



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105175309 A

(43) 申请公布日 2015. 12. 23

(21) 申请号 201510719440. 7

A61K 31/41(2006. 01)

(22) 申请日 2015. 10. 29

A61P 3/10(2006. 01)

(71) 申请人 中国科学院上海药物研究所

A61P 9/12(2006. 01)

地址 201203 上海市浦东新区张江祖冲之路  
555 号

A61P 3/06(2006. 01)

(72) 发明人 徐华强 易伟 李佳 李静雅  
施晶晶 赵关关

(74) 专利代理机构 上海一平知识产权代理有限  
公司 31266

代理人 马莉华 崔佳佳

(51) Int. Cl.

C07D 209/42(2006. 01)

C07D 401/12(2006. 01)

C07D 401/04(2006. 01)

C07D 409/12(2006. 01)

C07D 405/12(2006. 01)

A61K 31/404(2006. 01)

A61K 31/4439(2006. 01)

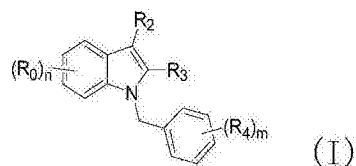
权利要求书6页 说明书44页

(54) 发明名称

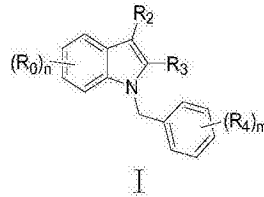
N- 苄基 -5/6- 甲酰氨基吡啶 -2- 羧酸衍生物  
及其用途

(57) 摘要

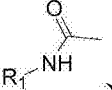
本发明公开了一种 N- 苄基 -5/6- 甲酰氨基  
吡啶 -2- 羧酸衍生物及其用途, 具体地, 本发明  
公开了一种式 I 化合物, 其光学异构体、水合物、  
溶剂化物、其前药或其药学上可接受的盐。本  
发明化合物用于治疗 and / 或预防受 PPAR $\gamma$  激  
动剂调节的疾病, 因此, 具有广泛的应用前景。



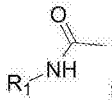
1. 一种式 I 化合物、其光学异构体、水合物、溶剂化物、其前药或其药学上可接受的盐，



式中，

各  $R_0$  各自独立地选自下组： 卤素、取代或未取代的  $C_1-C_8$  烷基、取代或未取代

的  $C_2-C_8$  链烯基、取代或未取代的  $C_2-C_8$  炔基、取代或未取代的  $C_3-C_8$  环烷基、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ ；其中，所述的取代为具有一个或多个选自下组的取代基：卤素、 $C_1-C_3$  烷基、 $C_1-C_3$  卤代烷基、和苯基；

并且至少一个  $R_0$  为 ；

$n$  为 1-4 的正整数；

$R_1$  选自下组：取代或未取代的  $C_1-C_{10}$  烷基；取代或未取代的  $C_3-C_{10}$  环烷基； $Z-Y-$  和  $R_5(R_6)N-$ ；其中所述的取代为具有一个或多个选自下组的取代基：卤素、 $C_1-C_3$  烷基、 $C_1-C_3$  卤代烷基；

$R_5$  和  $R_6$  各自独立地为氢、取代或未取代的  $C_1-C_{10}$  烷基、取代或未取代的  $C_1-C_{10}$  烷基-羰基、取代或未取代的  $C_1-C_{10}$  烷氧基-羰基、或取代或未取代的  $C_5-C_{20}$  芳基；其中所述的取代为具有一个或多个选自下组的取代基：卤素、 $C_1-C_3$  烷基、 $C_1-C_3$  卤代烷基、羧基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、和苯基；

$Z$  选自下组：取代或未取代的  $C_5-C_{20}$  芳基、取代或未取代的  $C_3-C_{20}$  杂芳基、和取代或未取代的 5-20 元杂环基；其中所述的取代为具有一个或多个选自下组的取代基：卤素、 $C_1-C_3$  烷基、 $C_1-C_3$  卤代烷基、和苯基；

$Y$  为无、取代或未取代的  $C_1-C_{10}$  亚烷基，其中取代为具有一个或多个选自下组的取代基：卤素、 $C_1-C_3$  烷基、和  $C_2-C_4$  链烯基；

$R_2$  选自下组：H、卤素、取代或未取代的  $C_1-C_6$  烷基、取代或未取代的  $C_1-C_6$  烷氧基、取代或未取代的  $C_2-C_6$  链烯基、取代或未取代的  $C_3-C_8$  环烷基、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、取代或未取代的  $C_1-C_6$  烷基-羰基、或取代或未取代的  $C_1-C_6$  烷氧基羰基；其中取代指具有一个或多个选自下组的取代基：卤素、 $C_1-C_3$  烷基、 $C_2-C_4$  链烯基、和苯基；

$R_3$  选自下组：取代或未取代的  $C_1-C_{10}$  烷基、取代或未取代的  $C_3-C_{10}$  环烷基、取代或未取代的  $C_5-C_{20}$  芳基、 $R_9-C(O)-$ 、氰基、甲酰胺、和四氮唑；其中取代指具有一个或多个选自下组的取代基：卤素、 $C_1-C_3$  烷基、 $C_1-C_3$  卤代烷基、羧基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、和苯基；

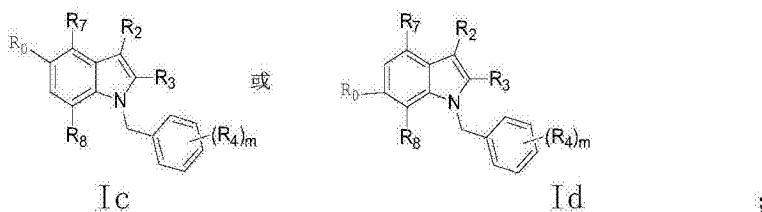
每个  $R_4$  各自独立地选自下组：卤素、取代或未取代的  $C_1-C_6$  烷基、取代或未取代的  $C_1-C_6$  烷氧基、取代或未取代的  $C_2-C_6$  链烯基、取代或未取代的  $C_2-C_6$  炔基、取代或未取代的  $C_3-C_8$  环烷基、取代或未取代的  $C_5-C_{20}$  的芳基、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $R_9-C(O)-$ 、 $R_{10}(R_{11})N-$ 、或  $C_5-C_{20}$  芳基- $C(O)-N(R_{10})R_{11}-$ ；其中取代指具有一个或多个选自下组的取代基：卤素、 $C_1-C_3$  烷基、

$C_1-C_3$  卤代烷基、羧基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、和苯基；

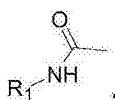
$R_9$  选自下组：羟基、巯基、取代或未取代的  $C_1-C_6$  烷基、取代或未取代的  $C_1-C_6$  烷氧基和  $R_{10}(R_{11})N-$ ；其中取代指具有一个或多个选自下组的取代基：卤素、 $C_1-C_3$  烷基、 $C_2-C_4$  链烯基、和苯基；

$R_{10}$  和  $R_{11}$  各自独立地为氢、 $C_1-C_{10}$  烷基或  $C_1-C_{10}$  卤代烷基；以及  $m$  为 0-5 的整数。

2. 如权利要求 1 所述的式 I 化合物、其光学异构体、水合物、溶剂化物、其前药或其药理学上可接受的盐，其特征在于，所述的化合物具有式 Ic 或 Id 结构：



式中， $R_0$  为

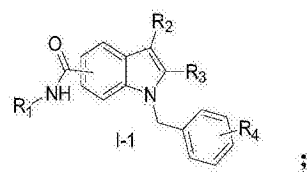


$R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、和  $m$  的定义如权利要求 1 所述，

$R_7$  和  $R_8$  各自独立地选自下组：H、卤素、取代或未取代的  $C_1-C_8$  烷基、取代或未取代的  $C_2-C_8$  链烯基、取代或未取代的  $C_2-C_8$  炔基、取代或未取代的  $C_3-C_8$  环烷基、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ ；其中，所述的取代为具有一个或多个选自下组的取代基：卤素、 $C_1-C_3$  烷基、 $C_1-C_3$  卤代烷基、和苯基。

3. 如权利要求 1 所述的式 I 化合物、其光学异构体、水合物、溶剂化物、其前药或其药理学上可接受的盐，其特征在于， $Z-Y$ -基团选自下组：取代或未取代的 (5-20 元杂环基)-( $C_1-C_{10}$  亚烷基)-、取代或未取代的  $C_5-C_{20}$  芳基、取代或未取代的 ( $C_5-C_{20}$  芳基)-( $C_1-C_{10}$  亚烷基)-、取代或未取代的 (5-20 元杂芳基)-( $C_1-C_{10}$  亚烷基)-。

4. 如权利要求 1 所述的式 I 化合物、其光学异构体、水合物、溶剂化物、其前药或其药理学上可接受的盐，其特征在于，所述化合物具有式 I-1 的结构：



式 I-1 中， $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  的定义如权利要求 1 所述。

5. 如权利要求 4 所述的式 I 化合物、其光学异构体、水合物、溶剂化物、其前药或其药理学上可接受的盐，其特征在于， $R_1$  选自下组：取代或未取代的  $C_1-C_6$  烷基、取代或未取代的  $C_3-C_6$  环烷基、取代或未取代的含有 1-3 个选自 N、S 和 O 中的杂原子的 5-10 元杂环基  $C_1-C_6$  亚烷基、取代或未取代的  $C_5-C_{10}$  芳基、取代或未取代的  $C_5-C_{10}$  芳基  $C_1-C_6$  亚烷基、取代或未取代的含有 1-3 个选自 N、S 和 O 中的杂原子的 5-10 元杂芳基、或  $R_5(R_6)N-$ ，其中， $R_2$  和  $R_3$  各自独立地为氢、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_1-C_6$  烷基-羰基、 $C_1-C_6$  烷氧基-羰基、 $C_5-C_{10}$  芳基；和 / 或

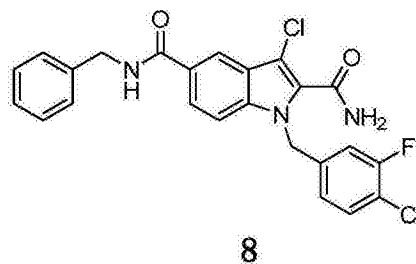
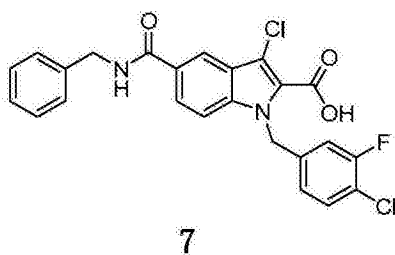
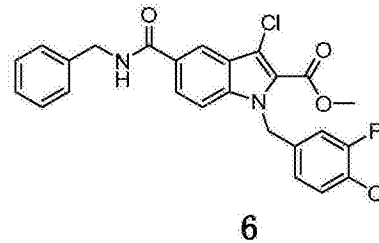
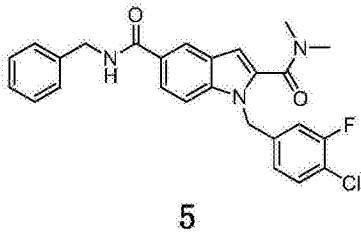
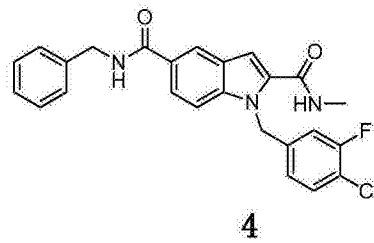
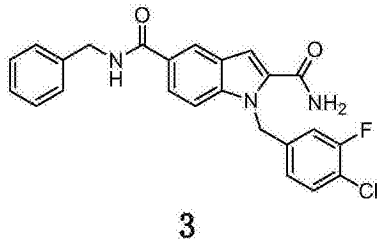
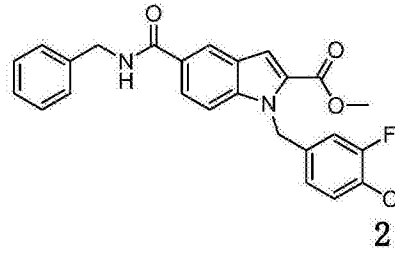
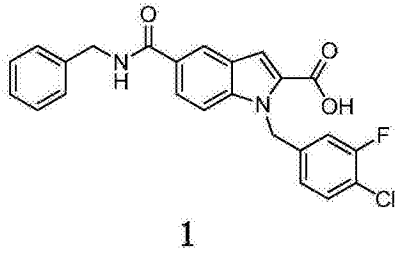
$R_2$  选自下组：H、卤素、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_1-C_6$  烷氧基、 $C_2-C_6$  链烯基、 $C_3-C_8$  环烷基、 $CF_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、羟基、 $C_1-C_6$  烷基-羰基或  $C_1-C_6$  烷氧基羰基；和 / 或

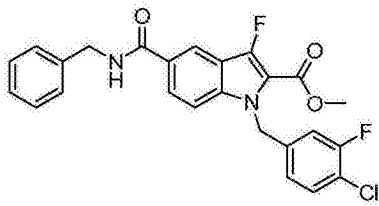
$R_3$ 选自下组:取代或未取代的  $C_1-C_{10}$ 烷基、取代或未取代的  $C_3-C_{10}$ 环烷基、取代或未取代的  $C_5-C_{20}$ 的芳基、 $C_1-C_6$ 烷氧基、 $-C(=O)-$ 、羧基、氰基、甲酰胺、四氮唑;和/或

$R_4$ 选自下组:H、卤素、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 烷氧基、 $C_2-C_6$ 链烯基、 $C_3-C_8$ 环烷基、 $CF_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、羟基、羧基、酯基、氨基或取代氨基、 $C_1-C_6$ 烷基-羰基或  $C_1-C_6$ 烷氧基-羰基、 $C_3-C_{10}$ 环烷基或  $C_5-C_{10}$ 的芳基、 $C_3-C_{10}$ 环烷基或  $C_5-C_{10}$ 的芳基甲酰基;

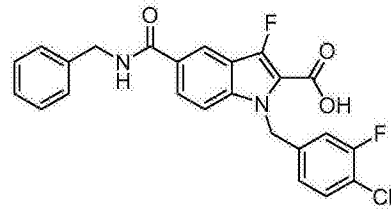
其中,  $m$  为 1 或 2, 和  $n$  为 1。

6. 如权利要求 1 所述的式 I 化合物、其光学异构体、水合物、溶剂化物、其前药或其药理学上可接受的盐, 其特征在于, 所述化合物选自下组:

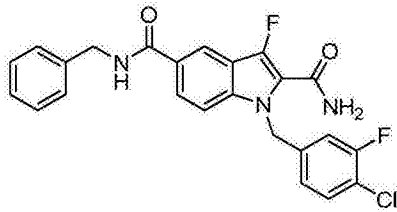




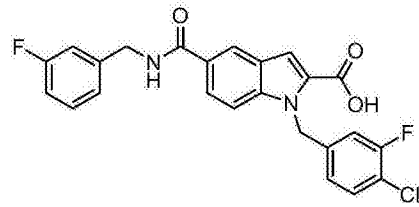
9



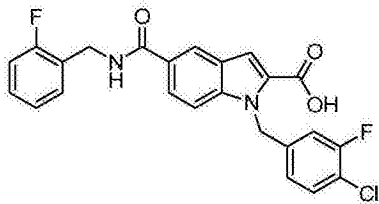
10



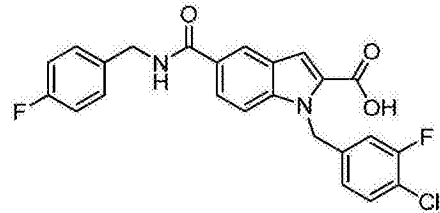
11



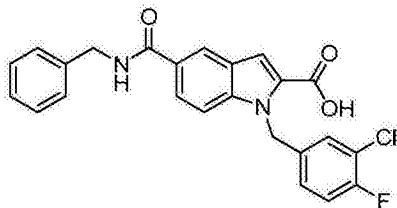
12



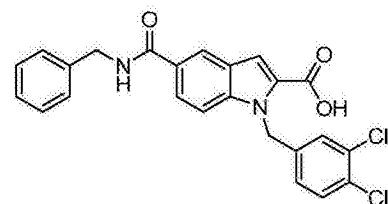
13



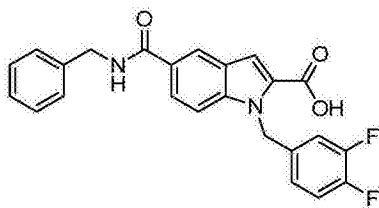
14



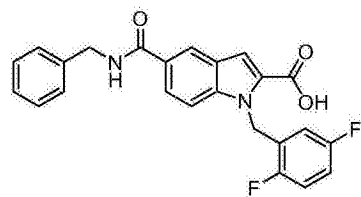
15



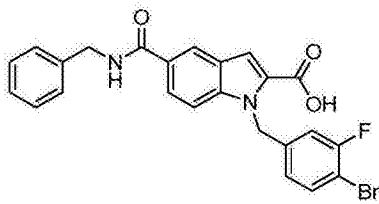
16



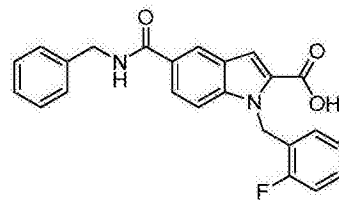
17



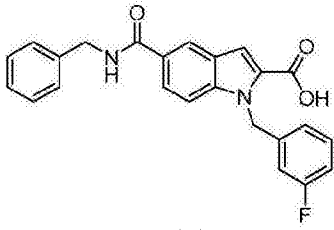
18



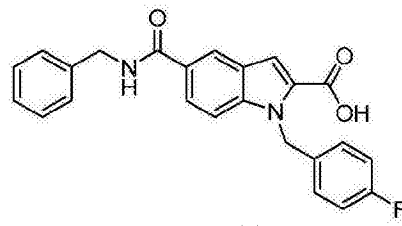
19



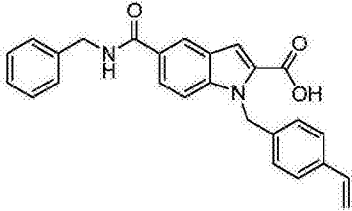
20



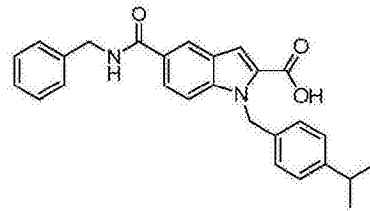
21



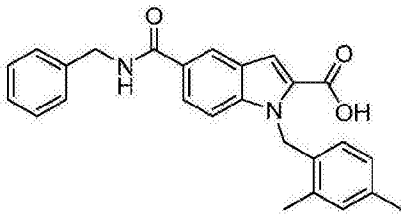
22



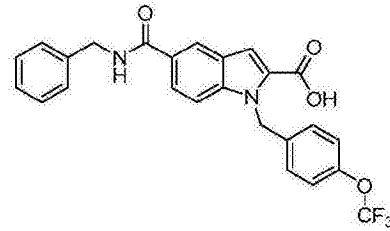
23



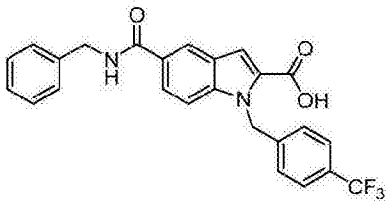
24



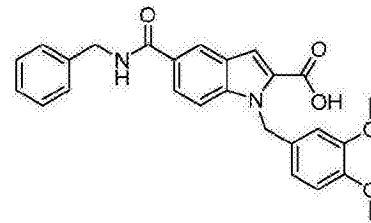
25



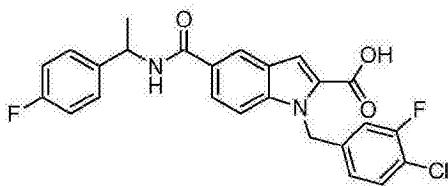
26



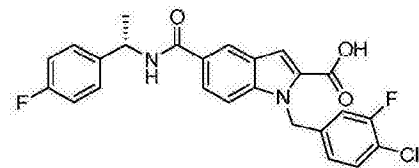
27



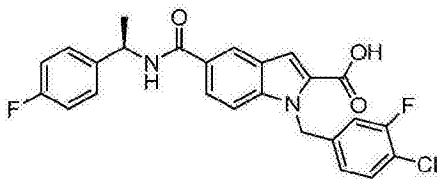
28



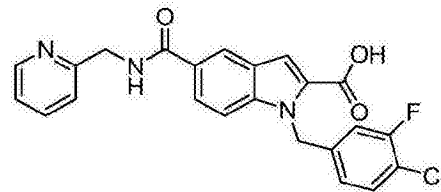
29



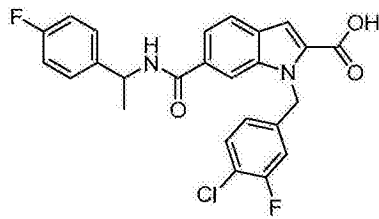
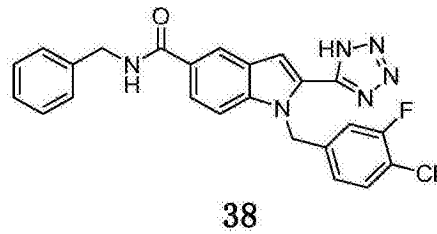
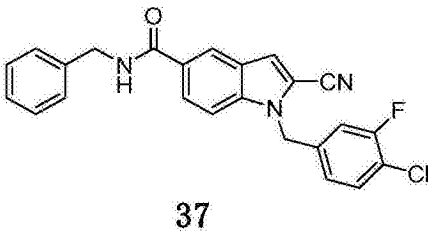
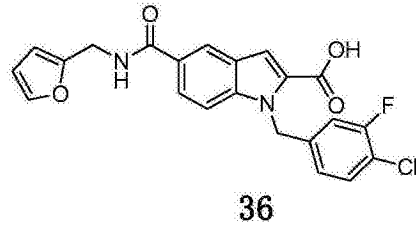
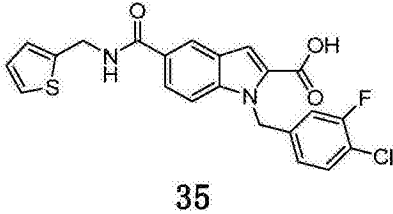
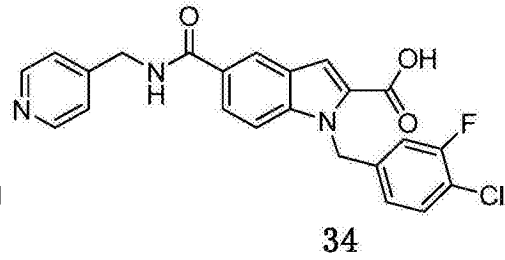
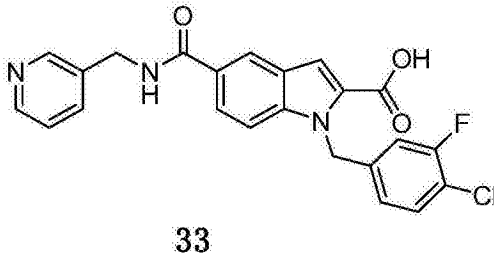
30



31



32



7. 一种式 I 化合物,其光学异构体、水合物、溶剂化物、其前药或其药学上可接受的盐的用途,其特征在于,用于制备药物或制剂,所述药物或制剂用于 (i) 制备 PPAR  $\gamma$  选择性调控剂;和 / 或 (ii) 治疗和 / 或预防受 PPAR  $\gamma$  激动剂调节的疾病。

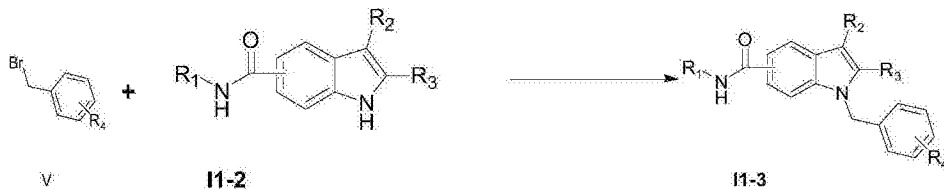
8. 一种药物组合物,其特征在于,包括:

(i) 权利要求 1 所述的式 I 化合物,其光学异构体、水合物、溶剂化物、其前药或其药学上可接受的盐;和

(i i) 药学上可接受的载体。

9. 一种化合物的制备方法,其特征在于,所述方法包括步骤:

(i) 在惰性溶剂中,在碱的作用下,化合物 I1-2 与式 V 所示的取代苄溴进行反应,形成化合物 I1-3;



上述各式中,  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  如权利要求 1 中所定义。

10. 一种体外对 PPAR  $\gamma$  进行处理的方法,包括步骤:

(a) 将式 I 化合物与所述的 PPAR  $\gamma$  进行接触,从而使得所述式 I 化合物结合于 PPAR  $\gamma$ 。

## N-苄基-5/6-甲酰氨基吡啶-2-羧酸衍生物及其用途

### 技术领域

[0001] 本发明属于药物化学领域,具体地,设计 N-苄基-5/6-甲酰氨基吡啶-2-羧酸衍生物及其用途。

### 背景技术

[0002] 近年来,随着我国社会发展,糖尿病的发病率在不断增高。2008年中华医学会糖尿病分会(CDS)组织的糖尿病流行病学调查结果显示,在我国20岁以上的人群中,年龄标化的患病率已达9.7%,成人患病总人数已达到9240万。据世界卫生组织统计,至2012年全球糖尿病患病总人数已达到3.47亿,而我国已成为世界上糖尿病患病人数最多的国家。非胰岛素依赖的II型糖尿病(T2DM)患者在我国患病人群中占据90%以上。糖尿病已成为危害我国人民健康的高发病。

[0003] 目前临床上过氧化物酶体增植物激活受体伽马(PPAR $\gamma$ )完全激动剂噻唑烷二酮(TZD)类口服降糖药物(文迪雅和艾可托)给II型糖尿病治疗带来了重大突破。TZDs是PPAR $\gamma$ 的完全激动剂,虽然TZDs激活PPAR $\gamma$ 的能力与其调控胰岛素增敏性(即抗糖尿病效应)相吻合,但长期服用TZDs产生很多潜在副作用,如肥胖、体重增加、浮肿、心脏肿大以及引发心衰等。这些副作用也被认为主要是与TZDs完全激活PPAR $\gamma$ 相关联。因此发展疗效好、低毒副作用的口服降糖药物已经成为医疗界迫切的需要,同时也是当今学术界和制药工业界的研究热点。

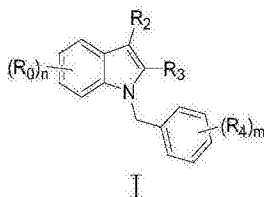
[0004] 本发明的化合物作用靶点为TZD类药物作用靶点的PPAR $\gamma$ 。考虑到作为PPAR $\gamma$ 的完全激动剂的TZD类药物强效激活PPAR $\gamma$ 能力伴随而来的一些相关副作用,近年来人们将研究力量转向了发展选择性的PPAR $\gamma$ 调控剂,希望找到一类潜在的选择性调控剂,既能够保留它的胰岛素增敏性,又能降低PPAR $\gamma$ 完全激动剂导致的副作用。

### 发明内容

[0005] 本发明的目的在于提供一种既能够保留它的胰岛素增敏性,又能降低PPAR $\gamma$ 完全激动剂导致的副作用的PPAR $\gamma$ 选择性调控剂。

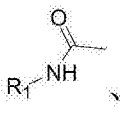
[0006] 本发明第一方面提供了一种式I化合物,其光学异构体、水合物、溶剂化物、其前药或其药学上可接受的盐,

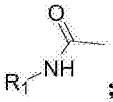
[0007]



[0008] 式中,



[0009] 各  $R_0$  各自独立地选自下组： 卤素、取代或未取代的  $C_1-C_8$  烷基、取代或未取代的  $C_2-C_8$  链烯基、取代或未取代的  $C_2-C_8$  炔基、取代或未取代的  $C_3-C_8$  环烷基、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ ；其中，所述的取代为具有一个或多个选自下组的取代基：卤素、 $C_1-C_3$  烷基、 $C_1-C_3$  卤代烷基、和苯基；

[0010] 并且至少一个  $R_0$  为 ；

[0011]  $n$  为 1-4 的正整数；

[0012]  $R_1$  选自下组：取代或未取代的  $C_1-C_{10}$  烷基；取代或未取代的  $C_3-C_{10}$  环烷基； $Z-Y-$  和  $R_5(R_6)N-$ ；其中所述的取代为具有一个或多个选自下组的取代基：卤素、 $C_1-C_3$  烷基、 $C_1-C_3$  卤代烷基；

[0013]  $R_5$  和  $R_6$  各自独立地为氢、取代或未取代的  $C_1-C_{10}$  烷基、取代或未取代的  $C_1-C_{10}$  烷基-羰基、取代或未取代的  $C_1-C_{10}$  烷氧基-羰基、或取代或未取代的  $C_5-C_{20}$  芳基；其中所述的取代为具有一个或多个选自下组的取代基：卤素、 $C_1-C_3$  烷基、 $C_1-C_3$  卤代烷基、羧基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、和苯基；

[0014]  $Z$  选自下组：取代或未取代的  $C_5-C_{20}$  芳基、取代或未取代的  $C_3-C_{20}$  杂芳基、和取代或未取代的 5-20 元杂环基；其中所述的取代为具有一个或多个选自下组的取代基：卤素、 $C_1-C_3$  烷基、 $C_1-C_3$  卤代烷基、和苯基；

[0015]  $Y$  为无、取代或未取代的  $C_1-C_{10}$  亚烷基，其中取代为具有一个或多个选自下组的取代基：卤素、 $C_1-C_3$  烷基、和  $C_2-C_4$  链烯基；

[0016]  $R_2$  选自下组： $H$ 、卤素、取代或未取代的  $C_1-C_6$  烷基、取代或未取代的  $C_1-C_6$  烷氧基、取代或未取代的  $C_2-C_6$  链烯基、取代或未取代的  $C_3-C_8$  环烷基、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、取代或未取代的  $C_1-C_6$  烷基-羰基、或取代或未取代的  $C_1-C_6$  烷氧基羰基；其中取代指具有一个或多个选自下组的取代基：卤素、 $C_1-C_3$  烷基、 $C_2-C_4$  链烯基、和苯基；

[0017]  $R_3$  选自下组：取代或未取代的  $C_1-C_{10}$  烷基、取代或未取代的  $C_3-C_{10}$  环烷基、取代或未取代的  $C_5-C_{20}$  芳基、 $R_9-C(O)-$ 、氰基、甲酰胺、和四氮唑；其中取代指具有一个或多个选自下组的取代基：卤素、 $C_1-C_3$  烷基、 $C_1-C_3$  卤代烷基、羧基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、和苯基。

[0018] 每个  $R_4$  各自独立地选自下组：卤素、取代或未取代的  $C_1-C_6$  烷基、取代或未取代的  $C_1-C_6$  烷氧基、取代或未取代的  $C_2-C_6$  链烯基、取代或未取代的  $C_2-C_6$  炔基、取代或未取代的  $C_3-C_8$  环烷基、取代或未取代的  $C_5-C_{20}$  的芳基、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $R_9-C(O)-$ 、 $R_{10}(R_{11})N-$ 、或  $C_5-C_{20}$  芳基- $C(O)-N(R_{10})R_{11}-$ ；其中取代指具有一个或多个选自下组的取代基：卤素、 $C_1-C_3$  烷基、 $C_1-C_3$  卤代烷基、羧基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、和苯基。

[0019]  $R_9$  选自下组：羟基、巯基、取代或未取代的  $C_1-C_6$  烷基、取代或未取代的  $C_1-C_6$  烷氧基和  $R_{10}(R_{11})N-$ ；其中取代指具有一个或多个选自下组的取代基：卤素、 $C_1-C_3$  烷基、 $C_2-C_4$  链烯基、和苯基。

[0020]  $R_{10}$  和  $R_{11}$  各自独立地为氢、 $C_1-C_{10}$  烷基或  $C_1-C_{10}$  卤代烷基；以及

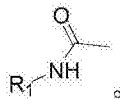
[0021]  $m$  为 0-5 的整数。

[0022] 在另一优选例中， $m$  为 1-5 的整数。

[0023] 在另一优选例中, n 为 1-2 的正整数。

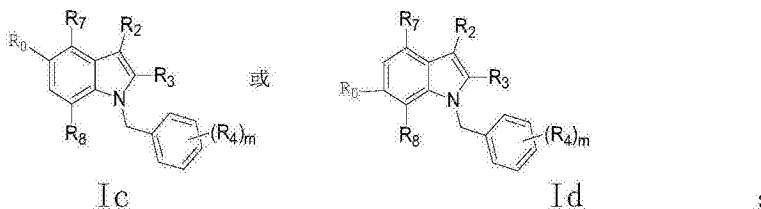
[0024] 在另一优选例中, 所述杂芳基为 4-10 元, 较佳地, 5-7 元, 且含有 1-3 个选自 N、O、S 的杂原子。

[0025] 在另一优选例中, 1 或 2 个  $R_0$  为

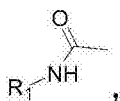


[0026] 在另一优选例中, 所述的化合物具有式 Ic 或 Id 结构:

[0027]



[0028] 式中,  $R_0$  为



[0029]  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、和 m 的定义如上所述,

[0030]  $R_7$  和  $R_8$  各自独立地选自下组: H、卤素、取代或未取代的  $C_1$ - $C_8$  烷基、取代或未取代的  $C_2$ - $C_8$  链烯基、取代或未取代的  $C_2$ - $C_8$  炔基、取代或未取代的  $C_3$ - $C_8$  环烷基、-OH、-NO<sub>2</sub>、-CN; 其中, 所述的取代为具有一个或多个选自下组的取代基: 卤素、 $C_1$ - $C_3$  烷基、 $C_1$ - $C_3$  卤代烷基、和苯基。

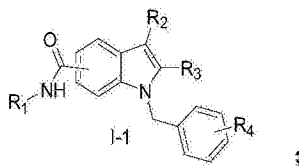
[0031] 在另一优选例中, Z-Y- 基团选自下组: 取代或未取代的 (5-20 元杂环基)-( $C_1$ - $C_{10}$  亚烷基)-、取代或未取代的  $C_5$ - $C_{20}$  芳基、取代或未取代的 ( $C_5$ - $C_{20}$  芳基)-( $C_1$ - $C_{10}$  亚烷基)-、取代或未取代的 (5-20 元杂芳基)-( $C_1$ - $C_{10}$  亚烷基)-。

[0032] 在另一优选例中, 所述的卤素包括 F、Cl、Br 或 I。

[0033] 在另一优选例中, 所述的卤素包括 F、Cl、或 Br。

[0034] 在另一优选例中, 所述化合物具有式 I-1 的结构:

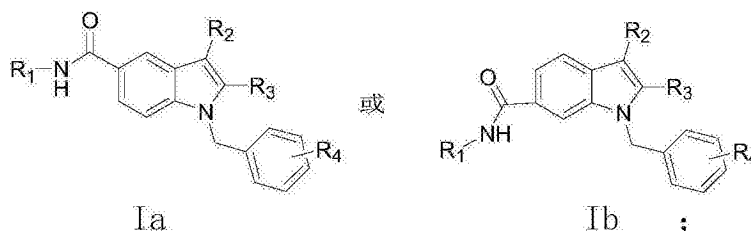
[0035]



[0036] 式 I-1 中,  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  的定义如上所述。

[0037] 在另一优选例中, 所述化合物具有式 Ia 和式 Ib 的结构:

[0038]



[0039] 式 Ia 和式 Ib 中,  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  的定义如上所述。

[0040] 在另一优选例中,  $R_1$ 选自下组:取代或未取代的  $C_1-C_6$ 烷基、取代或未取代的  $C_3-C_6$ 环烷基、取代或未取代的含有 1-3 个选自 N、S 和 O 中的杂原子的 5-10 元杂环基  $C_1-C_6$ 亚烷基、取代或未取代的  $C_5-C_{10}$ 芳基、取代或未取代的  $C_5-C_{10}$ 芳基  $C_1-C_6$ 亚烷基、取代或未取代的含有 1-3 个选自 N、S 和 O 中的杂原子的 5-10 元杂芳基、或  $R_5(R_6)N-$ , 其中,  $R_2$ 和  $R_3$ 各自独立地为氢、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 烷基-羰基、 $C_1-C_6$ 烷氧基-羰基、 $C_5-C_{10}$ 芳基;和 / 或

[0041]  $R_2$ 选自下组:H、卤素、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 烷氧基、 $C_2-C_6$ 链烯基、 $C_3-C_8$ 环烷基、 $CF_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、羟基、 $C_1-C_6$ 烷基-羰基或  $C_1-C_6$ 烷氧基羰基;和 / 或

[0042]  $R_3$ 选自下组:取代或未取代的  $C_1-C_{10}$ 烷基、取代或未取代的  $C_3-C_{10}$ 环烷基、取代或未取代的  $C_5-C_{20}$ 的芳基、 $C_1-C_6$ 烷氧基- $C(O)-$ 、羧基、氰基、甲酰胺、四氮唑;和 / 或

[0043]  $R_4$ 选自下组:H、卤素、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 烷氧基、 $C_2-C_6$ 链烯基、 $C_3-C_8$ 环烷基、 $CF_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、羟基、羧基、酯基、氨基或取代氨基、 $C_1-C_6$ 烷基-羰基或  $C_1-C_6$ 烷氧基-羰基、 $C_3-C_{10}$ 环烷基或  $C_5-C_{10}$ 的芳基、 $C_3-C_{10}$ 环烷基或  $C_5-C_{10}$ 的芳基甲酰基;

[0044] 其中,  $m$  为 1 或 2, 和  $n$  为 1。

[0045] 在另一优选例中,  $R_1$ 选自下组:苄基、苯基、吡啶-4-基甲基、吡啶-4-基乙基、1-苯乙基、甲氧基羰基苄基、或羧基苄基;和 / 或

[0046]  $R_2$ 选自下组:H、或卤素;和 / 或

[0047]  $R_3$ 选自下组:羧基、氰基、甲酰胺、四氮唑、甲酯基;和 / 或

[0048]  $R_4$ 选自下组:H、卤素、甲基、甲氧基、环丙基、 $CF_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、羟基、羧基、酯基、氨基或取代氨基、乙酰基、苯基或取代苯基;

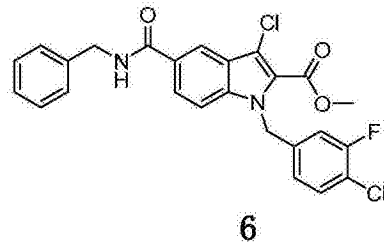
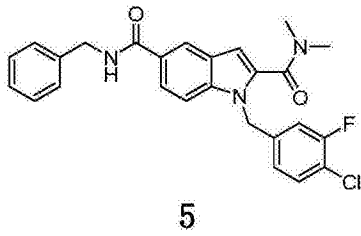
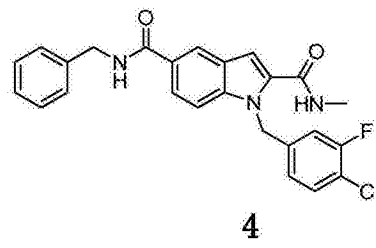
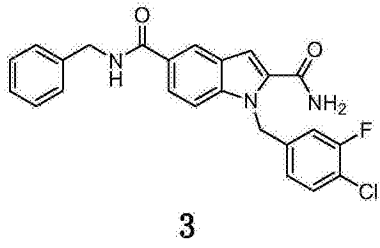
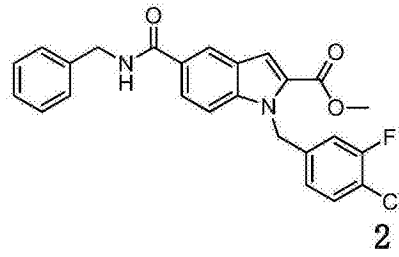
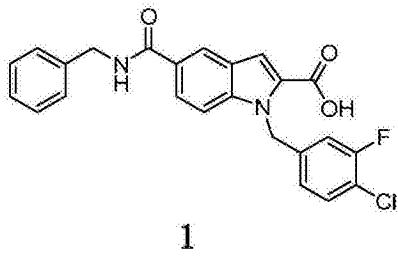
[0049] 其中,  $m$  为 1 或 2,  $n$  为 1。

[0050] 在另一优选例中,  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 为实施例中各具体化合物相对应的具体基团。

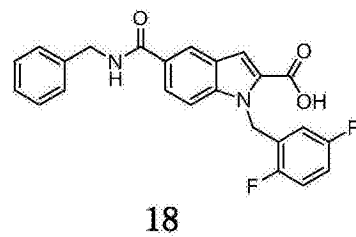
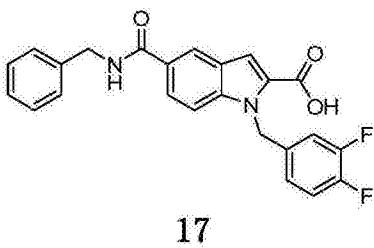
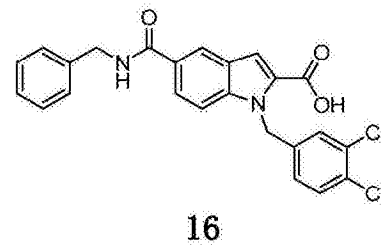
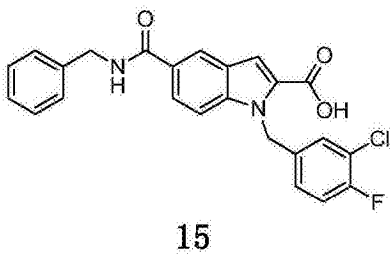
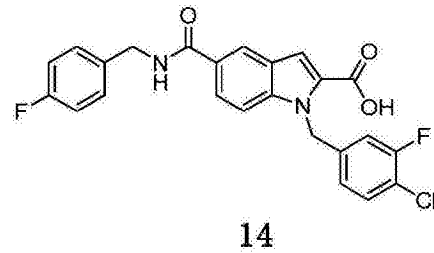
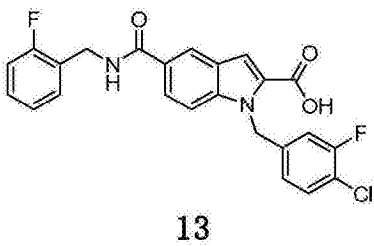
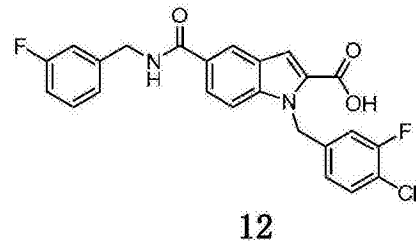
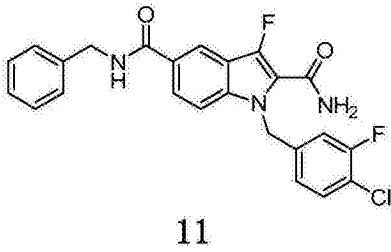
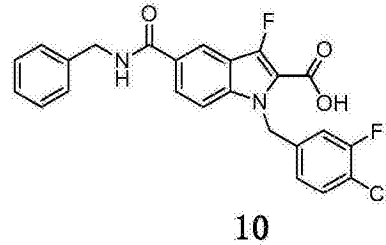
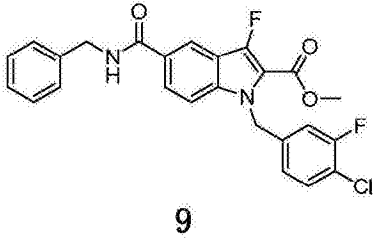
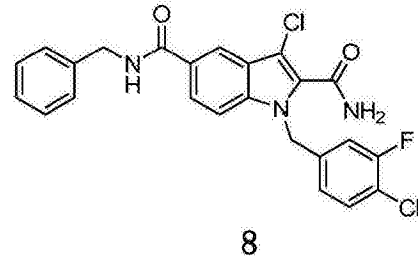
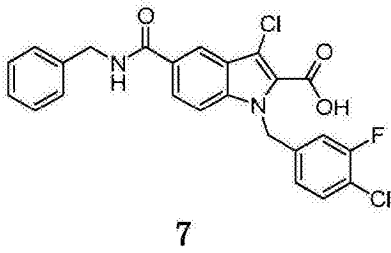
[0051] 在另一优选例中, 所述式 I 化合物的前药为酯类化合物。

[0052] 在另一优选例中, 所述化合物选自下组:

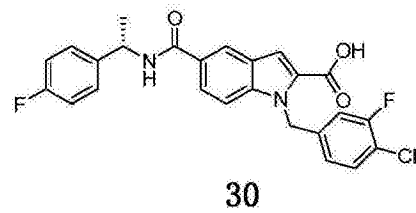
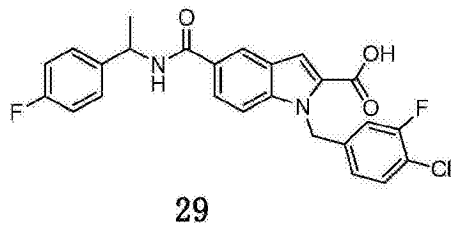
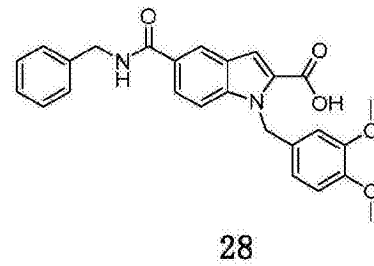
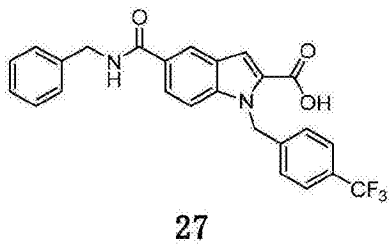
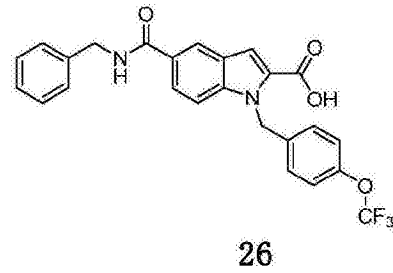
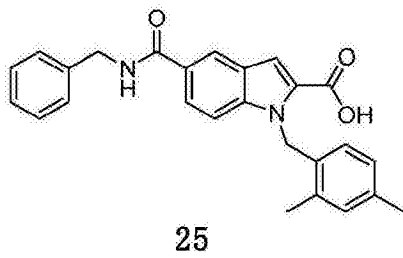
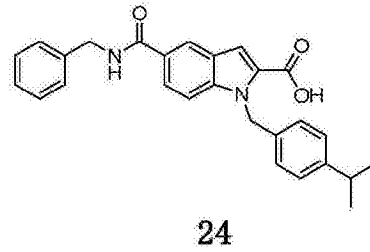
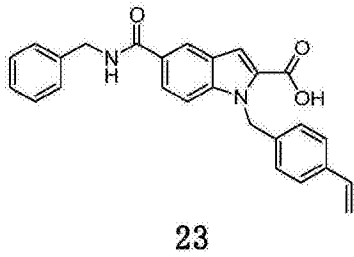
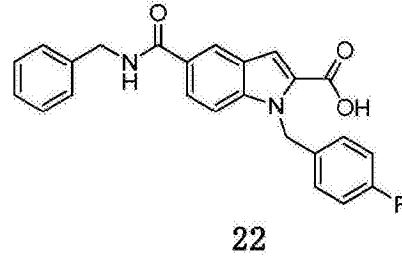
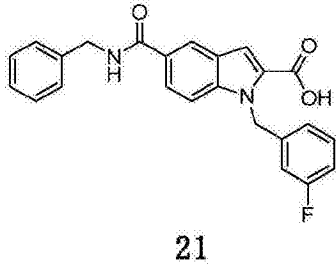
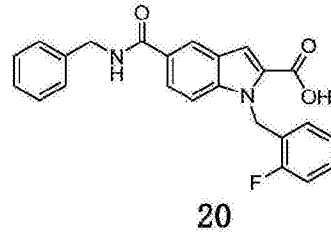
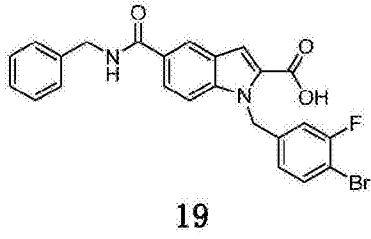
[0053]



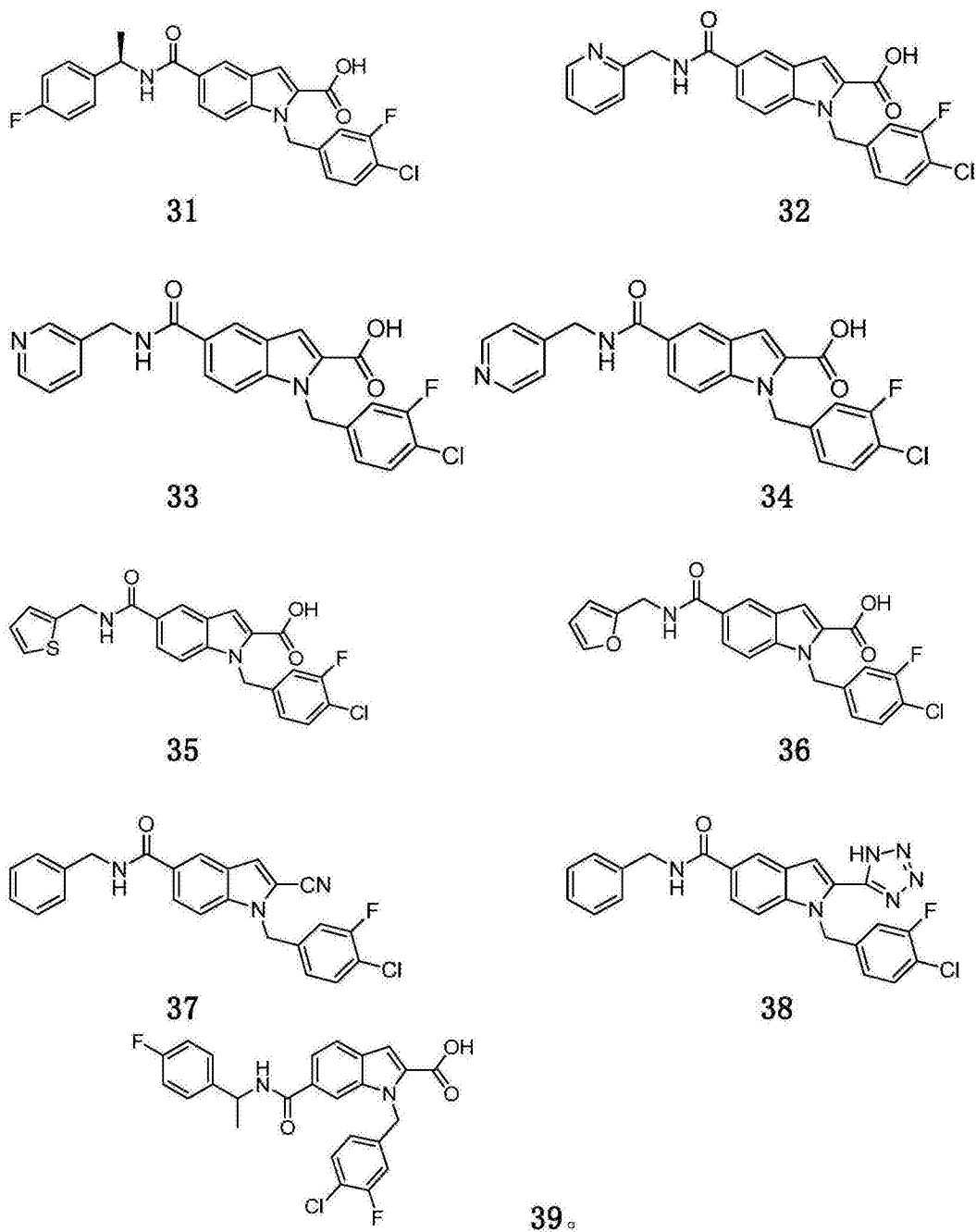
[0054]



[0055]

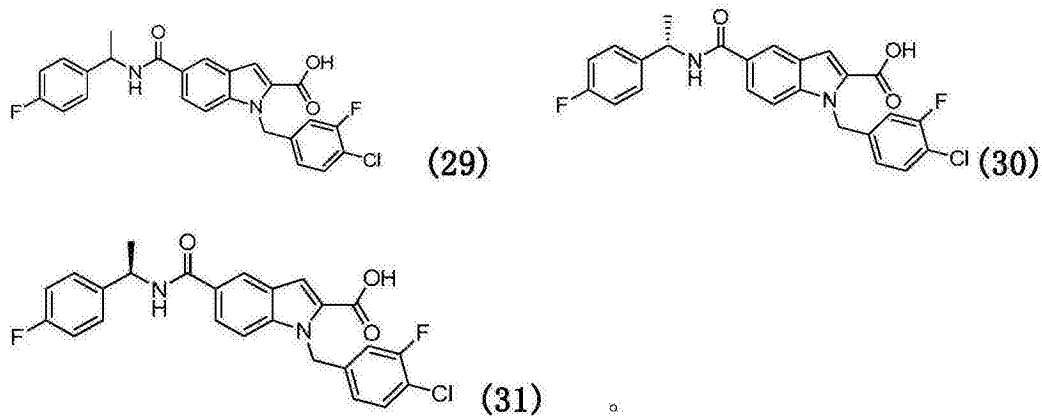


[0056]



[0057] 在另一优选例中,所述化合物选自下组:

[0058]



[0059] 本发明第二方面提供了一种式 I 化合物,其光学异构体、水合物、溶剂化物、其前药或其药学上可接受的盐的用途,用于制备药物或制剂,所述药物或制剂用于 (i) 制备 PPAR $\gamma$  选择性调控剂;和 / 或 (ii) 治疗和 / 或预防受 PPAR $\gamma$  激动剂调节的疾病。

[0060] 在另一优选例中,所述疾病选自下组:糖尿病、非胰岛素依赖型糖尿病、升高的血压、提高的脂质、胆固醇水平的代谢综合症、或其组合。

[0061] 在另一优选例中,所述药物或制剂还具有选自下组的一个或多个特性:

[0062] (a) 对 PPAR $\gamma$  弱激活能力;

[0063] (b) 对 PPAR $\gamma$  强结合能力;

[0064] (c) 弱的前脂肪细胞 3T3-L1 向脂肪细胞转化的能力。

[0065] 在另一优选例中,所述“弱激活能力”指测试组测量值 M1 与对照组参比值 M0 之比 (M1/M0) < 0.75, 较佳地 < 0.6, 更佳地 < 0.5, 更佳地 < 0.4, 最佳地 < 0.3, 其中,所述对照组的化合物为罗格列酮。

[0066] 在另一优选例中,所述“强结合能力”指测试组测量值 C1 与对照组参比值 C0 之比 (C1/C0) > 0.9, 较佳地 > 1, 更佳地 > 1.15, 更佳地 > 1.25, 最佳地 > 1.35, 其中,所述对照组的化合物为罗格列酮。

[0067] 在另一优选例中,所述“弱的前脂肪细胞 3T3-L1 向脂肪细胞转化的能力”指测试组测量值 T1 与对照组参比值 T0 之比 (T1/T0) < 0.5, 较佳地 < 0.25, 更佳地 < 0.1, 更佳地 < 0.06, 其中,所述对照组的化合物为罗格列酮。

[0068] 本发明第三方面提供了一种药物组合物,包括:

[0069] (i) 本发明第一方面所述的式 I 化合物,其光学异构体、水合物、溶剂化物、其前药或其药学上可接受的盐;和

[0070] (ii) 药学上可接受的载体。

[0071] 在另一优选例中,所述的药物组合物含有治疗有效量或安全有效量的式 I 化合物,其光学异构体、水合物、溶剂化物、其前药或其药学上可接受的盐。

[0072] 在另一优选例中,所述药物组合物中,含有 0.0001-99wt% (较佳地 0.01-90wt%, 更佳地, 0.1-80wt%) 的组分 (i), 以药物组合物的总重量计。

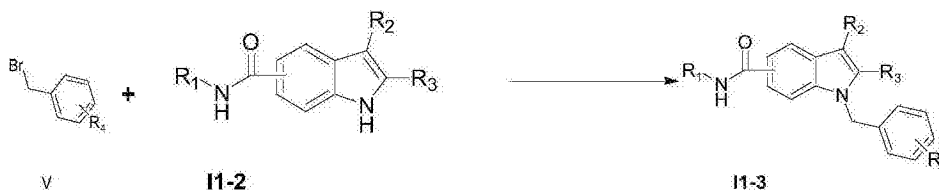
[0073] 在另一优选例中,所述的药物组合物用于制备 PPAR $\gamma$  选择性调控剂。

[0074] 在另一优选例中,所述的药物组合物用于治疗和 / 或预防受 PPAR $\gamma$  激动剂调节的疾病 (例如,糖尿病、非胰岛素依赖型糖尿病、升高的血压、提高的脂质和胆固醇水平的代谢综合症)。

[0075] 本发明第四方面提供了一种化合物的制备方法,所述方法包括步骤:

[0076] (i) 在惰性溶剂中,在碱的作用下,化合物 I1-2 与式 V 所示的取代苄溴进行反应,形成化合物 I1-3;

[0077]



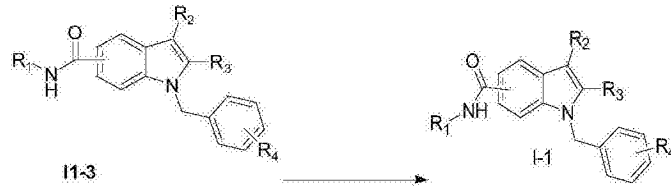
[0078] 上述各式中, R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>如本发明第一方面中所定义。



[0079] 在另一优选例中,当  $R_2$  = 卤素并且  $R_3$  为  $R_9-C(O)-$  且  $R_9$  为取代或未取代的  $C_1-C_6$  烷氧基时,所述方法还包括步骤:

[0080] (ii-A) 在惰性溶剂中,在碱的作用下,将化合物 I1-3 进行水解反应,形成式 I-1 化合物;

[0081]



[0082] 其中,

[0083]  $R_1$ 、 $R_4$  如本发明第一方面中所定义;并且

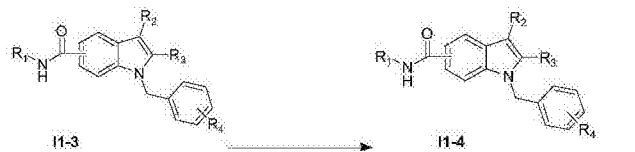
[0084] 在式 I 1-3 中,  $R_3$  为  $R_9-C(O)-$  且  $R_9$  为取代或未取代的  $C_1-C_6$  烷氧基;

[0085] 在式 I 1-1 中,  $R_3$  为  $R_9-C(O)-$  且  $R_9$  为羟基。

[0086] 在另一优选例中,当  $R_2$  = H 时,所述方法还包括步骤:

[0087] (ii-B) 在惰性溶剂中,在卤化试剂作用下,将化合物 I1-3 进行卤代反应,形成化合物 I1-4;

[0088]



[0089]  $R_1$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  如本发明第一方面中所定义;并且

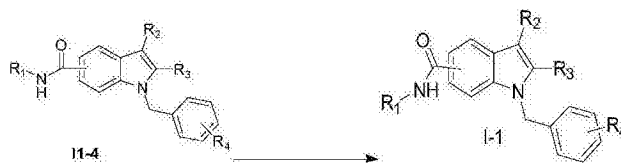
[0090] 在式 I1-3 中,  $R_2$  为 H;

[0091] 在式 I1-4 中,  $R_2$  为卤素。

[0092] 在另一优选例中,所述方法还包括步骤:

[0093] (ii-C) 对化合物 I1-4 进行水解反应,从而形成式 I-1 化合物;

[0094]



[0095] 其中,  $R_1$ 、 $R_4$  如本发明第一方面中所定义,  $R_2$  为卤素;并且

[0096] 在式 I1-4 中,  $R_3$  为  $R_9-C(O)-$  且  $R_9$  为取代或未取代的  $C_1-C_6$  烷氧基;

[0097] 在式 I1-1 中,  $R_3$  为  $R_9-C(O)-$  且  $R_9$  为羟基。

[0098] 在另一优选例中,在步骤 (i) 中,所述惰性溶剂选自下组:DMF、二氯甲烷,四氢呋喃或其组合。

[0099] 在另一优选例中,在步骤 (i) 中,所述碱选自下组:碳酸钠、氢化钠、氢氧化钠、叔丁醇钠、氢氧化锂、碳酸钾、碳酸氢钠、碳酸氢钾、三乙胺、二异丙基乙胺、DBU、DMAP、吗啉、吡啶、或其组合。

[0100] 在另一优选例中,在步骤 (i) 中,所述反应温度为  $0-100^{\circ}C$ ,较佳地,  $0-60^{\circ}C$ ,更佳

地, 10-40℃。

[0101] 在另一优选例中, 在步骤 (i) 中, 所述反应时间为 2-24h, 较佳地, 4-12h, 更佳地, 5-8h。

[0102] 在另一优选例中, 在步骤 (ii-A) 中, 所述惰性溶剂选自下组: 水、甲醇、THF、乙醇或其组合。

[0103] 在另一优选例中, 在步骤 (ii-A) 中, 所述碱选自下组: 碳酸钠、氯化钠、氢氧化钠、叔丁醇钠、氢氧化锂、碳酸钾、碳酸氢钠、碳酸氢钾、三乙胺、二异丙基乙胺、DBU、DMAP、吗啉、吡啶、或其组合。

[0104] 在另一优选例中, 在步骤 (ii-A) 中, 所述反应温度为 0-100℃, 较佳地, 0-60℃, 更佳地, 10-40℃。

[0105] 在另一优选例中, 在步骤 (ii-A) 中, 所述反应时间为 2-24h, 较佳地, 4-12h, 更佳地, 5-8h。

[0106] 在另一优选例中, 在步骤 (ii-B) 中, 所述惰性溶剂选自下组: DCM、DMF、或其组合。

[0107] 在另一优选例中, 在步骤 (ii-B) 中, 所述卤化试剂选自下组: NBS、NCS、NIS、1-氟-2,6-二氯吡啶三氟甲磺酸盐、1-氯甲基-4-氟-1,4-重氮化二环 2.2.2 辛烷双(四氟硼酸盐)、或其组合。

[0108] 在另一优选例中, 在步骤 (ii-B) 中, 所述反应温度为 0-100℃, 较佳地, 0-60℃, 更佳地, 10-40℃。

[0109] 在另一优选例中, 在步骤 (ii-B) 中, 所述反应时间为 2-24h, 较佳地, 4-12h, 更佳地, 5-8h。

[0110] 在另一优选例中, 在步骤 (ii-C) 中, 所述惰性溶剂选自下组: 水、甲醇、THF、乙醇或其组合。

[0111] 在另一优选例中, 在步骤 (ii-C) 中, 所述碱选自下组: 碳酸钠、氯化钠、氢氧化钠、叔丁醇钠、氢氧化锂、碳酸钾、碳酸氢钠、碳酸氢钾、三乙胺、二异丙基乙胺、DBU、DMAP、吗啉、吡啶、或其组合。

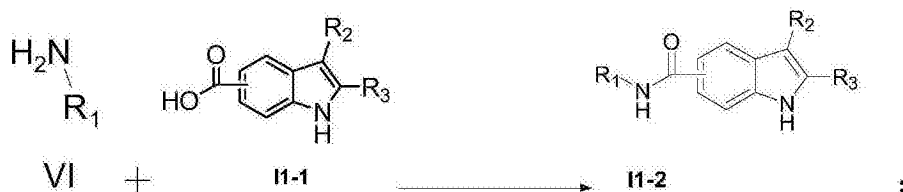
[0112] 在另一优选例中, 在步骤 (ii-C) 中, 所述反应温度为 0-100℃, 较佳地, 0-60℃, 更佳地, 10-40℃。

[0113] 在另一优选例中, 在步骤 (ii-C) 中, 所述反应时间为 2-24h, 较佳地, 4-12h, 更佳地, 5-8h。

[0114] 在另一优选例中, 所述化合物 I1-2 由如下方法制备:

[0115] 在惰性溶剂中, 在碱的作用下, 在酰胺缩合剂的作用下, 将化合物 I1-1 与式 VI 所示的取代苯胺进行反应, 从而得到化合物 I1-2;

[0116]



[0117] 上述各式中,  $R_2$ 、 $R_3$  的定义如本发明第一方面所述;

[0118] 在式 VI 和式 I1-2 中,  $R_1$  为 Z-Y-, 且为取代或未取代的 ( $C_5$ - $C_{20}$  芳基)-( $C_1$ - $C_{10}$  亚烷

基)-。

[0119] 在另一优选例中,所述惰性溶剂选自下组:DCM、DMF、乙腈、或其组合。

[0120] 在另一优选例中,所述碱选自下组:碳酸钠、氢化钠、氢氧化钠、叔丁醇钠、氢氧化锂、碳酸钾、碳酸氢钠、碳酸氢钾、三乙胺、二异丙基乙胺、DBU、DMAP、吗啉、吡啶、或其组合。

[0121] 在另一优选例中,所述酰胺缩合剂选自下组:HATU、HBTU、HCTU、PyBop、Bop、TBTU、TSTU、TNTU、EDCI、DCC、或其组合。

[0122] 在另一优选例中,所述反应温度为 0-100°C,较佳地,0-60°C,更佳地,10-40°C。

[0123] 在另一优选例中,所述反应时间为 2-24h,较佳地,4-12h,更佳地,5-8h。

[0124] 本发明第五方面提供了一种体外对 PPAR $\gamma$  进行处理的方法,包括步骤:

[0125] (a) 将式 I 化合物与所述的 PPAR $\gamma$  进行接触,从而使得所述式 I 化合物结合于 PPAR $\gamma$ 。

[0126] 在另一优选例中,所述式 I 化合物对 PPAR $\gamma$  产生弱激活作用。

[0127] 在另一优选例中,在步骤 (a) 中,所述的 PPAR $\gamma$  位于活的表达 PPAR $\gamma$  的细胞(如哺乳动物细胞)上。

[0128] 在另一优选例中,所述方法为非治疗非诊断性的。

[0129] 本发明第六方面提供了一种用于治疗 and / 或预防受 PPAR $\gamma$  激动剂调节的疾病的方法,所述方法包括:

[0130] 向所需对象施用本发明第一方面所述的式 I 化合物或本发明第三方面所述的药物组合物。

[0131] 在另一优选例中,所述疾病选自下组:糖尿病、非胰岛素依赖型糖尿病、升高的血压、提高的脂质和胆固醇水平的代谢综合症、或其组合。

[0132] 在另一优选例中,所述对象包括人。

[0133] 在另一优选例中,所述对象包括非人哺乳动物。

[0134] 在另一优选例中,所述非人哺乳动物包括啮齿动物,如小鼠、大鼠。

[0135] 在另一优选例中,施用剂量为 10-10000mg/kg/天,较佳地,500-10000mg/kg/天,更佳地,1000-10000mg/kg/天。

[0136] 在另一优选例中,施用频率为 1-5 次/天,较佳地,1-2 次/天。

[0137] 在另一优选例中,施用包括一个或多个周期,各周期为 2-30 天,较佳地,3-7 天。

[0138] 应理解,在本发明范围内中,本发明的上述各技术特征和在下文(如实施例)中具体描述的各技术特征之间都可以互相组合,从而构成新的或优选的技术方案。限于篇幅,在此不再一一累述。

## 具体实施方式

[0139] 本发明人经过长期而深入的研究,合成了一系列的 N-苄基-5/6-甲酰氨基吡啶-2-羧酸衍生物,所述的化合物既能够保留它的胰岛素增敏性,又能降低 PPAR $\gamma$  完全激动剂导致的副作用,因此能够被作 PPAR $\gamma$  选择调控剂。在此基础上,本发明人完成了本发明。

[0140] 基团定义

[0141] 如本文所用,术语“取代或未取代的”指所述基团可以是未取代的,或者所述基团

中的H被一个或多个(如1-10个,较佳地1-5个,更佳地1-3个,最佳地1-2个)取代基所取代。

[0142] 如本文所用,所述的“取代”或“取代的”指所述基团具有一个或多个(较佳地1-6个,更佳地1-3个)选自下组的取代基:卤素、羟基、 $-\text{NH}_2$ 、硝基、 $-\text{CN}$ 、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 卤代烷基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷氧基、 $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ 环烷基、 $\text{C}_2$ - $\text{C}_4$ 链烯基、 $\text{C}_2$ - $\text{C}_4$ 炔基、苯基、苄基。

[0143] 如本文所用,术语“ $\text{C}_1$ - $\text{C}_{10}$ 烷基”是指具有1-10个碳原子的直链或支链烷基,例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、或类似基团;“ $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ 烷基”是指具有1-3个碳原子的直链或支链烷基,例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、或类似基团。

[0144] 如本文所用,术语“ $\text{C}_3$ - $\text{C}_{10}$ 环烷基”指具有3-10个碳原子的环状烷基,例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、或类似基团。

[0145] 如本文所用,术语“ $\text{C}_1$ - $\text{C}_{10}$ 亚烷基”指具有1-10个碳原子的二价烃基,例如,亚甲基、亚乙基、亚丙基、亚丁基、或类似基团。

[0146] 如本文所用,术语“ $\text{C}_2$ - $\text{C}_8$ 链烯基”指具有2-8个碳原子的直链或支链的烯基,例如乙烯基、烯丙基、1-丙烯基、异丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、或类似基团。

[0147] 如本文所用,术语“ $\text{C}_2$ - $\text{C}_8$ 链炔基”是指具有2-8个碳原子的直链或支链的炔基,例如乙炔基、丙炔基、或类似基团。

[0148] 如本文所用,术语“ $\text{C}_1$ - $\text{C}_{10}$ 烷基-羰基”指具有“ $-\text{CO}-$ ( $\text{C}_1$ - $\text{C}_{10}$ 烷基)”结构的基团,例如甲基酰基、乙基酰基、丙基酰基、异丙基酰基、丁基酰基、异丁基酰基、仲丁基酰基、叔丁基酰基、或类似基团。

[0149] 如本文所用,术语“ $\text{C}_1$ - $\text{C}_{10}$ 烷氧基-羰基”指具有( $\text{C}_1$ - $\text{C}_{10}$ 烷基)- $\text{COO}-$ 结构的基团,例如 $\text{CH}_3\text{COO}-$ 、 $\text{C}_2\text{H}_5\text{COO}-$ 、 $\text{C}_3\text{H}_7\text{COO}-$ 、 $(\text{CH}_3)_2\text{CHCOO}-$ 、 $n\text{C}_4\text{H}_9\text{COO}-$ 、 $t\text{C}_4\text{H}_9\text{COO}-$ 、或类似基团。

[0150] 如本文所用,术语“ $\text{C}_5$ - $\text{C}_{20}$ 芳基”指5至20个(较佳5-14个)碳原子的单价芳香族碳环基团,它具有单环(如苯基)或稠环(如萘基或蒽基),如果连接点在芳香碳原上,稠环可能是非芳香性的(如2-苯并噁唑酮,2H-1,4-苯并噁嗪-3(4H)-酮-7-基等)。优选的芳基包括苯基和萘基。该术语包括取代或未取代的形式,其中取代基的定义如上。

[0151] 如本文所用,术语“ $\text{C}_3$ - $\text{C}_{20}$ 杂芳基”指具有3至20个碳原子和1至4个(优选1-3个)选自氧、氮和硫的杂原子的芳香基团,这样的杂芳基可以是单环的(如吡啶基或呋喃基)或稠环(如吲哚基(indoliziny)或苯并噻吩基),其中,所述稠环可以是非芳香性的和/或含有一个杂原子,只要连接点是通过芳香性杂芳基的原子。优选地杂芳基包括吡啶基、吡咯基、呋喃基、噻吩基和呋喃基。该术语包括取代或未取代的杂芳基。

[0152] 如本文所用,术语“ $\text{C}_5$ - $\text{C}_{20}$ 杂环基”指饱和的、部分饱和的或不饱和的基团(但不是芳香性的),具有单环或稠环(包括桥环体系和螺环体系,具有5至20个碳原子和1至4个选自氮、硫或氧的杂原子,在稠环体系中,一个或多个环可以是环烷基、芳基或杂芳基,只要连接点通过非芳香性环。该术语包括取代或未取代的杂环基。

[0153] 如本文所用,术语“卤素”是指氟、氯、溴、或碘,优选氟、氯和溴。

[0154] 如本文所用,术语“卤代的”指被相同或不同的一个或多个上述卤原子取代的基团,可以部分卤代或全部卤代,例如三氟甲基、五氟乙基、七氟异丙基、或类似基团。

[0155] 如本文所用,术语“ $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ 卤代烷基”是指氢被1个或1个以上的卤素取代的具有1-3个碳原子的直链或支链烷基,例如,卤代甲基、卤代乙基、卤代丙基、卤代异丙基、或类似

基团。

[0156] 本发明的化合物可以含有一个或多个不对称中心,并因此以消旋体、外消旋混合物、单一对映体、非对映异构体化合物和单一非对映体的形式出现。可以存在的不对称中心,取决于分子上各种取代基的性质。每个这种不对称中心将独立地产生两个旋光异构体,并且所有可能的旋光异构体和非对映体混合物和纯或部分纯的化合物包括在本发明的范围之内。本发明包括化合物的所有异构形式。

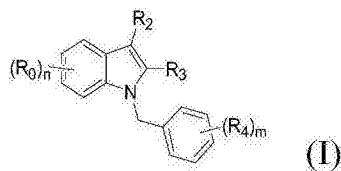
[0157] 本文中,术语“室温”指 4-40°C,优选为 20-25°C。

[0158] 本发明化合物

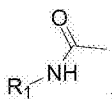
[0159] 如本文所用,“本发明化合物”、“式 I 化合物”、“N- 苄基 -5/6- 甲酰氨基吡啶 -2- 羧酸类衍生物”可互换使用,指通式 I (或式 I-1) 化合物、其光学异构体、水合物、溶剂化物、其前药或其药学上可接受的盐。

[0160] 典型地,本发明提供通式 I 化合物、其光学异构体、水合物、溶剂化物、其前药或其药学上可接受的盐。

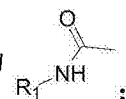
[0161]



[0162] 式中,

[0163] 各  $R_0$  各自独立地选自下组:  卤素、取代或未取代的  $C_1-C_8$  烷基、取

代或未取代的  $C_2-C_8$  链烯基、取代或未取代的  $C_2-C_8$  炔基、取代或未取代的  $C_3-C_8$  环烷基、-OH、-NO<sub>2</sub>、-CN; 其中,所述的取代为具有一个或多个选自下组的取代基: 卤素、 $C_1-C_3$  烷基、 $C_1-C_3$  卤代烷基、和苯基;

[0164] 并且至少一个  $R_0$  为  ;

[0165]  $n$  为 1-4 的正整数;

[0166]  $R_1$  选自下组: 取代或未取代的  $C_1-C_{10}$  烷基; 取代或未取代的  $C_3-C_{10}$  环烷基; Z-Y- 和  $R_5(R_6)N-$ ; 其中所述的取代为具有一个或多个选自下组的取代基: 卤素、 $C_1-C_3$  烷基、 $C_1-C_3$  卤代烷基;

[0167]  $R_5$  和  $R_6$  各自独立地为氢、取代或未取代的  $C_1-C_{10}$  烷基、取代或未取代的  $C_1-C_{10}$  烷基-羰基、取代或未取代的  $C_1-C_{10}$  烷氧基-羰基、或取代或未取代的  $C_5-C_{20}$  芳基; 其中所述的取代为具有一个或多个选自下组的取代基: 卤素、 $C_1-C_3$  烷基、 $C_1-C_3$  卤代烷基、羰基、-OH、-NH<sub>2</sub>、和苯基;

[0168] Z 选自下组: 取代或未取代的  $C_5-C_{20}$  芳基、取代或未取代的  $C_3-C_{20}$  杂芳基、和取代或未取代的 5-20 元杂环基; 其中所述的取代为具有一个或多个选自下组的取代基: 卤素、 $C_1-C_3$  烷基、 $C_1-C_3$  卤代烷基、和苯基;

[0169] Y 为无、取代或未取代的  $C_1-10$  亚烷基, 其中取代为具有一个或多个选自下组的取

代基：卤素、 $C_1$ - $C_3$ 烷基、和  $C_2$ - $C_4$ 链烯基；

[0170]  $R_2$ 选自下组：H、卤素、取代或未取代的  $C_1$ - $C_6$ 烷基、取代或未取代的  $C_1$ - $C_6$ 烷氧基、取代或未取代的  $C_2$ - $C_6$ 链烯基、取代或未取代的  $C_3$ - $C_8$ 环烷基、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、取代或未取代的  $C_1$ - $C_6$ 烷基-羰基、或取代或未取代的  $C_1$ - $C_6$ 烷氧基羰基；其中取代指具有一个或多个选自下组的取代基：卤素、 $C_1$ - $C_3$ 烷基、 $C_2$ - $C_4$ 链烯基、和苯基；

[0171]  $R_3$ 选自下组：取代或未取代的  $C_1$ - $C_{10}$ 烷基、取代或未取代的  $C_3$ - $C_{10}$ 环烷基、取代或未取代的  $C_5$ - $C_{20}$ 芳基、 $R_9-C(O)-$ 、氰基、甲酰胺、和四氮唑；其中取代指具有一个或多个选自下组的取代基：卤素、 $C_1$ - $C_3$ 烷基、 $C_1$ - $C_3$ 卤代烷基、羧基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、和苯基。

[0172] 每个  $R_4$ 各自独立地选自下组：卤素、取代或未取代的  $C_1$ - $C_6$ 烷基、取代或未取代的  $C_1$ - $C_6$ 烷氧基、取代或未取代的  $C_2$ - $C_6$ 链烯基、取代或未取代的  $C_2$ - $C_6$ 炔基、取代或未取代的  $C_3$ - $C_8$ 环烷基、取代或未取代的  $C_5$ - $C_{20}$ 的芳基、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $R_9-C(O)-$ 、 $R_{10}(R_{11})N-$ 、或  $C_5$ - $C_{20}$ 芳基  $-C(O)-N(R_{10})R_{11}-$ ；其中取代指具有一个或多个选自下组的取代基：卤素、 $C_1$ - $C_3$ 烷基、 $C_1$ - $C_3$ 卤代烷基、羧基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、和苯基。

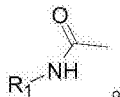
[0173]  $R_9$ 选自下组：羟基、巯基、取代或未取代的  $C_1$ - $C_6$ 烷基、取代或未取代的  $C_1$ - $C_6$ 烷氧基和  $R_{10}(R_{11})N-$ ；其中取代指具有一个或多个选自下组的取代基：卤素、 $C_1$ - $C_3$ 烷基、 $C_2$ - $C_4$ 链烯基、和苯基。

[0174]  $R_{10}$ 和  $R_{11}$ 各自独立地为氢、 $C_1$ - $C_{10}$ 烷基或  $C_1$ - $C_{10}$ 卤代烷基；以及

[0175]  $m$  为 0-5 的整数。

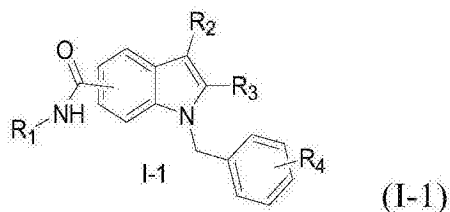
[0176] 在另一优选例中， $m$  为 1-5 的整数。

[0177] 在另一优选例中， $n$  为 1-2 的正整数。

[0178] 在另一优选例中，1 或 2 个  $R_0$  为 

[0179] 在另一优选例中，所述通式 I 化合物为：

[0180]



[0181] 式 I-1 中， $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 的定义如上所述。

[0182] 在本发明所述的化合物有立体异构体存在的情况下，本发明包括化合物的所有立体异构体。

[0183] 在本发明所述的化合物有互变异构体存在的情况下，本发明包括化合物的所有互变异构体。

[0184] 本发明还包括所述化合物中的任何一个或多个氢原子被其稳定同位素氘取代而产生的氘代化合物。

[0185] 本发明化合物的制备方法

[0186] 本发明通式 (I) 所示化合物可通过如本文所述的方法制得，然而制备方法的条件，例如反应物、溶剂、碱、所用化合物的量、反应温度、反应所需时间等不限于下面及实施

例的表述。本发明化合物还可以任选将在本说明书中描述的或本领域已知的各种合成方法组合起来而方便的制得,这样的组合可由本发明所属领域的技术人员容易的进行。

[0187] 在本发明的制备方法中,各反应通常在惰性溶剂中,反应温度 $0 \sim 100^{\circ}\text{C}$ (较佳地, $0\text{--}60^{\circ}\text{C}$ ,更佳地 $10 \sim 40^{\circ}\text{C}$ )下进行。反应时间通常为 $2 \sim 24\text{h}$ ,较佳地为 $4 \sim 12\text{h}$ 。

[0188] 反应中所用的碱包括(但并不限于):氢化钠、氢氧化钠、叔丁醇钠、氢氧化钠、氢氧化锂、碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钠、碳酸氢钾、三乙胺、二异丙基乙胺、DBU、DMAP、吗啉、或吡啶。

[0189] 反应中所用的酰胺缩合剂包括(但不限于):HATU、HBTU、HCTU、PyBop、Bop、TBTU、TSTU、TNTU、EDCI、或DCC。

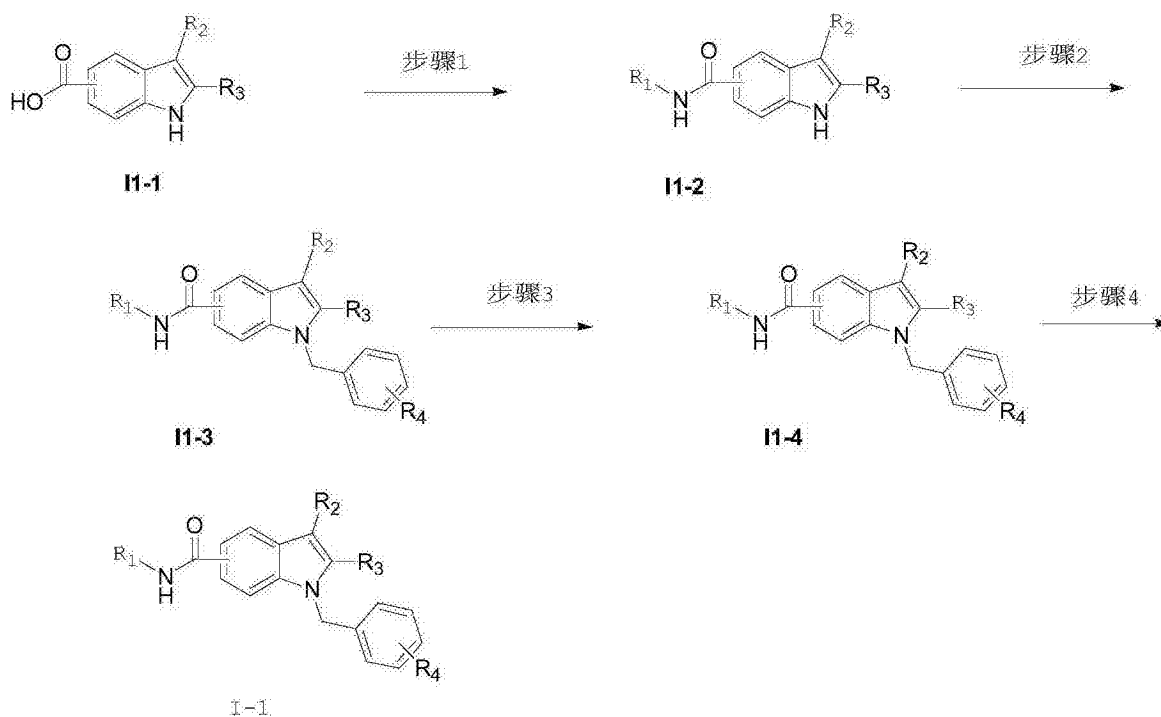
[0190] 反应中所用的卤化试剂包括(但并不限于):NBS、NCS、NIS、1-氟-2,6-二氯吡啶三氟甲磺酸盐、或1-氯甲基-4-氟-1,4-重氮化二环2.2.2辛烷双(四氟硼酸盐)。

[0191] 较佳地,本发明式I化合物可以通过以下方案及实施例中所所述的示例性方法以及本领域技术人员所用的相关公开文献操作完成。

[0192] 典型地,本发明的式I-1化合物的制备方法可包括(但不限于)如下流程。

#### [0193] 方案I

[0194]



#### [0195] 制备式I-1化合物

[0196] 步骤1:在碱(如二异丙基乙胺,DMAP,三乙胺)的存在下,在酰胺缩合剂(如HATU,HBTU,HCTU)的作用下,在惰性溶剂(如DCM,DMF)中,化合物I1-1与取代苄胺在一定温度(如 $0\text{--}60^{\circ}\text{C}$ )下进行缩合反应,从而得到化合物I1-2。

[0197] 步骤2:在碱(如碳酸钠,氢化钠)的作用下,在惰性溶剂(如DMF)中,化合物I1-2与化合物取代苄溴在一定温度(如 $0\text{--}60^{\circ}\text{C}$ )下反应,从而得到化合物I1-3。

[0198] 步骤3:在卤化试剂(如NBS,NCS)作用下,在惰性溶剂(如DCM,DMF)中,化合物I1-3在一定温度(如 $0\text{--}60^{\circ}\text{C}$ )下发生卤代反应,从而得到化合物I1-4。

[0199] 步骤4:在碱(如氢氧化钠,氢氧化锂,氢氧化钾)的作用下,在惰性溶剂(如水,甲醇,THF)中,化合物 I1-4 在一定温度(如 0-100°C)下进行水解反应,从而得到化合物 I-1。

[0200] 方案 I 中,在步骤 1、2、3 中(即在化合物式 I1-1、I1-2、I1-3 中), $R_2$ 为 H,在步骤 4 中(即在化合物式 I1-4、式 I-1 中), $R_2$ 为卤素;在化合物 I1-1、I1-2、I1-3、I1-4 中, $R_3$ 为  $R_9-C(O)-$ 且  $R_9$ 为取代或未取代的  $C_1-C_6$ 烷氧基;在化合物式 I-1 中, $R_3$ 为  $R_9-C(O)-$ 且  $R_9$ 为羟基; $R_1$ 、 $R_4$ 的定义如说明书中所述。

[0201] 药物组合物

[0202] 本发明还提供了一种药物组合物,它包含安全有效量范围内的活性成分,以及药学上可接受的载体。

[0203] 本发明所述的“活性成分”是指本发明所述的通式 I 化合物、其光学异构体、水合物、溶剂化物、其前药或其药学上可接受的盐。

[0204] 本发明所述的“活性成分”和药物组合物可用作 PPAR  $\gamma$  选择性调控剂。在另一优选例中,用于制备治疗和/或预防受 PPAR  $\gamma$  激动剂调节的疾病的药物。在另一优选例中,所述疾病选自下组:糖尿病、非胰岛素依赖型糖尿病、升高的血压、提高的脂质和胆固醇水平的代谢综合症、或其组合。

[0205] “安全有效量”指的是:活性成分的量足以明显改善病情,而不至于产生严重的副作用。通常,药物组合物含有 1-2000mg 活性成分/剂,更佳地,含有 10-200mg 活性成分/剂。较佳地,所述的“一剂”为一个药片。

[0206] “药学上可接受的载体”指的是:一种或多种相容性固体或液体填料或凝胶物质,它们适合于人使用,而且必须有足够的纯度和足够低的毒性。“相容性”在此指的是组合物中各组份能和本发明的活性成分以及它们之间相互掺和,而不明显降低活性成分的药效。

[0207] 本发明优选实施例的化合物可以作为单独活性药剂给药,也可以与一个或多个其它用于治疗糖尿病的试剂组合使用。本发明优选实施例的化合物与已知的治疗剂组合使用也是有效的,目前已知的化合物和其它治疗糖尿病的治疗剂的组合在优选实施例范围之内。基于药物的特殊性质和所涉及的疾病,本领域普通技术人员能够辨别有效的药剂组合。这种治疗糖尿病的治疗剂包括(但不限于)如下:文迪亚、艾可托等。优选实施例的化合物与治疗糖尿病的治疗剂同时施用时也有效。

[0208] 通常,优选实施例的化合物将以治疗有效量、通过具有类似作用的药剂的任意一种可接受的模式施用。优选实施例的化合物(即活性成分)的实际用量根据多个因素确定,如待治疗疾病的严重程度、患者的年龄和相对健康程度、被使用化合物的效力、施用的路径和形式,以及其他因素。该药物可一天施用多次,优选地,每天一次或两次。所有这些因素都在主治医生的考虑范围内。

[0209] 在本发明中,治疗有效剂量通常可以是对患者一次性施用或分次施用的每日总剂量,例如,每日约 0.001 至约 1000 毫克/公斤体重,优选地,每日约 1.0 至约 30 毫克/千克体重。单位剂量组合物(Dosage unit composition)可包含其剂量因数以形成每日剂量。剂型的选择取决于各种因素,例如给药模式和药物物质的生物利用度。通常,优选实施例的化合物可作为药物组合物通过以下任意一种路线给药:口服、全身给药(如透皮、鼻内或通过栓剂)、或肠外给药(如肌内、静脉内或皮下)。优选的给药方式为口服,可根据苦的程度调节方便的日剂量。组合物可采取的形式为片剂、丸剂、胶囊、半固体、粉剂、缓释制剂、



溶液、悬浮液、酞剂、气雾剂或任何其他适当的组合物。另一种优选的施用优选实施例化合物的方式为吸入。这是一种将治疗剂直接运送给呼吸道的有效方法（参见，如美国专利号 5,607,915）。

[0210] 合适的药学上可接受的载体或赋形剂包括：如处理剂和药物运送改性剂和促进剂，诸如磷酸钙、硬脂酸镁、滑石、单糖、二糖、淀粉、明胶、纤维素、甲基纤维素钠、羧甲基纤维素、葡萄糖、羟丙基-β-环糊精、聚乙烯吡咯烷酮、低熔点蜡、离子交换树脂等，及其任意两种或多种的组合。液体和半固体的赋形剂可以选自甘油、丙二醇、水、乙醇和各种油，包括石油、动物油、植物油或合成来源，如花生油、豆油、矿物油、芝麻油等。优选的液体载体，特别是用于可注射溶液的载体，包括水、盐水、葡萄糖水性溶液和乙二醇。其它适宜的药学上可接受的赋形剂在《雷明顿药物科学》(Remington's Pharmaceutical Sciences), Mack Pub. Co., 新泽西 (1991) 有描述，通过引用纳入本文。

[0211] 如本文所用，术语“药学上可接受的盐”是指通式 I 化合物的非毒性酸或碱土金属盐。这些盐可在最终分离和纯化通式 I 化合物时原位制得、或分别将合适的有机或无机酸或碱与碱性或酸性官能团反应制得。代表性的盐包括，但不限于：乙酸盐、己二酸盐、藻酸盐、柠檬酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、二葡萄糖酸盐、环戊烷丙酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、葡萄糖庚酸盐、甘油磷酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、富马酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、2-羟基乙磺酸盐、乳酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、烟酸盐、2-萘基磺酸盐、草酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、硫氰酸盐、3-苯基丙酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐和十一烷酸盐。此外，含氮的碱性基团可被如下试剂季铵盐化：烷基卤化物，如甲基、乙基、丙基、丁基的氯化物、溴化物和碘化物；二烷基硫酸盐，如二甲基、二乙基、二丁基和二戊基硫酸酯；长链卤化物如癸基、月桂基、肉豆蔻基和硬脂基的氯化物、溴化物和碘化物；芳烷基卤化物如苄基和苯乙基溴化物等。由此得到水溶性或油溶性或可分散产品。可被用于形成药学上可接受的酸加成盐的酸的例子包括如盐酸、硫酸、磷酸的无机酸，和如草酸、马来酸、甲磺酸、琥珀酸、柠檬酸的有机酸。碱加成盐可在最终分离和纯化通式 I 的化合物时原位制得、或使羧酸部分分别与合适的碱（如药学上可接受的金属阳离子的氢氧化物，碳酸盐或碳酸氢盐）或氨、或有机伯、仲或叔胺反应制得。药学上可接受的盐包括，但不限于，基于碱金属和碱土金属的阳离子，如钠、锂、钾、钙、镁、铝的盐等，以及无毒的铵、季铵和胺阳离子，包括，但不限于：铵、四甲基铵、四乙基铵、甲胺、二甲胺、三甲胺、三乙胺、乙胺等。其它代表性的用于形成碱加成盐的有机胺包括二乙胺、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌嗪等。

[0212] 如本文所用，术语“药学上可接受的前药”是指那些优选实施例的化合物的前药，在体内迅速转化为上述通式所示的母体化合物的化合物，例如在血液中水解。在“T. Higuchi 和 V. Stella, 作为新型运送系统的前药 (Pro-drugs as Novel Delivery Systems), A. C. S. 15 Symposium Series 的 14 卷”和“Edward B. Roche 编, 药物设计中的生物可逆载体 (Bioreversible Carriers in Drug Design), 美国药学会和 Pergamon 出版社, 1987 年”中提供了完整的讨论, 这两者都引入本文作为参考。

[0213] 本发明化合物的用途

[0214] 本发明还提供了所述的式 I 化合物的用途。

[0215] 在本发明的一个优选例中, 所述式 I 化合物用于制备 PPAR $\gamma$  选择性调控剂; 所述

的 PPAR  $\gamma$  选择性调控剂包括：有效量的式 I 化合物或其药学上可接受的盐。

[0216] 在本发明的一个优选例中，所述式 I 化合物用于制备治疗和 / 或预防受 PPAR  $\gamma$  激动剂调节的疾病的药物组合物。

[0217] 在一个优选例中，所述疾病包括（但不限于）：糖尿病、非胰岛素依赖型糖尿病、升高的血压、提高的脂质和胆固醇水平的代谢综合症。

[0218] 在一个优选例中，所述式 I 化合物具有选自下组的一个或多个特性：

[0219] (a) 对 PPAR  $\gamma$  弱激活能力；

[0220] (b) 对 PPAR  $\gamma$  强结合能力；

[0221] (c) 弱的前脂肪细胞 3T3-L1 向脂肪细胞转化的能力。

[0222] 在另一优选例中，所述“弱激活能力”指测试组测量值 M1 与对照组参比值 M0 之比 ( $M1/M0$ )  $< 0.75$ ，较佳地  $< 0.6$ ，更佳地  $< 0.5$ ，更佳地  $< 0.4$ ，最佳地  $< 0.3$ 。

[0223] 在另一优选例中，所述“强结合能力”指测试组测量值 C1 与对照组参比值 C0 之比 ( $C1/C0$ )  $> 0.9$ ，较佳地  $> 1$ ，更佳地  $> 1.15$ ，更佳地  $> 1.25$ ，最佳地  $> 1.35$ 。

[0224] 在另一优选例中，所述“弱的前脂肪细胞 3T3-L1 向脂肪细胞转化的能力”指测试组测量值 T1 与对照组参比值 T0 之比 ( $T1/T0$ )  $< 0.5$ ，较佳地  $< 0.25$ ，更佳地  $< 0.1$ ，更佳地  $< 0.06$ 。

[0225] 本发明的主要优点包括：

[0226] (1) 提供一种结构新颖的通式 I 化合物；

[0227] (2) 本发明的化合物可以作为高效的 PPAR  $\gamma$  选择调控剂；

[0228] (3) 合成方法温和，操作简单易行，收率较高，易于衍生化，适合工业放大量生产；

[0229] (4) 既能够保留它的胰岛素增敏性，又能降低 PPAR  $\gamma$  完全激动剂导致的副作用。

[0230] 除非另行定义，文中所使用的所有专业与科学用语与本领域熟练人员所熟悉的意义相同。此外，任何与所记载内容相似或均等的方法及材料皆可应用于本发明方法中。文中所述的较佳实施方法与材料仅作示范之用。

[0231] 下面结合具体实施例，进一步阐述本发明。应理解，这些实施例仅用于说明本发明而并不用于限制本发明的范围。下列实施例中未注明具体条件的实验方法，通常按照常规条件如 Sambrook 等人，分子克隆：实验室手册 (New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989) 中所述的条件，或按照制造厂商所建议的条件。除非另外说明，否则百分比和份数按重量计算。

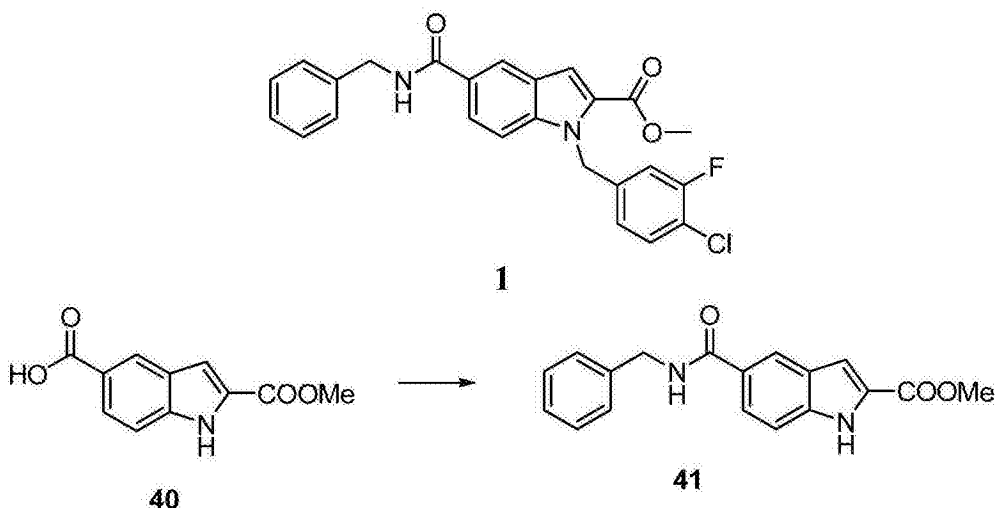
[0232] 制备实施例

[0233] 所用仪器及主要实验材料如下：

[0234] 4- 胍基苯甲酸盐、丙酮酸甲酯、苜溴、苜胺、4- 甲氨基吡啶、苜胺等所涉及化学试剂购于 sigma 公司。石油醚、乙酸乙酯等溶剂购于上海国药集团，所有溶剂均为分析纯。Bruker AM-400 型和 Varian Mercury plus-400 型核磁共振仪，及 200-300 目柱层析硅胶（青岛海洋化工厂），HSGF254TLC 板（烟台市化工研究院）。

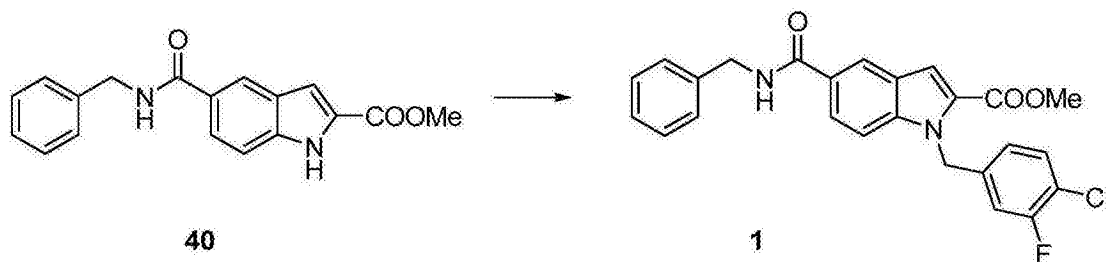
[0235] 实施例 1 5-(苜胺甲酰基)-1-(4-氯-3-氟苜基)-1H-吡啶-2-羧酸甲酯 (1) 的制备

[0236]



[0237] 向反应瓶中加入 5-羧基吲哚-2-甲酸甲酯 (2.0mmol)、Pybop(1H-苯并三唑-1-基氧三吡咯烷基磷六氟磷酸盐, 2.4mmol)、苄胺 (2.2mmol)、二异丙基乙胺 (3.0mmol) 和 DMF (N,N-二甲基甲酰胺) (10mL), 室温搅拌 4h, TLC 检测反应完全。向反应瓶中加入水 (50ml), 乙酸乙酯萃取, 饱和 NaCl 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得粗产品, 硅胶柱层析得 5-(苄胺甲酰基)-1H-吲哚-2-羧酸甲酯 41 (500mg, 产率 83%)。

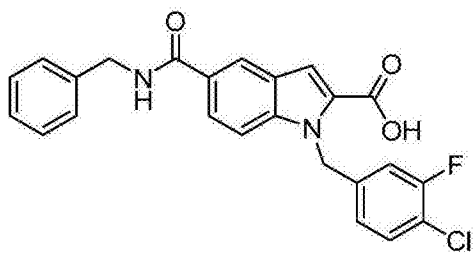
[0238]



[0239] 向反应瓶中加入 5-(苄胺甲酰基)-1H-吲哚-2-羧酸甲酯 (0.2mmol)、NaH (0.22mmol) 和 DMF (N,N-二甲基甲酰胺) (2mL), 冰浴下搅拌 30min 后加入 3-氟-4-氯苄溴 (0.22mmol), 室温搅拌, TLC 检测反应完全。乙酸乙酯萃取, 水和饱和 NaCl 分别洗涤, 干燥浓缩得粗产品, 硅胶柱层析得 5-(苄胺甲酰基)-1-(4-氯-3-氟苄基)-1H-吲哚-2-羧酸甲酯 (1) (75mg, 产率 83%)。

[0240]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$ : 9.01 (t,  $J = 5.9\text{Hz}$ , 1H), 8.35 (s, 1H), 7.88 (d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.67 (d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.48 (dd,  $J = 14.7, 6.6\text{Hz}$ , 2H), 7.36 - 7.17 (m, 5H), 7.11 (d,  $J = 9.0\text{Hz}$ , 1H), 6.78 (d,  $J = 8.5\text{Hz}$ , 1H), 5.88 (s, 2H), 4.49 (d,  $J = 5.9\text{Hz}$ , 2H), 3.83 (s, 3H).

[0241] 实施例 2 5-(苄胺甲酰基)-1-(4-氯-3-氟苄基)-1H-吲哚-2-羧酸 (2) 的制备  
[0242]

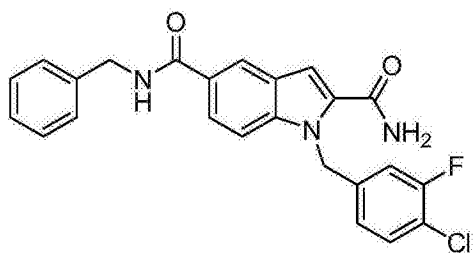


2

[0243] 向所得 5-(苄胺甲酰基)-1-(4-氯-3-氟苄基)-1H-吲哚-2-羧酸甲酯 (0.10mmol) 中加入 4mol/L 的 NaOH 溶液 (8mL), 回流搅拌, TLC 检测反应完全。向反应瓶中加入 1mol/L 盐酸溶液调 pH 为酸性, 乙酸乙酯萃取 3 次, 合并有机相、饱和 NaCl 洗有机相, 无水硫酸钠干燥, 旋干得粗产品。再经硅胶柱层析得水解产物 5-(苄胺甲酰基)-1-(4-氯-3-氟苄基)-1H-吲哚-2-羧酸 (2) (40mg), 产率 92%。

[0244]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$ : 9.05 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.5Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.45 (t, J = 8.1Hz, 1H), 7.41 - 7.18 (m, 6H), 7.12 (d, J = 9.4Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.4Hz, 1H), 5.96 (s, 2H), 4.47 (d, J = 5.9Hz, 2H).

[0245] 实施例 3 N<sup>5</sup>-苄基-1-(4-氯-3-氟苄基)-1H-吲哚-2,5-二甲酰胺 (3) 的制备  
[0246]



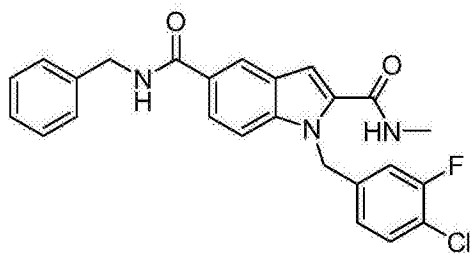
3

[0247] 向反应瓶中加入 2 (0.05mmol)、Pybop (0.06mmol)、氯化铵 (0.10mmol)、二异丙基乙胺 (0.20mmol) 和 DMF (1mL), 室温搅拌 4h, TLC 检测反应完全。向反应瓶中加入水 (50ml), 乙酸乙酯萃取, 饱和 NaCl 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得粗产品, 硅胶柱层析得 3 (20mg, 产率 91%)。

[0248]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$ : 8.97 (t, J = 6.0Hz, 1H), 8.27 (d, J = 1.1Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.80 (dd, J = 8.8, 1.6Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.53 - 7.41 (m, 2H), 7.37 - 7.19 (m, 6H), 7.10 (dd, J = 10.3, 1.7Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 8.3, 1.4Hz, 1H), 5.91 (s, 2H), 4.49 (d, J = 5.9Hz, 2H).

[0249] 实施例 4 N<sup>5</sup>-苄基-1-(4-氯-3-氟苄基)-N<sup>2</sup>-甲基-1H-吲哚-2,5-二甲酰胺 (4) 的制备

[0250]



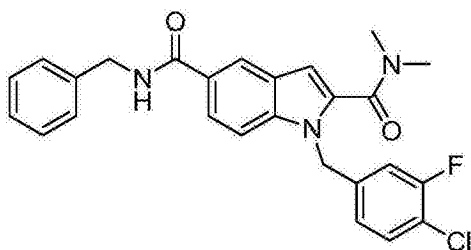
4

[0251] 用甲胺盐酸盐代替氯化铵按照制备 3 的方法制备 4(产率 85%)。

[0252]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$ : 9.09 (t,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 1H), 8.79 (d,  $J = 4.6\text{Hz}$ , 1H), 8.30 (s, 1H), 7.81 (dd,  $J = 8.8, 1.4\text{Hz}$ , 1H), 7.56 (d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.46 (t,  $J = 8.1\text{Hz}$ , 1H), 7.42 - 7.17 (m, 6H), 7.11 (dd,  $J = 10.4, 1.6\text{Hz}$ , 1H), 6.85 (d,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 1H), 5.89 (s, 2H), 4.48 (d,  $J = 5.9\text{Hz}$ , 2H), 2.74 (t,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 3H).

[0253] 实施例 5  $\text{N}^5$ -苄基-1-(4-氯-3-氟苄基)- $\text{N}^2, \text{N}^2$ -二甲基-1H-吡咯-2,5-二甲酰胺 (5) 的制备

[0254]



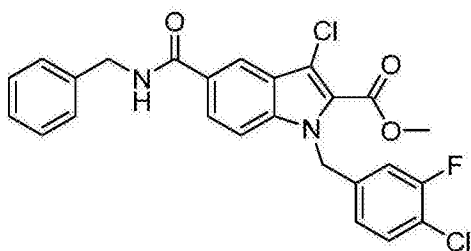
5

[0255] 用二甲胺盐酸盐代替氯化铵按照制备 3 的方法制备 5(产率 80%)。

[0256]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$ : 9.07 (t,  $J = 5.9\text{Hz}$ , 1H), 8.27 (s, 1H), 7.79 (d,  $J = 8.6\text{Hz}$ , 1H), 7.59 - 7.42 (m, 2H), 7.38 - 7.10 (m, 6H), 6.91 - 6.88 (m, 2H), 5.52 (s, 2H), 4.48 (d,  $J = 5.9\text{Hz}$ , 2H), 2.99 (s, 6H).

[0257] 实施例 6 5-(苄胺甲酰基)-3-氯-1-(4-氯-3-氟苄基)-1H-吡咯-2-羧酸甲酯 (6) 的制备

[0258]



6

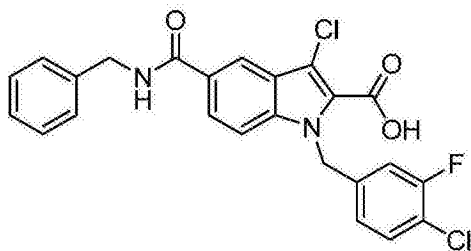
[0259] 将 1 (0.1mmol) 溶于 DMF (1ml), 冰水浴下加入 NCS (N-氯代丁二酰亚胺, 0.1mmol), 升至室温搅拌至原料转化完全, 乙酸乙酯萃取, 饱和 NaCl 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得粗产品, 硅胶柱层析得 3 (34mg, 产率 70%)。

[0260]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.20 (d,  $J = 1.2\text{Hz}$ , 1H), 7.92 (dd,  $J = 8.8, 1.7\text{Hz}$ , 1H), 7.42 - 7.30 (m, 7H), 6.80 (dd,  $J = 15.1, 5.3\text{Hz}$ , 2H), 6.55 (s, 1H), 5.78 (s, 2

H), 4.71 (d, J = 5.6Hz, 2H), 3.96 (s, 3H).

[0261] 实施例 7 5-(苄胺甲酰基)-3-氯-1-(4-氯-3-氟苄基)-1H-吡啶-2-羧酸 (7) 的制备

[0262]



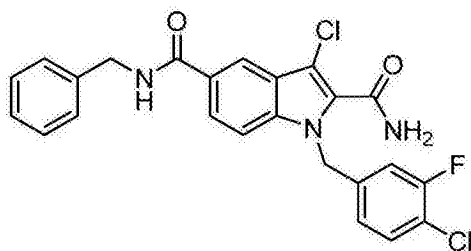
7

[0263] 以 6 为原料按照制备 2 的方法制备 7 (产率 94%)。

[0264]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$ : 9.17 (t, J = 5.9Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.00 - 7.93 (m, 1H), 7.73 (d, J = 8.9Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 15.7, 7.7Hz, 1H), 7.39 - 7.21 (m, 5H), 7.14 (t, J = 17.8Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.2Hz, 1H), 5.88 (s, 2H), 4.52 (d, J = 5.8Hz, 2H).

[0265] 实施例 8 N<sup>5</sup>-苄基-3-氯-1-(4-氯-3-氟苄基)-1H-吡啶-2,5-二甲酰胺 (8) 的制备

[0266]



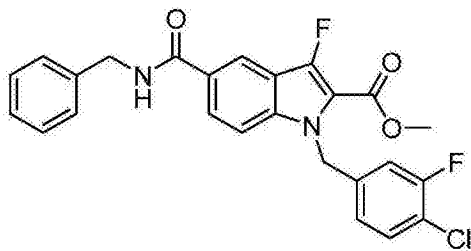
8

[0267] 以 7 为原料按照制备 3 的方法制备 8 (产率 74%)。

[0268]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$ : 9.13 (t, J = 5.9Hz, 1H), 8.26 (d, J = 1.0Hz, 1H), 8.09 (d, J = 4.7Hz, 2H), 7.90 (dd, J = 8.8, 1.5Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.51 (t, J = 8.1Hz, 1H), 7.37 - 7.22 (m, 5H), 7.17 (dd, J = 10.3, 1.6Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 8.3, 1.1Hz, 1H), 5.70 (s, 2H), 4.52 (d, J = 5.9Hz, 2H).

[0269] 实施例 9 5-(苄胺甲酰基)-3-氟-1-(4-氯-3-氟苄基)-1H-吡啶-2-羧酸甲酯 (9) 的制备

[0270]



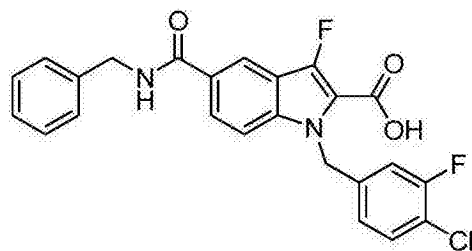
9

[0271] 将 1 (0.1mmol) 溶于 DCM(1ml), 冰水浴下加入 2,6-二氯-1-氟吡啶三氟甲磺酸盐 (0.15mmol), 升至室温搅拌至原料转化完全, 乙酸乙酯萃取, 饱和 NaCl 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得粗产品, 硅胶柱层析得 9 (22mg, 产率 47%)。

[0272]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO)  $\delta$ : 9.12 (t,  $J = 5.9\text{Hz}$ , 1H), 8.36 (t,  $J = 2.8\text{Hz}$ , 1H), 7.95 (dd,  $J = 9.0, 1.6\text{Hz}$ , 1H), 7.73 (d,  $J = 9.0\text{Hz}$ , 1H), 7.47 (t,  $J = 8.1\text{Hz}$ , 1H), 7.34 - 7.21 (m, 6H), 7.13 (dd,  $J = 10.3, 1.9\text{Hz}$ , 1H), 6.80 (d,  $J = 8.3\text{Hz}$ , 1H), 5.80 (s, 2H), 4.49 (d,  $J = 5.9\text{Hz}$ , 2H), 3.85 (s, 3H).

[0273] 实施例 10 5-(苄胺甲酰基)-3-氟-1-(4-氯-3-氟苄基)-1H-吡啶-2-羧酸 (10) 的制备

[0274]



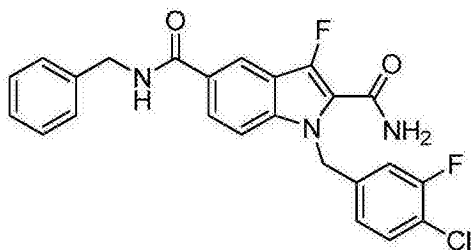
10

[0275] 以 9 为原料按照制备 2 的方法制备 10 (产率 91%)。

[0276]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO)  $\delta$ : 9.10 (t,  $J = 5.9\text{Hz}$ , 1H), 8.34 (d,  $J = 0.8\text{Hz}$ , 1H), 7.92 (dd,  $J = 9.0, 1.5\text{Hz}$ , 1H), 7.69 (d,  $J = 9.0\text{Hz}$ , 1H), 7.46 (t,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.36 - 7.19 (m, 5H), 7.12 (dd,  $J = 10.3, 1.6\text{Hz}$ , 1H), 6.78 (dd,  $J = 8.2, 1.2\text{Hz}$ , 1H), 5.82 (s, 2H), 4.49 (d,  $J = 5.8\text{Hz}$ , 2H).

[0277] 实施例 11 N<sup>5</sup>-苄基-3-氟-1-(4-氯-3-氟苄基)-1H-吡啶-2,5-二甲酰胺 (11) 的制备

[0278]



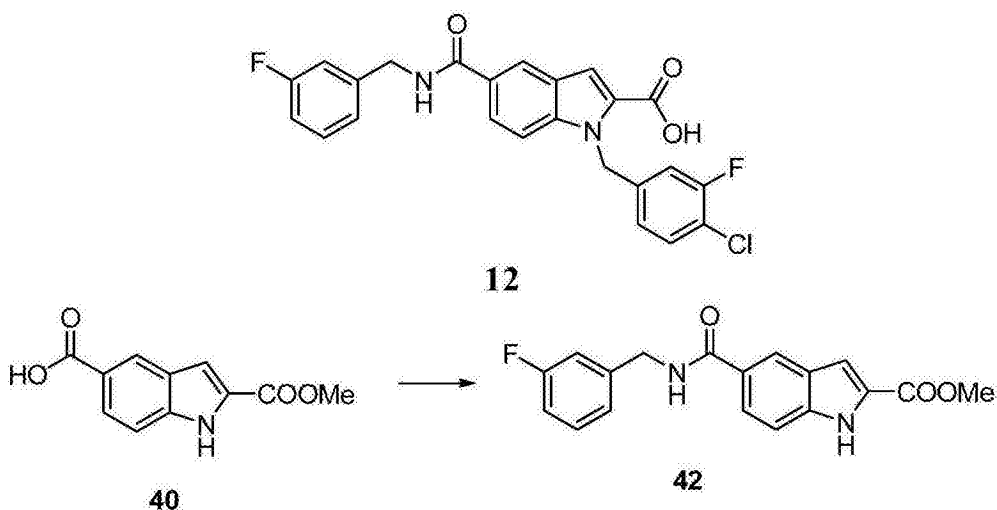
11

[0279] 以 10 为原料按照制备 3 的方法制备 11 (产率 81%)。

[0280]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO)  $\delta$ : 9.08 (t,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 1H), 8.31 (d,  $J = 1.1\text{Hz}$ , 1H), 7.92 - 7.65 (m, 4H), 7.48 (t,  $J = 8.1\text{Hz}$ , 1H), 7.34 - 7.20 (m, 5H), 7.13 (dd,  $J = 10.3, 1.9\text{Hz}$ , 1H), 6.89 (dd,  $J = 8.3, 1.4\text{Hz}$ , 1H), 5.79 (s, 2H), 4.51 (d,  $J = 5.9\text{Hz}$ , 2H).

[0281] 实施例 12 5-(3-氟苄胺甲酰基)-1-(4-氯-3-氟苄基)-1H-吡啶-2-羧酸 (12) 的制备

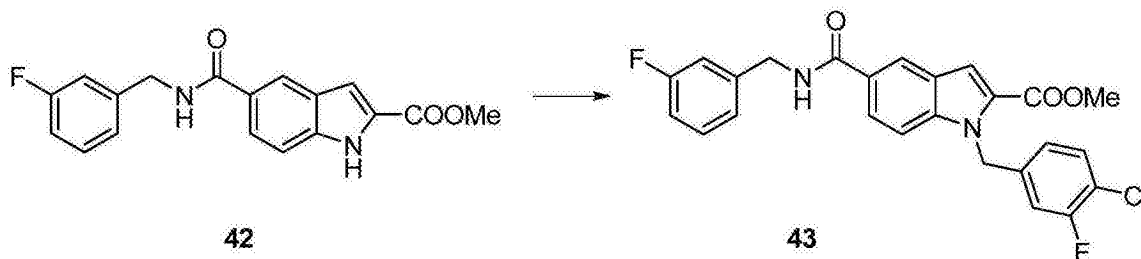
[0282]



[0283] 向反应瓶中加入5-羧基吲哚-2-甲酸甲酯(2.0mmol)、Pybop(1H-苯并三唑-1-基氧三吡咯烷基磷六氟磷酸盐,2.4mmol)、3-氟苄胺(2.2mmol)、二异丙基乙胺(3.0mmol)和DMF(N,N-二甲基甲酰胺)(10mL),室温搅拌4h,TLC检测反应完全。向反应瓶中加入水(50ml),乙酸乙酯萃取,饱和NaCl洗涤,无水硫酸钠干燥,浓缩得粗产品,硅胶柱层析得5-(3-氟苄胺甲酰基)-1H-吲哚-2-羧酸甲酯42(480mg,产率77%)。

[0284]  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$ : 12.19 (s, 1H), 8.98 (t,  $J = 5.7\text{Hz}$ , 1H), 8.31 (s, 1H), 7.83 (dd,  $J = 8.7, 1.4\text{Hz}$ , 1H), 7.50 (s, 1H), 7.39 (dd,  $J = 8.0, 6.4\text{Hz}$ , 1H), 7.36 - 7.28 (m, 2H), 7.23 - 7.13 (m, 2H), 4.54 (d,  $J = 5.7\text{Hz}$ , 2H), 3.90 (s, 3H).

[0285]

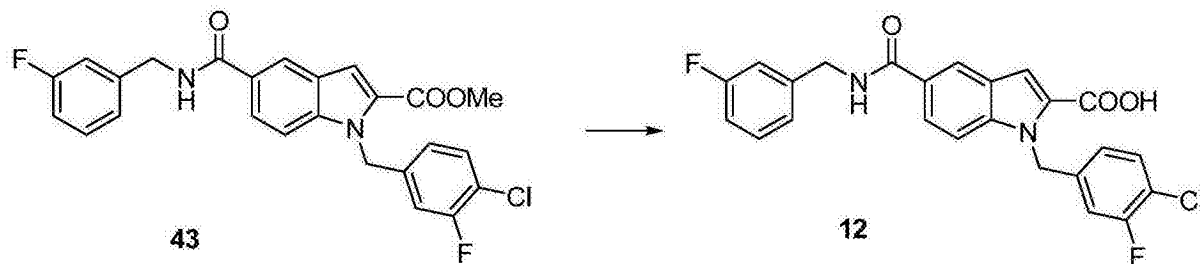


[0286] 向反应瓶中加入5-(3-氟苄胺甲酰基)-1H-吲哚-2-羧酸甲酯(0.1mmol)、NaH(0.2mmol)和DMF(N,N-二甲基甲酰胺)(2mL),冰浴下搅拌30min后加入3-氟-4-氯苄溴(0.11mmol),室温搅拌,TLC检测反应完全。乙酸乙酯萃取,水和饱和NaCl分别洗涤,干燥浓缩得粗产品,硅胶柱层析得5-(3-氟苄胺甲酰基)-1-(4-氯-3-氟苄基)-1H-吲哚-2-羧酸甲酯(43)(38mg,产率83%)。

[0287]  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.24 (d,  $J = 1.2\text{Hz}$ , 1H), 7.82 (dd,  $J = 8.8, 1.6\text{Hz}$ , 1H), 7.59 - 7.42 (m, 1H), 7.44 - 7.24 (m, 4H), 7.17 (d,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.10 (d,  $J = 9.6\text{Hz}$ , 1H), 7.01 (td,  $J = 8.5, 2.4\text{Hz}$ , 1H), 6.79 (t,  $J = 9.6\text{Hz}$ , 2H), 6.53 (s, 1H), 5.83 (s, 2H), 4.70 (d,  $J = 5.7\text{Hz}$ , 2H), 3.94 (d,  $J = 21.3\text{Hz}$ , 3H).

[0288]

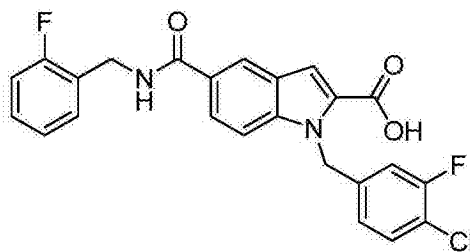




[0289] 以 4 为原料按照制备 A2 的方法制备 A12(产率 85%)。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO)  $\delta$ : 8.97(t,  $J = 5.9\text{Hz}$ , 1H), 8.24(s, 1H), 7.76(dd,  $J = 8.9, 1.4\text{Hz}$ , 1H), 7.55(d,  $J = 8.9\text{Hz}$ , 1H), 7.43 - 7.35(m, 2H), 7.26(dd,  $J = 14.1, 7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.14 - 6.90(m, 4H), 6.68(d,  $J = 8.3\text{Hz}$ , 1H), 5.80(s, 2H), 4.40(d,  $J = 5.9\text{Hz}$ , 2H).

[0290] 实施例 13 5-(2-氟苄胺甲酰基)-1-(4-氯-3-氟苄基)-1H-吡啶-2-羧酸 (13) 的制备

[0291]

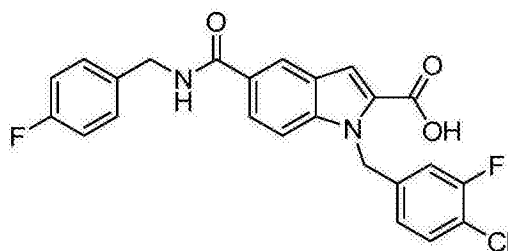


13

[0292] 以 2-氟苄胺代替 3-氟苄胺按照制备 12 的方法制备 13(产率 41%)。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO)  $\delta$ : 9.00(t,  $J = 5.8\text{Hz}$ , 1H), 8.35(s, 1H), 7.87(dd,  $J = 8.9, 1.4\text{Hz}$ , 1H), 7.66(d,  $J = 8.9\text{Hz}$ , 1H), 7.48(dd,  $J = 13.4, 5.2\text{Hz}$ , 2H), 7.39(t,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 1H), 7.33 - 7.28(m, 1H), 7.21 - 7.11(m, 3H), 6.79(d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 1H), 5.91(s, 2H), 4.54(d,  $J = 5.7\text{Hz}$ , 2H).

[0293] 实施例 14 5-(4-氟苄胺甲酰基)-1-(4-氯-3-氟苄基)-1H-吡啶-2-羧酸 (14) 的制备

[0294]

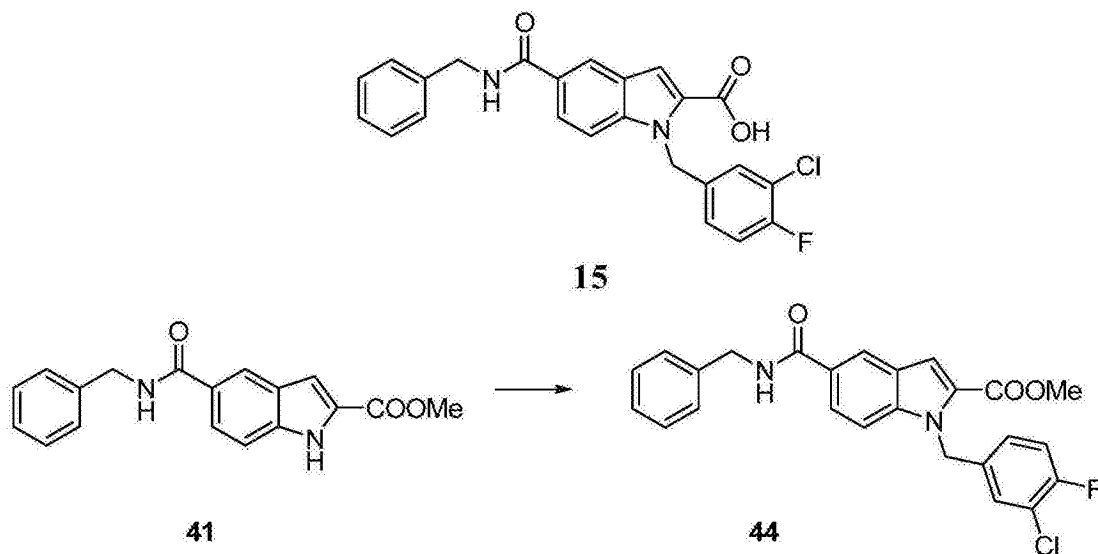


14

[0295] 以 4-氟苄胺代替 3-氟苄胺按照制备 12 的方法制备 13(产率 45%)。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz, MeOD)  $\delta$ : 8.29(s, 1H), 7.84(d,  $J = 8.7\text{Hz}$ , 1H), 7.51(d,  $J = 12.7\text{Hz}$ , 2H), 7.45 - 7.30(m, 3H), 7.06(t,  $J = 8.3\text{Hz}$ , 2H), 6.92(d,  $J = 10.1\text{Hz}$ , 1H), 6.84(d,  $J = 8.3\text{Hz}$ , 1H), 5.90(s, 2H), 4.59(s, 2H).

[0296] 实施例 15 5-(苄胺甲酰基)-1-(3-氯-4-氟苄基)-1H-吡啶-2-羧酸 (15) 的制备

[0297]



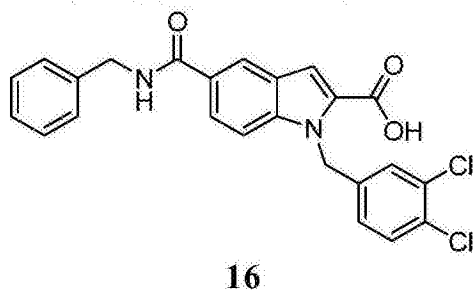
[0298] 向反应瓶中加入 5-(3-氟苄胺甲酰基)-1H-吡啶-2-羧酸甲酯 (0.1mmol)、NaH(0.2mmol) 和 DMF(N,N-二甲基甲酰胺) (2mL), 冰浴下搅拌 30min 后加入 3-氯-4-氟苄溴 (0.11mmol), 室温搅拌, TLC 检测反应完全。乙酸乙酯萃取, 水和饱和 NaCl 分别洗涤, 干燥浓缩得粗产品, 硅胶柱层析得 5-(苄胺甲酰基)-1-(3-氯-4-氟苄基)-1H-吡啶-2-羧酸甲酯 (45) (39mg, 产率 86%)。

[0299]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.22 (s, 1H), 7.85 (t,  $J = 20.9\text{Hz}$ , 1H), 7.52 - 7.31 (m, 7H), 7.17 - 6.99 (m, 2H), 6.96 - 6.87 (m, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.80 (s, 2H), 4.70 (d,  $J = 5.2\text{Hz}$ , 2H), 3.91 (s, 3H).

[0300] 以 45 为原料按照制备 2 的方法制备 15 (产率 88%)。  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, MeOD)  $\delta$ : 8.30 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.68 - 6.91 (m, 10H), 5.89 (s, 2H), 4.63 (s, 2H).

[0301] 实施例 16 5-(苄胺甲酰基)-1-(3,4-二氯苄基)-1H-吡啶-2-羧酸 (16) 的制备

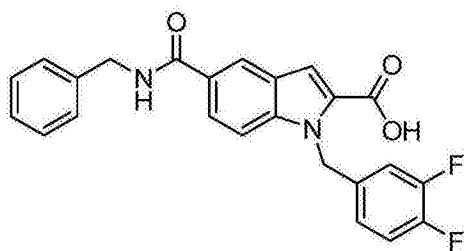
[0302]



[0303] 以 3,4-二氯苄溴代替 3-氯-4-氟苄溴按照制备 15 的方法制备 16 (产率 61%)。  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, MeOD)  $\delta$ : 8.29 (s, 1H), 7.85 (d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.58 - 7.18 (m, 8H), 6.96 (d,  $J = 7.9\text{Hz}$ , 1H), 5.90 (s, 2H), 4.62 (s, 2H).

[0304] 实施例 17 5-(苄胺甲酰基)-1-(3,4-二氟苄基)-1H-吡啶-2-羧酸 (17) 的制备

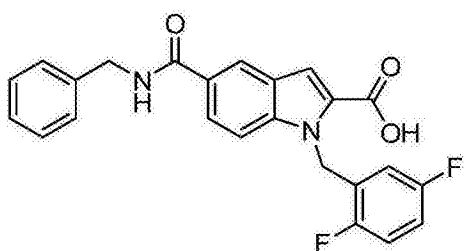
[0305]



17

[0306] 以 3,4-二氟苄溴代替 3-氯-4-氟苄溴按照制备 15 的方法制备 17(产率 54%)。  
 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, MeOD)  $\delta$ : 8.24(d,  $J = 1.2\text{Hz}$ , 1H), 7.79(dd,  $J = 8.8, 1.7\text{Hz}$ , 1H), 7.48(d,  $J = 8.9\text{Hz}$ , 1H), 7.43(s, 1H), 7.37 - 7.27(m, 4H), 7.20(t,  $J = 7.1\text{Hz}$ , 1H), 7.09(m, 1H), 6.93(m, 1H), 6.88 - 6.74(m, 1H), 5.85(s, 2H), 4.57(s, 2H).

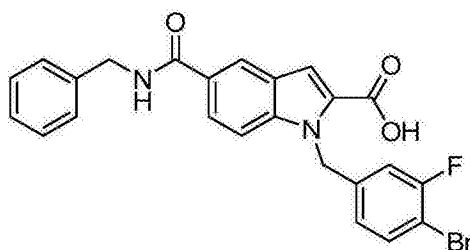
[0307] 实施例 18 5-(苄胺甲酰基)-1-(2,5-二氟苄基)-1H-吲哚-2-羧酸 (18) 的制备  
 [0308]



18

[0309] 以 2,5-二氟苄溴代替 3-氯-4-氟苄溴按照制备 15 的方法制备 17(产率 66%)。  
 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, MeOD)  $\delta$ : 8.30(d,  $J = 1.2\text{Hz}$ , 1H), 7.85(dd,  $J = 8.8, 1.6\text{Hz}$ , 1H), 7.55 - 7.46(m, 2H), 7.42 - 7.29(m, 4H), 7.25(t,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 1H), 7.14(m, 1H), 6.97(m, 1H), 6.23(m, 1H), 5.95(s, 2H), 4.62(s, 2H).

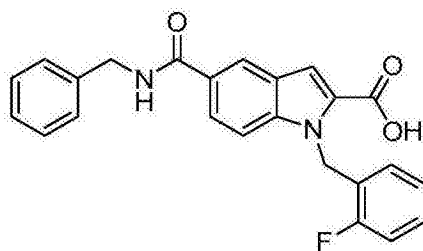
[0310] 实施例 19 5-(苄胺甲酰基)-1-(2,5-二氟苄基)-1H-吲哚-2-羧酸 (19) 的制备  
 [0311]



19

[0312] 以 3-氟-4-溴苄溴代替 3-氯-4-氟苄溴按照制备 15 的方法制备 19(产率 45%)。  
 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, MeOD)  $\delta$ : 8.29(d,  $J = 1.5\text{Hz}$ , 1H), 7.84(dd,  $J = 8.8, 1.7\text{Hz}$ , 1H), 7.54 - 7.45(m, 3H), 7.35(m, 4H), 7.25(m, 1H), 6.89(dd,  $J = 9.7, 1.9\text{Hz}$ , 1H), 6.77(dd,  $J = 8.3, 1.5\text{Hz}$ , 1H), 5.88(s, 2H), 4.61(s, 2H).

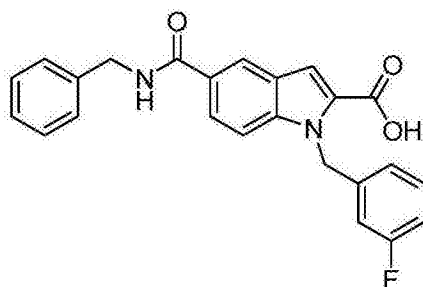
[0313] 实施例 20 5-(苄胺甲酰基)-1-(2-氟苄基)-1H-吲哚-2-羧酸 (20) 的制备  
 [0314]



20

[0315] 以 2-氟苄溴代替 3-氯-4-氟苄溴按照制备 15 的方法制备 20 (产率 49%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, MeOD)  $\delta$ : 8.30 (s, 1H), 7.83 (d,  $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.56 - 7.07 (m, 9H), 6.96 (t,  $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.56 (t,  $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.00 (s, 2H), 4.62 (s, 2H).

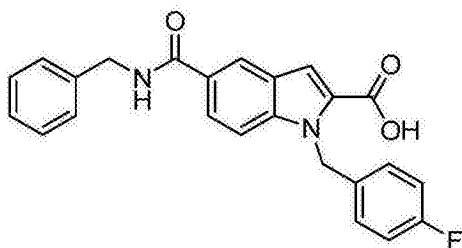
[0316] 实施例 21 5-(苄胺甲酰基)-1-(3-氟苄基)-1H-吡啶-2-羧酸 (21) 的制备  
[0317]



21

[0318] 以 3-氟苄溴代替 3-氯-4-氟苄溴按照制备 15 的方法制备 21 (产率 48%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, MeOD)  $\delta$ : 8.28 (d,  $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.82 (dd,  $J = 8.9, 1.6$ Hz, 1H), 7.49 (d,  $J = 6.9$ Hz, 2H), 7.42 - 7.20 (m, 6H), 6.93 (m, 1H), 6.85 (d,  $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.75 (d,  $J = 9.9$ Hz, 1H), 5.92 (s, 2H), 4.61 (s, 2H).

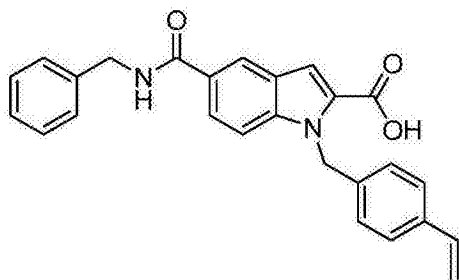
[0319] 实施例 22 5-(苄胺甲酰基)-1-(4-氟苄基)-1H-吡啶-2-羧酸 (22) 的制备  
[0320]



22

[0321] 以 4-氟苄溴代替 3-氯-4-氟苄溴按照制备 15 的方法制备 22 (产率 48%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, MeOD)  $\delta$ : 8.27 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.61 - 6.83 (m, 10H), 5.88 (s, 2H), 4.60 (s, 2H).

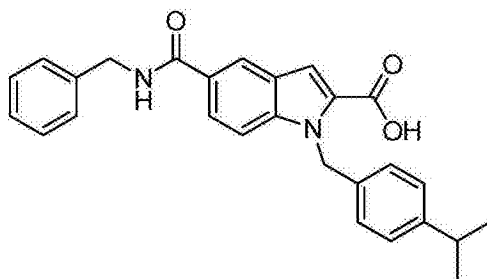
[0322] 实施例 23 5-(苄胺甲酰基)-1-(4-乙烯基苄基)-1H-吡啶-2-羧酸 (23) 的制备  
[0323]



23

[0324] 以 4- 乙烯基苄溴代替 3- 氯 -4- 氟苄溴按照制备 15 的方法制备 23 (产率 51%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, MeOD)  $\delta$ : 8.22 (d,  $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.73 (dd,  $J = 8.8, 1.7$ Hz, 1H), 7.43 - 7.19 (m, 9H), 7.00 (d,  $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.63 (dd,  $J = 17.6, 11.0$ Hz, 1H), 5.93 (s, 2H), 5.67 (dd,  $J = 17.6, 0.8$ Hz, 1H), 5.13 (dd,  $J = 10.9, 0.8$ Hz, 1H), 4.59 (s, 2H).

[0325] 实施例 24 5-(苄胺甲酰基)-1-(4-异丙基苄基)-1H-吡唑-2-羧酸 (24) 的制备  
[0326]

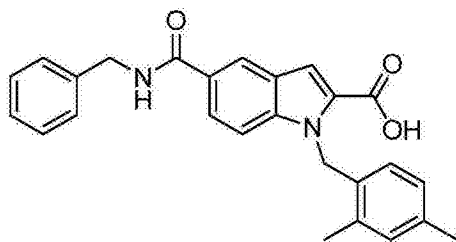


24

[0327] 以 4- 异丙基苄溴代替 3- 氯 -4- 氟苄溴按照制备 15 的方法制备 24 (产率 71%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, MeOD)  $\delta$ : 8.20 (d,  $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.71 (dd,  $J = 8.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.49 - 7.19 (m, 7H), 7.05 (m, 4H), 5.96 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 2.87 - 2.72 (m, 1H), 1.18 (d,  $J = 6.9$ Hz, 6H).

[0328] 实施例 25 5-(苄胺甲酰基)-1-(2,4-二甲基苄基)-1H-吡唑-2-羧酸 (25) 的制备

[0329]

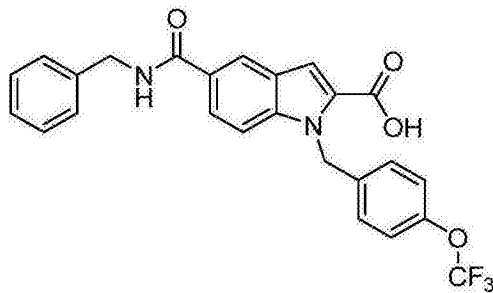


25

[0330] 以 2,4- 二甲基苄溴代替 3- 氯 -4- 氟苄溴按照制备 15 的方法制备 25 (产率 62%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$ : 8.89 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.69 (d,  $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.38 - 7.27 (m, 2H), 7.26 - 7.17 (m, 4H), 7.13 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.60 (d,  $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.79 - 5.68 (m, 3H), 4.40 (d,  $J = 5.5$ Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.07 (s, 3H).

[0331] 实施例 26 5-(苄胺甲酰基)-1-(4-三氟甲氧基苄基)-1H-吡唑-2-羧酸 (26) 的制备

[0332]

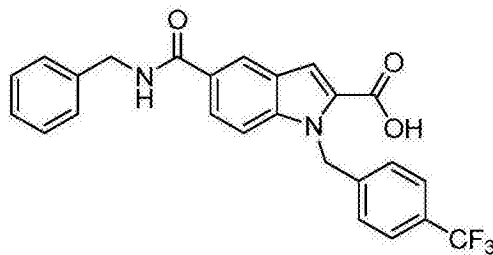


26

[0333] 以4-三氟甲氧基苄溴代替3-氯-4-氟苄溴按照制备15的方法制备26(产率68%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, MeOD)  $\delta$ : 8.28(d, J = 1.3Hz, 1H), 7.82(dd, J = 8.8, 1.8Hz, 1H), 7.53 - 7.45(m, 2H), 7.35(m, 4H), 7.25(t, J = 7.2Hz, 1H), 7.19 - 7.11(m, 4H), 5.94(s, 2H), 4.61(s, 2H).

[0334] 实施例27 5-(苄胺甲酰基)-1-(4-三氟甲基苄基)-1H-吡啶-2-羧酸(27)的制备

[0335]

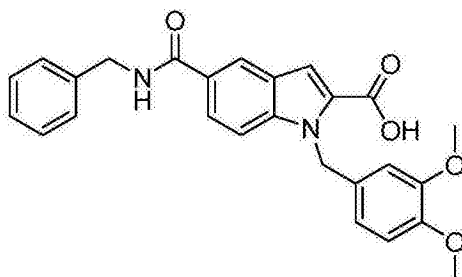


27

[0336] 以4-三氟甲基苄溴代替3-氯-4-氟苄溴按照制备15的方法制备27(产率64%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, MeOD)  $\delta$ : 8.27(d, J = 1.4Hz, 1H), 7.81(dd, J = 8.9, 1.6Hz, 1H), 7.49(m, 4H), 7.33(m, 4H), 7.26 - 7.13(m, 3H), 5.99(s, 2H), 4.60(s, 2H).

[0337] 实施例28 5-(苄胺甲酰基)-1-(3,4-二甲氧基苄基)-1H-吡啶-2-羧酸(28)的制备

[0338]

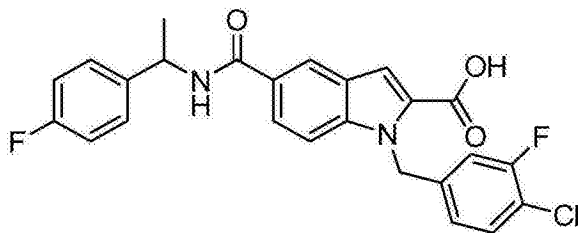


28

[0339] 以3,4-二甲氧基苄溴代替3-氯-4-氟苄溴按照制备15的方法制备28(产率77%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, MeOD)  $\delta$ : 8.26(d, J = 1.3Hz, 1H), 7.81(dd, J = 8.9, 1.6Hz, 1H), 7.53(d, J = 8.9Hz, 1H), 7.45(s, 1H), 7.42 - 7.27(m, 4H), 7.23(t, J = 7.2Hz, 1H), 6.78(m, 2H), 6.56(dd, J = 8.3, 1.8Hz, 1H), 5.81(d, J = 8.1Hz, 2H), 4.60(s, 2H), 3.74(s, 3H), 3.69(s, 3H).

[0340] 实施例 29 5-{1-(4-氟苄基)乙胺甲酰基}-1-(3-氟-4-氯苄基)-1H-吡啶-2-羧酸 (29) 的制备

[0341]

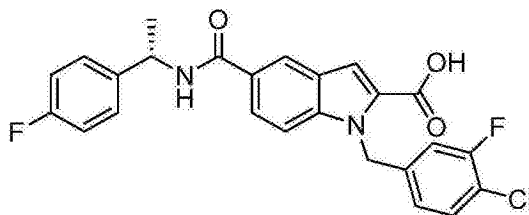


29

[0342] 以 1-(4-氟苄基)乙胺代替 3-氟苄胺按照制备 12 的方法制备 29 (产率 48 % )。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ : 8.59 (d, J = 7.8Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.7Hz, 1H), 7.35 - 7.24 (m, 3H), 7.12 (s, 1H), 6.98 (t, J = 8.8Hz, 3H), 6.69 (d, J = 8.2Hz, 1H), 5.82 (s, 2H), 1.32 (d, J = 7.0Hz, 3H).

[0343] 实施例 30 5-{(S)-1-(4-氟苄基)乙胺甲酰基}-1-(3-氟-4-氯苄基)-1H-吡啶-2-羧酸 (30) 的制备

[0344]

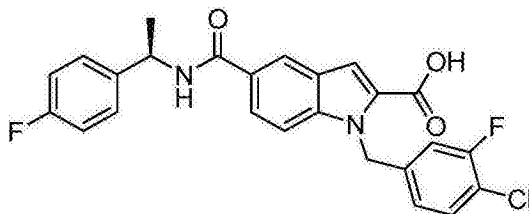


30

[0345] 以 (S)-1-(4-氟苄基)乙胺代替 3-氟苄胺按照制备 12 的方法制备 30 (产率 43 % )。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ : 8.59 (d, J = 7.8Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.7Hz, 1H), 7.35 - 7.24 (m, 3H), 7.12 (s, 1H), 6.98 (t, J = 8.8Hz, 3H), 6.69 (d, J = 8.2Hz, 1H), 5.82 (s, 2H), 1.32 (d, J = 7.0Hz, 3H).

[0346] 实施例 31 5-{(R)-1-(4-氟苄基)乙胺甲酰基}-1-(3-氟-4-氯苄基)-1H-吡啶-2-羧酸 (31) 的制备

[0347]



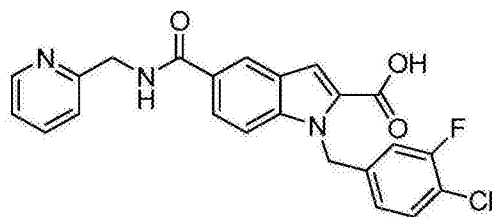
31

[0348] 以 (R)-1-(4-氟苄基)乙胺代替 3-氟苄胺按照制备 12 的方法制备 31 (产率 44 % )。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ : 8.59 (d, J = 7.8Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.7Hz, 1H), 7.35 - 7.24 (m, 3H), 7.12 (s, 1H), 6.98 (t, J = 8.8Hz, 3H), 6.69 (d, J = 8.2Hz, 1H), 5.82 (s, 2H), 1.32 (d, J = 7.0Hz, 3H).

[0349] 实施例 32 5-(吡啶-2-甲胺甲酰基)-1-(3-氟-4-氯苄基)-1H-吡啶-2-羧酸

(32) 的制备

[0350]

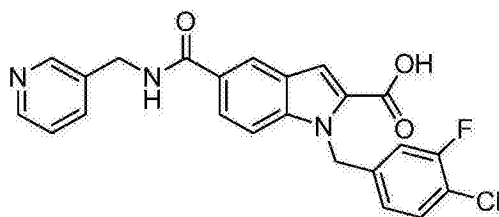


32

[0351] 以 2-胺甲基吡啶代替 3-氟苄胺按照制备 12 的方法制备 32(产率 32%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO) δ : 9.11(t, J = 5.8Hz, 1H), 8.51(d, J = 4.2Hz, 1H), 8.36(s, 1H), 7.87(d, J = 7.7Hz, 1H), 7.74(d, J = 6.0Hz, 1H), 7.64(d, J = 8.9Hz, 1H), 7.49(t, J = 8.1Hz, 1H), 7.40(s, 1H), 7.33(d, J = 7.9Hz, 1H), 7.28 - 7.22(m, 1H), 7.14(d, J = 10.3Hz, 1H), 6.81(d, J = 8.1Hz, 1H), 5.94(s, 2H), 4.58(d, J = 5.7Hz, 2H).

[0352] 实施例 33 5-(吡啶-3-甲胺甲酰基)-1-(3-氟-4-氯苄基)-1H-吡啶-2-羧酸

(33) 的制备

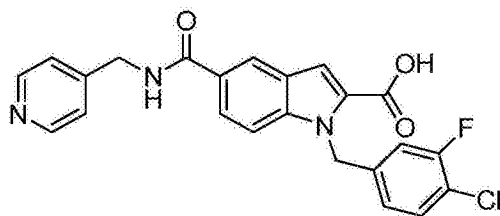


33

[0354] 以 3-胺甲基吡啶代替 3-氟苄胺按照制备 12 的方法制备 33(产率 36%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO) δ : 9.11(t, J = 5.9Hz, 1H), 8.57(s, 1H), 8.46(d, J = 3.5Hz, 1H), 8.35(s, 1H), 7.87(dd, J = 8.9, 1.5Hz, 1H), 7.72(dd, J = 17.4, 8.4Hz, 2H), 7.50(dd, J = 15.5, 7.4Hz, 2H), 7.36(dd, J = 7.7, 4.6Hz, 1H), 7.15 - 7.09(m, 1H), 6.79(d, J = 8.3Hz, 1H), 5.89(s, 2H), 4.52(d, J = 5.8Hz, 2H), 3.84(s, 3H).

[0355] 实施例 34 5-(吡啶-4-甲胺甲酰基)-1-(3-氟-4-氯苄基)-1H-吡啶-2-羧酸

(34) 的制备



34

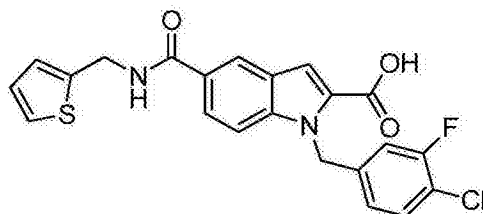
[0357] 以 4-胺甲基吡啶代替 3-氟苄胺按照制备 12 的方法制备 34(产率 36%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO) δ : 9.28(t, J = 5.9Hz, 1H), 8.67(d, J = 5.8Hz, 2H), 8.40(d, J = 7.4Hz, 1H), 7.90(dd, J = 8.8, 1.4Hz, 1H), 7.66(dd, J = 17.2, 7.4Hz, 3H), 7.56 -



7.44(m, 2H), 7.13(dd,  $J = 10.3, 1.6\text{Hz}$ , 1H), 6.80(d,  $J = 8.3\text{Hz}$ , 1H), 5.92(s, 2H), 4.64(d,  $J = 5.7\text{Hz}$ , 2H).

[0358] 实施例 35 5-(噻吩-3-甲胺甲酰基)-1-(3-氟-4-氯苄基)-1H-吡啶-2-羧酸 (35) 的制备

[0359]

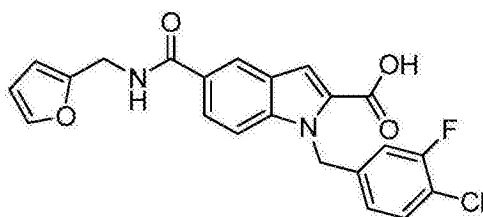


35

[0360] 以2-胺甲基噻吩代替3-氟苄胺按照制备12的方法制备35(产率44%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO)  $\delta$ : 9.12(t,  $J = 5.8\text{Hz}$ , 1H), 8.32(s, 1H), 7.88-7.79(m, 1H), 7.65(d,  $J = 8.9\text{Hz}$ , 1H), 7.55-7.45(m, 2H), 7.41-7.37(m, 1H), 7.13(d,  $J = 10.2\text{Hz}$ , 1H), 7.07-6.95(m, 2H), 6.78(d,  $J = 8.3\text{Hz}$ , 1H), 5.91(s, 2H), 4.65(d,  $J = 5.8\text{Hz}$ , 2H).

[0361] 实施例 36 5-(呋喃-3-甲胺甲酰基)-1-(3-氟-4-氯苄基)-1H-吡啶-2-羧酸 (36) 的制备

[0362]

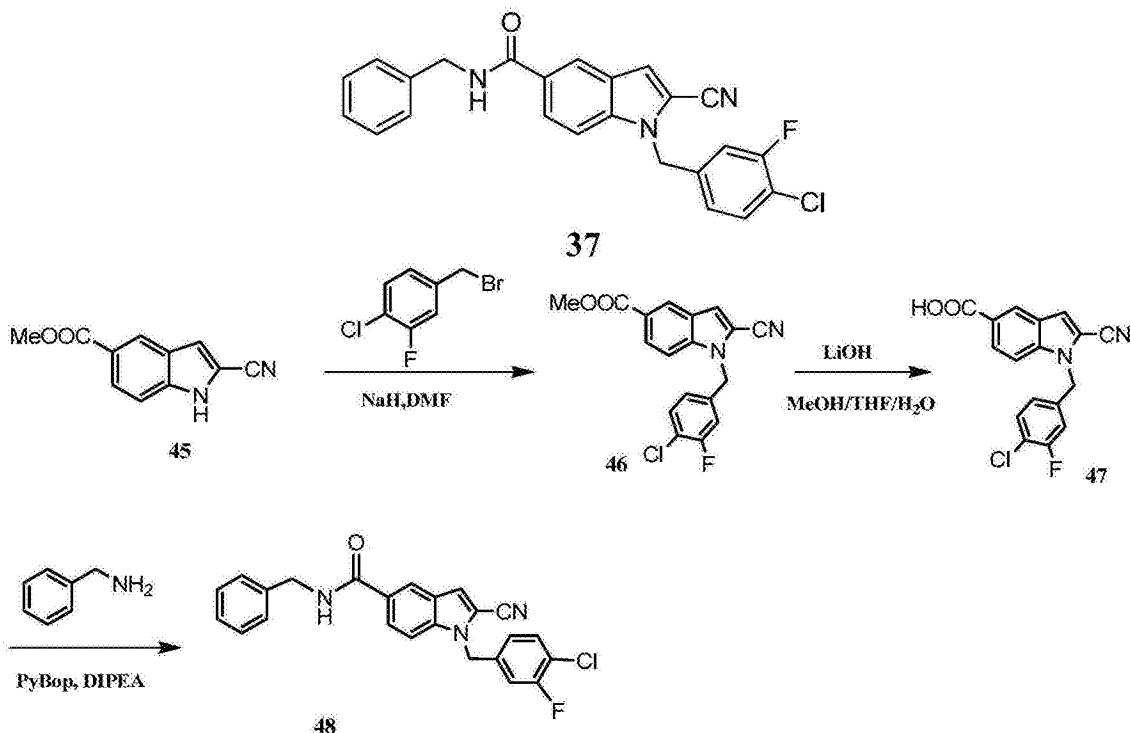


36

[0363] 以2-胺甲基呋喃代替3-氟苄胺按照制备12的方法制备36(产率41%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, MeOD)  $\delta$ : 8.26(d,  $J = 1.2\text{Hz}$ , 1H), 7.82(dd,  $J = 8.9, 1.6\text{Hz}$ , 1H), 7.49-7.38(m, 3H), 7.32(t,  $J = 7.9\text{Hz}$ , 1H), 6.94-6.80(m, 2H), 6.38-6.30(m, 2H), 5.88(s, 2H), 4.59(s, 2H).

[0364] 实施例 37 2-氰基-1-(3-氟-4-氯苄基)-1H-吡啶-5-甲酰苄胺 (37) 的制备

[0365]



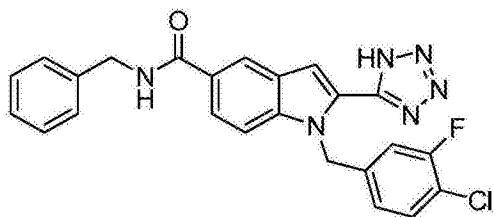
[0366] 向反应瓶中加入 2- 氰基 -1H- 吡啶 -5- 羧酸甲酯 (0.5mmol)、NaH(0.55mmol) 和 DMF(N,N- 二甲基甲酰胺) (5mL), 冰浴下搅拌 30min 后加入 3- 氟 -4- 氯苄溴 (0.55mmol), 室温搅拌, TLC 检测反应完全。乙酸乙酯萃取, 水和饱和 NaCl 分别洗涤, 干燥浓缩得粗产品, 硅胶柱层析得化合物 46 (161mg, 产率 94%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO)  $\delta$ : 8.44(s, 1H), 7.98(d, J = 8.9Hz, 1H), 7.83(d, J = 8.9Hz, 1H), 7.74(s, 1H), 7.57(t, J = 8.0Hz, 1H), 7.28(d, J = 10.1Hz, 1H), 6.90(d, J = 7.8Hz, 1H), 5.69(s, 2H), 3.87(s, 3H)。

[0367] 向所得化合物 46(0.40mmol) 中加入 4mol/L 的 LiOH 溶液 (10mL), 回流搅拌, TLC 检测反应完全。向反应瓶中加入 1mol/L 盐酸溶液调 pH 为酸性, 乙酸乙酯萃取 3 次, 合并有机相、饱和 NaCl 洗有机相, 无水硫酸钠干燥, 旋干得产品 47 (130mg), 产率 99%。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO)  $\delta$ : 12.88(brs, 1H), 8.41(s, 1H), 7.97(d, J = 8.8Hz, 1H), 7.80(d, J = 8.9Hz, 1H), 7.73(s, 1H), 7.57(t, J = 8.0Hz, 1H), 7.28(d, J = 10.0Hz, 1H), 6.90(d, J = 8.2Hz, 1H), 5.68(s, 2H)。

[0368] 向反应瓶中加入化合物 47(2.0mmol)、Pybop(1H- 苯并三唑 -1- 基氧三吡咯烷基磷六氟磷酸盐, 2.4mmol)、苄胺 (2.2mmol)、二异丙基乙胺 (3.0mmol) 和 DMF(N,N- 二甲基甲酰胺) (10mL), 室温搅拌 4h, TLC 检测反应完全。向反应瓶中加入水 (50ml), 乙酸乙酯萃取, 饱和 NaCl 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得粗产品, 硅胶柱层析得产物 37 (63mg, 收率 76%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO)  $\delta$ : 9.09(t, J = 5.9Hz, 1H), 8.35(s, 1H), 7.96(dd, J = 8.9, 1.3Hz, 1H), 7.80(d, J = 8.9Hz, 1H), 7.71(s, 1H), 7.57(t, J = 8.0Hz, 1H), 7.32(t, J = 6.5Hz, 4H), 7.29 - 7.19(m, 2H), 6.90(d, J = 8.3Hz, 1H), 5.68(s, 2H), 4.51(d, J = 5.9Hz, 2H)。

[0369] 实施例 38 5-(苄胺甲酰基)-1-(3-氟-4-氯苄基)-1H-吡啶-2-(1H 四氮唑) (38) 的制备

[0370]



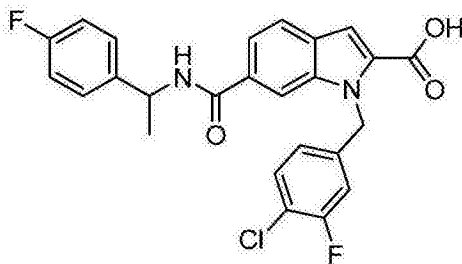
38

[0371] 将化合物 37 (1.0mmol) 溶于 DMF (2mL), 分别加入氯化铵 (16.4mg, 0.31mmol) 和叠氮化钠 (16.4mg, 0.31mmol), 120°C 下搅拌反应, TLC 检测反应完全。反应冷却至室温, 向反应瓶中加入水 (50ml), 乙酸乙酯萃取, 饱和 NaCl 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得粗产品, 硅胶柱层析得产物 38 (33mg, 收率 72%)。

[0372]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$ : 9.00 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.5Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.7Hz, 1H), 7.52 - 7.41 (m, 2H), 7.32 (s, 4H), 7.22 (s, 1H), 7.11 (d, J = 9.8Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.1Hz, 1H), 6.05 (s, 2H), 4.50 (d, J = 5.3Hz, 2H).

[0373] 实施例 39 6-(1-(4-氟苯基)乙胺甲酰基)-1-(3-氟-4-氯苄基)-1H-吡啶-2-羧酸 (39) 的制备

[0374]



39

[0375] 以 6-羧基吡啶-2-甲酸甲酯代替 5-羧基吡啶-2-甲酸甲酯按照制备 29 的方法制备 39 (产率 28%)。  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO)  $\delta$  8.77 (d, J = 7.7Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.57 - 7.37 (m, 3H), 7.26 (s, 1H), 7.13 (dd, J = 14.6, 6.5Hz, 3H), 6.80 (d, J = 7.9Hz, 1H), 5.97 (m, 2H), 5.25 - 5.11 (m, 1H), 1.49 (d, J = 6.8Hz, 3H).

[0376] 实施例 40 化合物对 PPAR  $\gamma$  激活能力评估 (荧光素酶活性测定法):

[0377] Cos-7 细胞购自 ATCC, 培养于 10% FBS 无抗生素 DMEM, 37°C, 5% CO<sub>2</sub> 孵育箱中。待细胞进入对数生长期接种于 24 孔板中, 细胞融合约 70% 时, 按照 lipofectamine 2000 (Invitrogen) 操作说明进行质粒共转染 (50ng 全长 hPPAR  $\gamma$ , 100ng PPAR  $\gamma$ , 5ng 海肾荧光素酶质粒)。24h 后转染细胞分别用 1  $\mu\text{M}$  化合物 1 至 39 干预, 其中 1  $\mu\text{M}$  罗格列酮做阳性对照, DMSO 做阴性对照。干预 24h 后按 Reporter luciferase assay kits (Promega) 操作说明测定荧光素酶活性, 每组设定 3 个独立测试孔。

[0378] 实验结果见表 1。

[0379] 表 1

[0380]

DMSO	0%
罗格列酮	100%

1	26.303
2	41.499
3	47.782
4	23.153
5	24.487
6	NT
7	32.091
8	55.141
9	NT
10	24.681
11	48.269
12	24.783
13	18.318
14	17.740
15	39.033
16	20.380
17	56.754
18	52.509
19	43.989
20	41.045
21	58.241
22	44.882
23	41.361
24	48.948

25	73.012
26	61.136
27	51.661
28	20.380
29	52.118
30	45.327
31	5.901
32	40.560
33	29.366
34	NT
35	54.883
36	57.921
37	13.941
38	4.871
39	NT

[0381] 注：“NT”为未测试

[0382] TR-FRET 方法测试化合物与 PPAR $\gamma$  结合能力步骤：

[0383] 1. 将化合物 1 至 39 用 DMSO 稀释到 1mM。DMSO 做阴性对照，罗格列酮阳性对照。

[0384] 2. 将稀释好的化合物（1 至 39，罗格列酮）用 TR-FRETbuffer 再次稀释到 2  $\mu$ M。

[0385] 3. 以 TR-FRET buffer 为溶剂准备 Fluormone<sup>TM</sup> Pan-PPAR Green solution(20nM)。

[0386] 4. 以 TR-FRET buffer 为溶剂准备 20nM Tb anti-GST antibody 和 4  $\mu$ M PPAR $\gamma$ -LBD protein。

[0387] 5. 将 20  $\mu$ l 步骤 2 溶液，10  $\mu$ l 步骤 3 溶液和 10  $\mu$ l 步骤 4 溶液混合在 384 孔板中，震荡 6 小时。

[0388] 6. 在酶标仪上读数。

[0389] 实验结果见表 2。

[0390] 表 2

[0391]

DMSO	0	0
------	---	---

罗格列酮	0.170	100%
1	0.091	53.5%
2	0.320	188%
3	0.111	65.3%
4	0.166	97.6%
5	0.342	201%
6	NT	NT
7	0.041	24.1%
8	0.046	27.1%
9	NT	NT
10	0.040	23.5%
11	0.059	34.7%
12	0.203	119%
13	0.213	125%
14	0.203	119%
15	0.194	114%
16	0.197	116%
17	0.198	116%
18	0.197	116%
19	0.197	116%
20	0.214	126%
21	0.233	137%
22	0.219	129%
23	0.217	128%

24	0.209	123%
25	0.199	117%
26	0.195	115%
27	0.196	115%

[0392]

28	0.308	181%
29	0.096	56.4%
30	0.095	55.9%
31	0.306	180%
32	0.307	181%
33	0.323	190%
34	NT	NT
35	0.104	61.2%
36	0.140	82.4%
37	0.386	227%
38	0.112	65.9%
39	NT	NT

[0393] 注：“NT”为未测试

[0394] 表 3

[0395]

化合物	激活能力与结合能力的比值
DMSO	-
罗格列酮	1
1	0.492
2	0.221
3	0.732
4	0.238
5	0.122
6	NT
7	1.33
8	2.03
9	NT
10	1.05
11	1.39
12	0.208
13	0.146
14	0.149
15	0.342
16	0.175
17	0.489
18	0.455
19	0.379
20	0.325
21	0.425
22	0.348
23	0.323
24	0.398
25	0.624
26	0.432
27	0.449

[0396]

28	0.112
29	0.924
30	0.811
31	0.033
32	0.224
33	0.155
34	NT
35	0.897
36	0.720
37	0.061
38	0.074
39	NT



[0397] 化合物致脂肪分化能力测试及 Real-time PCR 测定

[0398] 3T3-L1 前脂肪细胞购自 ATCC, 培养于含青霉素 - 链霉素双抗的 10% FBS DMEM, 37°C, 5% CO<sub>2</sub> 孵育箱中。接种于培养板, 汇合后 2d 加入诱导液 (10% FBS DMEM 含 0.5mmol/L IBMX (3- 异丁基 -1- 甲基黄嘌呤), 1 μmol/L DEX (地塞米松), 850nmol/L 胰岛素)。72h 后换成 10% FBS 高糖 DMEM 含 850nmol/L 胰岛素, 每 2d 换一次。1 μM 罗格列酮为阳性对照, DMSO 为阴性对照, 样品组为 1 μM 1 至 39。诱导开始第 8d 进行油红 O 染色及 DAPI 染色, 显微镜 (OLYMPUS) 拍照, 计算脂肪细胞分化率。

[0399] 实验结果见表 4。

[0400] 表 4

[0401]

DMSO	0%
罗格列酮	100%
1	23.08
2	34.90
3	39.74
4	19.55
5	16.06
6	NT
7	32.13
8	16.65
9	NT
10	31.02
11	13.47
12	36.58
13	48.71
14	50.79
15	28.84
16	37.91

17	52.20
18	43.64
19	50.29
20	43.14

[0402]

21	41.65
22	47.71
23	42.14
24	41.56
25	41.40
26	52.20
27	59.77
28	5.65
29	27.06
30	38.74
31	2.66
32	15.21
33	2.41
34	NT
35	21.01
36	14.82
37	17.14
38	1.00
39	NT

[0403] 注：“NT”为未测试

[0404] 上述结果显示：

[0405] (1) 本发明合成的化合物具有对 PPAR  $\gamma$  弱的激活能力，以抗糖尿病药物罗格列酮为阳性对照（规定为 100%），表明本发明合成的化合物在 10  $\mu$ M 浓度下激活 PPAR  $\gamma$  值仅为 0.3% - 27%，这提示本发明化合物的副作用很小。

[0406] (2) 本发明合成的化合物与 PPAR  $\gamma$  具有强的结合力，以抗糖尿病药物罗格列酮为阳性对照（规定为 1），表明本发明合成的化合物在 1  $\mu$ M 浓度下与 PPAR  $\gamma$  结合力值在 0.2 至 1.3 之间，这提示本发明化合物具有优良的降糖活性。

[0407] (3) 本发明合成的化合物具有微弱的致脂肪细胞分化能力。以抗糖尿病药物罗格列酮为阳性对照（测试值为 85.2），表明本发明合成的化合物在 10  $\mu$ M 浓度下脂肪细胞分化率远低于罗格列酮，仅为 1 - 59.77 之间，其中绝大多数化合物的数据 < 30。

[0408] 由此得出如下结论：本发明合成的 N-苄基-5/6-甲酰氨基吡啶-2-甲酸类衍生物作为新型 PPAR  $\gamma$  选择性调控剂而发挥生物学功能。与以抗糖尿病药物的罗格列酮相比，具有低的诱导脂肪细胞分化能力，从而降低或甚至消除了一些相关的副作用，例如：肥胖、体重增加。

[0409] 在本发明提及的所有文献都在本申请中引用作为参考，就如同每一篇文献被单独引用作为参考那样。此外应理解，在阅读了本发明的上述讲授内容之后，本领域技术人员可以对本发明作各种改动或修改，这些等价形式同样落于本申请所附权利要求书所限定的范围。