1.89mmol)溶于10mL 1,4-二氧六环中,加入TEA(0.78mL,5.67mmol)和吗啉(181mg,2.08mmol),回流反应1小时,LC-MS监控显示反应完成。将反应液浓缩除去溶剂,加入30mL水和50mL乙酸乙酯溶解残余物,分出乙酸乙酯层,水层再用乙酸乙酯萃取(50mL×2),合并有机层,无水硫酸钠干燥后旋干,得到4-(3-硝基吡啶-2-基)吗啉4A,黄色固体(376mg,95%),不经进一步纯化直接用于下一步反应。

[0276] 第二步:2-吗啉基吡啶-3-胺(4B)

[0277] 室温下,将4-(3-硝基吡啶-2-基)吗啉4A(376mg,1.8mmol)溶于10mL MeOH中,加入10%Pd/C(100mg),氢气保护下搅拌过夜。LCMS显示反应完成,过滤除去Pd/C,滤液旋干后得到2-吗啉基吡啶-3-胺4B,灰白色固体(300mg,133%),不经进一步纯化直接用于下一步反应。

[0278] 第三步:6-(N-(2-吗啉基吡啶-3-基)胺磺酰基)苯并呋喃-2-甲酸乙酯(4C)

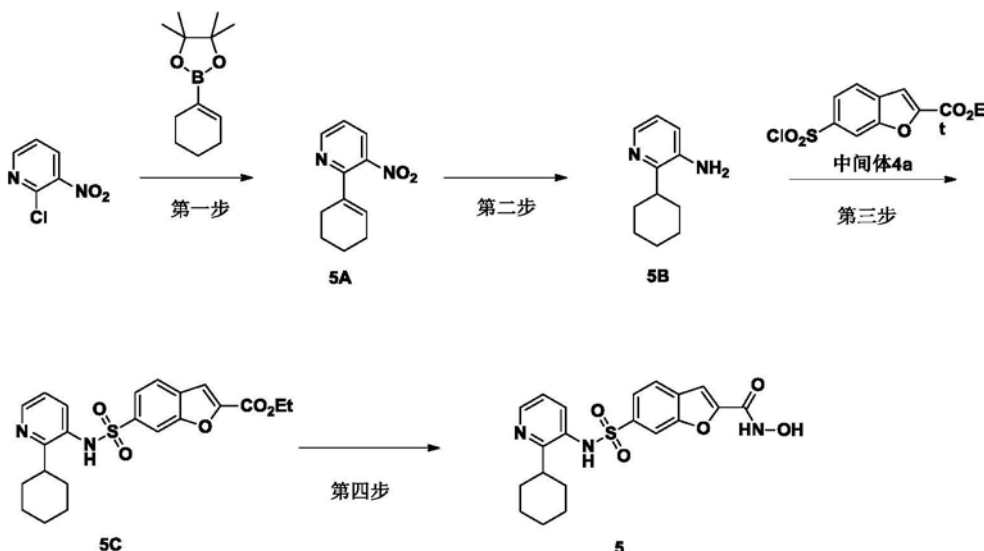
[0279] 2-吗啉基吡啶-3-胺4B(80mg,0.447mmol)溶于10mL DCM中,加入吡啶(0.1mL,1.34mmol)和中间体4a(142mg,0.492mmol),室温下搅拌过夜。LCMS显示反应完成,反应液用水洗(50mL),干燥后旋干,得产物6-(N-(2-吗啉基吡啶-3-基)胺磺酰基)苯并呋喃-2-甲酸乙酯4C(150mg,77.8%),直接用于下一步反应。

[0280] 第四步:N-羟基-6-(N-(2-吗啉基吡啶-3-基)胺磺酰基)苯并呋喃-2-甲酰胺(化合物4)

[0281] 室温下,6-(N-(2-吗啉基吡啶-3-基)胺磺酰基)苯并呋喃-2-甲酸乙酯4C(150mg,0.348mmol)溶于10mL MeOH中,加入羟胺水溶液(0.31mL,5.22mmol),搅拌下滴入NaOH(56mg,1.39mmol)的水溶液,室温下搅拌2小时。LCMS显示反应完成,加1M HCl调pH=8,旋干,残余物用prep-HPLC(0.5%TFA in CH₃CN/H₂O)纯化得化合物4,白色固体(4mg,2.8%)。

[0282] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.08-8.00(m,2H),7.95(q,J=9.1,7.8Hz,1H),7.70(dd,J=8.3,1.5Hz,1H),7.58(s,1H),7.38-7.17(m,1H),6.91(dd,J=7.8,4.8Hz,1H),3.52(t,J=4.6Hz,4H),2.98-2.86(m,4H)。LC-MS m/z(ESI)=419[M+1]。

[0283] 实施例5 6-(N-(2-环己基吡啶-3-基)胺磺酰基)-N-羟基苯并呋喃-2-甲酰胺(化合物5)



[0284]

[0285] 第一步:2-(环己烯-1-基)-3-硝基吡啶(5A)

[0286] 将2-氯-3-硝基吡啶(300mg, 1.89mmol)溶于20mL 1,4-二氧六环中,氮气保护下依次加入1-环己烯基硼酸片呐醇酯(472mg, 2.27mmol), Pd(dppf)Cl₂(138mg, 0.189mmol)和Na₂CO₃(601mg, 5.67mmol),回流反应过夜,LC-MS监控显示反应完成。过滤除去不溶物,滤液旋干后硅胶柱层析纯化(PE:EA=8:1),得产物2-(环己烯-1-基)-3-硝基吡啶5A(320mg, 82.8%),黄色油。

[0287] 第二步:2-环己基吡啶-3-胺(5B)

[0288] 室温下,将2-(环己烯-1-基)-3-硝基吡啶5A(160mg, 0.784mmol)溶于10mL MeOH中,加入10%Pd/C(80mg),氢气保护下搅拌过夜。LCMS显示反应完成,过滤除去Pd/C,滤液旋干后得到2-环己基吡啶-3-胺5B,无色油状物(130mg, 94%),不经进一步纯化直接用于下一步反应。

[0289] 第三步:6-(N-(2-环己基吡啶-3-基)胺磺酰基)苯并呋喃-2-甲酸乙酯(5C)

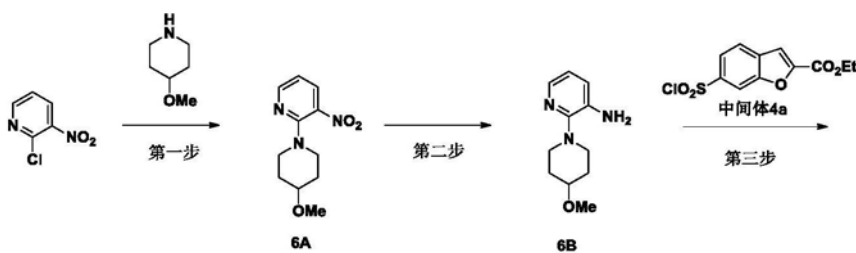
[0290] 2-环己基吡啶-3-胺5B(130mg, 0.739mmol)溶于10mL DCM中,加入pyridine(292mg, 3.7mmol)和6-氯磺酰基-苯并呋喃-2-甲酸乙酯(256mg, 0.886mmol),室温下搅拌过夜。LCMS显示反应完成,反应液用水洗(50mL),干燥后旋干,得产物6-(N-(2-环己基吡啶-3-基)胺磺酰基)苯并呋喃-2-甲酸乙酯5C(300mg, 120%),黄色油,直接用于下一步反应。

[0291] 第四步:6-(N-(2-环己基吡啶-3-基)胺磺酰基)-N-羟基苯并呋喃-2-甲酰胺(化合物5)

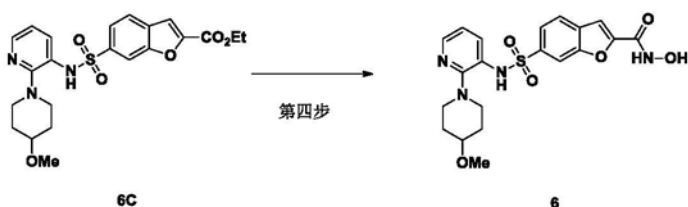
[0292] 室温下,6-(N-(2-环己基吡啶-3-基)胺磺酰基)苯并呋喃-2-甲酸乙酯5C(300mg, 0.7mmol)溶于10mL MeOH中,加入羟胺水溶液(0.625mL, 10.5mmol),搅拌下滴入NaOH(140mg, 3.5mmol)的水溶液,室温下搅拌2小时。LCMS显示反应完成,加1M HCl调pH=8,旋干,残余物用prep-HPLC(0.5%TFA in CH₃CN/H₂O)纯化,得化合物5,白色固体(34mg, 11.5%)。

[0293] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ8.44(dd, J=5.2, 1.5Hz, 1H), 7.99-7.87(m, 3H), 7.63-7.50(m, 2H), 7.57(s, 1H), 2.63(dt, J=12.2, 3.2Hz, 1H), 1.47(t, J=15.4Hz, 3H), 1.24(tt, J=13.2, 7.0Hz, 2H), 1.02(t, J=12.3Hz, 1H), 0.93(s, 1H), 0.91(s, 3H). LC-MS m/z(ESI) = 416[M+1].

[0294] 实施例6N-羟基-6-(N-(2-(4-甲氧基哌啶-1-基)吡啶-3-基)胺磺酰基)苯并呋喃-2-甲酰胺(化合物6)



[0295]



[0296] 第一步:2-(4甲氧基哌啶-1-基)-3-硝基吡啶(6A)

[0297] 室温下,将2-氯-3-硝基吡啶(300mg,1.89mmol)溶于10mL 1,4-二氧六环中,加入TEA(0.52mL,3.78mmol)和4-甲氧基哌啶(240mg,2.08mmol),回流反应1小时,LC-MS监控显示反应完成。将反应液浓缩除去溶剂,加入30mL水和50mL乙酸乙酯溶解残余物,分出乙酸乙酯层,水层再用乙酸乙酯萃取(50mL×2),合并有机层,无水硫酸钠干燥后旋干,得到2-(4甲氧基哌啶-1-基)-3-硝基吡啶6A,黄色油状物(500mg,111.37%),不经进一步纯化直接用于下一步反应。

[0298] 第二步:2-(4-甲氧基哌啶-1-基)吡啶-3-胺(6B)

[0299] 室温下,将2-(4-甲氧基哌啶-1-基)-3-硝基吡啶6A(500mg,2.11mmol)溶于10mL MeOH中,加入10%Pd/C(200mg),氢气保护下搅拌过夜。LCMS显示反应完成,过滤除去Pd/C,滤液旋干后得到2-(4-甲氧基哌啶-1-基)吡啶-3-胺6B,黑色油状物(410mg,93.9%),不经进一步纯化直接用于下一步反应。

[0300] 第三步:6-(N-(2-(4-甲氧基哌啶-1-基)吡啶-3-基)胺磺酰基)苯并呋喃-2-甲酸乙酯(6C)

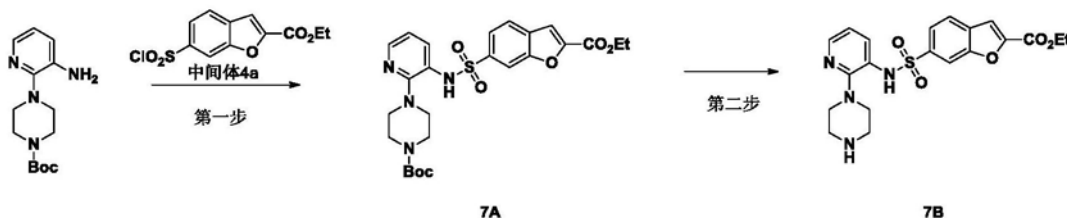
[0301] 2-(4-甲氧基哌啶-1-基)吡啶-3-胺6B(410mg,1.98mmol)溶于10mL DCM中,加入吡啶(0.48mL,5.94mmol)和6-氯磺酰基-苯并呋喃-2-甲酸乙酯(560mg,1.98mmol),室温下搅拌过夜。LCMS显示反应完成,反应液用水洗(50mL),干燥后旋干,得产物6-(N-(2-(4-甲氧基哌啶-1-基)吡啶-3-基)胺磺酰基)苯并呋喃-2-甲酸乙酯6C(909mg,100%),直接用于下一步反应。

[0302] 第四步:N-羟基-6-(N-(2-(4-甲氧基哌啶-1-基)吡啶-3-基)胺磺酰基)苯并呋喃-2-甲酰胺(化合物6)

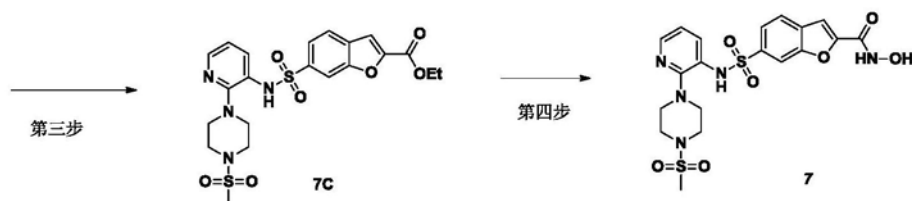
[0303] 室温下,6-(N-(2-(4-甲氧基哌啶-1-基)吡啶-3-基)胺磺酰基)苯并呋喃-2-甲酸乙酯6C(909mg,1.98mmol)溶于10mL MeOH中,加入羟胺水溶液(1.2mL,19.8mmol),搅拌下滴入NaOH(320mg,7.92mmol)的水溶液,室温下搅拌2小时。LCMS显示反应完成,加1M HCl调pH=8,旋干,残余物用prep-HPLC(0.5%TFA in CH₃CN/H₂O)纯化,得化合物6,白色固体(116mg,12.9%)。

[0304] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.04 (s, 1H), 7.99-7.92 (m, 2H), 7.71-7.63 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.29 (dd, $J=7.8, 1.7\text{Hz}$, 1H), 6.90 (dd, $J=7.8, 5.4\text{Hz}$, 1H), 3.44-3.28 (m, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.03-2.92 (m, 2H), 1.82 (tt, $J=7.1, 3.3\text{Hz}$, 2H), 1.48 (dtd, $J=12.7, 8.8, 3.6\text{Hz}$, 2H). LC-MS m/z (ESI) = 447 [M+1].

[0305] 实施例7N-羟基-6-(N-(2-(4-甲磺酰基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)胺磺酰基)苯并呋喃-2-甲酰胺(化合物7)



[0306]



[0307] 第一步:4-(3-(2-(乙氧羰基)苯并呋喃-6-磺酰胺基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(7A)

[0308] 4-(3-氨基吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1g, 3.6mmol)溶于30mL DCM中,加入吡啶(0.87mL, 10.8mmol)和6-氯磺酰基-苯并呋喃-2-甲酸乙酯(1.56g, 5.4mmol),室温下搅拌过夜。LCMS显示反应完成,反应液用水洗(50mL),干燥后旋干,得产物4-(3-(2-(乙氧羰基)苯并呋喃-6-磺酰胺基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯7A(1.14g, 59.6%),直接用于下一步反应。

[0309] 第二步:6-(N-(2-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)胺磺酰基)苯并呋喃-2-甲酸乙酯(7B)

[0310] 室温下,将4-(3-(2-(乙氧羰基)苯并呋喃-6-磺酰胺基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯7A(1.14g, 2.15mmol)溶于5mL MeOH中,加入HCl的EA溶液(4M, 20mL),室温下搅拌过夜。LCMS监测显示反应完成,将溶剂旋干,得产物6-(N-(2-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)胺磺酰基)苯并呋喃-2-甲酸乙酯(950mg, 94.7%),白色固体,直接用于下一步反应。

[0311] 第三步:6-(N-(2-(4-甲磺酰基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)胺磺酰基)苯并呋喃-2-甲酸乙酯(7C)

[0312] 室温下,将6-(N-(2-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)胺磺酰基)苯并呋喃-2-甲酸乙酯7B(50mg, 0.117mmol)溶于10mL DCM中,依次加入吡啶(25mg, 0.321mmol)和甲磺酰氯(15mg, 0.118mmol),室温下搅拌过夜。LCMS监测显示反应完成,反应液用水洗(50mL),干燥后旋干,得产物6-(N-(2-(4-甲磺酰基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)胺磺酰基)苯并呋喃-2-甲酸乙酯7C(54mg, 91.4%),直接用于下一步反应。

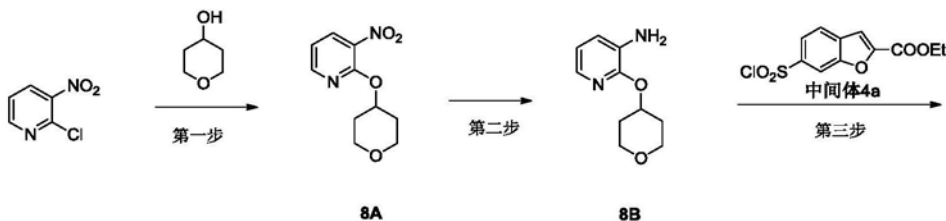
[0313] 第四步:N-羟基-6-(N-(2-(4-甲磺酰基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)胺磺酰基)苯并呋喃-2-甲酰胺(化合物7)

[0314] 室温下,6-(N-(2-(4-甲磺酰基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)胺磺酰基)苯并呋喃-2-甲

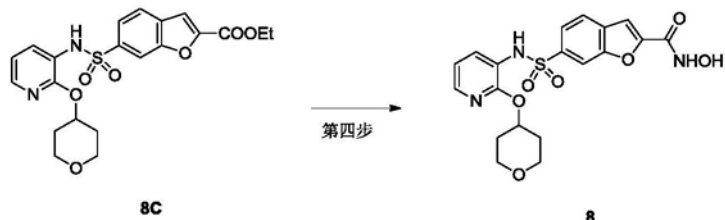
酸乙酯7C (54mg, 0.107mmol) 溶于10mL MeOH中, 加入羟胺水溶液 (0.047mL, 1.6mmol), 搅拌下滴入NaOH (21mg, 0.53mmol) 的水溶液, 室温下搅拌2小时。LCMS显示反应完成, 加1M HCl调pH=8, 旋干, 残余物用prep-HPLC (0.5% TFA in CH₃CN/H₂O) 纯化, 得化合物7, 白色固体 (6mg, 11.4%)。

[0315] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.09-7.99 (m, 2H), 7.95 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.68 (dd, J=8.2, 1.6Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.42 (dd, J=7.9, 1.7Hz, 1H), 6.98 (dd, J=7.9, 5.0Hz, 1H), 3.09-3.00 (m, 8H), 2.81 (s, 3H). LC-MS m/z (ESI) = 496 [M+1].

[0316] 实施例8 N-羟基-6-(N-(2-(四氢吡喃-4-氧基)吡啶-3-基)胺磺酰基)苯并呋喃-2-甲酰胺(化合物8)



[0317]



[0318] 第一步: 3-硝基-2-(四氢吡喃-4-氧基)吡啶 (8A)

[0319] 室温下, 将四氢吡喃-4-醇 (142mg, 1.39mmol) 溶于10mL THF中, 加入NaH (56mg, 1.39mmol, 60%) 后搅拌30min, 加入2-氯-3-硝基吡啶 (200mg, 1.26mmol) 并在室温下搅拌过夜。LCMS显示反应完成, 加入30mL水和50mL乙酸乙酯, 分出乙酸乙酯层, 水层再用乙酸乙酯萃取 (50mL × 2), 合并有机层, 无水硫酸钠干燥后旋干, 得到3-硝基-2-(四氢吡喃-4-氧基)吡啶8A, 棕色油状物 (282mg, 100%), 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

[0320] 第二步: 2-(四氢吡喃-4-氧基)吡啶-3-胺 (8B)

[0321] 室温下, 将3-硝基-2-(四氢吡喃-4-氧基)吡啶8A (282mg, 1.26mmol) 溶于10mL MeOH中, 加入10% Pd/C (100mg), 氢气保护下搅拌过夜。LCMS显示反应完成, 过滤除去Pd/C, 滤液旋干后得到2-(四氢吡喃-4-氧基)吡啶-3-胺8B (180mg, 73.7%), 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

[0322] 第三步: 6-(N-(2-(四氢吡喃-4-氧基)吡啶-3-基)胺磺酰基)苯并呋喃-2-甲酸乙酯 (8C)

[0323] 2-(四氢吡喃-4-氧基)吡啶-3-胺8B (180mg, 0.93mmol) 溶于10mL DCM中, 加入吡啶 (0.22mL, 2.79mmol) 和6-氯磺酰基-苯并呋喃-2-甲酸乙酯 (268mg, 0.93mmol), 室温下搅拌过夜。LCMS显示反应完成, 反应液用水洗 (50mL), 干燥后旋干, 得产物6-(N-(2-(四氢吡喃-4-氧基)吡啶-3-基)胺磺酰基)苯并呋喃-2-甲酸乙酯8C (380mg, 91.8%), 直接用于下一步反应。

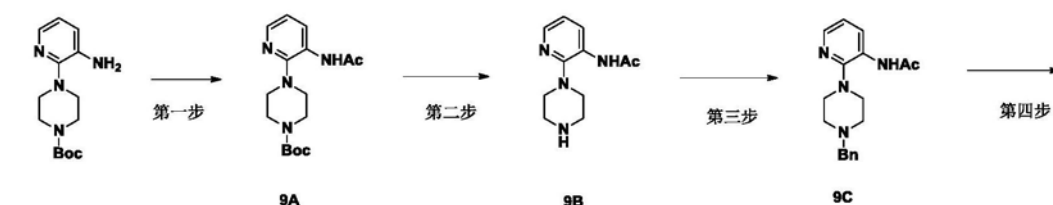
[0324] 第四步: N-羟基-6-(N-(2-(四氢吡喃-4-氧基)吡啶-3-基)胺磺酰基)苯并呋喃-2-

甲酰胺(化合物8)

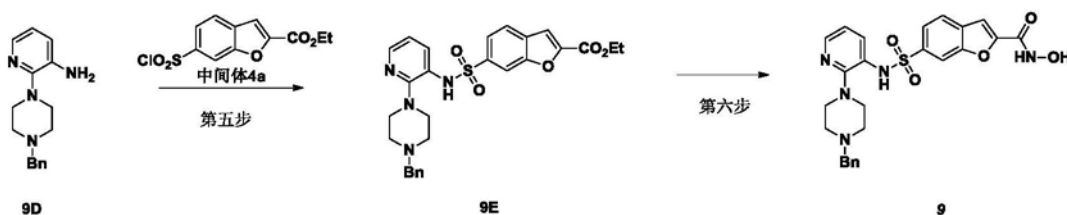
[0325] 室温下,6-(N-(2-(四氢吡喃-4-氧基)吡啶-3-基)胺磺酰基)苯并咪喃-2-甲酸乙酯8C(380mg,0.93mmol)溶于10mL MeOH中,加入羟胺水溶液(0.76mL,12.8mmol),搅拌下滴入NaOH(170mg,4.25mmol)的水溶液,室温下搅拌2小时.LCMS显示反应完成,加1M HCl调pH=8,旋干,残余物用prep-HPLC(0.5%TFA in CH₃CN/H₂O)纯化,得到化合物8,白色固体(90mg,23.4%)。

[0326] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ7.95(s,1H),7.89(dt,J=6.7,1.8Hz,2H),7.64(ddt,J=17.0,8.3,1.7Hz,2H),7.55(s,1H),6.95(dd,J=7.6,4.9Hz,1H),4.87(tq,J=8.1,3.9Hz,1H),3.60(dq,J=11.8,4.0Hz,2H),3.26(ddt,J=11.4,8.8,2.5Hz,2H),1.61-1.50(m,2H),1.16(dtt,J=12.5,8.3,3.4Hz,2H).LC-MS m/z(ESI)=434[M+1].

[0327] 实施例9 6-(N-(2-(4-苄基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)胺磺酰基)-N-羟基-苯并咪喃-2-甲酰胺(化合物9)



[0328]



[0329] 第一步:4-(3-乙酰胺基吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(9A)

[0330] 室温下,将4-(3-氨基吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(200mg,0.72mmol)溶于5mL吡啶中,加入乙酸酐(147mg,1.44mmol),室温下搅拌过夜.LCMS显示反应完成,加入30mL水和50mL乙酸乙酯,分出乙酸乙酯层,水层再用乙酸乙酯萃取(50mL×2),合并有机层,无水硫酸钠干燥后旋干,得到4-(3-乙酰胺基吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯9A,棕色固体(270mg,117.3%),不经进一步纯化直接用于下一步反应。

[0331] 第二步:N-(2-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)乙酰胺(9B)

[0332] 室温下,将4-(3-乙酰胺基吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯9A(270mg,0.84mmol)溶于5mL MeOH中,加入HCl的EA溶液(4M,10mL),室温下搅拌过夜.LCMS显示反应完成,减压旋干溶剂后得到产物,N-(2-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)乙酰胺9B(280mg,99.4%),不经进一步纯化直接用于下一步反应。

[0333] 第三步:N-(2-(4-苄基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)乙酰胺(9C)

[0334] 将N-(2-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)乙酰胺9B(185mg,0.84mmol)溶于10mL四氢呋喃中,加入三乙胺(0.35mL,2.52mmol)和苄溴(287mg,1.68mmol),室温下搅拌过夜.LCMS显示反应完成,反应液加入30mL水和50mL乙酸乙酯,分出乙酸乙酯层,水层再用乙酸乙酯萃取(50mL×2),合并有机层,无水硫酸钠干燥后旋干,得到N-(2-(4-苄基哌嗪-1-基)吡啶-3-

基) 乙酰胺9C (60mg, 23%), 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

[0335] 第四步: 2-(4-苄基哌嗪-1-基)吡啶-3-胺(9D)

[0336] 室温下, 将N-(2-(4-苄基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)乙酰胺9C (60mg, 0.19mmol) 溶于10mL MeOH, 加入NaOH (39mg, 0.97mmol), 加热到回流反应4小时, LCMS监测显示反应完成。反应液旋干, 加入1M HCl调pH到5左右, 用乙酸乙酯萃取(30mLx3), 合并有机层, 无水硫酸钠干燥后旋干, 得到2-(4-苄基哌嗪-1-基)吡啶-3-胺9D (51mg, 98%), 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

[0337] 第五步: 6-(N-(2-(4-苄基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)胺磺酰基)苯并呋喃-2-甲酸乙酯(9E)

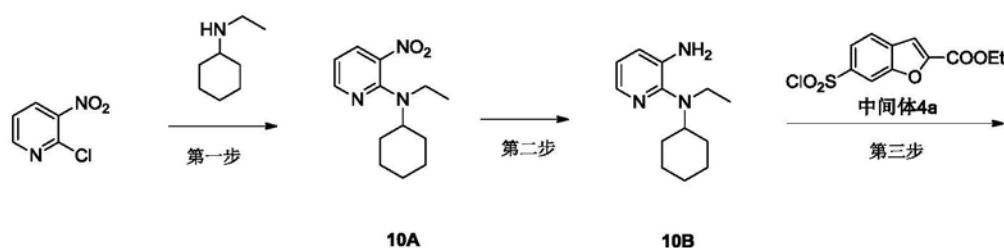
[0338] 将2-(4-苄基哌嗪-1-基)吡啶-3-胺9D (51mg, 0.19mmol) 溶于10mL DCM中, 加入吡啶(0.053mL, 0.57mmol) 和6-氯磺酰基-苯并呋喃-2-甲酸乙酯(55mg, 0.19mmol), 室温下搅拌过夜。LCMS显示反应完成, 反应液用水洗(50mL), 干燥后旋干, 得产物6-(N-(2-(4-苄基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)胺磺酰基)苯并呋喃-2-甲酸乙酯9E (180mg, 182%), 直接用于下一步反应。

[0339] 第六步: 6-(N-(2-(4-苄基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)胺磺酰基)-N-羟基-苯并呋喃-2-甲酰胺(化合物9)

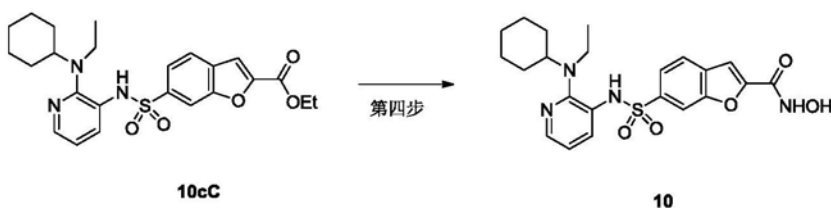
[0340] 室温下, 6-(N-(2-(4-苄基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)胺磺酰基)苯并呋喃-2-甲酸乙酯9E (180mg, 0.35mmol) 溶于5mL MeOH中, 加入羟胺水溶液(0.31mL, 5.19mmol), 搅拌下滴入NaOH (70mg, 1.75mmol) 的水溶液, 室温下搅拌2小时。LCMS显示反应完成, 加1M HCl调pH=8, 旋干, 残余物用prep-HPLC (0.5% TFA in CH₃CN/H₂O) 纯化, 得化合物9, 白色固体(25mg, 19%)。

[0341] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.06 (s, 2H), 7.93-7.91 (m, 1H), 7.70-7.68 (m, 1H), 7.50-7.49 (m, 6H), 7.39-7.38 (m, 1H), 6.99-6.97 (m, 1H), 4.30-4.28 (m, 2H), 3.235-3.28 (m, 4H), 3.03-2.99 (m, 4H). LC-MS m/z (ESI) = 508 [M+1].

[0342] 实施例10 6-(N-(2-环己基乙基胺)吡啶-3-基)胺磺酰基)-N-羟基-苯并呋喃-2-甲酰胺(化合物10)



[0343]



[0344] 第一步: N-环己基-N-乙基-3-硝基吡啶-2-胺(10A)

[0345] 室温下, 将2-氯-3-硝基吡啶(200mg, 1.26mmol) 溶于10mL 1,4-二氧六环中, 加入

TEA (0.52mL, 3.78mmol) 和N-乙基环己胺 (177mg, 1.39mmol), 回流反应1小时, LC-MS监控显示反应完成。将反应液浓缩除去溶剂, 加入30mL水和50mL乙酸乙酯溶解残余物, 分出乙酸乙酯层, 水层再用乙酸乙酯萃取 (50mL×2), 合并有机层, 无水硫酸钠干燥后旋干, 得到N-环己基-N-乙基-3-硝基吡啶-2-胺10A, 黄色油状物 (314mg, 100%), 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

[0346] 第二步: N²-环己基-N²-乙基-吡啶-2,3-二胺 (10B)

[0347] 室温下, 将N-环己基-N-乙基-3-硝基吡啶-2-胺10A (314mg, 1.26mmol) 溶于10mL MeOH中, 加入10%Pd/C (100mg), 氢气保护下搅拌过夜。LCMS显示反应完成, 过滤除去Pd/C, 滤液旋干后得到N²-环己基-N²-乙基-吡啶-2,3-二胺10B, 黑色油状物 (190mg, 68.8%), 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

[0348] 第三步: 6-(N-(2-环己基乙基胺)吡啶-3-基)胺磺酰基)苯并咪唑-2-甲酸乙酯 (10C)

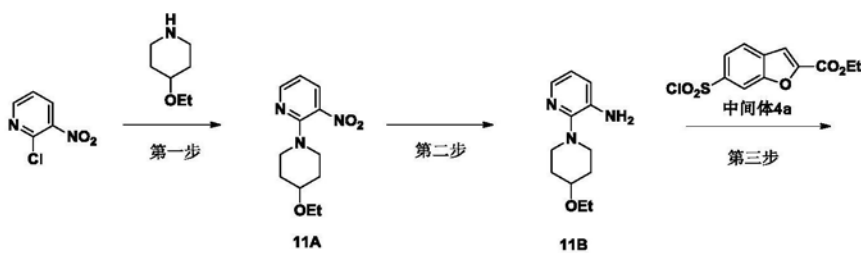
[0349] 将N²-环己基-N²-乙基-吡啶-2,3-二胺10B (190mg, 0.868mmol) 溶于10mL DCM中, 加入pyridine (0.021mL, 2.6mmol) 和6-氯磺酰基-苯并咪唑-2-甲酸乙酯 (250mg, 0.868mmol), 室温下搅拌过夜。LCMS显示反应完成, 反应液用水洗 (50mL), 干燥后旋干, 得产物6-(N-(2-环己基乙基胺)吡啶-3-基)胺磺酰基)苯并咪唑-2-甲酸乙酯10C (409mg, 100%), 直接用于下一步反应。

[0350] 第四步: 6-(N-(2-环己基乙基胺)吡啶-3-基)胺磺酰基)-N-羟基-苯并咪唑-2-甲酰胺 (10)

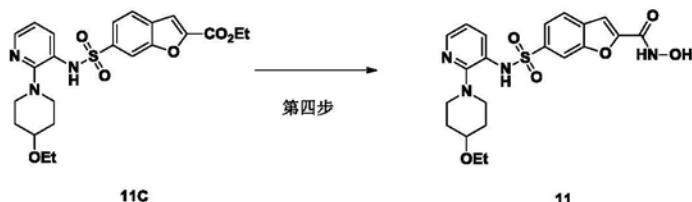
[0351] 室温下, 6-(N-(2-环己基乙基胺)吡啶-3-基)胺磺酰基)苯并咪唑-2-甲酸乙酯10C (180mg, 0.35mmol) 溶于10mL MeOH中, 加入羟胺水溶液 (0.31mL, 5.19mmol), 搅拌下滴入NaOH (70mg, 1.75mmol) 的水溶液, 室温下搅拌2小时。LCMS显示反应完成, 加1M HCl调pH=8, 旋干, 残余物用prep-HPLC (0.5%TFA in CH₃CN/H₂O) 纯化, 得化合物10, 白色固体 (25mg, 14%)。

[0352] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.08-7.92 (m, 3H), 7.67 (tq, J=6.3, 1.5Hz, 1H), 7.59 (d, J=2.7Hz, 1H), 7.27 (ddd, J=8.3, 5.7, 1.7Hz, 1H), 6.90 (dd, J=7.9, 5.4Hz, 1H), 3.58 (s, 1H), 3.42-3.34 (m, 2H), 1.67 (dd, J=23.2, 12.6Hz, 4H), 1.50 (d, J=12.3Hz, 1H), 1.32 (d, J=12.8Hz, 2H), 1.06 (dq, J=52.5, 12.8Hz, 3H), 0.83 (qd, J=6.5, 6.0, 3.2Hz, 3H). LC-MS m/z (ESI) = 459 [M+1].

[0353] 实施例11N-羟基-6-(N-(2-(4-乙氧基哌啶-1-基)吡啶-3-基)胺磺酰基)苯并咪唑-2-甲酰胺 (化合物11)



[0354]



[0355] 第一步:2-(4-乙氧基哌啶-1-基)-3-硝基吡啶(11A)

[0356] 室温下,将2-氯-3-硝基吡啶(200mg,1.26mmol)溶于10mL 1,4-二氧六环中,加入TEA(0.52mL,3.78mmol)和4-乙氧基哌啶盐酸盐(250mg,1.51mmol),回流反应1小时,LC-MS监控显示反应完成。将反应液浓缩除去溶剂,加入30mL水和50mL乙酸乙酯溶解残余物,分出乙酸乙酯层,水层再用乙酸乙酯萃取(50mL×2),合并有机层,无水硫酸钠干燥后旋干,得到2-(4-乙氧基哌啶-1-基)-3-硝基吡啶11A,黄色油状物(316mg,100%),不经进一步纯化直接用于下一步反应。

[0357] 第二步:2-(4-乙氧基哌啶-1-基)吡啶-3-胺(11B)

[0358] 室温下,将2-(4-乙氧基哌啶-1-基)-3-硝基吡啶11A(316mg,1.26mmol)溶于10mL MeOH中,加入10%Pd/C(100mg),氢气保护下搅拌过夜。LCMS显示反应完成,过滤除去Pd/C,滤液旋干后得到2-(4-乙氧基哌啶-1-基)吡啶-3-胺11B(330mg,118%),不经进一步纯化直接用于下一步反应。

[0359] 第三步:6-(N-(2-(4-乙氧基哌啶-1-基)吡啶-3-基)胺磺酰基)苯并呋喃-2-甲酸乙酯(11C)

[0360] 2-(4-乙氧基哌啶-1-基)吡啶-3-胺11B(278mg,1.26mmol)溶于10mL DCM中,加入pyridine(0.3mL,3.78mmol)和6-氯磺酰基-苯并呋喃-2-甲酸乙酯(264mg,1.26mmol),室温下搅拌过夜。LCMS显示反应完成,反应液用水洗(50mL),干燥后旋干,得产物6-(N-(2-(4-乙氧基哌啶-1-基)吡啶-3-基)胺磺酰基)苯并呋喃-2-甲酸乙酯11C(570mg,95.8%),直接用于下一步反应。

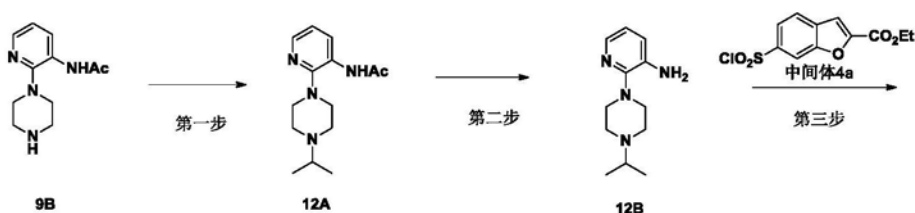
[0361] 第四步:N-羟基-6-(N-(2-(4-乙氧基哌啶-1-基)吡啶-3-基)胺磺酰基)苯并呋喃-2-甲酰胺(11)

[0362] 室温下,6-(N-(2-(4-乙氧基哌啶-1-基)吡啶-3-基)胺磺酰基)苯并呋喃-2-甲酸乙酯11C(570mg,1.20mmol)溶于10mL MeOH中,加入羟胺水溶液(1.07mL,18.1mmol),搅拌下滴入NaOH(240mg,6mmol)的水溶液,室温下搅拌2小时。LCMS显示反应完成,加1M HCl调pH=8,旋干,残余物用prep-HPLC(0.5%TFA in CH₃CN/H₂O)纯化,得化合物11,白色固体(114mg,20.4%)。

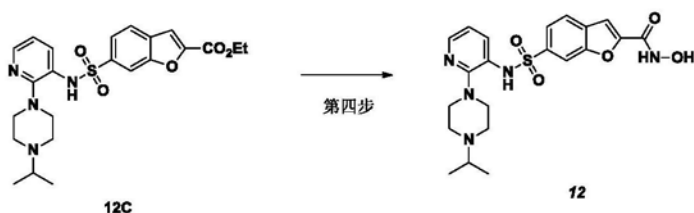
[0363] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.05-7.94(m,3H),7.72(dd,J=8.4,1.6Hz,1H),7.61(s,1H),7.32(dd,J=7.9,1.7Hz,1H),6.89(dd,J=7.8,5.0Hz,1H),3.49-3.27(m,5H),2.83

(ddd, $J=12.8, 9.7, 2.9\text{Hz}$, 2H), 1.80 (dq, $J=12.5, 3.7\text{Hz}$, 2H), 1.48 (ddt, $J=13.2, 8.9, 4.5\text{Hz}$, 2H), 1.10 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H). LC-MS m/z (ESI) = 461 [M+1].

[0364] 实施例12 6- (N- (2- (4-异丙基哌嗪-1-基) 吡啶-3-基) 胺磺酰基) -N-羟基-苯并呋喃-2-甲酰胺 (化合物12)



[0365]



[0366] 第一步: N- (2- (4-异丙基哌嗪-1-基) 吡啶-3-基) 乙酰胺 (12A)

[0367] 将N- (2- (哌嗪-1-基) 吡啶-3-基) 乙酰胺9B (300mg, 0.895mmol) 溶于10mL四氢呋喃中, 加入三乙胺 (0.37mL, 2.69mmol) 和2-碘代丙烷 (152mg, 0.895mmol), 室温下搅拌过夜。LCMS显示反应完成, 反应液加入30mL水和50mL乙酸乙酯, 分出乙酸乙酯层, 水层再用乙酸乙酯萃取 (50mL×2), 合并有机层, 无水硫酸钠干燥后旋干, 得到N- (2- (4-异丙基哌嗪-1-基) 吡啶-3-基) 乙酰胺12A (100mg, 28%), 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

[0368] 第二步: 2- (4-异丙基哌嗪-1-基) 吡啶-3-胺 (12B)

[0369] 室温下, 将N- (2- (4-异丙基哌嗪-1-基) 吡啶-3-基) 乙酰胺12A (100mg, 0.352mmol) 溶于10mL MeOH, 加入NaOH (46mg, 1.14mmol), 加热到回流反应16小时, LCMS监测显示反应完成。反应液旋干, 加入1M HCl调pH到5左右, 用乙酸乙酯萃取 (30mL×3), 合并有机层, 无水硫酸钠干燥后旋干, 得到2- (4-异丙基哌嗪-1-基) 吡啶-3-胺12B (84mg, 100%), 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

[0370] 第三步: 6- (N- (2- (4-异丙基哌嗪-1-基) 吡啶-3-基) 胺磺酰基) 苯并呋喃-2-甲酸乙酯 (12C)

[0371] 将2- (4-异丙基哌嗪-1-基) 吡啶-3-胺12B (84mg, 0.382mmol) 溶于10mL DCM中, 加入吡啶 (0.1mL, 1.146mmol) 和6-氯磺酰基-苯并呋喃-2-甲酸乙酯 (110mg, 0.382mmol), 室温下搅拌过夜。LCMS显示反应完成, 反应液用水洗 (50mL), 干燥后旋干, 得产物6- (N- (2- (4-异丙基哌嗪-1-基) 吡啶-3-基) 胺磺酰基) 苯并呋喃-2-甲酸乙酯12C (180mg, 100%), 直接用于下一步反应。

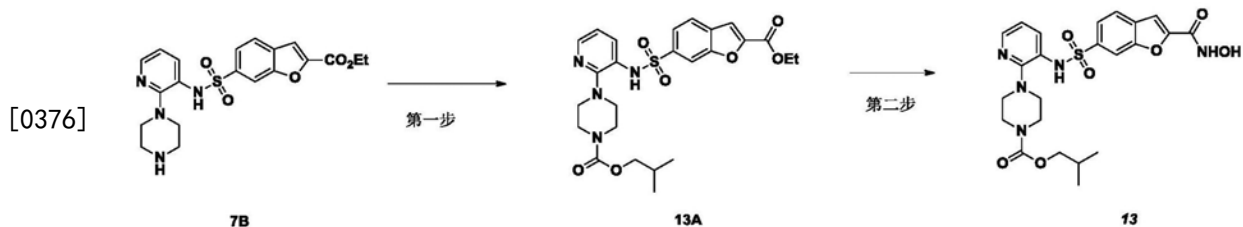
[0372] 第四步: 6- (N- (2- (4-异丙基哌嗪-1-基) 吡啶-3-基) 胺磺酰基) -N-羟基-苯并呋喃-2-甲酰胺 (12)

[0373] 室温下, 6- (N- (2- (4-异丙基哌嗪-1-基) 吡啶-3-基) 胺磺酰基) 苯并呋喃-2-甲酸乙酯12C (180mg, 0.382mmol) 溶于10mL MeOH中, 加入羟胺水溶液 (0.34mL, 5.78mmol), 搅拌下滴入NaOH (76mg, 1.91mmol) 的水溶液, 室温下搅拌2小时。LCMS显示反应完成, 加1M HCl调

pH=8,旋干,残余物用prep-HPLC (0.5%TFA in CH₃CN/H₂O) 纯化,得化合物12,白色固体 (19mg,9%)。

[0374] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.11-8.03 (m, 2H), 7.97 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.74 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.46 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.01 (dd, J=8.0, 4.8Hz, 1H), 3.51-3.29 (m, 5H), 3.10-2.92 (m, 4H), 1.24 (d, J=6.4Hz, 6H). LC-MS m/z (ESI) = 460 [M+1].

[0375] 实施例13 4-(3-(2-(羟胺羰基)苯并呋喃-6-磺酰胺基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸异丁酯(化合物13)



[0377] 第一步:4-(3-(2-(乙氧羰基)苯并呋喃-6-磺酰胺基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸异丁酯(13A)

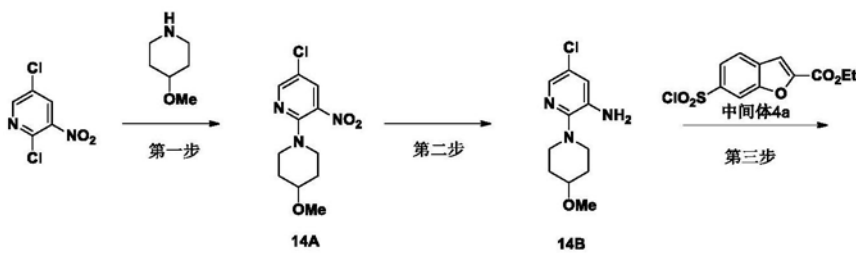
[0378] 室温下,将6-(N-(2-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)胺磺酰基)苯并呋喃-2-甲酸乙酯7B (100mg, 0.233mmol) 溶于10mL DCM中,依次加入吡啶(0.1mL, 1.165mmol) 和氯甲酸异丁酯(32mg, 0.233mmol), 室温下搅拌过夜。LCMS监测显示反应完成,反应液用水洗(50mL),干燥后旋干,得产物4-(3-(2-(乙氧羰基)苯并呋喃-6-磺酰胺基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸异丁酯13A (123mg, 100%), 直接用于下一步反应。

[0379] 第二步:4-(3-(2-(羟胺羰基)苯并呋喃-6-磺酰胺基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸异丁酯(13)

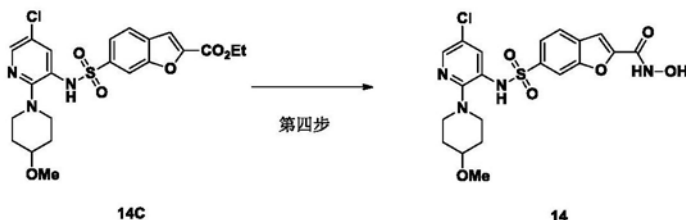
[0380] 室温下,4-(3-(2-(乙氧羰基)苯并呋喃-6-磺酰胺基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸异丁酯13A (200mg, 0.377mmol) 溶于10mL MeOH中,加入羟胺水溶液(0.34mL, 5.66mmol), 搅拌下滴入NaOH(75mg, 1.86mmol) 的水溶液,室温下搅拌2小时。LCMS显示反应完成,加1M HCl调pH=8,旋干,残余物用prep-HPLC (0.5%TFA in CH₃CN/H₂O) 纯化,得化合物13,白色固体 (22mg, 11%)。

[0381] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ11.69 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 8.07 (dd, J=4.8, 1.7Hz, 1H), 8.01-7.94 (m, 2H), 7.71 (dd, J=8.2, 1.6Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.41 (dd, J=7.8, 1.7Hz, 1H), 6.95 (dd, J=7.8, 4.7Hz, 1H), 3.79 (d, J=6.5Hz, 2H), 3.34 (s, 2H), 2.92-2.84 (m, 4H), 1.86 (hept, J=6.7Hz, 1H), 0.88 (d, J=6.7Hz, 6H). LC-MS m/z (ESI) = 518 [M+1].

[0382] 实施例14N-羟基-6-(N-(5-氯-2-(4-甲氧基哌啶-1-基)吡啶-3-基)胺磺酰基)苯并呋喃-2-甲酰胺(化合物14)



[0383]



[0384] 第一步:5-氯-2-(4-甲氧基哌啶-1-基)-3-硝基吡啶(14A)

[0385] 室温下,将2,5-二氯-3-硝基吡啶(200mg,1.04mmol)溶于10mL 1,4-二氧六环中,加入TEA(0.43mL,3.12mmol)和4-甲氧基哌啶(143mg,1.24mmol),回流反应1小时,LC-MS监控显示反应完成。将反应液浓缩除去溶剂,加入30mL水和50mL乙酸乙酯溶解残余物,分出乙酸乙酯层,水层再用乙酸乙酯萃取(50mL×2),合并有机层,无水硫酸钠干燥后旋干,得到5-氯-2-(4-甲氧基哌啶-1-基)-3-硝基吡啶14A,黄色油状物(290mg,103%),不经进一步纯化直接用于下一步反应。

[0386] 第二步:5-氯-2-(4-甲氧基哌啶-1-基)吡啶-3-胺(14B)

[0387] 将5-氯-2-(4-甲氧基哌啶-1-基)-3-硝基吡啶14A(500mg,2.11mmol)溶于20mL MeOH中,加入雷尼镍(300mg),冰浴冷却下缓慢滴入水合肼(1mL),冰浴下反应1小时。LCMS显示反应完成,过滤除去催化剂,滤液旋干后得到5-氯-2-(4-甲氧基哌啶-1-基)吡啶-3-胺14B,黄色油(258mg,100%),不经进一步纯化直接用于下一步反应。

[0388] 第三步:6-(N-(5-氯-2-(4-甲氧基哌啶-1-基)吡啶-3-基)胺磺酰基)苯并呋喃-2-甲酸乙酯(14C)

[0389] 5-氯-2-(4-甲氧基哌啶-1-基)吡啶-3-胺14B(230mg,1.07mmol)溶于10mL DCM中,加入吡啶(0.26mL,3.21mmol)和6-氯磺酰基-苯并呋喃-2-甲酸乙酯(310mg,1.07mmol),室温下搅拌过夜。LCMS显示反应完成,反应液用水洗(50mL),干燥后旋干,得产物6-(N-(5-氯-2-(4-甲氧基哌啶-1-基)吡啶-3-基)胺磺酰基)苯并呋喃-2-甲酸乙酯14C(100mg,21.3%),直接用于下一步反应。

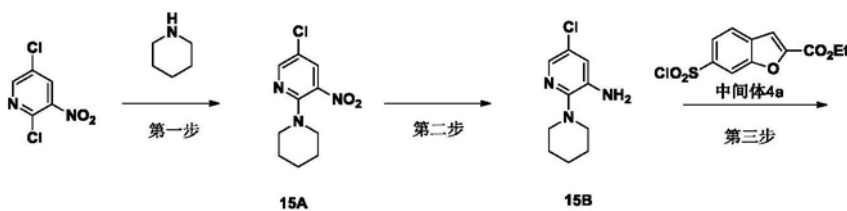
[0390] 第四步:N-羟基-6-(N-(5-氯-2-(4-甲氧基哌啶-1-基)吡啶-3-基)胺磺酰基)苯并呋喃-2-甲酰胺(14)

[0391] 室温下,6-(N-(5-氯-2-(4-甲氧基哌啶-1-基)吡啶-3-基)胺磺酰基)苯并呋喃-2-甲酸乙酯14C(100mg,0.2mmol)溶于10mL MeOH中,加入羟胺水溶液(0.18mL,3.0mmol),搅拌下滴入NaOH(40mg,1.0mmol)的水溶液,室温下搅拌2小时。LCMS显示反应完成,加1M HCl调pH=8,旋干,残余物用prep-HPLC(0.5%TFA in CH₃CN/H₂O)纯化,得化合物14,白色固体(1.15mg,1.2%)。

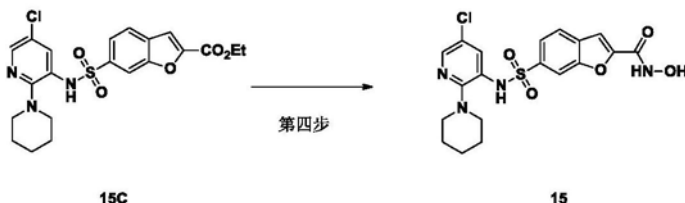
[0392] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ11.72(s,1H),9.46(s,1H),8.10-7.95(m,3H),7.73(d,J=8.4Hz,1H),7.61(s,1H),7.35(d,J=2.4Hz,1H),3.27-3.12(m,6H),2.68(dd,J=22.4,

2.9Hz, 2H), 1.73 (tt, J=7.5, 3.4Hz, 2H), 1.39 (dtd, J=12.8, 9.2, 3.6Hz, 2H). LC-MS m/z (ESI) = 481.0 [M+1].

[0393] 实施例15N-羟基-6-(N-(5-氯-2-(哌啶-1-基)吡啶-3-基)胺磺酰基)苯并呋喃-2-甲酰胺(化合物15)



[0394]



[0395] 第一步:5-氯-2-(哌啶-1-基)-3-硝基吡啶(15A)

[0396] 室温下,将2,5-二氯-3-硝基吡啶(200mg, 1.04mmol)溶于10mL 1,4-二氧六环中,加入TEA(0.43mL, 3.12mmol)和哌啶(106mg, 1.24mmol),回流反应1小时,LC-MS监控显示反应完成。将反应液浓缩除去溶剂,加入30mL水和50mL乙酸乙酯溶解残余物,分出乙酸乙酯层,水层再用乙酸乙酯萃取(50mL×2),合并有机层,无水硫酸钠干燥后旋干,得到5-氯-2-(哌啶-1-基)-3-硝基吡啶15A,黄色油状物(270mg, 107.5%),不经进一步纯化直接用于下一步反应。

[0397] 第二步:5-氯-2-(哌啶-1-基)吡啶-3-胺(15B)

[0398] 将5-氯-2-(哌啶-1-基)-3-硝基吡啶15A(270mg, 1.12mmol)溶于20mL MeOH中,加入Raney-Ni(300mg),冰浴冷却下缓慢滴入水合肼(1mL),冰浴下反应1小时。LCMS显示反应完成,过滤除去催化剂,滤液旋干后得到5-氯-2-(哌啶-1-基)吡啶-3-胺15B,黄色油(236mg, 100%),不经进一步纯化直接用于下一步反应。

[0399] 第三步:6-(N-(5-氯-2-(哌啶-1-基)吡啶-3-基)胺磺酰基)苯并呋喃-2-甲酸乙酯(15C)

[0400] 5-氯-2-(哌啶-1-基)吡啶-3-胺15B(233mg, 1.1mmol)溶于10mL DCM中,加入pyridine(0.27mL, 3.3mmol)和6-氯磺酰基-苯并呋喃-2-甲酸乙酯(318mg, 1.1mmol),室温下搅拌过夜。LCMS显示反应完成,反应液用水洗(50mL),干燥后旋干,得产物6-(N-(5-氯-2-(哌啶-1-基)吡啶-3-基)胺磺酰基)苯并呋喃-2-甲酸乙酯15C(50mg, 9.8%),直接用于下一步反应。

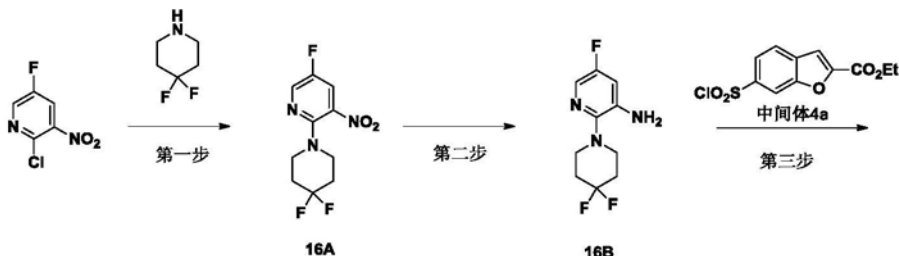
[0401] 第四步:N-羟基-6-(N-(5-氯-2-(哌啶-1-基)吡啶-3-基)胺磺酰基)苯并呋喃-2-甲酰胺(15)

[0402] 室温下,6-(N-(5-氯-2-(哌啶-1-基)吡啶-3-基)胺磺酰基)苯并呋喃-2-甲酸乙酯15C(50mg, 0.108mmol)溶于5mL MeOH中,加入羟胺水溶液(0.1mL, 1.62mmol),搅拌下滴入NaOH(22mg, 0.54mmol)的水溶液,室温下搅拌2小时。LCMS显示反应完成,加1M HCl调pH=8,旋干,残余物用prep-HPLC(0.5% TFA in CH₃CN/H₂O)纯化,得化合物15(5.0mg, 8.12%),白

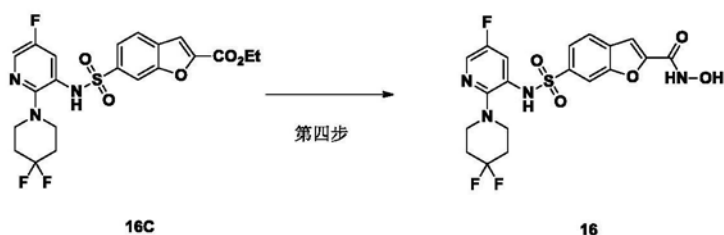
色固体。

[0403] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.10-7.98 (m, 2H), 7.97 (dd, $J=8.3, 2.8\text{Hz}$, 1H), 7.71 (dd, $J=8.2, 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.59 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 7.29 (dd, $J=5.3, 2.6\text{Hz}$, 1H), 2.87 (t, $J=4.2\text{Hz}$, 4H), 1.41 (s, 6H). LC-MS m/z (ESI) = 451.0 [M+1].

[0404] 实施例16-N-羟基-6-(N-(5-氟-2-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-3-基)胺磺酰基)苯并呋喃-2-甲酰胺(化合物16)



[0405]



[0406] 第一步:5-氟-2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-3-硝基吡啶(16A)

[0407] 室温下,将2-氯-3-硝基-5-氟吡啶(150mg, 0.85mmol)溶于10mL乙腈中,加入碳酸钾(235mg, 1.7mmol)和4,4-二氟哌啶盐酸盐(147mg, 0.94mmol),回流反应1小时,LC-MS监控显示反应完成。将反应液浓缩除去溶剂,加入30mL水和50mL乙酸乙酯溶解残余物,分出乙酸乙酯层,水层再用乙酸乙酯萃取(50mL \times 2),合并有机层,无水硫酸钠干燥后旋干,得到5-氟-2-(4-甲氧基哌啶-1-基)-3-硝基吡啶16A,黄色油状物(190mg, 85.6%),不经进一步纯化直接用于下一步反应。

[0408] 第二步:5-氟-2-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-3-胺(16B)

[0409] 室温下,将5-氟-2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-3-硝基吡啶16A(190mg, 0.73mmol)溶于10mL MeOH中,加入10% Pd/C(100mg),氢气保护下搅拌过夜。LCMS显示反应完成,过滤除去Pd/C,滤液旋干后得到得到5-氟-2-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-3-胺16B,黄色油(140mg, 83.2%),不经进一步纯化直接用于下一步反应。

[0410] 第三步:6-(N-(5-氟-2-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-3-基)胺磺酰基)苯并呋喃-2-甲酸乙酯(16C)

[0411] 5-氟-2-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-3-胺16B(140mg, 0.61mmol)溶于10mL DCM中,加入pyridine(0.15mL, 1.83mmol)和6-氯磺酰基-苯并呋喃-2-甲酸乙酯(176mg, 0.61mmol),室温下搅拌过夜。LCMS显示反应完成,反应液用水洗(50mL),干燥后旋干,得产物6-(N-(5-氟-2-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-3-基)胺磺酰基)苯并呋喃-2-甲酸乙酯16C(210mg, 68%),直接用于下一步反应。

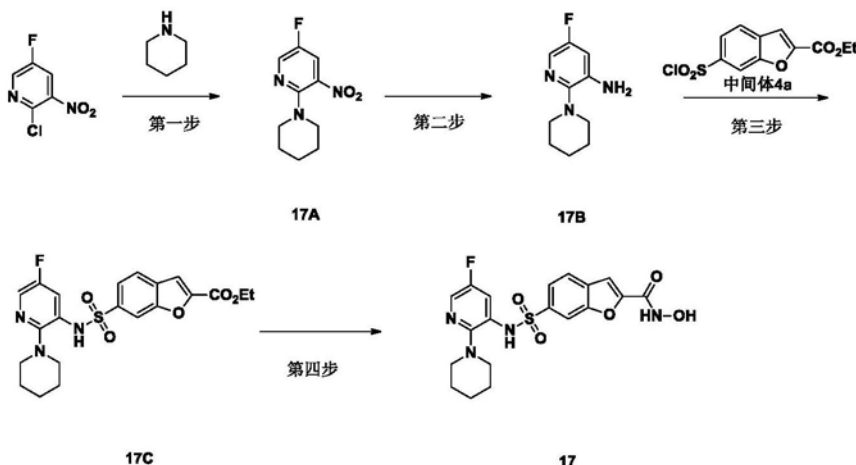
[0412] 第四步:N-羟基-6-(N-(5-氟-2-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-3-基)胺磺酰基)苯并呋喃-2-甲酰胺(16)

[0413] 室温下,6-(N-(5-氟-2-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-3-基)胺磺酰基)苯并呋喃-2-

甲酸乙酯16C (210mg, 0.435mmol) 溶于10mL MeOH中, 加入羟胺水溶液 (0.39mL, 6.52mmol), 搅拌下滴入NaOH (87mg, 2.18mmol) 的水溶液, 室温下搅拌2小时。LCMS显示反应完成, 加1M HCl调pH=8, 旋干, 残余物用prep-HPLC (0.5% TFA in CH₃CN/H₂O) 纯化, 得化合物16 (23mg, 9%), 白色固体。

[0414] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.70 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.14-8.04 (m, 2H), 7.99 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.79 (dd, J=8.3, 1.6Hz, 1H), 7.62-7.49 (m, 2H), 2.80 (t, J=5.5Hz, 4H), 1.97 (tt, J=14.1, 5.5Hz, 4H). LC-MS m/z (ESI) = 471.0 [M+1].

[0415] 实施例17N-羟基-6-(N-(5-氟-2-(哌啶-1-基)吡啶-3-基)胺磺酰基)苯并呋喃-2-甲酰胺(化合物17)



[0416]

[0417] 第一步: 5-氟-2-(哌啶-1-基)-3-硝基吡啶 (17A)

[0418] 室温下, 将2-氯-3-硝基-5-氟吡啶 (150mg, 0.85mmol) 溶于10mL乙腈中, 加入碳酸钾 (352mg, 2.55mmol) 和哌啶 (86.9mg, 1.02mmol), 室温反应1小时, LC-MS监控显示反应完成。将反应液浓缩除去溶剂, 加入30mL水和50mL乙酸乙酯溶解残余物, 分出乙酸乙酯层, 水层再用乙酸乙酯萃取 (50mL × 1), 合并有机层, 无水硫酸钠干燥后旋干, 得到5-氟-2-(4甲氧基哌啶-1-基)-3-硝基吡啶17A, 黄色油状物 (190mg, 99.2%), 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

[0419] 第二步: 5-氟-2-(哌啶-1-基)吡啶-3-胺 (17B)

[0420] 室温下, 将5-氟-2-(哌啶-1-基)-3-硝基吡啶17A (190mg, 0.84mmol) 溶于10mL MeOH中, 加入10% Pd/C (19mg), 氢气氛下搅拌过夜。LCMS显示反应完成, 过滤除去Pd/C, 滤液旋干后得到得到5-氟-2-(哌啶-1-基)吡啶-3-胺17B, 黄色油 (140mg, 85.4%), 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

[0421] 第三步: 6-(N-(5-氟-2-(哌啶-1-基)吡啶-3-基)胺磺酰基)苯并呋喃-2-甲酸乙酯 (17C)

[0422] 5-氟-2-(哌啶-1-基)吡啶-3-胺17B (140mg, 0.717mmol) 溶于10mL DCM中, 加入吡啶 (0.78mL, 7.17mmol) 和6-氯磺酰基-苯并呋喃-2-甲酸乙酯 (207mg, 0.717mmol), 室温下搅拌过夜。LCMS显示反应完成, 反应液用水洗 (50mL), 干燥后旋干, 得产物6-(N-(5-氟-2-(哌啶-1-基)吡啶-3-基)胺磺酰基)苯并呋喃-2-甲酸乙酯17C (240mg, 74.8%), 直接用于下一步反应。

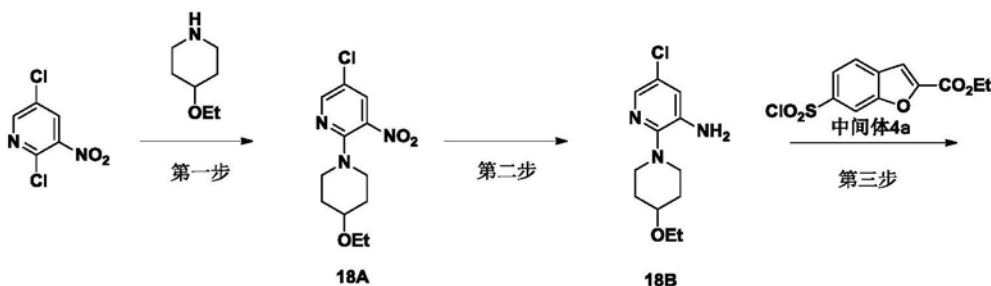
[0423] 第四步: N-羟基-6-(N-(5-氟-2-(哌啶-1-基)吡啶-3-基)胺磺酰基)苯并呋喃-2-

甲酰胺 (17)

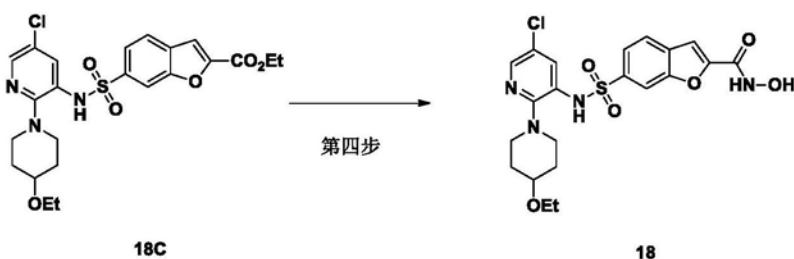
[0424] 室温下, 6-(N-(5-氟-2-(哌啶-1-基)吡啶-3-基)胺磺酰基)苯并呋喃-2-甲酸乙酯 17C (240mg, 0.54mmol) 溶于10mL MeOH中, 加入羟胺水溶液 (0.48mL, 8.12mmol), 搅拌下滴入 NaOH (108mg, 2.7mmol) 的水溶液, 室温下搅拌2小时。LCMS显示反应完成, 加1M HCl调pH=8, 旋干, 残余物用prep-HPLC (0.5% TFA in CH₃CN/H₂O) 纯化, 得化合物17 (55mg, 23.6%), 白色固体。

[0425] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.70 (s, 1H), 9.51 (s, 2H), 8.12 (s, 1H), 8.06 (d, J=2.8Hz, 1H), 7.97 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.78 (dd, J=8.3, 1.6Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.44 (dd, J=9.6, 2.8Hz, 1H), 2.67 (t, J=5.1Hz, 4H), 1.52-1.36 (m, 6H). LC-MS m/z (ESI) = 435 [M+1].

[0426] 实施例18N-羟基-6-(N-(5-氯-2-(4-乙氧基哌啶-1-基)吡啶-3-基)胺磺酰基)苯并呋喃-2-甲酰胺 (化合物18)



[0427]



[0428] 第一步: 5-氯-2-(4-乙氧基哌啶-1-基)-3-硝基吡啶 (18A)

[0429] 室温下, 将2,5-二氯-3-硝基吡啶 (250mg, 1.3mmol) 溶于10mL 1,4-二氧六环中, 加入TEA (0.54mL, 3.9mmol) 和4-乙氧基哌啶盐酸盐 (236mg, 1.42mmol), 回流反应1小时, LC-MS监控显示反应完成。将反应液浓缩除去溶剂, 加入30mL水和50mL乙酸乙酯溶解残余物, 分出乙酸乙酯层, 水层再用乙酸乙酯萃取 (50mL × 2), 合并有机层, 无水硫酸钠干燥后旋干, 得到5-氯-2-(4-乙氧基哌啶-1-基)-3-硝基吡啶 18A, 黄色油状物 (430mg, 116%), 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

[0430] 第二步: 5-氯-2-(4-乙氧基哌啶-1-基)吡啶-3-胺 (18B)

[0431] 将5-氯-2-(4-乙氧基哌啶-1-基)-3-硝基吡啶 18A (430mg, 1.5mmol) 溶于20mL MeOH中, 加入Raney-Ni (300mg), 冰浴冷却下缓慢滴入水合肼 (1mL), 冰浴下反应1小时。LCMS显示反应完成, 过滤除去催化剂, 滤液旋干后得到5-氯-2-(4-乙氧基哌啶-1-基)吡啶-3-胺 18B, 黄色固体 (320mg, 83.1%), 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

[0432] 第三步: 6-(N-(5-氯-2-(4-乙氧基哌啶-1-基)吡啶-3-基)胺磺酰基)苯并呋喃-2-甲酸乙酯 (18C)

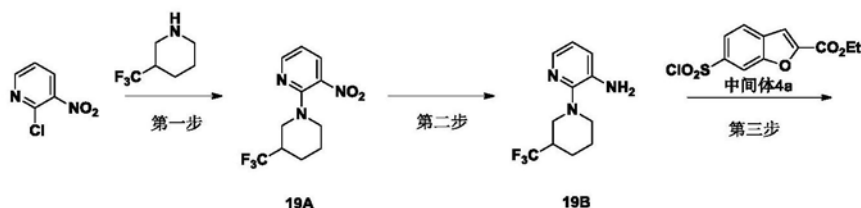
[0433] 5-氯-2-(4-乙氧基哌啶-1-基)吡啶-3-胺 18B (320mg, 1.25mmol) 溶于5mL吡啶中, 加入6-氯磺酰基-苯并呋喃-2-甲酸乙酯 (361mg, 1.25mmol), 80度下搅拌过夜。LCMS显示反

应完成,反应液加入30mL水和50mL乙酸乙酯溶解残余物,分出乙酸乙酯层,水层再用乙酸乙酯萃取(50mL×2),合并有机层,无水硫酸钠干燥后旋干,得产物6-(N-(5-氯-2-(4-乙氧基哌啶-1-基)吡啶-3-基)胺磺酰基)苯并呋喃-2-甲酸乙酯18C(453mg,67.7%),直接用于下一步反应。第四步:N-羟基-6-(N-(5-氯-2-(4-乙氧基哌啶-1-基)吡啶-3-基)胺磺酰基)苯并呋喃-2-甲酰胺(18)

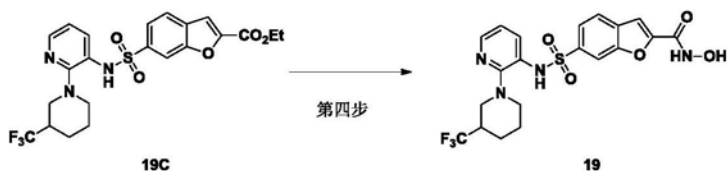
[0434] 室温下,6-(N-(5-氯-2-(4-乙氧基哌啶-1-基)吡啶-3-基)胺磺酰基)苯并呋喃-2-甲酸乙酯18C(453mg,0.892mmol)溶于10mL MeOH中,加入羟胺水溶液(0.8mL,13.4mmol),搅拌下滴入NaOH(179mg,4.47mmol)的水溶液,室温下搅拌2小时。LCMS显示反应完成,加1M HCl调pH=8,旋干,残余物用prep-HPLC(0.5%TFA in CH₃CN/H₂O)纯化,得化合物18(34mg,7.4%),白色固体。

[0435] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.10-8.00(m,2H),7.97(d,J=8.3Hz,1H),7.71(d,J=8.4Hz,1H),7.59(s,1H),7.29(d,J=2.4Hz,1H),3.38(q,J=7.0Hz,2H),3.31(dq,J=8.5,4.3Hz,1H),3.18(dt,J=12.3,4.3Hz,2H),2.66(ddd,J=12.8,9.8,2.9Hz,2H),1.70(dq,J=12.3,3.7Hz,2H),1.42-1.29(m,2H),1.05(t,J=7.0Hz,3H)。LC-MS m/z(ESI)=495[M+1]。

[0436] 实施例19N-羟基-6-(N-(3-三氟甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)胺磺酰基)苯并呋喃-2-甲酰胺(化合物19)



[0437]



[0438] 第一步:3-硝基-2-(3-三氟甲基哌啶-1-基)吡啶(19A)

[0439] 室温下,将2-氯-3-硝基吡啶(317mg,2.0mmol)溶于20mL 1,4-二氧六环中,加入TEA(607mg,6.0mmol)和3-三氟甲基哌啶(320mg,2.09mmol),加热60℃反应1小时,LC-MS监控显示反应完成。将反应液浓缩除去溶剂,加入30mL水和50mL乙酸乙酯溶解残余物,分出乙酸乙酯层,水层再用乙酸乙酯萃取(50mL×2),合并有机层,无水硫酸钠干燥后旋干,得到3-硝基-2-(3-三氟甲基哌啶-1-基)吡啶19A,黄色油状物(550mg,99.9%),不经进一步纯化直接用于下一步反应。

[0440] 第二步:2-(3-三氟甲基哌啶-1-基)吡啶-3-胺(19B)

[0441] 室温下,将3-硝基-2-(3-三氟甲基哌啶-1-基)吡啶19A(550mg,2.0mmol)溶于30mL MeOH中,加入10%Pd/C(50mg),氢气保护下搅拌过夜。LCMS显示反应完成,过滤除去Pd/C,滤液旋干后得到2-(3-三氟甲基哌啶-1-基)吡啶-3-胺19B(500mg,102%),不经进一步纯化直接用于下一步反应。

[0442] 第三步:6-(N-(2-(3-三氟甲基)-哌啶-1-基)吡啶-3-基)胺磺酰基)苯并呋喃-2-

甲酸乙酯(19C)

[0443] 2-(3-三氟甲基哌啶-1-基)吡啶-3-胺19B(500mg,2mmol)溶于10mL DCM中,加入pyridine(0.48mL,6mmol)和6-氯磺酰基-苯并呋喃-2-甲酸乙酯(584mg,2mmol),室温下搅拌过夜.LCMS显示反应完成,反应液用水洗(50mL),干燥后旋干,得产物6-(N-(2-(3-三氟甲基)-哌啶-1-基)吡啶-3-基)胺磺酰基)苯并呋喃-2-甲酸乙酯19C(430mg,42.4%),直接用于下一步反应。

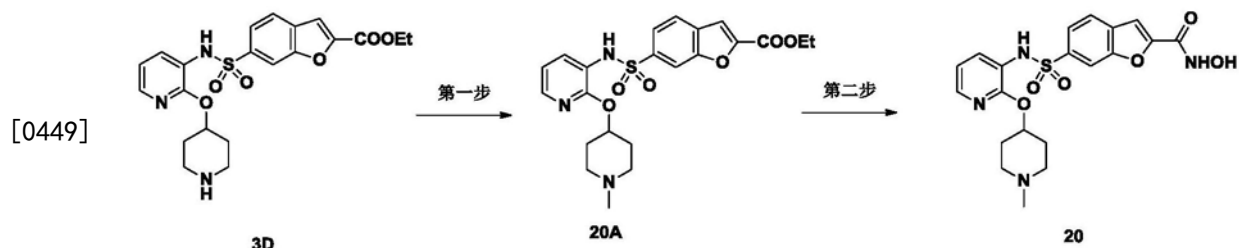
[0444] 第四步:N-羟基-6-(N-(3-三氟甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)胺磺酰基)苯并呋喃-2-甲酰胺(19)

[0445] 室温下,6-(N-(2-(3-三氟甲基)-哌啶-1-基)吡啶-3-基)胺磺酰基)苯并呋喃-2-甲酸乙酯19C(430mg,0.865mmol)溶于10mL MeOH中,加入羟胺水溶液(0.77mL,13mmol),搅拌下滴入NaOH(173mg,4.33mmol)的水溶液,室温下搅拌2小时.LCMS显示反应完成,加1M HCl调pH=8,旋干,残余物用prep-HPLC(0.5%TFA in CH₃CN/H₂O)纯化,得化合物19(130mg,30.1%),白色固体。

[0446] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ11.65(s,1H),8.07(s,1H),7.99-7.87(m,3H),7.76(dd,J=8.2,1.6Hz,1H),7.54(s,1H),7.46(dd,J=8.3,4.5Hz,1H),4.14(t,J=12.2Hz,1H),3.92(td,J=12.7,3.2Hz,1H),3.74(d,J=11.8Hz,1H),3.65-3.56(m,1H),3.41(ddq,J=12.4,8.8,4.1Hz,1H),2.31(qt,J=13.5,3.9Hz,1H),1.97(d,J=12.6Hz,1H),1.89(d,J=14.3Hz,1H),1.66

[0447] (qd,J=12.9,4.1Hz,1H).LC-MS m/z(ESI)=485[M+1].

[0448] 实施例20N-羟基-6-(N-(2-((1-甲基哌啶-4-基)氧)吡啶-3-基)胺磺酰基)苯并呋喃-2-甲酰胺(化合物20)



[0450] 第一步:6-(N-(2-((1-甲基哌啶-4-基)氧基)吡啶-3-基)胺磺酰基)苯并呋喃-2-甲酸乙酯(20A)

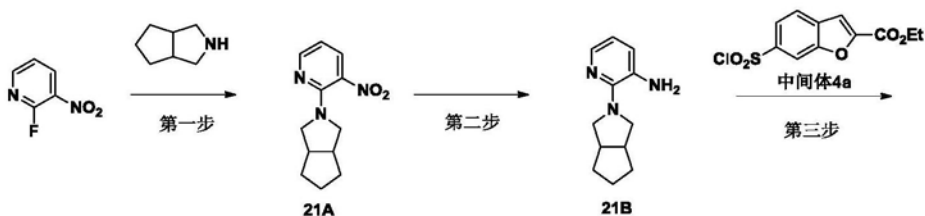
[0451] 室温下,将6-(N-(2-(哌啶-4-基氧基)吡啶-3-基)胺磺酰基)苯并呋喃-2-甲酸乙酯(82mg,0.20mmol)溶于10mL甲醇中,加入35-40%甲醛溶液(82mg,1.0mmol),冰醋酸(12mg,0.2mmol)和无水硫酸钠(574mg,4.0mmol).随后加入三乙酰氧基硼氢化钠(214mg,1.0mmol),室温搅拌反应5h.加入20mL水,用50mL二氯甲烷萃取(50mL×2),合并有机层,无水硫酸钠干燥后旋干,得到6-(N-(2-((1-甲基哌啶-4-基)氧基)吡啶-3-基)胺磺酰基)苯并呋喃-2-甲酸乙酯20A,淡黄色固体(75mg,80.8%),不经进一步纯化直接用于下一步反应.LC-MS m/z(ESI)=460.3[M+1].

[0452] 第二步:N-羟基-6-(N-(2-((1-甲基哌啶-4-基)氧)吡啶-3-基)胺磺酰基)苯并呋喃-2-甲酰胺(化合物20)

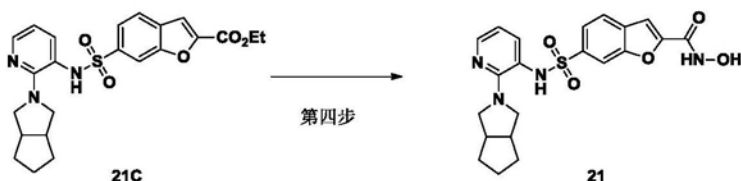
[0453] 室温下,将6-(N-(2-((1-甲基哌啶-4-基)氧基)吡啶-3-基)胺磺酰基)苯并呋喃-

2-甲酸乙酯20A (430mg, 0.865mmol) 溶于10mL MeOH中, 加入羟胺水溶液 (0.77mL, 13mmol), 搅拌下滴入NaOH (173mg, 4.33mmol) 的水溶液, 室温下搅拌2小时。LCMS显示反应完成, 加1M HCl调pH=8, 旋干, 残余物用prep-HPLC (0.5% TFA in CH₃CN/H₂O) 纯化, 得化合物20 (130mg, 30.1%), 白色固体。LC-MS m/z (ESI) = 447.1 [M+1]。

[0454] 实施例21N-羟基-6-(N-(2-((1-甲基哌啶-4-基)氧)吡啶-3-基)胺磺酰基)苯并呋喃-2-甲酰胺(化合物21)



[0455]



[0456] 第一步: 2-(3-硝基吡啶-2-基)八氢环戊[c]吡咯 (21A)

[0457] 室温下, 将2-氟-3-硝基吡啶 (282mg, 2.0mmol) 溶于10mL DMF中, 加入碳酸铯 (1.29mg, 3.97mmol) 和八氢环戊[c]吡咯 (221mg, 2.0mmol), 室温反应2小时, TLC监控显示反应完成。加入30mL水, 50mL乙酸乙酯萃取, 分出乙酸乙酯层, 水层再用乙酸乙酯萃取 (50mL × 2), 合并有机层, 用饱和食盐水洗涤100mL × 2, 无水硫酸钠干燥有机相, 干燥后旋干, 得到21A, 黄色油状物 (400mg, 86.4%), 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

[0458] 第二步: 2-(六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-yl)吡啶-3-胺 (21B)

[0459] 室温下, 向2-(3-硝基吡啶-2-基)八氢环戊[c]吡咯21A (400mg, 1.71mmol) 中加入10mL MeOH和10mL二氯甲烷, 10% Pd/C (40mg), 氢气氛下搅拌反应过夜。TLC监控显示反应完成, 过滤除去催化剂, 滤液旋干后得到21B (320mg, 91.8%), 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

[0460] 第三步: 6-(N-(2-(六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)吡啶-3-基)胺磺酰基)苯并呋喃-2-甲酸乙酯 (21C)

[0461] 2-(六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-yl)吡啶-3-胺21B (200mg, 0.98mmol) 溶于10mL DCM中, 加入吡啶 (389mg, 4.92mmol) 和6-氯磺酰基-苯并呋喃-2-甲酸乙酯 (426mg, 1.48mmol), 室温下搅拌过夜。TLC监控显示反应完成。反应液加入100mL二氯甲烷, 用水洗 (50mL × 2), 减压蒸去溶剂, 残留物用硅胶柱层析纯化 (二氯甲烷: 乙酸乙酯 (v/v) = 1:6 ~ 1:4) 得到21C, 淡黄色固体 (400mg, 89.3%)。LC-MS m/z (ESI) = 456.2 [M+1]。

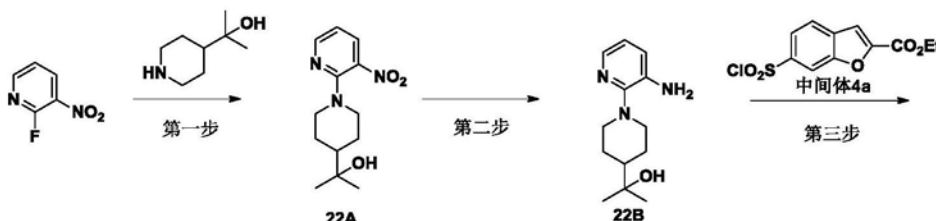
[0462] 第四步: N-羟基-6-(N-(2-((1-甲基哌啶-4-基)氧)吡啶-3-基)胺磺酰基)苯并呋喃-2-甲酰胺(化合物21)

[0463] 室温下, 将6-(N-(2-(六氢环戊二烯并[c]吡咯-2(1H)-基)吡啶-3-基)胺磺酰基)苯并呋喃-2-甲酸乙酯21C (400mg, 0.878mmol) 溶于10mL MeOH中, 加入羟胺水溶液 (0.580mg, 8.78mmol), 搅拌下滴入NaOH (105mg, 2.63mmol) 的水 (0.5mL) 溶液, 室温下搅拌2

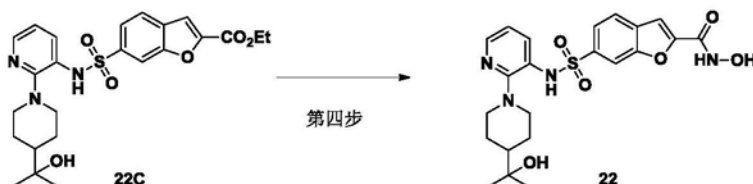
小时。LCMS显示反应完成,加1M HCl调pH=8,旋干,残余物用prep-HPLC (0.5% TFA in $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$) 纯化,得化合物21,白色固体 (165mg, 42.5%)。

[0464] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.69 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.99 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.95 (dd, $J=5.3, 1.7\text{Hz}$, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.63 (dd, $J=8.3, 1.4\text{Hz}$, 1H), 6.86 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 1H), 6.56 (s, 1H), 3.80-3.66 (m, 1H), 3.34 (d, $J=10.4\text{Hz}$, 2H), 2.69-2.57 (m, 2H), 1.74 (dt, $J=14.1, 7.1\text{Hz}$, 2H), 1.68-1.59 (m, 1H), 1.59-1.46 (m, 1H), 1.42-1.30 (m, 2H). LC-MS m/z (ESI) = 443.1 [M+1].

[0465] 实施例22N-羟基-6-(N-(2-(4-(2-羟基丙-2-基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)胺磺酰基)苯并呋喃-2-甲酰胺(化合物22)



[0466]



[0467] 第一步:2-(1-(3-硝基吡啶-2-基)哌啶-4-基)丙-2-醇 (22A)

[0468] 室温下,将2-氟-3-硝基吡啶 (300mg, 2.0mmol) 溶于10mL DMF中,加入碳酸铯 (1.29mg, 3.97mmol) 和2-(哌啶-4-基)丙-2-醇 (333mg, 2.32mmol),室温反应2小时,TLC监控显示反应完成。加入30mL水,50mL乙酸乙酯萃取,分出乙酸乙酯层,水层再用乙酸乙酯萃取 (50mL \times 2),合并有机层,用饱和食盐水洗涤100mL \times 2,无水硫酸钠干燥有机相,干燥后旋干,得到22A,黄色油状物 (500mg, 89.3%),不经进一步纯化直接用于下一步反应。

[0469] 第二步:2-(1-(3-氨基吡啶-2-基)哌啶-4-基)丙-2-醇 (22B)

[0470] 室温下,向2-(1-(3-硝基吡啶-2-基)哌啶-4-基)丙-2-醇22A (500mg, 1.88mmol) 中加入10mL MeOH和10mL二氯甲烷,10%Pd/C (100mg),氢气氛下搅拌反应过夜。TLC监控显示反应完成,过滤除去催化剂,滤液旋干后得到22B (400mg, 90.2%),不经进一步纯化直接用于下一步反应。

[0471] 第三步:6-(N-(2-(4-(2-羟基丙烷-2-基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)胺磺酰基)苯并呋喃-2-甲酸乙酯 (22C)

[0472] 2-(1-(3-氨基吡啶-2-基)哌啶-4-基)丙-2-醇22B (400mg, 1.7mmol) 溶于15mL DCM中,加入吡啶 (672mg, 8.5mmol) 和6-氯磺酰基-苯并呋喃-2-甲酸乙酯 (490mg, 1.7mmol),室温下搅拌过夜。TLC监控显示反应完成。反应液加入100mL二氯甲烷,用水洗 (50mL \times 2),减压蒸去溶剂,残留物用硅胶柱层析纯化 (二氯甲烷:乙酸乙酯 (v/v) = 1:6~1:4) 得到22C,白色固体 (600mg, 72.4%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.10 (s, 1H), 8.06 (d, $J=3.8\text{Hz}$, 1H), 7.88 (dd, $J=8.1, 1.4\text{Hz}$, 1H), 7.83-7.75 (m, 2H), 7.53 (d, $J=0.8\text{Hz}$, 1H), 7.03 (s, 1H), 4.46 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 2.83-2.60 (m, 4H), 1.86-1.73 (m, 2H), 1.49-1.35 (m, 3H), 1.44 (t, $J=7.2\text{Hz}$,

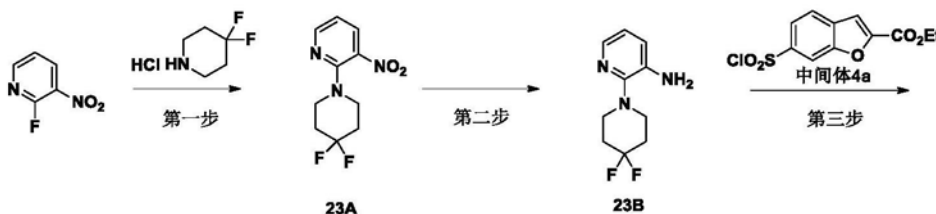
3H), 1.24 (s, 6H) .

[0473] 第四步: N-羟基-6-(N-(2-(4-(2-羟基丙-2-基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)胺磺酰基)苯并呋喃-2-甲酰胺(化合物22)

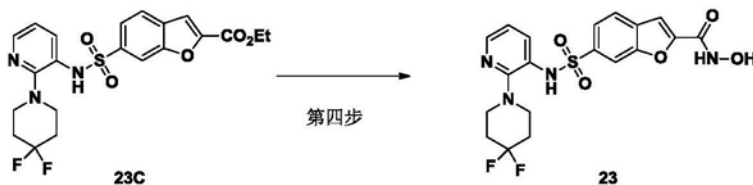
[0474] 室温下, 将6-(N-(2-(4-(2-羟基丙烷-2-基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)胺磺酰基)苯并呋喃-2-甲酸乙酯22C (600mg, 1.23mmol) 溶于15mL MeOH中, 加入羟胺水溶液(0.813mg, 12.3mmol), 搅拌下滴入NaOH(148mg, 3.7mmol)的水(0.5mL)溶液, 室温下搅拌2小时。LCMS显示反应完成, 加1M HCl调pH=8, 旋干, 残余物用prep-HPLC(0.5%TFA in CH₃CN/H₂O)纯化, 得化合物22, 白色固体(300mg, 51.4%)。

[0475] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ11.67 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 8.03 (dd, J=4.9, 1.7Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.95 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.70 (dd, J=8.3, 1.5Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.33 (dd, J=7.8, 1.7Hz, 1H), 6.87 (dd, J=7.8, 4.9Hz, 1H), 3.46 (d, J=11.7Hz, 2H), 2.58-2.42 (m, 2H), 1.57 (d, J=9.1Hz, 2H), 1.25-1.14 (m, 3H), 0.99 (s, 6H) . LC-MS m/z (ESI) =475.2[M+1] .

[0476] 实施例23 6-(N-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-3-基)胺磺酰基)-N-羟基苯并呋喃-2-甲酰胺(化合物23)



[0477]



[0478] 第一步: 2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-3-硝基吡啶(23A)

[0479] 室温下, 将2-氟-3-硝基吡啶(300mg, 2.1mmol)溶于10mL DMF中, 加入碳酸铯(2.06mg, 6.33mmol)和4,4-二氟哌啶(331mg, 2.1mmol), 室温反应10小时, TLC监控显示反应完成。加入30mL水, 50mL乙酸乙酯萃取, 分出乙酸乙酯层, 水层再用乙酸乙酯萃取(50mL×2), 合并有机层, 用饱和食盐水洗涤100mL×2, 无水硫酸钠干燥有机相, 干燥后旋干, 得到23A, 黄色油状物(500mg, 97.4%), 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

[0480] 第二步: 2-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-3-胺(23B)

[0481] 室温下, 向2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-3-硝基吡啶23A(500mg, 2.06mmol)中加入10mL MeOH和10mL二氯甲烷, 10%Pd/C(100mg), 氢气氛下搅拌反应过夜。TLC监控显示反应完成, 过滤除去催化剂, 滤液旋干后得到23B(400mg, 91.3%), 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

[0482] 第三步: 6-(N-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-3-基)胺磺酰基)苯并呋喃-2-甲酸乙酯(23C)

[0483] 2-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-3-胺23B(400mg, 1.88mmol)溶于15mL DCM中, 加入

吡啶 (742mg, 9.38mmol) 和6-氯磺酰基-苯并呋喃-2-甲酸乙酯 (542mg, 1.88mmol), 室温下搅拌过夜。TLC监控显示反应完成。反应液加入100mL二氯甲烷, 用水洗 (50mL×2), 减压蒸去溶剂, 残留物用硅胶柱层析纯化 (二氯甲烷: 乙酸乙酯 (v/v) = 1:6~1:4) 得到23C, 白色固体 (600mg, 72.4%)。

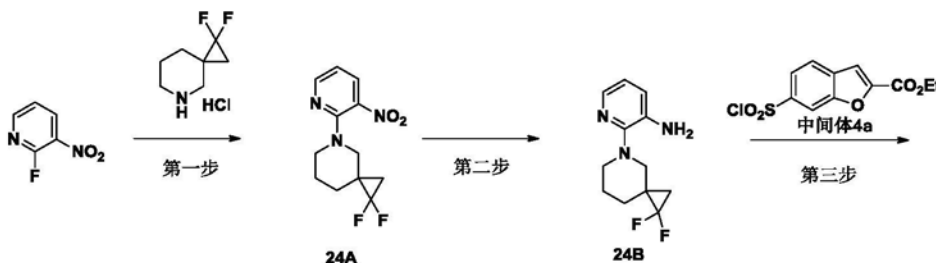
[0484] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.10 (d, $J=1.0\text{Hz}$, 1H), 8.06 (dd, $J=4.8, 1.7\text{Hz}$, 1H), 7.86 (dd, $J=8.1, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.80 (d, $J=1.0\text{Hz}$, 2H), 7.54 (d, $J=0.9\text{Hz}$, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.05 (dd, $J=7.2, 4.8\text{Hz}$, 1H), 4.46 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 2.93-2.80 (m, 4H), 2.10-2.00 (m, 4H), 1.44 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 1.24 (s, 6H)。

[0485] 第四步: 6-(N-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-3-基)胺磺酰基)-N-羟基苯并呋喃-2-甲酰胺 (化合物23)

[0486] 室温下, 将6-(N-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-3-基)胺磺酰基)苯并呋喃-2-甲酸乙酯23C (400mg, 1.40mmol) 溶于15mL MeOH中, 加入羟胺水溶液 (0.923mg, 14.0mmol), 搅拌下滴入NaOH (167mg, 4.2mmol) 的水 (0.5mL) 溶液, 室温下搅拌4小时。LCMS显示反应完成, 加1M HCl调pH=8, 旋干, 残余物用prep-HPLC (0.5% TFA in $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$) 纯化, 得化合物23, 白色固体 (400mg, 63.3%)。

[0487] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.68 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.05 (dd, $J=4.8, 1.7\text{Hz}$, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.97 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.73 (dd, $J=8.3, 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.41 (dd, $J=7.9, 1.6\text{Hz}$, 1H), 6.95 (dd, $J=7.9, 4.8\text{Hz}$, 1H), 3.10-2.96 (m, 4H), 2.05-1.86 (m, 4H)。LC-MS m/z (ESI) = 453.1 [M+1]。

[0488] 实施例24 6-(N-(2-(1,1-二氟-5-氮杂[2.5]辛烷-5-基)吡啶-3-基)胺磺酰基)-N-羟基苯并呋喃-2-甲酰胺 (化合物24)



[0489]



[0490] 第一步: 1,1-二氟-5-(3-硝基吡啶-2-基)-5-氮杂螺[2.5]辛烷 (24A)

[0491] 室温下, 将2-氟-3-硝基吡啶 (130mg, 0.914mmol) 溶于10mL DMF中, 加入碳酸铯 (893mg, 2.74mmol) 和1,1-二氟-5-氮杂螺[2.5]辛烷盐酸盐 (135mg, 0.914mmol), 室温反应10小时, TLC监控显示反应完成。加入30mL水, 50mL乙酸乙酯萃取, 分出乙酸乙酯层, 水层再用乙酸乙酯萃取 (50mL×2), 合并有机层, 用饱和食盐水洗涤100mL×2, 无水硫酸钠干燥有机相, 干燥后旋干, 得到24A, 黄色油状物 (100mg, 40.6%), 不经进一步纯化直接用于下一步反应。

[0492] 第二步:2-(1,1-二氟-5-氮杂螺[2.5]辛烷-5-基)吡啶-3-胺(24B)

[0493] 室温下,1,1-二氟-5-(3-硝基吡啶-2-基)-5-氮杂螺[2.5]辛烷24A(100mg, 371 μ mol)中加入5mL MeOH和5mL二氯甲烷,10%Pd/C(20mg),氢气氛下搅拌反应过夜。TLC监控显示反应完成,过滤除去催化剂,滤液旋干后得到24B(80mg,90.0%),不经进一步纯化直接用于下一步反应。

[0494] 第三步:6-(N-(2-(1,1-二氟-5-氮杂[2.5]辛烷-5-基)吡啶-3-基)胺磺酰基)苯并呋喃-2-甲酸乙酯(24C)

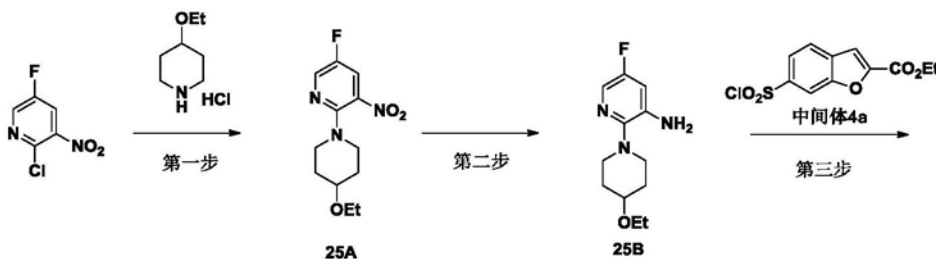
[0495] 2-(1,1-二氟-5-氮杂螺[2.5]辛烷-5-基)吡啶-3-胺24B(80mg,334 μ mol)溶于15mL DCM中,加入吡啶(132mg,1.67mmol)和6-氯磺酰基-苯并呋喃-2-甲酸乙酯(96.5mg, 334 μ mol),室温下搅拌过夜。TLC监控显示反应完成。反应液加入100mL二氯甲烷,用水洗(50mL \times 2),减压蒸去溶剂,残留物用硅胶柱层析纯化(二氯甲烷:乙酸乙酯(v/v)=1:6~1:4)得到24C,淡黄色固体(85mg,51.7%)。

[0496] 第四步:6-(N-(2-(1,1-二氟-5-氮杂[2.5]辛烷-5-基)吡啶-3-基)胺磺酰基)-N-羟基苯并呋喃-2-甲酰胺(化合物24)

[0497] 室温下,将6-(N-(2-(1,1-二氟-5-氮杂[2.5]辛烷-5-基)吡啶-3-基)胺磺酰基)苯并呋喃-2-甲酸乙酯24C(80mg,163 μ mol)溶于10mL MeOH中,加入羟胺水溶液(108mg, 1.63mmol),搅拌下滴入NaOH(20mg,488 μ mol)的水(0.3mL)溶液,室温下搅拌4小时。LCMS显示反应完成,加1M HCl调pH=8,旋干,残余物用prep-HPLC(0.5%TFA in CH₃CN/H₂O)纯化,得化合物24,白色固体(20mg,25.7%)。

[0498] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 11.68(s,1H),9.44(s,1H),8.00(s,1H),7.96(dd,J=8.3,1.3Hz,1H),7.59(s,1H),7.21(dd,J=8.3,1.4Hz,1H),6.82(dd,J=7.7,4.8Hz,1H),3.19(d,J=12.3Hz,1H),3.10-2.97(m,3H),1.69-1.60(m,3H),1.58-1.52(m,1H),0.86-0.82(m,2H).LC-MSm/z(ESI)=479.1[M+1].

[0499] 实施例25 6-(N-(2-(4-乙氧基哌啶-1-基)-5-氟吡啶-3-基)胺磺酰基)-N-羟基苯并呋喃-2-甲酰胺(化合物25)



[0500]



[0501] 第一步:2-(4-乙氧基哌啶-1-基)-5-氟-3-硝基吡啶(25A)

[0502] 室温下,将2-氯-5-氟-3-硝基吡啶(250mg,1.42mmol)溶于10mL DMF中,加入碳酸铯(1.39mg,4.26mmol)和4-乙氧基哌啶盐酸盐(235mg,1.42mmol),室温反应5小时,TLC监控

显示反应完成。加入30mL水,50mL乙酸乙酯萃取,分出乙酸乙酯层,水层再用乙酸乙酯萃取(50mL×2),合并有机层,用饱和食盐水洗涤100mL×2,无水硫酸钠干燥有机相,干燥后旋干,得到25A,黄色油状物(300mg,78.2%),不经进一步纯化直接用于下一步反应。第二步:2-(4-乙氧基哌啶-1-基)-5-氟吡啶-3-胺(25B)

[0503] 冰浴下,2-(4-乙氧基哌啶-1-基)-5-氟-3-硝基吡啶25A(300mg,371 μ mol)中加入10mL MeOH, raney 镍(20mg),氮气保护下滴加水合肼(179mg,5.57mmol)。TLC监控显示反应完成,过滤除去催化剂,滤液旋干后得到25B(250mg,93.8%),不经进一步纯化直接用于下一步反应。

[0504] 第三步:6-(N-(2-(4-乙氧基哌啶-1-基)-5-氟吡啶-3-基)胺磺酰基)苯并呋喃-2-甲酸乙酯(25C)

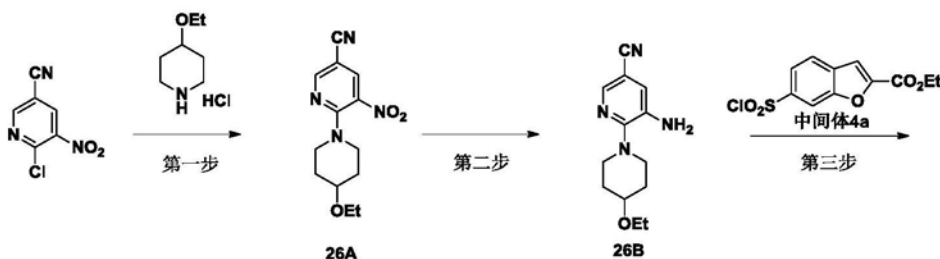
[0505] 将2-(4-乙氧基哌啶-1-基)-5-氟吡啶-3-胺25B(250mg,1.04mmol)溶于15mL DCM中,加入吡啶(826mg,10.5mmol)和6-氯磺酰基-苯并呋喃-2-甲酸乙酯(301.6mg,1.04mmol),室温下搅拌过夜。TLC监控显示反应完成。反应液加入100mL二氯甲烷,用水洗(50mL×2),减压蒸去溶剂,残留物用硅胶柱层析纯化(二氯甲烷:乙酸乙酯(v/v)=1:6~1:4)得到25C,淡黄色固体(200mg,39.0%)。

[0506] 第四步:6-(N-(2-(4-乙氧基哌啶-1-基)-5-氟吡啶-3-基)胺磺酰基)-N-羟基苯并呋喃-2-甲酰胺(化合物25)

[0507] 室温下,将6-(N-(2-(4-乙氧基哌啶-1-基)-5-氟吡啶-3-基)胺磺酰基)苯并呋喃-2-甲酸乙酯25C(200mg,407 μ mol)溶于10mL MeOH中,加入50%羟胺水溶液(4.07mmol),搅拌下滴入NaOH(49mg,1.2mmol)的水(0.2mL)溶液,室温下搅拌4小时。LCMS显示反应完成,加1M HCl调pH=8,旋干,残余物用prep-HPLC(0.5%TFA in CH₃CN/H₂O)纯化,得化合物25,白色固体(20mg,25.7%)。

[0508] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 11.69(s,1H),9.47(s,1H),8.12(s,1H),8.05(d,J=2.5Hz,1H),7.98(d,J=8.2Hz,1H),7.79(d,J=8.2Hz,1H),7.59(s,1H),7.44(dd,J=9.5Hz,J=2.5Hz,1H),3.47-3.40(m,3H),2.93-2.90(m,2H),2.57-2.51(m,2H),1.75-1.72(m,2H),1.51-1.44(m,2H),1.09(t,J=7.2Hz,3H)。LC-MS m/z(ESI)=479.1[M+1]。

[0509] 实施例26 6-(N-(5-氰基-2-(4-乙氧基哌啶-1-基)吡啶-3-基)胺磺酰基)-N-羟基苯并呋喃-2-甲酰胺(化合物26)



[0510]



[0511] 第一步:6-(4-乙氧基哌啶-1-基)-5-硝基烟腈(26A)

[0512] 室温下,将6-氯-5-硝基烟腈(250mg,1.36mmol)溶于10mL DMF中,加入碳酸铯(1.33mg,4.08mmol)和4-乙氧基哌啶盐酸盐(225mg,1.42mmol),室温反应5小时,TLC监控显示反应完成。加入30mL水,50mL乙酸乙酯萃取,分出乙酸乙酯层,水层再用乙酸乙酯萃取(50mL×2),合并有机层,用饱和食盐水洗涤100mL×2,无水硫酸钠干燥有机相,干燥后旋干,得到26A,黄色油状物(300mg,78.2%),不经进一步纯化直接用于下一步反应。

[0513] 第二步:5-氨基-6-(4-乙氧基哌啶-1-基)烟腈(26B)

[0514] 冰浴下,在6-(4-乙氧基哌啶-1-基)-5-硝基烟腈26A(330mg,1.19mmol)中加入10mL MeOH, Raney镍(20mg),氮气保护下滴加水合肼(191mg,5.97mmol)。TLC监控显示反应完成,过滤除去催化剂,滤液旋干后得到26B(280mg,95.2%),不经进一步纯化直接用于下一步反应。

[0515] 第三步:6-(N-(5-氰基-2-(4-乙氧基哌啶-1-基)吡啶-3-基)胺磺酰基)苯并呋喃-2-甲酸乙酯(26C)

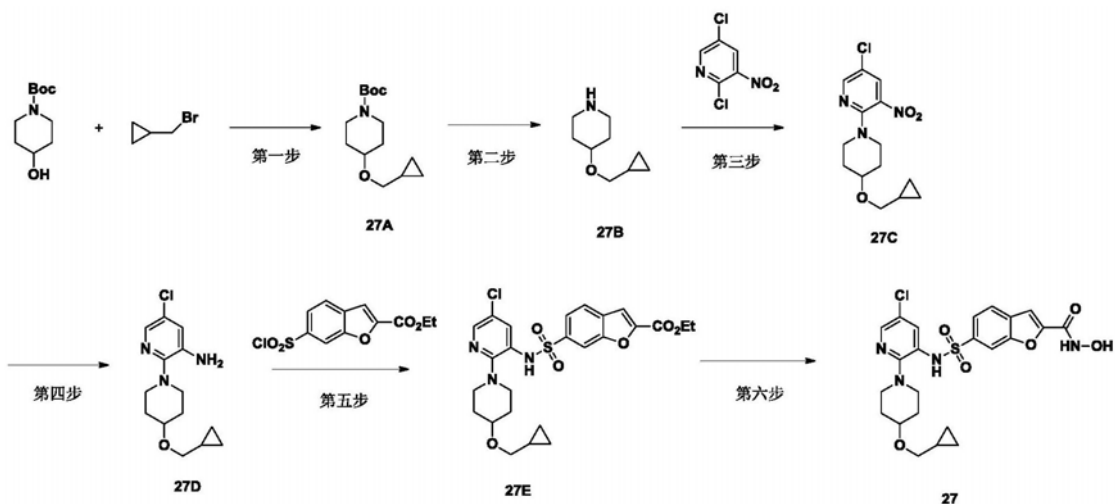
[0516] 将5-氨基-6-(4-乙氧基哌啶-1-基)烟腈26B(250mg,1.01mmol)溶于15mL DCM中,加入吡啶(803mg,10.2mmol)和6-氯磺酰基-苯并呋喃-2-甲酸乙酯(293mg,1.01mmol),室温下搅拌过夜。TLC监控显示反应完成。反应液加入100mL二氯甲烷,用水洗(50mL×2),减压蒸去溶剂,残留物用硅胶柱层析纯化(二氯甲烷:乙酸乙酯(v/v)=1:6~1:4)得到26C,淡黄色固体(250mg,49.4%)。

[0517] 第四步:6-(N-(5-氰基-2-(4-乙氧基哌啶-1-基)吡啶-3-基)胺磺酰基)-N-羟基苯并呋喃-2-甲酰胺(化合物26)

[0518] 室温下,将6-(N-(5-氰基-2-(4-乙氧基哌啶-1-基)吡啶-3-基)胺磺酰基)苯并呋喃-2-甲酸乙酯26C(250mg,501μmol)溶于10mL MeOH中,加入50%羟胺水溶液(5.01mmol),搅拌下滴入NaOH(60mg,1.50mmol)的水(0.3mL)溶液,室温下搅拌2小时。LCMS显示反应完成,加1M HCl调pH=8,旋干,残余物用prep-HPLC(0.5%TFA in CH₃CN/H₂O)纯化,得化合物26,白色固体(8mg,3.3%)。

[0519] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ11.70(s,1H),9.91(s,1H),8.41(d,J=2.1Hz,1H),8.00(d,J=8.3Hz,1H),7.92(s,1H),7.62-7.60(m,2H),7.17(d,J=2.1Hz,1H),3.85(dd,J=8.6,5.3Hz,2H),3.43-3.41(m,3H),3.17-3.14(m,2H),1.83-1.73(m,2H),1.42-1.35(m,2H),1.09(t,J=6.8Hz,3H)。LC-MS m/z(ESI)=486.2[M+1]。

[0520] 实施例27 6-(N-(5-氯-2-(4-环丙甲氧基哌啶-1基)吡啶-3-基)胺磺酰基)-N-羟基苯并呋喃-2-甲酰胺(化合物27)



[0521]

[0522] 第一步:4-环丙甲氧基哌啶-1-甲酸叔丁酯(27A)

[0523] 将4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯(1g, 4.98mmol)溶于20mL N,N-二甲基甲酰胺中,氮气保护下冰浴冷却,分批加入NaH(含量60%, 219mg, 5.48mmol),冰浴下搅拌30分钟,此时加入环丙甲基溴(1g, 7.46mmol),缓慢升至室温下反应过夜。LC-MS监控显示反应完成,反应液倒入水中,用20mL乙酸乙酯提取3次,合并乙酸乙酯层,干燥后旋干,硅胶柱层析纯化(PE:EA=20:1),得产物4-环丙甲氧基哌啶-1-甲酸叔丁酯(870mg, 68.5%),黄色油。

[0524] 第二步:4-环丙甲氧基哌啶(27B)

[0525] 将4-环丙甲氧基哌啶-1-甲酸叔丁酯27A(870mg, 3.41mmol)溶于20mL二氯甲烷中,加入5mL三氟乙酸,室温下反应过夜,LC-MS监控显示反应完成。反应液用碳酸钠水溶液调到碱性,用20mL二氯甲烷提取3次,合并二氯甲烷层后干燥,旋干得产物4-环丙甲氧基哌啶27B(530mg, 100%),黄色油。

[0526] 第三步:5-氯-2-(4-环丙甲氧基哌啶-1-基)-3-硝基吡啶27C)

[0527] 将2,5-二氯-3-硝基吡啶(193mg, 1.00mmol)溶于10mL 1,4-二氧六环中,加入4-环丙甲氧基哌啶(170mg, 1.10mmol)和三乙胺(0.41mL, 3.00mmol),室温下反应过夜。LC-MS监控显示反应完成。将溶剂旋干,向残余物中加入30mL水和20mL乙酸乙酯,分出有机层,水相再用20mL乙酸乙酯提取2次,合并有机层,用无水硫酸钠干燥后旋干,得产物5-氯-2-(4-环丙甲氧基哌啶-1-基)-3-硝基吡啶27C(480mg, 155%),黄色油。

[0528] 第四步:5-氯-2-(4-环丙甲氧基哌啶-1-基)吡啶-3-胺(27D)

[0529] 室温下,将5-氯-2-(4-环丙甲氧基哌啶-1-基)-3-硝基吡啶27C(480mg, 1.2mmol)溶于10mL MeOH中,加入Raney-Ni(200mg),冰浴冷却下滴入水合肼(0.3mL, 6.0mmol)。滴完后继续在冰浴下搅拌1小时。LCMS显示反应完成,过滤除去Raney-Ni,滤液旋干后得到5-氯-2-(4-环丙甲氧基哌啶-1-基)吡啶-3-胺27D(337mg, 77%),直接用于下一步。

[0530] 第五步:6-(N-(5-氯-2-(4-环丙甲氧基哌啶-1-基)吡啶-3-基)胺磺酰基)苯并呋喃-2-甲酸乙酯(27E)

[0531] 5-氯-2-(4-环丙甲氧基哌啶-1-基)吡啶-3-胺27D(337mg, 1.2mmol)溶于10mL 1,2-二氯乙烷中,加入吡啶(0.39mL, 4.8mmol)和6-氯磺酰基-苯并呋喃-2-甲酸乙酯(693mg, 2.4mmol),室温下搅拌过夜。LCMS显示反应完成,反应液用水洗(50mL),干燥后旋干,得产物6-(N-(5-氯-2-(4-环丙甲氧基哌啶-1-基)吡啶-3-基)胺磺酰基)苯并呋喃-2-甲酸乙酯27E

(600mg, 94%), 黄色油, 直接用于下一步反应。

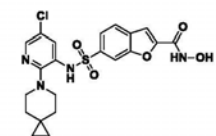
[0532] 第六步: 6-(N-(5-氯-2-(4-环丙甲氧基哌啶-1-基)吡啶-3-基)胺磺酰基)-N-羟基苯并呋喃-2-甲酰胺(化合物27)

[0533] 室温下, 6-(N-(5-氯-2-(4-环丙甲氧基哌啶-1-基)吡啶-3-基)胺磺酰基)苯并呋喃-2-甲酸乙酯27E (600mg, 1.12mmol) 溶于10mL甲醇中, 加入羟胺水溶液(1mL, 16.9mmol), 搅拌下滴入氢氧化钠(224mg, 5.6mmol)的水溶液, 室温下搅拌2小时。LCMS显示反应完成, 加1M HCl调pH=8, 旋干溶剂, 残余物用prep-HPLC纯化, 得产物化合物27(198mg, 33%), 白色固体。

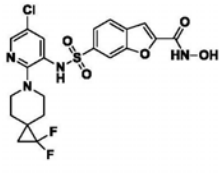
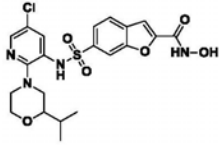
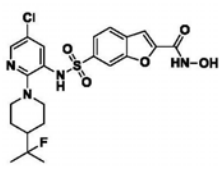
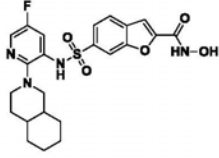
[0534] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.11-8.05 (m, 1H), 8.03-7.92 (m, 2H), 7.69 (dd, $J=8.3, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.60-7.55 (m, 1H), 7.29 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 3.34 (tt, $J=8.6, 3.9\text{Hz}$, 1H), 3.16 (t, $J=6.2\text{Hz}$, 3H), 2.65 (ddd, $J=12.7, 9.8, 2.9\text{Hz}$, 2H), 2.01 (s, 1H), 1.69 (d, $J=11.7\text{Hz}$, 2H), 1.41-1.27 (m, 2H), 0.90 (dddd, $J=14.8, 6.9, 3.2, 2.0\text{Hz}$, 1H), 0.46-0.35 (m, 2H), 0.15-0.04 (m, 2H). LC-MS m/z (ESI) = 521.2 [M+1].

[0535] 实施例28~60

[0536] 参照实施例14的合成方法制备实施例28-60。

实施例	结构	MS m/z (ESI) [M+1]	$^1\text{H NMR}$
[0537] 28		477.1	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.08 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.96 (d, $J=8.3\text{ Hz}$, 1H), 7.70 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 2.95 (t, $J=5.2\text{ Hz}$, 4H), 1.25 (t, $J=5.3$

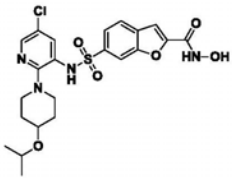
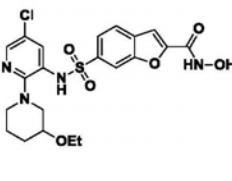
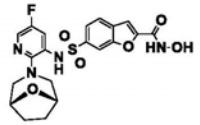
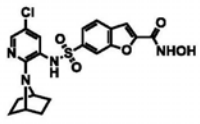
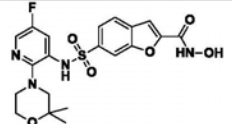
[0538]

			Hz, 4H), 0.21 (s, 4H).
29		513.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.09 (s, 1H), 8.02 – 7.91 (m, 2H), 7.70 (dd, <i>J</i> = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 2.88 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 4H), 1.53 (dt, <i>J</i> = 12.2, 5.6 Hz, 2H), 1.40 (dt, <i>J</i> = 12.4, 4.9 Hz, 2H), 1.15 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H).
30		495.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.70 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.03 – 7.95 (m, 2H), 7.67 (m, <i>J</i> = 8.3, 1.5 Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 3.76– 3.66 (m, 1H), 3.39 (dd, <i>J</i> = 11.4, 9.5 Hz, 1H), 3.19 (d, <i>J</i> = 12.2 Hz, 2H), 2.86-2.78 (m, 1H), 2.61(td, <i>J</i> = 12.2, 2.9 Hz, 1H), 2.44– 2.36 (m, 1H), 1.46 (dd, <i>J</i> = 13.4, 6.8 Hz, 1H), 0.78 (dd, <i>J</i> = 15.5, 6.8 Hz, 6H).
31		511.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.08 (s, 1H), 8.00 – 7.86 (m, 2H), 7.88 – 7.73 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 4.13 – 4.01 (m, 2H), 3.88 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 2H), 2.03 (ddd, <i>J</i> = 27.8, 12.9, 9.6 Hz, 3H), 1.89 (d, <i>J</i> = 12.9 Hz, 2H), 1.36 (d, <i>J</i> = 22.1 Hz, 6H).
32		489.0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.13 – 8.04 (m, 2H), 7.98 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.75 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.6 Hz, 1H), 7.62 – 7.57 (m, 1H), 7.38 (dd, <i>J</i> = 9.5, 2.8 Hz, 1H), 2.98 – 2.85 (m, 2H), 2.63 – 2.52 (m, 1H), 1.67 -1.20 (m, 13H)

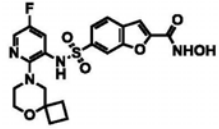
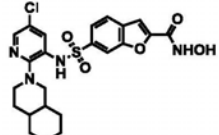
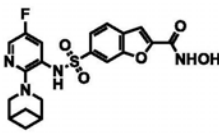
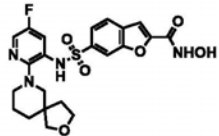
[0539]

33		499.1	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.05 – 7.93 (m, 3H), 7.69 – 7.56 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 3.50 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.14 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 2.97 – 2.87 (m, 1H), 2.81 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 1.72 (d, J = 14.8 Hz, 3H), 1.64 – 1.55 (m, 1H).
34		481.1	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.03 (dd, J = 3.5, 1.9 Hz, 2H), 7.96 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 8.3, 1.6 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.64 (dd, J = 6.1, 3.6 Hz, 2H), 3.07 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 2.88 (s, 2H), 1.06 (s, 6H).
35		491.2	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.13 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.41 (dd, J = 9.4, 2.8 Hz, 1H), 2.96 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 2.41 (t, J = 11.8 Hz, 2H), 1.40 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.13 – 0.99 (m, 2H), 0.95 – 0.77 (m, 1H), 0.74 (s, 9H).
36		485.0	^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ 8.26 (dd, J = 2.3, 1.1 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 8.3, 1.6 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.37 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 3.28 (d, J = 5.2 Hz, 4H), 1.69 – 1.51 (m, 6H).
37		493.1	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.70 (s, 1H), 9.49 (s, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.05 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 8.3, 1.6 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.44 (dd, J = 9.6, 2.8 Hz, 1H), 3.65 (hept, J = 6.1 Hz, 1H), 2.91 (dt, J = 10.3, 4.2 Hz, 2H), 2.61 – 2.52 (m, 2H), 1.69 (dq, J = 12.7, 3.7 Hz, 2H), 1.45 (tdd, J = 12.6, 9.3, 3.6 Hz, 2H),

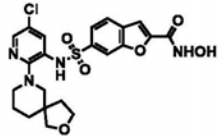
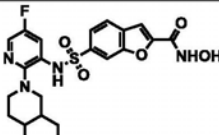
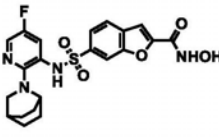
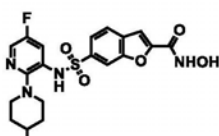
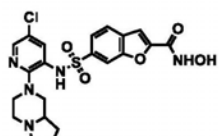
[0540]

			1.06 (s, 3H), 1.04 (s, 3H).
38		509.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.70 (s, 1H), 9.63 (d, <i>J</i> = 146.5 Hz, 2H), 8.08 – 8.02 (m, 2H), 7.99 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.74 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.6 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.35 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 3.64 (hept, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 3.42 (dt, <i>J</i> = 8.8, 4.5 Hz, 1H), 3.19 (dt, <i>J</i> = 9.5, 4.0 Hz, 2H), 2.69 (ddd, <i>J</i> = 12.7, 9.8, 2.9 Hz, 2H), 1.73 – 1.60 (m, 2H), 1.37 (dtd, <i>J</i> = 12.6, 9.3, 3.5 Hz, 2H), 1.05 (s, 3H), 1.04 (s, 3H).
39		495.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.09 (t, <i>J</i> = 1.1 Hz, 1H), 8.00 – 7.90 (m, 2H), 7.69 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.59 – 7.51 (m, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 3.51 – 3.27 (m, 3H), 3.12 (dd, <i>J</i> = 12.4, 3.0 Hz, 1H), 2.94 (s, 1H), 2.69 – 2.53 (m, 2H), 1.65 (q, <i>J</i> = 14.1, 11.2 Hz, 2H), 1.50 – 1.30 (m, 1H), 1.38 (s, 1H), 1.08 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H).
40		463.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.07 – 8.01 (m, 2H), 7.97 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.66 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.6 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 6.82 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.22 (d, <i>J</i> = 11.7 Hz, 2H), 2.88 (dd, <i>J</i> = 12.2, 2.1 Hz, 2H), 1.92 (t, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 1.76 (qd, <i>J</i> = 6.9, 4.4, 2.9 Hz, 2H).
41		463.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.05 (s, 1H), 8.03 – 7.92 (m, 2H), 7.70 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.6 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.06 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 4.40 (p, <i>J</i> = 2.3 Hz, 2H), 1.47 – 1.40 (m, 2H), 1.42 (s, 2H), 1.26 (t, <i>J</i> = 6.3 Hz, 4H).
42		465.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.12 (t, <i>J</i> = 1.1 Hz, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.97 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.70 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.6 Hz,

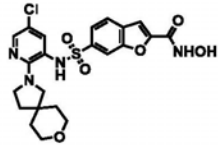
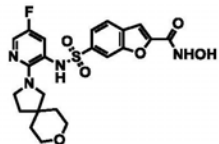
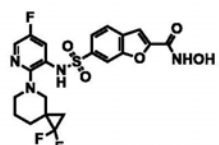
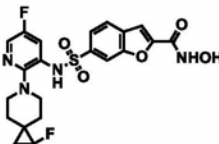
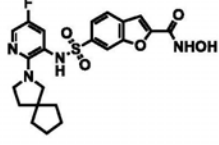
[0541]

			1H), 7.58 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 7.23 (dd, $J = 9.2, 2.8$ Hz, 1H), 3.68 – 3.61 (m, 2H), 2.87 – 2.80 (m, 2H), 2.63 (s, 2H), 1.08 (s, 6H).
43		477.0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.13 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.71 (dd, $J = 8.3, 1.5$ Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.20 (dd, $J = 9.2, 2.7$ Hz, 1H), 3.54 (dd, $J = 5.9, 3.4$ Hz, 2H), 2.90 – 2.78 (m, 4H), 1.94 – 1.77 (m, 4H), 1.65 (td, $J = 9.1, 8.4, 5.0$ Hz, 1H), 1.38 (dt, $J = 10.7, 8.7$ Hz, 1H).
44		505.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.05 (s, 1H), 8.06 – 7.90 (m, 2H), 7.64 (dd, $J = 8.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.19 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 3.21 (s, 1H), 3.10 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.68 (dt, $J = 12.7, 6.4$ Hz, 2H), 1.63 - 1.55 (m, 3H), 1.42 (s, 1H), 1.34 – 1.18(m, 6H), 1.11 (s, 2H).
45		447.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.01 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 8.00 – 7.89 (m, 2H), 7.61 – 7.52 (m, 2H), 6.73 (dd, $J = 8.7, 2.9$ Hz, 1H), 3.63 (s, 4H), 2.41 – 2.32 (m, 2H), 2.05 – 1.93 (m, 2H), 1.10 (dt, $J = 7.9, 3.9$ Hz, 2H).
46		491.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.15 (s, 1H), 8.05 – 7.93 (m, 2H), 7.73 (dd, $J = 8.3, 1.7$ Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.24 (dd, $J = 9.3, 2.8$ Hz, 1H), 3.70 – 3.55 (m, 2H), 3.55 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.30 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 2.77 (dt, $J = 10.7, 4.8$ Hz, 1H), 2.76 – 2.62 (m, 3H), 1.66 (ddd, $J = 13.2, 7.6, 5.9$ Hz, 1H), 1.59 – 1.49 (m, 3H), 1.53 – 1.34 (m, 2H).

[0542]

47		507.0	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.07 – 7.94 (m, 3H), 7.68 (dd, $J = 8.3, 1.5$ Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.05 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 3.64 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.53 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.26 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.04 (dt, $J = 10.3, 4.9$ Hz, 1H), 2.94 (s, 2H), 2.98 – 2.87 (m, 1H), 1.68 (dt, $J = 13.1, 6.7$ Hz, 1H), 1.50 (ddt, $J = 21.6, 13.7, 5.9$ Hz, 5H).
48		491.1	-
49		461.1	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.05 – 7.92 (m, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.66 (dd, $J = 8.3, 1.6$ Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 6.98 (dd, $J = 9.0, 2.9$ Hz, 1H), 3.93 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 3.27 (d, $J = 2.5$ Hz, 2H), 1.75 – 1.64 (m, 3H), 1.51 – 1.43 (m, 4H), 1.46 – 1.33 (m, 2H).
50		505.2	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11.69 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.05 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.78 (dd, $J = 8.3, 1.4$ Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.45 (dd, $J = 9.6, 2.8$ Hz, 1H), 3.94 (quint, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.36-3.26 (m, 2H), 2.95 – 2.85 (m, 2H), 2.57-2.52 (m, 2H), 2.16 – 2.08 (m, 2H), 1.88 – 1.76 (m, 2H), 1.72 – 1.63 (m, 2H), 1.63 – 1.54 (m, 2H), 1.49 – 1.36 (m, 2H).
51		492.1	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.15-8.05 (m, 2H), 8.02-7.95 (m, 1H), 7.74-7.67 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.46-7.20 (m, 1H), 3.80-3.60 (m, 1H), 3.60-3.48 (m, 1H), 3.48-3.29 (m, 3H), 3.28-2.99 (m, 3H), 2.98-2.84 (m, 1H), 2.15-1.76 (m, 4H).

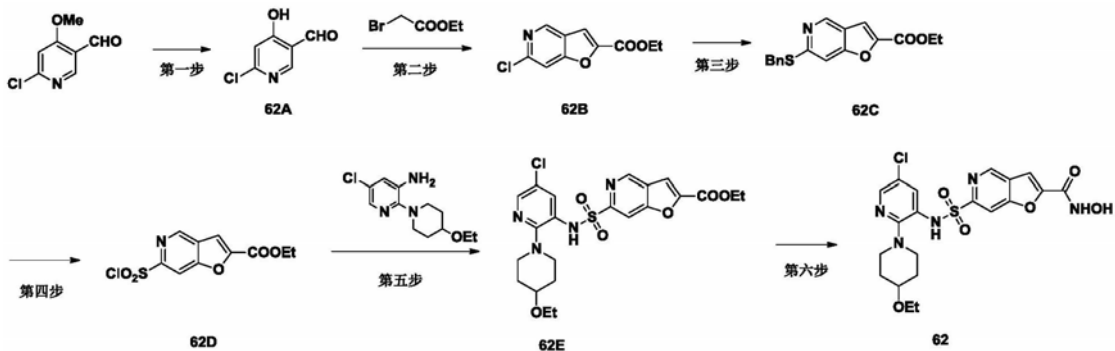
[0543]

52		507.1	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11.71 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 8.02 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.58 (dd, $J = 8.4, 1.6$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 3.59-3.52(m, 2H), 3.51-3.41 (m, 4H), 3.25 (s, 2H), 1.61 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.39 – 1.26 (m, 4H).
53		491.2	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11.70 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.04 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.60 (dd, $J = 8.4, 1.6$ Hz, 1H), 6.87 (dd, $J = 8.8, 1.6$ Hz, 1H), 3.60-3.51 (m, 2H), 3.45-3.36 (m, 4H), 3.18 (s, 2H), 1.61 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.38 – 1.22 (m, 4H).
54		497.1	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11.69 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 8.13 (2, 1H), 8.06 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 8.3, 1.6$ Hz, 1H), 7.79 (dd, $J = 8.3, 1.6$ Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.38 (dd, $J = 9.5, 2.8$ Hz, 1H), 3.03-2.93 (m, 1H), 2.91-2.83(m, 2H), 2.83-2.76(m, 1H), 1.73-1.49(m, 4H), 1.22 (dd, $J = 10.5, 6.7$ Hz, 4H).
55		497.1	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.16 (t, $J = 1.2$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.76 (dd, $J = 8.3, 1.6$ Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.44 (dd, $J = 9.4, 2.8$ Hz, 1H), 2.69 (qdd, $J = 11.8, 6.8, 3.8$ Hz, 4H), 1.58 (ddd, $J = 12.1, 7.5, 4.0$ Hz, 2H), 1.44 (d, $J = 14.1$ Hz, 2H), 1.18 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H).
56		475.1	-

57		491.0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.00 – 7.90 (m, 3H), 7.62 – 7.52 (m, 2H), 6.75 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 3.44 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 3.15 (s, 2H), 1.59 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 1.56 – 1.41 (m, 4H), 1.32 (tq, <i>J</i> = 12.8, 7.1, 6.1 Hz, 4H).
58		447.1	-
59		475.1	-
60		513.0	-
61		476.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.16 (s, 1H), 8.10 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 8.00-7.94 (m, 1H), 7.78-7.72 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.57-7.38 (m, 1H), 3.59-3.46 (m, 1H), 3.40-3.22(m, 2H), 3.20-3.05 (m, 2H), 3.02-2.66 (m, 4H), 2.08-1.76 (m, 4H).

[0544]

[0545] 实施例62 6-(N-(5-氯-2-(4-乙氧基哌啶-1-基)吡啶-3-基)胺磺酰基)-N-羟基-呋喃并[3,2-c]吡啶-2-甲酰胺(化合物62)



[0546]

[0547] 第一步:6-氯-4-羟基烟醛(62A)

[0548] 将6-氯-4-甲氧基吡啶-3-甲醛(1g, 4.98mmol)加入到50mL浓盐酸中,升温到回流反应18小时。TLC监控显示反应完成,冷却到室温,反应液倒入100mL水中,用200mL二氯甲烷提取5次,合并有机层,干燥后旋干,得产物6-氯-4-羟基烟醛61A(520mg, 28.3%),白色固体。

[0549] 第二步:6-氯-呋喃并[3,2-c]吡啶-2-甲酸乙酯(62B)

[0550] 将6-氯-4-甲氧基吡啶-3-甲醛62A(405mg, 2.57mmol)溶于20mL DMF中,加入溴乙酸乙酯(537mg, 3.22mmol)和碳酸钾(1.07, 7.72mmol),室温下2小时,升温反应过夜。冷却到室温,将反应液导入100ml水中,用100mL乙酸乙酯3次,合并有机层后干燥,旋干,残留物用

硅胶柱色谱分离提纯(15%乙酸乙酯/二氯甲烷)得产物6-氯-咪喃并[3,2-c]吡啶-2-甲酸乙酯(300mg,51.7%),白色固体。LC-MS m/z (ESI) = 226.0[M+1]。

[0551] 第三步:6-苄硫基-咪喃并[3,2-c]吡啶-2-甲酸乙酯(62C)

[0552] 将6-氯-咪喃并[3,2-c]吡啶-2-甲酸乙酯(418mg,185mmol),苄硫醇(345mg,2.78mmol)溶于15mL甲苯中,加入N,N-二异丙基乙胺(718mg,5.55mmol)、4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽(214mg,370mmol)和三(二亚苄基丙酮)二钯43mg,185 μ mol),氮气置换空气,升温至回流,反应18小时。冷却至室温,加入50mL水,乙酸乙酯(100mL \times 2)萃取,合并有机层后减压除去溶剂。残留物用硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯(v/v)=50:1~30:1)后得6-苄硫基-咪喃并[3,2-c]吡啶-2-甲酸乙酯(250mg,产率43.1%)。MS (ESI) m/z = 314.1[M+1]。 ^1H NMR(400MHz,DMSO) δ 8.96(s,1H),7.82(d,J=0.9Hz,1H),7.78(s,1H),7.45(m,2H),7.35-7.28(m,2H),7.27-7.21(m,1H),4.49(s,2H),4.37(q,J=7.1Hz,2H),1.33(t,J=6.8,J=7.1Hz,3H)。

[0553] 第四步:6-氯磺酰基-咪喃并[3,2-c]吡啶-2-甲酸乙酯(62D)

[0554] 6-苄硫基-咪喃并[3,2-c]吡啶-2-甲酸乙酯(450mg,1.44mmol)悬浮于10mL乙酸和5mL水中,分批加入N-氯代丁二酰亚胺(575mg,4.31mmol),室温搅拌反应10小时。反应完毕后加入50mL水。乙酸乙酯萃取(100mL \times 3),合并有机层,无水硫酸钠干燥。减压除去溶剂得到6-氯磺酰基-咪喃并[3,2-c]吡啶-2-甲酸乙酯,淡黄色固体,(250mg,产率61.1%)。LC-MS m/z (ESI) = 290.0[M+1]。

[0555] 第五步:6-(N-(5-氯-2-(4-乙氧基哌啶-1-基)吡啶-3-基)胺磺酰基)-咪喃并[3,2-c]吡啶-2-甲酸乙酯(62E)

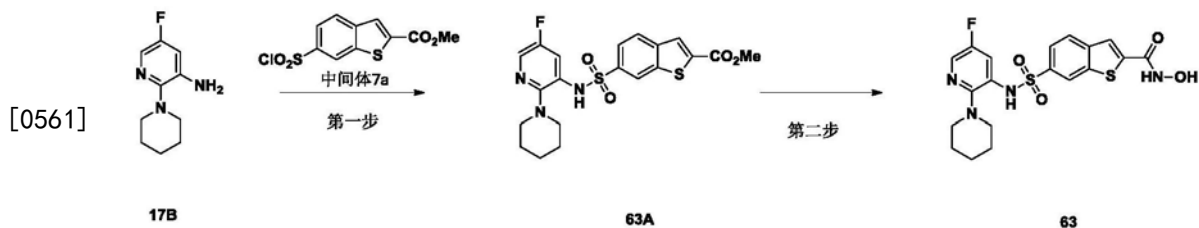
[0556] 5-氯-2-(4-乙氧基哌啶-1-基)吡啶-3-胺(221mg,0.863mmol)溶于10mL 1,2-二氯乙烷中,加入吡啶(0.39mL,4.8mmol)和6-氯磺酰基-咪喃并[3,2-c]吡啶-2-甲酸乙酯(250mg,0.863mmol),室温下搅拌过夜。LCMS显示反应完成,反应液用水洗(50mL),干燥后旋干,得产物6-(N-(5-氯-2-(4-乙氧基哌啶-1-基)吡啶-3-基)胺磺酰基)-咪喃并[3,2-c]吡啶-2-甲酸乙酯(100mg,22.8%),淡黄色固体,不经进一步纯化直接用于下一步反应。

[0557] 第六步:6-(N-(5-氯-2-(4-乙氧基哌啶-1-基)吡啶-3-基)胺磺酰基)-N-羟基-咪喃并[3,2-c]吡啶-2-甲酰胺(62)

[0558] 室温下,6-(N-(5-氯-2-(4-乙氧基哌啶-1-基)吡啶-3-基)胺磺酰基)-咪喃并[3,2-c]吡啶-2-甲酸乙酯(100mg,0.196mmol)溶于10mL甲醇中,加入羟胺水溶液(0.12mL,2.03mmol),搅拌下滴入氢氧化钠(24mg,5.6mmol)的水溶液,室温下搅拌2小时。LCMS显示反应完成,加1M HCl调pH=8,旋干溶剂,残余物用prep-HPLC纯化,得实施例化合物62(6.5mg,6.7%),白色固体。

[0559] ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 9.16(s,1H),8.33(s,1H),8.00(d,J=2.4Hz,1H),7.70(s,1H),7.58(d,J=2.4Hz,1H),3.39(q,J=7.0Hz,1H),3.28(m,1H),2.73(t,J=10.24Hz,2H),1.78-1.74(m,2H),1.38-1.34(m,2H),1.05(t,J=10.24Hz,3H)。LC-MS m/z (ESI) = 496.2[M+1]。

[0560] 实施例63 6-(N-(5-氟-2-(哌啶-1-基)吡啶-3-基)胺磺酰基)-N-羟基苯并[b]噻吩-2-甲酰胺(化合物63)



[0562] 第一步:6-(N-(5-氟-2-(哌啶-1-基)吡啶-3-基)胺磺酰基)苯并[b]噻吩-2-甲酸甲酯(63A)

[0563] 5-氟-2-(哌啶-1-基)吡啶-3-胺(200mg,1.02mmol)溶于5mL 1,2-二氯乙烷中,加入吡啶(0.576mL,7.15mmol)和6-(氯磺酰基)苯并[b]噻吩-2-羧酸甲酯(1.04mg,3.58mmol),室温下搅拌过夜。LCMS显示反应完成,反应液用水洗(50mL),干燥后旋干,残留物用硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯(v/v)=50:1~30:1)后得产物6-(N-(5-氟-2-(哌啶-1-基)吡啶-3-基)胺磺酰基)苯并[b]噻吩-2-甲酸甲酯(339mg,73.8%),淡黄色固体。LC-MS m/z (ESI) = 450.1 [M+1].

[0564] 第二步:6-(N-(5-氟-2-(哌啶-1-基)吡啶-3-基)胺磺酰基)-N-羟基苯并[b]噻吩-2-甲酰胺(63)

[0565] 室温下,6-(N-(5-氟-2-(哌啶-1-基)吡啶-3-基)胺磺酰基)苯并[b]噻吩-2-甲酸甲酯(170mg,0.377mmol)溶于5mL MeOH中,加入50%羟胺水溶液(186.7mg,5.66mmol),搅拌下滴入NaOH(45mg,1.13mmol)的0.5mL水溶液,室温下搅拌2小时。LCMS显示反应完成,加1M HCl调pH=8,旋干,残余物用prep-HPLC(含0.5%TFA的CH₃CN/H₂O)纯化,得化合物63,白色固体(57.4mg,33.4%)。

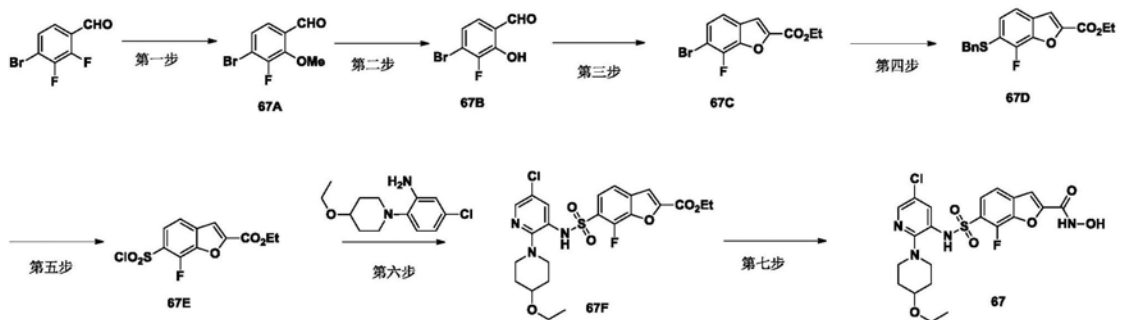
[0566] ¹H NMR (400MHz, Methanol-d₄) δ 8.60-8.55 (m, 1H), 8.05 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.95 (d, J=2.8Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.83 (dd, J=8.5, 1.7Hz, 1H), 7.69 (dd, J=9.5, 2.9Hz, 1H), 2.64 (t, J=5.3Hz, 4H), 1.60 (q, J=5.2Hz, 4H), 1.55-1.48 (m, 2H). LC-MS m/z (ESI) = 451.0 [M+1].

[0567] 实施例64-66

[0568] 参照实施例63的合成方法制备化合物64-66。

实施例	结构	MS m/z(ESI) [M+1]	¹ H NMR
[0569]		511.0	¹ H NMR (400 MHz, Methanol-d ₄) δ 8.55 – 8.49 (m, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.82 (dd, <i>J</i> = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 3.51 (q, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 3.39 (tt, <i>J</i> = 8.5, 3.8 Hz, 1H), 3.03 (dt, <i>J</i> = 12.3, 4.4 Hz, 2H), 2.65 (ddd, <i>J</i> = 12.7, 9.8, 3.0 Hz, 2H), 1.81 (dq, <i>J</i> = 8.1, 3.7 Hz, 2H), 1.54 (dtd, <i>J</i> = 12.9, 9.3, 3.7 Hz, 2H), 1.18 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H).
		525.0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.64 (s, 1H), 9.58 (d, <i>J</i> = 141.6 Hz, 2H), 8.61 – 8.55 (m, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.79 (dd, <i>J</i> = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.35 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 3.64 (hept, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 3.45 – 3.41 (m, 1H), 3.21 (dt, <i>J</i> = 9.3, 3.9 Hz, 2H), 2.70 (ddd, <i>J</i> = 12.6, 9.7, 2.8 Hz, 2H), 1.66 (td, <i>J</i> = 8.3, 7.6, 3.6 Hz, 2H), 1.38 (dtd, <i>J</i> = 12.6, 9.3, 3.6 Hz, 2H), 1.05 (s, 3H), 1.04 (s, 3H).
[0570]		511.0	-

[0571] 实施例67 6-(N-(5-氯-2-(4-乙氧基哌啶-1-基)吡啶-3-基)胺磺酰基)-7-氟-N-羟基苯并呋喃-2-甲酰胺(化合物67)



[0573] 第一步:4-溴-3-氟-2-甲氧基苯甲醛(67A)

[0574] 室温下,向4-溴-2,3-二氟苯甲醛(4.83g,21.85mmol)的125mL甲醇溶液中加入甲

醇钠(1.77g, 32.78mmol)。加热到回流反应2小时。反应完毕后减压浓缩除去溶剂,加入乙酸乙酯100mL、水50mL,分层,水相用100mL乙酸乙酯萃取2次,合并有机相,无水硫酸钠干燥,减压浓缩除去溶剂得到4-溴-3-氟-2-甲氧基苯甲醛,淡黄色固体(5.09mg, 91.79%)。LC-MS m/z (ESI) = 233.0, 235.0 [M+1]。

[0575] 第二步:4-溴-3-氟-2-羟基苯甲醛(67B)

[0576] 室温下,向4-溴-3-氟-2-甲氧基苯甲醛(4.67g, 20.06mmol)中加入30mL氢溴酸(48%)。加热到回流反应18小时。反应完毕后减压浓缩除去溶剂,残留物用100mL水稀释,加入乙酸乙酯100mL乙酸乙酯萃取2次,合并有机相,无水硫酸钠干燥,减压除去溶剂,残留物用硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯(v/v) = 20:1~10:1)后得产物4-溴-3-氟-2-羟基苯甲醛(2.8g, 63.7%),淡黄色固体。LC-MS m/z (ESI) = 219.0, 221.0 [M+1]。

[0577] 第三步:6-溴-7-氟苯并呋喃-2-羧酸乙酯(67C)

[0578] 室温下,向4-溴-3-氟-2-羟基苯甲醛(2.83g, 12.9mmol)的30mLDMF溶液中加入溴乙酸乙酯(3.45g, 20.7mmol)和碳酸钾(5.35g, 38.8mmol)。加热到90℃反应18小时。LCMS检测反应完毕后减压浓缩除去溶剂,残留物用100mL水稀释,加入乙酸乙酯100mL乙酸乙酯萃取2次,合并有机相,无水硫酸钠干燥,减压除去溶剂,残留物用硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯(v/v) = 200:1~100:1)后得产物6-溴-7-氟苯并呋喃-2-羧酸乙酯(1.81g, 48.8%),淡黄色固体。LC-MS m/z (ESI) = 287.0, 289.0 [M+1]。

[0579] 第四步:6-(苄硫基)-7-氟苯并呋喃-2-羧酸乙酯(67D)

[0580] 将6-溴-7-氟苯并呋喃-2-羧酸乙酯(1.81g, 6.30mmol),苄硫醇(940mg, 7.57mmol)溶于30mL甲苯中,加入N,N-二异丙基乙胺(2.44g, 18.9mmol)、4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽(365mg, 630 μ mol)和三(二亚苄基丙酮)二钯(289mg, 315 μ mol),氮气置换空气,升温至回流,反应18小时。冷却至室温,加入50mL水,乙酸乙酯(100mL \times 2)萃取,合并有机层后减压除去溶剂。残留物用硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯(v/v) = 100:1~20:1)后得6-(苄硫基)-7-氟苯并呋喃-2-羧酸乙酯(1.65g, 产率79.2%)。MS (ESI) m/z = 331.0 [M+1]。

[0581] 第五步:6-(氯磺酰基)-7-氟苯并呋喃-2-羧酸乙酯(67E)

[0582] 6-(苄硫基)-7-氟苯并呋喃-2-羧酸乙酯(1.65g, 4.99mmol)悬浮于18mL乙酸和6mL水中。0℃下,分批加入N-氯代丁二酰亚胺(2.67mg, 20.0mmol),室温搅拌反应10小时。反应完毕后加入50mL水。乙酸乙酯萃取(100mL \times 3),合并有机层,无水硫酸钠干燥。减压除去溶剂得到6-(氯磺酰基)-7-氟苯并呋喃-2-羧酸乙酯,淡黄色固体,(250mg, 产率61.1%)。不经过进一步纯化,直接用于下一步反应。

[0583] 第六步:6-(N-(5-氯-2-(4-乙氧基哌啶-1-基)吡啶-3-基)胺磺酰基)-7-氟苯并呋喃-2-羧酸乙酯(67F)

[0584] 5-氯-2-(4-乙氧基哌啶-1-基)吡啶-3-胺(210mg, 0.819mmol)溶于10mL 1,2-二氯乙烷中,加入吡啶(0.46mL, 5.7mmol)和6-(氯磺酰基)-7-氟苯并呋喃-2-羧酸乙酯(879mg, 2.87mmol),室温下搅拌过夜。LCMS显示反应完成,反应液用水洗(50mL),干燥后旋干,残留物用硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯(v/v) = 49:1~10:1)后得产物6-(N-(5-氯-2-(4-乙氧基哌啶-1-基)吡啶-3-基)胺磺酰基)-7-氟苯并呋喃-2-羧酸乙酯(234mg, 54.3%),类白色固体。LC-MS m/z (ESI) = 526.1 [M+1]。

[0585] 第七步:6-(N-(5-氯-2-(4-乙氧基哌啶-1-基)吡啶-3-基)胺磺酰基)-7-氟-N-羟

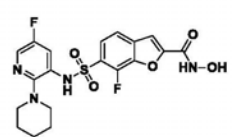
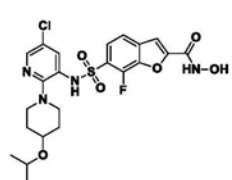
基苯并咪喃-2-甲酰胺 (67)

[0586] 室温下,6-(N-(5-氯-2-(4-乙氧基哌啶-1-基)吡啶-3-基)胺磺酰基)-7-氟苯并咪喃-2-羧酸乙酯(117mg,0.222mmol)溶于10mL甲醇中,加入羟胺水溶液(110mg,3.34mmol),搅拌下滴入氢氧化钠(27mg,6.7mmol)的水溶液0.3mL,室温下搅拌2小时.LCMS显示反应完成,加1M HCl调pH=8,旋干溶剂,残余物用prep-HPLC纯化,得实施例化合物67,类白色固体(54.5mg,46.9%)。

[0587] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, Methanol- d_4) δ 8.02 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.73 (dd, $J=8.3, 5.5\text{Hz}$, 1H), 7.70-7.65 (m, 2H), 7.61 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 3.54 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 3.42 (tt, $J=8.5, 3.9\text{Hz}$, 1H), 3.14 (dt, $J=9.9, 4.1\text{Hz}$, 2H), 2.74 (ddd, $J=12.7, 9.9, 2.9\text{Hz}$, 2H), 1.87 (dq, $J=12.5, 3.8\text{Hz}$, 2H), 1.54 (dtd, $J=12.9, 9.4, 3.6\text{Hz}$, 2H), 1.20 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H). LC-MS m/z (ESI) = 513.1 [M+1].

[0588] 实施例68-69

[0589] 参照实施例67的合成方法制备化合物68-69。

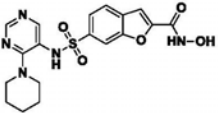
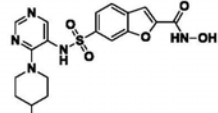
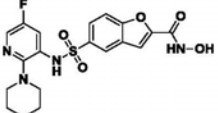
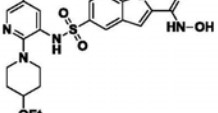
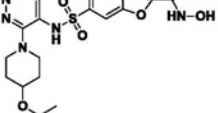
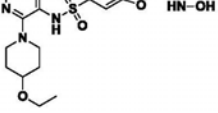
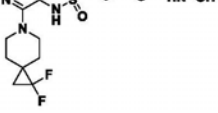
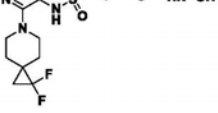
实施例	结构	MS m/z (ESI) [M+1]	$^1\text{H NMR}$
[0590] 68		453.0	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Methanol- d_4) δ 7.96 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 7.79 (dd, $J=8.3, 5.7\text{Hz}$, 1H), 7.68 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.61 (dd, $J=9.5, 2.8\text{Hz}$, 2H), 2.89-2.81 (m, 4H), 1.70 (dd, $J=7.7, 3.8\text{Hz}$, 4H), 1.59 (q, $J=5.8\text{Hz}$, 2H).
69		527.1	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Methanol- d_4) δ 8.02 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.73 (dd, $J=8.2, 5.4\text{Hz}$, 1H), 7.67 (q, $J=3.1, 2.6\text{Hz}$, 2H), 7.61 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 3.76 (hept, $J=6.1\text{Hz}$, 1H), 3.51 (td, $J=8.5, 4.2\text{Hz}$, 1H), 3.18-3.08 (m, 2H), 2.74 (ddd, $J=12.8, 9.9, 2.8\text{Hz}$, 2H), 1.87-1.77 (m, 2H), 1.52 (ddt, $J=13.7, 9.7, 4.9\text{Hz}$, 2H), 1.15 (d, $J=6.1\text{Hz}$, 6H).

[0591] 实施例70~87

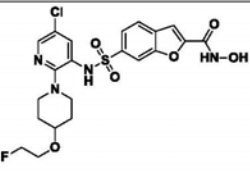
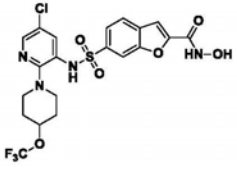
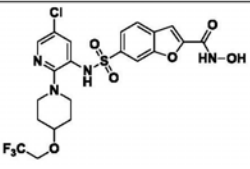
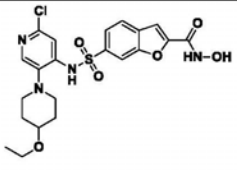
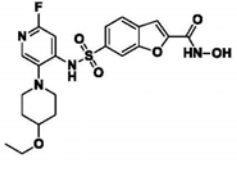
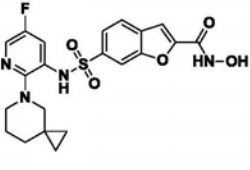
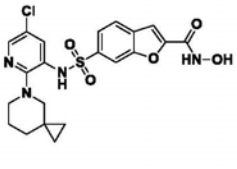
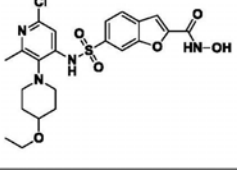
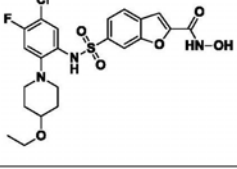
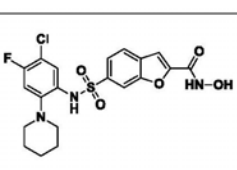
[0592] 参照实施例18的合成方法制备实施例70-87。

实施例	结构	MS m/z (ESI) [M+1]	收率
[0593]			

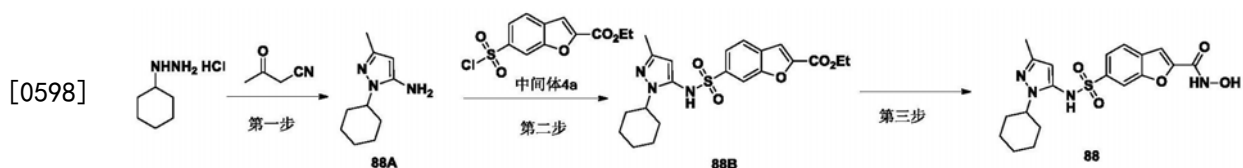
[0594]

70		418.1	12.4%
71		462.1	8.2%
72		435.1	23.7%
73		495.0	30.8%
74		496.1	3.4%
75		496.1	1.8%
76		514.0	4.1%
77		514.1	10.6%

[0595]

78		513.0	21.0%	
79		535.0	22.8%	
80		549.1	25.9%	
81		495.1	6.2%	
82		479.2	2.2%	
83		461.1	12.5%	
84		477.1	36.3%	
85		509.1	28.5%	
86		512.1	35.8%	
[0596]	87		468.1	44.0%

[0597] 实施例88 6-(N-(5-氯-2-(4-乙氧基哌啶-1-基)吡啶-3-基)胺磺酰基)-7-氟-N-羟基苯并呋喃-2-甲酰胺(化合物88)



[0599] 第一步:1-环己基-3-甲基-1H-吡啶-5-胺(88A)

[0600] 室温下,向环己基胍盐酸盐(500mg,3.32mmol)15mL乙醇溶液中加入3-氧代丁腈(414mg,4.98mmol)。升温到回流反应18小时。LCMS显示反应完成,加50mL水,乙酸乙酯萃取(100mL×2),合并有机相,无水硫酸钠干燥,减压浓缩除去溶剂,得1-环己基-3-甲基-1H-吡啶-5-胺,棕色固体(590mg,99.2%)。LC-MS m/z (ESI) = 180.1 [M+1]。

[0601] 第二步:6-(N-(1-环己基-3-甲基-1H-吡啶-5-基)胺磺酰基)苯并呋喃-2-羧酸乙酯(88B)

[0602] 1-环己基-3-甲基-1H-吡啶-5-胺(300mg,1.67mmol)溶于15mL 1,2-二氯乙烷中,加入吡啶(662mg,8.4mmol)和6-(氯磺酰基)-7-氟苯并呋喃-2-羧酸乙酯(483mg,1.67mmol),室温下搅拌过夜。LCMS显示反应完成,反应液用水洗(50mL),干燥后旋干,残留物用硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯(v/v)=49:1~10:1)后得产物6-(N-(1-环己基-3-甲基-1H-吡啶-5-基)胺磺酰基)苯并呋喃-2-羧酸乙酯(600mg,83.3%),类白色固体。LC-MS m/z (ESI) = 432.1 [M+1]。

[0603] 第三步:6-(N-(5-氯-2-(4-乙氧基哌啶-1-基)吡啶-3-基)胺磺酰基)-7-氟-N-羟基苯并呋喃-2-甲酰胺(88)

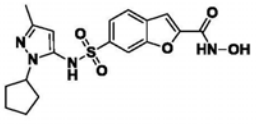
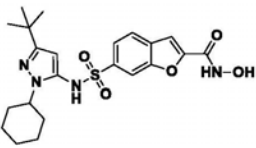
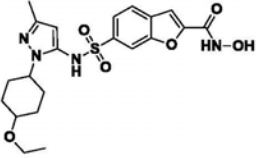
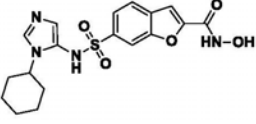
[0604] 室温下,6-(N-(1-环己基-3-甲基-1H-吡啶-5-基)胺磺酰基)苯并呋喃-2-羧酸乙酯(600mg,1.39mmol)溶于10mL甲醇中,加入羟胺水溶液(919mg,13.9mmol),搅拌下滴入氢氧化钠(167mg,4.17mmol)的水溶液1mL,室温下搅拌2小时。LCMS显示反应完成,加1M HCl调pH=8,二氯甲烷萃取(200mL×4)。合并有机相,无水硫酸钠干燥,向残留物中加入20mL二氯甲烷,室温搅拌打浆1小时,减压抽滤。滤饼重复以上打浆操作,抽滤,干燥滤饼得实施例化合物88,类白色固体(550mg,94.6%)。

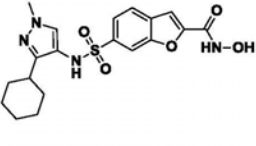
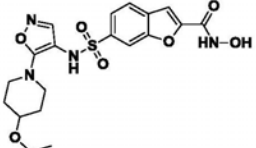
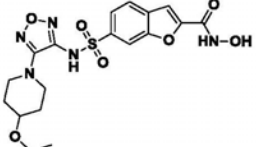
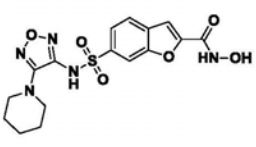
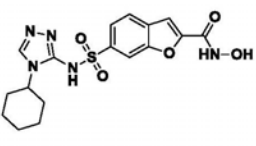
[0605] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.70 (s, 1H), 10.40 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.00 (d, J=8.3, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.68 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 5.52 (s, 1H), 3.87-3.73 (m, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.68-1.57 (m, 2H), 1.57-1.45 (m, 3H), 1.35-1.20 (m, 2H), 1.14-0.97 (m, 3H)。LC-MS m/z (ESI) = 419.0 [M+1]。

[0606] 实施例89-97

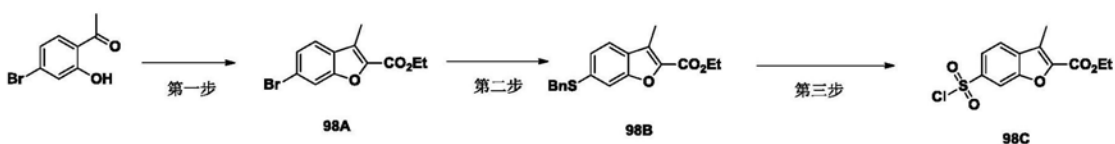
[0607] 参照实施例88的合成方法制备化合物89-97。

[0608]

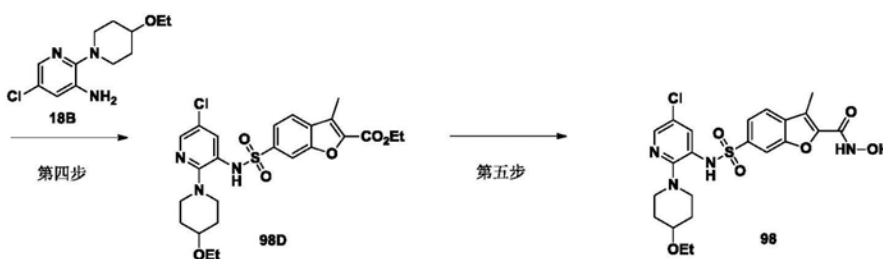
实施例	结构	MS m/z(ESI) [M+1]	¹ H NMR
89		405.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.71 (s, 1H), 10.41 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> = 8.2, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.43 (s, 1H), 4.63-4.43 (m, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.76-1.56(m, 5H), 1.54-1.38 (m, 2H).
90		461.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.98 (d, <i>J</i> = 8.3, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.65 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.4 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 5.49 (s, 1H), 3.93-3.77 (m, 1H), 1.69-1.60 (m, 2H), 1.60-1.50 (m, 3H), 1.39-1.29 (m, 2H), 1.13-1.03 (m, 12H).
91		463.1	-
92		405.1	-

93		419.1	-
94		451.1	-
[0609] 95		452.1	-
96		408.1	-
97		406.1	-

[0610] 实施例98 6-(N-(5-氯-2-(4-乙氧基哌啶-1-基)吡啶-3-基)胺磺酰基)-N-羟基-3-甲基苯并呋喃-2-甲酰胺(化合物98)



[0611]



[0612] 第一步:6-溴-3-甲基苯并呋喃-2-羧酸乙酯(98A)

[0613] 室温下,1-(4-溴-2-羟基-苯基)乙酮(2.0g,9.30mmol)溶于30mL DMF中,加入碳酸钾(3.85g,27.9mmol)和溴乙酸乙酯(1.86g,11.2mmol),加热到90℃反应3小时,LC-MS监控显示反应完成。冷却到室温,将反应液加入到100g冰水中,100mL乙酸乙酯溶解残余物,分出乙酸乙酯层,水层再用乙酸乙酯萃取(100mL×2),合并有机层,无水硫酸钠干燥后旋干,残留物用硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯(v/v)=99:1~49:1)得到98A,淡黄色固体(2.63g,22.0%)。LC-MS m/z (ESI)=282.9,284.9[M+1]。

[0614] 第二步:6-(苄磺基)-3-甲基苯并呋喃-2-羧酸乙酯(98B)

[0615] 将6-溴-3-甲基苯并呋喃-2-羧酸乙酯(580mg, 2.05mmol), 苄硫醇(150mg, 2.46mmol)溶于15mL甲苯中,加入N,N-二异丙基乙胺(794.3mg, 6.15mmol)、4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽(237mg, 410 μ mol)和三(二亚苄基丙酮)二钯(188mg, 205 μ mol),氮气置换空气,升温至回流,反应18小时。冷却至室温,加入50mL水,乙酸乙酯(100mL \times 2)萃取,合并有机层后减压除去溶剂。残留物用硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯(v/v)=50:1-30:1)后得6-(苄硫基)-3-甲基苯并呋喃-2-羧酸乙酯,类白色固体(300mg, 产率44.9%)。LC-MS m/z (ESI) = 327.2[M+1].

[0616] 第三步:6-(氯磺酰基)-3-甲基苯并呋喃-2-羧酸乙酯(98C)

[0617] 6-(苄硫基)-3-甲基苯并呋喃-2-羧酸乙酯(200mg, 613 μ mol)悬浮于6mL乙酸和2mL水中,分批加入N-氯代丁二酰亚胺(327mg, 2.45mmol),室温搅拌反应5小时。反应完毕后加入50mL水。乙酸乙酯萃取(100mL \times 3),合并有机层,无水硫酸钠干燥。减压除去溶剂得到6-(氯磺酰基)-3-甲基苯并呋喃-2-羧酸乙酯98C,淡黄色固体,(177mg, 产率95.4%)。不经过进一步纯化直接用于下一步。

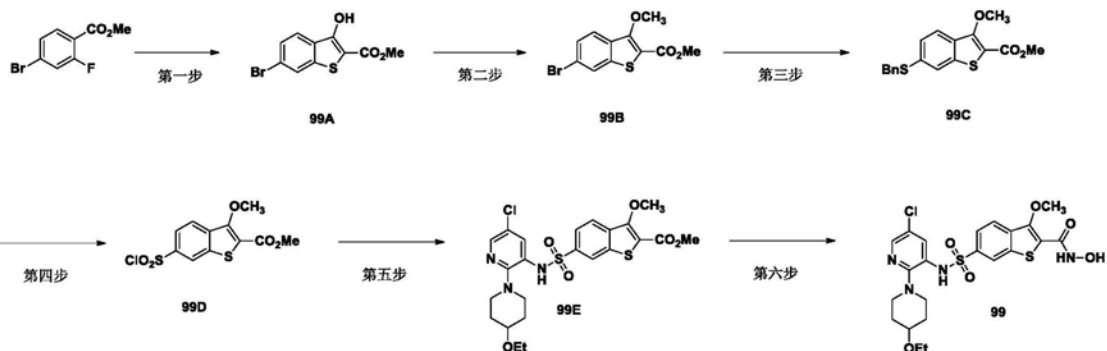
[0618] 第四步:6-(N-(5-氯-2-(4-乙氧基哌啶-1-基)吡啶-3-基)胺磺酰基)-3-甲基苯并呋喃-2-羧酸乙酯(98D)

[0619] 将6-(氯磺酰基)-3-甲基苯并呋喃-2-羧酸乙酯(177mg, 0.585mmol)溶于10mL DCM中,加入吡啶(139mg, 1.75mmol)和5-氯-2-(4-乙氧基哌啶-1-基)吡啶-3-胺18B(150mg, 0.585mmol),室温下搅拌过夜。LCMS显示反应完成,加入100mL二氯甲烷,分液、有机相用水洗(50mL),干燥后旋干。6-(N-(5-氯-2-(4-乙氧基哌啶-1-基)吡啶-3-基)胺磺酰基)-3-甲基苯并呋喃-2-羧酸乙酯,淡黄色固体(200mg, 65.5%),直接用于下一步反应。LC-MS m/z (ESI) = 522.2[M+1].

[0620] 第五步:6-(N-(5-氯-2-(4-乙氧基哌啶-1-基)吡啶-3-基)胺磺酰基)-N-羟基-3-甲基苯并呋喃-2-甲酰胺(98)

[0621] 室温下,6-(N-(5-氯-2-(4-乙氧基哌啶-1-基)吡啶-3-基)胺磺酰基)-3-甲基苯并呋喃-2-羧酸乙酯98D(200mg, 0.383mmol)溶于10mL MeOH中,加入羟胺水溶液(0.4mL, 6.93mmol),搅拌下滴入NaOH(86mg, 2.16mmol)的水溶液0.3mL,室温下搅拌2小时。LCMS显示反应完成,加1M HCl调pH=8,旋干,残余物用prep-HPLC(0.5% TFA in CH₃CN/H₂O)纯化,得化合物98,白色固体(50mg, 25.6%)。LC-MS m/z (ESI) = 509.1[M+1].

[0622] 实施例99 6-(N-(5-氯-2-(4-乙氧基哌啶-1-基)吡啶-3-基)胺磺酰基)-N-羟基-3-甲氧基苯并[b]噻吩-2-甲酰胺(化合物99)



[0624] 第一步:6-溴-3-羟基苯并[b]噻吩-2-羧酸甲酯(99A)

[0625] 室温下,4-溴-2-氟苯甲酸甲酯(2.0g,8.58mmol)溶于20mL DMF中,加入氢氧化锂(411mg,17.2mmol)和巯基乙酸乙酯(911mg,8.58mmol),搅拌反应13小时,LC-MS监控显示反应完成。冷却到室温,滴加1M的盐酸,中和反应,并析出沉淀,过滤并得到99A,白色固体(1.57g,63.7%)。

[0626] 第二步:6-溴-3-甲氧基苯并[b]噻吩-2-羧酸甲酯(99B)

[0627] 室温下,将6-溴-3-羟基苯并[b]噻吩-2-羧酸甲酯(1.57g,5.47mmol)溶于15mL DMF中,加入碳酸钾(1.51g,10.9mmol)和碘甲烷(1.55g,10.9mmol),室温反应18小时。加入100mL水,乙酸乙酯(100mL×2)萃取,合并有机层后减压除去溶剂。残留物用硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯(v/v)=100:1-10:1)后得6-(苄硫基)-3-甲基苯并[b]噻吩-2-羧酸甲酯,黄色固体(1.90g,产率80.6%)。LC-MS m/z (ESI)=301.0,303.0[M+1]。

[0628] 第三步:6-(苄硫基)-3-甲氧基苯并[b]噻吩-2-羧酸甲酯(99C)

[0629] 将6-溴-3-甲氧基苯并[b]噻吩-2-羧酸甲酯(1.90g,6.30mmol),苄硫醇(460mg,7.56mmol)溶于15mL甲苯中,加入N,N-二异丙基乙胺(2.44g,18.9mmol)、4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽(729mg,1.26mmol)和三(二亚苄基丙酮)二钯(576mg,630umol),氮气置换空气,升温至回流反应18小时。冷却至室温,加入50mL水,乙酸乙酯(100mL×2)萃取,合并有机层后减压除去溶剂。残留物用硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯(v/v)=20:1-10:1)后得6-(苄硫基)-3-甲氧基苯并[b]噻吩-2-羧酸甲酯,黄色固体(500mg,产率23.0%)。LC-MS m/z (ESI)=344.9[M+1]。

[0630] 第四步:6-(氯磺酰基)-3-甲氧基苯并[b]噻吩-2-羧酸甲酯(99D)

[0631] 将6-(苄硫基)-3-甲氧基苯并[b]噻吩-2-羧酸甲酯99C(200mg,581umol)悬浮于6mL乙酸和2mL水中,分批加入N-氯代丁二酰亚胺(310mg,2.32mmol),室温搅拌反应5小时。反应完毕后加入50mL水。乙酸乙酯萃取(100mL×3),合并有机层,无水硫酸钠干燥。减压除去溶剂得到6-(氯磺酰基)-3-甲氧基苯并[b]噻吩-2-羧酸甲酯99D,淡黄色固体,(186mg,产率99.9%)。不经过进一步纯化直接用于下一步。

[0632] 第五步:6-(N-(5-氯-2-(4-乙氧基哌啶-1-基)吡啶-3-基)胺磺酰基)-3-甲氧基苯并[b]噻吩-2-羧酸甲酯(99E)

[0633] 将6-(氯磺酰基)-3-甲氧基苯并[b]噻吩-2-羧酸甲酯99D(167mg,0.520mmol)溶于10mL DCM中,加入吡啶(150mg,1.89mmol)和5-氯-2-(4-乙氧基哌啶-1-基)吡啶-3-胺18B(133mg,0.52mmol),室温下搅拌过夜。LCMS显示反应完成,加入100mL二氯甲烷,分液、有机相用水洗(50mL),干燥后旋干。6-(N-(5-氯-2-(4-乙氧基哌啶-1-基)吡啶-3-基)胺磺酰基)-3-甲氧基苯并[b]噻吩-2-羧酸甲酯,淡黄色固体(170mg,60.5%),直接用于下一步反应。LC-MS m/z (ESI)=540.1[M+1]。

[0634] 第六步:6-(N-(5-氯-2-(4-乙氧基哌啶-1-基)吡啶-3-基)胺磺酰基)-N-羟基-3-甲氧基苯并[b]噻吩-2-甲酰胺(99)

[0635] 室温下,6-(N-(5-氯-2-(4-乙氧基哌啶-1-基)吡啶-3-基)胺磺酰基)-3-甲氧基苯并[b]噻吩-2-羧酸甲酯99E(170mg,0.315mmol)溶于10mL MeOH中,加入50%羟胺水溶液(300mg,6.8mmol),搅拌下滴入NaOH(50mg,1.25mmol)的水溶液0.2mL,室温下搅拌4小时。LCMS显示反应完成,加1M HCl调pH=8,旋干,残余物用prep-HPLC(0.5%TFA in CH₃CN/H₂O)纯化,得化合物99,白色固体(32mg,18.8%)。LC-MS m/z (ESI)=541[M+1]。

[0636] 以下通过试验例来具体说明本发明的有益效果：

[0637] 试验例1 α -tubulin的乙酰化活性

[0638] 将对数生长期的HCT116细胞接种于96孔透明底黑板中 (Corning#3340)。待细胞培养过夜后,分别加入不同浓度的化合物处理,化合物终浓度分别为100、30、10、3、1、0.3、0.1、0.03、0.01、0.003 μ M,设有DMSO对照组,每种化合物设置3个重复。将细胞培养板放到二氧化碳培养箱中继续培养6小时。

[0639] 化合物处理6小时后,弃掉孔板中的培养基,加入200 μ l 4% (w/v) PFA (溶解于PBS缓冲溶液 (aMRESCO#E404-200TABS) 中,调节pH值到7.4) 固定细胞,室温孵育15分钟。弃掉PFA,加入200 μ l 0.1% (v/v) TritonX-100 (溶解于PBS缓冲溶液中) 通透细胞,室温孵育15分钟。弃掉TritonX-100,每孔加入100 μ l 1% (w/v) 封闭液 (Roche#11096176001,溶解于TBS溶液 (20mM Tris-HCl,150mM NaCl,pH8.0) 中)。室温300rpm震荡孵育30分钟。使用1% (w/v) 封闭液稀释乙酰化微管蛋白抗体 (Sigma-Aldrich#T6793),稀释比例为1:2000,吸取50 μ l稀释后的抗体到细胞板的所有孔中,4 $^{\circ}$ C孵育过夜。次日吸取200 μ l洗液 (0.05%PBST) 到各孔中,重复洗板4次。使用1% (w/v) 封闭液稀释羊抗鼠荧光二抗 (Invitrogen#F-2761),稀释比例为1:500,DAPI (Themolfisher#62247) 的稀释比例为1:2000。吸取50 μ l稀释后的抗体到细胞板的所有孔中,室温避光300rpm震荡孵育120分钟。吸取200 μ l洗液 (0.05%PBST) 到各孔中,重复洗板4次。洗板后使用锡箔纸包裹避光待测。

[0640] 使用高内涵成像分析系统In Cell Analyzer (GE#2200) 获取数据,使用In cell analyzer workstation软件进行数据分析。每种化合物各个浓度处理后获得的标准化细胞灰度值 (intensity (N+C) 分别除以阴性对照 (DMSO处理) 后的标准化细胞灰度值 (intensity (N+C)),获得不同化合物处理之后乙酰化微管蛋白相对于阴性对照的倍数变化,并在GraphPad Prism软件中拟合和计算相对于log浓度的EC₅₀。

[0641] 按照上述方法对前述实施例制备的化合物进行HCT116细胞的 α -tubulin的乙酰化活性检测,试验结果见表1,其中测定各化合物的EC₅₀按照说明分类。

[0642] 表1、化合物对 α -tubulin的乙酰化活性

[0643]

实施例	微管蛋白去乙酰化抑制活性	实施例	微管蛋白去乙酰化抑制活性
2	+	3	+
4	++	5	++
6	++	7	+
8	++	9	+
10	++	11	++
12	+	14	+++
15	++	16	++

[0644]	17	+++	18	+++
	19	++	21	++
	22	+	23	++
	24	+++	25	+++
	26	+	27	+++
	28	++	29	+++
	30	+++	31	+++
	32	+++	33	+++
	34	+++	35	++
	36	+++	37	+++
	38	+++	39	+++
	40	+++	42	+++
	44	+++	62	++
	63	++	64	++
	65	++	66	++
	67	+++	88	+
89	+	90	+	

[0645] 注：“+”表示 EC_{50} 大于1 μ M小于100 μ M；“++”表示 EC_{50} 大于300nM小于1000nM；“+++”表示 EC_{50} 小于300nM。

[0646] 试验结果表明，本发明化合物对微管蛋白具有良好的去乙酰化酶抑制活性，可以有效用于与微管蛋白作用相关疾病及组蛋白去乙酰化酶6异常相关疾病的治疗。

[0647] 试验例2 Histone3的乙酰化活性

[0648] 将对数生长期的HCT116细胞接种于96孔透明底黑板中(Corning#3340)。待细胞培养过夜后，分别加入不同浓度的化合物处理，化合物终浓度分别为100、30、10、3、1、0.3、0.1、0.03、0.01、0.003 μ M，设有DMSO对照组，每种化合物设置3个重复。将细胞培养板放到二氧化碳培养箱中继续培养24小时。

[0649] 化合物处理24小时后，弃掉孔板中的培养基，加入200 μ l预冷的甲醇固定细胞，室温孵育15分钟。弃掉甲醇，加入200 μ l 0.1% (v/v) TritonX-100 (溶解于PBS缓冲溶液中) 通

透细胞,室温孵育15分钟。弃掉TritonX-100,每孔加入100ul 1% (w/v) 封闭液 (Roche# 11096176001,溶解于TBS溶液 (20mM Tris-HCl,150mM NaCl,pH 8.0) 中)。室温300rpm震荡孵育30分钟。使用1% (w/v) 封闭液稀释乙酰化组蛋白H3抗体 (Abcam#ab47915),稀释比例为1:1000,吸取50ul稀释后的抗体到细胞板的所有孔中,4℃孵育过夜。次日吸取200ul洗液 (0.05% PBST) 到各孔中,重复洗板4次。使用1% (w/v) 封闭液稀释羊抗兔荧光二抗 (Invitrogen#A11034),稀释比例为1:500,DAPI (Themolfisher#62247) 的稀释比例为1:2000。吸取50ul稀释后的抗体到细胞板的所有孔中,室温避光300rpm震荡孵育120分钟。吸取200ul洗液 (0.05% PBST) 到各孔中,重复洗板4次。洗板后使用锡箔纸包裹避光待测。

[0650] 使用高内涵成像分析系统In Cell Analyzer (GE#2200) 获取数据,使用In cell analyzerworkstation软件进行数据分析。每种化合物各个浓度处理后获得的标准化细胞灰度值 (intensity (N+C) 分别除以阴性对照 (DMSO处理) 后的标准化细胞灰度值 (intensity (N+C)), 获得不同化合物处理之后乙酰化组蛋白H3相对于阴性对照的倍数变化,并在GraphPad Prism软件中拟合和计算相对于log浓度的EC50。

[0651] 按照上述方法对前述实施例制备的化合物进行HCT116细胞的Histone3的乙酰化活性检测,试验结果见表1,其中测定各化合物的EC₅₀按照说明分类。

实施例	组蛋白 3 去乙酰化抑制 活性(uM)	实施例	组蛋白 3 去乙酰化抑制 活性(uM)
4	26.9	5	>100
5	>100	7	>100
8	23.7	9	54.3
10	55.1	11	>100
14	>100	15	>100
16	>100	17	>100
18	>100	19	>100
22	49.5	23	52.2
24	47.6	25	>100
27	>100	39	>100
67	54.5		

[0654] 试验结果表明,本发明化合物对组蛋白3具有较弱的去乙酰化酶抑制活性,可见该

发明化合物对HDAC6具有较高的选择性,在有效治疗疾病的同时能够避免或降低与组蛋白相关的毒性作用。