

## (12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织  
国际局

(43) 国际公布日  
2017 年 4 月 6 日 (06.04.2017)



(10) 国际公布号  
**WO 2017/054765 A1**

(51) 国际专利分类号:

C07D 237/24 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)  
C07D 403/12 (2006.01) A61P 19/00 (2006.01)  
A61K 31/50 (2006.01) A61P 9/00 (2006.01)  
A61K 31/44 (2006.01) A61P 11/00 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2016/101038

(22) 国际申请日: 2016 年 9 月 30 日 (30.09.2016)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

201510638788.3 2015 年 9 月 30 日 (30.09.2015) CN  
201610390661.9 2016 年 6 月 3 日 (03.06.2016) CN

(71) 申请人: 石药集团中奇制药技术(石家庄)有限公司 (CSPC ZHONGQI PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY (SHIJIAZHUANG) CO., LTD.) [CN/CN]; 中国河北省石家庄市黄河大道 226 号, Hebei 050035 (CN)。

(72) 发明人: 史颖 (SHI, Ying); 中国河北省石家庄市黄河大道 226 号, Hebei 050035 (CN)。米毅 (MI, Yi); 中国河北省石家庄市黄河大道 226 号, Hebei 050035 (CN)。杨汉煜 (YANG, Hanyu); 中国河北省石家庄市黄河大道 226 号, Hebei 050035 (CN)。王旭亮 (WANG, Xuliang); 中国河北省石家庄市黄河大道 226 号, Hebei 050035 (CN)。龚登凰 (GONG, Denghuang); 中国河北省石家庄市黄河大道 226 号, Hebei 050035 (CN)。白敏 (BAI, Min); 中国河北省石家庄市黄河大道 226 号, Hebei 050035 (CN)。陈肖卓 (CHEN, Xiaozhuo); 中国河北省石家庄市黄河大道 226 号, Hebei 050035 (CN)。陈玉洁 (CHEN, Yujie); 中国河北省石家庄市黄河大道 226 号, Hebei

050035 (CN)。张雪娇 (ZHANG, Xuejiao); 中国河北省石家庄市黄河大道 226 号, Hebei 050035 (CN)。马玉秀 (MA, Yuxiu); 中国河北省石家庄市黄河大道 226 号, Hebei 050035 (CN)。高清志 (GAO, Qingzhi); 中国河北省石家庄市黄河大道 226 号, Hebei 050035 (CN)。

(74) 代理人: 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所 (CCPIT PATENT AND TRADEMARK LAW OFFICE); 中国北京市西城区阜成门外大街 2 号万通新世界广场 8 层, Beijing 100037 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

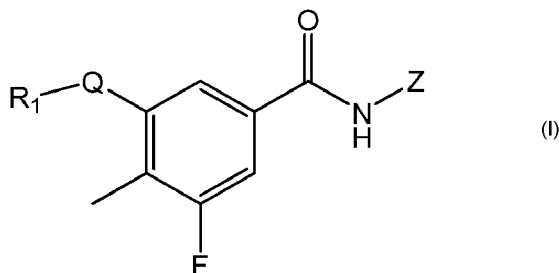
(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告 (条约第 21 条(3))。

(54) Title: BENZAMIDE DERIVATIVE

(54) 发明名称: 苯甲酰胺类衍生物



(57) Abstract: The present invention relates to a benzamide derivative of general formula I, a drug composition containing same and a use thereof as a drug, wherein the definitions of R<sub>1</sub>, Z and Q are as described in the description.

(57) 摘要: 本发明涉及通式 I 的苯甲酰胺类衍生物、包含其的药物组合物和其作为药物的应用: 其中, R<sub>1</sub>、Z 和 Q 定义如说明书中所述。

## **苯甲酰胺类衍生物**

### 技术领域

本发明属于医药技术领域，涉及一类新的苯甲酰胺类衍生物、包含其的药物组合物、其制备方法、及其作为药物的应用。

### 背景技术

丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)属于丝蛋白/苏氨酸激酶，是一类接受受体传递的信号并将其带入细胞核内的重要分子，具有参与基因表达调控、细胞增殖和死亡的重要机制，在多种受体信号传递途径中均具有关键性作用。p38 激酶是丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)家族中的重要成员，被认为是细胞因子介导的免疫反应机制的一个重要部分，不仅在炎症、应激反应中具有重要作用，还参与细胞的存活、分化和凋亡等过程，被认为是细胞众多信号转导通路的重要蛋白。人们已知，p38 激酶可使一些胞内蛋白质磷酸化，该蛋白质包含在酶解步骤的级联中，能够导致细胞因子(如 TNF- $\alpha$  和 IL-1)的生物合成和释放。研究发现，p38 激酶在很多疾病的发生过程中具有明显的调控作用，特别是在炎症反应性疾病的调控中发挥了核心作用。炎症反应本质上是人体自身免疫系统的一个重要组成部分，如果其发生异常则可能导致一系列严重的疾病，如类风湿性关节炎、慢性肺阻塞、心血管疾病、痛风、银屑病、哮喘、肿瘤、糖尿病、动脉硬化、克罗恩病等。

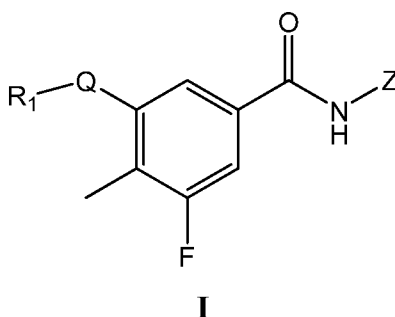
众所周知，细胞因子是由多种细胞(如单细胞和巨噬细胞)产生的，它们能够导致许多生理学作用，这些生理学作用被认为在疾病(如炎症和免疫调节)中非常重要。细胞因子也被认为影响着疾病的产生和发展。

肿瘤坏死因子(TNF- $\alpha$ )和白介素-1(IL-1)是两个重要的促炎性细胞因子，被认为是激活细胞级联反应的主要介质，在全身炎症反应中起着主导作用，详见 Charles A. Dinarello 等人的文章《炎性细胞因子：白介素-1 和肿瘤坏死因子作为自身免疫疾病的效应分子》(Inflammatory cytokines: interleukin-1 and tumor necrosis factor as effector molecules in autoimmune diseases. *Current Opinion in Immunology*, 1991, 3(6), 941-948)。研究表明，使用特定的抑制剂作用于 p38 激酶时，TNF- $\alpha$  等促炎性细胞因子的表达量显著下降，说明炎症反应中 TNF- $\alpha$  等的过度表达与 p38 激酶的活性密切相关，p38 激酶通过控制和调节促炎性细胞因子肿瘤坏死因子(TNF- $\alpha$ )、白介素-1(IL-1 $\beta$ )以及抗炎因子白介素-10 等的合成和释放过程，从而参与炎症反应过程。因此，细胞因子(如 TNF- $\alpha$  和 IL-1)被认为参与介导许多疾病，人们期望抑制这些细胞因子的生成和/或作用可有利于预防、控制或治疗这些疾病。

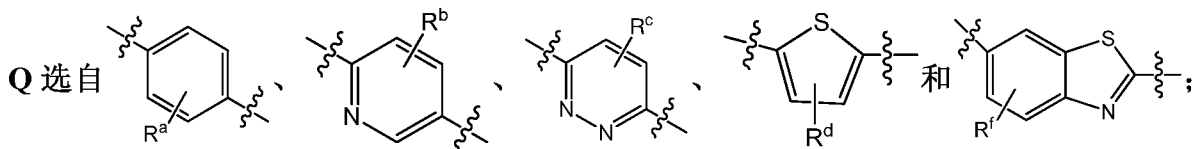
非甾体类抗炎药(NSAID)是使用最常见的抗炎药,但许多个体不能耐受长时间治疗该疾病所需的剂量,使用该类药物常引发严重的毒副作用,比如胃肠道、肾脏、肝脏等的损害,有时还引发心血管不良事件。在抗炎细胞因子生物治疗领域,依那西普(Etanercept)、英夫利昔单抗(Infliximab)、阿达木单抗(Adalimumab)和阿那白滞素(Anakinra)等生物制剂,用来治疗那些使用非甾体抗炎药无效或者不方便使用的炎症患者,已取得很大的成功。然而生物制剂作为大分子药物,有研发周期较长,产业化困难,生产成本较高,注射制剂使用不方便等缺点,抗炎治疗领域需要一些使用方便、疗效较好的新型口服抗炎药物。由于 p38 激酶被认为是关键的抗炎靶点,调控着 TNF、IL-1 等炎性因子,在调节炎症反应中起着重要生物功能, p38 激酶抑制剂作为化学小分子,有可能被开发成为用于治疗炎症疾病的新型小分子药物,但口服生物利用度差和高毒性一直是困扰此类化合物成药的主要问题。

#### 发明内容

在本发明的一个方面中,本发明提供了式 I 的化合物或其互变异构体、光学异构体、及其药学上可接受的盐:

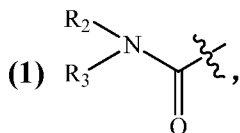


其中:



$R^{a-f}$  分别选自 H、卤素、羟基、氨基、 $C_{1-6}$  烷基和  $C_{1-6}$  烷氧基,所述烷基和烷氧基可任意被一个或多个选自卤素、羟基或氨基的取代基所取代,所述氨基可被 1 或 2 个  $C_{1-6}$  烷基所取代;

$R_1$  为:



$R_2$  和  $R_3$  分别选自 H、 $C_{1-6}$  烷基、 $(CH_2)_{0.3-3\sim 7}$  元(例如,  $(CH_2)_{0.3-5\sim 7}$  元)的环烷基或包含 1 或 2 个杂原子的杂环烷基,且  $R_2$  和  $R_3$  不同时为 H; 所述  $C_{1-6}$  烷基可任意被一个或多个选

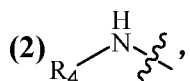
自卤素、羟基、氨基、氰基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $(C_{0-6}$ 烷基) $(C_{0-6}$ 烷基)氨基、 $(C_{0-6}$ 烷基)硫基、 $(C_{1-6}$ 烷基)羰基、和 $(C_{1-6}$ 烷基)磺基的取代基所取代；所述3~7元(例如，5~7元)环烷基或杂环烷基被1个 $R^m$ 取代，其中所述 $R^m$ 选自氢、 $C_{1-6}$ 烷基、羟基、卤素或氨基，所述杂环烷基中的杂原子选自O、N和S；或者

$R_2$ 和 $R_3$ 与其各自相连的原子一起形成5、6或7元环，

其中

所述5、6或7元环被1个 $R^n$ 取代，其中所述 $R^n$ 选自氢、 $C_{1-6}$ 烷基、羟基、卤素或氨基；

所述5、6或7元环，除与 $R_2$ 和 $R_3$ 连接的N原子以外，还包括0、1或2个杂原子，所述杂原子选自O、N和S；

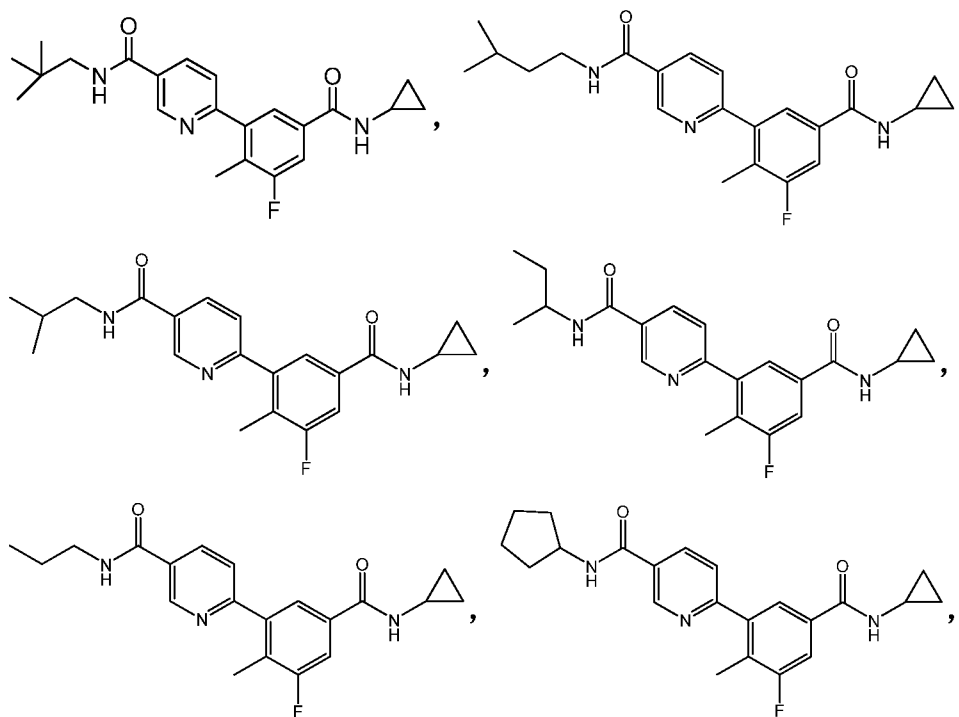


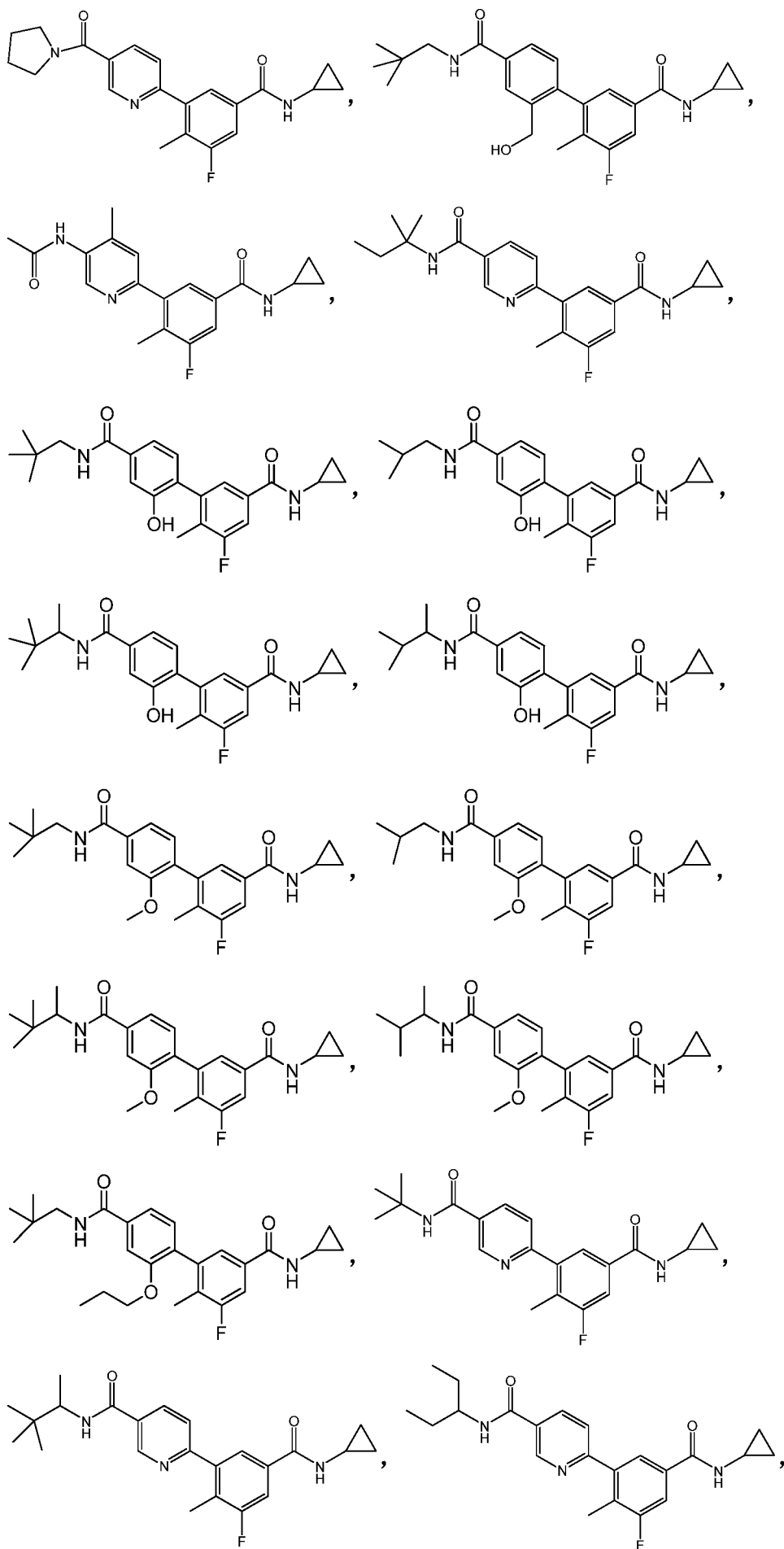
$R_4$ 选自 $C_{1-6}$ 烷基、 $-(CH_2)_{0-1}$ -5~7元环烷基、 $-CO(CH_2)_{0-1}-R_5$ 、或 $-CONH-R_6$ ；

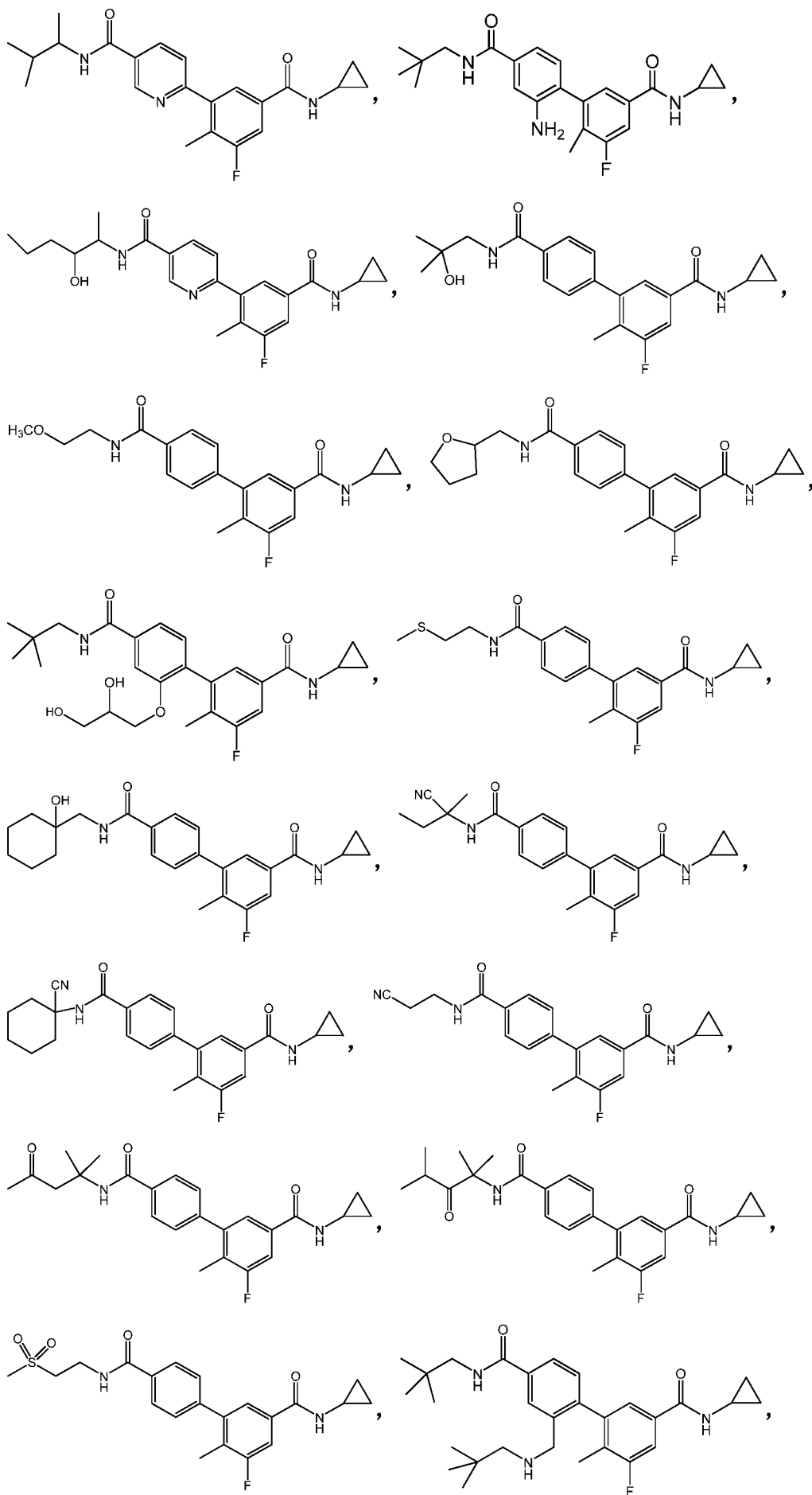
$R_5$ 和 $R_6$ 分别选自 $C_{1-6}$ 烷基，或 $-(CH_2)_{0-1}$ -5~7元环烷基；

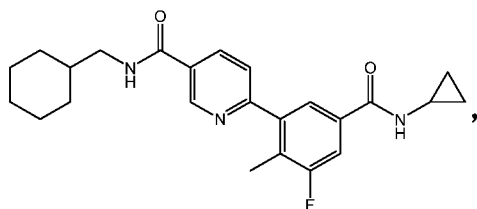
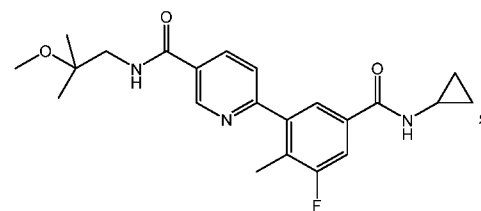
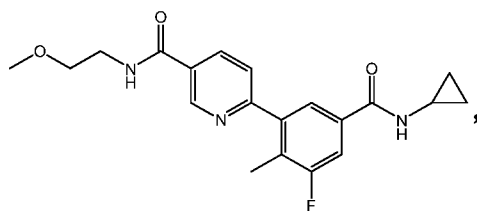
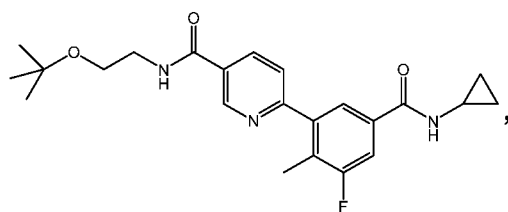
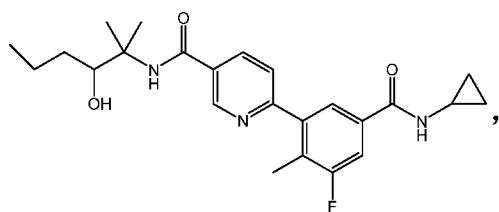
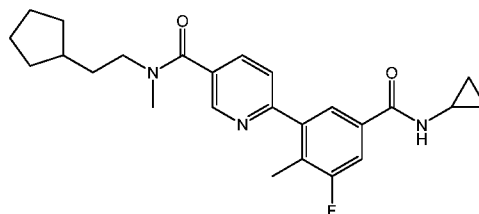
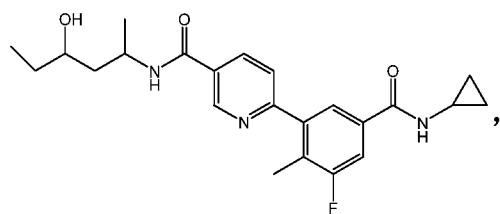
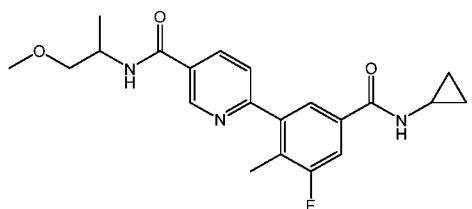
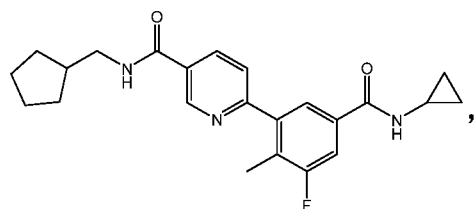
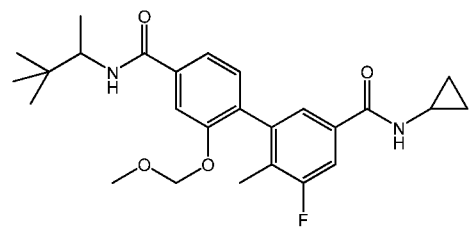
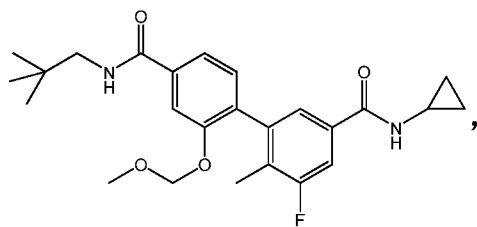
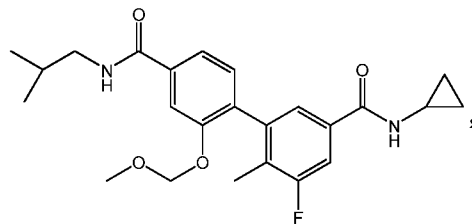
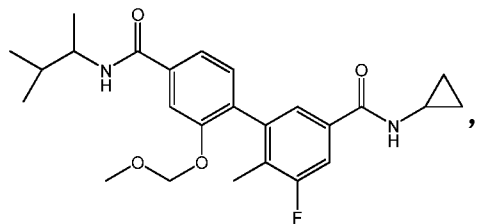
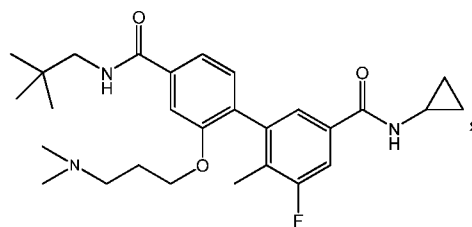
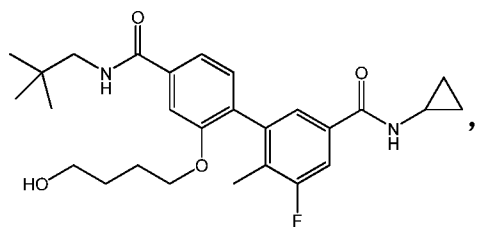
Z为 $-(CH_2)_{0-3}-Y$ ；Y选自3~7元的环烷基或包含1或2个杂原子的杂环烷基、羟基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、卤素、氨基、氰基、硝基、烯基或炔基；所述环烷基、杂环烷基、氨基、烯基或炔基任意被取代，取代基选自 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、卤素、羟基、氨基、氰基或硝基；所述杂环烷基中的杂原子选自N、S或O；

前提是所述式I的化合物不包括：









- 6-{5-[(环丙基氨基)羰基]-3-氟-2-甲基苯基}-N-(1-甲基丁基), 烟酰胺
- 6-{5-[(环丙基氨基)羰基]-3-氟-2-甲基苯基}-N-(1,3-二甲基, 丁基)烟酰胺
- 6-{5-[(环丙基氨基)羰基]-3-氟-2-甲基苯基}-N-(3,3-二甲基, 丁基)烟酰胺
- 6-{5-[(环丙基氨基)羰基]-3-氟-2-甲基苯基}-N-(叔戊基)烟酰胺
- 6-{5-[(环丙基氨基)羰基]-3-氟-2-甲基苯基}-N-(1,1-二甲基, 丁基)烟酰胺
- 6-{5-[(环丙基氨基)羰基]-3-氟-2-甲基苯基}-N-甲基-N-(1-甲基环戊基)烟酰胺
- 6-{5-[(环丙基氨基)羰基]-3-氟-2-甲基苯基}-N-(3,3,3-三氟-2-甲基丙基)烟酰胺
- 6-{5-[(环丙基氨基)羰基]-3-氟-2-甲基苯基}-N-(3,3,3-三氟丙基)烟酰胺
- 6-{5-[(环丙基氨基)羰基]-3-氟-2-甲基苯基}-N-(1-乙基-1-甲基丙基)烟酰胺
- 6-{5-[(环丙基氨基)羰基]-3-氟-2-甲基苯基}-N-乙基烟酰胺
- N-环丙基-3-{5-[(2-乙基哌啶-1-基)羰基]吡啶-2-基}-5-氟-4-甲基苯甲酰胺
- N-环丙基-3-{5-[(2,4-二甲基哌啶-1-基)羰基]吡啶-2-基}-5-氟-4-甲基苯甲酰胺
- 6-{5-[(环丙基氨基)羰基]-3-氟-2-甲基苯基}-N-乙基烟酰胺
- N-环丙基-3-{5-[(2-乙基-2-甲基哌啶-1-基)羰基]吡啶-2-基}-5-氟-4-甲基苯甲酰胺
- N-环丙基-3-{5-[(2,4-二甲基哌啶-1-基)羰基]吡啶-2-基}-5-氟-4-甲基苯甲酰胺
- 6-{5-[(环丙基氨基)羰基]-3-氟-2-甲基苯基}-N-乙基烟酰胺
- N-环丙基-3-{5-[(2-乙基-2-甲基哌啶-1-基)羰基]吡啶-2-基}-5-氟-4-甲基苯甲酰胺
- 6-{5-[(环丙基氨基)羰基]-3-氟-2-甲基苯基}-N-(1-乙基-1-甲基丙基)烟酰胺
- N-环丙基-3-{5-[(2-乙基-2-甲基哌啶-1-基)羰基]吡啶-2-基}-5-氟-4-甲基苯甲酰胺
- 6-{5-[(环丙基氨基)羰基]-3-氟-2-甲基苯基}-N-(1-乙基-1-甲基丙基)烟酰胺
- N-环丙基-3-{5-[(2-乙基-2-甲基哌啶-1-基)羰基]吡啶-2-基}-5-氟-4-甲基苯甲酰胺

N-环丙基-3-{5-[(2,3-二甲基哌啶-1-基)羰基]吡啶-2-基}-5-氟-4-甲基苯甲酰胺  
N-环丙基-3-氟-4-甲基-5-{[(2,2,3-三甲基吡咯烷-1-基)羰基]吡啶-2-基}苯甲酰胺

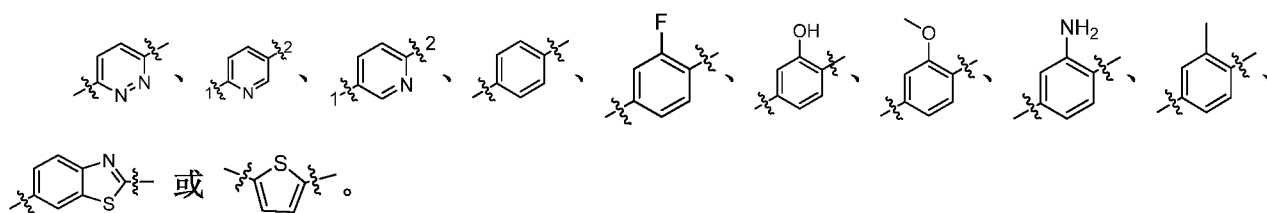
N-环丙基-3-{5-[(3-乙基哌啶-1-基)羰基]吡啶-2-基}-5-氟-4-甲基苯甲酰胺  
N-环丙基-3-氟-4-甲基-5-{[(2-甲基哌啶-1-基)羰基]吡啶-2-基}苯甲酰胺

N-环丙基-3-{5-[(3,3-二甲基哌啶-1-基)羰基]吡啶-2-基}-5-氟-4-甲基苯甲酰胺  
N-环丙基-3-氟-4-甲基-5-{[(3-甲基哌啶-1-基)羰基]吡啶-2-基}苯甲酰胺

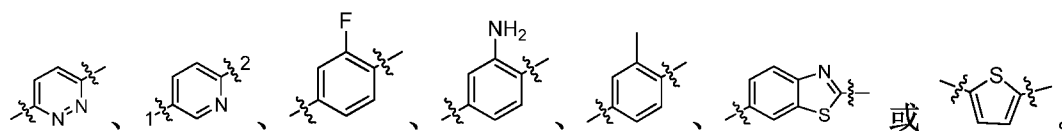
优选地,  $R^{a-f}$  分别选自 H、F、羟基、氨基、甲基和甲氧基。

更优选地,  $R^{a-f}$  分别选自 H、氨基、F 和甲基。

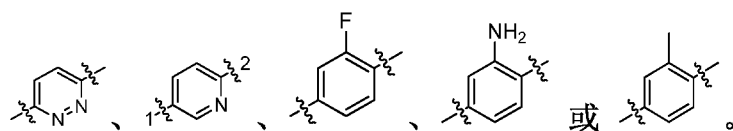
优选地, Q 选自:



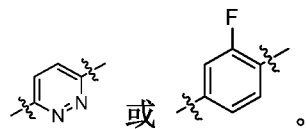
更优选地, Q 选自:



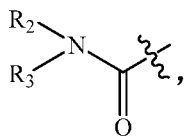
进一步优选地, Q 选自:



更进一步优选地, Q 为:



优选地,  $R_1$  为:



$R_2$  和  $R_3$  分别选自 H、 $C_{1-6}$  烷基、 $(CH_2)_{0.3-3\sim 7}$  元(例如,  $(CH_2)_{0.3-5\sim 7}$  元)的环烷基或包含 1 或 2 个杂原子的杂环烷基, 且  $R_2$  和  $R_3$  不同时为 H; 所述  $C_{1-6}$  烷基可任意被一个或多个选自卤素、羟基、氨基、氰基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $(C_{0-6}$  烷基) $(C_{0-6}$  烷基)氨基、 $(C_{0-6}$  烷基)硫基、 $(C_{1-6}$  烷基)羰基、和 $(C_{1-6}$  烷基)砜基的取代基所取代; 所述 3~7 元(例如, 5~7 元)环烷基或杂环烷基被 1 个  $R^m$  取代, 其中所述  $R^m$  选自氢、 $C_{1-6}$  烷基、羟基、卤素或氨基, 所述杂环烷基中的杂原子选自 O、N 和 S; 或者

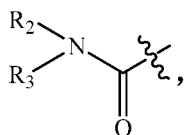
$R_2$  和  $R_3$  与其各自相连的原子一起形成 5、6 或 7 元环,

其中

所述 5、6 或 7 元环被 1 个  $R^n$  取代, 其中所述  $R^n$  选自氢、 $C_{1-6}$  烷基、羟基、卤素或氨基;

所述 5、6 或 7 元环, 除与  $R_2$  和  $R_3$  连接的 N 原子以外, 还包括 0、1 或 2 个杂原子, 所述杂原子选自 O、N 和 S。

更优选地,  $R_1$  为:



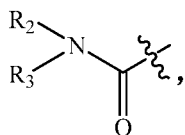
$R_2$  和  $R_3$  分别选自 H、 $C_{1-6}$  烷基、 $(CH_2)_{0.3-3\sim 7}$  元(例如,  $(CH_2)_{0.3-5\sim 7}$  元)的环烷基, 且  $R_2$  和  $R_3$  不同时为 H; 所述  $C_{1-6}$  烷基可任意被一个或多个选自卤素、羟基、氨基、氰基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $(C_{0-6}$  烷基) $(C_{0-6}$  烷基)氨基、 $(C_{0-6}$  烷基)硫基、 $(C_{1-6}$  烷基)羰基、和 $(C_{1-6}$  烷基)砜基的取代基所取代; 所述 3~7 元(例如, 5~7 元)环烷基被 1 个  $R^m$  取代, 其中所述  $R^m$  选自氢、 $C_{1-6}$  烷基、羟基、卤素或氨基; 或者

$R_2$  和  $R_3$  与其各自相连的原子一起形成 5、6 或 7 元环,

其中

所述 5、6 或 7 元环被 1 个  $R^n$  取代, 其中所述  $R^n$  选自氢、 $C_{1-6}$  烷基、羟基、卤素或氨基。

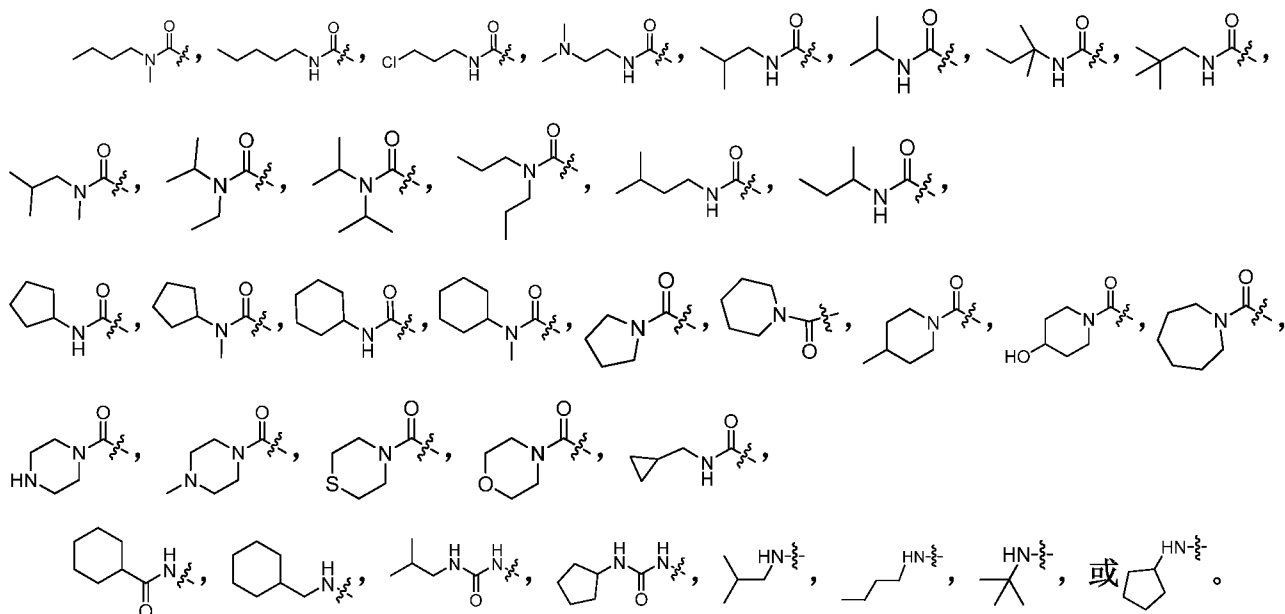
进一步优选地,  $R_1$  为:



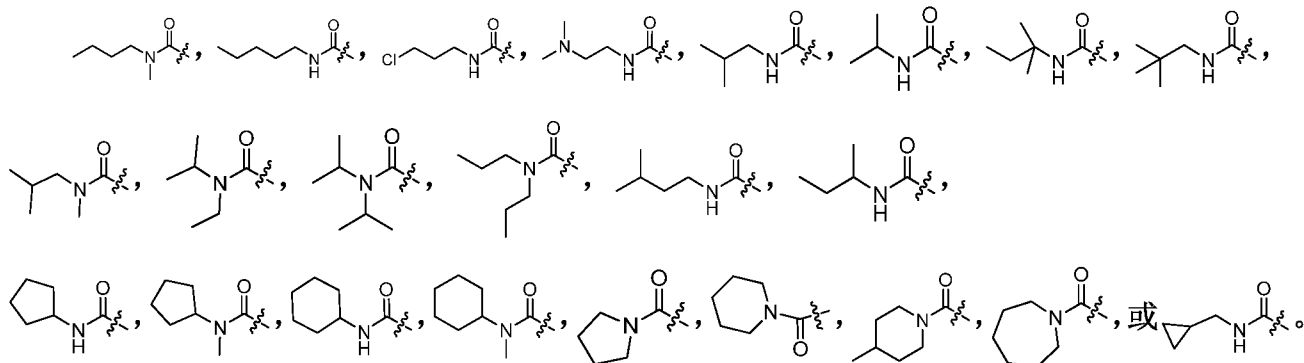
$R_2$  和  $R_3$  其中之一为 H, 另一个选自  $C_{1-6}$  烷基、 $(CH_2)_{0.3-3\sim 7}$  元(例如,  $(CH_2)_{0.3-5\sim 7}$  元)的环烷基; 所述  $C_{1-6}$  烷基可任意被一个或多个选自卤素、羟基、氨基、氰基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $(C_{0-6}$  烷基) $(C_{0-6}$  烷基)氨基、 $(C_{0-6}$  烷基)硫基、 $(C_{1-6}$  烷基)羰基、和 $(C_{1-6}$  烷基)砜基的取代基所取

代；所述 3~7 元(例如，5~7 元)环烷基被 1 个  $R^m$  取代，其中所述  $R^m$  选自氢、 $C_{1-6}$  烷基、羟基、卤素或氨基。

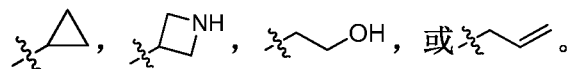
优选地， $R_1$ 选自：



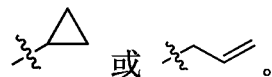
更优选地， $R_1$ 选自：



优选地，Z选自：



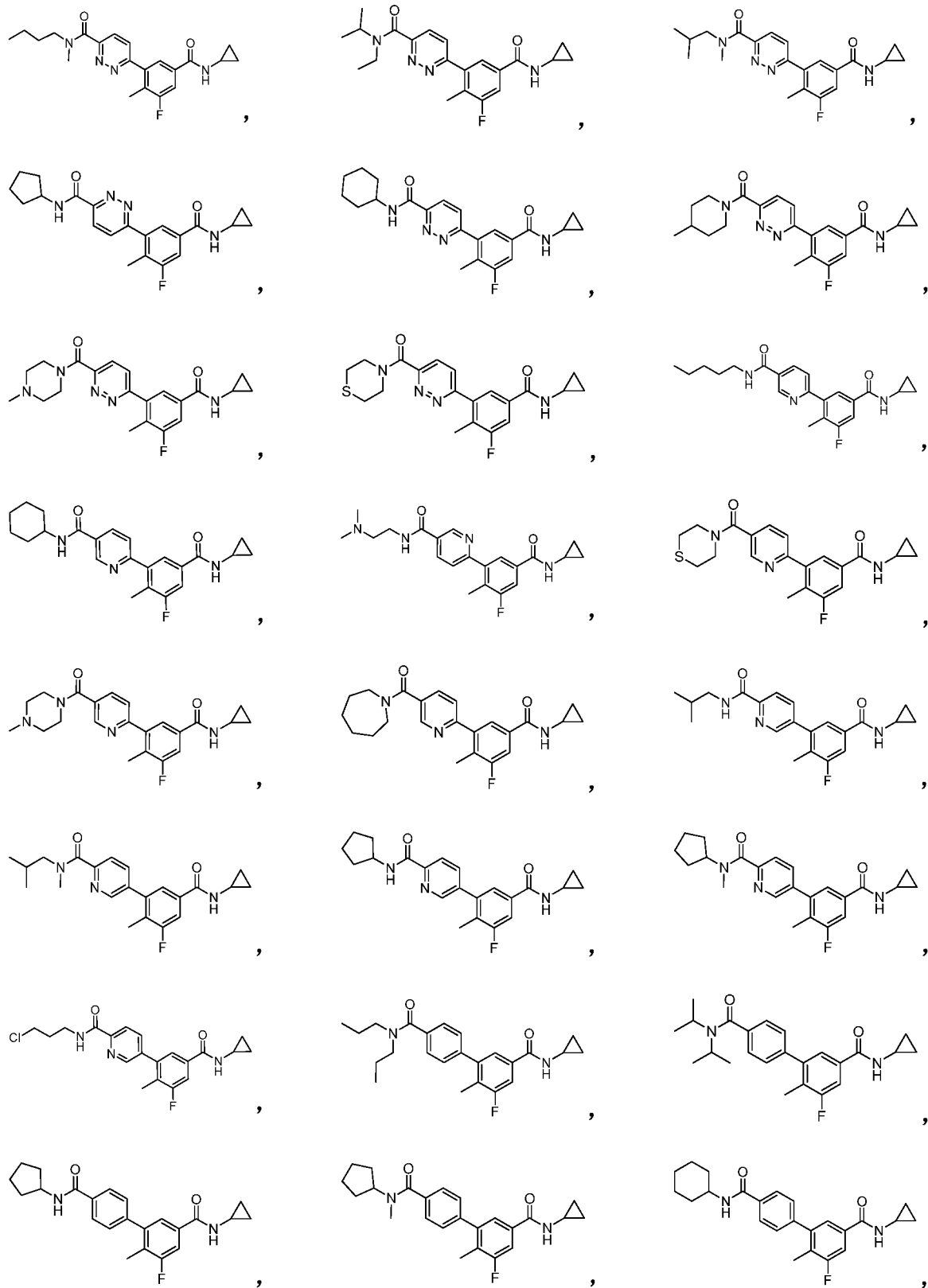
更优选地，Z选自：

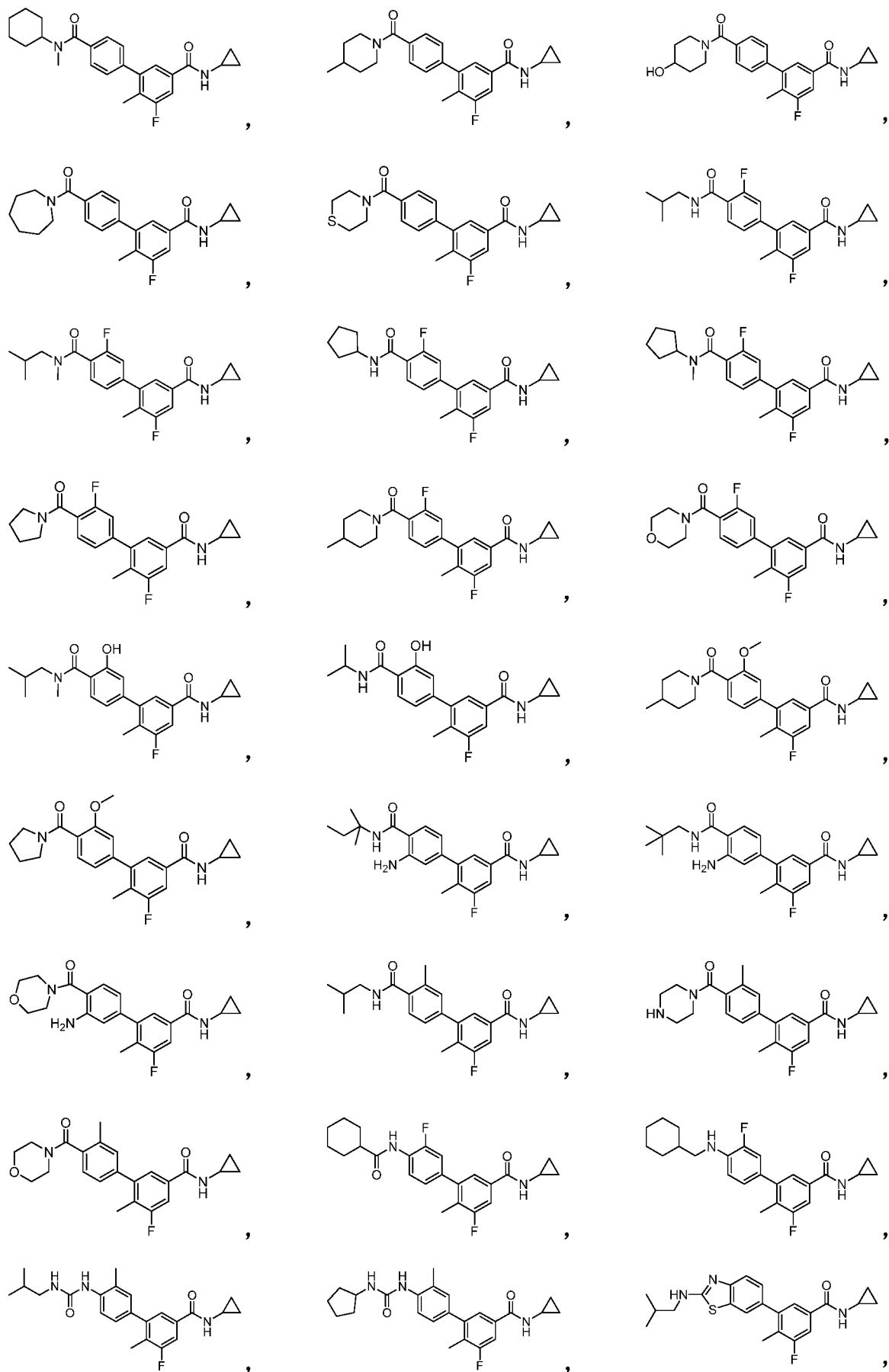


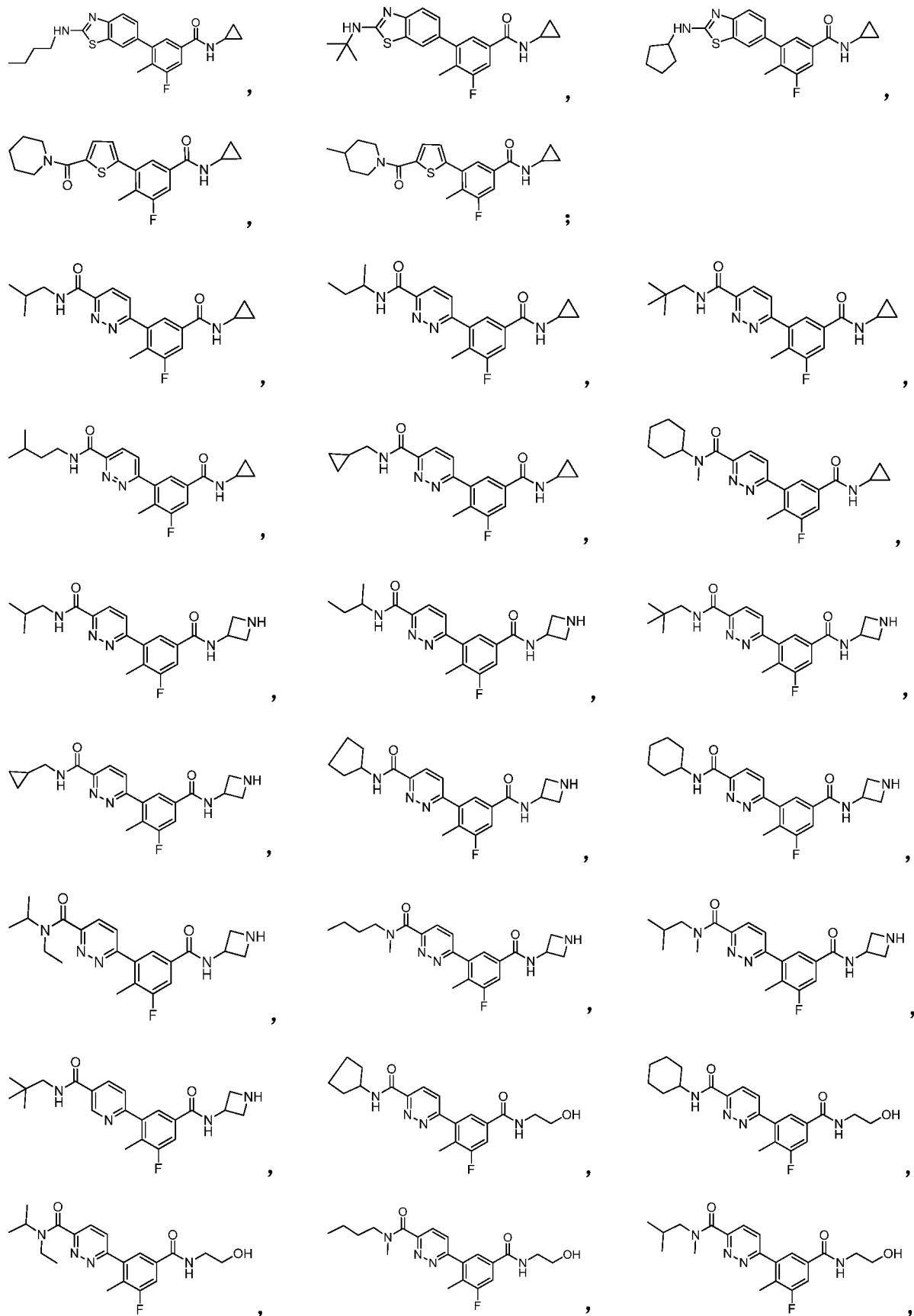
最优选地，Z 为：

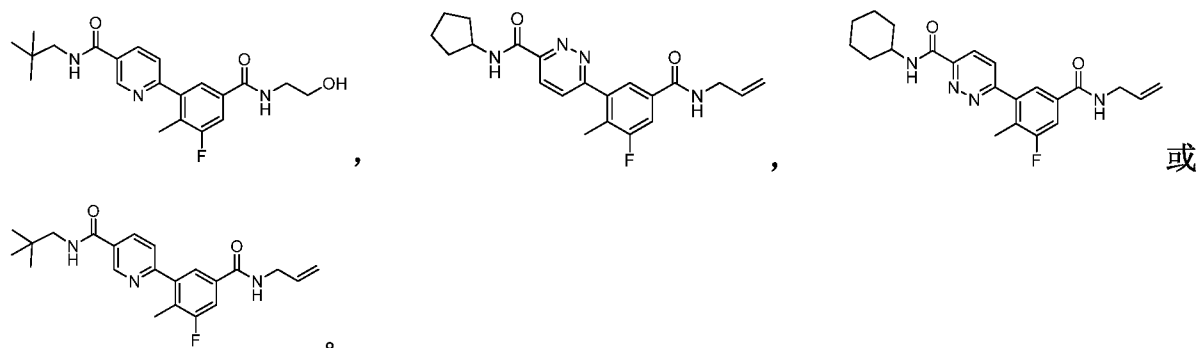


优选地，本发明提供了选自下述的化合物或其互变异构体、光学异构体、及其药学可接受的盐：





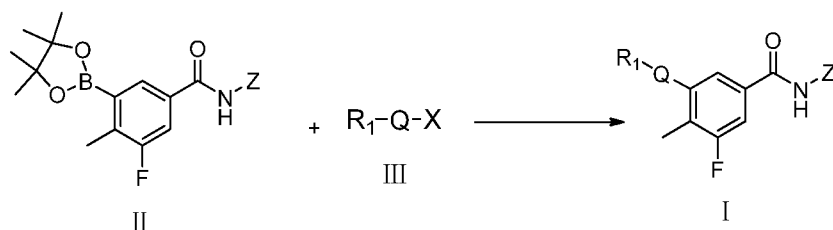




本发明另一方面还提供了一种药用组合物，其包括如上所述的式 I 化合物、或其互变异构体、光学异构体及其药学可接受的盐。

本发明另一方面还提供了如上所述的式 I 化合物或其互变异构体、光学异构体及其药学可接受的盐，或上述的药物组合物在制备用于治疗预防和/或治疗通过 **p38** 激酶活性介导的或通过由 **p38** 激酶活性产生的细胞因子介导的病症或疾病的药物中的用途。其中所述的疾病例如选自炎症疾病，例如类风湿性关节炎、慢性肺阻塞、心血管疾病、痛风、银屑病、哮喘、肿瘤、糖尿病、动脉硬化、克罗恩病等。

本发明另一方面还提供了如上所述的式 I 化合物或其互变异构体、光学异构体及其药学可接受的盐的制备方法，包括将式 II 化合物和式 III 化合物进行缩合得到式 I 化合物：



**Q**、**Z** 和 **R<sub>1</sub>** 如前述所定义，**X** 为卤素，优选为 **F**、**Cl**、**Br** 或 **I**。

### 具体实施方式

几何异构体可以存在于本化合物中。本发明的化合物可以含有 **E** 或 **Z** 构型的碳-碳双键或碳-氮双键，其中术语“**E**”代表碳-碳或碳-氮双键的对侧的更高顺序取代基，术语“**Z**”代表碳-碳或碳-氮双键的同侧上的更高顺序取代基(利用 **Cahn-Ingold Prelog** 优先规则确定)。本发明的化合物还可以以“**E**”和“**Z**”异构体的混合物形态存在。将环烷基或杂环烷基周围的取代基称为顺式或反式构型。

本发明的化合物在 **R** 或 **S** 构型中可以含有不对称取代的碳原子，其中术语“**R**”和“**S**”如 **IUPAC 1974 Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry, Pure Appl. Chem.(1976)45, 13-10** 所定义。具有不对称取代的碳原子的化合物(具有相等数量的 **R** 和 **S**

构型)在那些碳原子处是外消旋的。具有过量的一种构型(相对于另一个)的原子使该构型存在更高数量,优选过量大约85%-90%,更优选过量大约95%-99%,更加优选过量大于大约99%。相应地,本发明包括外消旋混合物、相对和绝对立体异构体和相对与绝对立体异构体的混合物。

含有NH、C(O)OH、OH或SH部分的本发明的化合物可以具有与其连接的形成前体药物的部分。通过代谢过程除去形成前体药物的部分,并且体内释放具有游离羟基、氨基或羧酸的化合物。前体药物可有效用于调节化合物的药物动力学性能,例如,溶解度和/或疏水性,在胃肠道中的吸收,生物利用率,组织渗透性和廓清率。

前体药物是设计的活性药物的衍生物,其可以改善一些确定的、不合需要的物理或生物学性质。物理性能通常是相关的溶解度(过高或不足的脂质或水溶性)或稳定性,而有问题的生物学特性包括代谢太快或生物利用率差,这本身可能与物理化学性质相关。

前体药物通常如下制备:**a)**形成活性药物的酯、半酯、碳酸酯、硝酸酯、酰胺、异羟肟酸、氨基甲酸酯、亚胺、曼尼希碱、磷酸盐、磷酸酯和烯胺,**b)**用偶氮、糖苷、肽和醚官能团使药物功能化,**c)**使用药物的缩醛胺、半缩醛胺、聚合物、盐、复合物、磷酰胺、乙缩醛、半缩醛和缩酮形式。例如,参见 Andrejus Korolkovas's, "Essentials of Medicinal Chemistry", John Wiley-Interscience Publications, John Wiley and Sons, New York (1988), pp. 97-118, 本文结合其所有内容作为参考。酯可以利用本领域技术人员已知的一般方法、由含有羟基或羧基的底物来制备。这些化合物的典型反应是用另一个原子替代一个杂原子的取代。酰胺可以用类似的方式、由含有氨基或羧基的底物来制备。酯还可以与胺或氨反应,形成酰胺。制备酰胺的另一种方式是将羧酸和胺一起加热。

本发明的化合物可以以同位素示踪的或富集形式存在,含有一个或多个原子,这些原子的原子量或质量数不同于自然界中发现的最大的原子的原子量或质量数。同位素可以是放射性或非放射性的同位素。原子例如氢、碳、磷、硫、氟、氯和碘的同位素包括但不限于: $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{36}\text{Cl}$  和  $^{125}\text{I}$ 。含有这些和/或其它原子的其它同位素的化合物在本发明范围之内。

本文使用的术语“互变异构体”指的是因分子中某一原子在两个位置迅速移动而产生的官能团异构体,它们之间可以互相转变,通常在某一状态下会达到一种平衡状态,以其中某一种形式为主存在,如烯醇式和酮式互变异构体。

本文使用的术语“光学异构体”指的是分子结构完全相同,物理化学性质相近,但旋光性不同的物质。

本文使用的术语“盐”选自:盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、亚硫酸盐、磷酸盐、甲磺酸盐、

对甲苯磺酸盐、马来酸盐、酒石酸盐、苹果酸盐、富马酸盐、柠檬酸盐等。

在本文中，术语“C<sub>1-6</sub> 烷基”是指含 1-6 个碳原子的直链或支链饱和烃基团，例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基等。

在本文中，术语“卤素”是指氟、氯、溴或碘。

在本文中，术语“C<sub>1-6</sub> 烷氧基”是指“C<sub>1-6</sub> 烷基-O-”，其中 C<sub>1-6</sub> 烷基是如上所述的。

在本文中，术语“(C<sub>0-6</sub> 烷基)(C<sub>0-6</sub> 烷基)氨基”是指氨基被两个彼此独立的 C<sub>0-6</sub> 烷基取代，C<sub>0</sub> 烷基取代意味着没有被取代。

在本文中，术语“(C<sub>0-6</sub> 烷基)硫基”是指硫基被 C<sub>0-6</sub> 烷基取代，C<sub>0</sub> 烷基取代意味着没有被取代。

在本文中，术语“(C<sub>1-6</sub> 烷基)羰基”是指羰基被 C<sub>1-6</sub> 烷基取代，其中 C<sub>1-6</sub> 烷基是如上所述的。

在本文中，术语“(C<sub>1-6</sub> 烷基)砜基”是指砜基被 C<sub>1-6</sub> 烷基取代，其中 C<sub>1-6</sub> 烷基是如上所述的。

在本文中，术语“3~7 元环烷基”是指环丙烷基、环丁烷基、环戊烷基、环己烷基或环庚烷基。

在本文中，术语“5~7 元环烷基”是指环戊烷基、环己烷基或环庚烷基。

在本文中，术语“3~7 元(例如，5~7 元)的包含 1 或 2 个杂原子的杂环烷基”是指环丙烷、环丁烷、环戊烷、环己烷或环庚烷上的 1 或 2 个 C 原子被 O、N 或 S 杂原子取代，例如可为氧杂环丙烷基、氮杂环丙烷基、氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、二氧六环基、环氧己烷基、氮杂环庚烷基、四氢噻吩基或硫化环戊烷基。

在本文中，术语“-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>-”是指亚甲基或键，即，-(CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub>-是指亚甲基，-(CH<sub>2</sub>)<sub>0</sub>-是指键。

在本文中，术语“-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>-”是指键、亚甲基、或连续 2 或 3 个亚甲基。在本文中，术语“-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>-5~7 元环烷基”是指 5~7 元环烷基与亚甲基或键相连，所述 5~7 元环烷基是如上所述的。

在本文中，术语“5-7 元环”是指含 5、6 或 7 个环原子的环，所述环至少包含一个氮原子作为环原子，并且除该氮原子以外，所述的 5、6 或 7 元环还可以包含 0、1 或 2 个选自 O、N 和 S 的杂原子；所述的 5、6 或 7 元环包括但不限于吡咯烷、哌啶、哌嗪、吗啉、硫代吗啉、氮杂环庚烷等。

在本文中，术语“Q”中的连接键的标注含义为：键 1 与苯环端连接，键 2 与 R<sub>1</sub> 端连接。

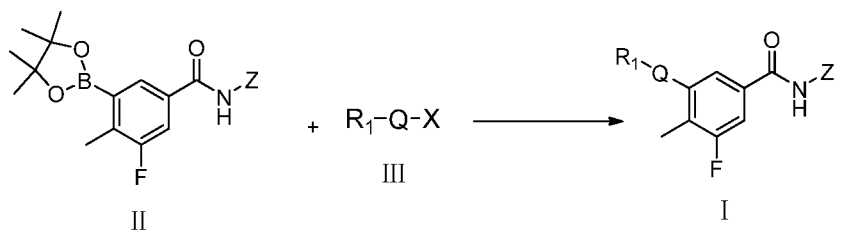
在本发明的又一方面中，本发明提供了一种药用组合物，其包括本发明所述的化合物、或其互变异构体、光学异构体及其药学可接受的盐。

本发明的药物组合物可以适用于口服施用形式如颗粒剂、片剂或胶囊，非肠道注射包括

静脉、皮下注射、肌肉注射、鞘内注射、或输液的形式如无菌溶液、悬浮液或乳液，局部施用形式如软膏剂或霜剂，直肠施用形式如栓剂，或为呼吸道施用形式如吸入剂，一般地，上述组合物可以采用常规赋形剂通过常规方法制备。

在本发明的又一方面中，本发明提供一种本发明所述的化合物或其互变异构体、光学异构体及其药学可接受的盐，或所述的药物组合物在制备用于治疗预防和/或治疗通过 **p38** 激酶活性介导的或通过由 **p38** 激酶活性产生的细胞因子介导的病症或疾病的药物中的用途。其中所述的疾病例选自炎症疾病，例如类风湿性关节炎、慢性肺阻塞、心血管疾病、痛风、银屑病、哮喘、肿瘤、糖尿病、动脉硬化、克罗恩病等。

本发明另一方面还提供了如上所述的式 **I** 化合物或其互变异构体、光学异构体及其药学可接受的盐的制备方法，包括将式 **II** 化合物和式 **III** 化合物进行缩合得到式 **I** 化合物：



**Q**、**Z** 和 **R<sub>1</sub>** 如权利要求 1 定义，**X** 为卤素，优选为 **F**、**Cl**、**Br** 或 **I**。

优选地，所述缩合反应的反应溶剂为异丙醇。

优选地，所述缩合反应中式 **II** 化合物与式 **III** 化合物的摩尔比为 **0.8~1.2:1**，优选为 **1:1**。

优选地，所述缩合反应在碱性条件下进行，所述碱优选为碳酸氢钠。

优选地，所述缩合反应在催化条件下进行，所用催化剂优选为四(三苯基膦)钯。

优选地，所述缩合反应的反应温度为 **80~100℃**。

本发明的化合物具有良好的生物活性，且生物利用度高，安全性好。这些效果可以由以下的实验研究证实。

#### **I. 体外细胞水平测定**

试验材料：

细胞：人单核细胞白血病 **THP-1** 细胞(中科院上海细胞库)

脂多糖：**Lipopolysaccharides from Escherichia coli O55:B5, L2880**(Sigma公司产品)

试剂盒：人 **TNF $\alpha$**  的 **Elisa** 试剂盒(**Human TNF- $\alpha$  Elisa MAX Deluxe Set, 430206**, **Biolegend** 公司产品)

试验方法：人单核细胞白血病 **THP-1** 细胞接种 **96** 孔板，密度为 **5\*10<sup>5</sup>**/孔，细胞过夜贴壁培养，加入用培养基稀释的不同浓度的化合物孵育 **2 h**，加入 **LPS**（脂多糖）**10  $\mu$ g/ml** 刺

激 2 h, 离心取上清液, 上清液采用人 TNF $\alpha$  的 Elisa 试剂盒测定 TNF $\alpha$  浓度。求得各化合物的 IC<sub>50</sub> 值。

对本发明化合物进行了上述活性测定试验, 试验结果表明, 本发明化合物均具有较强的 TNF $\alpha$  抑制活性, IC<sub>50</sub> 值均小于 0.5  $\mu$ M, 优选为小于 0.1  $\mu$ M, 更优选为小于 20 nM, 进一步优选为小于 10 nM, 最优选为小于 5 nM。

| 实施例编号 | IC <sub>50</sub> 值 (nM) | 实施例编号 | IC <sub>50</sub> 值 (nM) |
|-------|-------------------------|-------|-------------------------|
| 3     | B                       | 28    | B                       |
| 4     | A                       | 30    | A                       |
| 5     | A                       | 31    | A                       |
| 9     | B                       | 32    | A                       |
| 10    | A                       | 33    | A                       |
| 14    | B                       | 41    | A                       |
| 15    | A                       | 42    | B                       |
| 16    | A                       | 44    | A                       |
| 17    | A                       | 47    | B                       |
| 20    | B                       | 50    | A                       |
| 22    | A                       | 51    | A                       |
| 23    | B                       | 52    | B                       |
| 24    | B                       | 54    | B                       |
| 25    | A                       | 55    | B                       |
| 26    | B                       | 56    | B                       |
| 对比例   | C                       |       |                         |

| 实施例编号 | IC <sub>50</sub> 值(nM) | 实施例编号 | IC <sub>50</sub> 值(nM) |
|-------|------------------------|-------|------------------------|
| 57    | A                      | 62    | B                      |
| 58    | A                      | 79    | B                      |
| 59    | A                      | 80    | B                      |
| 60    | B                      | 81    | B                      |
| 61    | A                      | 对比例   | C                      |

A: 小于 5 nM;

B: 小于 10 nM 且大于等于 5 nM;

C: 小于 20 nM 且大于等于 10 nM;

D: 小于 0.1  $\mu$ M 且大于等于 20 nM;

E: 小于 0.5  $\mu$ M 且大于等于 0.1  $\mu$ M。

## II. p38 激酶活性测定

试验方法: p38 $\alpha$  40 nM, 加入到反应缓冲液中, 其中包括 20 mM HEPES(4-羟乙基哌嗪乙磺酸), 5 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM DTT(二硫苏糖醇), pH 7.4。加入 40  $\mu$ M 磷酸化肽底物, 加入不同浓度的药物, 加入 100  $\mu$ M ATP(三磷酸腺苷)。黑暗中反应 90 min, 激发和发射波长分别为 544 和 590 nm 处测定荧光值。根据荧光值求得各化合物的 IC<sub>50</sub> 值。

对本发明化合物进行了上述活性测定试验，试验结果表明，本发明化合物均具有较强的 p38 激酶抑制活性， $IC_{50}$  值均小于 0.5  $\mu M$ ，优选为小于 0.1  $\mu M$ ，更优选为小于 20 nM，进一步优选为小于 10 nM，最优选为小于 5 nM。

| 实施例编号 | $IC_{50}$ 值 (nM) | 实施例编号 | $IC_{50}$ 值 (nM) |
|-------|------------------|-------|------------------|
| 3     | A                | 52    | B                |
| 4     | A                | 55    | B                |
| 5     | A                | 56    | B                |
| 9     | B                | 57    | A                |
| 15    | A                | 58    | A                |
| 16    | A                | 59    | A                |
| 25    | B                | 60    | A                |
| 30    | A                | 61    | A                |
| 31    | A                | 62    | A                |
| 32    | A                | 79    | A                |
| 44    | B                | 80    | A                |
| 51    | B                | 对比例   | C                |

A: 小于 5 nM;

B: 小于 10 nM 且大于等于 5 nM;

C: 小于 20 nM 且大于等于 10 nM;

D: 小于 0.1  $\mu M$  且大于等于 20 nM;

E: 小于 0.5  $\mu M$  且大于等于 0.1  $\mu M$ 。

### III. CYP450 酶抑制试验

试验方法：采用人肝微粒体 (Xenotech 公司产品)，加入 CYP450, 2C9 酶的底物 4-羟基双氯芬酸和不同剂量的化合物，加入 NADPH (还原型辅酶 II, Chem-impex international 公司产品) 混合，37℃ 水浴反应，到终止时间时加入终止液(200 ng/mL 甲苯磺丁脲和 200 ng/mL 拉贝洛尔，以乙腈为溶剂)终止反应，采用甲醇或乙醇沉淀蛋白，用 LC-MS/MS 法测定底物的代谢产物浓度，求出化合物对 CYP450, 2C9 酶抑制的  $IC_{50}$  值。

对本发明化合物进行了上述 CYP450 酶抑制试验，试验结果表明，本发明化合物对 CYP450, 2C9 酶抑制活性低，安全性更高。

| 实施例编号 | $IC_{50}$ 值 ( $\mu M$ ) | 实施例编号 | $IC_{50}$ 值 ( $\mu M$ ) |
|-------|-------------------------|-------|-------------------------|
| 3     | >50                     | 44    | >50                     |
| 4     | >50                     | 57    | >50                     |
| 5     | >50                     | 58    | >50                     |
| 16    | >50                     | 59    | >50                     |
| 42    | >50                     | 61    | >50                     |
| 对比例   | <20                     |       |                         |

#### IV. 药代动力学试验

试验方法：SD 大鼠口服给予化合物，于给药后的不同时间点（0.25、0.5、1、2、4、6、8、24、48 h），由大鼠眼眶采血，所采集全血经 EDTA（乙二胺四乙酸钠）抗凝，3000 g 离心分离得到大鼠血浆样品，采用甲醇或乙醇沉淀蛋白，用 LC-MS/MS 法测定药后大鼠血浆中的药物浓度，绘制药-时曲线并计算药代动力学参数，通过非房室模型统计矩参数描述化合物给药后大鼠体内的药代动力学行为。

对本发明化合物进行了上述药代动力学试验，试验结果表明，本发明化合物的口服生物利用度高。

| 实施例编号 | AUC <sub>0-t</sub> (ng·h/mL) |
|-------|------------------------------|
| 57    | 22097                        |
| 59    | 11319                        |
| 61    | 12190                        |
| 对比例   | 9633                         |

#### 实施例

在以下的实施例部分中，举例说明本发明化合物的制备方法。原料化合物是通过本文中所述的方法合成的或者是市售可得的，并且购自以下厂家：百灵威、北京伊诺凯科技有限公司、阿拉丁试剂、阿法爱莎、韶远化学科技(上海)有限公司。

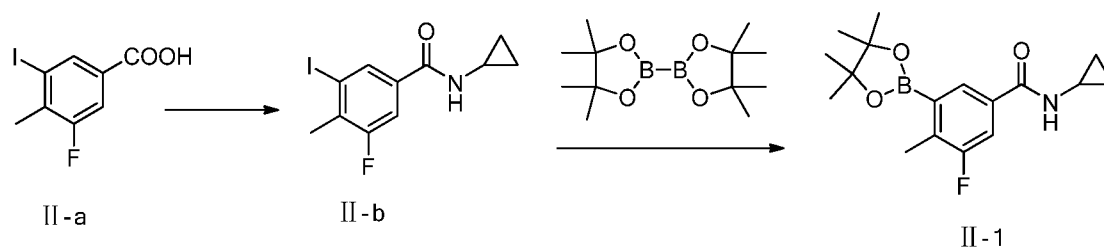
在以下的实施例部分中，所使用的缩写具有下述含义。

|                                    |                        |
|------------------------------------|------------------------|
| DMF                                | N,N-二甲基甲酰胺             |
| Pd(dppf)Cl <sub>2</sub>            | [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 |
| Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> | 四(三苯基膦)钯               |

制备例：

(1)按照下述流程，制备化合物 II。

流程一：



步骤(1)：N-环丙基-3-氟-5-碘-4-甲基苯甲酰胺(化合物 II-b)的制备

在反应瓶中，加入 3-氟-5-碘-4-甲基苯甲酸(化合物 II-a, 36 mmol)和氯化亚砷(50 mL)，

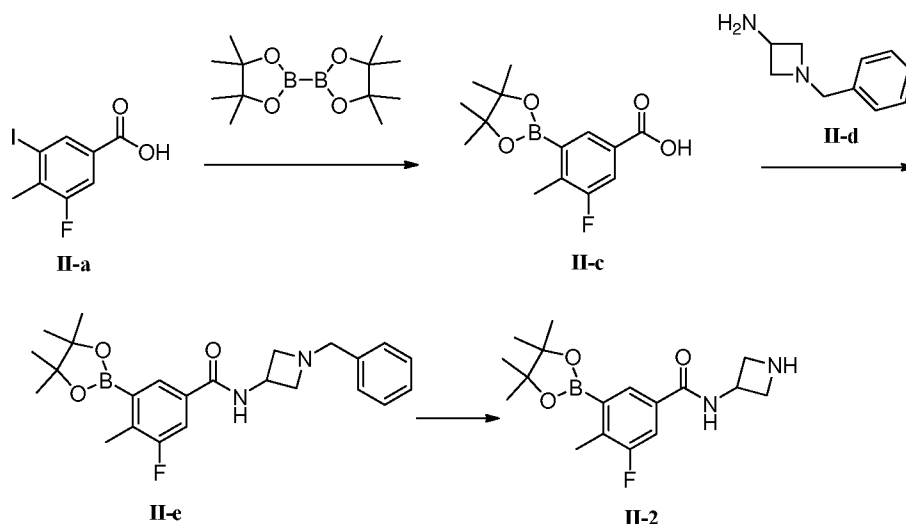
80℃回流 6 小时,减压蒸出过量的氯化亚砷,得淡黄色油状物,向其中加入二氯甲烷(30 mL),待用。

在反应瓶中,将环丙胺(38.6 mmol)溶于二氯甲烷(50 mL)中,加入碳酸钠(71.7 mmol),于 0~5℃下,滴入上述酰氯的二氯甲烷溶液,滴毕室温反应 1 小时。反应完全后,加入水(50 mL),搅拌,分相。有机相分别用 5%盐酸溶液(50 mL)和饱和碳酸钠溶液(50 mL)洗涤,无水硫酸钠干燥。过滤,浓缩,得 11.25 克白色固体(收率, 98.0%),即化合物 II-b。

步骤(2): N-环丙基-5-氟-4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]-二氧杂硼烷-2-基)-苯甲酰胺(化合物(II-1))的制备

在反应瓶中,将化合物 II-b(35.1 mmol)、双联频哪醇基二硼烷(52.9 mmol)、乙酸钾(176.4 mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(0.36mmol)加到无水 DMF(100 mL)中,在 80℃下搅拌反应 12 小时。反应完毕后过滤,滤液中加入水(100 mL),加乙酸乙酯(50 mL)萃取 3 次。有机相合并后干燥、减压浓缩至干,残留物用环己烷重结晶得 6.2g 白色固体(收率 55.4%),即化合物 II-1。

流程二:



步骤(1): 3-氟-4-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基) 苯甲酸(化合物 II-c)的制备

将 II-a(14.0 g, 50.0 mmol)和双联频哪醇基二硼烷(19.0 g, 75.0 mmol)悬浮于 300 mL DMF 中,然后分别加入乙酸钾(14.7 g, 150 mmol)和 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(3.65 g, 5.0 mmol), 100℃反应 18 小时。反应完毕,冷却至室温,过滤,加入 500mL 纯化水,乙酸乙酯萃取(300 mL×3),合并有机相,有机相用 1N 稀盐酸洗涤(200 mL×2),减压浓缩,剩余物用 100 mL 异丙醚重结晶,得到白色固体 II-c(9.87 g, 收率 70.5%)。

步骤(2): N-(1-苄基氮杂环丁烷-3-基)-3-氟-4-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-

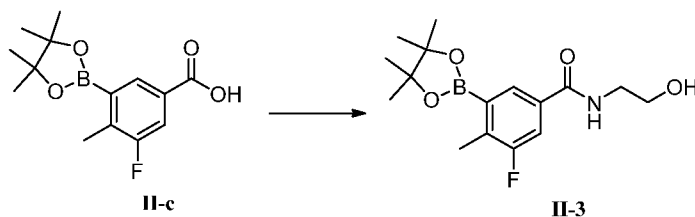
## 基) 苯甲酰胺(化合物 II-e)的制备

将 II-c(2.80 g, 10.0 mmol), 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(2.11 g, 11.0 mmol) 和 1-羟基苯并三唑(1.49 g, 11.0 mmol)悬浮于 100 mL 二氯甲烷中, 室温搅拌 30 分钟, 加入 II-d(1.78 g, 11.0 mmol), 继续反应 8 小时。反应完毕, 加入 100mL 1N 稀盐酸, 分相后有机相减压浓缩, 剩余物经柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=5~1:1), 得到白色固体 II-e(4.02 g, 收率 94.8%)。

步骤(3): N-(氮杂环丁烷-3-基)-3-氟-4-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基) 苯甲酰胺(化合物(II-2))的制备

将 II-e(3.99 g, 9.4 mmol)和 10%Pd/C(0.40 g)悬浮于 100 mL 甲醇中, 室温常压下氢化 5 小时, 过滤, 有机相减压浓缩, 剩余物经柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=5~1:1), 得到白色固体 II-2(2.30 g, 收率 73.2%)。

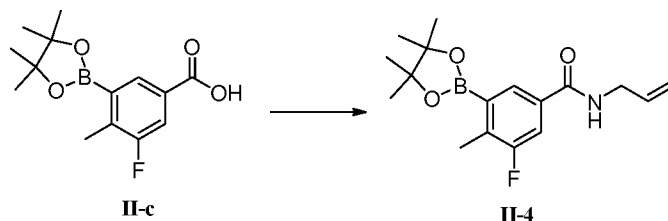
流程三: .



步骤(1): 3-氟- N-(2-羟基乙基)-4-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基) 苯甲酰胺(化合物(II-3))的制备

将 II-c(2.80 g, 10.0 mmol), 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(2.11 g, 11.0 mmol) 和 1-羟基苯并三唑(1.49 g, 11.0 mmol)悬浮于 100 mL 二氯甲烷中, 室温搅拌 30 分钟, 加入乙醇胺(0.67 g, 11.0 mmol), 继续反应 8 小时。反应完毕, 加入 100mL 1N 稀盐酸, 分相后有机相减压浓缩, 剩余物经柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=5~1:1), 得到白色固体 II-3(2.89g, 收率 89.5%)。

流程四:

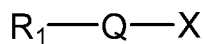


步骤(1): N-烯丙基-3-氟- 4-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基) 苯甲酰胺(化合

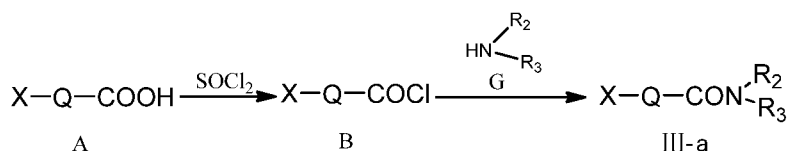
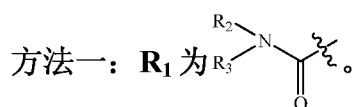
## 物(II-4))的制备

将 II-c(2.80 g, 10.0 mmol), 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(2.11 g, 11.0 mmol) 和 1-羟基苯并三唑(1.49 g, 11.0 mmol)悬浮于 100 mL 二氯甲烷中, 室温搅拌 30 分钟, 加入 烯丙胺(0.63 g, 11.0 mmol), 继续反应 8 小时。反应完毕, 加入 100mL 1N 稀盐酸, 分相后有 有机相减压浓缩, 剩余物经柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=5~1:1), 得到白色固体 II-4(2.17g, 收率 67.9%)。

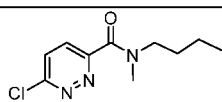
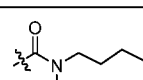
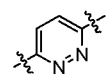
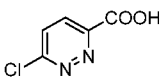
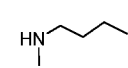
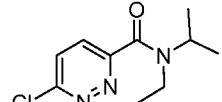
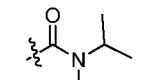
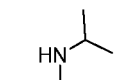
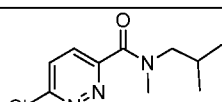
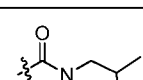
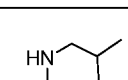
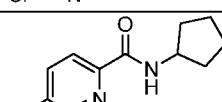
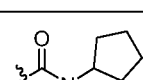
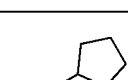
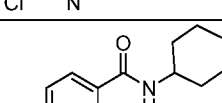
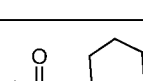
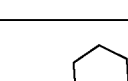
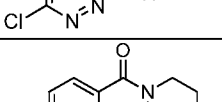
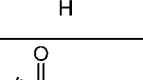
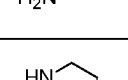
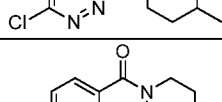
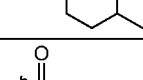
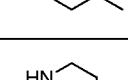
(2)化合物III的制备: 按照下述方法一至方法六, 制备下述化合物III, 即化合物III-1~III-81。

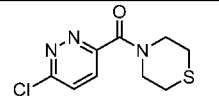
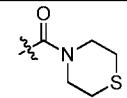
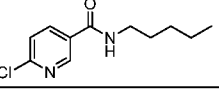
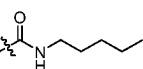
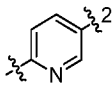
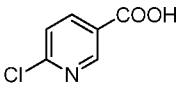
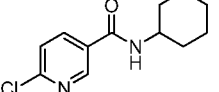
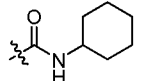
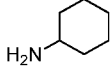
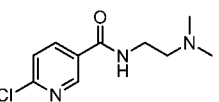
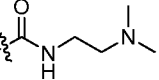
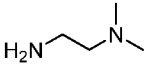
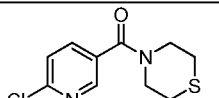
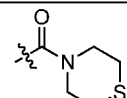
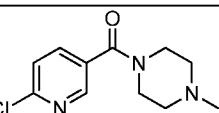
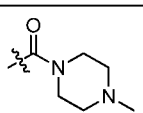
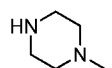
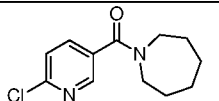
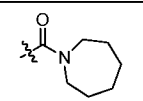
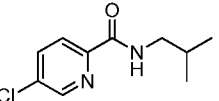
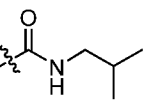
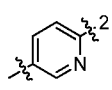
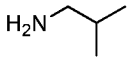
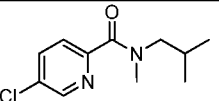
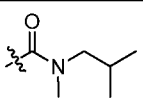
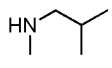
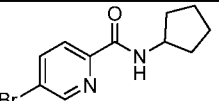
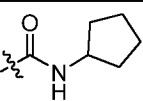
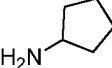
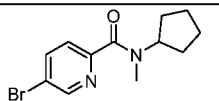
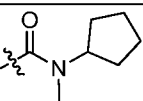
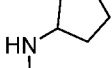
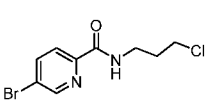
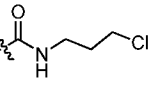
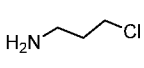
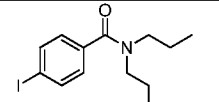
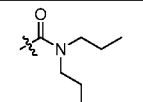
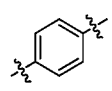
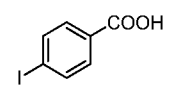
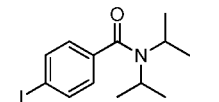
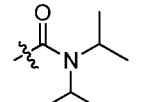
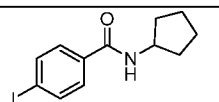
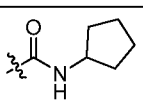
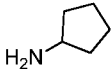


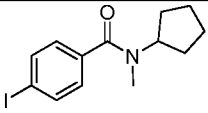
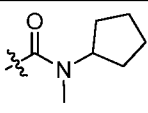
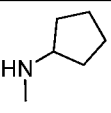
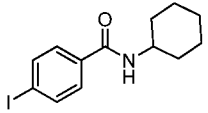
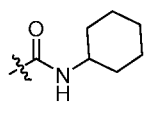
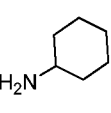
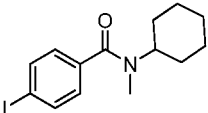
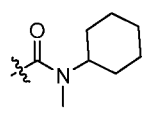
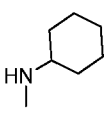
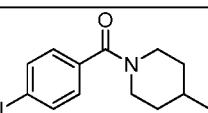
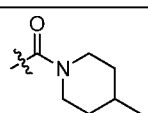
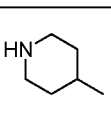
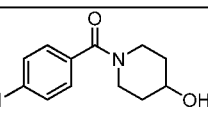
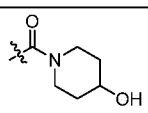
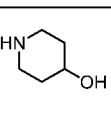
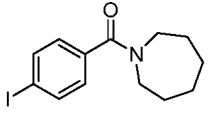
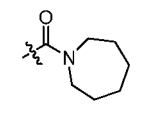
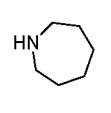
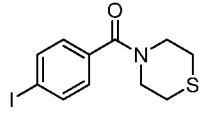
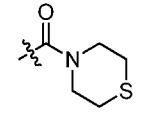
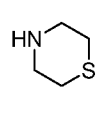
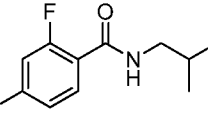
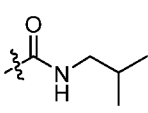
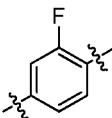
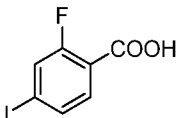
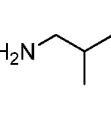
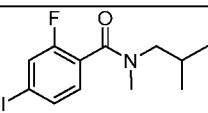
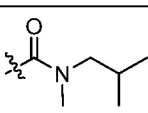
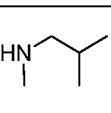
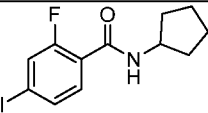
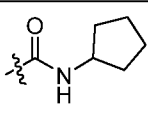
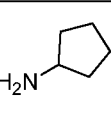
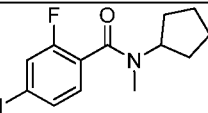
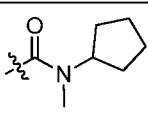
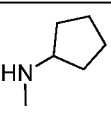
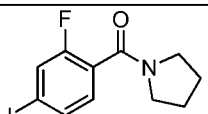
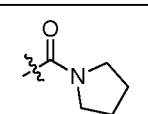
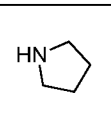
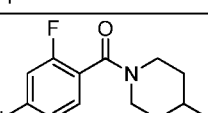
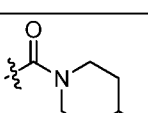
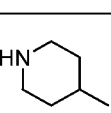
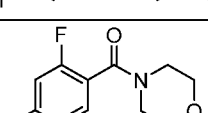
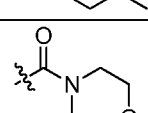
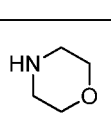
III



III与III-a 代表化合物相同;  $R_1$ 、 $Q$ 、 $X$  定义及反应所用原料 A 和 G 见下表。

| 化合物编号 | 结构                                                                                  | X  | $R_1$                                                                               | Q                                                                                   | A                                                                                     | G                                                                                     |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| III-1 |  | Cl |  |  |  |  |
| III-2 |  | Cl |  |                                                                                     |                                                                                       |  |
| III-3 |  | Cl |  |                                                                                     |                                                                                       |  |
| III-4 |  | Cl |  |                                                                                     |                                                                                       |  |
| III-5 |  | Cl |  |                                                                                     |                                                                                       |  |
| III-6 |  | Cl |  |                                                                                     |                                                                                       |  |
| III-7 |  | Cl |  |                                                                                     |                                                                                       |  |

| 化合物编号  | 结构                                                                                  | X  | R <sub>1</sub>                                                                      | Q                                                                                   | A                                                                                     | G                                                                                     |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| III-8  |    | Cl |    |                                                                                     |                                                                                       |    |
| III-9  |    | Cl |    |    |    |    |
| III-10 |    | Cl |    |                                                                                     |                                                                                       |    |
| III-11 |    | Cl |    |                                                                                     |                                                                                       |    |
| III-12 |    | Cl |    |                                                                                     |                                                                                       |    |
| III-13 |    | Cl |    |                                                                                     |                                                                                       |    |
| III-14 |  | Cl |  |                                                                                     |                                                                                       |  |
| III-15 |  | Cl |  |  |  |  |
| III-16 |  | Cl |  |                                                                                     |                                                                                       |  |
| III-17 |  | Br |  |                                                                                     |                                                                                       |  |
| III-18 |  | Br |  |                                                                                     |                                                                                       |  |
| III-19 |  | Br |  |                                                                                     |                                                                                       |  |
| III-20 |  | I  |  |  |  |  |
| III-21 |  | I  |  |                                                                                     |                                                                                       |  |
| III-22 |  | I  |  |                                                                                     |                                                                                       |  |

| 化合物编号  | 结构                                                                                  | X | R <sub>1</sub>                                                                      | Q                                                                                   | A                                                                                     | G                                                                                     |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| III-23 |    | I |    |                                                                                     |                                                                                       |    |
| III-24 |    | I |    |                                                                                     |                                                                                       |    |
| III-25 |    | I |    |                                                                                     |                                                                                       |    |
| III-26 |    | I |    |                                                                                     |                                                                                       |    |
| III-27 |    | I |    |                                                                                     |                                                                                       |    |
| III-28 |   | I |   |                                                                                     |                                                                                       |   |
| III-29 |  | I |  |                                                                                     |                                                                                       |  |
| III-30 |  | I |  |  |  |  |
| III-31 |  | I |  |                                                                                     |                                                                                       |  |
| III-32 |  | I |  |                                                                                     |                                                                                       |  |
| III-33 |  | I |  |                                                                                     |                                                                                       |  |
| III-34 |  | I |  |                                                                                     |                                                                                       |  |
| III-35 |  | I |  |                                                                                     |                                                                                       |  |
| III-36 |  | I |  |                                                                                     |                                                                                       |  |

| 化合物编号  | 结构 | X  | R <sub>1</sub> | Q | A | G |
|--------|----|----|----------------|---|---|---|
| III-37 |    | Br |                |   |   |   |
| III-38 |    | Br |                |   |   |   |
| III-39 |    | Br |                |   |   |   |
| III-40 |    | Br |                |   |   |   |
| III-44 |    | I  |                |   |   |   |
| III-45 |    | I  |                |   |   |   |
| III-46 |    | I  |                |   |   |   |
| III-55 |    | Cl |                |   |   |   |
| III-56 |    | Cl |                |   |   |   |

| 化合物编号  | 结构 | X  | R <sub>1</sub> | Q | A | G |
|--------|----|----|----------------|---|---|---|
| III-57 |    | Cl |                |   |   |   |
| III-58 |    | Cl |                |   |   |   |
| III-59 |    | Cl |                |   |   |   |
| III-60 |    | Cl |                |   |   |   |
| III-61 |    | Cl |                |   |   |   |

| 化合物<br>编号 | 结构 | X  | R <sub>1</sub> | Q | A | G |
|-----------|----|----|----------------|---|---|---|
| III-62    |    | Cl |                |   |   |   |
| III-63    |    | Cl |                |   |   |   |
| III-64    |    | Cl |                |   |   |   |
| III-65    |    | Cl |                |   |   |   |
| III-66    |    | Cl |                |   |   |   |
| III-67    |    | Cl |                |   |   |   |
| III-68    |    | Cl |                |   |   |   |
| III-69    |    | Cl |                |   |   |   |
| III-70    |    | Cl |                |   |   |   |
| III-71    |    | Cl |                |   |   |   |
| III-73    |    | Cl |                |   |   |   |
| III-74    |    | Cl |                |   |   |   |
| III-75    |    | Cl |                |   |   |   |
| III-76    |    | Cl |                |   |   |   |
| III-77    |    | Cl |                |   |   |   |
| III-79    |    | Cl |                |   |   |   |
| III-80    |    | Cl |                |   |   |   |
| III-72    |    | Cl |                |   |   |   |
| III-78    |    | Cl |                |   |   |   |

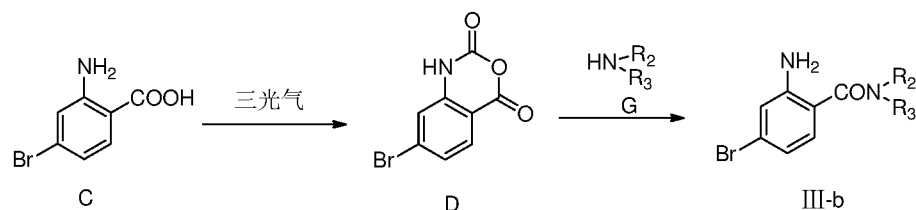
| 化合物编号  | 结构 | X  | R <sub>1</sub> | Q | A | G |
|--------|----|----|----------------|---|---|---|
| III-81 |    | Cl |                |   |   |   |

制备方法:

将化合物 A(例如 6.3mmol)加入氯化亚砷(例如 5mL)中, 回流反应 6 小时, 减压蒸除过量的氯化亚砷, 即得化合物 B, 向其中加入二氯甲烷(例如 30mL), 待用。

将化合物 G(例如 6.8mmol)溶于二氯甲烷(例如 30mL)中, 于 0~5℃下, 滴入化合物 B 的二氯甲烷溶液, 滴毕, 室温反应 1 小时。反应完全后, 依次用 5% 盐酸溶液(例如 50mL)和 5% 氢氧化钠溶液(例如 50mL)洗涤, 有机相干燥, 浓缩, 即得化合物 III, 收率 > 90%。

方法二: R<sub>1</sub> 为



R<sub>1</sub>、Q、X 定义及反应所用原料 G 见下表。

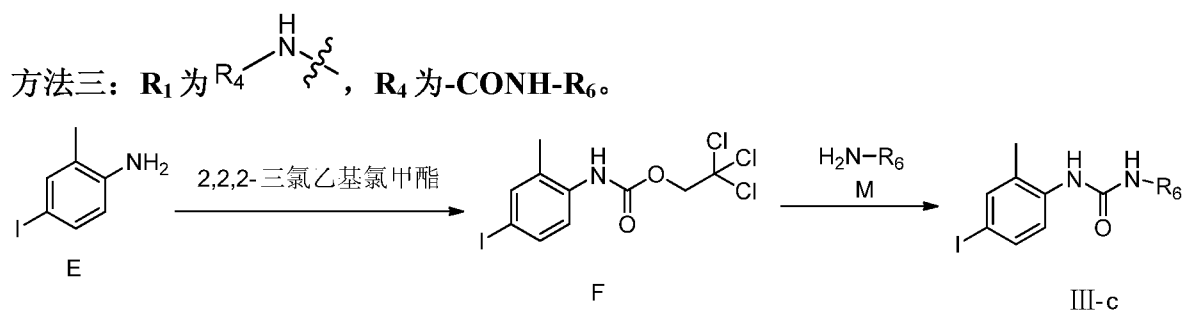
| 化合物编号  | 结构 | X  | R <sub>1</sub> | Q | G |
|--------|----|----|----------------|---|---|
| III-41 |    | Br |                |   |   |
| III-42 |    | Br |                |   |   |
| III-43 |    | Br |                |   |   |

制备方法:

将化合物 C (例如 4.6mmol) 和三光气 (例如 4.6 mmol) 加入四氢呋喃 (例如 30mL) 中, 加热回流 4 小时, 冷却至室温, 加入 5% 氢氧化钠溶液 (例如 50 毫升) 和乙酸乙酯 (例如 30 毫升), 分离有机相, 干燥, 减压浓缩, 即得化合物 D。

将化合物 D (例如 4.1 mmol)、4-二甲氨基吡啶 (例如 0.41 mmol) 和化合物 G (例如 6.2

mmol) 溶于 DMF (例如 30mL) 中, 室温反应 6 小时, 加入水 (例如 50mL) 和乙酸乙酯 (例如 30mL), 分离有机相, 干燥, 浓缩, 即得化合物 III (收率约为 80%)。



$R_1$ 、X、Q 定义及反应所用原料 M 见下表。

| 化合物编号  | 结构 | X | $R_1$ | Q | M |
|--------|----|---|-------|---|---|
| III-49 |    | I |       |   |   |
| III-50 |    | I |       |   |   |

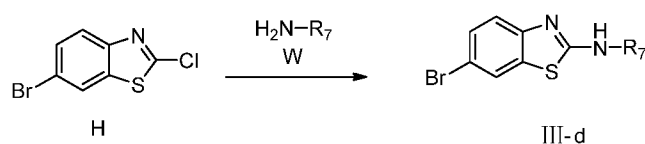
制备方法:

将化合物 E (例如 4.3mmol) 加入乙酸乙酯 (例如 30mL) 中, 再加入水 (例如 30mL) 和氢氧化钠 (例如 4.8mmol) 待用。

0-5℃下, 向上述反应液中滴入 2,2,2-三氯乙基氯甲酯 (例如 4.7mmol), 滴毕, 室温反应 1 小时, 分相, 有机相干燥, 减压浓缩, 得化合物 F, 收率>95%。

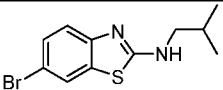
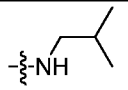
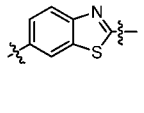
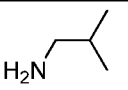
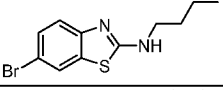
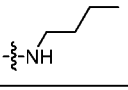
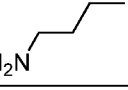
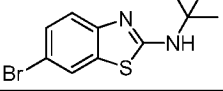
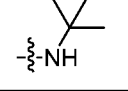
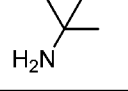
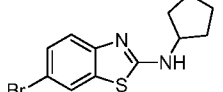
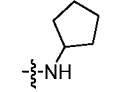
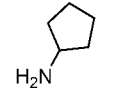
将化合物 F (例如 3.0mmol), 化合物 M (例如 6.0mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (例如 6.0mmol) 溶于二甲亚砜 (例如 30mL) 中, 80℃反应 10 小时, 加入水 (例如 50mL) 和乙酸乙酯 (例如 50mL) 分相, 有机相干燥, 减压浓缩, 即得化合物 III。

方法四:  $R_1$  为  $H_2N-R_7$ ,  $R_7$  为  $C_{1-6}$  烷基或 5-7 元环烷基。



$R_1$ 、X、Q 定义及反应所用原料 W 见下表。

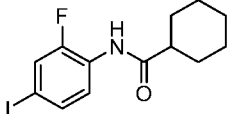
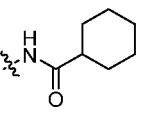
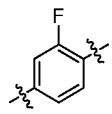
| 化合物编号 | 结构 | X | $R_1$ | Q | W |
|-------|----|---|-------|---|---|
|-------|----|---|-------|---|---|

|        |                                                                                   |    |                                                                                   |                                                                                    |                                                                                     |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------------|----|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| III-51 |  | Br |  |  |  |
| III-52 |  | Br |  |                                                                                    |  |
| III-53 |  | Br |  |                                                                                    |  |
| III-54 |  | Br |  |                                                                                    |  |

制备方法:

将化合物 H (例如 3.0mmol), 化合物 W (例如 6.0mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (例如 6.0mmol) 加入二甲亚砜 (例如 30mL) 中, 80℃ 反应 10 小时, 加入水 (例如 50mL) 和乙酸乙酯 (例如 50mL) 分相, 有机相干燥, 减压浓缩, 即得化合物 III。

方法五: III-47 的制备

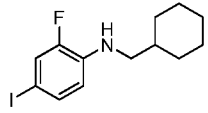
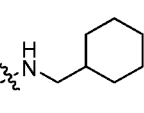
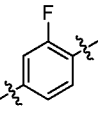
| 化合物编号  | 结构                                                                                  | X | R <sub>1</sub>                                                                       | Q                                                                                     |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| III-47 |  | I |  |  |

制备方法:

将环己甲酸 (9.3mmol) 悬浮于氯化亚砷 (5mL) 中, 80℃ 回流 6 小时, 减压蒸出过量的氯化亚砷, 得淡黄色固体, 向其中加入二氯甲烷 (30mL), 待用。

将 2-氟-4-碘苯胺 (8.4mmol) 溶于二氯甲烷 (30mL) 中, 于 0~5℃ 下, 滴入上述酰氯的二氯甲烷溶液, 滴毕室温反应 1 小时。反应完全后, 依次用 5% 盐酸溶液 (50mL) 和 5% 氢氧化钠溶液 (50mL) 洗涤, 有机相干燥, 浓缩, 得 2.9g 淡黄色固体, 即化合物 III-47, 收率 99.5%。

方法六: III-48 的制备

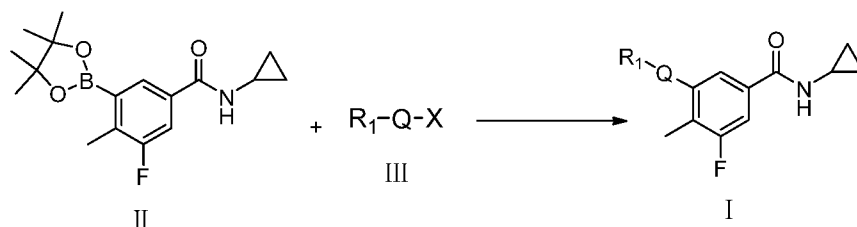
| 化合物编号  | 结构                                                                                  | X | R <sub>1</sub>                                                                       | Q                                                                                     |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|---|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| III-48 |  | I |  |  |

制备方法:

将 N-(2-氟-4-碘苯基)环己基甲酰胺 (5.0mmol) 和硼氢化钠 (15.0mmol) 悬浮于四氢呋喃 (30mL) 中, 于 0-5℃ 下滴入三氟化硼乙醚溶液 (20.0mmol), 滴毕室温反应 1 小时, 继续升温至 40~50℃ 反应 2~3 小时, 缓慢加入水和盐酸, 调节 pH 至 2~3, 搅拌 30 分钟。加入乙酸乙酯 (50mL), 分离有机相, 干燥, 减压浓缩, 得 1.3g 淡黄色固体, 即 III-48, 收率 78.0%。

实施例 1-56: 化合物 I-1~I-56 的制备,

合成路线:



其中,  $R_1$ 、Q 和 X 具有下表中的含义。

制备方法:

将化合物 III (例如 1.5mmol) 和化合物 II (例如 1.5mmol) 加入异丙醇中 (例如 30mL), 加 1M 碳酸氢钠 (例如 1.9mL) 水溶液和  $Pd(PPh_3)_4$  (例如 0.016mmol), 90℃ 回流 10 小时, 反应完毕, 反应液减压浓缩。柱层析纯化 (石油醚:乙酸乙酯=5~1:1), 即得目标化合物。

| 实施例 | 化合物 | 化学名                                           | 结构 | X  | $R_1$ | Q |
|-----|-----|-----------------------------------------------|----|----|-------|---|
| 1   | I-1 | 6-(5-(环丙基氨甲酰基)-3-氟-2-甲基苯基)-N-丁基-N-甲基哒嗪-3-甲酰胺  |    | Cl |       |   |
| 2   | I-2 | 6-(5-(环丙基氨甲酰基)-3-氟-2-甲基苯基)-N-乙基-N-异丙基哒嗪-3-甲酰胺 |    | Cl |       |   |
| 3   | I-3 | 6-(5-(环丙基氨甲酰基)-3-氟-2-甲基苯基)-N-异丁基-N-甲基哒嗪-3-甲酰胺 |    | Cl |       |   |

| 实施例 | 化合物  | 化学名                                          | 结构 | X  | R <sub>1</sub> | Q |
|-----|------|----------------------------------------------|----|----|----------------|---|
| 4   | I-4  | N-环戊基-6-(5-(环丙基氨甲酰基)-3-氟-2-甲基苯基)哒嗪-3-甲酰胺     |    | Cl |                |   |
| 5   | I-5  | N-环己基-6-(5-(环丙基氨甲酰基)-3-氟-2-甲基苯基)哒嗪-3-甲酰胺     |    | Cl |                |   |
| 6   | I-6  | N-环丙基-3-氟-4-甲基-5-(6-(4-甲基哌啶-1-羰基)哒嗪-3-基)苯甲酰胺 |    | Cl |                |   |
| 7   | I-7  | N-环丙基-3-氟-4-甲基-5-(6-(4-甲基哌嗪-1-羰基)哒嗪-3-基)苯甲酰胺 |    | Cl |                |   |
| 8   | I-8  | N-环丙基-3-氟-4-甲基-5-(6-(硫代吗啉-4-羰基)哒嗪-3-基)苯甲酰胺   |    | Cl |                |   |
| 9   | I-9  | 6-(5-(环丙基氨甲酰基)-3-氟-2-甲基苯基)-N-戊基烟酰胺           |    | Cl |                |   |
| 10  | I-10 | N-环己基-6-(5-(环丙基氨甲酰基)-3-氟-2-甲基苯基)烟酰胺          |    | Cl |                |   |
| 11  | I-11 | 6-(5-(环丙基氨甲酰基)-3-氟-2-甲基苯基)-N-(2-(二甲氨基)乙基)烟酰胺 |    | Cl |                |   |
| 12  | I-12 | N-环丙基-3-氟-4-甲基-5-(5-(硫代吗啉-4-羰基)吡啶-2-基)苯甲酰胺   |    | Cl |                |   |
| 13  | I-13 | N-环丙基-3-氟-4-甲基-5-(5-(4-甲基哌嗪-1-羰基)吡啶-2-基)苯甲酰胺 |    | Cl |                |   |

| 实施<br>例 | 化<br>合<br>物 | 化<br>学<br>名                                                                            | 结<br>构 | X  | R <sub>1</sub> | Q |
|---------|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------|--------|----|----------------|---|
| 14      | I-14        | 3-(5-(氮杂环庚烷-1-羰基)吡啶-2-基)-N-环丙基-5-氟-4-甲基苯甲酰胺                                            |        | Cl |                |   |
| 15      | I-15        | 5-(5-(环丙基氨甲酰基)-3-氟-2-甲基苯基)-N-异丁基吡啶-2-甲酰胺                                               |        | Cl |                |   |
| 16      | I-16        | 5-(5-(环丙基氨甲酰基)-3-氟-2-甲基苯基)-N-异丁基-N-甲基吡啶-2-甲酰胺                                          |        | Cl |                |   |
| 17      | I-17        | N-环戊基-5-(5-(环丙基氨甲酰基)-3-氟-2-甲基苯基)-吡啶-2-甲酰胺                                              |        | Br |                |   |
| 18      | I-18        | N-环戊基-5-(5-(环丙基氨甲酰基)-3-氟-2-甲基苯基)-N-甲基吡啶-2-甲酰胺                                          |        | Br |                |   |
| 19      | I-19        | N-(3-氯丙基)-5-(5-(环丙基氨甲酰基)-3-氟-2-甲基苯基)吡啶-2-甲酰胺                                           |        | Br |                |   |
| 20      | I-20        | N <sup>3</sup> -环丙基-5-氟-6-甲基-N <sup>4</sup> ,N <sup>4</sup> -二丙基-[1,1'-联苯基]-3,4'-二甲酰胺  |        | I  |                |   |
| 21      | I-21        | N <sup>3</sup> -环丙基-5-氟-N <sup>4</sup> ,N <sup>4</sup> -二异丙基-6-甲基-[1,1'-联苯基]-3,4'-二甲酰胺 |        | I  |                |   |
| 22      | I-22        | N <sup>4</sup> -环戊基-N <sup>3</sup> -环丙基-5-氟-6-甲基-[1,1'-联苯基]-3,4'-二甲酰胺                  |        | I  |                |   |

| 实施<br>例 | 化合<br>物 | 化学名                                                                                          | 结构 | X | R <sub>1</sub> | Q |
|---------|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------|----|---|----------------|---|
| 23      | I-23    | N <sup>4'</sup> -环戊基-N <sup>3</sup> -环丙基-5-氟-N <sup>4'</sup> ,6-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,4'-二甲酰胺     |    | I |                |   |
| 24      | I-24    | N <sup>4'</sup> -环己基-N <sup>3</sup> -环丙基-5-氟-6-甲基-[1,1'-联苯基]-3,4'-二甲酰胺                       |    | I |                |   |
| 25      | I-25    | N <sup>4'</sup> -环己基-N <sup>3</sup> -环丙基-5-氟-N <sup>4'</sup> ,6-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,4'-二甲酰胺     |    | I |                |   |
| 26      | I-26    | N-环丙基-5-氟-6-甲基-4'-(4-甲基哌啶-1-羰基)-[1,1'-联苯基]-3-甲酰胺                                             |    | I |                |   |
| 27      | I-27    | N-环丙基-5-氟-4'-(4-羟基哌啶-1-羰基)-6-甲基-[1,1'-联苯基]-3-甲酰胺                                             |    | I |                |   |
| 28      | I-28    | 4'-(氮杂环庚烷-1-羰基)-N-环丙基-5-氟-6-甲基-[1,1'-联苯基]-3-甲酰胺                                              |    | I |                |   |
| 29      | I-29    | N-环丙基-5-氟-6-甲基-4'-(硫代吗啉-4-羰基)-[1,1'-联苯基]-3-甲酰胺                                               |    | I |                |   |
| 30      | I-30    | N <sup>3</sup> -环丙基-3',5-二氟-N <sup>4'</sup> -异丁基-6-甲基-[1,1'-联苯基]-3,4'-二甲酰胺                   |    | I |                |   |
| 31      | I-31    | N <sup>3</sup> -环丙基-3',5-二氟-N <sup>4'</sup> -异丁基-N <sup>4'</sup> ,6-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,4'-二甲酰胺 |    | I |                |   |
| 32      | I-32    | N <sup>4'</sup> -环戊基-N <sup>3</sup> -环丙基-3',5-二氟-6-甲基-[1,1'-联苯基]-3,4'-二甲酰胺                   |    | I |                |   |

| 实施例 | 化合物  | 化学名                                                                                            | 结构 | X  | R <sub>1</sub> | Q |
|-----|------|------------------------------------------------------------------------------------------------|----|----|----------------|---|
| 33  | I-33 | N <sup>4'</sup> -环戊基-N <sup>3</sup> -环丙基-3',5-二氟-N <sup>4'</sup> ,6-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,4'-二甲酰胺   |    | I  |                |   |
| 34  | I-34 | N-环丙基-3',5-二氟-6-甲基-4'-(吡咯烷-1-羰基)-[1,1'-联苯基]-3-甲酰胺                                              |    | I  |                |   |
| 35  | I-35 | N-环丙基-3',5-二氟-6-甲基-4'-(4-甲基哌啶-1-羰基)-[1,1'-联苯基]-3-甲酰胺                                           |    | I  |                |   |
| 36  | I-36 | N-环丙基-3',5-二氟-6-甲基-4'-(吗啉-4-羰基)-[1,1'-联苯基]-3-甲酰胺                                               |    | I  |                |   |
| 37  | I-37 | N <sup>3</sup> -环丙基-5-氟-3'-羟基-N <sup>4'</sup> -异丁基-N <sup>4'</sup> ,6-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,4'-二甲酰胺 |    | Br |                |   |
| 38  | I-38 | N <sup>3</sup> -环丙基-5-氟-3'-羟基-N <sup>4'</sup> -异丙基-6-甲基-[1,1'-联苯基]-3,4'-二甲酰胺                   |    | Br |                |   |
| 39  | I-39 | N-环丙基-5-氟-3'-甲氧基-6-甲基-4'-(4-甲基哌啶-1-羰基)-[1,1'-联苯基]-3-甲酰胺                                        |    | Br |                |   |
| 40  | I-40 | N-环丙基-5-氟-3'-甲氧基-6-甲基-4'-(吡咯烷-1-羰基)-[1,1'-联苯基]-3-甲酰胺                                           |    | Br |                |   |

| 实施<br>例 | 化合<br>物 | 化学名                                                                          | 结构 | X  | R <sub>1</sub> | Q |
|---------|---------|------------------------------------------------------------------------------|----|----|----------------|---|
| 41      | I-41    | 3'-氨基-N <sup>3</sup> -环丙基-5-氟-6-甲基-N <sup>4</sup> '-叔戊基-[1,1'-联苯基]-3,4'-二甲酰胺 |    | Br |                |   |
| 42      | I-42    | 3'-氨基-N <sup>3</sup> -环丙基-5-氟-6-甲基-N <sup>4</sup> '-新戊基-[1,1'-联苯基]-3,4'-二甲酰胺 |    | Br |                |   |
| 43      | I-43    | 3'-氨基-N-环丙基-5-氟-6-甲基-4'-(吗啉-4-羰基)-[1,1'-联苯基]-3-甲酰胺                           |    | Br |                |   |
| 44      | I-44    | N <sup>3</sup> -环丙基-5-氟-N <sup>4</sup> '-异丁基-3',6-二甲基-[1,1'-联苯基]-3,4'-二甲酰胺   |    | I  |                |   |
| 45      | I-45    | N-环丙基-5-氟-3',6-二甲基-4'-(哌嗪-1-羰基)-[1,1'-联苯基]-3-甲酰胺                             |    | I  |                |   |
| 46      | I-46    | N-环丙基-5-氟-3',6-二甲基-4'-(吗啉-4-羰基)-[1,1'-联苯基]-3-甲酰胺                             |    | I  |                |   |
| 47      | I-47    | 4'-(环己基甲酰胺基)-N-环丙基-3',5-二氟-6-甲基-[1,1'-联苯基]-3-甲酰胺                             |    | I  |                |   |
| 48      | I-48    | 4'-((环己基甲基)氨基)-N-环丙基-3',5-二氟-6-甲基-[1,1'-联苯基]-3-甲酰胺                           |    | I  |                |   |

| 实施例 | 化合物  | 化学名                                              | 结构 | X  | R <sub>1</sub> | Q |
|-----|------|--------------------------------------------------|----|----|----------------|---|
| 49  | I-49 | N-环丙基-5-氟-4'-(3-异丁基脲基)-3',6-二甲基-[1,1'-联苯基]-3-甲酰胺 |    | I  |                |   |
| 50  | I-50 | 4'-(3-环戊基脲基)-N-环丙基-5-氟-3',6-二甲基-[1,1'-联苯基]-3-甲酰胺 |    | I  |                |   |
| 51  | I-51 | N-环丙基-3-氟-5-(2-(异丁基氨基)苯并[d]噻唑-6-基)-4-甲基苯甲酰胺      |    | Br |                |   |
| 52  | I-52 | 3-(2-(丁基氨基)苯并[d]噻唑-6-基)-N-环丙基-5-氟-4-甲基苯甲酰胺       |    | Br |                |   |
| 53  | I-53 | 3-(2-(叔丁基氨基)苯并[d]噻唑-6-基)-N-环丙基-5-氟-4-甲基苯甲酰胺      |    | Br |                |   |
| 54  | I-54 | 3-(2-(环戊基氨基)苯并[d]噻唑-6-基)-N-环丙基-5-氟-4-甲基苯甲酰胺      |    | Br |                |   |
| 55  | I-55 | N-环丙基-3-氟-4-甲基-5-(5-(哌啶-1-羰基)噻吩-2-基)苯甲酰胺         |    | Cl |                |   |
| 56  | I-56 | N-环丙基-3-氟-4-甲基-5-(5-(4-甲基哌啶-1-羰基)噻吩-2-基)苯甲酰胺     |    | Cl |                |   |

具体物理表征结果:

| 实施例 | 化合物 | 结果 | <sup>1</sup> H NMR (600MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ | MS<br>[M+H] <sup>+</sup> |
|-----|-----|----|-----------------------------------------------------|--------------------------|
|-----|-----|----|-----------------------------------------------------|--------------------------|

|   |     |                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |       |
|---|-----|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 1 | I-1 | 淡黄色<br>固体, 收率<br>19.1% | 0.573-0.590 (m, 2H), 0.693-0.716 (m, 2H),<br>0.741-0.976 (m, 3H), 1.125-1.404 (m, 2H),<br>1.565-1.645 (m, 2H), 2.261-2.277 (d, 3H),<br>2.857-2.876 (m, 1H), 2.999 -3.077 (d, 3H),<br>3.318-3.345 (m, 1H), 3.537-3.561 (m, 1H),<br>7.755-7.773 (d, 1H), 7.832 (s, 1H),<br>7.983-8.004(m, 1H), 8.065-8.080(m, 1H),<br>8.583(s, 1H)                                                      | 385.2 |
| 2 | I-2 | 淡黄色<br>固体, 收率<br>17.3% | 0.572-0.583 (m, 2H), 0.693-0.716 (m, 2H),<br>1.183-1.136 (m, 9H), 2.267-2.283 (m, 3H),<br>2.865-2.872 (m, 1H), 3.449-3.460 (m, 2H),<br>3.868-3.887 (m, 1H), 7.749-7.769 (m, 1H),<br>7.832-7.841 (m, 1H),7.973-7.996 (m, 1H),<br>8.055-8.072 (m, 1H), 8.573 (s, 1H)                                                                                                                    | 385.2 |
| 3 | I-3 | 淡黄色<br>固体, 收率<br>19.1% | 0.565-0.590 (m, 2H), 0.694-0.750 (m, 5H),<br>0.960-0.971 (d, 3H), 1.914-2.132 (m, 1H),<br>2.265-2.281 (m, 3H), 2.846-2.882 (m, 1H),<br>2.998-3.083 (d, 3H), 3.227-3.391 (m, 2H),<br>7.756-7.774 (d, 1H),7.834-7.847 (m, 1H),<br>7.976-7.997 (dd, 1H), 8.061-8.080 (dd, 1H),<br>8.573(s, 1H)                                                                                           | 385.1 |
| 4 | I-4 | 白色固<br>体, 收率<br>40.1%) | 0.564-0.589 (m, 2H), 0.698-0.729 (m, 2H),<br>1.563-1.595(m, 2H), 1.649-1.751 (m, 4H),<br>1.901-1.933 (m, 2H), 2.275-2.278 (d, 3H),<br>2.851-2.893 (m, 1H), 4.317-4.379 (m, 1H),<br>7.770-7.832 (m, 2H), 8.127-8.142 (d, 1H),<br>8.306-8.320 (d, 1H), 8.580-8.587 (d,<br>1H),9.149-9.162 (d, 1H)                                                                                       | 383.1 |
| 5 | I-5 | 白色固<br>体, 收率<br>42.5%  | 0.562-0.588 (m, 2H), 0.697-0.729 (m, 2H),<br>1.141-1.176 (m, 1H), 1.307-1.371 (m, 2H),<br>1.464-1.529 (m, 2H), 1.611-1.632 (m, 1H),<br>1.741-1.763 (m, 2H), 1.828-1.845 (m, 2H),<br>2.274-2.277 (d, 3H), 2.849-2.880 (m, 1H),<br>3.870-3.894 (m, 1H), 7.769-7.787 (d, 1H),<br>7.830 (s, 1H), 8.126-8.140 (d, 1H), 8.310-8.325<br>(d, 1H), 8.579-8.586 (d, 1H), 9.058-9.072 (d,<br>1H) | 397.3 |
| 6 | I-6 | 白色固<br>体, 收率<br>55.8%  | 0.567-0.593 (m, 2H), 0.694-0.726 (m, 2H),<br>0.945-0.956 (d, 3H), 1.161-1.181 (m, 2H),<br>1.603-1.785 (m, 3H), 2.280-2.283 (d, 3H),<br>2.859-2.902 (m, 2H), 3.078-3.146 (m, 1H),<br>3.655-3.677 (d, 1H), 4.524-4.545 (d,<br>1H),7.756-7.773 (d, 1H), 7.841 (s, 1H),<br>7.988-8.003 (d, 1H), 8.065-8.079 (d, 1H), 8.574<br>(s, 1H)                                                     | 397.3 |

|    |      |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |       |
|----|------|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 7  | I-7  | 灰色固体, 收率 18.5%  | 0.565-0.587 (m, 2H), 0.699-0.723 (m, 2H), 2.228 (s, 3H), 2.277-2.280 (d, 3H), 2.339-2.354 (m, 2H), 2.434-2.450 (m, 2H), 2.851-2.882 (m, 1H), 3.459-3.475 (m, 2H), 3.731 (m, 2H), 7.753-7.772 (dd, 1H), 7.833-7.835 (d, 1H), 8.006-8.021(d, 1H), 8.073-8.087 (d, 1H), 8.568-8.575 (d, 1H)                                   | 398.2 |
| 8  | I-8  | 白色固体, 收率 47.6%  | 0.575-0.587 (m, 2H), 0.690-0.721 (m, 2H), 2.277 (s, 3H), 2.684-2.700 (m, 2H), 2.755-2.771 (m, 2H), 2.850-2.881 (m, 1H), 3.683-3.699 (m, 2H), 3.976-3.992 (m, 2H), 7.752-7.769 (d, 1H), 7.835 (s, 1H), 8.028-8.042 (d, 1H), 8.084-8.098 (d, 1H), 8.573-8.579 (d, 1H)                                                        | 401.1 |
| 9  | I-9  | 类白色固体, 收率 40.7% | 0.584 (m, 2H), 0.682-0.713 (m, 2H), 8.877-0.900 (t, 3H), 1.320-1.325 (m, 4H), 1.545-1.568 (m, 2H), 2.258 (s, 3H), 2.843-2.872 (m, 1H), 3.281-3.303 (t, 2H), 7.677-7.721 (m, 2H), 7.762 (s, 1H), 8.300-8.316 (dd, 1H), 8.545-8.552 (d, 1H), 8.704-8.722 (m, 1H), 9.099-9.102 (d, 1H)                                        | 384.2 |
| 10 | I-10 | 白色固体, 收率 26.6%  | 0.556-0.580 (m, 2H), 0.692-0.716 (m, 2H), 1.135-1.186 (m, 1H), 1.331-1.349 (m, 4H), 1.611-1.632 (m, 1H), 1.752-1.760 (m, 2H), 1.858-1.871 (m, 2H), 2.253-2.256 (d, 3H), 2.842-2.873 (m, 1H), 3.799-3.811 (m, 1H), 7.680-7.757 (m, 3H), 8.303-8.321 (dd, 1H), 8.472-8.485 (d, 1H), 8.546-8.552 (d, 1H), 9.097-9.099 (d, 1H) | 396.4 |
| 11 | I-11 | 棕色固体, 收率 27.4%  | 0.589-0.615 (m, 2H), 0.683-0.714 (m, 2H), 2.267-2.270 (d, 3H), 2.815-2.876 (m, 7H), 3.285-3.342 (m, 2H), 3.699-3.728 (m, 2H), 7.729-7.821 (m, 3H), 8.525-8.539 (d, 1H), 8.658-8.665 (d, 1H), 9.251-9.255 (d, 1H), 9.355 (s, 1H)                                                                                            | 385.2 |
| 12 | I-12 | 白色固体, 收率 79.1%  | 0.573-0.585 (m, 2H), 0.680-0.712 (m, 2H), 2.274-2.277 (d, 3H), 2.678-2.716 (m, 4H), 2.844-2.874 (m, 1H), 3.619 (m, 2H), 3.912 (m, 2H), 7.672-7.696 (m, 2H), 7.773 (s, 1H), 7.977-7.994 (dd, 1H), 8.537-8.543 (d, 1H), 8.731 (s, 1H)                                                                                        | 400.2 |

|    |      |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |       |
|----|------|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 13 | I-13 | 灰色固体, 收率 31.9%  | 0.558-0.583 (m, 2H), 0.681-0.712 (m, 2H), 2.212 (s, 3H), 2.273-2.390 (m, 7H), 2.842-2.873 (m, 1H), 3.394 (m, 2H), 3.662 (m, 2H), 7.674-7.690(m, 2H), 7.769 (s, 1H), 7.957-7.973 (dd, 1H), 8.535-8.542 (d, 1H), 8.714-8.716(d, 1H)                                                                                    | 397.3 |
| 14 | I-14 | 白色固体, 收率 53.3%  | 0.570-0.588 (m, 2H), 0.683-0.706 (m, 2H), 1.544-1.610 (m, 6H), 1.742-1.761 (m, 2H), 2.274-2.277 (d, 3H), 2.852-2.865 (m, 1H), 3.378-3.398 (t, 2H), 3.597-3.616 (t, 2H), 7.668-7.690 (m, 2H), 7.774-7.776 (d, 1H), 7.950-7.967 (dd, 1H), 8.543-8.550 (d, 1H), 8.704-8.707 (m, 1H)                                     | 396.5 |
| 15 | I-15 | 白色固体, 收率 17.1%  | 0.552-0.578 (m, 2H), 0.688-0.720 (m, 2H), 0.891-0.902 (d, 6H), 1.884-1.929 (m, 1H), 2.192-2.195 (d, 3H), 2.840-2.865 (m, 1H), 3.157-3.179 (t, 2H), 7.662-7.697 (m, 2H), 8.053-8.070 (dd, 1H), 8.132-8.145 (d, 1H), 8.526-8.532 (d, 1H), 8.686-8.688 (d, 1H), 8.828-8.848 (t, 1H)                                     | 370.1 |
| 16 | I-16 | 淡黄色固体, 收率 24.3% | 0.565-0.580 (m, 2H), 0.687-0.735 (m, 5H), 0.934-0.945 (d, 3H), 1.882-2.091 (m, 1H), 2.187-2.203 (m, 3H), 2.837-2.871 (m, 1H), 2.959-3.017(d, 3H), 3.229-3.242 (d, 1H), 3.334-3.347 (d, 1H), 7.627-7.681 (m, 3H), 7.969-7.992 (m, 1H), 8.518-8.529 (m, 1H), 8.618-8.637 (m, 1H)                                       | 384.2 |
| 17 | I-17 | 白色固体, 收率 20.7%  | 0.559-0.570 (m, 2H), 0.694-0.718 (m, 2H), 1.558-1.622 (m, 4H), 1.705-1.727 (m, 2H), 1.896-1.924 (m, 2H), 2.182-2.185 (d, 3H), 2.837-2.868 (m, 1H), 4.262-4.299 (m, 1H), 7.647 (s, 1H), 7.678-7.696 (d, 1H), 8.045-8.062 (dd, 1H), 8.121-8.134 (d, 1H), 8.522-8.529 (d, 1H), 8.591-8.605 (d, 1H), 8.668-8.671 (d, 1H) | 382.2 |
| 18 | I-18 | 淡黄色固体, 收率 27.3% | 0.555-0.581 (m, 2H), 0.688-0.719 (m, 2H), 1.401 (m, 2H), 1.632-1.734 (m, 6H), 2.204 (s, 3H), 2.830-2.908 (m, 4H), 4.083-4.113 (m, 1H), 7.606-7.679 (m, 3H), 7.969-7.986 (m, 1H), 8.524-8.530 (d, 1H), 8.624 (s, 1H)                                                                                                  | 396.4 |

|    |      |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |       |
|----|------|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 19 | I-19 | 白色固体, 收率 35.2%  | 0.560-0.578 (m, 2H), 0.695-0.710 (m, 2H), 2.020-2.043 (m, 2H), 2.186-2.190 (d, 3H), 2.850-2.857 (m, 1H), 3.444-3.477 (m, 2H), 3.676-3.698 (t, 2H), 7.652-7.698 (m, 2H), 8.051-8.068 (dd, 1H), 8.131-8.144 (m, 1H), 8.521-8.528 (d, 1H), 8.680-8.684 (m, 1H), 8.995 (m, 1H)                                                | 390.2 |
| 20 | I-20 | 白色固体, 收率 34.5%  | 0.574-0.581 (m, 2H), 0.678-0.709 (m, 5H), 0.925 (m, 3H), 1.516-1.621 (m, 4H), 2.171-2.175 (d, 3H), 2.830-2.875 (m, 1H), 3.176 (m, 2H), 3.323-3.393 (m, 2H), 7.421-7.459 (m, 4H), 7.608-7.633 (m, 2H), 8.515-8.521(d, 1H)                                                                                                  | 397.4 |
| 21 | I-21 | 白色固体, 收率 71.7%  | 0.579 (m, 2H), 0.676-0.708 (m, 2H), 1.164-1.427 (m, 12H), 2.181-2.185 (d, 3H), 2.839-2.870 (m, 1H), 3.665-3.689 (m, 2H), 7.380-7.394 (m, 2H), 7.431-7.445 (m, 2H), 7.610-7.626 (m, 2H), 8.508-8.515 (d, 1H)                                                                                                               | 397.3 |
| 22 | I-22 | 白色固体, 收率 37.3%  | 0.552-0.578 (m, 2H), 0.696-0.708 (m, 2H), 1.542-1.584 (m, 4H), 1.698-1.712 (m, 2H), 1.897-1.959 (m, 2H), 2.163-2.166 (d, 3H), 2.832-2.863 (m, 1H), 4.235-4.287 (m, 1H), 7.466-7.480 (d, 2H), 7.590-7.636 (m, 2H), 7.941-7.955 (d, 2H), 8.351-8.363 (d, 1H), 8.515-8.522 (d, 1H)                                           | 381.3 |
| 23 | I-23 | 淡黄色固体, 收率 18.7% | 0.578 (m, 2H), 0.677-0.709 (m, 2H), 1.441 (m, 2H), 1.668-1.736 (m, 6H), 2.184-2.187 (d, 3H), 2.845-2.868 (m, 4H), 4.055 (m, 1H), 7.460 (m, 4H), 7.614-7.633 (m, 2H), 8.515-8.522 (d, 1H)                                                                                                                                  | 395.4 |
| 24 | I-24 | 淡黄色固体, 收率 42.6% | 0.562-0.575 (m, 2H), 0.677-0.708 (m, 2H), 1.130-1.150 (m, 1H), 1.301-1.347 (m, 4H), 1.609-1.630 (m, 1H), 1.739-1.754 (m, 2H), 1.834-1.847 (m, 2H), 2.162-2.165 (d, 3H), 2.832-2.862 (m, 1H), 3.775-3.792 (m, 1H), 7.465-7.478 (d, 2H), 7.586-7.636 (m, 2H), 7.940-7.954 (d, 2H), 8.270-8.284 (d, 1H), 8.514-8.521 (d, 1H) | 395.4 |
| 25 | I-25 | 白色固体, 收率 21.4%  | 0.562-0.588 (m, 2H), 0.689-0.709 (m, 2H), 0.993 (m, 2H), 1.358-1.800 (m, 8H), 2.177-2.181 (d, 3H), 2.800-2.874 (m, 4H), 4.300-4.315 (m, 1H), 7.453 (m, 4H), 7.615-7.633 (m, 2H), 8.514-8.520 (d, 1H)                                                                                                                      | 409.3 |

|    |      |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                      |       |
|----|------|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 26 | I-26 | 白色固体, 收率 25.2%  | 0.551-0.576 (m, 2H), 0.675-0.707 (m, 2H), 0.932-0.943 (d, 3H), 1.097 (m, 2H), 1.621-1.716 (m, 3H), 2.180-2.183 (d, 3H), 2.781-2.876 (m, 2H), 3.082 (m, 1H), 3.601 (m, 1H), 4.485 (m, 1H), 7.445-7.481 (m, 4H), 7.607-7.630 (m, 2H), 8.501 (s, 1H)                                    | 395.4 |
| 27 | I-27 | 白色固体, 收率 6.6%   | 0.559-0.576 (m, 2H), 0.683-0.698 (m, 2H), 1.399 (m, 2H), 1.736-1.809 (m, 2H), 2.182-2.185 (d, 3H), 2.837-2.867 (m, 1H), 3.198 (m, 2H), 3.515-3.544 (m, 1H), 3.740-3.773 (m, 1H), 4.024 (m, 1H), 4.800-4.806 (d, 1H), 7.449-7.488 (m, 4H), 7.606-7.631 (m, 2H), 8.505-8.512 (d, 1H)   | 397.3 |
| 28 | I-28 | 白色固体, 收率 53.3%  | 0.545-0.714 (m, 4H), 1.566-1.753 (m, 8H), 2.156-2.201 (d, 3H), 2.831-2.868 (m, 1H), 3.294-3.384 (m, 2H), 3.568-3.604 (m, 2H), 7.433-7.626 (m, 6H), 8.495-8.539 (d, 1H)                                                                                                               | 395.4 |
| 29 | I-29 | 白色固体, 收率 33.0%  | 0.563-0.566 (m, 2H), 0.681-0.697 (m, 2H), 2.179-2.182 (d, 3H), 2.672 (m, 4H), 2.834-2.865 (m, 1H), 3.605 (m, 2H), 3.889 (m, 2H), 7.459-7.472 (d, 2H), 7.499-7.512 (d, 2H), 7.603-7.630 (m, 2H), 8.505-8.512 (d, 1H)                                                                  | 399.1 |
| 30 | I-30 | 白色固体, 收率 40.9%  | 0.560-0.577 (m, 2H), 0.684-0.707 (m, 2H), 0.912-0.923 (d, 6H), 1.837-1.860 (m, 1H), 2.185-2.188 (d, 3H), 2.844-2.850 (m, 1H), 3.094-3.115 (m, 2H), 7.293-7.309 (dd, 1H), 7.367-7.388 (dd, 1H), 7.589-7.591 (d, 1H), 7.635--7.684 (m, 2H), 8.385 (m, 1H), 8.517 (s, 1H)               | 387.3 |
| 31 | I-31 | 土黄色固体, 收率 21.7% | 0.569-0.572 (m, 2H), 0.694--0.737 (m, 5H), 0.925-0.936 (d, 3H), 1.833-2.090 (m, 1H), 2.188-2.197 (m, 3H), 2.849-3.001 (m, 5H), 3.321-3.347 (m, 1H), 7.295-7.322 (m, 1H), 7.373-7.403 (m, 1H), 7.441-7.490 (m, 1H), 7.618-7.651 (m, 2H), 8.516-8.531 (m, 1H)                          | 401.1 |
| 32 | I-32 | 淡黄色固体, 收率 51.5% | 0.558-0.576 (m, 2H), 0.684-0.707 (m, 2H), 1.510-1.558 (m, 4H), 1.678-1.691 (m, 2H), 1.881-1.899 (m, 2H), 2.180-2.184 (d, 3H), 2.842-2.848 (m, 1H), 4.214 (m, 1H), 7.277-7.293 (dd, 1H), 7.348-7.368 (dd, 1H), 7.581 (s, 1H), 7.621-7.650 (m, 2H), 8.320-8.332 (d, 1H), 8.518 (s, 1H) | 399.1 |

|    |      |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |       |
|----|------|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 33 | I-33 | 类白色固体, 收率 12.9% | 0.561-0.579 (m, 2H), 0.684-0.715 (m, 2H), 1.419 (m, 2H), 1.580-1.666 (m, 6H), 2.198 (s, 3H), 2.836-2.866 (m, 1H), 2.906 (s, 3H), 3.955 (m, 1H), 7.296-7.311 (m, 1H), 7.376-7.399 (m, 1H), 7.434-7.484 (m, 1H), 7.613-7.647 (m, 2H), 8.537 (s, 1H)                                                            | 413.3 |
| 34 | I-34 | 白色固体, 收率 52.0%  | 0.562-0.572 (m, 2H), 0.690-0.706 (m, 2H), 1.839-1.914 (m, 4H), 2.190-2.193 (d, 3H), 2.849-2.855 (m, 1H), 3.261-3.283 (t, 2H), 3.487-3.510 (t, 2H), 7.296-7.311 (dd, 1H), 7.380-7.400 (dd, 1H), 7.517-7.542 (m, 1H), 7.609-7.648 (m, 2H), 8.510 (s, 1H)                                                       | 385.1 |
| 35 | I-35 | 白色固体, 收率 34.4%  | 0.552-0.578 (m, 2H), 0.682-0.713 (m, 2H), 0.926-0.937 (d, 3H), 1.056 (m, 2H), 1.620 (m, 2H), 1.719 (m, 1H), 2.194-2.197 (d, 3H), 2.796-2.860 (m, 2H), 3.095 (m, 1H), 3.418-3.439 (d, 1H), 4.487-4.509 (d, 1H), 7.297-7.312 (dd, 1H), 7.375-7.394 (dd, 1H), 7.478 (m, 1H), 7.618-7.645 (m, 2H), 8.502 (s, 1H) | 413.3 |
| 36 | I-36 | 白色固体, 收率 23.3%  | 0.569-0.576 (m, 2H), 0.682-0.714 (m, 2H), 2.195-2.198 (d, 3H), 2.835-2.866 (m, 1H), 3.289-3.311(m, 2H), 3.563-3.577 (m, 2H), 3.676 (m, 4H), 7.318-7.333 (dd, 1H), 7.393-7.412 (dd, 1H), 7.514-7.539 (m, 1H), 7.612-7.650 (m, 2H), 8.499 (s, 1H)                                                              | 401.1 |
| 37 | I-37 | 白色固体, 收率 13.4%  | 0.563-0.574 (m, 2H), 0.676-0.719 (m, 5H), 0.926 (m, 3H), 1.959-1.961 (m, 1H), 2.171 (s, 3H), 2.850-3.015 (m, 5H), 3.292-3.301 (m, 1H), 6.822-6.848 (m, 2H), 7.175 (m, 1H), 7.585-7.683 (m, 2H), 8.517 (s, 1H), 10.024(s, 1H)                                                                                 | 399.1 |
| 38 | I-38 | 白色固体, 收率 38.4%  | 0.569-0.576 (m, 2H), 0.675-0.706 (m, 2H), 1.205-1.216 (d, 6H), 2.168-2.171 (d, 3H), 2.829-2.859 (m, 1H), 4.155-4.189 (m, 1H), 6.895 (s, 1H), 6.909-6.911 (d, 1H), 7.580 (s, 1H), 7.606-7.623 (d, 1H), 7.983-7.996 (d, 1H), 8.516-8.523 (d, 1H), 8.626-8.639 (d, 1H), 12.924 (s, 1H)                          | 371.3 |

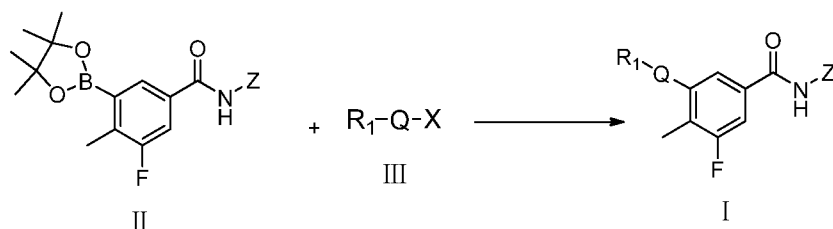
|    |      |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |       |
|----|------|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 39 | I-39 | 白色固体, 收率 13.6%  | 0.554-0.579 (m, 2H), 0.677-0.700 (m, 2H), 0.910-1.106 (m, 5H), 1.526-1.719 (m, 3H), 2.193-2.196 (d, 3H), 2.728 (t, 1H), 2.836-2.867 (m, 1H), 2.905-3.018 (m, 1H), 3.314-3.335 (d, 1H), 3.812-3.827 (d, 3H), 4.482-4.503 (d, 1H), 6.972-6.994 (m, 1H), 7.046 (s, 1H), 7.210-7.275 (m, 1H), 7.612-7.627 (m, 2H), 8.496-8.502 (d, 1H) | 425.3 |
| 40 | I-40 | 淡黄色固体, 收率 66.4% | 0.571-0.579 (m, 2H), 0.675-0.707 (m, 2H), 1.785-1.848 (m, 2H), 1.858-1.893 (m, 2H), 2.187-2.190 (d, 3H), 2.834-2.865 (m, 1H), 3.155-3.176 (t, 2H), 3.441-3.464 (t, 2H), 3.831 (s, 3H), 6.973-6.988 (dd, 1H), 7.058-7.059 (d, 1H), 7.273-7.286 (d, 1H), 7.610-7.627 (m, 2H), 8.504-8.510 (d, 1H)                                    | 397.3 |
| 41 | I-41 | 淡黄色固体, 收率 19.9% | 0.550-0.576 (m, 2H), 0.673-0.704 (m, 2H), 0.819-0.843 (t, 3H), 1.326(s, 6H), 1.773-1.810 (q, 2H), 2.164-2.168 (d, 3H), 2.830-2.891 (m, 1H), 6.568-6.581 (d, 1H), 6.712 (s, 1H), 7.494 (s, 1H), 7.532-7.545 (d, 2H), 7.601-7.618 (m, 1H), 8.511-8.517 (d, 1H)                                                                       | 398.3 |
| 42 | I-42 | 淡黄色固体, 收率 39.7% | 0.565-0.577 (m, 2H), 0.673-0.704 (m, 2H), 0.915 (s, 9H), 2.175-2.178(d, 3H), 2.834-2.865 (m, 1H), 3.080-3.091 (d, 2H), 6.414 (s, 2H), 6.517-6.532 (dd, 1H), 6.668-6.670 (d, 1H), 7.565-7.610 (m, 3H), 8.174-8.195 (t, 1H), 8.493-8.500 (d, 1H)                                                                                     | 398.2 |
| 43 | I-43 | 白色固体, 收率 26.5%  | 0.550-0.580 (m, 2H), 0.668-0.700 (m, 2H), 2.172-2.176 (d, 3H), 2.834-2.865 (m, 1H), 3.487 (m, 4H), 3.626 (m, 4H), 5.352 (s, 2H), 6.546-6.562 (dd, 1H), 6.680-6.683 (d, 1H), 7.088-7.101 (d, 1H), 7.568-7.601 (m, 2H), 8.485-8.492 (d, 1H)                                                                                          | 398.2 |
| 44 | I-44 | 白色固体, 收率 13.8%  | 0.550-0.576 (m, 2H), 0.676-0.707 (m, 2H), 0.916-0.927 (d, 6H), 1.813-1.858 (m, 1H), 2.172-2.175 (d, 3H), 2.397 (s, 3H), 2.828-2.858 (m, 1H), 3.066-3.088 (t, 2H), 7.239-7.259 (m, 2H), 7.393-7.406 (d, 1H), 7.556 (s, 1H), 7.606-7.623 (d, 1H), 8.328 (t, 1H), 8.500-8.507 (d, 1H)                                                 | 383.2 |

|    |      |                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |       |
|----|------|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 45 | I-45 | 灰色固体, 收率 25.3% | 0.561-0.588 (m, 2H), 0.677-0.708 (m, 2H), 2.185-2.188 (d, 3H), 2.296 (s, 3H), 2.835-2.866 (m, 1H), 3.063-3.077 (m, 2H), 3.202 (m, 2H), 3.431 (m, 2H), 3.853-3.931 (m, 2H), 7.271-7.321 (m, 2H), 7.374-7.387 (d, 1H), 7.585-7.643 (m, 2H), 8.527-8.534(d, 1H)                                    | 396.2 |
| 46 | I-46 | 白色固体, 收率 93.0% | 0.571-0.578 (m, 2H), 0.675-0.707 (m, 2H), 2.176-2.179 (d, 3H), 2.292 (s, 3H), 2.828-2.872 (m, 1H), 3.194 (m, 2H), 3.537 (m, 2H), 3.678 (m, 4H), 7.252-7.300 (m, 3H), 7.586-7.623 (m, 2H), 8.494-8.501 (d, 1H)                                                                                   | 397.3 |
| 47 | I-47 | 白色固体, 收率 25.5% | 0.559-0.576 (m, 2H), 0.678-0.709 (m, 2H), 1.184-1.311 (m, 4H), 1.385-1.447 (m, 2H), 1.748-1.833(m, 4H), 2.183-2.186 (d, 3H), 2.505-2.543 (m, 1H), 2.829-2.854 (m, 1H), 7.167-7.181 (m, 1H), 7.312-7.335 (dd, 1H), 7.581-7.608 (m, 2H), 7.958-7.986 (t, 1H), 8.497-8.504 (d, 1H), 9.678 (s, 1H)  | 413.3 |
| 48 | I-48 | 白色固体, 收率 25.5% | 0.567-0.585 (m, 2H), 0.672-0.703 (m, 2H), 0.912-0.972 (m, 2H), 1.142-1.233 (m, 3H), 1.619-1.704 (m, 4H), 1.779-1.801 (m, 2H), 2.192-2.196 (d, 3H), 2.830-2.861 (m, 1H), 2.980-2.992 (d, 2H), 6.820 (m, 1H), 7.011-7.028 (dd, 1H), 7.112-7.137 (dd, 1H), 7.530-7.551(m, 2H), 8.504-8.510 (d, 1H) | 399.0 |
| 49 | I-49 | 白色固体, 收率 31.8% | 0.552-0.580 (m, 2H), 0.679-0.700 (m, 2H), 0.895-0.906 (d, 6H), 1.686-1.731 (m, 1H), 2.172-2.176 (d, 3H), 2.247(s, 3H), 2.828-2.858 (m, 1H), 2.940-2.961 (m, 2H), 6.653-6.672 (m, 1H), 7.098-7.144 (m, 2H), 7.546-7.558 (m, 2H), 7.707 (s, 1H), 7.980-7.994 (d, 1H), 8.470-8.476 (d, 1H)         | 398.2 |
| 50 | I-50 | 白色固体, 收率 12.9% | 0.551-0.576 (m, 2H), 0.668-0.687 (m, 2H), 1.369-1.400 (m, 2H), 1.545-1.570 (m, 2H), 1.647-1.671 (m, 2H), 1.844-1.874 (m, 2H), 2.171-2.234 (m, 6H), 2.834-2.852 (m, 1H), 3.953-3.964 (m, 1H), 6.662-6.673 (d, 1H), 7.097-7.139 (m, 2H), 7.544-7.585 (m, 3H), 8.013-8.027 (d, 1H), 8.469 (s, 1H)  | 410.2 |

|    |      |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |       |
|----|------|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 51 | I-51 | 白色固体, 收率 25.2%  | 0.563-0.576 (m, 2H), 0.671-0.702 (m, 2H), 0.940-0.951 (d, 6H), 1.911-1.956 (m, 1H), 2.187-2.190 (d, 3H), 2.838-2.857 (m, 1H), 3.205-3.226 (t, 2H), 7.204-7.221 (dd, 1H), 7.427-7.441 (d, 1H), 7.559-7.599 (m, 2H), 7.691-7.694 (d, 1H), 8.127-8.146 (t, 1H), 8.481-8.488 (d, 1H)                      | 398.1 |
| 52 | I-52 | 白色固体, 收率 13.2%  | 0.568-0.579 (m, 2H), 0.673-0.704 (m, 2H), 0.913-0.938 (t, 3H), 1.357-1.419 (m, 2H), 1.565-1.614 (m, 2H), 2.188-2.191 (d, 3H), 2.835-2.865 (m, 1H), 3.365-3.397 (m, 2H), 7.209-7.225 (dd, 1H), 7.435-7.449 (d, 1H), 7.565-7.604 (m, 2H), 7.695-7.698 (d, 1H), 8.085-8.103 (t, 1H), 8.490-8.496 (d, 1H) | 398.1 |
| 53 | I-53 | 白色固体, 收率 11.9%  | 0.551-0.577 (m, 2H), 0.672-0.695 (m, 2H), 0.962 (s, 9H), 2.190-2.193 (d, 3H), 2.839-2.851 (m, 1H), 7.198-7.215 (dd, 1H), 7.415-7.428 (d, 1H), 7.559-7.601 (m, 2H), 7.685-7.688 (d, 1H), 8.041 (m, 1H), 8.478 (s, 1H)                                                                                  | 398.1 |
| 54 | I-54 | 白色固体, 收率 12.9%  | 0.552-0.578 (m, 2H), 0.679-0.703 (m, 2H), 1.555-1.593 (m, 4H), 1.691-1.705 (m, 2H), 1.968-1.990 (m, 2H), 2.186-2.189 (d, 3H), 2.833-2.864 (m, 1H), 4.165-4.186 (m, 1H), 7.206-7.223 (dd, 1H), 7.441-7.455 (d, 1H), 7.563-7.600 (m, 2H), 7.694-7.696 (d, 1H), 8.119-8.130 (d, 1H), 8.490-8.497 (d, 1H) | 410.2 |
| 55 | I-55 | 白色固体, 收率 46.9%  | 0.573-0.586 (m, 2H), 0.682-0.713 (m, 2H), 1.543-1.580 (m, 4H), 1.631-1.658 (m, 2H), 2.321-2.324 (d, 3H), 2.829-2.873 (m, 1H), 3.626 (m, 4H), 7.242-7.249 (d, 1H), 7.409-7.415 (d, 1H), 7.635-7.652 (d, 1H), 7.748 (s, 1H), 8.561-8.568 (d, 1H)                                                        | 387.2 |
| 56 | I-56 | 淡黄色固体, 收率 22.3% | 0.581-0.588 (m, 2H), 0.693-0.717 (m, 2H), 0.938-0.948 (d, 3H), 1.106-1.132 (m, 2H), 1.689-1.710 (m, 3H), 2.326-2.329 (d, 3H), 2.837-2.868 (m, 1H), 3.003 (m, 2H), 4.271 (m, 2H), 7.249-7.255 (d, 1H), 7.417-7.424 (d, 1H), 7.639-7.656 (m, 1H), 7.750 (s, 1H), 8.564-8.571 (d, 1H)                    | 401.1 |

实施例 57-81: 化合物 I-57~I-81 的制备

合成路线:



其中,  $\text{R}_1$ 、 $\text{Z}$ 、 $\text{Q}$  和  $\text{X}$  具有下表中的含义。

制备方法:

将化合物III(例如 1.5mmol)和化合物II(例如 1.5mmol)加入异丙醇中(例如 30mL), 加 1M 碳酸氢钠(例如 1.9mL)水溶液和  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (例如 0.016mmol), 90℃回流 10 小时, 反应完毕, 反应液减压浓缩。柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=5~1:1), 即得目标化合物。

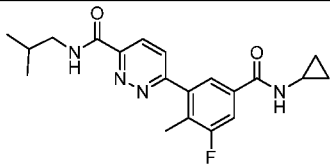
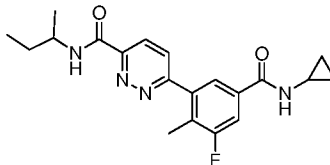
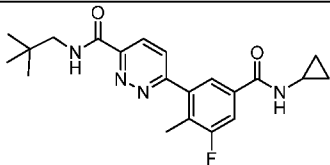
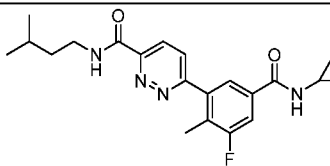
| 实施例 | 化合物  | 化学名                                          | 结构 | X  | $\text{R}_1$ | Q | Z |
|-----|------|----------------------------------------------|----|----|--------------|---|---|
| 57  | I-57 | 6-(5-(环丙基氨甲酰基)-3-氟-2-甲基苯基)-N-异丁基吡嗪-3-甲酰胺     |    | Cl |              |   |   |
| 58  | I-58 | 6-(5-(环丙基氨甲酰基)-3-氟-2-甲基苯基)-N-仲丁基吡嗪-3-甲酰胺     |    | Cl |              |   |   |
| 59  | I-59 | 6-(5-(环丙基氨甲酰基)-3-氟-2-甲基苯基)-N-新戊基吡嗪-3-甲酰胺     |    | Cl |              |   |   |
| 60  | I-60 | 6-(5-(环丙基氨甲酰基)-3-氟-2-甲基苯基)-N-异戊基吡嗪-3-甲酰胺     |    | Cl |              |   |   |
| 61  | I-61 | 6-(5-(环丙基氨甲酰基)-3-氟-2-甲基苯基)-N-(环丙基甲基)吡嗪-3-甲酰胺 |    | Cl |              |   |   |

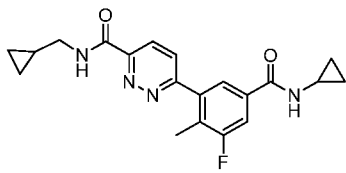
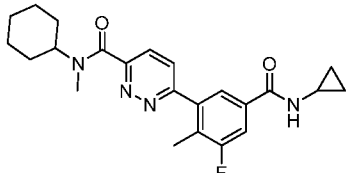
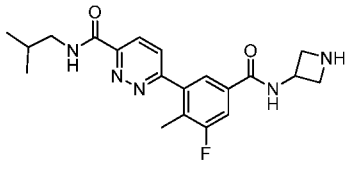
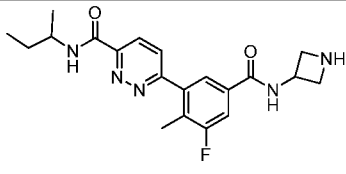
| 实施例 | 化合物  | 化学名                                                 | 结构 | X  | R <sub>1</sub> | Q | Z |
|-----|------|-----------------------------------------------------|----|----|----------------|---|---|
| 62  | I-62 | 6-(5-(环丙基氨基甲酰基)-3-氟-2-甲基苯基)-N-环己基-N-甲基哒嗪-3-甲酰胺      |    | Cl |                |   |   |
| 63  | I-63 | 6-(5-(氮杂环丁烷-3-基氨基甲酰基)-3-氟-2-甲基苯基)-N-异丁基哒嗪-3-甲酰胺     |    | Cl |                |   |   |
| 64  | I-64 | 6-(5-(氮杂环丁烷-3-基氨基甲酰基)-3-氟-2-甲基苯基)-N-仲丁基哒嗪-3-甲酰胺     |    | Cl |                |   |   |
| 65  | I-65 | 6-(5-(氮杂环丁烷-3-基氨基甲酰基)-3-氟-2-甲基苯基)-N-新戊基哒嗪-3-甲酰胺     |    | Cl |                |   |   |
| 66  | I-66 | 6-(5-(氮杂环丁烷-3-基氨基甲酰基)-3-氟-2-甲基苯基)-N-(环丙基甲基)哒嗪-3-甲酰胺 |    | Cl |                |   |   |
| 67  | I-67 | 6-(5-(氮杂环丁烷-3-基氨基甲酰基)-3-氟-2-甲基苯基)-N-环戊基哒嗪-3-甲酰胺     |    | Cl |                |   |   |

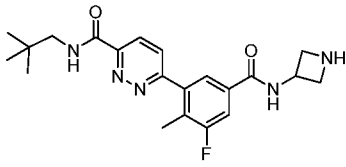
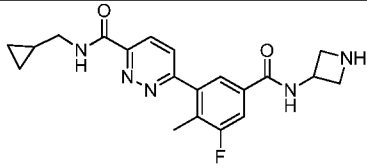
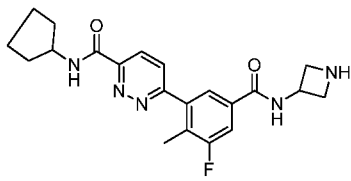
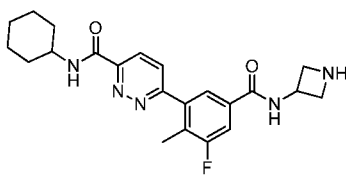
| 实施例 | 化合物  | 化学名                                                  | 结构 | X  | R <sub>1</sub> | Q | Z |
|-----|------|------------------------------------------------------|----|----|----------------|---|---|
| 68  | I-68 | 6-(5-(氮杂环丁烷-3-基氨基甲酰基)-3-氟-2-甲基苯基)-N-环己基吡嗪-3-甲酰胺      |    | Cl |                |   |   |
| 69  | I-69 | 6-(5-(氮杂环丁烷-3-基氨基甲酰基)-3-氟-2-甲基苯基)-N-乙基-N-异丙基-3-甲酰胺   |    | Cl |                |   |   |
| 70  | I-70 | 6-(5-(氮杂环丁烷-3-基氨基甲酰基)-3-氟-2-甲基苯基)-N-丁基-N-甲基吡嗪-3-甲酰胺  |    | Cl |                |   |   |
| 71  | I-71 | 6-(5-(氮杂环丁烷-3-基氨基甲酰基)-3-氟-2-甲基苯基)-N-异丁基-N-甲基吡嗪-3-甲酰胺 |    | Cl |                |   |   |
| 72  | I-72 | 6-(5-(氮杂环丁烷-3-基氨基甲酰基)-3-氟-2-甲基苯基)-N-新戊基烟酰胺           |    | Cl |                |   |   |
| 73  | I-73 | N-环戊基-6-(3-氟-5-((2-羟基乙基)氨基甲酰基)-2-甲基苯基)吡嗪-3-甲酰胺       |    | Cl |                |   |   |
| 74  | I-74 | N-环己基-6-(3-氟-5-((2-羟基乙基)氨基甲酰基)-2-甲基苯基)吡嗪-3-甲酰胺       |    | Cl |                |   |   |

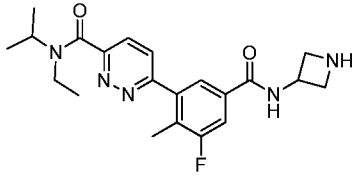
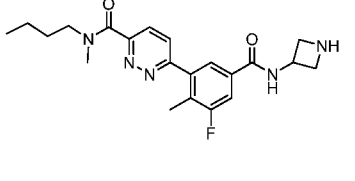
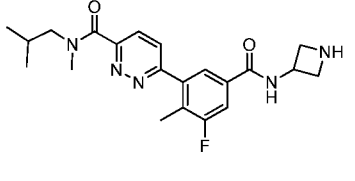
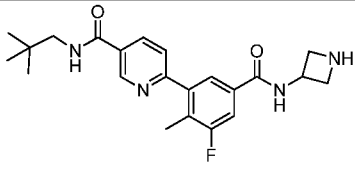
| 实施例 | 化合物  | 化学名                                                 | 结构 | X  | R <sub>1</sub> | Q | Z |  |
|-----|------|-----------------------------------------------------|----|----|----------------|---|---|--|
| 75  | I-75 | N-乙基-6-(3-氟-5-((2-羟基乙基)氨基甲酰基)-2-甲基苯基)-N-异丙基吡嗪-3-甲酰胺 |    | Cl |                |   |   |  |
| 76  | I-76 | N-丁基-6-(3-氟-5-((2-羟基乙基)氨基甲酰基)-2-甲基苯基)-N-甲基吡嗪-3-甲酰胺  |    | Cl |                |   |   |  |
| 77  | I-77 | 6-(3-氟-5-((2-羟基乙基)氨基甲酰基)-2-甲基苯基)-N-异丁基-N-甲基吡嗪-3-甲酰胺 |    | Cl |                |   |   |  |
| 78  | I-78 | 6-(3-氟-5-((2-羟基乙基)氨基甲酰基)-2-甲基苯基)-N-新戊基烟酰胺           |    | Cl |                |   |   |  |
| 79  | I-79 | 6-(5-(烯丙基氨基甲酰基)-3-氟-2-甲基苯基)-N-环戊基吡嗪-3-甲酰胺           |    | Cl |                |   |   |  |
| 80  | I-80 | 6-(5-(烯丙基氨基甲酰基)-3-氟-2-甲基苯基)-N-环己基吡嗪-3-甲酰胺           |    | Cl |                |   |   |  |
| 81  | I-81 | 6-(5-(烯丙基氨基甲酰基)-3-氟-2-甲基苯基)-N-新戊基烟酰胺                |    | Cl |                |   |   |  |

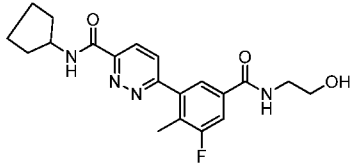
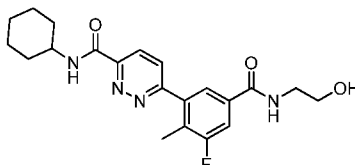
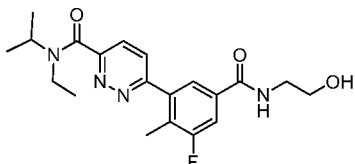
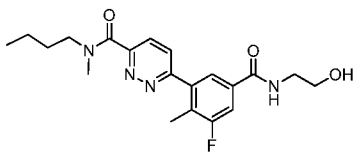
具体物理表征结果:

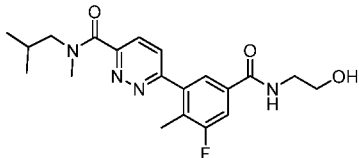
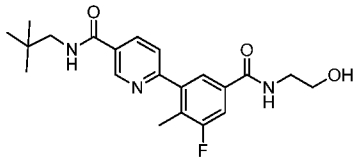
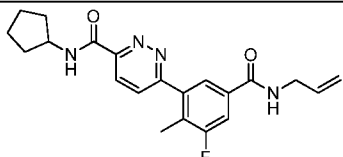
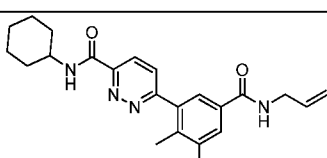
| 实施例 | 化合物  | 化合物                                                                                 | 结果              | <sup>1</sup> H NMR (600MHz , DMSO-d6) δ*                                                                                                                                                                                                               | MS [M+H] <sup>+</sup> #  |
|-----|------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| 57  | I-57 |    | 类白色固体, 收率 63.9% | 0.582-0.588 (m , 2H) , 0.723-0.735 (m, 2H), 0.923 (d, 6H), 1.927-1.997 (m, 2H) , 2.287 (s , 3H) , 2.857-2.887 (m, 1H), 3.215 (t, 2H), 7.787 (d, 1H), 7.851 (s, 1H), 8.150 (d, 1H), 8.331 (d, 1H), 8.600 (d, 1H), 9.374 (t, 1H)                         | 371.3                    |
| 58  | I-58 |    | 白色固体, 收率 31.3%  | CD <sub>3</sub> OD: 0.625-0.652 (m , 2H), 0.803-0.824 (m, 2H), 0.999 (t, 3H), 1.309 (d, 3H), 1.656-1.717 (m, 2H), 2.309 (s, 3H), 2.848-2.871 (m, 1H), 4.112-4.146 (m, 1H), 7.703 (d, 1H), 7.782 (s, 1H), 8.054 (d, 1H), 8.382 (d, 1H), 8.853 (d, 1H)   | 371.1                    |
| 59  | I-59 |  | 白色固体, 收率 43.8%  | 0.582-0.586 (m , 2H) , 0.715-0.723 (m, 2H), 0.951 (s, 9H), 2.294 (s, 3H), 2.863-2.880 (m, 1H), 3.238 (d, 2H), 7.789 (d, 1H), 7.857 (s, 1H), 8.159 (d, 1H), 8.338 (d, 1H), 8.605 (d, 1H), 9.186 (m, 1H)                                                 | 383.1 [M-H] <sup>-</sup> |
| 60  | I-60 |  | 淡黄色固体, 收率 12.1% | 0.569-0.595 (m , 2H) , 0.704-0.736 (m, 2H), 0.932 (m, 6H), 1.484-1.520 (m, 2H), 1.620-1.664 (m, 1H), 2.284 (d, 3H), 2.857-2.888 (m, 1H), 3.390-3.424 (m, 2H), 7.787 (d, 1H), 7.845 (s, 1H), 8.145 (d, 1H), 8.324 (d, 1H), 8.601 (d, 1H), 9.362 (m, 1H) | 384.7                    |

|    |      |                                                                                     |                 |                                                                                                                                                                                                                                                               |       |
|----|------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 61 | I-61 |    | 白色固体, 收率 46.3%  | 0.283-0.307(m, 2H), 0.434-0.463 (m, 2H), 0.570-0.588 (m, 2H), 0.695-0.718 (m, 2H), 1.113-1.137 (m, 1H), 2.276 (s, 3H), 2.855-2.873 (m, 1H), 3.253 (m, 2H), 7.779 (d, 1H), 7.840 (s, 1H), 8.143 (d, 1H), 8.331 (d, 1H), 8.586 (d, 1H), 9.439 (m, 1H)           | 369.0 |
| 62 | I-62 |    | 白色固体, 收率 28.2%  | 0.583-0.593 (m, 2H), 0.712-0.723 (m, 2H), 1.033-1.046 (m, 2H), 1.171-1.997 (m, 8H), 2.284 (s, 3H), 2.859-2.988 (m, 3H), 3.365-3.410 (m, 1H), 4.384-4.424 (m, 1H), 7.772 (d, 1H), 7.851 (d, 1H), 7.978-8.013 (m, 1H), 8.070-8.096 (m, 1H), 8.610-8.608 (m, 1H) | 410.8 |
| 63 | I-63 |  | 类白色固体, 收率 20.5% | CD <sub>3</sub> OD: 1.039 (d, 6H), 2.050 (m, 1H), 2.356 (s, 3H), 3.371-3.382 (m, 2H), 4.339-4.409 (m, 4H), 4.881-4.899 (m, 1H), 7.805 (d, 1H), 7.896 (s, 1H), 8.094 (d, 1H), 8.425 (d, 1H), 9.244 (m, 1H)                                                     | 386.1 |
| 64 | I-64 |  | 类白色固体, 收率 16.4% | CD <sub>3</sub> OD: 1.028 (t, 3H), 1.333 (m, 3H), 1.716 (m, 2H), 2.357 (s, 3H), 4.145-4.179 (m, 1H), 4.334-4.400 (m, 4H), 4.877 (m, 1H), 7.806 (d, 1H), 7.893 (s, 1H), 8.092 (d, 1H), 8.423 (d, 1H)                                                           | 386.0 |

|    |      |                                                                                     |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |       |
|----|------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 65 | I-65 |    | 类白色固体, 收率 15.8% | CD <sub>3</sub> OD: 1.054 (s, 9H), 2.362 (d, 3H), 3.383 (d, 2H), 4.340-4.405 (m, 4H), 4.853 (m, 1H), 7.807 (d, 1H), 7.897 (s, 1H), 8.104 (d, 1H), 8.437 (d, 1H), 9.063 (m, 1H)                                                                                                                                            | 400.2 |
| 66 | I-66 |    | 类白色固体, 收率 13.7% | CD <sub>3</sub> OD: 0.373-0.381 (m, 2H), 0.583-0.596 (m, 2H), 1.187-1.227 (m, 1H), 2.353 (s 3H), 3.401-3.412 (m, 2H), 4.338-4.412 (m, 4H), 4.889 (m, 1H), 7.808 (d, 1H), 7.901-7.912 (m, 1H), 8.097 (d, 1H), 8.429 (d, 1H), 9.275 (m, 1H)                                                                                 | 384.0 |
| 67 | I-67 |   | 类白色固体, 收率 11.4% | 1.568-1.592 (m, 2H), 1.667-1.760 (m, 4H), 1.925-1.952 (m, 2H), 2.300 (d, 3H), 4.111-4.194 (m, 4H), 4.339-4.376 (m, 1H), 4.821-4.846 (m, 1H), 7.840 (dd, 1H), 7.885 (d, 1H), 8.147 (d, 1H), 8.334 (d, 1H), 8.802 (s, 2H), 9.160 (d, 1H), 9.282 (d, 1H)                                                                     | 398.9 |
| 68 | I-68 |  | 类白色固体, 收率 15.3% | 1.152-1.179 (m, 1H), 1.335-1.361 (m, 2H), 1.494-1.518 (m, 2H), 1.622-1.644 (m, 1H), 1.752-1.774 (m, 2H), 1.835-1.855 (m, 2H), 2.301 (d, 3H), 3.888-3.900 (m, 1H), 4.115-4.189 (m, 4H), 4.834-4.846 (m, 1H), 7.838-7.857 (m, 1H), 7.892 (d, 1H), 8.151 (d, 1H), 8.339 (d, 1H), 8.843 (s, 1H), 9.067 (d, 1H), 9.308 (m, 1H) | 412.3 |

|    |      |                                                                                     |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                             |       |
|----|------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 69 | I-69 |    | 类白色固体, 收率 15.1% | CD <sub>3</sub> OD: 1.308-1.450 (m, 9H), 2.358-2.374 (m, 3H), 3.451-3.618 (m, 2H), 4.025-4.070 (m, 1H), 4.272-4.348 (m, 4H), 4.883 (m, 1H), 7.795 (d, 1H), 7.902 (s, 1H), 7.998-8.018 (m, 1H), 8.071 (d, 1H)                                                                | 400.0 |
| 70 | I-70 |    | 类白色固体, 收率 18.4% | 0.752-0.986 (m, 3H), 1.149-1.402 (m, 2H), 1.591-1.644 (m, 2H), 2.287-2.304 (m, 3H), 3.010-3.089 (m, 3H), 3.326 (t, 1H), 3.561 (t, 1H), 4.100-4.205 (m, 4H), 4.822-4.848 (m, 1H), 7.826 (d, 1H), 7.904 (d, 1H), 8.017 (dd, 1H), 8.097 (dd, 1H), 8.826 (s, 1H), 9.300 (m, 1H) | 399.9 |
| 71 | I-71 |  | 类白色固体, 收率 20.0% | 0.756 (d, 3H), 0.976 (d, 3H), 1.955-2.176 (m, 1H), 2.291-2.306 (m, 3H), 3.008-3.093 (m, 3H), 3.235-3.415 (m, 2H), 4.119-4.194 (m, 4H), 4.826-4.864 (m, 1H), 7.824 (d, 1H), 7.911 (d, 1H), 8.008 (dd, 1H), 8.095 (dd, 1H), 9.309 (m, 1H)                                     | 400.8 |
| 72 | I-72 |  | 类白色固体, 收率 15.9% | 0.943 (s, 9H), 2.299 (d, 3H), 3.171 (d, 2H), 4.093-4.146 (m, 2H), 4.166-4.187 (m, 2H), 4.808-4.833 (m, 1H), 7.736-7.755 (m, 2H), 7.830 (d, 1H), 8.357 (dd, 1H), 8.650 (t, 1H), 9.139-9.144 (m, 1H), 9.225 (d, 1H)                                                           | 398.9 |

|    |      |                                                                                     |                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                |       |
|----|------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 73 | I-73 |    | 白色固体, 收率 16.5% | CD <sub>3</sub> OD: 1.694-1.714 (m, 4H), 1.836 (m, 2H), 2.086-2.097 (m, 2H), 2.313 (s, 3H), 3.507 (t, 2H), 3.708 (t, 2H), 4.418-4.441 (m, 1H), 7.740 (d, 1H), 7.823 (s, 1H), 8.058 (d, 1H), 8.379 (d, 1H)                                                                                      | 387.1 |
| 74 | I-74 |    | 白色固体, 收率 28.9% | 1.151-1.200 (m, 2H), 1.300-1.401 (m, 2H), 1.469-1.529 (m, 2H), 1.742-1.764 (m, 2H), 1.828-1.845 (m, 2H), 2.285 (s, 3H), 3.292-3.355 (m, 2H), 3.501-3.530 (m, 2H), 3.856-3.908 (m, 1H), 4.734 (m, 1H), 7.810 (d, 1H), 7.877 (s, 1H), 8.144 (d, 1H), 8.322 (d, 1H), 8.624 (m, 1H), 9.062 (d, 1H) | 401.0 |
| 75 | I-75 |  | 白色固体, 收率 17.2% | 1.171-1.325 (m, 9H), 2.290-2.302 (m, 3H), 3.304-3.482 (m, 4H), 3.515-3.536 (m, 2H), 3.886-3.908 (m, 1H), 4.732 (m, 1H), 7.781 (d, 1H), 7.896-7.905 (m, 1H), 7.990-8.013 (m, 1H), 8.087 (d, 1H), 8.638 (m, 1H)                                                                                  | 389.2 |
| 76 | I-76 |  | 白色固体, 收率 18.9% | 0.724-0.977 (m, 3H), 1.127-1.405 (m, 2H), 1.568-1.648 (m, 2H), 2.283 (d, 3H), 3.003-3.080 (d, 3H), 3.308-3.358 (m, 3H), 3.505-3.564 (m, 3H), 4.728-4.747 (m, 1H), 7.799 (d, 1H), 7.889 (s, 1H), 8.001 (dd, 1H), 8.087 (d, 1H), 8.626 (s, 1H)                                                   | 389.1 |

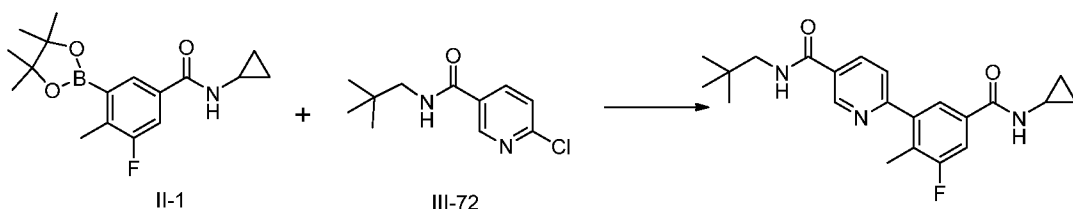
|    |      |                                                                                     |                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                             |
|----|------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| 77 | I-77 |    | 白色固体, 收率 19.0% | 0.745 (d, 3H), 0.967 (d, 3H), 1.905-2.143 (m, 1H), 2.285 (d, 3H), 2.999-3.405 (m, 4H), 3.502-3.531 (m, 2H), 4.726-4.744 (m, 1H), 7.797 (d, 1H), 7.895 (d, 1H), 7.993 (dd, 1H), 8.084 (dd, 1H), 8.638(m, 1H)                                                                                                      | 389.2                       |
| 78 | I-78 |    | 白色固体, 收率 16.3% | 0.933 (s, 9H), 2.279 (d, 3H), 3.159 (d, 2H), 3.328-3.347 (m, 2H), 3.497-3.527 (m, 2H), 4.725 (t, 1H), 7.715-7.741 (m, 2H), 7.816 (s, 1H), 8.333 (dd, 1H), 8.581-8.624 (m, 2H), 9.100 (m, 1H)                                                                                                                     | 388.1                       |
| 79 | I-79 |   | 白色固体, 收率 10.7% | 1.570-1.588 (m, 2H), 1.669-1.701 (m, 4H), 1.736-1.749 (m, 2H), 2.300 (d, 3H), 3.922-3.940 (m, 2H), 4.350-4.362 (m, 1H), 5.111 (dd, 1H), 5.196 (dd, 1H), 5.881-5.910 (m, 1H), 7.832 (d, 1H), 7.906 (s, 1H), 8.162 (d, 1H), 8.327 (d, 1H), 8.834-8.852 (m, 1H), 9.167 (d, 1H)                                      | 381.1<br>[M-H] <sup>-</sup> |
| 80 | I-80 |  | 白色固体, 收率 10.6% | 1.171 (m, 1H), 1.337-1.359 (m, 2H), 1.494-1.518 (m, 2H), 1.611-1.632 (m, 1H), 1.750-1.773 (m, 2H), 1.837-1.853 (m, 2H), 2.300 (d, 3H), 3.921-3.939 (m, 3H), 5.111 (dd, 1H), 5.196 (dd, 1H), 5.881-5.910 (m, 1H), 7.832 (dd, 1H), 7.905 (d, 1H), 8.161 (d, 1H), 8.332 (d, 1H), 8.842-8.851 (m, 1H), 9.076 (d, 1H) | 395.1<br>[M-H] <sup>-</sup> |

|    |      |  |                |                                                                                                                                                                                                                         |       |
|----|------|--|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 81 | I-81 |  | 白色固体, 收率 16.3% | CD <sub>3</sub> OD: 1.031 (s, 9H), 2.315 (d, 3H), 3.328-3.338 (m, 2H), 4.013-4.028 (m, 2H), 5.153-5.175 (m, 1H), 5.256 (dd, 1H), 5.932-5.978 (m, 1H), 7.768-7.727 (m, 2H), 7.780 (d, 1H), 8.362 (dd, 1H), 9.095 (m, 1H) | 384.7 |
|----|------|--|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|

备注: \*表示: 若无特别注明, 所用溶剂为 DMSO-d<sub>6</sub>。

#表示: 若无特别注明, 为[M+H]<sup>+</sup>。

对比例: 6-(5-(环丙基氨甲酰基)-3-氟-2-甲基苯基)-N-新戊基烟酰胺的制备



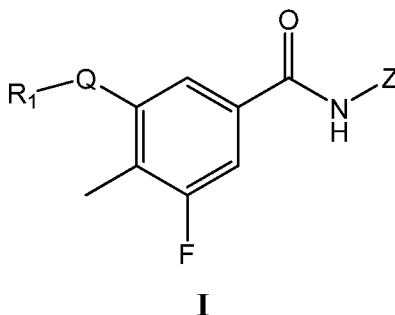
将化合物III-72(0.34g, 1.5mmol)和化合物II(0.479g, 1.5mmol)加入异丙醇中(30mL), 加 1M 碳酸氢钠 (1.9mL) 水溶液和 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (19mg, 0.016mmol), 90℃回流 10 小时, 反应完毕, 反应液减压浓缩。柱层析纯化 (石油醚:乙酸乙酯=5:1), 得到白色固体即为标题化合物 (115mg, 20%)。

LC-MS(*m/z*): 384.2[M+H]<sup>+</sup>

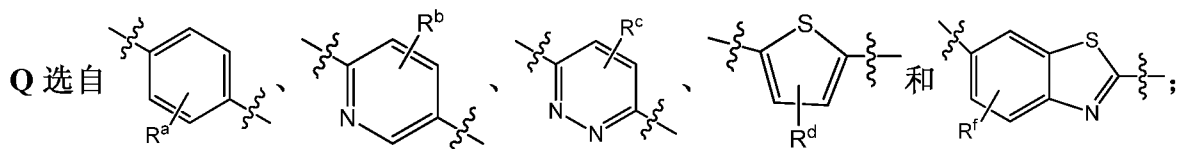
<sup>1</sup>HNMR (600MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 0.582-0.587(m, 2H), 0.683-0.715 (m, 2H), 0.933 (s, 9H), 2.258 (d, 3H), 2.822-2.905 (m, 1H), 3.164 (d, 2H), 7.733-7.681 (m, 2H), 7.762 (s, 1H), 8.335 (dd, 1H), 8.566 (d, 1H), 8.632 (t, 1H), 9.113 (d, 1H).

# 权 利 要 求

1. 式 I 的化合物或其互变异构体、光学异构体、及其药学上可接受的盐：

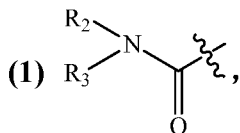


其中：



$R^{a-f}$  分别选自 H、卤素、羟基、氨基、 $C_{1-6}$  烷基、和  $C_{1-6}$  烷氧基，所述烷基、和烷氧基可任意被一个或多个选自卤素、羟基或氨基的取代基所取代，所述氨基可被 1 或 2 个  $C_{1-6}$  烷基所取代；

$R_1$  为：



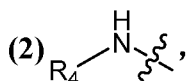
$R_2$  和  $R_3$  分别选自 H、 $C_{1-6}$  烷基、 $(CH_2)_{0.3-3\sim 7}$  元的环烷基或包含 1 或 2 个杂原子的杂环烷基，且  $R_2$  和  $R_3$  不同时为 H；所述  $C_{1-6}$  烷基可任意被一个或多个选自卤素、羟基、氨基、氰基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $(C_{0-6}$  烷基) $(C_{0-6}$  烷基)氨基、 $(C_{0-6}$  烷基)硫基、 $(C_{1-6}$  烷基)羰基和 $(C_{1-6}$  烷基)砜基的取代基所取代；所述 3~7 元环烷基或杂环烷基被 1 个  $R^m$  取代，其中所述  $R^m$  选自氢、 $C_{1-6}$  烷基、羟基、卤素或氨基，所述杂环烷基中的杂原子选自 O、N 和 S；或者

$R_2$  和  $R_3$  与其各自相连的原子一起形成 5、6 或 7 元环，

其中

所述 5、6 或 7 元环被 1 个  $R^n$  取代，其中所述  $R^n$  选自氢、 $C_{1-6}$  烷基、羟基、卤素或氨基；

所述 5、6 或 7 元环，除与  $R_2$  和  $R_3$  连接的 N 原子以外，还包括 0、1 或 2 个杂原子，所述杂原子选自 O、N 和 S；

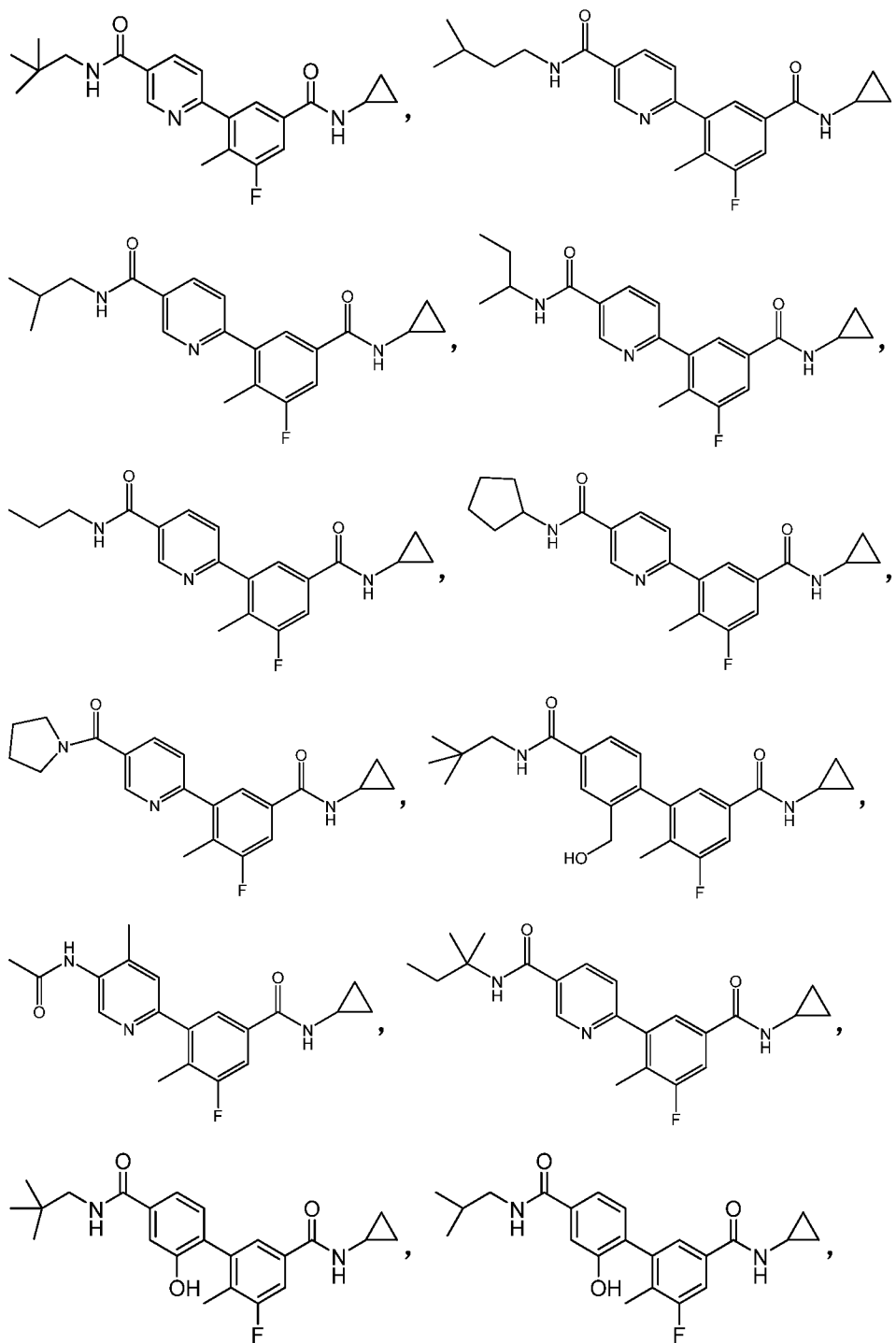


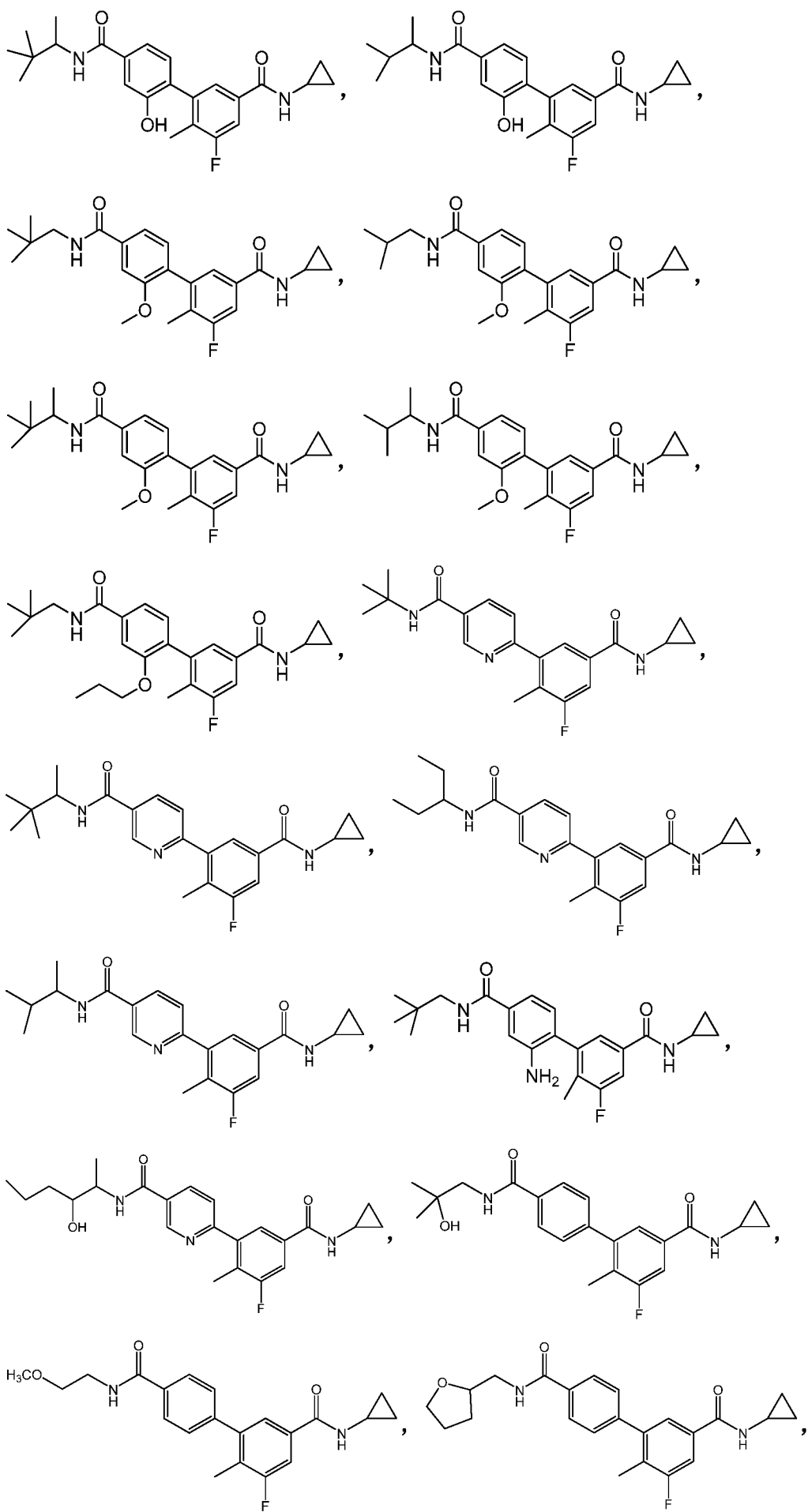
$R_4$  选自  $C_{1-6}$  烷基、 $-(CH_2)_{0.1-5\sim 7}$  元环烷基、 $-CO(CH_2)_{0.1}-R_5$ 、或 $-CONH-R_6$ ，

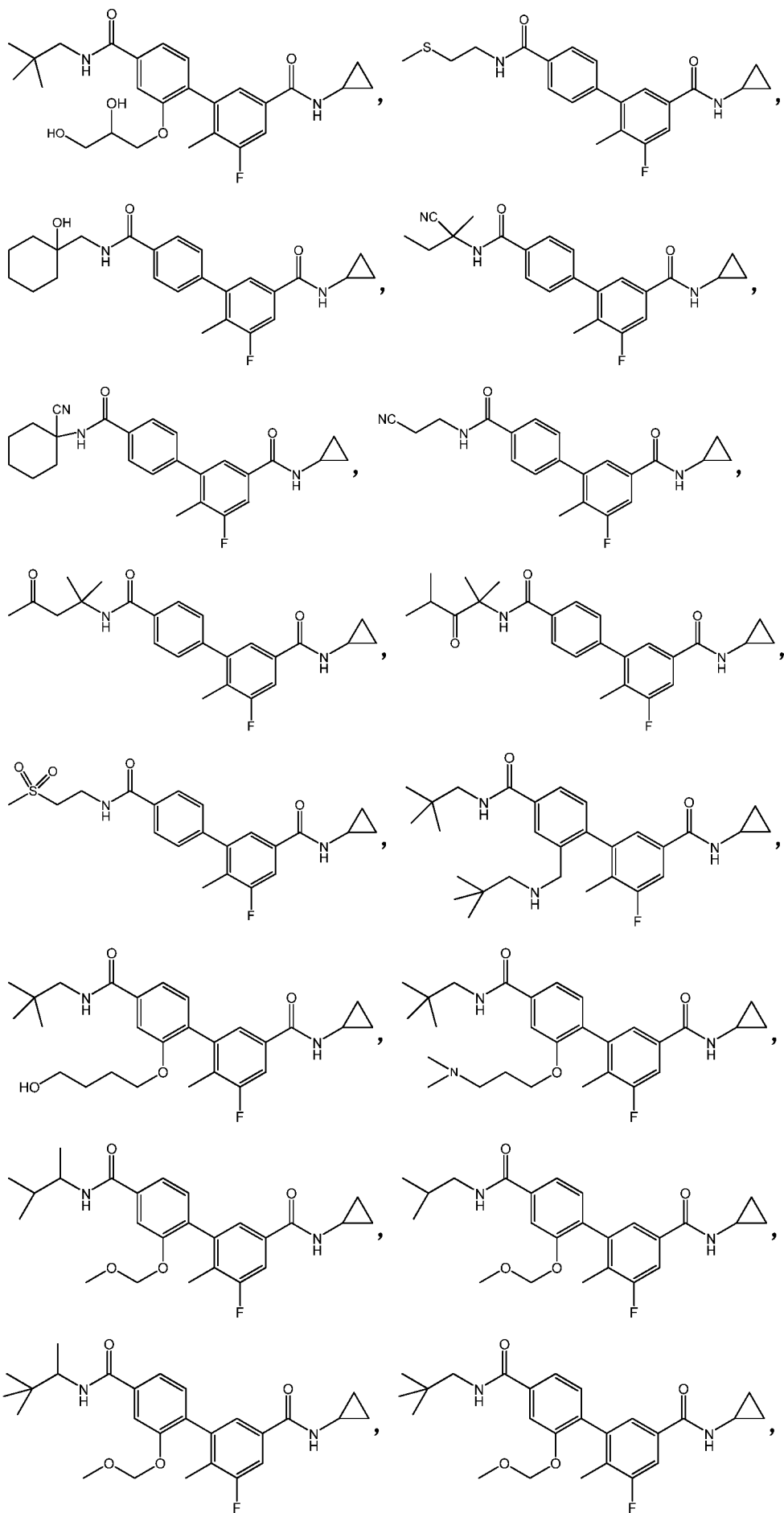
$R_5$  和  $R_6$  分别选自  $C_{1-6}$  烷基, 或  $-(CH_2)_{0-1}-5\sim 7$  元环烷基;

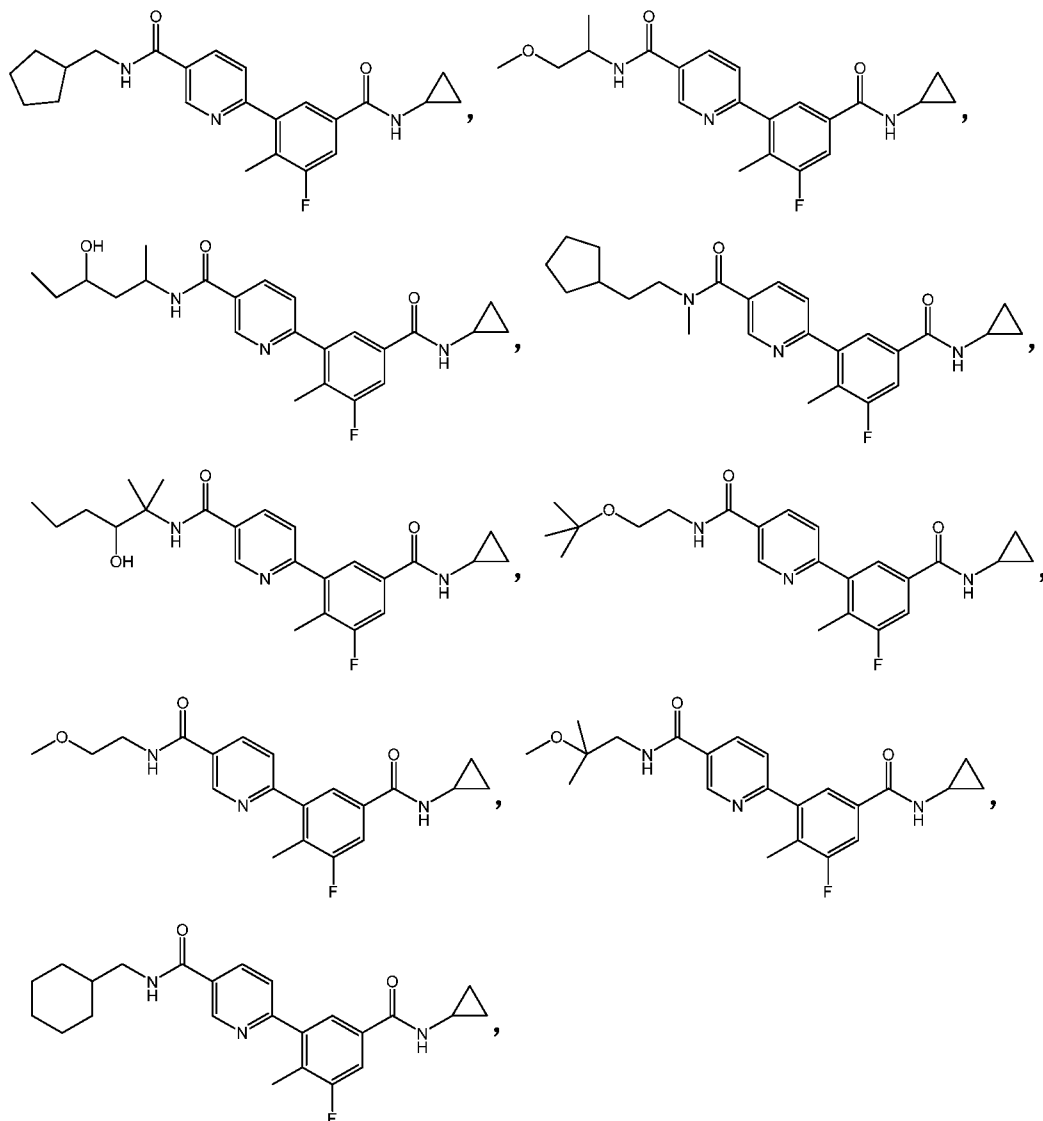
$Z$  为  $(CH_2)_{0-3}-Y$ ;  $Y$  选自  $3\sim 7$  元的环烷基或包含 1 或 2 个杂原子的杂环烷基、羟基、 $C_{1-6}$  烷氧基、卤素、氨基、氰基、硝基、烯基或炔基; 所述环烷基、杂环烷基、氨基、烯基或炔基任意被取代, 取代基选自  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、卤素、卤素、羟基、氨基、氰基或硝基; 所述杂环烷基中的杂原子选自 N、S 或 O;

前提是所述式 I 的化合物不包括:









6-{5-[(环丙基氨基)羰基]-3-氟-2-甲基苯基}-N-(1-甲基丁基)烟酰胺

6-{5-[(环丙基氨基)羰基]-3-氟-2-甲基苯基}-N-异丁基-N-甲基烟酰胺

6-{5-[(环丙基氨基)羰基]-3-氟-2-甲基苯基}-N-(1,3-二甲基丁基)烟酰胺

N-环戊基-6-{5-[(环丙基氨基)羰基]-3-氟-2-甲基苯基}-N-甲基烟酰胺

6-{5-[(环丙基氨基)羰基]-3-氟-2-甲基苯基}-N-(3,3-二甲基丁基)烟酰胺

6-{5-[(环丙基氨基)羰基]-3-氟-2-甲基苯基}-N-乙基-N-异丙基烟酰胺

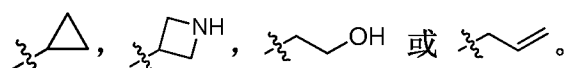
6-{5-[(环丙基氨基)羰基]-3-氟-2-甲基苯基}-N-(叔戊基)烟酰胺

6-{5-[(环丙基氨基)羰基]-3-氟-2-甲基苯基}-N-(3,3,3-三氟丙基)烟酰胺

|                                                     |                                                       |
|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| 6-[5-[(环丙基氨基)羰基]-3-氟-2-甲基苯基]-N-(1,1-二甲基, 丁基)烟酰胺     | N-环己基-6-[5-[(环丙基氨基)羰基]-3-氟-2-甲基苯基]-N-乙基烟酰胺            |
| 6-[5-[(环丙基氨基)羰基]-3-氟-2-甲基苯基]-N-甲基-N-(1-甲基环戊基)烟酰胺    | 6-[5-[(环丙基氨基)羰基]-3-氟-2-甲基苯基]-N-异丙基-N-甲基烟酰胺            |
| 6-[5-[(环丙基氨基)羰基]-3-氟-2-甲基苯基]-N-(3,3,3-三氟-2-甲基丙基)烟酰胺 | 6-[5-[(环丙基氨基)羰基]-3-氟-2-甲基苯基]-N-(1-乙基-1-甲基丙基)烟酰胺       |
| 6-[5-[(环丙基氨基)羰基]-3-氟-2-甲基苯基]-N-乙基烟酰胺                | N-环丙基-3-氟-4-甲基-5-[5-[(4-甲基哌啶-1-基)羰基]吡啶-2-基]苯甲酰胺       |
| N-环丙基-3-[5-[(2-乙基哌啶-1-基)羰基]吡啶-2-基]-5-氟-4-甲基苯甲酰胺     | N-环丙基-3-[5-[(2-乙基-2-甲基哌啶-1-基)羰基]吡啶-2-基]-5-氟-4-甲基苯甲酰胺  |
| N-环丙基-3-氟-4-甲基-5-[5-[(2-丙基哌啶-1-基)羰基]吡啶-2-基]苯甲酰胺     | N-环丙基-3-[5-[(2,4-二甲基哌啶-1-基)羰基]吡啶-2-基]-5-氟-4-甲基苯甲酰胺    |
| N-环丙基-3-[5-[(2,3-二甲基哌啶-1-基)羰基]吡啶-2-基]-5-氟-4-甲基苯甲酰胺  | N-环丙基-3-氟-4-甲基-5-[5-[(2,2,3-三甲基吡咯烷-1-基)羰基]吡啶-2-基]苯甲酰胺 |
| N-环丙基-3-[5-[(3-乙基哌啶-1-基)羰基]吡啶-2-基]-5-氟-4-甲基苯甲酰胺     | N-环丙基-3-氟-4-甲基-5-[5-[(2-甲基哌啶-1-基)羰基]吡啶-2-基]苯甲酰胺       |
| N-环丙基-3-[5-[(3,3-二甲基哌啶-1-基)羰基]吡啶-2-基]-5-氟-4-甲基苯甲酰胺  | N-环丙基-3-氟-4-甲基-5-[5-[(3-甲基哌啶-1-基)羰基]吡啶-2-基]苯甲酰胺       |

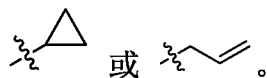
2. 如权利要求 1 所述的式 I 的化合物或其互变异构体、光学异构体、及其药学可接受的盐, 其特征在于:

Z 选自:



3. 如权利要求 1 所述的式 I 的化合物或其互变异构体、光学异构体、及其药学可接受的盐, 其特征在于:

Z 选自:

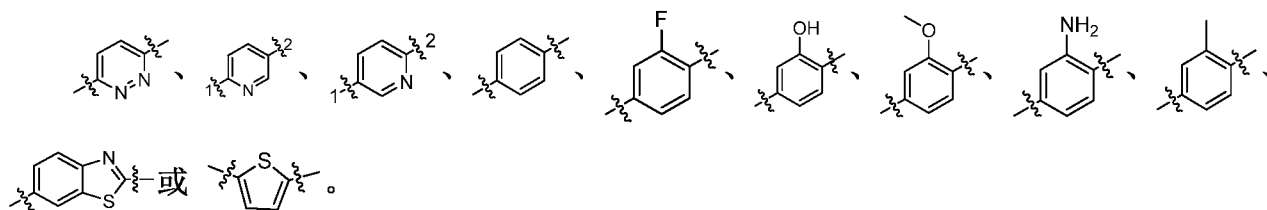


4. 如权利要求 1 所述的式 I 的化合物或其互变异构体、光学异构体、及其药学可接受的盐, 其特征在于:

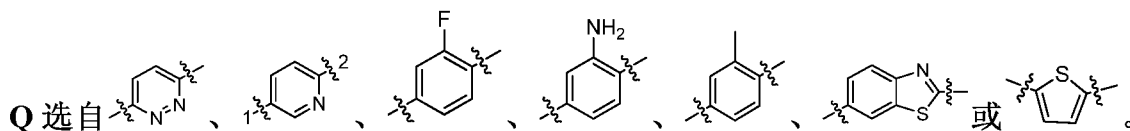
Z 为:

5. 如权利要求 1 所述的式 I 的化合物或其互变异构体、光学异构体、及其药学可接受的盐, 其特征在于:

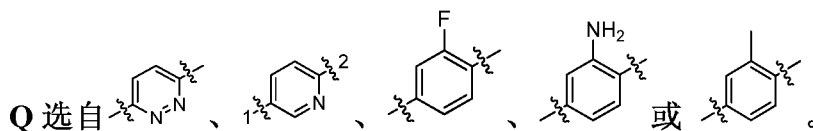
Q 选自



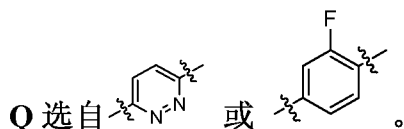
6. 如权利要求 1 所述的式 I 的化合物或其互变异构体、光学异构体、及其药学可接受的盐, 其特征在于:



7. 如权利要求 1 所述的式 I 的化合物或其互变异构体、光学异构体、及其药学可接受的盐, 其特征在于:

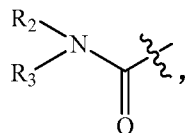


8. 如权利要求 1 所述的式 I 的化合物或其互变异构体、光学异构体、及其药学可接受的盐, 其特征在于:



9. 如权利要求 1 所述的式 I 的化合物或其互变异构体、光学异构体、及其药学可接受的盐，其特征在于：

$R_1$  为：



$R_2$  和  $R_3$  分别选自 H、 $C_{1-6}$  烷基、 $(CH_2)_{0-3}$ -3~7 元的环烷基或包含 1 或 2 个杂原子的杂环烷基，且  $R_2$  和  $R_3$  不同时为 H；所述  $C_{1-6}$  烷基可任意被一个或多个选自卤素、羟基、氨基、氰基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $(C_{0-6}$  烷基) $(C_{0-6}$  烷基)氨基、 $(C_{0-6}$  烷基)硫基、 $(C_{1-6}$  烷基)羰基、和 $(C_{1-6}$  烷基)砜基的取代基所取代；所述 3~7 元环烷基或杂环烷基被 1 个  $R^m$  取代，其中所述  $R^m$  选自氢、 $C_{1-6}$  烷基、羟基、卤素或氨基，所述杂环烷基中的杂原子选自 O、N 和 S；或者

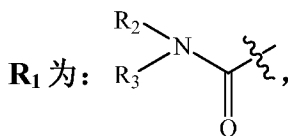
$R_2$  和  $R_3$  与其各自相连的原子一起形成 5、6 或 7 元环，

其中

所述 5、6 或 7 元环被 1 个  $R^n$  取代，其中所述  $R^n$  选自氢、 $C_{1-6}$  烷基、羟基、卤素或氨基；

所述 5、6 或 7 元环，除与  $R_2$  和  $R_3$  连接的 N 原子以外，还包括 0、1 或 2 个杂原子，所述杂原子选自 O、N 和 S。

10. 如权利要求 1 所述的式 I 的化合物或其互变异构体、光学异构体、及其药学可接受的盐，其特征在于：



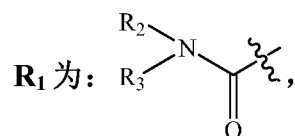
$R_2$  和  $R_3$  分别选自 H、 $C_{1-6}$  烷基、 $(CH_2)_{0-3}$ -3~7 元的环烷基，且  $R_2$  和  $R_3$  不同时为 H；所述  $C_{1-6}$  烷基可任意被一个或多个选自卤素、羟基、氨基、氰基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $(C_{0-6}$  烷基) $(C_{0-6}$  烷基)氨基、 $(C_{0-6}$  烷基)硫基、 $(C_{1-6}$  烷基)羰基、和 $(C_{1-6}$  烷基)砜基的取代基所取代；所述 3~7 元环烷基被 1 个  $R^m$  取代，其中所述  $R^m$  选自氢、 $C_{1-6}$  烷基、羟基、卤素或氨基；或者

$R_2$  和  $R_3$  与其各自相连的原子一起形成 5、6 或 7 元环，

其中

所述 5、6 或 7 元环被 1 个  $R^n$  取代，其中所述  $R^n$  选自氢、 $C_{1-6}$  烷基、羟基、卤素或氨基。

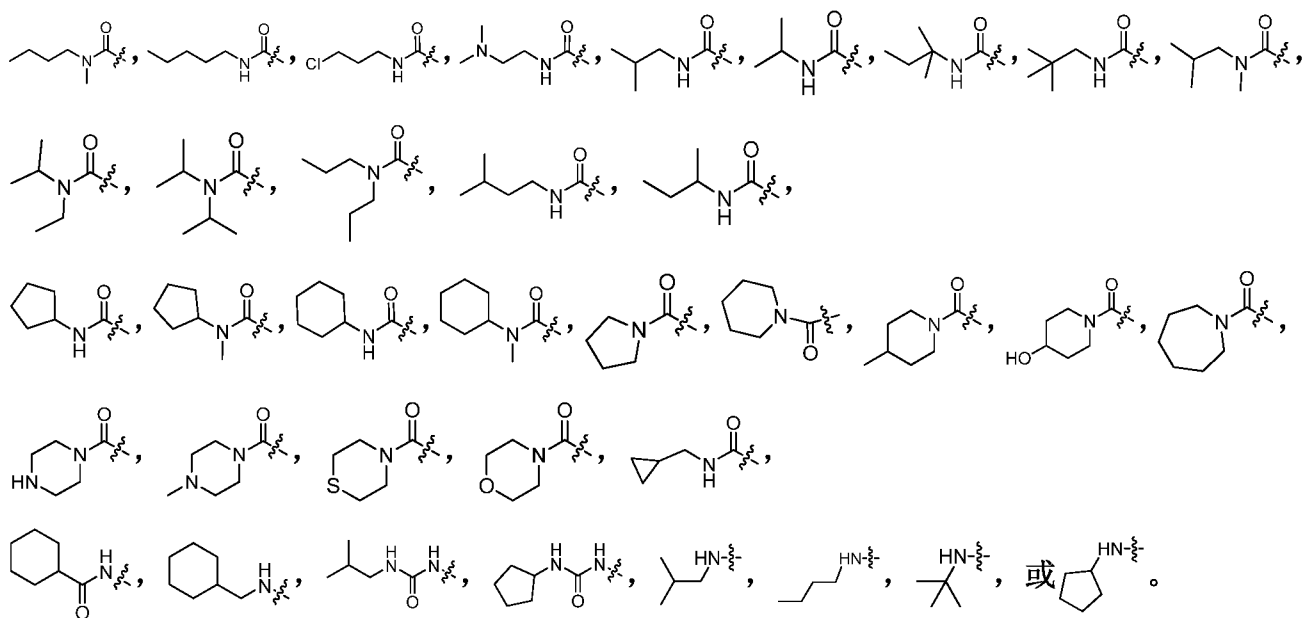
11. 如权利要求 1 所述的式 I 的化合物或其互变异构体、光学异构体、及其药学可接受的盐，其特征在于：



$R_2$  和  $R_3$  其中之一为 H，另一个选自  $C_{1-6}$  烷基、 $(CH_2)_{0-3-7}$  元的环烷基；所述  $C_{1-6}$  烷基可任意被一个或多个选自卤素、羟基、氨基、氰基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $(C_{0-6}$  烷基) $(C_{0-6}$  烷基)氨基、 $(C_{0-6}$  烷基)硫基、 $(C_{1-6}$  烷基)羰基、和 $(C_{1-6}$  烷基)砷基的取代基所取代；所述 3~7 元环烷基被 1 个  $R^m$  取代，其中所述  $R^m$  选自氢、 $C_{1-6}$  烷基、羟基、卤素或氨基。

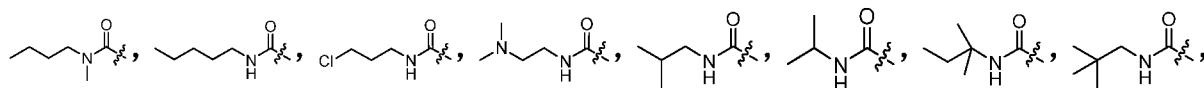
12. 如权利要求 1 所述的式 I 的化合物或其互变异构体、光学异构体、及其药学可接受的盐，其特征在于：

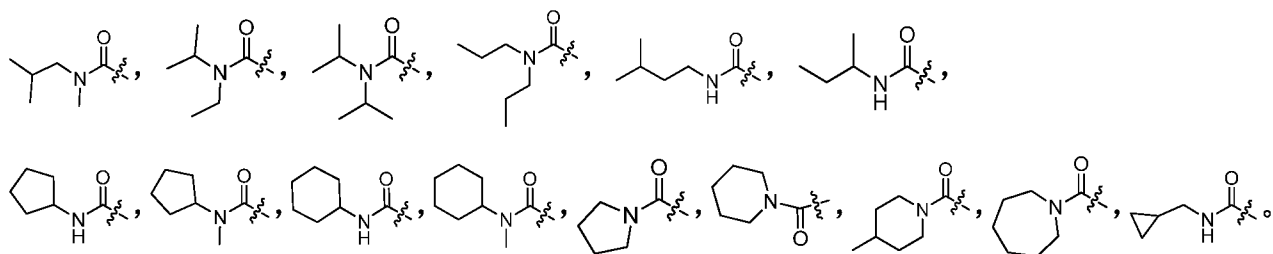
$R_1$  选自：



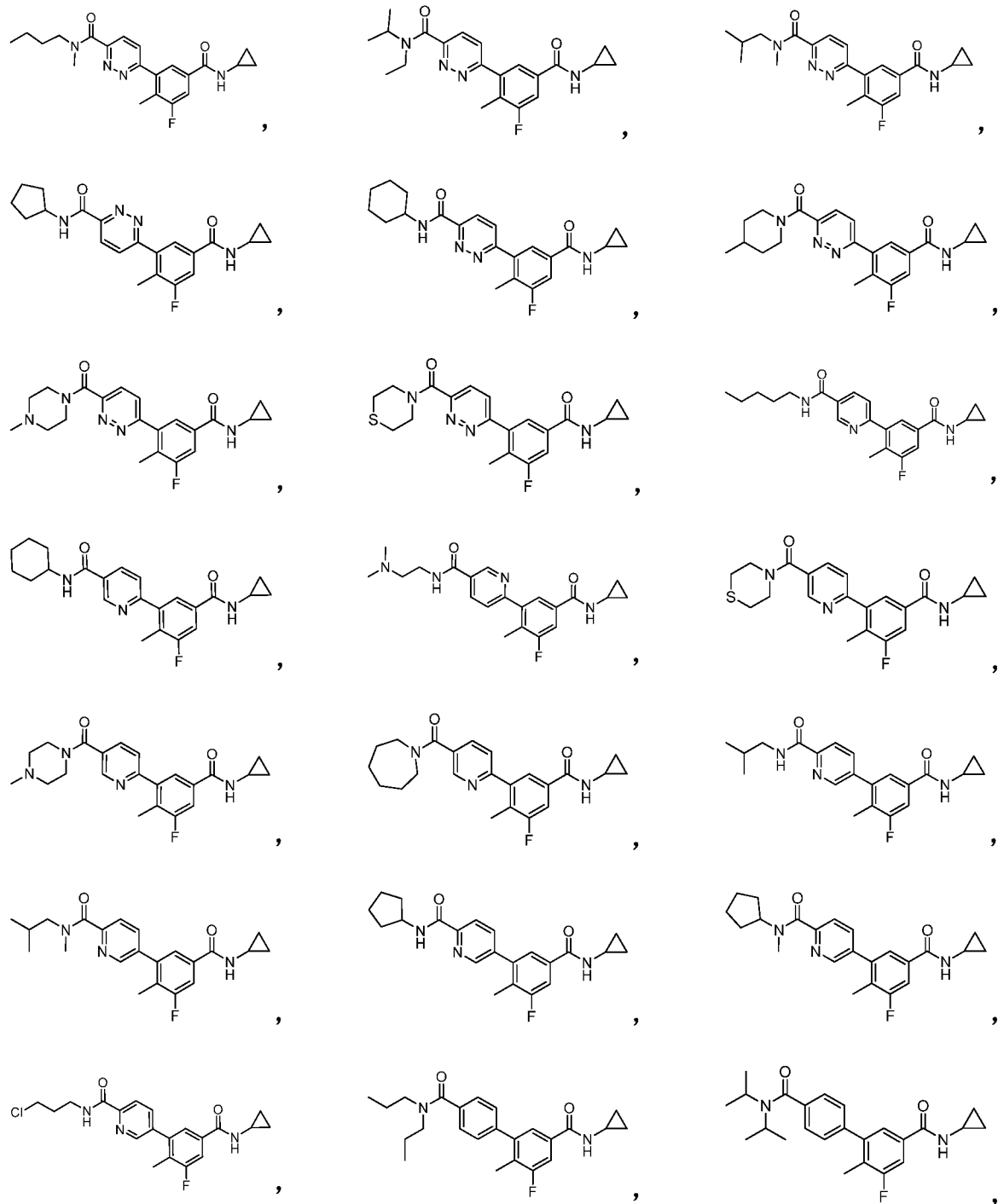
13. 如权利要求 1 所述的式 I 的化合物或其互变异构体、光学异构体、及其药学可接受的盐，其特征在于：

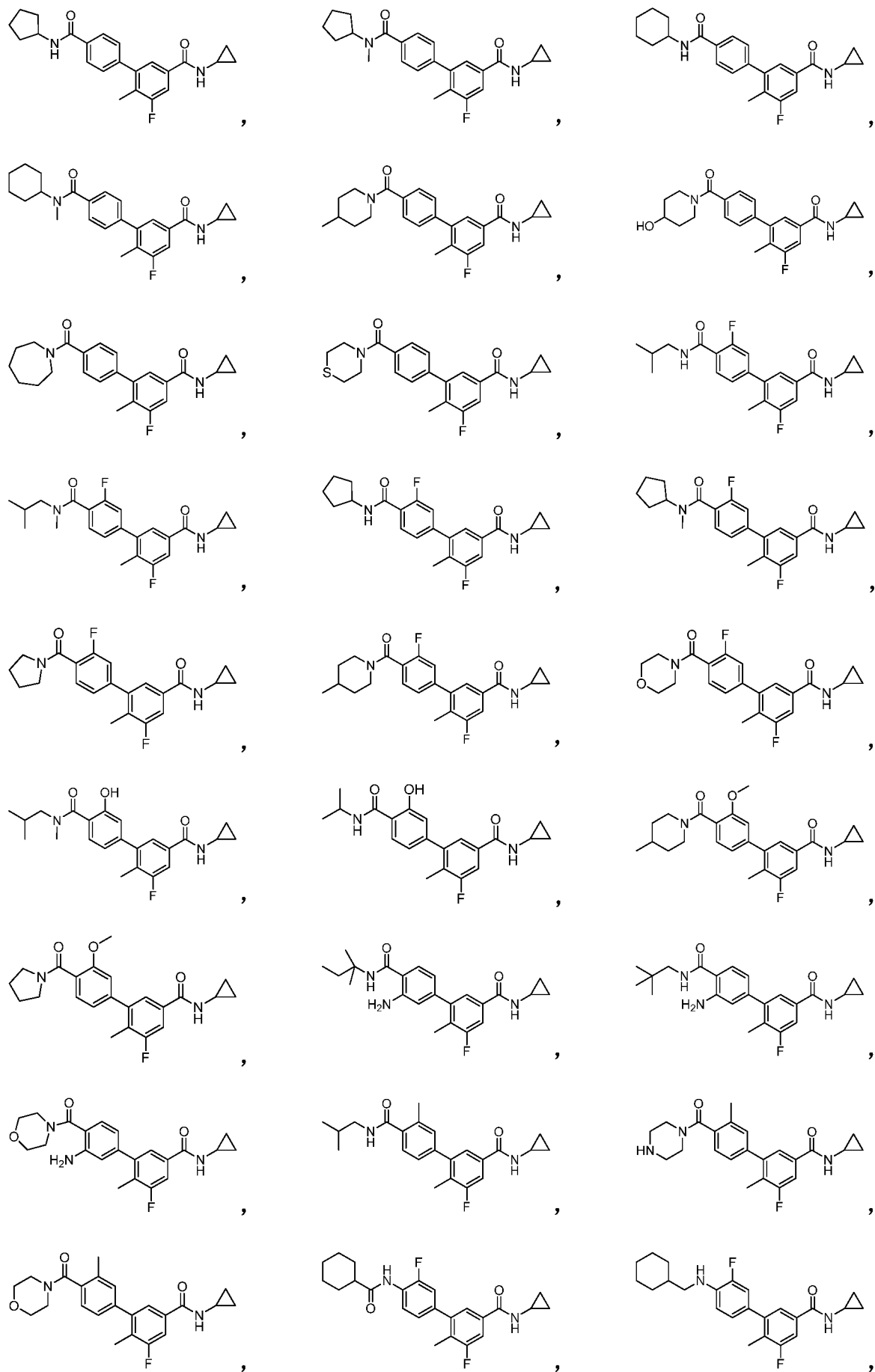
$R_1$  选自：

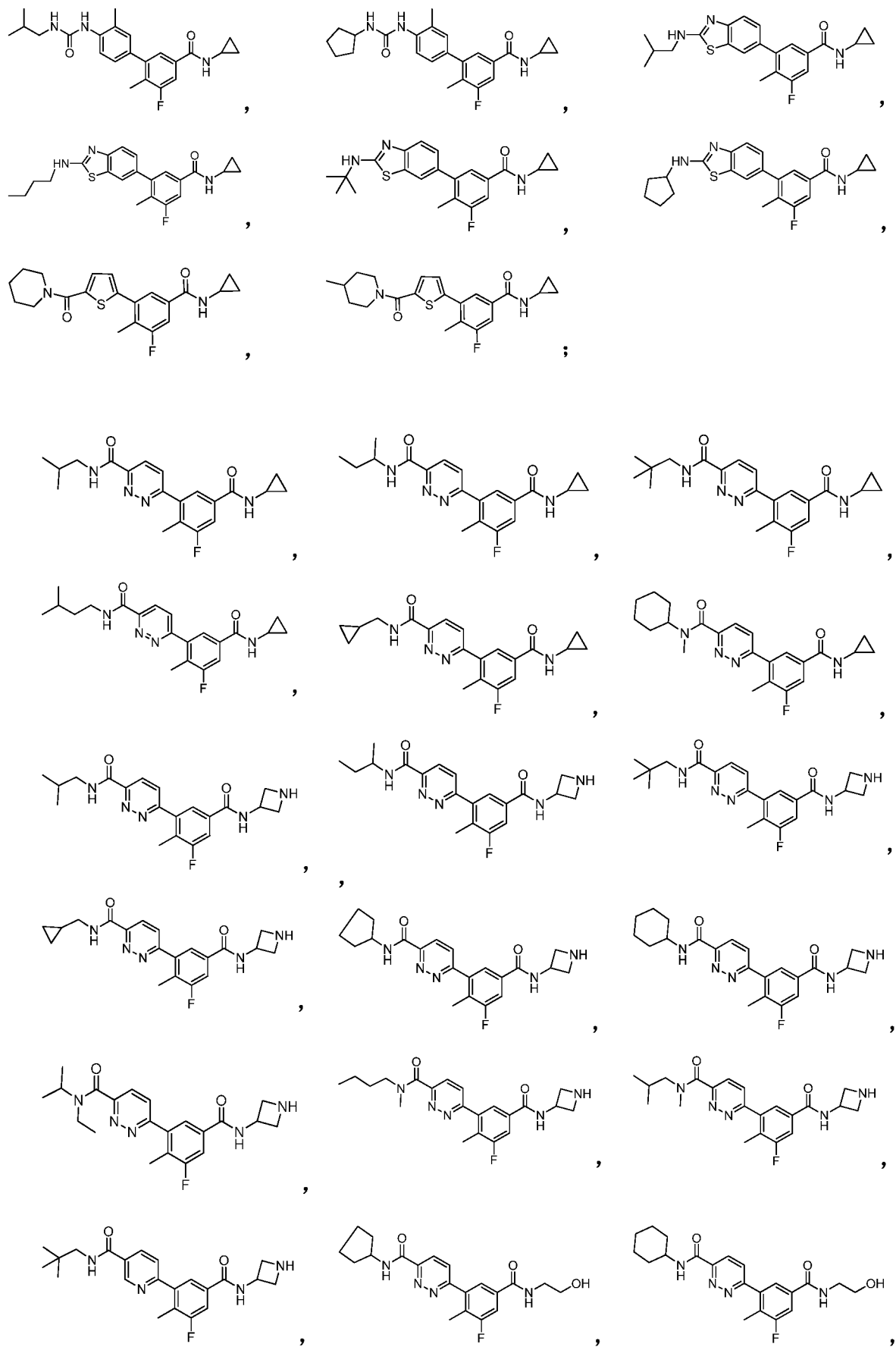


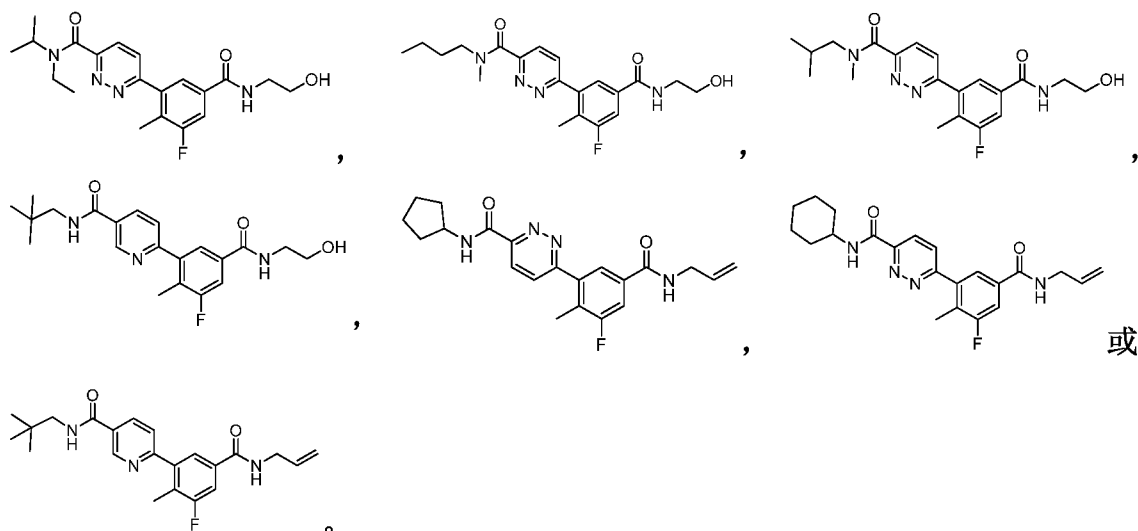


14. 选自下述的化合物或其互变异构体、光学异构体、及其药学可接受的盐:









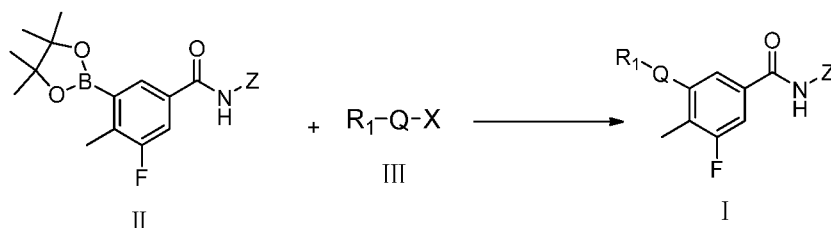
15. 一种药用组合物，其包括权利要求 1-14 任一项所述的化合物、或其互变异构体、光学异构体及其药学可接受的盐。

16. 权利要求 1-14 任一项所述的化合物或其互变异构体、光学异构体及其药学可接受的盐，或权利要求 15 所述的药物组合物在制备用于治疗预防和/或治疗通过 p38 激酶活性介导的或通过由 p38 激酶活性产生的细胞因子介导的病症或疾病的药物中的用途。

17. 如权利要求 16 所述的用途，其中所述的疾病选自炎症疾病。

18. 如权利要求 16 所述的用途，其中所述的疾病选自类风湿性关节炎、慢性肺阻塞、心血管疾病、痛风、银屑病、哮喘、肿瘤、糖尿病、动脉硬化、克罗恩病。

19. 一种如权利要求 1 所述的化合物或其互变异构体、光学异构体及其药学可接受的盐的制备方法，包括将式 II 化合物和式 III 化合物进行缩合得到式 I 化合物：



Q、Z 和  $R_1$  如权利要求 1 定义，X 为卤素。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

**PCT/CN2016/101038**

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 237/24 (2006.01) i; C07D 403/12 (2006.01) i; A61K 31/50 (2006.01) i; A61K 31/44 (2006.01) i; A61P 29/00 (2006.01) i; A61P 19/00 (2006.01) i; A61P 9/00 (2006.01) i; A61P 11/00 (2006.01) i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D 237/-; C07D 403/-; A61K; A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

VEN, CNABS, CNKI, STN (REG, CAPLUS): mineral medicine, mitogen-activated protein kinase, p38 MAP kinase, p38 Mitogen activated protein, MAPK

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                                                | Relevant to claim No. |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| X         | WO 2004089876 A1 (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION), 21 October 2004 (21.10.2004), claims 8 and 11, and embodiment 5                                                                                                                                                                                                | 1-19                  |
| X         | WO 2004089874 A1 (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION), 21 October 2004 (22.10.04), claims 11 and 14, and embodiments 1, 5, 11, 17 and 27                                                                                                                                                                              | 1-19                  |
| X         | ASTON NICOLA, M. et al., "p38 $\alpha$ Mitogen-Activated Protein Kinase Inhibitors: Optimization of a Series of Biphenylamides to Give a Molecule Suitable for Clinical Progression", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, volume 52, number 20, 22 September 2009 (22.09.2009), pages 6257-6269, table 3, compound 13 | 1-19                  |

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

|                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| * Special categories of cited documents:                                                                                                                                | "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention                                              |
| "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance                                                                | "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone                                                                     |
| "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date                                                                               | "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art |
| "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) | "&" document member of the same patent family                                                                                                                                                                                                    |
| "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                  |
| "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                  |

|                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| Date of the actual completion of the international search<br>07 November 2016 (07.11.2016)                                                                                                                         | Date of mailing of the international search report<br><b>03 January 2017 (03.01.2017)</b> |
| Name and mailing address of the ISA/CN:<br>State Intellectual Property Office of the P. R. China<br>No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao<br>Haidian District, Beijing 100088, China<br>Facsimile No.: (86-10) 62019451 | Authorized officer<br><b>WANG, Ying</b><br>Telephone No.: (86-10) <b>62086304</b>         |

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.

**PCT/CN2016/101038**

| Patent Documents referred<br>in the Report | Publication Date | Patent Family     | Publication Date  |
|--------------------------------------------|------------------|-------------------|-------------------|
| WO 2004089876 A1                           | 21 October 2004  | EP 1611086 A1     | 04 January 2006   |
|                                            |                  | JP 2006523193 T   | 12 October 2006   |
|                                            |                  | US 20060241179 A1 | 26 October 2006   |
|                                            |                  | US 7271289 B2     | 19 September 2007 |
| WO 2004089874 A1                           | 21 October 2004  | AU 2004228199 A1  | 21 October 2004   |
|                                            |                  | CA 2521228 A1     | 21 October 2004   |
|                                            |                  | EP 1608616 A1     | 28 December 2005  |
|                                            |                  | BR 2004008727 A   | 07 March 2006     |
|                                            |                  | JP 2006523194 T   | 12 October 2006   |
|                                            |                  | ZA 2005006919 A   | 29 November 2006  |
|                                            |                  | MX 2005010521 A   | 14 December 2005  |
|                                            |                  | US 20070129354 A1 | 07 June 2007      |
|                                            |                  | US 7572790 B2     | 11 August 2009    |

## 国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2016/101038

## A. 主题的分类

C07D 237/24(2006.01)i; C07D 403/12(2006.01)i; A61K 31/50(2006.01)i; A61K 31/44(2006.01)i; A61P 29/00(2006.01)i; A61P 19/00(2006.01)i; A61P 9/00(2006.01)i; A61P 11/00(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

## B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

C07D237/-;C07D403/-;A61K;A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

VEN, CNABS, CNKI, STN(REG, CAPLUS), 石药, 丝裂原活化蛋白激酶, p38 MAP kinase, p38 Mitogen activated protein, MAPK

## C. 相关文件

| 类 型* | 引用文件, 必要时, 指明相关段落                                                                                                                                                                                                                                                                      | 相关的权利要求 |
|------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| X    | WO 2004089876 A1 (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION) 2004年 10月 21日 (2004 - 10 - 21)<br>权利要求8和11, 实施例5                                                                                                                                                                                     | 1-19    |
| X    | WO 2004089874 A1 (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION) 2004年 10月 21日 (2004 - 10 - 21)<br>权利要求11和14, 实施例1, 5, 11, 17, 27                                                                                                                                                                     | 1-19    |
| X    | ASTON NICOLA M. 等. "p38 $\alpha$ Mitogen-Activated Protein Kinase Inhibitors: Optimization of a Series of Biphenylamides to Give a Molecule Suitable for Clinical Progression"<br>Journal of Medicinal Chemistry, 第52卷, 第20期, 2009年 9月 22日 (2009 - 09 - 22),<br>第6257-6269页, 表3中的化合物13 | 1-19    |

☐ 其余文件在C栏的续页中列出。☒ 见同族专利附件。

\* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

“&amp;” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

2016年 11月 7日

国际检索报告邮寄日期

2017年 1月 3日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN)  
中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088

传真号 (86-10) 62019451

受权官员

王颖

电话号码 (86-10) 62086304

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2016/101038

| 检索报告引用的专利文件 |            |    | 公布日<br>(年/月/日) | 同族专利 |             |    | 公布日<br>(年/月/日) |
|-------------|------------|----|----------------|------|-------------|----|----------------|
| WO          | 2004089876 | A1 | 2004年 10月 21日  | EP   | 1611086     | A1 | 2006年 1月 4日    |
|             |            |    |                | JP   | 2006523193  | T  | 2006年 10月 12日  |
|             |            |    |                | US   | 20060241179 | A1 | 2006年 10月 26日  |
|             |            |    |                | US   | 7271289     | B2 | 2007年 9月 19日   |
| WO          | 2004089874 | A1 | 2004年 10月 21日  | AU   | 2004228199  | A1 | 2004年 10月 21日  |
|             |            |    |                | CA   | 2521228     | A1 | 2004年 10月 21日  |
|             |            |    |                | EP   | 1608616     | A1 | 2005年 12月 28日  |
|             |            |    |                | BR   | 2004008727  | A  | 2006年 3月 7日    |
|             |            |    |                | JP   | 2006523194  | T  | 2006年 10月 12日  |
|             |            |    |                | ZA   | 2005006919  | A  | 2006年 11月 29日  |
|             |            |    |                | MX   | 2005010521  | A  | 2005年 12月 14日  |
|             |            |    |                | US   | 20070129354 | A1 | 2007年 6月 7日    |
|             |            |    |                | US   | 7572790     | B2 | 2009年 8月 11日   |

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)