

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580019333.8

[51] Int. Cl.

C07D 237/24 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 409/14 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 495/04 (2006.01)

[43] 公开日 2007 年 6 月 6 日

[11] 公开号 CN 1976904A

[51] Int. Cl. (续)

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/50 (2006.01)

A61K 31/501 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

[22] 申请日 2005.6.21

[21] 申请号 200580019333.8

[30] 优先权

[32] 2004.6.21 [33] ES [31] P200401512

[86] 国际申请 PCT/EP2005/006712 2005.6.21

[87] 国际公布 WO2005/123693 英 2005.12.29

[85] 进入国家阶段日期 2006.12.13

[71] 申请人 欧米洛宝达发马公司

地址 西班牙巴塞罗纳

[72] 发明人 纽瑞·阿硅拉·伊诸岛

马达·卡瑞斯考·雷热

维托利奥·达·比亚

乔迪·格雷西亚·菲瑞

万瑟斯劳·拉么斯·埃莫道

玛丽亚·代尔·卡门·马斯戴伍·马

格列夫 格雷厄姆·沃伦

[74] 专利代理机构 北京万慧达知识产权代理有限公司

代理人 葛 强 张一军

权利要求书 17 页 说明书 150 页

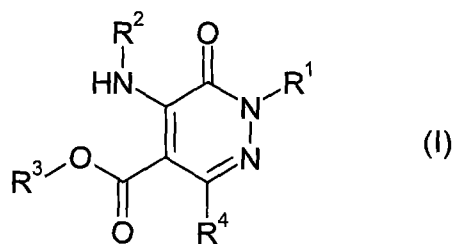
[54] 发明名称

哒嗪-3(2H)-酮衍生物及其作为 PDE4 抑止剂的应用

[57] 摘要

本发明涉及新的治疗上有用的哒嗪-3(2H)-酮衍生物,其制备方法以及包含其的医药组合物。这些化合物磷酸二酯酶 4(PDE4)的有效选择性抑制剂,因而可用于治疗、预防和压制相关的病理学症状、疾病及病症,其中特别是气喘、慢性阻塞肺病、风湿性关节炎、异位性皮炎、牛皮癣或刺激性肠疾病。

1. 一种式(I)化合物



及其药学上可接受的盐或 N-氧化物；其中

R¹ 表示：

氢原子；

烷基、烯基或炔基，其可被一或多个取代基取代，取代基选自卤原子与羟基、烷氧基、芳氧基、烷硫基、芳基硫基、酮基、氨基、单-或二-烷基氨基、酰基氨基、羧基、烷氧羰基、氨基甲酰基或单-或二-烷基氨基甲酰基；

R² 表示单环状或多环状杂芳基，其可被一或多个取代基取代，取代基选自：

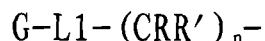
卤原子；

烷基与亚烷基，其可被一或多个取代基取代，取代基选自卤原子与苯基、羟基、烷氧基、芳氧基、烷硫基、芳基硫基、酮基、氨基、单-或二-烷基氨基、酰基氨基、羧基、烷氧羰基、胺甲酰基或单-或二-烷基氨基甲酰基

苯基、羟基、羧基、羧基、烷氧基、烷氧基、环烷氧基、硝基、氰基、芳氧基、烷硫基、芳基硫基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、烷基胺磺酰基、酰基、氨基、单-或二-烷基氨基、酰基氨基、羧基、烷氧羰基、氨基甲酰基、单-或二-烷基氨基甲酰基、脲基、N'-烷基脲基、N', N'-

二烷基脲基、烷基磺酰氨基、氨基磺酰基、单-或二-烷基氨基磺酰基、氰基、二氟甲氧基或三氟甲氧基;

R^3 表示下式基团:



其中

n 为 0 至 6 的整数,

R 与 R' 独立地选自包括氢原子与低碳烷基,

$L1$ 为连结基,选自包括直接键结、 $-CO-$ 、 $-NR''-$ 、 $-NR''-CO-$ 、 $-O(CO)NR''-$ 、 $-NR''(CO)O-$ 、 $-O(CO)-$ 、 $-O(CO)O-$ 、 $-(CO)O-$ 及 $-O(R''O)(PO)O-$ 基团,其中 R'' 选自包括氢原子与低碳烷基,

G 选自氢原子与烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、杂环基、芳基、芳烷基及杂芳基,这些基团可被一或多个取代基取代,取代基选自:

卤原子;

烷基与烯基,其可被一或多个选自卤原子的取代基取代;及

羟基、亚烃基二氧基、烷氧基、环烷基氧基、烷硫基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、烷基氨基磺酰基、氨基、单-或二-烷基氨基、酰基氨基、硝基、酰基、羧基、烷氧羰基、氨甲酰基、单-或二-烷基氨甲酰基、脲基、 N' -烷基脲基、 N', N' -二烷基脲基、烷基磺酰氨基、氨基磺酰基、单-或二-烷基氨基磺酰基、氰基、二氟甲氧基或三氟甲氧基;

其附带条件是, R^3 不为氢原子;

R^4 表示单环状或多环状芳基或杂芳基,其可被一或多个取代基取代,取代基选自:

卤原子;

烷基与烯基,其可被一或多个取代基取代,取代基选自卤原子与苯基、羟基、羧基、烷氧基、芳氧基、烷硫基、芳基硫基、酮基、氨基、单-或二-烷基氨基、酰基氨基、羧基、烷氧羰基、氨甲酰基、单-或二-烷基氨甲酰基;及

羟基、亚烃基二氧基、烷氧基、环烷基氧基、烷硫基、烷基亚磺

酰基、烷基磺酰基、烷基氨磺酰基、氨基、单-或二-烷基氨基、酰基氨基、硝基、酰基、羧基、烷氧羰基、氨甲酰基、单-或二-烷基氨甲酰基、脲基、N'-烷基脲基、N', N'-二烷基脲基、烷基磺酰氨基、氨基磺酰基、单-或二-烷基氨基磺酰基、氰基、二氟甲氧基或三氟甲氧基。

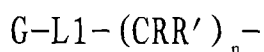
2. 根据权利要求1的化合物, 其特征在于, R^1 选自包括氢原子与低碳烷基, 其可被一或多个取代基取代, 取代基选自卤原子与羟基、烷氧基、烷硫基、羧基及烷氧羰基。

3. 根据上述权利要求中任一项的化合物, 其特征在于, R^2 为杂芳基, 其可被一或多个取代基取代, 取代基选自卤原子与羟基、低碳烷基、羧基、羧基、烷氧基、亚烷基二氧基、烷氧羰基、芳氧基、酰基、酰氧基、烷硫基、芳基硫基、氨基、硝基、氰基、单-或二-烷基氨基、酰基氨基、氨甲酰基或单-或二-烷基氨甲酰基、二氟甲基、三氟甲基、二氟甲氧基或三氟甲氧基。

4. 根据上述权利要求中任一项的化合物, 其特征在于, R^2 为含有N的杂芳基。

5. 根据上述权利要求中任一项的化合物, 其特征在于, R^2 可被一或多个选自卤原子与低碳烷基的取代基取代。

6. 如上述权利要求中任一项的化合物, 其特征在于, R^3 表示:



其中

n 为 0 至 3 的整数,

R 与 R' 独立地选自包括氢原子与低碳烷基,

$L1$ 为连结基, 选自包括直接键结、 $-CO-$ 、 $-O(CO)-$ 、 $-O(CO)O-$ 及 $-(CO)O-$;
且

G 选自氢原子与烷基、环烷基、杂环基、芳基及杂芳基, 该基团可被一或多个取代基取代, 取代基选自:

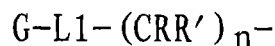
卤原子;

烷基与烯基, 其可被一或多个选自卤原子的取代基取代; 及

羟基、亚烷基二氧基、烷氧基、环烷基氧基、烷硫基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、烷基氨磺酰基、氨基、单-或二-烷基氨基、酰基氨基、

硝基、酰基、羧羰基、烷氧羰基、氨甲酰基、单-或二-烷基氨甲酰基、脲基、N'-烷基脲基、N',N'-二烷基脲基、烷基磺酰氨基、氨基磺酰基、单-或二-烷基氨基磺酰基、氰基、二氟甲氧基或三氟甲氧基。

7. 根据上述权利要求中任一项的化合物, 其特征在于, R^3 表示:



其中

n 为 0 至 3 的整数,

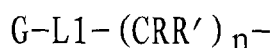
R 与 R' 独立地选自包括氢原子与甲基,

$L1$ 为连结基, 选自包括直接键结、 $-CO-$ 、 $-O(CO)-$ 、 $-O(CO)O-$ 及 $-(CO)O-$;

且

G 系选自烷基、环烷基、杂环基、芳基及杂芳基, 该基团可被一或多个卤原子取代;

8. 如权利要求 7 的化合物, 其特征在于, R^3 表示:



其中

n 为 0 或 1,

R 为氢原子,

R' 为氢原子或甲基,

$L1$ 为连结基, 选自包括直接键结、 $-O(CO)O-$ 及 $-(CO)O-$; 且

G 选自烷基与环烷基, 该基团可被一个卤原子取代。

9. 根据上述权利要求中任一项的化合物, 其特征在于, R^4 表示苯基、吡啶基或噻吩基, 其可被一或多个取代基取代, 取代基选自:

卤原子;

烷基, 其可被一或多个取代基取代, 取代基选自卤原子与羟基、羟烷基、烷氧基、烷硫基、单-或二-烷基氨基、酰基氨基、羧羰基、烷氧羰基、氨甲酰基、单-或二-烷基氨甲酰基; 及

羟基、亚烷基二氧基、烷氧基、环烷基氧基、烷硫基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、烷基氨磺酰基、氨基、单-或二-烷基氨基、酰基氨基、硝基、酰基、羧羰基、烷氧羰基、氨甲酰基、单-或二-烷基氨甲酰基、脲基、N'-烷基脲基、N',N'-二烷基脲基、烷基磺酰氨基、氨基磺酰基、单-

或二-烷氨基磺酰基、氰基、二氟甲氧基或三氟甲氧基。

10. 根据上述权利要求中任一项的化合物,其特征在于, R^4 可被一或多个选自卤原子与低碳烷基的取代基取代。

11. 如权利要求 10 的化合物,其特征在于, R^4 为苯基。

12. 如权利要求 1 的化合物,其为以下化合物及其药学上可接受的盐之一:

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(喹啉-5-基氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸
4-(甲氧羰基)苄酯

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(喹啉-5-基氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸
苄酯

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(喹啉-5-基氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸
2-(苄氧基)-2-酮基乙酯

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(喹啉-5-基氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸
2-乙氧基-2-酮基乙酯

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(喹啉-5-基氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸
2-酮基-2-四氢吡咯-1-基乙酯

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(喹啉-5-基氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸
3-氨基-3-酮基丙酯

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(喹啉-5-基氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸
2-(二甲氨基)乙酯

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(喹啉-5-基氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸
2-[(叔-丁氧羰基)氨基]乙酯

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(喹啉-5-基氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸
2-(乙酰氧基)乙酯

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(喹啉-5-基氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸
3-氟基苄酯

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(喹啉-5-基氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸
[(2,2-二甲基丙酰基)氧基]甲酯

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(喹啉-5-基氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸
2-酮基-2-吡啶-4-基乙酯

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(喹啉-5-基氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸
2-(二甲氨基)-2-酮基乙酯

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(喹啉-5-基氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸
2-氨基乙酯

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸乙
酯

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸
2-(苄氧基)-2-酮基乙酯

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸(丁
酰基氧基)甲酯

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 3-
酮基-1,3-二氢-2-苯并呋喃-1-基酯

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸(乙
酰氧基)甲酯

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸
1-(乙酰氧基)乙酯

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸
2-(二甲氨基)-2-酮基乙酯

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸苄
酯

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸
[(2,2-二甲基丙酰基)氧基]甲酯

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸
1-(乙酰氧基)-1-甲基乙酯

1-乙基-5-[(4-甲基吡啶-3-基)氨基]-6-酮基-3-苯基-1,6-二氢嗒嗪
-4-羧酸乙酯

1-乙基-5-[(4-甲基吡啶-3-基)氨基]-6-酮基-3-苯基-1,6-二氢嗒嗪
-4-羧酸[(2,2-二甲基丙酰基)氧基]甲酯

1-乙基-5-[(4-甲基吡啶-3-基)氨基]-6-酮基-3-苯基-1,6-二氢嗒嗪
-4-羧酸 1-[(乙氧羰基)氧基]乙酯

1-乙基-5-[(4-甲基吡啶-3-基)氨基]-6-酮基-3-苯基-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 2-(苄氧基)-2-酮基乙酯

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 1-[(乙氧羰基)氧基]乙酯

1-乙基-5-(异喹啉-4-基氨基)-6-酮基-3-苯基-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸乙酯

1-乙基-5-(异喹啉-4-基氨基)-6-酮基-3-苯基-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸[(2,2-二甲基丙酰基)氧基]甲酯

1-乙基-5-(异喹啉-4-基氨基)-6-酮基-3-苯基-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 1-(乙酰氧基)乙酯

({[1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-基]羰基}氧基)醋酸

1-乙基-3-(3-甲基苯基)-6-酮基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸乙酯

1-乙基-3-(3-甲基苯基)-6-酮基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸[(2,2-二甲基丙酰基)氧基]甲酯

1-乙基-3-(3-氟苯基)-6-酮基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸乙酯

1-乙基-3-(3-氟苯基)-6-酮基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸(丁酰基氧基)甲酯

1-乙基-3-(4-氟苯基)-6-酮基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸乙酯

1-乙基-3-(4-氟苯基)-6-酮基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸(丁酰基氧基)甲酯

5-[(2-氯基吡啶-3-基)氨基]-1-乙基-6-酮基-3-苯基-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸乙酯

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸甲酯

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(喹啉-5-基氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸甲酯

1-乙基-6-酮基-5-(吡啶-3-氨基)-3-(2-噻吩基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸乙酯

1-乙基-6-酮基-5-(吡啶-3-氨基)-3-(2-噻吩基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 2-(乙酰氧基)乙酯

1-乙基-6-酮基-5-(吡啶-3-氨基)-3-(2-噻吩基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 2-[(叔-丁氧羰基)氨基]乙酯

1-乙基-6-酮基-5-(吡啶-3-氨基)-3-(2-噻吩基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 2-乙氧基-2-酮基乙酯

1-乙基-6-酮基-5-(吡啶-3-氨基)-3-(2-噻吩基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 2-(苄氧基)-2-酮基乙酯

1-乙基-6-酮基-5-(吡啶-3-氨基)-3-(2-噻吩基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸苄酯

1-乙基-5-(4-甲基吡啶-3-氨基)-6-酮基-3-噻吩-2-基-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸乙酯

1-乙基-5-[(4-甲基吡啶-3-基)氨基]-6-酮基-3-(2-噻吩基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 2-(乙酰氧基)乙酯

1-乙基-5-[(4-甲基吡啶-3-基)氨基]-6-酮基-3-(2-噻吩基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 2-[(叔-丁氧羰基)氨基]乙酯

1-乙基-5-(异喹啉-4-基氨基)-6-酮基-3-(2-噻吩基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸乙酯

1-乙基-5-(异喹啉-4-基氨基)-6-酮基-3-(2-噻吩基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 2-(乙酰氧基)乙酯

1-乙基-5-(异喹啉-4-基氨基)-6-酮基-3-(2-噻吩基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 2-[(叔-丁氧羰基)氨基]乙酯

1-乙基-5-(异喹啉-4-基氨基)-6-酮基-3-(2-噻吩基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 2-乙氧基-2-酮基乙酯

1-乙基-5-(异喹啉-4-基氨基)-6-酮基-3-(2-噻吩基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 2-(苄氧基)-2-酮基乙酯

1-乙基-5-(异喹啉-4-基氨基)-6-酮基-3-(2-噻吩基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸苄酯

1-乙基-5-(异喹啉-4-基氨基)-6-酮基-3-(3-噻吩基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸乙酯

1-乙基-5-(异喹啉-4-基氨基)-6-酮基-3-(3-噻吩基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 2-(乙酰氧基)乙酯

1-乙基-5-(异喹啉-4-基氨基)-6-酮基-3-(3-噻吩基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 2-[(叔-丁氧羰基)氨基]乙酯

1-乙基-5-(异喹啉-4-基氨基)-6-酮基-3-(3-噻吩基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 2-乙氧基-2-酮基乙酯

1-乙基-5-(异喹啉-4-基氨基)-6-酮基-3-(3-噻吩基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 2-(苄氧基)-2-酮基乙酯

1-乙基-5-(异喹啉-4-基氨基)-6-酮基-3-(2-噻吩基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 4-氟基苄酯

1-乙基-5-(异喹啉-4-基氨基)-6-酮基-3-(2-噻吩基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 4-(甲氧羰基)苄酯

1-乙基-3-(4-甲基苯基)-6-酮基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸乙酯

1-乙基-5-(异喹啉-4-基氨基)-3-(4-甲基苯基)-6-酮基-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸乙酯

1-乙基-3-(4-甲基苯基)-5-[(4-甲基吡啶-3-基)氨基]-6-酮基-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸乙酯

1-乙基-3-(4-甲基苯基)-6-酮基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸[(2,2-二甲基丙酰基)氧基]甲酯

1-乙基-5-(异喹啉-4-基氨基)-3-(4-甲基苯基)-6-酮基-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸[(2,2-二甲基丙酰基)氧基]甲酯

1-乙基-3-(4-甲基苯基)-5-[(4-甲基吡啶-3-基)氨基]-6-酮基-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸[(2,2-二甲基丙酰基)氧基]甲酯

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 1-[(异丙氧羰基)氧基]乙酯

1-乙基-5-(异喹啉-4-基氨基)-6-酮基-3-苯基-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 1-[(异丙氧羰基)氧基]乙酯

1-乙基-5-[(4-甲基吡啶-3-基)氨基]-6-酮基-3-苯基-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 1-[(异丙氧羰基)氧基]乙酯

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 1-[(环己基氧基)羰基]氧基}乙酯

1-乙基-5-(异喹啉-4-基氨基)-6-酮基-3-苯基-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 1-[(环己基氧基)羰基]氧基}乙酯

1-乙基-5-[(4-甲基吡啶-3-基)氨基]-6-酮基-3-苯基-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 1-[(环己基氧基)羰基]氧基}乙酯

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(噻吩并[2,3-c]吡啶-3-基氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸乙酯

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(噻吩并[2,3-b]吡啶-3-基氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸乙酯

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(噻吩并[2,3-b]吡啶-3-基氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸[(2,2-二甲基丙酰基)氧基]甲酯

1-乙基-5-(异喹啉-4-基氨基)-6-酮基-3-(3-噻吩基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 7-乙氧基-7-酮基庚酯

1-乙基-5-(异喹啉-4-基氨基)-6-酮基-3-(3-噻吩基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 6-乙氧基-6-酮基己酯

1-乙基-5-(异喹啉-4-基氨基)-6-酮基-3-(3-噻吩基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 3-氨基-3-酮基丙酯

1-乙基-5-[(4-甲基吡啶-3-基)氨基]-6-酮基-3-(2-噻吩基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 2-乙氧基-2-酮基乙酯

1-乙基-5-[(4-甲基吡啶-3-基)氨基]-6-酮基-3-(2-噻吩基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 2-(苄氧基)-2-酮基乙酯

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 1-[(1-乙基丙氧基)羰基]氧基}乙酯

1-乙基-5-[(4-甲基吡啶-3-基)氨基]-6-酮基-3-苯基-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 1-[(1-乙基丙氧基)羰基]氧基}乙酯

1-乙基-5-(异喹啉-4-基氨基)-6-酮基-3-苯基-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 1-[(1-乙基丙氧基)羰基]氧基}乙酯

1-乙基-5-(异喹啉-4-基氨基)-6-酮基-3-苯基-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸(丁酰基氧基)甲酯

1-乙基-5-[(4-甲基吡啶-3-基)氨基]-6-酮基-3-苯基-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸(乙酰氧基)甲酯

1-乙基-5-[(4-甲基吡啶-3-基)氨基]-6-酮基-3-(2-噻吩基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸苄酯

1-乙基-5-[(4-甲基吡啶-3-基)氨基]-6-酮基-3-(2-噻吩基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 4-(甲氧羰基)苄酯

1-乙基-5-(异喹啉-4-基氨基)-6-酮基-3-苯基-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸(异丁酰基氧基)甲酯

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸(异丁酰基氧基)甲酯

1-乙基-6-酮基-5-(吡啶-3-氨基)-3-(2-噻吩基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 4-氟基苄酯

1-乙基-6-酮基-5-(吡啶-3-氨基)-3-(2-噻吩基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 4-(甲氧羰基)苄酯

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸[(异丙氧羰基)氧基]甲酯

1-乙基-6-酮基-5-(吡啶-3-氨基)-3-(2-噻吩基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 7-乙氧基-7-酮基庚酯

1-乙基-6-酮基-5-(吡啶-3-氨基)-3-(2-噻吩基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 6-乙氧基-6-酮基己酯

1-乙基-5-[(4-甲基吡啶-3-基)氨基]-6-酮基-3-(2-噻吩基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 4-氟基苄酯

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸(5-甲基-2-酮基-1,3-二氧戊环烯-4-基)甲酯

1-乙基-5-[(4-甲基吡啶-3-基)氨基]-6-酮基-3-(3-噻吩基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸乙酯

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸氯基甲酯

1-乙基-5-[(4-甲基吡啶-3-基)氨基]-6-酮基-3-苯基-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸{[(环己基氧基)羰基]氧基}甲酯

1-乙基-5-[(4-甲基吡啶-3-基)氨基]-6-酮基-3-苯基-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸(5-甲基-2-酮基-1,3-二氧戊环烯-4-基)甲酯

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸[(2,2-二甲基丁酰基)氧基]甲酯

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸({N-[(苄氧基)羰基]-L-异缬草胺酰基}氧基)甲酯

1-乙基-5-(异喹啉-4-基氨基)-6-酮基-3-苯基-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸(5-甲基-2-酮基-1,3-二氧戊环烯-4-基)甲酯

1-乙基-6-酮基-5-(吡啶-3-氨基)-3-(3-噻吩基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸乙酯

1-乙基-5-(异喹啉-4-基氨基)-6-酮基-3-苯基-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸{[(环己基氧基)羰基]氧基}甲酯

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸{[(环己基氧基)羰基]氧基}甲酯

1-乙基-5-[(4-甲基吡啶-3-基)氨基]-6-酮基-3-(3-噻吩基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 2-(乙酰氧基)乙酯

1-乙基-5-[(4-甲基吡啶-3-基)氨基]-6-酮基-3-(3-噻吩基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 2-[(叔-丁氧羰基)氨基]乙酯

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸{[(1-乙基丙氧基)羰基]氧基}甲酯

1-乙基-5-[(4-甲基吡啶-3-基)氨基]-6-酮基-3-苯基-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸(异丁酰基氧基)甲酯

1-乙基-6-酮基-5-(吡啶-3-氨基)-3-(3-噻吩基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 2-(乙酰氧基)乙酯

1-乙基-6-酮基-5-(吡啶-3-氨基)-3-(3-噻吩基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 2-[(叔-丁氧羰基)氨基]乙酯

1-乙基-6-酮基-5-(吡啶-3-氨基)-3-(3-噻吩基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 2-乙氧基-2-酮基乙酯

1-乙基-5-(异喹啉-4-基氨基)-6-酮基-3-苯基-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸[(异丙氧羰基)氧基]甲酯

1-乙基-6-酮基-5-(吡啶-3-氨基)-3-(3-噻吩基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 2-(苄氧基)-2-酮基乙酯

1-乙基-5-[(4-甲基吡啶-3-基)氨基]-6-酮基-3-(3-噻吩基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 2-乙氧基-2-酮基乙酯

1-乙基-5-[(4-甲基吡啶-3-基)氨基]-6-酮基-3-(3-噻吩基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 2-(苄氧基)-2-酮基乙酯

1-乙基-5-(异喹啉-4-基氨基)-6-酮基-3-苯基-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸{[(1-乙基丙氧基)羰基]氧基}甲酯

1-乙基-5-[(4-甲基吡啶-3-基)氨基]-6-酮基-3-(3-噻吩基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸苄酯

1-乙基-6-酮基-5-(吡啶-3-氨基)-3-(3-噻吩基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸苄酯

1-乙基-5-[(4-甲基吡啶-3-基)氨基]-6-酮基-3-苯基-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸[(异丙氧羰基)氧基]甲酯

1-乙基-5-(异喹啉-4-基氨基)-6-酮基-3-(2-噻吩基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 6-乙氧基-6-酮基己酯

1-乙基-5-(异喹啉-4-基氨基)-6-酮基-3-(2-噻吩基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 7-乙氧基-7-酮基庚酯

N-(叔-丁氧羰基)-L-白胺酸({[1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-基]羰基}氧基)甲酯

1-乙基-5-(异喹啉-4-基氨基)-6-酮基-3-苯基-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 2-甲氧基-2-酮基乙酯

1-乙基-6-酮基-5-(吡啶-3-氨基)-3-(3-噻吩基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 4-氟基苄酯

1-乙基-6-酮基-5-(吡啶-3-氨基)-3-(3-噻吩基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 4-(甲氧羰基)苄酯

1-乙基-5-[(4-甲基吡啶-3-基)氨基]-6-酮基-3-苯基-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸(丁酰基氧基)甲酯

1-乙基-5-[(4-甲基吡啶-3-基)氨基]-6-酮基-3-(2-噻吩基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 6-乙氧基-6-酮基己酯

1-乙基-5-[(4-甲基吡啶-3-基)氨基]-6-酮基-3-苯基-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 {[(1-乙基丙氧基)羰基]氧基}甲酯

1-乙基-5-[(4-甲基吡啶-3-基)氨基]-6-酮基-3-(2-噻吩基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 7-乙氧基-7-酮基庚酯

L-白胺酸 ({ [1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-基]羰基}氧基)甲酯

1-乙基-5-(异喹啉-4-基氨基)-6-酮基-3-(3-噻吩基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸苄酯

1-乙基-5-[(4-甲基吡啶-3-基)氨基]-6-酮基-3-(3-噻吩基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 3-氨基-3-酮基丙酯

1-乙基-5-[(4-甲基吡啶-3-基)氨基]-6-酮基-3-(3-噻吩基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 4-氟基苄酯

1-乙基-5-[(4-甲基吡啶-3-基)氨基]-6-酮基-3-(3-噻吩基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 4-(甲氧羰基)苄酯

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 [(2-甲基丁酰基)氧基]甲酯

1-乙基-5-(异喹啉-4-基氨基)-6-酮基-3-(3-噻吩基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 4-(甲氧羰基)苄酯

1-乙基-5-[(4-甲基吡啶-3-基)氨基]-6-酮基-3-(3-噻吩基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 7-乙氧基-7-酮基庚酯

1-乙基-6-酮基-5-(吡啶-3-氨基)-3-(3-噻吩基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 7-乙氧基-7-酮基庚酯

1-乙基-5-(异喹啉-4-基氨基)-6-酮基-3-(3-噻吩基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 4-氟基苄酯

1-乙基-5-[(4-甲基吡啶-3-基)氨基]-6-酮基-3-(3-噻吩基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 6-乙氧基-6-酮基己酯

1-乙基-6-酮基-5-(吡啶-3-氨基)-3-(3-噻吩基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 6-乙氧基-6-酮基己酯

1-乙基-5-(1,7-萘啶-5-基氨基)-6-酮基-3-苯基-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 1-[[(环己基氧基) 羰基] 氧基] 乙酯

1-乙基-6-酮基-3-吡啶-4-基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 苄酯

吗啉-4-羧酸 ({[1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-基] 羰基} 氧基) 甲酯

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 {[(甲氨基) 羰基] 氧基} 甲酯

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 {[(二甲氨基) 羰基] 氧基} 甲酯

1-乙基-5-(异喹啉-4-基氨基)-6-酮基-3-苯基-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 (乙酰氧基) 甲酯

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 [(二丁氧基磷酰基) 氧基] 甲酯

1-乙基-6-酮基-5-(吡啶-3-氨基)-3-(2-噻吩基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 (乙酰氧基) 甲酯

1-乙基-6-酮基-5-(吡啶-3-氨基)-3-(2-噻吩基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 [(异丙氧羰基) 氧基] 甲酯

1-乙基-6-酮基-5-(吡啶-3-氨基)-3-(2-噻吩基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 {[(环己基氧基) 羰基] 氧基} 甲酯

1-乙基-5-[(4-甲基吡啶-3-基) 氨基]-6-酮基-3-(2-噻吩基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 (乙酰氧基) 甲酯

1-乙基-5-[(4-甲基吡啶-3-基) 氨基]-6-酮基-3-(2-噻吩基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 [(异丙氧羰基) 氧基] 甲酯

1-乙基-5-[(4-甲基吡啶-3-基) 氨基]-6-酮基-3-(2-噻吩基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 {[(环己基氧基) 羰基] 氧基} 甲酯

1-乙基-5-(异喹啉-4-基氨基)-6-酮基-3-(2-噻吩基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 (乙酰氧基) 甲酯

1-乙基-5-(异喹啉-4-基氨基)-6-酮基-3-(2-噻吩基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 [(异丙氧羰基) 氧基] 甲酯

1-乙基-5-(异喹啉-4-基氨基)-6-酮基-3-(2-噻吩基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸{[(环己基氧基)羰基]氧基}甲酯

1-乙基-6-酮基-5-(吡啶-3-氨基)-3-(3-噻吩基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸{[(环己基氧基)羰基]氧基}甲酯

1-乙基-5-[(4-甲基吡啶-3-基)氨基]-6-酮基-3-苯基-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 1-{[(环己基氧基)羰基]氧基}乙酯-手性异构体 1

1-乙基-5-[(4-甲基吡啶-3-基)氨基]-6-酮基-3-苯基-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 1-{[(环己基氧基)羰基]氧基}乙酯-手性异构体 2

1-乙基-5-[(4-甲基吡啶-3-基)氨基]-6-酮基-3-苯基-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸氯基甲酯

1-乙基-5-[(4-甲基吡啶-3-基)氨基]-6-酮基-3-苯基-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸(丙酰氧基)甲酯

1-乙基-3-(4-氟苯基)-6-酮基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸{[(1-乙基丙氧基)羰基]氧基}甲酯

1-乙基-3-(4-氟苯基)-6-酮基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸{[(环己基氧基)羰基]氧基}甲酯

1-乙基-5-(异喹啉-4-基氨基)-6-酮基-3-苯基-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸氯基甲酯

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸(丙酰氧基)甲酯

1-乙基-5-(异喹啉-4-基氨基)-6-酮基-3-苯基-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸(丙酰氧基)甲酯

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸(戊酰基氧基)甲酯

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 2-酮基-1,3-二氧戊环-4-基酯

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸氯基甲酯

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 1-{[(环己基氧基)羰基]氧基}乙酯-手性异构体 1

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸
1-[[(环己基氧基) 羰基] 氧基] 乙酯-手性异构体 2。

13. 一种医药组合物, 其包含如权利要求 1 至 12 中任一项的化合物, 与药学上可接受的稀释剂或载剂混合。

14. 一种如权利要求 1 至 12 中任一项的化合物在药剂制造上的用途, 该药剂用于治疗或预防易由磷酸二酯酶 4 的抑制而改善的病理学症状或疾病。

15. 一种如权利要求 14 的用途, 其特征在于, 该药剂使用用于治疗或预防气喘、慢性阻塞肺病、风湿性关节炎、异位性皮炎、牛皮癣或刺激性肠疾病的病症。

16. 一种治疗患有易由磷酸二酯酶 4 的抑制而改善的病理学症状或疾病的病患的方法, 此方法包括对该病患投予有效量的如权利要求 1 至 12 中任一项的化合物。

17. 一种如权利要求 16 的方法, 其特征在于, 病理学症状或疾病为气喘、慢性阻塞肺病、风湿性关节炎、异位性皮炎、牛皮癣或刺激性肠疾病。

18. 一种组合产物, 其包含:

(i) 如权利要求 1 至 12 中任一项的化合物; 与

(ii) 另一种化合物, 选自 (a) 类固醇, (b) 免疫抑制剂, (c) T-细胞受体阻断剂, (d) 消炎药物, (e) β 2-肾上腺素能催动剂, 及 (f) M3 乙酰胆碱受体的拮抗剂,

以供同时、分别或相继用于人类或动物身体的治疗上。

哒嗪-3 (2H)-酮衍生物及其作为 PDE4 抑止剂的应用

技术领域

本发明涉及新的治疗上可使用的哒嗪-3 (2H)-酮衍生物, 其制法以及含有该衍生物的医药组合物。这些化合物为磷酸二酯 4 (PDE4) 的有效的选择性抑制剂, 因此可用于治疗、预防或压抑已知的易由 PDE4 的抑制而改善的病理学症状、疾病及病症。

背景技术

磷酸二酯 (PDE) 包含负责第二信使环磷酸腺苷 (cAMP) 与环磷酸鸟苷 (cGMP) 的水解与失活作用的酶的超家族。迄今已有十一种不同 PDE 族群被确认 (PDE1 至 PDE11), 其差异在于受质优先性、催化活性、对内源活化剂与抑制剂的敏感性及编码基因上。

PDE4 同功酶族群对于环 AMP 展示高亲和力, 但对于环 GMP 具有弱亲和力。因 PDE4 抑制所造成的环 AMP 含量增加, 与在广范围的炎性及免疫细胞中压抑细胞活化作用有关, 该细胞包括淋巴细胞、巨噬细胞、嗜碱细胞、嗜中性白血球及嗜曙红血球。而且, PDE4 抑制会使细胞活素肿瘤坏死因子 α (TNF α) 的释出减少。在数件最近的综述中有对 PDE4 生物学的描述, 例如 M. D. Houslay, 核酸和分子生物学研究 (Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol.), 2001, 69, 249-315 ; J. E. Souness 等人, 免疫医学 (Immunopharmacol.) 2000, 47, 127-162; 或 M. Conti 与 S. L. Jin, 核酸和分子生物学研究 (Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol.) 1999, 63, 1-38。

鉴于这些生理作用, 最近已经公开了不同化学结构的 PDE4 抑制剂, 供治疗或预防慢性与急性炎性疾病及已知的易由 PDE4 的抑制而改善的其它病理学症状、疾病及病症。参阅, 例如 US5449686, US5710170, W098/45268, W099/06404, W001/57025, W001/57036, W001/46184, W097/05105, W096/40636, US5786354, US5773467, US5753666, US5728712, US5693659, US5679696, US5596013, US5541219, US5508300, US5502072 或

H. J. Dyke 与 J. G. Montana, 临床医药研究 (Exp. Opin. Invest. Drugs) 1999, 8, 1301-1325。

具有选择性地抑制磷酸二酯 4 的能力的少数化合物正在活跃地研发中。这些化合物的实例为西邦非林 (cipamfylline)、阿若非林 (arofylline)、西若米拉斯特 (cilomilast)、洛弗拉斯特 (roflumilast)、美索普兰 (mesopram) 及普马菲林 (pumafentrine)。

国际申请 W003/097613A1、W02004/058729A1 及 W02005/049581 描述了哒嗪-3 (2H)-酮衍生物作为 PDE4 的有效的选择性抑制剂。我们目前已发现下文详细描述的结构 (I) 化合物具有令人惊讶且特别有利的特征。

已知早期 PDE4 抑制剂, 譬如罗利普兰 (rolipram), 在人类的临床研究, 已因副作用的出现而被阻扰, 譬如在治疗血浆含量下出现恶心与呕吐 (现代医药研究 (Curr. Pharm. Des.) 2002, 8, 1255-96)。本发明所述的化合物为有效的选择性 PDE4 抑制剂, 其可系统地水解。此特定性质提供给该化合物高局部活性而极少或无系统作用, 避免或降低不期望的系统副作用的危险, 且使得该化合物可用于治疗或预防这些病理学症状、疾病及病症, 特别是气喘、慢性阻塞肺病、风湿性关节炎、异位性皮炎、牛皮癣或刺激性肠疾病。

本发明的化合物亦可与已知对这些疾病治疗效果的其它药物并用。例如, 其可与类固醇或免疫抑制剂并用, 譬如环孢霉素 A、雷帕霉素或 T-细胞受体阻断剂、 β 2-肾上腺素能催动剂或 M3 蝇蕈碱 (muscarinic) 受体的拮抗剂。在这种情况下, 该化合物的用药允许其它药物剂量减少, 因此预防与类固醇及免疫抑制剂两者有关联的不想要副作用出现。

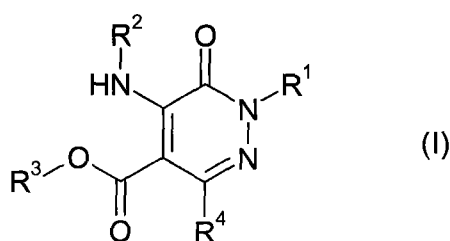
就像其它 PDE4 抑制剂 (参阅上述参考文献) 一样, 本发明的化合物亦可用于阻断因多种病原剂、压力、氨、乙醇及浓酸所引起的溃疡生成作用, 该病原剂例如是消炎药物 (类固醇或非类固醇消炎剂)。在胃肠病理学疾病的预防及/或治疗处理上, 其可单独使用或与抗酸药及/或抗分泌药物并用, 该胃肠病理学疾病例如是药物所引致的溃疡、消化性溃疡、幽门螺旋杆菌相关的溃疡、食管炎及胃食管回流疾病。

其亦可用于治疗某些病理学状况, 其中对细胞或组织的伤害由例如缺

氧症或过量自由基生产的症状而产生。此种有利作用的实例为冠状动脉闭塞后对心脏组织的保护，或当本发明化合物被添加至供储存移植器官或流体譬如血液或精虫的保存溶液中时，细胞与组织存活力延长。其亦在组织修复与伤口愈合上有利。

发明内容

因此，本发明提供新化合物式(I)及其药学上可接受的盐或 N-氧化物：



其中， R^1 表示：

氢原子；

烷基、烯基或炔基，其可被一或多个取代基取代，取代基选自卤原子与羟基、烷氧基、芳氧基、烷硫基、芳硫基、酮基、氨基、单-或二-烷基氨基、酰氨基、羧基、氧基(oxo)、氨基甲酰基或单-或二-烷基氨基甲酰基；

R^2 表示单环或多环杂芳基，其可被一或多个取代基取代，取代基选自：

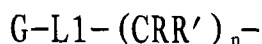
卤原子；

烷基与亚烷基，其可被一或多个取代基取代，取代基选自卤原子与苯基、羟基、烷氧基、芳氧基、烷硫基、芳硫基、氧基(oxo)、氨基、单-或二-烷基氨基、酰基氨基、羧基、烷氧羰基、氨基甲酰基或单-或二-烷基氨基甲酰基；

苯基、羟基、羧基、羧烷基、烷氧羰基、烷氧基、环烷氧基、硝基、氰基、芳氧基、烷硫基、芳硫基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、烷基氨基磺酰基、酰基、氨基、单-或二-烷基氨基、酰基氨基、羧基、烷氧羰基、氨基甲酰基、单-或二-烷基氨基甲酰基、脲基(ureido)、N'-烷基脲基、N', N'-二烷基脲基、烷基磺酰氨基、氨基磺酰基、单-或二-烷基氨基磺酰基、氰基、

二氟甲氧基或三氟甲氧基;

R^3 表示下式基团:



其中

n 为 0 至 6 的整数,

R 与 R' 独立选自包括氢原子与低碳烷基的组,

$L1$ 为连结基,选自包括直接键结、 $-CO-$ 、 $-NR''-$ 、 $-NR''-CO-$ 、 $-O(CO)NR''-$ 、 $-NR''(CO)O-$ 、 $-O(CO)-$ 、 $-O(CO)O-$ 、 $-(CO)O-$ 及 $-O(R''O)(PO)O-$ 基团,其中 R'' 选自包括氢原子与低碳烷基的组,

G 选自氢原子与烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、杂环基、芳基、芳烷基及杂芳基,该基团可被一或多个取代基取代,取代基选自:

卤原子;

烷基与烯基,其可被一或多个选自卤原子的取代基取代;及

羟基、亚烷二氧基、烷氧基、环烷基氧基、烷硫基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、烷基氨磺酰基、氨基、单-或二-烷基氨基、酰基氨基、硝基、酰基、羧基、烷氧羰基、氨甲酰基、单-或二-烷基氨甲酰基、脲基、 N' -烷基脲基、 N', N' -二烷基脲基、烷基磺酰氨基、氨基磺酰基、单-或二-烷基氨基磺酰基、氰基、二氟甲氧基或三氟甲氧基;

其附带条件是, R^3 不为氢原子;

R^4 表示单环状或多环状芳基或杂芳基,其可被一或多个取代基取代,取代基选自:

卤原子;

烷基与烯基,其可被一或多个取代基取代,取代基选自卤原子与苯基、羟基、羟烷基、烷氧基、芳氧基、烷硫基、芳硫基、氧基、氨基、单-或二-烷基氨基、酰基氨基、羧基、烷氧羰基、氨甲酰基、单-或二-烷基氨甲酰基;及

羟基、亚烷二氧基、烷氧基、环烷基氧基、烷硫基、烷基亚磺酰

基、烷基磺酰基、烷基氨磺酰基、氨基、单-或二-烷基氨基、酰基氨基、硝基、酰基、羧基、烷氧羰基、氨甲酰基、单-或二-烷基氨甲酰基、脲基、N'-烷基脲基、N',N'-二烷基脲基、烷基磺酰氨基、氨基磺酰基、单-或二-烷基氨基磺酰基、氰基、二氟甲氧基或三氟甲氧基。

本发明进一步的目的是提供：制备该化合物的方法；包含有效量该化合物的医药组合物；该化合物在制造治疗易由抑制 PDE4 而改善的疾病的药物上的应用；及易由 PDE4 的抑制而改善的疾病的治疗方法，此方法包括对有需要治疗的病患施以本发明化合物。

本文中使用的烷基一词，包含可取代的直链或支链基团，具有 1 至 20 个碳原子，优选 1 至 12 个碳原子。烷基优选为“低碳烷基”，具有 1 至 8 个，优选 1 至 6 个，更优选 1 至 4 个碳原子。

实例包括甲基、乙基、正-丙基、异-丙基、正-丁基、仲-丁基、叔-丁基、正-戊基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、异戊基、1-乙基丙基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、正-己基、1-乙基丁基、2-乙基丁基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基及异己基。

本文中使用的烯基一词，包含可取代的直链或支链单或多不饱和基团，具有 1 至 20 个碳原子，优选为 1 至 12 个碳原子。烯基优选为“低碳烯基”，具有 2 至 8 个，优选为 2 至 6 个，且优选为 2 至 4 个碳原子。特别优选地，烯基为单或双不饱和。

实例包括乙烯基、烯丙基、1-丙烯基、异丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、3-戊烯基及 4-戊烯基。

本文中使用的炔基一词，包含可取代的直链或支链单或多不饱和基团，具有 1 至 20 个碳原子，优选为 1 至 12 个碳原子。炔基更优选“低碳炔基”，具有 2 至 8 个，优选为 2 至 6 个，更优选为 2 至 4 个碳原子。特别优选地，炔基为单或二不饱和。

实例包括 1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基及 3-丁炔基。

当提及烷基、烯基或炔基为可取代时，意谓者包括如上文定义直链

或支链烷基、烯基或炔基，其可视为未经取代或在任何位置上被一或多个取代基取代，例如被 1、2 或 3 个取代基取代。当有两个或多个取代基存在时，各取代基可为相同或不同。

所述的可取代的烯基通常为未经取代，或被 1、2 或 3 个相同或不同取代基取代。取代基优选选自卤原子，其中优选氟原子，羟基及具有 1 至 4 个碳原子的烷氧基。通常，在烯基上的取代基本身未经取代。

所述的可取代的炔基通常为未经取代，或被 1、2 或 3 个相同或不同取代基取代。取代基优选选自卤原子，其中优选氟原子，羟基及具有 1 至 4 个碳原子的烷氧基。通常，在炔基上的取代基本身未经取代。

所述的可取代的烷基通常为未经取代，或被 1、2 或 3 个相同或不同取代基取代。取代基通常选自卤原子，其中优选氟原子，羟基及具有 1 至 4 个碳原子的烷氧基。通常，在烷基上的取代基本身为未经取代。优选地，取代烷基为未经取代，或被 1、2 或 3 个氟原子取代。

本文中使用的亚烷基一词系包含二价烷基部份基团，通常具有 1 至 6 个，例如 1 至 4 个碳原子。 C_1 - C_4 亚烷基的实例包括亚甲基、亚乙基、亚丙基、亚丁基、亚戊基及亚己基。

所述的可取代的亚烷基通常上为未经取代，或被 1、2 或 3 个相同或不同取代基取代。取代基优选选自卤原子，其中优选氟原子，羟基及具有 1 至 4 个碳原子的烷氧基。

当亚烷基作为另一个基团上的取代基存在时，其将被视为单一取代基，而非经由两个取代基所形成的基团。

本文中使用的烷氧基(或烷基氧基)一词，包含可取代的直链或支链的含氧基团，各具有 1 至 10 个碳原子的烷基部份。优选烷氧基为“低碳烷氧基”，具有 1 至 8 个，优选 1 至 6 个，更优选 1 至 4 个碳原子。

烷氧基通常为未经取代，或被 1、2 或 3 个相同或不同取代基取代。取代基优选选自卤原子，其中优选氟原子，羟基及具有 1 至 4 个碳原子的烷氧基。通常，在烷氧基上的取代基本身为未经取代。

优选的烷氧基包括甲氧基、乙氧基、正-丙氧基、异-丙氧基、正-丁氧基、仲-丁氧基、叔-丁氧基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、羟甲氧基、2-

羟乙氧基及 2-羟丙氧基。

本文中使用的烷基硫基一词，包括连接至二价硫原子的 1 至 10 个碳原子的可取代的直链或支链烷基基团。优选烷基硫基为“低碳烷基硫基”，具有 1 至 8 个，优选 1 至 6 个，更优选 1 至 4 个碳原子。

烷基硫基通常为未经取代，或被 1、2 或 3 个相同或不同取代基取代。取代基优选选自卤原子，其中优选为氟原子，羟基及具有 1 至 4 个碳原子的烷氧基。通常，在烷基硫基上的取代基本身为未经取代。

优选的可取代烷基硫基包括甲硫基、乙硫基、正-丙硫基、异-丙硫基、正-丁硫基、仲-丁硫基、叔-丁硫基、三氟甲基硫基、二氟甲基硫基、羟甲基硫基、2-羟乙硫基及 2-羟丙硫基。

本文中使用的单烷氨基一词，包括连接至二价-NH-基团的 1 至 10 个碳原子的可取代直链或支链烷基基团。优选单烷氨基为“低碳单烷氨基”，具有 1 至 8 个，优选 1 至 6 个，更优选 1 至 4 个碳原子。

单烷氨基通常含有一烷基，该烷基为未经取代，或被 1、2 或 3 个相同或不同取代基取代。取代基优选选自卤原子，其中优选为氟原子，羟基及具有 1 至 4 个碳原子的烷氧基。通常，在单烷氨基上的取代基本身未经取代。

优选的可取代单烷氨基包括甲氨基、乙氨基、正-丙氨基、异-丙氨基、正-丁氨基、仲-丁氨基、叔-丁氨基、三氟甲基氨基、二氟甲基氨基、羟甲基氨基、2-羟乙基氨基及 2-羟丙基氨基。

本文中使用的二烷氨基一词，包括含有一三价氮原子，该氮原子具有两个含 1 至 10 个碳原子的可取代直链或支链烷基连接至其上。优选二烷氨基为“低碳二烷氨基”，具有 1 至 8 个，优选 1 至 6 个，更优选 1 至 4 个碳原子于各烷基中。

二烷氨基通常含有两个烷基，其各为未经取代，或被 1、2 或 3 个相同或不同取代基取代。取代基优选选自卤原子，其中优选氟原子，羟基及具有 1 至 4 个碳原子的烷氧基。通常，在二烷氨基上的取代基本身未经取代。

优选的可取代二烷氨基包括二甲氨基、二乙氨基、甲基(乙基)氨基、

二(正-丙基)氨基、正-丙基(甲基)氨基、正-丙基(乙基)氨基、二(异-丙基)氨基、异-丙基(甲基)氨基、异-丙基(乙基)氨基、二(正-丁基)氨基、正-丁基(甲基)氨基、正-丁基(乙基)氨基、正-丁基(异-丙基)氨基、二(仲-丁基)氨基、仲-丁基(甲基)氨基、仲-丁基(乙基)氨基、仲-丁基(正-丙基)氨基、仲-丁基(异-丙基)氨基、二(叔-丁基)氨基、叔-丁基(甲基)氨基、叔-丁基(乙基)氨基、叔-丁基(正-丙基)氨基、叔-丁基(异-丙基)氨基、三氟甲基(甲基)氨基、三氟甲基(乙基)氨基、三氟甲基(正-丙基)氨基、三氟甲基(异-丙基)氨基、三氟甲基(正-丁基)氨基、三氟甲基(仲-丁基)氨基、二氟甲基(甲基)氨基、二氟甲基(乙基)氨基、二氟甲基(正-丙基)氨基、二氟甲基(异-丙基)氨基、二氟甲基(正-丁基)氨基、二氟甲基(仲-丁基)氨基、二氟甲基(叔-丁基)氨基、二氟甲基(三氟甲基)氨基、羟甲基(甲基)氨基、乙基(羟甲基)氨基、羟甲基(正-丙基)氨基、羟甲基(异-丙基)氨基、正-丁基(羟甲基)氨基、仲-丁基(羟甲基)氨基、叔-丁基(羟甲基)氨基、二氟甲基(羟甲基)氨基、羟甲基(三氟甲基)氨基、羟乙基(甲基)氨基、乙基(羟乙基)氨基、羟乙基(正-丙基)氨基、羟乙基(异-丙基)氨基、正-丁基(羟乙基)氨基、仲-丁基(羟乙基)氨基、叔-丁基(羟乙基)氨基、二氟甲基(羟乙基)氨基、羟乙基(三氟甲基)氨基、羟丙基(甲基)氨基、乙基(羟丙基)氨基、羟丙基(正-丙基)氨基、羟丙基(异-丙基)氨基、正-丁基(羟丙基)氨基、仲-丁基(羟丙基)氨基、叔-丁基(羟丙基)氨基、二氟甲基(羟丙基)氨基、羟丙基(三氟甲基)氨基。

本文中使用的羟烷基一词，包含直链或支链烷基，具有1至10个碳原子，优选1至6个碳原子，其中任一个可被一或多个羟基取代。

该基团的实例包括羟甲基、羟乙基、羟丙基、羟丁基及羟己基。

本文中使用的烷氧羰基一词，包含可取代的直链或支链基团，各具有含1至10个碳原子并连接至氧基羰基的烷基部份。优选的烷氧羰基为“低碳烷氧羰基”，其中烷基部份基团具有1至8个，优选1至6个，更优选1至4个碳原子。

烷氧羰基通常为未经取代，或被1、2或3个相同或不同取代基取代。取代基优选选自卤原子，其中优选氟原子，羟基及具有1至4个碳原子的

烷氧基。通常，在烷氧羰基上的取代基本身为未经取代。

优选的可取代的烷氧羰基包括甲氧羰基、乙氧羰基、正-丙氧羰基、异-丙氧羰基、正-丁氧羰基、仲-丁氧羰基、叔-丁氧羰基、三氟甲氧羰基、二氟甲氧羰基、羟甲氧基羰基、2-羟乙氧基羰基及2-羟丙氧基羰基。

本文中使用的单烷基氨基甲酰基一词，包括含有具1至10个碳原子，并连接至-NHCO-基团的氮上的可取代的直链或支链烷基基团。优选单烷基氨基甲酰基为“低碳单烷基氨基甲酰基”，其中烷基部份基团具有1至8个，优选1至6个，更优选1至4个碳原子。

单烷基氨基甲酰基通常为未经取代，或被1、2或3个相同或不同取代基取代。取代基优选选自卤原子，其中优选氟原子，羟基及具有1至4个碳原子的烷氧基。通常，在单烷基氨基甲酰基上的取代基本身为未经取代。

优选的可取代的单烷基氨基甲酰基包括甲基氨基甲酰基、乙基氨基甲酰基、正-丙基氨基甲酰基、异-丙基氨基甲酰基、正-丁基氨基甲酰基、仲-丁基氨基甲酰基、叔-丁基氨基甲酰基、三氟甲基氨基甲酰基、二氟甲基氨基甲酰基、羟甲基氨基甲酰基、2-羟乙基氨基甲酰基及2-羟丙基氨基甲酰基。

本文中使用的二烷基氨基甲酰基一词，包括含有NCO-基团的基团，其中氮连接至两个具有1至10个碳原子的可取代的直链或支链烷基。优选二烷基氨基甲酰基为“低碳二烷基氨基甲酰基”，具有1至8个，优选1至6个，更优选1至4个碳原子于各烷基中。

二烷基氨基甲酰基通常为未经取代，或被1、2或3个相同或不同取代基取代。取代基优选选自卤原子，其中优选氟原子，羟基及具有1至4个碳原子的烷氧基。通常，在二烷基氨基甲酰基上的取代基本身为未经取代。

优选的可取代二烷基氨基甲酰基包括二甲基氨基甲酰基、二乙基氨基甲酰基、甲基(乙基)氨基甲酰基、二(正-丙基)氨基甲酰基、正-丙基(甲基)氨基甲酰基、正-丙基(乙基)氨基甲酰基、二(异-丙基)氨基甲酰基、异-丙基(甲基)氨基甲酰基、异-丙基(乙基)氨基甲酰基、二(正-丁基)氨基甲酰基、正-丁基(甲基)氨基甲酰基、正-丁基(乙基)氨基甲酰基、正-丁基(异-丙基)氨基甲酰基、二(仲-丁基)氨基甲酰基、仲-丁基(甲基)氨基甲酰基、仲-丁基(乙基)氨基甲酰基、仲-丁基(正-丙基)氨基甲酰基、仲-丁基(异-丙基)氨基甲酰基、二(叔-丁基)氨基

甲酰基、叔-丁基(甲基)氨基甲酰基、叔-丁基(乙基)氨基甲酰基、叔-丁基(正-丙基)氨基甲酰基、叔-丁基(异-丙基)氨基甲酰基、三氟甲基(甲基)氨基甲酰基、三氟甲基(乙基)氨基甲酰基、三氟甲基(正-丙基)氨基甲酰基、三氟甲基(异-丙基)氨基甲酰基、三氟甲基(正-丁基)氨基甲酰基、三氟甲基(仲-丁基)氨基甲酰基、二氟甲基(甲基)氨基甲酰基、二氟甲基(乙基)氨基甲酰基、二氟甲基(正-丙基)氨基甲酰基、二氟甲基(异-丙基)氨基甲酰基、二氟甲基(正-丁基)氨基甲酰基、二氟甲基(仲-丁基)氨基甲酰基、二氟甲基(叔-丁基)氨基甲酰基、二氟甲基(三氟甲基)氨基甲酰基、羟甲基(甲基)氨基甲酰基、乙基(羟甲基)氨基甲酰基、羟甲基(正-丙基)氨基甲酰基、羟甲基(异-丙基)氨基甲酰基、正-丁基(羟甲基)氨基甲酰基、仲-丁基(羟甲基)氨基甲酰基、叔-丁基(羟甲基)氨基甲酰基、二氟甲基(羟甲基)氨基甲酰基、羟甲基(三氟甲基)氨基甲酰基、羟乙基(甲基)氨基甲酰基、乙基(羟乙基)氨基甲酰基、羟乙基(正-丙基)氨基甲酰基、羟乙基(异-丙基)氨基甲酰基、正-丁基(羟乙基)氨基甲酰基、仲-丁基(羟乙基)氨基甲酰基、叔-丁基(羟乙基)氨基甲酰基、二氟甲基(羟乙基)氨基甲酰基、羟乙基(三氟甲基)氨基甲酰基、羟丙基(甲基)氨基甲酰基、乙基(羟丙基)氨基甲酰基、羟丙基(正-丙基)氨基甲酰基、羟丙基(异-丙基)氨基甲酰基、正-丁基(羟丙基)氨基甲酰基、仲-丁基(羟丙基)氨基甲酰基、叔-丁基(羟丙基)氨基甲酰基、二氟甲基(羟丙基)氨基甲酰基、羟丙基(三氟甲基)氨基甲酰基。

本文中使用的烷基亚磺酰基一词，包括含有连接至二价-SO-基团的可取代的1至10个碳原子的直链或支链烷基基团。优选烷基亚磺酰基为“低碳烷基亚磺酰基”，具有1至8个，优选1至6个，更优选1至4个碳原子。

烷基亚磺酰基通常为未经取代，或被1、2或3个相同或不同取代基取代。取代基优选选自卤原子，其中优选氟原子，羟基及具有1至4个碳原子的烷氧基。通常，在烷基亚磺酰基上的取代基本身为未经取代。

优选的可取代的烷基亚磺酰基包括甲基亚磺酰基、乙基亚磺酰基、正-丙基亚磺酰基、异-丙基亚磺酰基、正-丁基亚磺酰基、仲-丁基亚磺酰基、叔-丁基亚磺酰基、三氟甲基亚磺酰基、二氟甲基亚磺酰基、羟甲基亚磺酰基、2-羟乙基亚磺酰基及2-羟丙基亚磺酰基。

本文中使用的烷基磺酰基一词，包括含有连接至二价-SO₂-基团的可取代的1至10个碳原子的直链或支链烷基基团。优选烷基磺酰基为“低碳烷基磺酰基”，具有1至8个，优选1至6个，更优选1至4个碳原子。

烷基磺酰基通常为未经取代，或被1、2或3个相同或不同取代基取代。取代基优选选自卤原子，其中优选氟原子，羟基及具有1至4个碳原子的烷氧基。通常，在单烷氨基磺酰基上的取代基本身为未经取代。

本文中使用的单烷氨基磺酰基一词，包括含有具1至10个碳原子，并连接至-NHSO₂-基团的氮上的可取代的直链或支链烷基的基团。优选单烷氨基磺酰基为“低碳单烷氨基磺酰基”，具有1至8个，优选1至6个，更优选1至4个碳原子。

单烷氨基磺酰基通常为未经取代，或被1、2或3个相同或不同取代基取代。取代基优选选自卤原子，其中优选氟原子，羟基及具有1至4个碳原子的烷氧基。通常，在单烷氨基磺酰基上的取代基本身为未经取代。

优选的可取代的单烷氨基磺酰基包括甲氨基磺酰基、乙氨基磺酰基、正-丙基氨基磺酰基、异-丙基氨基磺酰基、正-丁基氨基磺酰基、仲-丁基氨基磺酰基、叔-丁基氨基磺酰基、三氟甲基氨基磺酰基、二氟甲基氨基磺酰基、羟甲基氨基磺酰基、2-羟乙基氨基磺酰基及2-羟丙基氨基磺酰基。

本文中使用的二烷氨基磺酰基一词，包括含有NSO₂-基团的基团，其中氮连接至两个具有1至10个碳原子的可取代的直链或支链烷基。优选二烷氨基磺酰基为“低碳二烷氨基磺酰基”，具有1至8个，优选1至6个，更优选1至4个碳原子于各烷基中。

二烷氨基磺酰基通常为未经取代，或被1、2或3个相同或不同取代基取代。取代基优选选自卤原子，其中优选氟原子，羟基及具有1至4个碳原子的烷氧基。通常，在二烷氨基磺酰基上的取代基本身为未经取代。

优选的可取代的二烷氨基磺酰基包括二甲氨基磺酰基、二乙氨基磺酰基、甲基(乙基)氨基磺酰基、二(正-丙基)氨基磺酰基、正-丙基(甲基)氨基磺酰基、正-丙基(乙基)氨基磺酰基、二(异-丙基)氨基磺酰基、异-丙基(甲基)氨基磺酰基、异-丙基(乙基)氨基磺酰基、二(正-丁基)氨基磺酰基、正-丁基(甲基)氨基磺酰基、正-丁基(乙基)氨基磺酰基、正-丁基(异

-丙基)氨基磺酰基、二(仲-丁基)氨基磺酰基、仲-丁基(甲基)氨基磺酰基、仲-丁基(乙基)氨基磺酰基、仲-丁基(正-丙基)氨基磺酰基、仲-丁基(异-丙基)氨基磺酰基、二(叔-丁基)氨基磺酰基、叔-丁基(甲基)氨基磺酰基、叔-丁基(乙基)氨基磺酰基、叔-丁基(正-丙基)氨基磺酰基、叔-丁基(异-丙基)氨基磺酰基、三氟甲基(甲基)氨基磺酰基、三氟甲基(乙基)氨基磺酰基、三氟甲基(正-丙基)氨基磺酰基、三氟甲基(异-丙基)氨基磺酰基、三氟甲基(正-丁基)氨基磺酰基、三氟甲基(仲-丁基)氨基磺酰基、二氟甲基(甲基)氨基磺酰基、二氟甲基(乙基)氨基磺酰基、二氟甲基(正-丙基)氨基磺酰基、二氟甲基(异-丙基)氨基磺酰基、二氟甲基(正-丁基)氨基磺酰基、二氟甲基(仲-丁基)氨基磺酰基、二氟甲基(叔-丁基)氨基磺酰基、二氟甲基(三氟甲基)氨基磺酰基、羟甲基(甲基)氨基磺酰基、乙基(羟甲基)氨基磺酰基、羟甲基(正-丙基)氨基磺酰基、羟甲基(异-丙基)氨基磺酰基、正-丁基(羟甲基)氨基磺酰基、仲-丁基(羟甲基)氨基磺酰基、叔-丁基(羟甲基)氨基磺酰基、二氟甲基(羟甲基)氨基磺酰基、羟甲基(三氟甲基)氨基磺酰基、羟乙基(甲基)氨基磺酰基、乙基(羟乙基)氨基磺酰基、羟乙基(正-丙基)氨基磺酰基、羟乙基(异-丙基)氨基磺酰基、正-丁基(羟乙基)氨基磺酰基、仲-丁基(羟乙基)氨基磺酰基、叔-丁基(羟乙基)氨基磺酰基、二氟甲基(羟乙基)氨基磺酰基、羟乙基(三氟甲基)氨基磺酰基、羟丙基(甲基)氨基磺酰基、乙基(羟丙基)氨基磺酰基、羟丙基(正-丙基)氨基磺酰基、羟丙基(异-丙基)氨基磺酰基、正-丁基(羟丙基)氨基磺酰基、仲-丁基(羟丙基)氨基磺酰基、叔-丁基(羟丙基)氨基磺酰基、二氟甲基(羟丙基)氨基磺酰基及羟丙基(三氟甲基)氨基磺酰基。

本文中使用的烷基氨基磺酰基一词，包括含有具1至10个碳原子，并连接至-NSO₂-基团的氮上的可取代的直链或支链烷基基团。优选烷基氨基磺酰基为“低碳烷基氨基磺酰基”，具有1至8个，优选1至6个，更优选1至4个碳原子。

烷基氨基磺酰基通常为未经取代，或被1、2或3个相同或不同取代基取代。取代基优选选自卤原子，其中优选氟原子，羟基及具有1至4个碳原子的烷氧基。通常，在烷基氨基磺酰基上的取代基本身为未经取代。

优选的可取代的烷基氨磺酰基包括甲基氨磺酰基、乙基氨磺酰基、正-丙基氨磺酰基、异-丙基氨磺酰基、正-丁基氨磺酰基、仲-丁基氨磺酰基、叔-丁基氨磺酰基、三氟甲基氨磺酰基、二氟甲基氨磺酰基、羟甲基氨磺酰基、2-羟乙基氨磺酰基及2-羟丙基氨磺酰基。

本文中使用的烷基磺酰氨基一词，包括含有具1至10个碳原子，并连接至-NHSO₂NH-基团的氮原子上的可取代的直链或支链烷基基团。优选烷基磺酰氨基为“低碳烷基磺酰氨基”，具有1至8个，优选1至6个，更优选1至4个碳原子。

烷基磺酰氨基通常为未经取代，或被1、2或3个相同或不同取代基取代。取代基优选选自卤原子，其中优选氟原子，羟基及具有1至4个碳原子的烷氧基。通常，在烷基磺酰氨基上的取代基本身为未经取代。

优选的可取代的烷基磺酰氨基包括甲基磺酰氨基、乙基磺酰氨基、正-丙基磺酰氨基、异-丙基磺酰氨基、正-丁基磺酰氨基、仲-丁基磺酰氨基、叔-丁基磺酰氨基、三氟甲基磺酰氨基、二氟甲基磺酰氨基、羟甲基磺酰氨基、2-羟乙基磺酰氨基及2-羟磺酰氨基。

于本文中使用的N'-烷基脲基一词，系包括含有1至10个碳原子，连接至-NHCONH-基团的末端氮上的可取代的直链或支链烷基的基团。优选N'-烷基脲基为“低碳N'-烷基脲基”，其中烷基部份基团具有1至8个，优选1至6个，更优选1至4个碳原子。

N'-烷基脲基通常为未经取代，或被1、2或3个相同或不同取代基取代。取代基优选选自卤原子，其中优选氟原子，羟基及具有1至4个碳原子的烷氧基。通常，在N'-烷基脲基上的取代基本身为未经取代。

优选的可取代的N'-烷基脲基包括N'-甲基脲基、N'-乙基脲基、N'-正-丙基脲基、N'-异-丙基脲基、N'-正-丁基脲基、N'-仲-丁基脲基、N'-叔-丁基脲基、N'-三氟甲基脲基、N'-二氟甲基脲基、N'-羟甲基脲基、N'-2-羟乙基脲基及N'-2-羟丙基脲基。

本文中使用的N',N'-二烷基脲基一词，包括含有-NHCON基团的基团，其中末端氮连接至两个具有1至10个碳原子的可取代的直链或支链烷基。优选N',N'-二烷基脲基为“低碳N',N'-二烷基脲基”，具有1至8个，优

选1至6个,更优选1至4个碳原子于各烷基中。

N', N' -二烷基脲基通常为未经取代,或被1、2或3个相同或不同取代基取代。取代基优选选自卤原子,其中优选氟原子,羟基及具有1至4个碳原子的烷氧基。通常,在 N', N' -二烷基脲基上的取代基本身为未经取代。

优选的可取代的 N', N' -二烷基脲基包括 N', N' -二甲基脲基、 N', N' -二乙基脲基、 N' -甲基、 N' -乙基脲基、 N', N' -二(正-丙基)脲基、 N' -正-丙基、 N' -甲基脲基、 N' -正-丙基、 N' -乙基脲基、 N', N' -二(异-丙基)脲基、 N' -异-丙基、 N' -甲基脲基、 N' -异-丙基、 N' -乙基脲基、 N', N' -二(正-丁基)脲基、 N' -正-丁基、 N' -甲基脲基、 N' -正-丁基、 N' -乙基脲基、 N' -正-丁基、 N' -(异-丙基)脲基、 N', N' -二(仲-丁基)脲基、 N' -仲-丁基、 N' -甲基脲基、 N' -仲-丁基、 N' -乙基脲基、 N' -仲-丁基、 N' -(正-丙基)脲基、 N' -仲-丁基、 N' -(异-丙基)脲基、 N', N' -二(叔-丁基)脲基、 N' -叔-丁基、 N' -甲基脲基、 N' -叔-丁基、 N' -乙基脲基、 N' -叔-丁基、 N' -(正-丙基)脲基、 N' -叔-丁基、 N' -(异-丙基)脲基、 N' -三氟甲基、 N' -甲基脲基、 N' -三氟甲基、 N' -乙基脲基、 N' -三氟甲基、 N' -(正-丙基)脲基、 N' -三氟甲基、 N' -(异-丙基)脲基、 N' -三氟甲基、 N' -(正-丁基)脲基、 N' -三氟甲基、 N' -(仲-丁基)脲基、 N' -二氟甲基、 N' -甲基脲基、 N' -二氟甲基、 N' -乙基脲基、 N' -二氟甲基、 N' -(正-丙基)脲基、 N' -二氟甲基、 N' -(异-丙基)脲基、 N' -二氟甲基、 N' -(正-丁基)脲基、 N' -二氟甲基、 N' -(仲-丁基)脲基、 N' -二氟甲基、 N' -(叔-丁基)脲基、 N' -二氟甲基、 N' -三氟甲基脲基、 N' -羟甲基、 N' -甲基脲基、 N' -乙基、 N' -羟甲基脲基、 N' -羟甲基、 N' -(正-丙基)脲基、 N' -羟甲基、 N' -(异-丙基)脲基、 N' -正-丁基、 N' -羟甲基脲基、 N' -仲-丁基、 N' -羟甲基脲基、 N' -叔-丁基、 N' -羟甲基脲基、 N' -二氟甲基、 N' -羟甲基脲基、 N' -羟甲基、 N' -三氟甲基脲基、 N' -羟乙基、 N' -甲基脲基、 N' -乙基、 N' -羟乙基脲基、 N' -羟乙基、 N' -(正-丙基)脲基、 N' -羟乙基、 N' -(异-丙基)脲基、 N' -(正-丁基)、 N' -羟乙基脲基、 N' -(仲-丁基)、 N' -羟乙基脲基、 N' -(叔-丁基)、 N' -羟乙基脲基、 N' -二氟甲基、 N' -羟乙基脲基、 N' -羟乙基、 N' -三氟甲基脲基、 N' -羟丙基、 N' -甲基脲基、 N' -乙基、 N' -羟丙基脲基、 N' -羟丙

基, N'-(正-丙基)脲基、N'-羟丙基, N'-(异-丙基)脲基、N'-(正-丁基), N'-羟丙基脲基、N'-(仲-丁基), N'-羟丙基脲基、N'-(叔-丁基), N'-羟丙基脲基、N'-二氟甲基, N'-羟丙基脲基、N'-羟丙基, N'-三氟甲基脲基。

本文中使用的酰基一词, 包含可取代的直链或支链基团, 其具有连接至羰基上的 2 至 20 个碳原子或优选 2 至 12 个碳原子。优选酰基为式-COR 的“低碳酰基”, 其中 R 为烃基, 优选烷基, 具有 2 至 8 个, 优选 2 至 6 个, 更优选 2 至 4 个碳原子。

酰基通常为未经取代, 或被 1、2 或 3 个相同或不同取代基取代。取代基优选选自卤原子, 其中优选氟原子, 羟基及具有 1 至 4 个碳原子的烷氧基。通常, 在酰基上的取代基本身为未经取代。

优选的可取代的酰基包括乙酰基、丙酰基、丁酰基、异丁酰基、异戊酰基、三甲基乙酰基、戊酰基、月桂基、肉豆蔻基、硬脂基及棕榈酰基。

本文中使用的芳基一词, 通常包含 C₅-C₁₄ 单环或多环芳基, 譬如苯基、萘基、蒽基及菲基。优选苯基。

该可取代的芳基通常为未经取代, 或被 1、2 或 3 个相同或不同取代基取代。取代基优选选自卤原子, 其中优选氟原子, 羟基, 烷基部份基团具有 1 至 4 个碳原子的烷氧羰基, 羧基、氨基甲酰基、硝基、氰基、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基及 C₁-C₄ 羟烷基。当芳基带有 2 个或更多个取代基时, 取代基可为相同或不同。除非另有指明, 则在芳基上的取代基本身为未经取代。

本文中使用的杂芳基一词, 通常包含 5-至 14-元环系统, 优选 5-至 10-元环系统, 其包含至少一个杂芳族环, 并含有至少一个选自 O、S 及 N 的杂原子。杂芳基可为单环, 或两个或多个稠合环, 其中至少一个环含有杂原子。

该可取代的杂芳基通常为未经取代, 或被 1、2 或 3 个相同或不同取代基取代。取代基优选选自卤原子, 其中优选氟、氯或溴原子, 烷基部份基团具有 1 至 4 个碳原子的烷氧羰基, 硝基、羟基、C₁-C₄ 烷基及 C₁-C₄ 烷氧基。当杂芳基带有 2 个或更多个取代基时, 取代基可为相同或不同。除非另有指明, 则在杂芳基上的取代基本身为未经取代。

实例包括吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、呋喃基、苯并呋喃基、噁二唑基、噁唑基、异噁唑基、苯并噁唑基、咪唑基、苯并咪唑基、噻唑基、噻二唑基、噻吩基、吡咯基、吡啶基、苯并噻唑基、引哚基、引唑基、嘌呤基、喹啉基、异喹啉基、噻吩并吡啶基、二氮杂萘基、1,5-二氮杂萘基、喹噁啉基、喹唑啉基、喹嗪基、噌啉基、三唑基、中氮茛基、二氢引哚基、异二氢引哚基、异氮茛基、咪唑烷基、喋啶基、噻嗯基、噻吩并吡啶基、吡唑基、2H-吡唑并[3,4-d]嘧啶基、1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶基、噻吩并[2,3-d]嘧啶基及各种吡咯并吡啶基。

噁二唑基、噁唑基、吡啶基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、噻二唑基、噻吩基、呋喃基、喹啉基、异喹啉基、噻吩并吡啶基、引哚基、苯并噁唑基、1,5-二氮杂萘基、苯并呋喃基、吡嗪基、嘧啶基及各种吡咯并吡啶基系为较佳。

本文中使用的环烷基一词，包含饱和碳环族基团，且除非另有指明，否则环烷基通常具有3至7个碳原子。

环烷基通常为未经取代，或被1、2或3个相同或不同取代基取代。取代基优选选自卤原子，其中优选氟原子，羟基及具有1至4个碳原子的烷氧基。当环烷基带有2个或更多个取代基时，取代基可为相同或不同。通常，在环烷基上的取代基本身为未经取代。

实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基及环庚基。优选环丙基、环戊基及环己基。

本文中使用的环烯基一词，包含部份不饱和碳环基团，且除非另有指明，否则环烯基通常具有3至7个碳原子。

环烯基通常为未经取代，或被1、2或3个相同或不同取代基取代。取代基优选选自卤原子，其中优选氟原子，羟基及具有1至4个碳原子的烷氧基。当环烯基带有2个或更多个取代基时，取代基可为相同或不同。通常，在环烯基上的取代基本身为未经取代。

实例包括环丁烯基、环戊烯基、环己烯基及环庚烯基。优选环戊烯基与环己烯基。

本文中使用的杂环基一词，通常包含非芳族饱和或不饱和 C_3-C_{10} 碳环

系统, 譬如 5、6 或 7 元基团, 其中一或多个, 例如 1、2、3 或 4 个碳原子, 优选 1 或 2 个碳原子, 被选自 N、O 及 S 的杂原子置换。优选饱和杂环基。杂环基可为单环, 或两个或多个稠合环, 其中至少一个环含有杂原子。当杂环基带有 2 个或更多个取代基时, 取代基可为相同或不同。

该可取代的杂环基通常为未经取代, 或被 1、2 或 3 个相同或不同取代基取代。取代基优选选自卤原子, 其中优选氟原子, 羟基及具有 1 至 4 个碳原子的烷氧基。通常, 在杂环基上的取代基本身为未经取代。

杂环族基团的实例包括哌啶基、吡咯烷基、吡咯林啉基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、吡咯基、吡唑啉基、奎宁环基、三唑基、吡唑基、四唑基、克罗曼基(cromanyl)、异克罗曼基(isocromanyl)、咪唑啉基、咪唑基、环氧乙烷基、氮丙啶基(azaridiny1)、4,5-二氢-噁唑基、2-苯并呋喃-1(3H)-酮、1,3-二氧杂环戊烯-2-酮及 3-氮-四氢呋喃基。

在杂环基带有 2 个或更多个取代基的情况下, 取代基可为相同或不同。

在本文中使用时, 一些存在于本发明一般通式中的原子、基团、部份基团、链及环是“可取代的”。这意谓这些原子、基团、部份基团、链及环, 可以是未经取代的, 或在任何位置上被一或多个, 例如 1、2、3 或 4 个取代基取代, 而其中结合至未经取代原子、基团、部份基团、链及环的氢原子, 为被化学上可接受的原子、基团、部份基团、链及环置换。当有两个或多个取代基存在时, 各取代基可为相同或不同。取代基本身通常为未经取代。

通常, 当环状基团由亚烃基或亚烃基二氧基桥接时, 该桥接的亚烃基连接至环上的非相邻原子处。

本文中使用的卤原子一词, 包含氟、氯、溴及碘原子。卤原子通常为氟、氯或溴原子, 最佳为氯或氟。卤基一词当作为前缀使用时, 具有相同意义。

本文中使用的酰氨基, 通常为连接至氨基的前述酰基。

本文中使用的亚烃基二氧基通常为-O-R-O-, 其中 R 为前述亚烃基。

本文中使用的烷氧羰基通常为连接至前述羰基的前述烷氧基。

本文中使用的酰氧基通常为连接至氧原子的前述酰基。

本文中使用的环烷氧基通常为连接至氧原子的前述环烷基。

含有一或多个手性中心的化合物可以是光学异构上或非对映异构上的纯化合物，或是异构物混合物的形式。

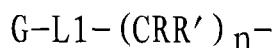
本文中使用的药学上可接受的盐一词，包含具有药学上可接受的酸或碱的盐。药学上可接受的酸包括无机酸类，例如盐酸、硫酸、磷酸、焦磷酸、氢溴酸、氢碘酸及硝酸，与有机酸类，例如柠檬酸、反丁烯二酸、顺丁烯二酸、苹果酸、苯乙醇酸、抗坏血酸、草酸、琥珀酸、酒石酸、苯甲酸、醋酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、苯磺酸或对-甲苯磺酸。药学上可接受的碱包括碱金属(例如钠或钾)与碱土金属(例如钙或镁)氢氧化物，及有机碱，例如烷基胺类、芳烷基胺类及杂环族胺类。

于本文中使用的 N-氧化物为使用合宜的氧化剂，制自存在于分子中的三级碱性胺类或亚胺类。

根据本发明的一项具体实施例，在式(I)化合物中， R^1 系选自包括氢原子与低碳烷基的组，低碳烷基可被一或多个取代基取代，取代基选自卤原子与羟基、烷氧基、烷硫基、羧基及烷氧羰基。

根据本发明的另一项具体实施例，在式(I)化合物中， R^2 为杂芳基，其可被一或多个取代基取代，取代基选自下述组：卤原子与羟基、低碳烷基、羧基、羧基、烷氧基、亚烷基二氧基、烷氧羰基、芳氧基、酰基、酰氧基、烷硫基、芳基硫基、氨基、硝基、氰基、单-或二-烷基氨基、酰基氨基、氨基甲酰基或单-或二-烷基氨基甲酰基、二氟甲基、三氟甲基、二氟甲氧基或三氟甲氧基。 R^2 优选杂芳基，其可被一或多个取代基取代，取代基选自下述组：卤原子与羟基、羧基、羧基、烷氧基、亚烷基二氧基、烷氧羰基、芳氧基、酰基、酰氧基、烷硫基、芳基硫基、氨基、硝基、氰基、单-或二-烷基氨基、酰基氨基、氨基甲酰基或单-或二-烷基氨基甲酰基、二氟甲基、三氟甲基、二氟甲氧基或三氟甲氧基。 R^2 进一步优选含有 N 的杂芳基，更优选的是， R^2 可被一或多个选自卤原子与低碳烷基的取代基取代。

根据本发明的又另一项具体实施例，在式(I)化合物中， R^3 表示：



其中

n 为 0 至 3 的整数, 优选 1 至 3,

R 与 R' 为独立选自氢原子与低碳烷基,

L1 为连结基, 选自包括直接键结、-CO-、-O(CO)-、-O(CO)O-及-(CO)O-的组; 且

G 选自包括氢原子与烷基、环烷基、杂环基、芳基及杂芳基的组, 该基团可被一或多个取代基取代, 取代基选自:

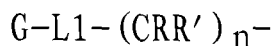
卤原子;

烷基与烯基, 其可被一或多个选自卤原子的取代基取代; 及

羟基、亚烃基二氧基、烷氧基、环烷基氧基、烷硫基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、烷基氨基磺酰基、氨基、单-或二-烷基氨基、酰基氨基、硝基、酰基、羧基、烷氧羰基、氨基甲酰基、单-或二-烷基氨基甲酰基、脲基、N'-烷基脲基、N', N'-二烷基脲基、烷基磺酰氨基、氨基磺酰基、单-或二-烷基氨基磺酰基、氰基、二氟甲氧基或三氟甲氧基;

特别有利的是, 当 n 为零, L1 为直接键结, 而 G 为不同于氢原子。

根据本发明的又另一项具体实施例, 在式 (I) 化合物中, R³ 表示:



其中

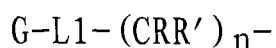
n 为 0 至 3 的整数, 优选 1 至 3,

R 与 R' 系独立选自氢原子与甲基,

L1 为连结基, 选自包括直接键结、-CO-、-O(CO)-、-O(CO)O-及-(CO)O-的组; 且

G 选自包括烷基、环烷基、杂环基、芳基及杂芳基的组, 这些基团可被一或多个卤原子取代;

根据本发明的又一项具体实施例, 在式 (I) 化合物中, R³ 表示:



其中

n 为 0 或 1, 优选 1,

R 为氢原子,

R' 为氢原子或甲基,

L1 为连结基, 选自包括直接键结、-O(CO)O-及-(CO)O-的组; 且

G 选自烷基与环烷基, 这些基团可被一个卤原子取代。

根据本发明的另一项具体实施例, 在式(I)化合物中, R⁴ 表示苯基、吡啶基或噻吩基, 其可被一或多个取代基取代, 取代基选自:

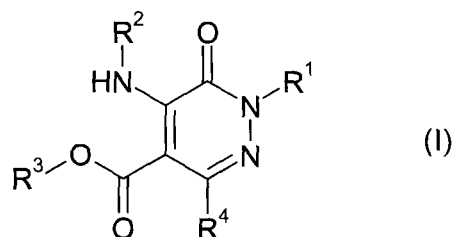
卤原子;

烷基, 其可被一或多个取代基取代, 取代基选自卤原子与羟基、羟烷基、烷氧基、烷硫基、单-或二-烷基氨基、酰基氨基、羧基、烷氧羰基、氨基甲酰基、单-或二-烷基氨基甲酰基; 及

羟基、亚烷基二氧基、烷氧基、环烷基氧基、烷硫基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、烷基氨基磺酰基、氨基、单-或二-烷基氨基、酰基氨基、硝基、酰基、羧基、烷氧羰基、氨基甲酰基、单-或二-烷基氨基甲酰基、脲基、N'-烷基脲基、N', N'-二烷基脲基、烷基磺酰氨基、氨基磺酰基、单-或二-烷基氨基磺酰基、氰基、二氟甲氧基或三氟甲氧基;

R⁴ 优选可被一或多个选自卤原子与低碳烷基的取代基取代。R⁴ 更优选苯基。

在本发明的另一项具体实施例中, 式(I)化合物及其药学上可接受的盐或 N-氧化物优选用于局部涂敷的配方中:

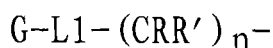


其中

R¹ 表示乙基,

R² 为含 N 的杂芳基, 其可被一个选自卤原子与低碳烷基的取代基取代。

R³ 表示:



其中

n 为 0 或 1, 优选 1,

R 为氢原子,

R' 为氢原子或甲基,

L1 为连结基, 选自包括直接键结、-O(CO)O-及-(CO)O-的组; 且

G 选自烷基与环烷基, 这些基团可被一个卤原子取代; 且

R⁴ 表示苯基,

本发明的特定个别化合物包括下列化合物及其药学上可接受的盐:

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(喹啉-5-氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸
4-(甲氧羰基)苄酯

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(喹啉-5-氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸苄
酯

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(喹啉-5-氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸
2-(苄氧基)-2-酮基乙酯

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(喹啉-5-氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 2-
乙氧基-2-酮基乙酯

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(喹啉-5-氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 2-
酮基-2-四氢吡咯-1-基乙酯

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(喹啉-5-氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 3-
氨基-3-酮基丙酯

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(喹啉-5-氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸
2-(二甲氨基)乙酯

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(喹啉-5-氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸
2-[(叔-丁氧羰基)氨基]乙酯

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(喹啉-5-氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸
2-(乙酰氧基)乙酯

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(喹啉-5-氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 3-
氟基苄酯

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(喹啉-5-氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸

[(2,2-二甲基丙酰基)氧基]甲酯

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(喹啉-5-氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 2-酮基-2-吡啶-4-基乙酯

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(喹啉-5-氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 2-(二甲氨基)-2-酮基乙酯

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(喹啉-5-氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 2-氨基乙酯

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸乙酯

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 2-(苄氧基)-2-酮基乙酯

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸(丁酰基氧基)甲酯

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 3-酮基-1,3-二氢-2-苯并呋喃-1-基酯

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸(乙酰氧基)甲酯

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 1-(乙酰氧基)乙酯

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 2-(二甲氨基)-2-酮基乙酯

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸苄酯

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 [(2,2-二甲基丙酰基)氧基]甲酯

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 1-(乙酰氧基)-1-甲基乙酯

1-乙基-5-[(4-甲基吡啶-3-基)氨基]-6-酮基-3-苯基-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸乙酯

1-乙基-5-[(4-甲基吡啶-3-基)氨基]-6-酮基-3-苯基-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 [(2,2-二甲基丙酰基)氧基]甲酯

1-乙基-5-[(4-甲基吡啶-3-基)氨基]-6-酮基-3-苯基-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 1-[(乙氧羰基)氧基]乙酯

1-乙基-5-[(4-甲基吡啶-3-基)氨基]-6-酮基-3-苯基-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 2-(苄氧基)-2-酮基乙酯

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 1-[(乙氧羰基)氧基]乙酯

1-乙基-5-(异喹啉-4-基氨基)-6-酮基-3-苯基-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸乙酯

1-乙基-5-(异喹啉-4-基氨基)-6-酮基-3-苯基-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 [(2,2-二甲基丙酰基)氧基]甲酯

1-乙基-5-(异喹啉-4-基氨基)-6-酮基-3-苯基-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 1-(乙酰氧基)乙酯

({[1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-基]羰基}氧基)醋酸

1-乙基-3-(3-甲基苯基)-6-酮基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸乙酯

1-乙基-3-(3-甲基苯基)-6-酮基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 [(2,2-二甲基丙酰基)氧基]甲酯

1-乙基-3-(3-氟苯基)-6-酮基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸乙酯

1-乙基-3-(3-氟苯基)-6-酮基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 (丁酰基氧基)甲酯

1-乙基-3-(4-氟苯基)-6-酮基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸乙酯

1-乙基-3-(4-氟苯基)-6-酮基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 (丁酰基氧基)甲酯

5-[(2-氯基吡啶-3-基)氨基]-1-乙基-6-酮基-3-苯基-1,6-二氢嗒嗪

-4-羧酸乙酯

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸甲酯

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(喹啉-5-氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸甲酯

1-乙基-6-酮基-5-(吡啶-3-氨基)-3-(2-噻吩基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸乙酯

1-乙基-6-酮基-5-(吡啶-3-氨基)-3-(2-噻吩基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 2-(乙酰氧基)乙酯

1-乙基-6-酮基-5-(吡啶-3-氨基)-3-(2-噻吩基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 2-[(叔-丁氧羰基)氨基]乙酯

1-乙基-6-酮基-5-(吡啶-3-氨基)-3-(2-噻吩基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 2-乙氧基-2-酮基乙酯

1-乙基-6-酮基-5-(吡啶-3-氨基)-3-(2-噻吩基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 2-(苄氧基)-2-酮基乙酯

1-乙基-6-酮基-5-(吡啶-3-氨基)-3-(2-噻吩基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸苄酯

1-乙基-5-(4-甲基吡啶-3-氨基)-6-酮基-3-噻吩-2-基-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸乙酯

1-乙基-5-[(4-甲基吡啶-3-基)氨基]-6-酮基-3-(2-噻吩基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 2-(乙酰氧基)乙酯

1-乙基-5-[(4-甲基吡啶-3-基)氨基]-6-酮基-3-(2-噻吩基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 2-[(叔-丁氧羰基)氨基]乙酯

1-乙基-5-(异喹啉-4-基氨基)-6-酮基-3-(2-噻吩基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸乙酯

1-乙基-5-(异喹啉-4-基氨基)-6-酮基-3-(2-噻吩基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 2-(乙酰氧基)乙酯

1-乙基-5-(异喹啉-4-基氨基)-6-酮基-3-(2-噻吩基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 2-[(叔-丁氧羰基)氨基]乙酯

1-乙基-5-(异喹啉-4-基氨基)-6-酮基-3-(2-噻吩基)-1,6-二氢嗒嗪
-4-羧酸 2-乙氧基-2-酮基乙酯

1-乙基-5-(异喹啉-4-基氨基)-6-酮基-3-(2-噻吩基)-1,6-二氢嗒嗪
-4-羧酸 2-(苄氧基)-2-酮基乙酯

1-乙基-5-(异喹啉-4-基氨基)-6-酮基-3-(2-噻吩基)-1,6-二氢嗒嗪
-4-羧酸苄酯

1-乙基-5-(异喹啉-4-基氨基)-6-酮基-3-(3-噻吩基)-1,6-二氢嗒嗪
-4-羧酸乙酯

1-乙基-5-(异喹啉-4-基氨基)-6-酮基-3-(3-噻吩基)-1,6-二氢嗒嗪
-4-羧酸 2-(乙酰氧基)乙酯

1-乙基-5-(异喹啉-4-基氨基)-6-酮基-3-(3-噻吩基)-1,6-二氢嗒嗪
-4-羧酸 2-[(叔-丁氧羰基)氨基]乙酯

1-乙基-5-(异喹啉-4-基氨基)-6-酮基-3-(3-噻吩基)-1,6-二氢嗒嗪
-4-羧酸 2-乙氧基-2-酮基乙酯

1-乙基-5-(异喹啉-4-基氨基)-6-酮基-3-(3-噻吩基)-1,6-二氢嗒嗪
-4-羧酸 2-(苄氧基)-2-酮基乙酯

1-乙基-5-(异喹啉-4-基氨基)-6-酮基-3-(2-噻吩基)-1,6-二氢嗒嗪
-4-羧酸 4-氟基苄酯

1-乙基-5-(异喹啉-4-基氨基)-6-酮基-3-(2-噻吩基)-1,6-二氢嗒嗪
-4-羧酸 4-(甲氧羰基)苄酯

1-乙基-3-(4-甲基苯基)-6-酮基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗒嗪
-4-羧酸乙酯

1-乙基-5-(异喹啉-4-基氨基)-3-(4-甲基苯基)-6-酮基-1,6-二氢嗒
嗪-4-羧酸乙酯

1-乙基-3-(4-甲基苯基)-5-[(4-甲基吡啶-3-基)氨基]-6-酮基-1,6-
二氢嗒嗪-4-羧酸乙酯

1-乙基-3-(4-甲基苯基)-6-酮基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗒嗪
-4-羧酸[(2,2-二甲基丙酰基)氧基]甲酯

1-乙基-5-(异喹啉-4-基氨基)-3-(4-甲基苯基)-6-酮基-1,6-二氢嗒

嗪-4-羧酸 [(2,2-二甲基丙酰基)氧基]甲酯

1-乙基-3-(4-甲基苯基)-5-[(4-甲基吡啶-3-基)氨基]-6-酮基-1,6-二氢嗪-4-羧酸 [(2,2-二甲基丙酰基)氧基]甲酯

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗪-4-羧酸
1-[(异丙氧羰基)氧基]乙酯

1-乙基-5-(异喹啉-4-基氨基)-6-酮基-3-苯基-1,6-二氢嗪-4-羧酸
1-[(异丙氧羰基)氧基]乙酯

1-乙基-5-[(4-甲基吡啶-3-基)氨基]-6-酮基-3-苯基-1,6-二氢嗪-4-羧酸
1-[(异丙氧羰基)氧基]乙酯

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗪-4-羧酸
1-[(环己基氧基)羰基]氧基}乙酯

1-乙基-5-(异喹啉-4-基氨基)-6-酮基-3-苯基-1,6-二氢嗪-4-羧酸
1-[(环己基氧基)羰基]氧基}乙酯

1-乙基-5-[(4-甲基吡啶-3-基)氨基]-6-酮基-3-苯基-1,6-二氢嗪-4-羧酸
1-[(环己基氧基)羰基]氧基}乙酯

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(噻吩并[2,3-c]吡啶-3-基氨基)-1,6-二氢嗪-4-羧酸乙酯

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(噻吩并[2,3-b]吡啶-3-基氨基)-1,6-二氢嗪-4-羧酸乙酯

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(噻吩并[2,3-b]吡啶-3-基氨基)-1,6-二氢嗪-4-羧酸 [(2,2-二甲基丙酰基)氧基]甲酯

1-乙基-5-(异喹啉-4-基氨基)-6-酮基-3-(3-噻吩基)-1,6-二氢嗪-4-羧酸
7-乙氧基-7-酮基庚酯

1-乙基-5-(异喹啉-4-基氨基)-6-酮基-3-(3-噻吩基)-1,6-二氢嗪-4-羧酸
6-乙氧基-6-酮基己酯

1-乙基-5-(异喹啉-4-基氨基)-6-酮基-3-(3-噻吩基)-1,6-二氢嗪-4-羧酸
3-氨基-3-酮基丙酯

1-乙基-5-[(4-甲基吡啶-3-基)氨基]-6-酮基-3-(2-噻吩基)-1,6-二氢嗪-4-羧酸
2-乙氧基-2-酮基乙酯

1-乙基-5-[(4-甲基吡啶-3-基)氨基]-6-酮基-3-(2-噻吩基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 2-(苄氧基)-2-酮基乙酯

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸
1-[[[(1-乙基丙氧基)羰基]氧基]乙酯

1-乙基-5-[(4-甲基吡啶-3-基)氨基]-6-酮基-3-苯基-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 1-[[[(1-乙基丙氧基)羰基]氧基]乙酯

1-乙基-5-(异喹啉-4-基氨基)-6-酮基-3-苯基-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 1-[[[(1-乙基丙氧基)羰基]氧基]乙酯

1-乙基-5-(异喹啉-4-基氨基)-6-酮基-3-苯基-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 (丁酰基氧基)甲酯

1-乙基-5-[(4-甲基吡啶-3-基)氨基]-6-酮基-3-苯基-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 (乙酰氧基)甲酯

1-乙基-5-[(4-甲基吡啶-3-基)氨基]-6-酮基-3-(2-噻吩基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 苄酯

1-乙基-5-[(4-甲基吡啶-3-基)氨基]-6-酮基-3-(2-噻吩基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 4-(甲氧羰基)苄酯

1-乙基-5-(异喹啉-4-基氨基)-6-酮基-3-苯基-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 (异丁酰基氧基)甲酯

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 (异丁酰基氧基)甲酯

1-乙基-6-酮基-5-(吡啶-3-氨基)-3-(2-噻吩基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 4-氟基苄酯

1-乙基-6-酮基-5-(吡啶-3-氨基)-3-(2-噻吩基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 4-(甲氧羰基)苄酯

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 [(异丙氧羰基)氧基]甲酯

1-乙基-6-酮基-5-(吡啶-3-氨基)-3-(2-噻吩基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 7-乙氧基-7-酮基庚酯

1-乙基-6-酮基-5-(吡啶-3-氨基)-3-(2-噻吩基)-1,6-二氢嗒嗪-4-

羧酸 6-乙氧基-6-酮基己酯

1-乙基-5-[(4-甲基吡啶-3-基)氨基]-6-酮基-3-(2-噻吩基)-1,6-二氢嗪-4-羧酸 4-氟基苄酯

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗪-4-羧酸 (5-甲基-2-酮基-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)甲酯

1-乙基-5-[(4-甲基吡啶-3-基)氨基]-6-酮基-3-(3-噻吩基)-1,6-二氢嗪-4-羧酸乙酯

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗪-4-羧酸 氯基甲酯

1-乙基-5-[(4-甲基吡啶-3-基)氨基]-6-酮基-3-苯基-1,6-二氢嗪-4-羧酸 {[(环己基氧基)羰基]氧基}甲酯

1-乙基-5-[(4-甲基吡啶-3-基)氨基]-6-酮基-3-苯基-1,6-二氢嗪-4-羧酸 (5-甲基-2-酮基-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)甲酯

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗪-4-羧酸 [(2,2-二甲基丁酰基)氧基]甲酯

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗪-4-羧酸 ({N-[(苄氧基)羰基]-L-缬氨酰基}氧基)甲酯

1-乙基-5-(异喹啉-4-基氨基)-6-酮基-3-苯基-1,6-二氢嗪-4-羧酸 (5-甲基-2-酮基-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)甲酯

1-乙基-6-酮基-5-(吡啶-3-氨基)-3-(3-噻吩基)-1,6-二氢嗪-4-羧酸乙酯

1-乙基-5-(异喹啉-4-基氨基)-6-酮基-3-苯基-1,6-二氢嗪-4-羧酸 {[(环己基氧基)羰基]氧基}甲酯

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗪-4-羧酸 {[(环己基氧基)羰基]氧基}甲酯

1-乙基-5-[(4-甲基吡啶-3-基)氨基]-6-酮基-3-(3-噻吩基)-1,6-二氢嗪-4-羧酸 2-(乙酰氧基)乙酯

1-乙基-5-[(4-甲基吡啶-3-基)氨基]-6-酮基-3-(3-噻吩基)-1,6-二氢嗪-4-羧酸 2-[(叔-丁氧羰基)氨基]乙酯

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸
{[(1-乙基丙氧基)羰基]氧基}甲酯

1-乙基-5-[(4-甲基吡啶-3-基)氨基]-6-酮基-3-苯基-1,6-二氢嗒嗪
-4-羧酸 (异丁酰基氧基)甲酯

1-乙基-6-酮基-5-(吡啶-3-氨基)-3-(3-噻吩基)-1,6-二氢嗒嗪-4-
羧酸 2-(乙酰氧基)乙酯

1-乙基-6-酮基-5-(吡啶-3-氨基)-3-(3-噻吩基)-1,6-二氢嗒嗪-4-
羧酸 2-[(叔-丁氧羰基)氨基]乙酯

1-乙基-6-酮基-5-(吡啶-3-氨基)-3-(3-噻吩基)-1,6-二氢嗒嗪-4-
羧酸 2-乙氧基-2-酮基乙酯

1-乙基-5-(异喹啉-4-基氨基)-6-酮基-3-苯基-1,6-二氢嗒嗪-4-羧
酸 [(异丙氧羰基)氧基]甲酯

1-乙基-6-酮基-5-(吡啶-3-氨基)-3-(3-噻吩基)-1,6-二氢嗒嗪-4-
羧酸 2-(苄氧基)-2-酮基乙酯

1-乙基-5-[(4-甲基吡啶-3-基)氨基]-6-酮基-3-(3-噻吩基)-1,6-二
氢嗒嗪-4-羧酸 2-乙氧基-2-酮基乙酯

1-乙基-5-[(4-甲基吡啶-3-基)氨基]-6-酮基-3-(3-噻吩基)-1,6-二
氢嗒嗪-4-羧酸 2-(苄氧基)-2-酮基乙酯

1-乙基-5-(异喹啉-4-基氨基)-6-酮基-3-苯基-1,6-二氢嗒嗪-4-羧
酸 {[(1-乙基丙氧基)羰基]氧基}甲酯

1-乙基-5-[(4-甲基吡啶-3-基)氨基]-6-酮基-3-(3-噻吩基)-1,6-二
氢嗒嗪-4-羧酸苄酯

1-乙基-6-酮基-5-(吡啶-3-氨基)-3-(3-噻吩基)-1,6-二氢嗒嗪-4-
羧酸苄酯

1-乙基-5-[(4-甲基吡啶-3-基)氨基]-6-酮基-3-苯基-1,6-二氢嗒嗪
-4-羧酸 [(异丙氧羰基)氧基]甲酯

1-乙基-5-(异喹啉-4-基氨基)-6-酮基-3-(2-噻吩基)-1,6-二氢嗒嗪
-4-羧酸 6-乙氧基-6-酮基己酯

1-乙基-5-(异喹啉-4-基氨基)-6-酮基-3-(2-噻吩基)-1,6-二氢嗒嗪

-4-羧酸 7-乙氧基-7-酮基庚酯

N-(叔-丁氧羰基)-L-白胺酸 ({[1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗪-4-基]羰基}氧基)甲酯

1-乙基-5-(异喹啉-4-基氨基)-6-酮基-3-苯基-1,6-二氢嗪-4-羧酸 2-甲氧基-2-酮基乙酯

1-乙基-6-酮基-5-(吡啶-3-氨基)-3-(3-噻吩基)-1,6-二氢嗪-4-羧酸 4-氟基苄酯

1-乙基-6-酮基-5-(吡啶-3-氨基)-3-(3-噻吩基)-1,6-二氢嗪-4-羧酸 4-(甲氧羰基)苄酯

1-乙基-5-[(4-甲基吡啶-3-基)氨基]-6-酮基-3-苯基-1,6-二氢嗪-4-羧酸 (丁酰基氧基)甲酯

1-乙基-5-[(4-甲基吡啶-3-基)氨基]-6-酮基-3-(2-噻吩基)-1,6-二氢嗪-4-羧酸 6-乙氧基-6-酮基己酯

1-乙基-5-[(4-甲基吡啶-3-基)氨基]-6-酮基-3-苯基-1,6-二氢嗪-4-羧酸 {[(1-乙基丙氧基)羰基]氧基}甲酯

1-乙基-5-[(4-甲基吡啶-3-基)氨基]-6-酮基-3-(2-噻吩基)-1,6-二氢嗪-4-羧酸 7-乙氧基-7-酮基庚酯

L-白胺酸 ({[1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗪-4-基]羰基}氧基)甲酯

1-乙基-5-(异喹啉-4-基氨基)-6-酮基-3-(3-噻吩基)-1,6-二氢嗪-4-羧酸苄酯

1-乙基-5-[(4-甲基吡啶-3-基)氨基]-6-酮基-3-(3-噻吩基)-1,6-二氢嗪-4-羧酸 3-氨基-3-酮基丙酯

1-乙基-5-[(4-甲基吡啶-3-基)氨基]-6-酮基-3-(3-噻吩基)-1,6-二氢嗪-4-羧酸 4-氟基苄酯

1-乙基-5-[(4-甲基吡啶-3-基)氨基]-6-酮基-3-(3-噻吩基)-1,6-二氢嗪-4-羧酸 4-(甲氧羰基)苄酯

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗪-4-羧酸 [(2-甲基丁酰基)氧基]甲酯

1-乙基-5-(异喹啉-4-基氨基)-6-酮基-3-(3-噻吩基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 4-(甲氧羰基)苄酯

1-乙基-5-[(4-甲基吡啶-3-基)氨基]-6-酮基-3-(3-噻吩基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 7-乙氧基-7-酮基庚酯

1-乙基-6-酮基-5-(吡啶-3-氨基)-3-(3-噻吩基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 7-乙氧基-7-酮基庚酯

1-乙基-5-(异喹啉-4-基氨基)-6-酮基-3-(3-噻吩基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 4-氟基苄酯

1-乙基-5-[(4-甲基吡啶-3-基)氨基]-6-酮基-3-(3-噻吩基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 6-乙氧基-6-酮基己酯

1-乙基-6-酮基-5-(吡啶-3-氨基)-3-(3-噻吩基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 6-乙氧基-6-酮基己酯

1-乙基-5-(1,7-吡啶-5-基氨基)-6-酮基-3-苯基-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 1-[(环己基氧基)羰基]氧基}乙酯

1-乙基-6-酮基-3-吡啶-4-基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸苄酯

吗啉-4-羧酸([1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-基]羰基)氧基)甲酯

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸{[(甲氨基)羰基]氧基}甲酯

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸{[(二甲氨基)羰基]氧基}甲酯

1-乙基-5-(异喹啉-4-基氨基)-6-酮基-3-苯基-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸(乙酰氧基)甲酯

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸[(二丁氧基磷酰基)氧基]甲酯

1-乙基-6-酮基-5-(吡啶-3-氨基)-3-(2-噻吩基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸(乙酰氧基)甲酯

1-乙基-6-酮基-5-(吡啶-3-氨基)-3-(2-噻吩基)-1,6-二氢嗒嗪-4-

羧酸 [(异丙氧羰基)氧基]甲酯

1-乙基-6-酮基-5-(吡啶-3-氨基)-3-(2-噻吩基)-1,6-二氢嗪-4-

羧酸 {[(环己基氧基)羰基]氧基}甲酯

1-乙基-5-[(4-甲基吡啶-3-基)氨基]-6-酮基-3-(2-噻吩基)-1,6-二

氢嗪-4-羧酸 (乙酰氧基)甲酯

1-乙基-5-[(4-甲基吡啶-3-基)氨基]-6-酮基-3-(2-噻吩基)-1,6-二

氢嗪-4-羧酸 [(异丙氧羰基)氧基]甲酯

1-乙基-5-[(4-甲基吡啶-3-基)氨基]-6-酮基-3-(2-噻吩基)-1,6-二

氢嗪-4-羧酸 {[(环己基氧基)羰基]氧基}甲酯

1-乙基-5-(异喹啉-4-基氨基)-6-酮基-3-(2-噻吩基)-1,6-二氢嗪

-4-羧酸 (乙酰氧基)甲酯

1-乙基-5-(异喹啉-4-基氨基)-6-酮基-3-(2-噻吩基)-1,6-二氢嗪

-4-羧酸 [(异丙氧羰基)氧基]甲酯

1-乙基-5-(异喹啉-4-基氨基)-6-酮基-3-(2-噻吩基)-1,6-二氢嗪

-4-羧酸 {[(环己基氧基)羰基]氧基}甲酯

1-乙基-6-酮基-5-(吡啶-3-氨基)-3-(3-噻吩基)-1,6-二氢嗪-4-

羧酸 {[(环己基氧基)羰基]氧基}甲酯

1-乙基-5-[(4-甲基吡啶-3-基)氨基]-6-酮基-3-苯基-1,6-二氢嗪

-4-羧酸 1- {[(环己基氧基)羰基]氧基}乙酯-手性异构体 1

1-乙基-5-[(4-甲基吡啶-3-基)氨基]-6-酮基-3-苯基-1,6-二氢嗪

-4-羧酸 1- {[(环己基氧基)羰基]氧基}乙酯-手性异构体 2

1-乙基-5-[(4-甲基吡啶-3-基)氨基]-6-酮基-3-苯基-1,6-二氢嗪

-4-羧酸氯基甲酯

1-乙基-5-[(4-甲基吡啶-3-基)氨基]-6-酮基-3-苯基-1,6-二氢嗪

-4-羧酸 (丙酰氧基)甲酯

1-乙基-3-(4-氟苯基)-6-酮基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗪-4-

羧酸 {[(1-乙基丙氧基)羰基]氧基}甲酯

1-乙基-3-(4-氟苯基)-6-酮基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗪-4-

羧酸 {[(环己基氧基)羰基]氧基}甲酯

1-乙基-5-(异喹啉-4-基氨基)-6-酮基-3-苯基-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸氯基甲酯

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸(丙酰氧基)甲酯

1-乙基-5-(异喹啉-4-基氨基)-6-酮基-3-苯基-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸(丙酰氧基)甲酯

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸(戊酰基氧基)甲酯

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 2-酮基-1,3-二氧戊环-4-基酯

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸氟基甲酯

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 1-{[(环己基氧基)羰基]氧基}乙酯-手性异构体 1

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 1-{[(环己基氧基)羰基]氧基}乙酯-手性异构体 2。

其中具有显著重要性者为下列及其药学上可接受的盐:

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(异喹啉-4-基氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 [(2,2-二甲基丙酰基)氧基]甲酯

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 [(2,2-二甲基丙酰基)氧基]甲酯

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 2-(苄氧基)-2-酮基乙酯

1-乙基-5-[(4-甲基吡啶-3-基)氨基]-6-酮基-3-苯基-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 2-(苄氧基)-2-酮基乙酯

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸(丁酰基氧基)甲酯

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 3-

酮基-1,3-二氢-2-苯并呋喃-1-基酯

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸
(乙酰氧基)甲酯

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸
1-(乙酰氧基)乙酯

1-乙基-3-(3-甲基苯基)-6-酮基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗒嗪
-4-羧酸 [(2,2-二甲基丙酰基)氧基]甲酯

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸
1-(乙酰氧基)-1-甲基乙酯

1-乙基-3-(3-甲基苯基)-6-酮基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗒嗪
-4-羧酸 [(2,2-二甲基丙酰基)氧基]甲酯

1-乙基-3-(4-甲基苯基)-5-[(4-甲基吡啶-3-基)氨基]-6-酮基-1,6-
二氢嗒嗪-4-羧酸 [(2,2-二甲基丙酰基)氧基]甲酯

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(噻吩并[2,3-b]吡啶-3-基氨基)-1,6-二
氢嗒嗪-4-羧酸 [(2,2-二甲基丙酰基)氧基]甲酯

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸
1-[(异丙氧羰基)氧基]乙酯

1-乙基-6-酮基-5-(吡啶-3-氨基)-3-(2-噻吩基)-1,6-二氢嗒嗪-4-
羧酸 2-(苄氧基)-2-酮基乙酯

1-乙基-6-酮基-5-(吡啶-3-氨基)-3-(2-噻吩基)-1,6-二氢嗒嗪-4-
羧酸 2-乙氧基-2-酮基乙酯

1-乙基-5-(异喹啉-4-基氨基)-6-酮基-3-(3-噻吩基)-1,6-二氢嗒嗪
-4-羧酸 2-(乙酰氧基)乙酯

1-乙基-5-(异喹啉-4-基氨基)-6-酮基-3-(2-噻吩基)-1,6-二氢嗒嗪
-4-羧酸 2-(乙酰氧基)乙酯

1-乙基-5-(异喹啉-4-基氨基)-3-(4-甲基苯基)-6-酮基-1,6-二氢嗒
嗪-4-羧酸 [(2,2-二甲基丙酰基)氧基]甲酯

1-乙基-5-[(4-甲基吡啶-3-基)氨基]-6-酮基-3-苯基-1,6-二氢嗒嗪
-4-羧酸 1-[(异丙氧羰基)氧基]乙酯

1-乙基-5-(异喹啉-4-基氨基)-6-酮基-3-(2-噻吩基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 2-乙氧基-2-酮基乙酯

1-乙基-5-(异喹啉-4-基氨基)-6-酮基-3-(2-噻吩基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 2-(苄氧基)-2-酮基乙酯

1-乙基-5-(异喹啉-4-基氨基)-6-酮基-3-(3-噻吩基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 2-乙氧基-2-酮基乙酯

1-乙基-5-[(4-甲基吡啶-3-基)氨基]-6-酮基-3-苯基-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 1-[(环己基氧基)羰基]氧基乙酯

1-乙基-5-[(4-甲基吡啶-3-基)氨基]-6-酮基-3-苯基-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 1-[(乙氧羰基)氧基]乙酯

1-乙基-5-(异喹啉-4-基氨基)-6-酮基-3-苯基-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 1-(乙酰氧基)乙酯

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 1-[(乙氧羰基)氧基]乙酯

1-乙基-5-(异喹啉-4-基氨基)-6-酮基-3-苯基-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 1-[(异丙氧羰基)氧基]乙酯

1-乙基-5-(异喹啉-4-基氨基)-6-酮基-3-苯基-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 1-[(环己基氧基)羰基]氧基乙酯

1-乙基-5-(异喹啉-4-基氨基)-6-酮基-3-苯基-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 (异丁酰基氧基)甲酯

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 氯基甲酯

1-乙基-5-(异喹啉-4-基氨基)-6-酮基-3-苯基-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 {[(环己基氧基)羰基]氧基}甲酯

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 {[(环己基氧基)羰基]氧基}甲酯

1-乙基-5-[(4-甲基吡啶-3-基)氨基]-6-酮基-3-苯基-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 1-[(环己基氧基)羰基]氧基乙酯-手性异构体 1

1-乙基-5-[(4-甲基吡啶-3-基)氨基]-6-酮基-3-苯基-1,6-二氢嗒嗪

-4-羧酸 1-{[(环己基氧基)羰基]氧基}乙酯-手性异构体 2

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗪-4-羧酸
1-{[(环己基氧基)羰基]氧基}乙酯-手性异构体 1

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗪-4-羧酸
1-{[(环己基氧基)羰基]氧基}乙酯-手性异构体 2

根据另一项具体实施例，本发明涵盖医药组合物，其包含一或多种如前文所述的式(I)化合物，与药学上可接受的稀释剂或载体混合。

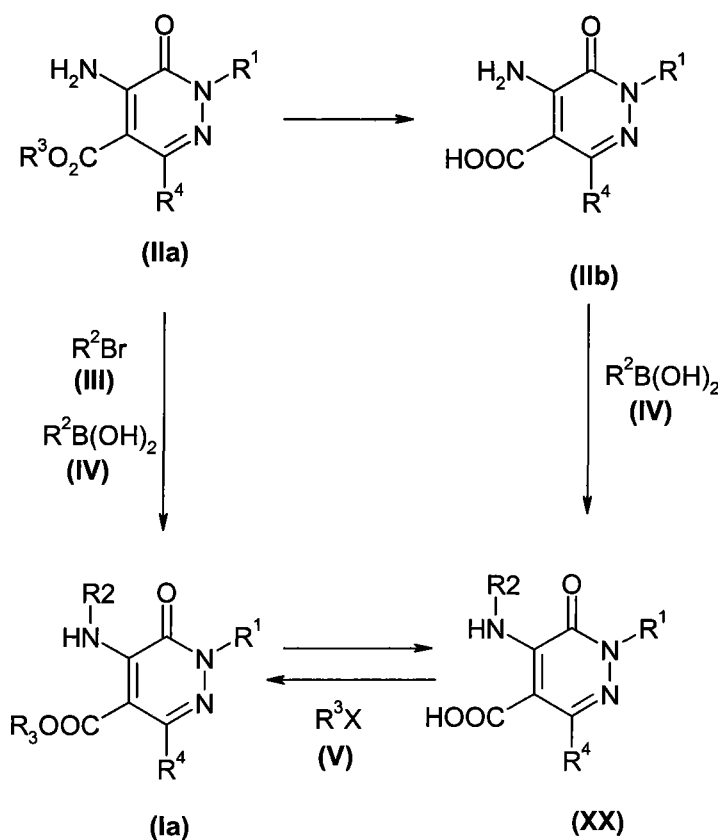
在又一项具体实施例中，本发明涵盖一种组合物，其包含(i)如前文所述的式(I)化合物，与(ii)另一种化合物，其选自(a)类固醇，(b)免疫抑制剂，(c)T-细胞受体阻断剂，(d)消炎药物，(e)β2-肾上腺素能催动剂，及(f)M3 蝇蕈碱受体的拮抗剂；以供同时、个别或相继使用于人类或动物身体的治疗。

根据又一项具体实施例，本发明为如前文所述的式(I)化合物在制备一种药剂上的应用，该药剂为用于治疗或预防易由磷酸二酯酶4的抑制而改善的病理学症状或疾病。一项优选具体实施例为利用式(I)化合物在制备一种药剂上的应用，以用于治疗或预防以下病症：气喘、慢性阻塞肺病、风湿性关节炎、异位性皮炎、牛皮癣或刺激性肠疾病。

根据又一项具体实施例，本发明涵盖一种治疗患有容由磷酸二酯酶4的抑制而改善的病理学症状或疾病的病患的方法，此方法包括对该病患投予有效量的如前文所述的式(I)化合物。在一项优选具体实施例中，该方法用于治疗患有气喘、慢性阻塞肺病、风湿性关节炎、异位性皮炎、牛皮癣或刺激性肠疾病的病理学症状或疾病的病患。

本发明化合物可由下文所述的方法之一制成。

式(I)化合物可经过反应式1中所示的反应路径，得自式(IIa)或(IIb)中间物。

反应式 1

式(IIa) 5-氨基-6-酮基-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸酯与杂芳基溴化物(III)的缩合, 获得最后化合物(Ia), 其中 R¹、R²、R³及 R⁴均如前文定义。反应在铜盐譬如碘化亚铜存在下, 在有机碱存在下, 优选二胺碱, 譬如 N, N'-二甲基乙二胺, 及在无机碱存在下, 譬如碳酸钾, 在惰性溶剂中, 譬如甲苯、二氧六环或二甲基甲酰胺中, 在-20℃至溶剂的沸点温度下进行。

式(IIa) 5-氨基-6-酮基-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸酯的水解作用, 产生 5-氨基-6-酮基-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸(IIb), 其中 R¹与 R⁴均如前文定义。

或者, 式(IIa) 5-氨基-6-酮基-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸酯与二羟基硼烷(IV)的缩合, 获得化合物(Ia), 其中 R¹、R²、R³及 R⁴均如前文定义。使用化合物(IIb)通过相同反应产生化合物(XX), 其中 R¹、R³及 R⁴均如前文定义。反应在铜盐譬如醋酸铜存在下, 在有机碱存在下, 优选胺碱, 譬如三乙胺, 在惰性溶剂中, 譬如二氧六环、二氯甲烷或四氢呋喃中, 在-20℃至溶剂

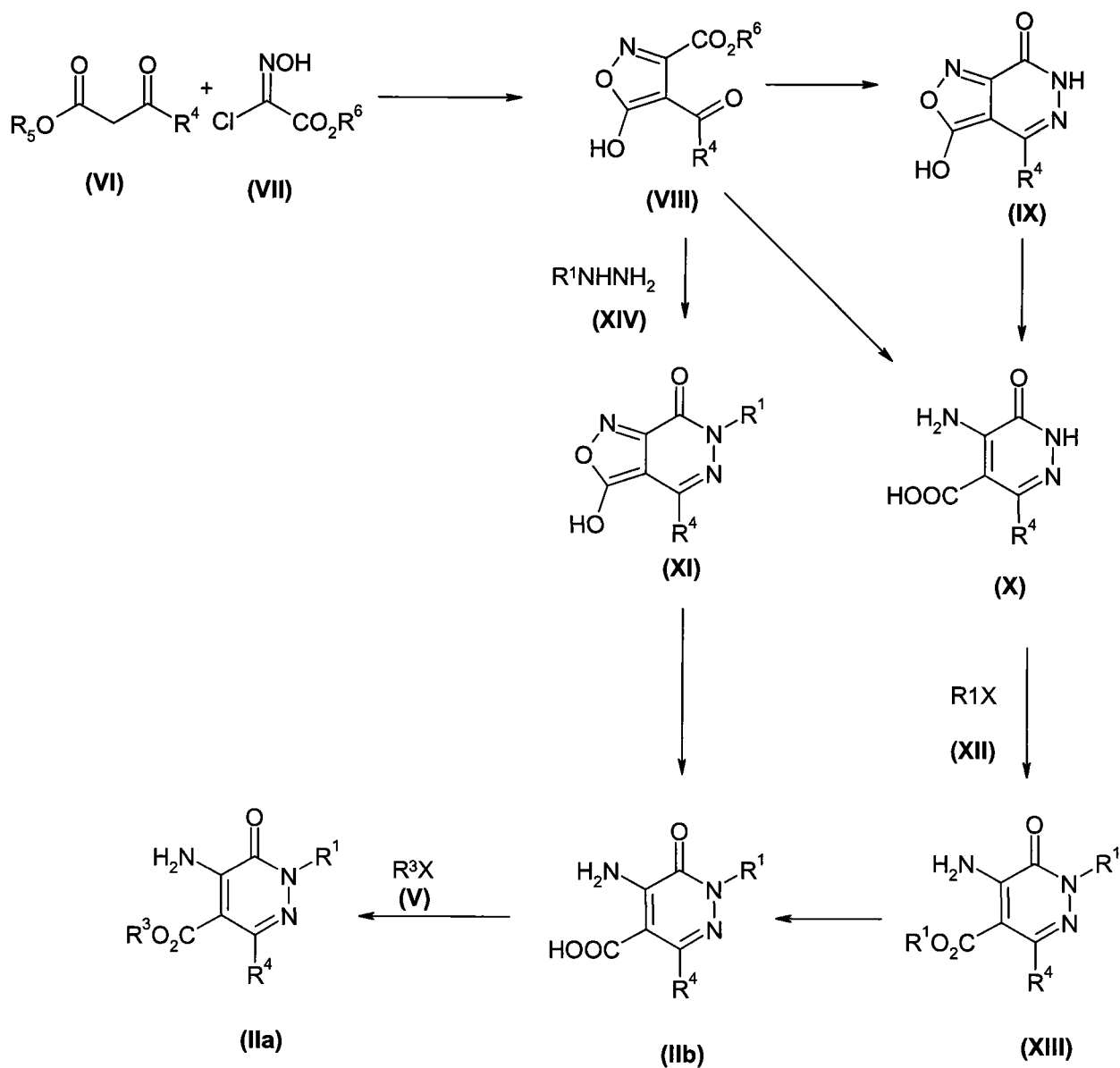
的沸点温度下进行。

式 (Ia) 5-杂芳基氨基-6-酮基-1, 6-二氢嗒嗪-4-羧酸酯的水解作用, 产生 5-杂芳基氨基-6-酮基-1, 6-二氢嗒嗪-4-羧酸 (XX), 其中 R^1 与 R^4 均如前文定义。

或者, 式 (XX) 5-杂芳基氨基-6-酮基-1, 6-二氢嗒嗪-4-羧酸酯与式 (V) 烷基化剂反应, 获得最后产物 (Ia), 其中 R^3 如前文定义, 且 X 为脱离基, 譬如氯或溴原子或甲烷磺酸根、对-甲苯磺酸根或苯磺酸根。反应在有机碱存在下, 优选胺碱, 譬如二异丙基乙胺, 或在无机碱存在下, 譬如碳酸钾, 于惰性溶剂, 譬如 DMF、丙酮或四氢呋喃中, 在 -20°C 至溶剂的沸点温度下进行。

式 (II) 5-氨基-6-酮基-1, 6-二氢嗒嗪-4-羧酸盐可按反应式 2 中所示获得。

反应式 2



按照本质上已知的方法，例如 G. Renzi 等人, *Gazz. Chim. Ital.* 1965, 95, 1478, 使式 (VI) 1, 3-二羰基化合物与式 (VII) 2-氯基-2-(羟亚氨基)醋酸酯衍生物反应，获得式 (VIII) 异噁唑衍生物，其中 R^4 如前文定义， R^5 为 C_1 至 C_6 烷基， R^6 为 C_1 至 C_6 烷基。

藉本质上已知的方法，例如 G. Renzi 等人, *Gazz. Chim. Ital.* 1965, 95, 1478 与 V. DalPiaz 等人, *Heterocycles* 1991, 32, 1173, 使式 (VIII) 异噁唑衍生物与胍缩合，获得式 (IX) 异噁唑并[3, 4-d]嗒嗪-7(6H)-酮，其

中 R^4 如前文定义。

使异噁唑并[3,4-d]嗒嗪-7-酮(IX)还原,其中 R^4 如前文定义,而产生5-氨基-6-酮基-1,6-二氢-嗒嗪-4-羧酸(X)。反应可与肼在溶剂譬如乙醇中,在其沸点下进行。反应亦可由氢化作用,使用例如氢,在触媒存在下,根据本质上已知的方法进行,例如 V. DalPiaz 等人, *Heterocycles*, 1991, 32, 1173。或者,该反应可由转移氢化作用,使用有机氢供体与转移剂,譬如甲酸铵或肼,根据本质上已知的方法完成,例如 V. DalPiaz 等人, *Heterocycles*, 1991, 32, 1173。

或者,5-氨基-6-酮基-1,6-二氢-嗒嗪-4-羧酸(X)可以肼处理异噁唑并衍生物(VIII)直接获得。反应在惰性溶剂中,譬如乙醇,在 -20°C 至溶剂的沸点温度下进行。

根据本质上已知的方法,例如 V. DalPiaz 等人, *DrugDes. Discovery* 1996, 14, 53, 式(X)5-氨基-6-酮基-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸与式(XII)烷基化剂的后续反应,可获得式(XIII)5-氨基-6-酮基-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸酯,其中 R^1 如前文定义,且 X 为脱离基,譬如氯或溴原子或甲烷磺酸根、对-甲苯磺酸根或苯磺酸根基团。

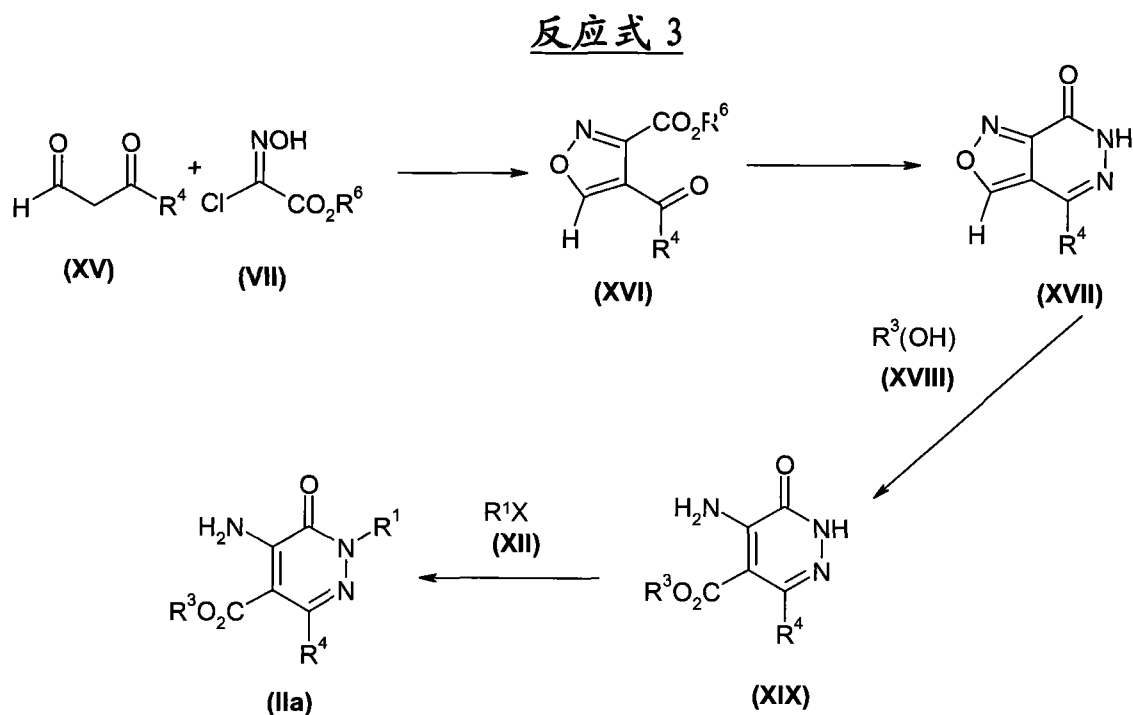
式(XIII)5-氨基-6-酮基-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸酯的水解作用,产生5-氨基-6-酮基-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸(IIb),其中 R^1 与 R^5 均如前文定义。

式(IIb)5-氨基-6-酮基-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸与式(V)烷基化剂的反应,可获得5-氨基-6-酮基-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸酯(IIa),其中 R^3 如前文定义,且 X 为脱离基,譬如氯或溴原子或甲烷磺酸根、对-甲苯磺酸根或苯磺酸根,而 R^1 、 R^3 及 R^4 均如前文定义。反应在有机碱,优选胺碱,譬如二异丙基乙胺,或无机碱存在下,譬如碳酸钾,于惰性溶剂,譬如 DMF、丙酮或四氢呋喃中,在 -20°C 至溶剂的沸点温度下进行。

或者,根据本质上已知的方法,例如 G. Renzi 等人, *Gazz. Chim. Ital.* 1965, 95, 1478, 5-氨基-6-酮基-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸(IIb)可由异噁唑(VIII)与式(XIV)肼缩合得到,其中 R^1 、 R^4 与 R^6 均如前文定义,而获得式(XI)异噁唑并[3,4-d]嗒嗪-7(6H)-酮,其中 R^1 与 R^4 均如前文定义。后续氢化作用使用例如氢,在触媒存在下,根据本质上已知的方法,例如 V. DalPiaz

等人, *Heterocycles*, 1991, 32, 1173, 产生 5-氨基-6-酮基-1,6-二氢嗪啉-4-羧酸 (IIb), 其中 R^1 与 R^4 均如前文定义。或者, 反应可由转移氢化作用, 使用有机氢供体与转移剂, 譬如甲酸铵或肼, 根据本质上已知的方法完成, 例如 V. DalPiaz 等人, *Heterocycles*, 1991, 32, 1173。

或者, 式 (II) 5-氨基-6-酮基-1,6-二氢嗪啉-4-羧酸酯, 可按反应式 3 所示获得。



按照本质上已知的方法, 例如 G. Renzi 等人, *Gazz. Chim. Ital.* 1965, 95, 1478, 通式 (XV) 1,3-二羰基化合物和式 (VII) 2-氯基-2-(羟亚氨基)醋酸酯衍生物的反应, 获得式 (XVI) 异噁唑衍生物, 其中 R^4 如前文定义, R^6 为 C^1 至 C^6 烷基。

根据本质上已知的方法, 例如 G. Renzi 等人, *Gazz. Chim. Ital.* 1965, 95, 1478 与 V. DalPiaz 等人, *Heterocycles* 1991, 32, 1173, 使式 (XVI) 异噁唑衍生物与肼缩合, 可获得式 (XVII) 异噁唑并 [3,4-d] 嗪啉-7(6H)-酮, 其中 R^4 如前文定义。

使化合物 (XVII) 与通式 (XVIII) 醇反应, 其中 R^3 如前文定义, 获得式

(XIX) 5-氨基-6-酮基-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸酯。反应在有机碱, 优选胺碱譬如三乙胺或六氢吡啶存在下, 在室温至醇的沸点温度下进行。

根据本质上已知的方法, 例如 V. DalPiaz 等人, *DrugDes. Discovery* 1996, 14, 53, 式 (XIX) 5-氨基-6-酮基-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸酯与式 (XII) 烷基化剂的后续反应, 可获得式 (IIa) 5-氨基-6-酮基-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸酯, 其中 R¹ 如前文定义, 且 X 为脱离基, 譬如氯或溴原子或甲烷磺酸根、对-甲苯磺酸根或苯磺酸根基团。

当所定义的基团 R¹ 至 R⁵ 在前述方法的条件下, 容易发生化学反应, 或系与该方法不兼容时, 可根据标准实务使用常用保护基, 例如, 参阅 T. W. Greene 与 P. G. M. Wuts, 在 "有机化学上的保护基", 第 3 版, John Wiley & Sons (1999)。去除保护将可能成为式 (I) 化合物合成中的最后步骤。

式 (III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII) 及 (XV) 化合物为已知化合物, 或可由已知方法类推而制成。

具体实施方式

血浆稳定性检测

关于血浆稳定性检测, 将化合物在乙腈或二甲亚砜中的溶液重复添加至 37℃ 下预热的 1 毫升血浆中, 直至最后浓度 1 微克/毫升下 (添加低于 1% 的有机溶剂)。就在添加化合物并混合后 (t=0 小时), 收集 100 微升试样, 并转移至含有 300 微升在乙腈中的 0.5% 三氟醋酸的试管, 置于冰浴中, 以停止反应。在检测期间, 将试样保持在 37℃ 下的水浴中。在不同时间间隔下 (意即 t=0.5、1、3 及 24 小时), 收集试样, 并按前述使反应停止。使液份在 4000rpm 下离心 10 分钟, 将 100 微升上层清液以 100 微升 Milli-Q 水稀释, 并将 5 微升注射在 HPLC/MS 系统中。监测母体化合物与可能副产物。经由将所获得的化合物响应与时间 0 小时下的响应作比较, 计算稳定性。

药理学活性

PDE4 检测程序

将要测试的化合物在 1mM 储备液浓度下，再悬浮于 DMSO 中。将化合物在从 10 μ M 改变至 10pM 的不同浓度下测试，以计算 IC₅₀。该稀释液在 96 井板 (96-well plate) 中完成。在一些情况，含有经稀释化合物的板在检测前已冷冻处理。在这些情况下，板于室温下解冻，并搅拌 15 分钟。

将 10 微升经稀释的化合物倒入"低结合"检测板中。将含有 50mM pH 值 7.5 的饱和酚 (Tris)、8.3mM MgCl₂、1.7mM EGTA 及 15nM [3H]-cAMP 的 80 微升的反应混合物，添加至各井中。由添加含有 PDE4 的 10 微升溶液引发反应。然后，将板在搅拌下，在室温下培养 1 小时。培养后，用 50 微升 SPA 珠粒使反应停止，并在室温下，将反应物再培养 20 分钟，然后使用标准装设仪器测量放射活性。

反应混合物由将 90 毫升 H₂O 添加至 10 毫升 10X 检测缓冲液 (500mM Tris pH7.5, 83mM MgCl₂, 17mM EGTA) 与 40 微升 1 μ Ci/微升 [3H]-cAMP 中而制成。SPA 珠粒溶液由将 500 毫克添加至 28 毫升 H₂O，以提供 20 毫克/毫升珠粒的最后浓度，并与 18mM 硫酸锌中而制成。

其结果示于表 1 中。

编号	HPDE4B 或 IC ₅₀ PDE4 (nM)
16	0, 22
17	3, 6
18	2, 1
19	11
23	0, 94
26	2, 3
27	9, 1
31	0, 07
35	2, 2
68	5, 7
76	4, 6
94	0, 5
122	3, 4
132	0, 3
133	0, 8
142	1, 2
164	0, 1

从表 1 可以看出, 式(I)化合物为磷酸二酯酶 4 (PDE4) 的有效抑制剂。本发明的优选噻嗪-3 (2H)-酮衍生物对于 PDE4 的抑制的 IC₅₀ 值(如上文定义所测得)低于 100nM, 优选系低于 50nM, 更优选低于 30nM。这些化合物亦能够阻断一些预发炎细胞活素例如 TNF α 的生产。

因此, 其可用于治疗过敏性、炎性及免疫性疾病, 以及预发炎细胞活素的阻抑或 PDE4 的选择性抑制可为有利的疾病或症状。这些疾病状态包括哮喘、慢性阻塞肺病、过敏性鼻炎、风湿性关节炎、骨关节炎、骨质疏松症、骨骼构造病症、血管球性肾炎、多发性硬化、关节黏连脊椎炎、格雷武司氏(Graves)眼病、重症肌无力、尿崩症、移植物排斥, 胃肠病症,

譬如刺激性肠疾病、溃疡性结肠炎或克隆氏病，败血性休克、成人呼吸困难综合症，及皮肤病，譬如异位性皮炎、接触性皮炎、急性皮炎及牛皮癣。其亦可作为脑血管功能的改质剂使用，以及用于治疗其它 CNS 相关疾病，譬如痴呆症、阿耳滋海默氏 (Alzheimer' s) 疾病、抑郁，及作为改变理智剂。

本发明化合物在血浆中显示短半生期，其优选比 5 小时短，更优选比 3 小时短，最优选比 1 小时短。源自本发明化合物的基团 $-COOR^3$ 水解的自由态酸衍生物，具有抑制 PDE4 的 IC_{50} 值，其高于未经水解化合物的 IC_{50} 值数倍。

因此，本发明的噻嗪-3 (2H)-酮衍生物可在相对较高剂量下用于有需要的病患，而不会造成由于其在血浆中的短半生期及其水解物的降低 PDE4 抑制能力的结果，所致的不期望系统作用。

当与其它药物，譬如类固醇与免疫抑制剂，譬如环孢素 A、雷帕霉素、T-细胞受体阻断剂、 β 2-肾上腺素能催动剂或 M3 乙酰胆碱受体的拮抗剂一起用药时，本发明化合物亦为有利。在此情况中，该化合物的用药允许其它药物剂量的减少，因此预防与类固醇及免疫抑制剂两者有关联的不想要副作用的出现。

就像其它 PDE4 抑制剂 (参阅上述参考文献) 一样，本发明化合物亦可在预防和/或治疗处理后，用于阻断因多种病原剂、压力、氨、乙醇及浓酸所引致的糜烂与溃疡生成作用，该病原剂譬如消炎药物 (类固醇或非类固醇消炎剂)。

在胃肠病理学疾病例如药物所引致的溃疡、消化性溃疡、幽门螺旋杆菌相关的溃疡、食管炎及胃食管回流疾病的预防及/或治疗处理上，其可单独使用或与抗酸药及/或抗分泌药物并用。

其亦可用于治疗某些病理学状况，其中对细胞或组织的伤害为经过例如缺氧症或过量自由基等而产生。这种有利作用的实例为冠状动脉闭塞后心脏组织的保护，或当添加本发明化合物至欲供储存移植器官或流体譬如血液或精虫的保存溶液中时，细胞与组织存活力的延长。其亦在组织修复与伤口愈合上有利。

因此,本发明的嗒嗒-3 (2H)-酮衍生物及其药学上可接受的盐,以及包含此种化合物和/或其盐的医药组合物,可用于治疗或预防易由磷酸二酯酶 4 的抑制而改善的人类身体病症的方法中,其包括对需要此种治疗的患者用以有效量的本发明嗒嗒-3 (2H)-酮衍生物。

因此,本发明的另一项具体实施例为式 (I) 化合物在制备一种药剂上的用途,该药剂用于治疗或预防已知易由 PDE4 的抑制而改善的病理学症状、疾病及病症,以及一种治疗患有易由抑制 PDE4 而改善的病理学症状或疾病的病患的方法,其包括对该病患用以有效量的式 (I) 化合物。

本发明亦提供医药组合物,其包含至少一种式 (I) 嗒嗒-3 (2H)-酮衍生物或其药学上可接受的盐作为活性成份,以及药学上可接受的赋形剂,譬如载剂或稀释剂。活性成份可占组合物的 0.001%至 99%重量比,优选 0.01%至 90%重量比,依配方的性质,及在施用前,是否施行进一步稀释而定。组合物优选以适用于口服、局部、鼻、直肠、经皮或可注射投药的形式组成。

与活性化合物或此种化合物的盐混合以形成本发明组合物的药学上可接受赋形剂本质上为公知的,且所使用的实际赋形剂依组合物的用药方法而定。

供口服用药的组合物可采取片剂、缓释片剂、舌下片剂、胶囊、吸入气溶胶、吸入溶液、干粉吸入或液体制剂譬如混合物、酏剂 (elixirs)、糖浆或悬浮液的形式,均含有本发明的化合物;此种制剂可由本领域公知的方法制成。

可用于制备组合物的稀释剂,包括可与活性成份兼容的液体与固体稀释剂,若需要,还有着色或矫味剂。片剂或胶囊可合宜地含有 2 与 500 毫克间的活性成份,或其等量的盐。

适合口服使用的液体组合物可呈溶液或悬浮液形式。该溶液可为活性化合物的可溶性盐或其它衍生物的水溶液,并用例如蔗糖,以形成糖浆。此悬浮液可包含本发明的不溶性活性化合物或其药学上可接受的盐,并用水,及悬浮剂或矫味剂。

供非经肠注射的组合物可制自可溶性盐,其可以或可以不经冻干,且

其可溶于不含热原的水性媒质或其它适当的非经肠注射流体中。

供局部投药的组合物可采取软膏、乳膏或洗液的形式，均含有本发明的化合物；此种制剂可由本领域熟知的方法制成。

有效剂量通常在每天 10-600 毫克活性成份的范围内。日服剂量可以一次或多次治疗，优选每天 1 至 4 次治疗投药。

本发明将进一步根据下述实例说明。这些实例仅以说明方式给予，并不能理解为是一种限制。

本发明化合物及于其中使用的中间物的合成，根据下述实例(包括制备实例(制备 1 至 33))说明，其并非以任何方式限制本发明的范围。

^1H 核磁共振光谱记录在 Varian Gemini 300 光谱仪上。

低分辨率质谱(m/z)使用 ESI 离子化作用，被记录在 Micromass ZMD 质谱仪上。

熔点使用 Perkin Elmer DSC-7 装置记录。

层析分离(标准方法)使用装有 Symmetry C18 (2.1x10 毫米, 3.5 毫米)管柱的 Waters 2690 系统获得。流动相为甲酸(0.4 毫升)、氨(0.1 毫升)、甲醇(500 毫升)及乙腈(500 毫升) (B)，与甲酸(0.46 毫升)、氨(0.115 毫升)及水(1000 毫升) (A)：首先在 18 分钟内，从 0%至 95%B，然后 4 分钟，使用 95%B。于两次注射间的再平衡时间为 5 分钟。流率为 0.4 毫升/分钟。注射体积为 5 微升。二极管阵列层析图于 210nm 下收集。

层析分离(方法 B)使用装有 Symmetry C18 (2.1x10 毫米, 3.5 毫米)管柱的 Waters 2690 系统获得。流动相为甲酸(0.4 毫升)、氨(0.1 毫升)、甲醇(500 毫升)及乙腈(500 毫升) (B)，与甲酸(0.46 毫升)、氨(0.115 毫升)及水(1000 毫升) (A)：首先，在 26 分钟内，自 0%至 95%，然后 4 分钟，使用 95%B。于两次注射间的再平衡时间为 5 分钟。流率为 0.4 毫升/分钟。注射体积为 5 微升。二极管阵列层析图系于 210nm 下收集。

制备实例

制备 1

4-苯甲酰基-5-羟基异噻唑-3-羧酸乙酯

在得自钠(2.3克, 0.1摩尔)与无水 EtOH(60 毫升)的已冷却与经搅拌的乙醇钠溶液中, 慢慢添加苯甲酰醋酸乙酯(9.6克, 0.05摩尔)在相同溶剂(5 毫升)中的溶液。以逐滴方式(历经 1 小时期间)添加氯基(肟基)醋酸乙酯(7.55克, 0.05摩尔)在无水 EtOH(10 毫升)中的溶液。以 6N HCl 使混合物中和, 并蒸发醇性层。以冷水(150-200 毫升)稀释后, 将此悬浮液以乙醚萃取, 并以 6N HCl 使水层酸化, 而得产物, 将其可过滤回收(45% 产率)。

δ (DMSO- d_6): 1.25 (t, 3H), 4.15 (q, 2H), 7.50 (m, 3H), 7.80 (m, 2H), 10.80 (s, 1H)。

制备 2

4-苯基-1,6-二氢-异噻唑并[3,4-d]嗪-3,7-二酮

在制备 1 的标题产物(15.0克, 0.057摩尔)在无水乙醇(150 毫升)中的经搅拌溶液内, 逐滴添加胼水合物(10.2 毫升, 0.203摩尔), 并将所形成的混合物在室温下搅拌过夜。过滤这样形成的固体, 并以冷乙醇与乙醚洗涤, 而产生 13.6 克标题产物(92%产率)。

δ (DMSO- d_6): 7.37 (m, 3H), 7.82 (m, 2H)。

制备 3

5-氨基-6-酮基-3-苯基-1,6-二氢-嗪-4-羧酸

在制备 2 的标题产物(6.0克, 0.026摩尔)在无水乙醇(80 毫升)中的经搅拌溶液内, 逐滴添加胼水合物(5 毫升, 0.10摩尔), 并使所形成的混合物回流过夜。然后, 使其冷却下来, 并过滤这样形成的固体, 及以冷乙醇与乙醚洗涤。获得 5.0 克标题产物(83%产率)

δ (DMSO- d_6): 6.62 (bs, 2H), 7.27 (m, 3H), 7.37 (m, 2H)。

制备 4

5-氨基-1-乙基-6-酮基-3-苯基-1,6-二氢-嗪-4-羧酸乙酯

在制备 3 的标题产物 (13.3 克, 0.057 摩尔) 在无水 DMF (160 毫升) 中的经搅拌溶液内, 分次添加碳酸钾 (31.6 克, 0.228 摩尔), 并将所形成的混合物于 70℃ 下搅拌 1 小时。然后, 使其冷却下来, 并在 15 分钟期间内, 逐滴添加无水 DMF (30 毫升) 中的溴乙烷 (17.1 毫升, 0.229 摩尔), 将最后混合物于 70℃ 下搅拌 6 小时, 接着在减压下移除溶剂。使这样获得的粗产物悬浮于冰水中, 并以二氯甲烷萃取两次。然后, 将有机层以饱和 NaHCO₃ 溶液、水及盐水洗涤。使其干燥, 并于减压下移除溶剂, 而产生标题产物 (75% 产率)。

δ (DMSO-*d*₆): 0.78 (t, 3H), 1.25 (t, 3H), 3.90 (q, 2H), 4.10 (q, 2H), 7.28 (m, 2H), 7.37 (m, 3H), 7.55 (s, 2H)。

制备 5

5-氨基-1-乙基-6-酮基-3-苯基-1,6-二氢-嗒嗪-4-羧酸

在制备 4 的标题产物 (6.1 克, 0.021 摩尔) 在甲醇 (78 毫升) 中的经搅拌悬浮液内, 逐滴添加 2N NaOH (31.6 毫升, 0.63 摩尔), 并将所形成的混合物在室温下搅拌过夜, 接着于 80℃ 下搅拌 1 小时。然后, 使其冷却下来, 并在减压下移除一半甲醇。将其以 HCl 1N 中和至 pH 6-7。过滤这样获得的固体, 以乙醚洗涤, 并干燥, 而产生标题产物 (71%)。

δ (DMSO-*d*₆): 1.24 (t, 3H), 4.05 (q, 2H), 7.33 (m, 3H), 7.42 (m, 2H), 12.95 (s, 1H)。

制备 6

5-氨基-1-乙基-6-酮基-3-苯基-1,6-二氢-嗒嗪-4-羧酸苄氧羰基甲酯

在制备 5 的标题产物 (1.0 克, 3.86 毫摩尔) 在无水 DMF (40 毫升) 中的经搅拌混合物内, 分次添加碳酸钾 (0.64 克, 4.62 毫摩尔), 并将所形成的混合物搅拌一会儿。然后, 逐滴添加溴基醋酸苄酯 (0.74 毫升, 4.62 毫摩尔), 并将最后混合物在室温下搅拌过夜。将反应粗产物倾倒在水上, 并以乙醚萃取。将合并的有机层以盐水洗涤, 并脱水干燥。接着在减压下

移除溶剂，而产生标题产物(1.48克，98%产率)。

LRMS: m/Z 408 ($M+1$)⁺。

δ ($CDCl_3$): 1.38 (t, 3H), 4.26 (q, 2H), 4.45 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 7.30 (m, 12H)。

制备 7

4-(3-甲基苯甲酰基)-5-酮基-2,5-二氢-异噻唑-3-羧酸乙酯

按照制备 1 的实验程序，自 3-酮基-3-间-甲苯基-丙酸乙酯获得，产物为固体(40%)。

LRMS: m/Z 276 ($M+1$)⁺。

δ ($DMSO-d_6$): 1.18 (t, 3H), 2.25 (s, 3H), 4.10 (q, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.50 (m, 3H)。

制备 8

4-间-甲苯基-1,6-二氢-异噻唑并[3,4-d]嗪-3,7-二酮

按照制备 2 的实验程序，自制备 7 的标题化合物获得，产物为固体(64%)。

LRMS: m/Z 244 ($M+1$)⁺。

δ ($DMSO-d_6$): 2.25 (s, 3H), 7.25 (m, 2H), 7.60 (m, 2H), 11.5 (s, 1H)。

制备 9

5-氨基-6-酮基-3-间-甲苯基-1,6-二氢-嗪-4-羧酸

按照制备 3 的实验程序，自制备 8 的标题化合物获得，产物为固体(35%)。

LRMS: m/Z 244 ($M-1$)⁺。

δ ($DMSO-d_6$): 2.45 (s, 3H), 6.95 (bs, 2H), 7.30 (m, 4H)。

制备 10

5-氨基-1-乙基-6-酮基-3-间-甲苯基-1,6-二氢-嗪-4-羧酸乙酯

按照制备 4 的实验程序,自制备 9 的标题化合物获得,产物为固体(90%)。

LRMS: m/Z 302 ($M+1$)⁺。

δ ($CDCl_3$): 0.79 (t, 3H), 1.38 (t, 3H), 2.38 (s, 3H), 3.92 (q, 2H), 4.22 (q, 2H), 7.20 (m, 4H)。

制备 11

4-(3-氟苯甲酰基)-5-酮基-2,5-二氢-异噻唑-3-羧酸乙酯

按照制备 39 的实验程序,自标题化合物 3-(3-氟苯基)-3-酮基丙酸乙酯获得,产物为固体(65%)。

LRMS: m/Z 279 ($M+1$)⁺。

δ ($CDCl_3$): 1.00 (t, 3H), 3.82 (q, 2H), 7.25 (m, 4H)。

制备 12

5-氨基-3-(3-氟苯基)-6-酮基-1,6-二氢-嗒嗪-4-羧酸

在制备 11 的标题产物(2.45 克, 8.8 毫摩尔)在无水乙醇(25 毫升)中的经搅拌溶液内,逐滴添加胼水合物(2.5 毫升, 53 毫摩尔),并使所形成的混合物回流过夜。然后,使其冷却下来,并过滤这样形成的固体,及以冷乙醇与乙醚洗涤。获得 1.7 克标题产物(77%产率)

LRMS: m/Z 250 ($M+1$)⁺。

滞留时间: 5.3 分钟。

制备 13

5-氨基-1-乙基-3-(3-氟苯基)-6-酮基-1,6-二氢-嗒嗪-4-羧酸乙酯

按照制备 4 的实验程序,自制备 12 的标题化合物获得,产物为固体(22%)。

LRMS: m/Z 306 ($M+1$)⁺。

δ ($CDCl_3$): 0.82 (t, 3H), 1.19 (t, 3H), 3.98 (q, 2H), 4.22 (q, 2H), 7.10 (m, 3H), 7.38 (m, 1H)。

制备 14

4-(4-氟苯甲酰基)-5-酮基-2,5-二氢-异噻唑-3-羧酸乙酯

按照制备 39 的实验程序,自标题化合物 3-(4-氟苯基)-3-酮基丙酸乙酯获得,产物为固体(62%)。

LRMS: m/Z 279 (M+1)⁺。

δ (DMSO- d_3): 1.18 (t, 3H), 4.17 (q, 2H), 7.17 (t, 2H), 7.82 (m, 2H)。

制备 15

5-氨基-3-(4-氟苯基)-6-酮基-1,6-二氢-嗒嗪-4-羧酸

按照制备 12 的实验程序,自制备 14 的标题产物获得,产物体(89%)。

LRMS: m/Z 250 (M+1)⁺。

δ (DMSO- d_3) 7.25 (t, 2H), 7.62 (m, 2H)。

制备 16a

5-氨基-1-乙基-3-(4-氟苯基)-6-酮基-1,6-二氢-嗒嗪-4-羧酸乙酯

按照制备 4 的实验程序,自制备 15 的标题化合物获得,产物为固体(30%)。

LRMS: m/Z 306 (M+1)⁺。

滞留时间: 8.6 分钟* (注: 层析方法 B)。

δ (CDCl₃): 0.82 (t, 3H), 1.38 (t, 3H), 3.98 (q, 2H), 4.22 (q, 2H), 7.05 (t, 2H), 7.36 (m, 2H)。

制备 16b

5-氨基-1-乙基-6-酮基-3-苯基-1,6-二氢-嗒嗪-4-羧酸甲酯

按照制备 6 的实验程序,自制备 5 的标题化合物与碘甲烷获得,产物为固体(88%)。

LRMS: m/Z 274 (M+1)⁺。

δ (CDCl₃): 1.38 (t, 3H), 3.41 (s, 3H), 4.22 (q, 2H), 7.40 (s, 5H)。

制备 17

3-酮基-3-噻吩-2-基丙酸乙酯

将甲苯(20 毫升)中的碳酸二乙酯(39.6 毫升, 327 毫摩尔)加热至 60 °C。在此温度下, 分次添加叔-丁醇钾(14.3 克, 128 毫摩尔), 且一旦添加完成时, 即在 65 °C 下加热半小时。接着, 使温度升高至 75 °C, 并逐滴添加甲苯(20 毫升)中的 2-乙酰基噻吩(10.0 克, 79 毫摩尔)。将反应混合物在 80 °C 下加热 45 分钟, 然后使其达到室温, 及最后倒入水中。在连续以醋酸乙酯萃取后, 使有机相以硫酸钠脱水干燥, 过滤, 并蒸发。获得 14.2 克暗色油, 为所要的最后产物(90%产率)。

δ (CDCl₃): 1.25 (t, 3H), 3.90 (s, 2H), 4.20 (q, 2H), 7.1 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.75 (m, 1H)。

制备 18

5-酮基-4-(噻吩-2-羰基)-2, 5-二氢异噻唑-3-羧酸乙酯

使钠(6.4 克, 0.28 摩尔)在室温下溶解于乙醇(165 毫升)中。使此溶液在冰浴中冷却, 并逐滴添加乙醇(20 毫升)中的制备 17 的标题产物(27.5 克, 0.14 摩尔)。在 0 °C 下于搅拌下 15 分钟后, 逐滴添加乙醇(40 毫升)中的氯脒基醋酸乙酯(21.1 克, 0.14 摩尔)。在 0 °C 下搅拌 1.5 小时后, 使反应混合物达到室温, 并在该条件下留置过夜。在减压下移除乙醇, 并使残留物悬浮于水中。然后使此反应混合物以 2N HCl 中和, 并以 Et₂O 洗涤一次。接着, 使水相以 5N HCl 酸化, 并使黄色固体沉淀, 将其过滤, 并以 Et₂O 洗涤。分离得到 16.4 克所要的最后产物(44%产率)。

δ (CDCl₃): 1.50 (t, 3H), 2.20 (bs, 1H), 4.60 (q, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.85 (m, 1H), 9.0 (bs, 1H)。

制备 19

4-噻吩-2-基-1, 6-二氢异噻唑并[3, 4-d]嗒嗪-3, 7-二酮

使制备 18 的标题产物悬浮于乙醇(65 毫升)中, 并逐滴添加胍单水合

物(4.3毫升, 89.7毫摩尔)。在室温下搅拌18小时后, 过滤黄色固体(6.4克), 并再悬浮于乙醇(65毫升)中。将此混合物在回流下加热18小时, 并在减压下蒸发溶剂。将残留物以 Et_2O 研磨, 过滤, 并干燥。获得5.6克所要的最后产物(94%产率)。

δ (CDCl_3): 6.60 (bs, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 8.80 (m, 1H), 11.6 (bs, 1H)。

制备 20

5-氨基-6-酮基-3-噻吩-2-基-1, 6-二氢嗪-4-羧酸

使制备19的标题产物(12.5克, 53.3毫摩尔)悬浮于乙醇(160毫升)中, 并添加胍单水合物(9.9毫升, 0.20摩尔)。在使混合物回流18小时后, 过滤悬浮固体, 并以 Et_2O 洗涤。获得11.3克所要的最后化合物(90%产率)。

δ ($\text{DMSO}-d_6$): 6.20 (s, 2H), 7.0 (m, 1H), 7.40 (m, 4H)。

制备 21

5-氨基-1-乙基-6-酮基-3-噻吩-2-基-1, 6-二氢嗪-4-羧酸乙酯

使制备20的标题产物(11.3克, 47.8毫摩尔)溶于二甲基甲酰胺(135毫升)中, 并添加碳酸钾(26.4克, 190.9毫摩尔)。将此混合物加热至70℃, 历经1小时。然后, 使其再一次冷却至室温, 并将DMF(25毫升)中的溴乙烷(14.3克, 242.2毫摩尔)逐滴添加至混合物内。在70℃下加热72小时后, 将反应混合物倒入水中, 并以 Et_2O 反复萃取。将此有机相以4% NaHCO_3 、水及盐水洗涤, 以硫酸镁脱水干燥, 过滤, 并蒸发至干涸。获得12.2克所要的最后化合物(87%产率), 为油状物。

δ (CDCl_3): 0.95 (t, 3H), 1.40 (t, 3H), 4.10 (q, 2H), 4.25 (q, 2H), 7.05 (m, 4H), 7.40 (m, 1H)。

制备 22

3-酮基-3-(3-噻吩基)丙酸乙酯

将甲苯(18 毫升)中的碳酸二乙酯(36.3 毫升, 300 毫摩尔)加热至 60 °C。在此温度下, 分次添加叔-丁醇钾(13.0 克, 120 毫摩尔), 且一旦添加完成时, 即在 65 °C 下加热半小时。接着, 使温度提升至 75 °C, 并逐滴添加甲苯(18 毫升)中的 3-乙酰基噻吩(9.2 克, 73 毫摩尔)。将反应混合物在 80 °C 下加热 90 分钟, 然后使其达到室温, 并过滤已沉淀的固体, 再以醚充分地洗涤。使该固体溶于水中。在连续以醋酸乙酯萃取后, 将有机相以盐水洗涤, 并以硫酸钠脱水干燥, 过滤, 并蒸发。获得暗色油(12.0 克, 83%产率), 为所要的最后产物。

δ (CDCl₃): 1.25 (t, 3H), 3.90 (s, 2H), 4.20 (q, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 8.10 (m, 1H)。

制备 23

5-酮基-4-(噻吩-3-羰基)-2, 5-二氢异噻唑-3-羧酸乙酯

使钠(2.5 克, 0.11 摩尔)在室温下溶解于乙醇(65 毫升)中。使此溶液在冰浴中冷却, 并逐滴添加乙醇(12 毫升)中的制备 22 的标题产物(12.0 克, 6.6 毫摩尔)。在 0 °C 下搅拌 15 分钟后, 逐滴添加乙醇(12 毫升)中的氯肟基醋酸乙酯(8.4 克, 55.4 毫摩尔)。在 0 °C 下搅拌 1 小时后, 使反应混合物达到室温, 并在该条件下留置过夜。在减压下移除乙醇, 并使残留物再溶解于水中。然后, 将该反应混合物以 2N HCl 中和, 并以 Et₂O 洗涤一次。接着以 5N HCl 使水相酸化, 并以 Et₂O 萃取。使有机相以硫酸镁脱水干燥, 过滤, 及在减压下蒸发, 而产生标题产物, 为油状物(9.2 克, 62%)。

δ (CDCl₃): 1.50 (t, 3H), 4.55 (q, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.75 (m, 1H), 8.85 (bs, 1H)。

制备 24

4-噻吩-3-基-1, 6-二氢异噻唑并[3, 4-d]嗒嗪-3, 7-二酮

使制备 23 的标题产物(9.2 克, 34.4 毫摩尔)悬浮于乙醇(90 毫升)中, 并逐滴添加胍单水合物(5.9 毫升, 122.1 毫摩尔)。在室温下搅拌 48 小时后, 过滤黄色固体, 并以乙醇与醚充分地洗涤。一旦干燥时, 获得 6.21

克所要的最后产物(77%产率)。

δ (CDCl_3): 7.40 (bs, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 9.0 (s, 1H), 11.6 (bs, 1H)。

制备 25

5-氨基-6-酮基-3-噻吩-3-基-1,6-二氢嗪-4-羧酸

使制备 24 的标题产物(6.2 克, 26.4 毫摩尔)悬浮于乙醇中, 并添加胍单水合物(4.9 毫升, 100.7 毫摩尔)。使所形成的混合物回流 18 小时, 并过滤这样形成的固体, 及以 Et_2O 洗涤。一旦干燥时, 获得 3.8 克所要的最后固体(60%, 产率)。

δ ($\text{DMSO}-d_3$): 6.60 (s, 2H), 7.20-7.80 (bs, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.75 (s, 1H)。

制备 26

5-氨基-1-乙基-6-酮基-3-噻吩-3-基-1,6-二氢嗪-4-羧酸乙酯

在制备 25 的标题产物(3.8 克, 15.9 毫摩尔)在二甲基甲酰胺(45 毫升)中的溶液内, 添加碳酸钾(8.8 克, 63.6 毫摩尔)。将此混合物加热至 70 $^{\circ}\text{C}$, 历经 1 小时。然后使其再一次冷却至室温, 并逐滴添加 DMF(9 毫升)中的溴乙烷(4.8 毫升, 63.9 毫摩尔)。于 70 $^{\circ}\text{C}$ 下加热 18 小时后, 将反应混合物倒入水中, 并以 Et_2O 重复地萃取。将此有机相以 4% NaHCO_3 、水及盐水洗涤, 以硫酸镁脱水干燥, 过滤, 并蒸发至干涸。获得 3.8 克所要的最后化合物, 产物为固体(81%产率)。

δ (CDCl_3): 0.95 (t, 3H), 1.40 (t, 3H), 4.10 (q, 2H), 4.25 (q, 2H), 7.05 (m, 4H), 7.30 (m, 1H)。

制备 27

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(喹啉-5-基氨基)-1,6-二氢嗪-4-羧酸

将制备 5 的标题化合物(1.0 克, 3.8 毫摩尔)、喹啉-5-硼酸(1.33 克, 7.7 毫摩尔)、无水醋酸铜(1.05 克, 7.7 毫摩尔)、三乙胺(2.12 毫升, 15.4

毫摩尔)及经活化的分子筛(2克, 4Å)在无水二氯甲烷(40毫升)中的混合物, 于空气曝露及室温下搅拌 24 小时。然后添加醋酸(0.88 毫升, 15.4 毫摩尔), 并过滤反应物。最后, 于减压下移除溶剂。使所形成的残留物由快速管柱层析纯化(SiO_2 , 二氯甲烷-醋酸乙酯-甲醇), 而产生标题产物(586 毫克, 35%产率)。

LRMS: m/Z 387 ($M+1$)⁺。

滞留时间: 9 分钟。

δ ($\text{DMSO}-d_6$): 1.36 (t, 3H), 4.20 (q, 2H), 7.33 (m, 6H), 7.63 (m, 2H), 7.88 (m, 1H), 8.41 (m, 1H), 8.90 (m, 1H), 9.13 (m, 1H), 12.46 (s, 1H)。

制备 28

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(吡啶-3-氨基)-1, 6-二氢嗪-4-羧酸

在实例 15 的标题产物(1.1 克, 3.02 摩尔)在乙醇(50 毫升)中的经搅拌悬浮液内, 逐滴添加 2N NaOH(2.3 毫升, 4.6 毫摩尔), 并将所形成的黄色溶液于 60°C 下搅拌 4 小时。然后, 使其冷却下来, 并于减压下移除溶剂。使这样获得的固体悬浮于水中, 并以 HCl 2N 酸化至 pH 2。过滤这样获得的固体, 以乙醚洗涤, 并干燥, 而产生标题产物(62%)。

熔点 255.1-256.7°C

δ ($\text{DMSO}-d_6$): 1.33 (t, 3H), 4.17 (q, 2H), 7.26 (m, 1H), 7.38 (s, 5H), 7.46 (m, 1H), 8.29 (m, 2H), 9.02 (s, 1H), 13.00 (s, 1H)。

制备 29

1-乙基-5-[(4-甲基吡啶-3-基)氨基]-6-酮基-3-苯基-1, 6-二氢嗪-4-羧酸

按照制备 28 的实验程序, 自实例 25 的标题化合物获得, 产物为固体(50%)。

LRMS: m/Z 351 ($M+1$)⁺。

滞留时间: 8 分钟。

δ ($\text{DMSO}-d_6$): 1.34 (t, 3H), 2.20 (s, 3H), 4.17 (q, 2H), 7.21 (m, 1H),

7.36 (m, 5H), 8.18 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.72 (s, 1H)。

制备 30

1-乙基-5-(异喹啉-4-基氨基)-6-酮基-3-苯基-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸

按照制备 28 的实验程序, 自实例 30 的标题化合物获得, 产物为固体 (86%)。

熔点 269.5-270.4℃。

δ (DMSO- d_6) : 1.37 (t, 3H), 4.20 (q, 2H), 7.35 (m, 5H), 7.68 (t, 1H), 7.78 (t, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.27 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 12.5 (s, 1H)。

制备 31

1-乙基-3-(3-甲基苯基)-6-酮基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸

按照制备 28 的实验程序, 自实例 34 的标题化合物获得, 产物为固体 (57%)。

LRMS: m/Z 351 ($M+1$)⁺。

滞留时间: 6.0 分钟* (注: 层析方法 B)。

δ (DMSO- d_6): 1.33 (t, 3H), 2.31 (s, 3H), 4.16 (q, 2H), 7.20 (m, 5H), 7.46 (m, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 12.98 (bs, 1H)。

制备 32

1-乙基-3-(3-氟苯基)-6-酮基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸

按照制备 28 的实验程序, 自实例 36 的标题化合物获得, 产物为固体 (80%)。

LRMS: m/Z 355 ($M+1$)⁺。

滞留时间: 8 分钟。

δ (DMSO- d_6): 1.33 (t, 3H), 4.18 (q, 2H), 7.28 (m, 3H), 7.47 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.91 (m, 1H), 8.42 (m, 1H), 8.52 (s, 1H), 9.42 (s, 1H)。

制备 33

1-乙基-3-(4-氟苯基)-6-酮基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸

按照制备 28 的实验程序,自实例 38 的标题化合物获得,产物为固体(90%)。

LRMS: m/z 355 ($M+1$)⁺。

滞留时间: 8 分钟。

δ (DMSO- d_6): 1.30 (t, 3H), 4.16 (q, 2H), 7.22 (m, 3H), 7.42 (m, 3H), 8.27 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 13.07 (bs, 1H)。

制备 34

1-乙基-6-酮基-5-(吡啶-3-氨基)-3-(2-噻吩基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸

在实例 43 的标题产物(1.6 克,4.3 毫摩尔)在甲醇(16 毫升)中的悬浮液内,逐滴添加 2N 氢氧化钠(4.3 毫升,8.7 毫摩尔)。将反应混合物于 80 °C 下加热过夜。然后,以 2N HCl 使其在室温下酸化,直到 pH=5,沉淀白色固体。于冰浴中冷却后,过滤分离,得到 0.77 克所要的最后化合物(52% 产率)。

δ (CDCl₃): 1.33 (t, 3H), 4.15 (q, 2H), 7.04 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.36 (m, 1H), 8.96 (s, 1H)。

制备 35

1-乙基-5-(4-甲基吡啶-3-氨基)-6-酮基-3-噻吩-2-基-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸

按照制备 34 中所述的实验程序,自实例 49 的标题产物获得,产物为固体(93%)。

δ (DMSO- d_6): 1.35 (t, 3H), 2.20 (s, 3H), 4.15 (q, 2H), 7.05 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.30 (m, 1H), 8.70 (s, 1H)。

制备 36

1-乙基-5-(异喹啉-4-基氨基)-6-酮基-3-(2-噻吩基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸

按照制备 34 中所述的实验程序,自实例 52 的标题产物获得,产物为固体(45%)。

δ (DMSO- d_6): 1.40 (t, 3H), 4.20 (q, 2H), 7.00 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.90 (m, 1H), 8.05 (m, 1H), 8.25 (m, 1H), 8.45 (bs, 1H), 9.20 (s, 1H), 9.40 (bs, 1H).

制备 37

1-乙基-5-(异喹啉-4-基氨基)-6-酮基-3-(3-噻吩基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸

按照制备 34 中所述的实验程序,自实例 58 的标题产物获得,产物为固体(57%)。

δ (DMSO- d_6): 1.40 (t, 3H), 4.20 (q, 2H), 7.10 (m, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.70 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.95 (m, 1H), 8.15 (m, 1H), 8.30 (bs, 1H), 9.05 (s, 1H), 9.20 (bs, 1H).

制备 38

3-(4-甲基苯基)-3-酮基丙酸乙酯

在氢化钠(3.13 克,78.25 毫摩尔)在碳酸二乙酯(75 毫升)中的冰冷溶液内,逐滴添加 4-甲基苯乙酮(5 克,37.3 毫摩尔)在碳酸二乙酯(3 毫升)中的溶液。将混合物于室温下搅拌 30 分钟,并于 85℃下搅拌 2 小时,然后,倒入冰水-醋酸(50: 50: 1 体积)中,以醋酸乙酯萃取,以盐水洗涤,脱水干燥,及浓缩,而产生油状物,使其蒸馏(120℃,0.1 毫巴),而得无色油(6.98 克,91%产率)。

δ (CDCl₃): 1.26 (t, 3H), 2.42 (s, 3H), 3.97 (s, 2H), 4.21 (q, 2H), 7.28 (d, 2H), 7.84 (d, 2H)。

制备 39

4-(4-甲基苯甲酰基)-5-酮基-2,5-二氢异噁唑-3-羧酸乙酯

在氢化钠(3.46 克, 144.1 毫摩尔)在四氢呋喃(200 毫升)中的冰冷悬浮液内, 逐滴添加 70 毫升四氢呋喃中的制备 38 的标题化合物(14.1 克, 68.6 毫摩尔), 并将混合物在 0℃下搅拌 20 分钟。慢慢添加氯基(肟基)醋酸乙酯(11.4 克, 75.5 毫摩尔)在四氢呋喃(70 毫升)中的溶液, 并将最后混合物在 0℃下搅拌 30 分钟, 且于室温下再搅拌一小时。由添加水(1.23 毫升, 68.3 毫摩尔)使反应淬灭, 使混合物浓缩, 并使这样获得的残留物悬浮于水(200 毫升)中, 以 HCl 2N 酸化至 pH=1, 并以醋酸乙酯萃取(150 毫升 x4)。将合并的有机层以盐水洗涤, 脱水干燥, 及在减压下浓缩, 而产生标题产物, 为带黄色油(19.6 克, 95%产率)。

δ (DMSO- d_6): 1.18 (t, 3H), 2.35 (s, 3H), 4.10 (q, 2H), 7.18 (d, 2H), 7.60 (d, 2H)。

LRMS (m/z): 276 (M+1)⁺。

滞留时间: 6.62*分钟 (注: 层析方法 B)。

制备 40

4-(4-甲基苯基)-1,6-二氢异噁唑并[3,4-d]嗪-3,7-二酮

将胼单水合物(12.17 克, 243 毫摩尔)逐滴添加至制备 39 的标题化合物(19.6 克, 68.5 毫摩尔)在无水乙醇(171 毫升)中的溶液内, 并将所形成的混合物搅拌过夜。以冰浴冷却后, 形成沉淀物, 将其过滤收集, 并以冷乙醇洗涤, 产生标题化合物(18.6 克, 95%产率), 为淡褐色固体。

δ (DMSO- d_6): 2.35 (s, 3H), 7.18 (d, 2H), 7.80 (d, 2H)。

LRMS (m/z): 244 (M+1)⁺。

滞留时间: 5.82*分钟 (注: 层析方法 B)。

制备 41

5-氨基-3-(4-甲基苯基)-6-酮基-1,6-二氢嗪-4-羧酸

将胼单水合物(13.1 克, 263 毫摩尔)逐滴添加至制备 40 的标题化合物(16.8 克, 68.5 毫摩尔)在无水乙醇(210 毫升)中的悬浮液内, 并使所形

成的混合物回流过夜。在冷却至室温后，使混合物以冰浴进一步冷却，并形成沉淀物，将过滤收集，并以冷乙醇与乙醚洗涤，即产生标题化合物(10.1克，60%产率)，为黄色固体。

δ (DMSO- d_6): 2.30 (s, 3H), 6.60 (bs, 2H), 7.10 (d, 2H), 7.30 (d, 2H)。

LRMS (m/z): 246 (M+1)⁺。

滞留时间: 6.02 分钟。

制备 42

5-氨基-1-乙基-3-(4-甲基苯基)-6-酮基-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸乙酯

在制备 41 的标题化合物(8.5 克, 34.7 毫摩尔)与无水碳酸钾(28.7 克, 208 毫摩尔)在无水二甲基甲酰胺(116 毫升)中的悬浮液内，添加溴乙烷(22.69 克, 208 毫摩尔)，并将所形成的混合物于 60℃ 下搅拌过夜。使混合物冷却下来，过滤，浓缩，并将这样获得的残留物以二氯甲烷(350 毫升)稀释，以水及盐水洗涤，脱水干燥，及浓缩，而产生 13.4 克固体，使其由 EtOH 再结晶，而得标题化合物(6.96 克, 67%产率)，为黄色结晶。

δ (DMSO- d_6): 0.8 (t, 3H), 1.28 (t, 3H), 2.38 (s, 3H), 3.98 (q, 2H), 4.10 (q, 2H), 7.20 (s, 4H), 7.38 (bs, 2H)。

LRMS (m/z): 302 (M+1)⁺。

滞留时间: 9.67 分钟。

制备 43

1-乙基-3-(4-甲基苯基)-6-酮基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸

于实例 65 的标题产物(350 毫克 0.92 摩尔)在乙醇(3 毫升)中的经搅拌悬浮液内，逐滴添加 2N NaOH(0.78 毫升, 1.57 摩尔)，并将所形成的混合物于 60℃ 下搅拌 3 小时。然后，使其冷却下来，并于减压下移除溶剂。使残留物再溶解于水(20 毫升)中，并以 HCl 2N 将溶液调整至 pH=2。过滤这样获得的固体，以乙醚洗涤，并干燥，即产生标题产物(48%)。

δ (DMSO- d_6): 1.32 (t, 3H), 2.32 (s, 3H), 4.16 (q, 2H), 7.18 (d, 2H),

7.26 (m, 1H), 7.28 (d, 2H), 7.45 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.98 (s, 1H)。

LRMS (m/z): 351 (M+1)⁺。

滞留时间: 9 分钟。

制备 44

1-乙基-5-(异喹啉-4-基氨基)-3-(4-甲基苯基)-6-酮基-1,6-二氢嗪-4-羧酸

按照制备 43 的程序,自实例 66 的标题化合物获得,产物为固体 (62%)。

δ (DMSO-d₆): 1.37 (t, 3H), 2.28 (s, 3H), 4.20 (q, 2H), 7.13 (d, 2H), 7.24 (d, 2H), 7.69 (t, 1H), 7.78 (t, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.27 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 9.18 (s, 1H)。

LRMS (m/z): 401 (M+1)⁺。

滞留时间: 11 分钟。

制备 45

1-乙基-3-(4-甲基苯基)-5-[(4-甲基吡啶-3-基)氨基]-6-酮基-1,6-二氢嗪-4-羧酸

按照制备 43 的程序,自实例 67 的标题化合物获得,产物为固体 (85%)。

δ (DMSO-d₆): 1.34 (t, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 4.17 (q, 2H), 7.15 (d, 2H), 7.23 (d, 1H), 7.26 (d, 2H), 8.19 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.67 (s, 1H)。

LRMS (m/z): 365 (M+1)⁺。

滞留时间: 9 分钟。

制备 46

1-氯乙基异丙基碳酸酯

在异丙醇 (1.09 克, 18.27 毫摩尔) 与吡啶 (1.45 克, 18.35 毫摩尔) 在二氯甲烷 (30 毫升) 中的溶液内, 在 -78℃ 及氩气下逐滴添加 (10 分钟) 氯甲

酸 1-氯乙酯 (2.66 克, 18.60 毫摩尔)。在添加后, 移除冷却浴, 并使混合物温热至室温, 及在该温度下搅拌过夜。将反应物以额外的二氯甲烷 (20 毫升) 稀释, 以盐水洗涤, 并以无水硫酸钠脱水干燥。在减压下移除溶剂, 获得标题化合物, 为无色油 (3 克, 97% 产率)。

δ (CDCl_3): 1.33 (d, 3H), 1.35 (d, 3H), 1.84 (d, 3H), 4.95 (m, 1H), 6.43 (q, 1H)。

制备 47

环己基碳酸 1-氯乙酯

按照制备 46 的程序, 自环己醇与氯甲酸 1-氯乙酯获得, 产物为油状物 (96%)。

δ (CDCl_3): 1.23-2.0 (M10H), 1.84 (d, 3H), 4.69 (m, 1H), 6.43 (q, 1H)。

制备 48

乙基碳酸 1-氯乙酯

按照制备 46 的程序, 自乙醇与氯甲酸 1-氯乙酯获得, 产物为油状物 (90%)。

δ (CDCl_3): 1.27 (t, 3H), 1.82 (d, 3H), 4.22 (q, 2H), 6.42 (q, 1H)。

制备 49

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(噻吩并[2, 3-b]吡啶-3-基氨基)-1, 6-二氢嗪-4-羧酸

按照制备 28 的实验程序, 自实例 78 的标题化合物获得, 产物为固体 (58%)。

LRMS: m/z 393 ($M+1$)⁺。

制备 50

1-乙基-5-(吡啶-3-氨基)-6-酮基-3-噻吩-3-基-1, 6-二氢嗪-4-羧

按照制备 34 中所述的实验程序, 自实例 108 的标题产物获得, 产物

为固体 (90%)。

LRMS: m/Z 343 (M+1)⁺。

滞留时间: 7 分钟。

制备 51

1-乙基-5-(4-甲基吡啶-3-氨基)-6-酮基-3-噻吩-3-基-1,6-二氢噻嗪-4-羧酸

按照制备 34 中所述的实验程序, 自实例 119 的标题产物获得, 产物为固体 (93%)。

LRMS: m/Z 357 (M+1)⁺。

滞留时间: 7 分钟。

制备 52

1-乙基-5-([1,7] 萘啶-5-基氨基)-6-酮基-3-苯基-1,6-二氢-噻嗪-4-羧酸

按照制备 34 中所述的实验程序, 自实例 177 的标题产物获得, 产物为固体 (45%)。

LRMS: m/Z 388 (M+1)⁺。

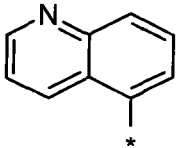
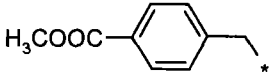
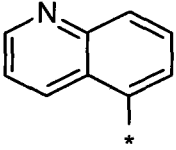
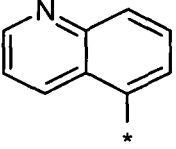
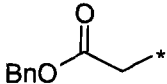
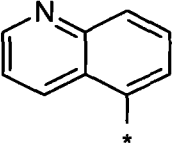
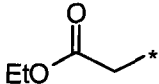
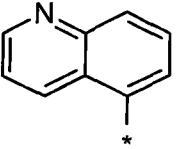
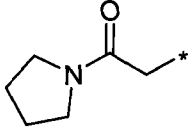
滞留时间: 7.1 分钟。

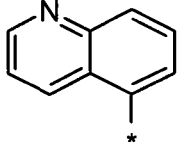
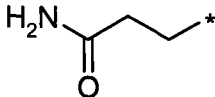
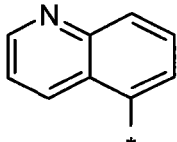
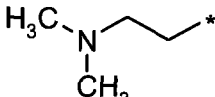
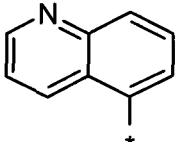
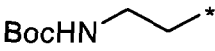
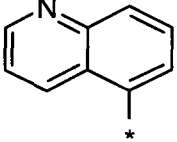
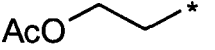
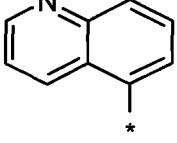
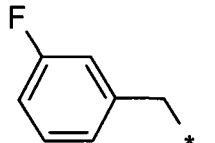
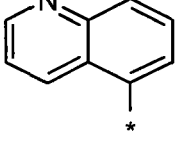
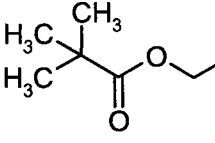
实例

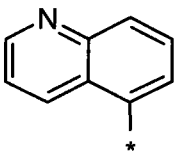
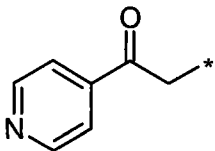
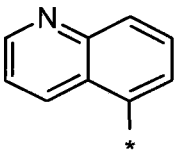
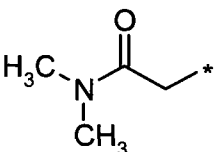
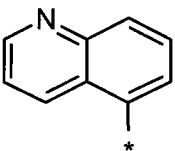
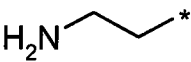
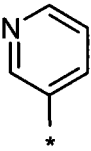
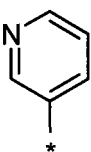
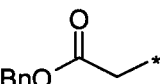
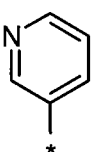
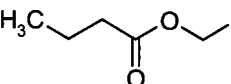
于下列表中, 已使用一些头字语, 具有下述意义:

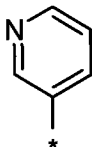
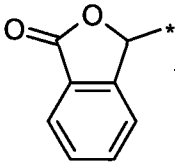
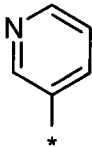
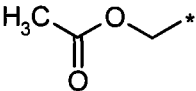
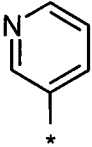
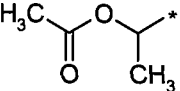
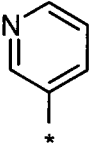
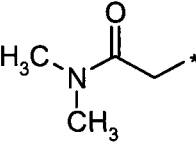
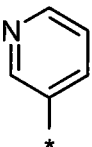
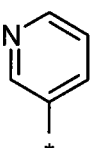
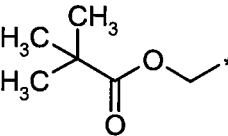
首字母的缩写词 意义

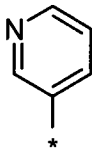
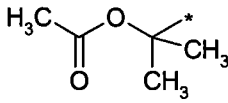
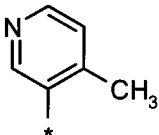
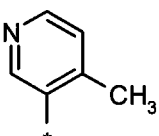
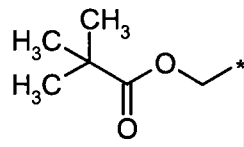
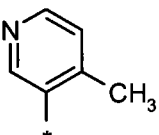
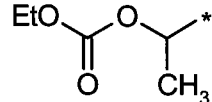
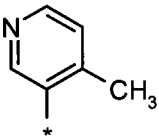
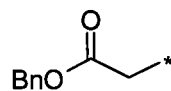
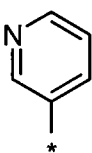
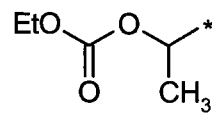
AcO	乙酰氧基
Et	乙基
Bn	苄基
BoC	叔-丁氧羰基
Me	甲基
Ph	苯基

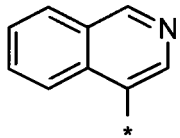
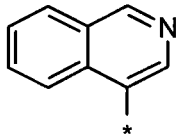
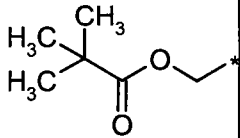
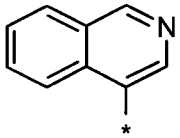
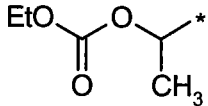
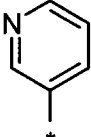
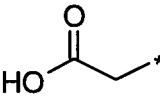
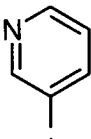
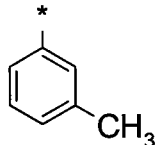
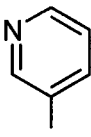
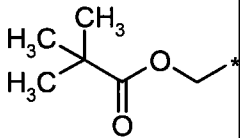
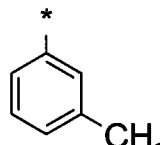
实例	R1	R2	R3	R4
1	Et			Ph
2	Et		Bn	Ph
3	Et			Ph
4	Et			Ph
5	Et			Ph

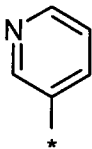
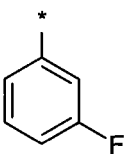
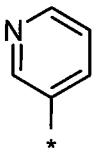
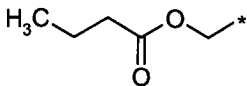
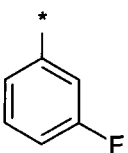
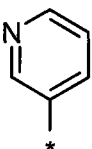
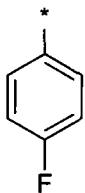
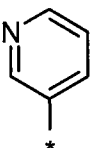
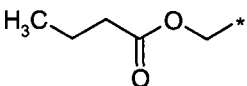
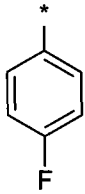
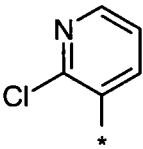
6	Et			Ph
7	Et			Ph
8	Et			Ph
9	Et			Ph
10	Et			Ph
11	Et			Ph

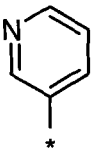
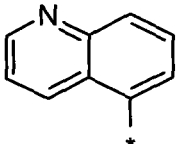
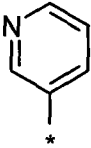
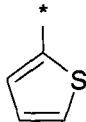
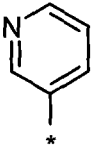
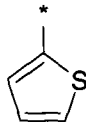
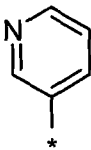
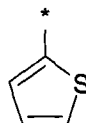
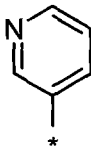
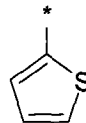
12	Et			Ph
13	Et			Ph
14	Et			Ph
15	Et		Et	Ph
16	Et			Ph
17	Et			Ph

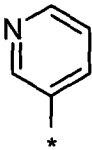
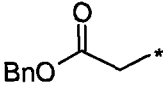
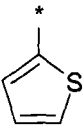
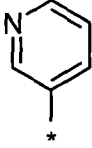
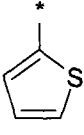
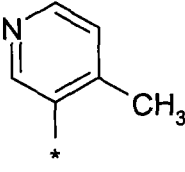
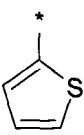
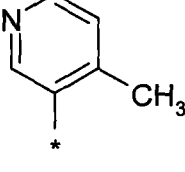
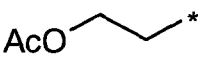
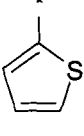
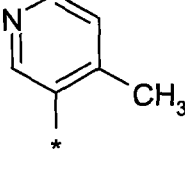
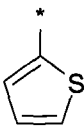
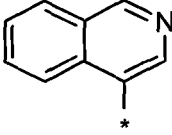
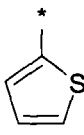
18	Et			Ph
19	Et			Ph
20	Et			Ph
21	Et			Ph
22	Et		Bn	Ph
23	Et			Ph

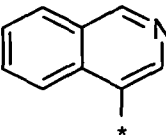
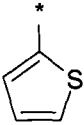
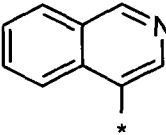
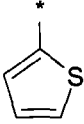
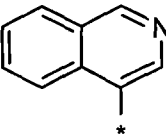
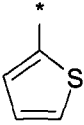
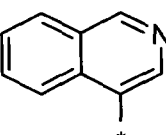
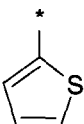
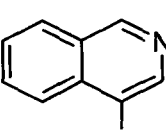
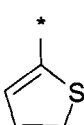
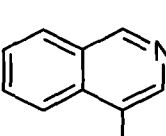
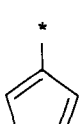
24	Et			Ph
25	Et		Et	Ph
26	Et			Ph
27	Et			Ph
28	Et			Ph
29	Et			Ph

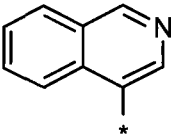
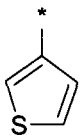
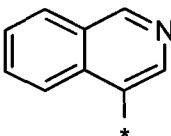
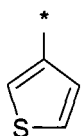
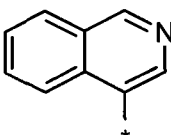
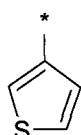
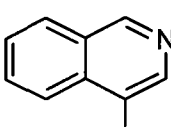
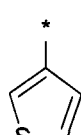
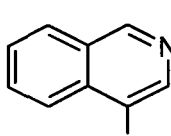
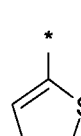
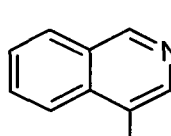
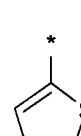
30	Et		Et	Ph
31	Et			Ph
32	Et			Ph
33	Et			Ph
34	Et		Et	
35	Et			

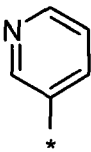
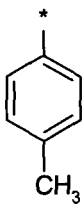
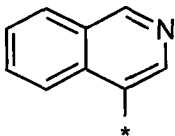
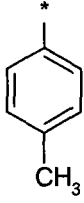
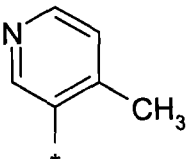
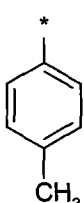
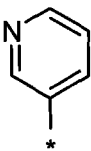
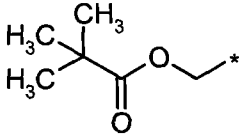
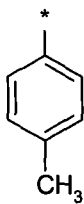
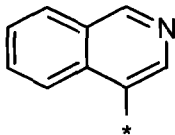
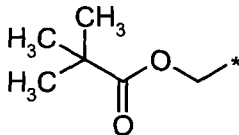
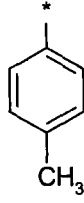
36	Et		Et	
37	Et			
38	Et		Et	
39	Et			
40	Et		Et	Ph

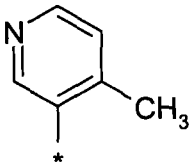
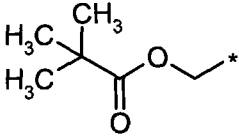
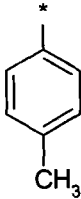
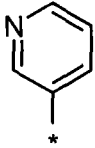
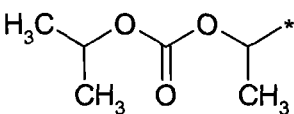
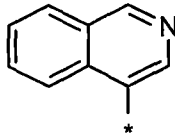
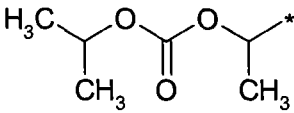
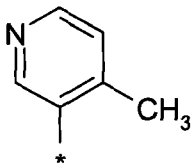
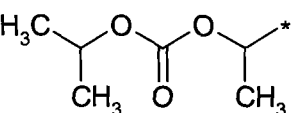
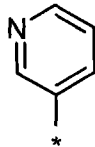
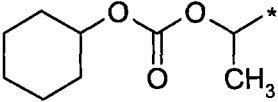
41	Et		Me	Ph
42	Et		Me	Ph
43	Et		Et	
44	Et		AcO-CH ₂ -CH ₂ -*	
45	Et		BocHN-CH ₂ -CH ₂ -*	
46	Et		EtO-C(=O)-CH ₂ -*	

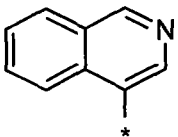
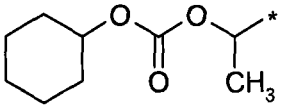
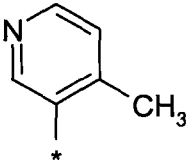
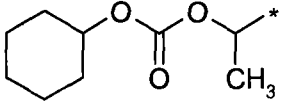
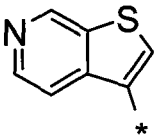
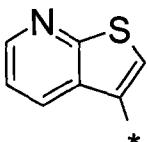
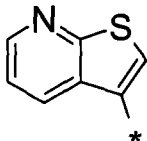
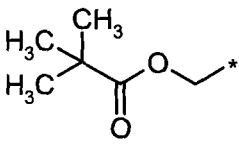
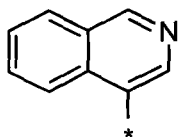
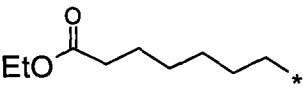
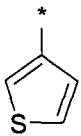
47	Et			
48	Et		Bn	
49	Et		Et	
50	Et			
51	Et			
52	Et		Et	

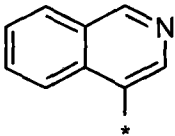
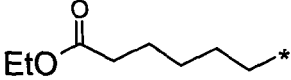
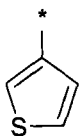
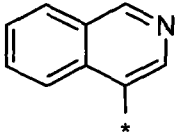
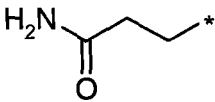
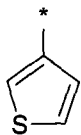
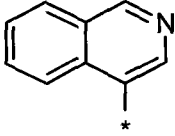
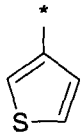
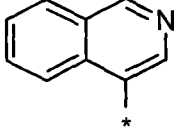
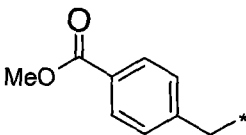
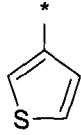
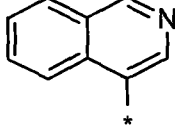
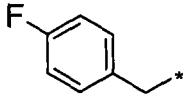
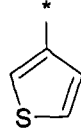
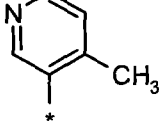
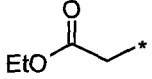
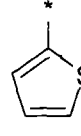
53	Et		$\text{AcO}-\text{CH}_2\text{CH}_2^*$	
54	Et		$\text{BocHN}-\text{CH}_2\text{CH}_2^*$	
55	Et		$\text{EtO}-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2^*$	
56	Et		$\text{BnO}-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2^*$	
57	Et		Bn	
58	Et		Et	

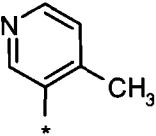
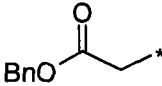
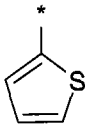
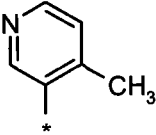
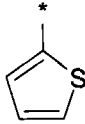
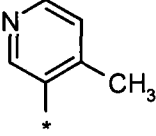
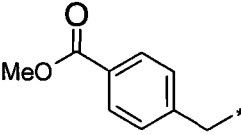
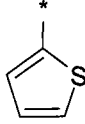
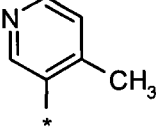
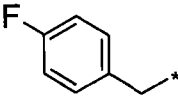
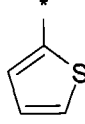
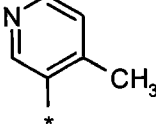
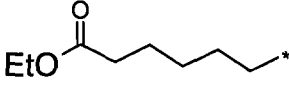
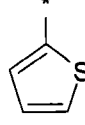
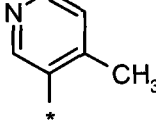
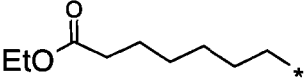
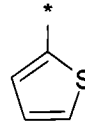
59	Et		$\text{AcO}-\text{CH}_2\text{CH}_2^*$	
60	Et		$\text{BocHN}-\text{CH}_2\text{CH}_2^*$	
61	Et		$\text{EtO}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2^*$	
62	Et		$\text{BnO}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2^*$	
63	Et		$\text{F}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2^*$	
64	Et		$\text{MeOOC}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2^*$	

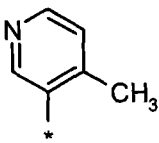
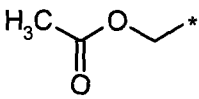
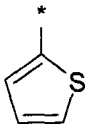
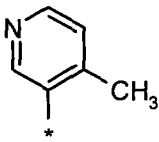
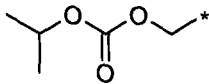
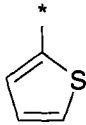
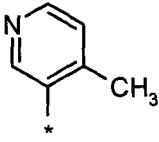
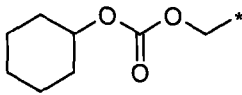
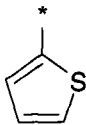
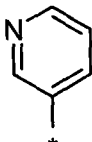
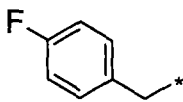
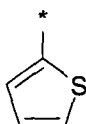
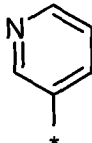
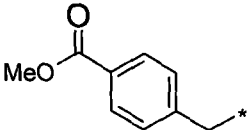
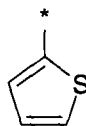
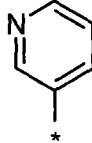
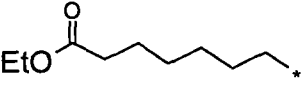
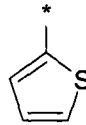
65	Et		Et	
66	Et		Et	
67	Et		Et	
68	Et			
69	Et			

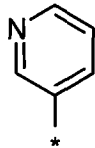
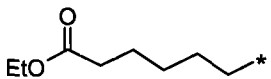
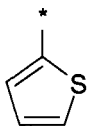
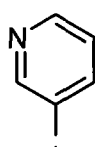
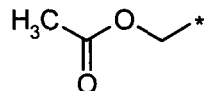
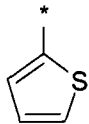
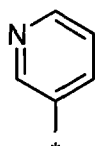
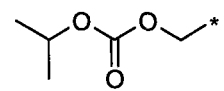
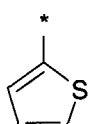
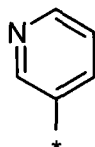
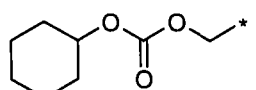
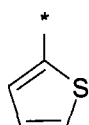
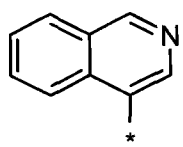
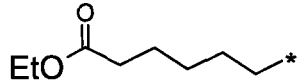
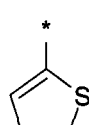
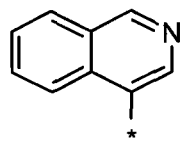
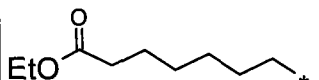
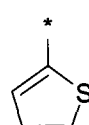
70	Et			
71	Et			Ph
72	Et			Ph
73	Et			Ph
74	Et			Ph

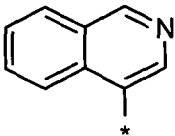
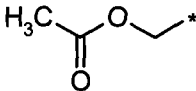
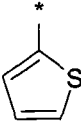
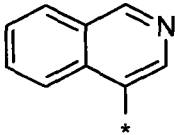
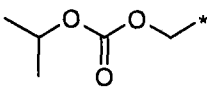
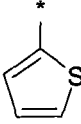
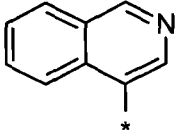
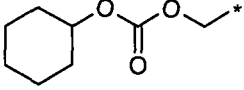
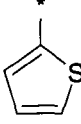
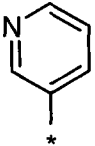
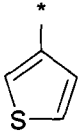
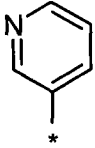
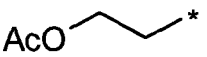
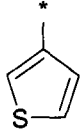
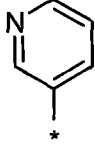
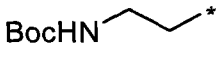
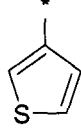
75	Et			Ph
76	Et			Ph
77	Et		Et	Ph
78	Et		Et	Ph
79	Et			Ph
80	Et			

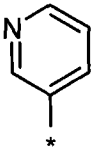
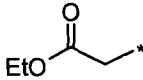
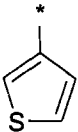
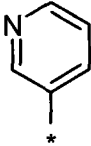
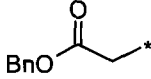
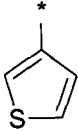
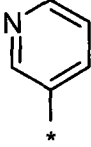
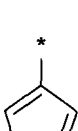
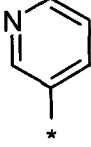
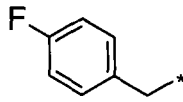
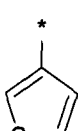
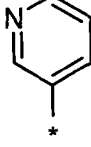
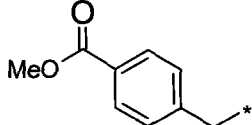
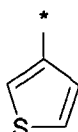
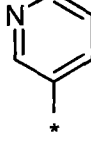
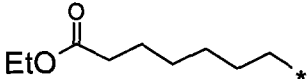
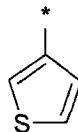
81	Et			
82	Et			
83	Et		Bn	
84	Et			
85	Et			
86	Et			

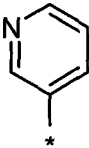
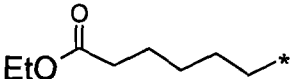
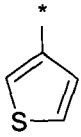
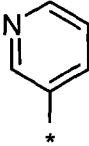
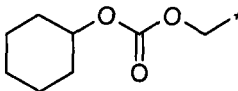
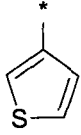
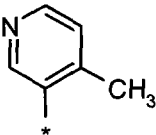
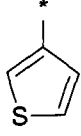
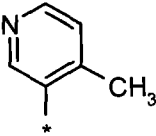
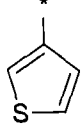
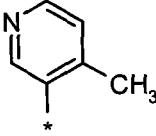
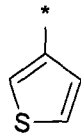
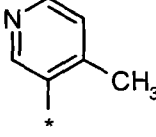
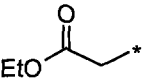
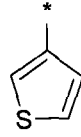
87	Et			
88	Et		Bn	
89	Et			
90	Et			
91	Et			
92	Et			

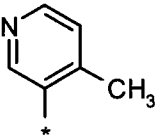
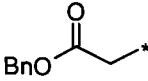
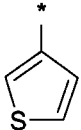
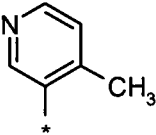
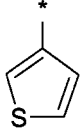
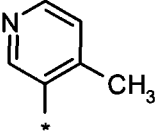
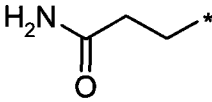
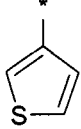
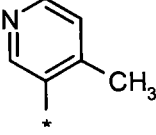
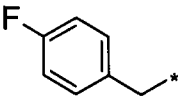
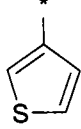
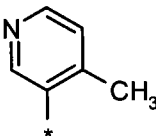
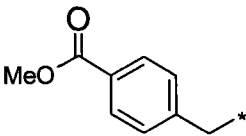
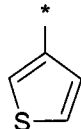
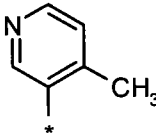
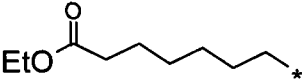
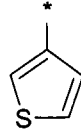
93	Et			
94	Et			
95	Et			
96	Et			
97	Et			
98	Et			

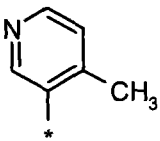
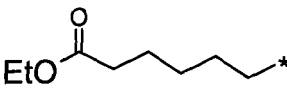
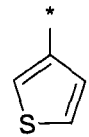
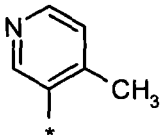
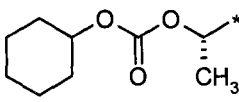
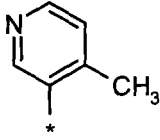
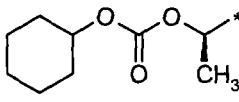
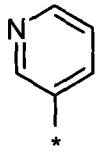
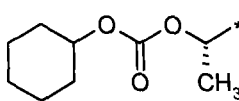
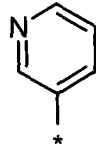
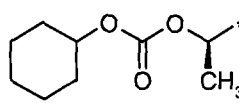
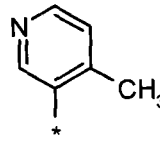
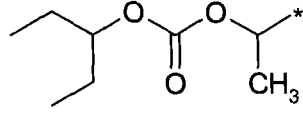
99	Et			
100	Et			
101	Et			
102	Et			
103	Et			
104	Et			

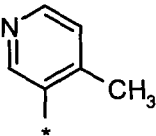
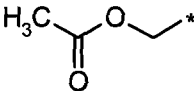
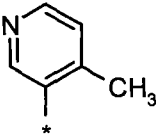
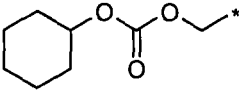
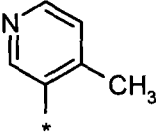
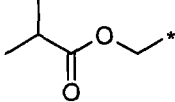
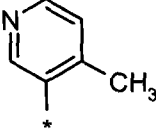
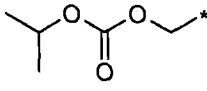
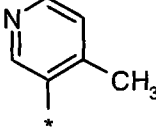
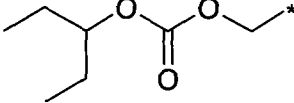
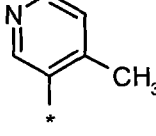
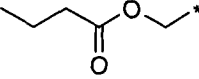
105	Et			
106	Et			
107	Et			
108	Et		Et	
109	Et			
110	Et			

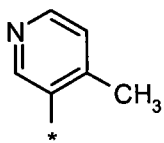
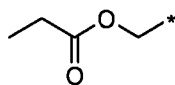
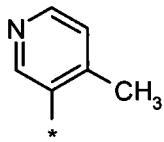
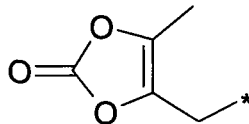
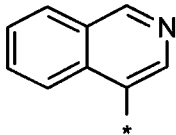
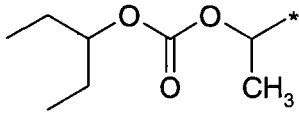
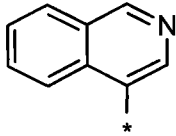
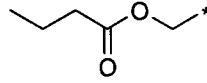
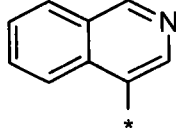
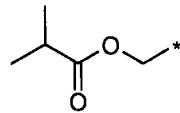
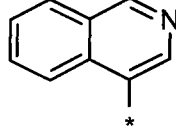
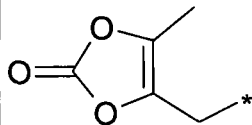
111	Et			
112	Et			
113	Et		Bn	
114	Et			
115	Et			
116	Et			

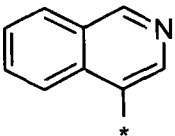
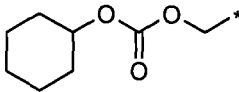
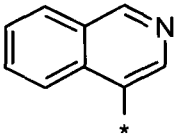
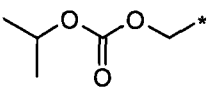
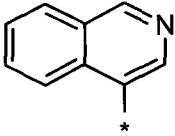
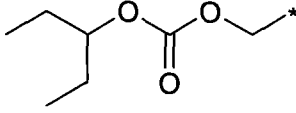
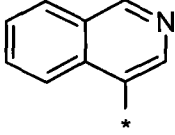
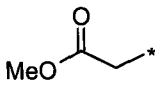
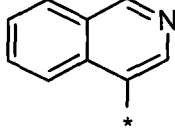
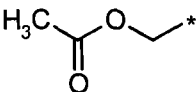
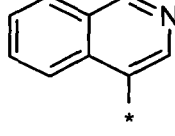
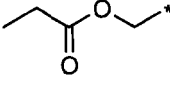
117	Et			
118	Et			
119	Et		Et	
120	Et			
121	Et			
122	Et			

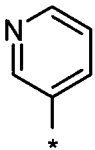
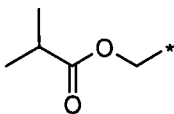
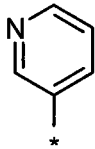
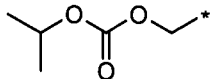
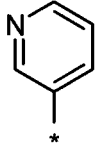
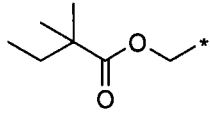
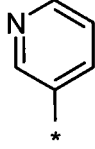
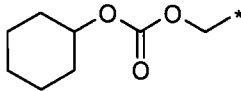
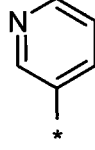
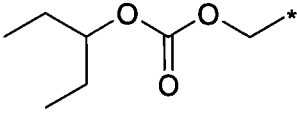
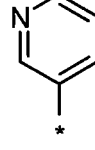
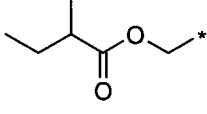
123	Et			
124	Et		Bn	
125	Et			
126	Et			
127	Et			
128	Et			

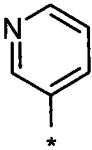
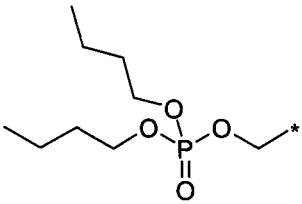
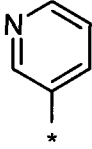
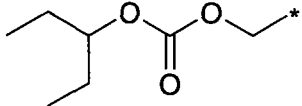
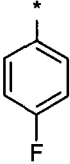
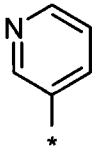
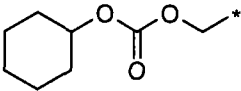
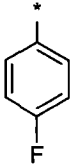
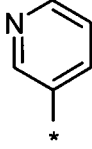
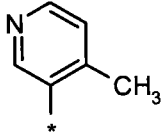
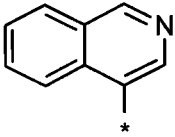
129	Et			
130	Et			Ph
131	Et			Ph
132	Et			Ph
133	Et			Ph
134	Et			Ph

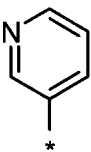
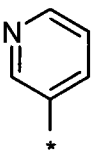
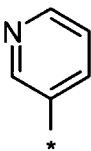
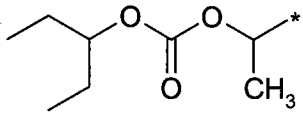
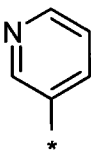
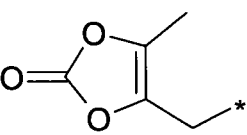
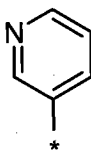
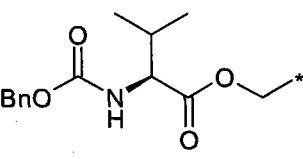
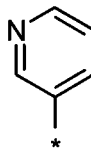
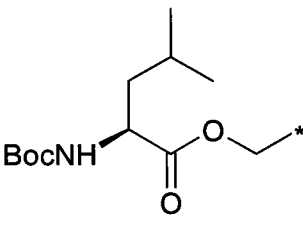
135	Et			Ph
136	Et			Ph
137	Et			Ph
138	Et			Ph
139	Et			Ph
140	Et			Ph

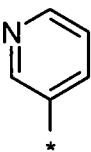
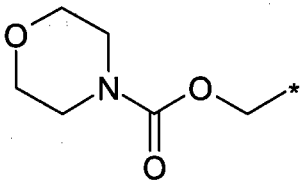
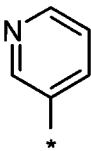
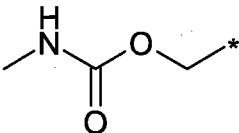
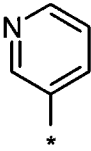
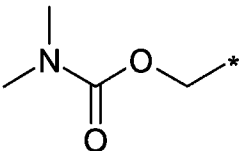
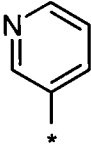
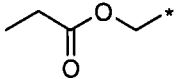
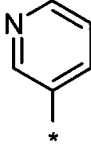
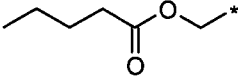
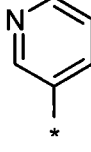
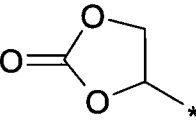
141	Et			Ph
142	Et			Ph
143	Et			Ph
144	Et			Ph
145	Et			Ph
146	Et			Ph

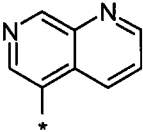
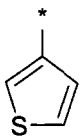
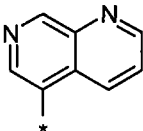
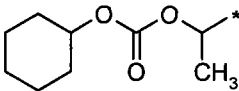
147	Et			Ph
148	Et			Ph
149	Et			Ph
150	Et			Ph
151	Et			Ph
152	Et			Ph

153	Et			Ph
154	Et			Ph
155	Et			Ph
156	Et			Ph
157	Et			Ph
158	Et			Ph

159	Et			Ph
160	Et			
161	Et			
162	Et			Ph
163	Et			Ph
164	Et			Ph

165	Et			Ph
166	Et			Ph
167	Et			Ph
168	Et			Ph
169	Et			Ph
170	Et			Ph

171	Et			Ph
172	Et			Ph
173	Et			Ph
174	Et			Ph
175	Et			Ph
176	Et			Ph

177	Et		Et	
178	Et			Ph

实例 1

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(喹啉-5-基氨基)-1,6-二氢嗪-4-羧酸 4-(甲氧羰基)苄酯

在制备 27 的标题产物 (90 毫克, 0.23 毫摩尔) 在无水产酮 (2 毫升) 中的经搅拌混合物内, 分次添加碳酸钾 (36 毫克, 0.26 毫摩尔), 并将所形成的混合物搅拌一会儿。然后, 逐滴添加 4-溴基甲基苯甲酸甲酯 (47 毫克, 0.2 毫摩尔), 并将最后混合物在 40℃ 下搅拌 20 小时。接着, 在减压下移除溶剂, 并使所形成的残留物由快速管柱层析纯化 (SiO_2 , 己烷-醋酸乙酯), 而产生标题产物 (60 毫克, 50% 产率)。

LRMS: m/z 535 ($M+1$)⁺。

滞留时间: 17 分钟。

δ (CDCl_3): 1.49 (t, 3H), 3.90 (m, 4H), 4.36 (q, 2H), 6.55 (m, 2H), 7.30 (m, 6H), 7.37 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.78 (m, 2H), 8.05 (m, 2H), 8.43 (m, 1H), 8.94 (m, 1H)。

实例 2

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(喹啉-5-基氨基)-1,6-二氢嗪-4-羧酸苄酯

按照实例 1 的实验程序, 自制备 27 的标题产物与溴化苄获得, 产物为固体 (57%)。

LRMS: m/Z 477 (M+1)+。

滞留时间: 17 分钟。

δ (CDCl₃): 1.48 (t, 3H), 3.86 (s, 2H), 4.36 (q, 2H), 6.52 (m, 2H), 7.15 (m, 2H), 7.31 (m, 7H), 7.40 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 8.06 (m, 2H), 8.45 (m, 1H), 8.98 (m, 1H)。

实例 3

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(喹啉-5-基氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 2-(苄氧基)-2-酮基乙酯

按照实例 1 的实验程序,自制备 27 的标题产物与溴基醋酸苄酯获得,产物为固体(38%)。使用无水 DMF 作为溶剂。

LRMS: m/Z 535 (M+1)+。

滞留时间: 17 分钟。

δ (CDCl₃): 1.50 (t, 3H), 3.27 (s, 2H), 4.36 (q, 2H), 4.95 (s, 2H), 7.26 (m, 10H), 7.43 (m, 2H), 7.54 (m, 1H), 7.99 (d, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.95 (m, 1H)。

实例 4

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(喹啉-5-基氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 2-乙氧基-2-酮基乙酯

按照实例 1 的实验程序,自制备 27 的标题产物与溴醋酸乙酯获得,产物为固体(56%)。使用无水 DMF 作为溶剂。

LRMS: m/Z 473 (M+1)+。

滞留时间: 15 分钟。

δ (CDCl₃): 1.12 (t, 3H), 1.50 (t, 3H), 3.22 (s, 2H), 3.98 (q, 2H), 4.36 (q, 2H), 7.32 (m, 4H), 7.43 (m, 2H), 7.45 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 8.03 (d, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.99 (s, 1H)。

实例 5

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(喹啉-5-基氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 2-酮基-2-四氢吡咯-1-基乙酯

按照实例 1 的实验程序,自制备 27 的标题产物与氯基醋酸 2-酮基-2-四氢吡咯-1-基-乙酯获得,产物为固体(66%)。使用无水 DMF 作为溶剂。

LRMS: m/z 498 (M+1)+。

滞留时间: 14 分钟。

δ (CDCl₃): 1.50 (t, 3H), 1.77 (m, 4H), 2.79 (t, 2H), 3.25 (t, 2H), 3.37 (s, 2H), 4.34 (q, 2H), 7.33 (m, 3H), 7.48 (m, 3H), 7.61 (m, 1H), 8.00 (d, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.95 (m, 1H)。

实例 6

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(喹啉-5-基氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 3-氨基-3-酮基丙酯

按照实例 1 的实验程序,自制备 27 的标题产物与 3-氯基丙酰胺盐酸盐获得,产物为固体(29%)。使用无水 DMF 作为溶剂。

LRMS: m/z 458 (M+1)+。

滞留时间: 11 分钟。

δ (CDCl₃): 1.50 (m, 5H), 3.25 (t, 2H), 4.36 (q, 2H), 4.79 (m, 1H), 4.90 (m, 1H), 7.36 (m, 5H), 7.52 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 8.05 (m, 2H), 8.48 (d, 1H), 9.00 (m, 1H)。

实例 7

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(喹啉-5-基氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 2-(二甲氨基)乙酯

在制备 27 的标题产物(80 毫克, 0.23 毫摩尔)在无水丙酮(2 毫升)中的经搅拌混合物内,分次添加碳酸钾(70 毫克, 0.50 毫摩尔),并将所形成的混合物搅拌一会儿。然后,逐滴添加(2-氯乙基)二甲胺盐酸盐(36 毫克, 0.25 毫摩尔),并将最后混合物在 40℃下搅拌 24 小时。接着,添加碘化钾(42 毫克, 0.25 毫摩尔),并将最后混合物在室温下搅拌 3 天。然

后,在减压下移除溶剂,并使所形成的残留物在水与醋酸乙酯间作分液处理,并将有机层以 4% NaHCO₃ 与盐水洗涤。最后,用快速管柱层析使其纯化(SiO₂, 二氯甲烷-醋酸乙酯-甲醇),而产生标题产物(30 毫克, 29%产率)。

LRMS: m/Z 458 (M+1)+。

滞留时间: 8 分钟。

实例 8

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(喹啉-5-基氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸
2-[(叔-丁氧羰基)氨基]乙酯

按照实例 1 的实验程序,自制备 27 的标题产物与(2-溴基乙基)-氨基甲羧酸叔-丁酯获得,产物为固体(29%)。

LRMS: m/Z 530 (M+1)+。

滞留时间: 16 分钟。

δ (CDCl₃): 1.40 (s, 9H), 1.48 (t, 3H), 2.60 (m, 2H), 3.01 (m, 2H), 3.62 (m, 1H), 4.36 (q, 2H), 7.34 (m, 6H), 7.48 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 8.05 (m, 2H), 8.46 (d, 1H), 8.98 (s, 1H)。

实例 9

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(喹啉-5-基氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸
2-(乙酰氧基)乙酯

按照实例 1 的实验程序,自制备 27 的标题产物与醋酸 2-溴基乙酯获得,产物为固体(53%)。使用无水 DMF 作为溶剂。

LRMS: m/Z 473 (M+1)+。

滞留时间: 14 分钟。

δ (CDCl₃): 1.50 (t, 3H), 1.91 (s, 3H), 3.06 (m, 2H), 3.44 (m, 2H), 4.36 (q, 2H), 7.34 (m, 6H), 7.53 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 8.04 (m, 2H), 8.49 (d, 1H), 9.00 (s, 1H)。

实例 10-13

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(喹啉-5-基氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸
3-氟基苄酯

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(喹啉-5-基氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸
[(2,2-二甲基丙酰基)氧基]甲酯

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(喹啉-5-基氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸
2-酮基-2-吡啶-4-基乙酯

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(喹啉-5-基氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸
2-(二甲氨基)-2-酮基乙酯

标题化合物按照实例 1 的程序，自制备 27 的标题化合物与其相应的
溴化物或氯化物合成。ESI/MS 数据与 HPLC 滞留时间摘录于表 1 中。

表 1

实例	ESI/MS m/e	滞留时间 (分钟)
10	495	17
11	501	17
12	506	14
13	472	12

实例 14

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(喹啉-5-基氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 2-氨基乙酯

将实例 8 的标题产物 (20 毫克, 0.037 毫摩尔) 在以 HCl 饱和的乙醇中的溶液, 于室温下搅拌 1 小时。然后, 在减压下移除溶剂, 而产生标题产物 (23 毫克, 99% 产率)。

LRMS: m/Z 430 (M+1)+。

滞留时间: 8 分钟。

实例 15

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗪-4-羧酸乙酯

将制备 4 的标题化合物(6.0 克, 20.9 毫摩尔)、3-溴基吡啶(2.41 毫升, 25.1 毫摩尔)、无水碘化亚铜(398 毫克, 2.1 毫摩尔)、N,N'-二甲基乙二胺(0.44 毫升, 4.18 毫摩尔)及碳酸钾(6.1 克, 43.9 毫摩尔)在无水二氧陆圀(20 毫升)中的混合物, 于氩气及 130℃下搅拌 48 小时。使其冷却下来, 然后过滤。将沉淀物以二氯甲烷充分地洗涤。最后, 于减压下移除溶剂。使所形成的残留物由快速管柱层析纯化(SiO₂, 二氯甲烷-醋酸乙酯), 而产生标题产物(1.22 克, 18%产率)。

LRMS: m/Z 365 (M+1)+。

滞留时间: 14 分钟。

δ (CDCl₃): 0.75 (t, 3H), 1.45 (t, 3H), 3.43 (q, 2H), 4.31 (q, 2H), 7.24 (m, 1H), 7.37 (s, 5H), 7.47 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.44 (m, 1H), 8.47 (m, 1H)。

实例 16

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗪-4-羧酸 2-(苄氧基)-2-酮基乙酯

在制备 28 的标题产物(80 毫克, 0.24 毫摩尔)在无水 DMF(2 毫升)中的经搅拌混合物内, 分次添加碳酸钾(66 毫克, 0.47 毫摩尔), 并将所形成的混合物搅拌一会儿。然后, 逐滴添加溴基醋酸苄酯(42 微升, 0.26 毫摩尔), 并将最后混合物在室温下搅拌 3 小时。将其倾倒在水上, 并以乙醚萃取三次。将合并的有机层以盐水洗涤, 并脱水干燥。接着, 在减压下移除溶剂, 并使所形成的残留物由快速管柱层析纯化(SiO₂, 二氯甲烷-醋酸乙酯), 而产生标题产物(58 毫克, 50%产率)。

LRMS: m/Z 485 (M+1)+。

滞留时间: 16 分钟。

δ (CDCl₃) : 1.45 (t, 3H), 3.91 (s, 2H), 4.31 (q, 2H), 5.09 (s, 2H), 7.18 (m, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.35 (m, 7H), 7.44 (m, 2H), 8.15 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.48 (m, 1H)。

实例 17

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗪-4-羧酸(丁酰基氧基)甲酯

在制备 28 的标题产物(30 毫克, 0.09 毫摩尔)在无水 DMF(1 毫升)中的经搅拌混合物内, 逐滴添加二异丙基乙胺(18 微升, 0.107 毫摩尔), 并将所形成的混合物搅拌一会儿。然后, 逐滴添加丁酰基氧基甲酯(10 微升 0.10 毫摩尔), 并将最后混合物于 50℃ 下搅拌 4 小时, 接着在室温下搅拌 2 天。于减压下移除溶剂, 并使所形成的残留物由快速管柱层析纯化(SiO_2 , 己烷-醋酸乙酯), 而产生标题产物(40 毫克, 52%产率)。

LRMS: m/z 437 ($M+1$)⁺。

滞留时间: 15 分钟。

δ ($\text{DMSO}-d_6$): 0.86 (t, 3H), 1.35 (t, 3H), 1.46 (m, 2H), 2.14 (t, 2H), 4.16 (q, 2H), 4.86 (s, 2H), 7.26 (m, 2H), 7.36 (m, 4H), 7.50 (m, 1H), 8.36 (m, 2H), 9.35 (s, 1H)。

实例 18

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗪-4-羧酸 3-酮基-1,3-二氢-2-苯并呋喃-1-基酯

按照实例 16 的实验程序, 自制备 28 的标题产物与 3-溴基邻苯二甲内酯获得, 产物为固体(89%)。

LRMS: m/z 469 ($M+1$)⁺。

滞留时间: 15 分钟。

δ ($\text{DMSO}-d_6$): 1.32 (t, 3H), 4.16 (q, 2H), 6.55 (s, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.36 (m, 6H), 7.56 (m, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.73 (m, 2H), 7.80 (m, 1H), 8.36 (m, 1H), 8.46 (s, 1H), 9.46 (s, 1H)。

实例 19

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗪-4-羧酸(乙酰氧基)甲酯

按照实例 17 的实验程序, 自制备 28 的标题产物与醋酸溴甲酯获得, 产物为固体(74%)。

LRMS: m/Z 409 (M+1)+。

滞留时间: 13 分钟。

δ ($CDCl_3$): 1.45 (t, 3H), 1.92 (s, 3H), 4.31 (q, 2H), 5.01 (s, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.37 (m, 5H), 7.56 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.49 (s, 2H)。

实例 20

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗪-4-羧酸 1-(乙酰氧基)乙酯

按照实例 17 的实验程序, 自制备 28 的标题产物与醋酸 1-氯乙酯 (Helv. Chim. Acta, 1978, 61, 192) 获得, 产物为固体(49%)。

LRMS: m/Z 423 (M+1)+。

滞留时间: 14 分钟。

δ ($DMSO-d_6$): 0.81 (d, 3H), 1.34 (t, 3H), 1.85 (s, 3H), 4.18 (q, 2H), 5.87 (q, 1H), 7.32 (m, 3H), 7.39 (m, 3H), 7.51 (m, 1H), 8.33 (m, 1H), 8.39 (m, 1H), 9.33 (s, 1H)。

实例 21-24

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗪-4-羧酸 2-(二甲氨基)-2-酮基乙酯

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗪-4-羧酸 苄酯

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗪-4-羧酸 [(2,2-二甲基丙酰基)氧基]甲酯

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗪-4-羧酸 1-(乙酰氧基)-1-甲基乙酯

标题化合物按照实例 17 的程序, 自制备 28 的标题化合物与其相应的溴化物或氯化物合成。ESI/MS 数据与 HPLC 滞留时间系摘录于表 2 中。

表 2

实例	ESI/MS m/e	滞留时间 (分钟)
21	421	6.8*
22	427	9.2*
23	451	17
24	437	15

注：*层析方法 B.

实例 25

1-乙基-5-[(4-甲基吡啶-3-基)氨基]-6-酮基-3-苯基-1,6-二氢嗪-4-羧酸乙酯

按照实例 15 的实验程序,自制备 4 的标题化合物与 4-甲基-3-溴基吡啶获得,产物为固体(20%)。

熔点 166.0-167.2℃。

δ (DMSO- d_6): 0.66 (t, 3H), 1.33 (t, 3H), 2.19 (s, 3H), 3.01 (q, 2H), 4.16 (q, 2H), 7.26 (m, 3H), 7.33 (m, 3H), 8.16 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.90 (s, 1H)。

实例 26

1-乙基-5-[(4-甲基吡啶-3-基)氨基]-6-酮基-3-苯基-1,6-二氢嗪-4-羧酸 [(2,2-二甲基丙酰基)氧基]甲酯

按照实例 17 的实验程序,自制备 29 的标题产物与三甲基醋酸氯基甲酯获得,产物为固体(73%)。

LRMS: m/Z 465 (M+1)+。

滞留时间: 17 分钟。

δ (DMSO- d_6): 1.012 (s, 9H), 1.34 (t, 3H), 2.24 (s, 3H), 4.18 (q, 2H), 4.68 (s, 2H), 7.32 (m, 6H), 8.24 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 9.07 (s, 1H)。

实例 27

1-乙基-5-[(4-甲基吡啶-3-基)氨基]-6-酮基-3-苯基-1,6-二氢嗪-4-羧酸 1-[(乙氧羰基)氧基]乙酯

按照实例 17 的实验程序,自制备 29 的标题产物与碳酸 1-氯乙酯(制备 48)获得,产物为固体(9%)。

LRMS: m/z 467 (M+1)+。

滞留时间: 16 分钟。

实例 28

1-乙基-5-[(4-甲基吡啶-3-基)氨基]-6-酮基-3-苯基-1,6-二氢嗪-4-羧酸 2-(苄氧基)-2-酮基乙酯

将制备 6 的标题化合物(550 毫克, 1.35 毫摩尔)、4-甲基-3-溴基吡啶(0.18 毫升, 1.62 毫摩尔)、无水碘化亚铜(26 毫克, 0.13 毫摩尔)、N,N'-二甲基乙二胺(29 微升, 0.27 毫摩尔)及碳酸钾(373 毫克, 2.7 毫摩尔)在无水二氧六环(1.5 毫升)中的混合物,于氩气及 130℃下搅拌 24 小时。使其冷却下来,并过滤。将沉淀物以二氯甲烷充分地洗涤。最后,于减压下移除溶剂。使所形成的残留物由快速管柱层析纯化(SiO_2 , 二氯甲烷-醋酸乙酯),而产生标题产物(100 毫克, 15%产率)。

熔点 114.9-115.6℃。

δ ($\text{DMSO}-d_6$): 1.35 (t, 3H), 2.18 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 4.20 (q, 2H), 5.07 (s, 2H), 6.83 (m, 1H), 7.30 (m, 10H), 8.22 (m, 3H), 9.05 (m, 1H)。

实例 29

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗪-4-羧酸 1-[(乙氧羰基)氧基]乙酯

按照实例 17 的实验程序,自制备 28 的标题产物与碳酸 1-氯乙基乙酯(制备 48)获得,产物为固体(47%)。

LRMS: m/z 453 (M+1)+。

滞留时间: 16 分钟。

δ (DMSO- d_6): 0.82 (d, 3H), 1.15 (t, 3H), 1.35 (t, 3H), 4.08 (q, 2H), 4.20 (q, 2H), 5.82 (q, 1H), 7.32 (m, 5H), 7.48 (m, 1H), 8.41 (m, 2H), 9.40 (s, 1H)。

实例 30

1-乙基-5-(异喹啉-4-基氨基)-6-酮基-3-苯基-1,6-二氢嗪-4-羧酸乙酯

按照实例 15 的实验程序, 自制备 4 的标题化合物与 4-溴基异喹啉获得, 产物为固体 (34%)。

LRMS: m/z 415 (M+1)+。

滞留时间: 8.9*分钟 (注: 层析方法 B)。

δ (CDCl₃): 0.46 (t, 3H), 1.43 (t, 3H), 3.10 (q, 2H), 4.36 (q, 2H), 7.36 (m, 5H), 7.78 (m, 3H), 8.16 (m, 4H)。

实例 31

1-乙基-5-(异喹啉-4-基氨基)-6-酮基-3-苯基-1,6-二氢嗪-4-羧酸 [(2,2-二甲基丙酰基)氧基]甲酯

按照实例 17 的实验程序, 自制备 30 的标题产物与三甲基醋酸氯基甲酯获得, 产物为固体 (60%)。

LRMS: m/z 501 (M+1)+。

滞留时间: 19 分钟。

δ (DMSO- d_6): 0.91 (s, 9H), 1.34 (t, 3H), 2.24 (s, 3H), 4.15 (s, 2H), 4.23 (q, 2H), 7.28 (m, 5H), 7.75 (t, 1H), 7.82 (t, 1H), 8.01 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.31 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 9.44 (s, 1H)。

实例 32

1-乙基-5-(异喹啉-4-基氨基)-6-酮基-3-苯基-1,6-二氢嗪-4-羧酸 1-(乙酰氧基)乙酯

按照实例 17 的实验程序, 自制备 30 的标题产物与乙基醋酸 1-氯乙酯 (Helv. Chim. Acta, 1978, 61, 192) 获得, 产物为固体 (50%)。

LRMS: m/Z 473 (M+1)+。

滞留时间: 16 分钟。

δ (DMSO- d_6): 0.40 (d, 3H), 1.38 (t, 3H), 1.71 (s, 3H), 4.23 (q, 2H), 5.39 (q, 1H), 7.27 (m, 2H), 7.35 (m, 3H), 7.73 (t, 1H), 7.84 (t, 1H), 8.00 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 9.43 (s, 1H)。

实例 33

({[1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗪-4-基]羰基}氧基)醋酸

使实例 16 的标题化合物 (57 毫克, 0.1 毫摩尔) 与 10% 钨/炭 (6 毫克) 在 THF (5 毫升) 中的混合物, 在氢下, 于室温与大气压力下振荡 1 小时。滤出催化剂, 并于减压下移除溶剂, 产生标题化合物, 由预备的 HPLC/MS 使其纯化。

LRMS: m/Z 395 (M+1)+。

滞留时间: 11 分钟。

实例 34

1-乙基-3-(3-甲基苯基)-6-酮基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗪-4-羧酸乙酯

按照实例 15 的实验程序, 自制备 10 的标题化合物与 3-溴基吡啶获得, 产物为固体 (42%)。

熔点: 130.8–131.9°C。

δ (CDCl₃): 0.76 (t, 3H), 1.45 (t, 3H), 2.35 (s, 3H), 3.42 (q, 2H), 4.31 (q, 2H), 7.22 (m, 5H), 7.46 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.45 (m, 1H), 8.47 (m, 1H)。

实例 35

1-乙基-3-(3-甲基苯基)-6-酮基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗪-4-羧酸[(2,2-二甲基丙酰基)氧基]甲酯

按照实例 17 的实验程序, 自制备 31 的标题产物与三甲基醋酸氯基甲

酯获得，产物为固体(73%)。

LRMS: m/Z 465 (M+1)+。

滞留时间: 17 分钟。

δ ($CDCl_3$): 1.01 (s, 9H), 1.43 (t, 3H), 2.38 (s, 3H), 4.28 (q, 2H), 4.98 (s, 2H), 7.22 (m, 5H), 7.46 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.44 (m, 2H)。

实例 36

1-乙基-3-(3-氟苯基)-6-酮基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗪-4-羧酸乙酯

按照实例 15 的实验程序,自制备 13 的标题化合物与 3-溴基吡啶获得,产物为固体(32%)。

LRMS: m/Z 383 (M+1)+。

滞留时间: 14 分钟。

δ ($CDCl_3$): 0.80 (t, 3H), 1.45 (t, 3H), 3.46 (q, 2H), 4.31 (q, 2H), 7.11 (m, 3H), 7.32 (m, 2H), 7.47 (m, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.45 (m, 2H)。

实例 37

1-乙基-3-(3-氟苯基)-6-酮基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗪-4-羧酸(丁酰基氧基)甲酯

按照实例 17 的实验程序,自制备 32 的标题产物与丁酸氯基甲酯获得,产物为固体(36%)。

LRMS: m/Z 455 (M+1)+。

滞留时间: 16 分钟。

δ ($CDCl_3$): 0.90 (t, 3H), 1.45 (t, 3H), 1.50 (m, 2H), 2.18 (t, 2H), 4.30 (q, 2H), 5.03 (s, 2H), 7.08 (m, 2H), 7.17 (m, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.47 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.49 (m, 2H)。

实例 38

1-乙基-3-(4-氟苯基)-6-酮基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗪-4-羧酸

乙酯

按照实例 15 的实验程序, 自制备 16a 的标题化合物与 3-溴基吡啶获得, 产物为固体 (50%)。

LRMS: m/Z 383 (M+1)+。

滞留时间: 14 分钟。

δ ($CDCl_3$): 0.80 (t, 3H), 1.45 (t, 3H), 3.44 (q, 2H), 4.30 (q, 2H), 7.06 (t, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.46 (m, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.47 (m, 2H)。

实例 39

1-乙基-3-(4-氟苯基)-6-酮基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗪-4-羧酸(丁酰基氧基)甲酯

按照实例 17 的实验程序, 自制备 33 的标题产物与丁酸氯基甲酯获得, 产物为固体 (19%)。

LRMS: m/Z 455 (M+1)+。

滞留时间: 16 分钟。

δ ($CDCl_3$): 0.91 (t, 3H), 1.44 (t, 3H), 1.50 (m, 2H), 2.15 (t, 2H), 4.30 (q, 2H), 5.03 (s, 2H), 7.05 (m, 2H), 7.31 (m, 3H), 7.47 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.49 (m, 2H)。

实例 40

5-[(2-氯基吡啶-3-基)氨基]-1-乙基-6-酮基-3-苯基-1,6-二氢嗪-4-羧酸乙酯

按照制备 27 的实验程序, 自制备 4 的标题产物与 2-氯基吡啶-3 硼酸获得, 产物为固体 (27%)。

LRMS: m/Z 399 (M+1)+。

滞留时间: 15 分钟。

δ ($CDCl_3$): 0.89 (t, 3H), 1.42 (t, 3H), 3.55 (q, 2H), 4.32 (q, 2H), 7.18 (m, 1H), 7.38 (m, 5H), 7.42 (d, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.22 (m, 1H)。

实例 41

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸甲酯

按照实例 15 的实验程序,自制备 16b 的标题产物与 3-溴基吡啶获得,产物为固体(9%)。

熔点 180.0-180.6℃。

δ (DMSO- d_6): 1.34 (t, 3H), 3.34 (s, 3H), 4.18 (q, 2H), 7.34 (m, 6H), 7.47 (m, 1H), 8.34 (m, 2H), 9.27 (s, 1H)。

实例 42

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(喹啉-5-基氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸甲酯

按照制备 27 的实验程序,自制备 16b 的标题产物与 5-喹啉硼酸获得,产物为固体(56%)。

LRMS: m/z 401 (M+1)+。

滞留时间: 14 分钟。

δ (CDCl₃): 1.61 (t, 3H), 2.69 (s, 3H), 4.48 (q, 2H), 7.45 (m, 6H), 7.61 (m, 1H), 7.74 (t, 1H), 8.14 (m, 2H), 8.62 (d, 1H), 9.11 (m, 1H)。

实例 43

1-乙基-6-酮基-5-(吡啶-3-氨基)-3-(2-噻吩基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸乙酯

在压力反应器中,放置制备 21 的标题产物(1.0 克, 3.41 毫摩尔)、3-溴基吡啶(0.65 克, 4.09 毫摩尔)、碘化铜(I) (65 毫克, 0.34 毫摩尔)、碳酸钾(0.99 克, 7.2 毫摩尔)、N,N-二甲基乙二胺(60 毫克, 0.68 毫摩尔)及二氧六环(6 毫升)。将此混合物在 120℃及氩气下加热 48 小时。一旦在室温下时,即过滤反应混合物,并于减压下移除溶剂。使残留物由快速层析纯化(CH₂Cl₂至 CH₂Cl₂: MeOH 98:2, 作为溶离剂)。分离出 0.56 克(44% 产率)所要的最后产物,为灰白色固体。

熔点: 123.8-124.6℃

δ (DMSO- d_6): (t, J=7.0Hz, 3H) 1.3 (t, J=7.3Hz, 3H) 3.3 (m, 3H) 4.2

(q, $J=7.3\text{Hz}$, 2H) 7.0 (d, $J=3.7\text{Hz}$, 1H) 7.0 (m, 1H) 7.4 (dd, $J=8.1, 4.8\text{Hz}$, 1H) 7.5 (m, 1H) 7.6 (d, $J=4.1\text{Hz}$, 1H) 8.4 (m, 1H) 9.2 (s, 1H)

实例 44

1-乙基-6-酮基-5-(吡啶-3-氨基)-3-(2-噻吩基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 2-(乙酰氧基)乙酯

将制备 34 的标题产物(0.1 克, 0.29 毫摩尔)、碳酸钾(0.12 克, 0.87 毫摩尔)及醋酸 2-溴基乙酯(53 毫克, 0.32 毫摩尔)在二甲基甲酰胺(3 毫升)中的混合物, 在 50°C 下加热 4 小时。一旦在室温下时, 将其倒入水中, 并以醋酸乙酯萃取。将有机相以 4% NaHCO_3 水溶液、水及盐水连续地洗涤后, 以硫酸镁使其脱水干燥, 过滤, 及在减压下蒸发。获得 80 毫克(67% 产率)所要的最后产物。

熔点 $137.9\text{--}139.5^{\circ}\text{C}$

δ (DMSO-d_6) : 1.3 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H) 2.0 (m, 3H) 3.5 (m, 2H) 3.9 (m, 2H) 4.2 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H) 7.0 (m, 2H) 7.4 (s, 1H) 7.6 (m, 4H) 9.2 (s, 1H)

实例 45

1-乙基-6-酮基-5-(吡啶-3-氨基)-3-(2-噻吩基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 2-[(叔-丁氧羰基)氨基]乙酯

按照实例 44 中所述的实验程序, 自制备 34 的标题产物与 2-(叔-丁氧羰基氨基)溴乙烷获得, 产物为固体(29%)。

熔点: $151.4\text{--}153.6^{\circ}\text{C}$.

δ (DMSO-d_6) : 1.3 (m, 12H) 2.9 (m, 2H) 3.3 (t, $J=5.8\text{Hz}$, 2H) 4.2 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H) 6.8 (s, 1H) 7.0 (m, 2H) 7.4 (dd, $J=8.1, 4.8\text{Hz}$, 1H) 7.6 (m, 2H) 8.4 (m, 2H) 9.2 (s, 1H)。

实例 46

1-乙基-6-酮基-5-(吡啶-3-氨基)-3-(2-噻吩基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 2-乙氧基-2-酮基乙酯

按照实例 44 中所述的实验程序,自制备 34 的标题产物与溴醋酸乙酯获得,产物为固体(68%)。

熔点: 125.8-127.0℃

δ (DMSO- d_6) : 1.1 (t, J=7.0Hz, 3H) 1.3 (t, J=7.3Hz, 3H) 3.8 (s, 2H) 4.1 (q, J=7.0Hz, 2H) 4.2 (q, J=7.3Hz, 2H) 7.0 (m, 1H) 7.2 (d, J=3.7Hz, 1H) 7.4 (dd, J=8.1, 4.8Hz, 1H) 7.5 (d, J=8.3Hz, 1H) 7.6 (d, J=5.0Hz, 1H) 8.4 (m, 2H) 9.3 (s, 1H)

实例 47

1-乙基-6-酮基-5-(吡啶-3-氨基)-3-(2-噻吩基)-1,6-二氢嗪-4-羧酸
2-(苄氧基)-2-酮基乙酯

按照实例 44 中所述的实验程序,自制备 34 的标题产物与溴基醋酸苄酯获得,产物为固体(77%)。

熔点: 110.9-111.4℃

δ (DMSO- d_6) : 1.3 (t, J=7.0Hz, 3H) 3.9 (s, 2H) 4.2 (t, J=7.3Hz, 2H) 5.1 (s, 2H) 6.9 (m, 1H) 7.2 (d, J=3.7Hz, 1H) 7.3 (m, 6H) 7.5 (d, J=8.3Hz, 1H) 7.6 (d, J=5.4Hz, 1H) 8.4 (s, 2H) 9.3 (s, 1H)

实例 48

1-乙基-6-酮基-5-(吡啶-3-氨基)-3-(2-噻吩基)-1,6-二氢嗪-4-羧酸
苄酯

按照实例 44 中所述的实验程序,自制备 34 的标题产物与溴化苄获得,产物为固体(42%)。

熔点: 143.1-144.9℃

δ (DMSO- d_6) : 1.3 (t, J=7.3Hz, 3H) 4.2 (q, J=7.0Hz, 2H) 4.3 (s, 2H) 6.9 (d, J=3.7Hz, 1H) 6.9 (m, 1H) 7.0 (m, 2H) 7.3 (m, 4H) 7.6 (m, 2H) 8.4 (dd, J=10.6, 2.7Hz, 2H) 9.2 (s, 1H)

实例 49

1-乙基-5-(4-甲基吡啶-3-氨基)-6-酮基-3-噻吩-2-基-1,6-二氢嗪-4-羧酸乙酯

按照实例 43 中所述的实验程序, 自制备 21 的标题产物与 4-甲基-3-溴基吡啶获得, 产物为固体 (41%)。

熔点: 159.5-160.2℃

δ (DMSO- d_6): 0.87 (t, 3H), 1.35 (t, 3H), 2.21 (s, 3H), 3.21 (q, 2H), 4.17 (q, 2H), 6.94 (d, 1H), 7.01 (m, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.90 (s, 1H)。

实例 50

1-乙基-5-[(4-甲基吡啶-3-基)氨基]-6-酮基-3-(2-噻吩基)-1,6-二氢嗪-4-羧酸 2-(乙酰氧基)乙酯

将制备 35 的标题产物 (0.15 克, 0.42 毫摩尔)、碳酸钾 (0.17 克, 12.63 毫摩尔) 及与醋酸 2-溴基乙酯 (77.2 毫克, 0.46 毫摩尔) 在二甲基甲酰胺 (4 毫升) 中的混合物在 50℃ 下加热 4 小时。一旦在室温下时, 即在减压下蒸发溶剂, 并使残留物由快速层析纯化 (CH_2Cl_2 : MeOH 99:1, 作为溶离剂)。分离出 0.13 克 (68%) 所要的最后产物。

熔点: 161.0-161.6℃

δ (DMSO- d_6): 1.4 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H) 1.9 (s, 3H) 2.2 (s, 2H) 3.4 (m, 3H) 3.9 (m, 2H) 4.2 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H) 7.0 (m, 2H) 7.3 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H) 7.6 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H) 8.3 (s, 1H) 8.3 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H) 9.0 (s, 1H)

实例 51

1-乙基-5-[(4-甲基吡啶-3-基)氨基]-6-酮基-3-(2-噻吩基)-1,6-二氢嗪-4-羧酸 2-[(叔-丁氧羰基)氨基]乙酯

按照实例 50 中所述的实验程序, 自制备 35 的标题产物与 2-(叔-丁氧羰基氨基)溴乙烷获得, 产物为固体 (62%)。

熔点: 181.8-182.4℃。

δ (DMSO- d_6): 1.3 (m, 12H) 2.2 (s, 3H) 2.9 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 2H) 3.1 (t,

$J=6.0\text{Hz}$, 2H) 4.2 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H) 6.8 (s, 1H) 7.0 (m, 2H) 7.3 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H) 7.6 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H) 8.2 (s, 1H) 8.3 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H) 8.9 (s, 1H)

实例 52

1-乙基-5-(异喹啉-4-基氨基)-6-酮基-3-(2-噻吩基)-1,6-二氢嗪啉-4-羧酸乙酯

按照实例 43 中所述的实验程序,自制备 21 的标题产物与 4-溴基异喹啉获得,产物为固体(32%)。

熔点 $176.3\text{--}177.0^{\circ}\text{C}$

δ (DMSO- d_6) : (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H) 1.4 (m, 3H) 2.8 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 2H) 4.2 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H) 6.9 (d, $J=3.7\text{Hz}$, 1H) 7.0 (m, 1H) 7.6 (d, $J=4.1\text{Hz}$, 1H) 7.7 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 1H) 7.8 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 1H) 8.0 (d, $J=9.5\text{Hz}$, 1H) 8.2 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H) 8.3 (s, 1H) 9.3 (d, $J=14.5\text{Hz}$, 2H)。

实例 53

1-乙基-5-(异喹啉-4-基氨基)-6-酮基-3-(2-噻吩基)-1,6-二氢嗪啉-4-羧酸 2-(乙酰氧基)乙酯

将制备 36 的标题产物(0.15 克, 0.38 毫摩尔)、碳酸钾(0.15 克, 1.08 毫摩尔)及醋酸 2-溴基乙酯(66.8 毫克, 0.40 毫摩尔)在二甲基甲酰胺(3 毫升)中的混合物在 50°C 下加热 4 小时。一旦在室温下时,即在减压下蒸发溶剂,并使残留物由快速层析纯化(CH_2Cl_2 :MeOH 99:1, 作为溶离剂)。分离出 0.13 克(72%产率)所要的最后产物。

熔点: $155.2\text{--}156.7^{\circ}\text{C}$

δ (DMSO- d_6) : 1.4 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H) 1.9 (s, 3H) 3.0 (s, 2H) 3.5 (s, 2H) 4.2 (q, $J=6.6\text{Hz}$, 2H) 6.9 (s, 1H) 7.0 (s, 1H) 7.6 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H) 7.7 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H) 7.8 (m, 1H) 7.9 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H) 8.2 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H) 8.3 (s, 1H) 9.2 (s, 1H) 9.4 (s, 1H)。

实例 54

1-乙基-5-(异喹啉-4-基氨基)-6-酮基-3-(2-噻吩基)-1,6-二氢嗪-4-羧酸 2-[(叔-丁氧羰基)氨基]乙酯

按照实例 53 中所述的实验程序,自制备 36 的标题产物与 2-(叔-丁氧羰基氨基)溴乙烷获得,产物为固体(50%)。

熔点: 146.1-147.5℃

δ (DMSO- d_6) : 1.3 (s, 9H) 1.4 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H) 2.8 (s, 2H) 3.3 (m, 2H) 4.2 (m, 2H) 6.6 (s, 1H) 6.9 (d, $J=3.3\text{Hz}$, 1H) 6.9 (m, 1H) 7.6 (d, $J=4.1\text{Hz}$, 1H) 7.7 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H) 7.8 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 1H) 7.9 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H) 8.2 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H) 8.3 (s, 1H) 9.2 (s, 1H) 9.3 (s, 1H)

实例 55

1-乙基-5-(异喹啉-4-基氨基)-6-酮基-3-(2-噻吩基)-1,6-二氢嗪-4-羧酸 2-乙氧基-2-酮基乙酯

按照实例 53 中所述的实验程序,自制备 36 的标题产物与溴醋酸乙酯获得,产物为固体(78%)。

熔点 141.6-142.3℃

δ (DMSO- d_6) : 1.1 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H) 1.4 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H) 3.2 (s, 2H) 3.9 (q, $J=7.3\text{Hz}$, 2H) 4.2 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H) 6.9 (m, 1H) 7.1 (d, $J=3.7\text{Hz}$, 1H) 7.5 (d, $J=6.2\text{Hz}$, 1H) 7.7 (t, $J=7.7\text{Hz}$, 1H) 7.8 (t, $J=7.7\text{Hz}$, 1H) 8.0 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H) 8.2 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H) 8.3 (s, 1H) 9.3 (s, 1H) 9.4 (s, 1H)

实例 56

1-乙基-5-(异喹啉-4-基氨基)-6-酮基-3-(2-噻吩基)-1,6-二氢嗪-4-羧酸 2-(苄氧基)-2-酮基乙酯

按照实例 53 中所述的实验程序,自制备 36 的标题产物与溴基醋酸苄酯获得,产物为固体(57%)。

熔点: 148.2-149.6℃

δ (DMSO- d_6) : 1.4 (m, 3H) 3.3 (s, 2H) 4.2 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H) 5.0 (s, 2H) 6.9 (m, 1H) 7.1 (d, $J=3.7\text{Hz}$, 1H) 7.3 (m, 2H) 7.4 (m, 3H) 7.5 (d, $J=4.1\text{Hz}$, 1H)

7.7 (t, J=7.0Hz, 1H) 7.8 (t, J=7.0Hz, 1H) 7.9 (d, J=7.5Hz, 1H) 8.2 (d, J=7.9Hz, 1H) 8.3 (s, 1H) 9.3 (s, 1H) 9.4 (s, 1H)。

实例 57

1-乙基-5-(异喹啉-4-基氨基)-6-酮基-3-(2-噻吩基)-1,6-二氢嗪-4-羧酸苄酯

按照实例 53 中所述的实验程序,自制备 36 的标题产物与溴化苄获得,产物为固体(44%)。

熔点: 195.7-196.7℃

δ (DMSO- d_6) : 1.4 (t, J=7.0Hz, 3H) 3.8 (s, 2H) 4.2 (q, J=7.3Hz, 2H) 6.7 (m, 2H) 6.9 (m, 1H) 7.2 (m, 4H) 7.5 (d, J=5.0Hz, 1H) 7.8 (m, 2H) 8.0 (d, J=8.3Hz, 1H) 8.2 (d, J=7.9Hz, 1H) 8.4 (s, 1H) 9.3 (d, J=13.7Hz, 2H)。

实例 58

1-乙基-5-(异喹啉-4-基氨基)-6-酮基-3-(3-噻吩基)-1,6-二氢嗪-4-羧酸乙酯

按照实例 50 中所述的实验程序,自制备 26 的标题产物与 4-溴基异喹啉获得,产物为固体(39%)。

熔点: 140.2-141.8℃

δ (DMSO- d_6) : 0.4 (t, J=7.0Hz, 3H) 1.4 (t, J=7.3Hz, 3H) 2.8 (q, J=7.0Hz, 2H) 4.2 (q, J=7.0Hz, 2H) 7.0 (d, J=5.0Hz, 1H) 7.4 (d, J=2.9Hz, 1H) 7.5 (dd, J=5.0, 2.9Hz, 1H) 7.7 (m, 1H) 7.8 (t, J=7.7Hz, 1H) 8.0 (d, J=8.3Hz, 1H) 8.2 (d, J=8.3Hz, 1H) 8.3 (s, 1H) 9.2 (s, 2H)。

实例 59

1-乙基-5-(异喹啉-4-基氨基)-6-酮基-3-(3-噻吩基)-1,6-二氢嗪-4-羧酸 2-(乙酰氧基)乙酯

将制备 37 的标题产物(0.15 克, 0.38 毫摩尔)、碳酸钾(0.15 克, 1.08 毫摩尔)及醋酸 2-溴基乙酯(66.8 毫克, 0.40 毫摩尔)在二甲基甲酰胺(3

毫升)中的混合物在 50℃下加热 4 小时。一旦在室温下时,即在减压下蒸发溶剂,并使残留物由快速层析纯化(CH₂Cl₂至 CH₂Cl₂:MeOH 98:2,作为溶剂)。分离出 0.15 克所要的最后产物(63%产率)。

熔点 175.8-177.1℃

δ (DMSO-d₆) : 1.4 (t, J=7.0Hz, 3H) 1.9 (s, 3H) 2.9 (s, 2H) 3.5 (m, 2H) 4.2 (q, J=7.0Hz, 2H) 7.1 (d, J=5.0Hz, 1H) 7.4 (d, J=1.7Hz, 1H) 7.5 (dd, J=5.0, 2.9Hz, 1H) 7.7 (d, J=7.0Hz, 1H) 7.8 (t, J=7.0Hz, 1H) 7.9 (d, J=8.7Hz, 1H) 8.2 (d, J=8.3Hz, 1H) 8.3 (s, 1H) 9.2 (s, 1H) 9.3 (s, 1H)。

实例 60

1-乙基-5-(异喹啉-4-基氨基)-6-酮基-3-(3-噻吩基)-1,6-二氢嗪-4-羧酸 2-[(叔-丁氧羰基)氨基]乙酯

按照实例 59 中所述的实验程序,自制备 37 的标题产物与 2-(叔-丁氧羰基氨基)溴乙烷获得,产物为固体(65%)。

熔点: 122.2-123.8℃

δ (DMSO-d₆) : 1.3 (m, 12H) 2.4 (d, J=5.4Hz, 2H) 2.7 (d, J=14.5Hz, 2H) 6.6 (s, 2H) 7.0 (d, J=4.6Hz, 1H) 7.4 (s, 1H) 7.5 (m, 1H) 7.7 (d, J=7.5Hz, 1H) 7.8 (d, J=7.5Hz, 1H) 7.9 (d, J=7.9Hz, 1H) 8.2 (d, J=7.9Hz, 1H) 8.2 (d, J=7.9Hz, 1H) 8.3 (s, 1H) 9.2 (s, 1H) 9.3 (s, 1H)

实例 61

1-乙基-5-(异喹啉-4-基氨基)-6-酮基-3-(3-噻吩基)-1,6-二氢嗪-4-羧酸 2-乙氧基-2-酮基乙酯

按照实例 59 中所述的实验程序,自制备 37 的标题产物与溴醋酸乙酯获得,产物为固体(50%)。

熔点 161.4-161.9℃

δ (DMSO-d₆) : 1.1 (t, J=7.1Hz, 3H) 1.4 (t, J=7.1Hz, 3H) 3.1 (s, 2H) 3.9 (q, J=7.1Hz, 2H) 4.2 (t, J=7.1Hz, 2H) 7.2 (dd, J=4.9, 1.4Hz, 1H) 7.5 (m, 2H) 7.8 (m, 2H) 8.0 (m, 1H) 8.2 (d, J=8.0Hz, 1H) 8.3 (s, 1H) 9.3 (s, 1H) 9.4 (s, 1H)

实例 62

1-乙基-5-(异喹啉-4-基氨基)-6-酮基-3-(3-噻吩基)-1,6-二氢嗪-4-羧酸 2-(苄氧基)-2-酮基乙酯

按照实例 59 中所述的实验程序,自制备 37 的标题产物与溴基醋酸苄酯获得,产物为固体(49%)。

熔点: 150.0-150.7℃

δ (DMSO- d_6): 1.4 (t, $J=7.1$ Hz, 3H) 3.2 (s, 2H) 4.2 (q, $J=6.9$ Hz, 2H) 5.0 (s, 2H) 7.2 (dd, $J=4.9, 1.4$ Hz, 2H) 7.2 (dd, $J=4.9, 1.4$ Hz, 1H) 7.3 (m, 2H) 7.5 (m, 3H) 7.7 (m, 1H) 7.8 (m, 1H) 8.0 (d, $J=8.5$ Hz, 1H) 8.2 (d, $J=8.0$ Hz, 1H) 8.3 (s, 1H) 9.2 (s, 1H) 9.4 (s, 1H)

实例 63

1-乙基-5-(异喹啉-4-基氨基)-6-酮基-3-(2-噻吩基)-1,6-二氢嗪-4-羧酸 4-氟基苄酯

按照实例 59 中所述的实验程序,自制备 36 的标题产物与 4-氟基溴化苄获得,产物为固体(30%)。

熔点: 196.8-197.4℃

δ (DMSO- d_6): 1.4 (t, $J=7.1$ Hz, 3H) 3.8 (s, 2H) 4.2 (q, $J=7.2$ Hz, 2H) 6.8 (m, 3H) 6.9 (dd, $J=5.2, 3.6$ Hz, 1H) 7.0 (m, 2H) 7.6 (dd, $J=5.2, 1.1$ Hz, 1H) 7.8 (m, 2H) 8.0 (d, $J=8.2$ Hz, 1H) 8.2 (d, $J=7.4$ Hz, 1H) 8.4 (s, 1H) 9.3 (s, 1H) 9.4 (s, 1H)

实例 64

1-乙基-5-(异喹啉-4-基氨基)-6-酮基-3-(2-噻吩基)-1,6-二氢嗪-4-羧酸 4-(甲氧羰基)苄酯

按照实例 59 中所述的实验程序,自制备 36 的标题产物与 4-溴基甲基苯甲酸甲酯获得,产物为固体(91%)。

熔点: 177.0-177.4℃

δ (DMSO- d_6) : 1.4 (t, $J=7.1$ Hz, 3H) 3.8 (s, 3H) 3.9 (s, 2H) 4.2 (q, $J=7.3$ Hz, 2H) 6.8 (m, 5H) 7.6 (dd, $J=5.2, 1.1$ Hz, 1H) 7.8 (m, 3H) 8.0 (d, $J=8.5$ Hz, 1H) 8.2 (d, $J=8.0$ Hz, 1H) 8.4 (s, 1H) 9.3 (s, 1H) 9.4 (s, 1H)

实例 65

1-乙基-3-(4-甲基苯基)-6-酮基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗪-4-羧酸乙酯

将制备 42 的标题化合物 (800 毫克, 2.66 毫摩尔)、3-溴基吡啶 (504 毫克, 3.19 毫摩尔)、无水碘化铜 (I) (51 毫克, 0.266 毫摩尔)、N,N'-二甲基乙二胺 (47 毫克, 0.531 毫摩尔) 及碳酸钾 (733 毫克, 5.31 毫摩尔) 在无水二氧六环 (8 毫升) 中的经搅拌混合物, 在密封管中, 于 135℃ 下加热过夜。使反应混合物经过 Celite® 垫过滤, 于减压下移除溶剂, 并使残留物由管柱层析 (Biotage® 药筒 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 50:50 至 0:100) 纯化, 而得标题化合物, 为褐色固体 (440 毫克, 44% 产率)。

LRMS (m/z): 379 (M+1)+。

滞留时间: 15 分钟。

δ (DMSO- d_6): 0.72 (t, 3H), 1.34 (t, 3H), 2.31 (s, 3H), 3.24 (q, 2H), 4.16 (q, 2H), 7.19 (s, 4H), 7.32 (m, 1H), 7.48 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.36 (s, 1H), 9.17 (s, 1H)。

实例 66

1-乙基-5-(异喹啉-4-基氨基)-3-(4-甲基苯基)-6-酮基-1,6-二氢嗪-4-羧酸乙酯

按照实例 65 的程序, 自制备 42 的标题化合物与 4-溴基异喹啉获得, 产物为固体 (45%)。

δ (DMSO- d_6): 0.34 (t, 3H), 1.38 (t, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.70 (q, 2H), 4.22 (q, 2H), 7.13 (s, 4H), 7.73 (t, 1H), 7.82 (t, 1H), 7.99 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.27 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 9.24 (s, 1H)。

LRMS (m/z): 429 (M+1)+。

滞留时间: 16 分钟。

实例 67

1-乙基-3-(4-甲基苯基)-5-[(4-甲基吡啶-3-基)氨基]-6-酮基-1,6-二氢 嗒嗪-4-羧酸乙酯

按照实例 65 的程序, 自制备 42 的标题化合物与 4-甲基-3-溴基吡啶
获得, 产物为固体 (53%)。

δ (DMSO- d_6): 0.72 (t, 3H), 1.34 (t, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 3.10
(q, 2H), 4.18 (q, 2H), 7.17 (s, 4H), 7.28 (d, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.28 (d, 1H),
8.85 (s, 1H)。

LRMS (m/z): 393 (M+1)+。

滞留时间: 15 分钟。

实例 68

1-乙基-3-(4-甲基苯基)-6-酮基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗒嗪 -4-羧酸[(2,2-二甲基丙酰基)氧基]甲酯

在制备 43 的标题化合物 (124 毫克, 0.35 毫摩尔) 在 DMF (2.5 毫升) 中
的溶液内, 添加三甲基醋酸氯基甲酯 (63 毫克, 0.42 毫摩尔) 与二异丙基
乙胺 (58 毫克, 0.45 毫摩尔), 并将反应物于 60℃ 下搅拌 3 小时。将混合
物倒入水 (50 毫升) 中, 并以醋酸乙酯 (20 毫升 x3) 萃取。将合并的有机相
以盐水洗涤, 以无水硫酸钠脱水干燥, 及在减压下蒸发, 得到油, 由管柱
层析使其纯化 (Biotage® 药筒 CH₂Cl₂/EtOAc 50:50 至 0:100), 而得标题化
合物, 产物为固体 (73 毫克, 45% 产率)。

LRMS (m/z): 465 (M+1)+。

滞留时间: 17 分钟。

δ (DMSO- d_6): 1.01 (s, 9H), 1.33 (t, 3H), 2.30 (s, 3H), 4.17 (q, 2H), 4.82
(s, 2H), 7.16 (d, 2H), 7.18 (d, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.52 (d, 1H), 8.36 (d, 1H),
8.38 (s, 1H), 9.33 (s, 1H)。

实例 69

1-乙基-5-(异喹啉-4-基氨基)-3-(4-甲基苯基)-6-酮基-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸[(2,2-二甲基丙酰基)氧基]甲酯

按照实例 68 的程序,自制备 44 的标题化合物获得,产物为固体(41%)。

LRMS (m/z): 515 (M+1)+。

滞留时间: 18 分钟。

δ (DMSO- d_6): 0.90 (s, 9H), 1.38 (t, 3H), 2.26 (s, 3H), 4.18 (s, 2H), 4.21 (q, 2H), 7.10 (d, 2H), 7.15 (d, 2H), 7.75 (t, 1H), 7.85 (t, 1H), 7.99 (d, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.31 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 9.41 (s, 1H)。

实例 70

1-乙基-3-(4-甲基苯基)-5-[(4-甲基吡啶-3-基)氨基]-6-酮基-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸[(2,2-二甲基丙酰基)氧基]甲酯

按照实例 68 的程序,自制备 45 的标题化合物获得,产物为固体(32%)。

LRMS (m/z): 479 (M+1)+。

滞留时间: 18 分钟。

δ (DMSO- d_6): 1.00 (s, 9H), 1.34 (t, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 4.17 (q, 2H), 4.69 (s, 2H), 7.14 (d, 2H), 7.18 (d, 2H), 7.32 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 9.04 (s, 1H)。

实例 71

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 1-[(异丙氧羰基)氧基]乙酯

在制备 28 的标题化合物(100 毫克, 0.298 毫摩尔)与得自制备 46 的标题化合物(92 毫克, 0.356 毫摩尔)在 2 毫升 DMF 中的溶液内,添加碳酸钾(54 毫克, 0.387 毫摩尔),并将混合物于 60℃下搅拌 3 小时。反应混合物以醋酸乙酯(100 毫升)稀释,以水、盐水洗涤,并以无水硫酸钠脱水干燥。在减压下移除溶剂,获得 300 毫克褐色油,由管柱层析使其纯化($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 1: 1),而得标题化合物,为黄色油。于二异丙基醚(10 毫升)中使其结晶,而得白色固体(45 毫克, 57%产率)。

LRMS (m/z): 467 (M+1)+.

滞留时间: 16 分钟。

δ (DMSO- d_6): 0.84 (d, 3H), 1.19 (t, 6H), 1.34 (t, 3H), 4.17 (q, 2H), 4.67 (m, 1H), 5.80 (q, 1H), 7.28–7.40 (m, 6H), 7.49 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.40 (s, 1H), 9.36 (s, 1H)。

实例 72

1-乙基-5-(异喹啉-4-基氨基)-6-酮基-3-苯基-1,6-二氢嗪-4-羧酸
1-[(异丙氧羰基)氧基]乙酯

按照实例 71 的程序, 自制备 30 的标题化合物与得自制备 46 的标题化合物获得, 产物为固体 (50%)。

LRMS (m/z): 517 (M+1)+.

滞留时间: 18 分钟。

δ (DMSO- d_6): 1.01 (d, 3H), 1.12 (t, 6H), 1.37 (t, 3H), 4.21 (q, 2H), 4.55 (m, 1H), 5.30 (q, 1H), 7.24–7.40 (m, 5H), 7.72 (t, 1H), 7.82 (t, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.28 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 9.38 (bs, 1H)。

实例 73

1-乙基-5-[(4-甲基吡啶-3-基)氨基]-6-酮基-3-苯基-1,6-二氢嗪-4-羧酸
1-[(异丙氧羰基)氧基]乙酯

按照实例 71 的程序, 自制备 29 的标题化合物与得自制备 46 的标题化合物获得, 产物为固体 (73%)。

LRMS (m/z): 481 (M+1)+.

滞留时间: 16 分钟。

δ (DMSO- d_6): 0.87 (d, 3H), 1.18 (d, 3H), 1.19 (d, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.35 (t, 3H), 4.18 (q, 2H), 4.65 (m, 1H), 5.60 (q, 1H), 7.24–7.40 (m, 6H), 8.22 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 9.03 (s, 1H)。

实例 74

**1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗪-4-羧酸
1-[[(环己基氧基)羰基]氧基]乙酯**

按照实例 71 的程序, 自制备 28 的标题化合物与制备 47 的标题化合物获得, 产物为固体 (23%)。

LRMS (m/z): 507 (M+1)+。

滞留时间: 18 分钟。

δ (DMSO- d_6): 0.85 (d, 3H), 1.34 (t, 3H), 1.20-1.50 (m, 6H), 1.62 (m, 2H), 1.76 (m, 2H), 4.18 (q, 2H), 4.45 (m, 1H), 5.80 (q, 1H), 7.28-7.40 (m, 6H), 7.49 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.40 (s, 1H), 9.35 (s, 1H)。

实例 75

**1-乙基-5-(异喹啉-4-基氨基)-6-酮基-3-苯基-1,6-二氢嗪-4-羧酸
1-[[(环己基氧基)羰基]氧基]乙酯**

按照实例 71 的程序, 自制备 30 的标题化合物与得自制备 47 的标题化合物获得, 产物为固体 (54%)。

LRMS (m/z): 557 (M+1)+。

滞留时间: 19 分钟。

δ (DMSO- d_6): 0.41 (d, 3H), 1.20-1.45 (m, 6H), 1.37 (t, 3H), 1.57 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 4.21 (q, 2H), 4.32 (m, 1H), 5.29 (q, 1H), 7.24-7.35 (m, 5H), 7.72 (t, 1H), 7.82 (t, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.28 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 9.38 (bs, 1H)。

实例 76

**1-乙基-5-[(4-甲基吡啶-3-基)氨基]-6-酮基-3-苯基-1,6-二氢嗪-4-羧酸
1-[[(环己基氧基)羰基]氧基]乙酯**

按照实例 71 的程序, 自制备 29 的标题化合物与得自制备 47 的标题化合物获得, 产物为固体 (46%)。

LRMS (m/z): 521 (M+1)+。

滞留时间: 19 分钟。

δ (DMSO- d_6) : 0.89 (d, 3H), 1.20-1.50 (m, 6H), 1.35 (t, 3H), 1.62, (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 4.18 (q, 2H), 4.43 (m, 1H), 5.57 (q, 1H), 7.24-7.40 (m, 6H), 8.23 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 9.07 (s, 1H)。

实例 77

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(噻吩并[2,3-c]吡啶-3-基氨基)-1,6-二氢噻嗪-4-羧酸乙酯

按照实例 15 的实验程序, 自制备 4 的标题化合物与 3-溴基噻吩并[2,3-c]吡啶 (S.Gronowitz, E.Sandberg. Arkiv for Kemi Band 32 nr21, 1970) 获得, 产物为固体 (10%)。

LRMS (m/z): 421 (M+1)+。

滞留时间: 13 分钟。

δ (CDCl₃): 0.50 (t, 3H), 1.47 (t, 3H), 3.15 (q, 2H), 4.34 (q, 2H), 7.35 (m, 4H), 7.43 (m, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 9.12 (s, 1H)。

实例 78

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(噻吩并[2,3-b]吡啶-3-基氨基)-1,6-二氢噻嗪-4-羧酸乙酯

按照实例 15 的实验程序, 自制备 4 的标题化合物与 3-溴基噻吩并[2,3-b]吡啶 (Klemm L.H., Merrill R.E., Lee F.H.W., Klopfenstein, C.E. 杂环化学期刊, 1974, 11 (2), 205-209) 获得, 产物为固体 (16%)。

LRMS: m/Z 421 (M+1)+。

滞留时间: 9.2 分钟* (注: 层析方法 B)。

δ (CDCl₃): 0.57 (t, 3H), 1.52 (t, 3H), 3.25 (q, 2H), 4.39 (q, 3H), 7.39 (m, 6H), 7.79 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.68 (s, 1H)。

实例 79

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(噻吩并[2,3-b]吡啶-3-基氨基)-1,6-二氢噻嗪-4-羧酸[(2,2-二甲基丙酰基)氧基]甲酯

按照实例 17 的程序,自制备 49 的标题化合物获得,产物为固体 (10%)。

LRMS: m/z 507 (M+1)+。

滞留时间: 18 分钟。

δ (CDCl₃): 1.09 (s, 9H), 2.05 (t, 3H), 4.39 (q, 2H), 4.70 (s, 2H), 7.38 (m, 6H), 7.97 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.72 (s, 1H)。

实例 80-85

1-乙基-5-(异喹啉-4-基氨基)-6-酮基-3-(3-噻吩基)-1,6-二氢嗪
-4-羧酸 7-乙氧基-7-酮基庚酯

1-乙基-5-(异喹啉-4-基氨基)-6-酮基-3-(3-噻吩基)-1,6-二氢嗪
-4-羧酸 6-乙氧基-6-酮基己酯

1-乙基-5-(异喹啉-4-基氨基)-6-酮基-3-(3-噻吩基)-1,6-二氢嗪
-4-羧酸 3-氨基-3-酮基丙酯

1-乙基-5-(异喹啉-4-基氨基)-6-酮基-3-(3-噻吩基)-1,6-二氢嗪
-4-羧酸苄酯

1-乙基-5-(异喹啉-4-基氨基)-6-酮基-3-(3-噻吩基)-1,6-二氢嗪
-4-羧酸 4-(甲氧羰基)苄酯

1-乙基-5-(异喹啉-4-基氨基)-6-酮基-3-(3-噻吩基)-1,6-二氢嗪
-4-羧酸 4-氟基苄酯

标题化合物按照实例 59 的程序,自制备 37 的标题化合物与其相应的
溴化物或氯化物合成。ESI/MS 数据与 HPLC 滞留时间摘录于表 2 中。

表 2

实例	ESI/MS m/e	滞留时间 (分钟)
80	549	18
81	534	17
82	464	11
83	483	17
84	541	17

85	501	14
----	-----	----

实例 86-95

1-乙基-5-[(4-甲基吡啶-3-基)氨基]-6-酮基-3-(2-噻吩基)-1,6-二氢嗪-4-羧酸 2-乙氧基-2-酮基乙酯

1-乙基-5-[(4-甲基吡啶-3-基)氨基]-6-酮基-3-(2-噻吩基)-1,6-二氢嗪-4-羧酸 2-(苄氧基)-2-酮基乙酯

1-乙基-5-[(4-甲基吡啶-3-基)氨基]-6-酮基-3-(2-噻吩基)-1,6-二氢嗪-4-羧酸苄酯

1-乙基-5-[(4-甲基吡啶-3-基)氨基]-6-酮基-3-(2-噻吩基)-1,6-二氢嗪-4-羧酸 4-(甲氧羰基)苄酯

1-乙基-5-[(4-甲基吡啶-3-基)氨基]-6-酮基-3-(2-噻吩基)-1,6-二氢嗪-4-羧酸 4-氟基苄酯

1-乙基-5-[(4-甲基吡啶-3-基)氨基]-6-酮基-3-(2-噻吩基)-1,6-二氢嗪-4-羧酸 6-乙氧基-6-酮基己酯

1-乙基-5-[(4-甲基吡啶-3-基)氨基]-6-酮基-3-(2-噻吩基)-1,6-二氢嗪-4-羧酸 7-乙氧基-7-酮基庚酯

1-乙基-5-[(4-甲基吡啶-3-基)氨基]-6-酮基-3-(2-噻吩基)-1,6-二氢嗪-4-羧酸(乙酰氧基)甲酯

1-乙基-5-[(4-甲基吡啶-3-基)氨基]-6-酮基-3-(2-噻吩基)-1,6-二氢嗪-4-羧酸[(异丙氧羰基)氧基]甲酯

1-乙基-5-[(4-甲基吡啶-3-基)氨基]-6-酮基-3-(2-噻吩基)-1,6-二氢嗪-4-羧酸{[(环己基氧基)羰基]氧基}甲酯

标题化合物按照实例 50 的程序,自制备 35 的标题化合物与其相应的溴化物或氯化物合成。ESI/MS 数据与 HPLC 滞留时间系摘录于表 3 中

表 3

实例	ESI/MS m/e	滞留时间 (分钟)
86	443	15
87	505	17
88	447	17
89	505	17
90	465	17
91	499	17
92	513	17
93	429	14
94	473	16
95	513	18

实例 96-102

- 1-乙基-6-酮基-5-(吡啶-3-氨基)-3-(2-噻吩基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 4-氟基苄酯
- 1-乙基-6-酮基-5-(吡啶-3-氨基)-3-(2-噻吩基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 4-(甲氧羰基)苄酯
- 1-乙基-6-酮基-5-(吡啶-3-氨基)-3-(2-噻吩基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 7-乙氧基-7-酮基庚酯
- 1-乙基-6-酮基-5-(吡啶-3-氨基)-3-(2-噻吩基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 6-乙氧基-6-酮基己酯
- 1-乙基-6-酮基-5-(吡啶-3-氨基)-3-(2-噻吩基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 (乙酰氧基) 甲酯
- 1-乙基-6-酮基-5-(吡啶-3-氨基)-3-(2-噻吩基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 [(异丙氧羰基) 氧基] 甲酯
- 1-乙基-6-酮基-5-(吡啶-3-氨基)-3-(2-噻吩基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 {[(环己基氧基) 羰基] 氧基} 甲酯

标题化合物按照实例 50 的程序,自制备 50 的标题化合物与其相应的溴化物或氯化物合成。ESI/MS 数据与 HPLC 滞留时间摘录于表 4 中。

表 4

实例	ESI/MS m/e	滞留时间 (分钟)
96	451	17
97	491	16
98	499	17
99	485	16
100	415	13
101	459	15
102	499	18

实例 103-107

1-乙基-5-(异喹啉-4-基氨基)-6-酮基-3-(2-噻吩基)-1,6-二氢嗪
-4-羧酸 6-乙氧基-6-酮基己酯

1-乙基-5-(异喹啉-4-基氨基)-6-酮基-3-(2-噻吩基)-1,6-二氢嗪
-4-羧酸 7-乙氧基-7-酮基庚酯

1-乙基-5-(异喹啉-4-基氨基)-6-酮基-3-(2-噻吩基)-1,6-二氢嗪
-4-羧酸(乙酰氧基)甲酯

1-乙基-5-(异喹啉-4-基氨基)-6-酮基-3-(2-噻吩基)-1,6-二氢嗪
-4-羧酸[(异丙氧羰基)氧基]甲酯

1-乙基-5-(异喹啉-4-基氨基)-6-酮基-3-(2-噻吩基)-1,6-二氢嗪
-4-羧酸{[(环己基氧基)羰基]氧基}甲酯

标题化合物按照实例 53 的程序,自制备 36 的标题化合物与其相应的溴化物或氯化物合成。ESI/MS 数据与 HPLC 滞留时间摘录于表 5 中。

表 5

实例	ESI/MSm/e	滞留时间 (分钟)
103	535	17
104	549	18
105	465	14
106	509	16
107	549	18

实例 108

1-乙基-6-酮基-5-(吡啶-3-氨基)-3-(3-噻吩基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸乙酯

按照实例 43 中所述的实验程序,自制备 26 的标题产物与 3-溴基吡啶获得,产物为固体 (39%)。

熔点: 147.5-148.2℃

LRMS: m/Z 471 (M+1)+。

滞留时间: 13 分钟。

实例 109-118

1-乙基-6-酮基-5-(吡啶-3-氨基)-3-(3-噻吩基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 2-(乙酰氧基)乙酯

1-乙基-6-酮基-5-(吡啶-3-氨基)-3-(3-噻吩基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 2-[(叔-丁氧羰基)氨基]乙酯

1-乙基-6-酮基-5-(吡啶-3-氨基)-3-(3-噻吩基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 2-乙氧基-2-酮基乙酯

1-乙基-6-酮基-5-(吡啶-3-氨基)-3-(3-噻吩基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 2-(苄氧基)-2-酮基乙酯

1-乙基-6-酮基-5-(吡啶-3-氨基)-3-(3-噻吩基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸苄酯

1-乙基-6-酮基-5-(吡啶-3-氨基)-3-(3-噻吩基)-1,6-二氢嗪-4-羧酸 4-氟基苄酯

1-乙基-6-酮基-5-(吡啶-3-氨基)-3-(3-噻吩基)-1,6-二氢嗪-4-羧酸 4-(甲氧羰基)苄酯

1-乙基-6-酮基-5-(吡啶-3-氨基)-3-(3-噻吩基)-1,6-二氢嗪-4-羧酸 7-乙氧基-7-酮基庚酯

1-乙基-6-酮基-5-(吡啶-3-氨基)-3-(3-噻吩基)-1,6-二氢嗪-4-羧酸 6-乙氧基-6-酮基己酯

1-乙基-6-酮基-5-(吡啶-3-氨基)-3-(3-噻吩基)-1,6-二氢嗪-4-羧酸 [(环己基氧基)羰基]氧基}甲酯

标题化合物按照实例 50 的程序,自制备 50 的标题化合物与其相应的溴化物或氯化物合成。ESI/MS 数据与 HPLC 滞留时间摘录于表 6 中。

表 6

实例	ESI/MS m/e	滞留时间 (分钟)
109	429	13
110	486	15
111	429	14
112	491	16
113	433	16
114	451	16
115	491	16
116	499	17
117	485	16
118	499	17

实例 119

1-乙基-5-[(4-甲基吡啶-3-基)氨基]-6-酮基-3-(3-噻吩基)-1,6-二氢嗪-4-羧酸乙酯

按照实例 43 中所述的实验程序, 自制备 26 的标题产物与 3-溴基-4-甲基吡啶获得, 产物为固体 (26%)。

熔点: 182.6-183.4℃

LRMS: m/z 385 (M+1)+。

滞留时间: 14 分钟。

实例 120-129

1-乙基-5-[(4-甲基吡啶-3-基)氨基]-6-酮基-3-(3-噻吩基)-1,6-二氢嗪-4-羧酸 2-(乙酰氧基)乙酯

1-乙基-5-[(4-甲基吡啶-3-基)氨基]-6-酮基-3-(3-噻吩基)-1,6-二氢嗪-4-羧酸 2-[(叔-丁氧羰基)氨基]乙酯

1-乙基-5-[(4-甲基吡啶-3-基)氨基]-6-酮基-3-(3-噻吩基)-1,6-二氢嗪-4-羧酸 2-乙氧基-2-酮基乙酯

1-乙基-5-[(4-甲基吡啶-3-基)氨基]-6-酮基-3-(3-噻吩基)-1,6-二氢嗪-4-羧酸 2-(苄氧基)-2-酮基乙酯

1-乙基-5-[(4-甲基吡啶-3-基)氨基]-6-酮基-3-(3-噻吩基)-1,6-二氢嗪-4-羧酸 苄酯

1-乙基-5-[(4-甲基吡啶-3-基)氨基]-6-酮基-3-(3-噻吩基)-1,6-二氢嗪-4-羧酸 3-氨基-3-酮基丙酯

1-乙基-5-[(4-甲基吡啶-3-基)氨基]-6-酮基-3-(3-噻吩基)-1,6-二氢嗪-4-羧酸 4-氟基苄酯

1-乙基-5-[(4-甲基吡啶-3-基)氨基]-6-酮基-3-(3-噻吩基)-1,6-二氢嗪-4-羧酸 4-(甲氧羰基)苄酯

1-乙基-5-[(4-甲基吡啶-3-基)氨基]-6-酮基-3-(3-噻吩基)-1,6-二氢嗪-4-羧酸 7-乙氧基-7-酮基庚酯

1-乙基-5-[(4-甲基吡啶-3-基)氨基]-6-酮基-3-(3-噻吩基)-1,6-二氢嗪-4-羧酸 6-乙氧基-6-酮基己酯

标题化合物按照实例 50 的程序, 自制备 51 的标题化合物与其相应的溴化物或氯化物合成。ESI/MS 数据与 HPLC 滞留时间摘录于表 7 中。

表 7

实例	ESI/MS m/e	滞留时间 (分钟)
120	443	13
121	500	15
122	443	14
123	505	17
124	447	16
125	428	10
126	465	16
127	505	16
128	513	17
129	499	16

实例 130 与 131

1-乙基-5-[(4-甲基吡啶-3-基)氨基]-6-酮基-3-苯基-1,6-二氢嗪
-4-羧酸 1-[[(环己基氧基)羰基]氧基]乙酯手性异构体 1

1-乙基-5-[(4-甲基吡啶-3-基)氨基]-6-酮基-3-苯基-1,6-二氢嗪
-4-羧酸 1-[[(环己基氧基)羰基]氧基]乙酯手性异构体 2

将实例 76 的标题产物 (1.28 克) 在甲醇 (32 毫升) 中的溶液, 注射 (32x1 毫升) 至 Chiralpak AD-H 半预备 (250x20 毫米, 5 微米) HPLC 管柱上, 以乙腈 (含有 0.1% 甲酸) / 水 9:1, 于 17 毫升/分钟下溶离, 在 300 纳米下, 使用 UV 侦测。分离手性异构体, 其中较快速溶离的手性异构体具有滞留时间 4.8 分钟 (手性异构体 1, 实例 130), 而较缓慢溶离的手性异构体具有滞留时间 6.6 分钟 (手性异构体 2, 实例 131)。使溶离剂浓缩, 提供手性异构体, 为白色固体: 手性异构体 1 (335 毫克), 手性异构体 2 (304 毫克)。

实例 130, 手性异构体 1

LRMS: m/Z 521 (M+1)+。

滞留时间*: 4.0 分钟* (注:) 层析分析系使用 Chiralpak AD-H (250x4.6

毫米)分析 HPLC 管柱,以乙腈(含有 0.1%AcOH)/水 9:1,于 1 毫升/分钟下溶离。

ee: 100%

实例 131, 手性异构体 2

LRMS: m/Z 521 (M+1)+。

滞留时间*¹: 5.4 分钟(注:层析分析系使用 Chiralpak AD-H (250x4.6 毫米)分析 HPLC 管柱,以乙腈(含有 0.1%AcOH)/水 9:1,于 1 毫升/分钟下溶离)。

ee: 99.5%

实例 132 与 133

(-)-1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗪-4-羧酸 1-[[(环己基氧基)羰基]氧基]乙酯

(+)-1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗪-4-羧酸 1-[[(环己基氧基)羰基]氧基]乙酯

将实例 74 的标题产物(2.00 克)在甲醇(20 毫升)中的溶液,注射(20x1 毫升)至 Chiralpak AD-H 半预备(250x20 毫米,5 微米)HPLC 管柱上,以乙腈(含有 0.1%甲酸)/水 9:1,于 17 毫升/分钟下溶离,在 300 纳米下,使用 UV 侦测,分离手性异构体,其中较快速溶离的手性异构体具有滞留时间 5.5 分钟(手性异构体 1,实例 132),而较缓慢溶离的手性异构体具有滞留时间 8.0 分钟(手性异构体 2,实例 133)。使溶离剂浓缩,提供手性异构体,为白色固体:手性异构体 1(808 毫克),手性异构体 2(767 毫克)。

实例 132, 手性异构体 1

LRMS: m/Z 507 (M+1)+。

滞留时间*²: 9.7 分钟(注:层析分析系使用 Chiralpak AD-H (250x4.6 毫米)分析 HPLC 管柱,以己烷/乙醇 6:4,于 1 毫升/分钟下溶离)。

ee: 98.1%

$[\alpha]_D = -52.6$ (c1.0, AcCN)

实例 133, 手性异构体 2

LRMS: m/Z 507 (M+1)+。

滞留时间^{*2}: 15.1 分钟(注: 层析分析系使用 Chiralpak AD-H (250x4.6 毫米) 分析 HPLC 管柱, 以己烷/乙醇 6: 4, 于 1 毫升/分钟下溶离)。

ee: 99.3%

$[\alpha]_D = +57.9$ (c1.0, AcCN)

实例 134

1-乙基-5-[(4-甲基吡啶-3-基)氨基]-6-酮基-3-苯基-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 1-[(1-乙基丙氧基)羰基]氧基} 乙酯

按照实例 71 的程序, 自制备 29 的标题化合物与碳酸 1-氯-乙酯 1-乙基-丙酯获得, 产物为固体 (46%)。

熔点: 95.8-96.1°C

δ (DMSO- d_6): 0.74 (t, 3H), 0.81 (t, 3H), 0.91 (d, 3H), 1.35 (t, 3H), 1.53 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 4.18 (m, 2H), 4.38 (m, 1H), 5.52 (q, 1H), 7.26-7.37 (m, 6H), 8.23 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 9.03 (s, 1H)。

实例 135

1-乙基-5-[(4-甲基吡啶-3-基)氨基]-6-酮基-3-苯基-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸(乙酰氧基)甲酯

按照实例 71 的程序, 自制备 29 的标题化合物与醋酸溴基甲酯获得, 产物为固体 (71%)。

LRMS: m/Z 423 (M+1)+。

滞留时间: 14 分钟。

实例 136

1-乙基-5-[(4-甲基吡啶-3-基)氨基]-6-酮基-3-苯基-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 [(环己基氧基)羰基]氧基} 甲酯

按照实例 71 的程序, 自制备 29 的标题化合物与碳酸氯基甲酯环己酯

获得，产物为固体(21%)。

熔点：113.9-114.8℃

δ (DMSO- d_6) : 1.20-1.40 (m, 9H), 1.62 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 4.18 (q, 2H), 4.48 (m, 1H), 4.71 (s, 2H), 7.25-7.36 (m, 6H), 8.22 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 9.07 (s, 1H)。

实例 137

1-乙基-5-[(4-甲基吡啶-3-基)氨基]-6-酮基-3-苯基-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸(异丁酰基氧基)甲酯

按照实例 71 的程序，自制备 29 的标题化合物与异丁酸氯基甲酯获得，产物为固体(38%)。

熔点：162.3-163.1℃

δ (DMSO- d_6) : 0.95 (d, 6H), 1.33 (t, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.32 (五重峰, 1H), 4.16 (q, 2H), 4.68 (s, 2H), 7.25-7.36 (m, 6H), 8.21 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 9.05 (s, 1H)。

实例 138

1-乙基-5-[(4-甲基吡啶-3-基)氨基]-6-酮基-3-苯基-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸[(异丙氧羰基)氧基]甲酯

按照实例 71 的程序，自制备 29 的标题化合物与碳酸氯基甲酯异丙酯获得，产物为固体(20%)。

熔点：145.6-147.0℃

δ (DMSO- d_6) : 1.21 (d, 6H), 1.33 (t, 2H), 2.22 (s, 3H), 4.18 (q, 2H), 4.70 (m, 3H), 7.25-7.37 (m, 6H), 8.22 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 9.08 (s, 1H)。

实例 139

1-乙基-5-[(4-甲基吡啶-3-基)氨基]-6-酮基-3-苯基-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸{[(1-乙基丙氧基)羰基]氧基}甲酯

按照实例 71 的程序，自制备 29 的标题化合物与碳酸氯基甲酯 1-乙基

-丙酯获得, 产物为固体(9%)。

熔点: 123.7-124.3℃

δ (DMSO- d_6) : 0.81 (t, 6H), 1.33 (t, 3H), 1.55 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 4.18 (q, 2H), 4.46 (m, 1H), 4.72 (s, 1H), 7.26-7.37 (m, 6H), 8.23 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 9.09 (s, 1H)。

实例 140

1-乙基-5-[(4-甲基吡啶-3-基)氨基]-6-酮基-3-苯基-1,6-二氢嗪
-4-羧酸(丁酰基氧基)甲酯

按照实例 71 的程序, 自制备 29 的标题化合物与丁酸氯基甲酯获得, 产物为固体(10%)。

熔点: 117.1-117.9℃

LRMS: m/Z 451 (M+1)+。

滞留时间: 16 分钟。

实例 141

1-乙基-5-[(4-甲基吡啶-3-基)氨基]-6-酮基-3-苯基-1,6-二氢嗪
-4-羧酸(丙酰氧基)甲酯

按照实例 71 的程序, 自制备 29 的标题化合物与丙酸氯基甲酯获得, 产物为固体(44%)。

熔点: 163.1-164.2℃ δ (DMSO- d_6) : 0.92 (t, 3H), 1.34 (t, 3H), 2.21 (q, 2H), 2.22 (s, 3H), 4.18 (q, 2H), 4.71 (s, 2H), 7.26-7.37 (m, 6H), 8.22 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 9.05 (s, 1H)。

实例 142

1-乙基-5-[(4-甲基吡啶-3-基)氨基]-6-酮基-3-苯基-1,6-二氢嗪
-4-羧酸(5-甲基-2-酮基-1,3-二氧环戊烯-4-基)甲酯

按照实例 71 的程序, 自制备 29 的标题化合物与 4-氯基甲基-5-甲基-
-[1,3]二氧环戊烯-2-酮获得, 产物为固体(82%)。

熔点: 197.3-198.1℃

LRMS: m/Z 463 ($M+1$)⁺。

滞留时间: 14 分钟。

实例 143

1-乙基-5-(异喹啉-4-基氨基)-6-酮基-3-苯基-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 1-[[(1-乙基丙氧基) 羰基] 氧基] 乙酯

按照实例 17 的实验程序, 自制备 30 的标题产物与碳酸 1-氯-乙酯 1-乙基-丙酯获得, 产物为固体 (27%)。

熔点: 126.8-127.3℃

δ (DMSO- d_6): 0.41 (d, 3H), 0.67 (t, 3H), 0.75 (t, 3H), 1.38 (t, 3H), 1.47 (m, 4H), 4.25 (m, 2H), 4.30 (m, 1H), 5.22 (q, 1H), 7.32 (m, 5H), 7.74 (t, 1H), 7.82 (t, 1H), 8.00 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.29 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 9.39 (s, 1H)。

实例 144

1-乙基-5-(异喹啉-4-基氨基)-6-酮基-3-苯基-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 (丁酰基氧基) 甲酯

按照实例 17 的实验程序, 自制备 30 的标题产物与丁酸氯基甲酯获得, 产物为固体 (38%)。

LRMS: m/Z 487 ($M+1$)⁺。

滞留时间: 17 分钟。

δ (CDCl₃): 0.85 (t, 3H), 1.44 (m, 5H), 1.99 (t, 3H), 4.38 (q, 2H), 4.62 (s, 1H), 7.33 (m, 6H), 7.71 (t, 1H), 7.82 (t, 1H), 8.06 (m, 2H), 8.39 (s, 1H), 9.18 (s, 1H)。

实例 145

1-乙基-5-(异喹啉-4-基氨基)-6-酮基-3-苯基-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 (异丁酰基氧基) 甲酯

按照实例 17 的实验程序,自制备 30 的标题产物与异丁酸氯基甲酯获得,产物为固体(36%)。使用聚合物(Polimer)承载的二异丙基乙胺作为碱,代替二异丙基乙胺。

LRMS: m/z 487 (M+1)+。

滞留时间: 17 分钟。

δ (CDCl₃): 0.97 (d, 6H), 1.49 (t, 3H), 2.24 (m, 1H), 4.36 (q, 2H), 4.59 (s, 2H), 7.33 (m, 6H), 7.73 (t, 1H), 7.83 (t, 1H), 8.07 (m, 2H), 8.40 (s, 1H), 9.19 (s, 1H)。

实例 146

1-乙基-5-(异喹啉-4-基氨基)-6-酮基-3-苯基-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸(5-甲基-2-酮基-1,3-二氧环戊烯-4-基)甲酯

按照实例 17 的实验程序,自制备 30 的标题产物与 4-氯基甲基-5-甲基-[1,3]二氧环戊烯-2-酮获得,产物为固体(59%)。

熔点: 205.5-203.2℃

δ (DMSO-d₆): 1.38 (t, 3H), 1.70 (s, 3H), 3.69 (s, 2H), 4.22 (q, 2H), 7.19 (m, 2H), 7.28 (m, 3H), 7.71 (t, 1H), 7.83 (t, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.29 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 9.41 (s, 1H)。

实例 147

1-乙基-5-(异喹啉-4-基氨基)-6-酮基-3-苯基-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸{[(环己基氧基)羰基]氧基}甲酯

按照实例 17 的实验程序,自制备 30 的标题产物与碳酸氯基甲酯环己酯获得,产物为固体(59%)。使用聚合物承载的二异丙基乙胺作为碱。

熔点: 133.0-133.4℃

δ (DMSO-d₆): 1.20-1.40 (m, 9H), 1.62 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 4.22 (m, 4H), 4.37 (m, 1H), 7.20-7.35 (m, 5H), 7.40 (t, 1H), 7.83 (t, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 9.45 (s, 1H)。

实例 148

1-乙基-5-(异喹啉-4-基氨基)-6-酮基-3-苯基-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸[(异丙氧羰基)氧基]甲酯

按照实例 17 的实验程序,自制备 30 的标题产物与碳酸氯基甲酯异丙酯获得,产物为固体(94%)。使用聚合体承载的二异丙基乙胺作为碱。

熔点: 132.0-133.0℃

δ (DMSO- d_6) : 1.17 (d, 6H), 1.38 (t, 3H), 4.25 (m, 4H), 4.61 (m, 1H), 7.21-7.36 (m, 5H), 7.74 (t, 1H), 7.84 (t, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.31 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 9.46 (s, 1H)。

实例 149

1-乙基-5-(异喹啉-4-基氨基)-6-酮基-3-苯基-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸{[(1-乙基丙氧基)羰基]氧基}甲酯

按照实例 17 的实验程序,自制备 30 的标题产物与碳酸氯基甲酯 1-乙基-丙酯获得,产物为固体(22%)。使用聚合体承载的二异丙基乙胺作为碱。

熔点: 109.6-110.7℃

δ (DMSO- d_6) : 0.77 (t, 6H), 1.38 (t, 3H), 1.48 (m, 4H), 4.22 (m, 4H), 4.35 (m, 1H), 7.21-7.33 (m, 5H), 7.72 (t, 1H), 7.84 (t, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 9.45 (s, 1H)。

实例 150

1-乙基-5-(异喹啉-4-基氨基)-6-酮基-3-苯基-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 2-甲氧基-2-酮基乙酯

按照实例 17 的实验程序,自制备 30 的标题产物与氯-醋酸甲酯获得,产物为固体(10%)。使用聚合体承载的二异丙基乙胺作为碱。

熔点: 175.0-176.2℃

δ (DMSO- d_6) : 1.40 (t, 3H), 3.05 (s, 2H), 3.42 (s, 3H), 4.23 (m, 2H), 7.33 (m, 5H), 7.74 (t, 1H), 7.81 (t, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.27 (s,

1H), 9.22 (s, 1H), 9.41 (s, 1H)。

实例 151

1-乙基-5-(异喹啉-4-基氨基)-6-酮基-3-苯基-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸(乙酰氧基)甲酯

按照实例 17 的实验程序,自制备 30 的标题产物与醋酸溴基甲酯获得,产物为固体(13%)。使用聚合体承载的二异丙基乙胺作为碱,代替碳酸钾。

熔点: 133.5-134.4℃

δ (DMSO- d_6): 1.38 (t, 3H), 1.76 (s, 3H), 3.05 (s, 2H), 4.25 (m, 4H), 7.23 (m, 2H), 7.33 (m, 3H), 7.75 (t, 1H), 7.83 (t, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 9.44 (s, 1H)。

实例 152

1-乙基-5-(异喹啉-4-基氨基)-6-酮基-3-苯基-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸(丙酰氧基)甲酯

按照实例 17 的实验程序,自制备 30 的标题产物与丙酸氯基甲酯获得,产物为固体(54%)。使用聚合体承载的二异丙基乙胺作为碱。

熔点: 122.7-123.4℃

δ (DMSO- d_6): 0.85 (t, 3H), 1.37 (t, 3H), 2.02 (q, 2H), 4.25 (m, 4H), 7.22 (m, 2H), 7.33 (m, 3H), 7.74 (t, 1H), 7.84 (t, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 9.44 (s, 1H)。

实例 153

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸(异丁酰基氧基)甲酯

按照实例 17 的实验程序,自制备 28 的标题产物与异丁酸氯基甲酯获得,产物为固体(8%)。

LRMS: m/Z 437 (M+1)+。

滞留时间: 16 分钟。

实例 154

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸[(异丙氧羰基)氧基]甲酯

按照实例 17 的实验程序,自制备 28 的标题产物与碳酸氯基甲酯异丙酯获得,产物为固体(16%)。

LRMS: m/Z 453 (M+1)+。

滞留时间: 16 分钟。

δ (DMSO- d_6) : 1.22 (d, 6H), 1.34 (t, 3H), 4.18 (q, 2H), 4.70 (m, 1H), 4.86 (s, 2H), 7.35 (m, 7H), 8.37 (m, 2H), 9.37 (s, 1H)。

实例 155

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸[(2,2-二甲基丁酰基)氧基]甲酯

按照实例 17 的实验程序,自制备 28 的标题产物与 2,2-二甲基-丁酸氯基甲酯获得,产物为固体(27%)。

LRMS: m/Z 493 (M+1)+。

滞留时间: 17 分钟。

δ (DMSO- d_6) : 0.67 (t, 3H), 0.98 (s, 6H), 1.34 (m, 5H), 4.18 (m, 2H), 4.81 (s, 2H), 7.32 (m, 6H), 7.45 (m, 2H), 8.39 (s, 1H), 9.38 (s, 1H)

实例 156

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸{[(环己基氧基)羰基]氧基}甲酯

按照实例 17 的实验程序,自制备 28 的标题产物与碳酸氯基甲酯环己酯获得,产物为固体(9%)。

LRMS: m/Z 493 (M+1)+。

滞留时间: 17 分钟。

δ (DMSO- d_6) : 1.34 (m, 9H), 1.64 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 4.18 (q, 2H),

4.48 (m, 1H), 4.86 (s, 2H), 7.32 (m, 6H), 7.50 (m, 1H), 8.36 (m, 2H), 9.37 (s, 1H)。

实例 157

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗪-4-羧酸
[[(1-乙基丙氧基)羰基]氧基]甲酯

按照实例 17 的实验程序, 自制备 28 的标题产物与碳酸氯基甲酯 1-乙基-丙酯获得, 产物为固体 (33%)。

LRMS: m/Z 481 (M+1)+。

滞留时间: 17 分钟。

δ (DMSO- d_6) : 0.82 (t, 6H), 1.34 (t, 3H), 1.55 (m, 4H), 4.18 (q, 2H), 4.45 (m, 1H), 4.85 (s, 2H), 7.34 (m, 6H), 7.51 (m, 1H), 8.37 (m, 2H), 9.38 (s, 1H)。

实例 158

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗪-4-羧酸 [(2-甲基丁酰基)氧基]甲酯

按照实例 17 的实验程序, 自制备 28 的标题产物与 2-甲基-丁酸氯基甲酯获得, 产物为固体 (47%)。

LRMS: m/Z 451 (M+1)+。

滞留时间: 17 分钟。

实例 159

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗪-4-羧酸
[(二丁氧基磷酰基)氧基]甲酯

按照实例 17 的实验程序, 自制备 28 的标题产物与磷酸二丁酯氯基甲酯获得, 产物为固体 (43%)。

LRMS: m/Z 559 (M+1)+。

滞留时间: 18 分钟。

δ (DMSO- d_6) : 0.82 (t, 6H), 1.26 (m, 4H), 1.33 (t, 3H), 1.50 (m, 4H), 3.85 (m, 4H), 4.17 (q, 2H), 4.68 (d, 2H), 7.34 (m, 6H), 7.48 (m, 1H), 8.35 (m, 2H), 9.40 (s, 1H)。

实例 160

1-乙基-3-(4-氟苯基)-6-酮基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗪-4-羧酸{[(1-乙基丙氧基)羰基]氧基}甲酯

按照实例 17 的实验程序,自制备 33 的标题产物与碳酸氯基甲酯 1-乙基-丙酯获得,产物为固体(44%)。

LRMS: m/Z 499 (M+1)+。

滞留时间: 18 分钟。

δ (DMSO- d_6) : 0.82 (t, 6H), 1.34 (t, 3H), 1.54 (m, 4H), 4.18 (q, 2H), 4.43 (m, 1H), 4.89 (s, 2H), 7.15 (m, 2H), 7.34 (m, 3H), 7.50 (m, 1H), 8.36 (m, 2H), 9.40 (s, 1H)。

实例 161

1-乙基-3-(4-氟苯基)-6-酮基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗪-4-羧酸{[(环己基氧基)羰基]氧基}甲酯

按照实例 17 的实验程序,自制备 28 的标题产物与碳酸氯基甲酯环己酯获得,产物为固体(50%)。

LRMS: m/Z 511 (M+1)+。

滞留时间: 18 分钟。

δ (DMSO- d_6) : 1.34 (m, 7H), 1.48 (m, 2H), 1.64 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 4.17 (q, 2H), 4.45 (m, 1H), 4.90 (s, 2H), 7.16 (m, 2H), 7.33 (m, 3H), 7.51 (m, 1H), 8.35 (m, 2H), 9.40 (s, 1H)。

实例 162

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗪-4-羧酸氯基甲酯

在制备 28 的标题化合物(672 毫克, 2 毫摩尔)、硫酸氢四丁基铵(68 毫克, 0.2 毫摩尔)及碳酸氢钠(672 毫克, 8 毫摩尔)在 15 毫升水与 15 毫升二氯甲烷中的溶液内, 在 0℃下, 添加氯基硫酸氯基甲酯(247 微升, 2, 4 毫摩尔)。将混合物在 0℃下搅拌 30 分钟, 并在室温下搅拌 5 小时。分离有机层, 以水、盐水洗涤, 并以无水硫酸钠脱水干燥。在减压下移除溶剂, 获得 650 毫克褐色固体, 由管柱层析使其纯化(CH_2Cl_2), 而得标题化合物, 为黄色固体(520 毫克, 68%产率)。

LRMS (m/z): 385 (M+1)+。

滞留时间: 14 分钟。

δ ($\text{DMSO}-d_6$): 1.35 (t, 3H), 4.18 (q, 2H), 5.01 (s, 2H), 7.28-7.41 (m, 5H), 7.50 (m, 2H), 8.36 (m, 2H), 9.44 (s, 1H)。

实例 163

1-乙基-5-[(4-甲基吡啶-3-基)氨基]-6-酮基-3-苯基-1,6-二氢嗪啉-4-羧酸氯基甲酯

按照实例 162 的程序, 自制备 29 的标题化合物获得, 产物为固体(56%)。

LRMS (m/z): 399 (M+1)+。

滞留时间: 15 分钟 δ ($\text{DMSO}-d_6$): 1.35 (t, 3H), 2.22 (s, 3H), 4.18 (q, 2H), 4.85 (s, 2H), 7.28-7.38 (m, 6H), 8.21 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 9.12 (s, 1H)。

实例 164

1-乙基-5-(异喹啉-4-基氨基)-6-酮基-3-苯基-1,6-二氢嗪啉-4-羧酸氯基甲酯

按照实例 162 的程序, 自制备 30 的标题化合物获得, 产物为固体(64%)。

LRMS (m/z): 435 (M+1)+。

滞留时间: 16 分钟。

δ (DMSO- d_6) : 1.39 (t, 3H), 4.23 (q, 2H), 4.42 (s, 2H), 7.23–7.35 (m, 5H), 7.74 (ddd, 1H), 7.84 (ddd, 1H), 7.96 (dd, 1H), 8.17 (dd, 1H), 8.30 (d, 1H), 9.22 (d, 1H), 9.50 (s, 1H)。

实例 165

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗪啉-4-羧酸碘基甲酯

将实例 162 的标题化合物 (200 毫克, 0.52 毫摩尔) 与碘化钠 (130 毫克, 0.86 毫摩尔) 在 8 毫升丙酮中的溶液, 于室温下搅拌 20 小时。于减压下移除溶剂, 并添加二氯甲烷。将有机层以 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 、水、盐水洗涤, 并以无水硫酸钠脱水干燥。在减压下移除溶剂, 获得 100 毫克黄色产物 (30%)。

LRMS (m/z): 477 (M+1)+。

滞留时间: 16 分钟。

实例 166

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗪啉-4-羧酸氟基甲酯

于实例 14 的标题化合物 (200 毫克, 0.52 毫摩尔) 在 4 毫升丙酮中的溶液内, 分次添加氟化银 (I) (98 毫克, 0.78)。将混合物于室温下搅拌 20 小时。将混合物以 30 毫升醋酸乙酯稀释, 并经过 Zelite[®] 过滤。于减压下移除溶剂。由逆相管柱层析纯化 (Biotage[®] 25M C18 预备的层析管柱, H_2O : AcCN 梯度液, 从 0% AcCN 至 100% AcCN), 获得标题化合物, 产物为固体 (18 毫克, 11% 产率)。

LRMS (m/z): 369 (M+1)+。

滞留时间: 13 分钟。

实例 167-176

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗪啉-4-羧酸 1-[[(1-乙基丙氧基) 羰基] 氧基] 乙酯

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸(5-甲基-2-酮基-1,3-二氧环戊烯-4-基)甲酯

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸([N-[(苄氧基)羰基]-L-异缬草氨酰基]氧基)甲酯

N-(叔-丁氧羰基)-L-白胺酸([1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-基]羰基)氧基)甲酯

吗啉-4-羧酸([1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-基]羰基)氧基)甲酯

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸{[(甲氨基)羰基]氧基}甲酯

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸{[(二甲氨基)羰基]氧基}甲酯

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸(丙酰氧基)甲酯

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸(戊酰基氧基)甲酯

1-乙基-6-酮基-3-苯基-5-(吡啶-3-氨基)-1,6-二氢嗒嗪-4-羧酸 2-酮基-1,3-二氧五元-4-基酯

标题化合物按照实例 17 的程序,自制备 28 的标题化合物与其相应的溴化物或氯化物合成。ESI/MS 数据与 HPLC 滞留时间摘录于表 8 中。

表 8

实例	ESI/MS m/e	滞留时间 (分钟)
167	495	18
168	449	13
169	600	17
170	580	18
171	480	12

172	424	11
173	438	13
174	423	14
175	451	16
176	422	12

实例 177

1-乙基-5-[(1,7-萘啶-5-基氨基)]-6-酮基-3-(3-噻吩基)-1,6-二氢
 嗒嗪-4-羧酸乙酯

按照实例 43 中所述的实验程序,自制备 4 的标题产物与 5-溴-[1,7]
 萘啶获得,产物为固体(48%)。

LRMS: m/Z 416 (M+1)+。

滞留时间*: 9.2 分钟(注:层析方法 B)。

实例 178

1-乙基-5-(1,7-萘啶-5-基氨基)-6-酮基-3-苯基-1,6-二氢嗒嗪-4-
 羧酸 1-[[(环己基氧基)羰基]氧基]乙酯

按照实例 17 的实验程序,自制备 52 的标题产物与碳酸环己酯 1-氯-
 乙酯获得,产物为固体(20%)。

熔点: 111.8-113.7℃。

δ (DMSO- d_6): 0.51 (d, 3H), 1.25-1.39 (m, 9H), 1.62 (m, 2H), 1.75 (m,
 2H), 4.18 (m, 2H), 4.32 (m, 1H), 5.42 (m, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.34 (m, 3H), 7.81
 (m, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 9.08 (m, 1H), 9.26 (1H), 9.49 (s, 1H)。

下述实例说明根据本发明的医药组合物。

组合物实例:组合物实例 1片剂的制备

配方:

本发明化合物	5.0 毫克
乳糖	113.6 毫克
微晶性纤维素	28.4 毫克
轻质硅酸酐	1.5 毫克
硬脂酸镁	1.5 毫克

使用混合器,将 15 克本发明化合物与 340.8 克乳糖及 85.2 克微晶性纤维素混合。使用辊压实器使混合物接受压缩模制,而得经压缩的薄片状物质。将此经压缩的薄片状物质使用击锤磨机粉碎,并使已粉碎的物质经过 20 网目筛网。将 4.5 克部份的轻质硅酸酐与 4.5 克硬脂酸镁添加至经筛滤的物质中,并混合。使已混合的产物接受装有 7.5 毫米直径孔模/冲模系统的制錠机,从而获得 3,000 个片剂,各具有 150 毫克的重量。

组合物实例 2**涂层片剂的制备****配方:**

本发明化合物	5.0 毫克
乳糖	95.2 毫克
玉米淀粉	40.8 毫克
聚乙烷基四氢吡咯酮 K25	7.5 毫克
硬脂酸镁	1.5 毫克
羟丙基纤维素	2.3 毫克
聚乙二醇 6000	0.4 毫克
二氧化钛	1.1 毫克
纯化滑石	0.7 毫克

使用流体化床造粒机,将 15 克本发明化合物与 285.6 克乳糖及 122.4 克玉米淀粉混合。另外,使 22.5 克聚乙烷基四氢吡咯酮溶于 127.5 克水中,以制备黏结溶液。使用流体化床造粒机,将黏结溶液喷涂于上述混合物上,以获得颗粒。将 4.5 克部份的硬脂酸镁添加至所获得的颗粒中,并

混合。使所获得的混合物接受装有 6.5 毫米直径孔模/冲模双凹系统的制锭机，从而获得 3,000 个片剂，各具有 150 毫克重量。

经由使 6.9 克羟丙甲基纤维素 2910、1.2 克聚乙二醇 6000、3.3 克二氧化钛及 2.1 克经纯化的滑石悬浮于 72.6 克水中，分别地制备涂覆溶液。使用重覆 (High Coated)，将上述制成的 3,000 个片剂以涂覆溶液涂覆，获得薄膜涂覆的片剂，各具有 154.5 毫克重量。

组合物实例 3

胶囊的制备

配方：

本发明化合物	5.0 毫克
乳糖单水合物	200 毫克
胶态二氧化硅	2 毫克
玉米淀粉	20 毫克
硬脂酸镁	4 毫克

将 25 克活性化合物、1 公斤乳糖单水合物、10 克胶态二氧化硅、100 克玉米淀粉及 20 克硬脂酸镁混合。使混合物经过 60 网目筛网，然后，填入 5,000 个明胶胶囊中。

组合物实例 4

乳膏的制备

配方：

本发明化合物	1%
鲸蜡醇	3%
硬脂基醇	4%
单硬脂酸甘油酯	4%
单硬脂酸山梨聚糖酯	0.8%
单硬脂酸山梨聚糖酯 POE	0.8%
液体凡士林	5%

对羟基苯甲酸甲酯	0.18%
对羟基苯甲酸丙酯	0.02%
甘油	15%
纯水 csp.	100%

使用常用方法，以上文所列示的成份制备油包水型乳化液乳膏。