

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 03810486.5

C07D213/73

C07D213/74

C07D401/04

C07D401/12

C07D405/04

C07D405/12

C07D409/04

[43] 公开日 2005 年 8 月 10 日

[11] 公开号 CN 1653047A

[22] 申请日 2003.3.3 [21] 申请号 03810486.5

[30] 优先权

[32] 2002. 3. 14 [33] GB [31] 0206019.2

[32] 2002. 9. 20 [33] GB [31] 0221951.7

[32] 2002. 11. 25 [33] GB [31] 0227431.4

[86] 国际申请 PCT/EP2003/002154 2003.3.3

[87] 国际公布 WO2003/076405 英 2003.9.18

[85] 进入国家阶段日期 2004.11.9

[71] 申请人 拜耳医药保健股份公司

地址 德国莱沃库森

[72] 发明人 C·阿隆索-阿利亚 M·米歇尔斯

H·施罗克 K·-H·施勒默

J·贝尔 M·F·费茨格拉尔德

S·多德 A·吉尔

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 王景朝

C07D413/04A61K 31/4418A61K 31/443

A61K 31/4433A61K 31/4436A61K 31/4439

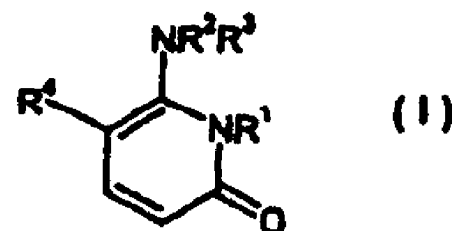
A61K 31/444A61K 31/496

权利要求书 11 页 说明书 152 页

[54] 发明名称 抗炎症药物单环芳酰吡啶酮

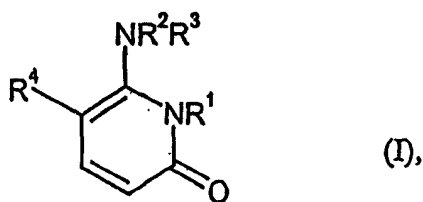
[57] 摘要

本发明涉及单环芳酰基吡啶酮(结构式 I)、其制备方法及其药物用途,尤其用于治疗 COPD 的药物用途。



ISSN 1008-4274

1. 一种结构式(I)化合物



5 其中

R^1 代表氢、 C_1 - C_8 -烷基、 C_6 - C_{10} -芳基、杂芳基、 C_3 - C_8 -环烷基或杂环基，

其中 C_1 - C_8 -烷基、 C_6 - C_{10} -芳基、杂芳基、杂环基或 C_3 - C_8 -环烷基可被 0-3 个 R^{1-1} 取代基取代，

10 其中 R^{1-1} 独立选自 C_1 - C_6 -烷基、 C_2 - C_6 -链烯基、 C_2 - C_6 -链炔基、 C_1 - C_6 -烷基羰基、 C_1 - C_6 -烷氧基、 C_1 - C_6 -烷基硫基、 C_6 - C_{10} -芳基、 C_6 - C_{10} -芳氧基、卤素、氰基、硝基、氨基、单-或双- C_1 - C_6 -烷基氨基、 C_3 - C_8 -环烷基氨基、 C_6 - C_{10} -芳基氨基、杂芳基、杂环基、 C_1 - C_6 -烷基羰基氨基、 C_1 - C_6 -烷氧基羰基氨基、羟基、 COR^{1-2} ，

15 其中 R^{1-1} 为 C_1 - C_6 -烷基、 C_1 - C_6 -烷氧基、 C_1 - C_6 -烷基硫基、 C_6 - C_{10} -芳基、单-或双- C_1 - C_6 -烷基氨基、 C_3 - C_8 -环烷基氨基、 C_6 - C_{10} -芳基氨基和 C_6 - C_{10} -芳氧基时，其可被 0-2 个独立选自以下的取代基取代： C_6 - C_{10} -芳基、羟基、 C_1 - C_6 -烷氧基、羟基羰基、 C_1 - C_6 -烷基羰基、 C_1 - C_6 -烷氧基羰基、 C_3 - C_8 -环烷基羰基、杂芳基羰基、杂环基羰基、 C_6 - C_{10} -芳基羰基、氨基、单-或双- C_1 - C_6 -烷基氨基、 C_3 - C_8 -环烷基氨基、 C_6 - C_{10} -芳基氨基、氨基羰基、单-或双- C_1 - C_6 -烷基氨基羰基、 C_3 - C_8 -环烷基氨基羰基、 C_6 - C_{10} -芳基氨基羰基、 C_3 - C_8 -环烷基、杂芳基或杂环基，

20

25

其中杂芳基或杂环基可被 0-2 个独立选自 C_1 - C_6 -烷

基和 C₁-C₆-烷基羰基的取代基取代,

且其中 R¹⁻² 为 C₁-C₆-烷基、羟基、C₁-C₆-烷氧基、
C₆-C₁₀-芳氧基、氨基、单-或双-C₁-C₆-烷基氨基、
C₃-C₈-环烷基氨基或 C₆-C₁₀-芳基氨基、C₃-C₈-环烷
基、杂芳基或杂环基,

其中 R¹⁻² 为 C₁-C₆-烷基、C₁-C₆-烷氧基、C₆-C₁₀-
芳氧基、单-或双-C₁-C₆-烷基氨基、C₃-C₈-环烷
基氨基、C₆-C₁₀-芳基氨基、C₃-C₈-环烷基、杂
芳基或杂环基时,其可被 0-2 个独立选自氨基、
单-或双-C₁-C₆-烷基氨基、C₃-C₈-环烷基氨基、
羟基、C₁-C₆-烷氧基、C₁-C₆-烷基或 C₁-C₆-烷基
羰基的取代基取代,

R² 代表氢、氨基、单-或双-C₁-C₆-烷基氨基、C₃-C₈-环烷基氨基、
C₆-C₁₀-芳基氨基、C₁-C₈-烷基、C₆-C₁₀-芳基、杂芳基、C₃-C₈-
环烷基或杂环基,

其中单-或双-C₁-C₆-烷基氨基、C₃-C₈-环烷基氨基、C₆-C₁₀-芳
基氨基、C₁-C₈-烷基、C₆-C₁₀-芳基、杂芳基、杂环基或 C₃-C₈-
环烷基可被 0-3 个 R²⁻¹ 取代基取代,

其中 R²⁻¹ 独立选自 C₁-C₆-烷基、C₁-C₆-烷基羰基、C₁-C₆-
烷氧基、C₁-C₆-烷氧基羰基、羟基羰基、C₆-C₁₀-芳基、
C₆-C₁₀-芳氧基、卤素、氰基、氨基、单-或双-C₁-C₆-烷基
氨基、C₃-C₈-环烷基氨基、C₆-C₁₀-芳基氨基、羟基、C₃-
C₈-环烷基、杂芳基、杂环基、氨基羰基、单-或双-C₁-C₆-
烷基氨基羰基、C₃-C₈-环烷基氨基羰基、C₆-C₁₀-芳基氨
基羰基、C₃-C₈-环烷基羰基、杂芳基羰基或杂环基羰基,
其中 R²⁻¹ 可被 0-2 个独立选自以下的取代基取代: 羟基、
卤素、C₁-C₆-烷基、C₆-C₁₀-芳基、C₃-C₈-环烷基、杂芳基、
杂环基、C₁-C₆-烷基羰基、C₁-C₆-烷氧基、氨基、单-或

双-C₁-C₆-烷基氨基、C₃-C₈-环烷基氨基、C₆-C₁₀-芳基氨基，

R³ 代表氢或 C₁-C₆-烷基，

R⁴ 代表-COR⁴⁻¹，其中

5 R⁴⁻¹ 代表 C₆-C₁₀-芳基或杂芳基，

其中 R⁴⁻¹ 可被 0-3 个独立选自以下的取代基取代：卤素、氨基、C₁-C₆-烷基、C₂-C₆-链烯基、C₂-C₆-链炔基、C₁-C₆-烷氧基、羟基、单-或双-C₁-C₆-烷基氨基、三氟甲基、氰基和硝基，

10 其中 C₁-C₆-烷基、C₂-C₆-链烯基、C₂-C₆-链炔基和 C₁-C₆-烷氧基可被 0-3 个独立选自羟基、氨基、二甲基氨基、C₁-C₄-烷氧基和 1,3-二氧戊环的取代基取代，

或者

15 R⁴⁻¹ 可被 C₆-C₁₀-芳基或杂芳基取代，而取代基可任选被 0-3 个独立选自卤素、胺、C₁-C₆-烷氧基、羟基或 C₆-C₁₀-芳基的取代基取代，

前提是 R¹、R² 和 R³ 不同时为氢。

2. 权利要求 1 的结构式(I)化合物，

其中

R¹ 代表 C₆-C₁₀-芳基或杂芳基，

20 其中 C₆-C₁₀-芳基或杂芳基可被 0-3 个 R¹⁻¹ 取代基取代，

其中 R¹⁻¹ 独立选自 C₁-C₆-烷基、C₁-C₆-烷氧基、C₁-C₆-烷硫基、C₆-C₁₀-芳基、C₆-C₁₀-芳氧基、卤素、氰基、硝基、氨基、单-或双-C₁-C₆-烷基氨基、C₃-C₈-环烷基氨基、C₆-C₁₀-芳基氨基、杂芳基、杂环基、C₁-C₆-烷基羰基氨基、C₁-C₆-烷氧基羰基氨基、羟基、COR¹⁻²，

25 其中 R¹⁻¹ 为 C₁-C₆-烷基、C₁-C₆-烷氧基、C₁-C₆-烷硫基、C₆-C₁₀-芳基、单-或双-C₁-C₆-烷基氨基、C₃-C₈-环烷基氨基、C₆-C₁₀-芳基氨基和 C₆-C₁₀-芳氧基时，其可被 0-2 个

独立选自以下的取代基取代：C₆-C₁₀-芳基、羟基、C₁-C₆-烷氧基、羟基羰基、C₁-C₆-烷基羰基、C₁-C₆-烷氧基羰基、C₃-C₈-环烷基羰基、杂芳基羰基、杂环基羰基、C₆-C₁₀-芳基羰基、氨基、单-或双-C₁-C₆-烷基氨基、C₃-C₈-环烷基氨基、C₆-C₁₀-芳基氨基、氨基羰基、单-或双-C₁-C₆-烷基氨基羰基、C₃-C₈-环烷基氨基羰基、C₆-C₁₀-芳基氨基羰基、C₃-C₈-环烷基、杂芳基或杂环基，

其中杂芳基或杂环基可被 0-2 个独立选自 C₁-C₆-烷基和 C₁-C₆-烷基羰基的取代基取代，
且其中 R¹⁻² 为 C₁-C₆-烷氧基、氨基、单-或双-C₁-C₆-烷基氨基、C₃-C₈-环烷基氨基或 C₆-C₁₀-芳基氨基、C₃-C₈-环烷基、杂芳基或杂环基，

其中 R¹⁻² 为 C₁-C₆-烷基、C₁-C₆-烷氧基、单-或双-C₁-C₆-烷基氨基、C₃-C₈-环烷基氨基、C₆-C₁₀-芳基氨基、C₃-C₈-环烷基、杂芳基或杂环基时，其可被 0-2 个独立选自以下的取代基取代：氨基、单-或双-C₁-C₆-烷基氨基、C₃-C₈-环烷基氨基、羟基、C₁-C₆-烷氧基、C₁-C₆-烷基或 C₁-C₆-烷基羰基，

R² 代表氨基、单-或双-C₁-C₆-烷基氨基、C₃-C₈-环烷基氨基、C₆-C₁₀-芳基氨基、C₁-C₈-烷基、杂芳基或杂环基，
其中单-或双-C₁-C₆-烷基氨基、C₃-C₈-环烷基氨基、C₆-C₁₀-芳基氨基、C₁-C₈-烷基、杂芳基或杂环基可被 0-2 个 R²⁻¹ 取代基取代，

其中 R²⁻¹ 独立选自 C₁-C₆-烷基、C₁-C₆-烷基羰基、C₁-C₆-烷氧基、C₁-C₆-烷氧基羰基、羟基羰基、C₆-C₁₀-芳基、C₆-C₁₀-芳氧基、卤素、氨基、单-或双-C₁-C₆-烷基氨基、C₃-C₈-环烷基氨基、C₆-C₁₀-芳基氨基、羟基、C₃-C₈-环

基、杂芳基、杂环基、氨基羰基、单-或双- C_1 - C_6 -烷基氨基羰基、 C_3 - C_8 -环烷基氨基羰基、 C_6 - C_{10} -芳基氨基羰基、杂芳基羰基或杂环基羰基，

5 且其中 R^{2-1} 可被 0-2 个独立选自卤素、 C_1 - C_6 -烷基、 C_6 - C_{10} -芳基、 C_3 - C_8 -环烷基、杂芳基、杂环基、 C_1 - C_6 -烷基羰基和 C_1 - C_6 -烷氧基的取代基取代，

R^3 代表氢，

R^4 代表- COR^{4-1} ，其中

R^{4-1} 代表苯基，

10 其中 R^{4-1} 可被 0-3 个独立选自卤素、氨基、 C_1 - C_6 -烷基、 C_2 - C_6 -链烯基、 C_2 - C_6 -链炔基、 C_1 - C_6 -烷氧基、羟基和三氟甲基的取代基取代。

3. 权利要求 1 或 2 的结构式(I)化合物，

其中

15 R^1 代表苯基，

其中苯基可被 0-3 个 R^{1-1} 取代基取代，

其中 R^{1-1} 独立选自 C_1 - C_6 -烷基、 C_1 - C_6 -烷氧基、羟基、 COR^{1-2} ，

20 其中 R^{1-1} 为 C_1 - C_6 -烷基和 C_1 - C_6 -烷氧基时，其可被 0-2 个独立选自以下的取代基取代：羟基、 C_1 - C_6 -烷氧基、羟基羰基、 C_1 - C_6 -烷氧基羰基、杂芳基羰基、杂环基羰基、氨基、单-或双- C_1 - C_6 -烷基氨基、 C_3 - C_8 -环烷基氨基、 C_6 - C_{10} -芳基氨基、氨基羰基、单-或双- C_1 - C_6 -烷基氨基羰基、 C_3 - C_8 -环烷基氨基羰基、 C_6 - C_{10} -芳基氨基羰基、杂芳基或杂环基，

25

其中杂芳基或杂环基可被 0-2 个独立选自 C_1 - C_6 -烷基和 C_1 - C_6 -烷基羰基的取代基取代，

且其中 R^{1-2} 为 C_1 - C_6 -烷氧基、氨基、单-或双- C_1 - C_6 -

烷基氨基、C₃-C₈-环烷基氨基或 C₆-C₁₀-芳基氨基、
杂芳基或杂环基，

5 其中 R¹⁻² 为 C₁-C₆-烷氧基、单-或双-C₁-C₆-烷基
氨基、C₃-C₈-环烷基氨基、C₆-C₁₀-芳基氨基、
杂芳基或杂环基时，其可被 0-2 个独立选自氨
基、C₃-C₈-环烷基氨基、羟基、C₁-C₆-烷氧基、
C₁-C₆-烷基或 C₁-C₆-烷基羰基的取代基取代，

R² 代表 C₁-C₈-烷基，

其中 C₁-C₈-烷基可被 0-2 个 R²⁻¹ 取代基取代，

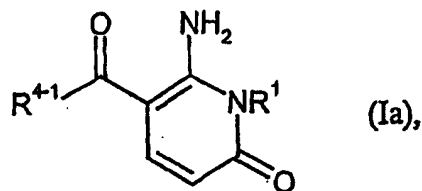
10 其中 R²⁻¹ 独立选自 C₁-C₆-烷氧基、卤素、氨基、单-或双
-C₁-C₆-烷基氨基、C₃-C₈-环烷基氨基、C₆-C₁₀-芳基氨基、
羟基、C₃-C₈-环烷基、杂芳基、杂环基，
且其中 R²⁻¹ 可被 0-2 个独立选自卤素、C₁-C₆-烷基、C₆-
C₁₀-芳基、C₃-C₈-环烷基、杂芳基、杂环基、C₁-C₆-烷基
15 羰基和 C₁-C₆-烷氧基的取代基取代，

R³ 代表氢，

R⁴⁻¹ 代表苯基，

其中 R⁴⁻¹ 可被 0-2 个独立选自氟、氯、溴、甲基和羟基的取
代基取代。

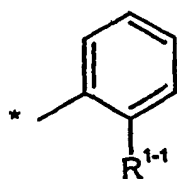
20 4. 权利要求 1、2 或 3 的通式(Ia)化合物，



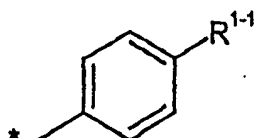
其中

R¹ 代表苯基，或

R¹ 代表



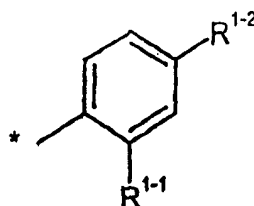
其中 R^{1-1} 代表甲基、甲氧基、氟或氯，或者
 R^1 代表



5 其中 R^{1-1} 代表氟、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、2-羟基乙氧基、2-甲氧基乙氧基、2-吗啉代乙氧基、2-氨基乙氧基、2-羧基甲氧基或 2-二甲基氨基乙氧基，

或者

R^1 代表

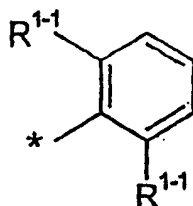


10

其中 R^{1-1} 独立选自甲基、甲氧基、氟和氯，
 R^{1-2} 独立选自氟、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、2-羟基乙氧基、
 2-甲氧基乙氧基、2-羧基甲氧基、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NR}^{1-2-1}\text{R}^{1-2-2}$ 和 $-\text{O}-$
 $\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NR}^{1-2-1}\text{R}^{1-2-2}$ ，其中 R^{1-2-1} 和 R^{1-2-2} 代表烷基或者 R^{1-2-1}
 15 和 R^{1-2-2} 与它们连接的氮原子一起形成杂环基环，

或者

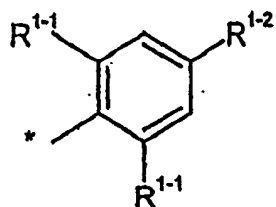
R^1 代表



其中 R^{1-1} 独立选自甲基、甲氧基、氟和氯，

或者

R^1 代表



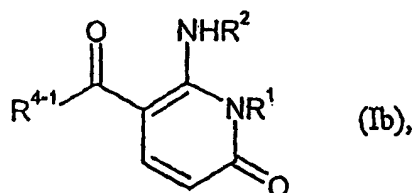
其中 R^{1-1} 独立选自甲基、甲氧基、氟和氯,

- 5 R^{1-2} 独立选自氟、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、2-羟基乙氧基、2-甲氧基乙氧基、2-羧基甲氧基、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NR}^{1-2-1}\text{R}^{1-2-2}$ 和 $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NR}^{1-2-1}\text{R}^{1-2-2}$, 其中 R^{1-2-1} 和 R^{1-2-2} 代表烷基或者 R^{1-2-1} 和 R^{1-2-2} 与它们连接的氮原子一起形成杂环基环,

并且

- 10 R^{4-1} 代表 2,4-二氟苯基、4-氟苯基、2,3-二氟苯基或 4-氟-3-氯苯基。

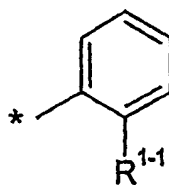
5. 权利要求 1、2 或 3 的通式(Ib)化合物,



其中

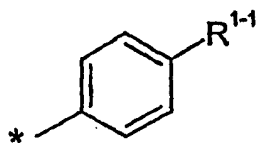
- 15 R^1 代表苯基, 或者

R^1 代表



其中 R^{1-1} 代表甲氧基、氟或氯, 或者

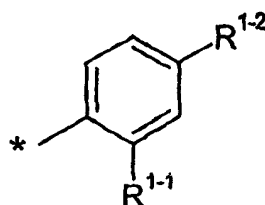
R^1 代表



其中 R^{1-1} 独立选自甲基、甲氧基、乙氧基、2-羟基乙氧基、2-甲氧基乙氧基、2-羧基甲氧基和 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NR}^{1-2-1}\text{R}^{1-2-2}$ ，其中 R^{1-2-1} 和 R^{1-2-2} 代表烷基或者 R^{1-2-1} 和 R^{1-2-2} 与它们连接的氮原子一起形成杂环基环，

或者

R^1 代表

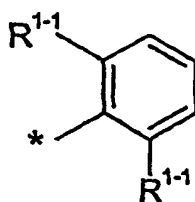


其中 R^{1-1} 独立选自甲氧基、氟和氯，

R^{1-2} 独立选自甲基、甲氧基、乙氧基、2-羟基乙氧基、2-甲氧基乙氧基、2-羧基甲氧基、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NR}^{1-2-1}\text{R}^{1-2-2}$ 和 $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NR}^{1-2-1}\text{R}^{1-2-2}$ ，其中 R^{1-2-1} 和 R^{1-2-2} 代表烷基或者 R^{1-2-1} 和 R^{1-2-2} 与它们连接的氮原子一起形成杂环基环，

或者

R^1 代表



其中 R^{1-1} 独立选自甲氧基、氟和氯，

R^2 代表氨基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷基或 $\text{C}_3\text{-C}_8$ -环烷基，

其中 $\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷基可被 0-3 个 R^{2-1} 取代基取代，

其中 R^{2-1} 独立选自 $\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷氧基、 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ -芳基、氨基、单-或双- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷基氨基、羟基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ -环烷基、杂芳基，

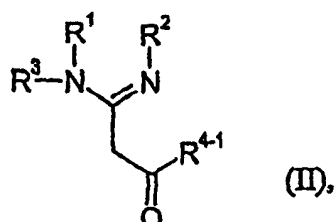
优选吡啶基、呋喃基，更优选咪唑基，

并且

R^{4-1} 代表 2,4-二氟苯基、4-氟苯基、2,3-二氟苯基或 4-氟-3-氯苯基。

- 5 6. 权利要求 1、2 或 3 的通式(I)化合物，其中 R^4 为 $-C(O)C_6H_5$ ，其中 R^4 可被 0-3 个独立选自氟、氯、溴、羟基或甲基的取代基取代。

7. 一种合成权利要求 1、2 或 3 的通式(I)化合物的方法，其特征为通式(II)化合物



- 10 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^{4-1} 含义与权利要求 1、2 或 3 相同，与以下化合物反应：

[F] 丙炔酸，在存在 1,1-羰基二咪唑条件下，或

[G] 丙炔酸 C_1 - C_6 -烷基酯，或

[H] 3-烷氧基丙烯酸 C_1 - C_6 -烷基酯，或

- 15 [I] 3-氨基丙烯酸 C_1 - C_6 -烷基酯，或

[O] 丙炔酰氯，或

[P] α -氯丙烯酰氯。

8. 一种组合物，该组合物包括至少一种权利要求 1、2 或 3 的通式(I)化合物和药物学上可接受的稀释剂。

- 20 9. 权利要求 8 的组合物，其用于治疗急慢性炎症病变。

10. 一种制备权利要求 8 和 9 组合物的方法，其特征为权利要求 1、2 或 3 的通式(I)化合物与常规助剂一起形成合适的使用剂型。

11. 权利要求 1、2 或 3 的通式(I)化合物用于制备药物的用途。

- 25 12. 权利要求 11 的用途，其中制备的药物用于治疗急慢性炎症病变。

-
13. 权利要求 12 的用途，其中病变为哮喘或 COPD。
 14. 一种控制人和动物急慢性炎症病变的方法，该方法是给予抗炎有效量的至少一种权利要求 1-3 任一项的化合物。

抗炎药物单环芳酰吡啶酮

5 本发明涉及单环芳酰吡啶酮、其制备方法及其药物用途，尤其用于治疗 COPD 的药物用途。

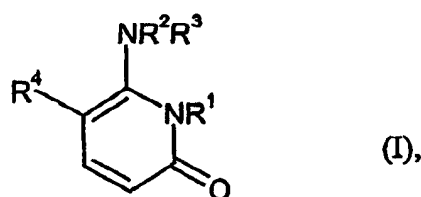
COPD 的特征是肺部嗜中性白细胞和巨噬细胞炎症性增加。与哮喘不同的是，炎症(细胞、IL-8、TNF)和 COPD 特征性气流梗阻用类固醇治疗不敏感。人们认为推动嗜中性炎症的关键趋化因子是 IL-8，
10 其可是人类不同细胞(包括支气管上皮细胞、嗜中性白细胞和肺巨噬细胞)释放的。

主要应激激活蛋白激酶路径有 3 种: 1)p38 丝裂原活化蛋白(MAP)激酶; 2)细胞外调节蛋白激酶(ERK); 3)c-Jun NH₂ 末端激酶(JNK)。激活人类嗜中性白细胞和人类支气管上皮细胞致使 p38 MAP 激酶迅速激活，p38 MAP 激酶随后磷酸化具体转录因子，导致炎症介质的合成和分泌，尤其是 IL-8。对有关的 p38 MAP 激酶抑制剂 SB203580 体外研究显示，活化嗜中性白细胞和支气管上皮细胞释放 IL-8 与活化 p38 MAP 激酶级联有关。使人类支气管上皮细胞与烟提取物接触还显示，p38 MAP 激酶抑制剂增强减少 IL-8 释放的能力，这一结果
15 表明在活体内与烟接触可能激发 p38 MAP 激酶的 IL-8 释放路径。这些研究显示 p38 MAP 激酶抑制可通过影响基因表达来调节 IL-8 释放。p38 MAP 激酶抑制可提供拮抗 IL-8 的替换方法，因此可以对 COPD 提供有效的抗炎疗法。

由 WO 01/21591 和 WO 99/57101 已知 4-芳酰基-5-氨基-1-芳基吡啶抑制 p38 MAP 激酶。由 WO 02/058695 已知(卤基-苯并羰基)-杂环-稠合的苯基衍生物抑制 p38 MAP 激酶。由 Synthesis 1983, 2, 147-149 已知 5-芳酰基-1-芳基-6-芳基氨基-4-甲氧基羰基-2-氧代-1,3-二氢吡啶。某些 6-氨基-5-芳酰基-1-芳基-2(1H)-吡啶酮衍生物具有杀菌和抗
25

真菌活性(见 Egypt. J. Chem.2001, 44, 315-333)。

本发明涉及结构式(I)化合物



其中

5 R¹ 代表氢、C₁-C₈-烷基、C₆-C₁₀-芳基、杂芳基、C₃-C₈-环烷基或杂环基，

其中 C₁-C₈-烷基、C₆-C₁₀-芳基、杂芳基、杂环基或 C₃-C₈-环烷基可被 0-3 个 R¹⁻¹ 取代基取代，

10 其中 R¹⁻¹ 独立选自：C₁-C₆-烷基、C₂-C₆-链烯基、C₂-C₆-链炔基、C₁-C₆-烷基羰基、C₁-C₆-烷氧基、C₁-C₆-烷硫基、C₆-C₁₀-芳基、C₆-C₁₀-芳氧基、卤素、氰基、硝基、氨基、单-或双-C₁-C₆-烷基氨基、C₃-C₈-环烷基氨基、C₆-C₁₀-芳基氨基、杂芳基、杂环基、C₁-C₆-烷基羰基氨基、C₁-C₆-烷氧基羰基氨基、羟基、COR¹⁻²，

15 其中 R¹⁻¹ 为 C₁-C₆-烷基、C₁-C₆-烷氧基、C₁-C₆-烷硫基、C₆-C₁₀-芳基、单-或双-C₁-C₆-烷基氨基、C₃-C₈-环烷基氨基、C₆-C₁₀-芳基氨基和 C₆-C₁₀-芳氧基时，其可被 0-2 个独立选自以下的取代基取代：C₆-C₁₀-芳基、羟基、C₁-C₆-烷氧基、羟基羰基、C₁-C₆-烷基羰基、C₁-C₆-烷氧基羰基、C₃-C₈-环烷基羰基、杂芳基羰基、杂环基羰基、C₆-C₁₀-芳基羰基、氨基、单-或双-C₁-C₆-烷基氨基、C₃-C₈-环烷基氨基、C₆-C₁₀-芳基氨基、氨基羰基、单-或双-C₁-C₆-烷基氨基羰基、C₃-C₈-环烷基氨基羰基、C₆-C₁₀-芳基氨基羰基、C₃-C₈-环烷基、杂芳基或杂环基，

25 其中杂芳基或杂环基可被 0-2 个独立选自 C₁-C₆-烷基和 C₁-C₆-烷基羰基的取代基取代，

其中 R^{1-2} 为 C_1 - C_6 -烷基、羟基、 C_1 - C_6 -烷氧基、 C_6 - C_{10} -芳氧基、氨基、单-或双- C_1 - C_6 -烷基氨基、 C_3 - C_8 -环烷基氨基或 C_6 - C_{10} -芳基氨基、 C_3 - C_8 -环烷基、杂芳基或杂环基，

5 其中 R^{1-2} 为 C_1 - C_6 -烷基、 C_1 - C_6 -烷氧基、 C_6 - C_{10} -芳氧基、单-或双- C_1 - C_6 -烷基氨基、 C_3 - C_8 -环烷基氨基、 C_6 - C_{10} -芳基氨基、 C_3 - C_8 -环烷基、杂芳基或杂环基时，其可被 0-2 个独立选自以下的取代基取代：氨基、单-或双- C_1 - C_6 -烷基氨基、 C_3 - C_8 -环烷基氨基、
10 羟基、 C_1 - C_6 -烷氧基、 C_1 - C_6 -烷基或 C_1 - C_6 -烷基羰基，

R^2 代表氢、氨基、单-或双- C_1 - C_6 -烷基氨基、 C_3 - C_8 -环烷基氨基、 C_6 - C_{10} -芳基氨基、 C_1 - C_8 -烷基、 C_6 - C_{10} -芳基、杂芳基、 C_3 - C_8 -环烷基或杂环基，

15 其中单-或双- C_1 - C_6 -烷基氨基、 C_3 - C_8 -环烷基氨基、 C_6 - C_{10} -芳基氨基、 C_1 - C_8 -烷基、 C_6 - C_{10} -芳基、杂芳基、杂环基或 C_3 - C_8 -环烷基可被 0-3 个 R^{2-1} 取代基取代，

20 其中 R^{2-1} 独立选自 C_1 - C_6 -烷基、 C_1 - C_6 -烷基羰基、 C_1 - C_6 -烷氧基、 C_1 - C_6 -烷氧基羰基、羟基羰基、 C_6 - C_{10} -芳基、 C_6 - C_{10} -芳氧基、卤素、氰基、氨基、单-或双- C_1 - C_6 -烷基氨基、 C_3 - C_8 -环烷基氨基、 C_6 - C_{10} -芳基氨基、羟基、 C_3 - C_8 -环烷基、杂芳基、杂环基、氨基羰基、单-或双- C_1 - C_6 -烷基氨基羰基、 C_3 - C_8 -环烷基氨基羰基、 C_6 - C_{10} -芳基氨基羰基、 C_3 - C_8 -环烷基羰基、杂芳基羰基或杂环基羰基，

25 且其中 R^{2-1} 可被 0-2 个独立选自以下的取代基取代：羟基、卤素、 C_1 - C_6 -烷基、 C_6 - C_{10} -芳基、 C_3 - C_8 环烷基、杂芳基、杂环基、 C_1 - C_6 -烷基羰基、 C_1 - C_6 -烷氧基、氨基、单-或双- C_1 - C_6 -烷基氨基、 C_3 - C_8 -环烷基氨基、 C_6 - C_{10} -芳基氨基，

R^3 代表氢或 C_1 - C_6 -烷基,

R^4 代表 $-\text{COR}^{4-1}$, 其中

R^{4-1} 代表 C_6 - C_{10} -芳基或杂芳基,

5 其中 R^{4-1} 可被 0-3 个独立选自以下的取代基取代: 卤素、氨基、
 C_1 - C_6 -烷基、 C_2 - C_6 -链烯基、 C_2 - C_6 -链炔基、 C_1 - C_6 -烷氧基、羟基、
单-或双- C_1 - C_6 -烷基氨基、三氟甲基、氰基和硝基,

其中 C_1 - C_6 -烷基、 C_2 - C_6 -链烯基、 C_2 - C_6 -链炔基和 C_1 - C_6 -烷氧基可
被 0-3 个独立选自以下的取代基取代: 羟基、氨基、二甲基氨基、
 C_1 - C_4 -烷氧基和 1,3-二氧戊环基,

10 或者

R^{4-1} 可被 C_6 - C_{10} -芳基或杂芳基取代, 而该取代基可任选被 0-3 个
独立选自以下的取代基取代: 卤素、胺、 C_1 - C_6 -烷氧基、羟基或
 C_6 - C_{10} -芳基,

前提是 R^1 、 R^2 和 R^3 不同时为氢。

15 本发明化合物也可以其盐、溶剂化物、或其盐的溶剂化物的形式存在。

根据化合物结构, 本发明化合物可以立体异构的形式存在(对映异构体、非对映异构体)。本发明因此涉及对映异构体或非对映异构体和它们各自的混合物。这样的对映异构体和/或非对映异构体混合物可用已知方法分离为立体异构单一组分。

20 根据化合物结构, 本发明还涉及化合物的互变异构体。

盐, 针对本发明目的优选生理学上可接受的本发明化合物盐。

生理学上可接受的化合物(I)的盐包括无机酸、羧酸和磺酸加成盐, 例如以下酸加成盐: 盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、甲磺酸、乙磺酸、甲苯磺酸、苯磺酸、萘二磺酸、乙酸、丙酸、乳酸、酒石酸、苹果酸、柠檬酸、富马酸、马来酸和苯甲酸。

25 生理学上可接受的化合物(I)的盐还包括常规碱盐, 例如优选碱金属盐(例如钠盐和钾盐)、碱土金属盐(例如钙盐和镁盐)和衍化于氨

或有机胺(具有 1-16 个碳原子)的铵盐,例如优选乙胺、二乙胺、三乙胺、乙基二异丙胺、单乙醇胺、双乙醇胺、三乙醇胺、二环己胺、二甲基氨基乙醇、普鲁卡因、二苄胺、N-甲基吗啉、二氢枞胺、精氨酸、赖氨酸、乙二胺和甲基哌啶。

- 5 溶剂化物, 针对本发明目的为化合物的以下形式: 与溶剂分子配位形成固态或液态络合物。水合物是具体形式的溶剂化物, 其中与水配位。

就本发明目的而言, 取代基具有下列意义, 除非另有说明:

- 10 C₁-C₈-烷基本身和烷氧基、烷基氨基、烷基氨基羰基、烷氧基羰基、烷氧基羰基氨基和烷硫基中的“烷基”代表直链或支链烷基, 其通常具有 1-8 个, 优选 1-6 个, 尤其优选 1-3 个碳原子, 典型举例并且优选的是甲基、乙基、n-丙基、异丙基、叔丁基、n-戊基和 n-己基。

- 15 C₂-C₆-链烯基代表直链或支链烷基而且其具有一个或多个双键, 一般具有 2-6 个碳原子, 优选 2-4 个, 尤其优选 2-3 个碳原子, 典型举例并且优选的是乙烯和烯丙基。

C₂-C₆-链炔基代表具有一个或多个三键的直链或支链烷基, 其一般具有 2-6 个碳原子, 优选 2-4 个, 尤其优选 2-3 个碳原子, 典型举例并且优选的是炔丙基。

- 20 C₁-C₆-烷氧基一般来说代表具有 1-6 个碳原子并经氧原子连接的直链或支链烃。非限制性实例包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、戊氧基、异戊氧基、己氧基、异己氧基。术语“烷氧基”和“烷基氧基”同义。

- 25 C₆-C₁₀-芳氧基代表 6-10 元、单-或双环系(至少一个环为芳族)并经氧原子连接。非限制性实例包括苯氧基或萘氧基。

C₁-C₆-烷硫基通常代表具有 1-6 个碳原子并经硫原子连接的直链或支链烃。非限制性实例包括甲硫基和乙硫基。

C₁-C₆-烷氧基羰基的实例如下而且优选这些基团: 甲氧基羰基、

乙氧基羰基、n-丙氧基羰基、异丙氧基羰基、叔丁氧基羰基、n-戊氧基羰基和n-己氧基羰基。

5 C₁-C₆-烷氧基羰基氨基的实例如下而且优选这些基团：甲氧基羰基氨基、乙氧基羰基氨基、n-丙氧基羰基氨基、异丙氧基羰基氨基、叔丁氧基羰基氨基、n-戊氧基羰基氨基和n-己氧基羰基氨基。

10 C₁-C₆-烷基氨基代表具有一个或二个(独立选取)烷基取代基的烷基氨基，其实例如下而且优选这些基团：甲基氨基、乙基氨基、n-丙基氨基、异丙基氨基、叔丁基氨基、n-戊基氨基、n-己基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基、N-乙基-N-甲基氨基、N-甲基-N-n-丙基氨基、N-异丙基-N-n-丙基氨基、N-t-丁基-N-甲基氨基、N-乙基-N-n-戊基氨基和N-n-己基-N-甲基氨基。

15 C₁-C₆-烷基氨基羰基代表具有一个或二个(独立选取)烷基取代基的烷基氨基羰基，其实例如下而且优选这些基团：甲基氨基羰基、乙基氨基羰基、n-丙基氨基羰基、异丙基氨基羰基、叔丁基氨基羰基、n-戊基氨基羰基、n-己基氨基羰基、N,N-二甲基氨基羰基、N,N-二乙基氨基羰基、N-乙基-N-甲基氨基羰基、N-甲基-N-n-丙基氨基羰基、N-异丙基-N-n-丙基氨基羰基、N-t-丁基-N-甲基氨基羰基、N-乙基-N-n-戊基氨基羰基和N-n-己基-N-甲基氨基羰基。

20 C₃-C₈-环烷基本身以及环烷基氨基和环烷基羰基中的 C₃-C₈-环烷基通常代表具有3-8个碳原子的环烷基。优选环丙基、环戊基和环己基。非限制性实例包括环戊基、环己基、环庚基和环辛基。

C₃-C₈-环烷基氨基代表具有一个或二个(独立选取)环烷基取代基的环烷基氨基，其实例如下而且优选这些基团：环丙基氨基、环丁基氨基、环戊基氨基、环己基氨基和环庚基氨基。

25 C₃-C₈-环烷基羰基的实例如下而且优选这些基团：环丙基羰基、环丁基羰基、环戊基羰基、环己基羰基和环庚基羰基。

C₆-C₁₀-芳基本身以及芳基氨基和芳基羰基中的 C₆-C₁₀-芳基代表6-10元、单-或双环系(至少一个环为芳族环)。实例为苯基、萘基。

C₆-C₁₀-芳基氨基代表具有一个或二个(独立选取)芳基取代基的芳基氨基,其实例如下而且优选这些基团:苯基氨基、二苯基氨基和萘基氨基。

5 C₆-C₁₀-芳基羰基的实例如下而且优选这些基团:苯基羰基和萘基羰基。

杂环基本身和杂环基羰基中的杂环基代表饱和或部分不饱和杂环,其包含 3-8 个环原子并可包含 1-3 个杂原子,所述杂原子独立选自氮、氧和硫,例如四氢呋喃、吡咯烷、哌啶、吗啉。其可通过一个环碳原子或一个环氮原子连接。

10 杂环基羰基的实例如下而且优选这些基团:四氢呋喃-2-羰基、吡咯烷-1-羰基、吡咯烷-2-羰基、吡咯烷-3-羰基、吡咯啉羰基、哌啶羰基、吗啉羰基、全氢化氮杂草羰基。

15 杂芳基本身和杂芳基羰基中的杂芳基代表芳族杂环,其包含 5-10 个环原子并可包含 1-4 个杂原子,所述杂原子独立选自氮、氧和硫。它表示一个环系,该系为单环或双环(至少一个环为芳族环),还可包含 1-4 个上述杂原子。它通过一个环碳原子或一个环氮原子连接。如果它代表双环,其中一个环为芳族环而另一个不是芳族环时,其两个环均可以进行连接。实例为:呋喃、吡啶、苯并呋喃、吡唑、噁唑、苯并二氧杂环己烯或苯并噁唑。优选 5-8 元杂芳基。

20 杂芳基羰基的实例如下而且优选这些基团:噻吩基羰基、呋喃基羰基、吡咯基羰基、噻唑基羰基、噁唑基羰基、咪唑基羰基、吡啶基羰基、嘧啶基羰基、哒嗪基羰基、吲哚基羰基、吲唑基羰基、苯并呋喃基羰基、苯并噻吩基羰基、喹啉基羰基、异喹啉基羰基。

25 令人惊奇的是,本发明化合物显示 p38 MAP 激酶抑制活性,因此适合于制备治疗 p38 MAP 激酶相关性疾病药物。因此它们可有效治疗急性和慢性炎症病变,例如中毒性休克综合症、内毒素休克、肺结核、动脉粥样硬化、牛皮癣性关节炎、Reiter 氏综合症、痛风、创伤性关节炎、风疹性关节炎和急性滑膜炎、类风湿性关节炎、类

5 风湿性脊椎炎、骨关节炎、痛风性关节炎和其它关节炎病症、脓毒
病、脓毒性休克、革兰氏阴性脓毒病、脑型疟、脑膜炎、局部缺血
和出血性中风、神经外伤/开放性或闭合性颅脑损伤、矽肺、肺肉瘤
病(sarcososis)、骨吸收疾病、骨质疏松症、再狭窄、心脏、脑和肾再
灌注损伤、血栓形成、肾小球性肾炎、慢性肾衰竭、糖尿病、糖尿
病性视网膜病、黄斑变性、移植物抗宿主反应、同种移植排斥、炎
症性肠病、节段性回肠炎、溃疡性结肠炎、神经退变性疾病、肌肉
退变、瘤生长和转移、血管形成性疾病、湿疹、接触性皮炎、牛皮
10 癣、晒伤、结膜炎、成人呼吸道窘迫综合症(ARDS)、慢性阻塞性肺
病(COPD)、哮喘、发热、牙周病、pyresis、Alzheimer 氏病和帕金森
氏病以及疼痛，尤其是 COPD 和哮喘。

在另一个实施方案中，本发明涉及结构式(I)化合物，其中
R¹ 代表 C₆-C₁₀-芳基或杂芳基，

其中 C₆-C₁₀-芳基或杂芳基可被 0-3 个 R¹⁻¹ 取代基取代，

15 其中 R¹⁻¹ 独立选自 C₁-C₆-烷基、C₁-C₆-烷氧基、C₁-C₆-烷硫基、
C₆-C₁₀-芳基、C₆-C₁₀-芳氧基、卤素、氰基、硝基、氨基、单-
或双-C₁-C₆-烷基氨基、C₃-C₈-环烷基氨基、C₆-C₁₀-芳基氨基、
杂芳基、杂环基、C₁-C₆-烷基羰基氨基、C₁-C₆-烷氧基羰基
氨基、羟基、COR¹⁻²，

20 其中 R¹⁻¹ 为 C₁-C₆-烷基、C₁-C₆-烷氧基、C₁-C₆-烷硫基、C₆-C₁₀-
芳基、单-或双-C₁-C₆-烷基氨基、C₃-C₈-环烷基氨基、C₆-C₁₀-
芳基氨基和 C₆-C₁₀-芳氧基时，其可被 0-2 个独立选自以下
的取代基取代：C₆-C₁₀-芳基、羟基、C₁-C₆-烷氧基、羟基羰
基、C₁-C₆-烷基羰基、C₁-C₆-烷氧基羰基、C₃-C₈-环烷基羰基、
25 杂芳基羰基、杂环基羰基、C₆-C₁₀-芳基羰基、氨基、单-或
双-C₁-C₆-烷基氨基、C₃-C₈-环烷基氨基、C₆-C₁₀-芳基氨基、
氨基羰基、单-或双-C₁-C₆-烷基氨基羰基、C₃-C₈-环烷基氨基
羰基、C₆-C₁₀-芳基氨基羰基、C₃-C₈-环烷基、杂芳基或杂环

基,

其中杂芳基或杂环基可被 0-2 个独立选自 C_1 - C_6 -烷基和 C_1 - C_6 -烷基羰基的取代基取代,

5 且其中 R^{1-2} 为 C_1 - C_6 -烷氧基、氨基、单-或双- C_1 - C_6 -烷基氨基、 C_3 - C_8 -环烷基氨基、 C_6 - C_{10} -芳基氨基、 C_3 - C_8 -环烷基、杂芳基或杂环基,

10 其中 R^{1-2} 为 C_1 - C_6 -烷基、 C_1 - C_6 -烷氧基、单-或双- C_1 - C_6 -烷基氨基、 C_3 - C_8 -环烷基氨基、 C_6 - C_{10} -芳基氨基、 C_3 - C_8 -环烷基、杂芳基或杂环基时,其可被 0-2 个独立选自以下的取代基取代:氨基、单-或双- C_1 - C_6 -烷基氨基、 C_3 - C_8 -环烷基氨基、羟基、 C_1 - C_6 -烷氧基、 C_1 - C_6 -烷基或 C_1 - C_6 -烷基羰基,

R^2 代表氨基、单-或双- C_1 - C_6 -烷基氨基、 C_3 - C_8 -环烷基氨基、 C_6 - C_{10} -芳基氨基、 C_1 - C_8 -烷基、杂芳基或杂环基,

15 其中单-或双- C_1 - C_6 -烷基氨基、 C_3 - C_8 -环烷基氨基、 C_6 - C_{10} -芳基氨基、 C_1 - C_8 -烷基、杂芳基或杂环基可被 0-2 个 R^{2-1} 取代基取代,

20 其中 R^{2-1} 独立选自 C_1 - C_6 -烷基、 C_1 - C_6 -烷基羰基、 C_1 - C_6 -烷氧基、 C_1 - C_6 -烷氧基羰基、羟基羰基、 C_6 - C_{10} -芳基、 C_6 - C_{10} -芳氧基、卤素、氨基、单-或双- C_1 - C_6 -烷基氨基、 C_3 - C_8 -环烷基氨基、 C_6 - C_{10} -芳基氨基、羟基、 C_3 - C_8 -环烷基、杂芳基、杂环基、氨基羰基、单-或双- C_1 - C_6 -烷基氨基羰基、 C_3 - C_8 -环烷基氨基羰基、 C_6 - C_{10} -芳基氨基羰基、杂芳基羰基或杂环基羰基,

25 且其中 R^{2-1} 可被 0-2 个独立选自卤素、 C_1 - C_6 -烷基、 C_6 - C_{10} -芳基、 C_3 - C_8 -环烷基、杂芳基、杂环基、 C_1 - C_6 -烷基羰基和 C_1 - C_6 -烷氧基的取代基取代,

R^3 代表氢,

R^4 代表-COR⁴⁻¹, 其中

R^{4-1} 代表苯基,

其中 R^{4-1} 可被 0-3 个独立选自卤素、氨基、 C_1 - C_6 -烷基、 C_2 - C_6 -链烯基、 C_2 - C_6 -链炔基、 C_1 - C_6 -烷氧基、羟基和三氟甲基的取代基取代。

5 在另一个实施方案中, 本发明涉及结构式(I)化合物, 其中

R^1 代表苯基,

其中苯基可被 0-3 个 R^{1-1} 取代基取代,

其中 R^{1-1} 独立选自 C_1 - C_6 -烷基、 C_1 - C_6 -烷氧基、羟基、 COR^{1-2} ,

10 其中 R^{1-1} 为 C_1 - C_6 -烷基和 C_1 - C_6 -烷氧基时, 其可被 0-2 个独立选自以下的取代基取代: 羟基、 C_1 - C_6 -烷氧基、羟基羰基、 C_1 - C_6 -烷氧基羰基、杂芳基羰基、杂环基羰基、氨基、单-或双- C_1 - C_6 -烷基氨基、 C_3 - C_8 -环烷基氨基、 C_6 - C_{10} -芳基氨基、氨基羰基、单-或双- C_1 - C_6 -烷基氨基羰基、 C_3 - C_8 -环烷基氨基羰基、 C_6 - C_{10} -芳基氨基羰基、杂芳基或杂环基,

15 其中杂芳基或杂环基可被 0-2 个独立选自 C_1 - C_6 -烷基和 C_1 - C_6 -烷基羰基的取代基取代,

且其中 R^{1-2} 为 C_1 - C_6 -烷氧基、氨基、单-或双- C_1 - C_6 -烷基氨基、 C_3 - C_8 -环烷基氨基、 C_6 - C_{10} -芳基氨基、杂芳基或杂环基,

20 其中 R^{1-2} 为 C_1 - C_6 -烷氧基、单-或双- C_1 - C_6 -烷基氨基、 C_3 - C_8 -环烷基氨基、 C_6 - C_{10} -芳基氨基、杂芳基或杂环基时, 其可被 0-2 个独立选自氨基、 C_3 - C_8 -环烷基氨基、羟基、 C_1 - C_6 -烷氧基、 C_1 - C_6 -烷基或 C_1 - C_6 -烷基羰基的取代基取代,

25 R^2 代表 C_1 - C_8 -烷基,

其中 C_1 - C_8 -烷基可被 0-2 个 R^{2-1} 取代基取代,

其中 R^{2-1} 独立选自: C_1 - C_6 -烷氧基、卤素、氨基、单-或双- C_1 - C_6 -

- 烷基氨基、C₃-C₈-环烷基氨基、C₆-C₁₀-芳基氨基、羟基、C₃-C₈-环烷基、杂芳基、杂环基，
 且其中 R²⁻¹ 可被 0-2 个独立选自卤素、C₁-C₆-烷基、C₆-C₁₀-芳基、C₃-C₈-环烷基、杂芳基、杂环基、C₁-C₆-烷基羰基和 C₁-C₆-烷氧基的取代基取代，
- 5 R³ 代表氢，
 R⁴⁻¹ 代表苯基，
 其中 R⁴⁻¹ 可被 0-2 个独立选自氟、氯、溴、甲基和羟基的取代基取代。
- 10 在另一个实施方案中，本发明涉及结构式(I)化合物，其中
 R¹ 代表氢、C₁-C₈-烷基、C₆-C₁₀-芳基、杂芳基、C₃-C₈-环烷基或杂环基，
 其中 C₁-C₈-烷基、C₆-C₁₀-芳基、杂芳基、杂环基或 C₃-C₈-环烷基可被 0-3 个 R¹⁻¹ 取代基取代，
- 15 其中 R¹⁻¹ 独立选自 C₁-C₆-烷基、C₂-C₆-链烯基、C₂-C₆-链炔基、C₁-C₆-烷氧基、C₆-C₁₀-芳基、卤素、氰基、氨基、单-或双-C₁-C₆-烷基氨基、羟基、COR¹⁻²，
 且其中 R¹⁻¹ 可被 0-2 个独立选自羟基、C₁-C₆-烷氧基、氨基、单-或双-C₁-C₆-烷基氨基的取代基取代，
- 20 且其中 R¹⁻² 为 C₁-C₆-烷基、OH、C₁-C₆-烷氧基、C₆-C₁₀-芳氧基、氨基、单-或双-C₁-C₆-烷基氨基，
 R² 代表氢、C₁-C₈-烷基、C₆-C₁₀-芳基、杂芳基、C₃-C₈-环烷基或杂环基，
 其中 C₁-C₈-烷基、C₆-C₁₀-芳基、杂芳基、杂环基或 C₃-C₈-环烷基可被 0-3 个 R²⁻¹ 取代基取代，
- 25 其中 R²⁻¹ 独立选自：C₁-C₆-烷基、C₁-C₆-烷氧基、C₆-C₁₀-芳基、卤素、氰基、氨基、单-或双-C₁-C₆-烷基氨基、羟基、COR²⁻²，

且其中 R^{2-1} 可被 0-2 个独立选自羟基、 C_1 - C_6 -烷氧基、氨基、单-或双- C_1 - C_6 -烷基氨基的取代基取代，

其中 R^{2-2} 为 C_1 - C_6 -烷基、羟基、 C_1 - C_6 -烷氧基、 C_6 - C_{10} -芳氧基、氨基、单-或双- C_1 - C_6 -烷基氨基，

5 R^3 代表氢或 C_1 - C_6 -烷基，

R^4 代表 $-\text{COR}^{4-1}$ ，其中

R^{4-1} 代表 C_6 - C_{10} -芳基或杂芳基，

其中 R^{4-1} 可被 0-3 个独立选自以下的取代基取代：卤素、氨基、 C_1 - C_6 -烷基、 C_2 - C_6 -链烯基、 C_2 - C_6 -链炔基、 C_1 - C_6 -烷氧基、羟基、单-或双- C_1 - C_6 -烷基氨基、三氟甲基、氰基和硝基，

10 其中 C_1 - C_6 -烷基、 C_2 - C_6 -链烯基、 C_2 - C_6 -链炔基和 C_1 - C_6 -烷氧基可被 0-3 个独立选自以下的取代基取代：羟基、氨基、二甲基氨基、 C_1 - C_4 -烷氧基和 1,3-二氧戊环，或者

15 R^{4-1} 可被 C_6 - C_{10} -芳基或杂芳基取代，而取代基可任选被 0-3 个独立选自卤素、胺、 C_1 - C_6 -烷氧基、羟基或 C_6 - C_{10} -芳基的取代基取代，

前提是 R^1 、 R^2 和 R^3 不同时为氢。

在另一个实施方案中，本发明涉及结构式(I)化合物，其中

20 R^1 代表氢、 C_1 - C_6 -烷基、 C_6 - C_{10} -芳基、杂芳基或 C_3 - C_8 -环烷基，其中 C_1 - C_6 -烷基、 C_6 - C_{10} -芳基、杂芳基或 C_3 - C_8 -环烷基可被 0-3 个 R^{1-1} 取代基取代，其中 R^{1-1} 独立选自 C_1 - C_6 -烷基、 C_1 - C_6 -烷氧基、 C_6 - C_{10} -芳基或卤素，

R^2 代表氢、 C_1 - C_6 -烷基或 C_3 - C_8 -环烷基，

25 R^3 代表氢，

R^4 代表 $-\text{COR}^{4-1}$ ，其中

R^{4-1} 代表苯基，

其中 R^{4-1} 可被 0-3 个独立选自以下的取代基取代：卤素、氨基、

C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -链烯基、 C_2-C_6 -链炔基、 C_1-C_6 -烷氧基、羟基和三氟甲基,

前提是 R^1 、 R^2 和 R^3 不同时为氢。

在另一个实施方案中, 本发明涉及结构式(I)化合物, 其中

5 R^1 代表 C_1-C_6 -烷基、 C_6-C_{10} -芳基或 C_3-C_8 -环烷基, 其中 C_1-C_6 -烷基、 C_6-C_{10} -芳基或 C_3-C_8 -环烷基可被 0-3 个 R^{1-1} 取代基取代, 其中 R^{1-1} 独立选自 C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、 C_6-C_{10} -芳基或卤素,

R^2 代表氢、 C_1-C_6 -烷基或 C_3-C_8 -环烷基,

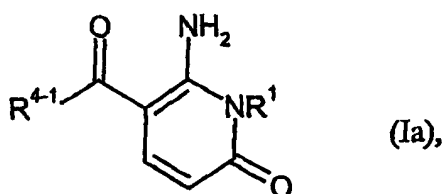
R^3 代表氢,

10 R^4 代表 $-COR^{4-1}$, 其中

R^{4-1} 代表苯基,

其中 R^{4-1} 可被 0-2 个独立选自氟、氯、溴、甲基和羟基的取代基取代。

在一个优选实施方案中, 本发明涉及结构式(Ia)化合物,

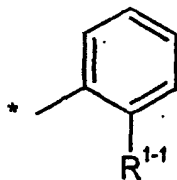


15

其中

R^1 代表苯基, 或者

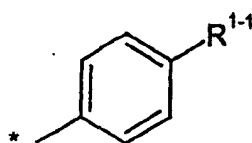
R^1 代表



20

其中 R^{1-1} 代表甲基、甲氧基、氟或氯, 或者

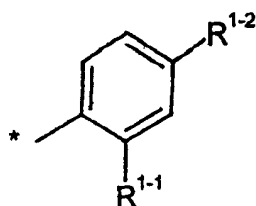
R^1 代表



其中 R^{1-1} 代表氟、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、2-羟基乙氧基、2-甲氧基乙氧基、2-吗啉乙氧基、2-氨基乙氧基、2-羧基甲氧基或2-二甲基氨基乙氧基，

或者

5 R^1 代表



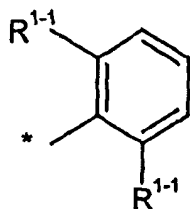
其中 R^{1-1} 独立选自甲基、甲氧基、氟和氯，

R^{1-2} 独立选自氟、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、2-羟基乙氧基、2-甲氧基乙氧基、2-羧基甲氧基、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NR}^{1-2-1}\text{R}^{1-2-2}$ 和 $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NR}^{1-2-1}\text{R}^{1-2-2}$ ，其中 R^{1-2-1} 和 R^{1-2-2} 代表烷基或者 R^{1-2-1} 和 R^{1-2-2} 与它们连接的氮原子一起形成杂环基环，

10

或者

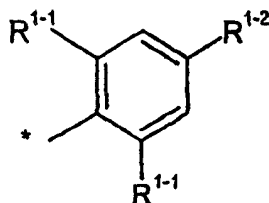
R^1 代表



15 其中 R^{1-1} 独立选自甲基、甲氧基、氟和氯，

或者

R^1 代表



其中 R^{1-1} 独立选自甲基、甲氧基、氟和氯，

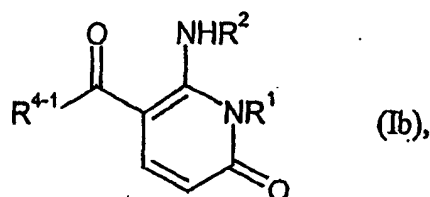
20 R^{1-2} 独立选自氟、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、2-羟基乙氧基、

2-甲氧基乙氧基、2-羧基甲氧基、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NR}^{1-2-1}\text{R}^{1-2-2}$ 和 $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NR}^{1-2-1}\text{R}^{1-2-2}$, 其中 R^{1-2-1} 和 R^{1-2-2} 代表烷基或者 R^{1-2-1} 和 R^{1-2-2} 与它们连接的氮原子一起形成杂环基环,

并且

5 R^{4-1} 代表 2,4-二氟苯基、4-氟苯基, 2,3-二氟苯基或 4-氟-3-氯苯基。

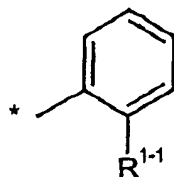
在另一个优选实施方案中, 本发明涉及结构式(Ib)化合物,



其中

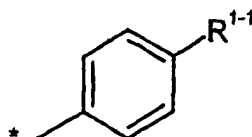
R^1 代表苯基, 或者

10 R^1 代表



其中 R^{1-1} 代表甲氧基、氟或氯, 或者

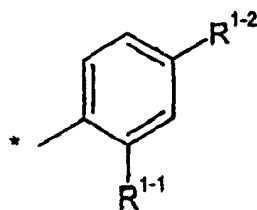
R^1 代表



15 其中 R^{1-1} 独立选自甲基、甲氧基、乙氧基、2-羟基乙氧基、2-甲氧基乙氧基、2-羧基甲氧基、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NR}^{1-2-1}\text{R}^{1-2-2}$ 和 $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NR}^{1-2-1}\text{R}^{1-2-2}$, 其中 R^{1-2-1} 和 R^{1-2-2} 代表烷基或者 R^{1-2-1} 和 R^{1-2-2} 与它们连接的氮原子一起形成杂环基环,

或者

20 R^1 代表

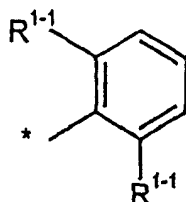


其中 R^{1-1} 独立选自甲氧基、氟和氯，

R^{1-2} 独立选自甲基、甲氧基、乙氧基、2-羟基乙氧基、2-甲氧基乙氧基、2-羧基甲氧基和 $-O-CH_2CH_2-NR^{1-2-1}R^{1-2-2}$ 和 $-O-CH_2CH_2-NR^{1-2-1}R^{1-2-2}$ ，其中 R^{1-2-1} 和 R^{1-2-2} 代表烷基或者 R^{1-2-1} 和 R^{1-2-2} 与它们连接的氮原子一起形成杂环基环，

或者

R^1 代表



其中 R^{1-1} 独立选自甲氧基、氟和氯，

R^2 代表氨基、 C_1-C_6 -烷基或 C_3-C_8 -环烷基，

其中 C_1-C_6 -烷基可被 0-3 个 R^{2-1} 取代基取代，

其中 R^{2-1} 独立选自 C_1-C_6 -烷氧基、 C_6-C_{10} -芳基、氨基、单-或双- C_1-C_6 -烷基氨基、羟基、 C_3-C_8 -环烷基、杂芳基，优选

吡啶基、呋喃基或者特别优选咪唑基，

并且

R^{4-1} 代表 2,4-二氟苯基、4-氟苯基、2,3-二氟苯基或 4-氟-3-氯苯基。

在另一个实施方案中，本发明涉及结构式(I)化合物，其中 R^1 为苯基(如上所述其可被取代)且 R^2 为氢。

在另一个实施方案中，本发明涉及结构式(I)化合物，其中 R^2 为环丙基且 R^3 为氢。

在另一个实施方案中，本发明涉及结构式(I)化合物，其中 R^3 为氢。

在另一个实施方案中，本发明涉及结构式(I)化合物，其中 R^4 为 $-C(O)C_6H_5$ ，其中 R^4 可被 0-3 个独立选自氟、氯、溴、羟基或甲基的取代基取代，尤其是氟或氯，特别是被氟或氯双重取代，优选 2,4-二氟。

- 5 在另一个实施方案中，本发明涉及 IC_{50} -值[p38 map 激酶]小于 $10\mu M$ ，特别是小于 $1\mu M$ ，尤其是小于 $0.5\mu M$ 的结构式(I)化合物。

除非另有说明，随后的测试和实施例中的百分率为重量百分率；份为重量份。对液体/液体溶液报告的溶剂比、稀释比和浓度都以该值为基础。

10

A. 生物学实验

化合物在活体外的特性见于下列实验：

p38 map 激酶测试

- 15 该测试使用 Amersham Pharmacia Biotech 的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 SPA[^{33}P]-试剂盒，测试采用类似于 SPA 工艺的方法定量丝氨酸苏氨酸激酶活性。

本实验基本原理是：p38 map 激酶催化转移[γ - ^{33}P]-ATP 上的 γ -磷酸根到底物生物素标记髓磷脂碱性蛋白(MBP)上。所产生的 ^{33}P -标记的生物素化产物捕获到在含闪烁液的 PVT SPA 珠粒(其表面涂覆了抗生物素蛋白)上。

20

沉降珠粒以消除高本底，因而只能检测到结合到 SPA 珠粒的 ^{33}P -标记产物。

- 25 本测定分别在存在和没有测试化合物情况下进行，以测定它们对 p38 map 激酶活性的作用。

测试方案如下：

1. SPA 试剂盒(Amersham)。组分：

- 测试缓冲液(冷冻贮藏)

- 终止溶液(冷冻贮藏)
- 涂覆抗生物素蛋白的 SPA 珠粒-用 5ml 的 PBS(50mg/ml)配制(冰箱贮藏)
- 2. p38 map 激酶(500 $\mu\text{g/ml}$)-等分为 1.5ml
- 5 - 1:10 稀释至 50 $\mu\text{g/ml}$
- 1 个平板: 110 μl (母液 500 $\mu\text{g/ml}$)+990 μl PBS。
- 3. 测试试剂:
- 1 个平板: 504 μl 测试缓冲液[500mm MOPS pH 7.2, 10 μM ATP, 50mm MgCl_2 , 25 μM 生物素化髓磷脂碱性蛋白(MBP)]
- 10 - 2513.4 μl 水
- 1.1 μl [^{33}P]-ATP(10 $\mu\text{Ci}/\mu\text{l}$)(活性数据/调节活性数据)
- 含 4.534 μl X10-2M ATP 的水溶液
- 4. 终止溶液
- 1 个平板: 265.92 μl 抗生物素蛋白涂覆的珠粒(50mg/ml)
- 15 - 1651.68 μl 终止缓冲液(500 μM ATP, 50mm EDTA, 1%的 Triton X-100)
- 7084.32 μl PBS。
- 1. 向测试孔加入 10 μl 化合物稀释液(5 x 最终浓度.)
- 2. 向对照/空白孔加入 10 μl 12.5% DMSO
- 20 3. 加入 10 μl 酶(50 $\mu\text{g/ml}$)-最终浓度 500 ng/孔
- 4. 向空白孔加入 10 μl PBS
- 5. 每孔加入 30 μl 测试试剂(最终浓度 10 μM ATP, 2.5 μM 底物)
- 6. 在平板震动器上混合
- 7. 孵育 90 分钟(30 $^{\circ}\text{C}$)
- 25 8. 每孔加入 75 μl 终止溶液(最终浓度 55 μM ATP)
- 9. 旋转平板: 3 分钟/1600 rpm/ 20 $^{\circ}\text{C}$ (或者沉降过夜)
- 10. 用 Microbeta, Protocol SPA paralux 3 读数。

代表性数据见表 1:

表 1

实施例号	IC ₅₀ (μM)
2	0.325
4	0.299
5	1.292
6	0.202
9	0.209
14	1.876
15	4.052
20	0.127

功能测定详述

5 从人血中经过不连续 Percoll 梯度分离嗜中性白细胞并以 1x10⁶ 细胞/孔接种。加入化合物，细胞于 37°C 孵育 1 小时。1 小时后，用 TNF-α(25ng/ml 最终浓度)刺激细胞 18 小时。收集上清液并通过 ELISA 分析 IL-8 含量。

 对于化合物预防和治疗疾病的适用性用以下活体内模型测试：

10 活体内模型详述

小鼠急性脂多糖(LPS)方法

 动物(种类，品系)：小鼠，Balb/C

15 给药溶媒： Solutol HS15(聚乙二醇 660 12-羟基-硬脂酸盐；BASF, Germany)/ 乙醇或 tylose (羧基甲基纤维素；Sigma, Germany)为赋形剂与水(肠内研究)或盐水(肠胃外研究)混合。

 制备测试物的方法：用研杵和研钵使测试物磨碎为细粉，然后溶于溶媒。之后加入水或盐水获得所需给药浓度。

实验方案

1. 化合物给予: 小鼠随机分组, 然后经肠或肠胃外路径给予溶媒或测试物, 在 24 小时内给予抗炎化合物一次, 该 24 小时之后至多给予抗炎化合物两次。
- 5 2. 炎性攻击: 小鼠轻度麻醉(氟烷/O₂)后鼻内给予盐水或 LPS(0.1μg-10μg; *Pseudomonas aeruginosa*; Sigma), 剂量为 25μl/鼻孔。
3. 支气管肺泡灌洗(BAL): 炎性攻击 24 小时内, 用戊巴比妥钠(*i.p.*)使小鼠安乐死。然后收集 BAL 液到肝素化磷酸盐缓冲盐水后离心。沉淀可用于嗜中性白细胞计数, 使用商售 ELISA 试剂盒测定上清液 KC(R & D Systems)、巨噬细胞炎性蛋白 2(R & D Systems)或瘤坏死因子-α(Biosource International)。也可取出肺组织进行随后的髓过氧化物酶测试, 作为嗜中性白细胞募集入肺的指标。
- 10

健康状况监测: 监测小鼠的副作用。

- 15 统计方法: 用适当的统计检验分析数据并认为统计学显著水平为 $p < 0.05$ 。

在另一个实施方案中, 本发明涉及组合物, 该组合物包含至少一种通式(I)化合物和药物学上可接受的稀释剂; 用这种组合物治疗急性和慢性炎症病变以及制备这种组合物的方法, 其特征为通式(I)化合物与常规助剂一起形成合适的应用形式。通式(I)化合物因此可用于制备药物, 尤其是制备治疗急慢性炎症的药物, 又特别是 COPD。

20

对于上述疾病的治疗, 本发明化合物表现出非系统或系统活性, 其中优选后者。为了获得系统活性, 可经口或肠胃外给予活性化合物, 其中优选口服给予。为了获得非系统活性, 可局部给予活性化合物。

25

对于肠胃外给药, 特别合适的给药形式为对粘膜(即颊、舌、舌下、直肠、鼻、肺、结膜或阴道内)给药或者体内给药。可通过避免吸收(即心脏内、动脉内、静脉内、脊柱内或脊髓内给药)或者通过吸

收(即皮内、皮下、经皮、肌内或腹膜内给药)给药。

就上述目的而言,可以给予活性化合物本身或以给药形式给予。

此外,口服给药的合适形式为普通和肠包衣片剂、胶囊剂、包衣片剂、丸剂、颗粒剂、小丸剂、粉剂、固体或液体气雾剂、糖浆剂、乳剂、混悬剂和溶液剂。肠胃外给药的合适形式为注射溶液和输注溶液。

在给药形式中,活性化合物的浓度可为 0.001-100%(重量);优选活性化合物浓度应为 0.5-90%(重量),即剂量指定范围内的足够量。

活性化合物可用已知方法转换为上述给药形式,利用惰性无毒药物学合适的助剂例如赋形剂、溶剂、溶媒、乳化剂和/或分散剂)。

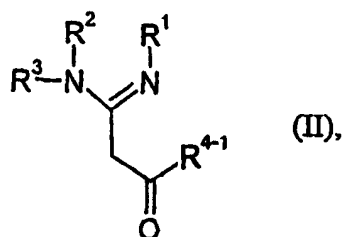
应当提及的助剂实例:水;固体赋形剂例如天然或合成的无机粉(如滑石粉或硅酸盐粉)、糖(如乳糖);无毒的有机溶剂(例如石蜡)、植物油(如芝麻油)、醇(如乙醇、甘油)、乙二醇(如聚乙二醇)、乳化剂、分散剂(如聚乙烯吡咯烷酮)和润滑剂(如硫酸镁)。

当然口服片剂可包含添加剂(例如柠檬酸钠以及例如淀粉、明胶等添加剂)。口服水剂也可添加香味剂和着色剂。

为了获得肠胃外给药的有效结果,已证明有益的给药剂量通常为约 0.001-100mg/kg,优选约 0.01-1mg/kg(体重)。口服给药剂量约 0.01-100mg/kg,优选约 0.1-10mg/kg(体重)。

然而除上述用药剂量外,也有必要根据给药对象的体重、给药方法、个体对活性化合物的反应、制剂类型和给药时间或间隔来确定给药量。

在另一个实施方案中,本发明涉及合成通式(I)化合物的方法,其特征为通式(II)化合物



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 $R^{4'}$ 含义同前，与以下化合物反应：

[F] 丙炔酸，存在 1,1-羰基二咪唑，或者

[G] C_1 - C_6 -烷基丙炔酸酯，或者

[H] 3-烷氧基丙烯酸 C_1 - C_6 -烷基酯，或者

5 [I] 3-氨基丙烯酸 C_1 - C_6 -烷基酯，或者

[O] 丙炔酰氯(例如由丙炔酸和 1-氯-N,N,2-三甲基丙烯胺原位产生)，或者

[P] α -氯丙烯酰氯(例如如下述文献所述制得：L. M. Sayre, D. L. Larson, A. E. Takemori, P. S. Portoghese, J. Med. Chem. 1984,

10 27, 1325-1335)。

方法[F]-[I]和[O]-[P]的合适溶剂通常为常规有机溶剂，其在反应条件下不变化。这类溶剂包括醚(例如乙醚、二噁烷或四氢呋喃)、乙酸乙酯、丙酮、二甲亚砜、二甲基甲酰胺或醇(例如甲醇、乙醇、丙醇、丁醇或 t-丁醇)或卤代烃(例如二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿或四氯甲烷)。[F]优选四氢呋喃，[G]优选甲醇，[H]和[I]优选甲苯或甲苯/乙醇。

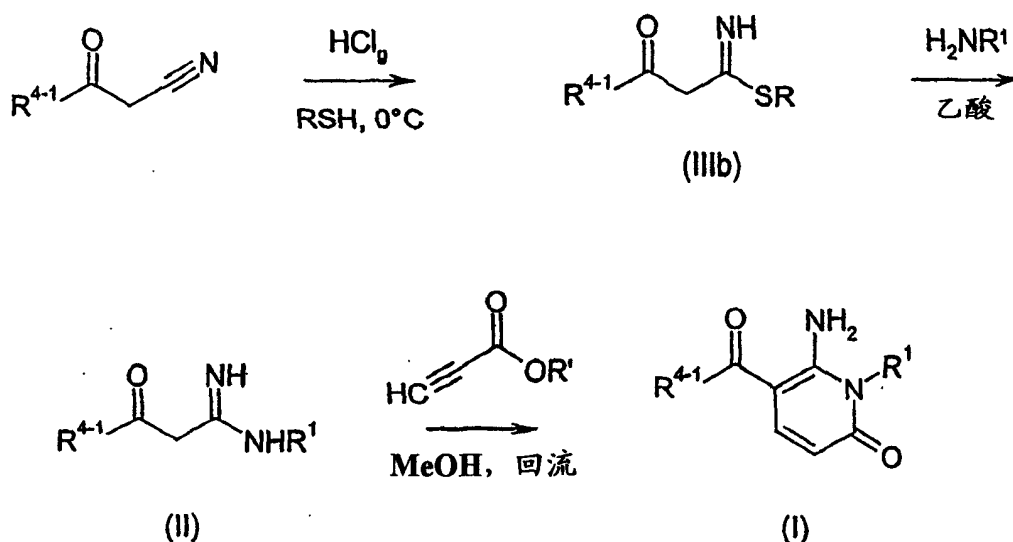
方法[G]可在碱存在下进行。合适的碱通常为无机碱或有机碱。这些碱优选包括碱性醇化物，例如含甲醇钠的甲醇。相对于 1mol 通式(II)化合物，用碱量为 1mol - 10mol，优选 1.0mol - 4mol。

20 方法[H]和[I]可在存在分子筛(4Å)的情况下进行。

一般说来，实施方法[F]-[I]和[O]-[P]的温度范围为 -30°C 至 $+100^{\circ}\text{C}$ ，优选 -10°C 至 $+50^{\circ}\text{C}$ 。大多数反应可在室温或对应溶剂的回流温度下进行。

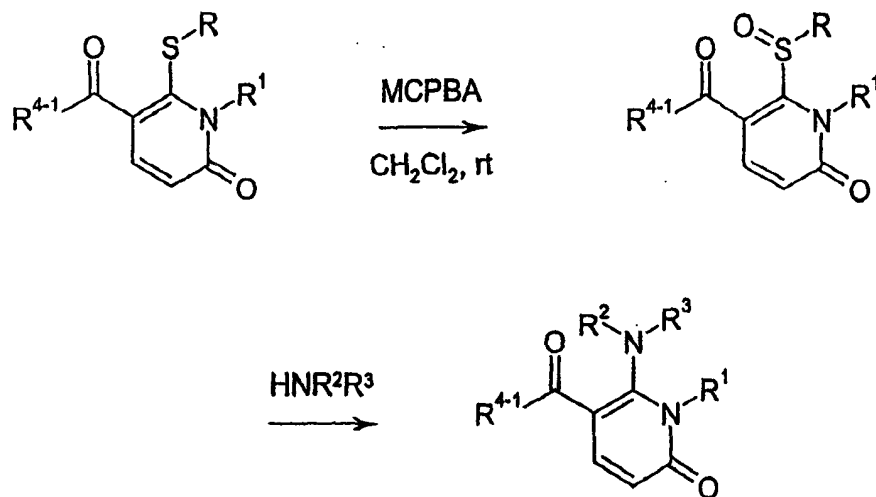
25 方法[F]-[I]和[O]-[P]通常在常压下进行。然而它们也可在高压或低压条件下进行(例如 0.5-5 巴范围)。

在另一个实施方案中，本发明涉及根据下列流程合成通式(I)化合物(其中 R^2 和 R^3 为氢)的方法：

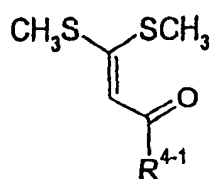


其中 R 代表苯基, 尤其是 p-氯苯基, R'代表甲基, R¹ 代表苯基或杂芳基, 其可被 0-3 个选自烷基、烷氧基、卤素、硝基或氰基的取代基取代。

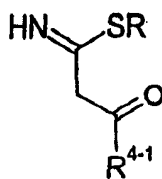
- 5 最初的两个步骤采用合成 3-苯氨基-3-亚氨基丙酸酯的方法进行 (专利 US 4,851,535, 专利 DE 1,409,987)。



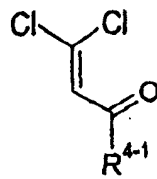
已知通式(II)化合物(例如 Synth. Comm. 1993, 23, 2533-2546 或 Recl. Trav. Chim. Pays-Bas, 1950, 69, 1118-1121), 或者其可通过通式(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)或(IIId)化合物



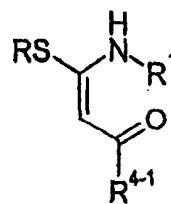
(IIIa)



(IIIb)



(IIIc)



(IIId)

其中(IIIb)的 R 代表苯基或 C_1 - C_6 -烷基, 尤其是丁基, (IIId)的 R 代表乙基且 R^{4-1} 含义同前,

与下述式(IV)化合物反应合成通式(II)化合物,



其中 R^1 含义同前。

已知通式(IIIa)化合物, 或者其可用类似于 Synth. Comm. 1989, 19, 943-958 或 Bull. Soc. Chim. Fr. 1959, 1398-1399 的方法合成。

10 已知通式(IIIb)化合物, 或者其可用类似于 J. Prakt. Chemie 1976, 318, 127-143 的方法合成。

已知通式(IIIc)化合物, 或者其可以由 3,3-二氯丙烯酰氯和相应部分 R^{4-1} 用类似于 J. Org. Chem. USSR 1973, 9, 320-322 的方法合成。

已知通式(IIId)化合物, 或者其可用类似于 Helv. Chim. Acta 1998, 81, 1207-1214 的方法合成。

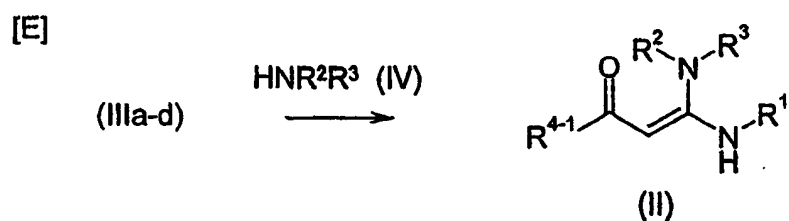
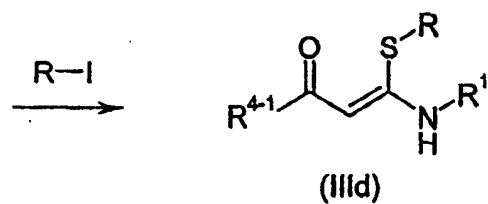
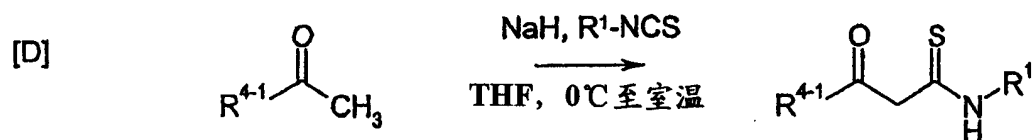
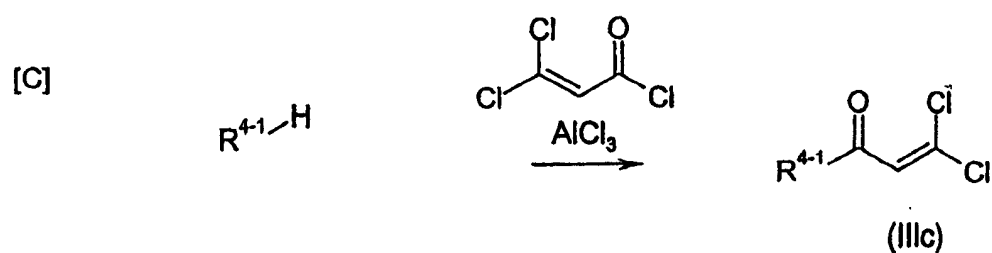
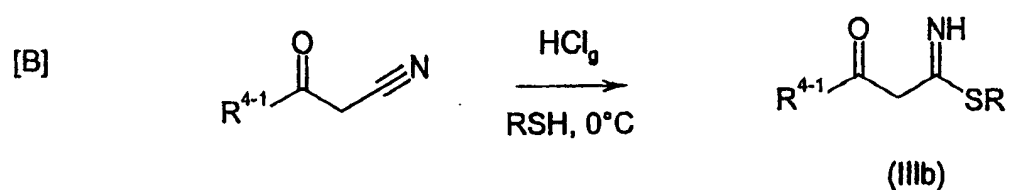
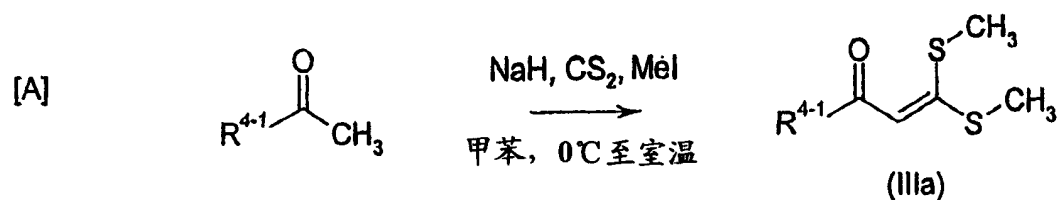
15 已知通式(IV)化合物, 或者其可用已知的类似方法合成。

20 由通式(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)和(IIId)化合物与通式(IV)化合物制备通式(II)化合物的合适溶剂为常规有机溶剂, 其在反应条件下不变化。这些溶剂包括醚(例如乙醚、二噁烷或四氢呋喃)、乙酸乙酯、丙酮、二甲亚砜、二甲基甲酰胺或醇(例如甲醇、乙醇、丙醇、丁醇或 t-丁醇)或者卤代烃(例如二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿或四氯甲烷)。由(IIIa)制备优选甲苯或乙醇, 由(IIIb)制备优选乙酸乙酯或乙酸, 由(IIId)制备优选甲苯或乙醇。

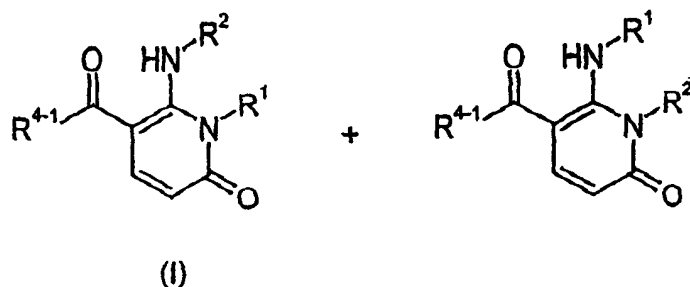
制备通式(II)化合物的温度范围为 -30°C 至 $+100^\circ\text{C}$, 优选 -10°C 至 $+50^\circ\text{C}$ 。大多数反应可在室温或对应溶剂的回流温度下进行。

可在常压下制备通式(II)化合物。然而其也可在高压或低压下进行(如 0.5-5 巴)。

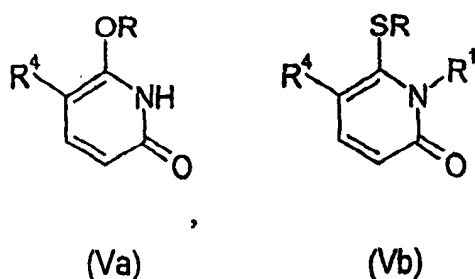
这些方法通过以下流程图示说明:



R^3 为氢时, 根据反应条件和原料, 获得的化合物(I)可为两个不同的位置异构体:



在另一个实施方案中, 本发明涉及合成通式(I)化合物的方法, 其特征为通式(V)化合物



其中 R 为烷基, 尤其是乙基, R^1 和 R^4 含义同前, 与伯胺或仲胺(IV)反应。

该方法合适的溶剂通常为在反应条件下不变化的常规有机溶剂。这些溶剂包括醚(例如乙醚、二噁烷或四氢呋喃)、乙酸乙酯、丙酮、二甲亚砜、二甲基甲酰胺或醇(例如甲醇、乙醇、丙醇、丁醇或 t-丁醇)或者卤代烃(例如二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿或四氯甲烷)或者芳烃(例如苯或甲苯)。优选乙醇。

该方法通常进行的温度范围为室温至+150°C。大多数反应可在室温或对应溶剂的回流温度下进行。

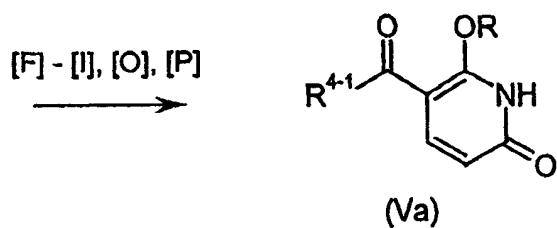
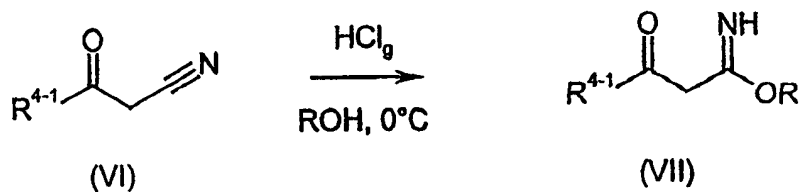
该方法通常在常压下进行。然而其也可在高压或低压下进行(例如 0.5-5 巴)。

通式(V)化合物采用[F]-[I]和[O]-[P]的方法用以下原料合成:

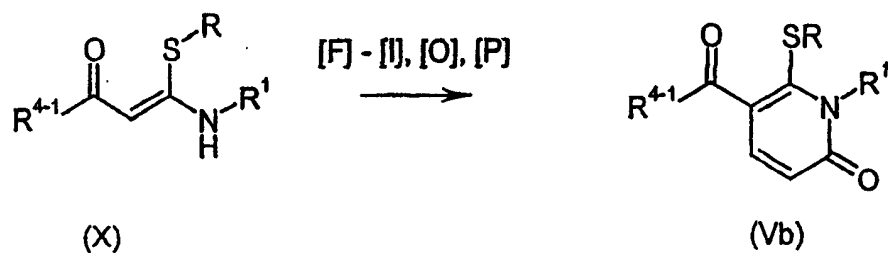
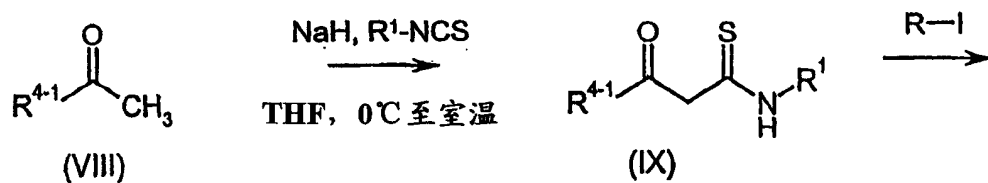
1) 亚氨基醚(方法[K]), 其可由苯甲酰基乙腈合成(Arc . Pharm . 1994, 327, 225-231),

- 2) 硫烯醇醚(X)(方法[L]), 其为已知或者可用类似于 Synthesis 1982, 12, 1062-1064 和 Helv . Chim . Acta 81, 7, 1998 的方法由苯乙酮合成, 见流程[K]和[L]。

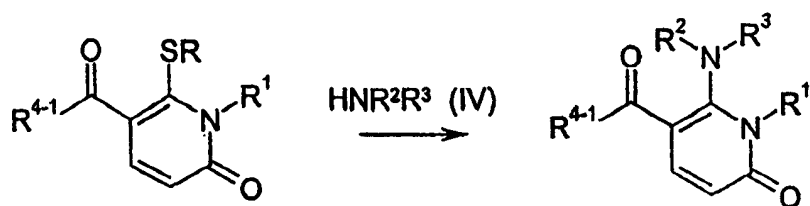
[K]



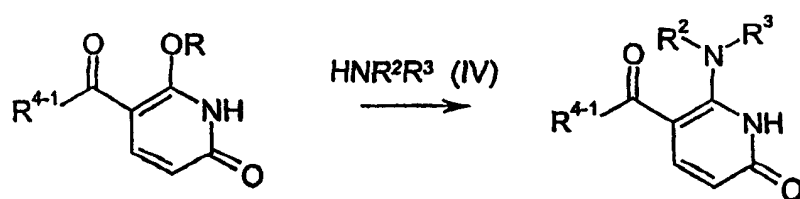
[L]



[M]

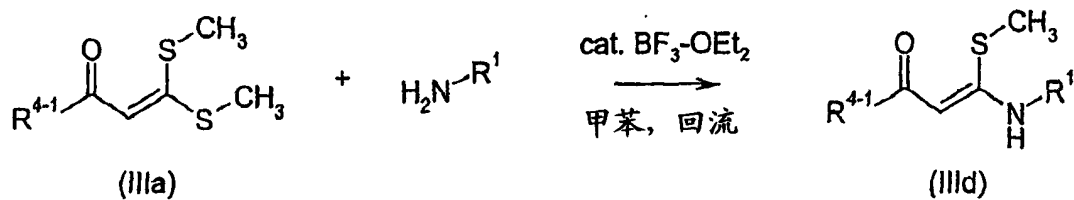


[N]



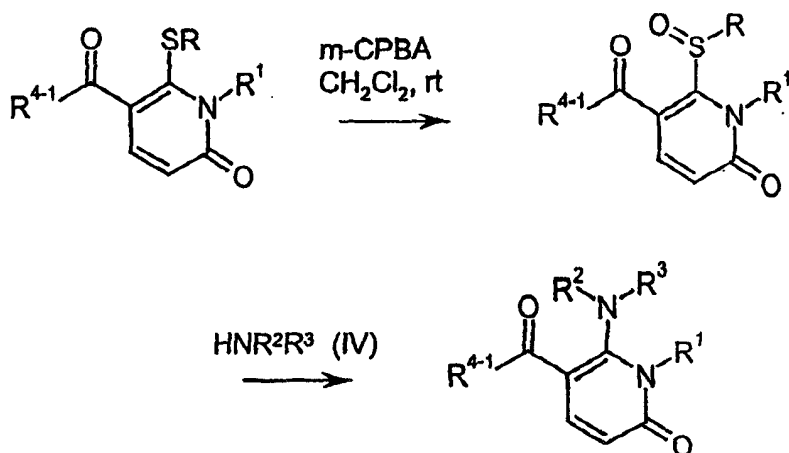
R 为甲基时, 结构式(X)化合物也可根据 S. Kohra et al., Chem .

Pharm. Bull. 41(7), 1293-96, (1993)制备:



其中 R^{4-1} 含义同前, R^1 代表取代的苯基。

方法[M]可如下有利益地修改:



5

B. 实施例

本说明书使用下列缩写:

ACN	乙腈
10 aq.	水(性)
CDI	1,1-羰基二咪唑
DCI	直接化学电离
DCM	二氯甲烷
DMF	N,N-二甲基甲酰胺
15 DMSO	二甲亚砷
EDC	N'-(3-二甲基氨基丙基)-N-乙基碳二亚胺 x HCl
e.e.	对映体过量
ESI	电喷雾电离
h/hrs	小时

	HOBt	1-羟基-1H-苯并三唑
	HPLC	高压液相色谱法
	LC/MS	液相色谱法-偶合质谱法
	min.	分钟
5	MS	质谱法
	NMR	核磁共振光谱法
	PE	石油醚
	R _t	保留时间(HPLC)
	rt	室温
10	THF	四氢呋喃
	% of th.	理论产率%

LC/MS 方法:

方法 A

- 15 仪器: Micromass Platform LCZ, HP1100; 柱: Symmetry C18, 50mm x 2.1mm, 3.5 μm; 洗脱剂 A: 乙腈+0.1%甲酸, 洗脱剂 B: 水+0.1%甲酸; 梯度: 0.0min 10% A→4.0min 90% A→6.0min 90% A; 温度: 40°C; 流量: 0.5ml/min; UV-监测: 208-400nm

20 方法 B

仪器: Micromass Quattro LCZ, HP1100; 柱: Symmetry C18, 50mm x 2.1mm, 3.5μm; 洗脱剂 A: 乙腈+0.1%甲酸, 洗脱剂 B: 水+0.1%甲酸; 梯度: 0.0min 10% A→4.0min 90% A→6.0min 90% A; 温度: 40°C; 流量: 0.5ml/min; UV-监测: 208-400nm

25

方法 C

仪器: Waters Alliance 2790 LC; 柱: Symmetry C18, 50mm x 2.1mm, 3.5μm; 洗脱剂 A: 水+0.1%甲酸, 洗脱剂 B: 乙腈+0.1%甲酸; 梯度: 0.0min 5% B→5.0min 10% B→6.0min 10% B; 温度: 50°C;

流量: 1.0ml/min; UV-监测: 210nm

方法 D

5 仪器: Micromass ZQ, Waters Alliance 2790; 柱: Symmetry C18, 50mm x 2.1mm, 3.5 μ m; 洗脱剂 A: 水+0.05%甲酸, 洗脱剂 B: 乙腈+0.05%甲酸; 梯度: 0.0min 5% B $\rightarrow$ 4.5min 90% B $\rightarrow$ 5.5min 90% B; 温度: 50 $^{\circ}$ C; 流量: 1ml/min; UV-监测: 210nm

方法 E

10 仪器: Micromass ZQ, Waters Alliance 2790; 柱: Uptisphere C18, 50mm x 2.0mm, 3.0 μ m; 洗脱剂 A: 水+0.05%甲酸, 洗脱剂 B: 乙腈+0.05%甲酸; 梯度: 0.0min 5% B $\rightarrow$ 2.0min 40% B $\rightarrow$ 4.5min 90% B $\rightarrow$ 5.5min 90% B; 温度: 45 $^{\circ}$ C; 流量: 0.0min 0.75ml/min $\rightarrow$ 4.5min 0.75ml/min $\rightarrow$ 5.5min 1.25ml/min; UV-监测: 210nm

15

方法 F

20 仪器: Micromass ZQ, Waters Alliance 2790; 柱: Grom-Sil 120 ODS-4 HE 50mm x 2.0mm, 3.0 μ m; 洗脱剂 A: 水+0.05%甲酸, 洗脱剂 B: 乙腈+0.05%甲酸; 梯度: 0.0min 5% B $\rightarrow$ 2.0min 40% B $\rightarrow$ 4.5min 90% B $\rightarrow$ 5.5min 90% B; 温度: 45 $^{\circ}$ C; 流量: 0.0min 0.75ml/min $\rightarrow$ 4.5min 0.75ml/min $\rightarrow$ 5.5min 1.25ml/min; UV-监测: 210nm

方法 G

25 仪器: Micromass ZQ, Waters Alliance 2790; 柱: Symmetry C18, 50mm x 2.1mm, 3.5 μ m; 洗脱剂 A: 水+0.05%甲酸, 洗脱剂 B: 乙腈+0.05%甲酸; 梯度: 0.0min 10% B $\rightarrow$ 3.5min 90% B $\rightarrow$ 5.5min 90% B; 温度: 50 $^{\circ}$ C; 流量: 0.8ml/min; UV-监测: 210nm

方法 H

仪器: Micromass Platform LCZ, HP1100; 柱: Grom-Sil 120 ODS-4 HE, 50mm x 2.0mm, 3 μ m; 洗脱剂 A: 水+0.05%甲酸, 洗脱剂 B: 乙腈+0.05%甲酸; 梯度: 0.0min 100% A $\rightarrow$ 0.2min 100% A $\rightarrow$ 2.9min 30% A $\rightarrow$ 3.1min 10% A $\rightarrow$ 4.5min 10% A; 温度: 55 $^{\circ}$ C; 流量: 0.8ml/min; UV-监测: 208-400nm

方法 I

仪器: Micromass Quattro LCZ, HP1100; 柱: Uptisphere HDO, 50mm x 2.0mm, 3.0 μ m; 洗脱剂 A: 水+0.05%甲酸, 洗脱剂 B: 乙腈+0.05%甲酸; 梯度: 0.0min 100% A $\rightarrow$ 0.2min 100% A $\rightarrow$ 2.9min 30% A $\rightarrow$ 3.1min 10% A $\rightarrow$ 4.5min 10% A; 温度: 55 $^{\circ}$ C; 流量: 0.8ml/min; UV-监测: 208-400nm.

15 HPLC 方法:

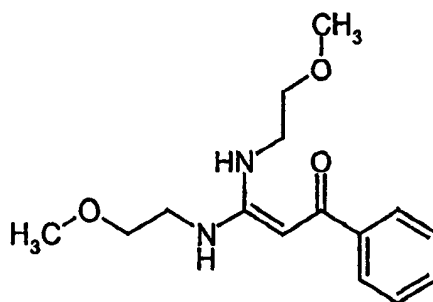
方法 J

仪器: HP 1100, DAD-监测; 柱: Kromasil RP-18, 60mm x 2mm, 3.5 μ m; 洗脱剂 A: 5ml HClO₄/1H₂O, 洗脱剂 B: 乙腈; 梯度: 0min 2% B, 0.5min 2% B, 4.5min 90% B, 9min 90% B; 流量: 0.75ml/min; 温度: 30 $^{\circ}$ C; UV-监测: 210nm.

GC/MS 方法:

方法 K

仪器: Micromass GCT, 电离 EI/CI positiv, HP 6890; 柱: Restek RTX-35MS, 30m x 250 μ m x 0.25 μ m; 洗脱剂: 氦; 温度: 注射器: 250 $^{\circ}$ C, 烤箱: 60 $^{\circ}$ C(0.3min) $\rightarrow$ (50 $^{\circ}$ C/min)120 $^{\circ}$ C $\rightarrow$ (16 $^{\circ}$ C/min)250 $^{\circ}$ C $\rightarrow$ (30 $^{\circ}$ C/min)300 $^{\circ}$ C(1.7min); 流量: 0.88ml/min.

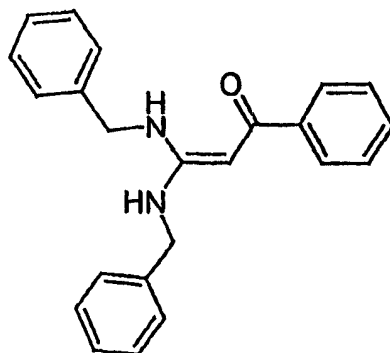
实施例 1A**3,3-二[(2-甲氧基乙基)氨基]-1-苯基-2-丙烯-1-酮**

500mg(2.23mmol)3,3-二(甲基硫基)-1-苯基-2-丙烯-1-酮溶于 2-甲
 5 氧基乙胺(0.58ml, 6.70mmol)中。混合物回流 16 小时。真空减少溶
 剂, 沉淀物过滤后用乙醚洗涤。粗产物经制备型 HPLC(洗脱剂: ACN/
 水)提纯, 获得 172mg(27%的理论产率)3,3-二[(2-甲氧基乙基)氨基]-1-
 苯基-2-丙烯-1-酮。

LC/MS(方法 B): $R_t=1.26\text{min.}$

10 MS(ESI 正离子): $m/z=279(M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6): $\delta=3.23\text{-}3.45(\text{m}, 10\text{H})$, $3.47\text{-}3.61(\text{m}, 4\text{H})$, $5.22(\text{s}, 1\text{H})$, $6.67(\text{s}, 1\text{H})$, $7.29\text{-}7.43(\text{m}, 3\text{H})$, $7.69\text{-}7.85(\text{m}, 2\text{H})$, $11.34(\text{s}, 1\text{H})$ 。

15 **实施例 2A****3,3-二(苄基氨基)-1-苯基-2-丙烯-1-酮**

按照实施例 1A 的方法制备标题化合物, 将 500mg(2.23mmol)3,3-
 二(甲基硫基)-1-苯基-2-丙烯-1-酮溶于苄胺(5.0ml), 获得 200mg(29%

的理论产率)3,3-二(苄基氨基)-1-苯基-2-丙烯-1-酮。

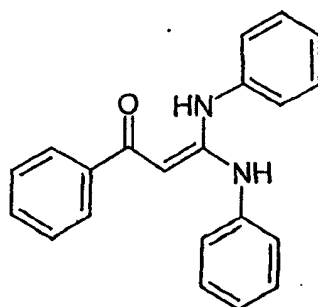
LC/MS(方法 B): $R_t=2.98\text{min}$.

MS(ESI 正离子): $m/z=343(M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}(200\text{ MHz, DMSO-}d_6)$: $\delta=4.33\text{--}4.62(\text{m, } 4\text{H})$, $5.22(\text{s, } 1\text{H})$,
5 $7.15\text{--}7.37(\text{m, } 16\text{H})$, $11.66(\text{s, } 1\text{H})$ 。

实施例 3A

3,3-二苄氨基-1-苯基-2-丙烯-1-酮



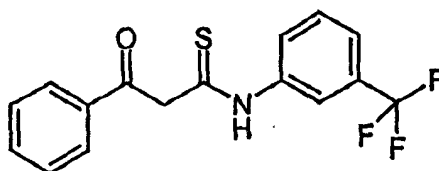
10 300mg(1.34mmol)3,3-二(甲基硫基)-1-苯基-2-丙烯-1-酮、
374mg(4.01mmol)苯胺和 6.69ml(6.69mmol, 1M 的 THF 溶液)二(三甲基
基甲硅烷基)氨基化锂溶于 47ml 甲苯。反应混合物回流 40 小时。沉
淀物过滤后用乙醚洗涤。真空蒸发滤液溶剂, 获得 400mg(73%的理
论产率)3,3-二苄氨基-1-苯基-2-丙烯-1-酮。

15 LC/MS(方法 B): $R_t=3.57\text{min}$.

MS(ESI 正离子): $m/z=315(M+H)^+$ 。

实施例 4A

3-氧代-3-苯基-N-[3-(三氟甲基)苯基]硫代丙酰胺



20

用类似于 S . S . Bhattacharjee, C . V . Asokan, H . Ila, H .
Junjappa, Synthesis 1982, 12, 1062-1064 的方法制备标题化合物。

氩气氛下, 800mg(20mmol)氯化钠(60%矿物油悬浮液)悬浮于 20ml DMF 中, 然后该溶液冷却到 0°C。2.40g(20mmol)1-苯乙酮溶于 2ml DMF 后加入到该冷却溶液。4.06g(20mmol)1-异硫氰酸基-3-(三氟甲基)苯溶于 4ml DMF 后滴加入该混合物中。于 0°C 搅拌反应混合物 2 小时。加入冰水, 混合物用 DCM 萃取三次。收集有机相并经硫酸钠干燥, 过滤后真空蒸发溶剂。粗产物经柱色谱法(220g 二氧化硅, 洗脱剂: PE/DCM 1: 1)提纯。残余物悬浮于少许 PE 后过滤, 获得 3.58g(55%的理论产率)3-氧代-3-苯基-N-[3-(三氟甲基)苯基]硫代丙酰胺。

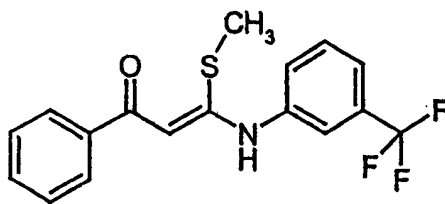
LC/MS(方法 B): $R_t=4.90\text{min.}$

MS(ESI 正离子): $m/z=324(M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6)(互变体 A 和 B 的混合物): $\delta=4.66(\text{s}, 2\text{H}, \text{taut. A}), 6.59(\text{s}, 1\text{H}, \text{taut. B}), 7.49\text{--}8.15(\text{m})$ 和 $8.43(\text{s})(9\text{H}), 11.58(\text{br. s}, 1\text{H}, \text{taut. B}), 12.04(\text{br. s}, 1\text{H}, \text{taut. A}), 14.64(\text{br. s}, 1\text{H}, \text{taut. B})$ 。

实施例 5A

(2Z)-3-(甲基硫基)-1-苯基-3-[[3-(三氟甲基)苯基]氨基]-2-丙烯-1-酮



用类似于 Nishio, Takehiko, *Helv. Chim. Acta* 1998, 81, 1207-1214 的方法制备标题化合物。

氩气氛下, 3.10g(9.59mmol)3-氧代-3-苯基-N-[3-(三氟甲基)苯基]硫代丙酰胺(实施例 4A)溶于 90ml 丙酮。1.46g (10.55mmol)碳酸钾加入该溶液中。2.72 g (19.18 mmol)碘甲烷溶于 10 ml 丙酮后滴加入该反应混合物中, 然后于室温搅拌该反应混合物 2 小时。蒸发溶剂后向粗产物加入水和乙酸乙酯。有机相经硫酸钠干燥, 过滤后真空除

去溶剂, 获得 3.20g(99%的理论产率)(2Z)-3-(甲基硫基)-1-苯基-3-{[3-(三氟甲基)苯基]氨基}-2-丙烯-1-酮。

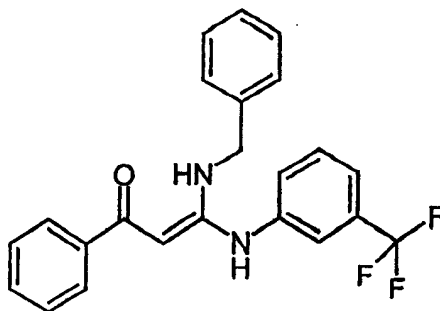
HPLC(方法 J): $R_t=4.34\text{min}$.

MS(ESIpos): $m/z=397.0(\text{M}+\text{H})^+$.

5

实施例 6A

(2E)-3-(苄基氨基)-1-苯基-3-{[3-(三氟甲基)苯基]氨基}-2-丙烯-1-酮



用类似于 O. Barun, H. Ila, H. Junjappa, O. M. Singh, J. Org. Chem. 2000, 65, 1583-1587 的方法制备标题化合物。

250mg(0.74mmol)(2Z)-3-(甲基硫基)-1-苯基-3-{[3-(三氟甲基)苯基]氨基}-2-丙烯-1-酮(实施例 5A)溶于 2ml 乙醇。397mg(3.71mmol)苄胺加入该溶液中, 该反应混合物回流 8 小时。蒸发除去溶剂, 残余物通过二氧化硅用 DCM 提纯, 获得 217mg(73%的理论产率)的(2E)-3-(苄基氨基)-1-苯基-3-{[3-(三氟甲基)苯基]氨基}-2-丙烯-1-酮。

15

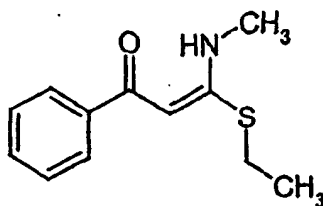
HPLC(方法 J): $R_t=4.34\text{min}$.

MS(ESI 正离子): $m/z=397.0(\text{M}+\text{H})^+$.

实施例 7A

3-(乙基硫基)-3-(甲基氨基)-1-苯基-2-丙烯-1-酮

20



用实施例 5A 的方法制备该标题化合物, 将 5.50g(28.46mmol)N-甲基-3-氧代-3-苯基硫代丙酰胺(S. Sugai, K. Tomita, Chem. Pharm. Bull. 1980, 28, 103-109)、4.88g(31.30mmol)碘乙烷和 4.32g mmol)碳酸钾溶于 240ml 丙酮, 获得 6.20g(91%的理论产率)3-(乙基硫基)-3-(甲基氨基)-1-苯基-2-丙烯-1-酮。

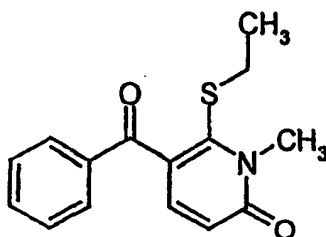
HPLC(方法 J): $R_t=3.75\text{min}$.

MS(DCI): $m/z=239.0(M+NH_4)^+$

$^1\text{H-NMR}(200\text{ MHz, CDCl}_3)$: $\delta=1.44(\text{t, 3H})$, $3.01(\text{q, 2H})$, $3.06(\text{d, 3H})$, $5.70(\text{s, 1H})$, $7.32-7.54(\text{m, 3H})$, $7.76-7.88(\text{m, 2H})$, $11.80(\text{br. s, 1H})$.

实施例 8A

5-苯甲酰基-6-(乙基硫基)-1-甲基-2(1H)-吡啶酮

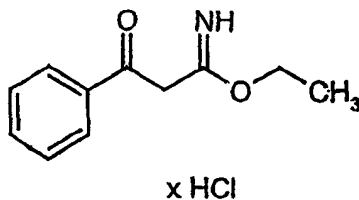


氩气氛下, 3.00g(13.56mmol)3-(乙基硫基)-3-(甲基氨基)-1-苯基-2-丙烯-1-酮(实施例 7A)溶于 50ml 甲醇。加入 1.71g(20.33mmol)丙炔酸甲酯, 回流该混合物 20 小时。真空除去溶剂, 残余物通过二氧化硅(洗脱剂: DCM/甲醇 100: 2 和乙酸乙酯)提纯, 获得 1.80g(40%的理论产率)5-苯甲酰基-6-(乙基硫基)-1-甲基-2(1H)-吡啶酮。

HPLC(方法 J): $R_t=4.08\text{min}$.

MS(DCI): $m/z=291.1(M+NH_4)^+$

$^1\text{H-NMR}(200\text{ MHz, CDCl}_3)$: $\delta=0.93(\text{t, 3H})$, $2.77(\text{q, 2H})$, $3.68(\text{s, 3H})$, $6.57(\text{d, 1H})$, $7.42-7.86(\text{m, 6H})$.

实施例 9A**3-氧代-3-苯基丙亚胺酸乙酯盐酸盐**

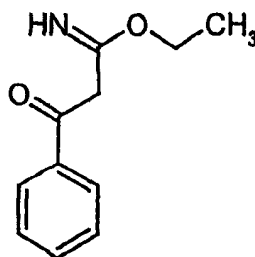
5 用 Z.-t. Huang, Synthesis 1987, 4, 357-362 介绍的方法制备标题化合物。

5.82g(40.09mmol)3-氧代-3-苯基丙腈溶于 9.82ml 乙醇和 80ml 氯仿中。该溶液冷却到 0°C, 干燥的氯化氢气体通过该溶液 6 小时。混合物放置在冰箱中过夜。减压蒸发溶剂, 残余物悬浮于乙醚中。沉淀物过滤后干燥, 获得 8.24g(90%的理论产率) 3-氧代-3-苯基丙亚胺酸乙酯盐酸盐。

10

HPLC(方法 J): $R_t=4.02\text{min}$.

MS(DCI): $m/z=209(M+NH_4)^+$.

实施例 10A**3-氧代-3-苯基丙亚胺酸乙酯**

用 R. Troschütz, L. Grün, Arch. Pharm. 1994, 327, 225-231 介绍的方法制备标题化合物。

4.55g(20.0mmol)3-氧代-3-苯基丙亚胺酸乙酯盐酸盐(实施例 9A)溶于 60ml 水中。向该溶液加入三乙胺碱化(pH 9)。沉淀物过滤, 用水洗涤后干燥, 获得 3.40g(理论产率 89%)3-氧代-3-苯基丙亚胺酸乙酯。

20

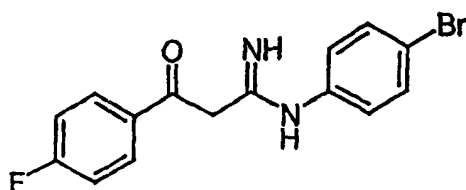
MS(DCI): $m/z=209.2(M+NH_4)^+$

^1H -NMR(300 MHz, DMSO- d_6): $\delta=1.31(t, 3H)$, $4.17(q, 2H)$, $5.47(s, 1H)$, $7.37-7.51(m, 3H)$, $7.7(br. s, 1H)$, $7.82-7.87(m, 2H)$, $10.07(br. s, 1H)$.

5

实施例 11A

N-(4-溴苯基)-3-(4-氟苯基)-3-氧代丙亚胺酰胺



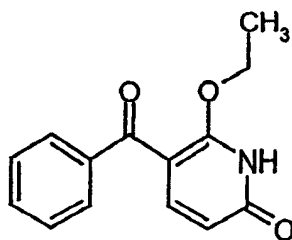
用 W . L . C . Veer, Recueil des travaux chimiques des Pays-Bas
10 1950, 69, 1118-1121 介绍的方法制备标题化合物。

1.00g(6.13mmol)3-(4-氟苯基)-3-氧代丙腈溶于 7ml 干燥乙醇。
1.07g(6.13mmol)4-溴苯胺、水杨醛(3 滴)和哌啶(2 滴)加入该溶液中,
该混合物回流 36 小时。真空除去溶剂,加入 DCM,过滤该混合液,
残余物用乙醚和 PE 洗涤,获得 0.456g(22%理论产率)N-(4-溴苯基)-3-
15 (4-氟苯基)-3-氧代丙亚胺酰胺。

LC/MS(方法 A): $R_t=3.42min$.

MS(ESI 正离子): $m/z=335(M+H)^+$

^1H -NMR(300 MHz, DMSO- d_6)(互变体 A 和 B 的混合物):
 $\delta=5.37(s, 1H, taut. A)$, $5.43(s, 1H, taut. B)$, $6.94(br. s, 1H)$, $7.15-7.25(m, 4H)$, $7.52-7.61(m, 2H)$, $7.71-7.80(m, 2H)$, $9.01(s, 1H, taut. A)$, $10.38(br. s, 1H, taut. B)$, $13.38(s, 1H, taut. B)$.
20

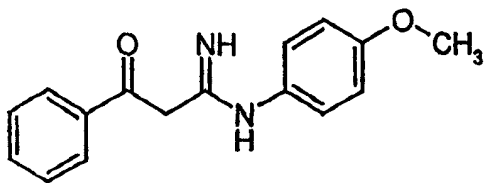
实施例 12A**5-苯甲酰基-6-乙氧基-2(1H)-吡啶酮**

291.9mg(1.80mmol)1-(1H-咪唑-1-基羰基)-1H-咪唑和
 5 105.1mg(1.50mmol)丙炔酸溶于 4ml THF 中。该混合物于室温搅拌 1.5
 小时。191.2mg(1.00mmol)3-氧代-3-苯基丙亚胺酸乙酯(实施例 10A)溶
 于 2ml THF 后加入到该反应混合物。混合物加热至回流 10 小时。加
 入乙酸乙酯,再用饱和碳酸氢钠溶液萃取该混合物。有机相经硫酸
 10 钠干燥,过滤,真空除去溶剂。所得粗产物经制备型 HPLC(柱: 250mm
 x 30mm, YMC-Gel ODS-A 120A, 5/15 μ m; 洗脱剂: ACN/水)提纯,
 获得 130mg(53%的理论产率)5-苯甲酰基-6-乙氧基-2(1H)-吡啶酮。

HPLC(方法 J): R_t =4.24min.

MS(ESIpositive): m/z =244($M+H$)⁺

¹H-NMR(300 MHz, DMSO- d_6): δ =0.98(t, 3H), 4.18(q, 2H), 6.33(d,
 15 1H), 7.47(t, 2H), 7.56-7.61(m, 1H), 7.61-7.67(m, 2H), 7.77(d, 1H),
 11.39(br. s, 1H)。

实施例 13A**N-(4-甲氧基苯基)-3-氧代-3-苯基丙亚胺酰胺**

20

用 W . L . C . Veer, Recueil des travaux chimiques des Pays-Bas
 1950, 69, 1118-1121 介绍的方法制备标题化合物。

1.50g(10.23mmol)3-氧代-3-苯基丙腈溶于 10ml 干燥乙醇。

1.23g(10.23mmol)4-甲氧基苯胺、水杨醛(3 滴)和哌啶(2 滴)加入到该溶液，回流混合物 5 小时。加入 300ml 盐酸水溶液(2 M)。沉淀物过滤后用水洗涤。加入氢氧化钠水溶液以碱化滤液。沉淀物过滤后干燥，获得 1.98g(60%的理论产率)N-(4-甲氧基苯基)-3-氧代-3-苯基丙亚胺酰胺。

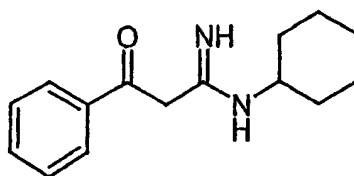
LC/MS(方法 G): $R_t=0.61\text{min}$.

MS(ESI 正离子): $m/z=269(M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6)(互变体 A 和 B 的混合物):
 $\delta=3.77(\text{s}, 3\text{H})$, $5.29(\text{s}, 1\text{H}, \text{taut. A})$, $5.42(\text{s}, 1\text{H}, \text{taut. B})$, $6.73(\text{br. s}, 1\text{H})$, $6.94\text{--}7.05(\text{m}, 2\text{H})$, $7.11\text{--}7.24(\text{m}, 2\text{H})$, $7.38(\text{m}, 3\text{H})$, $7.60\text{--}7.76(\text{m}, 2\text{H})$, $8.77(\text{s}, 1\text{H}, \text{taut. A})$, $10.04(\text{br. s}, 1\text{H}, \text{taut. B})$, $13.16(\text{s}, 1\text{H}, \text{taut. B})$.

实施例 14A

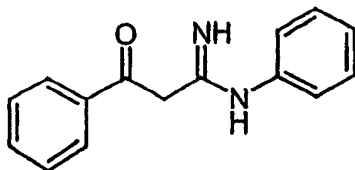
15 N-环己基-3-氧代-3-苯基丙亚胺酰胺



按照实施例 13A 介绍的方法制备标题化合物，将 2.00g(13.64mmol)3-氧代-3-苯基丙腈和 1.35g(13.64mmol)环己胺溶于 14ml 干燥乙醇。沉淀物由 DCM/乙醚/PE 结晶，获得 162mg(5%的理论产率)N-环己基-3-氧代-3-苯基丙亚胺酰胺。

HPLC(方法 J): $R_t=3.89\text{min}$.

MS(ESI 正离子): $m/z=245(M+H)^+$.

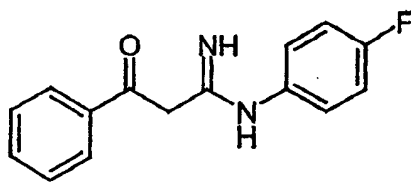
实施例 15A**3-氧代-N,3-二苯基丙亚胺酰胺**

按照实施例 13A 介绍的方法制备标题化合物，将
 5 3.70g(25.34mmol)3-氧代-3-苯基丙腈和 2.37g(25.34mmol)苯胺溶于
 25ml 干燥乙醇，获得 1.12g(18%的理论产率)3-氧代-N,3-二苯基丙亚
 胺酰胺。

HPLC(方法 J): $R_t=3.69\text{min}$.

MS(ESI 正离子): $m/z=239(M+H)^+$

10 $^1\text{H-NMR}(200\text{ MHz}, \text{DMSO-}d_6)(\text{互变体 A 和 B 的混合物}):$
 $\delta=5.41(\text{s}, 1\text{H}, \text{taut. A}), 5.46(\text{s}, 1\text{H}, \text{taut. B}), 6.92(\text{s}, 1\text{H}), 7.15-7.31(\text{m},$
 $3\text{H}), 7.33-7.51(\text{m}, 5\text{H}), 7.63-7.80(\text{m}, 2\text{H}), 8.99(\text{s}, 1\text{H}, \text{taut. A}), 10.49(\text{s},$
 $1\text{H}, \text{taut. A}), 13.44(\text{s}, 1\text{H}, \text{taut. B}).$

实施例 16A**N-(4-氟苯基)-3-氧代-3-苯基丙亚胺酰胺**

按照实施例 13A 介绍的方法制备标题化合物，将
 2.00g(13.64mmol)3-氧代-3-苯基丙腈和 1.53g(13.64mmol)4-氟苯胺溶
 20 于 14ml 干燥乙醇，获得 173mg(4%的理论产率)N-(4-氟苯基)-3-氧代-
 3-苯基丙亚胺酰胺。

LC/MS(方法 A): $R_t=2.78\text{min}$.

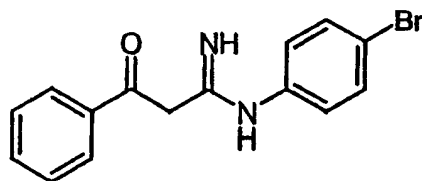
MS(ESI 正离子): $m/z=257(M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}(400\text{ MHz}, \text{DMSO-}d_6)(\text{互变体 A 和 B 的混合物}):$

$\delta=5.34(\text{s}, 1\text{H}, \text{taut. A}), 5.45(\text{s}, 1\text{H}, \text{taut. B}), 6.85(\text{s}, 1\text{H}), 7.22-7.33(\text{m}, 4\text{H}), 7.35-7.45(\text{m}, 3\text{H}), 7.64-7.76(\text{m}, 2\text{H}), 8.92(\text{s}, 1\text{H}, \text{taut. A}), 10.46(\text{br. s}, 1\text{H}, \text{taut. A}), 13.35(\text{s}, 1\text{H}, \text{taut. B}).$

5 实施例 17A

N-(4-溴苯基)-3-氧代-3-苯基丙亚胺酰胺



按照实施例 13A 介绍的方法制备标题化合物，将 1.00g(6.82mmol)3-氧代-3-苯基丙腈和 1.19g(6.82mmol)4-溴苯胺溶于 7ml 干燥乙醇。反应 20 小时后真空除去溶剂，残余物从乙醚结晶，获得 222mg(9%的理论产率)N-(4-溴苯基)-3-氧代-3-苯基丙亚胺酰胺。

LC/MS(方法 B): $R_t=2.9\text{min.}$

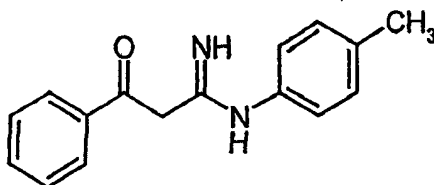
MS(ESI 正离子): $m/z=317(\text{M}+\text{H})^+$

$^1\text{H-NMR}(400\text{ MHz}, \text{DMSO-}d_6)(\text{互变体 A 和 B 的混合物}):$

$\delta=5.41(\text{s}, 1\text{H}, \text{taut. A}), 5.47(\text{s}, 1\text{H}, \text{taut. B}), 6.96(\text{br. s}, 1\text{H}), 7.18-7.24(\text{m}, 2\text{H}), 7.35-7.43(\text{m}, 3\text{H}), 7.55-7.60(\text{m}, 2\text{H}), 7.66-7.76(\text{m}, 2\text{H}), 7.05(\text{s}, 1\text{H}, \text{taut. A}), 10.48(\text{br. s}, 1\text{H}, \text{taut. A.}), 13.48(\text{s}, 1\text{H}, \text{taut. B}).$

实施例 18A

N-(4-甲基苯基)-3-氧代-3-苯基丙亚胺酰胺



按照实施例 13A 介绍的方法制备标题化合物，将 1.00g(6.82mmol)3-氧代-3-苯基丙腈和 738mg(6.82mmol)4-甲基苯胺溶于 7ml 干燥乙醇。反应 27 小时后，减压除去溶剂，残余物用乙醚结

晶, 获得 545mg(32%的理论产率)N-(4-甲基苯基)-3-氧代-3-苯基丙亚胺酰胺。

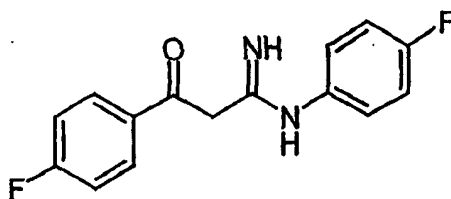
LC/MS(方法 B): $R_t=2.6\text{min}$.

MS(ESI 正离子): $m/z=253(M+H)^+$

- 5 $^1\text{H-NMR}(200\text{ MHz}, \text{DMSO-}d_6)(\text{互变体 A 和 B 的混合物}):$
 $\delta=2.30(\text{s}, 3\text{H}), 5.36(\text{s}, 1\text{H}, \text{taut. A}), 5.44(\text{s}, 1\text{H}, \text{taut. B}), 6.82(\text{br. s}, 1\text{H}), 7.08-7.30(\text{m}, 4\text{H}), 7.33-7.44(\text{m}, 3\text{H}), 7.62-7.79(\text{m}, 2\text{H}), 8.88(\text{s}, 1\text{H}, \text{taut. A}), 10.45(\text{br. s}, 1\text{H}, \text{taut. A}), 13.32(\text{s}, 1\text{H}, \text{taut. B}).$

10 实施例 19A

N,3-二(4-氟苯基)-3-氧代丙亚胺酰胺

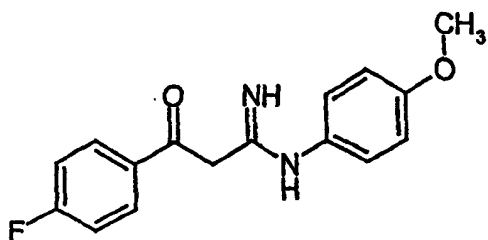


- 按照实施例 13A 介绍的方法制备标题化合物, 将
 1.00g(6.07mmol)3-(4-氟苯基)-3-氧代丙腈和 817mg(7.28mmol)4-氟苯
 15 胺溶于 6ml 干燥乙醇。真空除去溶剂, 残余物用乙醚/环己烷结晶,
 获得 500mg(29%的理论产率)N,3-二(4-氟苯基)-3-氧代丙亚胺酰胺。

HPLC(方法 J): $R_t=3.73\text{min}$.

MS(DCI): $m/z=275(M+H)^+$

- 20 $^1\text{H-NMR}(400\text{ MHz}, \text{DMSO-}d_6)(\text{互变体 A 和 B 的混合物}):$
 $\delta=5.29(\text{s}, 1\text{H}, \text{taut. A}), 5.41(\text{s}, 1\text{H}, \text{taut. B}), 6.87(\text{br. s}, 1\text{H}), 7.15-7.35(\text{m}, 6\text{H}), 7.68-7.80(\text{m}, 2\text{H}), 8.92(\text{s}, 1\text{H}, \text{taut. A}), 10.4(\text{br. s}, 1\text{H}, \text{taut. A}), 13.25(\text{br. s}, 1\text{H}, \text{taut. B}).$

实施例 20A**3-(4-氟苯基)-N-(4-甲氧基苯基)-3-氧代丙亚胺酰胺**

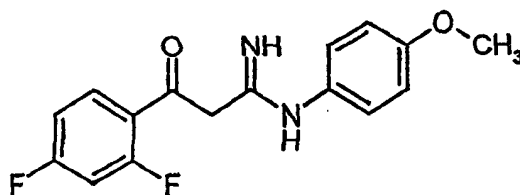
按照实施例 13A 介绍的方法制备标题化合物，将
 5 1.00g(6.07mmol)3-(4-氟苯基)-3-氧代丙腈和 906mg(7.28mmol)4-甲氧基-苯胺溶于 6ml 干燥乙醇。真空除去溶剂后残余物用乙醚/环己烷结晶，获得 1.31g(72%的理论产率)3-(4-氟苯基)-N-(4-甲氧基苯基)-3-氧代丙亚胺酰胺。

HPLC(方法 J): $R_t=3.79\text{min}$.

10 MS(ESI 正离子): $m/z=287(M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6)(互变体 A 和 B 的混合物):
 $\delta=3.77(\text{s}, 3\text{H})$, $5.25(\text{s}, 1\text{H}, \text{taut. A})$, $5.38(\text{s}, 1\text{H}, \text{taut. B})$, $6.69(\text{br. s}, 1\text{H})$, $6.93\text{--}7.07(\text{m}, 2\text{H})$, $7.12\text{--}7.24(\text{m}, 4\text{H})$, $7.68\text{--}7.81(\text{m}, 2\text{H})$, $8.72(\text{s}, 1\text{H}, \text{taut. A})$, $10.3(\text{br. s}, 1\text{H}, \text{taut. A})$, $13.06(\text{s}, 1\text{H}, \text{taut. B})$.

15

实施例 21A**3-(2,4-二氟苯基)-N-(4-甲氧基苯基)-3-氧代丙亚胺酰胺**

按照实施例 11A 介绍的方法制备标题化合物，将 500mg(2.73mmol)
 20 3-(2,4-二氟苯基)-3-氧代丙腈和 374mg(3.01mmol)4-甲氧基苯胺溶于 3ml 干燥乙醇。真空除去溶剂后残余物用乙醚/环己烷结晶，获得 210mg(25%的理论产率)3-(2,4-二氟苯基)-N-(4-甲氧基苯基)-3-氧代丙亚胺酰胺。

HPLC(方法 J): $R_t=3.72\text{min}$.

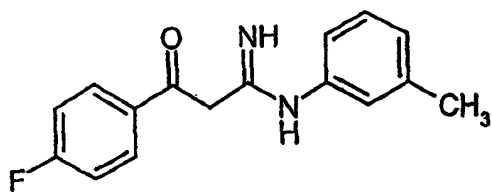
MS(ESI 正离子): $m/z=305(M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6)(互变体 A 和 B 的混合物):

5 $\delta=3.76(\text{s}, 3\text{H})$, $5.12(\text{s}, 1\text{H}, \text{taut. A})$, $5.26(\text{s}, 1\text{H}, \text{taut. B})$, $6.79(\text{br. s}, 1\text{H})$, $6.90-7.04(\text{m}, 2\text{H})$, $7.08-7.22(\text{m}, 4\text{H})$, $7.69-7.82(\text{m}, 1\text{H})$, $8.80(\text{s}, 1\text{H}, \text{taut. A})$, $10.24(\text{br. s}, 1\text{H}, \text{taut. A})$, $12.94(\text{s}, 1\text{H}, \text{taut. B})$.

实施例 22A

3-(4-氟苯基)-N-(3-甲基苯基)-3-氧代丙亚胺酰胺



10

按照实施例 11A 介绍的方法制备标题化合物, 将 1.00g(6.07mmol) 3-(4-氟苯基)-3-氧代丙腈和 788mg(7.28mmol)3-甲基苯胺溶于 6ml 干燥乙醇。真空除去溶剂后残余物用乙醚/环己烷结晶, 获得 935mg(49% 的理论产率)3-(4-氟苯基)-N-(3-甲基苯基)-3-氧代丙亚胺酰胺。

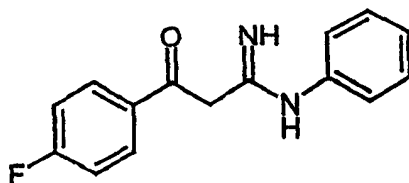
15

HPLC(方法 J): $R_t=3.89\text{min}$.

MS(ESI 正离子): $m/z=271(M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6)(互变体 A 和 B 的混合物):

20 $\delta=2.32(\text{s}, 3\text{H}, \text{taut. A})$, $2.33(\text{s}, 3\text{H}, \text{taut. B})$, $5.36(\text{s}, 1\text{H}, \text{taut. A})$, $5.41(\text{s}, 1\text{H}, \text{taut. B})$, $6.86(\text{br. s}, 1\text{H})$, $6.98-7.08(\text{m}, 3\text{H})$, $7.15-7.24(\text{m}, 3\text{H})$, $7.70-7.81(\text{m}, 2\text{H})$, $8.89(\text{s}, 1\text{H}, \text{taut. A})$, $10.45(\text{br. s}, 1\text{H}, \text{taut. A})$, $13.31(\text{s}, 1\text{H}, \text{taut. B})$.

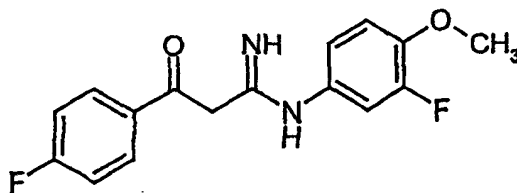
实施例 23A**3-(4-氟苯基)-3-氧代-N-苯基丙亚胺酰胺**

按照实施例 11A 介绍的方法制备标题化合物, 将 1.00g(6.07mmol)
 3-(4-氟苯基)-3-氧代丙腈和 685mg(7.28mmol)苯胺溶于 6ml 干燥乙醇。
 真空除去溶剂后残余物用乙醚/环己烷结晶, 获得 431mg(27%的理论
 产率)3-(4-氟苯基)-3-氧代-N-苯基丙亚胺酰胺。

HPLC(方法 J): $R_t=3.60\text{min.}$

MS(DCI): $m/z=257(M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}(300\text{ MHz, DMSO-}d_6)(\text{互变体 A 和 B 的混合物}):$
 $\delta=5.37(\text{s, 1H, taut. A}), 5.42(\text{s, 1H, taut. B}), 6.88(\text{br. s, 1H}), 7.11-$
 $7.31(\text{m, 5H}), 7.38-7.50(\text{m, 2H}), 7.68-7.83(\text{m, 2H}), 8.94(\text{s, 1H, taut.}$
 $\text{A}), 10.43(\text{br. s, 1H, taut. B}), 13.34(\text{s, 1H, taut. B}).$

实施例 24A**N-(3-氟-4-甲氧基苯基)-3-(4-氟苯基)-3-氧代丙亚胺酰胺**

按照实施例 11A 介绍的方法制备标题化合物, 将 1.00g(6.07mmol)
 3-(4-氟苯基)-3-氧代丙腈和 908mg(6.37mmol)3-氟-4-甲氧基苯胺溶于
 6ml 干燥乙醇。真空除去溶剂后残余物用乙醚/环己烷结晶, 获得
 659mg(35%的理论产率)N-(3-氟-4-甲氧基苯基)-3-(4-氟苯基)-3-氧代丙
 亚胺酰胺。

HPLC(方法 J): $R_t=3.75\text{min.}$

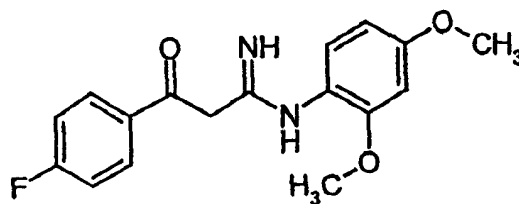
MS(DCI): $m/z=305(M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6)(互变体 A 和 B 的混合物):
 $\delta=3.85(\text{s}, 3\text{H})$, $5.28(\text{s}, 1\text{H}, \text{taut. A})$, $5.39(\text{s}, 1\text{H}, \text{taut. B})$, $6.82(\text{br. s}, 1\text{H})$, $7.02(\text{t}, 1\text{H})$, $7.10-7.27(\text{m}, 4\text{H})$, $7.68-7.81(\text{m}, 2\text{H})$, $8.84(\text{s}, 1\text{H}, \text{taut. A})$, $10.29(\text{br. s}, 1\text{H}, \text{taut. A})$, $13.19(\text{s}, 1\text{H}, \text{taut. B})$.

5

实施例 25A

N-(2,4-二甲氧基苯基)-3-(4-氟苯基)-3-氧代丙亚胺酰胺



按照实施例 11A 介绍的方法制备标题化合物,将 1.00g(6.07mmol)
 3-(4-氟苯基)-3-氧代丙腈和 1.13g(7.28mmol)2,4-二甲氧基苯胺溶于 6ml
 干燥乙醇。真空除去溶剂,粗产物经二氧化硅用 DCM 和 DCM/甲醇
 20:1 提纯。残余物用 PE/乙醚结晶,获得 1.50g(69%的理论产率)N-(2,4-
 二甲氧基苯基)-3-(4-氟苯基)-3-氧代丙亚胺酰胺。

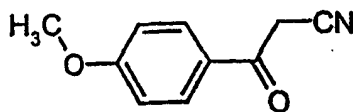
HPLC(方法 J): $R_t=3.80\text{min}$.

MS(DCI): $m/z=317(\text{M}+\text{H})^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6)(互变体 A 和 B 的混合物):
 $\delta=3.78(\text{s}, 3\text{H})$, $3.80(\text{s}, 3\text{H}, \text{taut. A})$, $3.81(\text{s}, 3\text{H}, \text{taut. B})$, $5.22(\text{s}, 1\text{H}, \text{taut. A})$, $5.36(\text{s}, 1\text{H}, \text{taut. B})$, $6.56(\text{m}, 2\text{H})$, $6.68(\text{s}, 1\text{H})$, $7.10-7.23(\text{m}, 3\text{H})$, $7.67(\text{dd}, 1\text{H})$, $7.75(\text{dd}, 1\text{H})$, $8.25(\text{s}, 1\text{H}, \text{taut. A})$, $10.30(\text{br. s}, 1\text{H}, \text{taut. A})$, $12.66(\text{s}, 1\text{H}, \text{taut. B})$.

实施例 26A

3-(4-甲氧基苯基)-3-氧代丙腈



将 3.54g(88.5mmol)氢氧化钠(60%矿物油悬浮液)、60ml(1.14 mol)

乙腈和 10.0g(59.0mmol) 4-甲氧基苯甲酸甲酯在 80ml 甲苯中搅拌过夜。该混合物倒入 100ml 冰水中, 分离有机相后用水萃取。合并的水相用乙酸盐缓冲剂酸化至 pH 值 5。抽吸收集沉淀物, 获得 5.93g(57% 的理论产率)3-(4-甲氧基苯基)-3-氧代丙腈。

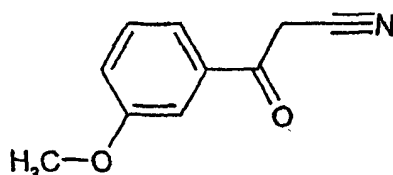
5 HPLC(方法 J): $R_t=3.85\text{min}$.

MS(ESI 正离子): $m/z=175(\text{M})^+$

$^1\text{H-NMR}(400\text{ MHz}, \text{CDCl}_3)$: $\delta=3.89(\text{s}, 3\text{H})$, $4.01(\text{s}, 2\text{H})$, $6.98(\text{d}, 2\text{H})$, $7.90(\text{d}, 2\text{H})$ 。

10 实施例 27A

3-(3-甲氧基苯基)-3-氧代丙腈

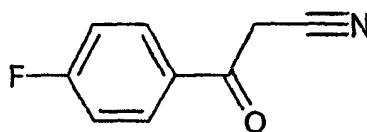


15 将 32.6g(815mmol)氯化钠(60%矿物油悬浮液)、43ml(815mmol)乙腈和 73.4g(407mmol)3-甲氧基苯甲酸甲酯在 540ml 甲苯于 90°C 搅拌过夜。抽吸收集沉淀物后用甲苯洗涤。合并的有机相用水萃取。水相与固体残余物合并后酸化至 pH 值 5, 再用 DCM 萃取三次。合并的 DCM 相用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥后真空除去溶剂, 残余物用乙醚处理, 抽吸收集结晶体后用乙醚洗涤, 获得 46.9g(64%的理论产率)标题化合物。

20 $^1\text{H-NMR}(200\text{ MHz}, \text{CDCl}_3)$: $\delta=3.83(\text{s}, 3\text{H})$, $4.77(\text{s}, 2\text{H})$, $7.23-7.55(\text{m}, 4\text{H})$ 。

实施例 28A

3-(4-氟苯基)-3-氧代丙腈



25

按照实施例 27A 介绍的方法, 用含 100g(589mmol)4-氟苯甲酸甲酯、62ml(1.18mol)乙腈和 47.1g(1.18mol)氢氧化钠的 1L 甲苯获得 83.3g(85%的理论产率)标题化合物。

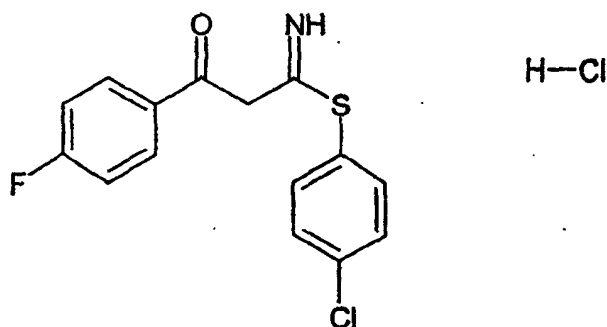
HPLC(方法 J): $R_t=3.74\text{min}$.

5 MS(DCI): $m/z=181(M+NH_4)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta=4.04(\text{s}, 2\text{H})$, $7.21(\text{mc}, 2\text{H})$, $7.97(\text{mc}, 2\text{H})$.

实施例 29A

10 3-(4-氟苯基)-3-氧代硫代丙亚胺酸-S-4-氯苯酯盐酸盐

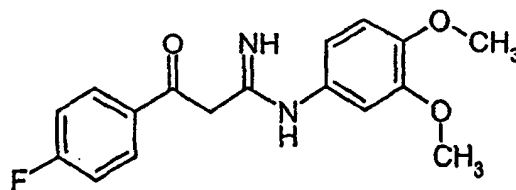


24.0g(135mmol)3-(4-氟苯基)-3-氧代丙腈(实施例 28A)和 19.9g(135mmol)4-氯苯硫醇溶于 200ml 不含乙醇的氯仿和 100ml 乙醚的混合物中。该溶液用干燥盐酸气体饱和后于室温下放置 3 天。抽吸收集白色沉淀物后用乙醚洗涤, 获得 27.3g(59%的理论产率)3-(4-氟苯基)-3-氧代硫代丙亚胺酸-S-4-氯苯酯盐酸盐。

15

LC/MS(方法 A): $R_t=5.1\text{min}$.

MS(ESI 正离子): $m/z=308(M+H)^+$.

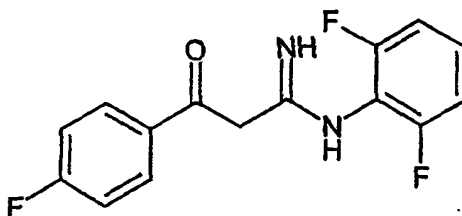
实施例 30A**N-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(4-氟苯基)-3-氧代丙亚胺酰胺**

按照实施例 11A 介绍的方法制备标题化合物, 将 1.00g(6.07 mmol) 3-(4-氟苯基)-3-氧代丙腈(实施例 28A)和 1.13g(7.28mmol)3,4-二甲氧基苯胺溶于 6ml 干燥乙醇。真空除去溶剂, 粗产物用乙醚处理, 沉淀物过滤后用乙醚/环己烷洗涤, 获得 0.587g(31%的理论产率)N-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(4-氟苯基)-3-氧代丙亚胺酰胺。

LC/MS(方法 A): $R_t=1.43\text{min}$.

MS(DCI): $m/z=317(M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6)(互变体 A 和 B 的混合物):
 $\delta=3.76(\text{s}, 3\text{H}), 3.78(\text{s}, 3\text{H}), 5.29(\text{s}, 1\text{H}, \text{taut. A}), 5.38(\text{s}, 1\text{H}, \text{taut. B}), 6.64-6.88(\text{m}, 3\text{H}), 6.92-7.05(\text{m}, 1\text{H}), 7.18(\text{dd}, 2\text{H}), 7.66-7.82(\text{m}, 2\text{H}), 8.77(\text{s}, 1\text{H}, \text{taut. A}), 10.42(\text{br. s}, 1\text{H}, \text{taut. A}), 13.10(\text{s}, 1\text{H}, \text{taut. B})$.

实施例 31A**N-(2,6-二氟苯基)-3-(4-氟苯基)-3-氧代丙亚胺酰胺**

400mg(1.16mmol)3-(4-氟苯基)-3-氧代硫代丙亚胺酸-S-4-氯苯酯盐酸盐(实施例 29A)和 157mg(1.21mmol)2,6-二氟苯胺在 2ml 乙酸中的混悬液加热至 80°C 3 小时。真空除去挥发性成分, 残余物用乙醚处理。沉淀物滤出后用乙醚洗涤, 溶于 DCM, 然后用饱和碳酸钠溶

液萃取。有机相经硫酸钠干燥后真空除去溶剂，获得 251mg(74%的理论产率)标题化合物。

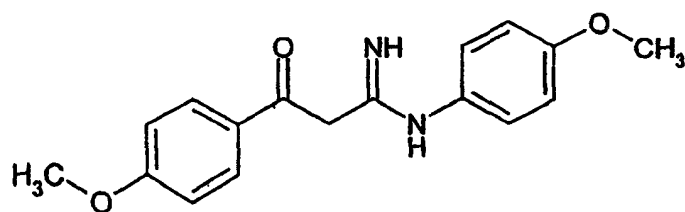
HPLC(方法 J): $R_t=3.69\text{min.}$

MS(DCI): $m/z=293(M+H)^+$

5 $^1\text{H-NMR}(200\text{ MHz, DMSO-}d_6)(\text{互变体 A 和 B 的混合物}):$
 $\delta=5.18(\text{s, 1H, taut. A}), 5.46(\text{s, 1H, taut. B}), 6.87\text{-}7.82(\text{m, 6H}), 7.70(\text{mc, 2H, taut. A}), 7.78(\text{mc, 2H, taut. B}), 8.70(\text{s, 1H, taut. A}), 10.38(\text{br. s, 1H, taut. A}), 13.43(\text{s, 1H, taut. B}).$

10 实施例 32A

N,3-二(4-甲氧基苯基)-3-氧代丙亚胺酰胺



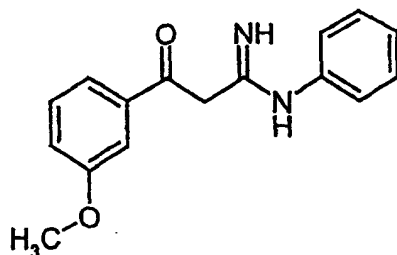
按照实施例 11A 介绍的方法制备标题化合物，将 500mg(2.85 mmol) 3-(4-甲氧基苯基)-3-氧代丙腈(实施例 26A)和
 15 430mg(3.42mmol)4-甲氧基苯胺溶于 3.5ml 干燥乙醇。回流过夜后，真空除去挥发性成分，残余物用乙醚和环己烷处理。沉淀物抽吸收集后用少量 DCM 洗涤，获得 524mg(62%的理论产率)标题化合物，该化合物不再提纯待用。

HPLC(方法 J): $R_t=3.85\text{min.}$

20 MS(ESI 正离子): $m/z=299(M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}(200\text{ MHz, DMSO-}d_6)(\text{互变体 A 和 B 的混合物}):$
 $\delta=3.77(\text{s, 6H}), 5.25(\text{s, 1H, taut. A}), 5.37(\text{s, 1H, taut. B}), 6.63(\text{br. s, 2H}), 6.86\text{-}7.03(\text{m, 4H}), 7.17(\text{m, 2H}), 7.65(\text{m, 2H}), 8.66(\text{s, 1H, taut. A}), 10.3(\text{br. s, 1H, taut. A}), 13.14(\text{s, 1H, taut. B}).$

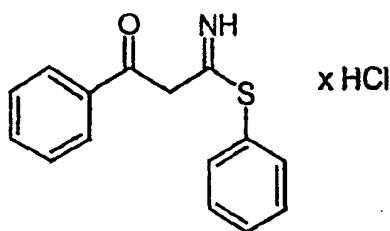
25

实施例 33A**3-(3-甲氧基苯基)-3-氧代-N-苯基丙亚胺酰胺**

按照实施例 11A 介绍的方法制备标题化合物，将
 5 1.00g(5.65mmol)3-(3-甲氧基苯基)-3-氧代丙腈(实施例 27A)和
 0.64g(6.78mmol)苯胺溶于 7ml 干燥乙醇。真空除去溶剂，粗产物溶
 于 DCM 后用盐酸水溶液萃取。水相经加入氢氧化钠水溶液碱化后，
 用 DCM 萃取两次。收集有机相并通过硫酸钠干燥，过滤后真空蒸发
 10 溶剂，获得 0.250g(16%的理论产率)3-(3-甲氧基苯基)-3-氧代-N-苯基
 丙亚胺酰胺。

LC/MS(方法 B): $R_t=1.45\text{min}$.

MS(DCI): $m/z=269(M+H)^+$.

实施例 34A**3-氧代-3-苯基硫代丙亚胺酸-S-苯酯盐酸盐**

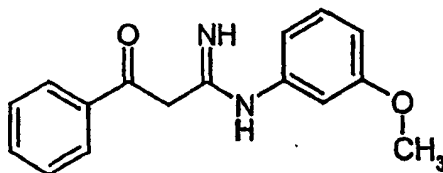
2.00g(13.78mmol)3-氧代-3-苯基丙腈和 1.52g(13.78mmol)苯硫醇
 溶于乙醚(30ml)和氯仿(30ml, 不含乙醇)中。该溶液用干燥盐酸气体
 饱和后于室温下放置过夜。该溶液用 HCl 再次饱和后于室温下放置
 20 5 天。白色沉淀物经过滤收集，用乙醚洗涤，获得 2.44g(51%的理论
 产率)3-氧代-3-苯基硫代丙亚胺酸-S-苯酯盐酸盐。

HPLC(方法 J): $R_t=4.70\text{min}$.

MS(ESI 正离子): $m/z=256(M+H)^+$ 。

实施例 35A

N-(3-甲氧基苯基)-3-氧代-3-苯基丙亚胺酰胺



5

400mg(1.37mmol)3-氧代-3-苯基硫代丙亚胺酸-S-苯酯盐酸盐(实施例 34A)和 186mg(1.51mmol)3-甲氧基苯胺溶于 2ml 乙酸后加热至 80°C 2 小时。真空除去溶剂,粗产物溶于 DCM。用饱和碳酸氢钠溶液萃取后,有机相经硫酸钠干燥,真空除去溶剂,获得 0.400g(77% 的理论产率)N-(3-甲氧基苯基)-3-氧代-3-苯基丙亚胺酰胺。

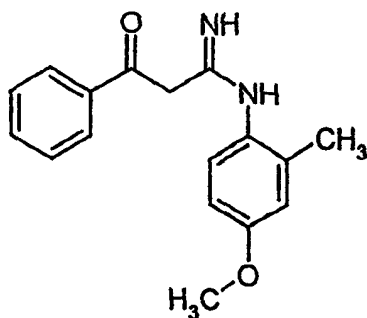
10

LC/MS(方法 A): $R_t=2.79\text{min}$ 。

MS(DCI): $m/z=269(M+H)^+$ 。

实施例 36A

N-(4-甲氧基-2-甲基苯基)-3-氧代-3-苯基丙亚胺酰胺



15

300mg(1.03mmol)3-氧代-3-苯基硫代丙亚胺酸-S-苯酯盐酸盐(实施例 34A)和 169mg(1.23mmol)4-甲氧基-2-甲基苯胺溶于 2ml 乙酸后加热至 80°C 2 小时。真空除去溶剂。所得粗产物用乙醚处理后滤出沉淀物。残余物溶于乙酸乙酯,混合物用饱和碳酸氢钠溶液萃取。所得有机相用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,真空除去溶剂,获得 0.226g(78%的理论产率)N-(4-甲氧基-2-甲基苯基)-3-氧代-3-苯基丙亚

20

胺酰胺。

LC/MS(方法 B): $R_t=1.43\text{min}$.

MS(DCI): $m/z=283(M+H)^+$

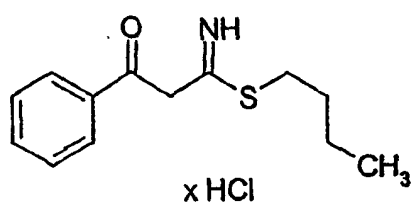
$^1\text{H-NMR}(300\text{ MHz, DMSO-}d_6)$ (互变体 A 和 B 的混合物):

5 $\delta=2.20(\text{s, 3H, taut. A}), 2.22(\text{s, 3H, taut. B}), 3.76(\text{s, 3H}), 5.14(\text{s, 1H, taut. A}), 5.42(\text{s, 1H, taut. B}), 6.5(\text{br. s, 1H}), 6.79-6.85(\text{m, 1H}), 6.91(\text{mc, 1H}), 7.13(\text{dd, 1H}), 7.31-7.42(\text{m, 3H}), 7.58-7.66(\text{m, 2H, taut. A}), 7.69-7.77(\text{m, 2H, taut. B}), 8.35(\text{s, 1H, taut. A}), 10.3(\text{br. s, 1H, taut. B}), 12.96(\text{s, 1H, taut. B}).$

10

实施例 37A

3-氧代-3-苯基硫代丙亚胺酸-S-丁酯盐酸盐



15

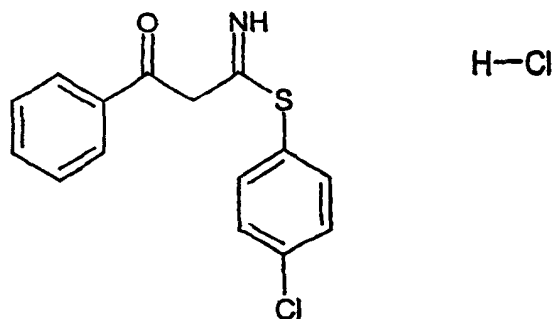
1.45g(10mmol)3-氧代-3-苯基丙腈和 5.41g(60mmol)1-丁烷硫醇溶于 10ml 苯和 5ml 氯仿中。该溶液冷却至 0°C 后用干燥氯化氢气体通过混合物。溶液饱和后, 混合物放置于冰箱过夜。减压蒸发溶剂。干燥残余物, 获得 2.14g(79%的理论产率)3-氧代-3-苯基硫代丙亚胺酸-S-丁酯盐酸盐。

HPLC(方法 J): $R_t=4.56\text{min}$.

20

MS(DCI): $m/z=236(M+H)^+$

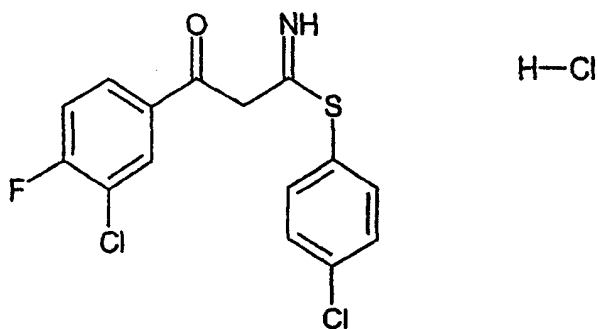
$^1\text{H-NMR}(300\text{ MHz, DMSO-}d_6)$: $\delta=0.91(\text{t, 3H}), 1.42(\text{mc, 2H}), 1.62(\text{quint., 2H}), 3.05(\text{t, 2H}), 5.81(\text{s, 1H}), 7.39-7.55(\text{m, 5H}), 7.83(\text{mc, 2H}), 10.4(\text{br. s, 1H}).$

实施例 38A**3-氧代-3-苯基硫代丙亚胺酸-S-4-氯苯酯盐酸盐**

按照实施例 29A 的方法，用 6.00g(41.3mmol)3-氧代-3-苯基丙腈
5 和 6.10g(41.3mmol)4-氯苯硫醇反应，获得 9.13g(68%的理论产率)3-氧代-3-苯基硫代丙亚胺酸-S-4-氯苯酯盐酸盐。

HPLC(方法 B): $R_t=5.08\text{min.}$

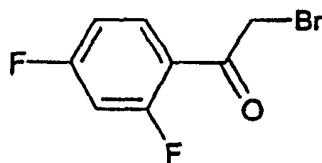
MS(DCI): $m/z=290(M+H)^+$.

10 **实施例 39A****3-(3-氯-4-氟苯基)-3-氧代硫代丙亚胺酸-S-4-氯苯酯盐酸盐**

按照实施例 29A 的方法，用 3.30g(16.7mmol)3-(3-氯-4-氟苯基)-3-
15 氧代丙腈和 2.46g(16.7mmol)4-氯苯硫醇反应，获得 3.86g(61%的理论产率)3-(3-氯-4-氟苯基)-3-氧代硫代丙亚胺酸-S-4-氯苯酯盐酸盐。

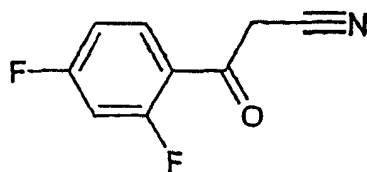
LC/MS(方法 B): $R_t=5.2\text{min.}$

MS(DCI): $m/z=342(M+H)^+$.

实施例 40A**2-溴-1-(2,4-二氟苯基)乙酮**

于 10-15°C, 5ml 溴滴入含 150g(961mmol)1-(2,4-二氟苯基)乙酮
 5 的 750ml 乙酸溶液。30 分钟后, 混合物升温至 30°C 直到反应启动,
 然后再次冷却到 15-20°C, 滴加入 45ml 溴。反应混合物于室温下搅
 拌 5 小时, 加入 1 l 冰水和 400ml DCM。有机相用水洗涤三次, 经硫
 酸钠干燥, 真空除去溶剂, 获得 220g(97%的理论产率)标题化合物。

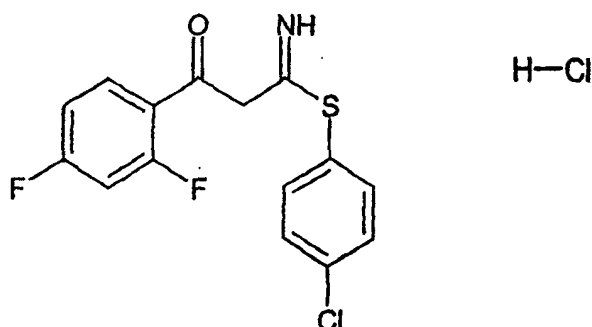
¹H-NMR(200 MHz, CDCl₃): δ=4.47(s, 2H), 6.92(mc, 1H),
 10 7.01(mc, 1H), 8.00(mc, 1H)。

实施例 41A**3-(2,4-二氟苯基)-3-氧代丙腈**

15 35.0g(715mmol)氰化钠溶于 180ml 水后冷却到 5°C。于此温度下,
 加入含 60.0g(255mmol)2-溴-1-(2,4-二氟苯基)乙酮(实施例 40A)的
 450ml 乙醇溶液, 搅拌反应混合物 1 小时。加入 450ml 水, 10 分钟
 后加入 20g 二氧化硅。所得混合物通过二氧化硅过滤, 用硫酸酸化
 至 pH 值 2-3, 再次过滤混合物并用乙醇/水(1: 1)洗涤。用 DCM 萃
 20 取后除去溶剂, 所得残余物经色谱法(洗脱剂: DCM/甲醇 95: 5)提
 纯, 获得 33.5g(72%的理论产率)标题化合物。

MS(DCI): m/z=199(M+NH₄)⁺

¹H-NMR(200 MHz, CDCl₃): δ=4.06(s, 2H), 6.95(mc, 1H),
 7.06(mc, 1H), 8.05(mc, 1H)。

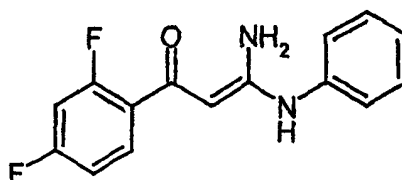
实施例 42A**3-(2,4-二氟苯基)-3-氧代硫代丙亚胺酸-S-4-氯苯酯盐酸盐**

5 用实施例 29A 的方法, 3.00g(16.6mmol)3-(2,4-二氟苯基)-3-氧代丙腈(实施例 41A)和 2.44g(16.6mmol)4-氯苯硫醇反应, 获得 3.11g(52% 的理论产率)3-(2,4-二氟苯基)-3-氧代硫代丙亚胺酸-S-4-氯苯酯盐酸盐。

LC/MS(方法 A): $R_t=5.1\text{min}$.

MS(DCI): $m/z=326(M+H)^+$.

10

实施例 43A**3-氨基-3-苯氨基-1-(2,4-二氟苯基)-2-丙烯-1-酮**

15 1.33g(3.67mmol)3-(2,4-二氟苯基)-3-氧代硫代丙亚胺酸-S-4-氯苯酯盐酸盐(实施例 42A)和 0.36g(3.85mmol)苯胺在 30ml 乙酸中的混悬液加热到 120°C 过夜。真空除去挥发性成分, 所得残余物用乙醚处理。沉淀物滤出后用乙醚洗涤, 再溶于乙酸乙酯, 用 1 N 氢氧化钠溶液洗涤。有机相通过硫酸镁干燥, 真空除去溶剂, 获得 667mg(66% 的理论产率)标题化合物。

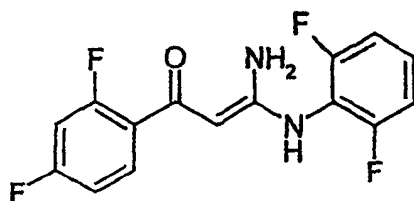
20 HPLC(方法 J): $R_t=3.64\text{min}$.

MS(DCI): $m/z=275(M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6)(互变体 A 和 B 的混合物):
 $\delta=5.24(\text{s}, 1\text{H}, \text{taut. A}), 5.30(\text{s}, 1\text{H}, \text{taut. B}), 6.8-7.90(\text{m}, 8\text{H}), 9.06(\text{s}, 1\text{H}, \text{taut. A}), 10.38(\text{br. s}, 1\text{H}, \text{taut. A}), 13.21(\text{s}, 1\text{H}, \text{taut. B})$.

5 实施例 44A

N-(2,6-二氟苯基)-3-(2,4-二氟苯基)-3-氧代丙亚胺酰胺



1.60g(4.44mmol)3-(2,4-二氟苯基)-3-氧代硫代丙亚胺酸-S-4-氯苯酯盐酸盐(实施例 42A)和 0.60g(4.64mmol)2,6-二氟苯胺在 15ml 乙酸中的混悬液加热至 100°C 过夜。真空除去挥发性成分,残余物溶于乙酸乙酯后用 1N 氢氧化钠溶液洗涤。有机相通过硫酸镁干燥,真空除去溶剂,所得残余物用乙醚处理后过滤,获得 860mg(63%的理论产率)标题化合物。

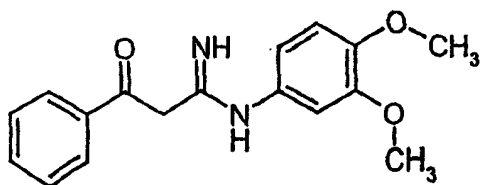
HPLC(方法 J): $R_t=3.68\text{min}$.

15 MS(DCI): $m/z=311(\text{M}+\text{H})^+$

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6)(互变体 A 和 B 的混合物):
 $\delta=5.05(\text{s}, 1\text{H}, \text{taut. A}), 5.34(\text{s}, 1\text{H}, \text{taut. B}), 6.8-7.90(\text{m}, 6\text{H}), 8.72(\text{s}, 1\text{H}, \text{taut. A}), 10.23(\text{br. s}, 1\text{H}, \text{taut. A}), 13.25(\text{s}, 1\text{H}, \text{taut. B})$.

20 实施例 45A

N-(3,4-二甲氧基苯基)-3-氧代-3-苯基丙亚胺酰胺



用实施例 11A 介绍的方法制备标题化合物,将 1.00g(6.82mmol)3-

5 氧代-3-苯基丙腈和 1.28g(8.18mmol)3,4-二甲氧基苯胺溶于 7ml 干燥乙醇。真空除去溶剂,粗产物溶于 DCM 后用盐酸水溶液萃取。加入氢氧化钠水溶液碱化水相,用 DCM 萃取两次。有机相收集后用硫酸钠干燥,过滤,真空蒸发溶剂。所得残余物用 DCM/乙醚结晶,获得 0.645g(32%的理论产率)N-(3,4-二甲氧基苯基)-3-氧代-3-苯基丙亚胺酰胺。

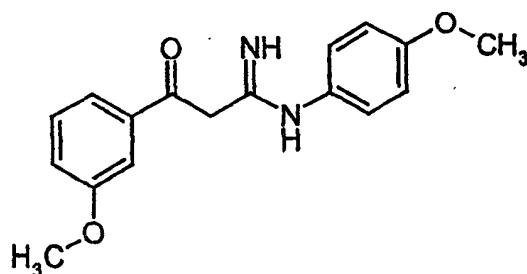
HPLC(方法 J): $R_t=3.67\text{min}$.

MS(DCI): $m/z=299(M+H)^+$

10 $^1\text{H-NMR}(400\text{ MHz}, \text{DMSO-}d_6)(\text{互变体 A 和 B 的混合物}):$
 $\delta=3.76(\text{s}, 3\text{H}), 3.77(\text{s}, 3\text{H}, \text{taut. A}), 3.79(\text{s}, 3\text{H}, \text{taut. B}), 5.35(\text{s}, 1\text{H}, \text{taut. A}), 5.42(\text{s}, 1\text{H}, \text{taut. B}), 6.67\text{--}6.88(\text{m}, 3\text{H}), 6.95\text{--}7.02(\text{m}, 1\text{H}), 7.32\text{--}7.43(\text{m}, 3\text{H}), 7.69(\text{me}, 2\text{H}), 8.79(\text{s}, 1\text{H}, \text{taut. A}), 10.47(\text{br. s}, 1\text{H}, \text{taut. A}), 13.20(\text{s}, 1\text{H}, \text{taut. B}).$

15 实施例 46A

3-(3-甲氧基苯基)-N-(4-甲氧基苯基)-3-氧代丙亚胺酰胺



20 用实施例 11A 介绍的方法制备标题化合物,将 1.07g(6.07 mmol) 3-(3-甲氧基苯基)-3-氧代丙腈(实施例 27A)和 0.91g(7.28mmol)4-甲氧基苯胺溶于 6ml 干燥乙醇。真空除去溶剂,粗产物溶于 DCM 后用石油醚沉淀。过滤沉淀物,获得 1.12g(61%的理论产率)3-(3-甲氧基苯基)-N-(4-甲氧基苯基)-3-氧代丙亚胺酰胺。

HPLC(方法 J): $R_t=3.87\text{min}$.

MS(DCI): $m/z=299(M+H)^+$

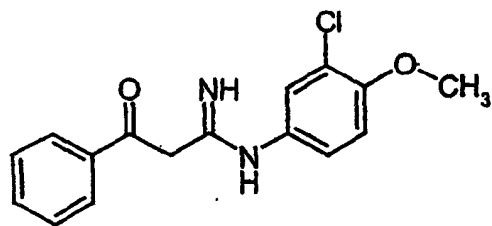
25 $^1\text{H-NMR}(400\text{ MHz}, \text{DMSO-}d_6)(\text{互变体 A 和 B 的混合物}):$

$\delta=3.76(\text{s}, 3\text{H}), 3.77(\text{s}, 3\text{H}, \text{taut. A}), 3.78(\text{s}, 3\text{H}, \text{taut. B}), 5.27(\text{s}, 1\text{H}, \text{taut. A}), 5.41(\text{s}, 1\text{H}, \text{taut. B}), 6.71(\text{br. s}, 1\text{H}), 6.91-7.02(\text{m}, 3\text{H}), 7.12-7.23(\text{m}, 3\text{H}), 7.24-7.33(\text{m}, 2\text{H}), 8.75(\text{s}, 1\text{H}, \text{taut. A}), 10.40(\text{br. s}, 1\text{H}, \text{taut. A}), 13.13(\text{s}, 1\text{H}, \text{taut. B})$.

5

实施例 47A

N-(3-氯-4-甲氧基苯基)-3-氧代-3-苯基丙亚胺酰胺



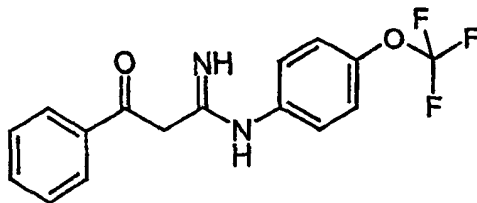
用实施例 11A 介绍的方法制备标题化合物, 将 1.00g(6.82mmol)3-氧代-3-苯基丙腈和 1.43g(8.18mmol)3-氯-4-甲氧基苯胺溶于 7ml 干燥乙醇。真空除去溶剂, 残余物经色谱法用二氧化硅(洗脱剂: DCM 和 DCM/甲醇 20: 1)提纯。真空蒸发溶剂, 所得残余物溶于 DCM 后用石油醚沉淀。过滤沉淀物, 获得 0.398g(18%的理论产率)N-(3-氯-4-甲氧基苯基)-3-氧代-3-苯基丙亚胺酰胺。

HPLC(方法 J): $R_t=4.01\text{min}$.

MS(DCI): $m/z=303(\text{M}+\text{H})^+$

$^1\text{H-NMR}(200\text{ MHz}, \text{DMSO-}d_6)(\text{互变体 A 和 B 的混合物})$:

$\delta=3.86(\text{s}, 3\text{H}), 5.28(\text{s}, 1\text{H}, \text{taut. A}), 5.41(\text{s}, 1\text{H}, \text{taut. B}), 6.85(\text{br. s}, 1\text{H}), 7.13-7.23(\text{s}, 2\text{H}), 7.26-7.52(\text{m}, 4\text{H}), 7.58-7.80(\text{m}, 2\text{H}), 8.86(\text{s}, 1\text{H}, \text{taut. A}), 10.44(\text{br. s}, 1\text{H}, \text{taut. A}), 13.26(\text{s}, 1\text{H}, \text{taut. B})$.

实施例 48A**3-氧代-3-苯基-N-[4-(三氟甲氧基)苯基]丙亚胺酰胺**

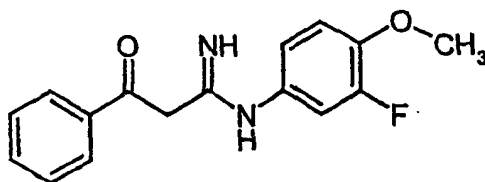
300mg(1.10mmol)3-氧代-3-苯基硫代丙亚胺酸-S-丁酯盐酸盐(实施例 37A)和 195mg(1.10mmol)4-(三氟甲氧基)苯胺溶于 1ml 乙酸后加热至 80°C 40 分钟。真空除去溶剂, 所得粗产物依次用 DCM、乙醚和石油醚处理。滤出沉淀物, 加入乙酸乙酯。混合物用饱和碳酸氢钠溶液萃取。有机相经硫酸钠干燥, 过滤后真空除去溶剂, 获得 0.116g(33%的理论产率)3-氧代-3-苯基-N-[4-(三氟甲氧基)苯基]-丙亚胺酰胺。

LC/MS(方法 A): $R_t=3.48\text{min}$.

MS(DCI): $m/z=323(M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6)(互变体 A 和 B 的混合物):

$\delta=5.40(\text{s}, 1\text{H}, \text{taut. A}), 5.48(\text{s}, 1\text{H}, \text{taut. B}), 6.85(\text{br. s}, 1\text{H}), 7.15-7.23(\text{m}, 2\text{H}), 7.29(\text{s}, 1\text{H}), 7.32-7.46(\text{m}, 4\text{H}), 7.61-7.79(\text{m}, 2\text{H}), 8.86(\text{s}, 1\text{H}, \text{taut. A}), 10.50(\text{br. s}, 1\text{H}, \text{taut. A}), 13.26(\text{s}, 1\text{H}, \text{taut. B})$.

实施例 49A**N-(3-氟-4-甲氧基苯基)-3-氧代-3-苯基丙亚胺酰胺**

用实施例 11A 介绍的方法制备标题化合物, 将 1.00g(6.82mmol)3-氧代-3-苯基丙腈和 1.18g(8.18mmol)3-氟-4-甲氧基苯胺溶于 7ml 干燥乙醇。真空除去溶剂, 粗产物依次用 DCM、乙醚和石油醚处理。滤

出沉淀物, 获得 0.064g(3%的理论产率)N-(3-氟-4-甲氧基苯基)-3-氧代-3-苯基丙亚胺酰胺。

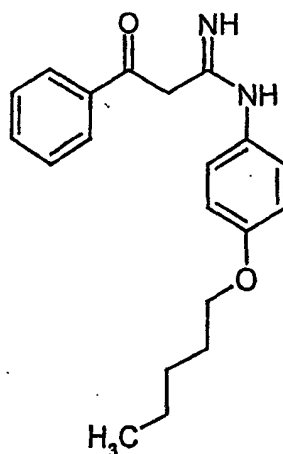
LC/MS(方法 A): $R_t=2.60\text{min.}$

MS(DCI): $m/z=287(M+H)^+$

- 5 $^1\text{H-NMR}(200\text{ MHz, DMSO-}d_6)(\text{互变体 A 和 B 的混合物}):$
 $\delta=3.84(\text{s, 3H}), 5.29(\text{s, 1H, taut. A}), 5.41(\text{s, 1H, taut. B}), 6.85(\text{br. s, 1H}), 7.13-7.27(\text{m, 2H}), 7.32-7.45(\text{m, 3H}), 7.61-7.78(\text{m, 2H}), 8.88(\text{s, 1H, taut. A}), 10.48(\text{br. s, 1H, taut. A}), 13.29(\text{s, 1H, taut. B}).$

10 实施例 50A

3-氧代-N-[4-(戊氧基)苯基]-3-苯基丙亚胺酰胺



- 15 400mg(1.37mmol)3-氧代-3-苯基硫代丙亚胺酸-S-苯酯盐酸盐(实施例 34A)和 246mg(1.37mmol)4-(戊氧基)苯胺溶于 2ml 乙酸后加热至 80°C 2 小时。真空除去溶剂。粗产物用乙醚处理, 沉淀物滤出后用乙醚洗涤。所得沉淀物溶于乙酸乙酯后用饱和碳酸氢钠溶液萃取。有机相经硫酸钠干燥, 真空除去溶剂。残余物与环己烷一起搅拌后过滤, 获得 0.272g(60%的理论产率)3-氧代-N-[4-(戊氧基)-苯基]-3-苯基丙亚胺酰胺。

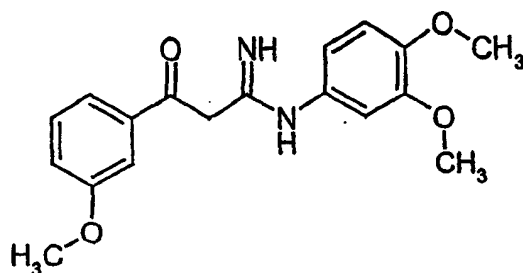
- 20 HPLC(方法 J): $R_t=4.64\text{min.}$

$^1\text{H-NMR}(200\text{ MHz, DMSO-}d_6)(\text{互变体 A 和 B 的混合物}):$
 $\delta=0.90(\text{t, 3H}), 1.23-1.50(\text{m, 4H}), 1.61-1.83(\text{m, 2H}), 3.96(\text{t, 2H}),$

5.28(s, 1H, taut. A), 5.41(s, 1H, taut. B), 6.72(br. s, 1H), 6.90-7.06(m, 2H), 7.08-7.24(m, 2H), 7.30-7.47(m, 3H), 7.59-7.80(m, 2H), 8.76(s, 1H, taut. A), 11.64(br. s, 1H, taut. A), 13.13(s, 1H, taut. B)。

5 实施例 51A

N-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(3-甲氧基苯基)-3-氧代丙亚胺酰胺



用实施例 11A 介绍的方法制备标题化合物，将 1.00g(5.65 mmol) 3-(3-甲氧基苯基)-3-氧代丙腈(实施例 27A)和 1.05g(6.78mmol)3,4-二甲氧基苯胺溶于 6ml 干燥乙醇。真空除去溶剂，粗产物用乙醚处理，沉淀物滤出后用乙醚洗涤，获得 0.982g(53%的理论产率)N-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(3-甲氧基苯基)-3-氧代丙亚胺酰胺。

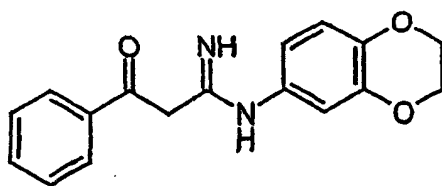
LC/MS(方法 A): $R_t=1.48\text{min}$.

MS(DCI): $m/z=329(M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}(300\text{ MHz}, \text{DMSO-}d_6)(\text{互变体 A 和 B 的混合物}):$
 $\delta=3.76(\text{s}, 9\text{H}), 5.31(\text{s}, 1\text{H}, \text{taut. A}), 5.40(\text{s}, 1\text{H}, \text{taut. B}), 6.67\text{-}6.79(\text{m}, 1\text{H}), 6.82(\text{d}, 1\text{H}), 6.89\text{-}7.02(\text{m}, 2\text{H}), 7.17\text{-}7.34(\text{m}, 3\text{H}), 8.77(\text{s}, 1\text{H}, \text{taut. A}), 10.47(\text{br. s}, 1\text{H}, \text{taut. A}), 13.17(\text{s}, 1\text{H}, \text{taut. B}).$

20 实施例 52A

N-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烯-6-基)-3-氧代-3-苯基丙亚胺酰胺



用实施例 11A 介绍的方法制备标题化合物，将 1.00g(5.65mmol)3-

氧代-3-苯基丙腈和 1.25g(8.18mmol)2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烯-6-胺溶于 7ml 干燥乙醇。真空除去溶剂,粗产物用 DCM 处理,沉淀物滤出后用 DCM 洗涤,获得 0.542g(22%的理论产率)N-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烯-6-基)-3-氧代-3-苯基丙亚胺酰胺。

5 HPLC(方法 J): $R_t=3.84\text{min}$.

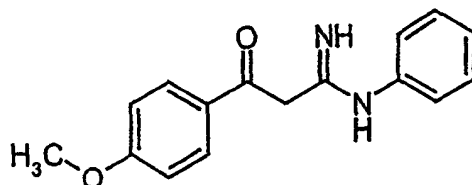
MS(DCI): $m/z=297(M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6)(互变体 A 和 B 的混合物):

$\delta=4.25(\text{s}, 4\text{H})$, $5.30(\text{s}, 1\text{H}, \text{taut. A})$, $5.40(\text{s}, 1\text{H}, \text{taut. B})$, $6.62-6.82(\text{m}, 3\text{H})$, $6.83-6.99(\text{m}, 1\text{H})$, $7.29-7.50(\text{m}, 3\text{H})$, $7.58-7.79(\text{m}, 2\text{H})$, $8.77(\text{s}, 1\text{H}, \text{taut. A})$, $10.44(\text{br. s}, 1\text{H}, \text{taut. A})$, $13.16(\text{s}, 1\text{H}, \text{taut. B})$.

实施例 53A

3-(4-甲氧基苯基)-3-氧代-N-苯基丙亚胺酰胺



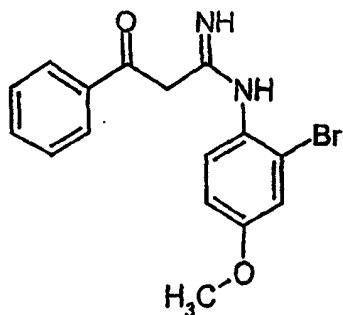
15 用实施例 11A 介绍的方法制备标题化合物,将 0.80g(4.57mmol)3-(4-甲氧基苯基)-3-氧代丙腈(实施例 26A)和 0.52g(5.48mmol)苯胺溶于 6ml 干燥乙醇。该混合物回流 48 小时。真空除去溶剂,所得粗产物用 DCM 和乙醚处理,滤出沉淀物,获得 0.118g(8%的理论产率)3-(4-甲氧基苯基)-3-氧代-N-苯基丙亚胺酰胺。

20 HPLC(方法 J): $R_t=3.83\text{min}$.

MS(DCI): $m/z=269(M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6)(互变体 A 和 B 的混合物):

$\delta=4.25(\text{s}, 4\text{H})$, $5.30(\text{s}, 1\text{H}, \text{taut. A})$, $5.40(\text{s}, 1\text{H}, \text{taut. B})$, $6.62-6.81(\text{m}, 3\text{H})$, $6.83-7.00(\text{m}, 1\text{H})$, $7.30-7.50(\text{m}, 3\text{H})$, $7.59-7.78(\text{m}, 2\text{H})$, $8.77(\text{s}, 1\text{H}, \text{taut. A})$, $10.43(\text{br. s}, 1\text{H}, \text{taut. A})$, $13.16(\text{s}, 1\text{H}, \text{taut. B})$.

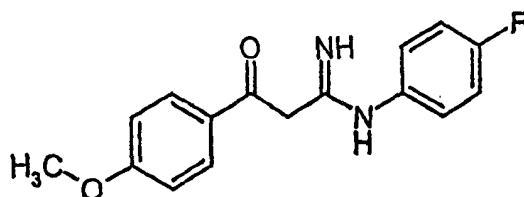
实施例 54A**N-(2-溴-4-甲氧基苯基)-3-氧代-3-苯基丙亚胺酰胺**

400mg(1.37mmol)3-氧代-3-苯基硫代丙亚胺酸-S-苯酯盐酸盐(实
 5 施例 34A)和 277mg(1.37mmol)2-溴-4-甲氧基苯胺溶于 2ml 乙酸后加
 热至 80°C 2 小时。真空除去溶剂。粗产物用乙醚处理, 沉淀物滤出
 后用乙醚洗涤。所得残余物溶于乙酸乙酯后用饱和碳酸氢钠溶液萃
 取。有机相经硫酸钠干燥, 真空除去溶剂。所得残余物与环己烷一
 10 起搅拌后滤出沉淀物, 获得 0.178g(34%的理论产率)N-(2-溴-4-甲氧基
 苯基)-3-氧代-3-苯基丙亚胺酰胺。

LC/MS(方法 A): $R_t=3.00\text{min.}$

MS(DCI): $m/z=347(M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}(300\text{ MHz, DMSO-}d_6)(\text{互变体 A 和 B 的混合物}):$
 $\delta=3.85(\text{s, 3H}), 5.29(\text{s, 1H, taut. A}), 5.43(\text{s, 1H, taut. B}), 6.79(\text{br. s, 1H}),$
 15 $7.11-7.19(\text{m, 1H}), 7.20-7.30(\text{m, 1H}), 7.33-7.44(\text{m, 4H}),$
 $7.60-7.75(\text{m, 2H}), 8.79(\text{s, 1H, taut. A}), 10.39(\text{br. s, 1H, taut. A}),$
 $13.26(\text{s, 1H, taut. B}).$

实施例 55A**N-(4-氟苯基)-3-(4-甲氧基苯基)-3-氧代丙亚胺酰胺**

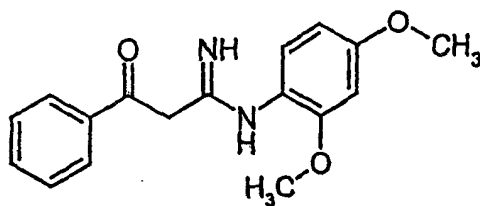
用实施例 11A 介绍的方法制备标题化合物，将 0.80g(4.57mmol)3-(4-甲氧基苯基)-3-氧代丙腈(实施例 26A)和 0.62g(5.48mmol)4-氟苯胺溶于 6ml 干燥乙醇。该混合物回流 48 小时。真空除去溶剂，粗产物用 DCM 和乙醚处理。滤出沉淀物，获得 0.131g(10%的理论产率)N-(4-氟苯基)-3-(4-甲氧基苯基)-3-氧代丙亚胺酰胺。

HPLC(方法 J): $R_t=3.89\text{min}$.

MS(ESI 正离子): $m/z=287(M+H)^+$.

10 实施例 56A

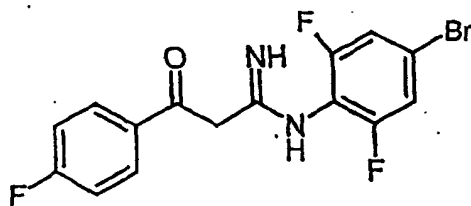
N-(2,4-二甲氧基苯基)-3-氧代-3-苯基丙亚胺酰胺



用实施例 11A 介绍的方法制备标题化合物，将 1.00g(6.82mmol)3-氧代-3-苯基丙腈和 1.29g(5.48mmol)2,4-二甲氧基苯胺溶于 7ml 干燥乙醇。混合物回流 24 小时。真空除去溶剂，粗产物经色谱法通过二氧化硅用 DCM 和 DCM/甲醇(20: 1)提纯。蒸发除去溶剂，所得残余物用乙酸乙酯和活性炭处理。过滤后真空除去溶剂，残余物溶于 DCM 后用 50ml 盐酸水溶液萃取。水相加入氢氧化钠水溶液碱化后用 DCM 萃取两次。有机相收集后用硫酸钠干燥。真空蒸发溶剂，获得 0.58g 不纯产物，不再提纯待用。

LC/MS(方法 A): $R_t=2.98\text{min}$.

MS(DCI): $m/z=299(M+H)^+$.

实施例 57A**N-(4-溴-2,6-二氟苯基)-3-(4-氟苯基)-3-氧代丙亚胺酰胺**

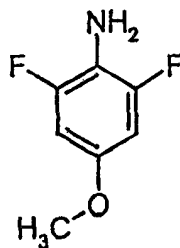
用实施例 31A 的方法制备标题化合物, 将 3.50g(10.2mmol)3-(4-
 5 氟苯基)-3-氧代硫代丙亚胺酸-S-4-氯苯酯盐酸盐(实施例 29A)和
 2.22g(10.7mmol)4-溴-2,6-二氟苯胺溶于 45ml 乙酸。粗产物经柱色谱
 法(硅胶, 洗脱剂 DCM/甲醇 50: 1)提纯, 获得 1.72g(46%的理论产率)
 标题化合物。

LC/MS(方法 H): $R_t=3.16\text{min.}$

10 MS(DCI): $m/z=371(M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6)(互变体 A 和 B 的混合物):
 $\delta=5.22(\text{s}, 1\text{H}, \text{taut. A}), 5.47(\text{s}, 1\text{H}, \text{taut. B}), 7.00(\text{br. s}, 1\text{H}), 7.20(\text{me},$
 2H), 7.62(me, 2H), 7.75(me, 2H), 8.68(s, 1H, taut. A), 10.4(br. s,
 1H, taut. A), 13.5(s, 1H, taut. B)。

15

实施例 58A**2,6-二氟-4-甲氧基苯胺**

向 10g(56mmol)2,4,6-三氟硝基苯溶于 250ml 甲醇, 滴加入
 20 3.36g(62mmol)甲醇钠溶于 250ml 甲醇的溶液。该溶液于室温下搅拌
 过夜, 真空浓缩, 残余物用水/盐酸水解后用乙酸乙酯萃取。于室温
 下, 粗产物用含炭载钯(10%; 275mg)在 110ml 甲醇中氢化过夜。滤

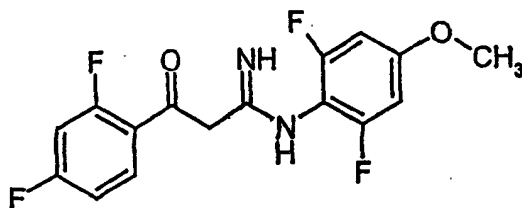
出催化剂后浓缩滤液，经硅胶柱色谱法(洗脱剂环己烷/乙酸乙酯 9: 1)提纯，获得 1.24g(14%的理论产率)标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): $\delta=3.66(\text{s}, 3\text{H})$, $4.60(\text{br. s}, 2\text{H})$, $6.55\text{-}6.70(\text{m}, 2\text{H})$ 。

5

实施例 59A

N-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-3-(2,4-二氟苯基)-3-氧代丙亚胺酰胺



用实施例 31A 的方法制备标题化合物，使用含 1.00g(2.8mmol) 3-(2,4-二氟苯基)-3-氧代硫代丙亚胺酸-S-4-氯苯酯盐酸盐(实施例 42A)和 461mg(2.9mmol)4-甲氧基-2,6-二氟苯胺的 5ml 乙酸，获得 440mg(47%的理论产率)标题化合物。

HPLC(方法 J): $R_t=3.85\text{min}$.

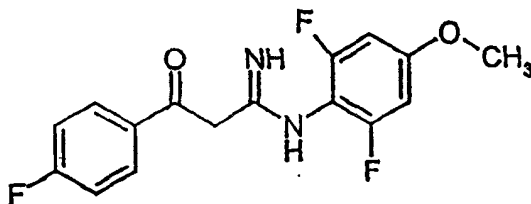
MS(ESI 正离子): $m/z=341(\text{M}+\text{H})^+$

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6)(互变体 A 和 B 的混合物): $\delta=3.81(\text{s}, 3\text{H})$, $5.04(\text{s}, 1\text{H}, \text{taut. A})$, $5.31(\text{s}, 1\text{H}, \text{taut. B})$, $6.89(\text{d}, 2\text{H})$, $6.90\text{-}7.25(\text{m}, 3\text{H})$, $7.68\text{-}7.83(\text{m}, 1\text{H})$, $8.49(\text{s}, 1\text{H}, \text{taut. A})$, $10.2(\text{br. s}, 1\text{H}, \text{taut. A})$, $12.77(\text{s}, 1\text{H}, \text{taut. B})$ 。

20

实施例 60A

N-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-3-(4-氟苯基)-3-氧代丙亚胺酰胺



用实施例 31A 的方法制备标题化合物，使用含 1.06g(3.1mmol)3-

(4-氟苯基)-3-氧代硫代丙亚胺酸-S-4-氯苯酯盐酸盐(实施例 29A)和 513mg(3.2mmol)4-甲氧基-2,6-二氟苯胺的 15ml 乙酸,获得 600mg(61% 的理论产率)标题化合物。

HPLC(方法 J): $R_t=3.83\text{min}$.

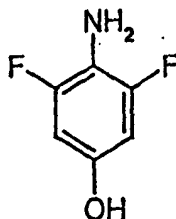
5 MS(ESI 正离子): $m/z=323(M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6)(互变体 A 和 B 的混合物):
 $\delta=3.81(\text{s}, 3\text{H})$, $5.15(\text{s}, 1\text{H}, \text{taut. A})$, $5.40(\text{s}, 1\text{H}, \text{taut. B})$, $6.89(\text{m}, 3\text{H})$, $7.10\text{--}7.25(\text{m}, 2\text{H})$, $7.60\text{--}7.90(\text{m}, 2\text{H})$, $8.44(\text{s}, 1\text{H}, \text{taut. A})$, $10.3(\text{br. s}, 1\text{H}, \text{taut. A})$, $12.90(\text{s}, 1\text{H}, \text{taut. B})$.

10

实施例 61A

2,6-二氟-4-羟基苯胺



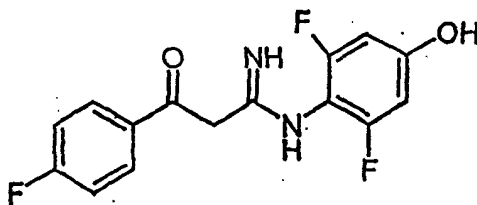
15 于 0°C , 含 5.57g(0.081 mol)亚硝酸钠的 32ml 水溶液缓慢加入到含 7.2g(0.077 mol)苯胺的半浓缩硫酸溶液(35ml, 0.192 mol)。于 0°C 下搅拌该混合物 1 小时, 加入 0.46g(7.7mmol)尿素(获得溶液 A)。

10g(0.077 mol)3,5-二氟苯酚溶于 77ml 2N 氢氧化钠中。该溶液冷却至 5°C 。上述溶液 A 缓慢加入(温度保持在 $5\text{--}10^\circ\text{C}$)。再加入氢氧化钠直至 pH 值为 10。沉淀物经过滤收集后用水洗涤, 然后于高度真空下干燥。于室温下, 粗产物用含炭载钨(10%; 2.0g)的 200ml 乙醇氢化过夜。滤出催化剂, 滤液浓缩后经硅胶柱色谱法(洗脱剂环己烷/乙酸乙酯 1: 2)提纯, 获得 4.5g(40%的理论产率)标题化合物。

20 GC-MS(方法 K): $R_t=5.31\text{min}$.

MS(CI): $m/z=146(M+H)^+$

25 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): $\delta=4.35(\text{s}, 2\text{H})$, $6.34(\text{m}, 2\text{H})$, $9.21(\text{s}, 1\text{H})$.

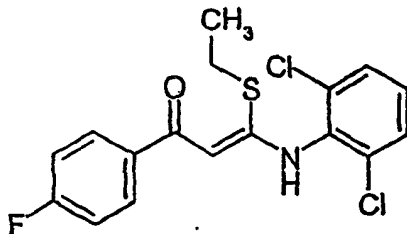
实施例 62A**N-(2,6-二氟-4-羟基苯基)-3-(4-氟苯基)-3-氧代丙亚胺酰胺**

用实施例 31A 的方法制备标题化合物，使用含
 5 113mg(0.33mmol)3-(4-氟苯基)-3-氧代硫代丙亚胺酸-S-4-氯苯酯盐酸
 盐(实施例 29A)和 50mg(0.3mmol)4-羟基-2,6-二氟苯胺的 1ml 乙酸，
 获得 77mg(76%的理论产率)标题化合物。

HPLC(方法 J): $R_t=3.72\text{min}$.

MS(ESI 正离子): $m/z=309(M+H)^+$.

10

实施例 63A**(2E/Z)-3-[(2,6-二氯苯基)氨基]-3-(乙基硫基)-1-(4-氟苯基)-2-丙烯-1-酮**

氩气氛下，2.75g(25mmol)叔丁酸钾(potassium tert.-butoxide)悬浮
 15 于 25ml 四氢呋喃中，溶液冷却到 0°C。3.4g(25mmol)1-(4-氟苯基)乙
 酮溶于 25ml 四氢呋喃的溶液加入冷却溶液中。5.0g(25mmol)1,3-二氯
 -2-异硫氰酸苯溶于 6.5ml 四氢呋喃后滴加入该混合物。于 0°C 搅拌
 反应混合物 45 分钟。真空蒸发溶剂，残余物于氩气氛下溶于 100ml
 丙酮中。于 0°C，3.6g(26mmol)碳酸钾加入该溶液中。7.3g(47mmol)
 20 碘乙烷溶于 10ml 丙酮后滴加入该冷却反应混合物中，然后于室温搅
 拌 2 小时。过滤混合物，滤液真空蒸发至干，粗产物溶于乙酸乙酯。
 所得溶液用水洗涤，有机相经硫酸钠干燥后过滤。蒸发溶剂，残余

物经快速色谱法用二氧化硅(洗脱剂乙酸乙酯/环己烷 1: 4)提纯, 获得 8.5g(94%的理论产率)标题化合物。

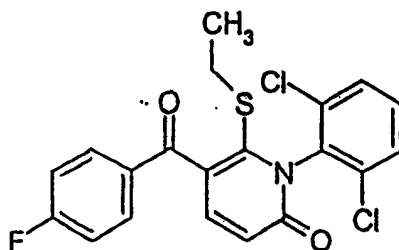
LC-MS(方法 E): $R_t=4.6\text{min}$

MS(ESIpos): $m/z=370.0(M+H)^+$ 。

5

实施例 64A

1-(2,6-二氯苯基)-6-(乙基硫基)-5-(4-氟苯甲酰基)-2(1H)-吡啶酮



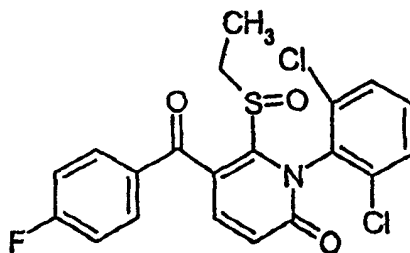
10 氩气氛下, 2g(28mmol)丙炔酸溶于 35ml 四氢呋喃, 于 0°C 加入 3.7g(28mmol)1-氯-N,N,2-三甲基丙烯胺。搅拌该冷却反应混合物 2 小时。加入 8.8g(24mmol)实施例 63A 化合物, 混合物加热至回流 16 小时。该混合物冷却到室温后真空浓缩, 残余物溶于乙酸乙酯。有机相用饱和碳酸氢钠溶液和水洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤并真空浓缩。粗产物经快速色谱法用二氧化硅(洗脱剂乙酸乙酯/环己烷 1: 4)提纯, 15 获得 1.45g(14%的理论产率)标题化合物。

LC-MS(方法 I): $R_t=4.49\text{min}$ 。

MS(ESIpos): $m/z=422.0(M+H)^+$ 。

实施例 65A

20 1-(2,6-二氯苯基)-6-(乙基亚硫酸基)-5-(4-氟苯甲酰基)-2(1H)-吡啶酮



1.35g(3.2mmol)实施例 64A 化合物溶于 9ml 二氯甲烷和 1ml 甲醇

中。缓慢加入 0.75g(3.4mmol)*m*-氯过苯甲酸(77%), 于室温下搅拌混合物 2.5 小时。有机相依次用饱和亚硫酸钠溶液、饱和碳酸氢钠溶液和盐水溶液洗涤后, 经硫酸镁干燥, 过滤后真空浓缩。所得粗产物经快速色谱法用二氧化硅(洗脱剂乙酸乙酯/环己烷 1: 4)提纯, 获得

5 0.96g(68%的理论产率)标题化合物。

LC-MS(方法 E): $R_t=3.45\text{min}$.

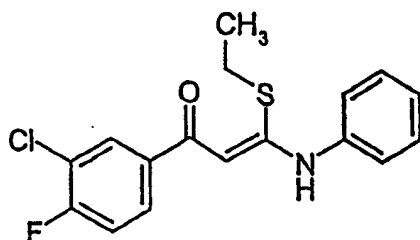
MS(ESIpos): $m/z=438.0(M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta=1.23(\text{t}, 3\text{H}), 2.91(\text{m}, 1\text{H}), 3.39(\text{m}, 1\text{H}), 6.78(\text{d}, 1\text{H}), 7.05-7.40(\text{m}, 3\text{H}), 7.45-7.60(\text{m}, 2\text{H}+\text{d}, 1\text{H}), 7.88(\text{m}, 2\text{H})$ 。

10

实施例 66A

(2*E/Z*)-3-苯氨基-1-(3-氯-4-氟苯基)-3-(乙基硫基)-2-丙烯-1-酮

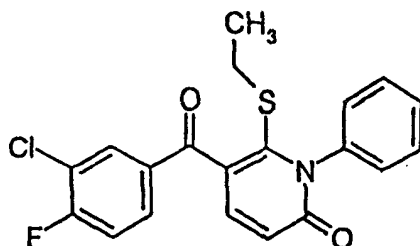


15

用实施例 63A 的方法制备标题化合物, 使用 1.00g(5.8mmol)1-(3-氯-4-氟苯基)乙酮、780mg(5.8mmol)异硫氰酸苯和 1.84g(11.6mmol)碘乙烷, 获得 857mg(44%的理论产率)标题化合物。

LC-MS(方法 D): $R_t=4.34\text{min}$

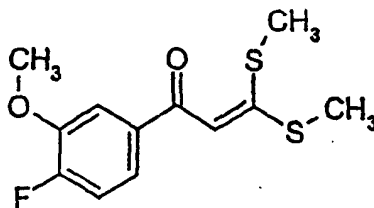
MS(ESIpos): $m/z=336.0(M+H)^+$ 。

实施例 67A**5-(3-氯-4-氟苯甲酰基)-6-(乙基硫基)-1-苯基-2(1H)-吡啶酮**

- 5 用实施例 64A 的方法制备标题化合物，使用 860mg(1.96mmol) 实施例 66A 化合物、170mg(2.4mmol)丙炔酸和 320mg(2.4mmol)1-氯-*N,N*,2-三甲基丙烯胺，获得 327mg(42%的理论产率)标题化合物。

HPLC(方法 J): $R_t=4.83\text{min}$.

MS(ESIpos): $m/z=388.0(M+H)^+$.

10 **实施例 68A****1-(4-氟-3-甲氧基苯基)-3,3-二(甲基硫基)-2-丙烯-1-酮**

按照 Synth. Comm. 1989, 19, 943-958 或 Bull. Soc. Chim. Fr. 1959, 1398-1399 介绍的改进方法合成化合物:

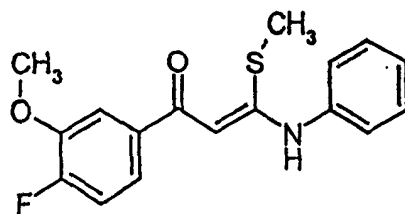
- 15 2g(12mmol)1-(4-氟-3-甲氧基苯基)乙酮和 2.67g(24mmol)叔丁酸钾溶于 200ml 甲苯中。于 0°C，滴加入 0.91g(12mmol)二硫化碳，在冰浴中搅拌混合物 15 分钟。滴加入 3.54g(25mmol, 1.55ml)碘甲烷后，于 0°C 搅拌混合物 3 小时。用 100ml 甲苯稀释混合物后小心倒入冰水中。有机层分离后经硫酸镁干燥，过滤再真空浓缩。粗产物由甲
- 20 苯/乙醚重结晶，过滤后用乙醚洗涤，获得 2.6g(80%的理论产率)标题化合物

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta=2.48(\text{s}, 3\text{H})$, $2.67(\text{s}, 3\text{H})$, $3.92(\text{s},$

3H), 6.85(s, 1H), 7.26-7.42(m, 1H), 7.58-7.68(m, 2H)。

实施例 69A

(2E/Z)-3-苯氨基-1-(4-氟-3-甲氧基苯基)-3-(甲基硫基)-2-丙烯-1-酮



5

按照 Chem. Pharm. Bull. 41(7), 1293-96(1993)的改进方法合成化合物:

700mg(2.9mmol)实施例 68A 化合物和 0.48g 苯胺(5.14mmol)溶于 25ml 甲苯后回流 24 小时。有机相依次用 0.1N 盐酸、饱和碳酸氢钠和水洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤后真空浓缩。所得粗产物经快速色谱法用二氧化硅(洗脱剂: 乙酸乙酯/环己烷 1: 5)提纯, 获得 0.224g(23% 的理论产率)标题化合物。

10

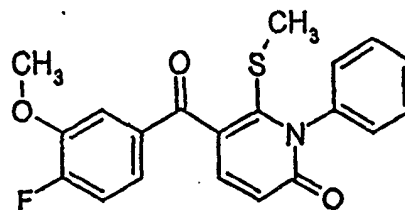
HPLC(方法 J): $R_t=5.04\text{min}$

MS(ESIpos): $m/z=318.0(M+H)^+$ 。

15

实施例 70A

5-(4-氟-3-甲氧基苯甲酰基)-6-(甲基硫基)-1-苯基-2(1H)-吡啶酮



20

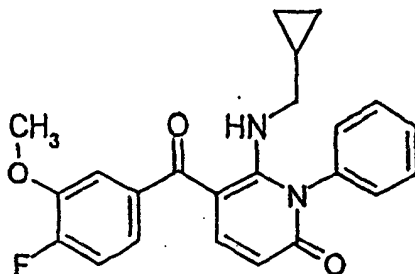
用实施例 64A 的方法制备标题化合物, 使用 400mg(1.26mmol) 实施例 69A 化合物、120mg(1.64mmol)丙炔酸和 220mg(1.64mmol)1-氯-N,N,2-三甲基丙烯胺, 获得 150mg(32%的理论产率)标题化合物。

LC-MS(方法 D): $R_t=2.97\text{min}$

MS(ESIpos): $m/z=370.0(M+H)^+$ 。

实施例 71A

6-[(环丙基甲基)氨基]-5-(4-氟-3-甲氧基苯甲酰基)-1-苯基-2(1H)-吡啶酮

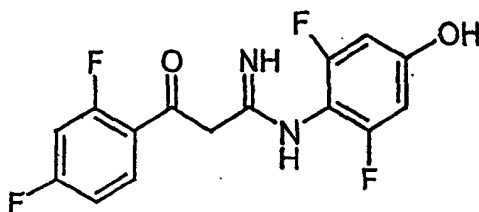


5 150mg(0.41mmol)实施例 70A 化合物溶于 10ml 乙醇中。加入 140mg 环丙基甲基胺(2.0mmol)和 0.6ml 三乙胺, 于 70°C 搅拌混合物 24 小时。混合物冷却到室温后真空浓缩。所得粗产物经制备型 HPLC(RP18-柱, 洗脱剂: 乙腈/水梯度)提纯, 获得 160mg(99%理论产率)标题化合物。

10 HPLC(方法 J): $R_t=4.53\text{min}$
MS(ESIpos): $m/z=393.0(M+H)^+$ 。

实施例 72A

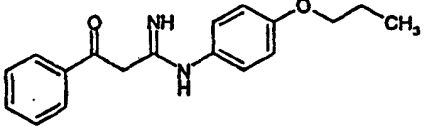
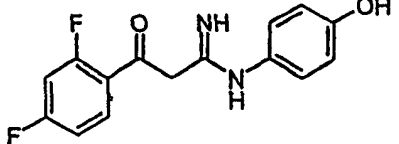
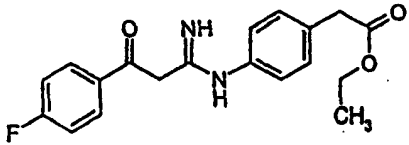
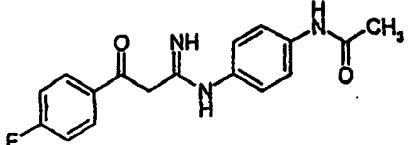
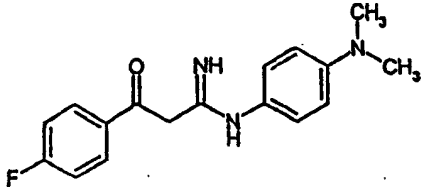
N-(2,6-二氟-4-羟基苯基)-3-(2,4-二氟苯基)-3-氧代丙亚胺酰胺

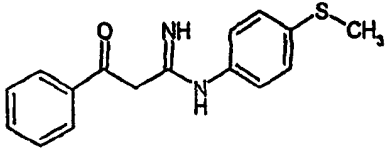
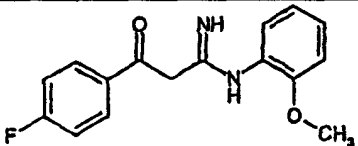
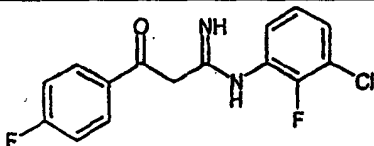
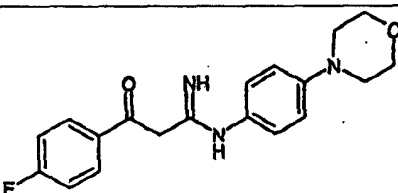
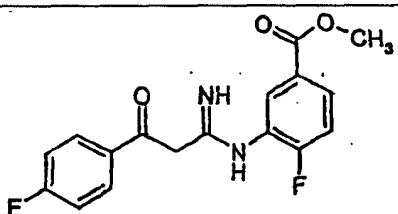
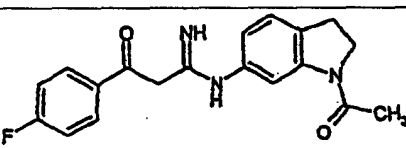


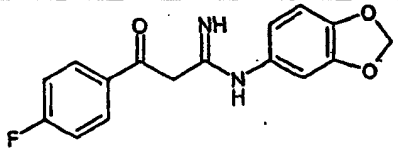
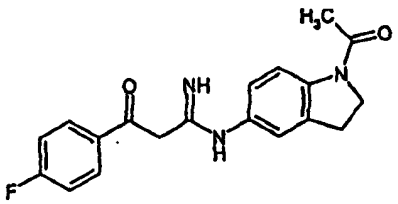
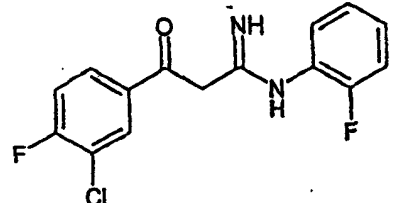
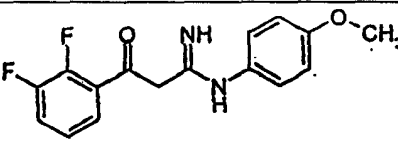
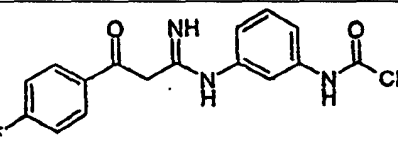
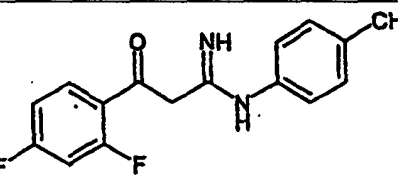
15 用实施例 31A 的方法制备标题化合物, 使用含 1.0g(2.78mmol)3-(2,4-二氟苯基)-3-氧代硫代丙亚胺酸-S-4-氯苯酯盐酸盐(实施例 42A)和 421mg(2.99mmol)4-羟基-2,6-二氟苯胺的 5ml 乙酸, 获得 770mg(67%的理论产率)标题化合物。

20 HPLC(方法 J): $R_t=3.68\text{min}$.
MS(ESI 正离子): $m/z=327(M+H)^+$ 。

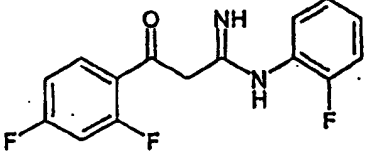
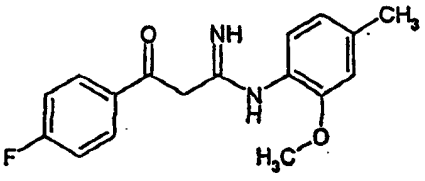
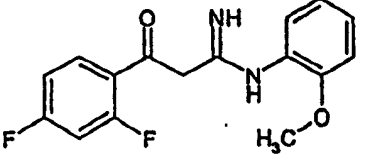
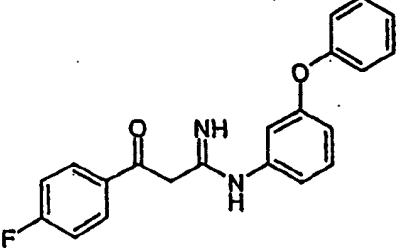
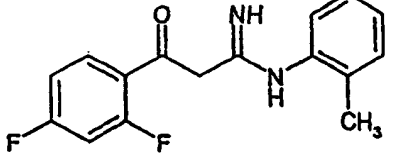
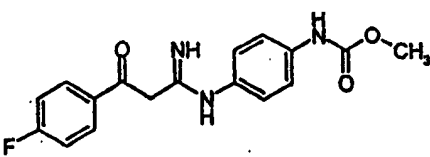
以下实施例用上述实施例 11A 或 31A 的方法制备:

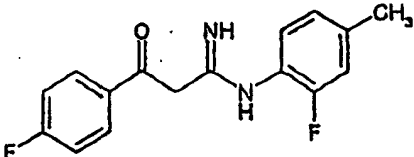
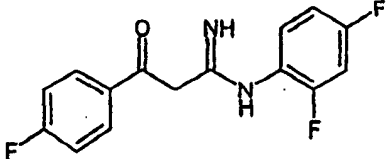
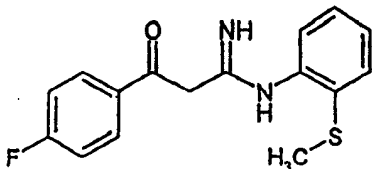
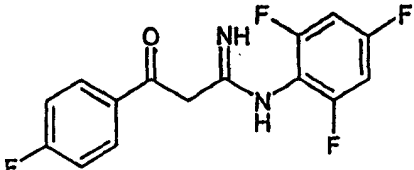
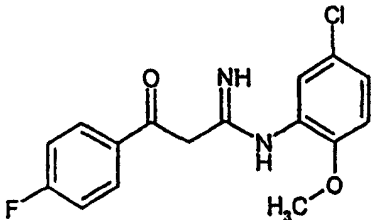
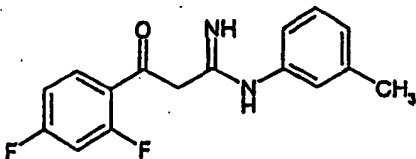
实施例 编号	结构	原料	HPLC/M 或 LC/MS
73A		实施例 38A 和 4-丙氧基- 苯胺	HPLC(方法 J): Rt: 4.27min. MS(ESI 正离子): $m/z=297(M+H)^+$.
74A		实施例 42A 和 4-羟基-苯 胺	HPLC(方法 J): Rt: 3.48min. MS(ESI 正离子): $m/z=291(M+H)^+$.
75A		实施例 28A 和 4-乙氧基- 羧基-甲基- 苯胺	HPLC(方法 J): Rt: 3.92min. MS(ESI 正离子) $m/z=343(M+H)^+$.
76A		实施例 28A 和 N-(4-氨基 -苯基)-乙酰 胺	HPLC(方法 J): Rt: 3.53min. MS(ESI 正离子) $m/z=314(M+H)^+$.
77A		实施例 28A 和 N-(4-氨基 -苯基)-N,N- 二甲基胺	LC/MS(方法 B): Rt: 2.92min. MS(ESI 正离子) $m/z=300(M+H)^+$.

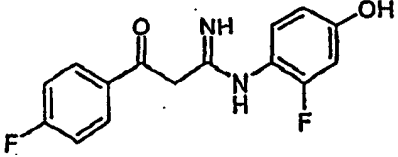
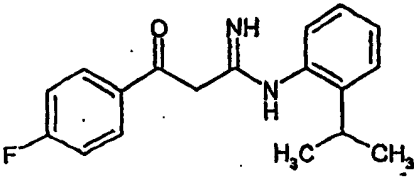
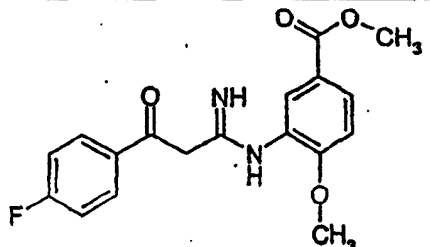
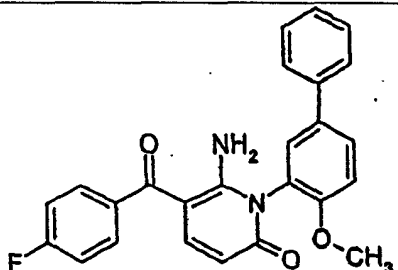
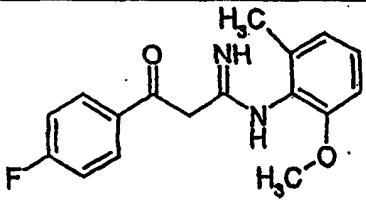
实施例 编号	结构	原料	HPLC/MS 或 LC/MS
78A		实施例 38A 和 4-(甲基硫 基)苯胺	HPLC(方法 J): Rt: 3.97min. MS(DCI) $m/z=285(M+H)^+$.
79A		实施例 28A 和 2-甲氧基 苯胺	LC/MS(方法 D): Rt: 1.32min. MS(ESI 正离子) $m/z=287(M+H)^+$.
80A		实施例 29A 和 3-氯-2-氟 苯胺	HPLC(方法 J): Rt: 3.93min. MS(DCI) $m/z=309(M+H)^+$.
81A		实施例 28A 和 4-吗啉代 苯胺	LC/MS(方法 D): Rt: 1.39min. MS(ESI 正离子) $m/z=342(M+H)^+$.
82A		实施例 29A 和 3-氨基-4- 氟苯甲酸甲 酯	HPLC(方法 J): Rt: 3.81min. MS(ESI 正离子) $m/z=333(M+H)^+$.
83A		实施例 29A 和 1-乙酰基- 6-二氢吲哚 胺	HPLC(方法 J): Rt: 3.73min. MS(ESI 正离子) $m/z=340(M+H)^+$.

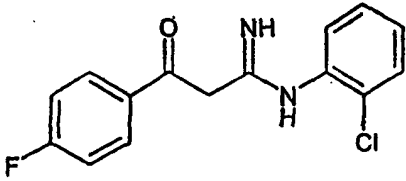
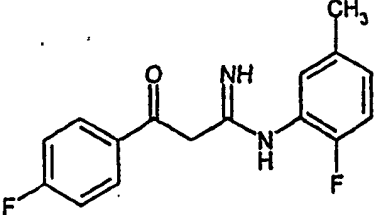
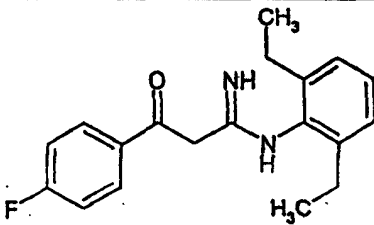
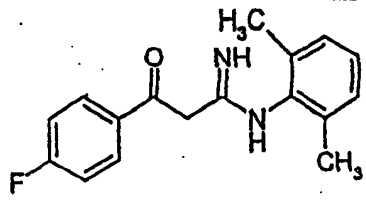
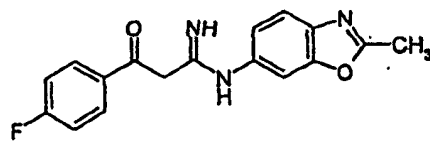
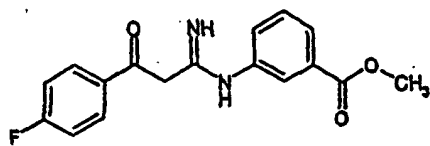
实施例 编号	结构	原料	HPLC/MS 或 LC/MS
84A		实施例 29A 和 1,3-苯并 间二氧杂环 戊烯-5-胺	HPLC(方法 J): Rt: 3.73min. MS(ESI 正离子) $m/z=301(M+H)^+$.
85A		实施例 29A 和 1-乙酰基- 5-二氢吲哚 胺	HPLC(方法 J): Rt: 3.69min. MS(ESI 正离子) $m/z=340(M+H)^+$.
86A		实施例 39A 和 2-氟苯胺	LC/MS(方法 D): Rt: 2.19min. MS(ESI 正离子) $m/z=309(M+H)^+$.
87A		2,3-二氟-苯 甲酰基-乙腈 和 4-甲氧基 苯胺	HPLC(方法 J): Rt: 3.60min. MS(ESI 正离子) $m/z=305(M+H)^+$.
88A		实施例 28A 和 N-(3-氨基 -苯基)乙酰 胺	HPLC(方法 J): Rt: 3.54min. MS(ESI 正离子) $m/z=344(M+H)^+$.
89A		实施例 42A 和 p-甲苯胺	HPLC(方法 J): Rt: 3.81min. MS(ESI 正离子) $m/z=289(M+H)^+$.

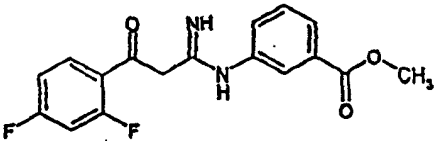
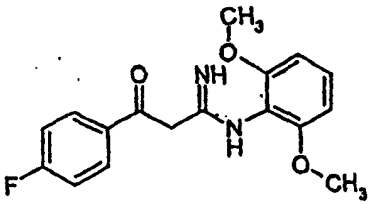
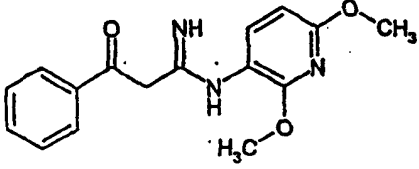
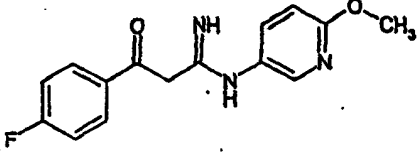
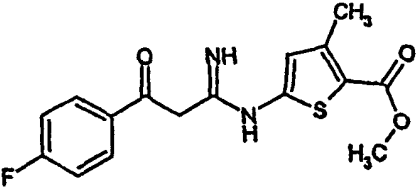
实施例 编号	结构	原料	HPLC/MS 或 LC/MS
90A		实施例 29A 和 3-羟基苯 胺	HPLC(方法 J): Rt: 3.39min. MS(ESI 正离子) $m/z=273(M+H)^+$.
91A		实施例 29A 和 3-硝基苯 胺	HPLC(方法 J): Rt: 3.60min. MS(ESI 正离子) $m/z=302(M+H)^+$.
92A		实施例 42A 和 4-(2-羟基 乙基)苯胺	HPLC(方法 J): Rt: 3.30min. MS(ESI 正离子) $m/z=319(M+H)^+$.
93A		实施例 29A 和 4-(2-羟基 乙基)苯胺	HPLC(方法 J): Rt: 3.57min. MS(ESI 正离子) $m/z=301(M+H)^+$.
94A		实施例 29A 和 3-羟基甲 基苯胺	LC/MS(方法 D): Rt: 1.02min. MS(ESI 正离子) $m/z=287(M+H)^+$.
95A		实施例 29A 和 4-甲氧基- 2-甲基苯胺	HPLC(方法 J): Rt: 3.78min. MS(ESI 正离子) $m/z=301(M+H)^+$.

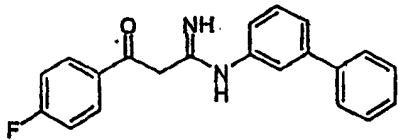
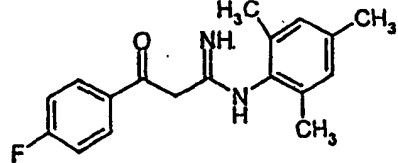
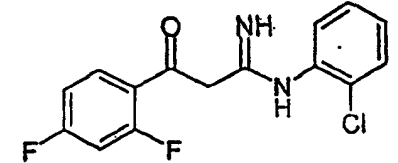
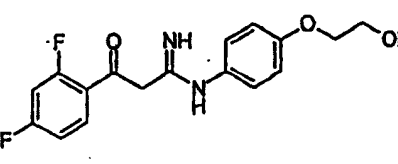
实施例 编号	结构	原料	HPLC/M 或 LC/MS
96A		实施例 42A 和 2-氟苯胺	HPLC(方法 J): Rt: 3.52min. MS(ESI 正离子) $m/z=293(M+H)^+$.
97A		实施例 29A 和 2-甲氧基- 4-甲基苯胺	HPLC(方法 J): Rt: 3.81min. MS(ESI 正离子) $m/z=301(M+H)^+$.
98A		实施例 42A 和 2-甲氧基 苯胺	HPLC(方法 J): Rt: 3.80min. MS(ESI 正离子) $m/z=305(M+H)^+$.
99A		实施例 29A 和 3-苯氧基 苯胺	HPLC(方法 J): Rt: 3.80min. MS(ESI 正离子) $m/z=433(M+H)^+$.
100A		实施例 42A 和 2-甲基苯 胺	HPLC(方法 J): Rt: 3.88min. MS(ESI 正离子) $m/z=289(M+H)^+$.
101A		实施例 29A 和 4-氨基-苯 基-氨基甲酸 甲酯	HPLC(方法 J): Rt: 3.66min. MS(ESI 正离子) $m/z=330(M+H)^+$.

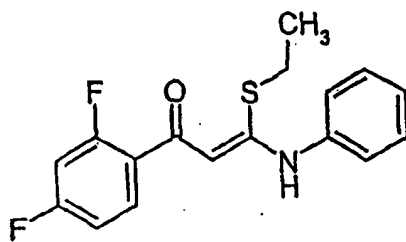
实施例 编号	结构	原料	HPLC/M 或 LC/MS
102A		实施例 29A 和 2-氟-4-甲 基苯胺	HPLC(方法 J): Rt: 3.87min. MS(ESI 正离子) $m/z=289(M+H)^+$.
103A		实施例 29A 和 2,4-二氟 苯胺	HPLC(方法 J): Rt: 3.72min. MS(ESI 正离子) $m/z=293(M+H)^+$.
104A		实施例 29A 和 2-(甲基硫 基)苯胺	HPLC(方法 J): Rt: 3.84min. MS(DCI) $m/z=303(M+H)^+$.
105A		实施例 29A 和 2,4,6-三氟 苯胺	HPLC(方法 J): Rt: 3.71min. MS(ESI 正离子) $m/z=311(M+H)^+$.
106A		实施例 29A 和 5-氯-2-甲 氧基苯胺	HPLC(方法 J): Rt: 3.97min. MS(DCI) $m/z=321(M+H)^+$.
107A		实施例 42 和 3-甲基苯胺	HPLC(方法 J): Rt: 3.89min. MS(DCI) $m/z=289(M+H)^+$.

实施例 编号	结构	原料	HPLC/M 或 LC/M
108A		实施例 29A 和 2-氟-4-羟基苯胺	HPLC(方法 J): Rt: 3.49min. MS(ESI 正离子) $m/z=291(M+H)^+$.
109A		实施例 29A 和 2-异丙基苯胺	HPLC(方法 J): Rt: 4.16min. MS(ESI 正离子) $m/z=299(M+H)^+$.
110A		实施例 29A 和 3-氨基-4-甲氧基苯甲酸甲酯	HPLC(方法 J): Rt: 3.77min. MS(ESI 正离子) $m/z=345(M+H)^+$.
111A		实施例 29A 和 4-甲氧基-1,1'-联苯-3-基胺	HPLC(方法 J): Rt: 4.30min. MS(ESI 正离子) $m/z=363(M+H)^+$.
112A		实施例 29A 和 2-甲氧基-6-甲基苯胺	HPLC(方法 J): Rt: 2.28min. MS(ESI 正离子) $m/z=301(M+H)^+$.

实施例 编号	结构	原料	HPLC/M 或 LC/MS
113A		实施例 29A 和 2-氯苯胺	HPLC(方法 J): Rt: 3.72min. MS(ESI 正离子) $m/z=291(M+H)^+$.
114A		实施例 29A 和 2-氟-5-甲 基苯胺	HPLC(方法 J): Rt: 3.83min. MS(ESI 正离子) $m/z=289(M+H)^+$.
115A		实施例 29A 和 2,6-二乙 基苯胺	HPLC(方法 J): Rt: 4.30min. MS(ESI 正离子) $m/z=313(M+H)^+$.
116A		实施例 29A 和 2,6-二甲 基苯胺	HPLC(方法 J): Rt: 4.03min. MS(ESI 正离子) $m/z=285(M+H)^+$.
117A		实施例 29A 和 2-甲基- 1,3-苯并噁唑 -6-胺	HPLC(方法 J): Rt: 3.61min. MS(ESI 正离子) $m/z=312(M+H)^+$.
118A		实施例 29A 和 3-氨基-苯 甲酸甲酯	HPLC(方法 J): Rt: 4.24min. MS(ESI 正离子) $m/z=367(M+H)^+$.

实施例 编号	结构	原料	HPLC/M 或 LC/MS
119A		实施例 42A 和 3-氨基-苯 甲酸甲酯	HPLC(方法 J): Rt: 3.83min. MS(ESI 正离子) $m/z=333(M+H)^+$.
120A		实施例 29A 和 2,6-二甲 氧基苯胺	HPLC(方法 J): Rt: 3.88min. MS(ESI 正离子) $m/z=317(M+H)^+$.
121A		实施例 38A 和 2,6-二甲 氧基-3-吡 啶胺	HPLC(方法 A): Rt: 2.80min. MS(ESI 正离子) $m/z=300(M+H)^+$.
122A		实施例 29A 和 6-甲氧基- 3-吡啶胺	HPLC(方法 J): Rt: 3.59min. MS(ESI 正离子) $m/z=288(M+H)^+$.
123A		实施例 29A 和 5-氨基-3- 甲基-2-噻吩- 甲酸甲酯	HPLC(方法 J): Rt: 4.17min. MS(ESI 正离子) $m/z=349(M+H)^+$.

实施例 编号	结构	原料	HPLC/M 或 LC/MS
124A		实施例 29A 和 1,1'-联苯- 3-基胺	HPLC(方法 J): Rt: 4.33min. MS(ESI 正离子) $m/z=333(M+H)^+$.
125A		实施例 29A 和 2,4,6-三甲 基苯胺	HPLC(方法 J): Rt: 4.19min. MS(ESI 正离子) $m/z=299(M+H)^+$.
126A		实施例 42A 和 2-氯苯胺	HPLC(方法 J): Rt: 3.80min. MS(ESI 正离子) $m/z=309(M+H)^+$.
127A		实施例 42A 和 4-(2-羟基- 乙氧基)苯胺	HPLC(方法 J): Rt: 3.52min. MS(ESI 正离子) $m/z=335(M+H)^+$.

实施例 128A**(2E/Z)-3-苯氨基-1-(2,4-二氟苯基)-3-(乙基硫基)-2-丙烯-1-酮**

5 按照 S . S . Bhattacharjee, C . V . Asokan, H . Ila, H . Junjappa, Synthesis 1982, 12, 1062-1064 方法的改进方法制备标题化合物:

氩气氛下, 3.6g(32mmol)叔丁酸钾悬浮于 32ml 四氢呋喃中, 溶液冷却到 0°C。5.0g(32mmol)1-(2,4-二氟苯基)乙酮溶于 32ml 四氢呋喃后加入该冷却溶液中。4.33g(32mmol)异硫氰酸苯溶于 6.5ml 四氢呋喃后滴加入该混合物。于 0°C 搅拌该反应混合物 75 分钟。真空浓

10

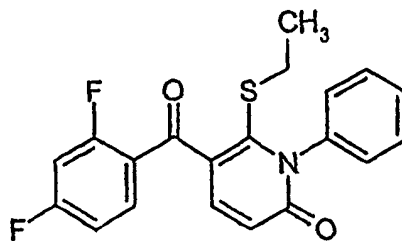
缩溶剂。氩气氛下，残余物溶于 140ml 丙酮中。0°C 下，4.7g(34mmol) 碳酸钾加入该溶液中。9.8g(64mmol)碘乙烷溶于 10ml 丙酮后滴加入该冷却反应混合物，然后于室温下搅拌该混合物 2 小时。然后过滤混合物，滤液真空浓缩至干，粗产物溶于乙酸乙酯。该溶液用水洗涤，有机相经硫酸钠干燥，过滤。溶剂蒸发后，所得残余物经快速色谱法用二氧化硅(洗脱剂乙酸乙酯/环己烷 1: 1)提纯，获得 9.1g(59% 的理论产率)(2*E/Z*)-3-苯氨基-1-(2,4-二氟苯基)-3-(乙基硫基)-2-丙烯-1-酮。

LC/MS(方法 D): $R_t=4.59\text{min}$.

MS(ESIpos): $m/z=320.0(\text{M}+\text{H})^+$.

实施例 129A

5-(2,4-二氟苯甲酰基)-6-(乙基硫基)-1-苯基-2(1H)-吡啶酮



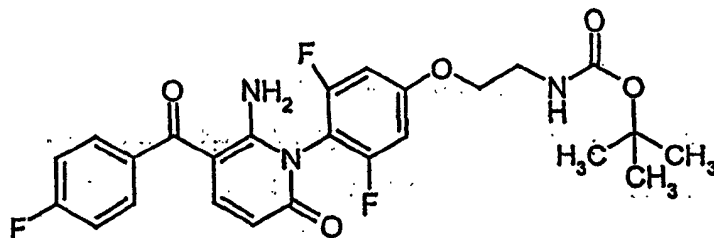
氩气氛下，2g(28mmol)丙炔酸溶于 50ml 四氢呋喃，于 0°C 加入 3.7g(28mmol)1-氯-*N,N*,2-三甲基丙烯胺。搅拌该冷却反应混合物 2 小时后加入 7.4g(18.5mmol)实施例 128A 化合物，然后加热该混合物至回流 12 小时。混合物冷却到室温，真空浓缩，所得残余物溶于乙酸乙酯。有机相用饱和碳酸氢钠溶液和水洗涤，通过硫酸镁干燥，过滤并真空浓缩。粗产物经快速色谱法用二氧化硅(洗脱剂：乙酸乙酯/环己烷 1: 1)提纯，获得 2.7g(38% 的理论产率)5-(2,4-二氟苯甲酰基)-6-(乙基硫基)-1-苯基-2(1H)-吡啶酮。

LC/MS(方法 D): $R_t=3.15\text{min}$.

MS(ESIpos): $m/z=372.0(\text{M}+\text{H})^+$.

实施例 130A

2-{4-[6-氨基-5-(4-氟苯甲酰基)-2-氧代-1(2H)-吡啶基]-3,5-二氟苯氧基}乙基氨基甲酸叔丁基酯



5 300mg(0.83mmol)6-氨基-1-(2,6-二氟-4-羟基苯基)-5-(4-氟苯甲酰基)-2(1H)-吡啶酮(实施例 46)溶于 10ml 丙酮, 依次加入 205mg(0.92mmol)2-溴乙基氨基甲酸叔丁基酯、460mg(3.33mmol)碳酸钾粉和 250mg(1.67mmol)碘化钠。该混合物加热至回流 24 小时。然后加入乙酸乙酯和水。分离有机相, 通过硫酸钠干燥后蒸发。所得
10 固体残余物用乙醚洗涤, 悬浮于甲醇中并搅拌, 后过滤, 获得 235mg(47%的理论产率)标题化合物。

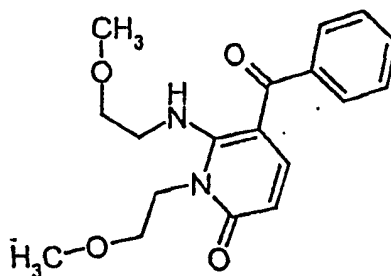
HPLC(方法 J): $R_t=4.81\text{min}$.

MS(ESI 正离子): $m/z=504(M+H)^+$

15 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6): $\delta=1.40(\text{s}, 9\text{H})$, $3.35(\text{m}, 2\text{H})$, $4.07(\text{t}, 2\text{H})$, $5.72(\text{d}, 1\text{H})$, $6.95\text{--}7.18(\text{m}, 3\text{H})$, $7.22\text{--}7.44(\text{m}, 2\text{H})$, $7.45\text{--}7.74(\text{m}, 4\text{H})$.

制备实施例:**实施例 1**

20 5-苯甲酰基-1-(2-甲氧基乙基)-6-[(2-甲氧基乙基)氨基]-2(1H)-吡啶酮



用实施例 12A 方法制备标题化合物,使用含 170mg(0.61mmol)3,3-二[(2-甲氧基乙基)氨基]-1-苯基-2-丙烯-1-酮(实施例 1A)、64mg(0.92mmol)丙炔酸和 178mg(1.10mmol)1-(1H-咪唑-1-基羰基)-1H-咪唑的 30ml THF, 获得 52mg(22%的理论产率)5-苯甲酰基-1-(2-甲氧基乙基)-6-[(2-甲氧基乙基)氨基]-2(1H)-吡啶酮。

HPLC(方法 J): Rt: 4.01min.

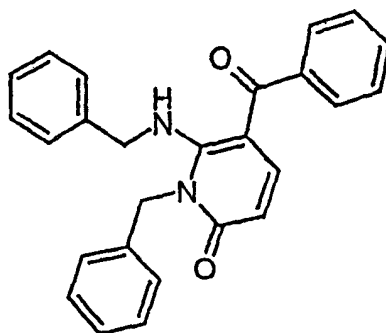
LC/MS(方法 A): Rt: 3.54min.

MS(ESIpositive): $m/z=331(M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): $\delta=3.10\text{--}3.42(\text{m}, 8\text{H}), 3.49(\text{t}, 2\text{H}), 3.64(\text{t}, 2\text{H}), 4.28(\text{t}, 2\text{H}), 5.72(\text{d}, 1\text{H}), 7.31(\text{d}, 1\text{H}), 7.46\text{--}7.61(\text{m}, 5\text{H}), 8.61(\text{t}, 1\text{H})$ 。

实施例 2

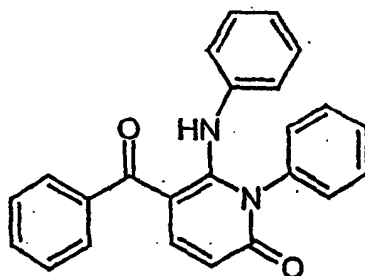
5-苯甲酰基-1-苄基-6-(苄基氨基)-2(1H)-吡啶酮



用实施例 12A 的方法制备标题化合物,使用含 200mg(0.58mmol)3,3-二(苄基氨基)-1-苯基-2-丙烯-1-酮(实施例 2A)、61mg(0.88mmol)丙炔酸和 170mg(1.05mmol)1-(1H-咪唑-1-基羰基)-1H-咪唑的 30ml THF, 获得 109mg(43%的理论产率)5-苯甲酰基-1-苄基-6-(苄基氨基)-2(1H)-吡啶酮。

HPLC(方法 J): Rt: 5.01min.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): $\delta=4.33(\text{d}, 2\text{H}), 5.46(\text{s}, 2\text{H}), 5.80(\text{d}, 1\text{H}), 6.89(\text{m}, 2\text{H}), 7.13\text{--}7.50(\text{m}, 14\text{H}), 9.33(\text{t}, 1\text{H})$ 。

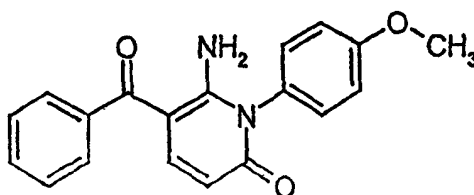
实施例 3**6-苯氨基-5-苯甲酰基-1-苯基-2(1H)-吡啶酮**

用实施例 12A 的方法制备标题化合物，使用含
 5 400mg(1.27mmol)3,3-二苯氨基-1-苯基-2-丙烯-1-酮(实施例 3A)、
 134mg(1.91mmol)丙炔酸和 371mg(2.29mmol)1-(1H-咪唑-1-基羰基)-
 1H-咪唑的 20ml THF，获得 125mg(26%的理论产率)6-苯氨基-5-苯甲
 酰基-1-苯基-2(1H)-吡啶酮。

HPLC(方法 J): Rt: 4.65min.

10 MS(ESI 正离子): $m/z=367(M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6): $\delta=6.06(\text{d}, 1\text{H})$, $6.70(\text{m}, 2\text{H})$,
 6.79-7.04(m, 3H), 7.10-7.30(m, 5H), 7.37-7.65(m, 6H), 10.47(s,
 1H)。

实施例 4**6-氨基-5-苯甲酰基-1-(4-甲氧基苯基)-2(1H)-吡啶酮**

用实施例 8A 的方法制备标题化合物，使用 150mg(0.46mmol, 83%
 的纯度)N-(4-甲氧基苯基)-3-氧代-3-苯基丙亚胺酰胺(实施例 13A)和
 20 195mg(2.32mmol)丙炔酸甲酯在 3ml 甲醇中反应(反应时间 3 小时)。
 残余物用 DCM/乙醚结晶，获得 100mg(67%的理论产率)6-氨基-5-苯
 甲酰基-1-(4-甲氧基苯基)-2(1H)-吡啶酮。

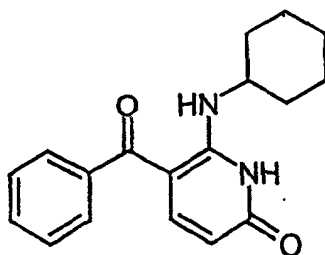
HPLC(方法 J): Rt: 4.03min.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6): $\delta=3.84(\text{s}, 3\text{H}), 5.68(\text{d}, 1\text{H}), 6.8(\text{br. s}, 1\text{H}), 7.14(\text{dd}, 2\text{H}), 7.25(\text{d}, 2\text{H}), 7.43(\text{d}, 1\text{H}), 7.44-7.56(\text{m}, 5\text{H}), 9.8(\text{br. s}, 1\text{H})$.

5

实施例 5

5-苯甲酰基-6-(环己基氨基)-2(1H)-吡啶酮



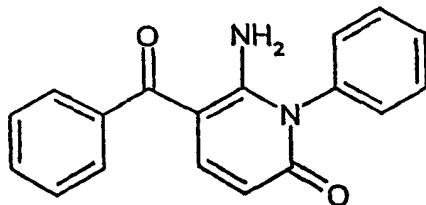
10 用实施例 8A 的方法制备标题化合物,使用含 100mg(0.41mmol)N-环己基-3-氧代-3-苯基丙亚胺酰胺(实施例 14A)和 172mg(2.05mmol)丙炔酸甲酯的 2ml 甲醇,获得 8.3mg(7%的理论产率)5-苯甲酰基-6-(环己基氨基)-2(1H)-吡啶酮。

HPLC(方法 J): Rt: 4.56min.

15 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6): $\delta=1.18-1.97(\text{m}, 10\text{H}), 3.99(\text{m}, 1\text{H}), 5.47(\text{d}, 1\text{H}), 7.33(\text{d}, 1\text{H}), 7.41-7.59(\text{m}, 5\text{H}), 10.84(\text{d}, 1\text{H}), 11.25(\text{s}, 1\text{H})$.

实施例 6

6-氨基-5-苯甲酰基-1-苯基-2(1H)-吡啶酮



20

用实施例 4 介绍的方法制备标题化合物,将 150mg(0.63mmol)3-氧代-N,3-二苯基丙亚胺酰胺(实施例 15A)和 265mg(3.15mmol)丙炔酸

甲酯溶于 3ml 甲醇, 获得 155mg(83%的理论产率)6-氨基-5-苯甲酰基-1-苯基-2(1H)-吡啶酮。

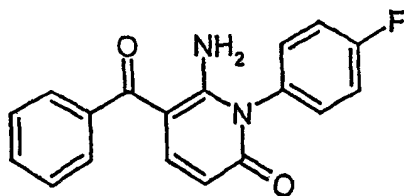
HPLC(方法 J): Rt: 4.06min.

MS(ESI 正离子): $m/z=291(M+H)^+$

5 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6): $\delta=5.69(\text{d}, 1\text{H}), 7.0(\text{br. s}, 1\text{H}), 7.34(\text{m}, 2\text{H}), 7.46(\text{d}, 1\text{H}), 7.43-7.66(\text{m}, 8\text{H}), 9.8(\text{br. s}, 1\text{H})$ 。

实施例 7

6-氨基-5-苯甲酰基-1-(4-氟苯基)-2(1H)-吡啶酮



10 用实施例 4 介绍的方法制备标题化合物, 将 150mg(0.50mmol, 85%的纯度)N-(4-氟苯基)-3-氧代-3-苯基丙亚胺酰胺(实施例 16A)和 209mg(2.49mmol)丙炔酸甲酯溶于 3ml 甲醇, 获得 152mg(96%的理论产率)6-氨基-5-苯甲酰基-1-(4-氟苯基)-2(1H)-吡啶酮。

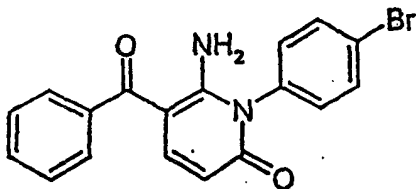
15 LC/MS(方法 G): Rt: 2.58min.

MS(ESI 正离子): $m/z=309(M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6): $\delta=5.69(\text{d}, 1\text{H}), 7.2(\text{br. s}, 1\text{H}), 7.40-7.57(\text{m}, 10\text{H}), 10.0(\text{br. s}, 1\text{H})$ 。

实施例 8

6-氨基-5-苯甲酰基-1-(4-溴苯基)-2(1H)-吡啶酮



20 用实施例 4 介绍的方法制备标题化合物, 将 175mg(0.55mmol)N-(4-溴苯基)-3-氧代-3-苯基丙亚胺酰胺(实施例 17A)和

185.5mg(2.21mmol)丙炔酸甲酯溶于 3ml 甲醇, 获得 132mg(65%的理论产率)6-氨基-5-苯甲酰基-1-(4-溴苯基)-2(1H)-吡啶酮。

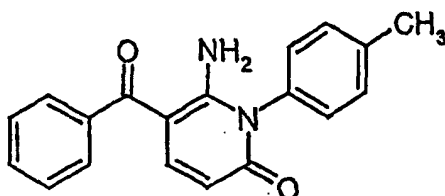
HPLC(方法 J): Rt: 4.30min.

MS(DCI): $m/z=388.0(M+NH_4)^+$

5 ^1H -NMR(200 MHz, DMSO- d_6): $\delta=5.69(d, 1H)$, $7.34(d, 2H)$, $7.41-7.60(m, 7H)$, $7.80(d, 2H)$ $10.0(br. s, 1H)$ 。

实施例 9

6-氨基-5-苯甲酰基-1-(4-甲基苯基)-2(1H)-吡啶酮



10

用实施例 4 介绍的方法制备标题化合物, 将 200mg(0.79mmol)N-(4-甲基苯基)-3-氧代-3-苯基丙亚胺酰胺(实施例 18A)和 266.6mg(3.17mmol)丙炔酸甲酯溶于 3ml 甲醇, 获得 147mg(60%的理论产率)6-氨基-5-苯甲酰基-1-(4-甲基苯基)-2(1H)-吡啶酮。

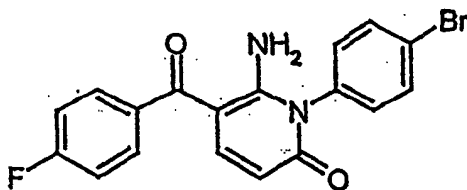
15 HPLC(方法 J): Rt: 4.19min.

MS(DCI): $m/z=322.0(M+NH_4)^+$

^1H -NMR(200 MHz, DMSO- d_6): $\delta=2.42(s, 3H)$, $5.68(d, 1H)$, $7.0(br. s, 1H)$, $7.21(d, 2H)$, $7.36-7.58(m, 8H)$, $10.0(br. s, 1H)$ 。

20 实施例 10

6-氨基-1-(4-溴苯基)-5-(4-氟苯甲酰基)-2(1H)-吡啶酮



用实施例 4 介绍的方法制备标题化合物, 将 200mg(0.60mmol)N-

(4-溴苯基)-3-(4-氟苯基)-3-氧代丙亚胺酰胺(实施例 11A)和 200.1mg(2.39mmol)丙炔酸甲酯溶于 3ml 甲醇(反应时间 1.5 小时), 获得 120mg(52%的理论产率)6-氨基-1-(4-溴苯基)-5-(4-氟苯甲酰基)-2(1H)-吡啶酮。

5 HPLC(方法 J): Rt: 4.36min.

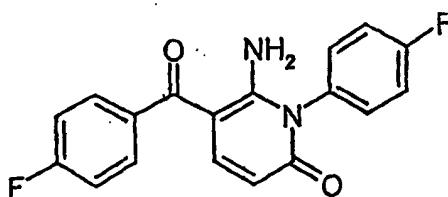
MS(DCI): $m/z=406.0(M+NH_4)^+$

^1H -NMR(200 MHz, DMSO- d_6): $\delta=5.70(d, 1H)$, $7.0(br. s, 1H)$, $7.28-7.38(m, 4H)$, $7.47(d, 1H)$, $7.50-7.59(m, 2H)$, $7.80(d, 2H)$, $9.8(br. s, 1H)$ 。

10

实施例 11

6-氨基-5-(4-氟苯甲酰基)-1-(4-氟苯基)-2(1H)-吡啶酮

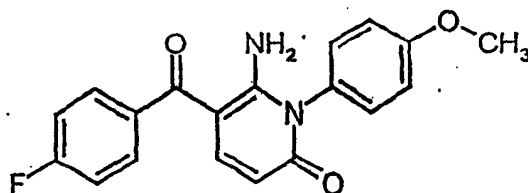


15 用实施例 10 介绍的方法制备标题化合物, 将 250mg(0.91mmol) N,3-二(4-氟苯基)-3-氧代丙亚胺酰胺(实施例 19A)和 153mg(1.82mmol) 丙炔酸甲酯溶于 6ml 甲醇, 获得 156mg(52%的理论产率)6-氨基-5-(4-氟苯甲酰基)-1-(4-氟苯基)-2(1H)-吡啶酮。

HPLC(方法 J): Rt: 4.13min.

MS(ESI 正离子): $m/z=327.2(M+H)^+$

20 ^1H -NMR(200 MHz, DMSO- d_6): $\delta=5.70(d, 1H)$, $7.0(br. s, 1H)$, $7.26-7.61(m, 9H)$, $9.8(br. s, 1H)$ 。

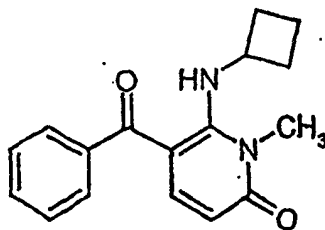
实施例 12**6-氨基-5-(4-氟苯甲酰基)-1-(4-甲氧基苯基)-2(1H)-吡啶酮**

用实施例 4 介绍的方法制备标题化合物, 将 1.00g(3.49mmol)3-(4-
5 氟苯基)-N-(4-甲氧基苯基)-3-氧代丙亚胺酰胺(实施例 20A)和
587mg(6.99mmol)丙炔酸甲酯溶于 20ml 甲醇, 获得 660mg(56%的理
论产率)6-氨基-5-(4-氟苯甲酰基)-1-(4-甲氧基苯基)-2(1H)-吡啶酮。

HPLC(方法 J): Rt: 4.17min.

MS(ESI 正离子): $m/z=339.0(M+H)^+$

10 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6): $\delta=3.84(\text{s}, 3\text{H})$, $5.69(\text{d}, 1\text{H})$, $7.0(\text{br. s}, 1\text{H})$, $7.12-7.27(\text{m}, 4\text{H})$, $7.29-7.38(\text{m}, 2\text{H})$, $7.45(\text{d}, 1\text{H})$, $7.52-7.59(\text{m}, 2\text{H})$, $10.0(\text{br. s}, 1\text{H})$ 。

实施例 13**5-苯甲酰基-6-(环丁基氨基)-1-甲基-2(1H)-吡啶酮**

100mg(0.37mmol)5-苯甲酰基-6-(乙基硫基)-1-甲基-2(1H)-吡啶酮
(实施例 8A)溶于 2ml 乙醇。29mg(0.40mmol)环丁胺加入该溶液后搅
拌 16 小时。真空蒸发溶剂, 残余物用 PE/乙醚结晶, 获得 70mg(68%
20 的理论产率)5-苯甲酰基-6-(环丁基氨基)-1-甲基-2(1H)-吡啶酮。

LC/MS(方法 A): Rt: 4.34min.

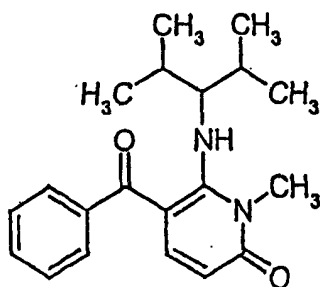
MS(ESIpositive): $m/z=283(M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta=1.61(\text{m}, 1\text{H})$, $1.72(\text{m}, 1\text{H})$,

2.07(m, 2H), 2.39(m, 2H), 3.42(s, 3H), 4.26(m, 1H), 5.72(d, 1H), 7.33(d, 1H), 7.43-7.58(m, 5H), 10.45(d, 1H)。

实施例 14

5 5-苯甲酰基-6-[(1-异丙基-2-甲基丙基)氨基]-1-甲基-2(1H)-吡啶酮

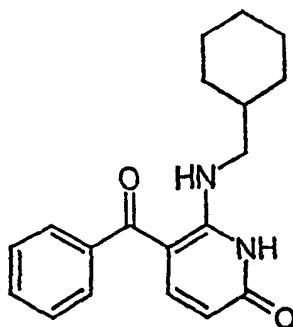


用实施例 13 介绍的方法制备标题化合物，将 100mg(0.37mmol)5-苯甲酰基-6-(乙基硫基)-1-甲基-2(1H)-吡啶酮(实施例 8A)和 46mg(0.40 mmol) 2,4-二甲基-3-戊胺溶于 2ml 乙醇。溶液回流 20 小时。粗产物经制备型 HPLC(洗脱剂：乙腈/水梯度)提纯，获得 60mg(50%的理论产率)5-苯甲酰基-6-[(1-异丙基-2-甲基丙基)氨基]-1-甲基-2(1H)-吡啶酮。

LC/MS(方法 G): Rt: 3.45min.

MS(ESI 正离子): $m/z=327(M+H)^+$

¹H-NMR(200 MHz, DMSO-d₆): $\delta=0.90(d, 6H)$, $0.92(d, 6H)$, $1.94(dsept, 2H)$, $3.48(s, 3H)$, $3.79(dt, 1H)$, $5.73(d, 1H)$, $7.37(d, 1H)$, $7.43-7.62(m, 5H)$, $10.45(d, 1H)$ 。

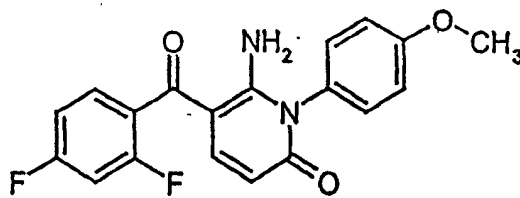
实施例 15**5-苯甲酰基-6-[(环己基甲基)氨基]-2(1H)-吡啶酮**

100mg(0.41mmol)5-苯甲酰基-6-乙氧基-2(1H)-吡啶酮(实施例 12A)
 5 溶于 1.5ml 甲苯中。70mg(0.62mmol)环己基甲胺加入该溶液后加热至
 85°C 6 小时。真空蒸发溶剂，残余物经制备型 HPLC(洗脱剂：乙腈/
 水梯度)提纯，获得 30mg(24%的理论产率)5-苯甲酰基-6-[(环己基甲
 基)氨基]-2(1H)-吡啶酮。

LC/MS(方法 B): Rt: 4.6min.

10 MS(ESI 正离子): $m/z=311(M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta=0.94\text{--}1.34(\text{m}, 5\text{H}), 1.52\text{--}1.82(\text{m}, 6\text{H}), 3.35(\text{t}, 2\text{H}), 5.47(\text{d}, 1\text{H}), 7.35(\text{d}, 1\text{H}), 7.40\text{--}7.54(\text{m}, 5\text{H}), 10.78(\text{br. s}, 1\text{H}), 11.12(\text{br. s}, 1\text{H})$ 。

实施例 16**6-氨基-5-(2,4-二氟苯甲酰基)-1-(4-甲氧基苯基)-2(1H)-吡啶酮**

用实施例 4 介绍的方法制备标题化合物，将 150mg(0.48 mmol)
 3-(2,4-二氟苯基)-N-(4-甲氧基苯基)-3-氧代丙亚胺酰胺(实施例 21A)和
 20 81mg(0.97mmol)丙炔酸甲酯溶于 2ml 甲醇。反应完成后，加入乙醚，
 沉淀物过滤后经干燥，获得 94mg(55%的理论产率)6-氨基-5-(2,4-二氟

苯甲酰基)-1-(4-甲氧基苯基)-2(1H)-吡啶酮。

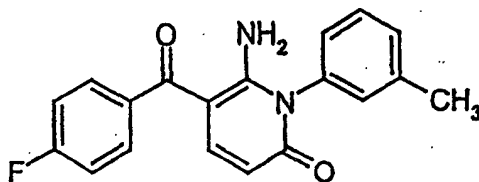
HPLC(方法 J): Rt: 4.28min.

MS(ESI 正离子): $m/z=357(M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): $\delta=3.84(\text{s}, 3\text{H})$, $5.70(\text{d}, 1\text{H})$, $7.00(\text{br. s}, 1\text{H})$, $7.14(\text{m}, 2\text{H})$, $7.19-7.32(\text{m}, 4\text{H})$, $7.38(\text{dt}, 1\text{H})$, $7.50(\text{m}, 1\text{H})$, $10.04(\text{br. s}, 1\text{H})$.

实施例 17

6-氨基-5-(4-氟苯甲酰基)-1-(3-甲基苯基)-2(1H)-吡啶酮



用实施例 4 介绍的方法制备标题化合物, 将 250mg(0.80mmol, 86% 的纯度)3-(4-氟苯基)-N-(3-甲基苯基)-3-氧代丙亚胺酰胺(实施例 22A)和 134mg(1.59mmol)丙炔酸甲酯溶于 3ml 甲醇, 获得 96mg(37% 的理论产率)6-氨基-5-(4-氟苯甲酰基)-1-(3-甲基苯基)-2(1H)-吡啶酮。

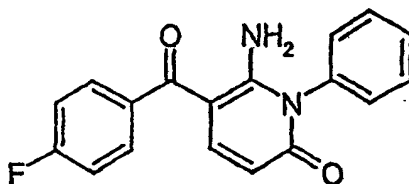
HPLC(方法 J): Rt: 4.35min.

MS(ESI 正离子): $m/z=323(M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6): $\delta=2.39(\text{s}, 3\text{H})$, $5.69(\text{d}, 1\text{H})$, $7.04-7.22(\text{m}, 2\text{H})$, $7.27-7.68(\text{m}, 8\text{H})$, $9.83(\text{br. s}, 1\text{H})$.

实施例 18

6-氨基-5-(4-氟苯甲酰基)-1-苯基-2(1H)-吡啶酮



用实施例 4 介绍的方法制备标题化合物, 将 150mg(0.57mmol)3-(4-氟苯基)-3-氧代-N-苯基丙亚胺酰胺(实施例 23A)和 96mg(1.15mmol)丙

炔酸甲酯溶于 3ml 甲醇, 获得 99mg(56%的理论产率)6-氨基-5-(4-氟苯甲酰基)-1-苯基-2(1H)-吡啶酮。

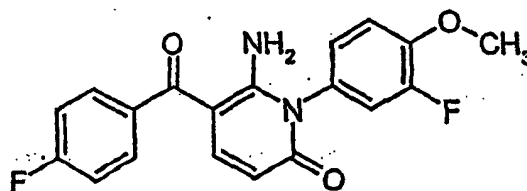
HPLC(方法 J): Rt: 4.15min.

MS(ESI 正离子): $m/z=309(M+H)^+$

5 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): $\delta=5.71(\text{d}, 1\text{H})$, $7.0(\text{br. s}, 1\text{H})$, $7.26-7.38(\text{m}, 4\text{H})$, $7.46(\text{d}, 1\text{H})$, $7.52-7.67(\text{m}, 5\text{H})$, $9.5(\text{br. s}, 1\text{H})$ 。

实施例 19

6-氨基-5-(4-氟苯甲酰基)-1-(3-氟-4-甲氧基苯基)-2(1H)-吡啶酮



10

用实施例 4 介绍的方法制备标题化合物, 将 250mg(0.81 mmol) N-(3-氟-4-甲氧基苯基)-3-(4-氟苯基)-3-氧代丙亚胺酰胺(实施例 24A)和 135mg(1.61mmol)丙炔酸甲酯溶于 3ml 甲醇, 获得 172mg(59%的理论产率)6-氨基-5-(4-氟苯甲酰基)-1-(3-氟-4-甲氧基苯基)-2(1H)-吡啶酮。

15

HPLC(方法 J): Rt: 4.30min.

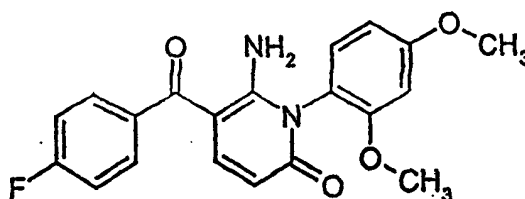
MS(ESI 正离子): $m/z=357(M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): $\delta=3.93(\text{s}, 3\text{H})$, $5.68(\text{d}, 1\text{H})$, $7.0(\text{br. s}, 1\text{H})$, $7.13(\text{m}, 1\text{H})$, $7.28-7.40(\text{m}, 4\text{H})$, $7.45(\text{d}, 1\text{H})$, $7.51-7.58(\text{m}, 2\text{H})$, $9.5(\text{br. s}, 1\text{H})$ 。

20

实施例 20

6-氨基-1-(2,4-二甲氧基苯基)-5-(4-氟苯甲酰基)-2(1H)-吡啶酮



用实施例4介绍的方法制备标题化合物,将500mg(1.39mmol,88%
 的纯度)N-(2,4-二甲氧基苯基)-3-(4-氟苯基)-3-氧代丙亚胺酰胺(实施例
 25A)和234mg(2.78mmol)丙炔酸甲酯溶于5ml甲醇,获得130mg(25%
 的理论产率)6-氨基-1-(2,4-二甲氧基苯基)-5-(4-氟苯甲酰基)-2(1H)-吡
 啶酮。

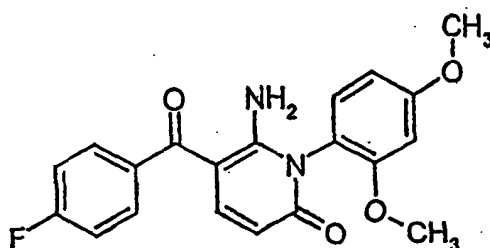
HPLC(方法J): Rt: 4.27min.

MS(ESI 正离子): $m/z=369(M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6): $\delta=3.75(\text{s}, 3\text{H})$, $3.85(\text{s}, 3\text{H})$, $5.65(\text{d}, 1\text{H})$, $6.69(\text{dd}, 1\text{H})$, $6.81(\text{m}, 1\text{H})$, $7.0(\text{br. s}, 1\text{H})$, $7.15(\text{d}, 1\text{H})$, $7.33(\text{t}, 2\text{H})$, $7.42(\text{d}, 1\text{H})$, $7.56(\text{dd}, 2\text{H})$, $10.0(\text{br. s}, 1\text{H})$ 。

实施例 20-1 和 20-2

(-)-和(+)-6-氨基-1-(2,4-二甲氧基苯基)-5-(4-氟苯甲酰基)-2(1H)-吡啶
 酮



实施例 20 化合物经制备型手性 HPLC(柱: KBD 6175, 250mm x
 20mm; 洗脱剂: 异己烷/乙酸乙酯 60: 40; 温度: 23°C; 流速: ml/min;
 UV-监测: 254nm)提纯折分为阻转异构体。

实施例 20-1:

(-)-6-氨基-1-(2,4-二甲氧基苯基)-5-(4-氟苯甲酰基)-2(1H)-吡啶酮

保留时间: 9.83min.

e.e.=98.2%

$[\alpha]_{\text{D}}^{20.5}=-30.6^\circ(c=0.665\text{g}/100\text{ml DCM})$

实施例 20-2:

(+)-6-氨基-1-(2,4-二甲氧基苯基)-5-(4-氟苯甲酰基)-2(1H)-吡啶酮

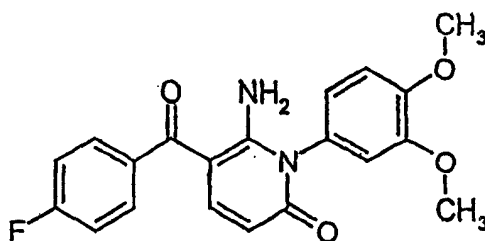
保留时间: 12.72min.

e.e.>99%

5 $[\alpha]_D^{20.5} = +25.5^\circ (c=0.66\text{g}/100\text{ml DCM})$

实施例 21

6-氨基-1-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(4-氟苯甲酰基)-2(1H)-吡啶酮



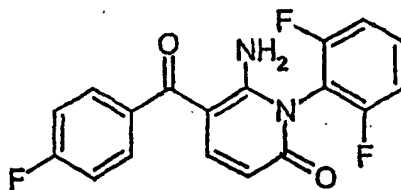
10 用实施例 4 介绍的方法制备标题化合物, 使 200mg(0.63mmol)N-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(4-氟苯基)-3-氧代丙亚胺酰胺(实施例 30A)和 158mg(1.88mmol)丙炔酸甲酯在 2.5ml 甲醇中反应。反应结束后, 加入乙醚和环己烷, 沉淀物过滤后干燥, 获得 163mg(71%的理论产率)6-氨基-1-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(4-氟苯甲酰基)-2(1H)-吡啶酮。

15 LC/MS(方法 D): Rt: 2.52min., $m/z=369(M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6): $\delta=3.76(\text{s}, 3\text{H}), 3.84(\text{s}, 3\text{H}), 5.69(\text{d}, 1\text{H}), 6.84(\text{dd}, 1\text{H}), 6.94(\text{d}, 1\text{H}), 7.0(\text{br. s}, 1\text{H}), 7.14(\text{d}, 1\text{H}), 7.27-7.42(\text{m}, 2\text{H}), 7.46(\text{d}, 1\text{H}), 7.51-7.61(\text{m}, 2\text{H}), 10.08(\text{br. s}, 1\text{H})$ 。

实施例 22

6-氨基-1-(2,6-二氟苯基)-5-(4-氟苯甲酰基)-2(1H)-吡啶酮



用实施例 4 介绍的方法制备标题化合物, 用 745mg(2.55mmol)N-

(2,6-二氟苯基)-3-(4-氟苯基)-3-氧代丙亚胺酰胺(实施例 31A)和
653mg(7.65mmol)丙炔酸甲酯在 8ml 甲醇中反应。3.5 小时后反应完
成, 真空除去溶剂, 粗产物经色谱法通过二氧化硅 (洗脱剂: DCM/
甲醇 50: 1)提纯, 获得 380mg(43%的理论产率)6-氨基-1-(2,6-二氟苯
基)-5-(4-氟苯甲酰基)-2(1H)-吡啶酮。

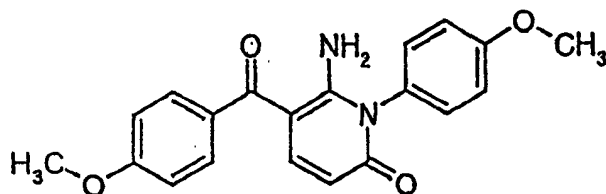
HPLC(方法 J): Rt: 4.28min.

MS(ESI 正离子): $m/z=345(M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta=5.74(\text{d}, 1\text{H})$, $6.85(\text{br. s}, 1\text{H})$,
 $7.33(\text{t}, 2\text{H})$, $7.41(\text{t}, 2\text{H})$, $7.55(\text{d}, 1\text{H})$, $7.61(\text{mc}, 2\text{H})$, $7.71(\text{mc}, 1\text{H})$,
 $9.5(\text{br. s}, 1\text{H})$ 。

实施例 23

6-氨基-5-(4-甲氧基苯甲酰基)-1-(4-甲氧基苯基)-2(1H)-吡啶酮

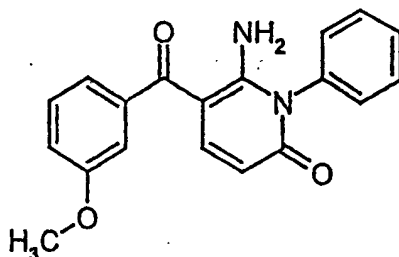


用实施例 4 介绍的方法制备标题化合物, 使用
250mg(0.84mmol)N-(4-甲氧基苯基)-3-氧代-3-苯基丙亚胺酰胺(实施例
32A)和 211mg(2.51 mmol)丙炔酸甲酯在 3ml 甲醇中反应。反应完成
后, 加入乙醚, 沉淀物过滤后干燥, 获得 245mg(79%的理论产率)6-
氨基-5-(4-甲氧基苯甲酰基)-1-(4-甲氧基苯基)-2(1H)-吡啶酮。

HPLC(方法 J): Rt: 4.19min.

MS(ESI 正离子): $m/z=351(M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6): $\delta=3.83(\text{s}, 6\text{H})$, $5.68(\text{d}, 1\text{H})$, $7.0(\text{br. s}, 1\text{H})$,
 $7.04(\text{d}, 2\text{H})$, $7.19(\text{m}, 4\text{H})$, $7.47(\text{m}, 3\text{H})$, $9.78(\text{br. s}, 1\text{H})$ 。

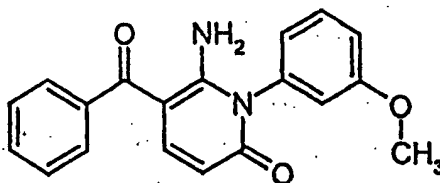
实施例 24**6-氨基-5-(3-甲氧基苯甲酰基)-1-苯基-2(1H)-吡啶酮**

用实施例 4 介绍的方法制备标题化合物，使用
 5 250mg(0.93mmol)3-(3-甲氧基苯基)-3-氧代-N-苯基丙亚胺酰胺(实施例 33A)和 235mg (2.80mmol)丙炔酸甲酯在 4ml 甲醇中反应。反应完成后，真空除去溶剂。残余物经制备型 HPLC(洗脱剂：乙腈/水梯度)提纯，获得 90mg(30%的理论产率)6-氨基-5-(3-甲氧基苯甲酰基)-1-苯基-2(1H)-吡啶酮。

10 HPLC(方法 J): Rt: 4.13min.

MS(ESI 正离子): $m/z=321(M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6): $\delta=3.80(\text{s}, 3\text{H})$, $5.70(\text{d}, 1\text{H})$, $6.94\text{--}7.16(\text{m}, 3\text{H})$, $7.0(\text{br. s}, 1\text{H})$, $7.26\text{--}7.71(\text{m}, 7\text{H})$, $10.05(\text{br. s}, 1\text{H})$ 。

实施例 25**6-氨基-5-苯甲酰基-1-(3-甲氧基苯基)-2(1H)-吡啶酮**

用实施例 4 介绍的方法制备标题化合物，使用
 20 400mg(1.49mmol)N-(3-甲氧基苯基)-3-氧代-3-苯基丙亚胺酰胺(实施例 35A)和 501mg(5.96mmol)丙炔酸甲酯在 8ml 甲醇中反应。反应完成后，真空除去溶剂。残余物由甲醇/乙醚结晶，获得 92mg(19%的理论产率)6-氨基-5-苯甲酰基-1-(3-甲氧基苯基)-2(1H)-吡啶酮。

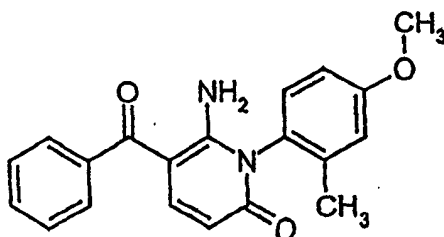
LC/MS(方法 D): Rt: 0.34min., $m/z=321(M+H)^+$

^1H -NMR(200 MHz, DMSO- d_6): $\delta=3.80(s, 3H)$, $5.69(d, 1H)$, $6.85-6.99(m, 2H)$, $7.0(br. s, 1H)$, $7.12(m, 1H)$, $7.43-7.58(m, 7H)$, $10.06(br. s, 1H)$.

5

实施例 26

6-氨基-5-苯甲酰基-1-(4-甲氧基-2-甲基苯基)-2(1H)-吡啶酮



用实施例 4 介绍的方法制备标题化合物, 使用 130mg(0.46mmol)N-(4-甲氧基-2-甲基苯基)-3-氧代-3-苯基丙亚胺酰胺 (实施例 36A)和 115mg(1.37mmol)丙炔酸甲酯在 2ml 甲醇中反应。反应完成后, 加入乙醚和石油醚, 沉淀物过滤后干燥, 获得 68mg(42% 的理论产率)6-氨基-5-苯甲酰基-1-(4-甲氧基-2-甲基苯基)-2(1H)-吡啶酮。

HPLC(方法 J): Rt: 4.24min.

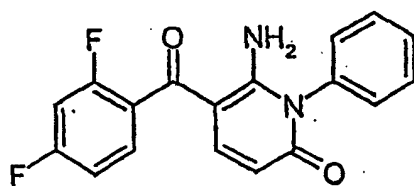
MS(ESI 正离子): $m/z=335(M+H)^+$

^1H -NMR(200 MHz, DMSO- d_6): $\delta=1.99(s, 3H)$, $3.82(s, 3H)$, $5.69(d, 1H)$, $6.94(dd, 1H)$, $7.0(br. s, 1H)$, $7.06(d, 1H)$, $7.16(d, 1H)$, $7.36-7.62(m, 6H)$, $10.04(br. s, 1H)$.

20

实施例 27

6-氨基-5-(2,4-二氟苯甲酰基)-1-苯基-2(1H)-吡啶酮

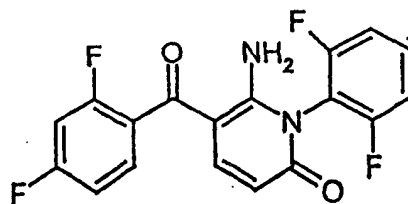


用实施例 4 介绍的方法制备标题化合物, 将 660mg(2.41mmol)N-(2,6-二氟苯基)-3-苯基-3-氧代丙亚胺酰胺(实施例 43A)和 607mg(7.22mmol)丙炔酸甲酯溶于 20ml 甲醇。回流过夜后反应完成。真空除去溶剂, 粗产物用乙醚回流。沉淀物过滤后获得 481mg(61% 5 的理论产率)6-氨基-5-(2,4-二氟苯甲酰基)-1-苯基-2(1H)-吡啶酮。

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6): δ =5.70(d, 1H), 6.90(br. s., 1H), 7.15-7.25(m, 2H), 7.30-7.40(m, 3H), 7.50-7.40(m, 4H), 10.0(br. s, 1H)。

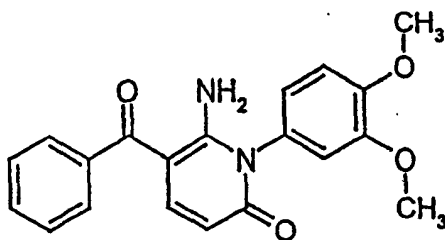
10 实施例 28

6-氨基-5-(2,4-二氟苯甲酰基)-1-(2,6-二氟苯基)-2(1H)-吡啶酮



用实施例 4 介绍的方法制备标题化合物, 将 902mg(2.91mmol)N-(2,6-二氟苯基)-3-(2,4-二氟苯基)-3-氧代丙亚胺酰胺(实施例 44A)和 734mg(8.75mmol)丙炔酸甲酯溶于 10ml 甲醇。回流 5 小时后反应完成。真空除去溶剂, 残余物溶于乙酸乙酯, 用 1N 氢氧化钠洗涤。粗产物经制备型 HPLC 提纯, 获得 207mg(15%的理论产率)6-氨基-5-(2,4- 15 二氟苯甲酰基)-(2,6-二氟苯基)-2(1H)-吡啶酮。

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6): δ =5.76(d, 1H), 7.0(br. s, 1H), 7.24(mc, 1H), 7.33-7.81(m, 6H), 10.0(br. s, 1H)。 20

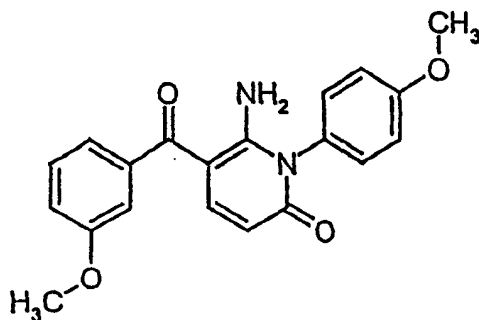
实施例 29**6-氨基-5-苯甲酰基-1-(3,4-二甲氧基苯基)-2(1H)-吡啶酮**

用实施例 4 介绍的方法制备标题化合物, 将 250mg(0.84mmol)N-(3,4-二甲氧基苯基)-3-氧代-3-苯基丙亚胺酰胺(实施例 45A)和 211mg(2.51mmol)丙炔酸甲酯溶于 4ml 甲醇。反应完成后, 真空除去溶剂, 加入乙醚, 沉淀物过滤后干燥, 获得 218mg(68%的理论产率)6-氨基-5-苯甲酰基-1-(3,4-二甲氧基苯基)-2(1H)-吡啶酮。

HPLC(方法 J): Rt: 3.97min.

MS(ESI 正离子): $m/z=351(M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6): $\delta=3.76(\text{s}, 3\text{H})$, $3.84(\text{s}, 3\text{H})$, $5.67(\text{d}, 1\text{H})$, $6.86(\text{dd}, 1\text{H})$, $6.96(\text{d}, 1\text{H})$, $7.0(\text{br. s}, 1\text{H})$, $7.14(\text{d}, 1\text{H})$, $7.36-7.61(\text{m}, 6\text{H})$, $10.08(\text{br. s}, 1\text{H})$ 。

实施例 30**6-氨基-5-(3-甲氧基苯甲酰基)-1-(4-甲氧基苯基)-2(1H)-吡啶酮**

按照实施例 4 介绍的方法制备标题化合物, 将 250mg(0.83mmol)3-(3-甲氧基苯基)-N-(4-甲氧基苯基)-3-氧代丙亚胺酰胺(实施例 46A)和 209mg(2.49mmol)丙炔酸甲酯溶于 4ml 甲醇。反应完成后, 加入乙醚和环己烷, 沉淀物过滤后干燥, 获得 184mg(63%

的理论产率)6-氨基-5-(3-甲氧基苯甲酰基)-1-(4-甲氧基苯基)-2(1H)-吡啶酮。

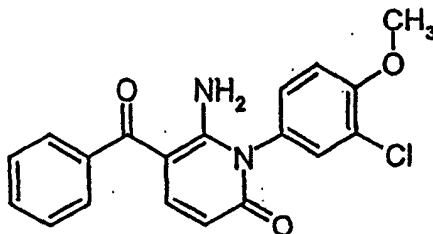
HPLC(方法 J): Rt: 4.12min.

MS(ESI 正离子): $m/z=351(M+H)^+$

5 $^1\text{H-NMR}(200\text{ MHz, DMSO-}d_6)$: $\delta=3.80(\text{s, 3H})$, $3.84(\text{s, 3H})$, $5.67(\text{d, 1H})$, $6.95\text{--}7.05(\text{m, 2H})$, $7.0(\text{br. s, 1H})$, $7.13(\text{d, 3H})$, $7.25(\text{d, 2H})$, $7.39\text{--}7.49(\text{m, 2H})$, $10.10(\text{br. s, 1H})$.

实施例 31

10 6-氨基-5-苯甲酰基-1-(3-氯-4-甲氧基苯基)-2(1H)-吡啶酮

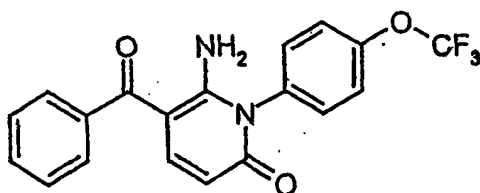


按照实施例 4 介绍的方法制备标题化合物, 将 200mg(0.61mmol)N-(4-甲氧基苯基)-3-氧代-3-苯基丙亚胺酰胺(实施例 47A)和 154mg (1.83mmol)丙炔酸甲酯溶于 3ml 甲醇。反应完成后, 加入乙醚和 PE, 沉淀物过滤后干燥, 获得 158mg(73%的理论产率)6-氨基-5-苯甲酰基-1-(3-氯-4-甲氧基苯基)-2(1H)-吡啶酮。

HPLC(方法 J): Rt: 4.29min.

MS(ESI 正离子): $m/z=355(M+H)^+$

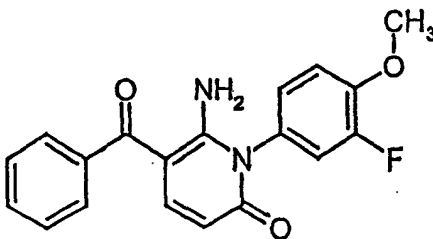
20 $^1\text{H-NMR}(200\text{ MHz, DMSO-}d_6)$: $\delta=3.94(\text{s, 3H})$, $5.68(\text{d, 1H})$, $7.0(\text{br. s, 1H})$, $7.30\text{--}7.36(\text{m, 2H})$, $7.42\text{--}7.58(\text{m, 7H})$, $10.09(\text{br. s, 1H})$.

实施例 32**6-氨基-5-苯甲酰基-1-(4-(三氟甲氧基苯基)-2(1H)-吡啶酮**

按照实施例 4 介绍的方法制备标题化合物，将 93mg(0.29mmol)3-
 5 氧代-3-苯基-N-[4-(三氟甲氧基)苯基]丙亚胺酰胺(实施例 48A)和
 73mg(0.87mmol)丙炔酸甲酯溶于 1.5ml 甲醇。反应完成后，加入乙醚，
 沉淀物过滤后干燥，获得 34mg(31%的理论产率)6-氨基-5-苯甲酰基-
 1-(4-(三氟甲氧基苯基)-2(1H)-吡啶酮。

LC/MS(方法 D): Rt: 3.10min., $m/z=375(M+H)^+$

10 ^1H -NMR(200 MHz, DMSO- d_6): $\delta=5.68(d, 1H)$, $7.0(br. s, 1H)$,
 7.40-7.65(m, 10H), 10.09(br. s, 1H)。

实施例 33**6-氨基-5-苯甲酰基-1-(3-氟-4-甲氧基苯基)-2(1H)-吡啶酮**

按照实施例 4 介绍的方法制备标题化合物，将
 45mg(0.14mmol)N-(3-氟-4-甲氧基苯基)-3-氧代-3-苯基丙亚胺酰胺(实
 施例 49A)和 37mg(0.43mmol)丙炔酸甲酯溶于 0.5ml 甲醇。反应完成
 后，加入乙醚和石油醚，沉淀物过滤后干燥，获得 29mg(59%的理论
 20 产率)6-氨基-5-苯甲酰基-1-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-2(1H)-吡啶酮。

HPLC(方法 J): Rt: 4.12min.

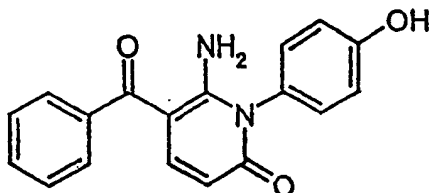
MS(ESI 正离子): $m/z=339(M+H)^+$

^1H -NMR(300 MHz, DMSO- d_6): $\delta=3.76(s, 3H)$, $5.51(d, 1H)$,

6.97(m, 1H), 7.0(br. s, 1H), 7.13-7.42(m, 8H), 9.87(br. s, 1H)。

实施例 34

6-氨基-5-苯甲酰基-1-(4-羟基苯基)-2(1H)-吡啶酮



5

100mg(0.31mmol)6-氨基-5-苯甲酰基-1-(4-甲氧基苯基)-2(1H)-吡啶酮(实施例 4)溶于 1ml 1,2-二氯乙烷后冷却至-78℃。向该溶液滴加入 469mg(0.18ml, 1.87mmol)三溴硼烷。反应混合物升温至室温, 然后回流 4 小时。加入 DCM 和水。水相用 DCM 和乙酸乙酯萃取。合并的有机相通过硫酸钠干燥后过滤, 蒸发溶剂。所得粗产物经制备型 HPLC(洗脱剂: 乙腈/水梯度)提纯, 获得 55mg(58%的理论产率)标题化合物。

10

HPLC(方法 J): Rt: 3.83min.

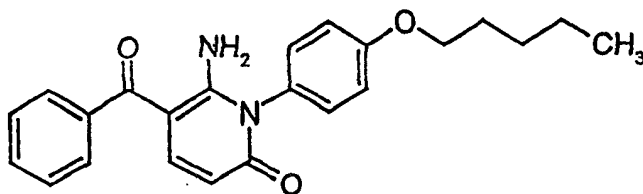
LC/MS(方法 D): Rt: 2.28min., m/z=307(M+H)⁺

15

¹H-NMR(200 MHz, DMSO-d₆): δ=5.67(d, 1H), 6.8(br. s, 1H), 6.94(d, 2H), 7.10(d, 2H), 7.42(d, 1H), 7.45-7.57(m, 5H), 9.95(br. s, 2H)。

实施例 35

6-氨基-5-苯甲酰基-1-[4-(戊氧基)苯基]-2(1H)-吡啶酮



20

按照实施例 4 介绍的方法制备标题化合物, 将 150mg(0.46mmol)3-氧代-N-[4-(戊氧基)苯基]-3-苯基丙亚胺酰胺(实施例 50A)和 115mg(1.37mmol)丙炔酸甲酯溶于 2ml 甲醇。反应完成后, 真空除去

溶剂。加入乙醚，沉淀物过滤后干燥，获得 104mg(59%的理论产率)6-氨基-5-苯甲酰基-1-[4-(戊氧基)苯基]-2(1H)-吡啶酮。

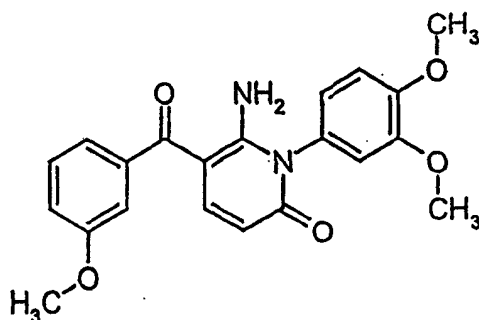
HPLC(方法 J): Rt: 4.95min.

MS(ESI 正离子): $m/z=377(M+H)^+$

5 $^1\text{H-NMR}(200\text{ MHz, DMSO-}d_6)$: $\delta=0.92(\text{t, 3H})$, $1.28-1.52(\text{m, 4H})$, $1.68-1.85(\text{m, 2H})$, $4.04(\text{t, 2H})$, $5.67(\text{d, 1H})$, $7.17(\text{mc, 4H})$, $7.0(\text{br. s, 1H})$, $7.42-7.59(\text{m, 6H})$, $10.10(\text{br. s, 1H})$ 。

实施例 36

10 6-氨基-1-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(3-甲氧基苯甲酰基)-2(1H)-吡啶酮



按照实施例 4 介绍的方法制备标题化合物，将 275mg(0.83 mmol) N-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(3-甲氧基苯基)-3-氧代丙亚胺酰胺(实施例 51A)和 209mg(2.49mmol)丙炔酸甲酯溶于 4ml 甲醇。反应完成后，真空除去溶剂。残余物溶于 DCM，加入乙醚，沉淀物过滤后干燥，获得 69mg(21%的理论产率)6-氨基-1-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(3-甲氧基苯甲酰基)-2(1H)-吡啶酮。

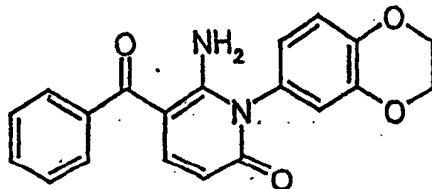
HPLC(方法 J): Rt: 4.06min.

LC/MS(方法 D): Rt: 2.57min., $m/z=381(M+H)^+$

20 $^1\text{H-NMR}(300\text{ MHz, DMSO-}d_6)$: $\delta=3.76(\text{s, 3H})$, $3.80(\text{s, 3H})$, $3.84(\text{s, 3H})$, $5.67(\text{d, 1H})$, $6.84(\text{dd, 1H})$, $6.92-6.99(\text{m, 2H})$, $7.0(\text{br. s, 1H})$, $7.00(\text{d, 1H})$, $7.06-7.12(\text{m, 1H})$, $7.14(\text{d, 1H})$, $7.37-7.47(\text{m, 2H})$, $9.97(\text{br. s, 1H})$ 。

实施例 37

6-氨基-5-苯甲酰基-1-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烯-6-基)-2(1H)-吡啶酮



5 按照实施例 4 介绍的方法制备标题化合物，将 250mg(0.70mmol)N-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烯-6-基)-3-氧代-3-苯基丙亚胺酰胺(实施例 52A)和 177mg(2.10mmol)丙炔酸甲酯溶于 4ml 甲醇。反应完成后，加入乙醚和石油醚，沉淀物过滤后干燥，获得 129mg(53%的理论产率)6-氨基-5-苯甲酰基-1-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烯-6-基)-2(1H)-吡啶酮。

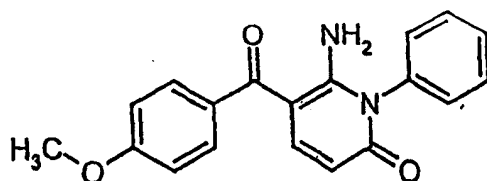
HPLC(方法 J): Rt: 4.12min.

MS(ESI 正离子): $m/z=349(M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6): $\delta=4.31(\text{s}, 4\text{H})$, $5.66(\text{d}, 1\text{H})$, $6.76(\text{dd}, 1\text{H})$, $6.89(\text{d}, 1\text{H})$, $7.0(\text{br. s}, 1\text{H})$, $7.05(\text{d}, 1\text{H})$, $7.36-7.61(\text{m}, 6\text{H})$, $10.07(\text{br. s}, 1\text{H})$ 。

实施例 38

6-氨基-5-(4-甲氧基苯甲酰基)-1-苯基-2(1H)-吡啶酮



20 按照实施例 4 介绍的方法制备标题化合物，将 100mg(0.32mmol)3-(4-甲氧基苯基)-3-氧代-N-苯基丙亚胺酰胺(实施例 53A)和 81.8mg(0.97 mmol)丙炔酸甲酯溶于 2ml 甲醇。反应完成后，加入乙醚，沉淀物过滤后干燥，获得 65mg(61%的理论产率)6-氨基-5-(4-甲氧基苯甲酰基)-1-苯基-2(1H)-吡啶酮。

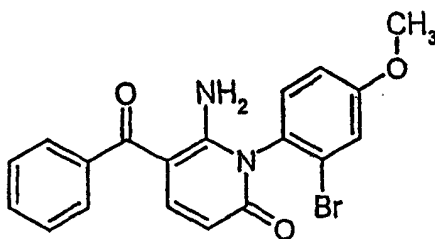
HPLC(方法 J): Rt: 4.02min.

MS(ESI 正离子): $m/z=321(M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6): $\delta=3.83(\text{s}, 3\text{H})$, $5.70(\text{d}, 1\text{H})$, $7.0(\text{br. s}, 1\text{H})$, $7.05(\text{d}, 2\text{H})$, $7.27-7.69(\text{m}, 2\text{H})$, $7.43-7.69(\text{m}, 6\text{H})$, $9.57(\text{br. s}, 1\text{H})$.

实施例 39

6-氨基-5-苯甲酰基-1-(2-溴-4-甲氧基苯基)-2(1H)-吡啶酮



按照实施例 4 介绍的方法制备标题化合物, 将 130mg(0.34mmol)N-(2-溴-4-甲氧基苯基)-3-氧代-3-苯基丙亚胺酰胺(实施例 54A)和 85mg(1.01mmol)丙炔酸甲酯溶于 2ml 甲醇。反应完成后, 加入乙醚, 沉淀物过滤后干燥, 获得 80mg(58%的理论产率)6-氨基-5-苯甲酰基-1-(2-溴-4-甲氧基苯基)-2(1H)-吡啶酮。

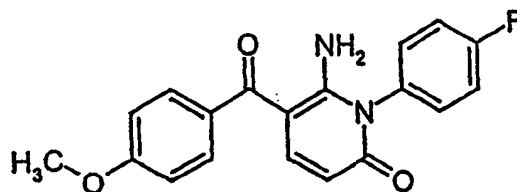
HPLC(方法 J): Rt: 4.38min.

MS(ESI 正离子): $m/z=399(M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6): $\delta=3.82(\text{s}, 3\text{H})$, $5.69(\text{d}, 1\text{H})$, $7.0(\text{br. s}, 1\text{H})$, $7.30-7.64(\text{m}, 9\text{H})$, $10.04(\text{br. s}, 1\text{H})$.

实施例 40

6-氨基-1-(4-氟苯基)-5-(4-甲氧基苯甲酰基)-2(1H)-吡啶酮



按照实施例 4 介绍的方法制备标题化合物, 将 114mg(0.39 mmol)

5 N-(4-氟苯基)-3-(4-甲氧基苯基)-3-氧代丙亚胺酰胺(实施例 55A)和 97.42mg(1.16mmol)丙炔酸甲酯在 2ml 甲醇中反应。反应完成后,真空除去溶剂,粗产物经二氧化硅色谱法(洗脱剂: DCM)提纯,获得 18mg(10%的理论产率)6-氨基-1-(4-氟苯基)-5-(4-甲氧基苯甲酰基)-2(1H)-吡啶酮。

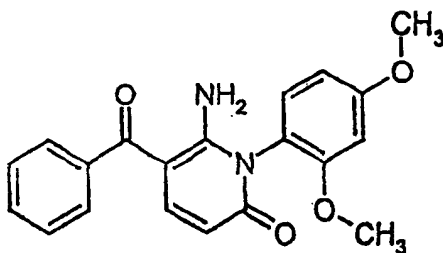
HPLC(方法 J): Rt: 4.16min.

MS(ESI 正离子): $m/z=339(M+H)^+$

^1H -NMR(200 MHz, DMSO- d_6): $\delta=3.83(s, 3H)$, $5.69(d, 1H)$, $7.0(br. s, 1H)$, $7.04(d, 2H)$, $7.33-7.62(m, 7H)$, $9.51(br. s, 1H)$ 。

10 实施例 41

6-氨基-5-苯甲酰基-1-(2,4-二甲氧基苯基)-2(1H)-吡啶酮



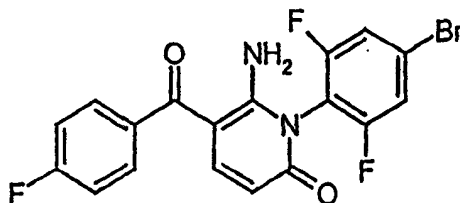
15 按照实施例 4 介绍的方法制备标题化合物,将 409mg(1.37mmol) N-(2,4-二甲氧基苯基)-3-氧代-3-苯基丙亚胺酰胺(实施例 56A)和 346mg(4.11mmol)丙炔酸甲酯溶于 4ml 甲醇。反应完成后,真空除去溶剂,粗产物经色谱法用二氧化硅(洗脱剂: DCM 和 DCM/甲醇 50: 1)提纯,获得 27mg(5%的理论产率)6-氨基-5-苯甲酰基-1-(2,4-二甲氧基苯基)-2(1H)-吡啶酮。

20 HPLC(方法 J): Rt: 4.11min.

MS(ESI 正离子): $m/z=351(M+H)^+$

^1H -NMR(300 MHz, $CDCl_3$): $\delta=3.81(s, 3H)$, $3.87(s, 3H)$, $5.86(d, 1H)$, $6.64-6.72(m, 2H)$, $7.11-7.20(m, 1H)$, $7.40-7.62(m, 6H)$, $10.4(br. s, 1H)$ 。

25

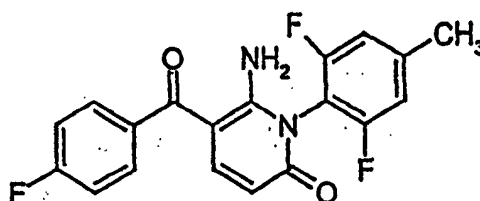
实施例 42**6-氨基-1-(4-溴-2,6-二氟苯基)-5-(4-氟苯甲酰基)-2(1H)-吡啶酮**

按照实施例 4 介绍的方法制备标题化合物，将
 2.47g(6.64mmol)N-(4-溴-2,6-二氟苯基)-3-(4-氟苯基)-3-氧代丙亚胺酰胺(实施例 57A)和 1.68g(19.9mmol)丙炔酸甲酯溶于 20ml 甲醇。回流
 4 小时后，沉淀物滤出(位置异构体)后蒸发滤液。然后加入乙醚，再
 过滤收集沉淀物，获得 0.67g(23%的理论产率)标题化合物。经色谱
 法(硅胶，DCM/甲醇 100: 1 洗脱剂)提纯后，由母液获得第二批化合
 物 0.17g(6%的理论产率)。

HPLC(方法 J): $R_t=4.61\text{min}$.

MS(ESI 正离子): $m/z=423(M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): $\delta=5.74(\text{d}, 1\text{H})$, $7.33(\text{t}, 2\text{H})$, $7.56(\text{d}, 1\text{H})$, $7.60(\text{dd}, 2\text{H})$, $7.85(\text{d}, 2\text{H})$, $9.1(\text{br. s}, 2\text{H})$.

实施例 43**6-氨基-1-(2,6-二氟-4-甲基苯基)-5-(4-氟苯甲酰基)-2(1H)-吡啶酮**

100mg(0.24mmol)6-氨基-1-(4-溴-2,6-二氟苯基)-5-(4-氟苯甲酰基)-
 2(1H)-吡啶酮(实施例 42)溶于 2ml 脱气 DMF 中。依次加入
 72mg(0.71mmol)三乙胺、59mg(0.47mmol)三甲基环硼氧烷
 (trimethylboroxine)、5.3mg(0.02mmol)乙酸钨和 21.6mg(0.07mmol)三-
 2-甲苯膦，混合物加热到 120°C 6 小时。真空除去挥发性成分，残余

物经制备型 HPLC 提纯, 获得 43.6mg(51%的理论产率)标题化合物。

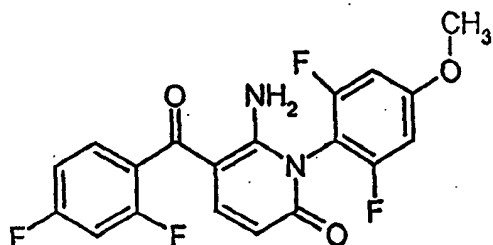
HPLC(方法 J): $R_t=4.42\text{min}$.

MS(ESI 正离子): $m/z=359(M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}(200\text{ MHz, DMSO-}d_6)$: $\delta=2.44(\text{s, 3H})$, $5.73(\text{d, 1H})$, $6.8(\text{br. s, 1H})$, $7.21-7.40(\text{m, 4H})$, $7.54(\text{d, 1H})$, $7.60(\text{mc, 2H})$, $9.0(\text{br. s, 1H})$ 。

实施例 44

6-氨基-5-(2,4-二氟苯甲酰基)-1-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-2(1H)-吡啶酮

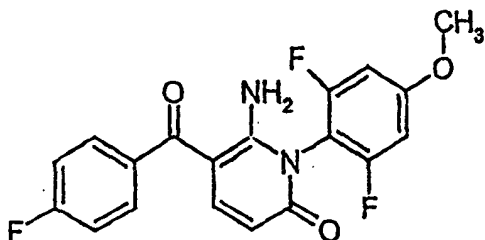


按照实施例 4 介绍的方法制备标题化合物, 将 200mg(0.59 mmol) N-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-3-(2,4-二氟苯基)-3-氧代丙亚胺酰胺(实施例 59A)和 148mg(1.76mmol)丙炔酸甲酯溶于 3ml 甲醇。回流 3 小时后, 过滤沉淀物, 浓缩滤液, 残余物用 DCM 和乙醚处理。抽吸收集沉淀物, 获得 64mg(26%的理论产率)标题化合物。制备型层色谱法(洗脱剂: DCM/甲醇 100: 2)提纯后, 由滤液再分离获得 32mg(14%的理论产率)标题化合物。

HPLC(方法 J): $R_t=4.50\text{min}$.

MS(ESI 正离子): $m/z=393(M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}(200\text{ MHz, DMSO-}d_6)$: $\delta=3.88(\text{s, 3H})$, $5.73(\text{d, 1H})$, $7.08(\text{d, 2H})$, $7.23(\text{dt, 1H})$, $7.30-7.47(\text{m, 2H})$, $7.57(\text{mc, 1H})$, $8.13(\text{br. s, 1H})$, $10.1(\text{br. s, 1H})$ 。

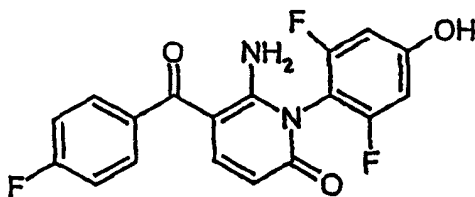
实施例 45**6-氨基-1-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-5-(4-氟苯甲酰基)-2(1H)-吡啶酮**

按照实施例 4 介绍的方法制备标题化合物, 将 600mg(1.86 mmol)
 5 N-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-3-(4-氟苯基)-3-氧代丙亚胺酰胺(实施例 60A)和 470mg(5.6mmol)丙炔酸甲酯溶于 35ml 甲醇。回流 4 小时后, 沉淀物过滤后再经制备型 HPLC(洗脱剂: 乙腈/水梯度)提纯, 获得 160mg(23%的理论产率)标题化合物。

HPLC(方法 J): $R_t=4.48\text{min}$.

10 MS(ESI 正离子): $m/z=374(M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta=3.88(\text{s}, 3\text{H})$, $5.72(\text{d}, 1\text{H})$, $7.07(\text{d}, 2\text{H})$, $7.33(\text{m}, 2\text{H})$, $7.53(\text{d}, 1\text{H})$, $7.59(\text{m}, 2\text{H})$, $8.13(\text{br. s}, 1\text{H})$, $9.90(\text{br. s}, 1\text{H})$.

实施例 46**6-氨基-1-(2,6-二氟-4-羟基苯基)-5-(4-氟苯甲酰基)-2(1H)-吡啶酮**

按照实施例 4 介绍的方法制备标题化合物, 将 1.14g(3.70 mmol)
 N-(2,6-二氟-4-羟基苯基)-3-(4-氟苯基)-3-氧代丙亚胺酰胺(实施例 62A)
 20 和 933mg(11.1mmol)丙炔酸甲酯溶于 30ml 甲醇。回流 4 小时后, 真空浓缩溶液, 残余物溶于乙酸乙酯后用氢氧化钠溶液洗涤, 有机相经硫酸镁干燥, 过滤后蒸发至干。残余物悬浮于甲醇中, 过滤后干

燥, 获得 500mg(35%的理论产率)标题化合物。

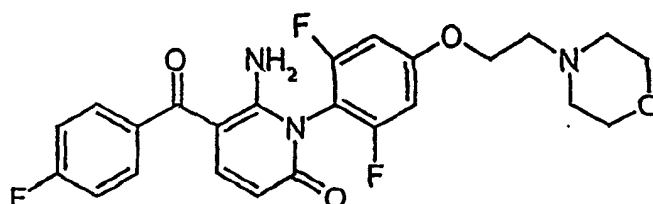
HPLC(方法 J): $R_t=4.28\text{min}$.

MS(ESI 正离子): $m/z=361(M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}(400\text{ MHz, DMSO-}d_6)$: $\delta=5.72(\text{d, 1H})$, $6.71(\text{d, 2H})$,
5 7.33(m, 2H), $7.51(\text{d, 1H})$, $7.59(\text{m, 2H})$, $10.20(\text{br. s, 1H})$, $10.90(\text{s, 1H})$ 。

实施例 47

6-氨基-1-{2,6-二氟-4-[2-(4-吗啉基)乙氧基]苯基}-5-(4-氟苯甲酰基)-
10 2(1H)-吡啶酮



30mg(0.08mmol)6-氨基-1-(2,6-二氟-4-羟基苯基)-5-(4-氟苯甲酰基)-2(1H)-吡啶酮(实施例 46)溶于 2ml 丙酮, 加入 15.9mg(0.09 mmol) 4-(2-氯乙基)吗啉盐酸盐和 42.8mg(0.31mmol)碳酸钾。该混合物加热
15 至回流 15 小时。然后加入乙酸乙酯和水。分离有机相, 经硫酸钠干燥后蒸发。该粗产物经制备型 HPLC(柱: 250mm x 30mm, YMC-Gel ODS-AQ S-5/15 μm ; 洗脱剂: ACN/水)提纯, 获得 14mg(38%的理论产率)标题化合物。

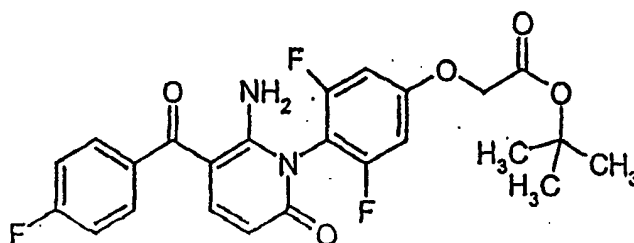
LC/MS(方法 F): $R_t=2.65\text{min}$.

20 MS(ESI 正离子): $m/z=374(M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}(400\text{ MHz, DMSO-}d_6)$: $\delta=2.46-2.52(\text{m, 4H})$, $2.73(\text{t, 2H})$,
3.59(t, 4H), $4.20(\text{t, 2H})$, $5.72(\text{d, 1H})$, $6.8(\text{br. s, 1H})$, $7.08(\text{d, 2H})$,
7.33(t, 2H), $7.53(\text{d, 1H})$, $7.60(\text{mc, 2H})$, $9.7(\text{br. s, 1H})$ 。

实施例 48

{4-[6-氨基-5-(4-氟苯甲酰基)-2-氧代-1(2H)-吡啶基]-3,5-二氟苯氧基} 乙酸叔丁酯



5 50mg(0.13mmol)6-氨基-1-(2,6-二氟-4-羟基苯基)-5-(4-氟苯甲酰基)-2(1H)-吡啶酮(实施例 46)和 27.7mg(0.14mmol)溴乙酸叔丁酯溶于 2ml 丙酮后加入 53.5mg(0.39mmol)碳酸钾。该混合物加热至回流 1 小时，加入乙酸乙酯和水，分离有机相，用硫酸钠干燥并蒸发。残余物经制备型 HPLC(柱: 250mm x 30mm, YMC-Gel ODS-AQ S-5/15 μ m; 10 洗脱剂: ACN/水)提纯，获得 34mg(56%的理论产率)标题化合物。

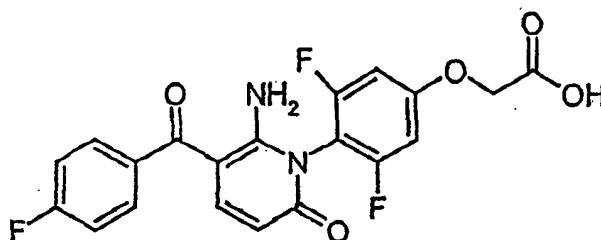
LC/MS(方法 I): $R_t=4.32\text{min}$.

MS(ESI 正离子): $m/z=475(M+H)^+$

15 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta=2.50(\text{s}, 9\text{H})$, $4.83(\text{s}, 2\text{H})$, $5.72(\text{d}, 1\text{H})$, $7.07(\text{d}, 2\text{H})$, $7.33(\text{t}, 2\text{H})$, $7.53(\text{d}, 1\text{H})$, $7.60(\text{mc}, 2\text{H})$, $8.3(\text{br. s}, 1\text{H})$, $9.5(\text{br. s}, 1\text{H})$.

实施例 49

{4-[6-氨基-5-(4-氟苯甲酰基)-2-氧代-1(2H)-吡啶基]-3,5-二氟苯氧基} 乙酸



20 30mg(0.06mmol){4-[6-氨基-5-(4-氟苯甲酰基)-2-氧代-1(2H)-吡啶基]-3,5-二氟苯氧基} 乙酸叔丁酯(实施例 48)溶于 3ml DCM 后加入

444mg(3.89mmol)三氟乙酸。该混合物于室温搅拌过夜。真空除去溶剂后加入乙醚两次，再次真空除去溶剂，获得 25mg(95%的理论产率)标题化合物。

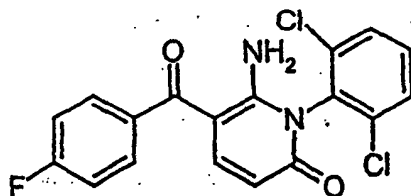
LC/MS(方法 I): $R_t=4.09\text{min}$.

5 MS(ESI 正离子): $m/z=419(M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta=4.77(\text{s}, 2\text{H})$, $5.66(\text{d}, 1\text{H})$, $6.8(\text{br. s}, 1\text{H})$, $7.01(\text{d}, 2\text{H})$, $7.26(\text{t}, 2\text{H})$, $7.46(\text{d}, 1\text{H})$, $7.53(\text{mc}, 2\text{H})$, $9.6(\text{br. s}, 1\text{H})$, $13.15(\text{br. s}, 1\text{H})$.

10 实施例 50

6-氨基-1-(2,6-二氯苯基)-5-(4-氟苯甲酰基)-2(1H)-吡啶酮



360mg(82mmol)实施例 65A 化合物溶于 3ml DMSO。加入过量氨(1.4ml 7N 甲醇溶液)和 0.3ml 三乙胺，于 90°C 在密封试管中搅拌该混合物 2 天。真空浓缩混合物，残余物经制备型 HPLC(RP18-柱，洗脱剂：乙腈/水梯度)提纯，获得 235mg(76%的理论产率)标题化合物。

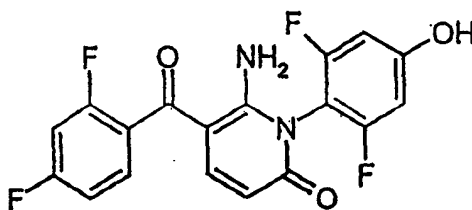
HPLC(方法 J): $R_t=4.46\text{min}$.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta=5.93(\text{d}, 1\text{H})$, $7.10-7.25(\text{m}, 2\text{H})$, $7.42-7.72(\text{m}, 5\text{H}+\text{d}, 1\text{H})$.

20

实施例 51

6-氨基-1-(2,6-二氟-4-羟基苯基)-5-(2,4-二氟苯甲酰基)-2(1H)-吡啶酮



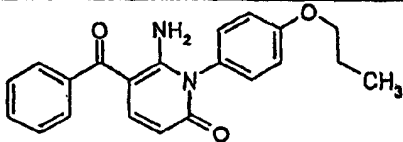
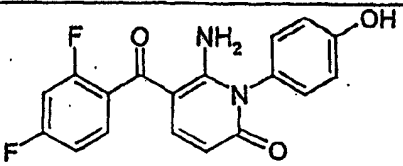
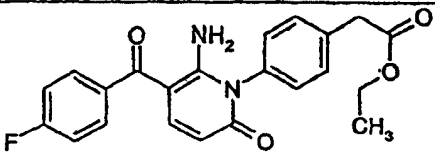
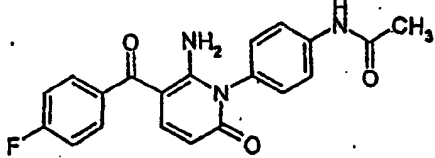
用实施例 4 介绍的方法制备标题化合物, 将 750mg(2.30mmol)N-(2,6-二氟-4-羟基苯基)-3-(2,4-二氟苯基)-3-氧代丙亚胺酰胺(实施例 72A)和 580mg(6.90mmol)丙炔酸甲酯溶于 10ml 甲醇。回流 4 小时后, 真空浓缩溶液, 残余物溶于乙酸乙酯, 用氢氧化钠溶液洗涤, 有机相用硫酸镁干燥, 过滤后蒸发至干。所得残余物悬浮于甲醇, 过滤后干燥, 获得 250mg(28%的理论产率)标题化合物。

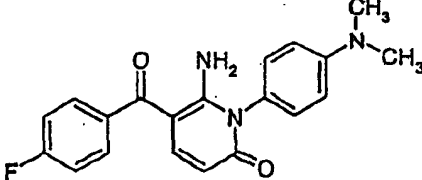
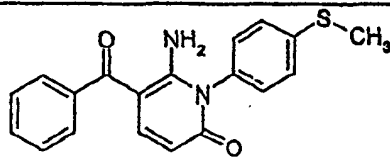
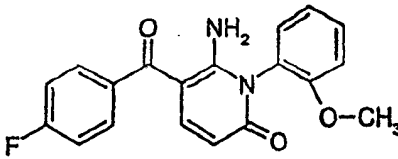
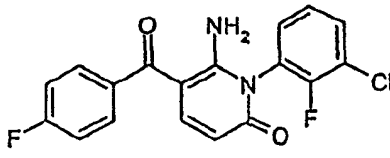
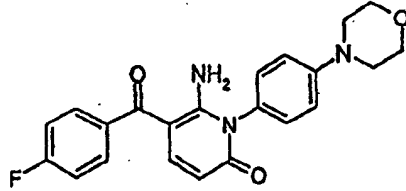
HPLC(方法 J): $R_t=4.25\text{min}$.

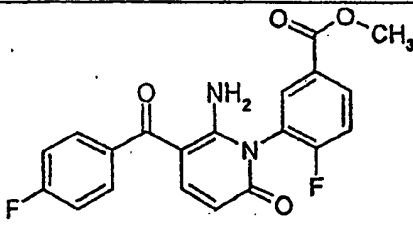
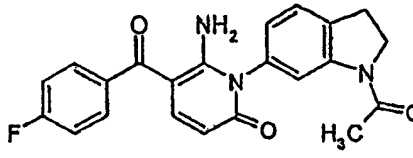
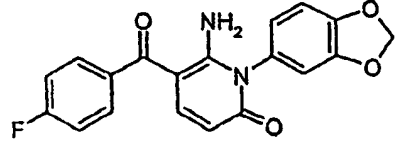
MS(ESI 正离子): $m/z=379(M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta=5.72(\text{d}, 1\text{H}), 6.72(\text{d}, 2\text{H}), 7.15-7.45(\text{m}, 3\text{H}), 7.56(\text{q}, 1\text{H}), 8.05(\text{br. s}, 1\text{H}), 10.10(\text{br. s}, 1\text{H}), 10.90(\text{s}, 1\text{H})$.

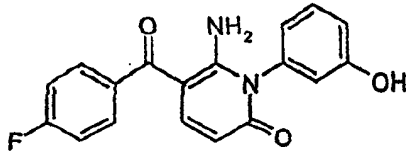
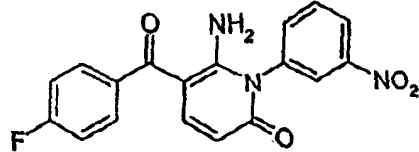
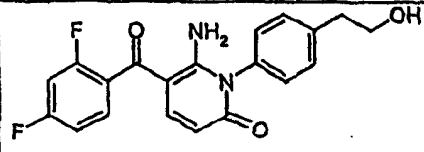
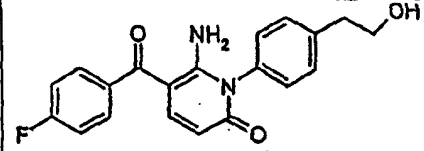
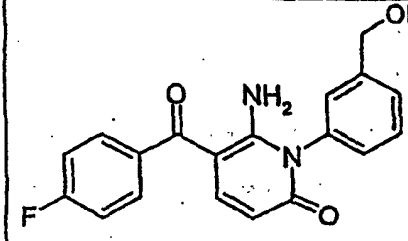
根据上述实施例 12 的方法制备以下实施例:

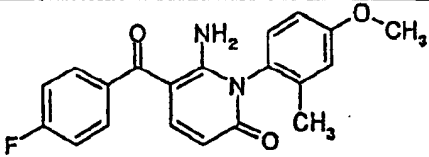
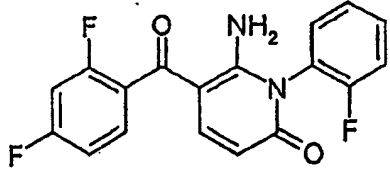
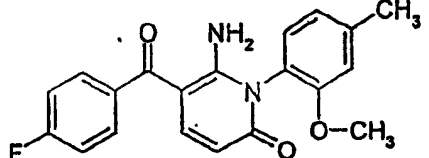
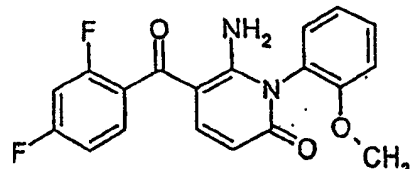
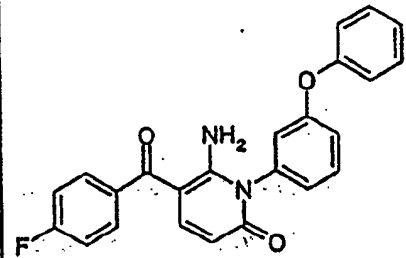
实施例 号	结构	原料	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): $\delta =$
52		73A	(300 MHz) 1.02 (t, 3H), 1.78 (sext, 2H), 4.01 (t, 2H), 5.68 (d, 1H), 7.0 (br. s, 1H), 7.10-7.24 (m, 4H), 7.43 (d, 1H), 7.45-7.57 (m, 5H), 10.0 (br. s, 1H).
53		74A	(200 MHz) 5.70 (d, 1H), 6.85 (br. s, 1H), 6.90 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.45 (m, 2H), 9.80 (s, 1H), 10.0 (br. s, 1H).
54		75A	(200 MHz) 1.20 (t, 3H), 3.80 (s, 2H), 4.10 (q, 2H), 5.70 (d, 1H), 7.35-7.20 (m, 5H), 7.40-7.70 (m, 6H).
55		76A	(200 MHz) 2.10 (s, 3H), 5.70 (d, 1H), 7.10-7.70 (m, 9H), 7.80 (d, 2H), 10.2 (s, 1H).

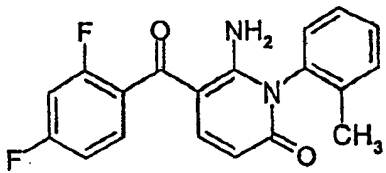
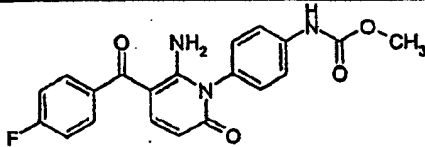
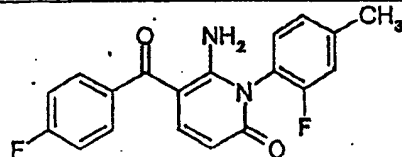
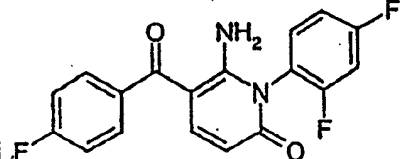
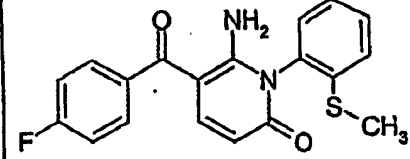
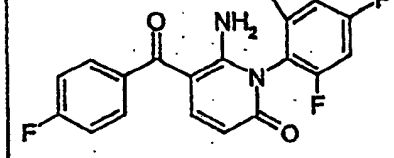
实施例 号	结构	原料	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): $\delta =$
56		77A	(200 MHz) 2.99 (s, 6H), 5.67 (d, 1H), 6.80 (br. s, 1H), 6.85-7.10 (m, 4H), 7.33 (t, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.55 (dd, 2H), 10.05 (br. s, 1H).
57		78A	(200 MHz) 2.55 (s, 3H), 5.68 (d, 1H), 7.0 (br. s, 1H), 7.25-7.30 (m, 2H), 7.41-7.55 (m, 9H), 10.1 (br. s, 1H).
58		79A	(200 MHz) 3.77 (s, 3H), 5.67 (d, 1H), 6.80 (br. s, 1H), 7.10-7.18 (m, 1H), 7.23-7.40 (m, 4H), 7.45 (d, 1H), 7.49-7.66 (m, 3H), 9.70 (br. s, 1H).
59		80A	(200 MHz) 5.73 (d, 1H), 7.0 (br. s, 1H), 7.34 (t, 2H), 7.42-7.64 (m, 5H), 7.83 (dt, 1H), 9.50 (br. s, 1H).
60		81A	(200 MHz) 3.23 (mc, 4H), 3.77 (mc, 4H), 5.68 (d, 1H), 6.80 (br. s, 1H), 7.14 (s, 4H), 7.33 (t, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.56 (dd, 2H), 10.0 (br. s, 1H).

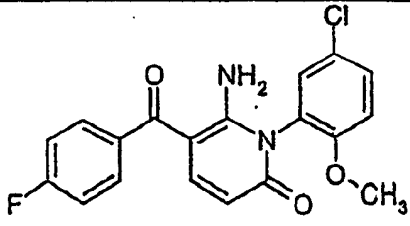
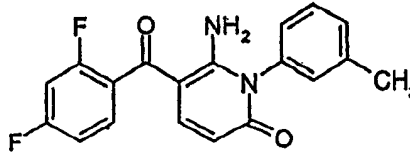
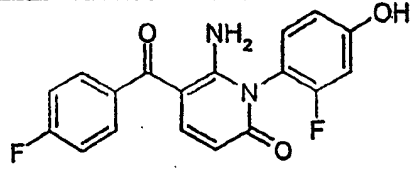
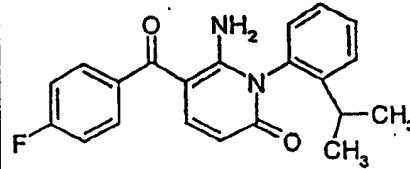
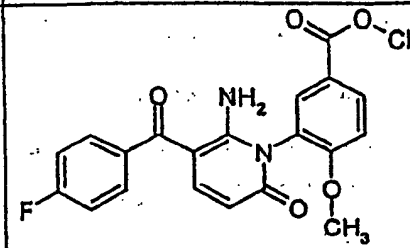
实施例 号	结构	原料	¹ H-NMR (DMSO-d ₆): δ =
61		82A	(300 MHz) 3.89 (s, 3H), 5.73 (d, 1H), 7.0 (br. s, 1H), 7.34 (t, 2H), 7.52 (d, 1H), 7.59 (dd, 2H), 7.67 (t, 1H), 8.10 (dd, 1H), 8.21 (ddd, 1H), 10.0 (br. s, 1H).
62		83A	(300 MHz) 2.19 (s, 3H), 3.27 (hidden by H ₂ O, 2H), 4.20 (mc, 2H), 5.69 (d, 1H), 6.85 (br. s, 1H), 6.93 (dd, 1H), 7.32 (t, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.57 (mc, 2H), 7.85 (br. s, 1H), 10.0 (br. s, 1H).
63		84A	(300 MHz) 5.68 (d, 1H), 6.14 (mc, 2H), 6.78 (dd, 1H), 6.85 (br. s, 1H), 6.96 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.32 (mc, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.54 (mc, 2H), 10.0 (br. s, 1H).

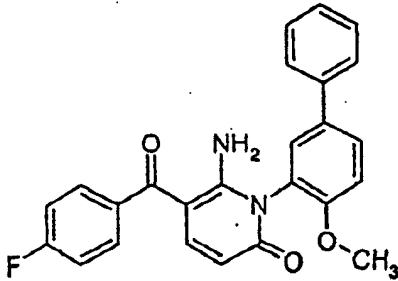
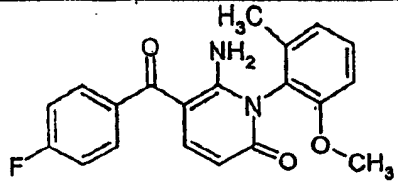
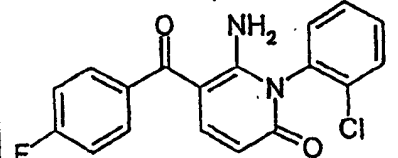
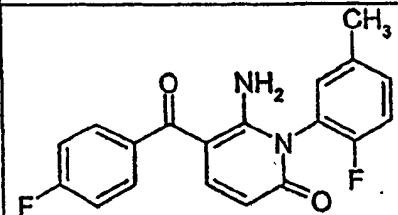
实施例号	结构	原料	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): $\delta =$
64		85A	(300 MHz) 2.21 (s, 3H), 3.13-3.27 (m, 2H), 4.11-4.25 (m, 2H), 5.69 (d, 1H), 6.85 (br. s, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.32 (t, 2H), 7.44 (d, 1H), 7.55 (dd, 2H), 8.21 (d, 1H), 10.0 (br. s, 1H).
65		86A	(200 MHz) 5.74 (d, 1H), 7.10 (br. s, 1H), 7.39-7.78 (m, 8H), 9.70 (br. s, 1H).
66		87A	(400 MHz) 3.85 (s, 3H), 5.70 (d, 1H), 7.07 (br. s, 1H), 7.15 (d, 2H), 7.20-7.30 (m, 4H), 7.35 (m, 1H), 7.60 (q, 1H), 10.02 (br. s, 1H).
67		88A	(200 MHz) 2.10 (s, 3H), 5.70 (d, 1H), 7.00 (m, 1H), 7.25-7.45 (m, 2H), 7.40-7.70 (m, 6H), 10.2 (s, 1H).
68		89A	(400 MHz) 2.42 (s, 3H), 5.70 (d, 1H), 6.94 (br. s, 1H), 7.24 (mc, 4H), 7.41 (mc, 3H), 7.51 (q, 1H), 10.04 (br. s, 1H).

实施例 号	结构	原料	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): $\delta =$
69		90A	(400 MHz) 5.68 (d, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.71 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.0 (br. s, 1H), 7.33 (t, 2H), 7.39 (t, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.56 (dd, 2H), 9.95 (br. s, 1H).
70		91A	(300 MHz) 5.73 (d, 1H), 7.0 (br. s, 1H), 7.35 (t, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.56 (dd, 2H), 7.83-7.94 (m, 2H), 8.36 (mc, 1H), 8.42 (mc, 1H), 9.5 (br. s, 1H).
71		92A	(400 MHz) 2.83 (t, 2H), 3.72 (q, 2H), 4.65 (t, 1H), 5.71 (d, 1H), 6.82 (br. s, 1H), 7.20-7.30 (m, 4H), 7.30-7.60 (m, 4H), 10.05 (br. s, 1H).
72		93A	(300 MHz) 2.85 (m, 2H), 3.65 (m, 2H), 4.70 (t, 1H), 5.70 (d, 1H), 7.10-7.70 (m, 9H), 10.00 (br. s, 1H).
73		94A	(200 MHz) 4.60 (d, 2H), 5.38 (t, 1H), 5.71 (d, 1H), 6.85 (br. s, 1H), 7.14-7.26 (m, 2H), 7.34 (t, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.49-7.64 (m, 4H), 10.0 (br. s, 1H).

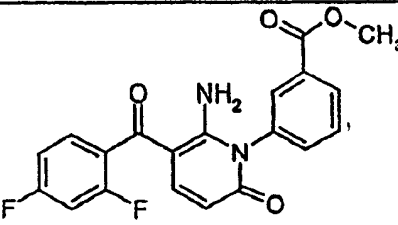
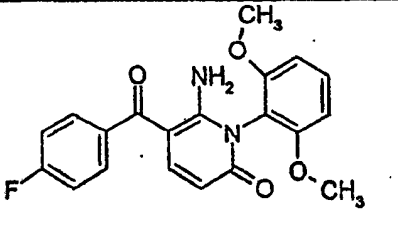
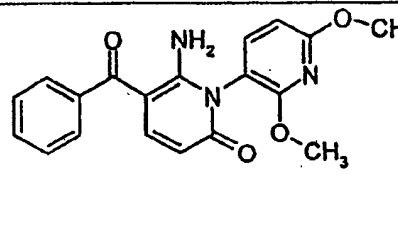
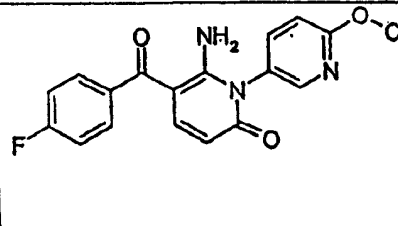
实施例号	结构	原料	¹ H-NMR (DMSO-d ₆): δ =
74		95A	(200 MHz) 1.99 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 5.70 (d, 1H), 6.92-7.19 (m, 3H), 6.85 (br. s, 1H), 7.33 (t, 2H), 7.47 (d, 1H), 7.57 (dd, 2H), 9.90 (br. s, 1H).
75		96A	(200 MHz) 5.72 (d, 1H), 7.0 (br. s, 1H), 7.14-7.70 (m, 8H), 10.05 (br. s, 1H).
76		97A	(200 MHz) 2.42 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 5.65 (d, 1H), 6.91-7.16 (m, 3H), 7.0 (br. s, 1H), 7.33 (t, 2H), 7.44 (d, 1H), 7.56 (dd, 2H), 9.8 (br. s, 1H).
77		98A	(200 MHz) 3.77 (s, 3H), 5.68 (d, 1H), 7.05 (br. s, 1H), 7.09-7.35 (m, 5H), 7.41 (dt, 1H), 7.53 (mc, 2H), 10.0 (br. s, 1H).
78		99A	(200 MHz) 5.70 (d, 1H), 7.00 (m, 1H), 6.90-7.20 (m, 7H), 7.20-7.70 (m, 9H).

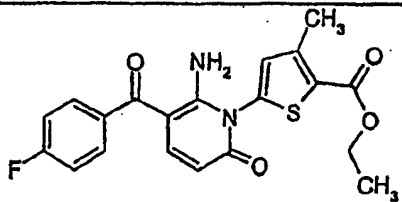
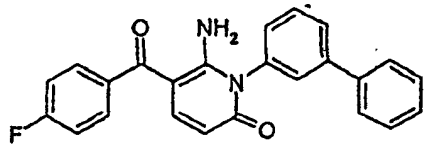
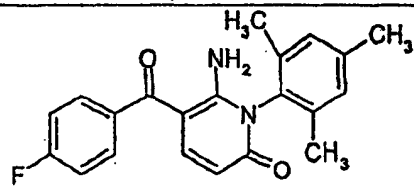
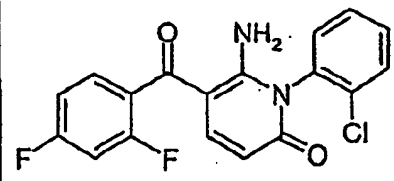
实施例号	结构	原料	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): $\delta =$
79		100A	(200 MHz) 2.03 (s, 3H), 5.73 (d, 1H), 7.0 (br. s, 1H), 7.12-7.62 (m, 8H), 10.0 (br. s, 1H).
80		101A	(200 MHz) 3.70 (s, 3H), 5.70 (d, 1H), 7.20 (d, 2H), 7.30 (m, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.55 (dd, 2H), 7.60 (d, 2H), 9.90 (s, 1H).
81		102A	(200 MHz) 2.43 (s, 3H), 5.70 (d, 1H), 7.0 (br. s, 1H), 7.19-7.40 (m, 5H), 7.49 (d, 1H), 7.58 (mc, 2H), 9.50 (br. s, 1H).
82		103A	(200 MHz) 5.70 (d, 1H), 7.0 (br. s, 1H), 7.33 (mc, 3H), 7.50 (d, 1H), 7.54-7.66 (m, 4H), 9.50 (br. s, 1H).
83		104A	(300 MHz) 2.43 (s, 3H), 5.70 (d, 1H), 7.1 (br. s, 1H), 7.28-7.43 (m, 4H), 7.48 (d, 1H), 7.53-7.60 (m, 4H), 10.0 (br. s, 1H).
84		105A	(300 MHz) 5.74 (d, 1H), 7.1 (br. s, 1H), 7.33 (t, 2H), 7.52-7.64 (m, 4H), 7.56 (d, 1H), 9.20 (br. s, 1H).

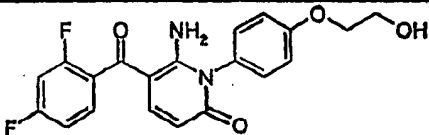
实施例 号	结构	原料	¹ H-NMR (DMSO-d ₆): δ =
85		106A	(200 MHz) 3.77 (s, 3H), 5.67 (d, 1H), 7.1 (br. s, 1H), 7.33 (mc, 3H), 7.43-7.63 (m, 5H), 10.0 (br. s, 1H).
86		107A	(200 MHz) 2.39 (s, 3H), 5.71 (d, 1H), 6.95 (br. s, 1H), 7.10-7.30 (m, 4H), 7.34-7.58 (m, 4H), 10.05 (br. s, 1H).
87		108A	(200 MHz) 5.70 (d, 1H), 6.70 (br. s, 1H), 6.80 (m, 2H), 7.20 (m, 1H), 7.30 (t, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.60 (dd, 2H), 10.3 (s, 1H).
88		109A	(300 MHz) 1.09 (d, 3H), 1.19 (d, 3H), 2.55 (sept, 1H), 5.72 (d, 1H), 6.8 (br. s, 1H), 7.20 (mc, 1H), 7.33 (t, 2H), 7.42 (dt, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.52-7.62 (m, 4H), 9.80 (br. s, 1H).
89		110A	(300 MHz) 3.84 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 5.68 (d, 1H), 7.33 (dd, 2H), 7.41 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.56 (dd, 2H), 7.83 (d, 1H), 8.15 (dd, 1H).

实施例 号	结构	原料	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): $\delta =$
90		111A	(300 MHz) 3.82 (s, 3H), 5.69 (d, 1H), 7.1 (br. s, 1H), 7.35 (mc, 4H), 7.42-7.49 (m, 3H), 7.57 (mc, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.88 (dd, 1H), 10.0 (br. s, 1H).
91		112A	(200 MHz) 2.00 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 5.69 (d, 1H), 6.9 (br. s, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.33 (mc, 2H), 7.43 (mc, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.58 (mc, 2H), 9.8 (br. s, 1H).
92		113A	(200 MHz) 5.72 (d, 1H), 7.10 (br. s, 1H), 7.34 (mc, 2H), 7.47-7.66 (m, 6H), 7.71-7.81 (m, 1H), 9.5 (br. s, 1H).
93		114A	(300 MHz) 2.36 (s, 3H), 5.71 (d, 1H), 7.1 (br. s, 1H), 7.26-7.44 (m, 5H), 7.50 (d, 1H), 7.58 (mc, 2H), 9.8 (br. s, 1H).

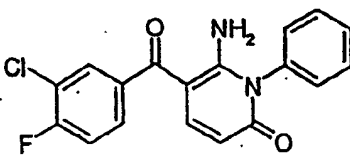
实施例 号	结构	原料	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): $\delta =$
94		115A	(300 MHz) 1.10 (t, 6H), 2.30 (mc, 4H), 5.74 (d, 1H), 6.85 (br. s, 1H), 7.29-7.38 (m, 4H), 7.48 (dd, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.60 (mc, 2H), 9.80 (br. s, 1H).
95		116A	(300 MHz) 2.01 (s, 6H), 5.74 (d, 1H), 7.0 (br. s, 1H), 7.28-7.40 (m, 5H), 7.53 (d, 1H), 7.60 (mc, 2H), 9.8 (br. s, 1H).
96		117A	(200 MHz) 2.70 (s, 3H), 5.70 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.35 (t, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.80 (m, 2H), 10.0 (br. s, 1H).
97		118A	(300 MHz) 3.89 (s, 3H), 5.73 (s, 1H), 7.1 (br. s, 1H), 7.23 (dt, 1H), 7.28 (dd, 1H), 7.40 (dt, 1H), 7.50 (mc, 1H), 7.68 (mc, 1H), 7.77 (t, 1H), 7.91 (t, 1H), 8.13 (dt, 1H), 10.05 (br. s, 1H).

实施例 号	结构	原料	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): $\delta =$
98		119A	(300 MHz) 3.89 (s, 3H), 5.73 (s, 1H), 7.1 (br. s, 1H), 7.34 (t, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.57 (mc, 2H), 7.62-7.69 (m, 1H), 7.77 (t, 1H), 7.89 (t, 1H), 8.13 (dt, 1H), 10.0 (br. s, 1H).
99		120A	(300 MHz) 3.75 (s, 6H), 5.62 (d, 1H), 6.87 (d, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.49 (t, 1H), 7.56 (m, 2H).
100		121A	(300 MHz) 3.88 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 5.65 (d, 1H), 6.56 (d, 1H), 7.1 (br. s, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.45-7.54 (m, 5H), 7.63 (d, 1H), 10.0 (br. s, 1H).
101		122A	(200 MHz) 3.94 (s, 3H), 5.70 (d, 1H), 6.9 (br. s, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.34 (mc, 2H), 7.47 (d, 1H), 7.56 (mc, 2H), 7.71 (dd, 1H), 8.15 (d, 1H), 9.80 (br. s, 1H).

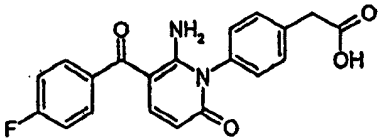
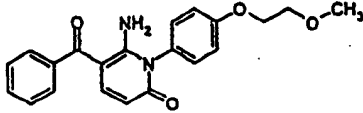
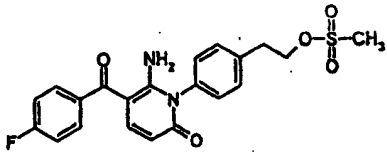
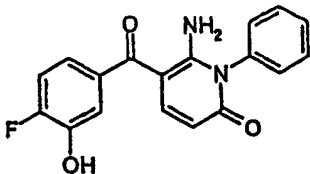
实施例 号	结构	原料	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): $\delta =$
102		123A	(200 MHz) 1.31 (t, 3H), 2.53 (s, 3H), 4.32 (q, 2H), 5.69 (d, 1H), 6.8 (br. s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.34 (mc, 2H), 7.47 (d, 1H), 7.56 (mc, 2H), 9.8 (br. s, 1H).
103		124A	(300 MHz) 5.73 (d, 1H), 7.30-7.44 (m, 5H), 7.46-7.53 (m, 3H), 7.57 (mc, 2H), 7.66-7.78 (m, 4H), 7.86-7.91 (m, 1H), 10.0 (br. s, 1H).
104		125A	(300 MHz) 1.97 (s, 6H), 2.33 (s, 3H), 5.72 (d, 1H), 6.8 (br. s, 1H), 7.12 (s, 2H), 7.23 (t, 2H), 7.51 (d, 1H), 7.59 (mc, 2H), 10.0 (br. s, 1H).
105		126A	(200 MHz) 5.73 (d, 1H), 7.17-7.66 (m, 8H), 7.72-7.80 (m, 1H), 10.07 (br. s, 1H).

实施例 号	结构	原料	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): $\delta =$
106		127A	(300 MHz) 3.80 (m, 2H), 4.06 (m, 2H), 4.90 (t, 1H), 5.70 (d, 1H), 7.00 (m, 1H), 7.15 (d, 2H), 7.20-7.30 (m, 4H), 7.40 (m, 1H), 7.50 (q, 1H), 10.05 (br. s., 1H).

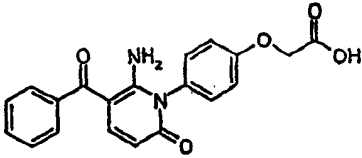
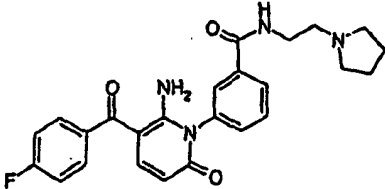
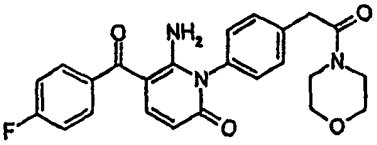
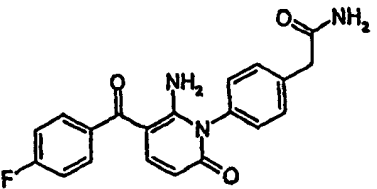
下列实施例根据上述实施例 50 的方法制备:

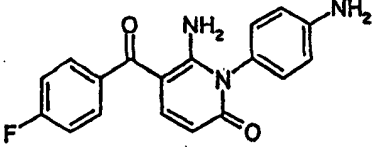
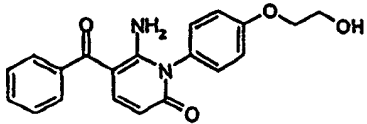
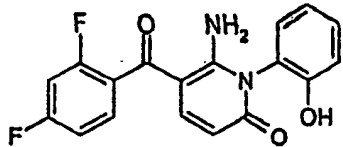
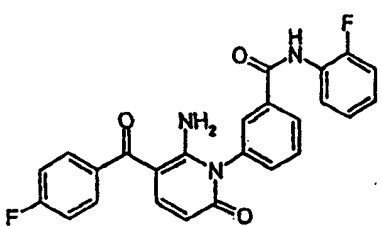
实施例 号	结构	原料	$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta =$
107		67A	5.72 (d, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.50-7.67 (m, 5H), 7.78 (m, 1H).

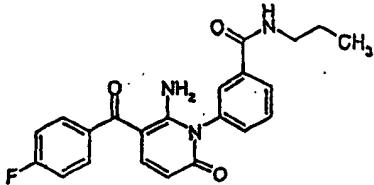
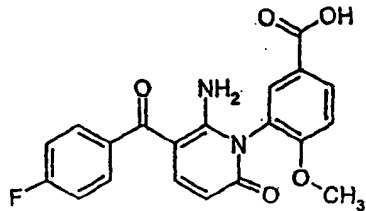
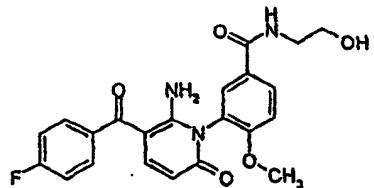
按照已知标准方法由上述化合物(见“原料”栏)制备下列实施例:

实施例号	结构	原料	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): $\delta =$
108		54 含氢氧化钠 的乙醇/水	(200 MHz) 3.70 (s, 2H), 5.70 (d, 1H), 7.20-7.35 (m, 4H), 7.40-7.70 (m, 6H), 12.40 (br. s, 1H).
109		34 含叔丁醇钾 和(2-溴乙 基)甲基乙 醚的 THF	(300 MHz) 3.30 (s, 3H), 3.70 (m, 2H), 4.20 (m, 2H), 5.68 (d, 1H), 7.0 (br. s, 1H), 7.00-7.30 (2d, 4H), 7.30-7.70 (m, 6H), 10.0 (br. s, 1H).
110		72 含桥亚甲基 -磺酰氯和 三乙胺的二 氯甲烷	(200 MHz) 3.10 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 4.40 (t, 2H), 5.70 (d, 1H), 7.10-7.70 (m, 10H), 10.00 (br. s, 1H).
111		71A 含三溴化硼 的二氯甲烷	(300 MHz) 5.70 (d, 1H), 6.92 (m, 1H), 7.07 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.51 (d, 1H), 7.52-7.68 (m, 3H), 10.2 (s, 1H).

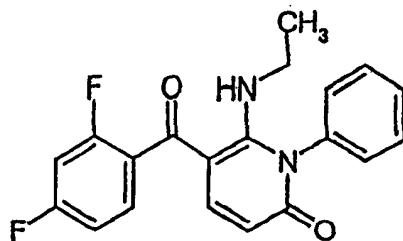
实施例号	结构	原料	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): $\delta =$
112		34 含叔丁醇钾 和溴乙酸叔 丁酯的 THF	(300 MHz) 1.50 (s, 9H), 4.75 (s, 2H), 5.70 (d, 1H), 7.00 (br. s, 1H), 7.00-7.30 (2d, 4H), 7.40- 7.60 (m, 6H), 10.0 (br. s, 1H).
113		110 二乙胺	(200 MHz) 1.20 (m, 6H), 2.50 (m, 2H), 3.00- 3.20 (m, 6H), 5.70 (d, 1H), 7.30-7.40 (m, 4H), 7.45 (d, 1H), 7.50-7.60 (m, 4H), 8.30 (br. s, 1H), 9.20 (br. s, 1H).
114		34 含叔丁醇钾 和 4-(2-氯 乙基)-吗啉 盐酸盐的 THF	(300 MHz) 2.70 (t, 2H), 3.30 (m, 4H), 3.60 (m, 4H), 4.15 (t, 2H), 5.68 (d, 1H), 7.0 (br. s, 1H), 7.10-7.30 (2d, 4H), 7.40- 7.60 (m, 6H), 10.0 (br. s, 1H).
115		110 含 1-乙酰基 -哌嗪的三 乙胺	(400 MHz) 2.00 (s, 3H), 2.40 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 2.90 (m, 2H), 3.50 (m, 6H), 5.70 (d, 1H), 7.30-7.40 (m, 4H), 7.45 (d, 1H), 7.50-7.60 (m, 4H), 8.30 (br. s, 1H), 9.20 (br. s, 1H).

实施例号	结构	原料	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): $\delta =$
116		112 含三氟乙酸 的二氯甲烷	(400 MHz) 4.75 (s, 2H), 5.70 (d, 1H), 7.0 (br. s, 1H), 7.10-7.30 (2d, 4H), 7.40-7.60 (m, 6H), 10.0 (br. s, 1H), 13.05 (br. s, 1H).
117		97 (氨解甲酯)	(400 MHz) 1.67 (s, 4H), 2.47 (m, 4H), 2.57 (t, 2H), 3.40 (m, 2H), 5.73 (d, 1H), 7.0 (br. s, 1H), 7.34 (t, 2H), 7.47-7.54 (m, 2H), 7.57 (mc, 2H), 7.71 (t, 1H), 7.82 (br. s, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.55 (t, 1H), 9.81 (br. s, 1H).
118		108 吗啉, HOBt 和 EDC	(200 MHz) 3.40-3.60 (m, 8H), 3.80 (s, 2H), 5.70 (d, 1H), 7.20-7.35 (m, 4H), 7.40-7.60 (m, 5H).
119		108 含氮的甲 醇、HOBt 和 EDC	(200 MHz) 3.50 (s, 2H), 5.70 (d, 1H), 7.00 (br. s, 1H), 7.20-7.60 (m, 10H).

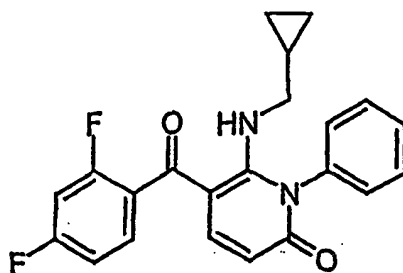
实施例号	结构	原料	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): $\delta =$
120		55 盐酸	(400 MHz) 5.45 (br. s, 2H), 5.70 (d, 1H), 6.70 (d, 2H), 6.90 (d, 2H), 7.30 (m, 3H), 7.40 (d, 1H), 7.60 (dd, 2H), 10.00 (br. s, 1H).
121		34 含叔丁醇钾 和 2-氯乙醇 的 THF	(400 MHz) 3.80 (m, 2H), 4.05 (m, 2H), 4.20 (m, 2H), 4.90 (t, 1H), 5.68 (d, 1H), 7.15 (d, 2H), 7.23 (d, 2H), 7.50 (m, 7H), 10.00 (br.s, 1H).
122		77 含三溴化硼 的二氯甲烷	(200 MHz) 5.67 (d, 1H), 6.80-7.69 (m, 8H + d, 1H), 10.1 (s, 1H).
123		97 (氨解甲醚 后用 2-氟苯 胺偶合酰胺)	(200 MHz) 5.75 (d, 1H), 7.0 (br. s, 1H), 7.19-7.65 (m, 10H), 7.78 (t, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.20 (d, 1H), 10.0 (br. s, 1H), 10.24 (s, 1H).

实施例号	结构	原料	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): $\delta =$
124		97 (水解甲醚 后用丙胺偶 合酰胺)	(200 MHz) 0.90 (t, 3H), 1.54 (sext, 2H), 3.25 (q, 2H), 5.73 (d, 1H), 6.8 (br. s, 1H), 7.34 (t, 2H), 7.45-7.62 (m, 4H), 7.70 (t, 1H), 7.82 (s, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.56 (t, 1H), 9.8 (br. s, 1H).
125		89 (用氢氧化 锂水解甲 醚)	(300 MHz) 3.85 (s, 3H), 5.86 (d, 1H), 6.9 (br. s, 1H), 7.33 (t, 2H), 7.39 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.57 (mc, 2H), 7.77 (d, 1H), 8.12 (dd, 1H), 10.0 (br. s, 1H), 12.85 (br. s, 1H).
126		125 用 2-氨基- 乙醇形成酰 胺)	(300 MHz) 3.23-3.37 (m, 2H), 3.51 (q, 2H), 3.83 (s, 3H), 4.69 (t, 1H), 5.69 (d, 1H), 7.0 (br. s, 1H), 7.33 (t, 2H), 7.36 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.57 (mc, 2H), 7.81 (d, 1H), 8.09 (dd, 1H), 8.36 (t, 1H), 10.0 (br. s, 1H).

实施例号	结构	原料	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): $\delta =$
127		87 含叔丁醇钾 和 2-溴乙醇 的 THF	(400 MHz) 3.80 (m, 2H), 4.01 (m, 2H), 4.95 (t, 1H), 5.70 (d, 1H), 7.00 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.25-7.60 (m, 6H).
128		42 (用丙烯酸 叔丁酯进行 Heck 反应)	(300 MHz) 1.51 (s, 9H), 5.74 (d, 1H), 6.81 (d, 1H), 7.0 (br. s, 1H), 7.33 (t, 2H), 7.54-7.66 (m, 4H), 7.86 (d, 2H), 9.0 (br. s, 1H).
129		128 (酯解)	(300 MHz) 5.75 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 7.33 (t, 2H), 7.55-7.69 (m, 4H), 7.84 (d, 2H), 10.0 (br. s, 1H).
130		129 (Pd-催化性 氢化)	(300 MHz) 2.62 (t, 2H), 2.94 (t, 2H), 3.3 (br. s, 1H), 5.72 (d, 1H), 7.33 (m, 5H), 7.53 (d, 1H), 7.60 (mc, 2H), 9.0 (br. s, 1H).
131		53 含碳酸钾和 1-(溴-乙酰 基)哌啶的 丙酮	(300 MHz) 1.40-1.65 (m, 6H), 3.45 (m, 4H), 4.75 (s, 2H), 5.70 (d, 1H), 4.90 (s, 2H), 7.10 (d, 2H), 7.20-7.30 (m, 4H), 7.40 (m, 1H), 7.50 (q, 1H), 10.0 (br. s, 1H).

实施例 132**5-(2,4-二氟苯甲酰基)-6-(乙基氨基)-1-苯基-2(1H)-吡啶酮**

- 50mg(0.13mmol)5-(2,4-二氟苯甲酰基)-6-(乙基氨基)-1-苯基-2(1H)吡啶酮(实施例 129A)溶于 5ml 乙醇中。加入 0.4ml 乙胺(2M THF 溶液, 0.8mmol)和 0.070ml *N*-乙基-*N,N*-二异丙胺, 于室温搅拌混合物 3 天。真空浓缩混合物, 粗产物经制备型 HPLC(RP18-柱, 洗脱剂: 乙腈/水梯度)提纯, 获得 21mg(43%的理论产率)5-(2,4-二氟苯甲酰基)-6-(乙基氨基)-1-苯基-2(1H)-吡啶酮。
- ¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃): δ=1.07(t, 3H), 2.45(m, 2H), 5.81(d, 1H), 6.91(m, 1H), 6.99(m, 1H), 7.25-7.45(m, 4H), 7.46-7.58(m, 2H+d, 1H), 11.33(s, 1H, NH)。

实施例 133**6-[(环丙基甲基)氨基]-5-(2,4-二氟苯甲酰基)-1-苯基-2(1H)-吡啶酮**

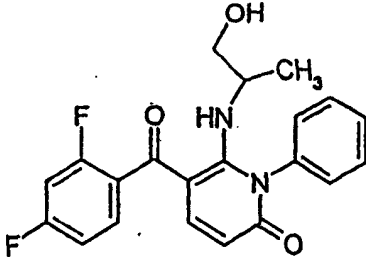
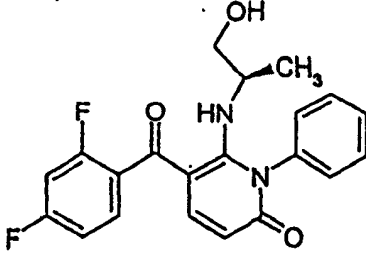
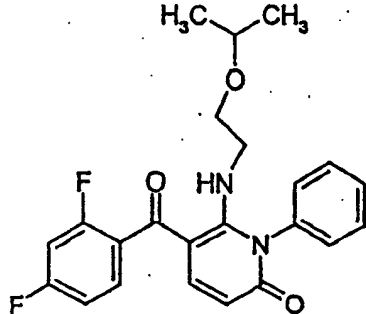
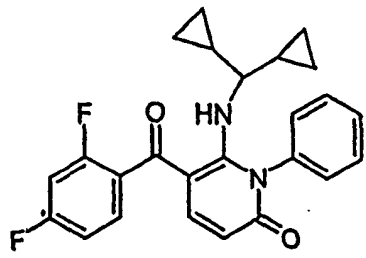
- 50mg(0.13mmol)5-(2,4-二氟苯甲酰基)-6-(乙基氨基)-1-苯基-2(1H)吡啶酮(实施例 129A)溶于 5ml 乙醇中。加入 60mg(0.8mmol)环丙基甲胺和 0.070ml *N*-乙基-*N,N*-二异丙胺, 混合物于室温下搅拌 24 小时。真空浓缩混合物, 粗产物经制备型 HPLC(RP18 柱, 洗脱剂: 乙腈/水梯度)提纯, 获得 21mg(70%的理论产率)6-[(环丙基甲基)氨基]-5-(2,4-

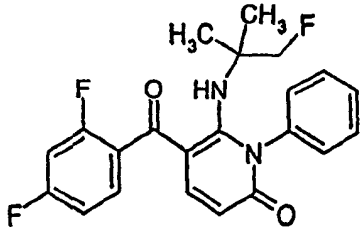
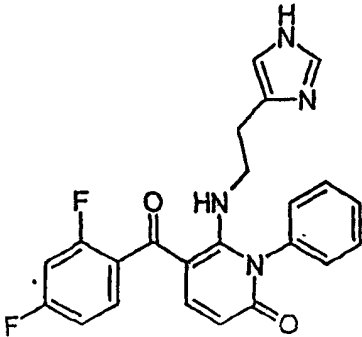
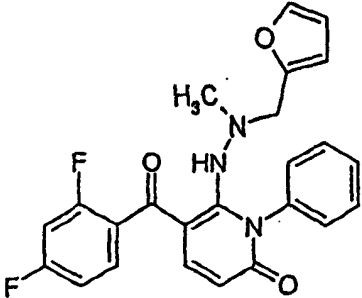
二氟苯甲酰基)-1-苯基-2(1H)-吡啶酮。

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta=0.037(\text{m}, 2\text{H})$, $0.52(\text{m}, 2\text{H})$, $0.91(\text{m}, 1\text{H})$, $2.24(\text{m}, 2\text{H})$, $5.82(\text{d}, 1\text{H})$, $6.91(\text{m}, 1\text{H})$, $7.00(\text{m}, 1\text{H})$, $7.18-7.62(\text{m}, 6\text{H}+\text{d}, 1\text{H})$, $11.51(\text{s}, 1\text{H}, \text{NH})$ 。

5 用上述实施例 133 的方法制备以下实施例:

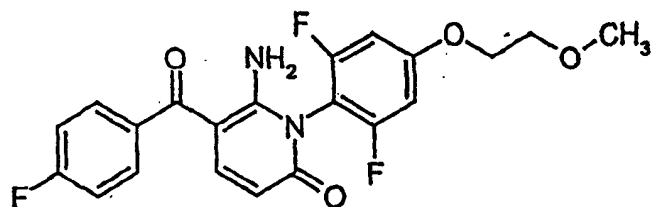
实施例号	结构	原料	$^1\text{H-NMR}$: $\delta =$
134		129A	(300 MHz, CDCl_3) 1.18-1.4 (m, 1H), 1.41-1.69 (m, 1H), 1.69-1.96 (m, 4H), 3.13 (m, 1H), 5.81 (d, 1H), 6.91 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.41 (m, 1H), 7.46-7.59 (m, 2H + d, 1H), 11.6 (d, 1H, NH).
135		129A 和 <i>rac</i> -1-(2-呋喃基)-2-丙烷胺	(300 MHz, DMSO-d_6) 0.88 (d, 3H), 2.58 (m, 2H), 2.74 (m, 1H), 5.72 (d, 1H), 5.95 (m, 1H), 6.31 (m, 1H), 7.18-7.34 (m, 3H), 7.35-7.63 (m, 6H + d, 1H), 11.02 (d, 1H, NH).
136		129A 和 2-(4-吡啶基)乙胺	(200 MHz, DMSO-d_6) 2.66 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 5.74 (d, 1H), 7.07 (m, 2H), 7.16-7.64 (m, 8H + d, 1H), 8.41 (m, 2H), 11.14 (d, 1H, NH).

实施例号	结构	原料	$^1\text{H-NMR}$: $\delta =$
137		129A 和 <i>rac</i> -2-氨基-1-丙醇	(200 MHz, CDCl_3) 0.92 (d, 3H), 2.62 (m, 1H), 3.37 (m, 2H), 5.89 (d, 1H), 6.83-7.08 (m, 2H), 7.16-7.65 (m, 6H + d, 1H), 11.14 (d, 1H, NH).
138		129A 和 (2 <i>R</i>)-2-氨基-1-丙醇	(200 MHz, CDCl_3) 0.92 (d, 3H), 2.62 (m, 1H), 3.37 (m, 2H), 5.89 (d, 1H), 6.83-7.08 (m, 2H), 7.16-7.65 (m, 6H + d, 1H), 11.14 (d, 1H, NH).
139		129A 和 2-异丙氧基-乙胺	(200 MHz, CDCl_3) 1.15 (d, 6H), 2.58 (m, 2H), 3.34 (t, 2H), 3.57 (m, 1H), 5.82 (d, 1H), 6.82-7.06 (m, 2H), 7.16-7.65 (m, 6H + d, 1H), 11.42 (s, 1H, NH).
140		129A 和 二环丙基甲胺	(200 MHz, CDCl_3) -0.039 (m, 2H), 0.13 (m, 2H), 0.26-0.49 (m, 4H), 0.61-0.84 (m, 2H), 1.73 (m, 1H), 5.87 (d, 1H), 6.83-7.07 (m, 2H), 7.20-7.60 (m, 6H + d, 1H), 11.12 (d, 1H, NH).

实施例号	结构	原料	$^1\text{H-NMR}$: $\delta =$
141		129A 和 2-氟-1,1-二甲基乙胺	(300 MHz, CDCl_3) 1.23 (d, 4H), 2.51 (m, 2H), 5.87 (d, 1H), 6.91 (m, 1H), 6.99 (m, 1H), 7.30-7.60 (m, 6H + d, 1H), 11.58 (s, 1H, NH).
142		129A 和 2-(1H-咪唑-4-基)乙胺	(400 MHz, CDCl_3) 2.69 (m, 2H), 2.76 (m, 2H), 5.80 (d, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.91 (m, 1H), 6.99 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.36 (m, 3H), 7.45-7.58 (m, 3H + d, 1H), 11.24 (s, 1H, NH).
143		129A 和 1-(2-呋喃基-甲基)-1-甲基肼	(200 MHz, CDCl_3) 2.01 (s, 3H), 3.18-3.66 (m, 2H), 5.84 (d, 1H), 6.15 (m, 1H), 6.28 (m, 1H), 6.81-7.08 (m, 2H), 7.13-7.60 (m, 7H + d, 1H), 11.2 (s, 1H, NH).

实施例 144

6-氨基-1-[2,6-二氟-4-(2-甲氧基乙氧基)苯基]-5-(4-氟苯甲酰基)-2(1H)-吡啶酮



5 1.00g(2.78mmol)6-氨基-1-(2,6-二氟-4-羟基苯基)-5-(4-氟苯甲酰基)-2(1H)-吡啶酮(实施例 46)溶于 40ml 丙酮溶液, 依次加入 424mg(3.05mmol)2-溴乙基甲基醚、1.53g(11.1mmol)粉状碳酸钾和 832mg(5.55mmol)碘化钠。混合物加热至回流 24 小时。然后加入乙酸乙酯和水。分离有机相, 通过硫酸钠干燥后蒸发。所得固体残余物用乙醚洗涤, 于甲醇中悬浮后搅拌, 过滤, 获得 630mg(53%的理

10 论产率)标题化合物。

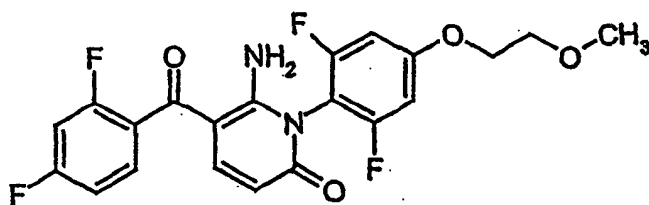
HPLC(方法 J): $R_t=4.38\text{min}$.

MS(ESI 正离子): $m/z=419(M+H)^+$

15 $^1\text{H-NMR}(400\text{ MHz, DMSO-}d_6)$: $\delta=3.34(\text{s, 3H})$, $3.69(\text{m, 2H})$, $4.23(\text{m, 2H})$, $5.72(\text{d, 1H})$, $7.08(\text{m, 2H})$, $7.33(\text{t, 2H})$, $7.47\text{--}7.68(\text{m, 3H})$, $9.1(\text{br. s, 1H})$ 。

实施例 145

6-氨基-1-[2,6-二氟-4-(2-甲氧基乙氧基)苯基]-5-(2,4-二氟苯甲酰基)-2(1H)-吡啶酮



20 50mg(0.132mmol)6-氨基-1-(2,6-二氟-4-羟基苯基)-5-(2,4-二氟苯甲酰基)-2(1H)-吡啶酮(实施例 51)溶于 4ml 丙酮中, 依次加入

18mg(0.132mmol)2-溴乙基甲基醚、73mg(0.528mmol)粉状碳酸钾和
15mg(0.092mmol)碘化钾。混合物加热至回流 24 小时。过滤混悬液，
所得固体残余物用丙酮洗涤，再真空浓缩滤液。粗产物经制备型
HPLC(柱：250mm x 30mm，YMC-Gel ODS-AQ S-5/15 μ m；洗脱剂：
5 乙腈/水)提纯，获得 3.6mg(6.2%的理论产率)标题化合物。

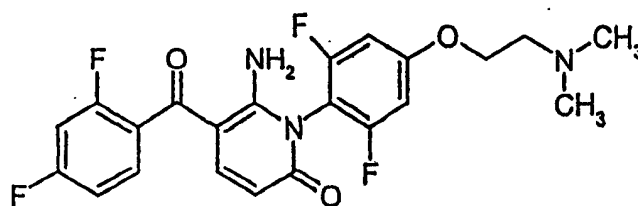
HPLC(方法 J): R_t =4.44min.

MS(ESI 正离子): m/z =437(M+H)⁺

¹H-NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ =3.34(s, 3H), 3.70(m, 2H),
4.23(m, 2H), 5.72(d, 1H), 7.10(m, 2H), 7.20-7.60(m, 4H), 8.10(br.
10 s, 1H), 10.10(br. s, 1H)。

实施例 146

6-氨基-5-(2,4-二氟苯甲酰基)-1-{4-[2-(二甲基氨基)乙氧基]-2,6-二氟苯
基}-2(1H)-吡啶酮



50mg(0.132mmol)6-氨基-1-(2,6-二氟-4-羟基苯基)-5-(2,4-二氟苯
甲酰基)-2(1H)-吡啶酮(实施例 51)溶于 4ml 丙酮中，依次加入
21mg(0.145mmol)2-二甲基氨基乙基氯盐酸盐、73mg(0.528mmol)粉状
碳酸钾和 15mg(0.092mmol)碘化钾。混合物加热至回流 24 小时。然
后加入乙酸乙酯和水。有机相分离后，通过硫酸镁干燥再浓缩。粗
产物经制备型 HPLC(柱：250mm x 30mm，YMC-gel ODS-AQS-
5/15 μ m；洗脱剂：乙腈/水)提纯，获得 7.8mg(13.2%的理论产率)标题
化合物。

HPLC(方法 J): R_t =4.09min.

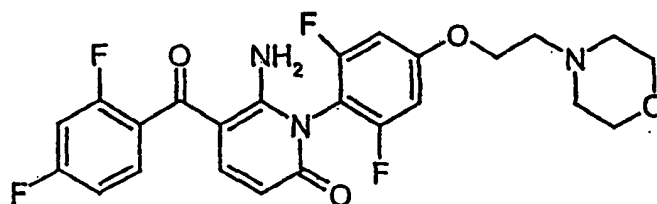
MS(ESI 正离子): m/z =450(M+H)⁺

¹H-NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ =2.24(s, 6H), 2.68(m, 2H),

4.17(m, 2H), 5.72(d, 1H), 7.06(m, 2H), 7.22(m, 1H), 7.30-7.45(m, 2H), 7.55(m, 1H), 8.00(br. s, 1H), 10.00(br. s, 1H)。

实施例 147

5 6-氨基-1-{2,6-二氟-4-[2-(4-吗啉基)乙氧基]苯基}-5-(2,4-二氟苯甲酰基)-2(1H)-吡啶酮



50mg(0.132mmol)6-氨基-1-(2,6-二氟-4-羟基苯基)-5-(2,4-二氟苯甲酰基)-2(1H)-吡啶酮(实施例 51)溶于 4ml 丙酮中, 依次加入
 10 27mg(0.145mmol)4-(2-氯乙基)吗啉盐酸盐、73mg(0.528mmol)粉状碳酸钾和 15mg(0.092mmol)碘化钾。混合物加热至回流 24 小时。该混合物真空浓缩, 加入乙酸乙酯和水。有机相分离后, 硫酸镁干燥, 浓缩。所得粗产物经制备型 HPLC(柱: 250mm x 30mm, YMC-Gel ODS-AQ S-5/15 μ m ; 洗脱剂: 乙腈/水)提纯, 获得 15.1mg(22.9%的
 15 理论产率)标题化合物。

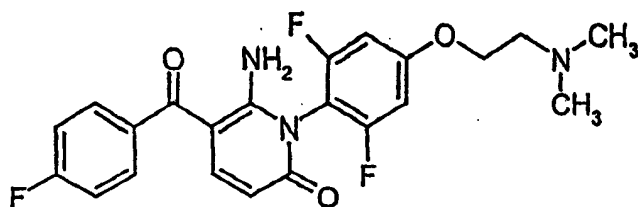
HPLC(方法 J): R_t =4.12min.

MS(ESI 正离子): m/z =492(M+H)⁺

¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ =2.46-2.52(m, 4H), 2.73(t, 2H), 3.58(t, 4H), 4.22(t, 2H), 5.72(d, 1H), 7.07(d, 2H), 7.22(m, 1H),
 20 7.30-7.45(m, 2H), 7.55(m, 1H), 8.10(br. s, 1H), 10.10(br. s, 1H)。

实施例 148

6-氨基-5-(4-二氟苯甲酰基)-1-{4-[2-(二甲基氨基)乙氧基]-2,6-二氟苯基}-2(1H)-吡啶酮



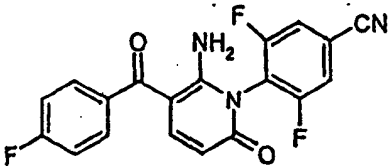
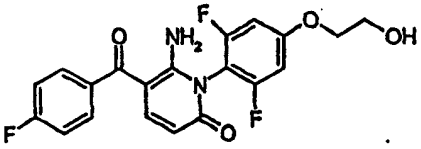
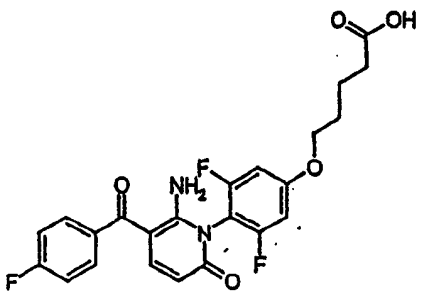
- 5 100mg(0.278mmol)6-氨基-1-(2,6-二氟-4-羟基苯基)-5-(4-氟苯甲酰基)-2(1H)-吡啶酮(实施例 46)溶于 5ml 丙酮中,依次加入 44mg(0.305 mmol)2-二甲基氨基乙基氯盐酸盐、156mg(1.11mmol)粉状碳酸钾和 10mg(0.18mmol)碘化钾。混合物加热至回流 24 小时。混悬液真空浓缩,加入乙酸乙酯和水。有机相分离后,硫酸镁干燥,浓缩。粗产物经制备型 HPLC(柱: 250mm x 30mm, YMC-Gel ODS-AQS-5/15 μ m; 洗脱剂: 乙腈/水)提纯,获得 62mg(51.8%的理论产率)标题化合物。

HPLC(方法 J): $R_t=4.01\text{min}$.

MS(ESI 正离子): $m/z=432(M+H)^+$

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta=2.26(\text{s}, 6\text{H}), 2.71(\text{m}, 2\text{H}), 4.18(\text{m}, 2\text{H}), 5.72(\text{d}, 1\text{H}), 7.07(\text{m}, 2\text{H}), 7.35(\text{m}, 2\text{H}), 7.50-7.70(\text{m}, 3\text{H}), 8.00(\text{br. s}, 1\text{H}), 9.70(\text{br. s}, 1\text{H})$.

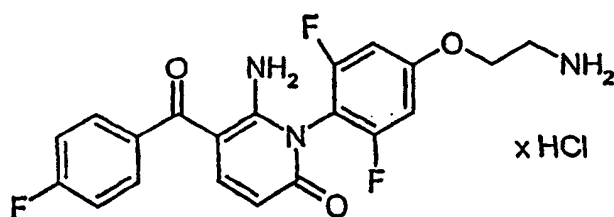
按照已知标准方法由上述化合物(见“原料”栏下)制备以下实施例:

实施例号	结构	原料	$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ =
149		42 催化 Pd 含 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ 的 DMF	5.76 (d, 1H), 7.36 (t, 2H), 7.56-7.65 (m, 3H), 8.19 (d, 2H), 9.1 (br. s, 1H).
150		46 含叔丁醇 钾和 2-溴 乙醇的 THF	3.76 (m, 2H), 4.10 (m, 2H), 4.98 (t, 1H), 5.72 (d, 1H), 7.05 (d, 2H), 7.33 (t, 3H), 7.50-7.70 (m, 3H), 9.50 (br. s, 1H).
151		46 5-溴戊酸 乙酯和碳 酸钾, 然 后酯水解	1.75 (m, 4H), 2.31 (t, 2H), 4.10 (t, 2H), 5.70 (d, 1H), 7.05 (d, 2H), 7.33 (t, 3H), 7.50-7.70 (m, 3H), 9.00 (br. s, 1H), 12.10 (s, 1H).

实施例号	结构	原料	$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): $\delta =$
152		46 用 4-溴丁酸乙酯和碳酸钾, 然后酯水解	1.96 (m, 2H), 2.40 (t, 2H), 4.11 (t, 2H), 5.75 (d, 1H), 7.06 (d, 2H), 7.33 (t, 3H), 7.40-7.70 (m, 3H), 9.00 (br. s, 1H), 12.23 (s, 1H).
153		152 和吗啉	1.50 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 3.40-3.65 (m, 8H), 4.13 (t, 2H), 5.72 (d, 1H), 7.06 (d, 2H), 7.33 (t, 3H), 7.40-7.70 (m, 3H), 9.00 (br. s, 1H).
154		152 和吡咯烷	1.50-2.10 (m, 6H), 2.40 (t, 2H), 3.38 (m, 4H), 4.13 (t, 2H), 5.71 (d, 1H), 7.06 (d, 2H), 7.33 (t, 3H), 7.40-7.70 (m, 3H), 9.00 (br.s., 1H).

实施例 155

2-{4-[6-氨基-5-(4-氟苯甲酰基)-2-氧代-1(2H)-吡啶基]-3,5-二氟苯氧基}乙胺盐酸盐



5

200mg(0.40mmol)2-{4-[6-氨基-5-(4-氟苯甲酰基)-2-氧代-1(2H)-吡啶基]-3,5-二氟苯氧基}乙基氨基甲酸叔丁基酯(实施例 130A)溶于 3ml

二噁烷中，加入 5ml 盐酸(4N 的二噁烷溶液)。于室温搅拌混合物 24 小时。过滤沉淀物，固态产物用乙醚洗涤后真空干燥，获得 110mg(55% 的理论产率)标题化合物。

HPLC(方法 J): $R_t=4.00\text{min}$.

5 MS(ESI 正离子): $m/z=404(M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): $\delta=3.25(\text{m}, 2\text{H})$, $4.33(\text{t}, 2\text{H})$, $4.48(\text{br. s}, 3\text{H})$, $5.72(\text{d}, 1\text{H})$, $7.10(\text{m}, 2\text{H})$, $7.33(\text{m}, 2\text{H})$, $7.45\text{--}7.68(\text{m}, 2\text{H}+\text{d}, 1\text{H})$, $8.31(\text{br. s}, 2\text{H})$.

10 A. 关于药用组合物的操作实例

本发明化合物可如下所述转化为药用制剂:

片剂:

组分:

15 100mg 实施例 1 化合物、50mg 乳糖(一水合物)、50mg 玉米淀粉(天然)、10mg 聚乙烯吡咯烷酮(PVP 25)(BASF, Ludwigshafen, Germany)和 2mg 硬脂酸镁。

片剂重量 212mg, 直径 8mm, 曲率半径 12mm。

20 制备:

活性成分、乳糖和淀粉的混合物用含 5%PVP (m/m)的水溶液制粒。干燥后，细粒与硬脂酸镁混合 5 分钟。该混合物用常规压片机制片(片剂规格如上所述)。模制压力通常为 15kN。

25 口服混悬液:

组分:

1000mg 实施例 1 化合物、1000mg 乙醇(96%)、400mg Rhodigel(黄原胶, FMC, Pennsylvania, USA)和 99g 水。

10ml 口服混悬液含一个剂量的 100mg 本发明化合物。

制备:

Rhodigel 悬浮于乙醇后，向混悬液加入活性组分。加入水并搅拌。
搅拌持续 6 小时直至 Rhodigel 完全膨胀。