

發明專利說明書

PD1083966

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號： 97115812

※ 申請日期： 97.4.30

※IPC 分類：

A61K	31/435	2006.01
A61K	31/4427	2006.01
C07D	413/02	2006.01
C07D	401/02	2006.01
C07D	213/64	2006.01
A61P	19/02.	2006.01
A61P	37/02.	2006.01
A61P	17/06.	2006.01
A61P	29/00	2006.01

一、發明名稱：(中文/英文)

新穎化合物

NEW COMPOUNDS

二、申請人：(共 2 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

1. 安斯泰來製藥股份有限公司(アステラス製藥株式会社)
ASTELLAS PHARMA INC.

2. 湧永製藥股份有限公司(湧永製藥株式会社)
WAKUNAGA PHARMACEUTICAL CO., LTD.

代表人：(中文/英文)

1. 野木森雅郁/NOGIMORI, MASAFUMI
2. 湧永寬仁(湧永寬仁)/WAKUNAGA, KANJI

住居所或營業所地址：(中文/英文)

1. 日本國東京都中央區日本橋本町 2 丁目 3 番 11 號
3-11, Nihonbashi-Honcho 2-chome, Chuo-ku, Tokyo, Japan
2. 日本國大阪府大阪市淀川區宮原 4 丁目 5 番 36 號
5-36, Miyahara 4-chome, Yodogawa-ku, Osaka-shi, Osaka, Japan

國籍：(中文/英文)

1. ~ 2. 日本/Japan

三、發明人：(共 2 人)

姓名：(中文/英文)

1. 笠原千義/KASAHARA, CHIYOSHI
2. 山崎齊(山崎齊)/YAMAZAKI, HITOSHI

國籍：(中文/英文)

1. ~ 2. 日本/Japan

四、聲明事項：

主張專利法第二十二條第二項 第一款或 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

申請前已向下列國家(地區)申請專利：

【格式請依：受理國家(地區)、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

美國 2007/5/3 60/915,845

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

三、發明人：(共 2 人)

姓名：(中文/英文)

1. 笠原千義 / KASAHARA, CHIYOSHI
2. 山崎齊 (山崎齊) / YAMAZAKI, HITOSHI

國籍：(中文/英文)

1. ~ 2. 日本 / Japan

四、聲明事項：

主張專利法第二十二條第二項 第一款或 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

申請前已向下列國家(地區)申請專利：

【格式請依：受理國家(地區)、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

美國 2007/5/3 60/915,845

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於吡啶酮衍生性化合物及其鹽，其有用於作為藥物。

【先前技術】

類風濕關節炎（RA）為一種全身性炎症，其主要造成關節滑液。現今一般使用美索特沙特（Methotrexate（MTX））作為緩和疾病之抗風濕性藥物（disease-modified anti-rheumatic drugs（DMARD）），但對炎症反應或毀形關節炎（arthritis mutilans）之效力為不足。另一方面，目標為胞激素（cytokines（TNF、IL-1、IL-6））之生物製劑，其，最近已被揭露其對RA的效力，且已被證明於RA表現上此等胞激素之重要性。尤其，抑制TNF功能之單株TNF抗體Remicade及可溶性TNF受體融合蛋白質Enbrel為值得注意的，因其不僅於炎症反應而且於毀形關節炎之空前的效力。

雖上列事實暗示未來治療RA之重要性，此等生物製品具有與病患成本、生產之功效、投與至皮下或靜脈內注射之限制等基本缺點。因此，預期下一代抗-RA藥物會克服此等問題，其會是一種口服小分子藥物，選擇性阻斷或調節此等胞激素之功能。尤其p38 α 絲裂原（mitogen）活化蛋白質激酶（p38 α MAPK）屬於參與胞激素（TNF、IL-1、IL-6）之製造及/或功能表現之細胞內磷酸化激酶，已報告p38 α MAPK於RA病患之關節滑液中被活化因而胞激素被過度製造，因此引起以p38 α MAPK作為抗RA藥物之目標的注意。

此等具胞激素抑制活性之抗炎症劑或化合物已被描述 (WO98/22457、WO00/41698、WO00/43384、WO01/22965、WO02/07772、WO02/58695、WO03/041644等)，而 WO2006/051826、WO2006/122154、WO2007/040208、WO2007/053610、WO2007053685僅敘述具此等活性之吡啶酮衍生物，就吾人所知其並未包括本發明之化合物。

【發明內容】

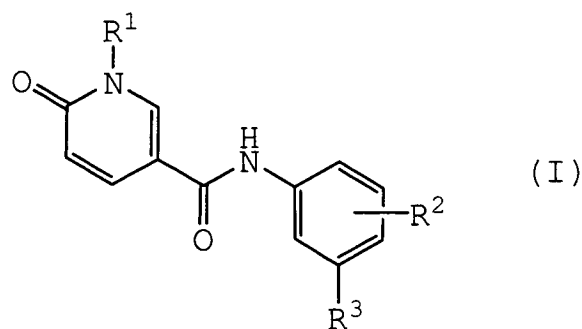
本發明係關於吡啶酮衍生性化合物及其鹽，其有用於作為藥物；包含該吡啶酮衍生性化合物或其醫藥上可接受的鹽作為活性成分之醫藥組成物；該吡啶酮衍生性化合物或其鹽作為藥物之用途；及於治療目的上使用該吡啶酮衍生性化合物或其鹽之方法，其包含投與該吡啶酮衍生性化合物或其鹽至哺乳類動物。

此吡啶酮衍生性化合物及其鹽為胞激素之生產或其轉導之抑制劑，藉由抑制 p38 α MAPK其具有諸如止痛作用、抗炎症、抗毀形關節炎作用等之藥理作用。

其有用於作為止痛劑，尤其是抗 RA劑、疼痛或其他與炎症有關病況之藥物、Crohn氏病用藥、炎症性腸病

(inflammatory bowel disease) 用藥、牛皮癬用藥等。

本發明之吡啶酮衍生性化合物或其鹽為下式 (I) 所示化合物 (下文亦簡稱為化合物 (I)) 或其鹽：



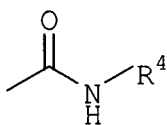
其中

R^1 為低級烷基、環烷基或芳香族烴環，其各可選擇經一或多個取代基取代；

R^2 為鹵素原子、低級烷基、鹵（低級）烷基或低級烷氧基；及

R^3 為

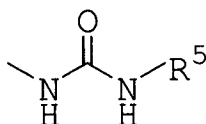
(1) 下式代表之基團：



其中

R^4 為低級烷基、低級烷氧基、環烷基、芳香族雜環、非芳香族雜環或芳香族烴環，其各可選擇經一或多個取代基取代；

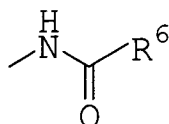
(2) 下式代表之基團：



其中

R^5 為低級烷基、環烷基、芳香族烴環、芳香族雜環或非芳香族雜環，其各可選擇經一或多個取代基取代；

(3) 下式代表之基團：



其中

R^6 為低級烷基、環烷基、芳香族烴環或非芳香族雜環，

其各可選擇經一或多個取代基取代；或

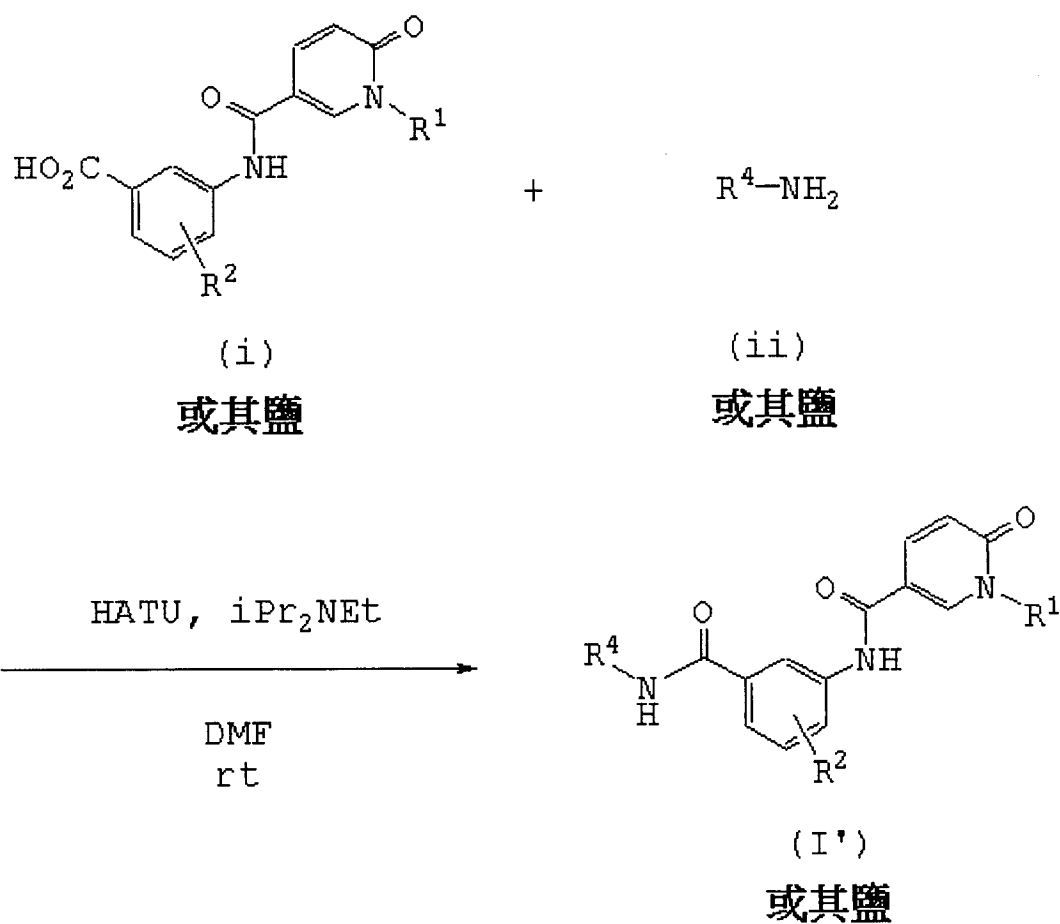
(4) 選自鹵素原子、羧基、羥基及低級烷氧基之基團。

【實施方式】

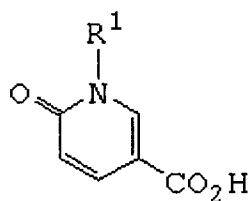
實施發明之最佳模式

本發明之化合物可由下列方法製備。

方法 1



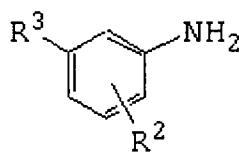
方法 2



(iii)

或其鹽

+



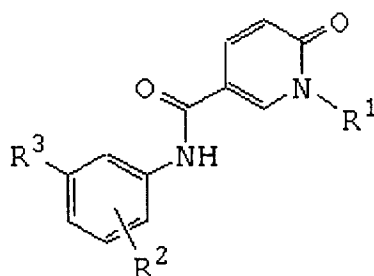
(iv)

或其鹽

(A) WSC-HCl, HOBT, Et₃N
DMF, rt

或

(B) HATU, iPr₂NEt
DMF, rt



(I)

或其鹽

上述方法之各式中符號定義如下。

於上述方法 1 及 2 之圖解中，“DMF”意指 N,N-二甲基甲醯胺，“HATU”意指 N-[(二甲基胺基)(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基氧基)亞甲基]-N-甲基甲銨六氟磷酸鹽，“iPr₂NEt”意指 N-乙基-N-異丙基-2-丙烷胺，“WSC-HCl”意指 N-[3-(二甲基胺基)丙基]-N'-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽，“HOBT”意指 1-羥基苯并三唑，“Et₃N”意指三乙胺，及“rt”意指室溫。

於本說明書，方法 1 以實施例 1 作示例，方法 2 以實施例 18、20 及 25 作示例。然而，本發明並未受限於此等實施例。

除了上述方法之外，例如亦可依據說明於本說明書之實施例中的步驟或其相似方式製備化合物 (I) 及其鹽。

可製備起始化合物，例如，依據說明於本說明書之製備例中的步驟或其相似方式製備。

亦可依據 WO2004/071440 所指示之方式製備起始化合物 (iv)。

應注意化合物 (I) 之所有溶劑化合型式 (例如，水合物、乙醇合物等)、化合物 (I) 之所有立體異構物 (例如，對映異構物、非對映異構物、外消旋化合物等) 及化合物 (I) 之結晶型式亦包含於本發明之範疇。

應注意適合用於生物學研究之化合物 (I) 之經放射性標示衍生物亦包括於本發明之範疇。

目標化合物 (I) 之適合鹽類為習用醫藥上可接受者，包括金屬鹽，諸如鹼金屬鹽 (例如，鈉鹽、鉀鹽等) 及鹼土金屬鹽 (例如，鈣鹽、鎂鹽等)，銨鹽，有機鹼鹽 (例如，三甲基胺鹽、三乙胺鹽、吡啶鹽、甲基吡啶鹽、二環己基胺鹽、N,N'-二苄基乙二胺鹽等)，有機酸鹽 (例如，乙酸鹽、三氟乙酸鹽、順丁烯二酸鹽、酒石酸鹽、反丁烯二酸鹽、甲烷磺酸鹽、苯磺酸鹽、甲酸鹽、甲苯磺酸鹽等)，無機酸鹽 (例如，氯化氫、溴化氫、碘化氫、硫酸鹽、磷酸鹽等)，具胺基酸之鹽 (例如，精胺酸、天冬胺酸、麩胺酸等) 等。

所有起始材料及產物化合物可為鹽類。依據習用方法可轉化上列方法之化合物為鹽類。

下文詳細解釋式 (I) 中之定義。

(一般定義)

說明書及申請專利範圍全文，除非另有指明，“低級”一

詞意圖意指 1 至 6 個碳原子。

“鹵素原子”之例包括氟原子、氯原子、溴原子、碘原子等。

“低級烷基”之例包括直鏈或分支 (C_{1-6}) 烷基，諸如甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第三-丁基、戊基、己基等，其中較佳者為 (C_{1-4}) 烷基，諸如甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第三-丁基等。

“鹵（低級）烷基”之例包括於上述 (C_{1-6}) 烷基中以一或多個上述鹵素原子取代，其較佳為鹵 (C_{1-4}) 烷基，諸如氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氟乙基、二氟乙基、三氟乙基、四氟乙基、氟丙基、二氟丙基、三氟丙基、四氟丙基、氟丁基、二氟丁基、三氟丁基、四氟丁基、氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、氯乙基、二氯乙基、三氯乙基、四氯乙基、氯丙基、二氯丙基、三氯丙基、四氯丙基、氯丁基、二氯丁基、三氯丁基、四氯丁基、溴甲基、二溴甲基、三溴甲基、溴乙基、二溴乙基、三溴乙基、四溴乙基、溴丙基、二溴丙基、三溴丙基、四溴丙基、溴丁基、二溴丁基、三溴丁基、四溴丁基、氯氟甲基、溴氯乙基等。

“低級烷氧基”之例包括直鏈或分支 (C_{1-6}) 烷氧基，諸如甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、異丁氧基、第三-丁氧基、戊氧基、己氧基等，其中較佳者為 (C_{1-4}) 烷氧基，諸如甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、異丁氧基、第三-丁氧基等。

“環烷基”之例包括 (C_{3-7}) 環烷基，諸如環丙基、環丁

基、環戊基、環己基、環庚基等，其中較佳者為(C₃₋₆)環烷基，諸如環丙基、環丁基、環戊基、環己基等。

“芳香族烴環”之例包括(C₆₋₁₆)芳基，諸如苯基、萘基、蒽基、芘基、并環戊二烯基、茚基、菲基、薹基、并環庚三烯基、并環辛四烯基(octaleny)等，其中較佳者為(C₆₋₁₄)芳基，諸如苯基、萘基等。

“芳香族雜環”之例包括具有5至14環原子且 π 電子於環形排列中均分並含有1至4個雜原子之芳香族雜環，除碳原子之外，雜原子選自氮原子、氧原子及硫原子。“芳香族雜環”之適當例包括5-至14-員雜環，諸如噻吩基、苯并噻吩基、呋喃基、苯并呋喃基、二苯并呋喃基、吡咯基、咪唑基、吡啶基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、吡嗪基、喹啉基、異喹啉基、喹啉基、四唑基、嘧啶基、噻唑基、異噻唑基、1,2,4-嘧啶二唑基、1,3,4-嘧啶二唑基、1,2,5-嘧啶二唑基等，其中較佳者為5-或6-員雜環，諸如噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、吡啶基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、四唑基、嘧啶基、噻唑基、異噻唑基、1,3,4-嘧啶二唑基等。

“非芳香族雜環”之例包括具5至14個環原子及含1至3個雜原子之非芳香族雜環，除碳原子外雜原子選自氮原子、氧原子及硫原子。“非芳香族雜環”之適當例包括5-至14-員雜環，諸如吡咯啶基、哌啶基、咪啶基、異噻啶基、異噻啶基、哌啶基(例如，N-哌啶基(piperidino)等)、哌嗪基、嗎福啉基(例如，N-嗎福啉基(morpholino)等)、硫嗎福啉基(例如，硫N-嗎福啉基(thiomorpholino)等)、

四氫呋喃基、四氫哌喃基、四氫噻吩基、1,2,3,4-四氫喹啉基等，其中較佳者為5-或6-員雜環，諸如吡咯啉基、哌啉啉基、咪啉啉基、異噁啉啉基、異噻啉啉基、哌啉基（例如，N-哌啉基等）、哌啉基、嗎福啉基（例如，N-嗎福啉基等）、硫嗎福啉基（例如，硫N-嗎福啉基等）、四氫呋喃基、四氫噻吩基等。

（ R^1 之定義）

於化合物（I）中， R^1 為低級烷基、環烷基或芳香族烴環，其各可選擇經一或多個適當取代基取代。

R^1 之“低級烷基”之適當例包括如“一般定義”所示例之（ C_{1-6} ）烷基，其中較佳者為（ C_{1-4} ）烷基，諸如乙基、第三-丁基等。

R^1 之“環烷基”之適當例包括如“一般定義”所示例之（ C_{3-7} ）環烷基，其中較佳者為（ C_{3-6} ）環烷基，諸如環己基等。

R^1 之“芳香族烴環”之適當例包括“一般定義”所示例之（ C_{6-16} ）芳基，其中較佳者為（ C_{6-14} ）芳基，諸如苯基等。

R^1 之“低級烷基”、“環烷基”及“芳香族烴環”每一者可選擇經一或多個取代基取代。“取代基”之適當例包括：

- （i）鹵素原子[例如，氟原子、氯原子等]；
- （ii）（ C_{1-6} ）烷基[例如，（ C_{1-4} ）烷基，諸如甲基等]；
- （iii）（ C_{6-16} ）芳基[例如，（ C_{6-14} ）芳基，諸如苯基等]；
- （iv）（ C_{1-6} ）烷氧基[例如，（ C_{1-4} ）烷氧基，諸如甲氧基等]；

(v) 羥基；

(vi) 氰基；

(vii) (C₁₋₆) 烷基胺基 [例如，(C₁₋₄) 烷基胺基，諸如甲基胺基等]；

(viii) (C₃₋₇) 環烷基 [例如，(C₃₋₆) 環烷基，諸如環丙基等]等

取代基之數目一般為 1 至 4，較佳為 1 至 3。

於較佳具體實施例中，R¹ 為 (1) 可選擇以 1 個 (C₆₋₁₆) 芳基取代之 (C₁₋₆) 烷基，(2) (C₃₋₇) 環烷基，或 (3) 可選擇以 1 至 3 個選自鹵素原子、(C₁₋₆) 烷基及 (C₆₋₁₆) 芳基之取代基取代之 (C₆₋₁₆) 芳基。

(R²之定義)

於化合物 (I) 中，R² 為鹵素原子、低級烷基、鹵 (低級) 烷基或低級烷氧基。

R²之“鹵素原子”之適當例包括彼等“一般定義”所示例者，其中較佳者為氟原子、溴原子等。

R²之“低級烷基”之適當例包括“一般定義”所示例之 (C₁₋₆) 烷基，其中較佳者為 (C₁₋₄) 烷基，諸如甲基等。

R²之“鹵 (低級) 烷基”之適當例包括彼等“一般定義”所示例者，其中較佳者為氟甲基、二氟甲基、三氟甲基等。

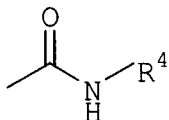
R²之“低級烷氧基”之適當例包括“一般定義”所示例之 (C₁₋₆) 烷氧基，其中較佳者為 (C₁₋₄) 烷氧基，諸如甲氧基、乙氧基、異丙氧基等。

於一較佳具體實施例中，R² 為鹵素原子或 (C₁₋₆) 烷基。

(R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^6 之定義)

於化合物 (I)， R^3 為

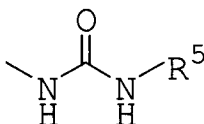
(1) 下式代表之基團：



其中

R^4 為低級烷基、低級烷氧基、環烷基、芳香族雜環、非芳香族雜環或芳香族烴環，其各可選擇經一或多個取代基取代；

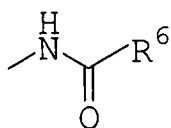
(2) 下式代表之基團：



其中

R^5 為低級烷基、環烷基、芳香族烴環、芳香族雜環或非芳香族雜環，其各可選擇經一或多個取代基取代；

(3) 下式代表之基團：



其中

R^6 為低級烷基、環烷基、芳香族烴環或非芳香族雜環，其各可選擇經一或多個取代基取代；或

(4) 選自鹵素原子、羧基、羥基及低級烷氧基之基團。

(1) R^4 之“低級烷基”之適當例包括“一般定義”所示例之 (C_{1-6}) 烷基，其中較佳者為 (C_{1-4}) 烷基，諸如甲基、乙基、異丙基等。

R^4 之“低級烷氧基”之適當例包括“一般定義”所示例之 (C_{1-6}) 烷氧基，其中較佳者為 (C_{1-4}) 烷氧基，諸如甲氧基等。

R^4 之“環烷基”之適當例包括“一般定義”所示例之 (C_{3-7}) 環烷基，其中較佳者為 (C_{3-6}) 環烷基，諸如環丙基等。

R^4 之“芳香族雜環”之適當例包括“一般定義”所示例之“5-至14-員芳香族雜環”，其中較佳者為5-或6-員芳香族雜環，諸如異噁唑基、吡啶基、吡唑基、1,3,4-噁二唑基等。

R^4 之“非芳香族雜環”之適當例包括“一般定義”所示例之“5-至14-員非芳香族雜環”，其中較佳者為5-或6-員雜環，諸如吡咯啶基、哌啶基、四氫哌喃基等。

R^4 之“芳香族烴環”之適當例包括“一般定義”所示例之 (C_{6-16}) 芳基，其中較佳者為 (C_{6-14}) 芳基，諸如苯基等。

R^4 之“低級烷基”、“低級烷氧基”、“環烷基”、“芳香族雜環”、“非芳香族雜環”及“芳香族烴環”每一者可選擇以一或多取代基取代。此“取代基”之例包括：

- (i) (C_{1-6}) 烷基 [例如，(C_{1-4}) 烷基，諸如甲基等]；
- (ii) (C_{3-7}) 環烷基 [例如，(C_{3-6}) 環烷基，諸如環丙基等]；
- (iii) (C_{6-16}) 芳基 [例如，(C_{6-14}) 芳基，諸如苯基等]；
- (iv) (C_{1-6}) 烷基胺基 [例如，(C_{1-3}) 烷基胺基，諸如甲基胺基等]；
- (v) 鹵 (C_{1-6}) 烷基 [例如，鹵 (C_{1-3}) 烷基，諸如三氟甲基等]；

(vi) 鹵素原子 [例如，氟原子等]等；

(vii) 非芳香族雜環 [例如，N-嗎福啉基等]；

此取代基之數目一般為1至4，較佳為1至3。

(2) R^5 之“低級烷基”之適當例包括“一般定義”所示例之 (C_{1-6}) 烷基，其中較佳者為 (C_{1-4}) 烷基，諸如甲基、乙基等。

R^5 之“環烷基”之適當例包括“一般定義”所示例之 (C_{3-7}) 環烷基，其中較佳者為 (C_{3-6}) 環烷基，諸如環丙基、環戊基等。

R^5 之“芳香族烴環”之適當例包括“一般定義”所示例之 (C_{6-16}) 芳基，其中較佳者為 (C_{6-14}) 芳基，諸如苯基、萘基等。

R^5 之“芳香族雜環”之適當例包括“一般定義”所示例之“5-至14-員芳香族雜環”，其中較佳者為5-或6-員雜環，諸如噁唑基、吡啶基、吡唑基、1,3,4-噁二唑基等。

R^5 之“非芳香族雜環”之適當例包括“一般定義”所示例之“5-至14-員非芳香族雜環”，其中較佳者為5-或6-員雜環，諸如吡咯啶基、哌啶基、四氫哌喃基等。

R^5 之“低級烷基”、“環烷基”、“芳香族烴環”、“芳香族雜環”及“非芳香族雜環”每一者可選擇以一或多取代基取代。此“取代基”之適當例包括：

(i) (C_{1-6}) 烷基 [例如，(C_{1-4}) 烷基，諸如甲基、第三-丁基等]；

(ii) (C_{3-7}) 環烷基 [例如，(C_{3-6}) 環烷基，諸如環丙

基等]；

(iii) (C₆₋₁₆) 芳基 [例如，(C₆₋₁₄) 芳基，諸如苯基等]，其可選擇以 (C₁₋₆) 烷基 [例如，(C₁₋₆) 烷基，諸如甲基等] 取代；

(iv) (C₁₋₆) 烷基胺基 [例如，(C₁₋₃) 烷基胺基，諸如甲基胺基等]；

(v) 鹵 (C₁₋₆) 烷基 [例如，鹵 (C₁₋₃) 烷基，諸如三氟甲基等]；

(vi) 鹵素原子 [例如，氟原子等]；

(vii) 非芳香族雜環 [例如，N-嗎福啉基等] 等。

此取代基之數目一般為 1 至 4，較佳為 1 至 3。

(3) R⁶之“低級烷基”之適當例包括“一般定義”所示例之 (C₁₋₆) 烷基，其中較佳者為 (C₁₋₄) 烷基，諸如甲基、乙基、異丙基、第三-丁基等。

R⁶之“環烷基”之適當例包括“一般定義”所示例之 (C₃₋₇) 環烷基，其中較佳者為 (C₃₋₆) 環烷基，諸如環丙基等。

R⁶之“芳香族烴環”之適當例包括“一般定義”所示例之 (C₆₋₁₆) 芳基，其中較佳者為 (C₆₋₁₄) 芳基，諸如苯基、萘基等。

R⁶之“非芳香族雜環”之適當例包括“一般定義”所示例之“5-至 14-員非芳香族雜環”，其中較佳者為 5-或 6-員雜環，諸如吡咯啉基、哌啉基、四氫哌喃基等。

R⁶之“低級烷基”、“環烷基”、“芳香族烴環”及“非芳香族雜環”每一者可選擇以一或多取代基取代。此“取代基”之例

包括：

- (i) (C₁₋₆) 烷基 [例如，(C₁₋₄) 烷基，諸如甲基等]；
- (ii) (C₃₋₇) 環烷基 [例如，(C₃₋₆) 環烷基，諸如環丙基等]；
- (iii) (C₆₋₁₆) 芳基 [例如，(C₆₋₁₄) 芳基，諸如苯基等]；
- (iv) (C₁₋₆) 烷基胺基 [例如，(C₁₋₃) 烷基胺基，諸如甲基胺基等]；
- (v) 鹵 (C₁₋₆) 烷基 [例如，鹵 (C₁₋₃) 烷基，諸如三氟甲基等]；
- (vi) 鹵素原子 [例如，氟原子等]；
- (vii) 非芳香族雜環 [例如，N-嗎福啉基等]等。

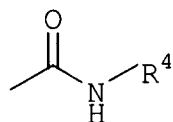
此取代基之數目一般為 1 至 4，較佳為 1 至 3。

(4) R³ 之“鹵素原子”之適當例包括“一般定義”所示例之鹵素原子，其中較佳者為氟原子、氯原子、溴原子等。

R³ 之“低級烷氧基”之適當例包括“一般定義”所示例之 (C₁₋₆) 烷氧基，其中較佳者為 (C₁₋₄) 烷氧基，諸如甲氧基、乙氧基等。

於一較佳具體實施例中，R³ 為

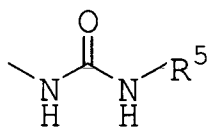
(1) 下式代表之基團：



其中

R⁴ 為 (C₁₋₆) 烷氧基、(C₃₋₇) 環烷基、5-至 14-員芳香族雜環或 (C₆₋₁₆) 芳基，其每一者可選擇以 1 至 3 個選自 (C₁₋₆) 烷基、(C₃₋₇) 環烷基及 (C₆₋₁₆) 芳基之取代基取代，

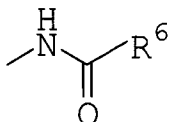
(2) 下式代表之基團：



其中

R^5 為 (C₃₋₇) 環烷基、(C₆₋₁₆) 芳基或 5-至 14-員芳香族雜環，其每一者可選擇以 1 至 3 個選自 (C₁₋₆) 烷基及 (C₆₋₁₆) 芳基之取代基 (此取代基可選擇經 (C₁₋₆) 烷基取代) 取代，或

(3) 下式代表之基團：



其中

R^6 為 (C₃₋₇) 環烷基。

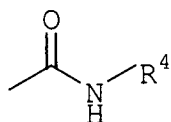
化合物 (I) 之一較佳具體實施例為

R^1 為低級烷基、環烷基或芳香族烴環，其各可選擇經一或多個取代基取代；

R^2 為鹵素原子或低級烷基；及

R^3 為

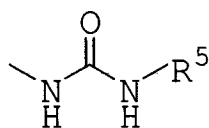
(1) 下式代表之基團：



其中

R^4 為低級烷氧基、環烷基、芳香族雜環或芳香族烴環，其各可選擇經一或多個取代基取代，

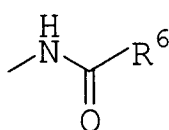
(2) 下式代表之基團：



其中

R^5 為環烷基、芳香族烴環或芳香族雜環，其各可選擇經一或多個取代基取代；或

(3) 下式代表之基團：



其中

R^6 為環烷基，其可選擇經一或多個取代基取代，或其鹽。

化合物 (I) 之更較佳具體實施例為

R^1 為

(1) 可選擇以一個 (C_{6-16}) 芳基取代之 (C_{1-6}) 烷基，

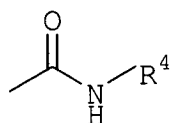
(2) (C_{3-7}) 環烷基，或

(3) 可選擇以 1 至 3 個取代基 (選自鹵素原子、(C_{1-6}) 烷基及 (C_{6-16}) 芳基) 取代之 (C_{6-16}) 芳基；

R^2 為鹵素原子或 (C_{1-6}) 烷基，及

R^3 為

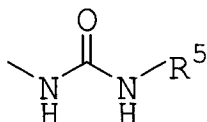
(1) 下式代表之基團：



其中

R^4 為 (C₁₋₆) 烷氧基、(C₃₋₇) 環烷基、5-至 14-員芳香族雜環或 (C₆₋₁₆) 芳基，其各可選擇經 1 至 3 個取代基（選自 (C₁₋₆) 烷基、(C₃₋₇) 環烷基及 (C₆₋₁₆) 芳基）取代，

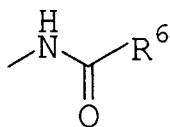
(2) 下式代表之基團：



其中

R^5 為 (C₃₋₇) 環烷基、(C₆₋₁₆) 芳基或 5-至 14-員芳香族雜環，其各可選擇經 1 至 3 個取代基（選自 (C₁₋₆) 烷基及可選擇經 (C₁₋₆) 烷基取代之 (C₆₋₁₆) 芳基）取代，或

(3) 下式代表之基團：



其中

R^6 為 (C₃₋₇) 環烷基；

或其鹽。

本發明較佳化合物之特定例可以下列實施例示例。

爲了顯示本發明化合物 (I) 之用途，茲提供本發明代表化合物之藥理試驗如下。

試驗 1：於 THP-1 細胞中 TNF- α 生產之抑制

[I] 試驗方法

將 THP-1 細胞（一種人類單核球細胞株）維持於補充盤尼西林（50 U/mL）、鏈黴素（50 μ g/mL）及 10% 胎牛血清（Moregate BioTech.）之 RPMI 1640（Sigma R8758），於 37

°C, 5% CO₂ 之潮濕培養箱中。於 DMSO 製作試驗化合物之最初母原料溶液。將所有細胞、試劑及試驗化合物稀釋於培養基。將 THP-1 細胞 (最終 1 x 10⁵ 細胞/孔) 及脂多糖 (LPS; 最終 10 µg/mL; Sigma L-4005, 來自 E. coli 血清型 0.55: B5) 加至含試驗化合物或 0.1% DMSO 媒劑之 96 孔聚丙烯培養盤 (Sumilon, MS-8196F5; 無菌)。將細胞混合物培育於 37°C, 5% CO₂ 潮濕培養箱 20 hr。收集培養上清液並與於 0.1% DMSO 存在下刺激之對照細胞比較, 計算於 100 nM 試驗化合物存在下經 LPS 刺激細胞之 TNF-α 量。

[II] 試驗化合物

N-{2-氯-5-[(環丙基胺基)羰基]苯基}-1-(2,6-二氯苯基)-6-酮基-1,6-二氫-3-吡啶羧醯胺 (carboxamide) (實施例 1)

N-{2-氯-5-[(甲氧基胺基)羰基]苯基}-1-(2,6-二氯苯基)-6-酮基-1,6-二氫-3-吡啶羧醯胺 (實施例 2)

N-{2-氯-5-[(異噁唑-3-基胺基)羰基]苯基}-1-(2,6-二氯苯基)-6-酮基-1,6-二氫-3-吡啶羧醯胺 (實施例 3)

N-{2-氯-5-[(1-甲基-1H-吡啶-3-基胺基)羰基]苯基}-1-(2,6-二氯苯基)-6-酮基-1,6-二氫-3-吡啶羧醯胺 (實施例 5)

N-{2-氯-5-[(1-甲基-1H-吡啶-5-基胺基)羰基]苯基}-1-(2,6-二氯苯基)-6-酮基-1,6-二氫-3-吡啶羧醯胺 (實施例 6)

N-{2-溴-5-[(環丙基胺基)羰基]苯基}-1-(2,6-二氯苯基)-6-酮基-1,6-二氫-3-吡啶羧醯胺 (實施例 15)

N-{2-氯-5-[(環丙基胺基)羰基]苯基}-1-(2-氯-6-氟

苯基)-6-酮基-1,6-二氫-3-吡啶羧醯胺(實施例16)

N-{2-氯-5-[(環丙基胺基)羰基]苯基}-1-(2,3-二氟苯基)-6-酮基-1,6-二氫-3-吡啶羧醯胺(實施例17)

N-{5-[(環丙基胺基)羰基]-2-甲基苯基}-1-(2,6-二氯苯基)-6-酮基-1,6-二氫-3-吡啶羧醯胺(實施例18)

N-{5-[(環丙基胺基)羰基]-2-甲基苯基}-1-第三-丁基-6-酮基-1,6-二氫-3-吡啶羧醯胺(實施例20)

N-{5-[(環丙基胺基)羰基]-2-甲基苯基}-1-(2,6-二氟1-苯基)-6-酮基-1,6-二氫-3-吡啶羧醯胺(實施例22)

N-{5-[(環丙基胺基)羰基]-2-甲基苯基}-1-(1-苯基乙基)-6-酮基-1,6-二氫-3-吡啶羧醯胺(實施例24)

N-{5-[(環丙基羰基)胺基]-2-甲基苯基}-1-(2,6-二氯苯基)-6-酮基-1,6-二氫-3-吡啶羧醯胺(實施例25)

N-{5-[(3-第三-丁基-1-(4-甲基苯基)-1H-吡啶-5-基)胺基]羰基)胺基]-2-甲基苯基}-1-(2,6-二氯苯基)-6-酮基-1,6-二氫-3-吡啶羧醯胺(實施例26)

[III]試驗結果

表 1：於 100 nM 下 THP-1 細胞中 TNF- α 生產之抑制

試驗 (實施例編號)	對照之抑制 %
實施例 1	77
實施例 2	84
實施例 3	94
實施例 5	75
實施例 6	82
實施例 15	69
實施例 16	72
實施例 17	75
實施例 18	78
實施例 20	85
實施例 22	97
實施例 24	83
實施例 25	70
實施例 26	68

試驗 2：於佐劑誘導關節炎大鼠之後爪腫脹之抑制

[I] 試驗方法

將於 50 μ L 液體石蠟之 0.5 mg 結核分枝桿菌

(*Mycobacterium tuberculosis* (Difco Laboratories, Detroit, Mich.)) 注射至 7 週齡雌 Lewis 大鼠右後掌墊誘發關節炎 (第 0 日) 。使用正常未處理大鼠作為陰性對照組。隨機選擇動物並分組 ($n \geq 5$) 進行藥物處理基於第 15 日之左後爪體積之增加及體重。將試驗化合物懸浮於媒劑 (0.5% 甲基纖維素) 並由第 15 日至 24 日每日一次口服投與。使用爪體積計

(plethymometer) (MK-550 ; Muromachi Kikai Co., Ltd.,

Tokyo, Japan) 以排水法 (water displacement method) 於第 25 日測量大鼠左後爪體積。

本發明之化合物 (I) 及其鹽有用於作為胞激素生產或其轉導之抑制劑，透過抑制 p38 α MAPK 其具有藥理學作用，諸如止痛作用、抗發炎、抗毀形關節炎作用等，預防及/或治療疼痛、類風濕關節炎，其他與炎症有關病況、Crohn 氏病、炎症性腸病、牛皮癬等。

本發明之醫藥組成物可用於醫藥製劑型式，例如，於固體、半固體或液體型式，其含有化合物 (I) 或其醫藥上可接受的鹽作為活性成分與適合直腸、肺臟 (鼻或頰吸入)、鼻、眼、外用 (局部)、口或非腸胃 (包括皮下、靜脈內及肌肉內) 投與或吹入之有機或無機載劑混合。活性成分可為經化合，例如，與通常非毒性之醫藥上可接受載劑，適合於錠劑、藥丸、片劑、膠囊、栓劑、乳霜劑、油劑、氣溶膠、粉末劑、吹入用溶液、溶液、乳劑、懸浮液，及任何其他適合使用之型式。此外，於必要時可使用輔助的安定劑、增稠劑、著色劑及香料。包括於醫藥組成物之化合物 (I) 或其醫藥上可接受的鹽之量為於疾病之進展或病況上足以產生所欲前述醫藥效果。

於施用此組成物至哺乳類動物 (例如，人類、小鼠、大鼠、豬、狗、貓、馬、牛等，尤其是人類)，其較佳為經靜脈內、肌肉內、肺臟或口服投與或吸入施予此組成物。其中治療上有效量之化合物 (I) 之劑量端視欲治療之個別病患之年齡及病況而定，於靜脈內投與之情形，一般給與每日劑

量為哺乳類動物之每公斤體重為0.01-100 mg化合物(I)，於肌肉內投與之情形，一般給與每日劑量為哺乳類動物之每公斤體重為0.1-100 mg化合物(I)，於口服投與之情形，一般給與每日劑量為哺乳類動物之每公斤體重為0.5-100 mg化合物(I)，以預防及/或治療前述疾病。

下文參照製備例及實施例更詳細說明製備本發明化合物[I]之反應。然而，提供製備例及實施例僅係為了說明本發明之目的，本發明不應以任何方式受限於此等製備例及實施例。

製備例及實施例使用之縮寫、符號及名詞具有下列意義。

CH₂Cl₂：二氯甲烷

EtOAc：乙酸乙酯

MeOH：甲醇

DMF：N,N-二甲基甲醯胺

Et₃N：三乙胺

iPr₂NEt：N-乙基-N-異丙基-2-丙烷胺

IPE：二異丙基醚

THF：四氫呋喃

HOBt：1-羥基苯并三唑

HATU：N-[(二甲基胺基)(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基氧基)亞甲基]-N-甲基甲銨六氟磷酸鹽

Pd/C：鈀碳 (palladium on carbon)

min：分鐘 (s)

hr : 小時 (s)

HCl : 氫氯酸

NaOH : 氫氧化鈉

WSC-HCl : N-[3-(二甲基氨基)丙基]-N'-乙基碳化二
亞胺鹽酸鹽

MgSO₄ : 硫酸鎂

NaHCO₃ : 碳酸氫鈉

DMSO : 二甲基亞砜

製備例 1

於氮氣氛圍 0°C 下添加鋰 1,1,1,3,3,3-六甲基二矽烷基胺
-2-化物 (1,1,1,3,3,3-hexamethyldisilazan-2-ide) (79.8 mL)
之 1 M THF 溶液至 (2,6-二氯苯基) 胺 (12.8 g) 於 THF (73
mL) 之溶液 , 於相同溫度攪拌混合物 30 min 。立刻於此溶液
中添加二甲基 (2E,4Z) -4-(甲氧基亞甲基) -2-戊烯二酸酯
(14.52 g) 於 THF (35 mL) 之溶液 , 並於 0°C 攪拌生成的混
合物 3 hr 。反應混合物以 EtOAc (150 mL) 稀釋並相繼以 1 M
HCl (200 mL) 及鹽水 (150 mL) 之混合物、飽和水性 NaHCO₃
(150 mL) 及鹽水洗滌 , 於 MgSO₄ 上乾燥並過濾 。於真空中
蒸發濾液 , 殘餘物以 EtOAc 及己烷 (1 : 2) 之混合物研製並
經過濾收集得到二甲基 (2E,4Z) -4- { [(2,6-二氯苯基) 胺
基] 亞甲基 } -2-戊烯二酸酯 (9.28 g) 。真空中蒸發濾液且殘
餘物經矽膠 (200 g) 管柱色層分析純化 , 以 EtOAc -己烷 (1 :
2) 洗析 , 隨後以 EtOAc -己烷 (1 : 2) 研製經單離物質而獲
得二甲基 (2E,4Z) -4- { [(2,6-二氯苯基) 胺基] 亞甲基 } -2-

戊烯二酸酯 (1.30 g)。

質量 ESI (+) 330 (M+H)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 3.62 (3H, s) , 3.80 (3H, s) , 6.20 (1H, d, J = 15.7 Hz) , 7.29-7.37 (1H, m) , 7.60 (2H, d, J = 8.14 Hz) , 8.00 (1H, d, J = 13.3 Hz) , 10.27 (1H, d, J = 13.3 Hz)

製備例 2

依據相似於製備例 1 之方式獲得二甲基 (2E,4Z)

-4- { [(2,6-二甲基-4-氟苯基) 胺基] 亞甲基 } -2-戊烯二酸酯。

質量 ESI (+) 330 (M+Na)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.27 (6H, s) , 3.73 (3H, s) , 3.86 (3H, s) , 6.12 (1H, d, J = 15.72 Hz) , 6.81 (1H, d, J = 8.84 Hz) , 7.19 (1H, d, J = 13.23 Hz) , 7.39 (1H, d, J = 15.68 Hz) , 10.08 (1H, d, J = 13.20 Hz)

製備例 3

依據相似於製備例 1 之方式獲得二甲基 (2E,4Z) -4- { [(2-氯-6-氟苯基) 胺基] 亞甲基 } -2-戊烯二酸酯。

質量 ESI (+) 336 (M+Na)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3.76 (3H, s) , 3.91 (3H, s) , 6.21 (1H, d, J = 15.88 Hz) , 6.98-7.23 (3H, m) , 7.44 (1H, d, J = 15.82 Hz) , 7.97 (1H, d, J = 12.86 Hz) , 10.96 (1H, d, J = 12.78 Hz)

製備例 4

依據相似於製備例 1 之方式獲得二甲基 (2E,4Z) -4- [(第

三-丁基胺基)亞甲基]-2-戊烯二酸酯。

質量 ESI (+) 264 (M+Na)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.36 (9H, s), 3.73 (3H, s), 3.78 (3H, s), 6.02 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 7.35 (1H, d, $J = 14.1$ Hz), 7.40 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 9.23 (1H, br d)

製備例 5

依據相似於製備例 1 之方式獲得二甲基 (2E,4Z)

-4-{[(2,6-二甲基苯基)胺基]亞甲基}-2-戊烯二酸酯。

質量 ESI (+) 312 (M+Na)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.23 (6H, s), 3.73 (3H, s), 3.86 (3H, s), 6.12 (1H, d, $J = 15.7$ Hz), 7.02-7.16 (3H, m), 7.29 (1H, d, $J = 13.9$ Hz), 7.41 (1H, d, $J = 15.7$ Hz), 10.24 (1H, d, $J = 13.0$ Hz)

製備例 6

依據相似於製備例 1 之方式獲得二甲基 (2E,4Z)

-4-{[(2,6-二氟苯基)胺基]亞甲基}-2-戊烯二酸酯。

質量 ESI (+) 320 (M+Na)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3.76 (3H, s), 3.94 (3H, s), 6.20 (1H, d, $J = 15.72$ Hz), 6.76-7.04 (3H, m), 7.44 (1H, d, $J = 15.80$ Hz), 7.96 (1H, d, $J = 12.86$ Hz), 10.79 (1H, d, $J = 11.68$ Hz)

製備例 7

二甲基 (2E,4Z) -4-{[(2,6-二氯苯基)胺基]亞甲基}-2-戊烯二酸酯 (7.3 g) 於 MeOH (73 mL) 之溶液中加入 28%甲

醇鈉（於 MeOH（4.3 mL））。於氮氣氛圍下回流此混合物 8 hr。冷卻此反應混合物至室溫並於 0°C 傾注至 1 M HCl（140 mL）。此生成的混合物以 EtOAc 提取（70 mL × 2）。合併的提取物以飽和水性 NaHCO₃（100 mL）及鹽水洗滌，於 MgSO₄ 上乾燥並過濾。於真空中蒸發濾液，殘餘物以 EtOAc 及己烷（1:3）之混合物研製而得到甲基 1-(2,6-二氯苯基)-6-酮基-1,6-二氫-3-吡啶羧酸酯（4.3 g）。

質量 ESI (+) 300 (M+H)

¹H-NMR (CDCl₃) δ 3.87 (3H, s), 6.68 (1H, d, J = 10.28 Hz), 7.39 (1H, dd, J = 9.42 及 5.84 Hz), 7.49-7.53 (2H, m), 7.94-8.01 (2H, m)

製備例 8

依據相似於製備例 7 之方式獲得甲基 1-(2,6-二甲基-4-氟苯基)-6-酮基-1,6-二氫-3-吡啶羧酸酯。

質量 ESI (+) 298 (M+Na)

¹H-NMR (CDCl₃) δ 2.08 (6H, s), 3.86 (3H, s), 6.68 (1H, dd, J = 8.32 及 2.44 Hz), 6.90 (2H, d, J = 8.80 Hz), 7.98 (2H, dd, J = 8.40 及 2.48 Hz)

製備例 9

依據相似於製備例 7 之方式獲得甲基 1-(2-氯-6-氟苯基)-6-酮基-1,6-二氫-3-吡啶羧酸酯。

質量 ESI (+) 282 (M+H)

¹H-NMR (CDCl₃) δ 3.87 (3H, s), 6.68 (1H, d, J = 9.38 Hz), 7.02-7.25 (1H, m), 7.40-7.46 (2H, m), 7.93-8.04

(2H, m)

製備例 10

依據相似於製備例 7 之方式獲得甲基 1-(2,6-二氟苯基)
-6-酮基 -1,6-二氫 -3-吡啶羧酸酯。

質量 ESI (+) 288 (M+Na)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3.87 (3H, s), 6.67 (1H, d, $J = 9.84$ Hz), 7.08-7.13 (2H, m), 7.44-7.48 (1H, m), 7.95 (1H, dd, $J = 9.80$ 及 2.52 Hz), 8.09 (1H, s)

製備例 11

二甲基 (2E,4Z) -4-[(第三-丁基胺基) 亞甲基]-2-戊烯
二酸酯 (1.2 g) 於 MeOH (10 mL) 之溶液中加入 28% 甲醇鈉
(於 MeOH (1.9 mL)) , 並於氮氣氛圍下加熱此混合物至回
流 8 hr。於真空中蒸發溶劑, 殘餘物以 EtOAc (20 mL) 稀釋。
生成的混合物連續以 1 M HCl (20 mL)、飽和水性 NaHCO_3
(20 mL) 及鹽水洗滌, 於 MgSO_4 上乾燥並於真空中蒸發得
到乙基 1-(第三-丁基)-6-酮基 -1,6-二氫 -3-吡啶羧酸酯 (657
mg)。

質量 ESI (+) 224 (M+H)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.35 (3H, t, $J = 7.15$ Hz), 1.70 (9H, s), 4.31 (2H, q, $J = 7.14$ Hz), 6.44 (1H, d, $J = 9.37$ Hz), 7.77 (1H, dd, $J = 9.45$ 及 2.44 Hz), 8.44 (1H, d, $J = 2.38$ Hz)

製備例 12

依據相似於製備例 11 之方式獲得乙基 1-(2,6-二甲基苯
基) -6-酮基 -1,6-二氫 -3-吡啶羧酸酯。

質量 ESI (+) 294 (M+Na)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ 1.35(3H, t, $J = 7.24$ Hz), 2.10(6H, s), 4.32(2H, q, $J = 7.10$ Hz), 6.70(1H, d, $J = 10.04$ Hz), 7.17-7.32(3H, m), 7.95-8.02(2H, m)

製備例 13

於氮氣氛圍 0°C 下逐滴添加鋰 1,1,1,3,3,3-六甲基二矽烷基胺-2-化物之 1 M THF 溶液 (120 mL) 至 (2,6-二氟苯基) 胺 (15.5 g) 於 THF (140 mL) 之溶液，於相同溫度攪拌混合物 30 min。於 0°C 添加二甲基 (2E,4Z)-4-(甲氧基亞甲基)-2-戊烯二酸酯 (20 g) 於 THF (60 mL) 之溶液至此溶液，於相同溫度攪拌生成之混合物 2 hr。此反應以 EtOAc (200 mL) 及 0.5 M HCl (200 mL) 之混合物終止。水層以 EtOAc (200 mL) 提取。合併有機層，以鹽水洗滌，於 MgSO_4 上乾燥，於真空中過濾及蒸發。殘餘物以 MeOH (100 mL) 稀釋，並添加 28% 甲醇鈉 (於 MeOH (38.6 mL)) 至此生成溶液。於氮氣氛圍下加熱此生成的混合物至回流 6 hr。於減壓下濃縮反應混合物並將殘餘物分層於 EtOAc (200 mL) 及 1 M HCl (300 mL) 之間。分開水層並以 EtOAc 提取 (200 mL)。合併有機層，連續以飽和水性 NaHCO_3 (300 mL) 及鹽水洗滌，於 MgSO_4 上乾燥並於真空中蒸發。殘餘物以 IPE 研製，經過過濾收集產生的沉澱物得到甲基 1-(2,6-二氟苯基)-6-酮基-1,6-二氫-3-吡啶羧酸酯 (5.34 g)。

質量 ESI (+) 288 (M+Na)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ 3.87(3H, s), 6.67(1H, d, $J = 9.76$

Hz), 7.08-7.13 (2H, m), 7.42-7.50 (1H, m), 7.94 (1H, dd, $J = 9.72$ 及 2.64 Hz), 8.09 (1H, t, $J = 1.4$ Hz)

製備例 14

依據相似於製備例 13 之方式獲得甲基 1-(4-氯-2,6-二甲基苯基)-6-酮基-1,6-二氫-3-吡啶羧酸酯。

質量 ESI (+) 314 (M+Na)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.07 (6H, s), 3.86 (3H, s), 6.69 (1H, dd, $J = 8.74$ 及 1.58 Hz), 7.19 (2H, s), 7.95-8.01 (2H, m)

製備例 15

依據相似於製備例 13 之方式獲得甲基 1-(2,3-二氟苯基)-6-酮基-1,6-二氫-3-吡啶羧酸酯。

質量 ESI (+) 288 (M+Na)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3.85 (3H, s), 6.66 (1H, dd, $J = 9.68$ 及 0.56 Hz), 7.13-7.17 (1H, m), 7.22-7.27 (1H, m), 7.28-7.36 (1H, m), 7.94 (1H, d, $J = 9.80$ Hz), 8.14 (1H, d, $J = 1.92$ Hz)

製備例 16

依據相似於製備例 13 之方式獲得甲基 6-酮基-1-(1-苯基乙基)-1,6-二氫-3-吡啶羧酸酯。

質量 ESI (+) 280 (M+Na)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.76 (3H, d, $J = 7.18$ Hz), 3.77 (3H, s), 6.40 (1H, q, $J = 7.12$ Hz), 6.56 (1H, d, $J = 9.50$ Hz), 7.28-7.43 (5H, m), 7.80 (1H, dd, $J = 9.52$ 及 2.50 Hz),

8.04 (1H, d, $J = 2.46$ Hz)

製備例 17

於 0°C 添加環己烷胺 (670 mg) 至二甲基 (2E,4Z) -4-(甲氧基亞甲基) -2-戊烯二酸酯 (1.23 g) 於 DMF (30 mL) 之溶液，於相同溫度氮氣氛圍下攪拌混合物 30 min。加熱反應混合物至回流 5 hr。以冰水浴冷卻混合物並傾注至水中 (100 mL)。生成的混合物以 EtOAc (100 mL × 2) 提取，合併有機相，以鹽水洗滌 2 次，於 MgSO₄ 上乾燥，於真空中過濾及蒸發。殘餘物經矽膠管柱色層分析純化，以 EtOAc-己烷 (1:2 - 1:1) 洗析得到甲基 1-環己基 -6-酮基 -1,6-二氫 -3-吡啶羧酸酯 (520 mg)。

質量 ESI (+) 258 (M+Na)

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.22-1.27 (1H, m), 1.48-1.53 (4H, m), 1.75-1.79 (1H, m), 1.91-1.95 (4H, m), 3.86 (3H, s), 4.84-4.86 (1H, m), 6.53 (1H, d, $J = 9.36$ Hz), 7.80 (1H, dd, $J = 9.4$ 及 2.44 Hz), 8.21 (1H, d, $J = 2.44$ Hz)

製備例 18

依據相似於製備例 17 之方式獲得甲基 1-(2-甲基苯基) -6-酮基 -1,6-二氫 -3-吡啶羧酸酯。

質量 ESI (+) 266 (M+Na)

¹H-NMR (CDCl₃) δ 2.16 (3H, s), 3.85 (3H, s), 6.65 (1H, d, $J = 9.94$ Hz), 7.16-7.22 (1H, m), 7.29-7.40 (3H, m), 7.95 (1H, dd, $J = 9.62$ 及 2.54 Hz), 8.11 (1H, d, $J = 2.60$ Hz)

製備例 19

於維持內部溫度低於 -5°C 之氮氣氛圍下逐滴添加鋰 1,1,1,3,3,3-六甲基二矽烷基胺-2-化物之 1 M THF 溶液 (46.5 ml) 至 3-胺基-4-氯苯甲酸 (3.99 g) 於 THF (35 mL) 之溶液，並於約 -10°C 攪拌混合物 15 min。立即添加甲基 1-(2,6-二氯苯基)-6-酮基-1,6-二氫-3-吡啶羧酸酯之粉末 (3.46 g) 至混合物，於相同溫度氮氣氛圍下攪拌生成的混合物 3 hr。將反應混合物傾注至冰水 (700 mL) 及 1 M HCl (100 mL) 之混合物，並以 EtOAc 提取生成的混合物 (150 mL \times 3)。提取期間，產生未溶解的物質，其經過濾移除。合併的有機層以鹽水洗滌，於 MgSO_4 上乾燥並過濾。於真空中蒸發濾液，殘餘物以 MeOH 研製，經過濾收集產生的沉澱物得到 4-氯-3-({[1-(2,6-二氯苯基)-6-酮基-1,6-二氫-3-吡啶基]羧基}胺基)苯甲酸 (1.74 g)。

質量 ESI (-) 437 (M-H)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 6.72 (1H, d, $J = 9.74$ Hz), 7.57-7.89 (6H, m), 8.08-8.17 (2H, m), 8.48 (1H, d, $J = 2.42$ Hz), 10.04 (1H, s), 13.3 (1H, br s)

製備例 20

依據相似於製備例 19 之方式獲得 3-({[1-(2,6-二氯苯基)-6-酮基-1,6-二氫-3-吡啶基]羧基}胺基)-4-甲基苯甲酸。

質量 ESI (-) 415 (M-H)

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 2.33 (3H, s), 6.77 (1H, d, $J = 9.56$ Hz), 7.39 (1H, d, $J = 8.02$ Hz), 7.54-7.69 (3H, m), 7.85

(1H, dd, J = 7.96 及 1.44 Hz), 7.95(1H, s), 8.19-8.28(2H, m)

製備例 21

依據相似於製備例 19 之方式獲得 4-氯-3-({[1-(4-氯-2,6-二甲基苯基)-6-酮基-1,6-二氫-3-吡啶基]羰基}胺基) 苯甲酸。

質量 ESI (-) 429 (M-H)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2.05 (6H, s), 6.67 (1H, d, J = 9.76 Hz), 7.40 (2H, s), 7.67 (1H, d, J = 8.40 Hz), 7.80 (1H, dd, J = 8.36 及 2.08 Hz), 8.05-8.31(2H, m), 8.32(1H, s), 9.98 (1H, s), 13.55 (1H, br s)

製備例 22

依據相似於製備例 19 之方式獲得 4-氯-3-({[1-(2,6-二甲基-4-氟苯基)-6-酮基-1,6-二氫-3-吡啶基]羰基}胺基) 苯甲酸。

質量 ESI (-) 413 (M-H)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2.49 (6H, s), 6.67 (1H, d, J = 9.72 Hz), 7.17 (2H, d, J = 9.32 Hz), 7.67 (1H, d, J = 8.32 Hz), 7.80 (1H, dd, J = 8.32 及 2.00 Hz), 8.05-8.10(2H, m), 8.32 (1H, d, J = 2.40 Hz), 9.99 (1H, s), 13.23 (1H, br s)

製備例 23

依據相似於製備例 19 之方式獲得 4-氯-3-({[1-(1-環己基)-6-酮基-1,6-二氫-3-吡啶基]羰基}胺基) 苯甲酸。

質量 ESI (-) 373 (M-H)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.21-1.26 (1H, m), 1.39-1.45 (2H, m), 1.65-1.73 (3H, m), 1.74-1.88 (4H, m), 4.66-4.73 (1H, m), 6.49 (1H, d, $J = 9.52$ Hz), 7.69 (1H, d, $J = 8.36$ Hz), 7.82 (1H, dd, $J = 8.36$ 及 2.00 Hz), 7.91 (1H, dd, $J = 9.52$ 及 2.52 Hz), 8.07 (1H, d, $J = 2.00$ Hz), 8.46 (1H, d, $J = 2.48$ Hz), 10.04 (1H, s), 13.28 (1H, s, br s)

製備例 24

於 0°C 添加 1 M 水性 NaOH (82 mL) 至甲基 1-(2,6-二氟苯基)-6-酮基-1,6-二氫-3-吡啶羧酸酯 (5.41 g) 於 EtOH (108 mL) 及 THF (54 mL) 混合物之溶液，於相同溫度攪拌混合物 2 hr。於減壓下濃縮混合物且殘餘物以 1 M HCl (160 mL) 處理。經過濾收集產生的沉澱物並於 60°C 減壓下乾燥得到 1-(2,6-二氟苯基)-6-酮基-1,6-二氫-3-吡啶羧酸 (4.73 g)。

質量 ESI (-) 250 (M-H)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 6.62 (1H, d, $J = 9.64$ Hz), 7.30-7.39 (2H, m), 7.55-7.67 (1H, m), 7.92-7.95 (1H, dd, $J = 9.64$ 及 2.56 Hz), 13.12 (1H, br s)

製備例 25

依據相似於製備例 24 之方式獲得 1-(2-氯-6-氟苯基)-6-酮基-1,6-二氫-3-吡啶羧酸。

質量 ESI (-) 266 (M-H)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 6.62 (1H, d, $J = 9.68$ Hz), 7.43-7.51 (1H, m), 7.56-7.64 (2H, m), 7.94 (1H, dd, $J = 9.80$ 及 2.56 Hz), 8.38 (1H, d, $J = 2.44$ Hz), 13.06 (1H, s)

製備例 26

依據相似於製備例 24 之方式獲得 1-(2,3-二氟苯基)-6-酮基-1,6-二氫-3-吡啶羧酸。

質量 ESI (-) 250 (M-H)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 6.58 (1H, d, $J = 9.68$ Hz),
7.27-7.47 (2H, m), 7.59-7.66 (1H, m), 7.78-7.93 (1H, m),
8.34 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 13.05 (1H, br s)

製備例 27

依據相似於製備例 24 之方式獲得 1-(2,6-二氯苯基)-6-酮基-1,6-二氫-3-吡啶羧酸。

質量 ESI (-) 282 (M-H)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ 6.70 (1H, dd, $J = 8.80$ 及 1.4 Hz),
7.35-7.56 (3H, m), 8.02-8.07 (2H, m)

製備例 28

依據相似於製備例 24 之方式獲得 1-(2-甲基苯基)-6-酮基-1,6-二氫-3-吡啶羧酸。

質量 ESI (-) 228 (M-H)

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 2.12 (3H, s), 6.65 (1H, d, $J = 9.64$ Hz),
7.24-7.49 (4H, m), 8.09 (1H, dd, $J = 9.52$ 及 2.50 Hz),
8.21 (1H, d, $J = 2.36$ Hz)

製備例 29

依據相似於製備例 24 之方式獲得 1-第三-丁基-6-酮基-1,6-二氫-3-吡啶羧酸。

質量 ESI (-) 194 (M-H)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$) δ 1.71 (9H, s) , 6.46 (1H, d, $J = 9.32$ Hz) , 7.82 (1H, dd, $J = 9.44$ 及 2.42 Hz) , 8.48 (1H, d, $J = 2.34$ Hz)

製備例 30

依據相似於製備例 24 之方式獲得 1- (2,6-二甲基苯基) -6-酮基 -1,6-二氫 -3-吡啶羧酸。

質量 ESI (-) 242 (M-H)

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 2.06(6H, s) , 6.70(1H, d, $J = 10.20$ Hz) , 7.21-7.35 (3H, m) , 8.08-8.15 (2H, m)

製備例 31

依據相似於製備例 24 之方式獲得 1- (2-氯 -6-氟苯基) -6-酮基 -1,6-二氫 -3-吡啶羧酸。

質量 ESI (-) 266 (M-H)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 6.62 (1H, d, $J = 9.68$ Hz) , 7.43-7.51 (1H, m) , 7.56-7.64 (2H, m) , 7.94 (1H, dd, $J = 9.80$ 及 2.56 Hz) , 8.38 (1H, d, $J = 2.44$ Hz) , 13.06 (1H, s)

製備例 32

依據相似於製備例 24 之方式獲得 6-酮基 -1- (1-苯基乙基) -1,6-二氫 -3-吡啶羧酸。

質量 ESI (-) 242 (M-H)

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 1.78 (3H, d, $J = 7.14$ Hz) , 6.29 (1H, q, $J = 7.10$ Hz) , 6.57(1H, d, $J = 9.46$ Hz) , 7.28-7.45 (5H, m) , 7.92 (1H, dd, $J = 9.36$ 及 2.40 Hz) , 8.19 (1H, d, $J = 2.40$ Hz)

製備例 33

於 0°C 氮氣氛圍下添加 DMF (0.025 mL) 及 乙二醯二氯 (603 mg) 至 1- (2,6-二氟苯基) -6-酮基 -1,6-二氫 -3-吡啶羧酸 (795 mg) 於 CH₂Cl₂ (8 mL) 之懸浮液，並於室溫攪拌混合物 2 hr。於真空中蒸發移除揮發性物質得到氯化 1- (2,6-二氟苯基) -6-酮基 -1,6-二氫 -3-吡啶羧基 (810 mg)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 6.68-6.72 (1H, m), 7.09-7.17 (2H, m), 7.44-7.55 (1H, m), 7.92-7.97 (1H, m), 8.31 (1H, dd, J = 2.72 及 0.56 Hz)

製備例 34

依據相似於製備例 33 之方式獲得 1- (2-氯 -6-氟苯基) -6-酮基 -1,6-二氫 -3-吡啶羧基。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 6.71 (1H, d, J = 9.84 Hz), 7.23-7.27 (1H, m), 7.41-7.52 (2H, m), 7.95 (1H, dd, J = 9.88 及 2.72 Hz), 8.12 (1H, s)

製備例 35

於維持內部溫度低於 -5°C 之氮氣氛圍下逐滴添加鋰 1,1,1,3,3,3-六甲基二矽烷基胺 -2-化物之 1 M THF 溶液 (6 ml) 至 3-胺基 -4-氯苯甲酸 (509 mg) 於 THF (8 mL) 之溶液，並於約 -5°C 攪拌混合物 30 min。於此溶液逐滴添加氯化 1- (2,6-二氟苯基) -6-酮基 -1,6-二氫 -3-吡啶羧基 (800 mg) 於 THF (8 mL) 之溶液，於約 -5°C 攪拌生成的混合物 1 hr。將反應混合物分層於 EtOAc (16 mL) 及 1 M HCl (16 mL) 之間。水層以 EtOAc (8 mL) 提取。合併有機層，以鹽水洗滌 2 次，

於 MgSO_4 上乾燥，於真空中過濾及蒸發。殘餘物以 CH_2Cl_2 研製，經過過濾收集產生的沉澱物。經單離之產物以 MeOH 研製並經過過濾收集得到 4-氯-3-({[1-(2,6-二氟苯基)-6-酮基-1,6-二氫-3-吡啶基]羰基}胺基) 苯甲酸 (288 mg)。

質量 ESI (-) 403 (M-H)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 6.70 (1H, d, $J = 9.76$ Hz), 7.34-7.44 (2H, m), 7.64-7.71 (2H, m), 7.82 (1H, dd, $J = 6.88$ 及 4.80 Hz), 8.08 (1H, s), 8.10 (1H, dd, $J = 7.32$ 及 2.64 Hz), 10.04 (1H, s), 13.27 (1H, br s)

製備例 36

依據相似於製備例 35 之方式獲得 4-溴-3-({[1-(2,6-二氟苯基)-6-酮基-1,6-二氫-3-吡啶基]羰基}胺基) 苯甲酸。

質量 ESI (-) 403 (M-H)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 6.70 (1H, d, $J = 9.76$ Hz), 7.34-7.44 (2H, m), 7.64-7.71 (2H, m), 7.82 (1H, dd, $J = 6.88$ 及 4.80 Hz), 8.08 (1H, s), 8.10 (1H, dd, $J = 7.32$ 及 2.64 Hz), 10.04 (1H, s), 13.27 (1H, br s)

製備例 37

依據相似於製備例 35 之方式獲得 4-氯-3-({[1-(2-氯-6-氟苯基)-6-酮基-1,6-二氫-3-吡啶基]羰基}胺基) 苯甲酸。

質量 ESI (-) 419 (M-H)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 6.71 (1H, d, $J = 9.84$ Hz), 7.53-7.69 (4H, m), 7.81 (1H, dd, $J = 8.32$ 及 2.04 Hz), 8.09-8.13 (2H, m), 8.53 (1H, d, $J = 2.44$ Hz), 10.04 (1H,

s), 13.25 (1H, s)

製備例 38

於 0°C 氮氣氛圍下添加乙二醯二氯 (940 mg) 至 1-(2,3-二氟苯基)-6-酮基-1,6-二氫-3-吡啶羧酸 (1.24 g) 及 DMF (0.124 mL) 於 CH₂Cl₂ (124 mL) 之懸浮液，並於室溫下攪拌混合物 1 hr。添加額外 DMF (0.124 mL)，另攪拌混合物 30 min。經蒸發移除揮發物質並懸浮殘餘物於 THF (12.4 mL) 及冷卻至 -78°C。於 0°C 氮氣氛圍下添加鋰 1,1,1,3,3,3-六甲基二矽烷基胺-2-化物之 1 M THF 溶液 (9.9 mL) 至 3-氨基-4-氯苯甲酸 (847 mg) 於 THF (18 mL) 之溶液，並於室溫攪拌混合物 30 min。冷卻此溶液至 -78°C，於此溶液添加如上述製備之氯化 1-(2,3-二氟苯基)-6-酮基-1,6-二氫-3-吡啶羧基於 THF (12.4 mL) 之溶液。於 -78°C 氮氣氛圍下攪拌生成的混合物 2 hr，然後傾注至 EtOAc (30 mL) 及 1 M HCl (20 mL) 之混合物。水層以 EtOAc (30 mL) 提取並合併有機層，以鹽水洗滌，於 MgSO₄ 上乾燥，於真空中過濾及蒸發。殘餘物以 MeOH 研製，經過濾收集產生的沉澱物得到 4-氯-3-({[1-(2,3-二氟苯基)-6-酮基-1,6-二氫-3-吡啶基]羰基}氨基)苯甲酸 (780 mg)。

質量 ESI (-) 403 (M-H)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 6.66 (1H, d, J = 9.64 Hz), 7.41-7.47 (1H, m), 7.50-7.54 (1H, m), 7.63-7.70 (2H, m), 7.81 (1H, dd, J = 8.36 及 2.04 Hz), 7.91 (1H, d, J = 2.56 Hz), 7.93 (1H, d, J = 2.52 Hz), 8.53 (1H, s), 10.05 (1H, s),

13.27 (1H, br s)

製備例 39

於 (4-甲基-3-硝基苯基) 胺 (304 mg) 於 DMF (3 mL) 之溶液連續添加環丙烷羧酸 (258 mg)、HATU (1.14 g) 及 $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (1.55 g), 並於室溫氮氣氛圍下攪拌混合物 16 hr。反應混合物以 EtOAc (15 mL) 稀釋且生成的混合物以 1M HCl (15 mL \times 2)、飽和水性 NaHCO_3 (15 mL \times 2) 及鹽水洗滌, 於 MgSO_4 上乾燥, 於真空中過濾及蒸發。殘餘物經矽膠管柱色層分析純化, 以 EtOAc - 己烷 (1:2) 洗析得到 N-(4-甲基-3-硝基苯基) 環丙烷羧醯胺 (413 mg)。

質量 ESI (+) 243 (M+Na)

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 0.82-0.88 (2H, m), 0.90-1.00 (2H, m), 2.49 (3H, s), 7.34 (1H, d, $J = 8.37$ Hz), 7.66 (1H, dd, $J = 8.38$ 及 2.29 Hz), 8.32 (1H, d, $J = 2.18$ Hz)

製備例 40

於氫大氣壓力下於 MeOH (20 mL) 中在 10% Pd/C 上 (50% 濕潤, 80 mg) 氫化 N-(4-甲基-3-硝基苯基) 環丙烷羧醯胺 (409 mg) 5 hr。通過 Celite[®] 墊過濾移除催化劑並於真空中蒸發濾液得到 N-(3-胺基-4-甲基苯基) 環丙烷羧醯胺 (335 mg)。

質量 ESI (+) 213 (M+Na)

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 0.75-0.84 (2H, m), 0.87-0.95 (2H, m), 1.65-1.78 (1H, m), 2.09 (3H, s), 6.73 (1H, dd, $J = 8.04$ 及 2.04 Hz), 6.89 (1H, d, $J = 8.06$ Hz), 7.00 (1H, d, J

= 1.98 Hz)

製備例 41

於 0°C 氮氣氛圍下添加 2.94 M 水性 NaOH (8 mL) 至 3-第三-丁基-1-(4-甲基苯基)-1H-吡啶-5-胺鹽酸鹽 (2.5 g) 於 EtOAc (18 mL) 之懸浮液，於相同溫度攪拌混合物 15 min。添加 2,2,2-三氯乙基氯碳酸酯 (2.79 g) 至此反應混合物，於室溫攪拌生成的混合物 6 hr。分離有機層並連續以鹽水洗滌 (10 mL × 2)，於 MgSO₄ 上乾燥，於真空中過濾及蒸發。殘餘物以 IPE 研製，產生的沉澱物經過濾收集得到 2,2,2-三氯乙基 [3-第三-丁基-1-(4-甲基苯基)-1H-吡啶-5-基]胺基甲酸酯 (1.96 g)。

質量 ESI (+) 406 (M+H)

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.34 (9H, s), 2.40 (3H, s), 4.81 (2H, s), 6.41 (1H, s), 6.80 (1H, br s), 7.31-7.37 (4H, m) .

製備例 42

於氮氣氛圍下添加 iPr₂NEt (44 μL) 至 2,2,2-三氯乙基 [3-第三-丁基-1-(4-甲基苯基)-1H-吡啶-5-基]胺基甲酸酯 (101 mg) 及 (4-甲基-3-硝基苯基)胺 (38 mg) 於 DMSO (1 mL) 之混合物並於 60°C 攪拌混合物 4 hr。反應混合物以 EtOAc (2 mL) 稀釋並連續以 1M HCl (2 mL × 2)、飽和水性 NaHCO₃ (2 mL) 及鹽水 (2 mL) 洗滌，於 MgSO₄ 上乾燥並過濾。於真空中蒸發濾液，殘餘物經矽膠管柱色層分析純化，以於 CH₂Cl₂ 之 2% MeOH 洗析得到 1-[3-第三-丁基-1-

(4-甲基苯基)-1H-吡啶-5-基]-3-(4-甲基-3-硝基苯基)脲
(96 mg)。

質量 ESI (+) 408 (M+Na)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.30 (9H, s), 2.31 (3H, s), 2.52 (3H, s), 6.40 (1H, s), 6.75 (1H, s), 7.12-7.27 (4H, m), 7.52 (1H, dd, $J = 8.32$ 及 2.26 Hz), 7.70 (1H, s), 7.90 (1H, d, $J = 2.20$ Hz) .

製備例 43

於氫大氣壓力下於 MeOH (2 mL) 中在 10% Pd/C 上 (50% 濕潤, 10 mg) 氫化 1-[3-第三-丁基-1-(4-甲基苯基)-1H-吡啶-5-基]-3-(4-甲基-3-硝基苯基)脲 (93 mg) 4 hr。通過 Celite[®] 墊過濾移除催化劑並於真空中蒸發濾液。殘餘物以 IPE 研製且產生的沉澱物經過濾收集得到 1-(3-胺基-4-甲基苯基)-3-[3-第三-丁基-1-(4-甲基苯基)-1H-吡啶-5-基]脲 (74 mg)。

質量 ESI (+) 378 (M+H)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.37 (9H, s), 2.32 (3H, s), 2.43 (3H, s), 7.11 (1H, dd, $J = 8.34$ 及 2.18 Hz), 7.24-7.32 (2H, m), 7.38 (4H, s), 7.81 (1H, d, $J = 2.32$ Hz)

製備例 44

於 0°C 氮氣氛圍下連續添加 $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (1.29 g) 及三氯乙酸酐 (370 mg) 至 (4-甲基-3-硝基苯基)胺 (152 mg) 於 CH_2Cl_2 (15 mL) 之溶液, 於 0°C 攪拌混合物 3 hr。添加苯基胺 (930 mg) 至此溶液, 於室溫攪拌生成的混合物 16 h。

於真空中蒸發揮發物質。殘餘物以 EtOAc (10 mL) 稀釋且生成的混合物連續以 1M HCl(5 mL × 2)、飽和水性 NaHCO₃ (5 mL × 2) 及鹽水洗滌，於 MgSO₄ 上乾燥並過濾。於真空中蒸發濾液，殘餘物以 IPE 研製。產生的沉澱物經過濾收集得到 1- (4-甲基-3-硝基苯基) -3-苯基脲 (270 mg)。

質量 ESI (+) 294 (M+Na)

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 2.45(3H, s), 6.95-7.02(1H, m), 7.25-7.57 (6H, m), 8.29 (1H, d, J = 2.24 Hz), 8.81 (1H, s), 9.08 (1H, s)

製備例 45

依據相似於製備例 44 之方式獲得 1-環丙基-3- (4-甲基-3-硝基苯基) 脲。

質量 ESI (+) 258 (M+Na)

¹H-NMR(CDCl₃) δ 0.46-0.54 (2H, m), 0.70-0.79 (2H, m), 2.47(3H, s), 2.52-2.63(1H, m), 7.28(1H, d, J = 8.40 Hz), 7.50(1H, dd, J = 8.34 及 2.30 Hz), 8.16(1H, d, J 2.32 Hz)

製備例 46

依據相似於製備例 43 之方式獲得 1- (3-胺基-4-甲基苯基) -3-苯基脲。

質量 ESI (+) 264 (M+Na)

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 1.97(3H, s), 4.79(2H, s), 6.53 (1H, d, J = 7.85 Hz), 6.76-6.79 (2H, m), 6.94 (1H, d, J = 7.33 Hz), 7.25(2H, t, J = 7.74 Hz), 7.42(2H, d, J = 7.75

Hz) , 8.32 (1H, s) , 8.55 (1H, s)

製備例 47

依據相似於製備例 43 之方式獲得 1- (3-胺基-4-甲基苯基) -3-環丙基脲。

質量 ESI (+) 228 (M+Na)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 0.31-0.39 (2H, m) , 1.95 (3H, s) , 4.69 (2H, s) , 6.21 (1H, d, $J = 2.54$ Hz) , 6.49 (1H, dd, $J = 7.96$ 及 2.10 Hz) , 6.67-6.74 (2H, m) , 7.87 (1H, s)

實施例 1

於 0°C 連續添加 HATU (3.03 g)、環丙烷胺 (680 mg) 及 $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (3.08 g) 至 4-氯-3- ({ [1- (2,6-二氯苯基) -6-酮基-1,6-二氫-3-吡啶基] 羰基 } 胺基) 苯甲酸 (1.74 g) 於 DMF (17 mL) 之溶液中，於氮氣氛圍室溫下攪拌混合物 16 hr。將混合物分層於 EtOAc (50 mL) 及 1 M HCl (50 mL) 之間，且產生的沉澱物經過濾移除。分開濾液之有機層並連續以 1 M HCl (50 mL)、飽和水性 NaHCO_3 (50 mL \times 2) 及鹽水洗滌，於 MgSO_4 上乾燥並過濾。於真空中蒸發濾液，殘餘物以 IPE 及 MeOH 之混合物研製。經過濾收集沉澱物，以 EtOH 及研製經過濾收集得到 N- { 2-氯-5- [(環丙基胺基) 羰基] 苯基 } -1- (2,6-二氯苯基) -6-酮基-1,6-二氫-3-吡啶羧醯胺 (890 mg)。

質量 ESI (+) 498 (M+Na)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 0.52-0.59 (2H, m) , 0.61-0.74 (2H, m) , 2.78-2.91 (1H, m) , 6.72 (1H, d, $J = 9.74$ Hz) , 7.58-7.79 (4H, m) , 7.97 (1H, d, $J = 1.96$ Hz) , 8.14 (1H,

dd, $J = 9.66$ 及 2.56 Hz), 8.47 (1H, d, $J = 2.46$ Hz), 8.52
(1H, d, $J = 4.14$ Hz), 10.03 (1H, s)

實施例 2

依據相似於實施例 1 之方式獲得 N-{2-氯-5-[(甲氧基胺基)羰基]苯基}-1-(2,6-二氯苯基)-6-酮基-1,6-二氫-3-吡啶羧醯胺。

質量 ESI (+) 490 (M+Na)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 3.70 (3H, s), 6.71 (1H, d, $J = 9.80$ Hz), 7.60 - 7.68 (3H, m), 7.76 - 7.78 (2H, m), 7.92
(1H, d, $J = 1.52$ Hz), 8.13 (1H, dd, $J = 9.72$ 及 2.64 Hz),
 8.48 (1H, d, $J = 2.40$ Hz), 10.04 (1H, s), 11.86 (1H, s)

實施例 3

依據相似於實施例 1 之方式獲得 N-{2-氯-5-[(異噁唑-3-基胺基)羰基]苯基}-1-(2,6-二氯苯基)-6-酮基-1,6-二氫-3-吡啶羧醯胺。

質量 ESI (+) 526 (M+Na)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 6.72 (1H, d, $J = 9.80$ Hz), 7.04
(1H, d, $J = 1.64$ Hz), 7.60 - 7.64 (2H, m), 7.71 - 7.78 (3H,
m), 7.94 (1H, dd, $J = 8.44$ 及 2.16 Hz), 8.15 (1H, dd, $J = 9.68$ 及 2.56 Hz),
 8.23 (1H, d, $J = 2.20$ Hz), 8.50 (1H, d, $J = 2.40$ Hz), 8.86 (1H, d, $J = 1.68$ Hz), 10.07 (1H, s)

實施例 4

依據相似於實施例 1 之方式獲得 N-{2-氯-5-[(吡啶-3-基胺基)羰基]苯基}-1-(2,6-二氯苯基)-6-酮基-1,6-二氫-3-

吡啶羧醯胺。

質量 ESI (+) 537 (M+Na)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 6.72 (1H, d, $J = 9.72$ Hz), 7.41 (1H, dd, $J = 8.32$ 及 4.88 Hz), 7.62 (1H, dd, $J = 8.68$ 及 7.44 Hz), 7.73-7.78 (3H, m), 7.93 (1H, dd, $J = 8.44$ 及 2.08 Hz), 8.16-8.20 (3H, m), 8.33 (1H, dd, $J = 4.76$ 及 1.48 Hz), 8.53 (1H, d, $J = 2.44$ Hz), 8.93 (1H, d, $J = 2.56$ Hz), 10.18 (1H, s), 10.58 (1H, s)

實施例 5

依據相似於實施例 1 之方式獲得 N-{2-氯-5-[(1-甲基-1H-吡啶-3-基胺基)羰基]苯基}-1-(2,6-二氯苯基)-6-酮基-1,6-二氫-3-吡啶羧醯胺。

質量 ESI (+) 540 (M+Na)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 3.78 (3H, s), 6.58 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 6.72 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 7.60-7.67 (3H, m), 7.77 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.91 (1H, dd, $J = 8.0$ 及 1.6 Hz), 8.17 (1H, dd, $J = 10.0$ 及 2.8 Hz), 8.20 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.49 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 10.04 (1H, s), 10.93 (1H, s)

實施例 6

依據相似於實施例 1 之方式獲得 N-{2-氯-5-[(1-甲基-1H-吡啶-5-基胺基)羰基]苯基}-1-(2,6-二氯苯基)-6-酮基-1,6-二氫-3-吡啶羧醯胺。

質量 ESI (+) 538 (M+Na)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 3.68 (3H, s), 6.23 (1H, d, $J =$

2.0 Hz) , 6.72 (1H, d, J = 9.6 Hz) , 7.39 (1H, d, J = 2.0 Hz) , 7.62 (1H, dd, J = 8.8及 7.6 Hz) , 7.73-7.78 (3H, m) , 7.88 (1H, d, J = 2.0 Hz) , 8.13-8.16 (2H, m) , 8.50 (1H, d, J = 2.4 Hz) , 10.09 (1H, s) , 10.40 (1H, s)

實施例 7

依據相似於實施例 1 之方式獲得 N-{2-氯-5-[(1-苯基-1H-吡啶-5-基胺基) 羰基] 苯基 }-1-(2,6-二氯苯基) -6-酮基-1,6-二氫-3-吡啶羧醯胺。

質量 ESI (+) 602 (M+Na)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 6.48 (1H, s) , 6.71 (1H, d, J = 9.64 Hz) , 7.32-7.79 (11H, m) , 8.04 (1H, s) , 8.13 (1H, dd, J = 9.76 及 2.64 Hz) , 8.48 (1H, d, J = 2.36 Hz) , 10.06 (1H, s) , 10.49 (1H, s)

實施例 8

依據相似於實施例 1 之方式獲得 N-{2-氯-5-[(環丙基胺基) 羰基] 苯基 }-1-(2,6-二氯-4-甲基苯基) -6-酮基-1,6-二氫-3-吡啶羧醯胺。

質量 ESI (+) 492 (M+Na)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 0.54-0.58 (2H, m) , 0.66-0.71 (2H, m) , 2.04 (6H, s) , 2.82-2.86 (1H, m) , 6.67 (1H, d, J = 9.64 Hz) , 7.41 (2H, s) , 7.62 (1H, d, J = 8.39 Hz) , 7.72 (1H, dd, J = 8.39 及 2.08 Hz) , 7.97 (1H, d, J = 2.10 Hz) , 8.08 (1H, dd, J = 9.63 及 2.65 Hz) , 8.32 (1H, d, J = 2.60 Hz) , 8.53 (1H, s) , 9.99 (1H, s)

實施例 9

依據相似於實施例 1 之方式獲得 N-{2-氯-5-[(環丙基胺基)羰基]苯基}-1-環己基-6-酮基-1,6-二氫-3-吡啶羧醯胺。

質量 ESI (+) 436 (M+Na)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 0.56-0.59 (2H, m), 0.67-0.70 (2H, m), 1.20-1.28 (1H, m), 1.36-1.47 (2H, m), 1.63-1.74 (3H, m), 1.73-1.88 (4H, m), 2.83-2.89 (1H, m), 4.67-4.74 (1H, m), 6.50 (1H, d, $J = 9.52$ Hz), 7.63 (1H, d, $J = 8.40$ Hz), 7.75 (1H, dd, $J = 8.40$ 及 2.20 Hz), 7.91 (1H, dd, $J = 9.40$ 及 2.48 Hz), 7.96 (1H, d, $J = 1.88$ Hz), 8.46 (1H, d, $J = 2.48$ Hz), 8.54 (1H, d, $J = 4.16$ Hz), 10.04 (1H, s)

實施例 10

依據相似於實施例 1 之方式獲得 N-{2-氯-5-[(環丙基胺基)羰基]苯基}-1-(2,6-二甲基-4-氟苯基)-6-酮基-1,6-二氫-3-吡啶羧醯胺。

質量 ESI (+) 476 (M+Na)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 0.54-0.58 (2H, m), 0.66-0.71 (2H, m), 2.05 (6H, s), 2.83-2.85 (1H, m), 6.67 (1H, d, $J = 9.60$ Hz), 7.17 (2H, d, $J = 9.31$ Hz), 7.62 (1H, d, $J = 8.36$ Hz), 7.72 (1H, dd, $J = 8.35$ 及 2.01 Hz), 7.97 (1H, d, $J = 2.08$ Hz), 8.08 (1H, dd, $J = 9.57$ 及 2.54 Hz), 8.32 (1H, d, $J = 2.56$ Hz), 4.14 Hz), 9.99 (1H, s)

實施例 11

依據相似於實施例 1 之方式獲得 N-{2-氯-5-[(環丙基胺

基) 羰基] 苯基}-1-(2,6-二氟苯基)-6-酮基-1,6-二氫-3-吡啶羧醯胺。

質量 ESI (+) 466 (M+Na)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 0.54-0.58 (2H, m), 0.67-0.71 (2H, m), 2.81-3.31 (1H, m), 6.70 (1H, d, $J = 9.76$ Hz), 7.42 (2H, t, $J = 8.28$ Hz), 7.62-7.74 (3H, m), 7.97 (1H, d, $J = 2.12$ Hz), 8.10 (1H, dd, $J = 9.72$ 及 2.76 Hz), 8.53 (1H, d, $J = 4.16$ Hz), 8.58 (1H, d, $J = 2.48$ Hz), 10.03 (1H, s)

實施例 12

依據相似於實施例 1 之方式獲得 N-{2-氯-5-[(1-甲基-1H-吡啶-5-基胺基) 羰基] 苯基}-1-(2,6-二氟苯基)-6-酮基-1,6-二氫-3-吡啶羧醯胺。

質量 ESI (+) 506 (M+Na)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) 3.69 (3H, s), 6.23 (1H, d, $J = 1.92$ Hz), 6.71 (1H, d, $J = 9.64$ Hz), 7.39-7.44 (3H, m), 7.66-7.70 (2H, m), 7.74 (1H, d, $J = 8.40$ Hz), 7.90 (1H, dd, $J = 8.40$ 及 2.04 Hz), 8.10-8.14 (2H, m), 8.60 (1H, d, $J = 2.52$ Hz), 10.1 (1H, br s), 10.42 (1H, br s)

實施例 13

依據相似於實施例 1 之方式獲得 N-{2-氯-5-[(環丙基甲氧基胺基) 羰基] 苯基}-1-(2,6-二氟苯基)-6-酮基-1,6-二氫-3-吡啶羧醯胺。

質量 ESI (+) 496 (M+Na)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) 0.24-0.27 (2H, m), 0.51-0.55 (2H,

m), 1.08-1.12 (1H, m), 3.65-3.71 (2H, m), 6.71 (1H, d, J = 9.84 Hz), 7.42 (2H, t, J = 8.20 Hz), 7.64-7.71 (3H, m), 7.92 (1H, d, J = 1.60 Hz), 8.10 (1H, dd, J = 9.72 及 1.60 Hz), 8.58 (1H, d, J = 2.52 Hz), 10.04 (1H, s), 11.75 (1H, s, J = 11.76 Hz)

實施例 14

依據相似於實施例 1 之方式獲得 N-{2-氯-5-[(1-甲基-1H-吡啶-3-基胺基)羰基]苯基}-1-(2,6-二氟苯基)-6-酮基-1,6-二氫-3-吡啶羧醯胺。

質量 ESI (+) 506 (M+Na)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 3.78 (3H, s), 6.58 (1H, d, J = 2.20 Hz), 6.71 (1H, d, J = 9.72 Hz), 7.40-7.45 (2H, m), 7.61-7.70 (3H, m), 7.91 (1H, dd, J = 8.44 及 2.16 Hz), 8.12 (1H, dd, J = 9.72 及 2.60 Hz), 8.19 (1H, d, J = 2.16 Hz), 8.60 (1H, d, J = 2.52 Hz), 10.05 (1H, s), 10.94 (1H, s)

實施例 15

依據相似於實施例 1 之方式獲得 N-{2-溴-5-[(環丙基胺基)羰基]苯基}-1-(2,6-二氟苯基)-6-酮基-1,6-二氫-3-吡啶羧醯胺。

質量 ESI (+) 512 (M+Na)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 0.55-0.58 (2H, m), 0.67-0.70 (2H, m), 2.83-2.86 (1H, m), 6.71 (1H, d, J = 9.76 Hz), 7.40-7.44 (2H, m), 7.64-7.68 (2H, m), 7.79 (1H, d, J = 8.40 Hz), 7.92 (1H, d, J = 2.08 Hz), 8.11 (1H, dd, J = 9.72 及

2.60 Hz), 8.54 (1H, d, J = 4.20 Hz), 8.57 (1H, d, J = 2.92 Hz), 10.02 (1H, s)

實施例 16

依據相似於實施例 1 之方式獲得 N-{2-氯-5-[(環丙基胺基)羰基]苯基}-1-(2-氯-6-氟苯基)-6-酮基-1,6-二氫-3-吡啶羧醯胺。

質量 ESI (+) 482 (M+Na)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 0.54-0.58 (2H, m), 0.67-0.71 (2H, m), 2.82-2.87 (1H, m), 6.71 (1H, d, J = 9.76 Hz), 7.53-7.58 (1H, m), 7.62-7.67 (3H, m), 7.73 (1H, dd, J = 8.40 及 2.04 Hz), 7.97 (1H, d, J = 2.04 Hz), 8.12 (1H, dd, J = 9.72 及 2.60 Hz), 8.52 (2H, d, J = 2.76 Hz), 10.02 (1H, s)

實施例 17

依據相似於實施例 1 之方式獲得 N-{2-氯-5-[(環丙基胺基)羰基]苯基}-1-(2,3-二氟苯基)-6-酮基-1,6-二氫-3-吡啶羧醯胺。

質量 ESI (+) 466 (M+Na)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 0.54-0.58 (2H, m), 0.67-0.71 (2H, m), 2.82-2.87 (1H, m), 6.66 (1H, d, J = 9.52 Hz), 7.43-7.47 (2H, m), 7.50-7.74 (3H, m), 7.96 (1H, d, J = 2.08 Hz), 8.08 (1H, dd, J = 9.68 及 2.60 Hz), 8.52 (1H, s), 8.54 (1H, d, J = 5.20 Hz), 10.03 (1H, s)

實施例 18

添加 3-胺基-N-環丙基-4-甲基苯甲醯胺 (45 mg)、WSC-HCl (57 mg)、HOBt (35 mg) 及 Et₃N (27 mg) 至 1-(2,6-二氯苯基)-6-酮基-1,6-二氫-3-吡啶羧酸 (56 mg) 於 DMF (0.76 mL) 之溶液，於氮氣氛圍室溫下攪拌混合物 16 hr。反應混合物以 EtOAc (2 mL) 稀釋，連續以水 (4 mL × 2) 及鹽水洗滌，於 MgSO₄ 上乾燥，於真空中過濾及蒸發。殘餘物經預備薄層色層分析純化，以 10% MeOH (於 CH₂Cl₂) 洗析得到 N-{5-[(環丙基胺基)羰基]-2-甲基苯基}-1-(2,6-二氯苯基)-6-酮基-1,6-二氫-3-吡啶羧醯胺 (60 mg)。

質量 ESI (+) 480 (M+Na)

¹H-NMR (CDCl₃) δ 0.54-0.62 (2H, m), 0.76-0.86 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.77-2.84 (1H, m), 6.61 (1H, s), 6.70 (1H, d, J = 10.24 Hz), 7.18 (1H, d, J = 7.96 Hz), 7.34-7.52 (4H, m), 7.68 (1H, s), 8.00-8.06 (2H, m), 8.41 (1H, s)

實施例 19

依據相似於實施例 18 之方式獲得 N-{5-[(環丙基胺基)羰基]-2-甲基苯基}-1-(2-甲基苯基)-6-酮基-1,6-二氫-3-吡啶羧醯胺。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 0.53-0.61 (2H, m), 0.76-0.88 (2H, m), 2.17 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.76-2.84 (1H, m), 6.49 (1H, s), 6.69 (1H, d, J = 9.56), 7.18-7.46 (6H, m), 7.74 (1H, s), 7.97 (1H, dd, J = 9.76 及 2.72 Hz), 8.18 (1H, d, J = 2.44 Hz), 8.25 (1H, s)

實施例 20

添加 3-胺基 -N-環丙基 -4-甲基苯甲醯胺 (44 mg)、HATU (88 mg) 及 iPr_2NEt (89 mg) 至 1-第三 -丁基 -6-酮基 -1,6-二氫 -3-吡啶羧酸 (30 mg) 於 DMF (0.6 mL) 之溶液，於氮氣氛圍室溫下攪拌混合物 3 hr。反應混合物以 EtOAc (3 mL) 稀釋且生成的混合物連續以 1 M HCl (3 mL \times 2)、水 (3 mL)、飽和水性 $NaHCO_3$ (3 mL) 及鹽水洗滌，於 $MgSO_4$ 上乾燥，於真空中過濾及蒸發。殘餘物經預備薄層色層分析純化，以 10% MeOH (於 CH_2Cl_2) 洗析得到 N-{5-[(環丙基胺基) 羧基]-2-甲基苯基 }-1-第三 -丁基 -6-酮基 -1,6-二氫 -3-吡啶羧醯胺 (27 mg)。

質量 ESI (+) 390 (M+Na)

1H -NMR (CD_3OD) δ 0.58-0.66 (2H, m), 0.75-0.85 (2H, m), 1.74 (9H, s), 2.79-2.87 (1H, m), 4.60 (2H, s), 6.51 (1H, d, $J = 9.34$ Hz), 7.37 (1H, d, $J = 7.98$ Hz), 7.63 (1H, dd, $J = 7.94$ 及 1.86 Hz), 7.74 (1H, d, $J = 1.72$ Hz), 7.98 (1H, dd, $J = 9.42$ 及 2.48 Hz), 8.55 (1H, d, $J = 2.42$ Hz)

實施例 21

依據相似於實施例 20 之方式獲得 N-{5-[(環丙基胺基) 羧基]-2-甲基苯基 }-1-(2,6-二甲基苯基) -6-酮基 -1,6-二氫 -3-吡啶羧醯胺。

質量 ESI (+) 438 (M+Na)

1H -NMR (CD_3OD) δ 0.57-0.64 (2H, m), 0.74-0.84 (2H, m), 2.11 (6H, s), 2.77-2.85 (1H, m), 6.78 (1H, d, $J = 10.44$)

Hz), 7.23-7.37(4H, m), 7.62(1H, dd, J = 7.96及1.88 Hz),
7.73(1H, d, J = 1.84 Hz), 8.19-8.25(2H, m)

實施例 22

依據相似於實施例 20 之方式獲得 N-{5-[(環丙基胺基)
羰基]-2-甲基苯基}-1-(2,6-二氟苯基)-6-酮基-1,6-二氫-3-
吡啶羧醯胺。

質量 ESI (+) 446 (M+Na)

¹H-NMR (CD₃OD) δ 0.57-0.67(2H, m), 0.70-0.84(2H,
m), 2.77-2.88(1H, m), 6.75(1H, d, J = 9.72 Hz), 7.22-7.37
(3H, m), 7.55-7.70(2H, m), 7.74(1H, d, J = 1.60 Hz),
8.18(1H, dd, J = 9.72及2.56 Hz), 8.39(1H, d, J = 2.22 Hz)

實施例 23

依據相似於實施例 20 之方式獲得 N-{5-[(環丙基胺基)
羰基]-2-甲基苯基}-1-(2-氯-6-氟苯基)-6-酮基-1,6-二氫-3-
吡啶羧醯胺。

質量 ESI (+) 462 (M+Na)

¹H-NMR (CD₃OD) δ 0.57-0.65(2H, m), 0.70-0.84(2H,
m), 2.77-2.98(1H, m), 6.75(1H, d, J = 9.62 Hz), 7.34-7.43
(2H, m), 7.54-7.65(3H, m), 7.74(1H, d, J = 1.74 Hz),
8.20(1H, dd, J = 9.64及2.58 Hz), 8.33(1H, d, J = 2.46 Hz)

實施例 24

依據相似於實施例 20 之方式獲得 N-{5-[(環丙基胺基)
羰基]-2-甲基苯基}-1-(1-苯基乙基)-6-酮基-1,6-二氫-3-吡
啶羧醯胺。

質量 ESI (+) 438 (M+Na)

$^1\text{H-NMR}$ (CD₃OD) δ 0.56-0.66 (2H, m), 0.69-0.83 (2H, m), 1.82 (3H, d, J = 7.16 Hz), 2.25 (3H, s), 2.76-2.87 (1H, m), 6.33 (1H, q, J = 7.11 Hz), 6.64 (1H, d, J = 9.50 Hz), 7.32-7.39 (5H, m), 7.62 (1H, dd, J = 8.02 及 1.40 Hz), 7.68 (1H, s), 8.03 (1H, dd, J = 9.47 及 2.43 Hz), 8.27 (1H, d, J = 2.35 Hz)

實施例 25

連續添加 N-(3-胺基-4-甲基苯基)環丙烷羧醯胺 (30 mg)、HATU (60 mg) 及 iPr₂NEt (62 mg) 至 1-(2,6-二氯苯基)-6-酮基-1,6-二氫-3-吡啶羧酸 (30 mg) 於 DMF (0.6 mL) 之溶液，於室溫氮氣氛圍下攪拌混合物 16 hr。反應混合物以 EtOAc (3 mL) 稀釋，生成的混合物連續以 1 M HCl (3 mL \times 2)、飽和水性 NaHCO₃ (3 mL \times 2) 及鹽水洗滌，於 MgSO₄ 上乾燥，於真空中蒸發。殘餘物以 10% MeOH (於 CH₂Cl₂) 研製，產生的沉澱物經過濾收集得到 N-{5-[(環丙基羰基)胺基]-2-甲基苯基}-1-(2,6-二氯苯基)-6-酮基-1,6-二氫-3-吡啶羧醯胺 (25 mg)。

質量 ESI (+) 478 (M+Na)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆) δ 0.76 (4H, d, J = 6.08 Hz), 1.70-1.80 (1H, m), 2.13 (3H, s), 6.68 (1H, d, J = 9.70 Hz), 7.15 (1H, d, J = 8.34 Hz), 7.33 (1H, dd, J = 8.20 及 2.02 Hz), 7.57-7.65 (2H, m), 7.74 (1H, s), 7.78 (1H, d, J = 1.48 Hz), 8.13 (1H, dd, J = 9.66 及 2.54 Hz), 8.40 (1H, d, J = 2.42 Hz),

9.69 (1H, s), 10.16 (1H, s)

實施例 26

於氮氣氛圍下連續添加 HATU (71 mg) 及 $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (96 mg) 至 1-(2,6-二氯苯基)-6-酮基-1,6-二氫-3-吡啶羧酸 (35 mg) 及 1-(3-胺基-4-甲基苯基)-3-[3-第三-丁基-1-(4-甲基苯基)-1H-吡啶-5-基]脲 (70 mg) 於 DMF (1 mL) 之溶液，室溫下攪拌混合物 16 hr。反應混合物以 EtOAc (5 mL) 稀釋，生成的混合物連續以 1M HCl (5 mL x 2)、飽和水性 NaHCO_3 (5 mL x 2) 及鹽水洗滌，於 MgSO_4 上乾燥，於真空中過濾及蒸發。殘餘物經矽膠管柱色層分析純化，以 5% MeOH (於 CH_2Cl_2) 洗析。經分離物質以 CH_2Cl_2 研製，經過過濾收集沉澱物得到 N-{5-[({3-第三-丁基-1-(4-甲基苯基)-1H-吡啶-5-基]胺基}羰基)胺基]-2-甲基苯基}-1-(2,6-二氯苯基)-6-酮基-1,6-二氫-3-吡啶羧醯胺 (34 mg)。

質量 ESI (+) 665 (M+Na)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 1.26 (9H, s), 2.12 (3H, s), 2.36 (3H, s), 6.34 (1H, s), 6.69 (1H, d, $J = 9.72$ Hz), 7.06-7.15 (2H, m), 7.32 (2H, d, $J = 8.52$ Hz), 7.39 (2H, d, $J = 8.62$ Hz), 7.53 (1H, d, $J = 1.52$ Hz), 7.61 (1H, dd, $J = 9.16$ 及 6.90 Hz), 7.74 (1H, s), 7.78 (1H, d, $J = 1.56$ Hz), 8.13 (1H, dd, $J = 9.68$ 及 2.60 Hz), 8.31 (1H, br s), 8.40 (1H, d, $J = 2.34$ Hz), 9.00 (1H, br s), 9.65 (1H, s)

實施例 27

依據相似於實施例 26 之方式獲得 N-{5-[(苯胺羰基)

胺基]-2-甲基苯基}-1-(2,6-二氯苯基)-6-酮基-1,6-二氫-3-吡啶羧醯胺。

質量 ESI (+) 531 (M+Na)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 2.13 (3H, s), 6.70 (1H, d, J = 9.64 Hz), 6.95 (1H, t, J = 7.40 Hz), 7.15-7.30 (4H, m), 7.41-7.65 (4H, m), 7.74-7.78 (2H, d, J = 7.54 Hz), 8.14 (1H, dd, J = 9.94 及 2.44 Hz), 8.41 (1H, d, J = 2.10 Hz), 8.63 (2H, d, J = 4.32 Hz), 9.70 (1H, s)

實施例 28

依據相似於實施例 26 之方式 N-(5-[(環丙基胺基)羰基]胺基)-2-甲基苯基)-1-(2,6-二氯苯基)-6-酮基-1,6-二氫-3-吡啶羧醯胺。

質量 ESI (+) 493 (M+Na)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 0.34-0.42 (2H, m), 0.57-0.66 (2H, m), 2.10 (3H, s), 6.34 (1H, d, J = 2.32 Hz), 6.68 (1H, d, J = 9.70 Hz), 7.00-7.17 (2H, m), 7.43 (1H, d, J = 1.72 Hz), 7.61 (1H, dd, J = 9.14 及 6.94 Hz), 7.74 (1H, s), 7.78 (1H, d, J = 1.48 Hz), 8.13 (1H, dd, J = 9.72 及 2.54 Hz), 8.24 (1H, s), 8.39 (1H, d, J = 2.32 Hz), 9.65 (1H, s)

可以相似於製備例、實施例及彼等熟習此項技藝者顯而易知的方法或其方法之修飾獲得下列化合物。

實施例 29

N-{2-溴-5-[(環丙基胺基)羰基]苯基}-1-(2,6-二氯苯

基) -6-酮基 -1,6-二氫 -3-吡啶羧醯胺

實施例 30

N-{2-溴 -5-[(環丙基胺基)羰基]苯基}-1-(2-氯 -6-氟
苯基) -6-酮基 -1,6-二氫 -3-吡啶羧醯胺

實施例 31

N-{2-溴 -5-[(環丙基胺基)羰基]苯基}-1-(2,6-二甲基
苯基) -6-酮基 -1,6-二氫 -3-吡啶羧醯胺

實施例 32

N-{2-溴 -5-[(環丙基胺基)羰基]苯基}-1-(2-甲基苯基)
-6-酮基 -1,6-二氫 -3-吡啶羧醯胺

實施例 33

N-{2-溴 -5-[(環丙基胺基)羰基]苯基}-1-(2,6-二甲基
-4-氟苯基) -6-酮基 -1,6-二氫 -3-吡啶羧醯胺

實施例 34

N-[5-(苯胺羰基) -2-溴苯基]-1-(2,6-二氯苯基) -6-
酮基 -1,6-二氫 -3-吡啶羧醯胺

實施例 35

N-[5-(苯胺羰基) -2-溴苯基]-1-(2,6-二氟苯基) -6-
酮基 -1,6-二氫 -3-吡啶羧醯胺

實施例 36

N-[5-(苯胺羰基) -2-溴苯基]-1-(2,6-二甲基苯基) -6-
酮基 -1,6-二氫 -3-吡啶羧醯胺

實施例 37

N-[5-(苯胺羰基) -2-氯苯基]-1-(2,6-二氯苯基) -6-

酮基 -1,6-二氫 -3-吡啶羧醯胺

實施例 38

N-[5-(苯胺羰基)-2-氯苯基]-1-(2,6-二氟苯基)-6-

酮基 -1,6-二氫 -3-吡啶羧醯胺

實施例 39

N-[5-(苯胺羰基)-2-氯苯基]-1-(2,6-二甲基苯基)-6-

酮基 -1,6-二氫 -3-吡啶羧醯胺

實施例 40

N-[5-(苯胺羰基)-2-甲基苯基]-1-(2,6-二甲基苯基)

-6-酮基 -1,6-二氫 -3-吡啶羧醯胺

實施例 41

N-{2-溴-5-[(環丙基羰基)胺基]苯基}-1-(2,6-二氯苯

基)-6-酮基 -1,6-二氫 -3-吡啶羧醯胺

實施例 42

N-{2-溴-5-[(環丙基羰基)胺基]苯基}-1-(2,6-二氟苯

基)-6-酮基 -1,6-二氫 -3-吡啶羧醯胺

實施例 43

N-{2-溴-5-[(環丙基羰基)胺基]苯基}-1-(2,6-二甲基

苯基)-6-酮基 -1,6-二氫 -3-吡啶羧醯胺

實施例 44

N-{2-氯-5-[(環丙基羰基)胺基]苯基}-1-(2,6-二氯苯

基)-6-酮基 -1,6-二氫 -3-吡啶羧醯胺

實施例 45

N-{2-氯-5-[(環丙基羰基)胺基]苯基}-1-(2,6-二氟苯

基) -6-酮基 -1,6-二氫 -3-吡啶羧醯胺

實施例 46

N-{2-氯 -5-[(環丙基羰基)胺基]苯基}-1-(2,6-二甲基
苯基) -6-酮基 -1,6-二氫 -3-吡啶羧醯胺

實施例 47

N-{2-溴 -5-[(1H-吡啶 -3-基胺基)羰基]苯基}-1-(2,6-
二氟苯基) -6-酮基 -1,6-二氫 -3-吡啶羧醯胺

實施例 48

N-{2-溴 -5-[(1-甲基 -1H-吡啶 -5-基胺基)羰基]苯基}-1-
(2,6-二氟苯基) -6-酮基 -1,6-二氫 -3-吡啶羧醯胺

實施例 49

N-{2-溴 -5-[(1-甲基 -1H-吡啶 -3-基胺基)羰基]苯基}-1-
(2,6-二氟苯基) -6-酮基 -1,6-二氫 -3-吡啶羧醯胺

實施例 50

N-{2-溴 -5-[(5-甲基 -1,3,4-噁二唑 -2-基胺基)羰基]苯
基}-1-(2,6-二氟苯基) -6-酮基 -1,6-二氫 -3-吡啶羧醯胺

實施例 51

N-{2-溴 -5-[(甲氧基胺基)羰基]苯基}-1-(2,6-二氟苯
基) -6-酮基 -1,6-二氫 -3-吡啶羧醯胺

實施例 52

N-{2-溴 -5-[(異噁唑 -3-基胺基)羰基]苯基}-1-(2,6-
二氟苯基) -6-酮基 -1,6-二氫 -3-吡啶羧醯胺

實施例 53

N-{2-溴 -5-[(吡啶 -3-基胺基)羰基]苯基}-1-(2,6-二氟

苯基)-6-酮基-1,6-二氫-3-吡啶羧醯胺

實施例 54

1-(2,6-二氟苯基)-N-{2-甲基-5-[(1H-吡啶-3-基胺基)羧基]苯基}-6-酮基-1,6-二氫-3-吡啶羧醯胺

實施例 55

1-(2,6-二氟苯基)-N-{2-甲基-5-[(1-甲基-1H-吡啶-5-基胺基)羧基]苯基}-6-酮基-1,6-二氫-3-吡啶羧醯胺

實施例 56

1-(2,6-二氟苯基)-N-{2-甲基-5-[(1-甲基-1H-吡啶-3-基胺基)羧基]苯基}-6-酮基-1,6-二氫-3-吡啶羧醯胺

實施例 57

1-(2,6-二氟苯基)-N-{2-甲基-5-[(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基胺基)羧基]苯基}-6-酮基-1,6-二氫-3-吡啶羧醯胺

實施例 58

1-(2,6-二氟苯基)-N-{5-[(甲氧基胺基)羧基]-2-甲基苯基}-6-酮基-1,6-二氫-3-吡啶羧醯胺

實施例 59

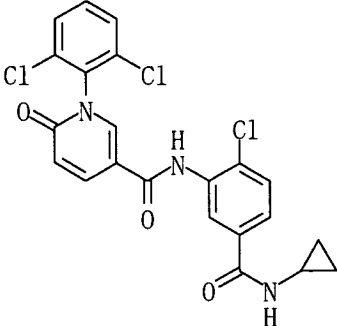
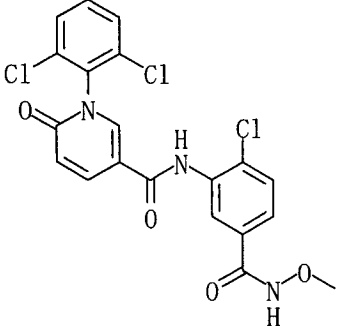
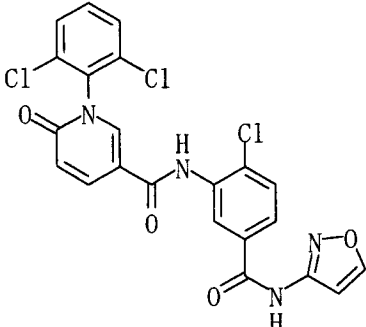
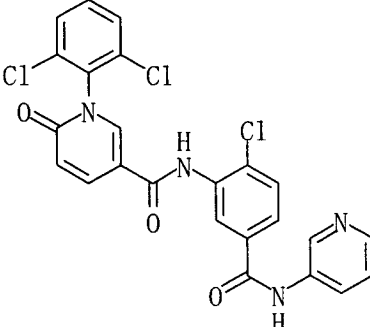
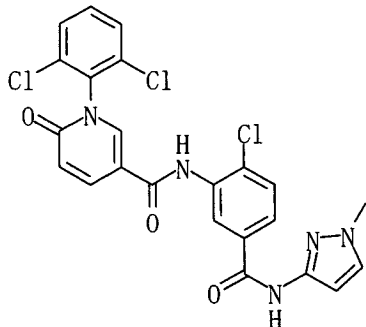
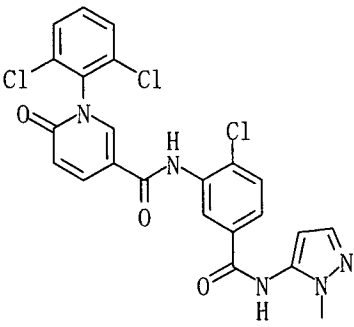
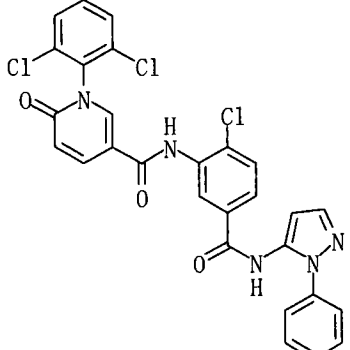
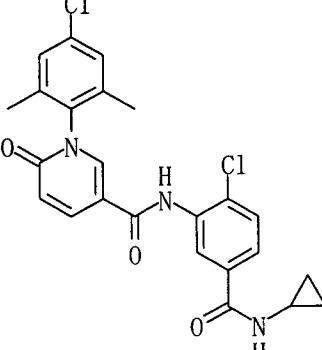
1-(2,6-二氟苯基)-N-{5-[(異噁唑-3-基胺基)羧基]-2-甲基苯基}-6-酮基-1,6-二氫-3-吡啶羧醯胺

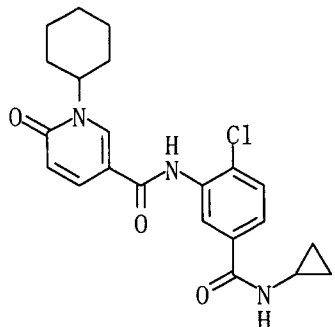
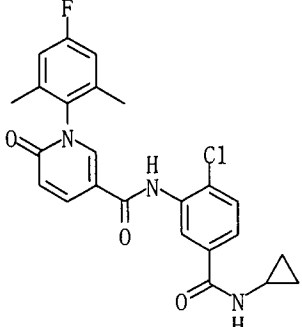
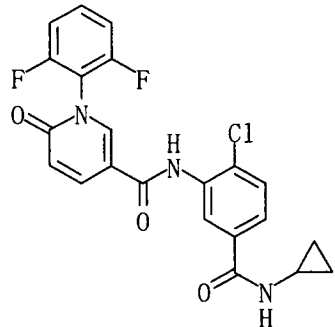
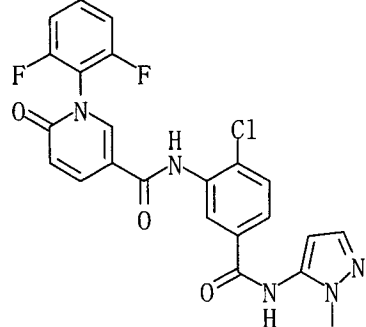
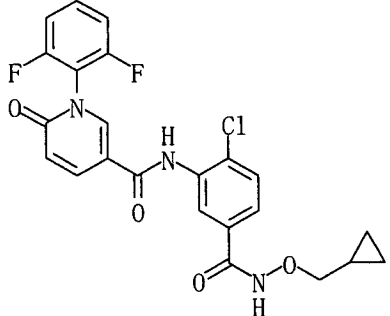
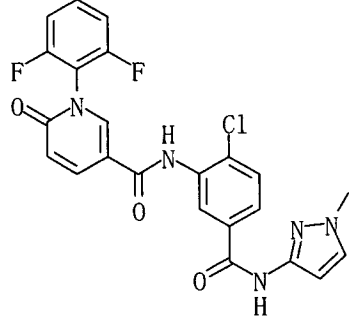
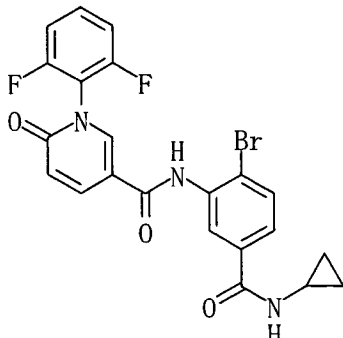
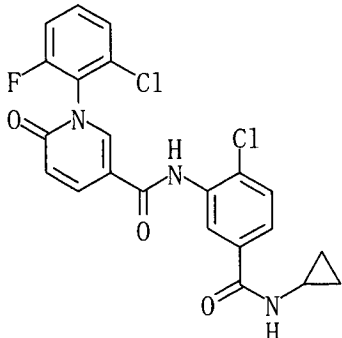
實施例 60

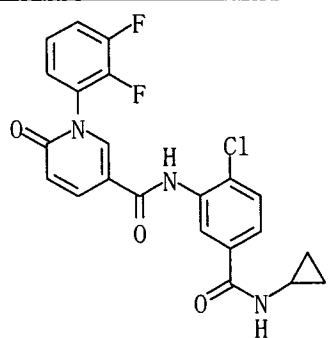
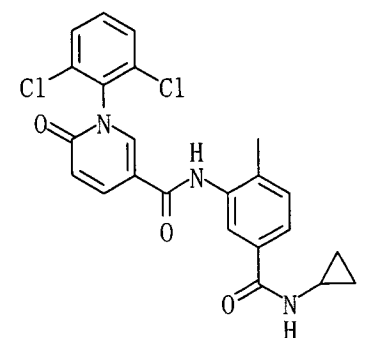
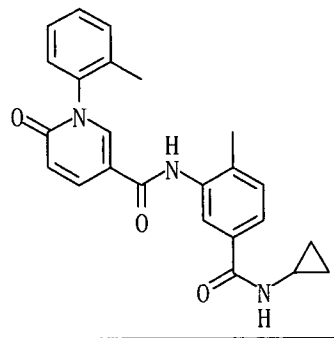
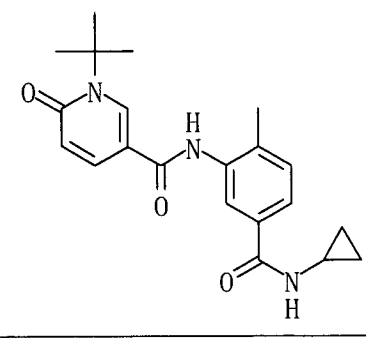
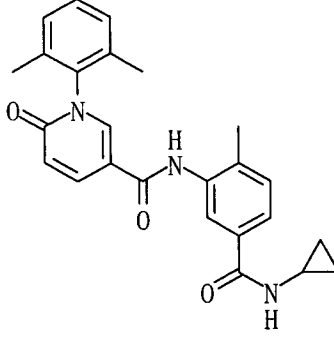
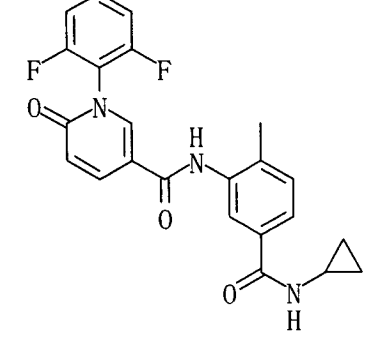
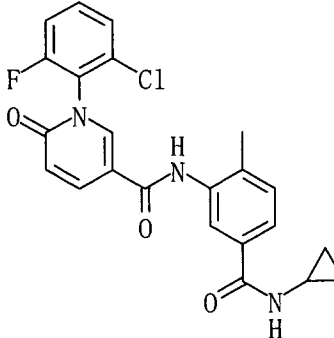
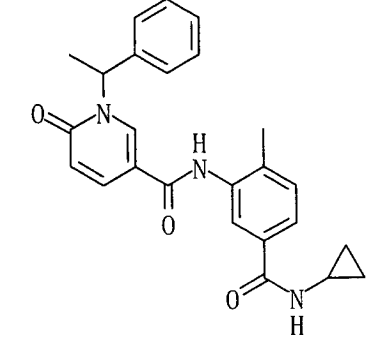
1-(2,6-二氟苯基)-N-{2-甲基-5-[(吡啶-3-基胺基)羧基]苯基}-6-酮基-1,6-二氫-3-吡啶羧醯胺

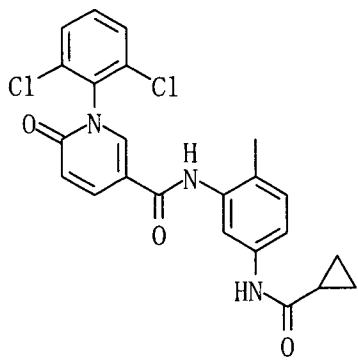
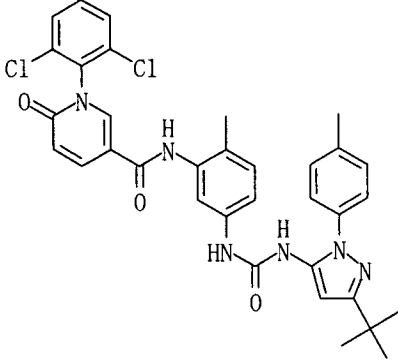
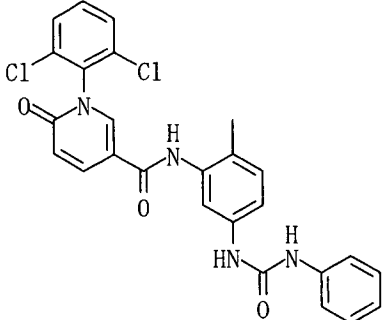
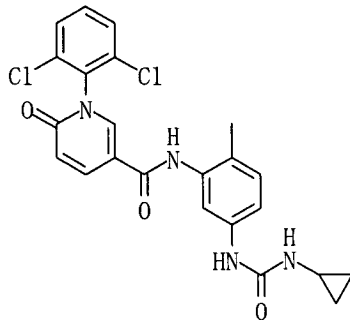
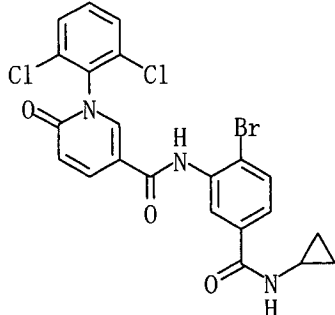
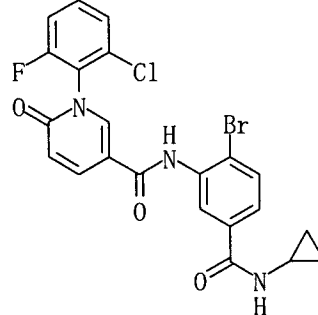
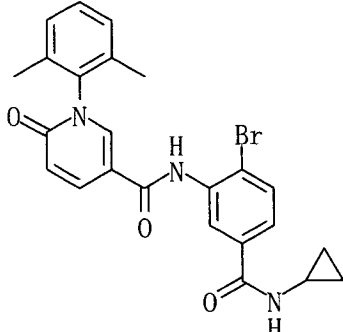
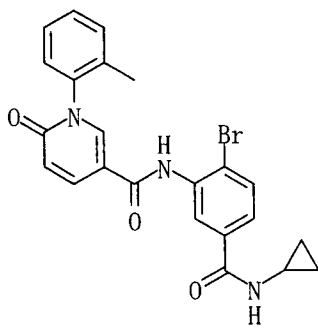
本發明之化合物列於下列表中。

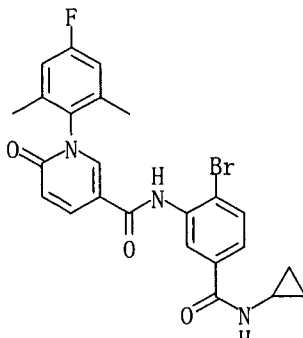
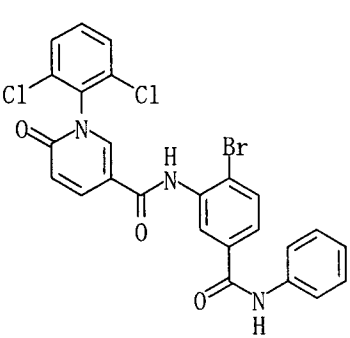
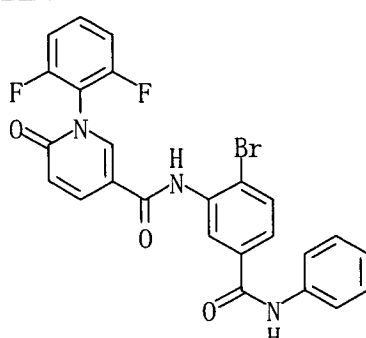
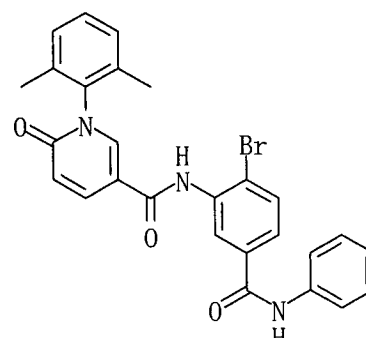
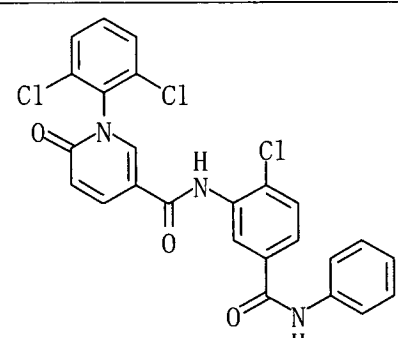
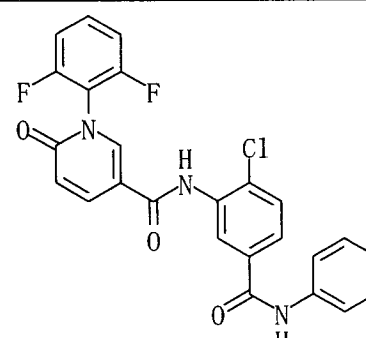
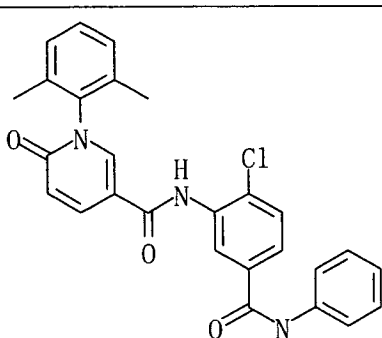
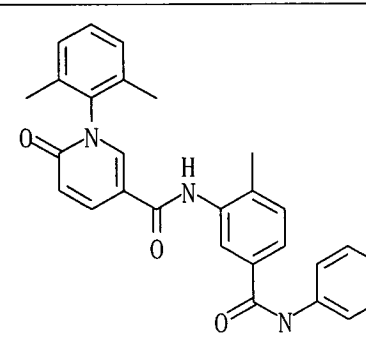
No. : 實施例 No.

No.	結構	No.	結構
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	

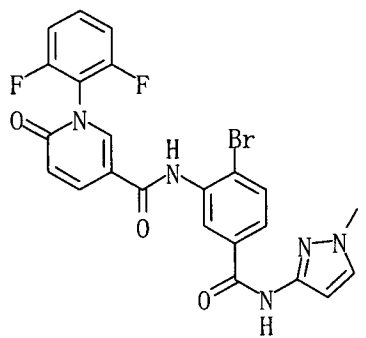
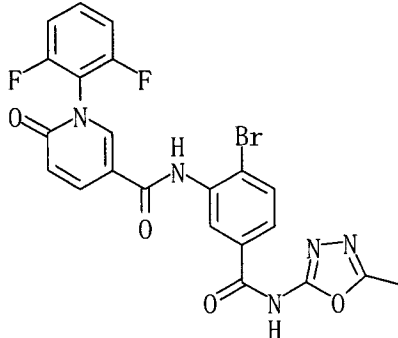
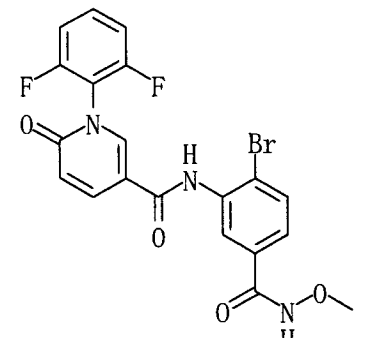
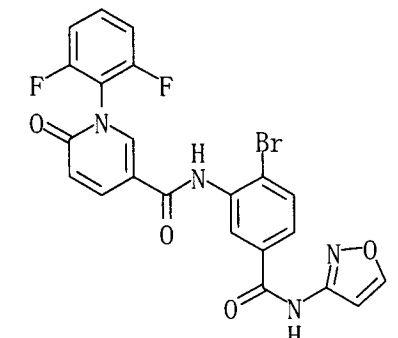
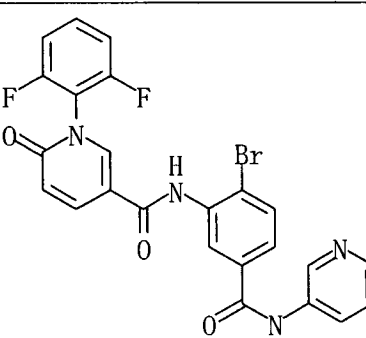
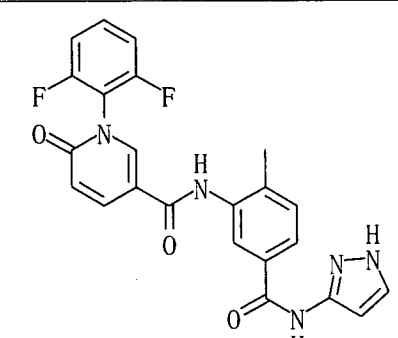
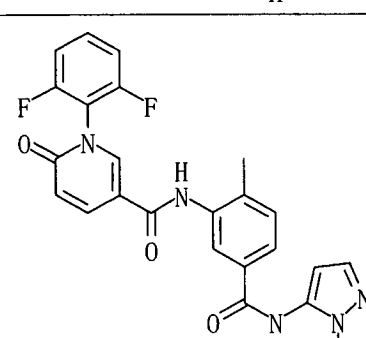
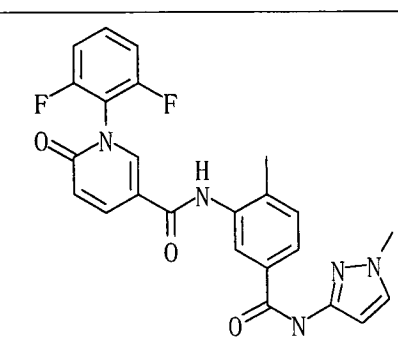
No.	結構	No.	結構
9		10	
11		12	
13		14	
15		16	

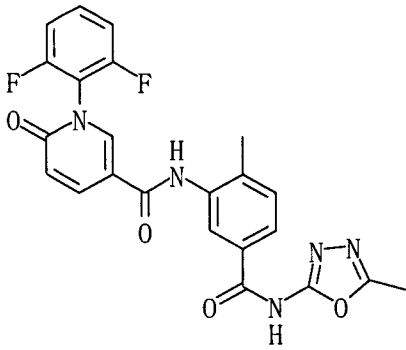
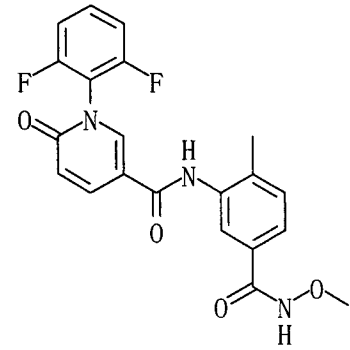
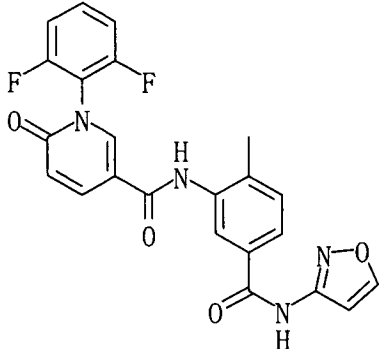
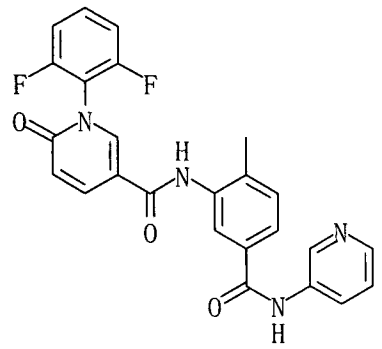
No.	結構	No.	結構
17		18	
19		20	
21		22	
23		24	

No.	結構	No.	結構
25		26	
27		28	
29		30	
31		32	

No.	結構	No.	結構
33		34	
35		36	
37		38	
39		40	

No.	結構	No.	結構
41		42	
43		44	
45		46	
47		48	

No.	結構	No.	結構
49		50	
51		52	
53		54	
55		56	

No.	結構	No.	結構
57		58	
59		60	

【圖式簡單說明】

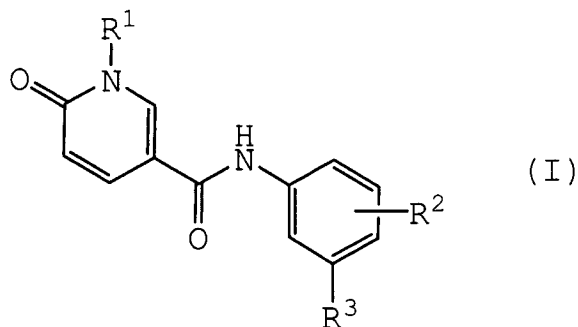
無。

【元件符號說明】

無。

五、中文發明摘要：

一種式 (I) 化合物或其鹽：



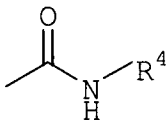
其中

R^1 為低級烷基、環烷基或芳香族烴環，其各可選擇經一或多個取代基取代；

R^2 為氫原子、鹵素原子、低級烷基、鹵（低級）烷基或低級烷氧基；及

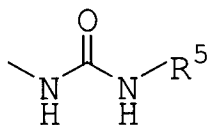
R^3 為

(1) 下式代表之基團：



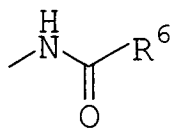
其中 R^4 為低級烷基等；

(2) 下式代表之基團：



其中 R^5 為低級烷基等；

(3) 下式代表之基團：

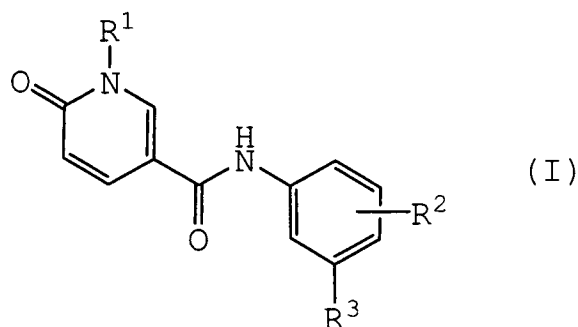


其中 R^6 為低級烷基等；或

(4) 選自鹵素原子、羧基、羥基及低級烷氧基之基團。

六、英文發明摘要：

A compound represented by the formula (I):



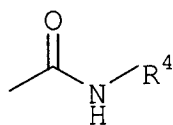
wherein

R^1 is lower alkyl, cycloalkyl or aromatic hydrocarbon ring, each of which is optionally substituted with one or more substituents;

R^2 is hydrogen atom, halogen atom, lower alkyl, halo(lower)alkyl or lower alkoxy; and

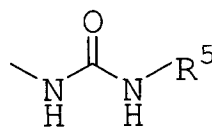
R^3 is

(1) a group represented by the formula:



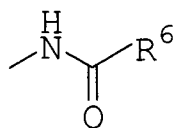
wherein R^4 is lower alkyl, etc.;

(2) a group represented by the formula:



wherein R^5 s lower alkyl, etc.;

(3) a group represented by the formula:

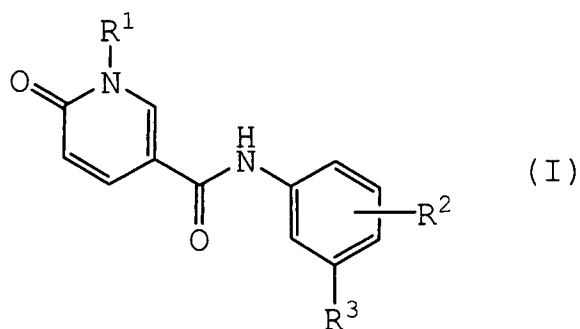


wherein R^6 is lower alkyl, etc.; or

(4) a group selected from halogen atom, carboxy, hydroxyl and lower alkoxy, or a salt thereof.

十、申請專利範圍：

1. 一種下式 (I) 代表之化合物，



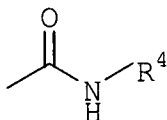
其中

R^1 為低級烷基、環烷基或芳香族烴環，其各可選擇經一或多個取代基取代；

R^2 為鹵素原子、低級烷基、鹵（低級）烷基或低級烷氧基；及

R^3 為

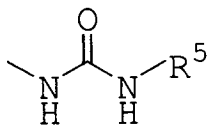
(1) 下式代表之基團：



其中

R^4 為低級烷基、低級烷氧基、環烷基、芳香族雜環、非芳香族雜環或芳香族烴環，其各可選擇經一或多個取代基取代；

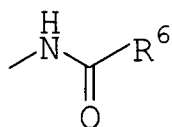
(2) 下式代表之基團：



其中

R^5 為低級烷基、環烷基、芳香族烴環、芳香族雜環或非芳香族雜環，其各可選擇經一或多個取代基取代；

(3) 下式代表之基團：



其中

R^6 為低級烷基、環烷基、芳香族烴環或非芳香族雜環，其各可選擇經一或多個取代基取代；或

(4) 選自鹵素原子、羧基、羥基及低級烷氧基之基團；

或其鹽。

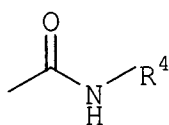
2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中

R^1 為低級烷基、環烷基或芳香族烴環，其各可選擇經一或多個取代基取代；

R^2 為鹵素原子或低級烷基；及

R^3 為

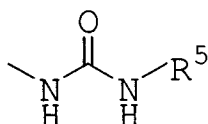
(1) 下式代表之基團：



其中

R^4 為低級烷氧基、環烷基、芳香族雜環或芳香族烴環，其各可選擇經一或多個取代基取代，

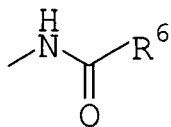
(2) 下式代表之基團：



其中

R^5 為環烷基、芳香族烴環或芳香族雜環，其各可選擇經一或多個取代基取代；或

(3) 下式代表之基團：



其中

R^6 為環烷基，其可選擇經一或多個取代基取代；或其鹽。

3. 如申請專利範圍第 2 項之化合物，其中

R^1 為

(1) 可選擇經 1 個 (C₆₋₁₆) 芳基取代之 (C₁₋₆) 烷基，

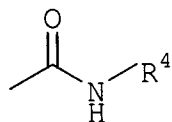
(2) (C₃₋₇) 環烷基，或

(3) 可選擇經 1 至 3 個選自鹵素原子、(C₁₋₆) 烷基及 (C₆₋₁₆) 芳基之取代基取代之 (C₆₋₁₆) 芳基；

R^2 為鹵素原子或 (C₁₋₆) 烷基，及

R^3 為

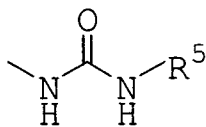
(1) 下式代表之基團：



其中

R^4 為 (C₁₋₆) 烷氧基、(C₃₋₇) 環烷基、5-至 14-員芳香族雜環或 (C₆₋₁₆) 芳基，其各可選擇以 1 至 3 個選自 (C₁₋₆) 烷基、(C₃₋₇) 環烷基及 (C₆₋₁₆) 芳基之取代基取代，

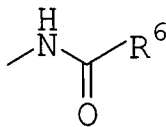
(2) 下式代表之基團：



其中

R^5 為 (C₃₋₇) 環烷基、(C₆₋₁₆) 芳基或 5-至 14-員芳香族雜環，其各可選擇以 1 至 3 個選自 (C₁₋₆) 烷基及 (C₆₋₁₆) 芳基 (其可選擇以 (C₁₋₆) 烷基取代) 之取代基取代，或

(3) 下式代表之基團：



其中

R^6 為 (C₃₋₇) 環烷基；

或其鹽。

4. 一種醫藥組成物，其含有如申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥上可接受的鹽與醫藥上可接受的載劑混合。
5. 如申請專利範圍第 4 項之醫藥組成物，其用於預防或治療選自下列疾病組成之群之疾病：疼痛、類風濕關節炎、其他與炎症有關病況、Crohn 氏病、炎症性腸病 (inflammatory bowel disease)、及牛皮癬。
6. 一種預防或治療疾病之方法，此疾病選自下列疾病組成之群：疼痛、類風濕關節炎、其他與炎症有關病況、Crohn 氏病、炎症性腸病、及牛皮癬，其包含投與有效量之申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥上可接受的鹽至需要之哺乳類動物。

7. 一種如申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥上可接受的鹽之用途，其係用於生產預防或治療疾病之醫藥組成物，此疾病選自下列疾病組成之群：疼痛、類風濕關節炎、其他與炎症有關病況、Crohn 氏病、炎症性腸病、及牛皮癬。

七、指定代表圖：

- (一)本案指定代表圖為：無。
- (二)本代表圖之元件符號簡單說明：
無。

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

