



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 92110569.X

[51] Int.Cl⁵

C07D487/04

[43] 公开日 1993 年 3 月 31 日

[22] 申请日 92.9.8

[30] 优先权

[32]91.9.9 [33]GB [31]9119267.4

[32]92.3.2 [33]GB [31]9204464.3

[71] 申请人 藤泽药品工业株式会社

地址 日本大阪府大阪市

[72] 发明人 奥照夫 川合吉夫 丸泽宏
山崎齐 阿部义人 田中洋和

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 罗才希 谭明胜

A61K 31/505

// (C07D 487/04, 231:00, 239:00)

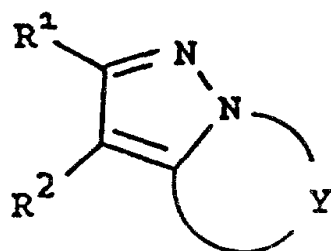
说明书页数: 95 附图页数:

[54] 发明名称 新的杂环衍生物

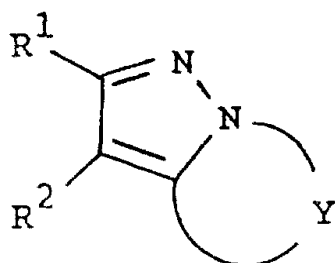
[57] 摘要

制备下式化合物及其盐的方法, 该方法包括说明书中描述的方法(1)至(22), 所制备的化合物对白细胞介素-1(IL-1)的产生和癌坏死因子(TNF)的产生具有强的抑制活性。

其中 R¹、R² 和 Y 的定义同说明书。



1. 制备下式化合物及其盐的方法:

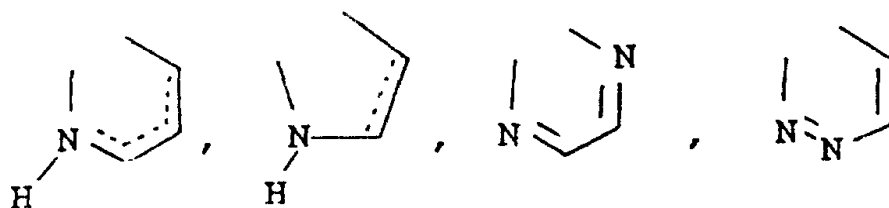


式中

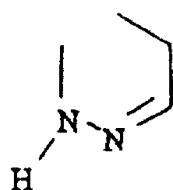
R^1 是可具有一个或多个适宜取代基的芳基或杂环基;

R^2 是可具有一个或多个适宜取代基的芳基或杂环基;

Y 是选自可具有一个或多个适宜取代基的下列各式的二价基团



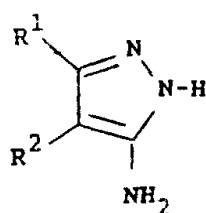
和



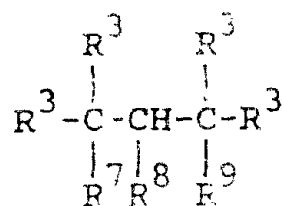
式中——表示单键或双键;

所述制备方法包括:

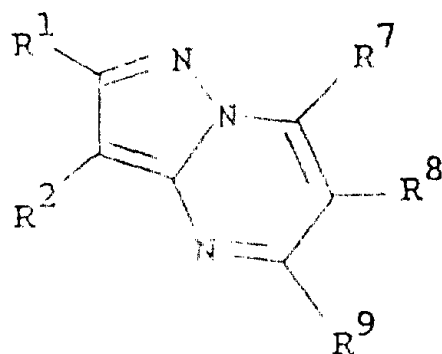
(1) 将下式化合物或其盐



式中 R^1 和 R^2 的定义同前，与下式化合物或其盐反应

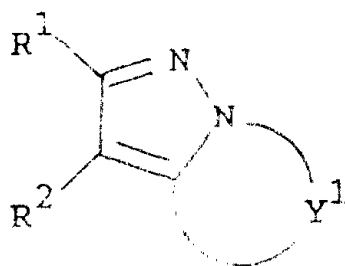


式中 R^3 是离去基团， R^7 、 R^8 和 R^9 各自是氢或取代基，得到下式化合物或其盐



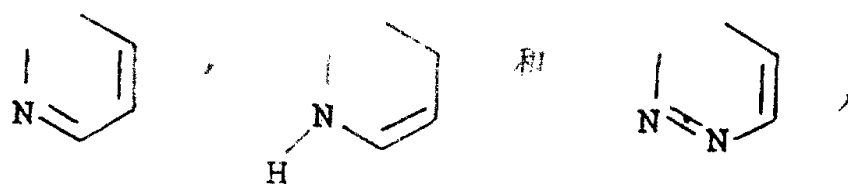
式中 R^1 、 R^2 、 R^7 、 R^8 和 R^9 的定义同前；或

(2) 将下式化合物或其盐

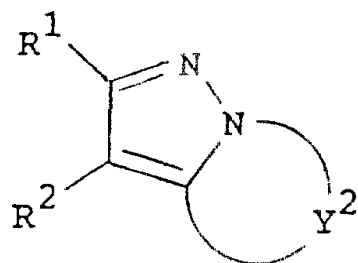


式中 R^1 和 R^2 的定义同前， Y 是可带有一个或多个取代基的二价基团，选

自

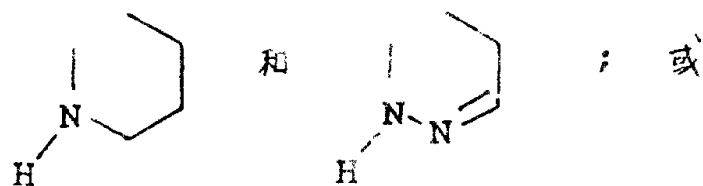


经受还原反应，制得下式化合物或其盐

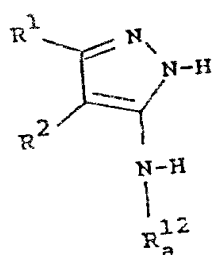


式中R¹和R²的定义同前，Y²是可带有一或多个取代基的二价基团，选

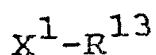
自



(3) 将下式化合物或其盐



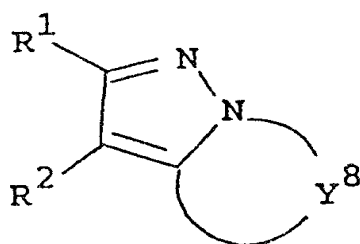
式中 R^1 和 R^2 的定义同前， R_a^{12} 是氢或取代基，与下式化合物或其盐反应



式中 R^{13} 是酯化的羧基乙烯基，酯化的羧基乙基或酯化的羧基甲基，所述每个基团可带有一个或多个适宜取代基，和

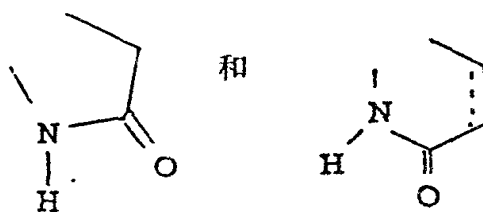
X^i 是卤素，

制得下式化合物或其盐



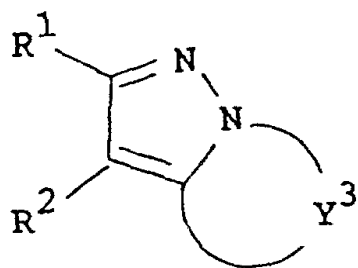
式中 R^1 和 R^2 的定义同前，

Y^8 是可带有一个或多个适宜取代基的二价基团，选自



式中-----的定义同前；或

(4) 将下式化合物或其盐

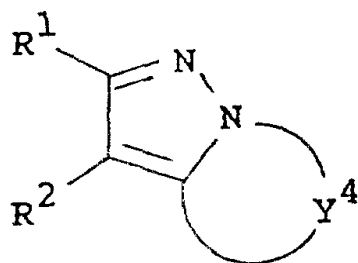


式中R'和R²的定义同前

Y³是可带有一个或多个适宜取代基的二价基团, 选自



经受还原反应, 制得下式化合物或其盐

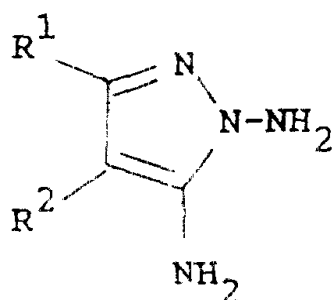


式中R'和R²的定义同前,

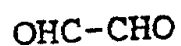
Y⁴是可带有一个或多个适宜取代基的二价基团, 选自



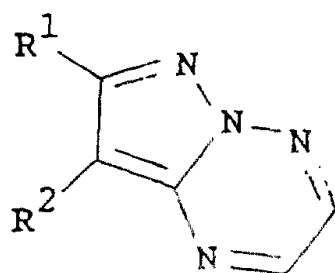
(5) 将下式化合物或其盐



式中 R^1 和 R^2 的定义同前，
与下式化合物或其盐反应，

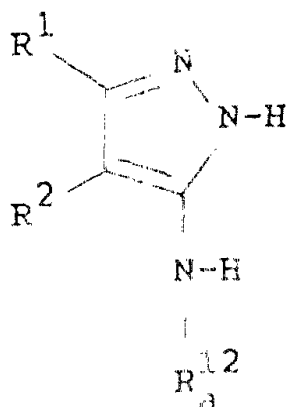


制得下式化合物或其盐

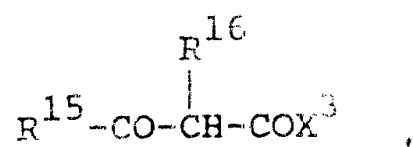


式中 R^1 和 R^2 的定义同前；或

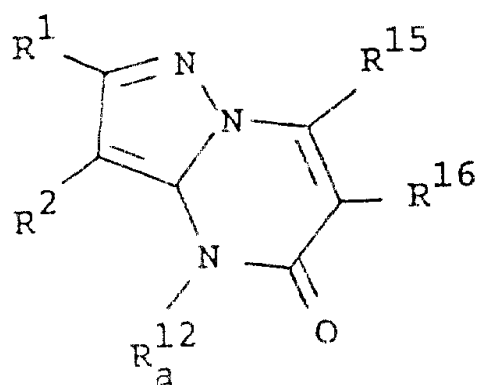
(6) 将下式化合物或其盐



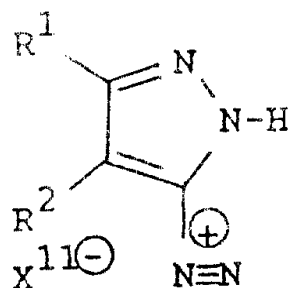
式中 R^1 、 R^2 和 R_a^{12} 的定义同前，
与下式化合物或其盐反应



式中 R^{15} 和 R^{16} 各自是氢或取代基，和
 X^3 是离去基团，
制得下式化合物或其盐

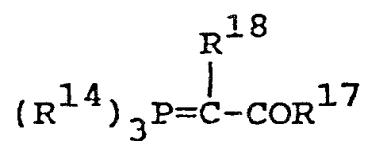


式中 R^1 、 R^2 、 R_a^{12} 、 R^{15} 和 R^{16} 的定义同前；或
(1) 将下式化合物或其盐



式中 R^1 和 R^2 的定义同前，和
 X^{11} 是酸残基，

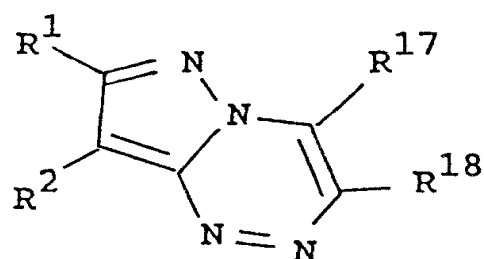
与下式化合物或其盐反应，



式中 R^{17} 和 R^{18} 分别是氢或取代基，和

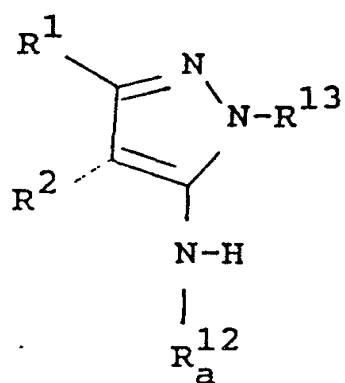
R^{14} 是低级烷基或芳基，

制得下式化合物或其盐



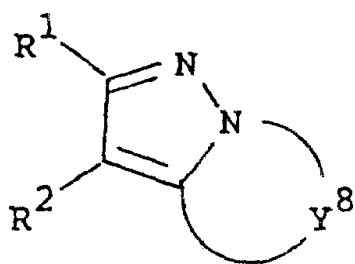
式中 R^1 、 R^2 、 R^{17} 和 R^{18} 的定义同前；或

(8) 将下式化合物或其盐



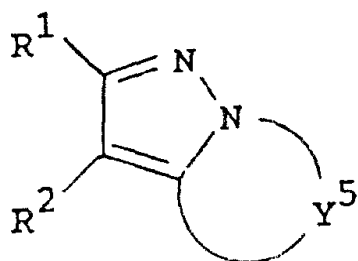
式中 R^1 、 R^2 、 R_a^{12} 和 R^{13} 的定义同前，

经受环化反应，制得下式化合物或其盐



式中 R^1 、 R^2 和 Y^8 的定义同前；或

(9) 将下式化合物或其盐



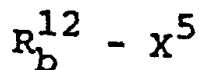
式中 R^1 和 R^2 的定义同前和

Y^5 是可具有氧代基团的二价基团，选自



式中-----表示的定义同前，

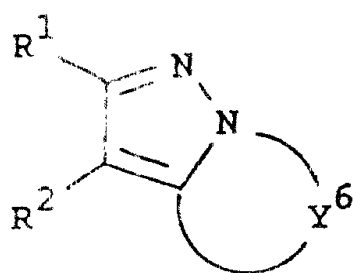
与下式化合物或其盐反应



式中 R_b^{12} 是低级烷基和

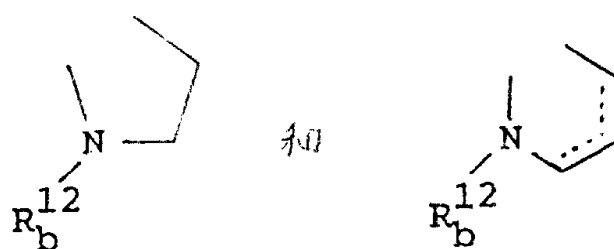
X^5 是离去基团，

得到下式化合物或其盐



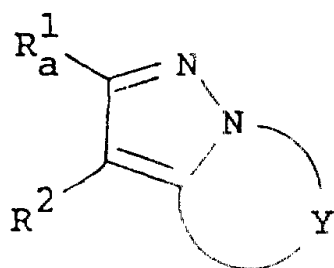
式中 R^1 和 R^2 的定义同前和

Y^6 是可带有氧代基团的二价基团, 选自



式中 R_b^{12} 和 --- 的定义同前; 或

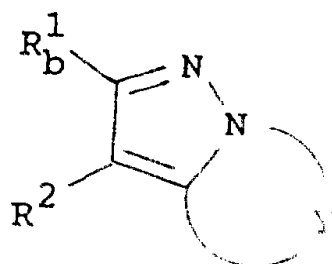
(10) 将下式化合物或其盐



式中 R^2 和 Y 的定义同前和

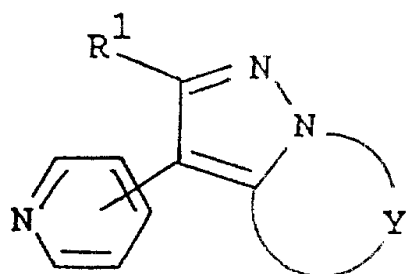
R_a^1 是低级烷硫基芳基,

经受氧化反应, 制得下式化合物或其盐

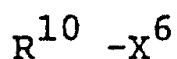


式中 R^2 和Y的定义同前和

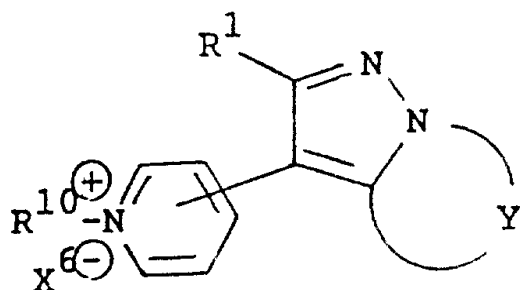
R'_b 是低级烷基亚磺酰基芳基或低级烷基磺酰基芳基； 或
(11) 将下式化合物或其盐



式中 R' 和Y的定义同前，与下式化合物或其盐反应，

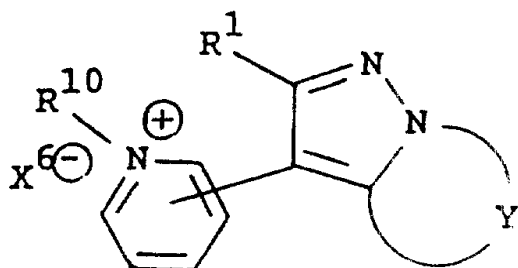


式中 R'^0 是酰基和 X^6 是离去基团，制得下式化合物或其盐

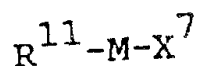


式中 R' 、 R'^0 、Y和 X^6 的定义同前； 或

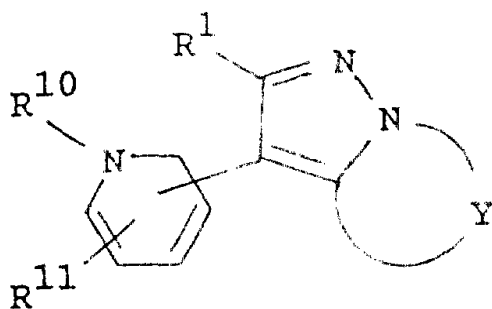
(12) 将下式化合物或其盐



式中 R^1 、 R^{10} 、 Y 和 X^6 的定义同前，与下式化合物或其盐反应，

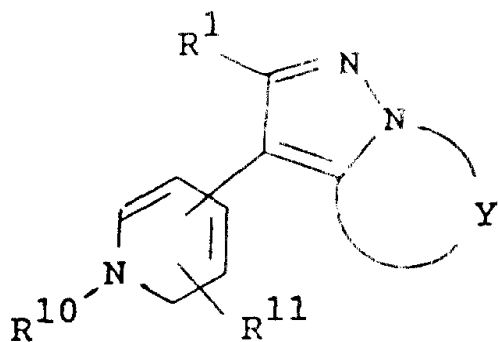


式中 R'' 是低级烷基、 M 是碱土金属和 X^7 是卤素，制得下式化合物或其盐

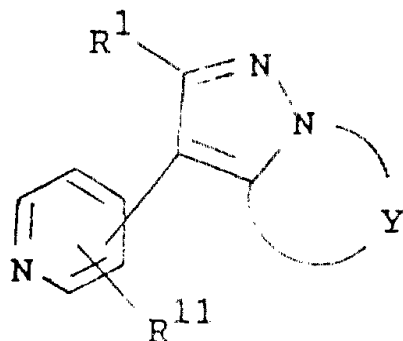


式中 R^1 、 R^{10} 、 R'' 和 Y 的定义同前；或

(13) 将下式化合物或其盐

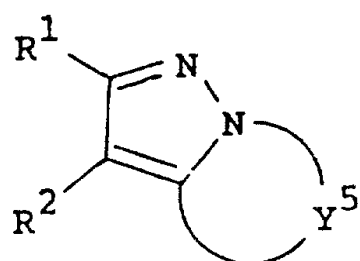


式中 R^1 、 R^{10} 、 R'' 和 Y 的定义同前，经受氧化反应，制得下式化合物或其盐

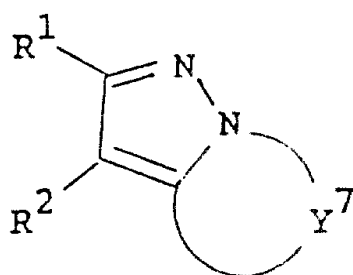


式中 R' 、 R'' 和 Y 的定义同前；或

(14) 将下式化合物或其盐

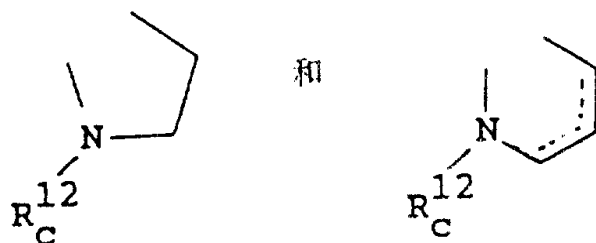


式中 R' 、 R^2 和 Y^5 的定义同前，经受酰化反应，制得下式化合物或其盐



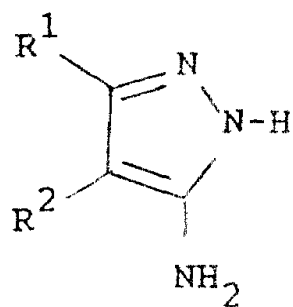
式中 R' 和 R^2 的定义同前，

Y^7 是可带有氧代基团的二价基团，选自

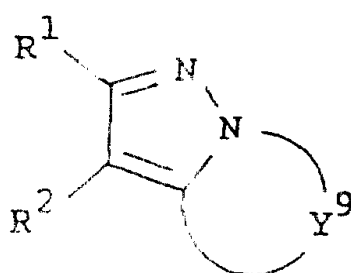


其中 ---O--- 的定义同前， R_C^{12} 是酰基；或

(15) 将下式化合物或其盐



式中 R^1 和 R^2 的定义同前，与可带有一个或多个适宜取代基的丙二醛反应，制得下式化合物或其盐



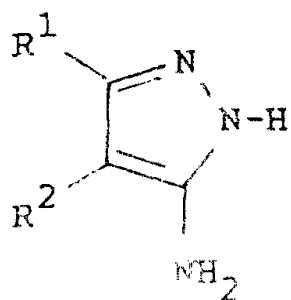
式中 R^1 和 R^2 的定义同前和

Y^9 是可带有一个或多个取代基的下式基团

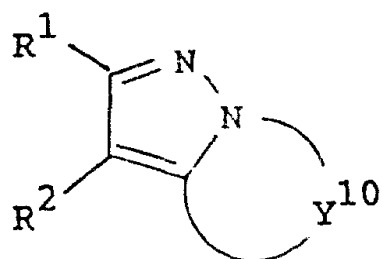


；或

(16) 将下式的化合物或其盐

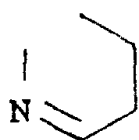


式中 R^1 和 R^2 的定义同前，与可带有一个或多个适宜取代基的丙烯醛或其盐反应，制得下式化合物或其盐



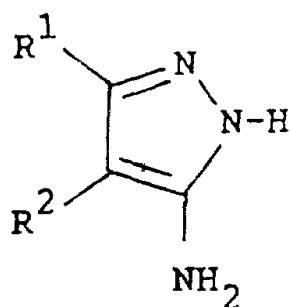
式中 R^1 和 R^2 的定义同前和

Y^{10} 是可带有一个或多个取代基的下式基团

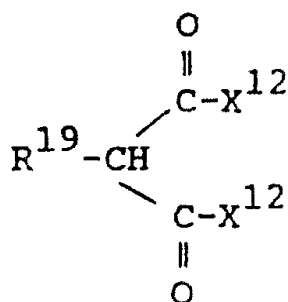


；或

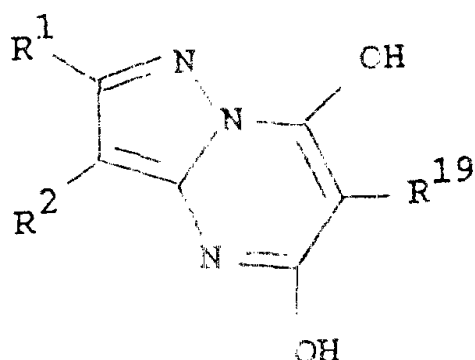
(17) 将下式化合物或其盐



式中 R^1 和 R^2 的定义同前，与下式化合物或其盐反应

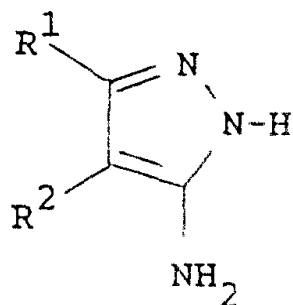


式中 R^{19} 是氢或取代基和 X^{12} 是离去基团，制得下式化合物或其盐

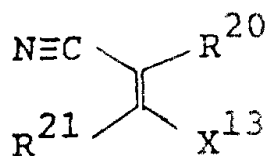


式中 R^1 、 R^2 和 R^{19} 的定义同前；或

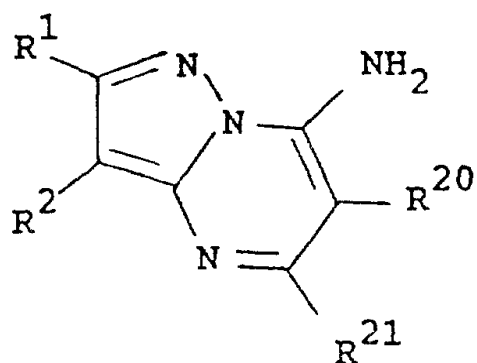
(18) 将下式化合物或其盐



式中 R^1 和 R^2 的定义同前，与下式化合物或其盐反应

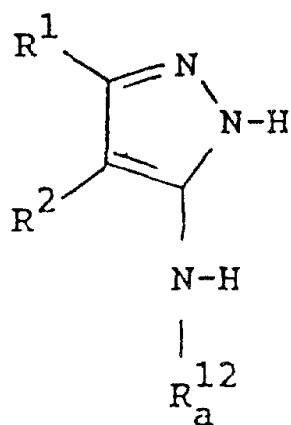


式中 R^{20} 和 R^{21} 分别是氢或取代基和 X^{13} 是离去基团，制得下式化合物或其盐

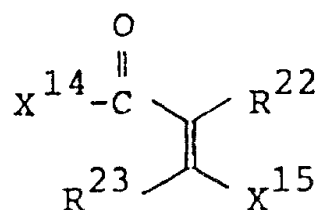


式中 R^1 、 R^2 、 R^{20} 和 R^{21} 的定义同前；或

(19) 将下式化合物或其盐



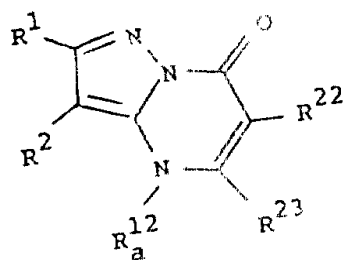
式中 R^1 、 R^2 和 R_a^{12} 的定义同前，与下式化合物或其盐反应



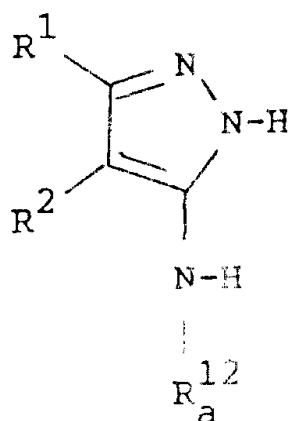
式中 R^{22} 和 R^{23} 分别是氢或取代基和

X^{14} 和 X^{15} 分别是离去基团，

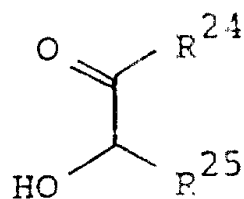
制得下式化合物或其盐



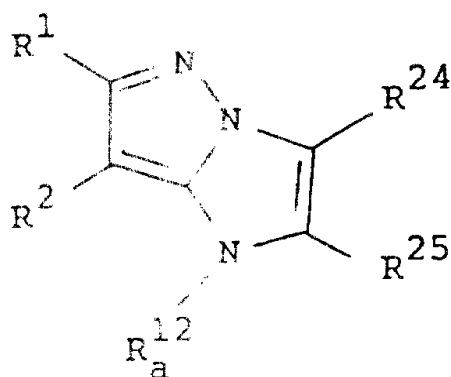
式中 R^1 、 R^2 、 R^{22} 、 R^{23} 和 R^{12}_a 的定义同前；或
(20) 将下式化合物或其盐



式中 R^1 、 R^2 和 R^{12}_a 的定义同前，与下式化合物或其盐反应

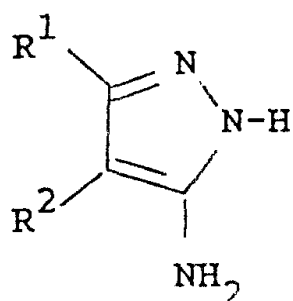


式中 R^{24} 和 R^{25} 分别是氢或取代基，制得下式化合物或其盐

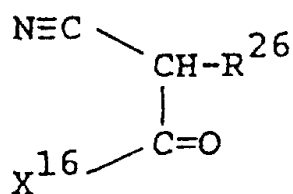


式中 R^1 、 R^2 、 R^{24} 、 R^{25} 和 R^{26} 的定义同前；或

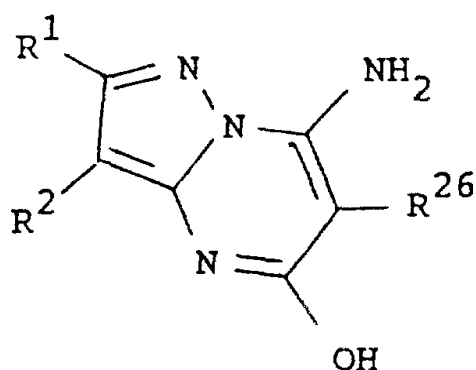
(21) 将下式化合物或其盐



式中 R^1 和 R^2 的定义同前，与下式化合物或基盐反应

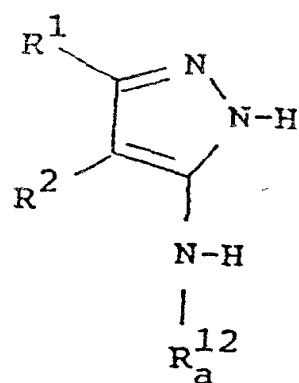


式中 R^{26} 是氢或取代基和 X^{16} 是离去基团，得到下式化合物或其盐

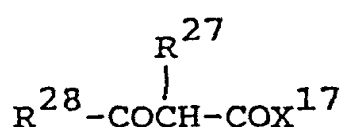


式中 R^1 、 R^2 和 R^{26} 的定义同前；或

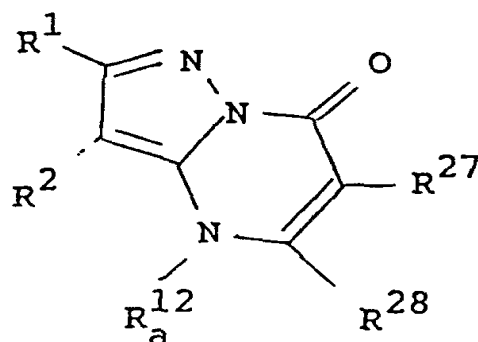
(22) 将下式化合物或其盐



式中 R^1 、 R^2 和 R_a^{12} 的定义同前，与下式化合物或其盐反应



式中 R^{27} 和 R^{28} 分别氢或取代基和 X^{17} 是离去基团，得到下式化合物或其盐



式中 R^1 、 R^2 、 R^{27} 、 R^{28} 和 R_a^{12} 的定义同前。

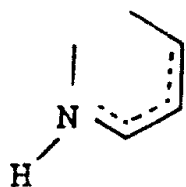
2. 权利要求1的方法，其中制备的化合物是下述化合物，即其中： R^1 是可含有1至3个取代基的芳基，所述取代基选自：低级烷基，低级烷氧基，低级链烯基，低级炔基，一(或二或三)卤代(低级)烷基，卤素，羧基，保护的羧基，羟基，保护的羟基，芳基，芳(低级)烷基，羧基(低级)烷基，保护的羧基(低级)烷基，氨基，

保护的氨基，二(低级)烷基氨基，羟基(低级)烷基，保护的羟基(低级)烷基，硝基，酰基，氰基，巯基，低级烷硫基，低级烷基亚磺酰基，低级烷基磺酰基和亚氨基；或含1至4个氮原子并可带有1至3个取代基的不饱和3至8元杂单环基团；

R^2 是可含有1至3个取代基的芳基，所述取代基选自：低级烷基，低级烷氧基，低级链烯基，低级炔基，一(或二或三)卤代(低级)烷基，卤素，羧基，保护的羧基，羟基，保护的羟基，芳基，芳(低级)烷基，羧基(低级)烷基，保护的羧基(低级)烷基，氨基，保护的氨基，二(低级)烷基氨基，羟基(低级)烷基，保护的羟基(低级)烷基，硝基，酰基，氰基，巯基，低级烷硫基，低级烷基亚磺酰基，低级烷基磺酰基和亚氨基；或含1至4个氮原子并可带有1至3个取代基的不饱和3至8元杂单环基团，所述取代基选自：低级烷基，低级烷氧基，低级链烯基，低级炔基，一(或二或三)卤代(低级)烷基，卤素，羧基，保护的羧基，羟基，保护的羟基，芳基，芳(低级)烷基，羧基(低级)烷基，保护的羧基(低级)烷基，氨基，保护的氨基，二(低级)烷基氨基，羟基(低级)烷基，保护的羟基(低级)烷基，硝基，酰基，氰基，巯基，低级烷硫基，低级烷基亚磺酰基，低级烷基磺酰基，和亚氨基；

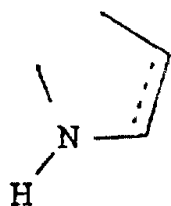
Y 选自

下式的二价基团



(式中-----表示单键或双键)，该基团可带有1至6个取代基，所述取代基选自：低级烷基，低级烷氧基，低级链烯基，低级炔基，一(或二或三)卤代(低级)烷基，卤素，羧基，保护

的羧基，羟基，保护的羟基，芳基，芳(低级)烷基，羧基(低级)烷基，保护的羧基(低级)烷基，硝基，氨基，保护的氨基，二(低级)烷基氨基，羟基(低级)烷基，保护的羟基(低级)烷基，酰基，氰基，巯基，低级烷硫基，亚氨基和氧代下式的二价基团

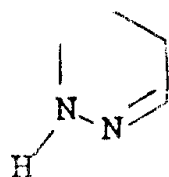


(式中-----表示单键或双键)，该基团可带有1或2个取代基，选自：低级烷基低级烷氧基，低级链烯基，低级炔基，一(或二或三)卤代(低级)烷基，卤素，羧基，保护的羧基，羟基，保护的羟基，可带有适宜取代基的芳基，芳(低级)烷基，羟基(低级)烷基，保护的羧基(低级)烷基，硝基，氨基，保护的氨基，二(低级)烷基氨基，羟基(低级)烷基，保护的羟基(低级)烷基，酰基，氰基，巯基，低级烷硫基，亚氨基和氧代；下式的二价基团



该基团可带有1或2个取代基，选自：低级烷基，低级烷氧基，低级链烯基，低级炔基，一(或二或三)卤代(低级)烷基，卤素，羧基，保护的羧基，羟基，保护的羟基，芳基，芳(低级)烷基，羟基(低级)烷基，保护的羧基(低级)烷基，硝基，氨基，保护的氨基，二(低级)烷基氨基，羟基(低级)烷基，保护的羟基(低级)烷基，酰基，氰基，巯基，低级烷硫基，亚氨基和

氧代；和
下式的二价基团



该基团可带有1至4个取代基，选自：低级烷基，低级烷氧基，低级链烯基，低级炔基，一(或二或三)卤代(低级)烷基，卤素，羧基，保护的羧基，羟基，保护的羟基，芳基，芳(低级)烷基，羟基(低级)烷基，保护的羧基(低级)烷基，硝基，氨基，保护的氨基，二(低级)烷基氨基，羟基(低级)烷基，保护的羟基(低级)烷基，酰基，氰基，巯基，低级烷硫基，亚氨基和氧代。

3. 权利要求2的方法，其中制备的化合物是下述化合物：

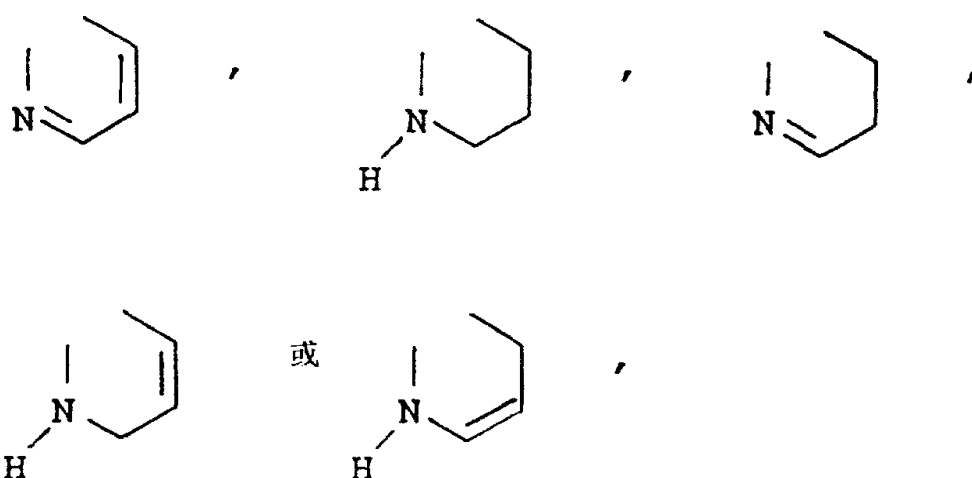
R^1 是可含有1至3个取代基的苯基，所述取代基选自：低级烷基，低级烷氧基，低级链烯基，低级炔基，一(或二或三)卤代(低级)烷基，卤素，羧基，保护的羧基，羟基，保护的羟基，芳基，芳(低级)烷基，羧基(低级)烷基，保护的羧基(低级)烷基，氨基，保护的氨基，二(低级)烷基氨基，羟基(低级)烷基，保护的羟基(低级)烷基，硝基，酰基，氰基，巯基，低级烷硫基，低级烷基亚磺酰基，低级烷基磺酰基和亚氨基；或含1至2个氮原子的不饱和和5至6元杂单环基团；

R^2 是可含有1至3个取代基的苯基，所述取代基选自：低级烷基，低级烷氧基，低级链烯基，低级炔基，一(或二或三)卤代(低级)烷基，卤素，羧基，保护的羧基，羟基，保护的羟基，芳基，芳(低级)烷基，羧基(低级)烷基，保护的羧基(低级)烷基，氨基，保护的氨基，二(低级)烷基氨基，羟基(低级)烷基，保护的羟基

基(低级)烷基, 硝基, 酰基, 氰基, 巯基, 低级烷硫基, 低级烷基亚磺酰基, 低级烷基磺酰基和亚氨基; 或含1至2个氮原子并可带有1至2个取代基的不饱和5至6元杂单环基团, 所述取代基选自: 低级烷基, 低级烷氧基, 低级链烯基, 低级炔基, 一(或二或三)卤代(低级)烷基, 卤素, 羧基, 保护的羧基, 羟基, 保护的羟基, 芳基, 芳(低级)烷基, 羧基(低级)烷基, 保护的羧基(低级)烷基, 氨基, 保护的氨基, 二(低级)烷基氨基, 羟基(低级)烷基, 保护的羟基(低级)烷基, 硝基, 低级烷酰基, 氰基, 巯基, 低级烷硫基, 低烷基亚磺酰基, 低级烷基磺酰基和亚氨基;

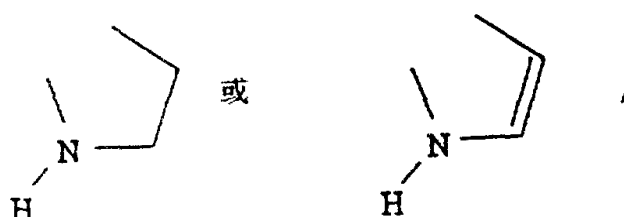
Y 选自

下式的二价基团



上述每个基团可带有1至3个取代基, 选自苯基, 氨基, 酰氨基, 羟基, 酰氧基, 氰基, 低级烷基, 低级烷酰基, 氧代, 羧基和低级烷氧基羰基;

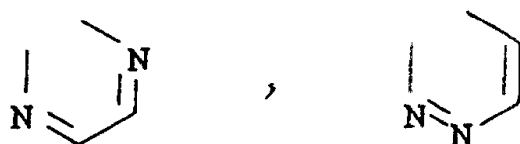
下式的二价基团



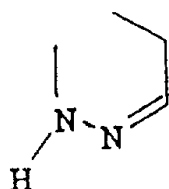
上述基团可带有1或2个取代基，选自：

氧代和可带有卤素的苯基；

下式的二价基团



上述基团可带有1或2个取代基，选自：低级烷基和苯基；和
下式的二价基团



该基团可带有低级烷基。

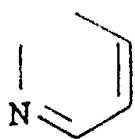
4. 权利要求3的方法，其中制备下述化合物：

R' 是卤代苯基，低级烷硫基苯基，低级烷基亚磺酰基苯基，低级烷基磺酰基苯基或吡啶基；

R^2 是卤代苯基，可带有卤素或低级烷基的吡啶基，嘧啶基，或可带有低级烷酰基或低级烷基的二氢吡啶基；

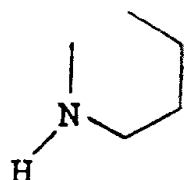
Y 选自：

下式的二价基团



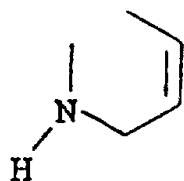
该基团可带有1或2个取代基，选自：苯基，氨基，酰氨基，羟基，酰氧基和氰基；

下式的二价基团



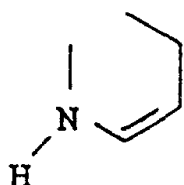
该基团可带有1或2个取代基，选自：低级烷基，低级烷酰基，低级烷氧羰基和氧代；

下式的二价基团



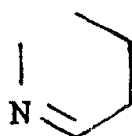
该基团可带有氧代基团；

下式的二价基团

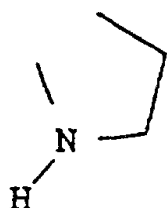


该基团可带有1或2个取代基，选自：低级烷基，氧代，羧基和保护羧基；

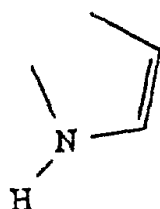
下式的二价基团



该基团可带有1至3个低级烷基；
下式的二价基团



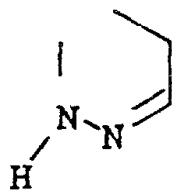
该基团可带有氧代基团；
下式的二价基团



该基团可带有1或2个苯基，所述苯基可带有卤素；
下式的二价基团



上述基团可带有1或2个取代基，选自：低级烷基和苯基；和
下式的二价基团



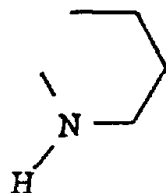
该基团可带有低级烷基。

5. 权利要求4的方法，其中制备下述化合物：

R^1 是卤代苯基，

R^2 是吡啶基，和

Y 是



6. 权利要求5的方法，其中制备的化合物是2-(4-氟苯基)-3-(吡啶-4-基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶及其酸盐。

7. 制备药用组合物的方法，该方法包括：将权利要求1中制备的化合物或其药学上可接受的盐与药学上可接受的载体混合。

新的杂环衍生物

本发明涉及新的杂环衍生物，更具体地讲，涉及具有药理学活性的吡唑衍生物及其药学上可接受的盐，涉及它们的制备方法、含有它们的药用组合物及其用途。

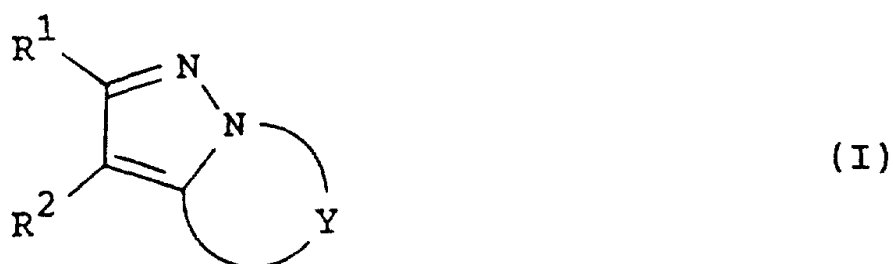
因此，本发明目的之一是提供新的、有用的吡唑衍生物及其药学上可接受的盐，它们对白细胞介素-1 (IL-1) 的产生和癌坏死因子 (TNF) 的产生具有很强的抑制活性。

本发明的目的之二是提供制备吡唑衍生物及其盐的方法。

本发明的目的之三是提供含有所述吡唑衍生物或其药学上可接受盐的药用组合物。

本发明的目的之四是提供所述吡唑衍生物及其药学上可接受盐作为药物的用途，以预防或治疗人和动物的IL-1和TNF有关的疾病，例如慢性炎症，特异的自体免疫疾病、脓毒症导致的器官损伤等。

本发明的目标化合物——吡唑衍生物是新化合物，可用下列通式 (I) 表示：

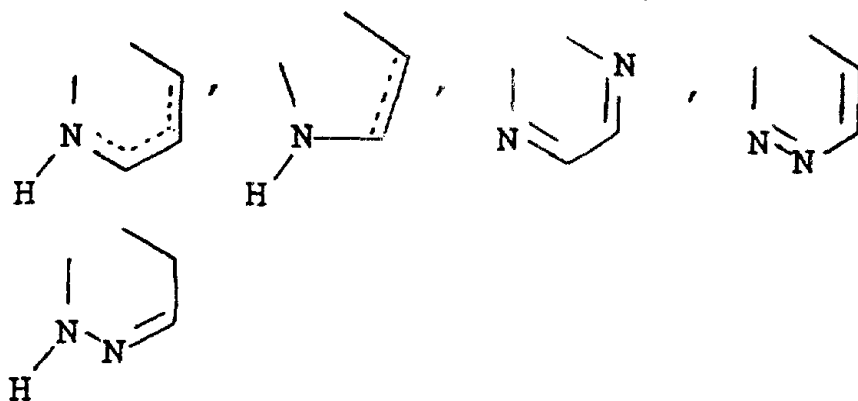


式中

R' 是可具有一个或多个适宜取代基的芳基或杂环基；

R² 是可具有一个或多个适宜取代基的芳基或杂环基；

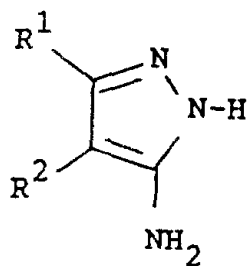
Y是选自可具有一个或多个取代基的下列各式的二价基团:



式中 --- 表示单键或双键。

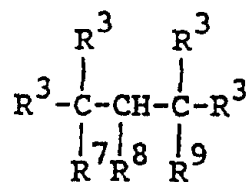
本发明的目标化合物(I)按下述方法制备:

方法(1)



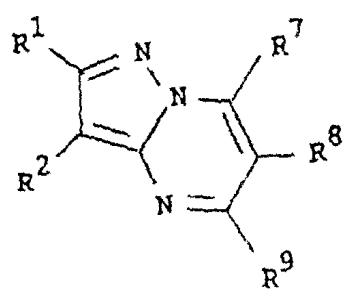
(IIa)

或其盐



(III)

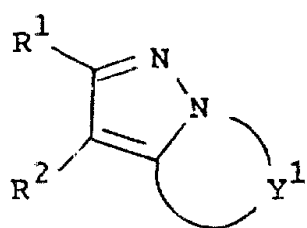
或其盐



(Ia)

或其盐

方法 (2)

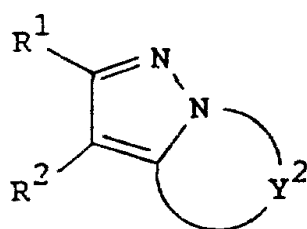


(Ib)

或其盐



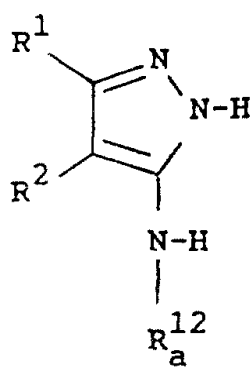
还原



(Ic)

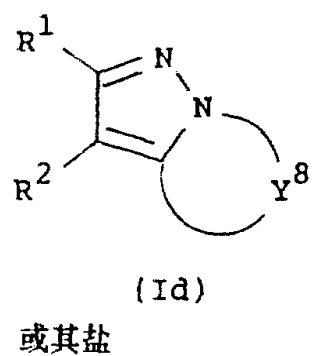
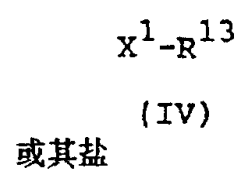
或其盐

方法 (3)

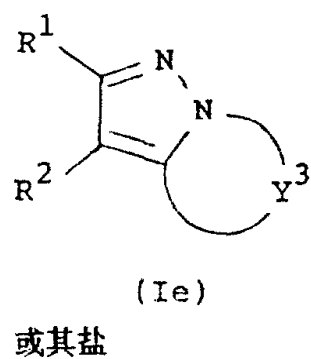


(II)

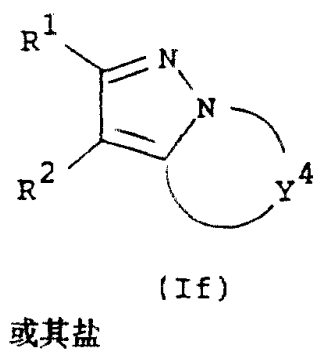
或其盐



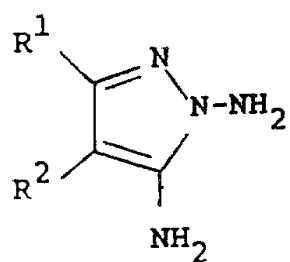
方法 (4)



还原

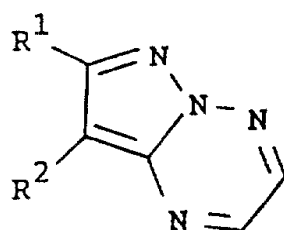
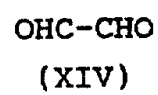


方法 (5)



(XIIIa)

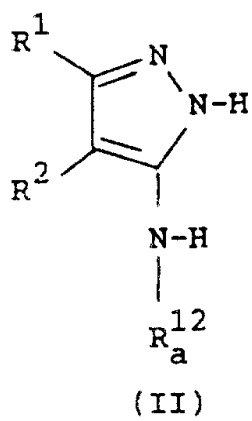
或其盐



(Ig)

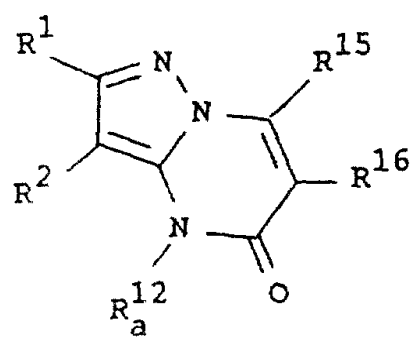
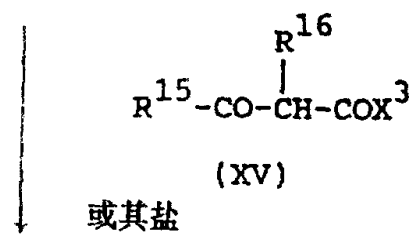
或其盐

方法 (6)



(II)

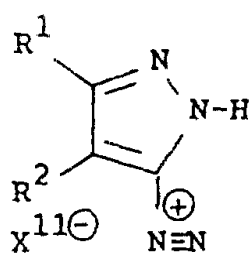
或其盐



(Ih)

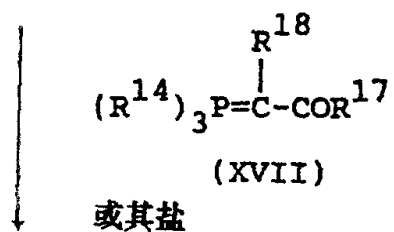
或其盐

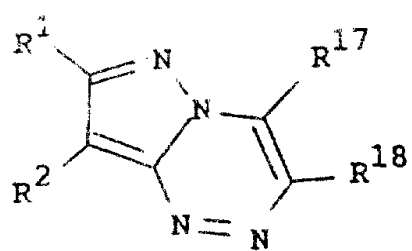
方法 (7)



(XVI)

或其盐

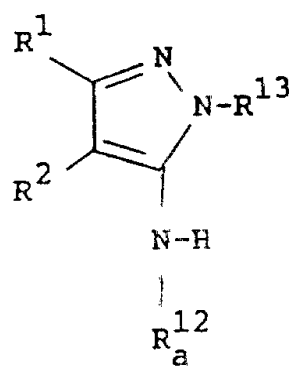




(Ii)

或其盐

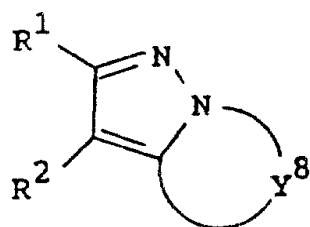
方法(8)



(XXVII)

或其盐

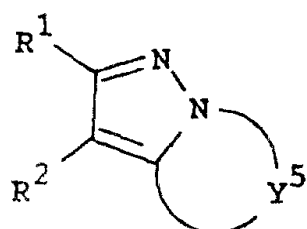
↓ 环化



(Id)

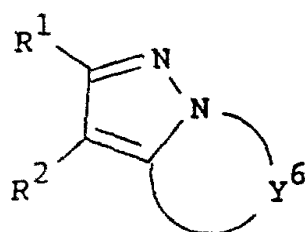
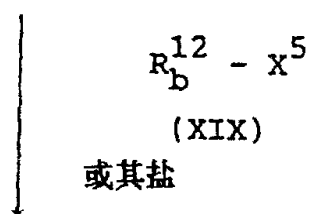
或其盐

方法 (9)



(Ik)

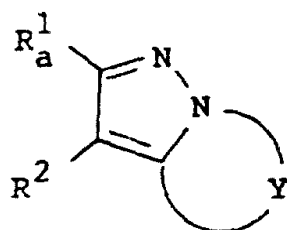
或其盐



(Il)

或其盐

方法 (10)

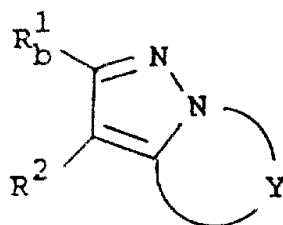


(Im)

或其盐



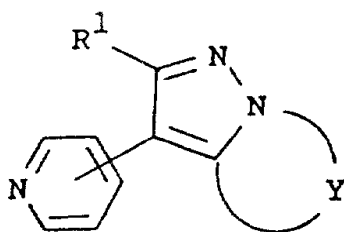
氧化



(In)

或其盐

方法 (11)



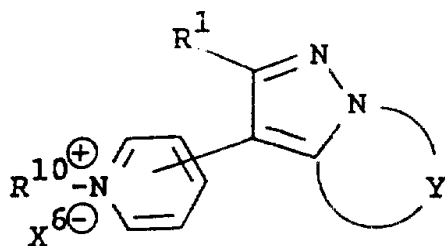
(Io)

或其盐



$R^{10} - X^6$
(XX)

或其盐

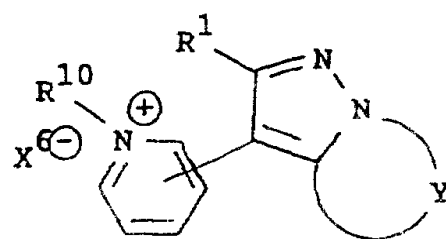


(Ip)

或其盐

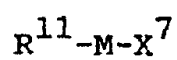
方法

方法 (12)



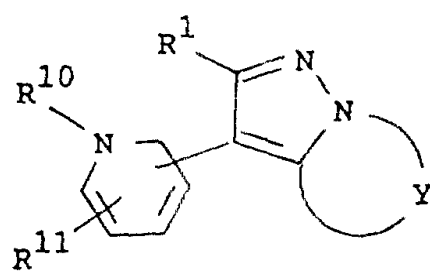
(Ip)

或其盐



(XXI)

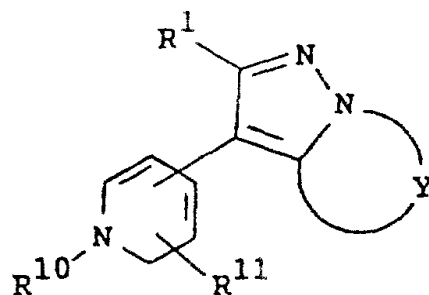
或其盐



(Iq)

或其盐

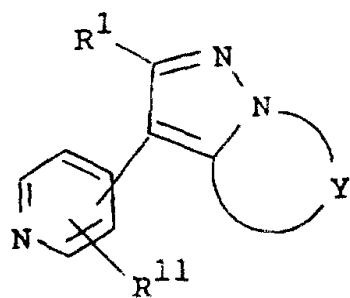
方法 (13)



(Iq)

或其盐

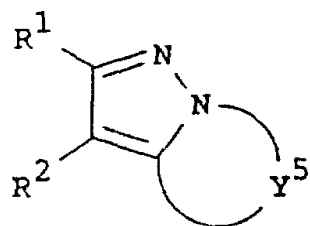
↓ 氧化



(Ir)

或其盐

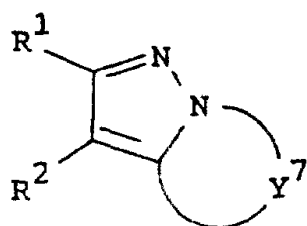
方法 (14)



(Ik)

或其盐

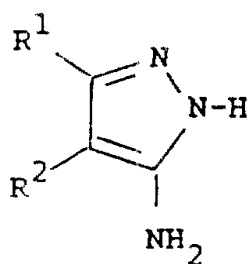
↓ 环化



(It)

或其盐

方法 (15)



(IIa)

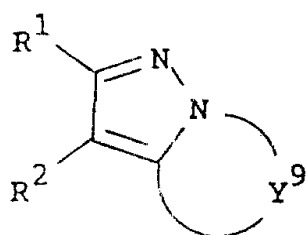
或其盐



可带有适宜取代基的丙二醛

(XXVIII)

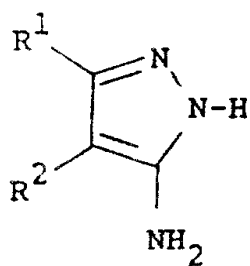
或其盐



(Iu)

或其盐

方法 (16)



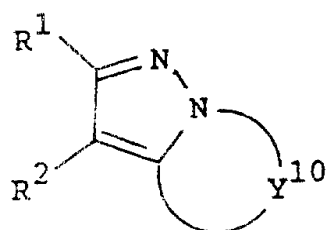
(IIa)

或其盐

可带有适宜取代基的丙烯醛

(XXIX)

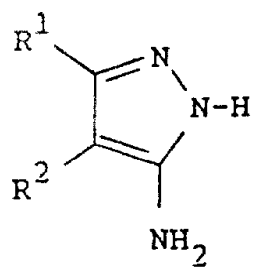
或其盐



(IV)

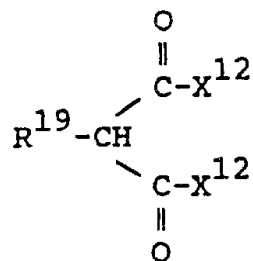
或其盐

方法 (17)



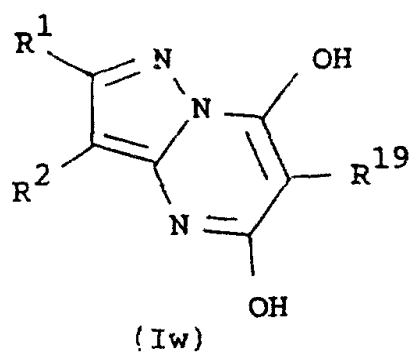
(IIa)

或其盐



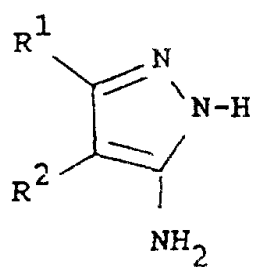
(XXX)

或其盐

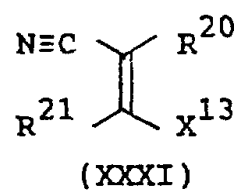


或其盐

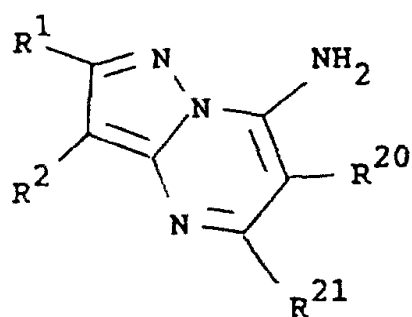
方法 (18)



或其盐

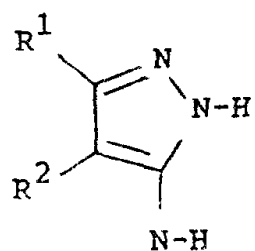


或其盐



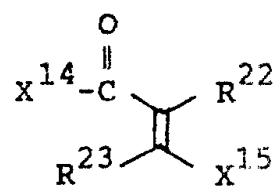
或其盐

方法 (19)



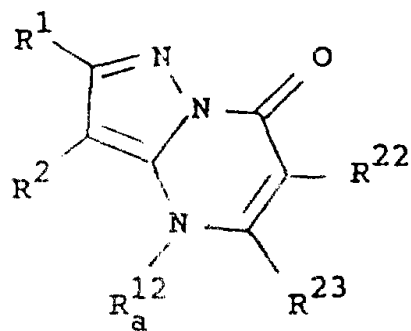
(II)

或其盐



(XXXII)

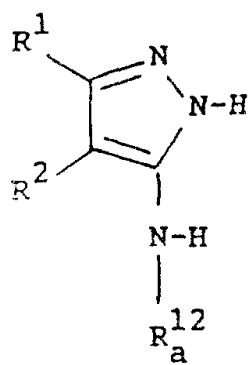
或其盐



(IY)

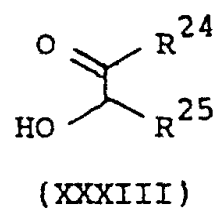
或其盐

方法 (20)



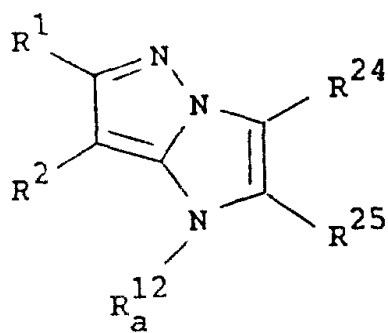
(II)

或其盐



(XXXIII)

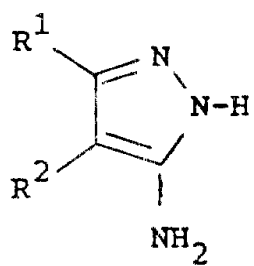
或其盐



(Iz)

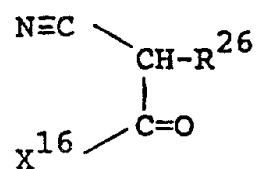
或其盐

方法 (21)



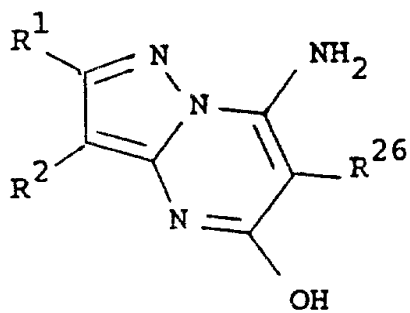
(IIa)

或其盐



(XXXIV)

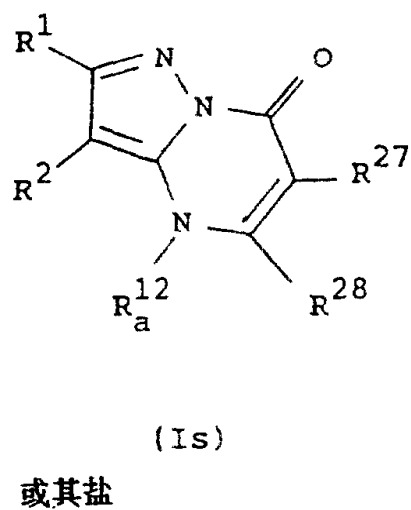
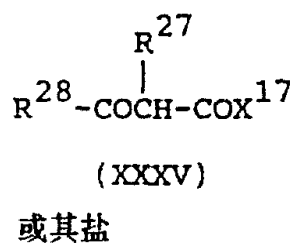
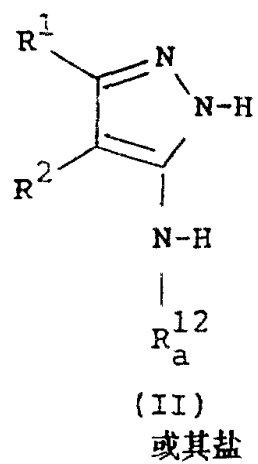
或其盐



(Ij)

或其盐

方法(22)



式中

R^1 、 R^2 和 Y 的定义同上;

R^3 是离去基团;

X^1 和 X^7 分别卤素

X^3 、 X^5 和 X^6 分别是离去基团;

X^{11} 是酸残基;

R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{12} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23}

R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 、和 R^{28} 各自是氢或取代基;

R^{10} 是酰基;

R^{11} 是低级烷基;

R_b^{12} 是低级烷基;

R_a^{14} 是低级烷硫基芳基;

R_b^{14} 是低级烷基亚磺酰基芳基或低级烷基磺酰基芳基;

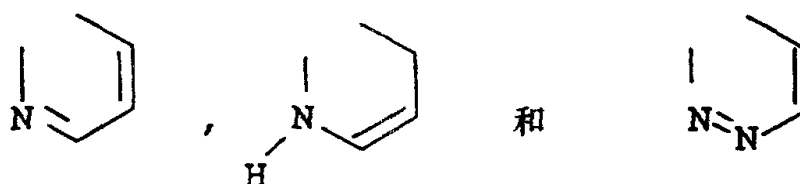
M 是碱土金属;

X^{12} 、 X^{13} 、 X^{14} 、 X^{15} 、 X^{16} 、和 X^{17} 各自是离去基团;

R^{13} 是酯化的羧乙烯基, 酯化的羧乙基或酯化的羧甲基, 所述的每个基团可具有取代基;

R^{14} 是低级烷基或芳基;

Y^1 是可带有适宜取代基的二价基团, 选自



Y^2 是可带有适宜取代基的二价基团, 选自



Y^3 是可带有适宜取代基的二价基团, 选自



Y^4 是可带有适宜取代基的二价基团, 选自

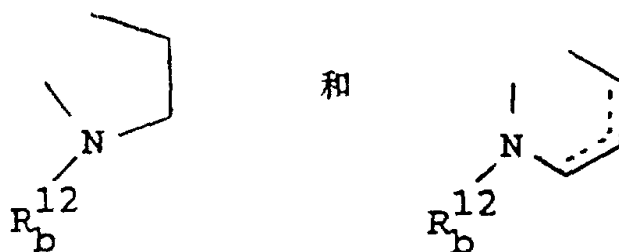


Y^5 是可带有氧基团的二价基团, 选自



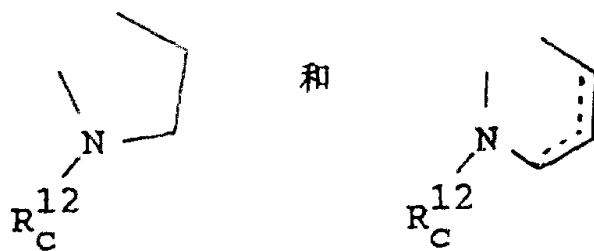
式中 --- 表示的定义同上;

Y^6 是可带有氧基团的二价基团, 选自



式中 R_b^{12} 和 --- 的定义同上;

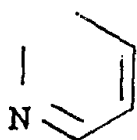
Y^7 是可带有氧基团的二价基团, 选自



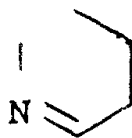
式中-----表示的定义同上, R_C^{12} 是酰基;
 Y^8 是可带有适宜取代基的二价基团, 选自



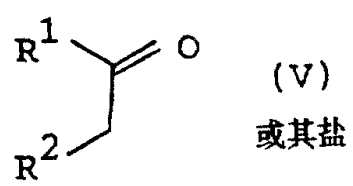
式中-----表示的定义同上;
 Y^9 是可带有适宜取代基的下式基团

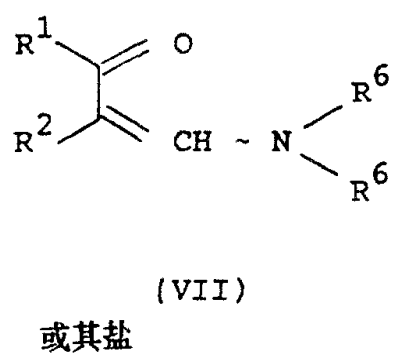
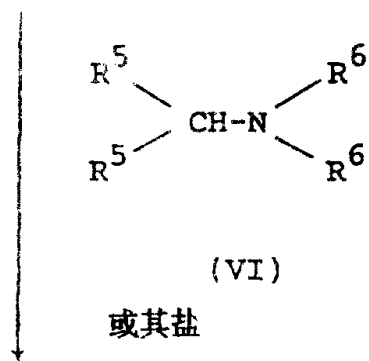


Y^{10} 是可带有适宜取代基的下式基团

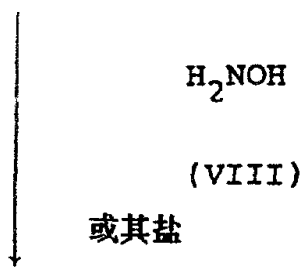
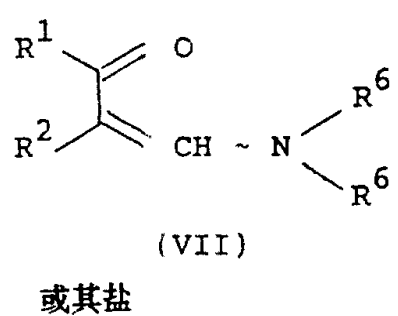


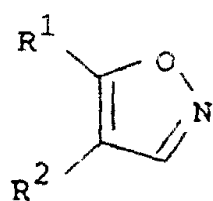
起始化合物或其盐可按下述方法制备:
 方法(A)





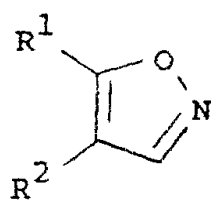
方法 (B)





(IX)
或其盐:

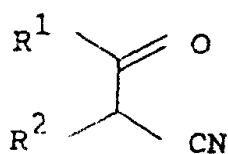
方法 (C)



(IX)
或其盐

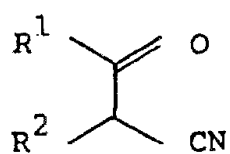


O-N键的裂解反应



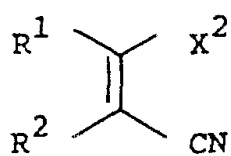
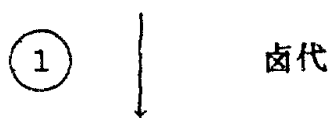
(X)
或其盐:

方法 (D)



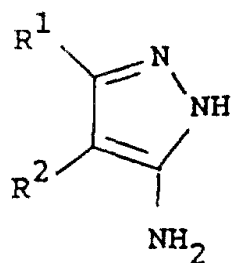
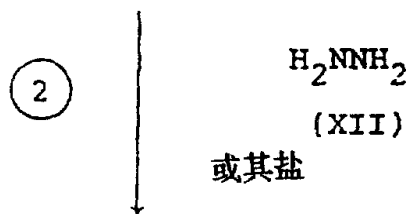
(X)

或其盐：



(XI)

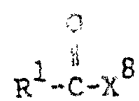
或其盐：



(IIa)

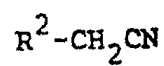
或其盐

方法 (E)



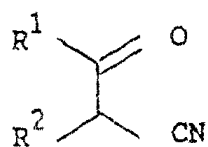
(XXII)

或其盐，



(XXIII)

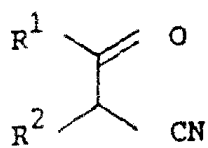
或其盐，



(X)

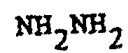
或其盐，

方法 (F)



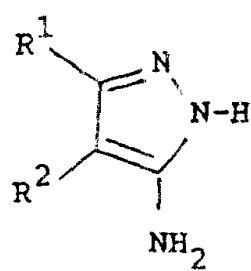
(X)

或其盐



(XII)

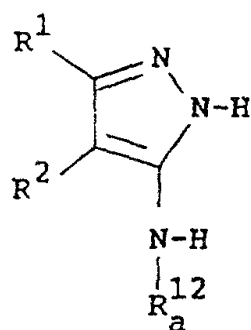
或其盐



(IIa)

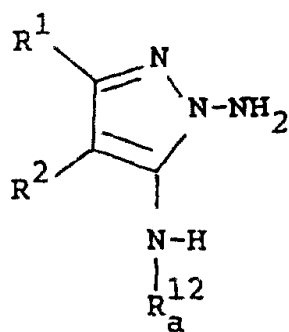
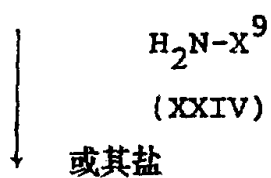
或其盐

方法 (G)



(II)

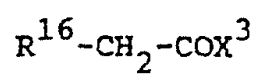
或其盐



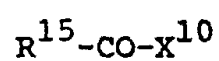
(XIII)

或其盐

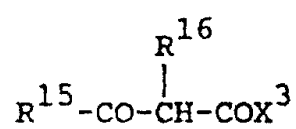
方法 (H)



(XXV)
或其盐

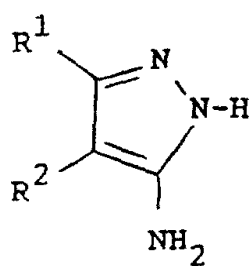


(XXVI)
或其盐



(XV)
或其盐

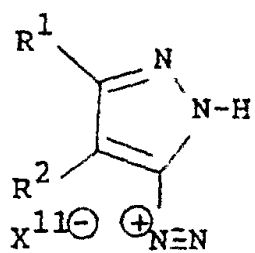
方法 (I)



(IIa)
或其盐



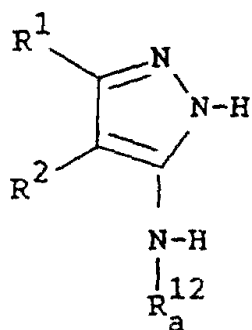
重氮化



(XVI)

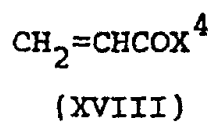
或其盐

方法 (J)

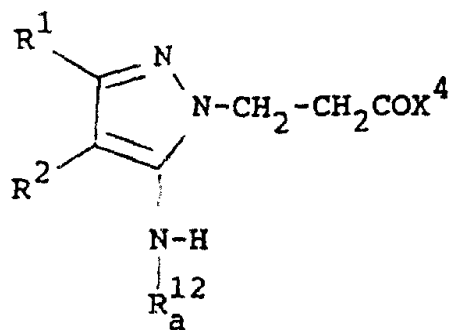


(II)

或其盐



或其盐



(XXVIIa)

或其盐

式中

R^1 、 R^2 、 R^3 、 X^3 、 X'' 、 R^{15} 和 R^{16} 的定义同前；

X^4 、 R^5 、 X^6 、 X^9 和 X^{10}

分别是离去基团；

R^6 是低级烷基；和

X^2 是卤素。

目标化合物(I) 的适宜的药学上可接受盐是常规的无毒盐，它们可包括与碱或酸形成的盐：例如与无机碱形成的盐，如碱金属盐(如钠盐、钾盐等)，碱土金属盐(如钙盐、镁盐等)，铵盐，与有机碱形成的盐，例如有机胺盐(如三乙胺盐，吡啶盐、甲基吡啶盐，乙醇胺盐，三乙醇胺盐，二环己基胺盐，N, N' - 二苄基乙二胺盐等)；无机酸加成盐(如盐酸盐，氢溴酸盐，硫酸盐，磷酸盐等)；与无机羧酸或磺酸形成的盐(如甲酸盐，乙酸盐，三氟乙酸盐，马来酸盐，酒石酸盐，甲磺酸盐，苯磺酸盐，甲苯磺酸盐等)；与碱性或酸性氨基酸形成的盐(如精氨酸盐，天门冬氨酸盐，谷氨酸盐等)。

在本说明书的上文和下文中，本发明范围内包括的各种定义的适宜实例和说明详细解释如下：

“低级”一词除非另有说明，是指具有1至6，优选1至4个碳原子的基团。

在“低级烷硫基芳基”、“低级烷基亚磺酰基芳基”和“低级烷基磺酰基芳基”中的适宜的“低级烷基”和“低级烷基部分”可包括直链或支链烷基，例如甲基，乙基，丙基，异丙基，丁基，叔丁基，戊基，己基等，其中更优选的实例可以是C₁-4烷基。

适宜的“杂环基团”指的是饱和或不饱和的单环或多环杂环基团，其中至少含一个杂原子，例如氧、硫、氮原子等。特别优选的杂环基团可以是下述的杂环基团，例如：

含有1至4个氮原子的不饱和的3至8元, 优选5或6元杂环基团, 例如, 吡咯基, 吡咯啉基, 咪唑基, 吡唑基, 吡啶基及其N-氧化物, 二氢吡啶基, 嘧啶基, 吡嗪基, 哒嗪基, 三唑基(如4H-1, 2, 4-三唑基, 1H-1, 2, 3-三唑基, 2H-1, 2, 3-三唑基等), 四唑基(如1H-四唑基, 2H-四唑基等), 等等;

含1至4个氮原子的饱和的3至8元(优选5或6元)杂环基团, 例如, 吡咯烷基, 咪唑烷基, 哌啶子基, 哌嗪基等;

含1至4个氮原子的不饱和稠杂环基团, 例如吡啶基, 异吡啶基, 二氢吡啶基, 中氮茛基, 苯并咪唑基, 喹啉基, 异喹啉基, 吲唑基, 苯并三唑基等;

含1至2个氧原子和1至3个氮原子的不饱和的3至8元(优选5或6元)杂单环基团, 例如噁唑基, 异噁唑基, 噁二唑基(如1, 2, 4-噁二唑基, 1, 3, 4-噁二唑基, 1, 2, 5-噁二唑基等), 等等;

含1至2个氧原子和1至3个氮原子的饱和的3至8元(优选5或6元)杂单环基团, 例如吗啉基, 斯德酮基等;

含1至2个氧原子和1至3个氮原子的不饱和稠杂环基团, 例如苯并噁唑基, 苯并噁二唑基等;

含1至2个硫原子和1至3个氮原子的不饱和的3至8元(优选5或6元)杂单环基团, 例如噻唑基, 异噻唑基, 噻二唑基(如1, 2, 3-噻二唑基, 1, 2, 4-噻二唑基, 1, 3, 4-噻二唑基, 1, 2, 5-噻二唑基等), 二氢噻嗪基等;

含1至2个硫原子和1至3个氮原子的饱和的3至8元(优选5或6元)杂单环基团, 例如噻唑烷基等;

含1至2个硫原子的不饱和的3至8元(优选5或6元)杂单环基团, 例如噻吩基, 二氢二硫杂环己二烯基, 二氢二亚硫酰基;

含1至2个硫原子和1至3个氮原子的不饱和稠杂环基团, 例如苯并

噻唑基，苯并噻二唑基等；

含一个氧原子的不饱和3至8元(优选5至6元)杂单环基团，例如呋喃基等；

含一个氧原子和1至2个硫原子的不饱和的3至8元(优选5或6元)杂单环基团，例如，二氢氧硫杂环己二烯基等；

含1至2个硫原子的不饱和稠杂环基团，例如苯并噻吩基，苯并二硫杂环己二烯基等；

含1个氧原子和1至2个硫原子的不饱和稠杂环基团，例如，苯并氧硫杂环己二烯基等。

适宜的“酰基”可包括氨甲酰基，脂肪酰基和含芳环的酰基，后者称为芳酰基，含杂环的酰基，称为杂环酰基。

所述酰基的适宜实例解释如下：

氨甲酰基；

脂肪酰基，例如低级或高级烷酰基(例如甲酰基，乙酰基，丙酰基，丁酰基，2-甲基丙酰基，戊酰基，2，2-二甲基丙酰基，己酰基，庚酰基，辛酰基、壬酰基，癸酰基，十一烷酰基，十二烷酰基，十三烷酰基，十四烷酰基，十五烷酰基，十六烷酰基，十七烷酰基，十八烷酰基，十九烷酰基，二十烷酰基等)；

低级或高级烷氧羰基(例如，甲氧羰基，乙氧羰基，叔丁氧羰基，叔戊氧羰基，庚氧羰基等)；

低级或高级烷磺酰基(如甲磺酰基或乙磺酰基等)；

低级或高级烷氧基磺酰基(如甲氧基磺酰基或乙氧基磺酰基等)；

芳酰基，例如：

芳甲酰基(如苯甲酰基，甲苯甲酰基，萘甲酰基等)；

芳(低级)烷酰基，例如苯(低级)烷酰基(如苯乙酰基，苯丙酰基，苯丁酰基，苯异丁酰基，苯戊酰基，苯己酰基等)，萘(低级

) 烷酰基(如萘乙酰基, 萘丙酰基, 萘丁酰基等), 等等;

芳(低级)链烯酰基, 例如, 苯(低级)链烯基(如苯丙烯酰基, 苯丁烯酰基, 苯甲基丙烯酰基, 苯戊烯酰基, 苯己烯酰基等), 萘(低级)链烯酰基(如萘丙烯酰基, 萘丁烯酰基, 萘戊烯酰基等), 等等;

芳(低级)烷氧羰基, 例如, 苯(低级)烷氧羰基(如苄氧羰基等), 等等;

芳氧羰基(例如, 苯氧羰基, 萘氧羰基等);

芳氧基(低级)烷酰基(如苯氧基乙酰基, 苯氧基丙酰基等);

芳基氨基甲酰基(如苯基氨基甲酰基等);

芳基硫代氨基甲酰基(如苯基硫代氨基甲酰基等);

芳基乙醛酰基(如苯基乙醛酰基, 萘基乙醛酰基等);

芳烃磺酰基(如苯磺酰基, 对甲苯磺酰基等); 等等;

杂环酰基, 例如:

杂环羰基;

杂环(低级)烷酰基(例如噻吩乙酰基, 噻吩丙酰基, 噻吩丁酰基, 噻吩戊酰基, 噻吩己酰基, 噻唑乙酰基, 噻二唑乙酰基, 四唑乙酰基等);

杂环(低级)链烯酰基(如杂环丙烯酰基, 杂环丁烯酰基, 杂环戊烯酰基, 杂环己烯酰基等);

杂环乙醛酰基(如噻唑乙醛酰基, 噻吩乙醛酰基等); 等等;

更详细地讲, 在上述的“杂环羰基”、“杂环(低级)烷酰基”、“杂环(低级)链烯酰基”和“杂环乙醛酰基”中, 适宜的杂环部分指的是至少含有一个杂原子(例如氧、硫、氮等)的饱和或不饱和单环或多环杂环基团。

在“低级烷硫基芳基”、“低级烷亚磺酰基芳基”和“低级烷磺

酰基芳基”中，适宜的“芳基”和“芳基部分”可包括苯基和萘基等，更优选的实例是苯基。

在“可带有适宜取代基的芳基”中，适宜的“取代基”可包括低级烷基(如甲基，乙基，丙基，异丙基，丁基，异丁基，叔丁基，戊基，新戊基，特戊基，己基等)，低级烷氧基(如，甲氧基，乙氧基，丙氧基，异丙氧基，异丁氧基，叔丁氧基，戊氧基，新戊氧基，特戊氧基，己氧基等)，低级链烯基(如乙烯基，1-丙烯基，烯丙基，1-甲基烯丙基，1或2或3-丁烯基，1或2或3或4-戊烯基，1或2或3或4或5-己烯基等)，低级炔基(如乙炔基，1-丙炔基，炔丙基，1-甲基炔丙基，1或2或3-丁炔基，1或2或3或4-戊炔基，1或2或3或4或5-己炔基等)，-(或二或三)卤代(低级)烷基(如氟甲基，二氟甲基，三氟甲基，氯甲基，二氯甲基，三氯甲基，溴甲基，二溴甲基，三溴甲基，1或2-氟乙基，1或2-溴乙基，1或2-氯乙基，1，1-二氟乙基，2，2-二氟乙基等)，卤素(如氯，溴，氟和碘)，羧基，保护的羧基，羟基，保护的羟基，芳基(如苯基，萘基等)，芳(低级)烷基，例如苯基(低级)烷基(如苄基，苯乙基，苯丙基等)，羧基(低级)烷基，保护的羧基(低级)烷基，氨基，保护的氨基，二(低级)烷基氨基(如二甲氨基，二乙氨基，二异丙基氨基，乙基甲基氨基，异丙基甲基氨基，乙基异丙基氨基等)，羟基(低级)烷基，保护的羟基(低级)烷基，硝基，上述例举的酰基，氰基，巯基，低级烷硫基(如甲硫基，乙硫基，丙硫基，异丙硫基，丁硫基等)，低级烷亚磺酰基(如甲亚磺酰基，乙亚磺酰基，丙亚磺酰基，异丙亚磺酰基，丁亚磺酰基等)，低级烷磺酰基(如甲磺酰基，乙磺基，丙磺酰基，异丙磺酰基，丁磺酰基等)，亚氨基等。

在“可带有适宜取代基的杂环基”中，适宜的“取代基”可以包括低级烷基(如甲基，乙基，丙基，异丙基，丁基，异丁基，叔丁基，

戊基, 新戊基, 特戊基, 己基等), 低级烷氧基(如, 甲氧基, 乙氧基, 丙氧基, 异丙氧基, 异丁氧基, 叔丁氧基, 戊氧基, 新戊氧基, 特戊氧基, 己氧基等), 低级链烯基(如乙烯基, 1-丙烯基, 烯丙基, 1-甲基烯丙基, 1或2或3-丁烯基, 1或2或3或4-戊烯基, 1或2或3或4或5-己烯基等), 低级炔基(如乙炔基, 1-丙炔基, 炔丙基, 1-甲基炔丙基, 1或2或3-丁炔基, 1或2或3或4-戊炔基, 1或2或3或4或5-己炔基等), -(或二或三)卤代(低级)烷基(如氟甲基, 二氟甲基, 三氟甲基, 氯甲基, 二氯甲基, 三氯甲基, 溴甲基, 二溴甲基, 三溴甲基, 1或2-氟乙基, 1或2-溴乙基, 1或2-氯乙基, 1, 1-二氟乙基, 2, 2-二氟乙基等), 卤素(如氯, 溴, 氟和碘), 羧基, 保护的羧基, 羟基, 保护的羟基, 芳基(如苯基, 萘基等), 芳(低级)烷基, 例如苯基(低级)烷基(如苄基, 苯乙基, 苯丙基等), 羧基(低级)烷基, 保护的羧基(低级)烷基, 氨基, 保护的氨基, 二(低级)烷基氨基(如二甲氨基, 二乙氨基, 二异丙基氨基, 乙基甲基氨基, 异丙基甲基氨基, 乙基异丙基氨基等), 羟基(低级)烷基, 保护的羟基(低级)烷基, 硝基, 上述例举的酰基, 氰基, 巯基, 低级烷硫基(如甲硫基, 乙硫基, 丙硫基, 异丙硫基, 丁硫基等), 低级烷亚磺酰基(如甲亚磺酰基, 乙亚磺酰基, 丙亚磺酰基, 异丙亚磺酰基, 丁亚磺酰基等), 低级烷磺酰基(如甲磺酰基, 乙磺基, 丙磺酰基, 异丙磺酰基, 丁磺酰基等), 亚氨基等。

在“保护的羧基(低级)烷基”中, 适宜的“保护的羧基”和“保护的羧基”部分可以包括酯化的羧基等。所述酯部分的适宜实例是下述基团, 例如:

低级烷基酯(如甲酯, 乙酯, 丙酯, 异丙酯, 丁酯, 异丁酯, 叔丁酯, 戊酯, 特戊酯, 己酯, 1-环丙基乙酯等);

低级链烯基酯(如乙烯酯, 烯丙酯等);

低级炔基酯(如乙炔酯, 丙炔酯等) ;

低级烷氧基烷基酯(如甲氧基甲酯, 乙氧基甲酯, 异丙氧基甲酯, 1-甲氧基乙酯, 1-乙氧基乙酯等) ;

低级烷硫基烷基酯(如甲硫基甲酯, 乙硫基甲酯, 乙硫基乙酯, 异丙硫基甲酯等) ;

一(或二或三) 卤代(低级) 烷基酯(如2-碘乙酯, 2, 2, 2-三氯乙酯等) ;

低级烷酰氧基(低级) 烷基酯(如乙酰氧基甲酯, 丙酰氧基甲酯, 丁酰氧基甲酯, 戊酰氧基甲酯, 特戊酰氧基甲酯, 己酰氧基甲酯, 2-乙酰氧基乙酯, 2-丙酰氧基乙酯等) ;

低级烷磺酰基(低级) 烷基酯(如甲磺酰基甲酯, 2-甲磺酰基乙酯等) ;

芳(低级) 烷基酯, 例如, 可带有一个或多个适宜取代基的苯基(低级) 烷基酯(如苄酯, 4-甲氧基苄酯, 4-硝基苄酯, 苄乙酯, 三苯甲酯, 二苯甲酯, 二(甲氧基苯基) 甲酯, 3, 4-二甲氧基苄酯, 4-羟基-3, 5-二叔丁基苄酯等) ;

可带有一个或多个适宜取代基的芳基酯, 例如取代或未取代的苯基酯(如苯酯, 甲苯酯, 叔丁基苯酯, 二甲苯酯, 三甲苯酯, 异丙基苯酯, 4-氯苯酯, 4-甲氧基苯酯等) ;

三(低级) 烷基甲硅烷酯;

低级烷硫基酯(如甲硫酯, 乙硫酯等) 。

在“酯化的羧基乙烯基”、“酯化的羧基乙基”和“酯化的羧基甲基”中, 适宜的酯基部分的实例与上述的实例相同。

适宜的“保护的氨基”可包括酰基氨基, 其中酰基部分参照上面列举的酰基。

在“保护的羟基(低级) 烷基”中, 适宜“保护的羟基”和“保

护的羟基”部分可以包括酰氧基，其中酰基部分参照上述列举的酰基。

适宜的“离去基团”可包括低级烷氧基(如甲氧基，乙氧基，丙氧基，异丙氧基，丁氧基，异丁氧基，叔丁氧基，戊氧基等)，芳氧基(如苯氧基，萘氧基等)，酸残基等等。适宜的“酸残基”可以是卤素(如氯，溴，碘等)，磺酰氧基(如甲磺酰氧基，苯磺酰氧基，三甲基苯磺酰氧基，甲苯磺酰氧基等)。

适宜的“卤素”与上面列举的相同。

适宜的“碱土金属”可包括镁，钙等。

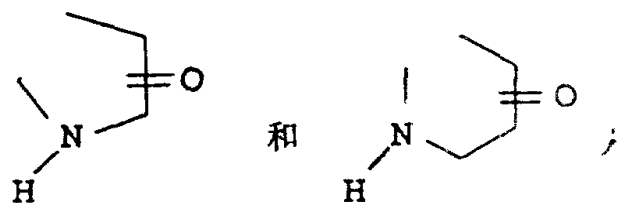
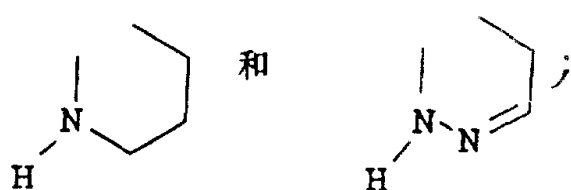
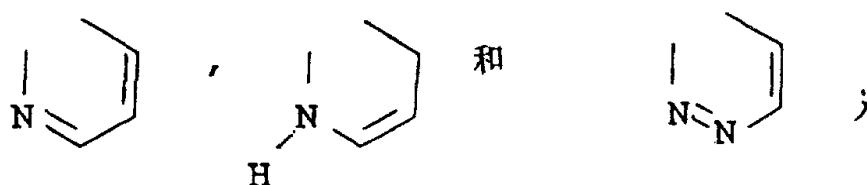
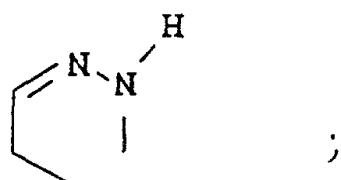
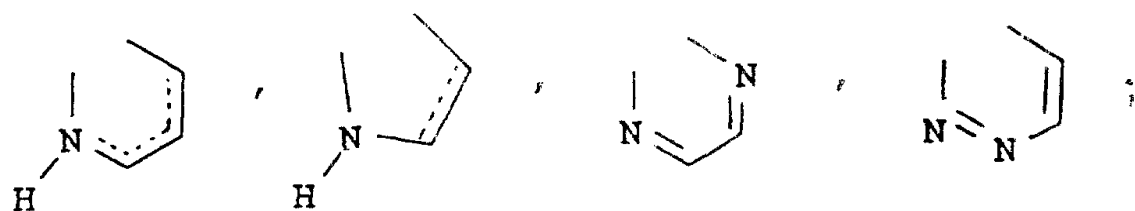
在 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{12} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 和 R^{28} 中，适宜的“取代基”可包括：低级烷基(低级烷基(如甲基，乙基，丙基，异丙基，丁基，异丁基，叔丁基，戊基，新戊基，特戊基，己基等)，低级烷氧基(如，甲氧基，乙氧基，丙氧基，异丙氧基，异丁氧基，叔丁氧基，戊氧基，新戊氧基，特戊氧基，己氧基等)，低级链烯基(如乙烯基，1-丙烯基，烯丙基，1-甲基烯丙基，1或2或3-丁烯基，1或2或3或4-戊烯基，1或2或3或4或5-己烯基等)，低级炔基(如乙炔基，1-丙炔基，炔丙基，1-甲基炔丙基，1或2或3-丁炔基，1或2或3或4-戊炔基，1或2或3或4或5-己炔基等)，-(或二或三)卤代(低级)烷基(如氟甲基，二氟甲基，三氟甲基，氯甲基，二氯甲基，三氯甲基，溴甲基，二溴甲基，三溴甲基，1或2-氟乙基，1或2-溴乙基，1或2-氯乙基，1，1-二氟乙基，2，2-二氟乙基，2，2，3，3，3-五氟丙基等)，卤素(如氯，溴，氟和碘)，羧基，保护的羧基，羟基，保护的羟基，可带有卤素的芳基(如苯基，萘基等)，芳(低级)烷基，例如苯基(低级)烷基(如苄基，苄乙基，苄丙基等)，羧基(低级)烷基(其中低级烷基部分与上面列举的低级烷基相同)，保护的羧基(低级)烷基(其中低级烷基部分和保护的羧基部分的定义分别同

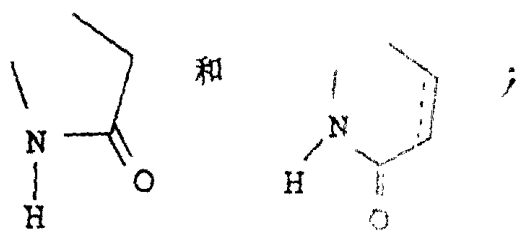
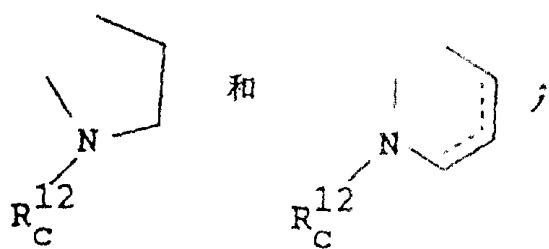
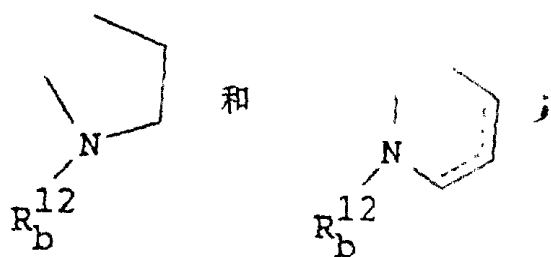
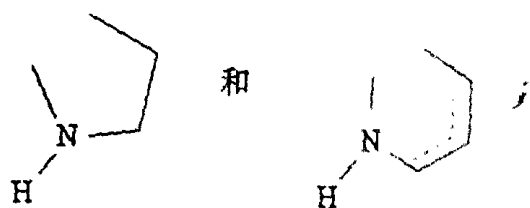
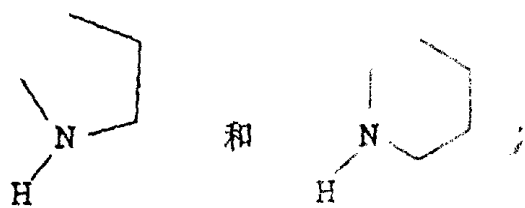
前)，氨基，保护的氨基，二(低级)烷基氨基(如二甲氨基，二乙氨基，二异丙基氨基，乙基甲基氨基，异丙基甲基氨基，乙基异丙基氨基等)，羟基(低级)烷基，保护的羟基(低级)烷基，硝基，上述例举的酰基，氰基，巯基，低级烷硫基(如甲硫基，乙硫基，丙硫基，异丙硫基，丁硫基等)，亚氨基等。

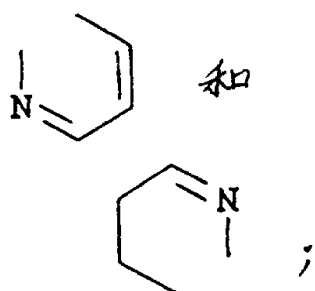
在“可带有适宜取代基的丙二醛”，“可带有适宜取代基的丙烯醛”和可带有适宜取代基的酯化的羧基乙烯基、酯化的羧基乙基或酯化的羧基甲基”中，适宜的“取代基”可包括：低级烷基(低级烷基(如甲基，乙基，丙基，异丙基，丁基，异丁基，叔丁基，戊基，新戊基，特戊基，己基等)，低级烷氧基(如，甲氧基，乙氧基，丙氧基，异丙氧基，异丁氧基，叔丁氧基，戊氧基，新戊氧基，特戊氧基，己氧基等)，低级链烯基(如乙烯基，1-丙烯基，烯丙基，1-甲基烯丙基，1或2或3-丁烯基，1或2或3或4-戊烯基，1或2或3或4或5-己烯基等)，低级炔基(如乙炔基，1-丙炔基，炔丙基，1-甲基炔丙基，1或2或3-丁炔基，1或2或3或4-戊炔基，1或2或3或4或5-己炔基等)，-(或二或三)卤代(低级)烷基(如氟甲基，二氟甲基，三氟甲基，氯甲基，二氯甲基，三氯甲基，溴甲基，二溴甲基，三溴甲基，1或2-氟乙基，1或2-溴乙基，1或2-氯乙基，1，1-二氟乙基，2，2-二氟乙基，2，2，3，3，1-五氟丙基等)，卤素(如氟，溴，氯和碘)，羧基，保护的羧基，羟基，保护的羟基，可带有卤素的芳基(如苯基，萘基等)，芳(低级)烷基，例如苯基(低级)烷基(如苄基，苯乙基，苯丙基等)，羧基(低级)烷基(其中低级烷基部分与上面例举的低级烷基相同)，保护的羧基(低级)烷基(其中低级烷基部分和保护的羧基部分的定义分别同前)，氨基，保护的氨基，二(低级)烷基氨基(如二甲氨基，二乙氨基，二异丙基氨基，乙基甲基氨基，异丙基甲基氨基，乙基异丙基氨基等)，羟基

(低级) 烷基, 保护的羟基(低级) 烷基, 硝基, 上述例举的酰基, 氰基, 巯基, 低级烷硫基(如甲硫基, 乙硫基, 丙硫基, 异丙硫基, 丁硫基等), 亚氨基等。

在“每一个基团可带有适宜取代基的下述各二价基团中”中:







其中适宜的“取代基”可包括低级烷基(低级烷基(如甲基, 乙基, 丙基, 异丙基, 丁基, 异丁基, 叔丁基, 戊基, 新戊基, 特戊基, 己基等), 低级烷氧基(如, 甲氧基, 乙氧基, 丙氧基, 异丙氧基, 异丁氧基, 叔丁氧基, 戊氧基, 新戊氧基, 特戊氧基, 己氧基等), 低级链烯基(如乙烯基, 1- 丙烯基, 烯丙基, 1- 甲基烯丙基, 1或2或3- 丁烯基, 1或2或3或4- 戊烯基, 1或2或3或4或5- 己烯基等), 低级炔基(如乙炔基, 1- 丙炔基, 炔丙基, 1- 甲基炔丙基, 1或2或3- 丁炔基, 1或2或3或4- 戊炔基, 1或2或3或4或5- 己炔基等), - (或二或三) 卤代(低级) 烷基(如氟甲基, 二氟甲基, 三氟甲基, 氯甲基, 二氯甲基, 三氯甲基, 溴甲基, 二溴甲基, 三溴甲基, 1或2- 氟乙基, 1或2- 溴乙基, 1或2- 氯乙基, 1, 1- 二氟乙基, 2, 2- 二氟乙基, 2, 2, 3, 3, 3- 五氟丙基等), 卤素(如氯, 溴, 氟和碘), 羧基, 保护的羧基, 羟基, 保护的羟基, 可带有卤素的芳基(如苯基, 萘基等), 芳(低级) 烷基, 例如苯基(低级) 烷基(如苄基, 苄乙基, 苄丙基等), 羧基(低级) 烷基(其中低级烷基部分与上面列举的低级烷基相同), 保护的羧基(低级) 烷基(其中低级烷基部分和保护的羧基部分的定义分别同前), 氨基, 保护的氨基, 二(低级) 烷基氨基(如二甲氨基, 二乙氨基, 二异丙基氨基, 乙基甲基氨基, 异丙基甲基氨基, 乙基异丙基氨基等), 羟基(低级) 烷基, 保护的羟基(低级) 烷基, 硝基, 上述列举的酰基, 氧代氟基, 巯基, 低级烷硫基(如甲硫基, 乙硫基, 丙硫基, 异丙硫基, 丁硫基等), 亚氨基等。

目标化合物起始化合物的制备方法详述如下:

方法(1)

将式(IIa) 化合物或其盐与化合物(III) 或其盐反应, 可制备化合物(Ia) 或其盐。

此反应通常在下述溶剂中进行: 例如, 醇(如甲醇、乙醇等), 苯, N, N-二甲基甲酰胺, 四氢呋喃, 二氯甲烷, 二氯乙烷, 氯仿, 乙醚, 或对反应无不良影响的其它任何溶剂。

反应温度并不严格, 通常在冷却至加热条件下进行。

反应通常在酸(包括Lewis酸) 存在下进行。适宜的酸可包括有机酸(如甲酸, 乙酸等), 无机酸(如盐酸, 氢溴酸, 硫酸, 氯化氢, 溴化氢), 卤化锌(如氯化锌, 溴化锌等), 等等。

方法(2)

将化合物(Ib) 或其盐还原可制备化合物(Ic) 或其盐。

还原采用常规方法进行, 包括化学还原和催化还原。

化学还原中采用的适宜还原剂是氢化物(如碘化氢, 硫化氢, 氢化铝锂, 硼氢化钠, 硼氢化锂, 二硼烷, 氰基硼氢化钠等), 金属(如锡, 锌, 铁等) 或金属化合物(如氯化铬, 乙酸铬等) 与有机或无机酸(如甲酸, 乙酸, 丙酸, 三氟乙酸, 对甲苯磺酸, 盐酸, 氢溴酸等) 的结合物。

催化还原中用的适宜催化剂是常规催化剂, 例如, 铂催化剂(如铂板, 铂绵, 铂黑, 胶状铂, 氧化铂, 铂丝等), 钯催化剂(如钯绵、钯黑, 氧化钯, 钯/炭, 胶体钯, 钯/硫酸钡, 钯/碳酸钡等), 镍催化剂(如还原镍, 氧化镍, 阮来镍等), 钴催化剂(如还原钴, 阮来钴等), 铁催化剂(如还原铁, 阮来铁等), 铜催化剂(还原铜, 阮来铜, 乌尔曼铜等), 等等。

反应通常在溶剂中进行, 溶剂包括: 例如水, 醇(如甲醇, 乙醇

等)，N,N-二甲基甲酰胺，四氢呋喃及其混合物，或对反应无不良影响的其它任何溶剂。

此外，当化学还原中用的上述的酸是液体时，可用作溶剂。

反应温度不严格，通常在冷却至加热条件下进行。

方法(3)

将化合物(II)或其盐与化合物(IV)或其盐反应，可制备化合物(Id)或其盐。

反应通常在常规溶剂中进行，溶剂包括：例如醇类(如甲醇，乙醇，乙二醇等)，氯仿，乙醚，四氢呋喃，苯，或对反应无不良影响的其它任何溶剂。

反应温度不严格，通常在冷却至加热条件下进行反应。

反应也可在无机或有机碱存在下进行，例如：碱金属氢氧化物，碱金属碳酸氢盐，碱金属碳酸盐，三(低级)烷基胺，碱金属氢化物(如氢化钠等)，碱金属(低级)烷氧化物(如甲醇钠，乙醇钠等)，吡啶，二甲基吡啶，甲基吡啶，二甲氨基吡啶，N-(低级)烷基吗啉，N,N-二(低级)烷基苄胺，N,N-二(低级)烷基苯胺等。当碱和/或原料化合物是液体时，可用作溶剂。

方法(4)

将化合物(Ic)或其盐还原可制备化合物(Ii)或其盐。

按类似于上述方法(2)的方法实施还原，因此，采用的试剂和反应条件(如溶剂，反应温度等)可参照方法(2)。

方法(5)

将化合物(XIIIa)或其盐与化合物(XIV)反应，可制备化合物(Ig)或其盐。

此反应通常在溶剂中进行，例如水，醇(如甲醇、乙醇等)，苯，N,N-二甲基甲酰胺，四氢呋喃，甲苯，二氯甲烷，二氯乙烷，氯

仿，乙醚，或对反应无不良影响的其它任何溶剂。

反应温度并不严格，通常在温热至加热条件下进行反应。

方法(6)

将化合物(II)或其盐与化合物(XV)或其盐反应，可制备化合物(Ib)或其盐。

反应通常在溶剂中进行，所述溶剂包括：例如水，醇(如甲醇，乙醇等)，苯，N,N-二甲基甲酰胺，四氢呋喃，甲苯，二氯甲烷，二氯乙烷，氯仿，乙醚或对反应无不良影响的其它任何溶剂。

反应温度并不严格，通常在温热至加热条件下进行反应。

反应通常在无机或有机碱存在下进行，所述碱包括：例如碱金属(如钠，钾等)，碱金属氢氧化物(如氢氧化钠，氢氧化钾等)，碱金属碳酸氢盐(如碳酸氢钠，碳酸氢钾等)，碱金属碳酸盐(如碳酸钠，碳酸钾等)，三(低级)烷基胺(如三甲胺，三乙胺，二异丙基乙胺等)，碱金属氢化物(如氢化钠等)，碱金属(低级)烷氧化物(如甲醇钠，乙醇钠等)，吡啶，二甲基吡啶，甲基吡啶，二甲氨基吡啶，N-(低级)烷基吗啉，N,N-二(低级)烷基苄胺，N,N-二(低级)烷基苯胺等。

当碱和/或原料化合物是液体时，它们也可作溶剂。

方法(7)

将化合物(XVI)或其盐与化合物(XVII)或其盐反应，可制备化合物(Ii)或其盐。

反应通常在常规溶剂中进行，所述溶剂包括：例如，水，醇类(如甲醇，乙醇等)，苯，N,N-二甲基甲酰胺，四氢呋喃，甲苯，二氯甲烷，二氯乙烷，氯仿，乙醚或对反应无不良影响的其它任何溶剂。

反应温度不严格，通常在冷却至温热条件下进行反应。

方法(8)

将化合物(XXVII) 或其盐经环化反应, 可制备化合物(Id) 或其盐。

反应通常用催化方法进行, 催化剂包括: 例如, 有机酸(如甲酸, 乙酸, 丙酸, 三氯乙酸, 三氟乙酸等) , 和无机酸(如盐酸, 氢溴酸, 硫酸, 氯化氢, 溴化氢等) , 等等。

当酸和 / 或原料化合物是液体时, 它们可作溶剂。

反应通常在溶剂中进行, 所述溶剂包括: 例如水, 醇(如甲醇, 乙醇等) , 苯, N, N- 二甲基甲酰胺, 四氢呋喃, 甲苯, 二氯甲烷, 二氯乙烷, 氯仿, 乙醚或对反应无不良影响的其它任何溶剂。

反应温度不严格, 通常在冷却至加热条件下进行反应。

方法(9)

将化合物(Ik) 或其盐与化合物(XIX) 或其盐反应, 可制备化合物(II) 或其盐。

反应通常在溶剂中进行, 所述溶剂包括: 例如苯, N, N- 二甲基甲酰胺, 四氢呋喃, 甲苯, 二氯甲烷, 二氯乙烷, 氯仿, 乙醚或对反应无不良影响的其它任何溶剂。

反应温度不严格, 通常在冷却至加热条件下进行反应。

反应也可在无机或有机碱存在下进行, 例如: 碱金属, 碱金属氢氧化物, 碱金属碳酸氢盐, 碱金属碳酸盐, 三(低级) 烷基胺, 碱金属氢化物(如氢化钠等) , 碱金属(低级) 烷氧化物(如甲醇钠, 乙醇钠等) , 吡啶, 二甲基吡啶, 甲基吡啶, 二甲氨基吡啶, N-(低级) 烷基吗啉, N, N- 二(低级) 烷基苄胺, N, N- 二(低级) 烷基苯胺等。

当碱和 / 或原料化合物是液体时, 可用作溶剂。

方法(10)

将化合物(Im) 或其盐氧化, 可制备化合物(In) 或其盐。

氧化反应按能将硫原子氧化成氧化的硫原子的常规方法进行，适宜的氧化剂可以是含氧酸，例如高碘酸盐（如高碘酸钠，高碘酸钾等），过氧酸，例如过氧苯甲酸（如过苯甲酸，间-氯过苯甲酸等），等等。

反应通常在常规溶剂中进行，溶剂包括：例如，四氢呋喃，二噁烷，二氯甲烷，二氯乙烷，氯仿，N,N-二甲基甲酰胺，N,N-二甲基乙酰胺，或对反应无不良影响的任何其它有机溶剂。

反应温度并不严格，通常在冷却至温热条件下进行。

方法(11)

将化合物(I_o) 或其盐与化合物(XX) 或其盐反应，可制备化合物(I_p) 或其盐。

反应通常在溶剂中进行，所述溶剂包括：例如苯，N,N-二甲基甲酰胺，四氢呋喃，甲苯，二氯甲烷，二氯乙烷，氯仿，乙醚或对反应无不良影响的其它任何溶剂。

反应温度不严格，通常在冷却至温热条件下进行反应。

方法(12)

将化合物(I_p) 或其盐与化合物(XXI) 或其盐反应，可制备化合物(I_q) 或其盐。

反应通常在溶剂中进行，所述溶剂包括：例如苯，N,N-二甲基甲酰胺，四氢呋喃，甲苯，二氯甲烷，二氯乙烷，氯仿，乙醚或对反应无不良影响的其它任何溶剂。

反应温度不严格，通常在冷却至温热条件下进行反应。

方法(13)

将化合物(I_q) 或其盐氧化，可制备化合物(I_r) 或其盐。

用能将N-酰基取代的二氢吡啶氧化成吡啶的常规方法进行氧化反应。适宜的氧化剂是硫，氧，碱金属烷氧化物（如叔丁醇钾等），等

等。

反应通常在常规溶剂中进行，溶剂包括：例如，水，醇（如甲醇，乙醇，异丙醇，叔丁醇等），四氢呋喃，二噁烷，二氯甲烷，氯仿，N,N-二甲基乙酰胺，N,N-二甲基甲酰胺，苯烷，四氢化苯或对反应无不良影响的任何其它有机溶剂。

在上述溶剂中，可采用亲水溶剂与水的混合物。

反应温度并不严格，通常在温热至加热条件下进行反应。

方法(14)

将化合物(1k)或其亚氨基反应活性衍生物或其盐经酰化反应，可制备化合物(1l)或其盐。

本酰化反应中用的适宜酰化剂可包括下式化合物或其反应活性衍生物或其盐：



式中 R_C^{12} 是酰基。

适宜的化合物(1k)的亚氨基反应活性衍生物可包括：化合物(1k)与甲硅烷基化合物[如N,O-二(三甲基甲硅烷基)乙酰胺，N-三甲基甲硅烷基乙酰胺等]反应生成的甲硅烷基衍生物，化合物(1k)与三氯化磷或光气等反应生成的衍生物。

化合物(XXXVI)的适宜的反应活性衍生物可包括酰卤，酸酐，活化的酰胺，活化的酯，异氰酸酯等。适宜的实例可以是酰氯，酰基叠氮化物；与下述的酸形成的混酸酐，所述酸是：例如，取代的磷酸（如二烷基磷酸，苯基磷酸，二苯基磷酸，二苄基磷酸，卤化磷酸等），二烷基亚磷酸，亚硫酸，硫代硫酸，烷磺酸（如甲磺酸，乙磺酸等），硫酸，烷基碳酸，脂肪族羧酸（如特戊酸，戊酸，异戊酸，2-乙基丁酸或三氯乙酸等）或芳羧酸（如苯甲酸等）；对称的酸酐；用咪唑、4-取代咪唑、二甲基吡唑、三唑或四唑活化的酰胺；活化

的酯(如氰甲酯, 甲氧基甲酯, 二甲亚氨基甲酯[$(\text{CH}_3)_2 \text{N}^+=\text{CH}-$], 乙烯酯, 炔丙酯, 对硝基苯酯, 2, 4-二硝基苯酯, 三氯苯酯, 五氯苯酯, 甲磺酰基苯酯, 苯基重氮基苯酯, 苯硫酯, 对硝基苯硫酯, 对甲苯硫酯, 羧基甲硫酯, 吡喃酯, 吡啶酯, 哌啶酯, 8-喹啉基硫酯等); 或与N-羟基化合物(例如N,N-二甲基羟胺, 1-羟基-2-(1H)-吡啶酮, N-羟基琥珀酰亚胺, N-羟基苯并三唑, N-羟基酞酰亚胺, 1-羧基-6-氯-1H-苯并三唑等)形成的酯; 取代或未取代的芳基异氰酸酯; 取代或未取代芳基异硫氰酸酯等。根据所用的化合物(XXXVI)的种类任意选择上述的反应活性衍生物。

反应通常在常规溶剂中进行, 所述溶剂包括: 例如, 水, 丙酮, 二噁烷, 乙腈, 氯仿, 二氯甲烷, 二氯乙烷, 四氢呋喃, 乙酸乙酯, N,N-二甲基甲酰胺, 吡啶, 或对反应无不良影响的任何其它有机溶剂。也可用上述溶剂与水的混合物。

当反应中用化合物(XXXVI)的游离酸形式或其盐的形式时, 反应最好在常规缩合剂存在下进行, 所述缩合剂包括: 例如, N,N'-环己基碳化二亚胺; N-环己基-N'-吗啉代乙基碳化二亚胺; N-环己基-N'-(4-二乙氨基环己基)碳化二亚胺; N,N'-二乙基碳化二亚胺, N,N'-二异丙基碳化二亚胺; N-乙基-N'-(3-二甲氨基丙基)碳化二亚胺; N,N'-羧基二(2-甲基咪唑); 戊撑烯酮-N-环己基亚胺, 二苯基烯酮-N-环己基亚胺; 乙氧基乙炔; 1-烷氧基-1-氯乙烯; 亚磷酸三烷基酯, 聚磷酸乙酯; 聚磷酸异丙酯; 三氯氧磷(磷酸酐); 三氯化磷, 亚硫酸酐; 草酰氯; 三苯基膦; 2-乙基-1-羟基苯并异噁唑/盐; 2-乙基-5-(间-磺苯基)异噁唑/氢氧化物分子内盐; 1-(对氯苯磺酰氧基)-6-氯-1H-苯并三唑; 由N,N-二甲基甲酰胺与亚硫酸酐或光气或三氯氧磷等反应制造的所谓Vismeyer试剂; 等等。

反应可在有机或无机碱存在下进行，所述碱的实例包括：例如，碱金属碳酸氢盐，三(低级)烷基胺(如三甲胺，三乙胺等)，吡啶，N-(低级)烷基吗啉，N,N-二(低级)烷基苄胺等。反应温度并不重要，通常在冷却至加热条件下进行反应。

方法(15)

将化合物(IIa)或其盐与化合物(XXVIII)或其盐反应，可制备化合物(IV)或其盐。

反应通常在溶剂中进行，所述溶剂包括：例如水，醇(如甲醇，乙醇等)，苯，N,N-二甲基甲酰胺，四氢呋喃，甲苯，二氯甲烷，二氯乙烷，氯仿，二噁烷，乙醚或对反应无不良影响的其它任何溶剂。也可采用上述溶剂与水的混合物。

反应温度不严格，通常在温热至加热条件下进行反应。

反应通常在酸(包括Lewis酸)存在下进行。适宜的酸可包括：有机酸(如甲酸，乙酸，丙酸，三氯乙酸，三氟乙酸等)；无机酸(如盐酸，氢溴酸，硫酸，氯化氢，溴化氢)；卤化锌(如氯化锌，溴化锌等)，等等。

当酸和/或原料化合物是液体时，它们可用作溶剂。

方法(16)

将化合物(IIa)或其盐与化合物(XXIX)或其盐反应，可制备化合物(IV)或其盐。

反应通常在溶剂中进行，所述溶剂包括：例如水，醇(如甲醇，乙醇等)，苯，N,N-二甲基甲酰胺，四氢呋喃，甲苯，二氯甲烷，二氯乙烷，氯仿，乙醚或对反应无不良影响的其它任何溶剂。

反应温度不严格，通常在温热至加热条件下进行反应。

当原料化合物是液体时，可用作溶剂。

方法(17)

将化合物(IIa)或其盐与化合物(XXX)或其盐反应,可制备化合物(Iv)或其盐。

反应通常在溶剂中进行,所述溶剂包括:例如水,醇(如甲醇,乙醇等),苯,N,N-二甲基甲酰胺,四氢呋喃,甲苯,二氯甲烷,二氯乙烷,氯仿,乙醚或对反应无不良影响的其它任何溶剂。

反应温度不严格,通常在温热至加热条件下进行反应。

方法(18)

将化合物(IIa)或其盐与化合物(XXXI)或其盐反应,可制备化合物(Ix)或其盐。

反应通常在溶剂中进行,所述溶剂包括:例如水,醇(如甲醇,乙醇等),苯,N,N-二甲基甲酰胺,四氢呋喃,甲苯,二氯甲烷,二氯乙烷,氯仿,二噁烷,乙醚或对反应无不良影响的其它任何溶剂。也可采用上述常规溶剂与水的混合物。

反应温度不严格,通常在温热至加热条件下进行反应。

反应通常在酸(包括Lewis酸)存在下进行。适宜的酸可包括:有机酸(如甲酸,乙酸,丙酸,三氯乙酸,三氟乙酸等);无机酸(如盐酸,氢溴酸,硫酸,氯化氢,溴化氢);卤化锌(如氯化锌,溴化锌等),等等。当酸和/或原料化合物是液体时,它们也可用作溶剂。

方法(19)

将化合物(II)或其盐与化合物(XXXII)或其盐反应,可制备化合物(Iy)或其盐。

此反应通常在溶剂中进行,所述溶剂包括:例如水,醇(如甲醇,乙醇等),苯,N,N-二甲基甲酰胺,四氢呋喃,甲苯,二氯甲烷,二氯乙烷,氯仿,二噁烷,乙醚或对反应无不良影响的任何其它溶剂。也可采用上述常见溶剂和水的混合物。

反应温度不严格,通常在冷却至加热条件下进行反应。

反应通常在酸(包括Lewis酸)存在下进行。适宜的酸可包括:有机酸(如甲酸,乙酸,丙酸,三氯乙酸,三氟乙酸等);无机酸(如盐酸,氢溴酸,硫酸,氯化氢,溴化氢);卤化锌(如氯化锌,溴化锌等),等等

当酸和/或原料化合物是液体时,它们可用作溶剂。

方法(20)

将化合物(II)式其盐与化合物(XXXIII)或其盐反应,可制备化合物(Iz)或其盐。

此反应通常在溶剂中进行,所述溶剂包括:例如水,醇(如甲醇,乙醇等),苯,N,N-二甲基甲酰胺,四氢呋喃,甲苯,二氯甲烷,

二氯乙烷,氯仿,二噁烷,乙醚或对反应无不良影响的其它任何溶剂。也可采用上述常规溶剂与水的混合物。

反应温度不严格,通常在温热至加热条件下进行反应。

反应通常在酸(包括Lewis酸)存在下进行。

适宜的酸可包括:有机酸(如甲酸,乙酸,丙酸,三氯乙酸,三氟乙酸等),无机酸(如盐酸,氢溴酸,硫酸,氯化氢,溴化氢);卤化锌(如氯化锌,溴化锌等),等等。

当酸和/或原料化合物是液体时,它们可用作溶剂。

方法(21)

将化合物(IIa)式其盐与化合物(XXXIV)或其盐反应,可制备化合物(Ij)或其盐。

此反应通常在溶剂中进行,所述溶剂包括:例如水,醇(如甲醇,乙醇等),苯,N,N-二甲基甲酰胺,四氢呋喃,甲苯,二氯甲烷,

二氯乙烷,氯仿,二噁烷,乙醚或对反应无不良影响的其它任何溶剂。也可采用上述常规溶剂与水的混合物。

反应温度不严格,通常在温热至加热条件下进行反应。

反应通常在酸(包括Lewis酸)存在下进行。

适宜的酸可包括: 有机酸(如甲酸, 乙酸, 丙酸, 三氯乙酸, 三氟乙酸等), 无机酸(如盐酸, 氢溴酸, 硫酸, 氯化氢, 溴化氢); 卤化锌(如氯化锌, 溴化锌等), 等等。

当酸和/或原料化合物是液体时, 它们可用作溶剂。

方法(22)

将化合物(II) 或其盐与化合物(XXXV) 或其盐反应, 可制备化合物(Is) 或其盐。 此反应通常在溶剂中进行, 所述溶剂包括: 例如水, 醇(如甲醇, 乙醇, 异丙醇等), 苯, N,N- 二甲基甲酰胺, 四氢呋喃, 甲烷, 二氯甲烷, 二氯乙烷, 氯仿, 二噁烷, 乙醚或对反应无不良影响的其它任何溶剂。也可采用上述常规溶剂与水的混合物。

反应温度不严格, 通常在温热至加热条件下进行反应。

反应通常在酸(包括Lewis 酸) 存在下进行。

适宜的酸可包括: 有机酸(如甲酸, 乙酸, 丙酸, 三氯乙酸, 三氟乙酸等), 无机酸(如盐酸, 氢溴酸, 硫酸, 氯化氢, 溴化氢); 卤化锌(如氯化锌, 溴化锌等), 等等。

当酸和/或原料化合物是液体时, 它们可用作溶剂。

方法(A)

将化合物(V) 或其盐与化合物(VI) 或其盐反应, 可制备化合物(VII) 或其盐。

此反应按制备1 所述方法或类似方法进行。

方法(B)

将化合物(VII) 或其盐与化合物(VIII) 或其盐反应, 可制备化合物(IX) 或其盐。

此反应按制备2 描述的方法或类似方法进行。

方法(C)

将化合物(IX) 或其盐经O-N键裂解反应, 可制备化合物(X) 或其盐。

此反应按制备4 所述方法或类似方法进行。

方法(D) - ①

将化合物(X) 或其盐经卤代反应, 可制备化合物(XI) 或其盐。

采用常规的卤化剂, 例如卤素(如氯、溴等) , 三卤化磷(如三溴化磷, 二氯化磷等) , 五卤化磷(如五氯化磷, 五溴化磷等) , 三氯氧磷(如磷酰三氯, 磷酰一氯等) , 亚硫酸卤(如亚硫酸氯, 亚硫酸溴等) , 草酰卤(如草酰氯, 草酰溴等) 等, 进行上述的卤代反应。

此反应通常在溶剂中进行, 所述溶剂包括: 例如水, 醇(如甲醇, 乙醇, 异丙醇等) , 苯, 二噁烷, N, N- 二甲基甲酰胺, 四氢呋喃, 二氯甲烷, 二氯乙烷, 氯仿, 乙醚或对反应无不良影响的其它任何溶剂。

反应温度不严格, 通常在冷却至加热条件下进行反应。

方法(D) - ②

将化合物(XI) 或其盐与化合物(XII) 或其盐反应, 可制备化合物(IIa) 或其盐。

此反应通常在溶剂中进行, 所述溶剂包括: 例如水, 醇(如甲醇, 乙醇等) , 苯, N, N- 二甲基甲酰胺, 四氢呋喃, 甲苯, 二氯甲烷, 二氯乙烷, 氯仿, 乙醚或对反应无不良影响的其它任何溶剂。

反应温度不严格, 通常在温热至加热条件下进行反应。

方法(E)

将化合物(XXII) 或其盐与化合物(XXIII) 或其盐反应, 可制备化合物(X) 或其盐。

此反应通常在溶剂中进行, 所述溶剂包括: 例如水, 醇(如甲醇, 乙醇等) , 苯, N, N- 二甲基甲酰胺, 四氢呋喃, 甲苯, 二氯甲烷, 二氯乙烷, 氯仿, 二噁烷, 乙醚或对反应无不良影响的其它任何溶剂

。也可采用上述常规溶剂与水的混合物。

反应温度不严格，通常在温热至加热条件下进行反应。

反应通常在无机或有机碱存在下进行，所述碱包括：例如碱金属（如钠，钾等），碱金属氢氧化物（如氢氧化钠，氢氧化钾等），碱金属碳酸氢盐（如碳酸氢钠，碳酸氢钾等），碱金属碳酸盐（如碳酸钠，碳酸钾等），三（低级）烷基胺（如三甲胺，三乙胺，二异丙基乙胺等），碱金属氢化物（如氢化钠等），碱金属（低级）烷氧化物（如甲醇钠，乙醇钠等），吡啶，二甲基吡啶，甲基吡啶，二甲氨基吡啶，N-（低级）烷基吗啉，N,N-二（低级）烷基苄胺，N,N-二（低级）烷基苯胺等。

当碱和/或原料化合物是液体时，它们也可作溶剂。

方法(F)

将化合物(X)或其盐与化合物(XII)或其盐反应，可制备化合物(IIa)或其盐。

此反应通常在下述溶剂中进行：例如，苯，N,N-二甲基甲酰胺，四氢呋喃，甲苯，二氯甲烷，二氯乙烷，氯仿，二噁烷，乙醚，或对反应无不良影响的其它任何溶剂。

反应温度并不严格，通常在温热至加热条件下进行。

反应通常在酸（包括Lewis酸）存在下进行。适宜的酸可包括：有机酸（如甲酸，乙酸，丙酸，三氯乙酸，三氟乙酸等），无机酸（如盐酸，氢溴酸，硫酸，氯化氢，溴化氢）；卤化锌（如氯化锌，溴化锌等），等等。

当酸和/或原料化合物是液体时，它们也可用作溶剂。

方法(G)

将化合物(II)或其盐与化合物(XIIV)或其盐反应，可制备化合物(XIII)或其盐。

此反应通常在溶剂中进行，所述溶剂包括：例如水，醇（如甲醇，乙醇等），苯，N,N-二甲基甲醇胺，四氢呋喃，甲苯，二氯甲烷，二氯乙烷，氯仿，乙醚或对反应无不良影响的其它任何溶剂。

反应温度不严格，通常在冷却至温热条件下进行反应。

方法(H)

将化合物(XXV) 或其盐与化合物(XXVI) 或其盐反应，可制备化合物(XV) 或其盐。

反应通常在溶剂中进行，所述溶剂包括：例如，苯，四氢呋喃，甲苯，二氯甲烷，二氯乙烷，氯仿，乙醚或对反应无不良影响的任何其它溶剂。

反应温度并不重要，通常在冷却至加热条件下进行反应。

反应也可在无机或有机强碱（例如，碱金属如钠等；碱金属氢化物如氢化钠等）存在下进行。

当碱和/或原料化合物是液体时，它们可用作溶剂。

方法(I)

将化合物(IIa) 或其盐经重氮化反应，可制备化合物(XVI) 或其盐。

反应的实施通常采用常规的重氮化试剂，例如：碱金属亚硝酸盐（如亚硝酸钠等）和无机酸（如盐酸，氢溴酸，硝酸，硫酸等）的结合；亚硝酸异戊酯和有机酸（如乙酸，苯甲酸等）的结合。

反应通常在溶剂中进行，所述溶剂包括：例如水，醇（如甲醇，乙醇等），苯，N,N-二甲基甲醇胺，四氢呋喃，甲苯，二氯甲烷，二氯乙烷，氯仿，乙醚或对反应无不良影响的其它任何溶剂。

反应温度不严格，通常在冷却条件下进行反应。

方法(J)

将化合物(II) 或其盐与化合物(XVIII) 或其盐反应，可制备

化合物(XXVIIa) 或其盐。

此反应通常在溶剂中进行，所述溶剂包括：例如水，醇(如甲醇，乙醇等) ，苯，N, N- 二甲基甲醇胺，四氢呋喃，甲苯，二氯甲烷，二氯乙烷，氯仿，二噁烷，乙醚或对反应无不良影响的其它任何溶剂。也可用上述常规溶剂与水的混合物。

反应温度不严格，通常在冷却至加热条件下进行反应。

反应通常在无机或有机碱存在下进行，所述碱包括：例如碱金属(如钠，钾等) ，碱金属氢氧化物(如氢氧化钠，氢氧化钾等) ，碱金属碳酸氢盐(如碳酸氢钠，碳酸氢钾等) ，碱金属碳酸盐(如碳酸钠，碳酸钾等) ，三(低级) 烷基胺(如三甲胺，三乙胺，二异丙基乙胺等) ，碱金属氢化物(如氢化钠等) ，碱金属(低级) 烷氧化物(如甲醇钠，乙醇钠等) ，吡啶，二甲基吡啶，甲基吡啶，二甲氨基吡啶，N-(低级) 烷基吗啉，N, N- 二(低级) 烷基苄胺，N, N- 二(低级) 烷基苯胺等。

当碱和/或原料化合物是液体时，它们也可作溶剂。

在方法(1) 至(22) 和(A) 至(J) 中的目标化合物和原料化合物的适宜盐可归类于化合物(1) 所列举的那些盐中。

本发明的新的吡唑衍生物(1) 及其药学上可接受的盐对白细胞介素- 1(IL-1) 和癌坏死因子(TNF) 的产生具有强的抑制活性，因此，可用作白细胞介素- 1(IL-1) 和癌坏死因子(TNF) 产生的抑制剂。

于是，新的吡唑衍生物(1) 及其药学上可接受的盐可用于防治 IL-1 和 TNF 有关的疾病，例如：慢性炎症(如类风湿性关节炎，骨关节炎等) ，骨质疏松症，移植排异反应，气喘，内毒素休克，特异的自体免疫疾病[例如：类风湿性脊椎炎，自体免疫血液学疾病(如溶血性贫血，再生障碍性贫血，纯红细胞性贫血，自发性血小板减少等

), 红斑狼疮, 多发性软骨炎, 硬皮病, Wegener肉芽肿, 皮肤肌炎, 慢性活动性肝炎, 重症肌无力, 牛皮癣, 自发的口炎性腹泻, 自体免疫肠炎病(如溃疡性大肠炎, 壳罗恩氏病等), 内分泌眼病, 格雷夫斯氏病, 肉样瘤病, 多发性硬化, 原发的胆汁性肝硬变, 早期糖尿病(糖尿病I型), Reiter氏综合症, 非感染眼色素层炎, 自体免疫角膜炎(如干性角膜结膜炎, 春天性角膜结膜炎等), 间质性肺纤维化, 牛皮癣性关节炎, 肾小球性肾炎{如肾病综合症(如自发性肾病综合症, 微变化肾病等)}], 癌血症, 爱滋病恶病质等。

为了表明本发明的吡唑衍生物(1)及其药学上可接受盐的有用性, 下面解释吡唑衍生物(1)的代表化合物的药理学试验数据。

下述试验中“实施例2-(1)”表示在实施例2-(1)中制备的化合物。

(a) 对白细胞介素-1(IL-1)产生的抑制活性。

1. 试验方法

在润湿的5%二氧化碳环境中, 在适宜稀释的试验化合物存在或不存在下, 于37℃用细菌的脂多糖刺激纯化的人末梢血单细胞($1 \mu\text{g}/10^4$ 细胞)2天。培养的上清液供IL-1 ELISA测定。

将试验化合物溶于无水DMSO(二甲基亚砷)中配成10mM备用溶液, 然后在无RPMI 1640血清中稀释。

采用层叠技术, 通过商购的ELISA试剂(Ohtsuka assay, Japan)定量IL-1的浓度。检测IL-1 β 的敏感浓度是20Pg/ml。

通过剂量反应数据的回归分析, 计算出产生50%抑制的抑制浓度(IC₅₀)。

2. 试验结果

试验化合物	IC ₅₀ (M)
实施例2-(1)	3.8×10^{-8}

(b) 对癌坏死因子(TNF) 产生的抑制活性

1. 试验方法

在润湿的5%二氧化碳环境中, 在适宜稀释的试验化合物存在或不存在下, 于37℃用细菌的脂多糖刺激纯化的人末梢血单细胞($1 \mu\text{g} / 10^4$ 细胞) 2天。培养的上清液供TNF ELISA测定。

采用层叠技术, 通过商购的ELISA试剂(Endogen, Inc. U.S.A.) 定量TNF的浓度。检测TNF的敏感浓度是 $12 \text{Pg} / \text{ml}$ 。

通过剂量反应数据的回归分析, 计算出产生50%抑制的抑制浓度(IC_{50}) 。

2. 试验结果

试验化合物	IC_{50} (M)
实施例2-(1)	1.16×10^{-2}

就治疗给药而言, 本发明的目标化合物(1) 及其药学上可接受的盐以常规的药物制剂形式使用, 药物制剂中含有通常药学上可接受载体, 例如适合于口服、非肠道给药或外用的有机或无机固体或液体赋形剂。药物制剂可以是固体形式(如颗粒剂, 胶囊, 片剂, 糖衣片或栓剂) 或液体形式(如供注射、口服或滴眼的溶液、混悬液或乳化液等) 。必要时, 上述制剂中可包括辅助物质, 例如稳定剂、润湿剂或乳化剂、缓冲剂或其它常用的添加剂。

通常以单元剂量形式给予活性成分, 剂量为每天 $0.001-500 \text{mg} / \text{kg}$ 体重, 优选 $0.01-10 \text{mg} / \text{Kg}$ 体重, 分1至4次给药。然而根据病人的年令、体重和病情及给药方法, 可增加或降低上述剂量。

目标化合物(1) 优选实施例如下

R' 是可含有1至3个取代基的芳基, 所述取代基选自: 低级烷基, 低级烷氧基, 低级链烯基, 低级炔基, -(或二或三) 卤代(低级) 烷基, 卤素, 羧基, 保护的羧基, 羟基, 保护的羟基, 芳基, 芳(低

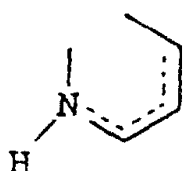
级) 烷基, 羧基(低级) 烷基, 保护的羧基(低级) 烷基, 氨基, 保护的氨基, 二(低级) 烷基氨基, 羟基(低级) 烷基, 保护的羟基(低级) 烷基, 硝基, 酰基, 氰基, 巯基, 低级烷硫基, 低级烷基亚磺酰基, 低级烷基磺酰基和亚氨基; [更优选含有1 至3 个取代基的苯基, 所述取代基选自: 低级烷基, 低级烷氧基, 低级链烯基, 低级炔基, 一(或二或三) 卤代(低级) 烷基, 卤素, 羧基, 保护的羧基, 羟基, 保护的羟基, 芳基, 芳(低级) 烷基, 羧基(低级) 烷基, 保护的羧基(低级) 烷基, 氨基, 保护的氨基, 二(低级) 烷基氨基, 羟基(低级) 烷基, 保护的羟基(低级) 烷基, 硝基, 酰基, 氰基, 巯基, 低级烷硫基, 低级烷基亚磺酰基, 低级烷基磺酰基, 和亚氨基; 最优选卤代苯基, 低级烷硫基苯基, 低级烷基亚磺酰基苯基或低级烷基磺酰基苯基] , 含1 至4 个氮原子并可带有1 至3 个取代基的不饱和3 至8 元杂环基团; [更优选含1 至2 个氮原子的不饱和5 至6 元杂环基团, 最优选吡啶基] ;

R^2 是可含有1 至3 个取代基的芳基, 所述取代基选自: 低级烷基, 低级烷氧基, 低级链烯基, 低级炔基, 一(或二或三) 卤代(低级) 烷基, 卤素, 羧基, 保护的羧基, 羟基, 保护的羟基, 芳基, 芳(低级) 烷基, 羧基(低级) 烷基, 保护的羧基(低级) 烷基, 氨基, 保护的氨基, 二(低级) 烷基氨基, 羟基(低级) 烷基, 保护的羟基(低级) 烷基, 硝基, 酰基, 氰基, 巯基, 低级烷硫基, 低级烷基亚磺酰基, 低级烷基磺酰基和亚氨基; [更优选含有1 至3 个取代基的苯基, 所述取代基选自: 低级烷基, 低级烷氧基, 低级链烯基, 低级炔基, 一(或二或三) 卤代(低级) 烷基, 卤素, 羧基, 保护的羧基, 羟基, 保护的羟基, 芳基, 芳(低级) 烷基, 羧基(低级) 烷基, 保护的羧基(低级) 烷基, 氨基, 保护的氨基, 二(低级) 烷基氨基, 羟基(低级) 烷基, 保护的羟基(低级) 烷基, 硝基

，酰基，氰基，巯基，低级烷硫基，低级烷基亚磺酰基，低级烷基磺酰基，和亚氨基；最优选卤代苯基]；或者含1至4个氮原子并可带有1至3个取代基的3至8元不饱和杂环基团，所述取代基选自：低级烷基，低级烷氧基，低级链烯基，低级炔基，一(或二或三)卤代(低级)烷基，卤素，羧基，保护的羧基，羟基，保护的羟基，芳基，芳(低级)烷基，羧基(低级)烷基，保护的羧基(低级)烷基，氨基，保护的氨基，二(低级)烷基氨基，羟基(低级)烷基，保护的羟基(低级)烷基，硝基，酰基，氰基，巯基，低级烷硫基，低级烷基亚磺酰基，低级烷基磺酰基和亚氨基；[更优选含1至2个氮原子并可带有1至2个取代基的5至6元不饱和杂环基团，所述取代基选自：低级烷基，低级烷氧基，低级链烯基，低级炔基，一(或二或三)卤代(低级)烷基，卤素，羧基，保护的羧基，羟基，保护的羟基，芳基，芳(低级)烷基，羧基(低级)烷基，保护的羧基(低级)烷基，氨基，保护的氨基，二(低级)烷基氨基，羟基(低级)烷基，保护的羟基(低级)烷基，硝基，低级烷酰基，氰基，巯基，低级烷硫基，低级烷基亚磺酰基，低级烷基磺酰基和亚氨基；最优选可带有卤素或低级烷基的吡啶基，嘧啶基，或可带有低级烷酰基和低级烷基的二氢吡啶基]；

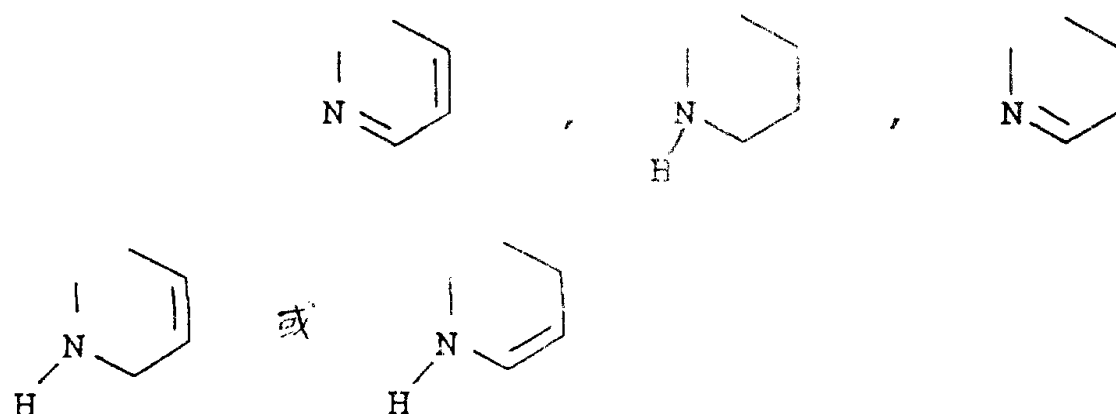
Y 选自

下式的二价基团



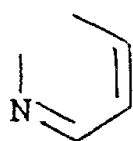
(-----表示单键或双键)，该基团可带有1至6(更优选1至3)个取代基，所述取代基选自：低级烷基，低级烷氧基，低级链烯基，低级炔基，一(或二或三)卤代(低级)烷基，卤素，羧基

，保护的羧基，羟基，保护的羟基，芳基，芳(低级)烷基，羧基(低级)烷基，保护的羧基(低级)烷基，硝基，氨基，保护的氨基，二(低级)烷基氨基，羟基(低级)烷基，保护的羟基(低级)烷基，酰基，氰基，巯基，低级烷硫基，亚氨基和氧代；
[更优选下列各式的二价基团



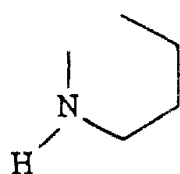
每个基团可带有1至3个取代基，所述取代基选自：苯基，氨基，酰氨基，羟基，酰氧基，氰基，低级烷基，低级烷酰基，氧代，羧基和低级烷氧基羰基；最优选：

下式的二价基团

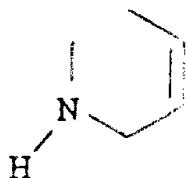


该基团可带有1或2个取代基，所述取代基选自：苯基，氨基，酰氨基，羟基，酰氧基和氰基，

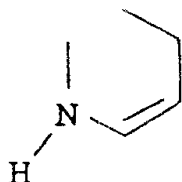
下式的二价基团



该基团可带有1或2个取代基，所述取代基选自：低级烷基，
低级烷酰基，低级烷氧基羰基和氧代，
可带有氧代的下式二价基团

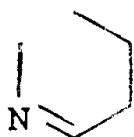


下式的二价基团



该基团可带有1或2个取代基，所述取代基选自：低级烷基，
氧代，羧基和保护的羧基，或

下式的二价基团



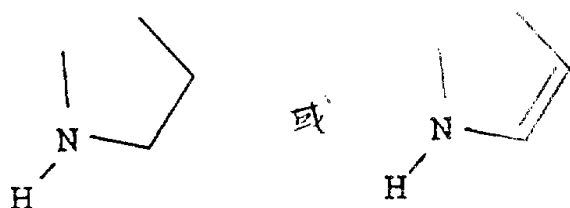
该基团可带有1至3个低级烷基]；

下式的二价基团



(式中——表示单键或双键)，该基团可带有1或2个取代基，所述

取代基选自：低级烷基，低级烷氧基，低级链烯基，低级炔基，一（或二或三）卤代（低级）烷基，卤素，羧基，保护的羧基，羟基，保护的羟基，可带有适宜取代基的芳基，芳（低级）烷基，羧基（低级）烷基，保护的羧基（低级）烷基，硝基，氨基，保护的氨基，二（低级）烷基氨基，羟基（低级）烷基，保护的羟基（低级）烷基，酰基，氰基，巯基，低级烷硫基，亚氨基和氧代；[更优选的是下式的二价基团

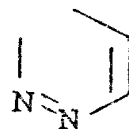


上式每个二价基团可带有1或2个取代基，所述取代基选自氧代和可带有卤素的苯基]；

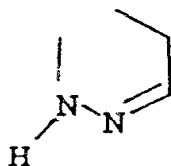
下式的二价基团



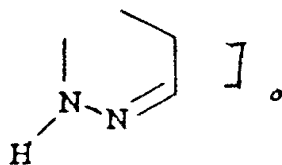
所述基团可带有1或2个取代基，选自：低级烷基，低级烷氧基，低级链烯基，低级炔基，一（或二或三）卤代（低级）烷基，卤素，羧基，保护的羧基，羟基，保护的羟基，芳基，芳（低级）烷基，羧基（低级）烷基，保护的羧基（低级）烷基，硝基，氨基，保护的氨基，二（低级）烷基氨基，羟基（低级）烷基，保护的羟基（低级）烷基，酰基，氰基，巯基，低级烷硫基，亚氨基和氧代；[更优选下式的二价基团。



该基团可带有1或2个取代基，选自低级烷基和苯基]；和下式的二价基团



该基团可带有1至4（更优选1或2）个取代基，选自：低级烷基，低级烷氧基，低级链烯基，低级炔基，一（或二或三）卤代（低级）烷基，卤素，羧基，保护的羧基，羟基，保护的羟基，芳基，芳（低级）烷基，羧基（低级）烷基，保护的羧基（低级）烷基，硝基，氨基，保护的氨基，二（低级）烷基氨基，羟基（低级）烷基，保护的羟基（低级）烷基，酰基，氰基，巯基，低级烷硫基，亚氨基和氧代；[更优选可带有低级烷基的下式的二价基团



给出下述制备和实施例，更详细解释本发明。

制备1

充氮下，将1-（4-氟苯基）-2-（吡啶-4-基）-乙烷-1-酮（5.12g）和N,N-二甲基甲酰胺二甲基乙缩醛（16ml）的混合物于100℃搅拌3h，冷却，真空浓缩，残余物于异丙醚中结晶，得3-二

甲氨基-1-(4-氟苯基)-2-(吡啶-4-基)-2-丙烯-1-酮
(6.15g)

NMR (CDCl_3 , δ) : 2.82 (6H, s), 6.99 (2H, t, $J=9\text{Hz}$),
7.03 (2H, d, $J=6\text{Hz}$), 7.35-7.55 (3H, m),
8.48 (2H, br)

制备2

将3-二甲氨基-1-(4-氟苯基)-2-(吡啶-4-基)-2-丙烯-1-酮(6.15g)、盐酸羟胺(4.75g)和无水乙醇(40ml)的混合物回流20分钟,冷却,真空浓缩,残余物溶于稀盐酸中,用饱和的碳酸氢钠水溶液处理,过滤出沉淀,水洗,干燥,得5-(4-氟苯基)-4-(吡啶-4-基)异噁唑(5.35g)。

mp : 95-97°C

NMR (CDCl_3 , δ) : 7.15 (2H, t, $J=9\text{Hz}$), 7.37 (2H, d, $J=6\text{Hz}$), 7.61 (2H, dd, $J=5\text{Hz}$ and 9Hz), 8.46 (1H, s), 8.67 (2H, d, $J=6\text{Hz}$)

制备3

按类似于制备1和2的方法制得下述化合物。

5-(4-氟苯基)-4-(嘧啶-4-基)异噁唑

mp : 125-126°C

NMR (CDCl_3 , δ) : 7.22 (2H, t, $J=9\text{Hz}$), 7.40 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.83 (2H, dd, $J=5\text{Hz}$ and 9Hz), 8.69 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 8.80 (1H, s), 9.26 (1H, s)

制备4

(1) 将5-(4-氟苯基)-4-(吡啶-4-基)-异噁唑(5.35g) 混悬于1N NaOH水溶液(50ml) 中, 于60℃搅拌1h, 冷却, 用浓盐酸调PH至6, 收集分离出的固体, 水洗, 干燥, 得3-(4-氟苯基)-4-氧代-2-(吡啶-4-基) 丙腈(5.27g)

mp : 222-225°C

NMR ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$, δ) : 7.11 (2H, t, $J=9\text{Hz}$), 7.77 (2H, dd, $J=5\text{Hz}$ and 9Hz), 7.82 (2H, d, $J=6\text{Hz}$), 8.21 (2H, d, $J=6\text{Hz}$)

按类似于制备4-(1) 的方法制得下述化合物。

(2) 3-(4-氟苯基)-3-氧代-(2-嘧啶-4-基) 丙腈

mp : 208-210°C

NMR ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$, δ) : 7.18 (2H, t, $J=9\text{Hz}$), 7.42 (1H, d, $J=6\text{Hz}$), 7.93 (2H, dd, $J=5\text{Hz}$ and 9Hz), 8.45 (1H, d, $J=6\text{Hz}$), 8.68 (1H, s)

制备5

(1) 将3-(4-氟苯基)-3-氧代-2-(吡啶-4-基) 丙腈(240mg) 的磷酰三氯(3ml) 溶液于100℃搅拌15分钟, 减压蒸发, 向残余物中加入甲苯, 真空浓缩, 残余物溶于乙醇(2ml), 加入胍一水合物(150mg), 回流3h, 冷却, 倒入饱和的碳酸氢钠水溶液中, 分离出的油用乙醇和二氯甲烷的混合物(2:8) 提取, 用水洗提取液, 干燥, 真空浓缩, 残余物于甲醇中结晶, 得5-氨基-3-(4-氟苯基)-4-(吡啶-4-基) 吡唑(110mg)。

mp : >250°C

NMR ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$, δ) : 7.08 (2H, t, $J=9\text{Hz}$), 7.23 (2H, d, $J=6\text{Hz}$), 7.33 (2H, dd, $J=5\text{Hz}$ and 9Hz), 8.42 (2H, d, $J=6\text{Hz}$)

按类似于制备5-(1)的方法制得下述化合物。

(2) 5-氨基-3-(4-氟苯基)-4-(嘧啶-4-基)吡唑

mp : 240-242°C

NMR ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$, δ) : 6.81 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.19 (2H, t, $J=9\text{Hz}$), 7.48 (2H, dd, $J=5\text{Hz}$ and 9Hz), 8.23 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 8.99 (1H, s)

制备6

按类似于制备1的方法制得下述化合物。

3-二甲氨基-1-(4-氟苯基)-2-(3-甲基吡啶-4-基)-2-丙烯-1-酮

mp : 80-81°C

NMR (CDCl_3 , δ) : 2.16 (3H, s), 2.19 (6H, s), 7.01 (2H, t, $J=9\text{Hz}$), 7.10 (1H, d, $J=6\text{Hz}$), 7.38 (1H, s), 7.49 (2H, dd, $J=5\text{Hz}$, 9Hz), 8.39 (1H, d, $J=6\text{Hz}$), 8.41 (1H, s)

制备7

按类似于制备2的方法制得下述化合物。

5-(4-氟苯基)-4-(3-甲基吡啶-4-基)-异噻唑

mp : 122-124°C

NMR (CDCl_3 , δ) : 2.18 (3H, s), 7.09 (2H, t, $J=9\text{Hz}$), 7.26 (1H, d, $J=6\text{Hz}$), 7.49 (2H, dd, $J=5\text{Hz}$, 9Hz), 8.30 (1H, s), 8.52 (1H, d, $J=6\text{Hz}$), 8.61 (1H, s)

制备8

按类似于制备1和2的方法制得下述化合物。

(1) 5-(4-甲硫基苯基)-4-(吡啶-4-基)异噁唑

mp : 108-109°C

NMR (CDCl₃, δ) : 2.52 (3H, s), 7.27 (2H, d, J=9Hz),
7.32 (2H, d, J=6Hz), 7.53 (2H, d, J=9Hz), 8.40
(1H, s), 8.64 (2H, d, J=6Hz)

(2) 5-(4-氟苯基)-4-(2-氟吡啶-4-基)异噁唑

mp : 111-112°C

NMR (CDCl₃, δ) : 6.95 (1H, s), 7.16 (2H, t, J=9Hz),
7.19 (1H, d, J=6Hz), 7.62 (2H, dd, J=5Hz, 9Hz),
8.27 (1H, d, J=6Hz), 8.45 (1H, s)

(3) 5-(4-氟苯基)-4-(吡啶-2-基)异噁唑

NMR (CDCl₃, δ) : 7.15 (2H, t, J=9Hz), 7.27 (1H, t,
J=7Hz), 7.49 (1H, d, J=7Hz), 7.69 (1H, t,
J=7Hz), 7.78 (2H, dd, J=5Hz, 9Hz), 8.67 (1H, s),
8.69 (1H, d, J=7Hz)

制备9

按类似于制备4-(1)的方法制得下述化合物。

(1) 3-(4-甲硫基苯基)-3-氧代-2-(吡啶-4-基)-

丙腈

mp : 234-235°C

NMR (CDCl₃ + CD₃OD, δ) : 2.49 (3H, s), 7.21 (2H, d,
J=9Hz), 7.62 (2H, d, J=9Hz), 7.80 (2H, d,
J=6Hz), 8.15 (2H, d, J=6Hz)

(2) 3-(4- 氟苯基) - 2-(2- 氟吡啶-4- 基) - 3- 氧代丙腈

mp : 131-136°C

NMR (CDCl₃ + CD₃OD, δ) : 7.18 (2H, t, J=9Hz),
7.52-7.74 (4H, m), 8.00 (1H, d, J=6Hz)

(3) 3-(4- 氟苯基) - 2-(3- 甲基吡啶-4- 基) - 3- 氧代丙腈

mp : 151-153°C

NMR (CDCl₃ + CD₃OD, δ) : 2.40 (3H, s), 7.08 (2H, t, J=9Hz), 7.71 (2H, dd, J=5Hz, 9Hz), 7.88 (1H, d, J=6Hz), 7.90 (1H, s), 8.19 (1H, d, J=6Hz)

(4) 3-(4- 氟苯基) - 3- 氧代-2-(吡啶-2- 基) 丙腈

mp : 203-205°C

NMR (CDCl₃, δ) : 7.00-7.20 (3H, m), 7.62 (1H, d, J=8Hz), 7.80-8.05 (4H, m)

制备10

按类似于制备5-(1) 的方法制得下述化合物。

(1) 5- 氨基-3-(4- 氟苯基) - 4-(2- 氟吡啶-4- 基)

吡唑

m. p. 237-239°C

NMR ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$, δ) : 6.89 (1H, br s), 7.03-7.18 (3H, m), 7.38 (2H, dd, $J=5\text{Hz}$, 9Hz), 8.05 (1H, d, $J=6\text{Hz}$)

(2) 5-氨基-3-(4-氟苯基)-4-(3-甲基吡啶-4-基)吡唑

mp : $>250^\circ\text{C}$

NMR ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$, δ) : 2.00 (3H, s), 6.95 (2H, t, $J=9\text{Hz}$), 7.10-7.30 (3H, m), 8.31 (1H, d, $J=6\text{Hz}$), 8.39 (1H, s)

(3) 5-氨基-3-(4-氟苯基)-4-(吡啶-2-基)吡唑

mp : $151-152^\circ\text{C}$

NMR (CDCl_3 , δ) : 6.60-7.15 (7H, m), 7.30-7.50 (3H, m), 8.53 (1H, d, $J=5\text{Hz}$)

(4) 5-氨基-3-(4-氟苯基)-4-(吡啶-3-基)吡唑

mp : $173-176^\circ\text{C}$

NMR ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$, δ) : 7.03 (2H, t, $J=9\text{Hz}$), 7.20-7.40 (3H, m), 7.62 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.40-8.50 (2H, m)

制备11

(1) 充氮下将钠(2.48g)溶于无水乙醇(37ml)中,加入4-氟苯乙腈(11.65g)和异烟酸乙酯(16.41ml),回流3h,冷却反应混合物并倒入水中。减压除去混合物中的乙醇,剩下的水溶液用乙醚洗,用稀盐酸中和,收集分离的固体,水洗,干燥,得2-(4-氟苯基

) - 3- 氧代- 3- (吡啶- 4- 基) 丙腈(16.43g) , m. p. 230-232 °C

NMR (CDCl₃ + CD₃OD, δ) : 7.12 (2H, t, J=9Hz),
7.68 (2H, d, J=6Hz), 7.84 (2H, dd, J=5Hz, 9Hz),
8.69 (2H, d, J=6Hz)

按类似于制备11- (1) 的方法, 制备了下述化合物。

(2) 3- (4- 氟苯基) - 3- 氧代- 2- (吡啶- 3- 基) 丙腈

mp : 240-245 °C

NMR (DMSO-d₆, δ) : 7.23 (2H, t, J=9Hz),
7.60-7.80 (3H, m), 8.30 (1H, d, J=5Hz),
8.48 (1H, d, J=8Hz), 9.63 (1H, s)

制备12

将2- (4- 氟苯基) - 3- 氧代- 3- (吡啶- 4- 基) 丙腈(10g) , 肼单水合物(2.4ml) , 乙酸(5.2ml) 和无水苯(100ml) 的混合物回流4h, 冷却, 用3N盐酸(80ml $\times$ 3) 提取, 提取液真空浓缩至100ml 体积, 用氨水中和, 收集分离的固体, 水洗, 干燥, 得5- 氨基- 4- (4- 氟苯基) - 3- (吡啶- 4- 基) 吡唑(2.02g)

mp : 116-118 °C

NMR (CDCl₃ + CD₃OD, δ) : 7.12 (2H, t, J=9Hz),
7.25 (2H, dd, J=5Hz, 9Hz), 7.38 (2H, d, J=6Hz),
8.46 (2H, d, J=6Hz)

制备13

在冰冷却下将草酰氯(2.74ml) 滴入3- (4- 甲硫基苯基) - 3- 氧代- 2- (吡啶- 4- 基) 丙腈(2.8g) 、N, N-二甲基甲酰胺(

0.42 ml) 和二氯甲烷(28 ml) 的混合物中, 室温下搅拌0.5 h, 真空浓缩, 残余物溶于乙醇(28 ml) 中, 加入腈-水合物(1.52 ml) , 回流2 h, 冷却, 收集分离出的固体, 用乙醇洗, 干燥, 得5-氨基-3-(4-甲硫基苯基)-4-(吡啶-4-基) 吡唑(1.576 g)

mp : >250°C

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 2.49 (3H, s), 4.60-4.90 (2H, br), 7.05-7.30 (6H, m), 8.41 (2H, d, J=6Hz)

制备14

冰冷却下将二(三甲基甲硅烷基) 酰胺锂的四氢呋喃溶液(1M, 1.6 L) 滴入4-甲基吡啶(74.4 g) 和4-氟苯甲酸乙酯(134.4 g) 的无水四氢呋喃(600 ml) 溶液中, 室温下搅拌0.5 h, 加入己烷(2.2 L) , 收集分离出的固体, 用乙烷洗, 干燥。将得到的固体溶于3N HCl (800 ml) 中, 用饱和的碳酸氢钠溶液中和, 收集分离出的固体, 水洗, 干燥, 得1-(4-氟苯基-2-(吡啶-4-基) 乙烷-1-酮(148 g) 。

mp : 93-94°C

NMR (CDCl₃, δ) : 4.28 (2H, s), 7.09-7.25 (4H, m), 8.01 (1H, d, J=5Hz), 8.06 (1H, d, J=5Hz), 8.60 (2H, d, J=6Hz)

实施例1

(1) 将浓盐酸(50 μ l) 、氯化锌(27 mg) 和1, 1, 3, 3-四甲氧基丙烷(72 mg) 依次加入5-氨基-3-(4-氟苯基)-4-(吡啶-4-基)-吡唑(102 mg) 的乙醇(3 ml) 溶液中, 回流1 h, 冷却, 倒入饱和的碳酸氢钠水溶液中, 用二氯甲烷提取分离的油, 盐水洗提

取液，干燥，真空浓缩，残余物于乙酸乙酯和乙醚的混合物中结晶，得2-(4-氟苯基)-3-(吡啶-4-基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶(102mg)

mp : 193.5-194.5°C

NMR (CDCl₃, δ) : 6.97 (1H, dd, J=4Hz and 7Hz), 7.13 (2H, t, J=9Hz), 7.54 (2H, d, J=6Hz), 7.59 (2H, dd, J=5Hz and 9Hz), 8.50-8.70 (3H, m), 8.75 (1H, d, J=7Hz)

按实施例1-(1)的相似方法制得下述化合物。

(2) 2-(4-氟苯基)-3-(嘧啶-4-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶

mp : 240-243°C

NMR (CDCl₃ + CD₃OD, δ) : 7.09 (1H, dd, J=4Hz and 6Hz), 7.15 (2H, t, J=9Hz), 7.68 (2H, dd, J=5Hz and 9Hz), 7.95 (1H, d, J=6Hz), 8.65-8.80 (2H, m), 8.83 (1H, d, J=6Hz), 9.14 (1H, s)

实施例2

(1) 将2-(4-氟苯基)-3-(吡啶-4-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶(56mg)、硼氢化钠(16mg)和乙醇(2ml)的混合物回流2h，冷却，倒入冰水中，用二氯甲烷提取分离的油，提取液用盐水洗，干燥，真空浓缩，残余物于乙酸乙酯和乙醚混合物中结晶，得2-(4-氟苯基)-3-(吡啶-4-基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶(44mg)

mp : 207-209°C

NMR (CDCl₃, δ) : 2.27 (2H, m), 3.40 (2H, m),
4.20 (2H, t, J=7Hz), 4.50 (1H, s), 7.02 (2H, t,
J=9Hz), 7.08 (2H, d, J=6Hz), 7.40 (2H, dd, J=5Hz
and 9Hz), 8.46 (2H, d, J=6Hz)

按类似于实施例2-(1)的方法制得下述化合物。

(2) 2-(4-氟苯基)-3-(嘧啶-4-基)-4,5,6,7-
四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶

mp : 168-169°C

NMR (CDCl₃, δ) : 2.26 (2H, m), 3.53 (2H, m), 4.18
(2H, t, J=7Hz), 6.78 (1H, d, J=6Hz), 7.14 (2H,
t, J=9Hz), 7.36 (1H, br s), 7.48 (2H, dd, J=5Hz
and 9Hz), 8.22 (1H, br s), 8.94 (1H, s)

实施例3

将氢化钠(288mg)混悬于N,N-二甲基甲酰胺(20ml)中,冰冷
却下滴入5-氨基-3-(4-氟苯基)-4-(吡啶-4-基)-吡唑
(1.524g)的N,N-二甲基甲酰胺(5ml)溶液,搅拌0.5h,加入氯乙
酸乙酯(883mg)溶液,搅拌0.5h,加入氯乙酸乙酯(883mg)的N,N-
二甲基甲酰胺(5ml)溶液,室温下搅拌1h后,将反应混合物倒入水
中,用二氯甲烷提取分离的油、盐水洗提取液,干燥,真空浓缩,残
余物溶于乙醇钠溶液(138mg钠,5ml乙醇)中,回流1h,冷却,反应
混合物倒入水中,用稀盐酸中和,用二氯甲烷提取分离的油,盐水洗
提取液,干燥,真空浓缩,残余物于乙醇中结晶,得2,3-二氢-6-
(4-氟苯基)-2-氧代-7-(吡啶-4-基)-1H-咪唑并[1
,2-b]吡唑(178mg)

mp : >250°C

NMR (CDCl₃ + CD₃OD, δ) : 4.70 (2H, s), 7.09 (2H, t, J=9.0Hz), 7.12 (2H, d, J=6.0Hz), 7.41 (2H, dd, J=5.0Hz and 9Hz), 8.40 (2H, d, J=6Hz)

实施例4

充氮下, 将2, 3-二氢-6-(4-氟苯基)-2-氧代-7-(吡啶-4-基)-1H-咪唑并[1, 2-b]吡唑(50mg)、二硼烷(0.34mmol)和无水四氢呋喃(5ml)的混合物回流5h, 冷却, 加入1N HCl(2ml), 于60℃搅拌0.5h, 冷却, 用饱和碳酸氢钠溶液中和, 用二氯甲烷提取分离出的油, 盐水洗提取液, 干燥, 真空浓缩, 残余物经硅胶薄层色谱纯化, 得到的固体粗产物于二异丙醚和二氯甲烷混合物中结晶, 得2, 3-二氢-6-(4-氟苯基)-7-(吡啶-4-基)-1H-咪唑并[1, 2-b]吡唑(14mg)。

mp : 213-214°C

NMR (CDCl₃ + CD₃OD, δ) : 4.05-4.19 (2H, m), 4.24-4.39 (2H, m), 7.02 (2H, d, J=6.0Hz), 7.05 (2H, t, J=9.0Hz), 7.46 (2H, dd, J=5.0Hz and 9.0Hz), 8.42 (2H, d, J=6.0Hz)

实施例5

将10%氯化氢甲醇液(0.5ml)加入2-(4-氟苯基)-3-(吡啶-4-基)-4, 5, 6, 7-四氢吡唑并[1, 5-a]嘧啶(100mg)的甲醇(2ml)混悬液中得到的澄清溶液真空浓缩, 向残余物中加入乙醇(3ml), 真空浓缩, 残余物于乙醇和乙醚混合物中结晶, 得2-(4-氟苯基)-3-(吡啶-4-基)-4, 5, 6, 7-四氢吡唑并[1, 5-a]嘧啶二盐酸盐(100mg)。

mp : >250°C

NMR (CD₃OD, δ) : 2.30 (2H, m), 3.53 (2H, t, J=6Hz), 4.28 (2H, t, J=6Hz), 7.27 (2H, t, J=9Hz), 7.51 (2H, dd, J=6Hz, 9Hz), 7.77 (2H, d, J=6Hz), 8.65 (2H, d, J=6Hz)

实施例6

按类似于实施例1-(1)的方法制备了下述化合物。

(1) 2-(4-甲硫基苯基)-3-(吡啶-4-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶

mp : 182-183°C

NMR (CDCl₃, δ) : 2.53 (3H, s), 6.98 (1H, dd, J=4Hz, 7Hz), 7.30 (2H, d, J=9Hz), 7.55 (2H, d, J=9Hz), 7.61 (2H, d, J=6Hz), 8.58-8.67 (3H, m), 8.75 (1H, d, J=6Hz)

(2) 2-(4-氟苯基)-3-(2-氟吡啶-4-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶

mp : 175-188°C (dec.)

NMR (CDCl₃, δ) : 6.97 (1H, dd, J=5Hz, 7Hz), 7.15 (2H t, J=9Hz), 7.27 (1H, s), 7.38 (1H, d, J=5Hz), 7.59 (2H, dd, J=5Hz, 9Hz), 8.18 (1H, d, J=5Hz), 8.62 (1H, d, J=5Hz), 8.74 (1H, d, J=7Hz)

(3) 2-(4-氟苯基)-3-(3-甲基吡啶-4-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶

mp : 174-204°C (dec.)

NMR ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$, δ) : 2.02 (3H, s), 6.88-7.10 (3H, m), 7.23 (1H, d, $J=6\text{Hz}$), 7.30-7.58 (2H, m), 8.28-8.54 (3H, m), 8.78 (1H, d, $J=6\text{Hz}$)

(4) 3-(4-氟苯基)-2-(吡啶-4-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶

mp : 201-202°C

NMR (CDCl_3 , δ) : 6.95 (1H, dd, $J=4\text{Hz}$, 8Hz), 7.15 (2H, t, $J=9\text{Hz}$), 7.47 (2H, dd, $J=5\text{Hz}$, 9Hz), 7.60 (2H, d, $J=5\text{Hz}$), 8.58 (1H, d, $J=4\text{Hz}$), 8.62 (2H, br), 8.74 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

(5) 2-(4-氟苯基)-3-(吡啶-2-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶

mp : 189-191°C

NMR (CDCl_3 , δ) : 6.91 (1H, dd, $J=4\text{Hz}$, 7Hz), 7.08 (2H, t, $J=9\text{Hz}$), 7.23 (1H, t, $J=5\text{Hz}$), 7.55-7.80 (4H, m), 8.59 (1H, d, $J=4\text{Hz}$), 8.65-8.80 (2H, m)

(6) 2-(4-氟苯基)-3-(吡啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶

mp : 154-157°C

NMR (CDCl_3 , δ) : 6.93 (1H, dd, $J=4\text{Hz}$, 7Hz), 7.10 (2H, t, $J=9\text{Hz}$), 7.37 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, 8Hz), 7.61 (2H, dd, $J=5\text{Hz}$, 9Hz), 7.91 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.55 (2H, d, $J=4\text{Hz}$), 8.73 (1H, d, $J=7\text{Hz}$), 8.76 (1H, s)

实施例7

按类似可实施例2-(1)的方法制得下列化合物。

(1) 3-(4-氟苯基)-2-(吡啶-4-基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶

mp : 241-242°C

NMR ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$, δ) : 2.27 (2H, m), 3.37 (2H, m), 4.23 (2H, t, $J=6\text{Hz}$), 7.08 (2H, t, $J=9\text{Hz}$), 7.20 (2H, dd, $J=5\text{Hz}$, 9Hz), 7.41 (2H, d, $J=6\text{Hz}$), 8.48 (2H, d, $J=6\text{Hz}$)

(2) 2-(4-甲硫基苯基)-3-(吡啶-4-基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶

mp : 201-202°C

NMR (CDCl_3 , δ) : 2.18-2.31 (2H, m), 2.49 (3H, s), 3.32-3.44 (2H, m), 4.20 (2H, t, $J=6\text{Hz}$), 4.42 (1H, br s), 7.09 (2H, d, $J=6\text{Hz}$), 7.29 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.38 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 8.44 (2H, d, $J=6\text{Hz}$)

(3) 2-(4-氟苯基)-3-(2-氟吡啶-4-基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶

mp : 181-182°C

NMR (CDCl_3 , δ) : 2.17-2.38 (2H, m), 3.34-3.49 (2H, m), 4.20 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.48 (1H, br s), 6.79 (1H, s), 6.82-6.94 (1H, m), 7.02 (2H, t, $J=9\text{Hz}$), 7.39 (2H, dd, $J=5\text{Hz}$, 9Hz), 8.03 (1H, d, $J=6\text{Hz}$)

(4) 2-(4-氟苯基)-3-(3-甲基吡啶-4-基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶

mp : 213-214°C

NMR (CDCl₃, δ) : 2.00 (3H, s), 2.16-2.35 (2H, m), 3.29-3.45 (2H, m), 4.09 (1H, br s), 4.22 (2H, t, J=7Hz), 6.90 (2H, t, J=9Hz), 7.10 (1H, d, J=6Hz), 7.30 (2H, dd, J=5Hz, 9Hz), 8.35 (1H, d, J=6Hz), 8.40 (1H, s)

(5) 2-(4-氟苯基)-3-(2-甲基吡啶-4-基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶

mp : 190-191°C

NMR (CDCl₃, δ) : 2.19-2.35 (2H, m), 2.49 (3H, s), 3.33-3.47 (2H, m), 4.21 (2H, t, J=6Hz), 4.39 (1H, br s), 6.85 (1H, d, J=6Hz), 6.96 (1H, s), 7.00 (2H, t, J=9Hz), 7.40 (2H, dd, J=5Hz, 9Hz), 8.35 (1H, d, J=6Hz)

(6) 2-(4-氟苯基)-3-(吡啶-2-基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶

mp : 170-172°C

NMR (CDCl₃, δ) : 2.23 (2H, m), 3.48 (2H, t, J=6Hz), 4.18 (2H, t, J=6Hz), 6.85-6.95 (2H, m), 7.00-7.15 (3H, m), 7.37 (1H, t, J=7Hz), 7.51 (2H, dd, J=5Hz, 9Hz), 8.46 (1H, d, J=5Hz)

(7) 2-(4-氟苯基)-3-(吡啶-3-基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶

mp : 115-118°C

NMR (CDCl₃, δ) : 2.25 (2H, m), 3.37 (2H, t, J=6Hz), 4.21 (2H, t, J=6Hz), 4.35 (1H, s), 6.98 (2H, t, J=9Hz), 7.22 (1H, dd, J=5Hz, 7Hz), 7.30-7.50 (3H, m), 8.40 (1H, d, J=5Hz), 8.52 (1H, s)

实施例8

按类似于实施例4的方法制得下述化合物。

2-(4-氟苯基)-4-甲基-3-(吡啶-4-基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶

mp : 126-128°C

NMR (CDCl₃, δ) : 2.14-2.38 (2H, m), 2.62 (3H, s), 3.21 (2H, t, J=6Hz), 4.19 (2H, t, J=6Hz), 6.97 (2H, t, J=9Hz), 7.15-7.30 (4H, m), 8.49 (2H, d, J=6Hz)

实施例9

将邻三甲基苯磺酰基羟胺(2.362g)加入5-氨基-4-(4-氟苯基)-3-(吡啶-4-基)吡唑(1.674g)的乙醇(33ml)溶液中,室温下搅拌0.5h,加入乙二醛水溶液(40%, 955mg),混合物回流4h,冷却,倒入饱和碳酸氢钠水溶液中,用二氯甲烷提取分离的油,盐水洗提取液,干燥,真空浓缩,残余物经硅胶柱色谱纯化。得到的油于乙醇中结晶,得8-(4-氟苯基)-7-(吡啶-4-基)-吡唑并[1,5-b][1,2,4]-三嗪(63mg)

mp : 177-178.5°C

NMR (CDCl_3 , δ) : 7.19 (2H, t, $J=9\text{Hz}$), 7.55-7.70 (4H, m), 8.59 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 8.68 (2H, br), 8.91 (1H, d, $J=5\text{Hz}$)

实施例10

充氮和室温下, 将钠(28mg)、乙酸乙酯(0.12ml)、甲酸乙酯(0.10ml)和无水甲苯(0.5ml)的混合物搅拌14h, 加入5-氨基-4-(4-氟苯基)-3-(吡啶-4-基)吡唑(150mg)的无水乙醇(1.5ml)溶液, 回流7h, 冷却反应混合物, 收集分离出的固体, 干燥。将固体溶于水(15ml), 用乙醚洗, 用稀盐酸中和水溶液, 收集分离的固体, 水洗, 干燥, 得4,5-二氢-3-(4-氟苯基)-5-氧代-2-(吡啶-4-基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶(62mg)

mp : 298-299°C

NMR ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$, δ) : 5.83 (1H, d, $J=7\text{Hz}$), 7.25-7.50 (6H, m), 7.82 (1H, d, $J=7\text{Hz}$), 8.58 (2H, br)

实施例11

(1) 在冰冷却下将亚硝酸钠(28mg)的水(0.12ml)溶液加入5-氨基-4-(4-氟苯基)-3-(吡啶-4-基)吡唑(100mg)、浓盐酸(0.2ml)和水(0.4ml)的混合物中, 搅拌0.5h后, 依次加入冷却的二氯甲烷(5ml)、饱和碳酸氢钠水溶液(2ml)和1-(三苯基膦亚基)-2-丙酮(126mg)的二氯甲烷(2ml)溶液。混合物于10°C搅拌2h, 分出有机层, 干燥, 真空浓缩, 残余物经硅胶柱色谱纯化, 得到的油于二异丙醚中结晶, 得8-(4-氟苯基)-4-甲基-7-(吡啶-4-基)吡唑并[5,1-c][1,2,4]三嗪(41mg)

mp : 202.5-204.0°C

NMR (CDCl₃, δ) : 2.91 (3H, s), 7.18 (2H, t, J=9Hz),
7.62 (2H, dd, J=5Hz, 9Hz), 7.68 (2H, d, J=6Hz),
8.70 (2H, d, J=6Hz), 8.79 (1H, s)

按类似于实施例11-(1)的方法,制得下述化合物。

(2) 8-(4-氟苯基)-4-苯基-7-(吡啶-4-基)-吡唑
并[5,1-c][1,2,4]三嗪

mp : 275-276.5°C

NMR (CDCl₃, δ) : 7.20 (2H, t, J=9Hz), 7.60-7.75 (7H,
m), 8.33 (2H, m), 8.68 (2H, d, J=6Hz), 9.05 (1H,
s)

实施例12

将5-氨基-3-(4-氟苯基)-4-(吡啶-4-基)吡唑(1.016g)、丙烯酸甲酯(10ml)、吡啶(20ml)和水(5ml)的混合物回流8h,冷却,真空浓缩,残余物溶于乙酸(10ml)和浓盐酸(1.5ml)的混合物中,回流2h,冷却,用饱和碳酸氢钠水溶液中和,收集分离的固体,水洗,干燥,得2-(4-氟苯基)-5-氧代-3-(吡啶-4-基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶(750mg)。

mp : >250°C

NMR (CDCl₃, δ) : 3.00 (2H, t, J=7Hz), 4.43 (2H, t,
J=7Hz), 7.01 (2H, t, J=9Hz), 7.13 (2H, d,
J=6Hz), 7.33 (2H, dd, J=5Hz, 9Hz), 8.47 (2H, d,
J=6Hz)

实施例13

冰冷却下将2-(4-氟苯基)-5-氧-3-(吡啶-4-基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶(250mg)的无水N,N-二甲基甲酰胺(3ml)溶液滴入氢化钠(60%矿物油分散体,35mg)的无水N,N-二甲基甲酰胺(5ml)的混悬液中,搅拌0.5h,加入碘甲烷(125mg)的无水N,N-二甲基甲酰胺(2ml)溶液,混合物于室温下搅拌2h,倒入水中,用二氯甲烷提取分离的油,盐水洗,干燥,真空浓缩,残余物经硅胶柱色谱纯化,得到的固体粗品于二氯甲烷和二异丙醚的混合物中重结晶,得2-(4-氟苯基)-4-甲基-5-氧代-3-(吡啶-4-基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶(180mg)

mp : 185-186°C

NMR (CDCl₃, δ) : 2.90 (3H, s), 3.06 (2H, t, J=7Hz),
4.45 (2H, t, J=7Hz), 6.99 (2H, t, J=9Hz),
7.13-7.38 (4H, m), 8.61 (2H, d, J=6Hz)

实施例14

冰冷却下将间氯过苯甲酸(127mg)加入2-(4-甲硫基苯基)-3-(吡啶-4-基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶(190mg)的二氯甲烷(6ml)溶液中,室温下搅拌0.5h,用二氯甲烷稀释,用饱和硫代硫酸钠水溶液洗,然后用饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗,干燥,真空浓缩,残余物经硅胶柱色谱纯化,得到的固体粗品于2-丙醇和乙醚混合物中重结晶,得2-(4-甲亚磺酰基苯基)-3-(吡啶-4-基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶(168mg)

mp : 201-202°C

NMR (CDCl₃, δ) : 2.20-2.37 (2H, m), 2.75 (3H, s),
3.35-3.48 (2H, m), 4.22 (2H, t, J=6Hz), 4.50
(1H, br s), 7.09 (2H, d, J=6Hz), 7.61 (4H, s),
8.49 (2H, d, J=6Hz)

实施例15

冰冷却下将间氯过苯甲酸(318mg)加入2-(4-甲硫基苯基)-3-(吡啶-4-基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶(190mg)的二氯甲烷(6ml)溶液中,室温下搅拌1h,用二氯甲烷稀释,用饱和硫代硫酸钠水溶液洗,然后用饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗,干燥,真空浓缩,残余物经硅胶柱色谱纯化,得到的固体粗品于2-丙醇和乙醚混合物中重结晶,得2-(4-甲磺酰基苯基)-4-(吡啶-4-基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶(63mg)。

mp : 236-237°C (dec.)

NMR (CDCl₃, δ) : 2.20-2.38 (2H, m), 3.07 (3H, s),
3.35-3.48 (2H, m), 4.22 (2H, t, J=6Hz), 4.48
(1H, br s), 7.09 (2H, d, J=6Hz), 7.65 (2H, d,
J=9Hz), 7.88 (2H, d, J=9Hz), 8.51 (2H, d, J=6Hz)

实施例16

冰冷却下,将乙酰氯(0.89ml)滴入2-(4-氟苯基)-3-(吡啶-4-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶(480mg)的无水四氢呋喃(15ml)溶液中,室温下搅拌1h。冰冷却下加入甲基溴化镁的四氢呋喃溶液(1M,12.42ml),室温下搅拌2h,再加入饱和碳酸氢钠水溶液,用二氯甲烷提取分离的油,盐水洗,干燥,真空浓缩,残余物经硅胶柱色谱纯化,得3-(1-乙酰基-1,2-二氢-2-甲基吡啶-4-基)

) - 2 - (4- 氟苯基) 吡唑并[1, 5-a] 嘧啶(327mg)

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.26 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 2.21 (3H, s), 5.24-5.40 (1H, m), 5.47 (1H, d, $J=7\text{Hz}$), 5.82 (1H, d, $J=6\text{Hz}$), 6.52 (1H, d, $J=7\text{Hz}$), 6.86 (1H, dd, $J=4\text{Hz}$, 7Hz), 7.15 (2H, t, $J=9\text{Hz}$), 7.78 (2H, dd, $J=5\text{Hz}$, 9Hz), 8.51 (1H, d, $J=4\text{Hz}$), 8.67 (1H, d, $J=7\text{Hz}$)

实施例17

将3-(1- 乙酰基-1, 2- 二氢-2- 甲基吡啶-4- 基) - 2-(4- 氟苯基) 吡唑并[1, 5-a] 嘧啶(315mg)、硫(146mg) 和萘烷(3ml) 的混合物于190℃搅拌2h, 冷却, 经硅胶柱色谱纯化, 得2-(4- 氟苯基) - 3-(2- 甲基吡啶-4- 基) 吡唑并[1, 5-a] 嘧啶结晶(135mg)。

mp : 164-166°C

NMR (CDCl_3 , δ) : 2.59 (3H, s), 6.95 (1H, dd, $J=4\text{Hz}$, 7Hz), 7.11 (2H, t, $J=9\text{Hz}$), 7.26 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 7.42 (1H, s), 7.61 (2H, dd, $J=5\text{Hz}$, 9Hz), 8.48 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 8.59 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 8.73 (1H, d, $J=7\text{Hz}$)

实施例18

将3-(4- 氟苯基) - 2-(吡啶-4- 基) - 4, 5, 6, 7- 四氢吡唑并[1, 5-a] 嘧啶(100mg)、三乙胺(0.4ml)、乙酐(0.2ml) 和无水1, 2- 二氯乙烷(3ml) 的混合物回流2天、冷却, 真空浓缩, 残余物溶于二氯甲烷中, 分别用饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗, 干燥, 真空浓缩, 残余物经硅胶柱色谱纯化, 得到的油于二异丙醚中结

晶, 得4-乙酰基-1-(4-氟苯基)-2-(吡啶-4-基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶(60mg)

mp : 184-185°C

NMR (CDCl₃, δ) : 1.60 (s), 2.28 (2H, m), 4.01 (2H, t, J=6Hz), 4.36 (2H, t, J=6Hz), 7.00-7.25 (4H, m), 7.33 (2H, d, J=5Hz), 8.52 (2H, d, J=5Hz)

实施例19

将8-(4-氟苯基)-4-甲基-7-(吡啶-4-基)吡唑并[5,1-c][1,2,4]三嗪(53mg)和硼氢化钠(13mg)及乙醇(1ml)的混合物回流3h, 冷却, 倒入冰水中, 用二氯甲烷提取分离的油, 盐水洗提取液, 干燥, 真空浓缩, 残余物经硅胶柱色谱纯化, 得到的油于二异丙醚中结晶, 得1,4-二氢-8-(4-氟苯基)-4-甲基-7-(吡啶-4-基)吡唑并[5,1-c][1,2,4]三嗪(13mg)。

mp : 203.5-204.5°C

NMR (CDCl₃, δ) : 1.75 (3H, d, J=7Hz), 5.02 (1H, dq, J=2Hz, 7Hz), 6.78 (1H, d, J=2Hz), 7.11 (2H, t, J=9Hz), 7.20 (2H, dd, J=5Hz, 9Hz), 7.40 (2H, d, J=6Hz), 7.84 (1H, s), 8.50 (2H, d, J=6Hz)

实施例20

将2-(4-氟苯基)-3-(吡啶-4-基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶二盐酸盐(183mg)溶于热的含水异丙醇(5.5ml)中, 冷却, 收集分离的固体, 用异丙醇洗, 干燥, 得2-(4-氟苯基)-3-(吡啶-4-基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5

— a] 嘧啶盐酸盐(82mg)

mp : >250°C

IR (Nujol) : 3300, 2550, 2040, 1955, 1855, 1625 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 2.11-2.31 (2H, m), 3.48-3.63 (2H, m), 4.16 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 7.09 (2H, t, $J=9\text{Hz}$), 7.37 (2H, dd, $J=5\text{Hz}$, 9Hz), 7.59 (2H, d, $J=6\text{Hz}$), 8.05 (2H, d, $J=6\text{Hz}$)

实施例21

将1N HCl(0.85ml) 加入2-(4-氟苯基)-3-(吡啶-4-基)-4, 5, 6, 7-四氢吡唑并[1, 5-a]嘧啶(250mg) 的乙醇(3.5ml) 混悬液中, 真空浓缩得到的澄清溶液, 向残余物中加入乙醇(1ml), 真空浓缩, 残余物于甲醇(0.5ml) 和乙酸乙酯(3ml) 的混合物中结晶, 并于含水异丙醇中重结晶, 得2-(4-氟苯基)-3-(吡啶-4-基)-4, 5, 6, 7-四氢吡唑并[1, 5-a]嘧啶盐酸盐(233gm)。

mp : >250°C

IR (Nujol) : 3300, 2550, 2040, 1955, 1855, 1625 cm^{-1}

NMR (CDCl_3 , δ) : 2.11-2.31 (2H, m), 3.48-3.63 (2H, m), 4.16 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 7.09 (2H, t, $J=9\text{Hz}$), 7.37 (2H, dd, $J=5\text{Hz}$, 9Hz), 7.59 (2H, d, $J=6\text{Hz}$), 8.05 (2H, d, $J=6\text{Hz}$)

实施例22

将5-氨基-3-(4-氟苯基)-4-(吡啶-4-基)吡唑(153mg), 二苯甲酰基甲烷(162mg)、浓盐酸(0.1ml) 和乙醇(5ml)

的混合物回流4h，冷却，倒入冰水中，用饱和碳酸氢钠水溶液中和，二氯甲烷提取分离的油，盐水洗提取液，干燥，真空浓缩，残余物经硅胶柱色谱纯化，得到的油于甲醇中结晶，得5, 7-二苯基-2-(4-氟苯基)-3-(吡啶-4-基)吡唑并[1, 5-a]嘧啶(250mg)

mp : 243-245°C

NMR (CDCl₃, δ) : 7.12 (2H, t, J=9Hz), 7.45-7.70 (11H, m), 8.10-8.25 (4H, m), 8.61 (2H, d, J=6Hz)

实施例23

将5-氨基-3-(4-氟苯基)-4-(吡啶-4-基)吡唑(254mg)和4-甲基-3-戊烯-2-酮的混合物回流5h，冷却，真空浓缩，残余物经硅胶柱色谱纯化，得到的油于乙酸乙酯和己烷混合物中结晶，得6, 7-二氢-2-(4-氟苯基)-3-(吡啶-4-基)-5, 7, 7-三甲基吡唑并[1, 5-a]嘧啶(83mg)

mp : 171-173°C

NMR (CDCl₃, δ) : 1.56 (6H, s), 2.33 (3H, s), 2.69 (2H, s), 7.03 (2H, t, J=9Hz), 7.32 (2H, d, J=6Hz), 7.45 (2H, dd, J=6Hz, 9Hz), 8.51 (2H, d, J=6Hz)

实施例24

将5-氨基-3-(4-氟苯基)-4-(吡啶-4-基)吡唑(254mg)和丙二酸二乙酯(176mg)加入乙醇钠溶液(由51mg钠和3ml乙醇制备)中，回流5h，冷却，加入1N HCl(4ml)和水(6ml)，收集分离的固体，水洗，干燥，得5, 7-二羟基-2-(4-氟苯基)-3-(吡啶-4-基)吡唑并[1, 5-a]嘧啶(210mg)

mp : >250°C

NMR (CD₃OD : NaOD = 20:1, δ) : 7.12 (2H, t, J=9Hz),
7.45-7.60 (4H, m), 8.12 (2H, d, J=6Hz)

实施例25

将5-氨基-3-(4-氟苯基)-4-(吡啶-4-基)-吡唑(100mg)、乙酰乙酸乙酯(61mg)和乙酸(1ml)的混合物于100°C搅拌1h, 冷却, 用乙醇稀释产生结晶, 收集结晶粗品, 用乙醇洗, 得4, 7-二氢-2-(4-氟苯基)-5-甲基-7-氧代-3-(吡啶-4-基)吡唑并[1, 5-a]嘧啶(104mg)。

mp : >280°C

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.30 (3H, s), 5.75 (1H, s), 7.20
(2H, t, J=9Hz), 7.30 (2H, d, J=6Hz), 7.45 (2H,
dd, J=6.9Hz), 8.60 (2H, d, J=6Hz)

实施例26

将5-氨基-3-(4-氟苯基)-4-(吡啶-4-基)吡唑(100mg)、1, 1-二氟基-2-乙氧基乙烯(49mg)和乙酸(2ml)的混合物回流1h, 真空浓缩, 残余物于乙醇中结晶, 得7-氨基-6-氟基-2-(4-氟苯基)-3-(吡啶-4-基)吡唑并[1, 5-a]嘧啶(77mg)。

mp : >280°C

NMR (DMSO-d₆, δ) : 7.35 (2H, t, J=9Hz), 7.45 (2H, d,
J=6Hz), 7.65 (2H, dd, J=6.9Hz), 8.50 (1H, s),
8.55 (2H, d, J=6Hz), 9.20 (2H, br s)

实施例27

将5-氨基-3-(4-氟苯基)-4-(吡啶-4-基)吡唑(100 mg)、1,2-二(4-氟苯基)-2-羟基乙烷-1-酮(167 mg)、浓盐酸(1 ml)和乙醇的混合物回流5 h,真空浓缩,得到的结晶用热乙醇洗,得2,3,6-三(4-氟苯基)-7-(吡啶-4-基)-1H-咪唑并[1,2-b]吡唑盐酸盐(50 mg)

mp : >260°C

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 7.25 (6H, m), 7.55-7.80 (8H, m),
8.55 (2H, d, J=6Hz)

实施例28

将5-氨基-3-(4-氟苯基)-4-(吡啶-4-基)吡唑(1.02 g)、1,1-二(乙氧羰基)-2-乙氧基乙烯(864 mg)和乙酸(10 ml)的混合物回流3 h,冷却,得结晶粗品,用乙醇洗,得4,7-二氢-6-乙氧羰基-2-(4-氟苯基)-3-(吡啶-4-基)-7-氧代吡唑并[1,5-a]嘧啶(1.23 g) m.p. >250°C

实施例29

将硼氢化锂(2M四氢呋喃液,0.26 ml)室温下加入4,7-二氢-6-乙氧羰基-2-(4-氟苯基)-3-(吡啶-4-基)-7-氧代吡唑并[1,5-a]嘧啶(100 mg)和四氢呋喃(4 ml)的混合物中,回流1 h,冷却,用饱和氯化铵水溶液处理反应混合物,用乙酸乙酯提取,盐水洗提取液,干燥,真空浓缩,残余物于乙醇中结晶,得6-乙氧羰基-2-(4-氟苯基)-7-氧代-3-(吡啶-4-基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶(40 mg)。

mp : >250°C (dec.)

NMR (DMSO- d_6 , δ) : 1.20 (3H, t, J=7Hz), 3.70-3.95

(2H, m), 4.15-4.30 (3H, m), 7.20-7.35 (4H, m),
7.45 (2H, dd, J=6.9Hz), 8.00 (1H, br s), 8.40
(2H, d, J=6Hz)

实施例30

将4, 7-二氢-6-乙氧羰基-2-(4-氟苯基)-3-(吡啶-4-基)-7-氧代吡唑并[1, 5-a]嘧啶(946mg)和硫酸(40%水溶液, 5ml)混合物回流2h, 冷却, 用饱和碳酸氢钠水溶液调反应混合物的PH至5, 得结晶粗品, 用热乙醇洗, 得4, 7-二氢-6-羧基-2-(4-氟苯基)-3-(吡啶-4-基)-7-氧代吡唑并[1, 5-a]嘧啶(275mg)

mp : 215-218°C

NMR (DMSO-d₆, δ) : 7.40 (2H, t, J=9Hz), 7.65 (2H, dd, J=6.9Hz), 8.10 (2H, d, J=6Hz), 8.60-8.70 (3H, m)

实施例31

按实施例11-(1)的类似方法制得下列化合物。

(1) 8-(4-氟苯基)-7-(吡啶-4-基)吡唑并[5, 1-c][1, 2, 4]三嗪

mp : 180-182°C

NMR (CDCl₃, δ) : 7.20 (2H, t, J=9Hz), 7.55-7.70 (4H, m), 8.59 (1H, d, J=5Hz), 8.70 (2H, d, J=6Hz), 8.90 (1H, d, J=5Hz)

(2) 7-(4-氟苯基)-4-甲基-8-(吡啶-4-基)吡唑并[5, 1-c][1, 2, 4]三嗪

mp : 220-223°C (dec.)

NMR (CDCl₃, δ) : 2.90 (3H, s), 7.17 (2H, t, J=9Hz),
7.60-7.75 (4H, m), 8.67 (2H, d, J=6Hz), 8.81
(1H, s)

(3) 7-(4-氟苯基)-8-(吡啶-4-基)吡唑并[5,1-c][1,2,4]三嗪

NMR (CDCl₃, δ) : 7.18 (2H, t, J=9Hz), 7.60-7.75 (4H, m), 8.59 (1H, d, J=4Hz), 8.68 (2H, d, J=6Hz),
8.93 (1H, d, J=4Hz)

实施例32

将钠(23mg)溶于无水乙醇(3ml)中,加入5-氨基-3-(4-氟苯基)-4-(吡啶-4-基)吡唑(254mg)和氰基乙酸乙酯(113mg),回流5h,冷却后,加入1N HCl(2ml)和水(5ml),收集分离的固体,用水洗,干燥,得7-氨基-2-(4-氟苯基)-5-羟基-3-(吡啶-4-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶(270mg)

mp : >250°C

NMR (CD₃OD, δ) : 5.69 (1H, s), 7.23 (2H, t, J=9Hz),
7.56 (2H, dd, J=6Hz, 9Hz), 8.10 (2H, d, J=6Hz),
8.40 (2H, d, J=6Hz)

实施例33

按类似于实施例18的方法制得下述化合物。

4-乙酰基-2-(4-氟苯基)-3-(吡啶-4-基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶

mp : 160-161°C

NMR (CDCl_3 , δ) : 1.66 (3H, s), 2.28 (2H, quint, $J=6\text{Hz}$), 4.05 (2H, t, $J=6\text{Hz}$), 4.33 (2H, t, $J=6\text{Hz}$), 7.02 (2H, t, $J=9\text{Hz}$), 7.10 (2H, d, $J=6\text{Hz}$), 7.33 (2H, dd, $J=6\text{Hz}$, 9Hz), 8.57 (2H, d, $J=6\text{Hz}$)

实施34

按类似于实施例19的方法制得下列化合物。

(1) 1, 4-二氢-7-(4-氟苯基)-4-甲基-8-(吡啶-4-基)吡唑并[5, 1-C][1, 2, 4]三嗪

m. p. 249-251°C

NMR (CDCl_3 : $\text{CD}_3\text{OD} = 9:1$, δ) : 1.72 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 5.01 (1H, dq, $J=3\text{Hz}$, 7Hz), 6.80 (1H, d, $J=3\text{Hz}$), 7.06 (2H, t, $J=9\text{Hz}$), 7.13 (2H, d, $J=6\text{Hz}$), 7.42 (2H, dd, $J=6\text{Hz}$, 9Hz), 8.43 (2H, d, $J=6\text{Hz}$)

(2) 1, 4-二氢-8-(4-氟苯基)-7-(吡啶-4-基)吡唑并[5, 1-C][1, 2, 4]三嗪

mp : >250°C

NMR (CDCl_3 : $\text{CD}_3\text{OD} = 9:1$, δ) : 4.88 (2H, d, $J=3\text{Hz}$), 6.92 (1H, t, $J=3\text{Hz}$), 7.11 (2H, t, $J=9\text{Hz}$), 7.22 (2H, dd, $J=6\text{Hz}$, 9Hz), 7.38 (2H, d, $J=6\text{Hz}$), 8.43 (2H, d, $J=6\text{Hz}$)

(3) 1, 4-二氢-7-(4-氟苯基)-8-(吡啶-4-基)吡唑并[5, 1-C][1, 2, 4]三嗪

mp : 229-232°C

NMR (CDCl_3 : CD_3OD = 9:1, δ) : 4.34 (2H, d, $J=2\text{Hz}$),
6.96 (1H, t, $J=2\text{Hz}$), 7.04 (2H, t, $J=9\text{Hz}$), 7.13
(2H, d, $J=6\text{Hz}$), 7.39 (2H, dd, $J=6\text{Hz}$, 9Hz), 8.45
(2H, d, $J=6\text{Hz}$)