

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



# [12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580007144.9

[51] Int. Cl.

*C07D 213/69 (2006.01)*  
*C07D 213/64 (2006.01)*  
*C07D 487/08 (2006.01)*  
*C07D 451/02 (2006.01)*  
*C07D 401/12 (2006.01)*  
*C07D 401/04 (2006.01)*

[43] 公开日 2007年3月14日

[11] 公开号 CN 1930126A

[51] Int. Cl. (续)

*C07D 405/12 (2006.01)*  
*C07D 409/12 (2006.01)*  
*C07D 401/14 (2006.01)*  
*C07D 237/16 (2006.01)*  
*C07D 239/54 (2006.01)*  
*A61K 31/4418 (2006.01)*  
*A61K 31/4545 (2006.01)*  
*A61K 31/5377 (2006.01)*  
*A61K 31/4439 (2006.01)*  
*A61K 31/444 (2006.01)*  
*A61K 31/443 (2006.01)*  
*A61K 31/4436 (2006.01)*  
*A61K 31/506 (2006.01)*  
*A61K 31/501 (2006.01)*

*A61P 5/00 (2006.01)*  
*A61P 43/00 (2006.01)*  
*A61P 3/04 (2006.01)*  
*A61P 3/10 (2006.01)*  
*A61P 3/06 (2006.01)*  
*A61P 19/06 (2006.01)*  
*A61P 1/16 (2006.01)*  
*A61P 9/10 (2006.01)*  
*A61P 9/04 (2006.01)*  
*A61P 9/12 (2006.01)*  
*A61P 13/12 (2006.01)*  
*A61P 3/12 (2006.01)*  
*A61P 25/24 (2006.01)*  
*A61P 25/22 (2006.01)*

权利要求书 5 页 说明书 176 页

*A61P 25/08 (2006.01)*  
*A61P 25/28 (2006.01)*  
*A61P 25/18 (2006.01)*  
*A61P 25/20 (2006.01)*  
*A61P 25/14 (2006.01)*  
*A61P 27/00 (2006.01)*  
*A61P 25/36 (2006.01)*  
*A61P 25/32 (2006.01)*  
*A61P 15/00 (2006.01)*  
*A61P 1/00 (2006.01)*  
*A61P 11/00 (2006.01)*  
*A61P 35/00 (2006.01)*  
*A61P 17/00 (2006.01)*  
*A61P 13/02 (2006.01)*

[22] 申请日 2005.3.4

[21] 申请号 200580007144.9

[30] 优先权

[32] 2004.3.5 [33] JP [31] 62005/2004

[86] 国际申请 PCT/JP2005/004260 2005.3.4

[87] 国际公布 WO2005/085200 日 2005.9.15

[85] 进入国家阶段日期 2006.9.5

[71] 申请人 万有制药株式会社

地址 日本东京都

[72] 发明人 大岳宪一 羽下裕二 纳谷朗

水谷清香 金谷章生

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 孙秀武 吴娟

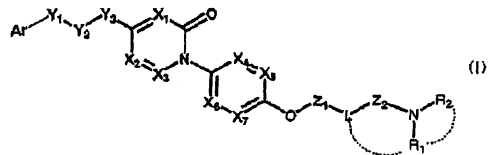
[54] 发明名称

吡啶酮衍生物

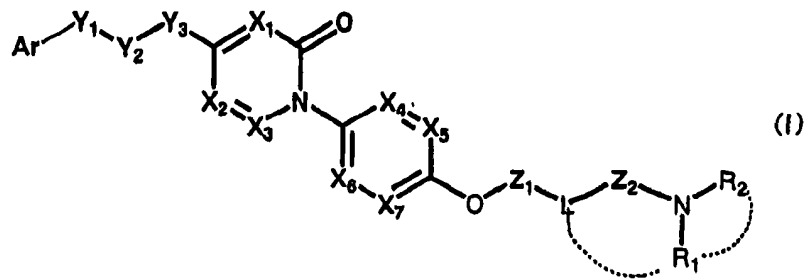
[57] 摘要

本发明提供右式(I)所示的吡啶酮衍生物, 式中,  $R_1$  和  $R_2$  相同或不同, 表示 H 等, 或者  $R_1$  和  $R_2$  与它们所结合的 N 一起, 可形成脂族含氮杂环基;  $X_1 - X_3$  相同或不同, 表示次甲基或 N, 不过  $X_1 - X_3$  不全部同时表示 N;  $X_4 - X_7$  相同或不同, 表示次甲基或 N, 不过  $X_4 - X_7$  中的三个或以上不同时表示

N;  $Y_1$  和  $Y_3$  相同或不同, 表示单键、 $-O-$ 、 $-NR-$  或  $-S-$  等;  $Y_2$  表示低级亚烷基等;  $R$  表示  $H$  等;  $L$  表示亚甲基;  $Z_1$  和  $Z_2$  相同或不同, 表示单键或低级亚烷基; 或者  $R_1$ 、 $L$  和  $Z_2$  与  $R_1$  所结合的  $N$  一起, 可形成脂族含氮杂环基;  $Ar$  表示芳族碳环基等。



## 1. 通式(I)所示的吡啶酮衍生物或药学可接受的盐:



式中,  $R_1$  和  $R_2$  相同或不同, 各自表示氢原子、根据情况可具有取代基的低级烷基、根据情况可具有取代基的低级环烷基、根据情况可具有取代基的低级烷基羰基、根据情况可具有取代基的低级烷氧基羰基或根据情况可具有取代基的低级烷基磺酰基, 或者  $R_1$  和  $R_2$  与它们所结合的氮原子一起可形成根据情况可具有取代基的脂族含氮杂环基,

$X_1$ 、 $X_2$  和  $X_3$  相同或不同, 各自表示根据情况可具有取代基的次甲基或氮原子, 但  $X_1$ 、 $X_2$  和  $X_3$  不全部同时表示氮原子,

$X_4$ 、 $X_5$ 、 $X_6$  和  $X_7$  相同或不同, 各自表示根据情况可具有取代基的次甲基或氮原子, 但  $X_4$ 、 $X_5$ 、 $X_6$  和  $X_7$  中三个或以上不同时表示氮原子,

$Y_1$  表示单键、-O-、-NR-、-S-、-SO-或-SO<sub>2</sub>-,

$Y_2$  表示根据情况可具有取代基的低级亚烷基、根据情况可具有取代基的低级亚烯基或根据情况可具有取代基的低级环亚烷基,

$Y_3$  表示单键、-O-、-NR-、-S-、-SO-或-SO<sub>2</sub>-,

R 表示氢原子或根据情况可具有取代基的低级烷基,

L 表示根据情况可具有取代基的亚甲基,

$Z_1$  和  $Z_2$  相同或不同, 各自表示单键或根据情况可具有取代基的低级亚烷基, 或者

$R_1$ 、L 和  $Z_2$  与  $R_1$  所结合的氮原子一起可形成根据情况可具有取代基的脂族含氮杂环基,

Ar 表示根据情况可具有取代基的芳族碳环基、根据情况可具有取代基的杂芳环基或根据情况可具有取代基的脂族碳环基。

2. 权利要求 1 的化合物, 其中,  $X_1$ 、 $X_2$  和  $X_3$  都为根据情况可具

有取代基的次甲基。

3. 权利要求 2 的化合物，其中， $X_1$ 、 $X_2$  和  $X_3$  都为无取代的次甲基。

4. 权利要求 1 的化合物，其中， $X_1$ 、 $X_2$  和  $X_3$  其中之一为氮原子、且其余两个为根据情况可具有取代基的次甲基。

5. 权利要求 4 的化合物，其中， $X_1$ 、 $X_2$  和  $X_3$  其中之一为氮原子、且其余两个为无取代的次甲基。

6. 权利要求 1-5 中任一项的化合物，其中， $X_4$ 、 $X_5$ 、 $X_6$  和  $X_7$  都为根据情况可具有取代基的次甲基。

7. 权利要求 1-6 中任一项的化合物，其中， $Y_1$  为单键或 -O-。

8. 权利要求 1-7 中任一项的化合物，其中， $Y_2$  为根据情况可具有取代基的亚甲基、根据情况可具有取代基的亚乙基或根据情况可具有取代基的亚乙烯基。

9. 权利要求 1-8 中任一项的化合物，其中， $Y_3$  为单键或 -O-。

10. 权利要求 1-9 中任一项的化合物，其中， $Z_1$  为单键或根据情况可具有取代基的亚甲基。

11. 权利要求 10 的化合物，其中， $L$  为根据情况可具有取代基的亚甲基。

12. 权利要求 10 或 11 的化合物，其中， $Z_2$  为单键或根据情况可具有取代基的亚甲基。

13. 权利要求 1-10 中任一项的化合物，其中， $R_1$ 、 $L$  和  $Z_2$  与  $R_1$  所结合的氮原子一起，形成根据情况可具有取代基的吡咯烷环或根据情况可具有取代基的哌啶环。

14. 权利要求 13 的化合物，其中， $R_2$  为氮原子、根据情况可具有取代基的  $C_1$ - $C_4$  烷基、或根据情况可具有取代基的  $C_3$ - $C_5$  环烷基。

15. 权利要求 1-12 中任一项的化合物，其中， $R_1$  和  $R_2$  相同或不同，各自为氮原子、根据情况可具有取代基的  $C_1$ - $C_4$  烷基、根据情况可具有取代基的  $C_3$ - $C_5$  环烷基。

16. 权利要求 1-13 中任一项的化合物，其中， $R_1$  和  $R_2$  与它们所结合的氮原子一起，形成根据情况可具有取代基的吡咯烷环或根据情况可具有取代基的哌啶环。

17. 权利要求 1-16 中任一项的化合物，其中， $Ar$  为根据情况可具

有取代基的苯基或根据情况可具有取代基的吡啶基。

18. 权利要求 17 的化合物，其中，取代基选自氟原子、氯原子、甲基、乙基、羟基、甲氧基、乙氧基、三氟甲基、二氟甲氧基和三氟甲氧基。

19. 选自下述的化合物或药学上可接受的盐：

4-苄氧基-1-{4-[2-(二甲基氨基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮

4-苄氧基-1-{4-[2-(二乙基氨基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮

1-{4-[2-(二乙基氨基)乙氧基]苯基}-4-(4-氟苄基氧基)-1H-吡啶-2-酮

4-(4-氟苄基氧基)-1-{4-[2-(二乙基氨基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮

4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-{4-[2-(二甲基氨基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮

4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-{4-[2-(二乙基氨基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮

4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-(4-{2-[乙基(甲基)氨基]乙氧基}苯基)-1H-吡啶-2-酮

4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-(4-{2-[异丙基(甲基)氨基]乙氧基}苯基)-1H-吡啶-2-酮

4-(4-氟苄基氧基)-1-(4-{2-[异丙基(甲基)氨基]乙氧基}苯基)-1H-吡啶-2-酮

4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-(4-{2-[异丙基氨基]乙氧基}苯基)-1H-吡啶-2-酮

4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-(4-{2-[(2R)-2-丁基氨基]乙氧基}苯基)-1H-吡啶-2-酮

4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-(4-{2-[(2S)-2-丁基氨基]乙氧基}苯基)-1H-吡啶-2-酮，和

4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-{4-[2-(环戊基氨基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮。

20. 选自下述的化合物或药学上可接受的盐：

4-苄基氧基-1-(4-[(2S)-1-甲基-2-吡咯烷基]甲氧基)苯基)-1H-吡啶-2-酮

4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-{4-[(2R)-2-(二乙基氨基)丙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮

4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-{4-[(2S)-2-(二乙基氨基)丙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮

4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-(4-{[(2S)-1-异丙基-2-吡咯烷基]甲氧基}苯基)-1H-吡啶-2-酮

4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-(4-{[(2S)-1-甲基-2-吡咯烷基]甲氧基}苯基)-1H-吡啶-2-酮

4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-(4-{[(2S)-1-乙基-2-吡咯烷基]甲氧基}苯基)-1H-吡啶-2-酮

4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-{4-[(2R)-2-(二甲基氨基)丙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮

4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-{4-[(2S)-2-(二甲基氨基)丙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮

4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-{4-[(2R)-2-(1-吡咯烷基)丙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮, 和

4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-{4-[(2S)-2-(1-吡咯烷基)丙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮。

21. 选自下述的化合物或药理学上可接受的盐:

4-苄氧基-1-{4-[2-(1-吡咯烷基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮

4-(4-氯苄氧基)-1-{4-[2-(1-吡咯烷基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮

4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-{4-[2-(1-吡咯烷基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮

4-[(E)-2-(4-氯苯基)乙烯基]-1-{4-[2-(1-吡咯烷基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮

4-[(E)-2-苯基乙烯基]-1-{4-[2-(1-吡咯烷基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮

4-(4-氯苄基氧基)-1-{4-[2-(1-吡咯烷基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮

4-(4-氯苄基氧基)-1-{4-[2-(1-吡咯烷基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮

4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-(4-{[(3R)-1-异丙基-3-吡咯烷基]氧基}苯基)-1H-吡啶-2-酮

4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-(4-{[(3R)-1-乙基-3-吡咯烷基]氧基}苯基)-1H-吡啶-2-酮, 和

4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-(4-{[(3R)-1-甲基-3-吡咯烷基]氧基}苯

基)-1H-吡啶-2-酮。

22. 黑色素浓集激素受体拮抗剂，其特征在于：含有权利要求 1-21 中任一项的化合物作为有效成分。

23. 药物组合物，其特征在于：含有权利要求 1-21 中任一项的化合物或药学上可接受的添加剂。

24. 肥胖症、糖尿病、激素分泌异常、高血脂症、痛风、脂肪肝、肝炎和肝硬化为代表的代谢系统疾病；心绞痛、急性·缺血性心力衰竭、心肌梗塞、冠状动脉硬化、高血压、肾病和电解质异常为代表的循环系统疾病；贪食症、情感障碍、抑郁症、不安、癫痫、谵妄、痴呆、精神分裂症、注意力缺陷·多动障碍、记忆障碍、睡眠障碍、认知障碍、运动障碍、感觉异常、嗅觉障碍、吗啡耐受性、麻醉剂依赖症和酒精依赖症为代表的中枢和末梢神经系统疾病；不孕症、早产和性功能障碍为代表的生殖系统疾病；消化道疾病；呼吸器官疾病；癌症或皮肤色素沉着的预防、处置或治疗药剂，其特征在于：含有权利要求 1-21 中任一项的化合物作为有效成分。

25. 黑色素浓集激素相关疾病的处置方法，其特征在于：给予权利要求 1-21 中任一项的化合物。

## 吡啶酮衍生物

### 技术领域

本发明涉及新型的吡啶酮衍生物。该衍生物起到黑色素浓集激素受体拮抗物质的作用，可用作各种循环系统疾病、神经系统疾病、代谢系统疾病、生殖系统疾病、呼吸器官疾病、消化道疾病等的预防、处置或治疗药物。

### 背景技术

黑色素浓集激素(以下称为“MCH”)是1983年由川内等人从鲑鱼的垂体初次分离的环肽激素/神经肽[Nature, 305卷, 321页(1983)]。已知其在鱼类中功能性地拮抗黑素细胞刺激激素，引起黑素细胞内的黑色素颗粒凝集，参与体色的变化[International Review of Cytology, 126卷, 1页(1991); Trends in Endocrinology and Metabolism, 5卷, 120页(1994)]。另外，在哺乳动物中，含有MCH的神经元细胞体局部存在于下丘脑外侧区和某些区域，该神经纤维投射到脑内非常广泛的范围内[参照 The Journal of Comparative Neurology, 319卷, 218页(1992)]，可以认为MCH在生物体内担负着各种中枢机能。

已知下丘脑外侧区是摄食中枢，近年来在分子生物学、药理学方面积累了很多显示MCH参与了能量内稳态控制的研究成果。即，有报告称：在遗传性肥胖模型动物 ob/ob 小鼠、db/db 小鼠、Ay/a 小鼠、Zucker fatty 大鼠或或绝食小鼠的脑内，MCH 前体的 mRNA 表达亢进[参照 Nature, 380卷, 243页(1996); Diabetes, 47卷, 294页(1998); Biochemical and Biophysical Research Communications, 268卷, 88页(2000); Molecular Brain Research, 92卷, 43页(2001)]。

将MCH急性给予大鼠的脑室，可观察到摄食亢进[Nature, 380卷, 243页(1996)]，如果慢性给予，则伴随着贪食而呈现肥胖[参照 Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 99卷, 3240页(2002)]。缺失MCH前体基因的小鼠与野生型小鼠相比，可见摄食量降低或单位体重的氧消耗量上升，可观察到由于体内脂肪的减少而出现低体重[Nature, 396卷, 670页(1998)]。



相反,过量表达 MCH 前体的转基因小鼠则出现伴随贪食的肥胖和胰岛素抗性[The Journal of Clinical Investigation, 107 卷, 379 页(2001)]. 结果显示: MCH 是肥胖形成的重要因素, 同时与以肥胖为危险因素代谢异常疾病或呼吸器官疾病有关. 另外还已知 MCH 与不安诱发作用、癫痫、记忆·学习、利尿作用、钠·钾排泄作用、催产素分泌作用、生殖·性功能等有关[参照 Peptides, 17 卷, 171 页(1996); Peptides, 18 卷, 1095 页(1997); Peptides, 15 卷, 757 页(1994); Journal of Neuroendocrinology, 8 卷, 57 页(1996); Critical Reviews in Neurobiology, 8 卷, 221 页(1994)].

MCH 主要是经由存在于中枢神经系统的 MCH 受体而产生各种药理作用. 已知 MCH 的受体有 1 型受体(MCH-1R 或 SLC-1)和 2 型受体(MCH-2R 或 SLT)至少两种受体[参照 Nature, 400 卷, 261 页(1999); Nature, 400 卷, 265 页(1999); Biochemical and Biophysical Research Communications, 261 卷, 622 页(1999); Nature Cell Biology, 1 卷, 267 页(1999); FEBS Letters, 457 卷, 522 页(1999); Biochemical and Biophysical Research Communications, 283 卷, 1013 页(2001); The Journal of Biological Chemistry, 276 卷, 20125 页(2001); Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 98 卷, 7564 页(2001); Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 98 卷, 7576 页(2001); The Journal of Biological Chemistry, 276 卷, 34664 页(2001); Molecular Pharmacology, 60 卷, 632 页(2001)].

其中在啮齿类中观察到的药理作用主要是经由 MCH-1R 引起[参照 Genomics, 79 卷, 785 页(2002)]. 即使对 MCH-1R 基因缺失小鼠慢性给予 MCH, 也未观察到贪食和肥胖, 因此可知通过 MCH 的能量代谢控制是经由 MCH-1R 引发的. 并且已知 MCH-1R 的缺失使小鼠的活动量亢进[参照 Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 99 卷, 3240 页(2002)], 也强烈显示与伴随行动异常的中枢性疾病、例如注意力缺陷·多动障碍、精神分裂症、抑郁症等有关[参照 Molecular Medicine Today, 6 卷, 43 页(2000); Trends in Neuroscience, 24 卷, 527 页(2001)].

还有报告指出: 寻常性白斑患者的血清中存在 MCH-1R 的自身抗

体[参照 *The Journal of Clinical Investigation*, 109 卷, 923 页(2002)]. 并且有报告称某种癌细胞中有 MCH-1R 的表达, 从 MCH 和 MCH-1R 在生物体内的表达部位来看, 显示 MCH 与癌症、睡眠·不眠、药物依赖症、消化道疾病有关[参照 *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 289 卷, 44 页(2001); *Neuroendocrinology*, 61 卷, 348 页(1995); *Endocrinology*, 137 卷, 561 页(1996); *The Journal of Comparative Neurology*, 435 卷, 26 页(2001)].

MCH 的功能通过 MCH 与 MCH 受体结合来表达。因此, 如果抑制 MCH 与受体的结合, 则可以阻止 MCH 作用的表达。因此拮抗 MCH 与受体结合的物质可用作与 MCH 有关的各种疾病, 例如肥胖症、糖尿病、激素分泌异常、高血脂症、痛风、脂肪肝等代谢系统疾病; 例如心绞痛、急性·缺血性心力衰竭、心肌梗塞、冠状动脉硬化、高血压、肾病、电解质异常等循环系统疾病; 例如贪食症、情感障碍、抑郁症、不安、癫痫、谵妄、痴呆、精神分裂症、注意力缺陷·多动障碍、记忆障碍、睡眠障碍、认知障碍、运动障碍、感觉异常、嗅觉障碍、吗啡耐受性、麻醉剂依赖症、酒精依赖症等中枢和末梢神经系统疾病; 例如不孕症、早产、性功能障碍等生殖系统疾病; 以及消化道疾病、呼吸器官疾病、癌症或皮肤色素沉着等的预防、处置或治疗药物。

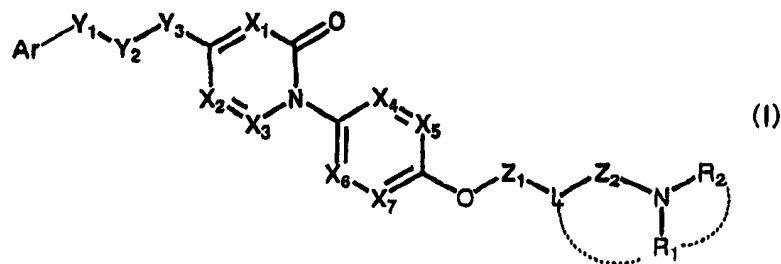
PCT 国际公开 WO01/21577 号、WO01/82925 号、WO02/06245 号和 WO02/02744 号小册子中公开了具有 MCH 受体拮抗作用的化合物, 不过它们都不具有吡啶酮环。

另外, PCT 国际公开 WO03/68232 号小册子中公开了具有 P38MAP 激酶活性的几种吡啶酮衍生物, 但是并没有关于 MCH 受体拮抗作用的记载。

### 发明内容

本发明人对于具有 MCH 受体拮抗作用的化合物进行了深入的研究, 结果发现下述吡啶酮衍生物具有 MCH 受体拮抗作用, 可有效地用于与 MCH 受体相关的各种疾病的预防、处置、治疗, 从而完成了本发明, 它是吡啶酮环的 N 原子上结合有选自苯环、吡啶环和嘧啶环的六元环, 且在该六元环与该吡啶酮环的对位上, 含氧取代基经由该氧原子与之结合的吡啶酮衍生物。

本发明提供通式(I)所示的吡啶酮衍生物或药学可接受的盐:



[式中,  $R_1$  和  $R_2$  相同或不同, 分别表示氢原子、根据情况可具有取代基的低级烷基、根据情况可具有取代基的低级环烷基、根据情况可具有取代基的低级烷基羰基、根据情况可具有取代基的低级烷氧基羰基或根据情况可具有取代基的低级烷基磺酰基, 或者  $R_1$  和  $R_2$  与它们所结合的氮原子一起可形成根据情况可具有取代基的脂族含氮杂环基,

$X_1$ 、 $X_2$  和  $X_3$  相同或不同, 各自表示根据情况可具有取代基的次甲基或氮原子,  $X_1$ 、 $X_2$  和  $X_3$  不全部同时表示氮原子,

$X_4$ 、 $X_5$ 、 $X_6$  和  $X_7$  相同或不同, 各自表示根据情况可具有取代基的次甲基或氮原子, 但  $X_4$ 、 $X_5$ 、 $X_6$  和  $X_7$  中三个或以上不同时表示氮原子,

$Y_1$  表示单键、-O-、-NR-、-S-、-SO-或-SO<sub>2</sub>-,

$Y_2$  表示根据情况可具有取代基的低级亚烷基、根据情况可具有取代基的低级亚烯基或根据情况可具有取代基的低级亚环烷基,

$Y_3$  表示单键、-O-、-NR-、-S-、-SO-或-SO<sub>2</sub>-,

$R$  表示氢原子或根据情况可具有取代基的低级烷基,

$L$  表示根据情况可具有取代基的亚甲基,

$Z_1$  和  $Z_2$  相同或不同, 各自表示单键或根据情况可具有取代基的低级亚烷基, 或者

$R_1$ 、 $L$  和  $Z_2$  与  $R_1$  所结合的氮原子一起可形成根据情况可具有取代基的脂族含氮杂环基,

$Ar$  表示根据情况可具有取代基的芳族碳环基、根据情况可具有取代基的杂芳环基或根据情况可具有取代基的脂族碳环基]。

本发明提供含有上式(I)所示的化合物作为有效成分的 MCH 受体拮抗剂和含有上式(I)所示的化合物的药物组合物。

以下进一步详细说明本发明。

本说明书中，

“低级”是指带有该术语的基团或化合物的碳原子数为 6 或以下，优选 4 或以下。

“低级烷基”包含碳原子数 1-6 的直链或碳原子数 3-6 的支链的烷基，具体例如：甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、叔戊基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、1,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、正己基、异己基、1-甲基戊基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1-乙基丁基、1,1,2-三甲基丙基、1,2,2-三甲基丙基、1-乙基-2-甲基丙基、1-乙基-1-甲基丙基等。

“低级环烷基”包含碳原子数 3-6 的环烷基，具体例如：环丙基、环丁基、环戊基和环己基。

“低级亚烷基”包含碳原子数 1-6 的直链或碳原子数 3-6 的支链亚烷基，具体例如：亚甲基、亚乙基、亚丙基、亚丁基、亚戊基、亚己基等。

“低级亚烯基”是链中含有一个碳-碳双键的碳原子数 2-6 的直链或碳原子数 3-6 的支链亚烯基，具体例如：亚乙烯基、1-亚丙烯基、2-亚丙烯基、1-亚丁烯基、2-亚丁烯基、3-亚丁烯基、2-亚戊烯基、3-亚戊烯基、4-亚戊烯基、1-亚己烯基、2-亚己烯基、3-亚己烯基、4-亚己烯基、5-亚己烯基等。

“低级亚环烷基”包含碳原子数 3-6 的亚环烷基，具体例如：1,1-亚环丙基、1,2-亚环丙基、1,1-亚环丁基、1,2-亚环丁基、1,3-亚环丁基、1,1-亚环戊基、1,2-亚环己基、1,3-亚环己基、1,4-亚环己基等。

“根据情况可具有取代基的低级烷基”、“根据情况可具有取代基的低级环烷基”、“根据情况可具有取代基的低级亚烷基”、“根据情况可具有取代基的低级亚烯基”和“根据情况可具有取代基的低级亚环烷基”中的取代基例如有：卤素原子、氟基、羟基、氨基、根据情况可被氟原子或羟基取代的低级烷基、一低级烷基氨基、二低级烷基氨基、根据情况可被氟原子取代的低级烷氧基、低级烷氧基低级烷基、低级烷氧基羰基、低级烷氧基羰基氨基、低级烷氧基羰基(低级烷基)氨基、低级烷基羰基、低级烷基羰基氧基、低级烷基羰基氨基、低级烷基羰基

基(低级烷基)氨基、氨基甲酰基、一低级烷基氨基甲酰基、二低级烷基氨基甲酰基、氨基甲酰基氨基、一低级烷基氨基甲酰基氨基、二低级烷基氨基甲酰基氨基、一低级烷基氨基甲酰基(低级烷基)氨基、二低级烷基氨基甲酰基(低级烷基)氨基、氨基甲酰基氧基、一低级烷基氨基甲酰基氧基、二低级烷基氨基甲酰基氧基、低级烷基磺酰基、低级烷基磺酰基氨基、低级烷基磺酰基(低级烷基)氨基、氨磺酰基、一低级烷基氨磺酰基、二低级烷基氨磺酰基、氨磺酰基氨基、一低级烷基氨磺酰基氨基、二低级烷基氨磺酰基氨基、一低级烷基氨磺酰基(低级烷基)氨基、二低级烷基氨磺酰基(低级烷基)氨基等,上述低级烷基等基团可以被这些取代基的一个或多个取代。

“脂族含氮杂环基”包含3-7员单环或5-12员多环饱和或部分不饱和和杂环基,其中作为环成员的一部分可以含有至少1个、优选1-3个氮原子,且根据情况可含有0-2个氧原子或0-2个硫原子,具体例如:吡丙啶基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、高哌嗪基、高哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、八氢环戊[b]吡咯基、六氢吡咯烷基、八氢中氮茛基、八氢喹嗪基、八氢吡啶并[2.1-C]喹嗪基、2,5,6,7-四氢-5H-吡咯并[1.2-a]咪唑基等。

“芳族碳环基”包含碳原子数为6-14、优选6-10的单环或多环芳族碳环基,具体例如:苯基、萘基、菲基等。

“杂芳环基”包含5-6员单环或8-14员多环的杂芳环基,其中作为环成员的一部分可含有至少1个、优选1-5个选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子,具体例如:吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、吡唑基、吡咯基、咪唑基、三唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、四唑基、哒嗪基、吡嗪基、呋喃基、噻吩基、吲哚基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、吲唑基、嘌呤基、喹啉基、异喹啉基、酞嗪基、1,5-二氮杂萘基、喹喔啉基、喹唑啉基、噌啉基、蝶啶基、吡啶并[3,2-b]吡啶基等。

“脂族碳环基”包含碳原子数3-10、优选3-8的单环或多环饱和或部分不饱和碳环基,具体例如:环丙基、环丁烯基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环壬基、环癸基、二环己基、金刚烷基等。

“根据情况可具有取代基的脂族含氮杂环基”、“根据情况可具有取

代基的芳族碳环基”、“根据情况可具有取代基的杂芳环基”和“根据情况可具有取代基的脂族碳环基”中的取代基除“根据情况可具有取代基的低级烷基”等中记述的可能的取代基之外，还有氧代基、低级环烷基等，上述环基可被一个或多个这些取代基取代。

“根据情况可具有取代基的次甲基”中的取代基例如有：卤素原子、根据情况可被卤素原子取代的低级烷基、根据情况可被卤素原子取代的低级烷氧基等。

R 中定义的“根据情况可具有取代基的低级烷基”中的取代基例如优选卤素原子、低级烷氧基、低级卤代烷氧基。

上述取代基的定义中，“卤素原子”有：氟原子、氯原子、溴原子和碘原子。

“氧代基”是指与有机化合物中的碳原子一起形成羰基(C=O)的基团(=O)。

“根据情况可被氟原子或羟基取代的低级烷基”包含低级烷基或低级烷基的氢原子的一部分或全部被氟原子或羟基取代的低级烷基，后者的被氟原子或羟基取代的低级烷基例如有：氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、2-氟乙基、1,2-二氟乙基、2-羟基乙基、1,2-二羟基乙基等。

“根据情况可被氟原子取代的低级烷氧基”包含低级烷基或被氟原子取代的低级烷基与氧原子结合的基团，具体来说，低级烷氧基有：甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基等，被氟原子取代的低级烷氧基例如：氟代甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、1,2-二氟乙氧基等。

“一低级烷基氨基”是氨基(-NH<sub>2</sub>)的一个氢原子被置换成低级烷基的基团，具体例如：甲基氨基、乙基氨基、正丙基氨基、异丙基氨基、正丁基氨基、仲丁基氨基、叔丁基氨基等。

“二低级烷基氨基”是氨基(-NH<sub>2</sub>)的两个氢原子置换成低级烷基的基团，具体例如：二甲基氨基、二乙基氨基、乙基甲基氨基、二(正丙基)氨基、甲基(正丙基)氨基、二异丙基氨基等。

“低级烷氧基低级烷基”是被低级烷氧基取代的低级烷基，具体例如：甲氧基甲基、乙氧基甲基、正丙氧基甲基、异丙氧基甲基、1-甲氧基乙基、2-甲氧基乙基等。

“低级烷氧基羰基”是低级烷氧基与羰基(-CO-)结合的基团，包含碳

原子数 1-6 的烷氧基羰基，具体例如：甲氧基羰基、乙氧基羰基、正丙氧基羰基、异丙氧基羰基、正丁氧基羰基、异丁氧基羰基、叔丁氧基羰基、正戊氧基羰基等。

“低级烷氧基羰基氨基”是低级烷氧基羰基与氨基(-NH<sub>2</sub>)结合的基团，包含碳原子数 1-6 的烷氧基羰基氨基，具体例如：甲氧基羰基氨基、乙氧基羰基氨基、正丙氧基羰基氨基、异丙氧基羰基氨基、正丁氧基羰基氨基、异丁氧基羰基氨基、叔丁氧基羰基氨基、正戊基氧基羰基氨基等。

“低级烷氧基羰基(低级烷基)氨基”是低级烷氧基羰基取代一低级烷基氨基的氮原子上的氢原子而结合的基团，具体例如：甲氧基羰基(甲基)氨基、乙氧基羰基(甲基)氨基、正丙氧基羰基(甲基)氨基等。

“低级烷基羰基”是低级烷基与羰基(-CO-)结合的基团，包含碳原子数 1-6 的烷基羰基，具体例如：乙酰基、丙酰基、丁酰基、异丁酰基、戊酰基、异戊酰基、新戊酰基等。

“低级烷基羰基氧基”是低级烷基羰基与氧原子结合的基团，具体例如：乙酰氧基、丙酰氧基、戊酰氧基、异戊酰氧基、新戊酰氧基等。

“低级烷基羰基氨基”是氨基(-NH<sub>2</sub>)的一个氢原子置换成低级烷基羰基的基团，具体例如：乙酰氨基、丙酰氨基、异丁酰氨基、戊酰氨基、异戊酰氨基、新戊酰氨基等。

“低级烷基羰基(低级烷基)氨基”是一低级烷基氨基的氮原子上的氢原子置换成低级烷基羰基的基团，例如有：甲基羰基(甲基)氨基、乙基羰基(甲基)氨基、正丙基羰基(甲基)氨基等。

“一低级烷基氨基甲酰基”是氨基甲酰基(-CONH<sub>2</sub>)的一个氢原子置换成低级烷基的基团，具体例如：甲基氨基甲酰基、乙基氨基甲酰基、正丙基氨基甲酰基、异丙基氨基甲酰基、正丁基氨基甲酰基、仲丁基氨基甲酰基、叔丁基氨基甲酰基等。

“二低级烷基氨基甲酰基”是氨基甲酰基(-CONH<sub>2</sub>)的两个氢原子置换成低级烷基的基团，具体例如：二甲基氨基甲酰基、二乙基氨基甲酰基、乙基甲基氨基甲酰基、二(正丙基)氨基甲酰基、甲基(正丙基)氨基甲酰基、二异丙基氨基甲酰基等。

“一低级烷基氨基甲酰基氨基”是氨基(-NH<sub>2</sub>)的一个氢原子置换成一低级烷基氨基甲酰基的基团，具体例如：甲基氨基甲酰基氨基、乙

基氨基甲酰基氨基、正丙基氨基甲酰基氨基、异丙基氨基甲酰基氨基、正丁基氨基甲酰基氨基、仲丁基氨基甲酰基氨基、叔丁基氨基甲酰基氨基等。

“二低级烷基氨基甲酰基氨基”是氨基(-NH<sub>2</sub>)的一个氢原子置换成二低级烷基氨基甲酰基的基团，具体例如：二甲基氨基甲酰基氨基、二乙基氨基甲酰基氨基、二(正丙基)氨基甲酰基氨基、二异丙基氨基甲酰基氨基、二(正丁基)氨基甲酰基氨基、二(仲丁基)氨基甲酰基氨基、二(叔丁基)氨基甲酰基氨基等。

“一低级烷基氨基甲酰基(低级烷基)氨基”是一低级烷基氨基的氮原子上的氢原子置换成一低级烷基氨基甲酰基的基团，具体例如：一甲基氨基甲酰基(甲基)氨基、一乙基氨基甲酰基(甲基)氨基、[一(正丙基)氨基甲酰基](甲基)氨基等。

“二低级烷基氨基甲酰基(低级烷基)氨基”是一低级烷基氨基的氮原子上的氢原子置换成二低级烷基氨基甲酰基的基团，具体例如：二甲基氨基甲酰基(甲基)氨基、二乙基氨基甲酰基(甲基)氨基、[二(正丙基)氨基甲酰基](甲基)氨基等。

“一低级烷基氨基甲酰基氧基”是一低级烷基氨基甲酰基与氧原子结合的基团，具体例如：甲基氨基甲酰基氧基、乙基氨基甲酰基氧基、正丙基氨基甲酰基氧基、异丙基氨基甲酰基氧基、正丁基氨基甲酰基氧基、仲丁基氨基甲酰基氧基、叔丁基氨基甲酰基氧基等。

“二低级烷基氨基甲酰基氧基”是二低级烷基氨基甲酰基与氧原子结合的基团，具体例如：二甲基氨基甲酰基氧基、二乙基氨基甲酰基氧基、乙基甲基氨基甲酰基氧基、二(正丙基)氨基甲酰基氧基、甲基(正丙基)氨基甲酰基氧基、二异丙基氨基甲酰基氧基等。

“低级烷基磺酰基”是低级烷基与磺酰基(-SO<sub>2</sub>)结合的基团，具体例如：甲基磺酰基、乙基磺酰基、正丙基磺酰基、异丙基磺酰基、正丁基磺酰基、仲丁基磺酰基、叔丁基磺酰基等。

“低级烷基磺酰基氨基”是氨基(-NH<sub>2</sub>)的一个氢原子置换成低级烷基磺酰基的基团，具体例如：甲基磺酰基氨基、乙基磺酰基氨基、正丙基磺酰基氨基、异丙基磺酰基氨基、正丁基磺酰基氨基、仲丁基磺酰基氨基、叔丁基磺酰基氨基等。

“低级烷基磺酰基(低级烷基)氨基”是一低级烷基氨基的氮原子上



的氢原子被低级烷基磺酰基置换的基团，具体例如：甲磺酰基、乙磺酰基、正丙磺酰基、异丙磺酰基等。

“一低级烷基氨磺酰基”是氨磺酰基( $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ )的一个氢原子置换成低级烷基的基团，具体例如：一甲基氨磺酰基、一乙基氨磺酰基、一(正丙基)氨磺酰基、一异丙基氨磺酰基、一(正丁基)氨磺酰基、一(仲丁基)氨磺酰基、一(叔丁基)氨磺酰基等。

“二低级烷基氨磺酰基”是氨磺酰基( $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ )的两个氢原子分别置换成低级烷基的基团，具体例如：二甲基氨磺酰基、二乙基氨磺酰基、二(正丙基)氨磺酰基、二异丙基氨磺酰基、二(正丁基)氨磺酰基、二(仲丁基)氨磺酰基、二(叔丁基)氨磺酰基等。

“一低级烷基氨磺酰基氨基”是氨基( $-\text{NH}_2$ )的一个氢原子置换成一低级烷基氨磺酰基的基团，具体例如：(一甲基氨磺酰基)氨基、(一乙基氨磺酰基)氨基、[一(正丙基)氨磺酰基]氨基、(一异丙基氨磺酰基)氨基、[一(正丁基)氨磺酰基]氨基、[(一仲丁基)氨磺酰基]氨基、[一(叔丁基)氨磺酰基]氨基等。

“(二低级烷基氨磺酰基)氨基”是氨基( $-\text{NH}_2$ )的一个氢原子置换成二低级烷基氨磺酰基的基团，具体例如：(二甲基氨磺酰基)氨基、(二乙基氨磺酰基)氨基、(乙基甲基氨磺酰基)氨基、[二(正丙基)氨磺酰基]氨基、[甲基(正丙基)氨磺酰基]氨基、(二异丙基氨磺酰基)氨基等。

“一低级烷基氨磺酰基(低级烷基)氨基”是一低级烷基氨基的氮原子上的氢原子置换成一低级烷基氨磺酰基的基团，具体例如：一甲基氨磺酰基(甲基)氨基、一乙基氨磺酰基(甲基)氨基、[一(正丙基)氨磺酰基](甲基)氨基等。

“二低级烷基氨磺酰基(低级烷基)氨基”是一低级烷基氨基的氮原子上的氢原子置换为二低级烷基氨磺酰基的基团，具体例如：二甲基氨磺酰基(甲基)氨基、二乙基氨磺酰基(甲基)氨基、[二(正丙基)氨磺酰基](甲基)氨基等。

通式(I)所示的吡啶酮衍生物的“药学上可接受的盐”包含可药用的通常的盐，例如有：式(I)的化合物的氨基的酸加成盐或含氮杂环的酸加成盐、或者式(I)的化合物具有羧基时该羧基的碱加成盐等。

该酸加成盐有：盐酸盐、硫酸盐、硝酸盐、磷酸盐、高氯酸盐等无机酸盐；马来酸盐、富马酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、抗坏血酸盐、

三氟乙酸盐等有机酸盐；甲磺酸盐、羟乙基磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐等磺酸盐等。

该碱加成盐有：钠盐、钾盐等碱金属盐；钙盐、镁盐等碱土金属盐；铵盐、三甲胺盐、三乙胺盐、二环己基胺盐、乙醇胺盐、二乙醇胺盐、三乙醇胺盐、普鲁卡因盐、N,N'-二苄基乙二胺盐等有机胺盐等。

通式(I)所示的化合物中，

优选  $X_1$ 、 $X_2$  和  $X_3$  都为根据情况可具有取代基的次甲基，或者  $X_1$ 、 $X_2$  和  $X_3$  的其中之一为氮原子、且其余两个为根据情况可具有取代基的次甲基、特别是均为无取代的次甲基，或者  $X_1$ 、 $X_2$  和  $X_3$  其中之一为氮原子、且其余两个为无取代的次甲基。

优选  $X_4$ 、 $X_5$ 、 $X_6$  和  $X_7$  都为根据情况可具有取代基的次甲基，特别优选次甲基。

优选  $Y_1$  为单键或 -O-。

优选  $Y_2$  为根据情况可具有取代基的亚甲基、根据情况可具有取代基的亚乙基或根据情况可具有取代基的亚乙烯基，更优选亚甲基、亚乙基或亚乙烯基。

优选  $Y_3$  为单键或 -O-。

特别优选  $-Y_1-Y_2-Y_3-$  的组合为 -O-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-O-、亚乙基或亚乙烯基。

优选  $Z_1$  为单键或根据情况可具有取代基的亚甲基，更优选单键或亚甲基。

优选 L 为根据情况可具有取代基的亚甲基或根据情况可具有取代基的低级亚环烷基，特别推荐为根据情况可被低级烷基取代的亚甲基。

优选  $Z_2$  为单键或根据情况可具有取代基的亚甲基，特别推荐为单键或根据情况可被低级烷基取代的亚甲基。

$R_1$ 、L 和  $Z_2$  与  $R_1$  所结合的氮原子一起形成的、根据情况可具有取代基的脂族含氮杂环基优选为根据情况可具有取代基的吡咯烷环或根据情况可具有取代基的哌啶环。

作为  $R_1$ 、L 和  $Z_2$  与  $R_1$  所结合的氮原子一起形成的、根据情况可具有取代基的脂族含氮杂环基，其中的  $R_2$  优选为氢原子、根据情况可具有取代基的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基、根据情况可具有取代基的 C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> 环烷基，特

别推荐 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> 环烷基。

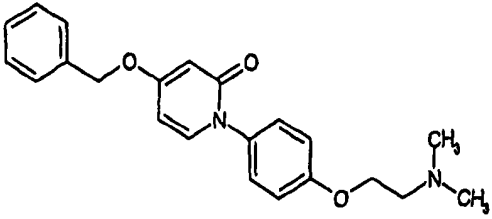
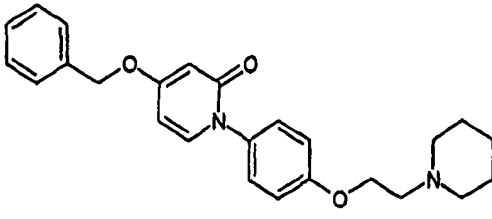
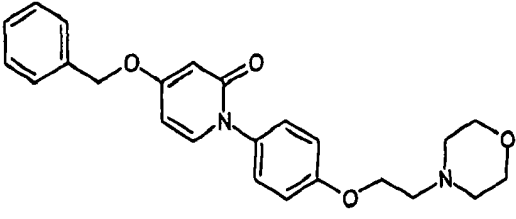
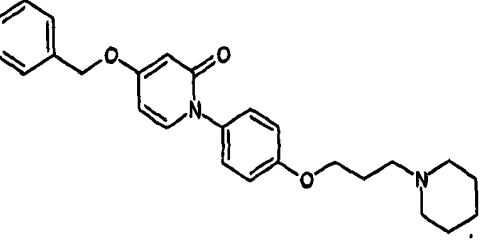
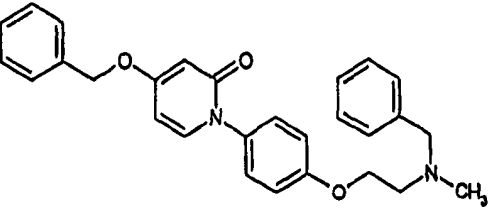
优选 R<sub>1</sub> 和 R<sub>2</sub> 相同或不同，各自为氢原子、根据情况可具有取代基的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基、根据情况可具有取代基的 C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> 环烷基，特别推荐 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> 环烷基。

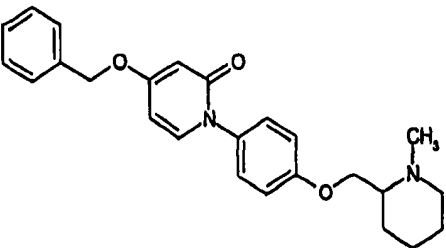
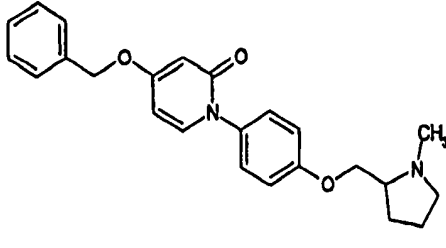
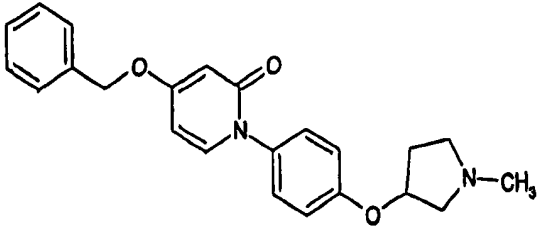
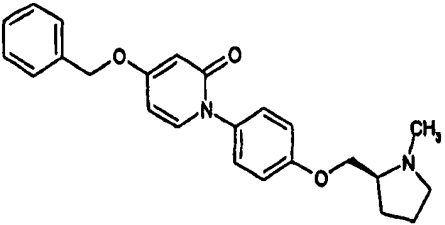
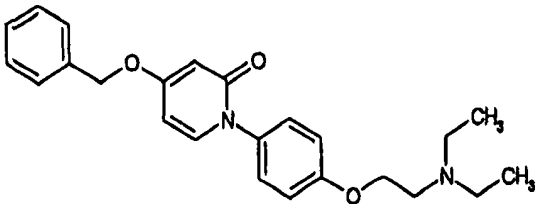
R<sub>1</sub> 和 R<sub>2</sub> 与它们所结合的氮原子一起形成的、根据情况可具有取代基的脂族含氮杂环基，优选为根据情况可具有取代基的吡咯烷环或根据情况可具有取代基的哌啶环。

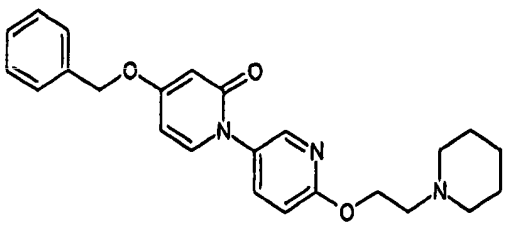
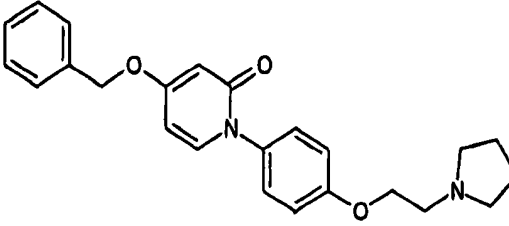
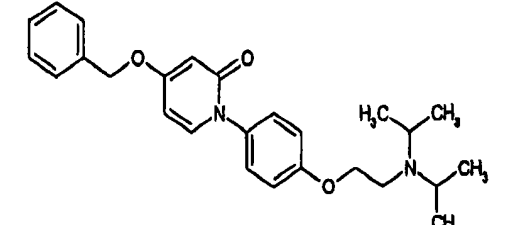
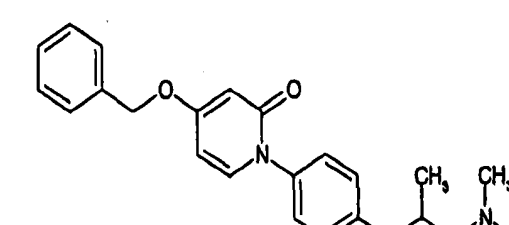
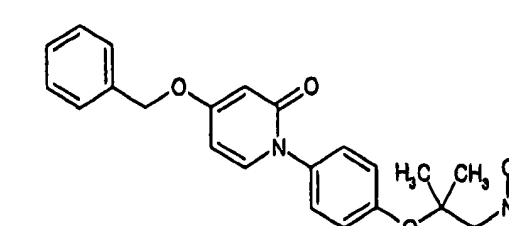
优选 Ar 为根据情况可具有取代基的苯基或根据情况可具有取代基的吡啶基，该取代基优选选自氟原子、氯原子、甲基、乙基、羟基、甲氧基、乙氧基、三氟甲基、二氟甲氧基和三氟甲氧基的基团。Ar 例如可以具有 1-3 个上述取代基。

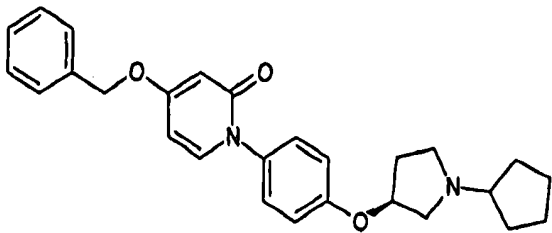
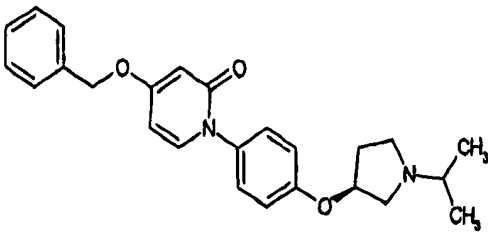
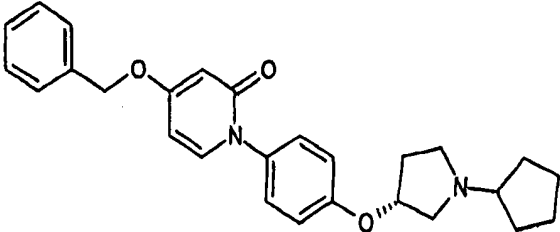
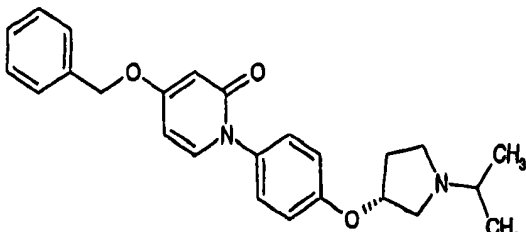
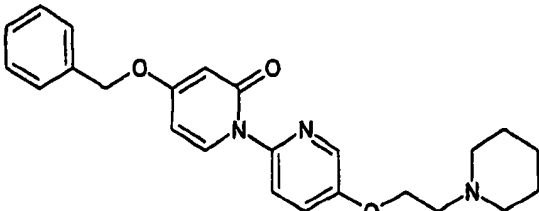
总之，由本发明提供的上述通式(I)的化合物例如有以下化合物。

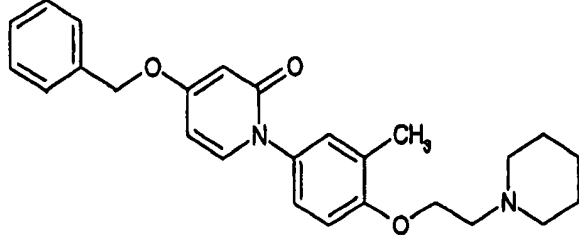
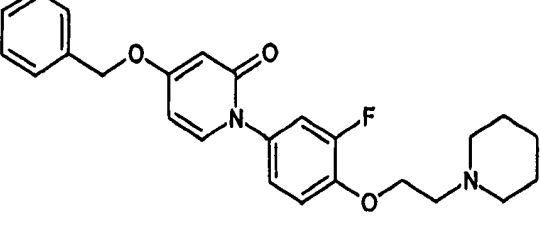
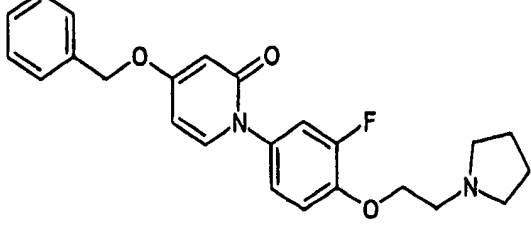
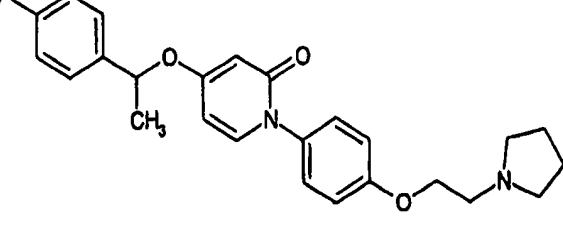
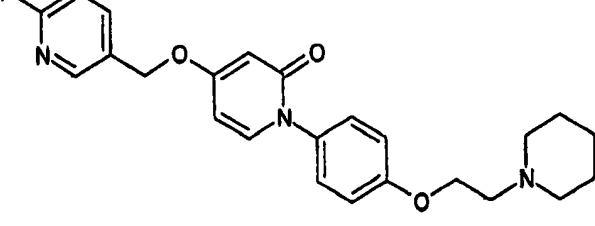
表1

实施例	结构式
1	 <chem>CN(C)CCOC1=CC=C(C=C1)N2C(=O)C=CC2C3=CC=CC=C3C</chem>
2	 <chem>C1CCNCC1COC2=CC=C(C=C2)N3C(=O)C=CC3C4=CC=CC=C4C</chem>
3	 <chem>C1CCN(C1)COC2=CC=C(C=C2)N3C(=O)C=CC3C4=CC=CC=C4C</chem>
4	 <chem>C1CCNCC1COC2=CC=C(C=C2)N3C(=O)C=CC3C4=CC=CC=C4C</chem>
5	 <chem>CN(C)CCOC1=CC=C(C=C1)N2C(=O)C=CC2C3=CC=CC=C3C</chem>

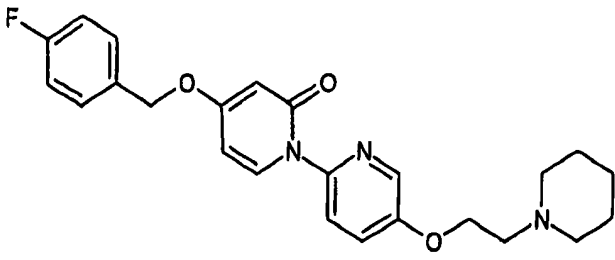
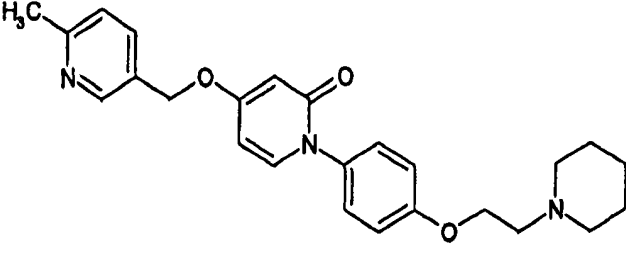
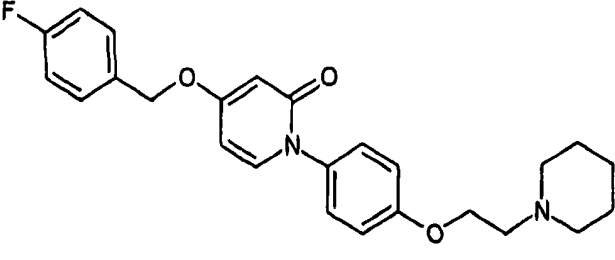
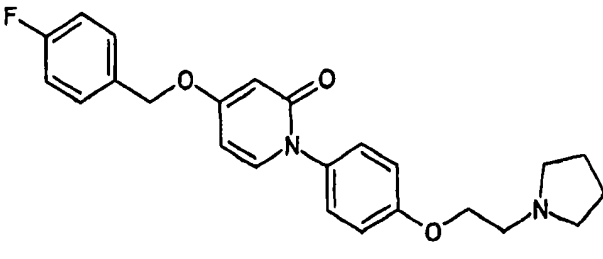
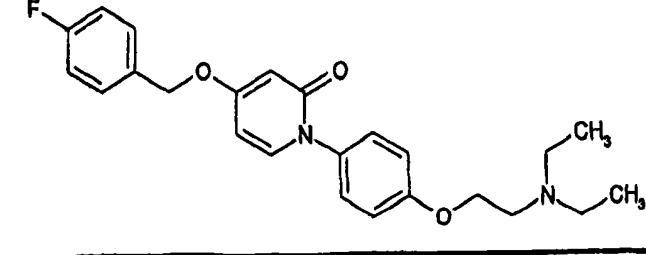
实施例	结构式
6	 <chem>O=C1C=CC(=CN1C2=CC=C(C=C2)OCC3CCCN3C)C4=CC=C(C=C4)OCC5=CC=CC=C5</chem>
7	 <chem>O=C1C=CC(=CN1C2=CC=C(C=C2)OCC3CCCN3C)C4=CC=C(C=C4)OCC5=CC=CC=C5</chem>
8	 <chem>CN1CCOC1C2=CC=C(C=C2)N3C(=O)C=CC3C4=CC=C(C=C4)OCC5=CC=CC=C5</chem>
9	 <chem>O=C1C=CC(=CN1C2=CC=C(C=C2)OCC3CCCN3C)C4=CC=C(C=C4)OCC5=CC=CC=C5</chem>
10	 <chem>CN(C)CCOC1=CC=C(C=C1)N2C(=O)C=CC2C3=CC=C(C=C3)OCC4=CC=CC=C4</chem>

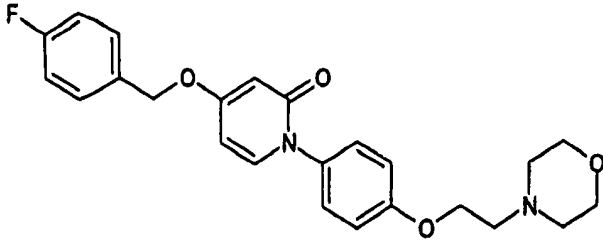
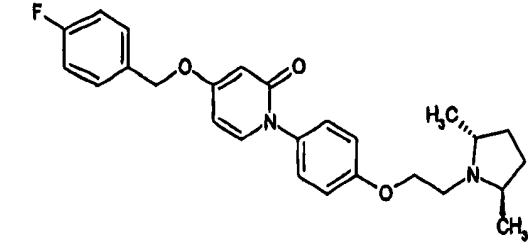
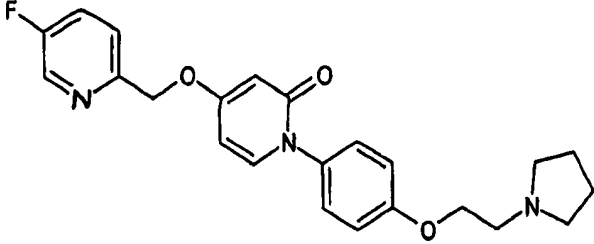
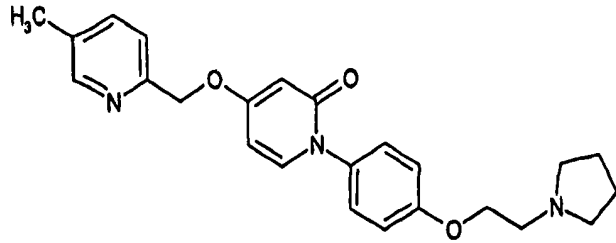
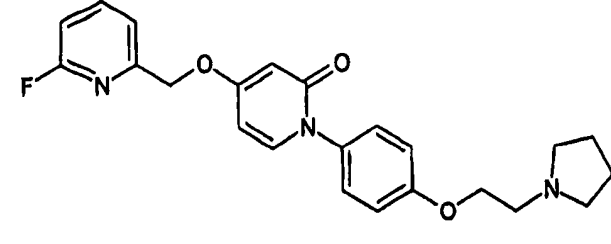
实施例	结构式
11	 <chem>O=C1C=CC(=CN1)N2C=CC=C2OCCN3CCCCC3</chem>
12	 <chem>O=C1C=CC(=CN1)N2C=CC=C2OCCN3CCCC3</chem>
13	 <chem>CC(C)C(C)C(C)C(C)COCCN1C=CC=C1C(=O)N=C1C=CC=C1OC2=CC=CC=C2</chem>
14	 <chem>CC(C)(C)C(C)COCCN1C=CC=C1C(=O)N=C1C=CC=C1OC2=CC=CC=C2</chem>
15	 <chem>CC(C)C(C)C(C)C(C)COCCN1C=CC=C1C(=O)N=C1C=CC=C1OC2=CC=CC=C2</chem>

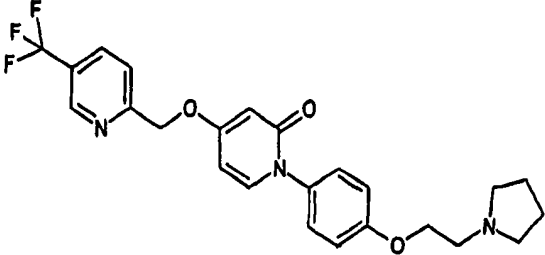
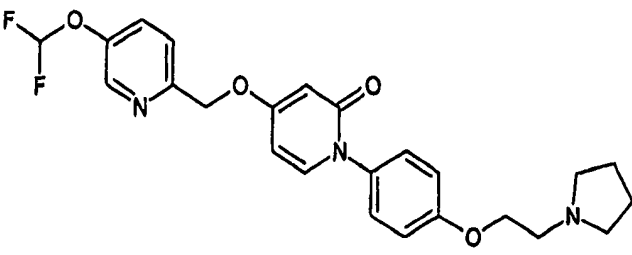
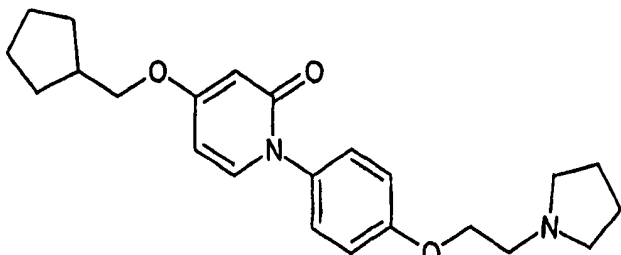
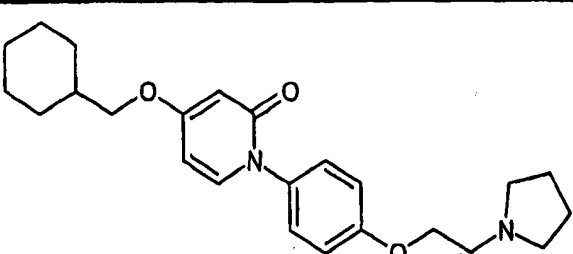
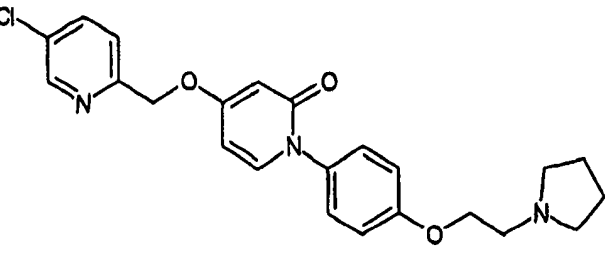
实施例	结构式
16	 <chem>O=C1C=C(N2C=CC=C2OC3=CC=CC=C3)N(C4=CC=C(C=C4)O5CCN(C5)C6CCCC6)C1=O</chem>
17	 <chem>CC1(C)NCC1OC2=CC=C(C=C2)N3C=CC(=O)N3OC4=CC=CC=C4</chem>
18	 <chem>O=C1C=C(N2C=CC=C2OC3=CC=CC=C3)N(C4=CC=C(C=C4)O5CCN(C5)C6CCCC6)C1=O</chem>
19	 <chem>CC1(C)NCC1OC2=CC=C(C=C2)N3C=CC(=O)N3OC4=CC=CC=C4</chem>
20	 <chem>O=C1C=C(N2C=CC=C2OC3=CC=CC=C3)N(C4=CC=C(C=C4)O5CCN(C5)C6CCCCC6)C1=O</chem>

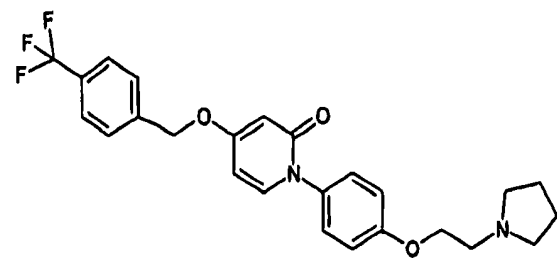
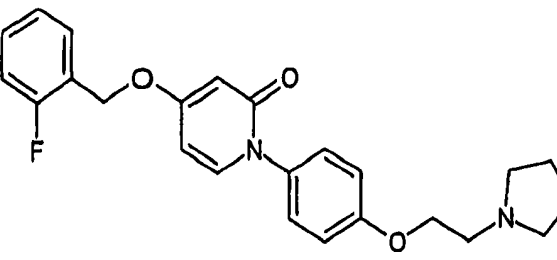
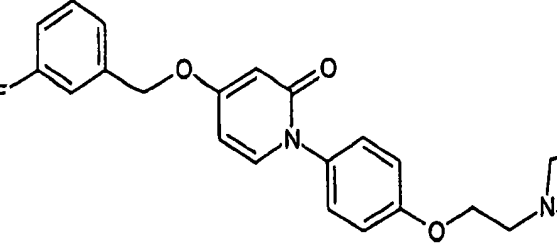
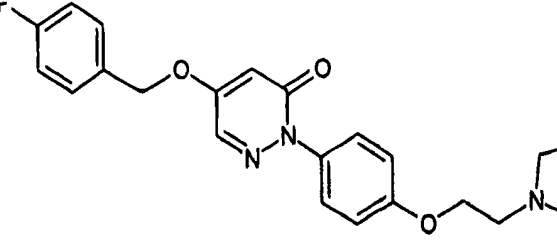
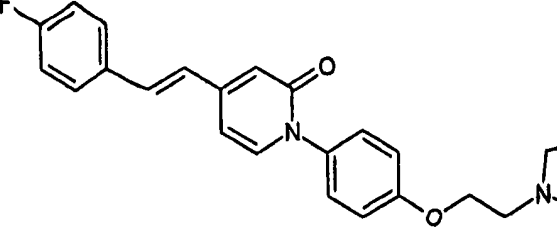
实施例	结构式
21	 <chem>CC1=CC=C(C=C1N(C1=CC=CC=C1)C(=O)N1C=CC=C1)C2=CC=C(C=C2)OCCN3CCCCC3</chem>
22	 <chem>O=C1N=CC=C(C1N2=CC=C(C=C2)OCCN3CCCCC3)C3=CC=CC=C3OCC4CCCCC4</chem>
23	 <chem>O=C1N=CC=C(C1N2=CC=C(C=C2)OCCN3CCCC3)C3=CC=C(C=C3)OCC4NCCC4</chem>
24	 <chem>CC(F)OC1=CC=C(C=C1)OC2=CC=C(C=C2)N(C2=CC=CC=C2)C(=O)N2C=CC=C2OCC3NCCC3</chem>
25	 <chem>O=C1N=CC=C(C1N2=CC=C(C=C2)OCC3NCCCC3)C4=CC=C(C=C4)OC5=CC=CN=C5F</chem>

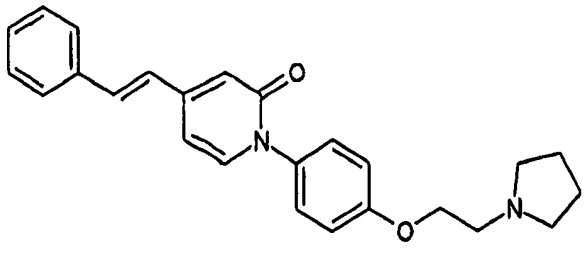
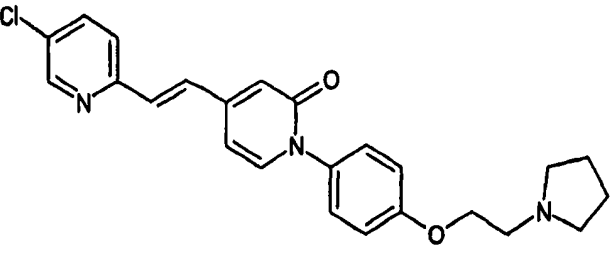
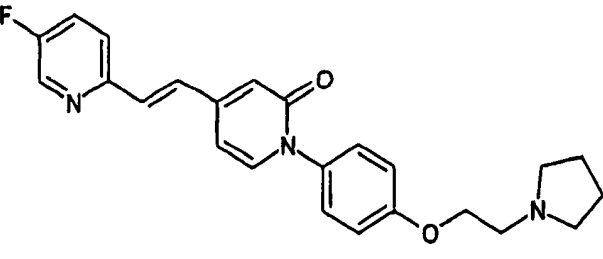
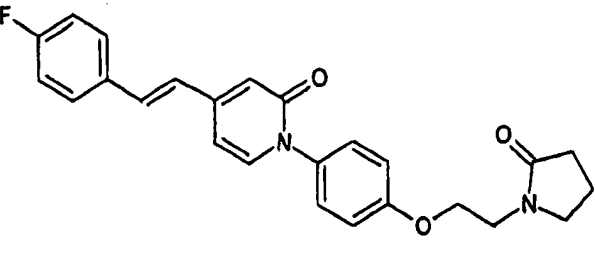
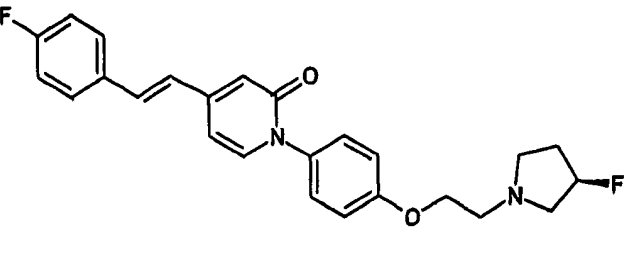


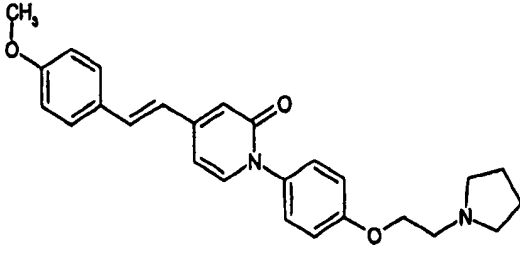
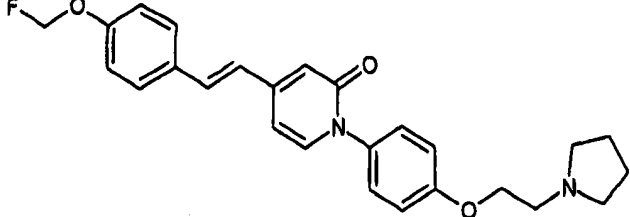
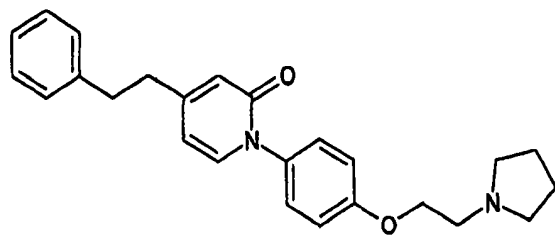
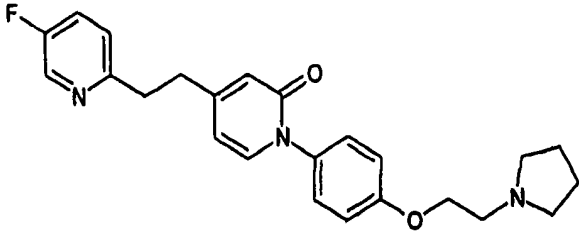
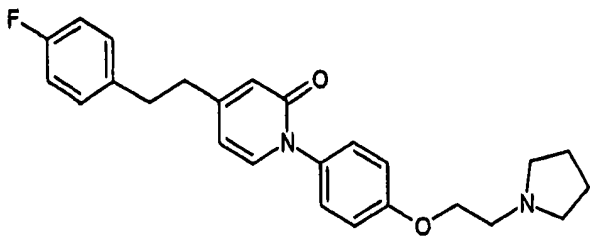
实施例	结构式
26	
27	
28	
29	
30	

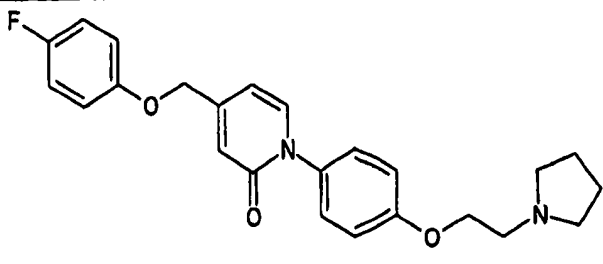
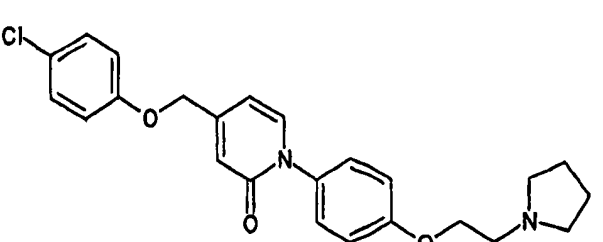
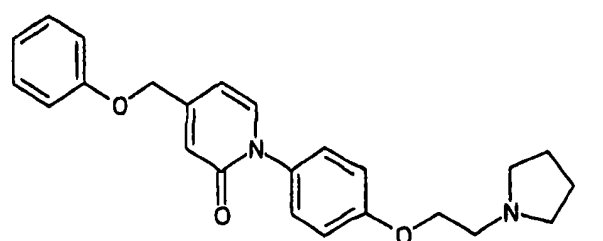
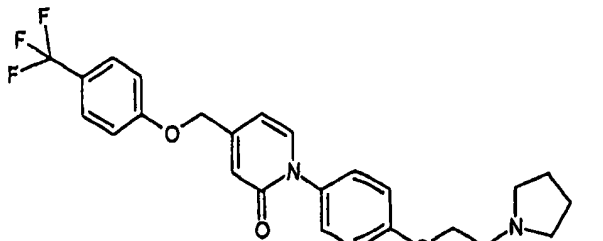
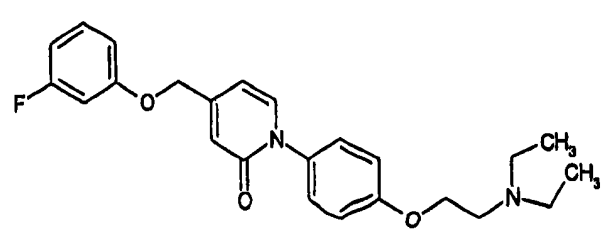
实施例	结构式
31	
32	
33	
34	
35	

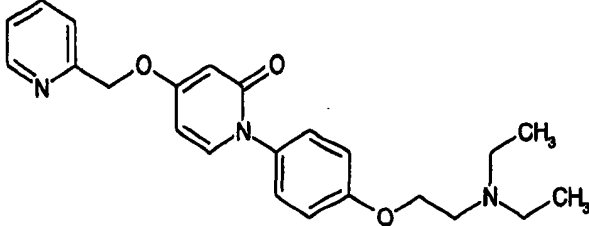
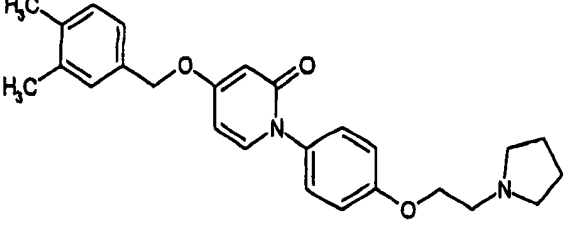
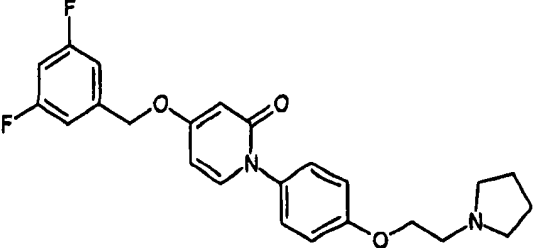
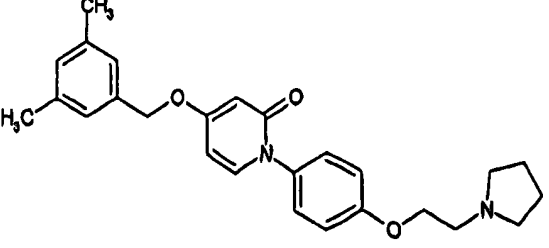
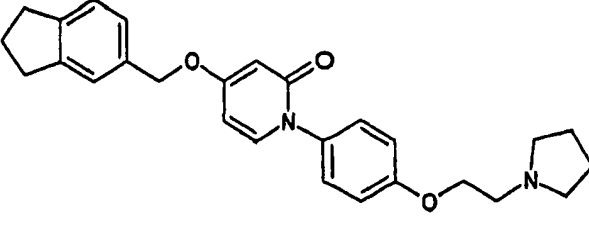
实施例	结构式
36	 <chem>COc1cc(C(F)(F)F)nc1OC2=CC(=O)N(C2)c3ccc(OCCN4CCCC4)cc3</chem>
37	 <chem>COc1cc(OC(F)F)nc1OC2=CC(=O)N(C2)c3ccc(OCCN4CCCC4)cc3</chem>
38	 <chem>COc1cc(C2CCCC2)nc1OC2=CC(=O)N(C2)c3ccc(OCCN4CCCC4)cc3</chem>
39	 <chem>COc1cc(C2CCCCC2)nc1OC2=CC(=O)N(C2)c3ccc(OCCN4CCCC4)cc3</chem>
40	 <chem>COc1cc(Cl)nc1OC2=CC(=O)N(C2)c3ccc(OCCN4CCCC4)cc3</chem>

实施例	结构式
41	 <chem>COc1ccc(C(F)(F)F)cc1OC2=CN(C(=O)O2)c3ccc(OCCN4CCCC4)cc3</chem>
42	 <chem>COc1ccc(Oc2ccccc2F)cc1OC2=CN(C(=O)O2)n3ccc(OCCN4CCCC4)cc3</chem>
43	 <chem>COc1ccc(Oc2cccc(F)c2)cc1OC2=CN(C(=O)O2)n3ccc(OCCN4CCCC4)cc3</chem>
44	 <chem>COc1ccc(Oc2ccc(F)cc2)cc1OC2=CN(C(=O)O2)n3ccc(OCCN4CCCC4)cc3</chem>
45	 <chem>COc1ccc(Oc2ccc(F)cc2)cc1OC2=CN(C(=O)O2)n3ccc(OCCN4CCCC4)cc3</chem>

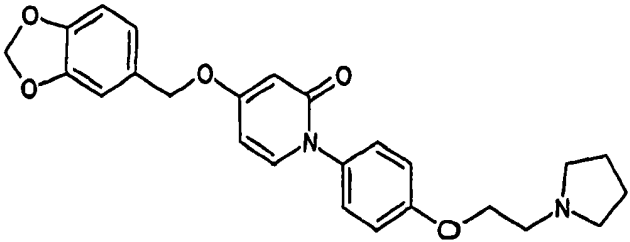
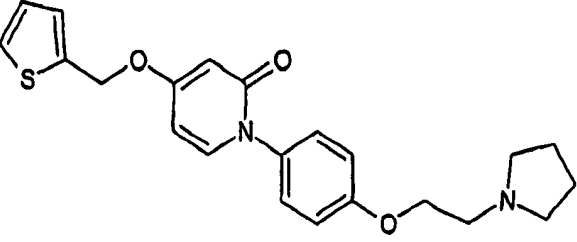
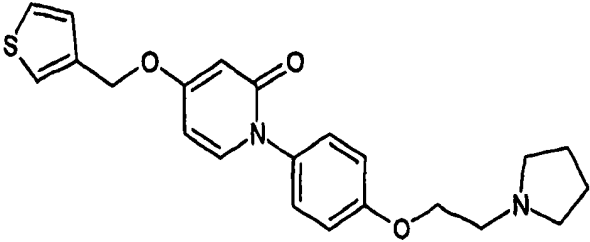
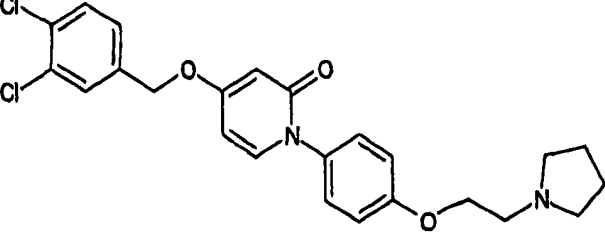
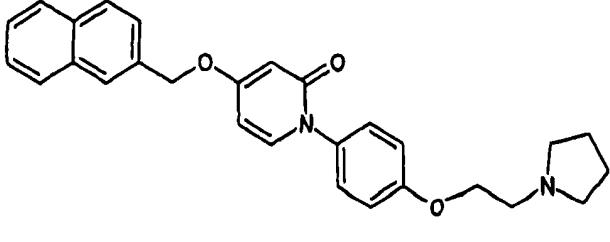
实施例	结构式
46	 <chem>O=C1C=CC=C1N(C1=CC=C(C=C1)OCCN2CCCC2)C=C(C=C1)C2=CC=CC=C2</chem>
47	 <chem>O=C1C=CC=C1N(C1=CC=C(C=C1)OCCN2CCCC2)C=C(C=C1)C2=CC=C(C=C2)Cl</chem>
48	 <chem>O=C1C=CC=C1N(C1=CC=C(C=C1)OCCN2CCCC2)C=C(C=C1)C2=CC=C(C=C2)F</chem>
49	 <chem>O=C1C=CC=C1N(C1=CC=C(C=C1)OCCN2C(=O)CCC2)C=C(C=C1)C2=CC=C(C=C2)F</chem>
50	 <chem>O=C1C=CC=C1N(C1=CC=C(C=C1)OCCN2CC(F)CC2)C=C(C=C1)C2=CC=C(C=C2)F</chem>

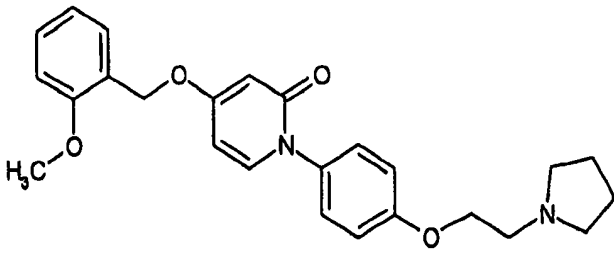
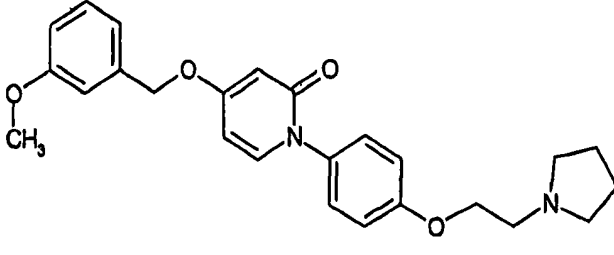
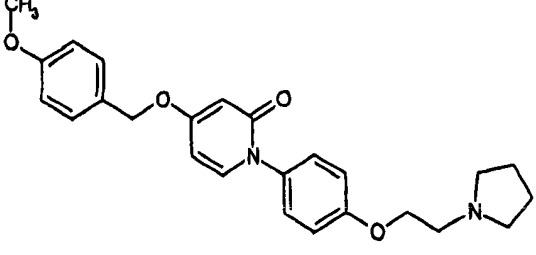
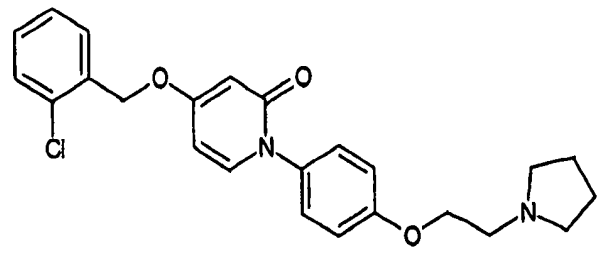
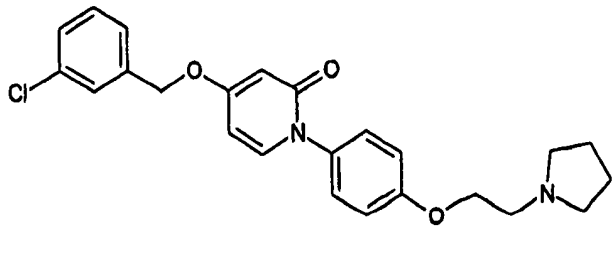
实施例	结构式
51	 <chem>COc1ccc(cc1)/C=C/c2cc(=O)n(c2)C3=CC=C(C=C3)OCCN4CCCC4</chem>
62	 <chem>Fc1ccc(cc1)/C=C/c2cc(=O)n(c2)C3=CC=C(C=C3)OCCN4CCCC4</chem>
53	 <chem>c1ccc(cc1)CCCc2cc(=O)n(c2)C3=CC=C(C=C3)OCCN4CCCC4</chem>
54	 <chem>Fc1ccncc1CCCc2cc(=O)n(c2)C3=CC=C(C=C3)OCCN4CCCC4</chem>
55	 <chem>Fc1ccc(cc1)CCCc2cc(=O)n(c2)C3=CC=C(C=C3)OCCN4CCCC4</chem>

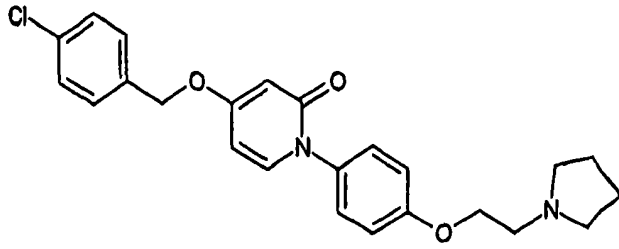
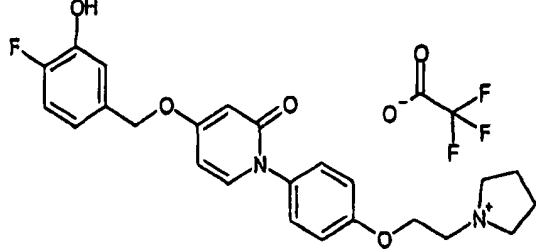
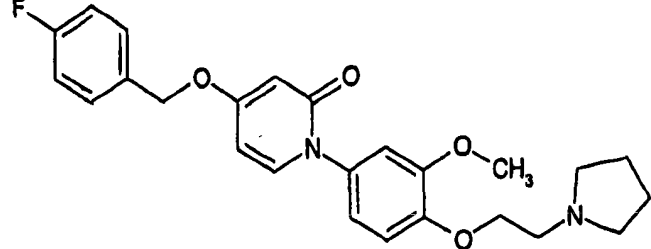
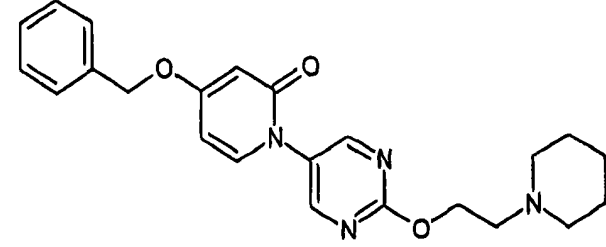
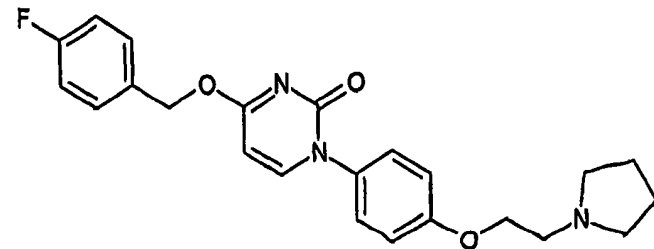
实施例	结构式
56	 <chem>COc1cc(COC2=CC=C(C=C2)F)nc(=O)n1C3=CC=C(C=C3)OCCN4CCCC4</chem>
57	 <chem>COc1cc(COC2=CC=C(C=C2)Cl)nc(=O)n1C3=CC=C(C=C3)OCCN4CCCC4</chem>
58	 <chem>COc1cc(COC2=CC=CC=C2)nc(=O)n1C3=CC=C(C=C3)OCCN4CCCC4</chem>
59	 <chem>COc1cc(COC2=CC=C(C=C2)C(F)(F)F)nc(=O)n1C3=CC=C(C=C3)OCCN4CCCC4</chem>
60	 <chem>COc1cc(COC2=CC=C(C=C2)F)nc(=O)n1C3=CC=C(C=C3)OCCN(C)CC3CCCC3</chem>

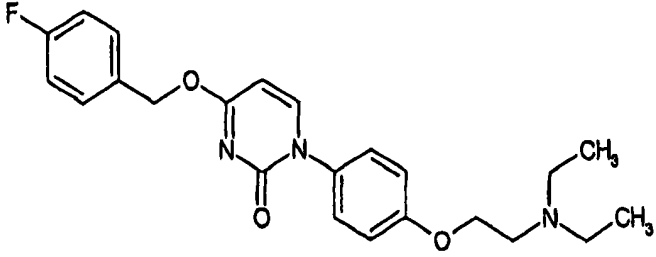
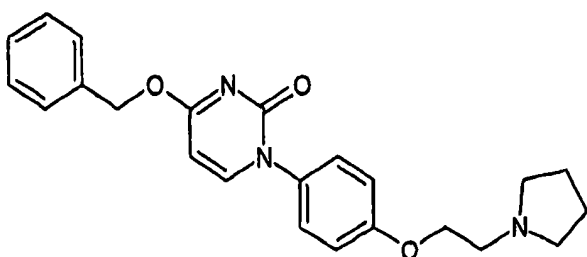
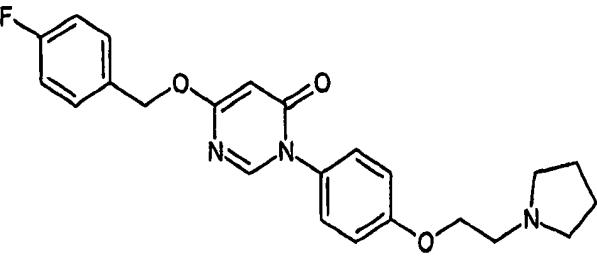
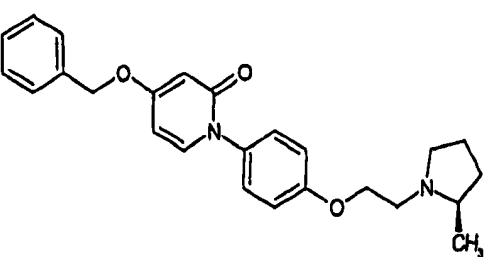
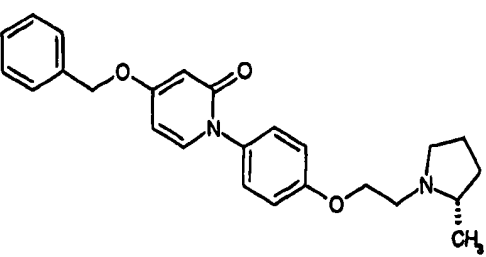
实施例	结构式
61	 <chem>CN(C)CCOC1=CC=C(C=C1)N2C(=O)C=C(C=C2)OC3=CC=CN=C3</chem>
62	 <chem>CN1CCCC1CCOC2=CC=C(C=C2)N3C(=O)C=C(C=C3)OC4=CC=C(C=C4)C5=C(C)C=C(C)C5</chem>
63	 <chem>C1CCCN1CCOC2=CC=C(C=C2)N3C(=O)C=C(C=C3)OC4=CC(F)=C(F)C4</chem>
64	 <chem>CN1CCCC1CCOC2=CC=C(C=C2)N3C(=O)C=C(C=C3)OC4=CC=C(C=C4)C5=C(C)C=C(C)C5</chem>
65	 <chem>C1CCCN1CCOC2=CC=C(C=C2)N3C(=O)C=C(C=C3)OC4=CC=C(C=C4)C5=CC6=CC=CC=C56</chem>

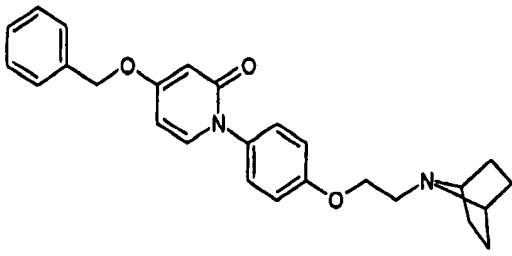
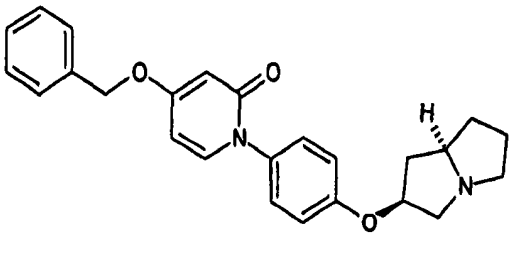
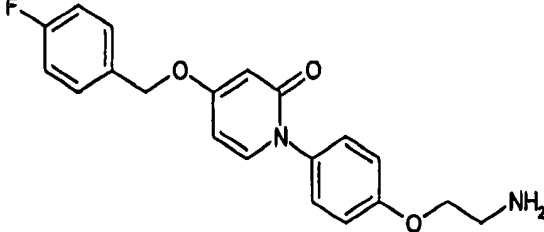
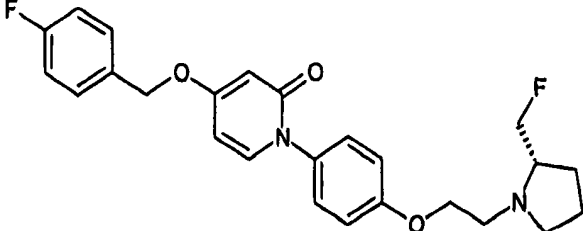
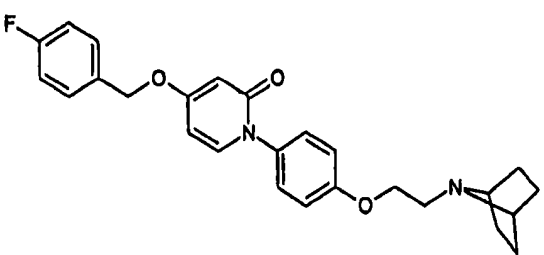


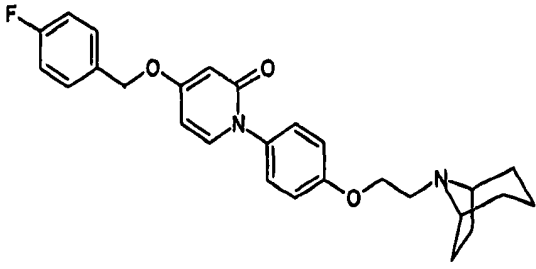
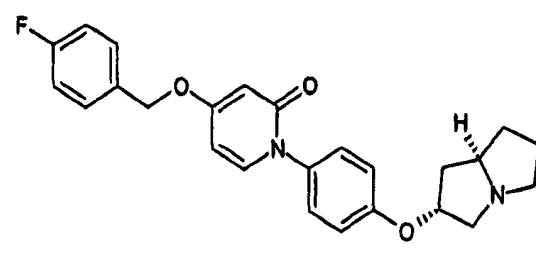
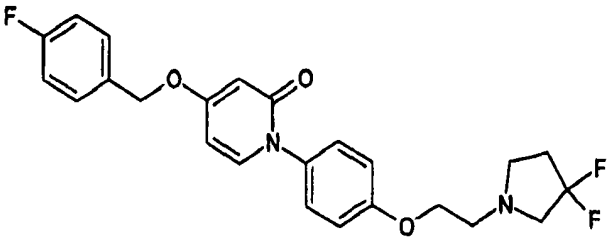
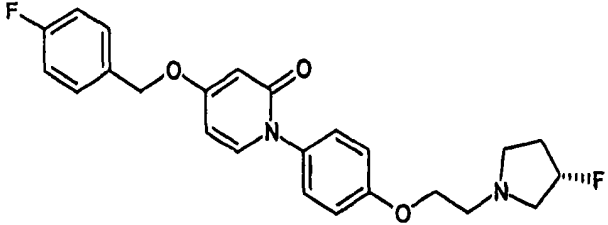
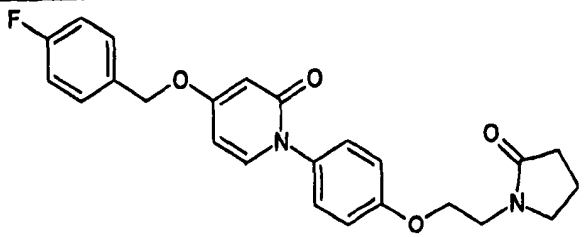
实施例	结构式
66	 <chem>O=C1C=CC(=CN1C2=CC=C(C=C2)OCCN3CCCC3)COC4=CC=C5C(=C4)OCCO5</chem>
67	 <chem>O=C1C=CC(=CN1C2=CC=C(C=C2)OCCN3CCCC3)COC4=CC=C5C=C(C=C5)S4</chem>
68	 <chem>O=C1C=CC(=CN1C2=CC=C(C=C2)OCCN3CCCC3)COC4=CC=C5C=CC(=C5)S4</chem>
69	 <chem>O=C1C=CC(=CN1C2=CC=C(C=C2)OCCN3CCCC3)COC4=CC=C5C=C(C=C5)C(Cl)=C(Cl)C4</chem>
70	 <chem>O=C1C=CC(=CN1C2=CC=C(C=C2)OCCN3CCCC3)COC4=CC=C5C=CC6=CC=CC=C46</chem>

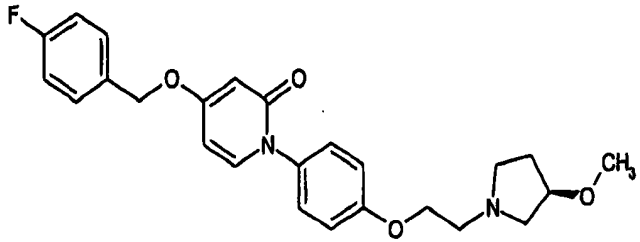
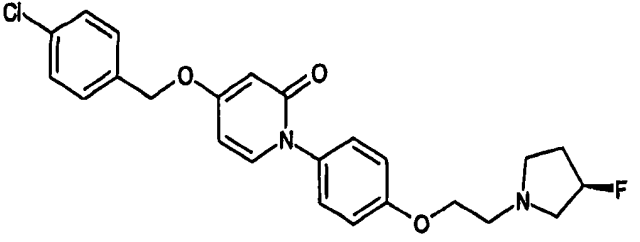
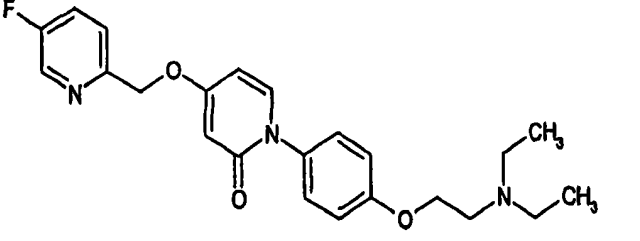
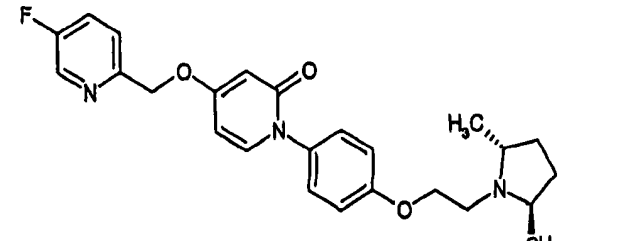
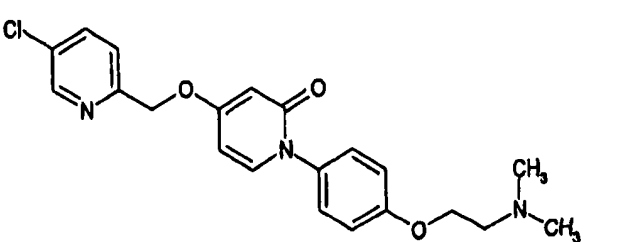
实施例	结构式
71	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)CCOC2=CC=C(C=C2)N(=O)C=C2C=C(C=C2)N(C3=CC=C(C=C3)OCCN4CCCC4)C5=CC=CC=C5</chem>
72	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)CCOC2=CC=C(C=C2)N(=O)C=C2C=C(C=C2)N(C3=CC=C(C=C3)OCCN4CCCC4)C5=CC=C(C=C5)OC</chem>
73	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)CCOC2=CC=C(C=C2)N(=O)C=C2C=C(C=C2)N(C3=CC=C(C=C3)OCCN4CCCC4)C5=CC=C(C=C5)OC</chem>
74	 <chem>ClC1=CC=C(C=C1)CCOC2=CC=C(C=C2)N(=O)C=C2C=C(C=C2)N(C3=CC=C(C=C3)OCCN4CCCC4)C5=CC=C(C=C5)OC</chem>
75	 <chem>ClC1=CC=C(C=C1)CCOC2=CC=C(C=C2)N(=O)C=C2C=C(C=C2)N(C3=CC=C(C=C3)OCCN4CCCC4)C5=CC=C(C=C5)OC</chem>

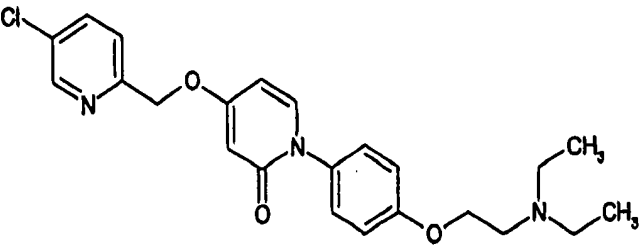
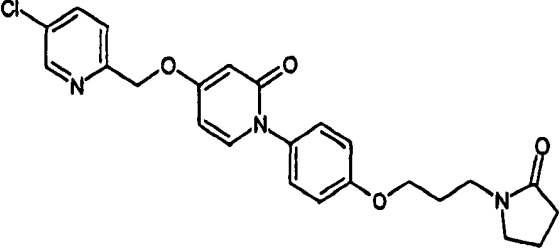
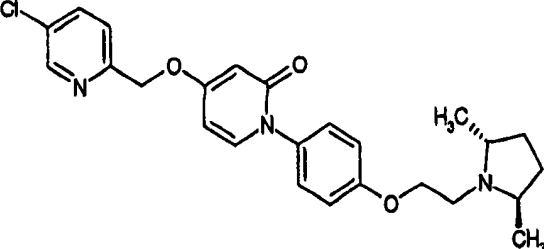
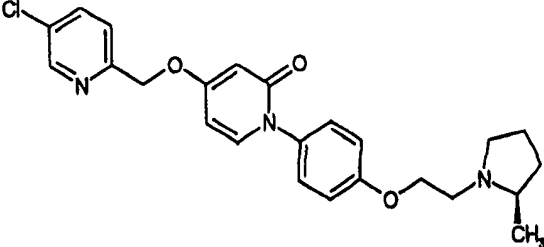
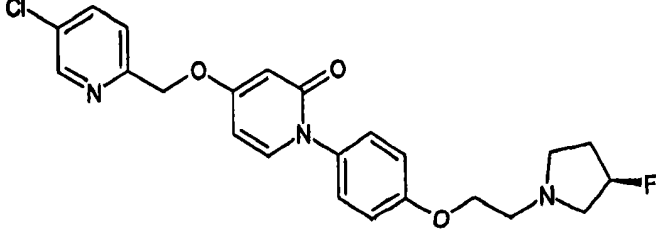
实施例	结构式
76	 <chem>Clc1ccc(cc1)COc2cc(=O)n(c2)C3=CC=C(C3)OCCN4CCCC4</chem>
77	 <chem>OC1=CC=C(C=C1F)COc2cc(=O)n(c2)C3=CC=C(C3)OCCN4CCCC4.[O-]C(=O)C(F)(F)F</chem>
78	 <chem>FC1=CC=C(C=C1)COc2cc(=O)n(c2)C3=CC=C(C3)OC(=O)C4=CC=C(C=C4)OCCN5CCCC5</chem>
79	 <chem>c1ccccc1COc2cc(=O)n(c2)C3=CN=CN3OCCN4CCCCC4</chem>
80	 <chem>Fc1ccc(cc1)COc2cc(=O)n(c2)C3=CC=C(C3)OCCN4CCCC4</chem>

实施例	结构式
81	 <chem>CCN(CC)OCCOc1ccc(cc1)n2c(=O)nc(COCc3ccc(F)cc3)c2=O</chem>
82	 <chem>C1CCN1OCCOc2ccc(cc2)n3c(=O)nc(COCc4ccccc4)c3=O</chem>
83	 <chem>C1CCN1OCCOc2ccc(cc2)n3c(=O)nc(COCc4ccc(F)cc4)c3=O</chem>
84	 <chem>C[C@H]1CCN1OCCOc2ccc(cc2)n3c(=O)nc(COCc4ccccc4)c3=O</chem>
85	 <chem>C[C@@H]1CCN1OCCOc2ccc(cc2)n3c(=O)nc(COCc4ccccc4)c3=O</chem>

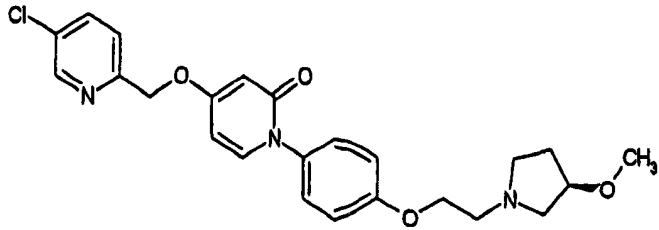
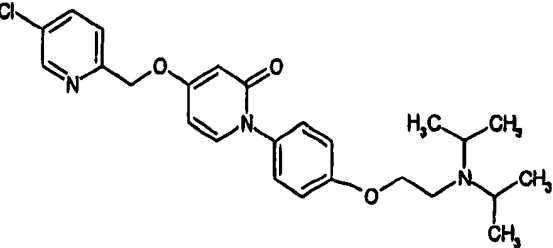
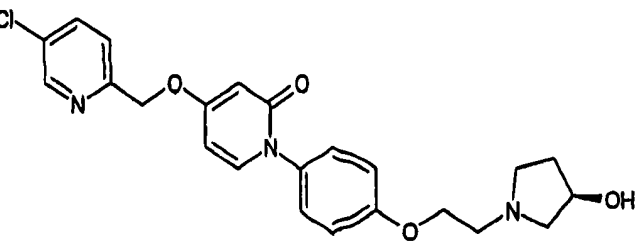
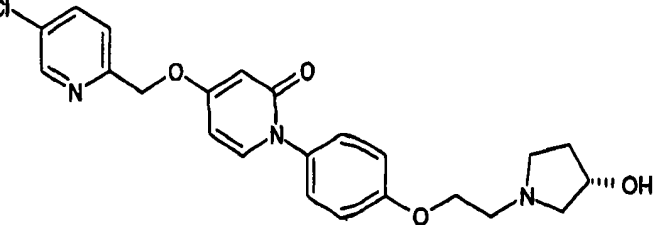
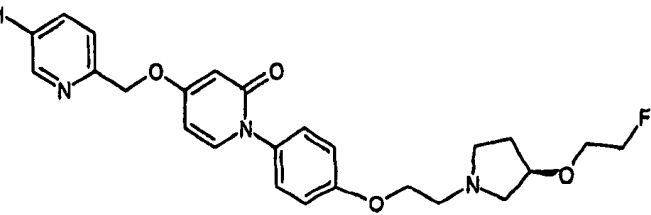
实施例	结构式
86	
87	
88	
89	
90	

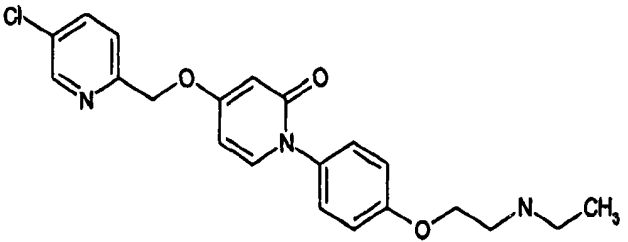
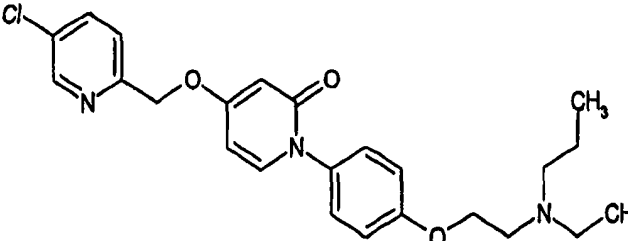
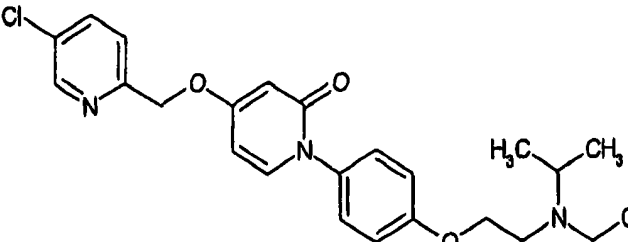
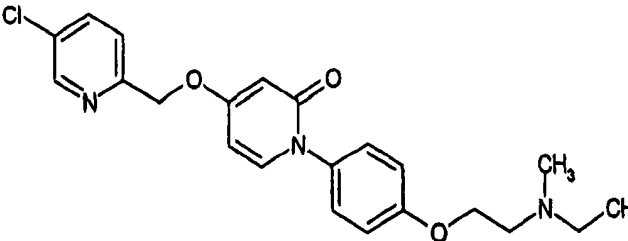
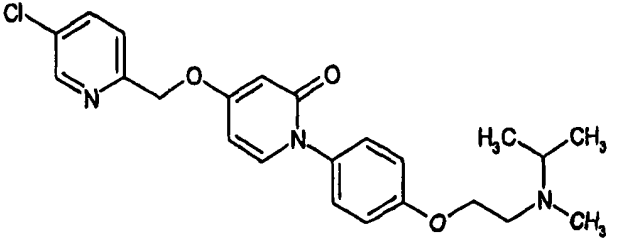
实施例	结构式
91	
92	
93	
94	
95	

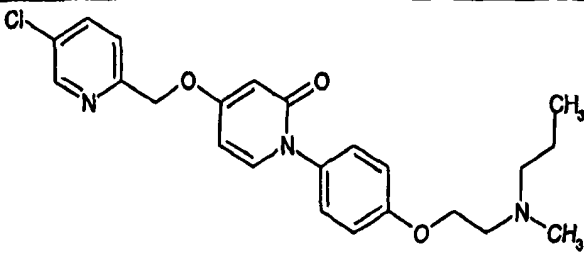
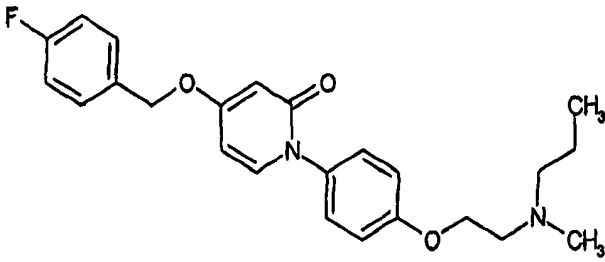
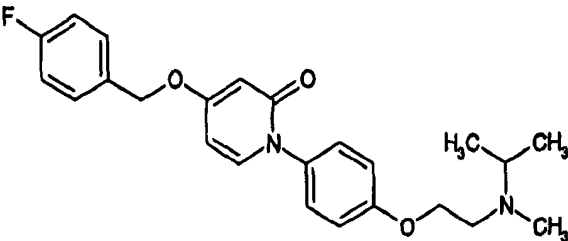
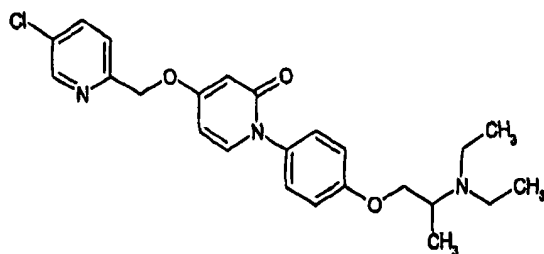
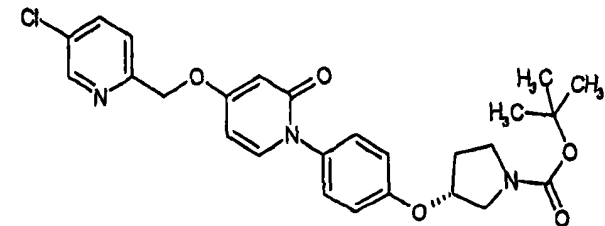
实施例	结构式
96	 <chem>COC1CCN(CC1)CCOC2=CC=C(C=C2)N3C(=O)C=C(C=C3)OC4=CC=C(F)C=C4</chem>
97	 <chem>FC1CCN(CC1)CCOC2=CC=C(C=C2)N3C(=O)C=C(C=C3)OC4=CC=C(Cl)C=C4</chem>
98	 <chem>CN(C)CCOC2=CC=C(C=C2)N3C(=O)C=C(C=C3)OC4=CC=CC=C4F</chem>
99	 <chem>C[C@H]1CCN(C)[C@@H]1CCOC2=CC=C(C=C2)N3C(=O)C=C(C=C3)OC4=CC=CC=C4F</chem>
100	 <chem>CN(C)CCOC2=CC=C(C=C2)N3C(=O)C=C(C=C3)OC4=CC=C(Cl)C=C4</chem>

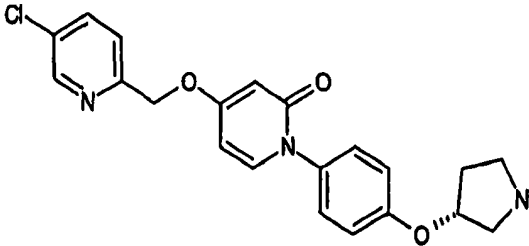
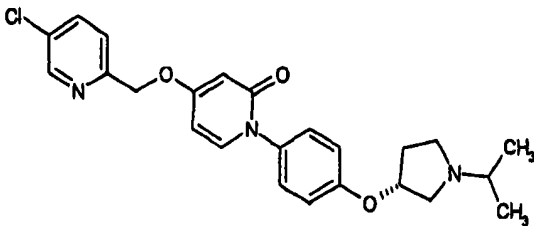
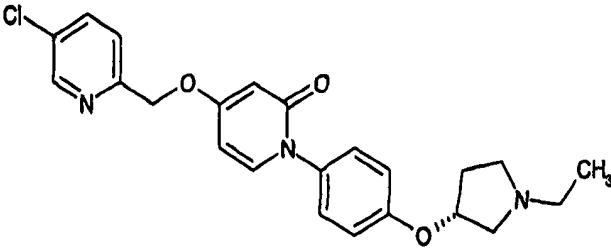
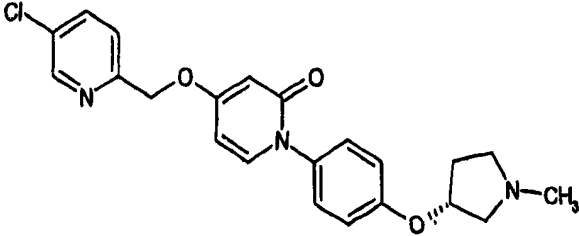
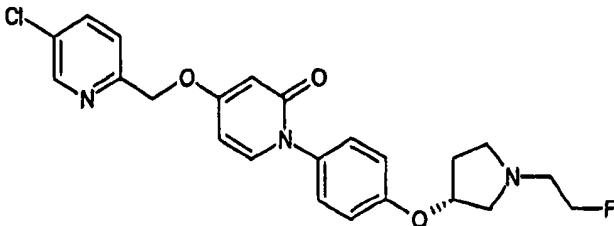
实施例	结构式
101	 <chem>CCN(C)CCOC1=CC=C(N1C2=CC=CC=C2C(=O)N2C=CC=C2C3=CC=CC=C3Cl)C4=CC=CC=C4Cl</chem>
102	 <chem>C1CCN1CCOC2=CC=C(N2C3=CC=CC=C3C(=O)N3C=CC=C3Cl)C4=CC=CC=C4Cl</chem>
103	 <chem>CC1(C)CCN1CCOC2=CC=C(N2C3=CC=CC=C3C(=O)N3C=CC=C3Cl)C4=CC=CC=C4Cl</chem>
104	 <chem>CC1CCN1CCOC2=CC=C(N2C3=CC=CC=C3C(=O)N3C=CC=C3Cl)C4=CC=CC=C4Cl</chem>
105	 <chem>F[C@@H]1CCN1CCOC2=CC=C(N2C3=CC=CC=C3C(=O)N3C=CC=C3Cl)C4=CC=CC=C4Cl</chem>

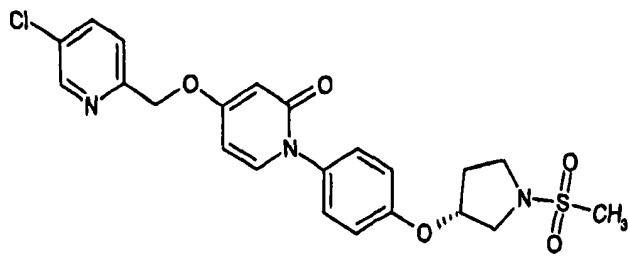
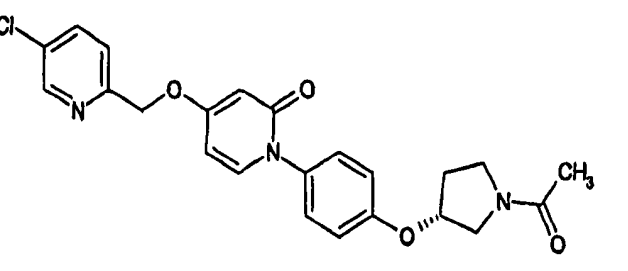
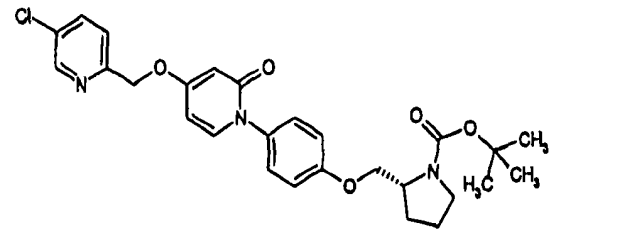
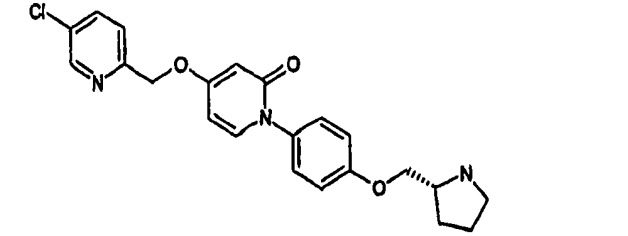
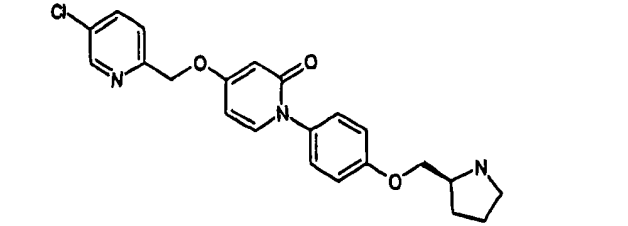


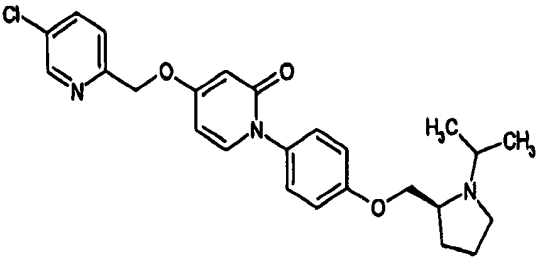
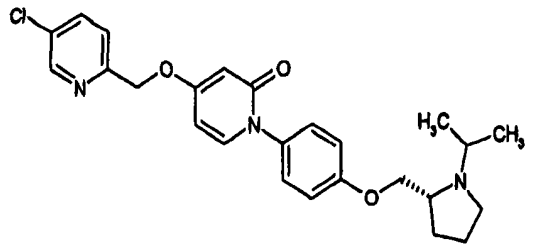
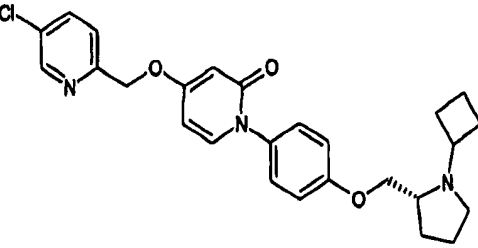
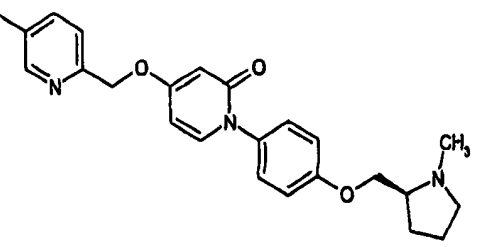
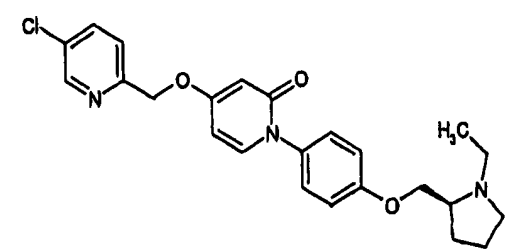
实施例	结构式
106	
107	
108	
109	
110	

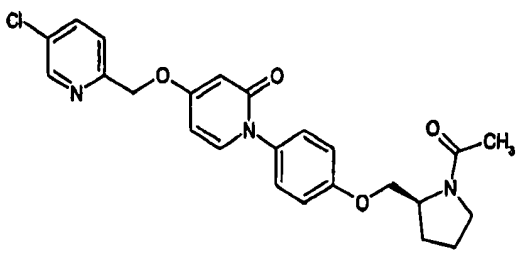
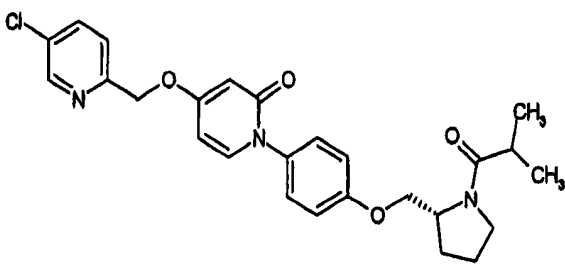
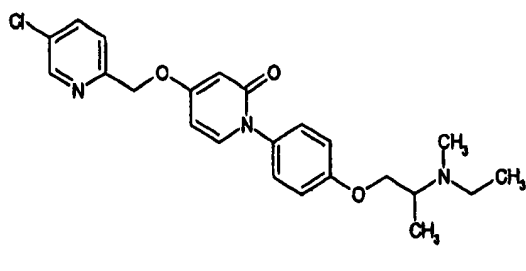
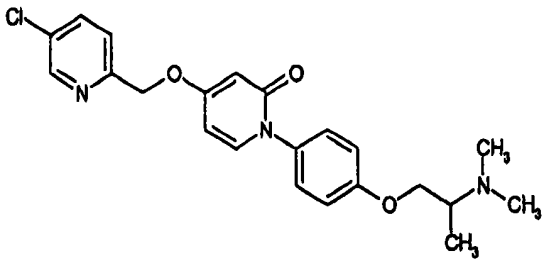
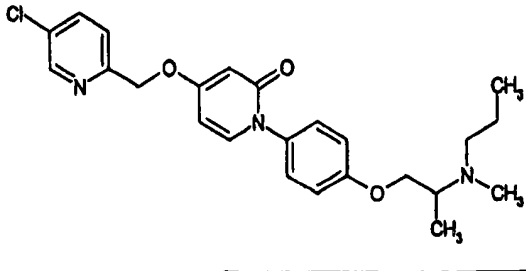
实施例	结构式
111	 <chem>CCN(C)CCOC1=CC=C(C=C1)N2C(=O)C=C(C=C2)OC3C=CC(=C3)N=C4C=CC(=C4)Cl</chem>
112	 <chem>CCN(CC)CCOC1=CC=C(C=C1)N2C(=O)C=C(C=C2)OC3C=CC(=C3)N=C4C=CC(=C4)Cl</chem>
113	 <chem>CCN(C)CCOC1=CC=C(C=C1)N2C(=O)C=C(C=C2)OC3C=CC(=C3)N=C4C=CC(=C4)Cl</chem>
114	 <chem>CCN(CC)CCOC1=CC=C(C=C1)N2C(=O)C=C(C=C2)OC3C=CC(=C3)N=C4C=CC(=C4)Cl</chem>
115	 <chem>CCN(C)CCOC1=CC=C(C=C1)N2C(=O)C=C(C=C2)OC3C=CC(=C3)N=C4C=CC(=C4)Cl</chem>

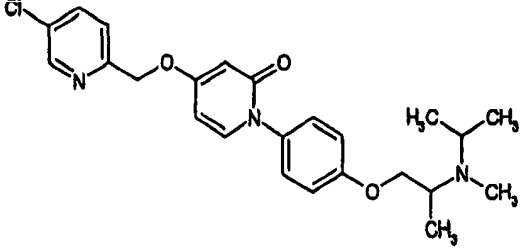
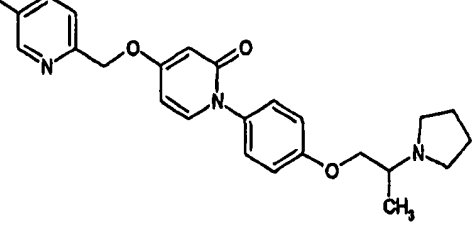
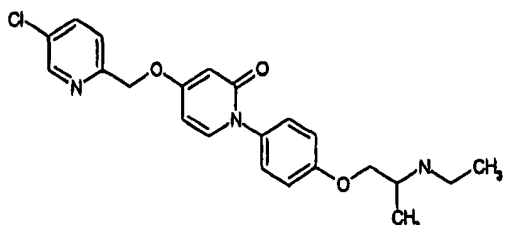
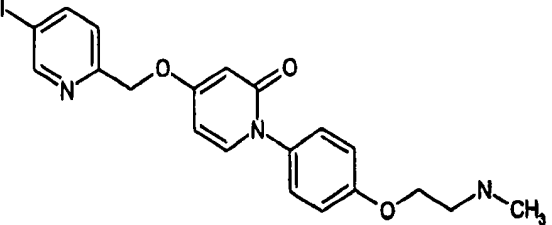
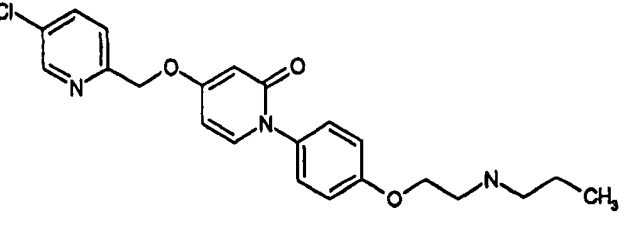
实施例	结构式
116	 <chem>CCN(C)CCOC1=CC=C(C=C1)N2C(=O)C=C(C=C2)OC3=CC=C(N=C3)Cl</chem>
117	 <chem>CCN(C)CCOC1=CC=C(C=C1)N2C(=O)C=C(C=C2)OC3=CC=C(F)C=C3</chem>
118	 <chem>CC(C)N(C)CCOC1=CC=C(C=C1)N2C(=O)C=C(C=C2)OC3=CC=C(F)C=C3</chem>
119	 <chem>CCN(CC)CCOC1=CC=C(C=C1)N2C(=O)C=C(C=C2)OC3=CC=C(N=C3)Cl</chem>
120	 <chem>CC1(C)CCN1C(=O)OC2=CC=C(C=C2)N3C(=O)C=C(C=C3)OC4=CC=C(N=C4)Cl</chem>

实施例	结构式
121	
122	
123	
124	
125	

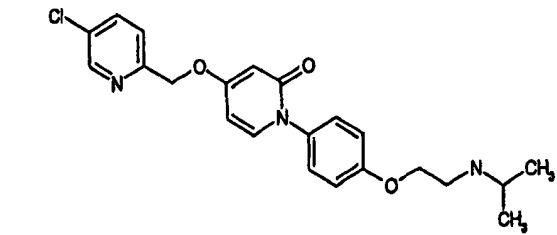
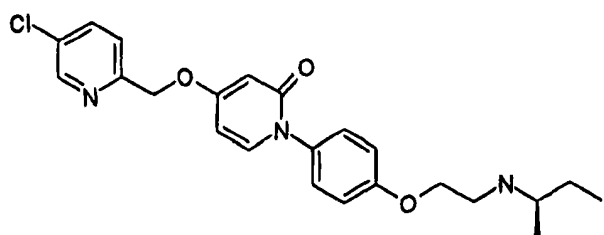
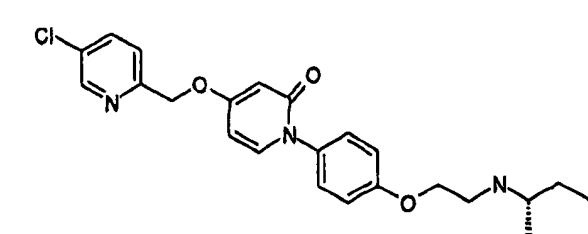
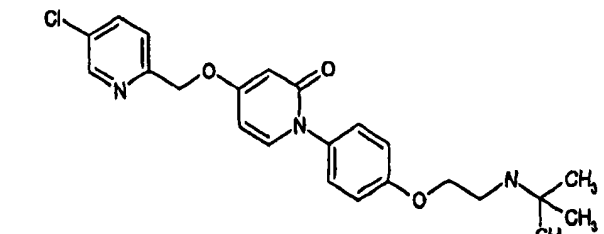
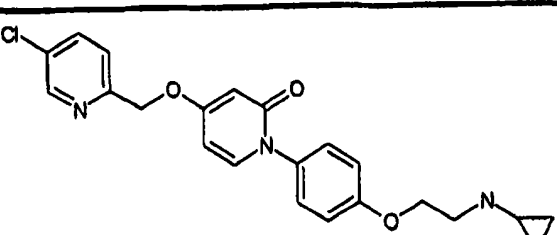
实施例	结构式
126	 <chem>Clc1ccncc1COc2cc(=O)n(c2)Oc3ccc(O[C@@H]4CCN(S(=O)(=O)C)C4)cc3</chem>
127	 <chem>Clc1ccncc1COc2cc(=O)n(c2)Oc3ccc(O[C@@H]4CCN(C)C4)cc3</chem>
128	 <chem>Clc1ccncc1COc2cc(=O)n(c2)Oc3ccc(O[C@@H]4CCN(C(=O)OC(C)(C)C)C4)cc3</chem>
129	 <chem>Clc1ccncc1COc2cc(=O)n(c2)Oc3ccc(O[C@@H]4CCNCC4)cc3</chem>
130	 <chem>Clc1ccncc1COc2cc(=O)n(c2)Oc3ccc(OCCN4CCCC4)cc3</chem>

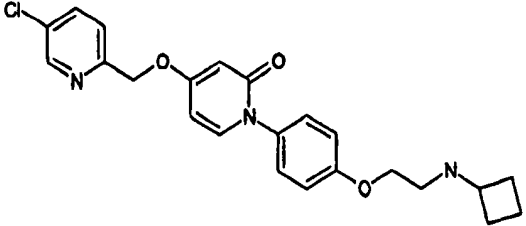
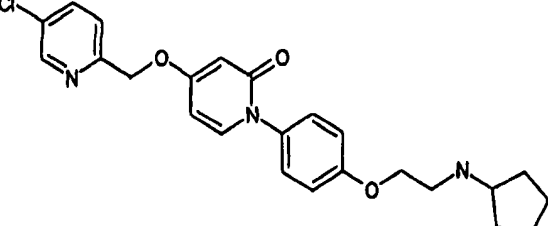
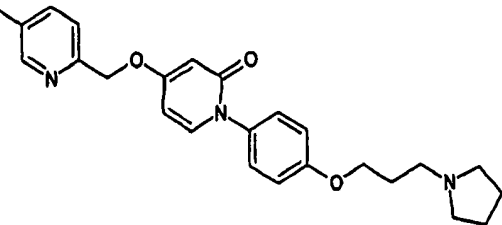
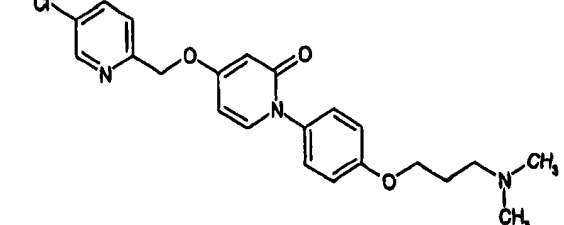
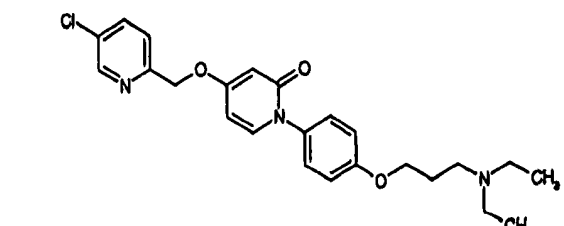
实施例	结构式
131	
132	
133	
134	
136	

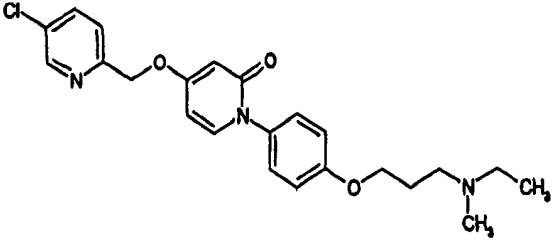
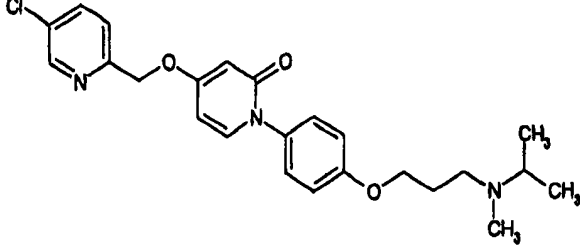
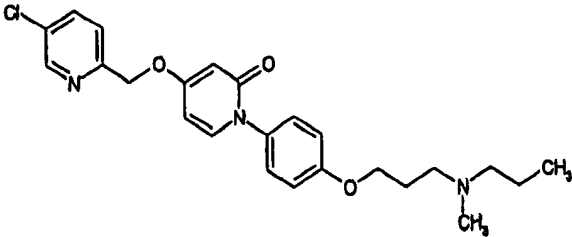
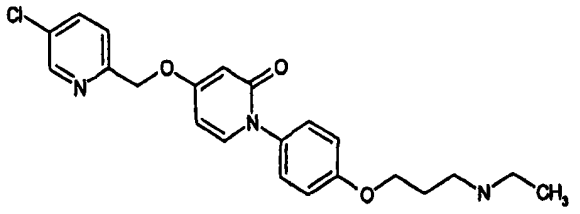
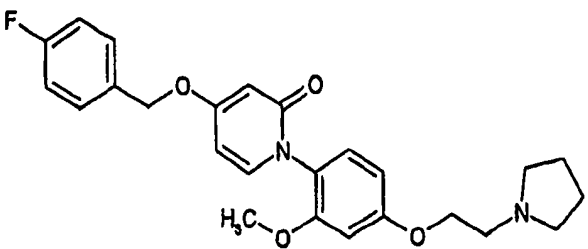
实施例	结构式
136	 <chem>CC(=O)N1CCCC1COc2ccc(cc2)n3c(=O)c4cc(OCc5cc(Cl)cn5)cc43</chem>
137	 <chem>CC(C)C(=O)N1CCCC1COc2ccc(cc2)n3c(=O)c4cc(OCc5cc(Cl)cn5)cc43</chem>
138	 <chem>CCN(C)CCOCc1ccc(cc1)n2c(=O)c3cc(OCc4cc(Cl)cn4)cc32</chem>
139	 <chem>CN(C)CCOCc1ccc(cc1)n2c(=O)c3cc(OCc4cc(Cl)cn4)cc32</chem>
140	 <chem>CCN(C)CCOCc1ccc(cc1)n2c(=O)c3cc(OCc4cc(Cl)cn4)cc32</chem>

实施例	结构式
141	 <chem>CCN(C)CCOC1=CC=C(C=C1)N2C(=O)C=C(C=C2)OC3=CC=C(N=C3)Cl</chem>
142	 <chem>CC1CCN1CCOC2=CC=C(C=C2)N3C(=O)C=C(C=C3)OC4=CC=C(N=C4)Cl</chem>
143	 <chem>CCNCCOC1=CC=C(C=C1)N2C(=O)C=C(C=C2)OC3=CC=C(N=C3)Cl</chem>
144	 <chem>CNCCOC1=CC=C(C=C1)N2C(=O)C=C(C=C2)OC3=CC=C(N=C3)Cl</chem>
145	 <chem>CCNCCOC1=CC=C(C=C1)N2C(=O)C=C(C=C2)OC3=CC=C(N=C3)Cl</chem>



实施例	结构式
146	 <chem>CN(C)CCOC1=CC=C(N2C=CC(=O)N2COC3=CC=C(N=C3)Cl)C=C1</chem>
147	 <chem>CCN(CC)CCOC1=CC=C(N2C=CC(=O)N2COC3=CC=C(N=C3)Cl)C=C1</chem>
148	 <chem>CCCNCCOC1=CC=C(N2C=CC(=O)N2COC3=CC=C(N=C3)Cl)C=C1</chem>
149	 <chem>CN(C)C(C)CCOC1=CC=C(N2C=CC(=O)N2COC3=CC=C(N=C3)Cl)C=C1</chem>
150	 <chem>C1CC1NCCOC2=CC=C(N3C=CC(=O)N3COC4=CC=C(N=C4)Cl)C=C2</chem>

实施例	结构式
151	
152	
153	
154	
155	

实施例	结构式
156	
157	
158	
159	
160	

通式(I)所示化合物中, 优选的化合物如以下所述。

4-苄氧基-1-{4-[2-(二甲基氨基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮

4-苄氧基-1-{4-[2-(1-哌啶基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮

- 4-苄氧基-1-{4-[3-(1-哌啶基)丙基氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮  
 (4) 4-苄氧基-1-(4-{2-[苄基(甲基)氨基]乙氧基}苯基)-1H-吡啶-2-酮  
 4-苄氧基-1-(4-[(2S)-1-甲基-2-吡咯烷基]甲氧基}苯基)-1H-吡啶-2-酮
- 4-苄氧基-1-{4-[2-(二乙基氨基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮  
 4-苄氧基-1-{4-[2-(1-吡咯烷基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮  
 4-苄氧基-1-{4-[2-(二异丙基氨基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮  
 4-苄氧基-1-(4-[(3R)-1-环戊基-3-吡咯烷基]氧基}苯基)-1H-吡啶-2-酮
- 4-苄氧基-1-(4-[(3R)-1-异丙基-3-吡咯烷基]氧基}苯基)-1H-吡啶-2-酮
- 4-苄氧基-1-{3-甲基-4-[2-(1-哌啶基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮  
 4-苄氧基-1-{3-氟-4-[2-(1-哌啶基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮  
 4-苄氧基-1-{3-氟-4-[2-(1-吡咯烷基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮  
 4-(4-氟苄氧基)-1-{4-[2-(1-哌啶基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮  
 4-(4-氟苄氧基)-1-{4-[2-(1-吡咯烷基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮  
 1-{4-[2-(二乙基氨基)乙氧基]苯基}-4-(4-氟苄基氧基)-1H-吡啶-2-酮  
 4-(4-氟苄氧基)-1-{4-[2-(反式-2,5-二甲基-1-吡咯烷基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮
- 4-[(5-氟-2-吡啶基)甲氧基]-1-{4-[2-(1-吡咯烷基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮
- 4-[4-(三氟甲基)苄氧基]-1-{4-[2-(1-吡咯烷基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮
- 4-(2-氟苄氧基)-1-{4-[2-(1-吡咯烷基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮  
 4-(3-氟苄氧基)-1-{4-[2-(1-吡咯烷基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮  
 4-[(E)-2-(4-氟苯基)乙烯基]-1-{4-[2-(1-吡咯烷基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮
- 4-[(E)-2-苯基乙烯基]-1-{4-[2-(1-吡咯烷基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮
- 4-[(E)-2-(5-氟-2-吡啶基)乙烯基]-1-{4-[2-(1-吡咯烷基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮
- 4-[(E)-2-(5-氟-2-吡啶基)乙烯基]-1-{4-[2-(1-吡咯烷基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮

基}-1H-吡啶-2-酮

4-[(E)-2-(4-氟苯基)乙烯基]-1-{4-[2-(2-氧代-1-吡咯烷基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮

4-[(E)-2-(4-氟苯基)乙烯基]-1-(4-{2-[(3R)-3-氟-1-吡咯烷基]乙氧基}苯基)-1H-吡啶-2-酮

4-(2-苯基乙基)-1-{4-[2-(1-吡咯烷基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮

4-[2-(4-氟苯基)乙基]-1-{4-[2-(1-吡咯烷基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮

4-(2,3-二氢-1H-茛-5-基甲氧基)-1-{4-[2-(1-吡咯烷基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮

1-{4-[2-(1-吡咯烷基)乙氧基]苯基}-4-(3-噻吩基甲氧基)-1H-吡啶-2-酮

4-[(3,4-二氟苄基)氧基]-1-{4-[2-(1-吡咯烷基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮

4-(4-甲氧基苄基氧基)-1-{4-[2-(1-吡咯烷基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮

4-(3-氟苄基氧基)-1-{4-[2-(1-吡咯烷基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮

4-(4-氟苄基氧基)-1-{4-[2-(1-吡咯烷基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮

4-(4-氟苄基氧基)-1-{3-甲氧基-4-[2-(1-吡咯烷基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮

4-(4-氟苄基氧基)-1-{4-[2-(1-吡咯烷基)乙氧基]苯基}-1H-嘧啶-2-酮

4-(4-氟苄基氧基)-1-{4-[2-(二乙基氨基)乙氧基]苯基}-1H-嘧啶-2-酮

4-苄氧基-1-{4-[2-(1-吡咯烷基)乙氧基]苯基}-1H-嘧啶-2-酮

4-苄氧基-1-(4-{2-[(2R)-2-甲基-1-吡咯烷基]乙氧基}苯基)-1H-吡啶-2-酮

4-苄氧基-1-(4-{2-[(2S)-2-甲基-1-吡咯烷基]乙氧基}苯基)-1H-吡啶-2-酮

1-{4-[2-(7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙氧基]苯基}-4-苄氧基-1H-吡啶-2-酮

1-{4-[2-(7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)乙氧基]苯基}-4-(4-氟苄氧基)-1H-吡啶-2-酮

1-{4-[2-(8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)乙氧基]苯基}-4-(4-氟苄氧基)-

**1H-吡啶-2-酮**

4-(4-氟苄基氧基)-1-{4-[(2R,7aR)-六氢-1H-吡咯烷-2-基氧基]苯基}-

**1H-吡啶-2-酮**

4-(4-氟苄基氧基)-1-(4-{2-[(3S)-3-氟-1-吡咯烷基]乙氧基}苯基)-1H-

**吡啶-2-酮**

4-(4-氟苄基氧基)-1-(4-{2-[(3R)-3-甲氧基-1-吡咯烷基]乙氧基}苯基)-1H-吡啶-2-酮

4-(4-氟苄基氧基)-1-(4-{2-[(3R)-3-氟-1-吡咯烷基]乙氧基}苯基)-1H-吡啶-2-酮

4-[(5-氟-2-吡啶基)甲氧基]-1-{4-[2-(二甲基氨基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮

4-[(5-氟-2-吡啶基)甲氧基]-1-{4-[2-(二乙基氨基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮

4-[(5-氟-2-吡啶基)甲氧基]-1-(4-{2-[(2R,5R)-2,5-二甲基-1-吡咯烷基]乙氧基}苯基)-1H-吡啶-2-酮

4-[(5-氟-2-吡啶基)甲氧基]-1-(4-{2-[(2R)-2-甲基-1-吡咯烷基]乙氧基}苯基)-1H-吡啶-2-酮

4-[(5-氟-2-吡啶基)甲氧基]-1-(4-{2-[(3R)-3-氟-1-吡咯烷基]乙氧基}苯基)-1H-吡啶-2-酮

4-[(5-氟-2-吡啶基)甲氧基]-1-(4-{2-[(3R)-3-甲氧基-1-吡咯烷基]乙氧基}苯基)-1H-吡啶-2-酮

4-[(5-氟-2-吡啶基)甲氧基]-1-{4-[2-(二异丙基氨基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮

4-[(5-氟-2-吡啶基)甲氧基]-1-(4-{2-[(3R)-3-羟基-1-吡咯烷基]乙氧基}苯基)-1H-吡啶-2-酮

4-[(5-氟-2-吡啶基)甲氧基]-1-(4-{2-[(3S)-3-羟基-1-吡咯烷基]乙氧基}苯基)-1H-吡啶-2-酮

4-[(5-氟-2-吡啶基)甲氧基]-1-(4-{2-[(3R)-3-(2-氟乙氧基)-1-吡咯烷基]乙氧基}苯基)-1H-吡啶-2-酮

4-[(5-氟-2-吡啶基)甲氧基]-1-(4-{2-[乙基(丙基)氨基]乙氧基}苯基)-1H-吡啶-2-酮

4-[(5-氟-2-吡啶基)甲氧基]-1-(4-{2-[乙基(异丙基)氨基]乙氧基}苯

基)-1H-吡啶-2-酮

4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-(4-{2-[乙基(甲基)氨基]乙氧基}苯基)-1H-吡啶-2-酮

4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-(4-{2-[异丙基(甲基)氨基]乙氧基}苯基)-1H-吡啶-2-酮

4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-(4-{2-[甲基(丙基)氨基]乙氧基}苯基)-1H-吡啶-2-酮

4-(4-氟苄基氧基)-1-(4-{2-[甲基(丙基)氨基]乙氧基}苯基)-1H-吡啶-2-酮

4-(4-氟苄基氧基)-1-(4-{2-[异丙基(甲基)氨基]乙氧基}苯基)-1H-吡啶-2-酮

4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-{4-[(2R)-2-(二乙基氨基)丙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮

4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-{4-[(2S)-2-(二乙基氨基)丙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮

4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-(4-{[(3R)-3-吡咯烷基]氧基}苯基)-1H-吡啶-2-酮

4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-(4-{[(3R)-1-异丙基-3-吡咯烷基]氧基}苯基)-1H-吡啶-2-酮

4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-(4-{[(3R)-1-乙基-3-吡咯烷基]氧基}苯基)-1H-吡啶-2-酮

4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-(4-{[(3R)-1-甲基-3-吡咯烷基]氧基}苯基)-1H-吡啶-2-酮

4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-(4-{[(2R)-2-吡咯烷基]甲氧基}苯基)-1H-吡啶-2-酮

4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-(4-{[(2S)-2-吡咯烷基]甲氧基}苯基)-1H-吡啶-2-酮

4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-(4-{[(2S)-1-异丙基-2-吡咯烷基]甲氧基}苯基)-1H-吡啶-2-酮

4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-(4-{[(2R)-1-异丙基-2-吡咯烷基]甲氧基}苯基)-1H-吡啶-2-酮

4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-(4-{[(2R)-1-环丁基-2-吡咯烷基]甲氧基

基}苯基)-1H-吡啶-2-酮

4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-(4-[[2S]-1-甲基-2-吡咯烷基]甲氧基}

苯基)-1H-吡啶-2-酮

4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-(4-[[2S]-1-乙基-2-吡咯烷基]甲氧基}

苯基)-1H-吡啶-2-酮

4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-(4-[(2R)-2-[乙基(甲基)氨基]丙氧基}

苯基)-1H-吡啶-2-酮

4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-(4-[(2S)-2-[乙基(甲基)氨基]丙氧基}

苯基)-1H-吡啶-2-酮

4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-{4-[(2R)-2-(二甲基氨基)丙氧基]苯

基}-1H-吡啶-2-酮

4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-{4-[(2S)-2-(二甲基氨基)丙氧基]苯

基}-1H-吡啶-2-酮

4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-(4-[(2R)-2-[甲基(丙基)氨基]丙氧基}

苯基)-1H-吡啶-2-酮

4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-(4-[(2S)-2-[甲基(丙基)氨基]丙氧基}

苯基)-1H-吡啶-2-酮

4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-(4-[(2R)-2-[异丙基(甲基)氨基]丙氧基}

苯基)-1H-吡啶-2-酮

4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-(4-[(2S)-2-[异丙基(甲基)氨基]丙氧基}

苯基)-1H-吡啶-2-酮

4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-{4-[(2R)-2-(1-吡咯烷基)丙氧基]苯

基}-1H-吡啶-2-酮

4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-{4-[(2S)-2-(1-吡咯烷基)丙氧基]苯基}-

1H-吡啶-2-酮

4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-{4-[2-(异丙基氨基)乙氧基]苯基}-1H-

吡啶-2-酮

4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-(4-{2-[(2R)-2-丁基氨基]乙氧基}苯

基)-1H-吡啶-2-酮

4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-(4-{2-[(2S)-2-丁基氨基]乙氧基}苯基)-

1H-吡啶-2-酮

4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-{4-[2-(环戊基氨基)乙氧基]苯基}-1H-



**吡啶-2-酮**

4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-{4-[3-(二乙基氨基)丙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮

4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-(4-{3-[甲基(丙基)氨基]丙氧基}苯基)-1H-吡啶-2-酮。

上述化合物中，特别优选以下的化合物组。

**A组：**

4-苄氧基-1-{4-[2-(二甲基氨基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮

4-苄氧基-1-{4-[2-(二乙基氨基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮

1-{4-[2-(二乙基氨基)乙氧基]苯基}-4-(4-氟苄基氧基)-1H-吡啶-2-酮

4-(4-氟苄基氧基)-1-{4-[2-(二乙基氨基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮

4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-{4-[2-(二甲基氨基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮

4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-{4-[2-(二乙基氨基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮

4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-(4-{2-[乙基(甲基)氨基]乙氧基}苯基)-1H-吡啶-2-酮

4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-(4-{2-[异丙基(甲基)氨基]乙氧基}苯基)-1H-吡啶-2-酮

4-(4-氟苄基氧基)-1-(4-{2-[异丙基(甲基)氨基]乙氧基}苯基)-1H-吡啶-2-酮

4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-(4-{2-[异丙基氨基]乙氧基}苯基)-1H-吡啶-2-酮

4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-(4-{2-[(2R)-2-丁基氨基]乙氧基}苯基)-1H-吡啶-2-酮

4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-(4-{2-[(2S)-2-丁基氨基]乙氧基}苯基)-1H-吡啶-2-酮和

4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-{4-[2-(环戊基氨基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮。

**B组：**

4-苄基氧基-1-(4-[(2S)-1-甲基-2-吡咯烷基]甲氧基)苯基)-1H-吡啶-2-酮

4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-{4-[(2R)-2-(二乙基氨基)丙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮

4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-{4-[(2S)-2-(二乙基氨基)丙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮

4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-(4-[(2S)-1-异丙基-2-吡咯烷基]甲氧基)苯基)-1H-吡啶-2-酮

4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-(4-[(2S)-1-甲基-2-吡咯烷基]甲氧基)苯基)-1H-吡啶-2-酮

4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-(4-[(2S)-1-乙基-2-吡咯烷基]甲氧基)苯基)-1H-吡啶-2-酮

4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-{4-[(2R)-2-(二甲基氨基)丙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮

4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-{4-[(2S)-2-(二甲基氨基)丙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮

4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-{4-[(2R)-2-(1-吡咯烷基)丙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮和

4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-{4-[(2S)-2-(1-吡咯烷基)丙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮。

#### C组:

4-苄氧基-1-{4-[2-(1-吡咯烷基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮

4-(4-氯苄氧基)-1-{4-[2-(1-吡咯烷基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮

4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-{4-[2-(1-吡咯烷基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮

4-[(E)-2-(4-氯苯基)乙烯基]-1-{4-[2-(1-吡咯烷基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮

4-[(E)-2-苯基乙烯基]-1-{4-[2-(1-吡咯烷基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮

4-(4-氯苄基氧基)-1-{4-[2-(1-吡咯烷基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮

4-(4-氯苄基氧基)-1-{4-[2-(1-吡咯烷基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮

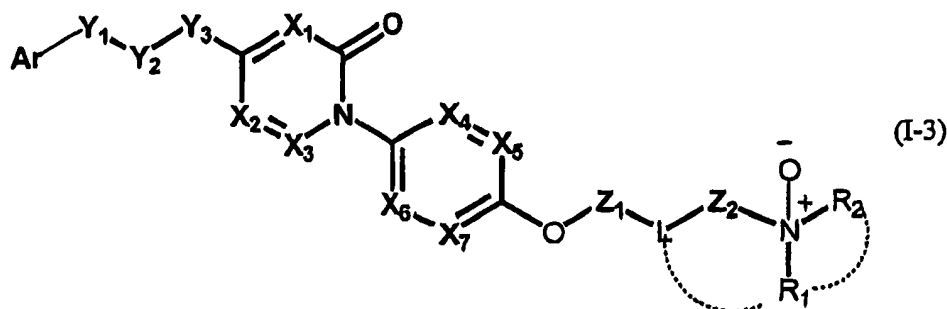
4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-(4-[(3R)-1-异丙基-3-吡咯烷基]氧基)苯基)-1H-吡啶-2-酮

4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-(4-[(3R)-1-乙基-3-吡咯烷基]氧基)苯

基)-1H-吡啶-2-酮, 和

4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-(4-[[[(3R)-1-甲基-3-吡咯烷基]氧基]苯基)-1H-吡啶-2-酮.

根据本发明, 还优选举例通式(I-3)



[式中,  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$ 、 $X_5$ 、 $X_6$ 、 $X_7$ 、 $Y_1$ 、 $Y_2$ 、 $Y_3$ 、 $L$ 、 $Z_1$ 、 $Z_2$  和  $Ar$  具有上述含义]

所示的化合物。

这里, 通式(I-3)所示的化合物例如有以下。

4-苄氧基-1-{4-[2-(1-氧化(oxido)-二甲基氨基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮

4-苄氧基-1-(4-[[[(2S)-1-氧化-1-甲基-2-吡咯烷基]甲氧基]苯基)-1H-吡啶-2-酮

4-苄氧基-1-{4-[2-(1-氧化-二乙基氨基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮

4-苄氧基-1-{4-[2-(1-氧化-1-吡咯烷基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮

4-(4-氟苄基氧基)-1-{4-[2-(1-氧化-1-吡咯烷基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮

1-{4-[2-(1-氧化-二乙基氨基)乙氧基]苯基}-4-(4-氟苄基氧基)-1H-吡啶-2-酮

4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-{4-[2-(1-氧化-1-吡咯烷基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮

4-[(E)-2-(4-氟苄基)乙烯基]-1-{4-[2-(1-氧化-1-吡咯烷基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮

4-[(E)-2-苄基乙烯基]-1-{4-[2-(1-氧化-1-吡咯烷基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮

4-(4-氟苄基氧基)-1-{4-[2-(1-氧化-1-吡咯烷基)乙氧基]苯基}-1H-吡

### 啉-2-酮

4-(4-氟苄氧基)-1-{4-[2-(1-氧化-1-吡咯烷基)乙氧基]苯基}-1H-啉-2-酮

4-(4-氟苄氧基)-1-{4-[2-(1-氧化-二乙基氨基)乙氧基]苯基}-1H-啉-2-酮

4-[(5-氟-2-吡啶基)甲氧基]-1-{4-[2-(1-氧化-二甲基氨基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮

4-[(5-氟-2-吡啶基)甲氧基]-1-{4-[2-(1-氧化-二乙基氨基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮

4-[(5-氟-2-吡啶基)甲氧基]-1-(4-{2-[1-氧化-乙基(甲基)氨基]乙氧基}苯基)-1H-吡啶-2-酮

4-[(5-氟-2-吡啶基)甲氧基]-1-(4-{2-[1-氧化-异丙基(甲基)氨基]乙氧基}苯基)-1H-吡啶-2-酮

4-(4-氟苄氧基)-1-(4-{2-[1-氧化-异丙基(甲基)氨基]乙氧基}苯基)-1H-吡啶-2-酮

4-[(5-氟-2-吡啶基)甲氧基]-1-{4-[(2R)-2-(1-氧化-二乙基氨基)丙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮

4-[(5-氟-2-吡啶基)甲氧基]-1-{4-[(2S)-2-(1-氧化-二乙基氨基)丙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮

4-[(5-氟-2-吡啶基)甲氧基]-1-(4-[(3R)-1-氧化-1-异丙基-3-吡咯烷基]氧基}苯基)-1H-吡啶-2-酮

4-[(5-氟-2-吡啶基)甲氧基]-1-(4-[(3R)-1-氧化-1-乙基-3-吡咯烷基]氧基}苯基)-1H-吡啶-2-酮

4-[(5-氟-2-吡啶基)甲氧基]-1-(4-[(3R)-1-氧化-1-甲基-3-吡咯烷基]氧基}苯基)-1H-吡啶-2-酮

4-[(5-氟-2-吡啶基)甲氧基]-1-(4-[(2S)-1-氧化-1-异丙基-2-吡咯烷基]甲氧基}苯基)-1H-吡啶-2-酮

4-[(5-氟-2-吡啶基)甲氧基]-1-(4-[(2S)-1-氧化-1-甲基-2-吡咯烷基]甲氧基}苯基)-1H-吡啶-2-酮

4-[(5-氟-2-吡啶基)甲氧基]-1-(4-[(2S)-1-氧化-1-乙基-2-吡咯烷基]甲氧基}苯基)-1H-吡啶-2-酮

4-[(5-氟-2-吡啶基)甲氧基]-1-{4-[(2R)-2-(1-氧化-二甲基氨基)丙氧基

基]苯基}-1H-吡啶-2-酮

4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-{4-[(2S)-2-(1-氧化-二甲基氨基)丙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮

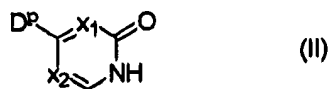
4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-{4-[(2R)-2-(1-氧化-1-吡咯烷基)丙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮

4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-{4-[(2S)-2-(1-氧化-1-吡咯烷基)丙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮。

由本发明提供的上述通式(I)所示的化合物例如可通过以下的制备方法或后述实施例所示的方法等制备。不过本发明的化合物的制备方法不限于这些反应例。

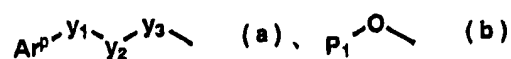
### 制备方法 1

将通式(II)



[式中,  $x_1$  和  $x_2$  相同或不同, 各自表示根据情况可具有取代基的次甲基或氮原子,

$\text{D}^{\text{P}}$  表示下式(a)或(b)



所示的基团, 这里,  $y_1$  表示单键、-O-、-NR<sup>P</sup>-、-S-、-SO-或-SO<sub>2</sub>-,  
 $y_2$  表示根据情况可具有取代基的低级亚烷基、根据情况可具有取代基的低级亚烯基或根据情况可具有取代基的低级亚环烷基,

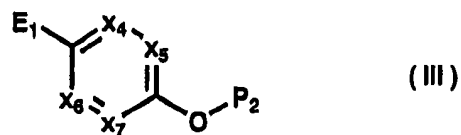
$y_3$  表示单键、-O-、-NR<sup>P</sup>-、-S-、-SO-或-SO<sub>2</sub>-,

R<sup>P</sup> 表示氢原子、根据情况可具有取代基的低级烷基或氨基或亚氨基的保护基,

Ar<sup>P</sup> 表示根据情况可具有取代基的芳族碳环基、根据情况可具有取代基的杂芳环基或根据情况可具有取代基的脂族碳环基,

P<sub>1</sub> 表示羟基的保护基]

所示的化合物或其盐与通式(III):



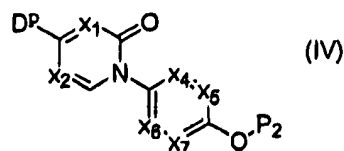
[式中,  $X_4$ 、 $X_5$ 、 $X_6$  和  $X_7$  相同或不同, 各自表示根据情况可具有取代基的次甲基或氮原子, 但  $X_4$ 、 $X_5$ 、 $X_6$  和  $X_7$  中的三个或以上不同时表示氮原子,

$E_1$  表示离去基团、 $(HO)_2B$ -基或  $(R_3)_3Sn$ -基, 其中

$R_3$  表示  $C_1$ - $C_8$  烷基,

$P_2$  表示羟基的保护基]

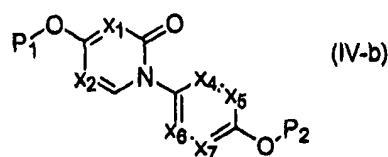
所示的化合物或其盐反应, 可制成通式(IV):



[式中,  $D^P$ 、 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_4$ 、 $X_5$ 、 $X_6$ 、 $X_7$  和  $P_2$  具有上述含义]

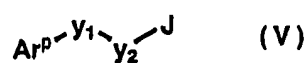
所示的化合物。

从上述通式(IV)所示的化合物中  $D^P$  为式(b)所示的基团的化合物、即通式(IV-b)



[式中,  $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_4$ 、 $X_5$ 、 $X_6$ 、 $X_7$ 、 $P_1$  和  $P_2$  具有上述含义]

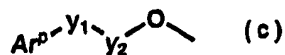
所示的化合物中除去保护基团  $P_1$  而得到的游离羟基体或其盐, 根据需要将该羟基变换成离去基团, 然后与通式(V):



[式中,  $J$  表示羟基或离去基团,

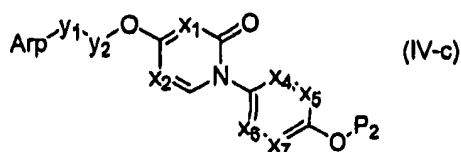
$Ar^P$ 、 $y_1$  和  $y_2$  具有上述含义]

所示的化合物反应，可以制备上述通式(IV)所示化合物中  $D^P$  为下式(c):



[式中， $\text{Ar}^P$ 、 $\text{Y}_1$ 和 $\text{Y}_2$ 具有上述含义]

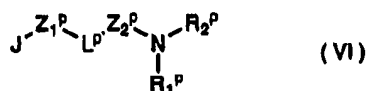
所示基团的化合物，即：通式(IV-c):



[式中， $\text{Ar}^P$ 、 $\text{Y}_1$ 、 $\text{Y}_2$ 、 $\text{X}_1$ 、 $\text{X}_2$ 、 $\text{X}_4$ 、 $\text{X}_5$ 、 $\text{X}_6$ 、 $\text{X}_7$ 和 $\text{P}_2$ 具有上述含义]

所示的化合物。

对于从通式(IV)所示的化合物中除去保护基团  $\text{P}_2$  得到的游离羟基体或其盐，根据需要将羟基变换成离去基团，然后与通式(VI):



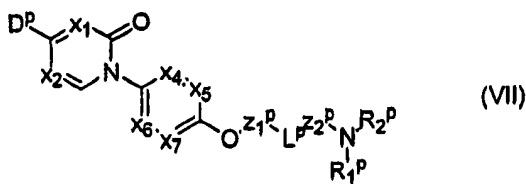
[式中，J表示羟基或离去基团，

$\text{R}_1^P$ 和 $\text{R}_2^P$ 相同或不同，各自表示氢原子、根据情况可具有取代基的低级烷基、根据情况可具有取代基的低级环烷基、根据情况可具有取代基的低级烷基羰基、根据情况可具有取代基的低级烷氧基羰基或根据情况可具有取代基的低级烷基磺酰基，或者 $\text{R}_1^P$ 和 $\text{R}_2^P$ 与它们所结合的氮原子一起，可形成根据情况可具有取代基的脂族含氮杂环基，

$\text{Z}_1^P$ 和 $\text{Z}_2^P$ 相同或不同，各自表示单键或根据情况可具有取代基的低级亚烷基，

$\text{L}^P$ 表示根据情况可具有取代基的亚甲基， $\text{R}_1^P$ 、 $\text{L}^P$ 和 $\text{Z}_2^P$ 可与 $\text{R}_1^P$ 所结合的氮原子一起，形成根据情况可具有取代基的脂族含氮杂环基]

所示的化合物或其盐反应，可以制成通式(VII):



[式中,  $D^P$ 、 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_4$ 、 $X_5$ 、 $X_6$ 、 $X_7$ 、 $Z_1^P$ 、 $Z_2^P$ 、 $L^P$ 、 $R_1^P$ 和 $R_2^P$ 具有上述含义]

所示的化合物。

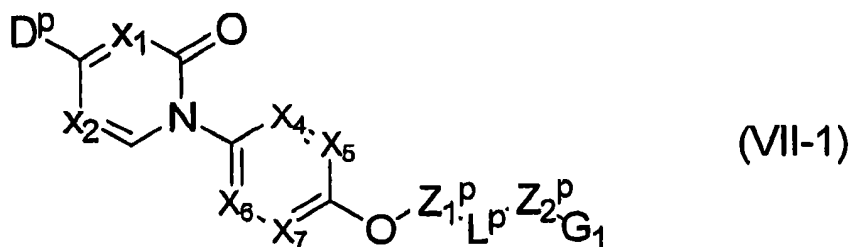
对于从通式(IV)所示的化合物中除去保护基团  $P_2$  得到的游离羟基体或其盐, 根据需要将羟基变换成离去基团, 然后与通式(VI-1):



[式中,  $J$ 、 $Z_1^P$ 、 $Z_2^P$ 、 $L^P$ 具有上述含义,

$G_1$ 表示羟基或离去基团, 或者可与 $Z_2^P$ 一起形成羰基]

所示的化合物或其盐反应, 可制成通式(VII-1):



[式中,  $D^P$ 、 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_4$ 、 $X_5$ 、 $X_6$ 、 $X_7$ 、 $Z_1^P$ 、 $Z_2^P$ 和 $L^P$ 具有上述含义]

所示的化合物。

对于通式(VII-1)所示的化合物或其盐, 当 $G_1$ 为羟基时, 根据需要将该羟基变换成离去基团, 然后与通式(VI-2):



[式中,  $R_1^P$ 、 $R_2^P$ 具有上述含义]

所示的化合物或其盐反应, 可以制成通式(VII)所示的化合物。



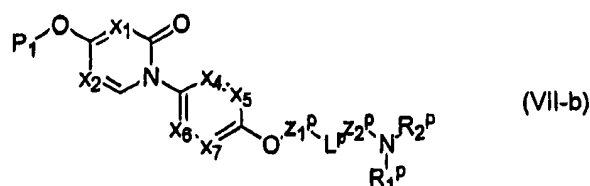
通式(VII)所示的化合物中,  $R_1^P$  和  $R_2^P$  相同或不同, 至少一个为氢原子时, 该化合物或其盐与通式(VI-3):



[式中,  $R_2^P$  具有上述含义]

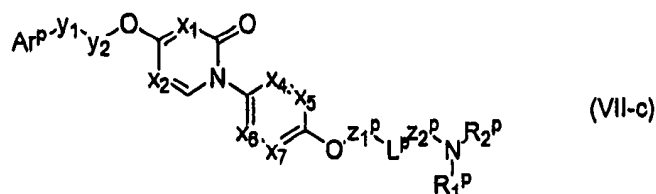
$G_2$  表示羟基或离去基团, 或者可与  $R_2^P$  一起形成羰基所示的化合物或其盐或者酸酐反应, 可制备通式(VII)所示的化合物。

通式(VII)所示的化合物中,  $D^P$  为式(b)所示基团时, 即为通式(VII-b):



[式中,  $P_1$ 、 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_4$ 、 $X_5$ 、 $X_6$ 、 $X_7$ 、 $Z_1^P$ 、 $Z_2^P$ 、 $L^P$ 、 $R_1^P$  和  $R_2^P$  具有上述含义]

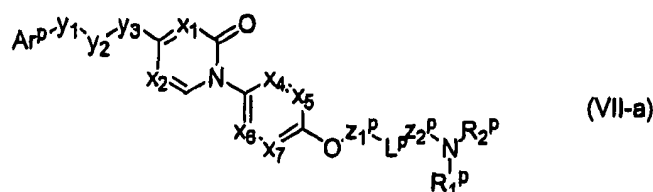
所示的化合物时, 对于从该化合物除去保护基团  $P_1$  得到的游离羟基体或其盐, 根据需要将羟基变换成离去基团, 然后与通式(V)所示的化合物反应, 可制成通式(VII-c):



[式中,  $Ar^P$ 、 $y_1$ 、 $y_2$ 、 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_4$ 、 $X_5$ 、 $X_6$ 、 $X_7$ 、 $Z_1^P$ 、 $Z_2^P$ 、 $L^P$ 、 $R_1^P$  和  $R_2^P$  具有上述含义]

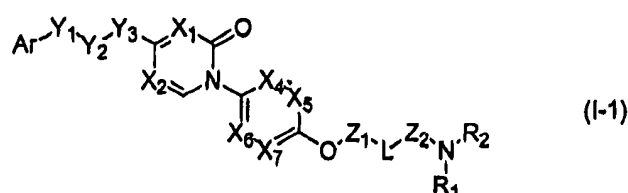
所示的化合物。

通式(VII)所示的化合物中,  $D^P$  为式(a)所示的基团、即为通式(VII-a):



[式中,  $\text{Ar}^{\text{P}}$ 、 $\text{Y}_1$ 、 $\text{Y}_2$ 、 $\text{Y}_3$ 、 $\text{X}_1$ 、 $\text{X}_2$ 、 $\text{X}_4$ 、 $\text{X}_5$ 、 $\text{X}_6$ 、 $\text{X}_7$ 、 $\text{Z}_1^{\text{P}}$ 、 $\text{Z}_2^{\text{P}}$ 、 $\text{L}^{\text{P}}$ 、 $\text{R}_1^{\text{P}}$ 和  $\text{R}_2^{\text{P}}$  具有上述含义]

所示的化合物时, 通过从该化合物除去保护基团, 可以制备本发明的上述通式(I)所包含的通式(I-1):



[式中,  $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_2$ 、 $\text{X}_1$ 、 $\text{X}_2$ 、 $\text{X}_4$ 、 $\text{X}_5$ 、 $\text{X}_6$ 、 $\text{X}_7$ 、 $\text{Y}_1$ 、 $\text{Y}_2$ 、 $\text{Y}_3$ 、 $\text{L}$ 、 $\text{Z}_1$ 、 $\text{Z}_2$ 和  $\text{Ar}$  具有上述含义]

所示的化合物。

上述制备方法 1 是上述通式(I)所示的化合物中,  $\text{X}_1$ 和  $\text{X}_2$ 相同或不同, 各自表示根据情况可具有取代基的次甲基或氮原子、 $\text{X}_3$ 表示次甲基时的化合物、即上述通式(I-1)所示化合物的制备方法。

$\text{J}$ 、 $\text{E}_1$ 、 $\text{G}_1$ 或  $\text{G}_2$ 中的离去基团例如有: 氯原子、溴原子或碘原子等卤素原子; 甲磺酰基、乙磺酰基、苯磺酰基等有机磺酰基; 甲磺酰基氧基、三氟甲磺酰基氧基、对甲苯磺酰基氧基等有机磺酰基氧基等。

上述反应中, 反应物质中存在与本发应不相关的氨基、亚氨基、羟基、羧基、氧代基、羰基等官能团时, 这些官能团可以用保护基团进行适当保护, 然后进行反应, 反应后除去该保护基团。

氨基和亚氨基的保护基只要具有其功能即可, 没有特别限定, 例如有: 苄基、对甲氧基苄基、3,4-二甲氧基苄基、邻硝基苄基、对硝基苄基、二苯甲基、三苯甲基等芳烷基; 乙酰基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、新戊氧基等低级烷氧基; 苯甲酰基; 苯基乙酰基、苯氧基乙酰基等芳基烷氧基; 甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基、叔丁氧基羰基等低级烷氧基羰基; 苄氧基羰基、对硝基苄氧基羰基、苯乙氧基羰基等芳烷氧基羰基; 三甲基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基等低

级烷基甲硅烷基；四氢吡喃基；三甲基甲硅烷基乙氧基甲基；甲基磺酰基、乙基磺酰基等低级烷基磺酰基；苯磺酰基、甲苯磺酰基等芳基磺酰基等，特别优选乙酰基、苯甲酰基、叔丁氧基羰基、三甲基甲硅烷基乙氧基甲基、甲基磺酰基等。

羟基的保护基团只要具有其功能即可，没有特别限定，例如有：甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基等低级烷基；三甲基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基等低级烷基甲硅烷基；甲氧基甲基、2-甲氧基乙氧基甲基等低级烷氧基甲基；四氢吡喃基；三甲基甲硅烷基乙氧基甲基；苄基、对甲氧基苄基、2,3-二甲氧基苄基、邻硝基苄基、对硝基苄基、三苯甲基等芳烷基；甲酰基、乙酰基等酰基等，特别优选甲基、甲氧基甲基、四氢吡喃基、三苯甲基、三甲基甲硅烷基乙氧基甲基、叔丁基二甲基甲硅烷基、乙酰基等。

羧基的保护基团只要具有其功能即可，没有特别限定，例如有：甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基等低级烷基；2,2,2-三氟乙基等卤代低级烷基；2-丙烯基等低级烯基；苄基、对甲氧基苄基、对硝基苄基、二苯甲基、三苯甲基等芳烷基等，特别优选甲基、乙基、叔丁基、2-丙烯基、苄基、对甲氧基苄基、二苯甲基等。

氧代基和羰基的保护基只要具有其功能即可，没有特别限定，例如有：亚乙缩酮、亚丙缩酮、二甲缩酮等缩醛、缩酮等。

通式(II)所示化合物与通式(III)所示化合物的反应通常是相对于1摩尔化合物(II)使用0.5摩尔-过量摩尔化合物(III)，优选使用等摩尔-5摩尔。

反应通常在没有溶剂或惰性溶剂中进行，该惰性溶剂例如优选：二氯甲烷、氯仿、四氢呋喃、二噁烷、二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮、二甲基亚砷、苯、甲苯、硝基苯等或它们的混合溶剂等。

上述反应优选在碱的存在下进行，该碱例如可使用：三乙胺、二异丙基乙胺、吡啶、4-二甲基氨基吡啶、四丁基氟化铵等胺类；乙酸钠、乙酸钾、叔丁醇钠、叔丁醇钾等有机碱；碳酸氢钠、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、氢氧化钠、氢氧化钾、磷酸钾等无机碱。

该碱的使用量通常相对于1摩尔通式(II)所示化合物，可为等摩尔-过量摩尔，优选1-5摩尔。

上述反应优选在选自铜化合物和钯化合物的金属化合物存在下进

行, 该金属化合物例如可使用: 铜(0)、氯化亚铜(I)、氯化铜(II)、溴化亚铜(I)、溴化铜(II)、碘化亚铜(I)、碘化铜(II)、氧化亚铜(I)、氧化铜(II)、乙酸铜(II)、乙酰丙酮铜(II)等铜化合物; 乙酸钇、三(二亚苄基丙酮)合二钇等钇化合物。

相对于 1 摩尔通式(II)所示化合物, 该金属化合物的使用量可为 0.01 摩尔-过量摩尔, 优选 0.05-5 摩尔。

使用钇化合物时, 优选在有机磷化合物的共存下反应, 该有机磷化合物例如可使用: 三叔丁基膦、三苯膦、二苯基膦基二茂铁、2,2'-双二苯基膦基-1,1'-联萘等。

通常相对于 1 摩尔该反应中使用的钇化合物, 该有机磷化合物的使用量为等摩尔-过量摩尔, 优选 1-3 摩尔。

反应温度通常为 0℃-300℃, 优选在 20℃-200℃ 的范围内, 反应时间通常可以是 5 分钟-14 天, 优选 2 小时-7 天左右。

反应终止后进行常规处理, 可得到通式(IV)所示的化合物的粗产物。这样得到的通式(IV)所示的化合物可按照常规方法纯化或无需纯化即用于后续的反应。

由通式(IV-b)所示的化合物中除去保护基团  $P_1$  得到的游离羟基体或其盐或者将该羟基变换成离去基团的化合物与通式(V)所示的化合物的反应通常相对于 1 摩尔从通式(IV-b)所示的化合物中除去保护基团  $P_1$  得到的游离羟基体或其盐或者将该羟基变换成离去基团的化合物, 可以使用 0.5 摩尔-过量摩尔的化合物(V), 优选使用 0.5-2 摩尔。

反应通常在无溶剂或惰性溶剂中进行, 该惰性溶剂例如优选二氯甲烷、氯仿、二氯乙烷、四氯化碳、正庚烷、正己烷、苯、甲苯、二甲苯、二乙醚、四氢呋喃、1,4-二噁烷、乙二醇、二甲醚、乙酸甲酯、乙酸乙酯、N,N-二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮、二甲基亚砷等或它们的混合溶剂等。

反应温度通常为-20℃-200℃, 优选 0℃-100℃ 的范围内, 反应时间通常可为 5 分钟-14 天, 优选 30 分钟-2 天左右。

从通式(IV-b)所示的化合物中除去保护基团  $P_1$  得到的游离羟基体或其盐或者将该羟基变换成离去基团的化合物与通式(V)所示的化合物均含有游离羟基时, 优选反应通过光延反应等进行, 该光延反应中使用例如二烷基偶氮二羧酸酯、1,1'-(偶氮二羰基)二酰胺等偶氮化合物;

三芳基膦、三烷基膦等有机磷化合物作为缩合剂。所使用的偶氮化合物例如可使用：偶氮二甲酸二甲酯、偶氮二甲酸二乙酯、偶氮二甲酸二异丙酯、偶氮二甲酸二叔丁酯、偶氮二甲酸二苄基酯、1,1'-(偶氮二羰基)双(二甲基酰胺)、1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶(piperidide)、1,1'-(偶氮二羰基)二吡啶等，有机磷化合物可以使用例如三苯膦、三甲苯膦、三乙膦、三丁膦、三辛膦等。

通常相对于 1 摩尔从通式(IV-b)所示化合物中除去保护基团  $P_1$  得到的游离羟基体或其盐，该偶氮化合物和有机磷化合物的使用量可以为等摩尔-过量摩尔，优选 1-10 摩尔。

从通式(IV-b)所示化合物中除去保护基团  $P_1$  得到的游离羟基体或其盐或者将该羟基变换成离去基团的化合物与通式(V)所示化合物其中之一为游离羟基体，且另一方具有离去基团时，优选反应在碱的存在下进行。该碱例如可使用三乙胺、二异丙基乙胺、吡啶、4-二甲基氨基吡啶、四丁基氟化铵等胺类；乙酸钠、乙酸钾、叔丁醇钠、叔丁醇钾等有机碱；金属锂、金属钠、金属钾、氯化锂、氯化钠、氯化钾、碳酸氢钠、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、氢氧化钠、氢氧化钾、磷酸钾等无机碱。

通常相对于 1 摩尔从通式(IV-b)所示化合物中除去保护基团  $P_1$  得到的游离羟基体或其盐或者将该羟基变换成离去基团的化合物，该碱的使用量可以是 0.5 摩尔-过量摩尔，优选 1-1.5 摩尔。

反应终止后进行常规处理，可得到通式(IV-a)所示的化合物的粗产物。

从通式(IV)所示化合物中除去保护基团  $P_2$  得到的游离羟基体或其盐或者将该羟基变换成离去基团的化合物与通式(VI)或通式(VI-1)所示化合物的反应，通常可与前述的从通式(IV-b)所示的化合物中除去保护基团  $P_1$  得到的游离羟基体或其盐或者将该羟基变换成离去基团的化合物与通式(V)所示的化合物的反应在同样的条件下进行，得到通式(VII)所示的粗产物。

对于通式(VII-1)所示化合物或其盐、或者  $G_1$  为羟基时根据需要将该羟基变换成离去基团的化合物与通式(VI-2)所示化合物的反应，通常相对于 1 摩尔通式(VII-1)所示化合物或其盐或者  $G_1$  为羟基时根据需要将该羟基变换成离去基团的化合物，可以使用 0.5 摩尔-过量摩尔化合

物(VI-2)进行, 优选使用 0.5-5 摩尔。

反应通常在无溶剂或惰性溶剂中进行, 该惰性溶剂例如优选水、甲醇、乙醇、正丙醇、二氯甲烷、氯仿、二氯乙烷、四氯化碳、正庚烷、正己烷、苯、甲苯、二甲苯、二乙醚、四氢呋喃、1,4-二噁烷、乙二醇、二甲醚、乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙腈、N,N-二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮、二甲基亚砷等或它们的混合溶剂等。

反应温度通常为-20℃-200℃, 优选在 0℃-100℃ 的范围内, 反应时间通常可为 5 分钟-14 天, 优选 30 分钟-2 天左右。

使用  $G_1$  为羟基、且该羟基变换成离去基团的通式(VII-1)所示化合物或其盐时, 反应可在碱的存在下或非存在下进行, 该碱例如可使用金属锂、金属钠、金属钾、氯化锂、氯化钠、氯化钾、碳酸氢钠、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、氢氧化钠、氢氧化钾、磷酸钾等无机碱。

通常相对于 1 摩尔通式(VII-1)所示化合物或其盐, 该碱的使用量可以是 0.5 摩尔-过量摩尔, 优选 1-2 摩尔。

通式(VII-1)所示化合物或其盐或者  $G_1$  为羟基时根据需要将该羟基变换成离去基团的化合物含有羰基时, 反应可在还原剂存在下进行, 该还原剂例如可使用硼氢化锂、硼氢化钠、硼氢化钾、硼氢化铯、四甲基硼氢化铵、硼氢化四乙基铵、硼氢化四正丁基铵、氰基硼氢化钠、氰基硼氢化四正丁基铵、三乙酰氧基硼氢化钠、三乙酰氧基硼氢化四甲基铵、硼烷·二甲基硫醚络合物、硼烷·吡啶络合物、硼烷·四氢呋喃络合物、硼烷·N,N-二乙基苯胺络合物等。

相对于 1 摩尔通式(VII-1)所示化合物或其盐或者  $G_1$  为羟基时根据需要将该羟基变换成离去基团的化合物, 该还原剂的使用量可以是 0.5 摩尔-过量摩尔, 优选 1-10 摩尔。

上述反应可在酸存在下或非存在下进行, 该酸例如可使用乙酸、三氟乙酸、柠檬酸、甲磺酸、甲苯磺酸、盐酸、氢溴酸、硫酸等质子酸, 二氯化锌、二溴化锌、二碘化锌、四氯化钛、四异丙氧基钛、四正丁基氯化铵等路易斯酸。

通常相对于 1 摩尔通式(VII-1)所示化合物或其盐或者  $G_1$  为羟基时根据需要将该羟基变换成离去基团的化合物, 该酸的使用量可以是 0.5 摩尔-过量摩尔, 优选 1-10 摩尔。

通式(VII-1)所示化合物或其盐含有羟基时, 优选反应通过光延反

应等进行, 该光延反应使用例如偶氮二甲酸二烷基酯、1,1'-(偶氮二羰基)二酰胺等偶氮化合物; 三芳基膦、三烷基膦等有机磷化合物作为缩合剂。所使用的偶氮化合物例如有偶氮二甲酸二甲酯、偶氮二甲酸二乙酯、偶氮二甲酸二异丙酯、偶氮二甲酸二叔丁酯、偶氮二甲酸二苄基酯、1,1'-(偶氮二羰基)双(二甲基酰胺)、1,1'-(偶氮二羰基)二酰哌啶、1,1'-(偶氮二羰基)二酰吗啉等, 有机磷化合物例如可使用三苯膦、三甲苯膦、三乙膦、三丁膦、三辛膦等。

通常相对于 1 摩尔通式(VII-1)所示的化合物或其盐, 该偶氮化合物和有机磷化合物的使用量可以为等摩尔-过量摩尔, 优选 1-10 摩尔。

反应终止后, 可进行常规处理, 得到通式(VII)所示化合物粗产物。

通式(VII)所示化合物中,  $R_1^P$  和  $R_2^P$  相同或不同、至少一个为氢原子的化合物或其盐与通式(VI-3)所示化合物或其盐的反应通常相对于通式(VII)所示的化合物中  $R_1^P$  和  $R_2^P$  相同或不同、至少一个为氢原子的化合物或其盐 1 摩尔, 可以使用 0.5 摩尔-过量摩尔化合物(VI-3), 优选使用 0.5-5 摩尔进行。

反应通常在没有溶剂或惰性溶剂中进行, 该惰性溶剂例如优选水、甲醇、乙醇、正丙醇、二氯甲烷、氯仿、二氯乙烷、四氯化碳、正庚烷、正己烷、苯、甲苯、二甲苯、二乙醚、四氢呋喃、1,4-二噁烷、乙二醇、二甲醚、乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙腈、N,N-二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮、二甲基亚砷等或它们的混合溶剂等。

反应温度通常在  $-20^{\circ}\text{C}$ - $200^{\circ}\text{C}$ , 优选在  $0^{\circ}\text{C}$ - $100^{\circ}\text{C}$  的范围内, 反应时间通常可为 5 分钟-14 天, 优选 30 分钟-2 天左右。

通式(VI-3)所示化合物具有离去基团时, 反应可在碱的存在下或非存在下进行, 该碱例如可使用金属锂、金属钠、金属钾、氯化锂、氯化钠、氯化钾、碳酸氢钠、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、氢氧化钠、氢氧化钾、磷酸钾等无机碱。

通常相对于通式(VII)所示化合物中  $R_1^P$  和  $R_2^P$  相同或不同、至少一个为氢原子的化合物或其盐 1 摩尔, 该碱的使用量可以是 0.5 摩尔-过量摩尔, 优选 1-2 摩尔。

通式(VI-3)所示化合物含有羰基时, 反应可在还原剂存在下进行, 该还原剂例如可使用硼氢化锂、硼氢化钠、硼氢化钾、硼氢化铯、硼氢化四甲基铵、硼氢化四乙基铵、硼氢化四正丁基铵、氰基硼氢化钠、

氰基硼氢化四正丁基铵、三乙酰氧基硼氢化钠、三乙酰氧基硼氢化四甲基铵、硼烷·二甲基硫醚络合物、硼烷·吡啶络合物、硼烷·四氢呋喃络合物、硼烷·N,N-二乙基苯胺络合物等。

通常相对于通式(VII)所示化合物中  $R_1^P$  和  $R_2^P$  相同或不同、至少一个为氢原子的化合物或其盐 1 摩尔, 该还原剂的使用量可以是 0.5 摩尔-过量摩尔, 优选 1-10 摩尔。

上述反应可在酸存在下或非存在下进行, 该酸例如可使用乙酸、三氟乙酸、柠檬酸、甲磺酸、甲苯磺酸、盐酸、氢溴酸、硫酸等质子酸, 氯化锌、二氯化锌、二溴化锌、二碘化锌、四氯化钛、四异丙氧基钛、四正丁基氯化铵等路易斯酸。

通常相对于通式(VII)所示化合物中  $R_1^P$  和  $R_2^P$  相同或不同、至少一个为氢原子的化合物或其盐 1 摩尔, 该酸的使用量可以是 0.5 摩尔-过量摩尔, 优选 1-10 摩尔。

通式(VI-3)所示化合物或其盐含有羟基时, 反应优选通过光延反应等进行, 该光延反应使用例如偶氮二甲酸二烷基酯、1,1'-(偶氮二羰基)二酰胺等偶氮化合物; 三芳基膦、三烷基膦等有机磷化合物作为缩合剂。所使用的偶氮化合物例如有: 偶氮二甲酸二甲酯、偶氮二甲酸二乙酯、偶氮二甲酸二异丙酯、偶氮二甲酸二叔丁基酯、偶氮二甲酸二苄基酯、1,1'-(偶氮二羰基)双(二甲基酰胺)、1,1'-(偶氮二羰基)二酰哌啶、1,1'-(偶氮二羰基)二酰吗啉等, 有机磷化合物例如可使用三苯膦、三甲苯膦、三乙膦、三丁基膦、三辛基膦等。

通常相对于 1 摩尔通式(VI-3)所示的化合物或其盐, 该偶氮化合物和有机磷化合物的使用量可以是等摩尔-过量摩尔, 优选 1-10 摩尔。

通式(VII)所示化合物的  $D^P$  是式(b)所示基团时, 即为通式(VII-b)所示化合物时, 除去保护基团  $P_1$  得到的游离羟基体或其盐或者将该羟基变换成离去基团的化合物与通式(V)所示化合物的反应通常可与上述从通式(IV-b)所示化合物中除去保护基团  $P_1$  得到的游离羟基体或其盐或将该羟基变换成离去基团的化合物与通式(V)所示化合物的反应在相同条件下进行, 得到通式(VII-c)所示化合物。

通式(VII)所示化合物的  $D^P$  为式(a)所示基团时, 即为通式(VII-a)所示化合物时, 可通过将该化合物按照常规方法纯化或无需纯化, 根据需要适当组合氨基、羟基、羧基、氧代基和羰基的保护基的除去反

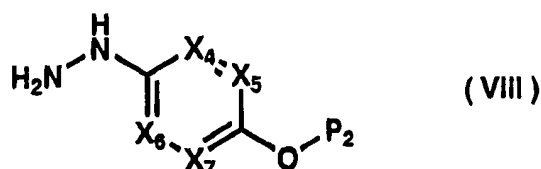


应来进行, 由此可制备通式(I-1)的化合物。

保护基的除去根据保护基的种类或通式(I-1)的化合物的稳定性等不同, 例如可按照文献记载的方法[参照 *Protective Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene, John Wiley & Sons (1981年)]或类似方法, 例如可通过使用酸或碱的溶剂解, 即, 例如使 0.01 摩尔-大大过量的酸、优选三氟乙酸、甲酸、盐酸等, 或者等摩尔至大大过量的碱、优选氢氧化钾、氢氧化钙等与其作用的方法; 使用氢化金属络合物等的化学还原; 使用披钨碳催化剂、拉尼镍催化剂等的接触还原等来进行。

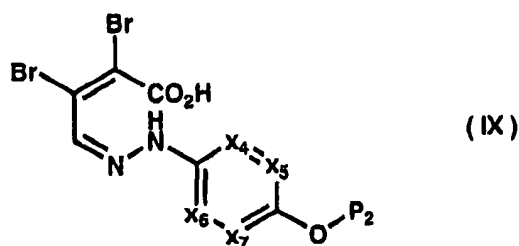
### 制备方法 2

通式(VIII):



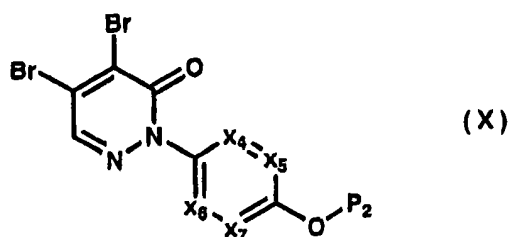
[式中,  $X_4$ 、 $X_5$ 、 $X_6$ 、 $X_7$  和  $P_2$  具有上述含义]

所示化合物或其盐与粘溴酸反应, 制成通式(IX):



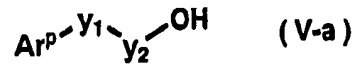
[式中,  $X_4$ 、 $X_5$ 、 $X_6$ 、 $X_7$  和  $P_2$  具有上述含义]

所示化合物, 接着通过分子内环化反应, 制成通式(X):



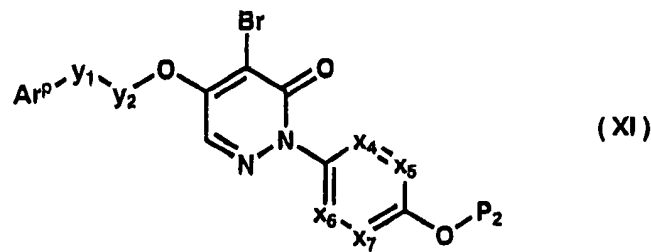
[式中,  $x_4$ 、 $x_5$ 、 $x_6$ 、 $x_7$  和  $P_2$  具有上述含义]

所示化合物, 接着与通式(V-a):



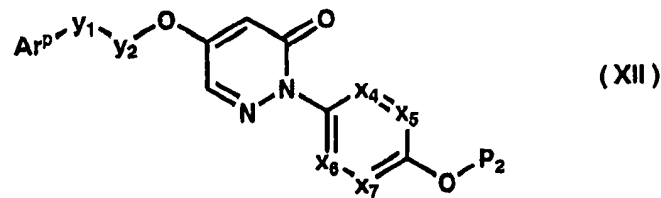
[式中,  $\text{Ar}^P$ 、 $\text{Y}_1$  和  $\text{Y}_2$  具有上述含义]

所示化合物或其盐反应, 制成通式(XI):



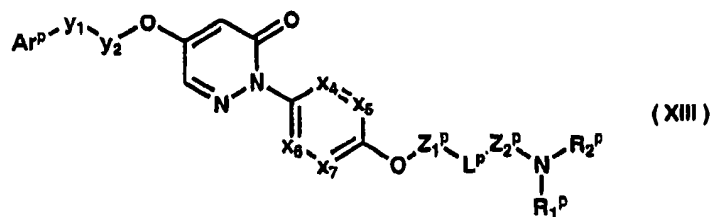
[式中,  $\text{Ar}^P$ 、 $x_4$ 、 $x_5$ 、 $x_6$ 、 $x_7$ 、 $\text{Y}_1$ 、 $\text{Y}_2$  和  $P_2$  具有上述含义]

所示化合物, 接着还原除去溴原子, 制成通式(XII):



[式中,  $\text{Ar}^P$ 、 $x_4$ 、 $x_5$ 、 $x_6$ 、 $x_7$ 、 $\text{Y}_1$ 、 $\text{Y}_2$  和  $P_2$  具有上述含义]

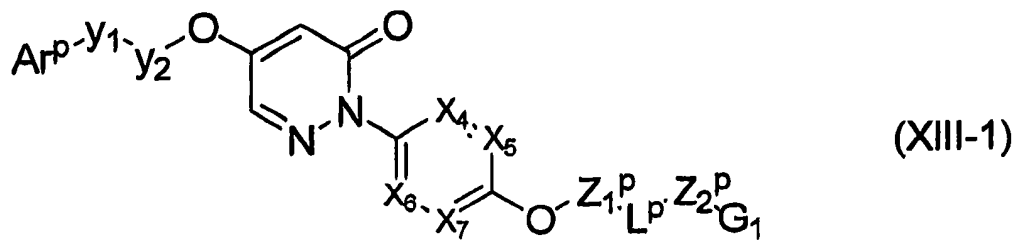
所示化合物, 接着对于除去保护基团  $P_2$  得到的游离羟基体或其盐, 根据需要将该羟基变换成离去基团, 然后与通式(VI)所示化合物或其盐反应, 可制成通式(XIII):



[式中,  $\text{Ar}^{\text{P}}$ 、 $\text{x}_4$ 、 $\text{x}_5$ 、 $\text{x}_6$ 、 $\text{x}_7$ 、 $\text{y}_1$ 、 $\text{y}_2$ 、 $\text{R}_1^{\text{P}}$ 、 $\text{R}_2^{\text{P}}$ 、 $\text{L}^{\text{P}}$ 、 $\text{Z}_1^{\text{P}}$ 和 $\text{Z}_2^{\text{P}}$ 具有上述含义]

所示化合物。

通过从通式(XII)所示化合物中除去保护基团 $\text{P}_2$ 得到的游离羟基体或其盐, 根据需要将该羟基变换成离去基团后, 与通式(VI-1)所示化合物或其盐反应, 可制成通式(XIII-1):



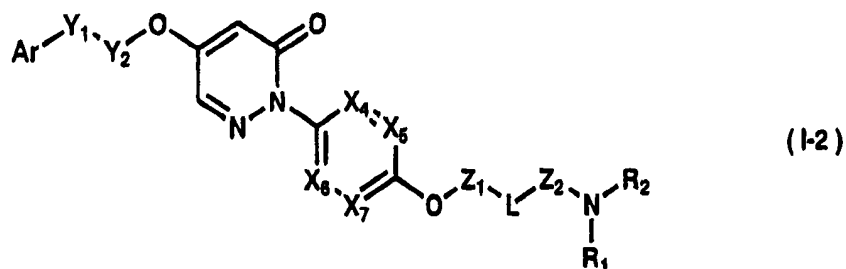
[式中,  $\text{x}_4$ 、 $\text{x}_5$ 、 $\text{x}_6$ 、 $\text{x}_7$ 、 $\text{y}_1$ 、 $\text{y}_2$ 、 $\text{Ar}^{\text{P}}$ 、 $\text{G}_1$ 、 $\text{Z}_1^{\text{P}}$ 、 $\text{Z}_2^{\text{P}}$ 和 $\text{L}^{\text{P}}$ 具有上述含义]

所示化合物。

通式(XIII-1)所示化合物或其盐, 当 $\text{G}_1$ 为羟基时, 根据需要将该羟基变换成离去基团, 然后与通式(VI-2)所示化合物或其盐反应, 可制成通式(XIII)所示化合物。

通式(XIII)所示化合物中,  $\text{R}_1^{\text{P}}$ 和 $\text{R}_2^{\text{P}}$ 相同或不同、至少一个为氢原子的化合物或其盐可与通式(VI-3)所示化合物或其盐或者酸酐反应, 制成通式(XIII)所示化合物中 $\text{R}_1^{\text{P}}$ 和 $\text{R}_2^{\text{P}}$ 相同或不同、至少一个不为氢原子的化合物。

从通式(XIII)所示化合物中除去保护基团, 可以制备包含在本发明中上述通式中的通式(I-2):



[式中,  $\text{Ar}$ 、 $\text{x}_4$ 、 $\text{x}_5$ 、 $\text{x}_6$ 、 $\text{x}_7$ 、 $\text{y}_1$ 、 $\text{y}_2$ 、 $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_2$ 、 $\text{L}$ 、 $\text{Z}_1$ 和 $\text{Z}_2$ 具有上述

## 含义]

所示化合物。

上述制备方法2是上述通式(I)所示化合物中 $X_1$ 和 $X_2$ 均为无取代的次甲基、 $X_3$ 为氮原子、且 $Y_3$ 为氧原子时的化合物,即上述通式(I-2)所示化合物的制备方法。

粘溴酸与通式(VIII)所示化合物的反应,通常相对于1摩尔粘溴酸,可使用0.5摩尔-过量摩尔,优选等摩尔-10摩尔通式(VIII)所示化合物进行。

反应通常在溶剂中进行,该溶剂例如优选为水、甲醇、乙醇、丙醇、丁醇、戊醇、1,4-二噁烷、二甲氧基乙烷、二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮、二甲基亚砷、苯、甲苯、二甲苯等或它们的混合溶剂等。

上述反应可在碱或酸的存在下或非存在下进行,该碱例如可以使用三乙胺、二异丙基乙胺、吡啶、4-二甲基氨基吡啶等有机碱或碳酸氢钠、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、氢氧化钠、氢氧化钾等无机碱,该酸例如可以使用乙酸、三氟乙酸、甲磺酸、甲苯磺酸、盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸等质子酸,二氯化锌、四氯化钛、三氟甲磺酸铟、三氟甲磺酸镱、三氟甲磺酸镧等路易斯酸。

通常相对于1摩尔粘溴酸,该碱或酸的使用量可以是0.01摩尔-过量摩尔,优选0.1-5摩尔。

反应温度通常为0℃-300℃,优选20℃-200℃的范围内,反应时间通常可为5分钟-7天,优选30分钟-24小时左右。

反应终止后,可进行常规的后处理,得到通式(IX)所示化合物的粗产物。这样得到的通式(IX)所示化合物可通过常规方法进行纯化或无需纯化用于后续的反应。

通式(IX)所示化合物的分子内闭环反应通常在溶剂中进行,该溶剂例如优选为水、甲醇、乙醇、丙醇、丁醇、戊醇、1,4-二噁烷、二甲氧基乙烷、二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮、二甲基亚砷、苯、甲苯、二甲苯等或其混合溶剂等。

上述反应优选在酸的存在下进行,该酸例如可以使用乙酸、三氟乙酸、甲磺酸、甲苯磺酸、盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸等质子酸,二氯化锌、四氯化钛、三氟甲磺酸铟、三氟甲磺酸镱、三氟甲磺酸镧等路易斯酸。

通常相对于 1 摩尔通式(IX)，该酸的使用量可以是 0.01 摩尔-过量摩尔。

反应温度通常为 0℃-300℃，优选 20℃-200℃的范围内，反应时间通常为 5 分钟-7 天，优选 30 分钟-24 小时左右。

反应终止后，可进行常规的后处理，获得通式(X)所示化合物的粗产物。这样得到的通式(X)所示化合物可按照常规方法进行纯化或无需纯化用于后续的反应。

通式(X)所示化合物与通式(V-a)所示化合物的反应可以与上述从通式(IV-b)所示化合物中除去保护基  $P_1$  得到的游离羟基体或其盐或者将该羟基变换成离去基团的化合物与通式(V)所示化合物的反应中，从通式(IV-b)所示化合物中除去保护基团  $P_1$  得到的游离羟基体或其盐或者将该羟基变换成离去基团的化合物和通式(V)所示化合物的任何一方为游离羟基体、且另一方具有离去基团的情况下的反应在相同条件下进行，得到通式(XI)所示粗产物。上述得到的通式(XI)所示化合物可按照常规方法进行纯化或无需纯化用于后续的反应。

从通式(XI)所示化合物中除去保护基团  $P_2$  得到的游离羟基体或其盐或者将该羟基变换成离去基团的化合物与通式(VI)所示化合物的反应可以与以下反应在相同条件下进行，得到通式(XIII)所示化合物，即上述从通式(IV-b)所示化合物除去保护基团  $P_1$  得到的游离羟基体或其盐或者将该羟基变换成离去基团的化合物与通式(V)所示化合物的反应。

从通式(IV)所示化合物中除去保护基团  $P_2$  得到的游离羟基体或其盐或者根据需要将羟基变换成离去基团的化合物与通式(VI-1)所示化合物或其盐的反应可以与以下反应在相同条件下进行，得到通式(XIII-1)所示粗产物，即上述从通式(IV-b)所示化合物中除去保护基团  $P_1$  得到的游离羟基体或其盐或者将该羟基变换成离去基团的化合物与通式(V)所示化合物的反应。

通式(XIII-1)所示化合物或其盐、或者  $G_1$  为羟基时根据需要将该羟基变换成离去基团的化合物与通式(VI-2)所示化合物或其盐的反应可与以下反应在相同的条件下进行，得到通式(XIII)所示粗产物，即上述通式(VII-1)所示化合物或其盐、或者  $G_1$  为羟基时根据需要将该羟基变换成离去基团的化合物与通式(VI-2)所示化合物的反应。

通式(XIII)所示化合物中  $R_1^P$  和  $R_2^P$  相同或不同、至少一个为氢原子的化合物或其盐与通式(VI-3)所示化合物或其盐或者酸酐的反应可以与下述反应在相同条件下进行, 得到通式(XIII)所示化合物中  $R_1^P$  和  $R_2^P$  相同或不同、至少一个不为氢原子的化合物, 即上述通式(VII)所示化合物中  $R_1^P$  和  $R_2^P$  相同或不同、至少一个为氢原子的化合物或其盐与通式(VI-3)所示化合物或其盐或者酸酐的反应。

通式(XIII)所示化合物可根据常规方法纯化或无需纯化, 产物中存在保护基团时, 在除去该保护基后, 或者产物中不存在保护基团时直接进行常规后处理, 制备通式(I-2)的化合物。

保护基团的除去和后处理等可按照上述制备方法 1 中记载的方法进行。

所得通式(I-1)或者(I-2)的化合物可通过常规分离方法, 例如溶剂萃取、重结晶、柱层析、分离薄层色谱等容易地进行分离纯化。

这些化合物可根据常规方法制成可药用的盐或酯, 相反地, 还可以按照常规方法从盐或酯变换成游离化合物。

上述制备方法 1 和 2 中, 作为原料使用的粘溴酸、通式(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VI-1)、(VI-2)、(VI-3)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)、(XII)或(XIII)所示化合物例如可从市场购买市售产品, 或者根据需要, 将其本身已知的方法或类似的方法或者后述实施例记载的方法等适当组合来进行制备。

通式(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VI-1)、(VI-2)、(VI-3)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)、(XII)或(XIII)所示化合物的盐只要是对反应没有不良影响即可, 没有特别限定, 例如具有羧基时, 可以是该羧基的碱加成盐、或者具有氨基或碱性杂环基时, 是该氨基或碱性杂环基的酸加成盐等。

该碱加成盐例如有钠盐、钾盐等碱金属盐; 钙盐、镁盐等碱土金属盐; 铵盐; 三甲胺盐、三乙胺盐、二环己基胺盐、乙醇胺盐、二乙醇胺盐、三乙醇胺盐、普鲁卡因盐、N,N'-二苄基乙二胺盐等有机胺盐等, 该酸加成盐有: 盐酸盐、硫酸盐、硝酸盐、磷酸盐、高氯酸盐等无机酸盐, 马来酸盐、富马酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、抗坏血酸盐、三氟乙酸盐等有机酸盐; 甲磺酸盐、羟乙基磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐等磺酸盐等。

本发明通式(I)所示化合物的 MCH 受体拮抗物质的作用例如可通过以下所述药理实验例进行证明。

#### 药理实验例一：MCH 结合抑制试验

将编码人 MCH-1R 的 cDNA 序列[FEBS Letters, 398 卷, 253 页 (1996); Biochimica et Biophysica Acta, 1401 卷, 216 页 (1998)]克隆到质粒载体 pEF/myc/cyto (Invitrogen 公司制备)。使用脂转染胺 Plus 试剂(Life Technology 公司制备), 将所得表达载体转染宿主细胞 CHO-K1(American Type Culture Collection), 得到 MCH-1R 表达细胞。

从该表达 MCH-1R 的细胞中制备的膜样品与受检化合物和 50 pM 的 [ $^{125}$ I]MCH [NEN 公司制备]一起在检测缓冲液(50mM 含 10 mM 氯化镁、2 mM 乙二胺四乙酸、0.01%杆菌肽和 0.2%牛血清白蛋白的 Tris 缓冲液、pH 7.4), 在 25℃培育 1 小时, 然后用玻璃滤器 GF/C [Wattman 公司制造]过滤。将玻璃滤器用 50mM 含 10 mM 氯化镁、2 mM 乙二胺四乙酸和 0.04%吐温-20 的 Tris 缓冲液、在 pH 7.4 下洗涤, 然后求出玻璃滤器上的放射活性。在 1  $\mu$ M 人 MCH 存在下测定非特异性结合, 求出受试化合物对特异性 [ $^{125}$ I]MCH 结合的 50%抑制浓度(IC<sub>50</sub>值)。其结果如表 2 所示。

表2

受试化合物	IC <sub>50</sub> (nM)
实施例 1	9.5
实施例 2	4.4
实施例 5	3.8
实施例 12	5.8
实施例 18	4.3
实施例 19	5.1
实施例 21	2.9
实施例 23	5.2
实施例 28	4.9
实施例 29	5.6
实施例 30	4.8
实施例 32	3.5
实施例 45	1.5
实施例 53	4.4
实施例 68	4.5
实施例 73	7.0
实施例 75	4.2
实施例 81	7.8
实施例 86	1.9
实施例 90	2.7
实施例 91	3.5
实施例 92	8.8
实施例 101	5.4
实施例 114	5.4
实施例 115	5.5



实施例 1 2 4	6. 8
实施例 1 3 3	4. 7
实施例 1 3 4	8. 6

如上所述，本发明的化合物强烈抑制 MCH 与 MCH-1R 的结合，发挥 MCH-1R 拮抗剂的作用。

### 药理实验例 2 (脑/脑脊液转移性实验)

对 SD 系雄性大鼠(7-10 周龄、200-400 g)经口给予或静脉内给予受试化合物，在规定的时间内、在乙醚麻醉下、使用肝素处理的注射筒从腹部主动脉采全血。然后切开头部皮肤，将牙科用 30 G 针刺入颈椎间，插至蛛网膜下腔。通过与牙科用 30 G 针连接的软管，向 1ml 注射筒内采集 50-100  $\mu$ l 脑脊液，然后摘除脑。将血液试样离心分离(4℃、6000 转、10 分钟)，向得到的血浆中加入 3 倍量的乙醇(含有内标物)，搅拌。将脑试样加入 2ml 的水，匀浆，取其中一部分加入 3 倍量的乙醇(含有内标物)，搅拌。将脑脊液加入 3 倍量的乙醇(含有内标物)，搅拌。将以上样品在-20℃放置 20 分钟，然后离心分离(4℃、12,000 转、10 分钟)，将上清液用 LC/MS/MS 进行分析，通过相对标准曲线法对血浆中、脑内和脑脊液内浓度进行定量。

结果显示：实施例 1 的化合物在经口给予(10 mg/kg)后两小时，脑内浓度为 2.33 nmol/g、脑脊液内浓度为 0.046  $\mu$ M，血浆中浓度为 0.25  $\mu$ M。

### 药理实验例 3 (体内动力学试验)

对绝食一晚的 SD 系雄性大鼠(7-10 周龄、200-400 g)经口给予或静脉内给予受试化合物，在规定的时间内，使用肝素处理的毛细管，从尾静脉采血约 100  $\mu$ l。将血液离心(4℃、6000 转、10 分钟)，得到血浆。向血浆中加入 3 倍量的乙醇(含有内标物)，搅拌，在-20℃放置 20 分钟，然后离心(4℃、10,000 转、10 分钟)。将上清液用 LC/MS/MS 进行分析，通过相对标准曲线法对血浆中浓度进行定量。结果，实施例 29 的化合物的生物学利用率为 79%、血液半衰期为 3.9 小时。

如上所述，本发明的化合物强烈抑制 MCH 与 MCH-1R 的结合，

显示作为 MCH-1R 拮抗剂的优异的作用。

因此,本发明的化合物可用作与 MCH 相关的各种疾病,例如肥胖症、糖尿病、激素分泌异常、高血脂症、痛风、脂肪肝等代谢系统疾病;例如心绞痛、急性·缺血性心力衰竭、心肌梗塞、冠状动脉硬化、高血压、肾病、电解质异常等循环系统疾病;例如贪食症、情感障碍、抑郁症、不安、癫痫、谵妄、痴呆、精神分裂症、注意力缺陷·多动障碍、记忆障碍、睡眠障碍、认知障碍、运动障碍、感觉异常、嗅觉障碍、吗啡耐受性、麻醉剂依赖症、酒精依赖症等中枢和末梢神经系统疾病;例如不孕症、早产、性功能障碍等生殖系统疾病;以及消化道疾病;呼吸器官疾病、癌症或皮肤色素沉着的预防、处置或治疗药物。

本发明的化合物可以经口或胃肠外给予,通过制成适合给药的形式,可以用作上述疾病的预防、处置或治疗的药物组合物。

本发明的化合物在实际临床应用时,通常可以根据给药形式,与药学可接受的添加剂一起制成各种剂型的制剂,然后给药。此时的添加剂可以使用制剂领域通常采用的各种添加剂,具体例如:明胶、乳糖、砂糖、氧化钛、淀粉、结晶纤维素、羟丙甲基纤维素、羧甲基纤维素、玉米淀粉、微晶蜡、白凡士林、偏硅酸铝酸镁、无水磷酸钙、柠檬酸、柠檬酸三钠、羟丙基纤维素、山梨糖醇、脱水山梨糖醇脂肪酸酯、ポリソルバート、蔗糖脂肪酸酯、聚氧乙烯、氢化蓖麻油、聚乙烯吡咯烷酮、硬脂酸镁、轻质硅酸酐、滑石、植物油、苜蓿基醇、阿拉伯胶、丙二醇、聚亚烷基二醇、环糊精或羟丙基环糊精等。

使用这些添加剂进行制剂的剂型例如有片剂、胶囊剂、颗粒剂、散剂、栓剂等固体制剂;例如糖浆剂、酏剂、注射剂等液体制剂等,它们可按照制剂领域的常规方法进行制备。液体制剂可以是在使用时溶解或悬浮于水或其它适当的介质中的形式。特别是使用注射剂时,可根据需要溶解或悬浮于生理盐水或葡萄糖液中,还可以添加缓冲剂或防腐剂。

这些制剂以药物组合物基准,可以以 1-100 重量%、优选 1-60 重量%的比例含有本发明的化合物。这些制剂还可以含有治疗上有效的其它化合物。

将本发明的化合物用于上述疾病的预防、处置或治疗时的给药量

和给药次数可根据患者的性别、年龄、体重、症状的程度和目标治疗效果的种类或范围等而改变，通常给药量为每天 1kg 体重为 0.001-50 mg，它们可以单次或分多次给予。给药量优选每天约 0.01-约 25 mg/kg，更优选每天约 0.05-约 10 mg/kg。

作为联合疗法，本发明的化合物可以与对高血压、与肥胖相关的高血压、高血压相关疾病、心脏肥大、左心室肥大、代谢性疾病、肥胖、肥胖相关疾病等有效的药物(以下称为“联合药物”)组合使用。在上述疾病的预防、处置或治疗中，所述药物可以同时、分别或依次给予。将本发明的化合物与 1 或多种联合药物同时使用时，可以制成单一给药形式的药物组合物。不过也可以在联合疗法中，将含有本发明化合物的组合物与联合药物制成不同的包装，对于给药对象进行同时、分别、或依次给药。它们也可以相隔一定时间给药。

联合药物的给药量可以按照临床上所使用的给药量进行，可根据给药对象、给药途径、疾病、组合等的不同而适当选择。联合药物的给药形式没有特别限定，给药时可以将本发明的化合物和联合药物组合。

其给药形式例如有：1) 将本发明的化合物和联合药物同时制成制剂，得到单一的制剂，进行给药；2) 将本发明的化合物和联合药物分别制成制剂，将所得两种制剂按照相同给药途径同时给药；3) 将本发明的化合物和联合药物分别制成制剂，将所得两种制剂按照相同给药途径间隔时间给药；4) 将本发明的化合物和联合药物分别制成制剂，将所得两种制剂按照不同的给药途径同时给药；5) 将本发明的化合物和联合药物分别制成制剂，将所得两种制剂按照不同给药途径间隔时间给药(例如按照本发明的化合物→联合药物的顺序给药，或者按照相反顺序给药)等。本发明的化合物和联合药物的使用比例可根据给药对象、给药途径、疾病等适当选择。

本发明中所使用的联合药物例如有糖尿病治疗药、高血脂症治疗药、高血压治疗药、抗肥胖药等。这些联合药物可以将两种或以上以适当的比例组合使用。

上述糖尿病治疗药例如有：1) 格列酮类[例如环格列酮、达格列酮、恩格列酮、伊格列酮(isaglitazone) (MCC-555)等]、吡格列酮、罗格列酮、曲格列酮、BRL49653、CLX-0921、5-BTZD、GW-0207、

LG-100641、LY-300512 等 PPAR $\gamma$  激动剂；2) 二甲双胍、丁双胍、苯乙双胍等双胍药；3) 蛋白质酪氨酸磷酸酶-1B 抑制剂；4) 醋磺己脲、氯磺丙脲、特泌胰、格列本脲、格列吡嗪、乙磺己脲、格列美脲、格列齐特、格列太特、格列喹酮、格列索脲、妥拉磺脲、甲苯磺丁脲等磺酰脲；5) 瑞格列奈、纳格列奈等美各里替尼类；6) 阿卡波糖、adiposine、卡格列波糖、乙格列酯、米格列醇、伏格列波糖、普拉米星-Q、salbostatin、CKD-711、MDL-25,673、MDL-73,945、MOR14 等  $\alpha$ -葡糖苷羟化酶抑制剂；7) 淀粉酶抑肽、trestatin、A13688 等  $\alpha$ -淀粉酶抑制剂；8) 利诺格列、A-4166 等胰岛素分泌促进剂；9) 氯莫克舍、乙莫克舍等脂肪酸氧化抑制剂；10) 咪格列唑、伊格列唑、德格列唑、咪唑克生、earoxan、氟洛克生等 A2 拮抗剂；11) biota、LP-100、novarapid、地特胰岛素、赖脯胰岛素、甘精胰岛素、锌胰岛素、Lys-Pro-胰岛素、GLP-1 (73-7)、GLP1 酰胺(7-36)等胰岛素或 insulin mimetics；12) JT-501、法格立他扎等非噻唑烷二酮；13) MK-0767、CLX-0940、GW-1536、GW-1929、GW-2433、KRP-297、L-796449、LR-90 和 SB219994 等的 PPAR $\alpha/\gamma$  双激动剂等。

上述高血脂症治疗药例如有：1) 考来烯胺、考来维仑、考来替泊、cross 葡聚糖的二烷基氨基烷基衍生物、Colestid (注册商标)、LoCholest (注册商标)、Questran (注册商标)等胆汁酸吸收促进剂；2) 阿托伐他汀、伊伐他汀、氟伐他汀、洛伐他汀、普伐他汀、rivastatin、罗苏伐他汀、辛伐他汀、ZD-4522 等 HMG-CoA 还原酶抑制剂；3) HMG-CoA 合成抑制剂；4) snatol 酯、 $\beta$ -谷甾醇、甾醇糖苷、依泽替米贝等胆甾醇吸收抑制剂；5) 阿伐麦布、eflucimibe、KY-505、SMP-709 等酰基辅酶 A 胆甾醇酰基转移酶抑制剂；6) JTT705、torcetrapib、CP532632、BAY-63-2149、SC-591、SC-795 等 CETP 抑制剂；7) 角鲨烯合成抑制剂；8) 普罗布考等抗氧化剂；9) beclofibrate、苯扎贝特、环丙贝特、氯贝特、ethofibrate、非诺贝特、gemcabene、吉非贝齐、GW-7647、BM-170744、LY-518674、纤维酸衍生物(例如注册商标 Atromid、注册商标 Lopid、注册商标 Tricor 等)等的 PPAR $\alpha$  激动剂；10) GW-4064、SR-103912 等 FXR 受体拮抗剂；11) GW3965、T9013137、XTCO-179628 等 LXR 受体激动剂；12) 烟酸等脂蛋白合成抑制剂；13) 肾素-血管紧张素系抑制剂；14) 微粒体性甘油三酯转运抑制剂；15) BARA1453、

SC435、PHA384640、S-435、AZD7706 等胆汁酸重吸收抑制剂；16) GW501516、GW590735 等 PPAR $\delta$  激动剂；17) 甘油三酯合成抑制剂；18) LAB687、CP346086 等 MTP 抑制剂；19) 低密度脂蛋白受体诱导剂；20) 角鲨烯环氧化酶抑制剂；21) 血小板凝集抑制剂；22) MK-591 等 5-脂氧合酶活化蛋白质抑制剂等。

上述高血压治疗药例如有：1) chlorothalidon、氯噻嗪、双氯非那胺、氢氯噻嗪、吲达帕胺、氢氯噻嗪等噻嗪系；布美他尼、依他尼酸、吠塞米、托塞米等环系；阿米洛利、氨苯蝶啶等钠系；螺内酯、epirenone 等醛甾酮拮抗剂系等的利尿剂；2) 醋丁洛尔、阿替洛尔、倍他洛尔、贝凡洛尔、比索洛尔、波吲洛尔、卡替洛尔、卡维地洛、塞利洛尔、艾司洛尔、茚诺洛尔、metoprolol、纳多洛尔、奈必洛尔、喷布洛尔、吲哚洛尔、普萘洛尔、索他洛尔、特他洛尔、替利洛尔、噻吗洛尔等  $\beta$ -肾上腺素阻断剂；3) 氨氯地平、阿雷地平、阿折地平、巴尼地平、贝尼地平、苜普地尔、cinaldipine、氯维地平、地尔硫草、依福地平、非洛地平、戈洛帕米、伊拉地平、拉西地平、来米地平、乐卡地平、尼卡地平、硝苯地平、尼伐地平、尼莫地平、尼索地平、尼群地平、马尼地平、普拉地平、维拉帕米等钙通道阻断剂；4) 贝那普利、卡托普利、西拉普利、地拉普利、依那普利、福辛普利、咪达普利、losinopril、莫昔普利、喹那普利、喹普利拉、雷米普利、培哚普利、perindopril、quanipril、螺普利、tenocapril、群多普利、佐芬普利等血管紧张素转换酶抑制药；5) 奥马曲拉、cadoxatril、依卡曲尔、fosidotril、山帕曲拉、AVE7688、ER4030 等中性内肽酶抑制剂；6) 替唑生坦、A308165、YM62899 等内皮素拮抗剂；7) 胍屈嗪、可乐定、米诺地尔、烟醇等血管扩张剂；8) 坎地沙坦、依普罗沙坦、厄贝沙坦、氯沙坦、prazosin、他索沙坦、替米沙坦、缬沙坦、EXP-3137、FI6828K、RNH6270 等血管紧张素 II 拮抗药；9) 尼普地洛、阿罗洛尔、氨磺洛尔等  $\alpha/\beta$  肾上腺素阻断剂；10) 特拉唑嗪、乌拉地尔、哌唑嗪、布那唑嗪、曲马唑嗪、多沙唑嗪、萘哌地尔、吲哚拉明、WHIP164、XEN010 等  $\alpha_1$  阻断剂；11) 洛非西定、噻美尼定、莫索尼定、利美尼定、guanobenz 等  $\alpha_2$  激动剂；12) 醛甾酮抑制剂等。

上述抗肥胖药例如有：1) 帕罗西汀、氟西汀、芬氟拉明、氟伏沙明、舍曲林、丙米嗪等 5HT (5-羟色胺) 转运体抑制剂；2) GW320659、

地昔帕明、他舒普仑、诺米芬辛等去甲肾上腺素转运体抑制剂；3) 利莫那班(Sanofi Synthelabo)、SR-147778 (Sanofi Synthelabo)、BAY-65-2520 (Bayer)、SLV-319 (Sorbay)、以及 USP5,532,237、USP4,973,587、USP5,013,837、USP5,081,122、USP5,112,820、USP5,292,736、USP5,624,941、USP6,028,084、WO96/33159、WO98/33765、WO98/43636、WO98/43635、WO01/09120、WO01/96330、WO98/31227、WO98/41519、WO98/37061、WO00/10967、WO00/10968、WO97/29079、WO99/02499、WO01/58869、WO02/076949、WO01/64632、WO01/64633、WO01/64634、WO03/006007、WO03/007887 和 EP-658546 中公开的化合物等大麻素 1 受体 1 (CB-1)拮抗剂/反向激动剂；4) WO 01/87355、WO 02/08250 等公开的化合物等的 ghrelin 拮抗剂；5) 噻普酰胺、N-(戊烯基)碳酸 3-(1H 咪唑-4-基)丙基酯、clobenpropit、iodophenpropit、imoproxifan、GT2395、A331440、WO 02/15905 公开的化合物、O-[3-(1H-咪唑-4-基)丙醇]氨基甲酸酯、含哌嗪的 H3 受体拮抗剂(Lazewska,D 等人, Pharmazie, 56:927-32(2001))、二苯甲酮衍生物(Sasse,A 等人, Arch.Pharm. (Weinheim) 334:45-52(2001))、取代 N-苯基氨基甲酸酯(Reidemeister,S 等人, Pharmazie, 55:83-6(2000))、proxiphyne 衍生物(Sasse,A 等人, J. Med. Chem. 43:3335-43(2000))等组胺(H3)拮抗剂/反向激动剂；6) T-226296 (Takeda)、SNP-7941 (Synaptic)、以及在 WO01/82925、WO01/87834、WO02/051809、WO02/06245、WO02/076929、WO02/076947、WO02/04433、WO02/51809、WO02/083134、WO02/094799、WO03/004027 和日本特开 2001-226269 中公开的化合物等 MCH-1R 拮抗剂；7) MCH-2R 拮抗剂/激动剂；8) 3-氯-5-(1-(6-[2-(5-乙基-4-甲基-噻唑-2-基)乙基]4-吗啉-4-基-吡啶-2-基氨基)乙基)苯基]氨基甲酸异丙酯、BIBP3226、BIBO3304、LY-357897、

CP-671906、GI-264879、以及 USP6001836、W096/14307、W001/23387、W099/51600、W001/85690、W001/85098、W001/85173 和 W001/89528 公开的化合物等 N P Y 1 拮抗剂 ;9) 152804、GW-569180A、GW-594884A、GW-587081X、GW-548118X、FR235, 208、FR226928、FR240662、FR252384、1229U91、GI-264879A、CGP71683A、LY-377897、LY366377、PD-160170、SR-120562A、SR-120819A、JCF-104、H409/22、以及 USP6, 140, 354、USP6, 191, 160、USP6, 258, 837、USP6, 313, 298、USP6, 337, 332、USP6, 329, 395、USP340, 683、USP6, 326, 375、USP6, 329, 395、USP6, 337, 332、USP6, 335, 345、EP-01010691、EP-01044970、W097/19682、W097/20820、W097/20821、W097/20822、W097/20823、W098/27063、W000/107409、W000/185714、W000/185730、W000/64880、W000/68197、W000/69849、W001/09120、W001/14376、W001/85714、W01/85730、W001/07409、W001/02379、W001/02379、W001/23388、W001/23389、W001/44201、W001/62737、W001/62738、W001/09120、W002/20488、W002/22592、W002/48152、W002/49648、W002/094789 和 Normanet al., J. Med. Chem. 43:4288-4312 (2000) 公开的化合物等 N P Y 5 拮抗剂 ; 10) 人

**重组瘦素(PEG-OB, HoffmanLa Roche)、重组蛋氨酸-瘦素(Amgen)等瘦素;** 11) USP5,552,524、USP5,552,523、USP5,552,522、USP5,521,283、WO96/23513、WO96/23514、WO96/23515、WO96/23516、WO96/23517、WO96/23518、WO96/23519 和 WO96/23520 中公开的化合物等瘦素衍生物; 12) 纳美芬(注册商标 Revex)、3-甲氧基纳曲酮、纳洛酮、纳曲酮、W000/21509 公开的化合物等阿片类拮抗剂; 13) SB-334867A、以及 W001/96302、W001/68609、W002/51232、W002/51838、W003/023561 中公开的化合物等 orexin 拮抗剂; 14) 铃蟾肽受体亚型 3 激动剂; 15) AR-R15849、GI-181771、JMV-180、A-71378、A-71623、SR-146131、以及 USP-5739106 中公开的化合物等缩胆囊肽 A (CCK-A) 激动剂; 16) GI-181771 (Glaxo-Smith Kline)、SR146131 (Sanofi Synthelabo)、butabindide、PD170,292、PD149164 (辉瑞)等 CNTF(睫状神经营养因子); 17) axokine (Regeneron)、以及 W094/09134、W098/22128、W099/43813 中公开的化合物等 CNTF 衍生物; 18) NN703、hexarelin、MK-0677、SM-130686、CP-424,391、L-692,429、L-163,255、以及 USP6358951、美国专利申请 2002/049196、美国专利申请 2002/022637、W001/56592、W002/32888 中公开的化合物等生长激素分泌受体激动剂; 19) BVT933、DPCA37215、IK264、PNU22394、

WAY161503、R-1065、YM348、以及 USP3,914,250、WO02/36596、WO02/48124、WO02/10169、WO01/66548、WO02/44152、WO02/51844、WO02/40456 和 WO02/40457 中公开的化合物等 5-羟色胺受体 2C 激动剂；20) melanocortin 3 受体激动剂；21) CHIR86036 (Chiron)、ME-10142、ME-10145 (Melacure)、以及 WO99/64002、WO00/74679、WO01/991752、WO01/74844、WO01/70708、WO01/70337、WO01/91752、WO02/059095、WO02/059107、WO02/059108、WO02/059117、WO02/12166、WO02/11715、WO02/12178、WO02/15909、WO02/068387、WO02/068388、WO02/067869、WO03/007949 和 WO03/009847 中公开的化合物等 melanocortin 4 受体激动剂；22) 西布曲明(Meridia(注册商标)/Reductil(注册商标))及其盐、以及 USP4,746,680、USP4,806,570、USP5,436,272、美国专利申请 2002/0006964、WO01/27068 和 WO01/62341 中公开的衍生物等单胺重吸收抑制剂；23) 右芬氟拉明、氟西汀、以及 USP6,365,633、WO01/27060 和 WO01/162341 中公开的 5-羟色胺重吸收抑制剂；24) 胰高血糖素样肽 1 激动剂；25) 托吡酯 (Topimax(注册商标))；26) 植物药物化合物 57(例如 CP644,673)；27) 乙酰辅酶 A 羧化酶 2 (ACC2)抑制剂；28) AD9677/TAK677(大日本制药/武田药品)、CL-316,243、SB418790、BRL-37344、L-796568、BMS-196085、BRL-35135A、CGP12177A、BTA-243、W427353、曲卡君、ZenecaD7114、SR59119A、以及 USP5705515、USP5451677、WO01/74782 和 WO02/32897 中公开的化合物等 $\beta$ 肾上腺素受体 3 激动剂；29) 二酰甘油酰基转移酶 1 抑制剂；30) 二酰甘油酰基转移酶 2 抑制剂；31) 浅蓝菌素、C75 等脂肪酸合成抑制剂；32) theophylline、己酮可可碱、扎普司特、西地那非、氨力农、米力农、西洛酰胺、咯利普兰和 cilomilast 等磷酸二酯酶抑制剂；32) KB-2611 (KaroBioBMS)、以及 WO02/15845、日本特开 2000-256190 中公开的化合物等甲状腺激素 $\beta$ 激动剂；33) 植烷酸、4-[(E)-2-(5,6,7,8-四氢-5,5,8,8-四甲基-2-萘基)-1-丙烯基]苯甲酸(TTNPB)、视黄酸、以及 WO99/00123 公开的化合物等 UCP-1(解偶联蛋白)-1,2 或 3 活化物质；34) 油酰雌酮以及在 del Mar-Grasa,M.等人, Obesity Research, 9:202-9(2001)中公开的化合物等酰基雌激素；35) 糖皮质激素拮抗剂；36) BVT3498、BVT2733、以及 WO01/90091、WO01/90090、WO01/90092



中公开的化合物等 11- $\beta$ -羟基类固醇脱氢酶 1 型抑制剂；37) SCD-1(硬脂酰 CoA 去饱和酶-1 抑制剂；38) 异亮氨酸 thiazolidide、缬氨酸 pyrrolidide、NVP-DPP728、AF237、P93/01、TSL225、TMC-2A/2B/2C、FE999011、P9310/K364、VIP0177、SDZ274-444、以及 WO03/004498、WO03/004496、EP1258476、WO02/083128、WO02/062764、WO03/000250、WO03/002530、WO03/002531、WO03/002553、WO03/002593、WO03/000180 和 WO03/000181 公开的化合物等二肽基肽酶 IV 抑制剂；39) tetrahydro lipstatin (orlistat/Xenical(注册商标))、TritonWR1339、RHC80267、lipstatin、茶叶皂苷、二乙基伞形基磷酸酯 (diethylumbelliferyl phosphate)、FL-386、WAY-121898、Bay-N-3176、缬基内酯、esteracin、抑脂酶免疫酮 A、抑脂酶免疫酮 B、RHC 80267、以及 WO01/77094、USP4,598,089、USP4,452,813、USP5,512,565、USP5,391,571、USP5,602,151、USP4,405,644、USP4,189,438 和 USP4,242,453 中公开的化合物等脂肪酶抑制剂；39) 脂肪酸转运体抑制剂；40) 二羧酸酯转运体抑制剂；41) 葡萄糖转运体抑制剂；42) 磷酸酯转运体抑制剂等。

上述组合的药物通过 1 种或多种本发明的化合物与上述联合药物组合得到。上述组合药物通过与一种或多种选自糖尿病治疗药和高血脂症治疗药中的药物组合，对代谢性疾病的预防、处置或治疗有效。特别地，含有高血压治疗药和抗肥胖药的组合通过添加糖尿病治疗药和/或高血脂治疗药，对代谢性疾病的预防、处置或治疗有协同效果。

### 实施例

以下给出实施例，更具体地说明本发明，但本发明并不限于实施例。柱用硅胶使用 Wakogel<sup>TM</sup>C-200 或 C-300 (和光纯药工业株式会社)，填充硅胶柱使用 FLASH+<sup>TM</sup> 用柱体 KP-Sil 系列或 KP-NH 系列 (Biotage Japan 株式会社)，HPLC 用反相柱使用 YMC-Pack<sup>TM</sup> pro C-18 等 (株式会社 YMC)，HPLC 用手性柱使用 CHIRAL PAK<sup>TM</sup> AD、CHIRAL PAK<sup>TM</sup> AS、CHIRAL PAK<sup>TM</sup> IA、CHIRALCEL<sup>TM</sup> OD、CHIRALCEL<sup>TM</sup> OJ 等 (Daicel 化学工业株式会社)。质谱使用 QuattroII (Micro Mass 公司制造)测定。

### 实施例 1

### 4-苄氧基-1-{4-[2-(二甲基氨基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮

#### (1) 4-苄氧基吡啶 1-氧化物的制备

在冰冷却下，向 7.50 g (0.188 mmol) 氯化钠(60%油性)的 200 mL DMF 悬浮液中加入 20.3 mL 苄醇，在室温下搅拌 1 小时。在搅拌下分次少量加入 25.5 g (182 mmol) 4-硝基吡啶 1-氧化物，在室温下搅拌 1 小时。减压浓缩溶剂，向得到的残余物中加入 1 L 氯仿，用 100 g 硅藻土过滤不溶物。浓缩滤液，然后加入丙酮，得到 24.8 g 标题化合物(69%)。

#### (2) 4-苄氧基-1H-吡啶-2-酮的制备

将 24.8 g (123 mmol) 4-苄氧基吡啶 1-氧化物在 150 mL 乙酸酐中回流 1.5 小时。冷却至室温，然后减压浓缩，将所得残余物溶解于 150 mL 乙酸乙酯和 10 mL 甲醇的混合溶剂中，在 60℃ 搅拌 2 小时。冷却至室温，滤取所得固体，得到 8.84 g 粗制标题化合物。浓缩滤液，又得到 4.17 g 粗制标题化合物。将它们合并，用甲醇和乙酸乙酯的混合溶剂进行重结晶，得到 12.1 g 标题化合物(49%)。

#### (3) 4-苄氧基-1-{4-[叔丁基(二甲基)甲硅烷氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮的制备

在室温下，将 200 mg (0.994 mmol) 4-苄氧基-1H-吡啶-2-酮、752 mg (2.98 mmol) 4-[叔丁基(二甲基)甲硅烷氧基]苯基硼酸、270 mg (1.49 mmol) 乙酸铜、0.08 mL (1.99 mmol) 吡啶、220 mg 分子筛 4A 和 4 mL 二氯甲烷的混合物搅拌 3 天。向反应液中加入氯仿和水，过滤不溶物，然后用饱和食盐水洗涤有机层，用无水硫酸镁干燥。减压浓缩溶剂，将所得残余物用硅胶柱层析(C-300、甲醇:氯仿=1:100)纯化，得到 234 mg 标题化合物(58%)。

#### (4) 4-苄氧基-1-(4-羟基苯基)-1H-吡啶-2-酮的制备

向 234 mg (0.573 mmol) 4-苄氧基-1-{4-[叔丁基(二甲基)甲硅烷氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮的 2 mL THF 溶液中加入 1 当量的四丁基氟化铵的 0.7 mL THF 溶液，在室温下搅拌 30 分钟。向反应液中加入乙酸乙酯，用水和饱和食盐水洗涤有机层，用无水硫酸镁干燥。减压浓缩溶剂，得到 166 mg 标题化合物(99%)。

#### (5) 4-苄氧基-1-{4-[2-(二甲基氨基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮的制备

将 150 mg (0.511 mmol) 4-苄氧基-1-(4-羟基苯基)-1H-吡啶-2-酮、0.057 mL (0.562 mmol) 2-(二甲基氨基)乙醇、269 mg (1.02 mmol) 三苯胺、和 0.163 mL (1.02 mmol) 偶氮二甲酸二乙酯在 4 mL THF 中搅拌过夜。减压浓缩反应液，将所得残余物用硅胶柱层析(C-300、甲醇:氯仿=1:20-1:10)纯化，得到 124 mg 标题化合物(60%)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$  ppm) : 2.49 (6H, s), 2.62 (2H, t,  $J=5.8$  Hz), 4.07 (2H, t,  $J=5.8$  Hz), 5.12 (2H, s), 5.94 (1H, d,  $J=2.6$  Hz), 6.05 (1H, dd,  $J=2.6$  Hz, 7.6 Hz), 7.01 (2H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.23 (2H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.32-7.48 (5H, m), 7.51 (1H, d,  $J=7.6$  Hz) ;

质谱(ESI): 365 (M+H).

### 实施例 2-10

实施例 1(5)中，将 2-(二甲基氨基)乙醇替换为相应的化合物，与实施例 1 进行同样的操作，得到实施例 2-10 的化合物。

### 实施例 2

#### 4-苄氧基-1-{4-[2-(1-哌啶基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$  ppm) : 1.30-1.43 (2H, m), 1.43-1.55 (4H, m), 2.4-2.5 (4H, m), 2.66 (2H, t,  $J=5.9$  Hz), 4.09 (2H, t,  $J=5.9$  Hz), 5.12 (2H, s), 5.94 (1H, d,  $J=2.6$  Hz), 6.05 (1H, dd,  $J=2.6$  Hz, 7.7 Hz), 7.00 (2H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.23 (2H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.35-7.48 (5H, m), 7.50 (1H, d,  $J=7.7$  Hz) ;

质谱(ESI): 405 (M+H).

### 实施例 3

#### 4-苄氧基-1-{4-[2-(4-吗啉基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮

$^1\text{H}$ NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 2.40-2.55 (4H, m), 2.70 (2H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 3.53-3.60 (4H, m), 4.12 (2H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 5.12 (2H, s), 5.94 (1H, d,  $J=2.6\text{Hz}$ ), 6.06 (1H, dd,  $J=2.6\text{Hz}$ , 7.6Hz), 7.01 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.23 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.32-7.48 (5H, m), 7.50 (1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ );

质谱(ESI): 407 (M+H).

#### 实施例 4

##### 4-苄氧基-1-{4-[3-(1-吡啶基)丙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮

$^1\text{H}$ NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 1.33-1.43 (2H, m), 1.44-1.54 (4H, m), 1.80-1.93 (2H, m), 2.20-2.50 (6H, m), 4.02 (2H, t,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 5.12 (2H, s), 5.94 (1H, d,  $J=2.6\text{Hz}$ ), 6.05 (1H, dd,  $J=2.6\text{Hz}$ , 7.6Hz), 6.99 (2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.23 (2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.32-7.48 (5H, m), 7.50 (1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ );

质谱(ESI): 419 (M+H).

#### 实施例 5

##### 4-苄氧基-1-(4-{2-[苄基(甲基)氨基]乙氧基}苯基)-1H-吡啶-2-酮

$^1\text{H}$ NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 2.23 (3H, s), 2.75 (2H, t,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 3.57 (2H, s), 4.13 (2H, t,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 5.12 (2H, s), 5.94 (1H, d,  $J=2.8\text{Hz}$ ), 6.06 (1H, dd,  $J=2.8\text{Hz}$ , 7.6Hz), 7.00 (2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.23 (2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.20-7.48 (10H, m), 7.51 (1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ );

质谱(ESI): 441 (M+H).

**实施例 6****4-苄氧基-1-{4-[(1-甲基-2-哌啶基)甲氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮**

$^1\text{HNMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 1.10-1.85 (6H, m), 2.00-2.90 (6H, m), 3.90-4.15 (2H, m), 5.12 (2H, s), 5.94 (1H, d,  $J=2.7\text{Hz}$ ), 6.06 (1H, dd,  $J=2.6\text{Hz}$ ,  $7.6\text{Hz}$ ), 7.01 (2H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.24 (2H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.32-7.48 (5H, m), 7.51 (1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ );

质谱(ESI): 405 (M+H).

**实施例 7****4-苄氧基-1-{4-[(1-甲基-2-吡咯烷基)甲氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮**

$^1\text{HNMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 1.50-1.75 (3H, m), 1.90-2.05 (1H, m), 2.13-2.28 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.53-2.63 (1H, m), 2.92-3.00 (1H, m), 3.82-3.90 (1H, m), 3.97-4.05 (1H, m), 5.12 (2H, s), 5.94 (1H, d,  $J=2.9\text{Hz}$ ), 6.06 (1H, dd,  $J=2.9\text{Hz}$ ,  $7.6\text{Hz}$ ), 7.01 (2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.23 (2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.32-7.48 (5H, m), 7.51 (1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ );

质谱(ESI): 391 (M+H).

**实施例 8****4-苄氧基-1-{4-[(1-甲基-3-吡咯烷基)氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮**

$^1\text{HNMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 1.70-1.85 (1H, m), 2.25 (3H, s), 2.25-2.40 (2H, m), 2.53-2.81 (3H, m), 4.85-4.95 (1H, m), 5.12 (2H, s), 5.94 (1H, d,  $J=2.7\text{Hz}$ ), 6.05 (1H, dd,  $J=2.7\text{Hz}$ ,  $7.6\text{Hz}$ ), 6.94 (2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.22 (2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.32-7.48 (5H, m), 7.51 (1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ );

质谱(ESI): 377 (M+H).

**实施例 9****4-苄氧基-1-(4-[(2S)-1-甲基-2-吡咯烷基]甲氧基}苯基)-1H-吡啶-2-酮**

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 1.50–1.78 (3H, m), 1.89–2.28 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.50–2.60 (1H, m), 2.91–3.00 (1H, m), 3.85 (1H, dd,  $J=5.9\text{ Hz}, 9.8\text{ Hz}$ ), 4.00 (1H, dd,  $J=5.4\text{ Hz}, 9.8\text{ Hz}$ ), 5.12 (2H, s), 5.94 (1H, d,  $J=2.6\text{ Hz}$ ), 6.05 (1H, dd,  $J=2.6\text{ Hz}, 7.6\text{ Hz}$ ), 7.00 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.23 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.32–7.48 (5H, m), 7.51 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ );

质谱(ESI): 391 (M+H).

**实施例 10****4-苄氧基-1-[4-[2-(二乙基氨基)乙氧基]苯基]-1H-吡啶-2-酮**

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 0.97 (6H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 2.54 (4H, q,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 2.78 (2H, t,  $J=5.9\text{ Hz}$ ), 4.04 (2H, t,  $J=5.9\text{ Hz}$ ), 5.12 (2H, s), 5.94 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 6.05 (1H, dd,  $J=2.6\text{ Hz}, 7.6\text{ Hz}$ ), 7.00 (2H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7.23 (2H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7.32–7.48 (5H, m), 7.51 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ );

质谱(ESI): 393 (M+H).

**实施例 11****4-苄氧基-1-[6-[2-(1-哌啶基)乙氧基]吡啶-3-基]-1H-吡啶-2-酮****(1) 4-苄氧基-1-(6-溴-3-吡啶基)-1H-吡啶-2-酮的制备**

将实施例 1(3)中使用的 4-[叔丁基(二甲基)甲硅烷氧基]苯基硼酸替换成(6-溴-3-吡啶基)硼酸, 且将实施例 1(5)中使用的 2-(二甲基氨基)乙醇替换成 2-(1-哌啶)乙醇, 除此之外与实施例 1 同样, 得到标题化合物。

**(2) 4-苄氧基-1-[6-[2-(1-哌啶基)乙氧基]吡啶-3-基]-1H-吡啶-2-酮的**

**制备**

将 47 mg (0.133 mmol) 4-苄氧基-1-(6-溴-3-吡啶基)-1H-吡啶-2-酮、0.18 mL (1.36 mmol) 2-(1-哌啶)乙醇和 150 mg (1.34 mmol)叔丁醇钾在 5 mL DMF 中、在室温下搅拌 2 小时。向反应液中加入饱和碳酸氢钠水，用氯仿萃取，用无水硫酸钠干燥。减压浓缩溶剂，将所得残余物用硅胶柱层析(C-200、甲醇:氯仿=3:97-5:95-1:9-1:4)纯化，得到 21 mg 标题化合物(40%)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.38–1.52 (2 H, m), 1.55–1.70 (4H, m), 2.42–2.64 (4H, m), 2.72–2.86 (2H, m), 4.42–4.55 (2H, m), 5.05 (2H, s), 6.07 (1H, d,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 6.09 (1H, s), 6.85 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.19 (1H, d,  $J=7.0, 8.6\text{ Hz}$ ), 7.32–7.50 (5H, m), 7.63 (1H, dd,  $J=2.6, 8.7\text{ Hz}$ ), 8.09 (1H, d,  $J=2.6\text{ Hz}$ );

质谱(APCI): 406.2 (M+H).

**实施例 12****4-苄氧基-1-{4-[2-(1-吡咯烷基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮**

(1) 4-苄氧基-1-{4-[(2-四氢吡喃基)氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮的制备  
将 7.04 g (35.0 mmol) 4-苄氧基-1H-吡啶-2-酮、13.6 g (44.8 mmol) 2-[(4-碘代苯基)氧基]四氢吡喃、2.1 g (11.2 mmol)碘化亚铜、10.3 g (73.5 mmol)碳酸钾和 200 mL N,N-二甲基甲酰胺的混合物在 150℃搅拌过夜。将反应液冷却至室温，然后注入 1.2 L 水，滤取得到的不溶物。向滤取的不溶物中加入 300 mL 氯仿，过滤不溶物后，用饱和食盐水洗涤过滤的有机层，用无水硫酸镁干燥。减压浓缩溶剂，向所得残余物中加入乙酸乙酯，滤取析出物，接着干燥，得到 7.6 g 标题化合物(58%)。

**(2) 4-苄氧基-1-(4-羟基苯基)-1H-吡啶-2-酮的制备**

向 982 mg (2.60 mmol) 4-苄氧基-1-{4-[(2-四氢吡喃基)氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮的 16 mL 乙醇溶液中加入 65 mg 对甲苯磺酸吡啶鎓，回流 1 小时。将反应液冷却至室温后，滤取析出物，用水和乙酸乙酯洗涤，得到 746 mg 标题化合物(98%)。

**(3) 4-苄氧基-1-{4-[2-(1-吡咯烷基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮的制**

备

将 200 mg (0.682 mmol) 4-苄氧基-1-(4-羟基苯基)-1H-吡啶-2-酮、0.10 mL (0.82 mmol) 2-(1-吡咯烷)乙醇、0.51 mL (2.05 mmol) 三正丁基膦和 515 mg (2.05 mmol) 1,1'-(偶氮二羧基)二哌啶在 10 mL THF 中、在室温下搅拌 1 小时。向反应液中加入乙酸乙酯，用饱和碳酸氢钠水和饱和食盐水洗涤，用无水碳酸钾干燥。减压浓缩溶剂，将所得残余物用硅胶柱层析(C-300、甲醇:氯仿=1:10)纯化，得到 189 mg 标题化合物(71%)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 1.65-1.75 (4H, m), 2.4-2.5 (4H, m), 2.79 (2H, t,  $J=5.9$  Hz), 4.09 (2H, t,  $J=5.9$  Hz), 5.12 (2H, s), 5.94 (1H, d,  $J=2.7$  Hz), 6.06 (1H, dd,  $J=2.7$  Hz, 7.6 Hz), 7.00 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.23 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.32-7.48 (5H, m), 7.51 (1H, d,  $J=7.6$  Hz) ;

质谱(ESI): 391 (M+H);

熔点: 109-111°C.

### 实施例 13-15

将实施例 12(3)中使用的 2-(1-吡咯烷)乙醇替换为相应的化合物，除此之外与实施例 12 进行同样的操作，得到实施例 13-15 的化合物。

### 实施例 13

#### 4-苄氧基-1-{4-[2-(二异丙基氨基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 0.98 (12H, d,  $J=6.5$  Hz), 2.79 (2H, t,  $J=6.9$  Hz), 3.01 (2H, h,  $J=6.5$  Hz), 3.90 (2H, t,  $J=5.9$  Hz), 5.12 (2H, s), 5.94 (1H, d,  $J=2.7$  Hz), 6.05 (1H, dd,  $J=2.7$  Hz, 7.6 Hz), 6.98 (2H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.23 (2H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.32-7.48 (5H, m), 7.50 (1H, d,  $J=7.6$  Hz) ;

质谱(ESI): 421 (M+H).



**实施例 14****4-苄氧基-1-[4-[1-(二甲基氨基)-2-丙氧基]苯基]-1H-吡啶-2-酮**

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 1.24 (3H, d,  $J=6.0$  Hz), 2.19 (6H, s), 2.36 (1H, dd,  $J=5.5$  Hz, 12.7 Hz), 2.45-2.55 (1H, m), 4.61 (1H, m), 5.12 (2H, s), 5.95 (1H, d,  $J=2.7$  Hz), 6.05 (1H, dd,  $J=2.7$  Hz, 7.5 Hz), 7.00 (2H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.22 (2H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.32-7.48 (5H, m), 7.52 (1H, d,  $J=7.5$  Hz) ;

质谱(ESI): 379 (M+H).

**实施例 15****4-苄氧基-1-[4-[1-(二甲基氨基)-2-甲基-2-丙氧基]苯基]-1H-吡啶-2-**

**酮**

将实施例 12(3)中使用的 2-(1-吡咯烷)乙醇替换为 2-二甲基氨基-2-甲基-1-丙醇, 除此之外与实施例 12 进行同样的操作, 得到标题化合物.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 1.27 (6H, s), 2.29 (6H, s), 2.47 (2H, s), 5.12 (2H, s), 5.96 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 6.06 (1H, dd,  $J=2.8$  Hz, 7.6 Hz), 7.04 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.23 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.32-7.48 (5H, m), 7.54 (1H, d,  $J=7.6$  Hz) ;

质谱(ESI): 393 (M+H).

**实施例 16****4-苄氧基-1-(4-[(3S)-1-环戊基-3-吡咯烷基]氧基)苯基)-1H-吡啶-2-**

**酮**

(1) 4-苄氧基-1-[4-[(3S)-3-吡咯烷氧基]苯基]-1H-吡啶-2-酮的制备

将 300 mg (1.02 mmol) 4-苄氧基-1-(4-羟基苯基)-1H-吡啶-2-酮、230 mg (1.23 mmol) (3R)-3-羟基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯、0.76 mL (3.05 mmol) 三正丁基膦和 770 mg (3.05 mmol) 1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶在 12 mL

THF 中、在室温下搅拌 1 小时。向反应液中加入乙酸乙酯，用饱和碳酸氢钠水和饱和食盐水洗涤，用无水碳酸钾干燥。减压浓缩溶剂，向所得残余物中加入 1 mL 三氟乙酸，在室温下搅拌 1 小时。加入 20 mL 氯仿，用 20 mL 2 当量盐酸萃取。向水槽中加入 5 当量氢氧化钠水溶液，制成碱性，然后用氯仿萃取，用饱和食盐水洗涤，用无水碳酸钾干燥。减压浓缩溶剂，得到 94 mg 标题化合物(25%)。

(2) 4-苄氧基-1-(4-[(3S)-1-环戊基-3-吡咯烷基]氧基)苯基)-1H-吡啶-2-酮的制备

向 45 mg (0.124 mmol) 4-苄氧基-1-{4-[(3S)-3-吡咯烷氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮的 1 mL 甲醇溶液中加入 0.017 mL (0.186 mmol) 环戊酮和 0.4 mL 0.3 mol Zn[B(CN)H<sub>3</sub>]<sub>2</sub> 的甲醇溶液(0.12 mmol、由 ZnCl<sub>2</sub> 和 NaB(CN)H<sub>3</sub> 制备)，在室温下搅拌 1 小时。向反应液中加入乙酸乙酯，用饱和碳酸氢钠水和饱和食盐水洗涤，用无水碳酸钾干燥。减压浓缩溶剂，将所得残余物用硅胶柱层析(C-300、甲醇:氯仿=1:10)纯化，得到 28.2 mg 标题化合物(53%)。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 1.30-1.85 (9H, m), 2.20-2.35 (1H, m), 2.35-2.50 (2H, m), 2.60-2.75 (2H, m), 2.80-2.90 (1H, m), 4.83-4.93 (1H, m), 5.12 (2H, s), 5.95 (1H, d, J=2.7 Hz), 6.05 (1H, dd, J=2.7 Hz, 7.6 Hz), 6.95 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.22 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.32-7.48 (5H, m), 7.52 (1H, d, J=7.6 Hz) ;

质谱(ESI): 431 (M+H).

### 实施例 17

4-苄氧基-1-(4-[(3S)-1-异丙基-3-吡咯烷基]氧基)苯基)-1H-吡啶-2-酮

将实施例 16(2)中使用的环戊酮替换为丙酮，除此之外与实施例 16 进行同样的操作，得到标题化合物。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 1.02 (6H, d,  $J=5.1\text{ Hz}$ ), 1.70-1.85 (1H, m), 2.20-2.55 (3H, m), 2.60-2.80 (2H, m), 2.83-2.95 (1H, m), 4.83-4.93 (1H, m), 5.12 (2H, s), 5.95 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 6.05 (1H, dd,  $J=2.7\text{ Hz}$ ,  $7.6\text{ Hz}$ ), 6.95 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.23 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.32-7.48 (5H, m), 7.52 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ );

质谱(ESI): 405 (M+H).

### 实施例 18、19

将实施例 16 和实施例 17 中使用的(3R)-3-羟基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯替换为(3S)-3-羟基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯, 除此之外与实施例 16 和实施例 17 进行同样的操作, 得到实施例 18、19 的化合物。

### 实施例 18

4-苄氧基-1-(4-{\{(3R)-1-环戊基-3-吡咯烷基\}氧基}苯基)-1H-吡啶-2-

酮

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 1.30-1.85 (9H, m), 2.20-2.35 (1H, m), 2.35-2.45 (2H, m), 2.60-2.73 (2H, m), 2.80-2.90 (1H, m), 4.83-4.93 (1H, m), 5.12 (2H, s), 5.94 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 6.05 (1H, dd,  $J=2.7\text{ Hz}$ ,  $7.6\text{ Hz}$ ), 6.94 (2H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7.22 (2H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7.32-7.48 (5H, m), 7.52 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ );

质谱(ESI): 431 (M+H).

### 实施例 19

4-苄氧基-1-(4-{\{(3R)-1-异丙基-3-吡咯烷基\}氧基}苯基)-1H-吡啶-2-

酮

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 1.02 (6H, d,  $J=5.7\text{ Hz}$ ), 1.70–1.85 (1H, m), 2.20–2.55 (3H, m), 2.60–2.80 (2H, m), 2.83–2.95 (1H, m), 4.83–4.93 (1H, m), 5.12 (2H, s), 5.95 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 6.05 (1H, dd,  $J=2.7\text{ Hz}, 7.6\text{ Hz}$ ), 6.95 (2H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7.23 (2H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7.32–7.48 (5H, m), 7.52 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ );

质谱(ESI): 405 (M+H).

### 实施例 20

#### 4-苄氧基-1-{5-[2-(1-哌啶基)乙氧基]吡啶-2-基}-1H-吡啶-2-酮

##### (1) 2-溴-5-(2-四氢吡喃基氧基)吡啶的制备

将 1.0 g (5.75 mmol) 2-溴-5-羟基吡啶、0.80 mL (8.77 mmol) 3,4-二氢-2H-吡喃和 110 mg (0.578 mmol) 对甲苯磺酸的混合物在 20 mL 二氯甲烷中、在室温下搅拌过夜。将反应液用氯仿稀释，用饱和食盐水洗涤，用无水硫酸镁干燥。减压浓缩溶剂，将所得残余物用硅胶柱层析(C-300、乙酸乙酯:己烷=1:20-1:10)纯化，得到 0.81 g 标题化合物(55%)。

##### (2) 4-苄氧基-1-{5-[2-(1-哌啶基)乙氧基]吡啶-2-基}-1H-吡啶-2-酮的制备

使用(1)中得到的化合物代替 2-(4-碘代苄基氧基)四氢吡喃，且使用 2-(1-哌啶)乙醇代替 2-(1-吡咯烷)乙醇，除此之外与实施例 12 同样，得到标题化合物。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.40–1.75 (6H, m), 2.45–2.60 (4H, m), 2.75–2.85 (2H, m), 4.15–4.25 (2H, m), 5.05 (2H, s), 6.02 (1H, d,  $J=2.6\text{ Hz}$ ), 6.09 (1H, dd,  $J=2.6, 7.7\text{ Hz}$ ), 7.29–7.48 (6H, m), 7.72 (1H, d,  $J=7.7\text{ Hz}$ ), 7.79 (1H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 8.19 (1H, d,  $J=2.6\text{ Hz}$ );

质谱(APCI): 406.1 (M+H).

### 实施例 21-23

将实施例 20 中使用的 2-溴-5-羟基吡啶替换成相应溴体或碘体, 且将 2-(1-哌啶)乙醇替换成对应化合物, 除此之外与实施例 20 进行同样的操作, 得到实施例 21-23 的化合物。

#### 实施例 21

##### 4-苄氧基-1-{3-甲基-4-[2-(1-哌啶基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮

$^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.40-1.58 (6 H, m), 2.23 (3H, s) 2.48-2.62 (4H, m), 2.78-2.90 (2H, m), 4.09-4.11 (2H, m), 5.03 (2H, s), 5.97-6.08 (2H, m), 6.82-6.90 (1H, m), 7.05-7.13 (2H, m), 7.17-7.22 (1H, m), 7.30-7.46 (5H, m) ;

质谱(ESI): 419.2 (M+H).

#### 实施例 22

##### 4-苄氧基-1-{3-氟-4-[2-(1-哌啶基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮

$^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.35-1.75 (6 H, m), 2.42-2.66 (4H, m), 2.78-2.90 (2H, m), 4.18-4.27 (2H, m), 5.04 (2H, s), 5.94-6.08 (2H, m), 6.98-7.22 (4H, m), 7.31-7.45 (5 H, m) ;

质谱(ESI): 423.2 (M+H).

#### 实施例 23

##### 4-苄氧基-1-{3-氟-4-[2-(1-吡咯烷基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮

$^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.75-1.95 (4 H, m), 2.61-2.75 (4H, m), 2.94-3.05 (2H, m), 4.08-4.30 (2H, m), 5.04 (2H, s), 5.99-6.09 (2H, m), 6.99-7.22 (4H, m), 7.32-7.48 (5 H, m) ;

质谱(ESI): 409.2 (M+H).

**实施例 24****4-[1-(4-氟苯基)乙氧基]-1-{4-[2-(1-吡咯烷基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮**

实施例 1(1)和(2)中,使用 1-(4-氟苯基)乙醇代替苄醇,得到 4-[1-(4-氟苯基)乙氧基]-1H-吡啶-2-酮,将其代替 4-苄氧基-1H-吡啶-2-酮,除此之外,与实施例 12 同样地进行操作,得到标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.63 (3H, d,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 1.72-1.95 (4H, m), 2.57-2.78 (4H, m), 2.91 (2H, t,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 4.12 (2H, t,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 5.30 (1H, q,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 5.82 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 5.99 (1H, dd,  $J=2.4, 7.5\text{Hz}$ ), 6.96 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.05 (2H, t,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.20 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.12-7.22 (1H, m), 7.32 (2H, dd,  $J=5.4, 8.5\text{Hz}$ );

质谱(APCI): 423.1 (M+H).

**实施例 25****4-[(6-氟-3-吡啶基)甲氧基]-1-{4-[2-(1-哌啶基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮****(1) 4-羟基-1-{4-[2-(1-哌啶基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮的制备**

向 130 mg (实施例 2, 0.32 mmol) 4-苄氧基-1-{4-[2-(1-哌啶基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮的 10 mL THF 溶液中加入 165 mg 10% 披钨碳,在氢气氛下、在室温下搅拌 10 小时。过滤反应液,用甲醇充分洗涤,然后减压下浓缩滤液,向所得残余物中加入 THF,滤取析出物,接着进行干燥,得到 75 mg 标题化合物(74%)。

**(2) 4-(6-氟-3-吡啶基)甲氧基-1-{4-[2-(1-哌啶基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮的制备**

向 20 mg (0.065 mmol) 4-羟基-1-{4-[2-(1-哌啶基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮的 0.8 mL DMF 溶液中加入 3 mg (0.078 mmol) NaH (60% 油性),在室温下搅拌 20 分钟,然后加入 20 mg (0.097 mmol) 2-氟-5-甲磺酰基氧基甲基吡啶的 0.2 mL DMF 溶液,在相同温度下搅拌 2.5 小时,再在 80℃ 搅拌过夜。向反应液中加入乙酸乙酯,用饱和碳酸氢钠水溶

液和饱和食盐水洗涤，用无水硫酸钠干燥。减压浓缩溶剂，将所得残余物用硅胶柱层析(C-300、甲醇:氯仿=1:10)纯化，得到12.5 mg 标题化合物(45%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.42–1.50 (2 H, m), 1.59–1.66 (4H, m), 2.49–2.56 (4H, m), 2.80 (2H, t,  $J=5.9\text{ Hz}$ ), 4.14 (2H, t,  $J=5.9\text{ Hz}$ ), 5.03 (2H, s), 6.01 (1H, dd,  $J=7.8, 2.3\text{ Hz}$ ), 6.05 (1H, d,  $J=2.3\text{ Hz}$ ), 6.96–7.02 (3H, m), 7.25–7.22 (3H, m), 7.87 (1H, td,  $J=7.8, 2.3\text{ Hz}$ ), 8.30 (1H, s) ;

质谱(ESI): 424 (M+H).

#### 实施例 26

##### 4-(4-氟苄氧基)-1-[5-[2-(1-哌啶基)乙氧基]吡啶-2-基]-1H-吡啶-2-酮

使用 4-苄氧基-1-[5-(2-哌啶-1-基乙氧基)吡啶-2-基]-1H-吡啶-2-酮 (实施例 20)和 4-氟苄基溴代替实施例 25 中使用的 4-苄氧基-1-[4-[2-(1-哌啶基)乙氧基]苯基]-1H-吡啶-2-酮和 2-氟-5-甲磺酰基氧基甲基吡啶，除此之外进行与实施例 25 同样的操作，得到标题化合物。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.38–1.70 (6 H, m), 2.45–2.60 (4H, m), 2.75–2.88 (2H, m), 4.12–4.25 (2H, m), 5.01 (2H, s), 6.01 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 6.06 (1H, dd,  $J=2.4, 7.8\text{ Hz}$ ), 7.10 (2H, t,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.34 (1H, dd,  $J=3.0, 8.6\text{ Hz}$ ), 7.40 (2H, dd,  $J=5.5, 8.8\text{ Hz}$ ), 7.73 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.78 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 8.19 (1H, d,  $J=3.0\text{ Hz}$ ) ;

质谱(ESI): 424.2 (M+H).

#### 实施例 27

4-[(6-甲基-3-吡啶基)甲氧基]-1-[4-[2-(1-哌啶基)乙氧基]苯基]-1H-吡啶-2-酮

**(1) 4-羟基-1-{4-[(2-四氢吡喃基)氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮的制备**

向 2.05 g (5.4 mmol) 4-苄氧基-1-{4-[(2-四氢吡喃基)氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮(实施例 12 的(1))的 25 mL THF 和 25 mL MeOH 混合溶液中加入 600 mg 10% 披钨碳, 用氢置换, 在室温下搅拌 3.5 小时。过滤反应液, 减压下浓缩溶剂, 向所得残余物中加入甲醇, 滤取析出物, 进行干燥, 得到 1.25 g 标题化合物(80%)。

**(2) 4-[(6-甲基-3-吡啶基)甲氧基]-1-{4-[(2-四氢吡喃基)氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮的制备**

使用(1)中得到的化合物和 5-羟基甲基-2-甲基吡啶代替 4-苄氧基-1-(4-羟基苯基)-1H-吡啶-2-酮和 2-(二甲基氨基)乙醇, 与实施例 1(5)同样, 得到标题化合物。

**(3) 4-[(6-甲基-3-吡啶基)甲氧基]-1-(4-羟基苯基)-1H-吡啶-2-酮的制备**

使用(2)中得到的化合物代替 4-苄氧基-1-{4-[(2-四氢吡喃基)氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮, 与实施例 12(2)同样, 得到标题化合物。

**(4) 4-[(6-甲基-3-吡啶基)甲氧基]-1-{4-[2-(1-哌啶基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮的制备**

使用(3)中得到的化合物代替 4-苄氧基-1-(4-羟基苯基)-1H-吡啶-2-酮, 与实施例 1(5)同样, 得到标题化合物。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.42–1.50 (2 H, m), 1.60–1.67 (4H, m), 2.52–2.58 (4H, m), 2.59 (3H, s), 2.82 (2H, t,  $J=5.9\text{ Hz}$ ), 4.16 (2 H, t,  $J=5.9\text{ Hz}$ ), 5.01 (2H, s), 6.01 (1H, dd,  $J=7.8, 2.3\text{ Hz}$ ), 6.05 (1H, d,  $J=2.3\text{ Hz}$ ), 6.98 (2H, d,  $J=9.4\text{ Hz}$ ), 7.19–7.25 (4H, m), 7.64 (1H, dd,  $J=8.2, 2.0\text{ Hz}$ ), 8.55 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ );

质谱(ESI): 420 (M+H).

**实施例 28****4-(4-氟苄氧基)-1-{4-[2-(1-哌啶基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮****(1) 4-(4-氟苄氧基)-1-{4-[(2-四氢吡喃基)氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮**



## 的制备

使用 4-羟基-1-{4-[(2-四氢吡喃基)氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮(实施例 27-(1))和 4-氟苄基溴代替 4-羟基-1-{4-[2-(1-哌啶基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮和 2-氟-5-甲磺酰基氧基甲基吡啶, 除此之外与实施例 25(2) 同样, 得到标题化合物。

### (2) 4-(4-氟苄氧基)-1-(4-羟基苯基)-1H-吡啶-2-酮

使用(1)中得到的化合物代替 4-苄氧基-1-{4-[(2-四氢吡喃基)氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮, 除此之外与实施例 12(2)同样, 得到标题化合物。

### (3) 4-(4-氟苄氧基)-1-{4-[2-(1-哌啶基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮

使用(2)中得到的化合物代替 4-苄氧基-1-(4-羟基苯基)-1H-吡啶-2-酮, 再使用 2-(1-哌啶)乙醇代替 2-(二甲基氨基)乙醇, 除此之外与实施例 1(5)同样, 得到标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.42-1.50 (2H, m), 1.59-1.67 (4H, m), 2.48-2.58 (4H, m), 2.78-2.83 (2H, m), 4.12-4.17 (2H, m), 4.99 (2H, s), 6.01 (1H, dd,  $J=7.8, 2.3\text{Hz}$ ), 6.04 (1H, d,  $J=2.3\text{Hz}$ ), 6.98 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.10 (2H, t,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.20-7.25 (3H, m), 7.40 (2H, dd,  $J=8.6, 5.5\text{Hz}$ );

质谱(ESI): 423 (M+H).

## 实施例 29-32

将实施例 28(3)中使用的 2-(1-哌啶)乙醇替换为对应的化合物, 除此之外与实施例 28 进行同样的操作, 得到实施例 29-32 的化合物。

### 实施例 29

4-(4-氟苄氧基)-1-{4-[2-(1-吡咯烷基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.83-1.88 (4H, m), 2.66-2.76 (4H, m), 2.95-3.01 (2H, m), 4.16-4.21 (2H, m), 4.99 (2H, s), 6.01 (1H, dd,  $J=7.8, 2.3\text{Hz}$ ), 6.04 (1H, d,  $J=2.3\text{Hz}$ ), 6.99 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.10 (2H, t,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.20-7.28 (3H, m), 7.40 (2H, dd,  $J=8.4, 5.7\text{Hz}$ );

质谱(ESI): 409 (M+H);

熔点: 124-126 $^{\circ}\text{C}$ .

### 实施例 30

#### 1-{4-[2-(二乙基氨基)乙氧基]苯基}-4-(4-氟苄氧基)-1H-吡啶-2-酮

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.11-1.19 (6H, m), 2.66-2.83 (4H, m), 2.93-3.05 (2H, m), 4.09-4.25 (2H, m), 4.99 (2H, s), 6.02 (1H, dd,  $J=7.8, 2.3\text{Hz}$ ), 6.04 (1H, d,  $J=2.3\text{Hz}$ ), 6.98 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.10 (2H, t,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.20-7.28 (3H, m), 7.40 (2H, dd,  $J=8.6, 5.7\text{Hz}$ );

质谱(ESI): 411 (M+H).

### 实施例 31

#### 4-(4-氟苄氧基)-1-{4-[2-(4-吗啉基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 2.57-2.61 (4H, m), 2.82 (2H, t,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 3.73-3.76 (4H, m), 4.14 (2H, t,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 4.99 (2H, s), 6.01 (1H, dd,  $J=7.4, 2.7\text{Hz}$ ), 6.04 (1H, d,  $J=2.7\text{Hz}$ ), 6.98 (2H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.10 (2H, t,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.21 (1H, d,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 7.26 (2H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.40 (2H, dd,  $J=8.8, 5.3\text{Hz}$ );

质谱(ESI): 425 (M+H).

**实施例 32****4-(4-氟苄氧基)-1-{4-[2-(反式-2,5-二甲基-1-吡咯烷基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮**

$^1\text{HNMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 0.92-1.18 (6H, m), 1.32-1.52 (2H, m), 1.95-2.15 (2H, m), 2.86-3.23 (4H, m), 4.03-4.20 (2H, m), 4.99 (2H, s), 6.00 (1H, dd,  $J=2.7\text{Hz}$ ,  $7.6\text{Hz}$ ), 6.03 (1H, d,  $J=2.7\text{Hz}$ ), 6.98 (2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.10 (2H, t,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.18-7.31 (3H, m), 7.39 (2H, dd,  $J=5.3\text{Hz}$ ,  $8.8\text{Hz}$ );

质谱(ESI): 437 (M+H).

**实施例 33****4-[(5-氟-2-吡啶基)甲氧基]-1-{4-[2-(1-吡咯烷基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮**

使用 4-苄氧基-1-{4-[2-(1-吡咯烷基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮(实施例 12)代替 4-苄氧基-1-[4-(2-四氢吡喃基氧基)苯基]-1H-吡啶-2-酮, 进行与实施例 27(1)同样的反应, 将得到的 4-羟基-1-{4-[2-(1-吡咯烷基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮和 2-羟基甲基-5-氟吡啶分别代替 4-苄氧基-1-(4-羟基苯基)-1H-吡啶-2-酮和 2-(1-吡咯烷)乙醇, 与实施例 12(3)进行同样的反应, 得到标题化合物。

$^1\text{HNMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.81-1.85 (4H, m), 2.64-2.69 (4H, m), 2.94 (2H, t,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 4.15 (2H, t,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 5.15 (2H, s), 6.03 (1H, d,  $J=2.7\text{Hz}$ ), 6.07 (1H, dd,  $J=7.4$ ,  $2.7\text{Hz}$ ), 6.99 (2H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.27-7.22 (3H, m), 7.49-7.45 (2H, m), 8.48 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ );

质谱(ESI): 410 (M+H).

**实施例 34-43**

将实施例 33 中使用的 2-羟基甲基-5-氟吡啶替换为对应的化合物，除此之外与实施例 33 进行同样的操作，得到实施例 34-43 的化合物。

**实施例 34****4-[(5-甲基-2-吡啶基)甲氧基]-1-{4-[2-(1-吡咯烷基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮**

$^1\text{HNMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.82-1.87 (4H, m), 2.36 (3H, s), 2.65-2.72 (4H, m), 2.96 (2H, t,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 4.17 (2H, t,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 5.13 (2H, s), 6.03 (1H, d,  $J=2.7\text{Hz}$ ), 6.07 (1H, dd,  $J=7.4, 2.7\text{Hz}$ ), 6.99 (2H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.21 (1H, d,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 7.25 (2H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.34 (1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.55 (1H, dd,  $J=8.2, 2.3\text{Hz}$ ), 8.45 (1H, d,  $J=2.3\text{Hz}$ );

质谱(ESI): 406 (M+H).

**实施例 35****4-[(6-氟-2-吡啶基)甲氧基]-1-{4-[2-(1-吡咯烷基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮**

$^1\text{HNMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.84-1.89 (4H, m), 2.72-2.78 (4H, m), 3.01 (2H, t,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 4.19 (2H, t,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 5.10 (2H, s), 6.00 (1H, d,  $J=2.3\text{Hz}$ ), 6.08 (1H, dd,  $J=7.8, 2.3\text{Hz}$ ), 6.91 (1H, dd,  $J=7.8, 2.3\text{Hz}$ ), 6.99 (2H, d,  $J=9.4\text{Hz}$ ), 7.23-7.27 (3H, m), 7.36 (1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.85 (1H, q,  $J=7.8\text{Hz}$ );

质谱(ESI): 410 (M+H).

**实施例 36****1-{4-[2-(1-吡咯烷基)乙氧基]苯基}-4-[(5-三氟甲基-2-吡啶基)甲氧基]-1H-吡啶-2-酮**

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.82–1.87 (4 H, m), 2.65–2.72 (4H, m), 2.96 (2H, t,  $J=5.5$  Hz), 4.17 (2H, t,  $J=5.5$  Hz), 5.24 (2H, s), 6.01 (1H, d,  $J=2.7$  Hz), 6.10 (1H, dd,  $J=7.8, 2.7$  Hz), 6.99 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.24–7.27 (3H, m), 7.62 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.99 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 8.89 (1H, s);

质谱(ESI): 460 (M+H).

### 实施例 37

#### 4-[(5-二氟甲氧基-2-吡啶基)甲氧基]-1-{4-[2-(1-吡咯烷基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮

##### (1) 2-溴-5-二氟甲氧基吡啶的制备

将 2.4 g (17.3 mmol) 碳酸钾和 4.2 g (27.5 mmol) 一氟二氟乙酸钠加入到 2.4 g (13.8 mmol) 2-溴-5-羟基吡啶的 20 mL DMF 溶液中, 在 80℃ 搅拌过夜。将反应液冷却至室温, 然后加入乙醚, 用水洗涤, 用无水硫酸镁干燥。减压浓缩溶剂, 将所得残余物用硅胶柱层析(C-300、己烷:乙酸乙酯=100:1-100:2)纯化, 得到 1.32 g 标题化合物(43%)。

##### (2) 2-乙氧基羰基-5-二氟甲氧基吡啶的制备

在一氧化碳气氛下、在 50℃, 将 1.32 g (5.89 mmol) 2-溴-5-二氟甲氧基吡啶、132 mg (0.59 mmol) 乙酸钨、654 mg (1.18 mmol) 1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁和 1.6 mL (11.8 mmol) 三乙胺的 15 mL DMF 和 15 mL 乙醇的混合溶液搅拌过夜。将反应液冷却至室温, 然后减压浓缩溶剂, 向所得残余物中加入乙酸乙酯, 用水洗涤, 用无水硫酸镁干燥。减压浓缩溶剂, 将所得残余物用硅胶柱层析(C-300、己烷:乙酸乙酯=4:1-3:2)纯化, 得到 1.03 g 标题化合物(80%)。

##### (3) 5-二氟甲氧基-2-羟基甲基吡啶的制备

向 1.0 g (4.6 mmol) 2-乙氧基羰基-5-二氟甲氧基吡啶的 40 mL THF 溶液中加入 13.8 mL (13.8 mmol) 1 当量氯化二异丁基铝的甲苯溶液, 在 0℃ 搅拌 40 分钟。接着, 加入 174 mg (4.6 mmol) 硼氢化钠和 2 mL 甲醇, 在 0℃ 搅拌 30 分钟。向反应液中加入硫酸钠 10 水合物, 在室温下搅拌过夜。用硅藻土过滤不溶物, 然后减压浓缩溶剂, 将所得残余物用硅

胶柱层析(C-300、己烷:乙酸乙酯=3:2-2:3)纯化,得到 738 mg 标题化合物(87%)。

(4) 4-[(5-二氟甲氧基-2-吡啶基)甲氧基]-1-{4-[2-(1-吡咯烷基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮的制备

将上述(3)所的化合物与实施例 33 同样操作,得到标题化合物。

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.90-1.97 (4 H, m), 2.77-3.19 (6H, m), 4.25-4.30 (2H, m), 5.17 (2H, s), 6.03 (1H, d,  $J=3.1\text{ Hz}$ ), 6.08 (1 H, dd,  $J=7.8, 3.1\text{ Hz}$ ), 6.57 (1H, t,  $J=7.2, 4\text{ Hz}$ ), 6.99 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.22-7.28 (3H, m), 7.57-7.48 (2H, m), 8.49 (1H, d,  $J=3.1\text{ Hz}$ );

质谱(ESI): 458 (M+H).

#### 实施例 38

4-(环戊基甲氧基)-1-{4-[2-(1-吡咯烷基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.28-1.38 (2 H, m), 1.54-1.70 (4H, m), 1.79-1.88 (6H, m), 2.32-2.40 (1H, m), 2.68-2.76 (4H, m), 2.98 (2H, t,  $J=5.1\text{ Hz}$ ), 3.82 (2H, d,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 4.18 (2H, t,  $J=5.1\text{ Hz}$ ), 5.94 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 5.96 (1H, dd,  $J=7.0, 2.4\text{ Hz}$ ), 6.99 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.18 (1H, d,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 7.25 (2 H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ );

质谱(ESI): 383 (M+H).

#### 实施例 39

4-(环己基甲氧基)-1-{4-[2-(1-吡咯烷基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 0.98-1.10 (2H, m), 1.17-1.36 (4H, m), 1.50-1.90 (9H, m), 2.67-2.80 (4H, m), 2.96-3.04 (2H, m), 3.75 (2H, d,  $J=5.5\text{ Hz}$ ), 4.17-4.23 (2H, m), 5.93 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 5.96 (1H, dd,  $J=7.8, 2.4\text{ Hz}$ ), 6.99 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.18 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.25 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ );

质谱(ESI): 397 (M+H).

#### 实施例 40

#### 4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-{4-[2-(1-吡咯烷基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.82-1.86 (4H, m), 2.65-2.71 (4H, m), 2.96 (2H, t,  $J=5.9\text{ Hz}$ ), 4.16 (2H, t,  $J=5.9\text{ Hz}$ ), 5.15 (2H, s), 6.02 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 6.07 (1H, dd,  $J=7.8, 2.7\text{ Hz}$ ), 6.99 (2H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.22-7.27 (3H, m), 7.43 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.73 (1H, d,  $J=8.6, 2.3\text{ Hz}$ ), 8.58 (1H, d,  $J=2.3\text{ Hz}$ );

质谱(ESI): 426 (M+H);

熔点: 168-170 $^{\circ}\text{C}$ .

#### 实施例 41

#### 4-[4-(三氟甲基)苄氧基]-1-{4-[2-(1-吡咯烷基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.83–1.88 (4 H, m), 2.68–2.75 (4H, m), 2.98 (2H, t,  $J=5.5$  Hz), 4.18 (2H, t,  $J=5.5$  Hz), 5.10 (2H, s), 6.02 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 6.05 (1H, dd,  $J=7.8, 2.4$  Hz), 6.99 (2H, d,  $J=9.4$  Hz), 7.22–7.27 (3H, m), 7.54 (2H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.67 (2H, d,  $J=7.8$  Hz) ;

质谱(ESI): 459 (M+H).

#### 实施例 42

##### 4-(2-氟苄氧基)-1-{4-[2-(1-吡咯烷基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.93–1.99 (4 H, m), 2.88–3.04 (4H, m), 3.14–3.20 (2H, m), 4.28–4.33 (2H, m), 5.10 (2H, s), 6.04 (1H, dd,  $J=7.8, 2.4$  Hz), 6.08 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 6.95–7.49 (9H, m) ;

质谱(ESI): 409 (M+H).

#### 实施例 43

##### 4-(3-氟苄氧基)-1-{4-[2-(1-吡咯烷基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.90–1.94 (4 H, m), 2.82–2.90 (4H, m), 3.08 (2H, t,  $J=5.3$  Hz), 4.26 (2H, t,  $J=5.3$  Hz), 5.04 (2H, s), 6.01 (1H, d,  $J=2.7$  Hz), 6.05 (1H, dd,  $J=7.7, 2.7$  Hz), 6.97–7.41 (9H, m) ;

质谱(ESI): 409 (M+H).

#### 实施例 44

##### 5-(4-氟苄氧基)-2-{4-[2-(1-吡咯烷基)乙氧基]苯基}-2H-咪嗪-3-酮

(1) 4,5-二溴-2-(4-甲氧基苯基)-2H-咪嗪-3-酮的制备

将 3.0 g (11.6 mmol) 粘溴酸、2.6 g (44.2 mmol) 4-甲氧基苯基胍盐酸



盐和 0.95 g (26.8 mmol) 碳酸钠在 48ml 水中、在室温下搅拌 1 小时。滤取析出物，干燥，然后在 20 mL 乙酸中、在 120℃ 搅拌 30 分钟。趁热加入 100 mL 水，边搅拌边冷却至室温。滤取所得析出物，用 50 mL 水和 50 mL 甲醇洗涤，然后干燥，由此得到 2.73 g 标题化合物(65.2%)。

#### (2) 4,5-二溴-2-(4-羟基苯基)-2H-咪嗪-3-酮的制备

向 1.1 g (3.06 mmol) 4,5-二溴-2-(4-甲氧基苯基)-2H-咪嗪-3-酮的 30 mL 二氯甲烷溶液中加入 5.5 mL 1 当量的三溴化硼二氯甲烷溶液，在室温下搅拌过夜。加入 30 mL 水，搅拌 30 分钟。滤取所得析出物，用水和氯仿洗涤，然后干燥，由此得到 1.03 g 标题化合物(97%)。

#### (3) 4,5-二溴-2-{4-[(2-四氢吡喃基)氧基]苯基}-2H-咪嗪-3-酮的制备

向 1.03 g (2.98 mmol) 4,5-二溴-2-(4-羟基苯基)-2H-咪嗪-3-酮的 30 mL 二氯甲烷溶液中加入催化剂量的对甲苯磺酸吡啶鎓和 3,4-二氢-2H-吡喃 (0.8ml, 8.89mmol)，在室温下搅拌 2 小时。用饱和碳酸氢钠水和饱和食盐水洗涤，用无水碳酸钾干燥。减压浓缩溶剂，将得到的残余物用乙酸乙酯和己烷的混合溶剂进行结晶，得到 1.1 g 标题化合物(86%)。

#### (4) 4-溴-5-(4-氟苄氧基)-2-{4-[(2-四氢吡喃基)氧基]苯基}-2H-咪嗪-3-酮的制备

将 31 mg (0.75 mmol) 氯化钠(60%、油性)加入到 0.091 mL (0.84 mmol) 4-氟苄基醇的 2 mL N,N-二甲基甲酰胺溶液中，在室温下搅拌 1 小时。将该反应液缓慢加入到 300 mg (0.70 mmol) 4,5-二溴-2-{4-[(2-四氢吡喃基)氧基]苯基}-2H-咪嗪-3-酮的 2 mL N,N-二甲基甲酰胺溶液中，在室温下搅拌 1 小时。向反应液中加入乙酸乙酯，用水和饱和食盐水洗涤，用无水硫酸镁干燥。减压浓缩溶剂，将得到的残余物用硅胶柱层析(C-300、乙酸乙酯:己烷=1:2)纯化，得到 136 mg 标题化合物(41%)。

#### (5) 5-(4-氟苄氧基)-2-{4-[(2-四氢吡喃基)氧基]苯基}-2H-咪嗪-3-酮的制备

在 -78℃，向 136 mg (0.29 mmol) 4-溴-5-(4-氟苄氧基)-2-{4-[(2-四氢吡喃基)氧基]苯基}-2H-咪嗪-3-酮的 1 mL 四氢呋喃溶液中加入 0.13 mL (0.35 mmol) 2.66 当量的正丁基锂的己烷溶液，搅拌 30 分钟。向反应液中加入甲醇，回温至室温，然后加入乙酸乙酯，将所得有机层用 5% 柠

檬酸水溶液和饱和食盐水洗涤，用无水硫酸镁干燥。减压浓缩溶剂，将所得残余物用硅胶柱层析(C-300、乙酸乙酯:己烷=1:1)纯化，得到 74.2 mg 标题化合物(65.3%)。

(6) 5-(4-氟苄氧基)-2-{4-[2-(1-吡咯烷基)乙氧基]苯基}-2H-吡嗪-3-酮的制备

使用(5)中得到的化合物代替 4-苄氧基-1-{4-[(2-四氢吡喃基)氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮，与实施例 12 的(2)和(3)同样地反应，得到标题化合物。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 1.65–1.80 (4H, m), 2.50–2.75 (4H, m), 2.80–3.00 (2H, m), 4.13 (2H, t,  $J=5.6$  Hz), 5.16 (2H, s), 6.49 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 7.02 (2H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.26 (2H, t,  $J=8.7$  Hz), 7.38 (2H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.38 (2H, dd,  $J=5.6$  Hz, 8.7 Hz), 7.92 (1H, d,  $J=2.8$  Hz) ;

质谱(ESI): 410 (M+H).

#### 实施例 45

4-[(E)-2-(4-氟苯基)乙烯基]-1-{4-[2-(1-吡咯烷基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮

(1) 4-碘-2-(4-甲氧基苄氧基)吡啶的制备

冰冷却下，向 17.04 g 4-甲氧基苄醇的 250 mL DMF 溶液中加入 4.93 g (0.188 mmol) 氢氧化钠(60%油性)，搅拌 30 分钟。加入 25.0 g 2-氟-4-碘吡啶，在室温下搅拌 2 小时。向反应液中加入水，用乙醚萃取。用饱和食盐水洗涤有机层，用无水硫酸镁干燥。减压浓缩溶剂，向所得残余物中加入二异丙醚，滤取所得的固体，得到 26.15 g 标题化合物(68%)。

(2) 4-[(E)-2-(4-氟苯基)乙烯基]-2-(4-甲氧基苄氧基)吡啶的制备

向 4.25 g 4-碘-2-(4-甲氧基苄氧基)吡啶的 70 mL DMF 溶液中加入 3.0 mL 4-氟苯乙烯、870 mg 二氯双(三苯膦)合钯和 5.2 g 碳酸钾，在 100 °C 下搅拌 19 小时。向反应液中加入饱和食盐水，用乙酸乙酯萃取，用无水硫酸镁干燥。减压浓缩溶剂，将所得残余物用硅胶柱层析(C-200、乙酸乙酯:己烷=1:19-1:9-1:4)纯化，得到 2.55 g 标题化合物(61%)。

**(3) 4-[(E)-2-(4-氟苯基)乙烯基]-1H-吡啶-2-酮的制备**

向 2.5 g 4-[(E)-2-(4-氟苯基)乙烯基]-2-(4-甲氧基苄氧基)吡啶的 15 mL 氯仿溶液中加入 15 mL 三氟乙酸, 在室温下搅拌 1 小时。减压浓缩反应液, 向所得残余物中加入二乙醚, 滤取所得的固体, 得到 1.63 g 标题化合物(100%)。

**(4) 4-[(E)-2-(4-氟苯基)乙烯基]-1-{4-[2-(1-吡咯烷基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮的制备**

将实施例 12 中使用的 4-苄氧基-1H-吡啶-2-酮替换成 4-[(E)-2-(4-氟苯基)乙烯基]-1H-吡啶-2-酮, 除此之外进行与实施例 12(1)、(2)和(3)同样的操作, 得到化合物。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.88–2.08 (4 H, m), 2.85–3.07 (4H, m), 3.07–3.28 (2H, m), 4.28–4.42 (2H, m), 6.46 (1H, dd,  $J=1.9$ , 7.2 Hz), 6.62 (1H, d,  $J=1.9$  Hz), 6.83 (1H, d,  $J=16.4$  Hz), 7.02 (2H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.09 (2H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.16 (1H, d,  $J=16.4$  Hz), 7.30 (1H, d,  $J=7.2$  Hz), 7.32 (2H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.79 (2H, dd,  $J=5.4$ , 8.7 Hz) ;

质谱(ESI): 405.1 (M+H).

**实施例 46****4-[(E)-2-苄基乙烯基]-1-{4-[2-(1-吡咯烷基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮**

将实施例 45(2)中使用的 4-氟苯乙烯替换成苯乙烯, 除此之外进行与实施例 45 同样的操作, 得到化合物。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.72–1.92 (4 H, m), 2.53–2.75 (4H, m), 2.93 (2H, t,  $J=6.0$  Hz), 4.15 (2H, t,  $J=6.0$  Hz), 6.48 (1H, dd,  $J=1.8$ , 7.5 Hz), 6.64 (1H, d,  $J=1.8$  Hz), 6.92 (1H, d,  $J=16.3$  Hz), 7.01 (2H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.20 (1H, d,  $J=16.3$  Hz), 7.25–7.45 (6H, m), 7.51–7.59 (2H, m) ;

质谱(APCI): 387.1 (M+H).

#### 实施例 47

4-[(E)-2-(5-氯-2-吡啶基)乙烯基]-1-{4-[2-(1-吡咯烷基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮

##### (1) 5-氯-2-乙烯基吡啶的制备

在回流下, 将 10.0 g 2,5-二氯吡啶、10.86 g 乙烯基三氟硼酸钾、2.5 g 二氯 1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁合钨(II)的二氯甲烷络合物、14.13 mL 三乙胺和 150 mL 乙醇的混合物搅拌过夜, 冷却至室温, 然后加入乙酸乙酯, 用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩溶剂, 减压蒸馏所得残余物(63℃、8 mmHg), 得到 6.50 g 标题化合物(69%).

##### (2) 4-[(E)-2-(5-氯-2-吡啶基)乙烯基]-1-{4-[2-(1-吡咯烷基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮的制备

将 4-氯苯乙烯替换成 5-氯-2-乙烯基吡啶, 除此之外进行与实施例 45 同样的操作, 得到标题化合物。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 1.80–1.85 (4H, m), 2.60–2.67 (4H, m), 2.92 (2H, t,  $J=5.9$  Hz), 4.15 (2H, t,  $J=5.9$  Hz), 6.48 (1H, dd,  $J=2.0, 7.1$  Hz), 6.72 (1H, d,  $J=2.0$  Hz), 7.02 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.18 (1H, d,  $J=16$  Hz), 7.31 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.33 (1H, d,  $J=7.1$  Hz), 7.38 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.42 (1H, d,  $J=16$  Hz), 7.69 (1H, dd,  $J=2.6, 8.4$  Hz), 8.59 (1H, d,  $J=2.6$  Hz);

质谱(ESI): 422 (M+H).

#### 实施例 48

4-[(E)-2-(5-氯-2-吡啶基)乙烯基]-1-{4-[2-(1-吡咯烷基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮

将实施例 47(1)中使用的 2,5-二氯吡啶替换成 5-氯-2-氟吡啶, 除此

之外进行与实施例 47 同样的操作，得到化合物。

$^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.72-1.92 (4 H, m), 2.58-2.75 (4H, m), 2.93 (2H, t,  $J=6.0\text{ Hz}$ ), 4.16 (2H, t,  $J=6.0\text{ Hz}$ ), 6.48 (1H, dd,  $J=1.9, 7.2\text{ Hz}$ ), 6.71 (1H, d,  $J=1.9\text{ Hz}$ ), 7.01 (2H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.20 (1H, d,  $J=15.8\text{ Hz}$ ), 7.25-7.38 (3H, m), 7.36 (1H, d,  $J=15.8\text{ Hz}$ ), 7.43 (2H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 8.50 (1H, d,  $J=3.2\text{ Hz}$ );

质谱(ESI): 406.3 (M+H).

#### 实施例 49、50

将实施例 45(4)中使用的 2-(1-吡咯烷)乙醇替换成对应的化合物，除此之外进行与实施例 45 同样的操作，得到实施例 49-50 的化合物。

#### 实施例 49

4-[(E)-2-(4-氟苯基)乙烯基]-1-{4-[2-(2-氧代-1-吡咯烷基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮

$^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 2.04 (2H, tt,  $J=7.1, 8.1\text{ Hz}$ ), 2.40 (2H, t,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 3.59 (2H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 3.71 (2H, t,  $J=5.1\text{ Hz}$ ), 4.15 (2H, t,  $J=5.1\text{ Hz}$ ), 6.46 (1H, dd,  $J=1.9, 7.2\text{ Hz}$ ), 6.62 (1H, d,  $J=1.9\text{ Hz}$ ), 6.83 (1H, d,  $J=16.2\text{ Hz}$ ), 6.98 (2H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7.09 (2H, t,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.15 (1H, d,  $J=16.2\text{ Hz}$ ), 7.30 (1H, d,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 7.31 (2H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7.52 (2H, dd,  $J=5.4, 8.7\text{ Hz}$ );

质谱(ESI): 419.2 (M+H).

#### 实施例 50

4-[(E)-2-(4-氟苯基)乙烯基]-1-(4-{2-[(3R)-3-氟-1-吡咯烷基]乙氧基}苯基)-1H-吡啶-2-酮

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.99–2.25 (2 H, m), 2.57–2.64 (1 H, m), 2.83–3.06 (5 H, m), 4.16 (2 H, t,  $J=5.7$  Hz), 5.11–5.29 (1 H, m), 6.46 (1 H, dd,  $J=7.4, 2.0$  Hz), 6.63 (1 H, d,  $J=2.0$  Hz), 6.83 (1 H, d,  $J=16.0$  Hz), 7.00 (2 H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.09 (2 H, t,  $J=8.6$  Hz), 7.15 (1 H, d,  $J=16.0$  Hz), 7.29–7.32 (3 H, m), 7.52 (2 H, dd,  $J=8.6, 5.5$  Hz);

质谱(ESI): 423 (M+H).

### 实施例 51

#### 4-[(E)-2-(4-甲氧基苯基)乙烯基]-1-[4-[2-(1-吡咯烷基)乙氧基]苯基]-1H-吡啶-2-酮

(1) 4-((E)-2-{4-[(2-甲基-2-丙基)氧基]苯基}乙烯基)-2-(4-甲氧基苄氧基)吡啶的制备

将实施例 45(2)中使用的 4-氟苯乙烯替换成 4-[(2-甲基-2-丙基)氧基]苯乙烯, 除此之外进行与实施例 45-(2)同样的操作, 得到化合物。

(2) 4-((E)-2-{4-[(2-甲基-2-丙基)氧基]苯基}乙烯基)-1H-吡啶-2-酮的制备

向 1.03 g (2.64 mmol) 4-((E)-2-{4-[(2-甲基-2-丙基)氧基]苯基}乙烯基)-2-(4-甲氧基苄氧基)吡啶的 20 mL 甲醇溶液中加入 1.0 ml (26.50 mmol) 甲酸、167 mg 氢氧化钾, 在 80℃ 搅拌 2 小时。将反应液用硅藻土过滤, 然后减压浓缩, 得到黄色固体。将所得固体用 20 ml 二乙醚洗涤, 得到 523 mg 为白色固体的标题化合物(73%)。

(3) 4-((E)-2-{4-[(2-甲基-2-丙基)氧基]苯基}乙烯基)-1-[4-(2-四氢吡喃基氧基)苯基]-1H-吡啶-2-酮的制备

将实施例 12(1)中使用的 4-苄氧基-1H-吡啶-2-酮替换成 4-((E)-2-{4-[(2-甲基-2-丙基)氧基]苯基}乙烯基)-1H-吡啶-2-酮, 除此之外进行与实施例 12(1)同样的操作, 得到化合物。

(4) 4-((E)-2-{4-[(2-甲基-2-丙基)氧基]苯基}乙烯基)-1-(4-羟基苯基)-1H-吡啶-2-酮的制备

向 200 mg (0.45 mmol) 4-((E)-2-{4-[(2-甲基-2-丙基)氧基]苯基}乙烯基)-1H-吡啶-2-酮的 20 mL 甲醇溶液中加入 1.0 ml (26.50 mmol) 甲酸、167 mg 氢氧化钾, 在 80℃ 搅拌 2 小时。将反应液用硅藻土过滤, 然后减压浓缩, 得到黄色固体。将所得固体用 20 ml 二乙醚洗涤, 得到 523 mg 为白色固体的标题化合物(73%)。

基)-1-[4-(2-四氢吡喃基氧基)苯基]-1H-吡啶-2-酮的 3 ml THF 溶液中加入 2 ml 乙酸、0.5 ml 水，在 70℃ 搅拌 2 小时。减压浓缩反应液，得到黄色固体。将所得固体用 30 ml 水洗涤，得到 164 mg 为白色固体的标题化合物(98%)。

(5) 4-((E)-2-{4-[(2-甲基-2-丙基)氧基]苯基}乙烯基)-1-{4-[2-(1-吡咯烷基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮的制备

将实施例 12(3)中使用的 4-苄氧基-1-(4-羟基苯基)-1H-吡啶-2-酮替换成 4-((E)-2-{4-[(2-甲基-2-丙基)氧基]苯基}乙烯基)-1-(4-羟基苯基)-1H-吡啶-2-酮，除此之外进行与实施例 12(3)同样的操作，得到标题化合物。

(6) 4-[(E)-2-(4-羟基苯基)乙烯基]-1-{4-[2-(1-吡咯烷基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮的制备

向 120 mg (0.26 mmol) 4-((E)-2-{4-[(2-甲基-2-丙基)氧基]苯基}乙烯基)-1-{4-[2-(1-吡咯烷基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮中加入 2 ml 三氟乙酸，在室温下搅拌 30 分钟。减压浓缩后，向反应液中加入氯仿，用碳酸氢钠水溶液洗涤，用无水硫酸钠干燥。减压浓缩溶剂，得到 97 mg 为白色固体的标题化合物(92%)。

(7) 4-[(E)-2-(4-甲氧基苯基)乙烯基]-1-{4-[2-(1-吡咯烷基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮的制备

向 11 mg (0.03 mmol) 4-[(E)-2-(4-羟基苯基)乙烯基]-1-{4-[2-(1-吡咯烷基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮的 2 ml DMF 溶液中加入 11 mg (0.08 mmol)碳酸钾、6 mg (0.03 mmol)对甲苯磺酸甲酯，在 80℃ 搅拌过夜。向反应液中加入乙酸乙酯，用水和饱和食盐水洗涤，用无水硫酸钠干燥。减压浓缩反应液，将所得残余物用硅胶柱层析(C-300、甲醇:氯仿=1:20-1:10)纯化，得到 6 mg 标题化合物(53%)，为白色固体。

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.80–1.86 (4H, m), 2.61–2.70 (4H, m), 2.95 (2H, t,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 3.83 (3H, s), 4.16 (2H, t;  $J=6.0\text{Hz}$ ), 6.45 (1H, dd,  $J=1.6\text{Hz}$ ,  $7.6\text{Hz}$ ), 6.60 (1H, s), 6.79 (1H, d,  $J=16.0\text{Hz}$ ), 6.94 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.00 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.15 (1H, d,  $J=16.0\text{Hz}$ ), 7.25–7.35 (3H, m), 7.48 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ );

质谱(ESI): 417 (M+H).

### 实施例 52

4-{(E)-2-[4-(氟甲氧基)苯基]乙烯基}-1-[4-[2-(1-吡咯烷基)乙氧基]苯基]-1H-吡啶-2-酮

使用对甲苯磺酸氟甲酯代替对甲苯磺酸甲酯, 进行与实施例 51(3)同样的操作, 得到标题化合物。

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.80–1.86 (4H, m), 2.61–2.70 (4H, m), 2.95 (2H, t,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 4.15 (2H, t,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 5.75 (2H, d,  $J=54.4\text{Hz}$ ), 6.46 (1H, dd,  $J=1.6\text{Hz}$ ,  $7.2\text{Hz}$ ), 6.62 (1H, s), 6.83 (1H, d,  $J=16.8\text{Hz}$ ), 7.00 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.10 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.15 (1H, d,  $J=16.8\text{Hz}$ ), 7.25–7.35 (3H, m), 7.52 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ );

质谱(ESI): 435 (M+H).

### 实施例 53、54

使用实施例 46 的化合物或实施例 48 的化合物代替 4-苄氧基-1-[4-(2-四氢吡喃基氧基)苯基]-1H-吡啶-2-酮, 用与实施例 27(1)同样的方法, 得到实施例 53、54 的化合物。

### 实施例 53

4-(2-苄基乙基)-1-[4-[2-(1-吡咯烷基)乙氧基]苯基]-1H-吡啶-2-酮



$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.79–1.95 (4 H, m), 2.65–2.86 (6H, m), 2.90–2.98 (2H, m), 3.00 (2H, t,  $J=5.8$  Hz), 4.20 (2H, t,  $J=5.8$  Hz), 6.07 (1H, dd,  $J=1.9, 7.1$  Hz), 6.48 (1H, d,  $J=1.9$  Hz), 7.00 (2H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.18–7.32 (8H, m) ;

质谱(ESI): 389.3 (M+H).

#### 实施例 54

#### 4-[2-(5-氟-2-吡啶基)乙基]-1-{4-[2-(1-吡咯烷基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.72–1.88 (4 H, m), 2.55–2.70 (4H, m), 2.84–2.95 (2H, m), 2.92 (2H, t,  $J=5.9$  Hz), 3.05–3.15 (2H, m), 4.14 (2H, t,  $J=5.9$  Hz), 6.09 (1H, dd,  $J=1.9, 7.1$  Hz), 6.45 (1H, d,  $J=1.9$  Hz), 6.99 (2H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.10–7.38 (5H, m), 8.38–8.43 (1H, m) ;

质谱(APCI): 408.1 (M+H).

#### 实施例 55

#### 4-[2-(4-氟苯基)乙基]-1-{4-[2-(1-吡咯烷基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮

##### (1) 4-[2-(4-氟苯基)乙基]-2-(4-甲氧基苄氧基)吡啶的制备

向 240 L 4-氟苯乙烯的 5 mL THF 溶液中加入 540 mg 9-硼杂双环 [3.3.1]壬烷, 在室温下搅拌 2 小时。向反应液中加入 340 mg 实施例 45(1) 合成的化合物、60 mg 四(三苯膦)合钨、5 mL DMF、1 mL 2M 碳酸钠水溶液, 在 100℃ 搅拌 19 小时。向反应液中加入饱和食盐水, 用乙酸乙酯萃取, 用无水硫酸镁干燥。减压浓缩溶剂, 所得残余物用硅胶柱层析(C-200、乙酸乙酯:己烷=1:9-1:4)纯化, 得到 336 mg 标题化合物 (100%)。

##### (2) 4-[2-(4-氟苯基)乙基]-1-{4-[2-(1-吡咯烷基)乙氧基]苯基}-1H-吡

## 吡啶-2-酮的制备

按照与实施例 45(3)和(4)同样的方法合成。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 1.65–2.00 (4 H, m), 2.62–2.72 (4H, m), 2.68–2.83 (2H, m), 2.85–2.95 (2H, m), 2.95 (2H, t,  $J=5.8\text{ Hz}$ ), 4.16 (2H, t,  $J=5.8\text{ Hz}$ ), 6.04 (1H, d,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 6.45 (1H, s), 6.98 (2H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.00 (2H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.15 (2H, dd,  $J=5.4, 8.4\text{ Hz}$ ), 7.22 (1H, d,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 7.27 (2H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ );

质谱(ESI): 407.1 (M+H).

## 实施例 56

### 4-[(4-氟苯氧基)甲基]-1-[4-[2-(1-吡咯烷基)乙氧基]苯基]-1H-吡啶-2-酮

#### (1) (2-氯-4-吡啶基)甲醇的制备

在冰冷却下, 向 17.56 g (11.15 mmol) 2-氯异烟酸的四氢呋喃溶液中加入 14.30 mL (14.30 mmol) 硼烷·二甲基硫醚络合物, 在室温下搅拌 2.5 天。然后在 50℃ 搅拌 1 小时。冷却至室温, 然后向反应液中加入乙酸乙酯, 用饱和氯化铵水溶液和饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥。减压浓缩溶剂, 得到 15.0 g 标题化合物 (93%)。

#### (2) 2-氯-4-[(4-氟苯氧基)甲基]吡啶的制备

在冰冷却下, 向 1.0 g (7.0 mmol) (2-氯-4-吡啶基)甲醇和 0.6 mL (7.7 mmol) 甲磺酰氯、20 mL 乙酸乙酯的混合物中加入 1.2 mL (8.4 mmol) 三乙胺, 在室温下搅拌 2 小时。过滤反应液, 然后浓缩滤液。向所得残余物中加入 0.94 g (8.4 mmol) 4-氟苯酚、1.93 g (14.0 mmol) 碳酸钾、20 mL N,N-二甲基甲酰胺, 在 80℃ 搅拌 20 小时。将反应液冷却至室温后, 加入乙酸乙酯, 用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥。减压浓缩溶剂, 将所得残余物用硅胶柱层析(KP-Sil、FLASH40+M、氯仿)纯化, 得到 845 mg 标题化合物(51%)。

#### (3) 2-(苄氧基)-4-[(4-氟苯氧基)甲基]吡啶的制备

将 845 mg (3.55 mmol) 2-氯-4-[(4-氟苯氧基)甲基]吡啶和 0.48 mL

(4.62 mmol)苄醇、170 mg (4.26 mmol)氯化钠(60%油性)、20 mL 四氢呋喃的混合物回流 16 小时。将反应液冷却至室温后,加入乙酸乙酯,用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和食盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥。减压浓缩溶剂,将所得残余物用硅胶柱层析(KP-Sil、FLASH40+M、己烷:乙酸乙酯=10:0-17:3)纯化,得到 1.09 g 标题化合物(99%)。

#### (4) 4-[(4-氟苯氧基)甲基]-1H-吡啶-2-酮的制备

向 1.09 g (3.52 mmol) 2-(苄氧基)-4-[(4-氟苯氧基)甲基]吡啶中加入 20 mL 10% 盐酸-甲醇溶液,在 75℃ 搅拌 24 小时。减压浓缩溶剂,向所得残余物中加入乙酸乙酯和二乙醚,然后滤取,得到 769 mg 标题化合物(100%)。

#### (5) 4-[(4-氟苯氧基)甲基]-1-{4-[(2-(1-吡咯烷基)乙氧基)苯基]-1H-吡啶-2-酮}的制备

分别将实施例 1(3)中使用的 4-苄氧基-1H-吡啶-2-酮替换为 4-(4-氟苯氧基)甲基]-1H-吡啶-2-酮,将实施例 1(5)中使用的 2-二甲基氨基乙醇替换为 2-(1-吡咯烷基)乙醇,除此之外进行与实施例 1(3)、(4)和(5)同样的操作,得到标题化合物。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.82–1.87 (4 H, m), 2.63–2.73 (4 H, m), 2.96 (2 H, t,  $J=6.0$  Hz), 4.17 (2 H, t,  $J=6.0$  Hz), 4.91 (2 H, d,  $J=1.2$  Hz), 6.27 (1 H, dd,  $J=7.1, 1.5$  Hz), 6.71 (1 H, d,  $J=1.5$  Hz), 6.88–6.91 (2 H, m), 6.98–7.02 (4 H, m), 7.26–7.29 (2 H, m), 7.33 (1 H, d,  $J=7.1$  Hz) ;

质谱(ESI): 409 (M+H).

#### 实施例 57-60

分别将实施例 56(2)中使用的 4-氟苯酚和实施例 56(5)中使用的 2-(1-吡咯烷基)乙醇替换为对应的化合物,除此之外进行与实施例 56 同样的操作,得到各化合物。

#### 实施例 57

4-[(4-氟苯氧基)甲基]-1-{4-[(2-(1-吡咯烷基)乙氧基)苯基]-1H-吡啶-2-酮}

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.79–1.86 (4 H, m), 2.60–2.66 (4H, m), 2.93 (2H, t,  $J=6.0$  Hz), 4.15 (2H, t,  $J=6.0$  Hz), 4.92 (2H, s), 6.26 (1H, dd,  $J=7.0, 1.6$  Hz), 6.70 (1H, d,  $J=1.6$  Hz), 6.89 (2H, dt,  $J=9.0, 2.4$  Hz), 7.01 (2H, dt,  $J=9.0, 2.4$  Hz), 7.24–7.30 (4H, m), 7.33 (1H, d,  $J=7.0$  Hz) ;

质谱(APCI): 425 (M+H).

### 实施例 58

#### 4-(苯氧基甲基)-1-{4-[ (2-(1-吡咯烷基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.79–1.86 (4 H, m), 2.60–2.70 (4H, m), 2.94 (2H, t,  $J=6.0$  Hz), 4.15 (2H, t,  $J=6.0$  Hz), 4.95 (2H, s), 6.30 (1H, dd,  $J=7.2, 1.8$  Hz), 6.73 (1H, d,  $J=1.8$  Hz), 6.95–7.02 (5H, m), 7.25–7.35 (5 H, m) ;

质谱(APCI): 391 (M+H).

### 实施例 59

#### 1-{4-[2-(1-吡咯烷基)乙氧基]苯基}-4-{[4-(三氟甲基)苯氧基]甲基}-1H-吡啶-2-酮

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.80–1.84 (4 H, m), 2.60–2.67 (4H, m), 2.92 (2H, t,  $J=5.9$  Hz), 4.14 (2H, t,  $J=5.9$  Hz), 4.99 (2H, s), 6.27 (1H, dd,  $J=7.1, 1.7$  Hz), 6.70–6.73 (1H, m), 7.00–7.04 (4H, m), 7.25–7.30 (2H, m), 7.35 (1H, d,  $J=7.1$  Hz), 7.58 (2H, d,  $J=9.0$  Hz) ;

质谱(ESI): 459 (M+H).

**实施例 60****1-{4-[2-(二乙基氨基)乙氧基]苯基}-4-(3-氟苯氧基)甲基}-1H-吡啶-2-酮**

$^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.08 (6H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 2.65 (4H, q,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 2.90 (2H, t,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 4.08 (2H, t,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 4.93 (2H, s), 6.27 (1H, dd,  $J=7.2, 2.0\text{Hz}$ ), 6.66-6.73 (4H, m), 6.96-7.02 (2H, m), 7.24-7.29 (3H, m), 7.34 (1H, d,  $J=7.2\text{Hz}$ );

质谱(ESI): 411 (M+H).

**实施例 61****4-(2-吡啶基甲氧基)-1-{4-[2-(二乙基氨基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮的制备**

将实施例 28 中使用的 4-氟苄基溴替换为 2-甲磺酰氧基甲基吡啶, 除此之外进行与实施例 28(1)和(2)同样的操作, 接着使用所得化合物代替实施例 12(3)中使用的 4-苄氧基-1-(4-羟基苯基)-1H-吡啶-2-酮, 再将 2-(1-吡咯烷)乙醇替换为 2-(二乙基氨基)乙醇, 除此之外进行与实施例 12 同样的操作, 得到标题化合物。

$^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.08 (6H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 2.66 (4H, q,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 2.90 (2H, t,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 4.08 (2H, t,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 5.18 (2H, s), 6.04 (1H, d,  $J=2.7\text{Hz}$ ), 6.08 (1H, dd,  $J=2.7, 7.5\text{Hz}$ ), 6.97 (2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.20-7.32 (4H, m), 7.46 (1H, d,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 7.74 (1H, t,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 8.63 (1H, d,  $J=5.5\text{Hz}$ );

质谱(APCI): 394.2 (M+H).

**实施例 62-76**

将实施例 33 中使用的 2-羟基甲基-5-氟吡啶替换成对应的化合物,

除此之外进行与实施例 33 同样的操作，得到实施例 62-76 的化合物。

#### 实施例 62

4-[(3,4-二甲基苄基)氧基]-1-[4-[2-(1-吡咯烷基)乙氧基]苄基]-1H-吡啶-2-酮

$^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.79-1.84 (4 H, m), 2.28 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.61-2.65 (4H, m), 2.92 (2H, t,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 4.13 (2H, t,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 4.96 (2H, s), 6.01 (1H, dd,  $J=7.6, 2.7\text{Hz}$ ), 6.06 (1H, d,  $J=2.7\text{Hz}$ ), 6.99 (2H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.13-7.21 (4H, m), 7.25 (2H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ) ;

质谱(ESI): 419 (M+H).

#### 实施例 63

4-[(3,5-二氟苄基)氧基]-1-[4-[2-(1-吡咯烷基)乙氧基]苄基]-1H-吡啶-2-酮

$^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.77-1.85 (4 H, m), 2.61-2.66 (4H, m), 2.93 (2H, t,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 4.14 (2H, t,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 5.02 (2H, s), 5.98 (1H, d,  $J=2.7\text{Hz}$ ), 6.05 (1H, dd,  $J=7.4, 2.7\text{Hz}$ ), 6.76-6.83 (1H, m), 6.92-6.96 (2H, m), 7.00 (2H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.26-7.23 (3H, m) ;

质谱(ESI): 427 (M+H).

#### 实施例 64

4-[(3,5-二甲基苄基)氧基]-1-[4-[2-(1-吡咯烷基)乙氧基]苄基]-1H-吡啶-2-酮

$^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.80–1.84 (4H, m), 2.34 (6H, s), 2.62–2.66 (4H, m), 2.92 (2H, t,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 4.14 (2H, t,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 4.95 (2H, s), 6.03 (1H, dd,  $J=7.4, 2.5\text{Hz}$ ), 6.05 (1H, d,  $J=2.5\text{Hz}$ ), 6.97–7.04 (5H, m), 7.20 (1H, d,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 7.25 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ );

质谱(ESI): 419 (M+H).

### 实施例 65

#### 4-(2,3-二氧-1H-茚-5-基甲氧基)-1-{4-[2-(1-吡咯烷基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮

$^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.80–1.85 (4H, m), 2.06–2.13 (2H, m), 2.60–2.66 (4H, m), 2.89–2.96 (6H, m), 4.14 (2H, t,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 4.99 (2H, s), 6.01 (1H, dd,  $J=7.6, 2.5\text{Hz}$ ), 6.06 (1H, d,  $J=2.5\text{Hz}$ ), 6.99 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.29–7.16 (6H, m);

质谱(ESI): 431 (M+H).

### 实施例 66

#### 4-(1,3-ベンゾジオキソール-5-基甲氧基)-1-{4-[2-(1-吡咯烷基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮

$^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.80–1.85 (4H, m), 2.63–2.68 (4H, m), 2.94 (2H, t,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 4.15 (2H, t,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 4.92 (2H, s), 5.99 (2H, s), 5.99 (1H, d,  $J=2.7\text{Hz}$ ), 6.02 (1H, dd,  $J=7.4, 2.7\text{Hz}$ ), 6.81–6.91 (3H, m), 6.99 (2H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.20 (1H, d,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 7.25 (2H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ );

质谱(ESI): 435 (M+H).

**实施例 67****1-{4-[2-(1-吡咯烷基)乙氧基]苯基}-4-(2-噻吩基甲氧基)-1H-吡啶-2-****酮**

$^1\text{HNMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.80-1.84 (4H, m), 2.62-2.66 (4H, m), 2.92 (2H, t,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 4.14 (2H, t,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 5.19 (2H, s), 6.01 (1H, dd,  $J=7.8, 2.7\text{Hz}$ ), 6.08 (1H, d,  $J=2.7\text{Hz}$ ), 6.99 (2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.04 (1H, dd,  $J=5.1, 3.5\text{Hz}$ ), 7.16 (1H, dd,  $J=3.5, 1.0\text{Hz}$ ), 7.21 (1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.25 (2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.38 (1H, dd,  $J=5.1, 1.0\text{Hz}$ );

质谱(ESI): 397 (M+H).

**实施例 68****1-{4-[2-(1-吡咯烷基)乙氧基]苯基}-4-(3-噻吩基甲氧基)-1H-吡啶-2-****酮**

$^1\text{HNMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.81-1.85 (4H, m), 2.64-2.69 (4H, m), 2.94 (2H, t,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 4.16 (2H, t,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 5.05 (2H, s), 6.01 (1H, dd,  $J=7.8, 2.7\text{Hz}$ ), 6.05 (1H, d,  $J=2.7\text{Hz}$ ), 6.99 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.15 (1H, dd,  $J=4.7, 1.6\text{Hz}$ ), 7.21 (1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.25 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.36-7.39 (2H, m);

质谱(ESI): 397 (M+H).

**实施例 69****4-[(3,4-二氟苄基)氧基]-1-{4-[2-(1-吡咯烷基)乙氧基]苯基}-1H-吡****啶-2-酮**



$^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.80-1.84 (4H, m), 2.62-2.66 (4H, m), 2.93 (2H, t,  $J=5.9\text{ Hz}$ ), 4.14 (2H, t,  $J=5.9\text{ Hz}$ ), 4.98 (2H, s), 5.99 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 6.03 (1H, dd,  $J=7.6, 2.7\text{ Hz}$ ), 6.99 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.27-7.22 (4H, m), 7.48 (1H, d,  $J=8.2\text{ Hz}$ ), 7.52 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ );

质谱(ESI): 459 (M+H).

### 实施例 70

#### 4-(2-萘基甲氧基)-1-{4-[2-(1-吡咯烷基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 1.66-1.69 (4H, m), 2.47-2.53 (4H, m), 2.78 (2H, t,  $J=6.1\text{ Hz}$ ), 4.09 (2H, t,  $J=5.9\text{ Hz}$ ), 5.30 (2H, s), 6.01 (1H, d,  $J=2.6\text{ Hz}$ ), 6.10 (1H, dd,  $J=2.6\text{ Hz}, 7.6\text{ Hz}$ ), 7.00 (2H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7.23 (2H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7.51-7.58 (4H, m), 7.91-8.01 (4H, m);

质谱(ESI): 441 (M+H).

### 实施例 71

#### 4-(2-甲氧基苄基氧基)-1-{4-[2-(1-吡咯烷基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-

#### 2-酮

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 1.66-1.69 (4H, m), 2.45-2.55 (4H, m), 2.79 (2H, t,  $J=5.9\text{ Hz}$ ), 3.82 (3H, s), 4.10 (2H, t,  $J=5.9\text{ Hz}$ ), 5.05 (2H, s), 5.92 (1H, d,  $J=2.6\text{ Hz}$ ), 6.03 (1H, dd,  $J=2.6, 7.8\text{ Hz}$ ), 6.95-7.09 (4H, m), 7.24 (2H, m), 7.34-7.40 (2H, m), 7.49 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ );

质谱(ESI): 421 (M+H).

**实施例 72****4-(3-甲氧基苄基氧基)-1-{4-[2-(1-吡咯烷基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-****2-酮**

$^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 1.65-1.67 (4H, m), 2.45-2.55 (4H, m), 2.78 (2H, t,  $J=5.9\text{ Hz}$ ), 3.76 (3H, s), 4.09 (2H, t,  $J=5.9\text{ Hz}$ ), 5.09 (2H, s), 5.92 (1H, d,  $J=2.8\text{ Hz}$ ), 6.06 (1H, dd,  $J=2.8, 7.8\text{ Hz}$ ), 6.92 (1H, dd,  $J=2.7, 8.0\text{ Hz}$ ), 6.98-7.03 (4H, m), 7.23 (2H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 7.32 (1H, t,  $J=10.2\text{ Hz}$ ), 7.51 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ );

质谱(ESI): 421 (M+H).

**实施例 73****4-(4-甲氧基苄基氧基)-1-{4-[2-(1-吡咯烷基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-****2-酮**

$^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 1.64-1.70 (4H, m), 2.44-2.54 (4H, m), 2.78 (2H, t,  $J=5.9\text{ Hz}$ ), 3.76 (3H, s), 4.09 (2H, t,  $J=5.9\text{ Hz}$ ), 5.03 (2H, s), 5.94 (1H, d,  $J=2.8\text{ Hz}$ ), 6.02 (1H, dd,  $J=2.8, 7.8\text{ Hz}$ ), 6.96 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.00 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.23 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.38 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.38 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ );

质谱(ESI): 421 (M+H).

**实施例 74****4-(2-氯苄氧基)-1-{4-[2-(1-吡咯烷基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮**

$^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 1.66-1.69 (4H, m), 2.45-2.55 (4H, m), 2.79 (2H, t,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 4.10 (2H, t,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 5.17 (2H, s), 5.98 (1H, d,  $J=2.6\text{Hz}$ ), 6.06 (1H, dd,  $J=2.6, 7.6\text{Hz}$ ), 7.01 (2H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.25 (2H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.39-7.45 (2H, m), 7.49-7.52 (2H, m), 7.60-7.62 (1H, m) ;

质谱(ESI): 425 (M+H).

#### 实施例 75

#### 4-(3-氯苄氧基)-1-{4-[2-(1-吡咯烷基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮

$^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 1.62-1.73 (4H, m), 2.45-2.55 (4H, m), 2.78 (2H, t,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 4.09 (2H, t,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 5.14 (2H, s), 5.94 (1H, d,  $J=2.9\text{Hz}$ ), 6.08 (1H, dd,  $J=2.9, 7.8\text{Hz}$ ), 7.00 (2H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.23 (2H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.39-7.48 (3H, m), 7.50-7.56 (2H, m) ;

质谱(ESI): 425 (M+H).

#### 实施例 76

#### 4-(4-氯苄氧基)-1-{4-[2-(1-吡咯烷基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮

$^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 1.64-1.70 (4H, m), 2.44-2.54 (4H, m), 2.78 (2H, t,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 4.09 (2H, t,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 5.12 (2H, s), 5.93 (1H, d,  $J=2.8\text{Hz}$ ), 6.05 (1H, dd,  $J=2.8, 7.6\text{Hz}$ ), 7.00 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.23 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.51 (4H, s), 7.51 (1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ) ;

质谱(ESI): 425 (M+H).

### 实施例 77

#### 4-(4-氟-3-羟基苄氧基)-1-{4-[2-(1-吡咯烷基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮 三氟乙酸盐的制备

##### (1) 4-氟-3-(甲氧基甲氧基)苄醇的制备

向 1.0 g 4-氟-3-羟基苯甲酸的 10 mL 四氢呋喃溶液中加入 1.07 mL 三乙胺和 2.24 mL 甲氧基甲基氯，在 0℃ 搅拌 2 小时。加入乙酸乙酯，用水和饱和食盐水洗涤，用无水硫酸镁干燥，减压浓缩溶剂，然后将残余物溶解于 20 mL 四氢呋喃，加入 360 mg 氯化铝锂，在 0℃ 搅拌 1 小时。加入乙酸乙酯，除去不溶物后，用饱和食盐水洗涤，用无水硫酸镁干燥。减压浓缩溶剂，得到 1.14 g 标题化合物(94%)。

##### (2) 4-[4-氟-3-(甲氧基甲氧基)苄氧基]-1-{4-[2-(1-吡咯烷基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮的制备

将实施例 33 中使用的 2-羟基甲基-5-氟吡啶替换成 4-氟-3-(甲氧基甲氧基)苄醇，除此之外进行与实施例 33 同样的操作，得到标题化合物。

##### (3) 4-(4-氟-3-羟基苄氧基)-1-{4-[2-(1-吡咯烷基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮三氟乙酸盐的制备

向 168 mg 4-[4-氟-3-(甲氧基甲氧基)苄氧基]-1-{4-[2-(1-吡咯烷基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮的 1 mL 甲醇溶液中加入 1 mL 10% 盐酸-甲醇，在室温下搅拌 3 小时，在 60℃ 搅拌 1 小时。浓缩反应液，然后用 HPLC (YMC、pro C-18、0.1% TFA 乙腈-水 5%→90%) 纯化，然后浓缩洗脱液。将残余物溶解于乙醇，将浓缩操作重复 3 次，然后加入乙酸乙酯，滤取得到的晶体，得到 121 mg 标题化合物(63%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 1.90 (2H, brs), 1.98 (2H, brs), 2.49–2.52 (2H, m), 3.13 (2H, brs), 3.59 (2H, brs), 4.32 (2H, brs), 5.02 (2H, s), 5.92 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 6.06 (1H, dd,  $J=7.6, 2.8$  Hz), 6.85–6.88 (1H, m), 7.01 (1H, dd,  $J=8.5, 2.2$  Hz), 7.08 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.15 (1H, dd,  $J=11.5, 8.5$  Hz), 7.30 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.50 (1H, d,  $J=7.6$  Hz), 9.74 (1H, brs), 9.97 (1H, s) ;

质谱(ESI): 425 (M+H).

### 实施例 78

#### 4-(4-氟苄氧基)-1-{3-甲氧基-4-[2-(1-吡咯烷基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮

##### (1) 2-(4-溴-2-甲氧基苯氧基)四氢-2H-吡喃的制备

向 3.0 g 4-溴-2-甲氧基苯酚的 30 mL 氯仿溶液中加入 2.0 mL 3,4-二氢-2H-吡喃、370 mg 对甲苯磺酸吡啶鎓, 在室温下搅拌 12 小时。向反应液中加入饱和食盐水, 用氯仿萃取, 水洗有机层, 然后用无水硫酸镁干燥。减压浓缩溶剂, 将所得残余物用硅胶柱层析(C-200、乙酸乙酯:己烷=1:19)纯化, 得到 3.64 g 标题化合物(86%)。

##### (2) 4-(4-氟苄氧基)-1-{3-甲氧基-4-[2-(1-吡咯烷基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮的制备

将实施例 12(1)中使用的 4-苄氧基-1H-吡啶-2-酮和 2-(4-碘代苯氧基)四氢吡喃分别替换成 4-(4-氟苄氧基)1H-吡啶-2-酮和 2-(4-溴-2-甲氧基苯氧基)四氢-2H-吡喃, 除此之外进行与实施例 12(1)、(2)和(3)同样的操作, 得到化合物。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 1.75–1.88 (4 H, m), 2.55–2.78 (4H, m), 2.99 (2H, t,  $J=6.3$  Hz), 3.86 (3H, s), 4.21 (2H, t,  $J=6.3$  Hz), 5.00 (2H, s), 5.98–6.05 (2H, m), 6.84 (1H, dd,  $J=2.3, 8.4$  Hz), 6.88 (1H, d,  $J=2.3$  Hz), 6.96 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.10 (2H, t,  $J=8.8$  Hz), 7.21–7.29 (1H, m), 7.40 (2H, dd,  $J=5.3, 8.8$  Hz);

质谱(APCI): 439.1 (M+H).

### 实施例 79

#### 4-苄氧基-1-{2-[2-(1-哌啶基)乙氧基]-5-噻啶基}-1H-吡啶-2-酮

##### (1) 5-溴-2-(2,2-二乙氧基乙氧基)噻啶的制备

向 1.15 g 5-溴-2-氯噻啶的 10 mL DMF 溶液中加入 1.6 g 2,2-二乙氧基乙醇、5.8 g 碳酸铯, 在室温下搅拌 12 小时。向反应液中加入水, 用

乙酸乙酯萃取，用无水硫酸镁干燥。减压浓缩溶剂，将所得残余物用硅胶柱层析(C-200、乙酸乙酯:己烷=1:9-1:4)纯化，得到 1.63 g 标题化合物(94%)。

**(2) 4-苄氧基-1-[2-(2,2-二乙氧基乙氧基)-5-嘧啶基]-1H-吡啶-2-酮的制备**

将实施例 12(1)中使用的 2-[4-碘代苄氧基]四氢吡喃替换成 5-溴-2-(2,2-二乙氧基乙氧基)嘧啶，除此之外进行与实施例 12(1)同样的操作，得到化合物。

**(3) 4-苄氧基-1-{2-[2-(1-哌啶基)乙氧基]-5-嘧啶基}-1H-吡啶-2-酮的制备**

向 90 mg 实施例 79(2)中合成的化合物的 5 mL 氯仿溶液中加入 0.5 mL 水、1 mL 三氟乙酸，在室温下搅拌 1 小时。减压浓缩溶剂，将所得残余物与甲苯共沸，然后加入 0.060 mL 哌啶和 5 mL 0.3 M  $\text{Zn}[\text{B}(\text{CN})\text{H}_3]_2$  甲醇溶液(由氯化锌和氰基三氢硼酸钠调制)，在室温下搅拌 17 小时。向反应液中加入饱和碳酸氢钠水，用氯仿萃取，用无水硫酸镁干燥。减压浓缩溶剂，将所得残余物用硅胶柱层析(C-200、甲醇:氯仿=1:19-1:10-1:4)纯化，然后从二乙醚-己烷中再沉淀，得到 16 mg 标题化合物(19%)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.41–1.51 (2 H, m), 1.57–1.70 (4 H, m), 2.52–2.68 (4 H, m), 2.97 (2 H, t,  $J=6.1$  Hz), 4.58 (2 H, t,  $J=6.1$  Hz), 5.06 (2 H, s), 6.05 (1 H, d,  $J=2.6$  Hz), 6.13 (1 H, dd,  $J=2.6, 7.6$  Hz), 7.18 (1 H, d,  $J=7.6$  Hz), 7.28–7.48 (5 H, m), 8.56 (2 H, s) ;

质谱(ESI): 407.3 (M+H).

**实施例 80**

**4-(4-氟苄氧基)-1-{4-[2-(1-吡咯烷基)乙氧基]苄基}-1H-嘧啶-2-酮**

**(1) 2-氟-4-(4-氟苄氧基)嘧啶的制备**

在-78℃，将 10.1 mL 正丁基锂(2.6 M 正己烷溶液)加入到 3.08 mL 4-氟苄基醇的 12 mL 四氢呋喃溶液中，在该温度下搅拌 30 分钟。将该

反应液缓慢加入到 4.0 g 2,4-二氯嘧啶的 24 mL 四氢呋喃悬浮液中，在室温下搅拌 2 小时。向反应液中加入水，用乙酸乙酯萃取。用饱和食盐水洗涤有机层，用无水硫酸镁干燥。减压浓缩溶剂，将所得残余物用氯仿和己烷的混合溶剂进行结晶，得到 4.36 g 标题化合物(68%)。

### (2) 4-(4-氟苄氧基)-1H-嘧啶-2-酮的制备

在-78℃，将 7.2 mL 正丁基锂(2.6 M 正己烷溶液)加入到 1.8 mL 2-丙烯醇的 10 mL 四氢呋喃溶液中，在该温度下搅拌 30 分钟。将该反应液缓慢加入到 4.36 g 2-氯-4-(4-氟苄氧基)嘧啶的 20 mL 四氢呋喃溶液中，在 60℃ 搅拌 4 小时，然后回流 24 小时。将反应液冷却至室温，然后加入乙酸乙酯，用水和饱和食盐水洗涤，用无水硫酸镁干燥。减压浓缩溶剂，将所得残余物溶解于 20 mL 四氢呋喃，加入 2 mL 哌啶和 780 mg 四(三苯膦)合钼，在室温下搅拌 4 小时。将反应液加入到 100 mL 水和 50 mL 乙酸乙酯混合液中，滤取不溶物，得到 0.96 g 标题化合物(24%)。

### (3) 4-(4-氟苄氧基)-1-(4-羟基苯基)-1H-嘧啶-2-酮的制备

将实施例 1(3)中使用的 4-苄氧基-1H-吡啶-2-酮替换成 4-(4-氟苄氧基)-1H-嘧啶-2-酮，除此之外进行与实施例 1(3)和(4)同样的操作，得到标题化合物。

### (4) 4-(4-氟苄氧基)-1-{4-[2-(1-吡咯烷基)乙氧基]苯基}-1H-嘧啶-2-酮的制备

将实施例 12(3)中使用的 4-苄氧基-1-(4-羟基苯基)-1H-吡啶-2-酮替换成 4-(4-氟苄氧基)-1-(4-羟基苯基)-1H-嘧啶-2-酮，除此之外进行与实施例 12(3)同样的操作，得到标题化合物。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 1.67-1.70 (4H, m), 2.51-2.54 (4H, m), 2.80 (2H, t,  $J=5.9$  Hz), 4.11 (2H, t,  $J=5.9$  Hz), 5.35 (2H, s), 6.11 (1H, d,  $J=7.3$  Hz), 7.03 (2H, d,  $J=9.3$  Hz), 7.24 (2H, t,  $J=9.0$  Hz), 7.31 (2H, d,  $J=9.3$  Hz), 7.53 (2H, dd,  $J=8.5, 5.6$  Hz), 7.99 (1H, d,  $J=7.3$  Hz) ;

质谱(ESI): 410 (M+H).

**实施例 81****4-(4-氟苄氧基)-1-{4-[2-(二乙基氨基)乙氧基]苯基}-1H-嘧啶-2-酮**

将实施例 80(4)中使用的 2-(1-吡咯烷)乙醇替换成 2-(二乙基氨基)乙醇, 除此之外进行与实施例 80 同样的操作, 得到标题化合物。

$^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$  ppm): 0.97 (6H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 2.54 (4H, d,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 2.77 (2H, t,  $J=6.1\text{ Hz}$ ), 4.05 (2H, t,  $J=6.1\text{ Hz}$ ), 5.35 (2H, s), 6.10 (1H, d,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 7.01 (2H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7.23 (2H, t,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7.30 (2H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7.51 (2H, dd,  $J=8.7, 5.5\text{ Hz}$ ), 7.98 (1H, d,  $J=7.2\text{ Hz}$ );

质谱(ESI): 412 (M+H).

**实施例 82****4-苄氧基-1-{4-[2-(1-吡咯烷基)乙氧基]苯基}-1H-嘧啶-2-酮**

将实施例 80(1)中使用的 4-氟苄基醇替换成苄基醇, 除此之外进行与实施例 80 同样的操作, 得到标题化合物。

$^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 1.81-1.85 (4H, m), 2.63-2.68 (4H, m), 2.93 (2H, t,  $J=5.9\text{ Hz}$ ), 4.15 (2H, t,  $J=5.9\text{ Hz}$ ), 5.47 (2H, s), 6.00 (1H, d,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 7.00 (2H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.28 (2H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.47-7.34 (5H, m), 7.51 (1H, d,  $J=7.0\text{ Hz}$ );

质谱(ESI): 392.3 (M+H).

**实施例 83****6-(4-氟苄氧基)-3-{4-[2-(1-吡咯烷基)乙氧基]苯基}-3H-嘧啶-4-酮**

将实施例 80(1)中使用的 2,4-二氯嘧啶替换成 4,6-二氯嘧啶, 除此之外进行与实施例 80 同样的操作, 得到标题化合物。



$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 1.63–1.70 (4H, m), 2.48–2.54 (4H, m), 2.79 (2H, t,  $J=5.8\text{ Hz}$ ), 4.11 (2H, t,  $J=5.8\text{ Hz}$ ), 5.26 (2H, s), 5.77 (1H, s), 7.05 (2H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7.23 (2H, t,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7.33 (2H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7.50 (2H, dd,  $J=8.6, 5.6\text{ Hz}$ ), 8.37 (1H, s);

质谱(ESI): 410 (M+H).

### 实施例 84-87

将实施例 12(3)中使用的 2-(1-吡咯烷)乙醇替换成对应的化合物, 除此之外进行与实施例 12(3)同样的操作, 得到实施例 84-87 的化合物。

### 实施例 84

4-苄氧基-1-(4-{2-[(2R)-2-甲基-1-吡咯烷基]乙氧基}苯基)-1H-吡啶-

#### 2-酮

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.16 (3H, d,  $J=6.1\text{ Hz}$ ), 1.38–3.35 (9H, m), 4.08–4.22 (2H, m), 5.03 (2H, s), 5.99–6.07 (2H, m), 6.98 (2H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7.18–7.30 (3H, m), 7.32–7.48 (5H, m);

质谱(ESI): 405.3 (M+H).

### 实施例 85

4-苄氧基-1-(4-{2-[(2S)-2-甲基-1-吡咯烷基]乙氧基}苯基)-1H-吡啶-

#### 2-酮

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.16 (3H, d,  $J=5.7\text{ Hz}$ ), 1.38–2.04 (4H, m), 2.21–2.68 (3H, m), 3.12–3.35 (2H, m), 4.05–4.24 (2H, m), 5.03 (2H, s), 5.99–6.08 (2H, m), 6.98 (2H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.18–7.30 (3H, m), 7.32–7.47 (5H, m);

质谱(ESI): 405.3 (M+H).

**实施例 86****1-{4-[2-(7-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)乙氧基]苯基}-4-苄氧基-1H-吡啶****-2-酮**

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$  ppm): 1.44–1.52 (4H, m), 1.87–1.95 (4H, m), 2.94–3.00 (2H, m), 3.56–3.61 (2H, m), 4.25 (2H, t,  $J=5.5$  Hz), 5.20 (2H, s), 6.12 (1H, d,  $J=2.4$  Hz), 6.29 (1H, d,  $J=7.6, 2.6$  Hz), 7.08–7.14 (2H, m), 7.28–7.36 (2H, m), 7.37–7.55 (6H, m);

质谱(ESI): 417 (M+H).

**实施例 87****4-苄氧基-1-{4-[(2S,7aR)-六氢-1H-吡咯烷-2-基氧基]苯基}-1H-吡啶****-2-酮**

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 0.85–0.98 (1H, m), 1.70–2.15 (3H, m), 2.32–2.44 (1H, m), 2.82–2.94 (1H, m), 2.99–3.20 (2H, m), 3.32–3.45 (2H, m), 3.57–3.69 (1H, m), 4.84–4.93 (1H, m), 5.04 (2H, s), 6.00–6.08 (2H, m), 6.92 (2H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.19–7.25 (3H, m), 7.34–7.44 (5H, m);

质谱(ESI): 403 (M+H).

**实施例 88****4-(4-氟苄氧基)-1-[4-(2-氨基乙氧基)苯基]-1H-吡啶-2-酮**

(1) 4-(4-氟苄氧基)-1-[4-(2-叠氨基乙氧基)苯基]-1H-吡啶-2-酮的制备

将实施例 12(3)中使用的 4-苄氧基-1-(4-羟基苯基)-1H-吡啶-2-酮和 2-(1-吡咯烷)乙醇分别替换成 4-(4-氟苄氧基)-1-(4-羟基苯基)-1H-吡啶-2-酮(实施例 28(2))和 2-叠氨基乙醇, 除此之外进行与实施例 12(3)同样的操作, 得到标题化合物。

**(2) 4-(4-氟苄氧基)-1-[4-(2-氨基乙氧基)苯基]-1H-吡啶-2-酮的制备**

向 50 mg 4-(4-氟苄氧基)-1-[4-(2-叠氮基乙氧基)苯基]-1H-吡啶-2-酮的 5 mL THF-1 mL 水溶液加入 50 mg 三苯膦，在 80℃ 搅拌 2 小时。将反应液放置冷却，然后加入 1 当量盐酸，用二乙醚洗涤。向所得水层中加入 1 当量氢氧化钠水，形成碱性，然后用氯仿萃取，用无水硫酸镁干燥。减压浓缩溶剂，将所得残余物从二乙醚-己烷中再沉淀，得到 9.8 mg 标题化合物(21%)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 3.10 (2H, t,  $J = 5.2 \text{ Hz}$ ), 4.02 (2H, t,  $J = 5.2 \text{ Hz}$ ), 4.99 (2H, s), 6.01 (1H, dd,  $J = 2.7, 7.6 \text{ Hz}$ ), 6.04 (1H, d,  $J = 2.7 \text{ Hz}$ ), 6.99 (2H, d,  $J = 8.9 \text{ Hz}$ ), 7.10 (2H, t,  $J = 8.7 \text{ Hz}$ ), 7.21 (1H, d,  $J = 7.6 \text{ Hz}$ ), 7.26 (2H, d,  $J = 8.9 \text{ Hz}$ ), 7.40 (2H, dd,  $J = 5.4, 8.7 \text{ Hz}$ );

质谱(ESI): 355.2 (M+H).

**实施例 89****4-(4-氟苄氧基)-1-(4-{2-[(2S)-2-氟甲基-1-吡咯烷基]乙氧基}苯基)-1H-吡啶-2-酮****(1) (2S)-2-(氟甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的制备**

冰冷却下，向 3.2 g (15.9 mmol) (2S)-2-(羟基甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的 30 mL 二氯甲烷溶液中加入 3.3 g (20.5 mmol) 二乙基氨基硫三氟化物，在该温度下搅拌 6 小时。将反应液倒入饱和碳酸氢钠水溶液中，用乙酸乙酯萃取。接着用水和饱和食盐水洗涤有机层，用无水硫酸钠干燥。减压浓缩反应液，将所得残余物用硅胶柱层析(C-300、乙酸乙酯:己烷=1:20)纯化，得到 390 mg 标题化合物(12%)。

**(2) (2S)-2-(氟甲基)吡咯烷盐酸盐的制备**

向 390 mg (2S)-2-(氟甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯中加入 2 ml 4N 盐酸-乙酸乙酯溶液，在室温下搅拌 1 小时。减压浓缩，得到 242 mg 为白色固体的标题化合物(89%)。

**(3) 2-[(2S)-2-氟甲基-1-吡咯烷基]乙醇的制备**

冰冷却下，向 242 mg (1.73 mmol) (2S)-2-(氟甲基)吡咯烷盐酸盐的

10 mL 氯仿溶液中依次加入 0.6 ml (4.33 mmol) 三乙胺、0.2 ml (1.73 mmol) 氯乙醛酸乙酯，在该温度下搅拌 3 小时。向反应液中加入乙酸乙酯，用水和饱和食盐水洗涤，用无水硫酸钠干燥。减压浓缩反应液，向所得残余物中加入 10 ml 四氢呋喃，冰冷却下加入 200 mg (5.27 mmol) 氯化铝锂，在室温下搅拌 1 小时。向反应液中加入 1.0 g 硫酸钠 10 水合物，用乙酸乙酯稀释，搅拌 3 小时。接着，加入无水硫酸钠进行干燥，然后减压浓缩反应液，得到 217 mg 标题化合物(85%)。

(4) 4-(4-氟苄氧基)-1-(4-{2-[(2S)-2-氟甲基-1-吡咯烷基]乙氧基}苯基)-1H-吡啶-2-酮

将实施例 12(3)中使用的 4-苄氧基-1-(4-羟基苯基)-1H-吡啶-2-酮和 2-(1-吡咯烷)乙醇分别替换成 4-(4-氟苄氧基)-1-(4-羟基苯基)-1H-吡啶-2-酮(实施例 28(2))和 2-[(S)-2-氟甲基-1-吡咯烷基]乙醇，除此之外进行与实施例 12(3)同样的操作，得到标题化合物。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.52–1.72 (2 H, m), 1.80–1.94 (2H, m), 2.40–2.50 (1H, m), 2.54–2.65 (2H, m), 2.82–2.95 (3H, m), 4.13 (2H, t,  $J=6.0$  Hz), 4.56–4.78 (1H, m), 5.00 (2H, s), 6.00–6.05 (2H, m), 6.97 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.05–7.13 (2H, m), 7.20–7.30 (3H, m), 7.37–7.7.44 (2H, m) ;

质谱(ESI): 441 (M+H).

#### 实施例 90-96

将实施例 12(3)中使用的 4-苄氧基-1-(4-羟基苯基)-1H-吡啶-2-酮和 2-(1-吡咯烷)乙醇分别替换成 4-(4-氟苄氧基)-1-(4-羟基苯基)-1H-吡啶-2-酮(实施例 28(2))和对应的醇化合物，除此之外进行与实施例 12(3)同样的操作，得到实施例 90-96 的化合物。对应的醇化合物可使用相应的化合物，通过与实施例 89 同样的操作或文献已知的方法获得，或者可以市售品的形式获得。

#### 实施例 90

1-{4-[2-(7-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)乙氧基]苯基}-4-(4-氟苄氧基)-

**1H-吡啶-2-酮**

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$  ppm) : 1.40-1.48 (4H, m), 1.82-1.91 (4H, m), 2.91 (2H, t,  $J=5.5\text{ Hz}$ ), 3.49-3.55 (2H, m), 4.22 (2H, t,  $J=5.5\text{ Hz}$ ), 5.15 (2H, s), 6.10 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 6.26 (1H, dd,  $J=7.8, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.11-7.08 (2H, m), 7.19-7.14 (2H, m), 7.30 (2H, td,  $J=6.1, 3.6\text{ Hz}$ ), 7.51 (3H, dt,  $J=9.5, 2.5\text{ Hz}$ );

质谱(ESI): 435 (M+H).

**实施例 91**

1-{4-[2-(8-氯杂双环[3.2.1]辛-8-基)乙氧基]苯基}-4-(4-氟苄氧基)-

**1H-吡啶-2-酮**

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$  ppm) : 1.20-1.97 (8H, m), 2.04-2.18 (2H, m), 2.85-3.06 (2H, m), 3.43-3.60 (2H, m), 4.23 (2H, t,  $J=5.7\text{ Hz}$ ), 5.12 (2H, s), 6.07 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 6.24 (1H, dd,  $J=7.6, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.04-7.18 (4H, m), 7.24-7.31 (2H, m), 7.44-7.52 (3H, m);

质谱(ESI): 449 (M+H).

**实施例 92**

4-(4-氟苄氧基)-1-{4-[(2R,7aR)-六氢-1H-吡咯烷-2-基氧基]苯基}-

**1H-吡啶-2-酮**

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.44–1.60 (1 H, m), 1.64–1.80 (1 H, m), 1.82–1.1.94 (2 H, m), 1.96–2.09 (1 H, m), 2.24–2.33 (1 H, m), 2.55–2.63 (1 H, m), 2.86–2.93 (1 H, m), 3.07–3.18 (1 H, m), 3.32–3.39 (1 H, m), 3.71–3.83 (1 H, m), 4.94–5.05 (3 H, m), 5.97–6.08 (2 H, m), 6.92–7.01 (2 H, m), 7.04–7.15 (2 H, m), 7.17–7.25 (3 H, m), 7.34–7.43 (2 H, m);

质谱(ESI): 421 (M+H).

### 实施例 93

#### 1-{4-[2-(3,3-二氟-1-吡咯烷基)乙氧基]苯基}-4-(4-氟苄氧基)-1H-吡啶-2-酮

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 2.23–2.35 (2 H, m), 2.88 (2 H, t,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 2.93 (2 H, t,  $J=5.5\text{ Hz}$ ), 3.05 (2 H, t,  $J=13.3\text{ Hz}$ ), 4.12 (2 H, t,  $J=5.5\text{ Hz}$ ), 4.99 (2 H, s), 6.02 (1 H, dd,  $J=7.4, 2.7\text{ Hz}$ ), 6.04 (1 H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 6.98 (2 H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.10 (2 H, t,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.21 (1 H, d,  $J=7.4\text{ Hz}$ ), 7.26 (2 H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.40 (2 H, dd,  $J=8.6, 5.5\text{ Hz}$ );

质谱(ESI): 445 (M+H).

### 实施例 94

#### 4-(4-氟苄氧基)-1-(4-{2-[(3S)-3-氟-1-吡咯烷基]乙氧基}苯基)-1H-吡啶-2-酮

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 1.97–3.05 (8H, m), 4.14 (2H, t,  $J=5.7$  Hz), 4.99 (2H, s), 5.10–5.28 (1H, m), 6.01 (1H, dd,  $J=7.4, 2.7$  Hz), 6.04 (1H, d,  $J=2.7$  Hz), 6.98 (2H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.10 (2H, t,  $J=8.6$  Hz), 7.21 (1H, d,  $J=7.4$  Hz), 7.26 (2H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.40 (2H, dd,  $J=8.6, 5.3$  Hz);

质谱(ESI): 427 (M+H).

### 实施例 95

4-(4-氟苄氧基)-1-{4-[2-(2-氧代-1-吡咯烷基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶

#### -2-酮

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 2.00–2.08 (2H, m), 2.40 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 3.58 (2H, t,  $J=7.0$  Hz), 3.70 (2H, t,  $J=5.1$  Hz), 4.14 (2H, t,  $J=5.1$  Hz), 4.99 (2H, s), 6.00–6.04 (2H, m), 6.96 (2H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.10 (2H, t,  $J=8.6$  Hz), 7.21 (1H, d,  $J=7.4$  Hz), 7.26 (2H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.40 (2H, dd,  $J=8.6, 5.5$  Hz);

质谱(ESI): 423 (M+H);

熔点: 148-149°C.

### 实施例 96

4-(4-氟苄氧基)-1-(4-{2-[(3R)-3-甲氧基-1-吡咯烷基]乙氧基}苯基)-

#### 1H-吡啶-2-酮

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 1.79–1.89 (1H, m), 2.04–2.14 (1H, m), 2.56–2.95 (6H, m), 3.30 (3H, s), 3.91–3.97 (1H, m), 4.14 (2H, t,  $J=5.9$  Hz), 4.99 (2H, s), 5.99–6.05 (2H, m), 6.98 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.10 (2H, t,  $J=8.6$  Hz), 7.21 (1H, d,  $J=7.5$  Hz), 7.25 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.39 (2H, dd,  $J=8.6, 5.5$  Hz);

**质谱(ESI): 439 (M+H).**

### 实施例 97-99

将实施例 28(1)中使用的 4-氟苄基溴替换成对应的卤化物或磺化物, 除此之外进行与实施例 28(1)和(2)同样的操作, 接着, 使用所得化合物代替实施例 12(3)中使用的 4-苄氧基-1-(4-羟基苯基)-1H-吡啶-2-酮, 再将 12(3)中使用的 2-(1-吡咯烷)乙醇替换成对应的化合物, 除此之外进行与实施例 12(3)同样的操作, 得到实施例 97-99 的化合物。

### 实施例 97

**4-(4-氟苄氧基)-1-(4-{2-[(3R)-3-氟-1-吡咯烷基]乙氧基}苯基)-1H-吡啶-2-酮**

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 2.00–2.24 (2H, m), 2.56–2.64 (1H, m), 2.80–3.05 (5H, m), 4.15 (2H, t,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 5.00 (2H, s), 5.10–5.30 (1H, m), 6.00–6.60 (2H, m), 6.98 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.20–7.30 (3H, m), 7.34–7.40 (4H, m);

**质谱(ESI): 443 (M+H).**

### 实施例 98

**4-[(5-氟-2-吡啶基)甲氧基]-1-{4-[2-(二乙基氨基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮**

$^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 0.97 (6H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 2.54 (4H, q,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 2.77 (2H, t,  $J=6.1\text{Hz}$ ), 4.04 (2H, t,  $J=6.1\text{Hz}$ ), 5.18 (2H, s), 5.95 (1H, d,  $J=2.8\text{Hz}$ ), 6.09 (1H, dd,  $J=7.6, 2.8\text{Hz}$ ), 7.00 (2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.23 (2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.53 (1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.63 (1H, dd,  $J=8.8, 4.6\text{Hz}$ ), 7.81 (1H, dt,  $J=8.8, 2.9\text{Hz}$ ), 8.60 (1H, d,  $J=2.9\text{Hz}$ );

**质谱(ESI): 412 (M+H).**



**实施例 99****4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-(4-{2-[(2R,5R)-2,5-二甲基-1-吡咯烷基]乙氧基}苯基)-1H-吡啶-2-酮**

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 0.94–1.26 (6 H, m), 1.23–1.60 (2H, m), 1.96–2.18 (2H, m), 2.83–3.30 (4H, m), 4.02–4.22 (2H, m), 5.15 (2H, s), 6.01–6.10 (2H, m), 6.98 (2H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7.20–7.30 (3H, m), 7.41–7.53 (2H, m), 8.48 (1H, d,  $J=2.1\text{ Hz}$ );

质谱(ESI): 438.4 (M+H).

**实施例 100****4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-{4-[2-(二甲基氨基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮****(1) 甲磺酸(5-氯-2-吡啶基)甲酯的制备**

冰冷却下, 向 12.77 g 5-氯-2-羟基甲基吡啶的 150 ml 四氢呋喃溶液中加入 12 mL 三乙胺和 5.7 mL 甲磺酰氯, 在冰冷却下搅拌 30 分钟。向反应液中加入 150ml 水, 用乙酸乙酯(150 mL+150 mL)萃取。用饱和食盐水洗涤有机层, 用无水硫酸镁干燥。减压浓缩溶剂, 将所得残余物用乙酸乙酯和二异丙醚的混合溶剂结晶, 得到 14.65 g 标题化合物(99%)。

**(2) 4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-[4-(2-四氢吡喃氧基)苯基]-1H-吡啶-2-酮的制备**

将 14.43 g 甲磺酸(5-氯吡啶-2-基)甲酯、15.58 g 4-羟基-1-[4-(2-四氢吡喃基氧基)苯基]-1H-吡啶-2-酮(实施例 27(1))、15 g 碳酸钾和 500 mL N,N-二甲基甲酰胺的混合物在 80℃ 搅拌 45 分钟。将反应液注入 1.0 L 水, 滤取得到的不溶物。将该不溶物溶解于氯仿和水。用饱和食盐水洗涤有机层, 用无水硫酸镁干燥。减压浓缩溶剂, 回流下, 将所得残余物溶解于 50 mL 氯仿, 加入 250 mL 乙酸乙酯, 边搅拌边缓慢冷却。滤取析出物, 接着进行干燥, 得到 18.5 g 标题化合物(83%)。

(3) 4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-(4-羟基苯基)-1H-吡啶-2-酮的制备使用实施例 100(2)中得到的化合物替代 4-苄氧基-1-[4-(2-四氢吡喃

基氧基)苯基]-1H-吡啶-2-酮, 除此之外进行与实施例 12(2)同样的操作, 得到标题化合物。

(4) 4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-{4-[2-(二甲基氨基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮的制备

使用实施例 100(3)中得到的化合物和 2-(二甲基氨基)乙醇替代 4-苄氧基-1-(4-羟基苯基)-1H-吡啶-2-酮和 2-(1-吡咯烷)乙醇, 除此之外与实施例 12(3)同样, 得到标题化合物。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$  ppm) : 2.22 (6H, s), 2.63 (2H, t,  $J=5.9\text{ Hz}$ ), 4.08 (2H, t,  $J=5.9\text{ Hz}$ ), 5.21 (2H, s), 5.94 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 6.11 (1H, dd,  $J=7.8, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.02 (2H, d,  $J=9.3\text{ Hz}$ ), 7.24 (2H, d,  $J=9.3\text{ Hz}$ ), 7.55 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.59 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 8.02 (1H, dd,  $J=8.3, 2.4\text{ Hz}$ ), 8.67 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ );

质谱(ESI): 400 (M+H).

#### 实施例 101-107

将实施例 100(3)中使用的 2-(二甲基氨基)乙醇替换为对应的醇化合物, 除此之外进行与实施例 100 同样的操作, 得到实施例 101-107 的化合物。对应的醇化合物可使用相应的化合物, 通过与实施例 89 同样的操作或文献已知的方法获得, 或者以市售品的形式获得。

#### 实施例 101

4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-{4-[2-(二乙基氨基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 0.98 (6H, t,  $J=7.1$  Hz), 2.55 (4H, q,  $J=7.1$  Hz), 2.78 (2H, t,  $J=6.1$  Hz), 4.05 (2H, t,  $J=6.1$  Hz), 5.21 (2H, s), 5.94 (1H, d,  $J=2.7$  Hz), 6.11 (1H, dd,  $J=7.8, 2.7$  Hz), 7.01 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.24 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.54 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.60 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 8.02 (1H, dd,  $J=8.3, 2.4$  Hz), 8.67 (1H, d,  $J=2.4$  Hz) ;

质谱(ESI): 428 (M+H);

熔点: 112-115 $^{\circ}\text{C}$ .

### 实施例 102

4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-{4-[3-(2-氧代-1-吡咯烷基)丙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.99-2.10 (4H, m), 2.39 (2H, t,  $J=8.2$  Hz), 3.40-3.52 (4H, m), 4.01 (2H, t,  $J=6.2$  Hz), 5.15 (2H, s), 6.01 (1H, d,  $J=2.7$  Hz), 6.07 (1H, dd,  $J=7.4, 2.7$  Hz), 6.96 (2H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.23 (1H, d,  $J=7.4$  Hz), 7.24 (2H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.43 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.73 (1H, dd,  $J=8.3, 2.4$  Hz), 8.58 (1H, d,  $J=2.4$  Hz) ;

质谱(ESI): 454 (M+H).

### 实施例 103

4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-(4-{2-[(2R,5R)-2,5-二甲基-1-吡咯烷基]乙氧基}苯基)-1H-吡啶-2-酮

$^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 0.92-1.18 (6 H, m), 1.32-1.55 (2H, m), 1.92-2.15 (2H, m), 2.86-3.25 (4H, m), 4.02-4.22 (2H, m), 5.14 (2H, s), 6.01 (1H, d,  $J=2.7\text{Hz}$ ), 6.07 (1H, dd,  $J=2.7, 7.6\text{Hz}$ ), 6.98 (2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.19-7.30 (3H, m), 7.43 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.73 (1H, dd,  $J=2.5, 8.4\text{Hz}$ ), 8.58 (1H, d,  $J=2.5\text{Hz}$ );

质谱(APCI): 454.1 (M+H).

#### 实施例 104

#### 4-[(5-氟-2-吡啶基)甲氧基]-1-(4-{2-[(2R)-2-甲基-1-吡咯烷基]乙氧基}苯基)-1H-吡啶-2-酮

$^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.14 (3H, d,  $J=6.1\text{Hz}$ ), 1.38-1.52 (1H, m), 1.65-2.00 (3H, m), 2.22-2.35 (1H, m), 2.35-2.50 (1H, m), 2.50-2.62 (1H, m), 3.15-3.30 (2H, m), 4.05-4.19 (2H, m), 5.15 (2H, s), 6.02 (1H, d,  $J=2.7\text{Hz}$ ), 6.07 (1H, dd,  $J=2.7, 7.5\text{Hz}$ ), 6.98 (2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.20-7.32 (3H, m), 7.43 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.73 (1H, dd,  $J=2.4, 8.4\text{Hz}$ ), 8.58 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ );

质谱(ESI): 440.2 (M+H).

#### 实施例 105

#### 4-[(5-氟-2-吡啶基)甲氧基]-1-(4-{2-[(3R)-3-氟-1-吡咯烷基]乙氧基}苯基)-1H-吡啶-2-酮

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 2.00–2.26 (2H, m), 2.58–3.08 (6H, m), 4.15 (2H, t,  $J=5.7$  Hz), 5.10–5.29 (1H, m), 5.15 (2H, s), 6.02 (1H, d,  $J=2.7$  Hz), 6.07 (1H, dd,  $J=7.6, 2.7$  Hz), 6.98 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.22–7.28 (3H, m), 7.43 (1H, d,  $J=8.2$  Hz), 7.73 (1H, dd,  $J=8.2, 2.3$  Hz), 8.58 (1H, d,  $J=2.3$  Hz);

质谱(ESI): 444 (M+H).

### 实施例 106

#### 4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-(4-{2-[(3R)-3-甲氧基-1-吡咯烷基]乙氧基}苯基)-1H-吡啶-2-酮

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 1.80–1.89 (1H, m), 2.05–2.14 (1H, m), 2.56–2.95 (6H, m), 3.30 (3H, s), 3.92–3.97 (1H, m), 4.14 (2H, t,  $J=5.9$  Hz), 5.15 (2H, s), 6.02 (1H, d,  $J=2.5$  Hz), 6.07 (1H, dd,  $J=7.6, 2.5$  Hz), 6.98 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.22–7.27 (3H, m), 7.43 (1H, d,  $J=8.2$  Hz), 7.73 (1H, dd,  $J=8.2, 2.3$  Hz), 8.58 (1H, d,  $J=2.3$  Hz);

质谱(ESI): 456.2 (M+H).

### 实施例 107

#### 4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-{4-[2-(二异丙基氨基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 1.04 (12H, d,  $J=6.3$  Hz), 2.83 (2H, t,  $J=7.4$  Hz), 3.01–3.08 (2H, m), 3.91 (2H, t,  $J=7.4$  Hz), 5.14 (2H, s), 6.01 (1H, d,  $J=2.7$  Hz), 6.06 (1H, dd,  $J=7.6, 2.7$  Hz), 6.96 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.22–7.26 (3H, m), 7.43 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.73 (1H, dd,  $J=8.4, 2.5$  Hz), 8.58 (1H, d,  $J=2.5$  Hz);

质谱(ESI): 456 (M+H).

### 实施例 108

4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-(4-{2-[(3R)-3-羟基-1-吡咯烷基]乙氧基}苯基)-1H-吡啶-2-酮

(1) 2-((3R)-3-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]-1-吡咯烷基)乙醇的制备

将实施例 89(3)中使用的(S)-2-(氟甲基)吡咯烷盐酸盐替换成(3R)-3-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]吡咯烷,除此之外进行与实施例 89(3)同样的操作,得到标题化合物。

(2) 1-{4-[2-((3R)-3-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]-1-吡咯烷基)乙氧基]苯基}-4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1H-吡啶-2-酮的制备

将实施例 100(3)中使用的 2-(二甲基氨基)乙醇替换成 2-((3R)-3-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]-1-吡咯烷基)乙醇,除此之外进行与实施例 100 同样的操作,得到标题化合物。

(3) 4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-(4-{2-[(3R)-3-羟基-1-吡咯烷基]乙氧基}苯基)-1H-吡啶-2-酮的制备

向 257.0 mg (0.46 mmol) 1-{4-[2-((3R)-3-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]-1-吡咯烷基)乙氧基]苯基}-4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1H-吡啶-2-酮的 2 mL THF 溶液中加入 0.924 mL (0.92 mmol)四正丁基氟化铵(1.0 M THF 溶液),在室温下搅拌 3 小时。向反应液中加入氯仿,用饱和食盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥。减压浓缩溶剂,将所得残余物用高效液相色谱(YMC-Pack<sup>TM</sup> pro C-18、0.1% TFA 水溶液: 0.1% TFA 乙腈溶液=10→95%)纯化,将得到的粗制标题化合物用乙酸乙酯和庚烷的混合溶剂进行重结晶,得到 103.1 mg 标题化合物(50%)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 1.74–1.82 (1H, m), 2.17–2.27 (1H, m), 2.41–2.48 (1H, m), 2.65–2.69 (1H, m), 2.80–2.84 (1H, m), 2.93 (2H, t,  $J=5.7$  Hz), 2.98–3.05 (1H, m), 4.14 (2H, t,  $J=5.7$  Hz), 4.35–4.40 (1H, m), 5.15 (2H, s), 6.02 (1H, d,  $J=2.7$  Hz), 6.07 (1H, dd,  $J=7.8, 2.7$  Hz), 6.98 (2H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.22–7.27 (3H, m), 7.43 (1H, d,  $J=8.2$  Hz), 7.73 (1H, dd,  $J=8.2, 2.3$  Hz), 8.58 (1H, d,  $J=2.3$  Hz);

质谱(ESI): 442 (M+H).

#### 实施例 109

#### 4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-(4-{2-[(3S)-3-羟基-1-吡咯烷基]乙氧基}苯基)-1H-吡啶-2-酮

(1) 1-[4-(2-溴乙氧基)苯基]-4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1H-吡啶-2-酮的制备

将 1.0 g (3.1 mmol) 4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-(4-羟基苯基)-1H-吡啶-2-酮、5.0 g (15 mmol) 碳酸铯、5 mL 二溴乙烷和 10 mL DMF 的混合物在 80℃ 搅拌 14.5 小时。向反应液中加入氯仿过滤。减压浓缩溶剂，将所得残余物用硅胶柱层析(KP-Sil、FLASH25+M、氯仿:甲醇=1:0→100:2)纯化，得到 1.2 g 标题化合物(89%)。

(2) 1-{4-[2-((3S)-3-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]-1-吡咯烷基)乙氧基]苯基}-4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1H-吡啶-2-酮的制备

将 300.7 mg (0.69 mmol) 1-[4-(2-溴乙氧基)苯基]-4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1H-吡啶-2-酮、417 mg (2.1 mmol) (3S)-3-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]吡咯烷、0.132 ml (0.76 mmol) 乙基(二异丙基)胺和 3.5 mL DMF 的混合物在 60℃ 搅拌 14 小时。向反应液中加入水过滤。将所得粗制标题化合物用硅胶柱层析(KP-Sil、FLASH25+M、氯仿:甲醇=1:0→10:1)纯化，得到 276.6 mg 标题化合物(72%)。

(3) 4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-(4-{2-[(3S)-3-羟基-1-吡咯烷基]乙氧基}苯基)-1H-吡啶-2-酮的制备

向 264.7 mg (0.48 mmol) 1-{4-[2-((3S)-3-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]

氧基}-1-吡咯烷基)乙氧基]苯基}-4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1H-吡啶-2-酮的 2.4 mL THF 溶液中加入 2.4 ml (12 mmol) 5 N 盐酸水溶液, 在室温下搅拌 2 小时。将反应液用 1N 氢氧化钠水溶液中和, 用氯仿萃取, 用饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸镁干燥。减压浓缩溶剂, 将所得残余物用乙酸乙酯和庚烷的混合溶剂重结晶, 得到 199.8 mg 标题化合物 (95%)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 1.72–1.81 (1H, m), 2.17–2.25 (1H, m), 2.40–2.47 (1H, m), 2.65–2.69 (1H, m), 2.78–2.81 (1H, m), 2.92 (2H, t,  $J=5.9$  Hz), 2.96–3.03 (1H, m), 4.13 (2H, t,  $J=5.9$  Hz), 4.34–4.39 (1H, m), 5.15 (2H, s), 6.02 (1H, d,  $J=2.7$  Hz), 6.07 (1H, dd,  $J=7.8, 2.7$  Hz), 6.98 (2H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.22–7.26 (3H, m), 7.43 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.73 (1H, dd,  $J=8.4, 2.5$  Hz), 8.58 (1H, d,  $J=2.5$  Hz);

质谱(ESI): 442 (M+H).

#### 实施例 110

4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-(4-{2-[(3R)-3-(2-氟乙氧基)-1-吡咯烷基]乙氧基}苯基)-1H-吡啶-2-酮

##### (1) (3R)-3-(2-氟乙氧基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的制备

向 501.2 mg (2.7 mmol) (3R)-3-羟基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的 5 mL DMF 溶液中加入 140 mg (3.2 mmol) NaH (55%油性), 在室温下搅拌 30 分钟, 然后加入 1.17 g (5.4 mmol) 对甲苯磺酸 2-氟乙酯, 在相同温度下搅拌 24 小时。向反应液中加入乙酸乙酯, 用饱和碳酸氢钠水溶液、水和饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸镁干燥。减压浓缩溶剂, 将所得残余物用硅胶柱层析(KP-Sil、FLASH25+M、乙酸乙酯:己烷=1:10→2:8)纯化, 得到 253 mg 标题化合物(41%)。

##### (2) 2-[(3R)-3-(2-氟乙氧基)-1-吡咯烷基]乙醇的制备

将实施例 89(2)中使用的(2S)-2-(氟甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯替换成(3R)-3-(2-氟乙氧基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯, 除此之外进行与实施例 89(2)和(3)同样的操作, 得到标题化合物。



(3) 4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-(4-{2-[(3R)-3-(2-氟乙氧基)-1-吡咯烷基]乙氧基}苯基)-1H-吡啶-2-酮的制备

将实施例 100(4)中使用的 2-(二甲基氨基)乙醇替换成 2-[(3R)-3-(2-氟乙氧基)-1-吡咯烷基]乙醇，除此之外进行与实施例 100(4)同样的操作，得到标题化合物。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.83–1.92 (1 H, m), 2.08–2.19 (1H, m), 2.57–2.98 (6H, m), 3.59–3.72 (2H, m), 4.10–4.16 (3H, m), 4.55 (2H, dt,  $J=47.6, 4.3\text{ Hz}$ ), 5.15 (2H, s), 6.02 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 6.07 (1H, dd,  $J=7.8, 2.7\text{ Hz}$ ), 6.98 (2H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.22–7.28 (3 H, m), 7.43 (1H, d,  $J=8.2\text{ Hz}$ ), 7.73 (1H, dd,  $J=8.2, 2.5\text{ Hz}$ ), 8.58 (1H, d,  $J=2.5\text{ Hz}$ ) ;

质谱(ESI): 488 (M+H).

实施例 111

4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-{4-[2-(乙基氨基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮

(1) (2-{4-[4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-2-氧代吡啶-1(2H)-基]苯氧基}乙基)乙胺-1-甲酸叔丁酯

将实施例 100(3)中使用的 2-(二甲基氨基)乙醇替换成乙基(2-羟基乙基)胺-1-甲酸叔丁酯，除此之外进行与实施例 100 同样的操作，得到标题化合物。

(2) 4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-{4-[2-(乙基氨基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮的制备

向 421.8 mg (2.1 mmol) (2-{4-[4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-2-氧代吡啶-1(2H)-基]苯氧基}乙基)乙胺-1-甲酸叔丁酯的 3 mL 氯仿溶液中加入 0.969 ml (13 mmol)三氟乙酸，在室温下搅拌 4 小时。将反应液用 1N 氢氧化钠水溶液中和，用氯仿萃取，用无水硫酸镁干燥。减压浓缩溶剂，将所得残余物用乙酸乙酯和庚烷的混合溶剂进行重结晶，得到 157.5 mg 标题化合物(19%)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 1.16 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 2.74 (2H, q,  $J=7.2$  Hz), 3.03 (2H, t,  $J=5.3$  Hz), 3.51 (1H, br s), 4.11 (2H, t,  $J=5.3$  Hz), 5.15 (2H, s), 6.02 (1H, d,  $J=2.7$  Hz), 6.07 (1H, dd,  $J=7.8, 2.7$  Hz), 6.98 (2H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.22–7.27 (3H, m), 7.43 (1H, d,  $J=8.2$  Hz), 7.73 (1H, dd,  $J=8.2, 2.3$  Hz), 8.58 (1H, d,  $J=2.3$  Hz);

质谱(ESI): 400 (M+H).

### 实施例 112

#### 4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-(4-{2-[乙基(丙基)氨基]乙氧基}苯基)-1H-吡啶-2-酮的制备

将 20.7 mg (0.052 mmol) 4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-{4-[2-(乙基氨基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮、10 滴丙醛和 1 mL 0.3 M  $\text{Zn}[\text{B}(\text{CN})\text{H}_3]_2$  甲醇溶液(由氯化锌和氰基三氢硼酸钠调制)的混合物在室温下搅拌 10 分钟。向反应液中加入 1N 氢氧化钠水溶液,用氯仿萃取,用无水硫酸镁干燥。减压浓缩溶剂,将所得残余物用分离用薄层色谱(Kieselgel TM60F254, 氯仿:甲醇=9:1)纯化,得到 14.5 mg 标题化合物(63%)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 0.90 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.08 (3H, t,  $J=7.0$  Hz), 1.46–1.56 (2H, m), 2.51 (2H, t,  $J=7.4$  Hz), 2.65 (2H, q,  $J=7.0$  Hz), 2.90 (2H, t,  $J=6.2$  Hz), 4.07 (2H, t,  $J=6.2$  Hz), 5.15 (2H, s), 6.02 (1H, d,  $J=2.7$  Hz), 6.07 (1H, dd,  $J=7.4, 2.7$  Hz), 6.97 (2H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.22–7.26 (3H, m), 7.43 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.73 (1H, dd,  $J=8.4, 2.3$  Hz), 8.58 (1H, d,  $J=2.3$  Hz);

质谱(ESI): 442 (M+H).

**实施例 113、114**

将实施例 112 中使用的丙醛替换成对应的化合物，除此之外进行与实施例 112 同样的操作，得到实施例 113 和 114 的化合物。

**实施例 113**

4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-(4-{2-[乙基(异丙基)氨基]乙氧基}苯基)-1H-吡啶-2-酮

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 1.06 (6H, d,  $J=6.6$  Hz), 1.10 (3H, t,  $J=7.0$  Hz), 2.58–2.66 (2H, m), 2.81–2.88 (2H, m), 3.01–3.08 (1H, m), 3.99–4.06 (2H, m), 5.15 (2H, s), 6.02 (1H, d,  $J=2.7$  Hz), 6.07 (1H, dd,  $J=7.8, 2.7$  Hz), 6.97 (2H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.23–7.26 (3H, m), 7.43 (1H, d,  $J=8.6$  Hz), 7.73 (1H, dd,  $J=8.6, 2.5$  Hz), 8.58 (1H, d,  $J=2.5$  Hz);

质谱(ESI): 442 (M+H).

**实施例 114**

4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-(4-{2-[乙基(甲基)氨基]乙氧基}苯基)-1H-吡啶-2-酮

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 1.11 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 2.36 (3H, s), 2.56 (2H, q,  $J=7.2$  Hz), 2.83 (2H, t,  $J=5.9$  Hz), 4.11 (2H, t,  $J=5.9$  Hz), 5.15 (2H, s), 6.02 (1H, d,  $J=2.7$  Hz), 6.07 (1H, dd,  $J=7.4, 2.7$  Hz), 6.98 (2H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.23–7.26 (3H, m), 7.43 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.73 (1H, dd,  $J=8.3, 2.3$  Hz), 8.58 (1H, d,  $J=2.3$  Hz);

质谱(ESI): 414 (M+H).

**实施例 115**

4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-(4-{2-[异丙基(甲基)氨基]乙氧基}苯基)-1H-吡啶-2-酮的制备

将 1.1 g (2.6 mmol) 1-[4-(2-溴乙氧基)苯基]-4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1H-吡啶-2-酮(实施例 109(1))、0.811 ml (7.8 mmol)异丙基(甲基)胺和 2.6 mL DMF 的混合物在 60℃ 搅拌 2 天。向反应液中加入水过滤。将所得粗标题化合物用硅胶柱层析(KP-Sil、FLASH25+M、氯仿:甲醇=1:0→5:1)纯化, 得到 1.1 g 标题化合物(99%)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.06 (6H, d,  $J=6.7$  Hz), 2.35 (3H, s), 2.83 (2H, t,  $J=6.1$  Hz), 2.87–2.98 (1H, m), 4.09 (2H, t,  $J=6.1$  Hz), 5.14 (2H, s), 6.01 (1H, d,  $J=2.7$  Hz), 6.07 (1H, dd,  $J=7.8, 2.7$  Hz), 6.97 (2H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.22–7.26 (3H, m), 7.43 (1H, d,  $J=8.2$  Hz), 7.73 (1H, dd,  $J=8.2, 2.5$  Hz), 8.58 (1H, d,  $J=2.5$  Hz) ;

质谱(ESI): 428 (M+H);

熔点: 137-138℃.

#### 实施例 116

#### 4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-(4-{2-[甲基(丙基)氨基]乙氧基}苯基)-1H-吡啶-2-酮

将实施例 115 中使用的异丙基(甲基)胺替换成丙基(甲基)胺, 除此之外进行与实施例 115 同样的操作, 得到标题化合物。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 0.91 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 1.49–1.60 (2H, m), 2.35 (3H, s), 2.43 (2H, t,  $J=7.2$  Hz), 2.82 (2H, t,  $J=5.9$  Hz), 4.10 (2H, t,  $J=5.9$  Hz), 5.15 (2H, s), 6.01 (1H, d,  $J=2.7$  Hz), 6.07 (1H, dd,  $J=7.4, 2.7$  Hz), 6.98 (2H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.22–7.26 (3H, m), 7.43 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.73 (1H, dd,  $J=8.4, 2.5$  Hz), 8.58 (1H, d,  $J=2.5$  Hz) ;

质谱(ESI): 428 (M+H);

熔点: 119-123℃.

**实施例 117、118**

将实施例 109(1)中使用的 4-[(5-氟-2-吡啶基)甲氧基]-1-(4-羟基苯基)-1H-吡啶-2-酮替换成 4-(4-氟苄基)-1-(4-羟基苯基)-1H-吡啶-2-酮, 除此之外进行与实施例 109(1)同样的操作, 使用所得化合物替换实施例 115 中使用的 1-[4-(2-溴乙氧基)苯基]-4-[(5-氟-2-吡啶基)甲氧基]-1H-吡啶-2-酮, 再将异丙基(甲基)胺替换成对应的化合物, 除此之外进行与实施例 115 同样的操作, 得到实施例 117 和 118 的化合物。

**实施例 117**

**4-(4-氟苄氧基)-1-(4-{2-[甲基(丙基)氨基]乙氧基}苯基)-1H-吡啶-2-酮**

$^1\text{HNMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 0.92 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 1.49-1.59 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.44 (2H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 2.83 (2H, t,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 4.11 (2H, t,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 4.99 (2H, s), 6.01 (1H, dd,  $J=7.4, 2.7\text{Hz}$ ), 6.04 (1H, d,  $J=2.7\text{Hz}$ ), 6.98 (2H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.10 (2H, t,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.22 (1H, d,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 7.25 (2H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.40 (2H, dd,  $J=8.6, 5.5\text{Hz}$ );

质谱(ESI): 411 (M+H).

**实施例 118**

**4-(4-氟苄氧基)-1-(4-{2-[异丙基(甲基)氨基]乙氧基}苯基)-1H-吡啶-2-酮**

$^1\text{HNMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 1.07 (6H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 2.36 (3H, s), 2.85 (2H, t,  $J=6.1\text{Hz}$ ), 2.90-2.98 (1H, m), 4.10 (2H, t,  $J=6.1\text{Hz}$ ), 4.99 (2H, s), 6.01 (1H, dd,  $J=7.5, 2.6\text{Hz}$ ), 6.04 (1H, d,  $J=2.6\text{Hz}$ ), 6.98 (2H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.10 (2H, t,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.21 (1H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.25 (2H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.40 (2H, dd,  $J=8.6, 5.5\text{Hz}$ );

质谱(ESI): 411 (M+H).

### 实施例 119

4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-[4-[(2R)-2-(二乙基氨基)丙氧基]苯基]-1H-吡啶-2-酮和 4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-[4-[(2S)-2-(二乙基氨基)丙氧基]苯基]-1H-吡啶-2-酮

(1) 4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-[4-(2-氧代丙氧基)苯基]-1H-吡啶-2-酮的制备

将 111.2 mg (0.34 mmol) 4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-(4-羟基苯基)-1H-吡啶-2-酮、0.032 ml (0.41 mmol) 1-氯丙酮、93 mg (0.68 mmol) 碳酸钾和 1 mL DMF 的混合物在 60℃ 搅拌 15 小时。向反应液中加入水过滤，得到 121.0 mg 标题化合物(93%)。

(2) 4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-(4-[(2R)-2-(二乙基氨基)丙基]乙氧基)苯基)-1H-吡啶-2-酮和 4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-(4-[(2S)-2-(二乙基氨基)丙基]乙氧基)苯基)-1H-吡啶-2-酮

向 98.3 mg (0.26 mmol) 4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-[4-(2-氧代丙氧基)苯基]-1H-吡啶-2-酮和 0.079 ml (0.77 mmol) 二乙胺的 0.5 ml 甲醇溶液中加入 2.61 mL 0.3 M Zn[B(CN)<sub>3</sub>]<sub>2</sub> 甲醇溶液(由氯化锌和氰基三氯硼酸钠调制)，由室温升温至 60℃，搅拌 17 小时。向反应液中加入硅藻土过滤，将所得溶液用氯仿萃取，用 1N 氢氧化钠水溶液和饱和食盐水洗涤，用无水硫酸镁干燥。减压浓缩溶剂，将所得残余物用硅胶柱层析(KP-Sil、FLASH12+M、氯仿:甲醇=1:0→5:1)纯化，得到 121 mg 外消旋体。再用高效液相色谱(CHIRAL PAK<sup>TM</sup> AD、己烷:异丙醇:二乙胺=50:50:0.05)纯化，得到标题化合物(55.9 mg、50%和 52.2 mg、46%)。

<sup>1</sup>HNMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1.07 (6H, t, J=7.2 Hz), 1.14 (3H, d, J=6.8 Hz), 2.55-2.66 (4H, m), 3.22-3.30 (1H, m), 3.82 (1H, dd, J=9.3, 7.3 Hz), 4.07 (1H, dd, J=9.3, 5.1 Hz), 5.15 (2H, s), 6.02 (1H, d, J=2.7 Hz), 6.07 (1H, dd, J=7.6, 2.7 Hz), 6.97 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.23-7.26 (3H, m), 7.43 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.73 (1H, dd, J=8.5, 2.4 Hz), 8.58 (1H, d, J=2.4 Hz);

质谱(ESI): 442 (M+H).

### 实施例 120

4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-(4-[(3R)-1-(叔丁氧基羰基)-3-吡咯烷基]氧基}苯基)-1H-吡啶-2-酮

#### (1) (3S)-3-(甲磺酰氧基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的制备

冰冷却下, 向 11.8 g (3S)-3-羟基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的 100 mL 四氢呋喃溶液中加入 9.67 mL 三乙胺和 5.12 mL 甲磺酰氯, 在此状态下搅拌 1 小时。加入水, 用乙酸乙酯萃取 2 次。用 10% 柠檬酸溶液、饱和碳酸氢钠溶液和饱和食盐水洗涤有机层, 用无水硫酸镁干燥, 然后浓缩, 得到 16.8 g 标题化合物。

#### (2) 4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-(4-[(3R)-1-(叔丁氧基羰基)-3-吡咯烷基]氧基}苯基)-1H-吡啶-2-酮的制备

将 3.14 g 4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-(4-羟基苯基)-1H-吡啶-2-酮(实施例 100(3))和 3.11 g (3S)-3-(甲磺酰氧基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯、2.0 g 碳酸钾和 60 mL N,N-二甲基甲酰胺在 80℃ 搅拌过夜。将反应液冷却至室温, 然后加入乙酸乙酯, 用水、饱和碳酸氢钠水、饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸镁干燥。减压浓缩溶剂, 将所得残余物用硅胶柱层析(C-300、甲醇:氯仿=1:100-1:50)纯化, 得到 3.99 g 标题化合物(84%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.39 (9H, s), 1.98–2.25 (2H, m), 3.30–3.50 (3H, m), 3.50–3.65 (1H, m), 5.00–5.08 (1H, m), 5.20 (2H, s), 5.93 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 6.10 (1H, dd,  $J=2.7\text{ Hz}$ , 7.6 Hz), 7.02 (2H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7.26 (2H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7.55 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 7.58 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 8.01 (1H, dd,  $J=2.5\text{ Hz}$ , 8.5 Hz), 8.65 (1H, d,  $J=2.5\text{ Hz}$ );

质谱(ESI): 498 (M+H).

### 实施例 121

4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-4-[(3R)-3-吡咯烷基]氧基}苯基)-1H-

**吡啶-2-酮**

向 3.14 g 4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-(4-[[[(3R)-1-(叔丁氧基羰基)-3-吡咯烷基]氧基]苯基]-1H-吡啶-2-酮(实施例 121)的 20 mL 氯仿溶液中加入 20 mL 三氟乙酸, 在室温下搅拌 1 小时。浓缩反应液, 然后加入 1 当量氢氧化钠溶液, 用氯仿萃取 2 次。用饱和食盐水洗涤有机层, 用无水碳酸钾干燥, 减压浓缩溶剂, 得到 2.65 g 标题化合物(83%)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 1.69–1.80 (1H, m), 1.76–2.09 (1H, m), 2.75–2.97 (3H, m), 3.06 (1H, dd,  $J=12.2\text{ Hz}$ ,  $5.4\text{ Hz}$ ), 4.83–4.90 (1H, m), 5.20 (2H, s), 5.93 (1H, d,  $J=2.8\text{ Hz}$ ), 6.09 (1H, dd,  $J=2.8\text{ Hz}$ ,  $7.6\text{ Hz}$ ), 6.96 (2H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7.23 (2H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7.54 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 7.58 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 8.00 (1H, dd,  $J=2.5\text{ Hz}$ ,  $8.3\text{ Hz}$ ), 8.65 (1H, d,  $J=2.5\text{ Hz}$ );

质谱(ESI): 398 (M+H).

**实施例 122****4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-(4-[[[(3R)-1-异丙基-3-吡咯烷基]氧基]苯基]-1H-吡啶-2-酮**

向 15.0 g 4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-(4-[[[(3R)-3-吡咯烷基]氧基]苯基]-1H-吡啶-2-酮(实施例 122)的 200 ml 甲醇溶液中加入 5.4 mL 丙酮和 126 mL 0.3 M  $\text{Zn}[\text{B}(\text{CN})\text{H}_3]_2$  甲醇溶液(由氯化锌和氰基三氢硼酸钠调制), 在室温下搅拌 2 小时。浓缩反应液, 然后加入饱和碳酸氢钠水, 用氯仿萃取 2 次。用饱和食盐水洗涤有机层, 用无水硫酸镁干燥。减压浓缩溶剂, 将所得残余物用硅胶柱层析(C-300、甲醇:氯仿=1:100-1:10-1:4)纯化, 然后溶解于热乙酸乙酯中, 缓慢加入庚烷, 然后缓慢冷却至室温。滤取所得晶体, 得到 15.25 g 标题化合物。



$^1\text{H}$ NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 1.02 (3H, d,  $J=6.3\text{ Hz}$ ), 1.03 (3H, d,  $J=6.3\text{ Hz}$ ), 1.73-1.80 (1H, m), 2.24-2.28 (1H, m), 2.31-2.38 (1H, m), 2.41-2.53 (1H, m), 2.68 (1H, dd,  $J=10.2, 2.4\text{ Hz}$ ), 2.73-2.75 (1H, m), 2.89 (1H, dd,  $J=10.2, 6.3\text{ Hz}$ ), 4.86-4.90 (1H, m), 5.21 (2H, s), 5.94 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 6.10 (1H, dd,  $J=7.8, 2.7\text{ Hz}$ ), 6.96 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.24 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.55 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.60 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 8.02 (1H, dd,  $J=8.6, 2.7\text{ Hz}$ ), 8.67 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ );

质谱(ESI): 440 (M+H);

熔点: 154-155 $^{\circ}\text{C}$ .

### 实施例 123

#### 4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-(4-[(3R)-1-乙基-3-吡咯烷基]氧基}苯基)-1H-吡啶-2-酮

向 1.65 g 4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-(4-[(3R)-3-吡咯烷基]氧基}苯基)-1H-吡啶-2-酮(实施例 122)的 30 ml 乙腈溶液中加入 0.45 mL 甲磺酸乙酯, 在 80 $^{\circ}\text{C}$  搅拌 2 小时。再加入 0.45 mL 甲磺酸乙酯, 在 80 $^{\circ}\text{C}$  搅拌 2 小时, 然后冷却至室温。加入氯仿, 用饱和碳酸氢钠水和饱和食盐水洗涤, 用无水碳酸钾干燥。减压浓缩溶剂, 将所得残余物用硅胶柱层析(C-300、甲醇:氯仿=1:100-1:10-1:4)纯化, 然后将残余物从乙酸乙酯和庚烷的混合溶剂中重结晶, 得到 660 mg 标题化合物。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 1.02 (3H, d,  $J=7.2$  Hz), 1.73-1.88 (1H, m), 2.21-2.38 (2H, m), 2.31-2.38 (1H, m), 2.45 (1H, q,  $J=7.2$  Hz), 2.61-2.74 (2H, m), 2.80 (1H, dd,  $J=10.3$  Hz, 6.1 Hz), 4.84-4.93 (1H, m), 5.20 (2H, s), 5.93 (1H, d,  $J=2.7$  Hz), 6.09 (1H, dd,  $J=7.6$ , 2.7 Hz), 6.95 (2H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.23 (2H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.54 (1H, d,  $J=7.6$  Hz), 7.58 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 8.01 (1H, dd,  $J=8.3$ , 2.5 Hz), 8.66 (1H, d,  $J=2.5$  Hz) ;

质谱(ESI): 426 (M+H);

熔点: 145-146 $^{\circ}\text{C}$ .

#### 实施例 124

#### 4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-(4-[(3R)-1-甲基-3-吡咯烷基]氧基}苯基)-1H-吡啶-2-酮

将实施例 124 中使用的甲磺酸乙酯替换成碘甲烷, 除此之外进行与实施例 124 同样的操作, 得到标题化合物。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 1.71-1.85 (1H, m), 2.25 (3H, s), 2.24-2.42 (2H, m), 2.57-2.73 (2H, m), 2.77 (1H, dd,  $J=10.5$  Hz, 6.1 Hz), 4.85-4.93 (1H, m), 5.20 (2H, s), 5.93 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 6.09 (1H, dd,  $J=7.6$ , 2.9 Hz), 6.94 (2H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.23 (2H, d,  $J=8.9$  Hz), 7.53 (1H, d,  $J=7.6$  Hz), 7.58 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 8.01 (1H, dd,  $J=8.3$ , 2.5 Hz), 8.65 (1H, d,  $J=2.5$  Hz) ;

质谱(ESI): 412 (M+H).

#### 实施例 125

#### 4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-(4-[(3R)-1-(2-氟乙基)-3-吡咯烷基]氧基}苯基)-1H-吡啶-2-酮

### 基}苯基)-1H-吡啶-2-酮

#### (1) (3S)-1-苄基-3-乙酰氧基吡咯烷的制备

冰冷却下，向 1.5 g (8.46 mmol) (3S)-1-苄基-3-羟基吡咯烷的 20 mL THF 溶液中依次加入 1.3 ml (9.30 mmol) 三乙胺、0.6 ml (8.46 mmol) 乙酰氯，在该温度下搅拌 1 小时。向反应液中加入乙酸乙酯，用水和饱和食盐水洗涤，用无水硫酸钠干燥。减压浓缩反应液，将所得残余物用硅胶柱层析(KP-NH、乙酸乙酯:己烷=1:20)纯化，得到 1.68 g 标题化合物(90%)。

#### (2) (3S)-1-(2-氟乙基)-3-乙酰氧基吡咯烷的制备

向 1.68 g (7.62 mmol) (3S)-1-苄基-3-乙酰氧基吡咯烷的 30 mL 甲醇溶液中加入 170 mg 氢氧化钡，将体系用氢气置换，然后在室温下搅拌过夜。将反应液用硅藻土过滤，减压浓缩。将所得粗产物溶解于 20 mL 乙腈，加入 1.58 g (11.43 mmol) 碳酸钾、1.42 g (7.24 mmol) 三氟甲磺酸 2-氟乙酯，在室温下搅拌 1 小时。过滤反应液，然后减压浓缩，将所得残余物用硅胶柱层析(P-Sil、乙酸乙酯:己烷:三乙胺=1:1:0.01)纯化，得到 507 mg 标题化合物(38%)。

#### (3) (3S)-1-(2-氟乙基)-3-羟基吡咯烷的制备

向 507 mg (2.89 mmol) (3S)-1-(2-氟乙基)-3-乙酰氧基吡咯烷的 10 mL 甲醇溶液中加入 2 ml 4N 氢氧化钠水溶液，在室温下搅拌 1 小时。减压浓缩反应液，用氯仿萃取，然后用无水硫酸钠干燥。减压浓缩反应液，得到 135 mg 标题化合物(35%)。

#### (4) 4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-(4-[[[(3R)-1-(2-氟乙氧基)-3-吡咯烷基]氧基}苯基)-1H-吡啶-2-酮的制备

将实施例 121 中使用的(3S)-3-羟基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯替换成(3S)-1-(2-氟乙基)-3-羟基吡咯烷，除此之外进行与实施例 121 同样的操作，得到标题化合物。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.98–2.06 (1 H, m), 2.30–2.38 (1 H, m), 2.61–2.68 (1 H, m), 2.78–2.93 (4 H, m), 3.00–3.07 (1 H, m), 4.60 (2 H, dt,  $J=4.8\text{ Hz}$ ,  $47.6\text{ Hz}$ ), 4.80–4.88 (1 H, m), 5.15 (2 H, s), 6.01 (1 H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 6.07 (1 H, dd,  $J=2.8\text{ Hz}$ ,  $7.6\text{ Hz}$ ), 6.91 (2 H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.20–7.28 (3 H, m), 7.43 (1 H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.73 (1 H, dd,  $J=2.4\text{ Hz}$ ,  $8.4\text{ Hz}$ ), 8.58 (1 H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ );

质谱(ESI): 444 (M+H).

#### 实施例 126

#### 4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-(4-[(3R)-1-(甲磺酰基)-3-吡咯烷基]氧基}苯基)-1H-吡啶-2-酮

冰冷却下, 向 30 mg 4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-(4-[(3R)-3-吡咯烷基]氧基}苯基)-1H-吡啶-2-酮(实施例 122)的 1 mL  $N,N$ -二甲基甲酰胺溶液中加入 0.0116 ml 三乙胺、0.0064 ml 甲磺酰氯, 直接搅拌 1 小时。加入水, 用乙酸乙酯萃取。用 10%柠檬酸溶液、饱和碳酸氢钠溶液和饱和食盐水洗涤有机层, 用无水硫酸镁干燥, 然后浓缩, 将残余物从乙酸乙酯和己烷的混合溶剂中重结晶, 得到 28 mg 标题化合物。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 2.05–2.15 (1 H, m), 2.17–2.31 (1 H, m), 2.91 (3 H, s), 3.34–3.44 (3 H, m), 3.60 (1 H, dd,  $J=11.8\text{ Hz}$ ,  $4.3\text{ Hz}$ ), 5.06–5.12 (1 H, m), 5.20 (2 H, s), 5.93 (1 H, d,  $J=2.6\text{ Hz}$ ), 6.10 (1 H, dd,  $J=7.6$ ,  $2.6\text{ Hz}$ ), 7.04 (2 H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7.27 (2 H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7.55 (1 H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 7.58 (1 H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 8.01 (1 H, dd,  $J=8.3$ ,  $2.5\text{ Hz}$ ), 8.66 (1 H, d,  $J=2.5\text{ Hz}$ );

质谱(ESI): 476 (M+H).

**实施例 127****4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-(4-[(3R)-1-乙酰基-3-吡咯烷基]氧基)苯基)-1H-吡啶-2-酮**

将实施例 126 中使用的甲磺酰氯替换成乙酸酐，除此之外进行与实施例 126 同样的操作，得到标题化合物。

$^1\text{H NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 1.93 (1.2H, s), 1.97 (1.8H, s), 2.03-2.30 (2H, m), 3.48-3.67 (3.6H, m), 3.82 (0.4H, dd,  $J=11.7$  Hz, 4.7Hz), 5.02-5.09 (0.6H, m), 5.10-5.17 (0.4H, m), 5.20 (2H, s), 5.94 (1H, d,  $J=2.6$  Hz), 6.07-6.14 (1H, m), 6.98-7.08 (2H, m), 7.22-7.30 (2H, m), 7.51-7.55 (1H, m), 7.59 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 8.01 (1H, dd,  $J=8.3$ , 2.4Hz), 8.66 (1H, d,  $J=2.4$  Hz) ;

质谱(ESI): 440 (M+H).

**实施例 128****4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-(4-[(2R)-1-(叔丁氧基羰基)-2-吡咯烷基]甲氧基)苯基)-1H-吡啶-2-酮**

将实施例 120 中使用的(3S)-3-羟基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯替换成(2R)-2-(羟基甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯，除此之外进行与实施例 120 同样的操作，得到标题化合物。

$^1\text{H NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 1.40 (9H, s), 1.72-2.05 (4H, m), 3.20-3.40 (2H, m), 3.85-4.13 (3H, m), 5.20 (2H, s), 5.93 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 6.10 (1H, dd,  $J=7.6$  Hz, 2.8Hz), 7.03 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.24 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.52 (1H, d,  $J=7.6$  Hz), 7.58 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 8.01 (1H, dd,  $J=8.4$  Hz, 2.5Hz), 8.65 (1H, d,  $J=2.5$  Hz) ;

质谱(ESI): 512 (M+H).

**实施例 129****4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-(4-[(2R)-2-吡咯烷基]甲氧基}苯基)-1H-吡啶-2-酮**

将实施例 121 中使用的 4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-(4-[(3R)-1-(叔丁氧基羰基)-3-吡咯烷基]氧基}苯基)-1H-吡啶-2-酮替换成 4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-(4-[(2R)-1-(叔丁氧基羰基)-2-吡咯烷基]甲基氧基}苯基)-1H-吡啶-2-酮，除此之外进行与实施例 121 同样的操作，得到标题化合物。

$^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$  ppm) : 1.38-1.51 (1H, m), 1.55-1.77 (2H, m), 1.78-1.90 (1H, m), 2.74-2.84 (2H, m), 3.33-3.43 (1H, m), 3.79-3.88 (2H, m), 5.20 (2H, s), 5.93 (1H, d,  $J=2.8\text{Hz}$ ), 6.09 (1H, dd,  $J=7.6\text{Hz}$ ,  $2.8\text{Hz}$ ), 6.99 (2H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.23 (2H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.53 (1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.58 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 8.01 (1H, dd,  $J=8.4\text{Hz}$ ,  $2.5\text{Hz}$ ), 8.65 (1H, d,  $J=2.5\text{Hz}$ );

质谱(ESI): 412 (M+H).

**实施例 130****4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-(4-[(2S)-2-吡咯烷基]甲氧基}苯基)-1H-吡啶-2-酮**

将实施例 120 中使用的(3S)-3-羟基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯替换成(2S)-2-(羟基甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯，除此之外进行与实施例 120 同样的操作，使用所得化合物替代实施例 121 中使用的 4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-(4-[(3R)-1-(叔丁氧基羰基)-3-吡咯烷基]氧基}苯基)-1H-吡啶-2-酮，除此之外进行与实施例 121 同样的操作，得到标题化合物。

$^1\text{H}$ NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 1.51-1.60 (1H, m), 1.78-1.83 (2H, m), 1.89-1.99 (1H, m), 2.94-2.97 (1H, m), 2.99-3.06 (1H, m), 3.47-3.56 (1H, m), 3.88 (1H, dd,  $J=9.3, 6.8$  Hz), 3.94 (1H, dd,  $J=9.3, 4.8$  Hz), 5.15 (2H, s), 6.01 (1H, d,  $J=2.8$  Hz), 6.07 (1H, dd,  $J=7.6, 2.8$  Hz), 6.98 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.23 (2H, d,  $J=7.6$  Hz), 7.24 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.43 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.73 (1H, dd,  $J=8.3, 2.4$  Hz), 8.58 (1H, d,  $J=2.4$  Hz);

质谱(ESI): 412 (M+H).

#### 实施例 131-134

将实施例 122 中使用的 4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-(4-[(3R)-3-吡咯烷基]氧基}苯基)-1H-吡啶-2-酮和丙酮分别替换成对应的 4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-(4-[(2S)-2-吡咯烷基]甲氧基}苯基)-1H-吡啶-2-酮或 4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-(4-[(2R)-吡咯烷-2-基]甲氧基}苯基)-1H-吡啶-2-酮以及丙酮、环丁酮或者 37% 甲酰胺溶液, 除此之外进行与实施例 122 同样的操作, 得到实施例 131-134 的化合物。

#### 实施例 131

4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-(4-[(2S)-1-异丙基-2-吡咯烷基]甲氧基}苯基)-1H-吡啶-2-酮

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 0.97 (3H, d,  $J=6.4\text{ Hz}$ ), 1.05 (3H, d,  $J=6.4\text{ Hz}$ ), 1.63-1.95 (4H, m), 2.45-2.55 (1H, m), 2.79-2.87 (1H, m), 2.89-3.00 (1H, m), 3.07-3.15 (1H, m), 3.67 (1H, dd,  $J=9.4, 8.2\text{ Hz}$ ), 3.85 (1H, dd,  $J=9.4, 4.5\text{ Hz}$ ), 5.20 (2H, s), 5.93 (1H, d,  $J=2.8\text{ Hz}$ ), 6.09 (1H, dd,  $J=7.7\text{ Hz}, 2.8\text{ Hz}$ ), 6.99 (2H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.22 (2H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.52 (1H, d,  $J=7.7\text{ Hz}$ ), 7.58 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 8.01 (1H, dd,  $J=8.3\text{ Hz}, 2.6\text{ Hz}$ ), 8.65 (1H, d,  $J=2.6\text{ Hz}$ );

质谱(ESI): 454 (M+H).

### 实施例 132

4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-(4-[(2R)-1-异丙基-2-吡咯烷基]甲氧基)苯基)-1H-吡啶-2-酮

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 0.98 (3H, d,  $J=6.4\text{ Hz}$ ), 1.05 (3H, d,  $J=6.4\text{ Hz}$ ), 1.63-1.87 (4H, m), 2.48-2.55 (1H, m), 2.79-2.87 (1H, m), 2.89-3.00 (1H, m), 3.05-3.15 (1H, m), 3.67 (1H, dd,  $J=9.4, 8.2\text{ Hz}$ ), 3.85 (1H, dd,  $J=9.4, 4.5\text{ Hz}$ ), 5.20 (2H, s), 5.93 (1H, d,  $J=2.8\text{ Hz}$ ), 6.10 (1H, dd,  $J=7.6\text{ Hz}, 2.8\text{ Hz}$ ), 6.99 (2H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.22 (2H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.52 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 7.58 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 8.01 (1H, dd,  $J=8.3\text{ Hz}, 2.6\text{ Hz}$ ), 8.65 (1H, d,  $J=2.6\text{ Hz}$ );

质谱(ESI): 454 (M+H).

### 实施例 133

4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-(4-[(2R)-1-环丁基-2-吡咯烷基]甲氧基)



**基}苯基)-1H-吡啶-2-酮**

<sup>1</sup>HNMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 1.52-1.72 (5H, m), 1.80-2.06 (5H, m), 2.29-2.29 (1H, m), 2.82-2.93 (2H, m), 3.15-3.28 (1H, m), 3.71 (1H, dd, J=9.4, 7.5Hz), 3.89 (1H, dd, J=9.4, 4.7Hz), 5.20 (2H, s), 5.93 (1H, d, J=2.8Hz), 6.09 (1H, dd, J=7.6Hz, 2.8Hz), 6.99 (2H, d, J=8.9Hz), 7.23 (2H, d, J=8.9Hz), 7.53 (1H, d, J=7.6Hz), 7.58 (1H, d, J=8.2Hz), 8.01 (1H, dd, J=8.2Hz, 2.4Hz), 8.65 (1H, d, J=2.4Hz) ;

质谱(ESI): 466 (M+H).

**实施例 134****4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-(4-[(2S)-1-甲基-2-吡咯烷基]甲氧基}苯基)-1H-吡啶-2-酮**

<sup>1</sup>HNMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 1.54-1.62 (1H, m), 1.64-1.72 (2H, m), 1.90-2.01 (1H, m), 2.18 (1H, q, J=8.6Hz), 2.35 (3H, s), 2.56 (1H, ddd, J=12.9, 7.1, 4.6Hz), 2.92-2.97 (1H, m), 3.85 (1H, dd, J=9.8, 5.9Hz), 4.00 (1H, dd, J=9.8, 5.4Hz), 5.20 (2H, s), 5.93 (1H, d, J=2.9Hz), 6.10 (1H, dd, J=7.8, 2.9Hz), 7.00 (2H, d, J=9.0Hz), 7.23 (2H, d, J=9.0Hz), 7.53 (1H, d, J=7.8Hz), 7.59 (1H, d, J=8.3Hz), 8.01 (1H, dd, J=8.3, 2.4Hz), 8.66 (1H, d, J=2.4Hz) ;

质谱(ESI): 426 (M+H).

**实施例 135****4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-(4-[(2S)-1-乙基-2-吡咯烷基]甲氧基}苯基)-1H-吡啶-2-酮**

将实施例 123 中使用的 4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-4-[[3R)-3-吡咯烷基]氧基}苯基)-1H-吡啶-2-酮替换成 4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-(4-[[2S)-2-吡咯烷基]甲氧基}苯基)-1H-吡啶-2-酮, 除此之外进行与实施例 123 同样的操作, 得到标题化合物。

$^1\text{H NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 1.02 (1H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ) 1.54-1.74 (3H, m), 1.85-1.97 (1H, m), 2.12-2.22 (1H, m), 2.28-2.37 (1H, m), 2.70-2.83 (1H, m), 2.85-2.96 (1H, m), 3.01-3.08 (1H, m), 3.78 (1H, dd,  $J=9.6, 6.8\text{ Hz}$ ), 3.97 (1H, dd,  $J=9.6, 5.0\text{ Hz}$ ), 5.20 (2H, s), 5.93 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 6.09 (1H, dd,  $J=7.6, 2.7\text{ Hz}$ ), 7.00 (2H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7.23 (2H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7.53 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 7.58 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 8.01 (1H, dd,  $J=8.4, 2.5\text{ Hz}$ ), 8.66 (1H, d,  $J=2.5\text{ Hz}$ );

质谱(ESI): 440 (M+H).

#### 实施例 136、137

将实施例 126 中使用的 4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-4-[[3R)-3-吡咯烷基]氧基}苯基)-1H-吡啶-2-酮和甲磺酰氯分别替换成 4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-(4-[[2S)-2-吡咯烷基]甲氧基}苯基)-1H-吡啶-2-酮或 4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-(4-[[2R)-2-吡咯烷基]甲氧基}苯基)-1H-吡啶-2-酮和对应的酸酐, 除此之外进行与实施例 126 同样的操作, 得到实施例 136 和 137 的化合物。

#### 实施例 136

4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-(4-[[2S)-1-乙酰基-2-吡咯烷基]甲氧基}苯基)-1H-吡啶-2-酮

$^1\text{H NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 1.80–2.15 (7H, m), 3.30–3.55 (2H, m), 3.85–4.35 (3H, m), 5.20 (2H, s), 5.93 (1H, d,  $J=2.7\text{Hz}$ ), 6.09 (1H, dd,  $J=7.6, 2.7\text{Hz}$ ), 7.05 (2H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.23 (2H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.53 (1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.58 (1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 8.01 (1H, dd,  $J=8.3, 2.5\text{Hz}$ ), 8.65 (1H, d,  $J=2.5\text{Hz}$ ) ;

质谱(ESI): 454 (M+H).

### 实施例 137

4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-(4-[(2R)-1-异丁酰基-2-吡咯烷基]甲氧基)苯基)-1H-吡啶-2-酮

$^1\text{H NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 0.95–1.05 (6H, m), 1.80–2.10 (4H, m), 2.60–2.75 (1H, m), 3.30–3.55 (2H, m), 3.85–4.40 (3H, m), 5.20 (2H, s), 5.93 (1H, d,  $J=2.8\text{Hz}$ ), 6.09 (1H, dd,  $J=7.7, 2.8\text{Hz}$ ), 7.06 (2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.23 (2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.52 (1H, d,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 7.58 (1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 8.01 (1H, dd,  $J=8.3, 2.5\text{Hz}$ ), 8.65 (1H, d,  $J=2.5\text{Hz}$ ) ;

质谱(ESI): 482 (M+H).

### 实施例 138-143

将实施例 119 中使用的二乙胺替换成对应的胺, 除此之外进行与实施例 119 同样的操作, 得到实施例 138-143 的外消旋体。接着, 使用 CHIRAL PAK<sup>TM</sup> AD、CHIRAL PAK<sup>TM</sup> AS、CHIRAL PAK<sup>TM</sup> IA、CHIRALCEL<sup>TM</sup> OD、CHIRALCEL<sup>TM</sup> OJ 等对外消旋体进行分离和纯化, 得到实施例 138-143 的化合物。

### 实施例 138

4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-(4-[(2R)-2-[乙基(甲基)氨基]丙氧基]苯基)-1H-吡啶-2-酮和 4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-(4-[(2S)-2-[乙基(甲

**基)氨基]丙氧基}苯基)-1H-吡啶-2-酮**

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 1.10 (3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 1.15 (3H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 2.33 (3H, s), 2.60 (2H, q,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 3.14-3.20 (1H, m), 3.86 (1H, dd,  $J=9.2, 6.5\text{Hz}$ ), 4.08 (1H, dd,  $J=9.2, 5.4\text{Hz}$ ), 5.15 (2H, s), 6.02 (1H, d,  $J=2.8\text{Hz}$ ), 6.07 (1H, dd,  $J=7.7, 2.8\text{Hz}$ ), 6.98 (2H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.22-7.26 (3H, m), 7.43 (1H, dd,  $J=8.3, 0.5\text{Hz}$ ), 7.73 (1H, dd,  $J=8.3, 2.4\text{Hz}$ ), 8.58 (1H, dd,  $J=2.4, 0.5\text{Hz}$ );

质谱(ESI): 428 (M+H).

**实施例 139****4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-[4-[(2R)-2-(二甲基氨基)丙氧基]苯基]-1H-吡啶-2-酮和 4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-[4-[(2S)-2-(二甲基氨基)丙氧基]苯基]-1H-吡啶-2-酮**

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 1.15 (3H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 2.37 (6H, s), 2.97-3.02 (1H, m), 3.87 (1H, dd,  $J=9.5, 5.9\text{Hz}$ ), 4.06 (1H, dd,  $J=9.5, 5.9\text{Hz}$ ), 5.15 (2H, s), 6.02 (1H, d,  $J=2.7\text{Hz}$ ), 6.07 (1H, dd,  $J=7.6, 2.7\text{Hz}$ ), 6.99 (2H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.23-7.26 (3H, m), 7.43 (1H, dd,  $J=8.5, 0.7\text{Hz}$ ), 7.73 (1H, dd,  $J=8.5, 2.4\text{Hz}$ ), 8.58 (1H, dd,  $J=2.4, 0.7\text{Hz}$ );

质谱(ESI): 414 (M+H).

**实施例 140****4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-(4-[(2R)-2-[甲基(丙基)氨基]丙氧基]苯基)-1H-吡啶-2-酮和 4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-(4-[(2S)-2-[甲基(丙基)氨基]丙氧基]苯基)-1H-吡啶-2-酮**

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 0.91 (3H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 1.13 (3H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 1.45–1.55 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.43–2.48 (2H, m), 3.12–3.17 (1H, m), 3.84 (1H, dd,  $J=9.3, 6.6\text{ Hz}$ ), 4.08 (1H, dd,  $J=9.3, 5.6\text{ Hz}$ ), 5.15 (2H, s), 6.02 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 6.07 (1H, dd,  $J=7.6, 2.7\text{ Hz}$ ), 6.98 (2H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.23–7.26 (3H, m), 7.43 (1H, dd,  $J=8.3, 0.7\text{ Hz}$ ), 7.73 (1H, dd,  $J=8.3, 2.4\text{ Hz}$ ), 8.58 (1H, dd,  $J=2.4, 0.7\text{ Hz}$ );

质谱(ESI): 442 (M+H).

#### 实施例 141

4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-(4-[(2R)-2-[异丙基(甲基)氨基]丙氧基]苯基)-1H-吡啶-2-酮和 4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-(4-[(2S)-2-[异丙基(甲基)氨基]丙氧基]苯基)-1H-吡啶-2-酮

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 1.07 (3H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 1.09 (3H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 1.17 (3H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 2.29 (3H, s), 2.94–3.03 (1H, m), 3.19–3.28 (1H, m), 3.77–3.83 (1H, m), 4.01–4.06 (1H, m), 5.15 (2H, s), 6.02 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 6.07 (1H, dd,  $J=7.6, 2.7\text{ Hz}$ ), 6.97 (2H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.22–7.26 (3H, m), 7.43 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.73 (1H, dd,  $J=8.4, 2.6\text{ Hz}$ ), 8.58 (1H, d,  $J=2.6\text{ Hz}$ );

质谱(ESI): 442 (M+H).

#### 实施例 142

4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-{4-[(2R)-2-(1-吡咯烷基)丙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮和 4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-{4-[(2S)-2-(1-吡咯烷基)丙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮

$^1\text{H}$ NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 1.28 (3H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 1.79-1.84 (4H, m), 2.64-2.77 (5H, m), 3.92 (1H, dd,  $J=9.5, 6.0\text{Hz}$ ), 4.10 (1H, dd,  $J=9.5, 4.4\text{Hz}$ ), 5.14 (2H, s), 6.02 (1H, d,  $J=2.7\text{Hz}$ ), 6.07 (1H, dd,  $J=7.7, 2.7\text{Hz}$ ), 6.99 (2H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.22-7.26 (3H, m), 7.43 (1H, dd,  $J=8.4, 0.7\text{Hz}$ ), 7.73 (1H, dd,  $J=8.4, 2.6\text{Hz}$ ), 8.58 (1H, dd,  $J=2.6, 0.7\text{Hz}$ );

质谱(ESI): 440 (M+H).

#### 实施例 143

4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-{4-[(2R)-2-(乙基氨基)丙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮和 4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-{4-[(2S)-2-(乙基氨基)丙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮

$^1\text{H}$ NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 1.16 (3H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 1.18 (3H, d,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 1.60 (1H, br s), 2.65-2.81 (2H, m), 3.11-3.17 (1H, m), 3.86-3.93 (2H, m), 5.15 (2H, s), 6.02 (1H, d,  $J=2.7\text{Hz}$ ), 6.07 (1H, dd,  $J=7.6, 2.7\text{Hz}$ ), 6.98 (2H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.22-7.26 (3H, m), 7.43 (1H, dd,  $J=8.3, 0.7\text{Hz}$ ), 7.73 (1H, dd,  $J=8.3, 2.4\text{Hz}$ ), 8.58 (1H, dd,  $J=2.4, 0.7\text{Hz}$ );

质谱(ESI): 414 (M+H).

#### 实施例 144-151

将实施例 115 中使用的异丙基(甲基)胺替换成对应的胺, 除此之外进行与实施例 115 同样的操作, 得到实施例 144-151 的化合物。

#### 实施例 144

4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-{4-[2-(甲基氨基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 2.52 (3H, s), 2.99 (2H, t,  $J=5.1$  Hz), 4.10 (2H, t,  $J=5.1$  Hz), 5.15 (2H, s), 6.02 (1H, d,  $J=2.7$  Hz), 6.07 (1H, dd,  $J=7.6, 2.7$  Hz), 6.98 (2H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.23–7.26 (3H, m), 7.43 (1H, dd,  $J=8.5, 0.5$  Hz), 7.73 (1H, dd,  $J=8.5, 2.4$  Hz), 8.58 (1H, dd,  $J=2.4, 0.5$  Hz);

质谱(ESI): 386 (M+H).

#### 实施例 145

#### 4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-[4-[2-(丙基氨基)乙氧基]苯基]-1H-吡啶-2-酮

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 0.95 (3H, t,  $J=7.3$  Hz), 1.50–1.60 (2H, m), 2.65 (2H, t,  $J=7.3$  Hz), 3.02 (2H, t,  $J=5.2$  Hz), 4.10 (2H, t,  $J=5.2$  Hz), 5.15 (2H, s), 6.02 (1H, d,  $J=2.7$  Hz), 6.07 (1H, dd,  $J=7.6, 2.7$  Hz), 6.98 (2H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.23–7.26 (3H, m), 7.43 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.73 (1H, dd,  $J=8.3, 2.4$  Hz), 8.58 (1H, d,  $J=2.4$  Hz);

质谱(ESI): 414 (M+H).

#### 实施例 146

#### 4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-[4-[2-(异丙基氨基)乙氧基]苯基]-1H-吡啶-2-酮

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 1.11 (6H, d,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 2.85–2.92 (1H, m), 3.01 (2H, t,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 4.10 (2H, t,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 5.15 (2H, s), 6.02 (1H, d,  $J=2.7\text{Hz}$ ), 6.07 (1H, dd,  $J=7.6, 2.7\text{Hz}$ ), 6.98 (2H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.23–7.26 (3H, m), 7.43 (1H, dd,  $J=8.3, 0.7\text{Hz}$ ), 7.73 (1H, d,  $J=8.3, 2.4\text{Hz}$ ), 8.58 (1H, dd,  $J=2.4, 0.7\text{Hz}$ );

质谱(ESI): 414 (M+H).

#### 实施例 147

#### 4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-(4-{2-[(2R)-2-丁基氨基]乙氧基}苯基)-1H-吡啶-2-酮

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 0.92 (3H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 1.08 (3H, d,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 1.30–1.42 (1H, m), 1.48–1.61 (1H, m), 2.60–2.68 (1H, m), 2.95–3.07 (2H, m), 4.08–4.11 (2H, m), 5.15 (2H, s), 6.02 (1H, d,  $J=2.8\text{Hz}$ ), 6.07 (1H, dd,  $J=7.7, 2.8\text{Hz}$ ), 6.98 (2H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.23–7.26 (3H, m), 7.43 (1H, dd,  $J=8.5, 0.5\text{Hz}$ ), 7.73 (1H, dd,  $J=8.5, 2.4\text{Hz}$ ), 8.58 (1H, dd,  $J=2.4, 0.5\text{Hz}$ );

质谱(ESI): 428 (M+H).

#### 实施例 148

#### 4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-(4-{2-[(2S)-2-丁基氨基]乙氧基}苯基)-1H-吡啶-2-酮



$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 0.92 (3H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 1.08 (3H, d,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 1.30-1.42 (1H, m), 1.48-1.61 (1H, m), 2.60-2.68 (1H, m), 2.95-3.07 (2H, m), 4.08-4.11 (2H, m), 5.15 (2H, s), 6.02 (1H, d,  $J=2.8\text{Hz}$ ), 6.07 (1H, dd,  $J=7.7, 2.8\text{Hz}$ ), 6.98 (2H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.23-7.26 (3H, m), 7.43 (1H, dd,  $J=8.5, 0.5\text{Hz}$ ), 7.73 (1H, dd,  $J=8.5, 2.4\text{Hz}$ ), 8.58 (1H, dd,  $J=2.4, 0.5\text{Hz}$ );

质谱(ESI): 428 (M+H).

#### 实施例 149

#### 1-{4-[2-(叔丁基氨基)乙氧基]苯基}-4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1H-吡啶-2-酮

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 1.16 (9H, s), 2.98 (2H, t,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 4.10 (2H, t,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 5.14 (2H, s), 6.01 (1H, d,  $J=2.7\text{Hz}$ ), 6.07 (1H, dd,  $J=7.7, 2.7\text{Hz}$ ), 6.98 (2H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.23-7.26 (3H, m), 7.43 (1H, dd,  $J=8.3, 0.6\text{Hz}$ ), 7.73 (1H, dd,  $J=8.3, 2.4\text{Hz}$ ), 8.58 (1H, dd,  $J=2.4, 0.6\text{Hz}$ );

质谱(ESI): 428 (M+H).

#### 实施例 150

#### 4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-{4-[2-(环丙基氨基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 0.36–0.49 (4H, m), 2.18–2.23 (1H, m), 3.10 (2H, t,  $J=5.2$  Hz), 4.10 (2H, t,  $J=5.2$  Hz), 5.15 (2H, s), 6.02 (1H, d,  $J=2.7$  Hz), 6.07 (1H, dd,  $J=7.6, 2.7$  Hz), 6.98 (2H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.23–7.26 (3H, m), 7.43 (1H, dd,  $J=8.4, 0.5$  Hz), 7.73 (1H, dd,  $J=8.4, 2.4$  Hz), 8.58 (1H, dd,  $J=2.4, 0.5$  Hz);

质谱(ESI): 412 (M+H).

### 实施例 151

#### 4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-{4-[2-(环丁基氨基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 1.62–1.79 (4H, m), 2.21–2.28 (2H, m), 2.95 (2H, t,  $J=5.4$  Hz), 3.28–3.35 (1H, m), 4.06 (2H, t,  $J=5.4$  Hz), 5.15 (2H, s), 6.02 (1H, d,  $J=2.7$  Hz), 6.07 (1H, dd,  $J=7.6, 2.7$  Hz), 6.98 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.23–7.26 (3H, m), 7.43 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.73 (1H, dd,  $J=8.3, 2.4$  Hz), 8.58 (1H, d,  $J=2.4$  Hz);

质谱(ESI): 426 (M+H).

### 实施例 152

#### 4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-{4-[2-(环戊基氨基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 1.32–1.41 (2H, m), 1.52–1.62 (2H, m), 1.66–1.75 (2H, m), 1.84–1.93 (2H, m), 3.01 (2H, t,  $J=5.4\text{ Hz}$ ), 3.11–3.18 (1H, m), 4.10 (2H, t,  $J=5.4\text{ Hz}$ ), 5.15 (2H, s), 6.02 (1H, d,  $J=2.8\text{ Hz}$ ), 6.07 (1H, dd,  $J=7.7, 2.8\text{ Hz}$ ), 6.98 (2H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.23–7.26 (3H, m), 7.43 (1H, dd,  $J=8.3, 0.7\text{ Hz}$ ), 7.73 (1H, dd,  $J=8.3, 2.4\text{ Hz}$ ), 8.58 (1H, dd,  $J=2.4, 0.7\text{ Hz}$ );

质谱(ESI): 440 (M+H).

#### 实施例 153-159

将实施例 109(1)中使用的二溴乙烷替换成 1,3-二溴丙烷,除此之外进行与实施例 109(1)同样的操作,得到 1-[4-(3-溴丙氧基)苯基]-4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1H-吡啶-2-酮,使用该化合物替代实施例 115 中使用的 1-[4-(2-溴乙氧基)苯基]-4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1H-吡啶-2-酮,再将异丙基(甲基)胺替换成对应的胺,除此之外进行与实施例 115 同样的操作,得到实施例 153-159 的化合物。

#### 实施例 153

4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-[4-[3-(1-吡咯烷基)丙氧基]苯基]-1H-吡啶-2-酮

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 1.78–1.83 (4H, m), 1.99–2.06 (2H, m), 2.52–2.57 (4H, m), 2.64 (2H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 4.05 (2H, t,  $J=6.3\text{ Hz}$ ), 5.14 (2H, s), 6.01 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 6.07 (1H, dd,  $J=7.6, 2.7\text{ Hz}$ ), 6.97 (2H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.22–7.25 (3H, m), 7.43 (1H, dd,  $J=8.3, 0.7\text{ Hz}$ ), 7.73 (1H, dd,  $J=8.3, 2.4\text{ Hz}$ ), 8.58 (1H, dd,  $J=2.4, 0.7\text{ Hz}$ );

质谱(ESI): 440 (M+H).

**实施例 154****4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-[4-[3-(二甲基氨基)丙氧基]苯基]-1H-吡啶-2-酮**

<sup>1</sup>HNMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1.93-2.00 (2H, m), 2.26 (6H, s), 2.45 (2H, t, J=7.1Hz), 4.04 (2H, t, J=6.3Hz), 5.14 (2H, s), 6.01 (1H, d, J=2.7Hz), 6.07 (1H, dd, J=7.6, 2.7Hz), 6.97 (2H, d, J=9.0Hz), 7.22-7.25 (3H, m), 7.43 (1H, d, J=8.5Hz), 7.73 (1H, dd, J=8.5, 2.4Hz), 8.58 (1H, d, J=2.4Hz);

质谱(ESI): 414 (M+H).

**实施例 155****4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-[4-[3-(二乙基氨基)丙氧基]苯基]-1H-吡啶-2-酮**

<sup>1</sup>HNMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1.04 (6H, t, J=7.1Hz), 1.91-1.98 (2H, m), 2.56 (4H, q, J=7.1Hz), 2.62 (2H, t, J=7.1Hz), 4.03 (2H, t, J=6.2Hz), 5.14 (2H, s), 6.01 (1H, d, J=2.7Hz), 6.07 (1H, dd, J=7.6, 2.7Hz), 6.97 (2H, d, J=9.0Hz), 7.22-7.25 (3H, m), 7.43 (1H, dd, J=8.3, 0.7Hz), 7.73 (1H, dd, J=8.3, 2.4Hz), 8.58 (1H, dd, J=2.4, 0.7Hz);

质谱(ESI): 442 (M+H).

**实施例 156****4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-(4-[3-[乙基(甲基)氨基]丙氧基]苯基)-1H-吡啶-2-酮**

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 1.07 (3H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 1.93–2.01 (2H, m), 2.26 (3H, s), 2.45 (2H, q,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 2.53 (2H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 4.04 (2H, t,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 5.14 (2H, s), 6.01 (1H, d,  $J=2.7\text{Hz}$ ), 6.07 (1H, dd,  $J=7.6, 2.7\text{Hz}$ ), 6.97 (2H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.22–7.25 (3H, m), 7.43 (1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.73 (1H, dd,  $J=8.3, 2.4\text{Hz}$ ), 8.58 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ );

质谱(ESI): 428 (M+H).

#### 实施例 157

4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-(4-{3-[异丙基(甲基)氨基]丙氧基}苯基)-1H-吡啶-2-酮

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 1.01 (6H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 1.90–1.98 (2H, m), 2.24 (3H, s), 2.52–2.58 (2H, m), 2.81–2.88 (1H, m), 4.04 (2H, t,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 5.14 (2H, s), 6.01 (1H, d,  $J=2.7\text{Hz}$ ), 6.07 (1H, dd,  $J=7.6, 2.7\text{Hz}$ ), 6.97 (2H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.22–7.25 (3H, m), 7.43 (1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.73 (1H, dd,  $J=8.5, 2.4\text{Hz}$ ), 8.58 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ );

质谱(ESI): 442 (M+H).

#### 实施例 158

4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-(4-{3-[甲基(丙基)氨基]丙氧基}苯基)-1H-吡啶-2-酮

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 0.90 (3H, t,  $J=7.4\text{ Hz}$ ), 1.45-1.54 (2H, m), 1.93-2.00 (2H, m), 2.25 (3H, s), 2.32 (2H, t,  $J=7.4\text{ Hz}$ ), 2.52 (2H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 4.04 (2H, t,  $J=6.3\text{ Hz}$ ), 5.14 (2H, s), 6.01 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 6.07 (1H, dd,  $J=7.7, 2.7\text{ Hz}$ ), 6.97 (2H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.22-7.25 (3H, m), 7.43 (1H, dd,  $J=8.3, 0.7\text{ Hz}$ ), 7.73 (1H, dd,  $J=8.3, 2.4\text{ Hz}$ ), 8.58 (1H, dd,  $J=2.4, 0.7\text{ Hz}$ );

质谱(ESI): 442 (M+H).

#### 实施例 159

#### 4-[(5-氯-2-吡啶基)甲氧基]-1-{4-[3-(乙基氨基)丙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 1.13 (3H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 1.47 (1H, br s), 1.96-2.02 (2H, m), 2.68 (2H, q,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 2.81 (2H, t,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 4.07 (2H, t,  $J=6.2\text{ Hz}$ ), 5.14 (2H, s), 6.02 (1H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 6.07 (1H, dd,  $J=7.6, 2.7\text{ Hz}$ ), 6.97 (2H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.22-7.26 (3H, m), 7.43 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.73 (1H, dd,  $J=8.3, 2.4\text{ Hz}$ ), 8.58 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ );

质谱(ESI): 414 (M+H).

#### 实施例 160

#### 4-(4-氟苄氧基)-1-{2-甲氧基-4-[2-(1-吡咯烷基)乙氧基]苯基}-1H-吡啶-2-酮

将实施例 12 中使用的 4-苄氧基-1H-吡啶-2-酮和 2-[(4-碘苯基)氧基]四氢吡喃替换成 4-(4-氟苄氧基)-1H-吡啶-2-酮 和 2-[(4-碘-3-甲氧基苯基)氧基]四氢吡喃, 除此之外进行与实施例 12 同样的操作, 得到实施例 160 的化合物。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 1.78–1.95 (4H, m), 2.67–2.84 (4H, m), 3.00 (2H, t,  $J=5.8$  Hz), 3.78 (3H, s), 4.19 (2H, t,  $J=5.8$  Hz), 4.98 (2H, s), 5.98 (1H, dd,  $J=7.6, 2.7$  Hz), 6.05 (1H, d,  $J=2.7$  Hz), 6.55 (1H, dd,  $J=8.6, 2.5$  Hz), 6.62 (1H, d,  $J=2.5$  Hz), 7.02–7.19 (4H, m), 7.40 (2H, dd,  $J=8.6, 5.3$  Hz);

质谱(ESI): 439 (M+H).

### 制剂例 1

将 20.0 g 实施例 1 的化合物、417 g 乳糖、80 g 结晶纤维素和 80 g 部分  $\alpha$  化淀粉用 V 型混合机混合, 然后加入 3.0 g 硬脂酸镁混合。按照常规方法, 将混合粉末压片, 得到 3000 片直径为 7.0 mm、每片重量为 150 mg 的片剂。

每片(150 mg)的含量

实施例 1 的化合物	5.0 mg
乳糖	104.25 mg
结晶纤维素	20.0 mg
部分 $\alpha$ 化淀粉	20.0 mg
硬脂酸镁	0.75 mg

### 制剂例 2

将 10.8 g 羟丙基纤维素 2910 和 2.1 g 聚乙二醇 6000 溶解于 172.5 g 纯净水, 然后分散 2.1 g 二氧化钛, 制成包衣液。使用 High-Coater Mini, 将包衣液喷雾在另外制备的 2500 片制剂例 1 的片剂上, 得到重量为 155 mg 的薄膜包衣片。

每片(155 mg)的含量

制剂例 1 的片剂	150 mg
羟丙基纤维素 2910	3.6 mg
聚乙二醇 6000	0.7 mg
二氧化钛	0.7 mg