

[19]中华人民共和国专利局

[51]Int.Cl⁶



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 92103130.0

C07D241 / 18
C07D417 / 12
C07D401 / 12 C07D403 / 12
C07D409 / 12 C07D405 / 12
A61K 31 / 505

[45]授权公告日 1998年6月3日

[11] 授权公告号 CN 1038586C

[22]申请日 92.4.30 [24]颁证日 98.3.19

[21]申请号 92103130.0

[30]优先权

[32]91.5.1 [33]JP[31]100049 / 91

[73]专利权人 大塚制药株式会社

地址 日本东京

[72]发明人 利根齐 佐藤诚司 佐藤英昭

田村克己 宫崎俊树 中野善正

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标
事务所

代理人 吴大建

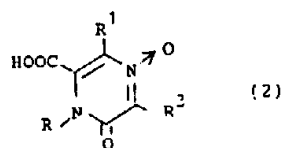
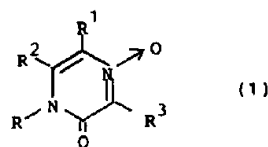
审查员 冯吾战

权利要求书 13 页 说明书 102 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 吡嗪衍生物的制备方法

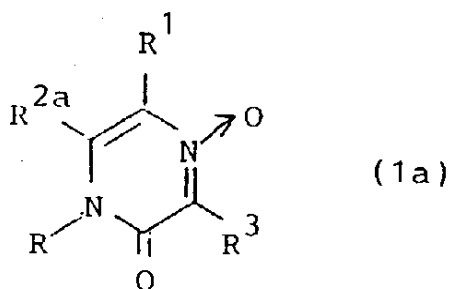
[57]摘要

本文公开了式(1)所示吡嗪衍生物的制备方法,其中,式(1)中的R²是 的化合物如下制备:将式(2)所示吡嗪化合物与式(3)所示胺化合物反应。式(1)所示吡嗪衍生物及其盐对于由于刺激从荷兰猪的巨噬细胞释放的过氧化物基有抑制作用和对 Masugi 肾炎有抗蛋白尿活性。上述式中各基团的意义详见说明书。



权 利 要 求 书

1. 式(1a)所示吡嗪衍生物的制备方法



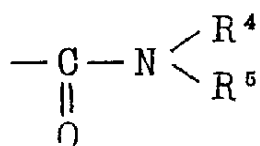
式中

R 是氢原子或低级烷基；

R^1 是低级烷氧基，低级烷基或羟基；

R^3 是低级烷基，苯基，苯基—低级烷基，低级链烯基或吡啶—低级烷基；

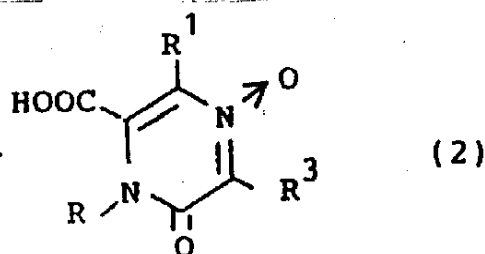
R^{2a} 是如下基团



其中， R^4 和 R^5 可以相同也可以不同，它们是：氢原子；环烷基；低级烷基；可取代有 1—3 个选自低级烷氧基、低级烷硫基、低级烷基、羟基和苯基的取代基的苯基；取代有烷撑二氧基的苯基；苯环上可取代有 1—3 个选自低级烷氧基、苯基—低级烷氧基、羟基、低级烷基和卤原子的苯基—低级烷基，在该苯基—低级烷基

的烷基部分可取代有羟基；在苯环上可取代有1—3个低级烷氧基的苯氧基—低级烷基；含1—2个选自氮、氧和硫的杂原子的饱和的或不饱和的5—10元单环或双环杂环基，该杂环基可取代有低级烷氧基或氧代基；饱和的或不饱和的5—10元单环或双环杂环基取代的低级烷基，该杂环基有1—2个选自氮、氧和硫的杂原子并可以取代有烷氧基羰基或氧代基，并且低级烷基上可以取代有羧基、苯并噻唑基氨基羰基或低级烷氧基羰基；可以有1—5个选自羟基和低级烷基的取代基的2,3—二氢茚基； R^4 和 R^5 还可以通过与其直接键合的氮原子及有或无其它氮原子、氧原子或硫原子一起形成5—或6—元饱和杂环基，该杂环基可以取代有氧代基，低级烷氧基羰基，吡啶基或在吡嗪环上可有1—4个选自氧代基和低级烷基的取代基的吡嗪基羰基；该杂环基还可取代有苯基、该苯基上可以有1—3个选自低级烷氧基、低级烷基和低级烷酰基的取代基，苯甲酰基、该苯甲酰基的苯环上可以有1—3个选自低级烷氧基和羟基的取代基，苯环上取代有低级烷撑二氧基的苯甲酰基，可以有1—3个选自低级烷氧基和卤原子的取代基的苯基—低级烷基，苯环上可以有1—3个选自羟基和低级烷氧基的取代基的苯基—低级链烯基羰基；

所述方法包括将式(2)所示吡嗪化合物



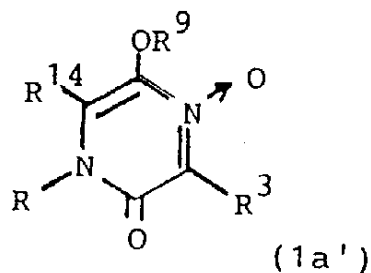
式中， R 、 R^1 和 R^3 的意义同上

与式(3)所示胺化合物反应



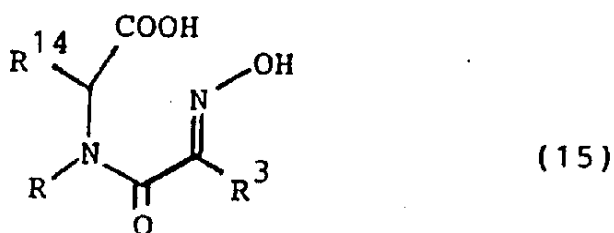
式中, R^4 和 R^5 的意义同上。

2. 式(1a')所示吡嗪衍生物的制备方法



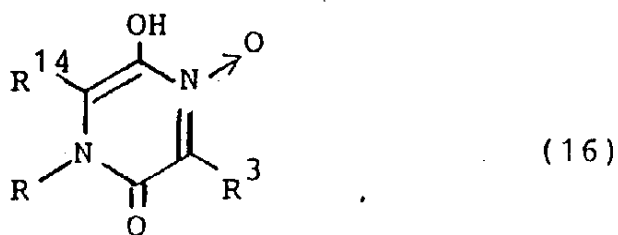
式中: R 和 R^3 的意义如权利要求 1 中所述; R^9 为苯基—低级烷氧基; R^{14} 为苯基—低级烷基, 苯环上可带有 1—3 个选自低级烷氧基、苯基—低级烷氧基、低级烷基和羟基的取代基;

该方法包括将化合物(15)



式中 R 、 R^3 和 R^{14} 的意义同上

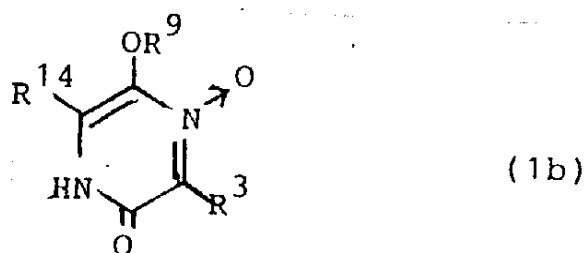
进行闭环反应, 得到式(16)所示的化合物



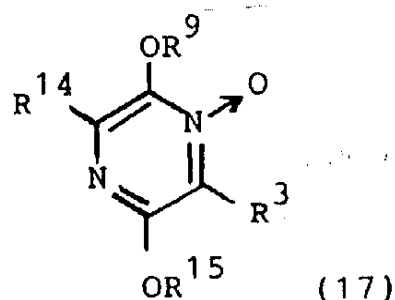
式中 R 、 R^3 和 R^{14} 的意义同上

然后,将该化合物(16)用烷基化试剂烷基化制得需要的化合物(1a')。

3. 式(1b)所示吡嗪衍生物的制备方法

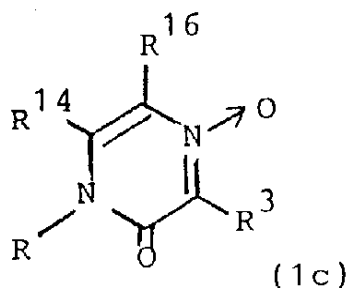


式中, R^3 、 R^9 和 R^{14} 的意义如权利要求 2 中所述, 该方法包括将式(17)所示化合物水解



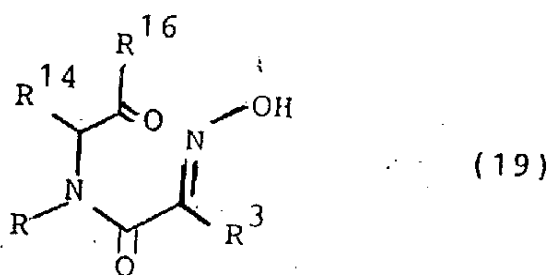
式中, R^3 、 R^9 和 R^{14} 如上所述, R^{15} 是具有 1—3 个选自低级烷基和苯基的取代基的甲硅烷基。

4. 式(1c)所示吡嗪衍生物的制备方法



式中: R 、 R^3 和 R^{14} 如权利要求 2 中所述, R^{16} 为低级烷基;

该方法包括将式(19)所示化合物进行闭环反应



式中, R 、 R^3 、 R^{14} 和 R^{16} 如上所述。

5. 权利要求 1 的制备方法, 其中, R 为 H , 且 R^1 为低级烷氧基。

6. 权利要求 1 的制备方法, 其中, R 为 H , 且 R^1 为低级烷基。

7. 权利要求 1 的制备方法, 其中, R 为低级烷基。

8. 权利要求 5 的制备方法, 其中, R^3 为低级烷基。

9. 权利要求 5 的制备方法, 其中, R^3 为低级链烯基。

10. 权利要求 5 的制备方法, 其中, R^3 为苯基、苯基—低级烷基或吲哚基—低级烷基。

11. 权利要求 6 的制备方法, 其中, R^3 为低级烷基。

12. 权利要求 6 的制备方法, 其中, R^3 为低级链烯基。

13. 权利要求 6 的制备方法, 其中, R^3 为苯基、苯基—低级烷基或吲哚基—低级烷基。

14. 权利要求 8 的制备方法, 其中, R^4 和 R^5 相同或不同, 为: 氢; 低级烷基; 或者苯基—低级烷基, 其中的苯环上可具有 1—3 个选自低级烷氧基、苯基—低级烷氧基、羟基、低级烷基和卤原子的取代基, 而低级烷基部分可具有羟基取代基。

15. 权利要求 8 的制备方法, 其中, R^4 和 R^5 与其直接连接的氮原子一起形成 5 或 6 元饱和杂环基, 它可带或不带其它氮原子、氧原子或硫原子, 并可带有下列取代基: 氧代基; 低级烷氧羰基; 吡啶基; 吡嗪羰基, 其中的吡嗪环上可带有 1—4 个选自氧代基和低级烷基的取代基; 苯基, 其中的苯环上可带有 1—3 个选自低级烷氧基、低级烷基和低级烷酰基的取代基; 苯甲酰基, 其中的苯环上可带有 1—3 个选自低级烷氧基和羟基的取代基; 苯环上可带有低级亚烷二氧基取代基的苯甲酰基; 苯基—低级烷基, 它可带有 1—3 个选自低级烷氧基和卤原子的取代基; 或者苯基—低级链烯基羰基, 其中的苯环上可带有 1—3 个选自羟基和低级烷氧基的取代基。

16. 权利要求 8 的制备方法, 其中, R^4 和 R^5 相同或不同, 为: 氢原子; 低级烷基; 饱和或不饱和 5—10 元单环或双环杂环基; 它具有 1—2 个选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子, 该杂环基上可带有低级烷氧基或氧代基取代基; 饱和或不饱和 5—10 元单环或双环杂环基取代的低级烷基, 其中的杂环基具有 1—2 个选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子, 并可带有低级烷氧基羰基或氧代基取代基, 而烷基部分可带有羧基、苯并噻唑氨基羰基或低级烷氧基羰基取代基。

17. 权利要求 8 的制备方法, 其中, R^4 和 R^5 相同或不同, 为: 氢原子; 环烷基; 低级烷基; 苯基, 其中苯环上可带有 1—3 个选自低级烷氧基、低级烷硫基、低级烷基、羟基和苯基的取代基; 苯环上带有低级亚烷二氧基取代基的苯基; 苯氧基—低级烷基, 其中的苯环上可带有 1—3 个低级烷氧基取代基; 或者 2,3—二氢茚

基，它可帶有 1—5 个选自羟基和低级烷基的取代基。

18. 权利要求 9 的制备方法，其中， R^4 和 R^5 相同或不同，为：氢；低级烷基；或者苯基—低级烷基，其中的苯环上可具有 1—3 个选自低级烷氧基、苯基—低级烷氧基、羟基、低级烷基和卤原子的取代基，而低级烷基部分可具有羟基取代基。

19. 权利要求 9 的制备方法，其中， R^4 和 R^5 与其直接连接的氮原子一起形成 5 或 6 元饱和杂环基，它可带或不带其它氮原子、氧原子或硫原子，并可带有下列取代基：氧代基；低级烷氧羰基；吡啶基；吡嗪羰基，其中的吡嗪环上可帶有 1—4 个选自氧代基和低级烷基的取代基；苯基，其中的苯环上可帶有 1—3 个选自低级烷氧基、低级烷基和低级烷酰基的取代基；苯甲酰基，其中的苯环上可帶有 1—3 个选自低级烷氧基和羟基的取代基；苯环上可帶有低级亚烷二氧基取代基的苯甲酰基；苯基—低级烷基，它可帶有 1—3 个选自低级烷氧基和卤原子的取代基；或者苯基—低级链烯基羰基，其中的苯环上可帶有 1—3 个选自羟基和低级烷氧基的取代基。

20. 权利要求 9 的制备方法，其中， R^4 和 R^5 相同或不同，为：氢原子；低级烷基；饱和或不饱和 5—10 元单环或双环杂环基，它具有 1—2 个选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子，该杂环基上可帶有低级烷氧基或氧代基取代基；饱和或不饱和 5—10 元单环或双环杂环基取代的低级烷基，其中的杂环基具有 1—2 个选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子，并可帶有低级烷氧基羰基或氧代基取代基，而烷基部分可帶有羰基、苯并噻唑氨基羰基或低级烷氧基羰基取代基。

21. 权利要求 9 的制备方法, 其中, R^4 和 R^5 相同或不同, 为: 氢原子; 环烷基; 低级烷基; 苯基, 其中苯环上可带有 1—3 个选自低级烷氧基、低级烷硫基、低级烷基、羟基和苯基的取代基; 苯环上带有低级亚烷二氧基取代基的苯基; 苯氧基—低级烷基, 其中的苯环上可带有 1—3 个低级烷氧基取代基; 或者 2,3—二氢茚基, 它可带有 1—5 个选自羟基和低级烷基的取代基。

22. 权利要求 10 的制备方法, 其中, R^4 和 R^5 相同或不同, 为: 氢; 低级烷基; 或者苯基—低级烷基, 其中的苯环上可具有 1—3 个选自低级烷氧基、苯基—低级烷氧基、羟基、低级烷基和卤原子的取代基, 而低级烷基部分可具有羟基取代基。

23. 权利要求 10 的制备方法, 其中, R^4 和 R^5 与其直接连接的氮原子一起形成 5 或 6 元饱和杂环基, 它可带或不带其它氮原子、氧原子或硫原子, 并可带有下列取代基: 氧代基; 低级烷氧羰基; 吡啶基; 吡嗪基, 其中的吡嗪环上可带有 1—4 个选自氧代基和低级烷基的取代基; 苯基, 其中的苯环上可带有 1—3 个选自低级烷氧基、低级烷基和低级烷酰基的取代基; 苯甲酰基, 其中的苯环上可带有 1—3 个选自低级烷氧基和羟基的取代基; 苯环上可带有低级亚烷二氧基取代基的苯甲酰基; 苯基—低级烷基, 它可带有 1—3 个选自低级烷氧基和卤原子的取代基; 或者苯基—低级链烯基羰基, 其中的苯环上可带有 1—3 个选自羟基和低级烷氧基的取代基。

24. 权利要求 10 的制备方法, 其中, R^4 和 R^5 相同或不同, 为: 氢原子; 低级烷基; 饱和或不饱和 5—10 元单环或双环杂环基, 它具有 1—2 个选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子, 该杂

环基上可带有低级烷氧基或氧代基取代基；饱和或不饱和 5—10 元单环或双环杂环基取代的低级烷基，其中的杂环基具有 1—2 个选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子，并可带有低级烷氧基羰基或氧代基取代基，而烷基部分可带有羧基、苯并噻唑氨基羰基或低级烷氧基羰基取代基。

25. 权利要求 10 的制备方法，其中， R^4 和 R^5 相同或不同，为：氢原子；环烷基；低级烷基；苯基，其中苯环上可带有 1—3 个选自低级烷氧基、低级烷硫基、低级烷基、羟基和苯基的取代基；苯环上带有低级亚烷二氧基取代基的苯基；苯氧基—低级烷基，其中的苯环上可带有 1—3 个低级烷氧基取代基；或者 2,3—二氢茛基，它可带有 1—5 个选自羟基和低级烷基的取代基。

26. 权利要求 11 的制备方法，其中， R^4 和 R^5 相同或不同，为：氢；低级烷基；或者苯基—低级烷基，其中的苯环上可具有 1—3 个选自低级烷氧基、苯基—低级烷氧基、羟基、低级烷基和卤原子的取代基，而低级烷基部分可具有羟基取代基。

27. 权利要求 11 的制备方法，其中， R^4 和 R^5 与其直接连接的氮原子一起形成 5 或 6 元饱和杂环基，它可带或不带其它氮原子、氧原子或硫原子，并可带有下列取代基：氧代基；低级烷氧羰基；吡啶基；吡嗪羰基，其中的吡嗪环上可带有 1—4 个选自氧代基和低级烷基的取代基；苯基，其中的苯环上可带有 1—3 个选自低级烷氧基、低级烷基和低级烷酰基的取代基；苯甲酰基，其中的苯环上可带有 1—3 个选自低级烷氧基和羟基的取代基；苯环上可带有低级亚烷二氧基取代基的苯甲酰基；苯基—低级烷基，它可带有 1—3 个选自低级烷氧基和卤原子的取代基；或者苯

基—低级链烯基羰基，其中的苯环上可带有1—3个选自羟基和低级烷氧基的取代基。

28. 权利要求11的制备方法，其中， R^4 和 R^5 相同或不同，为：氢原子；低级烷基；饱和或不饱和5—10元单环或双环杂环基，它具有1—2个选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子，该杂环基上可带有低级烷氧基或氧代基取代基；饱和或不饱和5—10元单环或双环杂环基取代的低级烷基，其中的杂环基具有1—2个选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子，并可带有低级烷氧基羰基或氧代基取代基，而烷基部分可带有羧基、苯并噻唑氨基羰基或低级烷氧基羰基取代基。

29. 权利要求11的制备方法，其中， R^4 和 R^5 相同或不同，为：氢原子；环烷基；低级烷基；苯基，其中苯环上可带有1—3个选自低级烷氧基、低级烷硫基、低级烷基、羟基和苯基的取代基；苯环上带有低级亚烷二氧基取代基的苯基；苯氧基—低级烷基，其中的苯环上可带有1—3个低级烷氧基取代基；或者2,3—二氢茚基，它可带有1—5个选自羟基和低级烷基的取代基。

30. 权利要求12的制备方法，其中， R^4 和 R^5 相同或不同，为：氢；低级烷基；或者苯基—低级烷基，其中的苯环上可具有1—3个选自低级烷氧基、苯基—低级烷氧基、羟基、低级烷基和卤原子的取代基，而低级烷基部分可具有羟基取代基。

31. 权利要求12的制备方法，其中， R^4 和 R^5 与其直接连接的氮原子一起形成5或6元饱和杂环基，它可带或不带其它氮原子、氧原子或硫原子，并可带有下列取代基：氧代基；低级烷氧羰基；吡啶基；吡嗪羰基，其中的吡嗪环上可带有1—4个选自氧

代基和低級烷基的取代基；苯基，其中的苯環上可帶有1—3個选自低級烷氧基、低級烷基和低級烷酰基的取代基；苯甲酰基，其中的苯環上可帶有1—3個选自低級烷氧基和羟基的取代基；苯環上可帶有低級亞烷二氧基取代基的苯甲酰基；苯基—低級烷基，它可帶有1—3個选自低級烷氧基和鹵原子的取代基；或者苯基—低級鏈烯基羰基，其中的苯環上可帶有1—3個选自羟基和低級烷氧基的取代基。

32. 權利要求12的制備方法，其中， R^4 和 R^5 相同或不同，為：氫原子；低級烷基；飽和或不飽和5—10元單環或雙環雜環基，它具有1—2個选自氮原子、氧原子和硫原子的雜原子，該雜環基上可帶有低級烷氧基或氧代基取代基；飽和或不飽和5—10元單環或雙環雜環基取代的低級烷基，其中的雜環基具有1—2個选自氮原子、氧原子和硫原子的雜原子，并可帶有低級烷氧基羰基或氧代基取代基，而烷基部分可帶有羧基、苯并噁唑氨基羰基或低級烷氧基羰基取代基。

33. 權利要求12的制備方法，其中， R^4 和 R^5 相同或不同，為：氫原子；環烷基；低級烷基；苯基，其中苯環上可帶有1—3個选自低級烷氧基、低級烷硫基、低級烷基、羟基和苯基的取代基；苯環上帶有低級亞烷二氧基取代基的苯基；苯氧基—低級烷基，其中的苯環上可帶有1—3個低級烷氧基取代基；或者2,3—二氫茚基，它可帶有1—5個选自羟基和低級烷基的取代基。

34. 權利要求13的制備方法，其中， R^4 和 R^5 相同或不同，為：氫；低級烷基；或者苯基—低級烷基，其中的苯環上可具有1—3個选自低級烷氧基、苯基—低級烷氧基、羟基、低級烷基和鹵

原子的取代基，而低级烷基部分可具有羟基取代基。

35. 权利要求 13 的制备方法，其中， R^4 和 R^5 与其直接连接的氮原子一起形成 5 或 6 元饱和杂环基，它可带或不带其它氮原子、氧原子或硫原子，并可带有下列取代基：氧代基；低级烷氧羰基；吡啶基；吡嗪羰基，其中的吡嗪环上可带有 1—4 个选自氧代基和低级烷基的取代基；苯基，其中的苯环上可带有 1—3 个选自低级烷氧基、低级烷基和低级烷酰基的取代基；苯甲酰基，其中的苯环上可带有 1—3 个选自低级烷氧基和羟基的取代基；苯环上可带有低级亚烷二氧基取代基的苯甲酰基；苯基—低级烷基，它可带有 1—3 个选自低级烷氧基和卤原子的取代基；或者苯基—低级链烯基羰基，其中的苯环上可带有 1—3 个选自羟基和低级烷氧基的取代基。

36. 权利要求 13 的制备方法，其中， R^4 和 R^5 相同或不同，为：氮原子；低级烷基；饱和或不饱和 5—10 元单环或双环杂环基，它具有 1—2 个选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子，该杂环基上可带有低级烷氧基或氧代基取代基；饱和或不饱和 5—10 元单环或双环杂环基取代的低级烷基，其中的杂环基具有 1—2 个选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子，并可带有低级烷氧基羰基或氧代基取代基，而烷基部分可带有羰基、苯并噻唑氨基羰基或低级烷氧基羰基取代基。

37. 权利要求 13 的制备方法，其中， R^4 和 R^5 相同或不同，为：氮原子；环烷基；低级烷基；苯基，其中苯环上可带有 1—3 个选自低级烷氧基、低级烷硫基、低级烷基、羟基和苯基的取代基；苯环上带有低级亚烷二氧基取代基的苯基；苯氧基—低级烷基，

其中的苯环上可带有1—3个低级烷氧基取代基；或者2,3—二氢茚基，它可带有1—5个选自羟基和低级烷基的取代基。

38. 权利要求15、19、23、27、31或35的制备方法，其中， R^4 和 R^5 与其直接相连的氮原子一起形成的，可带或不带其它氮原子、氧原子或硫原子的杂环基是哌嗪基、吡咯烷基、吗啉基、哌啶基或硫代吗啉基。

39. 权利要求16、20、24、28或32的制备方法，其中，所述具有1—2个选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子的饱和或不饱和5—10元单环或双环杂环基是苯并噻唑基。

40. 权利要求1的制备方法，其中， R 是氢原子， R^1 是羟基。

41. 权利要求1的制备方法，其中，所述式(1a)所示吡嗪衍生物是3—异丁基—5—甲氧基—6—[N —(3—甲氧基苯甲基)]氨基甲酰基—1,2—二氢吡嗪—2—酮4—氧化物。

42. 权利要求1的制备方法，其中，所述式(1a)所示吡嗪衍生物为3—异丁基—5—甲氧基—6—[N —(苯并噻唑—2—基)]氨基甲酰基—1,2—二氢吡嗪—2—酮4—氧化物。

说明书

吡嗪衍生物的制备方法

本发明涉及新的吡嗪衍生物及其盐。更具体地说，本发明涉及这些吡嗪衍生物及其盐，它们的制备方法以及以这类吡嗪衍生物或其盐作为活性组分的药物组合物。以下先有技术文献揭示出类似于和相对于本发明的吡嗪衍生物的一些化合物，但是，这些已知化合物的药物活性完全不同于本发明吡嗪衍生物及其盐：

- (1) J. Org. Chem., Vol. 56, No. 16, pp. 4864-4867, (1991)
- (2) Tetrahedron Letter, Vol. 32, No. 42, pp. 6019-6020 (1991)
- (3) J. Antibiot., Vol. 44, No. 1, pp. 52-58, (1991)
- (4) Japanese Patent Kokai (Laid-open) No. 53-88330 (1978), Chem. Abstr., Vol. 100, No. 19, 100:150675w, (1984)
- (5) Chem. Pharm. Bull., Vol. 29, No. 1, pp. 88-97, (1981)
- (6) J. Med. Chem., Vol. 15, No. 2, pp. 164-168, (1972)
- (7) USSR Patent No. 959895 (1982)
- (8) J. C. S. Perkin I, pp. 953-959, (1982)
- (9) Phytochemistry, Vol. 27, No. 9, pp. 3022-3024, (1988)
- (10) Chem. Pharm. Bull., Vol. 28, No. 9, pp. 2720-2733, (1980)
- (11) Chem. Pharm. Bull., Vol. 27, No. 12, pp. 2980-2987, (1979)

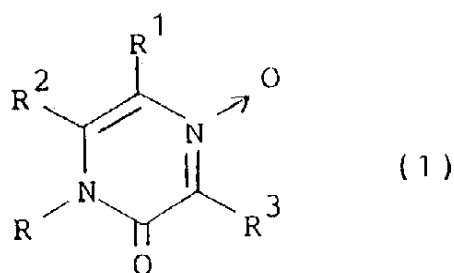
- (12) Heterocycles, Vol. 31, No. 9, pp. 1655-1662, (1990)
- (13) Chem. Abstr., Vol. 95, No. 17: 150589z, Chem. Pharm. Bull., Vol. 29, No. 6, pp. 1510-1517, (1981)
- (14) Chem. Abstr., Vol. 82, No. 23: 151872e, J. Antibiot., Vol. 27, No. 10, pp. 733-737, (1974)
- (15) Chem. Abstr., Vol. 102, No. 25: 221162f, Liebigs Ann. Chem., No. 2, pp. 413-417, (1985)
- (16) EP-A1-181152 (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.) (May 14, 1986), Japanese Patent A2, 61-112060
- (17) U. S. Patent No. 3,388,127 (Merck & Co., Inc.) (January, 11, 1968)
- (18) EP-A2-303250 (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.) (February 15, 1989), Japanese Patent A2, 01-131177.

本发明的目的是要提供新的吡嗪衍生物及其盐。

本发明的另一目的是提供制备这类吡嗪衍生物及其盐的方法。

本发明的再一目的是提供以这种吡嗪衍生物或其盐作为活性组分的药物组合物，用以预防和治疗由过氧化物基团引起的疾病。

本发明的新的吡嗪衍生物及其盐可用如下通式 (1) 表示：



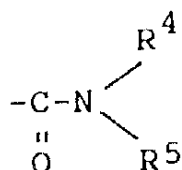
通式中 R 是氢原子或低级烷基；

R¹ 是低级烷氧基，低级烷基或羟基；

R³ 是低级烷基，苯基，苯基—低级烷基，低级链烯基或 吡啶基—低级烷基；

R² 是苯基—低级烷基；在这个苯环上可以有 1—3 个选自低级烷氧基、苯基—低级烷氧基、低级烷基和羟基的取代基；

如下基团：



其中 R⁴ 和 R⁵ 可以相同也可以不同，它们是氢原子；环烷基；低级烷基；苯环上有 1—3 个选自低级烷氧基、低级烷硫基、低级烷基、羟基和苯基等取代基的苯基；取代有烷撑二氧基的苯基；苯环上可取代有 1—3 个选自低级烷氧基、苯基—低级烷氧基、羟基、低级烷基和卤原子的苯基—低级烷基，在该苯基—低级烷基的烷基部分可取代有羟基；在苯环上可取代有 1—3 个低级烷氧基的苯氧基—低级烷基；含有 1—2 个选自氮、氧和硫杂原子的饱和的或不饱和的 5—10 元单环或双环杂环基，该杂环基可取代有低级烷氧基或氧代基；饱和的或不饱和的 5—10 元单环或双环杂环基取代的低级烷基，该

杂环基有 1—2 个选自氮、氧和硫的杂原子并可以取代有低级烷氧基羰基或氧代基，该低级烷基可以取代有羧基、苯并噻唑基氨基羰基或低级烷氧基羰基；可以取代有 1—5 个选自羟基和低级烷基取代基的 2, 3-二氢茛基；R⁴ 和 R⁶ 可以通过与它们直接键合的氮原子及有或无其它氮原子、氧原子或硫原子一起形成 5—或 6—元饱和杂环基，该杂环基可以取代有氧代基，低级烷氧基羰基，吡啶基或在吡嗪环上可取代有 1—4 个选自氧代基和低级烷基取代基的吡嗪基羰基；苯基，该苯基上可以有 1—3 个选自低级烷氧基、低级烷基和低级烷酰基的取代基；苯甲酰基，该苯甲酰基的苯环上可以有 1—3 个选自低级烷氧基和羟基的取代基；苯环上取代有低级烷撑二氧基的苯甲酰基；可以取代 1—3 个选自低级烷氧基和卤原子取代基的苯基—低级烷基；或苯环上可以取代 1—3 个选自羟基或低级烷氧基取代基的苯基—低级链烯基羰基。

本发明的通式 (I) 代表的吡嗪衍生物及其盐对由于刺激从荷兰猪的巨噬细胞释放的过氧化物基有抑制作用和对 Masugi 肾炎有抗蛋白尿活性。因此，通式 (1) 代表的吡嗪衍生物及其盐对于预防和治疗上述过氧化物基引起的各种疾病是有用的，例如自体免疫病如类风湿性关节炎，动脉硬化、局部缺血心脏病、瞬间大脑缺血发作、肝机能不全、肾机能不全等，对于预防和治疗各种临床肾炎是有用的。此外，通式 (2) 代表的化合物及其低级烷基酯可用作制备通式 (1) 代表的吡嗪衍生物的中间体，而且也具有上述的药物活性和可用作同样目的的药剂。

通式 (1) 中的每种取代基具体的列举如下：

低级烷氧基是指有 1—6 个碳原子的直链或支链烷氧基，例如甲

氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、叔丁氧基、戊氧基和己氧基等。

低级烷基是指有 1—6 个碳原子的直链或支链烷基，例如甲基、乙基、丙基、丁基、叔丁基、戊基、己基和异丙基等。

环烷基是指有 3—8 个碳原子的环烷基，例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基等。

低级烷硫基是指有 1—6 个碳原子的直链或支链烷硫基，例如甲硫基、乙硫基、丙硫基、异丙硫基、丁硫基、叔丁硫基、戊硫基和己硫基等。

可以取代有 1—3 个选自低级烷氧基、低级烷硫基、低级烷基、羟基和苯基取代基的苯基是指可以取代有 1—3 个选自 1—6 个碳原子的直链或支链烷氧基、1—6 个碳原子的直链或支链烷硫基、1—6 个碳原子的直链或支链烷基、羟基和苯基取代基的苯基，例如苯基、2-甲氧基苯基、3-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基、2-乙氧基苯基、3-乙氧基苯基、4-乙氧基苯基、3-异丙氧基苯基、4-己氧基苯基、3, 4-二甲氧基苯基、2, 5-二甲氧基苯基、3, 4, 5-三甲氧基苯基、2-甲硫基苯基、3-甲硫基苯基、4-甲硫基苯基、2-乙硫基苯基、3-乙硫基苯基、4-乙硫基苯基、3-异丙硫基苯基、4-己硫基苯基、3, 4-二甲硫基苯基、2, 5-二甲硫基苯基、3, 4, 5-三甲硫基苯基、2-甲基苯基、3-甲基苯基、4-甲基苯基、2-乙基苯基、3-乙基苯基、4-乙基苯基、3-异丙基苯基、4-己基苯基、3, 4-二甲基苯基、2, 5-二甲基苯基、3, 4, 5-三甲基苯基、3, 5-二叔丁基-4-羟基苯基、2-羟基苯基、3, 4-二羟基苯基、3, 5-

-二羟基苯基、3, 4, 5-三羟基苯基、3-苯基苯基、3-苯基苯基、4-苯基苯基、2-甲氧基-6-甲硫基苯基、4-甲基-2-苯基苯基、3-羟苯基、4-羟苯基、2, 3-二羟苯基等。

低级烷撑二氧基取代的苯基是指1—4碳原子的直链或支链的烷撑二氧基取代的苯基, 例如3, 4-甲撑二氧苯基、2, 3-甲撑二氧苯基、2, 3-乙撑二氧苯基、3, 4-三甲撑二氧苯基和3, 4-四甲撑二氧苯基等。

低级烷撑二氧基是指1—4碳原子的直链或支链烷撑二氧基, 例如甲撑二氧基、乙撑二氧基、三甲撑二氧基和四甲撑二氧基等。

在苯环上可以有1—3个选自低级烷氧基, 苯基—低级烷氧基, 羟基, 低级烷基和卤原子取代基和其低级烷基部分可取代有羟基的苯基—低级烷基是指低级烷基部分可取代有羟基的有1—6个碳原子的直链或支链烷基和苯环上可以有1—3个选自有1—6个碳原子的直链或支链烷基、烷氧基部分为1—6个碳原子的直链或支链烷氧基的苯基—低级烷氧基、羟基、有1—6个碳原子的直链或支链烷基和卤原子取代基的苯基—低级烷基, 例如苄基、2-苯基乙基、1-苯基乙基、3-苯基丙基、4-苯基丁基、1, 1-甲基-2-苯基乙基、5-苯基戊基、6-苯基己基、2-甲基-3-苯基丙基、二苯基甲基、2, 2-二苯基乙基、2-(3-甲氧基苯基)乙基、1-(4-甲氧基苯基)乙基、2-甲氧基苄基、3-(2-乙氧基苯基)丙基、4-(3-乙氧基苯基)丁基、1, 1-二甲基-2-(4-乙氧基苯基)乙基、5-(4-异丙氧基苯基)戊基、6-(4-己氧基苯基)己基、3, 4-二甲氧基苄基、3, 4, 5-三甲氧基苄基、2, 5-二甲氧基苄基、1-苯基-1-羟基甲基、2-羟基-

2-苯基乙基、3-羟基-3-苯基丙基、4-羟基-4-苯基丁基、
 1, 1-二甲基-2-羟基-2-苯基乙基、5-羟基-5-苯基戊
 基、6-苯基-6-羟基己基、2-甲基-3-苯基-3-羟基丙
 基、2-(4-甲氧基苯基)-2-羟基乙基、2-(3-乙氧基苯
 基)-2-羟基乙基、4-羟基-4-(3,4-二甲氧基苯基)丁
 基、3-甲氧基苄基、4-甲氧基苄基、2,4-二乙氧基苄基、
 2,3-二甲氧基苄基、2,4-二甲氧基苄基、4-苄氧基苄基、
 2-(3-苄氧基苯基)乙基、1-(2-苄氧基苯基)乙基、3-
 [2-(2-苯基乙氧基)苯基]丙基、4-[3-(3-苯基丙氧
 基)苯基]丁基、1,1-二甲基-2-[4-(4-苯基丁氧基)
 苯基]乙基、5-[2-(5-苯基戊氧基)苯基]戊基、6-[3
 -(6-苯基己氧基)苯基]己基、2-(4-苄氧基苯基)-2-
 羟基乙基、2-[3-(2-苯基乙氧基)苯基]-2-羟基乙基、
 4-羟基-4-(3,4-二苄氧基苯基)丁基、2-羟基苄基、2
 -(3-羟基苯基)乙基、1-(4-羟基苯基)乙基、3-(2-
 羟基苯基)丙基、4-(3-羟基苯基)丁基、5-(2-羟基苯
 基)戊基、6-(3-羟基苯基)己基、3,4-二羟基苄基、3,
 4,5-三羟基苄基、2-(4-羟基苯基)-2-羟基乙基、4-
 羟基-4-(2,3-二羟基苯基)丁基、3,5-二甲氧基-4-
 苄氧基苄基、3,5-二甲氧基-4-羟基苄基、3,5-二叔丁氧
 基-4-羟基苄基、2-甲基苄基、2-(3-甲基苯基)乙基、1
 -(4-甲基苯基)乙基、3-(2-乙基苯基)丙基、4-(3-
 乙基苯基)丁基、1,1-二甲基-2-(4-乙基苯基)乙基、5
 -(4-异丙基苯基)戊基、6-(4-己基苯基)己基、2,6-
 二甲氧基苄基、3,4-

二甲基苄基、3, 4, 5-三甲基苄基、2, 5-二甲基苄基、2-(4-甲基苄基)-2-羟基乙基、2-(3-乙基苄基)-2-羟基乙基、4-羟基-4-(3, 4-二甲基苄基)乙基、2-氯苄基、2-(3-氯苄基)乙基、2-氟苄基、1-(4-氯苄基)乙基、3-(2-氟苄基)丙基、4-(3-氟苄基)丁基、5-(4-氟苄基)戊基、1, 1-二甲基-2-(2-溴苄基)乙基、6-(3-溴苄基)己基、4-溴苄基、2-(2-碘苄基)乙基、1-(3-碘苄基)乙基、3-(4-碘苄基)丙基、3, 4-二氯苄基、3, 5-二氯苄基、2, 6-二氯苄基、2, 3-二氯苄基、2, 4-二氯苄基、3, 4-二氟苄基、3, 5-二溴苄基、3, 4, 5-三氯苄基和2-甲氧基-3-氯苄基等。

低级烷氧羰基是指有1—6个碳原子的直链或支链烷氧羰基，例如甲氧羰基、乙氧羰基、丙氧羰基、异丙氧羰基、丁氧羰基、叔丁氧羰基、戊氧羰基和己氧羰基等。

可以有1—5个选自羟基和低级烷基取代基的2, 3-二氢茛菪基是指可以有1—5个选自羟基和有1—6个碳原子的直链或支链烷基取代基的2, 3-二氢茛菪基，例如2, 3-二氢茛菪基、2, 2, 4, 6-四甲基-7-羟基-2, 3-二氢茛菪基、2, 4-二甲基-2, 3-二氢茛菪基、6-羟基-2, 3-二氢茛菪基、7-羟基-2, 3-二氢茛菪基、4-甲基-7-羟基-2, 7-二氢茛菪基、4-甲基-2, 3-二氢茛菪基、6-乙基-2, 3-二氢茛菪基、4-甲基-2, 3-二氢茛菪基、6-乙基-2, 3-二氢茛菪基、4-丙基-2, 3-二氢茛菪基、6-叔丁基-2, 3-二氢茛菪基、4-戊基-2, 3-二氢茛菪基、6-己基-2, 3-二氢茛菪基、2, 2, 4-三甲基-2, 3-

-二氢茛基和2, 2, 4-三甲基-7-羟基-2, 3-二氢茛基等,

由R⁴和R⁵与直接键合的氮原子以及有或没有其它氮原子、氧原子或硫原子一起形成的5-或6-元饱和杂环基例如是, 哌嗪基、吡咯烷基、吗啉基、哌啶基和硫代吗啉基等。

可以取代有氧代基、低级烷氧基羰基、吡啶基、吡嗪基羰基(吡嗪环上可取代有1—4个选自氧代基和低级烷氧的取代基)或苯基(苯环上可取代有低级烷氧基)的杂环基是指, 可以取代有氧代基、有1—6个碳原子的直链或支链烷氧基羰基、吡啶基、吡嗪基羰基、(吡嗪环上可取代有1—4个选自氧代基和有1—6个碳原子的直链或支链烷基的取代基)或苯基(苯环上可取代有1—3个有1—6个碳原子的直链或支链烷氧基)的杂环基, 例如, 4-乙氧基羰基哌嗪基、4-(3-甲氧基苯基)哌嗪基、4-(2-吡啶基)哌嗪基、1-氧代硫代吗啉基、1, 1-二氧代硫代吗啉基、4-[2, 4-二氧代-3-异丁基-5-乙基吡嗪-6-基]哌嗪基、2-氧代吡咯烷基、4-(2, 4-二甲氧基苯基)哌啶基、3-氧代哌啶基、4-(4-吡啶基)哌啶基、4-甲氧基羰基哌啶基、3-氧代吗啉基、3-(2, 3, 4-三甲氧基苯基)吗啉基、2-(3-吡啶基)吗啉基、3-乙氧基羰基吗啉基、3-(2-吡啶基)硫代吗啉基、2-乙氧基羰基硫代吗啉基和3-(4-乙氧基苯基)硫代吗啉基等。

吡嗪环上可以有1—4个选自氧代基和低级烷基取代基的吡嗪基羰基是指, 吡嗪环上可以有1—4个选自氧代基和有1—6个碳原子的直链或支链烷基取代基的吡嗪基羰基, 例如, 吡嗪基羰基、2-氧

代吡嗪基羰基、2, 4-二氧代吡嗪基羰基、2-氧代-3-甲基吡嗪基羰基、2-氧代-3-乙基吡嗪基羰基、3-丙基吡嗪基羰基、3-异丁基-5-乙基吡嗪基羰基、3-异丁基-5-戊基吡嗪基羰基、3-异丁基-5-己基吡嗪基羰基、2, 4-二氧代-3-异丁基-4-乙基吡嗪基羰基和2, 4-二氧代-3-异丁基-4-乙基吡嗪基羰基等。

可以取代有1—3个选自低级烷氧基、低级烷基和低级烷酰基的苯基是指, 可以取代有1—3个选自有1—6个碳原子的直链或支链烷氧基、有1—6个碳原子的直链或支链烷基和有1—6个碳原子的直链或支链烷酰基取代基的苯基, 例如, 苯基、2-甲氧基苯基、3-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基、2-乙氧基苯基、3-乙氧基苯基、4-乙氧基苯基、3-异丙氧基苯基、4-丁氧基苯基、2-戊氧基苯基、3-己氧基苯基、3, 4-二甲氧基苯基、2, 5-二甲氧基苯基、3, 4, 5-三甲氧基苯基、2, 5-二甲基苯基、2-甲基苯基、3-甲基苯基、4-甲基苯基、2-乙基苯基、3-乙基苯基、4-乙基苯基、3-异丙基苯基、3-己基苯基、3, 4-二甲基苯基、3, 4, 5-三甲基苯基、2-甲酰基苯基、4-乙酰基苯基、3-丙酰基苯基、2-丁酰基苯基、3-异丁酰基苯基、4-戊酰基苯基、2-叔丁基羰基苯基、3-己酰基苯基和2-甲氧基-3-甲基苯基等。

有1—2个选自氮原子、氧原子和硫原子杂原子的饱和的或不饱和的5—10元单环或双环杂环基是例如, 吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、吡啶基、噻吩基、喹啉基、1, 4-二氢喹啉基、苯并噻唑基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、吡咯基、2-羟基喹啉基、3,

4-二氢喹诺酮基、1, 2, 3, 4-四氢喹啉基、吡啶基、异吡啶基、二氢吡啶基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、咪唑基、咪唑烷基、异喹啉基、喹唑烷基、喹啉基、噌啉基、2, 3-二氮杂萘基、苯并二氢吡喃基、异二氢氮茛基、异苯并二氢吡喃基、吡唑基、咪唑啉基、吡唑烷基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、4H-苯并吡喃基、1H-吡唑基、噻吩基、异二氢氮茛基、2-咪唑基、2-吡咯啉基、呋喃基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、吡喃基、2-吡唑啉基、奎宁环基、1, 4-苯并噁嗪基、3, 4-二氢-2H-1, 4-苯并噁嗪基、3, 4-二氢-2H-1, 4-苯并噻嗪基、1, 4-苯并噻嗪基、1, 2, 3, 4-四氢喹啉基、1, 3-二硫-2, 4-二氢萘基和1, 4-二硫萘基、吡唑烷基等。

取代有低级烷氧基或氧代基的杂环基是指取代有1—3个直链或支链烷氧基或氧代基的杂环基，例如，4-氧代-1, 4-二氢喹啉基、1-氧代吡啶基、2-氧代吡啶基、6-甲氧基苯并噻唑基、3-氧代-3, 4-二氢-2H-1, 4-苯并噻嗪基、2-甲氧基苯并噻唑基、3-氧代-3, 4-二氢-2H-1, 4-苯并噁嗪基、2-氧代苯并咪唑基、2-氧代苯并噻唑基、2-氧代苯并噁唑基、3, 4-二甲氧基喹啉基、4-氧代吡啶基、2-乙氧基苯并噁唑基、2-丙氧基苯并咪唑基、2-丁氧基苯并噻唑基、6-戊氧基-2-羟基喹啉基、7-己氧基-2-羟基喹啉基、4-甲氧基吡唑基、2-甲氧基吡啶基、4-甲氧基-2-氧代吡啶基、2-乙氧基吡咯基、5-甲氧基吡啶基、5-乙氧基-1H-2, 3-二氢茛基、6-甲氧基苯并咪唑基、6, 7, 8-三甲氧基喹啉基、3-甲氧基呋喃基、2-甲氧基噻吩基和2-氧代吡啶基等。

杂环中有1—2个选自氮、氧和硫杂原子的饱和的或不饱和的5—10元单环或双环杂环基取代的低级烷基是指取代有杂环基的含1—6个碳原子的直链或支链烷基，例如，吡咯烷基甲基、2-哌啶基乙基、3-哌嗪基乙基、4-吗啉代丁基、(3-吡啶基)甲基、(2-噻吩基)甲基、5-(6-喹啉基)戊基、6-(1,4-二氢-2-喹啉基)己基、(2-苯并噻唑基)甲基、2-(3-吡嗪基)乙基、1-(2-嘧啶基)乙基、3-(3-咪唑基)丙基、4-(2-吡咯基)丁基、5-(3-喹诺酮基)戊基、6-(3,4-二氢喹诺酮-6-基)己基、(1,2,3,4-四氢喹啉-8-基)甲基、(3-吡啶基)甲基、2-(3-吡啶基)乙基、(4-异吡啶基)甲基、2-(3-二氢吡啶基)乙基、(2-苯并咪唑基)甲基、3-(5-苯并噁唑基)丙基、4-(4-咪唑烷基)丁基、5-(1-异喹啉基)戊基、6-(7-喹唑烷基)己基、(8-喹噁啉)甲基、1-(4-噌啉基)乙基、3-(5-Phthalaziny1)丙基、4-(6-苯并二氢吡喃基)丁基、5-(4-异二氢吡啶基)戊基、6-(7-异苯并二氢吡喃基)己基、(3-吡唑基)甲基、2-(2-咪唑基)乙基、3-(3-吡唑烷基)丙基、4-(6-苯并呋喃基)丁基、5-(5-苯并噻吩基)戊基、[6-(4H-苯并吡喃基)]甲基、(5-1H-吡唑基)甲基、噻吩基甲基、1-(5-异二氢吡啶基)乙基、3-(2-咪唑基)丙基、4-(2-吡咯基)丁基、(2-呋喃基)甲基、5-(4-噁唑基)戊基、6-(3-异噁唑基)己基、(2-噻唑基)甲基、2-(3-异噻唑基)乙基、(2-吡喃基)甲基、3-(3-吡唑烷基)丙基、4-(2-吡唑烷基)丁基、5-(2

-奎宁环基)戊基、〔6-(1,4-苯并噁嗪基)甲基、(3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基)甲基、(3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基)甲基、1,4-苯并噁嗪-5-基)甲基、(1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)甲基、(1,3-二硫-2,4-二氢萘-6-基)甲基和(1,4-二硫代萘-7-基)甲基等。

杂环部分可取代有氧代基或低级烷氧基羰基取代基和低级烷基部分可取代有羧基、苯并噁唑基氨基羰基或低级烷氧基羰基取代基的杂环基取代的低级烷基是指杂环部分可取代有氧代基或有1—6个碳原子的直链或支链烷氧基羰基取代基和低级烷基部分是有1—6个碳原子的直链或支链烷基并可有羧基、苯并噁唑基氨基羰基或有1—6个碳原子的直链或支链烷氧基羰基的杂环基取代的烷基,例如,2-(2-氧代吡啶-3-基)乙基、1-(1-甲氧基羰基-3-二氢茚酮基)乙基、(1-叔丁氧基羰基-3-吡啶基)甲基、2-(1-乙氧基羰基-3-吡啶基)乙基、(4-氧代-1,4-二氢喹啉-2-基)甲基、2-(1-氧代-2-吡啶基)乙基、1-(2-氧代-4-吡啶基)乙基、3-(3-氧代-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-5-基)丙基、4-(3-氧代-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基)丁基、5-(2-氧代-4-苯并咪唑基)戊基、6-(2-氧代-6-苯并噁唑基)己基、(2-氧代-5-苯并噁唑基)甲基、2-(4-氧代-2-吡啶)乙基、(2-氧代-3-吡啶基)甲基、1-甲氧基羰基-2-(3-吡啶基)乙基、1-乙氧基羰基-1-(3-吡啶基)甲基、1-〔(2-苯并噁唑基)氨基羰基〕-1-(3-吡啶基)甲基、1-羧基-2-(3-吡啶基)乙基和1-羧基-1-(3-吡啶基)甲基等。

苯基—低级烷基是指烷基部分是1—6个碳原子的直链或支链烷基的苯基烷基，例如，苄基、2—苯基乙基、1—苯基乙基、3—苯基丙基、4—苯基丁基、1, 1—二甲基—2—苯基乙基、5—苯基戊基、6—苯基己基和2—甲基—3—苯基丙基等；

吡啶基—低级烷基是指烷基部分为1—6个碳原子的直链或支链烷基的吡啶基烷基，例如，(3—吡啶基)甲基、2—(2—吡啶基)乙基、1—(4—吡啶基)乙基、3—(5—吡啶基)丙基、4—(6—吡啶基)丁基、1, 1—二甲基—2—(7—吡啶基)乙基、5—(2—吡啶基)戊基、6—(3—吡啶基)己基和2—甲基—3—(3—吡啶基)丙基等；

低级链烯基是指有2—6个碳原子的直链或支链烯基，例如，乙烯基、烯丙基、2—丁烯基、3—丁烯基、1—甲基烯丙基、2—戊烯基和2—己烯基等。

苯环上可以有1—3个低级烷氧基的苯氧基—低级烷基是指苯环上可以有1—3个含1—6个碳原子的直链或支链烷氧基取代基和烷基部分为1—6个碳原子的直链或支链烷基的苯氧基烷基，例如，苯氧基甲基、2—苯氧基乙基、1—苯氧基乙基、3—苯氧基丙基、4—苯氧基丁基、1, 1—二甲基—2—苯氧基乙基、5—苯氧基戊基、6—苯氧基己基、2—甲基—3—苯氧基丙基、2—(4—甲氧基苯氧基)乙基、1—(3—甲氧基苯氧基)乙基、2—甲氧基苄氧基、3—(2—乙氧基苯氧基)丙基、4—(3—乙氧基苯氧基)丁基、1, 1—二甲基—2—(4—乙氧基苯氧基)乙基、5—(4—异丙氧基苯氧基)戊基、6—(4—己氧基苯氧基)己基、3, 4—二甲氧基苄氧基、3, 4, 5—三甲氧基苄氧基和2, 5—二甲氧基苄氧基等。

卤原子包括氟原子、氯原子、溴原子和碘原子。

低级烷酰基是指有1—6个碳原子的直链或支链烷酰基，例如，甲酰基、乙酰基、丙酰基、丁酰基、异丁酰基、戊酰基、叔丁酰基和己酰基等。

苯环上可以有1—3个选自低级烷氧基和羟基取代基的苯甲酰基是指苯环上可以有1—3个选自有1—6个碳原子的直链或支链烷氧基和羟基取代基的苯甲酰基，例如，苯甲酰基、2-甲氧基苯甲酰基、3-甲氧基苯甲酰基、4-甲氧基苯甲酰基、2-乙氧基苯甲酰基、3-乙氧基苯甲酰基、4-乙氧基苯甲酰基、3-异丙氧基苯甲酰基、4-己氧基苯甲酰基、3,4-二甲氧基苯甲酰基、2,4-二甲氧基苯甲酰基、3,4,5-三甲氧基苯甲酰基、2-羟基苯甲酰基、3-羟基苯甲酰基、4-羟基苯甲酰基、2,3-二羟基苯甲酰基、3,4-二羟基苯甲酰基、3,5-二羟基苯甲酰基、3,4,5-三羟基苯甲酰基和3,5-二甲氧基-4-羟基苯甲酰基等。

苯环上有低级烷撑二氧基的苯甲酰基是指苯环上有1—4个碳原子的直链或支链烷撑二氧基的苯甲酰基，例如，3,4-甲撑二氧苯甲酰基、2,3-甲撑二氧苯甲酰基、2,3-乙撑二氧苯甲酰基、3,4-三甲撑二氧苯甲酰基和3,4-四甲撑二氧苯甲酰基等。

苯环上可以有1—3个选自低级烷氧基和卤原子取代基的苯基—低级烷基是指苯环上可以有1—3个选自有1—6个碳原子的直链或支链烷氧基和卤原子取代基和烷基部分是有1—6个碳原子的直链或支链烷基的苯基—低级烷基，例如，除了上面所说的苯基—低级烷基外还有，2-(3-甲氧基苯基)乙基、1-(4-甲氧基苯基)乙基、2-甲氧基苄基、3-甲氧基苄基、3-(2-乙氧基苯基)丙

基、4-(3-乙氧基苯基)丁基、1,1-二甲基-2-(4-乙氧基苯基)乙基、5-(4-异丙氧基苯基)戊基、6-(4-己氧基苯基)己基、3,4-三甲氧基苄基、2,4-二甲氧基苄基、3,4,5-三甲氧基苄基、2-氯苄基、2-(3-氯苯基)乙基、1-(4-氯苯基)乙基、3-(2-氟苯基)丙基、4-(3-氟苯基)丁基、5-(4-氟苯基)戊基、1,1-二甲基-2-(2-溴苯基)乙基、6-(3-溴苯基)己基、4-溴苄基、2-(2-碘苯基)乙基、1-(3-碘苯基)乙基、3-(4-碘苯基)丙基、3,4-二氯苄基、3,5-二氯苄基、2,6-二氯苄基、2,3-二氯苄基、2,4-二氯苄基、3,4-二氟苄基、3,5-二溴苄基、3,4,5-三氯苄基和2-甲氧基-3-氯苄基等。

苯环上可以有1—3个选自羟基和低级烷氧基取代基的苯基—低级链烯基羰基是指苯环上可有1-3个选自羟基和直链或支链烷氧基(1-6碳)取代基和有3-6个碳原子的直链或支链烯基羰基组成的苯基—低级链烯基羰基。例如，肉桂酰基、4-苯基-3-丁烯酰基、4-苯基-2-丁烯酰基、5-苯基-4-戊烯酰基、5-苯基-3-戊烯酰基、5-苯基-2-戊烯酰基、6-苯基-5-己烯酰基、6-苯基-4-己烯酰基、6-苯基-3-己烯酰基、6-苯基-2-己烯酰基、2-甲基-4-苯基-3-丁烯酰基、2-甲基肉桂酰基、1-甲基肉桂酰基、2-, 3或4-甲氧基肉桂酰基、4-乙氧基苯基-3-丁烯酰基、4-(3-丙氧基苯基)-2-丁烯酰基、5-(4-丁氧基苯基)-4-戊烯酰基、6-(2-戊氧基苯基)-5-己烯酰基、2-甲基-(3-己氧基苯基)肉桂酰基、1-甲基-(3-

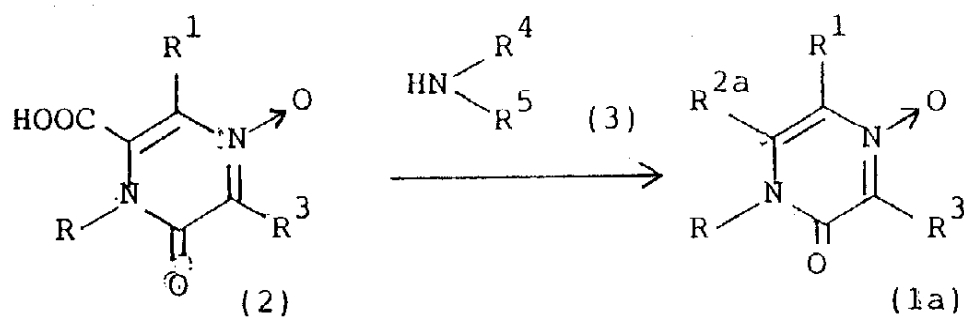
羟基) 肉桂酰基、2-, 3- 或 4- 羟基肉桂酰基、3, 5- 二羟基肉桂酰基、2, 6- 二羟基肉桂酰基、3, 4, 5- 三羟基肉桂酰基、4- 羟基苯基-3- 丁烯酰基、5- (2- 羟基苯基)-4- 戊烯酰基、6- (3- 羟基苯基)-5- 己烯酰基、3, 4- 二甲氧基 肉桂酰基、3, 4, 5- 三甲氧基肉桂酰基和 3- 甲氧基-4- 羟基肉桂酰基等。

苯环上可以有 1—3 个选自低级烷氧基、苯基—低级烷氧基、低级烷基和羟基取代基的苯基—低级烷基是指烷基部分为 1—6 个碳原子的直链或支链烷基和苯环可有 1-3 个选自有 1—6 个碳原子的直链或支链烷氧基、苯基烷氧基 (该烷氧基是有 1—6 个碳原子的直链或支链烷氧基)、羟基和有 1—6 个碳原子的直链或支链烷基取代基的苯基—低级烷基, 例如, 苄基、2- 苄基乙基、1- 苄基乙基、3- 苄基丙基、4- 苄基丁基、1, 1- 二甲基-2- 苄基乙基、5- 苄基戊基、6- 苄基己基、2- 甲基-3- 苄基丙基、二苄基甲基、2, 2- 二苄基乙基、2- (3- 甲氧基苯基) 乙基、1- (4- 甲氧基苯基) 乙基、2- 甲氧基苄基、3- (2- 乙氧基苯基) 丙基、4- (3- 乙氧基苯基) 丁基、1, 1- 二甲基-2- (4- 乙氧基苯基) 乙基、5- (4- 异丙氧基苯基) 戊基、6- (4- 己氧基苯基) 己基、3, 4- 二甲氧基苄基、3, 4, 5- 三甲氧基苄基、2, 5- 二甲氧基苄基、2, 4- 二乙氧基苄基、2, 3- 二甲氧基苄基、2, 4- 二甲氧基苄基、4- 苄氧基苄基、2, 6- 二甲氧基苄基、2- (3- 苄氧基苯基) 乙基、1- (2- 苄氧基苯基) 乙基、3- [2- (2- 苄基乙氧基) 苯基] 丙基、4- [3- (3- 苄基丙氧基) 苯基] 丁基、1, 1- 二甲基-2- [4- (4- 苄基

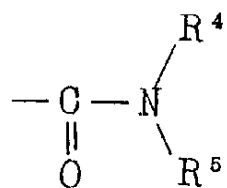
丁氧基)苯基]乙基、5-[2-(5-苯基戊氧基)苯基]戊基、6-[3-(6-苯基己氧基)苯基]己基、2-(4-苄氧基苯基)-2-羟基乙基、2-[3-(2-苯基乙氧基)苯基]-2-羟基乙基、4-羟基-4-[3,4-二苄氧基苯基]丁基、2-羟基苄基、2-(3-羟基苯基)乙基、1-(4-羟基苯基)乙基、3-(2-羟基苯基)丙基、4-(3-羟基苯基)丁基、5-(2-羟基苯基)戊基、6-(3-羟基苯基)己基、3,4-二羟基苄基、3,4,5-羟基苄基、2-(4-羟基苯基)-2-羟基乙基、4-羟基-4-(2,3-二羟基苯基)丁基、3,5-二甲氧基-4-苄氧基苄基、3,5-二甲氧基-4-羟基苄基、3,5-二叔丁氧基-4-羟基苄基、2-甲基苄基、2-(3-甲基苯基)乙基、1-(4-甲基苯基)乙基、3-(2-乙基苯基)丙基、4-(3-乙基苯基)丁基、1,1-二甲基-2-(4-乙基苯基)乙基、5-(4-异丙基苯基)戊基、6-(4-己基苯基)己基、3,4-二甲基苄基和3,4,5-三甲基苄基等。

通式(1)代表的本发明的吡嗪的衍生物及其盐可以通过各种方法制备, 这些方法中更可取的例子如下:

反应式—1



其中 R、R¹、R³、R⁴ 和 R⁵ 的定义同上所述，R^{2a} 是通式为



的基团（其中 R⁴ 和 R⁵ 的定义如上所述）。

上述化合物（2）与化合物（3）的反应可以通过形成酰胺键的常用方法进行。形成酰胺键的反应可列举各种各样的方法，例如：

a) 混合酸酐法，即羧酸（2）与卤代羧酸烷酯反应得到一种混合酸酐，该混合酸酐再与胺（3）反应；

b) 活性酯法，即将羧酸（2）转化成活性酯，例如，对-硝基苯酯、N-羟基琥珀酰亚胺酯、1-羟基苯并三唑酯等，然后，该活性酯再与胺（3）反应；

c) 碳化二亚胺法，即在二环己基碳化二亚胺、羰基二咪唑等活性剂存在下，羧酸（2）与胺（3）缩合；

d) 其它方法，例如，应用脱水剂如乙酸酐将羧酸（2）转化为羧酸酐，然后该羧酸酐再与胺（3）反应的方法；在高压和升温下羧酸（2）的低级醇酯与胺（3）反应的方法；首先将羧酸（2）转化为酰卤，然后，该酰卤再与胺（3）反应的方法；以磷化合物如三苯磷、二乙基磷酰氯等活化羧酸（2），然后，该活化化合物再与胺（3）反应的方法；使用光气或氯甲酸三氯甲酯等将羧酸（2）转化为N-羧基氨基酸酐，然后，该N-羧基氨基酸酐再与胺（3）反应的方法。另外，上述化合物（2）与化合物（3）的反应，可通过使用乙炔化合物如三甲基硅烷基乙氧基乙炔等活化羧酸（2），然后，该活化化合物与胺（3）反应的方法进行。

在上述方法 a) 中使用的混合酸酐可通过常规的 特—布曼

(Schotten — Baumann) 反应来制备, 化合物 (1 a) 在不必从 特—布曼反应系中分离出混合酸酐而直接与胺 (3) 反应来制备。特—布曼反应一般是在碱性化合物存在下进行。在 特—布曼反应中常用的任何化合物都可以用, 例如, 有机碱性化合物如三乙胺、三甲胺、吡啶、二甲基苯胺、N—甲基吗啉、4—二甲基氨基吡啶、1, 5—二氮杂双环[4, 3, 0]壬烯-5 (DBN), 1, 8—二氮杂双环[5, 4, 0]十一碳烯-7 (DBU), 1, 4—二氮杂双环[2, 2, 2]正辛烷 (DABCO) 等; 无机碱性化合物如碳酸钾、碳酸钠、碳酸氢钾、碳酸氢钠等。该反应在 -20° — 100°C 下。最好在 0° — 50°C 下进行约 5 分钟—10 小时, 最好是约 5 分钟—2 小时。所得混合酸酐与胺 (3) 的反应于约 -20° — 150°C , 最好是 10 — 50°C 下进行约 5 分钟—10 小时, 最好是约 5 分钟—5 小时。

混合酸酐法的反应一般在有或无这类混合酸酐法常用的溶剂存在下进行。最常用的溶剂例如是, 卤代烃如二氯甲烷、氯仿或二氯乙烷等, 芳香烃如苯、甲苯或二甲苯等, 醚类如乙醚、二恶烷、二异丙醚、四氢呋喃或二甲氧基乙烷等, 酯类如乙酸甲酯或乙酸乙酯等, 非质子极性溶剂如 1, 1, 3, 3—四甲基脲、N, N—二甲基甲酰胺、二甲基亚砷、六甲基磷酰三胺等, 或上述溶剂的混合物。

在上述混合酸酐制备中所用的卤代羧酸烷基酯例如是, 氯甲酸甲酯、溴甲酸甲酯、氯甲酸乙酯、溴甲酸乙酯、氯甲酸异丁酯等。相对于 1 摩尔量的胺 (3), 卤代羧酸烷基酯的用量至少是等摩尔, 最好是 1—1.5 倍的摩尔量。羧酸 (2) 的用量相对于 1 摩尔胺 (3) 一般至少是等摩尔, 最好是 1—1.5 摩尔量。

上述活性酯法 b) 在如下条件下进行, 例如, 在使用 N - 羟基琥珀酰亚胺酯的情形下, 是在有或无对该反应无不利影响的适宜溶剂存在下进行。在进行该反应时, 可以向反应体系中加入缩合剂如二环己基碳化二亚胺、羰基二咪唑、1 - 乙基 - 3 - (3 ' - 二甲基氨基丙基) 碳化二亚胺等。关于碱性化合物, 在上述 特—布曼反应中常用的任何碱性化合物都可使用, 此外, 羧酸的碱金属盐如乙酸钠、苯甲酸钠、甲酸钠、乙酸钠、苯甲酸锂、乙酸铯等。碱金属卤化物如氟化钾、氟化铯等也可使用。关于溶剂, 有例如卤代烃如二氯甲烷、氯仿、二氯乙烷等, 芳香烃如苯、甲苯、二甲苯等, 醚类如乙醚、二噁烷、四氢呋喃、二甲氧基乙烷等, 酯类如乙酸甲酯、乙酸乙酯等, 非质子极性溶剂如 N, N - 二甲基二酰胺、二甲基亚砷、六甲基磷酰三酰胺等, 或者这些溶剂的混合物。该反应可以在 0 — 150 °C 最好是 10 — 100 °C 下进行, 并于 5 — 30 小时完成。胺 (3) 的量和 N - 羟基琥珀酰亚胺酯的量一般至少是等摩尔, 最好是化合物 (2) 摩尔量的 2 倍。

化合物 (1 a) 也可以通过胺 (3) 与羧酸 (2) 在磷化合物缩合剂存在下反应而制得, 所说的磷化合物缩合剂是例如三苯膦、三苯膦 - 2, 2 ' - 二吡啶基二硫化物、氯磷酸二乙酯、二苯基次膦酰氯、N - 苯基磷酰胺酰氯苯酯、氰基磷酸二乙酯、双 (2 - 氧代 - 3 - 噁唑烷基次膦酰氯) 等。关于在此反应中所用的碱性化合物, 在该技术领域已知的任何碱性化合物均可使用, 例如, 在上述 特—布曼反应中使用的碱性化合物, 此外, 氢氧化钠、氢氧化钾也可使用。关于溶剂, 除了在上述混合物法中使用的溶剂外, 吡啶、丙酮、乙腈或这些溶剂的混合物也可使用。

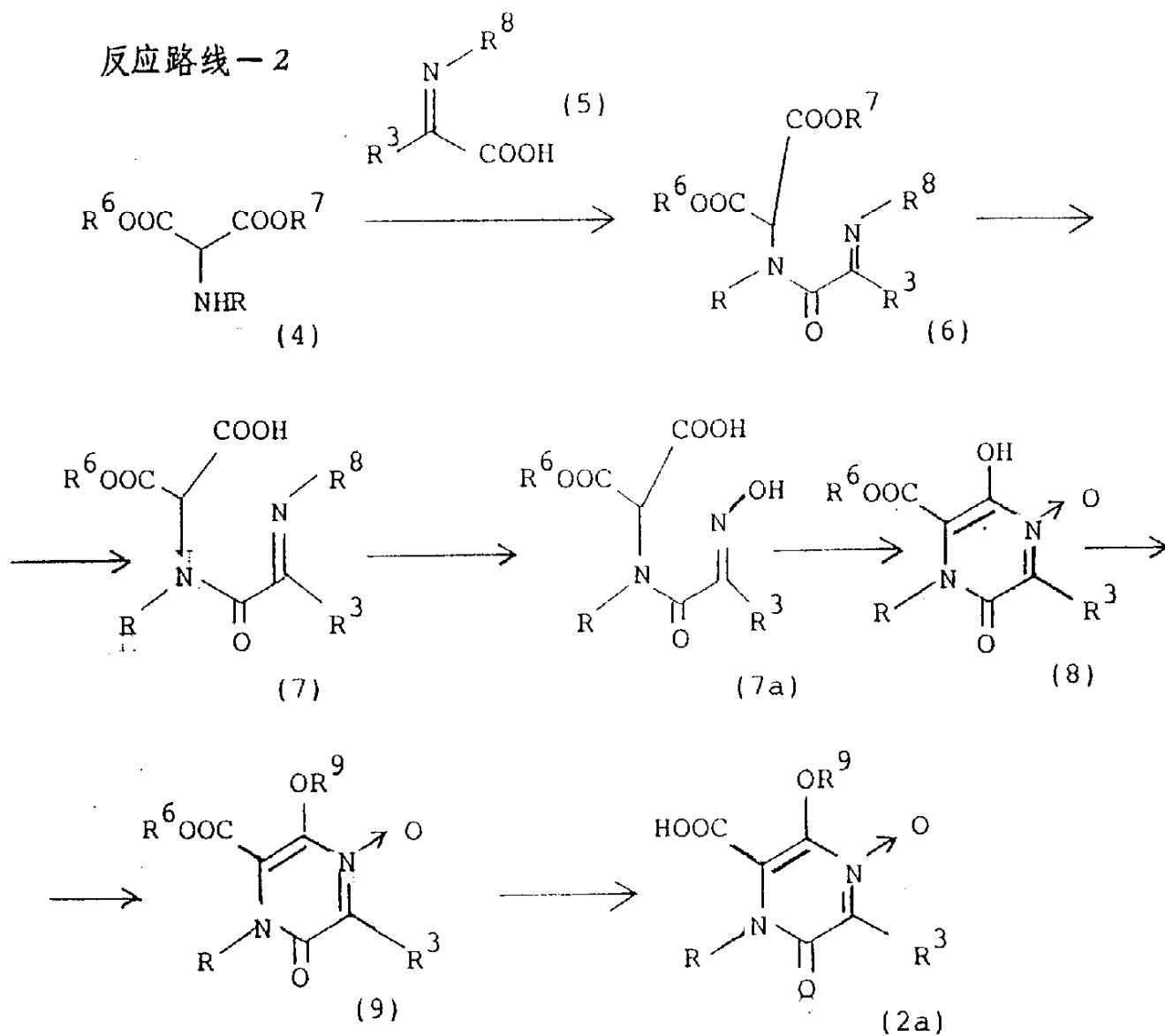
该反应一般在 -20° — 150°C ，最好在 0 — 100°C 下进行，和反应一般于 5 分钟—30 小时完成。缩合剂和羧酸 (2) 的量至少是等摩尔于胺 (3)，最好是每摩尔胺 (3) 用 1—2 倍摩尔量的以上两种化合物。

化合物 (1a) 也可在缩合剂存在下由胺 (3) 与羧酸 (2) 反应制备。该反应可以在有或无催化剂存在下在适宜的溶剂中进行。在该反应中使用的溶剂是例如卤代烃如二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿、四氯化碳等，乙腈或二甲基甲酰胺等。使用的催化剂是例如有机碱性化合物如二甲基氨基吡啶、4-吡啶基吡啶等，有机盐如柠檬酸吡啶鎓盐等，樟脑磺酸和汞氧化物等。缩合剂是例如乙炔化合物如三甲基硅烷基乙氧基乙炔等。每摩尔胺 (3) 的缩合剂是等摩尔至 10 倍摩尔量。最好是 2—6 倍摩尔量。每摩尔胺 (3) 的羧酸 (2) 的用量一般至少是等摩尔量。最好是 1—2 倍摩尔量。该反应一般在约 0 — 150°C 最好是约室温— 100°C 下进行约 1—10 小时。

在进行上述方法(d)中,该反应是在脱卤化氢试剂存在下,通过将羧酸卤化物与胺(3)在适宜溶剂中反应来进行的。对于脱卤化氢试剂,可使用普通碱性化合物。对于碱性化合物,可使用本领域广泛已知的那些,例如,除Schoeten - Baumann反应中使用的碱性化合物外,可使用氢氧化钠,氢氧化钾,氢化钠,氢化钾等。对于溶剂,除上述混合酸酐方法中使用的溶剂外,还可使用醇如甲醇,乙醇,丙醇,丁醇,3-甲氧基-1-丁醇,乙基溶纤剂,甲基溶纤剂等;吡啶,丙酮,乙腈等;和这些溶剂的混合物。胺(3)的量与羧酸卤化物的比无具体限制,其可选择的范围很大,并且通常后者以至少为前者摩尔量的等摩尔量,优选以等摩尔-5倍摩尔量的量使用。该反应通常在一20℃-180℃进行,优选约0-150℃,反应一般在约5分钟至30小时内完成。

在上面反应中,羧酸卤化物是通过将羧酸(2)与卤化剂在无或有溶剂存在下进行反应而制备。对于反应中使用的溶剂,可使用任何对反应无任何副作用的溶剂,例如,芳香烃如苯,甲苯,二甲苯等;卤代烃如氯仿,二氯甲烷,四氯化碳等;醚如二噁烷,四氢呋喃,乙醚等;二甲基甲酰胺和二甲亚砜。对于卤化剂,可使用能将羧酸中羟基转变为卤素的常规卤化剂,如,亚硫酸氯,磷酰氯,磷酰溴,五氯化磷,五溴化磷等。羧酸(2)与卤化剂在量上的比无特殊限制,其可在宽范围选择,在无溶剂存在下进行该反应的情况中,后者通常大大过量于前者。而在有溶剂存在下进行该反应的情况中,通常后者的用量至少为前者摩尔量的等摩尔量,优选2-4倍的摩尔比。反应温度(和反应时间)无特殊限制,通常反应在室温至100℃,优选50-80℃进行30分钟至6小时。

起始化合物通过下面反应路线—2制备：



其中R和R³如上定义；R⁶和R⁷分别为低级烷基；R⁸为羟基，苯基低级烷氧基，苯环上取代基选自卤原子，低级烷基，低级烷

氧基，硝基和氨基，四氢吡喃氧基，具有1—3个选自低级烷基和苯基的取代基的甲硅烷氧基，或低级烷氧基—取代的低级烷氧基；R'为低级烷基）。

对于苯环上有取代基的苯基—低级烷基讲，取代基选自卤原子，低级烷基，低级烷氧基，硝基和氨基，举例讲，苯环上有1—3个取代基的苯基—低级烷氧基，取代基选自卤原子，有1—6个碳原子的直链或支链烷基，硝基，氨基，有1—6个碳原子的直链或支链烷氧基，在苯基—低级烷氧基中的烷氧基是含1—6个碳原子的直链或支链烷氧基，如苄氧基，2—苄基乙氧基，1—苄基乙氧基，3—苄基丙氧基，4—苄基丁氧基，1，1—二甲基—2—苄基乙氧基，5—苄基戊氧基，6—苄基己氧基，2—甲基—3—苄基丙氧基，2—氯苄氧基，2—(3—氯苄基)乙氧基，1—(4—氯苄基)乙氧基，3—(2—氟苄基)丙氧基，4—(3—氟苄基)丁氧基，1，1—二甲基—2—(4—氟苄基)乙氧基，5—(2—溴苄基)戊氧基，6—(3—溴苄基)己氧基，2—甲基—3—(4—溴苄基)丙氧基，3—碘苄氧基，2—(4—碘苄基)乙氧基，1—(3，5—二氯苄基)乙氧基，2—(3，4—二氯苄基)乙氧基，3—(2，6—二氯苄基)丙氧基，4—(3，4—二氯苄基)丁氧基，1，1—二甲基—2—(3，4—二氟苄基)乙氧基，5—(3，5—二溴苄基)戊氧基，6—(3，4，5—三氯苄基)己氧基，4—甲基苄氧基，2—(2—甲基苄基)乙氧基，1—(3—甲基苄基)乙氧基，3—(3—乙基苄基)丙氧基，4—(2—乙基苄基)丁氧基，5—(4—乙基苄基)戊氧基，6—(3—异丙基苄基)己氧基，2—甲基—3—(4—己基苄基)丙氧基，2—(3，4—二甲基苄基)乙氧基，2—(2，5—二甲基苄基)乙氧基，2—(3，4，5—三甲基苄基)乙氧基

基, 4-甲氧苄氧基, 3, 4-二甲氧苄氧基, 3, 4, 5-三甲氧苄氧基, 1-(3-甲氧苯基)乙氧基, 2-(2-甲氧苯基)乙氧基, 3-(2-乙氧苯基)丙氧基, 4-(4-乙氧苯基)丁氧基, 5-(3-乙氧苯基)戊氧基, 6-(4-异丙氧苯基)己氧基, 1, 1-甲基-2-(4-己氧苯基)乙氧基, 2-甲基-3-(3, 4-二甲氧苯基)丙氧基, 2-(3, 4-二甲氧苯基)乙氧基, 2-(3, 4-二乙氧基苯基)乙氧基, 2-(3, 4, 5-三甲氧苯基)乙氧基, 1-(2, 5-二甲氧苯基)乙氧基, (2-氯-4-甲氧)苄氧基, 2-氨基苄氧基, 1-(3-氨基苯基)乙氧基, 1-(4-氨基苯基)丙氧基, 1-(2, 3-二氨基苯基)丁氧基, 1-(2, 3, 4-三氨基苯基)戊氧基, 1-(2, 4-二氨基苯基)己氧基, 2-硝基苄氧基, 1-(3-硝基苯基)乙氧基, 1-(4-硝基苯基)丙氧基, 1-(2, 4-二硝基苯基)丁氧基, 1-(2, 4, 6-三硝基苯基)戊氧基, 1-(2-氯-4-硝基苯基)己氧基, (3-甲基-4-氨基)苄氧基, 三苯甲氧和二苯甲氧基。在这些苯基-低级烷氧基中, 在烷基部位的1位有1-3个未取代或取代的苯基的那些化合物, 举例优选的有: 苄氧基, 1-苯基乙氧基, 1-(4-氯苯基)乙氧基, 1-(3, 5-二氯苯基)乙氧基, 1-(3-甲基苯基)乙氧基, 1-(3-甲氧苯基)乙氧基, 1-(2, 5-二甲氧苯基)乙氧基, 三苯甲氧基和二苯基甲氧基。

对于有1-3个取代基的甲硅烷氧基, 取代基选自低级烷基和苯基, 举例有: 三烷基甲硅烷氧基, 其中烷基为含1-6个碳原子的直链或支链烷基和苯基, 如三甲基甲硅烷氧基, 三乙基甲硅烷氧基, 三丙基甲硅烷氧基, 三丁基甲硅烷氧基, 叔丁基甲硅烷氧基, 叔丁基二苯基甲

硅烷氧基，三戊基甲硅烷氧基，三己基甲硅烷氧基或二甲基乙基甲硅烷氧基等。

对于低级烷氧一取代的低级烷氧基，可举例的烷氧一取代的烷氧基（其中烷氧基是含1—6碳直链或支链烷氧基）有：甲氧甲氧基，2—甲氧乙氧基，1—乙氧乙氧基，3—丙氧丙氧基，4—丁氧丁氧基，5—戊氧戊氧基，6—己氧己氧基，1，1—二甲基—2—甲氧乙氧基和2—甲基—3—甲氧丙氧基等。在这些基团中，特别优选1—低级烷氧一取代的低级烷氧基，如甲氧甲氧基，1—2氧乙氧基。

化合物（4）与化合物（5）的反应可在与上述反应路线—1中化合物（2）与化合物（3）反应所用的类似条件下进行。

将化合物（6）引入到化合物（7）中的反应可按常规水解反应进行。该水解反应具体在无机酸，有机酸，或碱性化合物或溶剂或溶剂混合物存在下进行，无机酸如硫酸，盐酸，硝酸等，有机酸如乙酸，芳族磺酸等，碱化化合物如碳酸钠，碳酸钾，氢氧化钠，氢氧化钾和氢氧化钡等，溶于如水或醇类，如甲醇，乙醇，异丙醇等，酮如丙酮，甲乙酮等，醚如二噁烷，乙二醇二甲醚等，或乙酸。水解反应可在 0° — 200°C ，优选在室温—约 150°C 进行，反应通常在约0.5—15小时内完成。

将化合物（7）转变为化合物（7a）的反应是通过还原化合物（7）进行的，其中 R° 为取代或未取代的苯基—低级烷氧基。该还原反应可通过在适宜溶剂中，在催化剂存在下，通过催化氢化进行。对于所用的溶剂，可用水；乙酸；醇如甲醇，乙醇，异丙醇等；烃如己烷，环己烷；醚如二噁烷，四氢呋喃，乙醚，乙二醇二甲醚等；酯

如乙酸乙酯，乙酸甲酸等；非质子惰性极性溶剂如二甲基甲酰胺等；或这些溶剂的混合物。所用的催化剂可是钌，钌黑，钌碳，铂，氧化铂，铬铁酮和铈内镍。催化剂的量通常可是一倍化合物(7)的0.02倍或等量。反应温度一般约-20—100℃，优选约0—80℃，氢气压一般约1—10个大气压，反应一般在0.5—20小时内完成。

另外，当R^o为四氢吡喃氧基或具有1—3个取代基的甲硅烷氧基，取代基选自低级烷基和苯基时，将化合物(7)转变为化合物(7a)的反应通过水解化合物(7)进行。该水解反应在酸存在下，在适宜溶剂或无溶剂中进行，水解中所用溶剂可是任何无任何副作用的溶剂，如水，卤代烃如二氯甲烷，氯仿等；低级醇如甲醇，乙醇，异丙醇等；酮如丙酮，甲乙酮等；醚如二噁烷，四氢呋喃，乙二醇单甲醚，乙二醇二甲醚等；脂肪族脂肪酸如甲酸，乙酸等，或这些溶剂的混合物。水解中所用的酸是：矿物酸如盐酸，硫酸，氢溴酸等；有机酸，如甲酸，三氟乙酸，乙酸，芳香族磺酸。水解反应中所用的酸量无特殊限制，其适宜在宽范围选择，并且通常为等摩尔量—大量过量，优选10—20摩尔量。水解可在约0—200℃进行，优选在约室温—150℃进行，反应通常在约0.5—15小时内完成。另外，当R^o为具有1—3个取代基的甲硅烷氧基时，取代基选自低级烷基和苯基，该反应可通过采用氟化合物如氟化四丁基铵，氟化氢，氟化铯等进行。

进一步讲，当R^o为低级烷氧—低级烷氧基时，将化合物(7)转变为化合物(7a)的反应是在矿物酸(如氢溴酸或盐酸)或有机酸(如对甲苯磺酸)与溶剂(如水，甲醇，乙醇，异丙醇等)的混合

物中，在 0—150°C，优选约室温—120°C 下进行，或通过水解化合物 (7) 进行。在进行水解的后者反应中，该反应在适宜溶剂中有酸进行。在该水解所用的溶剂是水，低级醇如甲醇，乙醇，异丙醇等；醚如二噁烷，四氢呋喃等，卤代烃如二氯甲烷，氯仿，四氯化碳等；极性溶剂如乙腈等，或这些溶剂的混合物。所用的酸有：无机酸如盐酸，硫酸，氢溴酸，脂肪族脂肪酸，如甲酸，乙酸等；或路易斯酸，三氟化硼，氯化铝，三溴化硼等；碘化物如碘化钠，碘化钾或上述路易斯酸与碘化物的混合物。反应一般在约 0—150°C，优选约室温—100°C 进行。反应一般在 0.5—1.5 小时内完成。

将化合物 (7a) 转变为化合物 (8) 的反应在上述反应路线 1 中化合物 (2) 与化合物 (3) 反应的所用相同条件下进行。

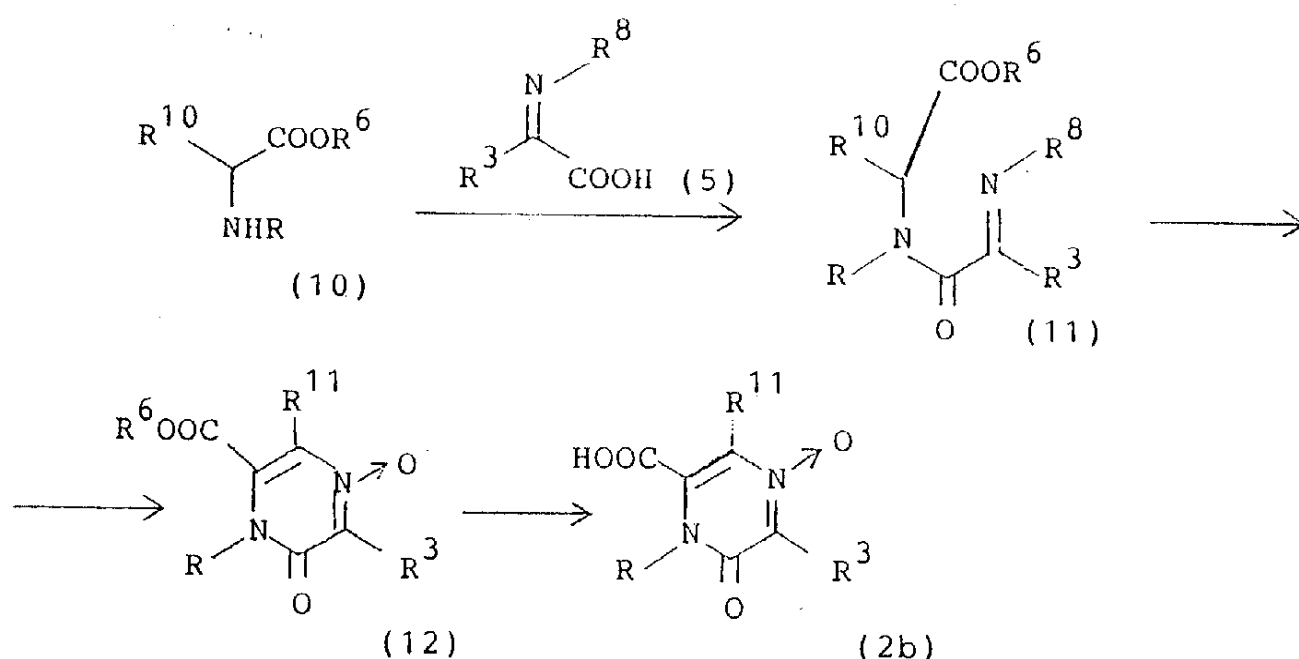
将化合物 (8) 转变为化合物 (9) 的反应是在适宜溶剂中，在无或有催化剂存在下，通过将上述形成的产物与烷基化试剂反应进行。反应中所用溶剂为低级醇，如甲醇，乙醇，丙醇等；醚如二噁烷，四氢呋喃，乙醚，乙二醇单甲醚等；卤代烃，如二氯甲烷，氯仿，四氯化碳等；或这些溶剂的混合溶剂。另外，所用催化剂为路易斯酸，如三溴化硼，三氟化硼—乙醚。在用重氮甲烷情况下，烷基化剂一般是以每摩尔起始物用 1—2 倍摩尔量，而在使用其它烷基化剂情况中，以至少等摩尔量，优选以等摩尔量—3 倍摩尔量使用。所用烷基化剂为重氮甲烷，三甲基甲硅烷基重氮甲基，烷基卤代物如碘甲烷等，低级烷基磺酸酯如 $\text{F SO}_2 \text{CH}_3$ ， $\text{CH}_3 \text{SO}_2 \text{CH}_3$ ， $(\text{CH}_3)_2 \text{SO}_4$ 等；低级烷基氧鎓卤代物螯合物如 $(\text{CH}_3)_2 \text{O}^+ \text{BF}_4^-$ ， $(\text{C}_2 \text{H}_5)_2 \text{O}^+ \text{BF}_4^-$ 等，低级烷氧氧鎓卤代物螯合物如 $(\text{C}_2 \text{H}_5 \text{O})_2 \text{O}^+ \text{BF}_4^-$ 等。反应通常在约—30°C—

100℃，优选—20—70℃进行，反应一般在0.5—20小时完成。化合物(8)的纯度和稳定性通过与有机胺如DBU，DBN，二异丙基乙胺等形成盐，或与碱金属如钠，钾等形成碱金属盐而得以提高，从而其有机胺盐或碱金属盐有利于在下面反应步骤中使用。

在将化合物(8)转变为化合物(9)的反应条件下，当化合物(8)中R为氢原子时，且化合物(9)中的吡嗪环1位同时被烷基化，且也可得到R为低级烷基的同样化合物，这些化合物可很容易地相互分离。

化合物(9)的水解反应可在上述化合物(6)水解中所用的同样条件下进行。

反应路线—3



(其中R, R^3 , R^6 和 R^8 如上定义; R^{10} 为低级烷基; 和 R^{11} 为低级烷基)。

低级烷基例子为含1—6个碳原子的直链或支链烷基，如甲

酰基，乙酰基，丙酰基，丁酰基，异丁酰基，戊酰基和己酰基。

化合物(10)和化合物(5)的反应在上述反应路线-1中，化合物(2)与化合物(3)反应中所采用的相同条件下进行。

将化合物(11)转变为化合物(12)的反应在酸存在下，在有或无溶剂中进行。所用的溶剂可是羧酸的酰卤(3)与胺(2)反应中所用的那些。所用的酸为无机酸如盐酸，硫酸，氢溴酸等；有机酸如甲酸，乙酸，三氟乙酸，三氟甲磺酸，芳香族磺酸如对甲苯磺酸，三氟化硼-乙醚化物等。反应一般在约0—150°C，优选约室温—100°C进行，并且反应一般在1小时—10天内完成。另外，可将卤化烷基甲硅烷如氯化三甲基甲硅烷加到反应体系中。

化合物(12)的水解反应在上述反应路线-2中，在水解化合物(9)中所用的相同条件下进行。

在化合物(1)中，其中R¹为饱和或不饱和的5—10—员单环或双环的杂环—取代的低级烷基(其中杂环含选自氮原子，氧原子和硫原子的1—2个杂原子，低级烷基可含羧基，苯并噻唑氨基羰基或低级烷氧羰基)，R²为杂环取代的低级烷基(其中键合到杂环氮原子上的低级烷氧羰基由氢取代)的相应化合物(1)可通过水解起始化合物(1)产生。该水解反应在酸或碱性化合物存在下，在适宜溶剂或无溶剂中进行。

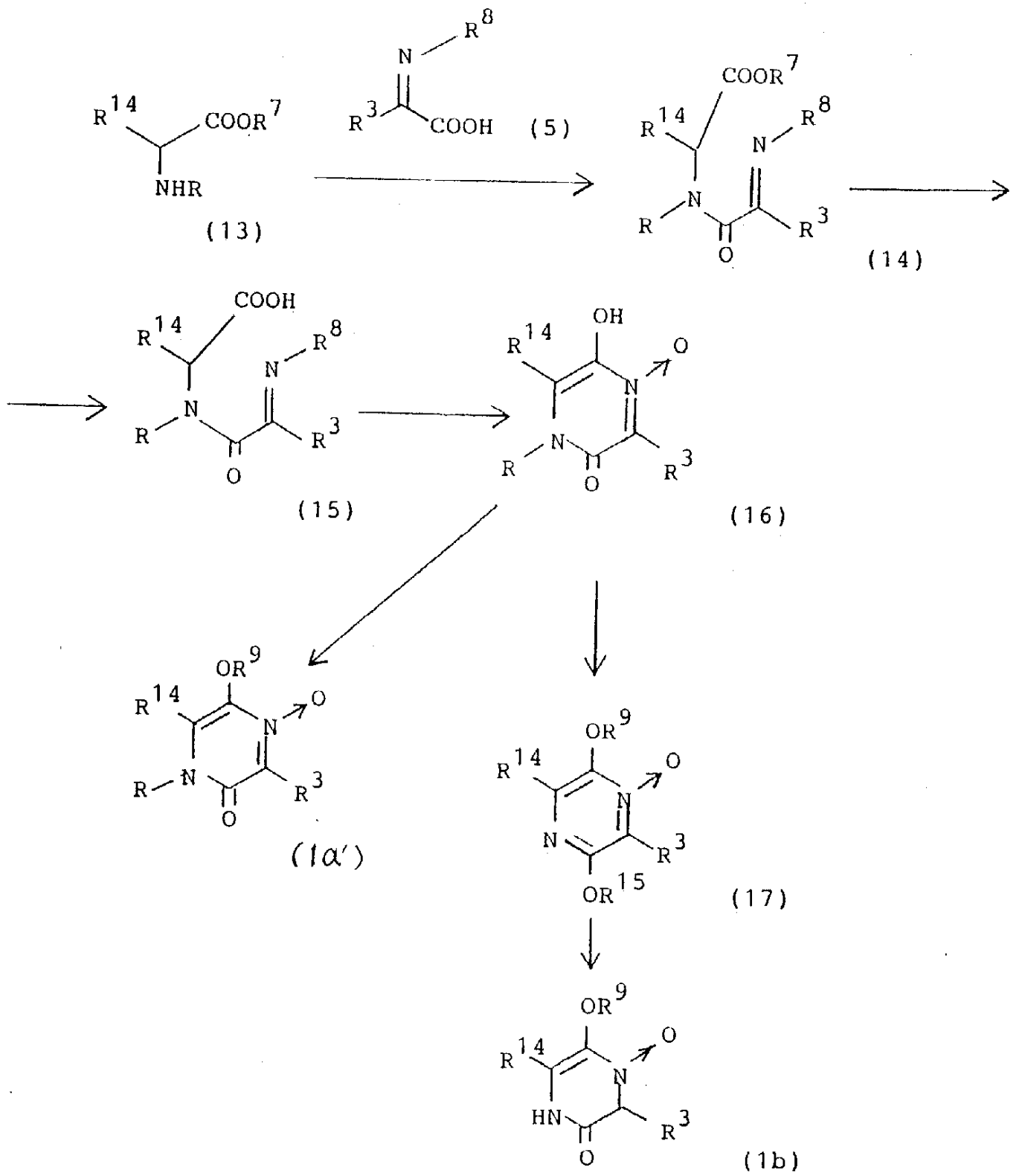
所用溶剂是对反应不产生任何副作用的任何溶剂。如水；卤代烃如二氯甲烷，氯仿等；低级醇如甲醇，乙醇，异丙醇等；酮如丙酮，甲乙酮等；醚如二噁烷，四氢呋喃，乙二醇甲醚，乙二醇二甲醚等；脂肪酸如甲酸；二甲基甲酰胺等，或这些溶剂的混合物。所用酸有：无机酸如盐酸，硫酸，氢溴酸等；有机酸如甲酸，三氟乙酸，乙酸，芳香族

磺酸等；碱性化合物有：碳酸钠，碳酸钾，金属氢氧化物，如氢氧化钠，氢氧化钾，氢氧化钙等；碱金属醇化合物如甲醇钠，乙醇钠等。酸或碱性化合物所加的量无特殊限制，它们可在宽范围选择，一般它们以对每摩尔量起始物，使用其摩尔—大量过量，优选1—2摩尔量。反应一般在约室温—200℃，优选在约室温—100℃进行，并且该反应一般在5分钟—7天内完成。

在化合物(1)中，其中R⁴为取代或未取代饱和或不饱和5-至10-员单环或双环的杂环—取代的低级烷基（其中杂环有选自氮原子，氧原子和硫原子的1—2个杂原子，低级烷基由低级烷氧羰基取代），而R⁴为杂环—低级烷基（其中低级烷基用羧基取代）的相应化合物(1)可通过水解起始化合物(1)得到。该水解反应在上述反应路线—2中，化合物(6)水解中采用的相同条件下进行。

在化合物(1)中，其中R⁴为取代或未取代饱和或不饱和5-至10-员单环或双环的杂环—取代的烷基（其中低级烷基用羧基取代），则R⁴为杂环取代的低级烷基（其中低级烷基由苯并噻唑氨基羰基取代）的相应化合物(1)可在上述反应路线—1中化合物(2)与化合物(3)反应所用的相同条件下，通过将所述化合物(1)与苯并噻唑胺反应得到。

反应路线—4



(其中 R , R^3 , R^7 , R^8 和 R^9 如上定义; R^{14} 为苯基一低

级烷基，其中苯环上有1—3个选自低级烷氧基，苯基—低级烷氧基，低级烷基和羟基的取代基；R¹⁵为甲硅烷基，其含1—3个选自低级烷基和苯基的取代基）。

化合物（13）与化合物（5）的反应可在上述反应路线—2中化合物（4）与化合物（5）反应所用的相同条件下进行。

将化合物（14）转变为化合物（15）的反应可在上述反应路线—2中将化合物（6）转变为化合物（7）反应所用的相同条件下进行。

将化合物（15）转变为化合物（16）的反应可在上述反应路线—2中将化合物（7a）转变为化合物（8）反应所用的相同条件下进行。

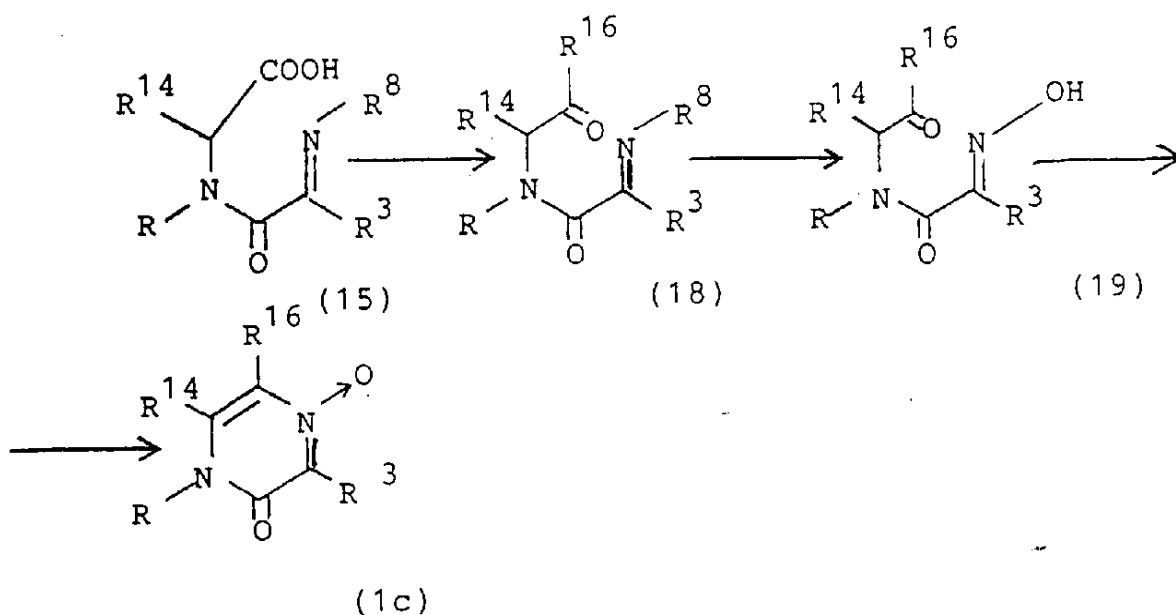
将化合物（16）转变为化合物（1a'）的反应可在上述反应路线—2中将化合物（8）转变为化合物（9）反应所用的相同条件下进行。

化合物（16）中R为氢时，将化合物（16）转变为化合物（17）的反应可在适宜溶剂中，在碱性化合物存在下，通过将化合物（16）与甲硅烷基化合物反应进行，甲硅烷基化合物有：烷基甲硅烷基卤化物如叔丁基二甲基甲硅烷基氯等，烷基甲硅烷基磺酸酯如叔丁二甲基甲硅烷三氟甲基磺酸酯。反应中所用的碱举例有：有机碱，咪唑，三乙胺，二甲基氨基吡啶，2，6—二甲基吡啶，二异丙基乙胺，DBU，DBN等。所用的溶剂举例有：卤代烃如二氯甲烷，氯仿等，二甲基甲酰胺，二甲基亚砷等。反应一般在约0—100℃，优选约0—70℃进行，并在1—10小时内完成。甲硅烷化剂的量一般以对每摩尔量起始物至少用等摩尔量，优选1—3倍摩尔量。接着将所得到的化合物在适宜溶剂

中，在无或存在催化剂下，与烷化剂反应。在反应中所用的溶剂举例有：低级醇如甲醇，乙醇，丙醇等；醚如二噁烷，四氢呋喃，乙醚，乙二醇单甲醚等；卤代烃如二氯甲烷，氯仿，四氯化碳等；或这些溶剂的混合物。反应中所用的催化剂举例有：路易斯酸如三溴化硼，三氟化硼一乙醚等。在用重氮甲烷作烷化剂情况下，一般其用量大大过量于1摩尔量的起始物，优选10—20倍摩尔量于1摩尔量起始物。而当在用其它烷化剂情况下，烷化剂对1摩尔量起始物用量，至少为等量，优选等量—3倍摩尔量。所用的烷化剂举例有：重氮甲烷，重氮乙烷，三甲基甲硅烷基重氮甲烷，卤代烷如碘甲烷等，低级烷基磺酸酯如 FSO_2CH_3 ， $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{CH}_3$ ， $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$ 等，低级烷基氧鎓卤螯合物如 $(\text{CH}_3)_3\text{O}^+\text{BF}_4^-$ ， $(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{O}^+\text{BF}_4^-$ 等，低级烷氧氧鎓卤螯合物如 $(\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_3\text{O}^+\text{BF}_4^-$ 等。反应一般在 $-30-100^\circ\text{C}$ ，优选约 $-20-70^\circ\text{C}$ 进行，并且反应一般在0.5—20小时内完成。

将化合物(17)转变为化合物(1b)的反应可通过脱甲硅烷化反应进行。该脱甲硅烷化反应可在溶剂中，于脱甲硅烷化剂存在下，一般在 $-20-50^\circ\text{C}$ ，优选约 -20 —室温，进行约10分钟—5小时，溶剂举例为醚如四氢呋喃，乙醚，二噁烷等。脱甲硅烷化剂举例有：卤化四烷基铵如氟化四丁基铵等；氟化物如氢氟酸，氟化钾，氟化铯，吡啶鎓氢氟酸盐；无机酸如盐酸，氢溴酸等；有机酸如乙酸；无机碱如碳酸钾，氢氧化钠，氢氧化钾等。

反应路线—5



(其中 R, R³, R¹⁴ 和 R⁸ 如上定义; R¹⁶ 为低级烷基)。

将化合物 (15) 转变为化合物 (18) 的反应可在酸酐和碱性化合物存在下, 在无或有溶剂中进行。所用酸酐举例有低级链烷酸酐如乙酸酐。碱性化合物和溶剂可使用羧酸的酰卤 (2) 与胺 (3) 反应中所用的同类型的那些。对于碱性化合物也可使用上述碱性化合物的混合物。所用的酸酐量一般 1—15 倍摩尔量, 优选 1—10 倍摩尔量于每摩尔化合物 (15)。该反应一般在约 0—150°C, 优选室温—100°C 进行, 并在约 1—20 小时内完成。

将化合物 (18) 转变为化合物 (19) 的反应可在上述反应路线—2 中将化合物 (7) 转变为化合物 (7a) 反应所用的相同条件下进行。

将化合物 (19) 转变为化合物 (1c) 的反应可在上述反应路线—3 中将化合物 (11) 转变为化合物 (12) 反应所用的相同条件下进行。

在化合物(1)中,当 R^1 和 R^2 与直接键合到其上的氮原子,以及与或不与键合的其它氮原子,氧原子或硫原子一起结合形成吡嗪环时,则 R^1 和 R^2 形成吡嗪环且吡嗪环4位由 R^{12} 或 R^{13} 取代的相应化合物(1)可通过将化合物(1)中的未取代吡嗪环与式 $R^{12}-X$ 化合物(其中 R^{12} 为低级烷氧羰基;吡啶基;苯基,苯环上有1-3个取代基选自低级烷氧基,低级烷基和低级烷酰基;或苯基-低级烷基,其中苯环上有1-3个取代基,取代基选自低级烷基和卤原子,和X为卤原子),或式 $R^{13}-OH$ 化合物(其中 R^{13} 为吡嗪基羰基,其中吡嗪环上有1-4个取代基,取代基选自氧代基团和低级烷基;苯甲酰基,其中苯环上有1-3个取代基,其选自低级烷氧基和羟基;苯甲酰基,其中苯环上取代基为亚烷基二氧基;苯基-低级链烯-羰基,苯环上有1-3个取代基,取代基选自羟基和低级烷氧基)反应来制备。

在由本发明式(1)代表的吡嗪衍生物中,具有碱性基团的那些化合物可通过与药用酸反应很容易转变为酸加成盐。所用的酸举例有:无机酸如盐酸,硫酸,磷酸,氢溴酸等;有机酸如草酸,乙酸,琥珀酸,丙二酸,甲磺酸,富马酸,苹果酸,酒石酸,柠檬酸,苯甲酸,马来酸等。

另外,在由本发明式(1)代表的吡嗪衍生物中,具有酸基的化合物可通过与药用碱性化合物反应很容易转变成盐。所用的碱性化合物举例有:氢氧化钠,氢氧化钾,氢氧化钙,碳酸钠,碳酸氢钾等。

在每一反应步骤中得到的要产物可通过常规分离方法,如溶剂提取法,稀释法,重结晶法,柱色谱法,制备性薄层色谱法等,被很容易地分离和纯化。

由本发明式(1)代表的吡嗪衍生物包括光学异构体和立体异构体。

由式(1)代表的吡嗪衍生物和其盐可以药物组合物形式使用。这些药用组合物可用稀释剂或赋形剂如填充剂, 稀释剂, 粘合剂, 湿剂, 崩解剂, 表面活性剂和润滑剂来制备。药物组合物可选自任何所需单位形式, 其包括: 片剂, 丸剂, 粉剂, 液剂, 悬浮剂, 乳剂, 粒剂, 胶囊, 栓剂, 注射剂(溶液和悬浮液)等。

为使片剂成片, 可使用本领域已知的载体, 例如, 赋形剂如乳糖, 蔗糖, 氯化钠, 葡萄糖, 尿素, 淀粉, 碳酸钙, 高岭土, 结晶纤维素, 硅酸等; 粘合剂如水, 乙醇, 丙醇, 简单浆状物, 葡萄糖溶液, 淀粉溶液, 白明胶溶液, 羧甲基纤维素, 紫胶, 甲基纤维素, 磷酸钾或聚乙烯吡咯烷酮等; 崩解剂如干燥的淀粉, 藻酸钠, 琼胶粉, 海带, 碳酸氢钠, 碳酸钙, 聚乙烯山梨糖醇脂肪酸的酯, 月桂基硫酸钠, 硬脂酸单甘油酯, 淀粉, 乳糖等; 崩解抑制剂如白糖, 硬脂精, 椰子油, 氢化的油等; 吸收促进剂如季铵碱, 十二烷基硫酸钠等; 湿剂如甘油, 淀粉等; 吸收剂如淀粉, 乳糖, 高岭土, 膨润土, 胶状硅酸等; 润滑剂如纯化的滑石, 硬脂酸盐, 硼酸粉, 聚乙二醇等。

在制备片剂中, 片剂可进一步用常规包衣材料包衣从而制成糖衣片剂, 明胶膜包衣的片剂, 入口包衣剂包衣的片剂, 膜包衣的片剂或双层片剂和多层片剂。

在制备丸剂中, 可使用本领域广泛使用且已知的载体, 如赋形剂如葡萄糖, 乳糖, 淀粉, 椰子油, 氢化植物油, 高岭土或滑石等; 粘合剂如阿拉伯树胶粉, 黄蓍粉, 白明胶, 乙醇等; 崩解剂如海带, 琼脂等。

在制备栓剂中，可使用本领域已知且广泛使用的载体，例如，聚乙二醇，椰子油，高级醇，高级醇的酯，白明胶，半合成甘油酯等。

在制备注射制剂中，溶液和悬浮液要灭菌并且最好对血液是等渗的。在制备注射制剂中，也可使用本领域常用的载体，如水，乙醇，丙二醇，乙氧化的异硬脂醇，多氧化的异硬脂醇，聚氧乙烯山梨糖醇脂肪酸酯等。在这些情况中，可将适量的氯化钠，葡萄糖或甘油加到所需药物制剂中以使它们成为等渗溶液。另外，如需要，可往所要药物制剂中加入常规溶解剂，缓冲溶液，收着色剂，防腐剂，香料，调味剂，甜味剂和其它药物。

含在药物组合物中且由式(1)代表的吡嗪衍生物的量无特殊限制并可在宽范围选择，其一般占整个组合物重的1—70% (重量)，优选1—30% (重量)。

上述药物组合物可根据使用目的以各种形式给药而无任何限制，因此，药物组合物可根据剂型，患者年龄，性别差别，症状严重程度和其它因素以适当方式给药。例如，片剂，丸剂，液体制剂，悬浮剂，乳剂，粒剂和胶囊为口服给药；而注射制剂可单独静脉给药或与注射输液剂如葡萄糖溶液和氨基酸溶液混合使用，如需要，注射剂可单独肌肉，皮内，皮下或腹膜内给药；栓剂可直肠给药。

本发明药物组合物的使用剂量适宜根据使用惯例，患者年龄，性别差别，症状程度和其它因素来选择，通常每天每公斤体重患者服用0.5—30 mg作为活性成份的式(1)吡嗪衍生物，并且在给药单位剂量中含约10—1000 mg活性成份。

下列实施例将更详细地说明本发明，其中，用作原料的化合物的制备将在参考实施例描述，而所需产物的制备则在实施例中描述，另外，药物制剂的实施例和药理测试结果也将在其后公开。

参考实施例 1

N-(2-肟基-4-甲基戊酰基)氨基丙二酸二乙酯的制备

往17.5g氨基丙二酸二乙酯于150 ml 二氯甲烷的悬浮液中加入30 ml 水和7.0g 碳酸氢钠，20分钟后，分离获得二氯甲烷层并用硫酸镁干燥，减压蒸馏以除去溶剂，获得无色油状的二乙氨基丙二酸酯产物。往由此获得的氨基丙二酸二乙酯、10.0g α -肟基异己酸和8.7g N-羟基琥珀酰亚胺于200 ml 二噁烷的溶液中加入15.7g N,N'-二环己基碳化二亚胺，在室温下搅拌整个混合物16小时。过滤反应混合物，蒸馏获得的滤液以除去溶剂。往由此获得的残留物中加入乙酸乙酯，然后依次用10%盐酸水溶液、用碳酸氢钠饱和水溶液和用氯化钠饱和水溶液洗涤乙酸乙酯层，再用硫酸镁干燥乙酸乙酯层。蒸馏除去溶剂获得29.19g N-(2-肟基-4-甲基戊酰基)氨基丙二酸二乙酯。

无色油状产物

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

0.91 (6H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 1.30 (6H, t, $J=7\text{Hz}$),
2.04 (1H, m), 2.52 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 4.30 (4H,
m), 5.21 (1H, d, $J=7\text{Hz}$), 7.76 (1H, brd, $J=7\text{Hz}$),
8.71 (1H, s).

按参考实施例 1 所述步骤，用合适的原料制备下列化合物：

N-(2-肟基(1-2-苯基乙酰基)氨基丙二酸二乙酯

熔点: 93-95°C

白色粉末状产物(用乙醚-正己烷重结晶)

N-(2-脞基-3-苯基丙酰基)-氨基丙二酸二乙酯

无色油状产物

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) δ :

1.27 (6H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.95 (2H, s), 4.25 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 4.27 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 5.20 (1H, d, $J=7\text{Hz}$), 7.13-7.44 (5H, m), 7.79 (1H, d, $J=7\text{Hz}$), 8.91 (1H, brs).

N-(2-脞基-3-(吡啶-3-基)丙酰基)-氨基丙二酸二乙酯

黄色油状产物

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ :

1.26 (6H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.07 (2H, s), 4.24 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 4.25 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 5.19 (1H, d, $J=7\text{Hz}$), 7.04 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 7.09 (1H, dt, $J=7.5\text{Hz}, 1.5\text{Hz}$), 7.16 (1H, dt, $J=7.5\text{Hz}, 1.5\text{Hz}$), 7.28 (1H, dd, $J=7.5\text{Hz}, 1.5\text{Hz}$), 7.75 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.78 (1H, d, $J=7\text{Hz}$), 7.96 (1H, brs), 8.56 (1H, brs).

参考实施例 2

N-(2-脞基-4-甲基戊酰基)-氨基丙二酸单乙酯的合成
往 29。19g N-(2-脞基-4-甲基戊酰基)氨基丙二酸二

乙酯于 200 ml 乙醇的溶液中加入 2.8 g 氢氧化钠和 200 ml 水，然后在室温下搅拌混合物 4 小时。用 10% 盐酸中和反应混合物，然后浓缩。往获得的残留物中加入 10% 盐酸，使其呈酸性，然后用乙酸乙酯萃取，依次用水。用氯化钠饱和水溶液洗涤乙酸乙酯层，然后用硫酸镁干燥。蒸馏除去溶剂，获得 23.0 g N-(2-肟基-4-甲基戊酰基)氨基丙二酸单乙酯。

浅黄色固体产物

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

0.91 (6H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 1.32 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 2.56 (1H, m), 2.52 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 4.31 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 5.26 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.85 (1H, brd, $J=7.5\text{Hz}$).

按参考实施例 2 所述步骤，用合适的原料制备下列化合物：

N-(2-肟基-2-苯基乙酰基)氨基丙二酸单乙酯

熔点：95-96°C

无色棱晶体(用二氯甲烷-正己烷重结晶)

N-(2-肟基-3-苯基丙酰基)氨基丙二酸单乙酯

熔点：132-133°C

白色粉末产物

N-(2-肟基-3-(吡啶-3-基)丙酰基)氨基丙二酸单

乙酯

熔点：82-85°C

白色粉末产物

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, DMSO-d_6) δ :

1.25 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.87 (2H, s), 4.13 (2H, q, $J=7\text{Hz}$),
4.92 (1H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 6.94 (1H, t, $J=7\text{Hz}$), 7.02 (1H,
d, $J=2.5\text{Hz}$), 7.03 (1H, t, $J=7\text{Hz}$), 7.30 (1H, d, $J=8\text{Hz}$),
7.60 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.89 (1H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 10.82
(1H, brs), 12.14 (1H, s).

参考实施例 3

6-乙氧羰基-5-羟基-3-异丁基-1,2-二氢吡嗪-2-酮4-氧化物的合成

在 0°C 下往 23.0 g N-(2-肟基-4-甲基戊酰基)氨基丙二酸酐酯于 600 ml 二氯甲烷的溶液中加入 15.2 g -2,2-联吡啶硫化物, 再加入 18.1 g 三苯膦, 然后在室温下搅拌反应混合物 1.5 小时。用 2.5% 硫酸氢钾水溶液, 用氯化钠饱和水溶液和用碳酸氢钠饱和水溶液萃取, 然后用乙酸乙酯洗涤。然后用浓盐酸酸化, 过滤收集沉淀的晶体, 获得 9.28 g 6-乙氧羰基-5-羟基-3-异丁基-1,2-二氢吡嗪-2-酮4-氧化物。

淡黄色固体产物

熔点: $153-155^\circ\text{C}$

按参考实施例 3 所述步骤, 用合适的原料制备下列化合物:

6-乙氧羰基-5-羟基-3-苯基-1,2-二氢吡嗪-2-酮4-氧化物

黄色粉末产物

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, DMSO-d_6) δ :

1.32 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.34 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 7.45-7.55 (3H, m), 7.60-7.70 (2H, m).

6-乙氧羰基-5-羟基-3-苄基-1,2-二氢吡嗪-2-酮4-氧化物

熔点: 147-149 °C

黄色针状晶体

6-乙氧羰基-5-羟基-3-(咪唑-5-基)甲基-1,2-二氢吡嗪-2-酮4-氧化物

熔点: 154-155 °C

黄色粉末产物

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, DMSO-d_6) δ :

1.25 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.22 (2H, s), 4.26 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 6.95 (1H, t, $J=7\text{Hz}$), 7.04 (1H, t, $J=7\text{Hz}$), 7.21 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 7.31 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.70 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 10.92 (1H, s).

参考实施例 4

6-乙氧羰基-3-异丁基-5-甲氧基-1,2-二氢吡嗪-2-酮4-氧化物的合成

在-15 °C下往5.45 g 6-乙氧羰基-5-羟基-3-异丁基-1,2-二吡嗪-2-酮4-氧化物与氯仿的悬浮液中逐步滴加大约相等量的重氮甲烷的乙醚溶液。添加30分钟后,往反应混合物中加入0.5 ml的乙酸。然后用水洗涤整个混合物,蒸馏除去溶剂

将 30 ml 氯仿加入获得的残留物中并加热溶解，然后往其中逐步加入 200 ml 二异丙醚以形成晶体过滤收集沉淀的晶体，重复上述操作二次，获得 3-(1086)-乙氧羰基-3-异丁基-5-甲氧基-1,2-二氢吡嗪-2-酮 4-氧化物

熔点：153-155°C

浅黄色固体

按参考实施例 4 所述步骤，用合适的原料制备下列化合物：

6-乙氧羰基-3-苯基-5-甲氧基-1,2-二氢吡嗪-2-酮 4-氧化物

熔点：147-149°C

黄色粉末产物（用二氯甲烷-正己烷重结晶）

6-乙氧羰基-3-苄基-5-甲氧基-1,2-二氢吡嗪-2-酮 4-氧化物

熔点：150-152°C

无色针状晶体（用乙醚重结晶）

6-乙氧羰基-3-(咪唑-3-基)甲基-5-甲氧基-1,2-二氢吡嗪-2-酮 4-氧化物

熔点：186-188°C

黄色针状晶体（用二氯甲烷重结晶）

6-乙氧羰基-3-苯基-5-甲氧基-1-甲基-1,2-二氢吡嗪-2-酮 4-氧化物

熔点：106-110°C

黄色针状晶体（用乙醚-正己烷重结晶）

参考实施例 5

3-异丁基-5-甲氧基-1,2-二氢吡嗪-2-酮-6-羧酸4-氧化物的合成

在室温下混合于 21 ml 甲醇中的 932 mg 6-乙氧羰基-3-异丁基-5-甲氧基-1,2-二氢吡嗪-2-酮4-氧化物和 10 ml 1N 的氢氧化钠水溶液并搅拌 4 小时加入 10% 盐酸以酸化反应混合物, 过滤收集沉淀的晶体, 将晶体溶于氯仿-甲醇, 接着蒸馏除去溶剂, 获得 830 mg 3-异丁基-5-甲氧基-1,2-二氢吡嗪-2-酮-6-羧酸4-氧化物。

白色固体产物

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

0.98 (6H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 2.28 (1H, m), 2.84 (2H, d, $J=7\text{Hz}$), 4.04 (3H, s).

按参考实施例 5 所述步骤, 用合适的原料制备下列化合物。

1-甲基-3-苯基-5-甲氧基-1,2-二氢吡嗪-2-酮-6-羧酸4-氧化物

浅黄色粉末产物

$^1\text{H-NMR}$ (250MHz, CDCl_3) δ :

3.53 (3H, s), 4.01 (3H, s), 4.82 (1H, br), 7.45-7.55 (3H, m), 7.70-7.80 (2H, m).

参考实施例 6

往 8.62 g α -肟基异己酸 和 7.18 g N-羟基琥珀酰亚胺于 100 ml 无水二噁烷的溶液中加入 12.26 g DCC,

在室温下搅拌混合物 2 小时。蒸馏除去 DCC，将获得的滤液加入含 8.89 g 2-氨基丙酰基乙酸甲酯盐酸盐和 7.3 ml 三乙胺的 90 ml 无水二噁烷悬浮液中，然后在室温下搅拌反应混合物 18 小时。用乙酸乙酯稀释反应混合物，依次用 1 N 盐酸，用氯化钠饱和水溶液，用碳酸氢钠饱和水溶液，然后再用氯化钠饱和水溶液洗涤，用硫酸镁干燥。蒸馏除去溶剂，用硅胶柱色谱法（洗脱剂：正己烷：乙酸乙酯 = 4 : 1）提纯获得的残留物，然后用正己烷重结晶，获得 10.39 g 2-[N-(2-肟基-4-甲基)戊酰基]氨基-3-氧代戊酸甲酯。

无色片状晶体

熔点：79 - 81 °C

参考实施例 7

将 59.12 g 2-[N-(2-肟基-4-甲基)戊酰]氨基-3-氧代戊酸甲酯溶于 300 ml 三氟乙酸中，并在 50 - 55 °C 搅拌 2.5 小时。在 30 °C 下减压蒸除溶剂，将获得的残留物溶于乙醚中。用氯化钠饱和水溶液洗涤乙醚溶液三次，然后用碳酸氢钠饱和水溶液洗涤，用硫酸镁干燥。蒸馏除去溶剂，用硅胶柱色谱法（洗脱剂：正己烷：乙酸乙酯 = 4 : 1）提纯得到的残留物，然后用乙醚-正己烷重结晶，获得 32.685 g 乙基-5-异丁基-6-甲氧羰基-1,2-二氢吡嗪-2-酮 4-氧化物。用上述硅胶柱色谱法提纯：还可收集到 32.682 g 2-[N-(2-肟基-4-甲基)戊酰基]氨基-5-氧代戊酰甲酯。

无色针状晶体

熔点：143 - 146 °C

参考实施例 8

往 7.9985-乙基-3-异丁基-6-甲氧羰基-1,2-二氢吡嗪-2-酮4-氧化物于 120 ml 甲醇的溶液中加入 63 ml 2 N 氢氧化钠水溶液, 在室温下搅拌混合物 2 小时。减压蒸除溶剂, 将获得的残留物溶于水中。在冰冷却和搅拌下, 加入 11 ml 浓盐酸以酸化溶液。过滤收集沉淀的晶体并用水洗涤, 然后用二氯甲烷, 甲醇重结晶, 获得 6.2495-乙基-3-异丁基-1,2-二氢吡嗪-2-酮-6-羧酸4-氧化物。

浅黄色片状晶体

熔点: 209-212 °C

参考实施例 9

按参考实施例 5 所述步骤, 用合适的原料制备下列化合物:

3-苄基-5-甲氧基-1,2-二氢吡嗪-2-酮-6-羧酸
4-氧化物

白色粉末产物

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm:

3.86 (3H, s), 4.08 (2H, s), 7.05-7.45 (5H, m)

3-(吡啶-3-基)甲基-5-甲氧基-1,2-二氢吡嗪-
2-酮-6-羧酸4-氧化物

黄色粉末产物

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm:

3.86 (3H, s), 4.15 (2H, s), 6.94 (1H, t, $J=7.5\text{Hz}$),

7.03 (1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.22 (1H, d, $J=2\text{Hz}$),

7.30 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.71 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$),

10.87 (1H, s)

参考实施例 10

往 34.4793, 4, 5-三甲氧苯基丙氨酸甲酯, 18.879g α -肼基异己酸, 14.969g N-羟基琥珀亚酰胺于 1 升二噁烷的溶液中加入 26.829g N, N'-二环己基碳化二亚胺, 在室温下搅拌混合物 18 小时, 过滤反应混合物。过滤反应混合物, 蒸馏滤液以除去溶剂, 用硅胶柱色谱法(洗脱剂: 乙酸乙酯: 正己烷=1:2)提纯得到的残留物, 获得 42.70g N-(2-肼基-4-甲基戊酰基)-(3, 4, 5-三甲氧基)苯基丙氨酸甲酯,

白色粉末产物

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

0.90 (6H, d, $J=6.5\text{Hz}$),

1.90-2.11 (1H, m), 2.52 (2H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 3.08 (2H, ddd, $J=15\text{Hz}; 9\text{Hz}, 6\text{Hz}$), 3.74

(3H, s), 3.81 (6H, s), 3.82 (3H, s), 4.91 (1H, dt,

$J=8.5\text{Hz}; 6\text{Hz}$), 6.32 (2H, s), 7.17 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$),

7.83 (1H, brs).

参考实施例 11

按参考实施例 10 所述步骤, 采用合适原料, 制备下列化合物,

N-(2-肼基-4-甲基戊酰基)-L-苯基丙氨酸甲酯

无色针状物

熔点: 71-73°C

N-(2-肼基-4-甲基戊酰基)-邻-苄基-L-酪氨酸甲

酯

无色针状晶

熔点：108-110°C

N-(2-肟基-4-甲基戊酰基)-(3,5-二-叔丁基)

酪氨酸乙酯

白色粉末产物

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

0.90 (6H, dd, $J=6.5\text{Hz}$, 1Hz), 1.21 (3H, t, $J=7\text{Hz}$),
1.28 (18H, s), 1.80-2.15 (1H, m), 2.52 (2H, d, $J=7.5\text{Hz}$),
3.04 (2H, ddd, 16.5Hz , 13.5Hz , 6Hz), 4.000-4.23 (2H, m),
4.82 (1H, dt, $J=8\text{Hz}$, 6Hz), 5.10 (1H, s), 6.89 (2H, s),
7.15 (1H, brd, $J=8.5\text{Hz}$), 7.56 (1H, brs).

参考实施例 12

往 31.98g N-(2-肟基-4-甲基戊酰基)-(3,4,5-三甲氧基)苯基丙氨酸甲酯的乙醇(500ml)溶液中加入 180ml 1N 氢氧化钠水溶液, 在室温下搅拌混合物 13 小时。蒸馏除去溶剂后, 加入盐酸以酸化残留物, 用乙酸乙酯萃取, 用氯化钠饱和水溶液洗涤乙酸乙酯层, 用硫酸镁干燥, 蒸馏除去溶剂后获得 30.93g N-(2-肟基-4-甲基戊酰基)-(3,4,5-三甲氧基)苯基丙氨酸酯。

白色粉末产物

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

0.85 (3H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 0.86 (3H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 1.88-2.07 (1H, m), 2.49 (2H, ddd, $J=19.5\text{Hz}$, 12.5Hz , 5Hz), 3.12 (2H, ddd, $J=38\text{ Hz}$, 14Hz , 6H), 3.77 (6H, s), 3.80 (3H, s), 4.92 (1H, dt, $J=8.5\text{Hz}$, 6Hz), 6.38 (2H, s), 7.28 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$).

参考实施例 1 3

按参考实施例 1 2 所述步骤, 用合适的原料制备下列化合物:

N -(2-肟基-4-甲基戊酰基)-1-苯基丙氨酸酯

白色粉末产物

熔点: $120-122^\circ\text{C}$

N -(2-肟基-4-甲基戊酰基)-邻-苄基-L-酪氨酸酯

无色针状晶体

熔点: $147-148^\circ\text{C}$

N -(2-肟基-4-甲基戊酰基)-(3,5-二叔丁基)酪氨酸酯

氨基酸酯

褐色粉末产物

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

0.60-1.04 (6H, m), 1.36 (18H, s), 1.80-2.04 (1H, m), 2.47-2.53 (2H, m), 2.91-3.11 (1H, m), 3.17-3.38 (1H, m), 4.78-4.95 (1H, m), 5.11 (1H, s), 6.94 (2H, s), 7.28 (1H, s), 7.0-7.7 (1H, brs).

参考实施例 14

往 7.50 g N-(2-肟基-4-甲基戊酰基)-(3,4,5-三甲氧基)苯基丙氨酸甲酯于无水二甲基甲酰胺(150 ml)的溶液中加入 0.9 g 氢氧化钠(60%),并在室温下搅拌混合物 1 小时,将 2.75 ml 苄基溴加入反应混合物中,在室温下进一步搅拌 2 小时。在冰冷却下将反应混合物倒入氯化铵饱和水溶液中,然后用乙酸乙酯萃取。用氯化钠饱和水溶液洗涤有机层三次,用硫酸镁干燥,蒸馏除去溶剂,用硅胶柱色谱法(洗脱剂:乙酸乙酯:正己烷=1:3)提纯获得的残留物,获得 8.35 g N-(2-苄氧基亚氨基-4-甲基戊酰基)-(3,4,5-三甲氧基)苯基丙氨酸甲酯。

白色粉末产物

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

0.86 (6H, dd, $J=6.5\text{Hz}$, 1Hz), 1.87-2.12 (1H, m),
2.49 (2H, d, $J=7\text{Hz}$), 3.08 (2H, ddd, $J=17\text{Hz}$, 10.5Hz,
6Hz), 3.74 (3H, s), 3.78 (6H, s), 3.82 (3H, s), 4.87
(1H, dt; $J=8\text{Hz}$, 6Hz), 5.15 (2H, s), 6.32 (2H, s),
7.16 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.27-7.53 (5H, m).

参考实施例 15

往含 6.43 g N-(2-苄氧基亚氨基-4-甲基戊酰基)-(3,4,5-三甲氧基)-苯基丙氨酸甲酯的乙醇溶液(100 ml)中加入 15 ml 1 N 氢氧化钠水溶液,在室温下搅拌 12 小时。蒸除

溶剂后，加入盐酸以酸化残留物，然后用乙酸乙酯萃取。用氯化钠的饱和水溶液洗涤乙酸乙酯层，然后用硫酸镁干燥，蒸除溶剂，获得 5.69g N-(2-苄氧基亚氨基-4-甲基戊酰基)-(3,4,5-三甲氧基)苯基丙氨酸

白色粉末产物

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

0.86 (6H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 1.88-2.06 (1H, m), 2.48 (2H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 3.14 (2H, ddd, $J=30\text{Hz}$, 14Hz , 6.5Hz), 3.78 (6H, s), 3.82 (3H, s), 4.86 (1H, dt, $J=8\text{Hz}$, 6.5Hz), 5.14 (2H, s), 6.39 (2H, s), 7.13 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.26-7.52 (5H, m).

参考实施例 16

往含 5.67g N-(2-苄氧基亚氨基-4-甲基戊酰基)-(3,4,5-三甲氧基)苯基丙氨酸的三乙胺溶液 (120 ml) 中加入 6 ml 丙酸酐和 0.15g 4-二甲基氨基吡啶，回流 2 小时。减压干燥反应混合物，往残留物中加入乙酸乙酯和水，然后分离获得的有机层，用硫酸镁干燥。蒸除溶剂后，将获得的残留物溶于 180 ml 甲醇中，然后往其中加入 6.6g 碳酸钾并在室温下搅拌 18 小时。蒸除溶剂后，用硅胶柱色谱法 (洗脱剂：乙酸乙酯：正己烷 = 1:2) 提纯残留物，获得 1.74g 2-[N-(2-苄氧基亚氨基-4-甲基戊酰基)氨基]-1-(3,4,5-三甲氧基)苯基戊-3-酮。

浅黄色粉末产物

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

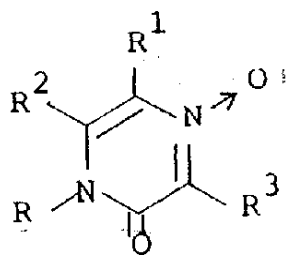
0.85 (3H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 0.86 (3H, d, $J=6.5\text{Hz}$),
1.00 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.89-2.05 (1H, m), 2.37
(2H, q, $J=7\text{Hz}$), 2.48 (2H, d, $J=7\text{Hz}$), 3.00 (2H,
d, $J=7\text{Hz}$), 3.79 (6H, s), 3.82 (3H, s), 4.82 (1H, dt,
 $J=8\text{Hz}$, 7Hz), 5.16 (2H, s), 6.34 (2H, s), 7.29-
7.52 (6H, m).

实施例 1

将 1.00g 3-异丁基-5-甲氧基-1,2-二氢吡嗪-2-酮-6-羧酸 4-氧化物, 0.57g *m*-甲氧基苄胺和 0.52g *N*-羧基琥珀酰亚胺溶于 40 ml 无水二噁烷中, 然后将 0.94g *N,N'*-二环己基碳化二亚胺 (DCC) 加入反应混合物中并在室温下搅拌 16 小时。反应完成后, 滤去不溶物, 减压浓缩获得的滤液至干。用硅胶柱色谱法 (洗脱剂: 甲醇: 氯仿 = 1:50) 提纯获得的残留物, 用甲醇-二异丙醚重结晶, 获得 1.59g 3-异丁基-5-甲氧基-6-[*N*-(3-甲氧苄基)]氨基甲酰基-1,2-二氢吡嗪-2-酮 4-氧化物, 白色粉末产物, 熔点: 156-159°C。

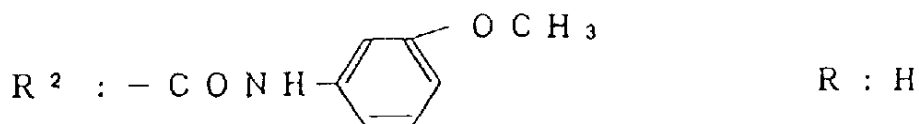
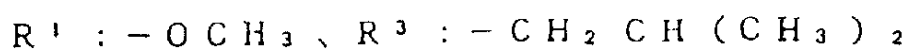
实施例 2-44

按实施例 1 类似步骤, 用合适的原料制备下列实施例 2-44 的化合物



实施例 2

结构



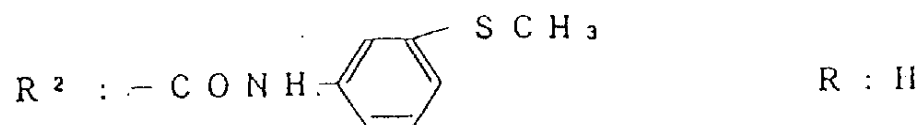
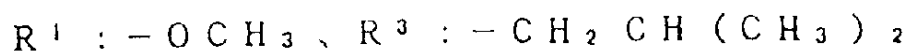
熔点: 142—147°C

晶体形状: 淡黄色粉末产物

重结晶溶剂: 甲醇—二异丙醚

实施例 3

结构:



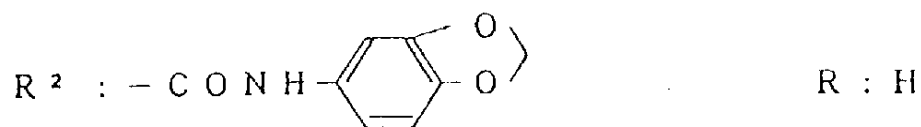
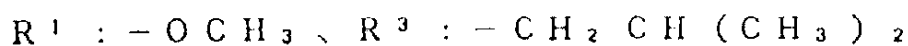
熔点: 149—150°C

晶体形状: 淡黄色棱晶

重结晶溶剂: 乙酸乙酯—正己烷

实施例 4

结构:



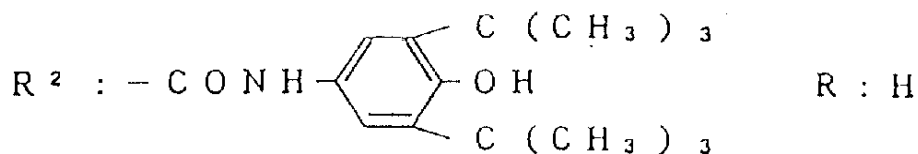
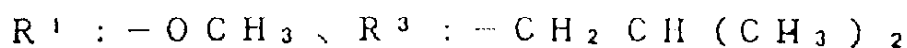
熔点: 194 °C (分解)

晶体形状: 淡黄色粉末产物

重结晶溶剂: 二甲基甲酰胺—水

实施例 5

结构:



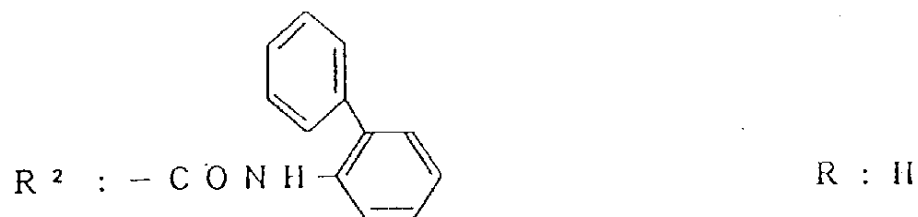
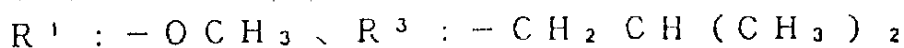
熔点: 185 °C (分解)

晶体形状: 浅淡黄色粉末产物

重结晶溶剂: 甲醇—二异丙醚

实施例 6

结构:



熔点：144—146℃

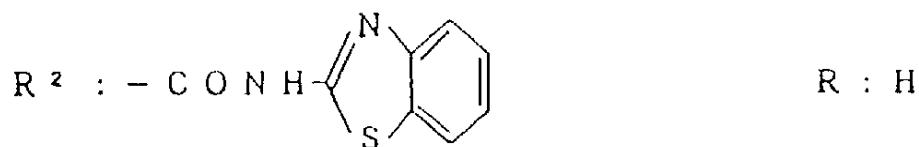
晶体形状：淡黄色针状晶体

重结晶溶剂：二氯甲烷—乙醚

实施例 7

结构：

$R^1 : -OCH_3$ 、 $R^3 : -CH_2CH(CH_3)_2$



熔点：180℃(分解)

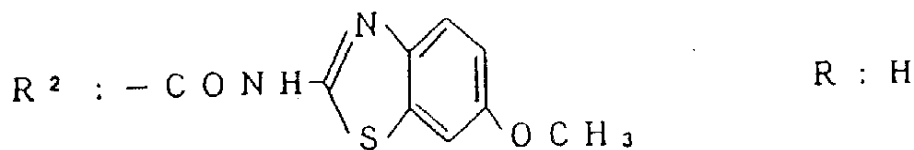
晶体形状：淡黄色粉末产物

重结晶溶剂：甲醇

实施例 8

结构：

$R^1 : -OCH_3$ 、 $R^3 : -CH_2CH(CH_3)_2$



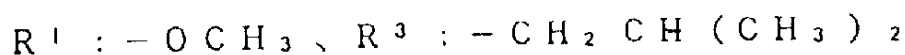
熔点：189℃(分解)

晶体形状：淡黄色针状晶体

重结晶溶剂：甲醇

实施例 9

结构:



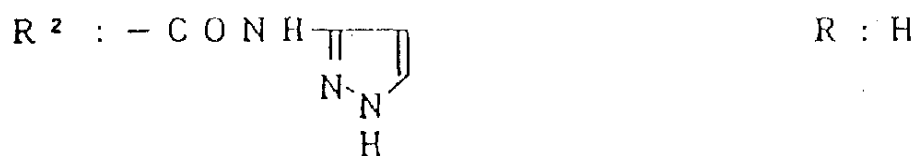
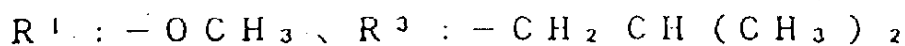
熔点: 158°C (分解)

晶体形状: 淡黄色粉末产物

重结晶溶剂: 甲醇-二氯甲烷

实施例 10

结构:



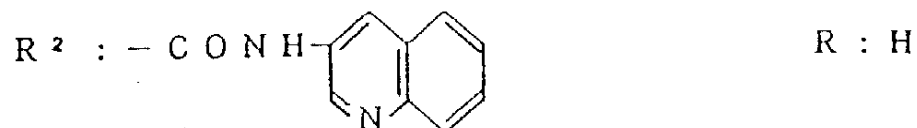
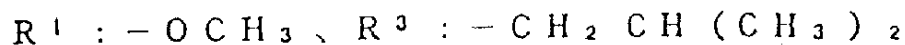
熔点: $201-202^\circ\text{C}$

晶体形状: 浅淡黄色针状晶体

重结晶溶剂: 甲醇

实施例 11

结构:



熔点：176°C(分解)

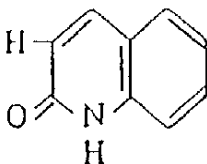
晶体形状：橙色粉末产物

重结晶溶剂：甲醇

实施例 1 2

结构：

$R^1 : -OCH_3$ 、 $R^3 : -CH_2CH(CH_3)_2$

$R^2 : -CONH-$  $R : H$

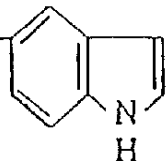
晶体形状：浅淡黄色针状晶体

重结晶溶剂：二甲基亚砷

实施例 1 3

结构：

$R^1 : -OCH_3$ 、 $R^3 : -CH_2CH(CH_3)_2$

$R^2 : -CONH-$  $R : H$

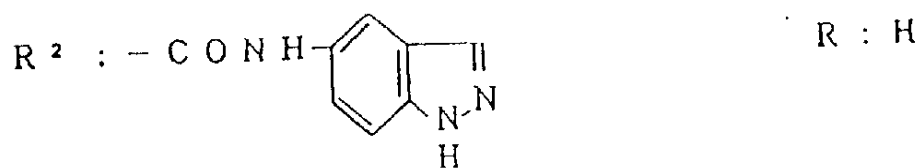
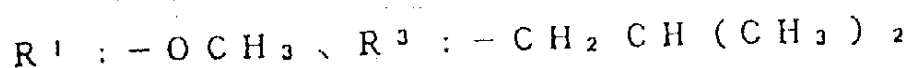
熔点：191°C(分解)

晶体形状：浅淡黄色针状晶体

重结晶溶剂：甲醇

实施例 1 4

结构：



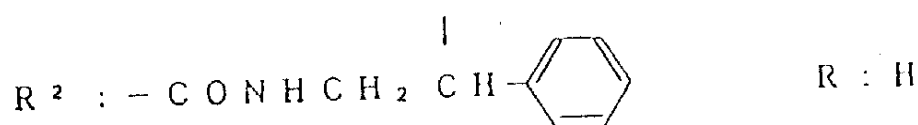
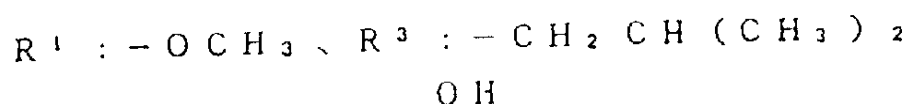
熔点：214—215℃

晶体形状：淡黄色针状晶体

重结晶溶剂：甲醇

实施例 15

结构：



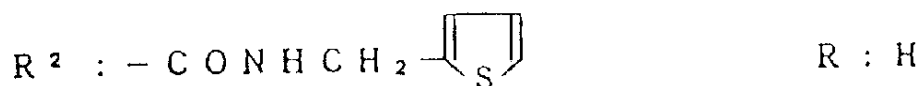
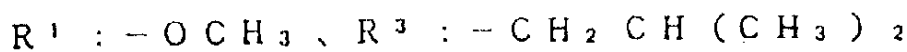
熔点：161—163℃

晶体形状：无色针状晶体

重结晶溶剂：乙醇

实施例 16

结构：



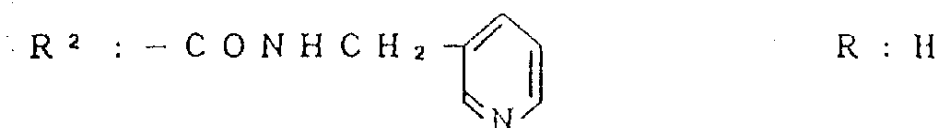
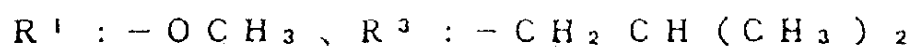
熔点：167—167.5℃(分解)

晶体形状：无色针状晶体

重结晶溶剂：甲醇

实施例 17

结构:



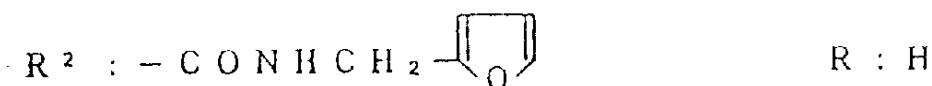
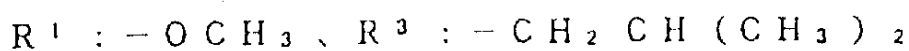
熔点: $-NMR^{(1)}$

晶体形状: 淡黄色泡沫

重结晶溶剂: -

实施例 18

结构:



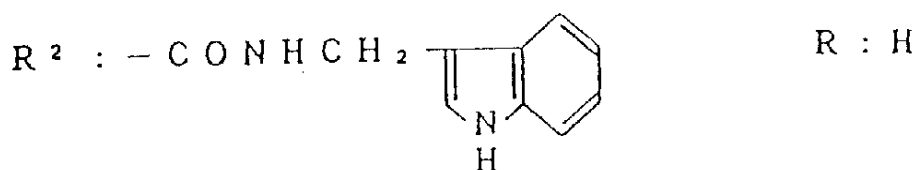
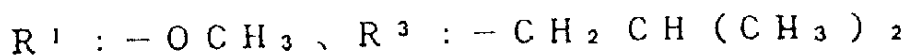
熔点: $177-179^\circ C$

晶体形状: 浅淡黄色针状晶体

重结晶溶剂: 甲醇-二异丙醚

实施例 19

结构:



熔点：122—129℃

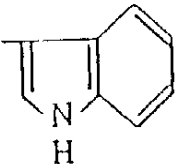
晶体形状：浅淡黄色粉末产物

重结晶溶剂：甲醇—二异丙醚

实施例 20

结构：

$R^1 : -OCH_3$ 、 $R^3 : -CH_2CH(CH_3)_2$

$R^2 : -CONH(CH_2)_2$  $R : H$

熔点：204℃(分解)

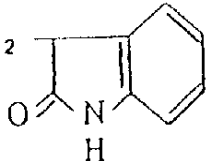
晶体形状：浅淡黄色棱晶

重结晶溶剂：甲醇

实施例 21

结构：

$R^1 : -OCH_3$ 、 $R^3 : -CH_2CH(CH_3)_2$

$R^2 : -CONH(CH_2)_2$  $R : H$

熔点：189℃(分解)

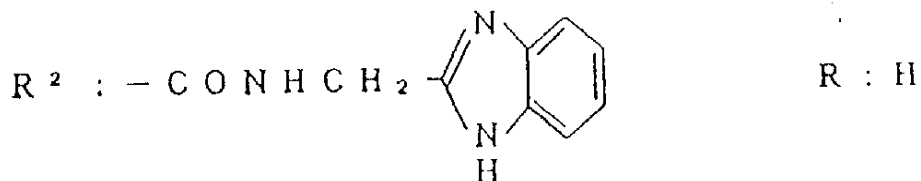
晶体形状：浅淡黄色粉末

重结晶溶剂：甲醇

实施例 22

结构：

$R^1 : -OCH_3$ 、 $R^3 : -CH_2CH(CH_3)_2$



熔点：195°C（分解）

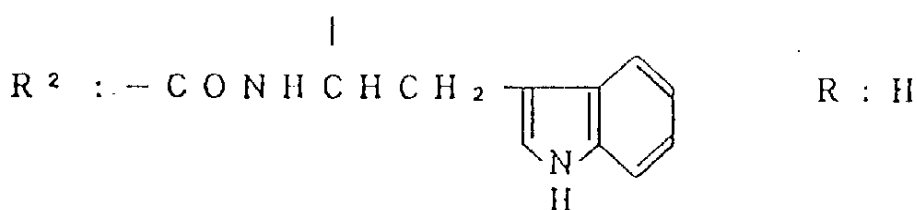
晶体形状：淡黄色针状晶体

重结晶溶剂：甲醇

实施例 2 3

结构：

$R^1 : -OCH_3$ 、 $R^3 : -CH_2CH(CH_3)_2$
 $COOCH_3$



熔点：90—94°C

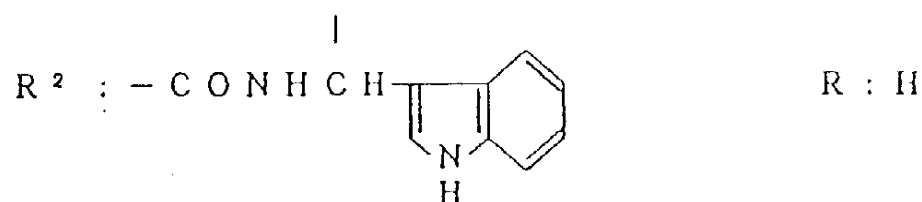
晶体形状：淡黄色片状晶体

重结晶溶剂：二氯甲烷—乙醚

实施例 2 4

结构：

$R^1 : -OCH_3$ 、 $R^3 : -CH_2CH(CH_3)_2$
 $COOH$



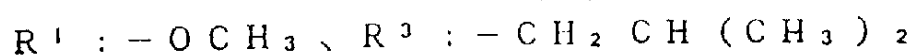
熔点：191—192 °C

晶体形状：褐色粉末产物

重结晶溶剂：50%乙醇—水

实施例 2 5

结构：



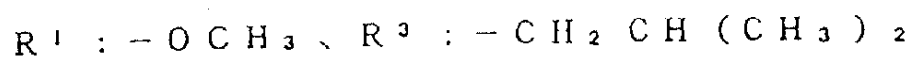
熔点：129.5—131 °C

晶体形状：白色粉末产物

重结晶溶剂：二异丙醚

实施例 2 6

结构：



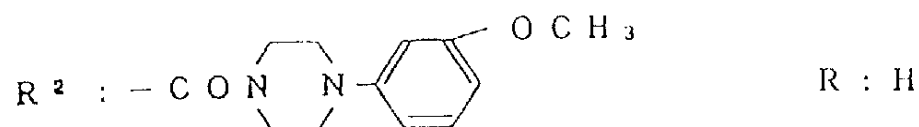
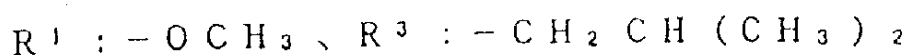
熔点：178.5—179 °C

晶体形状：白色粉末产物

重结晶溶剂：乙醚

实施例 2 7

结构：



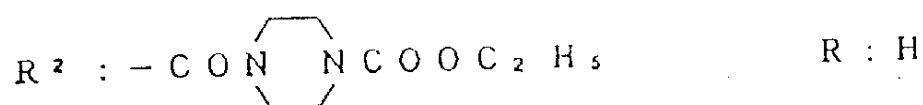
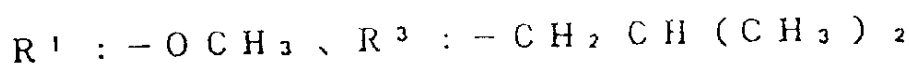
熔点：172°C (分解)

晶体形状：浅淡黄色产物

重结晶溶剂：乙醚

实施例 28

结构：



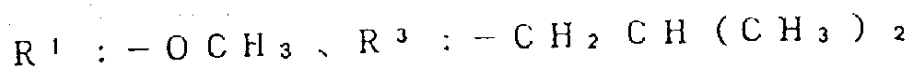
熔点：151—152°C

晶体形状：无色棱晶

重结晶溶剂：乙醚

实施例 29

结构：



熔点：206—210°C

晶体形状：浅淡黄色针状晶体

重结晶溶剂：甲醇—乙醚

实施例 30

结构：

$R^1 : -OCH_3$ 、 $R^3 : -CH_2CH(CH_3)_2$

$R^2 : -CONHCH_3$ $R : H$

熔点：162℃(分解)


晶体形状：淡黄色片状

重结晶溶剂：甲醇-乙醚

实施例 3 1

结构：

$R^1 : -OCH_3$ 、 $R^3 : -CH_2CH(CH_3)_2$

$R^2 : -CONH$  $R : H$

熔点：161.5-163℃

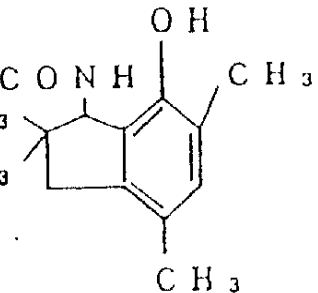
晶体形状：浅淡黄色针状晶体

重结晶溶剂：二氯甲烷-乙醚

实施例 3 2

结构：

$R^1 : -OCH_3$ 、 $R^3 : -CH_2CH(CH_3)_2$

$R^2 : -CONH$  $R : H$

熔点：176—182℃

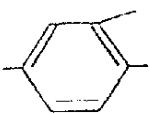
晶体形状：白色粉末产物

重结晶溶剂：乙醚

实施例 3 3

结构：

$R^1 : -C_2H_5$ 、 $R^3 : -CH_2CH(CH_3)_2$

$R^2 : -CONHCH_2-$  $R : H$

熔点：191—192℃

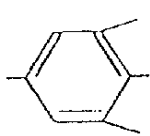
晶体形状：无色针状晶体

重结晶溶剂：乙醇

实施例 3 4

结构：

$R^1 : -C_2H_5$ 、 $R^3 : -CH_2CH(CH_3)_2$

$R^2 : -CONHCH_2-$  $R : H$

熔点：166—168℃

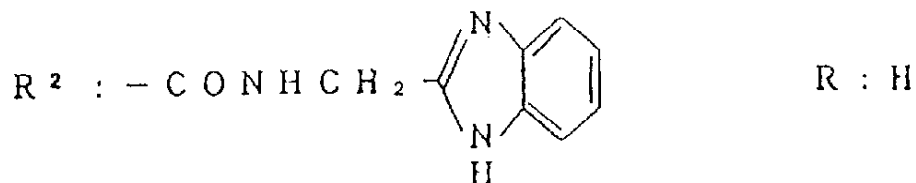
晶体形状：无色棱晶

重结晶溶剂：乙醇

实施例 3 5

结构：

$R^1 : -C_2H_5$ 、 $R^3 : -CH_2CH(CH_3)_2$



熔点：232—234℃

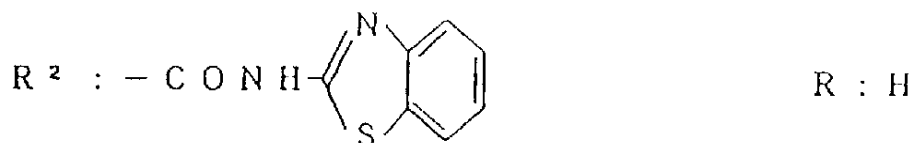
晶体形状：无色针状晶体

重结晶溶剂：乙醇

实施例 3 6

结构：

$R^1 : -C_2H_5$ 、 $R^3 : -CH_2CH(CH_3)_2$



熔点：230—232℃

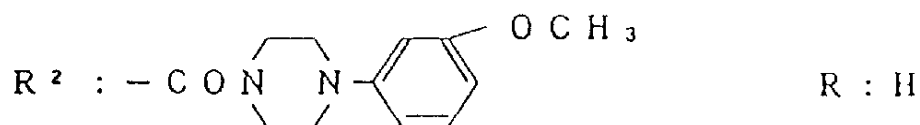
晶体形状：浅淡黄色针状晶体

重结晶溶剂：乙酸乙酯

实施例 3 7

结构：

$R^1 : -C_2H_5$ 、 $R^3 : -CH_2CH(CH_3)_2$



熔点：157—158°C

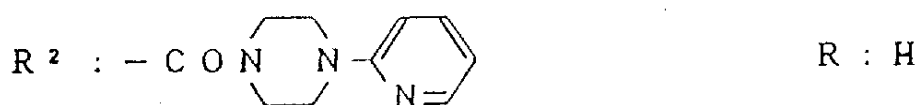
晶体形状：无色针状晶体

重结晶溶剂：乙醚

实施例 38

结构：

$R^1 : -C_2H_5$ 、 $R^2 : -CH_2CH(CH_3)_2$



熔点：193—195°C

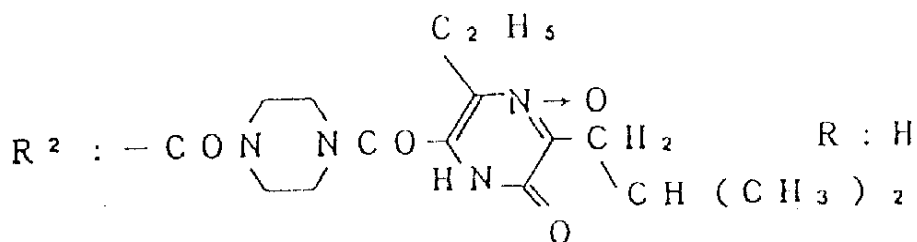
晶体形状：浅淡黄色棱晶

重结晶溶剂：乙醇

实施例 39

结构：

$R^1 : -C_2H_5$ 、 $R^2 : -CH_2CH(CH_3)_2$



熔点：275—278°C

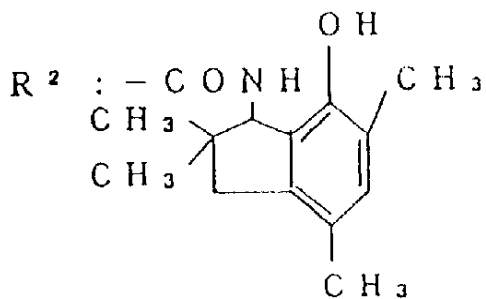
晶体形状：无色棱晶

重结晶溶剂：二氯甲烷—甲醇

实施例 40

结构：

$R^1 : -C_2H_5$ 、 $R^3 : -CH_2CH(CH_3)_2$



$R : H$

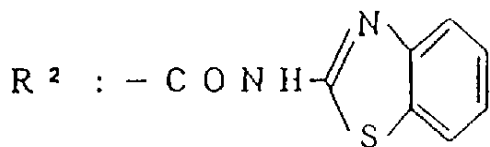
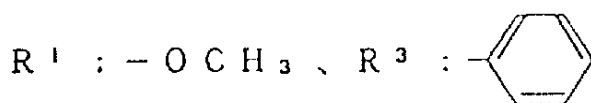
熔点：194—195℃

晶体形状：无色针状晶体

重结晶溶剂：乙醚

实施例 4 1

结构：



$R : CH_3$

熔点：171—174℃

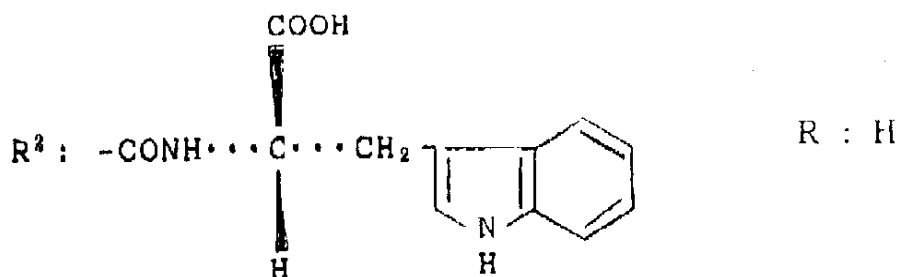
晶体形状：淡黄色粉末产物

重结晶溶剂：二氯甲烷—乙醚

实施例 4 2

结构：

$R^1 : -OCH_3$ 、 $R^3 : -CH_2CH(CH_3)_2$



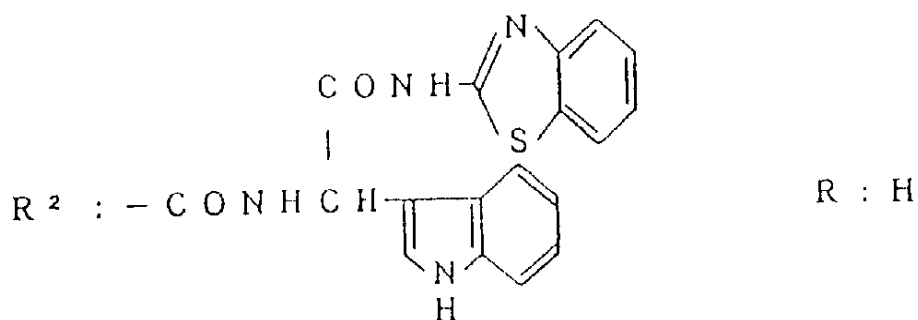
熔点：175°C (分解)

晶体形状：白色粉末产物

实施例 4 3

结构：

$R^1 : -OCH_3$ 、 $R^3 : -CH_2CH(CH_3)_2$



熔点：203°C (分解)

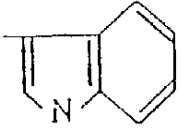
晶体形状：褐色粉末产物

重结晶溶剂：乙醚

实施例 4 4

结构：

$R^1 : -OCH_3$ 、 $R^3 : -CH_2CH(CH_3)_2$

$R^2 : -CONHCH_2$  $R : H$
COOC(CH₃)₃

晶体形状：浅淡黄色油状产物 NMR(2)

NMR (1) ¹H-NMR (250MHz, DMSO-d₆) δ:

0.99 (6H, d, J=7Hz), 2.23 (1H, m), 2.76 (2H, d, J=7.5Hz), 3.96 (3H, s), 4.58 (2H, d, J=6Hz), 7.48 (1H, dd, J=8Hz, 5Hz), 7.84 (1H, d, J=8Hz), 8.58 (1H, d, J=5Hz), 8.67 (1H, s), 9.16 (1H, brt, J=6Hz).

NMR (2) ¹H-NMR (250MHz, CDCl₃) δ:

0.97 (6H, J=7Hz), 1.68 (9H, s), 2.26 (1H, m), 2.84 (2H, d, J=7.5Hz), 3.93 (3H, s), 4.78 (2H, d, J=5.5Hz), 7.26 (1H, t, J=7Hz), 7.37 (1H, t, J=7Hz), 7.54 (1H, d, J=7Hz), 7.63 (1H, s), 7.82 (1H, brt, J=5.5Hz), 8.14 (1H, d, J=7Hz).

实施例 4 5 - 8 6

按类似于实施例 1 的步骤, 用合适的原料, 制备下列表 1 所示的实施例 4 5 - 8 6 的化合物:

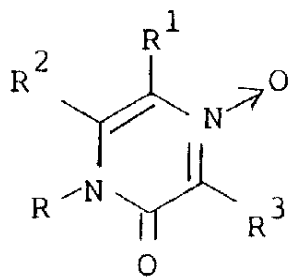


表 1

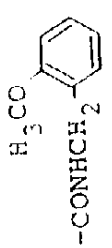

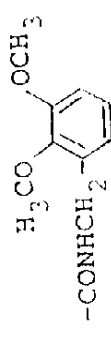
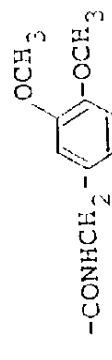
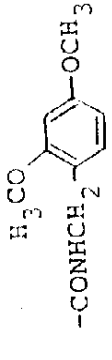
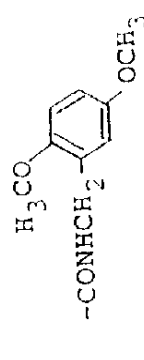
实例 序号	R	R ¹	R ²	R ³	晶体形状 (重结晶溶剂)	熔点 (°C)
45	H	-OCH ₃	 -CONHCH ₂ -	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	无色针状 (乙醇)	190 - 192
46	H	-OCH ₃	 -CONHCH ₂ -	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	"	170-171
47	H	-OCH ₃	 -CONHCH ₂ -	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	"	179 - 181
48	H	-OCH ₃	 -CONHCH ₂ -	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	"	159 - 160
49	H	-OCH ₃	 -CONHCH ₂ -	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	"	173 - 175
50	H	-OCH ₃	 -CONHCH ₂ -	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	"	190 - 193

表 1 (续)

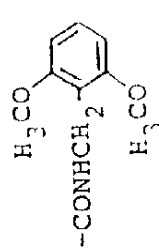
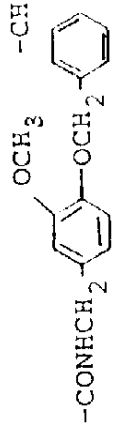
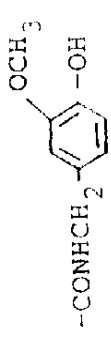
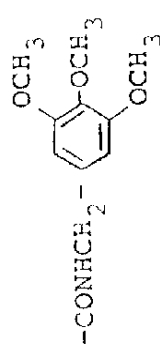
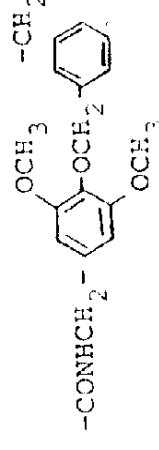
实例 序号	R	R ¹	R ²	R ³	晶体形状 (重结晶溶剂)	熔 点 (°C)
51	H	-OCH ₃	 <chem>CC(=O)c1ccc(OC)c(OC)c1NC</chem>	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	无色片状 (乙醇)	180 - 181
52	H	-OCH ₃	 <chem>COc1ccc(CNC)cc1CC</chem>	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	黄色片状 (乙醇)	175 - 176
53	H	-OCH ₃	 <chem>COc1ccc(CNC)cc1CO</chem>	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	无色针状 (乙醇-乙醚)	174 - 175
54	H	-OCH ₃	 <chem>COc1cc(OC)cc(OC)c1NC</chem>	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	无色针状 (乙醇)	188 - 190
55	H	-OCH ₃	 <chem>COc1ccc(CNC)cc1CCc2ccccc2</chem>	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	无色针状 (乙醇)	177 - 178

表 1 (续)

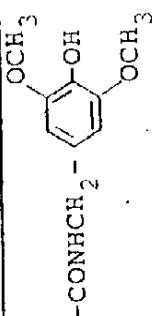
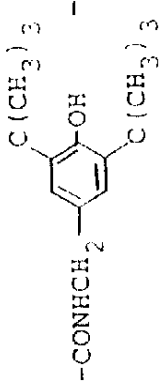
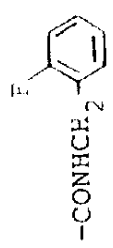
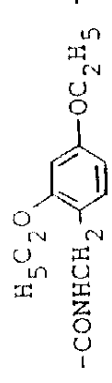
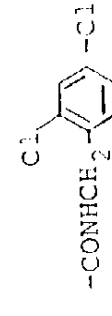
实例序号	R	R ¹	R ²	R ³	晶体形状 (重结晶溶剂)	熔点 (°C)
56	H	-OCH ₃		-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	浅黄色针状 (乙醇-乙醚)	175 - 177
57	H	-OCH ₃		-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	无色针状 (乙醚-正己烷)	111 - 113
58	H	-OCH ₃		-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	浅黄色针状 (乙醇)	157 - 159
59	H	-OCH ₃		-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	浅黄色薄片状 (乙醇)	171 - 173
60	H	-OCH ₃		-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	浅黄色针状 (乙醇)	186 - 188

表 1 (续)

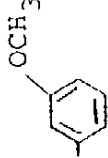
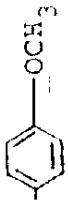
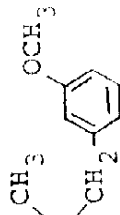
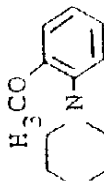
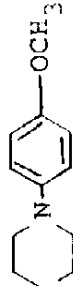
实施列 序号	R	R ¹	R ²	R ³	晶体形状 (重结晶溶剂)	熔点 (°C)
61	H	-OCH ₃	-CONH(CH ₂) ₂ 	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	浅黄色针状 (乙醇)	124 - 125
62	H	-OCH ₃	-CONH(CH ₂) ₂ O 	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	浅黄色针状 (乙醇)	165 - 166
63	H	-OCH ₃	-CON 	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	浅黄色粉末状	52 - 54
64	H	-OCH ₃	-CON 	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	无色鳞片状 (乙醇)	196 - 198
65	H	-OCH ₃	-CON 	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	无色针状 (乙醇)	186 - 188

表 1 (续)

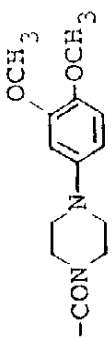
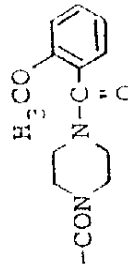
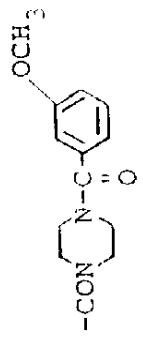
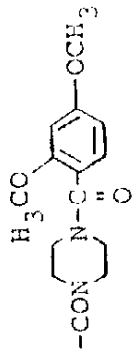
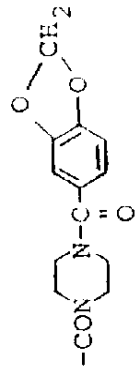
实施例 序号	R	R ¹	R ²	R ³	晶体形状 (重结晶溶剂)	熔点 (°C)
66	H	-OCH ₃		-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	无色针状 (乙醇)	174 - 175
67	H	-OCH ₃		-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	无色鳞片状 (乙醇-乙醚)	193 - 194
68	H	-OCH ₃		-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	无色鳞片状 (乙醇-乙醚)	150 - 152
69	H	-OCH ₃		-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	无色鳞片状 (乙醇-乙醚)	190 - 191
70	H	-OCH ₃		-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	浅黄色鳞片状 (二氯甲烷-正己烷)	118 - 120

表 1 (续)

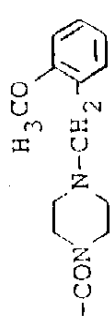
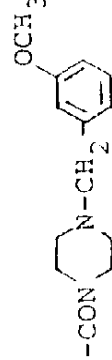
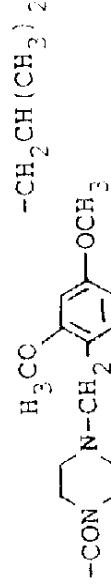
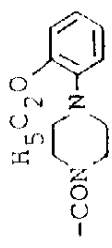
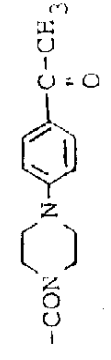
买施例 序号	R	R ¹	R ²	R ³	晶体形状 (重结晶溶剂)	熔 点 (°C)
71	H	-OCH ₃		-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	浅黄色棱晶 (乙醇-乙醚)	143 - 143.5
72	H	-OCH ₃		-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	浅黄色针状 (乙醇-乙醚)	165 - 167
73	H	-OCH ₃		-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	无色鳞片状 (乙醇)	163 - 163.5
74	H	-OCH ₃		-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	无色针状 (乙醇-乙醚)	161 - 162
75	H	-OCH ₃		-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	浅黄色鳞片状 (乙醇)	186 - 186.5

表 1 (续)

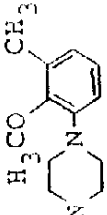
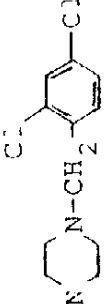
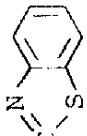

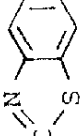
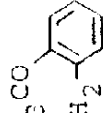
实施例 序号	R	R ¹	R ²	R ³	晶体形状 (重结晶溶剂)	熔点 (°C)
76	H	-OCH ₃	 <chem>CN1CCN(C1)C(=O)OC</chem>	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	浅黄色棱晶 (乙醇)	187 - 189
77	H	-OCH ₃	 <chem>CN1CCN(C1)C(=O)OC</chem>	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	无色薄片状 (乙醚)	144 - 146
78	H	-OCH ₃	 <chem>CN1C=NC(S1)C(=O)OC</chem>	 <chem>CN1C=NC(S1)C(=O)OC</chem>	黄色针状 (甲醇)	184 - 186
79	H	-OCH ₃	 <chem>CN1C=NC(S1)C(=O)OC</chem>	-(CH ₂) ₂ CH=CH ₂	黄色粉末状 (甲醇)	250 (分解)
80	H	-OCH ₃	 <chem>CN1C=NC(S1)C(=O)OC</chem>	-(CH ₂) ₂ CH=CH ₂	黄色粉末状 (乙醚/乙醇)	154 - 155

表 1 (续)

实施 序号	R	R ¹	R ²	R ³	晶体形状 (重结晶溶剂)	熔点 (°C)
81	H	-OCH ₃	$-\text{CONHCH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OCH}_3$	$-(\text{CH}_2)_2\text{CH}=\text{CH}_2$	浅黄色针状 (乙酸乙酯)	169 - 169.5
82	H	-OCH ₃	$-\text{CON}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OCH}_3$	$-(\text{CH}_2)_2\text{CH}=\text{CH}_2$	无色针状 (乙酸乙酯)	153 - 154
83	H	-OCH ₃	$-\text{CON}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{OCH}_3)_2$	$-(\text{CH}_2)_2\text{CH}=\text{CH}_2$	浅黄色粉末 (二异丙醚)	155 - 155.5
84	H	-OCH ₃	$-\text{CON}-\text{C}_6\text{H}_2(\text{OCH}_3)_3$	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	白色粉末状 (乙醇)	202 - 204
85	H	-OCH ₃	$-\text{CON}-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{OCH}_3)_2$	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	白色粉末状 (乙醇)	221 - 222
86	H	-OCH ₃	$-\text{CON}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}(\text{H})-\text{C}_6\text{H}_5$	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	黄色粉末状	127 - 129

实施例 8 7

往含 3.0095 克 5-羟基-3-异丁基-6-(3,4,5-三甲氧苄基)-1,2-二氢吡嗪-2-酮 4-氧化物的无水二氯甲烷的悬浮液 (90 ml) 中加入 1.169 叔丁基二甲基甲硅氯和 1.059 咪唑, 在室温下搅拌混合物 18 小时, 用氯化钠饱和水溶液洗涤反应混合物, 用硫酸镁干燥, 过滤反应混合物后, 往滤液中加入重氮甲烷的乙醚溶液, 然后在室温下放置该混合物 1.5 小时。减压蒸除溶剂, 将获得的残留物溶于 50 ml 四氢呋喃和 5 ml 甲醇中, 接着往其中加入 1 M $n\text{-Bu}_4\text{N}^{\oplus}\text{F}^{\ominus}$ 的 5 ml 四氢呋喃溶液。往该反应混合物中加入乙酸乙酯和水, 然后分离有机层, 用硫酸镁干燥, 蒸除溶剂, 用硅胶薄层法 (洗脱剂: 二氯甲烷) 提纯获得的残留物。用乙醚对淡黄色油状物进行结晶, 获得 0.7493 克 5-异丁基-6-(3,4,5-三甲氧苄基)-1,2-二氢吡嗪-2-酮 4-氧化物。浅黄色针状, 熔点为 134-135°C。

实施例 8 8-9 2

按类似实施例 8 7 的步骤, 用合适的原料制备下列表 2 所示的实施例 8 8-9 2 的化合物:

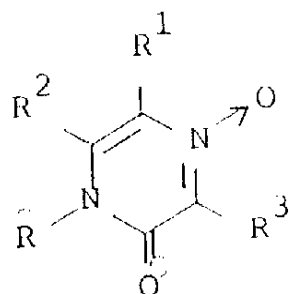
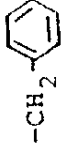
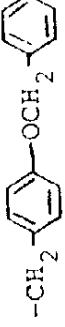

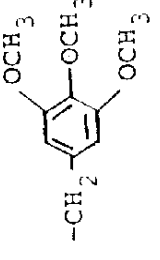
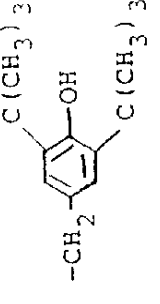


表 2

实施例 序号	R	R ¹	R ²	R ³	晶体形状 (重结晶溶剂)	熔点 (°C)
88	H	-OCH ₃		-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	无色针状 (甲醇)	189.5 -190.5
89	H	-OCH ₃		-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	无色针状 (氯仿-甲醇)	205 - 207
90	H	-OCH ₃		-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	无色针状 (乙酸乙酯-甲醇)	215 - 217
91	H	-OC ₂ H ₅		-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	淡黄色针状	144 - 144.5
92	H	-OCH ₃		-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	无色针状 (乙醚)	182 - 183

实施例 9 3

往含 18.71g N-(2-肟基-4-甲基戊酰基)-(3,4,5-三甲氧基)苯基丙氨酸酯和 6.07g N-羟基琥珀酰亚胺的二噁烷溶液(200 ml)中加入 18.83g N,N'-二环己基碳化二亚胺,在室温下搅拌混合物 12 小时。过滤反应混合物后,往滤液中加入 4.31g 乙酸钠,在室温下搅拌混合物 5 小时。然后将反应混合物倒入含 5 ml 乙酸的 600 ml 冰水中,收集沉淀的半固体,将其溶于二氯甲烷,滤去不溶物,用氯化钠饱和水溶液洗涤有机层,然后用硫酸镁干燥。蒸除溶剂,获得黄色半固体,然后加入 30 ml 乙醚,在冰箱中放置混合物二天使结晶。过滤收集固体物并用乙醚洗涤,获得 6.11g 黄色粉末状的 5-羟基-3-异丁基-6-(3,4,5-三甲氧基)-1,2-二氢吡嗪-2-酮 4-氧化物。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ :

0.90 (6H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 2.04 - 2.23 (1H, m),

2.64 (2H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 3.62 (3H, s), 3.74 (6H,

s), 3.88 (2H, s), 6.61 (2H, s).

实施例 9 4

按类似于实施例 9 3 的步骤,用合适的原料制备下列化合物:

6-苄基-5-羟基-3-异丁基-1,2-二氢吡嗪-2-酮
4-氧化物

黄色粉末

熔点: 174 - 176°C

6-(4-苄氧基)苄基-5-羟基-3-异丁基-1,2-二氢吡嗪-2-酮4-氧化物

黄色粉末

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ :

0.89 (6H, d, $J=7\text{Hz}$), 2.03 - 2.23 (1H, m),

2.63 (2H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 3.86 (2H, s), 5.07 (2H, s),

6.10 (1H, brs), 6.93 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$),

7.20 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.28 - 7.55 (5H, m).

6-(3,5-二叔丁基-4-羟基)苄基-5-羟基-3-异丁基-1,2-二氢吡嗪-2-酮4-氧化物

黄色粉末

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

0.99 (6H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 1.41 (18H, s),

2.20 - 2.37 (1H, m), 2.85 (2H, d, $J=7.5\text{Hz}$),

3.92 (2H, s), 5.20 (1H, brs), 7.24 (2H, s).

实施例 9 5

将 1.87g 2-(N-(2-苄氧基亚氨基-4-甲基戊酰基))氨基-1-(3,4,5-三甲氧基)苯基戊-3-酮溶于 35 ml 乙醇和 35 ml 二甲基甲酰胺中, 然后往其中加入 0.7ml

三氟乙酸和 0.2 g 10% 钨炭，在室温下催化还原 5 小时，在 50 °C 再催化还原 5 小时。过滤除去催化剂并减压浓缩滤液。将获得的残留物溶于 50 ml 甲醇，加入 0.36 g 对-甲苯磺酸-水并回流 90 小时。蒸馏除去溶剂后，用硅胶柱色谱法（洗脱剂：乙酸乙酯：正己烷 = 1 : 2）提纯残留物，获得 0.72 g 5-乙基-3-异丁基-6-(3,4,5-三甲氧基苄基)-1,2-二氢吡嗪-2-酮 4-氧化物。

无色棱晶（乙醇重结晶）

熔点：126.5 - 127 °C

药物制剂例

含本发明式(I)吡嗪衍生物作活性成分的药物组合物, 用下列配方制成:

3-异丁基-5-甲氧基-6-N-(3-甲氧基 苄基)氨基甲酰基-1,2-二氢吡嗪 2-酮 4-氧化物	15.0g
柠檬酸	1.0g
乳糖	33.5g
磷酸二钙	70.0g
Pluronic F-68 (聚环氧烷二醇商标, 由 BASF - Wyandott Corp., N.J., U.S.A. 制造)	30.0g
月桂基硫酸钠	15.0g
聚乙烯基吡咯烷酮	15.0g
聚乙二醇 (Carbowax 1500)	4.5g
聚乙二醇 (Carbowax 6000)	45.0g
玉米淀粉	30.0g
无水月桂基硫酸钠	3.0g
无水硬脂酸镁	3.0g
乙醇	q. s.

本发明吡嗪衍生物，柠檬酸，乳糖，磷酸二钙，Pluronic F-68和月桂基硫酸钠充分混合后过60号筛并将混合物中的过筛粉送去用含聚乙烯基吡咯烷酮，Carbowax 1500和Carbowax 6000的乙醇液进行湿法造粒。必要时加适量乙醇将粉状混合物制成膏状块。将玉米淀粉加入该料块中并充分捏和使块料成为粒径均匀的颗粒。所得颗粒过10号筛后将过筛颗粒放在盘中送入100℃箱中干燥12-14小时。干燥颗粒再过16号筛，并向其中加入无水月桂基硫酸钠和无水硫酸镁，然后将整个混合物充分混合并用压片机压成要求形状而得包衣片芯的芯片。

芯片用清漆处理后在其被处理表面上涂滑石粉以防止表面吸湿。芯片处理表面涂底涂层，并再涂清漆以达到保护口服包衣片的足够数量涂层。为将片剂的涂层芯片制成完全球状并使处理表面光滑，包衣片再涂底涂层并使其光滑。包衣的片剂进行着色包衣直到表面达到要求色彩为止。包衣片剂干燥后，其表面抛光处理以使其表面呈现均匀光泽。

药理试验

用下列化合物进行药理试验。

试验化合物编号：

(1) 3-异丁基-5-甲氧基-6-(N-(3-甲氧苄基))
氨基甲酰基-1,2-二氢吡嗪-2-酮 4-氧化物

(2) 3-异丁基-5-甲氧基-6-(N-(3-甲氧苄基))
氨基甲酰基-1,2-二氢吡嗪-2-酮 4-氧化物

(3) 3-异丁基-5-甲氧基-6-(N-(3-甲硫苄基))
氨基甲酰基-1,2-二氢吡嗪-2-酮 4-氧化物

(4) 3-异丁基-5-甲氧基-6-(N-(3, 4-亚甲二氧苯基))氨基甲酰基-1, 2-二氢吡嗪-2-酮 4-氧化物

(5) 3-异丁基-5-甲氧基-6-(N-(3, 5-二叔丁基-4-羟苯基))氨基甲酰基-1, 2-二氢吡嗪-2-酮 4-氧化物

(6) 3-异丁基-5-甲氧基-6-(N-(2-联苯))氨基甲酰基-1, 2-二氢吡嗪-2-酮 4-氧化物

(7) 3-异丁基-5-甲氧基-6-(N-(苯并噻唑-2-基))氨基甲酰基-1, 2-二氢吡嗪-2-酮 4-氧化物

(8) 3-异丁基-5-甲氧基-6-(N-(6-甲氧苯并噻唑-2-基))氨基甲酰基-1, 2-二氢吡嗪-2-酮 4-氧化物

(9) 3-异丁基-5-甲氧基-6-(N-(喹诺酮-3-基))氨基甲酰基-1, 2-二氢吡嗪-2-酮 4-氧化物

(10) 3-异丁基-5-甲氧基-6-(N-(咪唑-5-基))氨基甲酰基-1, 2-二氢吡嗪-2-酮 4-氧化物

(11) 3-异丁基-5-甲氧基-6-(N-(苯并吡唑-5-基))氨基甲酰基-1, 2-二氢吡嗪-2-酮 4-氧化物

(12) 3-异丁基-5-甲氧基-6-(N-(吡啶-3-基) 甲基)氨基甲酰基-1, 2-二氢吡嗪-2-酮 4-氧化物

(13) 3-异丁基-5-甲氧基-6-(N-(呋喃-2-基) 甲基)氨基甲酰基-1, 2-二氢吡嗪-2-酮 4-氧化物

(14) 3-异丁基-5-甲氧基-6-(N-(咪唑-3-基) 甲基)氨基甲酰基-1, 2-二氢吡嗪-2-酮 4-氧化物

(1 5) 3 - 异丁基 - 5 - 甲氧基 - 6 - { N - { 2 - (咪唑 - 3 - 基) } 乙基 } 氨基甲酰基 - 1, 2 - 二氢吡嗪 - 2 - 酮 4 - 氧化物

(1 6) 3 - 异丁基 - 5 - 甲氧基 - 6 - { N - { 2 - (2 - 氧咪唑 - 3 - 基) 乙基 } } 氨基甲酰基 - 1, 2 - 二氢吡嗪 - 2 - 酮 4 - 氧化物

(1 7) 3 - 异丁基 - 5 - 甲氧基 - 6 - (N - (苯并咪唑 - 2 - 基) 甲基) 氨基甲酰基 - 1, 2 - 二氢吡嗪 - 2 - 酮 4 - 氧化物

(1 8) 3 - 异丁基 - 5 - 甲氧基 - 6 - { N - { (S) - 1 - 甲氧羰基 - 2 - (咪唑 - 3 - 基) 乙基 } } 氨基甲酰基 - 1, 2 - 二氢吡嗪 - 2 - 酮 4 - 氧化物

(1 9) 3 - 异丁基 - 5 - 甲氧基 - 6 - { N - (1 - 羧基 - 1 - (咪唑 - 3 - 基) 甲基) } 氨基甲酰基 - 1, 2 - 二氢吡嗪 - 2 - 酮 4 - 氧化物

(2 0) 3 - 异丁基 - 5 - 甲氧基 - 6 - { N - (1 - { (苯并噻唑 - 2 - 基) 氨基甲酰基 } - 1 - (咪唑 - 3 - 基) 甲基) } 氨基甲酰基 - 1, 2 - 二氢吡嗪 - 2 - 酮 4 - 氧化物

(2 1) 3 - 异丁基 - 5 - 甲氧基 - 6 - { (1 - 哌啶) 羰基 } - 1, 2 - 二氢吡嗪 - 2 - 酮 4 - 氧化物

(2 2) 3 - 异丁基 - 5 - 甲氧基 - 6 - 甲基氨基甲酰基 - 1, 2 - 二氢吡嗪 - 2 - 酮 4 - 氧化物

(2 3) 3 - 异丁基 - 5 - 甲氧基 - 6 - 环丙基氨基甲酰基 - 1, 2 - 二氢吡嗪 - 2 - 酮 4 - 氧化物

(2 4) 3 - 异丁基 - 5 - 甲氧基 - 6 - { N - (2, 3 - 二氢

-7-羟基-2, 2, 4, 6-四甲基-1H-茚-1-基)) 氨基
甲酰基-1, 2-二氢吡嗪-2-酮 4-氧化物

(25) 3-异丁基-5-乙基-6- { N-(苯并噻唑-2-
基) } 氨基甲酰基-1, 2-二氢吡嗪-2-酮 4-氧化物

(26) 3-异丁基-5-乙基-6- { 4-(3-甲氧苄基)
-1-哌嗪基 } 氨基甲酰基-1, 2-二氢吡嗪-2-酮 4-氧化
物

(27) 3-异丁基-5-乙基-6- { 4-(吡啶-2-基)
-1-哌嗪基 } 氨基甲酰基-1, 2-二氢吡嗪-2-酮 4-氧化
物

(28) 3-异丁基-5-甲氧基-6- { N-((S)-1-羧基-2-
-(吡啶-3-基) 乙基) } 氨基甲酰基-1, 2-二氢吡嗪-2-
酮 4-氧化物

(29) 3-异丁基-5-甲氧基-6- { N-(2, 6-二甲
氧苄基) } 氨基甲酰基-1, 2-二氢吡嗪-2-酮 4-氧化物

(30) 3-异丁基-5-甲氧基-6- { N-(3-甲氧基-
4-羟苄基) } 氨基甲酰基-1, 2-二氢吡嗪-2-酮 4-氧化
物

(31) 3-异丁基-5-甲氧基-6- { N-(3, 4, 5-
三甲氧苄基) } 氨基甲酰基-1, 2-二氢吡嗪-2-酮 4-氧化
物

(32) 3-异丁基-5-甲氧基-6- { N-(3, 5-二甲
氧基-4-苄氧苄基) } 氨基甲酰基-1, 2-二氢吡嗪-2-酮 4-
氧化物

(3 3) 3-异丁基-5-甲氧基-6-(N-(3, 5-二甲氧基-4-羟苄基)) 氨基甲酰基-1, 2-二氢吡嗪-2-酮 4-氧化物

(3 4) 3-异丁基-5-甲氧基-6-(N-(3, 5-二叔丁基-4-羟苄基)) 氨基甲酰基-1, 2-二氢吡嗪-2-酮 4-氧化物

(3 5) 3-异丁基-5-甲氧基-6-(N-(2-氟苄基)) 氨基甲酰基-1, 2-二氢吡嗪-2-酮 4-氧化物

(3 6) 3-异丁基-5-甲氧基-6-(N-(2, 4-二乙氧苄基)) 氨基甲酰基-1, 2-二氢吡嗪-2-酮 4-氧化物

(3 7) 3-异丁基-5-甲氧基-6-(N-(2, 4-二氯苄基)) 氨基甲酰基-1, 2-二氢吡嗪-2-酮 4-氧化物

(3 8) 3-异丁基-5-甲氧基-6- { N-(2-(3-甲氧苄基) 乙基) } 氨基甲酰基-1, 2-二氢吡嗪-2-酮 4-氧化物

(3 9) 3-异丁基-5-甲氧基-6- { N-(2-(4-甲氧苄氧基) 乙基) } 氨基甲酰基-1, 2-二氢吡嗪-2-酮 4-氧化物

(4 0) 3-异丁基-5-甲氧基-6-(N-甲基-N-(3-甲氧苄基)) 氨基甲酰基-1, 2-二氢吡嗪-2-酮 4-氧化物

(4 1) 3-异丁基-5-甲氧基-6-(4-(2-甲氧苄基) -1-哌嗪基) 羰基-1, 2-二氢吡嗪-2-酮 4-氧化物

(4 2) 3-异丁基-5-甲氧基-6-(4-(4-甲氧苄基)

-1-哌嗪基) 羰基-1, 2-二氢吡嗪-2-酮 4-氧化物

(43) 3-异丁基-5-甲氧基-6-[4-(3, 4-二甲氧苄基)-1-哌嗪基] 羰基-1, 2-二氢吡嗪-2-酮 4-氧化物

(44) 3-异丁基-5-甲氧基-6-[4-(4-乙酰苯基)-1-哌嗪基] 羰基-1, 2-二氢吡嗪-2-酮 4-氧化物

(45) 3-异丁基-5-甲氧基-6-[4-(2, 4-二氯苄基)-1-哌嗪基] 羰基-1, 2-二氢吡嗪-2-酮 4-氧化物

(46) 3-苄基-5-甲氧基-6-[N-(苯并噻唑-2-基)]氨基甲酰基-1, 2-二氢吡嗪-2-酮 4-氧化物

(47) 3-(3-丁烯基)-5-甲氧基-6-[N-(苯并噻唑-2-基)]氨基甲酰基-1, 2-二氢吡嗪-2-酮 4-氧化物

(48) 3-(3-丁烯基)-5-甲氧基-6-[N-(2-甲氧苄基)]氨基甲酰基-1, 2-二氢吡嗪-2-酮 4-氧化物

(49) 3-(3-丁烯基)-5-甲氧基-6-[4-(3-甲氧苄基)-1-哌嗪基] 羰基-1, 2-二氢吡嗪-2-酮 4-氧化物

(50) 3-(3-丁烯基)-5-甲氧基-6-[4-(3, 4-二甲氧苄基)-1-哌嗪基] 羰基-1, 2-二氢吡嗪-2-酮 4-氧化物

(51) 3-异丁基-5-甲氧基-6-(4-(3,5-二甲氧基-4-羟基甲酰基)-1-哌嗪基) 羰基-1,2-二氢吡嗪-2-酮 4-氧化物

(52) 3-异丁基-5-甲氧基-6-(4-(3-甲氧基-羟肉桂酰基)-1-哌嗪基) 羰基-1,2-二氢吡嗪-2-酮 4-氧化物

(53) 3-异丁基-5-甲氧基-6-(3,4,5-三甲氧苄基)-1,2-二氢吡嗪-2-酮 4-氧化物

(54) 3-异丁基-5-甲氧基-6-苄基-1,2-二氢吡嗪-2-酮 4-氧化物

(55) 3-异丁基-5-甲氧基-6-(3,5-二叔丁基-4-羟苄基)-1,2-二氢吡嗪-2-酮 4-氧化物

(56) 3-异丁基-5-乙氧基-6-(3,4,5-三甲氧苄基)-1,2-二氢吡嗪-2-酮 4-氧化物

(57) 3-异丁基-5-乙基-6-(3,4,5-三甲氧苄基)-1,2-二氢吡嗪-2-酮 4-氧化物

(58) 3-异丁基-5-甲氧基-6-(4-(3-甲氧苄基)-1-哌嗪基) 羰基-1,2-二氢吡嗪-2-酮 4-氧化物

药理试验-1

对豚鼠腹膜巨噬细胞受刺激释放出的过氧化物基(O_2^-)的抑制作用

让豚鼠腹膜内服用矿物油(15 ml), 96小时后将腹膜巨噬细胞取样。

通过细胞色素C减少法测定过氧化物基(O_2^-), 该法已见于

T. Matsumoto, K. Takeshige 和 S. Minakami;
Biochemical and Biophysical Research
Communications, Vol. 88, No. 3, pp. 974 -
979 (1979)。

将腹膜巨噬细胞加入 1 ml $80\ \mu\text{M}$ 细胞色素 C 溶液中并达到 2×10^6 细胞/ ml 的最终浓度, 加入本发明吡嗪衍生物试验化合物后得试验组样品。同时, 用水代替本发明试验化合物作为对比样品。试验样品和对比样品均于 37°C 进行 1 分钟培养。

作为释放过氧化物基 (O_2^-) 的刺激剂, 可将 FMLP (甲酰甲二磺酰亮氨酸苯基苯胺) 加入试验样和对比样中, 最终浓度达 10^{-7} M 。将两个样品送去培养 1 分钟, 再进行反应。

测定两个样品在 550 nm 处的光吸收 (OD_{550}) 之差, 并计算出试验样和对比样 OD_{550} 之比作为 50% 抑制浓度 (IC_{50}), 试验得到的 IC_{50} ($\times 10^{-6}\ \text{g}/\text{ml}$) 列于表 3 中。

表 3

试验化合物号	IC ₅₀ (x 10 ⁻⁶ g/ml)	试验化合物号	IC ₅₀ (x 10 ⁻⁶ g/ml)
1	30	19	10
2	40	20	10
3	20	21	50
4	56	22	40
5	17	23	25
6	3	24	2
7	18	25	6
8	10	26	20
9	7	27	15
10	25	28	7
11	15	29	11
12	40	32	6
13	20	34	3
14	3	35	20
15	5	36	20
16	27	37	20
17	35	38	5
18	5	39	20

表 3 (续)

试验化合物号	IC ₅₀ ($\times 10^{-6}$ g/ml)	试验化合物号	IC ₅₀ ($\times 10^{-6}$ g/ml)
40	8	49	20
41	10	53	5
45	30	54	11
46	4	55	5
47	3	56	5
48	20	57	15

药理试验—2

对鼠中性白细胞释放溶酶体的抑制作用

在鼠服用 10 ml 1% 酪蛋白溶液 (生理盐水液) 后 16 小时从腹腔取出鼠中性白细胞样品。

同样采用上述 T. Matsunoto et al. 文章中所述方法测定从鼠中性白细胞释放溶酶体的反应 (T. Matsumoto, K. Takeshige 和 S. Minakami; Biochemical and Biophysical Research Communications, Vol. 88, No. 3, pp. 974—979 (1979))。

将取样中性白细胞加入Hank's液中，达到 5×10^6 细胞/ml浓度，并加入本发明吡嗪衍生物的试验化合物而制成试验样。同时，加水代替本发明吡嗪衍生物而制成对比样。试验样和对比样均送去于 37°C 下预培养1分钟。

作为刺激剂，向溶液中加入 10^{-6} M的FMLP（甲酰甲二磺酰亮氨酸苯基苯胺）和 $5\mu\text{g}/\text{ml}$ 的细胞松弛素B。因此，将所得溶液混合物再培养15分钟而进行反应。培养后，溶液混合物2000 r p m下离心分离10分钟。上清液（ 0.2 ml ）与 0.5 ml 的 0.1 M 乙酸缓冲液（ $\text{pH} 4.5$ ），其中溶入了 0.3 mM 的酚酞葡萄糖醛酸。之后，将所得溶液混合物于 37°C 下培养5小时而进行反应。反应后，将 $1\text{ N}-\text{NaOH}$ 溶液加入反应混合物以使其 pH 达8—9，试验样和对比样于 540 nm 下测定光吸收（ OD_{540} ）。

计算出试验样与对比样之 OD_{540} 比作为50%抑制浓度（ IC_{50} ）值，试验所得 IC_{50} （ $\times 10^{-6}\text{ g}/\text{ml}$ ）值列于表4。

表 4

试验化合物号	IC ₅₀ (x 10 ⁻⁶ g/ml)	试验化合物号	IC ₅₀ (x 10 ⁻⁶ g/ml)
6	20	35	30
7	16	36	30
9	25	38	30
17	16	41	30
28	30	43	20
29	10	47	10
30	30	51	30
31	30	54	50
32	10		

药理试验—3

对鼠腹腔中性白细胞释放过氧化氢(H₂O₂)的抑制作用

1) SD种鼠腹腔服用1%酪蛋白后16小时通过洗腹腔而得中性白细胞。所得中性白细胞再用Hank's液洗。

2) 反应混合物(*) 配方如下:

NaN ₃	1 m M
NaCl	140 m M
葡萄糖	5.5 m M
酚红	0.28 m M
辣根过氧化物酶	8.5 U / m l
HEPES (PH 7.0)	10 m M
鼠中性白细胞	10 ⁶ 细胞 / m l
FMLP	2 × 10 ⁻⁶ M
KCl	5 m M
MgCl ₂	1 m M
CaCl ₂	1 m M

将试验化合物加入反应混合物后整个混合物 37°C 下培养 1 小时。

3) 然后, 反应混合物 2000 r p m 下离心分离 10 分钟后取 1 m l 上清液样品并向其中加 10 m l 1 N - NaOH 液。

4) 用分光光度计测 510 n m 下光吸收 (OD₅₁₀) 并计算出试验样和对比样的 OD₅₁₀ 之比作为 50% 抑制浓度, 结果列于下表 5。

表 5

试验化合物号	IC ₅₀ ($\times 10^{-5}$ g/ml)	试验化合物号	IC ₅₀ ($\times 10^{-5}$ g/ml)
30	<0.3	50	0.5
33	<0.3	51	0.5
34	1.0	52	0.3
37	3.0	55	0.5
42	0.6	57	3.0
43	0.8	5	6
44	3.0	20	<6
46	5.0		

(*) A. Sodhi, et al: Int. J. Immunopharmac.,
Vol. 8, No. 7, pp. 709-714 (1986)

药理试验-4

诱发Heymann肾炎

1) 试验动物和抗血清

用SD种雄性鼠(7周龄, 200-300g体重)作试验动物。

可诱发不活泼态Heymann肾炎的抗血清按下述T. S. Edington, et al. (***)方法制成。

首先，从SD鼠的肾管刷边源制取抗原样品（FXIA部分）。然后，将抗原与Freud's全添加剂混合并用新西兰白兔致敏。之后，每2星期作3次致敏，并在最后一次致敏后2星期取血样。

2) 诱发Heymann肾炎及试验方法

试验鼠分成每组7只的试验组。

给鼠(**)尾静脉注射抗血清引发鼠Heymann肾炎。试验化合物悬浮在0.5%--CMC(羧甲基纤维素)水溶液中，并在注射后第4天开始，每天一次共让其连续口服7天。注射后第11天取试验鼠尿样，并测定尿样中蛋白含量。

结果列于下表6。

试验化合物号	剂 量 (mg/Kg/天)	第12天尿样中蛋白量 (mg/天)	抑制率 (%)
对 比	—	351.5 ± 23.3	—
5 8	2 0	179.2 ± 26.3	49.0

(**) T. S. Edington, R. J. Glasscock and F.J.Dixon: Autologous immune complex nephritis induced with renal tubular antigen. I. Identification and isolation of the pathogenetic antigen. J. Exp. Med. Vol. 127, pp. 555-572 (1968)