

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



# [12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200410048961.6

[51] Int. Cl.

C07D 401/04 (2006.01)  
C07D 401/14 (2006.01)  
A61K 31/4439 (2006.01)  
A61K 31/4709 (2006.01)  
A61K 31/506 (2006.01)  
A61P 3/10 (2006.01)

[45] 授权公告日 2006 年 10 月 25 日

[11] 授权公告号 CN 1281604C

[51] Int. Cl. (续)

A61P 9/10 (2006.01)  
A61P 11/06 (2006.01)  
A61P 17/06 (2006.01)  
A61P 19/02 (2006.01)  
A61P 21/00 (2006.01)  
A61P 25/28 (2006.01)  
A61P 29/00 (2006.01)  
A61P 31/06 (2006.01)  
A61P 31/18 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01)  
A61P 43/00 (2006.01)  
C07D 231/54 (2006.01)  
C07D 213/24 (2006.01)

[22] 申请日 2000.6.1

[21] 申请号 200410048961.6

分案原申请号 00808398.3

[30] 优先权

[32] 1999. 6. 3 [33] JP [31] 156683/99

[32] 1999. 6. 3 [33] JP [31] 157011/99

[71] 专利权人 帝国脏器制药株式会社

地址 日本东京都

[72] 发明人 南信义 佐藤通隆 莲见幸市  
山本则夫 庆野胜幸 松井照明  
浅野创 金田有弘 太田修治  
斋藤教久 佐藤秀一郎 朝鸟章  
土井知 小林基博 佐藤润

审查员 张 锐

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

权利要求书 2 页 说明书 72 页

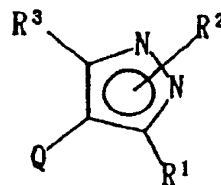
代理人 庞立志

[54] 发明名称

取代吡啶化合物

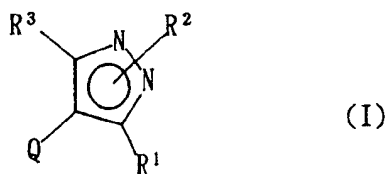
[57] 摘要

式中,  $R^1$  表示  $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}(\text{R}^4)-(\text{A})_n-$   
 $\text{Y}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R}^4)-(\text{A})_n-\text{Y}$ 、 $-\text{CO}-\text{B}^1-\text{A}-$   
 $\text{Y}$  等的基团(其中, A 表示低级亚烷基, Y 表示可用  
卤素原子等取代的芳基等,  $R^4$  表示氢原子或低级烷  
基,  $\text{B}^1$  表示  $-\text{CH}(\text{R}^4)-$  或  $-\text{N}(\text{R}^4)-$ , n 是 0 或  
1);  $R^2$  表示氢原子、可以用羟基等取代的低级烷基  
或芳烷基;  $R^3$  表示可以用卤素原子等取代的苯基或  
吡啶基; Q 表示吡啶基或喹啉基; 式(I)表示的取  
代吡啶化合物或其盐具有优异的 p38MAP 激酶抑制  
作用, 可用于预防或处置肿瘤坏死因子- $\alpha$  相关疾  
病、白细胞介素-1 相关疾病、白细胞介素-6 相  
关疾病或环加氧酶-II 相关疾病。



(I)

1. 用式 (I) 表示的取代吡唑化合物或其盐,



5 式中,  $R^1$  表示以下的 i) ~ vi) 中的任何一个基团,

i)  $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}(\text{R}^4)-(\text{A})_n-\text{Y}$

iii)  $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R}^4)-(\text{A})_n-\text{Y}$

v)  $-\text{A}-\text{B}^2-\text{CH}(\text{R}^4)-\text{Y}$

vi)  $-\text{A}-\text{CH}(\text{R}^4)-\text{B}^2-\text{Y}$

10 其中, A 表示  $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$  或  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ , Y 表示未取代的苯基或萘基; 用卤素原子、 $\text{C}_1-\text{C}_6$  烷基、 $\text{C}_1-\text{C}_6$  烷氧基、氨基或硝基取代的苯基或萘基;  $\text{C}_3-\text{C}_6$  环烷基; 含有 1-4 个选自氮、氧和硫原子的杂原子的 5 或 6 元环的单环式不饱和杂环基, 或者嘌呤基、联萘胺基、蝶啶基、苯并噻吩基、苯并咪唑基、吲哚基、异吲哚基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、喹啉基、异喹啉基、色烯基、酞嗪基、喹唑啉基或喹喔啉基,  $\text{R}^4$  表示氢原子或  $\text{C}_1-\text{C}_6$  烷基,  $\text{B}^2$  表示  $-\text{CH}(\text{OH})-$  或  $-\text{CO}$ , n 表示 1;

15  $\text{R}^2$  表示氢原子、未取代的  $\text{C}_1-\text{C}_6$  烷基、用羟基、氨基或一或二 ( $\text{C}_1-\text{C}_6$  烷基) 氨基取代的  $\text{C}_1-\text{C}_6$  烷基或者单环式或多环式的  $\text{C}_6$ 、 $\text{C}_{10}$  或  $\text{C}_{14}$  芳基取代的  $\text{C}_1-\text{C}_6$  烷基;

20  $\text{R}^3$  表示未取代的苯基、用卤素原子、三氟甲基或  $\text{C}_2-\text{C}_4$  亚烷基二氧基取代的苯基或吡啶基;

Q 表示吡啶基或喹啉基。

25 2. 根据权利要求 1 所述的取代吡唑化合物或其盐, 其中  $\text{R}^1$  表示式  $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R}^4)-(\text{A})_n-\text{Y}$  的基团。

3. 根据权利要求 1 所述的取代吡唑化合物或其盐, 其中 Y 表示未取代的苯基; 用由卤素原子、 $\text{C}_1-\text{C}_6$  烷基、 $\text{C}_1-\text{C}_6$  烷氧基、氨基或硝基中选出的 1 或 2 个取代基取代的苯基; 用 3~5 个卤素原子取代的

苯基；环己基；或者含有1或2个由氮、氧及硫原子中选出的杂原子，且一个环是5或6元环的单环式的不饱和杂环基。

4. 根据权利要求3所述的取代吡唑化合物或其盐，其中Y表示苯基、2-氟苯基、4-氟苯基、2-甲基苯基、3-甲基苯基、2-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基、2-氨基苯基、4-氨基苯基、2-硝基苯基、4-硝基苯基、2-氟-4-氟苯基、4-氨基-3-甲基苯基、3-甲基-4-硝基苯基、2, 3, 4, 5, 6-五氟苯基、环己基、1-吡唑基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基或5-嘧啶基。

5. 根据权利要求1所述的取代吡唑化合物或其盐，其中R<sup>4</sup>表示氮原子或甲基。

6. 根据权利要求1所述的取代吡唑化合物或其盐，其中R<sup>2</sup>表示氮原子、甲基、乙基、正丙基、异丙基、2-羟基乙基或2-二甲基氨基乙基。

7. 根据权利要求1所述的取代吡唑化合物或其盐，其中R<sup>3</sup>表示3-氟苯基、4-氟苯基、3-三氟甲基苯基、3, 4-二氟苯基、3, 4-二氟苯基、3-氟-4-氟苯基、3, 4-亚甲基二氧基苯基、2-吡啶基、3-吡啶基或4-吡啶基。

8. 根据权利要求1所述的取代吡唑化合物或其盐，其中Q表示4-吡啶基。

9. 一种药剂组合物，它含有权利要求1所述式(I)的取代吡唑化合物或其盐及制药学上可允许的添加剂。

10. 权利要求1所述式(I)的取代吡唑化合物或其盐在制备肿瘤坏死因子- $\alpha$ 相关疾病、白细胞介素-1相关疾病、白细胞介素-6相关疾病或环加氧酶-II相关疾病的预防或处置药物中的应用。

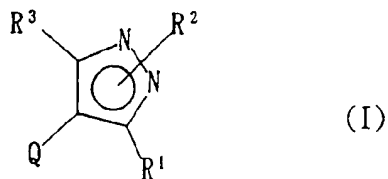
## 取代吡唑化合物

5 本申请是 2000 年 6 月 1 日提交的题为“取代吡唑化合物”的 PCT/JP00/03547 号发明专利申请的分案申请，原申请的中国专利申请号为 00808398.3。

## 技术领域

本发明涉及新的氨基吡唑衍生物或其盐，更详细地说是涉及用式 (I) 表示的取代吡唑化合物或其盐。

10



式中  $R^1$  表示以下的 i) ~ viii) 中的任何一个基团，

i)  $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}(\text{R}^4)-(\text{A})_n-\text{Y}$

ii)  $-\text{CH}=\text{C}(\text{R}^4)-(\text{A})_n-\text{Y}$

15 iii)  $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R}^4)-(\text{A})_n-\text{Y}$

iv)  $-\text{CO}-\text{B}^1-\text{A}-\text{Y}$

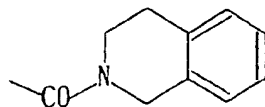
v)  $-\text{A}-\text{B}^2-\text{CH}(\text{R}^4)-\text{Y}$

vi)  $-\text{A}-\text{CH}(\text{R}^4)-\text{B}^2-\text{Y}$

vii)  $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}=\text{C}(\text{R}^4)-\text{Y}$

20

viii)



25 其中，A 表示低级亚烷基，Y 表示芳基（该芳基有时可以用卤素原子、低级烷基、低级烷氧基、氨基或硝基取代）、环烷基或杂芳基， $R^4$  表示氢原子或低级烷基， $B^1$  表示  $-\text{CH}(\text{R}^4)-$  或  $-\text{N}(\text{R}^4)-$ ， $B^2$  表示  $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $-\text{CO}-$  或  $-\text{O}-$ ，n 表示 0 或 1；

$R^2$  表示氢原子、低级烷基（该低级烷基有时可以用羟基、氨基或一或二（低级烷基）氨基取代）或芳烷基；

$R^3$  表示苯基（该苯基有时可以用卤素原子、三氟甲基或低级亚烷基二氧基取代）或吡啶基；

30 Q 表示吡啶基或喹啉基。

## 背景技术

TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6及COX-II主要是从巨噬细胞、中性粒细胞等具有免疫功能的细胞产生的蛋白质，是与例如免疫调节功能或炎症症状等有关的重要因子之一。另外，已知TNF- $\alpha$ 等是与造血系统、内分泌系统、神经系统等中的多种生物体反应有关的因子。因此，可以认为TNF- $\alpha$ 等过剩或不受控制地在生物体内的产生是与TNF- $\alpha$ 等有关疾病的发生或恶化有很大的关系。

另一方面，已知存在于生物体内的各种细胞内的p38MAP激酶是可特异地活化某种转录因子。即，NF- $\kappa$ B、AP-1、CREB等的转录因子可结合于TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6及COX-II等共有序列的DNA并促进转录，通过细胞核内的p38MAP激酶的作用使这些转录因子被活化，其结果，可从被转录的mRNA合成TNF- $\alpha$ 等的蛋白。另外，在钙离子存在下，输送到核外的mRNA通过与具有特定序列的蛋白结合成为失活状态并很快被分解，但存在通过磷酸化而被活化的p38MAP激酶时，mRNA从该蛋白解离并成为活化的状态，其结果可认为，在此途径中也促进了TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6及COX-II等蛋白合成。

因此可以认为，通过抑制此p38MAP激酶，可抑制TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6及COX-II等的生成。按照此思路，提出了几种具有p38MAP激酶抑制作用及基于该作用的TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6及COX-II等生成抑制作用的化合物（例如，参照Bioorganic & Medicinal Chemistry, Vol. 5, No. 1, pp49-64, 1997及PCT国际公开W093/14081说明书）。

期待着这些TNF- $\alpha$ 生成抑制剂、IL-1生成抑制剂、IL-6生成抑制剂或COX-II生成抑制剂在治疗或预防TNF- $\alpha$ 相关疾病、IL-1相关疾病、IL-6相关疾病或COX-II相关疾病方面是有效的，这些疾病，例如慢性关节风湿病、多发性硬化症、变形性关节炎、干癣、HIV、哮喘、败血性休克、肠炎、克罗恩氏病、阿尔茨海默氏病、糖尿病、恶病质、骨质疏松、移植片对宿主病、成人呼吸窘迫综合症、动脉硬化、痛风、肾小球肾炎、瘀血性心衰、溃疡性大肠炎、败血症、大脑症疾病、再狭窄病（restenosis）、肝炎、全身性红斑狼疮、血栓、骨吸收病（boneresorptiondisease）、慢性

肺炎 (chronic pulmonary inflammation disease)、心再灌注障碍、肾再灌注障碍、癌、莱特尔综合症、紧迫流产、湿疹、同种移植排斥反应、发作、发热、贝切特氏病、神经痛、髓膜炎、晒伤、接触性皮炎、急性滑膜炎、脊椎炎、肌肉变性 (muscle degeneration)、血管再生、结膜炎、干癣性关节炎、病毒性心肌炎、胰腺炎、胶样囊肿、出血、关节炎、内毒素休克、寄生虫感染、结核、心肌梗塞、麻疯病、糖尿病性结膜病、过敏性肠综合症 (IBS)、移植排斥、烧伤、支气管炎、缺血性心脏病、子痫、肺炎、肿胀的缓解 (remission swelling)、腰痛病、咽喉炎、川崎病、脊髓病或特异反应性皮炎等。

另一方面，最近提出了具有 p38MAP 激酶抑制作用的某种吡唑衍生物 (参照 PCT 国际公开 W098/52940 及 W098/52941 说明书)。

本发明者们发现，在吡唑环的 5- 或 3- 位用苯基或吡啶基取代，且 4- 位用吡啶基或喹啉基取代的一系列的吡唑化合物中，进一步在该吡唑环的 3- 或 5- 位上通过由至少 2 个以上碳、氧或氮原子构成的主链而结合芳基、环烷基或杂芳基，从而具有特定取代基的化合物具有优良的 p38MAP 激酶抑制作用，并在此基础具有 TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6、COX-II 等的生成抑制作用。

因而，本发明提供上述式 (I) 表示的取代吡唑化合物或其盐。

#### 发明内容

在本说明书中，所谓的“低级”是指带有此词语的基团或化合物的碳原子数是 6 个以下，优选的是 4 个以下。

作为“低级烷基”，例如可举出甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、正己基等，作为“低级烷氧基”，例如可举出甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、正己氧基等。另外，作为“低级亚烷基”，例如可举出  $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)-$ 、 $-(\text{CH}_2)_3-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-(\text{CH}_2)_4-$ 、 $-(\text{CH}_2)_6-$  等，作为“低级亚烷基二氧基”，例如可举出亚甲基二氧基、亚乙基二氧基、亚丙基二氧基等。

“芳基”是单环或多环的芳香族烃基，例如可举出苯基、茛基、萘基等，“芳烷基”是被如上述定义的芳基取代的烷基，优选的是芳



羟基、氨基或一或二（低级烷基）氨基取代）”，例如除了未取代的低级烷基之外，可举出用由羟基、氨基、甲基氨基、乙基氨基、二甲氨基或二乙基氨基中选出的 1 个取代基取代的低级烷基，优选甲基、乙基、异丙基、正丁基、2-羟基乙基、3-羟基丙基、2-氨基乙基、4-氨基丁基、2-二甲基氨基乙基、2-二乙基氨基乙基、3-甲基氨基丙基等。

作为用符号  $R^3$  表示的“苯基（此苯基根据情况也可以用卤素原子、三氟甲基或低级亚烷基二氧基取代）”，例如除了未取代的苯基之外，可举出用由卤素原子、三氟甲基或低级亚烷基二氧基中选出的 1 个或 2 个取代基取代的苯基，优选苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、3,4-二氟苯基、3-氯苯基、3-氯-4-氟苯基、3-三氟甲基苯基、3,4-亚甲基二氧基苯基、3,4-亚乙基二氧基苯基等。

作为用符号  $Q$  表示的“吡啶基或喹啉基”，优选 4-吡啶基或 4-喹啉基。

在本发明中，优选的一组化合物是  $R^1$  表示式  $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R}^4)-(\text{A})_n-\text{Y}$  的基团时的式 (I) 的化合物。

在本发明中，优选的另一组化合物是  $A$  表示  $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$  或  $-(\text{CH}_2)_2-$  时的式 (I) 的化合物。

在本发明中，优选的又一组化合物是  $Y$  表示苯基、2-氟苯基、4-氟苯基、2-甲基苯基、3-甲基苯基、2-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基、2-氨基苯基、4-氨基苯基、2-硝基苯基、4-硝基苯基、2-氯-4-氟苯基、4-氨基-3-甲基苯基、3-甲基-4-硝基苯基、2,3,4,5,6-五氟苯基、环己基、1-吡啶基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基或 5-咪啶基时的式 (I) 的化合物。

在本发明中，优选的另外一组化合物是  $R^4$  表示氢原子或甲基时的式 (I) 的化合物。

在本发明中，优选的其他一组化合物是  $R^2$  表示氢原子、甲基、乙基、正丙基、异丙基、2-羟基乙基或 2-二甲基氨基乙基时的式 (I) 的化合物。

在本发明中，优选的还有一组化合物是  $R^3$  表示 3-氟苯基、4-氟苯基、3-三氟甲基苯基、3,4-二氟苯基、3,4-二氯苯基、3-氯-4-氟苯基、3,4-亚甲基二氧基苯基、2-吡啶基、3-吡啶



基或 4-吡啶基时的式 (I) 的化合物。

在本发明中, 优选的另外其他一组化合物是 Q 表示 4-吡啶基时的式 (I) 的化合物。

另外, 在本发明的上述式 (I) 的化合物中,  $R^2$  表示氢原子时, 通常由于该氢原子根据反应条件等以某个比例与构成吡啶环的 2 个氮原子中任何一个结合, 所以不能确定其取代位置。因此, 在本说明书中, 在化学结构式中所用的取代基  $R^2$  的取代位置的表示形式是指“ $R^2$  表示氢原子时, 不能确定氢原子与构成吡啶环的 2 个氮原子中的哪一个结合”。另外, 在  $R^2$  表示氢原子以外的基团时, 由于其取代位置可以确定, 所以指“ $R^2$  表示氢原子以外的基团时, 可与构成吡啶环的 2 个氮原子中的一个确定的位置结合”。

另外, 在实施例等的化合物名的表示中, 在  $R^2$  表示氢原子时, 由于不能确定 3-位及 5-位的取代基  $R^1$  和取代基  $R^3$  分别在哪个位置结合, 所以作为取代位置的表示, 使用“3(5)-”或“5(3)-”的形式进行表示。

由本发明提供的上述式 (I) 的化合物的代表例, 除了后述实施例所述的之外, 可举出如下的化合物。

$R^1$  表示式 i) 基团时的式 (I) 的化合物:

3(5) - (4-氟苯基) - 5(3) - (1-羟基-5-苯基戊基)  
- 4 - (4-吡啶基) 吡啶、

3(5) - (4-氟苯基) - 5(3) - [1-羟基-3-(1-萘基)丙基] - 4 - (4-吡啶基) 吡啶、

3(5) - (4-氟苯基) - 5(3) - [1-羟基-3-(4-甲基)丙基] - 4 - (4-吡啶基) 吡啶、

5(3) - [3-(3-氟苯基) - 1-羟基丙基] - 3(5) - (4-氟苯基) - 4 - (4-吡啶基) 吡啶、

5(3) - [3-(2, 4-二氟苯基) - 1-羟基丙基] - 3(5) - (4-氟苯基) - 4 - (4-吡啶基) 吡啶、

5(3) - [3-(3, 4-二氟苯基) - 1-羟基丙基] - 3(5) - (4-氟苯基) - 4 - (4-吡啶基) 吡啶、

3(5) - (4-氟苯基) - 5(3) - [1-羟基-3-(2-甲氧基)丙基] - 4 - (4-吡啶基) 吡啶、

- 3(5) - (4-氟苯基) - 5(3) - [1-羟基-3-(3-甲基)丁基] - 4-(4-吡啶基)吡唑、
- 5(3) - (3-环己基-1-羟基丁基) - 3(5) - (4-氟苯基) - 4-(4-吡啶基)吡唑、
- 5 3(5) - (4-氟苯基) - 5(3) - [1-羟基-3-(2-吡啶基)丙基] - 4-(4-吡啶基)吡唑、
- 3(5) - (4-氟苯基) - 5(3) - [1-羟基-3-(4-吡啶基)丙基] - 4-(4-吡啶基)吡唑、
- 10 3(5) - (4-氟苯基) - 5(3) - [1-羟基-3-(3-吡啶基)丁基] - 4-(4-吡啶基)吡唑、
- 3(5) - (4-氟苯基) - 5(3) - [1-羟基-4-(3-吡啶基)丁基] - 4-(4-吡啶基)吡唑、
- 3(5) - (4-氟苯基) - 5(3) - [1-羟基-3-(3-噻吩基)丙基] - 4-(4-吡啶基)吡唑、
- 15 3(5) - (4-氟苯基) - 5(3) - [3-(2-咪唑基) - 1-羟基丙基] - 4-(4-吡啶基)吡唑、
- 3(5) - (4-氟苯基) - 5(3) - [1-羟基-3-(3-咪唑基)丙基] - 4-(4-吡啶基)吡唑、
- 3(5) - (4-氟苯基) - 5(3) - [1-羟基-3-(4-吡嗪基)丙基] - 4-(4-吡啶基)吡唑、
- 20 3-(4-氟苯基) - 5(1-羟基-4-苯基丁基) - 1-甲基-4-(4-吡啶基)吡唑、
- 3-(4-氟苯基) - 5-(1-羟基-2-甲基-3-苯基丙基) - 1-甲基-4-(4-吡啶基)吡唑、
- 25 3-(4-氟苯基) - 5-(1-羟基-3-苯基丁基) - 1-甲基-4-(4-吡啶基)吡唑、
- 3-(4-氟苯基) - 5[1-羟基-3-(3-甲基)丙基] - 1-甲基-4-(4-吡啶基)吡唑、
- 5-(3-环己基-1-羟基丙基) - 3-(4-氟苯基) - 1-甲基-4-(4-吡啶基)吡唑、
- 30 1-乙基-3-(4-氟苯基) - 5-(1-羟基-3-苯基丙基) - 4-(4-吡啶基)吡唑、

3 - (4-氟苯基) - 5 - (1-羟基-3-苯基丙基) - 1-异丙基-4-(4-吡啶基)吡唑、

3 - (4-氟苯基) - 1 - (2-羟基乙基) - 5 - (1-羟基-3-苯基丙基) - 4 - (4-吡啶基)吡唑、

5 3 - (4-氟苯基) - 5 - (1-羟基-3-苯基丙基) - 1 - (3-苯基丙基) - 4 - (4-吡啶基)吡唑、

3(5) - (3-氟苯基) - 5(3) - (1-羟基-3-苯基丙基) - 4 - (4-吡啶基)吡唑、

10 3(5) - (3, 4-二氟苯基) - 5(3) - (1-羟基-3-苯基丙基) - 4 - (4-吡啶基)吡唑、

3 - (3, 4-二氟苯基) - 5 - (1-羟基-3-苯基丙基) - 1-甲基-4-(4-吡啶基)吡唑、

3(5) - 苯基 - 5(3) - (1-羟基-3-苯基丙基) - 4 - (4-吡啶基)吡唑等。

15 R<sup>1</sup>表示式 ii) 基团时的式 (I) 的化合物:

3(5) - (4-氟苯基) - 5(3) - (2-甲基-3-苯基-1-丙烯基) - 4 - (4-吡啶基)吡唑、

5(3) - [3 - (3-氟苯基) - 1-丙烯基] - 3(5) - (4-氟苯基) - 4 - (4-吡啶基)吡唑、

20 5(3) - (3-环己基-1-丙烯基] - 3(5) - (4-氟苯基) - 4 - (4-吡啶基)吡唑、

3(5) - (4-氟苯基) - 4 - (4-吡啶基) - 5(3) - [3 - (4-吡啶基) - 1-丙烯基]吡唑、

25 3(5) - (4-氟苯基) - 4 - (4-吡啶基) - 5(3) - [3 - (3-吡啶基) - 1-丁烯基]吡唑、

3(5) - (4-氟苯基) - 5(3) - [2-甲基-3-(3-吡啶基) - 1-丙烯基] - 4 - (4-吡啶基)吡唑、

3(5) - (4-氟苯基) - 4 - (4-吡啶基) - 5(3) - [3 - (3-噻吩基) - 1-丙烯基]吡唑、

30 3(5) - (4-氟苯基) - 4 - (4-吡啶基) - 5(3) - [3 - (5-噻啶基) - 1-丙烯基]吡唑、

3 - (4-氟苯基) - 1-甲基 - 5 - (2-甲基-3-苯基-1-丙

烯基) - 4 - (4-吡啶基)吡啶、

3(5) - (3-苯基-1-丙烯基) - 3(5) - (2-吡啶基) - 4 - (4-吡啶基)吡啶等。

R<sup>1</sup>表示式 iii) 基团时的式 (I) 的化合物:

5 3(5) - (4-氟苯基) - 5(3) - (4-苯基戊基) - 4 - (4-吡啶基)吡啶、

3(5) - (4-氟苯基) - 5(3) - (5-苯基戊基) - 4 - (4-吡啶基)吡啶、

10 3(5) - (4-氟苯基) - 5(3) - [3 - (1-萘基)丙基] - 4 - (4-吡啶基)吡啶、

3(5) - (4-氟苯基) - 5(3) - [3 - (2-萘基)丙基] - 4 - (4-吡啶基)吡啶、

5(3) - [3 - (2-氯-4-甲基苯基)丙基] - 3(5) - (4-氟苯基) - 4 - (4-吡啶基)吡啶、

15 5(3) - [3 - (3-氟苯基)丙基] - 3(5) - (4-氟苯基) - 4 - (4-吡啶基)吡啶、

5(3) - [3 - (2, 5-二氟苯基)丙基] - 3(5) - (4-氟苯基) - 4 - (4-吡啶基)吡啶、

20 5(3) - [3 - (2, 6-二氟苯基)丙基] - 3(5) - (4-氟苯基) - 4 - (4-吡啶基)吡啶、

3(5) - (4-氟苯基) - 5(3) - [3 - (2-甲氧基苯基)丙基] - 4 - (4-吡啶基)吡啶、

3(5) - (4-氟苯基) - 4 - (4-吡啶基) - 5(3) - [3 - (3-甲基)丁基]吡啶、

25 3(5) - (4-氟苯基) - 5(3) - (3-五氟苯基丙基) - 4 - (4-吡啶基)吡啶、

5(3) - (3-环己基丙基) - 3(5) - (4-氟苯基) - 4 - (4-吡啶基)吡啶、

30 3(5) - (4-氟苯基) - 4 - (4-吡啶基) - 5(3) - [4 - (3-吡啶基)丁基]吡啶、

3(5) - (4-氟苯基) - 4 - (4-吡啶基) - 5(3) - [3 - (3-噻吩基)丙基]吡啶、

- 3(5) - (4-氟苯基) - 5(3) - [3 - (2-咪喃基) 丙基] - 4 - (4-吡啶基) 吡唑、
- 3(5) - (4-氟苯基) - 5(3) - [3 - (3-咪喃基) 丙基] - 4 - (4-吡啶基) 吡唑、
- 5 3(5) - (4-氟苯基) - 5(3) - [3 - (4-咪喃基) 丙基] - 4 - (4-吡啶基) 吡唑、
- 3 - (4-氟苯基) - 1-甲基 - 5 - (4-苯基丁基) - 4 - (4-吡啶基) 吡唑、
- 10 3 - (4-氟苯基) - 1-甲基 - 5 - (3-苯基丁基) - 4 - (4-吡啶基) 吡唑、
- 3 - (4-氟苯基) - 1-甲基 - 5 - (2-甲基-3-苯基丙基) - 4 - (4-吡啶基) 吡唑、
- 3 - (4-氟苯基) - 1-甲基 - 4 - (4-吡啶基) - 5 - [3 - (3-甲苯基) 丙基] 吡唑、
- 15 3 - (4-氟苯基) - 1-甲基 - 5 - [3 - (2-硝基苯基) 丙基] - 4 - (4-吡啶基) 吡唑、
- 3 - (4-氟苯基) - 1-甲基 - 5 - [3 - (4-硝基苯基) 丙基] - 4 - (4-吡啶基) 吡唑、
- 20 5 - (3-环己基丙基) - 3 - (4-氟苯基) - 1-甲基 - 4 - (4-吡啶基) 吡唑、
- 1-乙基 - 3 - (4-氟苯基) - 5 - (3-苯基丙基) - 4 - (4-吡啶基) 吡唑、
- 3 - (4-氟苯基) - 1-异丙基 - 5 - (3-苯基丙基) - 4 - (4-吡啶基) 吡唑、
- 25 3 - (4-氟苯基) - 1, 5 - 双(3-苯基丙基) - 4 - (4-吡啶基) 吡唑、
- 3(5) - (3-氟苯基) - 5(3) - (3-苯基丙基) - 4 - (4-吡啶基) 吡唑、
- 5(3) - (3-苯基丙基) - 4 - (4-吡啶基) - 3(5) - (3-三氟甲基苯基) 吡唑、
- 30 3(5) - (3, 4-二氟苯基) - 5(3) - (3-苯基丙基) - 4 - (4-吡啶基) 吡唑、

3(5) - (3-氯-4-氟苯基) - 5(3) - (3-苯基丙基) - 4  
- (4-吡啶基) 吡啶、

3(5) - (3, 4-二氯苯基) - 5(3) - (3-苯基丙基) - 4  
- (4-吡啶基) 吡啶、

5 5(3) - [3 - (2-氯-4-氟苯基) 丙基] - 3(5) - (2-吡啶  
基) - 4 - (4-吡啶基) 吡啶、

5(3) - (3-苯基丙基) - 3(5) - 4 - 二(4-吡啶基) 吡啶、

3(5) - 苯基 - 5(3) - (3-苯基丙基) - 4 - (4-吡啶基)  
吡啶、

10 3 - (3, 4-二氯苯基) - 1-甲基 - 5 - (3-苯基丙基) - 4 -  
(4-吡啶基) 吡啶、

3 - (3-氯-4-氟苯基) - 1-甲基 - 5 - (3-苯基丙基) - 4  
- (4-吡啶基) 吡啶、

15 3 - (3, 4-二氯苯基) - 1-甲基 - 5 - (3-苯基丙基) - 4 -  
(4-吡啶基) 吡啶、

3(5) - (4-氟苯基) - 5(3) - [3 - (3-吡啶基) 丙基] - 4  
- (4-喹啉基) 吡啶等。

R<sup>1</sup>表示式 iv) 基团时的式 (I) 的化合物:

20 3(5) - (4-氟苯基) - 5(3) - (4-苯基丁酰基) - 4 - (4  
- 吡啶基) 吡啶、

3(5) - (4-氟苯基) - 5(3) - (3-苯基丁酰基) - 4 - (4  
- 吡啶基) 吡啶、

3(5) - (4-氟苯基) - 4 - (4-吡啶基) - 5(3) - [3 - (3  
- 吡啶基) 丙酰基] 吡啶、

25 3(5) - (4-氟苯基) - 4 - (4-吡啶基) - 5(3) - [3 - (5  
- 咪啶基) 丙酰基] 吡啶、

3 - (4-氟苯基) - 1-甲基 - 5 - (2-甲基-3-苯基丙酰基)  
- 4 - (4-吡啶基) 吡啶、

30 3(5) - (4-氟苯基) - 5(3) - (2-甲基苄基氨基羰基) -  
4 - (4-吡啶基) 吡啶、

5(3) - (3-氯苄基氨基羰基) - 3(5) - (4-氟苯基) - 4  
- (4-吡啶基) 吡啶、

- 5 (3) - (4-氟苄基氨基羰基) - 3 (5) - (4-氟苯基) - 4  
- (4-吡啶基) 吡唑、
- 3 (5) - (4-氟苯基) - 5 (3) - (2-甲氧基苄基氨基羰基)  
- 4 - (4-吡啶基) 吡唑、
- 5 3 (5) - (4-氟苯基) - 5 (3) - (4-甲氧基苄基氨基羰基)  
- 4 - (4-吡啶基) 吡唑、
- 3 (5) - (4-氟苯基) - 4 - (4-吡啶基) - 5 (3) - (2-吡  
啶基甲基氨基羰基) 吡唑、
- 10 3 (5) - (4-氟苯基) - 4 - (4-吡啶基) - 5 (3) - (3-吡  
啶基甲基氨基羰基) 吡唑、
- 5-苄基氨基羰基 - 3 - (4-氟苯基) - 1-甲基 - 4 - (4-吡啶  
基) 吡唑、
- 3 - (4-氟苯基) - 1-甲基 - 5 - (1-苯乙基氨基羰基) - 4  
- (4-吡啶基) 吡唑、
- 15 5 - (4-氟苄基氨基羰基) - 3 - (4-氟苯基) - 1-甲基 - 4  
- (4-吡啶基) 吡唑、
- 5 - (2-氟苄基氨基羰基) - 3 - (4-氟苯基) - 1-甲基 - 4  
- (4-吡啶基) 吡唑、
- 3 - (4-氟苯基) - 5 - (2-甲氧基苄基氨基羰基) - 1-甲基  
20 - 4 - (4-吡啶基) 吡唑、
- 3 - (4-氟苯基) - 1-甲基 - 4 - (4-吡啶基) - 5 - (2-吡  
啶基甲基氨基羰基) 吡唑、
- 5-苄基氨基羰基 - 1-乙基 - 3 - (4-氟苯基) - 4 - (4-吡啶  
基) 吡唑、
- 25 1-乙基 - 3 - (4-氟苯基) - 4 - (4-吡啶基) - 5 - (2-吡  
啶基甲基氨基羰基) 吡唑、
- 5-苄基氨基羰基 - 3 - (4-氟苯基) - 1- (正丙基) - 4 - (4  
- 吡啶基) 吡唑、
- 5-苄基氨基羰基 - 3 - (4-氟苯基) - 1-异丙基 - 4 - (4-吡  
30 啶基) 吡唑、
- 5-苄基氨基羰基 - 3 - (4-氟苯基) - 1- (2-羟基乙基) - 4  
- (4-吡啶基) 吡唑、

3-(4-氟苯基)-1-甲基-5-(N-甲基-2-氟苄基氨基羰基)-4-(4-吡啶基)吡唑、

3-(4-氟苯基)-1-甲基-5-(N-甲基-2-甲氧基苄基氨基羰基)-4-(4-吡啶基)吡唑、

5 5-(N,3-二甲基-4-硝基苄基氨基羰基)-3-(4-氟苯基)-1-甲基-4-(4-吡啶基)吡唑、

5-(N,3-二甲基-4-氨基苄基氨基羰基)-3-(4-氟苯基)-1-甲基-4-(4-吡啶基)吡唑、

10 3-(4-氟苯基)-1-甲基-5-(N-甲基-2-吡啶基甲基氨基羰基)-4-(4-吡啶基)吡唑、

1-乙基-5-(N-乙基-2-吡啶基甲基氨基羰基)-3-(4-氟苯基)-4-(4-吡啶基)吡唑、

3-(4-氟苯基)-5-(N-甲基苄基氨基羰基)-1-(正丙基)-4-(4-吡啶基)吡唑、

15 5-(N-乙基苄基氨基羰基)-3-(4-氟苯基)-1-(正丙基)-4-(4-吡啶基)吡唑等。

R<sup>1</sup>表示式V)基团时的式(I)的化合物:

3-(4-氟苯基)-5-(2-羟基-3-苯基丙基)-1-甲基-4-(4-吡啶基)吡唑、

20 3(5)-(4-氟苯基)-5(3)-(1-苯基乙基氧基甲基)-4-(4-吡啶基)吡唑、

3(5)-(4-氟苯基)-5(3)-[1-(1-苯基乙基氧基)乙基]-4-(4-吡啶基)吡唑、

25 5(3)-(2-氟苄氧基甲基)-3(5)-(4-氟苯基)-4-(4-吡啶基)吡唑、

5-苄氧基甲基-3-(4-氟苯基)-1-甲基-4-(4-吡啶基)吡唑、

3-(4-氟苯基)-1-甲基-5-(1-苯基乙基氧基甲基)-4-(4-吡啶基)吡唑等。

30 R<sup>1</sup>表示式vi)基团时的式(I)的化合物:

3(5)-(4-氟苯基)-5(3)-(2-苯氧基丙基)-4-(4-吡啶基)吡唑、



3(5) - (4-氟苯基) - 5(3) - (3-苯氧基丙基) - 4-(4-吡啶基)吡唑、

3(5) - (4-氟苯基) - 4-(4-吡啶基) - 5(3) - [2-(3-甲苯氧基)乙基]吡唑、

5 5(3) - [2-(3-氟苯氧基)乙基] - 3(5) - (4-氟苯基) - 4-(4-吡啶基)吡唑、

5(3) - [2-(3-氟苯氧基)乙基] - 3(5) - (4-氟苯基) - 4-(4-吡啶基)吡唑、

10 5(3) - (2-环己基氧基乙基) - 3(5) - (4-氟苯基) - 4-(4-吡啶基)吡唑、

3(5) - (4-氟苯基) - 4-(4-吡啶基) - 5(3) - [2-(3-吡啶基氧基)乙基]吡唑、

3(5) - (4-氟苯基) - 4-(4-吡啶基) - 5(3) - [2-(4-吡啶基氧基)乙基]吡唑

15 3(5) - (4-氟苯基) - 4-(4-吡啶基) - 5(3) - [2-(5-噻啶基氧基)乙基]吡唑、

3(5) - (4-氟苯基) - 5(3) - (2-甲基-3-氧代-3-苯基丙基) - 4-(4-吡啶基)吡唑、

20 3(5) - (4-氟苯基) - 5(3) - (4-氧代-4-苯基丁基) - 4-(4-吡啶基)吡唑、

3(5) - (4-氟苯基) - 5(3) - [3-氧代-3-(3-吡啶基)丙基] - 4-(4-吡啶基)吡唑、

3-(4-氟苯基) - 1-甲基-5-(3-氧代-3-苯基丙基) - 4-(4-吡啶基)吡唑、

25 3-(4-氟苯基) - 5-(3-羟基-3-苯基丙基) - 1-甲基-4-(4-吡啶基)吡唑等。

R<sup>1</sup>表示式 Vii) 基团时的式 (I) 的化合物:

3(5) - (4-氟苯基) - 5(3) - (1-羟基-3-苯基-2-丙烯基) - 4-(4-吡啶基)吡唑、

30 3(5) - (4-氟苯基) - 5(3) - [1-羟基-3-(2-吡啶基)-2-丙烯基] - 4-(4-吡啶基)吡唑、

3-(4-氟苯基) - 5-(1-羟基-3-苯基-2-丙烯基) - 1

- 甲基 - 4 - (4 - 吡啶基) 吡唑等。

$R^1$  表示式 Viii) 基团时的式 (I) 的化合物:

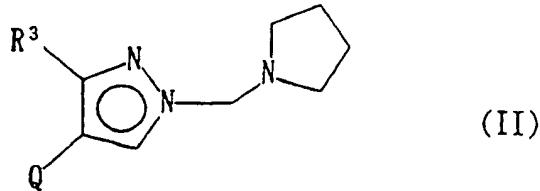
3 - (4 - 氟苯基) - 1 - 甲基 - 4 - (4 - 吡啶基) - 5 - [N - (1, 2, 3, 4 - 四氢异喹啉基) 羰基] 吡唑等。

5 本发明式 (I) 的化合物还可以形成盐, 作为其盐的例子可以举出盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等无机酸的盐; 醋酸、草酸、柠檬酸、乳酸、酒石酸、对甲苯磺酸等有机酸的盐, 其中优选的是制药学上可允许的盐。

10 按照本发明, 上述式 (I) 的化合物, 根据用  $R^1$  和  $R^2$  表示的取代基的种类, 可用以下的 (a) ~ (j) 中所述的任何一种方法来制备。

方法 (a): 上述式 (I) 中,  $R^2$  表示氢原子、 $R^1$  表示式 i) 基团时的式 (I) 的化合物, 可用式 (II) 化合物与式 (III)  $\text{HOC} - \text{CH}(\text{R}^4) - (\text{A})_n - \text{Y}$  的醛化合物 (式中,  $\text{R}^4$ 、A、n 及 Y 具有上述的定义) 进行反应来制备。

15



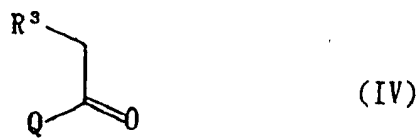
(式中,  $\text{R}^3$  及 Q 具有上述的定义)

20 方法 (b): 上述式 (I) 中,  $\text{R}^2$  表示氢原子、 $\text{R}^1$  表示式 ii) 基团时的式 (I) 的化合物, 可用  $\text{R}^1$  表示式 i) 基团时的式 (I) 化合物进行脱水反应来制备。

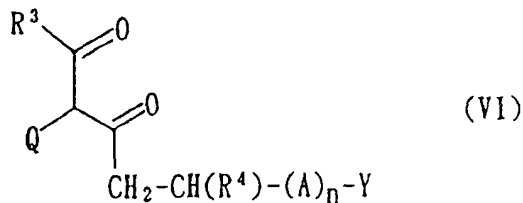
方法 (c): 上述式 (I) 中,  $\text{R}^2$  表示氢原子、 $\text{R}^1$  表示式 iii) 基团时的式 (I) 的化合物, 可通过下述方法制备:

(c-1): 使  $\text{R}^1$  表示式 ii) 基团时的式 (I) 化合物进行还原反应, 或

25 (c-2): 将式 (IV) 的埃塔酮 (エタノン) 化合物与式 (V)  $\text{Su} - \text{O} - \text{CO} - \text{CH}_2 - \text{CH}(\text{R}^4) - (\text{A})_n - \text{Y}$  (式中, Su 表示丁二酰亚胺基,  $\text{R}^4$ 、A、n 及 Y 与上述定义相同) 的亚胺酸酯化合物进行反应, 再将所得到的式 (VI) 化合物与胍或其水合物进行反应来制备。



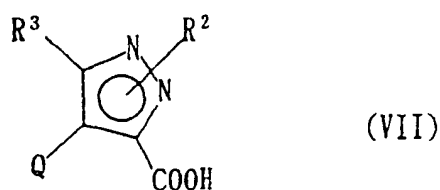
(式中,  $R^3$  及  $Q$  与上述定义相同)、



5 (式中,  $R^3$  及  $R^4$ 、 $A$ 、 $n$ 、 $Y$  及  $Q$  与上述定义相同)

方法(d): 上述式(I)中,  $R^2$  表示氢原子、 $R^1$  表示式(iv)的基团, 其中,  $B^1$  表示  $-\text{CH}(R^4)-$  时的式(I)化合物, 可用  $R^1$  表示式(i)的基团、其中  $n$  表示 1 的式(I)的化合物进行氧化反应来制备。

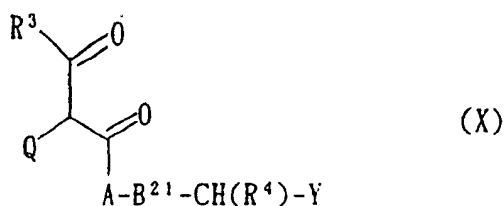
10 方法(e): 上述式(I)中,  $R^2$  表示氢原子、 $R^1$  表示式(iv)的基团, 其中,  $B^1$  表示  $-\text{N}(R^4)-$  时的式(I)化合物, 可用式(VII)的羧基化合物与  $\text{NH}(R^4)-A-Y$  (VIII) 的氨基化合物(式中,  $R^4$ 、 $A$  及  $Y$  与上述定义相同) 进行反应来制备。



15 (式中,  $R^2$ 、 $R^3$  及  $Q$  与上述定义相同)

20 方法(f): 上述式(I)中,  $R^2$  表示氢原子、 $R^1$  表示式(V)基团时的式(I)化合物, 可以用式(IV)的埃塔酮(エタノン)化合物与式(IX)  $\text{Su}-\text{O}-\text{CO}-\text{A}-\text{B}^{21}-\text{CH}(R^4)-Y$  (式中,  $B^{21}$  表示被保护了的羟基亚甲基、被保护了的羰基或  $-\text{O}-$ 、 $\text{Su}$ 、 $R^4$ 、 $A$  及  $Y$  与上述定义相同) 的亚胺酸酯化合物进行反应来得到式(X)化合物, 再将得到的(X)化合物与肼或其水合物进行反应, 当得到的化合物中  $B^{21}$  表示被保护了的羟基亚甲基或被保护了的羰基时, 根据需要可使其脱去保护基, 所得化合物中  $B^2$  表示  $-\text{CO}-$  时, 还可根据需要进行还原

反应来制备。



(式中,  $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{A}$ 、 $\text{B}^{21}$ 、 $\text{Y}$ 及 $\text{Q}$ 与上述定义相同)

5 方法(g): 上述式(I)中,  $\text{R}^2$ 表示氢原子、 $\text{R}^1$ 表示式(vi)基团时的式(I)化合物, 可以用上式(II)的化合物与式(XI)  $\text{Br-A-CH(R}^4\text{)-B}^2\text{-Y}$  (式中,  $\text{A}$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{B}^2$ 及 $\text{Y}$ 与上述定义相同)的溴化合物进行反应来制备。

10 方法(h): 上述式(I)中,  $\text{R}^2$ 表示氢原子、 $\text{R}^1$ 表示式(vii)基团时的式(I)化合物, 可以用上式(II)的化合物与式(XII)  $\text{HOC-CH=C(R}^4\text{)-Y}$  (式中,  $\text{R}^4$ 及 $\text{Y}$ 与上述定义相同)的醛化合物进行反应来制备。

15 方法(i): 上述式(I)中,  $\text{R}^2$ 表示氢原子、 $\text{R}^1$ 表示式(viii)基团时的式(I)化合物, 可以用上式(VII)的羧基化合物与1, 2, 3, 4-四氢异喹啉进行反应来制备。

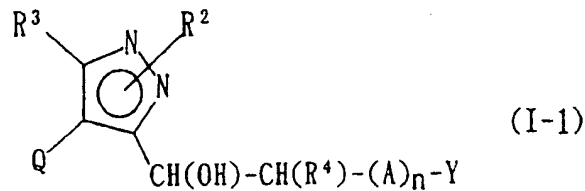
方法(j): 上述式(I)中,  $\text{R}^2$ 表示可以被取代的低级烷基或芳烷基时的式(I)化合物, 可以用低级烷基卤化物或芳烷基卤化物处理 $\text{R}^2$ 表示氢原子时的式(I)化合物来制备。

20 上述方法(a)中, 式(II)的化合物与式(III)的醛化合物之间的反应, 一般是在惰性有机溶剂中, 例如四氢呋喃、二噁烷、二甲氧基乙烷等的醚类; 苯、甲苯等的芳香族烃类等中, 通常, 首先将式(II)的化合物用例如正丁基锂、叔丁基锂、叔丁醇钾、二异丙酰胺锂、双(三甲基甲硅烷基)氨基锂等的强碱处理, 接着通过与式(III)的醛化合物的反应来进行。反应温度, 通常在强碱下处理时, 优选大约是 $-65^\circ\text{C}$ 以下的温度, 而后与式(III)的醛化合物之间的反应是在冰冷乃至室温的范围内进行。

25 式(III)的醛化合物对于式(II)的化合物的使用比例, 一般对于1摩尔的式(II)的化合物, 式(III)的醛化合物至少1摩尔,

优选的是 1~2 摩尔，更优选的是 1.05~1.5 摩尔的范围。另外强碱的使用量，一般对于 1 摩尔的式 (II) 的化合物，至少为 1 摩尔，优选的是 1~2 摩尔，更优选的是 1.05~1.5 摩尔的范围。

上述方法 (b) 中的 R<sup>1</sup> 表示式 i) 基团时的式 (I) 的化合物，即  
5 下述式 (I-1)

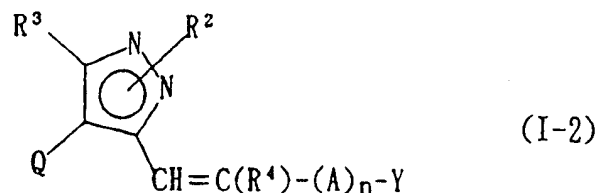


(式中，R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、A、n、Y 及 Q 与上述定义相同)

10 的化合物的脱水反应，一般是在惰性有机溶剂中，例如苯、甲苯、二甲苯等的芳香族烃类；二甲基亚砷等的亚砷类中，必要时使用脱水剂，例如 4-甲苯磺酸、樟脑磺酸等来实施。反应温度，通常是室温乃至反应混合物的回流温度，优选的是大约 50℃ 乃至反应混合物的回流温度的范围内。

15 脱水反应中，使用脱水剂时，脱水剂对于式 (I-1) 化合物的使用比例，一般对于 1 摩尔式 (I-1) 化合物使用的脱水剂至少 1 摩尔，优选的是 1.1~5 摩尔，更优选的是 1.5~3 摩尔的范围内。

上述方法 (c-1) 中的 R<sup>1</sup> 表示式 ii) 基团时的式 (I) 的化合物，即下述式 (I-2)



20

(式中，R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、A、n 及 Y 与上述定义相同)

25 的化合物的还原反应，一般是在甲醇、乙醇、异丙醇等的醇类；四氢呋喃、二噁烷、二甲氧基乙烷等的醚类；醋酸乙酯等的酯类溶剂中，在钨-碳、氯化钨-碳、阮内镍等的催化剂的存在下，在常压乃至加压的条件下加氢来进行。反应温度，通常是 0℃ 乃至 60℃，优选

的是在室温附近的温度。

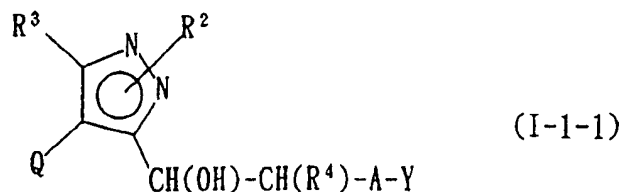
上述方法 (c-2) 中的式 (IV) 的埃塔酮化合物和式 (V) 的亚胺酸酯化合物之间的反应, 一般是在惰性有机溶剂中, 例如四氢呋喃、二噁烷、二甲氧基乙烷等的醚类; 苯、甲苯等的芳香族烃类中等, 首先将式 (IV) 的埃塔酮化合物用叔丁醇钠、叔丁醇钾、叔丁基锂、正丁基锂、二异丙基酰胺锂、双(三甲基甲硅烷基)氨基锂等的强碱处理, 接着通过与式 (V) 的亚胺酸酯化合物反应来进行。反应温度, 通常在强碱下处理时, 优选大约是  $-65^{\circ}\text{C}$  以下的温度, 而后与式 (V) 的亚胺酸酯化合物的反应通常是在冰冷乃至室温的范围内。

式 (V) 的亚胺酸酯化合物对于式 (IV) 的埃塔酮化合物的使用比例, 通常对于 1 摩尔式 (IV) 埃塔酮化合物, 式 (V) 的亚胺酸酯化合物至少 1 摩尔, 优选的是 1~5 摩尔, 更优选的是 1.5~2.0 摩尔的范围内。

得到的式 (VI) 的化合物, 接着与胍或其水合物反应, 可以变成本发明目的的、式 (I) 中  $\text{R}^2$  表示氢原子、 $\text{R}^1$  表示式 iii) 基团时的式 (I) 化合物。

式 (VI) 的化合物和胍或其水合物之间的反应, 一般是在惰性溶剂中, 例如四氢呋喃、二噁烷、乙醚的醚类; 甲醇、乙醇、丙醇等的醇类中进行。反应温度, 通常是在冰冷下乃至约  $50^{\circ}\text{C}$ , 优选是在室温附近的温度。

上述方法 (d) 中的  $\text{R}^1$  表示式 i) 基团、其中  $n$  是 1 时的式 (I) 的化合物, 即下述式 (I-1-1)



(式中,  $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{A}$ 、 $\text{Y}$  及  $\text{Q}$  与上述定义相同) 的化合物的氧化反应, 一般是在惰性有机溶剂中, 例如二氯甲烷、氯仿等的卤代烃类中等, 用氧化剂例如 2, 2, 6, 6-四甲基-1-哌啶氧、自由基和次氯酸钠的组合; 乙二酰氯与二甲基亚砷、三乙胺的组

合；氯铬酸吡啶鎓、二铬酸吡啶鎓等处理来进行。反应温度，通常是 -20℃乃至室温左右，优选的是在 -10℃乃至冰冷下的温度范围内。

本氧化反应中，氧化剂对于式 (I-1-1) 化合物的使用比例，通常，对于 1 摩尔式 (I-1-1) 化合物，氧化剂至少为 1 摩尔，优选的是 1~6 摩尔，更优选的是 1~2 摩尔的范围内。

上述方法 (e) 中的式 (VII) 的羧基化合物和式 (VIII) 的氨基化合物之间的反应，一般是在惰性有机溶剂中，例如二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺等的酰胺类；二氯甲烷、氯仿等的卤代烃类等中，首先，将式 (VII) 的羧基化合物变换成其反应性衍生物，例如活性酯 (N-羟基丁二酰亚胺酸酯、五氟苯基酯、对硝基苯基酯等)，接着与式 (VIII) 的氨基化合物反应，或者是使式 (VII) 的羧基化合物和式 (VIII) 的氨基化合物在二环己基碳化二亚胺 (DCC)、水溶性碳化二亚胺 (WSC)、氰基磷酸二乙酯 (DEPC)、二苯基磷酰基叠氮化物 (DPPA) 等的缩合剂的存在下进行反应。反应温度，通常是在冰冷乃至室温的范围内。

式 (VIII) 的氨基化合物对于式 (VII) 羧基化合物的使用比例，通常对于 1 摩尔式 (VII) 的羧基化合物，式 (VIII) 的氨基化合物至少为 1 摩尔，优选的是 1~2 摩尔，更优选的是 1~1.5 摩尔的范围内。

上述方法 (f) 中的式 (IV) 的埃塔酮化合物和式 (IX) 的亚胺酸酯化合物之间的反应，及其后续的与胍或其水合物的反应，可用与上述方法 (c-2) 所述的相同的方法来进行。得到的化合物中，B<sup>21</sup> 表示被保护了的羟基亚甲基或者被保护了的羧基时，其保护基的去除可用通常的方法，例如可根据保护基的种类，使用水解反应、催化加氢分解反应等来进行。

另外，得到的化合物中，B<sup>2</sup> 表示 -CO- 时的还原，可以使用例如氢化锂铝等的络合金属氢化物来进行。

上述方法 (g) 中的式 (II) 的化合物和式 (XI) 的溴化合物之间的反应，一般是在惰性有机溶剂中，例如四氢呋喃、二噁烷、二甲氧基乙烷等的醚类；苯、甲苯等的芳香族烃类等中，通常，首先将式 (II) 的化合物用例如正丁基锂、叔丁基锂、叔丁醇钾、二异丙基酰胺锂、双(三甲基甲硅烷基)氨基锂等的强碱进行处理后，接着与式

(XI)的溴化合物反应来进行。反应温度,通常在强碱的处理中,优选是 $-65^{\circ}\text{C}$ 以下的温度,而后与式(XI)的溴化合物的反应时,通常在冰冷乃至室温的范围温度内。

式(XI)的溴化合物对于式(II)化合物的使用比例,通常,对于1摩尔式(II)的化合物,式(XI)的溴化合物至少为1摩尔,优选的是1~2摩尔,更优选的是1~1.5摩尔的范围内。另外,强碱的使用量,对于1摩尔式(II)的化合物,一般至少为1摩尔,优选的是1~2摩尔,更优选的是1~1.5摩尔的范围内。

上述方法(h)中的式(II)的化合物和式(XII)的醛化合物之间的反应,可用与上述方法(a)中所述的相同方法进行。

上述方法(i)中的式(VII)的羧基化合物和1,2,3,4-四氢异喹啉之间的反应,可用与上述方法(e)中所述的相同方法进行。

上述方法(j)中的 $\text{R}^2$ 表示氢原子时的式(I)的化合物的、用低级烷基卤化物或芳烷基卤化物的处理,一般是在惰性有机溶剂中,例如二噁烷、四氢呋喃、二甲氧基乙烷等的醚类;二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺等的酰胺类;苯、甲苯等的芳香族烃类等中,使用氢氧化钠、氨基钠、叔丁醇钾等的碱进行。在该处理中可使用的低级烷基卤化物,例如甲基碘、乙基碘、异丙基碘等,另外,作为芳烷基卤化物,例如苄基碘、苯乙基碘等。反应温度,通常为约 $0^{\circ}\text{C}$ 乃至反应混合物的回流温度,优选的是在冰冷乃至室温附近的温度。

低级烷基卤化物或芳烷基卤化物对于 $\text{R}^2$ 表示氢原子时的式(I)的化合物的使用比例,一般对于1摩尔式(I)的化合物,低级烷基卤化物或芳烷基卤化物至少为1摩尔,优选的是1.05~2摩尔,更优选的是1~1.5摩尔的范围内。

此外,本反应中, $\text{R}^2$ 表示的低级烷基被羟基或氨基取代时,这些基团可以用适当的保护基保护,例如对于氨基可用环状亚氨基、二苄基、苄氧基羰基、叔丁氧基羰基等,对于羟基可用苄基、乙酰基、甲氧基甲基等适宜地进行保护,反应结束后再脱去该保护基是有利的。

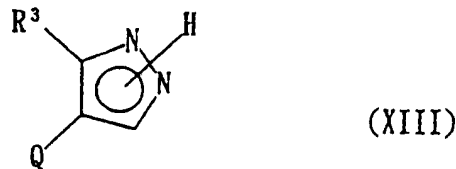
这样,可以生成本发明目的的上述式(I)的取代吡啶化合物。

如上所述制备出的上述式(I)的化合物或其盐,可用已知的手段,例如重结晶、蒸馏、柱色谱、薄层色谱等的方法,从反应混合物中分离和精制。



上述反应中，作为起始原料而使用的上述式 (II) 化合物是以往文献中所没有记载的新化合物，它可以用例如下述式 (XIII) 的化合物通过甲醛及吡咯烷处理容易地制备。其详细的反应条件可参考后述的制备例 1。

5



(式中， $R^3$  及  $Q$  具有上述的定义)

以上说明的本发明的式 (I) 表示的取代吡唑化合物或其盐，具有优异的 p38MAP 激酶抑制作用及基于该作用的 TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6 及 COX-1 等的生成抑制作用，作为 TNF- $\alpha$  相关疾病、IL-1 相关疾病、IL-6 相关疾病及 COX-II 相关疾病的处置剂是有效的，这些疾病，例如慢性关节风湿病、多发性硬化症、变形性关节炎、干癣、HIV、哮喘、败血性休克、肠炎、克罗恩氏病、阿尔茨海默氏病、糖尿病、恶病质、骨质疏松、移植片对宿主病、成人呼吸窘迫综合症、动脉硬化、痛风、肾小球肾炎、瘀血性心衰、溃疡性大肠炎、败血症、大脑症疾病、再狭窄病 (restenosis)、肝炎、全身性红斑狼疮、血栓、骨吸收病 (boneresorptiondisease)、慢性肺炎 (chronicpulmonaryinflammationdisease)、心再灌注障碍、肾再灌注障碍、癌、莱特尔综合症、紧迫流产、湿疹、同种移植排斥反应、发作、发热、贝切特氏病、神经痛、髓膜炎、晒伤、接触性皮炎、急性滑膜炎、脊椎炎、肌肉变性 (muscledegeneration)、血管再生、结膜炎、干癣性关节炎、病毒性心肌炎、胰腺炎、胶样囊肿、出血、关节炎、内毒素休克、寄生虫感染、结核、心肌梗塞、麻疯病、糖尿病性结膜病、过敏性肠综合症 (IBS)、移植排斥、烧伤、支气管炎、缺血性心脏病、子痫、肺炎、肿胀的缓解 (remissionswelling)、腰痛病、咽喉炎、川崎病、脊髓病或特异反应性皮炎等。

本发明的式 (I) 的化合物或其盐的 p38MAP 激酶抑制作用可以如下进行测定。

(1) p38MAP 激酶结合抑制活性的测定

p38MAP 激酶结合抑制活性的测定是使用来自人单核细胞的培养细胞。THP-1 细胞的细胞溶质组分进行的。即，将 THP-1 细胞悬浮于细胞裂解缓冲液中（20mM Tris 盐酸缓冲液（pH7.4）、1 mM 氯化镁、1 mM PMSF（苯基甲基磺酰氟）、1 mM 胃蛋白酶抑制素 A、1 mM 抗纤维蛋白溶酶、10mg/ml 抑肽酶）后，在水中用超声波处理。而后，用 100,000Xg 超离心 1 小时，测定得到的上清液（细胞溶质组分）的蛋白浓度，细胞溶质组分的蛋白浓度用细胞裂解缓冲液稀释到 1mg/ml 后，分成小份，在 -80℃ 保存待用。

结合抑制活性是将 THP-1 细胞的细胞溶质组分（100 μg 蛋白量）和被测化合物在 15℃ 下培养 30 分钟后，添加 <sup>3</sup>H-SB202190（925GBq/mmol、Amasham 公司制，英国）1.11KBq 作为放射配体，在 15℃ 下反应 3 小时后测定。另外，非特异性结合是在添加 20 μM 的 SB203580 后测定。为了分离游离及结合型放射性配体，加入木炭溶液（1% 木炭、0.1% 葡聚糖 T-70）后，冰冷 15 分钟，离心分离（3,000rpm、10 分钟、4℃）。得到的上清液中的放射活性，是加入液体闪烁体并使用液体闪烁计数器测定的。

此外，作为放射配体所使用的 <sup>3</sup>H-SB202190 是 4-（4-氟苯基）-2-（4-羟基-3,5-二-<sup>3</sup>H-苯基）-5-（4-吡啶基）咪唑，为了测定非特异性结合添加的 SB203580 是 4-（4-氟苯基）-2-（4-甲磺酰基苯基）-5-（4-吡啶基）咪唑。

本发明化合物的测定的结果如下所示。

化合物	IC50 (nM)
实施例 3	0.546
实施例 5	0.99
实施例 7	0.203
实施例 8	0.205
实施例 15	0.316
实施例 25	0.431
实施例 26	0.0200
实施例 27	0.000786
实施例 28	0.0579
实施例 30	0.0956

	实施例 31	0.329
	实施例 39	0.335
	实施例 40	0.0400
	实施例 41	0.00851
5	实施例 42	0.0170
	实施例 43	0.0000115
	实施例 47	0.471
	实施例 50	0.402
	实施例 54	0.11
10	实施例 55	0.226
	实施例 57	0.365
	实施例 58	0.284
	实施例 61	0.042
	实施例 62	0.114
15	实施例 73	0.310
	实施例 74	0.302
	实施例 75	0.0484
	实施例 76	0.0279
	实施例 77	0.335
20	实施例 82	0.154
	实施例 83	0.175
	实施例 86	0.358
	实施例 91	0.231

25 如上所述，本发明的上述式 (I) 的化合物或其盐具有优异的 p38MAP 激酶结合抑制活性，作为 p38MAP 激酶抑制剂，对于人、其他的哺乳动物的预防、治疗或处置，可以口服给药或非口服给药（例如肌肉注射、静脉注射、关节腔内给药、直肠给药、透皮给药等）。

30 本发明的化合物作为药剂使用时，可根据其用途调制成固体形态（例如片剂、硬胶囊剂、软胶囊剂、颗粒剂、散剂、细粒剂、丸剂、糖衣片剂、贴剂等）、半固体形态（例如栓剂、软膏等）或液体形态（例如注射剂、乳剂、悬浮剂、洗剂、喷雾剂等）中任一种制剂形态来使用。作为制备这些制剂时所使用的无毒性添加剂，例如淀粉、明

胶、葡萄糖、乳糖、果糖、麦芽糖、碳酸镁、滑石、硬脂酸镁、甲基纤维素、羧甲基纤维素或其盐、阿拉伯胶、聚乙二醇、对羟基苯甲酸烷基酯、糖浆、水、乙醇、丙二醇、凡士林、碳蜡、甘油、氯化钠、亚硫酸钠、磷酸钠、柠檬酸等。该药剂也可以含有治疗学中有用的其他药剂。

该药剂中所含有的本发明化合物的量，可以根据其剂型进行变化，一般在固体及半固体形态时，优选 0.1~50 重量%范围内的浓度，而在液体形态时，优选 0.05~10 重量%范围内的浓度。

本发明化合物的给药量，可以根据以人为主的温血动物的种类、体重、给药途径、症状的轻重、医生的诊断等在很广的范围内变化，一般是每日为 0.02~10mg/kg，优选的是 0.1~2mg/kg。可是，根据患者症状的轻重、医生的诊断，当然可以使用比上述范围的下限少的量或比上限多的量给药。上述的给药量可以一日一次或分数次给药。

#### 实施例

以下，用实施例及制备例进一步具体地说明本发明。

#### 制备例 1

(a) 3-二甲基氨基-1-(4-氟苯基)-2-(4-吡啶基)-2-丙烯-1-酮 3.21g 溶解在乙醇 60ml 中，向其中加入胍一水合物 2.9ml，加热回流 2 小时。减压下浓缩后，加入水 80ml，用醋酸乙酯 80ml 萃取 2 次，合并有机层，用饱和食盐水 40ml 洗涤。用无水硫酸镁干燥后，减压下蒸馏出溶剂，从醋酸乙酯重结晶，得到黄色棱晶的 3(5)-(4-氟苯基)-4-(4-吡啶基)吡唑 2.48g (收率: 86%)。

熔点: 208.5~209℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.51 (dd,  $J=1.5, 4.5\text{ Hz}$ , 2H), 7.82 (s, 1H), 7.5~6.9 (m, 6H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 2840, 1606, 1518, 1222, 834, 814  $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$ : 239 ( $\text{M}^+$ , base)

(b) 将 3(5)-(4-氟苯基)-4-(4-吡啶基)吡唑 1.66g 及 37% 甲醛液 1.05ml 溶解在乙醇 20ml 中，向其中加入吡咯烷

1.17ml, 加热回流 5 小时。减压下浓缩后, 加入水 50ml, 用醋酸乙酯 70ml 萃取 2 次, 合并有机层, 依次用水 50ml 洗涤 2 次, 用饱和食盐水 20ml 洗涤。用无水硫酸钠干燥后, 减压下蒸馏出溶剂, 得到黄色固形物的 3-(4-氟苯基)-4-(4-吡啶基)-1-(1-吡咯烷基甲基)吡唑 2.17g (收率: 97%)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.49 (dd,  $J=1.6, 4.5\text{ Hz}$ , 2H), 7.70 (s, 1H), 7.6~7.9 (m, 6H), 5.08 (s, 2H), 2.9~2.5 (m, 4H), 2.0~1.6 (m, 4H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 1602, 1222, 1142  $\text{cm}^{-1}$

Mass.  $m/e$ : 239 ( $\text{M}^+-83$ ), 84 (base)

#### 实施例 1

3(5)-(4-氟苯基)-5(3)-(1-羟基-3-苯基丙基)-4-(4-吡啶基)吡唑的合成

将 3-(4-氟苯基)-4-(4-吡啶基)-1-(1-吡咯烷基甲基)吡唑 3.89g 溶解在四氢呋喃 100ml 中, 在  $-70^\circ\text{C}$  以下, 一边搅拌, 一边向其中滴加 1.6M 丁基锂己烷溶液 8.3ml, 继续搅拌 30 分钟, 接着, 向其中滴入 3-苯基丙醛 1.77g 的四氢呋喃溶液 15ml。慢慢升至室温, 继续搅拌 1 小时后, 加入 2M 盐酸 24ml。10 分钟后, 用饱和碳酸氢钠水溶液调节成碱性, 分离有机层。进而, 用醋酸乙酯 50ml 萃取水层 2 次, 合并有机层, 用饱和食盐水 30ml 洗涤, 用无水硫酸镁干燥。减压下蒸馏出溶剂后, 用硅胶柱色谱 200g (用醋酸乙酯洗脱) 精制残渣, 得到白色无定形的标题化合物 2.27g (收率: 51%)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.43 (dd,  $J=1.5, 4.6\text{ Hz}$ ; 2H), 6.8~7.4 (m, 11H), 5.0~4.7 (m, 1H), 5.0~4.0 (bs, 1H), 2.69 (t,  $J=7.3\text{ Hz}$ , 2H), 2.2~1.9 (m, 2H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 3160, 2880, 1602, 1518, 1220, 968, 834  $\text{cm}^{-1}$

Mass.  $m/e$ : 373 ( $\text{M}^+$ ), 269 (base)

与实施例 1 相同，合成以下实施例 2~17 的化合物。

### 实施例 2

3(5) - (4-氟苯基) - 5(3) - (1-羟基-2-苯基乙基)  
- 4 - (4-吡啶基) 吡啶

5 白色无定形化合物

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.49 (dd,  $J=1.5, 4.4\text{Hz}$ , 2H),  
7.5~6.7 (m, 11H), 5.05 (t,  $J=6.8\text{Hz}$ , 1H), 3.04 (d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 2H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 3200, 2930, 1604, 1518, 1224,  
836  $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$ : 359 ( $M^+$ ), 268 (base)

### 实施例 3

10 3(5) - (4-氟苯基) - 5(3) - (1-羟基-4-苯基丁基)  
- 4 - (4-吡啶基) 吡啶

白色无定形化合物

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.5 (dd,  $J=1.5, 4.6\text{Hz}$ , 2H),  
7.4~6.6 (m, 11H), 5.0~4.7 (m, 1H), 2.54 (t,  
 $J=6.5\text{Hz}$ , 2H), 2.0~1.4 (m, 4H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 3190, 2940, 1604, 1510, 1220,  
836  $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$ : 387 ( $M^+$ ), 91 (base)

### 实施例 4

15 3(5) - (4-氟苯基) - 5(3) - [1-羟基-3-(2-甲基)  
丙基] - 4 - (4-吡啶基) 吡啶

淡黄色无定形化合物

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.45 (dd,  $J=1.5, 4.4\text{ Hz}$ , 2H)  
 . 7.5~6.8 (m, 11H), 5.0~4.8 (m, 1H), 2.9~2.  
 4 (m, 2H), 2.4~1.8 (m, 5H), 2.15 (s, 3H)  
 $\text{IR}$  (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 3190, 2926, 1606, 1520, 1446,  
 1224, 1066, 836  $\text{cm}^{-1}$   
 $\text{Mass. m/e}$ : 369 ( $\text{M}^+-2$ ), 269 (base)

### 实施例 5

3(5) - (4-氟苯基) - 5(3) - [1-羟基-3-(3-甲基)  
 丙基] - 4-(4-吡啶基) 吡啶

5 淡黄色无定形化合物

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.45 (dd,  $J=1.6, 4.5\text{ Hz}$ , 2H)  
 , 7.5~6.7 (m, 11H), 5.0~4.7 (m, 1H), 2.66 (t,  
 $J=7.3\text{ Hz}$ , 2H), 2.27 (s, 3H), 2.2~1.8 (m, 2H),  
 $\text{IR}$  (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 3200, 2920, 1604, 1222, 838  $\text{cm}^{-1}$   
 $\text{Mass. m/e}$ : 369 ( $\text{M}^+-2$ ), 269 (base)

### 实施例 6

5(3) - [3-(2-氟苯基) - 1-羟基丙基] - 3(5) - (4-氟  
 10 苯基) - 4-(4-吡啶基) 吡啶

白色无定形化合物

熔点: 87.2~88.5 $^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.47 (dd,  $J=4.4, 1.5\text{ Hz}$ , 2H)  
 , 7.40~6.88 (m, 10H), 4.89 (t,  $J=6.4\text{ Hz}$ , 1H),  
 2.85 (m, 2H), 2.11 (m, 2H)  
 $\text{IR}$  (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 3600~2700, 1606, 1512  $\text{cm}^{-1}$   
 $\text{Mass. m/e}$ : 407 ( $\text{M}^+$ ), 269 (base)

15 实施例 7

3(5) - (4-氟苯基) - 5(3) - (1-羟基-3-苯基丁基)  
- 4-(4-吡啶基)吡唑

白色无定形化合物

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.5 (dd,  $J=1.5, 4.6\text{ Hz}$ , 2H),  
7.4~6.6 (m, 11H), 5.0~4.7 (m, 1H), 2.54 (t,  
 $J=6.5\text{ Hz}$ , 2H), 2.0~1.4 (m, 4H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 3190, 2940, 1604, 1510, 1220,  
836  $\text{cm}^{-1}$

5 Mass,  $m/e$ : 91 (base), 387 ( $M^+$ )

#### 实施例 8

3(5) - (4-氟苯基) - 5(3) - (1-羟基-2-甲基-3-苯  
基丙基) - 4-(4-吡啶基)吡唑 (非对映异构体的混合物)

白色无定形化合物

10

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.55 (dd,  $J=1.6, 4.5\text{ Hz}$ , 1H),  
8.44 (dd,  $J=1.5, 4.5\text{ Hz}$ , 1H), 7.4~6.8 (m, 11  
H), 4.9~4.7 (m, 1H), 3.0~2.0 (m, 3H), 0.86 (d,  
 $J=6.6\text{ Hz}$ , 1.5H), 0.74 (d,  $J=6.4\text{ Hz}$ , 1.5H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 3180, 2960, 1606, 1518, 1222,  
838  $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$ : 387 ( $M^+$ ), 268 (base)

#### 实施例 9

3(5) - (4-氟苯基) - 5(3) - (1-羟基-3-五氟苯基丙  
基) - 4-(4-吡啶基)吡唑



$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.55 (dd,  $J=1.5, 4.4\text{ Hz}$ , 2H), 7.4~6.9 (m, 6H), 4.89 (t,  $J=6.2\text{ Hz}$ , 1H), 2.95~2.65 (m, 2H), 2.2~1.85 (m, 2H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 1608, 1518, 1503, 966, 837  $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$ : 463 ( $\text{M}^+$ ), 269 (base)

### 实施例 10

3(5) - (4-氟苯基) - 5(3) - [1-羟基-3-(2-吡啶基)丙基] - 4-(4-吡啶基)吡唑

5 白色无定形化合物

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.53 (dd,  $J=1.7, 4.4\text{ Hz}$ , 2H), 8.5~8.4 (m, 1H), 7.8~6.8 (m, 9H), 5.2~5.0 (m, 1H), 3.1~2.8 (m, 2H), 2.3~1.9 (m, 2H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 3180, 2930, 1604, 1516, 1438, 1222, 838  $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$ : 374 ( $\text{M}^+$ ), 93 (base)

### 实施例 11

3(5) - (4-氟苯基) - 5(3) - [1-羟基-3-(3-吡啶基)丙基] - 4-(4-吡啶基)吡唑

10 淡黄色无定形化合物

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.47 (dd,  $J=1.5, 4.4\text{ Hz}$ , 2H), 8.4~8.2 (m, 2H), 7.5~6.8 (m, 8H), 4.9~4.7 (m, 1H), 2.8~2.6 (m, 2H), 2.2~1.9 (m, 2H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 3120, 2940, 1604, 1520, 1422, 1222, 838  $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$ : 374 ( $\text{M}^+$ ), 269 (base)

### 实施例 12

3(5) - (4-氟苯基) - 5(3) - [1-羟基-2-甲基-3-(3-吡啶基)丙基] - 4-(4-吡啶基)吡唑 (非对映异构体的混合物)  
淡黄色无定形化合物

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.53 (dd,  $J=1.6, 4.5\text{Hz}$ , 1H), 8.43 (dd,  $J=1.6, 4.5\text{Hz}$ , 1H), 8.4~8.2 (m, 2H), 7.4~6.88 (m, 8H), 4.8~4.6 (m, 1H), 3.1~1.9 (m, 3H), 0.89 (d,  $J=6.6\text{Hz}$ , 1.5H), 0.72 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 1.5H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 3170, 2960, 1604, 1516, 1424, 1222, 838  $\text{cm}^{-1}$

5 Mass,  $m/e$ : 388 ( $\text{M}^+$ ), 106 (base)

#### 实施例 13

3(5) - (4-氟苯基) - 5(3) - [1-羟基-3-(3-吡啶基)丁基] - 4-(4-吡啶基)吡唑 (非对映异构体的混合物)  
白色无定形化合物

10

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.6~8.3 (m, 3H), 7.8~6.8 (m, 9H), 5.2~4.9 (m, 1H), 3.4~3.0 (m, 1H), 2.5~1.7 (m, 2H), 1.4~1.1 (m, 3H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 3200, 2960, 1606, 1520, 1436, 1224, 838  $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$ : 388 ( $\text{M}^+$ ), 107 (base)

#### 实施例 14

3(5) - (4-氟苯基) - 5(3) - [1-羟基-3-(5-噁唑基)丙基] - 4-(4-吡啶基)吡唑

15

无色蜡状化合物

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.99 (s, 1H), 8.52 (dd,  $J=1.5, 4.6\text{ Hz}$ , 2H), 8.45 (s, 2H), 7.33~6.89 (m, 4H), 7.09 (dd,  $J=1.5, 4.6\text{ Hz}$ , 2H), 5.00~4.70 (m, 1H), 2.80~2.60 (m, 2H), 2.20~1.97 (m, 2H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 3332, 1604, 1412, 1220, 836  $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$ : 375 ( $M^+$ ), 269 (base)

#### 实施例 15

3-(4-氟苯基)-5-(1-羟基-3-苯基丙基)-1-甲基-4-(4-吡啶基)吡唑

5 淡黄色固形物

熔点: 62-65°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.39 (dd,  $J=1.5, 4.4\text{ Hz}$ , 2H), 7.4~6.7 (m, 11H), 4.9~4.6 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 2.9~1.9 (m, 4H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 3210, 2940, 1604, 1524, 1446, 1222, 840  $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$ : 387 ( $M^+$ ), 282 (base)

#### 实施例 16

10 3-(4-氟苯基)-5-[1-羟基-3-(3-吡啶基)丙基]-1-甲基-4-(4-吡啶基)吡唑

无色油状物

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.63~8.29 (m, 4H), 7.47~6.75 (m, 8H), 3.85 (s, 3H), 2.83~2.46 (m, 4H), 2.06~1.53 (m, 2H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 2932, 1600, 1522, 1480, 1446, 1422, 1220, 1156, 838  $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$ : 372 ( $\text{M}^+$ ), 266 (base)

### 实施例 17

5(3) - (3-环己基-1-羟基丙基) - 3(5) - (4-氟丙基) - 4 - (4-吡啶基) 吡啶

5 熔点: 86.7~88.2 $^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.52 (dd,  $J=1.5, 4.6\text{Hz}$ , 2H), 7.11 (dd,  $J=1.5, 4.6\text{Hz}$ , 2H), 7.14~6.86 (m, 4H), 4.83 (t,  $J=6.4\text{Hz}$ , 1H), 1.89~0.61 (m, 15H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 3600~2800, 2924, 1604, 1516  $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$ : 379 ( $\text{M}^+$ )

### 实施例 18

10 3(5) - (4-氟苯基) - 5(3) - (3-苯基-1-丙烯基) - 4 - (4-吡啶基) 吡啶的合成

15 在 3(5) - (4-氟苯基) - 5(3) - (1-羟基-3-苯基丙基) - 4 - (4-吡啶基) 吡啶 373mg 及 4-甲苯磺酸一水合物 399mg 中加入甲苯 10ml, 加热回流 24 小时, 用饱和碳酸氢钠水溶液调节成碱性后, 用氯仿-甲醇 (9:1) 的混合溶剂 30ml 萃取 3 次。合并有机层, 用饱和食盐水 10ml 洗涤 2 次, 用无水硫酸镁干燥后, 减压下蒸出溶剂。将残渣用硅胶柱色谱 40g (用氯仿洗脱精制, 接着由醋酸乙酯重结晶, 得到白色粉末的标题化合物 160mg (收率: 45%)。

熔点: 204~205.5 $^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.55 (dd,  $J=1.6, 4.5\text{ Hz}$ , 2H), 7.5~6.7 (m, 11H), 6.4~6.1 (m, 2H), 3.52 (d,  $J=5.1\text{ Hz}$ , 2H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 3220, 1600, 1516, 1442, 1220, 974, 838, 828  $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$ : 355 ( $\text{M}^+$ , base)

与实施例 18 相同, 合成以下的实施例 19~30 的化合物。

#### 实施例 19

3(5) - (4-氟苯基) - 5(3) - (2-苯基-1-乙烯基) - 4  
5 - (4-吡啶基) 吡唑

白色粉末

熔点: 231~233 $^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.53 (dd,  $J=1.5, 4.5\text{ Hz}$ , 2H), 7.6~6.7 (m, 13H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 3100, 1600, 1516, 1220, 838, 828  $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$ : 340 ( $\text{M}^+-1$ , base)

#### 10 实施例 20

3(5) - (4-氟苯基) - 5(3) - (4-苯基-1-丁烯基) - 4  
- (4-吡啶基) 吡唑

白色无定形化合物

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.53 (dd,  $J=1.5, 4.5\text{ Hz}$ , 2H), 7.5~6.8 (m, 11H), 6.3~6.0 (m, 2H), 2.9~2.3 (m, 4H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 2930, 1602, 1520, 1222, 836  $\text{cm}^{-1}$

15 Mass,  $m/e$ : 369 ( $\text{M}^+$ ), 278 (base)

#### 实施例 21

3(5) - (4-氟苯基) - 4 - (4-吡啶基) - 5(3) - [3 - (2-甲苯基) - 1-丙烯基]吡唑

白色粉末

熔点: 203.5 - 206°C

5

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 10.6~10.2 (bs, 1H), 8.54 (dd,  $J=1.8, 4.4\text{ Hz}$ , 2H), 7.5~6.8 (m, 10H), 6.4~6.1 (m, 2H), 3.51 (d,  $J=4.8\text{ Hz}$ , 2H), 2.29 (s, 3H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 2930, 1602, 1520, 1444, 1216, 836  $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$ : 369 ( $M^+$ ), 252 (base)

#### 实施例 22

3(5) - (4-氟苯基) - 4 - (4-吡啶基) - 5(3) - [3 - (3-甲苯基) - 1-丙烯基]吡唑

10

白色粉末

熔点: 191.5 - 200.5°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 10.6~10.2 (bs, 1H), 8.56 (dd,  $J=1.8, 4.4\text{ Hz}$ , 2H), 7.5~6.8 (m, 10H), 6.4~6.1 (m, 2H), 3.6~3.3 (m, 2H), 2.33 (s, 3H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 2920, 1602, 1518, 1220, 832  $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$ : 369 ( $M^+$ , base)

#### 实施例 23

15

5(3) - [3 - (2-氟苯基) - 1-丙烯基] - 3(5) - (4-氟苯基) - 4 - (4-吡啶基) 吡唑

白色粉末

熔点: 192.4 - 193.4°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.55 (dd,  $J=4.4, 1.5\text{Hz}$ , 2H), 7.41~6.92 (m, 10H), 6.30 (m, 2H), 3.64 (b,  $J=4.8\text{Hz}$ , 2H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 1604, 1518  $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$ : 389 ( $\text{M}^+$ ), 51 (base)

#### 实施例 24

3(5) - (4-氟苯基) - 5(3) - (3-苯基-1-丁烯基) - 4-  
- (4-吡啶基) 吡唑

5 白色粉末

熔点: 142.2~143.0 $^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.48 (dd,  $J=1.5, 4.5\text{Hz}$ , 2H), 7.4~6.8 (m, 11H), 6.50 (dd,  $J=5.9, 16.26\text{Hz}$ , 1H), 6.18 (d,  $J=16.26\text{Hz}$ , 1H), 3.7~3.3 (m, 1H), 1.44 (d,  $J=6.94\text{Hz}$ , 3H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 3152, 3100, 3060, 3024, 2964, 2924, 1602, 1506, 1224, 1506, 834  $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$ : 369 ( $\text{M}^+$ , Base), 354 ( $\text{M}^+-\text{CH}_3$ ), 115

#### 实施例 25

10 3(5) - (4-氟苯基) - 4- (4-吡啶基) - 5(3) - [3- (2-吡啶基) - 1-丙烯基] 吡唑 (E体, Z体的混合物)

白色无定形化合物

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.6~8.4 (m, 3H), 7.7~6.4 (m, 9H), 3.8~3.5 (m, 2H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 2950, 1604, 1514, 1434, 1222, 836  $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$ : 356 ( $\text{M}^+$ ), 355 (base)

15 实施例 26

3(5) - (4-氟苯基) - 4-(4-吡啶基) - 5(3) - [3-(3-吡啶基) - 1-丙烯基]吡啶

白色鳞片结晶

熔点: 187~188℃

5

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.54 (dd,  $J=1.6, 4.5\text{Hz}$ , 2H), 8.5~8.3 (m, 2H), 7.6~6.8 (m, 8H), 6.5~6.3 (m, 2H), 3.53 (d,  $J=4.8, 2\text{H}$ )

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 2800, 1600, 1422, 1216, 970, 834  $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$ : 356 ( $M^+$ , base)

#### 实施例 27

3(5) - (4-氟苯基) - 5(3) - [2-甲基-3-(3-吡啶基) - 1-丙烯基] - 4-(4-吡啶基)吡啶

10

白色粉末

熔点: 215.5~217.5℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.6~8.4 (m, 4H), 7.6~6.9 (m, 9H), 6.08 (d,  $J=1.3\text{Hz}$ , 1H), 3.46 (s, 2H), 1.83 (d,  $J=1.3\text{Hz}$ , 3H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 2780, 1606, 1510, 1220, 834  $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$ : 370 ( $M^+$ , base)

#### 实施例 28

15

3(5) - (4-氟苯基) - 4-(4-吡啶基) - 5(3) - [3-(2-吡啶基) - 1-丁烯基]吡啶

白色无定形化合物



$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.6~8.5 (m, 3H), 7.8~6.3 (m, 11H), 3.9~3.5 (m, 2H), 2.13 (d,  $J=7.0\text{Hz}$ , 3H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 1604, 1516, 1222, 1436, 836  $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$ : 370 ( $\text{M}^+$ , base)

### 实施例 29

3-(4-氟苯基)-1-甲基-5-(3-苯基-1-丙烯基)-4-(4-吡啶基) 吡唑

5 白色粉末

熔点: 136~137°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.49 (dd,  $J=1.8, 4.4\text{Hz}$ , 2H), 7.5~6.8 (m, 11H), 6.4~5.7 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.49 (d,  $J=5.7\text{Hz}$ , 2H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 1598, 1522, 1444, 1218, 974, 844  $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$ : 369 ( $\text{M}^+$ ), 278 (base)

### 实施例 30

10 3-(4-氟苯基)-1-甲基-4-(4-吡啶基)-5-[3-(3-吡啶基)-1-丙烯基]吡唑

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.63~8.29 (m, 4H), 7.5~6.8 (m, 8H), 6.4~5.7 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.49 (d,  $J=6.38\text{Hz}$ , 2H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 1602, 1524, 1479, 1218, 843  $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$ : 370 ( $\text{M}^+$ ), 278 (base)

## 实施例 31

3(5) - (4-氟苯基) - 5(3) - (3-苯基丙基) - 4-(4-吡啶基) 吡唑的合成

将 3(5) - (4-氟苯基) - 5(3) - (3-苯基-1-丙烯基) - 4-(4-吡啶基) 吡唑 100mg 溶解在乙醇 30ml 中, 向其中加入 5% 钨碳 50mg, 在氢氛围下, 在常压室温下, 搅拌 15 小时后, 用硅藻土过滤, 减压下蒸馏出溶剂。得到的残渣中加入乙醚, 过滤结晶, 得到白色粉末的标题化合物 60mg (收率: 60%)。

熔点: 155.5 ~ 156.5°C

10

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.52 (dd,  $J=1.5, 4.4\text{Hz}$ , 2H), 7.4~6.8 (m, 11H), 2.9~2.5 (m, 4H), 2.2~1.7 (m, 2H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 2920, 1602, 1510, 1226, 830  $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$ : 357 ( $\text{M}^+$ ), 252 (base)

与实施例 31 相同, 合成以下的实施例 32~48 的化合物。

## 实施例 32

3(5) - (4-氟苯基) - 5(3) - (2-苯基乙基) - 4-(4-吡啶基) 吡唑

白色粉末

熔点: 187.5 ~ 188.5°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.53 (dd,  $J=1.5, 4.4\text{Hz}$ , 2H), 7.5~6.8 (m, 11H), 2.95 (s, 4H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 3030, 2860, 1604, 1506, 1220, 834  $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$ : 343 ( $\text{M}^+$ ), 91 (base)

20

## 实施例 33

3(5) - (4-氟苯基) - 5(3) - (4-苯基丁基) - 4-(4-

- 吡啶基) 吡啶

白色粉末

熔点: 157~158℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.54 (dd,  $J=1.7, 4.4\text{ Hz}$ , 2H), 7.5~6.8 (m, 11H), 2.9~2.4 (m, 4H), 1.9~1.5 (m, 4H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 2940, 1606, 1516, 1442, 1220, 836  $\text{cm}^{-1}$

5 Mass,  $m/e$ : 371 ( $\text{M}^+$ ), 91 (base)

实施例 34

3(5) - (4-氟苯基) - 4 - (4-吡啶基) - 5(3) - [3 - (2-甲基基) 丙基] 吡啶

白色粉末

10 熔点: 168.5~170.5℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.52 (dd,  $J=1.8, 4.4\text{ Hz}$ , 2H), 7.5~6.8 (m, 10H), 2.9~2.4 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 2.2~1.6 (m, 2H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 2950, 1596, 1510, 1226, 834  $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$ : 371 ( $\text{M}^+$ ), 252 (base)

实施例 35

15 3(5) - (4-氟苯基) - 4 - (4-吡啶基) - 5(3) - [3 - (3-甲基基) 丙基] 吡啶

白色粉末

熔点: 172.5~174℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 10.5~9.9 (bs, 1H), 8.52 (dd,  $J=1.5, 4.4\text{ Hz}$ , 2H), 7.5~6.7 (m, 10H), 2.9~2.4 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.2~1.6 (m, 2H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 2920, 1602, 1508, 1224, 830  $\text{cm}^{-1}$

Mass.  $m/e$ : 371 ( $\text{M}^+$ ), 252 (base)

### 实施例 36

5 5(3) - [3 - (2-氯苯基)丙基] - 3(5) - (4-氟苯基) -  
4 - (4-吡啶基)吡啶

白色粉末

熔点: 168.6~169.4 $^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.53 (dd,  $J=4.4, 1.5\text{ Hz}$ , 2H),  
7.40~6.88 (m, 10H), 2.75 (m, 4H), 1.97 (m,  
2H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 1600, 1508  $\text{cm}^{-1}$

Mass.  $m/e$ : 391 ( $\text{M}^+$ ), 252 (base)

### 10 实施例 37

3(5) - (4-氟苯基) - 5(3) - (3-苯基丁基) - 4 - (4-吡啶基)吡啶

白色粉末

熔点: 142.0~142.5 $^{\circ}\text{C}$

15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.48 (dd,  $J=1.5, 4.6\text{ Hz}$ , 2H),  
7.4~6.8 (m, 11H), 2.8~2.4 (m, 3H), 2.1~1.7 (m, 2H), 1.21 (d,  $J=6.82\text{ Hz}$ , 3H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 2920, 1604, 1221, 832  $\text{cm}^{-1}$

Mass.  $m/e$ : 371 ( $\text{M}^+$ ), 253 (Base), 105

## 实施例 38

3(5) - (4-氟苯基) - 5(3) - (2-甲基-3-苯基丙基)  
- 4- (4-吡啶基) 吡唑

白色无定形化合物

5

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.50 (m, 2H), 7.4~6.8 (m, 11H), 3.0~1.8 (m, 5H), 0.85 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 3H)  
IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 2920, 1604, 1510, 1224, 840  $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$ : 371 ( $M^+$ ), 91 (base)

## 实施例 39

3(5) - (4-氟苯基) - 4- (4-吡啶基) - 5(3) - [3- (3-吡啶基) 丁基] 吡唑

10 白色无定形化合物

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.6~8.3 (m, 4H), 7.5~6.8 (m, 8H), 2.9~2.5 (m, 3H), 2.2~1.7 (m, 2H), 1.21 (d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 3H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 2930, 1604, 1516, 1426, 1222, 836  $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$ : 372 ( $M^+$ ), 106 (base)

## 实施例 40

15 3(5) - (4-氟苯基) - 4- (4-吡啶基) - 5(3) - [3- (2-吡啶基) 丙基] 吡唑

白色固形物

熔点: 143~144.5 $^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.7~8.5 (m, 3H), 7.8~6.8 (m, 9H), 3.44 (t,  $J=6.7\text{Hz}$ , 2H), 2.63 (t,  $J=6.8\text{Hz}$ , 2H), 2.3~1.8 (m, 2H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 2990, 1604, 1516, 1436, 1216, 836  $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$ : 93 (base), 358 ( $M^+$ )

#### 实施例 41

3(5) - (4-氟苯基) - 5(3) - [2-甲基-3-(3-吡啶基)丙基]-4-(4-吡啶基)吡啶

5 白色无定形化合物

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.54 (dd,  $J=1.5, 4.4\text{Hz}$ , 2H), 8.53~8.3 (m, 2H), 7.5~6.8 (m, 8H), 3.0~1.8 (m, 5H), 0.89 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 3H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 2930, 1604, 1516, 1224, 838  $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$ : 372 ( $M^+$ ), 329 (base)

#### 实施例 42

10 3(5) - (4-氟苯基) - 4-(4-吡啶基) - 5(3) - [3-(2-吡啶基)丁基]吡啶

白色无定形化合物

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.6~8.5 (m, 1H), 8.46 (dd,  $J=1.5, 4.6\text{Hz}$ , 2H), 7.8~6.8 (m, 9H), 3.2~1.8 (m, 5H), 1.30 (d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 3H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 2930, 1604, 1516, 1436, 1222, 838  $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$ : 372 ( $M^+$ ), 107 (base)

#### 实施例 43

3(5) - (4-氟苯基) - 4 - (4-吡啶基) - 5(3) - [3 - (3  
- 吡啶基) 丙基]吡啶

白色粉末

熔点: 207 ~ 210°C

5

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.51 (dd,  $J=1.8, 4.4\text{ Hz}$ , 2H),  
8.5~8.3 (m, 2H), 7.5~6.7 (m, 8H), 2.9~2.2  
(m, 4H), 2.2~1.7 (m, 2H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 2860, 1600, 1518, 1414, 1214,  
828  $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$ : 358 ( $\text{M}^+$ ), 252 (base)

实施例 44

3(5) - (4-氟苯基) - 4 - (4-吡啶基) - 5(3) - [3 - (4  
- 吡啶基) 丙基]吡啶

10

白色粉末

熔点: 148.2 ~ 150.4°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.55 (dd,  $J=4.4, 1.5\text{ Hz}$ , 2H),  
8.45 (dd,  $J=4.4, 1.5\text{ Hz}$ , 2H), 7.40~6.90 (m,  
8H), 2.90~2.45 (4H, m), 2.20~1.80 (m, 2H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 2924, 2852, 1602, 1516, 1218,  
834  $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$ : 358 ( $\text{M}^+$ ), 252 (base)

实施例 45

15

3(5) - (4-氟苯基) - 4 - (4-吡啶基) - 5(3) - [3 - (5  
- 吡啶基) 丙基]吡啶

白色粉末

熔点: 242.9 ~ 247.6°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 12.99 (bs, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.48 (dd,  $J=1.5, 4.4$  Hz, 2H), 7.31~7.05 (m, 4H), 7.11 (dd,  $J=1.3, 4.8$  Hz, 2H), 3.30~2.80 (m, 2H), 2.75~2.30 (m, 2H), 2.25~1.77 (m, 2H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 1600, 1408, 1212, 832  $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$ : 359 ( $M^+$ ), 252 (base)

#### 实施例 46

3-(4-氟苯基)-1-甲基-4-(4-吡啶基)-5-[3-(3-吡啶基)丙基]吡唑

5 无色粘性油状物

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.63~8.29 (m, 4H), 7.47~6.75 (m, 8H), 3.85 (s, 3H), 2.83~2.46 (m, 4H), 2.06~1.53 (m, 2H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 2932, 1600, 1522, 1480, 1446, 1422, 1220, 1156, 838  $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$ : 372 ( $M^+$ ), 266 (base)

#### 实施例 47

10 5(3)-(3-苯基丙基)-3(5)-(2-吡啶基)-4-(4-吡啶基)吡唑

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.64 (dd,  $J=1.5, 4.4$  Hz, 2H), 7.6~7.4 (m, 1H), 7.3~6.9 (m, 11H), 2.8~2.5 (m, 4H), 2.1~1.7 (m, 2H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 1605, 1497, 1416, 993, 828, 789, 741  $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$ : 340 ( $M^+$ ), 236 (base)

#### 实施例 48



5 (3) - (3-苯基丙基) - 3(5) - (3-吡啶基) - 4- (4-吡啶基) 吡啶

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.54 (dd,  $J=1.5, 4.6\text{ Hz}$ , 2H), 7.8~7.3 (m, 2H), 7.3~6.8 (m, 9H), 2.9~2.5 (m, 4H), 2.1~1.7 (m, 2H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 1602, 1410, 699  $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$ : 340 ( $M^+$ ), 235 (base)

5 实施例 49

3(5) - (4-氟苯基) - 5(3) - [3- (2-硝基苯基) 丙基] - 4- (4-吡啶基) 吡啶的合成

将叔丁醇钠 192mg 悬浮在四氢呋喃 5ml 中，向其中 30 秒内加入 1- (4-氟苯基) - 2- (4-吡啶基) 埃塔酮 215mg 的四氢呋喃 5ml 溶液，搅拌。析出黄色的不溶物后，进而搅拌 4 小时。在 10 分钟内慢慢滴下 4- (2-硝基苯基) 丁基酸丁二酰亚胺 613mg 的四氢呋喃 5ml 溶液。室温下搅拌 5 分钟，加入水 2ml，用醋酸将 pH 调节到 5-6。加入胍一水合物 0.2ml，搅拌 1 小时。加入饱和碳酸氢钠水溶液，用醋酸乙酯萃取，用饱和食盐水洗涤，用无水硫酸镁干燥后，浓缩。用硅胶柱色谱 40g (用氯仿-甲醇 100:1 洗脱) 精制残渣，得到白色无定形的标题化合物 (产量 160mg, 40%)。

白色无定形化合物

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.54 (d,  $J=5.7\text{ Hz}$ , 2H), 8.14~7.82 (m, 2H), 7.48~6.96 (m, 6H), 7.09 (dd,  $J=1.5, 4.6\text{ Hz}$ , 2H), 2.98~2.64 (br m, 4H), 2.15~1.96 (m, 2H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 3200~2500, 1600, 1518, 1346  $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$ : 402 ( $M^+$ ), 252 (base)

20 与实施例 49 相同，合成以下实施例 50~52 的化合物。

实施例 50

3(5) - (4-氟苯基) - 5(3) - [3 - (4-硝基苯基)丙基]  
4 - (4-吡啶基)吡唑

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.54 (dd,  $J=1.5, 4.6\text{Hz}$ , 2H),  
8.10 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 7.37~6.90 (m, 6H),  
7.08 (dd,  $J=1.5, 4.4\text{Hz}$ , 2H), 2.84~2.64 (m,  
4H), 2.13~1.96 (m, 2H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 3200~2500, 1604, 1506, 1338  
 $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$ : 402 ( $M^+$ ), 252 (base)

5 实施例 51

3(5) - (3, 4-亚甲基二氧基苯基) - 5(3) - (3-苯基丙基)  
基) - 4 - (4-吡啶基)吡唑

熔点: 182.4~183.1 $^{\circ}\text{C}$  (醋酸乙酯)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.52 (dd,  $J=1.8, 4.4\text{Hz}$ , 2H),  
7.43~7.00 (m, 8H), 6.78 (dd,  $J=1.9, 2.2\text{Hz}$ ,  
2H), 5.95 (s, 2H), 2.85~2.46 (m, 4H), 2.13~  
1.73 (m, 2H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 2856, 1598, 1494, 1454, 1232  
 $\text{cm}^{-1}$

10 Mass,  $m/e$ : 383 ( $M^+$ ), 91 (base)

实施例 52

3(5) - (4-氟苯基) - 5(3) - (3-苯基丙基) - 4 - (4-喹啉基)吡唑

白色无定形化合物

15

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.89 (d,  $J=4.4\text{Hz}$ , 1H); 8.25  
~8.0 (m, 1H), 7.83~6.65 (m, 13H), 5.8 (bs, 1  
H), 2.68~2.27 (m, 4H), 2.10~1.55 (m, 2H)  
IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 1510, 1224, 838, 696  $\text{cm}^{-1}$   
Mass,  $m/e$ : 407 ( $\text{M}^+$ ), 302 (base)

### 实施例 53

5(3) - [3 - (2 - 氨基苯基) 丙基] - 3(5) - (4 - 氟苯基) -  
4 - (4 - 吡啶基) 吡啶的合成

5 将 5(3) - [3 - (2 - 硝基苯基) 丙基] - 3(5) - (4 - 氟苯基) -  
4 - (4 - 吡啶基) 吡啶 45mg 溶解在甲醇 6ml 中, 加入环己烯 2ml,  
加入钨 - 碳 (10%) 45mg. 加热回流 2 小时后, 过滤. 浓缩过滤液,  
定量地得到白色无定形的标题化合物 (产量 42mg) ..

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8.41 (d,  $J=4.0\text{Hz}$ , 2H), 7.4  
1~6.81 (m, 10H), 2.78 (m, 4H), 1.91 (m, 2H)  
IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 3500~2900, 1602, 1508  $\text{cm}^{-1}$   
10 Mass,  $m/e$ : 372 ( $\text{M}^+$ ), 252 (base)

与实施例 53 相同, 合成以下的实施例 54 的化合物.

### 实施例 54

5(3) - [3 - (4 - 氨基苯基) 丙基] - 3(5) - (4 - 氟苯基) -  
4 - (4 - 吡啶基) 吡啶

15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8.42 (br m, 2H), 7.41~6.6  
2 (m, 10H), 2.72 (m, 2H), 2.49 (t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 2  
H), 1.84 (t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 2H)  
IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 3500~2800, 1602, 1512  $\text{cm}^{-1}$   
Mass,  $m/e$ : 372 ( $\text{M}^+$ ), 252 (base)

### 实施例 55

(a) 4 - 苄氧基丁醇的合成

室温下，在 60% 氢氧化钠 2.5g 的四氢呋喃 50ml 的悬浮液中缓慢地滴加 1,4-丁二醇 5.7g。室温下，向该反应溶液中滴加苄基溴 7.5ml 的四氢呋喃 20ml 溶液，在该温度下搅拌 2 小时。向反应溶液中加入 10% HCl 水溶液，用乙醚萃取。用碳酸氢钠水溶液洗涤有机层，用无水硫酸镁干燥后，减压下蒸馏出溶剂。用硅胶柱色谱 150g (用己烷-醋酸乙酯 4:1 洗脱) 精制残渣，得到标题化合物 5.5g (收率 48%)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.32 (s, 5H), 4.51 (s, 2H), 3.58 (m, 4H), 1.69 (m, 4H)

Mass,  $m/e$ : 180 ( $\text{M}^+$ ), 91 (base)

#### (b) 4-苄氧基丁酸的合成

将 4-苄氧基丁醇 3.0g 和 TEMPO (2, 2, 6, 6-四甲基-1-哌啶氧基, 自由基) 182mg 溶解在乙腈 60ml 和磷酸缓冲液 60ml (pH=6.7) 的混合溶液中。向该反应溶液中加入亚氯酸钠 ( $\text{NaClO}_2$ ) (3.8g) 水溶液 20ml、5% 次氯酸钠 ( $\text{NaClO}$ ) 水溶液 0.5ml, 在 35 $^\circ\text{C}$  下搅拌 5.5 小时。加入 2M 氢氧化钠水溶液使 pH=8.0, 搅拌 20 分钟后, 在冰冷下加入硫酸钠 (5.1g) 水溶液 84ml, 并使内部温度不超过 20 $^\circ\text{C}$ , 搅拌 30 分钟。该反应溶液用叔丁基甲基醚 50ml 洗涤后, 向水溶液中加入 1M 盐酸使 pH=3~4。用醋酸乙酯萃取该水溶液后, 依次用水、饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸镁干燥有机层。减压下, 蒸馏出有机层, 得到标题化合物 3.3g (收率 102%)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9.35 (br s, 1H), 7.31 (s, 5H), 4.50 (s, 2H), 3.53 (t,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H) 2.48 (m, 2H), 1.87 (m, 2H)

Mass,  $m/e$ : 194 ( $\text{M}^+$ ), 91 (base)

#### (c) 4-苄氧基丁酸丁二酰亚胺

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.32 (s, 5H), 4.52 (s, 2H),  
3.56 (t,  $J=5.9\text{Hz}$ , 2H), 2.79 (m, 2H), 2.07 (m, 2H)  
Mass,  $m/e$ : 193 ( $\text{M}^+-\text{Su}$ ), 91 (base)

(d) 与实施例 49 相同, 合成 5(3) - (3-苄氧基丙基) - 3  
(5) - (4-氟苯基) - 4 - (4-吡啶基) 吡唑。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.53 (dd,  $J=1.7, 4.5\text{Hz}$ , 2H),  
7.15 (m, 9H), 4.54 (s, 2H), 3.55 (t,  $J=5.7\text{Hz}$ , 2  
H), 2.84 (t-like, 2H), 1.97 (m, 2H)  
Mass,  $m/e$ : 387 ( $\text{M}^+$ ), 91 (base)

5

(e) 3(5) - (4-氟苯基) - 5(3) - (3-羟基丙基) - 4  
- (4-吡啶基) 吡唑的合成

将 5(3) - (3-苄氧基丙基) - 3(5) - (4-氟苯基) - 4 -  
(4-吡啶基) 吡唑 1.2g、环己烯 22ml、20% 氢氧化钡 0.2g 悬浮在  
10 100ml 的乙醇中, 加热回流 4 小时。放冷后, 用硅藻土过滤反应溶液,  
减压蒸馏出滤液。用乙醚洗涤得到的结晶, 得到标题化合物 0.8g (收  
率 91%)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 8.50 (dd,  $J=1.5, 4.4\text{Hz}$ , 2  
H), 7.23 (m, 4H), 4.43 (br s, 1H), 3.40 (m, 2H),  
2.61 (m, 2H), 1.70 (m, 2H)  
Mass,  $m/e$ : 297 ( $\text{M}^+$ ), 252 (base)

15

(f) 3(5) - (4-氟苯基) - 5(3) - [3 - (1-吡唑基) 丙  
基] - 4 - (4-吡啶基) 吡唑的合成

将 3(5) - (4-氟苯基) - 5(3) - (3-羟基丙基) - 4 -  
(4-吡啶基) 吡唑 125mg 及 37% 甲醛液 0.06ml 溶解在乙醇 5ml 中,  
向其中加入吡咯烷 0.07ml, 加热回流 6 小时。减压下浓缩反应液,  
20 用醋酸乙酯萃取, 用水、饱和食盐水依次洗涤。无水硫酸钠干燥后,  
减压下蒸馏出溶剂, 得到无色粘稠性物质 160mg。在冰冷下向该化合

物和二异丙基乙胺 0.7ml 的四氢呋喃 10ml 溶液中，滴加甲磺酰氯 0.04ml，搅拌 1.5 小时。用乙醚萃取反应液，用水、饱和食盐水依次洗涤。用无水硫酸钠干燥后，减压下蒸馏出溶剂，残渣溶解在四氢呋喃 5ml 中。另一方面，混合 60% 氯化钠 25mg 和二甲基甲酰胺 5ml，冰冷下加入吡唑 31mg，室温下搅拌 15 分钟。再次冰冷，滴加上述四氢呋喃溶液。室温下搅拌 2 小时后，用醋酸乙酯萃取，用水、饱和食盐水洗涤。用硫酸镁干燥后，减压下蒸馏出溶剂，用硅胶柱色谱 30g（用醋酸乙酯-甲醇 9:1 洗脱）精制残渣，得到白色固形物的标题化合物 71mg（收率 49%）。

10 白色固形物

熔点: 144.5~146.5℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.55 (dd,  $J=1.5, 4.4\text{ Hz}$ , 2H), 7.6~6.8 (m, 8H), 6.31 (dd,  $J=1.2, 2.1\text{ Hz}$ , 1H), 4.27 (t,  $J=6.3\text{ Hz}$ , 2H), 2.61 (t,  $J=6.8\text{ Hz}$ , 2H), 2.3~1.9 (m, 2H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 2930, 1604, 1520, 1222, 838  $\text{cm}^{-1}$

Mass.  $m/e$ : 347 ( $\text{M}^+$ ), 266 (base)

#### 实施例 56

15 3-(4-氟苯基)-1-甲基-5-[3-(4-硝基苯基)丙基]-4-(4-吡啶基)吡唑的合成

将 60% 氯化钠 20mg 悬浮在四氢呋喃 5ml 中，加入 3(5)-(4-氟苯基)-5(3)-[3-(4-硝基苯基)丙基]-4-(4-吡啶基)吡唑 191mg 的四氢呋喃 10ml 溶液，在室温搅拌 1 小时。将此反应液冷却到  $-70^\circ\text{C}$ ，加入甲基碘，在相同温度下搅拌 30 分钟，慢慢回到室温搅拌 1 小时。用饱和碳酸氢钠水洗涤后，用无水硫酸镁干燥、浓缩。用硅胶柱色谱（用硅胶 25g、氯仿-甲醇 100:1 洗脱，接着用硅胶 25g、己烷-醋酸乙酯-甲醇 4:4:0.5 洗脱）精制残渣，得到白色粉末的标题化合物（产量 87mg、44%）。

25 熔点: 129.1~131.8℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.55 (br d,  $J=5.7\text{Hz}$ , 2H)、  
 8.12 (m, 2H)、7.42~6.90 (m, 8H), 3.86 (s, 3H)  
 、2.69 (br m, 4H)、1.95 (br m, 2H)  
 $\text{IR}$  (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 1602、1516、1344  $\text{cm}^{-1}$   
 $\text{Mass. m/e}$ : 416 ( $\text{M}^+$ ), 266 (base)

### 实施例 57

5-[3-(4-氨基苯基)丙基]-3-(4-氟苯基)-1-甲基-4-(4-吡啶基)吡唑的合成

5 将 5-[3-(4-硝基苯基)丙基]-3-(4-氟苯基)-1-甲基-4-(4-吡啶基)吡唑 45mg 溶解在甲醇 6ml 中, 加入环己烯 2ml, 加入 10% 钨碳 45mg. 加热回流 2 小时后, 过滤。浓缩滤液, 定量地得到无色无定形的标题化合物 (产量 43mg)。

熔点: 80.5~81.1 $^{\circ}\text{C}$

10

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8.31 (br d,  $J=7.0\text{Hz}$ , 2H)、  
 7.38~6.58 (m, 8H)、7.04 (dd,  $J=1.8, 6.4\text{Hz}$ ,  
 2H)、3.83 (s, 3H)、2.76~2.42 (m, 4H)、1.83  
 (m, 2H)  
 $\text{IR}$  (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 3600~3200, 1604, 1516  $\text{cm}^{-1}$   
 $\text{Mass. m/e}$ : 386 ( $\text{M}^+$ ), 267 (base)

与实施例 56 相同, 合成以下的实施例 58~60 的化合物。

### 实施例 58

15 3-(4-氟苯基)-1-甲基-5-(3-苯基丙基)-4-(4-吡啶基)吡唑

白色固形物

熔点: 83~87 $^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.50 (dd,  $J=1.5, 4.6\text{ Hz}$ , 2H), 7.5~6.8 (m, 11H), 3.83 (s, 3H), 2.8~2.4 (m, 4H), 2.1~1.5 (m, 2H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 1596, 1522, 1444, 1218, 838  $\text{cm}^{-1}$

Mass.  $m/e$ : 371 ( $M^+$ ), 267 (base)

#### 实施例 59

1-甲基-3-(3,4-亚甲基二氧基苯基)-5-(3-苯基丙基)-4-(4-吡啶基)吡唑

5

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.52 (dd,  $J=1.9, 4.4\text{ Hz}$ , 2H), 7.43~6.60 (m, 10H), 5.92 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.77~2.49 (m, 4H), 2.07~1.70 (m, 2H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 2936, 1594, 1510, 1458, 1232  $\text{cm}^{-1}$

Mass.  $m/e$ : 397 ( $M^+$ , base)

#### 实施例 60

3-(3,4-二氟苯基)-1-甲基-5-(3-苯基丙基)-4-(4-吡啶基)吡唑

10

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.52 (dd,  $J=1.8, 4.4\text{ Hz}$ , 2H), 7.42~6.86 (m, 10H), 3.82 (s, 3H), 2.78~2.49 (m, 4H), 2.07~1.73 (m, 2H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 2944, 1596, 1522, 1454  $\text{cm}^{-1}$

Mass.  $m/e$ : 389 ( $M^+$ ), 285 (base)

#### 实施例 61

(a) 1-(2-苄氧基乙基)-3-(4-氟苯基)-5-(3-苯基丙基)-4-(4-吡啶基)吡唑及 1-(2-苄氧基乙基)-5-(4-氟苯基)-3-(3-苯基丙基)-4-(4-吡啶基)吡唑 (位置异

15



构体的混合物)的合成

将 3(5) - (4-氟苯基) - 5(3) - (3-苯基丙基) - 4-(4-吡啶基)吡唑 298mg 溶解在二甲基甲酰胺 5ml 中, 向其中加入 60% 氢氧化钠 40mg. 在室温下搅拌 40 分钟后, 滴入甲磺酸 2-苄氧基乙酯 189mg 的二甲基甲酰胺溶液 (5ml), 搅拌 3 小时. 反应终了后, 用醋酸乙酯萃取, 用水、饱和食盐水洗涤, 用硫酸镁干燥. 减压下蒸出溶剂, 将残渣用硅胶柱色谱 30g (用己烷-醋酸乙酯 2:1 洗脱) 精制, 得到无色粘稠性物质的标题化合物 312mg (收率: 76%).

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8.49 (dd,  $J=1.7, 4.5$  Hz, 0.7H), 8.39 (dd,  $J=1.5, 4.6$  Hz, 0.3H), 7.4~6.8 (m, 16H), 4.57 (s, 0.3H), 4.48 (s, 0.7H), 4.45~3.6 (m, 4H), 2.8~2.4 (m, 4H), 2.1~1.7 (m, 2H)

Mass.  $m/e$ : 491 ( $M^+$ ), 91 (base)

(b) 3-(4-氟苯基) - 1-(2-羟基乙基) - 5-(3-苯基丙基) - 4-(4-吡啶基)吡唑及 5-(4-氟苯基) - 1-(2-羟基乙基) - 3-(3-苯基丙基) - 4-(4-吡啶基)吡唑 (位置异构体的混合物)的合成

将 1-(2-苄氧基乙基) - 3-(4-氟苯基) - 5-(3-苯基丙基) - 4-(4-吡啶基)吡唑及 1-(2-苄氧基乙基) - 5-(4-氟苯基) - 3-(3-苯基丙基) - 4-(4-吡啶基)吡唑 (位置异构体的混合物) 279mg 溶解在乙醇 10ml 中, 加入环己烯 5ml 及氢氧化钨碳 (Pearlman 催化剂) 100mg, 加热回流. 12 小时后追加环己烯 2ml 及氢氧化钨碳 (Pearlman 催化剂) 80mg, 进而加热回流 8 小时. 将反应液进行硅藻土过滤、减压蒸馏得到的残渣用硅胶柱色谱 20g (用己烷-醋酸乙酯 1:1 洗脱) 精制, 得到无色粘稠性物质的标题化合物 129mg (收率: 56%).

无色粘稠性物质

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.51 (dd,  $J=1.7, 4.4$  Hz, 0.7H), 8.40 (dd,  $J=1.6, 4.5$  Hz, 0.3H), 7.4~6.8 (m, 11H), 4.4~3.9 (m, 4H), 2.9~2.5 (m, 4H), 2.1~1.7 (m, 2H)  
Mass,  $m/e$ : 401 ( $M^+$ ), 297 (base)

### 实施例 62

3-(4-氟苯基)-1-(2-二甲基氨基乙基)-5-(3-苯基丙基)-4-(4-吡啶基)吡唑及 5-(4-氟苯基)-1-(2-二甲基氨基乙基)-3-(3-苯基丙基)-4-(4-吡啶基)吡唑(位置异构体的混合物)

无色粘稠性物质

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.49 (dd,  $J=1.6, 4.5$  Hz, 0.7H), 8.36 (dd,  $J=1.6, 4.5$  Hz, 0.3H), 7.4~6.8 (m, 11H), 4.3~3.9 (m, 2H), 3.0~1.6 (m, 6H), 2.3~1.6 (m, 8H)  
Mass,  $m/e$ : 358 ( $M^+-70$ ), 58 (base)

### 10 实施例 63

3(5)-(4-氟苯基)-5(3)-(3-苯基丙酰基)-4-(4-吡啶基)吡唑的合成

将 3(5)-(4-氟苯基)-5(3)-(1-羟基-3-苯基丙基)-4-(4-吡啶基)吡唑 373mg 及 TEMPO 5mg 溶解在二氯甲烷 4ml 中, 向其中加入溴化钾 5mg 的水溶液 0.1ml, 在  $0^\circ\text{C}$  以下一边搅拌, 一边滴加饱和碳酸氢钠水溶液 2.4ml 和 5% 次氯酸钠水溶液 2.4ml 的混合液。达到室温后, 加入 10% 亚硝酸钠水溶液 4ml, 用醋酸乙酯 20ml 萃取 2 次, 合并有机层, 用饱和食盐水 10ml 洗涤。用无水硫酸钠干燥, 减压下蒸馏出溶剂后, 从醋酸乙酯重结晶, 得到白色粉末的标题化合物 228mg (收率: 61%)。

熔点:  $249\sim 251.5^\circ\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.58 (dd,  $J=1.5, 4.5\text{ Hz}$ , 2H),  
7.5~6.8 (m, 11H), 3.3~2.8 (m, 4H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 2930, 1682, 1606, 1508, 1234,  
838  $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$ : 371 ( $M^+$ , base)

与实施例 63 相同, 合成以下实施例 64 的化合物。

#### 实施例 64

5 (3) - [3 - (2 - 氟苯基) 丙酰基] - 3 (5) - (4 - 氟苯基)  
5 - 4 - (4 - 吡啶基) 吡唑

白色粉末

熔点: 212.1~213.7 $^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.60 (br d,  $J=5.7\text{ Hz}$ , 2H),  
7.39~6.90 (m, 10H), 3.14 (m, 4H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 1690, 1606, 1512  $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$ : 405 ( $M^+$ ), 370 (base)

#### 10 实施例 65

(R) - 3 (5) - (4 - 氟苯基) - 5 (3) - (1 - 苯基乙基氨基  
羰基) - 4 - (4 - 吡啶基) 吡唑的合成。

(a) 将 3 - (4 - 氟苯基) - 4 - (4 - 吡啶基) - 1 - (1 - 吡咯  
烷基甲基) 吡唑 967mg 溶解在四氢呋喃 40ml 中, 在 -70 $^{\circ}\text{C}$  以下一边  
15 搅拌, 一边向其中滴加 1.54M 丁基锂己烷溶液 2.3ml, 继续搅拌 30  
分钟, 接着滴加碳酸二乙酯 0.44ml。慢慢到室温, 继续搅拌 12 小时  
后, 加入 2M 盐酸 10ml。1 小时后, 用饱和碳酸氢钠水溶液调节成碱  
性, 用氯仿 60ml 萃取 2 次, 合并有机层, 用饱和食盐水 15ml 洗涤,  
用无水硫酸镁干燥。减压下蒸馏出溶剂后, 用硅胶柱色谱 50g (用醋  
20 酸乙酯洗脱) 精制残渣, 得到白色粉末的 3 (5) - 乙氧基羰基 - 5 (3)  
- (4 - 氟苯基) - 4 - (4 - 吡啶基) 吡唑 146mg (收率: 16%)。

熔点: 222.5~224.5 $^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 14.4~13.9 (bs, 1H), 8.52 (dd,  $J=1.8, 4.4$  Hz, 2H), 7.5~7.0 (m, 6H), 4.17 (q,  $J=7.0$  Hz, 2H), 1.13 (t,  $J=7.0$  Hz, 3H)  
IR (KBr)  $\nu_{\max}$ : 2810, 1720, 1608, 1524, 1210, 840  $\text{cm}^{-1}$   
Mass,  $m/e$ : 311 ( $M^+$ ), 209 (base)

(b) 将 3(5)-乙氧基羰基-5(3)-(4-氟苯基)-4-(4-吡啶基)吡唑 106mg 溶解在乙醇 5ml 和四氢呋喃 5ml 的混合液中, 向其中加入 1M 氢氧化钠水溶液 3ml, 60 $^{\circ}\text{C}$  下搅拌 3 小时。减压下浓缩, 用水 20ml 稀释后, 用 1M 盐酸 3ml 中和, 过滤析出的结晶, 得到白色粉末的 3(5)-羧基-5(3)-(4-氟苯基)-4-(4-吡啶基)吡唑 90mg (收率: 93%)。

熔点: 250 $^{\circ}\text{C}$  (分解)

10

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8.51 (m, 2H), 7.4~7.0 (m, 6H)  
IR (KBr)  $\nu_{\max}$ : 3180, 1650, 1526, 1222, 838  $\text{cm}^{-1}$   
Mass,  $m/e$ : 283 ( $M^+$ ), 209 (base)

(c) 将 5(3)-羧基-3(5)-(4-氟苯基)-4-(4-吡啶基)吡唑 142.8mg 溶解在二甲基甲酰胺 5ml 中, 在冰冷搅拌下向其中加入 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐 96.0mg、N-羟基苯并三唑-1-水合物 77.6mg 及 (R)-(+)-1-苯基乙胺 61.1mg 后, 室温下搅拌 3 小时。接着, 向反应溶液中加入水, 用氯仿萃取。用无水硫酸镁干燥有机层后, 减压下蒸馏出溶剂。用乙醚洗涤得到的残渣并干燥, 得到白色结晶的标题化合物 137.0mg。

20 熔点: 296.5~299.2 $^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 13.73 (bs, 1H), 8.55 (m, 1H), 8.42 (d,  $J=6.2\text{ Hz}$ , 2H), 7.31~7.11 (m, 1H), 5.14~4.97 (m, 1H), 1.44 (d,  $J=6.8\text{ Hz}$ , 3H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 3180, 1630, 1604, 1536, 1500, 1222  $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$ : 386 ( $\text{M}^+$ ), 120 (base)

与实施例 65 相同, 合成以下实施例 66~69 的化合物。

#### 实施例 66

5 (S)-3(5)-(4-氟苯基)-5(3)-(1-苯基乙基氨基羰基)-4-(4-吡啶基)吡唑

熔点: 296.7~299.3 $^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 13.74 (bs, 1H), 8.57 (m, 1H), 8.43 (dd,  $J=1.5, 4.5\text{ Hz}$ , 2H), 7.47~7.02 (m, 11H), 5.22~4.89 (m, 1H), 1.44 (d,  $J=7.0\text{ Hz}$ , 3H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 3200, 1630, 1602, 1544, 1500, 1218  $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$ : 386 ( $\text{M}^+$ ), 120 (base)

10 实施例 67

5(3)-(2-氟苄基氨基羰基)-3(5)-(4-氟苯基)-4-(4-吡啶基)吡唑

熔点: 245.2~246.5 $^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 13.82 (bs, 1H), 8.74 (bt,  $J=5.9\text{Hz}$ , 1H), 8.45 (dd,  $J=1.5, 4.6\text{Hz}$ , 2H), 7.49~7.12 (m, 10H), 4.46 (d,  $J=5.9\text{Hz}$ , 2H)  
IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 3352, 1658, 1606, 1532, 1510, 1234  $\text{cm}^{-1}$   
Mass,  $m/e$ : 406 ( $\text{M}^+$ ), 371 (base)

### 实施例 68

3(5)-苄基氨基羰基-5(3)-(4-氟苯基)-4-(4-吡啶基)吡唑

5 白色粉末

熔点: 255°C (分解)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 13.8~13.6 (bs, 1H), 8.8~8.6 (bs, 1H), 8.5~8.4 (m, 2H), 7.5~7.0 (m, 6H), 4.42 (s, 1H), 4.35 (s, 1H)  
IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 3296, 2920, 1650, 1606, 1510, 1226, 960, 826  $\text{cm}^{-1}$   
Mass,  $m/e$ : 372 ( $\text{M}^+$ ), 106 (base)

### 实施例 69

10 3-(4-氟苯基)-5-(4-甲氧基苄基氨基羰基)-1-甲基-4-(4-吡啶基)吡唑

白色结晶

熔点: 162.3~164.8°C

15

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.50 (dd,  $J=1.5, 4.4\text{Hz}$ , 2H), 7.35~6.74 (m, 10H), 5.50 (br s, 1H), 4.37 (s, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.19 (s, 3H), 3.79 (s, 3H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 3280, 1634, 1604, 1514, 1252  $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$ : 416 ( $\text{M}^+$ ), 121 (base)

### 实施例 70

3(5) - (4-氟苯基) - 5(3) - (N-甲基-2-氯苄基氨基羧基) - 4 - (4-吡啶基) 吡唑的合成

5 将 3(5) - (4-氟苯基) - 4 - (4-吡啶基) 吡唑 - 5(3) - 羧酸 120mg、N-甲基-2-氯苄胺 80mg、水溶性碳化二亚胺·盐酸盐 (WSC·HCl) 89mg、1-羟基苯并三唑·1水合物 (HOBt·H<sub>2</sub>O) 71mg 溶解在四氢呋喃 10mg 中，加入三乙胺 47mg，室温下搅拌 3 小时。加入氯仿，用饱和食盐水洗涤，用无水硫酸镁干燥后，浓缩。用硅胶柱  
10 色谱 20g (用氯仿-甲醇 100: 1 洗脱) 精制残渣，得到无色粉末的标题化合物 (产量 140mg、78%)。

熔点: 198.4~199.3°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.52 (m, 2H)、7.37~7.05 (m, 10H)、4.81 (m, 2H)、3.83 (s, 3H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 3200~2500, 1728, 1628, 1512  $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$ : 385 ( $\text{M}^+ - \text{Cl}$ ), 125 (base)

15 与实施例 70 相同，合成以下实施例 71~81 的化合物。

### 实施例 71

3(5) - (4-氟苯基) - 5(3) - (N-甲基-2-甲氧基苄基氨基羧基) - 4 - (4-吡啶基) 吡唑

熔点: 214.8~215.6°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.45 (dd,  $J=1.5, 3.3\text{ Hz}$ , 2H), 7.41~6.87 (m, 10H), 4.67 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.81 (br s, 3H)  
IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 3200~2500, 1606, 1494  $\text{cm}^{-1}$   
Mass.  $m/e$ : 416 ( $\text{M}^+$ ), 91 (base)

### 实施例 72

5 3(5) - (4-氟苯基) - 5(3) - (N-甲基苄基氨基羰基) -  
4 - (4-吡啶基) 吡唑  
白色结晶  
熔点: 231.5~232.6 $^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 13.70 (br s, 1H), 8.47~8.35 (m, 2H), 7.52~7.07 (m, 11H), 4.63 (br s, 1H), 4.53 (br s, 1H), 2.83 (br s, 1.5H), 2.76 (br s, 1.5H)  
IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 3036, 1632, 1604, 1506, 1236  $\text{cm}^{-1}$   
10 Mass.  $m/e$ : 386 ( $\text{M}^+$ ), 120 (base)

### 实施例 73

15 3(5) - (4-氟苯基) - 5(3) - (N-甲基-4-甲氧基苄基氨基羰基) - 4 - (4-吡啶基) 吡唑  
白色结晶  
熔点: 225.8~228.4 $^{\circ}\text{C}$



$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 13.72 (br s, 1H), 8.51~8.37 (m, 2H), 7.49~6.75 (m, 10H), 4.55 (s, 1H), 4.40 (s, 1H), 3.75 (s, 1.5H), 3.72 (s, 1.5H), 2.81 (s, 1.5H), 2.73 (s, 1.5H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 2836, 1624, 1606, 1512, 1242, 1224  $\text{cm}^{-1}$

Mass.  $m/e$ : 416 ( $M^+$ ), 121 (base)

#### 实施例 74

5 (3) - (N-乙基苄基氨基羰基) - 3(5) - (4-氟苯基) - 4 - (4-吡啶基) 吡啶

5 白色结晶

熔点: 202.9~204.6 $^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 13.67 (br s, 1H), 8.49~8.29 (m, 2H), 7.50~7.05 (m, 11H), 4.64 (s, 2H), 4.44 (br s, 2H), 1.07~0.92 (m, 3H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 3060, 1626, 1604, 1496, 1224  $\text{cm}^{-1}$

Mass.  $m/e$ : 400 ( $M^+$ ), 91 (base)

#### 实施例 75

10 1-乙基-5-(N-甲基苄基氨基羰基) - 3 - (4-氟苯基) - 4 - (4-吡啶基) 吡啶

熔点: 148.0~149.3 $^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.63~8.30 (m, 2H), 7.50~6.90 (m, 11H), 4.85~4.00 (m, 4H), 2.95 (s, 1.2 H), 2.50 (s, 1.8H), 1.55 (t;  $J=7.3\text{Hz}$ , 1.2H), 1.53 (t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 1.8H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 1644, 1605, 1449, 1218  $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$ : 414 ( $M^+$ ), 91 (base)

### 实施例 76

1-乙基-5-(N-乙基苄基氨基羰基)-3-(4-氟苯基)-4-(4-吡啶基)吡唑

5 熔点: 114.9~116.7 $^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.63~8.35 (m, 2H), 7.50~6.90 (m, 11H), 4.85~2.75 (m, 6H), 1.53 (t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 3H), 1.09 (t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 1.5H), 0.77 (t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 1.5H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 1635, 1605, 1446, 1224  $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$ : 428 ( $M^+$ ), 91 (base)

### 实施例 77

3-(4-氟苯基)-1-甲基-5-(N-甲基苄基氨基羰基)-4-(4-吡啶基)吡唑

淡黄色结晶

熔点: 149.1~150.2 $^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.58~8.37 (m, 2H), 7.46~6.75 (m, 11H), 4.66 (br s, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.88 (s, 1H), 2.97 (s, 2H), 2.52 (s, 1H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 3036, 1624, 1604, 1524, 1448, 1216  $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$ : 400 ( $M^+$ ), 132 (base)

## 实施例 78

5- (N-乙基苄基氨基羰基) - 3- (4-氟苯基) - 1-甲基-4- (4-吡啶基) 吡唑

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.58~8.39 (m, 2H), 7.46~6.73 (m, 11H), 3.94 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 1.10 (t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 1.5H), 0.80 (t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 1.5H)

IR (ヌジヨール)  $\nu_{\text{max}}$ : 2728, 1644, 1606, 1310  $\text{cm}^{-1}$

Mass.  $m/e$ : 414 ( $\text{M}^+$ ), 280 (base)

## 实施例 79

3- (4-氟苯基) - 1-甲基-5- (N-甲基-4-甲氧基苄基氨基羰基) - 4- (4-吡啶基) 吡唑

白色结晶

熔点: 150.1~152.6 $^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.59~8.37 (m, 2H), 7.45~6.66 (m, 10H), 4.61 (br s, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.89 (s, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.76 (s, 1H), 2.94 (s, 1H), 2.50 (s, 2H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 2936, 1622, 1600, 1508, 1252, 1244  $\text{cm}^{-1}$

Mass.  $m/e$ : 430 ( $\text{M}^+$ ), 121 (base)

## 实施例 80

1-乙基-3- (4-氟苯基) - 5- (N-甲基-2-吡啶基甲基氨基羰基) - 4- (4-吡啶基) 吡唑

白色结晶

熔点: 144.4~146.8 $^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.56~8.39 (m, 3H), 7.77~6.62 (m, 9H), 4.76 (br s, 2H), 4.66~4.16 (m, 2H), 2.98 (s, 1H), 2.69 (s, 2H), 1.68~1.45 (m, 3H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 2932, 1646, 1602, 1524, 1408, 1218  $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$ : 415 ( $\text{M}^+$ ), 93 (base)

### 实施例 81

3-(4-氟苯基)-1-(2-羟基乙基)-5-(N-甲基苄基氨基羰基)-4-(4-吡啶基)吡唑

5 白色结晶

熔点: 135.9~138.1 $^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.60~8.35 (m, 2H), 7.46~6.74 (m, 11H), 4.79~3.93 (m, 6H), 3.79~3.21 (br s, 1H), 2.94 (s, 1H), 2.48 (s, 2H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 3196, 1632, 1606, 1446, 1224  $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$ : 430 ( $\text{M}^+$ ), 91 (base)

与实施例 49 相同, 合成以下实施例 82~85 的化合物。

10 实施例 82

5(3)-(苄氧基甲基)-3(5)-(4-氟苯基)-4-(4-吡啶基)吡唑

熔点: 177.6~180.2 $^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.52 (dd,  $J=1.4, 4.4\text{ Hz}$ , 2H), 7.42~7.02 (m, 9H), 7.14 (dd,  $J=1.4, 4.4\text{ Hz}$ , 2H), 4.61 (s, 2H), 4.58 (s, 2H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 2920, 1606, 1516, 1240, 834  $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$ : 359 ( $M^+$ ), 252, 91 (base)

### 实施例 83

5 (3) - [1 - (苄氧基) 乙基] - 3 (5) - (4 - 氟苯基) - 4 - (4 - 吡啶基) 吡啶

5 无色粉末

熔点: 169.2~173.5 $^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.54 (dd,  $J=1.8, 4.4\text{ Hz}$ , 2H), 7.45~6.89 (m, 9H), 7.09 (dd,  $J=1.8, 4.4\text{ Hz}$ , 2H), 4.70 (q,  $J=6.6\text{ Hz}$ , 2H), 4.48 (s, 1H), 4.40 (s, 1H), 1.52 (d,  $J=6.6\text{ Hz}$ , 3H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 2900, 1604, 1518, 1220, 838  $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$ : 373 ( $M^+$ ), 266, 237, 91 (base)

### 实施例 84

10 5 - [1 - (苄氧基) 乙基] - 3 - (4 - 氟苯基) - 1 - 甲基 - 4 - (4 - 吡啶基) 吡啶

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.52 (dd,  $J=1.6, 4.4\text{ Hz}$ , 2H), 7.41~6.91 (m, 9H), 7.00 (dd,  $J=1.7, 4.4\text{ Hz}$ , 2H), 4.62 (q,  $J=6.8\text{ Hz}$ , 1H), 4.38 (s, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.08 (s, 3H), 1.59 (d,  $J=6.8\text{ Hz}$ , 3H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 2940, 1604, 1446, 1220, 840  $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$ : 387 ( $\text{M}^+$ ), 281, 91 (base)

### 实施例 85

3-(4-氟苯基)-1-甲基-5-[1-(1-苯基乙氧基)乙基]-4-(4-吡啶基)吡唑

5

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.43 (dd,  $J=1.8, 4.4\text{ Hz}$ , 1H), 8.39 (dd,  $J=1.8, 4.4\text{ Hz}$ , 1H), 7.41~6.97 (m, 9H), 6.84 (dd,  $J=1.8, 4.2\text{ Hz}$ , 1H), 6.78 (dd,  $J=1.8, 4.2\text{ Hz}$ , 1H), 4.58~4.24 (m, 2H), 4.11 (s, 1.5H), 3.97 (s, 1.5H), 1.56~1.34 (m, 6H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 2980, 1602, 1448, 1224, 840  $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$ : 401 ( $\text{M}^+$ ), 281, 105 (base)

### 实施例 86

(a) 与实施例 49 相同, 合成 5(3)-(2-苄基-1,3-二氧杂戊环-2-基)甲基-3(5)-(4-氟苯基)-4-(4-吡啶基)吡唑。

10

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.39 (dd,  $J=1.5, 4.4\text{ Hz}$ , 2H), 7.34~6.97 (m, 9H), 7.00 (dd,  $J=1.6, 4.6\text{ Hz}$ , 2H), 4.00~3.66 (m, 4H), 3.11 (s, 2H), 2.70 (s, 2H)

Mass,  $m/e$ : 415 ( $M^+$ ), 338, 163 (base), 91

(b) 3(5) - (4-氟苯基) - 5(3) - (2-氧代-3-苯基丙基) - 4 - (4-吡啶基) 吡唑的合成

将 5(3) - (2-苄基-1,3-二氧杂戊环-2-基) 甲基 - 3(5) - (4-氟苯基) - 4 - (4-吡啶基) 吡唑 110mg 溶解在 3M 盐酸 10ml 中, 加热回流 3 小时。反应液回到室温后, 用饱和碳酸氢钠水中和, 用醋酸乙酯 100ml 萃取, 用硫酸镁干燥后, 减压下蒸馏出溶剂。用硅胶柱色谱 30g (用醋酸乙酯-己烷 1:1 洗脱) 精制残渣, 得到无色粉末状的标题化合物 68mg (收率: 71%)。

10 熔点: 187.7~193.5 $^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 10.70 (br s, 1H), 8.49 (dd,  $J=1.5, 4.4\text{ Hz}$ , 2H), 7.61~7.00 (m, 9H), 6.93 (dd,  $J=1.8, 4.4\text{ Hz}$ , 2H), 3.84 (s, 2H), 3.78 (s, 2H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 1710, 1604, 1512, 1228, 838  $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$ : 371 ( $M^+$ ), 252, 91 (base)

与实施例 86 相同, 合成以下实施例 87 的化合物。

实施例 87

15 3 - (4-氟苯基) - 1 - 甲基 - 5 - (2-氧代-3-苯基丙基) - 4 - (4-吡啶基) 吡唑

熔点: 148.1~151.0 $^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.47 (dd,  $J=1.7, 4.4\text{ Hz}$ , 2H), 7.42~7.01 (m, 9H), 6.93 (dd,  $J=1.8, 4.4\text{ Hz}$ , 2H), 3.77 (s, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.68 (s, 3H)  
 IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 1710, 1604, 1520, 1216, 838  $\text{cm}^{-1}$   
 Mass,  $m/e$ : 385 ( $\text{M}^+$ ), 266, 91 (base)

### 实施例 88

3(5) - (4-氟苯基) - 5(3) - (2-羟基-3-苯基丙基) - 4-(4-吡啶基)吡唑的合成

5 将 3(5) - (4-氟苯基) - 5(3) - (2-氧代-3-苯基丙基) - 4-(4-吡啶基)吡唑 48mg 溶解在四氢呋喃 10ml 中, 加入氯化锂铝 10mg, 室温下搅拌 1 小时。加入饱和碳酸氢钠水 10ml, 用醋酸乙酯 100ml 萃取, 用硫酸镁干燥后, 减压下蒸馏出溶剂。用硅胶柱色谱 30g (用醋酸乙酯-己烷 2:1 洗脱) 精制得到残渣, 得到无色无定形的标题化合物 42mg (收率: 89%)。

无色无定形化合物

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.49 (dd,  $J=1.8, 4.4\text{ Hz}$ , 2H), 7.40~6.88 (m, 10H), 6.98 (dd,  $J=1.5, 4.4\text{ Hz}$ , 2H), 4.28~4.00 (m, 1H), 2.91~2.77 (m, 4H)  
 IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 3216, 1604, 1516, 1226, 838  $\text{cm}^{-1}$   
 Mass,  $m/e$ : 373 ( $\text{M}^+$ ), 252 (base)

### 实施例 89

15 3(5) - (4-氟苯基) - 5(3) - (2-苯氧基乙基) - 4-(4-吡啶基)吡唑的合成

将 3-(4-氟苯基) - 4-(4-吡啶基) - 1-(1-吡咯烷基甲基)吡唑 322mg 溶解在四氢呋喃 10ml 中, 在  $-65^\circ\text{C}$  以下一边搅拌, 一边向其中滴加 1.54M 丁基锂己烷溶液 1.3ml, 继续搅拌 30 分钟, 接着, 滴加 2-苯氧基乙基溴 402mg 的四氢呋喃溶液 5ml。慢慢回到



室温, 继续搅拌 18 小时后, 加入 2M 盐酸 3ml. 40 分钟后, 用饱和碳酸氢钠水溶液调节成碱性, 用醋酸乙酯 20ml 萃取 2 次, 合并有机层, 用饱和食盐水 5ml 洗涤, 用无水硫酸镁干燥. 减压下蒸馏出溶剂后, 用硅胶柱色谱 40g (用己烷-醋酸乙酯 1:1 洗脱) 精制残渣, 得到白色粉末的标题化合物 12mg (收率: 3%).

熔点: 160 ~ 162°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.55 (dd,  $J=1.7, 4.4\text{ Hz}$ , 2H), 7.5~6.7 (m, 11H), 4.22 (t,  $J=6.0\text{ Hz}$ , 2H), 3.17 (t,  $J=6.0\text{ Hz}$ , 2H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 2950, 1602, 1514, 1238, 836  $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$ : 359 ( $\text{M}^+$ ), 77 (base)

与实施例 89 相同, 合成以下实施例 90 的化合物.

#### 10 实施例 90

3(5) - (4-氟苯基) - 5(3) - (3-氧代-3-苯基丙基) - 4 - (4-吡啶基) 吡唑

熔点: 140.2 ~ 141.4°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.48 (dd,  $J=1.5, 4.6\text{ Hz}$ , 2H), 8.03~6.92 (m, 11H), 4.66 (t,  $J=6.2\text{ Hz}$ , 2H), 3.66 (t,  $J=6.2\text{ Hz}$ , 2H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 3450, 3050, 1678, 1602, 1524  $\text{cm}^{-1}$

15 Mass,  $m/e$ : 371 ( $\text{M}^+$ ), 266 (base)

#### 实施例 91

与实施例 88 相同, 合成 3(5) - (4-氟苯基) - 5(3) - (3-羟基-3-苯基丙基) - 4 - (4-吡啶基) 吡唑

无色无定形化合物

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.50 (dd,  $J=1.6, 4.4\text{ Hz}$ , 2H), 7.38~6.86 (m, 10H), 7.05 (dd,  $J=1.5, 4.4\text{ Hz}$ , 2H), 4.81 (t, 1H,  $J=6.3\text{ Hz}$ ), 2.86 (t, 2H,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 2.13 (t, 2H,  $J=6.6\text{ Hz}$ )

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 3200, 1606, 1520, 1222, 836  $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$ : 373 ( $M^+$ ), 253 (base)

### 实施例 92

与实施例 1 相同, 合成 3(5) - (4-氟苯基) - 5(3) - [1-羟基 - 3 - (2-吡啶基) - 2-丁烯基] - 4 - (4-吡啶基) 吡唑。

5 白色无定形化合物

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.52 (dd,  $J=1.6, 4.5\text{ Hz}$ , 2H), 8.5~8.3 (m, 1H), 7.7~6.6 (m, 9H), 5.75 (d,  $J=8.8\text{ Hz}$ , 1H), 1.97 (d,  $J=1.1\text{ Hz}$ , 3H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 3180, 1606, 1518, 1434, 1222, 838  $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$ : 386 ( $M^+$ ), 368 (base)

### 实施例 93

与实施例 70 相同, 合成 3(5) - (4-氟苯基) - 4 - (4-吡啶基) - 5(3) - [N - (1, 2, 3, 4-四氢异喹啉基) 羰基] 吡唑。

10 白色结晶

熔点: 234.2~236.7 $^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.39 (br s, 2H), 7.44~6.97 (m, 10H), 4.85 (br s, 1H), 4.40 (br s, 1H), 3.96~3.85 (m, 1H), 3.62~3.40 (m, 1H), 3.04~2.74 (m, 1H), 2.61~2.13 (m, 1H)

IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$ : 2856, 1632, 1604, 1492, 1224  $\text{cm}^{-1}$

Mass,  $m/e$ : 398 ( $\text{M}^+$ ), 132 (base)

以下例示含有本发明化合物的药剂的制剂例。

制剂例 A: 片剂

片剂:

	mg/片
活性成分	30.0
淀粉	5.0
乳糖	132.0
羧甲基纤维素钙	10.0
滑石粉	1.0
硬脂酸镁	2.0
	180.0

- 5 将活性成分粉碎到 70 微米以下的粒度，向其中加入淀粉、乳糖及羧甲基纤维素钙后，充分混合。向上述混合粉体中加入 10% 的淀粉糊后，搅拌混合并制成颗粒。干燥后将粒径调整为 1000 微米左右，向其中混入滑石粉及硬脂酸镁，制成片剂。