

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D223/16



[12] 发明专利说明书

A61K 31/55 C07D403/06
//(C07D403/06,241:00,
223:00)

[21] ZL 专利号 96199950.0

[43] 授权公告日 2003 年 4 月 2 日

[11] 授权公告号 CN 1104419C

[22] 申请日 1996.12.13 [21] 申请号 96199950.0

[30] 优先权

[32] 1995.12.15 [33] JP [31] 326136/1995

[32] 1996.7.18 [33] JP [31] 189500/1996

[86] 国际申请 PCT/JP96/03652 1996.12.13

[87] 国际公布 WO97/22591 英 1997.6.26

[85] 进入国家阶段日期 1998.8.10

[71] 专利权人 大塚制药株式会社

地址 日本东京都

[72] 发明人 小川英则 近藤一见 篠原友一

菅庆三 棚田喜久 栗村宗明

森田清司 内多稔 森丰树

富永道明 藪内洋一

[56] 参考文献

CN1051038 1991.05.01 C07D227/04

CN1091288 1994.08.31 A61K31/47

CN1098406 1995.02.08 C07D215/12

WO9518105 1997.07.06

审查员 耿文军

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

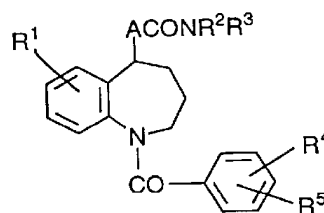
代理人 周慧敏

权利要求书 6 页 说明书 139 页

[54] 发明名称 苯并吡啶因衍生物

[57] 摘要

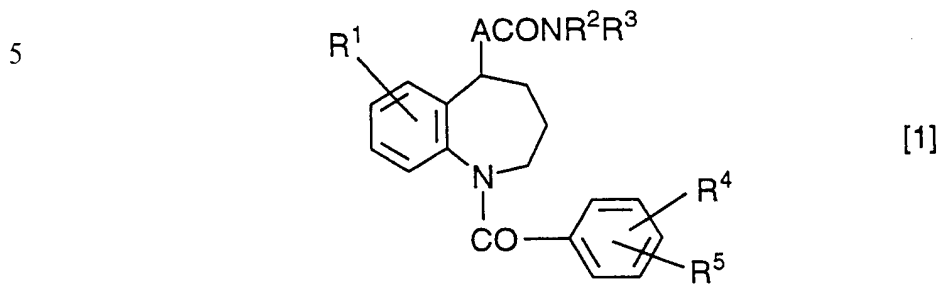
新的式 [1] 的苯并吡啶因衍生物或其盐: 其中, R¹ 为 H 或卤原子, A 为低级亚烷基基团, R² 和 R³ 为相同或不同并各自为氢原子、低级烷氧基、具有任选低级烷氧基的取代基的低级烷基等, 或者 R² 和 R³ 可以与它们所连接的氮原子结合在一起形成 5—7 元饱和杂环基, 其中所述杂环基可任选被低级烷基等取代, 它显示优秀的抗加压素活性、催产素拮抗活性和加压素激动活性并可以用作加压素拮抗剂、加压素激动剂和催产素拮抗剂。



[1]

ISSN 1008-4274

1. 式[1]的苯并吡庚因衍生物或其盐:



10 其中, R^1 为氢原子或卤原子,

A 为 C_1-C_6 亚烷基基团,

R^2 和 R^3 为相同或不同并各自为氢原子、 C_1-C_6 烷氧基、具有任选 C_1-C_6 烷氧基取代基的 C_1-C_6 烷基、羟基取代的 C_1-C_6 烷基、具有任选的 C_1-C_6 烷基取代基的氨基取代的 C_1-C_6 烷基、氨基甲酰基取代的 C_1-C_6 烷基、噻唑基、苯氧基 C_1-C_6 烷基、吡啶基、吡啶基- C_1-C_6 烷基、咪唑基 C_1-C_6 烷基、或具有任选的 C_1-C_6 烷基取代基的咪唑基, 或者 R^2 和 R^3 可以与它们所连接的氮原子结合在一起形成 5-7 元饱和杂环基, 它可以插入或不插入另一个氮原子或氧原子, 其中所述杂环基可任选被 C_1-C_6 烷基或苯基- C_1-C_6 烷基取代,

20 R^4 为氢原子、 C_1-C_6 烷基、羟基、具有任选的 C_1-C_6 链烷酰基取代基的氨基、硝基、卤原子或 C_1-C_6 烷氧基,

R^5 下式基团: $-NHR^6$ 或吡咯烷基, 其中 R^6 为 C_1-C_6 烷基;

条件是: 当 R^5 是吡咯烷基时, R^2 和 R^3 不是 C_1-C_6 烷氧基, 也不是具有任选的 C_1-C_6 烷基取代基的氨基取代的 C_1-C_6 烷基。

25 2. 权利要求 1 的苯并吡庚因衍生物或其盐, 其中 R^1 为氢原子。

3. 权利要求 1 的苯并吡庚因衍生物或其盐, 其中 R^1 为卤原子。

4. 权利要求 2 的苯并吡庚因衍生物或其盐, 其中 R^2 和 R^3 为相同或不同并各自为氢原子、 C_1-C_6 烷氧基、具有任选 C_1-C_6 烷氧基取代基

的 C₁-C₆ 烷基、羟基取代的 C₁-C₆ 烷基、具有任选的 C₁-C₆ 烷基取代基的氨基取代的 C₁-C₆ 烷基、氨基甲酰基取代的 C₁-C₆ 烷基、噻唑基、苯氧基 C₁-C₆ 烷基、吡啶基、吡啶基-C₁-C₆ 烷基、咪唑基 C₁-C₆ 烷基、或具有任选的 C₁-C₆ 烷基取代基的咪唑基。

5 5. 权利要求 2 的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R² 和 R³ 可以与它们所连接的氮原子结合在一起形成 5-7 元饱和杂环基, 它可以插入或不插入另一个氮原子或氧原子, 其中所述杂环基可任选被 C₁-C₆ 烷基或苯基-C₁-C₆ 烷基取代。

10 6. 权利要求 3 的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R² 和 R³ 为相同或不同并各自为氢原子、C₁-C₆ 烷氧基、具有任选 C₁-C₆ 烷氧基的取代基的 C₁-C₆ 烷基、羟基取代的 C₁-C₆ 烷基、具有任选的 C₁-C₆ 烷基取代基的氨基取代的 C₁-C₆ 烷基、氨基甲酰基取代的 C₁-C₆ 烷基、噻唑基、苯氧基 C₁-C₆ 烷基、吡啶基、吡啶基-C₁-C₆ 烷基、咪唑基 C₁-C₆ 烷基、或具有任选的 C₁-C₆ 烷基取代基的咪唑基。

15 7. 权利要求 3 的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R² 和 R³ 与它们所连接的氮原子结合在一起形成 5-7 元饱和杂环基, 它可以插入或不插入另一个氮原子或氧原子, 其中所述杂环基可任选被 C₁-C₆ 烷基或苯基-C₁-C₆ 烷基取代。

20 8. 权利要求 1 的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R² 为氢原子、低级烷氧基、具有任选 C₁-C₆ 烷氧基取代基的 C₁-C₆ 烷基、羟基取代的 C₁-C₆ 烷基、噻唑基、苯氧基 C₁-C₆ 烷基、吡啶基、吡啶基-C₁-C₆ 烷基、或咪唑基 C₁-C₆ 烷基, R³ 为具有 C₁-C₆ 烷氧基取代基的 C₁-C₆ 烷基、羟基取代的 C₁-C₆ 烷基、噻唑基、苯氧基 C₁-C₆ 烷基、吡啶基、吡啶基-C₁-C₆ 烷基、或咪唑基 C₁-C₆ 烷基。

25 9. 权利要求 1 的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R² 和 R³ 相同或不同并各自为氢原子或 C₁-C₆ 烷基, R⁴ 为氢原子或卤原子, R⁵ 为吡咯烷基。

10. 权利要求 4 的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R⁵ 为下式基

团: $-NHR^6$, 其中 R^6 为 C_1-C_6 烷基。

11. 权利要求 4 的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^5 为吡咯烷基。

12. 权利要求 5 的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^5 为下式基
5 团: $-NHR^6$, 其中 R^6 为 C_1-C_6 烷基。

13. 权利要求 5 的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^5 为吡咯烷基。

14. 权利要求 6 的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^5 为下式基
团: $-NHR^6$, 其中 R^6 为 C_1-C_6 烷基。

15. 权利要求 6 的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^5 为吡咯烷基。

16. 权利要求 7 的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^5 为下式基
10 $-NHR^6$, 其中 R^6 为 C_1-C_6 烷基。

17. 权利要求 7 的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^5 为吡咯烷
基。

18. 5-异丙基氨基羰基甲基-1-[4-(1-吡咯烷基)-2-氯代苯甲酰基]-
15 2,3,4,5-四氢-1H-苯并吡啶因。

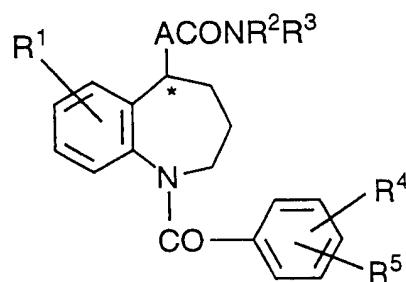
19. 5(S)-5-异丙基氨基羰基甲基-1-[4-(1-吡咯烷基)-2-氯代苯甲酰
基]-2,3,4,5-四氢-1H-苯并吡啶因。

20. 5(R)-5-异丙基氨基羰基甲基-1-[4-(1-吡咯烷基)-2-氯代苯甲酰
基]-2,3,4,5-四氢-1H-苯并吡啶因。

21. 加压素激动剂, 它包括作为活性组分的治疗有效量的权利要
20 求 1 所述的化合物或其盐与常规的药用载体或稀释剂混合。

22. 制备光学活性的式[1b]苯并吡啶因衍生物或其盐的方法:

25



[1b]

其中, R^1 为氢原子或卤原子,

A 为 C_1-C_6 亚烷基基团,

R^2 和 R^3 为相同或不同并各自为氢原子、 C_1-C_6 烷氧基、具有任选
 C_1-C_6 烷氧基取代基的 C_1-C_6 烷基、羟基取代的 C_1-C_6 烷基、具有任选
 5 C_1-C_6 烷基取代基的氨基取代的 C_1-C_6 烷基、氨基甲酰基取代的 C_1-
 C_6 烷基、噻唑基、苯氧基 C_1-C_6 烷基、吡啶基、吡啶基- C_1-C_6 烷基、
 咪唑基 C_1-C_6 烷基、或具有任选的 C_1-C_6 烷基取代基的咪唑基, 或者 R^2
 和 R^3 可以与它们所连接的氮原子结合在一起形成 5-7 元饱和杂环基,
 它可以插入或不插入另一个氮原子或氧原子, 其中所述杂环基可任选
 10 被 C_1-C_6 烷基或苯基- C_1-C_6 烷基取代,

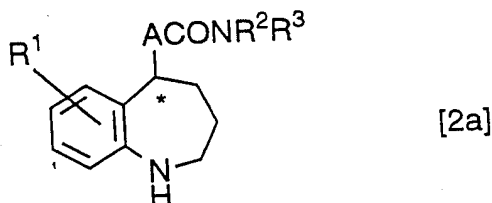
R^4 为氢原子、 C_1-C_6 烷基、羟基、具有任选的 C_1-C_6 链烷酰基取代
 基的氨基、硝基、卤原子或 C_1-C_6 烷氧基,

R^5 下式基团: $-NHR^6$ 或吡咯烷基, 其中 R^6 为低级烷基,

条件是: 当 R^5 是吡咯烷基时, R^2 和 R^3 不是 C_1-C_6 烷氧基, 也不
 15 是具有任选的 C_1-C_6 烷基取代基的氨基取代的 C_1-C_6 烷基;

该方法包括通过常规的酰氨键的生成反应, 使式[2a]化合物:

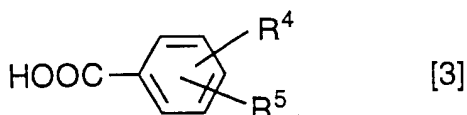
20



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 A 与上述所定义的相同,

与式[3]化合物:

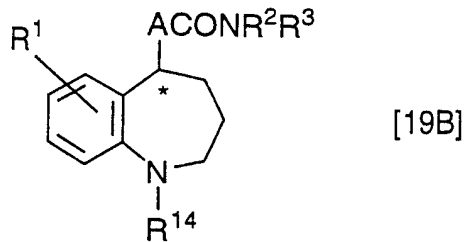
25



其中 R^4 和 R^5 与上述所定义的相同, 如果需要, 接着将其转化为其盐的形式。

23. 制备式[19B]化合物或其盐的方法:

5



10

其中, R^1 为氢原子或卤原子,

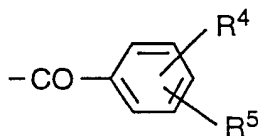
A 为 C_1-C_6 亚烷基基团,

R^2 和 R^3 为相同或不同并各自为氢原子、 C_1-C_6 烷氧基、具有任选
 C_1-C_6 烷氧基取代基的 C_1-C_6 烷基、羟基取代的 C_1-C_6 烷基、具有任选
 C_1-C_6 烷基取代基的氨基取代的 C_1-C_6 烷基、氨基甲酰基取代的 C_1-
 C_6 烷基、噻唑基、苯氧基 C_1-C_6 烷基、吡啶基、吡啶基- C_1-C_6 烷基、
 咪唑基 C_1-C_6 烷基、或具有任选的 C_1-C_6 烷基取代基的咪唑基, 或者 R^2
 和 R^3 可以与它们所连接的氮原子结合在一起形成 5-7 元饱和杂环基,
 它可以插入或不插入另一个氮原子或氧原子, 其中所述杂环基可任选
 被 C_1-C_6 烷基或苯基- C_1-C_6 烷基取代,

20

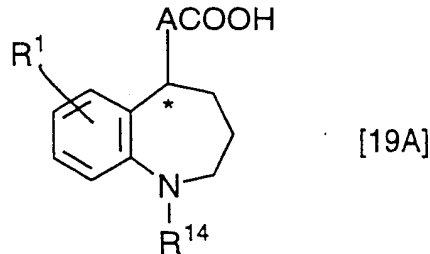
R^{14} 为氢原子、任选在苯环上具有 C_1-C_6 烷基烷基取代基的苯基磺
 酰基或下式的基团:

25



其中 R^4 为氢原子、 C_1 - C_6 烷基、羟基、任选具有一个 C_1 - C_6 链烷酰基取代基的氨基、硝基、卤原子或 C_1 - C_6 烷氧基， R^5 为下式基团：
 $-NHR^6$ 或吡咯烷基，其中 R^6 为低级烷基；该方法包括通过常规的酰氨键的生成反应，使式[19A]化合物与式[13]化合物反应：

5



10 其中 R^1 、 R^{14} 和 A 与上述所定义的相同；



其中 R^2 和 R^3 与上所定义的相同，如果需要，接着将产物转化为其盐。

24. 权利要求 1 的化合物或其可药用盐在制备用于在包括人在内的温血动物体内激动加压素的药物中的应用。

15 25. 权利要求 1 的化合物或其可药用盐在制备用于预防或治疗包括人在内的温血动物疾病的药物中的应用，所述疾病选自频尿、尿崩症、尿失禁、遗尿、夜间遗尿、自发性出血、血友病、von Willebrand 氏病、尿毒症、先天性和获得性血小板机能障碍、由外科手术或事故损伤引起的止血紊乱、或肝硬变。

20

苯并吡啶衍生物

5

技术领域

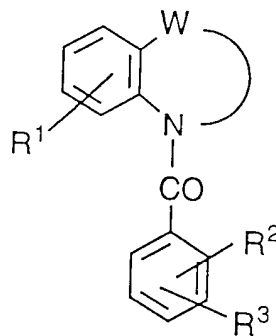
本发明涉及具有加压素拮抗活性、加压素激动活性及催产素拮抗活性并被用作药物的新的苯并吡啶衍生物。

背景技术

10

已知与本发明化合物类似的不同的苯并吡啶衍生物具有加压素拮抗活性或催产素拮抗活性。例如，在美国专利 5258510 (相当 WO 91/05549)和 WO 94/01113 中介绍了下式苯并吡啶化合物具有加压素拮抗活性和催产素拮抗活性并用作治疗白内障的药物。

15



20

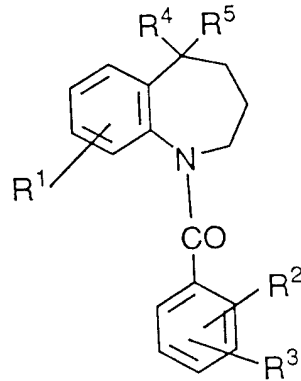
其中， R^1 为氢、卤素、低级烷基、氨基、烷基氨基等， R^2 为氢、卤素、低级烷氧基、羟基等， R^3 为 $-NR^4R^5$ (R^4 为氢、烷基等， R^5 为取代或未取代苯甲酰基、苯基烷氧基羰基、链烷酰基、吡啶基羰基等)或 $-CONR^{11}R^{12}$ ，及 W 为 $-(CH_2)_p-$ (p 为 3-5)或 $-CH=CH-(CH_2)_q-$ (q 为 1-3)，它们可具有 1-3 个选自下列的取代基：烷基、羟基烷基、烷氧基羰基、氨基羰基氧基、氨基羰基烷氧基、次硫酸亚氨基(sulfoxyimino)、 $-O-A-CO-NR^{82}R^{83}$ (A 为亚烷基、 R^{82} 及 R^{83} 为氢、烷基、羟基烷基、吡啶烷基等或与氮原子一起形成杂环基)、 $-(CO)_n-NR^{14}R^{15}$ 等。然而，这些

25

已知的化合物与本发明的化合物的不同点不仅在于在 1-和 5-位上的取代基的种类，还在于本发明的化合物还具有加压素激动活性。

在美国专利 5244898 (相当欧洲专利 0514667)中介绍了下式具有加压素拮抗活性的苯并吡啶庚因化合物:

5



10

其中， R^1 为氢、卤素、羟基、链烷酰氧基、氨基烷氧基等， R^2 为氢、烷基、卤素、烷氧基， R^3 为取代的苯甲酰氨基， R^4 为氢、 $-NR^6R^7$ (R^6 及 R^7 为氢、烷基等)、链烯基氧基、 $-O-A-CO-NR^8R^9$ (A为亚烷基及 R^8 、 R^9 为氢、烷基或与氮原子结合在一起形成杂环基)、 $-A-CONR^{11}R^{12}$ (A为亚烷基及 R^{11} 、 R^{12} 为氢、烷基、任选具有苯基烷基取代基的哌啶基等或与氮原子结合在一起形成杂环基)、 $-O-A-CO-NR^{23}R^{24}$ 等，及 R^5 为氢或羟基。然而，这些已知化合物与本发明的化合物的不同点不仅在于在 1-位上的取代基的种类，还在于本发明的化合物还具有加压素激动活性。

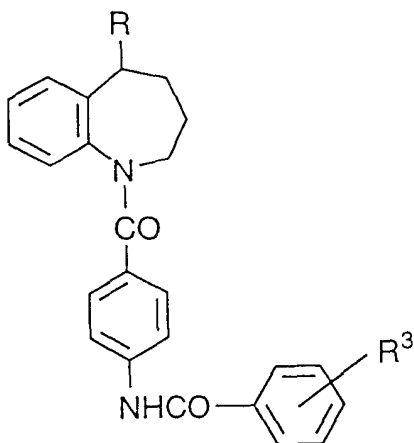
20

WO 94/08582 也公开了与以上美国专利 5244898 化合物相同或非常接近的苯并吡啶庚因化合物具有加压素拮抗活性和催产素拮抗活性，然而这些已知化合物与本发明的化合物的不同点不仅在于在 1-位上的取代基的种类，还在于本发明的化合物还具有加压素激动活性。

25

在 JP-A-5-320135 中还公开了下式苯并吡啶庚因化合物具有加压素拮抗活性:

5

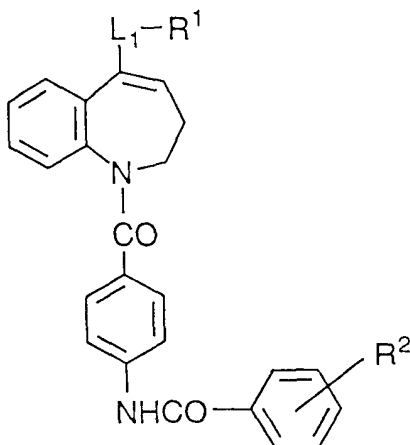


10

其中，R 为甲酰基或 $=CR^1R^2$ (R^1 、 R^2 ：一个为氢，另一个为烷氧基、烷氧基羰基、苯基) 及 R^3 为氢或烷基。然而，这些化合物与本发明的化合物的不同点不仅在于在 1-和 5-位上的取代基的种类，还在于本发明的化合物还具有加压素激动活性。

在 WO 94/20473 中还公开了下式苯并吡啶因化合物具有加压素拮抗活性：

15



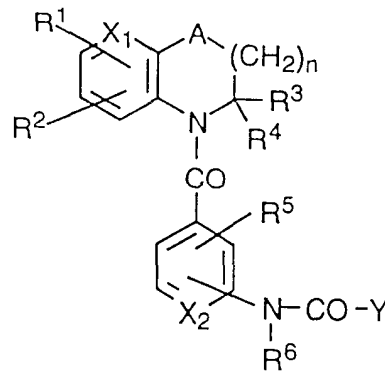
20

25

其中， L_1 为亚烷基， R^1 为 $-COOH$ 、 $-CONR^6R^7$ (R^6 、 R^7 为氢、烷基、吡啶基取代的烷基) 或 $-CO$ -杂环基。然而这些已知化合物与本发明的化合物的不同点不仅在于在 1-位上的取代基的种类，还在于本发明的化合物还具有加压素激动活性。

此外，EP 0620216 A1 公开了下式苯并吡啶因化合物具有加压素拮抗活性：

5



10

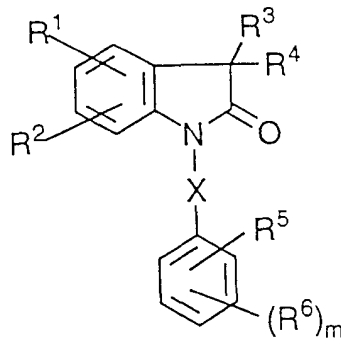
其中， R^1 为氢或烷基， R^2 为氢、烷基、卤素、烷氧基等， R^3 和 R^4 各为氢、烷基、一起结合形成=O， R^5 为氢、卤素、硝基、羟基、烷基等， R^6

15

为氢、烷基或酰基，A 为 $\begin{matrix} -C- \\ | \\ R^{10} \quad R^{11} \end{matrix}$ (R^{10} 为氢， R^{11} 为氢、羟基、烷基、氨基、烷基、酰基取代的烷基)或 $-CR^{12}=CH-$ (R^{12} 为烷基、酰基取代的烷基)等， X^1 、 X^2 为 CH 或 N 及 Y 为取代或未取代的苯基或萘基。然而，这些已知化合物与本发明的化合物的不同点不仅在于在 1-和 5-位上的取代基的种类，还在于本发明的化合物还具有加压素激动活性。

此外，在 WO 95/18105 中公开了下式吲哚化合物具有加压素拮抗和/或激动活性以及催产素拮抗和/或激动活性：

20



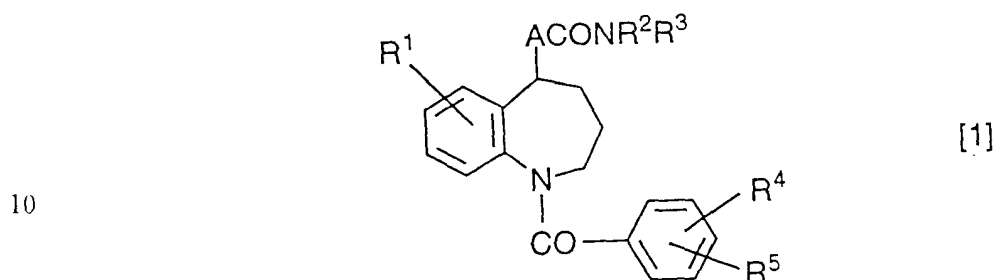
25

其中， R^1 和 R^2 各为氢、卤素、烷基、烷氧基、 CF_3 ， R^3 为烷基、环烷基、苯基等， R^4 为 $-N_3$ 、 $-NHN(CH_3)_2$ 、 $-NR^7R^8$ 等， R^5 为氢或与 R^6 相同， R^6 为卤素、烷基、 CF_3 、氰基、硝基、 $-CONR^9R^{11}$ 等，X 为

-SO₂-或-CH₂-, 以及 m 为 1 或 2、3 或 4。然而, 这些已知化合物与本发明的化合物的不同点在于所述基本的环结构, 即吲哚环与所述苯并吡啶因环的差异。

本发明的公开

5 本发明的目的为提供在任何文献中从未公开的并具有下列式[1]的新的苯并吡啶因衍生物或其盐:



其中, R¹为氢原子或卤原子,

A为低级亚烷基基团,

15 R²和R³为相同或不同并各自为氢原子、低级烷氧基、具有任选低级烷氧基的取代基的低级烷基、羟基取代的低级烷基、具有任选的
低级烷基取代基的氨基取代的低级烷基、氨基甲酰基取代的低级烷基、金刚烷基取代的低级烷基、低级烷基磺酰基、噻唑基、苯氧基低
级烷基、吡啶基、吡啶基-低级烷基、咪唑基低级烷基、具有任选的
20 素取代基的苯基或具有任选的低级烷基取代基的咪唑基或者 R²和 R³
可以与它们所连接的氮原子结合在一起形成 5-7 元饱和杂环基, 它可以插入或不插入另一个氮原子或氧原子, 其中所述杂环基可任选被低
级烷基或苯基-低级烷基取代。

R⁴为氢原子、低级烷基、羟基、具有任选的低级链烷酰基取代基
25 的氨基、硝基、卤原子或低级烷氧基, 和

R⁵下式基团: -NHR⁶(其中 R⁶为低级烷基)或吡咯烷基。

本发明的另一个目的为提供制备以上式[1]苯并吡啶因衍生物的方法。

本发明的又一个目的为提供含有式[1]苯并吡啶因衍生物作为活性成分的加压素拮抗剂、加压素激动剂和催产素拮抗剂。

5 本发明者已经进行了广泛的研究并已经发现式[1]化合物和其盐具有优越的加压素拮抗活性、优越的加压素激动活性和优越的催产素拮抗活性，并且它们可以用作加压素拮抗剂、加压素激动剂和催产素拮抗剂。

含有作为活性成分的本发明的式[1]化合物或其盐的加压素拮抗剂显示优越的加压素拮抗活性例如血管舒张活性、低血压活性、抑制肝中糖类释放的活性、抑制肾小球膜细胞生长的活性、排水利尿的活性、血小板聚集抑制活性、呕吐抑制活性、促进尿素排泄的活性、抑制因子 VIII 分泌的活性、促进心脏功能的活性、抑制肾小球膜细胞收缩的活性、抑制肝中糖类产生的活性、抑制醛甾酮分泌的活性、抑制内皮素(endothelin)产生的活性、调节肾素分泌的活性、记忆调节活性、温度调节活性、调节前列腺素产生的活性，从而，它可以用作血管舒张药、降压药、排水性利尿药、血小板聚集抑制剂、尿素排泄促进剂、15 治疗心力衰竭药、治疗肾衰竭药等，并可以用于预防或治疗高血压、水肿、腹水、心力衰竭、肾功能障碍、加压素分泌紊乱综合征、抗利尿激素分泌异常综合征(SIADH)、肝硬化、血钠过少、血钾过少、糖尿病、循环系统障碍、运动性疾病、水代谢障碍、肾衰、与局部缺血有关的各种疾病等。

含有作为活性成分的本发明的化合物[1]或其盐作为活性成分的加压素激动剂也显示加压素激动活性，例如对于各种泌尿系统的障碍、多尿症或止血障碍具有作用，从而它可以用于预防或治疗频尿、尿崩症、尿失禁、遗尿、尤其夜间遗尿、自发性出血、血友病、25 von Willebrand 氏病、尿毒症、先天性和获得性血小板机能障碍、由外科手术或事故损伤引起的止血紊乱或肝硬化。

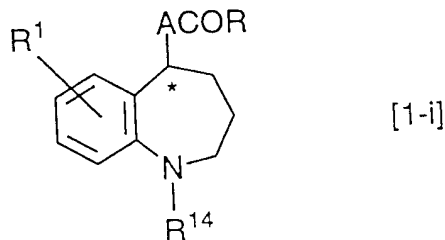
此外，含有作为活性成分的本发明的化合物[1]的催产素拮抗剂也显示催产素拮抗活性例如：对于子宫平滑肌收缩的抑制作用、对于泌

乳的抑制作用、对于前列腺素合成和分泌的抑制作用和血管舒张活性，因此用于保护或治疗与催产素有关的疾病，尤其早产、痛经、子宫内膜炎或减少剖腹产。

5 尤其本发明的光学活性苯并吡庚因衍生物[1]显示特别优越的加压素激动活性，并且其特征为其迁移到血流中的优越的效能、吸收性和溶解性。

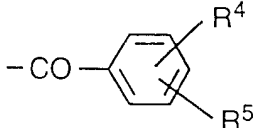
此外，本发明的化合物及其盐的特征为较少副作用并在生物体内作用时间长。

10 此外，式[1-i]光学活性苯并吡庚因衍生物为制备式[1]光学活性化合物的非常重要的中间体：



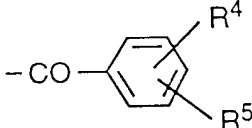
15

其中， R^1 和A与上述定义相同， R^{14} 为氢原子、在其苯环上具有任

选低级烷基取代基的苯基磺酰基或下式基团：

20

(R^4 和 R^5 如上所定义)，R为羟基或下式基团： $-NR^2R^3$ (R^2 和 R^3 如上所定义)，前提为当R为下式基团： $-NR^2R^3$

时， R^{14} 不为下式基团： (R^4 和 R^5 如上所

25

定义+)。

在上述式[1]中的每个基团特别包括下列基团。

“卤原子”包括氟原子、氯原子、溴原子和碘原子。

“低级亚烷基”包括具有1-6个碳原子的直链或支链亚烷基，例

如亚甲基、亚乙基、1,3-亚丙基、2-甲基1,3-亚丙基、2,2-二甲基1,3-亚丙基、1-甲基1,3-亚丙基、甲基亚甲基、乙基亚甲基、四亚甲基、五亚甲基、六亚甲基等。

“低级烷氧基”包括具有1-6个碳原子的直链或支链的烷氧基，
5 例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、己氧基等。

“具有任选的低级烷氧基取代基的低级烷基”包括具有1-6个碳原子的直链或支链的烷基，它可任选被1-3个具有1-6个碳原子的直链或支链烷氧基取代，例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、
10 叔丁基、戊基、己基、甲氧基甲基、3-甲氧基丙基、乙氧基甲基、2-甲氧基乙基、3-乙氧基丙基、4-乙氧基丁基、5-异丙氧基戊基、6-丙氧基己基、1,1-二甲基-2-丁氧基乙基、2-甲基-3-叔丁氧基丙基、2-戊氧基乙基、己氧基甲基等。

“羟基取代的低级烷基”包括具有1-6个碳原子的可以被1-3个
15 羟基取代的直链或支链的烷基，例如羟基甲基、2-羟基乙基、1-羟基乙基、3-羟基丙基、2,3-二羟基丙基、4-羟基丁基、1,1-二甲基-2-羟基乙基、5,5,4-三羟基戊基、5-羟基戊基、6-羟基己基、1-羟基异丙基、2-甲基-3-羟基丙基等。

“具有任选的低级烷基取代基的氨基取代的低级烷基”包括被任
20 选由具有1-6个碳原子的1-2个直链或支链烷基取代的氨基取代的、具有1-6个碳原子的直链或支链的烷基，例如氨基甲基、2-氨基乙基、1-氨基乙基、3-氨基丙基、4-氨基丁基、5-氨基戊基、6-氨基己基、1,1-二甲基-2-氨基乙基、2-甲基-3-氨基丙基、甲基氨基甲基、1-乙基-氨基乙基、2-丙基氨基乙基、3-异丙基氨基丙基、4-丁基氨基丁基、
25 5-戊基氨基戊基、6-己基氨基己基、二甲基氨基甲基、2-二乙基-氨基乙基、2-二甲基氨基乙基、(N-乙基-N-丙基氨基)甲基、2-(N-甲基-N-己基氨基)乙基等。

“氨基甲酰基取代的低级烷基”包括其中所述烷基部分为具有1-6

个碳原子的直链或支链烷基的氨基甲酰基烷基，例如氨基甲酰基甲基、2-氨基甲酰基乙基、1-氨基甲酰基乙基、3-氨基甲酰基丙基、4-氨基甲酰基丁基、5-氨基甲酰基戊基、6-氨基甲酰基己基、1,1-二甲基-2-氨基甲酰基乙基、2-甲基-3-氨基甲酰基丙基等。

- 5 “金刚烷基取代的低级烷基”包括其中所述烷基部分为具有1-6个碳原子的直链或支链的烷基的金刚烷基-烷基，例如金刚烷基甲基、2-金刚烷基乙基、1-金刚烷基乙基、3-金刚烷基丙基、4-金刚烷基丁基、5-金刚烷基戊基、6-金刚烷基己基、1,1-二甲基-2-金刚烷基乙基、2-甲基-3-金刚烷基丙基等。

- 10 “低级烷基磺酰基”包括具有1-6个碳原子的直链或支链烷基磺酰基，例如甲基磺酰基、乙基磺酰基、丙基磺酰基、异丙基磺酰基、丁基磺酰基、叔丁基磺酰基、戊基磺酰基、己基磺酰基等。

- “苯氧基低级烷基”包括被1-2个苯氧基取代的具有1-6个碳原子的直链或支链的烷基，例如苯氧基甲基、2-苯氧基乙基、1-苯氧基乙基、3-苯氧基丙基、4-苯氧基丁基、5-苯氧基戊基、6-苯氧基己基、1,1-二甲基-2-苯氧基乙基、2-甲基-3-苯氧基丙基、二苯氧基甲基、2,2-二苯氧基乙基等。
- 15

- “吡啶基低级烷基”包括其中所述烷基部分为具有1-6个碳原子的直链或支链的烷基的吡啶基烷基，例如(4-吡啶基)甲基、1-(3-吡啶基)乙基、2-(2-吡啶基)乙基、3-(2-吡啶基)丙基、4-(3-吡啶基)丁基、5-(4-吡啶基)戊基、6-(2-吡啶基)己基、1,1-二甲基-2-(3-吡啶基)乙基、2-甲基-3-(4-吡啶基)丙基等。
- 20

- “咪唑基低级烷基”包括其中所述烷基部分为具有1-6个碳原子的直链或支链的烷基的咪唑基-烷基，例如(2-咪唑基)甲基、1-(4-咪唑基)乙基、2-(5-咪唑基)乙基、3-(1-咪唑基)丙基、4-(1-咪唑基)丁基、5-(2-咪唑基)戊基、6-(1-咪唑基)己基、1,1-二甲基-2-(4-咪唑基)乙基、2-甲基-3-(5-咪唑基)丙基等。
- 25

“具有任选的卤素取代基的苯基”包括任选具有1-3个卤素取代

基的苯基, 例如苯基、2-氯苯基、3-氯苯基、4-氯苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、2-溴苯基、3-溴苯基、4-溴苯基、2-碘苯基、3-碘苯基、4-碘苯基、3,4-二氯苯基、2,6-二氯苯基、2,3-二氯苯基、2,4-二氯苯基、3,4-二氟苯基、3,5-二溴苯基、3,4,5-三氯苯基等。

5 “具有任选的低级烷基取代基的咪唑基”包括任选被1-3个具有1-6个碳原子的直链或支链烷基取代的咪唑基, 例如咪唑基、1-甲基咪唑基、2-乙基咪唑基、4-丙基咪唑基、5-丁基咪唑基、1-戊基咪唑基、2-己基咪唑基、1,5-二甲基咪唑基、1,4,5-三甲基咪唑基等。

10 “通过使 R^2 和 R^3 与它们所连接的氮原子结合所形成的并可以插入或不插入其它氮原子或氧原子的5-7元饱和杂环基”包括吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉代、高哌嗪基等。

“低级烷基”包括具有1-6个碳原子的直链或支链的烷基, 例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、己基等。

15 “苯基低级烷基”包括被1-2个苯基取代的具有1-6个碳原子的直链或支链的烷基, 例如苄基、2-苯基乙基、1-苯基乙基、3-苯基丙基、4-苯基丁基、5-苯基戊基、6-苯基己基、1,1-二甲基-2-苯基乙基、2-甲基-3-苯基丙基、二苯基甲基、2,2-二苯基乙基等。

20 “任选在所述苯环上具有低级烷基取代基的苯基磺酰基”包括任选具有1-3个具有1-6个碳原子的直链或支链的烷基的苯基磺酰基, 例如苯基磺酰基、2-甲基苯基磺酰基、3-甲基苯基磺酰基、4-甲基苯基磺酰基、2-乙基苯基磺酰基、3-丙基苯基磺酰基、4-丁基苯基磺酰基、2-戊基苯基磺酰基、3-己基苯基磺酰基、2,3-二甲基苯基磺酰基、2,4,6-三甲基苯基磺酰基等。

25 “上述被低级烷基或苯基-低级烷基取代的杂环基”包括上述被1-3个选自具有1-6个碳原子的直链或支链的烷基及具有1-6个碳原子的直链或支链的烷基并被1-2个苯基取代的基团取代的杂环基, 例如4-甲基哌嗪基、3,4-二甲基哌嗪基、3-乙基吡咯烷基、2-丙基吡咯烷基、1-甲基吡咯烷基、3,4,5-三甲基哌啶基、4-丁基哌啶基、3-戊基

吗啉代、4-乙基高哌嗪基、4-甲基高哌嗪基、4-己基哌嗪基、4-二苯基甲基哌嗪基、4-苄基哌嗪基、3-甲基-4-苄基哌嗪基、3-(2-苯基乙基)吡咯烷基、2-(1-苯基乙基)-吡咯烷基、4-(3-苯基丙基)哌啶基、3-(4-苯基丁基)吗啉代、3-(5-苯基戊基)哌啶基、4-(6-苯基己基)哌嗪基等。

“低级链烷酰基”包括具有1-6个碳原子的直链或支链的链烷酰基，例如甲酰基、乙酰基、丙酰基、丁酰基、异丁酰基、戊酰基、叔丁基羰基、己酰基等。

“任选具有低级链烷酰基取代基的氨基”包括任选具有1-6个碳原子的直链或支链的链烷酰基取代基的氨基，例如氨基、甲酰氨基、乙酰氨基、丙酰氨基、丁酰氨基、异丁酰氨基、戊酰氨基、叔丁基羰基氨基、己酰基氨基等。

本发明的式[1]苯并吡啶因衍生物特别包括下列化合物。

(1) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐，其中 R^1 为氢原子， R^2 和 R^3 均为氢原子， R^4 为氢原子、低级烷基、羟基、任选具有低级链烷酰基取代基的氨基、硝基、卤原子或低级烷氧基和 R^5 为具有下式的基团： $-NHR^6$ (R^6 为低级烷基)。

(2) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐，其中 R^1 为氢原子， R^2 和 R^3 均为低级烷氧基， R^4 和 R^5 与以上化合物(1)的定义相同。

(3) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐，其中 R^1 为氢原子， R^2 和 R^3 均为任选具有一个低级烷氧基取代基的低级烷基， R^4 和 R^5 与以上化合物(1)的定义相同。

(4) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐，其中 R^1 为氢原子， R^2 和 R^3 均为羟基取代的低级烷基， R^4 和 R^5 与以上化合物(1)的定义相同。

(5) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐，其中 R^1 为氢原子， R^2 和 R^3 均为任选具有一个低级烷基取代基的氨基取代的低级烷基， R^4 和 R^5 与以上化合物(1)的定义相同。

(6) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 为氢原子, R^2 和 R^3 均为氨基甲酰基取代的低级烷基, R^4 和 R^5 与以上化合物(1)的定义相同。

5 (7) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 为氢原子, R^2 和 R^3 均为金刚烷基取代的低级烷基, R^4 和 R^5 与以上化合物(1)的定义相同。

(8) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 为氢原子, R^2 和 R^3 均为低级烷基磺酰基, R^4 和 R^5 与以上化合物(1)的定义相同。

10 (9) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 为氢原子, R^2 和 R^3 均为吡啶基, R^4 和 R^5 与以上化合物(1)的定义相同。

(10) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 为氢原子, R^2 和 R^3 均为吡啶基低级烷基, R^4 和 R^5 与以上化合物(1)的定义相同。

15 (11) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 为氢原子, R^2 和 R^3 均为咪唑基低级烷基, R^4 和 R^5 与以上化合物(1)的定义相同。

(12) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 为氢原子, R^2 和 R^3 均为任选具有一个卤原子取代基的苯基, R^4 和 R^5 与以上
20 化合物(1)的定义相同。

(13) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 为氢原子, R^2 和 R^3 均为任选具有一个低级烷基取代基的咪唑基, R^4 和 R^5 与以上化合物(1)的定义相同。

25 (14) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 为氢原子, R^2 和 R^3 不同且为氢原子或低级烷氧基, R^4 和 R^5 与以上化合物(1)的定义相同。

(15) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 为氢原子, R^2 和 R^3 不同且为氢原子或任选具有一个低级烷氧基取代的低级

烷基, R^4 和 R^5 与以上化合物(1)的定义相同。

(16) 具有以上式[1]的苯并吡啶庚因衍生物或其盐, 其中 R^1 为氢原子, R^2 和 R^3 不同且为氢原子或羟基取代的低级烷基, R^4 和 R^5 与以上化合物(1)的定义相同。

5 (17) 具有以上式[1]的苯并吡啶庚因衍生物或其盐, 其中 R^1 为氢原子, R^2 和 R^3 不同且为氢原子或任选具有一个低级烷基取代基的氨基取代的低级烷基, R^4 和 R^5 与以上化合物(1)的定义相同。

(18) 具有以上式[1]的苯并吡啶庚因衍生物或其盐, 其中 R^1 为氢原子, R^2 和 R^3 不同且为氢原子或链烷酰基取代的低级烷基, R^4 和 R^5 与以上化合物(1)的定义相同。

10 (19) 具有以上式[1]的苯并吡啶庚因衍生物或其盐, 其中 R^1 为氢原子, R^2 和 R^3 不同且为氢原子或金刚烷基取代的低级烷基, R^4 和 R^5 与以上化合物(1)的定义相同。

(20) 具有以上式[1]的苯并吡啶庚因衍生物或其盐, 其中 R^1 为氢原子, R^2 和 R^3 不同且为氢原子或低级烷基磺酰基, R^4 和 R^5 与以上化合物(1)的定义相同。

(21) 具有以上式[1]的苯并吡啶庚因衍生物或其盐, 其中 R^1 为氢原子, R^2 和 R^3 不同且为氢原子或吡啶基, R^4 和 R^5 与以上化合物(1)的定义相同。

20 (22) 具有以上式[1]的苯并吡啶庚因衍生物或其盐, 其中 R^1 为氢原子, R^2 和 R^3 不同且为氢原子或吡啶基低级烷基, R^4 和 R^5 与以上化合物(1)的定义相同。

(23) 具有以上式[1]的苯并吡啶庚因衍生物或其盐, 其中 R^1 为氢原子, R^2 和 R^3 不同且为氢原子或咪唑基低级烷基, R^4 和 R^5 与以上化合物(1)的定义相同。

25 (24) 具有以上式[1]的苯并吡啶庚因衍生物或其盐, 其中 R^1 为氢原子, R^2 和 R^3 不同且为氢原子或任选具有一个卤原子取代基的苯基, R^4 和 R^5 与以上化合物(1)的定义相同。

(25) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 为氢原子, R^2 和 R^3 不同且为氢原子或任选具有一个低级烷基取代基的咪唑基, R^4 和 R^5 与以上化合物(1)的定义相同。

5 (26) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 为氢原子, R^2 和 R^3 不同且为低级烷氧基或任选具有一个低级烷氧基取代基的低级烷基, R^4 和 R^5 与以上化合物(1)的定义相同。

(27) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 为氢原子, R^2 和 R^3 不同且为低级烷氧基或羟基取代的低级烷基, R^4 和 R^5 与以上化合物(1)的定义相同。

10 (28) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 为氢原子, R^2 和 R^3 不同且为低级烷氧基或任选具有一个低级烷基取代基的氨基取代的低级烷基, R^4 和 R^5 与以上化合物(1)的定义相同。

(29) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 为氢原子, R^2 和 R^3 不同且为低级烷氧基或氨基甲酰基取代的低级烷基, R^4 和 R^5 与以上化合物(1)的定义相同。

(30) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 为氢原子, R^2 和 R^3 不同且为低级烷氧基或金刚烷基取代的低级烷基, R^4 和 R^5 与以上化合物(1)的定义相同。

20 (31) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 为氢原子, R^2 和 R^3 不同且为低级烷氧基或低级烷基磺酰基, R^4 和 R^5 与以上化合物(1)的定义相同。

(32) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 为氢原子, R^2 和 R^3 不同且为低级烷氧基或吡啶基, R^4 和 R^5 与以上化合物(1)的定义相同。

25 (33) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 为氢原子, R^2 和 R^3 不同且为低级烷氧基或吡啶基低级烷基, R^4 和 R^5 与以上化合物(1)的定义相同。

(34) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 为氢原

子, R^2 和 R^3 不同且为低级烷氧基或咪唑基低级烷基, R^4 和 R^5 与以上化合物(1)的定义相同。

5 (35) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 为氢原子, R^2 和 R^3 不同且为低级烷氧基或任选具有一个卤原子取代基的苯基, R^4 和 R^5 与以上化合物(1)的定义相同。

(36) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 为氢原子, R^2 和 R^3 不同且为低级烷氧基或任选具有一个低级烷基取代基的咪唑基, R^4 和 R^5 与以上化合物(1)的定义相同。

10 (37) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 为氢原子, R^2 和 R^3 不同且为任选具有一个低级烷氧基取代基的低级烷基或羟基取代的低级烷基, R^4 和 R^5 与以上化合物(1)的定义相同。

(38) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 为氢原子, R^2 和 R^3 不同且为任选具有一个低级烷氧基取代基的低级烷基或任选具有一个低级烷基取代基的氨基取代的低级烷基, R^4 和 R^5 与以上化合物(1)的定义相同。

(39) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 为氢原子, R^2 和 R^3 不同且为任选具有一个低级烷氧基取代基的低级烷基或氨基甲酰基取代的低级烷基, R^4 和 R^5 与以上化合物(1)的定义相同。

20 (40) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 为氢原子, R^2 和 R^3 不同且为任选具有一个低级烷氧基取代基的低级烷基或金刚烷基取代的低级烷基, R^4 和 R^5 与以上化合物(1)的定义相同。

(41) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 为氢原子, R^2 和 R^3 不同且为任选具有一个低级烷氧基取代基的低级烷基或低级烷基磺酰基, R^4 和 R^5 与以上化合物(1)的定义相同。

25 (42) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 为氢原子, R^2 和 R^3 不同且为任选具有一个低级烷氧基取代基的低级烷基或吡啶基, R^4 和 R^5 与以上化合物(1)的定义相同。

(43) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 为氢原

子, R^2 和 R^3 不同且为任选具有一个低级烷氧基取代基的低级烷基或吡啶基低级烷基, R^4 和 R^5 与以上化合物(1)的定义相同。

5 (44) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 为氢原子, R^2 和 R^3 不同且为任选具有一个低级烷氧基取代基的低级烷基或咪唑基低级烷基, R^4 和 R^5 与以上化合物(1)的定义相同。

(45) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 为氢原子, R^2 和 R^3 不同且为任选具有一个低级烷氧基取代基的低级烷基或任选具有一个卤原子取代基的苯基, R^4 和 R^5 与以上化合物(1)的定义相同。

10 (46) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 为氢原子, R^2 和 R^3 不同且为任选具有一个低级烷氧基取代基的低级烷基或任选具有一个低级烷基取代基的咪唑基, R^4 和 R^5 与以上化合物(1)的定义相同。

15 (47) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 为氢原子, R^2 和 R^3 不同且为羟基取代的低级烷基或任选具有一个低级烷基取代基的氨基取代的低级烷基, R^4 和 R^5 与以上化合物(1)的定义相同。

20 (48) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 为氢原子, R^2 和 R^3 不同且为羟基取代的低级烷基或氨基甲酰基取代的低级烷基, R^4 和 R^5 与以上化合物(1)的定义相同。

(49) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 为氢原子, R^2 和 R^3 不同且为羟基取代的低级烷基或金刚烷基取代的低级烷基, R^4 和 R^5 与以上化合物(1)的定义相同。

25 (50) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 为氢原子, R^2 和 R^3 不同且为羟基取代的低级烷基或低级烷基磺酰基, R^4 和 R^5 与以上化合物(1)的定义相同。

(51) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 为氢原子, R^2 和 R^3 不同且为羟基取代的低级烷基或吡啶基, R^4 和 R^5 与以上

化合物(1)的定义相同。

(52) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐，其中 R^1 为氢原子， R^2 和 R^3 不同且为羟基取代的低级烷基或吡啶基低级烷基， R^4 和 R^5 与以上化合物(1)的定义相同。

5 (53) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐，其中 R^1 为氢原子， R^2 和 R^3 不同且为羟基取代的低级烷基或咪唑基低级烷基， R^4 和 R^5 与以上化合物(1)的定义相同。

(54) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐，其中 R^1 为氢原子， R^2 和 R^3 不同且为羟基取代的低级烷基或任选具有一个卤原子取代基的苯基， R^4 和 R^5 与以上化合物(1)的定义相同。

10 (55) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐，其中 R^1 为氢原子， R^2 和 R^3 不同且为羟基取代的低级烷基或任选具有一个低级烷基取代基的咪唑基， R^4 和 R^5 与以上化合物(1)的定义相同。

(56) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐，其中 R^1 为氢原子， R^2 和 R^3 不同且为任选具有一个低级烷基取代基的氨基取代的低级烷基或氨基甲酰基取代的低级烷基， R^4 和 R^5 与以上化合物(1)的定义相同。

15 (57) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐，其中 R^1 为氢原子， R^2 和 R^3 不同且为任选具有一个低级烷基取代基的氨基取代的低级烷基或金刚烷基取代的低级烷基， R^4 和 R^5 与以上化合物(1)的定义相同。

(58) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐，其中 R^1 为氢原子， R^2 和 R^3 不同且为任选具有一个低级烷基取代基的氨基取代的低级烷基或低级烷基磺酰基， R^4 和 R^5 与以上化合物(1)的定义相同。

25 (59) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐，其中 R^1 为氢原子， R^2 和 R^3 不同且为任选具有一个低级烷基取代基的氨基取代的低级烷基或吡啶基， R^4 和 R^5 与以上化合物(1)的定义相同。

(60) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐，其中 R^1 为氢原

子, R^2 和 R^3 不同且为任选具有一个低级烷基取代基的氨基取代的低级烷基或吡啶基低级烷基, R^4 和 R^5 与以上化合物(1)的定义相同。

5 (61) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 为氢原子, R^2 和 R^3 不同且为任选具有一个低级烷基取代基的氨基取代的低级烷基或咪唑基低级烷基, R^4 和 R^5 与以上化合物(1)的定义相同。

(62) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 为氢原子, R^2 和 R^3 不同且为任选具有一个低级烷基取代基的氨基取代的低级烷基或任选具有一个卤原子取代基的苯基, R^4 和 R^5 与以上化合物(1)的定义相同。

10 (63) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 为氢原子, R^2 和 R^3 不同且为任选具有一个低级烷基取代基的氨基取代的低级烷基或任选具有一个低级烷基取代基的咪唑基, R^4 和 R^5 与以上化合物(1)的定义相同。

15 (64) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 为氢原子, R^2 和 R^3 不同且为氨基甲酰基取代的低级烷基或金刚烷基取代的低级烷基, R^4 和 R^5 与以上化合物(1)的定义相同。

(65) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 为氢原子, R^2 和 R^3 不同且为氨基甲酰基取代的低级烷基或低级烷基磺酰基, R^4 和 R^5 与以上化合物(1)的定义相同。

20 (66) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 为氢原子, R^2 和 R^3 不同且为氨基甲酰基取代的低级烷基或吡啶基, R^4 和 R^5 与以上化合物(1)的定义相同。

25 (67) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 为氢原子, R^2 和 R^3 不同且为氨基甲酰基取代的低级烷基或吡啶基低级烷基, R^4 和 R^5 与以上化合物(1)的定义相同。

(68) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 为氢原子, R^2 和 R^3 不同且为氨基甲酰基取代的低级烷基或咪唑基低级烷基, R^4 和 R^5 与以上化合物(1)的定义相同。

(69) 具有以上式[1]的苯并吡啶衍生物或其盐，其中 R^1 为氢原子， R^2 和 R^3 不同且为氨基甲酰基取代的低级烷基或任选具有一个卤原子取代基的苯基， R^4 和 R^5 与以上化合物(1)的定义相同。

5 (70) 具有以上式[1]的苯并吡啶衍生物或其盐，其中 R^1 为氢原子， R^2 和 R^3 不同且为氨基甲酰基取代的低级烷基或任选具有一个低级烷基取代基的咪唑基， R^4 和 R^5 与以上化合物(1)的定义相同。

(71) 具有以上式[1]的苯并吡啶衍生物或其盐，其中 R^1 为氢原子， R^2 和 R^3 不同且为金刚烷基取代的低级烷基或低级烷基磺酰基， R^4 和 R^5 与以上化合物(1)的定义相同。

10 (72) 具有以上式[1]的苯并吡啶衍生物或其盐，其中 R^1 为氢原子， R^2 和 R^3 不同且为金刚烷基取代的低级烷基或吡啶基， R^4 和 R^5 与以上化合物(1)的定义相同。

(73) 具有以上式[1]的苯并吡啶衍生物或其盐，其中 R^1 为氢原子， R^2 和 R^3 不同且为金刚烷基取代的低级烷基或吡啶基低级烷基，
15 R^4 和 R^5 与以上化合物(1)的定义相同。

(74) 具有以上式[1]的苯并吡啶衍生物或其盐，其中 R^1 为氢原子， R^2 和 R^3 不同且为金刚烷基取代的低级烷基或咪唑基低级烷基， R^4 和 R^5 与以上化合物(1)的定义相同。

20 (75) 具有以上式[1]的苯并吡啶衍生物或其盐，其中 R^1 为氢原子， R^2 和 R^3 不同且为金刚烷基取代的低级烷基或任选具有一个卤原子取代基的苯基， R^4 和 R^5 与以上化合物(1)的定义相同。

(76) 具有以上式[1]的苯并吡啶衍生物或其盐，其中 R^1 为氢原子， R^2 和 R^3 不同且为金刚烷基取代的低级烷基或任选具有一个低级烷基取代基的咪唑基， R^4 和 R^5 与以上化合物(1)的定义相同。

25 (77) 具有以上式[1]的苯并吡啶衍生物或其盐，其中 R^1 为氢原子， R^2 和 R^3 不同且为低级烷基磺酰基或吡啶基， R^4 和 R^5 与以上化合物(1)的定义相同。

(78) 具有以上式[1]的苯并吡啶衍生物或其盐，其中 R^1 为氢原

子, R^2 和 R^3 不同且为低级烷基磺酰基或吡啶基低级烷基, R^4 和 R^5 与以上化合物(1)的定义相同。

5 (79) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 为氢原子, R^2 和 R^3 不同且为低级烷基磺酰基或咪唑基低级烷基, R^4 和 R^5 与以上化合物(1)的定义相同。

(80) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 为氢原子, R^2 和 R^3 不同且为低级烷基磺酰基或任选具有一个卤原子取代基的苯基, R^4 和 R^5 与以上化合物(1)的定义相同。

10 (81) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 为氢原子, R^2 和 R^3 不同且为低级烷基磺酰基或任选具有一个低级烷基取代基的咪唑基, R^4 和 R^5 与以上化合物(1)的定义相同。

(82) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 为氢原子, R^2 和 R^3 不同且为吡啶基或吡啶基低级烷基, R^4 和 R^5 与以上化合物(1)的定义相同。

15 (83) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 为氢原子, R^2 和 R^3 不同且为吡啶基或咪唑基低级烷基, R^4 和 R^5 与以上化合物(1)的定义相同。

20 (84) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 为氢原子, R^2 和 R^3 不同且为吡啶基或任选具有一个卤原子取代基的苯基, R^4 和 R^5 与以上化合物(1)的定义相同。

(85) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 为氢原子, R^2 和 R^3 不同且为吡啶基或任选具有一个低级烷基取代基的咪唑基, R^4 和 R^5 与以上化合物(1)的定义相同。

25 (86) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 为氢原子, R^2 和 R^3 不同且为吡啶基低级烷基或咪唑基低级烷基, R^4 和 R^5 与以上化合物(1)的定义相同。

(87) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 为氢原子, R^2 和 R^3 不同且为吡啶基低级烷基或任选具有一个卤原子取代基

的苯基, R^4 和 R^5 与以上化合物(1)的定义相同。

(88) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 为氢原子, R^2 和 R^3 不同且为吡啶基低级烷基或任选具有一个低级烷基取代基的咪唑基, R^4 和 R^5 与以上化合物(1)的定义相同。

5 (89) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 为氢原子, R^2 和 R^3 不同且为咪唑基低级烷基或任选具有一个卤原子取代基的苯基, R^4 和 R^5 与以上化合物(1)的定义相同。

(90) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 为氢原子, R^2 和 R^3 不同且为咪唑基低级烷基或任选具有一个低级烷基取代基的咪唑基, R^4 和 R^5 与以上化合物(1)的定义相同。

(91) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 为氢原子, R^2 和 R^3 不同且为任选将其一个卤原子取代基的苯基或任选具有一个低级烷基取代基的咪唑基, R^4 和 R^5 与以上化合物(1)的定义相同。

15 (92) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 为氢原子, R^2 和 R^3 与它们所连接的氮原子一起形成可以插入或不插入另一个氮原子或氧原子的 5 或 7 元饱和杂环基, 其中所述杂环基可任选被低级烷基或苯基低级烷基取代, R^4 和 R^5 与以上化合物(1)的定义相同。

20 (93) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(1)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(94) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(2)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(95) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(3)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

25 (96) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(4)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(97) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、

R^3 和 R^4 与以上化合物(5)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(98) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(6)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

5 (99) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(7)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(100) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(8)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(101) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(9)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

10 (102) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(10)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(103) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(11)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

15 (104) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(12)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(105) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(13)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(106) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(14)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

20 (107) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(15)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(108) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(16)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

25 (109) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(17)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(110) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(18)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(111) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、

R^3 和 R^4 与以上化合物(19)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(112) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(20)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

5 (113) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(21)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(114) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(22)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(115) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(23)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

10 (116) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(24)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(117) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(25)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

15 (118) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(26)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(119) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(27)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(120) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(28)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

20 (121) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(29)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(122) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(30)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

25 (123) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(31)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(124) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(32)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(125) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、

R^3 和 R^4 与以上化合物(33)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(126) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(34)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

5 (127) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(35)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(128) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(36)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(129) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(37)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

10 (130) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(38)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(131) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(39)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

15 (132) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(40)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(133) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(41)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(134) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(42)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

20 (135) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(43)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(136) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(44)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

25 (137) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(45)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(138) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(46)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(139) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、

R^3 和 R^4 与以上化合物(47)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(140) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(48)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

5 (141) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(49)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(142) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(50)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(143) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(51)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

10 (144) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(52)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(145) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(53)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

15 (146) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(54)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(147) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(55)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(148) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(56)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

20 (149) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(57)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(150) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(58)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

25 (151) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(59)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(152) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(60)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(153) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、

R^3 和 R^4 与以上化合物(61)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(154) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(62)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

5 (155) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(63)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(156) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(64)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(157) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(65)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

10 (158) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(66)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(159) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(67)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

15 (160) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(68)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(161) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(69)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(162) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(70)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

20 (163) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(71)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(164) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(72)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

25 (165) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(73)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(166) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(74)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(167) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、

R^3 和 R^4 与以上化合物(75)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(168) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(76)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

5 (169) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(77)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(170) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(78)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(171) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(79)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

10 (172) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(80)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(173) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(81)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

15 (174) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(82)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(175) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(83)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(176) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(84)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

20 (177) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(85)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(178) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(86)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

25 (179) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(87)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(180) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(88)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(181) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、

R^3 和 R^4 与以上化合物(89)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(182) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(90)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

5 (183) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(91)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(184) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(92)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(185) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(1)的定义相同, R^1 为卤原子。

10 (186) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(2)的定义相同, R^1 为卤原子。

(187) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(3)的定义相同, R^1 为卤原子。

15 (188) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(4)的定义相同, R^1 为卤原子。

(189) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(5)的定义相同, R^1 为卤原子。

(190) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(6)的定义相同, R^1 为卤原子。

20 (191) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(7)的定义相同, R^1 为卤原子。

(192) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(8)的定义相同, R^1 为卤原子。

25 (193) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(9)的定义相同, R^1 为卤原子。

(194) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(10)的定义相同, R^1 为卤原子。

(195) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、

R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(11)的定义相同, R^1 为卤原子。

(196) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(12)的定义相同, R^1 为卤原子。

5 (197) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(13)的定义相同, R^1 为卤原子。

(198) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(14)的定义相同, R^1 为卤原子。

(199) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(15)的定义相同, R^1 为卤原子。

10 (200) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(16)的定义相同, R^1 为卤原子。

(201) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(17)的定义相同, R^1 为卤原子。

15 (202) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(18)的定义相同, R^1 为卤原子。

(203) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(19)的定义相同, R^1 为卤原子。

(204) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(20)的定义相同, R^1 为卤原子。

20 (205) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(21)的定义相同, R^1 为卤原子。

(206) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(22)的定义相同, R^1 为卤原子。

25 (207) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(23)的定义相同, R^1 为卤原子。

(208) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(24)的定义相同, R^1 为卤原子。

(209) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、

R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(25)的定义相同, R^1 为卤原子。

(210) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(26)的定义相同, R^1 为卤原子。

5 (211) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(27)的定义相同, R^1 为卤原子。

(212) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(28)的定义相同, R^1 为卤原子。

(213) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(29)的定义相同, R^1 为卤原子。

10 (214) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(30)的定义相同, R^1 为卤原子。

(215) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(31)的定义相同, R^1 为卤原子。

15 (216) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(32)的定义相同, R^1 为卤原子。

(217) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(33)的定义相同, R^1 为卤原子。

(218) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(34)的定义相同, R^1 为卤原子。

20 (219) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(35)的定义相同, R^1 为卤原子。

(220) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(36)的定义相同, R^1 为卤原子。

25 (221) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(37)的定义相同, R^1 为卤原子。

(222) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(38)的定义相同, R^1 为卤原子。

(223) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、

R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(39)的定义相同, R^1 为卤原子。

(224) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(40)的定义相同, R^1 为卤原子。

5 (225) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(41)的定义相同, R^1 为卤原子。

(226) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(42)的定义相同, R^1 为卤原子。

(227) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(43)的定义相同, R^1 为卤原子。

10 (228) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(44)的定义相同, R^1 为卤原子。

(229) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(45)的定义相同, R^1 为卤原子。

15 (230) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(46)的定义相同, R^1 为卤原子。

(231) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(47)的定义相同, R^1 为卤原子。

(232) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(48)的定义相同, R^1 为卤原子。

20 (233) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(49)的定义相同, R^1 为卤原子。

(234) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(50)的定义相同, R^1 为卤原子。

25 (235) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(51)的定义相同, R^1 为卤原子。

(236) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(52)的定义相同, R^1 为卤原子。

(237) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、

R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(53)的定义相同, R^1 为卤原子。

(238) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(54)的定义相同, R^1 为卤原子。

5 (239) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(55)的定义相同, R^1 为卤原子。

(240) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(56)的定义相同, R^1 为卤原子。

(241) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(57)的定义相同, R^1 为卤原子。

10 (242) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(58)的定义相同, R^1 为卤原子。

(243) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(59)的定义相同, R^1 为卤原子。

15 (244) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(60)的定义相同, R^1 为卤原子。

(245) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(61)的定义相同, R^1 为卤原子。

(246) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(62)的定义相同, R^1 为卤原子。

20 (247) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(63)的定义相同, R^1 为卤原子。

(248) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(64)的定义相同, R^1 为卤原子。

25 (249) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(65)的定义相同, R^1 为卤原子。

(250) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(66)的定义相同, R^1 为卤原子。

(251) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、

R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(67)的定义相同, R^1 为卤原子。

(252) 具有以上式[1]的苯并吡啶庚因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(68)的定义相同, R^1 为卤原子。

5 (253) 具有以上式[1]的苯并吡啶庚因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(69)的定义相同, R^1 为卤原子。

(254) 具有以上式[1]的苯并吡啶庚因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(70)的定义相同, R^1 为卤原子。

(255) 具有以上式[1]的苯并吡啶庚因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(71)的定义相同, R^1 为卤原子。

10 (256) 具有以上式[1]的苯并吡啶庚因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(72)的定义相同, R^1 为卤原子。

(257) 具有以上式[1]的苯并吡啶庚因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(73)的定义相同, R^1 为卤原子。

15 (258) 具有以上式[1]的苯并吡啶庚因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(74)的定义相同, R^1 为卤原子。

(259) 具有以上式[1]的苯并吡啶庚因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(75)的定义相同, R^1 为卤原子。

(260) 具有以上式[1]的苯并吡啶庚因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(76)的定义相同, R^1 为卤原子。

20 (261) 具有以上式[1]的苯并吡啶庚因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(77)的定义相同, R^1 为卤原子。

(262) 具有以上式[1]的苯并吡啶庚因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(78)的定义相同, R^1 为卤原子。

25 (263) 具有以上式[1]的苯并吡啶庚因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(79)的定义相同, R^1 为卤原子。

(264) 具有以上式[1]的苯并吡啶庚因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(80)的定义相同, R^1 为卤原子。

(265) 具有以上式[1]的苯并吡啶庚因衍生物或其盐, 其中 R^2 、

- R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(81)的定义相同, R^1 为卤原子。
- (266) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(82)的定义相同, R^1 为卤原子。
- (267) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(83)的定义相同, R^1 为卤原子。
- (268) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(84)的定义相同, R^1 为卤原子。
- (269) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(85)的定义相同, R^1 为卤原子。
- (270) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(86)的定义相同, R^1 为卤原子。
- (271) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(87)的定义相同, R^1 为卤原子。
- (272) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(88)的定义相同, R^1 为卤原子。
- (273) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(89)的定义相同, R^1 为卤原子。
- (274) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(90)的定义相同, R^1 为卤原子。
- (275) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(91)的定义相同, R^1 为卤原子。
- (276) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(92)的定义相同, R^1 为卤原子。
- (277) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(93)的定义相同, R^1 为卤原子。
- (278) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(94)的定义相同, R^1 为卤原子。
- (279) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、

R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(95)的定义相同, R^1 为卤原子。

(280) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(96)的定义相同, R^1 为卤原子。

5 (281) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(97)的定义相同, R^1 为卤原子。

(282) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(98)的定义相同, R^1 为卤原子。

(283) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(99)的定义相同, R^1 为卤原子。

10 (284) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(100)的定义相同, R^1 为卤原子。

(285) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(101)的定义相同, R^1 为卤原子。

15 (286) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(102)的定义相同, R^1 为卤原子。

(287) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(103)的定义相同, R^1 为卤原子。

(288) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(104)的定义相同, R^1 为卤原子。

20 (289) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(105)的定义相同, R^1 为卤原子。

(290) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(106)的定义相同, R^1 为卤原子。

25 (291) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(107)的定义相同, R^1 为卤原子。

(292) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(108)的定义相同, R^1 为卤原子。

(293) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、

R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(109)的定义相同, R^1 为卤原子。

(294) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(110)的定义相同, R^1 为卤原子。

5 (295) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(111)的定义相同, R^1 为卤原子。

(296) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(112)的定义相同, R^1 为卤原子。

(297) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(113)的定义相同, R^1 为卤原子。

10 (298) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(114)的定义相同, R^1 为卤原子。

(299) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(115)的定义相同, R^1 为卤原子。

15 (300) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(116)的定义相同, R^1 为卤原子。

(301) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(117)的定义相同, R^1 为卤原子。

(302) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(118)的定义相同, R^1 为卤原子。

20 (303) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(119)的定义相同, R^1 为卤原子。

(304) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(120)的定义相同, R^1 为卤原子。

25 (305) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(121)的定义相同, R^1 为卤原子。

(306) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(122)的定义相同, R^1 为卤原子。

(307) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、

R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(123)的定义相同, R^1 为卤原子。

(308) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(124)的定义相同, R^1 为卤原子。

5 (309) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(125)的定义相同, R^1 为卤原子。

(310) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(126)的定义相同, R^1 为卤原子。

(311) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(127)的定义相同, R^1 为卤原子。

10 (312) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(128)的定义相同, R^1 为卤原子。

(313) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(129)的定义相同, R^1 为卤原子。

15 (314) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(130)的定义相同, R^1 为卤原子。

(315) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(131)的定义相同, R^1 为卤原子。

(316) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(132)的定义相同, R^1 为卤原子。

20 (317) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(133)的定义相同, R^1 为卤原子。

(318) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(134)的定义相同, R^1 为卤原子。

25 (319) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(135)的定义相同, R^1 为卤原子。

(320) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(136)的定义相同, R^1 为卤原子。

(321) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、

R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(137)的定义相同, R^1 为卤原子。

(322) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(138)的定义相同, R^1 为卤原子。

5 (323) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(139)的定义相同, R^1 为卤原子。

(324) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(140)的定义相同, R^1 为卤原子。

(325) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(141)的定义相同, R^1 为卤原子。

10 (326) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(142)的定义相同, R^1 为卤原子。

(327) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(143)的定义相同, R^1 为卤原子。

(328) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(144)的定义相同, R^1 为卤原子。

15 (329) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(145)的定义相同, R^1 为卤原子。

(330) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(146)的定义相同, R^1 为卤原子。

20 (331) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(147)的定义相同, R^1 为卤原子。

(332) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(148)的定义相同, R^1 为卤原子。

(333) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(149)的定义相同, R^1 为卤原子。

25 (334) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(150)的定义相同, R^1 为卤原子。

(335) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、

R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(151)的定义相同, R^1 为卤原子。

(336) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(152)的定义相同, R^1 为卤原子。

5 (337) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(153)的定义相同, R^1 为卤原子。

(338) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(154)的定义相同, R^1 为卤原子。

(339) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(155)的定义相同, R^1 为卤原子。

10 (340) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(156)的定义相同, R^1 为卤原子。

(341) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(157)的定义相同, R^1 为卤原子。

15 (342) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(158)的定义相同, R^1 为卤原子。

(343) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(159)的定义相同, R^1 为卤原子。

(344) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(160)的定义相同, R^1 为卤原子。

20 (345) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(161)的定义相同, R^1 为卤原子。

(346) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(162)的定义相同, R^1 为卤原子。

25 (347) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(163)的定义相同, R^1 为卤原子。

(348) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(164)的定义相同, R^1 为卤原子。

(349) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、

R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(165)的定义相同, R^1 为卤原子。

(350) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(166)的定义相同, R^1 为卤原子。

5 (351) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(167)的定义相同, R^1 为卤原子。

(352) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(168)的定义相同, R^1 为卤原子。

(353) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(169)的定义相同, R^1 为卤原子。

10 (354) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(170)的定义相同, R^1 为卤原子。

(355) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(171)的定义相同, R^1 为卤原子。

15 (356) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(172)的定义相同, R^1 为卤原子。

(357) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(173)的定义相同, R^1 为卤原子。

(358) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(174)的定义相同, R^1 为卤原子。

20 (359) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(175)的定义相同, R^1 为卤原子。

(360) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(176)的定义相同, R^1 为卤原子。

25 (361) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(177)的定义相同, R^1 为卤原子。

(362) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(178)的定义相同, R^1 为卤原子。

(363) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、

R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(179)的定义相同, R^1 为卤原子。

(364) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(180)的定义相同, R^1 为卤原子。

5 (365) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(181)的定义相同, R^1 为卤原子。

(366) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(182)的定义相同, R^1 为卤原子。

(367) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(183)的定义相同, R^1 为卤原子。

10 (368) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(184)的定义相同, R^1 为卤原子。

(369) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(277)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

15 (370) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(278)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(371) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(279)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(372) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(280)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

20 (373) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(281)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(374) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(282)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

25 (375) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(283)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(376) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(284)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(377) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、

R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(285)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(378) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(286)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

5 (379) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(287)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(380) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(288)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(381) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(289)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

10 (382) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(290)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(383) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(291)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

15 (384) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(292)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(385) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(293)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(386) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(294)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

20 (387) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(295)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(388) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(296)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

25 (389) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(297)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(390) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(298)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(391) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、

R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(299)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(392) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(300)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

5 (393) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(301)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(394) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(302)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(395) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(303)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

10 (396) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(304)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(397) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(305)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

15 (398) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(306)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(399) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(307)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(400) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(308)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

20 (401) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(309)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(402) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(310)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

25 (403) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(311)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(404) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(312)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(405) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、

- R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(313)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。
- (406) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(314)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。
- (407) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、
5 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(315)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。
- (408) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(316)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。
- (409) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(317)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。
- 10 (410) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(318)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。
- (411) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(319)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。
- (412) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、
15 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(320)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。
- (413) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(321)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。
- (414) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(322)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。
- 20 (415) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(323)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。
- (416) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(324)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。
- (417) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、
25 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(325)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。
- (418) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(326)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。
- (419) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、

R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(327)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(420) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(328)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

5 (421) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(329)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(422) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(330)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(423) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(331)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

10 (424) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(332)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(425) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(333)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

15 (426) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(334)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(427) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(335)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(428) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(336)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

20 (429) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(337)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(430) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(338)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

25 (431) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(339)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(432) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(340)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(433) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、

R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(341)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(434) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(342)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

5 (435) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(343)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(436) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(344)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(437) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(345)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

10 (438) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(346)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(439) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(347)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

15 (440) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(348)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(441) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(349)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(442) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(350)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

20 (443) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(351)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(444) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(352)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

25 (445) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(353)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(446) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(354)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(447) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、

R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(355)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(448) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(356)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

5 (449) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(357)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(450) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(358)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(451) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(359)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

10 (452) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(360)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(453) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(361)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

15 (454) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(362)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(455) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(363)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(456) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(364)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

20 (457) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(365)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(458) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(366)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

25 (459) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(367)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(460) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(368)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(461) 5-异丙基氨基羰基甲基-1-[4-(1-吡咯烷基)-2-氯代苯甲酰基]-

2,3,4,5-四氢-1H-苯并吡啶因

(462) 5-[(4-甲基-1-哌嗪基)羰基甲基]-1-[4-(1-吡咯烷基)-2-氯代苯甲酰基]-2,3,4,5-四氢-1H-苯并吡啶因

5 (463) 5-异丙基氨基羰基甲基-1-(4-正丙基氨基-2-甲基苯甲酰基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并吡啶因

(464) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 为氢原子, R^2 和 R^3 均为噻唑基, R^4 为氢原子、低级烷基、羟基、任选具有一个低级链烷酰基取代基的氨基、硝基、卤原子或低级烷氧基, R^5 为具有下式的基团: $-NHR^6$ (R^6 为低级烷基)。

10 (465) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 为氢原子, R^2 和 R^3 均为苯氧基低级烷基, R^4 和 R^5 为与以上化合物(464)的定义相同。

(466) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 为氢原子, R^2 和 R^3 不同且为氢原子或噻唑基, R^4 和 R^5 为与以上化合物(464)的定义相同。

15 (467) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 为氢原子, R^2 和 R^3 不同且为苯氧基低级烷基或噻唑基, R^4 和 R^5 为与以上化合物(464)的定义相同。

(468) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 为氢原子, R^2 和 R^3 不同且为低级烷氧基或噻唑基, R^4 和 R^5 为与以上化合物(464)的定义相同。

(469) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 为氢原子, R^2 和 R^3 不同且为噻唑基或任选具有一个低级烷氧基取代基的低级烷基, R^4 和 R^5 为与以上化合物(464)的定义相同。

25 (470) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 为氢原子, R^2 和 R^3 不同且为噻唑基或羟基取代的低级烷基, R^4 和 R^5 为与以上化合物(464)的定义相同。

(471) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 为氢原

子, R^2 和 R^3 不同且为噻唑基或任选具有一个低级烷基取代基的氨基取代的低级烷基, R^4 和 R^5 为与以上化合物(464)的定义相同。

5 (472) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 为氢原子, R^2 和 R^3 不同且为噻唑基或氨基甲酰基取代的低级烷基, R^4 和 R^5 为与以上化合物(464)的定义相同。

(473) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 为氢原子, R^2 和 R^3 不同且为噻唑基或金刚烷基取代的低级烷基, R^4 和 R^5 为与以上化合物(464)的定义相同。

10 (474) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 为氢原子, R^2 和 R^3 不同且为噻唑基或低级烷基磺酰基, R^4 和 R^5 为与以上化合物(464)的定义相同。

(475) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 为氢原子, R^2 和 R^3 不同且为噻唑基或吡啶基, R^4 和 R^5 为与以上化合物(464)的定义相同。

15 (476) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 为氢原子, R^2 和 R^3 不同且为噻唑基或吡啶基低级烷基, R^4 和 R^5 为与以上化合物(464)的定义相同。

20 (477) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 为氢原子, R^2 和 R^3 不同且为噻唑基或任选具有一个低级烷基取代基的咪唑基低级烷基, R^4 和 R^5 为与以上化合物(464)的定义相同。

(478) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 为氢原子, R^2 和 R^3 不同且为噻唑基或任选具有一个卤原子取代基的苯基, R^4 和 R^5 为与以上化合物(464)的定义相同。

25 (479) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 为氢原子, R^2 和 R^3 不同且为噻唑基或任选具有一个低级烷基取代基的咪唑基, R^4 和 R^5 为与以上化合物(464)的定义相同。

(480) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 为氢原子, R^2 和 R^3 不同且为氢原子或苯氧基低级烷基, R^4 和 R^5 为与以上

化合物(464)的定义相同。

(481) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 为氢原子, R^2 和 R^3 不同且为低级烷氧基或苯氧基低级烷基, R^4 和 R^5 为与以上化合物(464)的定义相同。

5 (482) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 为氢原子, R^2 和 R^3 不同且为苯氧基低级烷基或任选具有一个低级烷氧基取代基的低级烷基, R^4 和 R^5 为与以上化合物(464)的定义相同。

(483) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 为氢原子, R^2 和 R^3 不同且为苯氧基低级烷基或羟基取代的低级烷基, R^4
10 和 R^5 为与以上化合物(464)的定义相同。

(484) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 为氢原子, R^2 和 R^3 不同且为苯氧基低级烷基或任选具有一个低级烷基取代基的氨基取代的低级烷基, R^4 和 R^5 为与以上化合物(464)的定义相同。

15 (485) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 为氢原子, R^2 和 R^3 不同且为苯氧基低级烷基或氨基甲酰基取代的低级烷基, R^4 和 R^5 为与以上化合物(464)的定义相同。

(486) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 为氢原子, R^2 和 R^3 不同且为苯氧基低级烷基或金刚烷基取代的低级烷基,
20 R^4 和 R^5 为与以上化合物(464)的定义相同。

(487) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 为氢原子, R^2 和 R^3 不同且为苯氧基低级烷基或低级烷基磺酰基, R^4 和 R^5 为与以上化合物(464)的定义相同。

(488) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 为氢原子, R^2 和 R^3 不同且为苯氧基低级烷基或吡啶基, R^4 和 R^5 为与以上
25 化合物(464)的定义相同。

(489) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 为氢原子, R^2 和 R^3 不同且为苯氧基低级烷基或吡啶基低级烷基, R^4 和 R^5

为与以上化合物(464)的定义相同。

(490) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 为氢原子, R^2 和 R^3 不同且为苯氧基低级烷基或咪唑基低级烷基, R^4 和 R^5 为与以上化合物(464)的定义相同。

5 (491) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 为氢原子, R^2 和 R^3 不同且为苯氧基低级烷基或任选具有一个卤原子取代基的苯基, R^4 和 R^5 为与以上化合物(464)的定义相同。

(492) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 为氢原子, R^2 和 R^3 不同且为苯氧基低级烷基或任选具有一个低级烷基取代基的咪唑基, R^4 和 R^5 为与以上化合物(464)的定义相同。

10 (493) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(464)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(494) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(465)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

15 (495) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(466)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(496) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(467)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(497) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(468)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

20 (498) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(469)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(499) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(470)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

25 (500) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(471)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(501) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(472)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

--

(502) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(473)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(503) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(474)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

5 (504) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(475)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(505) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(476)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

10 (506) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(477)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(507) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(478)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(508) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(479)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

15 (509) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(480)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(510) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(481)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

20 (511) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(482)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(512) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(483)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(513) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(484)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

25 (514) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(485)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(515) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(486)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(516) 具有以上式[1]的苯并吡啶衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(487)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(517) 具有以上式[1]的苯并吡啶衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(488)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

5 (518) 具有以上式[1]的苯并吡啶衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(489)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(519) 具有以上式[1]的苯并吡啶衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(490)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

10 (510) 具有以上式[1]的苯并吡啶衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(491)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(521) 具有以上式[1]的苯并吡啶衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(492)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(522) 具有以上式[1]的苯并吡啶衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(464)的定义相同, R^1 为卤原子。

15 (523) 具有以上式[1]的苯并吡啶衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(465)的定义相同, R^1 为卤原子。

(524) 具有以上式[1]的苯并吡啶衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(466)的定义相同, R^1 为卤原子。

20 (525) 具有以上式[1]的苯并吡啶衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(467)的定义相同, R^1 为卤原子。

(526) 具有以上式[1]的苯并吡啶衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(468)的定义相同, R^1 为卤原子。

(527) 具有以上式[1]的苯并吡啶衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(469)的定义相同, R^1 为卤原子。

25 (528) 具有以上式[1]的苯并吡啶衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(470)的定义相同, R^1 为卤原子。

(529) 具有以上式[1]的苯并吡啶衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(471)的定义相同, R^1 为卤原子。

(530) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(472)的定义相同, R^1 为卤原子。

(531) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(473)的定义相同, R^1 为卤原子。

5 (532) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(474)的定义相同, R^1 为卤原子。

(533) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(475)的定义相同, R^1 为卤原子。

10 (534) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(476)的定义相同, R^1 为卤原子。

(535) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(477)的定义相同, R^1 为卤原子。

(536) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(478)的定义相同, R^1 为卤原子。

15 (337) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(479)的定义相同, R^1 为卤原子。

(538) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(480)的定义相同, R^1 为卤原子。

20 (539) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(481)的定义相同, R^1 为卤原子。

(540) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(482)的定义相同, R^1 为卤原子。

(541) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(483)的定义相同, R^1 为卤原子。

25 (542) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(484)的定义相同, R^1 为卤原子。

(543) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(485)的定义相同, R^1 为卤原子。

(544) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐，其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(486)的定义相同， R^1 为卤原子。

(545) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐，其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(487)的定义相同， R^1 为卤原子。

5 (546) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐，其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(488)的定义相同， R^1 为卤原子。

(547) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐，其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(489)的定义相同， R^1 为卤原子。

10 (548) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐，其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(490)的定义相同， R^1 为卤原子。

(549) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐，其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(491)的定义相同， R^1 为卤原子。

(550) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐，其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(492)的定义相同， R^1 为卤原子。

15 (551) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐，其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(493)的定义相同， R^1 为卤原子。

(552) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐，其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(494)的定义相同， R^1 为卤原子。

20 (553) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐，其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(495)的定义相同， R^1 为卤原子。

(554) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐，其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(496)的定义相同， R^1 为卤原子。

(555) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐，其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(497)的定义相同， R^1 为卤原子。

25 (556) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐，其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(498)的定义相同， R^1 为卤原子。

(557) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐，其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(499)的定义相同， R^1 为卤原子。

(558) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(500)的定义相同, R^1 为卤原子。

(559) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(501)的定义相同, R^1 为卤原子。

5 (560) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(502)的定义相同, R^1 为卤原子。

(561) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(503)的定义相同, R^1 为卤原子。

10 (562) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(504)的定义相同, R^1 为卤原子。

(563) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(505)的定义相同, R^1 为卤原子。

(564) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(506)的定义相同, R^1 为卤原子。

15 (565) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(507)的定义相同, R^1 为卤原子。

(566) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(508)的定义相同, R^1 为卤原子。

20 (567) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(509)的定义相同, R^1 为卤原子。

(568) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(510)的定义相同, R^1 为卤原子。

(569) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(511)的定义相同, R^1 为卤原子。

25 (570) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(512)的定义相同, R^1 为卤原子。

(571) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(513)的定义相同, R^1 为卤原子。

(572) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(514)的定义相同, R^1 为卤原子。

(573) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(515)的定义相同, R^1 为卤原子。

5 (574) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(516)的定义相同, R^1 为卤原子。

(575) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(517)的定义相同, R^1 为卤原子。

10 (576) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(518)的定义相同, R^1 为卤原子。

(577) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(519)的定义相同, R^1 为卤原子。

(578) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(520)的定义相同, R^1 为卤原子。

15 (579) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 与以上化合物(521)的定义相同, R^1 为卤原子。

(580) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(550)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

20 (581) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(551)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(582) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(552)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(583) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(553)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

25 (584) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(554)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(585) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(555)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(586) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(556)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(587) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(557)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

5 (588) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(558)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(589) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(559)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

10 (590) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(560)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(591) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(561)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(592) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(562)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

15 (593) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(563)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(594) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(564)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

20 (595) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(565)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(596) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(566)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(597) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(567)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

25 (598) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(568)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(599) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(569)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(600) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(570)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(601) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(571)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

5 (602) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(572)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(603) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(573)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

10 (604) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(574)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(605) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(575)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(606) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(576)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

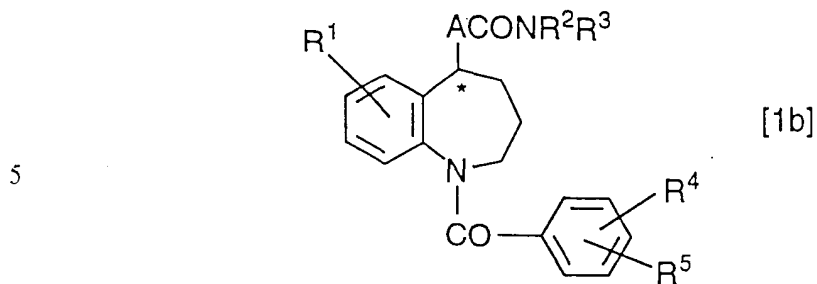
15 (607) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(577)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

(608) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(578)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

20 (609) 具有以上式[1]的苯并吡啶因衍生物或其盐, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与以上化合物(579)的定义相同, R^5 为吡咯烷基。

在本发明的苯并吡啶因衍生物中, 优选的化合物为这样一些式(1)化合物, 其中 R^1 为氢原子或卤原子, R^2 和 R^3 不同, 且为氢原子或低级烷基, 或 R^2 和 R^3 与它们所结合的氮原子一起形成5或7元的饱和的
25 可以插入或不插入另外一个氮原子或氧原子的杂环基, 所述杂环基可任选被一个低级烷基取代, R^4 为卤原子或低级烷基, R^5 为吡咯烷基。

而且, 在本发明的苯并吡啶因衍生物中, 更优选的化合物为任选活性的式(1)苯并吡啶因化合物, 即式(1b)的苯并吡啶因化合物:

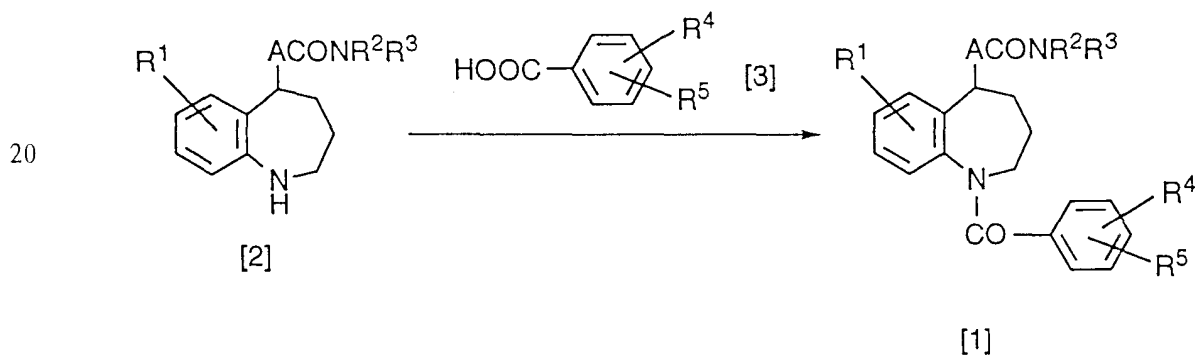


10 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 A 与以上定义相同，以及光学活性的式(1b)苯并吡啶因化合物，其中 R^4 为氢原子、卤原子、低级烷基或低级烷氧基， R^5 为吡咯烷基， R^2 和 R^3 相同或不同，分别为氢原子或任选具有一个低级烷氧基取代基的低级烷基，或 R^2 和 R^3 与它们所结合的氮原子一起形成 5 或 7 元的饱和的可以插入或不插入另外一个氮原子或氧原子的杂环基，所述杂环基可任选被一个低级烷基或苯基低级烷基取代。

15

可以用下列方法制备本发明的苯并吡啶因衍生物。

反应流程 - 1



25 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 A 与以上定义相同。

通过常规的酰氨键形成方法使式(2)的苯并杂环化合物与式(3)羧酸化合物反应进行流程 - 1 反应过程。在常规的酰氨键形成反应条件下进行酰氨键形成反应，反应条件如

(a) 混合的酸酐过程, 即使羧酸化合物[3]与卤代碳酸烷基酯反应形成混合酸酐和使生成物与胺化合物[2]反应的过程,

(b)活化的酯过程, 即将羧酸化合物[3]转化为活化的酯, 例如对硝基苯酯、N-羟基琥珀酰胺酯、1-羟基苯并三唑酯等的过程和使生成物与胺化合物[2]反应的过程,

(c)碳二亚胺过程, 即在活化试剂, 例如二环己基碳二亚胺、羰基二咪唑等的存在下, 使羧酸化合物[3]与胺化合物[2]缩合的过程,

(d)其他过程, 即通过用脱水试剂, 例如乙酸酐将羧酸化合物[3]转化为羧酸酐和使生成物与胺[2]反应的过程; 在高温和高压下使羧酸化合物[3]的酯与低级醇和胺化合物[2]反应的过程; 使羧酸化合物[3]的酰卤化合物与胺化合物[2]反应的过程等。

用于上述混合的酸酐过程(a)的混合的酸酐可以通过所知的 Schotten-Baumann 反应获得, 所述反应产物可以不从反应混合物中分离而与胺化合物[2]反应得到本发明所需的化合物[1]。通常在碱性化合物存在下进行 Schotten-Baumann 反应。所述的碱性化合物为任何常规可以用于 Schotten-Baumann 反应的化合物, 包括例如有机碱性化合物如三乙胺、三甲胺、吡啶、二甲基苯胺、1-甲基吡咯烷酮、N-甲基吗啉、1,5-二氮杂双环[4.3.0]壬烯-5(DBN), 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一烯-7(DBU), 1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷(DABCO)等, 以及无机碱性化合物如碳酸钾、碳酸钠、碳酸氢钾和碳酸氢钠等。所述反应通常在 -20 °C 至约 100 °C 温度范围内进行, 优选温度范围约 0 °C 至约 50 °C, 约 5 分钟至约 10 小时, 优选约 5 分钟至 2 小时。

如此获得的混合酸酐和胺化合物[2]之间的反应通常在 -20 °C 至约 150 °C 温度范围内进行, 优选温度为 10 °C 至约 50 °C, 5 分钟至约 10、优选 5 分钟至约 5 小时。通常在溶剂中进行混合的酸酐过程。所述溶剂可以为任何通常用于混合的酸酐过程的任何常规的溶剂, 包括例如卤代烃(像氯仿、二氯甲烷、二氯乙烷等)、芳香烃(像苯、对氯代苯、甲苯、二甲苯等)、醚(像乙醚、二异丙基醚、四氢呋喃、二甲氧

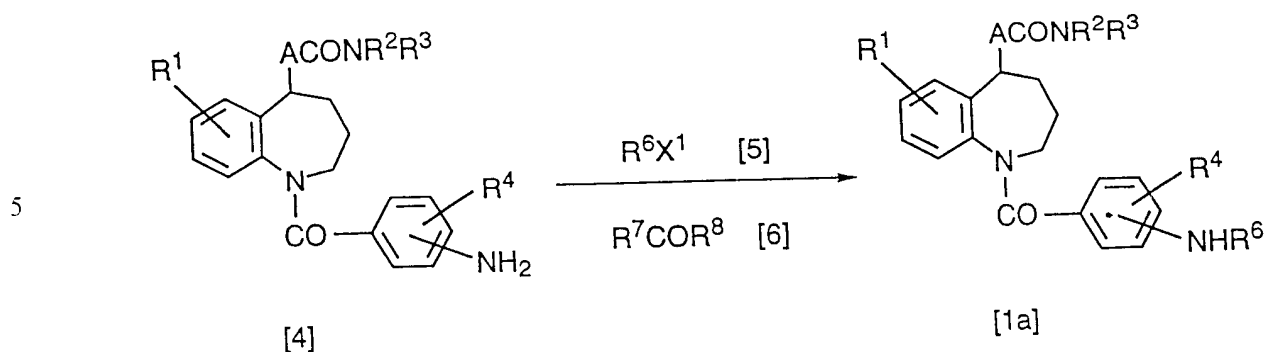
基乙烷等)、酯(像乙酸甲酯、乙酸乙酯等)、惰性极性溶剂(N,N-二甲基甲酰胺、二甲基亚砷、乙腈、六甲基磷酸三酰胺等)或这些溶剂的混合物。用于混合的酸酐过程的卤代碳酸烷基酯包括例如氯代甲酸甲酯、溴代甲酸甲酯、氯代甲酸乙酯、溴代甲酸乙酯。氯代甲酸异丁酯、新戊酰氯等。在所述过程中,通常以相等的摩尔量应用羧酸化合物[3]、5 卤代碳酸烷基酯和胺化合物[2],但对于1摩尔胺化合物[2],优选卤代碳酸烷基酯和羧酸化合物[3]分别为约1至1.5摩尔,。

在上述的其他过程(d)中,在使酰卤与胺化合物[2]反应的情况下,所述反应通常在适当的溶剂中并在碱性化合物存在下进行。所述碱性10 化合物为任何常规的化合物并包括例如(除所述用于上述的 Schotten-Baumann 反应的碱性化合物外)氢氧化钠、氢氧化钾、氯化钠、氯化钾等。所述溶剂包括例如(除用于混合的酸酐过程的溶剂外)醇类(像甲醇、乙醇、丙醇、丁醇、3-甲氧基-1-丁醇、乙基(2-乙氧基)乙醇、甲基(2-乙氧基)乙醇等)、吡啶、丙酮、水等。胺化合物[2]和酰卤的用量不是关键,但对于1摩尔的胺化合物[2],酰卤的用量通常至少为等摩尔15 量,优选以约1至5摩尔。反应通常在 -20°C 至约 180°C 温度范围内进行,优选温度为 0°C 至约 150°C ,约5分钟至约30小时。

也可以在缩合试剂例如磷化合物(像苯基膦-2,2'-二硫代吡啶、二苯基氧磷基氯、苯基-N-苯基膦酰胺氯化物、氯代磷酸二乙酯、氰基磷酸二乙酯、二苯基磷酸叠氮化物、双(2-氧代-3-噁唑烷基)次磷酸氯等存在下使羧酸化合物[3]与胺化合物[2]的反应进行上述反应流程-1的酰20 氨键的产生反应。

所述反应通常在下列条件下进行:溶剂、用于上述酰卤和胺化合物[2]反应的碱性化合物、温度为 -20°C 至约 150°C ,优选温度为 0°C 25 $^{\circ}\text{C}$ 至约 100°C ,约5分钟至约30小时。对于1摩尔的胺化合物[2],缩合试剂和羧酸化合物[3]至少等摩尔量,优选约1至2摩尔。

反应流程-2



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 和 A 与上述所定义的相同， X^1 为卤原子， R^7 和 R^8 分别为氢原子或低级烷基。

10 化合物[4]和化合物[5]的反应在适当的惰性溶剂存在或不存在的碱性化合物下进行。所述惰性溶剂包括例如芳香烃(如苯、甲苯、二甲苯等)、醚(如四氢呋喃、二氧六环、二甘醇二甲醚)、卤代烃(如二氯甲烷、氯仿、四氯化碳等)、低级醇(如甲醇、乙醇、异丙醇、丁醇、叔丁醇等)、乙酸、乙酸乙酯、丙酮、乙腈、吡啶、二甲基亚砜、二甲基甲酰胺、六甲基磷酸三酰胺或这些溶剂的混合物。碱性化合物包括例

15 如碱金属碳酸盐或碳酸氢盐(如碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钠、碳酸氢钾等)、碱金属氢氧化物(如氢氧化钠、氢氧化钾等)、氢化钠、钾、钠、氯化钠、碱金属醇化物(甲醇钠、乙醇钠等)、有机碱(吡啶、*N*-乙基二异丙基胺、二甲基氨基吡啶、三乙胺、1,5-二氮杂双环[4.3.0]壬烯-5(DBN)、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一烯-7(DBU)、1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷(DABCO)等等。化合物[4]和化合物[5]的用量不是关键，但对于1摩尔的化合物[4]，化合物[5]的用量通常为至少等摩尔量，优选1至10摩尔。所述反应通常在0℃至约200℃温度范围内进行，优选

20 温度0℃至约170℃，30分钟至约75小时。可以向反应系统中加入

25 碱金属卤化物，如碘化钠、碘化钾等或铜粉。

在还原试剂存在下在适当的溶剂或无溶剂中进行化合物[4]和化合物[6]的所述反应。所述溶剂包括例如水、醇(如甲醇、乙醇、异丙醇等)、乙腈、甲酸、乙酸、醚(如二氧六环、乙醚、二甘醇二甲醚、四

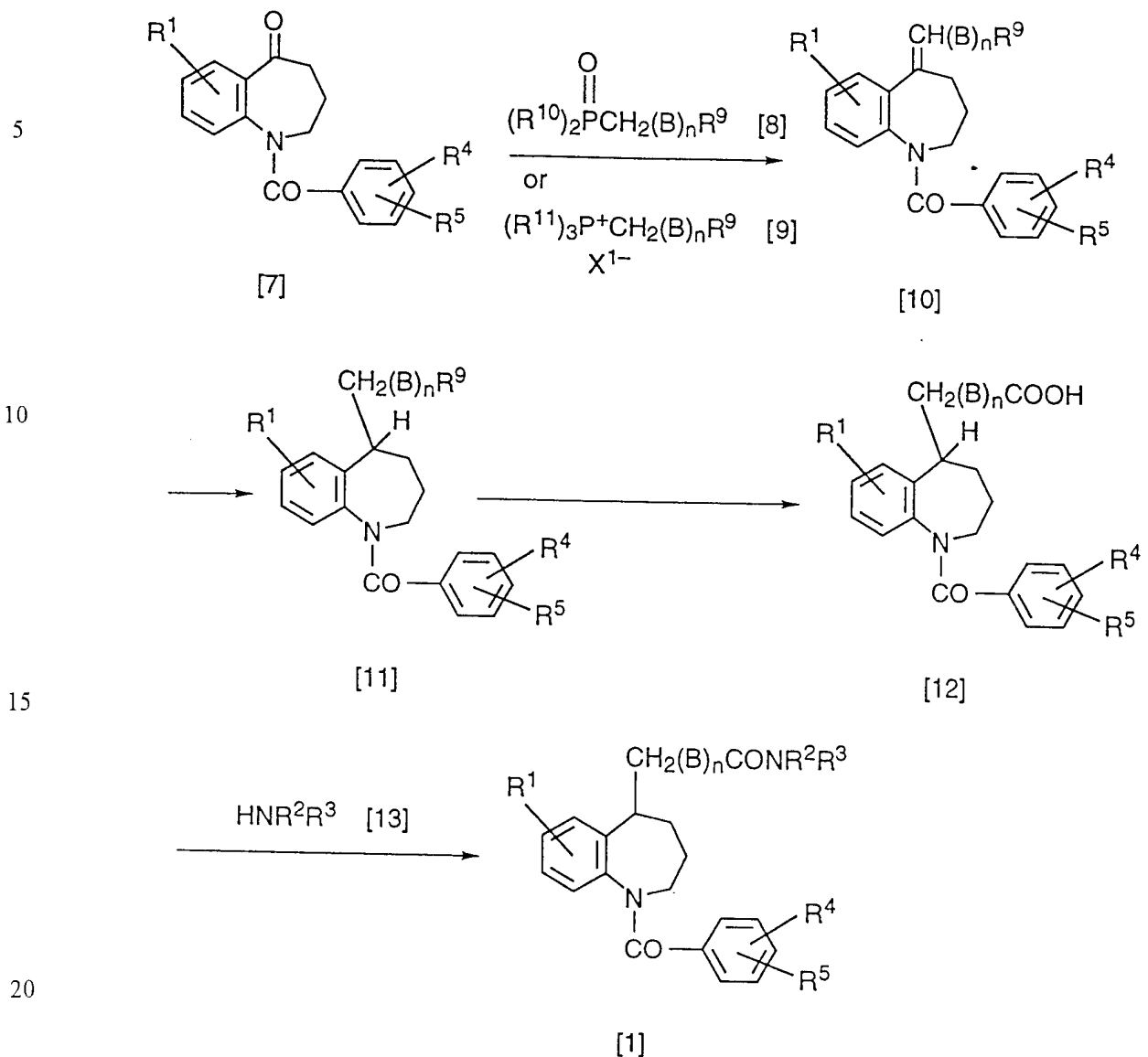
氢吡喃等)、芳香烃(如苯、甲苯、二甲苯等)或这些溶剂的混合物。所述还原剂包括例如甲酸、甲酸铵、脂肪酸碱金属盐(如甲酸钠等)、氢化试剂(如硼氢化钠、氰基硼氢化钠、氢化铝锂等)、催化还原剂(如钨黑、钨炭、氧化铂、铂黑、Raney 镍等)等等。

5 当将甲酸用作还原剂时,所述反应通常在室温至约 200 °C 温度范围内进行,优选温度在约 50 °C 至约 150 °C 范围内,约 1 小时至约 10 小时。对于化合物[4]的用量而言,使用用量的甲酸。

10 当使用氢化剂时,所述反应通常在约 - 30 °C 至约 100 °C 范围内进行,优选温度 0 °C 至约 70 °C,约 30 分钟至约 12 小时。对于 1 摩尔的化合物[4]而言,所用氢化剂的量为 1 摩尔至 20 摩尔,优选 1 摩尔至 6 摩尔。特别是当使用氢化铝锂作还原剂时,所述溶剂优选醚(如乙醚、二氧六环、四氢吡喃、二甘醇二甲醚等)或芳香烃(如苯、甲苯、二甲苯等)。

15 再者,当使用催化还原剂时,所述反应通常在约 20atm 氢气压力下进行,优选在约 10atm 氢气压力下进行或者在氢供体例如甲酸、甲酸铵、环己烯、胼水化物等,在 - 30 °C 至约 100 °C 温度范围内进行,优选温度为 0 °C 至约 60 °C,约 1 小时至约 12 小时。对于化合物[4]的一定的用量,催化还原剂的用量通常为 0.1 至 40%(重量),优选 1 至 20%(重量)。相对于化合物[4]的用量,氢供体的用量通常是过量的。相
20 对于 1 摩尔的化合物[4],化合物[6]的用量通常至少为等摩尔量,优选过量。

反应流程 - 3



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 X^1 与上述所定义的相同， R^9 为低级烷氧基羰基， R^{10} 为低级烷氧基， B 为低级亚烷基， n 为 0 或 1， R^{11} 为苯基。

化合物 [7] 和化合物 [8] 或化合物 [9] 的反应通常在适当的溶剂中在碱性化合物存在下进行。所述碱性化合物包括例如无机碱 (像钠、钾、氯化钠、氯化钾、氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钠

等)和有机碱例如金属醇化物(像甲醇钠、乙醇钠、叔丁醇钾等)、烷基锂、芳基锂或氯化锂(像甲基锂、正丁基锂、苯基锂、二异丙基氯化锂等)、吡啶、哌啶、喹啉、三乙胺、N,N-二甲基苯胺等。所述溶剂可以为不影响所述反应的任何的溶剂,并包括例如醚(像乙醚、二氧六环、四氢呋喃、一甘醇二甲醚、二甘醇二甲醚等)、芳香烃(像苯、甲苯、二甲苯等)、脂肪烃(像正己烷、庚烷、环己烷等)、胺(像吡啶、N,N-二甲苯胺等)、惰性极性溶剂(像N,N-二甲基甲酰胺、二甲基亚砷、六甲基磷三酰胺等)、醇(像甲醇、乙醇、异丙醇等)等。所述反应通常在-80℃至约150℃温度范围内进行,优选-80℃至约120℃,0.5小时至约15小时。相对于1摩尔的化合物[7],化合物[8]或化合物[9]的用量至少为等摩尔量,优选1至5摩尔。

将化合物[10]转化为化合物[11]的反应通过还原反应进行。可以用各种方法进行所述还原反应,例如在适当的溶剂中在催化剂存在下的催化氢化。所述溶剂包括例如水、乙酸、醇(像甲醇、乙醇、异丙醇等)、烃(像己烷、环己烷等)、醚(像二甘醇二甲醚、二氧六环、四氢呋喃、乙醚等)、酯(像乙酸乙酯、乙酸甲酯等)、惰性极性溶剂(像二甲基甲酰胺等)或这些溶剂的混合物。所述催化剂包括例如钯、钯黑、钯炭、铂、氧化铂、铜铬铁(copper chromite)、Raney镍等。相对于1摩尔的原料化合物,所述催化剂的用量通常为0.02摩尔至1摩尔。所述反应通常在-20℃至约100℃温度范围内进行,优选温度为0℃至约70℃,氢气压力1atm至10atm,约0.5小时至约20小时。

所述还原反应可以在上述条件下进行,但优选通过使用氢化剂进行。所述氢化剂包括例如氢化铝锂、硼氢化钠、氰基硼氢化钠、乙硼烷等。相对于1摩尔的化合物[10],所述氢化剂的用量至少为0.1摩尔,优选为0.1摩尔至10摩尔。所述还原反应通常在适当的溶剂中进行,例如水、低级醇(像甲醇、乙醇、异丙醇等)、醚(像四氢呋喃、乙醚、二甘醇二甲醚等)、二甲基甲酰胺或其混合物,在-60℃至50℃温度范围内,优选在-30℃至室温范围内,约10分钟至约5小时。当将

氯化铝锂或乙硼烷用作还原剂时，优选使用无水溶剂，例如乙醚、四氢呋喃、二甘醇二甲醚等。

当使用氢化还原剂时，可以将碱金属卤化物如氯化镍等加至所述反应系统中以促进反应。

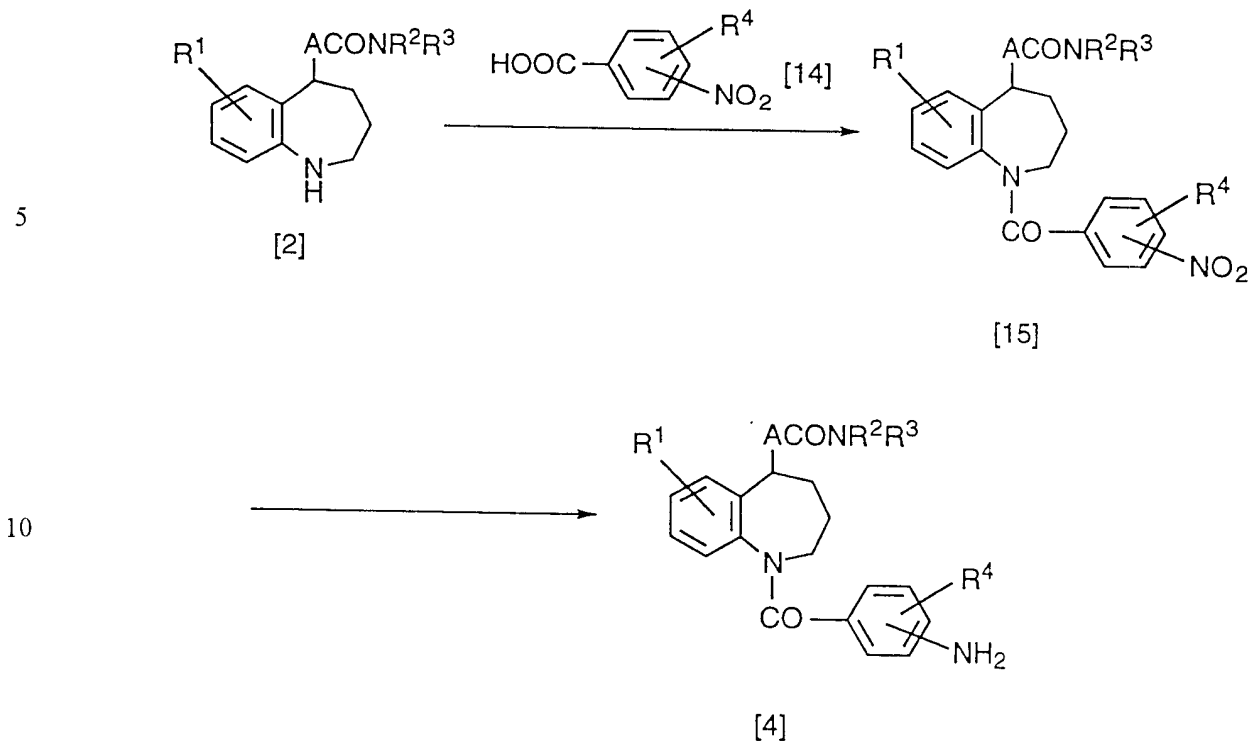
- 5 通过用镁-甲醇还原化合物[10]也可以将化合物[10]转化为化合物[11]。所述反应在 0 °C 至 50 °C 温度范围内进行，优选温度范围为 0 °C 至室温，约 1 小时至 10 小时。相对于 1 摩尔的化合物[10]，金属镁通常的用量为 1 至 10 摩尔，优选 2 至 7 摩尔。

- 10 将化合物[11]转化为化合物[12]的反应通常在酸或碱性化合物存在下，在适当的溶剂或无溶剂下进行。所述溶剂包括例如水、低级醇(像甲醇、乙醇、异丙醇等)、酮(像丙酮、甲基乙基酮等)、醚(如二氧六环、四氢呋喃、二甘醇二甲醚等)、脂肪酸(像乙酸、甲酸等)或这些溶剂的混合物。所述酸包括例如无机酸(像盐酸、硫酸、氢溴酸等)、有机酸(如甲酸、乙酸、芳族磺酸等)等。所述碱性化合物包括例如金属碳酸盐(像碳酸钠、碳酸钾等)、金属氢氧化物(像氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钙、氢氧化锂等)等。所述反应通常在室温至约 200 °C 温度范围内进行，
15 优选温度为室温至约 150 °C，10 分钟至约 25 小时。

- 也可以通过在适当的溶剂中，在二烷基硫化物 - Lewis 酸如二甲基硫化物 - 氯化铝等存在下处理化合物[11]制备化合物[12]。所述溶剂
20 可以与在上述反应流程 - 2 中所述的化合物[4]和化合物[5]的反应中所用的溶剂相同。所述反应通常在 0 °C 至约 70 °C 温度范围内进行，优选温度为 0 °C 至约 50 °C，1 小时至 10 小时。化合物[12]和化合物[13]的反应在与上述反应流程 - 1 中化合物[2]和化合物[3]反应的条件相同。

- 25 可以制备上述反应流程 - 2 中的原料化合物[4]，例如通过下列反应流程 - 4。

反应流程 - 4



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 A 与上述所定义的相同。

在与上述反应流程 - 1 中化合物 [2] 和化合物 [3] 反应的相同的条件下进行化合物 [2] 化合物 [14] 的反应。

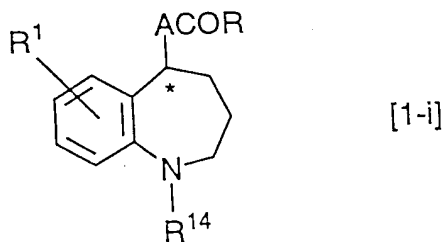
将化合物 [15] 转化为化合物 [4] 的反应按下述进行 (i) 通过在适当的溶剂中使用还原催化剂或 (ii) 在适当的惰性溶剂中使用金属或金属盐和酸的混合物，或金属或金属盐和碱金属氢氧化物、硫化物、铵盐的混合物作为还原剂。

当使用方法 (i) 时，所述溶剂包括例如水、乙酸、醇(像甲醇、乙醇、异丙醇等)、烃(像己烷、环己烷等)、醚(像二氧六环、四氢呋喃、乙醚、二甘醇二甲醚等)、酯(像乙酸乙酯、乙酸甲酯等)、惰性极性溶剂(像 N,N-二甲基甲酰胺等) 或这些溶剂的混合物。所述还原催化剂包括例如钯、钯黑、钯炭、铂、氧化铂、铜铬铁、Raney 镍等。相对于原料化合物的用量，所述催化剂的用量通常为 0.02 至 1 倍。所述反应在约 -20 °C 至约 150 °C 温度范围内进行，优选温度为 0 °C 至约 100 °C，在 1 atm

至 10atm 氢气压力下, 约 0.5 至约 10 小时。可以将酸(如盐酸等)加至所述反应系统内。

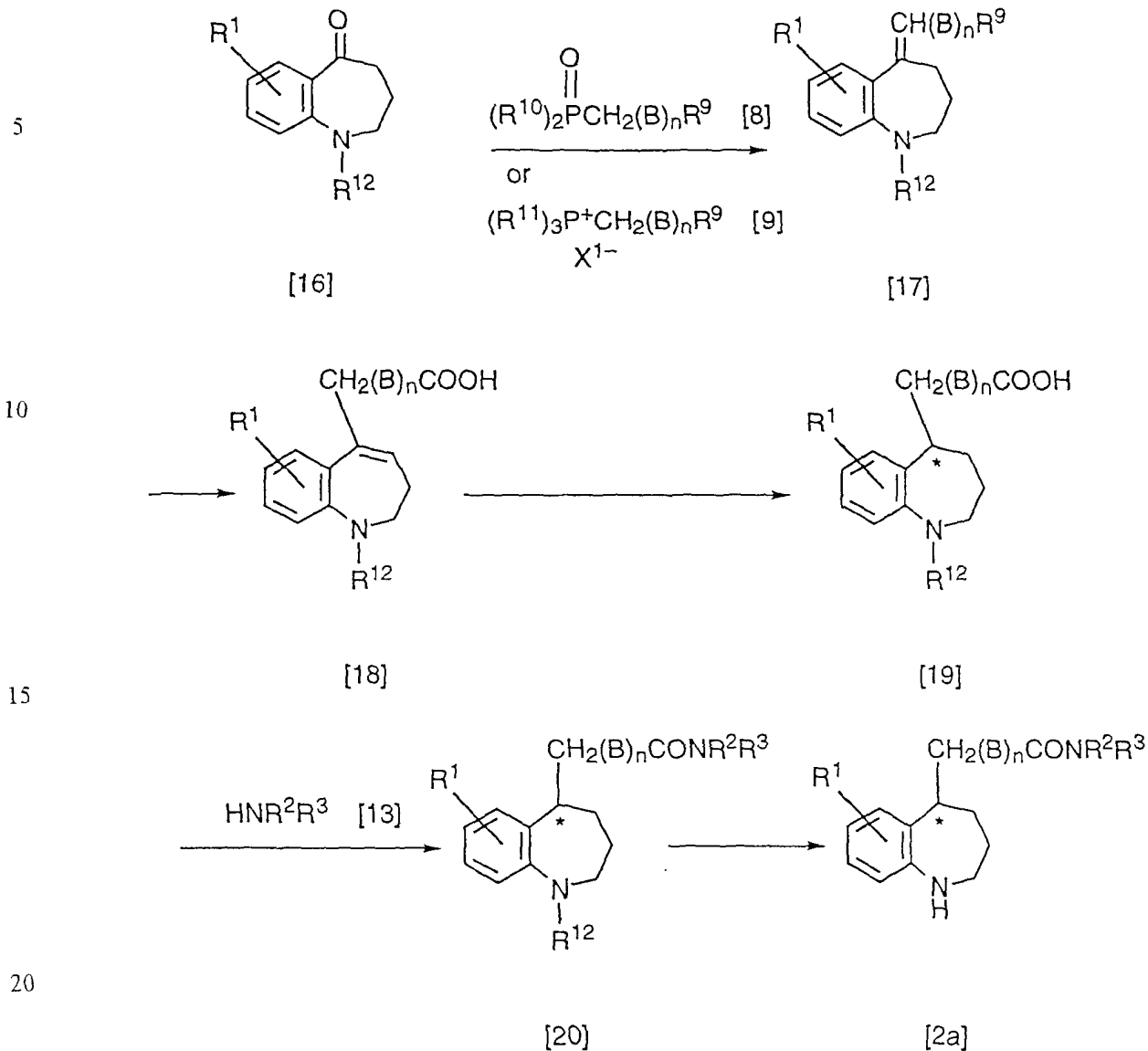
当使用(ii)方法时, 将铁、锌、锡或氯化亚锡和有机酸(像乙酸、硫酸等)的混合物或铁、硫化铁、锌或锡和碱金属氢氧化物(像氢氧化钠等)、硫化物(像硫化铵等)、氨水溶液、铵盐(像氯化铵等)的混合物用作还原催化剂。所述惰性溶剂包括例如水、乙酸、甲醇、乙醇、二氧六环等。所述反应条件可以根据所使用的还原剂的种类选择。例如, 当使用氯化亚锡和盐酸的混合物作为还原剂时, 所述反应优选在 0 °C 至约 80 °C 温度范围内进行, 0.5 小时至约 10 小时。相对于 1 摩尔的原料混合物, 可以使用至少等摩尔量的还原剂, 通常为 1 摩尔至 5 摩尔。

可以根据下列方法制备式[1-i]光学活性的苯并吡啶因化合物



其中 R^1 、A、R、 R^{14} 与上述所定义的相同, 它为制备光学活性的苯并吡啶因化合物[1]的重要的中间体。

反应流程 - 5



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 X^1 、 B 和 n 与上述所定义的相同， R^{12} 为任选在苯环上具有一个低级烷基取代基的苯基磺酰基。

25

在适当的溶剂中在碱性化合物存在下进行化合物[16]和化合物[8]或化合物[9]的反应。所述碱性化合物包括例如无机碱(像钠、钾、氢化钠、氯化钠、氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钠等)

和有机碱例如金属醇化物(像甲醇钠、乙醇钠、叔丁醇钾等)、烷基锂、芳基锂或氯化锂(像甲基锂、正丁基锂、苯基锂、二异丙基氯化锂等)、吡啶、哌啶、喹啉、三乙胺、N,N-二甲基苯胺等。所述溶剂可以为任何不影响所述反应的溶剂,包括例如醚(像乙醚、二氧六环、四氢呋喃、一甘醇二甲醚、二甘醇二甲醚等)、芳香烃(像苯、甲苯、二甲苯等)、脂肪烃(像正己烷、庚烷、环己烷等)、胺(像吡啶、N,N-二甲基苯胺等)、惰性极性溶剂(像N,N-二甲基甲酰胺、二甲基亚砷、六甲基磷三酰胺等)、醇(像甲醇、乙醇、异丙醇等)等。所述反应通常在-80℃至150℃温度范围内进行,优选温度为-80℃至约120℃,0.5小时至约15小时。相对于1摩尔化合物[16],使用的化合物[8]或化合物[9]至少为等摩尔量,优选1至5摩尔。

在适当的溶剂中在碱性化合物存在下进行化合物[17]转化为化合物[18]的反应。所述溶剂包括例如水、低级醇(像甲醇、乙醇、异丙醇等)、酮(像丙酮、甲基乙基酮等)、醚(像二氧六环、四氢呋喃、二甘醇二甲醚等)、脂肪酸(像乙酸、甲酸等)或这些溶剂的混合物。在这些溶剂中特别优选甲醇。所述碱性化合物包括例如金属碳酸盐(像碳酸钠、碳酸钾等)、金属氢氧化物(像氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钙、氢氧化锂)等。所述反应通常在室温至150℃温度范围内进行,优选温度为室温至约100℃,1分钟至约25小时。

通过还原反应进行将化合物[18]转化为化合物[19]的反应。所述还原反应通过各种方法进行,例如通过在适当的溶剂中在催化剂存在下的催化氢化。所述溶剂包括例如水、乙酸、醇(像甲醇、乙醇、异丙醇等)、烃(像己烷、环己烷等)、醚(像二甘醇二甲醚、二氧六环、四氢呋喃、乙醚等)、酯(像乙酸乙酯、乙酸甲酯等)、卤代烃(像二氯甲烷、氯仿、四氯化碳等)、惰性极性溶剂(像二甲基甲酰胺等)或这些溶剂的混合物。所述催化剂包括例如下面所列的化合物。

(a) Y-(S)-BINAP ((S))-BINAP; S-2,2'-双(二苯膦基)-1,1'-联萘基

(b) Y-(R)-BINAP

(c) Y-(S)-H₈-BINAP ((S))-H₈-BINAP; S-2,2'-双(二苯膦基)-5,5',6,6',7,7',8,8'-八氢-1,1'-联萘基

(d) Y-(R)-H₈-BINAP

(e) Y-(R)-BPPFA ((R))-BPPFA; (R)-N,N-二甲基-1-[(S)-1',2',-
5 双-(二苯基膦基)二茂铁基]乙胺

(f) Y-(+)-DIOP ((+)-DIOP; (+)-2,3-O-亚异丙基-2,3-二羟基-1,4-双-(二苯基膦基)丁烷)

(g) Y-(-)-NORPHOS ((-)-NORPHOS; (2R, 3R)-(-)-2,3-双(二苯基膦基)-双环[2.2.1]庚-5-烯)

10 (h) Y-(S,S)-CHIRAPHOS ((S,S)-CHIRAPHOS; (2S, 3S)-(-)-双(二苯基膦基)丁烷)

(i) Y-(S,S)-ET-DURPHOS ((S,S)-ET-DURPHOS; (+)-1,2-双((2S, 5S)-2,5-二乙基膦基)苯)

(j) Y-(S)-PYBOX ((S)-PYBOX; 2,6-双(4S)-异丙基-2-噁唑啉-2-基)
15 吡啶)

(k) Y-(+)-NORPHOS ((+)-NORPHOS; (2S, 3S)-(+)-2,3-双(二苯基膦基)-双环[2.2.1]庚-5-烯)

(l) Y-(R,R)-ET-DURPHOS ((S,S)-ET-DURPHOS; (+)-1,2-双((2S, 5R)-2,5-二乙基膦基)苯)

20 在上述化合物(a)至(l)中, Y为过渡金属例如Ru(II)和Rh(I)等, 根据这些金属配位的能力, 这些金属可以和卤原子例如氯原子等、下式的基团: -OR¹⁵(R¹⁵为低级链烷酰基)、环烯基例如环辛二烯基等或苯等配位。

25 上述催化剂通常为0.001至1倍(相对于原料化合物的用量)。所述反应通常在-20℃至约100℃温度范围内进行, 优选温度为室温至约100℃, 在1atm至150atm氢气压力下, 0.5小时至约50小时。在适当的反应条件下, 根据所用的催化剂的立体结构, 通过还原反应, 以容易和简单的方法、高纯度和高产率、立体选择性地、安全地获得为

(S)-异构体或(R)-异构体的化合物[19]。

通过常规的酰氨键的产生反应进行化合物[19]和化合物[13]的反应。可以在常规酰氨键产生反应条件下进行酰氨键的生成反应，例如

5 (a) 混合的酸酐过程，即使羧酸化合物[19]与卤代碳酸烷基酯反应形成混合酸酐和使生成物与胺化合物[13]反应的过程，

(b)活化的酯过程，即将羧酸化合物[19]转化为活化的酯，例如对硝基苯酯、N-羟基琥珀酰胺酯、1-羟基苯并三唑酯等的过程和使生成物与胺化合物[13]反应的过程，

10 (c)碳二亚胺过程，即在活化试剂，例如二环己基碳二亚胺、羰基二咪唑等的存在下，使羧酸化合物[19]与胺化合物[13]缩合的过程，

(d)其他过程，即通过用脱水试剂，例如乙酸酐将羧酸化合物[19]转化为羧酸酸酐和使生成物与胺[13]反应的过程；在高温和高压下使羧酸化合物[19]的酯与低级醇和胺化合物[13]反应的过程；使羧酸化合物[19]的酰卤化合物与胺化合物[13]反应的过程等。

15 用于上述混合的酸酐过程(a)的混合的酸酐可以通过所知的 Schotten-Baumann 反应获得，所述反应产物可以不从反应混合物中分离而与胺化合物[13]反应得到化合物[20]。通常在碱性化合物存在下进行 Schotten-Baumann 反应。所述的碱性化合物为任何常规可以用于 Schotten-Baumann 反应的化合物，包括例如有机碱性化合物如三乙
20 胺、三甲胺、吡啶、4-二甲基氨基吡啶、二甲基苯胺、N-甲基吗啉、1,5-二氮杂双环[4.3.0]壬烯-5(DBN)，1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一烯-7(DBU)，1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷(DABCO)等，以及无机碱性化合物如碳酸钾、碳酸钠、碳酸氢钾和碳酸氢钠等。所述反应通常在 - 20
25 ℃ 至约 100 ℃ 温度范围内进行，优选温度范围约 0 ℃ 至约 50 ℃，约 5 分钟至约 10 小时，优选约 5 分钟至约 2 小时。

如此获得的混合酸酐和胺化合物[13]之间的反应通常在 - 20 ℃ 至约 150 ℃ 温度范围内进行，优选温度为 10 ℃ 至约 50 ℃，5 分钟至约 10 小时，优选 5 分钟至约 5 小时。通常在溶剂中进行混合的酸酐过程。

所述溶剂可以为任何通常用于混合的酸酐过程的任何常规的溶剂，包括例如卤代烃(像氯仿、二氯甲烷、二氯乙烷等)、芳香烃(像苯、对氯代苯、甲苯、二甲苯等)、醚(像乙醚、二异丙基醚、四氢呋喃、二甲氧基乙烷等)、酯(像乙酸甲酯、乙酸乙酯等)、惰性极性溶剂(像 N,N-二甲基甲酰胺、二甲基亚砷、乙腈、六甲基磷三酰胺等)或这些溶剂的混合物。用于混合的酸酐过程的卤代碳酸烷基酯包括例如氯代甲酸甲酯、溴代甲酸甲酯、氯代甲酸乙酯、溴代甲酸乙酯、氯代甲酸异丁酯、新戊酰氯等。在所述过程中，通常以相等的摩尔量应用羧酸化合物[19]、卤代碳酸烷基酯和胺化合物[13]，但对于1摩尔羧酸化合物[19]，
5
10 优选卤代碳酸烷基酯和胺化合物[13]分别为约1至1.5摩尔，。

在上述的其他过程(d)中，在使酰卤与胺化合物[13]反应的情况下，所述反应通常在适当的溶剂中并在碱性化合物存在下进行。所述碱性化合物为任何常规的化合物并包括例如(除所述用于上述的 Schotten-Baumann 反应的碱性化合物外)氢氧化钠、氢氧化钾、氯化钠、氯化钾等。所述溶剂包括例如(除用于混合的酸酐反应的溶剂外)醇类
15 (像甲醇、乙醇、丙醇、丁醇、3-甲氧基-1-丁醇、乙基(2-乙氧基)乙醇、甲基(2-乙氧基)乙醇等)、吡啶、丙酮、水等。胺化合物[13]和酰卤的用量不是关键，但对于1摩尔的酰卤，胺化合物[13]的用量通常至少为等摩尔量，优选以约1至5摩尔。反应通常在-20℃至约180℃温度范围内进行，优选温度为0℃至约150℃，约5分钟至约30小时。
20

可以在缩合试剂例如磷酸化合物(像苯基磷-2,2'-二硫代吡啶、二苯基氧磷基氯、苯基-N-苯基磷酰胺氯化物、氯代磷酸二乙酯、氰基磷酸二乙酯、二苯基磷酸叠氮化物、双(2-氧代-3-噁唑烷基)次磷酸氯等存在下进行使羧酸化合物[19]与胺化合物[13]反应也可以进行上述反应
25 流程-5的酰氨键的产生反应。

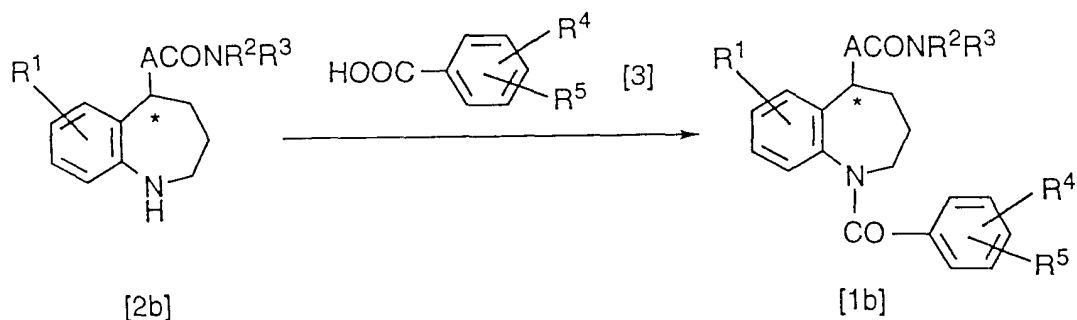
所述反应通常在下列条件下进行：溶剂、用于上述酰卤和胺化合物[13]中的碱性化合物、温度为-20℃至约150℃，优选温度为0℃至约100℃，约5分钟至约30小时。对于1摩尔的羧酸化合物[19]，，

缩合试剂和胺化合物[13]的用量至少为等摩尔量，优选约 1 至 5 摩尔。

在适当的溶剂中使化合物[20]与金属镁反应进行将化合物[20]转化为化合物[2a]的反应。所述溶剂包括例如醇(像甲醇、乙醇、异丙醇等)、酮(像丙酮、甲基乙基酮等)、醚(像二氧六环、四氢呋喃、二甘醇二甲醚等)、芳香烃(像苯、甲苯、二甲苯等)、脂肪烃(像己烷、环己烷、庚烷等)、惰性极性溶剂(像二甲基甲酰胺、二甲基亚砷、六甲基磷三酰胺等)或这些溶剂的混合物。相对于 1 摩尔的化合物[20]，金属镁的用量一般过量，优选 5 至 20 摩尔。所述反应通常在室温至约 120 °C 温度范围内进行，优选温度为室温至约 100 °C，1 小时至约 15 小时。

也可以在适当的溶剂中在酸例如硫酸等的存在下处理化合物[20]制备化合物[2a]。所述溶剂包括例如(除芳香烃(像苯、甲苯、二甲苯等)外)上述所提到的醇、醚、脂肪烃、惰性极性溶剂或这些溶剂的混合物。相对于化合物[20]，使用的所述酸的量通常过量。所述反应通常在室温至约 150 °C 温度范围内进行，优选温度为 50 °C 至约 120 °C，1 小时至约 10 小时。可以向所述反应系统中加入苯甲醚以促进反应。

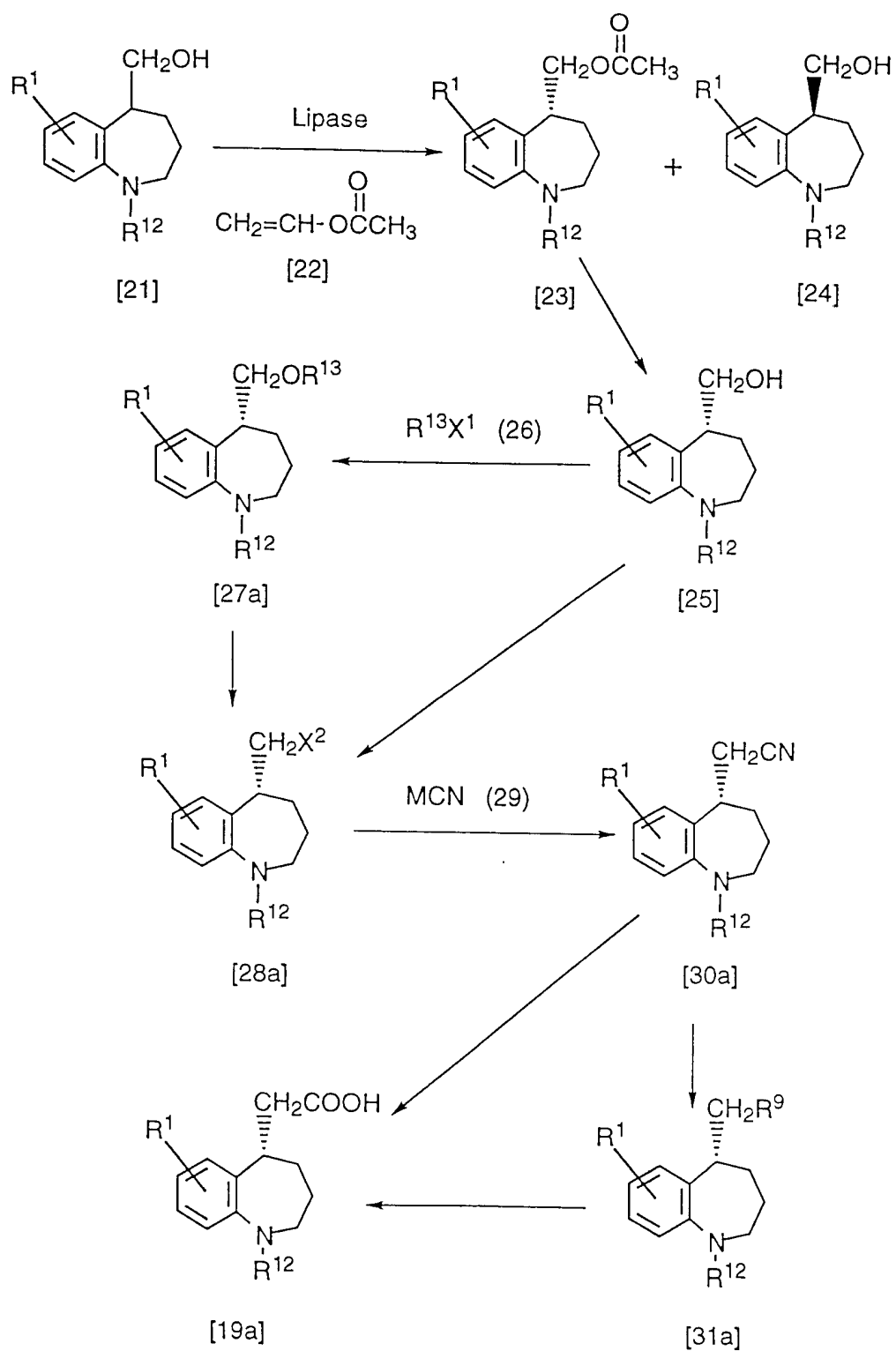
反应流程 - 6



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 A 与上述所定义的相同。

在与上述反应流程 - 5 所述的化合物[19]和化合物[13]反应相同的条件下进行化合物[2b]和化合物[3]的反应。相对于 1 摩尔化合物[2b]，化合物[3]的用量通常至少为等摩尔量，优选 1 至 5 摩尔。

反应流程 - 7



其中 R^1 、 X^1 、 R^9 和 R^{12} 与上述所定义的相同， X^2 为卤原子， R^{13} 为低级烷基磺酰基， M 为碱金属原子例如钠、钾等。

所述低级烷基磺酰基包括具有 1 至 6 个碳原子的直链或支链烷基磺酰基，例如甲基磺酰基、乙基磺酰基、丙基磺酰基、异丙基磺酰基、
5 丁基磺酰基、叔丁基磺酰基、戊基磺酰基、己基磺酰基等。

在脂肪酶存在下，在适当的溶剂或者无溶剂存在下使化合物[21]以乙酸乙烯酯[22]反应进行将化合物[21]转化为化合物[23]和化合物[24]的反应。

所述溶剂包括，例如脂肪烃(像环己烷、正己烷等)、芳香烃(像苯、
10 甲苯、二甲苯等)、醚(像乙醚、二异丙基醚、二氧六环、四氢呋喃等)、
卤代烃(像二氯甲烷、氯仿、四氯化碳等)、酯(像乙酸甲酯、乙酸乙酯等)、
乙腈或这些溶剂的混合物。

所述的脂肪酶可以为各种微生物产生的脂肪酶，例如动物、酵母、真菌、细菌等或任何商业上可获得的。商业可获得的脂肪酶为例
15 如脂肪酶 QL(由 Meito Sangyo, Co. Ltd. 生产，从 *Alcaligenes*, sp. 产生)、
脂肪酶 PL(由 Meito Sangyo, Co. Ltd. 生产，从 *Alcaligenes* 属中产生)、
脂肪酶 QLG(由 Meito Sangyo, Co. Ltd. 生产，从 *Alcaligenes* 属中产生)、
脂肪酶 OF(由 Meito Sangyo, Co. Ltd. 生产，从 *Candida cylindracea* 中产生)、
脂肪酶 IM(由 Novo Nordisk A/A 生产，从 *Mucor miehei* 中产生)、
20 Novozymes435、SO523、SP524、SP525、SP526(由 Novo Nordisk A/A 生产，
从 *Aspergillus oryzae* 中产生)、枯草杆菌蛋白酶 A(由 Novo Nordisk A/A 生产，
从 *Basillus licheniformis* 产生)、Toyozyme LIP(由 Toyo Boseki Kabushiki Kaisha 生产)、
PPL(由 Sigma, Israeli Chemicals Ltd. 从猪胰腺中分离)、CCL(由 Sigma, Israeli Chemicals Ltd. 从 *Candida*
25 属中分离)、Nacalai 脂肪酶(由 Nacalai Teaque Inc 从 *Pseudomonas fluorescens* 中分离)等。
在这些商业可获得的脂肪酶中优选脂肪酶 OL。脂肪酶的用量不是关键，但相对于化合物[21]的重量，通常所使用的催化剂的量优选为 0.001 至 0.1 倍(重量)。

在所述反应中，乙酸乙烯酯[22]的用量不是关键，但相对于1摩尔的化合物[21]，通常的用量为1至10摩尔，优选1至5摩尔。所述反应通常在-10℃至60℃温度范围内进行，优选温度为-10℃至室温，30分钟至约5小时。

5 在所述反应中，也可以获得化合物[24]，但是可以容易地使用常规的分​​离方法将化合物[23]和化合物[24]分离，例如柱层析、制备性薄层层析等。

在酸或碱性化合物存在下在适当的溶剂或无溶剂存在下进行将化合物[23]转化为化合物[25]的反应。所述溶剂包括例如水、醇(像甲醇、乙醇、异丙醇等)、酮(像丙酮、甲基乙基酮等)、醚(像乙醚、二氧六环、四氢呋喃、二甘醇二甲醚等)、脂肪酸(像甲酸、乙酸等)或这些溶剂的混合物。所述酸包括例如有机酸(像盐酸、硫酸、氢溴酸等)、无机酸(像甲酸、乙酸、芳族磺酸等)等。所述碱性化合物包括例如金属碳酸盐(像碳酸钠、碳酸钾等)、金属氢氧化物(像氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钙等)等。所述反应通常在室温至约200℃温度范围内进行，优选温度为室温至约150℃，0.05小时至约25小时。

将化合物[25]转化为化合物[28a]的反应通常在下列条件下进行：在卤化试剂存在下，在适当的惰性溶剂或无溶剂下，温度为室温至约100℃，优选温度为50℃至约80℃，30分钟至约6小时。所述卤化试剂包括例如亚硫酸氯、氧氯化磷、氧溴化磷、五氯化磷、五溴化磷等，所述溶剂包括例如卤代烃(像氯仿、二氯甲烷、四氯化碳等)、醚(像二氧六环、四氢呋喃、乙醚等)等。当在无溶剂存在下进行反应时，相对于化合物[25]的用量通常使用过量的卤化试剂。当在溶剂中进行所述反应时，相对于1摩尔的化合物[25]，使用的卤代试剂的量至少为等摩尔量，优选2至4摩尔。

也可以在三苯基磷存在下在上述提到的溶剂中使化合物[25]与碳四卤化物例如四氯化碳、四溴化碳反应制备化合物[28a]。相对于1摩尔的化合物[25]，所用的三苯基磷和碳四卤化物量至少为等摩尔量，

分别优选为 1 至 3 摩尔。所述反应通常在 0 °C 至 100 °C 温度范围内进行，优选 0 °C 至约 70 °C，10 分钟至约 5 小时。

通常在适当的惰性溶剂中进行化合物[28a]和化合物[29]的反应。所述惰性溶剂包括例如芳香烃(像苯、甲苯、二甲苯等)、醚(像四氢呋喃、二氧六环、二甘醇二甲醚等)、卤代烃(像二氯甲烷、氯仿、四氯化碳等)、低级醇(像甲醇、乙醇、异丙醇、丁醇、叔丁醇等)、乙酸、乙酸乙酯、丙酮、乙腈、吡啶、二甲基亚砷、二甲基甲酰胺、六甲基磷三酰胺或这些溶剂的混合物。化合物[28a]和化合物[29]的用量不是关键，但是相对于 1 摩尔的化合物[28a]，所用的化合物[29]的用量至少为等摩尔量，优选 1 至 5 摩尔。所述反应通常在 0 °C 至约 150 °C 温度范围内进行，优选温度为 0 °C 至约 100 °C，30 分钟至 10 小时。可以向所述反应系统中加入冠醚例如 18-冠(醚)-6。

在酸存在下在适当的溶剂中进行将化合物[30a]转化为化合物[31a]的反应。所述溶剂包括例如水、醇(像甲醇、乙醇、异丙醇、乙二醇等)、酮(像丙酮、甲基乙基酮等)、醚(像二氧六环、四氢呋喃、二甘醇二甲醚等)、脂肪酸(像乙酸、甲酸等)或这些溶剂的混合物。所述酸包括例如无机酸(像盐酸、硫酸、氢溴酸等)、有机酸(像甲酸、乙酸、芳族磺酸等)等。所述反应通常在室温至约 200 °C 温度范围内进行，优选温度为室温至约 150 °C，10 分钟至约 10 小时。

在碱性化合物存在下，在适当的溶剂中进行将化合物[30a]转化为化合物[19a]的反应。所用的溶剂与上述化合物[30a]和化合物[31a]反应中所使用的溶剂相同。所述碱性化合物包括例如金属碳酸盐(像碳酸钠、碳酸钾等)、金属氢氧化物(像氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钙等)等。所述反应通常在室温至 250 °C 温度范围内进行，优选温度为室温至约 200 °C，1 小时至约 10 小时。

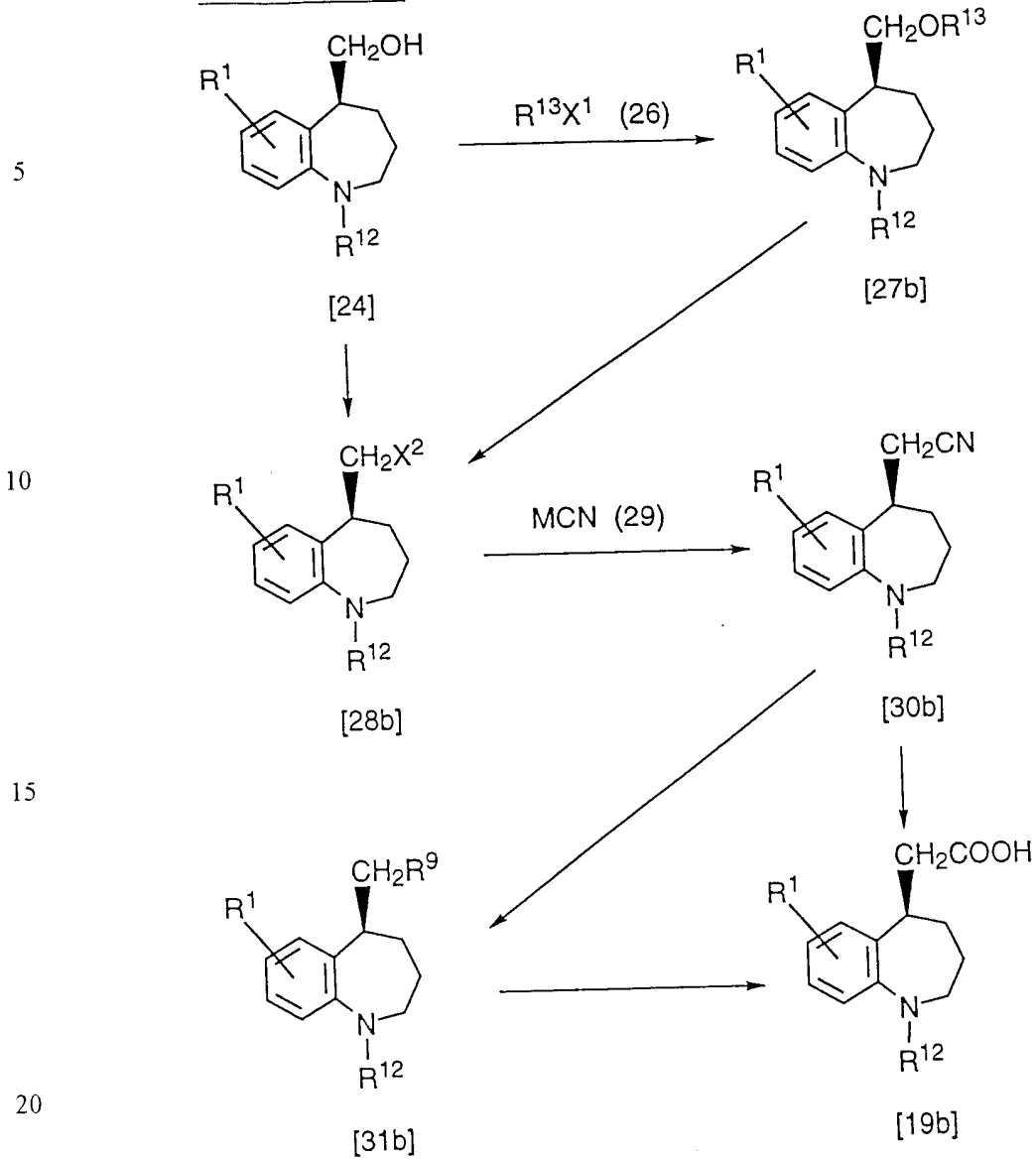
在与反应流程 - 5 中将化合物[17]转化为化合物[18]的相同的反应条件下进行将化合物[31a]转化为化合物[19a]的反应。

在碱性化合物存在下，在适当的惰性溶剂中进行化合物[25]和化

合物[26]的反应。所述惰性溶剂包括例如芳香烃(像苯、甲苯、二甲苯等)、醚(像四氢呋喃、二氧六环、二甘醇二甲醚等)、卤代烃(像二氯甲烷、氯仿、四氯化碳等)、低级醇(像甲醇、乙醇、异丙醇、丁醇、叔丁醇等)、乙酸、乙酸乙酯、丙酮、乙腈、吡啶、二甲基亚砷、二甲基甲酰胺、六甲基磷三酰胺或这些溶剂的混合物。所述碱性化合物包括例如金属碳酸盐(像碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钠、碳酸氢钾等)、金属氢氧化物(像氢氧化钠、氢氧化钾等)、氢化钠、钾、钠、氯化钠、碱金属醇化物(像甲醇钠、乙醇钠等)、有机碱(像吡啶、N-乙基二异丙基胺、二甲基氨基吡啶、三乙胺、1,5-二氮杂双环[4.3.0]壬烯-5(DBU)、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一烯-7(DBU)、1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷(DABCO)等)等。化合物[25]和化合物[26]的用量不是关键,但是相对于1摩尔的化合物[25],通常使用的化合物[26]的用量至少为等摩尔量,优选1至5摩尔。所述反应通常在0℃至约150℃温度范围内进行,优选温度为0℃至约100℃,30分钟至约30小时。可以向所述反应系统中加入碱金属卤化物例如碘化钠和碘化钾等。

在适当的溶剂中通过使化合物[27a]与下式: MX^2 (其中M和 X^2 与上述所定义的相同)反应将化合物[27a]转化为化合物[28a]。所述溶剂可以与化合物[25]和化合物[26]反应中所用的溶剂相同。相对于1摩尔化合物[27a],式: MX^2 的用量至少为等摩尔量,优选1至5摩尔。所述反应通常在室温至150℃温度范围内进行,优选温度为室温至约100℃,1小时至约5小时。

反应流程 - 8



其中 R^1 、 R^{12} 、 R^{13} 、 X^1 、 R^9 与上述所定义的相同。

在与上述反应流程 - 7 中化合物 [25] 和化合物 [26] 反应的相同的条件下进行化合物 [24] 和化合物 [26] 的反应。

在与上述反应流程 - 7 中将化合物 [27a] 转化为化合物 [28a] 反应的相同的条件下进行化合物 [27b] 转化为化合物 [28b] 的反应。

在与上述反应流程 - 7 中将化合物 [25] 转化为化合物 [28a] 反应的

相同的条件下进行化合物[24]转化为化合物[28b]的反应。

在与上述反应流程-7中将化合物[28a]转化为化合物[29]反应的相同的条件下进行化合物[28b]转化为化合物[29]的反应。

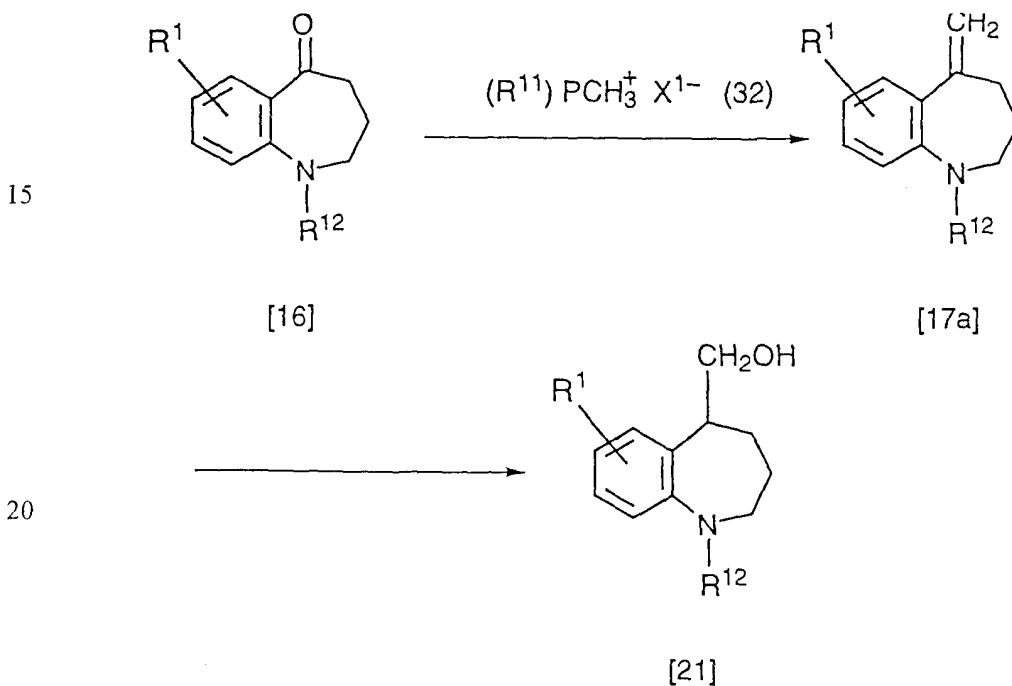
在与上述反应流程-7中将化合物[30a]转化为化合物[31a]反应的相同的条件下进行化合物[30b]转化为化合物[31b]的反应。

在与上述反应流程-7中将化合物[31a]转化为化合物[19a]反应的相同的条件下进行化合物[31b]转化为化合物[19b]的反应。

在与上述反应流程-7中将化合物[30a]转化为化合物[19a]反应的相同的条件下进行化合物[30b]转化为化合物[19b]的反应。

通过下列方法制备反应流程-7中使用的原料[21]。

反应流程-9



25 其中 R^1 、 R^{11} 、 R^{12} 和 X^1 与上述所定义的相同。

在与上述反应流程-5 化合物[16]和化合物[9]反应的相同的条件下进行化合物[16]和化合物[32]的反应。

通过硼氢化反应进行将化合物[17a]转化为化合物[21]的反应，然

后进行产物的氧化反应。

所述硼氢化反应在下列条件下进行：在硼氢化试剂存在，在溶剂例如醚(像乙醚、四氢呋喃、二氧六环等)中，温度为 0 °C 至 50 °C，优选温度为 0 °C 至室温，1 小时至约 10 小时。所述硼氢化试剂可以为下列所列的硼烷化合物。

硼化氢化合物

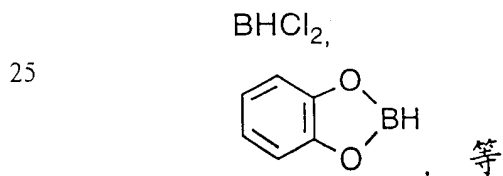
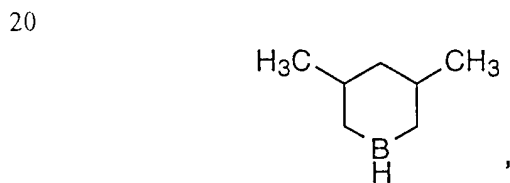
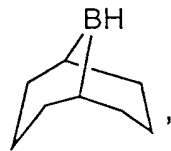
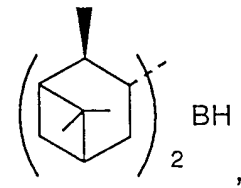
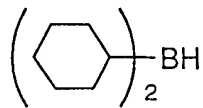
BH₃.四氢呋喃,

BH₃.S(CH₃)₂,

BH₂Cl,

10 (CH₃)₂CHC(CH₃)₂BH₂,

(CH₃)₂CHCH(CH₃)BH,

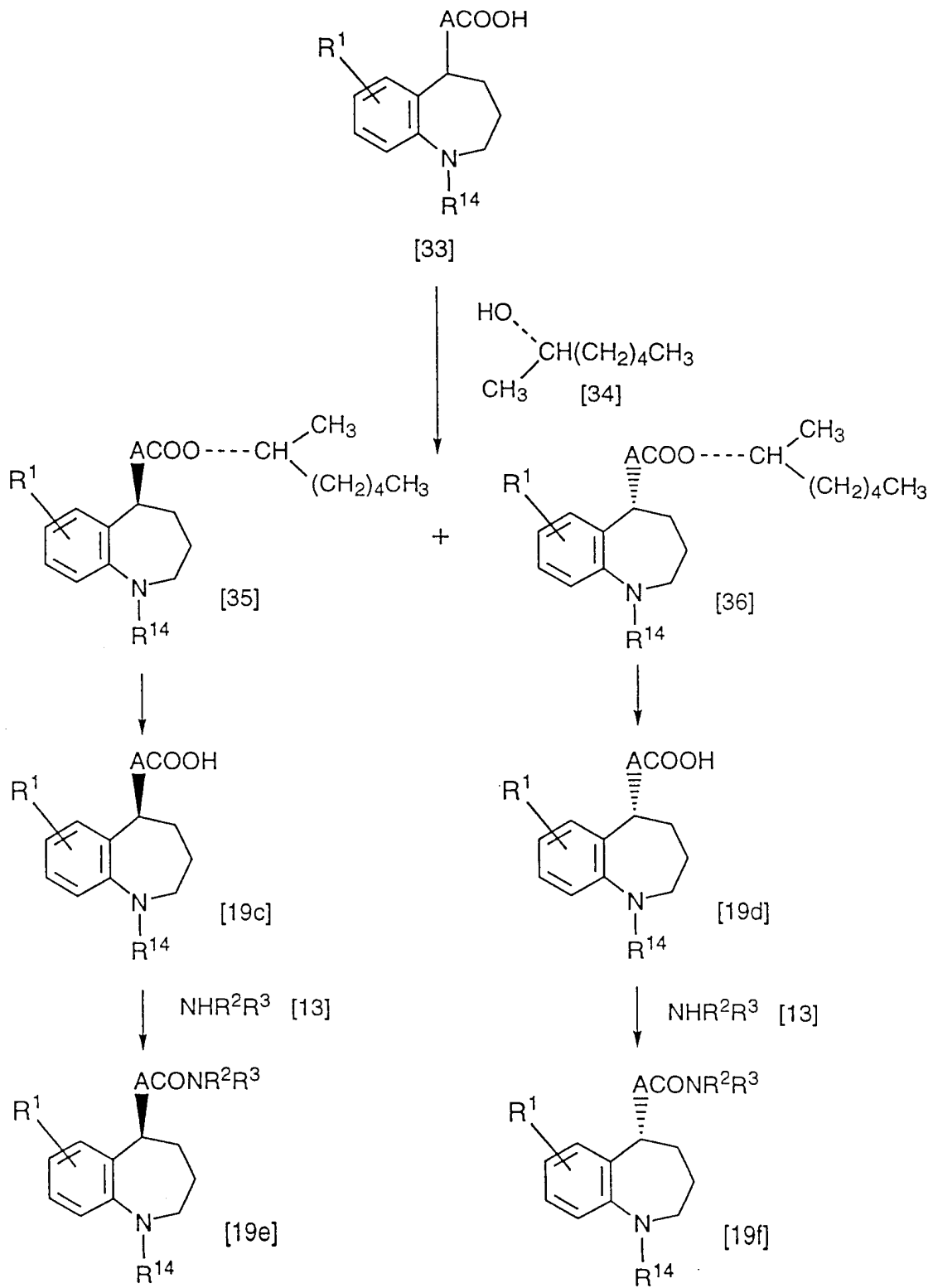


在氧化剂存在下，在水中进行随后的氧化反应。所述氧化剂包括例如碱性过氧化氢例如过氧化氢-氢氧化钠等，空气氧化等。所述反应通常在室温至150℃温度范围内进行，优选温度为室温至约100℃，

5 0.5小时至约7小时。

相对于1摩尔的化合物[17a]，使用的所述硼氢化试剂和氧化剂的量通常至少为等摩尔量，优选1至2摩尔。

反应流程 - 10



其中 R¹、R²、R³、R¹⁴ 和 A 与上述所定义的相同。

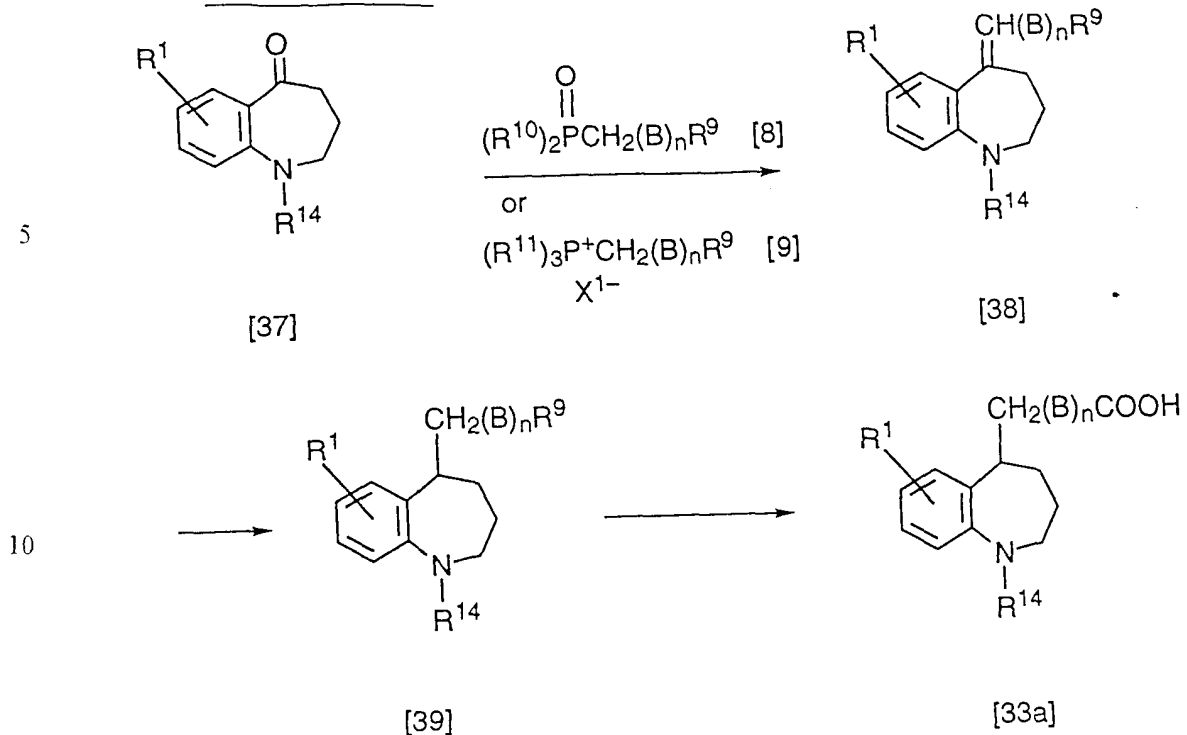
在适当的溶剂中在碱性化合物和活化试剂存在下进行化合物[33]和化合物[34]的反应。所述溶剂和所述碱性化合物与上述反应流程 - 5 中酰卤与胺化合物[13]反应使用的分别相同。所述活化试剂包括例如
5 二环己基碳二亚胺、羰基二咪唑、水溶性的碳二亚胺等。相对于 1 摩尔的化合物[33]，化合物[34]和所述活化试剂的用量至少为等摩尔量，优选分别为 1 至 2 摩尔。所述反应通常在 0 °C 至 150 °C 温度范围内进行，优选温度为 0 °C 至约 100 °C，1 小时至 10 小时。用常规的分离方法，例如重结晶可以将如此获得的光学活性化合物[35]和化合物[36]
10 容易地分离得到具有光学活性的高纯度的化合物[35]和化合物[36]。

在与上述反应流程 - 5 将化合物[17]转化为化合物[18]的相同的反应条件下进行将化合物[35]转化为化合物[19c]和将化合物[36]转化为化合物[19d]的反应。

在与上述反应流程 - 5 化合物[19]和化合物[13]反应的相同的条件下进行化合物[19c]和化合物[13]以及化合物[19d]和化合物[13]的
15 反应。

用下列方法制备上述反应流程 - 10 中使用的原料化合物[33]。

反应流程 - 11



其中 R^1 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{14} 、 B 、 n 和 X^1 与上述所定义的相同。

15 在适当的溶剂中在碱性化合物存在下进行化合物[37]和化合物[8]或化合物[9]的反应。所述碱性化合物包括例如无机碱例如钠、钾、氯化钠、氯化钾、氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钠等，有机碱例如金属醇化物(像甲醇钠、乙醇钠、叔丁醇钾等)、烷基锂、芳基锂和氨基锂(像甲基锂、正丁基锂、苯基锂、二异丙基氨基锂等)、吡啶、哌啶、喹啉、三乙胺、 N,N -二甲基苯胺等。所述溶剂可以为任何不影响所述反应的常规溶剂，例如醚(像乙醚、二氧六环、四氢呋喃、一甘醇二甲醚、二甘醇二甲醚等)、芳香烃(像苯、甲苯、二甲苯等)、脂肪烃(像正己烷、庚烷、环己烷等)、胺(像吡啶、 N,N -二甲基苯胺等)、惰性极性溶剂(像 N,N -二甲基甲酰胺、二甲基亚砷、六甲基磷三酰胺等)、醇(像甲醇、乙醇、异丙醇等)等。所述反应通常在 -80°C 至 150°C 温度范围内进行，优选温度为 -80°C 至约 120°C ，0.5 小时至约 15 小时。相对于 1 摩尔的化合物[37]，使用的化合物[8]和化合物[9]的量通常至少为等摩尔量，优选 1 至 5 摩尔。

20

25

可以通过还原反应进行将化合物[38]转化为化合物[39]的反应。通过各种方法进行所述还原反应，例如通过在适当的溶剂中在催化剂存在下的催化还原。所述溶剂包括例如水、乙酸、醇(像甲醇、乙醇、异丙醇等)、炔(像己烷、环己烷等)、醚(像二甘醇二甲醚、二氧六环、四氢呋喃、乙醚等)、酯(像乙酸乙酯、乙酸甲酯等)、惰性极性溶剂(像二甲基甲酰胺等)或这些溶剂的混合物。所述催化剂包括例如钨、钨黑、钨炭、钨、氧化钨、铜铬铁、Raney 镍等。相对于一定量的原料化合物，催化剂的用量通常为 0.02 至 1 倍、所述反应通常在 - 20 °C 至约 100 °C 温度范围内进行，优选温度为 0 °C 至约 70 °C，在 1atm 至 10atm 氢气压力下，0.5 小时至约 20 小时。

可以在上述还原条件下进行所述的还原反应，但是优选使用氢化剂进行。所述氢化剂包括例如氢化铝锂、硼氢化钠、氨基硼氢化钠、乙硼烷等。相对于 1 摩尔的化合物[38]，所用氢化剂的量通常至少为 0.1 摩尔，优选 0.1 摩尔至 10 摩尔。所述还原反应通常在适当的溶剂中进行，例如水、低级醇(像甲醇、乙醇、异丙醇等)、醚(像四氢呋喃、乙醚、二甘醇二甲醚等)、二甲基甲酰胺或这些溶剂的混合物，温度范围为 - 60 °C 至 50 °C，优选温度为 - 30 °C 至室温，10 分钟至约 5 小时。在将氢化铝锂或乙硼烷用作还原剂的情况下，优选使用无水溶剂例如乙醚、四氢呋喃、二甘醇二甲醚等。

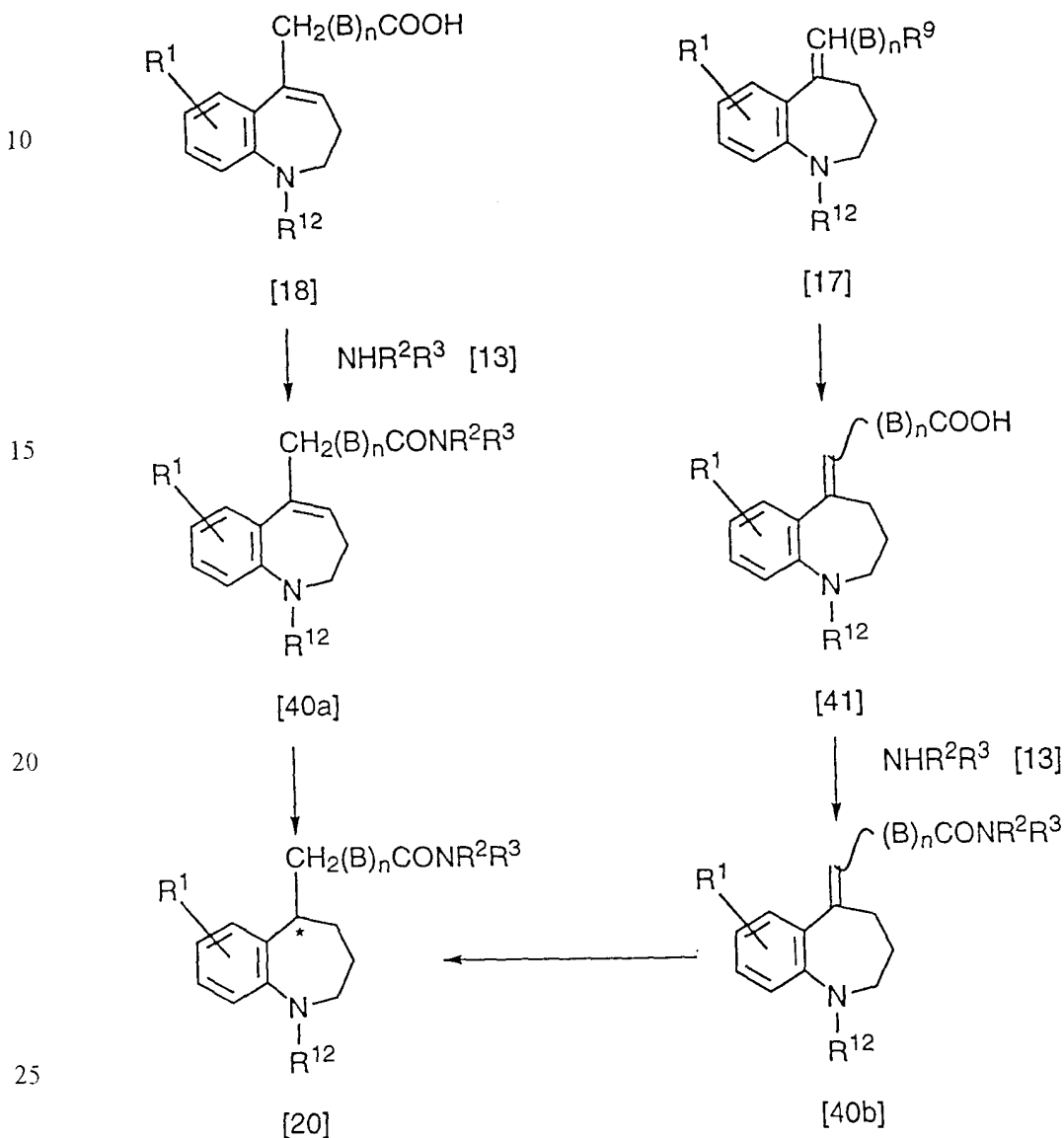
等使用氢化还原剂时，可以将碱金属卤化物例如氯化镍等加至所述反应系统中以促进所述反应。

可以通过使用金属镁 - 甲醇还原化合物[38]将化合物[38]转化为化合物[39]。所述反应通常在 0 °C 至 50 °C 温度范围内进行，优选温度为 0 °C 至室温，约 1 小时至约 10 小时。相对于 1 摩尔的化合物[38]，金属镁的用量通常为 1 至 10 摩尔，优选 1 至 7 摩尔。

在酸或碱性化合物存在下，在适当的溶剂或无溶剂存在下进行将化合物[39]转化为化合物[33a]的反应。所述溶剂包括例如水、低级醇(像甲醇、乙醇、异丙醇等)、酮(像丙酮、甲基乙基酮等)、醚(像二氧六环、

四氢咪喃、二甘醇二甲醚等)、脂肪酸(像乙酸、甲酸等)或这些溶剂的混合物。所述酸包括例如无机酸(像盐酸、硫酸、氢溴酸等)、有机酸(像甲酸、乙酸、芳族磺酸等)等。所述碱性化合物包括例如金属碳酸盐(像碳酸钠、碳酸钾等)、金属氢氧化物(像氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钙、氢氧化锂等等)。所述反应通常在室温至约 200 °C 温度范围内进行, 5 优选温度为室温至约 150 °C, 10 分钟至约 25 小时。

反应流程 - 12



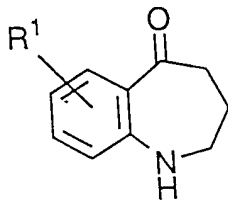
其中 R¹、R²、R³、R⁹、R¹²、B 和 n 与上述所定义的不同。

在与上述反应流程 - 5 中化合物[19]和化合物[13]反应的相同的条件下进行化合物[18]和化合物[13]以及化合物[41]和化合物[13]的反应。

5 在与上述反应流程 - 11 中将化合物[39]转化为化合物[33a]反应的相同的条件下进行将化合物[17]转化为化合物[41]的反应。

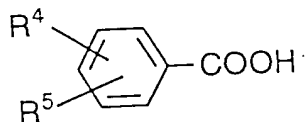
在与上述反应流程 - 5 中将化合物[18]转化为化合物[19]反应的相同的条件下进行将化合物[40a]或化合物[40b]转化为化合物[20]的反应。

10 可以在与上述反应流程 - 1 中化合物[2]和化合物[3]反应的相同的条件下通过使下式的化合物:



15

其中 R^1 与上述所定义的相同, 与下式的化合物:



20

其中 R^4 和 R^5 与上述所定义的相同, 反应制备在反应流程 - 3 中使用的原料化合物[7]。

25

在本发明所需的化合物[1]中通过用药学上可接受的碱性化合物处理可以容易地将具有酸性基团的化合物转化为盐。所述碱性化合物包括例如金属氢氧化物(像氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化锂、氢氧化钙等)、碱金属碳酸盐或碳酸氢盐(像碳酸钠、碳酸氢钠等)和碱金属醇化物(像甲醇钠、乙醇钾等)。此外, 在本发明所需的化合物[1]中, 通过用药学上可接受的酸处理可以将具有碱性基团的化合物容易地转化为

其酸加成盐。所述酸包括例如无机酸(像硫酸、硝酸、盐酸等)和有机酸(像乙酸、对甲苯磺酸、乙磺酸、草酸、马来酸、富马酸、柠檬酸、琥珀酸、苯甲酸等)。这些盐可以显示与所需的化合物[1]相同的优秀的药理活性。

5 此外,本发明的化合物[1]包括立体异构体和光学异构体,这些异构体也显示同样优秀的药理活性,可以用作本发明药用组合物的活性组分。

10 用常规的分离方法在上述制备过程中可以容易地将本发明的化合物从所述反应系统中分离并纯化。所述分离方法包括例如蒸馏、重结晶、柱层析、离子交换层析、凝胶层析、亲和层析、制备性薄层层析、溶剂萃取等。

15 可以将本发明所需的化合物[1]和其盐用作加压素拮抗剂、催产素拮抗剂和加压素激动剂并以常规的药用制剂的形式使用。所述制剂可以用常规的稀释剂或载体例如填充剂、增稠剂、黏合剂、润湿剂、崩解剂、表面活性剂、润滑剂等制备。根据所需的实用性可以选择药用制剂的形式,代表性剂型有片剂、丸剂、粉剂、溶液、悬浮液、乳液、颗粒剂、胶囊剂、栓剂、注射剂(溶液、悬浮液等)等。为制成片剂,可以使用载体例如溶媒(像乳糖、白糖、氯化钠、葡萄糖、脲、淀粉、碳酸钙、高岭土、微晶纤维素、硅酸等)、黏合剂(像水、乙醇、丙醇、单糖浆、葡萄糖溶液、淀粉溶液、明胶溶液、羧甲基纤维素、虫胶、20 甲基纤维素、磷酸钾、聚乙烯吡咯烷酮等)、崩解剂(像干淀粉、藻酸钠、琼脂粉、褐藻淀粉、碳酸氢钠、碳酸钙、脂肪酸聚氧乙烯脱水山梨醇酯、十二烷基硫酸钠、硬脂酸单甘油酯、淀粉、乳糖等)、崩解抑制剂(像白糖、硬脂酸甘油酯、可可黄油、氢化油等)、吸收促进剂(像季铵碱、十二烷基硫酸钠等)、润湿剂(像甘油酯、淀粉等)、25 吸附剂(像淀粉、乳糖、高岭土、皂土、胶体硅等)、润滑剂(像纯化的滑石、硬脂酸酯、硼酸粉、聚乙烯甘油等)等。而且,片剂也可以为常规片剂的包衣形式,例如糖包衣片、明胶包衣片、肠包衣片、膜包衣或双层或

多层包衣片。丸剂制备中,所述载体包括溶媒(像葡萄糖、乳糖、淀粉、可可黄油、氢化植物油、高岭土、滑石等)、黏合剂(像阿拉伯胶粉、西黄蓍胶粉、明胶、乙醇等)、崩解剂(像褐藻淀粉、琼脂等)等。在栓剂的制备中,所述载体包括例如聚乙二醇、可可黄油、高级醇、高级醇酯、明胶、半合成甘油酯等。用通常的方法将本发明化合物和上述载体的混合物充入硬明胶胶囊或软胶囊内可以制备胶囊。在注射剂的制备中,可以将溶液、乳液和悬浮液灭菌并优选与血液等渗。在这些溶液(乳液和悬浮液)的制备中,可以使用常规的稀释剂例如水、乙二醇、macrogol、聚乙二醇、乙氧基化的异硬脂醇、多氧基化的异硬脂醇、脂肪酸聚氧乙烯脱水山梨醇酯等。在这种情况下,药用制剂中也可以加入充分量的氯化钠、葡萄糖或甘油酯以使其等渗,也可以加入常规的助溶剂、缓冲剂、麻醉剂等。此外,可任选向药用制剂中加入着色剂、防腐剂、芳香剂、矫味剂、甜味剂和其他药物(如果需要)。

加入至药用制剂中的所需的本发明化合物的量不作限定,但是可以在广泛的范围内选择,通常优选的范围为1至70%(重量),更优选5至50%(重量)。

可以用任何方法给予含有作为活性组分的本发明的化合物[1]或其盐的药用组合物,适合的给药的方法根据制剂的各种形式、病人的年龄、性别和其他状况、疾病的严重程度等决定,例如可以经口给予片剂、丸剂、溶液、悬浮液、乳液、颗粒剂和胶囊剂。注射剂可以单独静脉给药或与常规的辅助液体(像葡萄糖、氨基酸等)一起给药,如果需要,任选单独肌肉内、经皮、皮下或腹膜内途径给药。可以直肠内途径给予栓剂。

根据用途、病人的年龄、性别和其他状况、疾病的严重程度等可以选择本发明药用组合物的剂量,但是通常的范围为约0.6至50mg本发明的活性化合物/kg病人体重/天。优选含有的活性化合物的量为约10mg至1000mg/每剂量单位。

实施本发明的最佳方法

实施例

通过下列药用组合物的制备、在制备本发明所需的化合物中所使用的原料化合物的制备的参考实施例、制备所需化合物的方法实施例和本发明所需化合物的活性试验。

5

制备 1

由下列化合物制备膜包衣片剂。

| | <u>组分</u> | <u>用量</u> |
|----|--|-----------|
| | 5-异丙基氨基羰基甲基-1-(2-氯代-4-丙基氨基苯甲酰胺) | 150g |
| 10 | -2,3,4,5-四氢-1H-苯并吡啶因 Avicel(Asahi Chemical Industry, Co. Ltd 生产的微晶纤维素的商标) | 40g |
| | 玉米淀粉 | 30g |
| | 硬脂酸镁 | 2g |
| 15 | 羟基丙基甲基纤维素 | 10g |
| | 聚乙二醇-6000 | 3g |
| | 蓖麻油 | 40g |
| | 乙醇 | 40g |

将本发明的活性化合物、 Avicel、玉米淀粉和硬脂酸镁混合并捏制，用常规的磅(R 为 10mm)将所述混合物制成糖包衣的片剂。用含有羟基丙基甲基纤维素、聚乙二醇 - 6000、蓖麻油和乙醇的膜包衣剂对上述获得的片剂进行包衣得到膜包衣片剂。

20

制备 2

由下列组分制备片剂。

25

| | <u>组分</u> | <u>用量</u> |
|--|--|-----------|
| | 7-氯代-5-[(4-甲基-1-哌嗪基)羰基甲基]-1-(2-氯代-4-异丙基氨基苯甲酰胺) | 150g |
| | -2,3,4,5-四氢-1H-苯并吡啶因 | |

| | | |
|----|---------------------|-------|
| | 柠檬酸 | 1.0g |
| | 乳糖 | 33.5g |
| | 磷酸二钙 | 70.0g |
| | Pullonic F-68 | 30.0g |
| 5 | 十二烷基硫酸钠 | 15.0g |
| | 聚乙烯吡咯烷酮 | 15.0g |
| | 聚乙二醇(Carbowax 1500) | 4.5g |
| | 聚乙二醇(Carbowax 6000) | 45.0g |
| | 玉米淀粉 | 30.0g |
| 10 | 干硬脂酸钠 | 3.0g |
| | 干硬脂酸镁 | 3.0g |
| | 乙醇 | 适量 |

将本发明活性化合物、柠檬酸、乳糖、磷酸二钙、 Pullonic F-68 和十二烷基硫酸钠混合。

- 15 用 No. 60 筛网对混合物过筛并用含有聚乙烯吡咯烷酮、Carbowax 1500 和 6000 的乙醇溶液进行制粒。如果需要，可以将乙醇加至其中以使粉末混合物成为糊状的团块。将玉米淀粉加至混合物中并将所述混合物不断搅拌混合以形成均一的颗粒。将产生的颗粒通过 No. 10 筛网过筛至盘中，然后在 100 °C 炉中干燥 12 至 14 小时。将干燥的颗粒通过 No.16 筛网过筛，向其中加入干十二烷基硫酸钠和干硬脂酸镁，并将所述混合物制片形成所需的形状。

- 25 将如此获得的素片进行抛光并用滑石去尘埃以防止润湿。将底漆应用于所述素片。为适合经口给予片剂，可以将所述素片抛光几次。为了得到圆的形状和光滑的片剂表面，可以进一步使用用润滑剂的底漆和包衣技术。可以进一步用着色包衣物质对片剂进行包衣直至获得所需颜色的片剂。干燥后，对包衣的片剂进行上光获得具有均一光泽的所需的片剂。

制备 3

由下列组分制备注射制剂。

| | <u>组分</u> | <u>用量</u> |
|----|---|-----------|
| | 7-氯代-5-异丙基氨基羰基甲基-1-(3-甲氧基-4-异丁基氨基苯甲酰基)- | |
| 5 | 2,3,4,5-四氢-1H-苯并吡啶因 | 5g |
| | 聚乙二醇(分子量: 4000) | 0.3g |
| | 氯化钠 | 0.9g |
| | 一油酸聚氧乙烯脱水山梨醇酯 | 0.4g |
| | 偏亚硫酸钠 | 0.1g |
| 10 | 甲基 - paraben | 0.18g |
| | 丙基 - paraben | 0.02g |
| | 注射用蒸馏水 | 10.0ml |

将上述 parabens、偏亚硫酸钠和氯化钠在搅拌下溶于上述一半体积的蒸馏水中，并于 80 °C 搅拌。将如此获得的溶液冷至 40 °C，将本发明的活性化合物和更多的聚乙二醇和一油酸聚氧乙烯脱水山梨醇酯溶于上述溶液中。向该溶液中加入注射用蒸馏水调节至所需的体积，用适当的滤纸过滤所述溶液除菌得到注射制剂。

制备 4

由下列化合物制备膜包衣片剂。

| | <u>组分</u> | <u>用量</u> |
|----|--|-----------|
| 20 | (S)-5-异丙基氨基羰基甲基-1-(2-氯代-4-丙基氨基苯甲酰胺) | 1g |
| | -2,3,4,5-四氢-1H-苯并吡啶因 | |
| | Avicel(Asahi Chemical Industry, Co. Ltd 生产的微晶纤维素的商标) | 40g |
| 25 | 玉米淀粉 | 30g |
| | 硬脂酸镁 | 2g |
| | 羟基丙基甲基纤维素 | 10g |

| | |
|-----------|-----|
| 聚乙二醇-6000 | 3g |
| 蓖麻油 | 40g |
| 乙醇 | 40g |

5 将本发明的活性化合物、Avicel、玉米淀粉和硬脂酸镁混合并控制，用常规的磅(R为10mm)将所述混合物制成糖包衣的片剂。用含有羟基丙基甲基纤维素、聚乙二醇-6000、蓖麻油和乙醇的膜包衣剂对上述获得的片剂进行包衣得到膜包衣片剂。

制备5

由下列组分制备片剂。

| 10 | <u>组分</u> | <u>用量</u> |
|----|--|-----------|
| | 7-氯代-(R)-5-[(4-甲基-1-哌嗪基)羰基甲基]-1-(2-氯代-4-异丙基氨基苯甲酰胺)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并吡啶因 | 1.0g |
| | 柠檬酸 | 1.0g |
| 15 | 乳糖 | 33.5g |
| | 磷酸二钙 | 70.0g |
| | Pullonic F-68 | 30.0 |
| | 十二烷基硫酸钠 | 15.0g |
| | 聚乙烯吡咯烷酮 | 15.0g |
| 20 | 聚乙二醇(Carbowax 1500) | 4.5g |
| | 聚乙二醇(Carbowax 6000) | 45.0g |
| | 玉米淀粉 | 30.0g |
| | 干硬脂酸钠 | 3.0g |
| | 干硬脂酸镁 | 3.0g |
| 25 | 乙醇 | 适量 |

将本发明活性化合物、柠檬酸、乳糖、磷酸二钙、Pullonic F-68和十二烷基硫酸钠混合。

用 No. 60 筛网对混合物过筛并用含有聚乙烯吡咯烷酮、

Carbowax 1500 和 6000 的乙醇溶液进行制粒。如果需要, 可以将乙醇加至其中以使粉末混合物成为糊状的团块。将玉米淀粉加至混合物中并将所述混合物不断搅拌混合以形成均一的颗粒。将产生的颗粒通过 No. 10 筛网过筛至盘中, 然后在 100 °C 炉中干燥 12 至 14 小时。将干燥的颗粒通过 No.16 筛网过筛, 向其中加入干十二烷基硫酸钠和干硬脂酸镁, 并将所述混合物制片形成所需的形状。

将如此获得的素片进行抛光并用滑石去尘埃以防止润湿。将底漆应用于所述素片。为适合经口给予片剂, 可以将所述素片抛光几次。为了得到圆的形状和光滑的片剂表面, 可以进一步使用用润滑剂的底漆和包衣技术。可以进一步用着色包衣物质对片剂进行包衣直至获得所需颜色的片剂。干燥后, 对包衣的片剂进行上光获得具有均一光泽的所需的片剂。

制备 6

由下列组分制备注射制剂。

| 15 | <u>组分</u> | <u>用量</u> |
|----|--|-----------|
| | 7-氯代-(S)-5-异丙基氨基羰基甲基-1-(3-甲氧基-4-异丁基氨基苯甲酰基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并吡啶因 | 0.1g |
| | 聚乙二醇(分子量: 4000) | 0.3g |
| 20 | 氯化钠 | 0.9g |
| | 一油酸聚氧乙烯脱水山梨醇酯 | 0.4g |
| | 偏亚硫酸钠 | 0.1g |
| | 甲基 - paraben | 0.18g |
| | 丙基 - paraben | 0.02g |
| 25 | 注射用蒸馏水 | 10.0ml |

将上述 parabens、偏亚硫酸钠和氯化钠在搅拌下溶于上述一半体积的蒸馏水中, 并于 80 °C 搅拌。将如此获得的溶液冷至 40 °C, 将本发明的活性化合物和更多的聚乙二醇和一油酸聚氧乙烯脱水山梨醇酯

溶于上述溶液中。向该溶液中加入注射用蒸馏水调节至所需的体积，用适当的滤纸过滤所述溶液除菌得到注射制剂。

参考实施例 1

于冰冷却下将磷酸基乙酸三乙酯(189ml)滴加至60%氢氧化钠(33.8g)在四氢呋喃(2升)中的悬浮液中，于室温下将所述混合物搅拌1.5小时。于室温下向所述混合物中加入1-(对甲苯磺酰基)-5-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并吡啶因(150g)，然后于50℃将所述混合物搅拌8小时。向所述反应溶液加入水，用乙酸乙酯将所述混合物萃取三次。用水洗涤有机层，用无水硫酸镁干燥，减压浓缩。过滤收集产生的结晶，用正己烷洗涤并干燥得到1-(对甲苯磺酰基)-5-乙氧基羰基亚甲基-2,3,4,5-四氢-1H-苯并吡啶因(170.4g)。

白色粉末

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ ppm: 1.09, 1.31 (3H, 每个 t, 每个 $J=7.1\text{Hz}$), 1.44-1.90 (2H, m), 2.15-2.50 (1H, m), 2.36, 2.37 (3H, each s), 2.57-2.89 (1H, m), 3.65-4.03 (2H, m), 3.97, 4.14 (2H, 每个 q, 每个 $J=7.1\text{Hz}$), 5.29, 5.62 (1H, 每个 s), 6.98-7.76 (8H, m)

参考实施例 2

将5-乙氧基羰基亚甲基-1-(对甲苯磺酰基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并吡啶因(18.6g)、甲醇(130ml)和4N氢氧化钠在甲醇(9.7ml)中的溶液的混合物回流3小时。向所述混合物中加入4N氢氧化钠在甲醇(12ml)中的溶液，将所述混合物回流4.5小时。进一步向所述混合物中加入5N氢氧化钠的水溶液(9.7ml)，将所述混合物回流1小时并浓缩。向残留物中加入水和乙酸乙酯，用浓盐酸酸化所述混合物。用乙酸乙酯对所述混合物进行萃取。用水洗涤有机层，经硫酸镁干燥，浓缩。使残留物在乙醚-正己烷中结晶，并在甲醇-水中重结晶得到5-羰基甲基-2,3-二氢-1-(对甲苯磺酰基)-1H-苯并吡啶因(17.1g)。

M.p. 114-116 °C

无色针状

参考实施例 3

于室温搅拌下将镁(117g)分五次加至 1-(对甲苯磺酰基)-5-乙氧基
5 羰基亚甲基-2,3,4,5-四氢-1H-苯并吡啶因 (229g)在甲醇(3L)中的悬
液中。在反应过程中产生氢气,当氢气停止产生时,然后加入另一份
镁。当氢气剧烈产生时,将所述混合物经冰浴冷却。当加入的镁适当
溶解后,于室温下将所述混合物再搅拌 12 小时。用冰冷却所述反应溶
液,在机械搅拌下向其中滴加浓硫酸(270ml),将所述混合物搅拌 30
10 分钟。过滤去除沉淀的硫酸镁,减压浓缩滤液去除甲醇。用饱和的碳
酸氢钠水溶液将所述混合物 pH 调至约 pH 8,用二氯甲烷萃取所述混
合物。用水洗涤二氯甲烷层,经硫酸镁干燥,减压浓缩去除二氯甲烷。
将残留物经硅胶柱层析纯化(溶剂:乙酸乙酯:正己烷 = 1:10)得到 5-甲
氧基羰基甲基-2,3,4,5-四氢-1H-苯并吡啶因 (100g)。

无色油状物

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ ppm: 1.53-2.12 (4H, m), 2.64-2.99 (3H, m)
3.13-3.35 (1H, m), 3.36-3.79 [5H, m (3.58, 3H, s)], 6.69 (1H, dd, $J=1.3\text{Hz}$,
 $J=8.0\text{Hz}$), 6.82 (1H, td, $J=1.3\text{Hz}$, $J=7.4\text{Hz}$), 7.01 (1H, dd, $J=1.6\text{Hz}$, $J=7.4\text{Hz}$),
7.09 (1H, td, $J=1.6\text{Hz}$, $J=8.0\text{Hz}$)

20 参考实施例 4

将亚硫酸氯(150ml)和 1-甲基-2-吡咯烷酮(1ml)加至 2-氯代-4-吡咯
烷基苯甲酸(112g)中,于室温下将所述混合物搅拌 4 小时。减压浓缩所
述混合物去除亚硫酸氯,使所述混合物与甲苯一起共沸蒸馏。将产生
的残留物溶于二氯甲烷(300ml),在冰冷却下将所述混合物滴加至 5-甲
25 氧基羰基甲基-2,3,4,5-四氢-1H-苯并吡啶因(110g)和吡啶(70ml)在二氯
甲烷(700ml)中的溶液中。将所述混合物搅拌 2 小时,用盐酸酸化。过
滤去除沉淀的结晶,将滤液的 pH 值调至约 pH 8,用二氯甲烷萃取。
用无水硫酸镁干燥二氯甲烷层。减压浓缩去除二氯甲烷。过滤收集产

生的结晶，并溶于热的甲醇中。用活性炭处理所述混合物，将所述混合物通过硅藻土过滤去除活性炭。冷却滤液，过滤收集沉淀的结晶，用乙醚洗涤，从甲醇中重结晶，干燥即得到 5-甲氧基羰基甲基-1-[4-(1-吡咯烷基)-2-氯代苯甲酰基]-2,3,4,5-四氢-1H-苯并吡啶因(183g)。

5 M.p. 157.5-188 °C

无色棱柱体

参考实施例 5

将 5-甲氧基羰基甲基-1-[4-(1-吡咯烷基)-2-氯代苯甲酰基]-2,3,4,5-四氢-1H-苯并吡啶因(183g)悬浮于甲醇(2L)中，向其中加入 5N 氢氧化钠(171ml)，于 60 °C 将所述混合物搅拌 4 小时。向所述混合物中加入 5N 氢氧化钠(60ml)，于 70 °C 将所述混合物搅拌 1 小时。用盐酸酸化所述混合物，减压浓缩去除甲醇。过滤收集结晶，用水洗涤得到 5-羧基甲基-1-[4-(1-吡咯烷基)-2-氯代苯甲酰基]-2,3,4,5-四氢-1H-苯并吡啶因(142g)。

15 M.p. 227.5-228 °C

白色粉末

参考实施例 6

于室温下向 5-羧基甲基-1-[4-(1-吡咯烷基)-2-氯代苯甲酰基]-2,3,4,5-四氢-1H-苯并吡啶因(204g)中加入水可溶性的碳二亚胺(132.6g)、4-二甲基氨基吡啶(66.4g)和(R)-(-)-2-庚醇(68.9g)，于室温下将所述混合物搅拌 5 - 6 小时。用盐酸酸化所述反应混合物，用乙酸乙酯萃取。用水洗涤乙酸乙酯层，经无水硫酸镁干燥，减压浓缩去除乙酸乙酯。将残留物经硅胶柱层析纯化(溶剂；乙酸乙酯:正己烷 = 1:10→1:7→1:5→1:3)得到主要含有(5S)-5-((R)-2-庚基氧基羰基甲基)-1-[4-(1-吡咯烷基)-2-氯代苯甲酰基]-2,3,4,5-四氢-1H-苯并吡啶因(此后指化合物 A)的油状的馏出液(30g)和(5R)-5-((R)-2-庚基氧基羰基甲基)-1-[4-(1-吡咯烷基)-2-氯代苯甲酰基]-2,3,4,5-四氢-1H-苯并吡啶因(此后指化合物 B)的结晶(33g)。

随后将主要含有化合物 A 的馏出液作如下处理。此外使化合物 B 的结晶在乙醚-正己烷中重结晶得到化合物 B(33g)。

于 50 - 60 °C 将主要含有化合物 A 的馏出液(30g)溶于甲醇(120ml)中, 然后将 6N 氢氧化钠水溶液(25ml)加至其中, 在相同的温度下将所述混合物搅拌 3 小时。用浓盐酸将所述混合物微酸化(约 pH 5-6), 减压浓缩。向产生的残留物中加入乙酸乙酯和水, 分离所述混合物去除有机层。用 25% 氢氧化钠水溶液碱化水层, 用二氯甲烷萃取所述混合物。由于在硅胶柱层析上发现上述有机层含有的化合物与二氯甲烷中含有的化合物相同, 所以将两层合并, 经硫酸镁干燥, 减压蒸发去除溶剂。用乙酸乙酯洗涤产生的固体, 过滤收集, 干燥得到白色粉末(18.5g)。

将上述白色粉末(18.5g)溶于 DMF(180ml)中, 向其中加入 4-二甲基氨基吡啶(6g)、水可溶性的碳二亚胺(12g)和(S)-(+)-2-庚醇(7.7ml), 于室温下将所述混合物搅拌过夜。用乙酸乙酯(1L)稀释所述混合物, 用 5% 盐酸(150ml)和水(1L)洗涤并分离。重复洗涤步骤 3 次, 合并有机层, 经硫酸镁干燥。减压蒸发产生物去除溶剂得到油状的粗品产物(24g), 将其经硅胶柱层析纯化(溶剂; 乙酸乙酯:正己烷 = 1:4), 从乙酸乙酯-正己烷中重结晶得到无色针状的(5S)-5-((S)-2-庚基氧基羰基甲基)-1-[4-(1-吡咯烷基)-2-氯代苯甲酰基]-2,3,4,5-四氢-1H-苯并吡啶因(此后指化合物 A')(7.74g)。

化合物 A'

M.p. 106-107 °C (由乙酸乙酯-正己烷中重结晶)

无色针状

$[\alpha]_D^{23}$: +217° (C = 0.55, 乙醇)

光学纯度: >99 % ee。

化合物 B

M.p. 104-105 °C (由乙酸乙酯-正己烷中重结晶)

无色棱柱状

$[\alpha]_D^{22}: -231.2^\circ (C = 0.5, \text{乙醇})$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ ppm: 0.65-2.25 (23H, m), 2.48-3.97, 4.38-4.68, 4.78-5.24 [共 9H, m (2.67, 1H, dd, $J=7.4\text{Hz}$, $J=6\text{Hz}$) (2.89, 1H, dd, $J=8.1\text{Hz}$, $J=16\text{Hz}$)], 5.93-6.19, 6.27-7.50 [共 7H, m (6.09, dd, $J=2.4\text{Hz}$, $J=8.0\text{Hz}$) (6.38, d, $J=2.3\text{Hz}$)]

光学纯度: >99 % ee.

10 HPLC 分析光学纯度的条件:

柱: TSK-80Tm(TOSO CO. LTD 生产)

溶剂: 乙腈:水:乙酸 = 75:25:1

检测: $\text{UV}_{254\text{nm}}$

流速: 1.0ml/min.

15 保留时间: 15 分钟((R-R)-异构体)

16 分钟((S-R)-异构体)

参考实施例 7

5-羟基甲基-1-(对甲苯磺酰基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并吡啶因(9.94g)溶于二异丙基醚(150ml)中, 于 -2°C 在搅拌下向其中加入乙酸乙烯酯(7.75g)和脂肪酶 OL(8%)(0.80g). 于 -2°C 至 1°C 将所述混合物搅拌 1.5 小时。经硅藻土过滤去除脂肪酶 OL, 减压蒸发滤液, 将残留物经硅胶柱层纯化(溶剂; 正己烷:乙酸乙酯 = 3:1 \rightarrow 1:1)得到(5S)-5-羟基甲基-1-(对甲苯磺酰基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并吡啶因(此后指化合物 C)(4.54g)和(5R)-5-乙酰基氧基甲基-1-(对甲苯磺酰基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并吡啶因(此后指化合物 D)(5.63g).

化合物 C

无色油状

$[\alpha]_D^{25}: +9.1^\circ (C = 1, \text{氯仿})$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz) δ ppm: 1.00-2.25 (4H, br), 2.44 (3H, s), 2.50-3.50 (2H, br), 3.70-4.00 (2H, br), 4.00-4.35 (2H, br), 6.90-7.40 (6H, m), 7.60-7.80 (2H, m)

5 光学纯度: >99 % ee.

HPLC 分析光学纯度的条件:

柱: CHIRALCEL OJ(DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD 生产)

溶剂: 正己烷:异丙醇:二乙胺 = 700:300:1

10 检测: $\text{UV}_{254\text{nm}}$

纸速: 1mm/min.

保留时间: 8.2 分钟(R-异构体), 6.9 分钟(S-异构体)

化合物 D

M.p. 97-99 °C (由乙酸乙酯-正己烷中重结晶)

15 无色针状

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$: -13.7°(C = 1, 氯仿)

光学纯度: >99.1 % ee.

HPLC 分析光学纯度的条件:

柱: CHIRALCEL OJ(DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD 生产)

20 溶剂: 正己烷:异丙醇:二乙胺 = 700:300:1

检测: $\text{UV}_{254\text{nm}}$

纸速: 1mm/min.

保留时间: 17 分钟(R-异构体), 12.5 分钟(S-异构体)

25 参考实施例 8

在搅拌并且冰冷却下将吡啶(3.18g)和甲磺酰氯(3.87g)加至(5S)-5-羟基甲基-1-(对甲苯磺酰基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并吡啶因(4.44g)和二氯甲烷(70ml)中, 于室温下将所述反应溶液搅拌过夜。向所述混合物中

加入 5% 盐酸，用二氯甲烷萃取所述混合物。经硫酸钠干燥萃取物，减压蒸发去除溶剂，得到残留物经硅胶柱层析纯化(溶剂；正己烷:乙酸乙酯 = 2:1→1:1)得到(5S)-5-甲基磺酰基氧基-1-(对甲苯磺酰基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并吡啶因(5.18g)。

5 无色无定形物

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz) δ ppm: 1.00-2.25 (4H, br), 2.46 (3H, s), 2.95 (3H, s), 2.90-3.50 (2H, br), 4.00-4.80 (3H, br), 6.90-7.40 (6H, m), 7.60-7.80 (2H, m)

10 参考实施例 9

将(5S)-5-甲基磺酰基氧基-1-(对甲苯磺酰基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并吡啶因(5.16g)、乙腈(45ml)和碘化钠(2.65g)的混合物回流 30 分钟，向其中加入碘化钠(2.65g)。将所述混合物彻底回流 2 小时，向其中加入冰，用二氯甲烷萃取。用 5% 硫代硫酸钠五水化物的溶液洗涤二氯甲烷层，经硫酸钠干燥。减压蒸发生成物，将残留物经硅胶柱层析纯化(溶剂；正己烷:乙酸乙酯 = 3:1)得到(5S)-4-碘代甲基-1-(对甲苯磺酰基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并吡啶因(1.89g)。

黄色油状物

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz) δ ppm: 1.00-2.05 (4H, br), 2.45 (3H, s), 2.80-3.80 (3H, br), 3.80-4.50 (2H, br), 7.10-7.45 (6H, m), 7.50-7.90 (2H, m)

参考实施例 10

25 于 85 °C 搅拌下将(5S)-5-碘代甲基-1-(对甲苯磺酰基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并吡啶因(1.41g)、氰化钾(0.42g)、催化量的 18-冠(醚)-6 和二甲基甲酰胺(16ml)的混合物加热 1 小时。向所述混合物中加入氰化钾(0.42g)，将所述混合物于 85 °C 进一步彻底搅拌 6 小时。向所述反应溶液加入冰，用乙酸乙酯-甲苯萃取所述混合物。经硫酸钠干燥萃取物，减压浓缩去除溶剂。将残留物经硅胶柱层析纯化(溶剂；正己烷:

乙酸乙酯 = 4:1), 并从乙酸乙酯-正己烷中再结晶得到(5R)-5-氰基甲基-1-(对甲苯磺酰基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并吡啶因(0.41g).

M.p. 106 °C

无色针状

5 $[\alpha]_D^{25}$: + 16.0°(C = 0.1, 甲醇)

参考实施例 11

将(5R)-5-氰基甲基-1-(对甲苯磺酰基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并吡啶因(0.51g)、水(27ml)和 20%的盐酸在甲醇(15ml)中的溶液的混合物回流 3.5 小时。减压蒸发所述混合物去除溶剂, 用二氯甲烷萃取。经硫酸钠干燥萃取物, 减压蒸发去除溶剂, 将残留物经硅胶柱层析纯化(溶剂; 10 正己烷:乙酸乙酯 = 4:1)得到(5R)-5-甲氧基羰基甲基-1-(对甲苯磺酰基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并吡啶因(0.30g).

白色粉末

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 250 MHz) δ ppm: 1.60-1.95 (4H, br), 2.43 (3H, s),
15 2.50-2.90 (2H, br), 2.90-3.55 (2H, br), 3.64 (3H, s), 3.80-4.40 (1H, br), 7.00-7.40 (6H, m)

光学纯度: 96.4 % ee.

HPLC 分析光学纯度的条件:

20 柱: CHIRALCEL OJ(DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD 生产)

溶剂: 正己烷:乙醇:三氟乙酸 = 800:200:3

检测: UV_{254nm}

纸速: 1mm/min.

25 保留时间: 14.6 分钟(R-异构体), 24.4 分钟(S-异构体)

参考实施例 12

于室温下将(5S)-5-羟基甲基-1-(对甲苯磺酰基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并吡啶因(1.33g)、三苯基膦(2.10g)、四溴化碳(2.65g)和二氯甲烷(50ml)

的混合物搅拌 30 分钟。将所述反应溶液倾至饱和的碳酸氢钠水溶液中，用二氯甲烷萃取。经硫酸钠干燥萃取物，减压蒸发去除溶剂，将残留物经硅胶柱层析纯化(溶剂；二氯甲烷:正己烷 = 4:1)并从乙醚 - 正己烷中重结晶得到(5S)-5-溴代甲基-1-(对甲苯磺酰基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并吡啶因(1.26g)。

M.p. 110-111 °C

$[\alpha]_D^{25}$: + 3.6°(C = 0.1, 甲醇)

参考实施例 13

于 45 - 50 °C 将(5S)-5-溴代甲基-1-(对甲苯磺酰基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并吡啶因(0.83g)、氰化钾(0.27g)和二甲基亚砷(9ml)加热 3 小时。向所述反应溶液中加入冰，用乙酸乙酯 - 乙醚萃取所述混合物。经硫酸钠干燥萃取物，减压蒸发去除溶剂，将残留物经硅胶柱层析纯化(溶剂；正己烷:乙酸乙酯 = 6:1)并从乙酸乙酯 - 正己烷中重结晶得到(5R)-5-氰基甲基-1-(对甲苯磺酰基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并吡啶因(0.60g)。

M.p. 106 °C

无色针状

$[\alpha]_D^{25}$: + 16.0°(C = 0.1, 甲醇)

参考实施例 14

于室温下将(5R)-5-乙酰基氧基甲基-1-(对甲苯磺酰基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并吡啶因(1.49g)、氰化钾(1.11g)和甲醇(15ml)的混合物搅拌 20 分钟。将所述反应溶液倾至水中，用二氯甲烷萃取所述混合物。经硫酸钠干燥萃取物，减压蒸发去除溶剂得到(5S)-5-羟基甲基-1-(对甲苯磺酰基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并吡啶因(1.33g)。

无色油状物

$[\alpha]_D^{25}$: - 8.9°(C = 1, 氯仿)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz) δ ppm: 1.00-2.25 (4H, br), 2.44 (3H, s), 2.50-3.50 (2H, br), 3.70-4.00 (2H, br), 4.00-4.35 (2H, br), 6.90-7.40 (6H, m), 7.60-7.80 (2H, m)

光学纯度: 98.7 % ee。

5 HPLC 分析光学纯度的条件:

柱: CHIRALCEL OJ(DAICEL CHEMICAL
INDUSTRIES, LTD 生产)

溶剂: 正己烷:异丙醇:二乙胺 = 700:300:1

检测: UV_{254nm}

10 纸速: 1mm/min.

保留时间: 8.2 分钟(R-异构体), 6.9 分钟(S-异构体)

参考实施例 15

用与参考实施例 12 相同的方法处理相应的原料化合物得到下列化合物。

15 (5R)-5-溴代甲基-1-(对甲苯磺酰基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并吡啶因
M.p. 110-111 °C (由乙醚-正己烷中重结晶)

白色粉末

$[\alpha]_D^{25}$: - 2.4°(C = 0.1, 甲醇)

参考实施例 16

20 用与参考实施例 13 相同的方法处理相应的原料化合物得到下列化合物。

(5R)-5-氰基甲基-1-(对甲苯磺酰基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并吡啶因
M.p. 108-111 °C (由乙酸乙酯-正己烷中重结晶)

无色针状

25 $[\alpha]_D^{25}$: - 16.0°(C = 0.1, 甲醇)

参考实施例 17

用与参考实施例 11 相同的方法处理相应的原料化合物得到下列化合物。

(5R)-5-甲氧基羰基甲基-1-(对甲苯磺酰基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并吡啶因

无色针状

5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 250 MHz) δ ppm: 1.60-1.95 (4H, br), 2.43 (3H, s), 2.50-2.90 (2H, br), 2.90-3.55 (2H, br), 3.64 (3H, s), 3.80-4.40 (1H, br), 7.00-7.40 (6H, m), 7.70-7.85 (2H, m)

10 光学纯度: 98.8 % ee.

HPLC 分析光学纯度的条件:

柱: CHIRALCEL OJ(DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD 生产)

溶剂: 正己烷:乙醇:三氟乙酸 = 800:200:3

15 检测: $\text{UV}_{254\text{nm}}$

纸速: 1mm/min.

保留时间: 14.6 分钟(R-异构体), 24.4 分钟(S-异构体)

参考实施例 18

20 向 5-羰基亚甲基-1-(对甲苯磺酰基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并吡啶因 (3.0g)和异丙胺(2.5g)在二甲基甲酰胺(30ml)中的溶液中加入氰基磷酸二乙酯(2.1g), 于室温下将所述混合物搅拌 30 分钟。向所述混合物中加入水, 用乙酸乙酯萃取。用水洗涤萃取物, 干燥, 浓缩, 将沉淀的结晶在氯仿-二异丙醚中重结晶得到 5-异丙基氨基亚甲基-1-(对甲苯磺酰基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并吡啶因反式化合物(3.2g)。

25 白色粉末

$[\alpha]_D^{25}$: - 2.4°(C = 0.1, 甲醇)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 250 MHz) δ ppm: 1.09 (6H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 1.55-1.75 (2H, m), 2.35 (3H, s), 2.77 (2H, br), 3.60-3.73 (2H, m), 3.84 (1H, sextet, $J=7.0\text{Hz}$), 5.48 (1H, s), 7.14-7.50 (8H, m), 7.73 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$)

5 用与参考实施例 18 相同的方法处理相应的原料化合物得到下列化合物。

5-异丙基氨基羰基甲基-1-(对甲苯磺酰基)-2,3-二氢-1H-苯并吡啶因

白色粉末(从氯仿-二异丙基醚中重结晶)

10 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200 MHz) δ ppm: 1.03 (6H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 1.95-2.20 (2H, m), 2.38 (3H, s), 2.70 (2H, s), 3.70-4.20 (3H, m), 5.83 (1H, t, $J=6.2\text{Hz}$), 7.20-7.45 (6H, m), 7.49 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.64 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$)

5-异丙基氨基羰基亚甲基-1-(对甲苯磺酰基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并吡啶因(顺-化合物)

15 白色粉末(从氯仿-二异丙基醚中重结晶)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200 MHz) δ ppm: 0.82 (6H, d, $J=6.5\text{ Hz}$), 1.77 (2H, br), 2.29 (2H, br), 2.41 (3H, s), 3.50-3.90 (3H, m), 5.91 (1H, s), 6.73 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 6.79-6.92 (1H, m), 7.00-7.55 (5H, m), 7.71 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$)

20 实施例 1

于 $60\text{ }^\circ\text{C}$ 将 5-甲氧基羰基甲基-1-(4-氨基-2-氯代苯甲酰基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并吡啶因(50g)、碘代正丙烷(130ml)和碳酸钠(185g)在二甲基甲酰胺(1.0L)中的悬浮液搅拌过夜。向所述混合物中加入乙酸乙酯,用水洗涤所述混合物,干燥,浓缩并经硅胶柱层析纯化(溶剂; 二氯甲烷:甲醇 = 50:1)得到为白色粉末的 5-甲氧基羰基甲基-1-(4-正丙基氨基-2-氯代苯甲酰基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并吡啶因(30g)。

将上述产物, 5-甲氧基羰基甲基-1-(4-正丙基-2-氯代对甲苯磺酰基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并吡啶因(880mg)溶于乙醇(20ml)中, 向其中加

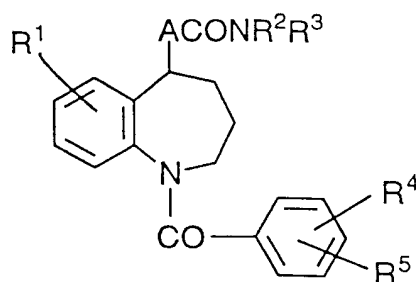
入 6N 氢氧化钠水溶液(1ml), 于室温下将所述混合物搅拌过夜。用盐酸酸化, 用乙酸乙酯萃取。干燥萃取物, 浓缩得到为白色粉末的 5-羧基甲基-1-(4-正丙基氨基-2-氯代苯甲酰基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并吡啶庚因(800mg)。

- 5 于室温下将氰基磷酸二乙酯(391mg)滴加至上述产物 5-羧基甲基-1-(4-正丙基-2-氯代苯甲酰基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并吡啶庚因 (800mg)在异丙胺(1.0ml)和二甲基甲酰胺(20ml)中的溶液中。将所述混合物搅拌过夜, 并向其中加入乙酸乙酯。用水洗涤所述混合物, 干燥, 浓缩并经硅胶柱层析纯化(溶剂; 二氯甲烷:甲醇 = 50:1)并从乙醚中结晶得到
- 10 5-异丙基氨基羰基甲基-1-(4-正丙基氨基-2-氯代苯甲酰基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并吡啶庚因(840mg)。

M.p. 140-143 °C

用与实施例 1 相同的方法, 使用适当的原料化合物获得表 1 列出的下列化合物。表 2 给出这些化合物的 NMR 分析数据。

表 1



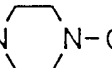
实施例 2

R¹: 7-ClR⁴: 3-OCH₃R⁵: 4-NHCH₂CH $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$ -ACONR²R³: -CH₂CONHCH $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$

结晶型：无色无定型

形式：游离

实施例 3

R¹: 7-ClR⁴: 2-ClR⁵: 4-NHCH $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$ -ACONR²R³: -CH₂CO-N  N-CH₃

M.p.: 174-176°C

结晶型：无色针状

形式：游离

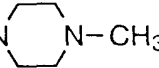
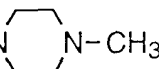
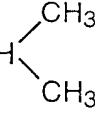
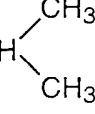
再结晶溶剂：二氯甲烷-乙醚-正己烷

实施例 4

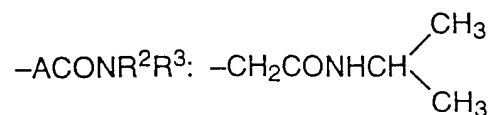
R¹: 7-ClR⁴: 2-ClR⁵: 4-NHCH $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$ -ACONR²R³: -CH₂CONHCH $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$

结晶型：无色无定型

形式：游离

| |
|--|
| <p>实施例 5</p> <p>R¹: H R⁴: 2-Cl R⁵: 4-NH(CH₂)₃CH₃</p> <p>-ACONR²R³:  -CH₂CO-</p> <p>结晶形式: 无色无定形 形式: 游离</p> |
| <p>实施例 6</p> <p>R¹: H R⁴: 2-Cl R⁵: 4-NHC₂H₅</p> <p>-ACONR²R³:  -CH₂CO-</p> <p>结晶形式: 无色无定形 形式: 二盐酸盐</p> |
| <p>实施例 7</p> <p>R¹: H R⁴: 2-Cl R⁵: 4-NHC₂H₅</p> <p>-ACONR²R³:  -CH₂CONHCH(CH₃)₂</p> <p>M.p.: 176-178°C</p> <p>结晶形式: 白色粉末 形式: 游离</p> <p>重结晶溶剂: 丙酮 - 乙醚</p> |
| <p>实施例 8</p> <p>R¹: H R⁴: 2-Cl R⁵: 4-NHCH₃</p> <p>-ACONR²R³:  -CH₂CONHCH(CH₃)₂</p> <p>M.p.: 193-195°C</p> <p>结晶形式: 白色粉末 形式: 游离</p> <p>重结晶溶剂: 乙醚</p> |

实施例 9

R¹: HR⁴: 2-ClR⁵: 4-NH(CH₂)₂CH₃

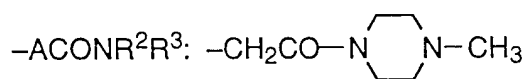
M.p.: 140-143°C

结晶形式: 白色粉末

形式: 游离

重结晶溶剂: 乙醚

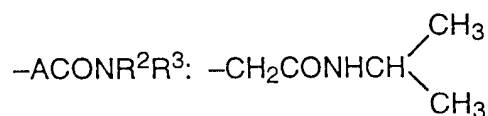
实施例 10

R¹: HR⁴: 2-ClR⁵: 4-NH(CH₂)₄CH₃

结晶形式: 无色无定形

形式: 二盐酸盐

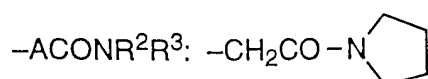
实施例 11

R¹: HR⁴: 2-ClR⁵: 4-NH(CH₂)₄CH₃

结晶形式: 无色无定形

形式: 盐酸盐

实施例 12

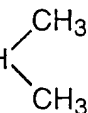
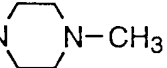
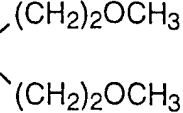
R¹: HR⁴: 2-ClR⁵: 4-NH(CH₂)₂CH₃


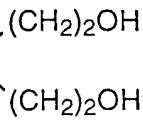
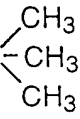
M.p.: 94-97°C



结晶形式: 白色粉末

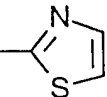


形式: 游离







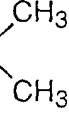
重结晶溶剂: 氯仿-乙醚-正己烷

| |
|--|
| <p>实施例 13</p> <p>R¹: H R⁴: 2-Cl R⁵: 4-NH(CH₂)₂CH₃</p> <p>-ACONR²R³: -CH₂CONHCH₂CH₂OCH₃</p> <p>M.p.: 118-119°C</p> <p>结晶形式: 白色粉末 形式: 游离</p> <p>重结晶溶剂: 氯仿-乙醚-正己烷</p> |
| <p>实施例 14</p> <p>R¹: H R⁴: 2-Cl R⁵: 4-NH(CH₂)₂CH₃</p> <p>-ACONR²R³: -CH₂CONHCH₂CH </p> <p>M.p.: 155-156°C</p> <p>结晶形式: 白色粉末 形式: 游离</p> <p>重结晶溶剂: 氯仿-乙醚-正己烷</p> |
| <p>实施例 15</p> <p>R¹: H R⁴: 2-Cl R⁵: 4-NH(CH₂)₂CH₃</p> <p>-ACONR²R³: -CH₂CO--CH₃</p> <p>结晶形式: 无色无定形 形式: 游离</p> |
| <p>实施例 16</p> <p>R¹: H R⁴: 2-Cl R⁵: 4-NH(CH₂)₂CH₃</p> <p>-ACONR²R³: -CH₂CON </p> <p>结晶形式: 无色 粘稠的油 形式: 游离</p> |

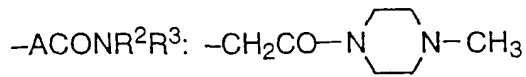

| | | | |
|---|----------|-------------|-------------------------|
| 实施例 17 | $R^1: H$ | $R^4: 2-Cl$ | $R^5: 4-NH(CH_2)_2CH_3$ |
| $-ACONR^2R^3: -CH_2CONH(CH_2)_2-$  | | | |
| 结晶形式: 无色无定形 | | 形式: 游离 | |
| 实施例 18 | $R^1: H$ | $R^4: 2-Cl$ | $R^5: 4-NH(CH_2)_2CH_3$ |
| $-ACONR^2R^3: -CH_2CON$  | | | |
| 结晶形式: 无色无定形 | | 形式: 游离 | |
| 实施例 19 | $R^1: H$ | $R^4: 2-Cl$ | $R^5: 4-NH(CH_2)_2CH_3$ |
| $-ACONR^2R^3: -CH_2CONHC_2H_5$ | | | |
| 结晶形式: 无色无定形 | | 形式: 游离 | |
| 实施例 20 | $R^1: H$ | $R^4: 2-Cl$ | $R^5: 4-NH(CH_2)_2CH_3$ |
| $-ACONR^2R^3: -CH_2CONHC$  | | | |
| 结晶形式: 无色无定形 | | 形式: 游离 | |

| |
|---|
| <p>实施例 21</p> <p>R¹: H R⁴: 2-Cl R⁵: 4-NH(CH₂)₂CH₃</p> <p>-ACONR²R³: -CH₂CO-N  N-CH₃</p> <p>结晶形式: 无色无定形 形式: 游离</p> |
| <p>实施例 22</p> <p>R¹: H R⁴: 2-Cl R⁵: 4-NH(CH₂)₂CH₃</p> <p>-ACONR²R³: -CH₂CO-N  O</p> <p>结晶形式: 无色无定形 形式: 游离</p> |
| <p>实施例 23</p> <p>R¹: H R⁴: 2-Cl R⁵: 4-NH(CH₂)₂CH₃</p> <p>-ACONR²R³: -CH₂CONHOCH₃</p> <p>结晶形式: 无色无定形 形式: 游离</p> |
| <p>实施例 24</p> <p>R¹: H R⁴: 2-Cl R⁵: 4-NH(CH₂)₂CH₃</p> <p>-ACONR²R³: -CH₂CONH₂</p> <p>M.p.: 196-198°C</p> <p>G 结晶形式: 白色粉末 形式: 游离</p> <p>重结晶溶剂: 氯仿-乙醚</p> |

| | | |
|--|-------------|-------------------------|
| 实施例 25 $R^1: H$ | $R^4: 2-Cl$ | $R^5: 4-NH(CH_2)_2CH_3$ |
| $-ACONR^2R^3: -CH_2CONH(CH_2)_2N \begin{matrix} C_2H_5 \\ C_2H_5 \end{matrix}$ | | |
| 结晶形式: 无色无定形 | | 形式: 游离 |
| 实施例 26 $R^1: H$ | $R^4: 2-Cl$ | $R^5: 4-NH(CH_2)_2CH_3$ |
| $-ACONR^2R^3: -CH_2CONH-$  | | |
| 结晶形式: 无色无定形 | | 形式: 游离 |
| 实施例 27 $R^1: H$ | $R^4: 2-Cl$ | $R^5: 4-NH(CH_2)_2CH_3$ |
| $-ACONR^2R^3: -CH_2CONH-$  | | |
| 结晶形式: 无色无定形 | | 形式: 游离 |
| 实施例 28 $R^1: H$ | $R^4: 2-Cl$ | $R^5: 4-NH(CH_2)_2CH_3$ |
| $-ACONR^2R^3: -CH_2CONH(CH_2)_3-N$  | | |
| 结晶形式: 无色无定形 | | 形式: 游离 |

| |
|---|
| <p>实施例 29</p> <p>R¹: H R⁴: 2-Cl R⁵: 4-NH(CH₂)₂CH₃</p> <p>-ACONR²R³: -CH₂CONH(CH₂)₂O-</p> <p>M.p.: 122.5-123.5°C</p> <p>结晶形式: 白色粉末 形式: 游离</p> <p>重结晶溶剂: 氯仿-乙醚</p> |
| <p>实施例 30</p> <p>R¹: H R⁴: 2-Cl R⁵: 4-N</p> <p>-ACONR²R³: -CH₂CO-NN-CH₃</p> <p>结晶形式: 无色无定形 形式: 盐酸盐</p> |
| <p>实施例 31</p> <p>R¹: H R⁴: 2-Cl R⁵: 4-N</p> <p>-ACONR²R³: -CH₂CO-NN-C₂H₅</p> <p>结晶形式: 无色无定形 形式: 盐酸盐</p> |
| <p>实施例 32</p> <p>R¹: H R⁴: 2-Cl R⁵: 4-N</p> <p>-ACONR²R³: -CH₂CONHCH</p> <p>M.p.: 191°C</p> <p>结晶形式: 白色粉末 形式: 游离</p> <p>重结晶溶剂: 丙酮-乙醚</p> |

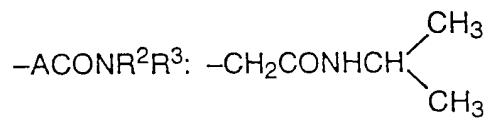

实施例 33

R¹: 7-ClR⁴: 2-ClR⁵: 4-N 

结晶形式: 无色无定形

形式: 盐酸盐

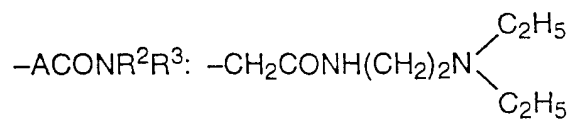

实施例 34

R¹: 7-ClR⁴: 2-ClR⁵: 4-N 

结晶形式: 无色无定形

形式: 游离

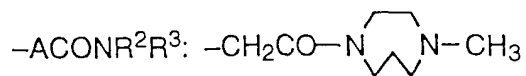

实施例 35

R¹: HR⁴: 2-ClR⁵: 4-N 

结晶形式: 无色无定形

形式: 盐酸盐

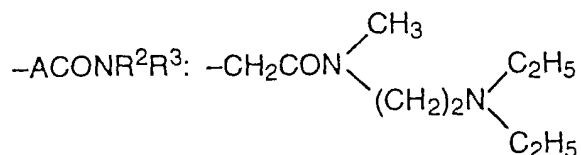

实施例 36

R¹: HR⁴: 2-ClR⁵: 4-N 

结晶形式: 无色无定形

形式: 盐酸盐

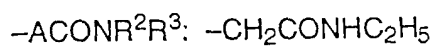

实施例 37

R¹: HR⁴: 2-ClR⁵: 4-N 

结晶形式: 无色无定形

形式: 盐酸盐

实施例 38

R¹: HR⁴: 2-ClR⁵: 4-N 

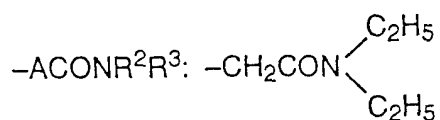

M.p.: 159-161°C

结晶形式: 白色粉末

形式: 游离

重结晶溶剂: 丙酮-乙醚

实施例 39

R¹: HR⁴: 2-ClR⁵: 4-N 

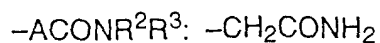

M.p.: 123-124°C

结晶形式: 淡黄色粉末

形式: 游离

重结晶溶剂: 丙酮

实施例 40

R¹: HR⁴: 2-ClR⁵: 4-N 

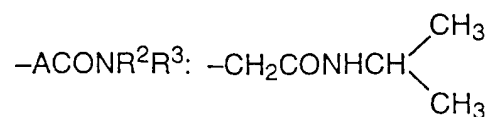

M.p.: 222-224°C

结晶形式: 白色粉末

形式: 游离

重结晶溶剂: 乙醇-乙醚

实施例 41

R¹: HR⁴: HR⁵: 4-N 

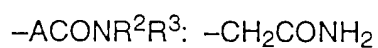

M.p.: 92-95°C

结晶形式: 白色粉末

形式: 游离

重结晶溶剂: 乙醚

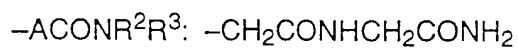

实施例 42

R¹: HR⁴: HR⁵: 4-N 

结晶形式: 无色无定形

形式: 游离

实施例 43

R¹: HR⁴: 2-ClR⁵: 4-N 

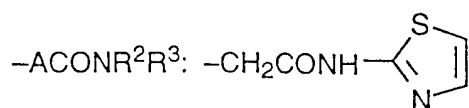

M.p.: 218-219°C

结晶形式: 白色粉末

形式: 游离

重结晶溶剂: 丙酮-乙醚

实施例 44

R¹: HR⁴: 2-ClR⁵: 4-N 


M.p.: 209-210°C (decomposed)

结晶形式: 黄色粉末

形式: 游离

重结晶溶剂: 丙酮-乙醚

实施例 45

R¹: HR⁴: 2-ClR⁵: 4-N -ACONR²R³: -CH₂CONH(CH₂)₂OCH₃



M.p.: 178-179°C

结晶形式: 白色粉末

形式: 游离

重结晶溶剂: 丙酮-乙醚

实施例 46

R¹: HR⁴: 2-ClR⁵: 4-N -ACONR²R³: -CH₂CONH(CH₂)₂ 



M.p.: 194-195°C

结晶形式: 无色无定形

形式: 游离

重结晶形式: 丙酮-乙醚

实施例 47


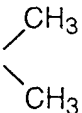
R¹: HR⁴: 2-ClR⁵: 4-N -ACONR²R³: -CH₂CONH 

M.p.: 237-238°C

结晶形式: 白色粉末

重结晶溶剂: 丙酮-乙醚

实施例 48

R¹: HR⁴: 2-ClR⁵: 4-N -ACONR²R³: -CH₂CH₂CONHCH 

结晶形式: 无色无定形

形式: 游离

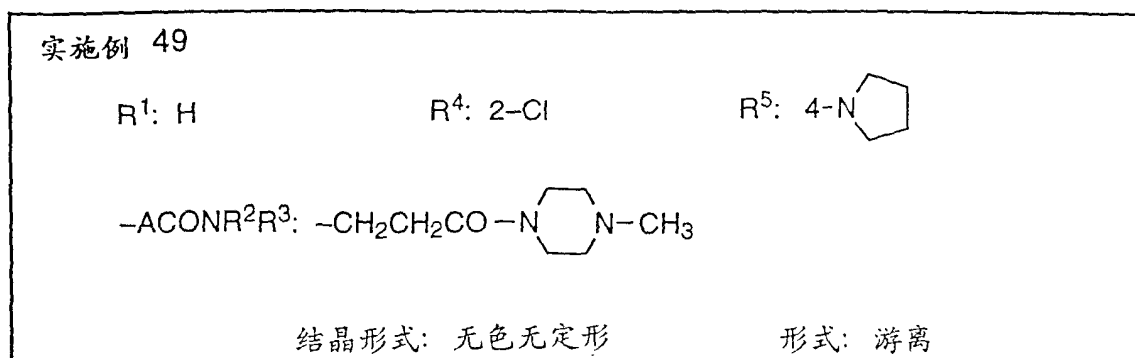


表 2

NMR 数据分析

实施例 2

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 0.4-1.4, 1.4-2.4, 2.4-2.85, 2.85-3.3, 3.3-5.0 和 5.0-5.8 (共 29H, m), 6.29 and 6.5-7.5 [共 6H, m, 6.29 (d, J=8.4Hz)]

实施例 4

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 0.59 (3H, d, J=6.5Hz), 0.97 (3H, d, J=6.5Hz), 1.1-2.7, 2.8-3.1 和 3.25-4.0 [共 16H, m, 3.02 (s)], 6.4-6.7 和 7.15-7.35 (共 7H, m)

实施例 5

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.65-4.65 [共 29H, m, 2.35 (s)], 5.85-7.68 (共 7H, m)

实施例 6

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 0.69-2.28 {7H, m [1.08 (t), 1.19 (t)]}, 2.30-5.02 (18H, m), 5.52-7.61 (9H, m), 11.08-11.71 (1H, m)

实施例 10

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 0.70-2.08, 2.30-3.75 和 4.15-4.66 {total 31H, m [2.75 (s)]}, 6.12-7.65 (9H, m), 11.2-11.7 (1H, m)

实施例 11

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ppm: 0.50-2.05, 2.22-4.00, 4.18-4.50, 4.80-4.98
和 5.50-5.70 { 共 27H, m [3.84 (t, $J=6.85$ Hz), 4.33 (t, $J=7.7$ Hz)]}, 6.15-7.58
和 7.82-8.11 (共 10H, m), 8.38-9.50 (1H, m)

实施例 15

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 0.80-1.10, 1.10-1.42, 1.42-4.20, 4.42-4.60 和
4.95-5.15 { 共 27H, m [2.17 (s), 2.33 (s)]}, 5.95-6.22 (1H, m), 6.38-7.50 (7H,
m)

实施例 16

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 0.75-1.12, 1.15-1.47, 1.47-2.32, 2.49-4.60 和
4.92-5.08 { 共 30H, m [3.30 (s), 3.42 (s)]}, 6.75-7.90 (8H, m)

实施例 17

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 0.82-1.10, 1.10-1.38, 1.38-2.18, 2.18-4.20 和
4.38-4.55 (共 20H, m), 6.00-6.21 和 6.38-6.70 (共 2H, m), 6.75-7.70
(10H, m), 8.38-8.58 (1H, m)

实施例 18

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 0.80-1.10, 1.15-2.40 和 2.65-4.70 [共 27H,
m, 1.02 (t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.67 (q, $J=7.2\text{Hz}$)], 6.05-6.18, 6.40-6.70 和 6.80-7.50
(共 7H, m)

实施例 19

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 0.65 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 0.85-1.50, 1.50-2.15,
2.15-2.50 和 2.50-4.20 [共 19H, m, 1.02 (t, $J=7.3\text{Hz}$)], 6.50-6.75 [共 3H,
m, 6.55 (dd, $J=2.2\text{Hz}$, 8.3Hz), 6.63 (d, $J=2.2\text{Hz}$)], 7.10-7.40 (5H, m)

实施例 20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 0.90-1.10, 1.25-1.50, 1.50-2.25, 2.30-2.85,
2.85-3.20, 3.30-3.55 和 3.70-4.10 [共 26H, m, 0.999 (s)], 6.41 (1H, brs),

6.50-6.65 (2H, m), 7.10-7.45 (5H, m)

实施例 21

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 0.85-1.10, 1.18-1.42, 1.42-2.20, 2.20-4.10 和 4.45-4.60 (共 30H, m), 5.95-6.23 (1H, m), 6.36-6.70 (3H, m), 6.80-7.50 (3H, m)

实施例 22

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 0.80-1.11, 1.15-2.20, 2.30-2.50, 2.50-4.20, 4.42-4.65 和 4.95-5.15 (共 25H, m), 6.00 和 6.17 (1H, dd, $J=2.3\text{Hz}$, 8.5Hz), 6.38-6.67 和 6.67-7.40 (共 6H, m)

实施例 23

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 0.85-1.13, 1.50-2.12, 2.12-2.35, 2.35-2.90, 2.90-3.30 和 3.30-4.20 [共 20H, m, 1.03 (t, $J=7.3\text{Hz}$)], 6.55 (1H, dd, $J=2.2\text{Hz}$, 8.3Hz), 6.63 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 7.12-7.45 (5H, m), 9.53 (1H, s)

实施例 25

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 0.85-1.40, 1.40-4.10 和 4.40-4.60 (共 31H, m), 6.12-6.20 和 6.38-7.50 (共 8H, m)

实施例 26

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 0.85-1.10, 1.45-2.20, 2.48-2.65 和 2.80-4.61 [共 17H, m, 1.03 (t, $J=7.3\text{Hz}$)], 6.02-6.10 和 6.35-7.48 (9H, m), 10.60-11.59 (1H, brs)

实施例 27

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 0.90-1.10, 1.55-2.20, 2.35-2.55, 2.62-3.60 和 3.90-4.20 [共 17H, m, 1.03 (t, $J=7.2\text{Hz}$)], 6.57 (1H, dd, $J=2.2\text{Hz}$, 8.4Hz), 6.65 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 6.96-7.50 (6H, m), 7.65-7.78 (1H, m), 8.18 (1H, dd, $J=1.5\text{Hz}$, 4.8Hz), 8.33 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 8.89 (1H, s)

实施例 28

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 0.90-1.10, 1.20-2.10, 2.20-2.40, 2.50-3.60 和 3.90-4.20 [共 23H, m, 1.03 (t, $J=6.7\text{Hz}$)], 6.57 (1H, dd, $J=2.2\text{Hz}$, 8.4Hz), 6.65 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 6.76-6.95 (2H, m), 6.98 (1H, s), 7.08-7.38 (5H, m), 7.42 (1H, s)

实施例 30

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ppm: 0.94-2.25 (8H, m), 2.31-5.02 (20H, m), 5.99-7.56 [共 7H, m, 6.11 (d, $J=8.8\text{Hz}$)], 11.04-11.60 (1H, brs)

实施例 31

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ppm: 0.92-2.27 [共 11H, m, 1.28 (t, $J=7.2\text{Hz}$)], 2.32-5.00 (19H, m), 6.01-7.53 [共 7H, m, 6.11 (d, $J=8.8\text{Hz}$)], 10.98-11.62 (1H, brs)

实施例 33

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ppm: 0.98-2.10 (8H, m), 2.37-3.76, 4.17-4.62 和 4.78-4.99 (共 20H, m), 6.10-7.55 [共 6H, m, 6.17 (d, $J=8.3\text{Hz}$)], 11.15-11.58 (1H, brs)

实施例 34

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 0.59 和 -0.99 (每个 3H, 每个 d, $J=6.5\text{Hz}$, 2.6Hz), 1.08-1.33, 1.42-2.39 和 2.40-4.09 (共 18H, m), 6.08-7.41 (7H, m)

实施例 35

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ppm: 1.04-2.20 (14H, m), 2.39-3.84, 4.15-4.43 和 4.80-5.02 (共 17H, m), 6.05-7.55 (7H, m), 8.43-8.67 (1H, m), 9.85-10.23 (1H, m)

实施例 36

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ppm: 0.90-4.50 (30H, m), 6.01-7.50 (7H, m),

10.54-11.10 (1H, m)

实施例 37

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ppm: 0.99-2.22 (14H, m), 2.42-4.49 (20H, m),
5.98-7.39 (7H, m), 9.72-10.11 (1H, m)

5

实施例 42

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.16-2.40 (8H, m), 2.47-5.78 (11H, m), 5.95-
7.69 (8H, m)

实施例 48

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 0.95-2.40, 2.80-3.40, 3.75-4.42 和 5.20-5.45
(total 26H, m), 5.95-6.19 和 6.30-7.45 (共 7H, m)

实施例 49

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.10-2.60, 2.80-4.00, 4.22-4.41 和 5.03-5.20
[共 30H, m, 2.32 (s), 1.95 (s)], 5.97-6.18 (1H, m), 6.26-7.45 (6H, m)

15

实施例 50

将 5-羧基甲基-2,3-二氢-1-(对甲苯磺酰基)-1H-苯并吡啶因(120g)
和 [(S)-(-)-2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘基] 钌(II) 乙酸盐
[$\text{Ru}(\text{OCOCH}_3)_2\text{-(S)-BINAP}$](1.41g)溶于脱气的无水甲醇(400ml)中, 于
20 4atm 氢气压力下将所述混合物搅拌 36 小时。反应完成之后, 减压蒸
发所述混合物去除甲醇, 将残留物溶于甲苯(2L)中, 用 1N 氢氧化钠水
溶液萃取。用浓盐酸酸化萃取物, 用乙酸乙酯萃取两次(每次 2L), 经
硫酸镁干燥, 减压浓缩去除溶剂得到(5R)-5-羧基甲基-1-(对甲苯磺酰
基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并吡啶因(118g)。

25

白色固体

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 200 MHz) δ ppm: 1.26-2.00 (3H, br), 2.41 (3H, s),
2.52-2.80, 2.80-4.30 (共 6H, m), 6.90-7.09 (1H, br), 7.09-7.33 (3H, m), 7.35-
7.55 (2H, m), 7.60-7.90 (2H, m), 12.18 (1H, s)

光学纯度: 76% ee。

HPLC 分析光学纯度的条件:

柱: CHIRALPAK OJ(DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD 生产)

5 4.6mm X 250mm

溶剂: 正己烷:乙醇:三氟乙酸 = 900:100:3

检测: UV_{254nm}

流速: 1ml/min.

保留时间: 15 分钟(R-异构体), 14 分钟(S-异构体)

10 实施例 51

将亚硫酸氯(70ml)和 1-甲基-2-吡咯烷酮(1ml)加至(5R)-5-羧基甲基-1-(对甲苯磺酰基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并吡啶因(115.6g)在无水二氯甲烷(700ml)中的溶液中, 将所述混合物在搅拌下回流 3 小时。于冰冷却下, 将所述溶液滴加至异丙胺(274ml)在二氯甲烷(300ml)中的溶液中并将所述混合物搅拌 12 小时。减压蒸发所述混合物去除二氯甲烷, 将残留物加至 3N 氢氧化钠水溶液(1L)中, 用乙酸乙酯萃取所述混合物。用水洗涤有机层, 经无水硫酸镁干燥并减压浓缩。将残留物在 75%甲醇水溶液(700ml)中重结晶得到(5R)-5-异丙基氨基羧基甲基-1-(对甲苯磺酰基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并吡啶因(63.2g)。

20 M.p. 131-133 °C

[α]_D: - 21.8°(C = 0.5, 乙醇)

光学纯度: >99% ee。

HPLC 分析光学纯度的条件:

柱: CHIRALCEL OD-R(DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD 生产)

25 4.6mm X 250mm

溶剂: 乙腈:0.5M 过氯化钠水溶液 = 1:1

检测: UV_{254nm}

流速: 1ml/min.

保留时间: 11 分钟(R-异构体), 10 分钟(S-异构体)

实施例 52

将(5S)-5-异丙基氨基羰基甲基-1-(对甲苯磺酰基)-2,3,4,5-四氢-1H-
5 苯并吡啶因(1g)、苯甲醚(1g)和浓硫酸(2ml)的混合物于 98 - 104 °C (外
部温度)搅拌 3.5 小时。用水(60ml)稀释所述混合物, 用乙醚洗涤, 用
氢氧化钠水溶液将水层 pH 值调至 pH 9 - 19。用乙酸乙酯(100ml)将
所述混合物萃取两次, 用氯化钠水溶液洗涤乙酸乙酯层, 经硫酸镁干
燥, 减压浓缩去除溶剂得到油状的产物(630mg)。将如此获得的产物从
10 少量的乙酸乙酯 - 正己烷(1:15)中结晶。过滤收集沉淀的结晶, 从乙酸
乙酯 - 正己烷中重结晶得到(5S)-5-异丙基氨基羰基甲基-2,3,4,5-四氢-
1H-苯并吡啶因(470mg)。

白色粉末

M.p. 91-92 °C

15 $[\alpha]_D^{25}$: + 81.891° (C = 1.005, 乙醇)

光学纯度: >99% ee。

HPLC 分析光学纯度的条件:

柱: CHIRALCEL OD-R(DAICEL CHEMICAL
INDUSTRIES, LTD 生产)

20 4.6mm X 250mm

溶剂: 乙腈:0.5M 过氯化钠水溶液 = 35:65

检测: UV_{254nm}

流速: 1ml/min.

保留时间: 12 分钟(R-异构体), 7 分钟(S-异构体)

25 实施例 53

将亚硫酸氯(10ml)加至 2-氯代-4-吡咯烷基苯甲酸(1g)中并向所述
混合物中加入 1 滴 N-甲基吡咯烷酮。于室温下将所述混合物搅拌 1 小
时。随后, 减压浓缩所述混合物, 将残留物溶于甲苯(10ml)中, 进一

步减压浓缩得到为淡黄色粉末的 2-氯代-4-吡咯烷基苯甲酰氯(酰氯)。将(5R)-5-异丙基氨基羧基甲基-2,3,4,5-四氢-1H-苯并吡啶因(1g)另外溶于二氯甲烷(20ml)中,向其中加入吡啶(1.64ml)。于室温并在搅拌下将上述获得的酰氯在二氯甲烷(5ml)中的溶液滴加至所述混合物中。将所述混合物搅拌 1 小时,向其中加入 1N 氢氧化钠水溶液(10ml),然后搅拌 30 分钟。用乙酸乙酯(20ml)萃取所述混合物,将萃取物经碳酸钠干燥,此在腈中结晶,进一步在丙酮-正己烷中重结晶得到(5R)-5-异丙基氨基羧基甲基-1-[4-(1-吡咯烷基)-2-氯代苯甲酰基]-2,3,4,5-四氢-1H-苯并吡啶因(0.45g)。

5

白色粉末

M.p. 183-184 °C

 $[\alpha]_D^{20}$: -144° (C = 0.5, 乙醇)

光学纯度: >99% ee.

HPLC 分析光学纯度的条件:

15

柱: CHIRALCEL OD-R(DAIKEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD 生产)

4.6mm X 250mm

溶剂: 正己烷:乙醇 = 9:1

检测: UV_{254nm}

20

流速: 1ml/min.

保留时间: 9 分钟(R-异构体), 12 分钟(S-异构体)

实施例 54

将 5N(25.8ml)氢氧化钠水溶液加至(5R)-5-((R)-2-庚基氧基羧基甲基)-1-[4-(1-吡咯烷基)-2-氯代苯甲酰基]-2,3,4,5-四氢-1H-苯并吡啶因(33g)在甲醇(500ml)中的悬浮液中,并将所述混合物在 40 - 50 °C 搅拌下加热 2 小时。向所述混合物中进一步加入 5N 氢氧化钠水溶液(15ml),于 50 °C 搅拌下将所述混合物加热 3 小时。用盐酸酸化所述反应溶液,减压浓缩去除甲醇,用乙酸乙酯萃取。用水洗涤乙酸乙酯层,

25

经硫酸镁干燥，减压浓缩去除乙酸乙酯。将生成物从乙酸乙酯-乙醚中结晶，用乙醚-正己烷洗涤得到(5R)-5-羧基甲基-1-[4-(1-吡咯烷基)-2-氯代苯甲酰基]-2,3,4,5-四氢-1H-苯并吡啶因(21.1g)。

白色粉末

5 M.p. 191-192 °C

$[\alpha]_D^{22}$: -281.2° (C = 0.5, 乙醇)

光学纯度: >99% ee.

HPLC 分析光学纯度的条件:

10 柱: CHIRALCEL OD-R(DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD 生产)

4.6mm X 250mm

溶剂: 乙腈:0.5M 过氯化钠水溶液(pH = 2) = 45:55

检测: UV_{254nm}

流速: 1ml/min.

15 保留时间: 20 分钟(R-异构体), 17 分钟(S-异构体)

实施例 55

20 于室温下向(5R)-5-羧基甲基-1-[4-(1-吡咯烷基)-2-氯代苯甲酰基]-2,3,4,5-四氢-1H-苯并吡啶因(21g)在二氯甲烷(400ml)中的溶液中加入异丙胺(21.7ml)和氰基磷酸二乙酯(10g), 于室温下将所述混合物搅拌 2 小时。向上述反应溶液中加入水和乙酸乙酯-正己烷(10:1)并将所述混合物萃取两次。顺序 5%柠檬酸、饱和碳酸氢钠水溶液、水洗涤有机层, 经无水硫酸镁干燥。减压浓缩所述混合物去除溶剂, 将产生的残留物

25 经硅胶柱层析纯化(溶剂; 二氯甲烷:甲醇:氢氧化铵 = 1000:5:0.2→1000:15:0.5), 并从丙酮-正己烷中重结晶得到(5R)-5-异丙基氨基羧基甲基-1-[4-(1-吡咯烷基)-2-氯代苯甲酰基]-2,3,4,5-四氢-1H-苯并吡啶因(12.5g)。

白色粉末

M.p. 183-184 °C

$[\alpha]_D^{20}$: -144° (C = 0.5, 乙醇)

光学纯度: >99% ee。

HPLC 分析光学纯度的条件:

柱: CHIRALCEL OD-R(DAICEL CHEMICAL
INDUSTRIES, LTD 生产)

4.6mm X 250mm

溶剂: 正己烷:乙醇 = 9:1

检测: UV_{254nm}

流速: 1ml/min.

保留时间: 9 分钟(R-异构体), 12 分钟(S-异构体)

实施例 56

于 170 - 175 °C 将(5R)-5-氟基甲基-1-(对甲苯磺酰基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并吡啶因(102mg), 氢氧化钾(84mg)和乙二醇(2mg)的混合物在搅拌下加热 6 小时。用浓盐酸酸化所述反应溶液, 用乙酸乙酯萃取, 经硫酸钠干燥, 产生的残留物经硅胶柱层析纯化(溶剂; 二氯甲烷:甲醇 = 9:1)得到(5R)-5-羧基甲基-1-(对甲苯磺酰基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并吡啶因(108mg)。

无色无定形

¹H-NMR (DMSO-d₆, 250 MHz) δ ppm: 1.26-2.00 (3H, br), 2.41 (3H, s), 2.52-2.80, 2.80-4.30 (共 6H, br), 6.90-7.09 (1H, br), 7.09-7.33 (3H, m), 7.35-7.55 (2H, m), 7.60-7.90 (2H, m), 12.18 (1H, s)

$[\alpha]_D^{25}$: +2.8° (C = 0.5, 甲醇)

光学纯度: 96.8% ee。

HPLC 分析光学纯度的条件:

柱: CHIRALCEL OJ(DAICEL CHEMICAL
INDUSTRIES, LTD 生产)

溶剂: 正己烷:乙醇:三氟乙酸 = 800:200:3

检测: UV_{254nm}

纸速: 1mm/min.

保留时间: 8.1 分钟(R-异构体), 9.9 分钟(S-异构体)

实施例 57

5 以与实施例 56 相同的方法处理相应的原料化合物得到(5S)-5-羧基甲基-1-(对甲苯磺酰基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并吡啶因。

无色无定形

¹H-NMR (DMSO-d₆, 250 MHz) δ ppm: 1.26-2.00 (3H, br), 2.41 (3H, s),
2.52-2.80, 2.80-4.30 (共 6H, br), 6.90-7.09 (1H, br), 7.09-7.33 (3H, m), 7.35-
10 7.55 (2H, m), 7.60-7.90 (2H, m), 12.18 (1H, s)

$[\alpha]_D^{25}$: - 2.4° (C = 0.5, 甲醇)

光学纯度: 95.4% ee.

HPLC 分析光学纯度的条件:

15 柱: CHIRALCEL OJ(DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES, LTD 生产)

溶剂: 正己烷:乙醇:三氟乙酸 = 800:200:3

检测: UV_{254nm}

纸速: 1mm/min.

20 保留时间: 8.1 分钟(R-异构体), 9.9 分钟(S-异构体)

实施例 58

于 80 °C 搅拌下将(5S)-5-甲氧基羧基甲基-1-(对甲苯磺酰基)-
2,3,4,5-四氢-1H-苯并吡啶因(0.20g)、5%氢氧化钠水溶液(10ml)和甲醇
(10ml)的混合物加热 3 小时。向所述反应溶液加入冰,用浓盐酸酸化所
25 述混合物,用二氯甲烷萃取。经硫酸钠干燥萃取物,减压浓缩去除溶
剂得到(5S)-5-羧基甲基-1-(对甲苯磺酰基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并吡啶因
(0.19g)。

白色粉末

¹H-NMR (DMSO-d₆, 250 MHz) δ ppm: 1.26-2.00 (3H, br), 2.41 (3H, s),
2.52-2.80, 2.80-4.30 (共 6H, br), 6.90-7.09 (1H, br), 7.09-7.33 (3H, m), 7.35-
7.55 (2H, m), 7.60-7.90 (2H, m), 12.18 (1H, s)

5

实施例 59

以与实施例 58 相同的方法处理相应的原料化合物得到实施例 56 的化合物。

实施例 60

10 以与实施例 54 相同的方法处理相应的原料化合物得到下面的化合物。

(5S)-5-羧基甲基-1-[4-(1-吡咯烷基)-2-氯代苯甲酰基]-2,3,4,5-四氢-1H-苯并吡啶因

M.p. 191-192 °C (从乙酸乙酯-正己烷中重结晶)

15

无色粉末

$[\alpha]_D^{24}$: + 283.5° (C = 0.6, 乙醇)

光学纯度: >96.8% ee.

HPLC 分析光学纯度的条件:

柱: CHIRALCEL OD-R (DAICEL CHEMICAL
INDUSTRIES, LTD 生产)
4.6mm X 250mm

20

溶剂: 正己烷:乙醇:二乙胺 = 900:100:1

检测: UV_{254nm}

流速: 1ml/min.

25

保留时间: 20 分钟(R-异构体), 16 分钟(S-异构体)

实施例 61

以与实施例 55 相同的方法处理相应的原料化合物得到下面的化合物。

(5S)-5-异丙基氨基羰基甲基-1-[4-(1-吡咯烷基)-2-氯代苯甲酰基]-
2,3,4,5-四氢-1H-苯并吡啶因

M.p. 182.5-184.5 °C (从乙酸乙酯中重结晶)

白色粉末

5 $[\alpha]_D^{24}$: + 144.27° (C = 0.515, 乙醇)

光学纯度: 99.8% ee.

HPLC 分析光学纯度的条件:

柱: CHIRALCEL OD-R (DAICEL CHEMICAL
INDUSTRIES, LTD 生产)

10 4.6mm X 250mm

溶剂: 正己烷:乙醇 = 9:1

检测: UV_{254nm}

流速: 1.0ml/min.

保留时间: 9 分钟(R-异构体), 12 分钟(S-异构体)

15 实施例 62

将与实施例 51 相同的方法处理相应的原料化合物得到下面的化合物。

(5S)-5-异丙基氨基羰基甲基-1-(对甲苯磺酰基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯
并吡啶因

20 M.p. 131-133 °C (从乙酸乙酯-正己烷中重结晶)

无色粉末

$[\alpha]_D^{25}$: + 21.2° (C = 0.5, 乙醇)

光学纯度: 99% ee.

HPLC 分析光学纯度的条件:

25 柱: CHIRALCEL OD-R (DAICEL CHEMICAL
INDUSTRIES, LTD 生产)

4.6mm X 250mm

溶剂: 乙腈:0.5M 过氧化钠水溶液 = 1:1

检测: UV_{254nm}
流速: 1ml/min.
保留时间: 11 分钟(R-异构体), 10 分钟(S-异构体)

实施例 63

5 以与实施例 52 相同的方法处理相应的原料化合物得到下面的化合物。

(5S)-5-异丙基氨基羰基甲基-2,3,4,5-四氢-1H-苯并吡啶因

M.p. 89.5-91 °C

白色粉末

10 $[\alpha]_D^{26}$: - 85.00°(C = 0.52, 乙醇)

光学纯度: 99.8% ee.

HPLC 分析光学纯度的条件:

柱: CHIRALCEL OD-R(DAICEL CHEMICAL
INDUSTRIES, CO. LTD 生产)

15 4.6mm X 250mm

溶剂: 乙腈:0.5M 过氧化钠水溶液 = 35:65

检测: UV_{254nm}

流速: 1ml/min.

保留时间: 12 分钟(R-异构体), 7 分钟(S-异构体)

20 实施例 64

将 5-异丙基氨基羰基亚甲基-1-(对甲苯磺酰基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并吡啶因(反式化合物)(473mg)和[(S)-(-)-2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘基]钨(II)乙酸盐(10mg)溶于脱气的无水甲醇(9.5ml)中, 于 5atm 氢气压力下将所述混合物氢化 48 小时。减压浓缩所述混合物去除溶剂得到
25 (5S)-5-异丙基氨基羰基甲基-1-(对甲苯磺酰基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并吡啶因(366mg)。

M.p. 131-133 °C

白色粉末(从乙酸乙酯-正己烷中重结晶)

$[\alpha]_D^{25}$: - 20.8°(C = 1, 乙醇)

光学纯度: 85.6% ee。

HPLC 分析光学纯度的条件:

柱: CHIRALCEL OD-R(DAICEL CHEMICAL
INDUSTRIES, LTD 生产)

4.6mm X 250mm

溶剂: 乙腈:0.5M 过氧化钠水溶液 = 1:1

检测: UV_{254nm}

流速: 1ml/min.

保留时间: 11 分钟(R-异构体), 10 分钟(S-异构体)

实施例 65

用与实施例 64 相同的方法使 5-异丙基氨基羰基甲基-1-(对甲苯磺酰基)-2,3-二氢-1H-苯并吡啶因还原得到(5R)-5-异丙基氨基羰基甲基-1-(对甲苯磺酰基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并吡啶因(371 mg)。

M.p. 131-133 °C

白色粉末(从乙酸乙酯-正己烷中重结晶)

$[\alpha]_D^{25}$: - 20.0°(C = 1, 乙醇)

光学纯度: 86.8% ee。

HPLC 分析光学纯度的条件:

柱: ULTRON ES-OVM(Sinwa Kako Kabushiki
Kaisha 生产)

4.6mm X 250mm

溶剂: 乙腈:20mM 磷酸氢钾水溶液 = 15:85

检测: UV_{254nm}

流速: 1ml/min.

保留时间: 12 分钟(R-异构体), 6 分钟(S-异构体)

实施例 66

用与实施例 64 相同的方法使 5-异丙基氨基羰基亚甲基-1-(对甲苯

磺酰基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并吡啶因(顺式化合物)还原得到(5R)-5-异丙基氨基羰基甲基-1-(对甲苯磺酰基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并吡啶因(30mg).

M.p. 131-133 °C

5 白色粉末(从乙酸乙酯-正己烷中重结晶)

$[\alpha]_D^{25}$: - 1.17°(C = 1, 乙醇)

光学纯度: 9% ee.

HPLC 分析光学纯度的条件:

柱: ULTRON ES-OVM(Sinwa Kako Kabushiki
10 Kaisha 生产)

4.6mm X 250mm

溶剂: 乙腈:20mM 磷酸氢钾水溶液 = 15:85

检测: UV_{254nm}

流速: 1ml/min.

15 保留时间: 12 分钟(R-异构体), 6 分钟(S-异构体)

药理试验

使用稳定表达人 V₂ 受体的细胞(之后指 V₂-Hela), 通过将编码人 V₂ 受体的基因导入来自人的颈癌 HeLa 细胞中制备, 通过本发明化合物的 cAMP 量的增加作为指标评价本发明化合物的加压素激动活性。

20 预先制备 DMEM 溶液(Dulbecco 改良的 Eagle's 培养基), 其中 pH 值用含有 1mM MIBMX(异丁基甲基黄嘌呤)和 0.3%BSA(小牛血清)的 10mM HEPES 调节 pH7.4。将次代培养的 Hela 细胞接种于 24 孔培养板中并孵育几天。用冰冷的磷酸缓冲盐水(PBS)将培养板洗涤两次, 向其中加入上述的 DMEM 溶液(200μl)和含有受试化合物(实施例 30 的化合物)的 DMEM 溶液(50μl), 将所述培养板于 37 °C 孵育 10 分钟。在对照
25 组中, 加入 DMEM 溶液(250μl)代替 DMEM 溶液(200μl)和受试化合物溶液(50μl), 将所述培养板于 37 °C 孵育 10 分钟。反应完成后, 吸取去除反应溶液, 用冰冷的 PBS 将培养板洗涤一次。用 0.1N 盐酸溶液

(500 μ l)萃取所述培养板以从细胞中提取 cAMP, 将其于 - 20 $^{\circ}$ C 储存至测定。用 cAMP 试剂盒(由 YAMASA SHOYU CO. LTD 生产)测定每一组的 cAMP 量。根据对照组 cAMP 的量计算受试化合物处理组 cAMP 量增加的百分比(%). 结果见表 3。

5

表 3

| 受试化合物 | 受试化合物的浓度 (摩尔浓度) | cAMP 量增加的百分比 (%) |
|--------|--------------------|---------------------|
| 实施例 30 | 1×10^{-6} | 419 |