

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 31/44

A61K 31/41

//(A61K31/44, 31: 42

31: 425), A61P25/18

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 94193733. X

[45] 授权公告日 2002 年 7 月 24 日

[11] 授权公告号 CN 1087936C

[22] 申请日 1994. 8. 15

[21] 申请号 94193733. X

[30] 优先权

[32] 1993. 8. 19 [33] US [31] 08/109, 300

[86] 国际申请 PCT/DK94/00305 1994. 8. 15

[87] 国际公布 WO95/05174 英 1995. 2. 23

[85] 进入国家阶段日期 1996. 4. 11

[73] 专利权人 诺沃 - 诺迪斯克有限公司

地址 丹麦鲍斯韦

[72] 发明人 F·P·拜马斯特 H·E·香农

[56] 参考文献

EP0307142 1989. 3. 15

EP0384288 1990. 8. 29

WO9203430 1992. 3. 5

WO9203431 1992. 3. 5

审查员 姜 晖

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

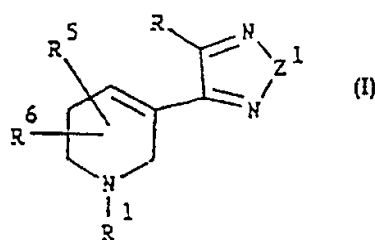
代理人 钟守期 谭明胜

权利要求书 22 页 说明书 105 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 噻二唑和噻二唑衍生物在制备抑制精神疾病药物中的用途

[57] 摘要

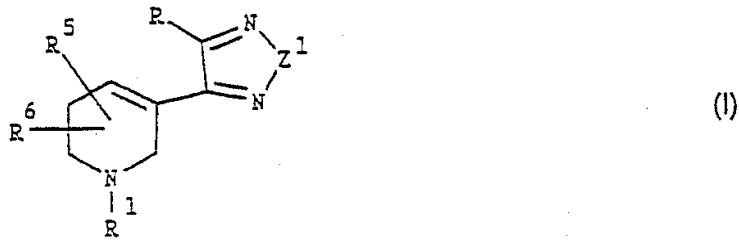
本发明提供了一种新的治疗患有或易患精神分裂症和精神分裂症样疾病的哺乳动物的方法, 所述方法包括给所述哺乳动物施用有效量的式(I)化合物, 其中 Z¹ 为氧或硫。



ISSN 1008-4274

权利要求书

1. 式I化合物或其药物上可接受的盐在制备治疗精神分裂症或精神分裂症样疾病的药物中的用途：



其中

Z^1 为氧或硫；

R为氢、卤素、氨基、 $-NHCO-R^2$ 、 C_3-7 -环烷基、 C_4-10 -
(环烷基烷基)、可被 C_1-6 -烷基任意取代的 $-Z^2-C_3-7$ -环烷基、
 $-Z^2-C_4-10$ -(环烷基烷基)、 $-Z^2-C_4-10$ -(环烯基烷基)、
 $-Z^2-C_4-10$ -(亚甲基环烷基烷基)、 $-NH-R^2$ 、 $-NR^2R^3$ 、
 $-NH-OR^2$ 、苯基、苯氧基、苯甲酰基、苄氧羰基、四氢化
萘基、茛基、 X 、 R^2 、 $-Z^2R^2$ 、 $-SOR^2$ 、 $-SO_2R^2$ 、 $-Z^2-R^2-Z^3-R^3$ 、
 $-Z^2-R^2-Z^3-R^3-Z^4-R^4$ 、 $-Z^2-R^2-CO-R^3$ 、 $-Z^2-R^2-CO_2-R^3$ 、
 $-Z^2-R^2-O_2C-R^3$ 、 $-Z^2-R^2-CONH-R^3$ 、 $-Z^2-R^2-NHCOR^3$ 、
 $-Z^2-R^2-X$ 、 $-Z^2-R^2-Z^3-X$ ，其中 Z^2 、 Z^3 和 Z^4 独立地为氧和
硫，并且 R^2 、 R^3 和 R^4 独立地为直链或支链 C_1-15 -烷基、
直链或支链 C_2-15 -链烯基、直链或支链 C_2-15 -炔基，其中
每一个基团均可被下列取代基任意取代，所述取代基为卤
素、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-SH$ 、 $-COOH$ 、 $-NH-R^2$ 、

$-NR^2R^3$ 、 C_{1-6} -烷基酯、一个或两个苯基、苯氧基、苯甲酰基或苯氧羰基，其中每一个芳基均可被一个或两个卤素、 $-CN$ 、 C_{1-4} -烷基或 C_{1-4} -烷氧基任意取代，并且X为含有1-4个N、O或S原子或它们之间相互组合的5或6元杂环基，所述杂环基在碳原子或氮原子上可被直链或支链 C_{1-6} -烷基、苯基、苄基或吡啶任意取代，或者所述杂环基中的碳原子与氧原子形成羰基，或者所述杂环基任意地与苯基稠合；和

R^5 和 R^6 可以在任何位置上，包括噻二唑或咪二唑环的键连部位，并且独立地为氢、直链或支链 C_{1-5} -烷基、直链或支链 C_{2-5} -链烯基、直链或支链 C_{2-5} -炔基、直链或支链 C_{1-10} -烷氧基、被 $-OH$ 取代的直链或支链 C_{1-5} -烷基、 $-OH$ 、卤素、 $-NH_2$ 或羧基；

R^1 为氢、直链或支链 C_{1-5} -烷基、直链或支链 C_{2-5} -链烯基或直链或支链 C_{2-5} -炔基。

2. 根据权利要求1的用途，其中 Z^1 为硫；或其药物上可接受的盐。

3. 根据权利要求1的用途，其中 Z^1 为硫， R^1 为氢或直链或支链 C_{1-5} 烷基， R^5 和 R^6 独立地为氢、甲基、甲氧基、羟基、卤素或氨基；或其药物上可接受的盐。

4. 根据权利要求1的用途，其中 Z^1 为硫， R^1 为氢或甲基， R^5 和 R^6 为氢， R 为 $-Z^2R^2$ ，其中 Z^2 为氧或硫并且 R^2 为直链或支链 C_{1-15} -烷基；或其药物上可接受的盐。

5. 根据权利要求1的用途，其中 Z^1 为硫， R^1 为氢或甲基， R^5 和 R^6 为氢， R 为 $-Z^2R^2$ ，其中 Z^2 为氧或硫并且 R^2 为被卤素或 $-CF_3$ 取代的直链或支链 C_{1-15} -烷基；或其药物上可接受的盐。

6. 根据权利要求1的用途, 其中所述化合物选自下列化合物或其药物上可接受的盐:

1,2,5,6-四氢-3-(3-甲氧基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1-甲基吡啶;

3-(3-乙氧基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;

1,2,5,6-四氢-1-甲基-3-(3-丙氧基-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶;

3-(3-丁氧基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;

1,2,5,6-四氢-3-(3-异丙氧基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1-甲基吡啶;

1,2,5,6-四氢-1-甲基-3-(3-戊氧基-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶;

1,2,5,6-四氢-3-(3-异丁氧基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1-甲基吡啶;

1,2,5,6-四氢-3-(3-异戊氧基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1-甲基吡啶;

3-(3-己氧基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;

3-(3-苄氧基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;

3-(3-(3-丁烯氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;

3-(3-(2-丁炔基氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;

1,2,5,6-四氢-1-甲基-3-(3-炔丙基氧基-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶;
3-(3-环丙基甲氧基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;
1,2,5,6-四氢-3-(3-甲氧乙氧基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1-甲基吡啶;
3-(3-氯-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;
3-(3-氯-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢吡啶;
3-(3-丁氧基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢吡啶;
3-(3-氯-1,2,5-噻二唑-4-基)-1-乙基-1,2,5,6-四氢吡啶;
3-(3-乙氧基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1-乙基-1,2,5,6-四氢吡啶;
3-(3-己氧基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;
3-(3-(3-戊炔基氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;
3-(3-(4-戊烯基氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;
3-(3-(2-丙烯氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;
3-(3-辛氧基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;
3-(3-(3-己炔基氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;
3-(3-(3-甲基-2-丁烯基氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;

3-(3-(3-丁烯基-2-氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;
3-(3-(4-己烯氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;
反式-3-(3-(3-己烯氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;
顺式-3-(3-(2-戊烯氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;
顺式-3-(3-(2-己烯氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;
3-(3-(5-己烯氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;
顺式-3-(3-(3-己烯氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;
反式-3-(3-(2-己烯氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;
3-(1,2,5-噻二唑-3-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;
1,2,5,6-四氢-3-(3-己氧基-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶;
3-(3-(2-(2-甲氧乙氧基)乙氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;
3-(3-(3-乙氧基-1-丙氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;
3-(3-(2-乙氧基乙氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;
3-(3-(2-丁氧基乙氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;

3-(3-(2-(2-丁氧基乙氧基)乙氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;

3-(3-(2-(2-乙氧基乙氧基)乙氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;

3-(3-(4-甲基哌啶子基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;

3-(3-吗啉代-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;

3-(3-己基氨基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;

3-(3-丙硫基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;

3-(3-丁硫基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;

3-(3-甲硫基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;

3-(3-氨基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;

3-(3-乙酰氨基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;

3-(3-氟-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;

3-(1,2,5-噻二唑-3-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;

3-(3-己氧基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;

3-(3-丁氧基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;

3-(3-(3-己炔氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;

3-(3-戊基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;
3-(3-庚基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;
3-(3-(5-己烯基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;
3-(3-辛基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;
3-(3-异丁基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;
3-(3-环丙甲基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;
3-(3-丙基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;
3-(3-辛硫基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;
3-(3-乙硫基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;
3-(3-戊硫基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;
3-(3-己硫基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;
3-(3-(5-氟基戊硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;

3-(3-(3-氯丙硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;
3-(3-(3-氟基丙硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;
3-(3-(3-苯基丙硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;

3-(3-(2-苯氧基乙硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;

3-(3-(4-氟基丁硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;

3-(3-(8-羟基辛硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;

3-(3-(4-氯丁硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;

3-(3-(4,4-二-(4-氟苯基)-丁硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;

3-(3-(4-氟基苄基硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;

3-(3-(2-苯基乙硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;

3-(3-(4-溴苄基硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;

3-(3-(4-甲基苄基硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;

3-(3-(2-苯甲酰基乙硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;

3-(3-(4-氧代-4-(4-氟苯基)-丁硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;

3-(3-苄氧羰基甲硫基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;

3-(3-苯甲硫基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;

3-(3-(4,4,4-三氟丁硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;

3-(3-(5,5,5-三氟戊硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;

3-(3-(6,6,6-三氟己硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;

3-(3-乙氧羰基戊硫基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;

1,2,5,6-四氢-1-甲基-3-(3-(6,6,6-三氟己氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶;

1,2,5,6-四氢-1-甲基-3-(3-(3-(4-甲氧基苯基)-1-丙氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶;

1,2,5,6-四氢-1-甲基-3-(3-(2-(4-甲氧基苯基)-1-乙氧基))-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶;

1,2,5,6-四氢-1-甲基-3-(3-(3-羟基-1-丙氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶;

1,2,5,6-四氢-1-甲基-3-(3-(2-苯基-1-乙氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶;

1,2,5,6-四氢-1-甲基-3-(3-(3-羟基-1-己氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶;

1,2,5,6-四氢-1-甲基-3-(3-(3-苯基-1-丙氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶;

1,2,5,6-四氢-1-甲基-3-(3-(6-乙酰氨基-1-己氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶;

1,2,5,6-四氢-1-甲基-3-(3-(2-乙酰氨基-1-乙氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶;

1,2,5,6-四氢-1-甲基-3-(3-(2-丙酰氨基-1-乙氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶;

1,2,5,6-四氢-1-甲基-3-(3-(2-苄硫基-1-乙氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶;

1,2,5,6-四氢-1-甲基-3-(3-(2-脲基-1-乙氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶;

1,2,5,6-四氢-1-甲基-3-(3-(2-乙基亚磺酰基-1-乙氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶;

1,2,5,6-四氢-3-(3-(5-氧代己基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1-甲基吡啶;

3-(3-(3-苯基丙硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;

3-(3-(2-苯氧基乙硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;

3-(3-(2-(1,3-二氧戊环-2-基)-乙硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;

3-(3-(4-吡啶基甲硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;

1,2,5,6-四氢-1-甲基-3-(3-(3-(2-噻吩基)-1-丙氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶;

1,2,5,6-四氢-1-甲基-3-(3-(2-(2-噻吩基)-1-乙氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶;

1,2,5,6-四氢-1-甲基-3-(3-(2-(3-噻吩基)-1-乙氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶;

1,2,5,6-四氢-1-甲基-3-(3-(2-噻吩基甲氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶;

1,2,5,6-四氢-1-甲基-3-(3-(3-噻吩基甲氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶;

1,2,5,6-四氢-1-甲基-3-(3-(3-(2-吡咯烷酮-1-基)-1-丙氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶;

1,2,5,6-四氢-1-甲基-3-(3-(2-(2-吡咯烷酮-1-基)-1-乙氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶;

1,2,5,6-四氢-1-甲基-3-(3-(2-(2-噁唑烷酮-3-基)-1-乙氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶;

1,2,5,6-四氢-1-甲基-3-(3-(3-(1-吡咯烷基)-1-丙氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶;

1-(3-(3-吡啶基)-1,2,5-噻二唑-4-基硫基)-4-(3-(1-甲基-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)-1,2,5-噻二唑-4-基硫基)丁烷

1-(1-甲基四唑-5-基硫基)-4-(3-(1-甲基-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)-1,2,5-噻二唑-4-基硫基)丁烷

1-(2-甲基-1,3,4-噻二唑-5-基硫基)-4-(3-(1-甲基-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)-1,2,5-噻二唑-4-基硫基)丁烷

1-(2-噻唑啉-2-基硫基)-4-(3-(1-甲基-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)-1,2,5-噻二唑-4-基硫基)丁烷

1-(2-苯并噁唑基硫基)-4-(3-(1-甲基-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)-1,2,5-噻二唑-4-基硫基)丁烷

1-(2-甲基-1,3,4-噻二唑-5-基硫基)-5-(3-(1-甲基-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)-1,2,5-噻二唑-4-基硫基)戊烷

1-(2-苯并噻唑基硫基)-5-(3-(1-甲基-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)-1,2,5-噻二唑-4-基硫基)戊烷

1-(1-甲基四唑-5-基硫基)-5-(3-(1-甲基-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)-1,2,5-噻二唑-4-基硫基)戊烷

1-(2-甲基-1,3,4-噻二唑-5-基硫基)-6-(3-(1-甲基-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)-1,2,5-噻二唑-4-基硫基)己烷
 1-(1-甲基四唑-5-基硫基)-6-(3-(1-甲基-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)-1,2,5-噻二唑-4-基硫基)己烷
 1-(2-噻唑啉-2-基硫基)-6-(3-(1-甲基-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)-1,2,5-噻二唑-4-基硫基)己烷
 3-(3-甲基磺酰基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;
 3-(3-[2-(1-吡咯烷基)乙氧基]-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;
 3-(3-(3-(5-甲基-2-噻吩基)-1-丙氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;
 3-(3-((5-丙基-2-噻吩基)甲氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;
 3-(3-(3-(5-戊基-2-噻吩基)-1-丙氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;
 3-(3-(3-(2-噻吩基硫基)-1-丙氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;
 3-(3-(3-(2-噻吩基)-1-丙硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;
 3-(3-(2-噻吩基甲硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;
 3-(3-(3-(2-噻唑烷酮-3-基)-1-丙硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;
 3-(3-(3-(2-噻唑烷酮-3-基)-1-丙硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;

3-(3-(5-戊基-2-噻吩基)甲硫基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;
 (R)-(+)-3-(3-(3-(4-苄基-2-噁唑烷酮-3-基)-1-丙硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;
 (S)-(-)-3-(3-(3-(4-苄基-2-噁唑烷酮-3-基)-1-丙硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;
 (4R,5S)-3-(3-(3-(4-甲基-5-苯基-2-噁唑烷酮-3-基)-1-丙硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;
 (S)-3-(3-(3-(4-异丙基-2-噁唑烷酮-3-基)-1-丙硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;
 (S)-3-(3-(3-(4-乙基-2-噁唑烷酮-3-基)-1-丙硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;
 (S)-3-(3-(3-(4-(2-丁基)-2-噁唑烷酮-3-基)-1-丙硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;
 3-(3-(3-(4-丙基-2-噁唑烷酮-3-基)-1-丙硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;
 1,2,5,6-四氢-3-(3-甲氧基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,4-二甲基吡啶;
 3-(3-己氧基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1,4-二甲基吡啶;
 3-(3-己硫基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1,6-二甲基吡啶;
 3-(3-戊硫基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1,6-二甲基吡啶;
 3-(3-(4-氟基苄硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1,6-二甲基吡啶;

3-(3-(4-氟基丁硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1,6-二甲基吡啶;

3-(3-丁硫基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1,6-二甲基吡啶;

3-(3-乙硫基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1,6-二甲基吡啶;

3-(3-(4-戊炔基硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1,6-二甲基吡啶;

3-(3-(3-苯基丙硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1,6-二甲基吡啶;

3-(3-己氧基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1,6-二甲基吡啶;

3-(3-戊氧基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1,6-二甲基吡啶;

3-(3-丁氧基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1,6-二甲基吡啶;

3-(3-(4-戊烯基氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1,6-二甲基吡啶;

3-(3-(3-己炔基氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1,6-二甲基吡啶;

3-(3-乙氧基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1,6-二甲基吡啶;

3-(3-(2,4-二甲基苯基丙氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;

3-(3-(3,4-二甲基苯基丙氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;

3-(3-(5-乙基-2-噻吩基甲氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;

3-(3-(吡咯烷-1-基)丙氧基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;

3-(3-(4-氟苯基丙氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;

3-(3-(4-氯苯基丙氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;

3-(3-(3-甲基苯基丙氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;

3-(3-(2,3-二氢-1-茛基氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;

3-(3-(4-甲基苯基丙氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;

3-(3-(1,2,3,4-四氢-2-萘氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;

3-(3-苯基丁氧基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;

3-(3-(2-甲基苯基丙氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;

3-(3-(2,5-二甲基苯基丙氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;

3-(3-甲硫基乙氧基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;

3-(3-二甲氨基乙氧基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;

3-(3-(3,4-二氯苯基丙氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;

3-(3-二甲氨基丙氧基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;

3-(3-(4-乙基苄氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;

3-(3-(4-甲基苄基丙氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;

3-(3-(4-丁基苄氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;

3-(3-(1-乙基戊氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;

3-(3-(1-乙基丁氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;

3-(3-(1-甲基戊氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;

3-(3-(5-己炔氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;

3-(3-(4-环己基丁氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;

3-(3-(5-羟基己氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;

3-(3-(5-氧基己氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;

3-(3-(3-甲基-4-戊烯氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;

3-(3-(4-亚甲基环己基甲基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;

3-(3-(2,3-二甲基戊氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;

3-(3-(3-环己烯基甲氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;

3-(3-(3-异丁硫基乙氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;

3-(3-环丙基丙氧基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;

3-(3-(2-甲基环丙基甲氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;

3-(3-环戊基丙氧基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;

3-(3-(4-甲基己氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;

3-(3-(1-甲基己氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;

3-(3-(4,4,4-三氟丁氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;

3-(3-(3-甲基戊氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;

3-(3-(6,6,6-三氟己氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;

3-(3-(3-环丁基丙氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;

3-(3-异丙氧基乙氧基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;

3-(3-异庚氧基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;

3-(3-异己氧基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;

3-(3-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;

3-(3-(2-氯苯基丙氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;

3-(3-(3-环己基丙氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;

3-(3-(2-环己基乙氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;

3-(3-己硫基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-乙基吡啶;

3-(3-乙硫基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-乙基吡啶;

3-(3-己氧基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-乙基吡啶;

3-(3-戊硫基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;

3-(3-己硫基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;

3-(3-(4-戊炔基硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;

3-(3-乙氧基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢吡啶;

3-(3-乙硫基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢吡啶;
3-(3-丙硫基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢吡啶;
3-(3-丁硫基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢吡啶;
3-(3-戊硫基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢吡啶;
3-(3-己硫基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢吡啶;
3-(3-(4-戊炔基硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢吡啶;
3-(3-(2,2,2-三氟乙硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢吡啶;
3-(3-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢吡啶;
3-(3-(2-苯氧基乙硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢吡啶;
3-(3-(2,2,2-三氟乙硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;
3-(3-异己硫基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;
3-(3-乙氧羰基丙硫基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;
3-(3-(2-(2-噻吩基硫基)乙硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;
3-(3-(5-乙基-2-噻吩基甲硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;
3-(3-(6-羟基己硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;
3-(3-(3-甲基-2-噻吩基甲硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;

3-(3-(2-(2-噻吩基硫基)丙硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;

3-(3-(4-乙氧基-1,2,5-噻二唑-3-基硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;

3-(3-(5-甲基-2-噻吩基甲硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;

3-(3-(4-乙硫基-1,2,5-噻二唑-3-基硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;

3-(3-(4-丁硫基-1,2,5-噻二唑-3-基硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;

3-(3-(4-丙氧基-1,2,5-噻二唑-3-基硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;

顺式3-(3-(3-己烯基硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;

3-(3-(1-环丙基甲硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;

3-(3-(1-乙氧羰基戊硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;

3-(3-(5-己烯基硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;

3-(3-环戊基硫基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;

3-(3-(2-甲氧基乙硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;

3-(3-(2-(2-乙氧基甲氧基)-乙硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;

3-(3-(4-戊炔基硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;

3-(3-庚硫基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;

3-(3-(2-乙基丁硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;

3-(3-环己基甲硫基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;

3-(3-(7-辛烯基硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;

3-(3-(3-丁烯基硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;

3-(3-(4-戊烯基硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;

3-(3-(3,3,3-三氟丙硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;

3-(3-(1-氧代-1-苯基丙硫基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶);

3-(3-(4-苯硫基丁硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;

3-(3-氟基甲硫基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;

3-(3-(6-氯己基硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;

3-(3-(5-氯戊基硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;

3-(3-(3-羧基丙硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;

3-(3-(3-羧基丙氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;

3-(3-(5-羧基戊硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;

3-(3-(5-巯基戊硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;

3-(3-(6-巯基己硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶;

3-(3-(4-巯基丁硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶.

说明书

噻二唑和噁二唑衍生物在制备抑制精神疾病药物中的用途

本发明的背景

本发明提供了一种新的治疗患有或易患精神分裂症和精神分裂症样疾病的哺乳动物的方法，所述精神分裂症和精神分裂症样疾病例如有紧张型精神分裂症、错乱型精神分裂症、类偏狂型精神分裂症、混合型精神分裂症、残余型精神分裂症、精神分裂症样紊乱、短暂反应性精神病、情感型精神分裂症、诱导型精神病、人格紊乱型精神分裂症和妄想(类妄想)病。

目前，有许多可用于治疗中枢神经系统疾病的药物。在这类药物中，最公知的一类药物是治疗严重精神病的神经抑制药，所述严重精神病例如有精神分裂症和精神分裂症样疾病。目前可用于治疗此类疾病的药物常常不能令人满意。这些药物可能有一系列所不希望的副反应，包括迟发型运动障碍、运动方面疾病以及其他所不希望的锥体外作用 (extra pyramidal effect)。

目前，需要一种以更安全和更有效的方式控制或减少这些症状的更好的产品。另外，许多患者对目前的药物治疗没有反应或者只有部分反应，对这些治疗有部分反应或没有反应的患者估计在40%至80%之间。

自从开始使用神经抑制药以来，已发现，患者容易患上药物诱导的锥体外综合症，它包括由药物引起的帕金森氏症、急性张力障碍反应、静坐不能、迟发型运动障碍及迟发型张力障碍。Simpson Angus Scale, Barnes Akathisia

Rating Scale 和 Abnormal Involuntary Movement Scale(AIMS)是公知的评估锥体外综合症的指标。当所用剂量足以对疾病的症状产生有益效果时，可用于治疗精神分裂症的绝大部分药物均易于产生这些锥体外副反应。对许多患者的反作用和/或效力不足的严重性，经常导致不能顺利进行治疗或者终止治疗。

许多药物与镇静作用有关，并对所述疾病的感情症状也会产生所不希望的影响，会引起抑郁。在某些情况下，长期使用此类药物会导致不可逆的疾病产生，例如上述迟发型运动障碍和迟发型张力障碍。

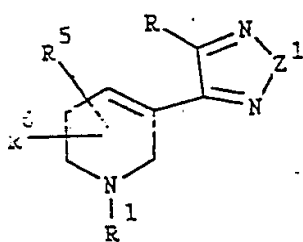
已有报导，一种广泛使用的这类药物，氟哌啶醇，引起锥体外综合症的发生率很高并且也会引起迟发型运动障碍。最近，使用作为大量三环类精神抑制药之一的氯氮平，据称不存在锥体外作用。但是，发现此化合物对某些患者会引起粒细胞缺乏症，这种使白细胞数量减少的疾病可以对生命构成威胁，而且此化合物目前只在严格的医疗观察和监督下使用。

英国专利 1,533,235 中公开了另一类精神抑制剂化合物，这些化合物为 thienobenzodiazapine。这类化合物中的一种化合物，氟甲氮平(7-氟-2-甲基-10-(4-甲基-1-哌嗪基)-4H-噻吩并[2,3-b][1,5]-苯并二氮杂䓬，已发展到给患有精神分裂症的精神病患者临床使用的程度。由于在所治疗的患者身上以较高的发生率存在不可接受的酶水平升高的现象，因此在美国食品和药品管理局审议之后临床试验结束之前，总共只有 17 名患者接受了氟甲氮平的治疗。对患者血样中的酶，肌酸酐磷酸激酶(CPK)以及肝酶、血清谷氨酸草酰乙酸转氨酶(SGOT)和血清谷氨酸丙酮酸转氨

酶(SGPT)进行分析表明超过了正常水平,表明可能存在毒性。在引起肝酶水平升高方面,氟甲氮平与氯丙嗪相似,而后者作为长期使用的精神抑制药来讲,其安全性已引起怀疑。

本发明概述

本发明方法包括给患有或易患精神分裂症或精神分裂症样疾病的患者施用有效量的下列式I化合物或其药物上可接受的盐



(I)

其中

Z¹为氧或硫;

R为氢、卤素、氨基、-NHCO-R²、C₃-7-环烷基、C₄-10-(环烷基烷基)、可被C₁-6-烷基任意取代的-Z²-C₃-7-环烷基、-Z²-C₄-10-(环烷基烷基)、-Z²-C₄-10-(环烯基烷基)、-Z²-C₄-10-(亚甲基环烷基烷基)、-NH-R²、-NR²R³、-NH-OR²、苯基、苯氧基、苯甲酰基、苄氧羰基、四氢化萘基、茛基、X、R²、-Z²R²、-SOR²、-SO₂R²、-Z²-R²-Z³-R³、-Z²-R²-Z³-R³-Z⁴-R⁴、-Z²-R²-CO-R³、-Z²-R²-CO₂-R³、-Z²-R²-O₂C-R³、-Z²-R²-CONH-R³、-Z²-R²-NHCOR³、-Z²-R²-X、-Z²-R²-Z³-X, 其中Z²、Z³和Z⁴独立地为氧和硫, 并且R²、R³和R⁴独立地为直链或支链C₁-15-烷基、

直链或支链C₂₋₁₅-链烯基、直链或支链C₂₋₁₅-链炔基，其中每一个基团均可被下列取代基任意取代，所述取代基为卤素(一种或多种)、-OH、-CN、-CF₃、-SH、-COOH、-NH-R²、-NR²R³、C₁₋₆-烷基酯、一个或两个苯基、苯氧基、苯甲酰基或苯氧羰基，其中每一个芳基均可被一个或两个卤素、-CN、C₁₋₄-烷基或C₁₋₄-烷氧基任意取代，并且X为含有1-4个N、O或S原子或它们之间相互组合的5或6元杂环基，所述杂环基在碳原子或氮原子(一个或多个)上可被直链或支链C₁₋₆-烷基、苯基、苄基或吡啶任意取代，或者所述杂环基中的碳原子与氧原子形成羰基，或者所述杂环基任意地与苯基稠合；和

R⁵和R⁶可以在任何位置上，包括所述噻二唑或噁二唑环的键连部位，并且独立地为氢、直链或支链C₁₋₅-烷基、直链或支链C₂₋₅-链烯基、直链或支链C₂₋₅-链炔基、直链或支链C₁₋₁₀-烷氧基、被-OH取代的直链或支链C₁₋₅-烷基、-OH、卤素、-NH₂或羰基；

R¹为氢、直链或支链C₁₋₅-烷基、直链或支链C₂₋₅-链烯基或直链或支链C₂₋₅-链炔基。

本文所用术语“患者”包括可在对精神分裂症样疾病的治疗过程中获益的任何哺乳动物。所述术语特别是指患病的人，但并无意限定在这一范围。

用于本发明权利要求方法中的噻二唑和噁二唑化合物均已被公开并且在下列专利中要求保护：美国专利5,041,455、5,043,345，欧洲专利申请384288，PCT/DK91/00234和PCT/DK91/00235中。已知所述噻二唑和噁二唑衍生物是胆碱能蕈毒碱试剂，用于治疗阿尔茨海默症和老年性痴呆。所述化合物被确认为可用于治疗早老

性痴呆、青光眼和疼痛疾病。其他文献指出，噻二唑化合物可用于治疗临床上表现为由于胆碱能缺乏引起的疾病(欧洲专利申请307142)。这类疾病包括亨廷顿舞蹈病、迟发型运动障碍、运动机能亢进、躁狂和图雷特综合症。

另外,用于本发明方法中的噻二唑和噁二唑衍生物在条件反射回避模型试验中表现出显著的活性,所述条件反射回避模型试验是一种确定的对治疗精神分裂症和精神分裂症样疾病化合物是否具有实用性的预测手段。

精神分裂症样疾病被认为与多巴胺过量有关。因此,本专利申请人特别惊奇地观察到,用于本发明方法中的所述噻二唑和噁二唑化合物对多巴胺受体具有较低的亲合性。作为对蕈毒碱受体具有选择性的试剂,从来没有一种被临床医师或指定经销商接受用于治疗精神分裂症。因此,本发明方法是一个令人兴奋并且不可预见的发现,其可以提供对精神分裂症和精神分裂症样疾病的长期治疗。

本发明方法利用已公开的噻二唑和噁二唑化合物治疗精神分裂症和精神分裂症样疾病,此活性在利用了已确立的方法模型中已经被阐明。例如,在条件反射回避模型-一种预测抗精神病活性的常规行为试验中已对所述化合物进行了评估。Davidson,A.B.和 Weidley,E. **Differential Effects of Neuroleptic and other Psychotropic Agents on Acquisition of Avoidance in Rats**,18 *life Sci.*1279-1284(1976)。另外,现已发现,在大量体外结合试验中--一种旨在测定与神经受体结合程度的试验,本发明方法中的化合物具有良好的活性特征。

在³H-氧化震颤素-M结合试验中，所述化合物的IC₅₀值低于1 μM。因而表明所述化合物具有蕈毒碱受体亲合性。

如在行为试验中所观测到的一样，所述体外受体结合试验活性特性表明所述化合物在治疗精神病疾病方面有效，而不太可能诱发锥体外副反应。

对鼠进行条件反射回避行为试验

简介

目前临床上应用的动物抗精神病药物的一个主要药理学特性是，它们能够阻断条件反射回避应答(Cook和Davidson,1978;Davidson和Weidley,1976)。

它们在条件反射回避试验中的活性和效力与它们作为临床抗精神病药物的功效和效力之间存在着十分密切的关系(Creese等人, 1976)。

在条件反射回避试验中，训练动物对在某种条件下的刺激形成应答，以回避轻微的电击。对在某种条件下的刺激中形成的应答被称为回避应答，对电击的应答被称为逃避应答；应答不足是指动物对在某种条件下的刺激或者电击失去应答，并且表示运动机能受到损伤。99%的情况下动物会很快地形成应答。抗精神病药物可降低回避应答，而不干扰动物的应答能力，因为动物的确会发出逃避应答。应答不足的百分比即被认为是运动机能损伤的程度。

方法

在实验室中鼠需要按动应答棒(response lever)，以回避或逃避对脚的电击。每一个试验阶段包括50个试验。在每一个试验过程中，将实验室照明，并播放声响最多10秒钟。当对声响产生应答时，立即终止声响和室内照明，

结束试验。在只有声响的条件下无应答时，施加声响+脚电击(2.0mA)，最多10秒钟。当对电击产生应答时，立即终止电击、声响和室内照明，结束试验。

当筛选药物时，在开始试验前30分钟，皮下注射3.0mg/kg药物。如果药物降低的回避应答百分比至少达到50%而不产生大于50%的应答损害时，则认为药物有活性。随后，确定活性药物的剂量-应答曲线。

参考文献

Cook,L.和Davidson,A.B.:Behavioral pharmacology:Animal models involving aversive control of behavior. In Psychopharmacology,A Generation of Progress, M.A. Lipton,A.Dimascio 和 K.Killam 编 ,pp563-567, Raven Press,New York,1978.

DAvidson,A.B. 和 Weidley,E.:Differential effects of neuroleptic and other psychotropic agents on acquisition of avoidance in rats. Life Sci.18:1279-1284,1976.

Creese,I.,Burt,D.R.和 Snyder,S.H.:Dopamine receptor binding predicts clinical and pharmacological properties of antischizophrenic drugs. Science(Wash.DC)192:481-483,1976).

利用非选择性激动剂配体³H-氧化震颤素-M来测定所述化合物对蕈毒碱受体的亲合性。Birdsdall N.J.M.,Hulme E.C., 和 Burgen A.S.V., "The Character of Muscarinic Receptors in Different Regions of the Rat Brain" 207 Proc.Roy.Soc.1(London, Series B, 1980). 此试验结果如下列表1所示。用下述方法对每一个化合物进行试验以测定所述化合物对蕈毒碱受体的亲合性。

在每一个体外试验中，将每只体重约为100g-150g的雄性 Sprague-Dawley(Harlan Sprague-Dawley,Indianapolis,IN)鼠断头处死。迅速取出脑并由脑中分离出大脑皮质。将大脑皮质在10倍体积的0.32M蔗糖中匀化并在约 $1000 \times g$ 下匀化约10分钟。将上清液于约 $12,000 \times g$ 下离心约10分钟并将所得片状物悬浮于pH 7.4的20mM tris-HCl中，将悬浮的片状物再于约 $50,000 \times g$ 下离心约10分钟。将所得匀浆于约 25°C 下预孵育约10分钟并于 $50,000 \times g$ 下再离心约10分钟，以每3ml缓冲液1g片状物的比率，将片状物制成悬浮液并于约 -80°C 下冷冻，直至使用时为止。

在总体积约1ml含有1mM MnCl_2 的pH7.4 20mM tris-HCl缓冲液中将所述实施例化合物、3nM ^3H -氧化震颤素-M(约87Ci/mmol, New England Nuclear,Boston MA)和大脑皮质膜(相当于湿重约为10mg,约为 $100 \mu\text{g}$ 皮质膜蛋白)进行混合，测定对结合到蕈毒碱受体上的 ^3H -氧化震颤素-M的结合作用的抑制作用。将如上文所述的匀浆混合物于约 25°C 下孵育约15分钟，然后在抽真空下将所述匀浆经玻璃滤器(Whatman,GF/C)过滤，滤器用约2ml冷tris-HCl缓冲液冲洗3次，并置于含有约10ml闪烁液(Ready Protein+,Beckman,Fullerton,CA)的闪烁管中。用液体闪烁分光计测定所述滤器上所获放射性。用 $1 \mu\text{M}$ 阿托品测定非特异性结合作用。用标准化的计算机辅助计算确定50%抑制特异性结合(IC₅₀)所需化合物的浓度。DeLean,A.等人, Am.J.Physiol.,235(1978)。

对本发明某些化合物进行试验的试验结果如下列表1所示：

化合物号	³ H-氧化震颤素 抑制作用 (nM)	回避条件 反射下回 避应答百 分比 %
1	22	97
2	5.7	70
3	1.6	71
4	2.0	74
47	0.90	49
48	1.7	57
49	2.3	37
65	1.9	69
66	4.8	87
215	10.5	61
216	6.5	12
217	1.2	30
218	3.5	39
219	5.8	79
220	3.0	88
222	0.42	0
223	7.4	31
228	0.60	92

本发明化合物在很宽的剂量范围内均是有效的。例如，在对成年人进行治疗时，可以使用的剂量为每日约0.05-约100mg,优选约0.1-约100mg。最优选的剂量为每日

约10mg-约70mg. 对于患有精神病的患者选择用药方式时, 通常可以有必要以每日约30-约70mg的剂量开始, 当病情得以控制时, 可将剂量减至每日约1-约10mg. 确切的剂量将依赖于用药方式、用药剂型、所治疗的对象和所治疗对象的体重以及所负责的医师或兽医的选择和经验.

用药方式可以是可有效地将所述活性化合物转移到适宜的或者所需作用部位的任何方式, 例如口服或非肠道用药, 如直肠、经皮肤、皮下、静脉内、肌内或鼻内用药, 优选口服方式.

典型的组合物含有式(I)化合物或其药物上可接受的酸加成盐以及药物上可接受的载体. 在制备所述组合物时, 可以使用制备药物组合物的常规方法, 例如, 通常将活性化合物与载体混合, 或者用载体稀释, 或者包覆在可以是安瓿、胶囊、sachet、纸或其它容器的载体中. 当载体用作稀释剂时, 它也可以是可用作所述活性化合物的载体、赋形剂或介质的固体、半固体或液体材料. 活性化合物可以被吸附在颗粒状固体容器例如sachet中. 某些适宜载体的实例有水、盐溶液、醇类、聚乙二醇、多羟基乙氧基化蓖麻油、明胶、乳糖、直链淀粉、硬脂酸镁、滑石、硅酸、脂肪酸甘油单酯和甘油二酯、季戊四醇脂肪酸酯、羟甲基纤维素和聚乙烯吡咯烷酮.

可用于本发明方法中适宜盐的实例包括无机和有机酸加成盐如盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、磷酸盐、乙酸盐、富马酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、草酸盐或类似的药物上可接受的无机或有机酸加成盐. 特别优选的盐包括酒石酸盐、草酸盐和盐酸盐.

将所述药物制剂进行灭菌并且如果需要，可以将所述药物制剂与所述活性化合物的无有害反应的辅剂、乳化剂、可影响等渗压的盐、缓冲液和/或着色剂等进行混合。

在非肠道使用时，特别适宜的是注射液或悬浮液，优选含有溶于多羟基化蓖麻油中的活性化合物的水溶液。

特别适于口服的制剂有含有滑石和/或碳水化合物载体或粘合剂等片剂、糖锭剂或胶囊剂，优选的载体包括乳糖、玉米淀粉和/或马铃薯淀粉。在可以使用增甜载体的情况下，可以使用糖浆或酞剂。

通常，将所述化合物在药物可接受的载体中配制成单一剂型，每一剂量为约1-约100mg。

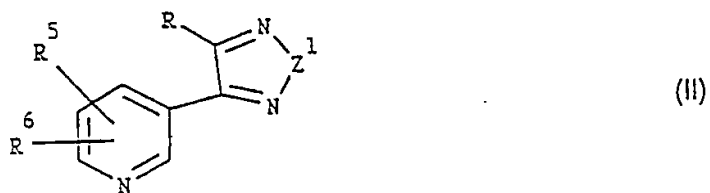
适用于本发明方法中的典型片剂可以用常规制片剂方法制备并且含有：

活性化合物	5.0mg
Lactosum	67.8mg ph.Eur.
Avicel®	31.4mg
Amberlite®	1.0mg
Magnesii stearas	0.25mg Ph.Eur.

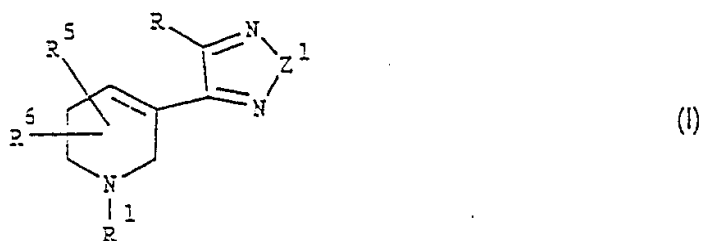
用于本发明方法中的化合物可以用已知的常规化学方法制备。所述绝大部分化合物可以用在本文中用作参考文献的美国专利 5,041,455、5,043,345、欧洲专利申请 384288、PCT/DK91/00234和PCT/DK91/00235中所述方法制备。下文旨在说明制备用于本发明方法中化合物的可能的合成路线。

所述化合物可以通过下述方法制备：

a)用烷基卤化物将下列式II化合物进行烷基化并将如此获得的化合物用氢化物离子进行还原，生成式I化合物

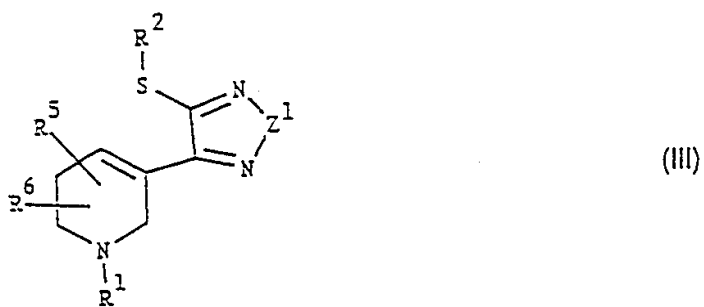


其中Z¹、R、R⁵和R⁶如上述定义，

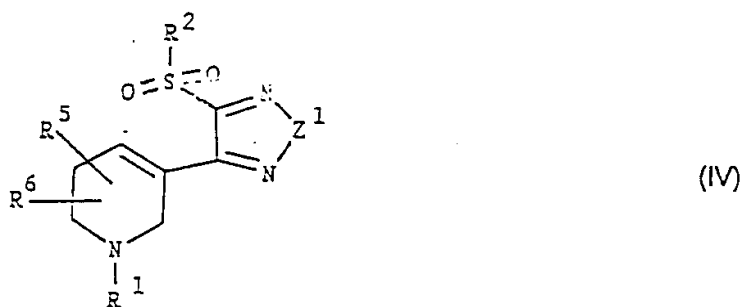


其中Z¹、R、R¹、R⁵和R⁶如上述定义，或者

b)用常规方法将下列式III化合物氧化，生成式IV化合物并随后用适宜的亲核试剂置换-SO₂-R²，生成式I化合物，



其中Z¹、R¹、R²、R⁵和R⁶如上述定义；



可以理解的是，本发明包括每一种式I化合物的立体异构体以及外消旋体。

下列实施例更详细地描述了用于本发明方法中化合物的制备方法。所述实施例对本发明不起并且也不应该认为起任何限定作用。

实施例1

A.3-(3-氯-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶

向一氯化硫(2.4ml,30mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(5ml)溶液中缓慢地加入 α -氨基 α -(3-吡啶基)乙腈(Archive der Pharmazie 289(4)(1956)) (1.70g,10mmol)。将反应混合物于室温下搅拌18小时，加入水(20ml)并将水相用乙醚萃取，分出乙醚相。向水相中加入50%氢氧化钾溶液，使pH>9。水相用乙醚萃取数次，将乙醚相干燥并蒸发。残余物经柱色谱法(SiO₂,洗脱剂：乙酸乙酯/二氯甲烷(1:1))纯化，得到所述标题化合物，产率为45%(880mg)。M⁺: 197.

B.3-(3-甲氧基-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶

向钠(460mg,20mmol)的甲醇(10ml)溶液中加入3-(3-氯-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶(750mg,3.8mmol)。将混合物于

50℃下搅拌1小时并蒸发。将残余物溶于水中并用二氯甲烷萃取，将合并的有机相干燥并蒸发，得到所述标题化合物，将其用石油醚结晶，得到630mg(86%)。

C.3-(3-甲氧基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1-甲基-吡啶鎓碘化物

将碘甲烷(0.37ml,6mmol)和3-(3-甲氧基-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶(500mg,2.5mmol)在丙酮(10ml)中的混合物于室温下搅拌18小时，由所述溶液中沉淀出所述标题化合物并经过滤收集，产率：1.0g(100%)。

D.1,2,5,6-四氢-3-(3-甲氧基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1-甲基吡啶草酸盐

将硼氢化钠(460mg,12mmol)加到3-(3-甲氧基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1-甲基-吡啶鎓碘化物(1.0g,3mmol)的乙醇(99.9%,20ml)溶液中并将反应混合物于室温下搅拌1小时。蒸发后，将残余物溶于水中并用二氯甲烷萃取。将干燥的有机相蒸发并将残余物经柱色谱法(SiO₂,洗脱剂：乙酸乙酯/甲醇(4:1))纯化。所述标题化合物以草酸盐形式由丙酮中结晶出，产率：390mg(M.p.150℃;M⁺:211;化合物1)。

实施例2

A.3-(3-乙氧基-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶

向钠(440mg,17mmol)的乙醇(10ml)溶液中加入3-(3-乙氧基-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶(540mg,3.3mmol)。将混合物于40℃下搅拌10小时并蒸发。将残余物溶于水中并用二氯甲

烷萃取，将合并的有机相干燥并蒸发，得到520mg(76%)所述标题化合物。

B.3-(3-乙氧基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1-甲基-吡啶鎓碘化物

将碘甲烷(0.3ml,5mmol)和3-(3-乙氧基-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶(520mg,2.5mmol)在丙酮(10ml)中的混合物于室温下搅拌18小时，由所述溶液中沉淀出所述标题化合物并经过滤收集，得到0.72g(83%)。

C.3-(3-乙氧基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐

将硼氢化钠(300mg,8mmol)加到3-(3-乙氧基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1-甲基-吡啶鎓碘化物(0.72g,2mmol)的乙醇(99.9%,20ml)溶液中并将反应混合物于室温下搅拌1小时。蒸发后，将残余物溶于水中并用二氯甲烷萃取。将干燥的有机相蒸发并将残余物经柱色谱法(SiO_2 ,洗脱剂：乙酸乙酯/甲醇(4:1))纯化。所述标题化合物以草酸盐形式由丙酮中结晶出，得到190mg(M.p.137℃; M^+ :225; 化合物2)。

实施例3

A.3-(3-丙氧基-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶

向钠(440mg,17mmol)的1-丙醇(10ml)溶液中加入3-(3-氯-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶(650mg,3.3mmol)。将混合物于50℃下搅拌2小时并蒸发。将残余物溶于水中并用二氯甲烷萃取，将合并的有机相干燥并蒸发，得到700mg(96%)所述标题化合物。

B.3-(3-丙氧基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1-甲基-吡啶鎓碘化物

将碘甲烷(0.37ml,6mmol)和3-(3-丙氧基-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶(700mg,3.1mmol)在丙酮(10ml)中的混合物于室温下搅拌18小时,由所述溶液中沉淀出所述标题化合物并经过滤收集,得到0.98g(88%)。

C.1,2,5,6-四氢-1-甲基-3-(3-丙氧基-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶草酸盐

将硼氢化钠(380mg,10mmol)加到3-(3-丙氧基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1-甲基-吡啶鎓碘化物(980mg,2.7mmol)的乙醇(99.9%,20ml)溶液中并将反应混合物于0℃下搅拌1小时。蒸发后,将残余物溶于水中并用乙酸乙酯萃取。将干燥的有机相蒸发并将残余物经柱色谱法(SiO₂,洗脱剂:乙酸乙酯/甲醇(4:1))纯化。所述标题化合物以草酸盐形式由丙酮中结晶出,得到440mg(M.p.148℃;M⁺:239;化合物3)。

实施例4

A.3-(3-丁氧基-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶

向钠(290mg,12.5mmol)的正丁醇(10ml)溶液中加入3-(3-氯-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶(490mg,2.5mmol)。将混合物于25℃下搅拌18小时并蒸发。将残余物溶于水中并用二氯甲烷萃取,将合并的有机相干燥并蒸发,得到580mg(100%)所述标题化合物。

B.3-(3-丁氧基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1-甲基-吡啶鎓碘化物

将碘甲烷(0.3ml,5mmol)和3-(3-丁氧基-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶(580mg,2.5mmol)在丙酮(5ml)中的混合物于室温下搅拌18小时,由所述溶液中沉淀出所述标题化合物并经过滤收集,得到0.60g(64%)。

C.3-(3-丁氧基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐

将硼氢化钠(240mg,6.4mmol)加到3-(3-丁氧基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1-甲基-吡啶 鎓碘化物(0.60g,1.6mmol)的乙醇(99.9%,20ml)溶液中并将反应混合物于0℃下搅拌1小时。蒸发后,将残余物溶于水中并用乙酸乙酯萃取。将干燥的有机相蒸发并将残余物经柱色谱法(SiO₂,洗脱剂:乙酸乙酯/甲醇(4:1))纯化。所述标题化合物以草酸盐形式由丙酮中结晶出,得到280mg(M.p.158℃;M⁺:253;化合物4)。

实施例5

A.3-(3-异丙氧基-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶

向钠(290mg,12.5mmol)的异丙醇(10ml)溶液中加入3-(3-氯-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶(490mg,2.5mmol)。将混合物于25℃下搅拌18小时并蒸发。将残余物溶于水中并用乙酸乙酯萃取,将合并的有机相干燥并蒸发,得到540mg(98%)所述标题化合物。

B.3-(3-异丙氧基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1-甲基-吡啶 鎓碘化物

将碘甲烷(0.3ml,5mmol)和3-(3-异丙氧基-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶(540mg,2.4mmol)在丙酮(5ml)中的混合物于室温下搅拌18小时,由所述溶液中沉淀出所述标题化合物并经过滤收集,得到0.68g(77%).

C.1,2,5,6-四氢-3-(3-异丙氧基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1-甲基吡啶草酸盐

将硼氢化钠(280mg,7.2mmol)加到3-(3-异丙氧基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1-甲基-吡啶 鎓 碘化物(650mg,1.8mmol)的乙醇(99.9%,20ml)溶液中并将反应混合物于0℃下搅拌1小时.蒸发后,将残余物溶于水中并用乙酸乙酯萃取.将干燥的有机相蒸发并将残余物经柱色谱法(SiO₂,洗脱剂:乙酸乙酯/甲醇(4:1))纯化.所述标题化合物以草酸盐形式由丙酮中结晶出,得到280mg(M.p.164℃;M⁺:239;化合物5).

实施例6

A.3-(3-戊氧基-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶

向钠(230mg,10mmol)的1-戊醇(20ml)溶液中加入3-(3-氯-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶(490mg,2.5mmol).将混合物于50℃下搅拌3小时并蒸发.将残余物溶于水中并用二氯甲烷萃取,将合并的有机相干燥并蒸发,得到所需化合物.

B.3-(3-戊氧基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1-甲基-吡啶鎓碘化物

将碘甲烷(0.3ml,5mmol)和3-(3-戊氧基-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶(620mg,2.5mmol)在丙酮(5ml)中的混合物于室

温下搅拌18小时，由所述溶液中沉淀出所述标题化合物并经过滤收集，得到0.81g(84%)。

C.1,2,5,6-四氢-1-甲基-3-(3-戊氧基-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶草酸盐

将硼氢化钠(300mg,8mmol)加到3-(3-戊氧基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1-甲基-吡啶鎓碘化物(0.81g,2mmol)的乙醇(99.9%,20ml)溶液中并将反应混合物于0℃下搅拌1小时。蒸发后，将残余物溶于水中并用乙醚萃取。将干燥的有机相蒸发并将残余物经柱色谱法(SiO₂,洗脱剂：乙酸乙酯/甲醇(4:1))纯化。所述标题化合物以草酸盐形式由丙酮中结晶出，并于甲醇中重结晶，得到220mg(M.p.150℃;M⁺:267;化合物6)。

实施例7

A.3-(3-异丁氧基-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶

向钠(230mg,10mmol)的异丁醇(10ml)溶液中加入3-(3-氯-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶(490mg,2.5mmol)。将混合物于50℃下搅拌3小时并蒸发。将残余物溶于水中并用二氯甲烷萃取，将合并的有机相干燥并蒸发，得到所需化合物。

B.3-(3-异丁氧基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1-甲基-吡啶鎓碘化物

将碘甲烷(0.6ml,10mmol)和3-(3-异丁氧基-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶(588mg,2.5mmol)在丙酮(5ml)中的混合物于室温下搅拌18小时，由所述溶液中沉淀出所述标题化合物并经过滤收集，得到0.88g(87%)。

C. 1,2,5,6-四氢-3-(3-异丁氧基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1-甲基吡啶草酸盐

将硼氢化钠(160mg,4.3mmol)加到3-(3-异丁氧基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1-甲基-吡啶鎓碘化物(0.82g,2.2mmol)的乙醇(99.9%,20ml)溶液中并将反应混合物于0℃下搅拌1小时。蒸发后,将残余物溶于水并用乙酸乙酯萃取。将干燥的有机相蒸发并将残余物经柱色谱法(SiO₂,洗脱剂:乙酸乙酯/甲醇(4:1))纯化。所述标题化合物以草酸盐形式由丙酮中结晶出,得到400mg(M.p.135℃;M⁺:253;化合物7)。

实施例8

A.3-(3-异戊氧基-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶

向钠(230mg,10mmol)的异戊醇(20ml)溶液中加入3-(3-氯-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶(490mg,2.5mmol)。将混合物于50℃下搅拌2小时并蒸发。将残余物溶于水并用乙醚萃取,将合并的有机相干燥并蒸发,得到所需化合物。

B.3-(3-异戊氧基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1-甲基-吡啶鎓碘化物

将碘甲烷(0.5ml,10mmol)和3-(3-异戊氧基-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶(622mg,2.5mmol)在丙酮(5ml)中的混合物于室温下搅拌18小时,由所述溶液中沉淀出所述标题化合物并经过滤收集,得到0.78g(81%)。

C.1,2,5,6-四氢-3-(3-异戊氧基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1-甲基吡啶草酸盐

将硼氢化钠(150mg,4mmol)加到3-(3-异戊氧基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1-甲基-吡啶 鎓 碘化物(780mg,2mmol)的乙醇(99.9%,20ml)溶液中并将反应混合物于0℃下搅拌1小时。蒸发后,将残余物溶于水并用乙酸乙酯萃取。将干燥的有机相蒸发并将残余物经柱色谱法(SiO₂,洗脱剂:乙酸乙酯/甲醇(4:1))纯化。所述标题化合物以草酸盐形式由丙酮中结晶出,得到350mg(M.p.152℃;M⁺:267;化合物8)。

实施例9

A.3-(3-己氧基-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶

向钠(230mg,10mmol)的1-己醇(15ml)溶液中加入3-(3-氯-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶(490mg,2.5mmol)。将混合物于50℃下搅拌2小时并蒸发。将残余物溶于水并用乙醚萃取,将合并的有机相干燥并蒸发,得到所需化合物。

B.3-(3-己氧基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1-甲基-吡啶 鎓 碘化物

将碘甲烷(0.5ml,7.5mmol)和3-(3-己氧基-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶(658mg,2.5mmol)在丙酮(5ml)中的混合物于室温下搅拌18小时,由所述溶液中沉淀出所述标题化合物并经过滤收集,得到0.81g(80%)。

C.3-(3-己氧基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐

将硼氢化钠(230mg,6mmol)加到3-(3-己氧基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1-甲基-吡啶 鎓 碘化物(810mg,2mmol)的乙醇(99.9%,20ml)溶液中并将反应混合物于室温下搅拌1小时。蒸发后,将残余物溶于水中并用乙酸乙酯萃取。将干燥的有机相蒸发并将残余物经柱色谱法(SiO₂,洗脱剂:乙酸乙酯/甲醇(4:1))纯化。所述标题化合物以草酸盐形式由丙酮中结晶出,得到350mg(M.p.148℃;M⁺:281;化合物9)。

实施例 10

A.3-(3-苄氧基-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶

向钠(490mg,2.5mmol)的苄醇(15ml)溶液中加入3-(3-氯-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶(490mg,2.5mmol)。将混合物于50℃下搅拌2小时并蒸发。将残余物溶于水中并用乙醚萃取,将合并的有机相干燥并蒸发,得到所需化合物。

B.3-(3-苄氧基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1-甲基-吡啶 鎓 碘化物

将碘甲烷(0.5ml,7.5mmol)和3-(3-苄氧基-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶(673mg,2.5mmol)在丙酮(5ml)中的混合物于室温下搅拌18小时,由所述溶液中沉淀出所述标题化合物并经过滤收集,得到0.75g(73%)。

C.3-(3-苄氧基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐

将硼氢化钠(230mg,6mmol)加到3-(3-苄氧基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1-甲基-吡啶 鎓 碘化物(750mg,1.8mmol)的乙醇(99.9%,20ml)溶液中并将反应混合物于0℃下搅拌1小

时。蒸发后，将残余物溶于水中并用乙酸乙酯萃取。将干燥的有机相蒸发并将残余物经柱色谱法(SiO_2 ,洗脱剂: 乙酸乙酯/甲醇(4:1))纯化。所述标题化合物以草酸盐形式由丙酮中结晶出，得到340mg(M.p.149℃; M^+ :287; 化合物10)。

实施例11

A.3-(3-(3-丁烯氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶

向3-丁烯-1-醇(540mg,7.5mmol)和氢化钠(180mg,7.5mmol)的无水四氢呋喃溶液中加入3-(3-氯-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶(490mg,2.5mmol)的无水四氢呋喃溶液。将反应混合物于室温下搅拌1小时，加入水并将混合物用乙醚萃取。将乙醚相干燥并蒸发，得到650mg所述标题化合物。

B.3-(3-(3-丁烯氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1-甲基-吡啶鎓碘化物

将碘甲烷(0.5ml,7.5mmol)和3-(3-(3-丁烯氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶(583mg,2.5mmol)在丙酮(5ml)中的混合物于室温下搅拌18小时，由所述溶液中沉淀出所述标题化合物并经过滤收集，得到890mg(96%)。

C.3-(3-(3-丁烯氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐

将硼氢化钠(210mg,5.5mmol)加到3-(3-(3-丁烯氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1-甲基-吡啶鎓碘化物(1.03g,2.8mmol)的乙醇(99.9%,20ml)溶液中并将反应混合物于0℃下搅拌1

小时。蒸发后，将残余物溶于水中并用乙酸乙酯萃取。将干燥的有机相蒸发并将残余物经柱色谱法(SiO_2 ,洗脱剂:乙酸乙酯/甲醇(4:1))纯化。所述标题化合物以草酸盐形式由丙酮中结晶出,得到380mg(M.p.141℃;M⁺:251;化合物11)。

实施例12

A.3-(3-(2-丁炔基氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶

向2-丁炔-1-醇(530mg,7.5mmol)和氢氧化钠(180mg,7.5mmol)的无水四氢呋喃溶液中加入3-(3-氯-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶(490mg,2.5mmol)的无水四氢呋喃溶液。将反应混合物于室温下搅拌2小时,加入水并将混合物用乙醚萃取,将乙醚相干燥并蒸发,得到所述标题化合物。

B.3-(3-(2-丁炔基氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1-甲基-吡啶鎓碘化物

将碘甲烷(0.5ml,7.5mmol)和3-(3-(2-丁炔基氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶(578mg,2.5mmol)在丙酮(5ml)中的混合物于室温下搅拌18小时,由所述溶液中沉淀出所述标题化合物并经过滤收集,得到0.88g(95%)。

C.3-(3-(2-丁炔基氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐

将硼氢化钠(180mg,4.7mmol)加到3-(3-(2-丁炔基氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1-甲基-吡啶鎓碘化物(0.88g,2.35mmol)的乙醇(99.9%,20ml)溶液中并将反应混

合物于0℃下搅拌1小时。蒸发后，将残余物溶于水中并用乙酸乙酯萃取。将干燥的有机相蒸发并将残余物经柱色谱法(SiO₂,洗脱剂: 乙酸乙酯/甲醇(4:1))纯化。所述标题化合物以草酸盐形式由丙酮中结晶出，并于甲醇中重结晶，得到140mg(M.p.158℃;M⁺:249; 化合物12)。

实施例13

A.3-(3-炔丙基氧基-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶

向炔丙醇(420mg,7.5mmol)和氢化钠(180mg,7.5mmol)的无水四氢呋喃溶液中加入3-(3-氯-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶(490mg,2.5mmol)的无水四氢呋喃溶液。将反应混合物于室温下搅拌2小时，加入水并将混合物用乙醚萃取，将乙醚相干燥并蒸发，得到530mg(98%)所述标题化合物。

B.3-(3-炔丙基氧基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1-甲基-吡啶鎓碘化物

将碘甲烷(0.45ml,7.2mmol)和3-(3-炔丙基氧基-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶(430mg,2.4mmol)在丙酮(5ml)中的混合物于室温下搅拌18小时，由所述溶液中沉淀出所述标题化合物并经过滤收集，得到0.58g(67%)。

C.1,2,5,6-四氢-1-甲基-3-(3-炔丙基氧基-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶草酸盐

将硼氢化钠(230mg,6mmol)加到3-(3-炔丙基氧基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1-甲基-吡啶鎓碘化物(0.68g,1.9mmol)的乙醇(99.9%,20ml)溶液中并将反应混合物于0℃下搅拌1小时。蒸发后，将残余物溶于水中并用乙酸乙酯萃取。将干燥的有机相蒸发并将残余物经柱色谱法

(SiO₂,洗脱剂: 乙酸乙酯/甲醇(4:1))纯化. 所述标题化合物以草酸盐形式由丙酮中结晶出, 得到200mg(M.p.155℃;M⁺:235; 化合物13).

实施例14

A.3-(3-环丙基甲氧基-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶

向环丙基甲醇(360mg,5mmol)和氢化钠(110mg,5mmol)的无水四氢呋喃溶液中加入3-(3-氯-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶(490mg,2.5mmol)的无水四氢呋喃溶液. 将反应混合物于室温下搅拌3小时, 加入水并将混合物用乙醚萃取, 将乙醚相干燥并蒸发, 得到400mg(69%)所述标题化合物.

B.3-(3-环丙基甲氧基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1-甲基-吡啶鎓碘化物

将碘甲烷(0.25ml,4mmol)和3-(3-环丙基甲氧基-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶(400mg,1.7mmol)在丙酮(5ml)中的混合物于室温下搅拌36小时, 由所述溶液中沉淀出所述标题化合物并经过滤收集, 得到0.41g(65%).

C.3-(3-环丙基甲氧基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐

将硼氢化钠(170mg,4.4mmol)加到3-(3-环丙基甲氧基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1-甲基-吡啶鎓碘化物(410mg,1.1mmol)的乙醇(99.9%,20ml)溶液中并将反应混合物于0℃下搅拌1小时. 蒸发后, 将残余物溶于水中并用乙酸乙酯萃取. 将干燥的有机相蒸发并将残余物经柱色谱

法(SiO_2 ,洗脱剂:乙酸乙酯/甲醇(4:1))纯化.所述标题化合物以草酸盐形式由丙酮中结晶出,得到130mg(M.p.153 $^{\circ}\text{C}$; M^+ :251; 化合物14).

实施例15

A.3-(3-氯-1,2,5-噻二唑-4-基)-1-甲基吡啶 鎓碘化物

将3-(3-氯-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶(1.98g,10mmol)和碘甲烷(4.25g,30mmol)的丙酮(10ml)溶液于室温下搅拌16小时.过滤收集沉淀,得到3.40g(100%)所述标题化合物.

B.3-(3-氯-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐

于0 $^{\circ}\text{C}$ 向硼氢化钠(330mg,8.6mmol)的乙醇(20ml)悬浮液中加入3-(3-氯-1,2,5-噻二唑-4-基)-1-甲基吡啶 鎓碘化物(1.46g,4.3mmol).将反应混合物于0 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌1小时,加入水并将混合物用乙酸乙酯萃取.干燥后,将乙酸乙酯相蒸发并将残余物经柱色谱法(洗脱剂:乙酸乙酯:甲醇(4:1))纯化,得到880mg(95%).用草酸由丙酮中析晶,得到所述标题化合物(M.p.124 $^{\circ}\text{C}$; M^+ :215和217; 化合物16).

C.1,2,5,6-四氢-3-(3-甲氧乙氧基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1-甲基吡啶草酸盐

向钠(120mg,5mmol)的2-甲氧基乙醇(10ml)溶液中加入3-(3-氯-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐(310mg,1mmol).将混合物于50 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌18小时并蒸发.将残余物溶于水中并用乙酸乙酯萃取,将合并的有机

相干燥并蒸发。所述标题化合物以草酸盐形式由丙酮中结晶出，得到270mg(M.p.152.1℃;M⁺:253; 化合物15)。

D.3-(3-氯-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢吡啶盐酸盐

于0℃向3-(3-氯-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶(670mg,3.1mmol)的1,2-二氯乙烷(20ml)溶液中加入1-氯乙基-氯代甲酸酯(440mg,3.1mmol)的1,2-二氯乙烷溶液。将反应混合物加热至40℃2小时并蒸发，将残余物溶于甲醇并加热回流1小时。冷却至室温后，过滤收集沉淀物，得到320mg(41%)(M.p.224℃;M⁺:201和203; 化合物17)。

E.3-(3-丁氧基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢吡啶草酸盐

向钠(150mg,6.5mmol)的1-丁醇(15ml)溶液中加入3-(3-氯-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢吡啶盐酸盐(240mg,1mmol)。将反应混合物于50℃下搅拌1小时，蒸发后，将残余物溶于水中并用乙酸乙酯萃取。将乙酸乙酯相干燥并蒸发，得一油状物(200mg)。以草酸盐形式由丙酮中结晶，得到所述标题化合物。

产率170mg(52%)(M.p.173-174℃;M⁺:239; 化合物18)。

实施例16

A.3-(3-氯-1,2,5-噻二唑-4-基)-1-乙基吡啶鎓碘化物

将3-(3-氯-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶(1.13g,5.7mmol)和碘乙烷(22.65g,17mmol)的丙酮(15ml)溶液于40℃下搅拌

16小时。过滤收集沉淀，得到所述标题化合物。产率：
510mg(26%)。

B.3-(3-氯-1,2,5-噻二唑-4-基)-1-乙基-1,2,5,6-四氢吡啶草酸盐

于0℃向硼氢化钠(170mg,4.5mmol)的乙醇(10ml)悬浮液中加入3-(3-氯-1,2,5-噻二唑-4-基)-1-乙基吡啶鎓碘化物(510mg,1.5mmol)。将混合物于0℃下搅拌1小时，加入水并将混合物用乙酸乙酯萃取。干燥后，将乙酸乙酯相蒸发并将残余物经柱色谱法(洗脱剂：乙酸乙酯/甲醇(4:1))纯化。用草酸由丙酮中析晶，得到70mg所述标题化合物(M.p.143℃;M⁺:229和231; 化合物19)。

实施例17

A.3-(3-乙氧基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1-乙基吡啶鎓碘化物

将3-(3-乙氧基-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶(0.90g,4.3mmol)和碘乙烷(2.03g,13mmol)的丙酮(4ml)溶液于40℃下搅拌16小时。过滤收集沉淀，得到1.34g(86%)所述标题化合物。

B.3-(3-乙氧基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1-乙基-1,2,5,6-四氢吡啶草酸盐

于0℃向硼氢化钠(410mg,10.8mmol)的乙醇(10ml)悬浮液中加入3-(3-乙氧基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1-乙基吡啶鎓碘化物(1.32g,3.6mmol)。将反应混合物于0℃下搅拌1小时，加入水并将混合物用乙酸乙酯萃取。干燥后，将乙酸乙酯相蒸发并将残余物经柱色谱法(洗脱剂：乙酸乙酯/甲

醇(4:1))纯化。用草酸由丙酮中析晶，得到0.49g所述标题化合物(M.p.120-122℃;M⁺:239; 化合物20)。

以完全相同的方法制得下列化合物：

由3-(3-己硫基-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶制得3-(3-己硫基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-乙基吡啶草酸盐，M.p.134-135℃，化合物209。

由3-(3-乙硫基-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶制得3-(3-乙硫基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-乙基吡啶草酸盐，M.p.151-152℃，化合物210。

由3-(3-己氧基-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶制得3-(3-己氧基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-乙基吡啶草酸盐，M.p.138-139℃，化合物211。

实施例18

3-(3-己氧基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐

向钠(120mg,5mmol)的1-己醇(10ml)溶液中加入3-(3-氯-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐(310mg,1mmol)。将反应混合物于50℃下搅拌18小时。蒸发后，将残余物溶于水中并用乙酸乙酯萃取。将乙酸乙酯相干燥并蒸发，得一油状物。以草酸盐的形式由丙酮中析晶，得到所述标题化合物。产率：270mg(70%)。(M.p.152℃;M⁺:295; 化合物21)。

实施例19

A.3-(3-(3-戊炔基氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶

向 3-戊炔-1-醇 (750mg,9mmol) 和 氢氧化钠 (310mg,9mmol) 的无水四氢呋喃溶液中加入 3-(3-氯-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶 (590mg,3mmol) 的无水四氢呋喃溶液。将反应混合物于室温下搅拌1小时,加入水并将混合物用乙醚萃取,将乙醚相干燥并蒸发,得到所述标题化合物。

B.3-(3-(3-戊炔基氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1-甲基吡啶鎓碘化物

将碘甲烷 (0.6ml,9mmol) 和 3-(3-(3-戊炔基氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶 (3mmol) 在丙酮 (10ml) 中的混合物于室温下搅拌18小时,由所述溶液中沉淀出所述标题化合物并经过滤收集,得到 0.68g (59%)。

C.3-(3-(3-戊炔基氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐

将硼氢化钠 (150mg,4mmol) 加到 3-(3-(3-戊炔基氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1-甲基吡啶 鎓碘化物 (0.68g,1.7mmol) 的乙醇 (99.9%,15ml) 溶液中并将反应混合物于 -10℃ 下搅拌1小时。蒸发后,将残余物溶于水并用乙酸乙酯萃取。将干燥的有机相蒸发并将残余物经柱色谱法 (SiO₂, 洗脱剂: 乙酸乙酯/甲醇 (4:1)) 纯化。所述标题化合物以草酸盐形式由丙酮中结晶出,得到 240mg (M.p.166-167℃; M⁺:263; 化合物 22)。

实施例 20

A.3-(3-(4-戊烯基氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶

向 4-戊烯-1-醇 (640mg, 7.5mmol) 和 氢氧化钠 (260mg, 7.5mmol) 的无水四氢呋喃溶液中加入 3-(3-氯-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶 (490mg, 2.5mmol) 的无水四氢呋喃溶液。将反应混合物于室温下搅拌 1 小时，加入水并将混合物用乙醚萃取，将乙醚相干燥并蒸发，得到所述标题化合物。

B. 3-(3-(4-戊烯基氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1-甲基吡啶 鎓碘化物

将碘甲烷 (0.5ml, 7.5mmol) 和 3-(3-(4-戊烯基氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶 (2.5mmol) 在丙酮 (10ml) 中的混合物于室温下搅拌 18 小时，由所述溶液中沉淀出所述标题化合物并经过滤收集，得到 0.67g (69%)。

C. 3-(3-(4-戊烯基氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶 草酸盐

将硼氢化钠 (150mg, 4mmol) 加到 3-(3-(4-戊烯基氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1-甲基吡啶 鎓碘化物 (0.67g, 1.7mmol) 的乙醇 (99.9%, 15ml) 溶液中并将反应混合物于 -10℃ 下搅拌 1 小时。蒸发后，将残余物溶于水并用乙酸乙酯萃取。将干燥的有机相蒸发并将残余物经柱色谱法 (SiO₂, 洗脱剂: 乙酸乙酯/甲醇 (4:1)) 纯化。所述标题化合物以草酸盐形式由丙酮中结晶出，得到 150mg (M.p. 141-142℃; M⁺: 265; 化合物 23)。

实施例 21

A. 3-(3-(2-丙烯氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶

向烯丙醇(650mg,9mmol)和氢化钠(310mg,9mmol)的无水四氢呋喃溶液中加入3-(3-氯-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶(590mg,3mmol)的无水四氢呋喃溶液。将反应混合物于室温下搅拌3小时,加入水并将混合物用乙醚萃取,将乙醚相干燥并蒸发,得到所述标题化合物。

B.3-(3-(2-丙烯氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1-甲基吡啶鎓碘化物

将碘甲烷(0.4ml,6mmol)和3-(3-(2-丙烯氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶(3mmol)在丙酮(10ml)中的混合物于室温下搅拌18小时,由所述溶液中沉淀出所述标题化合物并经过滤收集,得到0.96g(88%)。

C.3-(3-(2-丙烯氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐

将硼氢化钠(210mg,5.5mmol)加到3-(3-(2-丙烯氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1-甲基吡啶鎓碘化物(0.96g,2.6mmol)的乙醇(99.9%,25ml)溶液中并将反应混合物于-10℃下搅拌1小时。蒸发后,将残余物溶于水中并用乙酸乙酯萃取。将干燥的有机相蒸发并将残余物经柱色谱法(SiO₂,洗脱剂:乙酸乙酯/甲醇(4:1))纯化。所述标题化合物以草酸盐形式由丙酮中结晶出,得到270mg(M.p.136-137℃;M⁺:237;化合物24)。

实施例22

A.3-(3-辛氧基-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶

向钠(350mg,15mmol)的1-辛醇(10ml)溶液中加入3-(3-氯-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶(590mg,3mmol)。将混合物于50℃下搅拌1小时并蒸发。将残余物溶于水中并用二氯甲烷萃取,将合并的有机相干燥并蒸发,得到所述标题化合物。

B.3-(3-辛氧基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1-甲基吡啶鎓碘化物

将碘甲烷(1ml,15mmol)和3-(3-辛氧基-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶(3mmol)在丙酮(5ml)中的混合物于室温下搅拌18小时,由所述溶液中沉淀出所述标题化合物并经过滤收集,得到0.81g(62%)。

C.3-(3-辛氧基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐

将硼氢化钠(210mg,5.6mmol)加到3-(3-辛氧基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1-甲基吡啶鎓碘化物(0.81g,1.87mmol)的乙醇(99.9%,10ml)溶液中并将反应混合物于-10℃下搅拌1小时。蒸发后,将残余物溶于水中并用乙酸乙酯萃取。将干燥的有机相蒸发并将残余物经柱色谱法(SiO₂,洗脱剂:乙酸乙酯/甲醇(4:1))纯化。所述标题化合物以草酸盐形式由丙酮中结晶出,得到330mg(M.p.144-145℃;M⁺:309;化合物25)。

实施例23

A.3-(3-(3-己炔基氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶

向3-己炔-1-醇(880mg,9mmol)和氢化钠(310mg,9mmol)的无水四氢呋喃溶液中加入3-(3-氯-1,2,5-

噻二唑-4-基)吡啶(590mg,3mmol)的无水四氢呋喃溶液。将反应混合物于室温下搅拌1小时,加入水并将混合物用乙醚萃取,将乙醚相干燥并蒸发,得到所述标题化合物。

B.3-(3-(3-己炔基氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1-甲基吡啶鎓碘化物

将碘甲烷(1ml,15mmol)和3-(3-(3-己炔基氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶(3mmol)在丙酮(5ml)中的混合物于室温下搅拌18小时,由所述溶液中沉淀出所述标题化合物并经过滤收集,得到0.85g(71%)。

C.3-(3-(3-己炔基氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐

将硼氢化钠(190mg,5mmol)加到3-(3-(3-己炔基氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1-甲基吡啶鎓碘化物(0.85g,2.1mmol)的乙醇(99.9%,10ml)溶液中并将反应混合物于-10℃下搅拌1小时。蒸发后,将残余物溶于水中并用乙酸乙酯萃取。将干燥的有机相蒸发并将残余物经柱色谱法(SiO₂,洗脱剂:乙酸乙酯/甲醇(4:1))纯化。所述标题化合物以草酸盐形式由丙酮中结晶出,得到350mg(M.p.174-175℃;M⁺:277;化合物26)。

实施例 24

A.3-(3-(3-甲基-2-丁烯基氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶

向3-甲基-2-丁烯-1-醇(780mg,9mmol)和氯化钠(310mg,9mmol)的无水四氢呋喃溶液中加入3-(3-氯-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶(590mg,3mmol)的无水四氢呋喃溶液。将

反应混合物于室温下搅拌0.3小时，加入水并将混合物用乙醚萃取，将乙醚相干燥并蒸发，得到所述标题化合物。

B.3-(3-(3-甲基-2-丁烯基氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1-甲基吡啶鎓碘化物

将碘甲烷(1ml,15mmol)和3-(3-(3-甲基-2-丁烯基氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶(3mmol)在丙酮(3ml)中的混合物于室温下搅拌18小时，由所述溶液中沉淀出所述标题化合物并经过滤收集，得到0.92g(79%)。

C.3-(3-(3-甲基-2-丁烯基氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐

将硼氢化钠(220mg,6mmol)加到3-(3-(3-甲基-2-丁烯基氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1-甲基吡啶鎓碘化物(0.92g,2.3mmol)的乙醇(99.9%,15ml)溶液中并将反应混合物于-10℃下搅拌0.5小时。蒸发后，将残余物溶于水中并用乙酸乙酯萃取。将干燥的有机相蒸发并将残余物经柱色谱法(SiO₂,洗脱剂：乙酸乙酯/甲醇(4:1))纯化。所述标题化合物以草酸盐形式由丙酮中结晶出，得到380mg(M.p.150-151℃;M⁺:265; 化合物27)。

实施例25

A.3-(3-(3-丁烯基-2-氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶

向3-丁烯-2-醇(650mg,9mmol)和氯化钠(310mg,9mmol)的无水四氢呋喃溶液中加入3-(3-氯-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶(590mg,3mmol)的无水四氢呋喃溶液。将

反应混合物于室温下搅拌18小时，加入水并将混合物用乙醚萃取，将乙醚相干燥并蒸发，得到所述标题化合物。

B.3-(3-(3-丁烯基-2-氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1-甲基吡啶鎓碘化物

将碘甲烷(1ml,15mmol)和3-(3-(3-丁烯基-2-氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶(3mmol)在丙酮(3ml)中的混合物于室温下搅拌18小时，由所述溶液中沉淀出所述标题化合物并经过滤收集，得到0.73g(65%)。

C.3-(3-(3-丁烯基-2-氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐

将硼氢化钠(190mg,5mmol)加到3-(3-(3-丁烯基-2-氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1-甲基吡啶鎓碘化物(0.73g,1.9mmol)的乙醇(99.9%,15ml)溶液中并将反应混合物于-10℃下搅拌0.5小时。蒸发后，将残余物溶于水中并用乙酸乙酯萃取。将干燥的有机相蒸发并将残余物经柱色谱法(SiO₂,洗脱剂：乙酸乙酯/甲醇(4:1))纯化。所述标题化合物以草酸盐形式由丙酮中结晶出，得到270mg(M.p.134-135℃;M⁺:251; 化合物28)。

实施例26

A.3-(3-(4-己烯氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶

向4-己烯-1-醇(900mg,9mmol)和氢氧化钠(310mg,9mmol)的无水四氢呋喃溶液中加入3-(3-氯-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶(590mg,3mmol)的无水四氢呋喃溶液。将

反应混合物于室温下搅拌1小时,加入水并将混合物用乙醚萃取,将乙醚相干燥并蒸发,得到所述标题化合物。

B.3-(3-(4-己烯氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1-甲基吡啶鎓碘化物

将碘甲烷(1ml,15mmol)和3-(3-(4-己烯氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶(3mmol)在丙酮(5ml)中的混合物于室温下搅拌18小时,由所述溶液中沉淀出所述标题化合物并经过滤收集,得到0.54g(45%)。

C.3-(3-(4-己烯氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐

将硼氢化钠(150mg,4mmol)加到3-(3-(4-己烯氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1-甲基吡啶鎓碘化物(0.54g,1.3mmol)的乙醇(99.9%,15ml)溶液中并将反应混合物于-10℃下搅拌0.5小时。蒸发后,将残余物溶于水并用乙酸乙酯萃取。将干燥的有机相蒸发并将残余物经柱色谱法(SiO₂,洗脱剂:乙酸乙酯/甲醇(4:1))纯化。所述标题化合物以草酸盐形式由丙酮中结晶出,得到190mg(M.p.151-152℃;M⁺:279;化合物29)。

实施例 27

A.反式-3-(3-(3-己烯氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶

向反式-3-己烯-1-醇(900mg,9mmol)和氢化钠(310mg,9mmol)的无水四氢呋喃溶液中加入3-(3-氯-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶(590mg,3mmol)的无水四氢呋喃溶液。将

反应混合物于室温下搅拌1小时,加入水并将混合物用乙醚萃取,将乙醚相干燥并蒸发,得到所述标题化合物。

B.反式-3-(3-(3-己烯氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1-甲基吡啶鎓碘化物

将碘甲烷(1ml,15mmol)和反式-3-(3-(3-己烯氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶(3mmol)在丙酮(5ml)中的混合物于室温下搅18小时,由所述溶液中沉淀出所述标题化合物并经过滤收集,得到0.90g(75%)。

C.反式-3-(3-(3-己烯氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐

将硼氢化钠(190mg,5mmol)加到反式-3-(3-(3-己烯氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1-甲基吡啶鎓碘化物(0.90g,2.2mmol)的乙醇(99.9%,15ml)溶液中并将反应混合物于-10℃下搅拌0.5小时。蒸发后,将残余物溶于水中并用乙酸乙酯萃取。将干燥的有机相蒸发并将残余物经柱色谱法(SiO₂,洗脱剂:乙酸乙酯/甲醇(4:1))纯化。所述标题化合物以草酸盐形式由丙酮中结晶出,得到420mg(M.p.163-164℃;M⁺:279;化合物30)。

实施例28

A.顺式-3-(3-(2-戊烯氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶

向顺式-2-戊烯-1-醇(780mg,9mmol)和氢化钠(310mg,9mmol)的无水四氢呋喃溶液中加入3-(3-氯-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶(590mg,3mmol)的无水四氢呋喃溶液。将

反应混合物于室温下搅拌1小时,加入水并将混合物用乙醚萃取,将乙醚相干燥并蒸发,得到所述标题化合物。

B. 顺式-3-(3-(2-戊烯氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1-甲基吡啶鎓碘化物

将碘甲烷(1ml,15mmol)和顺式3-(3-(2-戊烯氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶(3mmol)在丙酮(5ml)中的混合物于室温下搅拌18小时,由所述溶液中沉淀出所述标题化合物并经过滤收集,得到0.53g(46%)。

C. 顺式-3-(3-(2-戊烯氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐

将硼氢化钠(150mg,4mmol)加到顺式-3-(3-(2-戊烯氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1-甲基吡啶鎓碘化物(0.53g,1.3mmol)的乙醇(99.9%,15ml)溶液中并将反应混合物于-10℃下搅拌0.5小时。蒸发后,将残余物溶于水并用乙酸乙酯萃取。将干燥的有机相蒸发并将残余物经柱色谱法(SiO₂,洗脱剂:乙酸乙酯/甲醇(4:1))纯化。所述标题化合物以草酸盐形式由丙酮中结晶出,得到210mg(M.p.143-144℃;M⁺:265;化合物31)。

实施例29

A. 顺式-3-(3-(2-己烯氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶

向顺式-2-己烯-1-醇(900mg,9mmol)和氢化钠(310mg,9mmol)的无水四氢呋喃溶液中加入3-(3-氯-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶(590mg,3mmol)的无水四氢呋喃溶液。将

反应混合物于室温下搅拌1小时,加入水并将混合物用乙醚萃取,将乙醚相干燥并蒸发,得到所述标题化合物。

B. 顺式-3-(3-(2-己烯氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1-甲基吡啶鎓碘化物

将碘甲烷(0.5ml,7.5mmol)和顺式-3-(3-(2-己烯氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶(3mmol)在丙酮(4ml)中的混合物于室温下搅拌18小时,由所述溶液中沉淀出所述标题化合物并经过滤收集。

C. 顺式-3-(3-(2-己烯氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐

将硼氢化钠(150mg,4mmol)加到顺式-3-(3-(2-己烯氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1-甲基吡啶鎓碘化物(0.6g,1mmol)的乙醇(99.9%,20ml)溶液中并将反应混合物于-10℃下搅拌0.5小时。蒸发后,将残余物溶于水中并用乙酸乙酯萃取。将干燥的有机相蒸发并将残余物经柱色谱法(SiO₂,洗脱剂:乙酸乙酯/甲醇(4:1))纯化。所述标题化合物以草酸盐形式由丙酮中结晶出,得到150mg(M.p.122-123℃;M⁺:279;化合物32)。

实施例 30

A. 3-(3-(5-己烯氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶

向5-己烯-1-醇(900mg,9mmol)和氢化钠(310mg,9mmol)的无水四氢呋喃溶液中加入3-(3-氯-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶(590mg,3mmol)的无水四氢呋喃溶液。将

反应混合物于室温下搅拌1小时,加入水并将混合物用乙醚萃取,将乙醚相干燥并蒸发,得到所述标题化合物。

B.3-(3-(5-己烯氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1-甲基吡啶鎓碘化物

将碘甲烷(0.5ml,7.5mmol)和3-(3-(5-己烯氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶(3mmol)在丙酮(5ml)中的混合物于室温下搅拌18小时,由所述溶液中沉淀出所述标题化合物并经过滤收集,得到0.75g(62%)。

C.3-(3-(5-己烯氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐

将硼氢化钠(150mg,4mmol)加到3-(3-(5-己烯氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1-甲基吡啶鎓碘化物(0.75g,1.8mmol)的乙醇(99.9%,20ml)溶液中并将反应混合物于-10℃下搅拌0.5小时。蒸发后,将残余物溶于水中并用乙酸乙酯萃取。将干燥的有机相蒸发并将残余物经柱色谱法(SiO₂,洗脱剂:乙酸乙酯/甲醇(4:1))纯化。所述标题化合物以草酸盐形式由丙酮中结晶出,得到250mg(M.p.137-138℃;M⁺:279;化合物33)。

实施例31

A.顺式-3-(3-(3-己烯氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶

向顺式-3-己烯-1-醇(900mg,9mmol)和氢化钠(310mg,9mmol)的无水四氢呋喃溶液中加入3-(3-氯-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶(590mg,3mmol)的无水四氢呋喃溶液。将

反应混合物于室温下搅拌1小时,加入水并将混合物用乙醚萃取,将乙醚相干燥并蒸发,得到所述标题化合物。

B. 顺式-3-(3-(3-己烯氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1-甲基吡啶鎓碘化物

将碘甲烷(0.5ml,7.5mmol)和顺式-3-(3-(3-己烯氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶(3mmol)在丙酮(5ml)中的混合物于室温下搅拌18小时,由所述溶液中沉淀出所述标题化合物并经过滤收集,得到0.9g(46%)。

C. 顺式-3-(3-(3-己烯氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐

将硼氢化钠(230mg,6mmol)加到顺式-3-(3-(3-己烯氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1-甲基吡啶鎓碘化物(0.90g,2.2mmol)的乙醇(99.9%,15ml)溶液中并将反应混合物于-10℃下搅拌0.5小时。蒸发后,将残余物溶于水并用乙酸乙酯萃取。将干燥的有机相蒸发并将残余物经柱色谱法(SiO₂,洗脱剂:乙酸乙酯/甲醇(4:1))纯化。所述标题化合物以草酸盐形式由丙酮中结晶出,得到300mg(M.p.149-150℃;M⁺:279;化合物34)。

实施例 32

A. 反式-3-(3-(2-己烯氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶

向反式-2-己烯-1-醇(900mg,9mmol)和氢化钠(310mg,9mmol)的无水四氢呋喃溶液中加入3-(3-氯-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶(590mg,3mmol)的无水四氢呋喃溶液。将

反应混合物于室温下搅拌1小时,加入水并将混合物用乙醚萃取,将乙醚相干燥并蒸发,得到所述标题化合物。

B.反式-3-(3-(2-己烯氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1-甲基吡啶鎓碘化物

将碘甲烷(0.5ml,7.5mmol)和反式-3-(3-(2-己烯氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶(3mmol)在丙酮(5ml)中的混合物于室温下搅拌18小时,由所述溶液中沉淀出所述标题化合物并经过滤收集,得到1.09g(90%)。

C.反式-3-(3-(2-己烯氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐

将硼氢化钠(270mg,4mmol)加到反式-3-(3-(2-己烯氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1-甲基吡啶鎓碘化物(1.09g,2.7mmol)的乙醇(99.9%,20ml)溶液中并将反应混合物于-10℃下搅拌0.5小时。蒸发后,将残余物溶于水并用乙酸乙酯萃取。将干燥的有机相蒸发并将残余物经柱色谱法(SiO₂,洗脱剂:乙酸乙酯/甲醇(4:1))纯化。所述标题化合物以草酸盐形式由丙酮中结晶出,得到400mg(M.p.130-131℃;M⁺:279;化合物35)。

实施例33

A.3-(1,2,5-噻二唑-3-基)吡啶

向1-丁硫醇(2.7g,30mmol)和氢化钠(1.2g,30mmol)的无水四氢呋喃溶液中加入3-(3-氯-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶(1.2g,6mmol)的无水四氢呋喃溶液。将反应混合物于-10℃下搅拌0.5小时,加入水并将混合物用乙醚萃取,将乙醚相

干燥并蒸发。残余物经柱色谱法(SiO_2 ,洗脱剂: 乙酸乙酯/二氯甲烷(1:1))纯化, 得到所述标题化合物。

B.3-(1,2,5-噻二唑-3-基)-1-甲基吡啶鎓碘化物

将碘甲烷(1ml,15mmol)和3-(1,2,5-噻二唑-3-基)吡啶(6mmol)在丙酮(5ml)中的混合物于室温下搅拌18小时, 由所述溶液中沉淀出所述标题化合物并经过滤收集, 得到1.2g(74%)。

C.3-(1,2,5-噻二唑-3-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐

将硼氢化钠(380mg,10mmol)加到3-(1,2,5-噻二唑-3-基)-1-甲基吡啶鎓碘化物(1.2g,4.4mmol)的乙醇(99.9%,20ml)溶液中并将反应混合物于 -10°C 下搅拌0.5小时。蒸发后, 将残余物溶于水中并用乙酸乙酯萃取。将干燥的有机相蒸发并将残余物经柱色谱法(SiO_2 ,洗脱剂: 乙酸乙酯/甲醇(4:1))纯化。所述标题化合物以草酸盐形式由丙酮中结晶出, 得到430mg(M.p.189-190 $^\circ\text{C}$; M^+ :181; 化合物36)。

实施例34

1,2,5,6-四氢-3-(3-己氧基-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶草酸盐

于 0°C 向3-(3-己氧基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶(0.70g,2.4mmol)的1,2-二氯乙烷(20ml)溶液中加入1-氯乙基-氯代甲酸酯(0.35g,2.4mmol)的1,2-二氯乙烷溶液。将反应混合物加热至 40°C 2小时并蒸发。将残余物溶于甲醇, 加热回流1小时并蒸发。将残余物溶于稀氢氧化钠溶液中并用乙醚萃取, 将合并的乙醚相干燥并蒸发。

以草酸盐形式由丙酮中析晶，得到所述标题化合物，产率为72%(620mg)。 (M.p.157-159℃;M⁺:267; 化合物37)

以完全相同的方法制得下列化合物：

3-(3-乙氧基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢吡啶盐酸盐。 M.p.217-218℃， 化合物215。

3-(3-乙硫基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢吡啶盐酸盐。 M.p.181-182℃， 化合物216。

3-(3-丙硫基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢吡啶草酸盐。 M.p.190-191℃， 化合物217。

3-(3-丁硫基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢吡啶草酸盐。 M.p.182-183℃， 化合物218。

3-(3-戊硫基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢吡啶草酸盐。 M.p.181-182℃， 化合物219。

3-(3-己硫基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢吡啶草酸盐。 M.p.173-175℃， 化合物220。

3-(3-(4-戊炔基硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢吡啶草酸盐。 M.p.140-142℃， 化合物221。

3-(3-(2,2,2-三氟乙硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢吡啶盐酸盐。 M.p.105-110℃， 化合物222。

3-(3-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢吡啶盐酸盐。 M.p.149-151℃， 化合物223。

3-(3-(2-苯氧乙硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢吡啶草酸盐。 M.p.191-192℃， 化合物224。

实施例35

A.3-(3-(2-(2-甲氧乙氧基)乙氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶

向钠(210mg,9mmol)的2-(2-甲氧乙氧基)乙醇(10ml)溶液中加入3-(3-氯-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶(590mg,3mmol)。将混合物于50℃下搅拌4小时并蒸发。将残余物溶于水并用乙醚萃取,将合并的有机相干燥并蒸发,得到所述标题化合物。

B.3-(3-(2-(2-甲氧乙氧基)乙氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1-甲基-吡啶鎓碘化物

将碘甲烷(0.5ml,9mmol)和3-(3-(2-(2-甲氧乙氧基)乙氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶(3mmol)在丙酮(10ml)中的混合物于室温下搅拌18小时,由所述溶液中沉淀出所述标题化合物并经过滤收集,得到0.76g(60%)。

C.3-(3-(2-(2-甲氧乙氧基)乙氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐

将硼氢化钠(150mg,4mmol)加到3-(3-(2-(2-甲氧乙氧基)乙氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1-甲基吡啶鎓碘化物(0.76g,1.8mmol)的乙醇(99.9%,20ml)溶液中并将反应混合物于-10℃下搅拌1小时。蒸发后,将残余物溶于水并用乙酸乙酯萃取。将干燥的有机相蒸发并将残余物经柱色谱法(SiO₂,洗脱剂:乙酸乙酯/甲醇(4:1))纯化。所述标题化合物以草酸盐形式由丙酮中结晶出,得到70mg(M.p.142-143℃;M⁺:299;化合物38)。

实施例36

A.3-(3-(3-乙氧基-1-丙氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶

向 3-乙氧基-1-丙醇 (940mg,9mmol) 和 氢化钠 (310mg,9mmol) 的无水四氢呋喃溶液中加入 3-(3-氯-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶 (590mg,3mmol) 的无水四氢呋喃溶液。将反应混合物于室温下搅拌 2 小时, 加入水并将混合物用乙醚萃取, 将乙醚相干燥并蒸发, 得到所述标题化合物。

B.3-(3-(3-乙氧基-1-丙氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1-甲基吡啶鎓碘化物

将碘甲烷 (0.5ml,9mmol) 和 3-(3-乙氧基-1-丙氧基-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶 (3mmol) 在丙酮 (5ml) 中的混合物于室温下搅拌 18 小时, 由所述溶液中沉淀出所述标题化合物并经过滤收集。

C.3-(3-(3-乙氧基-1-丙氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐

将硼氢化钠 (190mg,5mmol) 加到 3-(3-(3-乙氧基-1-丙氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1-甲基吡啶鎓碘化物 (3mmol) 的乙醇 (99.9%,15ml) 溶液中并将反应混合物于 -10℃ 下搅拌 1 小时。蒸发后, 将残余物溶于水中并用乙酸乙酯萃取。将干燥的有机相蒸发并将残余物经柱色谱法 (SiO₂, 洗脱剂: 乙酸乙酯/甲醇 (4:1)) 纯化。所述标题化合物以草酸盐形式由丙酮中结晶出, 得到 210mg (M.p.149-150℃; M⁺:283; 化合物 39)。

实施例 37

A.3-(3-(2-乙氧基乙氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶

向 2-乙氧基乙醇 (1.08g, 12mmol) 和 氢化钠 (410mg, 12mmol) 的无水四氢呋喃溶液中加入 3-(3-氯-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶 (790mg, 4mmol) 的无水四氢呋喃溶液。将反应混合物于室温下搅拌 2 小时, 加入水并将混合物用乙醚萃取, 将乙醚相干燥并蒸发, 得到所述标题化合物。

B. 3-(3-(2-乙氧基乙氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1-甲基吡啶鎓碘化物

将碘甲烷 (0.5ml, 9mmol) 和 3-(3-(2-乙氧基乙氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶 (4mmol) 在丙酮 (3ml) 中的混合物于室温下搅拌 18 小时, 由所述溶液中沉淀出所述标题化合物并经过滤收集, 得到 1.45g (92%)。

C. 3-(3-(2-乙氧基乙氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐

将硼氢化钠 (350mg, 9mmol) 加到 3-(3-(2-乙氧基乙氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1-甲基吡啶鎓碘化物 (1.45g, 3.7mmol) 的乙醇 (99.9%, 15ml) 溶液中并将反应混合物于 -10℃ 下搅拌 1 小时。蒸发后, 将残余物溶于水中并用乙酸乙酯萃取。将干燥的有机相蒸发并将残余物经柱色谱法 (SiO₂, 洗脱剂: 乙酸乙酯/甲醇 (4:1)) 纯化。所述标题化合物以草酸盐形式由丙酮中结晶出, 得到 640mg (M.p. 153-156℃; M⁺: 269; 化合物 40)。

· 实施例 38

A. 3-(3-(2-丁氧基乙氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶

向 2-丁氧基乙醇 (1.06g, 9mmol) 和 氯化钠 (310mg, 9mmol) 的无水四氢呋喃溶液中加入 3-(3-氯-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶 (590mg, 3mmol) 的无水四氢呋喃溶液。将反应混合物于室温下搅拌 2 小时, 加入水并将混合物用乙醚萃取, 将乙醚相干燥并蒸发, 得到所述标题化合物。

B. 3-(3-(2-丁氧基乙氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1-甲基吡啶鎓碘化物

将碘甲烷 (0.5ml, 9mmol) 和 3-(3-(2-丁氧基乙氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶 (3mmol) 在丙酮 (4ml) 中的混合物于室温下搅拌 18 小时, 由所述溶液中沉淀出所述标题化合物并经过滤收集, 得到 1.07g (85%)。

C. 3-(3-(2-丁氧基乙氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐

将硼氢化钠 (230mg, 6mmol) 加到 3-(3-(2-丁氧基乙氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1-甲基吡啶鎓碘化物 (1.07g, 2.5mmol) 的乙醇 (99.9%, 20ml) 溶液中并将反应混合物于 -10℃ 下搅拌 1 小时。蒸发后, 将残余物溶于水并用乙酸乙酯萃取。将干燥的有机相蒸发并将残余物经柱色谱法 (SiO₂, 洗脱剂: 乙酸乙酯/甲醇 (4:1)) 纯化。所述标题化合物以草酸盐形式由丙酮中结晶出, 得到 490mg (M.p. 152-153℃; M⁺: 297; 化合物 41)。

实施例 39

A. 3-(3-(2-(2-丁氧基乙氧基)乙氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶

向2-(2-丁氧基乙氧基)乙醇(1.46g,9mmol)和氢化钠(310mg,9mmol)的无水四氢呋喃溶液中加入3-(3-氯-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶(590mg,3mmol)的无水四氢呋喃溶液。将反应混合物于室温下搅拌1小时,加入水并将混合物用乙醚萃取,将乙醚相干燥并蒸发,得到所述标题化合物。

B.3-(3-(2-(2-丁氧基乙氧基)乙氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1-甲基吡啶鎓碘化物

将碘甲烷(0.5ml,9mmol)和3-(3-(2-(2-丁氧基乙氧基)乙氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶(3mmol)在丙酮(5ml)中的混合物于室温下搅拌18小时,由所述溶液中沉淀出所述标题化合物并经过滤收集。

C.3-(3-(2-(2-丁氧基乙氧基)乙氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐

将硼氢化钠(230mg,6mmol)加到3-(3-(2-(2-丁氧基乙氧基)乙氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1-甲基吡啶鎓碘化物(3mmol)的乙醇(99.9%,20ml)溶液中并将反应混合物于-10℃下搅拌1小时。蒸发后,将残余物溶于水中并用乙酸乙酯萃取。将干燥的有机相蒸发并将残余物经柱色谱法(SiO₂,洗脱剂:乙酸乙酯/甲醇(4:1))纯化。所述标题化合物以草酸盐形式由丙酮中结晶出,得到340mg(M.p.90-91℃;M⁺:341; 化合物42)。

实施例40

A.3-(3-(2-(2-乙氧基乙氧基)乙氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶

向2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇(1.21g,9mmol)和氢氧化钠(310mg,9mmol)的无水四氢呋喃溶液中加入3-(3-氯-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶(590mg,3mmol)的无水四氢呋喃溶液。将反应混合物于室温下搅拌2小时,加入水并将混合物用乙醚萃取,将乙醚相干燥并蒸发,得到所述标题化合物。

B.3-(3-(2-(2-乙氧基乙氧基)乙氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1-甲基吡啶鎓碘化物

将碘甲烷(0.5ml,9mmol)和3-(3-(2-(2-乙氧基乙氧基)乙氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶(3mmol)在丙酮(5ml)中的混合物于室温下搅拌18小时,由所述溶液中沉淀出所述标题化合物并经过滤收集。

C.3-(3-(2-(2-乙氧基乙氧基)乙氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐

将硼氢化钠(230mg,6mmol)加到3-(3-(2-(2-乙氧基乙氧基)乙氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1-甲基吡啶鎓碘化物(3mmol)的乙醇(99.9%,20ml)溶液中并将反应混合物于-10℃下搅拌1小时。蒸发后,将残余物溶于水中并用乙酸乙酯萃取。将干燥的有机相蒸发并将残余物经柱色谱法(SiO₂,洗脱剂:乙酸乙酯/甲醇(4:1))纯化。所述标题化合物以草酸盐形式由丙酮中结晶出,得到290mg(M.p.115-116℃;M⁺:313;化合物43)。

实施例41

A.3-(3-(4-甲基哌啶子基)-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶

将3-(3-氯-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶(10.80g,4mmol)和4-甲基哌啶(1.96g,20mmol)的DMF(10ml)溶液于100℃下加热3小时。蒸发后,向残余物中加入水并用乙醚萃取。将合并并干燥的有机相蒸发,残余物经柱色谱法(SiO₂,洗脱剂:乙酸乙酯/二氯甲烷(1:2))纯化。产率:0.8g(77%)。

B.3-(3-(4-甲基哌啶子基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1-甲基吡啶鎓碘化物

将碘甲烷(0.5ml,8mmol)和3-(3-(4-甲基哌啶子基)-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶(0.8g,3.1mmol)在丙酮(5ml)中的混合物于室温下搅拌18小时,由所述溶液中沉淀出所述标题化合物并经过滤收集,得到1.14g(92%)。

C.3-(3-(4-甲基哌啶子基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐

将硼氢化钠(270mg,7mmol)加到3-(3-(4-甲基哌啶子基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1-甲基吡啶鎓碘化物(1.14g,2.8mmol)的乙醇(99.9%,20ml)溶液中并将反应混合物于-10℃下搅拌1小时。蒸发后,将残余物溶于水中并用乙酸乙酯萃取。将干燥的有机相蒸发并将残余物经柱色谱法(SiO₂,洗脱剂:乙酸乙酯/甲醇(4:1))纯化。所述标题化合物以草酸盐形式由丙酮中结晶出,得到450mg(M.p.106-107℃;M⁺:278;化合物44)。

实施例42

A.3-(3-吗啉代-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶

将3-(3-氯-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶(0.59g,3mmol)和吗啉(1.3g,15mmol)的DMF(5ml)溶液于100℃下加热3小时。蒸发后,向残余物中加入水并用乙醚萃取。将合并并干燥的有机相蒸发,残余物经柱色谱法(SiO₂,洗脱剂:乙酸乙酯/二氯甲烷(1:1))纯化。产率:0.68g(91%)。

B.3-(3-吗啉代-1,2,5-噻二唑-4-基)-1-甲基吡啶鎓碘化物

将碘甲烷(0.5ml,8mmol)和3-(3-吗啉代-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶(680mg,2.7mmol)在丙酮(5ml)中的混合物于室温下搅拌18小时,由所述溶液中沉淀出所述标题化合物并经过滤收集,得到1.0g(94%)。

C.3-(3-吗啉代-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐

将硼氢化钠(380mg,10mmol)加到3-(3-吗啉代-1,2,5-噻二唑-4-基)-1-甲基吡啶鎓碘化物(1.53g,39mmol)的乙醇(99.9%,30ml)溶液中并将反应混合物于-10℃下搅拌1小时。蒸发后,将残余物溶于水中并用乙酸乙酯萃取。将干燥的有机相蒸发并将残余物经柱色谱法(SiO₂,洗脱剂:乙酸乙酯/甲醇(4:1))纯化。所述标题化合物以草酸盐形式由丙酮中结晶出,得到470mg(M.p.177-178℃;M⁺:266;化合物45)。

实施例 43

A.3-(3-己基氨基-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶

将3-(3-氯-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶(0.59g,3mmol)和己基胺(1.52g,15mmol)的DMSO(5ml)溶液于100℃下加热48

小时。蒸发后，向残余物中加入水并用乙醚萃取。将合并的有机萃取液干燥并蒸发，得到所述标题化合物。

B.3-(3-己基氨基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1-甲基吡啶鎓碘化物

将碘甲烷(0.6ml,9.6mmol)和3-(3-己基氨基-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶(3.2mmol)在丙酮(5ml)中的混合物于室温下搅拌18小时并蒸发。

C.3-(3-己基氨基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐

将硼氢化钠(380mg,10mmol)加到3-(3-己基氨基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1-甲基吡啶鎓碘化物(4.2mmol)的乙醇(99.9%,25ml)溶液中并将反应混合物于-10℃下搅拌1小时。蒸发后，将残余物溶于水并用乙酸乙酯萃取。将干燥的有机相蒸发并将残余物经柱色谱法(SiO₂,洗脱剂:乙酸乙酯/甲醇(4:1))纯化。所述标题化合物以草酸盐形式由丙酮中结晶出，得到490mg(M.p.102-103℃;M⁺:280;化合物46)。

实施例44

A.3-(3-丙硫基-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶

于室温下30分钟内将氢硫化钠(220mg,3mmol)加入到3-(3-氯-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶(0.59g,3mmol)的DMF(20ml)溶液中。加入碳酸钾(1.24g,9mmol)和碘代丙烷(0.76g,4.5mmol)，将反应混合物于室温下搅拌30分钟。加入水并将混合物用乙醚萃取，将合并的乙醚相干燥并蒸发，得到所述标题化合物，产率为89%(0.63g)。

B.3-(3-丙硫基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1-甲基吡啶鎓碘化物

将碘甲烷(0.5ml,8mmol)和3-(3-丙硫基-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶(0.63g,2.6mmol)在丙酮(5ml)中的混合物于室温下搅拌18小时并蒸发。

C.3-(3-丙硫基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐

将硼氢化钠(200mg,5mmol)加到3-(3-丙硫基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1-甲基吡啶鎓碘化物(2.6mmol)的乙醇(99.9%,15ml)溶液中并将反应混合物于-10℃下搅拌1小时。蒸发后,将残余物溶于水中并用乙酸乙酯萃取。将干燥的有机相蒸发并将残余物经柱色谱法(SiO₂,洗脱剂:乙酸乙酯/甲醇(4:1))纯化。所述标题化合物以草酸盐形式由丙酮中结晶出,得到310mg(M.p.138-139℃;M⁺:255;化合物47)。

实施例45

A.3-(3-丁硫基-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶

于室温下将氢硫化钠(0.5g,6.8mmol)加入到3-(3-氯-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶(0.5g,2.5mmol)的DMF(20ml)溶液中并将反应混合物搅拌30分钟。加入碳酸钾(2g,14.5mmol)和碘代丁烷(1ml,8.8mmol)并将反应混合物再搅拌10分钟。加入水(50ml)并用乙醚萃取,将合并的乙醚相干燥并蒸发,得到所述标题化合物,产率:0.6g。

B.3-(3-丁硫基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1-甲基吡啶鎓碘化物

将碘甲烷(1ml,15mmol)加入到3-(3-丁硫基-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶(0.6g,2.3mmol)溶液中并将反应混合物于室温下搅拌48小时并蒸发。

C.3-(3-丁硫基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐

将硼氢化钠(250mg,6.2mmol)加到3-(3-丁硫基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1-甲基吡啶 鎓 碘化物(2.3mmol)的乙醇(99.9%,20ml)溶液中并将反应混合物于0℃下搅拌1小时。蒸发后,将残余物溶于水中并用乙酸乙酯萃取。将干燥的有机相蒸发并将残余物经柱色谱法(SiO₂,洗脱剂:乙酸乙酯/甲醇(4:1))纯化。所述标题化合物以草酸盐形式由丙酮中结晶出,得到300mg(M.p.148-150℃;M⁺:269;化合物48)。

实施例46

A.3-(3-甲硫基-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶

于室温下将氢硫化钠(0.5g,6.8mmol)加入到3-(3-氯-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶(0.5g,2.5mmol)的DMF(20ml)溶液中并将反应混合物搅拌30分钟。加入碳酸钾(2g,14.5mmol)和碘甲烷(1ml,15mmol)并将反应混合物再搅拌10分钟。加入水(50ml)并用乙醚萃取,将合并的乙醚相干燥并蒸发,得到所述标题化合物,产率:0.5g。

B.3-(3-甲硫基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1-甲基吡啶鎓碘化物

将碘甲烷(1ml,15mmol)加入到3-(3-甲硫基-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶(0.5g,2.3mmol)溶液中并将反应混合物于室温下搅拌48小时并蒸发。

C.3-(3-甲硫基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐

将硼氢化钠(250mg,6.2mmol)加到3-(3-甲硫基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1-甲基吡啶 鎓 碘化物(2.3mmol)的乙醇(99.9%,20ml)溶液中并将反应混合物于0℃下搅拌1小时。蒸发后,将残余物溶于水中并用乙酸乙酯萃取。将干燥的有机相蒸发并将残余物经柱色谱法(SiO₂,洗脱剂:乙酸乙酯/甲醇(4:1))纯化。所述标题化合物以草酸盐形式由丙酮中结晶出,得到300mg(M.p.169-170℃;M⁺:227;化合物49)。

实施例 47

A. α-肼基-3-吡啶基乙腈

将3-吡啶基乙腈(47.2g,400mmol)溶于氢氧化钠(16g,400mmol)的甲醇(100ml)溶液中。通过向亚硝酸钠(33.2g,480mmol)的水(20ml)和甲醇(20ml)溶液中滴加浓硫酸(12.8ml)和水(26ml)的溶液制备亚硝酸甲酯,于0℃下将其吹入到3-吡啶基乙腈溶液中。将反应混合物于0℃下搅拌1小时,过滤收集沉淀物。将所述沉淀物用少量甲醇洗涤,得到所需产物,产率70%(41.1g)。M⁺: 147。

B. α-肼基-3-吡啶基乙酰氨基肼

将 α -肟基-3-吡啶基乙腈(41.0g,279mmol)、羟胺盐酸盐(21.5g,310mmol)和乙酸钠(50.8g,620mmol)在乙醇(99.9%,500ml)中的混合物回流4小时。冷却后,过滤收集沉淀物并干燥,所述沉淀物含有所需产物和乙酸钠(85g,168%); M^+ : 180.

C.3-(3-氨基-1,2,5-噁二唑-4-基)吡啶

将 α -肟基-3-吡啶基乙酰氨基肟粗品(5g)和五氯化磷(5g)于无水乙醚中回流6小时。加入水和碳酸钾,使pH呈碱性并分相。水相用乙醚萃取并将合并的乙醚相干燥,将乙醚相蒸发,得到850mg所述标题化合物; M^+ : 162.

D.3-(3-氨基-1,2,5-噁二唑-4-基)-1-甲基吡啶鎓碘化物

向3-(3-氨基-1,2,5-噁二唑-4-基)吡啶(870mg,5.3mmol)的丙酮(20ml)溶液中加入碘甲烷(990 μ l,16mmol)并将反应混合物于室温下搅拌过夜,沉淀出所述标题化合物并经过滤收集(1.1g,69%).

E.3-(3-氨基-1,2,5-噁二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐

于0℃将硼氢化钠(262mg,6.9mmol)加到3-(3-氨基-1,2,5-噁二唑-4-基)-1-甲基吡啶鎓碘化物(1.05g,3.45mmol)的甲醇(80ml)溶液中。15分钟后,加入水(40ml)并将混合物用乙醚萃取。将乙醚相干燥、蒸发并经柱色谱法(洗脱剂:乙酸乙酯:甲醇(2:1))纯化。用草酸由丙酮中析晶,得到310mg(50%)所述标题化合物($M.p.$ 181-183℃; M^+ :180;化合物50).

实施例 48

A.3-(3-乙酰氨基-1,2,5-噁二唑-4-基)吡啶

羟亚氨基-3-吡啶甲酰氨基脒粗品(4.5g)和多磷酸(49g)于100℃下搅拌18小时。冷却至室温后，缓慢地加入氨水(25%)，使pH>9，过滤收集沉淀。将沉淀物溶于水并用二氯甲烷萃取，将有机相干燥并蒸发，得到430mg所述标题化合物。

B.3-(3-乙酰氨基-1,2,5-噁二唑-4-基)-1-甲基吡啶鎓碘化物

将碘甲烷(450 μl, 7.2mmol)加入到3-(3-乙酰氨基-1,2,5-噁二唑-4-基)吡啶(490mg, 2.4mmol)的丙酮溶液中，将反应混合物于室温下搅拌18小时并过滤收集沉淀。产率：640mg(77%)。

C.3-(3-乙酰氨基-1,2,5-噁二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐

于0℃将硼氢化钠(140mg, 3.7mmol)加到3-(3-乙酰氨基-1,2,5-噁二唑-4-基)-1-甲基吡啶鎓碘化物(640mg, 1.85mmol)的甲醇(15ml)溶液中。15分钟后，加入水(10ml)并将反应混合物用乙醚萃取。将合并的乙醚相干燥并蒸发。用草酸由丙酮中析晶，得到140mg所述标题化合物(M.p.180-184℃; M⁺:222; 化合物 51)。

实施例 49

A.3-(1,2,5-噁二唑-3-基)吡啶和3-(3-氯-1,2,5-噁二唑-4-基)吡啶

于 0℃ 向 3-(3-氨基-1,2,5-噁二唑-4-基)吡啶 (1.0g, 6.2mmol) 的冰醋酸 (16ml) 和浓盐酸 (5.2ml) 溶液中加入 CuCl₂ (938mg, 7mmol) 和铜丝 (100mg)。10 分钟后, 于 5℃ 下滴加亚硝酸钠 (483mg, 7mmol) 的水 (3ml) 溶液。将反应混合物于 5℃ 下再搅拌 30 分钟, 加入氢氧化钠水溶液 (2N), 使 pH 呈碱性, 混合物用乙醚萃取。将乙醚相干燥并蒸发, 得到所述标题化合物的混合物。经柱色谱法 (SiO₂, 洗脱剂: 乙酸乙酯) 分离, 得到 230mg 所述氯化物, 斑点较靠上; 和 60mg 所述未取代产物, 斑点较靠下。

B.3-(3-氯-1,2,5-噁二唑-4-基)-1-甲基吡啶鎓碘化物

将碘甲烷 (1ml, 15mmol) 加入到 3-(3-氯-1,2,5-噁二唑-4-基)吡啶 (230mg, 1.2mmol) 的丙酮溶液中, 将反应混合物于室温下搅拌 18 小时并蒸发得到所述标题化合物。

C.3-(3-氯-1,2,5-噁二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐

于 0℃ 将硼氢化钠 (119mg, 3.2mmol) 加到 3-(3-氯-1,2,5-噁二唑-4-基)-1-甲基吡啶鎓碘化物 (1.2mmol) 的甲醇 (5ml) 溶液中。15 分钟后, 加入水并将混合物用乙醚萃取。将乙醚相干燥并蒸发。用草酸由丙酮中析晶并在丙酮中重结晶, 得到 60mg 所述标题化合物 (M.p. 126-129℃; M⁺: 198 和 200; 化合物 52)。

实施例 50

A.3-(1,2,5-噁二唑-3-基)-1-甲基吡啶鎓碘化物

将碘甲烷(1ml,15mmol)加入到3-(1,2,5-噁二唑-3-基)吡啶(430mg,2.9mmol)的丙酮(20ml)溶液中,将反应混合物于室温下搅拌18小时。所述产物由所述溶液中沉淀出并过滤收集所述标题化合物,产率82%(700mg)。

B.3-(1,2,5-噁二唑-3-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐

于0℃将硼氢化钠(168mg,4.4mmol)加到3-(1,2,5-噁二唑-3-基)-1-甲基吡啶鎓碘化物(640mg,2.2mmol)的甲醇(15ml)和水(2ml)溶液中。15分钟后,加入水并将混合物用乙醚萃取。将合并的乙醚相干燥并蒸发,残余物以草酸盐的形式由丙酮中析晶,得到100mg所述标题化合物(M.p.238-240℃分解;M⁺:165; 化合物53)。

实施例 51

A.3-(3-己氧基-1,2,5-噁二唑-4-基)吡啶

向钠(100mg,4.3mmol)的1-己醇(10ml)溶液中加入3-(3-氯-1,2,5-噁二唑-4-基)吡啶(180mg,1mmol)。将混合物于25℃下搅拌18小时并蒸发。将残余物溶于水并用乙醚萃取,将合并的有机相干燥并蒸发,得到所述标题化合物。

B.3-(3-己氧基-1,2,5-噁二唑-4-基)-1-甲基-吡啶鎓碘化物

将碘甲烷(1ml,15mmol)和3-(3-己氧基-1,2,5-噁二唑-4-基)吡啶(1mmol)在丙酮(5ml)中的混合物于室温下搅拌18小时,得到所述标题化合物。

C.3-(3-己氧基-1,2,5-噁二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐

将硼氢化钠(76mg,2mmol)加到3-(3-己氧基-1,2,5-噁二唑-4-基)-1-甲基-吡啶鎓碘化物(1mmol)的甲醇(5ml)溶液中并将反应混合物于0℃下搅拌15分钟。蒸发后,将残余物溶于水并用乙醚萃取。将干燥的有机相蒸发并将残余物经柱色谱法(SiO₂,洗脱剂:乙酸乙酯/甲醇(4:1))纯化。所述标题化合物以草酸盐形式由丙酮中结晶出,得到60mg(M.p.143-147℃;M⁺:265; 化合物54)。

实施例52

A.3-(3-丁氧基-1,2,5-噁二唑-4-基)吡啶

向钠(150mg,6.5mmol)的1-丁醇(5ml)溶液中加入3-(3-氯-1,2,5-噁二唑-4-基)吡啶(350mg,1.9mmol)。将混合物于25℃下搅拌2小时并蒸发。将残余物溶于水并用乙醚萃取,将合并的有机相干燥并蒸发,得到所述标题化合物。

B.3-(3-丁氧基-1,2,5-噁二唑-4-基)-1-甲基-吡啶鎓碘化物

将碘甲烷(1ml,15mmol)和3-(3-丁氧基-1,2,5-噁二唑-4-基)吡啶(1.9mmol)在丙酮(10ml)中的混合物于室温下搅拌18小时并蒸发。

C.3-(3-丁氧基-1,2,5-噁二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐

将硼氢化钠(148mg,3.8mmol)加到3-(3-丁氧基-1,2,5-噁二唑-4-基)-1-甲基-吡啶鎓碘化物(1.9mmol)的甲醇

(20ml)溶液中并将反应混合物于0℃下搅拌15分钟。蒸发后，将残余物溶于水中并用乙醚萃取。将干燥的有机相蒸发并将残余物经柱色谱法(SiO₂,洗脱剂:乙酸乙酯/甲醇(4:1))纯化。所述标题化合物以草酸盐形式由丙酮中结晶出，得到120mg(M.p.132-135℃;M⁺:237; 化合物55)。

实施例53

A.3-(3-(3-己炔氧基)-1,2,5-噁二唑-4-基)吡啶

向3-己炔-1-醇(980mg,10mmol)和氢化钠(240mg,10mmol)的无水四氢呋喃溶液中加入3-(3-氯-1,2,5-噁二唑-4-基)吡啶(450mg,2.5mmol)的无水四氢呋喃溶液。将反应混合物于室温下搅拌2小时，加入水并将混合物用乙醚萃取，将乙醚相干燥并蒸发，得到所述标题化合物。

B.3-(3-(3-己炔氧基)-1,2,5-噁二唑-4-基)-1-甲基-吡啶鎓碘化物

将碘甲烷(1.5ml,22mmol)和3-(3-(3-己炔氧基)-1,2,5-噁二唑-4-基)吡啶(2.5mmol)在丙酮(20ml)中的混合物于室温下搅拌18小时并蒸发，得到所述标题化合物。

C.3-(3-(3-己炔氧基)-1,2,5-噁二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐

将硼氢化钠(190mg,5mmol)加到3-(3-(3-己炔氧基)-1,2,5-噁二唑-4-基)-1-甲基-吡啶鎓碘化物(2.5mmol)的甲醇(20ml)溶液中并将反应混合物于0℃下搅拌15分钟。蒸发后，将残余物溶于水中并用乙醚萃取。将干燥的有机相

蒸发并将残余物经柱色谱法(SiO_2 ,洗脱剂:乙酸乙酯/甲醇(4:1))纯化.所述标题化合物以草酸盐形式由丙酮中结晶出,得到50mg(M.p.159-161 $^{\circ}\text{C}$; M^+ :261; 化合物56).

实施例54

3-(3-戊基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶鎓草酸盐

于0 $^{\circ}\text{C}$ 向3-(3-氯-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶(450mg,1.5mmol)的四氢呋喃(20ml)溶液中缓慢地加入戊基溴化镁(1.5mmol)的四氢呋喃溶液.将反应混合物搅拌10分钟,并加入水(20ml).产物用乙醚(3 \times 100ml)萃取并将干燥的乙醚相蒸发.残余物以草酸盐形式由丙酮中结晶出,得到300mg(58%).由乙醇中重结晶,得到125mg(24%)所述标题化合物(M.p.156-157 $^{\circ}\text{C}$; M^+ :251; 化合物57).

实施例55

3-(3-庚基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶鎓草酸盐

于0 $^{\circ}\text{C}$ 向3-(3-氯-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶(450mg,1.5mmol)的四氢呋喃(20ml)溶液中缓慢地加入庚基溴化镁(1.5mmol)的四氢呋喃溶液.将反应混合物搅拌10分钟,并加入水(20ml).产物用乙醚(3 \times 100ml)萃取并将干燥的乙醚相蒸发.残余物经以草酸盐形式由丙酮中结晶出,得到400mg(73%)(M.p.151-152 $^{\circ}\text{C}$; M^+ :274; 化合物58).

实施例 56

3-(3-(5-己烯基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶鎓草酸盐

于 0℃ 向 3-(3-氯-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶 (450mg, 1.5mmol) 的四氢呋喃 (20ml) 溶液中缓慢地加入 5-己烯基溴化镁 (1.5mmol) 的四氢呋喃溶液。将反应混合物搅拌 10 分钟，并加入水 (20ml)。产物用乙醚 (3 × 100ml) 萃取并将干燥的乙醚相蒸发。残余物经柱色谱法 (SiO₂, 洗脱剂: 乙酸乙酯/甲醇 (4:1)) 纯化。所述标题化合物以草酸盐形式由丙酮中结晶出，得到 340mg (76%) (M.p. 113-115℃; M⁺: 263; 化合物 59)。

实施例 57

3-(3-辛基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶鎓草酸盐

于 0℃ 向 3-(3-氯-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶 (450mg, 1.5mmol) 的四氢呋喃 (20ml) 溶液中缓慢地加入辛基溴化镁 (1.5mmol) 的四氢呋喃溶液。将反应混合物搅拌 10 分钟，并加入水 (20ml)。产物用乙醚 (3 × 100ml) 萃取并将干燥的乙醚相蒸发。残余物经柱色谱法 (SiO₂, 洗脱剂: 乙酸乙酯/甲醇 (4:1)) 纯化。所述标题化合物以草酸盐形式由丙酮中结晶出，得到 430mg (75%) (M.p. 157-158℃; M⁺: 293; 化合物 60)。

实施例 58

3-(3-异丁基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶鎓草酸盐

于0℃向3-(3-氯-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶(300mg,1.5mmol)的四氢呋喃(20ml)溶液中缓慢地加入异丁基溴化镁(1.5mmol)的四氢呋喃溶液.将反应混合物搅拌10分钟,并加入水(20ml).产物用乙醚(3×100ml)萃取并将干燥的乙醚相蒸发.残余物经柱色谱法(SiO₂,洗脱剂:乙酸乙酯/甲醇(4:1))纯化.所述标题化合物以草酸盐形式由丙酮中结晶出,得到350mg(76%)(M.p.148-149℃;M⁺:237;化合物61).

实施例59

3-(3-环丙甲基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶鎓草酸盐

于0℃向3-(3-氯-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶(300mg,1.4mmol)的四氢呋喃(20ml)溶液中缓慢地加入环丙甲基溴化镁(1.5mmol)的四氢呋喃溶液.将反应混合物搅拌10分钟,并加入水(20ml).产物用乙醚(3×100ml)萃取并将干燥的乙醚相蒸发.残余物经柱色谱法(SiO₂,洗脱剂:乙酸乙酯/甲醇(4:1))纯化.所述标题化合物以草酸盐形式由丙酮中结晶出,得到380mg(83%)(M.p.147-148℃;M⁺:235;化合物62).

实施例60

3-(3-丙基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶鎓草酸盐

于0℃向3-(3-氯-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶(450mg,1.5mmol)的四氢呋喃(20ml)溶液中缓慢地加入丙基溴化镁(1.5mmol)的四氢呋喃溶液.将反应混合物

搅拌10分钟，并加入水(20ml)。产物用乙醚(3×100ml)萃取并将干燥的乙醚相蒸发。残余物以草酸盐形式由丙酮中结晶出，得到350mg(75%)(M.p.141-142℃;M⁺:223; 化合物63)。

实施例61

A.3-(3-辛硫基-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶

于室温下30分钟内将氢硫化钠(0.25g,3.3mmol)加入到3-(3-氯-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶(0.59g,3mmol)的DMF(20ml)溶液中并将反应混合物搅拌30分钟。加入碳酸钾(1.24g,9mmol)和1-溴代辛烷(0.80ml,4.5mmol)并将反应混合物再搅拌10分钟。加入水(50ml)并用乙醚萃取，将合并的乙醚相干燥并蒸发，得到所述标题化合物。

B.3-(3-辛硫基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1-甲基吡啶鎓碘化物

将碘甲烷(0.5ml,7.5mmol)加入到3-(3-辛硫基-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶(3mmol)的溶液中并将反应混合物于室温下搅拌48小时并蒸发。

C.3-(3-辛硫基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐

将硼氢化钠(270mg,7mmol)加到3-(3-辛硫基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1-甲基吡啶鎓碘化物(3mmol)的乙醇(99.9%,20ml)溶液中并将反应混合物于0℃下搅拌1小时。蒸发后，将残余物溶于水中并用乙酸乙酯萃取。将干燥的有机相蒸发并将残余物经柱色谱法(SiO₂,洗脱剂:乙酸乙酯/甲醇(4:1))纯化。所述标题化合物以草酸盐形式由丙酮

中结晶出，得到400mg(M.p.121-122℃;M⁺:325; 化合物64).

实施例62

A.3-(3-乙硫基-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶

于室温下30分钟内将氢硫化钠(0.25g,3.3mmol)加入到3-(3-氯-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶(0.59g,3mmol)的DMF(20ml)溶液中并将反应混合物搅拌30分钟。加入碳酸钾(1.24g,9mmol)和碘乙烷(0.36ml,4.5mmol)并将反应混合物再搅拌10分钟。加入水(50ml)并用乙醚萃取，将合并的乙醚相干燥并蒸发，得到所述标题化合物。

B.3-(3-乙硫基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1-甲基吡啶鎓碘化物

将碘甲烷(0.5ml,7.5mmol)加入到3-(3-乙硫基-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶(3mmol)的溶液中并将反应混合物于室温下搅拌48小时并蒸发。

C.3-(3-乙硫基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐

将硼氢化钠(270mg,7mmol)加到3-(3-乙硫基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1-甲基吡啶鎓碘化物(3mmol)的乙醇(99.9%,20ml)溶液中并将反应混合物于0℃下搅拌1小时。蒸发后，将残余物溶于水中并用乙酸乙酯萃取。将干燥的有机相蒸发并将残余物经柱色谱法(SiO₂,洗脱剂:乙酸乙酯/甲醇(4:1))纯化。所述标题化合物以草酸盐形式由丙酮中结晶出，得到490mg(M.p.145-146℃;M⁺:241; 化合物65).

实施例 63

A.3-(3-戊硫基-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶

于室温下30分钟内将氢硫化钠(0.25g,3.3mmol)加入到3-(3-氯-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶(0.59g,3mmol)的DMF(20ml)溶液中并将反应混合物搅拌30分钟。加入碳酸钾(1.24g,9mmol)和溴代戊烷(700mg,4.5mmol)并将反应混合物再搅拌10分钟。加入水(50ml)并用乙醚萃取,将合并的乙醚相干燥并蒸发,得到所述标题化合物。

B.3-(3-戊硫基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1-甲基吡啶鎓碘化物

将碘甲烷(0.5ml,7.5mmol)加入到3-(3-戊硫基-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶(3mmol)的溶液中并将反应混合物于室温下搅拌48小时并蒸发。

C.3-(3-戊硫基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐

将硼氢化钠(300mg,8mmol)加到3-(3-戊硫基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1-甲基吡啶鎓碘化物(3mmol)的乙醇(99.9%,20ml)溶液中并将反应混合物于0℃下搅拌1小时。蒸发后,将残余物溶于水并用乙酸乙酯萃取。将干燥的有机相蒸发并将残余物经柱色谱法(SiO₂,洗脱剂:乙酸乙酯/甲醇(4:1))纯化。所述标题化合物以草酸盐形式由丙酮中结晶出,得到430mg(M.p.136-138℃;M⁺:283;化合物66)。

实施例 64

A.3-(3-己硫基-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶

于室温下30分钟内将氢硫化钠(0.25g,3.3mmol)加入到3-(3-氯-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶(0.59g,3mmol)的DMF(20ml)溶液中并将反应混合物搅拌30分钟。加入碳酸钾(1.24g,9mmol)和溴代己烷(0.63ml,4.5mmol)并将反应混合物再搅拌10分钟。加入水(50ml)并用乙醚萃取,将合并的乙醚相干燥并蒸发,得到所述标题化合物。

B.3-(3-己硫基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1-甲基吡啶鎓碘化物

将碘甲烷(1ml,15mmol)加入到3-(3-己硫基-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶(3mmol)的溶液中并将反应混合物于室温下搅拌48小时并蒸发。

C.3-(3-己硫基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐

将硼氢化钠(230mg,6mmol)加到3-(3-己硫基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1-甲基吡啶鎓碘化物(3mmol)的乙醇(99.9%,20ml)溶液中并将反应混合物于0℃下搅拌1小时。蒸发后,将残余物溶于水中并用乙酸乙酯萃取。将干燥的有机相蒸发并将残余物经柱色谱法(SiO₂,洗脱剂:乙酸乙酯/甲醇(4:1))纯化。所述标题化合物以草酸盐形式由丙酮中结晶出,得到350mg(M.p.126-127℃;M⁺:297;化合物67)。

实施例65

A.3-(3-(5-氰基戊硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶

于室温下30分钟内将氢硫化钠(0.25g,3.3mmol)加入到3-(3-氯-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶(0.59g,3mmol)的DMF(20ml)溶液中并将反应混合物搅拌30分钟。加入碳酸钾(1.24g,9mmol)和6-溴代己腈(0.80g,4.5mmol)并将反应混合物再搅拌24小时。加入水(50ml)并用乙醚萃取,将合并的乙醚相干燥并蒸发,得到所述标题化合物。

B.3-(3-(5-氰基戊硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1-甲基吡啶鎓碘化物

将碘甲烷(1ml,15mmol)加入到3-(3-(5-氰基戊硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶(3mmol)的丙酮溶液中并将反应混合物于室温下搅拌20小时并蒸发。

C.3-(3-(5-氰基戊硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐

将硼氢化钠(290mg,7.5mmol)加到3-(3-(5-氰基戊硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1-甲基吡啶鎓碘化物(3mmol)的乙醇(99.9%,20ml)溶液中并将反应混合物于-10℃下搅拌1小时。蒸发后,将残余物溶于水中并用乙酸乙酯萃取。将干燥的有机相蒸发并将残余物经柱色谱法(SiO₂,洗脱剂:乙酸乙酯/甲醇(4:1))纯化。所述标题化合物以草酸盐形式由丙酮中结晶出,得到410mg; M.p.139-140℃; 化合物68。

以完全相同的方法,用适宜的烷基卤化物制得下列化合物:

3-(3-(3-氯丙硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐; M.p.136-138℃; 化合物69。

3-(3-(3-氟基丙硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐; M.p.117.5-118℃; 化合物70.

3-(3-(3-苯基丙硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐; M.p.110-110.5℃; 化合物71.

3-(3-(2-苯氧基乙硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐; M.p.125.5-126℃; 化合物72.

3-(3-(4-氟基丁硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐; M.p.127-127.5℃; 化合物73.

3-(3-(8-羟基辛硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐; M.p.112.5-113.5℃; 化合物74.

3-(3-(4-氯丁硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐; M.p.136-137℃; 化合物75.

3-(3-(4,4-二-(4-氟苯基)-丁硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐; M.p.117.5-118℃; 化合物76.

3-(3-(2-(1,3-二氧戊环-2-基)-乙硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐; M.p.117-118℃; 化合物77.

3-(3-(4-氟基苄基硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐; M.p.138-140℃; 化合物78.

3-(3-(2-苯基乙硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐; M.p.155-156℃; 化合物79.

3-(3-(4-溴苄基硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐; M.p.139-140℃; 化合物80.

3-(3-(4-甲基苄基硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐; M.p.162-165℃; 化合物81.

3-(3-(4-吡啶基甲硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐; M.p.140-142℃; 化合物82.

3-(3-(2-苯甲酰基乙硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐; M.p.99-100℃; 化合物83.

3-(3-(4-氧代-4-(4-氟苯基)-丁硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐; M.p.131-132℃; 化合物84.

3-(3-苄氧羰基甲硫基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐; M.p.179-180℃; 化合物85.

3-(3-苯甲硫基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐; M.p.195-197℃; 化合物86.

3-(3-(4,4,4-三氟丁硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐; M.p.163-165℃; 化合物87.

3-(3-(5,5,5-三氟戊硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐; M.p.134-136℃; 化合物88.

3-(3-(6,6,6-三氟己硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐; M.p.128-129℃; 化合物89.

3-(3-乙氧羰基戊硫基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐; M.p.78-81℃; 化合物90.

3-(3-(2,2,2-三氟乙硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐; M.p.159-163℃; 化合物225.

3-(3-异己硫基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐; M.p.131-134℃; 化合物226.

3-(3-乙氧羰基丙硫基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶盐酸盐; M.p.109-111℃; 化合物227.

3-(3-(2-(2-噻吩基硫基)乙硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐; M.p.112-115℃; 化合物 228.

3-(3-(5-乙基-2-噻吩基甲硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐; M.p.106-110℃; 化合物 229.

3-(3-(6-羟基己硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐; M.p.108-110℃; 化合物 230.

3-(3-(3-甲基-2-噻吩基甲硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐; M.p.184-186℃; 化合物 231.

3-(3-(2-(2-噻吩基硫基)丙硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐; M.p.193-196℃; 化合物 232.

3-(3-(4-乙氧基-1,2,5-噻二唑-3-基硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐; M.p.173-174℃; 化合物 233.

3-(3-(5-甲基-2-噻吩基甲硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐; M.p.148-149℃; 化合物 234.

3-(3-(4-乙硫基-1,2,5-噻二唑-3-基硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐; M.p.187-189℃; 化合物 235.

3-(3-(4-丁硫基-1,2,5-噻二唑-3-基硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐; M.p.162-164℃; 化合物 236.

3-(3-(4-丙氧基-1,2,5-噻二唑-3-基硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐; M.p.182-183℃; 化合物237.

顺式3-(3-(3-己烯基硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐; M.p.101-102℃; 化合物238.

3-(3-(1-环丙基甲硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐; M.p.145-146℃; 化合物239.

3-(3-(1-乙氧羰基戊硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐; M.p.94-95℃; 化合物240.

3-(3-(5-己烯基硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐; M.p.115-116℃; 化合物241.

3-(3-环戊基硫基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐; M.p.144-145℃; 化合物242.

3-(3-(2-甲氧基乙硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐; M.p.150-151℃; 化合物243.

3-(3-(2-(2-乙氧基甲氧基)-乙硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐; M.p.117-118℃; 化合物244.

3-(3-(4-戊炔基硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐; M.p.121-122℃; 化合物245.

3-(3-庚硫基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐; M.p.122-123℃; 化合物246.

3-(3-(2-乙基丁硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐; M.p.141-142℃; 化合物247.

3-(3-环己基甲硫基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐; M.p.153-155℃; 化合物248.

3-(3-(7-辛烯基硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐; M.p.115-116℃; 化合物249.

3-(3-(3-丁烯基硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐; M.p.140-141℃; 化合物250.

3-(3-(4-戊烯基硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐; M.p.137-138℃; 化合物251.

3-(3-(3,3,3-三氟丙硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐; M.p.131-135℃; 化合物252.

3-(3-(1-氧代-1-苯基丙硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐; M.p.99-100℃; 化合物253.

3-(3-(4-苯硫基丁硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐; M.p.97-99℃; 化合物254.

3-(3-氟基甲硫基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐; M.p.176-177℃; 化合物255.

3-(3-(6-氯己基硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐; M.p.125-126℃; 化合物256.

3-(3-(5-氯戊基硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐; M.p.106-107℃; 化合物257.

实施例66

A.3-(3-(6,6,6-三氟己氧基-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶

向氢化钠(12.8mmol)和6,6,6-三氟-1-己醇(3.0g,19.2mmol)在四氢呋喃(40ml)中的混合物中加入3-(3-氯-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶(1.3g,6.4mmol).将混合物回流36小时并蒸发.蒸发后,将残余物溶于水中,然后用乙醚萃取.将干燥的有机相蒸发并将残余物经柱色谱法(硅

胶，洗脱剂：乙酸乙酯/己烷)纯化，得到630mg(31%)所述标题化合物。

B.3-(3-(6,6,6-三氟己氧基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1-甲基-吡啶鎓碘化物

将碘甲烷(852mg,6.0mmol)和3-(3-(6,6,6-三氟己氧基-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶(630mg,2.0mmol)的丙酮(25ml)溶液回流7小时。将所述溶液蒸发并将残余物直接用于下一步骤。

C.1,2,5,6-四氢-1-甲基-3-(3-(6,6,6-三氟己氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶草酸盐

将硼氢化钠(380mg,10mmol)加到3-(3-(6,6,6-三氟己氧基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1-甲基-吡啶鎓碘化物(2.0mmol)的乙醇(15ml)溶液中并将反应混合物于室温下搅拌过夜。蒸发后，将残余物溶于水中并用乙醚萃取。将干燥的有机相蒸发并将残余物经柱色谱法(硅胶,洗脱剂：25%乙酸乙酯的己烷溶液)纯化。所述标题化合物以草酸盐形式由丙酮中结晶出，得到180mg(21%)M.p.138-140℃。理论值： $\%C=45.17, \%H=5.21, \%N=9.88$ ；实测值： $\%C=45.13, \%H=5.18, \%N=9.62$ 。化合物91。

以完全相同方法，用适宜的烷氧基衍生物制得下列化合物：

1,2,5,6-四氢-1-甲基-3-(3-(3-(2-噻吩基)-1-丙氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶草酸盐；M.p.130-133℃； M^+ : 321；化合物92。

1,2,5,6-四氢-1-甲基-3-(3-(3-(4-甲氧基苯基)-1-丙氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶草酸盐; M.p.166-167℃; M⁺: 345; 化合物93.

1,2,5,6-四氢-1-甲基-3-(3-(2-(4-甲氧基苯基)-1-乙氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶草酸盐; M.p.166-167℃; M⁺: 331; 化合物94.

1,2,5,6-四氢-1-甲基-3-(3-(2-(2-噻吩基)-1-乙氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶草酸盐; M.p.145-146℃; M⁺: 306; 化合物95.

1,2,5,6-四氢-1-甲基-3-(3-(2-(3-噻吩基)-1-乙氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶草酸盐; M.p.138-140℃; M⁺: 306; 化合物96.

1,2,5,6-四氢-1-甲基-3-(3-(3-羟基-1-丙氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶草酸盐; M.p.105-107℃; M⁺: 256; 化合物97.

1,2,5,6-四氢-1-甲基-3-(3-(2-苯基-1-乙氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶草酸盐; M.p.146-147℃; M⁺: 301; 化合物98.

1,2,5,6-四氢-1-甲基-3-(3-(2-噻吩基甲氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶草酸盐; M.p.161-162℃; M⁺: 294; 化合物99.

1,2,5,6-四氢-1-甲基-3-(3-(3-羟基-1-己氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶草酸盐; M.p.147-148℃; M⁺: 297; 化合物100.

1,2,5,6-四氢-1-甲基-3-(3-(3-噻吩基甲氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶草酸盐; M.p.175-176℃; M⁺: 293; 化合物101.

1,2,5,6-四氢-1-甲基-3-(3-(3-苯基-1-丙氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶草酸盐; M.p.136-138℃; M⁺: 315; 化合物102.

1,2,5,6-四氢-1-甲基-3-(3-(3-(2-吡咯烷酮-1-基)-1-丙氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶草酸盐; M.p.160-161℃; M⁺: 322; 化合物103.

1,2,5,6-四氢-1-甲基-3-(3-(6-乙酰氨基-1-己氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶草酸盐; M.p.114-116℃; M⁺: 338; 化合物104.

1,2,5,6-四氢-1-甲基-3-(3-(2-乙酰氨基-1-乙氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶草酸盐; M.p.145-148℃; M⁺: 283; 化合物105.

1,2,5,6-四氢-1-甲基-3-(3-(2-(2-吡咯烷酮-1-基)-1-乙氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶草酸盐; M.p.170-171℃; M⁺: 309; 化合物106.

1,2,5,6-四氢-1-甲基-3-(3-(2-丙酰氨基-1-乙氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶草酸盐; M.p.142-143℃; M⁺: 296; 化合物107.

1,2,5,6-四氢-1-甲基-3-(3-(2-(2-噁唑烷酮-3-基)-1-乙氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶草酸盐; M.p.157-159℃; M⁺: 310; 化合物108.

1,2,5,6-四氢-1-甲基-3-(3-(2-苄硫基-1-乙氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶富马酸盐; M.p.133-134℃; M⁺: 347; 化合物109.

1,2,5,6-四氢-1-甲基-3-(3-(3-(1-吡咯烷基)-1-丙氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶草酸盐; M.p.141-142℃; M⁺: 308; 化合物110.

1,2,5,6-四氢-1-甲基-3-(3-(2-脲基-1-乙氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶草酸盐; M.p.200℃(分解); M^+ : 265; 化合物111.

3-(3-(2,4-二甲基苯基丙氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐, 由3-(3-氯-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶和1-(2,4-二甲基苯基)-3-丙醇制得; M.p.159-162℃; 化合物161.

3-(3-(3,4-二甲基苯基丙氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐, 由3-(3-氯-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶和1-(3,4-二甲基苯基)-3-丙醇制得; M.p.119-121℃; 化合物162.

3-(3-(5-乙基-2-噻吩基甲氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐, 由3-(3-氯-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶和1-羟甲基-5-乙基噻吩制得; M.p.146-148℃; 化合物163.

3-(3-(吡咯烷-1-基)丙氧基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶二草酸盐, 由3-(3-氯-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶和1-吡咯烷-1-基-3-丙醇制得; M.p.141℃分解; 化合物164.

3-(3-(4-氟苯基丙氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐, 由3-(3-氯-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶和1-(4-氟苯基)-3-丙醇制得; M.p.143-146℃; 化合物165.

3-(3-(4-氯苯基丙氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐, 由3-(3-氯-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶和1-(4-氯苯基)-3-丙醇制得; M.p.154-155℃; 化合物166.

3-(3-(3-甲基苯基丙氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐, 由3-(3-氯-1,2,5-噻二唑-4-基)吡

啉和1-(3-甲基苯基)-3-丙醇制得；M.p.138-139℃；化合物167.

3-(3-(2,3-二氢-1-苊基氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐，由3-(3-氯-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶和1-羟基-2,3-二氢化苊制得；M.p.157-159℃；化合物168.

3-(3-(4-甲基苯基丙氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐，由3-(3-氯-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶和1-(4-甲基苯基)-3-丙醇制得；M.p.155-159℃；化合物169.

3-(3-(1,2,3,4-四氢-2-萘氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐，由3-(3-氯-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶和1,2,3,4-四氢-2-萘酚制得；M.p.100-103℃；化合物170.

3-(3-苯基丁氧基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐，由3-(3-氯-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶和1-苯基-4-丁醇制得；M.p.128-130℃；化合物171.

3-(3-(2-甲基苯基丙氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐，由3-(3-氯-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶和1-(2-甲基苯基)-3-丙醇制得；M.p.145-148℃；化合物172.

3-(3-(2,5-二甲基苯基丙氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐，由3-(3-氯-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶和1-(2,5-二甲基苯基)-3-丙醇制得；M.p.130-134℃；化合物173.

3-(3-甲硫基乙氧基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐, 由3-(3-氯-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶和甲硫基乙醇制得; M.p.146-147℃; 化合物174.

3-(3-二甲氨基乙氧基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐, 由3-(3-氯-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶和二甲氨基乙醇制得; M.p.148-150℃; 化合物175.

3-(3-(3,4-二氯苯基丙氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐, 由3-(3-氯-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶和1-(3,4-二氯苯基)-3-丙醇制得; M.p.149-151℃; 化合物176.

3-(3-二甲氨基丙氧基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐, 由3-(3-氯-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶和1-二甲氨基-3-丙醇制得; M.p.144-146℃; 化合物177.

3-(3-(4-乙基苄氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐, 由3-(3-氯-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶和1-乙基-4-羟甲基苯制得; M.p.187-190℃; 化合物178.

3-(3-(4-甲基苄基丙氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐, 由3-(3-氯-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶和1-(4-甲基苄基)-3-丙醇制得; M.p.147-149℃; 化合物179.

3-(3-(4-丁基苄氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐, 由3-(3-氯-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶和1-丁基-4-羟甲基苯制得; M.p.187-190℃; 化合物180.

3-(3-(1-乙基戊氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐, 由3-(3-氯-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶和3-辛醇制得; M.p.117-120℃; 化合物181.

3-(3-(1-乙基丁氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐, 由3-(3-氯-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶和3-庚醇制得; M.p.139-140℃; 化合物182.

3-(3-(1-甲基戊氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐, 由3-(3-氯-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶和2-己醇制得; M.p.143-144℃; 化合物183.

3-(3-(5-己炔氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐, 由3-(3-氯-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶和6-羟基-1-己炔制得; M.p.120-122℃; 化合物184.

3-(3-(4-环己基丁氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐, 由3-(3-氯-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶和1-环己基-4-丁醇制得; M.p.145-147℃; 化合物185.

3-(3-(5-羟基己氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐, 由3-(3-氯-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶和1,5-二羟基己烷制得; M.p.128-129℃; 化合物186.

3-(3-(5-氧代己氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐, 由3-(3-氯-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶和5-氧代-1-己醇制得; M.p.143-144℃; 化合物187.

3-(3-(3-甲基-4-戊烯氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐, 由3-(3-氯-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶和1-羟基-3-甲基-4-戊烯制得; M.p.150-151℃; 化合物188.

3-(3-(4-亚甲基环己基甲基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐, 由3-(3-氯-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶和1-羟甲基-4-亚甲基环己烷制得; M.p.160-161℃; 化合物189.

3-(3-(2,3-二甲基戊氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐, 由3-(3-氯-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶和1-羟基-2,3-二甲基戊烷制得; M.p.160-161℃; 化合物190.

3-(3-(3-环己烯基甲氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐, 由3-(3-氯-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶和1-羟甲基-3-环己烯制得; M.p.138-140℃; 化合物191.

3-(3-(3-异丁硫基乙氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐, 由3-(3-氯-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶和异丁硫基乙醇制得; M.p.138-140℃; 化合物192.

3-(3-环丙基丙氧基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐, 由3-(3-氯-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶和1-环丙基-3-丙醇制得; M.p.151-153℃; 化合物193.

3-(3-(2-甲基环丙基甲氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐, 由3-(3-氯-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶和1-羟甲基-2-甲基环丙烷制得; M.p.121-122℃; 化合物194.

3-(3-环戊基丙氧基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐, 由3-(3-氯-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶和1-环戊基-3-丙醇制得; M.p.154-156℃; 化合物195.

3-(3-(4-甲基己氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐, 由3-(3-氯-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶和4-甲基-1-己醇制得; M.p.136-139℃; 化合物196.

3-(3-(1-甲基己氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐, 由3-(3-氯-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶和2-庚醇制得; M.p.118-119℃; 化合物197.

3-(3-(4,4,4-三氟丁氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐, 由3-(3-氯-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶和4,4,4-三氟-1-丁醇制得; M.p.157-160℃; 化合物198.

3-(3-(3-甲基戊氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶富马酸盐, 由3-(3-氯-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶和3-甲基-1-戊醇制得; M.p.133-134℃; 化合物199.

3-(3-(6,6,6-三氟己氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐, 由3-(3-氯-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶和6,6,6-三氟-1-己醇制得; M.p.144-146℃; 化合物200.

3-(3-(3-环丁基丙氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐, 由3-(3-氯-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶和3-环丁基-1-丙醇制得; M.p.146-148℃; 化合物201.

3-(3-异丙氧基乙氧基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐, 由3-(3-氯-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶和异丙氧基乙醇制得; M.p.142-143℃; 化合物202.

3-(3-异庚氧基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐, 由3-(3-氯-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶和异庚醇制得; M.p.150-152℃; 化合物203.

3-(3-异己氧基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐, 由3-(3-氯-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶和异己醇制得; M.p.72-74℃; 化合物204.

3-(3-(2,2,2-三氟乙氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶富马酸盐, 由3-(3-氯-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶和2,2,2-三氟乙醇制得; M.p.131-133℃; 化合物205.

3-(3-(2-氯苯基丙氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐, 由3-(3-氯-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶和1-(2-氯苯基)-3-丙醇制得; M.p.147-149℃; 化合物206.

3-(3-(3-环己基丙氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶富马酸盐, 由3-(3-氯-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶和1-环己基-3-丙醇制得; M.p.89-90℃; 化合物207.

3-(3-(2-环己基乙氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐, 由3-(3-氯-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶和2-环己基乙醇制得; M.p.134-135℃; 化合物208.

1,2,5,6-四氢-1-甲基-3-(3-(2-乙基亚磺酰基-1-乙氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶草酸盐

用2-(乙硫基)乙醇作原料醇, 以相同的方法制得1,2,5,6-四氢-1-甲基-3-(3-(2-乙基亚磺酰基-1-乙氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶草酸盐. 以水作溶剂, 用1.1当量的NaIO₄和1当量的MeSO₃H将中间体3-(4-(2-乙硫基-1-乙氧基)-1,2,5-噻二唑-3-基)吡啶氧化, 反应3.5小时后, 用2N NaOH使溶液呈碱性并用乙酸乙酯萃取. 将合并的萃取液用MgSO₄干燥并真空蒸发, 然后用上述相同的方法将所得亚砷转变成所述标题化合物. M.p.171-172℃; M⁺:302; 化合物112.

1,2,5,6-四氢-3-(3-(5-氧代己基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1-甲基吡啶

利用1,5-己二醇采用相同的方法制得1,2,5,6-四氢-3-(3-(5-氧代己基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1-甲基吡啶. 将此化合物氧化成所述酮的反应在下列所述条件下进行. 于-70℃下, 以可保持反应温度低于-45℃的速度向草酰氯(420 μl, 4.8mmol)的25mlCH₂Cl₂溶液中加入DMSO(750 μl, 10.6mmol). 2分钟后, 缓慢地加入1,2,5,6-四氢-3-(3-(5-

羟基己基)-1,2,5-噁二唑-4-基)-1-甲基吡啶(1.3g,4.4mmol)的20ml CH₂Cl₂溶液,保持温度低于-45℃.15分钟后,加入Et₃N(3ml,21.8mmol)并将反应温热至室温.加入盐水(50ml)并将混合物用50ml CH₂Cl₂萃取三次,将合并的萃取液用Na₂SO₄干燥并真空蒸发.所得油状物在硅胶上进行色谱分离(90% CHCl₃,2% MeOH作洗脱剂),得到810mg油状物,将其溶于MeOH并用草酸(250mg,2.8mmol)处理.所得草酸盐由MeOH/EtOAc中重结晶,得到860mg. M.p.143-144℃;M⁺:295; 化合物113

实施例67

A.3-(3-氯-1,2,5-噁二唑-4-基)吡啶

于0℃向3-(3-氨基-1,2,5-噁二唑-4-基)吡啶(1.0g,6.2mmol)的冰醋酸(16ml)和浓盐酸(5.2ml)溶液中加入CuCl₂(938mg,7mmol)和铜丝(100mg).10分钟后,于5℃下滴加亚硝酸钠(483mg,7mmol)的水(3ml)溶液.将反应混合物于0℃下再搅拌30分钟,加入氢氧化钠水溶液(2N),使pH呈碱性,混合物用乙醚萃取.将乙醚相干燥并蒸发,得到所述标题化合物的混合物.经柱色谱法(SiO₂,洗脱剂:乙酸乙酯)分离,得到230mg所述氯化物,斑点较靠上的部分.

B.3-(3-(3-苯基丙硫基)-1,2,5-噁二唑-4-基)吡啶

于室温下将氢硫化钠一水合物(0.74g,10.5mmol)加入到3-(3-氯-1,2,5-噁二唑-4-基)吡啶(1.27,7.0mmol)的DMF(30ml)溶液中并将反应混合物2搅拌1小时.加入碳酸钾(2.0g,14.5mmol)和1-溴-3-苯基丙烷(2.4g,12mmol)并将

反应混合物再搅拌24小时。加入水(50ml)并用乙醚萃取，将合并的乙醚相干燥并蒸发。经柱色谱法(SiO₂,洗脱剂:乙酸乙酯/二氯甲烷(1:1))纯化，得到所述标题化合物。

C.3-(3-(3-苯基丙硫基)-1,2,5-噁二唑-4-基)-1-甲基吡啶鎓碘化物

将碘甲烷(1ml,15mmol)加入到3-(3-(3-苯基丙硫基)-1,2,5-噁二唑-4-基)吡啶(7mmol)的丙酮溶液中，将反应混合物于室温下搅拌20小时并蒸发。

D.3-(3-(3-苯基丙硫基)-1,2,5-噁二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐

将硼氢化钠(650mg,17mmol)加到3-(3-(3-苯基丙硫基)-1,2,5-噁二唑-4-基)-1-甲基吡啶鎓碘化物(7mmol)的乙醇(99.9%,20ml)溶液中并将反应混合物于-10℃下搅拌1小时。蒸发后，将残余物溶于水中并用乙酸乙酯萃取。将干燥的有机相蒸发并将残余物经柱色谱法(SiO₂,洗脱剂:乙酸乙酯/甲醇(4:1))纯化。所述标题化合物以草酸盐的形式由丙酮中结晶出，得到170mg。M.p.106-108℃;化合物114)。

用适宜的烷基卤化物，以完全相同的方法制得下列化合物：

3-(3-(2-苯氧基乙硫基)-1,2,5-噁二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐，M.p.122-124℃; 化合物115。

3-(3-戊硫基-1,2,5-噁二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐，由3-(3-氯-1,2,5-噁二唑-4-基)吡啶、氢硫化钠和1-溴戊烷获得，M.p.123-124℃; 化合物212。

3-(3-己硫基-1,2,5-噁二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐, 由3-(3-氯-1,2,5-噁二唑-4-基)吡啶、氢硫化钠和1-溴己烷获得, M.p.111-113℃; 化合物213.

3-(3-(戊炔基硫基)-1,2,5-噁二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐, 由3-(3-氯-1,2,5-噁二唑-4-基)吡啶、氢硫化钠和1-溴-4-戊炔获得, M.p.119-120℃; 化合物214.

实施例68

1-(3-(3-吡啶基)-1,2,5-噁二唑-4-基硫基)-4-(3-(1-甲基-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)-1,2,5-噁二唑-4-基硫基)丁烷草酸盐

向3-(3-氯-1,2,5-噁二唑-4-基)-1-甲基-1,2,5,6-四氢吡啶(0.43g,2mmol)的DMF(30ml)溶液中加入氢硫化钠(0.3g,4mmol). 将反应混合物于室温下搅拌1小时, 加入碳酸钾(1g)和3-(3-(4-氯丁硫基)-1,2,5-噁二唑-4-基)-吡啶并将反应混合物于室温下搅拌过夜. 加入水(200ml)并将水相用乙醚(3×100ml)萃取, 乙醚萃取液用硫酸钠干燥并蒸发. 残余物经柱色谱法(洗脱剂: 乙酸乙酯/甲醇9:1)纯化. 用草酸将所得游离碱由丙酮中结晶出, 得到0.9g. (化合物116)M.p.127-129℃.

实施例69

1-(1-甲基四唑-5-基硫基)-4-(3-(1-甲基-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)-1,2,5-噁二唑-4-基硫基)丁烷草酸盐

向3-(3-(4-氯丁硫基)-1,2,5-噁二唑-4-基)-1-甲基-1,2,5,6-四氢吡啶(0.30g,1mmol)的DMF(30ml)溶液中加入1-甲基-5-巯基四唑(0.35g,3mmol)和碳酸钾(2g). 将反应混

合物于室温下搅拌60小时，加入1N 盐酸(200ml)并将水相用乙醚(2×100ml)萃取。将水相用固体碳酸钾碱化并用乙醚(3×100ml)萃取。将碱性萃取液中的乙醚萃取液合并并用硫酸镁干燥。将乙醚相蒸发并将残余物用草酸由丙酮中析晶，得到0.4g所述标题化合物(化合物117)；M.p.77-79℃。

实施例70

按照实施例69中所述相同的方法用所述试剂制得下列化合物。

1-(2-甲基-1,3,4-噻二唑-5-基硫基)-4-(3-(1-甲基-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)-1,2,5-噻二唑-4-基硫基)丁烷草酸盐，由3-(3-(4-氯丁硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1-甲基-1,2,5,6-四氢吡啶和2-甲基-5-巯基-1,3,4-噻二唑获得；(化合物118)M.p.102-104℃。

1-(2-噻唑啉-2-基硫基)-4-(3-(1-甲基-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)-1,2,5-噻二唑-4-基硫基)丁烷草酸盐，由3-(3-(4-氯丁硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1-甲基-1,2,5,6-四氢吡啶和2-噻唑啉-2-硫醇获得；(化合物119)M.p.116-117℃。

1-(2-苯并噁唑基硫基)-4-(3-(1-甲基-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)-1,2,5-噻二唑-4-基硫基)丁烷草酸盐，由3-(3-(4-氯丁硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1-甲基-1,2,5,6-四氢吡啶和2-巯基苯并噁唑获得；(化合物120)M.p.156-158℃。

1-(2-甲基-1,3,4-噻二唑-5-基硫基)-5-(3-(1-甲基-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)-1,2,5-噻二唑-4-基硫基)戊烷草酸盐，由3-(3-(5-氯戊硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1-甲基-

1,2,5,6-四氢吡啶和2-甲基-5-巯基-1,3,4-噻二唑获得；(化合物121)M.p.69-70℃。

1-(2-苯并噻唑基硫基)-5-(3-(1-甲基-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)-1,2,5-噻二唑-4-基硫基)戊烷草酸盐，由3-(3-(5-氯戊硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1-甲基-1,2,5,6-四氢吡啶和2-巯基苯并噻唑获得；(化合物122)M.p.116-117℃。

1-(1-甲基四唑-5-基硫基)-5-(3-(1-甲基-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)-1,2,5-噻二唑-4-基硫基)戊烷草酸盐，由3-(3-(5-氯戊硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1-甲基-1,2,5,6-四氢吡啶和1-甲基-5-巯基四唑获得；(化合物123)M.p.96-97℃。

1-(2-甲基-1,3,4-噻二唑-5-基硫基)-6-(3-(1-甲基-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)-1,2,5-噻二唑-4-基硫基)己烷草酸盐，由3-(3-(6-氯己硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基硫基)己烷草酸盐获得，所述3-(3-(6-氯己硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基硫基)己烷草酸盐由3-(3-(6-氯己硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1-甲基-1,2,5,6-四氢吡啶和2-甲基-5-巯基-1,3,4-噻二唑获得；(化合物124)M.p.85-86℃。

1-(1-甲基四唑-5-基硫基)-6-(3-(1-甲基-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)-1,2,5-噻二唑-4-基硫基)己烷草酸盐，由3-(3-(6-氯己硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1-甲基-1,2,5,6-四氢吡啶和1-甲基-5-巯基四唑获得；(化合物125)M.p.65-66℃。

1-(2-噻唑啉-2-基硫基)-6-(3-(1-甲基-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)-1,2,5-噻二唑-4-基硫基)己烷草酸盐，由3-(3-(6-氯己硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1-甲基-1,2,5,6-四氢吡啶和2-噻唑啉-2-硫醇获得；(化合物126)M.p.61-62℃。

实施例71

3-(3-甲基磺酰基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐半丙酮

将3-(3-甲磺基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐(0.25g,0.0079mol)的H₂O(10ml)溶液于冰-水浴中冷却,马上滴加过硫酸氢钾制剂(0.7g,0.00114mol)的H₂O(5ml)溶液.除去冷却浴并于5小时后加入过量的NaHSO₃.将溶液于冰-水浴中冷却,令溶液呈碱性,并将混合物用CH₂Cl₂(3×25ml)萃取.将萃取液干燥,蒸除溶剂,并将残余物经径向色谱法(5% EtOH-0.5% NH₄OH-CHCl₃)纯化,得到白色结晶状固体(0.2g).将草酸盐于丙酮中重结晶,得到无色结晶. M.p.96-97.5℃(化合物127).元素分析和NMR确定,所述盐含有0.5mol丙酮.元素分析: C₉H₁₃,N₃O₂S-C₂H₂O₄-0.5C₃H₆O, C,H,N;
理论值: C,39.68;H,4.79;N,11.10;
实测值: C,39.52;H,4.85;N,11.19.

3-(3-[2-(1-吡咯烷基)乙氧基]-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶二草酸盐

将NaH(0.0075mol)的THF(25ml)悬浮液用2-羟乙基吡咯烷(1ml,0.0086mol)处理并于30分钟后加入(化合物127)(0.6g,0.0023mol)的游离碱.再过1小时后,加入H₂O(2ml)并将溶剂蒸除.将残余物悬浮于H₂O中并用CH₂Cl₂(3×25ml)萃取.将萃取液干燥,蒸除溶剂,并将残余物经径向色谱法(20% EtOH-2% NH₄OH-CHCl₃)纯化,得到草黄色液体(0.4g).将所述二草酸盐于EtOH中重结晶,得到白色固体. M.p.186-188℃(化合物128).元素分析: C₁₄H₂₂,N₄OS-2C₂H₂O₄,C,H,N;

理论值：C,45,57;H,5,52;N,11,81;

实测值：C,45.53;H,5.50;N,11.61.

实施例 72

3-(3-(3-(5-甲基-2-噻吩基)-1-丙氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐

将氢氧化钠(10.2mol)加入到3-(5-甲基-2-噻吩基)-1-丙醇(4.0g,25.5mmol)的THF(40ml)溶液中。将混合物于室温下搅拌1小时,马上向反应混合物中滴加3-(3-氯-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶(1.0g,5.1mmol)的THF(10ml)溶液。于室温下搅拌过夜后,将反应用水骤冷,然后用乙醚萃取。有机相用NaCl/Na₂SO₄干燥,然后蒸发,得到3-(3-(5-甲基-2-噻吩基)丙氧基-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶的粗产物。将3-(3-(5-甲基-2-噻吩基)丙氧基-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶(1.0g,3.2mmol)和碘甲烷(2.3g,16.0mmol)的60ml丙酮溶液回流过夜,将溶液蒸发,得到1.5g季铵化产物。向所述季铵化产物(1.5g)的乙醇(30ml)溶液中小心地加入硼氢化钠(0.6g,16.0mmol),将反应蒸发并将所得残余物溶于水,用二氯甲烷(3×100ml)萃取。有机相用NaCl/Na₂SO₄干燥,然后蒸发,残余物经径向色谱法纯化,用0.5% NH₄OH/5.0% EtOH的CHCl₃溶液洗脱。由所述草酸盐制得337mg所述标题化合物。M.p.134-137℃。(化合物129)

用所述的醇替代3-(5-甲基-2-噻吩基)-1-丙醇。以上述相同的方法制得下列化合物:

3-(3-((5-丙基-2-噻吩基)甲氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐(化合物130), 由(5-丙基-2-噻吩基)-甲醇制得. M.p.134-135℃.

3-(3-(3-(5-戊基-2-噻吩基)-1-丙氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐(化合物131), 由3-(5-戊基-2-噻吩基)-1-丙醇制得. M.p.138-140℃.

3-(3-(3-(2-噻吩基硫基)-1-丙氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐(化合物132), 由3-(2-噻吩基硫基)-丙醇制得. M.p.102-110℃.

实施例73

3-(3-(3-(2-噻吩基)-1-丙硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐

将3-(3-氯-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶(22.0g,10.1mmol)的DMF(10ml)溶液冷却至5℃, 马上向反应中加入碳酸钾(2.8g,20.2mmol)和氢硫化钠一水合物(1.5g,20.2mmol). 搅拌1小时, 然后向反应中加入碳酸钾(1.4g,10.1mmol)和3-(2-噻吩基)-1-氯-丙烷(1.8g,11.2mmol)的DMF(5ml)溶液并于室温下搅拌1小时. 将反应用水骤冷, 然后用二氯甲烷(3×75ml)萃取. 有机相用NaCl/Na₂SO₄干燥, 然后蒸发. 残余物经闪式色谱法纯化, 用1:1乙酸乙酯/己烷洗脱, 得到1.0g 3-(3-(3-(2-噻吩基)-1-丙硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)吡啶. 如实施例72中所述进行季铵化作用和还原作用.(化合物133)M.p.98-100℃.

用所述烷基卤化物, 以上述完全相同的方法制得下列化合物:

3-(3-(2-噻吩基甲硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐(化合物134), 用(2-噻吩基)-氯代甲烷; M.p.131-135℃.

3-(3-(3-(2-噁唑烷酮-3-基)-1-丙硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐(化合物135), 用3-(2-噁唑烷酮-3-基)-1-氯代丙烷; M.p.104-109℃.

3-(3-(3-(2-噻唑烷酮-3-基)-1-丙硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐(化合物136), 用3-(2-噻唑烷酮-3-基)-1-氯代丙烷; M.p.75-81℃.

3-(3-(5-戊基-2-噻吩基)甲硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐(化合物137), 用(5-戊基-2-噻吩基)氯代甲烷; M.p.143-146℃.

(R)-(+)-3-(3-(3-(4-苄基-2-噁唑烷酮-3-基)-1-丙硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐(化合物138), 用(R)3-(4-苄基-2-噁唑烷酮-3-基)-1-氯代丙烷; M.p.124-133℃.

(S)-(-)-3-(3-(3-(4-苄基-2-噁唑烷酮-3-基)-1-丙硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐(化合物138), 用(S)3-(4-苄基-2-噁唑烷酮-3-基)-1-氯代丙烷; M.p.132-135℃.

(4R,5S)-3-(3-(3-(4-甲基-5-苯基-2-噁唑烷酮-3-基)-1-丙硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐(化合物140), 用(4R,5S)3-(4-甲基-5-苯基-2-噁唑烷酮-3-基)-1-氯代丙烷; M.p.102-106℃.

(S)-3-(3-(3-(4-异丙基-2-噁唑烷酮-3-基)-1-丙硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐(化合

物 141), 用(S)3-(4-异丙基-2-噁唑烷酮-3-基)-1-氯代丙烷; M.p.75-79℃.

(S)-3-(3-(3-(4-乙基-2-噁唑烷酮-3-基)-1-丙硫基)-1,2,5-噁二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐(化合物 142), 用(S)3-(4-乙基-2-噁唑烷酮-3-基)-1-氯代丙烷; M.p.69-71℃.

(S)-3-(3-(3-(4-(2-丁基)-2-噁唑烷酮-3-基)-1-丙硫基)-1,2,5-噁二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐(化合物 143), 用(S)3-(4-(2-丁基)-2-噁唑烷酮-3-基)-1-氯代丙烷; M.p.77-80℃.

3-(3-(3-(4-丙基-2-噁唑烷酮-3-基)-1-丙硫基)-1,2,5-噁二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐(化合物 144), 用(S)3-(4-丙基-2-噁唑烷酮-3-基)-1-氯代丙烷; M.p.65-68℃.

实施例 74

A.4-甲基-1-(苯氧羰基)-1,4-二氢吡啶

于氮气氛下, 在 500ml 无水三口瓶中, 将碘化铜(0.28g, 1.5mmol)和二甲亚砜(8ml)的 30ml 无水 THF 溶液于室温下搅拌 10 分钟. 向反应中加入吡啶(2.43ml, 30mmol)的 120ml 无水 THF 溶液, 然后冷却至 -25℃. 经加液漏斗向反应中加入氯甲酸苯酯(3.9ml, 30mmol)的 10ml 无水 THF 溶液(加料的后立即产生粘稠状褐色沉淀). 将混合物搅拌 15 分钟, 用注射器向混合物中加入甲基氯化镁(10ml, 30mmol), 同时所述褐色沉淀溶解. 将反应于 -25℃ 下搅拌 20 分钟, 然后于室温下搅拌 20 分钟. 向反应中加入 20% NH₄Cl(aq)(70ml), 然后混合物用 150ml 乙醚萃取. 有

机萃取液用40ml 20% $\text{NH}_4\text{Cl}(\text{aq})/\text{NH}_4\text{OH}(1:1)$ 、水、10% $\text{HCl}(\text{aq})$ 、水和盐水洗涤。有机层用 $\text{NaCl}/\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥、过滤并浓缩，得到5.9g黄色油状物。Kugelrohr 蒸馏 (bp.150-170 $^\circ\text{C}$, 1mmHg)，得到4.9g(77%)所需化合物(A)。

B.3-甲酰基-4-甲基-1-(苯氧羰基)-1,4-二氢吡啶

氮气氛下于50ml烧瓶中，将DMF(7.44ml, 97mmol)的10ml二氯甲烷溶液冷却至0 $^\circ\text{C}$ 。向所述溶液中缓慢地加入磷酰氯(4.5ml, 48mmol)，将所述溶液于室温下搅拌30分钟。于0 $^\circ\text{C}$ 氮气氛下，在100ml两口瓶中将(A)(4.7g, 22mmol)的40ml二氯甲烷溶液进行搅拌。用移液管将DMF/磷酰氯溶液转移到另一个漏斗中，然后缓慢地加入到所述(A)/二氯甲烷溶液中。除去冰浴，并将反应于室温下搅拌20小时。将反应冷却至0 $^\circ\text{C}$ ，马上经另一个漏斗小心地加入乙酸钾(15g)的50ml水溶液，然后另混合物回流20分钟。分出二氯甲烷层，然后用100ml二氯甲烷萃取多次。将有机相合并，然后用40ml水、 $\text{K}_2\text{CO}_3(\text{aq})$ 、水和盐水洗涤，用 $\text{NaCl}/\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥。将有机相于旋转蒸发仪上浓缩，得到4g褐色油状物。经硅胶闪式色谱法进行纯化，用乙酸乙酯/己烷洗脱，得到2.0g(37%)所需化合物(B)。

C.4-甲基-3-吡啶甲醛

于氮气氛下，将甲醇(85ml)、三乙胺(1.4g)和(B)(5.0g, 20.6mmol)加到250ml烧瓶中，将溶液回流3小时，然后将反应浓缩并向烧瓶中加入5% Pd/C(0.5g)和甲苯(85ml)。将混合物回流2小时，然后冷却至室温。过滤除去5% Pd/C并将滤液浓缩。

所得油状物经硅胶闪式色谱法进行纯化,用乙酸乙酯/己烷洗脱,得到1.3g(47%)(C).

D. α -氨基- α -(3-(4-甲基吡啶基)乙腈

于氮气氛下250ml烧瓶中,将氰化钾(7.3g,112.6mmol)和氯化铵(6.0g,112.6mmol)溶于水(150ml)中.向反应中加入(C),将其于室温下搅拌过夜.反应混合物用乙酸乙酯(3×100 ml)萃取,将有机萃取液合并,用NaCl/Na₂SO₄干燥,然后浓缩,得到11g红色油状物(D).将其直接用于下步反应.

E.3-(3-氯-1,2,5-噻二唑-4-基)-4-甲基吡啶

于氮气氛下,将一氯化硫(73.5mmol,5.9ml)的DMF(90ml)溶液置于250ml烧瓶中并冷却至-25℃.经加液漏斗向反应中加入(D)(3.6g,24.5mmol)的DMF(10ml)溶液,令反应搅拌过夜.温热至室温后,向反应中加入水(30ml)和乙醚(60ml)并分出乙醚层,然后丢弃.用50% NaOH(aq)将反应碱化,然后用乙醚(4×90 ml)萃取.将有机萃取液合并,用NaCl/Na₂SO₄干燥并浓缩,得一褐色油状物.所述油状物用100g硅胶经闪式色谱法纯化,用0.05% NH₄OH/0.5%乙醇的氯仿溶液洗脱,得到2g(38%)(E).

F.3-(3-甲氧基-1,2,5-噻二唑-4-基)-4-甲基吡啶

于氮气氛下,在25ml烧瓶中制备钠(0.32g,14mmol)的甲醇(10ml)溶液.向反应中加入(E)(0.6g,2.8mmol)并于50℃加热3小时,然后于室温下搅拌过夜.于旋转蒸发仪上浓缩,然后将所得固体溶于1N HCl(aq)中并用乙醚洗涤.水

层用5N NaOH(aq)碱化，然后用二氯甲烷(4 × 50ml)萃取。合并的有机萃取液用NaCl/Na₂SO₄干燥并浓缩，得到344mg油状物(F)(60%)。

G.3-(3-甲氧基-1,2,5-噻二唑-4-基)-4-甲基吡啶鎓碘化物

于氮气氛下，在250ml烧瓶中将(F)(3335mg,1.6mmol)、碘甲烷(1.14g,8.0mmol)和丙酮(100ml)的混合物于室温下搅拌过夜。将反应于旋转蒸发仪上浓缩，得到500mg黄色固体(G)。将其直接用于下一步反应。

H.1,2,5,6-四氢-3-(3-甲氧基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,4-二甲基吡啶富马酸盐

于氮气氛下，在50ml烧瓶中将硼氢化钠(3000mg,8.0mmol)加到(G)(1.6mmol)和乙醇(15ml)溶液中，将反应于室温下搅拌过夜。将反应于旋转蒸发仪上浓缩，将所得固体溶于1N HCl(aq)(75ml)，然后用乙醚洗涤。将水层碱化，然后用二氯甲烷(4 × 75ml)萃取，合并的有机萃取液用NaCl/Na₂SO₄干燥并浓缩，得到一油状物，将其经色谱法(硅胶，用NH₄OH/乙醇的氯仿溶液洗脱)纯化，得到91mg。以富马酸盐的形式分离出130.4mg。M.p.99-105℃。元素分析：C₁₄H₁₉N₃O₅S，理论值：C:49.26;H:5.61;N:12.31。实测值：C:49.11;H:5.53;N:12.03。化合物145。

实施例75

用己醇替代甲醇，以实施例74F至H所述完全相同的方法制得下列化合物：

3-(3-己氧基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1,4-二甲基吡啶草酸盐。M.p.109-111℃；元素分析： $C_{17}H_{27}N_3O_5S$ ，理论值：C:52.97；H:7.06；N:10.70。实测值：C:53.17；H:6.88；N:10.98。化合物146。

实施例76

A. α -氨基- α -(6-甲基-3-吡啶基)乙腈

向氰化钾(6.96g,1.07mmol)和氯化铵(5.72g,107mmol)的水(5ml)溶液中加入6-甲基-3-吡啶甲醛(8.68g,71.5mmol)并将反应混合物于室温下搅拌18小时。反应混合物用50% NaOH碱化并用乙酸乙酯萃取。将有机相干燥(MgSO₄)并蒸发，得到7g所需产物的粗产物。直接利用此产物而无需纯化。

B. 3-(3-氯-1,2,5-噻二唑-4-基)-6-甲基吡啶

室温下将一氯化硫(11.7ml,142mmol)的DMF(50ml)溶液缓慢地加入到 α -氨基- α -(6-甲基-3-吡啶基)乙腈(7g,47mmol)溶液中。将反应混合物搅拌18小时，此后用50% NaOH碱化并用乙醚萃取。将乙醚相干燥(MgSO₄)并蒸发，残余物经柱6色谱法(洗脱剂：EtOAc:CH₂Cl₂(1:1))纯化，得到所需产物，产率为5.30g(54%)。

C. 3-(3-己硫基-1,2,5-噻二唑-4-基)-6-甲基吡啶

于室温下将氢硫化钠一水合物(0.33g,4.4mmol)加到3-(3-氯-1,2,5-噻二唑-4-基)-6-甲基吡啶(0.85g,4mmol)的DMF(20ml)溶液中并将反应混合物搅拌1小时。加入碳酸钾(1.65g,12mmol)和1-溴代己烷(0.99g,6mmol)并将反应混合

物再搅拌24小时。加入HCl并将反应混合物用乙醚萃取一次。水相用50% NaOH碱化并用乙醚萃取。将乙醚相干燥并蒸发，得到所述标题化合物粗品。

D.3-(3-己硫基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,6-二甲基吡啶鎓碘化物

将碘甲烷(1ml,15mmol)加到3-(3-己硫基-1,2,5-噻二唑-4-基)-6-甲基吡啶(4mmol)的丙酮(5ml)溶液中并将反应混合物于室温下搅拌20小时。将反应混合物蒸发，得到粗产物，无需进一步纯化将其直接用于下一步反应。

E.3-(3-己硫基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1,6-二甲基吡啶草酸盐

氮气气氛下，于-10℃下将硼氢化钠(380mg,10mmol)加到3-(3-己硫基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,6-二甲基吡啶鎓碘化物(4mmol)的乙醇(99.9%,20ml)溶液中。将反应混合物于-10℃下搅拌1小时，蒸发后，将残余物溶于水并用乙酸乙酯萃取。将干燥的有机相蒸发并将残余物经柱色谱法(洗脱剂：EtOAc:MeOH(4:1))纯化。所述标题化合物以草酸盐的形式由丙酮中结晶出，于丙酮中重结晶，得到700mg所需产物。M.p.127-128℃(化合物147)。

实施例77

利用适宜的烷基溴化物替代1-溴代己烷，以实施例76C-E中所述相同的方法，制得下列化合物：

3-(3-戊硫基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1,6-二甲基吡啶草酸盐；M.p.112-113℃(化合物148)。

3-(3-(4-氟基苄硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1,6-二甲基吡啶草酸盐; M.p.74-76℃(化合物149).

3-(3-(4-氟基丁硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1,6-二甲基吡啶草酸盐; M.p.99-101℃(化合物150).

3-(3-丁硫基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1,6-二甲基吡啶草酸盐; M.p.119-120℃(化合物151).

3-(3-乙硫基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1,6-二甲基吡啶草酸盐; M.p.154-155℃(化合物152).

3-(3-(4-戊炔基硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1,6-二甲基吡啶草酸盐; M.p.111-113℃(化合物153).

3-(3-(3-苯基丙硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1,6-二甲基吡啶草酸盐; M.p.125-126℃(化合物154).

实施例78

A.3-(3-己氧基-1,2,5-噻二唑-4-基)-6-甲基吡啶

将氢氧化钠(0.72g,15mmol)溶于无水THF(20ml)和1-己醇(1.53g,15mmol)中并加入3-(3-氯-1,2,5-噻二唑-4-基)-6-甲基吡啶(1.06g,5mmol)的无水THF(15ml)溶液.将反应混合物搅拌2小时,加入水后,混合物用乙醚萃取,并将乙醚相干燥并蒸发.残余物为所述标题化合物的粗产物,无需进一步纯化将其直接用于小一步反应.

B.3-(3-己氧基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1,6-二甲基吡啶草酸盐

用实施例76D-E中所述相同的方法制得, M.p.99-100℃(化合物155).

实施例 79

用适宜的醇替代1-己醇，以实施例78中所述相同的方法制得下列化合物：

3-(3-戊氧基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1,6-二甲基吡啶草酸盐； M.p.122-123℃ (化合物156)。

3-(3-丁氧基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1,6-二甲基吡啶草酸盐； M.p.133-134℃ (化合物157)。

3-(3-(4-戊烯基氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1,6-二甲基吡啶草酸盐； M.p.133-134℃ (化合物158)。

3-(3-己炔基氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1,6-二甲基吡啶草酸盐； M.p.126-128℃ (化合物159)。

3-(3-乙氧基-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1,6-二甲基吡啶草酸盐； M.p.128-129℃ (化合物160)。

实施例 80

3-(3-(3-羧基丙硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶

将3-(3-(3-羧基丙硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶盐酸盐(0.70g,2mmol)的浓盐酸(10ml)溶液回流加热6小时。将反应混合物于减压下蒸发，残余物溶于水中并用氢氧化钠溶液中和，得到所述标题化合物，产率为80%。 M.p.99-101℃ (化合物258)。

以完全相同的方法制得下列化合物：

3-(3-(3-羧基丙氧基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶； M.p.113-116℃ (化合物259)。

3-(3-(5-羧基戊硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶; M.p.110-112℃ (化合物260).

实施例81

3-(3-(5-巯基戊硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶

向3-(3-(5-氯戊硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶(0.31g,1mmol)的二甲基甲酰胺(5ml)溶液中加入氢硫化钠(0.35g,5mmol)并将混合物于室温下搅拌48小时。加入水并将游离的碱用乙醚萃取。所述游离碱以草酸盐的形式由丙酮中结晶出,产率为50%。M.p.106-107℃ (化合物261)。

以完全相同的方法制得下列化合物:

3-(3-(6-巯基己硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐; M.p.105-106℃ (化合物262)。

3-(3-(4-巯基丁硫基)-1,2,5-噻二唑-4-基)-1,2,5,6-四氢-1-甲基吡啶草酸盐; M.p.142-144℃ (化合物263)。