

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D231/12



[12] 发明专利说明书

C07D401/04 C07D403/04

C07D417/04 A61K 31/495

A61K 31/505 A61K 31/53

[21] ZL 专利号 98803733.5

[43] 授权公告日 2003 年 4 月 16 日

[11] 授权公告号 CN 1105707C

[22] 申请日 1998.1.26 [21] 申请号 98803733.5

[30] 优先权

[32] 1997. 1.27 [33] JP [31] 12116/1997

[86] 国际申请 PCT/JP98/00300 1998. 1. 26

[87] 国际公布 WO98/32739 日 1998. 7. 30

[85] 进入国家阶段日期 1999. 9. 27

[71] 专利权人 第一制药株式会社

地址 日本东京

[72] 发明人 江岛明男 大薄悟

[56] 参考文献

EP241053 1987. 10. 14 C07D401/06

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

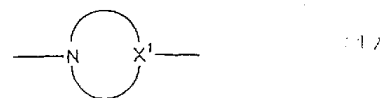
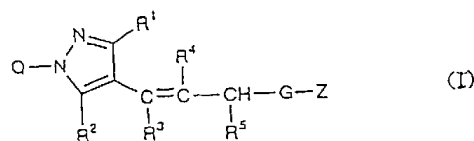
代理人 刘元金 温宏艳

权利要求书 2 页 说明书 75 页

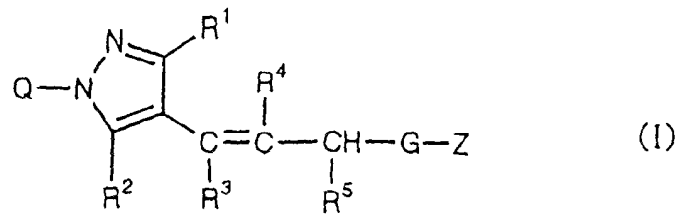
[54] 发明名称 吡唑衍生物

[57] 摘要

通式(I)代表的化合物及其盐, 和含有这类化合物作为有效成分的抗肿瘤剂: 其中 R¹和 R²各是氢、卤素、羟基、烷氧基、氨基、烷氨基、芳基, 或烷基; R³和 R⁴各是氢、卤素、烷氧基、氨基、烷氨基、芳基或烷基; R⁵是氢、烷基、链烯基、炔基、芳基或芳烷基; Q 是脒基、环烷基、苯基, 或单环杂环基(2-位上键合的嘧啶基除外); G 是式(1)表示的含氮饱和结构, 其中 X¹是氮或 CH, 它可以含有酮部分, 且其环上可以有 1 个或几个取代基; Z 是苯基或杂环基, 各自可以有 1 个或几个取代基, 且其中 2 个取代基可以互相键合, 形成稠合双环结构; Z 中的 1 个取代基和 G 中的 1 个取代基可以互相键合, 与 G 和 Z 一起形成稠合三环或四环结构。



1. 通式 (I) 表示的化合物及其盐:



5 式中:

R^1 代表氢原子、卤原子、羟基、烷氧基、氨基、烷氨基、芳基或烷基, 其中烷基可以有卤原子、氨基、烷氨基、羟基、烷氧基、巯基或烷硫基作为取代基;

10 R^2 代表氢原子、卤原子、羟基、烷氧基、氨基、烷氨基、芳基或烷基, 其中烷基可以有卤原子、氨基、烷氨基、羟基、烷氧基、巯基或烷硫基作为取代基;

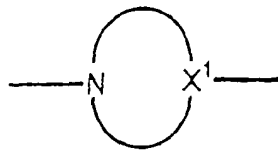
R^3 代表氢原子、卤原子、烷氧基、氨基、烷氨基、芳基或烷基, 其中烷基可以有卤原子、氨基、烷氨基、羟基、烷氧基、巯基或烷硫基作为取代基;

15 R^4 代表氢原子、卤原子、烷氧基、氨基、烷氨基、芳基或烷基, 其中烷基可以有卤原子、氨基、烷氨基、羟基、烷氧基、巯基或烷硫基作为取代基;

R^5 代表氢原子、烷基、链烯基、炔基、芳基或芳烷基, 其中烷基可以有卤原子、氨基、烷氨基、羟基、烷氧基、巯基或烷硫基作为取代基;

20 Q 代表咪基、环烷基、苯基或单环杂环基, 但在嘧啶基的场合, 在其 2 位上键合的除外, 其中环烷基、苯基或单环杂环基可以有 1 个或几个选自下列的取代基: 烷基, 被卤原子、氨基、烷氨基、羟基、烷氧基、巯基或烷硫基取代的烷基, 卤原子, 羟基, 烷氧基, 烷氧基烷氧基, 氨基, 烷氨基, 酰氨基, 烷氨基烷氨基, 硝基, 氰基, 氨基甲酰基, 巯基, 25 烷硫基, 芳硫基, 烷亚磺酰基, 芳亚磺酰基, 烷磺酰基, 芳磺酰基, 氨基磺酰基, 烷氨基磺酰基, 芳氨基磺酰基, 和芳基;

G 代表下面通式所示的 5 元或 6 元含氮饱和杂环结构:



式中 X^1 代表氮原子或 CH，在该结构中，该环可以含有酮基，而且可以含有 1 个或几个选自下列的取代基：烷基，被卤原子、氨基、烷氨基、羟基、烷氧基、巯基或烷硫基取代的烷基，卤原子，羟基，烷氧基，氨基，烷氨基或芳基；

Z 代表苯基或杂环基，有 1 个或几个选自下列取代基的苯基或杂环基：烷基，被卤原子、氨基、烷氨基、羟基、烷氧基、巯基或烷硫基取代的烷基，卤原子，羟基，烷氧基，巯基，烷硫基，氨基，烷氨基，酰氨基，硝基，氰基，氨基甲酰基和芳基；

此外，苯基或杂环基上的 2 个取代基可以互相连接起来形成环，作为整体成为稠合的双环结构；

再者，Z 上的取代基与 G 上的取代基可以互相连接起来作为整体形成稠合的三环或四环结构。

2. 权利要求 1 记载的化合物及其盐，其中 G 是哌嗪或哌啶。

3. 权利要求 1 记载的化合物及其盐，其中 Q 是单环杂环基。

4. 权利要求 1 记载的化合物及其盐，其中 Z 是含有 1 个或几个选自下列一组的取代基的苯基：烷基，可以有卤原子、氨基、烷氨基、羟基、烷氧基、巯基或烷硫基取代基的烷基，卤原子，羟基，烷氧基，巯基，烷硫基、氨基、烷氨基、酰氨基、硝基、氰基、氨基甲酰基和芳基。

5. 权利要求 1 记载的化合物及其盐，其中 Z 是含有 2 个选自下列一组中的相同或不同取代基的苯基：卤原子、羟基、氰基和烷基，其中烷基可以被卤原子、氨基、烷氨基、羟基、烷氧基、巯基或烷硫基取代。

6. 含有权利要求 1 记载的化合物或其盐作为有效成分的抗肿瘤药物组合物。

吡唑衍生物

技术领域

5 本发明涉及具有抗肿瘤活性的新型化合物、以该化合物为有效成分的抗肿瘤剂和用该抗肿瘤剂治疗肿瘤的方法。

背景技术

10 目前作为口服抗肿瘤剂，一直使用许多 5-氟尿嘧啶系列药剂（以下简称 5-FU 药剂），但是这类药剂的作用机制是完全相同的，而且其效果不能说是充分的。

此外，已经出现了对 5-FU 药物有抗性的肿瘤，因此希望开发出一类效果比 5-FU 药物好、且对于抗 5-FU 药物肿瘤也有效的、作用机制不同的新型抗肿瘤药物。

15 本发明的目的是提供一种具有先前未曾报导过的新颖化学结构的、对于抗 5-FU 药物肿瘤也有效的、具有新颖作用机制的高效抗肿瘤剂。

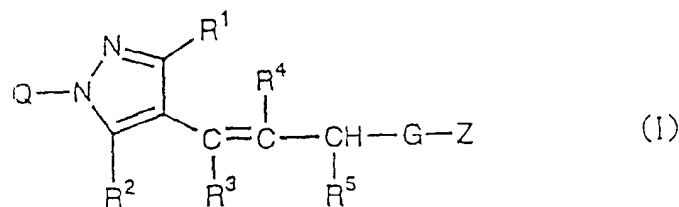
发明的公开

20 由于锐意研究的结果，本发明者们发现，下面通式 (I) 所示的新型吡唑衍生物即使对于抗 5-FU 的肿瘤也具有强力的抗肿瘤活性。也已发现，这类吡唑衍生物对于在临床上一直有问题的 P 糖蛋白表达多药抗性菌株也是有效的，从而完成了本发明。

要说明的是，通式 (I) 表示的本发明的化合物包括由于烯基的双键部分所造成的顺式和反式这两种构型的化合物。

本发明涉及通式 (I) 表示的化合物及其盐：

25



30

式中：

R¹ 代表氢原子、卤原子、羟基、烷氧基、氨基、烷氨基、芳基或

烷基，其中烷基可以有卤原子、氨基、烷氨基、羟基、烷氧基、巯基或烷硫基作为取代基；

R^2 代表氢原子、卤原子、羟基、烷氧基、氨基、烷氨基、芳基或烷基，其中烷基可以有卤原子、氨基、烷氨基、羟基、烷氧基、巯基或烷硫基作为取代基；

R^3 代表氢原子、卤原子、烷氧基、氨基、烷氨基、芳基或烷基，其中烷基可以有卤原子、氨基、烷氨基、羟基、烷氧基、巯基或烷硫基作为取代基；

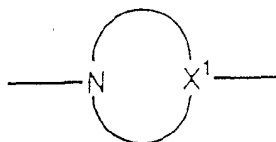
R^4 代表氢原子、卤原子、烷氧基、氨基、烷氨基、芳基或烷基，其中烷基可以有卤原子、氨基、烷氨基、羟基、烷氧基、巯基或烷硫基作为取代基；

R^5 代表氢原子、烷基、链烯基、炔基、芳基或芳烷基，其中烷基可以有卤原子、氨基、烷氨基、羟基、烷氧基、巯基或烷硫基作为取代基；

Q 代表脒基、环烷基、苯基或单环杂环基（但在嘧啶基的场合，在其 2 位上键合的除外），其中环烷基、苯基或单环杂环基可以有 1 个或多个选自下列的取代基：烷基，被卤原子、氨基、烷氨基、羟基、烷氧基、巯基或烷硫基取代的烷基，卤原子，羟基，烷氧基，烷氧基烷氧基，氨基，烷氨基，酰氨基，烷氨基烷氨基，硝基，氰基，氨基甲酰基，巯基，烷硫基，芳硫基，烷亚磺酰基，芳亚磺酰基，烷磺酰基，芳磺酰基，氮磺酰基，烷氮磺酰基，芳氮磺酰基，和芳基；

G 代表下面通式所示的含氮饱和杂环结构：

25



30

式中 X^1 代表氮原子或 CH，在该结构中，该环可以含有酮基，而且可以含有 1 个或多个选自下列的取代基：烷基，被卤原子、氨基、烷氨基、羟基、烷氧基、巯基或烷硫基取代的烷基，卤原子，羟基，烷氧基，氨基，烷氨基或芳基；

Z 代表苯基或杂环基，有 1 个或多个选自下列取代基的苯基或杂

环基：烷基，被卤原子、氨基、烷氨基、羟基、烷氧基、巯基或烷硫基取代的烷基，卤原子，羟基，烷氧基，巯基，烷硫基，氨基，烷氨基，酰氨基，硝基，氰基，氨基甲酰基和芳基；

此外，苯基或杂环基上的 2 个取代基可以互相连接起来形成环，
5 作为整体成为稠合的双环结构；

再者，Z 上的取代基与 G 上的取代基可以互相连接起来作为整体形成稠合的三环或四环结构。

以下说明本说明书中所用的术语。

所谓“顺(式)”是指 R^3 和 R^4 在双键同侧的构型，而所谓“反(式)”
10 是指 R^3 和 R^4 在双键的相对两侧的构型。

“烷基”、“链烯基”和“炔基”包括直链或支链基团，优选碳原子数为 1 (对烯基和炔基而言碳原子数为 2) 至 6 的基团。

“烷氧基”中的烷基部分的碳原子数优选 1-6。

所谓“芳基”，是指由芳族碳氢化合物中除去 1 个氢原子后所形成
15 的一价基团，例如，苯基、甲苯基、联苯基和萘基等。

“氮烷基”中的氨基可以连接到烷基上的任何位置，同时，烷基部分的碳原子数优选为 1~6。

所谓“烷氨基”是指被 1 个烷基取代了的氨基，或者是被 2 个烷基取代了的氨基，2 个烷基可以相同，也可以不同。此外，烷基的碳原子数
20 优选为 1~6。

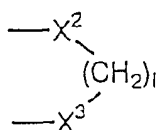
所谓“酰基”是指键合了 1 个氢原子、烷基或芳基的羰基 (-CO-)，例如甲酰基、乙酰基、丙酰基和苯甲酰基等。键合到羰基上的烷基优选含有 1~6 个碳原子，而键合的芳基优选苯基。

所谓“杂环基”是指从环中含有 1 个或几个选自氧原子、氮原子
25 和硫原子的单环或双环、饱和或不饱和杂环化合物衍生出来的基团，杂原子的位置没有限制。单环杂环基团包括从例如吡咯、咪喃、噻吩、吡咯烷、四氢咪喃、四氢噻吩、咪唑、吡唑、咪唑烷、吡唑烷、噁唑、噻唑、噁二唑、噻二唑、吡啶、二氢吡啶、四氢吡喃、哌啶、哒嗪、嘧啶、三嗪、吡嗪、哌嗪、二噁烷、吡喃和吗啉等单环杂环化合物衍生出来的基团。双环杂环基团包括从例如苯并咪喃、中氮茛、苯并噻吩、吲哚、1,5-二氮杂萘、喹啉、喹唑啉和苯并二氢吡喃等双环杂
30 环化合物衍生出来的基团。

所谓“含氮饱和杂环基”是指从环中含有 1 个氮原子，且可进一步含有 1 个或多个选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子的饱和杂环化合物衍生出来的基团。例如从诸如吡咯烷、咪唑烷、吡啶烷、哌啶、哌嗪和高哌啶等化合物衍生出来的那些基团。

- 5 在 Z 的定义中，所谓“苯基或杂环基上的 2 个取代基可以互相连接起来形成环，作为整体成为稠合的双环结构”，是指 Z 上的 2 个取代基互相键合在一起形成下式代表的结构：

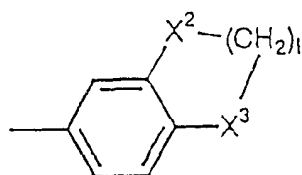
10



式中 X^2 和 X^3 各自独立地代表氧原子、硫原子、NH 或 CH_2 ；1 代表 1~3 的整数，使得 Z 作为整体成为稠合的双环结构。例如，当 Z 是苯基

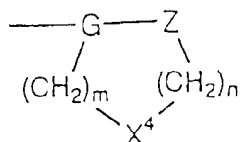
15 时，该稠合双环结构成为下式所示的结构：

20

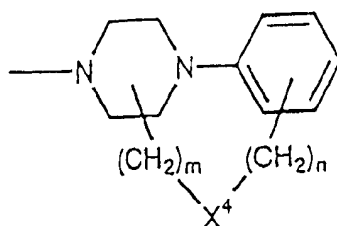


此外，所谓“Z 上的取代基与 G 上的取代基可以互相连接起来作为整体形成稠合的三环或四环结构”，是指 Z 上的取代基和 G 上的取代基可以互相连接起来形成下式所示的环结构：

25



- 30 式中 X^4 代表氧原子、硫原子、NH 或 CH_2 ，m 和 n 各自独立地代表 1~3 的整数，使得 Z 和 G 作为整体成为稠合的三环或四环结构。例如当 G 是哌嗪基而 Z 是苯基时，作为整体成为下式所示结构：



以下说明通式 (I) 所示化合物中的各个取代基。

R^1 优选代表氢原子、卤原子、羟基、烷氧基、氨基、苯基或烷基，
5 其中烷基可以有氨基、烷氨基、羟基、烷氧基、巯基或烷硫基作为取代基。

R^2 优选代表羟基、烷氧基、氨基或烷基，其中烷基可以有卤原子、
氨基、烷氨基、羟基、烷氧基、巯基或烷硫基作为取代基。

R^3 优选代表氢原子或烷基，其中烷基可以有氨基、烷氨基、羟基、
10 烷氧基、巯基或烷硫基作为取代基。

R^4 优选代表氢原子或烷基，其中烷基可以有氨基、烷氨基、羟基、
烷氧基、巯基或烷硫基作为取代基。

R^5 优选代表氢原子或烷基，其中烷基可以有氨基、烷氨基、羟基、
烷氧基、巯基或烷硫基作为取代基。

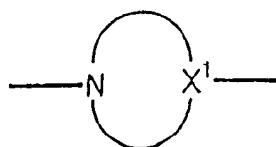
15 Q 优选代表苯基或单环杂环基。该苯基或单环杂环基可以有取代基。

Q 的单环杂环基优选是不饱和的，更优选是 5 元或 6 元环。

Q 更优选代表 5 元或 6 元不饱和单环杂环基（但嘧啶基的场合，在
其 2-位上键合的除外），其环上含有至少 1 个氮原子，例如从吡啶、
嘧啶或咪唑衍生出来的基团。

20 作为 Q 的取代基，优选包括卤原子、氰基、羟基、烷氧基、烷硫基、
烷亚磺酰基、烷磺酰基和烷基。

G 优选代表下式所示的 5 元或 6 元含氮饱和杂环结构：



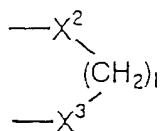
式中 X^1 代表氮原子或 CH，特别是从哌嗪或哌啶衍生出来的基团。

作为 Z 的杂环基，优选是 5 元或 6 元单环杂环基，尤其是不饱和的。优选的杂环基的实例是吡啶基、吡嗪基、吡嗪基 (Pyrazolyl)、咪啶基和三嗪基。

5 Z 优选代表苯基或咪啶基，该苯基或咪啶基也可以有取代基。

作为 Z 的取代基，优选的是含有 2 个选自下列的相同或不同的取代基的情况：卤原子、羟基、氰基和烷基，其中烷基也可以被卤原子、氨基、烷氨基、羟基、烷氧基、巯基或烷硫基取代。

Z 优选地也代表由苯基或杂环基上的 2 个取代基互相连接起来形成下式所示的稠合双环结构：



15

式中 X^2 和 X^3 各自独立地代表氧原子、硫原子、NH 或 CH_2 ；1 代表 1 或 2 的整数。

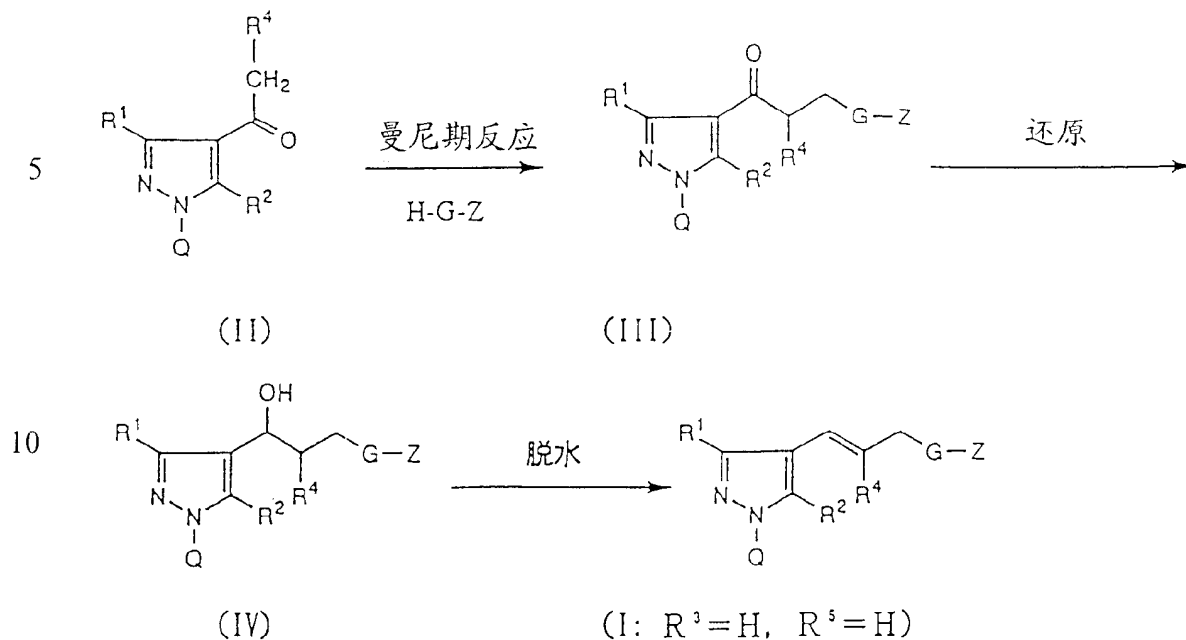
Z 更优选地代表含有 2 个选自下列的相同或不同的取代基的苯基：卤原子、羟基、氰基和烷基，其中烷基也可以被卤原子、氨基、烷氨基、羟基、烷氧基、巯基或烷硫基取代。

20 作为本发明的化合物，反式构型 (R^3 和 R^4 在双键相对两侧的情况) 是优选的。

本发明的化合物 (I) 可通过各种方法制造，下面介绍一些有代表性的制造实例。

25

30



15 式中 R^1 、 R^2 、 R^4 、 Q 、 G 和 Z 的定义如上所述。

即，使化合物 (II) 与碱性化合物 $H-G-Z$ 进行曼尼期反应，将所得到的化合物 (III) 还原成化合物 (IV)，接着进行脱水就可得到目的化合物 (I)。

各反应详述如下：

20 曼尼期反应

使化合物 (II) 与碱性化合物 $H-G-Z$ 在溶剂中，在缩合剂的存在下进行反应，可得到化合物 (III)。优选使用化合物 $H-G-Z$ 的盐，例如盐酸盐、氢溴酸盐等。

作为缩合剂，可以列举仲甲醛和甲醛等。

25 可以使用的溶剂，例如可以列举甲醇、乙醇、丙醇等醇类溶剂， N, N -二甲基甲酰胺、乙酰胺和二甲基乙酰胺等酰胺类溶剂，氯仿、二氯甲烷和四氯化碳等卤化烃类溶剂，乙醚、四氢呋喃和二噁烷等醚类溶剂，苯、甲苯和二甲苯等芳族烃类溶剂，此外也可以用这些溶剂的混合溶剂。

30 反应温度通常为 $-20^{\circ}\text{C} \sim 150^{\circ}\text{C}$ ，优选 $0^{\circ}\text{C} \sim 100^{\circ}\text{C}$ 。

反应时间通常是 5 分钟 \sim 120 小时，优选 30 分钟 \sim 72 小时。

还原反应

使化合物 (III) 还原可以得到相应的化合物 (IV)。

还原反应可按本技术领域通常采用的方法进行。例如，用还原剂处理化合物 (III) 或者在催化剂的存在下进行加氢反应等。

- 5 适用的还原剂包括氢化硼化合物和氢化铝化合物，例如硼氢化钠、氰基硼氢化钠和氢化铝锂。有用的催化剂包括钨、阮内镍和氧铂等。

- 可以使用的溶剂要根据还原剂进行适当选择。例如可以列举甲醇、乙醇、丙醇等醇类溶剂，N, N-二甲基甲酰胺、乙酰胺和二甲基乙酰胺等酰胺类溶剂，氯仿、二氯甲烷和四氯化碳等卤化烃类溶剂，乙醚、10 四氢呋喃和二噁烷等醚类溶剂，苯、甲苯和二甲苯等芳族烃类溶剂，此外也可以用这些溶剂的混合溶剂。

反应温度通常为 $-20^{\circ}\text{C}\sim 150^{\circ}\text{C}$ ，优选 $0^{\circ}\text{C}\sim 100^{\circ}\text{C}$ 。

反应时间通常为5分钟~72小时，优选10分钟~24小时。

脱水反应

- 15 使化合物 (IV) 进行脱水反应可以得到目的化合物 (I)。

脱水反应可按本技术领域通常采用的方法进行。例如在酸的存在下进行加热的方法等。

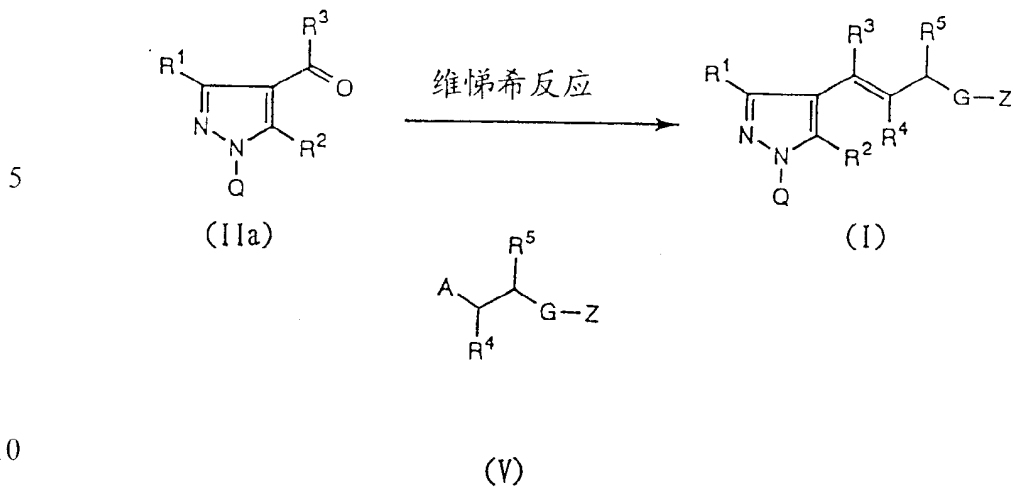
- 可用于该方法的酸是有机酸或无机酸。有用的无机酸的例子可以列举盐酸、硫酸、氢溴酸和硫酸氢钾等。有用的有机酸的例子可以列举20 对甲苯磺酸、甲磺酸和草酸等。无机酸优于有机酸。此外，也可使用氧化铝。

- 脱水反应也可使用溶剂。适用的溶剂包括 N, N-二甲基甲酰胺、乙酰胺和二甲基乙酰胺等酰胺类溶剂，氯仿、二氯甲烷和四氯化碳等卤化烃类溶剂，乙醚、四氢呋喃和二噁烷等醚类溶剂，苯、甲苯和二甲25 甲苯等芳族烃类溶剂，此外也可以用这些溶剂的混合溶剂。

反应温度通常为 $-20^{\circ}\text{C}\sim 150^{\circ}\text{C}$ ，优选 $0^{\circ}\text{C}\sim 100^{\circ}\text{C}$ 。

反应时间通常为5分钟~72小时，优选10分钟~24小时。

- 上面所述的方法可以合成 R^3 是氢原子，烯基部分是反式的化合物。 R^3 是烷基的化合物和烯基部分是顺式的化合物可用下面所示的方法合30 成。



式中 A 代表氯原子、溴原子或碘原子； R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、Q、G 和 Z 的定义如上所述。

15 即，将化合物 (IIa) 和化合物 (V) 进行维悌希反应，就可制得通式 (I) 所示的化合物。

以下详细说明上面反应式所表示的制法。

使化合物 (V) 与三级膦化合物在溶剂中进行反应，所得到的磷盐在溶剂中用碱处理，然后往其中加入化合物 (IIa) 就可得到化合物 (I)。

20 适用的三级膦化合物包括三苯膦和三正丁基膦。

适用的碱包括正丁基锂、苯基锂、氢化钠、叔丁醇钾、乙醇钠和 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯 (DBU)。

25 可以使用的溶剂包括醚类，如乙醚、四氢呋喃和二噁烷等；芳族烃类，如苯、甲苯和二甲苯等；醇类，如甲醇、乙醇和丙醇等；酰胺类溶剂，如 N,N-二甲基甲酰胺、乙酰胺和二甲基乙酰胺等；卤化烃类，如氯仿、二氯甲烷和四氯化碳等。此外，也可使用这些溶剂的混合物。

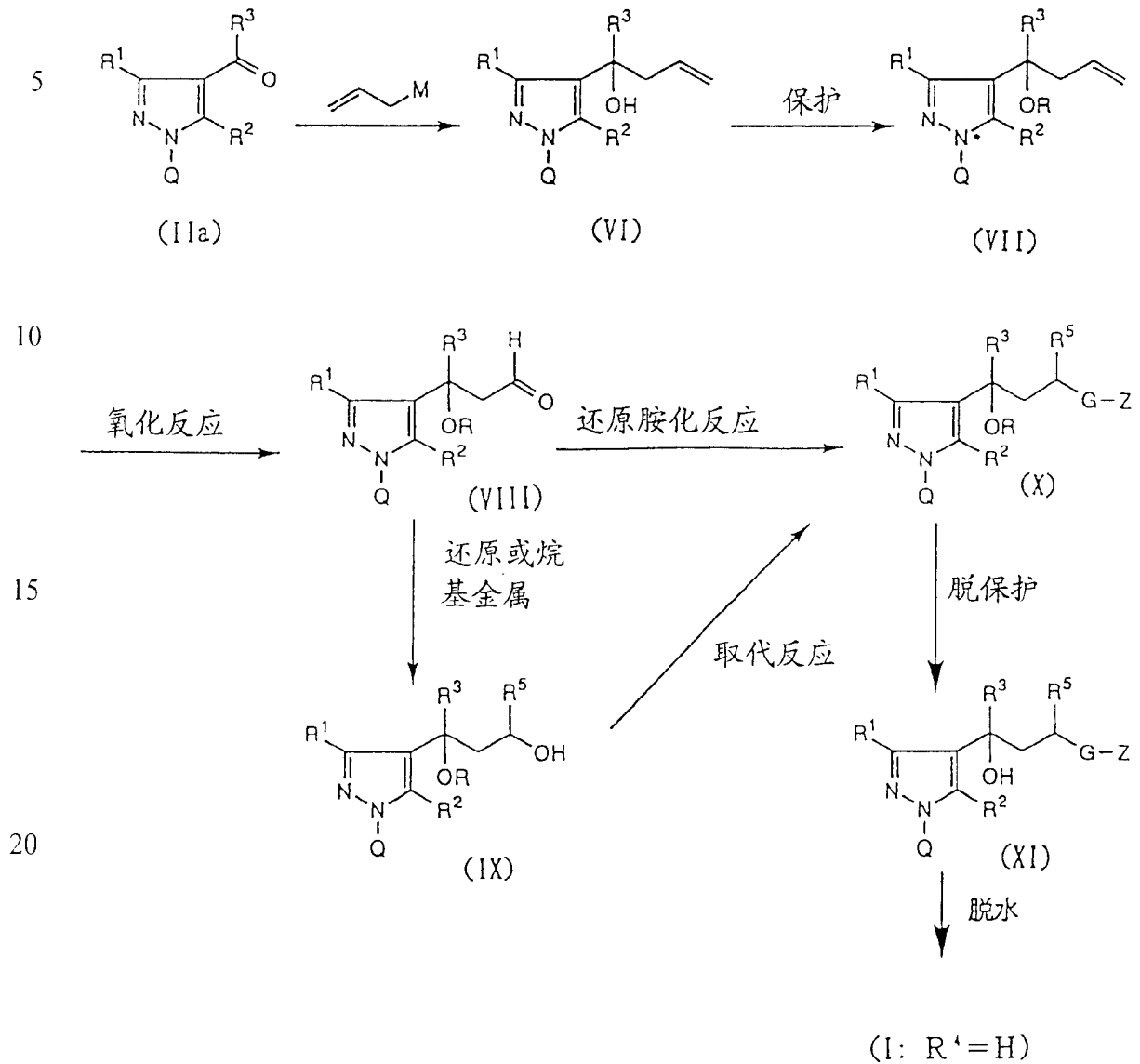
反应温度通常为 30°C ~ 150°C ，优选 50°C ~ 100°C 。

反应时间通常为 5 分钟~72 小时，优选 10 分钟~24 小时。

30 原料化合物 (II) 和 (IIa)、碱性化合物 H-G-Z 和化合物 (V) 是已知化合物，或可按已知方法容易地合成出来。

此外，还可以通过以下所示的烯丙基化反应，然后进行还原胺化

或取代来制备目的化合物 (I)。



其中 M 代表金属，例如碱金属、碱土金属、锡、锌和镍等；R¹、R²、R³、R⁵、Q、G 和 Z 的定义如上所述。

即，让化合物 (IIa) 与适当的烯丙基金属化合物反应，或者在路易斯酸的存在下将烯丙基硅烷加入到化合物 (IIa) 中，生成化合物 (VI)。化合物 (VI) 的羟基被保护后得到化合物 (VII)，将其氧化后就转化成化合物 (VIII)。所得到的化合物 (VIII) 与碱性化合物，如取代的哌嗪进行还原胺化反应就得到化合物 (X)。如有必要，可将化合物 (X)

30

进行脱保护和脱水反应，就可得到化合物 (I)。此外，化合物 (X) 也可以按如下方法制备：使化合物 (VIII) 进行还原反应或烷基金属化合物作用，得到化合物 (IX)，使羟基转化成可离去基团，接着用碱性化合物如取代的哌嗪进行取代反应。

5 以下说明各反应阶段。

加成反应

让化合物 (IIa) 在溶剂中与适当的烯丙基金属化合物反应，或者在路易斯酸，如四氯化钛等的存在下与烯丙基硅烷进行加成反应，得到化合物 (VI)。

10 可用于该反应的烯丙基金属化合物包括烯丙基锂、烯丙基卤化镁和烯丙基锡化合物。可以使用的烯丙基硅烷包括烯丙基三烷基硅烷和烯丙基三芳基硅烷等。

可以使用的路易斯酸包括四氯化钛等。

15 可用于加成反应的溶剂包括醚类，如乙醚、四氢呋喃和二噁烷等；烃类，如己烷、戊烷、甲苯和二甲苯等，以及这些溶剂的混合物。要说明的是，当使用烯丙基锡化合物时，也可使用水或含水的醚类溶剂。

反应温度通常为 -78°C ~ 100°C ，优选 -78°C ~ 70°C 。

反应时间通常为 5 分钟 ~ 120 小时，优选 30 分钟 ~ 48 小时。

羟基的保护反应

20 化合物 (VI) 中的羟基可用本技术领域通常所用的保护基进行保护。

25 保护基的例子包括取代的甲醚基团，如甲氧基甲醚基、甲硫基甲醚基和苄氧基甲醚基等；取代的乙醚基团，如 1-甲氧基乙醚基和 2,2,2-三氯乙醚基；取代的苯甲醚基，如苯甲醚基和对甲氧基苯甲醚基等；甲硅烷基醚基，如三乙基甲硅烷基和叔丁基二甲基甲硅烷基等；酯基，如乙酰基，以及碳酸酯基，如甲氧羰基和 2,2,2-三氯乙氧羰基等。

氧化反应

30 用本技术领域通常采用的方法可从化合物 (VII) 制得化合物 (VIII)。例如，用氧化剂，如四氧化钌将化合物 (VII) 进行化学计量氧化反应，或用共氧化剂将其进行催化氧化反应，一旦得到二醇化合物后就将其进行一般的氧化反应，例如用过碘酸进行分解，得到化合物 (VIII)。另一种替代方法是，将化合物 (VII) 在溶剂中进行一

般的臭氧分解，伴随还原处理，从而制得化合物（VIII）。

可用于生成二醇化合物的氧化剂包括高锰酸钾和四氧化钇等。可用于同样目的的共氧化剂包括过氧化氢、过氧化氢水溶液、高氯酸、高氯酸盐，如高氯酸钠等，N-甲基吗啉-N-氧化物和六氟高铁（III）
5 酸钾等。

可用于生成二醇化合物的反应的溶剂包括醇类溶剂，如甲醇、乙醇和叔丁醇等；酮类溶剂，如丙酮和甲乙酮等；含氯溶剂，如二氯甲烷和二氯乙烷等；醚类溶剂，如乙醚、四氢呋喃和二噁烷等；烃类溶剂，如己烷、戊烷和苯等；或水以及这些溶剂的混合物。

10 生成二醇的反应温度通常为 $-78^{\circ}\text{C}\sim 100^{\circ}\text{C}$ ，优选为 $-78^{\circ}\text{C}\sim$ 室温。反应时间通常为5分钟~120小时，优选30分钟~48小时。

二醇的高碘酸分解反应可采用高碘酸或高碘酸盐等作为氧化剂在溶剂中进行。适用的溶剂包括醇类溶剂，如甲醇、乙醇和叔丁醇等；酮类溶剂，如丙酮和甲乙酮等；含氯溶剂，如二氯甲烷和二氯乙烷等；
15 醚类溶剂，如乙醚、四氢呋喃和二噁烷等；烃类溶剂，如己烷、戊烷和苯等；或水以及这些溶剂的混合物。

二醇的高碘酸分解反应温度通常是 $-20^{\circ}\text{C}\sim 100^{\circ}\text{C}$ ，优选为 $0^{\circ}\text{C}\sim$ 室温。

反应时间通常为5分钟~120小时，优选30分钟~48小时。

20 可用于臭氧分解溶剂包括醇类溶剂，如甲醇、乙醇和丙醇等；酮类溶剂，如丙酮和甲乙酮等；含氯溶剂，如二氯甲烷和二氯乙烷等；醚类溶剂，如乙醚、四氢呋喃和二噁烷等；烃类溶剂，如己烷和戊烷等，或者这些溶剂的混合物。

25 臭氧分解反应通常在 $-78^{\circ}\text{C}\sim 100^{\circ}\text{C}$ ，优选在 $-78^{\circ}\text{C}\sim$ 室温进行。反应时间通常为5分钟~120小时，优选为30分钟~48小时。

还原胺化反应

从化合物（VIII）制备化合物（X）的反应可按本技术领域通常采用的方法进行。例如让化合物（VIII）与碱性化合物，如取代的哌啶反应，然后再用还原剂处理就可得到化合物（X）。

30 可以使用的还原剂包括复合氢化物，如氢化铝锂、硼氢化钠、氰基硼氢化钠等和二硼烷，或者也可以采用在阮内镍和钨/炭等催化剂的存在下进行催化加氢的方法。

可以使用的溶剂包括醇类溶剂，如甲醇、乙醇和丙醇等；醚类溶剂，如乙醚、四氢呋喃和二噁烷等；烃类溶剂，如己烷、戊烷、苯、甲苯和二甲苯等；或者这些溶剂的混合物。

5 还原胺化反应通常在 $-78^{\circ}\text{C}\sim 100^{\circ}\text{C}$ ，优选在 $-10^{\circ}\text{C}\sim$ 室温的温度范围进行。

反应时间通常是5分钟到120小时，较好是30分钟~48小时。

还原反应

其中 R^5 是氢原子的化合物 (IX) 可通过将化合物 (VIII) 中的羰基还原制得。

10 还原反应可按本技术领域常用的方法进行。例如用还原剂进行处理或在催化剂的存在下进行加氢。

适用的还原剂包括氢化硼化合物和氢化铝化合物，例如硼氢化钠和氢化铝锂等。适用的催化剂包括钨、阮内镍和氧化铂等。

15 该反应可在溶剂中进行，要根据还原剂的种类来选择溶剂。适用的溶剂包括醇类溶剂，如甲醇、乙醇和丙醇等；酰胺类溶剂，如 N, N-二甲基甲酰胺、乙酰胺和二甲基乙酰胺等；含氯溶剂，如氯仿、二氯甲烷和四氯化碳等；醚类溶剂，如乙醚、四氢呋喃和二噁烷等；烃类溶剂，如己烷、戊烷、苯、甲苯和二甲苯等，或者这些溶剂的混合物。

20 反应温度通常是 $-78^{\circ}\text{C}\sim 100^{\circ}\text{C}$ ，优选 $-78^{\circ}\text{C}\sim$ 室温。

反应时间通常是5分钟~120小时，优选30分钟~48小时。

烷基的加成反应

当 R^5 不是氢原子时，使化合物 (VIII) 与烷基金属化合物反应就可制得相应的化合物 (IX)。

25 烷基的加成反应可按本技术领域常用的方法进行。例如，用烷基锂或卤化烷基镁等进行处理。

适用的烷基金属化合物包括烷基锂，如甲基锂和乙基锂等；卤化烷基镁，如碘化甲基镁和溴化乙基镁等。

30 该反应可在溶剂的存在下进行，适用的溶剂包括例如醚类溶剂，如乙醚、四氢呋喃或二噁烷等；烃类溶剂，如己烷、戊烷、苯、甲苯和二甲苯等，或者这些溶剂的混合物。

反应温度通常是 $-78^{\circ}\text{C}\sim 100^{\circ}\text{C}$ ，优选 $-78^{\circ}\text{C}\sim$ 室温。

反应时间通常为 5 分钟~120 小时，优选 30 分钟~48 小时。

氨基的取代反应

化合物 (IX) 中的羟基转变成卤素或磺酸酯等可离去的基团后，
5 让所得到的化合物 (IX) 的衍生物与取代的哌啶等碱性化合物发生取代反应，就可得到相应的化合物 (X)。

使羟基转变成卤素或磺酸酯等可离去基团的反应可按本技术领域
中常用的方法进行。作为卤化的方法，例如，可以列举用三卤化磷或
五卤化磷等在二氯甲烷或氯仿等溶剂中进行处理的方法，或用氯化或
10 溴化 N, N-二甲基 chloroformiminm 等 Vilsmeier 试在诸如 N, N-二甲
基甲酰胺或二噁烷等溶剂中进行处理的方法。作为磺酰化的方法，例
如，可以列举用甲磺酰氯或对甲苯磺酰氯等在溶剂中在适当的碱存在
下进行处理的方法。

化合物 (IX) 的衍生物与取代的哌啶等碱性化合物的取代反应可
按本技术领域常用的方法进行。例如，将化合物 (IX) 的衍生物与
15 哌啶等碱性化合物的混合物在乙腈等溶剂中在碳酸钾等碱的存在下进
行加热就可得到取代的化合物 (X)。

脱保护反应

化合物 (X) 中的羟基保护基可在对于所使用的保护基通常使用
脱保护反应条件下进行脱保护。

20 脱水反应

将化合物 (XI) 进行脱水可得到目的化合物 (I)。

脱水反应可按本技术领域通常采用的方法进行。例如，可以列
举在酸存在下进行加热的方法。

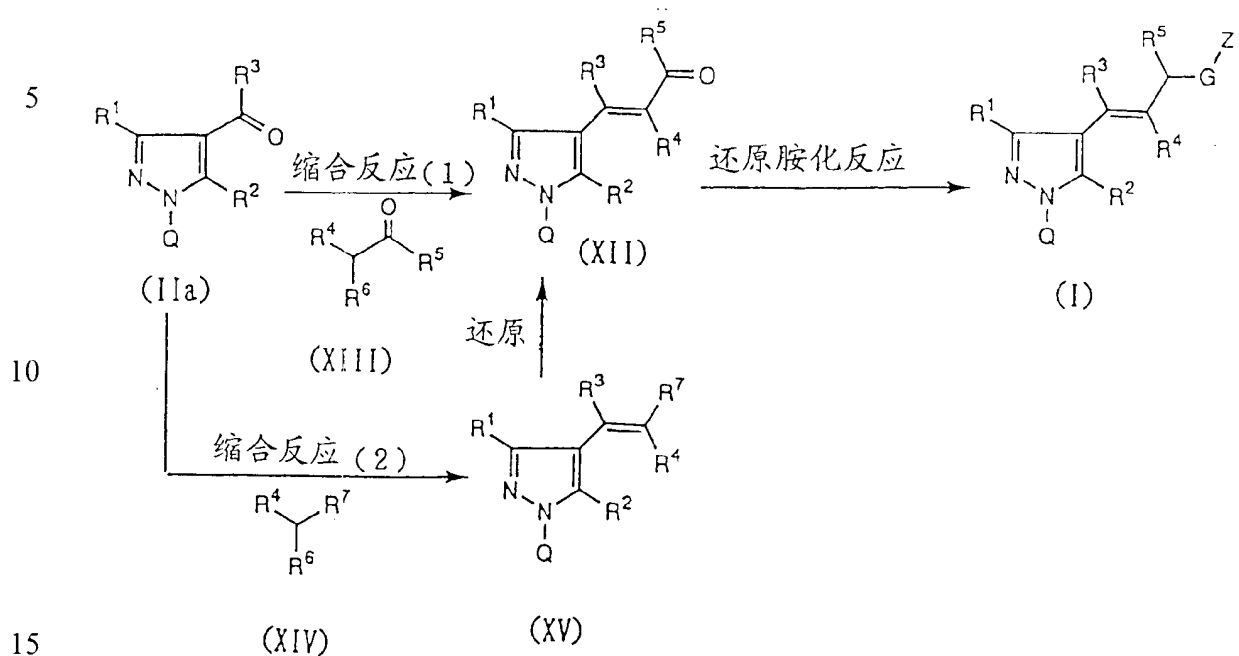
可以使用的酸包括有机酸或无机酸。作为无机酸，可以列举盐酸、
25 硫酸、氢溴酸和硫酸氢钾等，作为有机酸，可以举例对甲苯磺酸、甲
磺酸和草酸等。无机酸比有机酸好。此外，也可以使用氧化铝。

脱水反应可以使用溶剂。适用的溶剂包括 N, N-二甲基甲酰胺、
乙酰胺和二甲基乙酰胺等酰胺类溶剂；氯仿、二氯甲烷和四氯化碳等
卤化烃类溶剂；乙醚、四氢呋喃和二噁烷等醚类溶剂；苯、甲苯和二
30 甲苯等芳族烃类溶剂。此外，也可使用这些溶剂的混合物。

反应温度通常为 -20℃~150℃，优选 0℃~100℃。

反应时间通常为 5 分钟~72 小时，优选 10 分钟~24 小时。

此外，链烯基部分为反式的化合物可按如下方法合成。



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 Q 、 G 和 Z 的定义如前所述； R^6 代表氢原子、羧基、烷氧羰基、氯原子、溴原子或碘原子； R^7 代表烷氧羰基、氨基甲酰基或氰基。

20 即，让化合物 (IIa) 与化合物 (XIII) 进行缩合反应，得到化合物 (XII)。然后再让化合物 (XII) 与碱性化合物 $H-G-Z$ 进行还原胺化反应，就可得到目的化合物 (I)。此外， R^5 是氢原子的化合物 (XII) 也可通过让化合物 (IIa) 与化合物 (XIV) 进行缩合，得到化合物 (XV)，然后将所得到的化合物 (XV) 进行还原制得。

25 以下详细说明各反应。

缩合反应

30 从化合物 (IIa) 制备化合物 (XII) 或化合物 (XV) 的方法可采用本技术领域通常采用的缩合反应。例如让化合物 (IIa) 与化合物 (XIII) 或化合物 (XIV) 进行醛醇缩合，或使化合物 (IIa) 与从化合物 (XIII) 或化合物 (XIV) 合成的磷鎓盐进行维悌希反应，或使化合物 (IIa) 与从化合物 (XIII) 或化合物 (XIV) 合成的烷基亚磷酸二酯进行 Wittig - Horner 反应可以制得化合物 (XII) 或化合物 (XV)。

从化合物 (XIII) 或化合物 (XIV) 合成的磷鎓盐包括三苯基磷鎓盐和三正丁基磷鎓盐等。

从化合物 (XIII) 或化合物 (XIV) 合成的烷基亚磷酸二酯包括烷基亚磷酸二甲酯、烷基亚磷酸二乙酯和烷基亚磷酸二苯酯等。

5 还原反应

R^5 是氢原子的化合物 (XII) 可以通过将化合物 (XV) 在溶剂中, 在还原剂的存在下进行处理的方法来制备。在还原反应进行到相应的醇时, 将所得到的醇进行氧化, 可以得到化合物 (XII)。

10 可以使用的还原剂包括通常用于 α,β -不饱和羰基化合物的 1, 2-还原的那些还原剂, 例如氢化二异丁基铝和氢化铝锂等。

还原胺化反应

还原胺化反应可按与前述同样的方法进行。

如有必要, 可用盐酸、硫酸、磷酸等无机酸, 或甲酸、乙酸、甲磺酸等有机酸将本发明的化合物转变成它们的生理学上可接受的盐。

15 此外, 本发明的化合物或其盐也可以以水合物的形式存在。

以下的实验例将说明本发明化合物的抗肿瘤效果。

实验例 1

20 将分别在含有 10% 牛胎血清、2mM L-谷氨酰胺和 100 μ g/ml 硫酸卡那霉素的 RPMI 1640 中培养过的肿瘤细胞 PC-12 和 PC-6 接种到 96 孔的微板上, PC-12 为 1.0×10^3 细胞数/150 μ l/孔; PC-6 为 5.0×10^3 细胞数/150 μ l/孔。24 小时后加入试验化合物制剂 50 μ l/孔, 然后再培养 3 天。以每孔 20 μ l 的量加入 MTT (溴化 3-(4, 5-二甲基噻唑-2-基)-2, 5-二苯基-2H-四唑鎓) 的 5mg/ml 溶液。4 小时后除去培养液, 加入二甲基亚砷 150 μ l/孔, 测定 540nm 处的吸光度。与
25 对照组相比, 显示出对细胞生长 50% 抑制的化合物浓度 (GI_{50} , ng/ml) 作为抗肿瘤效果列于下表 1 中。

表 1

化合物	PC - 6 (ng/ml)	PC - 12 (ng/ml)
实施例 5	10.6	91.3
实施例 6	8.79	34.7
实施例 7	38.2	237
实施例 8	37.3	210
实施例 13	4.93	38.3

表 1 清楚地表明，本发明中合成的化合物显示出抗肿瘤活性，因此适于用作治疗各种肿瘤的抗肿瘤剂。

本发明的抗肿瘤剂可通过各种途径给药，例如静脉注射、肌肉注射、皮下注射或口服给药等方法。这些给药方法中，优选的是可注射含水制剂的静脉注射给药和口服给药。

含水制剂可通过用药理学上可接受的酸将本发明的化合物转变成酸加成盐来制备。

在口服给药的场合下，可使用游离形式或盐形式的化合物。

关于制剂的制备方法，要根据给药方法来选择合适的剂型，可以采用通常所用的各种制剂的制备方法来制备。

作为本发明的抗肿瘤制剂的经口给药制剂的剂型可以列举片剂、粉末剂、颗粒剂、胶囊剂、溶液剂、糖浆剂、酏剂和油性或水性悬浮液等。

可注射溶液可以含有稳定剂、防腐剂 and 溶解助剂。可以将含有这些辅助剂的溶液装入容器中，通过，例如冻干等方法制成固体制剂，使用时再将其溶解。一次注射剂量可以装入安瓿中，多剂量可以装入容器中。

作为液体制剂，可以列举溶液、悬浮液、乳液剂等。配制这类制剂时，可以使用悬浮剂和乳化剂等添加剂。

含有本发明化合物的抗肿瘤剂的剂量是对于成年人，日剂量为 10mg - 3g，优选为 50mg ~ 2g。可以每日 1 次，但较好是以适当间隔多次给药。

实施发明的最佳方式

下面列举实施例，进一步详细说明本发明。

实施例 1

3 - [4 - (3, 5 - 二氯苯基) - 1 - 哌嗪基] - 1 - [5 - 甲基 - 1 - (2 - 吡啶基) - 4 - 吡唑基] - 1 - 反 - 丙烯盐酸盐

(1) 3 - [4 - (3, 5 - 二氯苯基) - 1 - 哌嗪基] - 1 - [5 - 甲基 - 1 - (2 - 吡啶基) - 4 - 吡唑基] - 1 - 丙酮盐酸盐

2.26g 4 - 乙酰 - 1 - (吡啶基) - 5 - 甲基吡唑溶解在 150ml 无水乙醇中, 加入 2.94g 1 - (3, 5 - 二氯苯基) 哌嗪盐酸盐和 0.9g 仲甲醛, 接着回流 6 小时。再加入 0.40g 仲甲醛, 回流 24 小时后蒸出约一半的乙醇, 过滤收集沉淀物。将沉淀物溶解在氯仿中, 依次用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和食盐水洗净, 用无水硫酸钠干燥后蒸出溶剂。残留物进行硅胶柱色谱精制, 用氯仿 - 甲醇 (50 : 1) 的混合溶剂展开, 将所得含目的化合物的馏分浓缩。往残留物中加入 1N 盐酸/乙醇溶液, 浓缩后加入乙醇进行重结晶, 得到标题化合物 (2.90g)。

熔点: 210 - 213°C (分解)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.84 (s, 3H), 3.1-3.3 (m, 4H), 3.45-3.6 (m, 4H), 3.6-3.7 (m, 2H), 3.95-4.05 (m, 2H), 6.94 (s, 1H), 7.07 (s, 2H), 7.51 (dd, 1H, J = 7.3, 4.9 Hz), 7.84 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 8.08 (dd, 1H, J = 7.8, 7.3 Hz), 8.40 (s, 1H), 8.58 (d, 1H, J = 4.9 Hz).

(2) 3 - [4 - (3, 5 - 二氯苯基) - 1 - 哌嗪基] - 1 - [5 - 甲基 - 1 - (2 - 吡啶基) - 4 - 吡唑基] - 1 - 反 - 丙烯盐酸盐

将 (1) 中得到的化合物 1.44g 溶解在 70ml 无水乙醇和 70ml 无水四氢呋喃的混合溶剂中, 在 0°C 的冰中冷却后加入 500mg 硼氢化钠, 在同样温度下搅拌 1 小时。再加入 50mg 硼氢化钠, 并搅拌 1 小时, 然后加入 1N 盐酸/乙醇溶液, 使之中和。蒸出溶剂, 往所得残留物中加入氯仿, 依次用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和食盐水洗净, 用无水硫酸钠干燥后蒸出溶剂。往所得残留物中加入 50ml 无水二噁烷、50ml 无水四氢呋喃和 830mg 对甲苯磺酸一水合物, 加热回流 3 小时。蒸出溶剂后加入氯仿, 依次用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和食盐水洗净, 用无水硫酸钠干燥后蒸出溶剂。残留物进行硅胶柱色谱精制, 用氯仿 - 甲醇 (50 : 1) 的混合溶剂展开, 将所得含目的化合物的馏分浓缩。往残

留物中加入 1N 盐酸/乙醇溶液，浓缩后加入乙醇进行重结晶，得到标题化合物 (1.31g)。

熔点：214-218℃ (分解)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.65 (s, 3H), 3.05-3.25 (m, 4H),
 3.45-3.6 (m, 2H), 3.9-4.05 (m, 4H), 6.18 (dt, 1H, J = 15.6, 7.3 Hz),
 6.81 (d, 1H, J = 15.6 Hz), 6.97 (s, 1H), 7.06 (s, 2H),
 7.40 (dd, 1H, J = 7.3, 4.9 Hz), 7.83 (d, 1H, J = 8.3 Hz),
 8.00 (dd, 1H, J = 8.3, 7.3 Hz), 8.06 (s, 1H), 8.50 (d, 1H, J = 4.9 Hz).

10 实施例 2

3-〔4-(3-氯苯基)-1-哌嗪基〕-1-〔5-甲基-1-(2-吡啶基)-4-吡唑基〕-1-反-丙烯酸盐

使用 1.29g 3-〔4-(3-氯苯基)-1-哌嗪基〕-1-〔5-甲基-1-(2-吡啶基)-4-吡唑基〕-1-丙酮酸盐，进行与实施
 15 例 1-(2) 相同的反应和后处理，得到标题化合物 889mg。

熔点：199-204 (分解)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.66 (s, 3H), 3.1-3.2 (m, 4H), 3.5-3.6 (m, 2H),
 3.9-4.0 (m, 4H), 6.19 (dt, 1H, J = 15.6, 7.3 Hz),
 6.82 (d, 1H, J = 15.6 Hz), 6.87 (dd, 1H, J = 8, 1.5 Hz),
 20 6.97 (dd, 1H, J = 8, 2.0 Hz), 7.05 (s, 1H), 7.26 (t, 1H, J = 8 Hz),
 7.39 (dd, 1H, J = 4.9, 2.0 Hz); 7.83 (d, 1H, J = 8.3 Hz),
 8.00 (t, 1H, J = 8.3 Hz), 8.04 (s, 1H), 8.50 (d, 1H, J = 4.9 Hz).

实施例 3

25 3-〔4-(3,5-二氯苯基)-1-哌嗪基〕-1-〔5-甲基-1-(4-吡啶基)-4-吡唑基〕-1-反-丙烯酸盐

(1) 3-〔4-(3,5-二氯苯基)-1-哌嗪基〕-1-〔5-甲基-1-(4-吡啶基)-4-吡唑基〕-1-丙酮酸盐

使用 0.61g 4-乙酰-5-甲基-1-(4-吡啶基)吡唑、0.80g 1-
 30 - (3,5-二氯苯基)哌嗪酸盐和 0.42g 仲甲醛，进行与实施例 1-(1) 相同的反应，冷却后过滤收集析出的结晶。将沉淀物溶解在氯仿中，依次用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和食盐水洗净，用无水硫酸钠干

燥后蒸出溶剂。残留物进行硅胶柱色谱精制，用氯仿-甲醇（50：1）的混合溶剂展开，将所得含目的化合物的馏分浓缩。往残留物中加入 1N 盐酸/乙醇溶液，浓缩后加入乙醇进行重结晶，得到标题化合物 149mg。熔点：202-206℃（分解）

5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.70 (s, 3H), 3.1-3.25 (m, 4H), 3.45-3.65 (m, 6H), 4.0-4.1 (m, 2H), 6.97 (s, 1H), 7.08 (s, 2H), 7.74 (d, 2H, J = 6 Hz), 8.47 (s, 1H), 8.80 (d, 2H, J = 6 Hz).

10 (2) 3-〔4-(3,5-二氯苯基)-1-哌嗪基〕-1-〔5-甲基-1-(4-吡啶基)-4-吡唑基〕-1-反-丙烯盐酸盐

将 144mg 由 (1) 得到的化合物溶解在 7ml 无水乙醇和 7ml 无水四氢呋喃的混合溶剂中，在 0℃ 的冰中冷却后加入 50mg 硼氢化钠，在同样温度下搅拌 1 小时。再加入 5mg 硼氢化钠，并搅拌 1 小时，然后加入 1N 盐酸/乙醇溶液，使之中和。蒸出溶剂，往所得残留物中加入 15 氯仿，依次用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和食盐水洗净，用无水硫酸钠干燥后蒸出溶剂。往所得残留物中加入 7ml 无水二噁烷、7ml 无水四氢呋喃和 110mg 对甲苯磺酸一水合物，进行加热回流。2 小时后加入 30ml 无水二噁烷和 110mg 对甲苯磺酸一水合物，再加热回流 3 小时。蒸出溶剂后加入氯仿，依次用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和食盐水洗净，20 用无水硫酸钠干燥后蒸出溶剂。残留物进行硅胶柱色谱精制，用氯仿-甲醇（50：1）的混合溶剂展开，将所得含目的化合物的馏分浓缩。往残留物中加入 1N 盐酸/乙醇溶液，浓缩后加入乙醇进行重结晶，得到标题化合物 69mg。

熔点：201-205℃（分解）。

25 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.53 (s, 3H), 3.05-3.25 (m, 4H), 3.4-3.5 (m, 2H), 3.9-4.05 (m, 4H), 6.20 (dt, 1H, J = 16, 8 Hz), 6.81 (d, 1H, J = 16 Hz), 6.96 (s, 1H), 7.05 (s, 2H), 7.77 (d, 2H, J = 6 Hz), 8.14 (s, 1H), 8.76 (d, 2H, J = 6 Hz).

30 实施例 4

3-〔4-(3-氯苯基)-1-哌嗪基〕-1-〔5-甲基-1-(4-吡啶基)-4-吡唑基〕-1-反-丙烯二盐酸盐

(1) 3-〔4-(3-氯苯基)-1-哌嗪基〕-1-〔5-甲基-1-(4-吡啶基)-4-吡唑基〕-1-丙酮二盐酸盐

使用 0.53g 4-乙酰-5-甲基-1-(4-吡啶基)吡唑、0.60g 1-(3-氯苯基)哌嗪盐酸盐和 0.42g 仲甲醛，进行与实施例 3-(1) 5 相同的反应和后处理，得到标题化合物 0.40g。

熔点：196-199℃（分解）。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.73 (s, 3H), 3.1-3.25 (m, 4H), 3.5-4.0 (m, 8H),
6.88 (dd, 1H, J = 8, 2 Hz), 6.99 (dd, 1H, J = 8, 2 Hz), 7.08 (s, 1H),
7.27 (t, 1H, J = 8 Hz), 7.88 (d, 2H, J = 6 Hz), 8.52 (s, 1H),
10 8.87 (d, 2H, J = 6 Hz).

(2) 3-〔4-(3-氯苯基)-1-哌嗪基〕-1-〔5-甲基-1-(4-吡啶基)-4-吡唑基〕-1-反-丙烯二盐酸盐

用 335mg 从 (1) 得到的化合物，进行与实施例 3-(2) 同样的
15 反应和后处理，得到标题化合物 236mg。

熔点：195-200℃（分解）。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.60 (s, 3H), 3.0-3.1 (m, 4H), 3.4-3.6 (m, 2H),
3.8-4.0 (m, 4H), 6.27 (dt, 1H, J = 16, 8 Hz), 6.84 (d, 1H, J = 16 Hz),
6.88 (d, 1H, J = 8 Hz), 6.97 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.06 (s, 1H),
20 7.27 (t, 1H, J = 8 Hz), 8.01 (d, 1H, J = 6 Hz), 8.23 (s, 1H),
8.86 (d, 2H, J = 6 Hz).

实施例 5

3-〔4-(3-氯-5-氟苯基)-1-哌嗪基〕-1-〔1-(3-
25 氯-2-吡啶基)-5-甲基-4-吡唑基〕-1-反-丙烯盐酸盐

(1) 3-氯-2-胍基吡啶

往 30ml 含有 7.0g 2,3-二氯吡啶的正丁醇溶液中加入 7.1g 胍一水合物和 6.54g 无水碳酸钾，加热回流 17.5 小时。冷却后过滤收集沉淀物，得到标题化合物 6.07g。

30 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.98 (br s, 2H), 6.22 (br s, 1H),
6.65 (dd, 1H, J = 7, 5 Hz), 7.47 (dd, 1H, J = 7, 1.5 Hz),
8.10 (dd, 1H, J = 5, 1.5 Hz).

(2) 4-乙酰-1-(3-氯-2-吡啶基)-5-甲基吡唑

往 6.58g 乙氧基亚甲基乙酰丙酮的乙醇溶液中加入 6.05g 从 (1) 得到的化合物, 在室温下搅拌 15 分钟后在搅拌下徐徐加热升温至约 70 °C, 直到不溶物溶解为止。溶解后在约 60 °C 加热搅拌 1 小时, 将反应液浓缩。将残留物溶解于氯仿中, 依次用水和饱和食盐水洗净, 用无水硫酸钠干燥后蒸出溶剂。将所得残留物进行硅胶柱色谱精制, 用氯仿-甲醇 (50 : 1) 的混合溶剂洗脱后将含有目的化合物的馏分浓缩。用己烷-乙醚混合溶剂进行重结晶, 得到标题化合物 6.46g。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.50 (s, 3H), 2.52 (s, 3H),
10 7.47 (dd, 1H, J = 8, 5 Hz), 7.97 (dd, 1H, J = 8, 1.5 Hz),
8.08 (s, 1H), 8.56 (dd, 1H, J = 5, 1.5 Hz).

(3) 1-(3-氯-5-氟苯基)哌嗪

往含有 15.0g 1-溴-3-氯-5-氟苯的甲苯溶液中加入 24.6g 无水哌嗪、1.69g 二氯二(三-邻甲苯基膦)钨和 9.46g 叔丁醇, 在氮气流下在 100 °C 加热 38 小时。让反应液冷却至室温后通过硅藻土滤去不溶物, 然后蒸出溶剂。往残留物中加水, 用氯仿-甲醇 (9 : 1) 的混合溶剂萃取, 用饱和食盐水洗净, 用无水硫酸钠干燥后蒸出溶剂。将残留物进行硅胶柱色谱精制, 用氯仿-甲醇 (93 : 7) 的混合溶剂洗脱, 将含有目的化合物的馏分浓缩, 得到标题化合物 5.72g。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.8-3.2 (m, 4H), 3.0-3.3 (m, 4H),
15 6.46 (dt, 1H, J = 12, 2 Hz), 6.53 (dt, 1H, J = 8, 2 Hz),
20 6.64 (br s, 1H).

(4) 3-[4-(3-氯-5-氟苯基)-1-哌嗪基]-1-[1-(3-氯-2-吡啶基)-5-甲基-4-吡唑基]-1-丙酮盐酸盐

用 390mg 从 (2) 得到的化合物、414mg 从 (3) 得到的化合物的盐酸盐和 1.5g 仲甲醛, 进行与实施例 3-(1) 同样的反应, 滤取沉淀物, 得到标题化合物 210mg。

30 熔点: 182-190 °C (分解)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.41 (s, 3H), 3.1-3.3 (m, 4H), 3.4-3.6 (m, 4H),
3.5-3.7 (m, 2H), 3.9-4.1 (m, 2H), 6.76 (dm, 1H, J = 8 Hz),

6.88 (dm, 1H, J = 12 Hz), 6.93 (br s, 1H),
 7.74 (dd, 1H, J = 8, 4.5 Hz), 8.32 (dd, 1H, J = 8, 2 Hz),
 8.39 (s, 1H), 8.64 (dd, 1H, J = 4.5, 2 Hz), 10.59 (br s, 1H).

- 5 (5) 3 - [4 - (3 - 氯 - 5 - 氟苯基) - 1 - 哌嗪基] - 1 - [1 - (3 - 氯 - 2 - 吡啶基) - 5 - 甲基 - 4 - 吡唑基] - 1 - 反 - 丙烯盐酸盐
 往 200mg 从 (4) 得到的化合物中加入 10ml 乙醇和 10ml 四氢呋喃, 在冰冷却和搅拌下用 1 小时的时间分小批量加入 109mg 硼氢化钠。往反应液中加入 1N 盐酸/乙醇溶液使之中和, 然后蒸出溶剂。往残留物中加入氯仿, 用饱和碳酸氢钠水溶液洗净, 用无水硫酸钠干燥后蒸出溶剂。往残留物中加入 1N 盐酸/乙醇溶液制成盐酸盐, 然后加入 10ml 四氢呋喃、10ml 二噁烷和 118mg 对甲苯磺酸一水合物, 加热回流 1.5 小时。将反应液浓缩, 往残留物中加入氯仿, 依次用饱和碳酸氢钠水溶液和食盐水洗净, 用无水硫酸钠干燥后蒸出溶剂。将残留物进行硅胶柱色谱精制, 用氯仿 - 甲醇 (99 : 1) 的混合溶剂洗脱, 将含有目的物的馏分浓缩。往残留物中加入 1N 盐酸/乙醇溶液, 浓缩后用乙醇进行重结晶, 由此得到标题化合物 78mg。
 熔点: 198 - 209°C (分解)。

- 20 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.22 (s, 3H), 3.05-3.40 (m, 4H),
 3.45-3.65 (m, 2H), 3.85-4.05 (m, 4H), 6.15 (dd, 1H, J = 16, 7 Hz),
 6.70-6.85 (m, 2H), 6.86 (dm, 1H, J = 13 Hz), 6.91 (br s, 1H),
 7.67 (dd, 1H, J = 8, 5 Hz), 8.00 (s, 1H), 8.27 (dm, 1H, J = 8 Hz),
 8.60 (dm, 1H, J = 5 Hz), 10.64 (br s, 1H).

25 实施例 6

- 1 - [1 - (3 - 氯 - 2 - 吡啶基) - 5 - 甲基 - 4 - 吡唑基] - 3 - [4 - (3, 5 - 二氟苯基) - 1 - 哌嗪基] - 1 - 反 - 丙烯盐酸盐
 (1) 1 - [1 - (3 - 氯 - 2 - 吡啶基) - 5 - 甲基 - 4 - 吡唑基] - 3 - [4 - (3, 5 - 二氟苯基) - 1 - 哌嗪基] - 1 - 丙酮
 30 将 0.72g 4 - 乙酰 - 1 - (3 - 氯 - 2 - 吡啶基) - 5 - 甲基吡唑溶解于 40ml 无水乙醇中, 加入 1.38g 1 - (3, 5 - 二氟苯基)哌嗪、7ml 1N 盐酸/乙醇溶液和 0.917g 仲甲醛, 回流 20 小时。再加入 0.917g 仲甲醛,

回流 50 小时后在室温放置 12 小时。往反应液中加入碳酸氢钠水溶液，用氯仿萃取 3 次。有机层用无水硫酸钠干燥后蒸出溶剂，所得残留物进行硅胶柱色谱精制，用氯仿-甲醇（50：1）的混合溶剂展开，将所得含目的化合物的馏分浓缩，得到标题化合物 0.72g。

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.51 (s, 3H), 2.66 (t, 4H, $J = 5$ Hz),
2.89 (t, 2H, $J = 7$ Hz), 3.08 (t, 2H, $J = 7$ Hz), 3.21 (t, 4H, $J = 5$ Hz),
6.25 (tm, 1H, $J = 9$ Hz), 6.37 (dm, 2H, $J = 9$ Hz),
7.48 (dd, 1H, $J = 8, 5$ Hz), 7.97 (dd, 1H, $J = 8, 2$ Hz), 8.12 (s, 1H),
8.56 (dd, 1H, $J = 5, 2$ Hz).

10

(2) 1-〔1-(3-氯-2-吡啶基)-5-甲基-4-吡唑基〕-3-〔4-(3,5-二氟苯基)-1-哌嗪基〕-1-反-丙烯盐酸盐

用 720mg 从 (1) 得到的化合物，进行与实施例 5-(5) 同样的反应和后处理，得到标题化合物 280mg。

15 熔点：209-215℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.22 (s, 3H), 3.0-3.3 (m, 4H), 3.54 (m, 2H),
3.85-4.05 (m, 4H), 6.16 (dt, 1H, $J = 16, 7$ Hz),
6.57 (br t, 1H, $J = 9$ Hz), 6.73 (br d, 2H, $J = 9$ Hz),
6.78 (d, 1H, $J = 16$ Hz), 7.67 (dd, 1H, $J = 8, 5$ Hz), 8.00 (s, 1H),
20 8.27 (dd, 1H, $J = 8, 2$ Hz), 8.60 (dd, 1H, $J = 5, 2$ Hz),
10.82 (br s, 1H).

实施例 7

25 3-〔4-(3,5-二氯苯基)-1-哌嗪基〕-1-〔1-(3-氯-2-吡啶基)-5-甲基-4-吡唑基〕-1-反-丙烯盐酸盐

(1) 3-〔4-(3,5-二氯苯基)-1-哌嗪基〕-1-〔1-(3-氯-2-吡啶基)-5-甲基-4-吡唑基〕-1-丙酮盐酸盐

用 0.70g 4-乙酰-1-(3-氯-2-吡啶基)-5-甲基吡唑、0.735g 1-(3,5-二氯苯基)哌嗪盐酸盐和 1.8g 仲甲醛，进行与实
30 施例 5-(4) 同样的反应和同样的后处理，得到标题化合物 0.79g。

熔点：209-215℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.41 (s, 3H), 3.05-3.25 (m, 4H), 3.52 (m, 4H),
3.55-3.70 (m, 2H), 4.01 (m, 2H), 6.96 (s, 1H), 7.07 (s, 2H),
7.74 (dd, 1H, $J = 8, 5$ Hz), 8.33 (dd, 1H, $J = 8, 2$ Hz), 8.39 (s, 1H),
8.65 (dd, 1H, $J = 5, 2$ Hz), 10.29 (br s, 1H).

5

(2) 3 - [4 - (3, 5 - 二氯苯基) - 1 - 哌嗪基] - 1 - [1 - (3 - 氯 - 2 - 吡啶基) - 5 - 甲基 - 4 - 吡唑基] - 1 - 反 - 丙烯盐酸盐

用 700mg 从 (1) 得到的化合物, 进行与实施例 5 - (5) 同样的反应和后处理, 得到标题化合物 507mg。

10 熔点: 217 - 220 $^{\circ}\text{C}$ (分解)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.22 (s, 3H), 3.0-3.25 (m, 4H), 3.5-3.6 (m, 2H),
3.85-4.1 (m, 4H), 6.14 (dt, 1H, $J = 16, 7$ Hz),
6.78 (d, 1H, $J = 16$ Hz), 6.96 (s, 1H), 7.05 (s, 2H),
7.67 (dd, 1H, $J = 8, 5$ Hz), 8.01 (s, 1H), 8.27 (dd, 1H, $J = 8, 2$ Hz),
8.60 (dd, 1H, $J = 5, 2$ Hz), 10.41 (br s, 1H).

15

实施例 8

3 - [4 - (3 - 氯苯基) - 1 - 哌嗪基] - 1 - [1 - (3 - 氯 - 2 - 吡啶基) - 5 - 甲基 - 4 - 吡唑基] - 1 - 丙烯盐酸盐

20 (1) 3 - [4 - (3 - 氯苯基) - 1 - 哌嗪基] - 1 - [1 - (3 - 氯 - 2 - 吡啶基) - 5 - 甲基 - 4 - 吡唑基] - 1 - 丙酮

用 648mg 4 - 乙酰 - 1 - (3 - 氯 - 2 - 吡啶基) - 5 - 甲基吡唑、
641mg 1 - (3 - 氯苯基) 吡唑盐酸盐和 1.65g 聚甲醛, 进行与实施例
5 - (4) 同样的反应和后处理, 得到标题化合物 439mg。

25

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.41 (s, 3H), 3.1-3.3 (m, 4H), 3.4-3.7 (m, 6H),
3.8-4.0 (m, 2H), 6.87 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 6.99 (d, 1H, $J = 8$ Hz),
7.08 (s, 1H), 7.27 (t, 1H, $J = 8$ Hz), 7.75 (dd, 1H, $J = 8, 5$ Hz),
8.33 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 8.40 (s, 1H), 8.65 (d, 1H, $J = 5$ Hz).

30

(2) 3 - [4 - (3 - 氯苯基) - 1 - 哌嗪基] - 1 - [1 - (3 - 氯 - 2 - 吡啶基) - 5 - 甲基 - 4 - 吡唑基] - 1 - 丙烯盐酸盐

用 250mg 从 (1) 得到的化合物, 进行与实施例 1 - (2) 同样的反应和后处理, 得到标题化合物 70mg。

熔点: 95 - 108°C (分解)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.50 (s, 3H), 3.0-3.2 (m, 4H), 3.4-3.6 (m, 2H),
 5 3.8-4.0 (m, 4H), 6.16 (dt, 1H, J = 16, 7 Hz), 6.78 (d, 1H, J = 16 Hz),
 6.88 (d, 1H, J = 8 Hz), 6.97 (d, 1H, J = 9 Hz), 7.05 (s, 1H),
 7.27 (t, 1H, J = 8 Hz), 7.67 (dd, 1H, J = 5, 8 Hz), 8.01 (s, 1H),
 8.28 (d, 1H, J = 8 Hz), 8.60 (d, 1H, J = 5 Hz).

10 实施例 9

1 - [1 - (3 - 氟 - 2 - 吡啶基) - 5 - 甲基 - 4 - 吡唑基] - 3 - [4 - (3 - 氟基 - 5 - 氟苯基) - 1 - 哌嗪基] - 1 - 反 - 丙烯盐酸盐

(1) 3 - 氟 - 5 - 硝基苯基脒

5.03g 氟化铜干燥一夜后与 15.0g 1 - 氟 - 3 - 碘 - 5 - 硝基苯和
 15 120ml 二甲基甲酰胺混合, 然后加热回流 3 小时。冷却后将反应液倒入到含有 4N 盐酸的冰水中, 猛烈搅拌 1 小时后加入乙醚, 再猛烈搅拌 1.5 小时。通过硅藻土滤除溶液中的不溶物, 然后用乙醚反复萃取。乙醚层依次用水和饱和食盐水洗净, 用无水硫酸钠干燥后蒸出溶剂。残留物进行硅胶柱色谱精制, 用己烷 - 乙酸乙酯 (50 : 3) 洗脱, 将所得
 20 含目的化合物的馏分浓缩, 得到标题化合物 8.00g。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.73 (dd, 1H, J = 7, 1.5 Hz), 8.21 (dt, J = 8, 2 Hz),
 8.36 (m, 1H).

(2) 3 - 氟基 - 5 - 氟苯基脒

25 往 14.1g 从 (1) 得到的化合物中加入 850ml 乙醇、5.0g 10% 钨/碳催化剂, 进行催化加氢。还原反应完成后蒸出溶剂, 残留物进行硅胶柱色谱精制, 用己烷 - 乙酸乙酯 (4 : 1) 的混合溶剂洗脱, 将所得含目的化合物的馏分浓缩, 得到标题化合物 8.49g。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 4.01 (br s, 2H), 6.56 (dt, 1H, J = 10, 2 Hz),
 30 6.65-6.75 (m, 2H).

(3) 1 - (3 - 氟基 - 5 - 氟苯基) 哌嗪盐酸盐

往 8.49g 从 (2) 得到的化合物和 11.13g 二 (2-氯乙基) 胺的混合物中加入 120ml 正丁醇, 加热回流 63 小时。往反应液中加入 8.62g 无水碳酸钾, 再加热回流 25 小时。冷却后滤取沉淀物, 将其溶解在水中。加入 10% 氢氧化钠水溶液, 然后用氯仿萃取, 用饱和食盐水洗净, 用无水硫酸钠干燥后蒸出溶剂。往残留物中加入 1N 盐酸/乙醇溶液, 浓缩后加入少量乙醇和乙醚, 滤取不溶物, 得到标题化合物 3.4g。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , Free 体) δ : 3.02 (m, 4H), 3.19 (m, 4H),
6.75 (d, 1H, $J = 2$ Hz), 6.77 (m, 1H), 6.90 (m, 1H).

10 (4) 1- [1- (3-氯-2-吡啶基) -5-甲基-4-吡唑基] -
3- [4- (3-氰基-5-氟苯基) -1-哌嗪基] -1-丙酮盐酸盐

用 660mg 1- (3-氰基-5-氟苯基) 哌嗪盐酸盐、760mg 4-乙酰-1- (3-氯-2-吡啶基) -5-甲基吡唑和 2.88g 仲甲醛, 进行与实施例 5- (4) 同样的反应和后处理, 得到标题化合物 486mg。

15 熔点: 173-185 $^{\circ}\text{C}$ (分解)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.41 (s, 3H), 3.22 (m, 4H), 3.53 (m, 4H),
3.65 (m, 2H), 4.07 (m, 2H), 7.16 (dm, 1H, $J = 7$ Hz),
7.26 (dm, 1H, $J = 12$ Hz), 7.36 (m, 1H), 7.74 (dd, 1H, $J = 8, 5$ Hz),
8.33 (dd, 1H, $J = 8, 1.5$ Hz), 8.39 (s, 1H),
20 8.65 (dd, 1H, $J = 5, 1.5$ Hz), 10.57 (br s, 1H).

(5) 1- [1- (3-氯-2-吡啶基) -5-甲基-4-吡唑基] -
3- [4- (3-氰基-5-氟苯基) -1-哌嗪基] -1-反-丙烯盐酸盐

25 用 480mg 从 (4) 得到的化合物, 进行与实施例 5- (5) 同样的反应和后处理, 得到标题化合物 285mg。

熔点: 180-192 $^{\circ}\text{C}$ (分解)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.22 (s, 3H), 3.00-3.35 (m, 4H),
3.45-3.65 (m, 2H), 3.85-4.05 (m, 4H), 6.15 (dt, 1H, $J = 16, 7$ Hz),
30 6.78 (dm, 1H, $J = 16$ Hz), 7.16 (dm, 1H, $J = 8$ Hz),
7.24 (dm, 1H, $J = 12$ Hz), 7.33 (br s, 1H), 7.67 (dd, 1H, $J = 8, 5$ Hz),

8.00 (s, 1H), 8.27 (dd, 1H, J = 8, 1.5 Hz),
8.60 (dd, 1H, J = 5, 1.5 Hz), 10.71 (br s, 1H).

实施例 10

5 1 - [1 - (5 - 氯 - 2 - 吡啶基) - 5 - 甲基 - 4 - 吡唑基] - 3 - [4 - (3, 5 - 二氟苯基) - 1 - 哌嗪基] - 1 - 反 - 丙烯盐酸盐

(1) 4 - 乙酰 - 1 - (5 - 氯 - 2 - 吡啶基) - 5 - 甲基吡唑

用 570mg 5 - 氯 - 2 - 胍基吡啶代替 3 - 氯 - 2 - 胍基吡啶, 进行与实施例 5 - (2) 同样的反应和后处理, 得到标题化合物 600mg。

10 熔点: 130 - 132°C (分解)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.47 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 7.87 (d, 1H, J = 9 Hz), 8.18 (dd, 1H, J = 9, 1.5 Hz), 8.32 (s, 1H), 8.63 (d, 1H, J = 1.5 Hz).

(2) 1 - [1 - (5 - 氯 - 2 - 吡啶基) - 5 - 甲基 - 4 - 吡唑基] -
15 3 - [4 - (3, 5 - 二氟苯基) - 1 - 哌嗪基] - 1 - 丙酮盐酸盐

用 710mg 1 - (3, 5 - 二氟苯基) 哌嗪盐酸盐、714mg 从 (1) 得到的化合物和 3.6g 仲甲醛, 进行与实施例 5 - (4) 同样的反应和后处理, 得到标题化合物 349mg。

熔点: 179 - 190°C。

20 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.84 (s, 3H), 3.19 (m, 4H), 3.51 (m, 4H),
3.64 (m, 2H), 3.98 (m, 2H), 6.55 (tm, 1H, J = 9 Hz),
6.74 (d, 2H, J = 9 Hz), 7.89 (d, 1H, J = 9 Hz),
8.19 (dd, 1H, J = 9, 3 Hz), 8.42 (s, 1H), 8.63 (d, 1H, J = 3 Hz),
25 10.61 (br s, 1H).

(3) 1 - [1 - (5 - 氯 - 2 - 吡啶基) - 5 - 甲基 - 4 - 吡唑基] -
3 - [4 - (3, 5 - 二氟苯基) - 1 - 哌嗪基] - 1 - 反 - 丙烯盐酸盐

用 340mg 从 (2) 得到的化合物, 进行与实施例 5 - (5) 同样的反应和后处理, 得到标题化合物 260mg。

30 熔点: 191 - 200°C (分解)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.64 (s, 3H), 3.05-3.25 (m, 4H),
3.45-3.60 (m, 2H), 3.85-4.05 (m, 4H), 6.19 (dt, 1H, J = 16, 7 Hz),

6.56 (tm, 1H, J = 9 Hz), 6.72 (dm, 2H, J = 9 Hz),
 6.80 (d, 1H, J = 16 Hz), 7.87 (d, 1H, J = 9 Hz), 8.07 (s, 1H),
 8.11 (dd, 1H, J = 9, 3 Hz), 8.55 (d, 1H, J = 3 Hz), 10.65 (br s, 1H).

5 实施例 11

3 - [4 - (3, 5 - 二氯苯基) - 1 - 哌嗪基] - 1 - [1 - (5 - 氯 - 2 - 吡啶基) - 5 - 甲基 - 4 - 吡啶基] - 1 - 反 - 丙烯盐酸盐

(1) 3 - [4 - (3, 5 - 二氯苯基) - 1 - 哌嗪基] - 1 - [1 - (5 - 氯 - 2 - 吡啶基) - 5 - 甲基 - 4 - 吡啶基] - 1 - 丙酮盐酸盐

10 用 430mg 4 - 乙酰 - 1 - (5 - 氯 - 2 - 吡啶基) - 5 - 甲基吡啶、
 804mg 1 - (3, 5 - 二氯苯基) 哌嗪盐酸盐和 400mg 仲甲醛, 进行与
 实施例 5 - (4) 同样的反应和后处理, 得到标题化合物 567mg。
 熔点: 200 - 220 °C (分解)。

15 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.83 (s, 3H), 3.1-3.3 (m, 4H), 3.5-3.9 (m, 8H),
 3.9-4.1 (m, 2H), 6.96 (s, 1H), 7.08 (s, 2H), 7.89 (d, 1H, J = 9 Hz),
 8.20 (dd, 1H, J = 9, 2 Hz), 8.43 (s, 1H), 8.65 (d, 1H, J = 2 Hz).

(2) 3 - [4 - (3, 5 - 二氯苯基) - 1 - 哌嗪基] - 1 - [1 - (5 - 氯 - 2 - 吡啶基) - 5 - 甲基 - 4 - 吡啶基] - 1 - 反 - 丙烯盐酸盐

20 用 540mg 从 (1) 得到的化合物, 进行与实施例 5 - (5) 同样的
 反应和后处理, 得到标题化合物 451mg。
 熔点: 225 - 235 °C (分解)。

25 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.63 (s, 3H), 3.0-3.3 (m, 4H), 3.4-3.6 (m, 2H),
 3.9-4.1 (m, 4H), 6.1-6.3 (m, 1H), 6.80 (d, 1H, J = 15 Hz),
 6.97 (s, 1H), 7.06 (s, 2H), 7.87 (d, 1H, J = 8 Hz), 8.09 (s, 1H),
 8.12 (dd, 1H, J = 9, 1.5 Hz), 8.57 (d, 1H, J = 1.5 Hz).

实施例 12

30 3 - [4 - (3, 5 - 二氯苯基) - 1 - 哌嗪基] - 1 - [1 - (3 - 甲氧基 - 2 - 吡啶基) - 5 - 甲基 - 4 - 吡啶基] - 1 - 反 - 丙烯盐酸盐

(1) 2 - 胍基 - 3 - 甲氧基吡啶

往 50ml 含有 9.376g 2 - 氯 - 3 - 甲氧基吡啶的丁醇溶液中加入

16ml 一水合肼和 9.03g 无水碳酸钾，加热回流 20 小时。冷却后，将反应液倒入到 200ml 水中，用甲醇-氯仿（1：9）的混合溶液萃取。有机层用饱和食盐水洗净，用无水硫酸钠干燥后蒸出溶剂。将残留物进行硅胶柱色谱精制，用氯仿-甲醇（20：1）的混合溶剂展开，将所得含目的化合物的馏分浓缩，得到标题化合物 5.952g。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.83 (s, 3H), 6.13 (br, 1H),
6.64 (dd, 1H, $J = 8, 5$ Hz), 6.87 (dd, 1H, $J = 8, 1$ Hz),
7.77 (dd, 1H, $J = 5, 1$ Hz).

10 (2) 4-乙酰-1-(3-甲氧基-2-吡啶基)-5-甲基吡唑
用 5.952g 从 (1) 得到的化合物代替 3-氯-2-胍基吡啶，进行与实施例 5-(2) 同样的反应和后处理，得到标题化合物 9.827g。

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.46 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 3.86 (s, 3H),
7.40-7.50 (m, 2H), 8.07 (s, 1H), 8.23 (m, 1H).

(3) 3-[4-(3,5-二氟苯基)-1-哌嗪基]-1-[1-(3-甲氧基-2-吡啶基)-5-甲基-4-吡唑基]-1-丙酮
用 0.948g 从 (2) 得到的化合物、0.961g 1-(3,5-二氟苯基)哌嗪盐酸盐和 5.09g 仲甲醛，进行与实施例 6-(1) 同样的反应和后处理，得到标题化合物 0.647g。

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.47 (s, 3H), 2.66 (t, 4H, $J = 5$ Hz),
2.89 (t, 2H, $J = 7$ Hz), 3.08 (t, 2H, $J = 7$ Hz),
3.22 (t, 4H, $J = 5$ Hz), 3.87 (s, 3H), 6.25 (tt, 1H, $J = 9, 2$ Hz),
25 6.36 (dd, 2H, $J = 10, 2$ Hz), 7.40-7.50 (m, 2H), 8.11 (s, 1H),
8.24 (dd, 1H, $J = 4, 2$ Hz).

30 (4) 3-[4-(3,5-二氟苯基)-1-哌嗪基]-1-[1-(3-甲氧基-2-吡啶基)-5-甲基-4-吡唑基]-1-反-丙烯酸盐

用 634mg 从 (3) 得到的化合物，进行与实施例 5-(5) 同样的反应和后处理，得到标题化合物 327mg。

熔点：197-201℃（分解）。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.14 (s, 3H), 3.0-3.2 (m, 2H),
 3.24 (br t, 2H, J = 12 Hz), 3.52 (br d, 2H, J = 12 Hz), 3.82 (s, 3H),
 3.85-4.0 (m, 4H), 6.11 (dt, 1H; J = 16, 7 Hz),
 5 6.56 (br t, 1H, J = 9 Hz), 6.73 (br d, 2H, J = 10 Hz),
 6.76 (d, 1H, J = 16 Hz), 7.59 (dd, 1H, J = 8, 5 Hz),
 7.77 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.89 (s, 1H), 8.17 (d, 1H, J = 5 Hz),
 11.06 (br s, 1H)

10 实施例 13

3-〔4- (3, 5-二氯苯基) -1-哌嗪基〕-1-〔1- (3-甲氧基-2-吡啶基) -5-甲基-4-吡啶基〕-1-反-丙烯盐酸盐

(1) 3-〔4- (3, 5-二氯苯基) -1-哌嗪基〕-1-〔1- (3-甲氧基-2-吡啶基) -5-甲基-4-吡啶基〕-1-丙酮

15 用 1.136g 4-乙酰-1- (3-甲氧基-2-吡啶基) -5-甲基吡啶、1.22g 1- (3, 5-二氯苯基) 哌嗪盐酸盐和 4.41g 仲甲醛，进行与实施例 6- (1) 同样的反应和后处理，得到标题化合物 0.956g。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.46 (s, 3H), 2.65 (t, 4H, J = 5 Hz),
 2.89 (t, 2H, J = 7 Hz), 3.07 (t, 2H, J = 7 Hz),
 20 3.22 (t, 4H, J = 5 Hz), 3.86 (s, 3H), 6.74 (d, 2H, J = 1.5 Hz),
 6.79 (d, 1H, J = 1.5 Hz), 7.40-7.50 (m, 2H), 8.11 (s, 1H),
 8.23 (m, 1H).

(2) 3-〔4- (3, 5-二氯苯基) -1-哌嗪基〕-1-〔1- (3-甲氧基-2-吡啶基) -5-甲基-4-吡啶基〕-1-反-丙烯盐酸盐

25 用 956mg 从 (1) 得到的化合物，进行与实施例 5- (5) 同样的反应和后处理，得到标题化合物 253mg。

熔点：≥199℃（分解）。

30 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.14 (s, 3H), 3.0-3.3 (m, 4H), 3.53 (m, 2H),
 3.82 (s, 3H), 3.9-4.1 (m, 4H), 6.09 (dt, 1H, J = 16, 7 Hz),

6.75 (d, 1H, $J = 16$ Hz), 6.96 (s, 1H), 7.05 (s, 2H),
 7.60 (dd, 1H, $J = 8, 5$ Hz), 7.77 (dd, 1H, $J = 8, 1$ Hz), 7.91 (s, 1H),
 8.17 (dd, 1H, $J = 5, 1$ Hz), 10.59 (br s, 1H).

5 实施例 14

3-〔4-(3-氯苯基)-1-哌嗪基〕-1-〔5-甲基-1-(2-吡嗪基)-4-吡唑基〕-1-反-丙烯盐酸盐

(1) 4-乙酰-5-甲基-1-(2-吡嗪基)吡唑

10 在冰冷却下往 0.96g 2-氯吡嗪在 10ml 四氢呋喃中的溶液中加入
 2.1g 一水合肼，将混合物搅拌 20 分钟，同时使温度慢慢升至室温，然
 后加热回流 5 小时。冷却至室温后往反应液中加入氯仿，用饱和食盐
 水洗净，用无水硫酸钠干燥后蒸出溶剂。将所得残留物 2.4g 溶解在 20ml
 乙醇中，一小部分一小部分地加入 3.8g 乙氧基亚甲基乙酰丙酮。在室
 15 温下搅拌 20 分钟，然后加热回流 5 小时。冷却到室温后，过滤收集沉
 淀出的结晶，用乙醇进行重结晶后得到 0.93g 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.52 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 8.06 (s, 1H),
 8.47 (dd, 1H, $J = 2.4, 1.5$ Hz), 8.59 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz),
 9.23 (d, 2H, $J = 1.5$ Hz).

20 (2) 3-〔4-(3-氯苯基)-1-哌嗪基〕-1-〔5-甲基-1-
 (2-吡嗪基)-4-吡唑基〕-1-丙酮盐酸盐

用 0.93g 从 (1) 得到的化合物、1.1g 1-(3-氯苯基)哌嗪盐
 酸盐和 0.8g 仲甲醛，进行与实施例 5-(4) 同样的反应和后处理，得
 到标题化合物 1.5g。

25 熔点：209.9-211.1 (分解)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.85 (s, 3H), 3.1-3.4 (m, 6H), 3.4-3.7 (m, 4H),
 3.8-4.0 (m, 2H), 6.87 (dd, 1H, $J = 8.3, 1.9$ Hz),
 6.98 (dd, 1H, $J = 8.3, 1.9$ Hz), 7.08 (t, 1H, $J = 1.9$ Hz),
 30 7.27 (dt, 1H, $J = 8.3, 1.9$ Hz), 8.50 (s, 1H),
 8.66 (dd, 1H, $J = 2.4, 1.5$ Hz), 8.76 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz),
 9.16 (d, 2H, $J = 1.5$ Hz).

(3) 3-〔4-(3-氯苯基)-1-哌嗪基〕-1-〔5-甲基-1-(2-吡嗪基)-4-吡唑基〕-1-反-丙烯盐酸盐

用 500mg 从 (2) 得到的化合物, 进行与实施例 1-(2) 同样的反应和后处理, 得到标题化合物 70mg。

5 熔点: 196.9-198.7°C (分解)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.66 (s, 3H), 3.0-3.2 (m, 2H), 3.2-3.4 (m, 6H),
3.8-4.0 (m, 2H), 6.24 (dt, 1H, J = 16.0, 7.3 Hz),
6.83 (d, 2H, J = 16.0 Hz), 6.87 (dd, 1H, J = 8.3, 1.9 Hz),
6.96 (dd, 1H, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.05 (t, 1H, J = 1.9 Hz),
10 7.26 (dt, 1H, J = 8.3, 1.9 Hz), 8.14 (s, 1H),
8.57 (dd, 1H, J = 2.4, 1.5 Hz), 8.63 (d, 1H, J = 2.4 Hz),
9.14 (d, 2H, J = 1.5 Hz).

实施例 15

15 3-〔4-(2-甲基苯基)哌嗪基〕-1-〔5-甲基-1-(4-嘧啶基)-4-吡唑基〕-1-反-丙烯盐酸盐

用 200mg 3-〔4-(2-甲基苯基)哌嗪基〕-1-〔5-甲基-1-(4-嘧啶基)-4-吡唑基〕-1-丙酮, 进行与实施例 1-(2) 同样的反应和后处理, 得到标题化合物 17mg。

20 熔点: 230-236°C (分解)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.27 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 3.0-3.1 (m, 2H),
3.2-3.3 (m, 4H), 3.6-3.6 (m, 2H), 3.9-4.0 (m, 2H),
6.27 (dt, 1H, J = 16, 8 Hz), 6.86 (d, 1H, J = 16 Hz),
25 7.02 (t, 1H, J = 7 Hz), 7.06 (d, 1H, J = 7 Hz),
7.19 (t, 1H, J = 7 Hz), 7.20 (d, 1H, J = 7 Hz),
7.95 (d, 1H, J = 6 Hz), 8.22 (s, 1H), 8.88 (d, 1H, J = 6 Hz),
9.10 (s, 1H).

实施例 16

30 3-〔4-(3,5-二氯苯基)-1-哌嗪基〕-1-〔5-甲基-1-苯基-4-吡唑基〕-1-反-丙烯盐酸盐

(1) 3-〔4-(3,5-二氯苯基)-1-哌嗪基〕-1-〔5-甲基

--

-1-苯基-4-吡唑基]-1-丙酮盐酸盐

用 0.40g 4-乙酰-5-甲基-1-苯基吡唑、0.54g 1-(3,5-二氯苯基)哌嗪盐酸盐和 0.18g 仲甲醛, 进行与实施例 1-(1) 同样的反应和后处理, 得到标题化合物 0.59g。

5 熔点: 206-209°C (分解)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.54 (s, 3H), 3.1-3.3 (m, 4H), 3.45-3.55 (m, 4H), 3.55-3.65 (m, 2H), 3.95-4.05 (m, 2H), 6.96 (s, 1H), 7.08 (s, 2H), 7.5-7.6 (m, 5H), 8.36 (s, 1H).

10 (2) 3-[4-(3,5-二氯苯基)-1-哌嗪基]-1-[5-甲基-1-苯基-4-吡唑基]-1-反-丙烯盐酸盐

用 527mg 从 (1) 得到的化合物, 进行与实施例 1-(2) 同样的反应和后处理, 得到标题化合物 1.31g。

熔点: 207-210°C (分解)。

15 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.36 (s, 3H), 3.05-3.25 (m, 4H), 3.45-3.6 (m, 2H), 3.9-4.05 (m, 4H), 6.12 (dt, 1H, J = 15.6, 7.3 Hz), 6.78 (d, 1H, J = 15.6 Hz), 6.97 (s, 1H), 7.06 (s, 2H), 7.4-7.6 (m, 5H), 7.95 (s, 1H).

20 实施例 17

1-[1-(2-氟苯基)-5-甲基-4-吡唑基]-3-[4-(3,5-二氯苯基)-1-哌嗪基]-1-反-丙烯盐酸盐

(1) 1-[1-(2-氟苯基)-5-甲基-4-吡唑基]-3-[4-(3,5-二氯苯基)-1-哌嗪基]-1-丙酮

25 用 591mg 1-(3,5-二氯苯基)哌嗪盐酸盐、550mg 4-乙酰-1-(2-氟苯基)-5-甲基吡唑和 3.0g 仲甲醛, 进行与实施例 6-(1) 同样的反应和后处理, 得到标题化合物 398mg。

30 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.49 (d, 3H, J = 1.5 Hz), 2.66 (m, 4H), 2.89 (t, 2H, J = 7 Hz), 3.07 (t, 2H, J = 7 Hz), 3.22 (m, 4H), 6.25 (tt, 1H, J = 9, 2 Hz), 6.37 (dm, 2H, J = 9 Hz), 7.25-7.55 (m, 4H), 8.09 (s, 1H).

(2) 1 - [1 - (2 - 氟苯基) - 5 - 甲基 - 4 - 吡唑基] - 3 - [4 - (3,5 - 二氟苯基) - 1 - 哌嗪基] - 1 - 反 - 丙烯盐酸盐

用 395mg 从 (1) 得到的化合物, 进行与实施例 5 - (5) 同样的反应和后处理, 得到标题化合物 238mg。

5 熔点: 157 - 173 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.20 (s, 3H), 3.00-3.30 (m, 4H),
3.53 (dm, 2H, J = 12 Hz), 3.85-4.05 (m, 4H),
6.13 (dt, 1H, J = 16, 7 Hz), 6.56 (tm, 1H, J = 9 Hz),
6.72 (dm, 2H, J = 9 Hz), 6.77 (d, 1H, J = 16 Hz), 7.30-7.65 (m, 4H),
10 7.98 (s, 1H), 10.77 (br s, 1H).

实施例 18

3 - [4 - (3,5 - 二氯苯基) - 1 - 哌嗪基] - 1 - [1 - (2 - 氟苯基) - 5 - 甲基 - 4 - 吡唑基] - 1 - 反 - 丙烯盐酸盐

15 (1) 3 - [4 - (3,5 - 二氯苯基) - 1 - 哌嗪基] - 1 - [1 - (2 - 氟苯基) - 5 - 甲基 - 4 - 吡唑基] - 1 - 丙酮

用 674mg 1 - (3,5 - 二氯苯基) 哌嗪盐酸盐、550mg 1 - (2 - 氟苯基) - 4 - 乙酰 - 5 - 甲基吡唑和 3.0g 仲甲醛, 进行与实施例 6 - (1) 同样的反应和后处理, 得到标题化合物 536mg。

20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.49 (d, 3H, J = 1.5 Hz), 2.66 (m, 4H),
2.89 (t, 2H, J = 7 Hz), 3.07 (t, 2H, J = 7 Hz), 3.22 (m, 4H),
6.74 (m, 2H), 6.80 (m, 1H), 7.20-7.55 (m, 4H), 8.09 (s, 1H).

25 (2) 3 - [4 - (3,5 - 二氯苯基) - 1 - 哌嗪基] - 1 - [1 - (2 - 氟苯基) - 5 - 甲基 - 4 - 吡唑基] - 1 - 反 - 丙烯盐酸盐

用 530mg 从 (1) 得到的化合物, 进行与实施例 1 - (2) 同样的反应和后处理, 得到标题化合物 274mg。

熔点: 205 - 213 °C (分解)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.20 (s, 3H), 3.05-3.30 (m, 4H),
30 3.53 (dm, 2H, J = 11 Hz), 3.85-4.05 (m, 4H),
6.11 (dt, 1H, J = 16, 7 Hz), 6.77 (d, 1H, J = 16 Hz), 6.94 (br s, 1H),
7.04 (br s, 2H), 7.30-7.65 (m, 4H), 7.98 (s, 1H), 10.58 (br s, 1H).

实施例 19

1 - [1 - (2, 4, 6 - 三氯苯基) - 5 - 甲基 - 4 - 吡唑基] - 3 - [4 - (3, 5 - 二氟苯基) - 1 - 哌嗪基] - 1 - 反 - 丙烯盐酸盐

(1) 1 - [1 - (2, 4, 6 - 三氯苯基) - 5 - 甲基 - 4 - 吡唑基] - 3 - 5 - [4 - (3, 5 - 二氟苯基) - 1 - 哌嗪基] - 1 - 丙酮盐酸盐

用 385mg 1 - (3, 5 - 二氟苯基) 哌嗪盐酸盐、500mg 4 - 乙酰 - 1 - (2, 4, 6 - 三氯苯基) - 5 - 甲基吡唑和 2.0g 仲甲醛, 进行与实施例 5 - (4) 同样的反应和后处理, 得到标题化合物 180mg。

熔点: 199 - 203°C (分解)。

10

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.33 (s, 3H), 3.19 (m, 4H), 3.53 (m, 4H),
3.64 (m, 2H), 3.98 (m, 2H), 6.55 (tm, 1H, J = 9 Hz),
6.74 (dm, 2H, J = 9 Hz), 8.02 (s, 2H), 8.44 (s, 1H), 10.53 (br s, 1H).

(2) 1 - [1 - (2, 4, 6 - 三氯苯基) - 5 - 甲基 - 4 - 吡唑基] - 3 - 15 - [4 - (3, 5 - 二氟苯基) - 1 - 哌嗪基] - 1 - 反 - 丙烯盐酸盐

用 175mg 从 (1) 得到的化合物, 进行与实施例 5 - (5) 同样的反应和后处理, 得到标题化合物 40mg。

熔点: 187 - 192°C (分解)。

20

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.11 (s, 3H), 3.00-3.30 (m, 4H),
3.54 (dm, 2H, J = 11 Hz), 3.85-4.05 (m, 4H),
6.15 (dt, 1H, J = 16, 7 Hz), 6.56 (tm, 1H, J = 9 Hz),
6.72 (dm, 2H, J = 9 Hz), 6.77 (d, 1H, J = 16 Hz), 7.98 (s, 2H),
8.05 (s, 1H), 10.61 (br s, 1H).

25

实施例 20

1 - [1 - (2, 4, 6 - 三氯苯基) - 5 - 甲基 - 4 - 吡唑基] - 3 - [4 - (3, 5 - 二氟苯基) - 1 - 哌嗪基] - 1 - 反 - 丙烯盐酸盐

(1) 1 - [1 - (2, 4, 6 - 三氯苯基) - 5 - 甲基 - 4 - 吡唑基] - 3 - 30 - [4 - (3, 5 - 二氟苯基) - 1 - 哌嗪基] - 1 - 丙酮盐酸盐

用 440mg 1 - (3, 5 - 二氟苯基) 哌嗪盐酸盐、500mg 4 - 乙酰 - 1 - (2, 4, 6 - 三氯苯基) - 5 - 甲基吡唑和 2.0g 仲甲醛, 进行与实施例 5 - (4) 同样的反应和后处理, 得到标题化合物 584mg。

熔点：198 - 207°C（分解）。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.33 (s, 3H), 3.20 (m, 4H), 3.52 (m, 4H),
3.63 (m, 2H), 4.01 (m, 2H), 6.94 (br s, 1H), 7.07 (d, 2H, J = 1.5 Hz),
8.03 (s, 2H), 8.45 (s, 1H), 10.52 (br s, 1H).

5

(2) 1 - [1 - (2, 4, 6 - 三氯苯基) - 5 - 甲基 - 4 - 吡唑基] - 3
- [4 - (3, 5 - 二氯苯基) - 1 - 哌嗪基] - 1 - 反 - 丙烯盐酸盐

用 300mg 从 (1) 得到的化合物，进行与实施例 5 - (5) 同样的
反应和后处理，得到标题化合物 248mg。

10 熔点：215 - 221°C（分解）。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.11 (s, 3H), 3.0-3.3 (m, 4H),
3.53 (br d, 2H, J = 11 Hz), 3.85-4.05 (m, 4H),
6.15 (dt, 1H, J = 16, 7 Hz), 6.77 (d, 1H, J = 16 Hz),
6.94 (d, 1H, J = 1.5 Hz), 7.04 (d, 2H, J = 1.5 Hz), 7.97 (s, 2H),
8.04 (s, 1H), 10.64 (br s, 1H).

15

实施例 21

3 - [4 - (3 - 氯苯基) - 1 - 哌嗪基] - 1 - [5 - 甲基 - 1 - (2
- 噻唑基) - 4 - 吡唑基] - 1 - 反 - 丙烯盐酸盐

20 (1) 4 - 乙酰 - 1 - (2 - 噻唑基) - 5 - 甲基吡唑

用 3.5g 乙氧基亚甲基乙酰丙酮和 2.6g 2 - 胍基噻唑，进行与实
施例 5 - (2) 同样的反应和后处理，得到标题化合物 3.0g。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.51 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 7.77 (s, 1H),
8.24 (s, 2H).

25

(2) 3 - [4 - (3 - 氯苯基) - 1 - 哌嗪基] - 1 - [5 - 甲基 - 1
- (2 - 噻唑基) - 4 - 吡唑基] - 1 - 丙酮盐酸盐

用 2.0g 从 (1) 得到的化合物、2.3g 1 - (3 - 氯苯基) 哌嗪盐酸
盐和 6.0g 仲甲醛，进行与实施例 6 - (1) 同样的反应和后处理，用 1N
30 盐酸/乙醇溶液使产物转化成盐酸盐，然后用乙醇进行重结晶，得到标
题化合物 566mg。

熔点：193.5 - 195.0°C（分解）。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.53 (s, 3H), 3.0-3.2 (m, 4H), 3.2-3.4 (m, 4H),
 3.5-3.6 (m, 2H), 3.6-3.8 (m, 2H), 6.88 (d, 2H, $J = 7.8$ Hz),
 6.98 (d, 2H, $J = 7.8$ Hz), 7.08 (s, 1H), 7.27 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz),
 7.75 (d, 1H, $J = 3.5$ Hz), 8.25 (d, 1H, $J = 3.5$ Hz).

5

(3) 3 - [4 - (3 - 氯苯基) - 1 - 哌嗪基] - 1 - [5 - 甲基 - 1 - (2 - 噻唑基) - 4 - 吡唑基] - 1 - 反 - 丙烯盐酸盐

将 346mg 从 (2) 得到的化合物溶解在 10ml 无水乙醇和 10ml 无水四氢呋喃的混合溶剂中，冷却到 -10°C 后加入 280mg 硼氢化钠，在同样的温度下搅拌 2 小时。加入 1N 盐酸/乙醇溶液将其中和，然后蒸出溶剂，往所得残留物中加入 10ml 二噁烷、10ml 四氢呋喃和 300mg 对甲苯磺酸一水合物，加热回流 1 小时。蒸出溶剂后加入氯仿，依次用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和食盐水洗净，用无水硫酸钠干燥后蒸出溶剂。将残留物进行硅胶柱色谱精制，用氯仿 - 甲醇 (10 : 1) 的混合溶剂展开，将所得含目的化合物的馏分浓缩。往残留物中加入 1N 盐酸/乙醇溶液，浓缩后加入乙醇，进行重结晶，得到标题化合物 300mg。熔点： $180.2 - 182.3^\circ\text{C}$ (分解)。

15

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.60 (s, 3H), 3.1-3.2 (m, 2H), 3.2-3.3 (m, 4H),
 3.4-3.6 (m, 4H), 3.6-3.8 (m, 2H), 6.32 (dt, 1H, $J = 16, 8$ Hz),
 6.82 (d, 1H, $J = 16$ Hz), 6.85 (d, 2H, $J = 8$ Hz),
 6.95 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 7.03 (s, 1H), 7.23 (t, 1H, $J = 8$ Hz),
 7.74 (d, 1H, $J = 3$ Hz), 8.27 (d, 1H, $J = 3$ Hz).

20

实施例 22

25

1 - [1 - (2 - 咪基) - 5 - 甲基 - 4 - 吡唑基] - 3 - [4 - (3 - 氯苯基) - 1 - 哌嗪基] - 1 - 反 - 丙烯盐酸盐

(1) 4 - 乙酰 - 1 - (2 - 咪基) - 5 - 甲基吡唑

用 4.2g 乙氧基亚甲基乙酰丙酮和 3.0g 氨基胍一盐酸盐，进行与实施例 5 - (2) 同样的反应和后处理，得到标题化合物 0.302g。

30

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.35 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 7.75 (br s, 2H),
 8.53 (s, 1H), 9.75 (br s, 1H).

(2) 1 - [1 - (2 - 脒基) - 5 - 甲基 - 4 - 吡唑基] - 3 - [4 - (3 - 氯苯基) - 1 - 哌嗪基] - 1 - 丙酮盐酸盐

用 595mg 从 (1) 得到的化合物、834mg 1 - (3 - 氯苯基) 哌嗪盐酸盐和 0.8g 仲甲醛，进行与实施例 21 - (2) 同样的反应和后处理，
5 得到标题化合物 1.1g。

熔点：154.2 - 155.8°C (分解)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.36 (s, 3H), 3.1-3.2 (m, 4H), 3.3-3.5 (m, 4H),
3.5-3.6 (m, 2H), 3.8-3.9 (m, 2H), 6.88 (d, 2H, J = 7.8 Hz),
6.97 (d, 2H, J = 7.8 Hz), 7.06 (s, 1H), 7.26 (t, 1H, J = 7.8 Hz),
10 7.6-7.7 (m, 2H), 8.12 (s, 1H), 9.1-9.2 (m, 1H).

(3) 1 - [1 - (2 - 脒基) - 5 - 甲基 - 4 - 吡唑基] - 3 - [4 - (3 - 氯苯基) - 1 - 哌嗪基] - 1 - 反 - 丙烯盐酸盐

用 718mg 从 (2) 得到的化合物，进行与实施例 21 - (3) 同样的
15 反应和后处理，得到标题化合物 15mg。

熔点：142.3 - 144.2°C (分解)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.33 (s, 3H), 3.1-3.2 (m, 2H), 3.3-3.5 (m, 4H),
3.5-3.7 (m, 2H), 3.7-3.8 (m, 2H), 6.22 (dt, 1H, J = 16.0, 7.3 Hz),
20 6.83 (d, 1H, J = 16.0 Hz), 6.87 (d, 2H, J = 7.8 Hz),
6.97 (d, 2H, J = 7.8 Hz), 7.05 (s, 1H), 7.26 (t, 1H, J = 7.8 Hz),
8.07 (s, 1H), 9.15 (br s, 1H).

实施例 23

25 1 - [1 - (3 - 氯 - 2 - 吡啶基) - 5 - 甲基 - 4 - 吡唑基] - 3 - [4 - (2,5 - 二氟苯基) - 1 - 哌嗪基] - 1 - 反 - 丙烯盐酸盐

(1) 1 - [1 - (3 - 氯 - 2 - 吡啶基) - 5 - 甲基 - 4 - 吡唑基] - 3 - [4 - (2,5 - 二氟苯基) - 1 - 哌嗪基] - 1 - 丙酮

用 500mg 1 - (2,5 - 二氟苯基) 哌嗪盐酸盐、505mg 4 - 乙酰
30 - 1 - (3 - 氯 - 2 - 吡啶基) - 5 - 甲基吡唑和 1.92g 仲甲醛，进行与实施例 6 - (1) 同样的反应和后处理，得到标题化合物 355mg。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.51 (s, 3H), 2.71 (m, 4H), 2.91 (t, 2H, J = 7 Hz),
 3.09 (t, 2H, J = 7 Hz), 3.13 (m, 4H), 6.50-6.70 (m, 2H),
 6.90-7.00 (m, 1H), 7.47 (d, 1H, J = 8, 5 Hz),
 7.98 (dd, 1H, J = 8, 1.5 Hz), 8.12 (s, 1H),
 5 8.56 (dd, 1H, J = 5, 1.5 Hz).

(2) 1 - [1 - (3 - 氯 - 2 - 吡啶基) - 5 - 甲基 - 4 - 吡唑基] -
 3 - [4 - (2, 5 - 二氟苯基) - 1 - 哌嗪基] - 1 - 反 - 丙烯盐酸盐

用 350mg 从 (1) 得到的化合物, 进行与实施例 5 - (5) 同样的
 10 反应和后处理, 得到标题化合物 102mg。

熔点: 182 - 202°C (分解)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.23 (s, 3H), 3.10-3.30 (m, 4H),
 3.50-3.70 (m, 4H), 3.90-4.00 (m, 2H), 6.16 (dt, 1H, J = 16, 8 Hz),
 6.79 (d, 1H, J = 16 Hz), 6.75-6.90 (m, 1H), 6.90-7.05 (m, 1H),
 15 7.20 (ddd, 1H, J = 14, 9, 5 Hz), 7.66 (dd, 1H, J = 8, 4 Hz),
 8.00 (s, 1H), 8.26 (dd, 1H, J = 8, 1.5 Hz),
 8.60 (dd, 1H, J = 4, 1.5 Hz), 10.60 (brs, 1H).

实施例 24

20 3 - [4 - (3, 5 - 二氟苯基) - 1 - 哌嗪基] - 1 - [1 - (3 - 碘 -
 2 - 吡啶基) - 5 - 甲基 - 4 - 吡唑基] - 1 - 反 - 丙烯盐酸盐和 3 - [4 -
 (3, 5 - 二氟苯基) - 1 - 哌嗪基] - 1 - [1 - (2 - 吡啶基) - 5 -
 甲基 - 4 - 吡唑基] - 1 - 反 - 丙烯盐酸盐

(1) 2 - 氟 - 3 - 碘吡啶

25 在 -78°C 往 10ml 二异丙基胺的无水四氢呋喃溶液 76ml 中加入
 48.6ml 正丁基锂 (1.57M 己烷溶液), 在同样的温度下搅拌 30 分钟。
 往反应液中加入 10ml 含 7.4g 2 - 氟吡啶的四氢呋喃 (THF) 溶液,
 在 -78°C 搅拌 30 分钟, 然后加入 30ml 含 19.4g 碘的 THF 溶液。在 -78
 °C 搅拌 30 分钟后升温至 0°C, 搅拌 24 小时。将反应液倒入到 300ml 8%
 30 亚硫酸钠水溶液中, 用乙醚萃取。有机层依次用水和饱和食盐水洗净
 后干燥, 蒸出溶剂。残留物进行硅胶柱色谱精制, 用乙酸乙酯 - 己烷
 (1 : 9) 的混合溶剂展开。将所得含目的化合物的馏分浓缩, 得到淡

黄色固体标题化合物 14.3g。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.96 (dt, 1 H, $J = 2, 5$ Hz), 8.00-8.20 (m, 2 H).

(2) 4-乙酰-1-(3-碘-2-吡啶基)-5-甲基吡唑

5 往 30ml 含有 6.27g 从 (1) 得到的化合物的丁醇溶液中加入 4.4ml 一水合肼和 4.15g 碳酸钾, 然后加热回流 8 小时。在室温放置 12 小时后过滤收集沉淀出的结晶, 经减压干燥后得到 3.08g 结晶, 将其加入到 20ml 含有 2.42g 乙氧基亚甲基乙酰丙酮的乙醇溶液中, 在室温搅拌 30 分钟后再在 60℃ 搅拌 2 小时。冷却后蒸出溶剂, 将残留物进行硅胶柱

10 色谱精制, 用乙酸乙酯-己烷 (1:1) 的混合溶剂展开。将所得含目的化合物的馏分浓缩, 得到标题化合物 3.67g。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.48 (s, 3H), 2.52 (s, 3H),

7.21 (dd, 1 H, $J = 5, 8$ Hz), 8.07 (s, 1H),

8.36 (dd, 1 H, $J = 1, 8$ Hz), 8.60 (dd, 1 H, $J = 1, 5$ Hz).

15

(3) 3-[4-(3,5-二氟苯基)-1-哌嗪基]-1-[1-(3-碘-2-吡啶基)-5-甲基-4-吡唑基]-1-丙酮

用 500mg 从 (2) 得到的化合物、725mg 1-(3,5-二氟苯基)哌嗪盐酸盐和 665mg 仲甲醛, 进行与实施例 6-(1) 同样的反应和后

20 处理, 得到标题化合物 498mg。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.49 (s, 3H), 2.66 (t, 4H, $J = 5$ Hz),

2.89 (t, 2H, $J = 7$ Hz), 3.09 (t, 2H, $J = 7$ Hz),

3.21 (t, 4H, $J = 5$ Hz), 6.25 (tt, 1H, $J = 2, 9$ Hz),

6.36 (dd, 2H, $J = 2, 9$ Hz), 7.22 (dd, 1H, $J = 5, 8$ Hz), 8.11 (s, 1H),

25

8.35 (dd, 1H, $J = 8, 2$ Hz), 8.60 (dd, 1H, $J = 5, 2$ Hz).

(4) 3-[4-(3,5-二氟苯基)-1-哌嗪基]-1-[1-(3-碘-2-吡啶基)-5-甲基-4-吡唑基]-1-反-丙烯盐酸盐和 3-[4-(3,5-二氟苯基)-1-哌嗪基]-1-[1-(2-吡啶基)-5-甲基-4-吡唑基]-1-反-丙烯盐酸盐

30

用 498mg 从 (3) 得到的化合物, 进行与实施例 5-(5) 同样的反应和后处理, 得到低极性化合物 3-[4-(3,5-二氟苯基)-1-

哌嗪基] - 1 - [1 - (3 - 碘 - 2 - 吡啶基) - 5 - 甲基 - 4 - 吡唑基] - 1 - 反 - 丙烯盐酸盐 78mg 和高极性化合物 3 - [4 - (3, 5 - 二氟苯基) - 1 - 哌嗪基] - 1 - [1 - (2 - 吡啶基) - 5 - 甲基 - 4 - 吡唑基] - 1 - 反 - 丙烯盐酸盐 127mg。

- 5 3 - [4 - (3, 5 - 二氟苯基) - 1 - 哌嗪基] - 1 - [1 - (3 - 碘 - 2 - 吡啶基) - 5 - 甲基 - 4 - 吡唑基] - 1 - 反 - 丙烯盐酸盐
熔点: 212 - 216°C (分解)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.25 (s, 3 H), 3.05-3.30 (m, 4 H),
10 3.50-3.60 (m, 2 H), 3.85-4.05 (m, 4 H), 6.17 (dt, 1 H, J = 16, 7 Hz),
6.56 (t, 1 H, J = 9 Hz), 6.72 (d, 2 H, J = 9 Hz),
6.79 (d, 1 H, J = 16 Hz), 7.38 (dd, 1 H, J = 4, 8 Hz), 7.96 (s, 1 H),
8.54 (dd, 1 H, J = 1, 8 Hz), 8.61 (dd, 1 H, J = 4, 1 Hz),
10.65 (br, 1 H).

- 15 3 - [4 - (3, 5 - 二氟苯基) - 1 - 哌嗪基] - 1 - [1 - (2 - 吡啶基) - 5 - 甲基 - 4 - 吡唑基] - 1 - 反 - 丙烯盐酸盐
熔点: 182 - 185°C (分解)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.65 (s, 3 H), 3.05-3.30 (m, 4 H),
20 3.45-3.55 (m, 2 H), 3.85-4.05 (m, 4 H), 6.19 (dt, 1 H, J = 16, 7 Hz),
6.56 (t, 1 H, J = 9 Hz), 6.72 (d, 2 H, J = 9 Hz),
6.81 (d, 1 H, J = 16 Hz), 7.39 (dd, 1 H, J = 5, 7 Hz),
7.83 (d, 1 H, J = 8 Hz), 8.00 (m, 1 H), 8.03 (s, 1 H),
8.50 (dd, 1 H, J = 1, 5 Hz), 11.04 (br, 1 H).

25 实施例 25

3 - [4 - (3, 5 - 二氟苯基) - 1 - 哌嗪基] - 1 - [1 - (3 - 羟基 - 2 - 吡啶基) - 5 - 甲基 - 4 - 吡唑基] - 1 - 反 - 丙烯盐酸盐

(1) 2 - 氯 - 3 - (4 - 甲氧基苄氧基) 吡啶

30 往 10ml DMF 中加入 1.3g 2 - 氯 - 3 - 吡啶酚、1.88g 对甲氧基苄基氯和 1.4g 碳酸钾, 然后在 60°C 搅拌 17 小时。反应液用乙酸乙酯稀释后依次用水和饱和食盐水洗净。干燥后蒸出溶剂, 所得残留物进行硅胶柱色谱精制, 用乙酸乙酯 - 己烷 (1 : 4) 的混合溶剂展开。将

所得含目的化合物的馏分浓缩，得到标题化合物 2.18g。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.82 (s, 3 H), 5.11 (s, 2 H),
6.92 (brd, 2 H, J = 8 Hz), 7.15 (dd, 1 H, J = 5, 8 Hz),
7.23 (dd, 1 H, J = 2, 8 Hz), 7.37 (brd, 2 H, J = 8 Hz),
7.99 (dd, 1 H, J = 2, 5 Hz).

(2) 2-胍基-3-(4-甲氧基苄氧基)吡啶

用 2.15g 从 (1) 得到的化合物代替 2-氯-3-甲氧基吡啶，进行与实施例 12-(1) 同样的反应和后处理，得到标题化合物 359mg。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.83 (s, 3H), 3.8-4.0 (br, 2 H), 4.99 (s, 2 H),
6.61 (dd, 1 H, J = 5, 8 Hz), 6.92 (d, 2 H, J = 8 Hz),
6.93 (d, 1 H, J = 8 Hz), 7.32 (d, 2 H, J = 8 Hz),
7.79 (d, 1 H, J = 5 Hz).

(3) 4-乙酰-1-[3-(4-甲氧基苄氧基)-2-吡啶基]-5-甲基吡唑

用 359mg 从 (2) 得到的化合物代替 3-氯-2-胍基吡啶，进行与实施例 5-(2) 同样的反应和后处理，得到标题化合物 431mg。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.44 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 3.79 (s, 3H),
5.05 (s, 2 H), 6.85 (d, 2 H, J = 9 Hz), 7.18 (d, 2 H, J = 9 Hz),
7.39 (dd, 1 H, J = 5, 8 Hz), 7.46 (dd, 1 H, J = 1, 8 Hz),
8.07 (s, 1H), 8.23 (dd, 1 H, J = 1, 5 Hz).

(4) 3-[4-(3,5-二氟苯基)-1-哌嗪基]-1-[1-(3-(4-甲氧基苄氧基)-2-吡啶基)-5-甲基-4-吡唑基]-1-丙酮

用 430mg 从 (3) 得到的化合物、288mg 1-(3,5-二氟苯基)哌嗪盐酸盐和 383mg 仲甲醛，进行与实施例 6-(1) 同样的反应和后处理，得到标题化合物 224mg。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.42 (s, 3 H), 2.65 (t, 4 H, J = 5 Hz),
2.88 (t, 2 H, J = 7 Hz), 3.06 (t, 2 H, J = 7 Hz),
3.20 (t, 4 H, J = 5 Hz), 3.79 (s, 3 H), 5.05 (s, 2 H),

6.24 (tt, 1 H, $J = 2, 9$ Hz), 6.36 (dd, 2 H, $J = 2, 11$ Hz),
 6.85 (d, 2 H, $J = 9$ Hz), 7.18 (d, 2 H, $J = 9$ Hz),
 7.39 (dd, 1 H, $J = 5, 8$ Hz), 7.47 (dd, 1 H, $J = 1, 8$ Hz),
 8.11 (s, 1 H), 8.23 (dd, 1 H, $J = 1, 5$ Hz).

5 (5) 3-〔4-(3,5-二氟苯基)-1-哌嗪基〕-1-〔1-(3-羟基-2-吡啶基)-5-甲基-4-吡唑基〕-1-反-丙烯盐酸盐

用 224mg 从 (4) 得到的化合物, 进行与实施例 5-(5) 同样的反应和后处理, 得到标题化合物 38mg。

熔点: 162-164°C (分解)。

10 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.25 (s, 3 H), 3.05-3.30 (m, 4 H),
 3.45-3.55 (m, 2 H), 3.85-4.05 (m, 4 H), 6.13 (dt, 1 H, $J = 16, 7$ Hz),
 6.56 (t, 1 H, $J = 9$ Hz), 6.72 (d, 2 H, $J = 9$ Hz),
 6.78 (d, 1 H, $J = 16$ Hz), 7.39 (dd, 1 H, $J = 4, 8$ Hz),
 7.54 (d, 1 H, $J = 8$ Hz), 7.93 (s, 1 H), 8.03 (d, 1 H, $J = 4$ Hz),
 15 11.04 (br, 1 H).

实施例 26

3-〔4-(3,5-二氟苯基)-1-哌嗪基〕-1-〔5-甲基-1-(3-甲硫基-2-吡啶基)-4-吡唑基〕-1-反-丙烯盐酸盐

20 (1) 2-氟-3-甲硫基吡啶

在 -78°C 往 140ml 含有 7.7g 二异丙基胺的无水四氢呋喃溶液中加入 50ml 正丁基锂 (1.6M 己烷溶液), 在同样的温度下搅拌 30 分钟。往反应液中加入 10ml 含有 7.4g 2-氟吡啶的四氢呋喃溶液, 在同样的温度下搅拌 30 分钟。接着, 往反应液中加入含有 8.61g 二甲基二硫化物的四氢呋喃溶液, 在同样的温度下搅拌 20 分钟。将反应液倒入水 (约 200ml) 中, 水层用乙酸乙酯萃取 2 次, 将有机层合并, 用饱和食盐水洗净, 用无水硫酸钠干燥后蒸出溶剂。将残留物进行硅胶柱色谱精制, 用乙酸乙酯-己烷 (1:19) 的混合溶剂展开。将所得含目的化合物的馏分浓缩, 得到标题化合物 6.11g。

30 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 2.49 (s, 3H), 7.16 (ddd, 1H, $J = 8, 5, 2$ Hz),
 7.62 (ddd, 1H, $J = 9, 8, 2$ Hz), 7.98 (dm, 1H, $J = 5$ Hz).

(2) 2-胍基-3-甲硫基吡啶

用 6.1g 从 (1) 得到的化合物代替 2-氟-3-甲氧基吡啶, 进行

与 12 - (1) 同样的反应和后处理, 得到标题化合物 6.35g。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.00 (brs, 2H), 6.54 (brs, 1H),
6.66 (dd, 1H, $J = 7, 5$ Hz), 7.54 (dd, 1H, $J = 7, 1.5$ Hz),
8.11 (dm, 1H, $J = 5$ Hz).

5

(3) 4 - 乙酰 - 1 - (3 - 甲硫基 - 2 - 吡啶基) - 5 - 甲基吡唑

用 6.35g 从 (2) 得到的化合物代替 3 - 氯 - 2 - 胍基吡啶, 进行与
实施例 5 - (2) 同样的反应和后处理, 得到标题化合物 9.78g。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.42 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.52 (s, 3H),
7.43 (dd, 1H, $J = 8, 4.5$ Hz), 7.73 (dd, 1H, $J = 8, 1.5$ Hz),
8.07 (s, 1H), 8.36 (dd, 1H, $J = 4.5, 1.5$ Hz).

10

(4) 3 - [4 - (3, 5 - 二氟苯基) - 1 - 哌嗪基] - 1 - [5 - 甲基
- 1 - (3 - 甲硫基 - 2 - 吡啶基) - 4 - 吡啶基] - 1 - 丙酮

15 用 1.0g 从 (3) 得到的化合物、946mg 1 - (3, 5 - 二氟苯基) 哌
嗪盐酸盐和 4.8g 仲甲醛, 进行与实施例 6 - (1) 同样的反应和后处理,
得到标题化合物 759mg。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.42 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.65 (m, 4H),
2.88 (t, 2H, $J = 7$ Hz), 3.07 (t, 2H, $J = 7$ Hz), 3.21 (m, 4H),
6.25 (tt, 1H, $J = 9, 2$ Hz), 6.36 (dd, 2H, $J = 11, 2$ Hz),
7.43 (dd, 1H, $J = 8, 5$ Hz), 7.73 (dd, 1H, $J = 8, 1.5$ Hz),
8.11 (s, 1H), 8.37 (dd, 1H, $J = 5, 1.5$ Hz).

20

(5) 3 - [4 - (3, 5 - 二氟苯基) - 1 - 哌嗪基] - 1 - [5 - 甲基
- 1 - (3 - 甲硫基 - 2 - 吡啶基) - 4 - 吡啶基] - 1 - 反 - 丙烯盐酸盐

25

用 759mg 从 (4) 得到的化合物, 进行与实施例 5 - (5) 同样的
反应和后处理, 得到标题化合物 540mg。

熔点: 198 - 212°C (分解)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.22 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 3.00-3.30 (m, 4H),
3.54 (m, 2H), 3.85-4.05 (m, 4H), 6.13 (dt, 1H, $J = 16, 7$ Hz),
6.57 (tm, 1H, $J = 9$ Hz), 6.73 (dm, 2H, $J = 9$ Hz),
6.78 (d, 1H, $J = 16$ Hz), 7.57 (dd, 1H, $J = 8, 4.5$ Hz), 7.96 (s, 1H),
7.90-8.05 (m, 1H), 8.34 (dd, 1H, $J = 4.5, 1.5$ Hz), 10.62 (brs, 1H).

30

实施例 27

3 - [4 - (3, 5 - 二氟苯基) - 1 - 哌嗪基] - 1 - [5 - 甲基 - 1 - (3 - 甲磺酰 - 2 - 吡啶基) - 4 - 吡唑基] - 1 - 反 - 丙烯盐酸盐

往含有 385mg 从实施例 26 - (5) 得到的化合物的含水甲醇溶液
5 (10ml 水, 10ml 甲醇) 中加入 405mg 高碘酸钠, 然后在室温搅拌 65 小时。往反应液中加入氯仿后用水洗净。水层用氯仿 - 甲醇 (9 : 1) 萃取 3 次, 将有机层合并, 用饱和食盐水洗净, 用无水硫酸钠干燥后蒸出溶剂。将残留物进行硅胶柱色谱精制, 用氯仿 - 甲醇 (13 : 1) 混合溶剂展开。将所得含目的化合物的馏分浓缩, 往残留物中加入 1N 盐
10 酸/乙醇溶液, 浓缩后用乙酸乙酯进行重结晶, 得到标题化合物 154mg。熔点: 139 - 144°C (分解)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.58 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 3.35-3.50 (m, 2H),
3.79 (m, 4H), 3.90-4.00 (m, 2H), 4.57 (dm, 2H, J = 7 Hz),
6.34 (dt, 1H, J = 16, 8 Hz), 6.60 (tt, 1H, J = 9, 2 Hz),
15 6.77 (dd, 2H, J = 11, 2 Hz), 6.92 (d, 1H, J = 16 Hz),
7.76 (dd, 1H, J = 8, 5 Hz), 8.20 (s, 1H),
8.56 (dd, 1H, J = 8, 1.5 Hz), 8.68 (dd, 1H, J = 5, 1.5 Hz),
12.57 (brs, 1H).

20 实施例 28

1 - [1 - (3 - 氯 - 4 - 吡啶基) - 5 - 甲基 - 4 - 吡唑基] - 3 - [4 - (3, 5 - 二氟苯基) - 1 - 哌嗪基] - 1 - 反 - 丙烯盐酸盐

(1) 3 - 氯 - 4 - 碘吡啶

在 -78°C 往 76ml 含有 10ml 二异丙基胺的无水四氢呋喃溶液中加入
25 48.6ml 正丁基锂 (1.57M 己烷溶液), 在同样的温度下搅拌 30 分钟。往反应液中加入 10ml 含有 8.66g 3 - 氯吡啶的四氢呋喃溶液, 在 -78°C 搅拌 30 分钟后加入含有 19.4g 碘的四氢呋喃溶液 30ml, 在 -78°C 搅拌 30 分钟, 然后升温至 0°C, 搅拌 2.5 小时。将反应液倒入到 8% 亚硫酸钠水溶液 (300ml) 中, 用乙醚萃取。有机层依次用 10% 碳酸氢钠
30 水溶液、水和饱和食盐水洗净, 然后干燥、蒸出溶剂。将残留物进行硅胶柱色谱精制, 用乙酸乙酯 - 己烷 (1 : 9) 的混合溶剂展开。将所得含目的化合物的馏分浓缩, 得到标题化合物 4.54g。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.80 (d, 1 H, $J = 5$ Hz), 8.07 (d, 1 H, $J = 5$ Hz), 8.56 (s, 1 H).

(2) 4-乙酰-1-(3-碘-4-吡啶基)-5-甲基吡唑

5 往 20ml 含有 4.54g 从 (1) 得到的化合物的丁醇溶液中加入 2.93ml 一水合肼和 2.78g 碳酸钾, 然后加热回流 9 小时。冷却后, 将反应液倒入到 100ml 水中, 用氯仿萃取 4 次。有机层用饱和食盐水洗净, 然后干燥、蒸出溶剂。将残留物进行硅胶柱色谱精制 (用 2% - 5% 甲醇 - 氯仿展开), 将所得到的 1.58g 无色固体加入到 10ml 由 2.07g 乙氧基
10 亚甲基乙酰丙酮和 13.2ml 乙醇组成的溶液中, 在室温下搅拌 30 分钟后再在 60°C 搅拌 2 小时。冷却后蒸出溶剂, 残留物用乙醚 - 己烷进行结晶, 得到标题化合物 1.93g。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.47 (s, 3 H), 2.52 (s, 3 H),
15 7.37 (d, 1 H, $J = 5$ Hz), 8.08 (s, 1 H), 8.70 (d, 1 H, $J = 5$ Hz),
8.84 (s, 1 H).

(3) 1-[1-(3-氯-4-吡啶基)-5-甲基-4-吡唑基]-3-[4-(3,5-二氟苯基)-1-哌嗪基]-1-丙酮

20 用 783mg 从 (2) 得到的化合物、500mg 1-(3,5-二氟苯基)哌嗪盐酸盐和 665mg 仲甲醛, 进行与实施例 6-(1) 同样的反应和后处理, 得到标题化合物 759mg。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.47 (s, 3 H), 2.67 (t, 4 H, $J = 5$ Hz),
2.90 (t, 2 H, $J = 7$ Hz), 3.09 (t, 2 H, $J = 7$ Hz),
25 3.22 (t, 4 H, $J = 5$ Hz), 6.25 (tt, 1 H, $J = 2, 9$ Hz),
6.36 (dd, 2 H, $J = 2, 9$ Hz), 7.37 (d, 1 H, $J = 5$ Hz), 8.13 (s, 1 H),
8.70 (d, 1 H, $J = 5$ Hz), 8.84 (s, 1 H).

(4) 1-[1-(3-氯-4-吡啶基)-5-甲基-4-吡唑基]-3-[4-(3,5-二氟苯基)-1-哌嗪基]-1-反-丙烯盐酸盐

30 用 358mg 从 (3) 得到的化合物, 进行与实施例 5-(5) 同样的反应和后处理, 得到标题化合物 192mg。

熔点: 120 - 124°C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.21 (s, 3 H), 3.05-3.15 (m, 2 H),
 3.20-3.30 (m, 2 H), 3.50-3.55 (m, 2 H), 3.90-4.00 (m, 4 H),
 6.18 (dt, 1 H, J = 16, 7 Hz), 6.57 (t, 1 H, J = 9 Hz),
 6.73 (d, 2 H, J = 9 Hz), 6.79 (d, 1 H, J = 16 Hz),
 7.66 (d, 1 H, J = 5 Hz), 8.05 (s, 1 H), 8.75 (d, 1 H, J = 5 Hz),
 8.93 (s, 1 H), 11.19 (br, 1 H).

实施例 29

1- [1- (3, 5-二氯-4-吡啶基) -5-甲基-4-吡唑基] -3
 - [4- (3, 5-二氟苯基) -1-哌嗪基] -1-反-丙烯盐酸盐

(1) 3, 5-二氯-4-胍基吡啶

用 5.0g 3, 4, 5-三氯吡啶代替 2-氯-3-甲氧基吡啶, 进行与
 实施例 12- (1) 同样的反应和后处理, 得到标题化合物 2.85g。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 4.16 (brs, 2H), 6.09 (brs, 1H), 8.23 (s, 2H).

(2) 4-乙酰-1- (3, 5-二氯-4-吡啶基) -5-甲基吡唑

用 2.85g 从 (1) 得到的化合物代替 3-氯-2-胍基吡啶, 进行与
 实施例 5- (2) 同样的反应和后处理, 得到标题化合物 1.21g。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.41 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 8.14 (s, 1H),
 8.73 (s, 2H).

(3) 1- [1- (3, 5-二氯-4-吡啶基) -5-甲基-4-吡唑基]
 -3- [4- (3, 5-二氟苯基) -1-哌嗪基] -1-丙酮盐酸盐

用 540mg 从 (2) 得到的化合物、468mg 1- (3, 5-二氟苯基)
 哌嗪盐酸盐和 2.4g 仲甲醛, 进行与实施例 3- (1) 同样的反应, 过滤
 收集沉淀物, 得到标题化合物 247mg。

熔点: 183-187°C (分解)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.37 (s, 3H), 3.20 (m, 4H), 3.45-3.60 (m, 4H),
 3.64 (m, 2H), 3.98 (m, 2H), 6.56 (tm, 1H, J = 9 Hz),
 6.75 (dm, 2H, J = 10 Hz), 8.51 (s, 1H), 8.99 (s, 2H), 10.58 (brs, 1H).

(4) 1- [1- (3, 5-二氯-4-吡啶基) -5-甲基-4-吡唑基]

- 3 - [4 - (3, 5 - 二氟苯基) - 1 - 哌嗪基] - 1 - 反 - 丙烯盐酸盐

用 235mg 从 (3) 得到的化合物, 进行与实施例 5 - (5) 同样的反应和后处理, 得到标题化合物 80mg。

熔点: 195 - 207°C (分解)。

5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.15 (s, 3H), 3.05-3.25 (m, 4H),
3.50-3.60 (m, 2H), 3.85-4.05 (m, 4H), 6.18 (dt, 1H, $J = 16, 7$ Hz),
6.56 (tm, 1H, $J = 9$ Hz), 6.72 (dm, 2H, $J = 9$ Hz),
6.79 (brd, 1H, $J = 16$ Hz), 8.12 (s, 1H), 8.95 (s, 2H),
10.56 (brs, 1H).

10

实施例 30

3 - [4 - (3, 5 - 二氟苯基) - 1 - 哌嗪基] - 1 - [5 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基苯基) - 4 - 吡唑基] - 1 - 反 - 丙烯盐酸盐

(1) 3 - [4 - (3, 5 - 二氟苯基) - 1 - 哌嗪基] - 1 - [5 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基苯基) - 4 - 吡唑基] - 1 - 丙酮

15 用 712mg 4 - 乙酰 - 5 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基苯基) 吡唑、500mg 1 - (3, 5 - 二氟苯基) 哌嗪盐酸盐和 665mg 仲甲醛, 进行与实施例 6 - (1) 同样的反应和后处理, 得到标题化合物 447mg。

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.03 (s, 3 H), 2.38 (s, 3 H),
2.66 (t, 4 H, $J = 5$ Hz), 2.89 (t, 2 H, $J = 7$ Hz),
3.08 (t, 2 H, $J = 7$ Hz), 3.22 (t, 4 H, $J = 5$ Hz),
6.25 (tt, 1 H, $J = 2, 9$ Hz), 6.37 (dd, 2 H, $J = 2, 10$ Hz),
7.20 (d, 1 H, $J = 7$ Hz), 7.33 (t, 1 H, $J = 7$ Hz),
25 7.36 (d, 1 H, $J = 7$ Hz), 7.41 (t, 1 H, $J = 7$ Hz), 8.06 (s, 1 H).

(2) 3 - [4 - (3, 5 - 二氟苯基) - 1 - 哌嗪基] - 1 - [5 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基苯基) - 4 - 吡唑基] - 1 - 反 - 丙烯盐酸盐

30 用 440mg 从 (1) 得到的化合物, 进行与实施例 5 - (5) 同样的反应和后处理, 得到标题化合物 352mg。

熔点: 112 - 116°C。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.98 (s, 3 H), 2.10 (s, 3 H), 3.05-3.15 (m, 2 H),
 3.20-3.30 (m, 2 H), 3.45-3.55 (m, 2 H), 3.85-4.00 (m, 4 H),
 6.12 (dt, 1 H, J = 16, 7 Hz), 6.56 (tt, 1 H, J = 2, 9 Hz),
 6.72 (dd, 2 H, J = 2, 11 Hz), 6.77 (d, 1 H, J = 16 Hz),
 7.27 (d, 1 H, J = 8 Hz), 7.30-7.50 (m, 3 H), 7.90 (s, 1 H),
 11.30 (br, 1 H).

实施例 31

3 - [4 - (3, 5 - 二氟苯基) - 1 - 哌嗪基] - 1 - [1 - (3 - 甲氧基 - 2 - 吡嗪基) - 5 - 甲基 - 4 - 吡唑基] - 1 - 反 - 丙烯盐酸盐

(1) 2 - 碘 - 3 - 甲氧基吡嗪

在 -78℃ 往 20ml 含有 1.3g 二异丙基胺的无水四氢呋喃溶液中加入 4.8ml 正丁基锂 (2.5M 己烷溶液), 在同样的温度下搅拌 20 分钟。往反应液中加入 10ml 含有 1.1g 2 - 甲氧基吡嗪的四氢呋喃溶液, 在 -78℃ 搅拌 1 小时后加入 10ml 含有 4.0g 碘的四氢呋喃溶液。使温度慢慢升至室温, 同时搅拌 4 小时。加入乙酸乙酯将反应液稀释后依次用饱和硫代硫酸钠水溶液和饱和食盐水洗净, 用无水硫酸钠干燥后蒸出溶剂。将残留物进行硅胶柱色谱精制, 用氯仿展开。将所得含目的化合物的馏分浓缩, 得到 0.49g 标题化合物。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 4.02 (s, 3 H, s), 7.94 (d, 1 H, J = 2.5 Hz),
 7.99 (d, 1 H, J = 2.5 Hz).

(2) 2 - 胍基 - 3 - 甲氧基吡嗪

往 10ml 含有 0.49g 从(1)得到的化合物的四氢呋喃溶液中加入 0.5g 一水合胍, 加热回流 3 天。反应液用氯仿稀释, 然后用饱和食盐水洗净, 用无水硫酸钠干燥后蒸出溶剂, 得到标题化合物 0.3g。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.8-3.6 (m, 2 H), 3.98 (s, 3 H), 6.20 (bs, 1 H),
 7.39 (d, 1 H, J = 3.4 Hz), 7.63 (d, 1 H, J = 3.4 Hz).

(3) 4 - 乙酰 - 1 - (3 - 甲氧基 - 2 - 吡嗪基) - 5 - 甲基吡唑

用 300mg 从(2)得到的化合物代替 3 - 氯 - 2 - 胍基吡啶, 进行与实施例 5 - (2) 同样的反应和后处理, 得到标题化合物 350mg。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.51 (s, 6 H), 4.01 (s, 3 H), 8.08 (s, 1 H),
8.19 (d, 1 H, $J = 2.9$ Hz), 8.30 (d, 1 H, $J = 2.9$ Hz).

5 (4) 3 - [4 - (3, 5 - 二氟苯基) - 1 - 哌嗪基] - 1 - [1 - (3 - 甲氧基 - 2 - 吡嗪基) - 5 - 甲基 - 4 - 吡唑基] - 1 - 丙酮

用 350mg 从 (3) 得到的化合物、350mg 1 - (3, 5 - 二氟苯基) 哌嗪盐酸盐和 1.2g 仲甲醛, 进行与实施例 6 - (1) 同样的反应和后处理, 得到标题化合物 340mg。

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.52 (s, 3 H), 2.65 (t, 4 H, $J = 5.3$ Hz),
2.88 (t, 2 H, $J = 7.3$ Hz), 3.08 (t, 2 H, $J = 7.3$ Hz),
3.21 (t, 4 H, $J = 5.3$ Hz), 4.04 (s, 3 H),
6.25 (tt, 1 H, $J = 10.7, 2.5$ Hz), 6.36 (dd, 1 H, $J = 10.7, 2.5$ Hz),
8.13 (s, 1 H), 8.19 (d, 1 H, $J = 2.5$ Hz), 8.30 (d, 1 H, $J = 2.5$ Hz).

15 (5) 3 - [4 - (3, 5 - 二氟苯基) - 1 - 哌嗪基] - 1 - [1 - (3 - 甲氧基 - 2 - 吡嗪基) - 5 - 甲基 - 4 - 吡唑基] - 1 - 反 - 丙烯盐酸盐

用 340mg 从 (4) 得到的化合物, 进行与实施例 5 - (5) 同样的反应和后处理, 得到标题化合物 250mg。

20 熔点: 198 - 205°C (分解)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.22 (s, 3 H), 3.1-3.2 (m, 2 H),
3.2-3.3 (m, 2 H), 3.4-3.6 (m, 4 H), 3.8-3.9 (m, 2 H), 3.95 (s, 3 H),
6.15 (dt, 1 H, $J = 15.6, 7.3$ Hz), 6.5-6.6 (m, 1 H), 6.7-6.8 (m, 2 H),
25 7.99 (s, 1 H), 8.28 (d, 1 H, $J = 3.0$ Hz), 8.45 (d, 1 H, $J = 3.0$ Hz).

实施例 32

3 - [4 - (3, 5 - 二氟苯基) - 1 - 哌嗪基] - 1 - [1 - (6 - 甲氧基 - 2 - 吡嗪基) - 5 - 甲基 - 4 - 吡唑基] - 1 - 反 - 丙烯盐酸盐

(1) 2 - 胍基 - 6 - 甲氧基吡嗪

30 往甲醇 (20ml) 中加入 3.3g 叔丁醇钠, 然后在室温下搅拌 1 小时。将该混合物冷却到 0°C 后加入 5.0g 2, 6 - 二氯嘧啶, 使温度慢慢升至室温, 同时搅拌 18 小时。反应液用氯仿稀释, 然后用饱和食盐水洗净,

用无水硫酸钠干燥后蒸出溶剂。将所得残留物溶解在 20ml 乙醇中，将其加入到 20ml 含有 15g 一水合肼的乙醇溶液中，然后加入 5.0g 碳酸钾，加热回流 24 小时。往反应液中加水后用氯仿萃取。有机层用无水硫酸钠干燥后蒸出溶剂。所得残留物用氯仿-己烷进行重结晶，得到
5 标题化合物 1.8g。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.8-3.6 (m, 2 H), 3.98 (s, 3 H), 6.20 (brs, 1 H), 7.42 (s, 1 H), 8.29 (s, 1 H).

(2) 4-乙酰-1-(3-甲氧基-2-吡嗪基)-5-甲基吡唑
10 用 1.5g 从 (1) 得到的化合物代替 3-氯-2-胍基吡啶，进行与实施例 5-(2) 同样的反应和后处理，得到标题化合物 2.3g。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.51 (s, 3 H), 2.97 (s, 3 H), 4.01 (s, 3 H), 8.04 (s, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 8.73 (s, 1 H).

(3) 3-[4-(3,5-二氟苯基)-1-哌嗪基]-1-[1-(6-甲氧基-2-吡嗪基)-5-甲基-4-吡唑基]-1-丙酮
15

用 2.3g 从 (2) 得到的化合物、2.4g 1-(3,5-二氟苯基)哌嗪盐酸盐和 10g 仲甲醛，进行与实施例 6-(1) 同样的反应和后处理，得到标题化合物 1.3g。

20 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.7-2.9 (m, 4 H), 2.93 (s, 3 H), 3.0-3.2 (m, 6 H), 3.5-3.6 (m, 2 H), 4.01 (s, 3 H), 6.18 (tt, 1 H, $J = 10.3, 2.0$ Hz), 6.35 (dd, 1 H, $J = 10.3, 2.0$ Hz), 8.00 (s, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 8.28 (s, 1 H).

(4) 3-[4-(3,5-二氟苯基)-1-哌嗪基]-1-[1-(6-甲氧基-2-吡嗪基)-5-甲基-4-吡唑基]-1-反-丙烯盐酸盐
25

用 1.3g 从 (3) 得到的化合物，进行与实施例 5-(5) 同样的反应和后处理，得到标题化合物 650mg。

30 熔点：220-227°C (分解)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.6-2.7 (m, 4 H), 2.74 (s, 3 H), 3.3-3.4 (m, 6 H), 4.00 (s, 3 H), 6.09 (dt, 1 H, $J = 16.1, 7.3$ Hz),

6.26 (tt, 1 H, J = 10.3, 2.0 Hz), 6.3-6.5 (m, 3 H), 8.23 (s, 1 H),
8.14 (s, 1 H), 8.80 (s, 1 H).

实施例 33

5 1 - [1 - (2 - 苄氧基 - 6 - 甲基 - 4 - 嘧啶基) - 5 - 甲基 - 4 - 吡唑基] - 3 - [4 - (3, 5 - 二氟苯基) - 1 - 哌嗪基] - 1 - 反 - 丙烯

(1) 4 - 乙酰 - 1 - (2 - 苄氧基 - 6 - 甲基 - 4 - 嘧啶基) - 5 - 甲基吡唑

往由 5.0g 2, 4 - 二氯 - 6 - 甲基嘧啶、3.8ml 苄醇和 75ml 叔丁醇
10 组成的混合物中加入 3.5g 叔丁醇钠, 然后在室温下搅拌 16 小时。将反应液倒入冰水中, 用氯仿萃取, 有机层用饱和食盐水洗净, 用无水硫酸钠干燥后蒸出溶剂。往残留物中加入 40ml 乙醇和 0.57ml 水, 然后加入 3.8g 一水合肼和 6.35g 碳酸钾, 加热回流 2 小时。冷却至室温后将反应液浓缩, 往残留物中加入氯仿, 然后用水洗净。水层用氯仿 -
15 甲醇 (9 : 1) 萃取 3 次, 将有机层合并, 用饱和食盐水洗净, 用无水硫酸钠干燥后蒸出溶剂。往所得残留物中加入 4.8g 乙氧基亚甲基乙酰丙酮和 75ml 乙醇, 在室温下搅拌 40 分钟, 然后慢慢升温至约 70°C, 不断搅拌, 直到不溶物溶解为止。然后在约 60°C 继续搅拌 1 小时。冷却至室温后蒸出溶剂, 将所得残留物进行硅胶柱色谱精制, 用己烷 -
20 乙酸乙酯 (2 : 1) 的混合溶剂展开。将含有低极性化合物的馏分浓缩, 得到标题化合物 2.31g。从含有高极性化合物的馏分得到主产物 4 - 乙酰 - 1 - (4 - 苄氧基 - 6 - 甲基 - 2 - 嘧啶基) - 5 - 甲基吡唑 4.99g。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.50 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 3.00 (s, 3H),
25 5.46 (s, 2H), 7.30-7.50 (m, 6H), 8.01 (s, 1H).

(2) 1 - [1 - (2 - 苄氧基 - 6 - 甲基 - 4 - 嘧啶基) - 5 - 甲基 - 4 - 吡唑基] - 3 - [4 - (3, 5 - 二氟苯基) - 1 - 哌嗪基] - 1 - 丙酮

用 3.1g 从 (1) 得到的化合物、2.26g 1 - (3, 5 - 二氟苯基) 哌嗪盐酸盐和 12.2g 仲甲醛, 进行与实施例 6 - (1) 同样的反应和后处理, 得到标题化合物 1.12g。
30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.55 (s, 3H), 2.60-2.70 (m, 4H),
 2.86 (t, 2H, $J = 7$ Hz), 3.01 (s, 3H), 3.05 (t, 2H, $J = 7$ Hz),
 3.15-3.25 (m, 4H), 5.46 (s, 2H), 6.25 (tt, 1H, $J = 9, 2$ Hz),
 6.35 (dm, 2H, $J = 10$ Hz), 7.30-7.50 (m, 6H), 8.05 (s, 1H).

5

(3) 1 - [1 - (2 - 苄氧基 - 6 - 甲基 - 4 - 嘧啶基) - 5 - 甲基 - 4 - 吡啶基] - 3 - [4 - (3, 5 - 二氟苯基) - 1 - 哌嗪基] - 1 - 反 - 丙烯

10 用 1.1g 从 (2) 得到的化合物, 进行与实施例 1 - (2) 同样的反应, 然后将反应液浓缩。往残留物中加入氯仿, 依次用饱和硫酸钠水溶液和饱和食盐水洗净, 用无水硫酸钠干燥后蒸出溶剂。将残留物进行硅胶柱色谱精制, 用氯仿 - 甲醇 (99 : 1) 的混合溶剂展开。将所得含目的化合物的馏分浓缩, 得到标题化合物 476mg。

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.51 (s, 3H), 2.60-2.65 (m, 4H), 2.71 (s, 3H),
 3.15-3.25 (m, 6H), 5.45 (s, 2H), 6.09 (dt, 1H, $J = 16, 7$ Hz),
 6.25 (tt, 1H, $J = 9, 2$ Hz), 6.37 (dd, 2H, $J = 11, 2$ Hz),
 6.39 (d, 1H, $J = 16$ Hz), 7.30-7.50 (m, 6H), 7.81 (s, 1H).

实施例 34

20 3 - [4 - (3, 5 - 二氟苯基) - 1 - 哌嗪基] - 1 - [1 - (2 - 羟基 - 6 - 甲基 - 4 - 嘧啶基) - 5 - 甲基 - 4 - 吡啶基] - 1 - 反 - 丙烯

25 往 475mg 从实施例 33 - (3) 得到的化合物中加入 3ml 三氟乙酸和 0.12ml 硫代茴香醚, 然后在 50℃ 加热搅拌 2.5 小时。将反应液浓缩, 往所得残留物中加入饱和碳酸氢钠水溶液, 然后用氯仿萃取 3 次。将有机层合并, 用饱和食盐水洗净, 用无水硫酸钠干燥后蒸出溶剂。将残留物进行硅胶柱色谱精制, 用氯仿 - 甲醇 (39 : 1) 的混合溶剂展开。将所得含目的化合物的馏分浓缩, 得到标题化合物 193mg。

30 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.45 (s, 3H), 2.60-2.65 (m, 4H), 2.81 (s, 3H),
 3.20 (dm, 2H, $J = 7$ Hz), 3.20-3.25 (m, 4H),
 6.10 (dt, 1H, $J = 16, 7$ Hz), 6.26 (tm, 1H, $J = 9$ Hz),
 6.35-6.40 (m, 2H), 6.40 (d, 1H, $J = 16$ Hz), 7.08 (s, 1H),
 7.84 (s, 1H).

实施例 35

1 - [1 - (2 - 氯 - 6 - 甲基 - 4 - 嘧啶基) - 5 - 甲基 - 4 - 吡唑基] - 3 - [4 - (3,5 - 二氟苯基) - 1 - 哌嗪基] - 1 - 反 - 丙烯

5 往 250mg 从实施例 34 得到的化合物中加入 5ml 氧氯化磷, 然后在 60℃ 搅拌 2.5 小时。将反应液浓缩, 往残留物中加水。加入碳酸氢钠将所得混合物中和, 然后用氯仿萃取 3 次。将有机层合并, 用饱和食盐水洗净, 用无水硫酸钠干燥后蒸出溶剂。将残留物进行硅胶柱色谱精制, 用氯仿展开。将所得含目的化合物的馏分浓缩, 得到标题化合物 180mg。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.56 (s, 3H), 2.60-2.65 (m, 4H), 2.75 (s, 3H),
3.15-3.25 (m, 6H), 6.11 (dt, 1H, J = 16, 7 Hz),
6.26 (tt, 1H, J = 9, 2 Hz), 6.35-6.45 (m, 3H), 7.73 (s, 1H),
7.84 (s, 1H).

15

实施例 36

3 - [4 - (3,5 - 二氟苯基) - 1 - 哌嗪基] - 1 - [1 - [2 - (2 - 甲氧基苄基氨基) - 6 - 甲基 - 4 - 嘧啶基] - 5 - 甲基 - 4 - 吡唑基] - 1 - 反 - 丙烯

20 往 15ml 含有 155mg 从实施例 35 得到的化合物的四氢呋喃溶液中加入 240mg 对甲氧基苄基氨基和碳酸钾 (50mg, 0.362mmol), 然后加热回流 60 小时。往反应液中加入氯仿, 然后用饱和食盐水洗净, 将有机层合并, 用无水硫酸钠洗净后蒸出溶剂。将残留物进行硅胶柱色谱精制, 用氯仿 - 甲醇 (99 : 1) 的混合溶剂展开。将所得含目的化合物的馏分浓缩, 得到标题化合物 183mg。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.39 (s, 3H), 2.55-2.70 (m, 7H),
3.18 (d, 2H, J = 7 Hz), 3.20-3.25 (m, 4H), 3.80 (s, 3H),
4.58 (d, 2H, J = 6 Hz), 5.39 (br, 1H), 6.05 (dt, 1H, J = 16, 7 Hz),
6.25 (tt, 1H, J = 9, 2 Hz), 6.30-6.40 (m, 3H), 6.87 (d, 2H, J = 9 Hz),
7.07 (s, 1H), 7.20-7.30 (m, 2H), 7.78 (s, 1H).

30

实施例 37

1- [1- (2-氨基-6-甲基-4-嘧啶基) -5-甲基-4-吡唑基] -3- [4- (3,5-二氟苯基) -1-哌嗪基] -1-反-丙烯盐酸盐

5 往 212mg 从实施例 36 得到的化合物中加入 5ml 三氟乙酸和 50 μ l 茴香醚, 然后加热回流 4 小时。将反应液浓缩后往残留物中加入氯仿, 依次用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和食盐水洗净, 用无水硫酸钠干燥后蒸出溶剂。将残留物进行硅胶柱色谱精制, 用氯仿-甲醇 (66:1) 的混合溶剂展开, 将所得含目的化合物的馏分浓缩。往残留物中加入 1N
10 盐酸/乙醇溶液 2ml, 浓缩后用乙醇进行重结晶, 得到标题化合物 134mg。

熔点: 210-217 $^{\circ}$ C (分解)。

1 H-NMR (DMSO- d_6) δ : 2.30 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 3.05-3.25 (m, 4H),
3.50-3.60 (m, 2H), 3.90-4.00 (m, 4H), 6.20 (dt, 1H, J = 16, 7 Hz),
15 6.56 (tm, 1H, J = 9 Hz), 6.72 (dm, 2H, J = 9 Hz),
6.80 (d, 1H, J = 16 Hz), 6.92 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 10.74 (br, 1H)。

实施例 38

3- [4- (3,5-二氟苯基) -1-哌嗪基] -1- [1- [2- (4-甲氧基苄基氨基) -4-嘧啶基] -5-甲基-4-吡唑基] -1-反-丙烯

(1) 1- (2-苄氧基-4-嘧啶基) -5-甲基-4-吡唑羧酸乙酯

25 往由 25g 2,4-二氯嘧啶、20g 苄醇和 300ml 叔丁醇组成的混合物中加入 24.5g 叔丁醇钠, 然后在室温下搅拌 24 小时。将反应液倒入到冰水中, 然后用氯仿萃取, 有机层用饱和食盐水洗净, 用无水硫酸钠干燥后蒸出溶剂。往残留物中加入 200ml 乙醇后再加入 40g 一水合肼和 25g 碳酸钾, 然后加热回流 24 小时。冷却到室温后将反应液浓缩, 往残留物中加入氯仿, 用水洗净。水层用氯仿-甲醇 (9:1) 萃取
30 3 次, 将有机层合并, 用饱和食盐水洗净, 用无水硫酸钠干燥后蒸出溶剂。往所得残留物中加入 200ml 乙醇, 然后再加入 100ml 含有 48.5g 乙氧基亚甲基乙酰乙酸乙酯的乙醇溶液, 在室温下搅拌 1 小时后加热

回流 5 小时。冷却到室温后蒸出溶剂，将残留物进行硅胶柱色谱精制，用己烷-乙酸乙酯（2：1）的混合溶剂展开。将所得含有低极性化合物的馏分浓缩后得到标题化合物 9.4g。从含有高极性化合物的馏分得到主产物 1-（4-苄氧基-2-嘧啶基）-4-乙氧羰基-5-甲基吡唑 40.5g。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.38 (t, 3 H, J = 7 Hz), 3.04 (s, 3 H), 4.33 (q, 2 H, J = 7 Hz), 5.48 (s, 2 H), 7.3-7.5 (m, 5 H), 7.60 (d, 1 H, J = 5 Hz), 8.04 (s, 1 H), 8.60 (d, 1 H, J = 5 Hz).

10 (2) 1-（2-羟基-4-嘧啶基）-5-甲基-4-吡唑羧酸乙酯

由 6.18g 从 (1) 得到的化合物、4.3ml 硫代茴香醚和 60ml 三氟乙酸组成的混合物在室温下搅拌 15 小时，然后蒸出三氟乙酸。往残留物中加入 100ml 乙醇，在室温下搅拌 2 小时后滤取析出物，得到标题化合物 4.27g。

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.38 (t, 3 H, J = 7 Hz), 3.10 (s, 3 H), 4.34 (q, 2 H, J = 7 Hz), 7.20 (d, 1 H, J = 7 Hz), 7.77 (d, 1 H, J = 7 Hz), 8.06 (s, 1 H).

(3) 1-（2-氯-4-嘧啶基）-5-甲基-4-吡唑羧酸乙酯

20 往 4.27g 从 (2) 得到的化合物中加入 30ml 氧氯化磷，加热回流 4.5 小时。冷却至室温后将反应液慢慢倒入到冰水中。所得悬浮液在室温下搅拌 30 分钟，滤取不溶物，得到标题化合物 4.29g。

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.39 (t, 3 H, J = 7 Hz), 3.09 (s, 3 H), 4.35 (q, 2 H, J = 7 Hz), 7.93 (d, 1 H, J = 5 Hz), 8.08 (s, 1 H), 8.66 (d, 1 H, J = 5 Hz).

(4) 1-〔2-（4-甲氧基苄基氨基）-4-嘧啶基〕-5-甲基-4-吡唑羧酸乙酯

30 将由 2.21g 从 (3) 得到的化合物、2.2ml 4-甲氧基苄胺、1.15g 碳酸钾和 50ml 四氢呋喃组成的混合物加热回流 14 小时。冷却至室温后往反应液中加入 100ml 水，搅拌 2 小时。滤取析出物，得到标题化合物 3.01g。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.37(t, 3 H, $J = 7$ Hz), 2.95 (s, 3 H),
 3.80 (s, 3 H), 4.32 (q, 2 H, $J = 7$ Hz), 4.59 (d, 2 H, $J = 6$ Hz),
 5.55 (br, 1 H), 6.88 (d, 2 H, $J = 8$ Hz), 7.18 (d, 1 H, $J = 5$ Hz),
 7.27 (d, 2 H, $J = 8$ Hz), 8.01 (s, 1 H), 8.37 (brd, 1 H, $J = 5$ Hz).

5

(5) 1 - [2 - (4 - 甲氧基苄基氨基) - 4 - 嘧啶基] - 5 - 甲基
 - 4 - 吡唑甲醛

在氮气氛围下将 80ml 含有 2.99g 从 (4) 得到的化合物的二氯甲烷溶液冷却到 -78°C , 然后用 30 分钟的时间加入氢化二异丁基铝 (1M 己烷溶液) 32ml, 在同样温度下搅拌 4 小时。过滤除去不溶物, 滤液依次用水和饱和食盐水洗净, 将有机层干燥后蒸出溶剂。往残留物中加入 50ml 二噁烷和 6.37g 活性二氧化锰, 在室温下搅拌 24 小时。过滤除去不溶物后将滤液浓缩。将残留物进行硅胶柱色谱精制, 用乙酸乙酯 - 氯仿 (1 : 9) 的混合溶剂展开, 将所得含目的化合物的馏分浓缩, 得到标题化合物 1.87g。

15

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.10 (s, 3 H), 3.81 (s, 3 H),
 4.59 (d, 2 H, $J = 6$ Hz), 5.79 (br, 1 H), 6.89 (d, 2 H, $J = 8$ Hz),
 7.21 (d, 1 H, $J = 5$ Hz), 7.27 (d, 2 H, $J = 8$ Hz), 8.05 (s, 1 H),
 8.36 (brd, 1 H, $J = 5$ Hz), 9.99 (s, 1 H).

20

(6) (E) - 3 - [1 - [2 - (4 - 甲氧基苄基氨基) - 4 - 嘧啶基] - 5 - 甲基 - 4 - 吡唑基] - 2 - 丙烯酸乙酯

由 1.62g 从 (5) 得到的化合物、2.09g (乙氧羰基亚甲基) 三苯基磷烷 (Phospholane) 和 50ml 甲苯组成的混合物在 80°C 搅拌 15 小时。反应液在室温搅拌 5 小时后滤取析出物, 得到标题化合物 1.78g。

25

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.33 (t, 3 H, $J = 7$ Hz), 2.72 (s, 3 H),
 3.81 (s, 3 H), 4.25 (q, 2 H, $J = 7$ Hz), 4.58 (d, 2 H, $J = 6$ Hz),
 5.55 (br, 1 H), 6.25 (d, 1 H, $J = 16$ Hz), 6.88 (d, 2 H, $J = 8$ Hz),
 7.18 (d, 1 H, $J = 6$ Hz), 7.27 (d, 2 H, $J = 8$ Hz),
 7.58 (d, 1 H, $J = 16$ Hz), 7.88 (s, 1 H), 8.34 (d, 1 H, $J = 6$ Hz).

30

(7) (E) - 3 - [1 - [2 - (4 - 甲氧基苄基氨基) - 4 - 嘧啶基]

-5-甲基-4-吡唑基]-2-丙烯醛

在氮气氛围下将 32ml 含有 1.25g 从 (6) 得到的化合物的二氯甲烷溶液冷却到 -78°C ，然后用 30 分钟的时间加入氢化二异丁基铝 (1M 己烷溶液) 12.7ml，在同样温度下搅拌 4 小时。往反应液中加入酒石酸钾水溶液，然后在室温下搅拌 2 小时。过滤除去不溶物，滤液依次用水和饱和食盐水洗净，将有机层干燥后蒸出溶剂。往残留物中加入 50ml 二噁烷和 2.76g 活性二氧化锰，然后在室温下搅拌 24 小时。通过硅藻土过滤除去不溶物，然后将滤液浓缩。往残留物中加入乙醚，滤取析出物，得到标题化合物 799mg。

10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.75 (s, 3 H), 3.81 (s, 3 H),

4.59 (d, 2 H, $J = 6$ Hz), 5.53 (br, 1 H),

6.54 (dd, 1 H, $J = 8$ Hz, 16 Hz), 6.89 (d, 2 H, $J = 8$ Hz),

7.21 (d, 1 H, $J = 5$ Hz), 7.28 (d, 2 H, $J = 8$ Hz),

15

7.37 (d, 1 H, $J = 16$ Hz), 7.91 (s, 1 H), 8.37 (d, 1 H, $J = 5$ Hz),

9.64 (d, 1 H, $J = 8$ Hz).

20

(8) 3-[4-(3,5-二氟苯基)-1-哌嗪基]-1-[1-(2-(4-甲氧基苄基氨基)-4-噻啉基)-5-甲基-4-吡唑基]-1-反-丙烯

由 350mg 从 (7) 得到的化合物、280mg 1-(3,5-二氟苯基)哌嗪盐酸盐和 20ml 乙醇组成的混合物在室温下搅拌 1 小时，然后往反应液中加入 0.45ml 乙酸和 200mg 氰基硼氢钠，在室温下搅拌 1 小时。再往反应液中补加 200mg 氰基硼氢钠，在室温下再搅拌 48 小时。往反应液中加入 1N 氢氧化钠水溶液，然后用氯仿-甲醇 (9:1) 混合溶剂萃取，有机层用饱和食盐水洗净，干燥后蒸出溶剂。将残留物进行硅胶柱色谱精制，用氯仿-甲醇 (29:1) 混合溶剂展开。将含有目的化合物的馏分浓缩，得到标题化合物 370mg。

30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.5-2.6 (m, 4H), 2.64 (s, 3 H), 3.1-3.3 (m, 6 H), 3.

80 (s, 3 H), 4.58 (d, 2 H, $J = 5.4$ Hz), 5.4-5.6 (m, 1 H),

6.06 (dt, 1 H, $J = 16, 7$ Hz), 6.25 (dt, 1 H, $J = 9, 2$ Hz),

6.37 (d, 1 H, J = 16 Hz), 6.3-6.4 (m, 2 H), 6.87 (d, 2 H, J = 8 Hz),
7.17 (d, 1 H, J = 5 Hz), 7.27 (d, 2 H, J = 8 Hz), 7.79 (s, 1 H),
8.30 (d, 1 H, J = 5 Hz).

5 实施例 39

1 - [1 - (2 - 氨基 - 4 - 嘧啶基) - 5 - 甲基 - 4 - 吡唑基] - 3 -
[4 - (3, 5 - 二氟苯基) - 1 - 哌嗪基] - 1 - 反 - 丙烯盐酸盐

由 370mg 从实施例 38 得到的化合物、10ml 三氟乙酸和 0.23ml 茴香醚组成的混合物按与实施例 37 同样的方法进行处理，得到标题化合物 200mg。

熔点：206 - 209°C (分解)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.73 (s, 3 H), 3.0-3.2 (m, 4 H),
3.5-3.6 (m, 2 H), 3.9-4.0 (m, 4 H), 6.20 (dt, 1 H, J = 16, 7 Hz),
6.60 (tt, 1 H, J = 9, 2 Hz), 6.76 (dd, 2 H, J = 9, 2 Hz),
6.70 (d, 1 H, J = 16 Hz), 7.00 (d, 1 H, J = 5 Hz), 8.10 (s, 1 H),
8.30 (d, 1 H, J = 5 Hz).

15 实施例 40

3 - [4 - [3 - 氟 - 5 - (4 - 甲氧基苄氧基) 苯基] - 1 - 哌嗪基]
20 - 1 - [1 - [2 - (4 - 甲氧基苄基氨基) - 4 - 嘧啶基] - 5 - 甲基 - 4 - 吡唑基] - 1 - 反 - 丙烯

(1) 1 - 溴 - 3 - 氟 - 5 - (4 - 甲氧基苄氧基) 苯

往含有 2.2ml 对甲氧基苄醇和 50ml N - 甲基吡咯烷酮的混合物中加入 840mg 氢氧化钠 (60% 油悬浮液)，在氮气氛围下，在室温下搅拌 45 分钟。往反应液中加入 2ml 1 - 溴 - 3, 5 - 二氟苯，在 50°C 搅拌 1.5 小时。将反应液倒入到冰 - 稀盐酸 (50ml) 中，用乙醚 - 己烷 (1:1) 萃取 3 次。有机层用饱和食盐水洗净，用无水硫酸钠干燥后蒸出溶剂。将残留物进行硅胶柱色谱精制，用己烷 - 乙酸乙酯 (19:1) 混合溶剂展开，将所得含目的化合物的馏分浓缩，得到标题化合物 4.88g。

30 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.82 (s, 2 H), 4.95 (s, 2 H),
6.62 (dt, 1 H, J = 10, 2 Hz), 6.85 (dt, 1 H, J = 8, 2 Hz),
6.90-6.95 (m, 1 H), 6.92 (d, 2 H, J = 8 Hz), 7.33 (d, 2 H, J = 8 Hz).

(2) 1-〔3-氟-5-(4-甲氧基苄氧基)苯基〕哌嗪

由 4.88g 从 (1) 得到的化合物、5.41g 哌嗪、316mg PdCl₂[(O-甲
 苯基)₃P]₂、2.1g 叔丁醇钠和 80ml 甲苯组成的混合物在氮气氛围下、在
 100℃加热搅拌 17 小时。冷却到室温后，反应液用硅藻土过滤。将滤
 5 液浓缩后，残留物进行硅胶柱色谱精制，用氯仿-甲醇 (19 : 1) 混合
 溶剂展开，将含有目的化合物的馏分浓缩，得到标题化合物 2.30g。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.00 (m, 4 H), 3.12 (m, 4 H), 3.82 (s, 3 H),
 4.93 (s, 2 H), 6.19 (dt, 1 H, J = 10; 2 Hz),
 6.23 (dt, 1 H, J = 12, 2 Hz), 6.28 (d, 1 H, J = 2 Hz),
 10 6.91 (d, 2 H, J = 9 Hz), 7.34 (d, 2 H, J = 9 Hz).

(3) 3-〔4-〔3-氟-5-(4-甲氧基苄氧基)苯基〕-1-哌嗪基〕-1-〔1-〔2-(4-甲氧基苄基氨基)-4-嘧啶基〕-5-甲基-4-吡唑基〕-1-反-丙烯

15 用 350mg 从实施例 38-(7) 得到的化合物和 380mg 1-〔3-
 氟-5-(4-甲氧基苄氧基)苯基〕哌嗪，进行与实施例 38-(8) 同
 样的反应和后处理，得到标题化合物 580mg。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.5-2.6 (m, 4 H), 2.64 (s, 3 H), 3.1-3.2 (m, 6 H), 3.
 20 80 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 4.58 (d, 2 H, J = 6 Hz),
 4.93 (s, 2 H), 5.3-5.4 (m, 1 H), 6.06 (dt, 1 H, J = 16, 7 Hz),
 6.19 (dt, 1 H, J = 11, 2 Hz), 6.24 (dt, 1 H, J = 11, 2 Hz),
 6.28 (d, 1 H, J = 2 Hz), 6.36 (d, 1 H, J = 16 Hz),
 6.88 (d, 2 H, J = 8 Hz), 6.91 (d, 2 H, J = 8 Hz),
 25 7.18 (d, 1 H, J = 5 Hz), 7.27 (d, 2 H, J = 8 Hz),
 7.33 (d, 2 H, J = 8 Hz), 7.79 (1 H, s), 8.31 (d, 1 H, J = 5 Hz).

实施例 41

1-〔1-(2-氨基-4-嘧啶基)-5-甲基-4-吡唑基〕-3-
 30 〔4-(3-氟-5-羟基-苯基)-1-哌嗪基〕-1-反-丙烯盐酸盐

将含有 580mg 从实施例 40-(3) 得到的化合物、15ml 三氟乙酸
 和 0.24ml 茴香醚的混合物按与实施例 37 同样的方法进行处理，得到

标题化合物 270mg。

熔点：171-179℃（分解）

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.74 (s, 3 H), 3.0-3.2 (m, 4 H),
 3.5-3.6 (m, 2 H), 3.8-3.9 (m, 2 H), 3.9-4.0 (m, 2 H),
 5 6.06 (d, 1 H, J = 10 Hz), 6.19 (s, 1 H), 6.3-6.4 (m, 2 H),
 6.83 (d, 1 H, J = 16 Hz), 7.23 (d, 1 H, J = 5 Hz), 8.22 (1 H, s),
 8.36 (d, 1 H, J = 5 Hz), 9.7-9.9 (m, 1 H), 10.9-11.0 (m, 1 H).

实施例 42

10 3-〔4-〔3-氯-5-(4-甲氧基苄氧基)苯基]-1-哌嗪基〕
 -1-〔1-〔2-(4-甲氧基苄基氨基)-4-嘧啶基]-5-甲基-4-吡唑基〕-1-反-丙烯

(1) 1-溴-3-氯-5-(4-甲氧基苄氧基)苯

往含有 5.8ml 对甲氧基苄醇和 90ml N-甲基吡咯烷酮的混合物
 15 中加入 2.13g 氢氧化钠（60%油悬浮液），在氮气氛围下、在室温下搅拌
 45 分钟。往反应液中加入 9.3g 1-溴-3-氯-5-氟苯，在 50℃搅
 拌 3 小时。将反应液倒入到冰-稀盐酸（50ml）中，用乙醚-己烷（1：
 1）萃取 3 次。有机层用饱和食盐水洗净，用无水硫酸钠干燥后蒸出溶
 20 剂。将残留物进行硅胶柱色谱精制，用己烷-乙酸乙酯（19：1）混合
 溶剂展开，将所得含目的化合物的馏分浓缩，得到标题化合物 13.2g。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.82 (s, 3 H), 4.94 (s, 2 H),
 6.90 (t, 1 H, J = 2 Hz), 6.92 (d, 2 H, J = 8 Hz),
 7.02 (t, 1 H, J = 2 Hz), 7.11 (t, 1 H, J = 2 Hz),
 25 7.32 (d, 2 H, J = 8 Hz).

(2) 1-〔3-氯-5-(4-甲氧基苄氧基)苯基哌嗪

由 13.2g 从 (1) 得到的化合物、13.9g 哌嗪、810mg PdCl₂[(O-甲
 苯基)₃P]₂、5.4g 叔丁醇钠和 200ml 甲苯组成的混合物在氮气氛围下、
 在 100℃加热搅拌 14 小时。冷却到室温后，反应液用硅藻土过滤。将
 30 滤液浓缩后，残留物进行硅胶柱色谱精制，用氯仿-甲醇（19：1）混
 合溶剂展开，将含有目的化合物的馏分浓缩，得到标题化合物 6.01g。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.00 (m, 4 H), 3.13 (m, 4 H), 3.82 (s, 3 H),
4.93 (s, 2 H), 6.38 (t, 1 H, $J = 2$ Hz), 6.47 (t, 1 H, $J = 2$ Hz),
6.52 (t, 1 H, $J = 2$ Hz), 6.92 (d, 2H, $J = 8$ Hz),
7.34 (d, 2H, $J = 8$ Hz).

5

(3) 3 - { 4 - { 3 - 氯 - 5 - (4 - 甲氧基苄氧基) 苯基 } - 1 - 哌嗪基 } - 1 - [1 - { 2 - (4 - 甲氧基苄基氨基) - 4 - 嘧啶基 } - 5 - 甲基 - 4 - 吡唑基] - 1 - 反 - 丙烯

用 350mg 从实施例 38 - (7) 得到的化合物和 400mg 1 - [3 - 氯 - 5 - (4 - 甲氧基苄氧基) 苯基哌嗪, 进行与实施例 38 - (8) 同样的反应和后处理, 得到标题化合物 628mg。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.55-2.65 (m, 4 H), 2.64 (s, 3 H),
3.15-3.25 (m, 6 H), 3.80 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H),
4.58 (d, 2 H, $J = 6$ Hz), 4.93 (s, 2 H), 5.50 (br, 1 H),
6.06 (dt, 1 H, $J = 16, 7$ Hz), 6.37 (d, 1 H, $J = 16$ Hz),
6.38 (t, 1 H, $J = 2$ Hz), 6.47 (t, 1 H, $J = 2$ Hz),
6.52 (t, 1 H, $J = 2$ Hz), 6.88 (d, 2 H, $J = 9$ Hz),
6.91 (d, 2 H, $J = 9$ Hz), 7.17 (d, 1 H, $J = 5$ Hz), 7.25-7.30 (m, 2 H),
7.33 (d, 2 H, $J = 9$ Hz), 7.79 (s, 1 H), 8.30 (d, 1 H, $J = 5$ Hz).

20

实施例 43

1 - [1 - (2 - 氨基 - 4 - 嘧啶基) - 5 - 甲基 - 4 - 吡唑基] - 3 - [4 - (3 - 氯 - 5 - 羟基 - 苯基) - 1 - 哌嗪基] - 1 - 反 - 丙烯盐酸盐

25 将含有 625mg 从实施例 42 - (3) 得到的化合物、7ml 三氟乙酸和 0.225ml 茴香醚的混合物按与实施例 37 同样的方法进行处理, 得到标题化合物 166mg。

熔点: 218 - 231 $^{\circ}\text{C}$ (分解)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.74 (s, 3 H), 3.05-3.15 (m, 4 H),
3.45-3.55 (m, 2 H), 3.75-3.85 (m, 2 H), 3.90-3.95 (m, 2 H),
6.22 (dt, 1 H, $J = 16, 7$ Hz), 6.32 (d, 2 H, $J = 2$ Hz),

30

6.50 (t, 1 H, J = 2 Hz), 6.82 (d, 1 H, J = 16 Hz),
 7.07 (d, 1 H, J = 5 Hz), 7.22 (br, 1 H), 8.13 (s, 1 H),
 8.32 (d, 1 H, J = 5 Hz), 9.78 (br, 1 H), 10.69 (br, 1 H).

实施例 44

5 3 - [4 - [3 - (叔丁氧羰氨基甲基) - 5 - 氟苯基] - 1 - 哌嗪基]
 - 1 - [1 - [2 - (4 - 甲氧基苄基氨基) - 4 - 嘧啶基] - 5 - 甲基 - 4
 - 吡唑基] - 1 - 反 - 丙烯

(1) 1 - (3 - 氟基 - 5 - 氟苯基) - 4 - (2, 2, 2 - 三氯乙氧羰基)
 哌嗪

10 将 2.54g 1 - (3 - 氟基 - 5 - 氟苯基) 哌嗪盐酸盐悬浮于 30ml 二
 氯甲烷中, 冷却到 0℃ 后加入 7.3ml 三乙胺和 3ml 氯甲酸 2, 2, 2 - 三氯
 乙基酯, 然后在室温下搅拌 2 小时。反应液依次用水和饱和食盐水洗
 净, 然后用无水硫酸钠干燥。蒸出溶剂后将残留物进行硅胶柱色谱精
 15 4.79g。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.20-3.30 (m, 4 H), 3.65-3.80 (m, 4 H),
 4.79 (s, 2 H), 6.79 (dt, 1 H, J = 11, 2 Hz), 6.80-6.85 (m, 1 H),
 6.90-6.95 (m, 1H)

20 (2) 1 - [3 - (叔丁氧羰氨基甲基) - 5 - 氟苯基] - 4 - (2, 2, 2
 - 三氯乙氧羰基) 哌嗪

往 4.79g 从 (1) 得到的化合物中加入 100ml 乙醇、11ml 1N 盐
 酸/乙醇和 4.0g 10% 钨/炭, 在 4kg/cm² 压力下催化加氢 72 小时,
 然后滤除不溶物。将滤液浓缩, 往所得残留物中加入 50ml 二氯甲烷,
 25 冷却到 0℃ 后加入 4.3g 二碳酸二叔丁酯, 然后在 0℃ 搅拌 2 小时。反应
 液用饱和食盐水洗净, 然后用无水硫酸钠干燥。蒸出溶剂后将残留物
 进行硅胶柱色谱精制, 用己烷 - 乙酸乙酯 (4 : 1) 混合溶剂展开, 将
 含有目的化合物的馏分浓缩, 得到标题化合物 2.1g。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.46 (s, 9 H), 3.15-3.25 (m, 4 H),
 30 3.65-3.75 (m, 4 H), 4.25 (d, 2 H, J = 6 Hz), 4.79 (s, 2 H),
 4.85 (br, 1 H), 6.45-6.55 (m, 2 H), 6.60 (brs, 1 H).

(3) 1 - [3 - (叔丁氧羰氨基甲基) - 5 - 氟苯基] 哌嗪

将 2.1g 从 (2) 得到的化合物溶解在 100ml 乙酸乙酯和 10ml 乙酸的混合物中，然后用 30 分钟时间加入 10g 锌粉。添加完毕后在室温搅拌 5 小时，然后滤除不溶物。滤液依次用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和食盐水洗净，用无水硫酸钠干燥后蒸出溶剂，得到标题化合物 1.4g。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.46 (s, 9 H), 3.05-3.15 (m, 4 H),
3.20-3.25 (m, 4 H), 4.84 (br, 1 H), 6.45-6.55 (m, 2 H),
6.58 (brs, 1 H).

10 (4) 3 - [4 - [3 - (叔丁氧羰氨基甲基) - 5 - 氟苯基] - 1 - 哌嗪基] - 1 - [1 - [2 - (4 - 甲氧基苄基氨基) - 4 - 嘧啶基] - 5 - 甲基 - 4 - 吡唑基] - 1 - 反 - 丙烯

用 350mg 从实施例 38 - (7) 得到的化合物和 290mg 1 - [3 - (叔丁氧羰氨基甲基) - 5 - 氟苯基] 哌嗪，进行与实施例 38 - (8)
15 同样的反应和后处理，得到标题化合物 510mg。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.55 (s, 9 H), 2.5-2.6 (m, 4 H), 2.64 (s, 3 H),
3.1-3.2 (m, 6 H), 3.80 (s, 3 H), 4.2-4.3 (m, 2 H),
4.58 (d, 2 H, $J = 6$ Hz), 6.08 (dt, 1 H, $J = 16, 7$ Hz),
20 6.38 (d, 1 H, $J = 16$ Hz), 6.4-6.5 (m, 2 H), 6.59 (s, 1 H),
6.88 (d, 2 H, $J = 8$ Hz), 7.18 (d, 1 H, $J = 5$ Hz),
7.27 (d, 2 H, $J = 8$ Hz), 7.79 (1 H, s), 8.32 (d, 1 H, $J = 5$ Hz).

实施例 45

25 1 - [1 - (2 - 氨基 - 4 - 嘧啶基) - 5 - 甲基 - 4 - 吡唑基] - 3 - [4 - (3 - 氨基甲基 - 5 - 氟苯基) - 1 - 哌嗪基] - 1 - 反 - 丙烯盐酸盐

将含有 510mg 从实施例 44 - (4) 得到的化合物、10ml 三氟乙酸和 0.23ml 茴香醚的混合物按与实施例 37 同样的方法进行处理，得到
30 标题化合物 200mg。

熔点：200 - 208 $^{\circ}\text{C}$ (分解)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.74 (s, 3 H), 3.1-3.2 (m, 2 H),
3.2-3.3 (m, 2 H), 3.5-3.6 (m, 2 H), 3.9-4.0 (m, 6 H),

6.30 (dt, 1 H, J = 16, 7 Hz), 6.80 (d, 1 H, J = 12 Hz),
 6.84 (d, 1 H, J = 16 Hz), 6.88 (d, 1 H, J = 12 Hz), 7.06 (s, 1 H),
 7.19 (d, 1 H, J = 5 Hz), 8.21 (s, 1 H), 8.35 (d, 1 H, J = 5 Hz).

实施例 46

5 3 - [4 - (3 - 氟 - 5 - 甲氧羰基苯基) - 1 - 哌嗪基] - 1 - [1 -
 [2 - (4 - 甲氧基苄基氨基) - 4 - 嘧啶基] - 5 - 甲基 - 4 - 吡唑基]
 - 1 - 反 - 丙烯

(1) 1 - [3 - 氟 - 5 - (三氟甲基) 苯基] 哌嗪

10 将 5.0g 3 - 氟 - 5 - (三氟甲基) 苯胺和 5.0g 二 (2 - 氯乙基)
 胺盐酸盐加入到 60ml 正丁醇中, 加热回流 47 小时。然后加入 3.85g
 碳酸钾, 再加热回流 24 小时。冷却到室温后蒸出溶剂, 将残留物溶解
 在氢氧化钠水溶液中, 用氯仿 - 甲醇 (19 : 1) 萃取, 接着用饱和食盐
 水洗净, 用无水硫酸钠干燥后蒸出溶剂。将残留物进行硅胶柱色谱精
 15 馏分浓缩, 得到标题化合物 2.1g。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.02 (m, 4 H), 3.20 (m, 4 H), 6.71 (dm, 1 H, J = 12 Hz),
 6.74 (dm, 1H, J = 10 Hz), 6.89 (brs, 1 H).

(2) 3 - 氟 - 5 - 哌嗪并苯甲酸甲酯

20 往 1.0g 从 (1) 得到的化合物中加入 5ml 浓硫酸, 在 120℃ 搅拌 24
 小时。将反应液冷却至室温, 慢慢加入 20ml 甲醇, 再加热回流 24 小
 时。将反应液倒入到饱和碳酸氢钠水溶液中, 然后用乙酸乙酯萃取。
 有机层用无水硫酸钠干燥后蒸出溶剂, 得到标题化合物 0.86g。

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.03 (t, 4 H, J = 5 Hz), 3.20 (t, 4 H, J = 5 Hz),
 3.91 (s, 3 H), 6.76 (dm, 1 H, J = 12 Hz), 7.15 (dm, 1H, J = 9 Hz),
 7.38 (s, 1 H).

30 (3) 3 - [4 - (3 - 氟 - 5 - 甲氧羰基苯基) - 1 - 哌嗪基] - 1 -
 [1 - [2 - (4 - 甲氧基苄基氨基) - 4 - 嘧啶基] - 5 - 甲基 - 4 - 吡
 唑基] - 1 - 反 - 丙烯

用 350mg 从实施例 38 - (7) 得到的化合物和 290mg 3 - 氟 - 5
 - 哌嗪并苯甲酸甲酯, 进行与实施例 38 - (8) 同样的反应和后处理,
 得到标题化合物 590mg。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.64 (s, 3 H), 2.6-2.7 (4 H, m),
 3.19 (d, 2 H, J = 7 Hz), 3.2-3.3 (m, 4 H), 3.81 (s, 3 H),
 3.90 (s, 3 H), 4.59 (d, 2 H, J = 6 Hz), 5.3-5.5 (m, 1 H),
 5 6.07 (dt, 1 H, J = 16, 7 Hz), 6.38 (d, 1 H, J = 16 Hz),
 6.75 (d, 1 H, J = 9 Hz), 6.88 (d, 2 H, J = 8 Hz),
 7.15 (d, 1 H, J = 9 Hz), 7.18 (d, 1 H, J = 5 Hz),
 7.27 (d, 2 H, J = 8 Hz), 7.37 (s, 1 H), 7.80 (1 H, s),
 10 8.31 (d, 1 H, J = 5 Hz).

实施例 47

1 - [1 - (2 - 氨基 - 4 - 嘧啶基) - 5 - 甲基 - 4 - 吡唑基] - 3 -
 [4 - (3 - 氟 - 5 - 甲氧羰基苯基) - 1 - 哌嗪基] - 1 - 反 - 丙烯盐酸
 盐

15 将含有 590mg 从实施例 46 得到的化合物、10ml 三氟乙酸和 0.3ml
 茴香醚的混合物按与实施例 37 同样的方法进行处理，得到标题化合物
 300mg。

熔点：234 - 237°C (分解)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.74 (s, 3 H), 3.0-3.2 (4 H, m),
 20 3.55 (d, 2 H, J = 7 Hz), 3.86 (s, 3 H), 3.9-4.1 (m, 4 H),
 6.23 (dt, 1 H, J = 16, 7 Hz), 6.82 (d, 1 H, J = 16 Hz),
 7.09 (d, 1 H, J = 5 Hz), 7.13 (d, 1 H, J = 9 Hz),
 7.19 (d, 1 H, J = 9 Hz), 7.36 (s, 1 H), 8.32 (s, 1 H),
 25 8.32 (d, 1 H, J = 5 Hz).

实施例 48

3 - [4 - (3 - 氟 - 5 - 甲氧基苯基) - 1 - 哌嗪基] - 1 - [1 - [2 -
 - (4 - 甲氧基苄基氨基) - 4 - 嘧啶基] - 5 - 甲基 - 4 - 吡唑基] - 1 -
 - 反 - 丙烯

30 用 350mg 从实施例 39 - (7) 得到的化合物和 300mg 1 - (3 -
 氟 - 5 - 甲氧基苯基) 吡嗪盐酸盐，进行与实施例 38 - (8) 同样的反
 应和后处理，得到标题化合物 163mg。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.60-2.65 (m, 4 H), 2.64 (s, 3 H),
 3.18 (d, 2 H, $J = 7$ Hz), 3.20-3.25 (m, 4 H), 3.76 (s, 3 H),
 3.80 (s, 3 H), 4.58 (d, 2 H, $J = 6$ Hz), 5.51 (br, 1 H),
 6.07 (dt, 1 H, $J = 16, 7$ Hz), 6.12 (dt, 1 H, $J = 10, 2$ Hz),
 5 6.20-6.30 (m, 2 H), 6.37 (d, 1 H, $J = 16$ Hz), 6.88 (d, 2 H, $J = 8$ Hz),
 7.17 (d, 1 H, $J = 5$ Hz), 7.25-7.30 (m, 2 H), 7.79 (s, 1 H),
 8.29 (d, 1 H, $J = 5$ Hz).

实施例 49

10 1 - [1 - (2 - 氨基 - 4 - 嘧啶基) - 5 - 甲基 - 4 - 吡唑基] - 3 -
 [4 - (3 - 氟 - 5 - 甲氧基苯基) - 1 - 哌嗪基] - 1 - 反 - 丙烯盐酸盐

将含有 163mg 从实施例 48 得到的化合物、3ml 三氟乙酸和 0.036ml 茴香醚的混合物进行与实施例 37 同样的处理，得到标题化合物 52mg。
 熔点：205 - 217°C (分解)。

15 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.73 (s, 3 H), 3.05-3.20 (m, 4 H),
 3.45-3.55 (m, 2 H), 3.74 (s, 3 H), 3.85-3.95 (m, 4 H),
 6.21 (dt, 1 H, $J = 16, 7$ Hz), 6.29 (dt, 1H, $J = 11, 2$ Hz),
 6.35 (s, 1 H), 6.45 (dt, 1 H, $J = 12, 2$ Hz), 6.81 (d, 1 H, $J = 16$ Hz),
 20 6.96 (br, 2 H), 7.01 (d, 1 H, $J = 5$ Hz), 8.09 (s, 1 H),
 8.30 (d, 1 H, $J = 5$ Hz), 10.83 (br, 1 H).

实施例 50

25 1 - [1 - (2 - 氨基 - 6 - 苄氧基 - 4 - 嘧啶基) - 5 - 甲基 - 4 - 吡
 唑基] - 3 - [4 - (3,5 - 二氟苯基) - 1 - 哌嗪基] - 1 - 反 - 丙烯

(1) 1 - (2 - 氨基 - 6 - 苄氧基 - 4 - 嘧啶基) - 5 - 甲基 - 4 - 吡
 唑羧酸乙酯

在氮气氛围下、往冷却到 0°C 的含有 1.35ml 苄醇的 THF 溶液
 (30ml) 中加入 480mg 氢氧化钠 (60% 油悬浮液)，在同样温度下搅拌
 30 25 分钟。往反应混合物中加入 1.64g 2 - 氨基 - 4, 6 - 二氯嘧啶，在
 室温下搅拌 15 小时，然后将反应液浓缩至干。往残留物中加入 100ml
 水，过滤收集沉淀物，得到 2.36g 2 - 氨基 - 4 - 苄氧基 - 6 - 氯嘧啶

白色粉末。往所得到的白色粉末中加入 30ml 乙醇，再往其中加入 3.11ml 一水合肼和 1.38g 碳酸钾，然后加热回流 21 小时。冷却至室温后将反应液浓缩。往残留物中加水，滤取析出物，往所得到的 1.95g 白色粉末中加入 30ml 乙醇，再往其中加入 1.57g 乙氧基亚甲基乙酰乙酸乙酯，

5 在室温下搅拌 1 小时后加热回流 5 小时。将反应液冷却至室温后蒸出溶剂，将残留物进行硅胶柱色谱精制，用己烷-乙酸乙酯 (1:1) 的混合溶液展开，将含有目的化合物的馏分浓缩，得到标题化合物 1.72g。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.36 (t, 3 H, $J = 7$ Hz), 2.93 (s, 3 H),
 4.31 (q, 2 H, $J = 7$ Hz), 5.01 (brs, 2 H), 5.38 (s, 2 H),
 10 6.64 (s, 1 H), 7.31-7.43 (m, 5 H), 7.99 (s, 1 H).

(2) 1 - (2 - 氨基 - 6 - 苄氧基 - 4 - 嘧啶基) - 5 - 甲基 - 4 - 吡唑甲醛

在氮气氛围下、将 50ml 含有 1.72g 从 (1) 得到的化合物的二氯甲烷溶液冷却到 -78°C ，然后用 30 分钟的时间加入 19.5ml 氢化二异丁基锂 (1M 己烷溶液)，在同样的温度下搅拌 3 小时。往反应液中加入酒石酸钾水溶液后在室温下进行搅拌。滤除不溶物，滤液用水洗净，将有机层干燥后蒸出溶剂。往残留物中加入 50ml 二噁烷和 4.1g 活性二氧化锰，然后在室温下搅拌 16.5 小时。通过硅藻土过滤除去不溶物，

20 将滤液浓缩，得到标题化合物 1.43g。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.96 (s, 3 H), 5.02 (br, 2 H), 5.39 (s, 2 H),
 6.70 (s, 1 H), 7.30-7.50 (m, 5 H), 8.03 (s, 1 H), 9.99 (s, 1 H).

(3) (E) - 3 - [1 - (2 - 氨基 - 6 - 苄氧基 - 4 - 嘧啶基) - 5 - 甲基 - 4 - 吡唑基] - 2 - 丙烯酸乙酯

用 1.43g 从 (2) 得到的化合物、1.93g (羰乙氧基亚甲基) 三苯基 phospholane 和 50ml 甲苯，进行与实施例 38 - (6) 同样的反应和后处理，得到标题化合物 1.02g。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.33 (t, 3 H, $J = 7$ Hz), 2.75 (s, 3 H),
 30 4.26 (q, 2 H, $J = 7$ Hz), 4.97 (br, 2 H), 5.38 (s, 2 H),
 6.24 (d, 1 H, $J = 16$ Hz), 6.68 (s, 1 H), 7.30-7.50 (m, 5 H),
 7.60 (d, 1 H, $J = 16$ Hz), 7.86 (s, 1 H).

(4) (E) - 3 - [1 - (2 - 氨基 - 6 - 苄氧基 - 4 - 嘧啶基) - 5 - 甲基 - 4 - 吡唑基] - 2 - 丙烯醛

在氮气氛围下，将 25ml 含有 1.02g 从 (3) 得到的化合物的二氯甲烷溶液冷却到 -78°C ，然后用 20 分钟的时间加入 11ml 氢化二异丁基锂 (1M 己烷溶液)，在同样的温度下搅拌 2.5 小时。往反应液中加入酒石酸钾水溶液后在室温下搅拌 2 小时。滤除不溶物，滤液用水洗净，将有机层过滤后蒸出溶剂。往残留物中加入 20ml 二噁烷和 2.5g 活性二氧化锰，然后在室温下搅拌 24.5 小时。通过硅藻土过滤除去不溶物，将滤液浓缩。往残留物中加入乙醚和己烷，滤取析出物，得到标题化合物 787mg。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.79 (s, 3 H), 4.99 (br, 2 H), 5.39 (s, 2 H), 6.54 (dd, 1 H, $J = 16, 8$ Hz), 6.70 (s, 1 H), 7.30-7.50 (m, 6 H), 7.89 (s, 1 H), 9.64 (d, 1 H, $J = 8$ Hz).

(5) 1 - [1 - (2 - 氨基 - 6 - 苄氧基 - 4 - 嘧啶基) - 5 - 甲基 - 4 - 吡唑基] - 3 - [4 - (3, 5 - 二氟苯基) - 1 - 哌嗪基] - 1 - 反 - 丙烯

用 787mg 从 (4) 得到的化合物和 1.10g 1 - (3, 5 - 二氟苯基) 哌嗪盐酸盐，进行与实施例 38 - (8) 同样的反应和后处理，得到标题化合物 574mg。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.60-2.65 (m, 4H), 2.66 (s, 3 H), 3.18 (d, 2 H, $J = 7$ Hz), 3.20-3.25 (m, 4 H), 4.93 (br, 2 H), 5.37 (s, 2 H), 6.05 (dt, 1 H, $J = 16, 7$ Hz), 6.25 (tt, 1 H, $J = 9, 2$ Hz), 6.37 (dd, 2 H, $J = 11, 2$ Hz), 6.38 (d, 1 H, $J = 16$ Hz), 6.67 (s, 1 H), 7.30-7.50 (m, 5 H), 7.76 (s, 1 H).

实施例 51

1 - [1 - (2 - 氨基 - 6 - 羟基 - 4 - 嘧啶基) - 5 - 甲基 - 4 - 吡唑基] - 3 - [4 - (3, 5 - 二氟苯基) - 1 - 哌嗪基] - 1 - 反 - 丙烯盐酸盐

将含有 25mg 从实施例 50 - (5) 得到的化合物、1ml 三氟乙酸和

0.025ml 硫代茴香醚和混合物进行与实施例 37 同样的处理, 得到标题化合物 5mg。

熔点: > 300 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.64 (s, 3 H), 3.05-3.15 (m, 4 H),
 5 3.50-3.60 (m, 2 H), 3.90-4.00 (m, 4 H), 5.87 (s, 1 H),
 6.13 (dt, 1 H, J = 16, 7 Hz), 6.57 (t, 1 H, J = 9 Hz),
 6.70-6.80 (m, 3 H), 8.00 (s, 1 H), 10.31 (br, 1 H), 10.99 (br, 1 H).

实施例 52

10 3-〔4-(3,5-二氟苯基)-1-哌嗪基〕-1-〔1-〔4,6-二
 (4-甲氧基苄基氨基)-1,3,5-三嗪-2-基〕-5-甲基-4-吡唑
 基〕-1-反-丙烯

(1) 1-〔4,6-二(4-甲氧基苄基氨基)-1,3,5-三嗪-2-
 基〕-5-甲基-4-吡唑羧酸乙酯

15 将 1.85g 氰脲酰氯悬浮于 20ml 丙酮中, 在冰冷却下逐滴加入 2.57ml
 4-甲氧基苄基胺。在同样的温度下搅拌 10 分钟后在室温下滴加 20ml
 1N 盐酸氢氧化钠水溶液。在室温下搅拌 15 小时后过滤收集沉淀物,
 得到 3.11g 2-氯-4,6-二(4-甲氧基苄基氨基)-1,3,5-三嗪白
 色固体。将 2.72g 所得到的 2-氯-4,6-二(4-甲氧基苄基氨基)-
 20 1,3,5-三嗪悬浮于 40ml 乙醇中, 加入 2.19ml 一水合肼和 974mg 碳酸
 钾, 然后加热回流 15 小时。将反应液浓缩, 往残留物中加 200ml 水,
 滤取析出物, 得到 2.55g 2-胍基-4,6-二(4-甲氧基苄基氨基)-
 1,3,5-三嗪白色固体。将 366mg 所得到的 2-胍基-4,6-二(4-
 甲氧基苄基氨基)-1,3,5-三嗪悬浮于 10ml 乙醇中, 在室温下加入
 25 179mg 乙氧基亚甲基乙酰乙酸乙酯, 然后加热回流 23 小时。蒸出溶剂,
 将残留物进行硅胶柱色谱精制, 用甲醇-氯仿 (3:97) 的混合溶剂展
 开, 将含有目的化合物的馏分浓缩, 得到标题化合物 486mg。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.36 (t, 3 H, J = 7 Hz),
 2.93, 2.94 (各 s, 3 H), 3.79 (s, 6 H), 4.30 (q, 2 H, J = 7 Hz),
 30 4.53, 4.59 (各 d, 4 H, J = 6 Hz), 5.56, 5.73 (各 brs, 2 H),
 6.83-6.86 (m, 4 H), 7.22 (d, 4 H, J = 9 Hz), 8.01, 8.02 (各 s, 1 H).

(2) 1 - [4, 6 - 二 (4 - 甲氧基苄基氨基) - 1, 3, 5 - 三嗪 - 2 - 基] - 5 - 甲基 - 4 - 吡唑甲醛

在氮气氛围下, 将 50ml 含有 2.82g 从 (1) 得到的化合物的二氯甲烷溶液冷却到 -78°C , 然后用 30 分钟的时间加入 19.6ml 氢化二异丁基铝 (1M 己烷溶液), 在同样的温度下搅拌 0.5 小时。往反应液中加入 200ml 20% 酒石酸钾钠水溶液, 然后在室温搅拌 1 小时。反应液用氯仿萃取, 将有机层干燥后蒸出溶剂。往残留物中加入 60ml 二噁烷和 5.8g 活性二氧化锰, 在室温下搅拌 19 小时。通过硅藻土过滤除去不溶物, 将滤液浓缩后得到标题化合物 2.11g。

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.91, 2.92 (各 s, 3 H), 3.79 (s, 6 H),
4.52, 4.59 (各 d, 1 H, $J = 5$ Hz), 5.66, 5.82 (各 brs, 2 H),
6.83-6.88 (m, 4 H), 7.22 (d, 4 H, $J = 19$ Hz), 8.05 (d, 1 H, $J = 9$ Hz),
9.97, 9.98 (各 s, 1 H), 10.03 (s, 1 H).

15 (3) (E) - 3 - [1 - [4, 6 - 二 (4 - 甲氧基苄基氨基) - 1, 3, 5 - 三嗪 - 2 - 基] - 5 - 甲基 - 4 - 吡唑基] - 2 - 丙烯酸乙酯

用 2.11g 从 (2) 得到的化合物、1.92g (羧乙氧基亚甲基) 三苯基 phospholane 和 50ml 甲苯, 进行与实施例 38 - (6) 同样的反应和后处理, 得到标题化合物 1.82g。

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.32 (t, 3 H, $J = 7$ Hz), 2.70, 2.71 (各 s, 3 H), 3.79
(s, 6 H), 4.25 (q, 2 H, $J = 7$ Hz),
4.52, 4.59 (各 d, 4 H, $J = 6$ Hz), 5.54, 5.68 (各 brs, 2 H),
6.24, 6.25 (各 d, 1 H, $J = 16$ Hz), 6.83-6.89 (m, 4 H),
7.22 (d, 4 H, $J = 9$ Hz), 7.57 (d, 1 H, $J = 16$ Hz),
25 7.89, 7.91 (各 s, 1 H) .

(4) (E) - 3 - [1 - [4, 6 - 二 (4 - 甲氧基苄基氨基) - 1, 3, 5 - 三嗪 - 2 - 基] - 5 - 甲基 - 4 - 吡唑基] - 2 - 丙烯醛

在氮气氛围下, 将 70ml 含有 1.82g 从 (3) 得到的化合物的二氯甲烷溶液冷却到 -78°C , 然后用 20 分钟时间加入 18.9ml 氢化二异丁基铝 (1M 己烷溶液), 在同样的温度下搅拌 6 小时。往反应液中加入酒石酸钾钠水溶液, 然后在室温下搅拌 1 小时。滤除不溶物, 滤液用

水洗净,将有机层干燥后蒸出溶剂。往残留物中加入30ml二噁烷和2.99g活性二氧化锰,然后在室温下搅拌12小时。往反应液中加入氯仿,通过硅藻土过滤除去不溶物,将滤液浓缩后得到标题化合物1.49g。

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.73, 2.75 (各 s, 3 H), 3.80 (s, 6 H),
4.52, 4.60 (各 d, 4 H, $J = 5$ Hz), 5.58-5.84 (m, 2 H),
6.51-6.56 (m, 1 H), 6.83-6.89 (m, 4 H), 7.22 (d, 4 H, $J = 9$ Hz),
7.36 (d, 1 H, $J = 16$ Hz), 7.91, 7.93 (各 s, 1 H),
9.62, 9.64 (各 s, 1 H).

10

(5) 3 - [4 - (3,5 - 二氟苯基) - 1 - 哌嗪基] - 1 - [1 - (4,6 - 二(4 - 甲氧基苄基氨基) - 1,3,5 - 三嗪 - 2 - 基) - 5 - 甲基 - 4 - 吡啶基] - 1 - 反 - 丙烯

15 用471mg从(4)得到的化合物和250mg 1 - (3,5 - 二氟苯基)哌嗪盐酸盐,进行与实施例38 - (8)同样的反应和后处理,得到标题化合物484mg。

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.61-2.63 (m, 7 H), 3.17 (d, 2 H, $J = 6$ Hz),
3.20-3.22 (m, 4 H), 3.78 (s, 6 H), 4.50, 4.56 (各 d, 4 H, $J = 6$ Hz),
5.67, 5.81 (各 brs, 2 H), 6.02-6.07 (m, 1 H), 6.21-6.26 (m, 1 H),
6.35 (d, 4 H, $J = 11$ Hz), 6.37 (d, 2 H, $J = 7$ Hz), 6.82-6.84 (m, 4 H),
7.21 (d, 4 H, $J = 8$ Hz), 7.77, 7.80 (各 s, 1 H).

25 实施例 53

1 - [1 - (4,6 - 二氨基 - 1,3,5 - 三嗪 - 2 - 基) - 5 - 甲基 - 4 - 吡啶基] - 3 - [4 - (3,5 - 二氟苯基) - 1 - 哌嗪基] - 1 - 反 - 丙烯盐酸盐

30 将含有111mg从实施例52 - (5)得到的化合物、5ml三氟乙酸和0.045ml茴香醚的混合物进行与实施例37同样的处理,得到标题化合物19mg。

熔点: 203 - 207 $^{\circ}\text{C}$ (分解)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.67 (s, 3 H), 3.10 (d, 2 H, J = 10 Hz),
 3.24 (t, 2 H, J = 13 Hz), 3.51 (d, 2 H, J = 11 Hz),
 3.94-3.98 (m, 4 H), 6.26 (dt, 1 H, J = 16, 8 Hz),
 6.57 (t, 1 H, J = 9 Hz), 6.73 (d, 2 H, J = 10 Hz),
 5 6.81 (d, 1 H, J = 16 Hz), 7.73-7.03(m, 4 H), 8.18 (s, 1 H),
 11.22 (brs, 1 H).

实施例 54

3 - [4 - (3 - 氯 - 5 - 氟苯基) - 1 - 哌嗪基] - 1 - [1 - (4, 6
 10 - 二(4 - 甲氧基苄基氨基) - 1, 3, 5 - 三嗪 - 2 - 基) - 5 - 甲基 - 4 -
 吡唑基] - 1 - 反 - 丙烯

用 1.0g 从实施例 52 - (4) 得到的化合物和 531mg 1 - (3 - 氯
 - 5 - 氟苯基) 哌嗪盐酸盐, 进行与实施例 38 - (8) 同样的反应和后
 处理, 得到标题化合物 1.26g。

15 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.61-2.63 (m, 7 H), 3.17 (d, 2 H, J = 6 Hz),
 3.20-3.22 (m, 4 H), 3.78 (s, 6 H), 4.50, 4.56 (各 d, 4 H, J = 6 Hz),
 5.67, 5.81(各 brs, 2 H), 6.02-6.07 (m, 1 H), 6.21-6.26 (m, 1 H),
 6.35 (d, 4 H, J = 11 Hz), 6.37 (d, 2 H, J = 7 Hz), 6.82-6.84 (m, 4 H),
 20 7.21 (d, 4 H, J = 8 Hz), 7.77, 7.80 (各 s, 1 H).

实施例 55

1 - [1 - (4, 6 - 二氨基 - 1, 3, 5 - 三嗪 - 2 - 基) - 5 - 甲基 - 4 -
 吡唑基] - 3 - [4 - (3 - 氯 - 5 - 氟苯基) - 1 - 哌嗪基] - 1 - 反 -
 丙烯盐酸盐

25 将含有 1.26g 从实施例 54 得到的化合物、50ml 三氟乙酸和 0.67ml
 茴香醚的混合物进行与实施例 37 同样的处理, 得到标题化合物 420mg。
 熔点: 226 - 232°C (分解)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.66 (s, 3 H), 3.05-3.13 (m, 2 H),
 3.22 (t, 2 H, J = 12 Hz), 3.51 (d, 2 H, J = 11 Hz),
 30 3.91-3.99 (m, 4 H), 6.26 (dt, 1H, J = 16, 7 Hz), 6.72-6.92 (m, 4 H),
 7.58-7.92 (m, 4 H), 8.15 (s, 1 H), 11.05 (brs, 1 H).

产业上利用的可能性

本发明的吡唑衍生物具有抗肿瘤活性，因而适于用作治疗各种肿瘤的抗肿瘤剂。