

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发 明 专 利 说 明 书

专利号 ZL 01809616.6

[51] Int. Cl.

C07D 249/08 (2006.01)
C07D 249/12 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)

[45] 授权公告日 2006 年 1 月 18 日

[11] 授权公告号 CN 1237055C

[51] Int. Cl. (续)

C07D 405/04 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)
C07D 409/10 (2006.01)
C07D 417/10 (2006.01)
C07D 401/10 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 405/10 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 495/04 (2006.01)
A61K 31/41 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/4155 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)

A61K 31/517 (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01)
A61K 31/416 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)
A61K 31/4725 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)
A61P 25/14 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)

[22] 申请日 2001.5.17 [21] 申请号 01809616.6

权利要求书 5 页 说明书 51 页

[30] 优先权

[32] 2000. 5. 19 [33] JP [31] 148419/00

[32] 2001. 2. 23 [33] JP [31] 47921/01

[86] 国际申请 PCT/JP2001/004128 2001. 5. 17

[87] 国际公布 WO2001/087855 日 2001. 11. 22

[85] 进入国家阶段日期 2002. 11. 18

[71] 专利权人 山之内制药株式会社

地址 日本东京

[72] 发明人 户部贵彦 菅根隆史 滨口涉

岛田逸郎 前野恭一 宫田淳司

铃木健师 小原厚行 森田琢磨

君塚哲也 M·阿尔特

H·格赖英纳

审查员 欧 存

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司

代理人 胡 焯

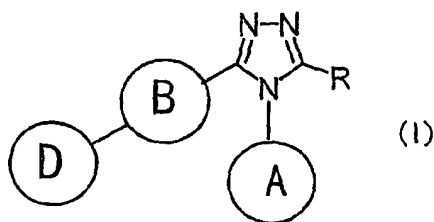
[54] 发明名称

三唑衍生物

[57] 摘要

本发明涉及可作为医药品使用的具有甘氨酸转运剂抑制活性的三唑衍生物和新颖的三唑衍生物。本发明的三唑衍生物具备优良的甘氨酸转运剂抑制活性，作为治疗药物有用。

1.下述通式(1)表示的三唑衍生物或其制药学上允许的盐在制备甘氨酸转运剂的抑制剂上的用途,



5

式中符号的含义如下所述:

A 环表示 (1) 可取代的芳香族烃环, (2) 可取代的苯环或可与杂环缩合的脂肪族烃环, (3) 可取代的具有 1 或 2 个作为成环杂原子的氮原子、除此之外具有 1 个作为杂原子的氧原子或硫原子的可与苯环缩合的 5 元杂环, 或 (4) 可取代的具有 1 个作为成环原子的氮原子、除此之外具有 1 个作为杂原子的氧原子或硫原子的可与苯环缩合的 6 元杂环,

B 环和 D 环可以相同也可以不同, 表示可取代的芳香族烃环、可取代的脂肪族烃环或可取代的杂环,

R 表示 H、卤代低级烷基、可取代的芳基、可取代的杂环、可取代的环烷基或 $-[A1K1]_m-X-[A1K2]_n-Y-R^1$,

R^1 表示 H、OH、氰基、可取代的芳基、可取代的杂环、可取代的环烷基或低级烷氧基,

X 表示键、氧原子、 $-S(O)_q-$ 或 $-N(R^2)-$,

Y 表示键、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)-N(R^3)-$ 、 $-Z_1-A1K3-$ 或 $-N(R^3)-A1K3-C(O)-$,

但是, Y 为键时, R^1 表示 OH 及低级烷氧基以外的基团,

A1K1 和 A1K2 可以相同也可以不同, 表示低级亚烷基、低级亚烯基或低级亚炔基,

m 及 n 可以相同也可以不同, 表示 0 或 1,

但是, X 为键时, $m+n=1$,

Z_1 表示 $-S(O)_q-$ 、 $-N(R^3)-$ 、 $-C(O)-$ 或 $-C(O)-N(R^3)-$,

A1K3 表示低级亚烷基,

R^2 和 R^3 可以相同也可以不同, 表示 H 或低级烷基,

q 表示 0、1 或 2,

A 环、B 环、D 环、R、 R^1 中的取代基为 Rb' 、 Rf 、 Rd 、 Re 表示的基团或通过氮原子结合的杂环基,

- 5 Rd 和 Re 可以相同也可以不同, 表示 H、卤原子、低级烷基、低级烷氧基、OH、低级烷基、卤代低级烷基、苯基、卤代低级烷基-0-、可被低级烷基取代的氨基或 $-N(R^8)C(O)-R^9$,

R^8 和 R^9 可以相同也可以不同, 表示 H 或低级烷基,

Rf 表示 Rb 表示的基团、羰基或芳基,

- 10 Rb 表示卤原子、可被以下所示的取代基取代的低级烷基、低级炔基、卤代低级烷基、杂环、杂环-0-、氰基、硝基、卤代低级烷基-0-、低级烷氧基、-0-低级亚烷基- $N(R^3)$ -低级亚烷基- $C(O)O-R^6$ 、 Z_2-R^6 或 Z_3-R^7 , 低级烷基的取代基为 OH、氰基、低级烷氧基或可被低级烷基取代的氨基,

Z_2 表示 $-S(O)_q-$ 、 $-N(R^3)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)-N(R^3)-$ 、 $-N(R^3)-C(O)-$ 、

- 15 $C(O)-S(O)_q-$ 、 $-N(R^3)-S(O)_q-$ 或 $-C(O)O-$,

Z_3 表示 $-N(R^3)-$ 或 $-N(R^3)-C(O)-$,

R^3 表示 H 或低级烷基,

R^6 表示 H、低级烷基或芳基,

R^7 表示 OH 或低级烷氧基,

- 20 q 表示 0、1 或 2,

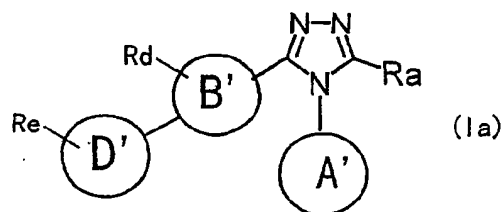
Rb' 表示卤原子、可被以下所示的取代基取代的低级烷基、卤代低级烷基、杂环、杂环-0-、氰基、硝基、卤代低级烷基-0-、低级烷氧基、-0-低级亚烷基- $N(R^3)$ -低级亚烷基- $C(O)O-R^6$ 、 $-N(R^3)-R^7$ 、 $Z_2'-R^6$ 或 Z_3-R^7 , 低级烷基的取代基为 OH、氰基、低级烷氧基或可被低级烷基取代的氨基,

- 25 Z_2' : $-S(O)_q-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)-N(R^3)-$ 、 $-N(R^3)-C(O)-$ 、 $-C(O)-S(O)_q-$ 、 $-N(R^3)-S(O)_q-$ 或 $-C(O)O-$,

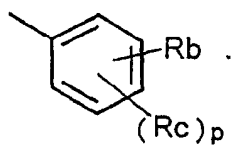
R^3 、 Z_3 、 R^6 、 R^7 和 q 与上述含义相同。

2. 权利要求 1 所述的三唑衍生物或其制药学上允许的盐在制备改善学习障碍剂上的用途。

- 30 3. 下述通式(1a)表示的三唑衍生物及其盐,



式中符号的含义如下所述：



A'环表示(1)式
 的基团的取代基取代的萘，(2)可被1或2个选自Rf表示
 的基团的取代基取代的萘，(3)可被1或2个选自Rf表示的基团的取代基取代
 5 的苯环或可与杂环缩合的脂肪族烃环，(4)可被1或2个选自Rf表示的基团的
 取代基取代的具有1或2个作为成环杂原子的氮原子、除此之外具有1个作为
 杂原子的氧原子或硫原子的可与苯环缩合的5元杂环，或(5)可被1或2个选
 自Rf表示的基团的取代基取代的具有1个作为成环原子的氮原子、除此之外
 具有1个作为杂原子的氧原子或硫原子的可与苯环缩合的6元杂环，

10 B'环表示苯或含氮单杂环，

D'环表示苯或杂环，

但是，A'、B'和D'不能同时表示苯环，

Ra 表示卤代低级烷基、可取代的杂环、可取代的环烷基或-[A1K1]_m-X-
 [A1K2]_n-Y-R¹，

15 R¹表示H、OH、氰基、可取代的芳基、可取代的杂环、可取代的环烷基或
 低级烷氧基，

X表示键、氧原子、-S(O)_q-或-N(R²)-，

Y表示键、-C(O)-、-C(O)-N(R³)-、-Z₁-A1K3-或-N(R³)-A1K3-C(O)-，

但是，Y为键时，R¹表示OH及低级烷氧基以外的基团，

20 A1K1和A1K2可以相同也可以不同，表示低级亚烷基、低级亚烯基或低级
 亚炔基，

m及n可以相同也可以不同，表示0或1，

但是，X为键时，m+n=1，

Z₁表示-S(O)_q-、-N(R³)-、-C(O)-或-C(O)-N(R³)-，

25 A1K3表示低级亚烷基，

R^2 和 R^3 可以相同也可以不同, 表示 H 或低级烷基,

R_b 、 R_d 、 R_e 、 R_f 的含义与权利要求 1 中相同,

p 表示 0 或 1,

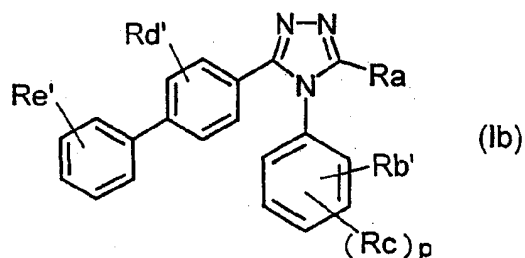
q 表示 0、1 或 2, R_c 表示低级烷基或卤原子,

5 但是, A' 环表示被低级烷氧基取代的苯时、 B' 环为苯环时, R_d 表示 H 以外的基团,

R_a 、 R^1 中的取代基为 R_b' 、 R_f 、 R_d 、 R_e 表示的基团或通过氮原子结合的杂环基, 其中 R_b' 、 R_f 、 R_d 、 R_e 的定义与权利要求 1 中相同。

4. 下述通式 (1b) 表示的三唑衍生物或其盐,

10



式中符号的含义如下所述:

R_a 、 R_c 和 p 与权利要求 3 所述的式 (1a) 的化合物中的基团含义相同,

R_b' 的定义与权利要求 1 中相同,

15 R_d' 表示 H、低级烷氧基、OH 或低级烷基,

R_e' 表示 H、卤原子、低级烷氧基、卤代低级烷基、卤代低级烷基-0-或 $N(R^8)C(O)-R^9$,

R^8 和 R^9 与权利要求 3 所述的式 (1a) 的化合物中的基团含义相同,

20 但是, (1) R_a 为低级烷基、 $p=0$ 时, R_b' 为低级烷基、低级烷氧基或卤原子时, R_d' 或 R_e' 中的至少一个表示 H 以外的基团、 R_e' 为 H 时, R_d' 表示低级烷基以外的基团, (2) R_a 为 α -苯乙烯基、 R_d' 及 R_e' 为 H、且 $p=0$ 时, R_b' 表示低级烷基、低级烷氧基以外的基团, (3) R_a 为 2-呋喃基、 R_d' 及 R_e' 为 H、且 $p=0$ 时, R_b' 表示低级烷基以外的基团,

但是, 以 R_b' 表示的杂环表示通过环中的碳原子与苯环结合而形成的环。

25 5. 如权利要求 3 所述的三唑衍生物或其盐, 通式 (1a) 表示的三唑衍生物

中，B'环为含氮单杂环，D'环为苯环，Rf 为卤原子、低级烷基、低级烷氧基、芳基、氰基、氨基甲酰基或羰基。

6. 5-[4-(2,6-二氟苯基)-5-异丙基-1,2,4-三唑-3-基]-2-苯基吡啶、
4-[3-异丙基-5-(6-苯基吡啶-3-基)-4H-1,2,4-三唑-4-基]-2,1,3-苯并噁二
5 唑、3-[3-(3-甲氧基丙基)-5-(6-苯基吡啶-3-基)-4H-1,2,4-三唑-4-基]-2-甲
基苯甲腈、3-[3-乙基-5-(6-苯基吡啶-3-基)-4H-1,2,4-三唑-4-基]-2-甲基苯
甲腈、2-{3-[N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基氨基]-5-(6-苯基吡啶-3-基)-4H-
1,2,4-三唑-4-基}苯甲腈或 4-(2,1,3-苯并噁二唑-4-基)-N-(2-甲氧基乙
基)-N-甲基-5-(6-苯基吡啶-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基-胺或其盐。
- 10 7. 以权利要求 3 或 4 所述的三唑衍生物为有效成分的医药组合物。

三唑衍生物

5 技术领域

本发明涉及作为甘氨酸转运剂活性抑制剂的以三唑衍生物为有效成分的医药组合物，以及具有甘氨酸转运剂活性抑制剂作用的新颖的三唑衍生物。

背景技术

10 已知在中枢和末梢神经系统中，甘氨酸是兴奋性和抑制性神经传递物质。这些功能介导两种不同的受体，在这些受体介导的神经传递的调节上与甘氨酸转运剂有关系。抑制性神经传递物的功能主要是介导存在于脊髓、脑干的马钱子碱敏感性甘氨酸受体。另一方面，作为兴奋性神经传递物质的功能介导已知作为谷氨酸受体亚型的 N-甲基-D-天冬氨酸 (NMDA) 受体。在 NMDA 受体上的甘氨酸
15 酸已发现是作为激动剂 (Johnson, J. W. 和 Asher, P., Glycine potentiates the NMDA response in cultured mouse brain neurons, Nature, 325, 529-531, (1987))。NMDA 受体广泛分布在脑内，特别多存在于大脑皮层和海马。

神经传递物质转运剂通过从细胞内获得神经传递物质在突触间隙中对神经传递物质浓度的调节起很大的作用。并且，通过从前突触末端获取将有助于
20 它的再利用。神经传递物质转运剂功能的调节通过调节突触间隙中的神经传递物质浓度对起因于神经功能异常的各种病症的治疗有用。

甘氨酸转运剂 (GLYT) 于 1992 年被首次克隆 (Guastella, J. 等, Cloning, expression, and localization of a rat brain high-affinity glycine transporter, Proc. Natl. Acad. Sci., 89, 7189-93, 1992)，迄今为止已确认
25 GLYT1 和 GLYT2 两种 (Liu, Q. R., 等, Cloning and expression of a spinal cord-and brain-specific glycine transporter with novel structural features, J. Biol. Chem., 268, 22802-8, 1993)。此外，据报道在 GLYT1 中有几个接合变异体 (Kim, K. M. 等, Cloning of the human glycine transporter type 1: molecular and pharmacological characterization of novel isoform

variants and chromosomal localization of the gene in the human and mouse genomes, *Mol. Pharmacol.*, 45, 608-17, 1994)。

发现 GLYT1 在脊髓、小脑、间脑和网膜中密度较高，同时发现在嗅球和大脑半球中的密度较低，能够调节 NMDA 受体的功能 (Smith, K. E., 等, Cloning and
5 expression of a glycine transporter reveal colocalization with NMDA receptors, *Neuron*, 8, 927-35, 1992, Guastella, J. 等, Guastella, J. 等, Cloning, expression, and localization of a rat brain high-affinity glycine transporter, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 89, 7189-93, 1992, 以及 Bergeron, R. 等, Modulation of NMDA receptor function by glycine
10 transporter, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 95, 15730-15734, 1998)。Javitt 等报道作为甘氨酸转运剂的抑制剂的甘氨酸十二烷基酰胺 (GDA) 抑制由 NMDA 受体抑制剂 phencyclidine (PCP) 诱发的小鼠运动亢进 (Javitt, D. C., 等 Reversal of phencyclidine-induced hyperactivity by glycine and the glycine uptake inhibitor glycinedodecylamine, *Neuropsychopharmacology*, 17, 202-
15 4, 1997)。

另一方面，由于 GLYT2 仅存在于脊髓、脑干和小脑中 (Goebel, D. J., Quantitative gene expression of two type of glycine transporter in the rat central nervous system, *Mol. Brain Res.*, 40, 139-42, 1996, Zafra, F., 等, Glycine transporter are differentially expressed among CNS cell, *J. Neurosci.*, 15, 3952-69, 1995)，所以认识到 GLYT2 与马钱子碱敏感性甘氨酸受体的功能调节有关。GLYT2 的抑制可介导马钱子碱敏感性甘氨酸受体功能的增强作用，引起脊髓痛觉传送的减弱 (Yaksh, T. L., Behavioral and autonomic correlates of the tactile evoked allodynia produced by spinal glycine inhibition: effects of modulatory receptor systems and excitatory amino
25 acid antagonists, *Pain*, 37, 111-123, 1989)。

而且，脊髓马钱子碱敏感性受体功能的增强对痉挛、肌阵挛、癫痫等肌肉收缩异常的治疗有用 (Truong, D. D., 等, Glycine involvement in DDT-induced myoclonus. *Movement Disorders*. 377-87, 1988, 以及 Becker, C. M., 等, Disorders of the inhibitory glycine receptor: the spastic mouse,

FASEB J. 42767-2774, 1990)。痉挛与癫痫、脑血管损害、头部外伤、多发性硬化症、脊髓损伤、张力障碍等神经障碍及损伤有关。

已知 NMDA 受体与种种病症有关, 还暗示 NMDA 受体的功能低下和精神分裂症相关 (Javitt, D. C. 和 Zukin, S. R. Recent advances in the phencyclidine
5 model of schizophrenia, American Journal of Psychiatry, 148, 1301-8, 1991)。据报道, 让精神分裂症患者服用大量甘氨酸, 可改善阴性症状 (Heresco-Levy U. 等, Double-blind, placebo-controlled, crossover trial of glycine adjuvant therapy for treatment-resistant schizophrenia, Br J
Psychiatry, 169, 610-7, 1996)。

10 并且, 记忆、学习的神经细胞水平的模型的长期增强与 NMDA 受体的活化有关 (Collingridge, G. L. 和 Bliss, T. V., NMDA receptors-their role in long-term potentiation. Trends. Neurosci., 10, 288-93, 1987), NMDA 受体拮抗剂可使动物出现健忘的现象 (Morris, R. G., Andersen, E., Lynch, G. S. 和 Braudy, M., Selective impairment of learning and blockade of long-term
15 potentiation by an NMDA receptor antagonist, AP5, Nature, 319, 774-6, 1986 以及 Benvenga, M. J., 和 Theodore, C. S., Annesic effect of the novel anticonvulsant MK-801, Pharmacol Biochem Behav., 30, 205-207, 1988)。由此可知, NMDA 受体在记忆、学习上起着非常重要的作用。

另有报道, 阿耳茨海默型痴呆患者的 NMDA 受体的功能低下 (Ninomiya, H.
20 等, [³H]N-[1-(2-噻吩基)-环己基]-3, 4-哌啶 ([³H]TCP) bind in human frontal cortex: decreases in Alzheimer-type dementia., J. Neurochem., 54, 526-32, 1990, 以及 Tohgi, H., 等, A selective reduction of excitatory amino acids in cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer type dementia compared with vascular dementia of the Binswanger type., Neurosci.
25 lett., 141, 5-8, 1992)。

另一方面, 有几篇关于动物模型的甘氨酸部位激动剂的抗健忘作用的报道 (Matsuoka, N. 和 Aigner, T. G., D-Cycloserine, a partial agonist at the glycine site coupled to NMDA receptors, improves visual recognition memory in rhesus monkeys, J. Exp. Pharmacol. Ther., 278, 891-7, 1996, Ohno, M.

等, Intrahippocampal administration of a glycine site antagonist impairs working memory performance of rates. Eur. J. Pharmacol., 253, 183-7, 1994, 以及 Fishkin, R. J., 等, D-cycloserine attenuates scopolamine-induced learning and memory deficits in rats., Behav. Neural. Biol., 59, 150-7, 1993)。从上述情况可见, 抑制甘氨酸转运剂活性并通过它使 NMDA 受体的功能活化的药剂, 作为痴呆、精神分裂症和其他障碍症的治疗剂是有用的。

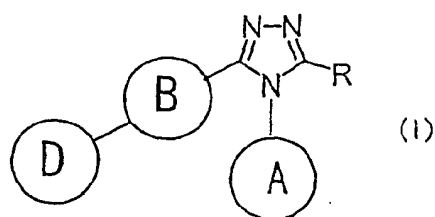
作为甘氨酸转运剂的抑制剂已报道的除甘氨酸十二烷基酰胺(GDA)以外, 还包括公开了叔胺化合物的 W097/45115、公开了哌啶衍生物的 W097/45423(TROPHIX PHARMACEUTICALS INC.)、公开了氨基酸衍生物的 W099/34790、公开了三环缩合化合物 W099/41227(ALLELIX NEUROSCIENCE INC.)、公开了哌啶衍生物的 W099/44596 和 W099/45011(JANSSEN PHARMACEUTICA N. V.)、公开了氨基甲基羧酸衍生物的 WO/00/07978(AKZO NOBEL N. V.)。

另外, 作为 1, 2, 4-三唑衍生物, 已公开的包括 DE4302051(Dr. Karl Thomas G. m. b. H., 凝集抑制作用)、Iran. J. Chem. Chem. Eng. (1998), 17, 14(A. Shafiee 等、抗菌和抗真菌作用)、DE3808283(Boehringer Ingelheim K. G., 血小板活化因子拮抗作用)、W097/32873(Pfizer Research and Development Company N. V., NMDA 受体拮抗作用)、DD251345(VEB Chemiekombinat Bitterfeld Ger. Dem. Rep., 杀菌作用)、Eur. J. Med. Chem. (1985), 20, 257 (F. Clemence 等, 镇痛、抗炎症作用)、Sci. Pharm. (1978), 46, 298(A. A. B. Hazzaa 等, 抗痉挛作用)等。但是, 没有一篇报道提到这些化合物可抑制甘氨酸转运剂的活性。

发明的揭示

在以上背景下, 本发明的发明者对具有甘氨酸转运剂高度抑制作用的化合物进行了认真研究, 结果发现本发明的三唑衍生物对甘氨酸转运剂活性显现出高度抑制作用, 从而完成本发明。

本发明涉及以下述通式(1)表示的三唑衍生物或其制药学上允许的盐为有效成分的具有甘氨酸转运剂抑制作用的医药组合物,



式中符号的含义如下所述：

A 环表示 (1) 可取代的芳香族烃环，(2) 可取代的苯环或可与杂环缩合的脂肪族烃环，(3) 可取代的具有 1 或 2 个作为成环杂原子的氮原子、除此之外具有 1 个作为杂原子的氧原子或硫原子的可与苯环缩合的 5 元杂环，或 (4) 可取代的具有 1 个作为成环原子的氮原子、除此之外具有 1 个作为杂原子的氧原子或硫原子的可与苯环缩合的 6 元杂环，

B 环和 D 环可以相同也可以不同，表示可取代的芳香族烃环、可取代的脂肪族烃环或可取代的杂环，

R 表示 H、卤代低级烷基、可取代的芳基、可取代的杂环、可取代的环烷基或 $-[A1K1]_m-X-[A1K2]_n-Y-R^1$ ，

R^1 表示 H、OH、氰基、可取代的芳基、可取代的杂环、可取代的环烷基或低级烷氧基，

15 X 表示键、氧原子、 $-S(O)_q-$ 或 $-N(R^2)-$ ，

Y 表示键、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)-N(R^3)-$ 、 $-Z_1-A1K3-$ 或 $-N(R^3)-A1K3-C(O)-$ ，

但是，Y 为键时， R^1 表示 OH 及低级烷氧基以外的基团，

A1K1 和 A1K2 可以相同也可以不同，表示低级亚烷基、低级亚烯基或低级亚炔基，

20 m 及 n 可以相同也可以不同，表示 0 或 1，

但是，X 为键时， $m+n=1$ ，

Z_1 表示 $-S(O)_q-$ 、 $-N(R^3)-$ 、 $-C(O)-$ 或 $-C(O)-N(R^3)-$ ，

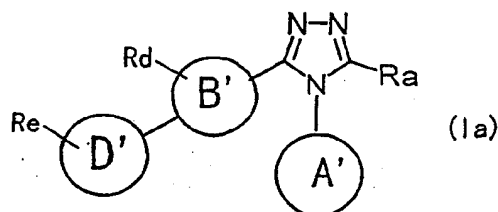
A1K3 表示低级亚烷基，

R^2 和 R^3 可以相同也可以不同，表示 H 或低级烷基，

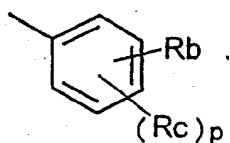
25 q 表示 0、1 或 2。

本发明还涉及可改善学习障碍的通式 (1) 表示的医药组合物。

本发明还涉及以下通式(1a)表示的新颖的三唑衍生物及其盐，



式中符号的含义如下所述：



A'环表示(1)式

(Rc)_p表示的基团，(2)可被1或2个选自Rf表示

- 5 的基团的取代基取代的萘，(3)可被1或2个选自Rf表示的基团的取代基取代的苯环或可与杂环缩合的脂肪族烃环，(4)可被1或2个选自Rf表示的基团的取代基取代的具有1或2个作为成环杂原子的氮原子、除此之外具有1个作为杂原子的氧原子或硫原子的可与苯环缩合的5元杂环，或(5)可被1或2个选自Rf表示的基团的取代基取代的具有1个作为成环原子的氮原子、除此之外具有1个作为杂原子的氧原子或硫原子的可与苯环缩合的6元杂环，
- 10

B'环表示苯或含氮单杂环，

D'环表示苯或杂环，

但是，A'、B'和D'不能同时表示苯环，

Ra 表示卤代低级烷基、可取代的杂环、可取代的环烷基或-[A1K1]_m-X-

15 [A1K2]_n-Y-R¹，

R¹ 表示 H、OH、氰基、可取代的芳基、可取代的杂环、可取代的环烷基或低级烷氧基，

X 表示键、氧原子、-S(O)_q-或-N(R²)-，

Y 表示键、-C(O)-、-C(O)-N(R³)-、-Z₁-A1K3-或-N(R³)-A1K3-C(O)-，

20 但是，Y 为键时，R¹ 表示 OH 及低级烷氧基以外的基团，

A1K1 和 A1K2 可以相同也可以不同，表示低级亚烷基、低级亚烯基或低级亚炔基，

m 及 n 可以相同也可以不同，表示 0 或 1，

但是，X 为键时，m+n=1，

Z_1 表示 $-S(O)_q-$ 、 $-N(R^3)-$ 、 $-C(O)-$ 或 $-C(O)-N(R^3)-$,

A1K3 表示低级亚烷基,

R^2 和 R^3 可以相同也可以不同, 表示 H 或低级烷基,

5 Rb 表示卤原子、可被以下所示的取代基取代的低级烷基、低级炔基、卤代低级烷基、杂环(通过环中的碳原子结合)、杂环-0-、氰基、硝基、卤代低级烷基-0-、低级烷氧基、-0-低级亚烷基- $N(R^3)$ -低级亚烷基- $C(O)O-R^6$ 、 Z_2-R^6 或 Z_3-R^7 , 低级烷基的取代基包括 OH、氰基、低级烷氧基或可被低级烷基取代的氨基,

10 Z_2 表示 $-S(O)_q-$ 、 $-N(R^3)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)-N(R^3)-$ 、 $-N(R^3)-C(O)-$ 、 $-C(O)-S(O)_q-$ 、 $-N(R^3)-S(O)_q-$ 或 $-C(O)O-$,

Z_3 表示 $-N(R^3)-$ 或 $-N(R^3)-C(O)-$,

R^6 表示 H、低级烷基或芳基,

R^7 表示 OH 或低级烷氧基,

P 表示 0 或 1,

15 q 表示 0、1 或 2,

Rc 表示低级烷基或卤原子,

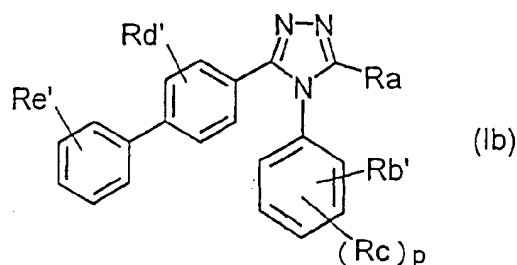
Rd 和 Re 可以相同也可以不同, 表示 H、卤原子、低级烷基、低级烷氧基、OH、卤代低级烷基、苯基、卤代低级烷基-0-或 $-N(R^8)C(O)-R^9$,

R^8 和 R^9 可以相同也可以不同, 表示 H 或低级烷基,

20 Rf 表示 Rb 表示的基团、羰基或芳基,

但是, A' 环表示被低级烷氧基取代的苯时、B' 环为苯环时, Rd 表示 H 以外的基团。

本发明还涉及以下通式 (1b) 表示的新颖的三唑衍生物或其盐,



25 式中符号的含义如下所述:

Ra、Rc 和 p 与上述式 (1a) 表示的化合物中的基团含义相同,

Rb' 表示卤原子、可被以下所示的取代基取代的低级烷基、卤代低级烷基、杂环(通过环中的碳原子结合)、杂环-0-、氰基、硝基、卤代低级烷基-0-、低级烷氧基、-0-低级亚烷基-N(R³)-低级亚烷基-C(O)O-R⁶、-N(R³)-R⁷、Z₂'-R⁶ 或 Z₃-R⁷, 低级烷基的取代基包括 OH、氰基、低级烷氧基或可被低级烷基取代的氨基,

Z₂': -S(O)_q-, -C(O)-, -C(O)-N(R³)-, -N(R³)-C(O)-, -C(O)-S(O)_q-, -N(R³)-S(O)_q-或-C(O)O-,

R³、Z₃、R⁶、R⁷ 和 q 与上述式(1a)表示的化合物中的基团含义相同,

Rd'表示 H、低级烷氧基、OH 或低级烷基,

Re'表示 H、卤原子、低级烷氧基、卤代低级烷基、卤代低级烷基-0-或 N(R⁸)C(O)-R⁹,

R⁸ 和 R⁹ 与上述式(1a)表示的化合物中的基团含义相同,

但是, (1)Ra 为低级烷基、p=0 时, Rb'为低级烷基、低级烷氧基或卤原子时, Rd'或 Re'中的至少一个表示 H 以外的基团、Re'为 H 时, Rd'表示低级烷基以外的基团, (2)Ra 为 α-苯乙烯基、Rd'及 Re'为 H、且 p=0 时, Rb'表示低级烷基、低级烷氧基以外的基团, (3)Ra 为 2-呋喃基、Rd'及 Re'为 H、且 p=0 时, Rb'表示低级烷基以外的基团。

通式(1a)所示的三唑衍生物中, 较好的是 B'环为含氮单杂环, D'环为苯环, Rf 为卤原子、低级烷基、低级烷氧基、芳基、氰基、氨基甲酰基或羰基的三唑衍生物或其盐。

更好的是 B'环为吡啶环, D'环为苯环, 且 A'环为 2,1,3-苯并噁二唑或可被 1 个或 2 个选自低级烷基、卤原子、氰基的取代基取代的苯的通式(1a)表示的三唑衍生物或其盐。

最好的是 5-[4-(2,6-二氟苯基)-5-异丙基-1,2,4-4H-三唑-3-基]-2-苯基吡啶、4-[3-异丙基-5-(6-苯基吡啶-3-基)-4H-1,2,4-三唑-4-基]-2,1,3-苯并噁二唑、3-[3-(3-甲氧基丙基)-5-(6-苯基吡啶-3-基)-4H-1,2,4-三唑-4-基]-2-甲基苯甲腈、3-[3-乙基-5-(6-苯基吡啶-3-基)-4H-1,2,4-三唑-4-基]-2-甲基苯甲腈、2-{3-[N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基氨基]-5-(6-苯基吡啶-3-基)-4H-1,2,4-三唑-4-基} 苯甲腈或 4-(2,1,3-苯并噁二唑-4-基)-N-

(2-甲氧基乙基)-N-甲基-5-(6-苯基吡啶-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基-胺或其盐。

此外,还涉及以通式(1a)或通式(1b)表示的三唑衍生物为有效成分的医药组合物。

5 对本发明的三唑衍生物进行进一步的说明。

对取代基无特别说明的“可取代”中的取代基具体包括 Rb'、Rf、Rd、Re 表示的基团或通过氮原子结合的杂环基等。

本说明书中的“低级”表示碳原子数 1~6 的直链或支链烃。

“低级烷基”表示直链或支链状饱和烃的 1 价基团,具体包括甲基、乙
10 基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基等。

“低级炔基”表示具有 1 个以上碳原子数 2~6 的三键的直链或支链状饱和烃的 1 价基团,例如,乙炔基和 1-丙炔基等。

“低级亚烷基”表示上述饱和烃的两端具有游离原子的 2 价基团。

“低级亚烯基”表示具有 1 个以上碳原子数 2~6 的双键的直链或支链状
15 不饱和烃的两端具有游离原子的 2 价基团,例如,亚乙烯基、亚丙烯基等。

“低级亚炔基”表示具有 1 个以上碳原子数 2~6 的三键的直链或支链状不饱和烃的两端具有游离原子的 2 价基团。

“低级烷氧基”包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁
氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、己氧基或异己氧基等。

20 “卤原子”包括氟、氯、溴或碘原子。

“卤代低级烷基”表示前述低级烷基被 1 个以上的卤原子取代的基团,较好的是三氟甲基或三氟乙基。

“芳香族烃环”表示苯或萘,芳香族烃环的 1 价基团以“芳基”表示。

“脂肪族烃环”表示 3~8 元单环式饱和烃环,其 1 价基团以“环烷基”
25 表示,较好的是环丙基、环戊基或环己基。

“可与苯环缩合的脂肪族烃环”表示脂肪族烃环与苯环缩合而形成的环,通过脂肪族烃环上的碳原子与其他基团结合,较好的是茚满、1,2,3,4-四氢萘。

“可与杂环缩合的脂肪族烃环”表示上述脂肪族烃环与下式杂环缩合而形成的环,通过脂肪族烃环上的碳原子与其他基团结合,较好的是 5,6,7,8-四氢

喹啉。

“杂环”表示芳香族杂环、饱和杂环及不饱和杂环。

“芳香族杂环”表示包含 1~3 个选自氮原子、氧原子或硫原子的杂原子的 5 或 6 元单环或缩合的芳香族杂环，通过环中的碳原子或氮原子与其他基团结合，较好的是呋喃、吡咯、噻吩、吡唑、噻唑、咪唑、吡啶、嘧啶、吡嗪、喹啉、异喹啉、喹喔啉环等。

但是，以 Rb 或 Rb' 表示的杂环表示通过环中的碳原子与苯环结合而形成的环。

“饱和杂环”表示包含 1~3 个选自氮原子、氧原子或硫原子的杂原子的 5 或 6 元饱和杂环，通过环中的碳原子或氮原子与其他基团结合，较好的是吡咯烷、哌啶、吗啉环等。

“不饱和杂环”表示杂环中含有双键、除芳香族杂环以外的 5 或 6 元不饱和杂环。

“含氮单杂环”表示在上述“杂环”中，必定含有作为成环原子的 1 个以上的氮原子，还含有 1~3 个选自氧原子或硫原子的其他杂原子的饱和或芳香族 5 或 6 元单杂环，通过环中的碳原子或氮原子与其他基团结合，较好的有吡咯、咪唑、吡唑、三唑、四唑、噻唑、呋咱、吡啶、吡嗪、嘧啶、哒嗪、吡咯烷、哌啶、哌嗪、吗啉等。更好的是作为成环原子的杂原子只是氮原子，含有 1~3 个氮原子的 5 或 6 元单杂环。

A 环的 (3) 表示的“具有 1 或 2 个作为成环杂原子的氮原子、除此之外具有 1 个作为杂原子的氧原子或硫原子的可与苯环缩合的 5 元杂环”是指上述杂环中含有作为成环原子的 2 个以内的氮原子，除此以外还可含有 1 个氧原子或硫原子的 5 元杂环及与苯环缩合的 5 元杂环。

上述 5 元杂环包括噻唑、呋喃、吡咯、咪唑、吡唑、呋咱、噻二唑、吡唑烷、苯并咪唑、苯并呋喃、苯并噁二唑、苯并噻二唑、吲哚、异吲哚、吲唑。

A 环的 (4) 表示的“具有 1 个作为成环原子的氮原子、除此之外具有 1 个作为杂原子的氧原子或硫原子的可与苯环缩合的 6 元杂环”是指上述杂环中含有作为成环原子的 1 个氮原子、除此以外还可含有 1 个氧原子或硫原子的 6 元杂环及与苯环缩合的 6 元杂环。

上述 6 元杂环包括吗啉、吡啶、哌啶、喹啉、异喹啉、1,2-二氢异喹啉、1,2,3,4-四氢异喹啉。

作为本发明的医药组合物的有效成分使用的化合物可与无机酸或有机酸成盐的情况下，其盐对甘氨酸转运剂活性也具有抑制作用。这些盐包括与盐酸、
5 氢溴酸、氢碘酸、硫酸、硝酸或磷酸等无机酸形成的盐，与甲酸、乙酸、丙酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、马来酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、枸橼酸、碳酸、谷氨酸、天冬氨酸、甲磺酸、乙磺酸等有机酸形成的盐，与钠、钾、镁、钙、铝等无机碱形成的盐，与甲胺、乙胺、乙醇胺等有机碱形成的盐，与赖氨酸、鸟氨酸等碱性氨基酸形成的盐。此外，与低级烷酰卤、低级烷基三甲苯磺
10 酸、低级烷基甲苯磺酸或苯甲酰卤等反应可形成季铵盐，较好的季铵盐为与碘甲烷或苯甲酰氯等形成的盐。

作为本发明的医药组合物的有效成分使用的化合物中由于存在手性碳原子，所以还包括其光学异构体；由于存在双键和环己烷，所以还包括几何异构体；由于单键周围的旋转受阻，所以还包括由此产生的被限旋光异构体（有机
15 立体化学 P92-96，1993（株）化学同人 京都）。具有 2 个以上手性碳原子时，还存在非对映异构体。本发明的化合物包括这些异构体的分离物或这些异构体的混合物。此外，本发明的化合物还包括水合物、各种溶剂化物或互变异构体等。另外，作为本发明的医药的有效成分使用的化合物还包括多晶型化合物，作为本发明的医药的有效成分使用的化合物包括所有结晶型。

20 本发明化合物还包括药理学上允许的药物前体。形成本发明化合物的药理学允许的药物前体的基团包括在 Prog. Med. 5, 2157-2161 (1985) 上记载的基团，广川书店 1990 年刊《医药品的开发》第 7 卷、分子设计 163 页～198 页上记载的基团。具体包括因水解、溶剂分解或在生理学条件下能够转换成本发明的伯胺、仲胺、OH、COOH 等的基团。作为 OH 基的前体，包括-OCO-可取代的低级亚
25 烷基-COOR^x（R^x 表示 H 或低级烷基，以下同样）、-OCO-可取代的低级亚烯基-COOR^x、-OCO-可取代的芳基、-OCO-低级亚烷基-O-低级亚烷基-COOR^x、-OCO-COR^x、-OCO-可取代的低级烷基、-OSO₂-可取代的低级亚烷基-COOR^x、-O-呋喃基、5-甲基-1,3-二氧戊环-2-酮-4-基-甲氧基等。

本发明的用途发明中包含的众所周知的化合物的具体例子如下所示。例

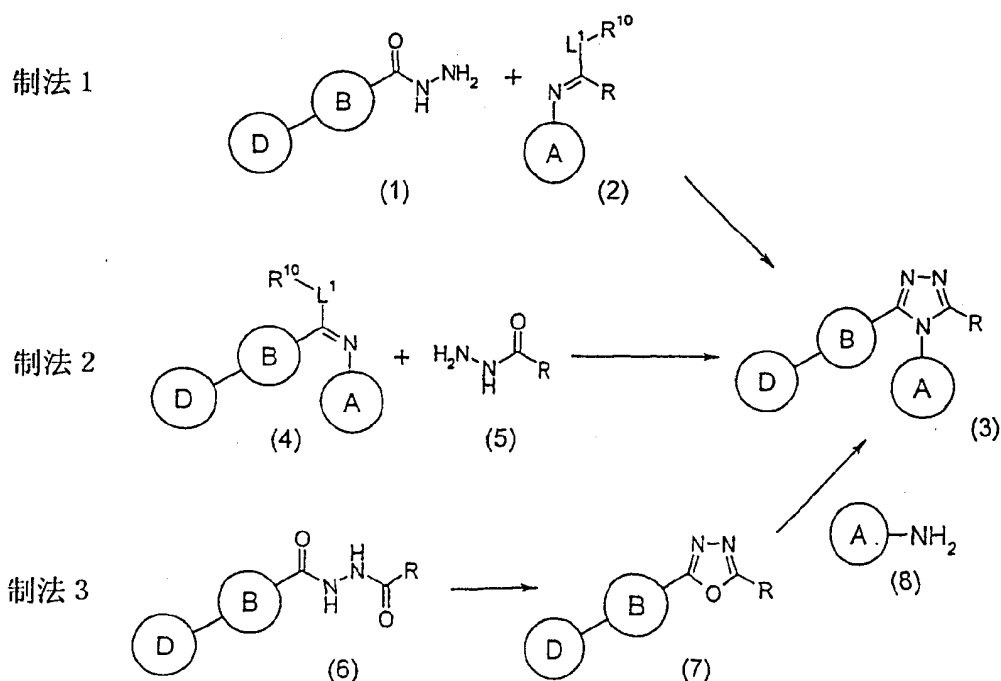
如, 特开 2000-63363 号公报公开的化合物如下所示。2-[3-(联苯-4-基)-5-甲基-4H-1, 2, 4-三唑-4-基]酚、3-(联苯-4-基)-4-(2-乙氧基苯基)-5-甲基-4H-1, 2, 4-三唑、3-(联苯-4-基)-5-甲基-4-(2-丙氧基苯基)-4H-1, 2, 4-三唑、3-(联苯-4-基)-5-乙基-4-(2-甲氧基苯基)-4H-1, 2, 4-三唑、4-(2-甲氧基苯基)-3-甲基-5-(2'-甲基联苯-4-基)-4H-1, 2, 4-三唑及 3-(联苯-4-基)-4-(2-碘苯基)-5-甲基-4H-1, 2, 4-三唑。

除上述以外, 还包括由德国 ラボテスト 公司正在市场出售的 3-(联苯-4-基)-5-(呋喃-2-基)-4-苯基-4H-1, 2, 4-三唑 (LTPBP42, CD-ROM 目录 1996 年版) 和 3-(联苯-4-基)-4-(2-甲氧基苯基)-5-甲基-4H-1, 2, 4-三唑 (LTPB20, CD-ROM 目录 1996 年版) 等。

(制造方法) 以下, 对本发明的化合物的制造方法进行说明。

利用以下方法合成 3, 4, 5-三取代-1, 2, 4-三唑衍生物, 但本发明化合物的制造方法并不仅限于这些方法。

制法 1~制法 3



(式中, L^1 表示氧原子或硫原子, R^{10} 表示低级烷基等, 其他符号如前所述, 以下同样)

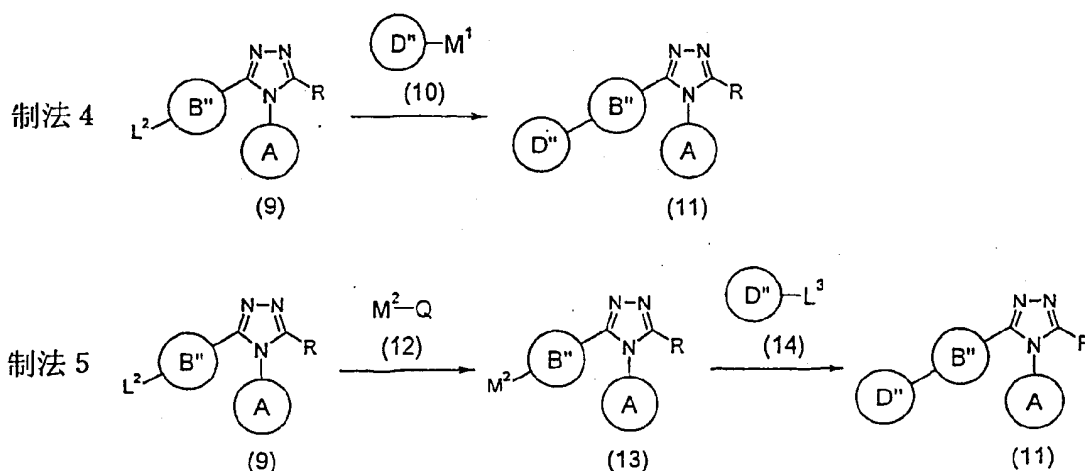
下述的制法 1、2 和 3 与公开公报 (特开 2000-63363 号) 所记载的方法基本相同, 能够制得作为目的产物的 3, 4, 5-三取代-1, 2, 4-三唑衍生物。

制法 1 与市售或特开 2000-63363 所记载的方法基本上相同, 使所得的酰肼(1)与化合物(2)进行亲核取代反应和脱水环化反应, 制得本发明的化合物。

制法 2 与特开 2000-63363 所记载的方法基本上相同, 使所得化合物(4)与酰肼(5)进行亲核取代反应和脱水环化反应, 制得本发明的化合物。

5 制法 3 是使二酰肼发生脱水环化反应而得的 1, 3, 4-噁二唑(7)与适当的胺衍生物(8)反应, 制得本发明的化合物

制法 4 和制法 5



(式中、 L^2 和 L^3 表示卤原子、三氟甲磺酰氧基等烷基和芳基磺酰氧基、被低级
10 烷氧基取代的磷酸氧基, M^1 和 M^2 表示镁、锌、硼、锡等金属, M^2-Q 表示过二郎
所著《过渡金属的有机合成、P25-P37(1997)》中记载的有机金属化合物、金
属卤化物等, B' 表示芳香族烃环或芳香族杂环, D' 表示芳香族烃环或芳香族
杂环)

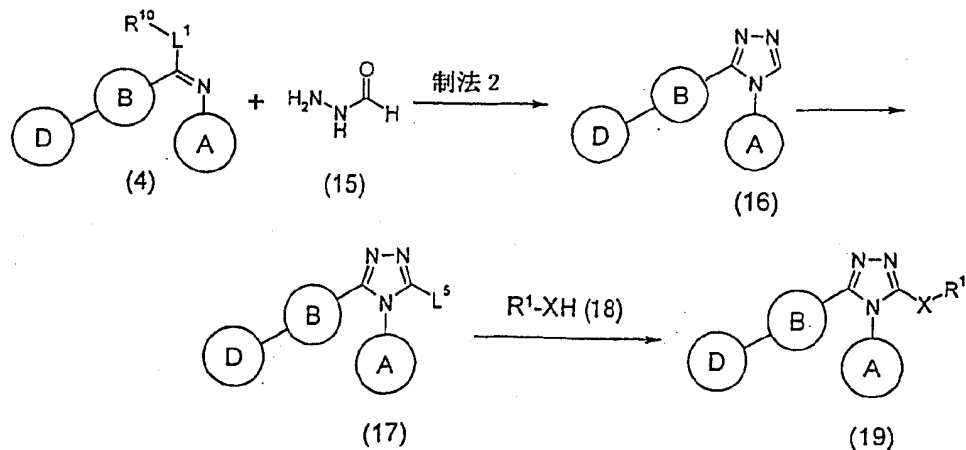
15 B、D 环为芳香环的 1, 2, 4-三唑衍生物(11)除上述制法 1、2 和 3 以外, 还
可用下述制法 4 和 5 合成。

制法 4 是使具有芳基或杂芳环 B' 上的取代基 L^2 为卤原子或烷基磺酰氧基
的 3, 4, 5-三取代-1, 2, 4-三唑衍生物与适当的芳基金属或杂芳基金属化合物
(10)进行紧耦合反应的方法。另外, 制法 5 是由 1, 2, 4-三唑衍生物(9)制得的
芳基金属或杂芳基金属化合物(13)与具有适当的卤原子或烷基磺酰基的芳基
20 或杂芳基化合物(14)进行紧耦合反应的方法。

下述制法 4 和制法 5 的紧耦合反应是在四氢呋喃、N,N-二甲基甲酰胺等适
当的溶剂中, 在钯化合物或镍化合物(例如, 四(三苯基膦)合钯)存在下及根据

需要有碱存在或无碱存在下,以含有镁、锌、硼、锡等的芳基金属或杂芳基金属化合物(10或13)及具有适当的卤原子或烷基磺酰氧基的芳基或杂芳基化合物(9或14)为原料,在冷却乃至加热条件下进行。

制法 6



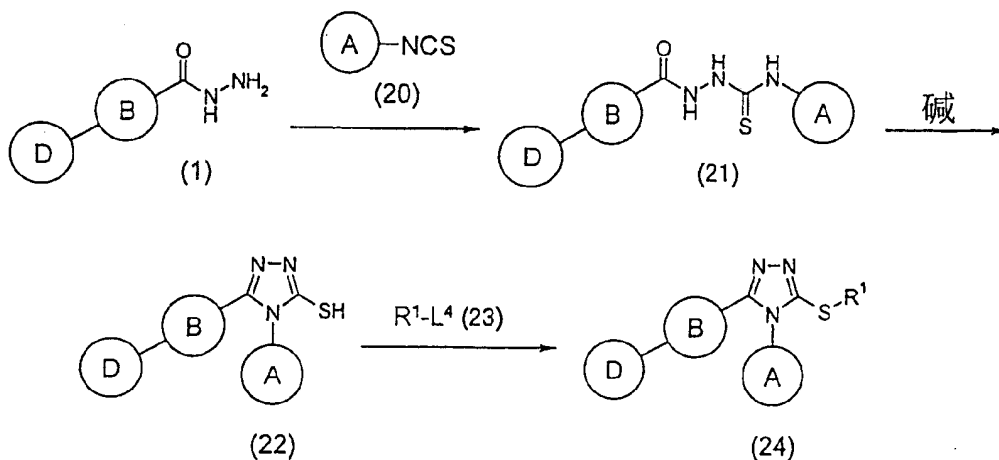
5

(式中, L^5 表示卤原子等的游离基, X 表示 NR^2 或氧原子)

按照 Walser 等的方法(Journal of Heterocyclic Chemistry, 12, 717 (1975)),使前述制法 2 制得的 1,2,4-三唑衍生物(16)变换成化合物(17)后,再使其与胺或醇衍生物(18)在无溶剂或适当的溶剂(例如,二甲苯等)中,在碱存在下或无碱存在的条件下,在 $50^\circ\text{C} \sim 200^\circ\text{C}$ 下反应 2~72 小时,制得 5 位上具有通过氮原子或氧原子结合的取代基的 1,2,4-三唑衍生物(19)。

10

制法 7



(式中、碱表示氢氧化钠等碱、 L^4 表示卤原子等游离基)

15

以市售品或与特开 2000-63363 上所记载的方法基本相同的方法获得的酰

胍(1)为原料,按照 Maxwell 等的方法(Journal of Medicinal Chemistry 27, 1565(1984)),能够制得 5 位上具有通过硫原子结合的取代基的 1,2,4-三唑衍生物(24)。

此外,如前所述,本发明化合物还包括外消旋体、光学活性体、非对映异构体等异构体的分离物或混合物。外消旋化合物通过使用适当的原料化合物或通过一般的外消旋分割法(例如,与一般的光学活性酸(酒石酸等)形成的非对映异构体盐的光学分割法),能够形成立体化学上纯粹的异构体。并且,非对映异构体的混合物能够通过常规方法,例如,分别结晶或层析法等进行分离。

药理试验

10 以下对本发明化合物所具有的药理作用通过试验例加以说明。

本发明化合物对甘氨酸转运剂活性的抑制作用可通过以下试验方法得到确认。

1. 对甘氨酸转运剂的抑制作用 (细胞培养)

15 使用 C6 神经胶质瘤细胞(参考 Gomeza-J., Zafra-F., Olivares-L., Gimenez-C., Aragon-C., Regulation by phorbol esters of the glycine transporter(GLYT1) in glioblastoma cells., Biochim-Biophys-Acta., 1233, 41-46, 1995),该细胞中存在甘氨酸转运剂的亚型 GLYT1。

20 采用含 10%胎牛血清、100 单位/毫升的青霉素 G、0.1 毫克/毫升的链霉素的 DMEM,在 5%CO₂、37℃的条件下,于 CO₂ 培养箱内培养 C6 神经胶质瘤细胞(American Type Culture Collection)。

([³H]甘氨酸摄取)

[³H]甘氨酸摄取按照 Gomeza 等的方法进行。

25 将 C6 神经胶质瘤细胞以 2×10⁴ 细胞/孔的浓度接种于 96 孔板(Culturplate, Packard 公司),培养 2 天后,进行 [³H]甘氨酸摄取试验。细胞用缓冲液(150mM 的 NaCl、5mM 的 KCl、1mM 的 CaCl₂、1mM 的 MgCl₂、10mM 的葡萄糖、5mM 的 L-丙氨酸和 10mM 的 Hepes-Na, pH7.4)洗涤 1 次,之后再次加入缓冲液,在 37℃培养 10 分钟。

培养后,将上述缓冲液换成加入了 [³H]甘氨酸(约 0.2μM, 41Ci/mmol, New

England Nuclear)和评估用化合物的反应缓冲液,再于 37℃培养 20 分钟。20 分钟反应后,用冰冷的磷酸盐缓冲生理盐水(PBS)洗净。细胞用 0.1N 的 NaOH 溶液溶解,摄取的放射性能量通过液体闪烁计数器测定。特异性摄取部分是全摄取量中被 3mM 的肌氨酸取代的部分。试验化合物通过涉及特异性摄取的摄取

5 抑制率进行评估。

其结果确认本发明化合物对 $[^3\text{H}]$ 甘氨酸摄取具有抑制作用。

试验化合物	GLYT1 抑制活性 $\text{IC}_{50}(\mu\text{M})$
化合物 1	1.0
化合物 2	4.6
化合物 3	0.35
制造例 1	0.36
实施例 1	0.14
实施例 2	0.10
实施例 5	0.41
实施例 6	0.26
实施例 8	0.25
实施例 9	0.33
实施例 10	0.20
实施例 112	1.0
实施例 157	1.5
实施例 202	1.6
实施例 236	0.94
实施例 256	0.086
实施例 279	4.6

化合物 1: 3-(联苯-4-基)-4-(2-甲氧基苯基)-5-甲基-4H-1,2,4-三唑(特
 10 开 2000-63363 号, 实施例 33)、化合物 2: 3-(联苯-4-基)-5-(呋喃-2-基)-4-
 苯基-4H-1,2,4-三唑 ((德国ラボテスト公司)LTBP42, CD-ROM 目录 1996 年
 版)、化合物 3: 3-(联苯-4-基)-5-乙基-4-(2-甲氧基苯基)-4H-1,2,4-三唑(特
 开 2000-63363 号, 实施例 23)。

2、(+)-HA966 诱发的小鼠运动亢进试验方法

15 按照 J Neural Transm, 97:175-185, 1994 报道的方法的改进方法进行试验。

动物: ICR 系雄性小鼠(日本 SLC, 5-7 周令)

药物:利血平(注射 1mg/ml、日本第一制药、(+)-HA966(Proc. Nat, Acad. Sci U. S. A., 87, 347-351, 1990)、 α -甲基-对酪氨酸甲酯(Sigma. Inc)

试验装置: Supermex(室町机械)

试验方法:

5 (1) 药物处理组按以下设定(每组 16 只)。

ACSF+赋形剂组、{(+)-HA966 80 微克/小鼠 iCV+赋形剂}组、{(+)-HA966 80 微克/小鼠 iCV+评估化合物}组;

(2) (+)-HA966 给药前 19 小时利血平(10 毫克/毫升)腹腔给药;

10 (3) (+)-HA966 给药前 0.5 小时 α -甲基-对酪氨酸甲酯(250 毫克/公斤)腹腔给药;

(4) (+)-HA966 给药前 20 分钟评估化合物口服给药;

(5) 在侧脑室内两侧性给药(+)-HA966(2 号针徒手进行)后把每只小鼠置于运动量测定装置的测定用笼内。

(6) 然后, 用运动量测定装置测定 1 小时的运动量。

15 (7) 采用 1 小时运动量的累计值作为数据。效果的判定以(+)-HA966 引起的运动亢进{((+)HA966+赋形剂)给药组和(ACSF+赋形剂)给药组的差}为 100%, 使体药物给药组的运动量{((+)HA966+评估化合物)给药组和(ACSF+赋形剂)给药组的差}标准化(根据以下算式进行运算)。标准化运动量未达 50%时可判定药物有效。

20 运动量标准化的公式:

$$\{((+)HA966+评估化合物)给药组的运动量-(ACSF+赋形剂)给药组的运动量\} \div \{((+)HA966+赋形剂)给药组的运动量-(ACSF+赋形剂)给药组的运动量\} \times 100(\%)$$

25 制造例 1 的化合物以 10 毫克/公斤口服给药时, 按上式求出的标准化运动量是 43%。

3. (+)-HA966 诱发的学习障碍(小鼠被动回避反应试验)

动物: 采用 ddy 系雄性小鼠(SLC、训练时 7-9 周龄), 每组 16-32 只。

(试验顺序)

药物配制

(1)评估化合物口服给药时悬浊于 0.5%的甲基纤维素水溶液中，腹腔内给药时，悬浮于生理盐水中含 0.5%的甲基纤维素的溶液中。给药容量每公斤体重为 10 毫升。作为评估化合物的赋形剂，在口服给药时，按每公斤体重 10 毫升的 0.5%甲基纤维素水溶液给药，腹腔内给药时，按每公斤体重 10 毫升的 0.5%

5 甲基纤维素溶液给药。

脑室内插管安装

在训练开始前 7-14 天，小鼠在麻醉下安装脑室内给药用插管。

训练

- (1)在学习试验第 1 天时将小鼠放置在试验室 1 小时以上；
- 10 (2)评估化合物或赋形剂口服或腹腔内给药；
- (3)在 20 分钟后 (+)-HA966 60 微克经脑室内给药用插管向小鼠的脑室内给药；

- (4) (+)-HA966 给药 15 分钟后，将小鼠放入被动回避反应试验装置的明室，放置 30 秒钟后，取下侧刀门，将小鼠引入暗室，受到电休克(强度 60V，延缓 1
- 15 秒，持续 2 秒)后回到明室，关闭侧刀门，在明室放置 30 秒；

(5)取出小鼠，回到总笼内；

(6)训练结束后，在试验室放置 60 分钟以上后回到培育室。

试验(训练 24 小时后)

- (1)在试验室内放置动物 1 小时以上。
- 20 (2)将小鼠引入明室放置 30 秒后，取下侧刀门。
- (3)取下侧刀门之后，记录小鼠穿过暗室的传感器的时间(分级潜伏时间)。最长测定时间达 300 秒。

- (4)采用分级潜伏时间作为学习形成的指标。由 (+)-HA966 引发的学习障碍可在 (ACSF+赋形剂) 给药组和 ((+)-HA966+赋形剂) 给药组的 2 组之间通过
- 25 Wilcoxon rank sum 试验根据比较而判定。评估化合物的学习障碍改善作用可在 ((+)-HA966+赋形剂) 给药组和 ((+)-HA966+评估化合物) 给药组的多组之间通过两侧 Steel 检测根据比较而判定。在 $p < 0.05$ 时判定为有显著的差别。

制造例 1 的化合物在腹腔内给药时的最小有效用量为 3 毫克/公斤。

4. 电击痉挛休克 (ECS) 诱发的学习障碍(小鼠被动回避反应试验)

以已经报道的文献(Eur J Pharmacology, 321:273-278, 1997)为参考进行以下的评估。

(试验顺序)

药物配制

- 5 评估化合物口服给药时悬浊于 0.5%甲基纤维素水溶液中,腹腔内给药时悬浊于 0.5%甲基纤维素溶液中。给药容量每公斤体重为 10 毫升。作为评估化合物的赋形剂在口服给药时,每公斤体重给予 10 毫升的 0.5%甲基纤维素水溶液,在腹腔内给药时,每公斤体重给予 10 毫升的 0.5%甲基纤维素溶液。

训练

- 10 (1) 试验第 1 天将小鼠放置在试验室 1 小时以上。
 (2) 将小鼠引入被动回避反应试验装置的明室内,放置 30 秒后,取下侧刀门。小鼠一进入暗室内就受到电休克(强度 60V、迟缓 1 秒,持续 20 秒),如果小鼠回到明室,则关闭侧刀门,在明室内放置 30 秒。
 (3) 取出小鼠,极快地(1 分钟以内)在两耳装上电极,给予电击痉挛休克
15 (ECS)。

 (4) 评估化合物可口服或腹腔内给药。

 (5) 小鼠回到总笼内。

 (6) 训练结束后,在试验室放置 60 分钟以上后回到培育室。

试验(训练 24 小时后)

- 20 (1) 试验室内放置小鼠 1 小时以上。
 (2) 将小鼠引入明室,放置 30 秒后,取下侧刀门。
 (3) 取下侧刀门后,记录小鼠穿过暗室传感器的时间(分级潜伏时间)。最长测定时间达 600 秒。

- (4) 采用分级潜伏时间作为学习形成的指标。由 ECS 引发的学习障碍可在
25 (ECS 未负荷+赋形剂给药)组和(ECS 负荷+赋形剂给药)组的 2 组之间通过 Wilcoxon rank sum 试验根据比较进行判定。评估化合物的学习障碍改善作用可在(ECS 负荷+赋形剂)给药组和(ECS 负荷+评估化合物)给药物的多组之间通过两侧 Steel 检测,根据比较而判定。在 $P < 0.05$ 时判定为有显著的差别。

制造例 1 的化合物在腹腔内给药时的最小有效用量是 10 毫克/公斤。

5、在水迷路课题中评估化合物对老龄大鼠学习障碍的作用

[试验方法]

试验方案参考 BaxterM. 等的方法 (Neurobiol. Aging 15, 207-213, 1994) 设定。

- 5 在试验中使用 24 ± 1 月龄 (老龄) F344 雄性大鼠。在直径 130 厘米、高度 40 厘米的圆形池内放入深度为 25 厘米的水 (25°C)，在水面下约 1 厘米处设置直径 10 厘米高度为 24 厘米的塑料制平台。在试验期间用黑墨水使池水不透明。

操作：在训练开始前对全部大鼠实施 3 分钟的处理二次。

- 10 定形：在处理结束后实施。在上述的水池中设置宽 15 厘米、高 (离水面 35 厘米)、长 100 厘米的通道。在通道的一端设置平台。平台在水面下约 1 厘米处，放入上述的黑色不透明的水。通道内的平台上，前足被挡在平台上位置，离平台 25 厘米的位置上分别设置一圈大鼠。如大鼠登上平台的话，让其停留 10 秒。

- 15 直接游泳：定形结束后实施。大鼠在通道的末端 (平台的对侧)，使其游泳三次。如到达平台，让其特征平台上停留 10 秒。

- 20 搜索任务：在直接游泳后实施 (在定形和直接游泳所用的通道拆除)。平台的位置在训练期间固定。大鼠面对水池壁安静地放置在水中，开始训练。大鼠从入水后直至到达平台的潜泳时间 (latency) 通过影象自动追迹装置记录在计算机中 (彩色摄象、频率跟踪·系统 Comp ACT VAS)。平训练时间最大为 60 秒，在 60 秒以内大鼠不能到达平台的情况下，试验者诱导大鼠使其登上平台。大鼠到达平台后让其停留 10 秒。试验的间隔设定为约 2 分钟。每次试验都要随机变更起始位置 (7 处)。训练实施强度最大 5 次/天，最长 8 天 (在获得训练时实施最大训练合计 40 次)。训练开始日大鼠以不含药物的状态让其游泳，根据它的潜泳时间均等地分组。从第二天起实施 7 天的训练。在各次训练时测定潜泳时间。

变换任务：在最终训练约 4 小时后，在平台不存在的条件下让大鼠在水池中游泳 (50 秒)。测定 4 个目标分割区 (水池的 4 分割部分之内，平台存在部分) 的滞留时间。

药物处理：评估化合物悬浊于 0.5% 甲基纤维素生理食盐水溶液，作为对照

药按每公斤体重给予 1 毫升/公斤的 0.5%甲基纤维素生理食盐水溶液(以下、赋形剂)。给药容量是每公斤 1 毫/公斤评估化合物和赋形剂分别在训练前 30 分钟腹腔内给药。在变换任务之前评估化合物和赋形剂都不给药。

5 采用搜索任务的潜泳时间和变换任务的 4 个目标分割区的滞留时间作为指标。评估化合物和对照药之间差用 2 元配置分散分析或 Student t-test 进行比较。在 $P < 0.05$ 的情况下判定药物有效。

本发明化合物在水迷路课题上对以学习能力为指标的老龄大鼠学习障碍能够确认其有效性。

10 另外,例如先前报道(Pharmacological Research, 36(6); 463-469, 1997)所示的,本发明化合物在物品认识试验中对以学习能力为指标的老龄大鼠学习障碍也能确认其有效性。

15 以 1 种或 2 种以上通式(1)所示的化合物和其制药学上允许的盐或水合物等为有效成分的医药组合物使用制剂上常用的载体和赋形剂及其他添加剂,调制成片剂、散剂、细粒剂、颗粒剂、胶囊剂、丸剂、溶液剂、注射剂、栓剂、软膏、贴敷剂等,可口服或非口服给药。

本发明化合物对人的临床给药量可根据适用患者的症状、年龄、性别、体重等,根据各自的情况作决定。通常成人每天口服 0.1~500 毫克,分 1 次或数次给药,给药量因各种条件而有所不同,有时服用比上述给药范围小的量就可起到很好的效果。

20 本发明的通过口服给药的固体组合物包括片剂、散剂、颗粒剂等。在这些固体组合物中,1 种或 1 种以上的活性物质至少与 1 种惰性稀释剂,如乳糖、甘露醇、葡萄糖、羟丙基纤维素、微晶纤维素、淀粉、聚乙烯吡咯烷酮、硅铝酸镁等混合。

25 按照常规方法,组合物中还可含有惰性稀释剂以外的添加剂,如硬脂酸镁等润滑剂、纤维素乙醇酸钙等崩解剂、乳糖等稳定剂、谷氨酸或天冬氨酸等溶剂或助溶剂,片剂或丸剂根据需要也可用蔗糖、明胶、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素等胃溶性或肠溶性膜进行包膜。

口服给药的液体组合物包含药剂上允许的乳浊剂、溶液剂、悬浊剂、糖浆、酞剂等,还包含常用的惰性稀释剂,如精制水、乙醇。这种组合物除惰性稀释

剂以外，还可含有溶剂或助溶剂、湿润剂、悬浊剂等辅助剂、甘味剂、风味剂、芳香剂、防腐剂。

非口服给药的注射剂包含无菌的水性或非水性溶液剂、悬浊剂及乳浊剂。作为水性溶液剂、悬浊剂的稀释剂包含注射剂用蒸馏水和生理盐水。作为非水溶性溶液剂、悬浊剂，包含丙二醇、聚乙二醇、橄榄油等植物油，乙醇等醇类
5 和聚山醇 80(商品名)等表面活性剂等。这种组合物还可包含等张剂、防腐剂、湿润剂、乳化剂、分散剂、稳定剂(如乳糖)、溶剂或助溶剂(如谷氨酸、天冬氨酸)等添加剂。这些辅料可通过细菌截留过滤器过滤、杀菌剂的配合或照射使其无菌化。这些辅料还能制成无菌的固体组合物，使用前用无菌水或无菌的
10 注射用溶剂溶解之后使用。

实施例

以下通过制造例和实施例，对本发明的新颖性化合物进行更详细的说明，但本发明并不只限于这些化合物。而且，如果本发明所用的原料为新原料，则
15 以参考例的形式进行说明。

(参考例 1)

N-(2-氟苯基)-2-甲硫丙酰亚氨酸甲酯

(1) 2-氟苯胺(5.07 克)和三乙胺(9.54 毫升)溶于四氢呋喃(50 毫升)，在冰冷下加入异丁酰氯(5.02 毫升)的四氢呋喃(20 毫升)，室温下搅拌 4 小时。反应溶液减压浓缩后，于所得的残渣中加水 200 毫升，室温下搅拌 1 小时。生成的固形物过滤后，用水洗净，得到淡黄色固形物 N-(2-氟苯基)异丁酰胺
20 7.08g(86%)。该化合物的物性值如下所述。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.28 (6H, d, $J = 6.8\text{Hz}$), 2.50 - 2.64 (1H, m), 6.99 - 7.15 (3H, m), 7.37 (1H, brs), 8.32 - 8.38 (1H, m).

(2) N-(2-氟苯基)异丁酰胺(7.08 克)溶于甲苯(90 毫升)，加入 Lawesson 试剂(8.15 克)，加热回流 1 小时。反应溶液放冷至室温后，减压浓缩。所得的残渣用硅胶柱色谱法精制(展开溶剂：正己烷/乙酸乙酯=9/1)，获得呈黄色油状物的 N-(2-氟苯基)硫异丁酰胺 7.74 克(定量)。该化合物的物性值如下所述。

25

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.37 (6H, d, $J = 6.8\text{Hz}$), 2.94 - 3.08 (1H, m), 7.11 - 7.25 (3H, m), 8.53 - 8.65 (2H, m).

(3) N-(2-氟苯基)硫异丁酰胺(7.71 克)溶于乙腈(150 毫升), 加入碳酸钾(16.2)克和碘甲烷(7.30 毫升), 于 50°C 搅拌 30 分钟。反应溶液放冷至室温后减压浓缩。于所得残渣中加水(100 毫升)和饱和食盐水(200 毫升), 用乙酸乙脂抽提。有机层用无水硫酸镁干燥, 减压蒸馏除去溶剂后, 所得残渣用硅胶柱色谱法精制(展开溶剂: 正己烷/乙酸乙酯=20/1), 获得呈淡黄色油状物的作为标题化合物的 N-(2-氟苯基)-2-甲硫丙酰亚氨酸甲酯 7.84 克(95%)。该化合物的物性值如下所述。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.16 (6H, brs), 2.38 (3H, s), 2.81 - 2.96 (1H, m), 6.74 - 6.80 (1 H, m), 6.95 - 7.09 (3H, m).

10 (制造例 1)

3-联苯-4-基-4-(2-氟苯基)-5-异丙基-4H-1, 2, 4-三唑

使参考例 1 所得的 N-(2-氟苯基)-2-甲硫丙酰亚氨酸甲酯(7.84 克)和联苯-4-羧酰肼(5.52 克)溶于 N,N-二甲酰胺(50 毫升)后, 加入对甲苯磺酸的一水合物(941 毫升), 在 120°C 搅拌 59 小时。反应温度放冷至室温后, 减压浓缩。所得残渣经硅胶柱色谱法精制(展开溶剂: 氯仿-氯仿/甲醇=100/1-50/1-20/1), 获得呈淡黄色固形物的 3-联苯-4-基-4-(2-氟苯基)-5-异丙基-4H-1, 2, 4-三唑 5.98 克(68%)。取其一部分用乙酸乙酯重结晶, 获得呈淡黄色结晶的标题化合物。该化合物的物性值如下所述。

mp: $201-204^\circ\text{C}$. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.15 (3H, d, $J = 6.8\text{Hz}$), 1.28 (3H, d, $J = 6.8\text{Hz}$), 2.72 - 2.82 (1H, m), 7.36 - 7.54 (7H, m), 7.66 - 7.71 (5H, m), 7.83 (1H, d dd, $J=1.4\text{Hz}$, 7.8Hz , 7.8Hz).

20 (参考例 2)

N-(2-溴苯基)-6-苯硫基烟碱亚氨酸甲酯

(1) 使 6-苯基烟酸(10.1 克)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(100 毫升)中, 然后加入 1-羟基苯并三唑(7.54 克)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐(10.7 克)和 2-溴苯胺(8.72 克), 室温下搅拌 13 小时, 60°C 下搅拌 4 小时, 100°C 下搅拌 2 小时。反应溶液放冷至室温后, 减压浓缩, 加入水和氯仿。分

取有机层，依次用水、饱和碳酸氢钠水溶液和饱和食盐水洗净后，用无水硫酸镁干燥。减压蒸馏除去溶剂后，所得残渣用正己烷-二异丙醚混合溶剂洗净，获得呈白色固体的 N-(2-溴苯基)-6-苯基烟酰胺 11.3 克(63%)。该化合物的物性值如下所述。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 7.23 - 7.31 (1H, m), 7.42 - 7.63 (5H, m), 7.75 (1H, dd, J = 1.0, 7.8Hz), 8.13 - 8.23 (3H, m), 8.42 (1H, dd, J = 2.4, 8.3Hz), 9.24 (1H, dd, J = 2.0Hz), 10.32 (1H, s).

(2)使 N-(2-溴苯基)-6-苯基烟酰胺(11.3 克)溶于甲苯(200 毫升)中，然后加入 Lawesson 试剂(7.12 克)，加热回流 3 小时。反应溶液放冷至室温后，减压浓缩。所得残渣经硅胶柱色谱法精制(展开溶剂:甲苯-甲苯/丙酮=20/1)，获得油状物。接着，使该油状物溶于乙醇(70 毫升)，加入 0.5 摩尔/升的氢氧化钠水溶液(130 毫升)和碘甲烷(3.0 毫升)，室温下搅拌 2 小时。于反应溶液中加入乙酸乙酯，分取有机层后，用饱和食盐水洗净，再用无水硫酸镁干燥。减压蒸馏除去溶剂后，所得残渣经硅胶柱色谱法精制(展开溶剂:正己烷/乙酸乙酯=10/1)，获得呈黄色油状的作为标题化合物的 N-(2-溴苯基)-6-苯硫基烟碱亚氨酸甲酯 8.46 克(69%)。该化合物的物性值如下所述。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.85 (3H, brs), 6.60 - 8.20 (11H, m), 8.52 (1H, brs).

(制造例 2)

5-[4-(2-溴辛基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-苯基吡啶

使参考例 2 所得的 N-(2-溴苯基)-6-苯硫基烟碱亚氨酸甲酯(8.46 克)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(20 毫升)中，然后加入甲酰肼(2.65 克)和对甲苯磺酸的一水合物(420 毫克)，于 140℃搅拌 23 小时。反应溶液放冷至室温后，加入饱和碳酸氢钠水溶液，用氯仿抽提，用无水硫酸镁干燥。减压蒸馏除去溶剂后，所得残渣经硅胶柱色谱法精制(展开溶剂:氯仿/甲醇=100/1)，获得呈黄色固体的作为标题化合物的 8.34 克(定量)。该化合物的物性值如下所述。

FAB-MS m/z: 377 (M⁺+H). ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 7.30 - 7.69 (5H, m), 7.79 - 7.91 (3H, m), 8.00 - 8.12 (3H, m), 8.66 (1H, brd, J = 2.1Hz), 8.96 (1H, s).

(制造例 3)

5-[5-溴-4-(2-溴苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-苯基吡啶

使制造例2所得的5-[4-(2-溴苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-苯基吡啶溶于四氯化碳(100毫升)-乙酸(100毫升)的混合溶剂中,再加入N-溴琥珀酰亚胺(5.90克),加热回流3小时。反应溶液放冷至室温后,减压浓缩。于所得残渣中加入饱和碳酸氢钠水溶液,用氯仿抽提后,有机层用无水硫酸镁干燥。减压蒸馏除去溶剂后,所得残渣经硅胶柱色谱法精制(展开溶剂:甲苯/乙酸乙酯=3/1),获得呈黄色固体的标题化合物6.96克(69%)。该化合物的物性值如下所述。

FAB-MS m/z : 454 ($M^+ + H$). 1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 7.43 - 7.52 (3H, m), 7.62 (1H, ddd, $J = 2.0, 7.8, 7.8$ Hz), 7.71 (1H, ddd, $J = 1.5, 7.8, 7.8$ Hz), 7.83 (1H, dd, $J = 2.5, 8.3$ Hz), 7.92 - 7.98 (2H, m), 8.05 (1H, dd, $J = 1.0, 8.3$ Hz), 8.06 - 8.11 (2H, m), 8.67 (1H, dd, $J = 1.0, 2.5$ Hz).

10 (参考例3)

N-(2,1,3-苯并噁二唑-4-基)-6-苯硫基烟碱亚氨酸甲酯

与参考例1相同,由2,1,3-苯并噁二唑-4-基-胺和6-苯基烟酰氯得到呈黄色油状的标题化合物。该化合物的物性值如下所述。

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 2.60 (3H, s), 6.53 - 6.55 (1H, m), 7.20 - 7.96 (9H, m), 8.65 - 8.72 (1H, m).

15 (制造例4)

4-[3-(6-苯基吡啶-3-基)-4H-1,2,4-三唑-4-基]-2,1,3-苯并噁二唑

与制造例2相同,由参考例3获得的N-(2,1,3-苯并噁二唑-4-基)-6-苯硫基烟碱亚氨酸甲酯(2.96克)得到呈黄色固体的标题化合物2.80g(96%)。该化合物的物性值如下所述。

FAB-MS m/z : 341 ($M^+ + H$). 1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 7.45 - 7.53 (3H, m), 7.78 (1H, m), 7.88 (1H, d, $J = 7.0$ Hz), 7.91 - 8.05 (4H, m), 8.26 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 8.81 (1H, m), 9.15 (1H, s).

(制造例5)

4-[3-溴-5-(6-苯基吡啶-3-基)-4H-1,2,4-三唑-4-基]-2,1,3-苯并噁二

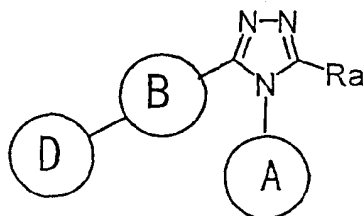
唑

与制造例 3 同样, 由制造例 4 获得的 4-[3-(6-苯基吡啶-3-基)-4H-1, 2, 4-三唑-4-基-2, 1, 3-苯并噁二唑 (1.80 克) 得到呈黄色固体的标题化合物 1.01 克 (46%)。该化合物的物性值如下所述。

FAB-MS m/z : 419 ($M^+ + H$). 1H -NMR ($DMSO-d_6$) δ : 7.45 - 7.53 (3H, m), 7.85 - 7.91 (2H, m), 7.95 (1H, d, $J = 8.3Hz$), 8.03 - 8.08 (2H, m), 8.18 (1H, d, $J = 6.9Hz$), 8.41 (1H, d, $J = 9.3Hz$), 8.76 (1H, d, $J = 1.9Hz$).

以同样的方法合成以下表(1)所示化合物。

表中符号含义如下所述。PrEx: 制造例编号、Ph: 苯基、Me: 甲基、Et: 乙基、iPr: 异丙基、cPr: 环丙基、cHex: 环己基、Ac: 乙酰基、Bz: 苯甲酰基、Py: 吡啶基、Qin: 喹啉基、Im: 咪唑基。此外, 在取代基有多种可能取代的位置时, 在取代基前记载取代位置 (例如, 6-Br)。另外, 在杂环前记载杂环的结合位置 (例如, 4-Py, 2-Qin)。



(1) - 1

Pr Ex.	Ra	A 环	A环的取代基		B 环	D 环	DATA: MS m/z
6	Me	Ph	2-OMe	—	Ph	3-thiophen	M ⁺ +H: 348 (ESI)
7	Me	Ph	2-OMe	—	Ph	2-benzofuran	M ⁺ +H: 382 (ESI)
8	Me	Ph	2-F	—	Ph	Ph	M ⁺ +H: 330 (FAB)
9	Et	Ph	2-F	—	Ph	Ph	M ⁺ +H: 344 (FAB)
10	Me	Ph	2-NH ₂	—	Ph	Ph	M ⁺ +H: 327 (FAB)
11	Me	Ph	1H-lm-1-yl	—	Ph	Ph	M ⁺ +H: 378 (FAB)
12	Me(CH ₂) ₂ -	Ph	2-F	—	Ph	Ph	M ⁺ +H: 358 (FAB)
13	Me(CH ₂) ₃ -	Ph	2-F	—	Ph	Ph	M ⁺ +H: 372 (FAB)
14	Me(CH ₂) ₄ -	Ph	2-F	—	Ph	Ph	M ⁺ +H: 386 (FAB)
15	Me(CH ₂) ₅ -	Ph	2-F	—	Ph	Ph	M ⁺ +H: 400 (FAB)
16	Me ₂ CHCH ₂ -	Ph	2-F	—	Ph	Ph	M ⁺ +H: 372 (FAB)
17	Me	Ph	2-OMe	6-Me	Ph	Ph	M ⁺ +H: 356 (FAB)
18	Me	Ph	5-NO ₂	2-OMe	Ph	Ph	M ⁺ +H: 387 (FAB)
19	Me	Ph	5-CF ₃	2-OMe	Ph	Ph	M ⁺ +H: 410 (FAB)
20	Me	Ph	4-F	—	Ph	Ph	M ⁺ +H: 330 (FAB)
21	Et	Ph	2-F	6-F	Ph	Ph	M ⁺ +H: 362 (FAB)
22	Et	Ph	2-F	3-F	Ph	Ph	M ⁺ +H: 362 (FAB)
23	Et	Ph	2-Cl	6-Cl	Ph	Ph	M ⁺ +H: 394 (FAB)
24	Et	Ph	2-Cl	3-Cl	Ph	Ph	M ⁺ +H: 394 (FAB)
25	Et	Ph	2-Me	—	Ph	Ph	M ⁺ +H: 340 (FAB)
26	Me	Ph	2-NHMe	—	Ph	Ph	M ⁺ +H: 341 (FAB)

(1) - 2

Pr Ex.	Ra	A 环	A 环的取代基		B 环	B 环的取代基	D 环	D 环的取代基	DATA: MS m/z
27	Me	Ph	2-OMe	—	Ph	H	Ph	3,5-di-Cl	M ⁺ : 410 (ESI)
28	Me ₂ CH-	Ph	H	—	Ph	H	Ph	H	M ⁺ +H: 340 (FAB)
29	Me ₃ C-	Ph	2-F	—	Ph	H	Ph	H	M ⁺ +H: 372 (FAB)
30	Br-	Ph	2-F	—	Ph	H	Ph	H	M ⁺ +H: 394 (FAB)
31	Me	Ph	2-Et	—	Ph	H	Ph	H	M ⁺ +H: 340 (FAB)
32	Me	Ph	2-Me(CH ₂) ₂ -	—	Ph	H	Ph	H	M ⁺ +H: 354 (FAB)
33	Et	Ph	2-OH	—	Ph	H	Ph	H	M ⁺ +H: 342 (FAB)
34	Me	Ph	2-F	—	Ph	H	Ph	3,5-di-CF ₃	M ⁺ +H: 466 (FAB)
35	Me	Ph	3-F	—	Ph	H	Ph	H	M ⁺ +H: 330 (FAB)
36	Me	Ph	3-CF ₃	—	Ph	H	Ph	3,5-di-CF ₃	M ⁺ +H: 516 (FAB)
37	Et	Ph	3-CF ₃	2-F	Ph	H	Ph	H	M ⁺ +H: 412 (FAB)
38	Et	Ph	2-Me	3-CF ₃	Ph	H	Ph	H	M ⁺ +H: 408 (FAB)
39	Et	Ph	2-Me	3-Me	Ph	H	Ph	H	M ⁺ +H: 354 (FAB)
40	Et	Ph	2-Me	3-F	Ph	H	Ph	H	M ⁺ +H: 358 (FAB)
41	Et	Ph	2-Me	3-Cl	Ph	H	Ph	H	M ⁺ +H: 374 (FAB)
42	Et	Ph	2-Me	3-Br	Ph	H	Ph	H	M ⁺ +H: 418 (FAB)
43	Et	Ph	2-Me	3-NH ₂	Ph	H	Ph	H	M ⁺ +H: 355 (FAB)
44	Et	Ph	2-Me	3-NMe ₂	Ph	H	Ph	H	M ⁺ +H: 383 (FAB)
45	Et	Ph	2-Me	3-OH	Ph	H	Ph	H	M ⁺ +H: 356 (FAB)
46	Et	Ph	2-Me	3-OMe	Ph	H	Ph	H	M ⁺ +H: 370 (FAB)
47	Et	Ph	2-Me	3-CN	Ph	H	Ph	H	M ⁺ +H: 365 (FAB)
48	Et	Ph	3-C≡CH	2-Me	Ph	H	Ph	H	M ⁺ +H: 364 (FAB)
49	Et	Ph	2-Me	3-NO ₂	Ph	H	Ph	H	M ⁺ +H: 385 (FAB)
50	Et	Ph	2-Cl	3-CN	Ph	H	Ph	H	M ⁺ +H: 385 (FAB)
51	Et	Ph	2-F	3-CN	Ph	H	Ph	H	M ⁺ +H: 369 (FAB)
52	Et	Ph	2-OH	3-CN	Ph	H	Ph	H	M ⁺ +H: 367 (FAB)
53	Et	Ph	2-F	—	Ph	2-Cl	Ph	H	M ⁺ +H: 378 (FAB)
54	Et	Ph	2-F	—	Ph	3-Cl	Ph	H	M ⁺ +H: 378 (FAB)

(参考例 4)

N-(2,6-二氟苯基)-2-甲硫基丙酰亚氨酸甲酯

与参考例 1 同样, 由 6-二氟苯胺得到呈无色油状的标题化合物。该化合物的物性值如下所述。

FAB-MS m/z: 230 (M⁺+H)

实施例 1

5-[4-(2,6-二氟苯基)-5-异丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-苯基吡啶

10 使 6-苯基烟酸(6.42 克)溶于四氢呋喃(200 毫升), 再加入胍基甲酸叔丁酯(5.11 克)和 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐(9.27 克), 室温搅拌 14 小时。反应溶液减压浓缩后加入乙酸乙酯, 依次用水和饱和食盐水洗

净，用无水硫酸钠干燥。减压蒸馏除去溶剂后，所得残渣经硅胶柱色谱法精制（展开溶剂：氯仿/甲醇=30/1），获得呈淡黄色油状的 N'-(6-苯基吡啶-3-羰基)肼羧酸叔丁酯 9.16 克 (91%)。该化合物的物性值如下所述。

FAB-MS m/z : 314 ($M^+ + H$). 1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.51 (9H, s), 6.85 (1H, brs), 7.43 - 7.54 (3H, m), 7.75 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.96 - 8.06 (2H, m), 8.17 (1H, dd, $J = 2.4$ Hz, 8.4Hz), 8.55 (1H, brs), 9.08 (1H, brd, $J = 1.7$ Hz).

- 5 使 N'-(6-苯基吡啶-3-羰基)肼羧酸叔丁酯 (9.16 克) 溶于乙醇 (140 毫升)，冰冷下加入 4 摩尔/升的盐酸-乙酸乙酯溶液 (420 毫升) 后，室温搅拌 3 小时。反应溶液减压浓缩后，于所得残渣中加入水 (70 毫升)、1 摩尔/升的氢氧化钠水溶液 (60 毫升) 和饱和碳酸氢钠水溶液 (200 毫升)。所得固形物过滤后，用水洗净，获得呈淡黄色固体的 6-苯基烟酰肼 5.27 克 (85%)。该化合物的物性值如下所述。
- 10

1H -NMR ($DMSO-d_6$) δ : 4.58 (2H, brs), 7.46 - 7.55 (3H, m), 8.07 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.13 - 8.16 (2H, m), 8.26 (dd, 1H, $J = 2.0$ Hz, 8.3Hz), 9.07 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 10.03 (1H, brs).

与制造例 1 同样，由参考例 4 所得的 N-(2,6-二氟苯基)-2-甲硫基丙酰亚氨酸甲酯 (2.32 克) 和 6-苯基烟酰肼 (750 毫克) 得到呈白色结晶 (用乙酸乙酯重结晶) 的标题化合物 467 毫克 (35%)。该化合物的物性值如下所述。

- mp: 183-185°C. 1H -NMR ($DMSO-d_6$) δ : 1.24 (6H, d, $J = 8$ Hz), 2.76 - 2.85 (1H, m), 7.44 - 7.56 (5H, m), 7.76 - 7.85 (2H, m), 8.05 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.06 - 8.12 (2H, m), 8.64 (1H, d, $J = 1.9$ Hz).
- 15

参考例 5

N-(2,1,3-苯并噁二唑-4-基)-2-甲硫基丙酰亚氨酸甲酯

与参考例 1 同样，由 2,1,3-苯并噁二唑-4-基-胺得到呈黄色油状的标题化合物。该化合物的物性值如下所述。

- 1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.20 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.91 (1H, m), 6.56 (1H, dd, $J = 0.6$, 6.8Hz), 7.35 (1H, dd, $J = 9.2$, 6.9Hz), 7.47 (1H, dd, $J = 0.7$, 9.0Hz).
- 20

实施例 2

4-[3-异丙基-5-(6-苯基吡啶-3-基)-4H-1,2,4-三唑-4-基]-2,1,3-苯并噁二唑

- 5 与制造例 1 同样,由参考例 5 所得的 N-(2,1,3-苯并噁二唑-4-基)-2-甲基硫基丙酰亚氨酸甲酯(323 毫克)和 6-苯基烟酰胺(500 毫克)得到呈白色结晶(用正己烷-甲苯的混合溶剂重结晶)的标题化合物 126 毫克(22%)。该化合物的物性值如下所述。

mp: 107-108°C. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.12 (3H, d, $J = 6.9\text{Hz}$), 1.29 (3H, d, $J = 6.9\text{Hz}$), 2.86 - 2.98 (1H, m), 7.40 - 7.50 (3H, m), 7.78 - 7.86 (2H, m), 7.91 (1H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 8.01 - 8.05 (2H, m), 8.12 (1H, d, $J = 6.8\text{Hz}$), 8.34 (1H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 8.69 (1H, d, $J = 2.0\text{Hz}$).

实施例 3

5-(3-联苯-4-基-5-乙基-4H-1,2,4-三唑-4-基)异喹啉

- 10 在 150°C 对 2-联苯-4-基-5-乙基-1,3,4-噁二唑(3.00 克)、5-氨基异喹啉(3.00 克)和对甲苯磺酸一水合物(0.65 克)的混合物搅拌 2 小时后,加入对甲苯磺酸一水合物(0.65 克),在 180°C 搅拌 6 小时。反应混合物放冷至室温,加入水和氯仿后,再加入碳酸钾配成碱性。分离有机层,水层用氯仿抽提后,合并有机层,再用饱和食盐水洗净,用无水硫酸镁干燥。减压下蒸馏除去溶剂,
- 15 所得残渣用氧化铝柱层析法精制(层开溶剂:氯仿),接着用硅胶柱色谱法(展开溶剂:氯仿/甲醇=20/1)精制,再用乙酸乙酯重结晶,得到呈无色针状结晶的标题化合物 1.45 克(32%)。该化合物的物性值如下所述。

mp: 228-230°C. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.23 (3H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 2.41 - 2.61 (2H, m), 7.17 - 7.21 (1H, m), 7.30 - 7.48 (9H, m), 7.69 (1H, dd, $J = 1.1, 7.3\text{Hz}$), 7.77 (1H, t, $J = 7.7\text{Hz}$), 8.21 (1H, brd, $J = 8.0\text{Hz}$), 8.59 (1H, brd, $J = 5.9\text{Hz}$), 9.43 (1H, brs).

参考例 6

- 20 3-氨基-2-甲基苯甲酰胺

使 2-甲基-3-硝基苯甲酰胺(8.85 克)溶于乙醇(300 毫升)-四氢呋喃(200 毫升)的混合溶剂中,加入 10%的钨黑(800 毫克)后,在常压下的氢氛围气中于室温搅拌 6 小时。滤去不溶物,滤液减压浓缩。所得残渣用二异丙醚洗净,得到呈白色固体的标题化合物 6.73 克(91%)。该化合物的物性值如下所述。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.04 (3H, s), 4.91 (2H, s), 6.51 (1H, dd $J = 1.0\text{Hz}$, 7.5Hz), 6.64 (1H, dd, $J = 1.0\text{Hz}$, 7.5Hz), 6.88 (1H, dd, $J = 7.0\text{Hz}$, 7.5Hz), 7.18 (1H, s), 7.51 (1H, s).

参考例 7

5-[5-(3-甲氧基丙基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-2-苯基吡啶

(1) 使胍基甲酸叔丁酯(9.21 克)溶于吡啶(120 毫升)中, 加入 4-甲氧基丁酸(9.06 克)和 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐(20.0 克), 在室温搅拌 64 小时。反应溶液减压浓缩后加入乙酸乙酯, 依次用 1 摩尔/升的盐酸水溶液、饱和碳酸氢钠水溶液和饱和食盐水洗净, 用无水硫酸钠干燥。减压蒸馏除去溶剂后, 得到呈黄色油状的 N'-(4-甲氧基丁酰)胍基甲酸叔丁酯 9.30 克(57%)。该化合物的物性值如下所述。

10 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.39 (9H, s), 1.65 - 1.78 (2H, m), 2.07 - 2.12 (2H, m), 3.21 (3H, s), 3.30 - 3.34 (2H, m), 8.64 (1H, s), 9.46 (1H, s).

(2) 使 N'-(4-甲氧基丁酰)胍基甲酸叔丁酯(9.30 克)溶于乙酸乙酯(50 毫升)中, 冰冷下加入 4 摩尔/升的盐酸-乙酸乙酯溶液(150 毫升)后, 室温搅拌 2 小时。反应溶液减压浓缩后, 所得残渣用正己烷洗净, 得到呈淡褐色固体的 4-甲氧基丁酰胍基盐酸盐 5.99 克(89%)。该化合物的物性值如下所述。

15 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.71 - 1.80 (2H, m), 2.27 (2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 3.22 (3H, s), 3.31 (2H, t, $J = 6.3\text{Hz}$), 10.43 (3H, brs), 11.04 (1H, s).

(3) 使 6-苯基烟酸(5.90 克)溶于吡啶(150 毫升)中, 再加入 4-甲氧基丁酰胍基盐酸盐(5.99 克)和 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐(8.51 克), 于 60℃搅拌 10 小时。反应溶液放冷至室温后, 减压蒸馏除去溶剂, 所得残渣用水洗净, 得到呈淡黄色固体的 6-苯基烟酸 N'-(4-甲氧基丁酰)胍基 6.06 克(65%)。该化合物的物性值如下所述。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.75 - 1.84 (2H, m), 2.26 (2H, t, $J = 7.4\text{Hz}$), 3.25 (3H, s), 3.37 (2H, t, $J = 6.4\text{Hz}$), 7.43 - 7.57 (3H, m), 8.11 - 8.19 (3H, m), 8.31 (1H, dd, $J = 2.7\text{Hz}$, 8.3Hz), 9.10 - 9.12 (1H, m), 9.96 (1H, brs), 10.53 (1H, brs).

(4) 在 6-苯基烟酸 N'-(4-甲氧基丁酰)胍基(6.06 克)中加入氯氧化磷(100 毫

升), 100℃搅拌 3 小时。反应溶液放冷至室温减压浓缩后, 冰冷下在所得残渣中加入 1 摩尔/升的氢氧化钠水溶液后, 用氯仿抽提, 有机层用无水硫酸钠干燥后, 减压蒸馏除去溶剂。所得残渣经硅胶柱色谱法精制(展开溶剂: 正己烷/乙酸乙酯=3/1~1/1~1/2~1/5), 再用正己烷-乙酸乙酯的混合溶剂洗净, 获得作为标题化合物的 5-[5-(3-甲氧基丙基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基]-2-苯基吡啶 3.72 克(65%)。该化合物的物性值如下所述。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.01 -2.10 (2H, m), 3.02 (2H, t, $J = 7.4\text{Hz}$), 3.28 (3H, s), 3.47 (2H, t, $J = 6.0\text{Hz}$), 7.46 - 7.56 (3H, m), 8.13 - 8.22 (3H, m), 8.40 (1H, dd, $J = 2.2\text{Hz}, 8.4\text{Hz}$), 9.22 - 9.23 (1H, m).

实施例 4

3-[3-(3-甲氧基丙基)-5-(6-苯基吡啶-3-基)-4H-1, 2, 4-三唑-4-基]-2-甲基苯甲酰胺

使参考例 7 所得的 5-[5-(3-甲氧基丙基)-1, 3, 4-噁二唑-2-基]-2-苯基吡啶(1.0 克)溶于 1, 3-二甲基-2-咪唑二酮(10 毫升), 然后加入参考例 6 获得的 3-氨基-2-甲基苯甲酰胺(1.53 克)和 D-10-茨磺酸(290 毫克), 在 200℃搅拌 16 小时。反应溶液放冷至室温后加入氯仿, 用饱和碳酸氢钠水溶液洗净。有机层用无水硫酸镁干燥后, 减压蒸馏除去溶剂。所得残渣经硅胶柱色谱法精制(展开溶剂: 氯仿/甲醇=10/1), 得到标题化合物 812 毫克(56%)。该化合物的物性值如下所述。

FAB-MS m/z : 428 ($\text{M}^+ + \text{H}$). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.86 - 1.93 (2H, m), 1.89 (3H, s), 2.46 - 2.54 (2H, m), 3.17 (3H, s), 3.34 - 3.37 (2H, m), 7.43 - 7.53 (4H, m), 7.58 - 7.62 (2H, m), 7.67 (1H, brd, $J = 7.3\text{Hz}$), 7.83 (1H, dd, $J = 2.4\text{Hz}, 8.3\text{Hz}$), 7.96 - 8.00 (2H, m), 8.06 - 8.09 (2H, m), 8.60 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$).

实施例 5

3-[3-(3-甲氧基丙基)-5-(6-苯基吡啶-3-基)-4H-1, 2, 4-三唑-4-基]-2-甲基苯甲腈

在实施例 4 所得的 3-[3-(3-甲氧基丙基)-5-(6-苯基吡啶-3-基)-1, 2, 4-三唑-4-基]-2-甲基苯甲酰胺(770 毫克)中加入氯氧化磷(8 毫升), 加热回流 3 小时。反应溶液放冷至室温后减压浓缩。在所得残渣中加入氯仿, 用饱和碳酸

氢钠水溶液洗净后，有机层用无水硫酸镁干燥。减压蒸馏除去溶剂，所得固体用乙酸乙酯重结晶，得到呈白色结晶的标题化合物 386 毫克(52%)。该化合物的物性值如下所述。

mp: 144-145°C. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.84 - 1.92 (2H, m), 2.08 (3H, s), 2.45 - 2.61 (2H, m), 3.17 (3H, s), 3.35 (2H, t, $J = 6.4\text{Hz}$), 7.43 - 7.52 (3H, m), 7.68 (1H, t, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.77 (1H, dd, $J = 8.3, 1.9\text{Hz}$), 7.97 - 8.02 (2H, m), 8.06 - 8.12 (3H, m), 8.64 (1H, d, $J = 2.5\text{Hz}$).

5 参考例 8

5-(5-乙基-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-苯基吡啶

与参考例 7 同样，由丙酸得到呈淡黄色固体的标题化合物。该化合物的物性值如下所述。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.37 (3H, t, $J = 7.6\text{Hz}$), 2.99 (2H, q, $J = 7.6\text{Hz}$), 7.43 - 7.58 (3H, m), 8.16 - 8.21 (3H, m), 8.41 (1H, dd, $J = 2.2\text{Hz}, 8.4\text{Hz}$), 9.22 - 9.24 (1H, m).

10 实施例 6

3-[3-乙基-5-(6-苯基吡啶-3-基)-4H-1,2,4-三唑-4-基]-2-甲基苯甲腈

与实施例 4 同样，由参考例 8 所得的 5-(5-乙基-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-苯基吡啶(630 毫克)和参考例 6 所得的 3-氨基-2-甲基苯甲酰胺(1.13 克)，得到呈黄色固体的 3-[3-乙基-5-(6-苯基吡啶-3-基)-4H-1,2,4-三唑-4-基]-2-

15 甲基苯甲酰胺 550 毫克(57%)。

接着，与实施例 5 同样，由 3-[3-乙基-5-(6-苯基吡啶-3-基)-4H-1,2,4-三唑-4-基]-2-甲基苯甲酰胺(550 毫克)得到呈白色结晶的标题化合物 242 毫克(46%)。该化合物的物性值如下所述。

mp: 162-163°C. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.19 (3H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 2.08 (3H, s), 2.41 - 2.59 (2H, m), 7.43 - 7.52 (3H, m), 7.67 (1H, dd, $J = 7.8, 8.3\text{Hz}$), 7.76 (1H, dd, $J = 2.5, 8.3\text{Hz}$), 7.98 - 8.02 (2H, m), 8.05 - 8.12 (3H, m), 8.64 (1H, d, $J = 2.5\text{Hz}$)

20 实施例 7

[4-(2-溴苯基)-5-(6-苯基吡啶-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-N-(2-甲氧

基乙基)-N-甲胺

封管中，在制造例 3 所得的 5-[5-溴-4-(2-溴苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-2-苯基吡啶(1.0 克)中加入 N-(2-甲氧基乙基)甲胺(3 毫升)，于 180℃ 搅拌 13 小时，200℃ 搅拌 24 小时。反应溶液放冷至室温后加入氯仿，用饱和碳酸氢钠水溶液洗净，有机层用无水硫酸镁干燥。减压蒸馏除去溶剂后，所得残渣用乙酸乙酯洗净，得到呈白色固体的标题化合物 711 毫克(70%)。该化合物的物性值如下所述。

FAB-MS m/z: 464 ($M^+ + H$). 1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 2.77 (3H, s), 3.15 (3H, s), 3.15 - 3.31 (4H, m), 7.43 - 7.52 (4H, m), 7.65 (1H, t, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.73 (1H, dd, $J = 2.0, 8.3\text{Hz}$), 7.85 (1H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.96 - 7.98 (2H, m), 8.04 - 8.07 (2H, m), 8.56 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$).

实施例 8

2-{3-[N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基氨基]-5-(6-苯基吡啶-3-基)-4H-1,2,4-三唑-4-基}苯甲腈

使实施例 7 所得的[4-(2-溴苯基)-5-(6-苯基吡啶-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]-N-(2-甲氧基乙基)-N-甲胺(436 毫克)溶于 N-甲基-2-吡咯烷酮(5 毫升)中，然后加入氰化锌(121 毫克)，氢氧化钙(76 毫克)和四(三苯基膦)合钯(326 毫克)，在 180℃ 搅拌 3 小时。反应溶液放冷至室温后加入氯仿，滤去不溶物。滤液用饱和碳酸氢钠水溶液洗净，有机层用无水硫酸镁干燥。减压蒸馏除去溶剂后，所得固形物用乙酸乙酯重结晶，得到呈白色结晶的标题化合物 242 毫克(63%)。该化合物的物性值如下所述。

mp: 148-149°C. 1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 2.79 (3H, s), 3.11 (2H, t, $J = 5.8\text{Hz}$), 3.14 (3H, s), 3.25 - 3.33 (2H, m), 7.43 - 7.52 (3H, m), 7.72 (1H, dd, $J = 2.5\text{Hz}, 8.8\text{Hz}$), 7.79 (1H, dt, $J = 1.0\text{Hz}, 7.8\text{Hz}$), 7.96 - 8.02 (2H, m), 8.04 - 8.12 (4H, m), 8.56 (1H, d, $J = 2.0\text{Hz}$).

实施例 9

4-(2,1,3-苯并噁二唑-4-基)-N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基-5-(6-苯基吡啶-3-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基-胺

封管中，在制造例 5 所得的 4-[3-溴-5-(6-苯基吡啶-3-基)-4H-1,2,4-三

唑-4-基]-2,1,3-苯并噁二唑(336 毫克)中加入 N-(2-甲氧基乙基)甲胺(3 毫升)和水(3 毫升),于 160°C 搅拌 6 小时。反应溶液放冷至室温后加入氯仿,用饱和碳酸氢钠水溶液洗净,有机层用无水硫酸镁干燥。减压蒸馏除去溶剂后,所得固形物用乙酸乙酯重结晶,得到呈白色结晶的标题化合物 66 毫克(19%)。该化合物的物性值如下所述。

mp: 133-134°C. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.76 (3H, s), 3.00 (3H, s), 3.05 - 3.25 (4 H, m), 7.40 - 7.50 (3H, m), 7.75 - 7.82 (2H, m), 7.90 (1H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 8.00 - 8.10 (3H, m), 8.30 (1H, d, $J = 9.3\text{Hz}$), 8.67 (1H, d, $J = 2.5\text{Hz}$).

参考例 9

N-(2-氟苯基)硫代乙酰亚氨酸甲酯

与参考例 1 同样,由 2-氟苯胺得到呈淡黄色固体的标题化合物。该化合物的物性值如下所述。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.59 (3H, brs), 2.02 (3H, brs), 6.78 - 6.85 (1H, m), 6.98 - 7.11 (3H, m).

参考例 10

3-(4-溴苯基)-4-(2-氟苯基)-5-甲基-4H-1,2,4-三唑

与制造例 1 同样,由参考例 9 所得的 N-(2-氟苯基)硫代乙酰亚氨酸甲酯(500 毫克)和 4-溴苯甲酰肼(705 毫克),得到呈白色固体的标题化合物 810 毫克(89%)。该化合物的物性值如下所述。

FAB-MS m/z : 332 ($\text{M}^+ + \text{H}$). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.25 (3H, s), 7.28 - 7.75 (8H, m).

实施例 10

4-(2-氟苯基)-3-甲基-5-(4-噻吩-2-基苯基)-4H-1,2,4-三唑

使参考例 10 所得的 3-(4-溴苯基)-4-(2-氟苯基)-5-甲基-4H-1,2,4-三唑(150 毫克)溶于 1,2-二甲氧基乙烷中,再加入四(三苯基膦)合钯(26 毫克),室温搅拌 15 分钟。然后,加入 2-噻吩硼酸(150 毫克)的乙醇溶液(0.5 毫升)和 2 摩尔/升的碳酸钠水溶液(0.45 毫升),加热回流 4 小时。反应溶液放冷至室温后,滤去不溶物,在滤液中加入饱和碳酸氢钠水溶液,用乙酸乙酯抽提。有机

层用无水硫酸镁干燥，减压蒸馏除去溶剂。所得残渣经硅胶柱色谱法精制(展开溶剂：氯仿/甲醇=99/1~97/3)，再用乙醇重结晶，得到呈白色固体的标题化合物 100 毫克(66%)。该化合物的物性值如下所述。

FAB-MS m/z : 336 ($M^+ + H$). 1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 2.24 (3H, s), 7.12 (1H, dd, J = 3.5, 4.5 Hz), 7.38 - 7.68 (10H, m).

5 实施例 11

3-{4-[4-(2-氟苯基)-5-甲基-4H-1, 2, 4-三唑-3-基]苯基}吡啶

使参考例 10 所得的 3-(4-溴苯基)-4-(2-氟苯基)-5-甲基-4H-1, 2, 4-三唑(500 毫克)溶于四氢呋喃(15 毫升)中，在-78℃加入正丁基锂(1.57 摩尔/升—己烷溶液 1.2 毫升)，同一温度下搅拌 20 分后，加入硼酸三甲酯(0.50 毫升)，
10 室温搅拌 3 小时。然后，在冰冷下加入 2 摩尔/升的盐酸水溶液将 pH 值调整为 4，再用氯仿抽提，有机层用饱和食盐水洗净，有机层用无水硫酸镁干燥，减压蒸馏除去溶剂，得到呈黄色油状的硼酸衍生物 660 毫克。

使 3-溴吡啶(0.15 毫升)溶于 1, 2-二甲氧基乙烷(5 毫升)中，再加入四(三苯基膦)合钯(87 毫克)，室温下搅拌 15 分钟。将以上所得的硼酸衍生物的乙醇
15 溶液(2 毫升)和 2 摩尔/升的碳酸钠水溶液(1.5 毫升)加至本反应溶液中，加热回流 3 小时。反应溶液放冷至室温，滤去不溶物后，减压蒸馏除去溶剂。所得残渣经硅胶柱色谱法精制(展开溶剂：氯仿/甲醇=98/2)后，用正己烷—乙酸乙酯的混合溶剂洗净，得到呈白色固体的标题化合物 140 毫克(28%)。该化合物的物性值如下所述。

FAB-MS m/z : 331 ($M^+ + H$). 1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 2.26 (3H, s), 7.44 - 7.56 (5H, m), 7.63 - 7.70 (1H, m), 7.74 - 7.79 (3H, m), 8.07 - 8.11 (1H, m), 8.56 - 8.60 (1H, m), 8.88 - 8.92 (1H, m).
20

实施例 12

3-联苯-4-基-4-(2-氟苯基)-5-甲基磺胺基-4H-1, 2, 4-三唑

(1)使联苯-4-羧酰肼(10.0 克)溶于乙醇(250 毫升)中，然后加入 2-氟苯基异硫氰酸酯(5.8 毫升)，室温下搅拌 2 小时。过滤析出物，得到呈白色固体的
25 1-(联苯-4-羧基)-4-(2-氟苯基)氨基硫脲 12.3 克(72%)。该化合物的物性值如

下所述。

FAB-MS m/z : 366 ($M^+ + H$). 1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 7.15 - 7.45 (5H, m), 7.50 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.75 (2H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.82 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.05 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 9.64 (1H, s), 9.89 (1H, s), 10.66 (1H, s).

(2) 使 1-(联苯-4-羰基)-4-(2-氟苯基)氨基硫脲(12.1 克)悬浮于 2 摩尔/升的氢氧化钠水溶液(300 毫升)中, 加热回流 3 小时。反应溶液放冷至室温后, 在冰冷下用浓盐酸中和。过滤析出物后用水洗净, 得到呈淡黄色固体的 5-联苯-4-基-4-(2-氟苯基)-4H-1, 2, 4-三唑-3-硫醇 11.2 克(97%)。该化合物的物性值如下所述。

FAB-MS m/z : 348 ($M^+ + H$). 1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 7.33 - 7.52 (8H, m), 7.53 - 7.70 (6H, m).

(3) 使 5-联苯-4-基-4-(2-氟苯基)-4H-1, 2, 4-三唑-3-硫醇(2.7 克)溶于乙腈(50 毫升)中, 再加入碘甲烷(0.967 毫升)和碳酸钾(1.07 克), 室温搅拌 3 小时。在反应溶液中加入水, 用氯仿抽提后, 有机层用饱和食盐水洗净, 再用无水硫酸镁干燥。减压蒸馏除去溶剂后, 所得固形物用乙腈-乙酸乙酯的混合溶液重结晶, 获得呈淡黄色结晶的作为标题化合物的 3-联苯-4-基-4-(2-氟苯基)-5-甲基磺胺基-4H-1, 2, 4-三唑 2.03 克(72%)。该化合物的物性值如下所述。

mp: 199-200°C. 1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 2.65 (3H, s), 7.35 - 7.56 (7H, m), 7.65 - 7.72 (5H, m), 7.77 (1H, dt, $J = 2.0, 7.8$ Hz).

实施例 13

3-苄氧基甲基-5-联苯-4-基-4-(2-氟苯基)-4H-1, 2, 4-三唑

(1) 使联苯-4-羧酐(6.4 克)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(50 毫升)中, 然后依次加入四氢呋喃(100 毫升)、苄氧基乙酸(5.0 克)、1-羟基苯并三唑(0.30 克)和 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐(6.3 克), 室温搅拌 2 小时。反应溶液减压浓缩后, 在所得残渣中加水, 过滤析出物, 依次用 0.15 摩尔/升的盐酸水溶液和水洗净, 得到呈淡黄色固体的联苯-4-羧酸 N'-(2-苄氧基

乙酰)肼 10.8 克(定量)。该化合物的物性值如下所述。

FAB-MS m/z : 361

(2) 在联苯-4-羧酸 N'-(2-苄氧基乙酰)肼(9.38 克)中加入氯氧化磷(30 毫升), 于 100℃ 搅拌 1 小时。反应溶液放冷至室温后减压浓缩。在所得残渣中加入乙酸乙酯, 用 1 摩尔/升的氢氧化钠水溶液洗净后, 用无水硫酸镁干燥, 减压蒸馏除去溶剂, 获得油状物。然后, 在所得油状物中加入 2-氟苯胺(5 毫升)和对甲苯磺酸一水合物(200 毫克), 于 140℃ 搅拌 4 小时。反应溶液放冷至室温后加入乙酸乙酯, 再用 1 摩尔/升的氢氧化钠水溶液洗净, 用无水硫酸镁干燥。减压蒸馏除去溶剂后, 所得残渣经硅胶色谱法精制(展开溶剂: 正己烷/乙酸乙酯=3/1~1/1), 获得呈淡黄色固体的作为标题化合物的 3-苄氧基甲基-5-联苯-4-基-4-(2-氟苯基)-4H-1, 2, 4-三唑 6.60 克(58%)。该化合物的物性值如下所述。

FAB-MS m/z : 436 ($M^+ + H$). 1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 4.35 (1H, d, $J = 11.9$ Hz), 4.40 (1H, d, $J = 11.9$ Hz), 7.06 - 7.12 (2H, m), 7.23 - 7.52 (10H, m), 7.62 - 7.73 (5H, m), 7.81 (1H, ddd, $J = 1.7, 8.0, 9.5$ Hz).

实施例 14

[5-联苯-4-基-4-(2-氟苯基)-4H-1, 2, 4-三唑-3-基]甲醇

使 3-苄氧基甲基-5-联苯-4-基-(2-氟苯基)-4H-1, 2, 4-三唑(6.00 克)溶于氯仿(200 毫升)中, 在-44℃ 滴入三氯化硼-己烷溶液(30 毫升), 同一温度下搅拌 30 分钟后, 室温搅拌 1 小时。反应溶液中加入甲醇(5 毫升)和饱和碳酸氢钠水溶液(50 毫升), 减压浓缩。所得残渣中加入四氢呋喃(100 毫升)、2 摩尔/升的氢氧化钠水溶液(100 毫升)和四丁基硫酸氢铵(0.10 克), 室温下搅拌 12 小时。反应溶液用乙酸乙酯抽提, 有机层用无水硫酸镁干燥。减压蒸馏除去溶剂, 所得残渣经硅胶柱色谱法精制(展开溶剂: 氯仿/甲醇=96/4)后, 用正己烷-乙酸乙酯-乙醇的混合溶液重结晶, 得到呈白色结晶的标题化合物 2.09 克(44%)。该化合物的物性值如下所述。

mp: 220-223℃. 1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 4.47 (1H, dd, $J = 5.5, 13.2$ Hz), 4.53 (1H, dd, $J = 5.5, 13.2$ Hz), 5.46 (1H, t, $J = 5.5$ Hz), 7.34 - 7.50 (7H, m), 7.59 - 7.75 (5H, m), 7.79 (1H, ddd, $J = 1.5, 8.2, 9.7$ Hz).

实施例 15

3-联苯-4-基-5-氯甲基-4-(2-氟苯基)-4H-1, 2, 4-三唑

- 5 使[5-联苯-4-基-4-(2-氟苯基)-4H-1, 2, 4-三唑-3-基]甲醇(1.81 克)悬浮于甲苯(25 毫升)中, 再加入氯化亚硫酸(1.5 毫升)和氯仿(25 毫升), 在 60℃ 搅拌 5 小时。反应溶液减压浓缩后加乙酸乙酯, 再用饱和碳酸氢钠水溶液洗净。有机层用无水硫酸镁干燥后, 减压蒸馏除去溶剂, 所得固形物用正己烷-乙酸乙酯的混合溶液洗净, 得到呈白色固体的标题化合物 1.54 克(81%)。该化合物的物性值如下所述。

FAB-MS m/z : 364 ($M^+ + H$). 1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 4.80 (1H, d, $J = 13.0$ Hz), 4.8 7 (1H, d, $J = 13.0$ Hz), 7.34 - 7.54 (7H, m), 7.66 - 7.75 (5H, m), 7.91 (1H, ddd, $J = 1.6, 6.2, 9.2$ Hz).

实施例 16

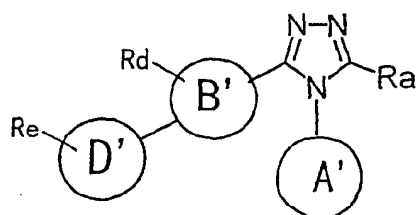
4-{[5-联苯-4-基-4-(2-氟苯基)-4H-1, 2, 4-三唑-3-基]甲基}吗啉

- 15 使吗啉(0.599 毫升)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(6 毫升), 冰冷下加入氢化钠(60%、275 毫克), 同一温度下搅拌 30 分钟。然后, 同样在冰冷下在反应溶液中加入 3-联苯-4-基-5-氯甲基-4-(2-氟苯基)-4H-1, 2, 4 三唑(599 毫克), 室温下搅拌 17 小时。反应溶液减压浓缩后加入饱和碳酸氢钠, 用氯仿抽提, 有机层用无水硫酸钠干燥。减压蒸馏除去溶剂, 所得残渣经硅胶柱色谱法精制(展开溶剂: 甲苯/丙酮=3/2~1/1)后, 用正己烷-乙酸乙酯的混合溶液重结晶, 20 得到呈白色结晶的标题化合物 211 毫克(74%)。该化合物的物性值如下所述。

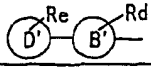
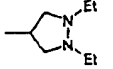
mp: 129-131°C. 1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 2.13 - 2.26 (4H, m), 3.29 - 3.34 (4H, m), 3.50 (1H, d, $J = 14.2$ Hz), 3.63 (1H, d, $J = 14.2$ Hz), 7.36 - 7.51 (7H, m); 7.60 - 7.70 (5H, m), 7.81 - 7.85 (1H, m).

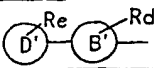
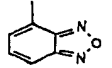
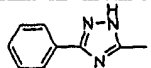
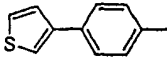
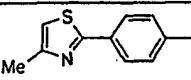
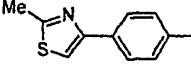
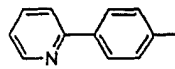
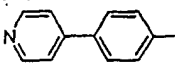
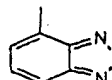
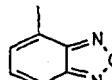
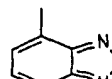
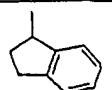
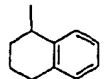
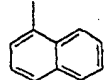
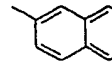
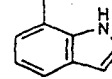
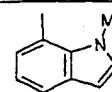
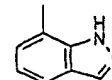
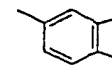
利用与上述同样的方法合成以下表(2)和表(3)所示的化合物。这些化合物的结构式和物理化学性质同样示于上述表中。

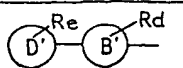
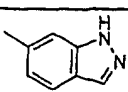
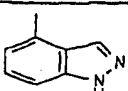
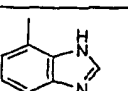
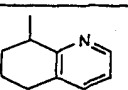
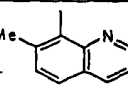
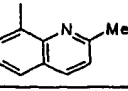
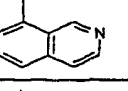
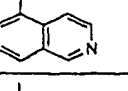
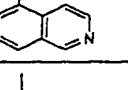
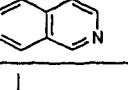
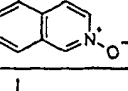
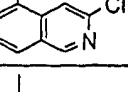
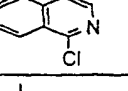
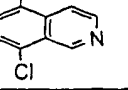
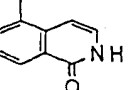
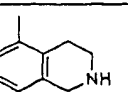
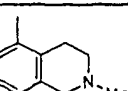
表中的 Ex 表示实施例, 其他符号如前所述。

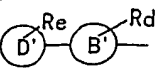
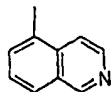
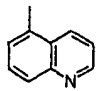
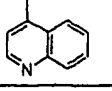
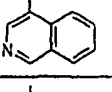
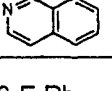
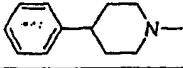
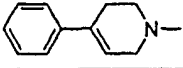
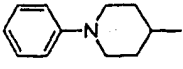
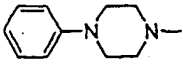
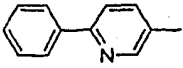
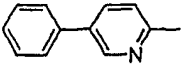
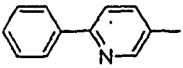
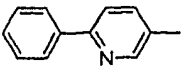
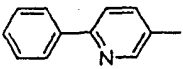
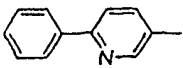
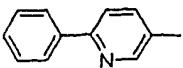
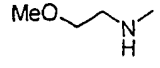
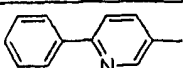
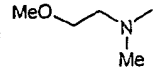
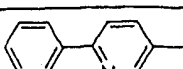
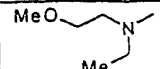
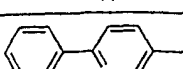
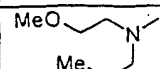
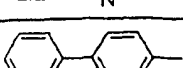


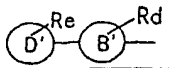
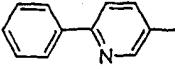
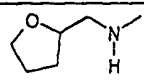
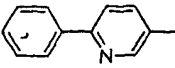
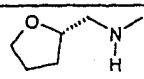
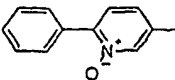
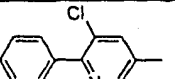
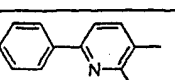
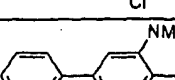
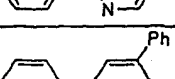
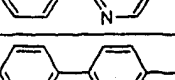
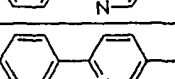
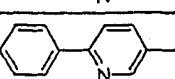
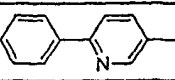
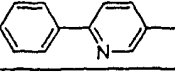
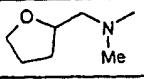
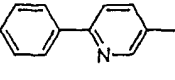
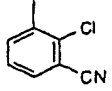
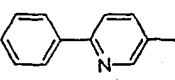
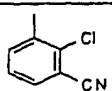
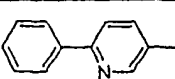
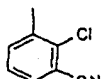
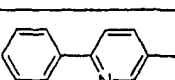
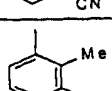
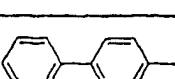
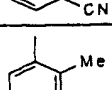
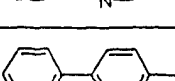
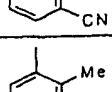
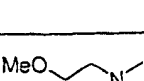
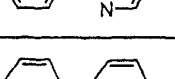
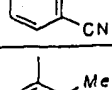
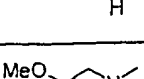
(2)

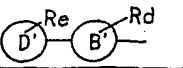
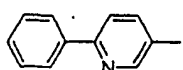
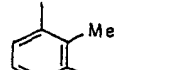
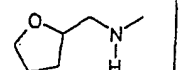
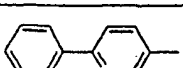
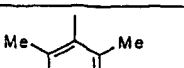
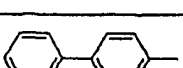
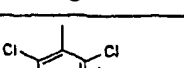
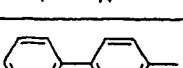
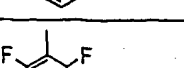
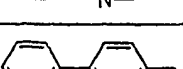
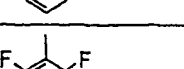
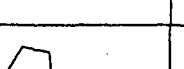
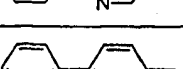
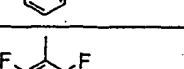
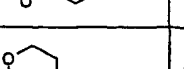
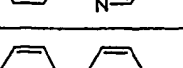
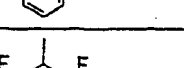
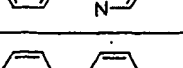
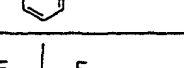
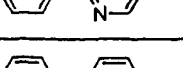
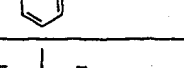
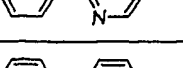
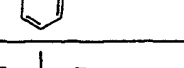
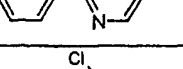
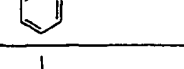
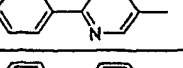
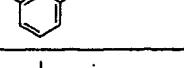
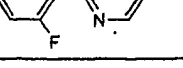
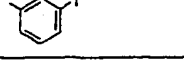
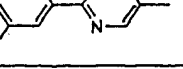
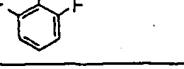
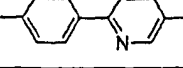
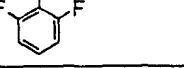
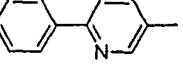
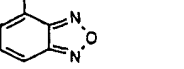
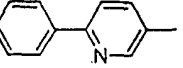
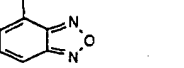
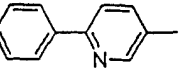
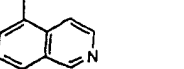
Ex.		A'	Ra	DATA: MS m/z
17	联苯-4-基		Me	M ⁺ +H: 362 (FAB)
18	联苯-4-基	茚满-2-基	Et	M ⁺ +H: 366 (FAB)
19	联苯-4-基	cHex	Et	M ⁺ +H: 332 (FAB)
20	联苯-4-基	吗啉-4-基	Me	M ⁺ +H: 321 (FAB)
21	联苯-4-基	1H-吡唑-3-基	Me	M ⁺ +H: 302 (FAB)
22	联苯-4-基	2-ph-2H-吡唑-3-基	Et	M ⁺ +H: 392 (FAB)
23	联苯-4-基	3-Me-吡啶-2-基	Me	M ⁺ +H: 327 (FAB)
24	联苯-4-基	吡啶-3-基	Me	M ⁺ +H: 313 (FAB)

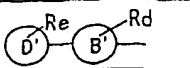
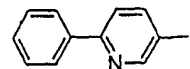
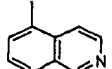
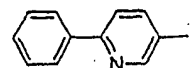
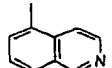
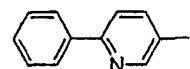
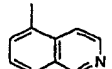
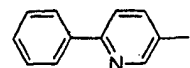
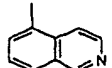
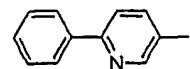
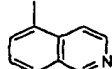
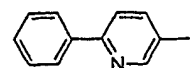
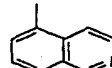
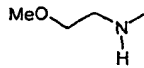
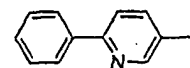
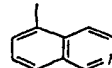
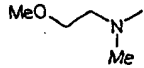
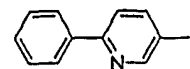
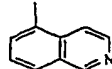
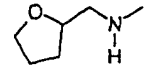
Ex.		A'	Ra	DATA: MS m/z
25	联苯-4-基	2-Cl-吡啶-3-基	Me	M ⁺ +H: 347 (FAB)
26	联苯-4-基	6-Cl-吡啶-3-基	Me	M ⁺ +H: 347 (FAB)
27	联苯-4-基		Me	M ⁺ +H: 354 (FAB)
28	联苯-4-基	喹啉-8-基	Et	M ⁺ +H: 377 (FAB)
29		2-F-Ph	Me	M ⁺ +H: 321 (FAB)
30		2-F-Ph	Me	M ⁺ +H: 336 (FAB)
31		2-F-Ph	Me	M ⁺ +H: 351 (FAB)
32		2-F-Ph	Me	M ⁺ +H: 351 (FAB)
33		2-F-Ph	Me	M ⁺ +H: 331 (FAB)
34		2-F-Ph	Me	M ⁺ +H: 331 (FAB)
35	联苯-4-基		Et	M ⁺ +H: 368 (FAB)
36	联苯-4-基		Me ₂ CH-	M ⁺ +H: 382 (FAB)
37	联苯-4-基		Et	M ⁺ +H: 384 (FAB)
38	联苯-4-基		Et	M ⁺ +H: 366 (FAB)
39	联苯-4-基		Et	M ⁺ +H: 380 (FAB)
40	联苯-4-基		Et	M ⁺ +H: 376 (FAB)
41	联苯-4-基		Et	M ⁺ +H: 376 (FAB)
42	联苯-4-基		Et	M ⁺ +H: 365 (FAB)
43	联苯-4-基		Et	M ⁺ +H: 379 (FAB)
44	联苯-4-基		Et	M ⁺ +H: 366 (FAB)
45	联苯-4-基		Et	M ⁺ +H: 366 (FAB)

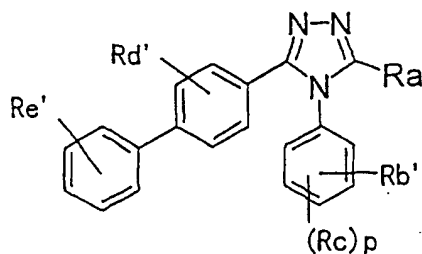
Ex.		A'	Ra	DATA: MS m/z
46	联苯-4-基		Et	M ⁺ +H: 366 (FAB)
47	联苯-4-基		Et	M ⁺ +H: 366 (FAB)
48	联苯-4-基		Et	M ⁺ +H: 366 (FAB)
49	联苯-4-基		Et	M ⁺ +H: 381 (FAB)
50	联苯-4-基		Et	M ⁺ +H: 391 (FAB)
51	联苯-4-基		Et	M ⁺ +H: 391 (FAB)
52	联苯-4-基		Et	M ⁺ +H: 377 (FAB)
53	联苯-4-基		Et	M ⁺ +H: 377 (FAB)
54	联苯-4-基		Me(CH ₂) ₂ -	M ⁺ +H: 391 (FAB)
55	联苯-4-基		MeO(CH ₂) ₃ -	M ⁺ +H: 421 (FAB)
56	联苯-4-基		Et	M ⁺ +H: 393 (FAB)
57	联苯-4-基		Et	M ⁺ +H: 411 (FAB)
58	联苯-4-基		Et	M ⁺ +H: 411 (FAB)
59	联苯-4-基		Et	M ⁺ +H: 411 (FAB)
60	联苯-4-基		Et	M ⁺ +H: 393 (FAB)
61	联苯-4-基		Et	M ⁺ +H: 381 (FAB)
62	联苯-4-基		Et	M ⁺ +H: 395 (FAB)

Ex.		A'	Ra	DATA: MS m/z
63	联苯-4-基		Me ₂ CH-	M ⁺ +H: 391 (FAB)
64	联苯-4-基		Et	M ⁺ +H: 377 (FAB)
65	联苯-4-基		Et	M ⁺ +H: 377 (FAB)
66	联苯-4-基		Et	M ⁺ +H: 377 (FAB)
67	联苯-4-基		Et	M ⁺ +H: 377 (FAB)
68		2-F-Ph	Et	M ⁺ +H: 351 (FAB)
69		2-F-Ph	Et	M ⁺ +H: 349 (FAB)
70		2-F-Ph	Et	M ⁺ +H: 351 (FAB)
71		2-F-Ph	Et	M ⁺ +H: 352 (FAB)
72		2-F-Ph	Et	M ⁺ +H: 345 (FAB)
73		2-F-Ph	Et	M ⁺ +H: 345 (FAB)
74		2-F-Ph	Me ₂ CH-	M ⁺ +H: 359 (FAB)
75		2-F-Ph	MeO(CH ₂) ₃ -	M ⁺ +H: 389 (FAB)
76		2-F-Ph	Me ₂ N-	M ⁺ +H: 360 (FAB)
77		2-F-Ph	EtNH-	M ⁺ +H: 360 (FAB)
78		2-F-Ph		M ⁺ +H: 390 (FAB)
79		2-F-Ph		M ⁺ +H: 404 (FAB)
80		2-F-Ph		M ⁺ +H: 418 (FAB)
81		2-F-Ph		M ⁺ +H: 432 (FAB)
82		2-F-Ph		M ⁺ +H: 416 (FAB)

Ex.		A'	Ra	DATA: MS m/z
83		2-F-Ph		$M^+ + H$: 416 (FAB)
84		2-F-Ph		$M^+ + H$: 416 (FAB)
85		2-F-Ph	Et	$M^+ + H$: 361 (FAB)
86		2-F-Ph	Et	$M^+ + H$: 379 (FAB)
87		2-F-Ph	Et	$M^+ + H$: 379 (FAB)
88		2-F-Ph	Et	$M^+ + H$: 388 (FAB)
89		2-F-Ph	Et	$M^+ + H$: 421 (FAB)
90		2-CN-Ph	Et	$M^+ + H$: 352 (FAB)
91		2-CN-Ph	Me ₂ CH-	$M^+ + H$: 366 (FAB)
92		2-CN-Ph	MeO(CH ₂) ₃ -	$M^+ + H$: 396 (FAB)
93		2-CN-Ph	Me ₂ N-	$M^+ + H$: 367 (FAB)
94		2-CN-Ph		$M^+ + H$: 437 (FAB)
95			Et	$M^+ + H$: 386 (FAB)
96			Me ₂ CH-	$M^+ + H$: 400 (FAB)
97			MeO(CH ₂) ₃ -	$M^+ + H$: 430 (FAB)
98			Me ₂ CH-	$M^+ + H$: 380 (FAB)
99			EtNH-	$M^+ + H$: 381 (FAB)
100				$M^+ + H$: 411 (FAB)
101				$M^+ + H$: 425 (FAB)

Ex.		A'	Ra	DATA: MS m/z
102				$M^+ + H$: 437 (FAB)
103			Me_2CH-	$M^+ + H$: 369 (ESI)
104			Me_2CH-	$M^+ + H$: 409 (ESI)
105			$MeO(CH_2)_3-$	$M^+ + H$: 407 (FAB)
106				$M^+ + H$: 419 (FAB)
107				$M^+ + H$: 433 (FAB)
108			H_2N-	$M^+ + H$: 350 (FAB)
109			CF_3CH_2-	$M^+ + H$: 417 (FAB)
110			CF_3CF_2-	$M^+ + H$: 453 (FAB)
111			$CF_3(CH_2)_2-$	$M^+ + H$: 431 (FAB)
112			Me_2CH-	$M^+ + H$: 411 (FAB)
113			Me_2CH-	M^+ : 394 (FAB)
114			Me_2CH-	$M^+ + H$: 395 (FAB)
115			Me_2CH-	$M^+ + H$: 395 (FAB)
116			$MeO(CH_2)_3-$	$M^+ + H$: 413 (FAB)
117			Me_2N-	$M^+ + H$: 384 (FAB)
118			Et	$M^+ + H$: 378 (FAB)
119			$Me(CH_2)_2-$	$M^+ + H$: 392 (FAB)

Ex.		A'	Ra	DATA: MS m/z
120			Me ₂ CH-	M ⁺ +H: 392 (FAB)
121			MeO(CH ₂) ₃ -	M ⁺ +H: 422 (FAB)
122			MeNH-	M ⁺ +H: 379 (FAB)
123			EtNH-	M ⁺ +H: 393 (FAB)
124			Me ₂ N-	M ⁺ +H: 393 (FAB)
125				M ⁺ +H: 423 (FAB)
126				M ⁺ +H: 437 (FAB)
127				M ⁺ +H: 449 (FAB)



(3) - 1

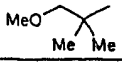
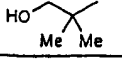
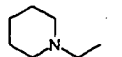
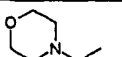
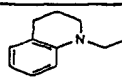
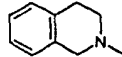
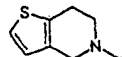
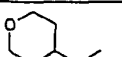
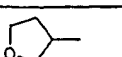
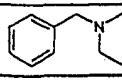
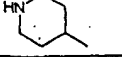
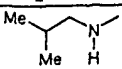
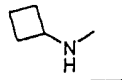
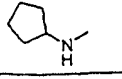
Ex	Ra	Rb'	(Rc)p	Rd'	Re'	DATA: MS m/z
128	MeOCH ₂ -	2-F	—	H	H	M ⁺ +H: 360 (FAB)
129	HO ₂ CCH ₂ N(Me)CH ₂ -	2-F	—	H	H	M ⁺ +H: 417 (FAB)
130	MeO ₂ CCH ₂ N(Me)CH ₂ -	2-F	—	H	H	M ⁺ +H: 431 (FAB)
131	呋喃-2-基	2-F	—	H	H	M ⁺ +H: 382 (FAB)
132	MeS-	2-OMe	—	H	H	M ⁺ +H: 374 (FAB)
133	EtS-	2-OMe	—	H	H	M ⁺ +H: 388 (FAB)
134	Me(CH ₂) ₂ S-	2-F	—	H	H	M ⁺ +H: 390 (FAB)
135	Me(CH ₂) ₄ S-	2-F	—	H	H	M ⁺ +H: 418 (FAB)
136	Me(CH ₂) ₆ S-	2-F	—	H	H	M ⁺ +H: 446 (FAB)
137	CH ₂ =CHCH ₂ S-	2-F	—	H	H	M ⁺ +H: 388 (FAB)
138	CH≡CCH ₂ S-	2-F	—	H	H	M ⁺ +H: 386 (FAB)
139	cHex-CH ₂ S-	2-F	—	H	H	M ⁺ +H: 444 (FAB)
140	cPr-CH ₂ S-	2-F	—	H	H	M ⁺ +H: 402 (FAB)
141	NCCH ₂ S-	2-F	—	H	H	M ⁺ +H: 387 (FAB)
142	PhCH ₂ S-	2-F	—	H	H	M ⁺ +H: 438 (FAB)

Ex	Ra	Rb'	(Rc)p	Rd'	Re'	DATA: MS m/z
143	(2,6-di-Cl-Ph-Ph)CH ₂ S-	2-F	—	H	H	M ⁺ +H: 506 (FAB)
144	(2-OMe-5-NO ₂ -Ph)CH ₂ S-	2-F	—	H	H	M ⁺ +H: 513 (FAB)
145	(4-CO ₂ Me-Ph)CH ₂ S-	2-F	—	H	H	M ⁺ +H: 496 (FAB)
146	2-Py-CH ₂ S-	2-F	—	H	H	M ⁺ +H: 439 (FAB)
147	3-Py-CH ₂ S-	2-F	—	H	H	M ⁺ +H: 439 (FAB)
148	4-Py-CH ₂ S-	2-F	—	H	H	M ⁺ +H: 439 (FAB)
149	Ph(CH ₂) ₂ S-	2-F	—	H	H	M ⁺ +H: 452 (FAB)
150	H ₂ NC(O)CH ₂ S-	2-F	—	H	H	M ⁺ +H: 405 (FAB)
151	Et ₂ N(CH ₂) ₂ S-	2-F	—	H	H	M ⁺ +H: 447 (FAB)
152	Me ₂ CHS-	2-F	—	H	H	M ⁺ +H: 390 (FAB)
153	MeC(O)CH ₂ S-	2-F	—	H	H	M ⁺ +H: 404 (FAB)
154	HO ₂ CH ₂ S-	2-F	—	H	H	M ⁺ +H: 406 (FAB)
155	Et ₂ NC(O)CH ₂ S-	2-F	—	H	H	M ⁺ +H: 461 (FAB)
156	2-Qin-CH ₂ S-	2-F	—	H	H	M ⁺ +H: 489 (FAB)
157	HO ₂ CCH ₂ N(Me)(CH ₂) ₃ S-	2-F	—	H	H	M ⁺ +H: 477 (FAB)

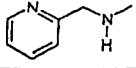
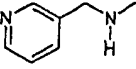
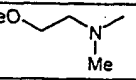
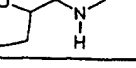
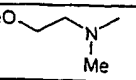
(3) - 2

Ex.	Ra	Rb'	(Rc)p	Rd'	Re'	DATA: MS m/z
158	Me	2-HO ₂ CCH ₂ N(Me)(CH ₂) ₃ O-	—	H	H	M ⁺ +H: 457 (FAB)
159	Me	2-CF ₃	—	H	H	M ⁺ +H: 380 (FAB)
160	Me	2-OCF ₃	—	H	H	M ⁺ +H: 396 (FAB)
161	Me	2-CO ₂ H	—	H	H	M ⁺ +H: 356 (FAB)
162	Me	2-CONH ₂	—	H	H	M ⁺ +H: 355 (FAB)
163	Me	2-CONMe ₂	—	H	H	M ⁺ +H: 383 (FAB)
164	Me	2-吡咯-1-基	—	H	H	M ⁺ +H: 377 (FAB)
165	Me	2-咪唑-1-基	—	H	H	M ⁺ +H: 378 (FAB)
166	Me	2-(1H-四唑-5-基)	—	H	H	M ⁺ +H: 380 (FAB)
167	Me	2-S(O)Me	—	H	H	M ⁺ +H: 374 (FAB)
168	Me	2-SO ₂ Me	—	H	H	M ⁺ +H: 390 (FAB)
169	Me	2-SO ₂ Ph	—	H	H	M ⁺ +H: 452 (FAB)
170	Me	2-OMe	—	H	3-F	M ⁺ +H: 360 (ESI)
171	Me	2-OMe	—	H	4-F	M ⁺ +H: 360 (ESI)
172	Me	2-OMe	—	H	2-Cl	M ⁺ +H: 376 (ESI)
173	Me	2-OMe	—	H	3-Cl	M ⁺ +H: 376 (ESI)
174	Me	2-OMe	—	H	4-Cl	M ⁺ +H: 376 (ESI)
175	Me	2-OMe	—	H	2-OMe	M ⁺ +H: 372 (ESI)
176	Me	2-OMe	—	H	3-OMe	M ⁺ +H: 372 (ESI)
177	Me	2-OMe	—	H	3-OEt	M ⁺ +H: 386 (ESI)
178	Me	2-OMe	—	H	4-OMe	M ⁺ +H: 372 (ESI)
179	Me	2-OMe	—	H	4-CF ₃	M ⁺ +H: 410 (ESI)
180	Me	2-OMe	—	H	4-OCF ₃	M ⁺ +H: 426 (ESI)
181	Me	2-OMe	—	H	3-NHAc	M ⁺ +H: 399 (ESI)

(3) - 3

Ex.	Ra	Rb'	(Rc)p	Rd'	Re'	DATA: MS m/z
182	$\text{MeO}(\text{CH}_2)_2^-$	2-F	—	H	H	$\text{M}^+ + \text{H}$: 374 (FAB)
183	$\text{MeO}(\text{CH}_2)_3^-$	2-F	—	H	H	$\text{M}^+ + \text{H}$: 388 (FAB)
184	$\text{HO}(\text{CH}_2)_2^-$	2-F	—	H	H	$\text{M}^+ + \text{H}$: 360 (FAB)
185	$\text{HO}(\text{CH}_2)_3^-$	2-F	—	H	H	$\text{M}^+ + \text{H}$: 374 (FAB)
186	$\text{HO}_2\text{CCH}_2\text{N}(\text{Me})(\text{CH}_2)_2^-$	2-F	—	H	H	$\text{M}^+ + \text{H}$: 431 (FAB)
187	$\text{HO}_2\text{CCH}_2\text{N}(\text{Me})(\text{CH}_2)_3^-$	2-F	—	H	H	$\text{M}^+ + \text{H}$: 445 (FAB)
188		2-F	—	H	H	$\text{M}^+ + \text{H}$: 402 (FAB)
189		2-F	—	H	H	$\text{M}^+ + \text{H}$: 388 (FAB)
190	NCCH_2^-	2-F	—	H	H	$\text{M}^+ + \text{H}$: 355 (FAB)
191	$\text{NC}(\text{CH}_2)_2^-$	2-F	—	H	H	$\text{M}^+ + \text{H}$: 369 (FAB)
192		2-F	—	H	H	$\text{M}^+ + \text{H}$: 367 (FAB)
193	Ph-NH-CH_2^-	2-F	—	H	H	$\text{M}^+ + \text{H}$: 421 (FAB)
194	$\text{Ph-N}(\text{Me})\text{-CH}_2^-$	2-F	—	H	H	$\text{M}^+ + \text{H}$: 435 (FAB)
195	3-Py-O-CH_2^-	2-F	—	H	H	$\text{M}^+ + \text{H}$: 423 (FAB)
196	咪唑-1-基- CH_2	2-F	—	H	H	$\text{M}^+ + \text{H}$: 396 (FAB)
197	$\text{Et}_2\text{NCH}_2^-$	2-F	—	H	H	$\text{M}^+ + \text{H}$: 401 (FAB)
198		2-F	—	H	H	$\text{M}^+ + \text{H}$: 413 (FAB)
199		2-F	—	H	H	$\text{M}^+ + \text{H}$: 415 (FAB)
200		2-F	—	H	H	$\text{M}^+ + \text{H}$: 461 (FAB)
201		2-F	—	H	H	$\text{M}^+ + \text{H}$: 461 (FAB)
202		2-F	—	H	H	$\text{M}^+ + \text{H}$: 467 (FAB)
203		2-F	—	H	H	$\text{M}^+ + \text{H}$: 414 (FAB)
204		2-F	—	H	H	$\text{M}^+ + \text{H}$: 386 (FAB)
205		2-F	—	H	H	$\text{M}^+ + \text{H}$: 489 (FAB)
206		2-F	—	H	H	$\text{M}^+ + \text{H}$: 399 (FAB)
207	$\text{H}_2\text{N-}$	2-F	—	H	H	$\text{M}^+ + \text{H}$: 331 (FAB)
208	MeNH-	2-F	—	H	H	$\text{M}^+ + \text{H}$: 345 (FAB)
209	EtNH-	2-F	—	H	H	$\text{M}^+ + \text{H}$: 359 (FAB)
210	$\text{Me}(\text{CH}_2)_2\text{NH-}$	2-F	—	H	H	$\text{M}^+ + \text{H}$: 373 (FAB)
211	$\text{Me}(\text{CH}_2)_3\text{NH-}$	2-F	—	H	H	$\text{M}^+ + \text{H}$: 387 (FAB)
212	$\text{Me}_2\text{CHNH-}$	2-F	—	H	H	$\text{M}^+ + \text{H}$: 373 (FAB)
213		2-F	—	H	H	$\text{M}^+ + \text{H}$: 387 (FAB)
214		2-F	—	H	H	$\text{M}^+ + \text{H}$: 385 (FAB)
215		2-F	—	H	H	$\text{M}^+ + \text{H}$: 399 (FAB)

Ex.	Ra	Rb'	(Rc)p	Rd'	Re'	DATA: MS m/z
216		2-F	—	H	H	M ⁺ +H: 413 (FAB)
217		2-F	—	H	H	M ⁺ +H: 402 (FAB)
218		2-F	—	H	H	M ⁺ +H: 405 (FAB)
219		2-F	—	H	H	M ⁺ +H: 375 (FAB)
220		2-F	—	H	H	M ⁺ +H: 389 (FAB)
221		2-F	—	H	H	M ⁺ +H: 403 (FAB)
222		2-F	—	H	H	M ⁺ +H: 417 (FAB)
223		2-F	—	H	H	M ⁺ +H: 403 (FAB)
224		2-F	—	H	H	M ⁺ +H: 417 (FAB)
225		2-F	—	H	H	M ⁺ +H: 431 (FAB)
226		2-F	—	H	H	M ⁺ +H: 403 (FAB)
227		2-F	—	H	H	M ⁺ +H: 417 (FAB)
228		2-F	—	H	H	M ⁺ +H: 431 (FAB)
229		2-F	—	H	H	M ⁺ +H: 403 (FAB)
230		2-F	—	H	H	M ⁺ +H: 417 (FAB)
231		2-F	—	H	H	M ⁺ +H: 403 (FAB)
232		2-F	—	H	H	M ⁺ +H: 401 (FAB)
233		2-F	—	H	H	M ⁺ +H: 415 (FAB)
234		2-F	—	H	H	M ⁺ +H: 415 (FAB)
235		2-F	—	H	H	M ⁺ +H: 415 (FAB)
236		2-F	—	H	H	M ⁺ +H: 429 (FAB)
237		2-F	—	H	H	M ⁺ +H: 415 (FAB)
238		2-F	—	H	H	M ⁺ +H: 443 (FAB)

Ex.	Ra	Rb'	(Rc)p	Rd'	Re'	DATA: MS m/z
239		2-F	—	H	H	M ⁺ +H: 422 (FAB)
240		2-F	—	H	H	M ⁺ +H: 422 (FAB)
241	Me ₂ N-	2-F	—	H	H	M ⁺ +H: 359 (FAB)
242	Et ₂ N-	2-F	—	H	H	M ⁺ +H: 387 (FAB)
243		2-F	—	H	H	M ⁺ +H: 373 (FAB)
244		2-F	—	H	H	M ⁺ +H: 401 (FAB)
245		2-F	—	H	H	M ⁺ +H: 382 (FAB)
246		2-F	—	H	H	M ⁺ +H: 396 (FAB)
247	CH ₃ CONH-	2-F	—	H	H	M ⁺ +H: 373 (FAB)
248	CH ₃ SO ₂ NH-	2-F	—	H	H	M ⁺ +H: 409 (FAB)
249	MeO-	2-F	—	H	H	M ⁺ +H: 346 (FAB)
250	EtO-	2-F	—	H	H	M ⁺ +H: 360 (FAB)
251	MeS-	2-F	—	H	H	M ⁺ +H: 362 (FAB)
252	EtS-	2-F	—	H	H	M ⁺ +H: 376 (FAB)
253	MeSO ₂ -	2-F	—	H	H	M ⁺ +H: 394 (FAB)
254	Me	3-CF ₃	—	H	H	M ⁺ +H: 380 (FAB)
255	Et	3-CF ₃	—	H	H	M ⁺ +H: 394 (FAB)
256	Me	2-NO ₂	—	H	H	M ⁺ +H: 357 (FAB)
257	Me	2-NHOH	—	H	H	M ⁺ +H: 343 (FAB)
258	Me	2-NHCOMe	—	H	H	M ⁺ +H: 369 (FAB)
259	Me	2-NHCOPh	—	H	H	M ⁺ +H: 431 (FAB)
260	Me	2-NHSO ₂ Me	—	H	H	M ⁺ +H: 405 (FAB)
261	Me	2-NHSO ₂ Ph	—	H	H	M ⁺ +H: 467 (FAB)
262	Me	2-CO ₂ Me	—	H	H	M ⁺ +H: 370 (FAB)
263	Me ₂ CH-	2-CO ₂ Me	—	H	H	M ⁺ +H: 398 (FAB)
264		2-Br	—	H	H	M ⁺ +H: 463 (FAB)
265		2-Br	—	H	H	M ⁺ +H: 475 (FAB)
266	Me	2-CN	—	H	H	M ⁺ +H: 337 (FAB)
267	Et	2-CN	—	H	H	M ⁺ +H: 351 (FAB)
268	Me ₂ N-	2-CN	—	H	H	M ⁺ +H: 366 (FAB)
269		2-CN	—	H	H	M ⁺ +H: 410 (FAB)
270	Et	3-CN	—	H	H	M ⁺ +H: 351 (FAB)
271	Et	3-NHCOMe	2-Me	H	H	M ⁺ +H: 397 (FAB)
272	Et	3-COOMe	2-Me	H	H	M ⁺ +H: 398 (FAB)
273	Et	3-CONH ₂	2-Me	H	H	M ⁺ +H: 383 (FAB)
274	Et	3-CH ₂ -OH	2-Me	H	H	M ⁺ +H: 370 (FAB)
275	Et	3-CH ₂ OMe	2-Me	H	H	M ⁺ +H: 384 (FAB)
276	Et	3-CH ₂ NMe ₂	2-Me	H	H	M ⁺ +H: 397 (FAB)
277	Et	3-CH ₂ -CN	2-Me	H	H	M ⁺ +H: 379 (FAB)

Ex.	Ra	Rb'	(Rc)p	Rd'	Re'	DATA: MS m/z
278	Et	3-CONH ₂	2-Cl	H	H	M ⁺ +H: 403 (FAB)
279	Et	2-(3-Py-O-)	—	H	H	M ⁺ +H: 419 (FAB)
280	Et	2-(2-Py-O-)	—	H	H	M ⁺ +H: 419 (FAB)
281	Et-	2-F	—	2-OMe	H	M ⁺ +H: 374 (FAB)
282	Et-	2-F	—	2-OH	H	M ⁺ +H: 360 (FAB)
283	Et-	2-F	—	3-OMe	H	M ⁺ +H: 374 (FAB)
284	Et-	2-F	—	3-OH	H	M ⁺ +H: 360 (FAB)
285	CF ₃ -	2-F	—	H	H	M ⁺ +H: 384 (FAB)
286	CF ₃ -	2-F	—	2-OMe	H	M ⁺ +H: 414 (FAB)
287	CF ₃ -	2-F	—	3-Me	H	M ⁺ +H: 398 (FAB)
288	CF ₃ CH ₂ -	2-F	—	H	H	M ⁺ +H: 398 (FAB)

产业上的利用可能性

本发明的医药品对甘氨酸转运剂的活性显现出抑制作用，可使 NMDA 受体功能活化，所以可作为痴呆，精神分裂症，认知障碍或伴有阿耳茨海默病、帕金森氏症、亨廷顿氏舞蹈病等各种疾病的认知障碍，或伴有神经变性疾病、脑血管障碍等疾病的痉挛的治疗药使用，特别对于痴呆等学习障碍的改善有用。