



[12] 发明专利申请公开说明书

[21]申请号 94191768.1

[51]Int.Cl⁶

C07D487/04

[43]公开日 1996年4月17日

[22]申请日 94.2.9

[30]优先权

[32]93.2.26 [33]GB[31]9303993-1

[86]国际申请 PCT/JP94/00213 94.2.9

[87]国际公布 WO94/19350 英 94.9.1

[85]进入国家阶段日期 95.10.13

[71]申请人 藤泽药品工业株式会社

地址 日本大阪府

[72]发明人 川合吉夫 山崎齐

田中洋和 奥照夫

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 罗宏 罗才希

A61K 31/53

/(C07D487/04,253:00,231:00)

权利要求书 14 页 说明书 86 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 新的杂环衍生物

[57]摘要

可作为药物使用的(I)式的新型杂环衍生物及其可药用盐;

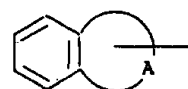
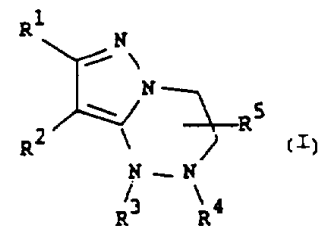
其中, R¹ 代表可带有适当取代基的芳基或可带有适当取代基的杂环基;

R² 代表可带有适当取代基的芳基或可带有适当取代基的杂环基;

R³ 代表氢原子或酰基;

R⁴ 代表氢原子、低级烷基、环(低级)烷基、环(低级)烷基-(低级)烷基、羧基(低级)烷基、被保护的羧基(低级)烷基、可带有适当取代基的芳基(低级)烷基、芳基(低级)链烯基、桥连三环烷基、可带有适当取代基的杂环基, 酰基或(II)式基团;

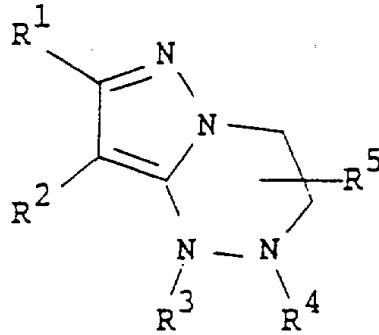
R⁵ 代表氢或低级烷基。



(其中 A 代表低级亚烷基)(II)

权利要求书

1. 下式的化合物及其可药用盐：

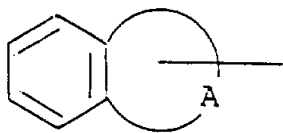


其中，R¹ 代表可带有适当取代基的芳基或可带有适当取代基的杂环基；

R² 代表可带有适当取代基的芳基或可带有适当取代基的杂环基；

R³ 代表氢原子或酰基；

R⁴ 代表氢原子、低级烷基、环（低级）烷基、环（低级）烷基-（低级）烷基、羧基（低级）烷基、被保护的羧基（低级）烷基、可带有适当取代基的芳基（低级）烷基、芳基（低级）链烯基、桥连三环烷基、可带有适当取代基的杂环基，酰基或下式基团；和



（其中 A 代表低级亚烷基）

R⁵ 代表氢或低级烷基。

2. 按权利要求 1 的化合物，其中

R¹ 代表可含 1 至 3 个合适取代基的苯基或可含 1 至 3 个合适取

代基的吡啶基；

R^2 代表可含 1 至 3 个合适取代基的苯基或可含 1 至 3 个合适取代基的吡啶基；

R^3 代表氢或低级链烷酰基；

R^4 代表氢原子；低级烷基；环（低级）烷基；环（低级）烷基—（低级）烷基；羧基（低级）烷基；酯化羧基（低级）烷基；可含 1 至 3 个合适取代基的苯基（低级）烷基；金刚烷基；苯基（低级）链烯基；各自可含 1 至 3 个选自低级烷基和酰基的取代基的四氢吡喃基、哌啶基或二氧杂螺十一烷基；2,3-二氢化茛基；可含 1 至 3 个合适取代基的低级链烷酰基；低级烷氧基羰基；低级烷氧基乙醛酰基；低级烷基磺酰基；环（低级）烷基羰基；可含 1 至 3 个合适取代基的芳酰基；可含 1 至 3 个合适取代基的芳（低级）链烷酰基；芳（低级）链烯酰基；芳硫（低级）链烷酰基；芳基氨基甲酰基；芳硫基氨基甲酰基；可含 1 至 3 个合适取代基的芳基乙醛酰基；可含 1 或 2 个下列合适取代基的氨基甲酰基：低级烷基、羟基（低级）烷基、被保护羟基（低级）烷基、低级烷氧基和环（低级）烷基；杂环基羰基；杂环（低级）链烷酰基；或杂环基氨基甲酰基。

3. 按权利要求 2 的化合物，其中

R^1 代表可含 1 至 3 个合适取代基的苯基，取代基选自低级烷基、低级烷氧基、低级链烯基、低级炔基、单（或二或三）卤代（低级）烷基、卤素、羧基、被保护的羧基、羟基、被保护的羟基、芳基、芳（低级）烷基、羧基（低级）烷基、被保护的羧基（低级）烷基、氨基、被保护的氨基、二（低级）烷基氨基、羟基（低级）烷基、被保护的羟基（低级）烷基、硝基、酰基、氰基、巯基、低级烷硫基和亚氨基；或可含 1 至 3 个取代基的吡啶基，取代基选自低级烷基、低级

烷氧基、低级链烯基、低级炔基、单（或二或三）卤代（低级）烷基、卤素、羧基、被保护的羧基、羟基、被保护的羟基、芳基、芳（低级）烷基、羧基（低级）烷基、被保护的羧基（低级）烷基、氨基、被保护的氨基、二（低级）烷基氨基、羟基（低级）烷基、被保护的羟基（低级）烷基、硝基、酰基、氰基、巯基、低级烷硫基和亚氨基；

R^2 代表可含 1 至 3 个取代基的苯基，取代基选自低级烷基、低级烷氧基、低级链烯基、低级炔基、单（或二或三）卤代（低级）烷基、卤素、羧基、被保护的羧基、羟基、被保护的羟基、芳基、芳（低级）烷基、羧基（低级）烷基、被保护的羧基（低级）烷基、氨基、被保护的氨基、二（低级）烷基氨基、羟基（低级）烷基、被保护的羟基（低级）烷基、硝基、酰基、氰基、巯基、低级烷硫基和亚氨基；或可含 1 至 3 个取代基的吡啶基，取代基选自低级烷基、低级烷氧基、低级链烯基、低级炔基、单（或二或三）卤代（低级）烷基、卤素、羧基、被保护的羧基、羟基、被保护的羟基、芳基、芳（低级）烷基、羧基（低级）烷基、被保护的羧基（低级）烷基、氨基、被保护的氨基、二（低级）烷基氨基、羟基（低级）烷基、被保护的羟基（低级）烷基、硝基、酰基、氰基、巯基、低级烷硫基和亚氨基；

R^4 代表氢原子；低级烷基；环（低级）烷基、环（低级）烷基-（低级）烷基；羧基（低级）烷基；低级烷氧基羰基（低级）烷基；可含 1 至 3 个选自下列基团的取代基的苯（低级）烷基：卤素、低级烷基、低级烷氧基、低级链烯基、低级炔基、单（或二或三）卤代（低级）烷基和二（低级）烷基氨基；金刚烷基；各自可含 1 或 2 个选自下列基团的取代基的苯（低级）链烯基、四氢吡喃基、哌啶基或二氧杂螺十一烷基；低级烷基和低级链烷酰基；2,3-二氢化茛基；可含 1 至 3 个选自羧基、被保护的羧基、低级烷氧基、卤素、被保护

的氨基、氨基、羟基、被保护的羟基和二（低级）烷基氨基的取代基的低级链烷酰基；低级烷氧基羰基；低级烷氧基乙醛酰基；低级烷基磺酰基；环（低级）烷基羰基；可含1至3个选自单（或二或三）卤代（低级）烷基、卤原子、被保护的羟基和羟基等的取代基的苯甲酰基；可含1至3个取代基的苯基（低级）链烷酰基，取代基选自低级烷氧基、芳基、卤素和单（或二或三）卤代（低级）烷基；苯基（低级）链烯酰基；苯硫（低级）链烷酰基；苯基氨基甲酰基；苯硫基氨基甲酰基；可含1至3个取代基的苯基乙醛酰基，取代基选自单（或二或三）卤代（低级）烷基和低级烷氧基；可含1或2个取代基的氨基甲酰基，取代基选自低级烷基、羟基（低级）烷基、酰氧基（低级）烷基、低级烷氧基和环（低级）烷基；吗啉基羰基；吡啶基（低级）链烷酰基；吗啉基（低级）链烷酰基；或哌啶基氨基甲酰基。

4. 按权利要求3的化合物，其中

R¹ 代表卤代苯基或吡啶基；

R² 代表卤代苯基、吡啶基、卤代吡啶基或低级烷氧基吡啶基；

R⁴ 代表氢；低级烷基；环（低级）烷基；环（低级）烷基-（低级）烷基；羧基（低级）烷基；低级烷氧基羰基（低级）烷基；单（或二或三）卤代苯基（低级）烷基；金刚烷基；苯基（低级）链烯基；四氢吡喃基；低级烷基哌啶基；低级链烷酰基哌啶基；二（低级）烷基二氧杂螺十一烷基；2,3-二氢茛基；可含1个取代基的低级链烷酰基，取代基选自羧基、酯化羧基、低级烷氧基、卤素、低级烷氧基羰基氨基、低级链烷酰氨基、氨基、羟基、酰氧基和二（低级）烷基氨基；低级烷氧基羰基；低级烷氧基乙醛酰基；低级烷基磺酰基；环（低级）烷基羰基；可含1或2个取代基的苯甲酰基，取代基选自三卤代（低级）烷基、卤原子、酰氧基和羟基；可含1或2个取代基

的苯基（低级）链烷酰基，取代基选自低级烷氧基、苯基、卤素和三卤代（低级）烷基；苯基（低级）链烯酰基；苯硫基（低级）链烷酰基；苯基氨基甲酰基；苯硫基氨基甲酰基；可含一个取代基的苯基乙醛酰基，取代基选自三卤代（低级）烷基和低级烷氧基；可含1或2个合适取代基的氨基甲酰基，取代基选自低级烷基、羟基（低级）烷基、酰氧基（低级）烷基、低级烷氧基和环（低级）烷基；吗啉基羰基；吡啶基（低级）链烷酰基；吗啉基（低级）链烷酰基；或哌啶基氨基甲酰基。

5. 按权利要求4的化合物，其中

R^4 代表氢；低级烷基；环（低级）烷基；环（低级）烷基-（低级）烷基；羧基（低级）烷基；低级烷氧基羰基（低级）烷基；单（或二或三）卤代苯基（低级）烷基；金刚烷基；苯基（低级）链烯基；四氢吡喃基；低级烷基哌啶基；低级链烷酰基哌啶基；二（低级）烷基二氧杂螺十一烷基；2,3-二氢茚基；可含1个取代基的低级链烷酰基，取代基选自羧基、酯化羧基、低级烷氧基、卤素、低级烷氧基羰基氨基、低级链烷酰氨基、氨基、羟基、低级链烷酰氧基、环（低级）烷基羰基氧基和二（低级）烷基氨基；低级烷氧基羰基；低级烷氧基乙醛酰基；低级烷基磺酰基；环（低级）烷基羰基；可含1或2个取代基的苯甲酰基，取代基选自三卤代（低级）烷基、卤原子、低级链烷酰氧基和羟基；可含1或2个取代基的苯基（低级）链烷酰基，取代基选自低级烷氧基、苯基、卤素和三卤代（低级）烷基；苯基（低级）链烯酰基；苯硫基（低级）链烷酰基；苯基氨基甲酰基；苯硫基氨基甲酰基；可含一个取代基的苯基乙醛酰基，取代基选自三卤代（低级）烷基和低级烷氧基；可含1或2个合适取代基的氨基甲酰基，取代基选自低级烷基、羟基（低级）烷基、酰氧基（低级）烷基、低级烷氧基和环（低

级)烷基; 吗啉基羰基; 吡啶基(低级)链烷酰基; 吗啉基(低级)链烷酰基; 或哌啶基氨基甲酰基。

6. 按权利要求5的化合物, 其中

R¹ 代表卤代苯基;

R² 代表吡啶基;

R³ 代表氢;

R⁴ 代表苯基乙醛酰基; 和

R⁵ 代表氢。

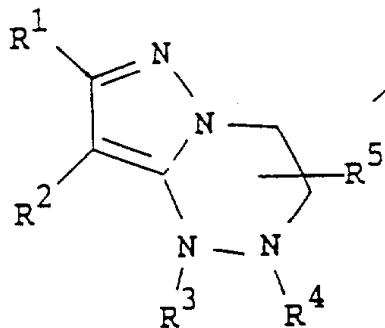
7. 按权利要求6的化合物, 选自:

<1>. 7-(4-氟苯基)-2-苯基乙醛酰基-8-(吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氢吡啶并[5,1-c][1,2,4]三嗪;

<2>. 7-(4-氟苯基)-2-苯基乙醛酰基-8-(吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氢吡啶并[5,1-c][1,2,4]三嗪盐酸化物; 和

<3>. 7-(4-氟苯基)-2-苯基乙醛酰基-8-(吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氢吡啶并[5,1-c][1,2,4]三嗪硫酸化物。

8. 制备下式化合物或其盐的方法,



其中, R¹ 代表可带有适当取代基的芳基或可带有适当取代基的杂环

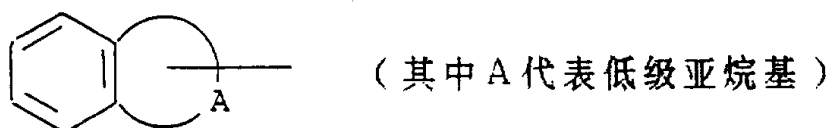
基；

R^2 代表可带有适当取代基的芳基或可带有适当取代基的杂环基

；

R^3 代表氢原子或酰基；

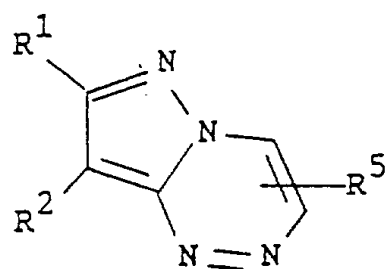
R^4 代表氢原子、低级烷基、环（低级）烷基、环（低级）烷基-（低级）烷基、羧基（低级）烷基、被保护的羧基（低级）烷基、可带有适当取代基的芳基（低级）烷基、芳基（低级）链烯基、桥连三环烷基、可带有适当取代基的杂环基，酰基或下式基团；和



R^5 代表氢或低级烷基；

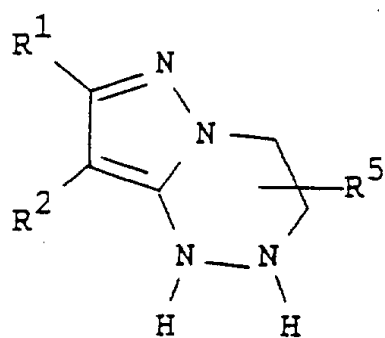
所述方法包括：

(1) . 使下式：



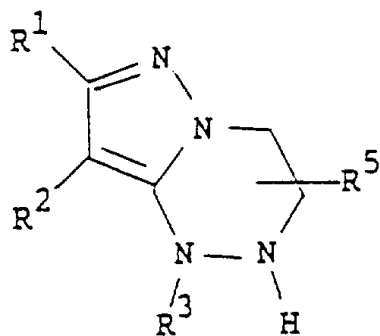
式中 R^1 、 R^2 和 R^5 各自定义同前：

代表的化合物或其盐经还原反应生成下式：

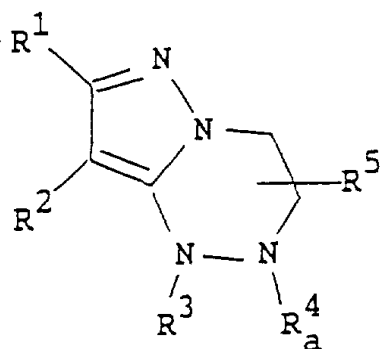


式中 R^1 、 R^2 和 R^5 各自定义同前；
代表的化合物或其盐；或

(2) . 使下式：



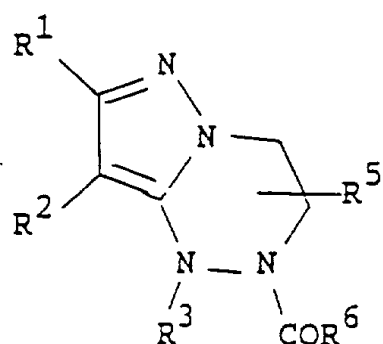
式中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^5 各自定义同前；
代表的化合物或其盐经酰化反应生成下式：



式中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^5 各自定义同前；
 R_{a}^4 代表酰基；

代表的化合物或其盐；或

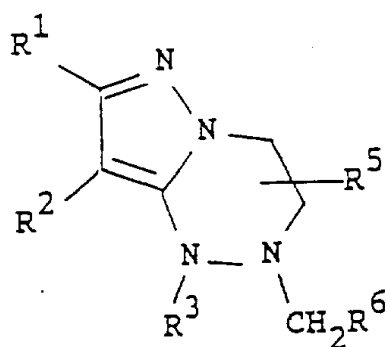
(3) . 使下式



式中 R¹、R²、R³ 和 R⁵ 各自定义同前；

R⁶ 代表氢原子、C₁ - C₅ 烷基，环（低级）烷基、环（低级）
烷基 - (C₁ - C₅) 烷基、可带适当取代基的芳基或可带适当取代
基的芳 (C₁ - C₅) 烷基；

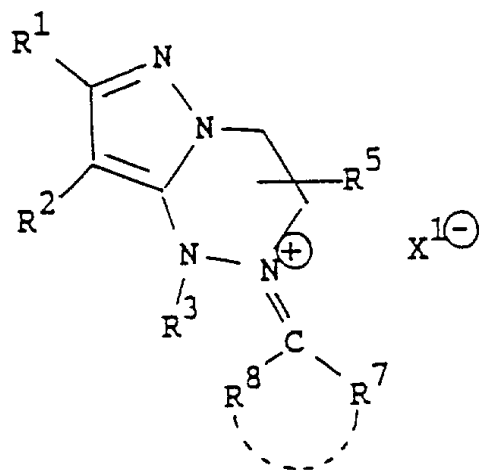
代表的化合物或其盐经还原反应生成下式：



式中 R¹、R²、R³、R⁵ 和 R⁶ 各自定义同前；

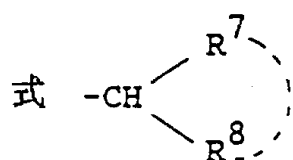
代表的化合物或其盐；或

(4) . 使下式：

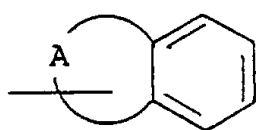


式中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^5 各自定义同前；

X^{1-} 代表阴离子，

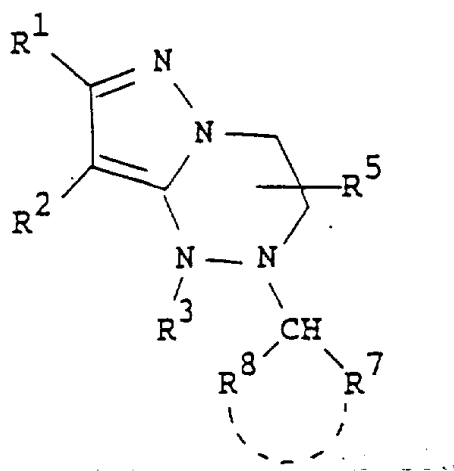


基团代表低级烷基、环（低级）烷基、环（低级）烷基—（低级）烷基、羧基（低级）烷基、被保护的羧基（低级）烷基、可带有适当取代基的芳（低级）烷基、芳（低级）链烯基、桥连三环烷基、可能带适当取代基的杂环基或下式基团；



（其中 A 代表低级亚烷基）

代表的化合物或其盐经还原反应生成下式：

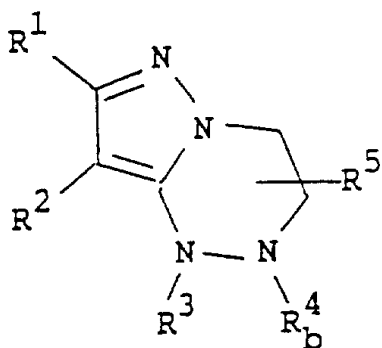


式中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 和式 $-CH \begin{matrix} R^7 \\ R^8 \end{matrix}$ 代表基团各自

定义同前，

代表的化合物或其盐；或者

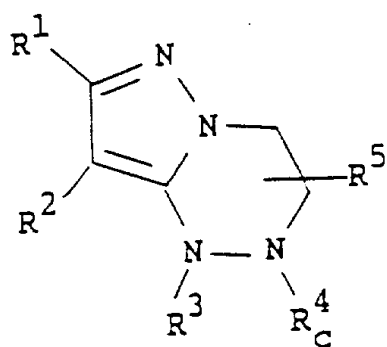
(5) . 使下式：



式中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^5 各自定义同前；

R^4 代表含被保护羟基的酰基；

代表的化合物或其盐经羟基保护基团的消去反应生成下式：

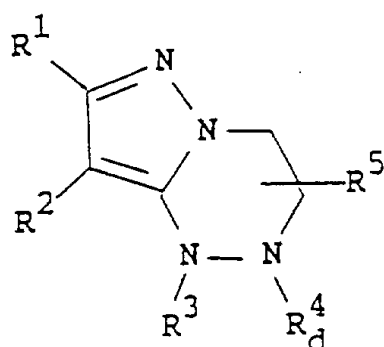


式中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^5 各自定义同前，

R^4_c 代表含羟基的酰基；

代表的化合物或其盐；或者

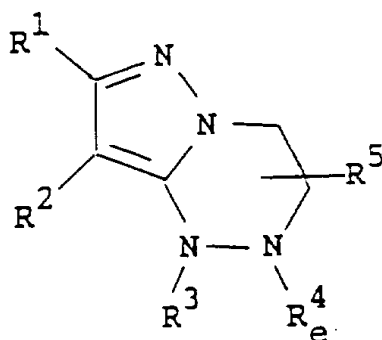
(6) . 使下式：



式中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^5 各自定义同前，

R^4_d 代表含被保护氨基的酰基；

代表的化合物或其盐经氨基保护基团的消去反应生成下式：

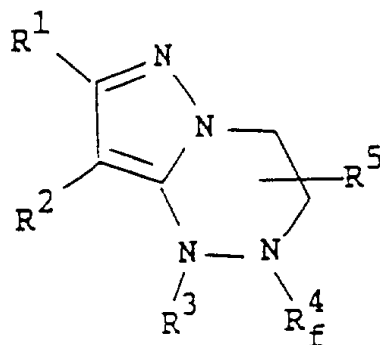


式中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^5 各自定义同前，

R^4 代表含氨基的酰基：

代表的化合物或其盐；或者

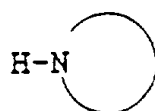
(7)，使下式：



式中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^5 各自定义同前，

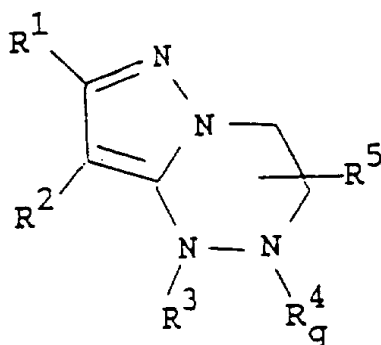
R^4 代表含离去基团的酰基：

代表的化合物或其盐与下式：



式中 $-N$ 代表含氮杂环基团：

代表的化合物或其盐反应生成下式：



式中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^5 各自定义同前，

R^4 代表含氮杂环基团的酰基：

代表的化合物或其盐。

9. 药物组合物，包括作为活性成分的与可药用载体混合的权利要求 1 的化合物或其可药用盐。

10. 权利要求 1 的化合物或其可药用盐作为体内白细胞素-1 (IL-1) 产生抑制剂和肿瘤坏死因子 (TNF) 产生抑制剂的用途。

11. 预防和治疗由体内白细胞素-1 (IL-1) 和肿瘤坏死因子 (TNF) 介导的疾病的方法，包括将权利要求 1 的化合物或其可药用盐对人或动物给药。

12. 制备药物组合物的方法，包括使权利要求 1 的化合物或其可药用盐与可药用载体混合。

说明书

新的杂环衍生物

技术领域

本发明涉及可用作药物的新杂环衍生物及其可药用盐。

发明的公开

本发明涉及新的杂环衍生物。更具体地说，本发明涉及具有药理活性的吡啶衍生物及其可药用盐、它们的制备方法、包括它们的药物组合物以及它们的应用。

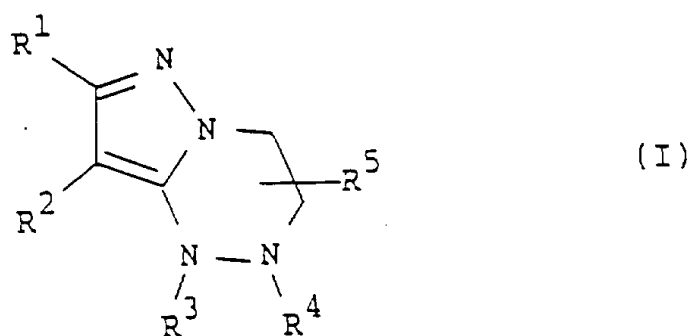
由此，本发明的一个目的是提供对体内白细胞素-1 (IL-1) 的产生有强抑制作用并对肿瘤坏死因子 (TNF) 的产生也有强抑制作用的新颖有用的吡啶衍生物及其可药用盐。

本发明的又一目的是提供这些吡啶衍生物及其盐的制备方法。

本发明的另一个目的是提供包括所述吡啶衍生物或其可药用盐的药物组合物。

本发明再一目的是提供所述吡啶衍生物或其可药用盐用于预防和/或治疗人和动物中由IL-1和TNF引起的疾病的药物的用途，这些疾病包括慢性炎症，特异性自身免疫疾病，器官损害诱发败血症等疾病。

本发明的目的吡啶衍生物是新的，可由下式 (I) 表示：

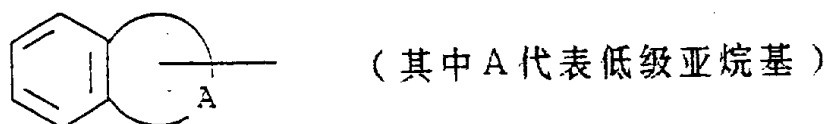


其中， R^1 代表可带有适当取代基的芳基或可带有适当取代基的杂环基；

R^2 代表可带有适当取代基的芳基或可带有适当取代基的杂环基；

R^3 代表氢原子或酰基；

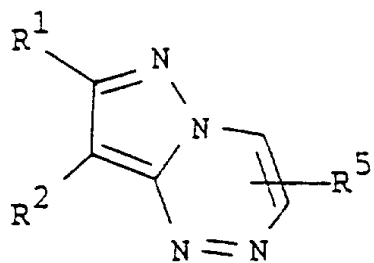
R^4 代表氢原子、低级烷基、环（低级）烷基、环（低级）烷基—（低级）烷基、羧基（低级）烷基、被保护的羧基（低级）烷基、可带有适当取代基的芳基（低级）烷基、芳基（低级）链烯基、桥连三环烷基、可带有适当取代基的杂环基，酰基或下式基团；和



R^5 代表氢或低级烷基。

本发明的目标化合物（I）可用下述方法制备。

方法 (1)

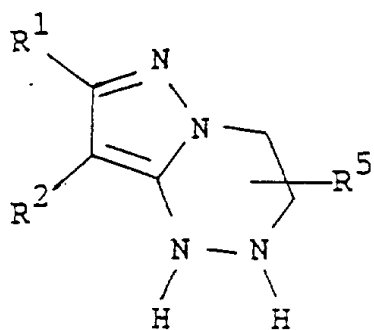


(II)

或其盐



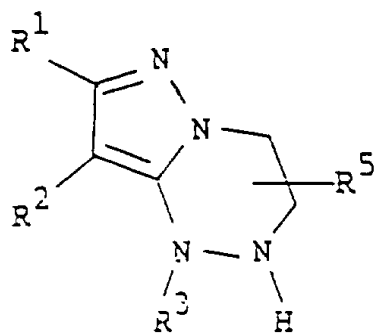
还原



(Ia)

或其盐

方法 (2)

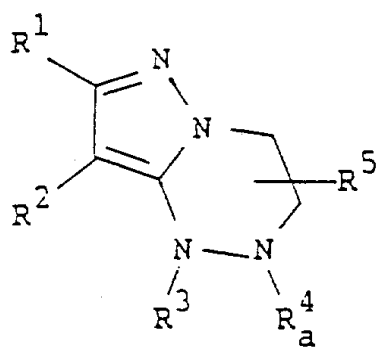


(Ib)

或其盐



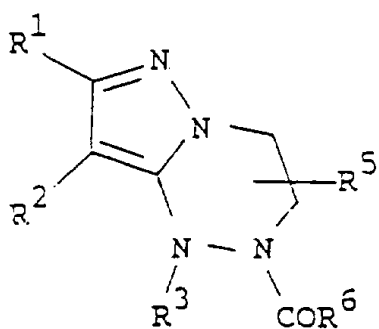
酰基化作用



(Ic)

或其盐

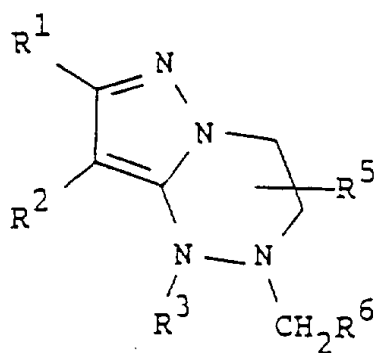
方法 (3)



(Id)

或其盐

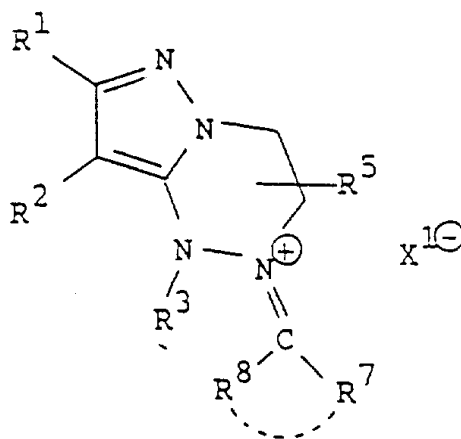
还原



(Ie)

或其盐

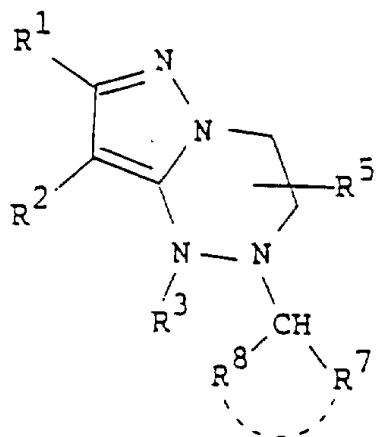
方法 (4)



(III)

或其盐

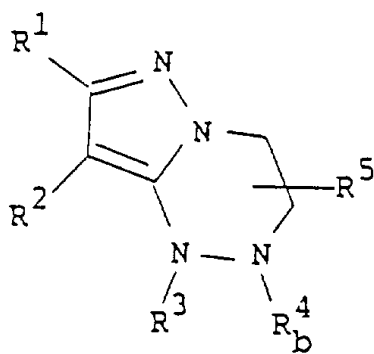
还原



(If)

或其盐

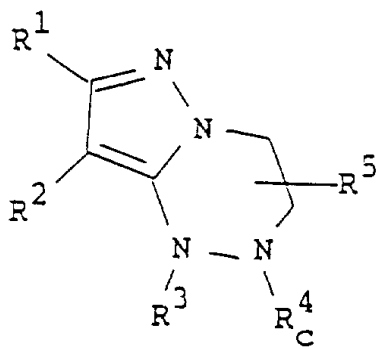
方法 (5)



(Ig)

或其盐

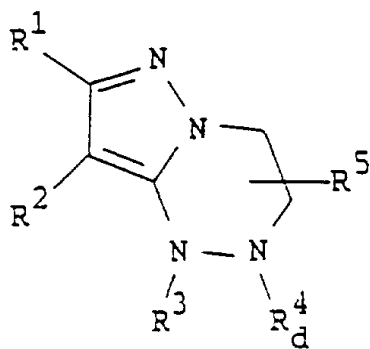
↓ 羟基保护基团的消去反应



(Ih)

或其盐

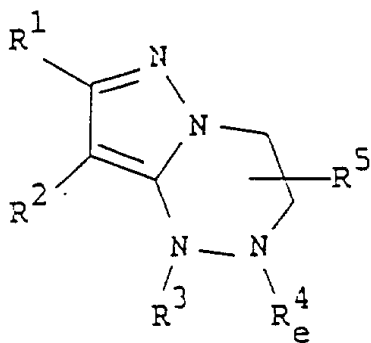
方法 (6)



(Ii)
或其盐

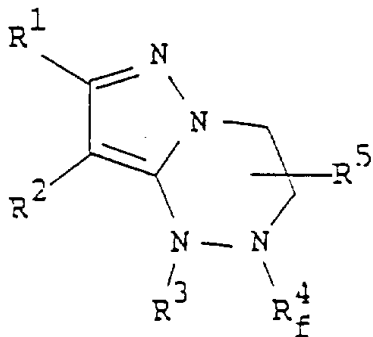


氨基保护基团消去反应

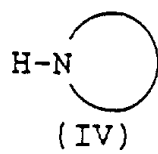


(Ij)
或其盐

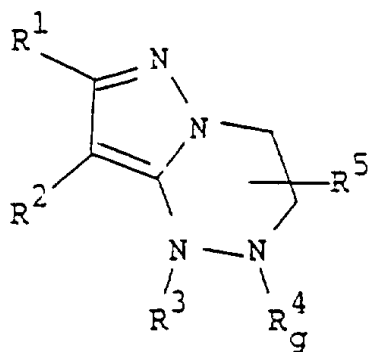
方法 (7)



(Ik)
或其盐



或其盐



或基盐

上述方法中， R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^5 定义同前，

R_a^4 代表酰基，

R_b^4 代表带被保护羟基的酰基，

R_c^4 代表带羟基的酰基，

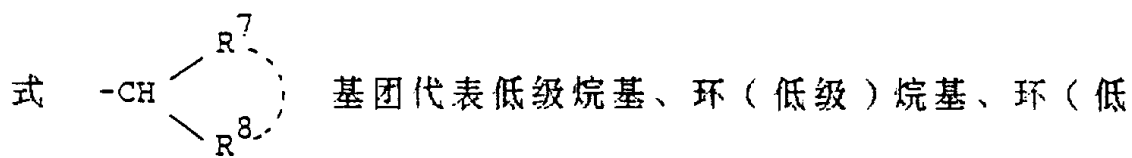
R_d^4 代表带被保护氨基的酰基，

R_e^4 代表带氨基的酰基，

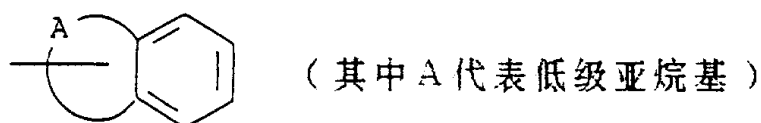
R_f^4 代表带离去基团的酰基，

R_g^4 代表带含氮杂环基的酰基，

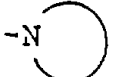
R^6 代表氢原子、 $C_1 - C_5$ 烷基，环（低级）烷基、环（低级）烷基 - ($C_1 - C_5$) 烷基、可带适当取代基的芳基或可带适当取代基的芳 ($C_1 - C_5$) 烷基；



级）烷基 -（低级）烷基、羧基（低级）烷基、被保护的羧基（低级）
 烷基、可带有适当取代基的芳（低级）烷基、芳（低级）链烯基、桥
 连三环烷基、可能带适当取代基的杂环基或下式基团：

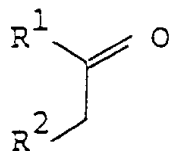


X^{1-} 代表阴离子，和

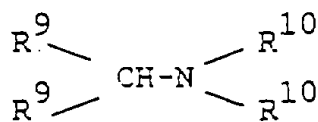
$-\text{N}$  代表含氮杂环基。

起始化合物或其盐可按下述方法制备。

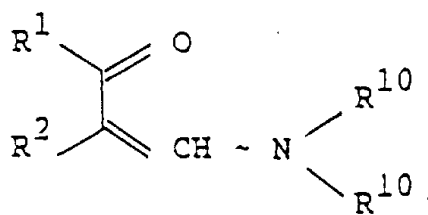
方法（A）



(V)
或其盐



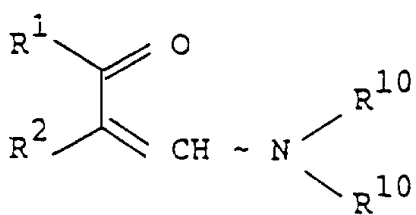
(VI)
或其盐



(VII)

或其盐

方法 (B)

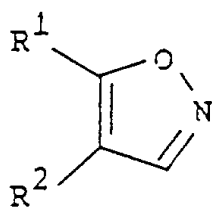


(VII)

或其盐



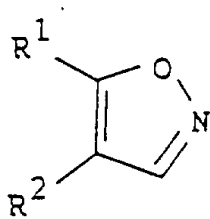
H₂NOH
(VIII)
或其盐



(IX)

或其盐

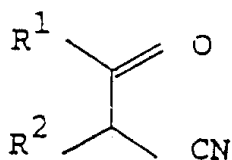
方法 (C)



(IX)
或其盐

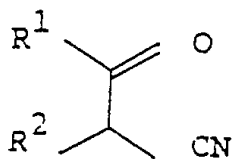


O - N 键的分裂反应



(X)
或其盐

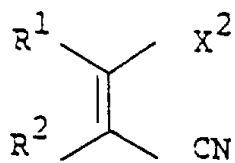
方法 (D)



(X)
或其盐



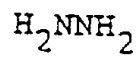
卤化作用



(XI)

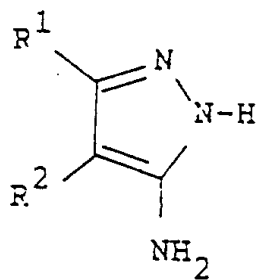
或其盐

②



(XII)

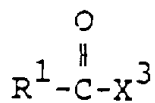
或其盐



(XIII)

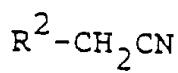
或其盐

方法 (E)



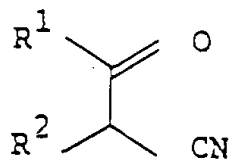
(XIV)

或其盐



(XV)

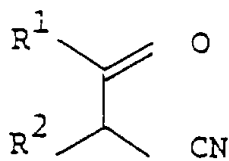
或其盐



(X)

或其盐

方法 (F)



(X)

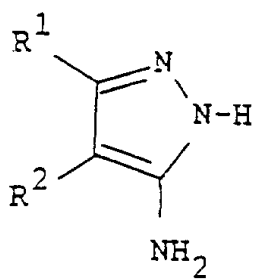
或其盐



NH_2NH_2

(XII)

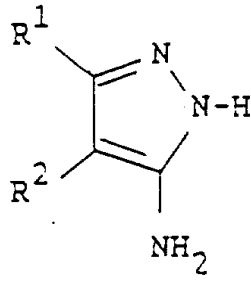
或其盐



(XIII)

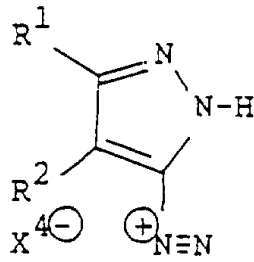
或其盐

方法 (G)



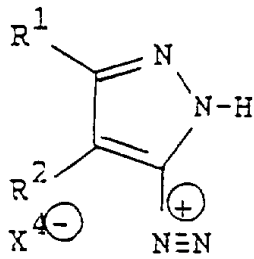
(XIII)
或其盐

重氮化

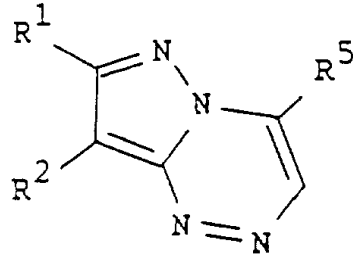
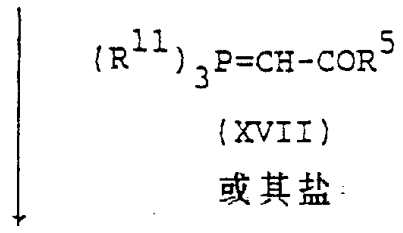


(XVI)
或其盐

方法 (H)

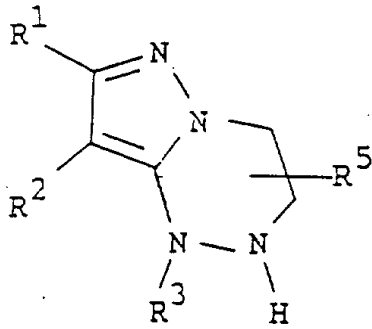


(XVI)
或其盐

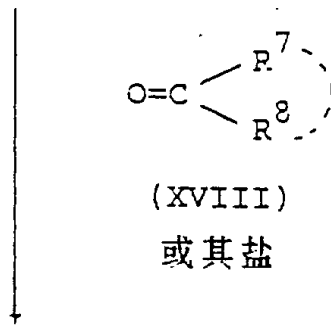


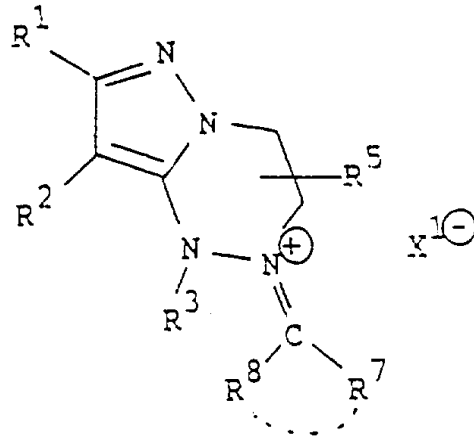
(IIa)
或其盐

方法 (I)



(Ib)
或其盐





(III)

或它的一种盐

上述方法中， R^1 、 R^2 、 R^3 、 X^{1-} 和 $-\text{CH} \begin{matrix} \nearrow R^7 \\ \searrow R^8 \end{matrix}$ 各自定义同前，

R^9 和 X^3 各自代表一个离去基团，

X^2 代表卤素，

R^{10} 代表低级烷基，

R^{11} 代表低级烷基或芳基，

X^4 代表酸残基。

目标化合物 (1) 适宜的可药用盐为常规无毒盐，而且可能包括与碱成的盐或酸加成盐。例如：与无机碱成的盐，如碱金属盐（如钠盐、钾盐等）、碱土金属盐（如钙盐、镁盐等）和铵盐；与有机碱成的盐，如有机胺盐（如三乙铵盐、吡啶盐、甲基吡啶盐、乙醇胺盐、三乙醇铵盐、二环己基胺盐、N, N' - 二苄基乙二胺盐等）；

无机酸加成盐（如盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、磷酸盐等）；

有机羧酸或磺酸加成盐（如甲酸盐、乙酸盐、三氟乙酸盐、马来

酸盐、酒石酸盐、富马酸盐、甲基磺酸盐、苯磺酸盐、甲苯磺酸盐等)；与碱性或酸性氨基酸盐成的盐(如精氨酸、天冬氨酸、谷氨酸等)。

在本说明书的前后叙述中，本发明者在包括在其范围内的各定义的适宜实例和示例详述如下：

除非另作规定，“低级”一词系指含有1至6个碳原子的基团。

除非另作规定，“高级”一词系指含7至20个碳原子的基团。

“环(低级)烷基-(低级)烷基”、“羧基(低级)烷基”、“被保护羧基(低级)烷基”和“芳(低级)烷基”中恰当的“低级烷基”和“低级烷基部分”可包括含1至6个碳原子的直链或支链基团，例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、新戊基、叔戊基、己基、1,1-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基及其他类似基团。

“芳(低级)链烯基”中恰当的“低级链烯基部分”可包括乙烯基、1-(或2-)丙烯基、1-(或2-,或3-)丁烯基、1-(或2-,或3-,或4-)戊烯基、1-(或2-,或3-,或4-,或5-)己烯基、甲基乙烯基、乙基乙烯基、1-(或2-,或3-)甲基-1-(或2-)丙烯基、1-(或2-,或3-)乙基-1-(或2-)丙烯基、1-(或2-,或3-,或4-)甲基-1-(或2-,或3-)丁烯基、及其他类似基团，其中更优选C₂-C₄链烯基。

“带被保护氨基的酰基”中恰当的“被保护氨基”和“被保护氨基部分”可包括酰氨基或被常规保护基团取代的氨基，保护基例如可为含合适取代基的芳(低级)烷基(如苄基、三苯甲游基等)等。

“酰氨基”、“含被保护羟基的酰基”、“含羟基酰基”、“含被保护氨基的酰基”、“含氨基的酰基”、“带一个离去基团的酰基”、

和“带含氮杂环基团的酰基”中恰当的“酰基”和“酰基部分”可包括氨基甲酰基，环（低级）烷基氨基甲酰基、脂肪族酰基和被称为芳酰基或杂环酰基的含芳香环或杂环的酰基。

上述酰基的适宜实例示例如下：

氨基甲酰基、硫代氨基甲酰基：

环（低级）烷基羰基（如环丙基羰基、环己基羰基等）：

脂族酰基，如低级或高级链烷酰基（如甲酰基、乙酰基、丙酰基、异丁酰基、丁酰基、新戊酰基、2-甲基丙酰基、戊酰基、2,2-二甲基丙酰基、3,3-二甲基丁酰基、2,2-二甲基丁酰基、己酰基、庚酰基、辛酰基、壬酰基、癸酰基、十一烷酰基、十二烷酰基、十三烷酰基、十四烷酰基、十五烷酰基、十六烷酰基、十七烷酰基、十八烷酰基、十九烷酰基和二十烷酰基等）；低级或高级烷氧羰基（如甲氧羰基、乙氧羰基、异丁氧羰基、叔丁氧羰基、叔戊氧羰基和庚氧羰基等）；低级烷氧乙醛酰基（如甲草酰基、乙草酰基等）；低级或高级烷基磺酰基（如甲基磺酰基、乙基磺酰基等）；低级或高级烷氧基磺酰基（如甲氧磺酰基、乙氧磺酰基等）或其他类似基团。

芳香族酰基，如芳酰基（如苯甲酰基、甲苯酰基和萘酰基等）；芳香（低级）链烷酰基〔如苯（低级）链烷酰基（如苯乙酰基、苯丙酰基、苯丁酰基、苯异丁酰基、苯戊酰基、苯己酰基等）、萘（低级）链烷酰基（如萘乙酰基、萘丙酰基、萘丁酰基等）等〕；芳（低级）链烯酰基〔如苯（低级）链烯酰基（如苯丙烯酰基、苯丁烯酰基、苯异丁烯酰基、苯戊烯酰基、苯己烯酰基等）、萘（低级）链烯酰基（如萘丙烯酰基、萘丁烯酰基等）等〕；芳香（低级）烷氧羰基〔如苯基（低级）烷氧羰基（如苄氧羰基等）等〕；芳氧羰基（如苯氧羰基、萘氧羰基等）；芳磺基（低级）链烷酰基〔如苯磺基（低级）链

烷酰基（如苯硫乙酰基、苯硫丙酰基等）等]；芳氧基（低级）链烷酰基（如苯氧乙酰基、苯氧丙酰基等）；芳基氨基甲酰基（如苯基氨基甲酰基等）；芳硫基氨基甲酰基（如苯硫基氨基甲酰基等）；芳基乙醛酰基（如苯乙醛酰基、萘乙醛酰基等）；芳基磺酰基（如苯磺酰基、对-甲苯磺酰基等）或其他类似基团。

杂环类酰基，如杂环酰基；杂环氨基甲酰基；杂环（低级）链烷酰基（如杂环乙酰基、杂环丙酰基、杂环丁酰基、杂环戊酰基、杂环己酰基等）；杂环（低级）链烯基酰基（如杂环丙烯酰基、杂环丁烯酰基、杂环戊烯酰基、杂环己烯酰基等）；杂环乙醛酰基或其他类似基团。其中提到的“杂环酰基”、“杂环氨基甲酰基”、“杂环（低级）链烷酰基”、“杂环（低级）链烯基酰基”和“杂环乙醛酰基”这些词中恰当的“杂环部分”具体指至少含一个如氧、硫、氮原子等杂原子的饱和或不饱和、单环或多环杂环基团。

特别优选的杂环基团可包括诸如：

含 1 至 4 个氮原子的不饱和 3 ~ 8 元（更优选 5 或 6 元）单环杂环基团，例如：吡咯基、吡咯啉基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、二氢吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三唑基（如 4 H-1,2,3-三唑基、1 H-1,2,3-三唑基、2 H-1,2,3-三唑基等）和四唑基（如 1 H-四唑基、2 H-四唑基等）等；

含 1 至 4 个氮原子的饱和 3 ~ 8 元（更优选 5 或 6 元）单环杂环基团，例如：吡咯烷基、咪唑烷基、哌啶基、哌嗪基等；

含 1 至 4 个氮原子的不饱和稠合杂环基团，例如：吡啶基、异吡啶基、二氢吡啶基、中氮茛基、苯并咪唑基、喹啉基、异喹啉基、吡唑基和苯并三唑基等；

含 1 至 2 个氧原子和 1 至 3 个氮原子的不饱和 3 ~ 8 元（5 或 6

元更优选)单环杂环基团,例如:噁唑基、异噁唑基和噁二唑基(如1,2,4-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基等)等;

含1至2个氧原子和1至3个氮原子的饱和3~8元(5或6元更优选)单环杂环基团,例如吗啉基和斯德酮基等;

含1至2个氧原子和1至3个氮原子的不饱和多环杂环基团,如苯并噁唑基和苯并噁二唑基等;

含1至2个硫原子和1至3个氮原子的不饱和3~8元(5或6元更优选)单环杂环基团,例如噻唑基、异噻唑基、噻二唑基(如1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基等)和二氢噻唑基等;

含1至2个硫原子和1至3个氮原子的饱和3~8元(5或6元更优选)单环杂环基团,如噻唑烷基等;

含1至2个硫原子的不饱和3~8元(5或6元更优选)单环杂环基团,如噻吩基、二氢二噻啉基、二氢二硫酮基等;

含1至2个氧原子的饱和3~8元(5或6元更优选)单环杂环基团,如四氢呋喃基和四氢吡喃基等;

含1至2个硫原子和1至3个氮原子的不饱和稠合杂环基团,如苯并噻唑基和苯并噻二唑基等;

含1个氧原子的不饱和3~8元(5或6元更优选)单环杂环基团,如呋喃基等;

含1至2个氧原子的螺环杂环基团,如二氧杂螺十一烷基(如1,5-二氧杂螺[5,5]十一烷基等);

含1个氧原子和1至2个硫原子的不饱和3~8元(5或6元更优选)单环杂环基团,如二氢氧硫杂环己二烯基等;

含1至2个硫原子的不饱和稠合杂环基团,如苯并噻吩、苯并二

噻啉基等；

含 1 个氧原子和 1 至 2 个硫原子的不饱和稠合杂环基团，如苯并氧硫杂环己二烯基等；

前面所述的酰基部分可含有 1 至 10 个相同或不同的合适的取代基，如低级烷基（如甲基、乙基和丙基等）；低级烷氧基（如甲氧基、乙氧基和丙氧基等）；低级烷硫基（如甲硫基、乙硫基等）；低级烷基氨基（如甲氨基、乙氨基和丙氨基等）；一（或二、或三）卤代（低级）烷基（如氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、溴甲基、二溴甲基、三溴甲基、1-或 2-氟乙基、1-或 2-溴乙基、1-或 2-氯乙基、1,1-二氟乙基、2,2-二氟乙基等）；二（低级）烷基氨基（如二甲氨基、二乙氨基等）；环（低级）烷基（如环丙基、环戊基、环己基等）；环（低级）烯基（如环己烯基、环己二烯基等）；卤素（如氟、氯、溴、碘）；氨基；前述带保护基团的氨基；羟基；下述带保护基团的羟基；氰基；硝基；羧基；下述带保护基团的羧基；硫代基；芳基（如苯基、萘基等）；氮磺酰基；亚胺基；氧代基；氨基（低级）烷基（如氨甲基、氨乙基等）；氨基甲酰氧基；羟基（低级）烷基（如羟基甲基、1 或 2-羟基乙基、1 或 2 或 3-羟基丙基等）及其他类似基团。

“被保护羟基”和“含被保护羟基的酰基”中恰当的“羟基保护基团”可包括前述酰基、含 1 个或多个合适取代基的苯基（低级）烷基（如苄基、4-甲氧基苄基、三苯甲游基等）、三取代甲硅烷基〔如三取代（低级）烷基甲硅烷基（如三甲基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基等）和四氢吡喃基之类的基团。

“芳基（低级）烷基”、“芳基（低级）链烯基”和“芳基（ $C_1 - C_5$ ）烷基”中恰当的“芳基”和“芳基部分”可包括苯基

和萘基等基团。

“含离去基团的酰基”中恰当的“离去基团”和“离去基团部分”可包括酸残基等。

恰当的“酸残基”可包括卤素（氟、氯、溴和碘）、酰氧基〔如磺酰氧基（如苯磺酰氧基、甲苯磺酰氧基和甲磺酰氧基等）、低级链烷酰氧基（如乙酰氧基、丙酰氧基等）等〕。

合适的“卤素”可包括氟、氯、溴和碘。

“被保护羧基（低级）烷基”中恰当的“被保护羧基”和“被保护羧基部分”可包括酯化羧基及类似基团。所述酯的合适实例可为诸如低级烷基酯（如甲酯、乙酯、丙酯、异丙酯、丁酯、异丁酯、叔丁酯、戊酯、叔戊酯和己酯等）；低级链烯基酯（如乙烯基酯、烯丙基酯等）；低级炔基酯（如乙炔基酯、丙炔基酯等）；低级烷氧（低级）烷基酯（如甲氧甲基酯、乙氧甲基酯、异丙氧基甲基酯、1-甲氧基乙基酯、1-乙氧基乙基酯等）；低级烷硫基（低级）烷基酯（如甲硫基甲酯、乙硫基甲酯、乙硫基乙酯、异丙硫基甲酯等）；一（或二、或三）卤代一（低级）烷基酯（如2-碘乙基酯、2,2,2-三氯乙基酯等）；低级链烷酰氧基（低级）烷基酯（如乙酰氧基甲酯、丙酰氧基甲酯、丁酰氧基甲酯、戊酰氧基甲酯、新戊酰氧基甲酯、己酰氧基甲酯、1-乙酰氧基乙酯、2-乙酰氧基乙酯、2-丙酰氧基乙酯等）；环（低级）烷基酯（如环丙基酯、环戊基酯、环己基酯等）；低级烷氧基羰氧基（低级）烷基酯（如甲氧基羰氧基甲基酯、乙氧基羰氧基甲酯、丙氧基羰氧基甲酯、1-（或2-）〔甲氧基羰氧基〕乙酯、1-（或2-）〔乙氧基羰氧基〕乙酯、1-（或2-）〔丙氧基羰氧基〕乙酯，1-（或2-）〔异丙氧基羰氧基〕乙酯等）；低级烷基磺酰基（低级）烷基酯（如甲磺酰甲酯、2-甲磺酰基乙酯等）；低

级烷氧基羰氧基（低级）烷基酯（如甲氧基羰氧基甲酯、乙氧基羰氧基甲酯、丙氧基羰氧基甲基酯、叔丁氧基羰氧基甲基酯、1-（或2-）甲氧基羰氧基乙基酯、1-（或2-）甲氧基羰氧基乙基酯、1-（或2-）乙氧基羰氧基乙基酯、1-（或2-）异丙氧基羰氧基乙基酯等）；苯并呋喃酮亚基（低级）烷基酯或（5-低级烷基）-2-氧代-1,3-间二氧杂环戊烯-4-基）（低级）烷基酯〔如（5-甲基-2-氧代-1,3-间二氧杂环戊烯-4-基）甲基酯、（5-乙基-2-氧代-1,3-间二氧杂环戊烯-4-基）甲基酯、（5-丙基-2-氧代-1,3-间二氧杂环戊烯-4-基）甲基酯等〕；芳基（低级）烷基酯，例如可含一个或多个合适取代基的苯基（低级）烷基酯（如苄基酯、4-甲氧基苄基酯、4-硝基苄基酯、苯乙基酯、三苯甲游基酯、二苯甲基酯、二（甲氧苯基）甲基酯、3,4-二甲氧基苄基酯、4-羟基-3,5-二叔丁基苄基酯等）；可含一个或多个合适取代基的芳基酯，例如取代或非取代苯基酯（如苯基酯、甲苯基酯、叔丁基苯基酯、二甲苯基酯、三甲苯基酯、异丙苯基酯、4-氯苯基酯、4-甲氧基苯基酯等）；三（低级）烷基甲硅烷基酯和低级烷硫基酯（如甲硫基酯、乙硫基酯等）。

合适的“低级亚烷基”可包括亚甲基、亚乙基、亚丙基、四亚甲基、五亚甲基、六亚甲基、甲基亚甲基、乙基亚乙基和1,2-亚丙基之类的直链或支链基团。其中更优选C₁-C₄亚烷基。

合适的“杂环基团”可参考前述例证。

合适的“桥连三环烷基”可包括三环丁基、三环戊基、三环己基、三环庚基、三环辛基、三环壬基、三环癸基（如金刚烷基等）、三环十一烷基及类似基团。

“环（低级）烷基-（低级）烷基”和“环（低级）烷基-

(C₁ - C₅) 烷基”中合适的“环(低级)烷基”和“环(低级)烷基部分”可包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基及类似基团。

“环(低级)烷基 - (C₁ - C₅) 烷基”和“芳(C₁ - C₅) 烷基”中合适的“C₁ - C₅ 烷基”和“C₁ - C₅ 烷基部分”可包括含 1 至 5 个碳原子的直链或支链烷基, 如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、叔戊基、新戊基等类似基团。

“带含氮杂环基团的酰基”中合适的“含氮杂环基团”和“含氮杂环基团部分”可包括:

含 1 至 4 个氮原子的不饱和 3 至 8 元(更优选 5 或 6 元)单环杂环基团, 如吡咯基、吡咯啉基、咪唑基、吡唑基、二氢吡啶基、三唑基(如 4 H - 1,2,4 - 三唑基、1 H - 1,2,3 - 三唑基、2 H - 1,2,3 - 三唑基等), 四唑基(如 1 H - 四唑基、2 H - 四唑基等);

含 1 至 4 个氮原子的饱和 3 至 8 元(优选 5 或 6 元)单环杂环基、如吡咯烷基、咪唑烷基、哌啶基、哌嗪基等;

含 1 至 4 个氮原子的不饱和稠合杂环基团, 例如: 吲哚基、异吲哚基、二氢吲哚基等;

含 1 至 2 个氧原子和 1 至 3 个氮原子的饱和 3 ~ 8 元(5 或 6 元更优选)单环杂环基团, 如吗啉基等;

含 1 至 2 个硫原子和 1 至 3 个氮原子的不饱和 3 ~ 8 元(5 或 6 元更优选)单环杂环基团, 如噻唑烷基等;

“可含合适取代基的杂环基团”中合适的取代基可能包括:

低级烷基(如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、新戊基、叔戊基、己基等); 低级烷氧基(如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、异丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、新戊氧基、叔戊烷基、己氧基等); 低级链烯基(如乙烯基、1 - 丙烯基、烯丙基、1 - 甲基烯丙基、1 或 2 或 3 - 丁烯基、1 或 2 或 3 或 4 - 戊烯

基、1或2或3或4或5-己烯基等)；低级炔基(如乙炔基、1-丙炔基、炔丙基、1-甲基炔丙基、3-甲基炔丙基、1或2或3-丁炔基、1或2或3或4-戊炔基、1或2或3或4或5-己炔基等)；一(或二或三)卤代(低级)烷基(如氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、溴甲基、二溴甲基、三溴甲基、1或2-氟乙基、1或2-溴乙基、1或2-氯乙基、1,1-二氟乙基、2,2-二氟乙基等)；卤素(如氯、溴、氟、碘)；羧基、被保护羧基；羟基；被保护羟基；芳基(如苯基、萘基等)；芳基(低级)烷基，如苯基(低级)烷基(如苄基、苯乙基、苯丙基等)；羧基(低级)烷基；被保护羧基(低级)烷基；硝基；氨基；被保护氨基；二(低级)烷基氨基(如二甲氨基、二乙氨基、二异丙氨基、乙基甲氨基、异丙基甲氨基、乙基丙基氨基等)；羟基(低级)烷基；被保护羟基(低级)烷基；前述酰基；氰基；巯基；低级烷硫基(如甲硫基、乙硫基、异丙硫基、丁硫基等)和亚氨基等。

“可含合适取代基的芳基”、“可含合适取代基的芳基(低级)烷基”和“可含合适取代基的芳基($C_1 - C_5$)烷基”中合适的“取代基”可包括：

低级烷基(如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、新戊基、叔戊基、己基等)；低级烷氧基(如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、异丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、新戊氧基、叔戊氧基、己氧基等)；低级链烯基(如乙烯基、1-丙烯基、烯丙基、1-甲基烯丙基、1或2或3-丁烯基、1或2或3或4-戊烯基、1或2或3或4或5-己烯基等)；低级炔基(如乙炔基、1-丙炔基、炔丙基、1-甲基炔丙基、3-甲基炔丙基、1或2或3-丁炔基、1或2或3或4-戊炔基、1或2或3或4或5-己炔基等)；

一（或二或三）卤代（低级）烷基（如氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、溴甲基、二溴甲基、三溴甲基、1或2-氟乙基、1或2-溴乙基、1或2-氯乙基、1,1-二氟乙基、2,2-二氟乙基等）；卤素（如氟、溴、氯、碘）；羧基、被保护羧基；羟基；被保护羟基；芳基（如苯基、萘基等）；芳基（低级）烷基，如苯基（低级）烷基（如苄基、苯乙基、苯丙基等）；羧基（低级）烷基；被保护羧基（低级）烷基；硝基；氨基；被保护氨基；二（低级）烷基氨基（如二甲氨基、二乙氨基、二异丙氨基、乙基甲氨基、异丙基甲氨基、乙基丙基氨基等）；羟基（低级）烷基；被保护羟基（低级）烷基；前述酰基；氰基；巯基；低级烷硫基（如甲硫基、乙硫基、异丙硫基、丁硫基等）和亚氨基等。

下面详细解释目标和起始化合物的制备方法。

方法（1）

化合物（Ia）或其盐可由化合物（II）或其盐经还原反应制得。

还原以常规方法进行，包括化学还原和催化还原。

适用于化学还原的还原剂为氢化物（如碘化氢、硫化氢、氢化铝锂、硼氢化钠和氰基硼氢钠等）；甲硼烷与四氢呋喃或二（低级）烷基硫醚（如二甲硫醚等）的混合物；金属（如锡、锌、铁等）或金属化合物（如氯化铬、醋酸铬等）与有机酸或无机酸（如甲酸、乙酸、丙酸、三氟乙酸、对甲苯磺酸、盐酸、氢溴酸等）的混合物。

适用于催化还原的催化剂为常规催化剂，如铂催化剂（如铂板、海绵铂、铂黑、胶态铂、氧化铂、铂丝等）、钯催化剂（如海绵钯、胶态钯、钯黑、氧化钯、炭载钯、硫酸钡载钯、碳酸钡载钯等）、镍催化剂（如还原镍、氧化镍、阮内镍等）、钴催化剂（如还原钴、阮内钴等）、铁催化剂（如还原铁、阮内铜、铈硫铜等）等。

还原反应通常在对反应无不利影响的普通溶剂中进行，如水、醇（如甲醇、乙醇、丙醇等）、四氢呋喃、二噁烷、N, N-二甲基甲酰胺或这些溶剂的混合物。

另外，如果前述在化学还原中使用的酸为液体，那么它们也可用作溶剂。

反应温度要求并不苛刻。通常情况下，从冷却到保温都能使反应完成。

方法（2）

化合物（Ic）或其盐可由化合物（Ib）或其亚氨基活性衍生物或它们的盐经酰化反应制得。

适用于酰化反应的酰化剂可包括式：



（式中 R^4_a 代表酰基）

表示的化合物，或它的活性衍生物，或它们的盐。

化合物（Ib）的合适亚氨基活性衍生物可包括由化合物（Ib）与如同N, O-（三甲基甲硅烷基）乙酰胺和N-三甲基甲硅烷基乙酰胺的甲硅烷化合物反应生成的甲硅烷基衍生物；由化合物（Ib）与三氯化磷或光气反应生成的衍生物等。

化合物（XIX）的合适活性衍生物可包括酰卤、酸酐、活性酯、异硫氰酸酯、异氰酸酯等化合物。适当的例子有酰氯；酰基叠氮；包括取代磷酸（如二烷基磷酸、苯基磷酸、二苯基磷酸、二苄基磷酸、卤代磷酸等）、二烷基亚磷酸、亚硫酸、硫代硫酸、链烷磺酸（如甲磺酸、乙磺酸等）、硫酸、烷基碳酸和脂族羧酸（如新戊酸、戊酸、异戊酸、2-乙基丁酸、三氯乙酸等）在内的混合酸酐；芳香羧酸

(如苯甲酸等)；对称酸酐；由咪唑、4-取代咪唑、二甲吡唑、三唑或四唑活化的酰胺；活化的酯(如氟甲酯、甲氧基甲酯、二甲亚氨基甲酯 $[(\text{CH}_3)_2\text{N}^+ = \text{CH}-]$ 、乙烯基酯、炔丙酯、对-硝基苯酯、2,4-二硝基苯酯、三氯苯酯、五氯苯酯、甲磺酰基苯酯、苯基偶氮苯酯、苯基硫酸酯、对-硝基苯基硫酸酯、对-甲苯基硫酸酯、羧甲基硫酸酯、吡喃酯、吡啶酯、哌啶酯、8-喹啉硫酸酯等)；由N-羟基化合物(如N,N-二甲羟胺、1-羟基-2-(1H)吡啶酮、N-羟基琥珀酰亚胺、N-羟基苯并三唑、N-羟基邻苯二甲酰亚胺、1-羟基-6-氯-1H-苯并三唑等)生成的酯；取代或非取代芳基异氰酸酯等。使用时，可根据化合物(XIX)的种类从中随意选取适合的活性衍生物。

反应通常可在一种普通溶剂中进行，如水、丙酮、二噁烷、乙腈、氯仿、二氯甲烷、氯化乙烯、四氢呋喃、乙酸乙酯、N,N-二甲基甲酰胺、吡啶或其他对反应无不利影响的有机溶剂。而且这些溶剂也可与水混合使用。

当化合物(XIX)以游离酸或其盐的形式参与反应时，反应最好在常规缩合剂存在下进行，例如N,N'-二环己基碳化二亚胺；N-环己基-N'-吗啉代乙基碳化二亚胺；N-环己基-N'-(4-二乙氨基环己基)碳化二亚胺；N,N'-二异丙基碳化二亚胺；N-乙基-N'-(3-二甲氨基丙基)碳化二亚胺；N,N'-羧基-双(2-甲咪唑)；1,5-亚戊基乙烯酮-N-环己亚胺；二苯基乙烯酮-N-环己亚胺；乙氧基乙炔；1-烷氧基-1-氯乙烯；三烷基亚磷酸酯；异丙基多磷酸酯；磷酸氯氢化物(磷酸氯)；三氯化磷；亚硫酸氯；草酰氯；三苯磷酸酯；2-乙基-7-羟基苯并异噁唑鎓盐；2-乙基-5-(间-磺苯基)异噁唑鎓氢氧化物分子内盐；

1 - (对 - 氯苯磺酰氧基) - 6 - 氯 - 1H - 苯并二唑：由N,N-二甲基甲酰胺与亚硫酸氯、光气、亚磷酸氯氧化物等反应生成的所谓Vilsmeier试剂等。

反应可在无机碱或有机碱存在下进行，这些碱例如碱金属（如钠、钾等）；碱金属氢氧化物（如氢氧化钠、氢氧化钾等）；碱金属碳酸氢盐（如碳酸氢钠、碳酸氢钾等）；碱金属碳酸盐（如碳酸钠；碳酸钾等）；三（低级）烷基胺（如三甲胺、三乙胺、二异丙基乙基胺等）；碱金属氢化物（如氢化钠等）；碱金属（低级）醇盐（如甲醇钠、乙醇钠等）；吡啶；二甲基吡啶；甲基吡啶；二甲基氨基吡啶；N - （低级）烷基吗啉；N, N - 二（低级）烷基苄胺；N - （低级）烷基吡咯烷酮（如N - 甲基 - 2 - 吡咯烷酮等）等。

反应可能在包括路易斯酸在内的酸存在下进行。

合适的酸可包括有机酸 [如甲酸、乙酸、丙酸、三氯乙酸、三氟乙酸等]、无机酸 [如盐酸、氢溴酸、硫酸、氯化氢、溴化氢、卤化锌（如氯化锌、溴化锌等）等]。

当酸、碱和 / 或起始化合物处于液态时，它们也可作为溶剂使用。

反应温度要求并不苛刻，通常情况下，从冷却到温热都能使反应完成。

在本发明范围内，本发明包括在反应过程中R³上的氢转化为酰基的情况。

方法（3）

化合物（I e）或其盐可通过还原反应由化合物（I d）或其盐制得。

还原反应可采用与前述方法（1）相近的方法完成，因此反应所用试剂和反应条件（如溶剂、温度等）可参考方法（1）。

方法 (4)

化合物 (I f) 或其盐可通过还原反应由化合物 (III) 或其盐制得。

此还原反应可采用与前述方法 (1) 相似的方法完成, 因此反应所用试剂和反应条件 (如溶剂、反应温度等) 可参考方法 (1) 。

方法 (5)

化合物 (I h) 或其盐可通过羟基保护基团的消去反应由化合物 (I g) 或其盐制得。

适用于此消去反应的方法可包括水解、还原等常规手段。

(i) 关于水解:

水解最好在碱或包括路易斯酸在内的酸的存在下进行。

合适的碱可包括无机碱和有机碱, 例如碱金属 (如钠、钾等)、碱土金属 (如镁、钙等)、这些金属的氢氧化物或碳酸盐或碳酸氢盐、三烷基胺 (如三甲胺、三乙胺等)、甲基吡啶或 1,5- 二氮杂二环 [4.3.0] - 壬 - 5 - 烯等类似化合物。

合适的酸可包括有机酸 (如甲酸、乙酸、丙酸、三氯乙酸、三氟乙酸等) 和无机酸 (如盐酸、氢溴酸、硫酸、氯化氢、溴化氢等)。

使用诸如三卤代乙酸 (如三氯乙酸、三氟乙酸等) 之类的路易斯酸进行的消去反应最好在阳离子捕获剂 (如苯甲醚、苯酚等) 存在下进行。

反应通常在普通溶剂中进行, 如水、醇 (如甲醇、乙醇、异丙醇等)、四氢呋喃、二噁烷、二氯甲烷、二氯乙烯、氯仿、N, N-二甲基甲酰胺、N, N-二甲基乙酰胺或其他对反应无不利影响的有机溶剂。

上述溶剂中, 亲水溶剂可与水混合使用。

反应温度要求并不苛刻, 一般情况下, 从冷却到温热都能使反应

完成。

(ii) . 对于还原：

还原以常规方法进行，包括化学还原和催化还原。

适用于化学还原的还原剂为氢化物（如碘化氢、硫化氢、氯化铝锂、硼氢化钠、氰基硼氢钠等）和金属（如锡、锌、铁等）或金属化合物（如氯化铬、醋酸铬等）与有机酸或无机酸（如甲酸、乙酸、丙酸、三氟乙酸、对甲苯磺酸、盐酸、氢溴酸等）的混合物。

适用于催化还原的催化剂为常规催化剂，如铂催化剂（如铂板、海绵铂、铂黑、胶态铂、氧化铂、铂丝等）、钯催化剂（如海绵钯、胶态钯、钯黑、氧化钯、炭载钯、硫酸钡载钯、碳酸钯载钯等）、镍催化剂（如还原镍、氧化镍、阮内镍等）、钴催化剂（如还原钴、阮内钴等）、和铁催化剂（如还原铁等）等。

还原反应通常在对反应无不利影响的普通溶剂中进行，如水、醇（如甲醇、乙醇、丙醇等）、N, N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、氯化乙烯、氯仿、二噁烷或这些溶剂的混合物。

另外，如果前述在化学还原中使用的酸为液态，那么它们也可作溶剂使用。

还原反应对反应温度要求并不苛刻。通常情况下，从冷却到温热都能使反应完成。

方法（6）

化合物（I j）或其盐可通过氨基保护基团的消去反应由化合物（I i）或其盐制得。

此反应可采用与前述方法（5）类似的方法完成，因此反应所用试剂和反应条件（如溶剂、反应温度等）可参考方法（5）。

方法 (7)

使化合物 (Ik) 或其盐与化合物 (IV) 或其盐反应可制得化合物 (II) 或其盐。

反应通常在普通溶剂中进行, 如水、醇类 (如甲醇、乙醇等)、苯、N, N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、甲苯、二氯甲烷、氯化乙烯、氯仿、二噁烷、乙醚或其他对反应无不利影响的溶剂。这些溶剂也可与水混合使用。

反应温度要求并不苛刻, 通常从冷却到温热都能使反应完成。

反应通常在无机碱或有机碱存在下进行。这些碱包括碱金属 (如钠、钾等)、碱金属氢氧化物 (如氢氧化钠、氢氧化钾等)、碱金属碳酸氢盐 (如碳酸氢钠、碳酸氢钾等)、碱金属碳酸盐 (如碳酸钠、碳酸钾等)、三 (低级) 烷基胺 (如三甲胺、三乙胺、二异丙基乙胺等)、碱金属氢化物 (如氢化钠等)、碱金属 (低级) 醇盐 (如甲醇钠、乙醇钠等)、吡啶、二甲吡啶、甲基吡啶、二甲氨基吡啶、N- (低级) 烷基吗啉、N, N-二 (低级) 烷基苯胺、N, N-二 (低级) 烷基苯胺等。

当碱和 / 或起始化合物处于液态时, 它们也可作溶剂使用。

方法 (A)

使化合物 (V) 或其盐与化合物 (VI) 或其盐、反应可制得化合物 (VII) 或其盐。

此反应可采用制备方法 2 中公开的方法或与此相近的方法完成。

方法 (B)

使化合物 (VII) 或其盐与化合物 (VIII) 或其盐反应可制得化合物 (IX) 或其盐。

此反应可采用制备方法 3 中公开的方法或与此相似的方法完成。

方法 (C)

化合物 (X) 或其盐可通过 O - N 键的裂解反应由化合物 (IX) 或其盐制得。

此反应可采用制备方法 4 中公开的方法或与此相近的方法完成。

方法 (D) - ①

化合物 (XI) 或其盐可通过卤化反应由化合物 (X) 或其盐制得。

通常选用常规的卤化剂进行卤化反应。这些卤化剂例如卤素 (如氯、溴等)、三卤化磷 (如三溴化磷、三氯化磷等)、五卤化磷 (五氯化磷、五溴化磷等)、氯化磷 (如三氯化磷酰、氯化磷酰等)、亚磺酰卤 (如亚磺酰氯、亚磺酰溴等)、草酰卤 (如草酰氯、草酰溴等)。

反应通常在溶剂中进行, 如水、醇类 (如甲醇、乙醇、异丙醇等)、苯、二噁烷、N, N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、二氯甲烷、氯化乙烯、氯仿、乙醚或其它对反应无不利影响的溶剂。

反应温度要求并不苛刻, 通常从冷却到温热都能使反应完成。

方法 (D) - ②

使化合物 (XI) 或其盐与化合物 (XII) 或其盐反应可制得化合物 (XIII) 或其盐。

反应通常在普通溶剂中进行, 如水、醇 (如甲醇、乙醇等)、苯、N, N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、甲苯、二氯甲烷、氯化乙烯、氯仿、乙醚或其他对反应无不利影响的溶剂。

反应温度要求并不苛刻, 通常从温热到加热都能使反应完成。

方法 (E)

使化合物 (XIV) 或其盐与化合物 (XV) 或其盐反应可制得化合物 (X) 或其盐。

反应通常在普通溶剂中进行, 如水、醇类 (如甲醇、乙醇等)、

苯、N, N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、甲苯、二氯甲烷、氯化乙烯、氯仿、二噁烷、乙醚或其他对反应后不利影响的溶剂。这些溶剂也可与水混合使用。

反应温度要求并不苛刻，通常从温热到加热都能使反应完成。

反应通常在无机碱或有机碱存在下进行。这些碱包括碱金属（如钠、钾等）、碱金属氢氧化物（如氢氧化钠、氢氧化钾等）、碱金属碳酸氢盐（如碳酸氢钠、碳酸氢钾等）、碱金属碳酸盐（如碳酸钠、碳酸钾等）、三（低级）烷基胺（如三甲胺、三乙胺、二异丙基乙胺等）、碱金属氢化物（如氢化钠等）、碱金属（低级）醇盐（如甲醇钠、乙醇钠等）、吡啶、二甲吡啶、甲基吡啶、二甲氨基吡啶、N-（低级）烷基吗啉、N, N-二（低级）烷基苄胺、N, N-二（低级）烷基苯胺等。

当碱和/或起始化合物处于液态时，它们也可作溶剂使用。

方法（F）

使化合物（X）或其盐与化合物（VII）或其盐反应可制得化合物（XIII）或其盐。

反应通常在普通溶剂中进行，如苯、N, N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、甲苯、二氯甲烷、氯化乙烯、氯仿、二噁烷、乙醚或其他对反应无不利影响的溶剂。

反应温度要求并不苛刻，通常从温热到加热都能使反应完成。

反应通常在包括路易斯酸在内的酸存在下进行。

合适的酸可包括有机酸〔如甲酸、乙酸、丙酸、三氯乙酸、三氟乙酸等〕、无机酸〔如盐酸、氢溴酸、硫酸、氯化氢、溴化氢、卤化锌（如氯化锌、溴化锌等）等〕。

当酸和/或起始化合物处于液态时，它们也可作为溶剂使用。

方法 (G)

化合物 (X V I) 或其盐可通过重氮化反应由化合物 (X I I I) 或其盐制得。

反应通常采用常规的重氮化试剂进行。这些重氮化试剂例如碱金属亚硝酸盐 (如亚硝酸钠等) 与无机酸 (如盐酸、氢溴酸等) 的混合物、异戊基亚硝酸酯与有机酸 (如乙酸、苯甲酸等) 的混合物等。

反应通常在普通溶剂中进行, 如水、醇 (如甲醇、乙醇等)、苯、N, N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、甲苯、二氯甲烷、氯化乙烯、氯仿、乙醚或其他对反应无不利影响的溶剂。

反应温度要求并不苛刻, 一般在冷却条件下进行。

方法 (H)

使化合物 (X V I) 或其盐与化合物 (X V I I) 或其盐反应可制得化合物 (I I a) 或其盐。

反应通常在普通溶剂中进行, 如水、醇 (如甲醇、乙醇等)、苯、N, N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、甲苯、二氯甲烷、氯化乙烯、氯仿、乙醚或其他对反应无不利影响的溶剂。

反应温度要求并不苛刻, 通常从冷却到温热都能使反应完成。

方法 (I)

使化合物 (I b) 或其盐与化合物 (X V I I I) 或其盐反应可制得化合物 (I I I) 或其盐。

反应通常在普通溶剂中进行, 如水、醇类 (如甲醇、乙醇等)、苯、N, N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、甲苯、二氯甲烷、氯化乙烯、氯仿、二噁烷、乙醚或其他对反应后不利影响的溶剂。这些溶剂也可与水混合使用。

反应温度要求并不苛刻, 通常从冷却到温热都能使反应完成。

反应可能在包括路易斯酸在内的酸存在下进行。

合适的酸可包括有机酸 [如甲酸、乙酸、丙酸、三氯乙酸、三氟乙酸等] 、无机酸 [如盐酸、氢溴酸、硫酸、氯化氢、溴化氢、氯化锌 (如氯化锌、溴化锌等) 等] 。

当酸和 / 或起起化合物处于液态时, 它们也可作为溶剂使用。

合适的“阴离子”可包括此反应所用化合物衍生出的阴离子, 如酸残基 [如卤素 (如氟、氯、溴、碘) 等] 、 OH^- 及其他类似物。

在方法 (1) - (7) 和 (A) - (I) 中, 起始化合物和目标化合物的适宜盐类可参考化合物 (I) 中的盐类。

本发明的新型吡唑衍生物及其可药用盐对体内白细胞素-1 (IL-1) 的产生有强的抑制活性, 还对肿瘤坏死因子 (TNF) 的产生也有强的抑制活性, 因此可用作体内白细胞素 (IL-1) 生成抑制剂和肿瘤坏死因子 (TNF) 生成抑制剂。

因此, 这种新型吡唑衍生物 (I) 及其可药用盐可用于预防和治疗由 IL-1 和 TNF 介导的疾病, 例如慢性炎症 (如风湿性关节炎、骨关节炎等) ; 骨质疏松; 移植排异; 哮喘; 内毒休克、特异性自身免疫疾病 [如关节强硬性脊椎炎、自身免疫性血液疾病 (如溶血性贫血症、再生障碍性贫血症、单纯红细胞性贫血症、特发性血小板减少症等) 、全身性红斑狼疮、多软骨症、硬皮症、韦格内氏肉芽肿病、皮炎、慢性活动性肝炎、重症肌无力、牛皮癣、特发性口炎性腹泻、自身免疫性肠炎疾病 (如溃疡性结肠炎、克罗思氏病等) 、内分泌性眼病、格雷夫斯氏痛、类肉瘤病、多发性硬化症、原发性胆汁性肝硬化、幼年起病型糖尿病 (I 型糖尿病) 、莱特尔氏综合症、非传染性葡萄膜炎、自身免疫性角膜炎 (春季卡他性角膜结膜炎、干性角膜结膜炎等) 、肺间质纤维化、关节病型牛皮癣、肾小球性肾性 (如肾病

综合症（如特发性肾病综合症、最小变化肾病等）等〕等〕；癌恶病质；爱滋病恶病质及其它类似疾病。

下面给出具有代表性的吡唑衍生物（I）的药理测试数据说明本发明的吡唑衍生物（I）及其可药用盐的药用性。

下列测试中提到的“实施例16-（5）”和“实施例18-（2）”各自代表实施例16-（5）和实施例18-（2）中所制得的化合物。

（a）对体内白细胞素-1（LI-1）产生的抑制活性

1. 测试方法

在不合适适当稀释的测试化合物或含有适当稀释的测试化合物条件下，将净化后的人体末梢血液单核白细胞用脂多糖细菌（ $1 \mu\text{g}/10^4$ 细胞）激活2天，激活环境为温度 37°C ，潮湿 $5\% \text{CO}_2$ 气氛。培养物上清液用LI-1 ELISA测定法检测。

测试化合物溶于无水DMSO（二甲亚砜）制成 10mM 储备液，再用血清RPMI 1640 稀释。

IL-1 含量采用一种夹层技术（Sandwich technique）由商用ELISA 仪（Ohtsuka assay, Japan）定量测定。 $\text{IL-1}\beta$ 的检测灵敏度为 $20 \text{pg}/\text{ml}$ 。

导致 50% 抑制作用的抑制浓度（ IC_{50} ）由剂量-响应数据的回归分析计算得到。

2. 测试结果

测试化合物	IC_{50} (M)
实施例16-（5）	9.2×10^{-8}
实施例18-（2）	8.8×10^{-8}

（b）对肿瘤坏死因子（TNF）产生的抑制活性

1. 测试方法

在不合适适当稀释的测试化合物或含有适当稀释的测试化合物条件下，将净化后的人体末梢血液单核白细胞用脂多糖细菌（ $1\ \mu\text{g}/10^4$ 细胞）激活 2 天，激活环境为温度 $37\ ^\circ\text{C}$ ，潮湿 $5\% \text{CO}_2$ 气氛。培养物上清液用 TNF ELISA 测定法检测。

TNF 含量采用夹层技术由商用 ELISA 仪（Endogen, Inc. USA）测定。TNF 的检测灵敏度为 $1.2\ \text{pg}/\text{ml}$ 。

导致 50% 抑制作用的抑制浓度（ IC_{50} ）由剂量-响应数据的回归分析计算得到。

2. 测试结果

测试化合物	IC_{50} (M)
实施例 16-(5)	9.2×10^{-8}
实施例 18-(2)	1.1×10^{-7}

用于施药时，本发明的目标化合物（I）及其可药用盐以与常用可药用载体混合制成常规药物制剂的形式使用。可药用载体例如适合于口服、肠胃外给药或外用的有机或无机固体或液体赋形剂。药物制剂可制成固体剂形，如粒剂、胶囊剂、片剂、糖锭剂或栓剂；或液体剂形，如溶液剂，用于注射、摄入、滴眼等的悬浮液剂或乳液剂。如果需要，药物制剂中还可包括辅助物质，如稳定剂、湿润或乳化剂、缓冲剂或其他常用的添加剂。

有效成份的给药通常用 $0.001\ \text{mg}/\text{kg}$ 至 $500\ \text{mg}/\text{kg}$ 的单位剂量，优选 $0.01\ \text{mg}/\text{kg}$ 至 $10\ \text{mg}/\text{kg}$ ，每天 1 至 4 次。当然，上述剂量可根据病

人的年龄、体重和身体状况或给药方法相应增加或减少。

目标化合物 (I) 的优选实施方案如下：

R^1 代表可含 1 至 3 个 (1 个或 2 个更优选) 合适取代基的苯基；更优选可含 1 至 3 个，尤其优选 1 或 2 个，最优选 1 个选自下列基团取代基的苯基：低级烷基、低级烷氧基、低级链烯基、低级炔基、单 (或二或三) 卤代 (低级) 烷基、卤素、羧基、被保护的羧基、羟基、被保护的羟基、芳基、芳 (低级) 烷基、羧基 (低级) 烷基、被保护的羧基 (低级) 烷基、氨基、被保护的氨基、二 (低级) 烷基氨基、羟基 (低级) 烷基、被保护的羟基 (低级) 烷基、硝基、酰基、氰基、巯基、低级烷硫基和亚氨基；

最优选卤代苯基；或者

代表可含 1 至 3 个 (1 个或 2 个更优选) 合适取代基的吡啶基；更优选含 1 至 3 个，尤其优选 1 或 2 个，最优选 1 个选自下列基团取代基的吡啶基：低级烷基、低级烷氧基、低级链烯基、低级炔基、单 (或二或三) 卤代 (低级) 烷基、卤素、羧基、被保护的羧基、羟基、被保护的羟基、芳基、芳 (低级) 烷基、羧基 (低级) 烷基、被保护的羧基 (低级) 烷基、氨基、被保护的氨基、二 (低级) 烷基氨基、羟基 (低级) 烷基、被保护的羟基 (低级) 烷基、硝基、酰基、氰基、巯基、低级烷硫基和亚氨基；

最优选吡啶基；

R^2 代表可含 1 至 3 个 (1 个或 2 个更优选) 合适取代基的苯基；更优选可含 1 至 3 个，尤其优选 1 或 2 个，最优选 1 个选自下列基团取代基的苯基：低级烷基、低级烷氧基、低级链烯基、低级炔基、单 (或二或三) 卤代 (低级) 烷基、卤素、羧基、被保护的羧基、羟基、被保护的羟基、芳基、芳 (低级) 烷基、羧基 (低级) 烷基、被保护

的羧基（低级）烷基、氨基、被保护的氨基、二（低级）烷基氨基、羟基（低级）烷基、被保护的羟基（低级）烷基、硝基、酰基、氰基、巯基、低级烷硫基和亚氨基；

最优选卤代苯基；或者

代表可含 1 至 3 个（1 个或 2 个更优选）合适取代基的吡啶基；更优选可含 1 至 3 个，尤其优选 1 或 2 个，最优选 1 个选自下列基团取代基的吡啶基：低级烷基、低级烷氧基、低级链烯基、低级炔基、单（或二或三）卤代（低级）烷基、卤素、羧基、被保护的羧基、羟基、被保护的羟基、芳基、芳（低级）烷基、羧基（低级）烷基、被保护的羧基（低级）烷基、氨基、被保护的氨基、二（低级）烷基氨基、羟基（低级）烷基、被保护的羟基（低级）烷基、硝基、酰基、氰基、巯基、低级烷硫基和亚氨基；

最优选吡啶基；

最优选吡啶基、卤代吡啶基或低级烷氧基吡啶基；

R^3 代表氢或低级链烷酰基。

R^4 代表氢原子；低级烷基；环（低级）烷基；环（低级）烷基—（低级）烷基；羧基（低级）烷基；酯化羧基（低级）烷基 [更优选低级烷氧基羧基（低级）烷基]；

可含 1 至 3 个（更优选 1 个或 2 个）合适取代基的苯（低级）烷基，更优选可含 1 至 3 个，尤其优选 1 或 2 个选自下列基团取代基的苯（低级）烷基：卤素、低级烷基、低级烷氧基、低级链烯基、低级炔基、单（或二或三）卤代（低级）烷基和二（低级）烷基氨基；最优选单（或二）卤代苯（低级）烷基；或者金刚烷基；苯基（低级）链烯基；

四氢吡喃基、哌啶基或二氧杂螺十一烷基，其中每个基团都可含 1 至

3个（更优选1或2个）选自低级烷基和酰基的取代基；更优选各自可含1或2个选自低级烷基和低级链烷酰基的取代基的四氢吡喃基、哌啶基或二氧杂螺十一烷基；最优选四氢吡喃基、低级烷基哌啶基、低级链烷酰基哌啶基或二（低级）烷基二氧杂螺十一烷基；

2,3-二氢化茛基；

可含1至3个（更优选1或2个）合适取代基的低级链烷酰基，更优选可含1至3个，尤其优选1或2个，最优选1个选自下列基团的取代基的低级链烷酰基：羧基、被保护的羧基、低级烷氧基、卤素、被保护的氨基、氨基、羟基、被保护的羟基和二（低级）烷基氨基；最优选可含有1个选自下述基团的取代基的低级链烷酰基：羧基、酯化羧基、低级烷氧基、卤素、低级烷氧羰基氨基、低级链烷酰氨基、氨基、羟基、酰氧基（更优选低级链烷酰氧基或环（低级）烷基羰氧基）和二（低级）烷基氨基；

低级烷氧羰基；低级烷氧乙醛酰基；低级烷基磺酰基；环（低级）烷基羰基；

可含1至3个（更优选1或2个）合适取代基的芳酰基，更优选可含1至3个，尤其优选1或2个选自下列基团取代基的苯甲酰基：单（或二或三）卤代（低级）烷基、卤素、被保护的羧基和羟基，最优选可含1或2个选自下述基团的取代基的苯甲酰基：三卤（低级）烷基、卤素、酰氧基（更优选低级链烷酰氧基）和羟基；

可含1至3个（更优选1或2个）合适取代基的芳（低级）链烷酰基，更优选可含1至3个，尤其优选1或2个选自下列基团的取代基的苯（低级）链烷酰基：低级烷氧基、芳基、卤素和单（或二或三）卤代（低级）烷基，最优选可含1或2个选自下列基团取代基的苯（低级）链烷酰基：低级烷氧基、苯基、卤素和三卤代（低级）烷基；芳（低

级)链烯酰基[更优选苯(低级)链烯酰基];芳硫基(低级)链烷酰基(更优选苯硫基(低级)链烷酰基);芳基氨基甲酰基(更优选苯基氨基甲酰基);芳基-硫代氨基甲酰基(更优选苯基-硫代氨基甲酰基);

可含1至3个(更优选1或2个)合适取代基的芳基乙醛酰基,更优选可含1至3个,尤其优选1或2个,最优选1个选自下列基团的取代基的苯基乙醛酰基:单(或二或三)卤代(低级)烷基和低级烷氧基,最优选可含1个选自下列基团的取代基的苯基乙醛酰基:三卤代(低级)烷基和低级烷氧基;

可含1个或2个合适取代基的氨基甲酰基,取代基选自低级烷基、羟基(低级)烷基、被保护的羟基(低级)烷基(更优选酰氧基(低级)烷基)、低级烷氧基和环(低级)烷基;杂环羰基(更优选吗啉基羰基);杂环(低级)链烷酰基(更优选吡啶基(低级)链烷酰基或吗啉基(低级)链烷酰基);或杂环氨基甲酰基(更优选哌啶基氨基甲酰基);和

R⁵代表氢或低级烷基。

下面提供一些制备例和实施例进一步详细说明本发明。

制备(1)

在冰冷却下将1.0M二(三甲基甲硅烷基)氨基化锂四氢呋喃溶液(1.6 l)滴加至4-甲基吡啶(74.4g)和4-氟苯甲酸乙酯(134.4g)的无水四氢呋喃溶液(600ml)中,室温搅拌反应30分钟。向反应混合物中加入己烷(2.2 l)并收集分离出的固体,用己烷洗涤后干燥。随后将所得固体溶于3N盐酸(800ml)并用饱和碳酸氢钠水溶液中和,收集分离出的固体,用水洗涤后干燥,得到1-(4-氟苯基)-2-(吡啶-4-基)乙-1-酮(148g)。

熔点：93 - 94 °C

NMR (CDCl₃, δ) : 4.28 (2H, s), 7.09-7.25 (4H, m),
8.01 (1H, d, J=5Hz), 8.06 (1H, d, J=5Hz), 8.60
(2H, d, J=6Hz)

制备 2

在氮气保护下使 1 - (4 - 氟苯基) - 2 - (吡啶 - 4 - 基) 乙
- 1 - 酮 (5.12g) 和 N, N - 二甲基甲酰氨基二甲缩醛 (16 ml) 的混
合物于 100 °C 搅拌反应 3 小时。真空浓缩冷却的反应混合物, 所得残
留物用异丙醚结晶制得 3 - 二甲氨基 - 1 - (4 - 氟苯基) - 2 -
(吡啶 - 4 - 基) - 2 - 丙烯 - 1 - 酮 (6.15g)。

NMR (CDCl₃, δ) : 2.82 (6H, s), 6.99 (2H, t, J=9Hz),
7.03 (2H, d, J=6Hz), 7.35-7.55 (3H, m),
8.48 (2H, br)

制备 3

将 3 - 二甲氨基 - 1 - (4 - 氟苯基) - 2 - (吡啶 - 4 - 基)
- 2 - 丙烯 - 1 - 酮 (6.15g) 和盐酸羟氨 (4.75g) 的混合物在无水
乙醇 (40 ml) 中回流 20 分钟。真空浓缩冷却后的混合物, 所得残
留物溶解于稀盐酸中, 然后用饱和碳酸氢钠溶液处理。过滤收集沉淀,
用水洗涤后干燥得到 5 - (4 - 氟苯基) - 4 - (吡啶 - 4 - 基) 异
噁唑 (5.35g)。

熔点：95 - 97 °C

NMR (CDCl₃, δ) : 7.15 (2H, t, J=9Hz), 7.37 (2H, d,
J=6Hz), 7.61 (2H, dd, J=5Hz and 9Hz), 8.46 (1H,
s), 8.67 (2H, d, J=6Hz)

制备 4

将 5 - (4 - 氟苯基) - 4 - (吡啶 - 4 - 基) 异噁唑 (5.35g) 和 1 N 氢氧化钠水溶液 (500ml) 混合制得的悬浮液在 60 °C 下搅拌反应 1 小时。冷却反应溶液并用浓盐酸将其 pH 值调至 6，收集分离出的固体，用水洗涤并干燥得到 3 - (4 - 氟苯基) - 3 - 氧代 - 2 - (吡啶 - 4 - 基) 丙腈 (5.27g)。

熔点：222-225°C

NMR (CDCl₃ + CD₃OD, δ) : 7.11 (2H, t, J=9Hz), 7.77 (2H, dd, J=5Hz and 9Hz), 7.82 (2H, d, J=6Hz), 8.21 (2H, d, J=6Hz)

制备 5

将 3 - (4 - 氟苯基) - 3 - 氧代 - 2 - (吡啶 - 4 - 基) 丙腈 (240mg) 的三氯磷酰 (3 ml) 溶液在 100°C 下搅拌反应 15 分钟，然后减压蒸发。向残留物中加入甲苯并真空浓缩。所得残留物溶解于乙醇 (2 ml) 并加入单水合肼 (150mg)，回流 3 小时后冷却。将混合物倒入饱和碳酸氢钠水溶液中，用乙醇和二氯甲烷 (2 : 8) 的混合物萃取分离出的油。萃取液用水洗涤、干燥并真空浓缩。残留物用甲醇结晶制得 5 - 氨基 - 3 - (4 - 氟苯基) - 4 - (吡啶 - 4 - 基) 吡唑 (110mg)。

熔点：> 250°C

NMR (CDCl₃ + CD₃OD, δ) : 7.08 (2H, t, J=9Hz), 7.23 (2H, d, J=6Hz), 7.33 (2H, dd, J=5Hz and 9Hz), 8.42 (2H, d, J=6Hz)

制备 6

在氮气保护下将钠 (2.48g) 溶于无水乙醇 (37 ml)。在此溶

液中加入 4-氟苯基乙腈 (11.65g) 和乙基异烟酸酯 (16.41ml), 回流 3 小时。将反应混合物冷却后倒入水中, 在减压下蒸去其中的乙醇。所得水溶液用乙醚洗涤并用稀盐酸中和。收集分离出的固体, 用水洗涤后干燥得到 2-(4-氟苯基)-3-氧代-3-(吡啶-4-基)丙腈 (16.43g)。

熔点: 230-232°C

NMR ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$, δ): 7.12 (2H, t, $J=9\text{Hz}$),
7.68 (2H, d, $J=6\text{Hz}$), 7.84 (2H, dd, $J=5\text{Hz}$ and
9Hz), 8.69 (2H, d, $J=6\text{Hz}$)

制备 7

将 2-(4-氟苯基)-3-氧代-3-(吡啶-4-基)丙腈 (10g)、单水合肼 (2.4ml) 和乙酸 (5.2ml) 于无水苯 (100ml) 中的混合液回流反应 4 小时。反应混合物冷却后用 3 N 盐酸 (80ml \times 3) 萃取。在减压下浓缩萃取物至 100ml 体积并用氨水中和。收集分离出的固体, 用水洗涤后干燥得到 5-氨基-4-(4-氟苯基)-3-(吡啶-4-基)吡啶 (2.02g)。

熔点: 116-118°C

NMR ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$, δ): 7.12 (2H, t, $J=9\text{Hz}$),
7.25 (2H, dd, $J=5\text{Hz}$ and 9Hz), 7.38 (2H, d,
 $J=6\text{Hz}$), 8.46 (2H, d, $J=6\text{Hz}$)

制备 8

在冰冷却下, 将溶于水 (0.12ml) 和亚硝酸钠 (28 mg) 加至溶于水 (0.4ml) 的 5-氨基-4-(4-氟苯基)-3-(吡啶-4-基)吡啶 (100mg) 和浓盐酸 (0.2ml) 混合物中。所得混合物搅拌反应 30 分钟后向其中加入冷二氯甲烷 (5 ml)、饱和碳酸氢钠水溶

液 (2 ml) 和溶于二氯甲烷 (2 ml) 的 1 - (三苯基亚正磷基) - 2 - 丙酮 (126mg) , 在 1 0 ° C 搅拌反应 2 小时。分离出的有机层干燥在真空下浓缩。残留物用硅胶柱色谱分离纯化并用二异丙醚结晶, 最后制得 8 - (4 - 氟苯基) - 4 - 甲基 - 7 - (吡啶 - 4 - 基) 吡啶并 [5,1-c] [1,2,4] 三嗪 (4 1 mg) 。

熔点: 202.5-204.0°C

NMR (CDCl₃, δ) : 2.91 (3H, s), 7.18 (2H, t, J=9Hz), 7.62 (2H, dd, J=5Hz and 9Hz), 7.68 (2H, d, J=6Hz), 8.70 (2H, d, J=6Hz), 8.79 (1H, s)

制备 9

采用与制备方法 8 相似的方法制得以下化合物。

(1) . 8 - (4 - 氟苯基) - 7 - (吡啶 - 4 - 基) 吡啶并 [5,1-c] - [1,2,4] 三嗪

熔点: 180-182°C

NMR (CDCl₃, δ) : 7.20 (2H, t, J=9Hz), 7.55-7.70 (4H, m), 8.59 (1H, d, J=5Hz), 8.70 (2H, d, J=6Hz), 8.90 (1H, d, J=5Hz)

(2) . 7 - (4 - 氟苯基) - 4 - 甲基 - 8 - (吡啶 - 4 - 基) 吡啶并 [5,1-c] - [1,2,4] 三嗪

熔点: 220-223°C (分解)

NMR (CDCl₃, δ) : 2.90 (3H, s), 7.17 (2H, t, J=9Hz), 7.60-7.75 (4H, m), 8.67 (2H, d, J=6Hz), 8.81 (1H, m)

(3) . 7 - (4 - 氟苯基) - 8 - (吡啶 - 4 - 基) 吡啶并 [5,1-c] - [1,2,4] 三嗪

NMR (CDCl_3 , δ) : 7.18 (2H, t, $J=9\text{Hz}$), 7.60-7.75 (4H, m), 8.59 (1H, d, $J=4\text{Hz}$), 8.68 (2H, d, $J=6\text{Hz}$), 8.93 (1H, d, $J=4\text{Hz}$)

制备 1 0

采用与制备 1 相似的方法可制得以下化合物。

(1) . 2 - (2 - 氯吡啶 - 4 - 基) - 1 - (4 - 氟苯基) 乙烷 - 1 - 酮

熔点 : 99 - 130°C

NMR (CDCl_3 , δ) : 4.28 (2H, s), 7.11-7.22 (3H, m), 7.27 (1H, s), 8.03 (2H, dd, $J=6\text{Hz}$ and 9Hz), 8.37 (1H, d, $J=6\text{Hz}$)

(2) . 2 - (2 - 溴吡啶 - 4 - 基) - 1 - (4 - 氟苯基) 乙烷 - 1 - 酮

熔点 : 100°C - 104°C

NMR (CDCl_3 , δ) : 4.25 (2H, s), 7.14-7.24 (3H, m), 7.40 (1H, s), 8.02 (2H, dd, $J=6\text{Hz}$ and 9Hz), 8.35 (1H, d, $J=6\text{Hz}$)

制备 1 1

采用与制备 2 和 3 相似的方法可制得以下化合物。

(1) . 4 - (2 - 氯吡啶 - 4 - 基) - 5 - (4 - 氟苯基) 异噻唑

熔点 : 94 - 96°C

NMR (CDCl_3 , δ) : 7.17 (2H, t, $J=9\text{Hz}$), 7.22 (1H, d, $J=6\text{Hz}$), 7.36 (1H, s), 7.62 (2H, dd, $J=6\text{Hz}$ and 9Hz), 8.41 (1H, d, $J=6\text{Hz}$), 8.43 (1H, s)

(2). 4 - (2 - 溴吡啶 - 4 - 基) - 5 - (4 - 氟苯基) 异噁唑

熔点: 136 - 138°C

NMR (CDCl_3 , δ): 7.28 (2H, t, $J=9\text{Hz}$), 7.24 (1H, d, $J=6\text{Hz}$), 7.53 (1H, s), 7.63 (2H, dd, $J=6\text{Hz}$ and 9Hz), 8.39 (1H, d, $J=6\text{Hz}$), 8.44 (1H, s)

制备 1 2

采用与制备方案 4 和 6 相似的方法中可制得以下化合物。

(1). 2 - (2 - 氯吡啶 - 4 - 基) - 3 - (4 - 氟苯基) - 3 - 氧代丙腈

熔点: 204 - 206°C (分解)

NMR ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$, δ): 7.13 (2H, t, $J=9\text{Hz}$), 7.72 (2H, dd, $J=6\text{Hz}$ and 9Hz), 7.78-7.90 (2H, m), 8.08 (1H, m)

(2). 2 - (2 - 溴吡啶 - 4 - 基) - 3 - (4 - 氟苯基) - 3 - 氧代丙腈

熔点: 217 - 219°C (分解)

NMR ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$, δ): 7.13 (2H, t, $J=9\text{Hz}$), 7.73 (2H, dd, $J=6\text{Hz}$ and 9Hz), 7.79-7.90 (2H, m), 8.23 (1H, m)

制备 1 3

采用与制备 5 和 7 相似的方法可制得以下化合物。

(1). 5 - 氨基 - 4 - (2 - 氯吡啶 - 4 - 基) - 3 - (4 - 氟苯基) 吡唑

熔点: 213 - 216°C

NMR ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$, δ) : 7.03-7.14 (3H, m),
7.29-7.38 (3H, m), 8.23 (1H, d, $J=6\text{Hz}$)

(2). 5-氨基-4-(2-溴吡啶-4-基)-3-(4-氟苯基)吡唑

熔点: 213-215°C

NMR ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$, δ) : 7.01-7.14 (3H, m),
7.28-7.47 (3H, m), 8.24 (1H, d, $J=6\text{Hz}$)

制备 14

采用与制备 8 相似的方法可制得以下化合物。

(1). 8-(2-氯吡啶-4-基)-7-(4-氟苯基)吡唑并[5,1-c][1,2,4]三嗪

熔点: >250°C

NMR (DMSO-d_6 , δ) : 7.40 (2H, t, $J=9\text{Hz}$), 7.58 (1H, d, $J=6\text{Hz}$), 7.70 (2H, dd, $J=6\text{Hz}$ and 9Hz), 7.80 (1H, s), 8.49 (1H, d, $J=6\text{Hz}$), 9.20 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 9.40 (1H, d, $J=5\text{Hz}$)

(2). 8-(2-溴吡啶-4-基)-7-(4-氟苯基)吡唑并[5,1-c][1,2,4]三嗪

熔点: 258°C (分解)

NMR (DMSO-d_6 , δ) : 7.42 (2H, t, $J=9\text{Hz}$), 7.58 (1H, d, $J=6\text{Hz}$), 7.71 (2H, dd, $J=6\text{Hz}$ and 9Hz), 7.80 (1H, s), 8.50 (1H, d, $J=6\text{Hz}$), 9.20 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 9.43 (1H, d, $J=5\text{Hz}$)

(3). 7-(4-氟苯基)-8-(2-氟吡啶-4-基)吡唑并[5,1-c][1,2,4]三嗪

熔点：240-242°C

NMR ($\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{OD} = 9:1, \delta$) : 7.23 (2H, t, $J=9\text{Hz}$),
7.42 (1H, s), 7.57 (1H, d, $J=6\text{Hz}$),
7.69 (2H, dd, $J=6\text{Hz}$ and 9Hz),
8.24 (1H, d, $J=6\text{Hz}$), 8.78 (1H, d, $J=4\text{Hz}$),
9.01 (1H, d, $J=4\text{Hz}$)

制备 15

在 7-(4-氟苯基)-8-(2-氟吡啶-4-基)吡唑并 [5,1-c] [1,2,4] 三嗪 (350mg) 的甲醇 (2 ml) 悬浮液中滴入浓硫酸 (0.32ml)。混合物回流 1 小时后冷却并倒入冷水中。用饱和碳酸氢钠水溶液中和所得水溶液并用二氯甲烷萃取分离出的油。萃取液用盐水洗涤，干燥并真空浓缩。残留物用硅胶柱色谱分离纯化，用甲醇结晶纯化油后得到 7-(4-氟苯基)-8-(2-甲氧基吡啶-4-基)吡唑并 [5,1-c] [1,2,4] 三嗪 (220mg)。

熔点：223-225°C

NMR ($\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{OD} = 9:1, \delta$) : 3.99 (3H, s),
7.10-7.25 (4H, m), 7.69 (2H, dd, $J=6\text{Hz}$ and 9Hz),
8.21 (1H, d, $J=6\text{Hz}$), 8.68 (1H, d, $J=4\text{Hz}$),
8.93 (1H, d, $J=4\text{Hz}$)

实施例 1

在 7-(4-氟苯基)-8-(吡啶-4-基)吡唑并 [5,1-c] [1,2,4] 三嗪 (2.2g) 的甲醇 (20 ml) 悬浮液中加入氟基硼氢化钠 (480mg)。用 1 N 盐酸保持混合物 pH 值在 2 至 3 范围内 2 小时，如此再重复三次使还原反应彻底完成。然后真空浓缩混合物并将残留物溶于 2 N 盐酸中。使混合物在 80°C 下搅拌反应 30 分钟并冷却。

用饱和碳酸氢钠水溶液中和所得溶液。收集分离出的固体，用水和乙醇洗涤干燥后制得 7 - (4 - 氟苯基) - 8 - (吡啶 - 4 - 基) - 1, 2, 3, 4 - 四氢吡啶并 [5, 1 - c] [1, 2, 4] 三嗪 (2.06g)。

熔点：233 - 235°C

NMR (CDCl₃:CD₃OD = 9:1, δ) : 3.37 (2H, t, J=6Hz),
4.17 (2H, t, J=6Hz), 7.13 (2H, t, J=9Hz),
7.30-7.50 (4H, m), 8.24 (2H, d, J=6Hz)

实施例 2

采用与实施例 1 相似的方法可制得以下化合物。

(1) . 7 - (4 - 氟苯基) - 4 - 甲基 - 8 - (吡啶 - 4 - 基)
- 1, 2, 3, 4 - 四氢吡啶并 [5, 1 - c] [1, 2, 4] 三嗪

熔点：219 - 221°C

NMR (CDCl₃:CD₃OD = 9:1, δ) : 1.60 (3H, d, J=7Hz),
3.05 (1H, dd, J=6Hz and 14Hz), 3.38 (1H, dd,
J=4Hz and 14Hz), 4.33 (1H, m), 7.06 (2H, t,
J=9Hz), 7.12 (2H, d, J=6Hz), 7.40 (2H, dd,
J=6Hz and 9Hz), 8.37 (2H, d, J=6Hz)

(2) . 8 - (4 - 氟苯基) - 7 - (吡啶 - 4 - 基) - 1, 2, 3,
4 - 四氢吡啶并 [5, 1 - c] [1, 2, 4] 三嗪

熔点：> 250°C

NMR (CDCl₃, δ) : 3.38 (2H, q, J=6Hz), 3.60 (1H, m),
4.21 (2H, t, J=6Hz), 5.47 (1H, d, J=5Hz), 7.06
(2H, t, J=9Hz), 7.19 (2H, dd, J=6Hz and 9Hz),
7.35 (2H, d, J=6Hz), 8.49 (2H, d, J=6Hz)

实施例 3

在冰冷却下将醋酸酐 (75mg) 加入溶于乙酸 (2 ml) 的 7 - (4

- 氟苯基) - 8 - (吡啶 - 4 - 基) - 1,2,3,4-四氢吡啶并 [5,1-c] [1,2,4]三嗪 (207mg) 溶液中, 在室温下搅拌反应 1 小时并真空浓缩。残留物溶于水 (3 ml) 中并用饱和碳酸氢钠水溶液中和所得溶液。分离出的油用二氯甲烷萃取, 萃取液真空干燥浓缩。残留物用乙酸乙酯结晶后得到 2-乙酰基-7-(4-氟苯基)-8-(吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氢吡啶并 [5,1-c] [1,2,4]三嗪 (195mg)。

熔点: 216-218°C

NMR ($\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{OD} = 9:1, \delta$): 2.28 (3H, s), 4.13 (2H, t, $J=6\text{Hz}$), 4.26 (2H, t, $J=6\text{Hz}$), 7.05 (2H, t, $J=9\text{Hz}$), 7.27 (2H, d, $J=6\text{Hz}$), 7.40 (2H, dd, $J=6\text{Hz}$ and 9Hz), 8.42 (2H, d, $J=6\text{Hz}$)

实施例 4

采用与实施例 3 相近的方法可制得以下化合物。

(1). 2-乙酰基-8-(4-氟苯基)-7-(吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氢吡啶并 [5,1-c] [1,2,4]三嗪

熔点: 115-120°C

NMR (CDCl_3, δ): 2.28 (3H, s), 4.14 (2H, t, $J=6\text{Hz}$), 4.28 (2H, t, $J=6\text{Hz}$), 6.08 (1H, s), 7.09 (2H, t, $J=9\text{Hz}$), 7.23 (2H, dd, $J=6\text{Hz}$ and 9Hz), 7.35 (2H, d, $J=6\text{Hz}$), 8.49 (2H, d, $J=6\text{Hz}$)

(2). 7-(4-氟苯基)-2-甲酰基-8-(吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氢吡啶并 [5,1-c] [1,2,4]三嗪

熔点: 233-235°C

NMR (CDCl_3, δ): 4.10-4.20 (2H, m), 4.25-4.40 (2H, m), 6.50 (1H, br s), 7.05 (2H, t, $J=9\text{Hz}$), 7.15

(2H, d, J=6Hz), 7.40 (2H, dd, J=6Hz and 9Hz),
8.45 (2H, d, J=6Hz), 8.55 (1H, s)

实施例 5

在溶于无水二氯甲烷的 7 - (4 - 氟苯基) - 8 - (吡啶 - 4 - 基) - 1,2,3,4-四氢吡啶并 [5,1-c] [1,2,4] 三嗪 (101mg) 和三乙胺 (101mg) 混合物中加入醋酸酐 (54 mg), 在室温下搅拌反应 4 小时, 然后在混合物中加入甲醇 (1 ml)。混合物放置 30 分钟后真空浓缩。剩余物用硅胶柱色谱分离精制。第一个馏分真空浓缩后用二乙醚和正庚烷混合物结晶制得 1,2-二乙酰基 - 7 - (4 - 氟苯基) - 8 - (吡啶 - 4 - 基) - 1,2,3,4-四氢吡啶并 [5,1-c] [1,2,4] 三嗪 (22 mg)。

熔点: 162-164°C

NMR (CDCl₃, δ) : 2.11 (3H, s), 2.32 (3H, s), 3.40 (1H, m), 4.20-4.45 (2H, m), 5.07 (1H, dd, J=6Hz and 14Hz), 7.10 (2H, t, J=9Hz), 7.14 (2H, d, J=6Hz), 7.33 (2H, dd, J=6Hz and 9Hz), 8.58 (2H, d, J=6Hz)

第二个馏分真空浓缩后用乙酸乙酯结晶制得 2 - 乙酰基 - 7 - (4 - 氟苯基) - 8 - (吡啶 - 4 - 基) - 1,2,3,4-四氢吡啶并 [5,1-c] [1,2,4] 三嗪 (101mg)。

熔点: 216-218°C

NMR (CDCl₃:CD₃OD = 9:1, δ) : 2.28 (3H, s), 4.12 (2H, t, J=6Hz), 4.25 (2H, t, J=6Hz), 7.07 (2H, t, J=9Hz), 7.20 (2H, d, J=6Hz), 7.40 (2H, dd, J=6Hz and 9Hz), 8.42 (2H, d, J=6Hz)

实施例 6

使 7 - (4 - 氟苯基) - 4 - 甲基 - 8 - (吡啶 - 4 - 基) - 1,2,3,4-四氢吡唑并 [5,1-c] [1,2,4] 三嗪按与实施例 5 相近的方法反应可制得以下二种化合物。

2 - 乙酰基 - 7 - (4 - 氟苯基) - 4 - 甲基 - 8 - (吡啶 - 4 - 基) - 1,2,3,4-四氢吡唑并 [5,1-c] [1,2,4] 三嗪。

熔点：247-249℃

NMR (CDCl₃:CD₃OD = 9:1, δ) : 1.60 (3H, d, J=7Hz),
2.30 (3H, s), 3.93 (1H, dd, J=6Hz and 13Hz),
4.10 (1H, dd, J=5Hz and 13Hz), 4.46 (1H, m),
7.06 (2H, t, J=9Hz), 7.21 (2H, d, J=6Hz), 7.41
(2H, dd, J=6Hz and 9Hz), 8.42 (2H, d, J=6Hz)

1,2-二乙酰基 - 7 - (4 - 氟苯基) - 4 - 甲基 - 8 - (吡啶 - 4 - 基) - 1,2,3,4-四氢吡唑并 [5,1-c] [1,2,4] 三嗪。

熔点：193-194℃

NMR (CDCl₃, δ) : 1.71 (3H, d, J=7Hz), 2.12 (3H, s),
2.31 (3H, s), 3.00 (1H, dd, J=11Hz and 13Hz),
4.43 (1H, m), 5.05 (1H, dd, J=6Hz and 13Hz),
7.00 (2H, t, J=9Hz), 7.13 (2H, d, J=6Hz), 7.35
(2H, dd, J=6Hz and 9Hz), 8.58 (2H, d, J=6Hz)

实施例 7

在氮气保护和冰冷却下，将溶于N-甲基-2-吡咯烷酮(0.5ml)的乙酰氧基乙酰氯(60mg, 0.441mmol)加至溶于N-甲基-2-吡咯烷酮(1.5ml)的7-(4-氟苯基)-8-(吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氢吡唑并[5,1-c][1,2,4]三嗪(100mg, 0.339mmol)

和吡啶 (54mg, 0.678mmol) 混合物中。搅拌反应 30 分钟后反应混合物用饱和碳酸氢钠水溶液稀释, 然后用乙酸乙酯萃取。有机相用水和盐水洗涤, 用硫酸钠干燥后真空浓缩。剩余物用硅胶柱色谱分离精制 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇: 100/1~20/1), 所得无定形产物用二异丙醚结晶得到 2-乙酰氧基乙酰-7-(4-氟苯基)-8-(吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氢吡啶并[5,1-c][1,2,4]三嗪 (76 mg)。

熔点: 121°C (分解)

NMR (DMSO- d_6 , δ): 2.10 (3H, s), 3.95-4.05 (2H, m), 4.10-4.20 (2H, m), 4.90 (2H, s), 7.15-7.30 (4H, m), 7.35-7.45 (2H, m), 8.45 (2H, d, $J=6\text{Hz}$), 8.70 (1H, s)

实施例 8

采用与实施例 7 相似的方法可制得以下几种化合物。

(1). 7-(4-氟苯基)-2-甲磺酰基-8-(吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氢吡啶并[5,1-c][1,2,4]三嗪

熔点: 133-135°C

NMR ($\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{OD} = 9:1$, δ): 3.16 (3H, s), 4.03 (2H, t, $J=6\text{Hz}$), 4.33 (2H, t, $J=6\text{Hz}$), 7.08 (2H, t, $J=9\text{Hz}$), 7.30-7.45 (4H, m), 8.40 (2H, d, $J=6\text{Hz}$)

(2). 7-(4-氟苯基)-2-甲氧基羰基-8-(吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氢吡啶并[5,1-c][1,2,4]三嗪

熔点: 215-216°C

NMR (DMSO- d_6 , δ): 3.65 (3H, s), 3.90-4.00 (2H, m), 4.10-4.25 (2H, m), 7.15 (2H, d, $J=6\text{Hz}$), 7.20 (2H, t, $J=9\text{Hz}$), 7.40 (2H, dd, $J=6\text{Hz}$ and 9Hz),

8.45 (2H, d, J=6Hz), 8.55 (1H, s)

(3). 7-(4-氟苯基)-8-(吡啶-4-基)-2-[4-(三氟甲基)苯甲酰基]-1,2,3,4-四氢吡啶并[5,1-c][1,2,4]三嗪

熔点: 207-209°C

NMR (DMSO-d₆, δ): 4.10-4.40 (4H, m), 6.75-6.90 (2H, m), 7.10-7.45 (4H, m), 7.75-7.85 (4H, m), 8.20-8.35 (2H, m)

(4). 2-内桂酰基-7-(4-氟苯基)-8-(吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氢吡啶并[5,1-c][1,2,4]三嗪

熔点: 228-230°C

NMR (CDCl₃, δ): 4.25-4.40 (4H, m), 6.25 (1H, br s), 7.05 (2H, t, J=9Hz), 7.20 (2H, d, J=6Hz), 7.30-7.60 (8H, m), 7.80 (1H, d, J=15Hz), 8.55 (2H, d, J=6Hz)

(5). 2-苯甲酰基-7-(4-氟苯基)-8-(吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氢吡啶并[5,1-c][1,2,4]三嗪

熔点: 141°C (分解)

NMR (CDCl₃, δ): 4.20-4.40 (4H, m), 6.85-7.10 (4H, m), 7.40 (2H, dd, J=6Hz and 9Hz), 7.45-7.65 (5H, m), 8.30-8.45 (2H, m)

(6). 2-[4-(乙酰氧基)苯甲酰基]-7-(4-氟苯基)-8-(吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氢吡啶并[5,1-c][1,2,4]三嗪

熔点：148°C（分解）

NMR (CDCl₃, δ) : 2.35 (3H, s), 4.25-4.40 (4H, m),
6.90-7.10 (4H, m), 7.20 (2H, t, J=9Hz), 7.40
(2H, dd, J=6Hz and 9Hz), 7.65 (2H, d, J=9Hz),
8.40 (2H, d, J=6Hz)

(7). 2-(3-羧基丙酰基)-7-(4-氟苯基)-8-(吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氢吡啶并[5,1-c][1,2,4]三嗪

熔点：214-215°C

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.45 (2H, t, J=6Hz), 2.72 (2H, t,
J=6Hz), 4.02 (2H, t, J=5Hz); 4.15 (2H, t,
J=5Hz), 7.10-7.30 (4H, m), 7.40 (2H, dd, J=6Hz
and 9Hz), 8.49 (2H, d, J=6Hz), 8.70 (1H, s)

(8). 2-氯乙酰基-7-(4-氟苯基)-8-(吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氢吡啶并[5,1-c][1,2,4]三嗪

NMR (CDCl₃, δ) : 4.15-4.25 (2H, m), 4.25-4.35 (2H,
m), 4.40 (2H, s), 6.45 (1H, s), 7.00 (2H, t,
J=9Hz), 7.15 (2H, d, J=6Hz), 7.40 (2H, dd, J=6Hz
and 9Hz), 8.50 (2H, d, J=6Hz)

(9). 7-(4-氟苯基)-2-甲氧基乙酰基-8-(吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氢吡啶并[5,1-c][1,2,4]三嗪

熔点：219°C（分解）

NMR (CDCl₃, δ) : 3.45 (3H, s), 4.10-4.25 (2H, m),
4.25-4.35 (2H, m), 4.40 (2H, s), 6.45 (1H, br
s), 7.05 (2H, t, J=9Hz), 7.15 (2H, d, J=6Hz),
7.40 (2H, dd, J=6Hz and 9Hz), 8.50 (2H, d,
J=6Hz)

(10). 7-(4-氟苯基)-2-新戊酰基-8-(吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氢吡啶并[5,1-c][1,2,4]三嗪

熔点: 248-250°C

NMR (CDCl₃, δ): 1.30 (9H, s), 4.10-4.20 (2H, m), 4.22-4.32 (2H, m), 6.28 (1H, br s), 7.04 (2H, t, J=9Hz), 7.14 (2H, d, J=6Hz), 7.41 (2H, dd, J=6Hz and 9Hz), 8.50 (2H, d, J=6Hz)

(11). 2-环己基羧基-7-(4-氟苯基)-8-(吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氢吡啶并[5,1-c][1,2,4]三嗪

熔点: 209-211°C

NMR (CDCl₃, δ): 1.20-1.60 (6H, m), 1.70-1.90 (4H, m), 2.95-3.10 (1H, m), 4.10-4.30 (4H, m), 6.15 (1H, br s), 7.05 (2H, t, J=9Hz), 7.15 (2H, d, J=6Hz), 7.40 (2H, dd, J=6Hz and 9Hz), 8.50 (2H, d, J=6Hz)

(12). 2-环己基羧氧基乙酰基-7-(4-氟苯基)-8-(吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氢吡啶并[5,1-c][1,2,4]三嗪

熔点: 178-181°C

NMR (CDCl₃, δ): 1.20-1.83 (8H, m), 1.90-2.05 (2H, m), 2.35-2.52 (1H, m), 4.10-4.20 (2H, m), 4.24-4.35 (2H, m), 5.00 (2H, s), 6.54 (1H, s), 7.05 (2H, t, J=9Hz), 7.12 (2H, d, J=6Hz), 7.40 (2H, dd, J=6Hz and 9Hz), 8.50 (2H, d, J=6Hz)

(13). 2-环丙基羧基-7-(4-氟苯基)-8-(吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氢吡啶并[5,1-c][1,2,4]三嗪

熔点：192-194℃

NMR (CDCl₃, δ) : 0.80-1.15 (4H, m), 2.52 (1H, m),
4.10-4.35 (4H, m), 6.52 (1H, s), 7.04 (2H, t,
J=9Hz), 7.17 (2H, d, J=6Hz), 7.40 (2H, dd, J=6Hz
and 9Hz), 8.49 (2H, d, J=6Hz)

(14). 2-(3,3-二甲基丁酰基)-7-(4-氟苯基)-
8-(吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氢吡啶并[5,1-c][1,2,4]
三嗪

熔点：120℃(分解)

NMR (CDCl₃, δ) : 1.03 (9H, s), 2.60 (2H, s),
4.14-4.30 (4H, m), 6.08 (1H, s), 7.03 (2H, t,
J=9Hz), 7.17 (2H, d, J=6Hz), 7.40 (2H, dd, J=6Hz
and 9Hz), 8.50 (2H, d, J=6Hz)

(15). 7-(4-氟苯基)-2-异丙氧基羰基-8-(吡啶
-4-基)-1,2,3,4-四氢吡啶并[5,1-c][1,2,4]三嗪

熔点：170-172℃

NMR (CDCl₃, δ) : 1.32 (6H, d, J=6Hz), 4.10 (2H, t,
J=5Hz), 4.25 (2H, t, J=5Hz), 5.01 (1H, quint,
J=6Hz), 6.60 (1H, br s), 7.03 (2H, t, J=9Hz),
7.16 (2H, d, J=6Hz), 7.40 (2H, dd, J=6Hz and
9Hz), 8.51 (2H, d, J=6Hz)

(16). 2-(3-氯-2,2-二甲基丙酰基)-7-(4-氟
苯基)-8-(吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氢吡啶并[5,1-c]
[1,2,4]三嗪

熔点：188-189℃

NMR (CDCl₃, δ) : 1.20 (6H, s), 3.20 (2H, s), 4.14 (2H, t, J=5.5Hz), 4.32 (2H, t, J=5.5Hz), 7.00 (2H, t, J=9Hz), 7.18 (2H, d, J=6Hz), 7.30 (2H, dd, J=6Hz and 9Hz), 8.58 (2H, d, J=6Hz)

(17). 2 - (2,2-二甲基丁酰基) - 7 - (4-氟苯基) - 8 - (吡啶-4-基) - 1,2,3,4-四氢吡啶并[5,1-c][1,2,4]三嗪

熔点: 204°C (分解)

NMR (CDCl₃, δ) : 0.79 (3H, t, J=9Hz), 1.27 (6H, s), 1.70 (2H, q, J=9Hz), 4.12-4.21 (2H, m), 4.24-4.33 (2H, m), 6.20 (1H, br s), 7.04 (2H, t, J=9Hz), 7.13 (2H, d, J=6Hz), 7.43 (2H, dd, J=6Hz and 9Hz), 8.52 (2H, d, J=6Hz)

(18). 2-乙草酰基 - 7 - (4-氟苯基) - 8 - (吡啶-4-基) - 1,2,3,4-四氢吡啶并[5,1-c][1,2,4]三嗪

熔点: 174-176°C

NMR (CDCl₃, δ) : 1.29 (3H, t, J=7Hz), 4.18 (2H, t, J=6Hz), 4.25-4.45 (4H, m), 6.95-7.15 (4H, m), 7.39 (2H, dd, J=6Hz and 9Hz), 8.37 (2H, d, J=6Hz)

(19). 7 - (4-氟苯基) - 2 - [(3-甲氧基苯基)乙醛酰基] - 8 - (吡啶-4-基) - 1,2,3,4-四氢吡啶并[5,1-c][1,2,4]三嗪

熔点: 170-179°C (分解)

NMR (CDCl_3 , + CD_3OD , δ) : 3.80 (3H, s), 4.30-4.40 (2H, m), 4.40-4.50 (2H, m), 7.07-7.19 (3H, m), 7.25-7.40 (7H, m), 8.22 (2H, d, $J=6\text{Hz}$)

(20). 2-乙酰氧基乙酰基-8-(4-氟苯基)-7-(吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氢吡啶并[5,1-c][1,2,4]三嗪

熔点: 231-232°C

NMR ($\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{OD} = 9:1$, δ) : 2.18 (3H, s), 4.13 (2H, t, $J=6\text{Hz}$), 4.30 (2H, t, $J=6\text{Hz}$), 4.92 (2H, s), 7.09 (2H, t, $J=9\text{Hz}$), 7.21 (2H, dd, $J=6\text{Hz}$ and 9Hz), 7.36 (2H, d, $J=6\text{Hz}$), 8.48 (2H, d, $J=6\text{Hz}$)

实施例 9

将 7-(4-氟苯基)-8-(吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氢吡啶并[5,1-c][1,2,4]三嗪 (118mg) 和异氰酸乙酯 (30mg) 混合物溶于二氯甲烷 (2 ml) 后在室温下搅拌反应 1 小时。混合物真空浓缩后将残留物用乙酸乙酯结晶得到 2-乙基氨基甲酰基-7-(4-氟苯基)-8-(吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氢吡啶并[5,1-c][1,2,4]三嗪 (120mg)。

熔点: 235-240°C

NMR ($\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{OD} = 9:1$, δ) : 1.12 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.25 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 4.07 (2H, t, $J=6\text{Hz}$), 4.20 (2H, t, $J=6\text{Hz}$), 7.04 (2H, t, $J=9\text{Hz}$), 7.14 (2H, d, $J=6\text{Hz}$), 7.40 (2H, dd, $J=6\text{Hz}$ and 9Hz), 8.47 (2H, d, $J=6\text{Hz}$)

实施例 10

采用与实施例 9 相似的方法可制得以下化合物。

(1). 7-(4-氟苯基)-2-[苯基(硫代氨基甲酰基)]
-8-(吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氢吡啶并[5,1-c][1,2,4]
三嗪

熔点: 197-200°C

NMR (CDCl₃, δ): 4.40 (2H, t, J=6Hz), 4.83 (2H, t,
J=6Hz), 7.06 (2H, t, J=9Hz), 7.15-7.50 (10H, m),
8.48 (2H, d, J=6Hz), 9.20 (1H, s)

(2). 7-(4-氟苯基)-2-苯基氨基甲酰基-8-(吡
啶-4-基)-1,2,3,4-四氢吡啶并[5,1-c][1,2,4]三嗪

熔点: 180-182°C

NMR (CDCl₃, δ): 4.17 (2H, t, J=6Hz), 4.28 (2H, t,
J=6Hz), 6.95-7.10 (3H, m), 7.15-7.45 (9H, m),
8.12 (1H, s), 8.51 (2H, d, J=6Hz)

(3). 2-氨基甲酰基-7-(4-氟苯基)-8-(吡啶-
4-基)-1,2,3,4-四氢吡啶并[5,1-c][1,2,4]三嗪

熔点: 141-145°C

NMR (CDCl₃:CD₃OD = 9:1, δ): 4.06 (2H, t, J=6Hz),
4.23 (2H, t, J=6Hz), 7.07 (2H, t, J=9Hz), 7.25
(2H, d, J=6Hz), 7.40 (2H, dd, J=6Hz and 9Hz),
8.43 (2H, d, J=6Hz)

实施例 11

在室温下将溶于无水N,N-二甲基甲酰胺(2ml)的7-(4-
氟苯基)-8-(吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氢吡啶并[5,1-c]
[1,2,4]三嗪(74mg)和N,N'-二琥珀酰亚氨基碳酸酯(77mg)
混合物搅拌反应1小时。混合物中加入二乙胺(0.13ml)后在室温下

搅拌反应 3 小时。将反应混合物倒入冷水中并用乙酸乙酯萃取分离出的油。萃取液用盐水洗涤，干燥并真空浓缩。剩余物用乙酸乙酯结晶制得 2-二乙基氨基甲酰基-7-(4-氟苯基)-8-(吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氢吡啶并[5,1-c][1,2,4]三嗪(80mg)。

熔点：223-226℃

NMR (CDCl₃:CD₃OD = 9:1, δ) : 1.01 (6H, t, J=7Hz), 3.27 (4H, q, J=7Hz), 3.84 (2H, t, J=6Hz), 4.35 (2H, t, J=6Hz), 7.03 (2H, t, J=9Hz), 7.15 (2H, d, J=6Hz), 7.40 (2H, dd, J=6Hz and 9Hz), 8.40 (2H, d, J=6Hz)

实施例 1 2

采用与实施例 1 1 相似的方法可制得以下化合物。

(1). 7-(4-氟苯基)-2-吗啉代羰基-8-(吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氢吡啶并[5,1-c][1,2,4]三嗪

熔点：232-234℃

NMR (CDCl₃:CD₃OD = 9:1, δ) : 3.52 (4H, t, J=6Hz), 3.63 (4H, t, J=6Hz), 3.86 (2H, t, J=6Hz), 4.35 (2H, t, J=6Hz), 7.06 (2H, t, J=9Hz), 7.17 (2H, d, J=6Hz), 7.41 (2H, dd, J=6Hz and 9Hz), 8.41 (2H, d, J=6Hz)

(2). 2-双(2-羟乙基)氨基甲酰基-7-(4-氟苯基)-8-(吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氢吡啶并[5,1-c][1,2,4]三嗪

熔点：118-121℃

NMR ($\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{OD} = 1:1$, δ) : 3.50 (4H, t, $J=6\text{Hz}$),
3.62 (4H, t, $J=6\text{Hz}$), 3.89 (2H, t, $J=6\text{Hz}$), 7.07
(2H, t, $J=9\text{Hz}$), 7.18 (2H, d, $J=6\text{Hz}$), 7.38 (2H,
dd, $J=6\text{Hz}$ and 9Hz), 8.49 (2H, d, $J=6\text{Hz}$)

(3). 2-环己基氨基甲酰基-7-(4-氟苯基)-8-(
吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氢吡啶并[5,1-c][1,2,4]三嗪
熔点: $181-183^\circ\text{C}$

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.00-1.50 (4H, m), 1.50-1.80 (4H,
m), 1.80-2.00 (2H, m), 3.60 (1H, m), 4.07 (2H,
t, $J=6\text{Hz}$), 4.23 (2H, t, $J=6\text{Hz}$), 5.91 (1H, d,
 $J=8\text{Hz}$), 6.10 (1H, s), 7.03 (2H, t, $J=9\text{Hz}$), 7.11
(2H, d, $J=6\text{Hz}$), 7.42 (2H, dd, $J=6\text{Hz}$ and 9Hz),
8.53 (2H, d, $J=6\text{Hz}$)

(4). 7-(4-氟苯基)-2-(哌啶-1-基)氨基甲酰
基-8-(吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氢吡啶并[5,1-c][1,
2,4]三嗪

熔点: $140-141^\circ\text{C}$

NMR ($\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{OD} = 9:1$, δ) : 1.39 (2H, m), 1.65 (4H,
m), 2.70 (4H, t, $J=5\text{Hz}$), 4.30 (2H, t, $J=6\text{Hz}$),
4.23 (2H, t, $J=6\text{Hz}$), 7.07 (2H, t, $J=9\text{Hz}$), 7.15
(2H, d, $J=6\text{Hz}$), 7.38 (2H, dd, $J=6\text{Hz}$ and 9Hz),
8.47 (2H, d, $J=6\text{Hz}$)

(5). 7-(4-氟苯基)-2-甲氧基氨基甲酰基-8-(
吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氢吡啶并[5,1-c][1,2,4]三嗪
熔点: $209-210^\circ\text{C}$

NMR ($\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{OD} = 9:1$, δ) : 3.73 (3H, s), 4.07 (2H,
t, $J=6\text{Hz}$), 4.26 (2H, t, $J=6\text{Hz}$), 7.07 (2H, t,

J=9Hz), 7.18 (2H, d, J=6Hz), 7.40 (2H, dd, J=6Hz and 9Hz), 8.42 (2H, d, J=6Hz)

(6). 7-(4-氟苯基)-2-(2-羟乙基氨基甲酰基)-8-(吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氢吡啶并[5,1-c][1,2,4]三嗪

熔点: 139-140°C (分解)

NMR (DMSO-d₆, δ): 3.13 (2H, m), 3.38 (2H, m), 3.85 (2H, t, J=6Hz), 4.07 (2H, t, J=6Hz), 4.65 (1H, t, J=5Hz), 6.85 (1H, t, J=5Hz), 7.20 (2H, t, J=9Hz), 7.27 (2H, d, J=5Hz), 7.37 (2H, dd, J=6Hz and 9Hz), 8.47 (2H, d, J=5Hz), 8.50 (1H, s)

实施例 13

将 3-吡啶基乙酸 (57 mg, 0.325 mmol)、3-(3-二甲基氨基丙基)-1-乙基碳化二亚胺 (50 mg, 0.325 mmol) 和 1-羧基苯并三嗪 (44 mg, 0.325 mmol) 的混合物溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (0.6 ml) 后在室温下搅拌 1 小时, 然后加入溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (1 ml) 的 7-(4-氟苯基)-8-(吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氢吡啶并[5,1-c][1,2,4]三嗪 (80 mg, 0.271 mmol)。搅拌 2 小时后用水稀释混合物并用乙酸乙酯萃取, 有机相用水和盐水洗涤, 用硫酸钠干燥并真空浓缩。剩余物用乙酸乙酯结晶纯化得到 7-(4-氟苯基)-2-(3-吡啶基乙酰基)-8-(吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氢吡啶并[5,1-c][1,2,4]三嗪 (87 mg)。

熔点: 212-214°C

NMR (CDCl₃ + CD₃OD, δ): 4.02-4.13 (4H, m), 4.18-4.27 (2H, m), 6.96-7.24 (7H, m), 7.32-7.42 (3H, m), 7.58 (1H, d, J=8Hz), 8.37 (2H, d, J=6Hz)

实施例 1 4

采用与实施例 1 3 相近的方法可制得下述化合物。

(1) . 2 - 叔丁氧基羰基氨基乙酰基 - 7 - (4 - 氟苯基) - 8 - (吡啶 - 4 - 基) - 1,2,3,4 - 四氢吡啶并 [5,1-c] [1,2,4] 三嗪

NMR (CDCl₃, δ) : 1.45 (9H, s), 4.10-4.20 (2H, m), 4.20-4.35 (4H, m), 5.20-5.30 (1H, m), 6.70 (1H, br s), 7.05 (2H, t, J=9Hz), 7.15 (2H, d, J=6Hz), 7.35 (2H, dd, J=6Hz and 9Hz), 8.45 (2H, d, J=6Hz)

(2) . 7 - (4 - 氟苯基) - 2 - (2 - 甲氧基 - 2 - 甲基丙酰基) - 8 - (吡啶 - 4 - 基) - 1,2,3,4 - 四氢吡啶并 [5,1-c] [1,2,4] 三嗪

熔点 : 114 - 116°C

NMR (CDCl₃, δ) : 1.50 (6H, s), 3.28 (3H, s), 4.20-4.36 (3H, m), 4.64-4.83 (1H, m), 7.03 (2H, t, J=9Hz), 7.10 (2H, d, J=6Hz), 7.42 (2H, d, J=6.9Hz), 8.50-8.56 (3H, m)

(3) . 7 - (4 - 氟苯基) - 2 - [(R) - (甲氧基) (苯基) 乙酰基] - 8 - (吡啶 - 4 - 基) - 1,2,3,4 - 四氢吡啶并 [5,1-c] [1,2,4] 三嗪

熔点 : 213 - 215°C

NMR (CDCl₃, δ) : 3.34 (3H, s), 3.70-3.88 (1H, m), 4.20-4.30 (2H, m), 4.45-4.58 (1H, m), 5.77 (1H, s), 5.88 (1H, s), 6.98-7.08 (4H, m), 7.27-7.33

(5H, m), 7.38 (2H, dd, J=6Hz and 9Hz), 8.56 (2H, d, J=6Hz)

(4). 2 - [(联苯 - 4 - 基) 乙酰基] - 7 - (4 - 氟苯基)
- 8 - (吡啶 - 4 - 基) - 1,2,3,4-四氢吡啶并 [5,1-c] [1,2,4]
三嗪

熔点: 153°C

NMR (CDCl₃, δ) : 3.98 (2H, s), 4.12-4.20 (2H, m),
4.20-4.32 (2H, m), 6.04 (1H, s), 7.03 (2H, t,
J=9Hz), 7.08 (2H, d, J=6Hz), 7.23-7.57 (11H, m),
8.50 (2H, d, J=6Hz)

(5). 2 - [(2,6-二氯苯基) 乙酰基] - 7 - (4 - 氟苯
基) - 8 - (吡啶 - 4 - 基) - 1,2,3,4-四氢吡啶并 [5,1-c]
[1,2,4] 三嗪

熔点: >250°C

NMR (CDCl₃ + CD₃OD, δ) : 4.15-4.24 (2H, m),
4.24-4.37 (4H, m), 7.06 (2H, t, J=9Hz),
7.10-7.33 (5H, m), 7.43 (2H, dd, J=6Hz and 9Hz),
8.48 (2H, d, J=6Hz)

(6). 2 - (N, N-二甲基氨基乙酰基) - 7 - (4 - 氟苯基)
- 8 - (吡啶 - 4 - 基) - 1,2,3,4-四氢吡啶并 [5,1-c] [1,2,4]
三嗪二盐酸化物

熔点: >250°C

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.82 (6H, s), 4.10 (2H, t,
J=5Hz), 4.25 (2H, t, J=5Hz), 4.40 (2H, s), 7.30
(2H, t, J=9Hz), 7.47 (2H, dd, J=6Hz and 9Hz),

7.79 (2H, d, J=6Hz), 8.70 (2H, d, J=6Hz), 10.12
(1H, s)

(7). 7 - (4 - 氟苯基) - 2 - (苯硫基乙酰基) - 8 -
(吡啶 - 4 - 基) - 1,2,3,4 - 四氢吡啶并 [5,1-c] [1,2,4] 三嗪
盐酸化物

熔点: 235 - 238°C

NMR (DMSO-d₆, δ) : 3.95-4.20 (6H, m), 7.10-7.40 (7H,
m), 7.49 (2H, dd, J=6Hz and 9Hz), 7.69 (2H, d,
J=6Hz), 8.68 (2H, d, J=6Hz), 9.69 (1H, s)

(8). 7 - (4 - 氟苯基) - 8 - (吡啶 - 4 - 基) - 1,2,3,
4 - 四氢 - 2 - [(3 - 三氟甲基苯基) 乙酰基] 吡啶并 - [5,1-c]
[1,2,4] 三嗪的盐酸化物

熔点: 254°C (分解)

NMR (CDCl₃ + CD₃OD, δ) : 4.05 (2H, s), 4.17-4.39
(4H, m), 7.13 (2H, t, J=9Hz), 7.24-7.42 (6H, m),
7.62-7.74 (2H, m), 8.32-8.50 (2H, m)

(9). 2 - [(3,4 - 二甲氧基苯基) 乙酰基] - 7 - (4 -
氟苯基) - 8 - (吡啶 - 4 - 基) - 1,2,3,4 - 四氢吡啶并 [5,1-c]
[1,2,4] 三嗪的盐酸化物

NMR (CDCl₃, δ) : 3.73 (6H, s), 3.96 (2H, s),
4.18-4.26 (4H, m), 6.62 (1H, s), 6.64 (2H, d,
J=8Hz), 7.13 (2H, t, J=9Hz), 7.37 (2H, dd, J=6Hz
and 9Hz), 7.70-7.77 (2H, m), 8.10-8.20 (2H, m),
9.60 (1H, br s)

(10). 2 - (乙酰氨基乙酰基) - 7 - (4 - 氟苯基) - 8 -

(吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氢吡啶并[5,1-c][1,2,4]三嗪的盐酸化物

熔点: 239-243°C

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.87 (3H, s), 4.01 (2H, t, J=5Hz), 4.12 (2H, d, J=6Hz), 4.20 (2H, t, J=5Hz), 7.30 (2H, t, J=9Hz), 7.48 (2H, dd, J=6Hz and 9Hz), 7.69 (2H, d, J=6Hz), 8.11 (1H, t, J=6Hz), 8.70 (2H, d, J=6Hz), 9.64 (1H, s)

实施例 15

将甲硼烷-四氢呋喃复合物(1.0M四氢呋喃溶液, 1 ml)滴入2-乙酰基-7-(4-氟苯基)-8-(吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氢吡啶并[5,1-c][1,2,4]三嗪(59 mg)的四氢呋喃溶液中。溶液在室温下搅拌5小时后滴入1 N 盐酸(3 ml), 在80°C下继续搅拌20分钟, 蒸去四氢呋喃。然后用饱和碳酸氢钠水溶液中和所得水溶液并用二氯甲烷萃取分离出的油。萃取液在真空下干燥并浓缩。剩余物用硅胶柱色谱分离纯化后用乙酸乙酯结晶得到2-乙基-7-(4-氟苯基)-8-(吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氢吡啶并[5,1-c][1,2,4]三嗪(30 ml)。

熔点: 144-145°C

NMR (CDCl₃, δ) : 1.23 (3H, t, J=7Hz), 2.88 (2H, q, J=7Hz), 3.37 (2H, t, J=6Hz), 4.25 (2H, t, J=6Hz), 6.02 (1H, s), 7.04 (2H, t, J=9Hz), 7.22 (2H, d, J=6Hz), 7.40 (2H, dd, J=6Hz and 9Hz), 8.40 (2H, d, J=6Hz)

实施例 1 6

采用与实施例 1 5 相似的方法可制得下述化合物。

(1) . 2 - (3,4-二氯苯基)甲基 - 7 - (4-氟苯基) - 8 - (吡啶 - 4 - 基) - 1,2,3,4-四氢吡啶并 [5,1-c] [1,2,4] 三嗪

熔点: 188-191°C

NMR (CDCl₃, δ) : 3.40 (2H, t, J=6Hz), 3.93 (2H, s), 4.30 (2H, t, J=6Hz), 5.68 (1H, s), 6.99 (2H, d, J=6Hz), 7.05 (2H, t, J=9Hz), 7.20 (1H, d, J=8Hz), 7.35-7.55 (4H, m), 8.41 (2H, d, J=6Hz)

(2) . 7 - (4-氟苯基) - 2 - 异丁基 - 8 - (吡啶 - 4 - 基) - 1,2,3,4-四氢吡啶并 [5,1-c] [1,2,4] 三嗪

熔点: 159-162°C

NMR (CDCl₃, δ) : 0.98 (6H, d, J=7Hz), 1.94 (1H, quint, J=7Hz), 2.58 (2H, d, J=7Hz), 3.32 (2H, t, J=6Hz), 4.25 (2H, t, J=6Hz), 5.58 (1H, s), 7.03 (2H, t, J=9Hz), 7.09 (2H, d, J=6Hz), 7.43 (2H, dd, J=6Hz and 9Hz), 8.47 (2H, d, J=6Hz)

(3) . 2 - 环丙基甲基 - 7 - (4-氟苯基) - 8 - (吡啶 - 4 - 基) - 1,2,3,4-四氢吡啶并 [5,1-c] [1,2,4] 三嗪

熔点: 137-139°C

NMR (CDCl₃, δ) : 0.29 (2H, m), 0.56 (2H, m), 0.98 (1H, m), 2.71 (2H, d, J=7Hz), 3.42 (2H, t, J=6Hz), 4.23 (2H, t, J=6Hz), 5.95 (1H, s), 7.03 (2H, t, J=9Hz), 7.09 (2H, d, J=6Hz), 7.42 (2H, dd, J=6Hz and 9Hz), 8.50 (2H, d, J=6Hz)

(4). 2-(3,3-二甲基丁基)-7-(4-氟苯基)-8-(吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氢吡啶并[5,1-c][1,2,4]三嗪

熔点: 185°C (分解)

NMR (CDCl₃, δ): 0.94 (9H, s), 1.50-1.60 (2H, m), 2.75-2.85 (2H, m), 3.35 (2H, t, J=6Hz), 4.25 (2H, t, J=6Hz), 7.02 (2H, t, J=9Hz), 7.10 (2H, d, J=6Hz), 7.43 (2H, dd, J=6Hz and 9Hz), 8.48 (2H, d, J=6Hz)

(5). 7-(4-氟苯基)-2-新戊基-8-(吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氢吡啶并[5,1-c][1,2,4]三嗪

熔点: 174°C (分解)

NMR (CDCl₃, δ): 1.00 (9H, s), 2.59 (2H, s), 3.30 (2H, t, J=5Hz), 4.25 (2H, t, J=5Hz), 5.70 (1H, s), 7.03 (2H, t, J=9Hz), 7.08 (2H, d, J=6Hz), 7.43 (2H, dd, J=6Hz and 9Hz), 8.46 (2H, d, J=6Hz)

(6). 2-环己基甲基-7-(4-氟苯基)-8-(吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氢吡啶并[5,1-c][1,2,4]三嗪

熔点: 120-135°C (分解)

NMR (CDCl₃, δ): 0.84-1.05 (2H, m), 1.13-1.40 (4H, m), 1.54-1.90 (5H, m), 2.60 (2H, d, J=8Hz), 3.29 (2H, t, J=6Hz), 4.24 (2H, t, J=6Hz), 5.56 (1H, s), 7.02 (2H, t, J=9Hz), 7.08 (2H, d, J=6Hz), 7.43 (2H, dd, J=6Hz and 9Hz), 8.47 (2H, d, J=6Hz)

(7). 2-(2,2-二甲基丁基)-7-(4-氟苯基)-8-(吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氢吡啶并[5,1-c][1,2,4]三嗪

熔点: 148-151°C (分解)

NMR (CDCl₃, δ) : 0.83 (3H, t, J=8Hz), 0.94 (6H, s), 1.36 (2H, q, J=8Hz), 2.59 (2H, s), 3.28 (2H, t, J=6Hz), 4.25 (2H, t, J=6Hz), 5.67 (1H, s), 7.02 (2H, t, J=9Hz), 7.07 (2H, d, J=6Hz), 7.43 (2H, dd, J=6Hz and 9Hz), 8.46 (2H, d, J=6Hz)

实施例 17

在冰冷却下将丙酮 (0.1ml) 加至溶于甲醇 (1 ml) 的 7-(4-氟苯基)-8-(吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氢吡啶并[5,1-c][1,2,4]三嗪 (89 mg) 和氰基硼氢化钠 (63 mg) 混合物中。用 1 N 盐酸调节混合物的 pH 值稳定在 3 至 4 之间, 在 4 °C 下搅拌反应 30 分钟。随后用饱和碳酸氢钠水溶液中和所得溶液并将其倒入冷水中。分离出的油用乙酸乙酯萃取, 萃取液用盐水洗涤, 干燥并真空浓缩。残留物用乙醚结晶得到 7-(4-氟苯基)-2-异丙基-8-(吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氢吡啶并[5,1-c][1,2,4]三嗪 (75 mg)。

NMR (CDCl₃, δ) : 1.20 (6H, d, J=7Hz), 3.09 (1H, m), 3.42 (2H, t, J=6Hz), 4.21 (2H, t, J=6Hz), 5.62 (1H, s), 7.03 (2H, t, J=9Hz), 7.10 (2H, d, J=6Hz), 7.42 (2H, dd, J=6Hz and 9Hz), 8.48 (2H, d, J=6Hz)

实施例 18

采用与实施例 17 相似的方法可制得以下化合物。

(1). 2-(金刚烷-2-基)-7-(4-氟苯基)-8-(吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氢吡啶并[5,1-c][1,2,4]三嗪

熔点: 224°C (分解)

NMR (CDCl₃, δ) : 1.47-2.18 (14H, m), 2.90 (1H, m),
3.44 (2H, t, J=6Hz), 4.18 (2H, t, J=6Hz), 5.63
(1H, s), 7.03 (2H, t, J=9Hz), 7.08 (2H, d,
J=6Hz), 7.44 (2H, dd, J=6Hz and 9Hz), 8.48 (2H,
d, J=6Hz)

(2). 2-环己基-7-(4-氟苯基)-8-(吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氢吡啶并[5,1-c][1,2,4]三嗪

NMR (CDCl₃, δ) : 1.10-1.40 (4H, m), 1.55-2.10 (6H,
m), 2.73 (1H, m), 3.45 (2H, t, J=6Hz), 4.19 (2H,
t, J=6Hz), 5.67 (1H, s), 7.03 (2H, t, J=9Hz),
7.10 (2H, d, J=6Hz), 7.42 (2H, dd, J=6Hz and
9Hz), 8.48 (2H, d, J=6Hz)

(3). 7-(4-氟苯基)-8-(吡啶-4-基)-2-(四氢吡喃-4-基)-1,2,3,4-四氢吡啶并[5,1-c][1,2,4]三嗪

NMR (CDCl₃, δ) : 1.50-1.80 (2H, m), 1.85-2.05 (2H,
m), 2.98 (1H, m), 3.30-3.50 (4H, m), 3.95-4.10
(2H, m), 4.21 (2H, t, J=6Hz), 5.70 (1H, s), 7.03
(2H, t, J=9Hz), 7.09 (2H, d, J=6Hz), 7.41 (2H,
dd, J=6Hz and 9Hz), 8.48 (2H, d, J=6Hz)

(4). 2-(1-乙酰基哌啶-4-基)-7-(4-氟苯基)
-8-(吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氢吡啶并[5,1-c][1,2,4]
三嗪

NMR (CDCl₃, δ) : 1.52 (2H, m), 1.99 (2H, m), 2.11
(3H, s), 2.78 (1H, m), 2.98 (1H, m), 3.15 (1H,
m), 3.47 (2H, t, J=6Hz), 3.85 (1H, m), 4.22 (2H,
t, J=6Hz), 4.51 (1H, m), 5.69 (1H, s), 7.03 (2H,
t, J=9Hz), 7.09 (2H, d, J=6Hz), 7.41 (2H, dd,
J=6Hz and 9Hz), 8.47 (2H, d, J=6Hz)

(5). 7-(4-氟苯基)-2-(1-甲基哌啶-4-基)
-8-(吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氢吡啶并[5,1-c][1,2,4]
三嗪

NMR (CDCl₃:CD₃OD = 9:1, δ) : 1.50-1.75 (2H, m),
1.90-2.15 (4H, m), 2.30 (3H, s), 2.65-3.00 (3H,
m), 3.46 (2H, t, J=6Hz), 4.19 (2H, t, J=6Hz),
7.07 (2H, t, J=9Hz), 7.12 (2H, d, J=6Hz), 7.39
(2H, dd, J=6Hz and 9Hz), 8.38 (2H, d, J=6Hz)

(6). 7-(4-氟苯基)-2-(1-甲氧基糠基乙基)-
8-(吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氢吡啶并[5,1-c][1,2,4]
三嗪

熔点: 132-134°C

NMR (CDCl₃, δ) : 1.50 (3H, d, J=7Hz), 3.27-3.58 (2H,
m), 3.78 (3H, s), 3.82 (1H, q, J=7Hz), 4.10-4.40
(2H, m), 6.04 (1H, s), 7.03 (2H, t, J=9Hz), 7.10
(2H, d, J=6Hz), 7.41 (2H, dd, J=6Hz and 9Hz),
8.48 (2H, d, J=6Hz)

(7). 7-(4-氟苯基)-2-(1,2-二氢茛-2-基)-8-(吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氢吡啶并[5,1-c][1,2,4]

三嗪

熔点: 232°C (分解)

NMR (CDCl₃, δ): 2.99-3.26 (4H, m), 3.48 (2H, t, J=6Hz), 3.90 (1H, t, J=8Hz), 4.30 (2H, t, J=6Hz), 5.68 (1H, s), 7.03 (2H, t, J=9Hz), 7.08 (2H, d, J=6Hz), 7.15-7.25 (4H, m), 7.41 (2H, dd, J=6Hz and 9Hz), 8.48 (2H, d, J=6Hz)

(8). 2-[(E)-肉桂基]-7-(4-氟苯基)-8-(吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氢吡啶并[5,1-c][1,2,4]三嗪

熔点: 178-183°C

NMR (CDCl₃, δ): 3.43 (2H, t, J=6Hz), 3.63 (2H, d, J=6Hz), 4.27 (2H, t, J=6Hz), 5.80 (1H, br s), 6.27 (1H, td, J=6Hz and 15Hz), 6.60 (1H, d, J=15Hz), 6.98-7.09 (4H, m), 7.27-7.36 (5H, m), 7.43 (2H, dd, J=6Hz and 9Hz), 8.40 (2H, d, J=6Hz)

(9). 2-(3,3-二甲基-1,5-二氧杂螺[5,5]十一烷-9-基)-7-(4-氟苯基)-8-(吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氢吡啶并[5,1-c][1,2,4]三嗪

熔点: 186°C (分解)

NMR (CDCl₃, δ): 0.98 (6H, s), 1.44-1.76 (4H, m), 1.85-1.98 (2H, m), 2.15-2.28 (2H, m), 2.78-2.91 (1H, m), 3.46 (2H, t, J=6Hz), 3.52 (4H, d, J=4Hz), 4.20 (2H, t, J=6Hz), 5.60 (1H, s), 7.03 (2H, t, J=9Hz), 7.09 (2H, d, J=6Hz), 7.41 (2H, dd, J=6Hz and 9Hz), 8.46 (2H, d, J=6Hz)

实施例 19

将溶于乙醇 (1.5ml) 的 2 - 乙酰氧基乙酰基 - 7 - (4 - 氟苯基) - 8 - (吡啶 - 4 - 基) - 1,2,3,4 - 四氢吡啶并 [5,1-c] [1,2,4] 三嗪 (75 mg, 0.190mmol) 和氢氧化钠水溶液 (1N, 0.38ml, 0.380mmol) 混合物在室温下搅拌 30 分钟。混合物被饱和氯化铵水溶液稀释后用乙酸乙酯萃取。萃取液用硫酸钠干燥后真空浓缩。残留物通过硅胶柱色谱纯化 (洗脱液: 二氯甲烷 / 甲醇; 50 / 1 ~ 10 / 1), 所得无定形产物用二异丙醚结晶后得到 7 - (4 - 氟苯基) - 2 - 羟基乙酰基 - 8 - (吡啶 - 4 - 基) - 1,2,3,4 - 四氢吡啶并 [5,1-c] [1,2,4] 三嗪 (20 mg)。

熔点: 133°C (分解)

NMR (DMSO- d_6 , δ): 3.95-4.05 (2H, m), 4.10-4.20 (2H, m), 4.25 (2H, d, J=6Hz), 4.75 (1H, t, J=6Hz), 7.15 (2H, d, J=6Hz), 7.25 (2H, t, J=9Hz), 7.40 (2H, dd, J=6Hz and 9Hz), 8.50 (2H, d, J=6Hz), 8.55 (1H, s)

实施例 20

将溶于甲醇 (1.3ml) 的 2 - (4 - 乙酰氧基苯甲酰基) - 7 - (4 - 氟苯基) - 8 - (吡啶 - 4 - 基) - 1,2,3,4 - 四氢吡啶并 [5,1-c] [1,2,4] 三嗪 (65mg, 0.142mmol) 和碳酸钾 (20mg, 0.142mmol) 混合物在室温下搅拌 30 分钟。用饱和氯化铵水溶液将混合物 pH 值调至 6 后加入乙酸乙酯萃取。有机相用水和盐水洗涤, 用硫酸钠干燥后真空浓缩。残留物通过硅胶色谱纯化 (洗脱液: 二氯甲烷 / 甲醇; 30 / 1 ~ 20 / 1), 所得无定形产物用二异丙醚结晶后得到 7 - (4 - 氟苯基) - 2 - (4 - 羟基苯甲酰基) - 8 - (吡啶 - 4 - 基) -

1,2,3,4-四氢吡啶并[5,1-c][1,2,4]三嗪(37mg)。

熔点: 222°C (分解)

NMR (CDCl₃ + CD₃OD, δ) : 4.20-4.40 (4H, m), 6.85 (2H, d, J=9Hz), 6.95-7.10 (4H, m), 7.35 (2H, dd, J=6Hz and 9Hz), 7.55 (2H, d, J=9Hz), 8.30 (2H, d, J=6Hz)

实施例 2 1

将 2-叔丁氧基羰基氨基乙酰基-7-(4-氟苯基)-8-(吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氢吡啶并[5,1-c][1,2,4]三嗪(50mg)溶于三氟乙酸(0.5ml)中,在室温下搅拌30分钟后真空浓缩。残留物溶于水制成溶液并用饱和碳酸氢钠水溶液中和。用二氯甲烷和乙醇(7:3)混合物萃取分离出的油,萃取液经水洗、干燥和真空浓缩后用乙酸乙酯从残留物中结晶出2-氨基乙酰基-7-(4-氟苯基)-8-(吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氢吡啶并[5,1-c][1,2,4]三嗪(30mg)。

熔点: 208-211°C

NMR (DMSO-d₆, δ) : 3.50 (2H, s), 4.01 (2H, t, J=6Hz), 4.16 (2H, t, J=6Hz), 7.19 (2H, d, J=6Hz), 7.22 (2H, t, J=9Hz), 7.40 (2H, dd, J=6Hz and 9Hz), 8.49 (2H, d, J=6Hz)

实施例 2 2

将溶于1,2-二氯乙烷(2ml)的2-氯乙酰基-7-(4-氟苯基)-8-(吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氢吡啶并[5,1-c][1,2,4]三嗪(80mg, 0.215mmol)、吗啉(37mg, 0.430mmol)和三乙胺(22mg, 0.215mmol)混合物在室温下搅拌24小时。混合物

经二氯甲烷稀释后用饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤。有机相用硫酸钠干燥并真空浓缩。残留物通过硅胶色谱纯化（洗脱液：乙酸乙酯～乙酸乙酯/甲醇：20/1）后用异丙醚从所得油中结晶出7-(4-氟苯基)-2-吗啉代乙酰基-8-(吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氢吡唑并[5,1-c][1,2,4]三嗪(50mg)。

NMR (CDCl₃, δ) : 2.50 (4H, t, J=4.5Hz), 3.35 (2H, s), 3.65 (4H, t, J=4.5Hz), 4.20 (2H, d, J=6Hz), 4.30 (2H, d, J=6Hz), 7.05 (2H, t, J=9Hz), 7.10 (2H, d, J=6Hz), 7.40 (2H, dd, J=6Hz and 9Hz), 7.95 (1H, br s), 8.50 (2H, d, J=6Hz)

实施例 23

在氮气保护和冰冷却下，将苯乙酰氯(65mg)加至溶于N-甲基-1-吡咯烷酮(2ml)的7-(4-氟苯基)-8-(吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氢吡唑并[5,1-c][1,2,4]三嗪(118mg)和吡啶(64mg)的混合物中。在4℃下搅拌1小时后将反应混合物倒入冷水中。用乙酸乙酯萃取分离的油，萃取液经盐水洗涤、干燥和真空浓缩后将残留物通过硅胶柱色谱纯化，所得油溶于10%盐酸甲醇(1ml)。生成的透明溶液在真空下浓缩后，用乙酸乙酯从残留物中结晶出7-(4-氟苯基)-2-苯乙酰基-8-(吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氢吡唑并[5,1-c][1,2,4]三嗪盐酸化物(130mg)。

熔点：208-212℃

NMR (DMSO-d₆, δ) 3.87 (2H, s), 4.07 (2H, t, J=5Hz), 4.18 (2H, t, J=5Hz), 7.00-7.20 (5H, m), 7.29 (2H, t, J=9Hz), 7.43 (2H, dd, J=6Hz and 9Hz), 7.66 (2H, d, J=6Hz), 8.71 (2H, d, J=6Hz), 9.63 (1H, s)

实施例 2 4

采用与实施例 2 3 相似的方法可制得以下化合物。

(1) . 7 - (4 - 氟苯基) - 2 - 戊酰基 - 8 - (吡啶 - 4 - 基) - 1,2,3,4 - 四氢吡啶并 [5,1-c] [1,2,4] 三嗪盐酸化物

熔点: 175°C (分解)

NMR (CD₃Cl, δ) : 0.90 (3H, t, J=6Hz), 1.25-1.45 (2H, m), 1.55-1.70 (2H, m), 2.55 (2H, t, J=6Hz), 4.10-4.30 (4H, m), 7.15 (2H, t, J=9Hz), 7.40 (2H, dd, J=6Hz and 9Hz), 7.80-7.90 (2H, m), 8.10-8.25 (2H, m), 9.60 (1H, br s)

(2) . 7 - (4 - 氟苯基) - 2 - 异丁酰 - 8 - (吡啶 - 4 - 基) - 1,2,3,4 - 四氢吡啶并 [5,1-c] [1,2,4] 三嗪盐酸化物

NMR (CDCl₃, δ) : 1.15 (6H, d, J=7Hz), 3.20-3.40 (1H, m), 4.15-4.30 (4H, m), 7.15 (2H, t, J=9Hz), 7.40 (2H, dd, J=6Hz and 9Hz), 7.80-7.90 (2H, m), 8.15-8.30 (2H, m), 9.50 (1H, br s)

(3) . 2 - (3,4 - 二氟苯甲酰基) - 7 - (4 - 氟苯基) - 8 - (吡啶 - 4 - 基) - 1,2,3,4 - 四氢吡啶并 [5,1-c] [1,2,4] 三嗪盐酸化物

NMR (DMSO-d₆, δ) : 4.22 (2H, t, J=6Hz), 4.33 (2H, t, J=6Hz), 7.29 (2H, t, J=9Hz), 7.40-7.60 (4H, m), 7.70 (2H, m), 7.94 (1H, s), 8.63 (2H, d, J=6Hz), 9.99 (1H, s)

(4) . 7 - (4 - 氟苯基) - 2 - 苯基乙醛酰基 - 8 - (吡啶 - 4 - 基) - 1,2,3,4 - 四氢吡啶并 [5,1-c] [1,2,4] 三嗪盐酸化

物

熔点：182-191℃（分解）

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 4.24 (2H, t, J=6Hz), 4.49 (2H, t, J=6Hz), 7.16 (2H, d, J=7Hz), 7.26 (2H, t, J=9Hz), 7.30-7.45 (4H, m), 7.50-7.65 (3H, m), 8.57 (2H, d, J=7Hz), 9.77 (1H, s)

(5). 7-(4-氟苯基)-8-(吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氢-2-(4-三氟甲基苯基)乙醛酰基-吡啶并[5,1-c][1,2,4]三嗪盐酸化物

熔点：260-265℃（分解）

NMR (CDCl₃ + CD₃OD, δ) : 4.32-4.50 (4H, m), 7.13 (2H, t, J=9Hz), 7.30-7.43 (4H, m), 7.79 (2H, d, J=9Hz), 7.93 (2H, d, J=9Hz), 8.22 (2H, d, J=6Hz)

实施例 25

室温下将溶于N-甲基-2-吡咯烷酮(0.3ml)的乙酰氯(19mg, 0.239mmol)加至溶于N-甲基-2-吡咯烷酮(1.2ml)的7-(4-氟苯基)-2-异丁基-8-(吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氢吡啶并[5,1-c][1,2,4]三嗪(70mg, 0.199mmol)和吡啶(31mg, 0.398mmol)的混合物中。反应混合物搅拌1小时后加入饱和碳酸氢钠水溶液和乙酸乙酯。分离出有机相,用水、盐水洗涤后再用硫酸钠干燥。将蒸去溶剂后的残留物通过硅胶柱色谱纯化(洗脱剂:二氯甲烷/甲醇:100/1~40/1)。含目标化合物的馏分经真空浓缩后用异丙醚结晶得到1-乙酰基-7-(4-氟苯基)-2-异丁基-8-(吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氢吡啶并[5,1-c][1,2,4]三嗪(57.0mg)。

熔点：194-197°C (分解)

NMR (CDCl₃, δ) : 1.05 (3H, d, J=6Hz), 1.12 (3H, d, J=6Hz), 1.90 (1H, m), 2.25 (3H, s), 2.57-2.69 (1H, m), 2.75-2.86 (1H, m), 3.43-3.70 (2H, m), 4.13-4.24 (1H, m), 4.33-4.50 (1H, m), 6.95-7.05 (4H, m), 7.34 (2H, dd, J=6Hz and 9Hz), 8.50 (2H, d, J=6Hz)

实施例 26

采用与实施例 1 相似的方法制得以下化合物。

(1) . 8-(2-氯吡啶-4-基)-7-(4-氟苯基)-1,2,3,4-四氢吡啶并[5,1-c][1,2,4]三嗪

熔点：219-221°C

NMR (CDCl₃, δ) : 3.48 (2H, q, J=5Hz), 3.68 (1H, q, J=5Hz), 4.20 (2H, t, J=5Hz), 5.65 (1H, d, J=5Hz), 6.94 (1H, d, J=6Hz), 7.06 (2H, t, J=9Hz), 7.16 (1H, s), 7.40 (2H, dd, J=6Hz and 9Hz), 8.20 (1H, d, J=6Hz)

(2) . 8-(2-溴吡啶-4-基)-7-(4-氟苯基)-1,2,3,4-四氢吡啶并[5,1-c][1,2,4]三嗪

熔点：212-216°C

NMR (CDCl₃, δ) : 3.32-3.44 (2H, m), 3.68 (1H, m), 4.20 (2H, t, J=5Hz), 5.67 (1H, br s), 6.95 (1H, d, J=6Hz), 7.07 (2H, t, J=9Hz), 7.17 (1H, s), 7.40 (2H, dd, J=6Hz and 9Hz), 8.21 (1H, d, J=6Hz)

(3) . 7-(4-氟苯基)-8-(2-甲氧基吡啶-4-基)

-1,2,3,4-四氢吡啶并[5,1-c][1,2,4]三嗪

熔点: 205-209°C

NMR (CDCl₃:CD₃OD = 9:1, δ) : 3.35 (2H, t, J=6Hz),
3.89 (3H, s), 4.17 (2H, t, J=6Hz), 6.60 (1H, s),
6.68 (1H, d, J=6Hz), 7.05 (2H, t, J=9Hz), 7.42
(2H, dd, J=6Hz and 9Hz), 7.98 (1H, d, J=6Hz)

(4). 7-(4-氟苯基)-8-(2-氟吡啶-4-基)-
1,2,3,4-四氢吡啶并[5,1-c][1,2,4]三嗪

熔点: 230-232°C

NMR (CDCl₃:CD₃OD = 9:1, δ) : 3.37 (2H, t, J=6Hz),
4.18 (2H, t, J=6Hz), 6.77 (1H, s), 6.95 (1H, d,
J=6Hz), 7.08 (2H, t, J=9Hz), 7.40 (2H, dd, J=6Hz
and 9Hz), 8.02 (1H, d, J=6Hz)

实施例 27

采用与实施例 3、7 和 13 相似的方法制得以下化合物。

(1). 2-乙酰基-8-(2-氟吡啶-4-基)-7-(4-氟苯基)-1,2,3,4-四氢吡啶并[5,1-c][1,2,4]三嗪

熔点: 208-209°C

NMR (CDCl₃, δ) : 2.34 (3H, s), 4.13-4.20 (2H, m),
4.20-4.31 (2H, m), 6.30 (1H, br s), 7.00-7.11
(3H, m), 7.24 (1H, s), 7.40 (2H, dd, J=6Hz and
9Hz), 8.23 (1H, d, J=6Hz)

(2). 8-(2-氟吡啶-4-基)-7-(4-氟苯基)-
2-苯基乙醛酰基-1,2,3,4-四氢吡啶并[5,1-c][1,2,4]三嗪

NMR (CDCl_3 , δ) : 4.30 (2H, t, $J=5\text{Hz}$), 4.45 (2H, t, $J=5\text{Hz}$), 6.54-6.60 (2H, m), 6.67 (1H, s), 7.03 (2H, t, $J=9\text{Hz}$), 7.30 (2H, m), 7.53 (2H, t, $J=9\text{Hz}$), 7.68 (1H, t, $J=9\text{Hz}$), 7.89-7.95 (3H, m)

(3) . 2-乙酰基-8-(2-溴吡啶-4-基)-7-(4-氟苯基)-1,2,3,4-四氢吡啶并[5,1-c][1,2,4]三嗪

熔点: 210-211°C

NMR (CDCl_3 , δ) : 2.35 (3H, s), 4.12-4.32 (4H, m), 6.30 (1H, br s), 7.00-7.12 (3H, m), 7.23 (1H, s), 7.40 (2H, dd, $J=6\text{Hz}$ and 9Hz), 8.24 (1H, d, $J=6\text{Hz}$)

(4) . 8-(2-溴吡啶-4-基)-7-(4-氟苯基)-2-苯基乙醛酰基-1,2,3,4-四氢吡啶并[5,1-c][1,2,4]三嗪

NMR (CDCl_3 , δ) : 4.30 (2H, t, $J=5\text{Hz}$), 4.45 (2H, t, $J=5\text{Hz}$), 6.53-6.61 (2H, m), 6.68 (1H, s), 7.02 (2H, t, $J=9\text{Hz}$), 7.25-7.35 (2H, m), 7.53 (2H, t, $J=9\text{Hz}$), 7.66 (1H, t, $J=9\text{Hz}$), 7.88-7.97 (3H, m)

(5) . 7-(4-氟苯基)-2-[(2-甲氧基苯基)乙醛酰基]-8-(吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氢吡啶并[5,1-c][1,2,4]三嗪

熔点: 231-245°C (分解)

NMR (CDCl_3 , δ) : 3.48 (3H, s), 4.24 (2H, t, $J=6\text{Hz}$), 4.43 (2H, t, $J=6\text{Hz}$), 6.48 (2H, d, $J=6\text{Hz}$), 6.77 (1H, s), 6.84 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.01 (2H, t, $J=9\text{Hz}$), 7.15 (1H, dt, $J=2\text{Hz}$ and 9Hz), 7.32 (2H, dd, $J=6\text{Hz}$ and 9Hz), 7.57 (1H, dt, $J=2\text{Hz}$ and 9Hz), 8.06-8.13 (3H, m)

(6). 2-乙酰基-7-(4-氟苯基)-8-(2-甲氧基吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氢吡啶并[5,1-c][1,2,4]三嗪
熔点: 148-150°C

NMR (CDCl₃:CD₃OD = 9:1, δ) : 2.28 (3H, s), 3.91 (3H, s), 4.12 (2H, t, J=6Hz), 4.25 (2H, t, J=6Hz), 6.67 (1H, s), 6.72 (1H, d, J=6Hz), 7.06 (2H, t, J=9Hz), 7.41 (2H, dd, J=6Hz and 9Hz), 8.02 (1H, d, J=6Hz)

(7). 7-(4-氟苯基)-8-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2-苯基乙醛酰基-1,2,3,4-四氢吡啶并[5,1-c][1,2,4]三嗪
熔点: 129-133°C

NMR (CDCl₃:CD₃OD = 9:1, δ) : 3.81 (3H, s), 4.25 (2H, t, J=6Hz), 4.42 (2H, t, J=6Hz), 6.20 (1H, s), 6.28 (1H, d, J=6Hz), 7.02 (2H, t, J=9Hz), 7.32 (2H, dd, J=6Hz and 9Hz), 7.46 (2H, t, J=8Hz), 7.61 (1H, t, J=8Hz), 7.75-7.85 (3H, m)

(8). 2-乙酰基-7-(4-氟苯基)-8-(2-氟吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氢吡啶并[5,1-c][1,2,4]三嗪
熔点: 204-206°C

NMR (CDCl₃:CD₃OD = 9:1, δ) : 2.28 (3H, s), 4.14 (2H, t, J=6Hz), 4.26 (2H, t, J=6Hz), 7.02 (1H, d, J=6Hz), 7.10 (2H, t, J=9Hz), 7.04 (2H, dd, J=6Hz and 9Hz), 8.05 (1H, d, J=6Hz)

(9). 7-(4-氟苯基)-8-(2-氟吡啶-4-基)-

2-苯基乙醛酰基-1,2,3,4-四氢吡啶并[5,1-c][1,2,4]三嗪

熔点：238-240℃

NMR (CDCl₃:CD₃OD = 9:1, δ) : 4.28 (2H, t, J=6Hz),
4.43 (2H, t, J=6Hz), 6.35 (1H, s), 6.60 (1H, d,
J=6Hz), 7.05 (2H, t, J=9Hz), 7.48 (2H, t,
J=8Hz), 7.62 (1H, t, J=8Hz), 7.75-7.90 (3H, m)

(10). 2-乙酰基-7-(4-氟苯基)-8-(吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氢吡啶并[5,1-c][1,2,4]三嗪盐酸化物

熔点：262-270℃ (分解)

NMR (CHCl₃, δ) : 2.29 (3H, s), 4.11-4.27 (4H, m),
7.12 (2H, t, J=9Hz), 7.40 (2H, dd, J=6, 9Hz),
7.80 (2H, d, J=6Hz), 8.49 (2H, d, J=6Hz), 9.57
(1H, br s)

(11). 7-(4-氟苯基)-2-苯基乙醛酰基-8-(吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氢吡啶并[5,1-c][1,2,4]三嗪

熔点：240.5-242.0℃

NMR (CDCl₃:CD₃OD = 9:1, δ) : 4.27 (2H, t, J=6Hz),
4.45 (2H, t, J=6Hz), 6.70 (2H, d, J=6Hz), 7.01
(2H, t, J=9Hz), 7.30 (2H, dd, J=6Hz, 9Hz), 7.47
(2H, t, J=8Hz), 7.63 (1H, t, J=8Hz), 7.81 (2H,
d, J=8Hz), 8.18 (2H, d, J=6Hz)

实施例 28

在7-(4-氟苯基)-2-苯基乙醛酰基-8-(吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氢吡啶并[5,1-c][1,2,4]三嗪(2.778g)和乙醇(14ml)与乙酸乙酯(10ml)混合物组成的悬浮液中加入浓

硫酸 (0.67g)。向生成的透明溶液中加入乙酸乙酯 (30 ml) 并在室温下搅拌 4 小时。收集分离出的固体, 用乙腈水溶液结晶后得到 7-(4-氟苯基)-2-苯基乙醛酰基-8-(吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氢吡啶并[5,1-c][1,2,4]三嗪硫酸化物 (2.7g)。

熔点: 155-157°C

NMR (DMSO- d_6 , δ): 4.25 (2H, m), 4.49 (2H, m),
7.12 (2H, d, $J=7\text{Hz}$), 7.15-7.50 (6H, m),
7.50-7.70 (3H, m), 8.56 (2H, d, $J=7\text{Hz}$), 9.43
(1H, s)