

[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 200880014625.6

[51] Int. Cl.

C07D 213/82 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

A61K 31/4412 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

[43] 公开日 2010年3月17日

[11] 公开号 CN 101675034A

[22] 申请日 2008.5.2

[21] 申请号 200880014625.6

[30] 优先权

[32] 2007.5.3 [33] US [31] 60/915,845

[86] 国际申请 PCT/JP2008/058689 2008.5.2

[87] 国际公布 WO2008/140066 英 2008.11.20

[85] 进入国家阶段日期 2009.11.3

[71] 申请人 安斯泰来制药有限公司

地址 日本东京

共同申请人 湧永制药株式会社

[72] 发明人 笠原千义 山崎齐

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司  
代理人 段晓玲 郭文洁

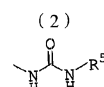
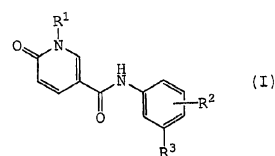
权利要求书4页 说明书54页

[54] 发明名称

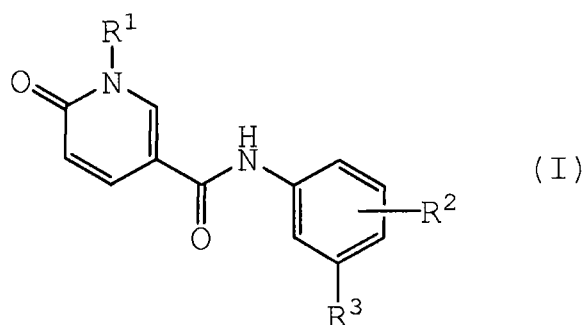
作为 P38A MAPK 抑制剂的吡啶酮衍生物

[57] 摘要

由式(I)代表的化合物: 其中 R<sup>1</sup>是低级烷基、环烷基或芳烃环, 其各自可选地由一个或多个取代基取代; R<sup>2</sup>是氢原子、卤原子、低级烷基、卤(低级)烷基或低级烷氧基; 和 R<sup>3</sup>是(1)由下式代表的基团: 其中 R<sup>4</sup>是低级烷基等; (2)由下式代表的基团: 其中 R<sup>5</sup>是低级烷基等; (3)由下式代表的基团: 其中 R<sup>6</sup>是低级烷基等; 或(4)选自下组的基团: 卤原子、羧基、羟基和低级烷氧基, 或它们的盐。



1. 由式(I)代表的化合物:



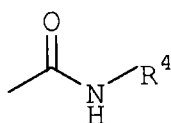
其中

$R^1$  是低级烷基、环烷基或芳烃环, 其各自可选地由一个或多个取代基取代;

$R^2$  是卤原子、低级烷基、卤(低级)烷基或低级烷氧基; 和

$R^3$  是

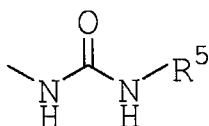
(1) 由下式代表的基团:



其中

$R^4$  是低级烷基、低级烷氧基、环烷基、芳香族杂环、非芳香族杂环或芳烃环, 其各自可选地由一个或多个取代基取代;

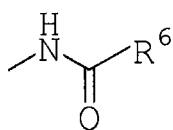
(2) 由下式代表的基团:



其中

$R^5$  是低级烷基、环烷基、芳烃环、芳香族杂环或非芳香族杂环, 其各自可选地由一个或多个取代基取代;

(3) 由下式代表的基团:



其中

$\text{R}^6$  是低级烷基、环烷基、芳烃环或非芳香族杂环，其各自可选地由一个或多个取代基取代；或

(4) 选自下组的基团：卤原子、羧基、羟基和低级烷氧基，或它们的盐。

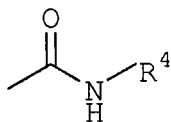
2. 权利要求 1 的化合物，其中

$\text{R}^1$  是低级烷基、环烷基或芳烃环，其各自可选地由一个或多个取代基取代；

$\text{R}^2$  是卤原子或低级烷基；和

$\text{R}^3$  是

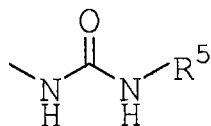
(1) 由下式代表的基团：



其中

$\text{R}^4$  是低级烷氧基、环烷基、芳香族杂环或芳烃环，其各自可选地由一个或多个取代基取代，

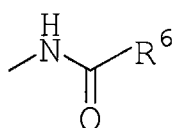
(2) 由下式代表的基团：



其中

$\text{R}^5$  是环烷基、芳烃环或芳香族杂环，其各自可选地由一个或多个取代基取代；或

(3) 由下式代表的基团：



其中

$\text{R}^6$  是环烷基，其可选地由一个或多个取代基取代，或它们的盐。

3. 权利要求 2 的化合物，其中

$\text{R}^1$  是

(1) 可选地由一个( $\text{C}_{6-16}$ )芳基取代的( $\text{C}_{1-6}$ )烷基，

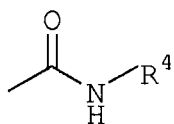
(2) ( $\text{C}_{3-7}$ )环烷基，或

(3) ( $\text{C}_{6-16}$ )芳基，其可选地由 1 至 3 个选自下组的取代基取代：卤原子、( $\text{C}_{1-6}$ )烷基和( $\text{C}_{6-16}$ )芳基；

$\text{R}^2$  是卤原子或( $\text{C}_{1-6}$ )烷基，和

$\text{R}^3$  是

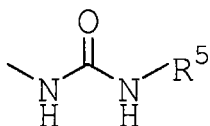
(1) 由下式代表的基团：



其中

$\text{R}^4$  是( $\text{C}_{1-6}$ )烷氧基、( $\text{C}_{3-7}$ )环烷基、5-14 元芳香族杂环或( $\text{C}_{6-16}$ )芳基，其各自可选地由选自下组的 1 至 3 个取代基取代：( $\text{C}_{1-6}$ )烷基、( $\text{C}_{3-7}$ )环烷基和( $\text{C}_{6-16}$ )芳基，

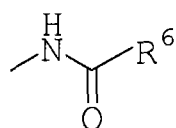
(2) 由下式代表的基团：



其中

$\text{R}^5$  是( $\text{C}_{3-7}$ )环烷基、( $\text{C}_{6-16}$ )芳基或 5-至 14-元芳香族杂环，其各自可选地由选自下组的 1 至 3 个取代基取代：( $\text{C}_{1-6}$ )烷基和( $\text{C}_{6-16}$ )芳基，其可选地由( $\text{C}_{1-6}$ )烷基取代，或

(3) 由下式代表的基团:



其中

$\text{R}^6$  是(C<sub>3-7</sub>)环烷基,  
或它们的盐。

4. 药物组合物, 其包含与医药上可接受的载体混合的权利要求 1 的化合物或其医药上可接受的盐。

5. 权利要求 4 的药物组合物, 其用于预防或治疗选自下组的疾病: 疼痛、风湿性关节炎, 与炎症有关的其他病症、克罗恩病, 炎性肠疾病和牛皮癣。

6. 用于预防或治疗选自下组的疾病的方法: 疼痛、风湿性关节炎, 与炎症有关的其他病症、克罗恩病, 炎性肠疾病和牛皮癣, 所述方法包括对有需要的哺乳动物施用有效量的权利要求 1 的化合物或其医药上可接受的盐。

7. 权利要求 1 的化合物或其医药上可接受的盐用于产生药物组合物的用途, 所述组合物用于预防或治疗选自下组的疾病: 疼痛、风湿性关节炎, 与炎症有关的其他病症、克罗恩病, 炎性肠疾病和牛皮癣。

## 作为 P38A MAPK 抑制剂的吡啶酮衍生物

### 技术领域

本发明涉及用作药物的吡啶酮化合物及其盐。

### 发明背景

风湿性关节炎(RA)是全身性炎症疾病，主要在关节滑膜中产生。现在通常使用甲氨蝶呤(MTX)作为疾病修饰类抗风湿药物(DMARD)，但是对于炎症响应或关节磨损的效果还不够。另一方面，近来已经发现，靶向细胞因子素(TNF、IL-1、IL-6)的生物制品对于 RA 有效，并且已经证明这些细胞因子在 RA 确诊中的重要性。特别是单克隆 TNF 抗体雷米凯德(Remicade)和抑制 TNF 功能的可溶 TNF 受体融合蛋白质依那西普值得关注，因为它们不仅对于炎症响应具有史无前例的效果，对关节磨损也有效。

尽管上述事实暗示了未来治疗 RA 的重要性，但是这些生物制品有与下述有关的基本缺陷：患者花费、生产效率、对皮下或静脉内注射用药的限制等。所以，期待下一代抗 RA 药物能克服这些问题，即成为可口服的小分子药物，其可选择性地阻断或调整这些因子的功能。特别地，p38 $\alpha$  促细胞分裂剂蛋白激酶(p38 $\alpha$  MAPK)属于细胞内磷酸化激酶，参与细胞因子(TNF、IL-1、IL-6)的产生和/或功能性表达，并且已经报道 p38 $\alpha$  MAPK 在 RA 患者的关节滑膜中激活，从而过量产生细胞因子，使 p38 $\alpha$  MAPK 作为抗 RA 药物的靶标而引人关注。

已经描述了这些抗炎剂或具有细胞因子抑制活性的化合物 ( WO98/22457 、 WO00/41698 、 WO00/43384 、 WO01/22965 、 WO02/07772 、 WO02/58695 、 WO03/041644 等 ) ， 但是仅在 WO2006/051826、WO2006/122154、WO2007/040208、WO2007/053610、WO2007053685 中描述了具有这些活性的吡啶酮衍生物，据我们所知，其中不包括本发明的化合物。

### 发明公开

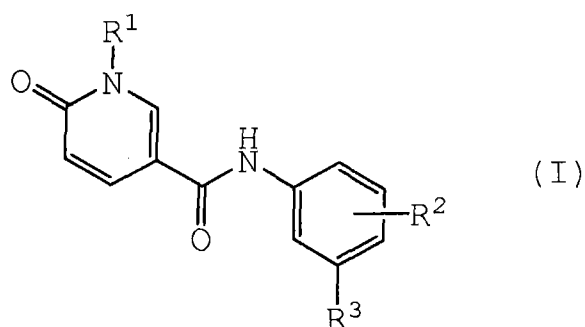
本发明涉及可用作药物的吡啶酮衍生物化合物及其盐；药物组合

物，其中包含所述吡啶酮衍生物化合物或其医药上可接受的盐作为活性组分；所述吡啶酮衍生物化合物或其盐作为药物的用途；和使用所述吡啶酮衍生物化合物或其盐用于治疗目的的方法，包括对哺乳动物使用所述吡啶酮衍生物化合物或其盐。

吡啶酮衍生物化合物及其盐是细胞因子的产生或其传导的抑制剂，并且通过抑制 p38 $\alpha$  MAPK，它们可进行药物作用，比如镇痛作用、抗炎、抗关节磨损作用等。

它们可用作镇痛剂，特别是抗 RA 剂，用于治疗疼痛和与炎症相关的其他病症的药物，用于克罗恩病的药物，用于炎性肠疾病的药物，用于牛皮癣的药物等。

本发明的吡啶酮衍生物化合物或其盐是下面的式(I)所示的化合物（下文也简单称作化合物(I)）：



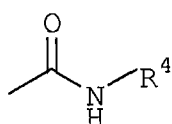
其中

R<sup>1</sup> 是低级烷基、环烷基或芳烃环，其各自可选地由一个或多个取代基取代；

R<sup>2</sup> 是卤原子、低级烷基、卤（低级）烷基或低级烷氧基；和

R<sup>3</sup> 是

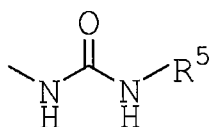
(1) 由下式代表的基团：



其中

R<sup>4</sup> 是低级烷基、低级烷氧基、环烷基、芳香族杂环、非芳香族杂环或芳烃环，其各自可选地由一个或多个取代基取代；

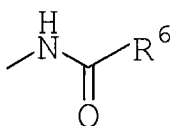
(2) 由下式代表的基团:



其中

$\text{R}^5$  是低级烷基、环烷基、芳烃环、芳香族杂环或非芳香族杂环，其各自可选地由一个或多个取代基取代；

(3) 由下式代表的基团:



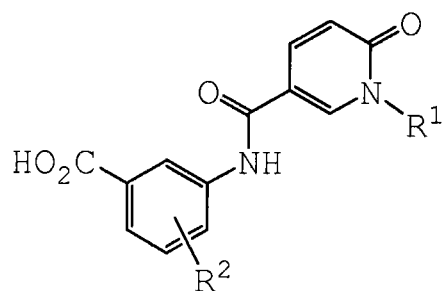
其中

$\text{R}^6$  是低级烷基、环烷基、芳烃环或非芳香族杂环，其各自可选地由一个或多个取代基取代；或

(4) 选自下组的基团：卤原子、羧基、羟基和低级烷氧基，或它们的盐。

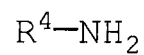
实施本发明的最佳模式  
可以通过下述过程制备本发明的化合物。



过程 1

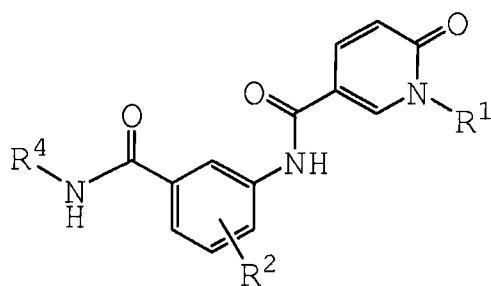
或其盐

+

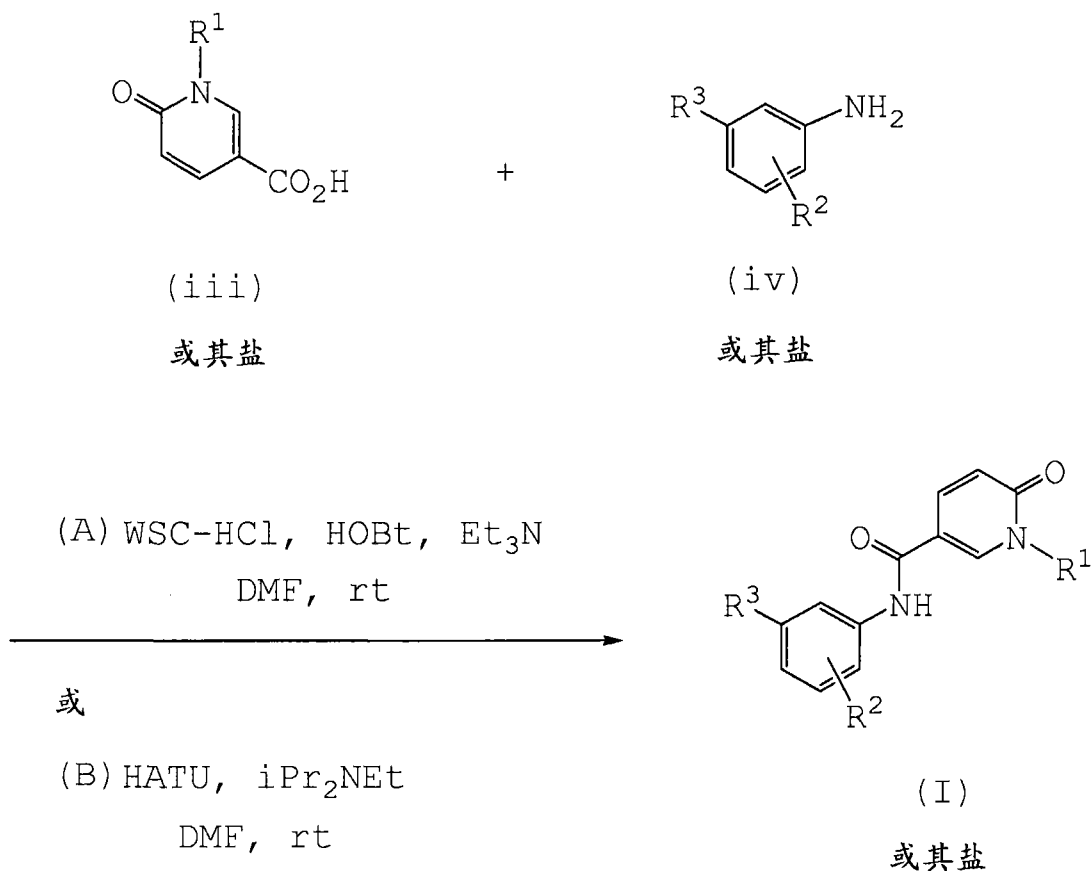


(ii)

或其盐

HATU,  $iPr_2NEt$ DMF  
rt

或其盐

过程 2

上述过程中化学式中的符号如上所定义。

在过程1和2的上述方案中，“DMF”表示N,N-二甲基甲酰胺，“HATU”表示N-[(二甲基氨基)(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基氧基)亚甲基]-N-甲基甲烷六氟磷酸铵，“iPr<sub>2</sub>NEt”表示N-乙基-N-异丙基-2-丙胺，“WSC-HCl”表示N-[3-(二甲基氨基)丙基]-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐，“HOBT”表示1-羟基苯并三唑，“Et<sub>3</sub>N”表示三乙胺，而“rt”表示室温。

在本说明书中，过程1由实施例1示例说明，而过程2由实施例18、20和25示例说明。然而，本发明不受到这些实施例的限制。

上述过程，可以例如根据本说明的实施例中所阐述的过程或其相似方式制备化合物(I)和其盐。

可以例如根据本说明的实施例中所阐述的过程或其相似方式制备起始化合物。

也可以根据 WO2004/071440 中公开的方式制备起始化合物(iv)。

应注意的是，本发明的范畴中还包括化合物(I)的所有溶剂合物形式（例如，水合物、乙醇合物等）、化合物(I)的所有立体异构体（例如，对映异构体、非对映异构体、消旋化合物等）和化合物(I)的晶体形式。

应注意的是，在本发明的范畴中还包括化合物(I)的放射性标记衍生物，其适于生物研究。

目的化合物(I)的合适的盐是常规医药上可接受的盐，并且包括金属盐，比如碱金属盐（例如钠盐、钾盐等）和碱土金属盐（例如钙盐、镁盐等），铵盐，有机碱盐（例如三甲胺盐、三乙胺盐、吡啶盐、甲基吡啶盐、二环己胺盐、N,N'-二苯甲基乙二胺盐等），有机酸盐（例如乙酸盐、三氟乙酸盐、马来酸盐、酒石酸盐、延胡索酸盐、甲磺酸盐、苯磺酸盐、甲酸盐、甲苯磺酸盐等），无机酸盐（例如盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硫酸盐、磷酸盐等），与氨基酸的盐（例如精氨酸、天门冬氨酸、谷氨酸等），等。

所有起始材料和产物化合物都可以是盐。上述过程的化合物可以根据常规方法转化成盐。

下文中详细解释式(I)中的定义。

#### （一般定义）

在本说明和权利要求中，除非特别说明，术语“低级”意欲表示1至6个碳原子。

“卤原子”的实例包括氟原子、氯原子、溴原子、碘原子等。

“低级烷基”的实例包括直链或支链(C<sub>1-6</sub>)烷基，比如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、己基等，其中优选(C<sub>1-4</sub>)烷基，比如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基等。

“卤素（低级）烷基”的实例包括其中上述(C<sub>1-6</sub>)烷基由一个或多个上述卤原子取代的基团，其中优选卤素(C<sub>1-4</sub>)烷基，比如氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氟乙基、二氟乙基、三氟乙基、四氟乙基、氟丙基、二氟丙基、三氟丙基、四氟丙基、氟丁基、二氟丁基、三氟丁基、四氟丁基、氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、氯乙基、二氯乙基、三氯乙基、四氯乙基、氯丙基、二氯丙基、三氯丙基、四氯丙基、氯丁基、二氯丁基、三氯丁基、四氯丁基、溴甲基、二溴甲基、三溴甲基、溴

乙基、二溴乙基、三溴乙基、四溴乙基、溴丙基、二溴丙基、三溴丙基、四溴丙基、溴丁基、二溴丁基、三溴丁基、四溴丁基、氯氟甲基、溴氯乙基等。

“低级烷氧基”的实例包括直链或支链( $C_{1-6}$ )烷氧基,比如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、己氧基等,其中优选的是( $C_{1-4}$ )烷氧基,比如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基等。

“环烷基”的实例包括( $C_{3-7}$ )环烷基,比如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基等,其中优选( $C_{3-6}$ )环烷基,比如环丙基、环丁基、环烷基、环己基等。

“芳烃环”的实例包括( $C_{6-16}$ )芳基,比如苯基、萘基、蒽基、茈萘基、戊烯基、茛基、菲基、薹基、庚烯基、辛烯基等,优选( $C_{6-14}$ )芳基,比如苯基、萘基等。

“芳香族杂环”的实例包括具有5至14个环原子的芳香族杂环,其在环形排列中共享 $\pi$ 电子,并除了碳原子外还包含1至4个选自下组的杂原子:氮原子、氧原子和硫原子。“芳香族杂环”的合适的实例包括5-至14-元杂环,比如噻吩基、苯并噻吩基、呋喃基、苯并呋喃基、二苯并呋喃基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、吲哚基、喹啉基、异喹啉基、喹喔啉基、四唑基、噁唑基、噻唑基、异噻唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基等,其中优选5-或6-元杂环,比如噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、四唑基、噁唑基、噻唑基、异噻唑基、1,3,4-噁二唑基等。

“非芳香族杂环”的实例包括具有5至14个环原子的非芳香族杂环,并且除了碳原子还包含选自下组的1至3个杂原子:氮原子、氧原子和硫原子。“非芳香族杂环”的合适的实例包括5-至14-元杂环,比如吡咯烷基、吡唑烷基、咪唑烷基、异噁唑烷基、异噻唑烷基、哌啶基(例如,哌啶子基等)、哌嗪基、吗啉基(例如,吗啉代等)、硫代吗啉基(例如,硫代吗啉代等)、四氢呋喃基、四氢吡喃基、四氢噻吩基、1,2,3,4-四氢喹啉基等,其中优选5-或6-元杂环,比如吡咯烷基、吡唑烷基、咪唑烷基、异噁唑烷基、异噻唑烷基、哌啶基(例如,哌啶子基等)、哌嗪基、吗啉基(例如吗啉代等)、硫代吗啉基

(例如硫代吗啉代等)、四氢呋喃基、四氢噻吩基等。

(R<sup>1</sup>的定义)

在化合物(I)中, R<sup>1</sup>是低级烷基、环烷基或芳烃环, 其各自可选地由一个或多个合适的取代基取代。

对于 R<sup>1</sup>, “低级烷基”的合适实例包括如“一般定义”中示例的(C<sub>1-6</sub>)烷基, 其中优选(C<sub>1-4</sub>)烷基, 比如乙基、叔丁基等。

对于 R<sup>1</sup>, “环烷基”的合适实例包括如“一般定义”中示例的(C<sub>3-7</sub>)环烷基, 其中优选(C<sub>3-6</sub>)环烷基, 比如环己基等。

对于 R<sup>1</sup>, “芳烃环”的合适实例包括如“一般定义”中示例的(C<sub>6-16</sub>)芳基, 其中优选(C<sub>6-14</sub>)芳基, 比如苯基等。

对于 R<sup>1</sup>, “低级烷基”、“环烷基”和“芳烃环”各自可选地由一个或多个取代基取代。“取代基”的合适实例包括:

- (i) 卤原子[例如, 氟原子、氯原子等];
- (ii) (C<sub>1-6</sub>)烷基[例如, (C<sub>1-4</sub>)烷基, 比如甲基等];
- (iii) (C<sub>6-14</sub>)芳基[例如, (C<sub>6-14</sub>)芳基, 比如苯基等];
- (iv) (C<sub>1-6</sub>)烷氧基[例如, (C<sub>1-4</sub>)烷氧基, 比如甲氧基等];
- (v) 羟基;
- (vi) 氰基;
- (vii) (C<sub>1-6</sub>)烷基氨基[例如, (C<sub>1-4</sub>)烷基氨基比如甲氨基等];
- (viii) (C<sub>3-7</sub>)环烷基[例如, (C<sub>3-6</sub>)环烷基比如环丙基等], 等。

取代基的数目通常为 1 至 4, 优选 1 至 3。

在一个优选的实施方案中, R<sup>1</sup>是(1) (C<sub>1-6</sub>)烷基, 可选地由一个(C<sub>6-16</sub>)芳基取代, (2) (C<sub>3-7</sub>)环烷基, 或(3) (C<sub>6-16</sub>)芳基, 可选地由 1 至 3 个选自下组的取代基取代: 卤原子、(C<sub>1-6</sub>)烷基和(C<sub>6-16</sub>)芳基。

(R<sup>2</sup>的定义)

在化合物(I)中, R<sup>2</sup>是卤原子、低级烷基、卤素(低级)烷基或低级烷氧基。

对于 R<sup>2</sup>, “卤原子”的合适实例包括如“一般定义”中示例的那些, 其中优选氯原子、溴原子等。

对于 R<sup>2</sup>, “低级烷基”的合适实例包括如“一般定义”中示例的(C<sub>1-6</sub>)烷基, 其中优选(C<sub>1-4</sub>)烷基, 比如甲基等。

对于 R<sup>2</sup>, “卤素(低级)烷基”的合适实例包括如“一般定义”

中示例的那些，其中优选氟甲基、二氟甲基、三氟甲基等。

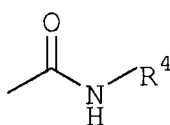
对于  $R^2$ ，“低级烷氧基”的合适实例包括如“一般定义”中示例的(C<sub>1-6</sub>)烷氧基，其中优选(C<sub>1-4</sub>)烷氧基，比如甲氧基、乙氧基、异丙氧基等。

在优选的实施方案中， $R^2$ 是卤原子或(C<sub>1-6</sub>)烷基。

( $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 和 $R^6$ 的定义)

在化合物(I)中， $R^3$ 是

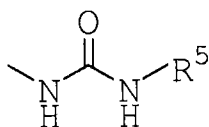
(1) 由下式代表的基团：



其中

$R^4$ 是低级烷基、低级烷氧基、环烷基、芳香族杂环、非芳香族杂环或芳烃环，其各自可选地由一个或多个取代基取代；

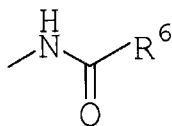
(2) 由下式代表的基团：



其中

$R^5$ 是低级烷基、环烷基、芳烃环、芳香族杂环或非芳香族杂环，其各自可选地由一个或多个取代基取代；

(3) 由下式代表的基团：



其中

$R^6$ 是低级烷基、环烷基、芳烃环或非芳香族杂环，其各自可选地由一个或多个取代基取代；或

(4) 选自下组的基团：卤原子、羧基、羟基和低级烷氧基，

(1) 对于  $R^4$ ，“低级烷基”的合适实例包括如“一般定义”中示例的(C<sub>1-6</sub>)烷基，其中优选(C<sub>1-4</sub>)烷基，比如甲基、乙基、异丙基等。

对于  $R^4$ ，“低级烷氧基”的合适实例包括如“一般定义”中示例的(C<sub>1-6</sub>)烷氧基，其中优选(C<sub>1-4</sub>)烷氧基，比如甲氧基等。

对于  $R^4$ ，“环烷基”的合适实例包括如“一般定义”中示例的(C<sub>3-7</sub>)环烷基，其中优选(C<sub>3-6</sub>)环烷基，比如环丙基等。

对于  $R^4$ ，“芳香族杂环”的合适实例包括如“一般定义”中示例的“5-至 14-元芳香族杂环”，其中优选 5-或 6-元芳香族杂环，比如异噁唑基、吡啶基、吡唑基、1,3,4-噁二唑基等。

对于  $R^4$ ，“非芳香族杂环”的合适实例包括如“一般定义”中示例的“5-至 14-元非芳香族杂环”，其中优选 5-或 6-元杂环，比如吡咯烷基、哌啶基、四氢吡喃基等。

对于  $R^4$ ，“芳烃环”的合适实例包括如“一般定义”中示例的(C<sub>6-16</sub>)芳基，其中优选(C<sub>6-14</sub>)芳基，比如苯基等。

对于  $R^4$ ，“低级烷基”、“低级烷氧基”、“环烷基”、“芳香族杂环”、“非芳香族杂环”和“芳烃环”可选地由一个或多个取代基取代。“取代基”的合适实例包括：

- (i) (C<sub>1-6</sub>)烷基[例如，(C<sub>1-4</sub>)烷基，比如甲基等]；
- (ii) (C<sub>3-7</sub>)环烷基[例如，(C<sub>3-6</sub>)环烷基，比如环丙基等]；
- (iii) (C<sub>6-16</sub>)芳基[例如，(C<sub>6-14</sub>)芳基，比如苯基等]；
- (iv) (C<sub>1-6</sub>)烷基氨基[例如，(C<sub>1-3</sub>)烷基氨基比如甲氨基等]；
- (v) 卤素(C<sub>1-6</sub>)烷基[例如，卤素(C<sub>1-3</sub>)烷基，比如三氟甲基等]；
- (vi) 卤原子[例如，氟原子等]等。
- (vii) 非芳香族杂环[例如，吗啉代等]；

取代基的数目通常为 1 至 4，优选 1 至 3。

(2) 对于  $R^5$ ，“低级烷基”的合适实例包括如“一般定义”中示例的(C<sub>1-6</sub>)烷基，其中优选(C<sub>1-4</sub>)烷基，比如甲基、乙基等。

对于  $R^5$ ，“环烷基”的合适实例包括如“一般定义”中示例的(C<sub>3-7</sub>)环烷基，其中优选(C<sub>3-6</sub>)环烷基，比如环丙基、环戊基等。

对于  $R^5$ ，“芳烃环”的合适实例包括如“一般定义”中示例的(C<sub>6-16</sub>)芳基，其中优选(C<sub>6-14</sub>)芳基，比如苯基、萘基等。

对于  $R^5$ ，“芳香族杂环”的合适实例包括如“一般定义”中示例

的“5-至 14-元芳香族杂环”，其中优选 5-或 6-元杂环，比如异噁唑基、吡啶基、吡唑基、1,3,4-噁二唑基等。

对于  $R^5$ ，“非芳香族杂环”的合适实例包括如“一般定义”中示例的“5-至 14-元非芳香族杂环”，其中优选 5-或 6-元杂环，比如吡咯烷基、哌啶基、四氢吡喃基等。

对于  $R^5$ ，“低级烷基”、“环烷基”、“芳烃环”、“芳香族杂环”和“非芳香族杂环”各自可选地由一个或多个取代基取代。“取代基”的合适实例包括：

- (i)  $(C_{1-6})$ 烷基[例如， $(C_{1-4})$ 烷基，比如甲基、叔丁基等]；
  - (ii)  $(C_{3-7})$ 环烷基[例如， $(C_{3-6})$ 环烷基，比如环丙基等]；
  - (iii)  $(C_{6-16})$ 芳基[例如， $(C_{6-14})$ 芳基，比如苯基等]，其可选地由 $(C_{1-6})$ 烷基[例如， $(C_{1-6})$ 烷基，比如甲基等]取代；
  - (iv)  $(C_{1-6})$ 烷基氨基[例如， $(C_{1-3})$ 烷基氨基比如甲氨基等]；
  - (v) 卤素 $(C_{1-6})$ 烷基[例如，卤素 $(C_{1-3})$ 烷基，比如三氟甲基等]；
  - (vi) 卤原子[例如，氟原子等]等。
  - (vii) 非芳香族杂环[例如，吗啉代等]，等；
- 取代基的数目通常为 1 至 4，优选 1 至 3。

(3) 对于  $R^6$ ，“低级烷基”的合适实例包括如“一般定义”中示例的 $(C_{1-6})$ 烷基，其中优选 $(C_{1-4})$ 烷基，比如甲基、乙基、异丙基、叔丁基等。

对于  $R^6$ ，“环烷基”的合适实例包括如“一般定义”中示例的 $(C_{3-7})$ 环烷基，其中优选 $(C_{3-6})$ 环烷基，比如环丙基等。

对于  $R^6$ ，“芳烃环”的合适实例包括如“一般定义”中示例的 $(C_{6-16})$ 芳基，其中优选 $(C_{6-14})$ 芳基，比如苯基、萘基等。

对于  $R^6$ ，“非芳香族杂环”的合适实例包括如“一般定义”中示例的“5-至 14-元非芳香族杂环”，其中优选 5-或 6-元杂环，比如吡咯烷基、哌啶基、四氢吡喃基等。

对于  $R^6$ ，“低级烷基”、“环烷基”、“芳烃环”和“非芳香族杂环”可选地由一个或多个取代基取代。“取代基”的合适实例包括：

- (i)  $(C_{1-6})$ 烷基[例如， $(C_{1-4})$ 烷基，比如甲基等]；
- (ii)  $(C_{3-7})$ 环烷基[例如， $(C_{3-6})$ 环烷基，比如环丙基等]；
- (iii)  $(C_{6-16})$ 芳基[例如， $(C_{6-14})$ 芳基，比如苯基等]；



- (iv) (C<sub>1-6</sub>)烷基氨基[例如, (C<sub>1-3</sub>)烷基氨基比如甲氨基等];  
 (v) 卤素(C<sub>1-6</sub>)烷基[例如, 卤素(C<sub>1-3</sub>)烷基, 比如三氟甲基等];  
 (vi) 卤原子[例如, 氟原子等]等。

(vii) 非芳香族杂环[例如, 吗啉代等], 等;

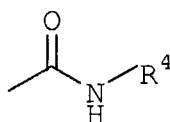
取代基的数目通常为 1 至 4, 优选 1 至 3。

(4) 对于 R<sup>3</sup>, “卤原子”的合适实例包括如“一般定义”中示例的卤原子, 其中优选氟原子、氯原子、溴原子等。

对于 R<sup>3</sup>, “低级烷氧基”的合适实例包括如“一般定义”中示例的(C<sub>1-6</sub>)烷氧基, 其中优选(C<sub>1-4</sub>)烷氧基, 比如甲氧基、乙氧基等。

在优选的实施方案中, R<sup>3</sup> 是

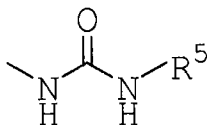
(1) 由下式代表的基团:



其中

R<sup>4</sup> 是(C<sub>1-6</sub>)烷氧基、(C<sub>3-7</sub>)环烷基、5-至 14-元芳香族杂环或(C<sub>6-16</sub>)芳基, 其各自可选地由选自下组的 1 至 3 个取代基取代: (C<sub>1-6</sub>)烷基、(C<sub>3-7</sub>)环烷基和(C<sub>6-16</sub>)芳基,

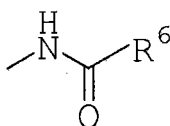
(2) 由下式代表的基团:



其中

R<sup>5</sup> 是(C<sub>3-7</sub>)环烷基、(C<sub>6-16</sub>)芳基或 5-至 14-元芳香族杂环, 其各自可选地由 1 至 3 个选自下组的取代基取代: (C<sub>1-6</sub>)烷基和(C<sub>6-16</sub>)芳基, 其可选地由(C<sub>1-6</sub>)芳基取代, 或

(3) 由下式代表的基团:



其中

$R^6$  是(C<sub>3-7</sub>)环烷基。

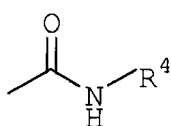
化合物(I)的一种优选的实施方式是

$R^1$  是低级烷基、环烷基或芳烃环，其各自可选地由一个或多个取代基取代；

$R^2$  是卤原子或低级烷基；和

$R^3$  是

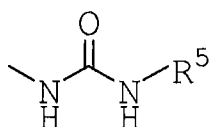
(1) 由下式代表的基团：



其中

$R^4$  是低级烷基、环烷基、芳香族杂环或芳烃环，其各自可选地由一个或多个取代基取代；

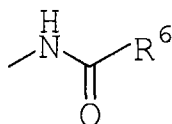
(2) 由下式代表的基团：



其中

$R^5$  是环烷基、芳烃环或芳香族杂环，其各自可选地由一个或多个取代基取代；或

(3) 由下式代表的基团：



其中

$R^6$  是环烷基，其可选地由一个或多个取代基取代，或它们的盐。

化合物(I)的更优选的实施方式是

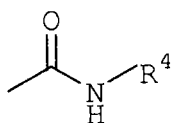
$R^1$  是

- (1)  $(C_{1-6})$ 烷基, 可选地由一个 $(C_{6-16})$ 芳基取代;
- (2)  $(C_{3-7})$ 环烷基, 或
- (3)  $(C_{6-16})$ 芳基, 可选地由 1 至 3 个选自下组的取代基取代: 卤原子、 $(C_{1-6})$ 烷基和 $(C_{6-16})$ 芳基;

$R^2$  是卤原子或 $(C_{1-6})$ 烷基, 和

$R^3$  是

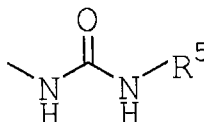
- (1) 由下式代表的基团:



其中

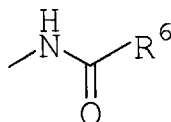
$R^4$  是 $(C_{1-6})$ 烷氧基、 $(C_{3-7})$ 环烷基、5-至 14-元芳香族杂环或 $(C_{6-16})$ 芳基, 其可选地各自由 1 至 3 个选自下组的取代基取代:  $(C_{1-6})$ 烷基、 $(C_{3-7})$ 环烷基和 $(C_{6-16})$ 芳基,

- (2) 由下式代表的基团:



其中  $R^5$  是 $(C_{3-7})$ 环烷基、 $(C_{6-16})$ 芳基或 5-至 14-元芳香族杂环, 其各自可选地由选自下组的 1 至 3 个取代基取代:  $(C_{1-6})$ 烷基和 $(C_{6-16})$ 芳基, 其可选地由 $(C_{1-6})$ 芳基取代, 或

- (3) 由下式代表的基团:



其中

$R^6$  是 $(C_{3-7})$ 环烷基,  
或它们的盐。

本发明的优选化合物的具体实例可以由后述实施例例证。

为了表明本发明的化合物(I)的效果,本发明的代表性化合物的药物测试结果如下所示。

测试 1: THP-1 细胞中 TNF- $\alpha$ 产生的抑制

[I] 测试方法

THP-1 细胞,人类单核细胞系,在补加青霉素(50 U/mL)、链霉素(50  $\mu$ g/mL)和 10%胎牛血清(Moregate BioTech)的 RPMI 1640(Sigma R8758)中,在 37°C, 5% CO<sub>2</sub>, 在加湿培养箱中保持。测试化合物的初始保存溶液在 DMSO 中制备。所有细胞、试剂和测试化合物稀释在培养基中。将 THP-1 细胞(终浓度为  $1 \times 10^5$  个细胞/孔)和脂多糖(LPS; 终浓度为 10  $\mu$ g/mL; Sigma L-4005, 来自大肠杆菌血清型 0.55:B5)加入至包含测试化合物或 0.1% DMSO 载体的 96 孔聚丙烯培养板(Sumilon, MS-8196F5; 无菌)中。将细胞混合物在加湿培养箱中,在 37°C、5% CO<sub>2</sub> 培养 20 小时。收集培养物上清液,并计算在存在 100 nM 测试化合物时 LPS 刺激细胞 TNF- $\alpha$ 的水平,与存在 0.1% DMSO 时刺激的对照细胞相比较。

[II] 测试化合物

N-{2-氯-5-[(环丙基氨基)羰基]苯基}-1-(2,6-二氯苯基)-6-氧代-1,6-二氢-3-吡啶甲酰胺(实施例 1)

N-{2-氯-5-[(甲氧基氨基)羰基]苯基}-1-(2,6-二氯苯基)-6-氧代-1,6-二氢-3-吡啶甲酰胺(实施例 2)

N-{2-氯-5-[(异噁唑-3-基氨基)羰基]苯基}-1-(2,6-二氯苯基)-6-氧代-1,6-二氢-3-吡啶甲酰胺(实施例 3)

N-{2-氯-5-[(1-甲基-1H-吡唑-3-基氨基)羰基]苯基}-1-(2,6-二氯苯基)-6-氧代-1,6-二氢-3-吡啶甲酰胺(实施例 5)

N-{2-氯-5-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基氨基)羰基]苯基}-1-(2,6-二氯苯基)-6-氧代-1,6-二氢-3-吡啶甲酰胺(实施例 6)

N-{2-溴-5-[(环丙基氨基)羰基]苯基}-1-(2,6-二氟苯基)-6-氧代-1,6-二氢-3-吡啶甲酰胺(实施例 15)

N-{2-氯-5-[(环丙基氨基)羰基]苯基}-1-(2-氯-6-氟苯基)-6-氧代-1,6-二氢-3-吡啶甲酰胺(实施例 16)

N-{2-氯-5-[(环丙基氨基)羰基]苯基}-1-(2,3-二氟苯基)-6-氧代-1,6-二氢-3-吡啶甲酰胺 (实施例 17)

N-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-1-(2,6-二氟苯基)-6-氧代-1,6-二氢-3-吡啶甲酰胺 (实施例 18)

N-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-1-叔丁基-6-氧代-1,6-二氢-3-吡啶甲酰胺 (实施例 20)

N-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-1-(2,6-二氟苯基)-6-氧代-1,6-二氢-3-吡啶甲酰胺 (实施例 22)

N-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-1-(1-苯基乙基)-6-氧代-1,6-二氢-3-吡啶甲酰胺 (实施例 24)

N-{5-[(环丙基羰基)氨基]-2-甲基苯基}-1-(2,6-二氟苯基)-6-氧代-1,6-二氢-3-吡啶甲酰胺 (实施例 25)

N-{5-[[[3-叔丁基-1-(4-甲基苯基)-1H-吡唑-5-基]氨基}羰基]氨基}-2-甲基苯基}-1-(2,6-二氟苯基)-6-氧代-1,6-二氢-3-吡啶甲酰胺 (实施例 26)

### [III] 测试结果

表 1: 100 nM 时对于 THP-1 细胞中 TNF- $\alpha$  产生的抑制

测试化合物 (实施例号)	对照的抑制率, %
实施例 1	77
实施例 2	84
实施例 3	94
实施例 5	75
实施例 6	82
实施例 15	69
实施例 16	72
实施例 17	75
实施例 18	78
实施例 20	85
实施例 22	97
实施例 24	83
实施例 25	70

## 实施例 26

68

测试 2: 在佐剂诱导的关节炎大鼠中对于后爪肿胀的抑制

[I] 测试方法

通过向七周龄雌性 Lewis 大鼠的右后爪垫注入 50  $\mu$ L 液体石蜡中的 0.5 mg 结核分枝杆菌 (*Mycobacterium tuberculosis*)(Difco Laboratories, Detroit, Mich.)而诱导关节炎(第 0 天)。使用正常的未经处理大鼠为阴性对照。将动物随机分组 ( $n \geq 5$ ), 根据第 15 天时左后爪体积和体重的增加进行药物治疗。将测试化合物悬浮于载体(0.5%甲基纤维素)中, 并从 15 至 24 天每天口服一次。在第 25 天, 使用体积描记器(MK-550; Muromachi Kikai Co., Ltd., Tokyo, Japan), 由水置换方法测定大鼠左后爪的体积。

本发明的化合物(I)及其盐可用作细胞因子产生或其传导的抑制剂, 并且通过抑制 p38 $\alpha$  MAPK, 它们具有药物作用, 比如镇痛剂作用、抗炎、抗关节磨损作用等, 并且用于疼痛、类风湿性关节炎、与炎症有关的其他病症、克罗恩病、炎性肠疾病、牛皮癣等的预防和/或治疗。

本发明的药物组合物可以以药物制剂的形式使用, 例如, 固体、半固体或液体形式, 其包含化合物(I)或其医药上可接受的盐, 作为活性组分与适于直肠、经肺(鼻或口腔吸入)、鼻、眼睛、外用(局部)、口服或非经肠(包括皮下、静脉内和肌肉内)给药或吹入的有机或无机载体或赋形剂混合。活性组分可以与例如常用的无毒、医药上可接受的载体结合形成片剂、丸剂、锭剂、胶囊、栓剂、霜剂、软膏、气雾剂、用于吹入的粉末、溶液、乳液、悬浮液和适于使用的任何其他形式。此外, 必要时可以使用辅剂、稳定剂、增稠剂、着色剂和香料。化合物(I)或其医药上可接受的盐以对疾病过程或病症足以产生期望的上述药物效果的量包括于药物组合物中。

对于向哺乳动物(例如, 人类、小鼠、大鼠、猪、狗、猫、马、牛等, 特别是人类)应用组合物时, 优选通过静脉内、肌肉内、经肺或口服用药, 或吹入而应用组合物。尽管医疗有效量的化合物(I)的剂量根据待处理的每个个体患者的年龄和病症而不同, 但是对于静脉内用药, 化合物(I)的每日剂量为 0.01-100 mg 每 kg 哺乳动物体重, 对于

肌肉内用药，化合物(I)的每日剂量为 0.1-100 mg 每 kg 哺乳动物体重，并且对于口服，化合物(I)的每日剂量为 0.5-100 mg 每 kg 哺乳动物体重，通常使用上述剂量预防和/或治疗上述疾病。

在下文中，参照制备和实施例，更详细解释了制备本发明的化合物(I)的反应。然而，制备和实例仅为了阐述本发明的目的而给出，本发明不应该以任何方式受到制备和实施例的限制。

制备和实施例中使用的缩略语、符号和术语具有下述含义。

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: 二氯甲烷

EtOAc: 乙酸乙酯

MeOH: 甲醇

DMF: N,N-二甲基甲酰胺

Et<sub>3</sub>N: 三乙胺

iPr<sub>2</sub>Net: N-乙基-N-异丙基-2-丙胺

IPE: 二异丙醚

THF: 四氢呋喃

HOBt: 1-羟基苯并三唑

HATU: N-[(二甲基氨基)(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基氧基)亚甲基]-N-甲基甲烷六氟磷酸铵

Pd/C: 碳载钯

min: 分钟

hr: 小时

HCl: 盐酸

NaOH: 氢氧化钠

WSC-HCl: N-[3-(二甲基氨基)丙基]-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐

MgSO<sub>4</sub>: 硫酸镁

NaHCO<sub>3</sub>: 碳酸氢钠

DMSO: 二甲基亚砷

### 制备 1

在氮气氛围下在 0°C 向(2,6-二氯苯基)胺(12.8 g)的 THF(73 mL)溶液中加入 1,1,1,3,3,3-六甲基二硅烷基-2-氨基化锂 (lithium 1,1,1,3,3,3-hexamethyldisilazan-2-ide) (79.8 mL)的 1 M THF 溶液，并

在相同温度下搅拌混合物 30 分钟。立即向这个溶液中加入 (2E,4Z)-4-(甲氧基亚甲基)-2-戊烯二酸二甲酯(14.52 g)的 THF(35 mL) 溶液,并在 0°C 将得到的混合物搅拌 3 小时。用 EtOAc(150 mL)稀释反应混合物并用 1 M HCl(200 mL)和盐水(150 mL)的混合物、饱和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液(150 mL)和盐水连续洗涤反应混合物,用 MgSO<sub>4</sub> 干燥并过滤。在真空中将滤液蒸发,用 EtOAc 和己烷(1:2)的混合物研制残留物并通过过滤收集,得到(2E,4Z)-4-{(2,6-二氯苯基)氨基}亚甲基}-2-戊烯二酸二甲酯(9.28 g)。在真空中蒸发滤液,并通过硅胶(200 g)柱色谱(用 EtOAc-己烷(1:2)洗脱)纯化残留物,然后用 EtOAc-己烷(1:2)研制分离的材料,得到(2E,4Z)-4-{(2,6-二氯苯基)氨基}亚甲基}-2-戊烯二酸二甲酯(1.30 g)。

质量ESI (+) 330 (M+H)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.62 (3H, s), 3.80 (3H, s), 6.20 (1H, d, J = 15.7 Hz), 7.29-7.37 (1H, m), 7.60 (2H, d, J = 8.14 Hz), 8.00 (1H, d, J = 13.3 Hz), 10.27 (1H, d, J = 13.3Hz)

### 制备 2

根据与制备 1 相似的方式获得(2E,4Z)-4-{(2,6-二甲基-4-氟苯基)氨基}亚甲基}-2-戊烯二酸二甲酯。

质量ESI (+) 330 (M+Na)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.27 (6H, s), 3.73 (3H, s), 3.86 (3H, s), 6.12 (1H, d, J = 15.72 Hz), 6.81 (1H, d, J = 8.84 Hz), 7.19 (1H, d, J = 13.23 Hz), 7.39 (1H, d, J = 15.68 Hz), 10.08 (1H, d, J = 13.20 Hz)

### 制备 3

根据与制备 1 相似的方式获得(2E,4Z)-4-{(2-二氯-6-氟苯基)氨基}亚甲基}-2-戊烯二酸二甲酯。

质量ESI (+) 336 (M+Na)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 3.76 (3H, s), 3.91 (3H, s), 6.21 (1H, d, J = 15.88 Hz), 6.98-7.23 (3H, m), 7.44 (1H, d, J = 15.82 Hz), 7.97 (1H, d, J = 12.86 Hz), 10.96 (1H, d, J = 12.78 Hz)



#### 制备 4

根据与制备 1 相似的方式获得(2E,4Z)-4-[(叔丁基氨基)亚甲基]-2-戊烯二酸二甲酯。

质量ESI (+) 264 (M+Na)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.36 (9H, s), 3.73 (3H, s), 3.78 (3H, s), 6.02 (1H, d,  $J = 15.6$  Hz), 7.35 (1H, d,  $J = 14.1$  Hz), 7.40 (1H, d,  $J = 15.6$  Hz), 9.23 (1H, br d)

#### 制备 5

根据与制备 1 相似的方式获得(2E,4Z)-4-[(2,6-二甲基苯基)氨基]亚甲基}-2-戊烯二酸二甲酯。

质量ESI (+) 312 (M+Na)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.23 (6H, s), 3.73 (3H, s), 3.86 (3H, s), 6.12 (1H, d,  $J = 15.7$  Hz), 7.02-7.16 (3H, m), 7.29 (1H, d,  $J = 13.9$  Hz), 7.41 (1H, d,  $J = 15.7$  Hz), 10.24 (1H, d,  $J = 13.0$  Hz)

#### 制备 6

根据与制备 1 相似的方式获得(2E,4Z)-4-[(2,6-二氟苯基)氨基]亚甲基}-2-戊烯二酸二甲酯。

质量ESI (+) 320 (M+Na)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.76 (3H, s), 3.94 (3H, s), 6.20 (1H, d,  $J = 15.72$  Hz), 6.76-7.04 (3H, m), 7.44 (1H, d,  $J = 15.80$  Hz), 7.96 (1H, d,  $J = 12.86$  Hz), 10.79 (1H, d,  $J = 11.68$  Hz)

#### 制备 7

向(2E,4Z)-4-[(2,6-二氯苯基)氨基]亚甲基}-2-戊烯二酸二甲酯(7.3 g)的 MeOH(73 mL)溶液中加入 28%的甲醇钠的 MeOH(4.3 mL)溶液。在氮气气氛下使混合物回流 8 小时。将反应混合物冷却至室温并在  $0^\circ\text{C}$  倒入 1 M HCl(140 mL)中。用 EtOAc(70 mL  $\times$  2)提取得到的混合物。用饱和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液(100 mL)和盐水洗涤合并的提取物, 在  $\text{MgSO}_4$  上干燥并过滤。在真空中将滤液蒸发, 用 EtOAc 和己烷(1:3)的混合物研制残留物, 得到 1-(2,6-二氯苯基)-6-氧代-1,6-二氢-3-吡啶甲酸甲酯(4.3 g)。

质量ESI (+) 300 (M+H)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.87 (3H, s), 6.68 (1H, d,  $J = 10.28$  Hz), 7.39 (1H, dd,  $J = 9.42$ 和 $5.84$  Hz), 7.49-7.53 (2H, m), 7.94-8.01 (2H, m)

### 制备 8

根据与制备 7 相似的方式获得 1-(2,6-二甲基-4-氟苯基)-6-氧代-1,6-二氢-3-吡啶甲酸甲酯。

质量ESI (+) 298 (M+Na)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.08 (6H, s), 3.86 (3H, s), 6.68 (1H, dd,  $J = 8.32$ 和 $2.44$  Hz), 6.90 (2H, d,  $J = 8.80$  Hz), 7.98 (2H, dd,  $J = 8.40$ 和 $2.48$  Hz)

### 制备 9

根据与制备 7 相似的方式获得 1-(2-氟-6-氟苯基)-6-氧代-1,6-二氢-3-吡啶甲酸甲酯。

质量ESI (+) 282 (M+H)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.87 (3H, s), 6.68 (1H, d,  $J = 9.38$  Hz), 7.02-7.25 (1H, m), 7.40-7.46 (2H, m), 7.93-8.04 (2H, m)

### 制备 10

根据与制备 7 相似的方式获得 1-(2,6-二氟苯基)-6-氧代-1,6-二氢-3-吡啶甲酸甲酯。

质量ESI (+) 288 (M+Na)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.87 (3H, s), 6.67 (1H, d,  $J = 9.84$  Hz), 7.08-7.13 (2H, m), 7.44-7.48 (1H, m), 7.95 (1H, dd,  $J = 9.80$ 和 $2.52$  Hz), 8.09 (1H, s)

### 制备 11

向(2E,4Z)-4-[(叔丁基氨基)亚甲基]-2-戊烯二酸二甲酯(1.2 g)的MeOH(10 mL)溶液中加入28%的甲醇钠的MeOH(1.9 mL)溶液,并在氮气气氛下将混合物加热至回流8小时。在真空中蒸发溶剂,并用EtOAc(20 mL)稀释残留物。用1 M HCl(20 mL)、饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(20 mL)和盐水连续洗涤得到的混合物,用MgSO<sub>4</sub>干燥并在真空中蒸

发, 得到 1-(叔丁基)-6-氧代-1,6-二氢-3-吡啶甲酸乙酯(657 mg)。

质量ESI (+) 224 (M+H)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.35 (3H, t,  $J = 7.15$  Hz), 1.70 (9H, s), 4.31 (2H, q,  $J = 7.14$  Hz), 6.44 (1H, d,  $J = 9.37$  Hz), 7.77 (1H, dd,  $J = 9.45$ 和 $2.44$  Hz), 8.44 (1H, d,  $J = 2.38$  Hz)

### 制备 12

根据与制备 11 相似的方式获得 1-(2,6-二甲基苯基)-6-氧代-1,6-二氢-3-吡啶甲酸乙酯。

质量ESI (+) 294 (M+Na)

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

### 制备 13

在氮气氛下在  $0^\circ\text{C}$  向(2,6-二氟苯基)胺(15.5 g)的 THF(140 mL)溶液中滴加 1,1,1,3,3,3-六甲基二硅烷基-2-氨基化锂的 1 M THF 溶液(120 mL), 并在相同的温度搅拌混合物 30 分钟。在  $0^\circ\text{C}$  向溶液中加入(2E,4Z)-4-(甲氧基亚甲基)-2-戊烯二酸二甲基(20 g)的 THF(60 mL)溶液, 并在相同的温度将得到的混合物搅拌 2 小时。用 EtOAc(200 mL)和 0.5 M HCl(200 mL)的混合物将反应淬灭。用 EtOAc (200 mL)提取水层。合并有机层, 用盐水洗涤, 用  $\text{MgSO}_4$  干燥, 过滤并在真空中蒸发。用 MeOH (100 mL)稀释残留物, 并向得到的溶液加入 28%的甲醇钠的 MeOH 溶液(38.6 mL)。在氮气氛下将得到的混合物加热至回流 6 小时。在减压下浓缩反应混合物, 并将残留物在 EtOAc (200 mL)和 1 M HCl (300 mL)之间分配。分离水层并用 EtOAc (200 mL)提取。合并有机层, 用饱和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液 (300 mL)和盐水连续洗涤, 用  $\text{MgSO}_4$  干燥并在真空中蒸发。用 IPE 研制残留物, 并通过过滤收集产生的沉淀, 得到 1-(2,6-二氟苯基)-6-氧代-1,6-二氢-3-吡啶甲酸甲酯(5.34 g)。

质量ESI (+) 288 (M+Na)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.87 (3H, s), 6.67 (1H, d,  $J = 9.76$  Hz), 7.08-7.13 (2H, m), 7.42-7.50 (1H, m), 7.94 (1H, dd,  $J = 9.72$ 和 $2.64$  Hz), 8.09 (1H, t,

$J = 1.4 \text{ Hz}$ )

#### 制备 14

根据与制备 13 相似的方式获得 1-(4-氯-2,6-二甲基苯基)-6-氧代-1,6-二氢-3-吡啶甲酸甲酯。

质量ESI (+) 314 (M+Na)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.07 (6H, s), 3.86 (3H, s), 6.69 (1H, dd,  $J = 8.74$  和  $1.58 \text{ Hz}$ ), 7.19 (2H, s), 7.95-8.01 (2H, m)

#### 制备 15

根据与制备 13 相似的方式获得 1-(2,3-二氟苯基)-6-氧代-1,6-二氢-3-吡啶甲酸甲酯。

质量ESI (+) 288 (M+Na)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.85 (3H, s), 6.66 (1H, dd,  $J = 9.68$  和  $0.56 \text{ Hz}$ ), 7.13-7.17 (1H, m), 7.22-7.27 (1H, m), 7.28-7.36 (1H, m), 7.94 (1H, d,  $J = 9.80 \text{ Hz}$ ), 8.14 (1H, d,  $J = 1.92 \text{ Hz}$ )

#### 制备 16

根据与制备 13 相似的方式获得 6-氧代-1-(1-苯基乙基)-1,6-二氢-3-吡啶甲酸甲酯。

质量ESI (+) 280 (M+Na)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.76 (3H, d,  $J = 7.18 \text{ Hz}$ ), 3.77 (3H, s), 6.40 (1H, q,  $J = 7.12 \text{ Hz}$ ), 6.56 (1H, d,  $J = 9.50 \text{ Hz}$ ), 7.28-7.43 (5H, m), 7.80 (1H, dd,  $J = 9.52$  和  $2.50 \text{ Hz}$ ), 8.04 (1H, d,  $J = 2.46 \text{ Hz}$ )

#### 制备 17

在  $0^\circ\text{C}$  向(2E,4Z)-4-(甲氧基亚甲基)-2-戊烯二酸二甲酯(1.23 g)的DMF溶液(30 mL)中加入环己胺 (670 mg), 并在氮气氛下在相同的温度搅拌混合物 30 分钟。将反应混合物加热至回流 5 小时。用冰水浴冷却混合物并倒入水 (100 mL)中。用 EtOAc (100 mL  $\times$  2)提取得到的混合物, 并合并有机相, 用盐水洗涤两次, 以  $\text{MgSO}_4$  干燥, 过滤并在真空中蒸发。通过硅胶柱色谱(用 EtOAc-己烷 (1:2-1:1)洗脱)纯化

残留物，得到 1-环己基-6-氧代-1,6-二氢-3-吡啶甲酸甲酯(520 mg)。

质量ESI (+) 258 (M+Na)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.22-1.27 (1H, m), 1.48-1.53 (4H, m), 1.75-1.79 (1H, m), 1.91-1.95 (4H, m), 3.86 (3H, s), 4.84-4.86 (1H, m), 6.53 (1H, d,  $J = 9.36$  Hz), 7.80 (1H, dd,  $J = 9.4$ 和 $2.44$  Hz), 8.21 (1H, d,  $J = 2.44$  Hz)

### 制备 18

根据与制备 17 相似的方式获得 1-(2-甲基苯基)-6-氧代-1,6-二氢-3-吡啶甲酸甲酯。

质量ESI (+) 266 (M+Na)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.16 (3H, s), 3.85 (3H, s), 6.65 (1H, d,  $J = 9.94$  Hz), 7.16-7.22 (1H, m), 7.29-7.40 (3H, m), 7.95 (1H, dd,  $J = 9.62$ 和 $2.54$  Hz), 8.11 (1H, d,  $J = 2.60$  Hz)

### 制备 19

在氮气气氛下向 3-氨基-4-氯苯甲酸(3.99 g)的 THF 溶液(35 mL)中滴加 1,1,1,3,3,3-六甲基二硅烷基-2-氨基化锂(46.5 mL)的 1M THF 溶液，同时保持内部温度低于 $-5^\circ\text{C}$ ，并在约 $-10^\circ\text{C}$ 搅拌混合物 15 分钟。立即向混合物中加入 1-(2,6-二氯苯基)-6-氧代-1,6-二氢-3-吡啶甲酸甲酯(3.46 g)的粉末，并在氮气气氛下在相同的温度将得到的混合物搅拌 3 小时。将反应混合物倒入冰水(700 mL)和 1 M HCl(100 mL)的混合物中，并用 EtOAc (150 mL  $\times$  3) 提取得到的混合物。在提取期间，产生不溶材料，通过过滤将其去除。用盐水洗涤合并的有机层，用  $\text{MgSO}_4$  干燥并过滤。在真空中蒸发滤液，并用 MeOH 研制残留物，并通过过滤收集产生的沉淀，得到 4-氯-3-([1-(2,6-二氯苯基)-6-氧代-1,6-二氢-3-吡啶基]羰基)氨基)苯甲酸(1.74 g)。

质量ESI (-) 437 (M-H)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  6.72 (1H, d,  $J = 9.74$  Hz), 7.57-7.89 (6H, m), 8.08-8.17 (2H, m), 8.48 (1H, d,  $J = 2.42$  Hz), 10.04 (1H, s), 13.3 (1H, br s)

### 制备 20

根据与制备 19 相似的方式获得 3-([1-(2,6-二氯苯基)-6-氧代-1,6-二氢-3-吡啶基]羰基)氨基)-4-甲基苯甲酸。

质量ESI (-) 415 (M-H)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  2.33 (3H, s), 6.77 (1H, d,  $J = 9.56$  Hz), 7.39 (1H, d,  $J = 8.02$  Hz), 7.54-7.69 (3H, m), 7.85 (1H, dd,  $J = 7.96$ 和 $1.44$  Hz), 7.95 (1H, s), 8.19-8.28 (2H, m)

### 制备 21

根据与制备 19 相似的方式获得 4-氯-3-([1-(4-氯-2,6-二甲基苯基)-6-氧代-1,6-二氢-3-吡啶基]羰基)氨基)苯甲酸。

质量ESI (-) 429 (M-H)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  2.05 (6H, s), 6.67 (1H, d,  $J = 9.76$  Hz), 7.40 (2H, s), 7.67 (1H, d,  $J = 8.40$  Hz), 7.80 (1H, dd,  $J = 8.36$ 和 $2.08$  Hz), 8.05-8.31 (2H, m), 8.32 (1H, s), 9.98 (1H, s), 13.55 (1H, br s)

### 制备 22

根据与制备 19 相似的方式获得 4-氯-3-([1-(2,6-二甲基-4-氟苯基)-6-氧代-1,6-二氢-3-吡啶基]羰基)氨基)苯甲酸。

质量ESI (-) 413 (M-H)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  2.49 (6H, s), 6.67 (1H, d,  $J = 9.72$  Hz), 7.17 (2H, d,  $J = 9.32$  Hz), 7.67 (1H, d,  $J = 8.32$  Hz), 7.80 (1H, dd,  $J = 8.32$ 和 $2.00$  Hz), 8.05-8.10 (2H, m), 8.32 (1H, d,  $J = 2.40$  Hz), 9.99 (1H, s), 13.23 (1H, br s)

### 制备 23

根据与制备 19 相似的方式获得 4-氯-3-([(1-环己基)-6-氧代-1,6-二氢-3-吡啶基]羰基)氨基)苯甲酸。

质量ESI (-) 373 (M-H)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.21-1.26 (1H, m), 1.39-1.45 (2H, m), 1.65-1.73 (3H, m), 1.74-1.88 (4H, m), 4.66-4.73 (1H, m), 6.49 (1H, d,  $J = 9.52$  Hz), 7.69 (1H, d,  $J = 8.36$  Hz), 7.82 (1H, dd,  $J = 8.36$ 和 $2.00$  Hz), 7.91 (1H, dd,  $J = 9.52$ 和 $2.52$  Hz), 8.07 (1H, d,  $J = 2.00$  Hz), 8.46 (1H, d,  $J$

= 2.48 Hz), 10.04 (1H, s), 13.28 (1H, s, br s)

#### 制备 24

在 0°C 向 1-(2,6-二氟苯基)-6-氧代-1,6-二氢-3-吡啶甲酸甲酯(5.41 g)在 EtOH(108 mL)和 THF(54 mL)的混合物中的溶液中加入 1 M NaOH 水溶液(82 mL),并在相同的温度搅拌混合物 2 小时。在减压下浓缩混合物,并用 1 M HCl(160 mL)处理残留物。通过过滤收集产生的沉淀,并在减压下在 60°C 干燥,得到 1-(2,6-二氟苯基)-6-氧代-1,6-二氢-3-吡啶甲酸(4.73 g)。

质量 ESI (-) 250 (M-H)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 6.62 (1H, d, J = 9.64 Hz), 7.30-7.39 (2H, m), 7.55-7.67 (1H, m), 7.92-7.95 (1H, dd, J = 9.64和2.56 Hz), 13.12 (1H, br s)

#### 制备 25

根据与制备 24 相似的方式获得 1-(2-氯-6-氟苯基)-6-氧代-1,6-二氢-3-吡啶甲酸。

质量 ESI (-) 266 (M-H)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 6.62 (1H, d, J = 9.68 Hz), 7.43-7.51 (1H, m), 7.56-7.64 (2H, m), 7.94 (1H, dd, J = 9.80和2.56 Hz), 8.38 (1H, d, J = 2.44 Hz), 13.06 (1H, s)

#### 制备 26

根据与制备 24 相似的方式获得 1-(2,3-二氟苯基)-6-氧代-1,6-二氢-3-吡啶甲酸。

质量 ESI (-) 250 (M-H)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 6.58 (1H, d, J = 9.68 Hz), 7.27-7.47 (2H, m), 7.59-7.66 (1H, m), 7.78-7.93 (1H, m), 8.34 (1H, d, J = 2.4 Hz), 13.05 (1H, br s)

#### 制备 27

根据与制备 24 相似的方式获得 1-(2,6-二氯苯基)-6-氧代-1,6-二氢

-3-吡啶甲酸。

质量ESI (-) 282 (M-H)

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

#### 制备 28

根据与制备 24 相似的方式获得 1-(2-甲基苯基)-6-氧代-1,6-二氢-3-吡啶甲酸。

质量ESI (-) 228 (M-H)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  2.12 (3H, s), 6.65 (1H, d,  $J = 9.64$  Hz), 7.24-7.49 (4H, m), 8.09 (1H, dd,  $J = 9.52$ 和 $2.50$  Hz), 8.21 (1H, d,  $J = 2.36$  Hz)

#### 制备 29

根据与制备 24 相似的方式获得 1-叔丁基-6-氧代-1,6-二氢-3-吡啶甲酸。

质量ESI (-) 194 (M-H)

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

#### 制备 30

根据与制备 24 相似的方式获得 1-(2,6-二甲基苯基)-6-氧代-1,6-二氢-3-吡啶甲酸。

质量ESI (-) 242 (M-H)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  2.06 (6H, s), 6.70 (1H, d,  $J = 10.20$  Hz), 7.21-7.35 (3H, m), 8.08-8.15 (2H, m)

#### 制备 31

根据与制备 24 相似的方式获得 1-(2-氯-6-氟苯基)-6-氧代-1,6-二氢-3-吡啶甲酸。

质量ESI (-) 266 (M-H)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  6.62 (1H, d,  $J = 9.68$  Hz), 7.43-7.51 (1H, m),



7.56-7.64 (2H, m), 7.94 (1H, dd,  $J = 9.80$ 和 $2.56$  Hz), 8.38 (1H, d,  $J = 2.44$  Hz), 13.06 (1H, s)

### 制备 32

根据与制备 24 相似的方式获得 6-氧代-1-(1-苯基乙基)-1,6-二氢-3-吡啶甲酸。

质量ESI (-) 242 (M-H)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1.78 (3H, d,  $J = 7.14$  Hz), 6.29 (1H, q,  $J = 7.10$  Hz), 6.57 (1H, d,  $J = 9.46$  Hz), 7.28-7.45 (5H, m), 7.92 (1H, dd,  $J = 9.36$  和 $2.40$  Hz), 8.19 (1H, d,  $J = 2.40$  Hz)

### 制备 33

在氮气氛下在  $0^\circ\text{C}$  向 1-(2,6-二氟苯基)-6-氧代-1,6-二氢-3-吡啶甲酸(795 mg)的  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (8 mL)悬浮液中加入 DMF(0.025 mL)和乙二酰氯 (ethanedioyl dichloride) (8 mL), 并在室温搅拌混合物 2 小时。通过在真空中蒸发而去除挥发性材料, 得到 1-(2,6-二氟苯基)-6-氧代-1,6-二氢-3-吡啶碳酰氯(810 mg)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.68-6.72 (1H, m), 7.09-7.17 (2H, m), 7.44-7.55 (1H, m), 7.92-7.97 (1H, m), 8.31 (1H, dd,  $J = 2.72$ 和 $0.56$  Hz)

### 制备 34

根据与制备 33 相似的方式获得 1-(2-氯-6-氟苯基)-6-氧代-1,6-二氢-3-吡啶碳酰氯。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.71 (1H, d,  $J = 9.84$  Hz), 7.23-7.27 (1H, m), 7.41-7.52 (2H, m), 7.95 (1H, dd,  $J = 9.88$ 和 $2.72$  Hz), 8.12 (1H, s)

### 制备 35

在氮气氛下向 3-氨基-4-氯苯甲酸(509 mg)的 THF(8 mL)溶液中滴加 1,1,1,3,3,3-六甲基二硅烷基-2-氨基化锂的 1M THF 溶液(6 mL), 同时保持内部温度低于  $-5^\circ\text{C}$ , 并在约  $-5^\circ\text{C}$  搅拌混合物 30 分钟。向溶液中滴加 1-(2,6-二氟苯基)-6-氧代-1,6-二氢-3-吡啶碳酰氯(800 mg)的 THF(8 mL)溶液, 并在约  $-5^\circ\text{C}$  搅拌得到的混合物 1 小时。将反应混合

物在 EtOAc(16 mL)和 1 M HCl(16 mL)之间分配。用 EtOAc(8 mL)提取水层。合并有机层,用盐水洗涤两次,用 MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并在真空中蒸发。用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>研制残留物,并通过过滤收集产生的沉淀。用 MeOH 研制分离的产物,并通过过滤收集得到 4-氯-3-([1-(2,6-二氟苯基)-6-氧代-1,6-二氢-3-吡啶基]羰基)氨基)苯甲酸(288 mg)。

质量ESI (-) 403 (M-H)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 6.70 (1H, d, J = 9.76 Hz), 7.34-7.44 (2H, m), 7.64-7.71 (2H, m), 7.82 (1H, dd, J = 6.88和4.80 Hz), 8.08 (1H, s), 8.10 (1H, dd, J = 7.32和2.64 Hz), 10.04 (1H, s), 13.27 (1H, br s)

### 制备 36

根据与制备 35 相似的方式获得 4-溴-3-([1-(2,6-二氟苯基)-6-氧代-1,6-二氢-3-吡啶基]羰基)氨基)苯甲酸。

质量ESI (-) 403 (M-H)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 6.70 (1H, d, J = 9.76 Hz), 7.34-7.44 (2H, m), 7.64-7.71 (2H, m), 7.82 (1H, dd, J = 6.88和4.80 Hz), 8.08 (1H, s), 8.10 (1H, dd, J = 7.32和2.64 Hz), 10.04 (1H, s), 13.27 (1H, br s)

### 制备 37

根据与制备 35 相似的方式获得 4-氯-3-([1-(2-氯-6-氟苯基)-6-氧代-1,6-二氢-3-吡啶基]羰基)氨基)苯甲酸。

质量ESI (-) 419 (M-H)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 6.71 (1H, d, J = 9.84 Hz), 7.53-7.69 (4H, m), 7.81 (1H, dd, J = 8.32和2.04 Hz), 8.09-8.13 (2H, m), 8.53 (1H, d, J = 2.44 Hz), 10.04 (1H, s), 13.25 (1H, s)

### 制备 38

在氮气氛下在 0°C 向 1-(2,3-二氟苯基)-6-氧代-1,6-二氢-3-吡啶甲酸(1.24 g)和 DMF(0.124 mL)的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(124 mL)悬浮液中加入乙二酰氯(940 mg),并在环境温度搅拌混合物 1 小时。另外加入 DMF(0.124 mL),并继续搅拌混合物 30 分钟。通过蒸发去除挥发性材料,并将残留物悬浮于 THF(12.4 mL)中并冷却至 -78°C。在氮气氛下在 0°C 向 3-氨基-4-

氯苯甲酸(847 mg)的 THF(18 mL)溶液中加入 1,1,1,3,3,3-六甲基二硅烷基-2-氨基化锂(9.9 mL),并在室温搅拌混合物 30 分钟。将溶液冷却至  $-78^{\circ}\text{C}$ ,并向溶液中加入如上所述制备的 1-(2,3-二氟苯基)-6-氧代-1,6-二氢-3-吡啶碳酰氯的 THF(12.4 mL)悬浮液。在氮气氛下在  $-78^{\circ}\text{C}$  将得到的混合物搅拌 2 小时,然后倒入 EtOAc(30 mL)和 1 M HCl(20 mL)的混合物中。用 EtOAc(30 mL)提取水层并合并有机层,用盐水洗涤,用  $\text{MgSO}_4$  干燥,过滤并在真空中蒸发。用 MeOH 研制残留物,并通过过滤收集产生的沉淀,得到 4-氯-3-([1-(2,3-二氟苯基)-6-氧代-1,6-二氢-3-吡啶基]羰基)氨基)苯甲酸(780 mg)。

质量ESI (-) 403 (M-H)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  6.66 (1H, d,  $J = 9.64$  Hz), 7.41-7.47 (1H, m), 7.50-7.54 (1H, m), 7.63-7.70 (2H, m), 7.81 (1H, dd,  $J = 8.36$ 和 $2.04$  Hz), 7.91 (1H, d,  $J = 2.56$  Hz), 7.93 (1H, d,  $J = 2.52$  Hz), 8.53 (1H, s), 10.05 (1H, s), 13.27 (1H, br s)

### 制备 39

向(4-甲基-3-硝基苯基)胺(304 mg)的 DMF(3 mL)溶液中连续加入环丙烷甲酸(258 mg)、HATU(1.14 g)和  $i\text{Pr}_2\text{NEt}$  (1.55 g),并在氮气氛下在室温搅拌混合物 16 小时。用 EtOAc(15 mL)稀释反应混合物,并用 1 M HCl(15 mL $\times$ 2)、饱和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液(15 mL $\times$ 2)和盐水洗涤得到的混合物,用  $\text{MgSO}_4$  干燥,过滤并在真空中蒸发。通过硅胶柱色谱(用 EtOAc-己烷(1:2)洗脱)纯化残留物,得到 N-(4-甲基-3-硝基苯基)环丙烷甲酰胺(413 mg)。

质量ESI (+) 243 (M+Na)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  0.82-0.88 (2H, m), 0.90-1.00 (2H, m), 2.49 (3H, s), 7.34 (1H, d,  $J = 8.37$  Hz), 7.66 (1H, dd,  $J = 8.38$ 和 $2.29$  Hz), 8.32 (1H, d,  $J = 2.18$  Hz)

### 制备 40

在 MeOH(20 mL)中在氢气为大气压力下,用 10% Pd/C (50%湿, 80 mg)使 N-(4-甲基-3-硝基苯基)环丙甲酰胺(409 mg)氢化 5 小时。通过由 Celite<sup>®</sup>垫过滤而去除催化剂,并在真空中蒸发滤液,得到 N-(3-

氨基-4-甲基苯基)环丙烷甲酰胺(335 mg)。

质量ESI (+) 213 (M+Na)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  0.75-0.84 (2H, m), 0.87-0.95 (2H, m), 1.65-1.78 (1H, m), 2.09 (3H, s), 6.73 (1H, dd,  $J = 8.04$ 和 $2.04$  Hz), 6.89 (1H, d,  $J = 8.06$  Hz), 7.00 (1H, d,  $J = 1.98$  Hz)

#### 制备 41

在氮气氛下在  $0^\circ\text{C}$  向 3-叔丁基-1-(4-甲基苯基)-1H-吡唑-5-胺盐酸盐(2.5 g)的 EtOAc(18 mL)溶液中加入 2.94 M NaOH 水溶液(8 mL), 并在相同的温度搅拌混合物 15 分钟。向反应混合物中加入氯甲酸 2,2,2-三氯乙酯(2.79 g), 并在室温将得到的混合物搅拌 6 小时。分离有机层并用盐水(10 mL $\times$ 2)连续洗涤, 用  $\text{MgSO}_4$  干燥, 过滤并在真空中蒸发。用 IPE 研制残留物, 并通过过滤收集产生的沉淀, 得到[3-叔丁基-1-(4-甲基苯基)-1H-吡唑-5-基]氨基甲酸 2,2,2-三氯乙基酯(1.96 g)。

质量 ESI (+) 406 (M+H)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.34 (9H, s), 2.40 (3H, s), 4.81 (2H, s), 6.41 (1H, s), 6.80 (1H, br s), 7.31-7.37 (4H, m)。

#### 制备 42

在氮气氛下向[3-叔丁基-1-(4-甲基苯基)-1H-吡唑-5-基]氨基甲酸 2,2,2-三氯乙基酯(101 mg)和(4-甲基-3-硝基苯基)胺(38 mg)的 DMSO(1 mL)溶液中加入  $i\text{Pr}_2\text{NEt}$  (44  $\mu\text{L}$ ), 并在  $60^\circ\text{C}$  搅拌混合物 4 小时。用 EtOAc(2 mL)稀释反应混合物, 并用 1 M HCl(2 mL $\times$ 2)、饱和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液(2 mL)和盐水(2 mL)连续洗涤, 用  $\text{MgSO}_4$  干燥并过滤。在真空中蒸发滤液, 并通过硅胶柱色谱(用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中的 2% MeOH 洗脱)纯化残留物, 得到 1-[3-叔丁基-1-(4-甲基苯基)-1H-吡唑-5-基]-3-(4-甲基-3-硝基苯基)脲(96 mg)。

质量 ESI (+) 408 (M+Na)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.30 (9H, s), 2.31 (3H, s), 2.52 (3H, s), 6.40 (1H, s), 6.75 (1H, s), 7.12-7.27 (4H, m), 7.52 (1H, dd,  $J = 8.32$  和  $2.26$  Hz), 7.70 (1H, s), 7.90 (1H, d,  $J = 2.20$  Hz)。

### 制备 43

在 MeOH(2 mL)中在氢气为大气压力下, 用 10% Pd/C (50%湿, 10 mg)使 1-[3-叔丁基-1-(4-甲基苯基)-1H-吡唑-5-基]-3-(4-甲基-3-硝基苯基)脲(93 mg)氢化 4 小时。通过由 Celite<sup>®</sup>垫过滤而去除催化剂, 并在真空中蒸发滤液。用 IPE 研制残留物, 并通过过滤收集产生的沉淀, 得到 1-(3-氨基-4-甲基苯基)-3-[3-叔丁基-1-(4-甲基苯基)-1H-吡唑-5-基]脲(74 mg)。

质量 ESI (+) 378 (M+H)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.37 (9H, s), 2.32 (3H, s), 2.43 (3H, s), 7.11 (1H, dd, J = 8.34 和 2.18 Hz), 7.24-7.32 (2H, m), 7.38 (4H, s), 7.81 (1H, d, J = 2.32 Hz)

### 制备 44

在氮气氛下在 0°C 向(4-甲基-3-硝基苯基)胺(152 mg)的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(15 mL)溶液中连续加入 iPr<sub>2</sub>NEt (1.29 g)和三氯乙酸酐(370 mg), 并在 0°C 搅拌混合物 3 小时。向溶液中加入苯胺(930 mg), 并在室温将得到的混合物搅拌 16 小时。在真空中蒸发挥发性材料。用 EtOAc(10 mL)稀释残留物, 并用 1 M HCl(5 mL × 2)、饱和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液(5 mL × 2)和盐水连续洗涤得到的混合物, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥并过滤。在真空中蒸发滤液, 并用 IPE 研制残留物。通过过滤收集产生的沉淀, 得到 1-(4-甲基-3-硝基苯基)-3-苯基脲(270 mg)。

质量 ESI (+) 294 (M+Na)

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

### 制备 45

根据与制备 44 相似的方式获得 1-环丙基-3-(4-甲基-3-硝基苯基)脲。

质量 ESI (+) 258 (M+Na)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 0.46-0.54 (2H, m), 0.70-0.79 (2H, m), 2.47 (3H, s), 2.52-2.63 (1H, m), 7.28 (1H, d, J = 8.40 Hz), 7.50 (1H, dd, J = 8.34 和 2.30 Hz), 8.16 (1H, d, J 2.32 Hz)

### 制备 46

根据与制备 43 相似的方式获得 1-(3-氨基-4-甲基苯基)-3-苯基脲。

质量 ESI (+) 264 (M+Na)

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.97 (3H, s), 4.79 (2H, s), 6.53 (1H, d,  $J = 7.85$  Hz), 6.76-6.79 (2H, m), 6.94 (1H, d,  $J = 7.33$  Hz), 7.25 (2H, t,  $J = 7.74$  Hz), 7.42 (2H, d,  $J = 7.75$  Hz), 8.32 (1H, s), 8.55 (1H, s)

### 制备 47

根据与制备 43 相似的方式获得 1-(3-氨基-4-甲基苯基)-3-环丙基脲。

质量 ESI (+) 228 (M+Na)

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

### 实施例 1

在  $0^\circ\text{C}$  向 4-氯-3-({[1-(2,6-二氯苯基)-6-氧代-1,6-二氢-3-吡啶基]羰基}氨基)苯甲酸(1.74 g)的 DMF(17 mL)溶液中连续加入 HATU (3.03 g)、环丙胺(680 mg)和  $i\text{Pr}_2\text{NEt}$  (3.08 g), 并在氮气气氛下在室温搅拌混合物 16 小时。使混合物在 EtOAc(50 mL)和 1 M HCl(50 mL)之间分配, 并通过过滤除去产生的沉淀。分离滤液的有机层, 并用 1 M HCl(50 mL)、饱和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液(50 mL  $\times$  2)和盐水连续洗涤得到的混合物, 用  $\text{MgSO}_4$  干燥并过滤。在真空中蒸发滤液, 并用 IPE 和 MeOH 的混合物研制残留物。通过过滤收集沉淀, 用 EtOH 研制并通过过滤收集, 得到 N-{2-氯-5-[(环丙基氨基)羰基]苯基}-1-(2,6-二氯苯基)-6-氧代-1,6-二氢-3-吡啶甲酰胺(890 mg)。

质量 ESI (+) 498 (M+Na)

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.52-0.59 (2H, m), 0.61-0.74 (2H, m), 2.78-2.91 (1H, m), 6.72 (1H, d,  $J = 9.74$  Hz), 7.58-7.79 (4H, m), 7.97 (1H, d,  $J = 1.96$  Hz), 8.14 (1H, dd,  $J = 9.66$  和  $2.56$  Hz), 8.47 (1H, d,  $J = 2.46$  Hz), 8.52 (1H, d,  $J = 4.14$  Hz), 10.03 (1H, s)

### 实施例 2

根据与实施例 1 相似的方式获得 N-{2-氯-5-[(甲氧基氨基)羰基]苯基}-1-(2,6-二氯苯基)-6-氧代-1,6-二氢-3-吡啶甲酰胺。

质量ESI (+) 490 (M+Na)

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

### 实施例 3

根据与实施例 1 相似的方式获得 N-{2-氯-5-[(异噁唑-3-基氨基)羰基]苯基}-1-(2,6-二氯苯基)-6-氧代-1,6-二氢-3-吡啶甲酰胺。

质量ESI (+) 526 (M+Na)

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

### 实施例 4

根据与实施例 1 相似的方式获得 N-{2-氯-5-[(吡啶-3-基氨基)羰基]苯基}-1-(2,6-二氯苯基)-6-氧代-1,6-二氢-3-吡啶甲酰胺。

质量ESI (+) 537 (M+Na)

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

### 实施例 5

根据与实施例 1 相似的方式获得 N-{2-氯-5-[(1-甲基-1H-吡唑-3-基氨基)羰基]苯基}-1-(2,6-二氯苯基)-6-氧代-1,6-二氢-3-吡啶甲酰胺。

### 质量ESI (+) 540 (M+Na)

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

### 实施例 6

根据与实施例 1 相似的方式获得 N-{2-氯-5-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基氨基)羰基]苯基}-1-(2,6-二氯苯基)-6-氧代-1,6-二氢-3-吡啶甲酰胺。

### 质量ESI (+) 538 (M+Na)

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.68 (3H, s), 6.23 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 6.72 (1H, d,  $J = 9.6$  Hz), 7.39 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 7.62 (1H, dd,  $J = 8.8$ 和 $7.6$  Hz), 7.73-7.78 (3H, m), 7.88 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 8.13-8.16 (2H, m), 8.50 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 10.09 (1H, s), 10.40 (1H, s)

### 实施例 7

根据与实施例 1 相似的方式获得 N-{2-氯-5-[(1-苯基-1H-吡唑-5-基氨基)羰基]苯基}-1-(2,6-二氯苯基)-6-氧代-1,6-二氢-3-吡啶甲酰胺。

### 质量ESI (+) 602 (M+Na)

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

### 实施例 8

根据与实施例 1 相似的方式获得 N-{2-氯-5-[(环丙基氨基)羰基]苯基}-1-(2,6-二氯-4-甲基苯基)-6-氧代-1,6-二氢-3-吡啶甲酰胺。

### 质量ESI (+) 492 (M+Na)

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



### 实施例 9

根据与实施例 1 相似的方式获得 N-{2-氯-5-[(环丙基氨基)羰基]苯基}-1-环己基-6-氧代-1,6-二氢-3-吡啶甲酰胺。

质量ESI (+) 436 (M+Na)

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

### 实施例 10

根据与实施例 1 相似的方式获得 N-{2-氯-5-[(环丙基氨基)羰基]苯基}-1-(2,6-二甲基-4-氟苯基)-6-氧代-1,6-二氢-3-吡啶甲酰胺。

质量ESI (+) 476 (M+Na)

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

### 实施例 11

根据与实施例 1 相似的方式获得 N-{2-氯-5-[(环丙基氨基)羰基]苯基}-1-(2,6-二氟苯基)-6-氧代-1,6-二氢-3-吡啶甲酰胺。

质量ESI (+) 466 (M+Na)

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

### 实施例 12

根据与实施例 1 相似的方式获得 N-{2-氯-5-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基氨基)羰基]苯基}-1-(2,6-二氟苯基)-6-氧代-1,6-二氢-3-吡啶甲酰胺。

质量ESI (+) 506 (M+Na)

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

### 实施例 13

根据与实施例 1 相似的方式获得 N-{2-氯-5-[(环丙基甲氧基氨基)羰基]苯基}-1-(2,6-二氟苯基)-6-氧代-1,6-二氢-3-吡啶甲酰胺。

质量ESI (+) 496 (M+Na)

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) 0.24-0.27 (2H, m), 0.51-0.55 (2H, m), 1.08-1.12 (1H, m), 3.65-3.71 (2H, m), 6.71 (1H, d,  $J = 9.84$  Hz), 7.42 (2H, t,  $J = 8.20$  Hz), 7.64-7.71 (3H, m), 7.92 (1H, d,  $J = 1.60$  Hz), 8.10 (1H, dd,  $J = 9.72$ 和 $1.60$  Hz), 8.58 (1H, d,  $J = 2.52$  Hz), 10.04 (1H, s), 11.75 (1H, s,  $J = 11.76$  Hz)

### 实施例 14

根据与实施例 1 相似的方式获得 N-{2-氯-5-[(1-甲基-1H-吡唑-3-基氨基)羰基]苯基}-1-(2,6-二氟苯基)-6-氧代-1,6-二氢-3-吡啶甲酰胺。

质量ESI (+) 506 (M+Na)

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

### 实施例 15

根据与实施例 1 相似的方式获得 N-{2-溴-5-[(环丙基氨基)羰基]苯基}-1-(2,6-二氟苯基)-6-氧代-1,6-二氢-3-吡啶甲酰胺。

质量ESI (+) 512 (M+Na)

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.55-0.58 (2H, m), 0.67-0.70 (2H, m),

2.83-2.86 (1H, m), 6.71 (1H, d,  $J = 9.76$  Hz), 7.40-7.44 (2H, m), 7.64-7.68 (2H, m), 7.79 (1H, d,  $J = 8.40$  Hz), 7.92 (1H, d,  $J = 2.08$  Hz), 8.11 (1H, dd,  $J = 9.72$ 和 $2.60$  Hz), 8.54 (1H, d,  $J = 4.20$  Hz), 8.57 (1H, d,  $J = 2.92$  Hz), 10.02 (1H, s)

#### 实施例 16

根据与实施例 1 相似的方式获得 N-{2-氯-5-[(环丙基氨基)羰基]苯基}-1-(2-氯-6-氟苯基)-6-氧代-1,6-二氢-3-吡啶甲酰胺。

质量ESI (+) 482 (M+Na)

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

#### 实施例 17

根据与实施例 1 相似的方式获得 N-{2-氯-5-[(环丙基氨基)羰基]苯基}-1-(2,3-二氟苯基)-6-氧代-1,6-二氢-3-吡啶甲酰胺。

质量ESI (+) 466 (M+Na)

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

#### 实施例 18

向 1-(2,6-二氯苯基)-6-氧代-1,6-二氢-3-吡啶甲酸(56 mg)的 DMF(0.76 mL)溶液中加入 3-氨基-N-环丙基-4-甲基苯甲酰胺 (45 mg)、WSC-HCl(57 mg)、HOBt(35 mg)和  $\text{Et}_3\text{N}$  (27 mg), 并在氮气氛下在室温搅拌混合物 16 小时。用 EtOAc(2 mL)稀释反应混合物, 用水(4 mL  $\times$  2)和盐水连续洗涤, 用  $\text{MgSO}_4$  干燥, 过滤并在真空中蒸发。通过制备型薄层色谱(用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中的 10% MeOH 洗脱)纯化残留物, 得到 N-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-1-(2,6-二氯苯基)-6-氧代-1,6-二

氢-3-吡啶甲酰胺(60 mg)。

质量ESI (+) 480 (M+Na)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.54-0.62 (2H, m), 0.76-0.86 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.77-2.84 (1H, m), 6.61 (1H, s), 6.70 (1H, d,  $J = 10.24$  Hz), 7.18 (1H, d,  $J = 7.96$  Hz), 7.34-7.52 (4H, m), 7.68 (1H, s), 8.00-8.06 (2H, m), 8.41 (1H, s)

### 实施例 19

根据与实施例 18 相似的方式获得 N-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-1-(2-甲基苯基)-6-氧代-1,6-二氢-3-吡啶甲酰胺。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.53-0.61 (2H, m), 0.76-0.88 (2H, m), 2.17 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.76-2.84 (1H, m), 6.49 (1H, s), 6.69 (1H, d,  $J = 9.56$ ), 7.18-7.46 (6H, m), 7.74 (1H, s), 7.97 (1H, dd,  $J = 9.76$ 和 $2.72$  Hz), 8.18 (1H, d,  $J = 2.44$  Hz), 8.25 (1H, s)

### 实施例 20

向 1-叔丁基-6-氧代-1,6-二氢-3-吡啶甲酸(30 mg)的 DMF(0.6 mL)溶液中加入 3-氨基-N-环丙基-4-甲基苯甲酰胺 (44 mg)、HATU(88 mg)和  $i\text{Pr}_2\text{NEt}$  (89 mg), 并在氮气氛下在室温搅拌混合物 3 小时。用 EtOAc(3 mL)稀释反应混合物, 用 1 M HCl(3 mL  $\times$  2)、水(3 mL)、饱和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液(3 mL)和盐水连续洗涤得到的混合物, 用  $\text{MgSO}_4$  干燥, 过滤并在真空中蒸发。通过制备型薄层色谱(用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中的 10% MeOH 洗脱)纯化残留物, 得到 N-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-1-叔丁基-6-氧代-1,6-二氢-3-吡啶甲酰胺(27 mg)。

质量ESI (+) 390 (M+Na)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  0.58-0.66 (2H, m), 0.75-0.85 (2H, m), 1.74 (9H, s), 2.79-2.87 (1H, m), 4.60 (2H, s), 6.51 (1H, d,  $J = 9.34$  Hz), 7.37 (1H, d,  $J = 7.98$  Hz), 7.63 (1H, dd,  $J = 7.94$ 和 $1.86$  Hz), 7.74 (1H, d,  $J = 1.72$  Hz), 7.98 (1H, dd,  $J = 9.42$ 和 $2.48$  Hz), 8.55 (1H, d,  $J = 2.42$  Hz)

### 实施例 21

根据与实施例 20 相似的方式获得 N-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲

基苯基}-1-(2,6-二甲基苯基)-6-氧代-1,6-二氢-3-吡啶甲酰胺。

质量ESI (+) 438 (M+Na)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  0.57-0.64 (2H, m), 0.74-0.84 (2H, m), 2.11 (6H, s), 2.77-2.85 (1H, m), 6.78 (1H, d,  $J = 10.44$  Hz), 7.23-7.37 (4H, m), 7.62 (1H, dd,  $J = 7.96$ 和 $1.88$  Hz), 7.73 (1H, d,  $J = 1.84$  Hz), 8.19-8.25 (2H, m)

### 实施例 22

根据与实施例 20 相似的方式获得 N-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-1-(2,6-二氟苯基)-6-氧代-1,6-二氢-3-吡啶甲酰胺。

质量ESI (+) 446 (M+Na)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  0.57-0.67 (2H, m), 0.70-0.84 (2H, m), 2.77-2.88 (1H, m), 6.75 (1H, d,  $J = 9.72$  Hz), 7.22-7.37 (3H, m), 7.55-7.70 (2H, m), 7.74 (1H, d,  $J = 1.60$  Hz), 8.18 (1H, dd,  $J = 9.72$ 和 $2.56$  Hz), 8.39 (1H, d,  $J = 2.22$  Hz)

### 实施例 23

根据与实施例 20 相似的方式获得 N-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-1-(2-氯-6-氟苯基)-6-氧代-1,6-二氢-3-吡啶甲酰胺。

质量ESI (+) 462 (M+Na)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  0.57-0.65 (2H, m), 0.70-0.84 (2H, m), 2.77-2.98 (1H, m), 6.75 (1H, d,  $J = 9.62$  Hz), 7.34-7.43 (2H, m), 7.54-7.65 (3H, m), 7.74 (1H, d,  $J = 1.74$  Hz), 8.20 (1H, dd,  $J = 9.64$ 和 $2.58$  Hz), 8.33 (1H, d,  $J = 2.46$  Hz)

### 实施例 24

根据与实施例 20 相似的方式获得 N-{5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基}-1-(1-苯基乙基)-6-氧代-1,6-二氢-3-吡啶甲酰胺。

质量ESI (+) 438 (M+Na)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  0.56-0.66 (2H, m), 0.69-0.83 (2H, m), 1.82 (3H, d,  $J = 7.16$  Hz), 2.25 (3H, s), 2.76-2.87 (1H, m), 6.33 (1H, q,  $J = 7.11$  Hz), 6.64 (1H, d,  $J = 9.50$  Hz), 7.32-7.39 (5H, m), 7.62 (1H, dd,  $J = 8.02$ 和 $1.40$  Hz), 7.68 (1H, s), 8.03 (1H, dd,  $J = 9.47$ 和 $2.43$  Hz), 8.27 (1H, d,  $J = 2.35$  Hz)

### 实施例 25

向 1-(2,6-二氯苯基)-6-氧代-1,6-二氢-3-吡啶甲酸(30 mg)的 DMF(0.6 mL)溶液中连续加入 N-(3-氨基-4-甲基苯基)环丙烷甲酰胺(30 mg)、HATU(60 mg)和  $i\text{Pr}_2\text{NEt}$  (62 mg), 并在氮气氛下在室温搅拌混合物 16 小时。用 EtOAc(3 mL)稀释反应混合物, 并用 1 M HCl(3 mL  $\times$  2)、饱和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液(3 mL  $\times$  2)和盐水连续洗涤得到的混合物, 用  $\text{MgSO}_4$  干燥并在真空中蒸发。用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中的 10% MeOH 研制残留物, 并通过过滤收集产生的沉淀, 得到 N-{5-[(环丙基羰基)氨基]-2-甲基苯基}-1-(2,6-二氯苯基)-6-氧代-1,6-二氢-3-吡啶甲酰胺(25 mg)。

质量 ESI (+) 478 (M+Na)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0.76 (4H, d,  $J = 6.08$  Hz), 1.70-1.80 (1H, m), 2.13 (3H, s), 6.68 (1H, d,  $J = 9.70$  Hz), 7.15 (1H, d,  $J = 8.34$  Hz), 7.33 (1H, dd,  $J = 8.20$ 和 $2.02$  Hz), 7.57-7.65 (2H, m), 7.74 (1H, s), 7.78 (1H, d,  $J = 1.48$  Hz), 8.13 (1H, dd,  $J = 9.66$ 和 $2.54$  Hz), 8.40 (1H, d,  $J = 2.42$  Hz), 9.69 (1H, s), 10.16 (1H, s)

### 实施例 26

在氮气氛下向 1-(2,6-二氯苯基)-6-氧代-1,6-二氢-3-吡啶甲酸(35 mg)和 1-(3-氨基-4-甲基苯基)-3-[3-叔丁基-1-(4-甲基苯基)-1H-吡唑-5-基]脲(70 mg)的 DMF(1 mL)溶液中连续加入 HATU(71 mg)和  $i\text{Pr}_2\text{NEt}$  (96 mg), 并在室温搅拌混合物 16 小时。用 EtOAc(5 mL)稀释反应混合物, 并用 1 M HCl(5 mL  $\times$  2)、饱和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液(5 mL  $\times$  2)和盐水连续洗涤得到的混合物, 用  $\text{MgSO}_4$  干燥, 过滤并在真空中蒸发。通过硅胶柱色谱(用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中的 5% MeOH 洗脱)纯化残留物。用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  研制分离的材料, 并通过过滤收集产生的沉淀, 得到 N-{5-[[[3-叔丁基-1-(4-甲基苯基)-1H-吡唑-5-基]氨基]羰基]氨基]-2-甲基苯基}-1-(2,6-二氯苯基)-6-氧代-1,6-二氢-3-吡啶甲酰胺(34 mg)。

质量 ESI (+) 665 (M+Na)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.26 (9H, s), 2.12 (3H, s), 2.36 (3H, s), 6.34 (1H, s), 6.69 (1H, d,  $J = 9.72$  Hz), 7.06-7.15 (2H, m), 7.32 (2H, d,  $J = 8.52$  Hz), 7.39 (2H, d,  $J = 8.62$  Hz), 7.53 (1H, d,  $J = 1.52$  Hz), 7.61 (1H, dd,  $J$

= 9.16 和 6.90 Hz), 7.74 (1H, s), 7.78 (1H, d, J = 1.56 Hz), 8.13 (1H, dd, J = 9.68 和 2.60 Hz), 8.31 (1H, br s), 8.40 (1H, d, J = 2.34 Hz), 9.00 (1H, br s), 9.65 (1H, s)

### 实施例 27

根据与实施例 26 相似的方式获得 N-{5-[(苯胺基羰基)氨基]-2-甲基苯基}-1-(2,6-二氯苯基)-6-氧代-1,6-二氢-3-吡啶甲酰胺。

质量 ESI (+) 531 (M+Na)

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

### 实施例 28

根据与实施例 26 相似的方式获得 N-(5-[(环丙基氨基)羰基]氨基)-2-甲基苯基)-1-(2,6-二氯苯基)-6-氧代-1,6-二氢-3-吡啶甲酰胺。

质量 ESI (+) 493 (M+Na)

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

可以用与制备、实施例和对于本领域技术人员显而易见的方法或其修正方法相似的方式获得下述化合物。

### 实施例 29

N-(2-溴-5-[(环丙基氨基)羰基]苯基)-1-(2,6-二氯苯基)-6-氧代-1,6-二氢-3-吡啶甲酰胺

### 实施例 30

N-(2-溴-5-[(环丙基氨基)羰基]苯基)-1-(2-氯-6-氯苯基)-6-氧代-1,6-二氢-3-吡啶甲酰胺

实施例 31

N-(2-溴-5-[(环丙基氨基)羰基]苯基)-1-(2,6-二甲基苯基)-6-氧代-1,6-二氢-3-吡啶甲酰胺

实施例 32

N-(2-溴-5-[(环丙基氨基)羰基]苯基)-1-(2-甲基苯基)-6-氧代-1,6-二氢-3-吡啶甲酰胺

实施例 33

N-(2-溴-5-[(环丙基氨基)羰基]苯基)-1-(2,6-二甲基-4-氯苯基)-6-氧代-1,6-二氢-3-吡啶甲酰胺

实施例 34

N-[5-(苯胺基羰基)-2-溴苯基]-1-(2,6-二氯苯基)-6-氧代-1,6-二氢-3-吡啶甲酰胺

实施例 35

N-[5-(苯胺基羰基)-2-溴苯基]-1-(2,6-二氟苯基)-6-氧代-1,6-二氢-3-吡啶甲酰胺

实施例 36

N-[5-(苯胺基羰基)-2-溴苯基]-1-(2,6-二甲基苯基)-6-氧代-1,6-二氢-3-吡啶甲酰胺

实施例 37

N-[5-(苯胺基羰基)-2-氯苯基]-1-(2,6-二氯苯基)-6-氧代-1,6-二氢-3-吡啶甲酰胺

实施例 38

N-[5-(苯胺基羰基)-2-氯苯基]-1-(2,6-二氟苯基)-6-氧代-1,6-二氢-3-吡啶甲酰胺



实施例 39

N-[5-(苯胺基羰基)-2-氯苯基]-1-(2,6-二甲基苯基)-6-氧代-1,6-二氢-3-吡啶甲酰胺

实施例 40

N-[5-(苯胺基羰基)-2-甲基苯基]-1-(2,6-二甲基苯基)-6-氧代-1,6-二氢-3-吡啶甲酰胺

实施例 41

N-{2-溴-5-[(环丙基羰基)氨基]苯基}-1-(2,6-二氯苯基)-6-氧代-1,6-二氢-3-吡啶甲酰胺

实施例 42

N-{2-溴-5-[(环丙基羰基)氨基]苯基}-1-(2,6-二氟苯基)-6-氧代-1,6-二氢-3-吡啶甲酰胺

实施例 43

N-{2-溴-5-[(环丙基羰基)氨基]苯基}-1-(2,6-二甲基苯基)-6-氧代-1,6-二氢-3-吡啶甲酰胺

实施例 44

N-{2-氯-5-[(环丙基羰基)氨基]苯基}-1-(2,6-二氯苯基)-6-氧代-1,6-二氢-3-吡啶甲酰胺

实施例 45

N-{2-氯-5-[(环丙基羰基)氨基]苯基}-1-(2,6-二氟苯基)-6-氧代-1,6-二氢-3-吡啶甲酰胺

实施例 46

N-{2-氯-5-[(环丙基羰基)氨基]苯基}-1-(2,6-二甲基苯基)-6-氧代-1,6-二氢-3-吡啶甲酰胺

实施例 47

N-{2-溴-5-[(1H-吡唑-3-基氨基)羰基]苯基}-1-(2,6-二氟苯基)-6-氧代-1,6-二氢-3-吡啶甲酰胺

实施例 48

N-{2-溴-5-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基氨基)羰基]苯基}-1-(2,6-二氟苯基)-6-氧代-1,6-二氢-3-吡啶甲酰胺

实施例 49

N-{2-溴-5-[(1-甲基-1H-吡唑-3-基氨基)羰基]苯基}-1-(2,6-二氟苯基)-6-氧代-1,6-二氢-3-吡啶甲酰胺

实施例 50

N-{2-溴-5-[(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基氨基)羰基]苯基}-1-(2,6-二氟苯基)-6-氧代-1,6-二氢-3-吡啶甲酰胺

实施例 51

N-{2-溴-5-[(甲氧基氨基)羰基]苯基}-1-(2,6-二氟苯基)-6-氧代-1,6-二氢-3-吡啶甲酰胺

实施例 52

N-{2-溴-5-[(异噁唑-3-基氨基)羰基]苯基}-1-(2,6-二氟苯基)-6-氧代-1,6-二氢-3-吡啶甲酰胺

实施例 53

N-{2-溴-5-[(吡啶-3-基氨基)羰基]苯基}-1-(2,6-二氟苯基)-6-氧代-1,6-二氢-3-吡啶甲酰胺

实施例 54

1-(2,6-二氟苯基)-N-(2-甲基-5-[(1H-吡唑-3-基氨基)羰基]苯基)-6-氧代-1,6-二氢-3-吡啶甲酰胺

实施例 55

1-(2,6-二氟苯基)-N-(2-甲基-5-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基氨基)羰基]苯基)-6-氧代-1,6-二氢-3-吡啶甲酰胺

实施例 56

1-(2,6-二氟苯基)-N-(2-甲基-5-[(1-甲基-1H-吡唑-3-基氨基)羰基]苯基)-6-氧代-1,6-二氢-3-吡啶甲酰胺

实施例 57

1-(2,6-二氟苯基)-N-(2-甲基-5-[(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基氨基)羰基]苯基)-6-氧代-1,6-二氢-3-吡啶甲酰胺

实施例 58

1-(2,6-二氟苯基)-N-(5-[(甲氧基氨基)羰基]-2-甲基苯基)-6-氧代-1,6-二氢-3-吡啶甲酰胺

实施例 59

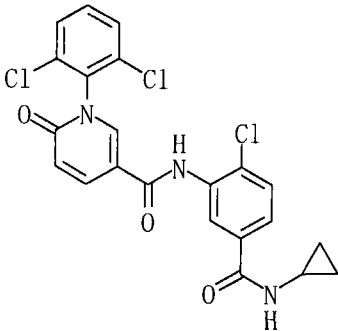
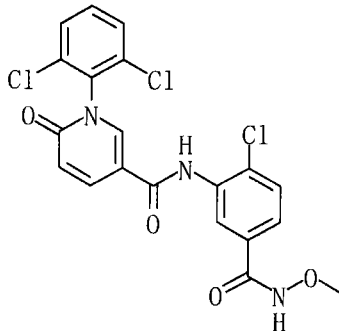
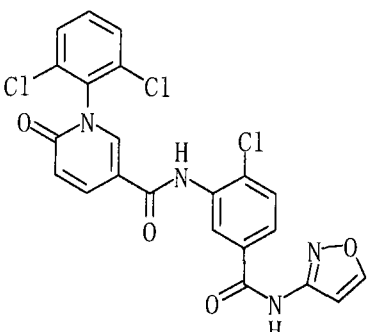
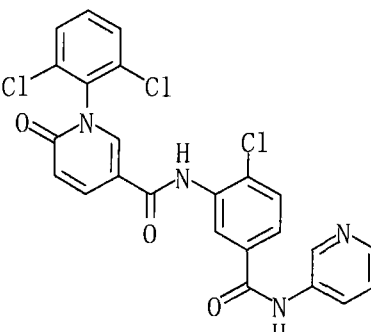
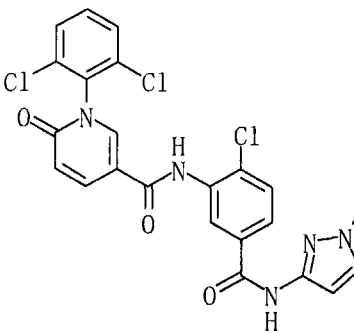
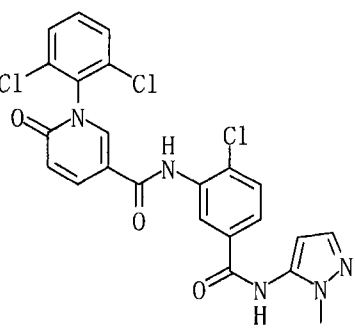
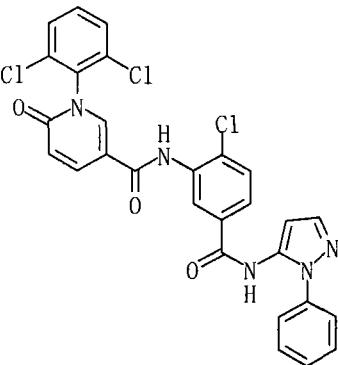
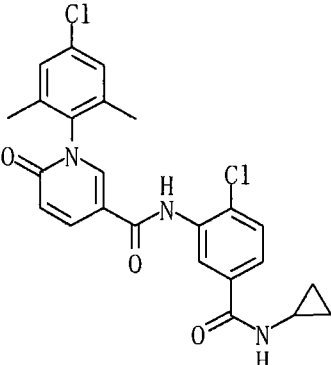
1-(2,6-二氟苯基)-N-(5-[(异噁唑-3-基氨基)羰基]-2-甲基苯基)-6-氧代-1,6-二氢-3-吡啶甲酰胺

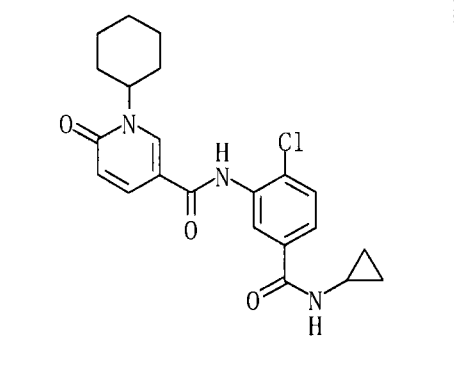
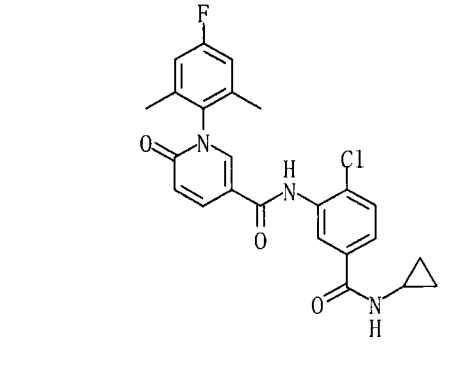
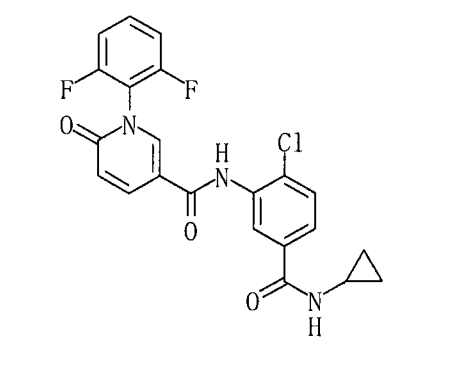
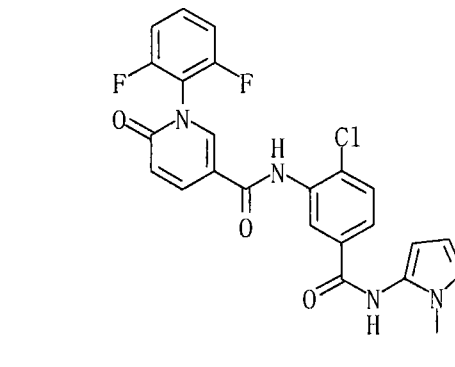
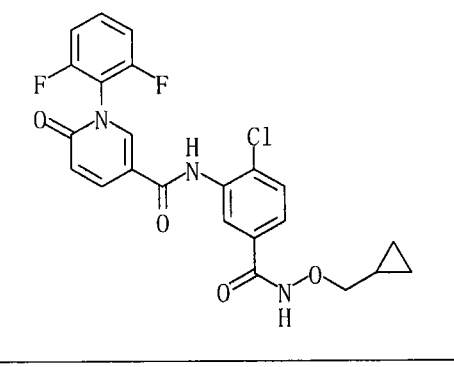
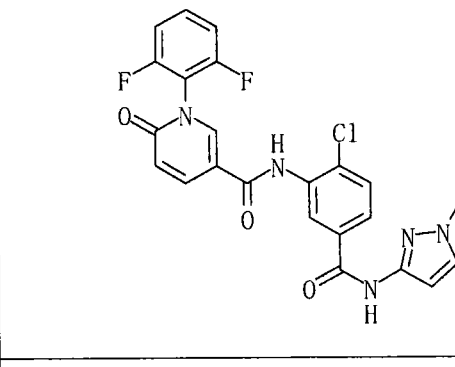
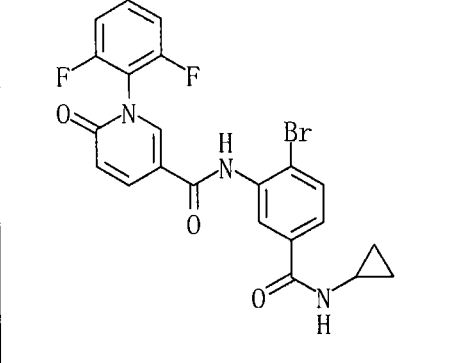
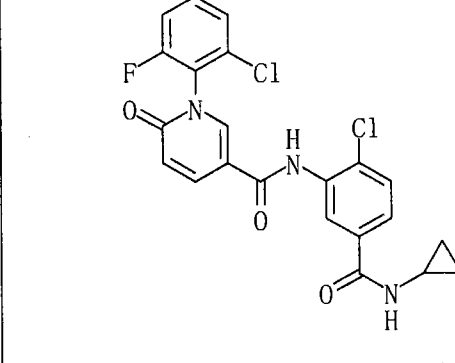
实施例 60

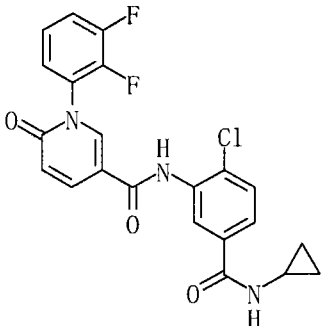
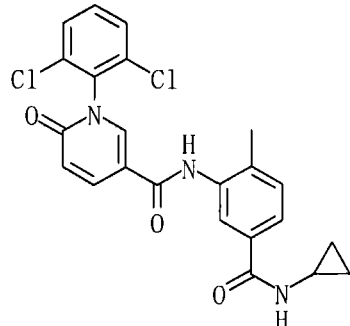
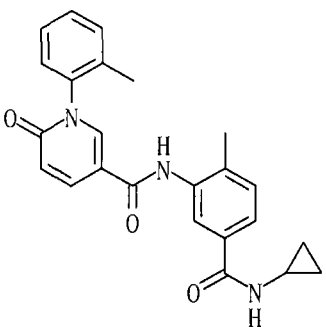
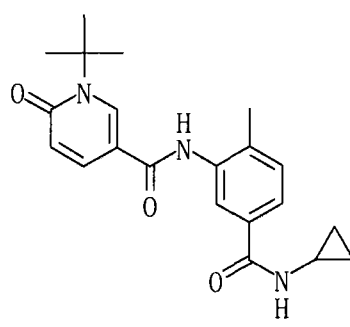
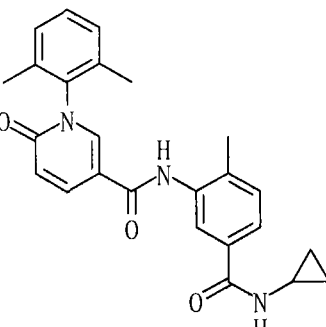
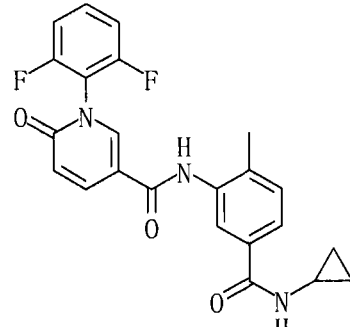
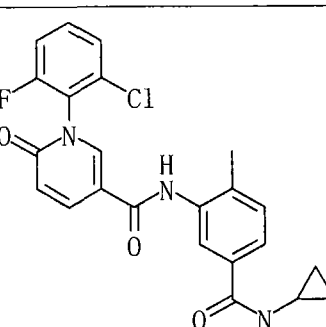
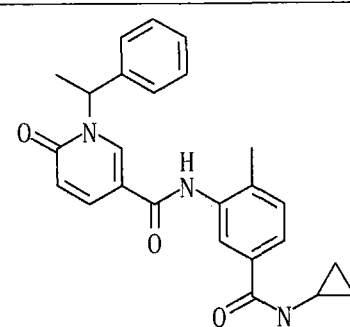
1-(2,6-二氟苯基)-N-(2-甲基-5-[(吡啶-3-基氨基)羰基]苯基)-6-氧代-1,6-二氢-3-吡啶甲酰胺

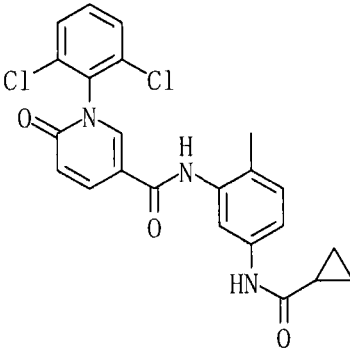
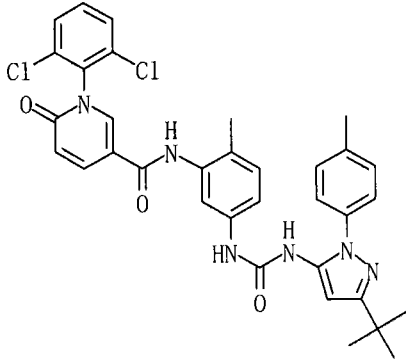
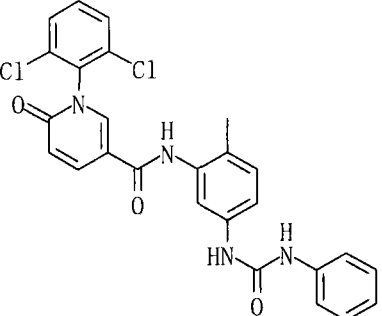
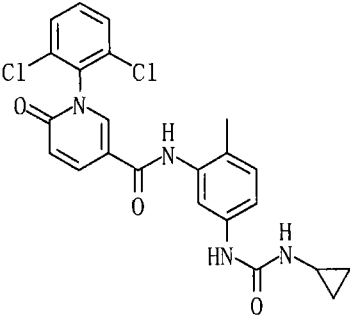
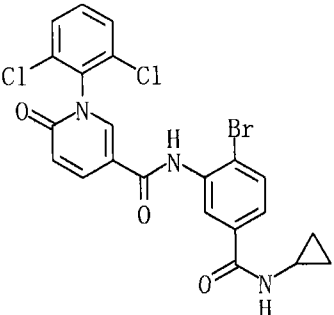
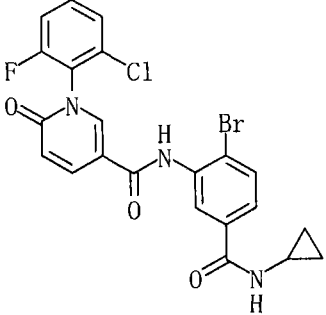
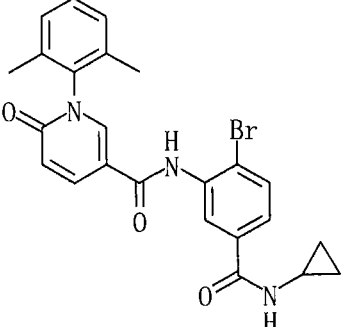
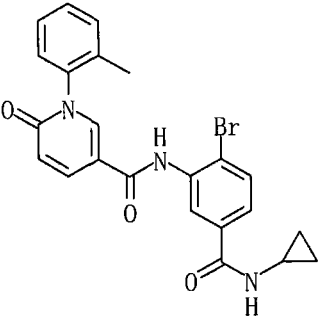
本发明的化合物列于下表中。

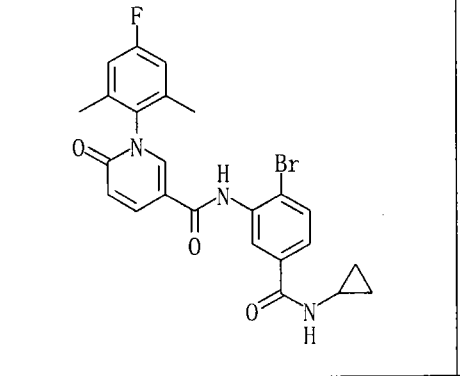
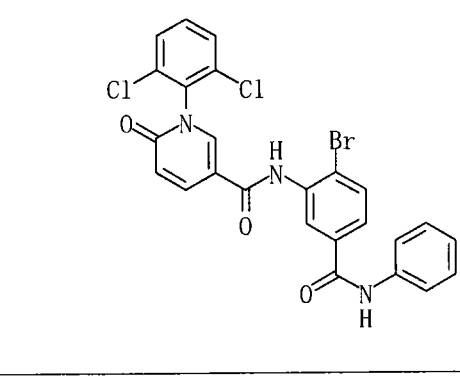
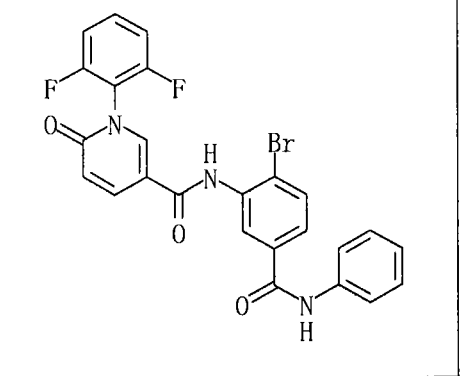
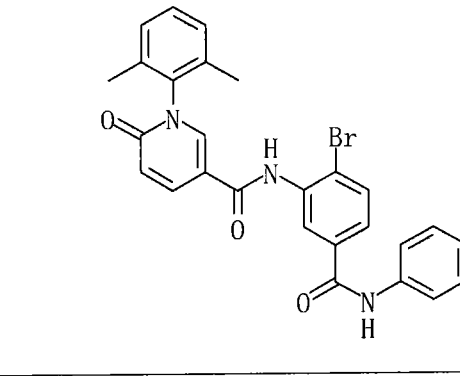
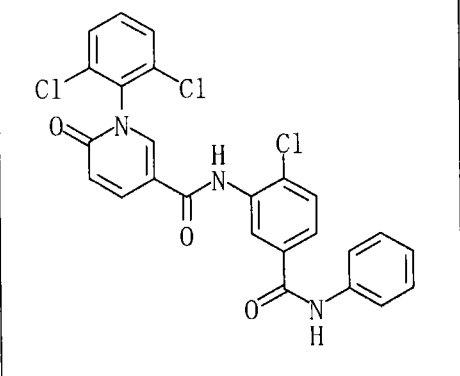
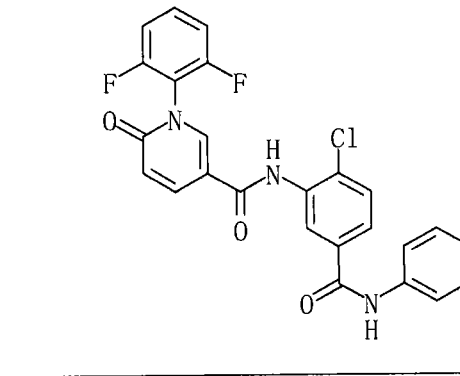
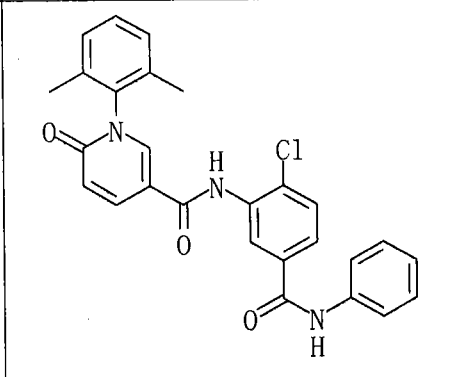
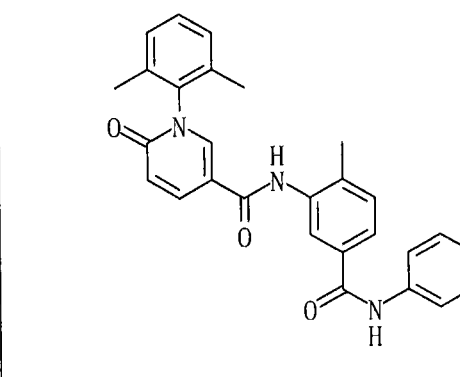
No.: 实施例编号

No.	结构	No.	结构
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	

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

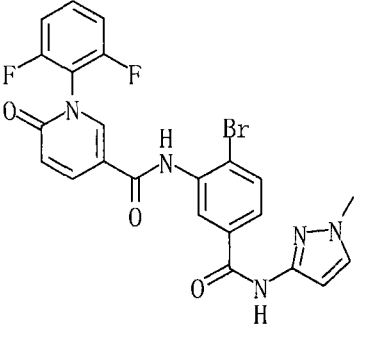
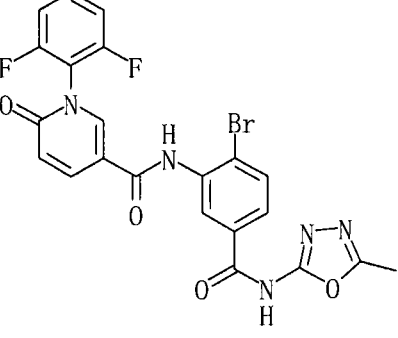
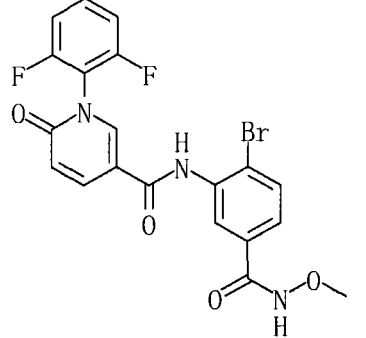
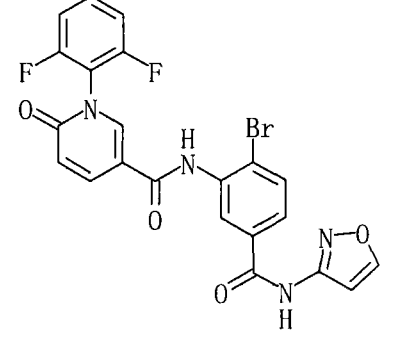
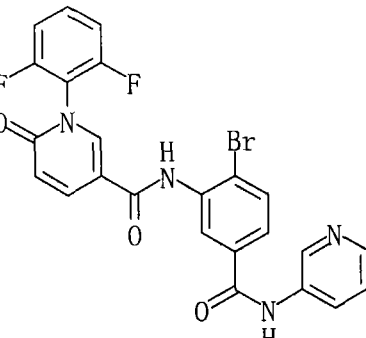
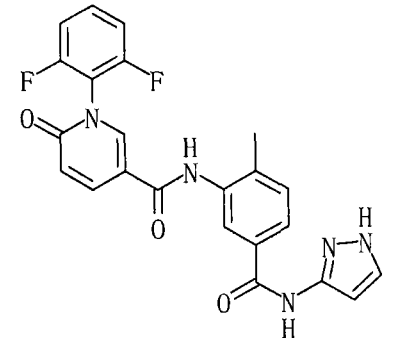
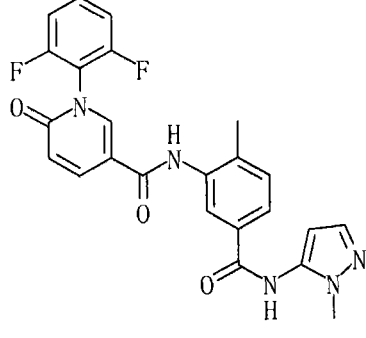
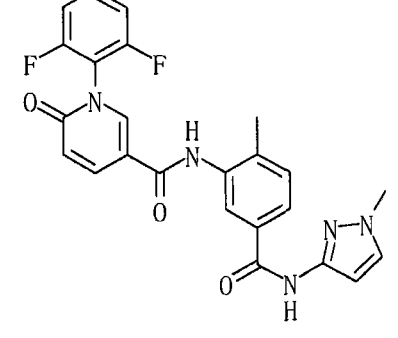
No.	结构	No.	结构
17		18	
19		20	
21		22	
23		24	

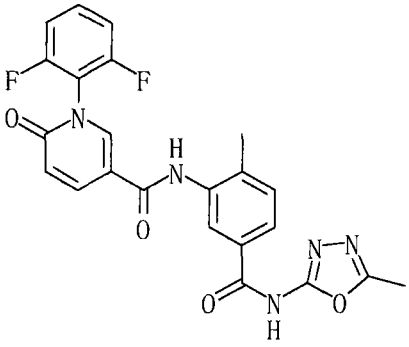
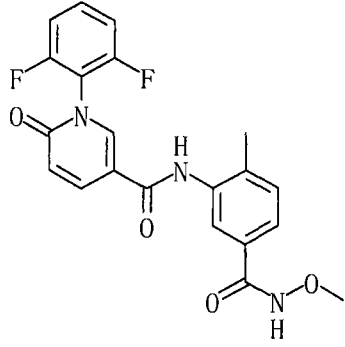
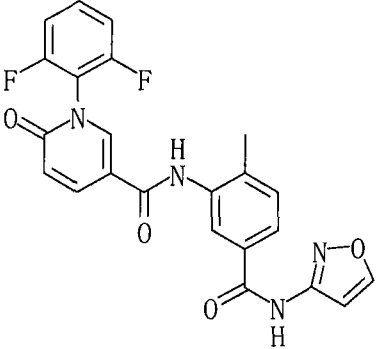
No.	结构	No.	结构
25		26	
27		28	
29		30	
31		32	

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



No.	结构	No.	结构
41	<chem>Clc1cc(Cl)ccn1C2=CC(=O)N=C2NC3=CC=C(NC(=O)C4CC4)C3Br</chem>	42	<chem>Fc1cc(F)ccn1C2=CC(=O)N=C2NC3=CC=C(NC(=O)C4CC4)C3Br</chem>
43	<chem>Cc1cc(C)ccn1C2=CC(=O)N=C2NC3=CC=C(NC(=O)C4CC4)C3Br</chem>	44	<chem>Clc1cc(Cl)ccn1C2=CC(=O)N=C2NC3=CC=C(NC(=O)C4CC4)C3Cl</chem>
45	<chem>Fc1cc(F)ccn1C2=CC(=O)N=C2NC3=CC=C(NC(=O)C4CC4)C3Cl</chem>	46	<chem>Cc1cc(C)ccn1C2=CC(=O)N=C2NC3=CC=C(NC(=O)C4CC4)C3Cl</chem>
47	<chem>Fc1cc(F)ccn1C2=CC(=O)N=C2NC3=CC=C(NC(=O)N4C=CN4)C3Br</chem>	48	<chem>Fc1cc(F)ccn1C2=CC(=O)N=C2NC3=CC=C(NC(=O)N4C=CN4C)C3Br</chem>

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

No.	结构	No.	结构
57		58	
59		60	