

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 03825472.7

C07D213/82

C07D401/12

A61K 31/44

A61K 31/444

A61K 31/4439

A61P 29/00

C07D407/12

[43] 公开日 2005 年 11 月 30 日

[11] 公开号 CN 1703402A

[22] 申请日 2003.9.25 [21] 申请号 03825472.7

[30] 优先权

[32] 2002.9.27 [33] GB [31] 0222493.9

[86] 国际申请 PCT/EP2003/010930 2003.9.25

[87] 国际公布 WO2004/029026 英 2004.4.8

[85] 进入国家阶段日期 2005.5.27

[71] 申请人 葛兰素集团有限公司

地址 英国米德尔塞克斯

[72] 发明人 理查德·H·格林

安德鲁·J·伊瑟顿

杰勒德·M·P·吉布林

卡拉姆吉特·S·詹杜

威廉·L·米切尔 艾伦·内勒

乔瓦尼·帕隆比

德里克·A·罗林斯

布赖恩·P·斯林斯比

安德鲁·R·惠廷顿

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

代理人 张平元 赵仁临

C07D409/12

权利要求书 3 页 说明书 117 页

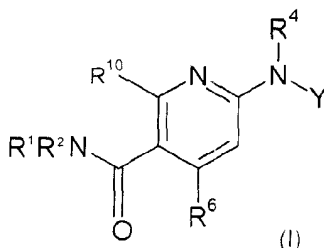
[54] 发明名称 用作 CB2 受体调节剂的吡啶衍生物

[57] 摘要

本发明涉及新的吡啶衍生物，含有这些化合物的药物组合物和它们在治疗疾病，特别是疼痛中的用途，所述疾病直接或间接由大麻素受体活性的增加或降低所引起。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 式(I)的化合物或其可药用衍生物:



5 其中:

Y 为未取代或被 1、2 或 3 个取代基取代的苯基;

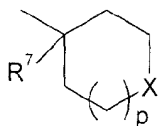
R¹ 选自氢、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基或卤代的 C₁₋₆ 烷基;

R² 为 (CH₂)_mR³, 其中 m 为 0 或 1;

10 或者 R¹ 和 R² 与其相连的 N 一起形成任选取代的 4-至 8-员非芳香的杂环;

R³ 为 4-至 8-员非芳香的杂环基、C₃₋₈ 环烷基、直链或支链的 C₁₋₁₀ 烷基、C₂₋₁₀ 链烯基、C₃₋₈ 环烯基、C₂₋₁₀ 炔基或 C₃₋₈ 环炔基, 上述任一基团可未被取代或被取代, 或 R³ 为 R⁵;

15 R⁴ 选自氢、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基或卤代的 C₁₋₆ 烷基、COCH₃ 或 SO₂Me;
R⁵ 为



其中 p 为 0、1 或 2, 且 X 为 CH₂、O 或 S;

R⁶ 为取代或未取代的(C₁₋₆)烷基或氯, 并且 R¹⁰ 为氢, 或 R¹⁰ 为取代或未取代的(C₁₋₆)烷基或氯, 且 R⁶ 为氢;

20 R⁷ 为 OH、C₁₋₆ 烷氧基、NR^{8a}R^{8b}、NHCOR⁹、NHCO₂R⁹ 或 SO_qR⁹;

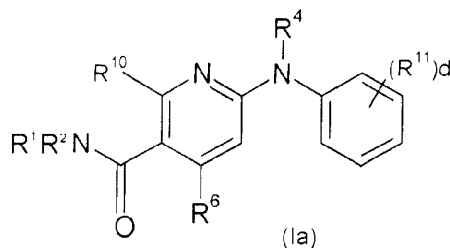
R^{8a} 为 H 或 C₁₋₆ 烷基;

R^{8b} 为 H 或 C₁₋₆ 烷基;

R⁹ 为 C₁₋₆ 烷基;

q 为 0、1 或 2。

25 2. 式(Ia)的权利要求 1 的化合物或其可药用衍生物:



R^1 选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或卤代的 C_{1-6} 烷基；

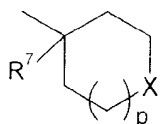
R^2 为 $(CH_2)_m R^3$ ，其中 m 为 0 或 1；

或者 R^1 和 R^2 与其相连的 N 一起形成选自下列基团的非芳香杂环：氮杂

- 5 环丁基、吡咯烷基、吗啉基、哌嗪基、哌啶基、四氢吡啶基、氮杂萘、氧杂萘、氮杂环辛烷基、氮氧杂环辛烷基和氮硫杂环辛烷基，上述任一基团可未被取代或被 1、2 或 3 个选自下列的取代基取代： C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、羟基、氰基、卤素、磺酰基、甲基磺酰基、 $NR^{8a}R^{8b}$ 、 CH_2 苯基、 $NHCOCH_3$ 、 $(=O)$ 、 $CONHCH_3$ 和 $NHSO_2CH_3$ ；

- 10 R^3 为 2-或 3-氮杂环丁基、氧杂环丁基、硫氧杂环丁基、硫氧杂环丁基-s-氧化物、硫氧杂环丁基-s,s-二氧化物、二氧杂环戊烷基、吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢噻吩基-s,s-二氧化物、吗啉基、哌啶基、哌嗪基、四氢吡喃基、四氢噻喃基、硫吗啉基、硫吗啉基-s,s-二氧化物、四氢吡啶基、二噁烷基、四氢-噻喃 1,1 二氧化物、氮杂萘、氧杂萘、氮杂环辛烷基、氮氧杂环辛烷基、氮硫杂环辛烷基、氧杂环辛烷基、硫杂环辛烷基、 C_{3-8} 环烷基、直链或支链的 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 链烯基、 C_{3-8} 环烯基、 C_{2-10} 炔基或 C_{3-8} 环炔基或 R^5 ；上述任一基团可未被取代或被 1、2 或 3 个选自下列的取代基取代： C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、羟基、氰基、卤素、磺酰基、甲基磺酰基、 $NR^{8a}R^{8b}$ 、 CH_2 苯基、 $NHCOCH_3$ 、 $(=O)$ 、 $CONHCH_3$ 和 $NHSO_2CH_3$ ；

- 20 R^4 选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或卤代的 C_{1-6} 烷基、 $COCH_3$ 或 SO_2Me ； R^5 为



其中 p 为 0、1 或 2，且 X 为 CH_2 、O 或 S；

- R^6 为取代或未取代的 (C_{1-6}) 烷基或氯，且 R^{10} 为氢或 R^{10} 为取代或未取代的 (C_{1-6}) 烷基或氯，且 R^6 为氢；

R^7 为 OH、 C_{1-6} 烷氧基、 $NR^{8a}R^{8b}$ 、 $NHCOR^9$ 、 $NHSO_2R^9$ 或 SO_qR^9 ；

- R^{8a} 为 H 或 C_{1-6} 烷基;
 R^{8b} 为 H 或 C_{1-6} 烷基;
 R^9 为 C_{1-6} 烷基;
 R^{11} 为 C_{1-6} 烷基、卤代的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、羟基、氰基、卤素、
5 C_{1-6} 烷基磺酰基、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NHCOCH}_3$ 、 $-\text{COOH}$ 、卤代的 C_{1-6} 烷氧基
 $\text{SO}_2\text{NR}^{8a}\text{R}^{8b}$ 或 C_{1-6} 炔基;
 q 为 0、1 或 2;
 d 为 0、1、2 或 3。
3. 根据权利要求 1 或 2 的化合物, 其中 R^1 为氢。
10 4. 根据前述权利要求中任一项的化合物, 其中 R^4 为 C_{1-6} 烷基或氢。
5. 根据前述权利要求中任一项的化合物, 其中 R^6 为叔丁基、异丙基或
 CF_3 。
6. 包括前述权利要求中任一项的化合物或其可药用衍生物的药物组合物。
15 7. 根据权利要求 6 的药物组合物, 还包括其药物载体或稀释剂。
8. 一种治疗患有由大麻素 2 受体的活性所介导的疾病的人或动物对象
的方法, 所述方法包括对所述的对象施用治疗有效量的权利要求 1-5 中任一
项的式(I)化合物或其可药用衍生物。
9. 根据权利要求 8 的治疗方法, 其中该疾病为免疫疾病、炎性疾病、
20 疼痛、类风湿性关节炎、多发性硬化、骨关节炎或骨质疏松。

用作 CB2 受体调节剂的吡啶衍生物

5 本发明涉及新的吡啶衍生物，包含这些化合物的药物组合物以及其在治疗疾病尤其是疼痛中的用途，所述的疾病由大麻素受体活性的升高或降低而直接地或间接地引起。

 大麻素是一类特定的存在于印度大麻(*Cannabis sativa*)的精神活性的化合物，包括约 60 种不同分子，最具代表性的是大麻酚、大麻二酚
10 (cannabidiol)以及几种四氢大麻酚的异构体。大麻的治疗活性的知识可以追溯到中国远古时代，在 5,000 年以前，大麻用来治疗哮喘、偏头痛以及一些妇科疾病。这些用途后来被确认，以致在约 1850 年，大麻提取物包括在美国药典中并且一直保持至 1947 年。

 已知大麻素可以对多种系统和/或器官引起不同的作用，最重要的是
15 对中枢神经系统以及心血管系统的作用。这些效果包括改善记忆以及认知、欣快以及镇静。大麻素也增加心率并改变全身动脉压。也观察到涉及支气管收缩、免疫调节以及炎症的外周作用。大麻素降低眼内压以及影响呼吸以及内分泌系统的能力也有很多文件证明。参见如 L.E. Hollister, *Health Aspects of Cannabis, Pharmacological Reviews*, Vol. 38, pp. 1-20, (1986)。最近，已经发现大麻素抑制细胞和体液免疫应答并显示消炎作用。
20 Wirth 等人, *Anti-inflammatory Properties of Cannabichrome, Life Science*, Vol. 26, pp. 1991-1995, (1980)。

 尽管有前述的有利作用，大麻的治疗作用仍然存在争论，由于其相关的精神活性作用(引起依赖性以及成瘾性)，以及由于迄今尚未完全阐明的多方面的副作用。尽管自 1940'年代以来，该领域的工作一直在进行，
25 不是继发于 CNS 作用的、直接介导的大麻素外周作用的证据一直受制于受体表征缺乏、有关内源性大麻素配体的信息缺乏以及直至最近地，受体亚型选择性化合物的缺乏。

 发现第一种大麻素受体主要位于脑部、在神经细胞中，并且只有很少的一部分，位于外周细胞。从其分布的角度考虑，称之为中枢受体
30

("CB1")。参见 Matsuda 等人, "Structure of a Cannabinoid Receptor and Functional Expression of the Cloned cDNA," *Nature*, Vol. 346, pp. 561-564 (1990)。第二种大麻素受体("CB2")在脾中被鉴定出来, 并被认为是调节大麻素的非精神活性。参见 Munro 等人, "Molecular Characterization of a Peripheral Receptor for Cannabinoids," *Nature*, Vol. 365, pp. 61-65(1993)。

最近, 已经合成了一些能作为两种大麻素受体激动剂的化合物。例如, 将二羟基吡咯-(1,2,3-d,e)-1,4-苯并噁嗪衍生物用于治疗青光眼以及将 1,5-二苯基-吡唑衍生物作为免疫调节剂或影响精神剂用于治疗多种神经病、偏头痛、癫痫症、青光眼等, 都是公知的。分别参见美国专利 5,112,820 和 EP576357。但是, 由于这些化合物对 CB1 和 CB2 受体二者都具有活性, 会导致严重的精神活性作用。

前述适应症以及 CB2 受体在免疫系统的优先分布确证了 CB2 在调节对来自不同来源的刺激免疫以及消炎响应方面的特定作用。

遭受疼痛的患者的总数非常大(差不多 3 亿人), 主要遭受背痛、骨关节炎疼痛以及术后疼痛。神经性疼痛(与神经损伤有关的如由糖尿病、HIV、疱疹感染或中风诱导的那些)发生患病率较低, 但是仍然基本上普遍, 如癌症疼痛一样。

引起疼痛症状的发病机理分成两个主要类型:

- 为炎性组织反应成分的那些(炎性疼痛);
- 源自一些形式的神经损伤的那些(神经性疼痛)。

慢性炎症疼痛主要由骨关节炎、慢性腰部疼痛和类风湿性关节炎组成。疼痛源自急性以及发生的损伤和/或炎症。可为自发的以及刺激的疼痛二者。

由于生理应激性增高以及进一步增强这种应激性增高的炎性介质的释放, 存在潜在的病理超敏感性。CB2 受体在炎性细胞(T 细胞、B 细胞、巨噬细胞、肥大细胞)上表达并通过抑制细胞相互作用/炎性介质的释放调节免疫抑制。CB2 受体也在感觉神经末梢上表达并从而直接地抑制痛觉过敏。

目前正在研究 CB2 在免疫调节、炎症、骨质疏松、心血管、肾脏以

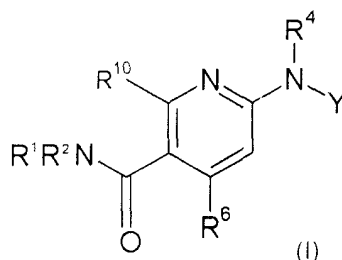
及其他的疾病状况中的作用。从大麻素作用于能调节不同的功能性作用的受体的事实,以及基于 CB2 和 CB1 的低同源性,开发一类对特定受体亚型具有选择性的药物的重要性是显而易见的。目前已有的天然或合成的大麻素由于对两种受体都有作用,并不能满足这种作用。

- 5 基于前述论述,需要能选择性调节大麻素受体以及,因此选择性调节与所述的受体有关的病理的化合物。因此, CB2 调节剂为免疫性疾病、炎症、骨质疏松、肾脏缺血以及其他病理生理性疾病提供了一种独特的疗法。

10 本发明提供了新的式(I)吡啶衍生物和其可药用衍生物,包含这些化合物或衍生物的药物组合物,以及其作为 CB2 受体调节剂的用途,其可用于治疗多种疾病。

本发明还包括治疗动物中包括人由 CB2 受体介导的疾病的方法,所述的方法包括对需要的动物施用有效量的式(I)的化合物或其可药用衍生物。

- 15 本发明提供了式(I)的化合物:



其中:

Y 为苯基、未取代或被 1、2 或 3 个取代基取代;

R¹ 选自氢、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基或卤代的 C₁₋₆ 烷基;

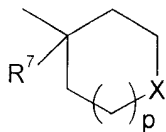
- 20 R² 为 (CH₂)_mR³, 其中 m 为 0 或 1;

或者 R¹ 和 R² 与其相连的 N 一起形成任选取代的 4-至 8-员非芳香的杂环;

- 25 R³ 为 4-至 8-员非芳香的杂环基、C₃₋₈ 环烷基、直链或支链的 C₁₋₁₀ 烷基、C₂₋₁₀ 链烯基、C₃₋₈ 环烯基、C₂₋₁₀ 炔基或 C₃₋₈ 环炔基,任一基团可未被取代或被取代,或 R⁵;

R⁴ 选自氢、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基或卤代的 C₁₋₆ 烷基、COCH₃ 或 SO₂Me;

R^5 为



其中 p 为 0、1 或 2，且 X 为 CH_2 、 O 或 S ；

R^6 为取代或未取代的 (C_{1-6}) 烷基或氯，并且 R^{10} 为氢或 R^{10} 为取代或未取代的 (C_{1-6}) 烷基或氯，且 R^6 为氢；

R^7 为 OH 、 C_{1-6} 烷氧基、 $NR^{8a}R^{8b}$ 、 $NHCO R^9$ 、 $NHSO_2 R^9$ 或 $SO_q R^9$ ；

R^{8a} 为 H 或 C_{1-6} 烷基；

R^{8b} 为 H 或 C_{1-6} 烷基；

R^9 为 C_{1-6} 烷基；

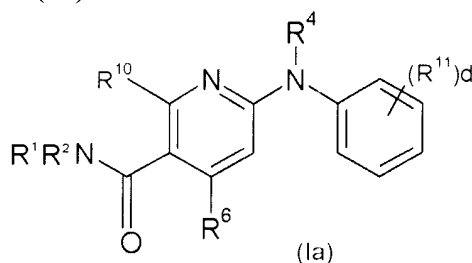
q 为 0、1 或 2；

和其可药用衍生物。

在一种具体的实施方案中， Y 为取代的苯基。在一种具体的实施方案中， Y 被 1 或 2 个取代基取代。如果被单取代，在一种具体的实施方案中，取代基位于 3 位。

当 Y 被取代的时候，取代基或多个取代基优选选自 C_{1-6} 烷基、卤代的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、羟基、氰基、卤素、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 $-CONH_2$ 、 $-NHCOCH_3$ 或 $-COOH$ 。进一步取代基或多个的取代基可选自卤代的 C_{1-6} 烷氧基、 $SO_2NR^{8a}R^{8b}$ 其中 R^{8a} 和 R^{8b} 如上定义或 C_{1-6} 炔基。在一种具体的实施方案中， Y 被卤素、氰基、甲氧基、三氟甲氧基或甲基取代。

本发明另一方面为式(Ia)的化合物：



其中：

R^1 选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或卤代的 C_{1-6} 烷基；

R^2 为 $(CH_2)_m R^3$ ，其中 m 为 0 或 1；

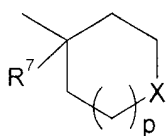
或者 R^1 和 R^2 与其相连的 N 一起形成选自下列基团的非芳香杂环：

氮杂环丁基、吡咯烷基、吗啉基、哌嗪基、哌啶基、四氢吡啶基、氮杂萘、
 氧杂萘、氮杂环辛烷基、氮氧杂环辛烷基和氮硫杂环辛烷基，任一基团可
 未被取代或被 1、2 或 3 个选自下列的基团取代：C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、
 羟基、氰基、卤素、磺酰基、甲基磺酰基、NR^{8a}R^{8b}、CH₂ 苯基、NHCOCH₃、
 5 (=O)、CONHCH₃ 和 NHSO₂CH₃；

R³ 为 2-或 3-氮杂环丁基、氧杂环丁基、硫氧杂环丁基、硫氧杂环丁
 基-s-氧化物、硫氧杂环丁基-s,s-二氧化物、二氧杂环戊烷基(dioxalanyl)、
 吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢噻吩基-s,s-二氧化物、吗啉基、
 哌啶基、哌嗪基、四氢吡喃基、四氢噻喃基、硫吗啉基、硫吗啉基-s,s-
 10 二氧化物、四氢吡啶基、二噁烷基、四氢-噻喃 1,1 二氧化物、氮杂萘、氧
 杂萘、氮杂环辛烷基、氮氧杂环辛烷基、氮硫杂环辛烷基、氧杂环辛烷基、
 硫杂环辛烷基、C₃₋₈ 环烷基、直链或支链的 C₁₋₁₀ 烷基、C₂₋₁₀ 链烯基、C₃₋₈
 环烯基、C₂₋₁₀ 炔基或 C₃₋₈ 环炔基或 R⁵；任一基团可未被取代或被 1、2 或
 3 个选自下列的基团取代：C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、羟基、氰基、卤素、
 15 磺酰基、甲基磺酰基、NR^{8a}R^{8b}、CH₂ 苯基、NHCOCH₃、(=O)、CONHCH₃
 和 NHSO₂CH₃；

R⁴ 选自氢、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基或卤代的 C₁₋₆ 烷基、COCH₃ 或
 SO₂Me；

R⁵ 为



20

其中 p 为 0、1 或 2，且 X 为 CH₂、O 或 S；

R⁶ 为取代或未取代的(C₁₋₆)烷基或氯，且 R¹⁰ 为氢或 R¹⁰ 为取代或未
 取代的(C₁₋₆)烷基或氯，且 R⁶ 为氢；

R⁷ 为 OH、C₁₋₆ 烷氧基、NR^{8a}R^{8b}、NHCOR⁹、NHSO₂R⁹ 或 SO_qR⁹；

25 R^{8a} 为 H 或 C₁₋₆ 烷基；

R^{8b} 为 H 或 C₁₋₆ 烷基；

R⁹ 为 C₁₋₆ 烷基；

R¹¹ 为 C₁₋₆ 烷基、卤代的 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、羟基、氰基、卤素、

C_{1-6} 烷基磺酰基、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NHCOCH}_3$ 、 $-\text{COOH}$ 、卤代的 C_{1-6} 烷氧基 $\text{SO}_2\text{NR}^{8a}\text{R}^{8b}$ 或 C_{1-6} 炔基;

q 为 0、1 或 2;

d 为 0、1、2 或 3;

5 和其可药用衍生物。

在一种具体的实施方案中, R^1 为氢。

在一种具体的实施方案中, R^4 为 C_{1-6} 烷基或氢, 更优选为甲基或氢, 甚至更优选为氢。

在一种具体的实施方案中, X 为 CH_2 或 O。

10 当 R^1 和 R^2 与其相连的 N 一起形成被取代的 4-至 8-员非芳香杂环时, 或当 R^3 被取代时, 它们可被 1、2 或 3 个取代基取代, 该取代基优选选自: C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、羟基、氰基、卤素或磺酰基。另外任选的取代基可选自: 甲基磺酰基、 $\text{NR}^{8a}\text{R}^{8b}$ 、 CH_2 苯基、 NHCOCH_3 、 $(=\text{O})$ 、 CONHCH_3 或 NHSO_2CH_3 , 其中 R^{8a} 和 R^{8b} 如式(I)中所定义。

15 当 R^6 或 R^{10} 被烷基取代时, 它们可被选自下列的 1、2 或 3 个取代基所取代: 羟基、 C_{1-6} 烷氧基、氰基、卤素、 $\text{NR}^{8a}\text{R}^{8b}$ 、 $\text{CONR}^{8a}\text{R}^{8b}$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{8a}\text{R}^{8b}$ 、 $\text{NR}^{8a}\text{COR}^{8b}$ 或 $\text{NR}^{8a}\text{SO}_2\text{R}^{8b}$, 优选为羟基或氟。

在一种具体的实施方案中, R^1 和 R^2 与其相连的 N 一起形成任选取代的 5-或 6-员非芳香杂环。

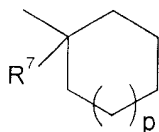
20 在一种具体的实施方案中, R^6 为取代或未取代的(C_{1-6})烷基、氯或 CH_xFn , 其中 n 为 1、2 或 3, x 为 0、1 或 2, 且 n 和 x 总计为 3, 且 R^{10} 为氢或 R^{10} 为取代或未取代的(C_{1-6})烷基、氯或 CH_xFn , 其中 n 为 1、2 或 3, x 为 0、1 或 2, 且 n 和 x 总计为 3 且 R^6 为氢。

在一种具体的实施方案中, R^6 为叔丁基、异丙基或 CH_xFn , 更优选
25 R^6 为异丙基或 CH_xFn , 甚至更优选为异丙基或 CF_3 , 且 R^{10} 为氢或 R^{10} 为叔丁基、异丙基或 CH_xFn , 更优选 R^{10} 为异丙基或 CH_xFn , 更优选为异丙基或 CF_3 , 且 R^6 为氢。

在一种具体的实施方案中, R^{10} 为氢。

在一种具体的实施方案中, R^7 为 OH。

在一种具体的实施方案中, R^5 为



其中 p 为 0、1 或 2。

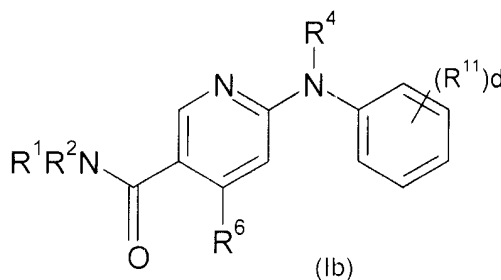
在一种具体的实施方案中, 当 R^3 为任选取代的 C_{3-8} 环烷基或任选取代的 4-至 8-员非芳香杂环基时, m 为 1。

在一种具体的实施方案中, R^3 为任选取代的 C_{3-6} 环烷基或任选取代的 4-或 6-员非芳香杂环基。

在一种具体的实施方案中, 当 R^1 和 R^2 与其相连的 N 一起形成任选取代的杂环时, 该环可选自: 吡咯烷基、吗啉基、哌嗪基、哌啶基和四氢吡啶基。

在一种具体的实施方案中, 当 R^3 为任选取代的非芳香杂环基时, 该基团选自: 二氧杂环戊烷基、吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢噻吩基-s,s-二氧化物、吗啉基、哌啶基、哌嗪基、四氢吡喃基、四氢噻喃基、二噁烷基、硫吗啉基、二噁烷基、硫吗啉基-s,s-二氧化物和四氢吡啶基。

本发明另一方面为式(Ib)的化合物:



其中:

R^1 选自氢;

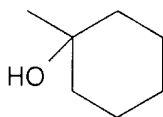
20 R^2 为 $(CH_2)_mR^3$, 其中 m 为 0 或 1;

或 R^1 和 R^2 与其相连的 N 一起形成吡咯烷基、吗啉基、哌嗪基、哌啶基、四氢吡啶基, 任一基团可未被取代或被 1、2 或 3 个选自下列的基团取代: C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、羟基、氰基、卤素、磺酰基、甲基磺酰基、 $NR^{8a}R^{8b}$ 、 CH_2 苯基、 $NHCOCH_3$ 、 $(=O)$ 、 $CONHCH_3$ 和 $NHSO_2CH_3$;

- 5 R^3 为二氧杂环戊烷基、吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢噻吩基-s,s-二氧化物、吗啉基、哌啶基、哌嗪基、四氢吡喃基、四氢噻喃基、硫吗啉基、硫吗啉基-s,s-二氧化物、二噁烷基、四氢吡啶基、 C_{3-8} 环烷基、直链或支链的 C_{1-10} 烷基；任一基团可未被取代或被 1、2 或 3 个选自下列的基团取代： C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、羟基、氰基、卤素、磺酰基、甲基磺酰基、 $NR^{8a}R^{8b}$ 、 CH_2 苯基、 $NHCOCH_3$ 、 $(=O)$ 、 $CONHCH_3$ 或 $NHSO_2CH_3$ ；或 R^5 。

R^4 选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或卤代的 C_{1-6} 烷基、 $COCH_3$ 或 SO_2Me ；

- 10 R^5 为



R^6 为取代或未取代的(C_{1-6})烷基或氯；

R^{8a} 为 H 或 C_{1-6} 烷基；

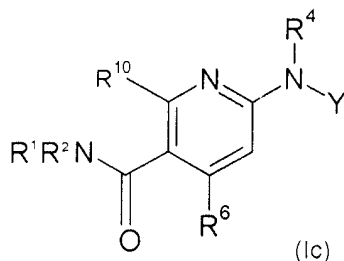
R^{8b} 为 H 或 C_{1-6} 烷基；

- 15 R^{11} 为 C_{1-6} 烷基、卤代的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、羟基、氰基、卤素、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 $-CONH_2$ 、 $-NHCOCH_3$ 、 $-COOH$ 、卤代的 C_{1-6} 烷氧基、 $SO_2NR^{8a}R^{8b}$ 或 C_{1-6} 炔基；

d 为 0、1、2 或 3；

和其可药用衍生物。

- 20 或者，式(I)化合物可选自式(Ic)的化合物；



其中：

Y 为苯基，任选被 1、2 或 3 个取代基取代；

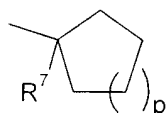
R^1 选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或卤代的 C_{1-6} 烷基；

R^2 为 $(CH_2)_m R^3$, 其中 m 为 0 或 1;

或 R^1 和 R^2 与其相连的 N 一起形成任选取代的 5-或 6-员非芳香杂环;

R^3 为任选取代的 4-至 8-员非芳香的杂环基、任选取代的 C_{3-8} 环烷基、任选取代的直链或支链的 C_{1-10} 烷基或 R^5 ;

- 5 R^4 选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或卤代的 C_{1-6} 烷基、 $COCH_3$ 或 SO_2Me ;
 R^5 为



其中 p 为 0、1 或 2;

- R^6 为 (C_{1-6}) 烷基、氯或 $CHxF_n$, 其中 n 为 1、2 或 3, x 为 0、1 或 2,
 10 且 n 和 x 总计为 3, 且 R^{10} 为氢或 R^{10} 为 (C_{1-6}) 烷基、氯或 $CHxF_n$, 其中 n
 为 1、2 或 3, x 为 0、1 或 2, 且 n 和 x 总计为 3, 且 R^6 为氢;

R^7 为 OH、 C_{1-6} 烷氧基、 $NR^{8a}R^{8b}$ 、 $NHCOR^9$ 、 $NHSO_2R^9$ 、 SO_qR^9 ;

R^{8a} 为 H 或 C_{1-6} 烷基;

R^{8b} 为 H 或 C_{1-6} 烷基;

- 15 R^9 为 C_{1-6} 烷基;

q 为 0、1 或 2;

和其可药用衍生物。

- 在一种具体的实施方案中, 化合物对 CB2 的选择性优于 CB1。优选
 地, 化合物具有 100 倍的选择性, 即, 式(I)的化合物对克隆的人大麻素
 20 CB2 受体的 EC50 值至少为对克隆的人大麻素 CB1 受体的 EC50 值的 100
 倍, 或具有小于 10% 对 CB1 受体的效能。

本发明利用下述定义进行描述, 除非另有说明。

- 术语“可药用衍生物”指式(I)化合物的任何可药用盐、酯、所述酯的
 盐、或溶剂合物, 或任何其他化合物, 经对接受者给药后能提供(直接
 25 地或间接地)式(I)的化合物或其活性代谢物或残留物。

本领域的普通技术人员应该意识到可对式(I)的化合物在化合物的任何官能团的位置进行修饰以提供其可药用衍生物, 并且式(I)的化合物可在多于一个位置的地方进行衍生化。

应该意识到，对于药用，上述盐为生理可接受盐，但是其他盐也可用于，例如制备式(I)的化合物和其生理可接受盐。可药用盐包括由 Berge, Bighley and Monkhouse, J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19 中记载的那些盐。术语"可药用盐"指由可药用无毒碱包括无机碱以及有机碱制备的盐。衍生自无机碱的盐包括铝盐、铵盐、钙盐、铜盐、铁盐、亚铁盐、锂盐、镁盐、5 锰盐、二价锰盐、钾盐、钠盐、锌盐等。衍生自可药用有机无毒碱的盐包括衍生自下述碱的盐：伯、仲以及叔胺、取代的胺包括天然存在的取代的胺、环胺以及碱性离子交换树脂，如精氨酸、甜菜碱、咖啡因、胆碱、N,N'-二苄基乙二胺、二乙基胺、2-二乙基氨基乙醇、2-二甲基氨基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基-吗啉、N-乙基哌啶、葡萄糖胺、葡糖胺、10 组氨酸、hydrabamine、异丙基胺、赖氨酸、甲基葡萄糖胺、吗啉、哌嗪、哌啶、多胺树脂、普鲁卡因、嘌呤、可可碱、三乙基胺、三甲基胺、三丙基胺、氨基丁三醇等。当本发明的化合物为碱性的时候，盐可从可药用无毒酸包括无机和有机酸进行制备。所述的酸包括乙酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、柠檬酸、乙磺酸、富马酸、葡糖酸、谷氨酸、氢溴酸、15 氢氯酸、羟乙(基)磺酸、乳酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、甲磺酸、半乳糖二酸、硝酸、双羟萘酸、泛酸、磷酸、琥珀酸、硫酸、酒石酸、对甲苯磺酸等。

优选的可药用盐的实例包括铵盐、钙盐、镁盐、钾盐以及钠盐，以及20 那些由马来酸、富马酸、苯甲酸、抗坏血酸、双羟萘酸、琥珀酸、氢氯酸、硫酸、双亚甲基水杨酸、甲磺酸、乙二磺酸、丙酸、酒石酸、水杨酸、柠檬酸、葡糖酸、门冬氨酸、硬脂酸、棕榈酸、衣康酸、羟乙酸、对氨基苯甲酸、谷氨酸、苯磺酸、环己基氨基磺酸、磷酸以及硝酸等形成的盐。

25 术语'卤素或卤'用来表示氟、氯、溴或碘。

作为基团或基团的一部分的术语'烷基'指直链或支链烷基或其组合，例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、己基、1,1-二甲基乙基，或其组合。

作为基团或作为基团的一部分的术语'烷氧基'指具有与链相连的氧

原子的直链、支链或环状的烷基，例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、己氧基、环戊氧基或环己氧基。

术语‘环烷基’指闭合的非芳香的碳环，例如环丁基、环戊基、环己基
5 或环庚基或环辛基。

作为基团或基团的一部分的术语‘链烯基’指包含一个或多个双键的直链或支链的碳链或其组合，例如乙烯基、正丙烯基、异丙烯基、丁烯基、戊烯基、己烯基或其组合。

术语‘环烯基’指包含一个或多个双键的闭合的非芳香碳环，例如环丁
10 烯基、环戊烯基、环己烯基或环庚烯基或环辛烯基。

作为基团或基团的一部分的术语‘炔基’指包含一个或多个三键的直链或支链的碳链或其组合，例如乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基或其组合。

术语‘环炔基’指包含一个或多个碳碳三键的闭合的非芳香碳环，例如
15 环丁炔基、环戊炔基、环己炔基或环庚炔基或环辛炔基。

当 R^1 和 R^2 与其相连的 N 一起形成任选取代的杂环的时候，该环可任选取包含 1、2、3 或 4 个其他的杂原子。该环可为饱和的或不饱和的。优选地其他的杂原子选自氧、氮或硫。4-员杂环的实例为氮杂环丁基。5-员杂环的实例包括吡咯烷基。6-员杂环的实例为吗啉基、哌嗪基或哌啶基。
20 其他的实例为四氢吡啶基。7-员杂环的实例为氮杂庚或氧杂庚。8-员杂环的实例为氮杂环辛烷基、氮氧杂环辛烷基或氮硫杂环辛烷基。

当 R^3 为任选取代的非芳香的杂环基的时候，该环可包含 1、2、3 或 4 个杂原子。优选地杂原子选自氧、氮或硫。4-员基团的实例为 2-或 3-氮杂环丁基、氧杂环丁基、硫氧杂环丁基、硫氧杂环丁基-s-氧化物和硫
25 氧杂环丁基-s,s-二氧化物。在这种情形下，5-员杂环基的实例包括二氧杂环戊烷基、吡咯烷基、四氢呋喃基和四氢噻吩基。另外它可为四氢噻吩基-s,s-二氧化物。6-员杂环基的实例为吗啉基、哌啶基、哌嗪基、四氢吡喃基、四氢噻喃基、硫吗啉基和硫吗啉基-s,s-二氧化物。其他的实例为四氢吡啶基、二噁烷基和四氢-噻喃 1,1 二氧化物。7-员杂环的实例为氮杂庚

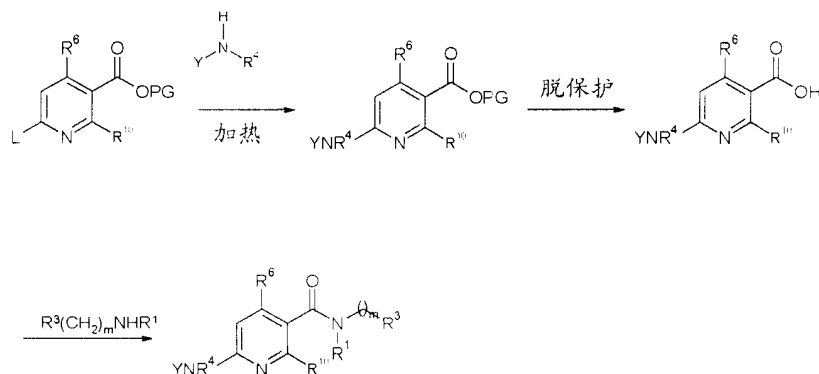
或氧杂萘。8-员基团的实例为氮杂环辛烷基、氮氧杂环辛烷基或氮硫杂环辛烷基、氧杂环辛烷基或硫杂环辛烷基。

在一种具体的实施方案中，本发明的化合物可选自：

- 6-(3-氯-苯基-氨基)-4-异丙基-N-(四氢-吡喃-4-基甲基)-烟酰胺；
 5 6-(3-溴-苯基-氨基)-4-异丙基-N-(四氢-吡喃-4-基甲基)-烟酰胺；
 6-(2,4-二氯-苯基氨基)-4-异丙基-N-(四氢-吡喃-4-基甲基)-烟酰胺；
 4-异丙基-N-(四氢-吡喃-4-基甲基)-6-(3-三氟甲氧基-苯基氨基)-烟酰胺；
 4-叔丁基-6-(2,4-二氯-苯基氨基)-N-(四氢-吡喃-4-基甲基)-烟酰胺；
 10 6-(3-氯-4-氰基-苯基氨基)-4-异丙基-N-(四氢-吡喃-4-基甲基)-烟酰胺；
 6-(2-氟-3-三氟甲基-苯基氨基)-4-异丙基-N-(四氢-吡喃-4-基甲基)-烟酰胺；
 6-(4-溴-2-氯-苯基氨基)-4-异丙基-N-(四氢-吡喃-4-基甲基)-烟酰胺；
 15 6-(3,4-二氯-苯基氨基)-4-异丙基-N-(四氢-吡喃-4-基甲基)-烟酰胺；
 6-(2-溴-4-三氟甲氧基-苯基氨基)-4-异丙基-N-(四氢-吡喃-4-基甲基)-烟酰胺；
 6-(3,5-二氟-苯基氨基)-4-异丙基-N-(四氢-吡喃-4-基甲基)-烟酰胺；
 6-(2,4-二氯-苯基氨基)-N-(四氢-吡喃-4-基甲基)-4-三氟甲基-烟酰胺；
 20 和其可药用衍生物。

式(I)化合物可按照图解 1 进行制备：

图解 1

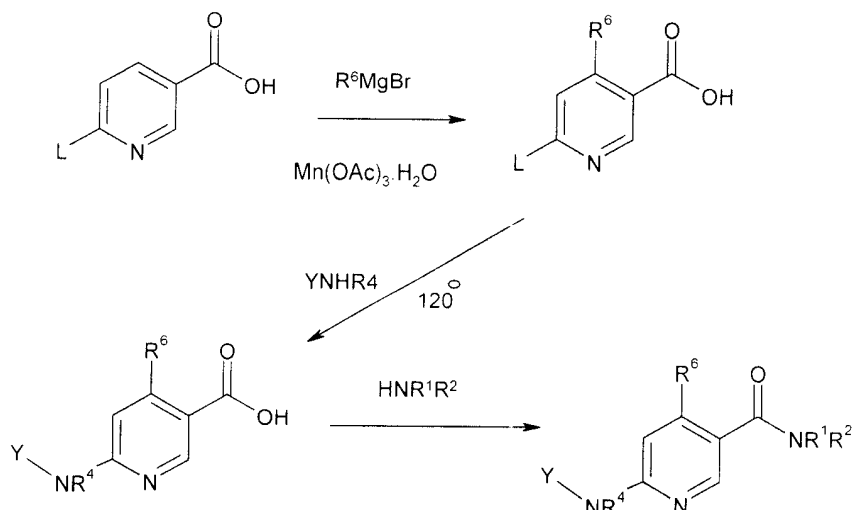


其中 L 为离去基团例如卤素，PG 为保护基例如甲基、乙基或苄基，

且 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^{10} 、 m 和 Y 如式(I)化合物中所定义。

或者式(I)化合物可按图解 2 中所示制备得到。

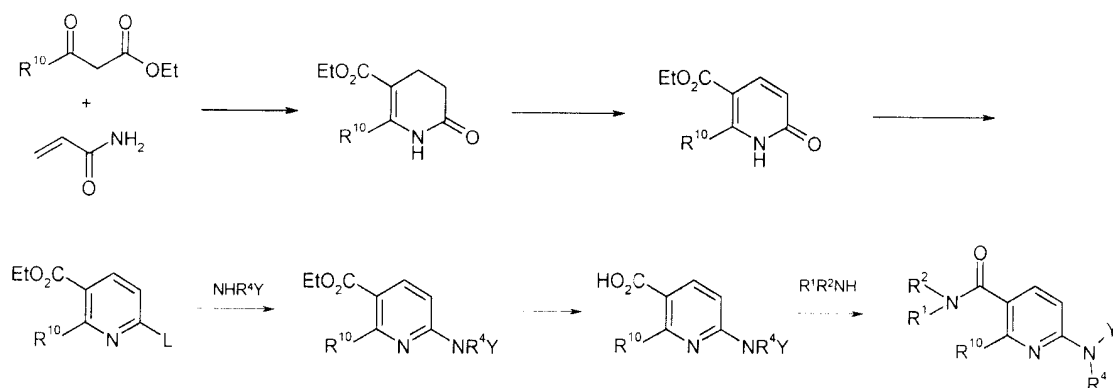
图解 2



其中 L 为离去基团例如卤素如氯, 且 R^1 、 R^2 、 R^4 和 Y 如式(I)化合物中所定义。

而且式(I)化合物, 当 R^{10} 为未取代或取代的 (C_{1-6}) 烷基或氯且 R^6 为氢时, 可通过如图解3中所示的制备得到。

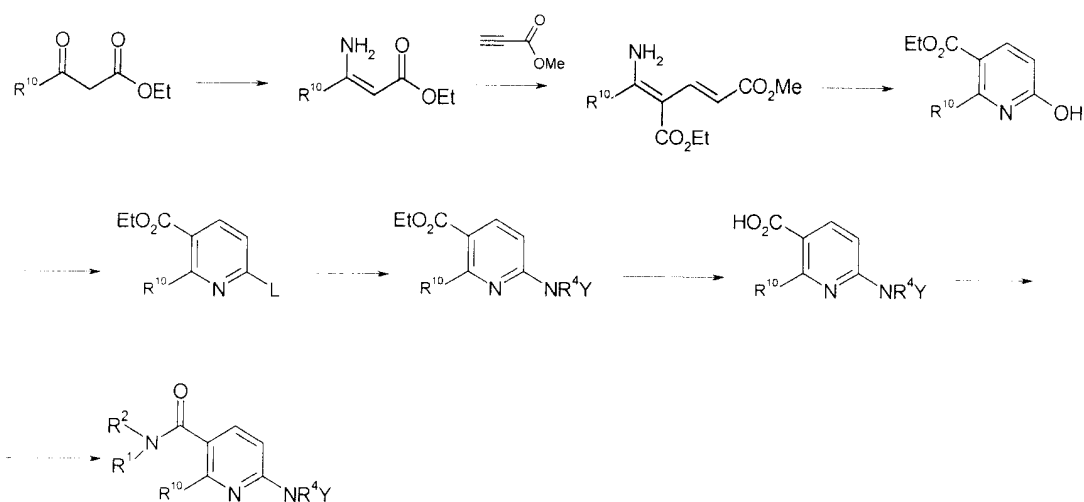
图解3



其中 L 为离去基团例如卤素如氯, R^1 、 R^2 、 Y 、 R^4 如式(I)化合物中所定义。

而且式(I)化合物, 当 R^{10} 为未取代或取代的 (C_{1-6}) 烷基或氯且 R^6 为氢时, 可通过图解4中所示的制备得到。

图解4:



- 5 其中L为离去基团例如卤素如氯, R¹、R²、Y、R⁴如式(I)化合物中所定义。

应该理解为本发明包括式(I)的化合物和其可药用衍生物的所有异构体, 包括所有的几何、互变以及光学异构体的形式, 以及其混合物(如外消旋混合物)。其中其他的手性中性存在于式(I)的化合物中, 本发明在其范围内包括所有可能的非对映异构体, 包括其混合物。可利用常规的方法将不同的异构体形式分离开来或将一种异构体与另一种异构体分离开, 或利用常规的合成方法或利用立体特异性的或不对称合成得到任何指定的异构体。

15 本发明还包括同位素标记的化合物, 其与在式 I 中引述的那些化合物相同, 但是其中的一个或多个原子被具有与自然界发现的原子量或质量数不同的原子量或质量数的原子替换。可掺入本发明的化合物中的同位素实例包括氢、碳、氮、氧、磷、氟、碘以及氯的同位素, 如 ³H、¹¹C、¹⁴C、¹⁸F、¹²³I 和 ¹²⁵I。

20 包含前述同位素和/或其他原子的其他同位素的本发明化合物以及所述化合物的可药用盐包括在本发明范围内。同位素标记的本发明化合物, 例如放射活性同位素如³H、¹⁴C掺入到其中的那些化合物可用于药物和/或底物组织分布分析。由于易于制备以及检测, 氚代的, 即, ³H, 以及

碳-14, 即, ^{14}C , 同位素特别优选。 ^{11}C 和 ^8F 同位素尤其可用于PET(正电子发射断层扫描术), 并且 ^{125}I 同位素尤其可用于SPECT(单光子发射计算机控制断层摄影术), 这些同位素都可用于脑部成像。此外, 被较重的同位素如氘, 即, ^2H 取代可提供一定的治疗上的优势, 所述的优势源自更大的代谢稳定性, 例如增加的体内半衰期或减小的剂量需求, 因此, 在某些情形下可能是优选的。同位素标记的式I的化合物以及其衍生物可按照流程和/或下述实施例中公开的步骤, 利用易得的同位素标记的试剂代替非同位素标记的试剂进行制备。

式(I)的化合物可为晶体或非晶体形式, 并且, 如果为晶体, 可任选为水合的或溶剂合的。本发明在其范围内包括化学计量的水合物或溶剂合物以及包含不定量的水和/或溶剂的化合物。

本发明的化合物选择性地结合CB2受体, 并因此可用于治疗CB2受体介导的疾病。

从其结合CB2受体的能力的角度考虑, 本发明的化合物可用于治疗下述的疾病。因此, 式(I)的化合物可用作镇痛剂。例如它们可用于治疗慢性炎性疼痛(如与类风湿性关节炎、骨关节炎、类风湿性脊椎炎、痛风性关节炎和幼年型关节炎有关的疼痛)包括疾病缓和以及关节结构保持的特性; 肌肉骨骼疼痛; 后背以及颈部疼痛; 扭伤以及拉伤; 神经性疼痛; 交感神经持续性疼痛; 肌炎; 与癌症和纤维肌痛有关的疼痛; 与偏头痛有关的疼痛; 与流感或其他病毒感染如普通感冒有关的疼痛; 风湿热; 与功能性肠不适如非溃疡性消化不良有关的疼痛、非心脏的胸部疼痛以及过敏性肠综合征; 与心肌缺血有关的疼痛; 术后疼痛; 头痛; 牙痛; 痛经、慢性痛、牙痛感觉过敏、骨盆痛、中风后疼痛和月经痛。

本发明的化合物也可用于多发性硬化、类风湿性关节炎、骨关节炎、类风湿性脊椎炎、痛风性关节炎和幼年型关节炎中的疾病缓和或关节结构保持。

本发明的化合物尤其可用于治疗神经性疼痛。在神经损伤后可发展成神经性疼痛综合征, 并且发生的疼痛会持续数月或数年, 甚至在初始的损伤已经治愈之后。神经损伤可出现在外周神经、背侧根、脊髓或脑

部的某些区域。神经性疼痛综合征通常根据致病的疾病或事件进行分类。神经性疼痛综合征包括：糖尿病神经病；坐骨神经痛；非特异性后背疼痛；多发性硬化疼痛；纤维肌痛；HIV-相关的神经病；疱疹后神经痛；三叉神经神经痛；以及源自物理性外伤、截肢手术、癌症、毒素或慢性炎症疾病的疼痛。这些疾病难以治疗并且尽管已知有几种药物，但效能有限，几乎不能实现完全的疼痛控制。神经性疼痛的症状为令人难以置信地多种多样，并且通常描述为自发的闪电样以及刀刺性痛，或不断发展的灼烧疼痛。此外，以及与下述通常地非疼痛感觉有关的疼痛：如"发麻"(感觉异常和感觉迟钝)、触觉增敏(感觉过敏)、无害刺激后的疼痛感觉(动态的、静态的或热异常性疼痛)、有害刺激的敏感性增加(热、冷、机械性痛觉过敏)、消除刺激后的持续疼痛感觉(痛觉过敏)或选择性感觉通路的缺乏或不足(痛觉减退)。

式(I)的化合物也可用于治疗发热。

式(I)的化合物也可用于治疗炎症，例如用于治疗皮肤病(如晒伤、烧伤、湿疹、皮炎、牛皮癣)；眼病如青光眼、视网膜炎、视网膜病变、眼色素层炎以及眼组织的急性损伤(如结膜炎)；肺疾病(如哮喘、支气管炎、肺气肿、过敏性鼻炎、呼吸窘迫综合征、养鸽爱好者疾病、农夫肺、慢性阻塞性肺病(COPD)；咳嗽、胃肠道紊乱(如口腔溃疡、克隆(氏)病、特(异反)应性的胃炎、varialoforme 胃炎、溃疡性结肠炎、腹部疾病、节段性回肠炎、过敏性肠综合征、炎症肠病、胃食管返流疾病呕吐、食管炎，器官移植；带有炎症成分的其他疾病如血管疾病、偏头痛、结节性多动脉炎、甲状腺炎、再生障碍性贫血、何杰金(氏)病、硬皮病(sclerodoma)、重症肌无力、多发性硬化、sorcoidosis、肾病综合征、黑奇特(氏)综合征、多发性肌炎、齿龈炎、心肌缺血、发热、全身性红斑狼疮、腱炎、粘液囊炎以及斯耶格伦(氏)综合征。

式(I)化合物也可用于治疗膀胱炎后的膀胱反射亢进(bladder hyperrelexia)。

式(I)的化合物也可用于治疗免疫性疾病如自身免疫性疾病、免疫缺陷性疾病或器官移植。式(I)的化合物对增加 HIV 感染的潜伏期也有效。

式(I)的化合物也可用于治疗血小板功能异常性疾病(如闭塞性血管病)。

式(I)化合物也可用于治疗神经炎、heart burn、吞咽困难、骨盆超敏感性、尿失禁、膀胱炎或搔痒症。

5 式(I)的化合物可用于制备具有利尿作用的药物。

式(I)的化合物也可用于治疗阳萎或勃起机能障碍。

式(I)的化合物也可用于减轻非甾体消炎性药物(NSAID's)和环氧合酶-2(COX-2)抑制剂的血液动力学副作用。

式(I)的化合物也可用于治疗神经退行性疾病以及神经退行性变如痴呆,尤其是退行性痴呆(包括老年性痴呆、阿耳茨海默(氏)病、皮克(氏)病、亨廷氏舞蹈病、帕金森(氏)病和克罗伊茨费尔特-雅各布病、运动神经元病);血管性痴呆(包括多发性脑梗死性痴呆);以及与颅内占位性病有关的痴呆;外伤;感染以及相关的疾病(包括HIV感染);帕金森病中的痴呆;代谢病;毒素;缺氧症以及维生素缺乏;以及与衰老有关的轻度认知损害,尤其是年龄相关的记忆损害。化合物也可用于治疗肌萎缩侧索硬化(ALS)和神经炎症。

10

15

式(I)的化合物也可用于神经保护和用于治疗中风、心脏病发作、肺部旁路术、外伤性脑损伤、脊髓损伤等之后的神经变性。

式(I)的化合物也可用于治疗耳鸣。

20 式(I)的化合物也可用于治疗精神性疾病例如精神分裂症、抑郁(该术语包括双相抑郁症、单相抑郁症、单一的或再发严重抑郁发作,伴有或不伴精神病特征、紧张性精神症的特征、忧郁特征、非典型特征或产后发作,季节性情感障碍、心境恶劣障碍,早发或迟发以及伴有或不伴非典型性特征、官能性抑郁症以及社交恐怖症、伴有痴呆的抑郁例如阿耳茨海默型的,情感分裂性精神障碍或抑郁型,以及源自普通疾病的抑郁

25

包括但不限于心肌梗塞、糖尿病、流产或早产等)、焦虑性疾病(包括一般性焦虑性疾病和社交焦虑障碍)、急性焦虑症、广场恐怖症、社交恐怖症、强迫性障碍和创伤后精神紧张性(精神)障碍、记忆性疾病包括痴呆、遗忘症以及年龄相关的记忆损伤、进食行为失调,包括神经性厌食症和神经

性贪食症, 性功能障碍、睡眠障碍(包括昼夜节律紊乱、睡眠障碍、失眠(症)、睡眠性呼吸暂停和发作性睡病)、下述药物如可卡因、乙醇、烟碱、苯并二氮䓬类、酒精、咖啡因、苯环己哌啶(苯环己哌啶-类化合物)、鸦片类(如大麻、海洛英、吗啡)、安非他明或安非他明-相关的药物(如右旋安非他命、甲基苯丙胺)或其组合滥用导致的脱瘾性脑综合征。

式(I)的化合物也可用于预防或减轻对依赖性-诱导剂的依赖性, 或预防或减轻对依赖性-诱导剂的耐受性或逆耐性。依赖性诱导剂的实例包括鸦片类(如吗啡)、CNS 镇静剂(如酒精)、精神兴奋剂(如可卡因)和烟碱。

式(I)的化合物也可用于治疗肝脏功能紊乱(肾炎, 尤其是肾小球膜增生性肾小球肾炎、肾炎综合征)、肝功能紊乱(肝炎、肝硬化)、胃肠功能紊乱(腹泻)和结肠癌。

式(I)的化合物可用于治疗膀胱炎后的膀胱反射亢进。

应该理解治疗包括既有症状的治疗以及预防性治疗, 除非另有明确的表述。

15 根据本发明另一方面, 我们提供了式(I)的化合物或其可药用衍生物用于人药或兽药。

根据本发明另一方面, 我们提供了式(I)的化合物或其可药用衍生物用于治疗由大麻素2受体的活性所介导的疾病。

20 根据本发明另一方面, 我们提供了一种治疗患有由大麻素2受体的活性所介导的疾病的人或动物对象的方法, 所述的方法包括对所述的对象施用治疗有效量的式(I)的化合物或其可药用衍生物。

25 根据本发明另一方面, 我们提供了一种治疗患下述疾病的人或动物的方法: 免疫性疾病、炎性疾病、疼痛、类风湿性关节炎、多发性硬化、骨关节炎或骨质疏松, 所述的方法包括对所述的对象施用有效量的式(I)的化合物或其可药用衍生物。优选地疼痛选自炎性疼痛、内脏疼痛、癌症疼痛、神经性疼痛、后背疼痛、muscular skeletal、术后疼痛、急性疼痛和偏头痛。更优选地炎性疼痛为与类风湿性关节炎或骨关节炎有关的疼痛。

根据本发明另一方面提供了式(I)的化合物或其可药用衍生物在制备用于治疗或预防疾病如免疫疾病、炎性疾病、疼痛、类风湿性关节炎、多发性硬化、骨关节炎或骨质疏松的治疗剂中的用途。

5 优选地疼痛选自炎性疼痛、内脏疼痛、癌症疼痛、神经性疼痛、后背疼痛、muscular skeletal、术后疼痛、急性疼痛和偏头痛。更优选地炎性疼痛为与类风湿性关节炎或骨关节炎有关的疼痛。

10 为了将式(I)的化合物或其可药用衍生物用于治疗人以及其他的哺乳动物，通常依据标准的制药操作将其制备成药物组合物。因此，本发明的另一方面提供了一种适合用于人或兽药的药物组合物，包括式(I)的化合物或其可药用衍生物。

这里"调节剂"指拮抗剂、全部或部分激动剂以及反相激动剂。在本发明的一个实施方案中，调节剂为激动剂。

15 这里使用的术语"治疗"包括既有疾病的治疗，并且也包括其预防。这里使用的术语"预防"指预防已经受累的对象中的症状或预防受累过的对象中症状的复发，并且不限于痛苦的完全预防。

式(I)的化合物和其可药用衍生物可以标准的方式进行给药用于治疗显示的疾病，例如口服、肠胃外、舌下、皮肤、鼻内、经皮、经直肠、经吸入或经口腔给药。

20 活性的式(I)和其可药用衍生物的组合当经口给药的时候，可配制成糖浆、片剂、胶囊以及锭剂。糖浆剂通常由所述化合物或盐与调味剂或着色剂一起在液体载体例如，乙醇、花生油、橄榄油、甘油或水中的悬浮液或溶液组成。当组合物为片剂的形式的时候，可使用任何用于制备固体制剂的常规药用载体。所述载体的实例包括硬脂酸镁、石膏粉、滑石、明胶、阿拉伯胶、硬脂酸、淀粉、乳糖和蔗糖。当组合物为胶囊
25 形式的时候，任何常规的包封是合适的，例如在硬明胶胶囊壳中使用前述载体。当所述的组合物为软明胶壳胶囊形式的时候，可以考虑使用常规用于制备分散体或悬浮液的任何药用载体，例如含水橡胶、纤维素、硅酸酯或油类，并加入到软明胶胶囊壳中。

典型的肠胃外组合物由化合物或衍生物在无菌水性或非水性载体中

的溶液或悬浮液组成，任选包含肠胃外可接受的油，例如聚乙二醇、聚乙烯基吡咯烷酮、卵磷脂、花生油或芝麻油。

供吸入的典型组合物为溶液、悬浮液或乳剂的形式，可以干粉的形式或利用常规的抛射剂如二氯二氟甲烷或三氯氟甲烷为气雾剂的形式给药。

典型的栓剂包括当以这种方式给药的时候活性的式(I)的化合物或其可药用衍生物，以及粘合和/或润滑剂，例如聚乙二醇类、明胶、可可脂或其他的低熔点植物蜡或脂肪或其合成的类似物。

典型的皮肤以及经皮制剂包括常规的水性或非水性载体，例如乳膏、软膏、洗剂或糊剂或为含药的膏药、贴片或膜。

优选地组合物为单位剂量的形式，例如片剂、胶囊或计量气雾剂，以使病人可接受单剂量的给药。

口服给药的各剂量单位合适地包含 0.01mg/千克 ~ 500mg/千克，例如 0.1mg ~ 500mg/千克，并优选地从 0.01mg ~ 100mg/千克，例如 1mg/千克 ~ 100mg/千克，并且肠胃外给药的各剂量单位合适地包含 0.1mg ~ 100mg/千克的式(I)的化合物或其可药用衍生物，基于游离酸计算。鼻内给药的各剂量单位合适地包含 1-400mg 并优选地 10 ~ 200mg 每人。局部应用制剂合适地包含 0.01 ~ 5.0%式(I)的化合物。

口服给药的日剂量方案合适地为约 0.01mg/千克 ~ 40mg/千克的式(I)的化合物或其可药用衍生物，基于游离酸计算。肠胃外给药的日剂量方案合适地为约 0.001mg/千克 ~ 40mg/千克的式(I)的化合物或其可药用衍生物，基于游离酸计算。鼻内给药和经口吸入的日剂量方案合适地为约 10 ~ 约 500mg/人。活性成分可以每天 1 ~ 6 次给药，足以显示需要的活性。

有利地将本发明的化合物制备成毫微粒的形式。这可以提高所述化合物的口服生物利用度。为了实现本发明的目的，"毫微粒"定义为 50% 颗粒的粒径小于 1 μ m，更优选地小于 0.75 μ m 的固体颗粒。

化合物(I)的固体颗粒的粒径可用激光衍射测定。利用激光衍射测定粒径的合适仪器为 Lecotrac 激光粒径分析仪，利用装备 QUIXEL 分散装置的 HELOS 光学台。

已知有多种合成毫微粒形式的固体颗粒的方法。典型地，这些方法涉及研磨方法，优选地在表面改性剂存在下的湿磨方法，所述的表面改性剂抑制毫微粒一旦生成后的聚集和/或晶体的生长。或者，这些方法可涉及沉淀方法，优选地在水性介质中从非水溶剂中的药物溶液中沉淀的方法。

因此，另一方面，本发明提供了一种制备如前定义的毫微粒形式的化合物(I)，所述的方法包括研磨或沉淀。

制备毫微粒形式的固体颗粒的代表性方法记载在下述所列的专利以及公开中。

10 Violanto & Fischer 的美国专利 4,826,689、Liversidge 等的美国专利 5,145,684、Na & Rajagopalan 的美国专利 5,298,262、Liversidge 等的美国专利 5,302,401、Na & Rajagopalan 的美国专利 5,336,507、Illig & Sarpotdar 的美国专利 5,340,564、Na Rajagopalan 的美国专利 5,346,702、Hollister 等的美国专利 5,352,459、Lovrecich 的美国专利 5,354,560、Courteille 等的美国专利 5,384,124、June 的美国专利 5,429,824、Ruddy 等的美国专利 5,503,723、Bosch 等的美国专利 5,510 118、Bruno 等的美国专利 5,518、Eickhoff 等的美国专利 5,518,738、De Castro 的美国专利 5,534,270、Canal 等的美国专利 5,536,508、Liversidge 等的美国专利 5,552,160、Eickhoff 等的美国专利 5,560,931、Bagchi 等的美国专利 5,560,932、Wong 等的美国专利 5,565,188、Eickhoff 等的美国专利 5,571,536、Desieno & Stetsko 的美国专利 5,573,783、Ruddy 等的美国专利 5,580,579、Ruddy 等的美国专利 5,585,108、Wong 的美国专利 5,587,143、Franson 等的美国专利 5,591,456、Wong 的美国专利 5,622,938、Bagchi 等的美国专利 5,662,883、Bagchi 等的美国专利 5,665,331、Ruddy 等的美国专利 5,718,919、Wiedmann 等的美国专利 5,747,001、WO93/25190、WO96/24336、WO 97/14407、WO 98/35666、WO 99/65469、WO 00/18374、WO 00/27369、WO 00/30615 以及 WO 01/41760。

所述的方法很容易地适于制备毫微粒形式的式(I)化合物。所述的方法构成了本发明的另一方面。

本发明的方法优选地在磨如分散磨中使用湿磨步骤以产生毫微粒形式的化合物。本发明可利用常规的湿研磨技术进行实施，如在 Lachman 等, The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, Chapter 2, "Milling" p.45(1986)中记载的技术。

5 更进一步地，WO02/00196(SmithKline Beecham plc)记载了一种湿磨步骤，利用其中至少部分表面由尼龙(聚酰胺)制成的磨，包括一或多种内部的润滑剂，用于制备毫微粒形式的药物的固体颗粒。

另一方面，本发明提供了制备毫微粒形式的本发明的化合物的方法，包括在具有至少一室以及搅动装置的磨中湿磨化合物的悬浮液，所述的
10 室和/或搅动装置包括润滑了的尼龙，如 WO02/00196 中记载。

用于湿磨中的本发明化合物的悬浮液通常为在液体介质中的粗糙化合物的液体悬浮液。"悬浮"意指化合物基本上不溶于液体介质中。代表性的液体介质包括水性介质。利用本发明的方法，粗糙的本发明化合物的平均粒径(直径)可以高达 1mm。这有利地避免了对所述化合物的预加工
15 需求。

在本发明的另一方面，进行研磨的水性介质包括化合物(I)，存在的量为约 1% ~ 约 40%w/w，优选地约 10% ~ 约 30%w/w，更优选地约 20%w/w。

水性介质还可包括一或多种可药用水溶性载体，所述的载体对灭菌
20 稳定以及适于研磨后将化合物(I)加工成药物组合物的后续步骤，如通过喷雾干燥。对无菌稳定性以及喷雾干燥最合适的可药用赋形剂为表面活性剂如泊洛沙姆、月桂基硫酸钠以及聚山梨酯等；稳定剂如纤维素如羟基丙基甲基纤维素；以及载体如碳水化合物如甘露醇。

在本发明的又一方面，进行研磨的水性介质还可包括羟基丙基甲基
25 纤维素(HPMC)，含量为约 0.1 ~ 约 10%w/w。

本发明的方法可包括干燥本发明的化合物以得到粉末的后续步骤。

因此，在另一方面，本发明提供了一种用于制备包含本发明的化合物的药物组合物的方法，所述的方法包括产生毫微粒形式的式(I)的化合物，任选随后干燥得到粉末。

本发明的另一方面为药物组合物，包括式(I)的化合物或其可药用衍生物，其中式(I)的化合物或其可药用衍生物为毫微粒形式的固体颗粒，以及一或多种可药用载体或赋形剂。

5 "干燥"指去除将式(I)的化合物保留在液体悬浮液或溶液中的过程中使用的任何水或其他液体载体。所述的干燥步骤可为本领域公知的任何干燥方法，包括冻干、喷雾制粒或喷雾干燥。在这些方法中，尤其优选喷雾干燥。所有这些技术都是本领域中公知的。最合适地利用喷雾干燥器如 Mobile Minor Spray Dryer [Niro, Denmark]，或流化床干燥器，如由 Glatt, Germany 制造的那些进行研磨组合物的喷雾干燥/流化床制粒。

10 在另一方面本发明提供了如前定义的干燥粉末形式的药物组合物，通过湿磨式(I)化合物的固体颗粒，随后喷雾干燥得到的悬浮液制备得到。

优选地，如前定义的药物组合物，还包括 HPMC，其量少于 15%w/w，优选地在 0.1 ~ 10%w/w 的范围内。

用于本发明的 CB₂ 受体化合物可与其他治疗剂组合使用，例如
15 COX-2 抑制剂，如塞来考昔、地拉考昔、罗非考昔、伐地考昔、帕瑞考昔或 COX-189；5-脂氧合酶抑制剂；NSAID's，如阿司匹林、双氯芬酸、消炎痛、萘丁美酮或布洛芬；白三烯受体拮抗剂；DMARD's 如甲氨蝶呤；腺苷 A₁ 受体激动剂；钠通道阻滞剂如拉莫三嗪；NMDA 受体调节剂如甘氨酸受体拮抗剂；加巴喷丁以及相关的化合物；三环类抗抑郁药如阿
20 米替林；神经元稳定性抗癫痫剂；单胺能摄取抑制剂如文拉法辛；鸦片类镇痛剂；局麻剂；5HT₁ 激动剂，如普坦类，例如舒马普坦、那拉曲坦、佐米曲坦、依来曲普坦、夫罗曲普坦、阿莫曲坦或利扎曲普坦；EP₁ 受体的配体，EP₄ 受体的配体；EP₂ 受体的配体；EP₃ 受体的配体；EP₄ 拮抗剂；EP₂ 拮抗剂和 EP₃ 拮抗剂；缓激肽受体的配体和香草素受体的配体、抗类
25 风湿性关节炎药物，例如抗 TNF 药物如 enbrel、remicade、抗-IL-1 药物，或 DMARDS 如来氟米特。当化合物与其他的治疗剂组合使用的时候，化合物可以任何便利的途径先后或同时给药。

其他的 COX-2 抑制剂公开在 US 专利 5,474,995、US5,633,272、US5,466,823、US6,310,099 和 US6,291,523；以及 WO 96/25405、WO

97/38986、WO 98/03484、WO 97/14691、WO99/12930、WO00/26216、WO00/52008、WO00/38311、WO01/58881 和 WO02/18374 中。

- 5 本发明化合物可组合其他的活性物质进行给药，如 5HT3 拮抗剂、NK-1 拮抗剂、5-羟色胺激动剂、选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRI)、去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRI)、三环类抗抑郁药和/或多巴胺能药抗抑郁药。

可与本发明化合物组合使用的合适的 5HT3 拮抗剂包括例如昂丹司琼、格拉司琼、甲氧氯普胺。

- 10 可与本发明化合物组合使用的合适的 5-羟色胺激动剂包括舒马普坦、异育亨宾碱、育亨宾、甲氧氯普胺。

可与本发明化合物组合使用的合适的 SSRIs 包括氟西汀、西酞普兰、非莫西汀、氟伏沙明、帕罗西汀、引达品、舍曲林、齐美定。

可与本发明化合物组合使用的合适的 SNRIs 包括文拉法辛和瑞波西汀。

- 15 可与本发明化合物组合使用的合适的三环类抗抑郁药包括丙米嗪、阿米替林(amitriptyline)、chlomipramine 和去甲替林(nortriptyline)。

可与本发明化合物组合使用的合适的多巴胺能药抗抑郁药包括丁氨苯丙酮和阿米庚酸。

- 20 应该意识到任何上述组合或组合物的化合物可同时地(以相同或不同的药用制剂)、分开地或先后地给药。

因此在另一方面本发明提供了包括式(I)的化合物或其可药用衍生物以及另外的一种或多种治疗剂的组合。

- 25 上述组合可方便地为药用制剂的形式进行使用，并且因此包含如上定义的组合以及可药用载体或赋形剂的药用制剂构成了本发明的另一方面。所述组合的单一成分可依次地或同时地以分开或组合的药用制剂进行给药。

当式(I)的化合物或其可药用衍生物与另一种治疗剂组合用于治疗相同地疾病状态的时候，各化合物的剂量可不同于化合物单用时的剂量。本领域的普通技术人员将很容易地知道合适的剂量。

大麻素 CB1 受体激动剂活性的测定

式(I)的化合物的大麻素 CB1 受体激动剂活性按照下述实验方法进行测定。

5 实验方法

表达人大麻素 CB1 受体的酵母(酿酒酵母)细胞通过将表达盒整合到酵母菌株 MMY23 的 *ura3* 染色体位点而产生。该盒由编码人 CB1 受体的 DNA 序列组成, 所述序列与 CB1 5'端的酵母 GPD 启动子以及 CB1 3'端的酵母转录终止子序列侧接。MMY23 表达酵母/哺乳动物嵌合 G-蛋白 α 亚基, 其中 G α 1 C-端的 5 个氨基酸被人 G α i3 C-端的 5 个氨基酸所代替(如 Brown 等(2000), Yeast 16: 11-22 中记载)。细胞在 30°C、在缺乏尿嘧啶、色氨酸、腺嘌呤以及亮氨酸的液体合成完全(SC)酵母培养基(Guthrie and Fink(1991), Methods in Enzymology, Vol. 194)中生长至晚期对数期(约 6 OD₆₀₀/ml)。

15 将激动剂制备成 DMSO 中的 10 mM 储存液。利用在 DMSO 稀释 3-到 5-倍的稀释度评估 EC₅₀ 值(产生 50%最大响应需要的浓度)(BiomekFX, Beckman)。将 DMSO 中激动剂的溶液(1%最终分析体积)转移到黑色、底部透明的、来自 NUNC 的微量滴定板(96-或 384-孔)中。将细胞以 0.2 OD₆₀₀/ml 的密度悬浮在 SC 培养基中, 所述的培养基缺乏组氨酸、尿嘧啶、色氨酸、腺嘌呤以及亮氨酸并补充 10mM 3-氨基三唑、0.1M 磷酸钠 pH 7.0, 以及 20 μ M 荧光素二- β -D-吡喃型葡萄糖苷(FDGlu)。将该混合物(对 384-孔板每孔 50ul, 对 96-孔板每孔 200ul)加入到分析板(Multidrop 384, Labsystems)中的激动剂中。在 30°C 保温 24 小时后, 利用 Spectrofluor 微量滴定板读取仪(Tecan; 激发波长: 485nm; 发射波长: 535nm)测定由外切葡聚糖酶将 FDGlu 降解呈荧光素而产生的荧光, 所述的外切葡聚糖酶是在激动剂刺激细胞生长过程中产生的内源性酵母酶。用荧光对化合物浓度作图并利用四参数拟和得到经拟和的迭代曲线以产生浓度效果值。利用下述等式计算效力(E_{max})

$$E_{\max} = \frac{\text{Max}_{[\text{化合物 X}]} - \text{Min}_{[\text{化合物 X}]}}{\text{Max}_{[\text{HU210}]} - \text{Min}_{[\text{HU210}]}} \times 100\%$$

其中 $\text{Max}_{[\text{化合物 X}]}$ 和 $\text{Min}_{[\text{化合物 X}]}$ 分别为从化合物 X 浓度效果曲线得到的经拟和的最大值和最小值, 并且 $\text{Max}_{[\text{HU210}]}$ 和 $\text{Min}_{[\text{HU210}]}$ 分别为从 (6aR,10aR)-3-(1,1'-二甲基庚基)-6a,7,10,10a-四氢-1-羟基-6,6-二甲基-6H-二苯并[b,d]吡喃-9-甲醇(HU210; 购自 Tocris)的浓度效果曲线得到的经拟和的最大值和最小值。从下述等式计算等效摩尔比(effective molar ratio)(EMR)值

$$\text{EMR} = \text{EC}_{50 [\text{化合物 X}]} / \text{EC}_{50 [\text{HU210}]}$$

其中 $\text{EC}_{50 [\text{化合物 X}]}$ 为化合物 X 的 EC_{50} 且 $\text{EC}_{50 [\text{HU210}]}$ 为 HU210 的 EC_{50} 。

根据本方法测试的实施例化合物对克隆的人大麻素 CB1 受体的 EC_{50} 值 > 30,000 nM。

大麻素 CB2 受体激动剂活性的测定

式(I)的化合物对大麻素 CB2 受体的激动剂活性按照下述实验方法进行测定。

15

实验方法

表达人大麻素 CB1 受体的酵母(酿酒酵母)细胞通过将表达盒整合到酵母菌株 MMY23 的 *ura3* 染色体位点而产生。该盒由编码人 CB1 受体的 DNA 序列组成, 所述序列与 CB1 5'端的酵母 GPD 启动子以及 CB1 3'端的酵母转录终止子序列侧接。MMY23 表达酵母/哺乳动物嵌合 G-蛋白 α 亚基, 其中 Gpa1 C-端的 5 个氨基酸被人 Gai3 C-端的 5 个氨基酸所代替(如 Brown 等(2000), Yeast 16: 11-22 中记载)。细胞在 30°C、在缺乏尿嘧啶、色氨酸、腺嘌呤以及亮氨酸的液体合成完全(SC)酵母培养基(Guthrie and Fink(1991), Methods in Enzymology, Vol. 194)中生长至晚期对数期(约 6 OD₆₀₀/ml)。

25

将激动剂制备成 DMSO 中的 10 mM 储存液。利用在 DMSO 中稀释 3-到 5-倍的稀释度评估 EC_{50} 值(产生 50%最大响应需要的浓度)(BiomekFX, Beckman)。将 DMSO 中激动剂的溶液(1%最终分析体积)转移到黑色、底部透明的、来自 NUNC 的微量滴定板(96-或 384-孔)中。将细胞以 0.2

OD₆₀₀/ml 的密度悬浮在 SC 培养基中, 所述的培养基缺乏组氨酸、尿嘧啶、色氨酸、腺嘌呤以及亮氨酸并补充 10mM 3-氨基三唑、0.1M 磷酸钠 pH 7.0, 以及 20μM 荧光素二-β-D-吡喃型葡萄糖苷(FDGlu)。将该混合物 (对 384-孔板每孔 50ul, 对 96-孔板每孔 200ul) 加入到分析板(Multidrop 384, Labsystems)中的激动剂中。在 30°C 保温 24 小时后, 利用 Spectrofluor 微量滴定板读取仪(Tecan; 激发波长: 485nm; 发射波长: 535nm)测定由外切葡聚糖酶将 FDGlu 降解呈荧光素而产生的荧光, 所述的外切葡聚糖酶是在激动剂刺激细胞生长过程中产生的内源性酵母酶。用荧光对化合物浓度作图并利用四参数拟和得到经拟和的迭代曲线以产生浓度效果值。

10 利用下述等式计算效力(efficacy)(E_{max})

$$E_{\max} = \frac{\text{Max}_{[\text{化合物 X}]} - \text{Min}_{[\text{化合物 X}]}}{\text{Max}_{[\text{HU210}]} - \text{Min}_{[\text{HU210}]}} \times 100\%$$

其中 Max_[化合物 X]和 Min_[化合物 X]分别为从化合物 X 浓度效果曲线得到的经拟和的最大值和最小值, 并且 Max_[HU210]和 Min_[HU210]分别为从 (6aR,10aR)-3-(1,1'-二甲基庚基)-6a,7,10,10a-四氢-1-羟基-6,6-二甲基-6H-二苯并[b,d]吡喃-9-甲醇(HU210; 购自 Tocris)的浓度效果曲线得到的经拟和的最大值和最小值。从下述等式计算等效摩尔比(equieffective molar ratio)(EMR)值

$$\text{EMR} = \text{EC}_{50[\text{化合物 X}]} / \text{EC}_{50[\text{HU210}]}$$

其中 EC_{50[化合物 X]}为化合物 X 的 EC₅₀ 且 EC_{50[HU210]}为 HU210 的 EC₅₀。
20 根据该方法检测的实施例1~38、50~55、69~93、104~172、204、208~220、223、224、234~279、293、295~297的化合物对克隆的人大麻素CB2受体的EC₅₀值<300nM且效力值>50%。

根据该方法检测的实施例39~45、56~62、94~102、173~177、280~292、294和298~304的化合物对克隆的人大麻素CB2受体的EC₅₀值
25 <1000nM且效力值>50%。

根据该方法检测的实施例 46~49、63~68、103、178~203、205~207、222、225~233 以及 305 的化合物对克隆的人大麻素 CB2 受体的 EC₅₀ 值>1000nM 和/或效力值<50%。

根据该方法检测的实施例 221 的化合物对克隆的人大麻素 CB2 受体

的 EC₅₀ 值 300 ~ 1000nM 且效力值<30%。

下述实施例是说明性的，但是不限制本发明的实施方案。

文中使用下列缩写：

MDAP 代表质量-控制的自动纯化(mass-directed auto-purification)；

5 THF 代表四氢呋喃；

DCM 代表二氯甲烷；

DMSO 代表二甲亚砜；

TFA 代表三氟乙酸。

除非另外指出，所有的 NMR 实验数据在 400MHz 记录。

10

用于质量-控制的自动纯化系统的条件、硬件以及软件

硬件

Waters 600 梯度泵，Waters 2700 样品控制器，Waters 试剂控制器，
Micromass ZMD 质谱仪，Gilson 202-分段收集器，Gilson Aspec-废液收集
15 器。

软件

Micromass Masslynx version 3.5

柱

使用的柱通常为 Supelco ABZ+柱，其内径为 10mm，长度为 100mm。

20 固定相粒径为 5μm。

溶剂

A. 含水溶剂=水+ 0.1%甲酸

B. 有机溶剂= MeCN: 水 95: 5 +0.05%甲酸

补充溶剂= 甲醇: 水 80: 20 +50mMol 乙酸铵

25 洗针溶剂= 甲醇: 水: DMSO 80: 10: 10

方法

依据相关化合物的分析保留时间使用五种方法。

流速均为 20ml/分钟以及 15-分钟的运行时间，包括 5-分钟柱冲洗以及再平衡步骤之后的 10-分钟梯度洗脱。

- 方法 1 MDAP 1.5-2.2 = 0-30%B
 方法 2 MDAP 2.0-2.8 = 5-30%B
 方法 3 MDAP 2.5-3.0 = 15-55%B
 方法 4 MDAP 2.8-4.0 = 30-80%B
 5 方法 5 MDAP 3.8-5.5 = 50-90%B

使用 Biotage Horizon 系统来纯化的方法

柱: Biotage C18HS 25+S

馏份体积: 9ml; UV 阈值: 0.03AU

- 10 溶剂 A = 水, B = 乙腈, 梯度:

体积(ml)	A	B
0	70%	30%
240	0%	100%

- 15 说明 1: 6-(3-氯苯基氨基)-4-(三氟甲基)-烟酸甲酯

将 6-氯-4-(三氟甲基)-烟酸甲酯(0.7g, 购自 Fluorochem)和 3-氯苯胺(0.62mL)的混合物于 120°C 下加热 6 小时。固化该反应混合物, 并将粗结晶不需进一步纯化用于下一步骤。

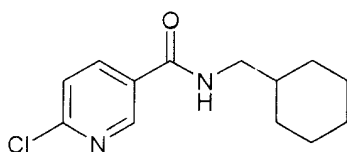
LC-MS (ESI+): t = 10.20 分钟, (MH⁺) 331 和 333。

- 20 说明 2: 6-(3-氯苯基氨基)-4-(三氟甲基)-烟酸氢氯化物

向 6-(3-氯苯基氨基)-4-(三氟甲基)-烟酸甲酯(说明 1)(1.0g)的乙醇(5mL)悬浮液中加入氢氧化钾(510mg)的水(5mL)溶液, 并将该溶液回流搅拌 30 分钟。减压除去乙醇后, 将混合物用水(10mL)稀释, 并用二氯甲烷洗两次。加入浓盐酸以调节 pH 至 1, 并过滤沉淀的固体, 并于 60°C 真空干燥, 制备得到为其盐酸盐的 6-(3-氯苯基氨基)-4-(三氟甲基)-烟酸(0.62g)。

LC-MS (ESI+): t = 8.51 分钟, (MH⁺) 317 和 319。

说明 3: 6-氯-N-环己基甲基-烟酰胺

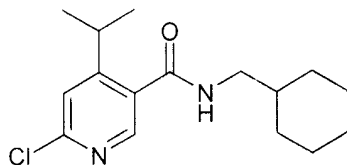


在氮气下于 0°用 1 个小时向 6-氯烟酰基氯(1.5g, 购自 Lancaster)的干燥二氯甲烷(15ml)溶液中滴加环己烷甲胺(1.11ml, 购自 Lancaster)和三乙胺(1.5ml)在干燥的二氯甲烷(15ml)溶液。将溶液于 0°搅拌 1 小时。减压
5 除去二氯甲烷, 并加入乙酸乙酯(30ml)。将该溶液用水(3x20ml)洗, 干燥 (MgSO₄)并蒸发, 制备得到 6-氯-N-环己基甲基-烟酰胺(1.96g)。

NMR (DMSO-d₆) δ 0.85-1.0 (2H, m), 1.1-1.25 (3H, m), 1.54 (1H, m), 1.55-1.75 (5H, m), 3.11 (2H, t), 7.64 (1H, d), 8.23 (1H, d of d), 8.69 (1H, t), 8.82 (1H, s)。

10 LC/MS t=2.9 分钟, 实测的分子离子 [MH⁺]253 与分子式 C₁₃H₁₇³⁵ClN₂O 一致

说明 4: 6-氯-N-环己基甲基-4-异丙基-烟酰胺



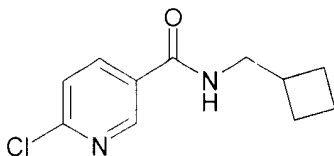
于 0°在氮气下, 向 6-氯-N-环己基甲基-烟酰胺(说明 3)(0.89g)的干燥
15 的四氢呋喃(5ml)溶液中滴加 2.0M 的异丙基氯化镁溶液(5.3ml, 购自 Aldrich), 并将溶液于室温下搅拌 15 小时。将其冷却至 0°, 滴加干燥的甲醇(0.86ml), 并将溶液搅拌 15 分钟。加入 2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌 (0.88g), 并将混合物于室温搅拌 30 分钟, 然后减压蒸发至约 6ml。将残余的液体温热至 50°, 并加入叔丁基甲基醚(20ml)。将混合物回流搅拌 1
20 小时, 然后于室温下搅拌 1 小时并过滤。蒸发滤液, 并将残余物通过使用 1:4 的乙酸乙酯:异己烷的 Biotage 色谱法(Merck 9385 硅胶)纯化, 制备得到 6-氯-N-环己基甲基-4-异丙基-烟酰胺(886mg)。

NMR (DMSO-d₆) δ 0.85-1.0 (2H, m), 1.1-1.25 (3H, m), 1.19 (6H, d), 1.50 (1H, m), 1.55-1.75 (5H, m), 3.08 (2H, t), 3.22 (1H, m), 7.53 (1H, s), 8.24
25 (1H, s), 8.57 (1H, t)。

LC/MS, t = 3.2 分钟, 实测的分子离子 [MH⁺] = 295 与分子式

$C_{16}H_{23}^{35}ClN_2O$ 一致。

说明 5: 6-氯-N-环丁基甲基-烟酰胺

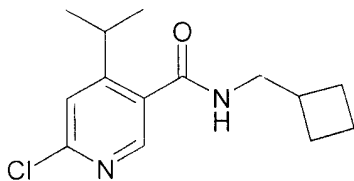


按照与说明 3 相似的方法, 自 6-氯烟酰基氯(1.9g, 购自 Lancaster)、
5 C-环丁基-甲胺氢氯化物(1.52g)和三乙胺(3.4ml), 制备得到标题化合物(2.02g)。

NMR (DMSO- d_6) δ 1.71 (2H, m), 1.82 (2H, m), 1.99 (2H, m), 2.52 (1H, m 过量), 3.31 (2H, t), 7.64 (1H, d), 8.22 (1H, d of d), 8.71 (1H, t), 8.81 (1H, d)。

10 LC/MS $t=2.51$ 分钟, 实测的分子离子 $[MH^+] = 225$ 与分子式 $C_{11}H_{13}^{35}ClN_2O$ 一致

说明 6: 6-氯-N-环丁基甲基-4-异丙基-烟酰胺

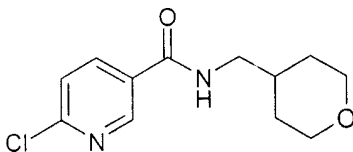


按照与说明 4 相似的方法, 自 6-氯-N-环丁基甲基-烟酰胺(说明
15 3)(2.00g)和 2.0M 异丙基氯化镁的 THF 溶液(13.5ml), 制备得到标题化合物(1.31g)。

NMR (DMSO- d_6) δ 1.19 (6H, d), 1.72 (2H, m), 1.82 (2H, m), 1.98 (2H, m), 2.50 (1H, m 过量), 3.20 (1H, m), 3.27 (2H, t), 7.53 (1H, s), 8.23 (1H, s), 8.58 (1H, t)。

20 LC/MS $t=3.07$ 分钟, $[MH^+] = 267$ 与分子式 $C_{14}H_{19}^{35}ClN_2O$ 一致

说明 7: 6-氯-N-(四氢-吡喃-4-基甲基)-烟酰胺

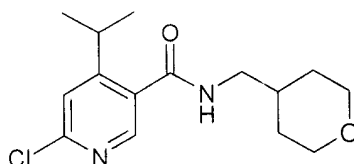


按照与说明 5 相似的方法, 自 6-氯烟酰基氯(1.90g)和 C-(四氢-吡喃-4-基)-甲胺(1.65g), 制备得到标题化合物(1.46g)。

NMR (DMSO-d6) δ 1.1-1.25 (2H, m), 1.60 (2H, d), 1.79 (1H, m), 3.17 (2H, t), 3.26 (2H, t), 3.83 (2H, d of d), 7.64 (1H, d), 8.23 (1H, d of d), 8.75 (1H, t), 8.82 (1H, s)。

LC/MS $t = 2.1$ 分钟, $[MH^+]$ 255 与分子式 $C_{12}H_{15}^{35}ClN_2O_2$ 一致

5 说明 8: 6-氯-4-异丙基-N-(四氢-吡喃-4-基甲基)-烟酰胺

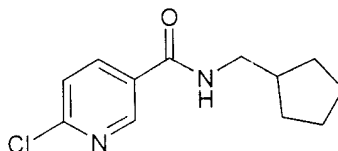


按照与说明 4 相似的方法, 自 6-氯-N-(四氢-吡喃-4-基甲基)-烟酰胺 (说明 7)(1.46g)和 2.0M 异丙基氯化镁的四氢呋喃溶液(8.5ml), 制备得到标题化合物(624mg)。

10 NMR (DMSO-d6) δ 1.1-1.25 (2H, m), 1.19 (6H, d), 1.60 (2H, d), 1.75 (1H, m), 3.14 (2H, t), 3.21 (1H, m), 3.27 (2H, t), 3.85 (2H, d of d), 7.54 (1H, d), 8.26 (1H, s), 8.63 (1H, t)。

LC/MS $t = 2.4$ 分钟, $[MH^+]$ 297 与分子式 $C_{15}H_{21}^{35}ClN_2O_2$ 一致

说明 9: 6-氯-N-环戊基甲基-烟酰胺



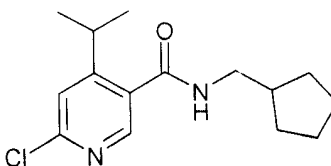
15 按照与说明 3 相似的方法, 自 6-氯烟酰基氯(0.50g)和环戊烷甲胺氢氯化物(385mg), 制备得到标题化合物(534mg)。

NMR (DMSO-d6) δ 1.2-1.3 (2H, m), 1.45-1.65 (4H, m), 1.65-1.75 (2H, m), 2.13 (1H, m), 3.20 (2H, t), 7.64 (1H, d), 8.23 (1H, d of d), 8.74 (1H, t),

20 8.82 (1H, s)。

LC/MS $t = 2.7$ 分钟, $[MH^+]$ 239, 与分子式 $C_{12}H_{15}^{35}ClN_2O$ 一致

说明 10: 6-氯-N-环戊基甲基-4-异丙基-烟酰胺



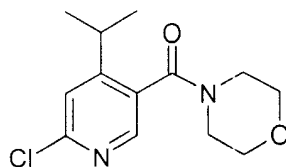
按照与说明 4 相似的方法, 自 6-氯-N-环戊基-烟酰胺(说明 9)(532mg)

和 2.0M 异丙基氯化镁的四氢呋喃溶液(3.4ml), 制备得到标题化合物(166mg)。

NMR (DMSO-d₆) δ 1.19 (6H, d), 1.2-1.3 (2H, m), 1.45-1.65 (4H, m), 1.65-1.75 (2H, m), 2.10 (1H, m), 3.17 (2H, t), 3.21 (1H, m), 7.53 (1H, s), 8.23 (1H, s), 8.61 (1H, t)。

LC/MS t = 3.1 分钟, [MH⁺] 281, 与分子式 C₁₅H₂₁³⁵ClN₂O 一致。

说明 11: 1-(6-氯-4-异丙基-吡啶-3-基)-1-吗啉-4-基-甲酮

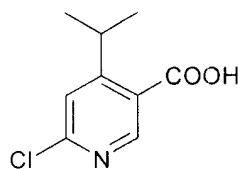


按照与说明 4 相似的方法, 自 1-(6-氯-吡啶-3-基)-1-吗啉-4-基-甲酮(534mg, 文献: 美国专利申请 2002183309(2002)和 2.0M 异丙基-氯化镁的四氢呋喃溶液(3.6ml), 制备得到标题化合物(169mg)。

NMR (DMSO-d₆) δ 1.19 (6H, t), 2.89 (1H, m), 3.1-3.25 (2H, m), 3.45 (1H, m), 3.55-3.75 (5H, m), 7.60 (1H, s), 8.26 (1H, s)。

LC/MS t = 2.3 分钟, [MH⁺] 269, 与分子式 C₁₃H₁₇³⁵ClN₂O₂ 一致

说明 12: 6-氯-4-异丙基-烟酸

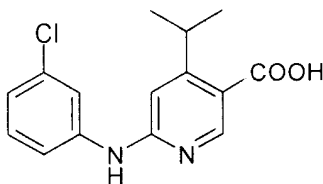


于 0°在氮气下, 用 1 小时将 2M 异丙基溴化镁的四氢呋喃(48ml)溶液滴加至 6-氯烟酸(Aldrich)(6.0g)的干燥的四氢呋喃(100ml)溶液中, 并将该溶液于 0°搅拌 3 小时, 然后于室温搅拌 15 小时。将其冷却至 -60°, 并依次加入乙酸(48ml)、四氢呋喃(40ml)和醋酸锰(III)二水合物(20.4g)。将混合物于 -70°搅拌 30 分钟, 然后于室温搅拌 1 小时。通过硅藻土过滤悬浮液, 并减压蒸发滤液。将残余物在二氯甲烷(150ml)和水(120ml)之间分配, 并分离水层, 并用二氯甲烷(2x50ml)洗。干燥合并的有机层(MgSO₄), 并减压蒸发, 在使用 3:1 的异己烷:乙酸乙酯的硅胶色谱法后, 制备得到 6-氯-4-异丙基-烟酸(2.31g)。

NMR (DMSO-d₆) δ 1.21 (6H, d), 3.76 (1H, m), 7.60 (1H, s), 8.67 (1H, s), 13.55 (1H, br s)。

LC/MS t = 2.6 分钟, [MH⁺] 200 与分子式 C₉H₁₀³⁵ClNO₂ 一致

说明 13: 6-(3-氯-苯基氨基)-4-异丙基-烟酸



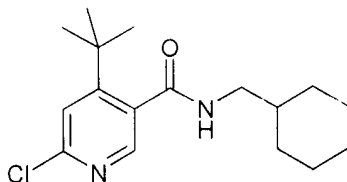
5

将 6-氯-4-异丙基-烟酸(说明 12)(0.50g)和 3-氯苯胺(265mg)的混合物于 120°搅拌 1½小时。加入异丙醇并冷冻混合物。滤出不溶固体,依次用异丙醇和醚洗,并于 50°真空干燥,制备得到 6-(3-氯-苯基氨基)-4-异丙基-烟酸(0.51g)。

10 NMR (DMSO-d₆) δ 1.19 (6H, d), 3.93 (1H, m), 6.85 (1H, s), 6.99 (1H, d), 7.31 (1H, t), 7.53 (1H, d), 8.00 (1H, s), 8.64 (1H, s), 9.73 (1H, s), 12.6 (1H, br s)。

LC/MS t = 3.63 分钟, [MH⁺] 291, 与分子式 C₁₅H₁₅³⁵ClNO₂ 一致

说明 14: 4-叔丁基-6-氯-N-环己基甲基-烟酰胺



15

于-70°在氮气下,将 1.6M 正丁基锂的己烷(2.7ml)溶液滴加至搅拌的 6-氯-N-环己基甲基-4-异丙基-烟酰胺(说明 4)(0.50g)的干燥的四氢呋喃(3ml)溶液中。将该溶液搅拌 15 分钟,然后温热至 0°,并加入碘甲烷(0.11ml)的干燥的四氢呋喃(2ml)溶液,随后再搅拌 30 分钟。减压除去溶剂,并加入乙酸乙酯(10ml)。将该溶液用水(10ml)洗,干燥(MgSO₄)并减压蒸发。将残余物使用 17:3 的异己烷:乙酸乙酯的硅胶色谱法纯化,并进一步通过 MDAP 纯化,制备得到标题化合物(83mg)。

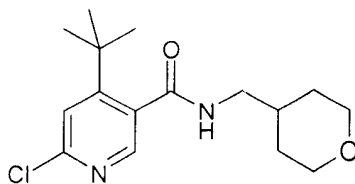
20

NMR (CDCl₃) δ 0.95-1.05 (2H, m), 1.15-1.3 (4H, m), 1.42 (9H, s), 1.65-1.8 (5H, m), 3.28 (2H, t), 5.81 (1H, br s), 7.36 (1H, s), 8.21 (1H, s)。

25

LC/MS t = 3.6 分钟, [MH⁺] 309, 与 C₁₇H₂₅³⁵ClN₂O 一致

说明 15: 4-叔丁基-6-氯-N-(四氢-吡喃-4-基甲基)-烟酰胺

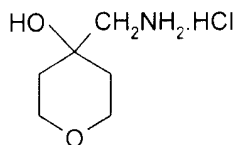


按照与说明 14 相似的方法, 自 6-氯-4-异丙基-N-(四氢-吡喃-4-基甲基)-烟酰胺(说明 8)(1.0g)、1.6M 正丁基锂的己烷(2.7ml)溶液和碘甲烷(0.22ml), 在用 1:1 的异己烷:乙酸乙酯洗脱的硅胶色谱法和 MDAP 纯化后, 制备得到标题化合物(116mg)。

NMR (CDCl₃) δ 1.3-1.45 (2H, m), 1.42 (9H, s), 1.68 (2H, d), 1.91 (1H, m), 3.34 (2H, t), 3.40 (2H, t), 4.00 (2H, d of d), 6.04 (1H, br s), 7.36 (1H, s), 8.18 (1H, s)。

10 LC/MS t = 2.4 分钟, [MH⁺] 311 与分子式 C₁₆H₂₃³⁵ClN₂O₂ 一致

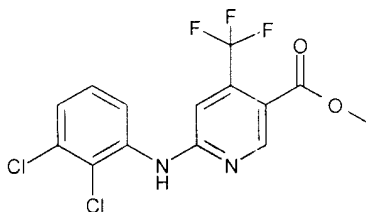
说明 16: 4-氨基甲基四氢吡喃-4-醇氢氯化物



在氮气氛下, 向 1.0M 氢化铝锂的四氢呋喃(20ml)溶液中加入 4-羟基四氢吡喃-4-腈(0.50g, 按照 Eiden 等人, Arch. Pharm., 320, 348, (1987)制备得到)的四氢呋喃(2ml)溶液, 并将溶液回流搅拌 6 小时。小心地加入水(1ml)和 2N 氢氧化钠溶液(1ml), 并过滤生成的固体, 并用醚洗。干燥滤液(MgSO₄), 蒸发, 并将残余物溶于乙醇(3ml)中, 并加入浓盐酸(0.5ml)。减压除去溶剂, 并将生成的固体用醚洗, 并于 40°C 下真空干燥, 制备得到标题化合物(234mg)。

20 NMR (DMSO-d₆) δ 1.45-1.6 (4H, m), 2.78 (2H, q), 3.61 (4H, m), 5.07 (1H, br s), 7.89 (3H, br s)。

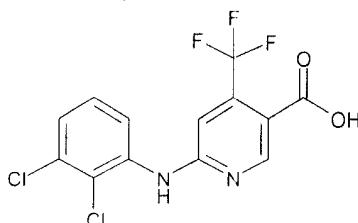
说明 17: 6-(2,3-二氯-苯基氨基)-4-三氟甲基-烟酸甲酯



将甲基-6-氯-4-(三氟甲基)-烟酸酯(2.0g, 8.37mmol, 购自 Fluorochem) 和 2,3-二氯苯胺(4.06g, 25mmol)的混合物于 130°C 加热 18 小时, 制备得到标题化合物。

MS m/z (ESI⁺): 365、367 和 369 (同分异构峰) (MH⁺)。

5 说明 18: 6-(2,3-二氯-苯基氨基)-4-三氟甲基-烟酸

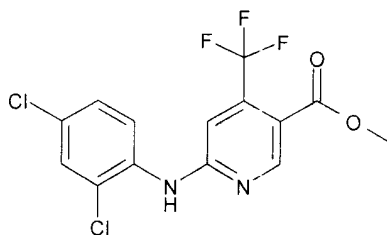


将 KOH(1.4g, 25mmol)的 20mL 的 EtOH/H₂O(1:1)溶液加入到得自说明 17 的粗的混合物中, 并将生成的混合物回流搅拌 3 小时。真空浓缩该溶液, 用水稀释, 并用乙醚洗三次(3x15mL)。在用 37%的 HCl 将水层酸化至 pH 为 1 时, 标题化合物以盐酸盐沉淀出来, 将其过滤并真空干燥。
10 然后在 PS-二异丙基乙胺(1.80g, 7mmol, 装填 3.88mmol/g, 购自 Argonaut Technologies)存在下, 将该固体(2.7g, 7mmol)悬浮于二氯甲烷(20mL)中, 并于室温搅拌 30 分钟。过滤树脂并真空蒸发溶剂后, 标题化合物以白色固体分离出来(2.45g)。

15 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 13.17 (s br, 1H); 9.61 (s, 1H); 8.68 (s, 1H); 7.88 (dd, 1H); 7.44 (dd, 1H); 7.42 (s, 1H); 7.37 (dd, 1H)。

MS m/z (ESI⁺): 351、353 和 355 (同分异构峰) (MH⁺)。

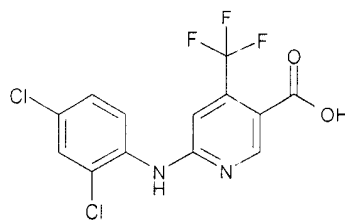
说明 19: 6-(2,4-二氯-苯基氨基)-4-三氟甲基-烟酸甲酯



20 将甲基-6-氯-4-(三氟甲基)-烟酸酯(2.0g, 8.37mmol 购自 Fluorochem) 和 2,4-二氯苯胺(4.05g, 25mmol)的混合物于 130°C 加热 15 小时, 制备得到标题化合物。

MS m/z (ESI⁺): 365、367 和 369 (同分异构峰) (MH⁺)。

说明 20: 6-(2,4-二氯-苯基氨基)-4-三氟甲基-烟酸

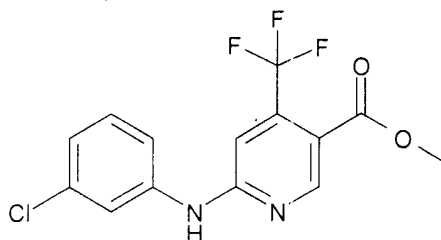


按照与说明 18 相似的方法，自说明 19 的产物，以白色固体分离出来，制备得到标题化合物(2.62g)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 13.16 (s br, 1H); 9.49 (s, 1H); 8.67 (s, 1H); 7.94 (d, 1H); 7.67 (d, 1H); 7.43 (dd, 1H); 7.40 (s, 1H)。

MS m/z (ESI $^+$): 351、353 和 355(MH^+)。

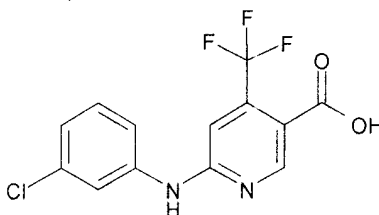
说明 21: 6-(3-氯-苯基氨基)-4-三氟甲基-烟酸甲酯



将甲基-6-氯-4-(三氟甲基)-烟酸酯(2.5g, 10.5mmol)和 3-氯苯胺(2.2mL, 20.1mmol)的混合物于 120°C 加热 18 小时，制备得到标题化合物。

MS m/z (ESI $^+$): 331 (MH^+)。

说明 22: 6-(3-氯-苯基氨基)-4-三氟甲基-烟酸

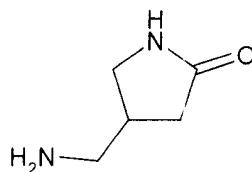


按照与说明 18 相似的方法，自说明 21 的产物，以白色固体分离出来，制备得到标题化合物(1.5 g)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 13.16 (s br, 1H); 10.28 (s, 1H); 8.80 (s, 1H); 8.01 (dd, 1H); 7.58 (ddd, 1H); 7.35 (dd, 1H); 7.28 (s, 1H); 7.06 (ddd, 1H)。

MS m/z (ESI $^+$): 317 (MH^+)。

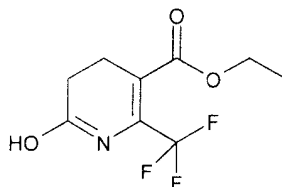
说明 23: 4-氨基甲基-吡咯烷-2-酮



于-50°C, 将钠(0.1g, 4.34mmol)分批加入到 4-氨基甲基-1-苄基-吡咯烷-2-酮(0.3g, 1.47mmol, CAS 登记号: 97205-34-0)的 10mL 液氨溶液中, 并将混合物于-50°C 搅拌 1 小时。慢慢地加入 EtOH(10mL), 并使反应混合物达到室温, 并于室温下搅拌 1 小时。真空蒸发该溶剂, 制备得到标题化合物(0.21g), 将其用于与上述酸偶合, 而不需进一步纯化。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 3.28 (dd, 1H); 2.89 (dd, 1H); 2.45 (m, 2H); 2.18-1.93 (m, 2H); 1.68 (m, 1H)。

说明 25: 6-羟基-2-三氟甲基-4,5-二氢-吡啶-3-羧酸乙酯



10

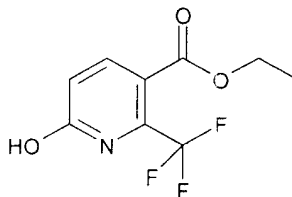
将 4,4,4-三氟乙酰乙酸乙酯(14.7mL, 0.1mol, 1.6 当量)、丙烯酰胺(4.5g, 0.063mol, 1.0 当量)和对甲苯磺酸(0.156g, 0.82mmol, 0.013 当量)的甲苯(60mL)混合物在共沸除去水(Dean-Stark 条件)下回流 38 小时。然后在大气压下, 通过慢慢蒸馏甲苯将反应混合物浓缩至小体积。加入甲苯(60mL), 并通过慢慢蒸馏甲苯再次浓缩该反应混合物。在重复此操作三次后, 将反应混合物真空浓缩, 并将固体残余物通过快速色谱法(硅胶, 洗脱剂梯度: 从己烷/乙酸乙酯 9:1 至己烷/乙酸乙酯 8:2)纯化, 制备得到褐色固体的标题化合物(3.8g, 产率=25%)。

15

LC-MS (ESI+), MH^+ : 238、210、190。

20

说明 26: 6-羟基-2-三氟甲基-烟酸乙酯

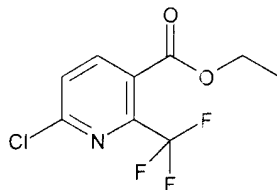


将 6-羟基-2-三氟甲基-4,5-二氢-吡啶-3-羧酸乙酯(说明 25)(4.7g, 19.8mmol, 1 当量)和 N-溴琥珀酰亚胺(3.51g, 19.8mmol, 1 当量)的 15mL

四氯化碳溶液加热回流 20 小时。滤出生成的沉淀，并减压浓缩滤液，制备得到褐色固体，其是通过快速色谱法(硅胶，洗脱剂梯度：从己烷/乙酸乙酯 9:1 至己烷/乙酸乙酯 8:2)纯化的，制备得到白色固体的标题化合物(4.3g，产率=92%)。

5 LC-MS (ESI+), MH^+ : 236。

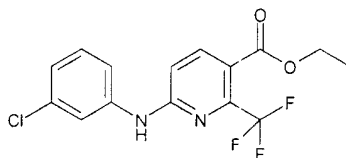
说明 27: 6-氯-2-三氟甲基-烟酸乙酯



10 将 6-羟基-2-三氟甲基-烟酸乙酯(说明 26)(2.6g, 11.0mmol, 1.0 当量)和苯基二氯磷酸酯(2.47mL, 16.5mmol, 1.5 当量)的混合物在微波辐射下加热 30 分钟(170°C, 功率=70W)。将反应混合物倒入到冰中，搅拌 20 分钟，并用乙酸乙酯(50mL)稀释。通过加入碳酸氢钠(50mL)饱和水溶液将 pH 调节至 10，并然后分离有机层，用水洗，经 Na_2SO_4 干燥，并真空浓缩。将生成的固体残余物通过快速色谱法(硅胶，洗脱剂梯度：从己烷至己烷/乙酸乙酯 98:2)纯化，制备得到 1.7g 标题化合物(产率=61%)。

15 LC-MS (ESI+), MH^+ : 254 和 256。

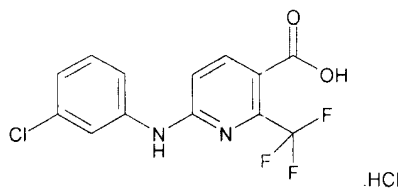
说明 28: 6-(3-氯-苯基氨基)-2-三氟甲基-烟酸乙酯



20 将 6-氯-2-三氟甲基-烟酸乙酯(说明 27)(1.4g, 5.53mmol, 1.0 当量)和 3-氯苯胺(2.91mL, 27.6mmol, 5.0 当量)的混合物于 160°C 加热 52 小时，制备得到黑色固体，将其不需纯化用于下一步骤。

LC-MS (ESI+), MH^+ : 345 和 347。

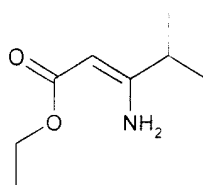
说明 29: 6-(3-氯-苯基氨基)-2-三氟甲基-烟酸氢氯化物



将 KOH(1.18g)的水(25mL)溶液加入到粗的 6-(3-氯-苯基氨基)-2-三氟甲基-烟酸乙酯(说明 28)的乙醇(25mL)混合物中, 并回流 8 小时。在减压蒸发乙醇后, 将反应混合物用水(35mL)稀释, 并重复用乙醚(200mLx5 次)洗。将水层用浓 HCl 处理以调节 pH 至 3, 并使标题化合物以其盐酸盐沉淀出来, 过滤并于 40°C 在干燥箱中干燥(1.71g, 说明 28 和 29 的产率=87%)。

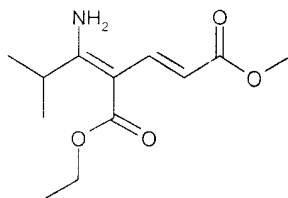
LC-MS (ESI+), MH^+ : 317 和 319。

说明 30: 3-氨基-4-甲基-戊-2-烯酸乙酯



10 将乙酸铵(2.44g, 31.6mol, 5 当量)加入到 4-甲基-3-氧代-戊酸乙酯(1.0g, 6.32mol, 1 当量)的甲醇(10mL)溶液中, 并将混合物于室温搅拌 3 天。真空蒸发溶剂, 并将固体残余物用二氯甲烷(20mL)研磨, 并滤出。然后将滤液用水和盐水洗, 经 Na_2SO_4 干燥, 并真空浓缩, 制备得到黄色油状物的标题化合物(0.85g, 产率=85%)。

15 说明 31: 4-(1-氨基-2-甲基-亚丙基)-戊-2-烯二酸 5-乙酯 1-甲酯

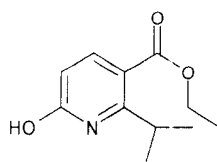


将 3-氨基-4-甲基-戊-2-烯酸乙酯(说明 30)(5.0g, 31.84mmol, 1 当量)和丙酸甲酯(3.08mL, 36.8mmol, 1.15 当量)的干燥的 DMSO(20mL)溶液在微波辐射下于 170°C 加热(第一循环: 20 分钟, 第二循环: 10 分钟)。

20 将反应混合物用水(140mL)稀释, 并用乙酸乙酯(80mL)萃取两次。将有机相用 $NaHCO_3$ 饱和水溶液和盐水洗, 经硫酸钠干燥, 并真空浓缩, 制备得到 9.5g 的黄色固体, 将其不需进一步纯化用于下一步骤。

LC-MS (ESI+), MH^+ : 242、196。

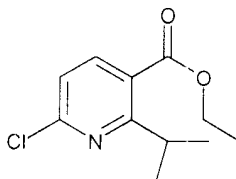
说明 32: 6-羟基-2-异丙基-烟酸乙酯



将催化量的叔丁醇钠(100mg)加入到粗的 4-(1-氨基-2-甲基-亚丙基)-
 戊-2-烯二酸 5-乙酯 1-甲酯(说明 31)(9.5g)的无水乙醇(100mL)的悬浮液中,
 并将生成的混合物回流 28 小时。真空除去溶剂,并将残余物用乙酸乙酯
 5 吸收,并然后依次用 $\text{NaHCO}_3(\text{aq})$ 和用盐水洗。将有机层经 Na_2SO_4 干燥,
 并真空浓缩,制备得到淡红色树脂。用己烷/乙醚 1:1 研磨该树脂,制备
 得到固体的标题化合物,将其滤出并在干燥箱中干燥(1.97g)。浓缩该母液
 并经快速色谱法(硅胶,洗脱剂梯度:从己烷/乙酸乙酯 9:1 至己烷/乙酸乙
 酯 7:3)纯化,制备得到第二批的纯的标题化合物(1.6g,说明 31 和 32 的
 10 总产率=54%)。

LC-MS (ESI+), MH^+ : 210。

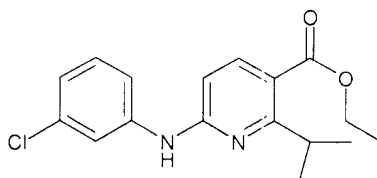
说明 33: 6-氯-2-异丙基-烟酸乙酯



将 6-羟基-2-异丙基-烟酸乙酯(说明 32)(1.0g, 4.78mmol, 1.0 当量)
 15 和苯基二氯磷酸酯(1.13mL, 7.56mmol, 1.5 当量)的混合物在微波辐射下
 于 170°C 加热 1 分钟。将反应混合物倒入到冰-水(25mL)中,搅拌 20 分
 钟,并用乙酸乙酯(40mL)稀释。通过加入碳酸氢钠饱和水溶液(50mL)将
 pH 调节至 10,并然后分离有机层,用水洗,经 Na_2SO_4 干燥,并真空浓
 缩,制备得到 1.11g 黑色树脂的粗的标题化合物(产率=99%)。

20 LC-MS (ESI+), MH^+ : 228 和 230。

说明 34: 6-(3-氯-苯基氨基)-2-异丙基-烟酸乙酯

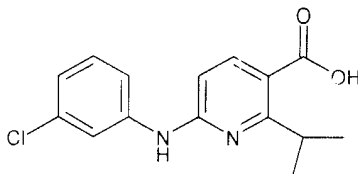


将 6-氯-2-异丙基-烟酸乙酯(说明 33)(1.1g, 4.84mmol, 1.0 当量)和 3-

氯苯胺(1.54mL, 14.5mmol, 3.0 当量)的混合物于 120°C 加热 4 小时, 制备得到固体残余物, 将其不需进一步纯化用于下一步骤。

LC-MS (ESI+), MH^+ : 319 和 321。

说明 35: 6-(3-氯-苯基氨基)-2-异丙基-烟酸盐酸盐



5

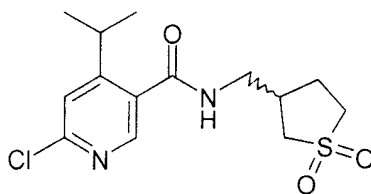
将 KOH(1.08g)的水(10mL)溶液加入到粗的 6-(3-氯-苯基氨基)-2-异丙基-烟酸乙酯(说明 34)的乙醇(10mL)混合物中, 并回流 4 小时。在减压蒸发乙醇后, 将反应混合物用水(15mL)稀释, 并重复用乙醚(40mLx4 次)洗。将水层用浓 HCl 处理, 将 pH 调节至 1, 并将标题化合物以其盐酸盐沉淀出来, 过滤, 并在干燥箱中于 40°C 干燥(0.68g)。将含水母液用 NaCl(s)处理, 并重复用乙酸乙酯(30mLx3 次)萃取, 将有机层经硫酸钠干燥, 并真空蒸发。将残余物用浓 HCl 处理, 过滤沉淀出来的标题化合物, 并在干燥箱中干燥(0.681g, 说明 34 和 35 的总产率=85%)。

10

LC-MS (ESI+), MH^+ : 291 和 293。

说明 36: 6-氯-N-(1,1-二氧化-四氢-1⁶-噻吩-3-基甲基)-4-异丙基-烟酰胺

15



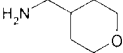
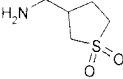
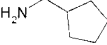
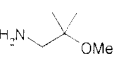
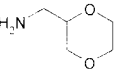
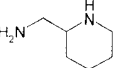
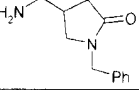
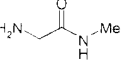
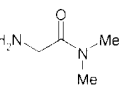
向 6-氯-4-异丙基-烟酸(说明 12)(100mg)的二甲基甲酰胺(7ml)溶液中依次加入 N-乙基吗啉(0.22ml)、C-(1,1-二氧化-四氢-1⁶-噻吩-3-基甲基)-甲胺盐酸盐(111mg, 文献: Argyle 等人, J. Chem. Soc., (C), 2156, (1967))、1-羟基苯并三唑水合物(120mg)和 1-(3-二甲基氨基-丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐(120mg)。将该溶液搅拌 5 小时, 并静置过夜。减压除去二甲基甲酰胺, 并加入乙酸乙酯(20ml)。将溶液依次用 5%碳酸氢钠溶液(12ml)、水(12ml)和盐水(2x12ml)洗, 干燥(MgSO₄)并蒸发, 制备得到标题化合物(150mg)。

25

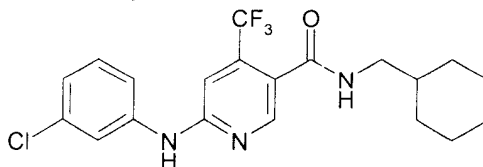
LC/MS $t = 2.1$ 分钟, $[MH^+]$ 331 与分子式 $C_{14}H_{19}^{35}ClN_2O_3S$ 一致。

实施例中所用的所有胺都为市售的, 除了如下胺的合成描述于文献或上文中。

文献中已知的胺

结构	CAS 登记号
	130290-79-8
	45697-13-0
	6053-81-2
	4415-83-2
	89282-70-2
	88277-83-2
	22990-77-8
	97205-34-0
	22356-89-4
	1857-19-8

实施例 1: 2-(3-氯苯基氨基)-4-三氟甲基吡啶-5-羧酸环己基甲基酰胺



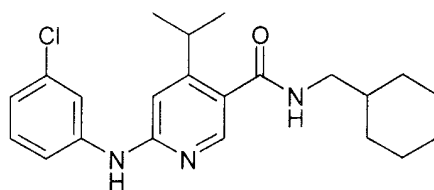
向 6-(3-氯苯基氨基)-4-(三氟甲基)-烟酸盐(说明 2)(0.2g)的二甲基甲酰胺(5mL)溶液中加入 N-甲基吗啉(283 μ L)、4-氨基甲基环己烷(80 μ L)、1-羟基苯并三唑水合物(104mg)、1-(3-二甲基氨基-丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐(118mg)。于室温搅拌 6 小时后,减压蒸发二甲基甲酰胺,并加入二氯甲烷。将该溶液用 5%的碳酸钾水溶液(5mL)、然后用盐水(2x3mL)洗,并减压蒸发。色谱法纯化(硅胶;己烷,乙酸乙酯 8:2),制备得到标题化合物(35mg)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.85 (1H, s) 8.45 (2H, m), 8.05 (1H, s), 7.5 (1H, d), 7.35 (1H, t), 7.15 (1H, s), 7.02 (1H, d), 3.1 (2H, t), 0.85-1.8 (11H, m)。

MS m/z (EI^+): 411 和 413 (MH^+), 328, 315, 299。

IR (KBr): 3412 cm^{-1} , 3309, 2925, 2852, 1648。

实施例 2: 6-(3-氯苯基氨基)-N-环己基甲基-4-异丙基烟酰胺



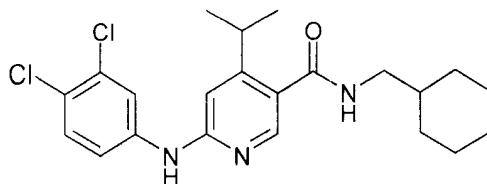
将 6-氯-N-环己基甲基-4-异丙基-烟酰胺(说明 4)(50mg)和 3-氯苯胺(90 μ l)的混合物在微波条件下于 190 $^\circ$ 加热 20 分钟。加入乙酸乙酯(5ml),并将溶液用稀碳酸钾溶液(3ml)和水(3ml)洗,干燥(MgSO_4)并蒸发。将残余物用异己烷研磨,制备得到标题化合物(60mg)。

NMR (DMSO- d_6) δ 0.85-1.0 (2H, m), 1.1-1.25 (3H, m), 1.16 (6H, d), 1.51 (1H, m), 1.6-1.8 (5H, m), 3.06 (2H, t), 3.41(1H, m), 6.78 (1H, s), 6.92 (1H, d), 7.27 (1H, t), 7.46 (1H, d), 8.06 (1H, t), 8.12 (1H, s), 8.33 (1H, t), 9.41 (1H, s)。

LC/MS, $t = 3.7$ 分钟, 实测的分子离子 $[\text{MH}^+] = 386$ 与分子式

$C_{22}H_{28}^{35}ClN_3O$ 一致。

实施例 3: N-环己基甲基-6-(3,4-二氯-苯基氨基)-4-异丙基-烟酰胺

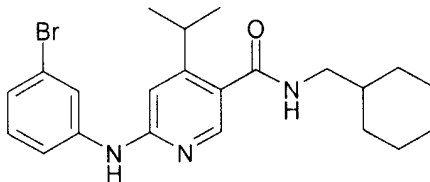


将 6-氯-N-环己基甲基-4-异丙基-烟酰胺(说明 4)(50mg)、3,4-二氯苯
5 胺(Aldrich)(33mg)、叔丁醇钠(46mg)、三(二苯亚甲基丙酮)钼(0)(3.2mg)、
2-(二环己基膦基)联苯(2.6mg)和二甲氧基乙烷(1ml)的混合物在微波条件
下于 150°照射 30 分钟。减压蒸发溶剂, 并加入乙酸乙酯(5ml)。将混合物
用水(3ml)洗, 干燥($MgSO_4$)并蒸发。将残余物通过质量-控制的自动纯化
技术纯化, 制备得到标题化合物(12.0mg)。

10 NMR (DMSO- d_6) δ 0.85-1.0 (2H, m), 1.1-1.25 (3H, m), 1.16 (6H, d),
1.51 (1H, m), 1.6-1.8 (5H, m), 3.06 (2H, t), 3.41(1H, m), 6.80 (1H, s), 7.50
(2H, m), 8.13 (1H, s), 8.25 (1H, s), 8.35 (1H, t), 9.62 (1H, s)。

LC/MS $t = 3.9$ 分钟, $[MH^+]$ 420, 与分子式 $C_{22}H_{27}^{35}Cl_2N_3O$ 一致

实施例 4: 6-(3-溴-苯基氨基)-N-环己基甲基-4-异丙基-烟酰胺

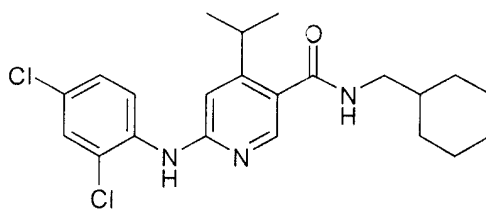


15 将 6-氯-N-环己基甲基-4-异丙基-烟酰胺(说明 4)(60mg)和 3-溴苯胺
(Aldrich)(0.5ml)的混合物在微波条件下于 180°照射 30 分钟。将混合物溶
于二氯甲烷中, 并转到 10g 的 SepPak 柱以除去过量的 3-溴苯胺。用 9:1
二氯甲烷:乙醚洗脱, 除去粗产物, 将其通过 MDAP 进一步纯化, 制备得
20 到标题化合物(13.6mg)。

NMR (DMSO- d_6) δ 0.85-1.0 (2H, m), 1.1-1.25 (3H, m), 1.17 (6H, d),
1.52 (1H, m), 1.6-1.8 (5H, m), 3.06 (2H, t), 3.42(1H, m), 6.78 (1H, s), 7.06
(1H, d), 7.22 (1H, t), 7.52 (1H, d), 8.13 (1H, s), 8.19 (1H, s), 8.33 (1H, t), 9.40
(1H, s)。

25 LC/MS $t = 3.95$ 分钟, $[MH^+]$ 430, 与分子式 $C_{22}H_{28}^{79}BrN_3O$ 一致

实施例 5: N-环己基甲基-6-(2,4-二氯-苯基氨基)-4-异丙基-烟酰胺

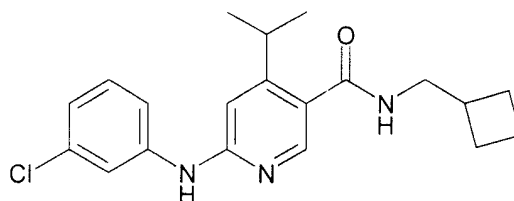


将 6-氯-N-环己基甲基-4-异丙基-烟酰胺(说明 4)(50mg)、2,4-二氯苯胺(33mg)、叔丁醇钠(23mg)、三(二苯亚甲基丙酮)钼(0)(1.6mg)、2-(二
5 己基膦基)联苯(1.3mg)和二甲氧基乙烷(1ml)的混合物回流搅拌 18 小时。减压蒸发溶剂, 并加入乙酸乙酯(5ml)。将混合物用水(3ml)洗, 干燥(MgSO_4)并蒸发。将残余物通过 MDAP 纯化, 制备得到标题化合物(12mg)。

NMR (DMSO- d_6) δ 0.8-1.0 (2H, m), 1.1-1.3 (3H, m), 1.17 (6H, d),
1.50 (1H, m), 1.6-1.8 (5H, m), 3.05 (2H, t), 3.38 (1H, m), 7.08 (1H, s), 7.40
10 (1H, d), 7.65 (1H, s), 8.01 (1H, s), 8.07 (1H, d), 8.37 (1H, t), 8.93 (1H, br s)。

LC/MS $t = 3.8$ 分钟, $[\text{MH}^+]$ 420, 与分子式 $\text{C}_{22}\text{H}_{27}^{35}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}$ 一致

实施例 6: 6-(3-氯-苯基氨基)-N-环丁基甲基-4-异丙基-烟酰胺



将 6-氯-N-环丁基甲基-4-异丙基-烟酰胺(说明 6)(80mg)和 3-氯苯胺
15 (0.5ml)的混合物在微波条件下于 180°C 照射 30 分钟。将混合物用二氯甲烷(2ml)稀释, 并用硅胶色谱法分离。通过用二氯甲烷洗脱, 并然后用二氯甲烷/乙醚(5:1)洗脱除去过量苯胺, 制备得到标题化合物(38mg)。

NMR (DMSO- d_6) δ 1.16 (6H, m), 1.74 (2H, m), 1.82 (2H, m), 2.00
(2H, m), 2.52 (1H, m 过量), 3.23 (2H, t), 3.40 (1H, m), 6.78 (1H, s), 6.92
20 (1H, d), 7.27 (1H, t), 7.46 (1H, d), 8.04 (1H, s), 8.10 (1H, s), 8.33 (1H, t),
9.41 (1H, s)

LC/MS $t = 3.65$ 分钟, $[\text{MH}^+]$ 358 与分子式 $\text{C}_{20}\text{H}_{24}^{35}\text{ClN}_3\text{O}$ 一致

表 1

制备方法 A: 对于实施例 2, 具有包括在表中的温度和反应时间以及其它变量。

制备方法 B: 对于实施例 3, 具有记录在表中的温度和反应时间以及其它变量。

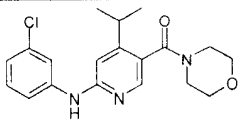
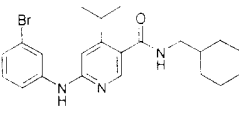
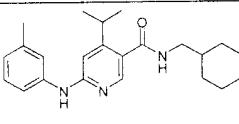
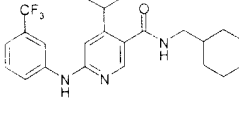
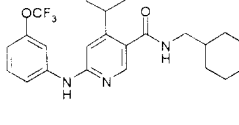
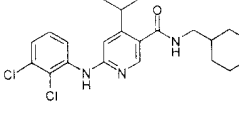
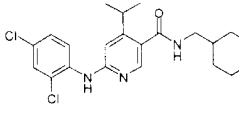
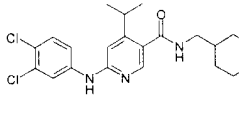
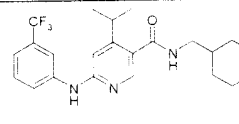
5 制备方法 C: 对于实施例 6, 具有记录在表中的温度和反应时间以及其它变量。

纯化方法 E: 通过质量-控制的自动纯化技术纯化。

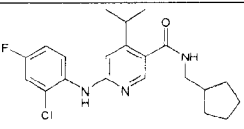
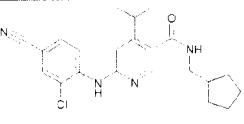
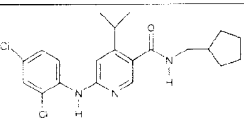
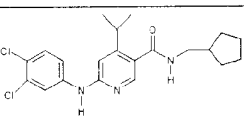
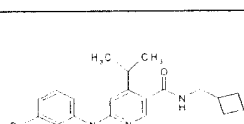
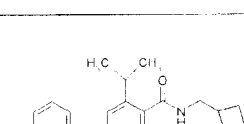
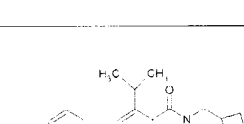
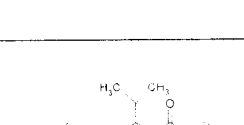
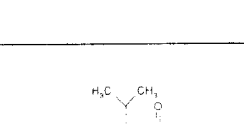
纯化方法 F: 将粗产物用二氯甲烷(2ml)稀释, 并将该溶液用于 Sep-Pack 硅胶柱。将其首先用二氯甲烷, 随后用二氯甲烷/乙醚 5:1 洗脱,

10 制备得到纯产物。

实施例号	化学名称	结构	1. 制备方法 A、B 或 C 2. 反应温度(°C), 3. 时间。	纯化方法 E 或 F	1. 保留时间(分钟)。 2. [MH ⁺] 3. 分子式
7	6-(3-氯-苯基-氨基)-4-异丙基-N-(四氢-吡喃-4-基甲基)-烟酰胺		A 200° 1 小时	E	3.1 388 $C_{21}H_{26}^{35}ClN_3O_2$
8	6-(3-溴-苯基-氨基)-4-异丙基-N-(四氢-吡喃-4-基甲基)-烟酰胺		A 200° 30 分钟	E	3.1 432 $C_{21}H_{26}^{79}BrN_3O_2$
9	N-环己基甲基-4-异丙基-6-(3-甲氧基-苯基氨基)-烟酰胺		B 150° 30 分钟	E	3.4 382 $C_{23}H_{31}N_3O_2$
10	N-环己基甲基-6-(3-氟-苯基氨基)-4-异丙基-烟酰胺		B 150° 30 分钟	E	3.6 370 $C_{22}H_{28}FN_3O$

11	1-[6-(3-氯-苯基氨基)-4-异丙基-吡啶-3-基]-1-吗啉-4-基-甲酮		A 180° 30 分钟	E	3.1 360 $C_{19}H_{22}^{35}ClN_3O_2$
12	6-(3-溴-苯基氨基)-N-环己基甲基-4-异丙基-烟酰胺		A 180° 30 分钟	E	3.95 430 $C_{22}H_{28}^{79}BrN_3O$
13	N-环己基甲基-4-异丙基-6-间甲苯基氨基-烟酰胺		A 180° (1 小时)	E	3.68 366 $C_{23}H_{31}N_3O$
14	N-环己基甲基-4-异丙基-6-(3-三氟甲基-苯基氨基)-烟酰胺		A 180° 1 小时	E	3.7 420 $C_{23}H_{28}F_3N_3O$
15	N-环己基甲基-4-异丙基-6-(3-三氟甲氧基-苯基氨基)-烟酰胺		A 180° 30 分钟	E	3.8 436 $C_{23}H_{28}F_3N_3O_2$
16	6-(2,3-二氯-苯基氨基)-4-异丙基-N-(四氢-吡喃-4-基甲基)-烟酰胺		B 150° 30 分钟	E	3.34 422 $C_{21}H_{25}^{35}Cl_2N_3O_2$
17	6-(2,4-二氯-苯基氨基)-4-异丙基-N-(四氢-吡喃-4-基甲基)-烟酰胺		B 150° 30 分钟	E	3.39 422 $C_{21}H_{25}^{35}Cl_2N_3O_2$
18	6-(3,4-二氯-苯基氨基)-4-异丙基-N-(四氢-吡喃-4-基甲基)-烟酰胺		B 150° 30 分钟	E	3.51 422 $C_{21}H_{25}^{35}Cl_2N_3O_2$
19	4-异丙基-N-(四氢-吡喃-4-基甲基)-6-(3-三氟甲基-苯基氨基)-烟酰胺		A 180° 1 小时	E	3.2 422 $C_{22}H_{26}F_3N_3O_2$

20	4-异丙基-N-(四氢-吡喃-4-基甲基)-6-(3-三氟甲氧基-苯基氨基)-烟酰胺		A 180° 30 分钟	E	3.3 438 $C_{22}H_{26}F_3N_3O_3$
21	6-[(3-氯-苯基)氨基]-N-(环戊基甲基)-4-异丙基-烟酰胺		A 180° 30 分钟	E	3.76 372 $C_{21}H_{26}N_3ClO$
22	N-环戊基甲基-6-(3-氟苯基氨基)-4-异丙基-烟酰胺		A 180° 30 分钟	E	3.69 356 $C_{21}H_{26}N_3FO$
23	N-环戊基甲基-4-异丙基-6-(3-三氟甲基-苯基氨基)-烟酰胺		A 180° 30 分钟	E	3.82 406 $C_{21}H_{26}N_3F_3O$
24	N-环戊基甲基-4-异丙基-6-间甲苯基氨基-烟酰胺		A 180° 30 分钟	E	3.52 352 $C_{22}H_{29}ON_3$
25	N-环戊基甲基-4-异丙基-6-(3-三氟甲氧基-苯基氨基)-烟酰胺		A 180° 30 分钟	E	3.86 422 $C_{22}H_{26}N_3O_2F_3$
26	6-(3-溴苯基氨基)-N-环戊基甲基-4-异丙基-烟酰胺		A 180° 30 分钟	E	3.86 422 $C_{21}H_{26}N_3OBr$
27	N-环戊基甲基-4-异丙基-6-(3-甲氧基苯基氨基)烟酰胺		A 180° 30 分钟	E	3.81 418 $C_{22}H_{29}N_3O_2$
28	6-(3-氰基-苯基氨基)-N-环戊基甲基-4-异丙基-烟酰胺		A 180° 30 分钟	E	3.55 363 $C_{22}H_{26}N_4O$

29	6-(2-氯-4-氟-苯基氨基)-N-环戊基甲基-4-异丙基-烟酰胺 	A 180° 30 分钟	E	3.6 391 $C_{21}H_{25}N_3ClFO$
30	6-(2-氯-4-氰基-苯基氨基)-N-环戊基甲基-4-异丙基-烟酰胺 	A 180° 30 分钟	E	3.76 398 $C_{22}H_{25}N_4ClO$
31	N-环戊基甲基-6-(2,4-二氯-苯基氨基)-4-异丙基-烟酰胺 	A 180° 30 分钟	E	3.70 407 $C_{21}H_{25}N_3Cl_2O$
32	N-环戊基甲基-6-(3,4-二氯苯基氨基)-4-异丙基-烟酰胺 	A 180° 30 分钟	E	3.80 407 $C_{21}H_{25}N_3Cl_2O$
33	6-(3-溴-苯基氨基)-N-环丁基甲基-4-异丙基-烟酰胺 	C 180° 30 分钟	F	3.70 402 $C_{20}H_{24}^{79}BrN_3O$
34	N-环丁基甲基-6-(3-氟-苯基氨基)-4-异丙基-烟酰胺 	C 180°C 30 分钟	F	3.49 342 $C_{20}H_{24}FN_3O$
35	N-环丁基甲基-6-(3-三氟甲基-苯基氨基)-4-异丙基-烟酰胺 	C 180° 30 分钟	F	3.53 392 $C_{21}H_{24}F_3N_3O$
36	6-(3-氰基-苯基氨基)-N-环丁基甲基-4-异丙基-烟酰胺 	C 180° 30 分钟	F	3.41 349 $C_{21}H_{24}N_4O$
37	N-环丁基甲基-4-异丙基-6-间甲苯基氨基-烟酰胺 	C 180° 1 小时	F	3.39 338 $C_{21}H_{27}N_3O$
38	N-环丁基甲基-4-	C 180°	F	3.30 354

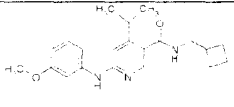
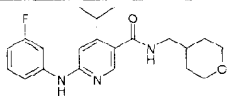
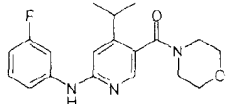
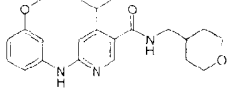
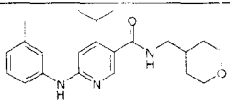
异丙基-6-(3-甲氧基-苯基氨基)-烟酰胺		1 小时		$C_{21}H_{27}N_3O_2$
------------------------	---	------	--	----------------------

表 2

按照与实施例 2 相似的方法, 具有表 2 中给出的反应温度和时间制备得到表 2 中的实施例 39-45。第 4 栏中的星号表示所用的制备方法与实施例 46 中所用的方法相同, 并且该产物是通过第 5 栏给定的方法进行纯化。

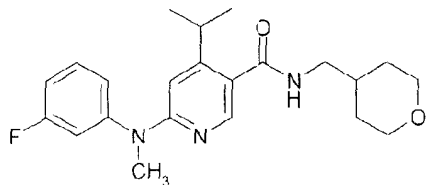
纯化方法 E: 通过质量-控制的自动纯化技术纯化。

纯化方法 F: 将粗产物用二氯甲烷(2ml)稀释, 并将该溶液用于 Sep-Pack 硅胶柱。将其首先用二氯甲烷、随后用二氯甲烷/乙醚 5:1 洗脱, 制备得到纯产物。

实施例号	名称	结构	1. 反应温度 2. 反应时间	纯化方法 E 或 F	1. 保留时间(分钟)。 2. $[MH]^+$ 3. 分子式
39	6-(3-氟-苯基氨基)-4-异丙基-N-(四氢-吡喃-4-基甲基)-烟酰胺		200° 1 小时	E	2.9 372 $C_{21}H_{26}FN_3O_2$
40	1-[6-(3-氟-苯基氨基)-4-异丙基-吡啶-3-基]-1-吗啉-4-基-甲酮		180° 30 分钟	E	2.9 344 $C_{19}H_{22}FN_3O_2$
41	4-异丙基-6-(3-甲氧基-苯基氨基)-N-(四氢-吡喃-4-基甲基)-烟酰胺		180° 2 小时	E	2.7 384 $C_{22}H_{29}N_3O_3$
42	4-异丙基-N-(四氢-吡喃-4-基甲基)-6-间甲苯基氨基-烟酰胺		180° 1 小时	E	2.93 368 $C_{22}H_{29}N_3O_2$

43	6-(3-氟基-苯基氨基)-4-异丙基-N-(四氢-吡喃-4-基甲基)-烟酰胺		180° 30 分钟	E	2.8 379 $C_{22}H_{26}N_4O_3$
44	6-[(3,4-二氯-苯基)-甲基-氨基]-4-异丙基-N-(四氢-吡喃-4-基甲基)-烟酰胺		180°C 2 小时*	E	3.51 436 $C_{22}H_{27}^{35}Cl_2N_3O_2$
45	6-[(3-溴-苯基)-甲基-氨基]-4-异丙基-N-(四氢-吡喃-4-基甲基)-烟酰胺		180°C 2 小时*	F	3.31 446 $C_{22}H_{28}^{79}BrN_3O_2$

实施例46: 6-[(3-氟-苯基)-甲基-氨基]-4-异丙基-N-(四氢-吡喃-4-基甲基)-烟酰胺



- 5 将 6-氯-4-异丙基-N-(四氢-吡喃-4-基甲基)-烟酰胺(说明 8)(89mg)、3-氟-N-甲基苯胺(75mg)和甲磺酸(72mg)的二噁烷(1ml)混合物在微波下于 180°C 加热 2 小时。将混合物用乙酸乙酯(20ml)稀释,并用碳酸氢钠溶液(20ml)和水(2x20ml)洗,并蒸发为油状物。通过硅胶色谱法(二氯甲烷,然后二氯甲烷/甲醇 10:1)纯化,制备得到固体,将其用乙醚/异己烷 1:1 研磨,
- 10 得到标题化合物(63mg)。

NMR (DMSO-d₆) δ 1.05 (6H, d), 1.15 (2H, m), 1.60 (2H, d), 1.74 (1H, m), 3.10 (2H, t), 3.26 (2H, m), 3.34 (1H, m 过量), 3.42 (3H, s), 3.84 (2H, m), 6.64 (1H, s), 7.02 (1H, m), 7.14 (2H, m), 7.43 (1H, q), 8.11 (1H, s), 8.35 (1H, t)。

- 15 LC/MS t = 2.97 分钟, 实测的分子离子[MH⁺] = 386, 与分子式

$C_{22}H_{28}FN_3O_2$ 一致

表3

按照与实施例 46 相同的方法, 具有表中给出的反应时间和纯化方法 5 的变量, 制备得到表 3 中的所有实施例。

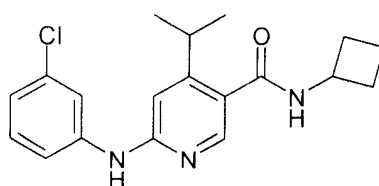
纯化方法 E: 通过质量-控制的自动纯化技术纯化。

纯化方法 F: 将粗产物用二氯甲烷(2ml)稀释, 并将该溶液用于 Sep-Pack 硅胶柱。将其首先用二氯甲烷、随后用二氯甲烷/甲醇 10:1 洗脱, 制备得到纯产物。

10

实 施 例 号	化合物名称	化合物结构	反 应 时 间	纯化, E 或 F	1.保留时间(分 钟)。 2.[MH ⁺] 3.分子式
47	4-异丙基-6-(甲基-苯基-氨基)-N-(四氢-吡喃-4-基甲基)-烟酰胺		1 小时	E, 然后硅胶色谱法, CH ₂ Cl ₂ :MeOH, 50:1, 然后 25:1	2.67 368 $C_{22}H_{29}N_3O_2$
48	6-[(3-氯-苯基)-甲基-氨基]-4-异丙基-N-(四氢-吡喃-4-基甲基)-烟酰胺		2 小时	E	3.22 402 $C_{22}H_{28}^{35}ClN_3O_2$
49	6-[(4-氯-苯基)-甲基-氨基]-4-异丙基-N-(四氢-吡喃-4-基甲基)-烟酰胺		2 小时	E	3.20 402 $C_{22}H_{28}^{35}ClN_3O_2$

实施例 50: 6-(3-氯-苯基氨基)-N-环丁基-4-异丙基-烟酰胺



向 6-(3-氯-苯基氨基)-4-异丙基-烟酸(说明 13)(48mg)的二甲基甲酰胺(2.5ml)溶液中依次加入 N-乙基吗啉(69 μ l)、环丁胺(17 μ l)、1-羟基苯并三唑水合物(40mg)和 1-(3-二甲基氨基-丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐(40mg)。将该溶液搅拌 3 小时,并静置过夜。减压除去二甲基甲酰胺,并加入乙酸乙酯(8ml)。将该溶液依次用 5%碳酸氢钠溶液(5ml)、水(5ml)和盐水(2x5ml)洗,干燥(MgSO₄)并蒸发,制备得到标题化合物(40mg)。

NMR (DMSO-d₆) δ 1.16 (6H, d), 1.65 (2H, m), 1.99 (2H, m), 2.2 (2H, m), 3.40 (1H, m), 4.35 (1H, m), 6.77 (1H, s), 6.92 (1H, d), 7.28 (1H, t), 7.46 (1H, d), 8.06 (1H, t), 8.13 (1H, s), 8.56 (1H, d), 9.42 (1H, s)。

LC/MS t = 3.51 分钟, [MH⁺] 344, 与分子式 C₁₉H₂₂³⁵ClN₃O 一致

表 4、5 和 6 中的化合物是通过用于制备实施例 50 的方法合成的:
表 4

实施例号	名称	结构	1.保留时间(分钟). 2.[MH ⁺] 3.分子式
51	6-(3-氯-苯基氨基)-N-环丙基甲基-4-异丙基-烟酰胺		3.47 344 C ₁₉ H ₂₂ ³⁵ ClN ₃ O
52	6-(3-氯-苯基氨基)-N-(2-乙基-丁基)-4-异丙基-烟酰胺		3.8 374 C ₂₁ H ₂₈ ³⁵ ClN ₃ O
53	6-(3-氯-苯基氨基)-N-环己基-4-异丙基-烟酰胺		3.7 372 C ₂₁ H ₂₆ ³⁵ ClN ₃ O

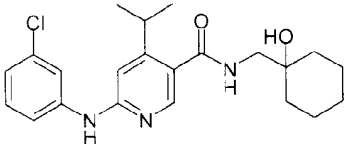
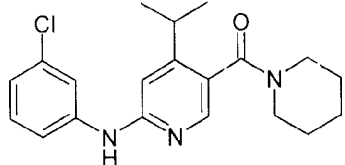
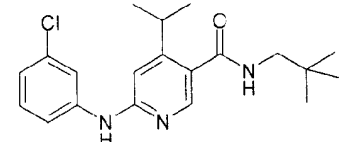
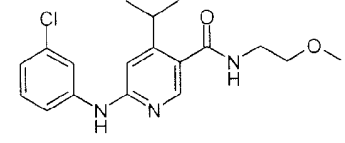
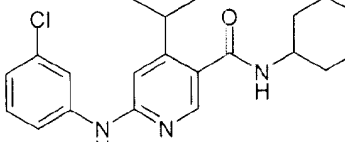
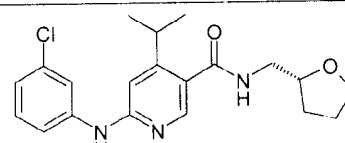
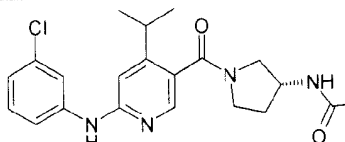
54	6-(3-氯-苯基氨基)-N-(1-羟基-环己基甲基)-4-异丙基-烟酰胺		3.46 402 $C_{22}H_{28}^{35}ClN_3O_2$
55	1-[6-(3-氯-苯基氨基)-4-异丙基-吡啶-3-基]-1-哌啶-1-基-甲酮		3.57 358 $C_{20}H_{24}^{35}ClN_3O$

表 5

实施例号	名称	结构	1.保留时间(分钟). 2.[MH ⁺] 3.分子式
56	6-(3-氯-苯基氨基)-N-(2,2-二甲基-丙基)-4-异丙基-烟酰胺		3.6 360 $C_{20}H_{26}^{35}ClN_3O$
57	6-(3-氯-苯基氨基)-4-异丙基-N-(2-甲氧基-乙基)-烟酰胺		3.0 348 $C_{18}H_{22}^{35}ClN_3O_2$
58	6-(3-氯-苯基氨基)-4-异丙基-N-(四氢-吡喃-4-基)-烟酰胺		3.0 374 $C_{20}H_{24}^{35}ClN_3O_2$
59	6-(3-氯-苯基氨基)-4-异丙基-N-[(R)-1-(四氢-呋喃-2-基)甲基]-烟酰胺		3.30 374 $C_{20}H_{24}^{35}ClN_3O_2$
60	N-((R)-1-{1-[6-(3-氯-苯基氨基)-4-异丙基-吡啶-3-基]-羰基}-吡咯烷-3-基)-乙酰胺		2.77 401 $C_{21}H_{25}^{35}ClN_4O_2$

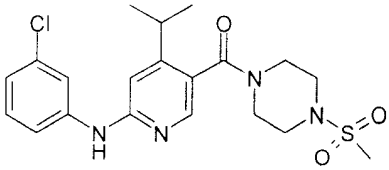
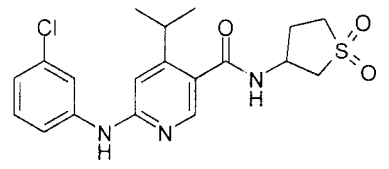
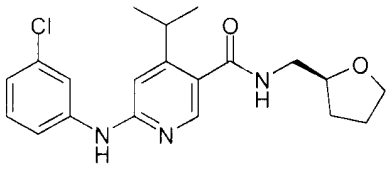
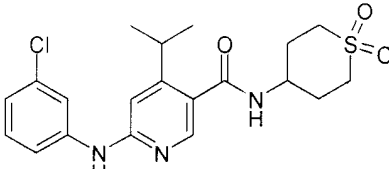
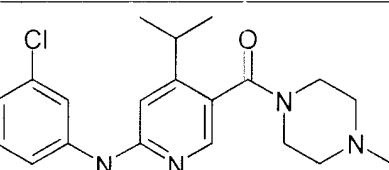
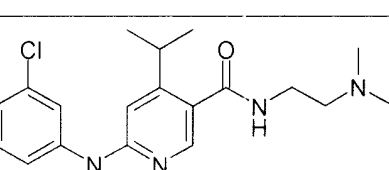
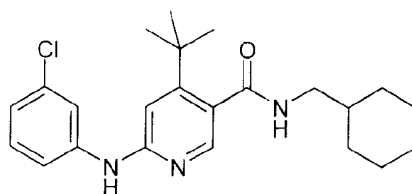
61	1-[6-(3-氯-苯基氨基)-4-异丙基-吡啶-3-基]-1-(4-甲基-磺酰基-哌嗪-1-基)-甲酮		3.1 437 $C_{20}H_{25}^{35}ClN_4O_3S$
62	6-(3-氯-苯基氨基)-N-(1,1-二氧化-四氢-1H-噻吩-3-基)-4-异丙基-烟酰胺		3.0 408 $C_{19}H_{22}^{35}ClN_3O_3S$

表 6

实施例号	名称	结构	1. 保留时间 (分钟)。 2. $[MH^+]$ 3. 分子式
63	6-(3-氯-苯基氨基)-4-异丙基-N-[(S)-1-(四氢-呋喃-2-基)甲基]-烟酰胺		3.30 374 $C_{20}H_{24}^{35}ClN_3O_2$
64	6-(3-氯-苯基氨基)-N-(1,1-二氧化-六氢-1H-噻喃-4-基)-4-异丙基-烟酰胺		2.9 422 $C_{20}H_{24}^{35}ClN_3O_3S$
65	1-[6-(3-氯-苯基氨基)-4-异丙基-吡啶-3-基]-1-(4-甲基-哌嗪-1-基)-甲酮		2.18 373 $C_{20}H_{25}^{35}ClN_4O$
66	6-(3-氯-苯基氨基)-N-(2,2-二甲基氨基-乙基)-4-异丙基-烟酰胺		2.20 361 $C_{19}H_{25}^{35}ClN_4O$

67	N-((S)-1-{1-[6-(3-氯-苯基氨基)-4-异丙基-吡啶-3-基]-羰基}-吡咯烷-3-基)-乙酰胺		2.77 401 $C_{21}H_{25}^{35}ClN_4O_2$
68	N-(1-{1-[6-(3-氯-苯基氨基)-4-异丙基-吡啶-3-基]-羰基}-哌啶-4-基)-甲磺酰胺		2.9 451 $C_{21}H_{27}^{35}ClN_4O_3S$

实施例 69: 4-叔丁基-6-(3-氯-苯基氨基)-N-环己基甲基-烟酰胺



将 4-叔丁基-6-氯-N-环己基甲基-烟酰胺(说明 14)(41mg)、3-氯苯胺
5 (21 μ l)和甲磺酸(17 μ l)的二噁烷(0.5ml)溶液在微波条件下于 180 $^{\circ}$ 照射 30 分钟。减压蒸发溶剂, 并将残余物通过 MDAP 纯化, 制备得到标题化合物 (35mg)。

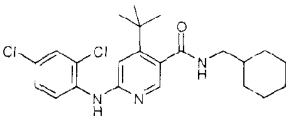
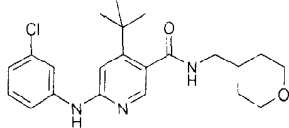
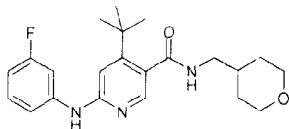
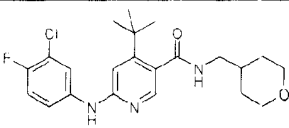
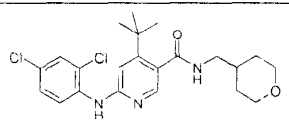
NMR (DMSO- d_6) δ 0.85-1.0 (2H, m), 1.1-1.25 (3H, m), 1.35 (9H, s),
1.55 (1H, m), 1.6-1.8 (5H, m), 3.03 (2H, t), 6.87 (1H, s), 6.92 (1H, d), 7.27
10 (1H, t), 7.46 (1H, d), 7.95 (1H, s), 8.03 (1H, t), 8.36 (1H, t), 9.39 (1H, s)。

LC/MS $t = 4.20$ 分钟, $[MH^+]$ 与分子式 $C_{23}H_{30}^{35}ClN_3O$ 一致

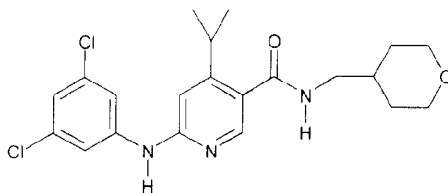
表 7

表 7 中制备的化合物是按照与实施例 69 相似的方法, 由说明 14 或
15 说明 15 的中间体, 具有表 7 中给定的反应时间制备得到的。

实 施 例 号	名称	结构	反 应 时 间 (分 钟)	1.保留时间(分 钟)。 2. $[MH^+]$ 3.分子式
------------------	----	----	----------------------	---

70	4-叔丁基-6-(2,4-二氯-苯基氨基)-N-环己基甲基-烟酰胺		75	4.35 434 $C_{23}H_{29}^{35}Cl_2N_3O$
71	4-叔丁基-6-(3-氯-苯基氨基)-N-(四氢-吡喃-4-基甲基)-烟酰胺		30	3.40 402 $C_{22}H_{28}^{35}ClN_3O_2$
72	4-叔丁基-6-(3-氟-苯基氨基)-N-(四氢-吡喃-4-基甲基)-烟酰胺		30	3.21 386 $C_{22}H_{28}FN_3O_2$
73	4-叔丁基-6-(2-氯-3-氟苯基氨基)-N-(四氢-吡喃-4-基甲基)-烟酰胺		30	3.40 420 $C_{22}H_{27}^{35}ClFN_3O_2$
74	4-叔丁基-6-(2,4-二氯-苯基氨基)-N-(四氢-吡喃-4-基甲基)-烟酰胺		60	3.40 436 $C_{22}H_{27}^{35}Cl_2N_3O_2$

实施例 75: 6-(3,5-二氯-苯基氨基)-4-异丙基-N-(四氢-吡喃-4-基甲基)-烟酰胺



- 5 将 6-氯-4-异丙基-N-(四氢-吡喃-4-基甲基)-烟酰胺(说明 8)(100mg)、3,5-二氯苯胺(购自 Aldrich, 109mg)、甲磺酸(44 μ l)的 1,4-二噁烷(1ml)混合物在微波条件下于 180 $^{\circ}$ C 照射 30 分钟, 使用 MDAP 纯化该粗的混合物,

制备得到 6-(3,5-二氯-苯基氨基)-4-异丙基-N-(四氢-吡喃-4-基甲基)-烟酰胺(50mg)。

NMR (CDCl₃) δ1.21-1.29 (6H, m), 1.35-1.48 (2H, m), 1.35-1.49 (2H, m), 1.71 (2H, d), 1.86-1.99 (1H, m), 3.34-3.49 (4H, m), 3.50-3.61 (1H, m),
5 4.03 (2H, d), 6.10 (1H, bs), 6.75 (1H, bs), 7.08 (1H, bs), 7.10-7.16 (1H, m),
7.41-7.45 (2H, m), 8.26 (1H, s)

表 8

- 制备方法 B: 按照实施例 3 的制备
- 10 制备方法 G: 按照实施例 75 的制备
- 纯化方法 A: 按照实施例 2 进行研磨来纯化。
- 纯化方法 E: 通过质量-控制的自动制备技术纯化。
- 纯化方法 H: 使用在试验部分开始所详述的 Biotage Horizon 系统进行纯化。

15

实 施 例 号	化学名称	结构	方法	纯 化 方 法	RT(分钟) (MH ⁺), 与该分子式一致
76	6-(5-氯-2-氟-苯基氨基)-4-异丙基-N-(四氢-吡喃-4-基甲基)-烟酰胺		G	E	3.13 406 C ₂₁ H ₂₅ ³⁵ ClFN ₃ O ₂
77	6-(3-氯-4-氟-苯基氨基)-4-异丙基-N-(四氢-吡喃-4-基甲基)-烟酰胺		G	E	3.13 406 C ₂₁ H ₂₅ ³⁵ ClFN ₃ O ₂
78	6-(3-氯-4-三氟甲氧基-苯基氨基)-4-异丙基-N-(四氢-吡喃-4-基甲基)-烟酰胺		G	E	3.62 472 C ₂₂ H ₂₅ ³⁵ ClF ₃ N ₃ O ₃

79	6-(3-氯-4-氰基-苯基氨基)-4-异丙基-N-(四氢-吡喃-4-基甲基)-烟酰胺		G	E	3.10 413 $C_{22}H_{25}^{35}ClN_4O_2$
80	6-(3-氟-5-三氟甲基-苯基氨基)-4-异丙基-N-(四氢-吡喃-4-基甲基)-烟酰胺		G	E	3.20 440 $C_{22}H_{25}F_4N_3O_2$
81	6-(2-氟-3-三氟甲基-苯基氨基)-4-异丙基-N-(四氢-吡喃-4-基甲基)-烟酰胺		G	E	3.40 440 $C_{22}H_{25}F_4N_3O_2$
82	6-(4-溴-2-氯-苯基氨基)-4-异丙基-N-(四氢-吡喃-4-基甲基)-烟酰胺		G	E	3.41 468 $C_{21}H_{25}^{79}Br^{35}ClN_3O_2$
83	6-(2-溴-4-氯-苯基氨基)-4-异丙基-N-(四氢-吡喃-4-基甲基)-烟酰胺		G	E	3.39 468 $C_{21}H_{25}^{79}Br^{35}ClN_3O_2$
84	4-异丙基-6-(2-甲基-3-三氟甲基-苯基氨基)-N-(四氢-吡喃-4-基甲基)-烟酰胺		G	E	3.09 436 $C_{23}H_{28}F_3N_3O_2$
85	6-(3-氯-4-甲基-苯基氨基)-4-异丙基-N-(四氢-吡喃-4-基甲基)-烟酰胺		G	H	3.24 402 $C_{22}H_{28}^{35}ClN_3O_2$
86	6-(4-溴-3-甲基-苯基氨基)-4-异丙基-N-(四氢-吡喃-4-基甲基)-烟酰胺		G	A	2.48 446 $C_{22}H_{28}^{79}BrN_3O_2$

87	6-(2,5-二氯-苯基氨基)-4-异丙基-N-(四氢-吡喃-4-基甲基)-烟酰胺		G NB 辐 射 时 间 为 60 分 钟。	E	3.28 422 $C_{21}H_{25}^{35}Cl_2N_3O_2$
88	4-异丙基-6-(2-甲基-5-三氟甲基-苯基氨基)-N-(四氢-吡喃-4-基甲基)-烟酰胺		G	E	3.23 436 $C_{23}H_{28}F_3N_3O_2$
89	6-(2-溴-4-氯-苯基氨基)-N-环戊基甲基-4-异丙基-烟酰胺		G	E	3.97 452 $C_{21}H_{25}^{79}Br^{35}ClN_3O$
90	6-(4-溴-3-氯-苯基氨基)-4-异丙基-N-(四氢-吡喃-4-基甲基)-烟酰胺		G	H	3.48 466 $C_{21}H_{25}^{79}Br^{35}ClN_3O_2$
91	6-(4-氯-2-氟-苯基氨基)-N-环戊基甲基-4-异丙基-烟酰胺		G	E	3.7 390 $C_{21}H_{25}^{35}ClFN_3O$
92	N-环戊基甲基-6-(3-氟-4-三氟甲基-苯基氨基)-4-异丙基-烟酰胺		G	H	3.8 424 $C_{22}H_{25}F_4N_3O$
93	6-(4-氰基-2-甲基-苯基氨基)-N-环戊基甲基-4-异丙基-烟酰胺		B	H	3.43 377 $C_{23}H_{28}N_4O$

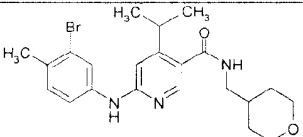
表 9

表 9 中的所有化合物是按照实施例 75，并通过表中给定方法进行纯化制备得到的。

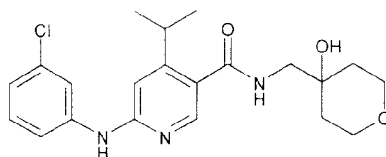
5 纯化方法 E: 通过质量-控制的自动制备技术纯化。

纯化方法 H: 使用试验部分开始详细描述 Biotage Horizon 系统进行纯化。

实施 例号	名称	结构	纯化 方法	RT(分钟) (MH ⁺), 与该分子式一致
94	6-(3-氯-2-氟-苯基氨基)-4-异丙基-N-(四氢-吡喃-4-基甲基)-烟酰胺		E	3.05 406 $C_{21}H_{25}^{35}ClFN_3O_2$
95	6-(3-氟-4-三氟甲基-苯基氨基)-4-异丙基-N-(四氢-吡喃-4-基甲基)-烟酰胺		E	3.40 440 $C_{22}H_{25}F_4N_3O_2$
96	6-(4-氰基-3-三氟甲基-苯基氨基)-4-异丙基-N-(四氢-吡喃-4-基甲基)-烟酰胺		E	3.29 447 $C_{23}H_{25}F_3N_4O_2$
97	6-(4-氰基-2-氟-苯基氨基)-4-异丙基-N-(四氢-吡喃-4-基甲基)-烟酰胺		E	2.92 397 $C_{22}H_{25}FN_4O_2$
98	6-(4-氟-3-甲基-苯基氨基)-4-异丙基-N-(四氢-吡喃-4-基甲基)-烟酰胺		H	2.83 386 $C_{22}H_{28}FN_3O_2$
99	6-(5-氯-2-甲基-苯基氨基)-4-异丙基-N-(四氢-吡喃-4-基甲基)-烟酰胺		E	3.02 402 $C_{22}H_{28}^{35}ClN_3O_2$
100	6-(3-氟-4-甲基-苯基氨基)-4-异丙基-N-(四氢-吡喃-4-基甲基)-烟酰胺		H	3.03 386 $C_{22}H_{28}FN_3O_2$
101	6-(3,4-二甲基-苯基氨基)-4-异丙基-N-(四氢-吡喃-4-基甲基)-烟酰胺		H	2.85 382 $C_{23}H_{31}N_3O_2$

102	6-(3-溴-4-甲基-苯基氨基)-4-异丙基-N-(四氢-吡喃-4-基甲基)-烟酰胺		H	3.32 446 $C_{22}H_{28}^{79}BrN_3O_2$
-----	---	--	---	--

实施例 103: 6-(3-氯-苯基氨基)-N-(4-羟基-四氢-吡喃-4-基甲基)-4-异丙基-烟酰胺



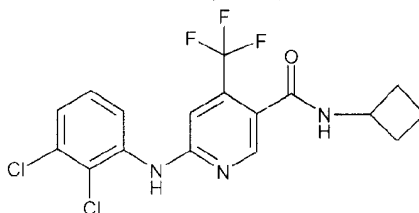
5

此化合物是通过用于制备实施例 50 的相同方法, 自说明 16 制备得到的。

LC/MS t = 2.89 分钟, $[MH^+]$ 404 $C_{21}H_{26}^{35}ClN_3O_3$

10

实施例 104: 6-(2,3-二氯-苯基氨基)-N-(环丁基)-4-三氟甲基-烟酰胺



15

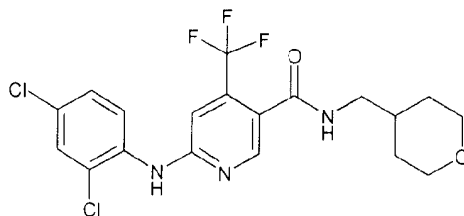
将 N-甲基吗啉(48uL, 0.43mmol)、环丁胺(13mg, 0.18mmol)、1-羟基苯并三唑(30mg, 0.22mmol)、1-(3-二甲基氨基-丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐(32mg, 0.17mmol)加入到 6-(2,3-二氯-苯基氨基)-4-三氟甲基烟酸(说明 18)(50mg, 0.14mmol)的二甲基甲酰胺(3mL)溶液中。在于室温下搅拌 6 小时后, 减压蒸发二甲基甲酰胺, 并加入二氯甲烷。将该溶液用 5% 的 $NaHCO_3$ 水溶液(5mL)、用水(10mL)、然后用盐水(2x3mL)洗, 并减压蒸发。将该粗的残余物用乙醚研磨, 过滤并减压干燥, 制备得到标题化合物(46mg, 产率=81%)。

20

1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 9.27 (s br, 1H); 8.66 (d br, 1H); 8.27 (s, 1H); 7.90 (dd, 1H); 7.42-7.31 (m, 3H); 4.30 (m, 1H); 2.21 (m, 2H); 1.97 (m, 2H); 1.66 (m, 2H)。

MS m/z (EI+); TSQ 700; 源(source) 180°C; 70 V; 200 uA: 403 (M^+), 375, 332。

实施例 105: 6-(2,4-二氯-苯基氨基)-N-(四氢吡喃-4-基甲基)-4-三氟甲基-烟酰胺



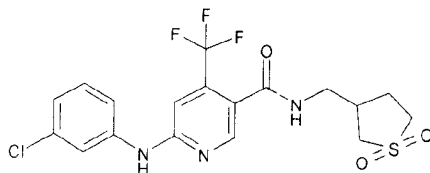
5

将 1-羟基-7-氮杂苯并三唑(33mg, 0.24mmol)、四氢吡喃-4-基甲胺(17mg, 0.14mmol)和 PS-碳化二亚胺(218mg, 0.28mmol, 装填 1.31mmol/g, 购自 Argonaut Technologies)加入到 6-(2,4-二氯-苯基氨基)-4-三氟甲基烟酸(说明 20)(75mg, 0.21mmol)的 3mL 二氯甲烷溶液中。在于室温振动过夜后, 过滤该树脂, 并重复用二氯甲烷洗; 将滤液用 5%的 NaHCO_3 水溶液处理。通过相分离萃取柱(Phase Separator cartridge)分离有机层, 经硫酸钠干燥, 并真空蒸发。将该固体残余物用乙腈研磨, 过滤并真空干燥, 制备得到标题化合物(44mg, 产率=46%)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 9.18 (s, 1H); 8.48 (t br, 1H); 8.27 (s, 1H); 7.98 (d, 1H); 7.66 (d, 1H); 7.42 (dd, 1H); 7.37 (s, 1H); 3.84 (dd, 2H); 3.26 (dd, 2H); 3.10 (dd, 1H); 1.74 (m, 1H); 1.60 (d br, 2H); 1.18 (m, 2H)。

MS m/z (EI+); TSQ 700; 源 180°C; 70 V; 200 uA: 447 (M^+), 412, 333, 314。

实施例 106: 6-(3-氯-苯基氨基)-N-(1,1-二氧化-四氢噻吩-3-基甲基)-4-三氟甲基-烟酰胺



将 PS-碳化二亚胺(1.6g, 2mmol, 装填 1.31mmol/g, 购自 Argonaut Technologies)和 1-羟基-苯并三唑(0.2g, 1.5mmol)加入到 6-(3-氯苯基氨基)-4-三氟甲基烟酸(说明 22)(0.35g, 1mmol)的干燥二氯甲烷(15mL)溶液

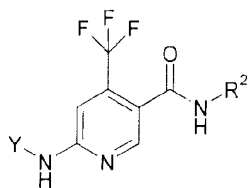
中，并将混合物于室温搅拌过夜。过滤该树脂，并重复用二氯甲烷洗，然后减压除去溶剂。将固体残余物溶于无水四氢呋喃(3.5mL)中，并加入 PS-二异丙基乙胺(300mg, 1.16mmol, 装填 3.88mmol/g, 购自 Argonaut Technologies)、(1,1-二氧化-四氢噻吩-3-基)甲胺(0.185g, 1mmol)和 1-丁基-3-甲基咪唑𬝓六氟磷酸盐(imidazolium hexafluorophosphate)(72uL, 0.35mmol)。将该混合物在微波辐射下在封闭管中于 140°C 加热 40 分钟(功率=25-30W)，然后将该树脂过滤，并用 THF(15mL)和二氯甲烷(15mL)洗，并减压蒸发滤液。将残余物溶于二氯甲烷中，用 10%的 K₂CO₃ 水溶液洗，经硫酸镁干燥，并减压蒸发。通过硅胶快速色谱法(开始的洗脱剂: DCM, 最终洗脱剂: DCM/MeOH 98: 2)纯化，制备得到标题化合物(210mg, 产率=47%)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.41 (s, 1H); 8.38 (s, 1H); 7.73 (dd, 1H); 7.37 (d br, 1H); 7.36 (t br, 1H); 7.21 (dd, 1H); 7.04 (s, 1H); 6.98 (d br, 1H); 3.60-3.39 (m, 2H); 3.24-3.12 (m, 2H); 3.02 (ddd, 1H); 2.90-2.70 (m, 2H); 2.38-2.26 (m, 1H); 2.09-1.87 (m, 1H)。

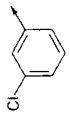
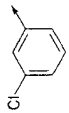
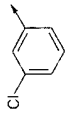
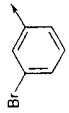
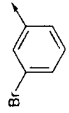
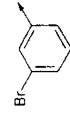
MS m/z (EI+); TSQ 700; 源 180°C; 70 V; 200 uA: 447 (M⁺); 299; 236。

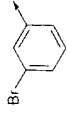
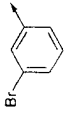
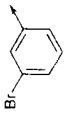
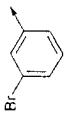
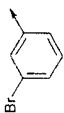
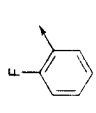
表 10

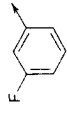
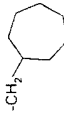
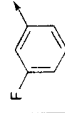
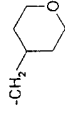
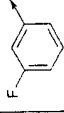
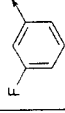
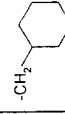
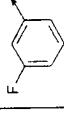
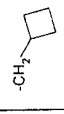
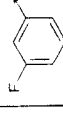
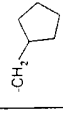
表 10 中描述的实施例 107-172 的化合物是按照实施例 104(方法 A)、实施例 105(方法 B)和实施例 106(方法 C)所描述的制备得到的。所用的方法描述在第三栏中。

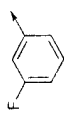
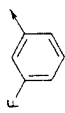
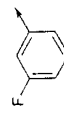
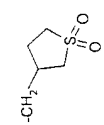
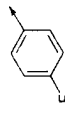
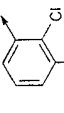
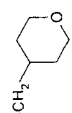
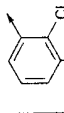
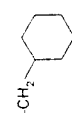


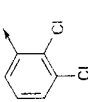
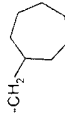
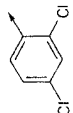
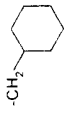
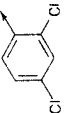
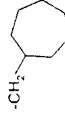
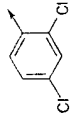
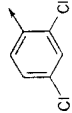
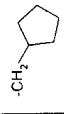
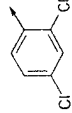
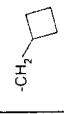
实施例号	化学名称	方法	Y	R ²	¹ H NMR (溶剂) ppm 和/或 MS
107	N-环己基甲基-6-苯基氨基-4-三氟甲基-烟酰胺	B			ESI Pos: AQA; 喷雾(spray) 3.5kV; 分离器 30V; 探测器(Probe) 250 °C: 378 (MH ⁺).
108	N-环戊基甲基-6-苯基氨基-4-三氟甲基-烟酰胺	B			ESI Pos: AQA; 喷雾 3.5kV; 分离器 30V; 探测器 250 °C: 364 (MH ⁺).
109	N-环丁基甲基-6-苯基氨基-4-三氟甲基-烟酰胺	B			ESI Pos: AQA; 喷雾 3.5kV; 分离器 30V; 探测器 250 °C: 350 (MH ⁺).
110	N-环丁基-6-(3-氯-苯基氨基)-4-三氟甲基-烟酰胺	B			¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ: 9.87 (s, 1H); 8.66 (d br, 1H); 8.40 (s, 1H); 8.01 (dd, 1H); 7.49 (dd, 1H); 7.34 (dd, 1H); 7.16 (s, 1H); 7.02 (dd, 1H); 4.31 (m, 1H); 2.22 (m, 2H); 1.99 (m, 2H); 1.67 (m, 2H). ESI Pos: AQA; 喷雾 3 kV; 源 20 V; 探测器 250°C: 370 (MH ⁺).
111	N-(四氢吡喃-4-基甲基)-6-(3-氯-苯基氨基)-4-三氟甲基-烟酰胺	B			ESI Pos: AQA; 喷雾 3.5kV; 分离器 30V; 探测器 250°C: 414 (MH ⁺).
112	N-环丁基甲基-6-(3-氯-苯基氨基)-4-三氟甲基-烟酰胺	B			ESI Pos: AQA; 喷雾 3.5kV; 分离器 30V; 探测器 250°C: 383 (MH ⁺).

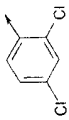
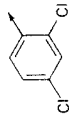
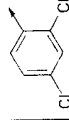
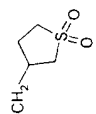
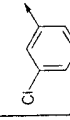
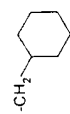
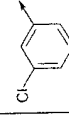
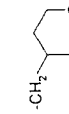
实施例号	化学名称	方法	Y	R ²	¹ H NMR (溶剂) ppm 和/或 MS
113	N-异丁基-6-(3-氯-苯基)-4-三氟甲基-烟酰胺	B			ESI Pos: AQA; 喷雾 3.5kV; 分离器 30V; 探测器 250°C: 372 (MH ⁺).
114	N-环戊基甲基-6-(3-氯-苯基)-4-三氟甲基-烟酰胺	B			ESI Pos: AQA; 喷雾 3.5kV; 分离器 30V; 探测器 250°C: 398 (MH ⁺).
115	N-环丙基甲基-6-(3-氯-苯基)-4-三氟甲基-烟酰胺	B			ESI Pos: AQA; 喷雾 3.5kV; 分离器 30V; 探测器 250°C: 370 (MH ⁺).
116	N-环己基甲基-6-(3-溴-苯基)-4-三氟甲基-烟酰胺	B			ESI Pos: AQA; 喷雾 3.5kV; 分离器 30V; 探测器 250°C: 456 (MH ⁺).
117	N-环庚基甲基-6-(3-溴-苯基)-4-三氟甲基-烟酰胺	B			ESI Pos: AQA; 喷雾 3.5kV; 分离器 30V; 探测器 250°C: 470 (MH ⁺).
118	N-(四氢吡喃-4-基甲基)-6-(3-溴-苯基)-4-三氟甲基-烟酰胺	B			ESI Pos: AQA; 喷雾 3.5kV; 分离器 30V; 探测器 250°C: 458 (MH ⁺).

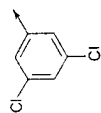
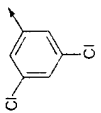
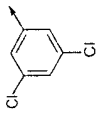
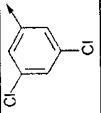
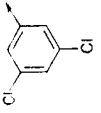
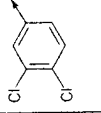
实施例号	化学名称	方法	Y	R ²	¹ H NMR (溶剂) ppm 和/或 MS
119	N-环丁基-6-(3-溴-苯基氨基)-4-三氟甲基-烟酰胺	B			ESI Pos: AQA; 喷雾 3.5kV; 分离器 30V; 探测器 250°C: 414 (MH ⁺).
120	N-环丁基甲基-6-(3-溴-苯基氨基)-4-三氟甲基-烟酰胺	B			ESI Pos: AQA; 喷雾 3.5kV; 分离器 30V; 探测器 250°C: 427 (MH ⁺).
121	N-异丁基-6-(3-溴-苯基氨基)-4-三氟甲基-烟酰胺	B			ESI Pos: AQA; 喷雾 3.5kV; 分离器 30V; 探测器 250°C: 415 (MH ⁺).
122	N-环戊基甲基-6-(3-溴-苯基氨基)-4-三氟甲基-烟酰胺	B			ESI Pos: AQA; 喷雾 3.5kV; 分离器 30V; 探测器 250°C: 442 (MH ⁺).
123	N-环丙基甲基-6-(3-溴-苯基氨基)-4-三氟甲基-烟酰胺	B			ESI Pos: AQA; 喷雾 3.5kV; 分离器 30V; 探测器 250°C: 414 (MH ⁺).
124	N-环丁基甲基-6-(2-氟-苯基氨基)-4-三氟甲基-烟酰胺	B			ESI Pos: AQA; 喷雾 3.5kV; 分离器 30V; 探测器 250°C: 368 (MH ⁺).

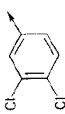
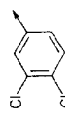
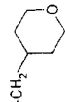
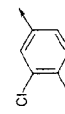
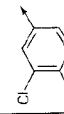
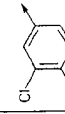
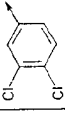
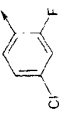
实施例号	化学名称	方法	Y	R ²	¹ H NMR (溶剂) ppm 和/或 MS
125	N-环庚基甲基-6-(3-氟-苯基氨基)-4-三氟甲基-烟酰胺	B			ESI Pos: AQA; 喷雾 3.5kV; 分离器 30V; 探测器 250°C: 410 (MH ⁺).
126	N-(四氢吡喃-4-基甲基)-6-(3-氟-苯基氨基)-4-三氟甲基-烟酰胺	B			ESI Pos: AQA; 喷雾 3.5kV; 分离器 30V; 探测器 250°C: 398 (MH ⁺).
127	N-环丁基-6-(3-氟-苯基氨基)-4-三氟甲基-烟酰胺	B			ESI Pos: AQA; 喷雾 3.5kV; 分离器 30V; 探测器 250°C: 354 (MH ⁺).
128	N-环己基甲基-6-(3-氟-苯基氨基)-4-三氟甲基-烟酰胺	B			ESI Pos: AQA; 喷雾 3.5kV; 分离器 30V; 探测器 250°C: 396 (MH ⁺).
129	N-环丁基甲基-6-(3-氟-苯基氨基)-4-三氟甲基-烟酰胺	B			ESI Pos: AQA; 喷雾 3.5kV; 分离器 30V; 探测器 250°C: 367 (MH ⁺).
130	N-环戊基甲基-6-(3-氟-苯基氨基)-4-三氟甲基-烟酰胺	B			ESI Pos: AQA; 喷雾 3.5kV; 分离器 30V; 探测器 250°C: 382 (MH ⁺).

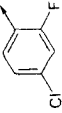
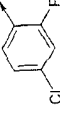
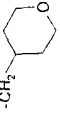
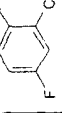
实施例号	化学名称	方法	Y	R ²	¹ H NMR (溶剂) ppm 和/或 MS
131	N-异丁基-6-(3-氟-苯基氨基)-4-三氟甲基-烟酰胺	B			ESI Pos: AQA; 喷雾 3.5kV; 分离器 30V; 探测器 250°C: 356 (MH ⁺).
132	N-环丙基甲基-6-(3-氟-苯基氨基)-4-三氟甲基-烟酰胺	B			ESI Pos: AQA; 喷雾 3.5kV; 分离器 30V; 探测器 250°C: 354 (MH ⁺).
133	N-(1,1-二氧代-4-氢-噻吩-3-基甲基)-6-(3-氟-苯基氨基)-4-三氟甲基-烟酰胺	C			ESI Pos: AQA; 喷雾 3.5kV; 分离器 30V; 探测器 250°C: 432 (MH ⁺).
134	N-环丁基甲基-6-(4-氟-苯基氨基)-4-三氟甲基-烟酰胺	B			ESI Pos: AQA; 喷雾 3.5kV; 分离器 30V; 探测器 250°C: 368 (MH ⁺).
135	N-(4-氢吡喃-4-基甲基)-6-(2,3-二氯-苯基氨基)-4-三氟甲基-烟酰胺	B			ESI Pos: AQA; 喷雾 3.5kV; 分离器 30V; 探测器 250°C: 448 (MH ⁺).
136	N-环己基甲基-6-(2,3-二氯-苯基氨基)-4-三氟甲基-烟酰胺	B			ESI Pos: AQA; 喷雾 3.5kV; 分离器 30V; 探测器 250°C: 446 (MH ⁺).

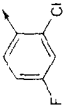
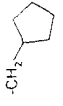
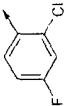
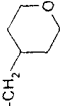
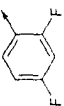
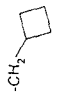
实施例号	化学名称	方法	Y	R ²	¹ H NMR (溶剂) ppm 和/或 MS
137	N-环庚基甲基-6-(2,3-二氯-苯基氨基)-4-三氟甲基-烟酰胺	B			ESI Pos: AQA; 喷雾 3.5kV; 分离器 30V; 探测器 250°C: 460 (MH ⁺).
138	N-环己基甲基-6-(2,4-二氯-苯基氨基)-4-三氟甲基-烟酰胺	B			ESI Pos: AQA; 喷雾 3.5kV; 分离器 30V; 探测器 250°C: 447 (MH ⁺).
139	N-环庚基甲基-6-(2,4-二氯-苯基氨基)-4-三氟甲基-烟酰胺	B			ESI Pos: AQA; 喷雾 3.5kV; 分离器 30V; 探测器 250°C: 460 (MH ⁺).
140	N-环丁基-6-(2,4-二氯-苯基氨基)-4-三氟甲基-烟酰胺	B			ESI Pos: AQA; 喷雾 3.5kV; 分离器 30V; 探测器 250°C: 404 (MH ⁺).
141	N-环戊基甲基-6-(2,4-二氯-苯基氨基)-4-三氟甲基-烟酰胺	B			ESI Pos: AQA; 喷雾 3.5kV; 分离器 30V; 探测器 250°C: 432 (MH ⁺).
142	N-环丁基甲基-6-(2,4-二氯-苯基氨基)-4-三氟甲基-烟酰胺	B			ESI Pos: AQA; 喷雾 3.5kV; 分离器 30V; 探测器 250°C: 418 (MH ⁺).

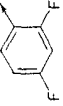
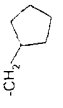
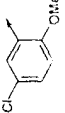
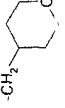
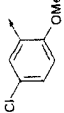
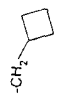
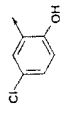
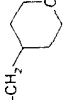
实施例号	化学名称	方法	Y	R ²	¹ H NMR (溶剂) ppm 和/或 MS
143	N-异丁基-6-(2,4-二氯-苯基氨基)-4-三氟甲基-烟酰胺	B			ESI Pos: AQA; 喷雾 3.5kV; 分离器 30V; 探测器 250°C: 406 (MH ⁺).
144	N-环丙基甲基-6-(2,4-二氯-苯基氨基)-4-三氟甲基-烟酰胺	B			ESI Pos: AQA; 喷雾 3.5kV; 分离器 30V; 探测器 250°C: 404 (MH ⁺).
145	N-(1,1-二氧代-四氢-噻吩-3-基甲基)-6-(2,4-二氯-苯基氨基)-4-三氟甲基-烟酰胺	C			¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ: 8.38 (s, 1H); 8.08 (d, 1H); 7.47 (s, 1H); 7.41 (t br, 1H); 7.40 (d, 1H); 7.23 (dd, 1H); 7.04 (s, 1H); 3.60-3.39 (m, 2H); 3.24-3.12 (m, 2H); 3.01 (ddd, 1H); 2.90-2.72 (m, 2H); 2.38-2.26 (m, 1H); 2.09-1.87 (m, 1H). EI+; TSQ 700; 源 180°C; 70V; 200 uA: 481 (M ⁺); 446; 333; 270.
146	N-环己基甲基-6-(3,5-二氯-苯基氨基)-4-三氟甲基-烟酰胺	B			ESI Pos: AQA; 喷雾 3.5kV; 分离器 30V; 探测器 250°C: 446 (MH ⁺).
147	N-(四氢吡喃-4-基甲基)-6-(3,5-二氯-苯基氨基)-4-三氟甲基-烟酰胺	B			ESI Pos: AQA; 喷雾 3.5kV; 分离器 30V; 探测器 250°C: 448 (MH ⁺).

实施例号	化学名称	方法	Y	R ²	¹ H NMR (溶剂) ppm 和/或 MS
148	N-环丁基-6-(3,5-二氯-苯基)-4-三氟甲基-烟酰胺	B			ESI Pos: AQA; 喷雾 3.5kV; 分离器 30V; 探测器 250°C: 404 (MH ⁺).
149	N-环戊基-6-(3,5-二氯-苯基)-4-三氟甲基-烟酰胺	B			ESI Pos: AQA; 喷雾 3.5kV; 分离器 30V; 探测器 250°C: 432 (MH ⁺).
150	N-环丁基-6-(3,5-二氯-苯基)-4-三氟甲基-烟酰胺	B			ESI Pos: AQA; 喷雾 3.5kV; 分离器 30V; 探测器 250°C: 418 (MH ⁺).
151	N-异丁基-6-(3,5-二氯-苯基)-4-三氟甲基-烟酰胺	B			ESI Pos: AQA; 喷雾 3.5kV; 分离器 30V; 探测器 250°C: 406 (MH ⁺).
152	N-环丙基-6-(3,5-二氯-苯基)-4-三氟甲基-烟酰胺	B			ESI Pos: AQA; 喷雾 3.5kV; 分离器 30V; 探测器 250°C: 404 (MH ⁺).
153	N-异丁基-6-(3,4-二氯-苯基)-4-三氟甲基-烟酰胺	B			¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ: 9.98 (s br, 1H); 8.47 (t br, 1H); 8.41 (s, 1H); 8.20 (s, 1H); 7.55 (s, 2H); 7.17 (s, 1H); 3.05 (dd, 2H); 1.80 (m, 1H); 0.90 (d, 6H). ESI Pos: AQA; 喷雾 3 kV; 源 20 V; 探测器 250°C: 406(MH ⁺).

实施例号	化学名称	方法	Y	R ²	¹ H NMR (溶剂) ppm 和/或 MS
154	N-环丁基-6-(3,4-二氯-苯基)-4-三氟甲基-烟酰胺	B			ESI Pos: AQA; 喷雾 3.5kV; 分离器 30V; 探测器 250°C: 404 (MH ⁺).
155	N-(四氢吡喃-4-基甲基)-6-(3,4-二氯-苯基)-4-三氟甲基-烟酰胺	B			ESI Pos: AQA; 喷雾 3.5kV; 分离器 30V; 探测器 250°C: 448 (MH ⁺).
156	N-环戊基甲基-6-(3,4-二氯-苯基)-4-三氟甲基-烟酰胺	B			ESI Pos: AQA; 喷雾 3.5kV; 分离器 30V; 探测器 250°C: 432 (MH ⁺).
157	N-环丁基甲基-6-(3,4-二氯-苯基)-4-三氟甲基-烟酰胺	B			ESI Pos: AQA; 喷雾 3.5kV; 分离器 30V; 探测器 250°C: 418 (MH ⁺).
158	N-环丙基甲基-6-(3,4-二氯-苯基)-4-三氟甲基-烟酰胺	B			ESI Pos: AQA; 喷雾 3.5kV; 分离器 30V; 探测器 250°C: 404 (MH ⁺).
159	N-环己基甲基-6-(3,4-二氯-苯基)-4-三氟甲基-烟酰胺	B			ESI Pos: AQA; 喷雾 3.5kV; 分离器 30V; 探测器 250°C: 446 (MH ⁺).
160	N-环丁基甲基-6-(2-氟-4-氯-苯基)-4-三氟甲基-烟酰胺	A			¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ: 9.42 (s, 1H); 8.42 (t br, 1H); 8.28 (s, 1H); 8.17 (dd, 1H); 7.48 (dd, 1H); 7.35 (s, 1H); 7.27 (d br, 1H);

实施例号	化学名称	方法	Y	R ²	¹ H NMR (溶剂) ppm 和/或 MS
					3.23 (dd, 2H); 2.48 (m, 1H); 2.04-1.91 (m, 2H); 1.89-1.64 (m, 4H). EI+; TSQ 700; 源 180°C; 70 V; 200 uA; 401(M ⁺) 366, 333, 317.
161	N-环戊基甲基-6-(2-氟-4-氯-苯基氨基)-4-三氟甲基-烟酰胺	A			¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ: 9.42 (s, 1H); 8.47 (t br, 1H); 8.29 (s, 1H); 8.17 (dd, 1H); 7.48 (dd, 1H); 7.35 (s, 1H); 7.27 (d br, 1H); 3.14 (dd, 2H); 2.08 (m, 1H); 1.75-1.42 (m, 6H); 1.29-1.15 (m, 2H). EI+; TSQ 700; 源 180°C; 70 V; 200 uA; 415 (M ⁺) 346, 333, 317.
162	N-(四氢吡喃-4-基甲基)-6-(2-氟-4-氯-苯基氨基)-4-三氟甲基-烟酰胺	A			¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ: 9.44 (s, 1H); 8.50 (t br, 1H); 8.32 (s, 1H); 8.17 (dd, 1H); 7.48 (dd, 1H); 7.36 (s, 1H); 7.29 (d br, 1H); 3.84 (dd, 2H); 3.26 (dd, 2H); 3.11 (dd, 2H); 1.74 (m, 1H); 1.60 (m, 2H); 1.19 (m, 2H). EI+; TSQ 700; 源 180°C; 70 V; 200 uA; 431 (M ⁺) 346; 333; 317.
163	N-环丁基甲基-6-(2-氟-4-氯-苯基氨基)-4-三氟甲基-烟酰胺	A			¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ: 9.13 (s, 1H); 8.39 (t br, 1H); 8.19 (s, 1H); 7.80 (dd, 1H); 7.51 (dd, 1H); 7.24 (dt, 1H); 7.20 (s, 1H); 3.22

实施例号	化学名称	方法	Y	R ²	¹ H NMR (溶剂) ppm 和/或 MS
					(dd, 2H); 2.55-2.42 (m, 1H); 2.04-1.63 (m, 6H). EI+; TSQ 700; 源 180°C; 70 V; 200 uA: 401 (M ⁺); 366; 317; 298; 254.
164	N-环戊基甲基-6-(2-氯-4-氟-苯基氨基)-4-三氟甲基-烟酰胺	A			¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ: 9.13 (s, 1H); 8.42 (t br, 1H); 8.20 (s, 1H); 7.81 (dd, 1H); 7.52 (dd, 1H); 7.24 (dt, 1H); 7.20 (s, 1H); 3.13 (dd, 2H); 2.07 (m, 1H); 1.75-1.42 (m, 6H); 1.30-1.15 (m, 2H). EI+; TSQ 700; 源 180°C; 70 V; 200 uA: 415 (M ⁺); 380; 346; 317; 298; 254.
165	N-(四氢吡喃-4-基甲基)-6-(2-氯-4-氟-苯基氨基)-4-三氟甲基-烟酰胺	A			¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ: 9.14 (s, 1H); 8.45 (t br, 1H); 8.23 (s, 1H); 7.81 (dd, 1H); 7.51 (dd, 1H); 7.24 (dt, 1H); 7.20 (s, 1H); 3.84 (dd, 2H); 3.25 (dd, 2H); 3.10 (dd, 2H); 1.73 (m, 1H); 1.59 (m, 2H); 1.18 (m, 2H). EI+; TSQ 700; 源 180°C; 70 V; 200 uA: 431.1(M ⁺), 346, 333, 317.
166	N-环丁基甲基-6-(2,4-二氟-苯基氨基)-4-三氟甲基-烟酰胺	A			¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ: 9.28 (s, 1H); 8.39 (t br, 1H); 8.23 (s, 1H); 7.95 (m, 1H); 7.31 (ddd, 1H); 7.21 (s, 1H); 7.08 (t br, 1H); 3.24 (dd, 2H); 2.55-2.42 (m, 1H); 2.04-1.63 (m, 6H).

实施例号	化学名称	方法	Y	R ²	¹ H NMR (溶剂) ppm 和/或 MS
					El+; TSQ 700; 源 180°C; 70 V; 200 uA: 385 (M⁺); 366; 317; 301.
167	N-环戊基甲基-6-(2,4-二氟-苯基氨基)-4-三氟甲基-烟酰胺	A			¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.29 (s, 1H); 8.45 (t br, 1H); 8.24 (s, 1H); 7.96 (dt, 1H); 7.32 (ddd, 1H); 7.22 (s, 1H); 7.09 (t br, 1H); 3.13 (dd, 2H); 2.08 (m, 1H); 1.75-1.42 (m, 6H); 1.30-1.16 (m, 2H). El+; TSQ 700; 源 180°C; 70 V; 200 uA: 399 (M⁺); 380; 330; 317; 301; 298.
168	N-(四氢吡喃-4-基甲基)-6-(2-甲氧基-5-氯-苯基氨基)-4-三氟甲基-烟酰胺	B			ESI Pos: AQA; 喷雾 3.5kV; 分离器 30V; 探测器 250°C: 445 (MH⁺).
169	N-环丁基甲基-6-(2-甲氧基-5-氯-苯基氨基)-4-三氟甲基-烟酰胺	B			ESI Pos: AQA; 喷雾 3.5kV; 分离器 30V; 探测器 250°C: 415 (MH⁺).
170	N-(四氢吡喃-4-基甲基)-6-(2-羟基-5-氯-苯基氨基)-4-三氟甲基-烟酰胺	A			ESI Pos: AQA; 喷雾 3.5kV; 分离器 30V; 探测器 250°C: 430 (MH⁺).

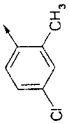
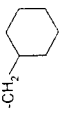
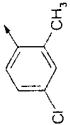
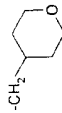
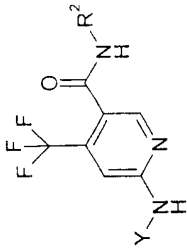
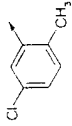
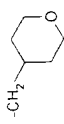
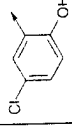
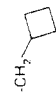
实施例号	化学名称	方法	Y	R ²	¹ H NMR (溶剂) ppm 和/或 MS
171	N-环己基甲基-6-(2-甲基-4-氯-苯基氨基)-4-三氟甲基-烟酰胺	A			¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8.89 (s br, 1H); 8.36 (t br, 1H); 8.21 (s, 1H); 7.62 (d, 1H); 7.33 (d, 1H); 7.24 (dd, 1H); 7.12 (s, 1H); 3.04 (dd, 2H); 2.23 (s, 3H); 1.76-1.39 (m, 6H); 1.29-1.05 (m, 3H); 0.99-0.83 (m, 2H). EI+; TSQ 700; 源 180°C; 70 V; 200 uA: 425 (M ⁺); 410; 342; 329; 313.
172	N-(四氢吡喃-4-基甲基)-6-(2-甲基-4-氯-苯基氨基)-4-三氟甲基-烟酰胺	A			¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8.91 (s br, 1H); 8.42 (t br, 1H); 8.23 (s, 1H); 7.63 (d, 1H); 7.32 (d, 1H); 7.24 (dd, 1H); 7.12 (s, 1H); 3.84 (m, 2H); 3.26 (m, 2H); 3.09 (dd, 2H); 2.23 (s, 3H); 1.82-1.65 (m, 1H); 1.58 (d br, 2H); 1.18 (dq, 2H). EI+; TSQ 700; 源 180°C; 70 V; 200 uA: 427 (M ⁺); 412; 313.

表 11.

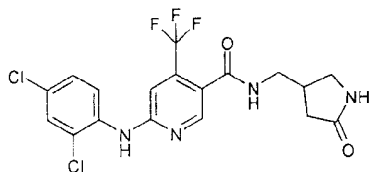
表 11 中所描述的实施例 173-177 的化合物是按照实施例 104(方法 A)、实施例 105(方法 B)和实施例 106(方法 C)所描述的制备得到的。所用的方法描述在第三栏中。



实施例号	化学名称	方法	Y	R ²	¹ H NMR (溶剂) ppm 和/或 MS
173	N-(四氢吡喃-4-基甲基)-6-苯基氨基-4-三氟甲基-烟酰胺	B			ESI Pos: AQA; 喷雾 3.5kV; 分离器 30V; 探测器 250°C: 380 (MH ⁺).
174	N-环丙基甲基-6-苯基氨基-4-三氟甲基-烟酰胺	B			ESI Pos: AQA; 喷雾 3.5kV; 分离器 30V; 探测器 250°C: 336 (MH ⁺).
175	N-环庚基甲基-6-(3,5-二氯-苯基氨基)-4-三氟甲基-烟酰胺	B			ESI Pos: AQA; 喷雾 3.5kV; 分离器 30V; 探测器 250°C: 460 (MH ⁺).

176	N-(四氢吡喃-4-基甲基)-6-(2-甲基-5-氯-苯基氨基)-4-三氟甲基-烟酰胺	A			¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.89 (s br, 1H); 8.45 (t br, 1H); 8.30 (s, 1H); 7.86 (d, 1H); 7.26 (s, 1H); 7.25 (d, 1H); 7.07 (dd, 1H); 3.84 (m, 2H); 3.27 (m, 2H); 3.10 (dd, 2H); 2.23 (s, 3H); 1.83-1.68 (m, 1H); 1.60 (m, 2H); 1.27-1.10 (m, 2H). ESI+: TSQ 700; 源 180°C; 70 V; 200 uA; 427 (M⁺); 412; 313.
177	N-环丁基甲基-6-(2-羟基-5-氯-苯基氨基)-4-三氟甲基-烟酰胺	A			ESI Pos: AQA; 喷雾 3.5kV; 分离器 30V; 探测器 250°C; 400 (MH⁺).

实施例 196: N-(5-氧代-吡咯烷-3-基甲基)-6-(2,4-二氯-苯基氨基)-4-三氟甲基-烟酰胺

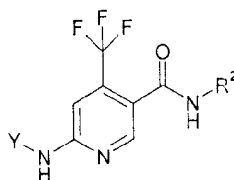


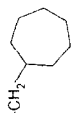
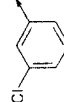
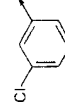
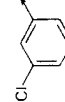
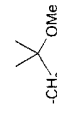
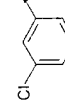
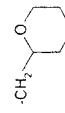
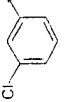
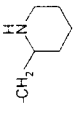
将 PS-碳化二亚胺(0.305g, 0.4mmol, 装填 1.31mmol/g, 购自 Argonaut Technologies)和 1-羟基-7-氮杂苯并三唑(0.046g, 0.34mmol)加入到 6-(2,4-二氯苯基氨基)-4-(三氟甲基)-烟酸(说明 20)(0.08g, 0.22mmol)的干燥的二氯甲烷(5mL)溶液中, 并将混合物于室温搅拌过夜。过滤该树脂, 并重复用二氯甲烷洗, 然后真空除去溶剂。将该固体残余物溶于无水 N-甲基吡咯烷酮(1mL)中, 并加入 4-氨基甲基-吡咯烷-2-酮(23mg, 0.20mmol)。将溶液在封闭管中在微波辐射下于 140°C 加热 30 分钟(功率=50W)。将反应混合物用二氯甲烷稀释, 用 10%的 K₂CO₃ 水溶液洗, 经硫酸镁干燥, 并减压蒸发。通过对称的 C₁₈ 柱的制备型 HPLC 的色谱法纯化, 经溶剂系统: 水/TFA 99.9:0.1 分别地 (A)CH₃CN/TFA 99.9:0.1 分别地 (B)用下列梯度: 5%B(3 分钟); 5%B→95%B(11 分钟); 95%B(1 分钟); 95%B→5%B(2 分钟)进行梯度洗脱, 制备得到标题化合物的三氟乙酸盐, 将其悬浮于二氯甲烷中, 并用 0.5N 的 NaOH 处理。将有机层经 Na₂SO₄ 干燥, 并减压蒸发, 制备得到标题化合物 (42mg, 产率=47%)。

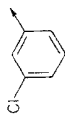
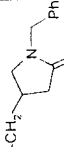
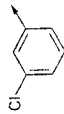
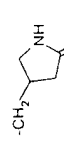
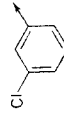
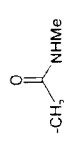
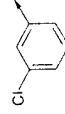
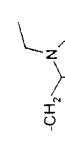
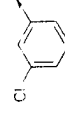
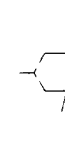
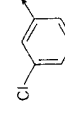
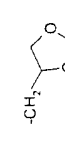
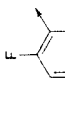
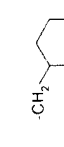
ESI Pos: AQUA; 喷雾 3.5kV; 分离器 30V; 探测器 250°C: 447 (MH⁺)。

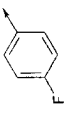
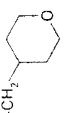
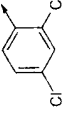
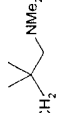
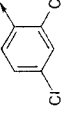
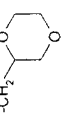
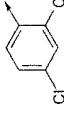
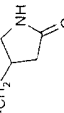
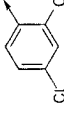
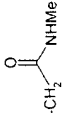
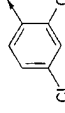
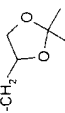
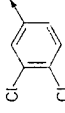
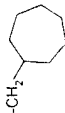
表 12

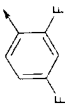
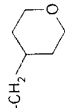
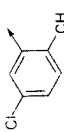
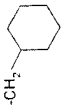
表 12 中所描述的实施例 178-201 的化合物是按照实施例 104(方法 A)、实施例 105(方法 B)和实施例 196(方法 D)所描述的制备得到的。所用的方法描述在第三栏中。



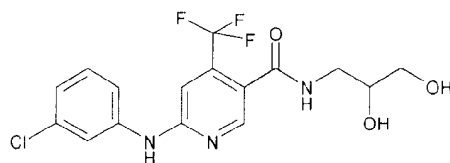
实施例号	化学名称	方法	Y	R ²	¹ H NMR(溶剂) ppm 和/或 MS
178	N-环庚基甲基-6-苯基氨基-4-三氟甲基-烟酰胺	B			ESI Pos: AQA; 喷雾 3.5kV; 分离器 30V; 探测器 250°C: 392 (MH ⁺).
179	N-环丁基-6-苯基氨基-4-三氟甲基-烟酰胺	B			ESI Pos: AQA; 喷雾 3.5kV; 分离器 30V; 探测器 250°C: 336 (MH ⁺).
180	N-异丁基-6-苯基氨基-4-三氟甲基-烟酰胺	B			ESI Pos: AQA; 喷雾 3.5kV; 分离器 30V; 探测器 250°C: 338 (MH ⁺).
181	N-(3-二甲基氨基-2,2-二甲基-丙基)-6-(3-氯-苯基氨基)-4-三氟甲基-烟酰胺	B			ESI Pos: AQA; 喷雾 3.5kV; 分离器 30V; 探测器 250°C: 429 (MH ⁺).
182	N-(3-羟基-2,2-二甲基-丙基)-6-(3-氯-苯基氨基)-4-三氟甲基-烟酰胺	B			ESI Pos: AQA; 喷雾 3.5kV; 分离器 30V; 探测器 250°C: 402 (MH ⁺).
183	N-(2-甲氧基-2-甲基-丙基)-6-(3-氯-苯基氨基)-4-三氟甲基-烟酰胺	D			ESI Pos: AQA; 喷雾 3.5kV; 分离器 30V; 探测器 250°C: 402 (MH ⁺).
184	N-([1,4]二噁烷-2-基甲基)-6-(3-氯-苯基氨基)-4-三氟甲基-烟酰胺	B			ESI Pos: AQA; 喷雾 3.5kV; 分离器 30V; 探测器 250°C: 416 (MH ⁺).
185	N-(哌啶-2-基甲基)-6-(3-氯-苯基氨基)-4-三氟甲基-烟酰胺	B			ESI Pos: AQA; 喷雾 3.5kV; 分离器 30V; 探测器 250°C: 427 (MH ⁺).

实施 例号	化学名称	方法	Y	R ²	¹ H NMR(溶剂) ppm 和/或 MS
186	N-(1-苄基-5-氧代-吡咯烷-3-基甲基)-6-(3-氯-苯基氨基)-4-三氟甲基-烟酰胺	D			ESI Pos: AQA; 喷雾 3.5kV; 分离器 30V; 探测器 250°C: 503 (MH ⁺).
187	N-(5-氧代-吡咯烷-3-基甲基)-6-(3-氯-苯基氨基)-4-三氟甲基-烟酰胺	D			ESI Pos: AQA; 喷雾 3.5kV; 分离器 30V; 探测器 250°C: 413 (MH ⁺).
188	N-甲基氨基甲酰基甲基-6-(3-氯-苯基氨基)-4-三氟甲基-烟酰胺	D			ESI Pos: AQA; 喷雾 3.5kV; 分离器 30V; 探测器 250°C: 387 (MH ⁺).
189	N-(1-乙基-吡咯烷-2-基甲基)-6-(3-氯-苯基氨基)-4-三氟甲基-烟酰胺	D			ESI Pos: AQA; 喷雾 3.5kV; 分离器 30V; 探测器 250°C: 427 (MH ⁺).
190	N-(2,2,6,6-四甲基-哌啶-4-基)-6-(3-氯-苯基氨基)-4-三氟甲基-烟酰胺	D			ESI Pos: AQA; 喷雾 3.5kV; 分离器 30V; 探测器 250°C: 455 (MH ⁺).
191	N-(2,2-二甲基-[1,3]二氧戊环-4-基)-6-(3-氯-苯基氨基)-4-三氟甲基-烟酰胺	B			ESI Pos: AQA; 喷雾 3.5kV; 分离器 30V; 探测器 250°C: 430 (MH ⁺).
192	N-(4-氢吡喃-4-基)-6-(2-氟-苯基氨基)-4-三氟甲基-烟酰胺	B			ESI Pos: AQA; 喷雾 3.5kV; 分离器 30V; 探测器 250°C: 398 (MH ⁺).

实施例号	化学名称	方法	Y	R ²	¹ H NMR(溶剂) ppm 和/或 MS
193	N-(四氢吡喃-4-基甲基)-6-(4-氟-苯基氨基)-4-三氟甲基-烟酰胺	B			ESI Pos: AQA; 喷雾 3.5kV; 分离器 30V; 探测器 250°C: 398 (MH ⁺).
194	N-(3-二甲氨基-2,2-二甲基-丙基)-6-(2,4-二氯-苯基氨基)-4-三氟甲基-烟酰胺	B			ESI Pos: AQA; 喷雾 3.5kV; 分离器 30V; 探测器 250°C: 463 (MH ⁺).
195	N-([1,4]二噁烷-2-基甲基)-6-(2,4-二氯-苯基氨基)-4-三氟甲基-烟酰胺	B			ESI Pos: AQA; 喷雾 3.5kV; 分离器 30V; 探测器 250°C: 450 (MH ⁺).
196- 参见 如上 详述	N-(5-氧代-吡咯烷-3-基甲基)-6-(2,4-二氯-苯基氨基)-4-三氟甲基-烟酰胺	D			ESI Pos: AQA; 喷雾 3.5kV; 分离器 30V; 探测器 250°C: 447 (MH ⁺).
197	N-甲基氨基甲基氨基-6-(2,4-二氯-苯基氨基)-4-三氟甲基-烟酰胺	D			ESI Pos: AQA; 喷雾 3.5kV; 分离器 30V; 探测器 250°C: 421 (MH ⁺).
198	N-(2,2-二甲基-[1,3]二氧戊环-4-基甲基)-6-(2,4-二氯-苯基氨基)-4-三氟甲基-烟酰胺	B			ESI Pos: AQA; 喷雾 3.5kV; 分离器 30V; 探测器 250°C: 464 (MH ⁺).
199	N-环庚基甲基-6-(3,4-二氯-苯基氨基)-4-三氟甲基-烟酰胺	B			ESI Pos: AQA; 喷雾 3.5kV; 分离器 30V; 探测器 250°C: 460 (MH ⁺).

实施例号	化学名称	方法	Y	R ²	¹ H NMR(溶剂) ppm 和/或 MS
200	N-(四氢吡喃-4-基甲 基)-6-(2,4-二氟-苯基氨基)-4- 三氟甲基-烟酰胺	A			EI+; TSQ 700; 源 180°C; 70 V; 200 uA; 415 (M ⁺).
201	N-环己基-6-(2-甲基-5-氯 -苯基氨基)-4-三氟甲基-烟酰胺	A			ESI Pos: AQA; 喷雾 3.5kV; 分离器 30V; 探测器 250°C: 431 (MH ⁺).

实施例 202: N-(2,3-二羟基-丙基)-6-(3-氯-苯基氨基)-4-三氟甲基-烟酰胺

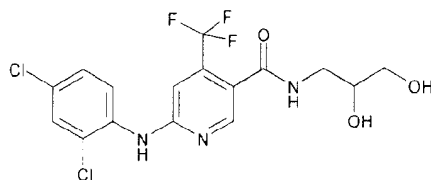


将 N-(2,2-二甲基-[1,3]二氧戊环-4-基甲基)-6-(3-氯-苯基氨基)-4-三氟
5 甲基-烟酰胺(实施例 191)(30mg, 0.07mmol)溶于四氢呋喃(4mL)中, 并于
环境温度在 Et₂O/HCl(3mL)存在下搅拌过夜。真空蒸发溶剂, 制备得到白
色固体的标题化合物(27mg, 产率=99%)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.90 (s, 1H); 8.45 (s, 1H); 8.41 (t br,
1H); 8.02 (dd, 1H); 7.50 (ddd, 1H); 7.34 (dd, 1H); 7.17 (s, 1H); 7.03 (ddd,
10 1H); 3.65-3.30 (m, 7H); 3.14 (ddd, 1H)。

MS m/z (ESI⁺): AQA; 喷雾 3.5kV; 分离器 30V; 探测器 250°C:
390 (MH⁺)。

实施例 203: N-(2,3-二羟基-丙基)-6-(2,4-二氯-苯基氨基)-4-三氟甲基-
烟酰胺



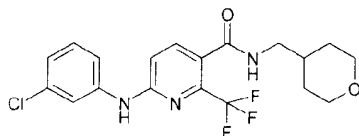
15 标题化合物是按照与实施例 202 相似的方法, 由 N-(2,2-二甲基-[1,3]
二氧戊环-4-基甲基)-6-(2,4-二氯-苯基氨基)-4-三氟甲基-烟酰胺(实施例
199)(40mg, 0.09mmol)开始制备得到的, 得到白色固体的标题化合物
(35mg, 产率=96%)。

20 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.36 (s, 1H); 8.02 (d, 1H); 7.66 (s br, 1H);
7.35 (d, 1H); 7.18 (dd, 1H); 7.11 (t br, 1H); 7.05 (s, 1H); 3.89 (s br, 1H); 3.77
(s br, 1H); 3.59-3.47 (m, 3H); 3.42 (ddd, 1H)。

MS m/z (ESI⁺): AQA; 喷雾 3.5kV; 分离器 30V; 探测器 250°C:
424 (MH⁺)。

25 实施例 204: 6-(3-氯-苯基氨基)-N-(四氢-吡喃-4-基甲基)-2-三氟甲基-

烟酰胺



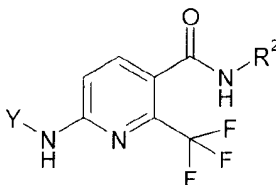
将 N-甲基吗啉(0.14mL, 1.27mmol, 2.5 当量)、1-羟基-苯并三唑
(110mg, 0.76mmol, 1.5 当量)、N-(3-二甲基氨基丙基)-N-乙基碳化二亚
5 胺盐酸盐(120mg, 0.61mmol, 1.2 当量)和四氢吡喃-4-基甲胺(77mg,
0.66mmol, 1.3 当量)依次加入到 6-(3-氯-苯基氨基)-2-三氟甲基-烟酸盐
盐(180mg, 0.51mmol, 1.0 当量)的无水 DCM(12mL)溶液中, 并于环境温
度搅拌 12 小时。真空蒸发溶剂后, 将混合物用乙酸乙酯(50mL)稀释, 并
依次用饱和 NaHCO₃ 水溶液(20mLx2 次)和盐水(25mL)洗。有机相经硫酸
10 钠干燥, 并真空浓缩, 制备得到黑色的残余物, 将其通过快速色谱法(硅
胶, 洗脱剂梯度: 从己烷/乙酸乙酯 1:9 至纯乙酸乙酯)纯化, 制备得到褐色
固体的标题化合物(130mg, 产率=61%)。

EI; TSQ 700; 源 180 C; 70 V; 200 uA: 413 (M+.); 315; 299。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.80(s, 1H); 8.48(t br, 1H); 8.02(dd,
15 1H); 7.72(d, 1H); 7.51(dd, 1H); 7.31(dd, 1H); 7.09(d, 1H); 7.00(dd, 1H);
3.89(m, 2H); 3.27(m, 2H); 3.09(dd, 2H); 1.75(m, 1H); 1.60(m, 2H); 1.20(m,
2H)。

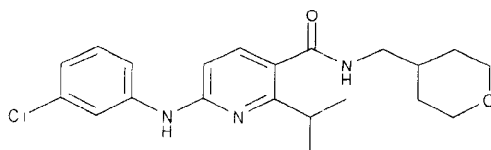
表 13.

20 实施例 205-209 的化合物是按照实施例 204 所描述的, 自合适的起
始物出发, 通过相似的中间体制备得到的, 该中间体是按照与说明 25-29
中所述的中间体相似的方法制备得到的。



实施例号	化学名称	Y	R ²	¹ H NMR (溶剂) ppm 和/或 MS
205	6-(3-氯-苯基氨基)-N-环己基甲基-2-三氟甲基-烟酰胺			EI; TSQ 700; 源 180 C; 70 V; 200 uA: 411(M+.), 315, 299. ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ: 9.80(s, 1H); 8.38(t br, 1H); 8.01(dd, 1H); 7.72(d, 1H); 7.51(dd, 1H); 7.32(dd, 1H); 7.08(d, 1H); 7.00(dd, 1H); 3.05(dd, 2H); 1.77-1.57(m, 5H); 1.57-1.41(m, 1H); 1.30-1.10(m, 3H); 1.02-0.83(m, 2H).
206	6-(3-氯-苯基氨基)-N-环丁基甲基-2-三氟甲基-烟酰胺			EI; TSQ 700; 源 180 C; 70 V; 200 uA: 383 (M+.); 315; 299. ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ: 9.80(s, 1H); 8.40(t br, 1H); 8.00(dd, 1H); 7.71(d, 1H); 7.50(dd, 1H); 7.30(dd, 1H); 7.08(d, 1H); 7.00(dd, 1H); 3.21(dd, 2H); 2.50(m, 1H); 2.00(m, 2H); 1.95-1.68(m, 4H).
207	6-(3-氯-苯基氨基)-N-环戊基甲基-2-三氟甲基-烟酰胺			EI; TSQ 700; 源 180 C; 70 V; 200 uA: 397 (M+.); 315; 299. ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ: 9.80(s, 1H); 8.42(t br, 1H); 8.02(dd, 1H); 7.71(d, 1H); 7.52(dd, 1H); 7.33(dd, 1H); 7.09(d, 1H); 7.00(dd, 1H); 3.14(dd, 2H); 2.08(m, 1H); 1.76-1.43(m, 6H); 1.32-1.16(m, 2H).

实施例 208: 6-(3-氯-苯基氨基)-2-异丙基-N-(四氢-吡喃-4-基甲基)-烟酰胺

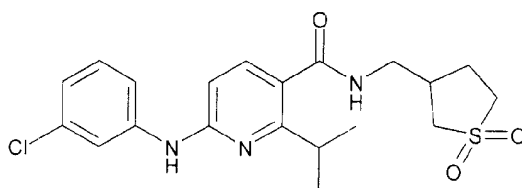


将 N-甲基吗啉(0.14mL, 1.27mmol, 2.5 当量)、1-羟基-苯并三唑
(100mg, 0.74mmol, 1.5 当量)、N-(3-二甲基氨基丙基)-N-乙基碳化二亚
胺盐酸盐(115mg, 0.6mmol, 1.2 当量)依次加入到 6-(3-氯-苯基氨基)-2-异
5 丙基-烟酸盐(说明 35)(0.16g, 0.49mmol, 1.0 当量)的无水 DCM(5mL)
溶液中。在室温搅拌 1 小时后, 加入四氢吡喃-4-基甲胺(77mg,
0.66mmol, 1.3 当量), 并将生成的溶液于室温搅拌过夜。真空蒸发溶剂,
将残余物溶于乙酸乙酯(50mL)中, 并用饱和 NaHCO_3 水溶液和盐水洗,
将有机相经 Na_2SO_4 干燥, 并真空浓缩, 制备得到固体, 将其用己烷/乙醚
10 9:1 研磨并过滤, 制备得到白色固体的标题化合物(170mg, 产率=89%)。

EI; TSQ 700; 源 180 C; 70 V; 200 uA: 387(M^+), 289, 273, 243。

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 9.39(s, 1H); 8.29(dd, 1H); 8.21(t br,
1H); 7.50(d, 1H); 7.46(dd, 1H); 7.27(dd, 1H); 6.91(dd, 1H); 6.65(d, 1H);
3.86(m, 2H); 3.45(m, 1H); 3.27(m, 2H); 3.10(dd, 2H); 1.76(m, 1H); 1.60(m,
15 2H); 1.22(d, 6H); 1.29-1.12(m, 2H)。

实施例 209: 6-(3-氯-苯基氨基)-N-(1,1-二氧化-四氢噻吩-3-基甲基)-2-
异丙基-烟酰胺



20 将 6-(3-氯-苯基氨基)-2-异丙基-烟酸盐(说明 35)(166mg,
0.5mmol, 1.0 当量)、1-羟基-苯并三唑(100mg, 0.74mmol, 1.5 当量)、PS-
二环己基碳化二亚胺(760mg, 1.0mmol, 2.0 当量, 装填=1.31mmol/g)和
PS-二异丙基乙胺(154mg, 0.6mmol, 1.2 当量, 装填物=3.88mmol/g)的混
合物于室温搅拌过夜。过滤该树脂, 用 DCM 和四氢呋喃(30mL)洗, 并真
25 空浓缩滤液。将残余物溶于 2.5mL 的无水 THF 中, 并然后加入 C-(1,1-

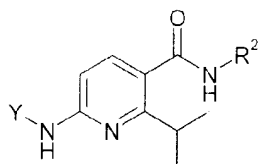
二氧代-四氢-1H-噻吩-3-基甲胺(108mg, 0.72mmol, 1.44 当量)和 1-丁基-3-甲基咪唑鎓六氟磷酸盐(53uL)。将混合物在微波辐射下于 140°C 加热 20 分钟, 真空除去溶剂, 将残余物用乙酸乙酯(30mL)和 5% 的 Na₂CO₃(aq)(20mL)稀释。然后将有机相用盐水(20mL)洗, 并真空蒸发, 制备得到固体, 该固体通过快速色谱法(硅胶, 洗脱剂: DCM/MeOH/NH₄OH 97:3:0.3)纯化, 制备得到固体的标题化合物(140mg, 产率=66%)。

EI; TSQ 700; 源 180 C; 70 V; 200 uA: 421 (M+); 273。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.41(s, 1H); 8.36(t br, 1H); 8.28(dd, 1H); 7.55(d, 1H); 7.45(dd, 1H); 7.27(dd, 1H); 6.91(dd, 1H); 6.67(d, 1H); 3.49-3.15(m, 5H); 3.07(m, 1H); 2.85(dd, 1H); 2.63(m, 1H); 2.23(m, 1H); 1.86(m, 1H); 1.09(d, 6H)。

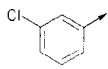
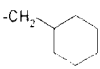
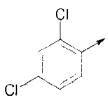
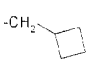
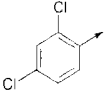
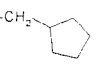
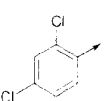
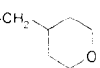
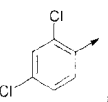
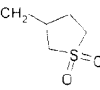
表 14.

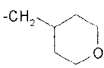
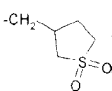
表 14 中所述的所有实施例是按照实施例 208 和 209 所描述的, 自合适的起始物出发, 通过相似的中间体制备得到的, 该中间体是按照与说明 30-35 中所述的中间体相似的方法制备得到的。特别地, 实施例 210-214 和 216-218 的化合物是根据实施例 208 中所述的相同的试验方法制备得到的, 然而实施例 215 和 219 的化合物是根据实施例 210 中所述的相同的试验方法制备得到的。



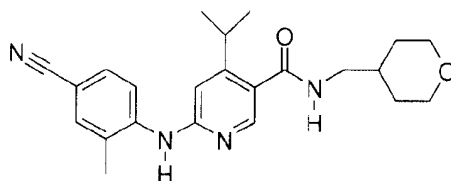
20

实施例号	化学名称	Y	R ²	¹ H NMR (溶剂) ppm 和/或 MS
210	6-(3-氯-苯基氨基)-N-环戊基甲基-2-异丙基-烟酰胺			EI; TSQ 700; 源 180 C; 70 V; 200 uA: 371(M+), 289, 273. ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ: 9.38(s, 1H); 8.29(dd, 1H); 8.19(t br, 1H); 7.48(d, 1H); 7.45(dd, 1H); 7.27(dd, 1H); 6.91(dd, 1H); 6.66(d, 1H); 3.44(m, 1H); 3.13(dd,

				2H); 2.16-2.04(m, 1H); 1.76-1.42(m, 6H); 1.32-1.19(m, 2H); 1.22(d, 6H).
211	6-(3-氯-苯基氨基)-N-环己基甲基-2-异丙基-烟酰胺			EI; TSQ 700; 源 180 C; 70 V; 200 uA: 385(M+.), 289, 273. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.37(s, 1H); 8.28(dd, 1H); 8.14(t br, 1H); 7.49(d, 1H); 7.46(dd, 1H); 7.27(dd, 1H); 6.90(dd, 1H); 6.65(d, 1H); 3.45(m, 1H); 3.05(dd, 2H); 1.76-1.56(m, 4H); 1.57-1.43(m, 1H); 1.22(d, 6H); 1.22-1.10(m, 4H); 0.94(m, 2H).
212	6-(2,4-二氯-苯基氨基)-N-环丁基甲基-2-异丙基-烟酰胺			EI; TSQ 700; 源 180 C; 70 V; 200 uA: 391 (M+.); 356; 322; 307. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.52(s, 1H); 8.23(d, 1H); 8.15(t br, 1H); 7.58(d, 1H); 7.47(d, 1H); 7.37(dd, 1H); 6.86(d, 1H); 3.39(m, 1H); 3.23(dd, 2H); 2.50(m, 1H); 2.06-1.63(m, 6H); 1.13(d, 6H).
213	6-(2,4-二氯-苯基氨基)-N-环戊基甲基-2-异丙基-烟酰胺			EI; TSQ 700; 源 180 C; 70 V; 200 uA: 405 (M+.); 370; 307; 288. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.53(s, 1H); 8.23(d, 1H); 8.19(t br, 1H); 7.58(d, 1H); 7.48(d, 1H); 7.37(dd, 1H); 6.87(d, 1H); 3.39(m, 1H); 3.13(dd, 2H); 2.11(m, 1H); 1.75-1.41(m, 6H); 1.23(m, 2H); 1.14(d, 6H).
214	6-(2,4-二氯-苯基氨基)-N-(四氢-吡喃-4-基甲基)-2-异丙基-烟酰胺			EI; TSQ 700; 源 180 C; 70 V; 200 uA: 421 (M+.); 386; 307; 288; 271. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.53(s, 1H); 8.23(d, 1H); 8.20(t br, 1H); 7.58(d, 1H); 7.51(d, 1H); 7.37(dd, 1H); 6.87(d, 1H); 3.85(m, 2H); 3.39(m, 1H); 3.26(m, 2H); 3.10(dd, 2H); 1.75(m, 1H); 1.60(m, 2H); 1.28-1.07(m, 2H); 1.13(d, 6H).
215	6-(2,4-二氯-苯基氨基)-N-(1,1-二氧代-四氢噻吩-3-基甲基)-2-异丙基-烟酰胺			EI; TSQ 700; 源 180 C; 70 V; 200 uA: 455 (M+.), 420, 307. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.14(d, 1H); 7.51(d, 1H); 7.49(d, 1H); 7.32(d, 1H); 6.78(d, 1H); 3.40-3.10(m, 5H); 3.04(m, 1H); 2.80(dd, 1H); 2.63(m, 1H); 2.23(m, 1H); 1.82(m, 1H); 1.09(d, 6H).

216	6-(3-氟-苯基氨基)-N-环丁基甲基-2-异丙基-烟酰胺			EI; TSQ 700; 源 180 C; 70 V; 200 uA: 341 (M ⁺); 257. ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ: 9.38(s, 1H); 8.15(t br, 1H); 8.00(d, 1H); 7.46(d, 1H); 7.34-7.21(m, 2H); 6.67(m, 1H); 6.65(d, 1H); 3.44(m, 1H); 3.23(dd, 2H); 2.50(m, 1H); 2.07-1.64(m, 6H); 1.21(d, 6H).
217	6-(3-氟-苯基氨基)-N-环戊基甲基-2-异丙基-烟酰胺			EI; TSQ 700; 源 180 C; 70 V; 200 uA: 355 (M ⁺); 273; 257; 227. ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ: 9.38(s, 1H); 8.19(t br, 1H); 8.01(ddd, 1H); 7.47(d, 1H); 7.34-7.22(m, 2H); 6.67(m, 1H); 6.66(d, 1H); 3.44(m, 1H); 3.14(dd, 2H); 2.11(m, 1H); 1.76-1.43(m, 6H); 1.25(m, 2H); 1.22(d, 6H).
218	6-(3-氟-苯基氨基)-N-(四氢-吡喃-4-基甲基)-2-异丙基-烟酰胺			EI; TSQ 700; 源 180 C; 70 V; 200 uA: 371 (M ⁺); 273; 257; 227. ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ: 9.39(s, 1H); 8.20(t br, 1H); 8.00(d, 1H); 7.50(d, 1H); 7.34-7.20(m, 2H); 6.67(m, 1H); 6.66(d, 1H); 3.84(m, 2H); 3.45(m, 1H); 3.36-3.00(m, 2H); 3.11(dd, 2H); 1.76(m, 1H); 1.61(m, 2H); 1.33-1.04(m, 2H); 1.21(d, 6H).
219	6-(3-氟-苯基氨基)-N-(1,1-二氧化-四氢噻吩-3-基甲基)-2-异丙基-烟酰胺			ESI POS, 喷雾 3,5 KV / 源: 30V / 探测器: 250 C: 406 (MH ⁺). ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ: 9.44(s, 1H); 8.36(t br, 1H); 8.00(ddd, 1H); 7.55(d, 1H); 7.35-7.22(m, 2H); 6.68(m, 1H); 6.67(d, 1H); 3.35-3.14 (m, 5H); 3.07(m, 1H); 2.85(dd, 1H); 2.64(m, 1H); 2.23(m, 1H); 1.86(m, 1H); 1.22(d, 6H).

实施例 220: 6-(4-氰基-2-甲基-苯基氨基)-4-异丙基-N-(四氢-吡喃-4-基甲基)-烟酰胺

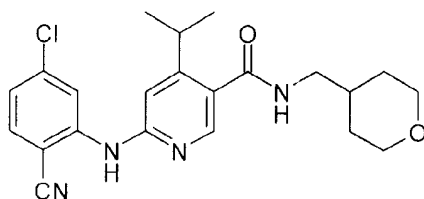


将 6-氯-4-异丙基-N-(四氢-吡喃-4-基甲基)-烟酰胺(说明 8)(100mg)、
 5 4-氨基-3-甲基苄腈(2 当量)、碳酸铯(168mg)、三(二苯亚甲基丙酮)钯(0)
 ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$) (3.4mg)、4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基咕吨(Xantphos)(2.3mg)
 的 1,4-二噁烷(1ml)的混合物在微波条件下于 150°C 照射 30 分钟。将更多
 量的碳酸铯(168mg)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (3.4mg)和 Xantphos(2.3mg)加入到混合物
 中。并将该混合物再次在微波条件下于 150°C 处理 30 分钟。加入乙酸乙
 10 酯,并将混合物用水洗。干燥(硫酸钠)乙酸乙酯层,并减压除去溶剂。将
 残余物使用 MDAP 纯化,制备得到标题化合物(20mg)。

NMR (MeOD) δ 1.25(6H, d), 1.29-1.43(2H, m), 1.70(2H, d),
 1.81-1.93(1H, m), 2.33(3H, s), 3.21-3.50 (5H, m), 3.98 (2H, dd), 7.01 (1H, s),
 7.49 (1H, dd), 7.55 (1H, bs), 8.02 (1H, d), 8.09 (1H, s)。

15 LC/MS, $t = 2.89$ 分钟, 实测的分子离子 $[\text{MH}^+] = 393$ 与分子式
 $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2$ 一致

实施例 221: 6-(5-氯-2-氰基-苯基氨基)-4-异丙基-N-(四氢-吡喃-4-基
 甲基)-烟酰胺



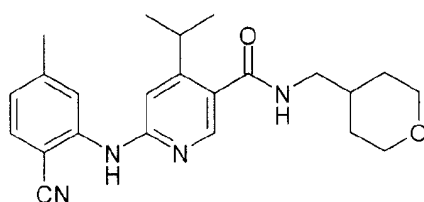
20 将 6-氯-4-异丙基-N-(四氢-吡喃-4-基甲基)-烟酰胺(说明 8)(100mg)、
 2-氨基-4-氯苄腈(61mg)、碳酸铯(154mg)、三(二苯亚甲基丙酮)钯
 (0)(3.2mg)、4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基咕吨(Xantphos)(2.2mg)和二噁
 烷(1ml)的混合物在氮气下回流搅拌 24 小时。冷却混合物,并过滤不溶物,
 并用乙酸乙酯洗。减压蒸发滤液,并用乙醚研磨,随后通过从甲醇中重

结晶来纯化残余物，制备得到黄色固体的标题化合物(53mg)。

NMR (DMSO-d₆) δ 1.2-1.3 (2H, m), 1.21 (6H, d), 1.62 (2H, d), 1.77 (1H, m), 3.15 (2H, t), 3.29 (2H, t), 3.33 (1H, m), 3.86 (2H, d), 7.05 (1H, s), 7.36 (1H, d), 7.46 (1H, s), 8.36 (1H, d), 8.79 (1H, t), 9.00 (1H, s), 9.74 (1H, s)。

LC/MS t = 2.3 分钟, [MH⁺] 413 与分子式 C₂₂H₂₅³⁵ClN₄O₂ 一致。

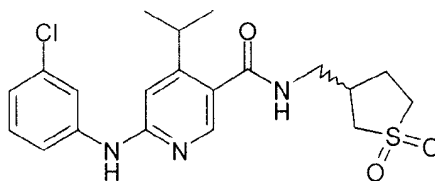
实施例 222: 6-(2-氰基-5-甲基-苯基氨基)-4-异丙基-N-(四氢-吡喃-4-基甲基)-烟酰胺



10 按照与实施例 221 相似的方法，自 6-氯-4-异丙基-N-(四氢-吡喃-4-基甲基)-烟酰胺(说明 8)(100mg)和 2-氨基-4-甲基苄腈(44.5mg)，制备得到标题化合物(38mg)。

LC/MS t = 1.9 分钟, [MH⁺] 393 与分子式 C₂₃H₂₈N₄O₂ 一致。

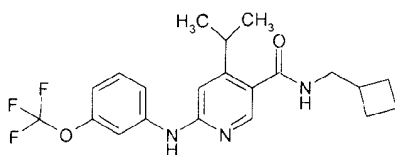
15 实施例 223: 6-(3-氯-苯基氨基)-N-(1,1-二氧化-四氢-1H-噻吩-3-基甲基)-4-异丙基-烟酰胺



20 按照与实施例 50 中所述的相似的方法，自 6-(3-氯-苯基氨基)-4-异丙基-烟酸(说明 13)(30mg)和 C-(1,1-二氧化-四氢-1H-噻吩-3-基)-甲胺盐酸盐 (Argyle 等人, J Chem Soc (C), 1967, 2156) (23 mg)，制备得到标题化合物 (32 mg)。

LC/MS t = 3.0 分钟, [MH⁺] 422, 与 C₂₀H₂₄³⁵ClN₃O₃S 一致

实施例 224: N-环丁基甲基-4-异丙基-6-(3-三氟甲氧基-苯基氨基)-烟酰胺



按照与实施例 6 相似的方法, 自 6-氯-N-环丁基甲基-4-异丙基-烟酰胺(说明 6)(80mg)和 3-三氟甲氧基苯胺(0.5ml), 制备得到标题化合物(41mg)。

- 5 LC/MS, $t = 3.73$ 分钟, 实测的分子离子 $[MH^+] = 408$ 与分子式 $C_{21}H_{24}F_3N_3O_2$ 一致

表 15.

- 实施例 225-233 是通过栏 4 给定的方法并通过栏 5 给定的方法进行
10 纯化制备得到的。

制备方法 G: 按照实施例 75 的制备

制备方法 J: 按照实施例 46 的制备

纯化方法 E: 通过质量-控制的自动制备技术纯化。

纯化方法 H: Biotage Horizon

实施例号	化合物名称	化合物结构	制备方法	纯化方法	1.保留时间(分钟) 2.[MH ⁺] 3.分子式
225	6-(2,3-二氟-苯基氨基)-4-异丙基-N-(四氢-吡喃-4-基甲基)-烟酰胺		G	E	2.82 分钟 390 C ₂₁ H ₂₅ F ₂ N ₃ O ₂
226	6-(3,5-双-三氟甲基-苯基氨基)-4-异丙基-N-(四氢-吡喃-4-基甲基)-烟酰胺		G	E	3.60 分钟 490 C ₂₃ H ₂₅ F ₆ N ₃ O ₂
227	6-(2,4-二氟-苯基氨基)-4-异丙基-N-(四氢-吡喃-4-基甲基)-烟酰胺		G	E	2.70 分钟 390 C ₂₁ H ₂₅ F ₂ N ₃ O ₂
228	6-(3-乙炔基-苯基氨基)-4-异丙基-N-(四氢-吡喃-4-基甲基)-烟酰胺		G	E	2.88 分钟 378 C ₂₃ H ₂₇ N ₃ O ₂
229	6-(2-氟-4-三氟甲基-苯基氨基)-N-环戊基甲基-4-异丙基-烟酰胺		G	E	3.82 424 C ₂₂ H ₂₅ F ₄ N ₃ O

230	6-(3-氟基-4-甲基-苯基氨基)-4-异丙基-N-(4-氢吡喃-4-基甲基)-烟酰胺		J	H	2.90 393 C ₂₃ H ₂₈ N ₄ O ₂
231	6-(3-氟基-4-氟-苯基氨基)-4-异丙基-N-(4-氢吡喃-4-基甲基)-烟酰胺		J	乙酸乙酯研磨粗产物	2.80 397 C ₂₂ H ₂₅ FN ₄ O ₂
232	6-(3-溴-4-三氟甲氧基-苯基氨基)-4-异丙基-N-(4-氢吡喃-4-基甲基)-烟酰胺		J	乙醚研磨粗产物	3.60 516 C ₂₂ H ₂₅ ⁷⁹ BrF ₃ N ₃ O ₃
233	6-(4-氯-2-氟-苯基氨基)-N-环丁基-4-异丙基-烟酰胺		J	H	3.58 376 C ₂₀ H ₂₃ ³⁵ ClFN ₃ O

表 16:

此表中的实施例 234-279 是通过栏 4 中给定的方法和反应时间，并通过栏 5 中给定的方法进行纯化而制备得到的。

方法 G: 实施例是按照实施例 75 制备得到的。

方法 K: 实施例是按照实施例 221 制备得到的。

纯化方法 E: 质量-控制的自动制备技术

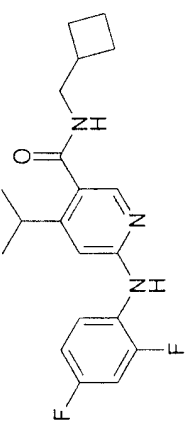
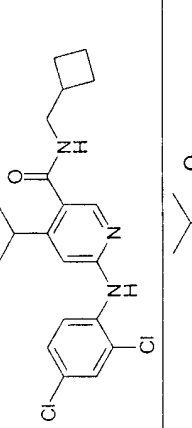
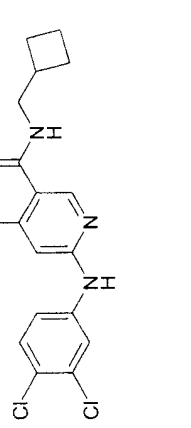
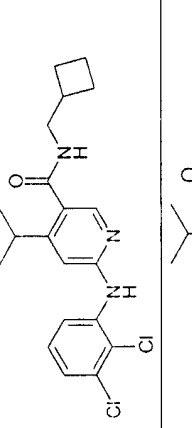
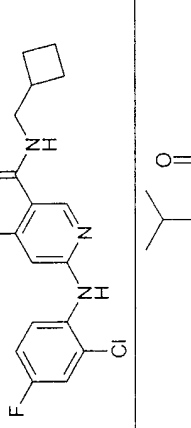
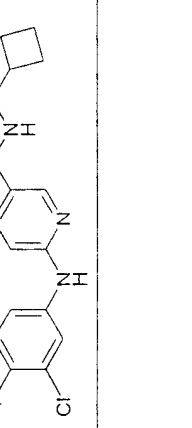
纯化方法 H: Biotage Horizon

纯化方法 L: 将反应蒸发, 吸收于 1:1 DCM/MeOH 中, 过滤, 蒸发并将残余物用 MeOH 研磨

实施 例号	名称	结构	方法/ 反应 时间	纯化方法	RT (分钟), (MH ⁺) 与该分子式一致
234	6-(5-溴-2-甲基-苯基-氨基)-4-异丙基-N-(四氢-吡喃-4-基甲基)-烟酰胺		G 30 分钟	E	3.0 446 C ₂₂ H ₂₈ ⁷⁹ BrN ₃ O ₂
235	6-(2-溴-5-氟-苯基-氨基)-4-异丙基-N-(四氢-吡喃-4-基甲基)-烟酰胺		G 1 小时	E	3.0 450 C ₂₁ H ₂₅ ⁷⁹ BrFN ₃ O ₂
236	6-(2-氟-5-三氟甲基-苯基-氨基)-4-异丙基-N-(四氢-吡喃-4-基甲基)-烟酰胺		G 30 分钟	E	3.2 440 C ₂₂ H ₂₅ F ₄ N ₃ O ₂
237	6-(2-氯-5-三氟甲基-苯基-氨基)-4-异丙基-N-(四氢-吡喃-4-基甲基)-烟酰胺		G 1 小时	E	3.4 456 C ₂₂ H ₂₅ ³⁵ ClF ₃ N ₃ O ₂

238	6-(2-溴-5-三氟甲基-苯基-氨基)-4-异丙基-N-(四氢-吡喃-4-基甲基)-烟酰胺		G 1 小时	E	3.4 500 $C_{22}H_{25}^{79}BrF_3N_3O_2$
239	6-(3-溴-4-氰基-苯基-氨基)-4-异丙基-N-(四氢-吡喃-4-基甲基)-烟酰胺		G 30 分钟	E	3.10 459 $C_{22}H_{25}^{81}BrN_4O_2$
240	6-(2-溴-4-三氟甲氧基-苯基-氨基)-4-异丙基-N-(四氢-吡喃-4-基甲基)-烟酰胺		G 30 分钟	E	3.40 518 $C_{22}H_{25}^{81}BrF_3N_3O_3$
241	6-(3-氯-2-甲基-苯基-氨基)-4-异丙基-N-(四氢-吡喃-4-基甲基)-烟酰胺		G 30 分钟	E	2.29 402 $C_{22}H_{28}^{35}ClN_3O_2$
242	6-(3,5-二氟-苯基-氨基)-4-异丙基-N-(四氢-吡喃-4-基甲基)-烟酰胺		G 30 分钟	E	3.06 390 $C_{21}H_{25}F_2N_3O_2$

243	6-(2-氯-4-氟-苯基氨基)-4-异丙基-N-(四氢-吡喃-4-基甲基)-烟酰胺		G 30 分钟	E	2.86 406 $C_{21}H_{25}^{35}ClFN_3O_2$
244	6-(4-氯-2-甲基-苯基氨基)-4-异丙基-N-(四氢-吡喃-4-基甲基)-烟酰胺		G 30 分钟	E	2.90 402 $C_{22}H_{28}^{35}ClN_3O_2$
245	6-(2-氯-3-三氟甲基-苯基氨基)-N-环戊基-4-异丙基-烟酰胺		G 30 分钟	H	3.72 424 $C_{22}H_{25}F_4N_3O$
246	6-(2-甲基-4-氯-苯基氨基)-N-环戊基-4-异丙基-烟酰胺		G 30 分钟	H	3.50 386 $C_{22}H_{28}^{35}ClN_3O$
247	6-(3-氯-4-氰基-苯基氨基)-N-环戊基-4-异丙基-烟酰胺		G 30 分钟	H	3.68 397 $C_{22}H_{25}^{35}ClN_4O$
248	6-(4-溴-2-氯苯基氨基)-N-环戊基-4-异丙基-烟酰胺		G 30 分钟	E	3.91 450 $C_{21}H_{25}^{79}Br^{35}ClN_3O$

249	N-环丁基甲基-6-(2,4-二氟-苯基氨基)-4-异丙基-烟酰胺		G 1 小时	F	3.24 360 $C_{20}H_{23}F_2N_3O$
250	N-环丁基甲基-6-(2,4-二氯-苯基氨基)-4-异丙基-烟酰胺		G 1 小时	F	3.75 392 $C_{20}H_{23}^{35}Cl_2N_3O$
251	N-环丁基甲基-6-(3,4-二氯-苯基氨基)-4-异丙基-烟酰胺		G 1 小时	将粗产物 通过用 1:1 的 DCM/乙 醚研磨来 纯化	3.89 392 $C_{20}H_{23}^{35}Cl_2N_3O$
252	N-环丁基甲基-6-(2,3-二氯-苯基氨基)-4-异丙基-烟酰胺		G 1 小时	H	3.68 392 $C_{20}H_{23}^{35}Cl_2N_3O$
253	6-(2-氯-4-氟-苯基氨基)-N-环丁基甲基-4-异丙基-烟酰胺		G 1 小时	F	3.37 376 $C_{20}H_{23}^{35}ClFN_3O$
254	6-(3-氯-4-氟-苯基氨基)-N-环丁基甲基-4-异丙基-烟酰胺		G 1 小时	H	3.63 376 $C_{20}H_{23}^{35}ClFN_3O$

255	6-(4-溴-2-氯-苯基氨基)-N-环丁基甲基-4-异丙基-烟酰胺		G 1 小时	H	3.81 436 $C_{20}H_{23}^{79}Br^{35}ClN_3O$
256	6-(2-溴-4-氯-苯基氨基)-N-环丁基甲基-4-异丙基-烟酰胺		G 1 小时	H	3.75 436 $C_{20}H_{23}^{79}Br^{35}ClN_3O$
257	N-环丁基甲基-6-(2-氟-3-三氟甲基-苯基氨基)-4-异丙基-烟酰胺		G 1 小时	H	3.64 410 $C_{21}H_{23}F_4N_3O$
258	6-(4-氯-2-甲基-N-环丁基甲基-4-异丙基)-N-环丁基甲基-烟酰胺		G 1 小时	H	3.35 372 $C_{21}H_{26}^{35}ClN_3O$
259	6-(2-氯-4-氟基-苯基氨基)-N-环丁基甲基-4-异丙基-烟酰胺		K 3 小时	L	3.41 383 $C_{21}H_{23}^{35}ClN_4O$
260	6-(4-氟基-2-氟基-N-环丁基甲基-4-异丙基)-N-环丁基甲基-烟酰胺		K 4 小时	L	3.32 367 $C_{21}H_{23}FN_4O$

261	6-(4-氰基-2-甲基-苯基氨基)-N-环丁基甲基-4-异丙基-烟酰胺		K 4小时	L	3.24 363 $C_{22}H_{26}N_4O$
262	6-(2-氯-4-三氟甲基-N-环丁基甲基-4-异丙基-烟酰胺)		K 4小时	E	3.86 426 $C_{21}H_{23}^{35}ClF_3N_3O$
263	N-环丁基甲基-6-(3,5-二氯-苯基氨基)-4-异丙基-烟酰胺		G 1小时	H	4.01 392 $C_{20}H_{23}^{35}Cl_2N_3O$
264	N-环丁基甲基-6-(2,5-二氯-苯基氨基)-4-异丙基-烟酰胺		G 1小时	H	3.78 392 $C_{20}H_{23}^{35}Cl_2N_3O$
265	N-环丁基甲基-6-(3,5-二氟-苯基氨基)-4-异丙基-烟酰胺		G 1小时	H	3.57 360 $C_{20}H_{23}F_2N_3O$
266	6-(5-氯-2-氟-苯基氨基)-N-环丁基甲基-4-异丙基-烟酰胺		G 1小时	H	3.62 376 $C_{20}H_{23}^{35}ClFN_3O$

267	6-(2-氯-5-氟-苯基氨基)-N-环丁基甲基-4-异丙基-烟酰胺		G 1 小时	H	3.56 376 $C_{20}H_{23}^{35}ClFN_3O$
268	6-(3-氯-苯基氨基)-N-异丁基-4-异丙基-烟酰胺		G 30 分钟	H	3.28 346 $C_{19}H_{24}^{35}ClN_3O$
269	N-异丁基-4-异丙基-6-(3-三氟甲基-苯基氨基)-烟酰胺		G 30 分钟	H	3.53 380 $C_{20}H_{24}F_3N_3O$
270	6-(3,4-二氯-苯基氨基)-N-异丁基-4-异丙基-烟酰胺		G 30 分钟	H	3.72 380 $C_{19}H_{23}^{35}Cl_2N_3O$
271	6-(2-氟-3-三氟甲基-苯基氨基)-N-异丁基-4-异丙基-烟酰胺		G 30 分钟	H	3.37 398 $C_{20}H_{23}F_4N_3O$

272	6-(3-溴-2-甲基-苯基-氨基)-N-异丙基-4-异丙基-烟酰胺		G 30 分钟	H	3.44 406 $C_{20}H_{26}^{81}BrN_3O$
273	6-(2,4-二氯-苯基-氨基)-N-异丙基-4-异丙基-烟酰胺		G 30 分钟	H	3.70 380 $C_{19}H_{23}^{35}Cl_2N_3O$
274	6-(2-氯-5-氟-苯基-氨基)-N-异丙基-4-异丙基-烟酰胺		G 30 分钟	H	3.60 364 $C_{19}H_{23}^{35}ClFN_3O$
275	6-(3,5-二氟-苯基-氨基)-N-异丙基-4-异丙基-烟酰胺		G 30 分钟	H	3.56 348 $C_{19}H_{23}F_2N_3O$
276	6-(5-氯-2-氟-苯基-氨基)-N-异丙基-4-异丙基-烟酰胺		G 30 分钟	H	3.60 364 $C_{19}H_{23}^{35}ClFN_3O$

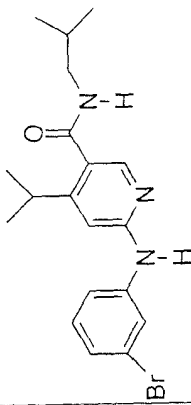
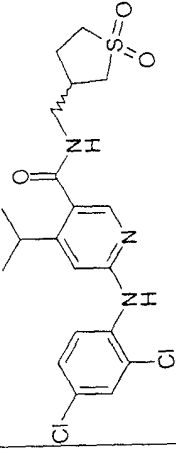
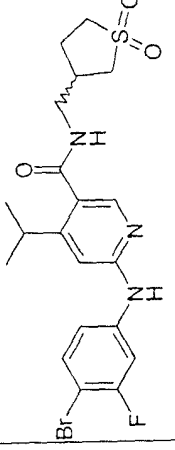
277	6-(3-溴-苯基氨基)-N-异丁基-4-异丙基-烟酰胺		G 30 分钟	H	3.63 392 C ₁₉ H ₂₄ ⁸¹ BrN ₃ O
278	6-(2,4-二氯-苯基氨基)-N-(1,1-二氧代-4-异丙基-1H-噻吩-3-基甲基)-烟酰胺		G 自说明 38, 30 分钟	E	3.2 456 C ₂₀ H ₂₃ ³⁵ Cl ₂ N ₃ O ₃ S
279	6-(4-溴-3-氟-苯基氨基)-N-(1,1-二氧代-4-异丙基-1H-噻吩-3-基甲基)-烟酰胺		G 自说明 38, 30 分钟	E	3.2 484 C ₂₀ H ₂₃ ⁷⁹ BrFN ₃ O ₃ S

表 17.

表中的实施例是通过栏 4 中给定的方法和反应时间，并通过栏 5 中给定的方法进行纯化而制备得到的。

方法 G: 实施例是按照实施例 75 制备得到的。

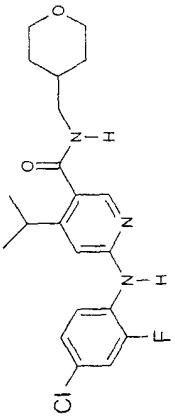
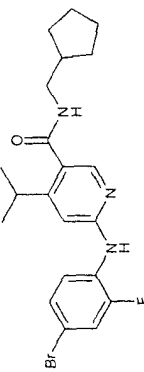
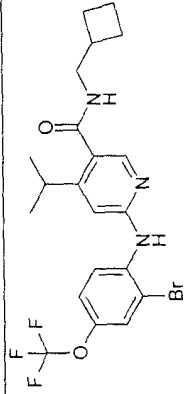
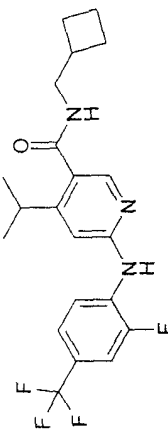
方法 K: 实施例是按照实施例 221 制备得到的。

纯化方法 E: 质量-控制的自动制备技术

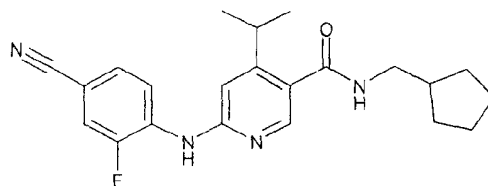
纯化方法 H: Biotage Horizon

实施例号	名称	结构	方法/ 反应时间	纯化 方法	RT(分钟), (MH ⁺) 与该分子式一致
280	6-(2-氯-5-氟-苯基氨基)-4-异丙基-N-(四氢-吡喃-4-基)-烟酰胺		G 1 小时	E	3.1 406 C ₂₁ H ₂₅ ³⁵ ClFN ₃ O ₂
281	6-(2-氯-5-甲基-苯基氨基)-4-异丙基-N-(四氢-吡喃-4-基)-烟酰胺		G 30 分钟	E	3.0 402 C ₂₂ H ₂₈ ³⁵ ClN ₃ O ₂
282	6-(2-氟-5-甲基-苯基氨基)-4-异丙基-N-(四氢-吡喃-4-基)-烟酰胺		G 30 分钟	E	2.8 386 C ₂₂ H ₂₈ FN ₃ O ₂
283	6-(5-氟-2-甲基-苯基氨基)-4-异丙基-N-(四氢-吡喃-4-基)-烟酰胺		G 1 小时	E	2.7 386 C ₂₂ H ₂₈ FN ₃ O ₂

284	6-(3-溴-2-甲基-苯基氨基)-4-异丙基-N-(四氢-吡喃-4-基甲基)-烟酰胺		G 30 分钟	E	2.98 448 $C_{22}H_{28}^{81}BrN_3O_2$
285	4-异丙基-6-(2-甲基-4-三氟甲氧基-苯基氨基)-N-(四氢-吡喃-4-基甲基)-烟酰胺		G 30 分钟	E	3.14 452 $C_{23}H_{28}F_3N_3O_3$
286	6-(3-氟-2-甲基-苯基氨基)-4-异丙基-N-(四氢-吡喃-4-基甲基)-烟酰胺		G 30 分钟	E	2.70 386 $C_{22}H_{28}FN_3O_2$
287	6-(3-溴-5-三氟甲基-苯基氨基)-4-异丙基-N-(四氢-吡喃-4-基甲基)-烟酰胺		G 30 分钟	E	3.59 501 $C_{22}H_{25}^{81}BrF_3N_3O_2$
288	6-(4-氰基-苯基氨基)-4-异丙基-N-(四氢-吡喃-4-基甲基)-烟酰胺		G 30 分钟	E	3.60 490 $C_{22}H_{26}N_4O_2$

289	6-(4-氯-2-氟-苯基氨基)-4-异丙基-N-(四氢-吡喃-4-基)-烟酰胺		G 30 分钟	E	2.72 379 $C_{21}H_{25}^{35}ClFN_3O_2$
290	6-(4-溴-2-氟-苯基氨基)-N-环戊基-4-异丙基-烟酰胺		G 30 分钟	E	3.75 434 $C_{21}H_{25}^{79}BrFN_3O$
291	6-(2-溴-4-三氟甲氧基-苯基氨基)-N-环丁基-4-异丙基-烟酰胺		G 1 小时	H	3.84 486 $C_{21}H_{23}^{79}BrF_3N_3O_2$
292	N-环丁基甲基-6-(2-氟-4-三氟甲基-苯基氨基)-4-异丙基-烟酰胺		K 8 小时	E	3.71 410 $C_{21}H_{23}F_4N_3O$

实施例 293: 6-(4-氰基-2-氟-苯基氨基)-N-环戊基甲基-4-异丙基-烟酰胺

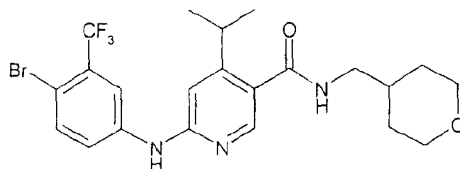


按照与实施例 221 相似的方法, 自 6-氯-N-环戊基甲基-4-异丙基-烟酰胺 (说明 10) 和 4-氰基-2-氟-苯胺, 制备得到标题化合物(16mg)。

5 NMR (DMSO-d₆) δ 1.16 (6H, d), 1.23 (2H, m), 1.51-1.68 (6H, m), 2.11 (1H, m), 3.17 (2H, s), 4.11 (1H, s), 7.25 (1H, s), 7.61 (1H, d), 7.80 (1H, d), 8.12 (1H, s), 8.43 (1H, s), 8.72 (1H, t), 9.37 (1H, s)。

LC/MS $t = 3.4$ 分钟, $[MH^+]$ 381, 与分子式 $C_{22}H_{25}FN_4O$ 一致

10 实施例 294: 6-(4-溴-3-三氟甲基-苯基氨基)-4-异丙基-N-(四氢吡喃-4-基甲基)-烟酰胺

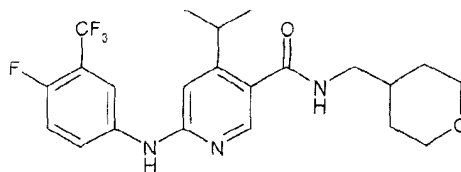


将 6-氯-4-异丙基-N-(四氢吡喃-4-基甲基)-烟酰胺(说明 8)(100mg)、4-溴-3-三氟甲基-(购自 Lancaster, 162mg)、甲磺酸(44 μ l)的 1,4-二噁烷(1ml)混合物在微波条件下于 180° 照射 30 分钟。在减压除去 1,4-二噁烷后, 将混合物在乙酸乙酯(5ml)和盐水(2ml)之间分配, 并分离水层。减压蒸发有机层, 并将残余物使用 Biotage Horizon 系统进行纯化, 制备得到白色固体的标题化合物(47mg)。

15 NMR (DMSO-d₆) δ 1.16-1.23 (8H, d,m), 1.60-1.63 (2H, d), 1.75 (1H, m), 3.10 (2H, t), 3.28 (2H, t), 3.41 (1H, m), 3.85 (2H, d), 6.80 (1H, s), 7.73 (1H, d), 7.83 (1H, d), 8.16 (1H, s), 8.38-8.42 (2H, m), 9.70 (1H, s)。

20 LC/MS $t = 3.5$ 分钟, $[MH^+]$ 500, 与分子式 $C_{22}H_{25}^{79}BrF_3N_3O_2$ 一致

实施例 295: 6-(4-氟-3-三氟甲基-苯基氨基)-4-异丙基-N-(四氢吡喃-4-基甲基)-烟酰胺

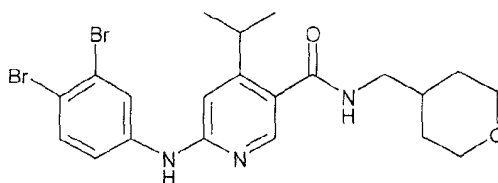


按照与实施例 294 相似的方法, 自 6-氯-4-异丙基-N-(四氢吡喃-4-基甲基)-烟酰胺(说明 8)和 4-氟-3-三氟甲基-苯胺(购自 Lancaster, 120mg)制备得到。通过用乙醚研磨来纯化, 制备得到白色固体的标题化合物(121mg)。

- 5 NMR (DMSO-d₆) δ 1.09-1.24 (8H, d,m), 1.60-1.63 (2H, d), 1.76 (1H, m), 3.10 (2H, t), 3.28 (2H, t), 3.41 (1H, m), 3.85 (2H, d), 6.78 (1H, s), 7.42 (1H, t), 7.86 (1H, d), 8.13 (1H, s), 8.30 (1H, d), 8.40 (1H, t), 9.60 (1H, s)。

LC/MS t = 3.3 分钟, [MH⁺] 440, 与分子式 C₂₂H₂₅F₄N₃O₂ 一致

- 10 实施例 296: 6-(3,4-二溴-苯基氨基)-4-异丙基-N-(四氢吡喃-4-基甲基)-烟酰胺

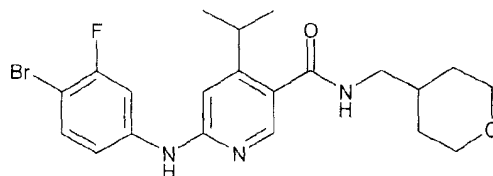


按照与实施例 294 相似的方法, 自 6-氯-4-异丙基-N-(四氢吡喃-4-基甲基)-烟酰胺(说明 8)和 3,4-二溴苯胺(169mg)制备得到。通过使用 Biotage Horizon 系统纯化, 制备得到白色固体的标题化合物(76mg)。

- 15 NMR (DMSO-d₆) δ 1.09-1.23 (8H, d,m), 1.60-1.63 (2H, d), 1.76 (1H, m), 3.10 (2H, t), 3.28 (2H, t), 3.41 (1H, m), 3.85 (2H, d), 6.78 (1H, s), 7.48 (1H, d), 7.59 (1H, d), 8.15 (1H, s), 8.38 (2H, t), 9.52 (1H, s)。

LC/MS t = 3.5 分钟, [MH⁺] 510, 与分子式 C₂₁H₂₅⁷⁹Br₂N₃O₂ 一致

- 20 实施例 297: 6-(4-溴-3-氟-苯基氨基)-4-异丙基-N-(四氢吡喃-4-基甲基)-烟酰胺

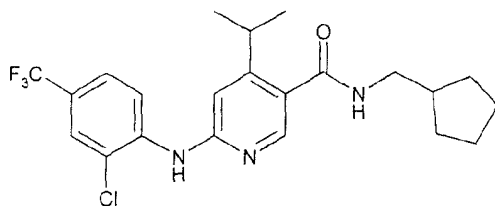


按照与实施例 294 相似的方法, 自 6-氯-4-异丙基-N-(四氢吡喃-4-基甲基)-烟酰胺(说明 8)和 4-溴-3-氟-苯胺(128mg)制备得到。通过用乙醚研磨来纯化, 制备得到白色固体的标题化合物(88mg)。

NMR (DMSO-d₆) δ 1.15-1.25 (8H, d,m), 1.60-1.63 (2H, d), 1.76 (1H, m), 3.10 (2H, t), 3.28 (2H, t), 3.41 (1H, m), 3.85 (2H, d), 6.81 (1H, s), 7.30 (1H, d), 7.54 (1H, t), 8.04 (1H, d), 8.15 (1H, s), 8.40 (1H, t), 9.64 (1H, s)。

LC/MS t = 3.3 分钟, [MH⁺] 450, 与分子式 C₂₁H₂₅F⁷⁹BrN₃O₂ 一致

5 实施例 298: 6-(2-氯-4-三氟甲基-苯基氨基)-N-环戊基甲基-4-异丙基-烟酰胺



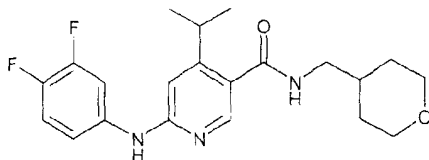
按照与实施例 294 相似的方法, 自 6-氯-N-环戊基甲基-4-异丙基-烟酰胺和 2-氯-4-三氟甲基苯胺, 制备得到标题化合物(30mg)。

10 NMR (DMSO-d₆) δ 1.18 (8H, m), 1.50-1.68 (6H, m), 2.11 (1H, m), 3.16 (2H, s), 3.37 (1H, s), 7.29 (1H, s), 7.64 (1H, d), 7.83 (1H, s), 8.09 (1H, s), 8.43 (1H, s), 8.52 (1H, d), 8.80 (1H, s)。

LC/MS t = 4.0 分钟, [MH⁺] 440, 与分子式 C₂₂H₂₅³⁵ClF₃N₃O 一致

实施例 299: 6-(3,4-二氟-苯基氨基)-4-异丙基-N-(四氢吡喃-4-基甲基)-烟

15 酰胺

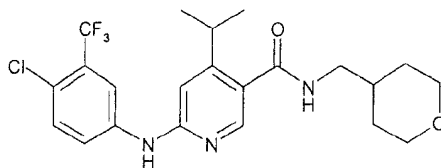


将 6-氯-4-异丙基-N-(四氢吡喃-4-基甲基)-烟酰胺(说明 8)(100mg)、3,4-二氟苯胺(购自 Lancaster, 87mg)、甲磺酸(44 μ l)的 1,4-二噁烷(1ml)混合物在微波条件下于 180 $^{\circ}$ 照射 30 分钟。将该固体溶于甲醇中, 然后减压蒸发。将混合物在乙酸乙酯(5ml)和盐水(2ml)之间分配, 由此在界面处残留有固体。滤出该固体, 并用水和乙酸乙酯洗, 制备得到标题化合物(43mg)。

20 NMR (DMSO-d₆) δ 1.16-1.25 (8H, d,m), 1.60-1.62 (2H, d), 1.75 (1H, m), 3.10 (2H, t), 3.28 (2H, t), 3.41 (1H, m), 3.85 (2H, d), 6.85 (1H, s), 7.29 (1H, d), 7.37 (1H, q), 7.97 (1H, s), 8.08 (1H, s), 8.45 (1H, t), 9.80 (1H, s)。

25 LC/MS t = 3.0 分钟, [MH⁺] 390, 与分子式 C₂₁H₂₅F₂N₃O₂ 一致

实施例 300: 6-(4-氯-3-三氟甲基-苯基氨基)-4-异丙基-N-(四氢吡喃-4-基甲基)-烟酰胺

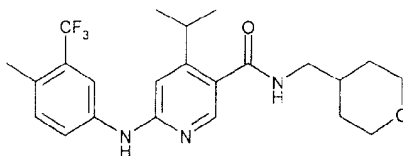


按照与实施例 291 相似的方法, 自 6-氯-4-异丙基-N-(四氢吡喃-4-基甲基)-烟酰胺(说明 8)(100mg)和 4-氯-3-三氟甲基-苯胺(购自 Lancaster, 131mg)制备得到。通过用乙醚研磨来纯化, 制备得到白色固体的标题化合物(79mg)。

NMR (DMSO-d₆) δ1.16-1.24 (8H, d,m), 1.60-1.63 (2H, d), 1.76 (1H, m), 3.11 (2H, t), 3.28 (2H, t), 3.41 (1H, m), 3.85 (2H, d), 6.80 (1H, s), 7.58 (1H, d), 7.91 (1H, d), 8.16 (1H, s), 8.39 (1H, s), 8.41 (1H, t), 9.70 (1H, s)。

LC/MS t = 3.5 分钟, [MH⁺] 456, 与分子式 C₂₂H₂₅³⁵ClF₃N₃O₂ 一致

实施例 301: 6-(4-甲基-3-三氟甲基-苯基氨基)-4-异丙基-N-(四氢吡喃-4-基甲基)-烟酰胺

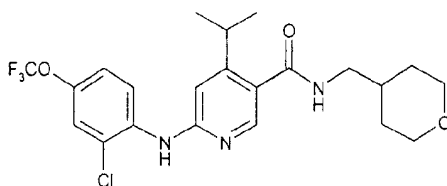


按照与实施例 291 相似的方法, 自 6-氯-4-异丙基-N-(四氢吡喃-4-基甲基)-烟酰胺(说明 8)(100mg)和 4-甲基-3-三氟甲基苯胺 (购自 Lancaster, 118mg)制备得到。通过用乙醚研磨来纯化, 制备得到白色固体的标题化合物(105mg)。

NMR (DMSO-d₆) δ1.15-1.24 (8H, d,m), 1.60-1.63 (2H, d), 1.76 (1H, m), 2.36 (3H, s), 3.11 (2H, t), 3.28 (2H, t), 3.41 (1H, m), 3.85 (2H, d), 6.76 (1H, s), 7.31 (1H, d), 7.76 (1H, d), 8.13 (1H, s), 8.18 (1H, s), 8.37 (1H, t), 9.45 (1H, s)。

LC/MS t = 3.2 分钟, [MH⁺] 436, 与分子式 C₂₃H₂₈F₃N₃O₂ 一致

实施例 302: 6-(2-氯-4-三氟甲氧基-苯基氨基)-4-异丙基-N-(四氢吡喃-4-基甲基)-烟酰胺

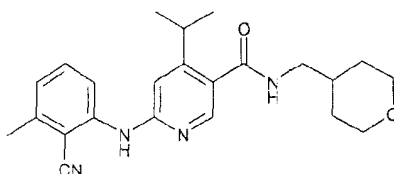


按照与实施例 291 相似的方法, 自 6-氯-4-异丙基-N-(四氢吡喃-4-基甲基)-烟酰胺(说明 8)(100mg)和 2-氯-4-三氟甲氧基苯胺(购自 Acros, 142mg)制备得到。使用试验部分开始所详述的 Biotage Horizon 系统进行纯化, 并通过乙醚研磨, 制备得到白色固体的标题化合物(20mg)。

- 5 NMR (DMSO-d₆) δ 1.16-1.23 (8H, d,m), 1.59-1.62 (2H, d), 1.75 (1H, m), 3.11 (2H, t), 3.28 (2H, t), 3.37 (1H, m), 3.84 (2H, d), 7.09 (1H, s), 7.34 (1H, d), 7.58 (1H, s), 8.04 (1H, s), 8.20 (1H, d), 8.38 (1H, t), 8.66 (1H, s)。

LC/MS t = 3.4 分钟, [MH⁺] 472, 与分子式 C₂₂H₂₅³⁵Cl F₃N₃O₃ 一致

- 10 实施例 303: 6-(2-氰基-3-甲基-苯基氨基)-4-异丙基-N-(四氢吡喃-4-基甲基)-烟酰胺

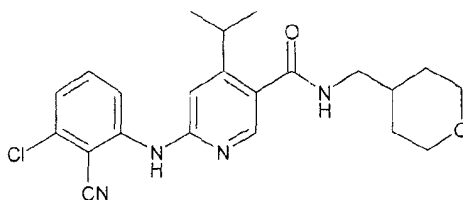


按照与实施例 221 相似的方法, 自 6-氯-4-异丙基-N-(四氢吡喃-4-基甲基)-烟酰胺(说明 8)(100mg)和 2-氰基-3-甲基苯胺(购自 Fluka, 44mg), 制备得到标题化合物(60mg)。

- 15 NMR (DMSO-d₆) δ 1.16-1.23 (8H, d,m), 1.59-1.62 (2H, d), 1.75 (1H, m), 2.46 (3H, s), 3.11 (2H, t), 3.28 (2H, t), 3.37 (1H, m), 3.84 (2H, d), 6.96 (1H, s), 7.07 (1H, d), 7.48 (1H, t), 7.67 (1H, d), 8.03 (1H, s), 8.39 (1H, t), 9.13 (1H, s)。

LC/MS t = 2.7 分钟, [MH⁺] 393, 与分子式 C₂₃H₂₈N₄O₂ 一致

- 20 实施例 304: 6-(3-氯-2-氰基-苯基氨基)-4-异丙基-N-(四氢吡喃-4-基甲基)-烟酰胺



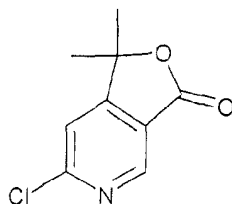
按照与实施例 221 相似的方法, 自 6-氯-4-异丙基-N-(四氢吡喃-4-基甲基)-烟酰胺(说明 8)(100mg)和 3-氯-2-氰基苯胺(购自 Lancaster, 51mg), 制备得到标题化合物(64mg)。

NMR (DMSO-d₆) δ 1.17-1.23 (8H, d,m), 1.59-1.62 (2H, d), 1.75 (1H, m), 3.11 (2H, t), 3.28 (2H, t), 3.37 (1H, m), 3.85 (2H, d), 7.03 (1H, s), 7.32 (1H, d), 7.60 (1H, t), 7.87 (1H, d), 8.07 (1H, s), 8.42 (1H, t), 9.41 (1H, s)。

LC/MS t = 2.8 分钟, [MH⁺] 413, 与分子式 C₂₂H₂₅³⁵ClN₄O₂ 一致

- 5 实施例 305: 6-(3-氯-苯基氨基)-4-(1-羟基-甲基-乙基)-N-(四氢吡喃-4-基甲基)-烟酰胺

1) 6-氯-1,1,二甲基-1H-呋喃并[3,4-c]吡啶-3-酮

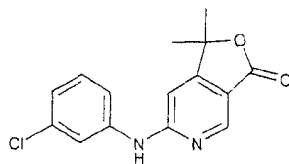


- 10 于-55°C 在氮气下, 向 2,2,6,6,-四甲基哌啶(购自 Aldrich, 13.44g)的四氢呋喃(90ml)溶液中滴加 1.6M 丁基锂的己烷(购自 Aldrich, 80ml)溶液。在滴加 30 分钟的 6-氯烟酸(购自 Aldrich, 5g)的四氢呋喃(40ml)溶液后, 将该溶液于-71°C 搅拌 2 小时。将该溶液用丙酮(23ml)处理, 并然后温热至室温。减压除去溶剂, 并将残余物溶于水(100ml)中, 并用浓盐酸酸化至 pH 为 3。滤出沉淀的白色固体, 用水洗, 并干燥, 制备得到标题化合物(4.42g)。

- 15 NMR (DMSO-d₆) δ 1.65 (6H, s), 8.11 (1H, s), 8.91 (1H, s)

LC/MS t = 2.0 分钟, [MH⁺] 198, 与分子式 C₉H₈³⁵ClNO₂ 一致

2) 6-(3-氯-苯基氨基)-1,1,二甲基-1H-呋喃并[3,4-c]吡啶-3-酮

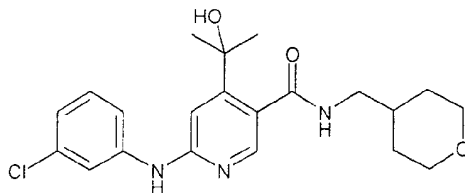


- 20 将 6-氯-1,1,二甲基-1H-呋喃并[3,4-c]吡啶-3-酮(100mg)、3-氯苯胺(购自 Lancaster, 318mg)、甲磺酸(65 μ l)的 1,4-二噁烷(1ml)混合物在微波条件下于 180° 照射 30 分钟。将该固体溶于甲醇中, 然后减压蒸发, 并将残余物在乙酸乙酯(5ml)和水(2ml)之间分配, 并分离水层。经无水硫酸镁干燥有机层, 过滤并减压蒸发。通过用乙醚研磨来纯化, 制备得到白色固体的标题化合物(30mg)。

- 25 NMR (DMSO-d₆) δ 1.61 (6H, s), 6.91 (1H, s), 7.04 (1H, d), 7.34 (1H, t), 7.55 (1H, d), 7.93 (1H, t), 8.69 (1H, s), 9.96 (1H, s)。

LC/MS $t = 3.3$ 分钟, $[MH^+]$ 289, 与分子式 $C_{15}H_{13}^{35}ClN_2O_2$ 一致

3) 6-(3-氯-苯基氨基)-4-(1-羟基-甲基-乙基)-N-(四氢吡喃-4-基甲基)-烟酰胺



- 5 在氮气下, 向 4-氨基甲基四氢吡喃(购自 Combi-Blocks, Inc, 60mg)的干燥二氯甲烷(2ml)溶液中滴加 2.0M 三甲基铝的己烷(购自 Aldrich, 280 μ l)溶液, 并将溶液搅拌 15 分钟。然后加入 6-(3-氯-苯基氨基)-1,1,二甲基-1H-吡喃并[3,4-c]吡啶-3-酮(70mg)的干燥的二氯甲烷(2ml)溶液, 并将混合物于 40°C 搅拌过夜。加入另一部分的 4-氨基甲基四氢吡喃(80mg)和 2.0M 三甲基铝的己烷(380 μ l)的干燥二氯甲烷(3ml)溶液, 并将混合物搅拌 48 小时。减压蒸发溶剂, 并将残余物在乙酸乙酯(10ml)和水(5ml)之间分配, 并分离水层。经无水硫酸镁干燥有机层, 过滤并减压蒸发。使用试验部分开始详述的 Biotage Horizon 系统进行纯化, 制备得到白色固体的标题化合物(40mg)。

- 15 NMR (DMSO- d_6) δ 1.18-1.23 (2H, m), 1.47 (6H, s), 1.62-1.65 (2H, d), 1.80 (1H, m), 3.11 (2H, t), 3.28 (2H, t), 3.85 (2H, d), 6.06 (1H, s), 6.93 (1H, d), 7.05 (1H, s), 7.28 (1H, t), 7.48 (1H, d), 8.07 (1H, s), 8.17 (1H, s), 8.67 (1H, t), 9.53 (1H, s)。

LC/MS $t = 3.0$ 分钟, $[MH^+]$ 404, 与分子式 $C_{21}H_{26}^{35}ClN_3O_3$ 一致

实施例 306

- 20 如下的化合物是按照实施例 75, 自说明 15 的中间体制备得到的。

名称	结构	方法	纯化方法	RT(分钟), (MH^+) 与该分子式一致
4-叔丁基-6-(3,4-二氯-苯基氨基)-N-(四氢-吡喃-4-基甲基)-烟酰胺		G	E	3.6 436 $C_{22}H_{27}^{35}Cl_2N_3O_2$

包括本发明化合物的药用制剂可与大量赋形剂配置成多种形式。这些制剂的实例如下。

实施例 307: 吸入制剂

每次使用的时候, 式(I)的化合物或其可药用衍生物(1 mg ~ 100 mg)从定量剂量吸入器发生雾化以输送需要量的药物。

5 实施例 308: 片剂制剂

片剂/成分		每一片剂
1. 活性成分	(式(I)的化合物或可药用衍生物)	40 mg
2. 玉米淀粉		20 mg
10 3. 海藻酸		20 mg
4. 藻酸钠		20 mg
5. 硬脂酸镁		1.3 mg

片剂制剂的步骤:

- 15 成分 1、2、3 和 4 在合适的混合器/搅拌机中混合。分批加入足量的水至混合物中, 每次加入后小心搅拌直至块达到一致以使其转化成湿颗粒。将湿块通过摆动式制粒机利用 8 目(2.38mm)筛网变成颗粒。然后将湿颗粒在烤箱中在 140°F(60°C)干燥直至变干。干燥颗粒用成分 5 润滑, 并将润滑过的颗粒在合适的压片机上压制。

20

实施例 309: 肠胃外制剂

用于肠胃外给药的药物组合物通过在加热下将适量的式(I)的化合物溶解在聚乙二醇中制备得到。然后将该溶液用注射用水 Ph Eur. 稀释(至 100 ml)。所得的溶液通过滤过 0.22 微米的膜滤器进行灭菌并密封在无菌的容器中。

- 25 应当理解本发明包括上文所述具体和优选种类的所有组合。

此申请的说明书和权利要求书可用作任何后续申请的优先权的基础。该后续申请的权利要求书可针对本文中所述的任何特征或这些特征的组合。通过实施例。它们可采取产品、组合物、方法或用途权利要求的形式, 而不受

30 下述权利要求的限制。