

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷

C07D241/04

A61K 31/495

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 94105810.7

[45]授权公告日 2000 年 2 月 23 日

[11]授权公告号 CN 1049654C

[22]申请日 1994.5.13 [24]续证日 1999.11.27

[21]申请号 94105810.7

[30]优先权

[32]1993.5.14 [33]JP [31]112771/1993

[73]专利权人 第一制药株式会社

地址 日本东京

[72]发明人 山本健二郎 长谷川敦 窪田秀树

安藤正裕 山口等

[56]参考文献

EP0046572 1982. 3. 3 CO7D239/94

EP0126480 1984. 11. 28 CO7D401/06

US3362956 1998. 1. 9 -

WO94/07875 1994. 4. 14 CO7D295/08

审查员 李虹奇

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

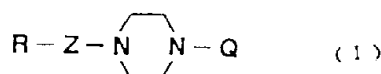
代理人 谭明胜 王景朝

权利要求书 4 页 说明书 117 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 哌嗪衍生物及含其的药物组合物和用途

[57]摘要

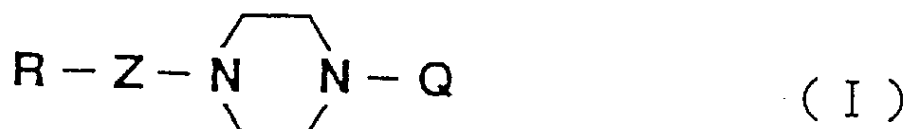
式(I)化合物或其盐具有调钙蛋白抑制活性并可用作因调钙蛋白过度活化引起的循环器官或大脑区域疾病的治疗剂。式(I)中Q为芳基,杂环基,二芳基甲基,芳烷基,烷基或环烷基,其中涉及的芳基和杂环基可被一或多个取代基取代;R为含一或两个氮原子的5元被取代芳环或饱和环和6元环构成的被取代双环含氮杂环基或被取代苯基;而Z为亚烷基,亚烯基,亚炔基,羰基,含羰基的亚烷基或草酰基。



ISSN 1000-8427 4

权 利 要 求 书

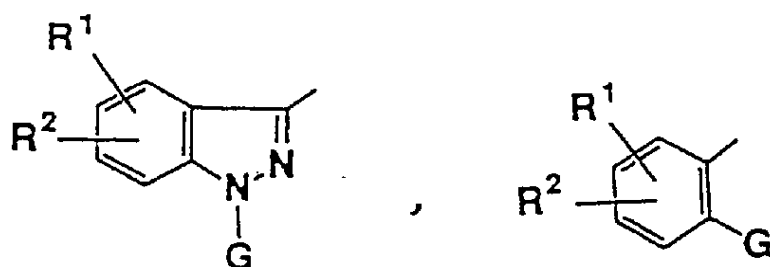
1. 式(I)化合物或其盐:



其中

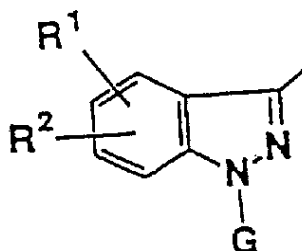
Q 代表: 苯基或萘基; 选自吡啶基、嘧啶基、异喹啉基、呋喃基、苯并呋喃基或二氢苯并呋喃基的杂环基; 二苯甲基、苄基或含有 3-8 个碳原子的环烷基; 上述的苯基、萘基、杂环基及二苯甲基和苄基的芳基部分可被一个或多个下述的取代基取代: 1-6 碳烷基、1-6 碳烷氧基、三氟甲基、二(1-6 碳)烷基氨基、卤素、氰基和亚乙二氧基;

R 代表下式的基团:



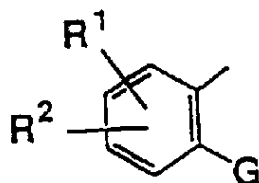
其中 R^1 和 R^2 独立地代表 1-6 碳烷氧基或亚甲二氧基；和 G 选自含 3-6 碳环烷基、取代或未取代的苯基、苯基部分被取代或未被取代的苯甲酰基、苯基部分被取代或未被取代的苄基羰基、苯基部分被取代或未被取代的 α -羟基苄基；取代或未取代的吡咯基，其中当氮原子作为杂原子存在时，该氮原子具有一个氢原子或 1-6 碳烷基或者它是与 R 键接的部位；由取代或未取代的噻吩基和 1-3 碳亚烷基构成的杂环基取代的烷基；由取代或未取代的咪唑基和 1-3 碳亚烷基构成的杂环基取代的烷基；由取代或未取代的吡啶基和 1-3 碳亚烷基构成的杂环基取代的烷基；2-7 碳烷酰基氨基；由吗啉代和 1-3 碳亚烷基构成的吗啉代烷基；烷基部分含 1-6 个碳原子的 1-烷基吡啶-2-基，其中该吡啶部分可以进一步被取代；由取代或未取代的苯基和 1-6 碳亚烷基构成的苯烷基；和氢原子；其中当 G 有取代基时，所述取代基选自 1-6 碳烷基、1-6 碳烷氧基、1-6 碳烷硫基、1-6 碳烷磺酰基、卤素和亚甲二氧基；和 Z 代表 1-3 碳亚烷基、2-4 碳亚烯基、含有一个羟基的 1-3 碳亚烷基、或在碳链的一端或中间含有一个羰基的亚烷基。

2. 如权利要求 1 所述的化合物，其中取代基 R 具有下式结构：



其中 R^1 、 R^2 和 G 的定义同权利要求 1 中定义。

00-00



4.如权利要求 1、2 或 3 所述的化合物，其中取代基 Q 为苯基，基在其与哌嗪环的连接位置的间位带有至少一个取代基。

5.如权利要求4所述的化合物,其中所述苯基上的间位取代基为卤原子。

6.如权利要求5所述的化合物, 其中Q为2-甲基-3-氯苯基。

7.如权利要求 1、2 或 3 所述的化合物, 其中 Z 为 2-3 碳亚烷基。

8.如权利要求7所述的化合物, 其中Z为2-碳亚烷基。

9.如权利要求1、2或3所述的化合物,其中R是5,6-二甲氧基-1H-吡唑基。

10.如权利要求 1、2 或 3 所述的化合物，其中取代基 R 是 5,6-亚甲二氧基-1H-吡啶基。

11. 如权利要求 1、2 或 3 所述的化合物, 其中 R 上的取代基 G 选自 3, 4-二甲氧基苄基、4-咪唑基甲基、2-吡啶基甲基、3-吡啶基甲基和 4-吡啶基甲基。

12.如权利要求 1、2 或 3 所述的化合物, 其中取代基 R 含有 2-取代-4, 5-二甲氧基苯基部分。

13.如权利要求 1、2 或 3 所述的化合物, 其中取代基 R 含有 2-取代-4,5-亚甲二氧基苯基部分。

14.一种药物组合物，含有权利要求 1-13 任一权利要求的化合物或其可药用盐及可药用载体。

15.权利要求 1-13 任一权利要求的化合物或其可药用盐在制备治疗由调钙蛋白过度活化引起的循环器官或大脑区域的各种疾病的药物中的用途。

说明书

哌嗪衍生物及含其的药物组合物和用途

本发明涉及可作为循环器官和大脑区域疾病治疗剂的哌嗪衍生物或其盐。

如U S 3 3 6 2 9 5 6所述,某些哌嗪衍生物对中枢神经系统具有活性如显示出抗焦虑活性和抗惊厥活性。Arzneim.-Forsch.,Vol. 3 7 (4), p p . 4 9 8 ~ 5 0 2 (1 9 8 7)也报导了某些哌嗪衍生物具有调钙蛋白抑制活性。

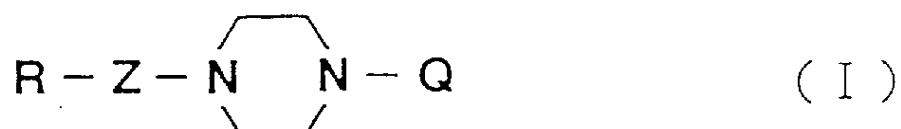
本发明式(I)哌嗪衍生物为新化合物,其生理活性还未见报导。

近年来,循环器官或大脑区域的疾病如高血压、心机能不全、心绞痛、卒中、大脑梗塞形成、阿耳茨海默氏病和帕金森氏病正不断增长并已开发了各种预防和治疗这些疾病的药物。另一方面,已发现具有调钙蛋白抑制活性的化合物并且其中的一些化合物已显示出抗高血压活性和血管舒张活性。

本发明目的是提出可用作循环器官或大脑区域的各种疾病,尤其是调钙蛋白过度活化引起的各种疾病治疗剂的化合物。

本发明人经过深入研究后成功地制得了下式(I)新哌嗪衍生物及其盐并已确认这些化合物具有调钙蛋白抑制活性,抗低氧活性和对沙鼠属海马(*Meriones shawi*)的延迟神经元死亡的抑制活性以及改进的抗大脑水肿活性。也就是说,本发明人已阐述式(I)化合物不仅具有调钙蛋白抑制活性,而且具有很强的大脑保护活性。

本发明因此涉及式 (I) 化合物或其盐：



其中 Q 代表

芳基，

杂环基，

二芳基甲基，

由芳基和 1 ~ 6 碳亚烷基构成的芳烷基，

1 ~ 8 碳烷基，

或 3 ~ 8 碳环烷基，

其中芳基、杂环基以及二芳基烷基和芳烷基中的芳基部分可被一或多个取代基取代，这些取代基选自：

1 ~ 6 碳烷基，

1 ~ 6 碳烷氧基，

三氟甲基，

2，2，2-三氟乙基，

三氟甲氧基，

2，2，2-三氟乙氧基，

1 ~ 6 碳烷硫基，

1 ~ 6 碳烷基亚磺酰基，

1 ~ 6 碳烷基磺酰基，

由 1 ~ 6 碳烷基和羰基构成的烷酰基，

2 ~ 7 碳烷酰氧基，
2 ~ 7 碳烷酰氨基，
氨基，
烷基中有 1 ~ 6 碳的单烷基氨基，
每一烷基中有 1 ~ 6 碳的二烷基氨基，
羟基，
卤原子，
2 ~ 6 碳全氟烷基，
氰基，
硝基，
羧基，
由 1 ~ 6 碳烷氧基和羧基构成的烷氧羧基，
四唑基，
氮磺酰基，
亚甲二氧基，
亚乙二氧基，
吗啉代磺酰基，
哌嗪基磺酰基，
烷基中有 1 ~ 6 碳的 4 - 烷基哌嗪基磺酰基，
每一烷基中有 1 ~ 6 碳的 4 - 二烷基氨基哌啶子基，
烷基中有 1 ~ 6 碳的 4 - 单烷基氨基哌啶子基，
和 4 - 氨基哌啶子基；

R 代表

双环含氮杂环基，

或苯基，

其中含氮杂环基由 6 元环和 5 元环构成，

5 元环中存在一或两个氮原子，

5 元含氮环可为芳环或饱和环，

含氮饱和环可含酮基，

并且苯基或双环杂环基中的 5 元环可被取代基 G 取代，该取代基选自：

1 ~ 6 碳烷基，

被取代或未被取代的苯基，

苯基被取代或未被取代的苯甲酰基，

苯基被取代或未被取代的苄基羰基，

苯基被取代或未被取代的苯甲酰基甲基，

苯基被取代或未被取代的 α -羟基苄基，

含氮原子、氧原子或硫原子作为一个杂原子的被取代或未被取代的 5 元芳族杂环基（其中在氮原子作为杂原子存在时，该原子带有氢原子或 1 ~ 6 碳烷基，或为与双环含氮杂环基或苯基键合的位置），

含一个氮原子并且作为第二杂原子含有氮原子、氧原子或硫原子的被取代或未被取代的 5 元芳族杂环基（其中氮原子作为第二杂原子存在时，该杂原子带有氢原子或 1 ~ 6 碳烷基，或为与双环含氮杂环基或苯基键合的位置），

含两个氮原子并且作为第三杂原子含有氮原子、氧原子或硫原子的被取代或未被取代的 5 元芳族杂环基（其中氮原子作为第三杂原子存在时，该杂原子带有氢原子或 1 ~ 6 碳

烷基，或为与双环含氮杂环基或苯基键合的位置），
含有一或两个氮原子的被取代或未被取代的 6 元芳族杂环基，
由含氮原子、氧原子或硫原子作为一个杂原子的被取代或未被取代的 5 元芳族杂环基和 1 ~ 3 碳亚烷基构成的杂环基取代的烷基（杂环基中氮原子作为杂原子时，该杂原子带有氢原子或 1 ~ 6 碳烷基），
由含一个氮原子并且作为第二杂原子含有氮原子、氧原子或硫原子的被取代或未被取代的 5 元芳族杂环基和 1 ~ 3 碳亚烷基构成的杂环基取代的烷基（杂环基中氮原子作为第二杂原子时，该杂原子带有氢原子或 1 ~ 6 碳烷基，或为与亚烷基键合的位置），
由含两个氮原子并且作为第三杂原子含有氮原子、氧原子或硫原子的被取代或未被取代的 5 元芳族杂环基和 1 ~ 3 碳亚烷基构成的杂环基取代的烷基（杂环基中氮原子作为第三杂原子存在时，该杂原子带有氢原子或 1 ~ 6 碳烷基，或为与亚烷基键合的位置），
由含有一或两个氮原子的被取代或未被取代的 6 元芳族杂环基和 1 ~ 3 碳亚烷基构成的杂环基取代的烷基，
由带有一个羟基的 2 ~ 3 碳亚烷基和被取代或未被取代的苯基构成的苯基羟烷基，
苯基可被取代的 2 - 苯基乙烯基，
四唑基，
吗啉代，
2 ~ 7 碳烷酰氨基，

由四唑基和 1 ~ 3 碳亚烷基构成并且亚烷基与四唑基的碳原子或氮原子键合的四唑基烷基，
 由吗啉代和 1 ~ 3 碳亚烷基构成的吗啉代烷基，
 烷氧基中有 1 ~ 6 碳的 4 - 烷氧羰基环己基，
 烷氧基中有 1 ~ 6 碳的烷氧羰基，
 由 1 ~ 6 碳烷氧基和 1 ~ 3 碳亚烷基构成的烷氧羰基烷基，
 烷基中有 1 ~ 6 碳并且吡啶可另外被取代的 1 - 烷基吡啶 - 2 - 基，
 被取代或未被取代的吡咯烷酮 - 1 - 基，
 2 - 胍基噻唑基，
 由 2 - 胍基噻唑基和 1 ~ 3 碳亚烷基构成的 (2 - 胍基噻唑基) 烷基，
 被取代或未被取代的 1, 4 - 二氢吡啶基，
 由烷基中有 1 ~ 6 碳的 4 - 烷基哌嗪和 1 ~ 6 碳亚烷基构成的 4 - 烷基哌嗪基烷基，
 由 4 - (吗啉代磺酰基) 苯基和 1 ~ 6 碳亚烷基构成的 [4 - (吗啉代磺酰基) 苯基] 烷基，
 由 4 - (哌嗪基磺酰基) 苯基和 1 ~ 6 碳亚烷基构成的 [4 - (哌嗪基磺酰基) 苯基] 烷基，
 由 4 - (4 - 烷基哌嗪基磺酰基) 苯基和 1 ~ 6 碳亚烷基构成的 [4 - (4 - 烷基哌嗪基磺酰基) 苯基] 烷基，其中哌嗪基上的烷基为 1 ~ 6 碳烷基，
 由 1 ~ 6 碳烷氧基和羰基及 1 ~ 6 碳亚烷基构成的烷氧羰基烷基，

由羧基和 1 ~ 6 碳亚烷基构成的羧基烷基，

由 4 位上带有 4 - 二烷基氨基哌啶子基的苯基和 1 ~ 6 碳亚烷基构成的 [4 - (4 - 二烷基氨基哌啶子基) 苯基] 烷基，其中二烷基氨基中的每一烷基独立地代表 1 ~ 6 碳烷基，

由 4 位上带有 4 - 单烷基氨基哌啶子基的苯基和 1 ~ 6 碳亚烷基构成的 [4 - (4 - 单烷基氨基哌啶子基) 苯基] 烷基，其中单烷基氨基中的烷基为 1 ~ 6 碳烷基，

由 4 位上带有 4 - 氨基哌啶子基的苯基和 1 ~ 6 碳亚烷基构成的 [4 - (4 - 氨基哌啶子基) 苯基] 烷基，

由 4 - 二烷基氨基哌啶子基和 1 ~ 6 碳亚烷基构成的 (4 - 二烷基氨基哌啶子基) 烷基，其中二烷基氨基中的每一烷基独立地代表 1 ~ 6 碳烷基，

由烷基氨基中烷基有 1 ~ 6 碳的 4 - 烷基氨基哌啶子基和 1 ~ 6 碳亚烷基构成的 (4 - 烷基氨基哌啶子基) 烷基，

由 4 - 氨基哌啶子基和 1 ~ 6 碳亚烷基构成的 (4 - 氨基哌啶子基) 烷基，

由被取代或未被取代的苯基和 1 ~ 6 碳亚烷基构成的苯基烷基，

和氢原子，

其中在取代基 G 本身带有取代基的情况下，其取代基选自：

1 ~ 6 碳烷基，

1 ~ 6 碳烷氧基，

三氟甲基，

2, 2, 2-三氟乙基,
三氟甲氧基,
2, 2, 2-三氟乙氧基,
1~6 碳烷硫基,
1~6 碳烷基亚磺酰基,
1~6 碳烷基磺酰基,
由 1~6 碳烷基和羰基构成的烷酰基,
2~7 碳烷酰氧基,
2~7 碳烷酰氨基,
氨基,
烷基中有 1~6 碳的单烷基氨基,
每一烷基中有 1~6 碳的二烷基氨基,
羟基,
卤原子,
2~6 碳全氟烷基,
氰基,
硝基,
羧基,
由 1~6 碳烷氧基和羰基构成的烷氧羰基,
四唑基,
氮磺酰基,
亚甲二氧基,
亚乙二氧基,
吗啉代磺酰基,

哌嗪基磺酰基，

烷基中有 1 ~ 6 碳的 4 - 烷基哌嗪基磺酰基，

每一烷基中有 1 ~ 6 碳的 4 - 二烷基氨基哌啶子基，

烷基中有 1 ~ 6 碳的 4 - 单烷基氨基哌啶子基，

和 4 - 氨基哌啶子基；

而 Z 代表

1 ~ 3 碳亚烷基，

2 ~ 4 碳亚烯基，

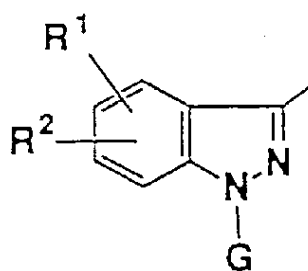
带有一个羟基的 1 ~ 3 碳亚烷基，

羰基，

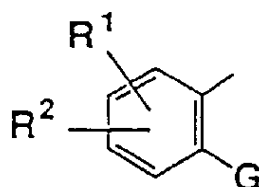
在一端或在碳链中部含有羰基的亚烷基，

或草酰基。

本发明还涉及式 (I) 中取代基 R 具有下式结构的化合物：



或



其中 G 如上述，而 R¹ 和 R² 独立地代表：

1 ~ 6 碳烷基，
1 ~ 6 碳烷氧基，
三氟甲基，
2，2，2 - 三氟乙基，
三氟甲氧基，
2，2，2 - 三氟乙氧基，
1 ~ 6 碳烷硫基，
1 ~ 6 碳烷基亚磺酰基，
1 ~ 6 碳烷基磺酰基，
由 1 ~ 6 碳烷基和羰基构成的烷酰基，
2 ~ 7 碳烷酰氧基，
2 ~ 7 碳烷酰氨基，
氨基，
烷基中有 1 ~ 6 碳的单烷基氨基，
每一烷基中有 1 ~ 6 碳的二烷基氨基，
羟基，
卤原子，
2 ~ 6 碳全氟烷基，
氰基，
硝基，
羧基，
由 1 ~ 6 碳烷氧基和羰基构成的烷氧羰基，
四唑基，
氮磺酰基，

亚甲二氧基，

亚乙二氧基，

吗啉代磺酰基，

哌嗪基磺酰基，

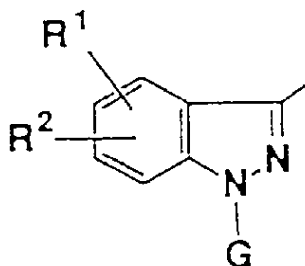
烷基中有 1 ~ 6 碳的 4 - 烷基哌嗪基磺酰基，

每一烷基中有 1 ~ 6 碳的 4 - 二烷基氨基哌啶子基，

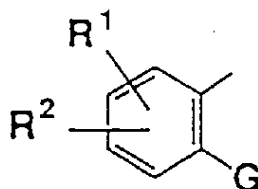
烷基中有 1 ~ 6 碳的 4 - 单烷基氨基哌啶子基，

和 4 - 氨基哌啶子基。

本发明还涉及式 (I) 中取代基 R 具有下式结构的化合物：



本发明还涉及式 (I) 中取代基 R 具有下式结构的化合物：



本发明还涉及式 (I) 中取代基 Q 为苯基的化合物，其中苯基在其与哌嗪环的连接位置的间位带有至少一个取代基。

本发明还涉及式 (I) 化合物，其中作为取代基 Q 的苯基中所述

间位取代基为卤原子。

本发明还涉及式 (I) 中 Q 为 2 - 甲基 - 3 - 氯苯基的化合物。

本发明还涉及式 (I) 中 Z 为 2 或 3 碳亚烷基的化合物。

本发明还涉及式 (I) 中 Z 为 2 碳亚烷基的化合物。

本发明还涉及式 (I) 中取代基 R 带有 5, 6 - 二甲氧基 - 1 H - 吡啶部分的化合物。

本发明还涉及式 (I) 中取代基 R 带有 5, 6 - 亚甲二氧基 - 1 H - 吡啶部分的化合物。

本发明还涉及式 (I) 中 R 上的取代基 G 为选自 3, 4 - 二甲氧基苄基、4 - 咪唑基甲基、2 - 吡啶基甲基、3 - 吡啶基甲基和 4 - 吡啶基甲基的取代基的化合物。

本发明还涉及式 (I) 中取代基 R 带有 2 - 取代的 - 4, 5 - 二甲氧基苯基部分的化合物。

本发明还涉及式 (I) 中取代基 R 带有 2 - 取代的 - 4, 5 - 亚甲二氧基苯基部分的化合物。

本发明还涉及循环系统疾病或大脑区域疾病治疗剂，其中含有式 (I) 新的哌嗪衍生物或其盐，该治疗剂显示出调钙蛋白抑制活性。

式 (I) 化合物的盐一般包括酸加成盐。用于制备式 (I) 化合物的酸加成盐的酸可为有机酸或无机酸，其中包括盐酸、硫酸、硝酸、磷酸、羧酸类（如乙酸、丙酸、乳酸、马来酸和富马酸），以及磺酸类（如甲磺酸、苯磺酸、和甲苯磺酸）。当然，只要成盐的酸对人体无害，式 (I) 化合物就可以酸加成盐的形式给人施用。

在式 (I) 本发明化合物带有酸性取代基的情况下，则该化合物可用有机或无机碱转化成盐。此外，本发明化合物或其盐还可成为水

合物。

本发明化合物由嘧啶环组成，其部分结构由与其一个氮原子键合的Q表示，部分结构由通过由Z表示的连接基与另一氮原子键合的R表示。

部分结构Q为选自(1)芳基，(2)杂芳基，(3)二芳基甲基，(4)烷基中有1~6碳的芳烷基，(5)1~8碳烷基，和(6)3~8碳环烷基的取代基。

芳基(1)为芳族化合物衍生的取代基，如苯基或萘基。尽管上述“芳族化合物”包括杂环芳族化合物，但在本发明中芳烃化合物衍生的取代基尤其优选为芳基。

杂环基(2)为杂环化合物，优选含氮杂环化合物衍生的取代基。尽管上述“含氮杂环化合物”包括芳族杂环化合物、部分饱和杂环化合物、饱和杂环化合物，但杂环基Q优选为芳族含氮杂环化合物如吡咯、咪唑、吡唑、吡啶、哒嗪、嘧啶、吡嗪、喹啉、异喹啉、噌啉、2,3-二氮杂萘、喹唑啉、喹喔啉、1,5-二氮杂萘、吡啶并吡啶、咪唑、咪唑啉、菲啶、菲啶和吡啶衍生的杂环基，其中优选的含氮芳族杂环基为吡啶基、嘧啶基和异喹啉基。

除了含氮杂环基以外，杂环基(2)可为饱和的、部分饱和的或芳族的含氧原子或硫原子的基团。例子为噻吩基、苯并噻吩基、呋喃基、呋喃基、苯并呋喃基、和苯并吡喃基，其中优选苯并呋喃基和二氢苯并呋喃基。

此外，杂环基(2)可为含有两个或多个不同杂原子的杂环基如异噻唑基、异噁唑基或噁唑基。

二芳基甲基(3)为甲基中的两个氢原子均被芳基代替的取代基。

芳基选自上述芳基。最典型的二芳基甲基为二苯基甲基。

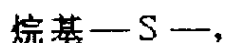
芳烷基 (4) 为 1 ~ 6 碳亚烷基在其一端与上述芳基键合的取代基, 典型的芳烷基包括苯甲基和苯乙基。

1 ~ 8 碳烷基 (5) 可具有直链结构或支链结构。

3 ~ 8 碳环烷基 (6) 包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、和环辛基。

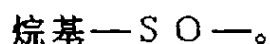
上述作为 Q 的每一个取代基, 尤其是芳基、杂环基、和二芳基甲基中的芳基, 可被一或多个选自以下基团的取代基取代,

1. 可为直链或支链或环状的 1 ~ 6 碳烷基。
2. 烷基可为直链、支链或环状的 1 ~ 6 碳烷氧基。
3. 三氟甲基和 2, 2, 2 - 三氟乙基。
4. 三氟甲氧基和 2, 2, 2 - 三氟乙氧基。
5. 如下所示由 1 ~ 6 碳烷基和硫原子构成的烷硫基:

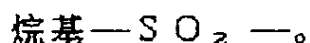


其中烷基可为直链、支链或环状。

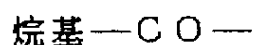
6. 如下所示用一个氧原子氧化硫原子而由上述烷硫基衍生的烷基亚磺酰基:



7. 如下所示用两个氧原子氧化硫原子而由上述烷硫基衍生的烷基磺酰基:



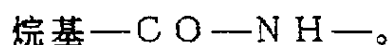
8. 如下所示从脂族羧酸中去除羟基而由脂族羧酸衍生的烷酰基：



9. 如下所示从脂族羧酸的羧基中去除氢原子而由氧和上述烷酰基衍生的烷酰氧基：



10. 如下所示用烷酰基代替氨基中两个氢原子之一而衍生出来的烷酰氨基：



11. 氨基。

12. 用烷基代替氨基中两个氢原子之一而衍生出来的单烷基氨基。

13. 用烷基代替氨基的两个氢原子中每一个而衍生出来的二烷基氨基。

14. 羟基。

15. 卤原子。

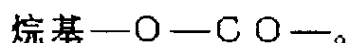
16. 由所有氢原子均被氟原子代替的直链、支链或环状烷基构成的全氟烷基。

17. 氰基。

18. 硝基。

19. 羧基。

20. 如下所示由直链、支链或环状烷基和羰基经氧原子连接起来的烷氧羰基：



21. 四唑基，5元杂环基。

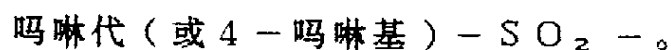
22. 氮磺酰基。

23. 如下所示的亚甲二氧基、亚乙二氧基，和亚丙二氧基：

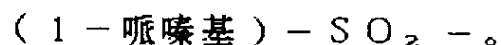


其中 q 为 1、2 或 3，并且两个氧原子各自键合的碳原子（其中 q 为 2 或 3）相互邻近。

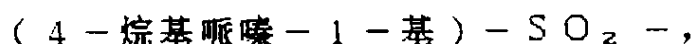
24. 如下所示的吗啉代磺酰基：



25. 如下所示的哌嗪基磺酰基：



26. 如下所示由 4-烷基哌嗪基和磺酰基构成的 4-烷基哌嗪基磺酰基：



其中 4 位上的烷基有 1 ~ 6 碳。

27. 4-二烷基氨基哌啶子基；4 位上带有二烷基氨基的哌啶基，其中二烷基氨基中的每一烷基独立地含有 1 ~ 6 个碳原子。

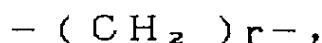
28. 4-单烷基氨基哌啶子基；4 位上带有烷基氨基的哌啶基，其中烷基氨基中的烷基含有 1 ~ 6 个碳原子。

29. 4-氨基哌啶子基；4 位上带有氨基的哌啶基。

在基团 Q 带有两个或多个取代基时，这样的多个取代基可相同或不同。这些取代基可处于 Q 的烷基（或烷基部分）上或环烷基（或环烷基部分）上。

在哌嗪环的另一个氮原子上经连接基团 Z（即（1）1 ~ 3 碳亚烷基，（2）2 ~ 4 碳亚烯基，（3）含 1 ~ 3 个碳原子并带有一个羟基的亚烷基，（4）羰基，（5）含 1 或 2 个碳原子并在碳链端部或中部含一个羰基的亚烷基，或（6）草酰基）键合有部分结构 R（即：（1）双环含氮杂环基或（2）苯基）。

作为 Z 的亚烷基（1）如下式：



其中 r 为 1、2 或 3。

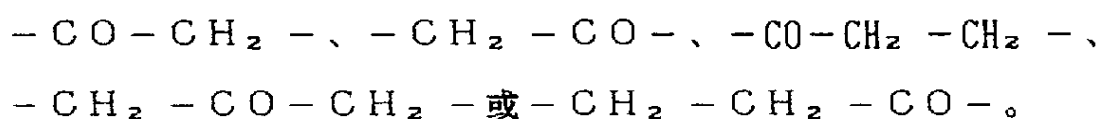
作为 Z 的亚烯基（2）在碳链端部或中部存在一个碳-碳双键。

带有一个羟基的 1 ~ 3 碳亚烷基（3），其羟基与碳链的端部或中部键合。

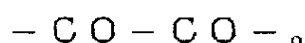
羰基 (4) 结构式为 :



在碳链端部或中部带有一个羰基的亚烷基 (5) 的结构式为 :



草酰基 (6) 的结构式为 :



作为 R 的部分结构为 (1) 双环含氮杂环基或 (2) 苯基。

作为 R 的双环杂环基 (1) 在结构上的特点在于 : (i) 6 元环和 5 元环稠合。(ii) 5 元环上存在一或两个氮原子。(iii) 含氮环可为芳环或饱和环, 和 (iv) 在含氮原子的环为饱和环时, 该环可含有酮基。

具有这些结构特征 (i) 至 (iv) 的双环杂环基包括由吡啶、异吡啶、吡嗪、和苯并 [d] 咪唑衍生的基团。还包括两个稠合环之间有氮原子的基团如由中氮茛、苯并 [a] 吡啶、苯并 [e] 吡啶、苯并 [a] 咪唑和苯并 [e] 咪唑衍生出来的基团。双环含氮杂环基 (1) 与在其 5 元环的氮原子或碳原子上与连接基团 Z 键合。

作为 R 的双环杂环基 (1) 的具体例子为吡啶 - 1 - 基、吡啶 -

2-基、吡啶-3-基、2,3-二氢吡啶-1-基、2,3-二氢吡啶-2-基、2,3-二氢吡啶-3-基、3H-吡啶-2-基、3H-吡啶-3-基、2-氧代吡啶-1-基、2-氧代吡啶-3-基、吡嗪-1-基、吡嗪-3-基、2,3-二氢吡嗪-1-基、2,3-二氢吡嗪-2-基、2,3-二氢吡嗪-3-基、3H-吡嗪-3-基、2,3-二氢-3-氧代吡嗪-1-基、2,3-二氢-3-氧代吡嗪-2-基、异吡啶-1-基、异吡啶-2-基、异吡啶-3-基、1,3-二氢异吡啶-1-基、1,3-二氢异吡啶-2-基、1,3-二氢异吡啶-3-基、1,3-二氢-3-氧代异吡啶-1-基、1,3-二氢-3-氧代异吡啶-2-基、1,3-二氢-1-氧代异吡啶-2-基、1,3-二氢-1-氧代异吡啶-3-基、苯并[d]咪唑-1-基、苯并[d]咪唑-2-基、2,3-二氢苯并[d]咪唑-1-基、2,3-二氢苯并[d]咪唑-2-基、和2,3-二氢-氧代苯并[d]咪唑-1-基。

作为R的双环含氮杂环基(1)或苯基(2)可由一或多个选自以下基团的取代基取代。两个或多个取代基可相同或不同。苯基(2)的取代基优选处于邻近与Z键合的碳原子的碳原子上。双环含氮杂环基(1)的取代基优选处于含氮5元环的氮原子或碳原子上。

1. 1~6碳直链、支链或环状烷基。
2. 被取代或未被取代的苯基。
3. 苯基可被取代的苯甲酰基。
4. 苯基可被取代的苯甲基羰基。
5. 苯基可被取代的苯甲酰甲基。
6. 苯基可被取代的 α -羟基苯甲基。

7. 含氮原子、氧原子或硫原子作为杂原子的被取代或未被取代的 5 元芳族杂环基（其中氮原子作为杂原子存在时，该杂原子带有氢原子或 1～6 碳烷基，或为与双环含氮杂环基（1）或苯基（2）键合的位置）如吡咯基、呋喃基或噻吩基。该取代基可在任何可能的位置与双环含氮杂环基（1）或苯基（2）键合。

8. 含一个氮原子并且作为第二杂原子含有氮原子、氧原子或硫原子的被取代或未被取代的 5 元芳族杂环基（其中氮原子作为第二杂原子存在时，该杂原子带有氢原子或 1～6 碳烷基，或为与双环含氮杂环基（1）或苯基（2）键合的位置）如吡唑基、咪唑基、噻唑基、异噻唑基、草酰基、或异噁唑基。该取代基可在任何可能的位置与双环含氮杂环基（1）或苯基（2）键合。

9. 含两个氮原子并且作为第三杂原子含有氮原子、氧原子或硫原子的被取代或未被取代的 5 元芳族杂环基（其中氮原子作为第三杂原子存在时，该杂原子带有氢原子或 1～6 碳烷基，或为与双环含氮杂环基（1）或苯基（2）键合的位置）如 1, 2, 3-三唑基、1, 2, 4-三唑基、1, 2, 3-噁二唑基、1, 2, 4-噁二唑基、1, 2, 5-噁二唑基、1, 3, 4-噁二唑基、1, 2, 3-噁二唑基、1, 2, 4-噁二唑基、1, 2, 5-噁二唑基、或 1, 3, 4-噁二唑基。该取代基可在任何可能的位置与双环含氮杂环基（1）或苯基（2）键合。

10. 含一或两个氮原子的被取代或未被取代的 6 元芳族杂环基如吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、或吡嗪基。该取代基可在任何可能的位置与双环含氮杂环基（1）或苯基（2）键合。

11. 由含氮原子、氧原子或硫原子作为杂原子的被取代或未被

取代的 5 元芳族杂环基和 1 ~ 3 碳亚烷基构成的杂环基取代的烷基（其中氮原子作为杂原子存在时，该杂原子可带有氢原子或 1 ~ 6 碳烷基）如吡咯基取代的甲基、乙基或丙基，噻吩基取代的甲基、乙基或丙基，或呋喃基取代的甲基、乙基或丙基。亚烷基可与杂环上任何可能的位置键合。

1 2 . 由含一个氮原子作为第一杂原子并且作为第二杂原子含有氮原子、氧原子或硫原子的被取代或未被取代的 5 元芳族杂环基和 1 ~ 3 碳亚烷基构成的杂环基取代的烷基（其中氮原子作为第二杂原子存在时，该杂原子带有氢原子或 1 ~ 6 碳烷基或与亚烷基键合）如吡唑基取代的甲基、乙基或丙基，咪唑基取代的甲基、乙基或丙基，噻唑基取代的甲基、乙基或丙基，或噁唑基取代的甲基、乙基或丙基。亚烷基可与杂环上任何可能的位置键合。

1 3 . 由含两个氮原子作为第一和第二杂原子并且作为第三杂原子含有氮原子、氧原子或硫原子的被取代或未被取代的 5 元芳族杂环基和 1 ~ 3 碳亚烷基构成的杂环基取代的烷基（其中氮原子作为第三杂原子存在时，该杂原子带有氢原子或 1 ~ 6 碳烷基或与亚烷基键合）如 1, 2, 3 - 三唑基取代的甲基、乙基或丙基，1, 2, 4 - 三唑基取代的甲基、乙基和丙基，1, 2, 3 - 噻二唑基取代的甲基、乙基或丙基，1, 2, 4 - 噻二唑基取代的甲基、乙基或丙基，1, 2, 5 - 噻二唑基取代的甲基、乙基或丙基，1, 3, 4 - 噻二唑基取代的甲基、乙基或丙基，1, 2, 3 - 噁二唑基取代的甲基、乙基或丙基，1, 2, 4 - 噁二唑基取代的甲基、乙基或丙基，1, 2, 5 - 噁二唑基取代的甲基、乙基或丙基，或 1, 3, 4 - 噁二唑基取代的甲基、乙基或丙基。亚烷基可与杂环上任何可能的位置键合。

1 4 . 由含一或两个氮原子的被取代或未被取代的 6 元芳族杂环基和 1 ~ 3 碳亚烷基构成的杂环基取代的烷基如吡啶基取代的甲基、乙基或丙基，哒嗪基取代的甲基、乙基或丙基，嘧啶基取代的甲基、乙基或丙基，或吡嗪基取代的甲基、乙基或丙基。亚烷基可与杂环上任何可能的位置键合。

1 5 . 由带一个羟基的 2 ~ 3 碳亚烷基和被取代或未被取代的苯基构成的苯基羟烷基如 1 - 羟基 - 2 - 苯基乙基，2 - 羟基 - 2 - 苯基乙基，1 - 羟基 - 3 - 苯基丙基，2 - 羟基 - 3 - 苯基丙基或 3 - 羟基 - 3 - 苯基丙基。

1 6 . 苯基可被取代的 2 - 苯基乙炔基。

1 7 . 四唑基。

1 8 . 吗啉代。

1 9 . 2 ~ 7 碳烷酰氨基。

2 0 . 由四唑基和 1 ~ 3 碳亚烷基构成并且亚烷基与四唑基中的碳原子或氮原子键合的四唑基烷基如四唑基甲基，四唑基乙基或四唑基丙基，

2 1 . 由吗啉代和 1 ~ 3 碳亚烷基构成的吗啉代烷基如吗啉代甲基，吗啉代乙基或吗啉代丙基。

2 2 . 烷氧基中有 1 ~ 6 碳的 4 - 烷氧羰基环己基，其中烷氧羰基和 1 位上的键可具有反式结构或顺式结构或处于直立位置或平伏位置。

2 3 . 烷氧基中有 1 ~ 6 碳的烷氧羰基。

2 4 . 由烷氧基中有 1 ~ 6 碳的烷氧羰基和 1 ~ 3 碳亚烷基构成的烷氧羰基如烷氧羰基甲基，烷氧羰基乙基或烷氧羰基丙基。

2 5 . 烷基中有 1 ~ 6 碳并且吡啶环可进一步被取代的 1 - 烷基吡啶 - 2 - 基。

2 6 . 氧代位置处于 2 或 3 位并且吡咯烷环可被取代、尤其是被烷基取代的被取代或未被取代的吡咯烷酮 - 1 - 基。

2 7 . 2 - 胍基噻唑基。

2 8 . 由 2 - 胍基噻唑基和 1 ~ 3 碳亚烷基构成的 (2 - 胍基噻唑基) 烷基。

2 9 . 取代基包括烷基和羧基的被取代或未被取代的 1 , 4 - 二氢吡啶基如 2 , 6 - 双 (甲氧羰基) - 3 , 5 - 二甲基 - 1 , 4 - 二氢吡啶基。

3 0 . 由烷基中有 1 ~ 6 碳的 4 - 烷基哌嗪基和 1 ~ 6 碳亚烷基构成的 4 - 烷基哌嗪基烷基, 其例子为: 4 - 甲基哌嗪基甲基, 4 - 乙基哌嗪基甲基, 4 - 丙基哌嗪基甲基, 2 - (4 - 甲基哌嗪基) 乙基, 2 - (4 - 乙基哌嗪基) 乙基和 2 - (4 - 丙基哌嗪基) 乙基等。

3 1 . 由 4 - (吗啉代磺酰基) 苯基和 1 ~ 6 碳亚烷基构成的 4 - (吗啉代磺酰基) 苯基烷基, 其例子为: 4 - (吗啉代磺酰基) 苯基甲基, 2 - [4 - 吗啉代磺酰基) 苯基] 乙基, 3 - [4 - 吗啉代磺酰基) 苯基] 丙基等。

3 2 . 由 4 - (哌嗪基磺酰基) 苯基和 1 ~ 6 碳亚烷基构成的 4 - (哌嗪基磺酰基) 苯基烷基, 其例子为: 4 - (哌嗪基磺酰基) 苯基甲基, 2 - [4 - (哌嗪基磺酰基) 苯基] 乙基, 3 - [4 - (哌嗪基磺酰基) 苯基] 丙基等。

3 3 . 由哌嗪基上的烷基中有 1 ~ 6 碳的 4 - (4 - 烷基哌嗪基磺酰基) 苯基和 1 ~ 6 碳亚烷基构成的 4 - (4 - 烷基哌嗪基磺酰基)

苯基烷基，其例子为：4 - (4 - 甲基哌嗪基磺酰基) 苯基甲基，2 - [4 - (4 - 甲基哌嗪基磺酰基) 苯基] 乙基，3 - [4 - (4 - 甲基哌嗪基磺酰基) 苯基] 丙基等。

3 4 . 由 1 ~ 6 碳烷氧基和羰基及 1 ~ 6 碳亚烷基构成的烷氧羰基烷基，其例子为：甲氧羰基甲基，乙氧羰基甲基，丙氧羰基甲基，2 - (甲氧羰基) 乙基，2 - (乙氧羰基) 乙基，2 - (丙氧羰基) 乙基等。

3 5 . 由羰基和 1 ~ 6 碳亚烷基构成的羰基烷基，其例子为：羰基甲基，2 - 羰基乙基，3 - 羰基丙基，4 - 羰基丁基，5 - 羰基戊基和 6 - 羰基己基。

3 6 . 由 4 位上带有 4 - 乙烷基氨基哌啶子基并且二烷基氨基中的烷基独立地代表 1 ~ 6 碳烷基的苯基和 1 ~ 6 碳亚烷基构成的 4 - [(4 - 二烷基氨基哌啶子基)] 苯基烷基，其例子为：[4 - (4 - 二甲基氨基哌啶子基) 苯基] 甲基，2 - [4 - (4 - 二甲基氨基哌啶子基) 苯基] 乙基，3 - [4 - (4 - 二甲基氨基哌啶子基) 苯基] 丙基，[4 - [4 - (N - 甲基 - N - 乙基氨基) 哌啶子基] 苯基] 甲基，[4 - (4 - 二乙基氨基哌啶子基) 苯基] 甲基等。

3 7 . 由 4 位上带有 4 - 单烷基氨基哌啶子基并且单烷基氨基中烷基为 1 ~ 6 碳烷基的苯基和 1 ~ 6 碳亚烷基构成的 4 - [(4 - 单烷基氨基哌啶子基)] 苯基烷基，其例子为：[4 - (4 - 甲基氨基哌啶子基) 苯基] 甲基，2 - [4 - (4 - 甲基氨基哌啶子基) 苯基] 乙基，3 - [4 - (4 - 甲基氨基哌啶子基) 苯基] 丙基，[4 - (4 - 乙基氨基哌啶子基) 苯基] 甲基，2 - [4 - (4 - 乙基氨基哌啶子基) 苯基] 乙基，3 - [4 - (4 - 乙基氨基哌啶子基) 苯基]

丙基等。

3 8 . 由 4 位上带有 4 - 氨基哌啶子基的苯基和 1 ~ 6 碳亚烷基构成的 4 - [(4 - 氨基哌啶子基)] 苯基烷基, 其例子为: [4 - (4 - 氨基哌啶子基) 苯基] 甲基, 2 - [4 - (4 - 氨基哌啶子基) 苯基] 乙基, 3 - [4 - (4 - 氨基哌啶子基) 苯基] 丙基等。

3 9 . 由二烷基氨基中的烷基独立地代表 1 ~ 6 碳烷基的 4 - 二烷基氨基哌啶子基和 1 ~ 6 碳亚烷基构成的 (4 - 二烷基氨基哌啶子基) 烷基, 其例子为: (4 - 二甲基氨基哌啶子基) 甲基, 2 - (4 - 二甲基氨基哌啶子基) 乙基, 3 - (4 - 二甲基氨基哌啶子基) 丙基, 4 - [(N - 甲基 - N - 乙基氨基) 哌啶子基] 甲基, (4 - 二乙基氨基哌啶子基) 甲基等。

4 0 . 由单烷基氨基中的烷基为 1 ~ 6 碳烷基的 4 - 烷基氨基哌啶子基和 1 ~ 6 碳亚烷基构成的 (4 - 烷基氨基哌啶子基) 烷基, 其例子为: (4 - 甲基氨基哌啶子基) 甲基, 2 - (4 - 甲基氨基哌啶子基) 乙基, 3 - (4 - 甲基氨基哌啶子基) 丙基, (4 - 乙基氨基哌啶子基) 甲基, 2 - (4 - 乙基氨基哌啶子基) 乙基, 3 - (4 - 乙基氨基哌啶子基) 丙基等。

4 1 . 由 4 - 氨基哌啶子基 (4 - 氨基哌啶 - 1 - 基) 和 1 ~ 6 碳亚烷基构成的 (4 - 氨基哌啶子基) 烷基, 其例子为: (4 - 氨基哌啶子基) 甲基, 2 - (4 - 氨基哌啶子基) 乙基, 3 - (4 - 氨基哌啶子基) 丙基等。

4 2 . 氢原子。

在上述取代基 1 ~ 4 2 本身被取代时, 这些取代基可被一或多个相同或不同的下列基团所取代。

1. 1 ~ 6 碳烷基。
2. 1 ~ 6 碳烷氧基。
3. 三氟甲基和 2, 2, 2 - 三氟乙基。
4. 三氟甲氧基和 2, 2, 2 - 三氟乙氧基。
5. 1 ~ 6 碳烷硫基。
6. 1 ~ 6 碳烷基亚磺酰基。
7. 1 ~ 6 碳烷基磺酰基。
8. 由 1 ~ 6 碳烷基和羰基构成的烷酰基。
9. 2 ~ 7 碳烷酰氧基。
10. 2 ~ 7 碳烷酰氨基。
11. 氨基。
12. 1 ~ 6 碳单烷基氨基。
13. 每一烷基中有 1 ~ 6 碳的二烷基氨基。
14. 羟基。
15. 卤原子。
16. 2 ~ 6 碳全氟烷基。
17. 氰基。
18. 硝基。
19. 羧基。
20. 由 1 ~ 6 碳烷氧基和羰基构成的烷氧羰基。
21. 四唑基。
22. 氮磺酰基。
23. 亚甲二氧基, 亚乙二氧基和亚丙二氧基。
24. 吗啉代磺酰基。

25. 哌嗪基磺酰基。

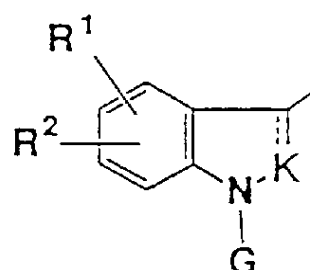
26. 烷基中有1~6碳的4-烷基哌嗪基磺酰基。

27. 每一烷基中有1~6碳的4-二烷基氨基哌啶子基。

28. 烷基中有1~6碳的4-单烷基氨基哌啶子基。

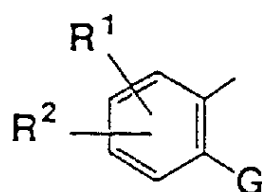
29. 4-氨基哌啶子基。

本发明化合物中作为R的部分结构可例举下式含氮杂环基：



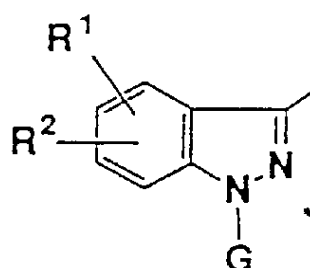
其中R¹、R²和G如上述，K代表N、C或C=O，当然G可处于吲唑环的2位；

并且可例举下式苯基：



其中R¹、R²和G如上述。

在含氮杂环基中，优选下式吲唑基：



R 优选为该吡唑基和苯基并且这两者中更优选为该吡唑基。

至于取代基 G，该取代基为 R 上的取代基，在上述基团中吡唑基上的优选取代基 G 为：

1 ~ 6 碳烷基，

被取代或未被取代的苯基，

苯基被取代或未被取代的苯甲酰基，

苯基被取代或未被取代的苯甲基羧基，

苯基被取代或未被取代的苯甲酰甲基，

苯基被取代或未被取代的 α -羟基苯甲基，

含一或两个氮原子的被取代或未被取代的 6 元芳族杂环基，

由含氮原子、氧原子或硫原子作为杂原子的被取代或未被取代的 5 元芳族杂环基和 1 ~ 3 碳亚烷基构成的杂环基取代的烷基，

由含一个氮原子并且作为第二杂原子含有氮原子、氧原子或硫原子的被取代或未被取代的 5 元芳族杂环基和 1 ~ 3 碳亚烷基构成的杂环基取代的烷基，

由含两个氮原子并且作为第三杂原子含有氮原子、氧原子或硫原子的被取代或未被取代的 5 元芳族杂环基和 1 ~ 3 碳亚烷基构成的杂环基取代的烷基，

由含一或两个氮原子的被取代或未被取代的 6 元芳族杂环基和 1 ~ 3 碳亚烷基构成的杂环基取代的烷基，

由带有一个羟基的 2 ~ 3 碳亚烷基和被取代或未被取代的苯基构成的苯基羟烷基，

苯基可被取代的 2-苯基乙烯基，

2 ~ 7 碳烷酰氨基，

由四唑基和 1 ~ 3 碳亚烷基构成并且亚烷基与四唑基中的碳原子或氮原子键合的四唑基烷基，

由吗啉代和 1 ~ 3 碳亚烷基构成的吗啉代烷基，

由烷基中有 1 ~ 6 碳的烷氧羰基和 1 ~ 3 碳亚烷基构成的烷氧羰基烷基，

被取代或未被取代的吡咯烷酮 - 1 - 基，

由 2 - 胍基噻唑基和 1 ~ 3 碳亚烷基构成的 (2 - 胍基噻唑基) 烷基，

被取代或未被取代的 1, 4 - 二氢吡啶基，

由烷基中有 1 ~ 6 碳的 4 - 烷基哌嗪基和 1 ~ 6 碳亚烷基构成的 (4 - 烷基哌嗪基) 烷基，

由 4 - (吗啉代磺酰基) 苯基和 1 ~ 6 碳亚烷基构成的 [4 - (吗啉代磺酰基) 苯基] 烷基，

由 4 - (哌嗪基磺酰基) 苯基和 1 ~ 6 碳亚烷基构成的 [4 - (哌嗪基磺酰基) 苯基] 烷基，

由哌嗪基上的烷基为 1 ~ 6 碳烷基的 4 - (4 - 烷基哌嗪基磺酰基) 苯基和 1 ~ 6 碳亚烷基构成的 [4 - (4 - 烷基哌嗪基磺酰基) 苯基] 烷基，

由 1 ~ 6 碳烷氧基和羰基及 1 ~ 6 碳亚烷基构成的烷氧羰基烷基，

由羧基和 1 ~ 6 碳亚烷基构成的羧基烷基，

由 4 位上带有 4 - 二烷基氨基哌啶子基并且二烷基氨基中每一烷基独立地代表 1 ~ 6 碳烷基的苯基和 1 ~ 6 碳亚烷基构成的 [4 - (4 - 二烷基氨基哌啶子基) 苯基] 烷基，

由 4 位上带有 4 - 单烷基氨基哌啶子基并且单烷基氨基中的烷基

为 1 ~ 6 碳烷基的苯基和 1 ~ 6 碳亚烷基构成的 [4 - (4 - 单烷基氨基哌啶子基) 苯基] 烷基,

由 4 位上带有 4 - 氨基哌啶子基的苯基和 1 ~ 6 碳亚烷基构成的 [4 - (4 - 氨基哌啶子基) 苯基] 烷基,

由二烷基氨基中每一烷基独立地代表 1 ~ 6 碳烷基的 4 - 二烷基氨基哌啶子基和 1 ~ 6 碳亚烷基构成的 (4 - 二烷基氨基哌啶子基) 烷基,

由单烷基氨基中烷基为 1 ~ 6 碳烷基的 4 - 烷基氨基哌啶子基和 1 ~ 6 碳亚烷基构成的 (4 - 烷基氨基哌啶子基) 烷基,

由 4 - 氨基哌啶子基和 1 ~ 6 碳亚烷基构成的 (4 - 氨基哌啶子基) 烷基,

由被取代或未被取代的苯基和 1 ~ 6 碳亚烷基构成的苯基烷基, 以及氢原子。

而且, 上述基团中吡啶基上的更优选取代基 G 为:

由含氮原子、氧原子或硫原子作为杂原子的被取代或未被取代的 5 元芳族杂环基和 1 ~ 3 碳亚烷基构成的杂环基取代的烷基,

由含一个氮原子并且作为第二杂原子含有氮原子、氧原子或硫原子的被取代或未被取代的 5 元芳族杂环基和 1 ~ 3 碳亚烷基构成的杂环基取代的烷基,

由含两个氮原子并且作为第三杂原子含有氮原子、氧原子或硫原子的被取代或未被取代的 5 元芳族杂环基和 1 ~ 3 碳亚烷基构成的杂环基取代的烷基,

由含一或两个氮原子的被取代或未被取代的 6 元芳族杂环基和 1 ~ 3 碳亚烷基构成的杂环基取代的烷基,

四唑基烷基，

(2 - 胍基噻唑基) 烷基，

[4 - (吗啉代磺酰基) 苯基] 烷基，

[4 - (哌嗪基磺酰基) 苯基] 烷基，

[4 - (4 - 烷基哌嗪基磺酰基) 苯基] 烷基，

烷氧羰基烷基，

羧基烷基，

[4 - (4 - 二烷基氨基哌啶子基) 苯基] 烷基，

[4 - (4 - 单烷基氨基哌啶子基) 苯基] 烷基，

[4 - (4 - 氨基哌啶子基) 苯基] 烷基，

(4 - 二烷基氨基哌啶子基) 烷基，

(4 - 烷基氨基哌啶子基) 烷基，

(4 - 氨基哌啶子基) 烷基，

苯基烷基，

以及氢原子。

进一步讲，吡唑基上的特别优选的取代基 G 为杂环基取代的一烷基或苯基烷基。

吡唑基上的优选取代基 G 之一为由芳基和 1 ~ 6 碳亚烷基构成的芳烷基。至于芳烷基中的芳基，不仅包括由芳烃衍生的芳基，而且包括芳族杂环基。芳烷基的例子为： α -羟基苯甲基；由含氮原子、氧原子或硫原子作为杂原子的 5 元芳族杂环基和亚烷基构成的杂环基取代的烷基；由含一个氮原子并且作为第二杂原子含有氮原子、氧原子或硫原子的 5 元芳族杂环基和亚烷基构成的杂环基取代的烷基；由含两个氮原子并且作为第三杂原子含有氮原子、氧原子或硫原子的 5 元

芳族杂环基和亚烷基构成的杂环基取代的烷基；由含一或两个氮原子的 6 元芳族杂环基和亚烷基构成的杂环基取代的烷基；由带有一个羟基的 2 ~ 3 碳亚烷基和苯基构成的苯基羟烷基；2 - 苯基乙烯基；由四唑基和亚烷基构成的四唑基烷基；由 2 - 胍基噻唑基和亚烷基构成的 (2 - 胍基噻唑基) 烷基；由 4 - (吗啉代磺酰基) 苯基和亚烷基构成的 [4 - (吗啉代磺酰基) 苯基] 烷基；由 4 - (哌嗪基磺酰基) 苯基和亚烷基构成的 [4 - (哌嗪基磺酰基) 苯基] 烷基；由 4 - (4 - 烷基哌嗪基磺酰基) 苯基和亚烷基构成的 [4 - (4 - 烷基哌嗪基磺酰基) 苯基] 烷基；由 4 - (4 - 二烷基氨基哌啶子基) 苯基和亚烷基构成的 [4 - (4 - 二烷基氨基哌啶子基) 苯基] 烷基；由 4 - (4 - 单烷基氨基哌啶子基) 苯基和亚烷基构成的 [4 - (4 - 单烷基氨基哌啶子基) 苯基] 烷基；由 4 - (氨基哌啶子基) 苯基和亚烷基构成的 [4 - (4 - 氨基哌啶子基) 苯基] 烷基；由苯基和亚烷基构成的苯基烷基。

在芳烷基中，优选具有一或两条亚烷基链的基团。而且，这两者中更优选具有一条亚烷基链的基团如芳基甲基。至于芳基甲基，杂芳基甲基和芳基甲基均是优选的。

上述基团中对于吡啶环优选的取代基 (例如 R^1 和 R^2) 为：

1 ~ 6 碳烷氧基；三氟甲氧基；2, 2, 2 - 三氟乙氧基；1 ~ 6 碳烷硫基；1 ~ 6 碳烷基亚磺酰基；1 ~ 6 碳烷基磺酰基；由 1 ~ 6 碳烷基和羰基构成的烷酰基；2 ~ 7 碳烷酰氨基；烷基中有 1 ~ 6 碳的单烷基氨基；每一烷基中有 1 ~ 6 碳的二烷基氨基；羟基；卤原子；羧基；由 1 ~ 6 碳烷氧基和羰基构成的烷氧羰基；四唑基；氮磺酰基；亚甲二氧基；亚乙二氧基；吗啉代磺酰基；哌嗪基磺酰基；烷

基中有 1 ~ 6 碳的 4 - 烷基哌嗪基磺酰基；每一烷基中有 1 ~ 6 碳的 4 - 二烷基氨基哌啶子基；烷基中有 1 ~ 6 碳的 4 - 单烷基氨基哌啶子基；以及 4 - 氨基哌啶子基。

这些基团中，对于吡啶环更优选的取代基为：

1 ~ 6 碳烷氧基；三氟甲氧基；2, 2, 2 - 三氟乙氧基；羟基；卤原子，尤其是氟原子；四唑基；氮磺酰基；亚甲二氧基；亚乙二氧基；吗啉代磺酰基；哌嗪基磺酰基；烷基中有 1 ~ 6 碳的 4 - 烷基哌嗪基磺酰基；每一烷基中有 1 ~ 6 碳的 4 - 二烷基氨基哌啶子基；烷基中有 1 ~ 6 碳的 4 - 单烷基氨基哌啶子基；以及 4 - 氨基哌啶子基。

对于吡啶环特别优选的取代基为：

1 ~ 6 碳烷氧基；卤原子，尤其是氟原子；四唑基；氮磺酰基；亚甲二氧基；以及亚乙二氧基。

至于苯基上的取代基 G，上述取代基中优选取代基为：

被取代或未被取代的苯基，

含氮原子、氧原子或硫原子作为杂原子的被取代或未被取代的 5 元芳族杂环基，

含一个氮原子并且作为第二杂原子含有氮原子、氧原子或硫原子的被取代或未被取代的 5 元芳族杂环基，

含两个氮原子并且作为第三杂原子含有氮原子、氧原子或硫原子的被取代或未被取代的 5 元芳族杂环基，

含一或两个氮原子的被取代或未被取代的 6 元芳族杂环基，

四唑基，

烷基中有 1 ~ 6 碳并且吡啶环可另外被取代的 1 - 烷基吡啶 - 2 - 基，

2 - 胍基噻唑基，和

被取代或未被取代的 1, 4 - 二氢吡啶基。

在取代基 R 为苯基的情况下，取代基 G 优选为芳基。同样在这种情况下，优选 G 不仅包括由芳烃衍生的基团，而且包括芳族杂环基。

在取代基 R 为苯基的情况下，对于苯基其优选的取代基（例如 R¹ 和 R²）与以上针对吡啶环的所述优选取代基相同。

最优选的取代基 R 的一个例子是带有两个甲氧基或一个亚甲二氧基的 1 H - 吡啶，或者是带有两个甲氧基或一个亚甲二氧基的苯基。

至于取代基 Q，在上述取代基中优选芳基。在芳基中，优选苯基。而且，优选在苯基与哌嗪环的连接位置的间位带有至少一个取代基的苯基。合适的间位取代基为卤原子，尤其是氯原子，和三氟甲基。在间位取代基为卤原子的情况下，苯基上的第二取代基优选为烷基。而间位取代基为三氟甲基时，烷氧基为苯基上优选的第二取代基。

本发明人认为，吸电子取代基适于作为间位取代基，而供电子取代基适于作为第二取代基。

至于连接基团 Z，上述基团中优选为亚烷基，更优选为含有两或三个碳原子的亚烷基。

优选化合物的例子为：

3 - [2 - [4 - (3 - 氯 - 2 - 甲基苯基) - 1 - 哌嗪基] 乙基] - 5, 6 - 二甲氧基 - 1 - (3, 4 - 二甲氧基苯甲基) - 1 H - 吡啶或其盐；

3 - [2 - [4 - (3 - 氯 - 2 - 甲基苯基) - 1 - 哌嗪基] 乙基] - 5, 6 - 亚甲二氧基 - 1 - (3, 4 - 二甲氧基苯甲基) - 1 H - 吡啶或其盐；

3 - [2 - [4 - (3 - 氯 - 2 - 甲基苯基) - 1 - 哌嗪基] 乙

基] - 5, 6 - 二甲氧基 - 1 - (4 - 咪唑基甲基) - 1 H - 吡啶或其盐;

3 - [2 - [4 - (3 - 氯 - 2 - 甲基苯基) - 1 - 哌嗪基]乙基] - 5, 6 - 亚甲二氧基 - 1 - (4 - 咪唑基甲基) - 1 H - 吡啶或其盐;

3 - [2 - [4 - (3 - 氯 - 2 - 甲基苯基) - 1 - 哌嗪基]乙基] - 5, 6 - 二甲氧基 - 1 - (2 - 吡啶基甲基) - 1 H - 吡啶或其盐;

3 - [2 - [4 - (3 - 氯 - 2 - 甲基苯基) - 1 - 哌嗪基]乙基] - 5, 6 - 亚甲二氧基 - 1 - (2 - 吡啶基甲基) - 1 H - 吡啶或其盐;

3 - [2 - [4 - (3 - 氯 - 2 - 甲基苯基) - 1 - 哌嗪基]乙基] - 5, 6 - 二甲氧基 - 1 - (3 - 吡啶基甲基) - 1 H - 吡啶或其盐;

3 - [2 - [4 - (3 - 氯 - 2 - 甲基苯基) - 1 - 哌嗪基]乙基] - 5, 6 - 亚甲二氧基 - 1 - (3 - 吡啶基甲基) - 1 H - 吡啶或其盐;

3 - [2 - [4 - (3 - 氯 - 2 - 甲基苯基) - 1 - 哌嗪基]乙基] - 5, 6 - 二甲氧基 - 1 - (4 - 吡啶基甲基) - 1 H - 吡啶或其盐;

3 - [2 - [4 - (3 - 氯 - 2 - 甲基苯基) - 1 - 哌嗪基]乙基] - 5, 6 - 亚甲二氧基 - 1 - (4 - 吡啶基甲基) - 1 H - 吡啶或其盐;

3 - [2 - [4 - (3 - 氯 - 6 - 甲氧基苯基) - 1 - 哌嗪基]

乙基] - 5, 6 - 二甲氧基 - 1 - (3, 4 - 二甲氧基苯甲基) - 1 H - 吡啶或其盐;

3 - [2 - [4 - (3 - 氯 - 6 - 甲氧基苯基) - 1 - 哌嗪基]乙基] - 5, 6 - 亚甲二氧基 - 1 - (3, 4 - 二甲氧基苯甲基) - 1 H - 吡啶或其盐;

3 - [2 - [4 - (3 - 三氟甲基苯基) - 1 - 哌嗪基]乙基] - 5, 6 - 二甲氧基 - 1 - (3, 4 - 二甲氧基苯甲基) - 1 H - 吡啶或其盐;

3 - [2 - [4 - (3 - 三氟甲基苯基) - 1 - 哌嗪基]乙基] - 5, 6 - 亚甲二氧基 - 1 - (3, 4 - 二甲氧基苯甲基) - 1 H - 吡啶或其盐;

5, 6 - 二甲氧基 - 2 - [[4, 5 - 二甲氧基 - 2 - [4 - (2 - 甲氧基苯基) - 1 - 哌嗪基]乙基]苯基] - 1 - 甲基吡啶或其盐;

5, 6 - 二甲氧基 - 2 - [[4, 5 - 亚甲二氧基 - 2 - [4 - (2 - 甲氧基苯基) - 1 - 哌嗪基]乙基]苯基] - 1 - 甲基吡啶或其盐;

1 - (3 - 氯 - 2 - 甲基苯基) - 4 - [2 - [[4, 5 - 二甲氧基 - 2 - (3, 4 - 二甲氧基苯基)]苯基]乙基]哌嗪或其盐;

1 - (3 - 氯 - 2 - 甲基苯基) - 4 - [2 - [[4, 5 - 亚甲二氧基 - 2 - (3, 4 - 二甲氧基苯基)]苯基]乙基]哌嗪或其盐;

3 - [2 - [4 - (3 - 氯 - 2 - 甲基苯基) - 1 - 哌嗪基]丙基] - 5, 6 - 二甲氧基 - 1 - (3, 4 - 二甲氧基苯甲基) - 1 H - 吡啶或其盐;

3 - [2 - [4 - (3 - 氯 - 2 - 甲基苯基) - 1 - 哌嗪基] 丙基] - 5, 6 - 亚甲二氧基 - 1 - (3, 4 - 二甲氧基苯甲基) - 1 H - 吡啶或其盐;

3 - [2 - [4 - (3 - 氯 - 2 - 甲基苯基) - 1 - 哌嗪基] 丙基] - 5, 6 - 二甲氧基 - 1 - (4 - 咪唑基甲基) - 1 H - 吡啶或其盐;

3 - [2 - [4 - (3 - 氯 - 2 - 甲基苯基) - 1 - 哌嗪基] 丙基] - 5, 6 - 亚甲二氧基 - 1 - (4 - 咪唑基甲基) - 1 H - 吡啶或其盐;

3 - [2 - [4 - (3 - 氯 - 2 - 甲基苯基) - 1 - 哌嗪基] 丙基] - 5, 6 - 二甲氧基 - 1 - (2 - 吡啶基甲基) - 1 H - 吡啶或其盐;

3 - [2 - [4 - (3 - 氯 - 2 - 甲基苯基) - 1 - 哌嗪基] 丙基] - 5, 6 - 亚甲二氧基 - 1 - (2 - 吡啶基甲基) - 1 H - 吡啶或其盐;

3 - [2 - [4 - (3 - 氯 - 2 - 甲基苯基) - 1 - 哌嗪基] 丙基] - 5, 6 - 二甲氧基 - 1 - (3 - 吡啶基甲基) - 1 H - 吡啶或其盐;

3 - [2 - [4 - (3 - 氯 - 2 - 甲基苯基) - 1 - 哌嗪基] 丙基] - 5, 6 - 亚甲二氧基 - 1 - (3 - 吡啶基甲基) - 1 H - 吡啶或其盐;

3 - [2 - [4 - (3 - 氯 - 2 - 甲基苯基) - 1 - 哌嗪基] 丙基] - 5, 6 - 二甲氧基 - 1 - (4 - 吡啶基甲基) - 1 H - 吡啶或其盐;

3 - [2 - [4 - (3 - 氯 - 2 - 甲基苯基) - 1 - 哌嗪基] 丙基] - 5, 6 - 亚甲二氧基 - 1 - (4 - 吡啶基甲基) - 1 H - 吡啶或其盐;

3 - [2 - [4 - (3 - 氯 - 6 - 甲氧基苯基) - 1 - 哌嗪基] 丙基] - 5, 6 - 二甲氧基 - 1 - (3, 4 - 二甲氧基苯甲基) - 1 H - 吡啶或其盐;

3 - [2 - [4 - (3 - 氯 - 6 - 甲氧基苯基) - 1 - 哌嗪基] 丙基] - 5, 6 - 亚甲二氧基 - 1 - (3, 4 - 二甲氧基苯甲基) - 1 H - 吡啶或其盐;

3 - [2 - [4 - (3 - 三氟甲基苯基) - 1 - 哌嗪基] 丙基] - 5, 6 - 二甲氧基 - 1 - (3, 4 - 二甲氧基苯甲基) - 1 H - 吡啶或其盐;

3 - [2 - [4 - (3 - 三氟甲基苯基) - 1 - 哌嗪基] 丙基] - 5, 6 - 亚甲二氧基 - 1 - (3, 4 - 二甲氧基苯甲基) - 1 H - 吡啶或其盐;

5, 6 - 二甲氧基 - 2 - [[4, 5 - 二甲氧基 - 2 - [4 - (2 - 甲氧基苯基) - 1 - 哌嗪基] 丙基] 苯基] - 1 - 甲基吡啶或其盐;

5, 6 - 二甲氧基 - 2 - [[4, 5 - 亚甲二氧基 - 2 - [4 - (2 - 甲氧基苯基) - 1 - 哌嗪基] 丙基] 苯基] - 1 - 甲基吡啶或其盐;

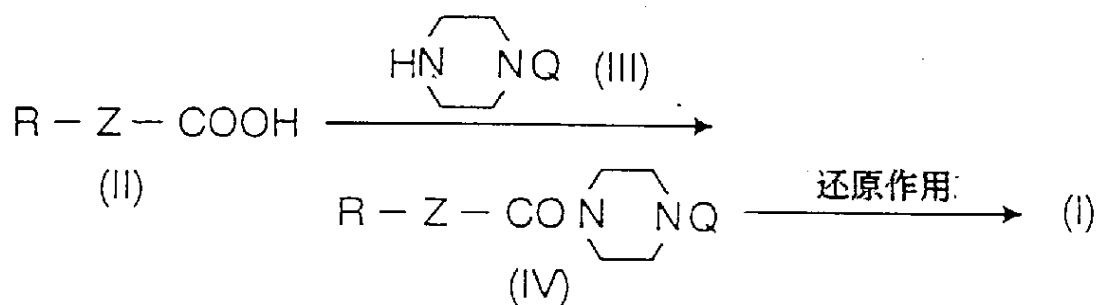
1 - (3 - 氯 - 2 - 甲基苯基) - 4 - [2 - [[4, 5 - 二甲氧基 - 2 - (3, 4 - 二甲氧基苯基)] 苯基] 丙基] 哌嗪或其盐;

1 - (3 - 氯 - 2 - 甲基苯基) - 4 - [2 - [[4, 5 - 亚甲

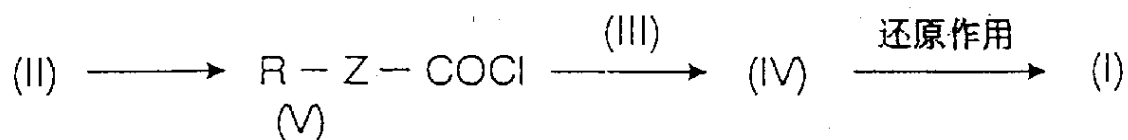
二氧基-2-(3,4-二甲氧基苯基)苄基]丙基]哌嗪或其盐。

本发明式(I)化合物可按例如以下方法A-E得到:

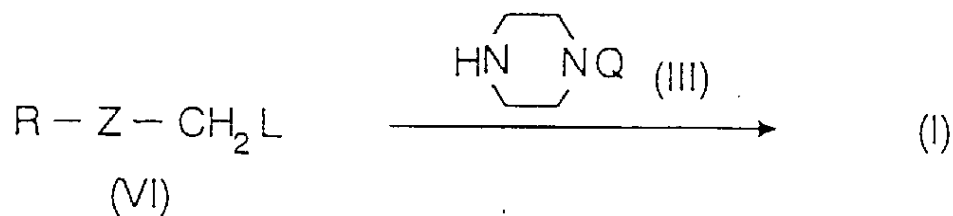
[方法A]



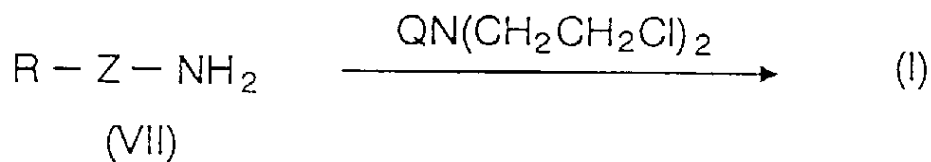
[方法B]



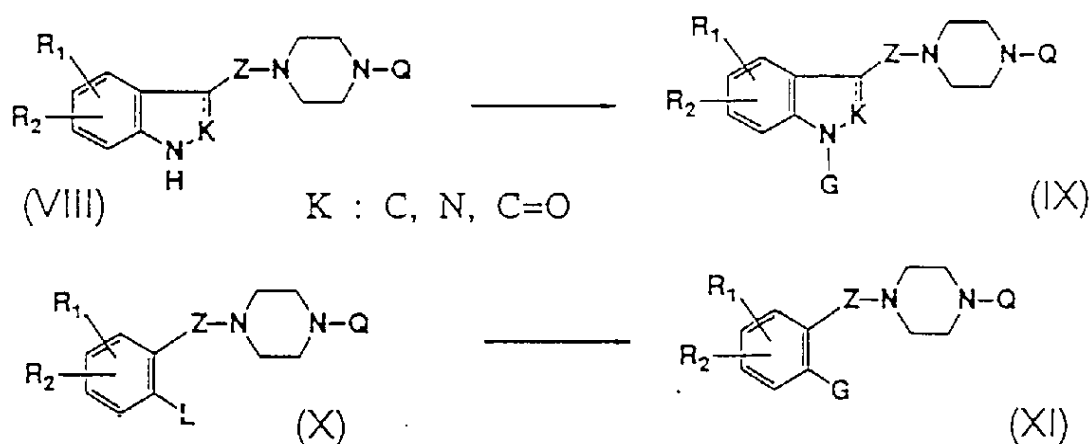
[方法C]



[方法D]



[方法E]



以下详细说明方法 A ~ E。

[方法 A]

将按下述已知方法得到的羧酸衍生物 (II) 和哌嗪衍生物 (III) 缩合而得到酰胺化合物 (IV)。缩合反应在缩合剂如二环乙基碳化二亚胺、羰基二咪唑、吡啶基二硫化物 - 三苯膦等存在下进行。酰胺化合物 (IV) 然后还原而得化合物 (I)。通常在惰性溶剂如醚 (如乙醚、四氢呋喃、二噁烷或 1, 2 - 二甲氧基乙烷) 或芳烃 (如苯) 中室温下或必要时在 -20°C 至所用溶剂沸点的温度之间用金属氢化物如氢化铝锂、氢化双 (2 - 甲氧基乙氧基) 铝钠、氢硼化钠 - 溴化锂, 甲硼烷或甲硼烷 - 四氢呋喃配合物进行还原反应。

[方法 B]

将羧酸 (II) 转化成酰氯 (V), 再将酰氯 (V) 与哌嗪衍生物 (III) 反应而得到酰胺化合物 (IV), 然后再将其还原成化合物 (I)。

得到酰氯 (V) 的反应用亚硫酸 (二) 氯或草酰氯进行, 其中用或不用惰性溶剂如卤代烷 (如二氯甲烷或二氯乙烷) 或芳烃, 反应温度为 -20°C 至所用溶剂的沸点之间。

酰氯 (V) 和哌嗪衍生物 (III) 之间的反应在惰性溶剂中于

- 20℃至所用溶剂的回流温度之间进行，惰性溶剂可用例如卤代烷烃（如二氯甲烷或二氯乙烷），醚（如乙醚、四氢呋喃、二噁烷或1,2-二甲氧基乙烷），酰胺（如乙酰胺、二甲基甲酰胺或N-甲基-2-吡咯烷酮），乙腈或芳烃。酰胺（IV）的还原可按同于方法A的方式进行。

[方法C]

将化合物（VI）与哌嗪衍生物（III）反应，其中化合物（VI）可按下述已知方法合成[式（VI）中L代表离去基团，选自卤原子和被取代的磺酰基如烷基磺酰基（如甲磺酰氧基）或芳磺酰基（如甲苯磺酰氧基），其中的烷基或芳基可被卤原子、烷基等取代]。

该反应优选在有机或无机碱存在下进行。合适的无机碱包括碱金属碳酸盐、碳酸氢盐等，如碳酸钾、碳酸钠、碳酸锂、碳酸氢钾、碳酸氢钠或碳酸氢锂。合适的有机碱包括叔胺如三烷基胺（如三乙胺、三丁胺、和二乙基异丙基胺）；芳胺如二烷基苯胺（如N,N-二甲基苯胺和N,N-二乙基苯胺）；以及杂环化合物如饱和或芳族杂环化合物（如N-烷基哌嗪、N-烷基吗啉、吡啶和4-二甲基氨基吡啶）。

若不用碱，就可用相对化合物（VI）而言过量如2或更多摩尔相当量的哌嗪衍生物（III）进行该反应。

通常在惰性溶剂如卤代烷烃（如二氯甲烷或二氯乙烷）、酰胺（如乙酰胺、二甲基甲酰胺或N-甲基-2-吡咯烷酮）、二烷基酮（如丙酮或甲·乙酮）、乙腈或芳烃中于-20℃至所用溶剂的沸点温度之间进行化合物（VI）和哌嗪衍生物（III）之间的反应。

[方法 D]

将如下述按已知方法得到的氨基衍生物 (VII) 与双 (2 - 氯乙基) 氨基衍生物反应。

该反应在碱性条件下如在方法 C 中所述的有机或无机碱存在下或用过量的化合物 (VII) 进行。

该反应在惰性溶剂中, 优选在 NaI 等存在下于 - 20 °C 至所用溶剂的沸点温度之间进行。合适的溶剂包括卤代烷烃如二氯甲烷和二氯乙烷; 酰胺如乙酰胺, 二甲基甲酰胺和 N - 甲基 - 2 - 吡咯烷酮; 二烷基酮如丙酮和甲 · 乙酮; 乙腈; 芳烃; 以及卤代苯如氯苯。

[方法 E]

也可通过在制成化合物 (VIII) 或 (X) 后引入由 G 表示的所期望的取代基而合成式 (I) 化合物。

在合适的碱如氢化钠、甲醇钠、碳酸钾、氢氧化钠、甲醇锂、丁基锂或氢化钾存在下将化合物 (VIII) 与 G - L 反应而得到化合物 (IX) [其中 L 代表离去基团, 选自卤原子或被取代的磺酰基如烷基磺酰基 (如甲磺酰氧基) 或芳磺酰基 (如甲苯磺酰氧基), 其中的烷基或芳基可被卤原子、烷基等取代]。

可在惰性溶剂如酰胺 (如乙酰胺、二甲基甲酰胺或 N - 甲基 - 2 - 吡咯烷酮), 二烷基酮 (如丙酮或甲 · 乙酮), 醚 (如乙醚、四氢呋喃、二噁烷或 1, 2 - 二甲氧基乙烷), 乙腈或二甲亚砜存在下进行该反应。反应温度为 - 20 °C 至所用溶剂的回流温度。

在 G 为被取代的苯衍生物的残基情况下, 可按 M. A. Khan 等人在 Chemical & Pharmaceutical Bulletin, Vol. 25, No. 11, pp.

3110 - 3114 (1977) 中所述方法得到化合物 (IX)。也

就是说，在合适的铜化合物如铜盐（如溴化铜或氯化铜）或氧化铜存在下将化合物（Ⅷ）与卤代苯衍生物如溴苯或碘苯衍生物反应。进行该反应时可存在或不存在碳酸钾，用或不用溶剂如酰胺（如乙酰胺、二甲基甲酰胺或N-甲基-2-吡咯烷酮）、二甲亚砜、六甲基磷酰胺、吡啶或喹啉，反应温度为室温至所用溶剂的沸点。

在用可离去基团L为卤原子（如溴或碘）的化合物（X）开始制备时，可通过用铜粉或适当的铜化合物如铜盐进行的Ullmann类反应引入被取代的苯基和被取代的酚基作为G。

可用按J. R. Carson等人在J. Med. Chem., Vol. 31, p p. 630-636 (1988)中所述方法合成的乙炔化铜引入乙炔侧链。该反应中用或不用溶剂如吡啶、喹啉、二甲基甲酰胺、二甲亚砜或六甲基磷酰胺，反应温度为室温至所用溶剂的回流温度。

在离去基团L为卤原子（如溴、碘或氯）时，在合适的溶剂如四氢呋喃或乙醚中于-100℃至所用溶剂的回流温度之间将卤代苯衍生物与金属锂衍生物如丁基锂或LDA反应，将所得产物与醛衍生物G-CHO反应，然后按一系列常规方法处理所得产物。

在化合物（X）中的L为质子时，可在适当的溶剂如二氯甲烷、二氯乙烷或硝基苯中有路易斯酸如氯化铝、氯化锌、氯化锡或三氟化硼，或质子酸如硫酸或多磷酸存在的情况下于-20℃至所用溶剂的回流温度之间引入酰基类取代基。

尽管上述方法E中化合物（Ⅷ）至（Ⅺ）为便于说明而在吡啶或苯环上设有两个取代基（R¹和R²），但这并不意味着取代基的数目仅限为两个。

式（I）化合物中的局部结构R可通过各种方法制备。典型的方

法描述如下：

[方法 1]

在 R 中具有吡唑骨架的化合物 (I) 可进行如下合成：按照 G. Corsi 等人描述于 *Journal of Medicinal Chemistry*, Vol. 19, p p. 778 - 783 (1976) 的方法合成 1 - 取代的吡唑 - 3 - 羧酸。该化合物作为所制备的化合物或作为用已知化学方法向其羧酸部分加入一或两个碳原子后的化合物均可通过方法 A 至 E 中的任何方法或这些方法的结合制得化合物 (I)。

通过描述于 *Synthetic Communication*, Vol. 18, p p. 259 - 264 (1988) 中的方法制得的 3 - 氯甲基 - 1 H - 吡唑也可通过方法 A 至 E 中的任何方法或这些方法的结合制备化合物 (I)。

具有吡唑骨架的哌嗪衍生物也可通过描述于 JP-B-41-9779 (本文所用术语 “ J P - B ” 是指 “ 已审查公开的日本专利申请 ”) 中的方法制备。此外，按照方法 E 也可将所期望的取代基 G 引入所述化合物中。

[方法 2]

在 R 中具有吡唑骨架的化合物的合成，可通过用 M. E. Speeter 等人描述于 *Journal of American Chemical Society*, Vol, 76, p p 6208 - 6210 (1954) 中的方法使通过已知方法合成的一种吡唑衍生物进行反应，使所得的吡唑衍生物与草酰氯和哌嗪衍生物 (III) 在溶剂中 (例如乙醚或四氢呋喃) 在 - 100 °C 至最高达用于合成二酮化合物的溶剂的回流温度下反应，并在溶剂 (例如乙醚或四氢呋喃) 中在 - 20 °C 至最高达所用溶剂的回流温度下通过使用

氢化锂铝使所述二酮化合物还原。

所得吲哚衍生物可进一步进行方法 E 中的反应，产生化合物 (I)。

[方法 3]

在 R 中具有吲哚酮骨架的化合物可通过使用描述于 J P - A - 2 - 7 3 0 6 2 (本文所用术语 “ J P - A ” 是指 “ 未审查公开的日本专利申请 ”) 中的方法合成。在吲哚酮骨架 5 - 和 6 - 位具有烷氧基的化合物可如下制备：例如在氨基化钠的存在下使 3, 4 - 二甲氧基苯基乙腈与环氧乙烷反应，以合成 1 - 羟基 - 3 - (3, 4 - 二甲氧基) 丁腈，使 1 - 羟基 - 3 - (3, 4 - 二甲氧基) 丁腈进行酸解和内酯化作用，并在内酯中引入硝基，然后进行催化氢化 (在氧化铂等存在下) 和环化作用以合成 5, 6 - 二甲氧基 - 3 - 羟基 - 2 - 氧代吲哚，并通过方法 A 至 E 中任何方法或这些方法的结合使 5, 6 - 二甲氧基 - 3 - 羟基 - 2 - 氧代吲哚转化为化合物 (I)。

[方法 4]

在 R 中具有双芳基骨架的化合物可通过使用描述于 Tetrahedron Letters, Vol. 1 3, p p . 1 6 6 5 - 1 6 6 8 (1 9 9 0) 中的方法合成，即使用钯催化剂使具有烷基硼酸基团的芳基进行交叉偶联反应。

此外，使邻甲氧基苯基噁唑啉衍生物 (描述于 Journal of Organic Chemistry, Vol. 4 3, p p . 1372-1379 (1978) 中) 与芳基格利雅试剂反应，以合成双芳基衍生物，并将其进一步通过已知化学方法的结合来处理。

[方法 5]

在具有化合物 (X) 中所示的局部结构 R 的化合物中，具有作为

Z 的脱氧苯偶姻类型取代基的那些化合物的合成可如下进行：在路易斯酸（例如氯化铝）的存在下，在有或没有溶剂（例如二氯甲烷或二氯乙烷）的条件下，按照Friedel-Crafts 反应将脱氧苯偶姻类型取代基引入苯基乙酸乙酯衍生物中，如果必要，事先保护羧基，通过已知化学方法的结合和方法 A 至 E 中的任何方法将所得化合物转化为化合物（I）。

在制备式（I）化合物时，如果起始化合物含有羧基、氨基、N-H 基团、羟基、巯基等官能团取代基，建议在某些情况下将这种官能团先用合适的保护基团加以保护，并在完成必要的反应后，除掉所述保护基团。如果这些官能团对所述反应不活泼，则不需要加以保护。

如此合成的式（I）的哌嗪衍生物及其盐和/或水合物具有优良的调钙蛋白抑制活性。哌嗪衍生物（I）在口服或非口服给药时显示其作用，所以它们可以通过口服或非口服途径给药。

所述化合物的剂量应按照患者的症状、年龄及体重进行适当选择。一般对于成年人口服剂量是以单剂或几个分开的剂量每天给药 1 ~ 1 0 0 0 mg，优选 1 0 ~ 5 0 0 mg。口服剂型包括片剂、胶囊剂、粉剂和粒剂。这些剂型是用已知方法使用一般的添加剂，例如载体、润滑剂和粘合剂制备的。对于非口服给药来讲，所述化合物是通过皮下注射、静脉注射或静脉输注给药的，一般对成年人给药剂量每天为 1 ~ 2 0 0 0 mg，优选 1 0 ~ 5 0 0 mg。

在预防和治疗各种疾病时，将式（I）的哌嗪衍生物与其它药物结合用药，以期产生附加作用或协同作用。可与本发明化合物结合使用的适宜药物包括：用于脑循环改善的药物（例如马来酸肉桂哌吡烷）、用于脑代谢改善的药物（例如Idebenone、Indeloxazine）、精神治

疗药物（例如硫咪嘧啶、丙咪嗪和安定）、颅内抗高血压药剂（例如Glyceol）、抗高血压药剂、血管舒张药（例如唑嗪胺）、退热药、止痛药、抗炎药剂、抗炎甾族化合物、抗血小板药物（例如氯吡格雷）、抗凝血剂（例如肝素）、诱导纤维蛋白溶解作用的药物（例如组织纤维蛋白溶酶原活化剂）、利尿药、抗高血脂药剂（例如丙丁酚）、消化性溃疡治疗剂、血液代用品、用于肝疾病的药物以及抗癌药剂。

本发明化合物以及其可药用盐具有优良的调钙蛋白抑制活性，还具有优良的抗缺氧活性。此外，所述化合物以不引起显著的中枢抑制作用的剂量水平通过口服或非口服给药时显示出对各种疾病模式优良的功效（例如对沙鼠属海马迟延的神经元死亡的抑制作用和抗水肿作用）。

因此，本发明化合物及其可药用盐作为抑制调钙蛋白所参与的细胞内钙离子的生理活性的药物具有高的效用。也就是说，它们作为用于由调钙蛋白的过分激活所诱发的各种疾病的预防和治疗药剂是有用的，尤其是高血压，脑、心脏、肾脏等的局部缺血疾病（例如脑梗塞形成、脑栓塞、瞬时脑局部缺血发作、脑血栓形成、心肌梗塞形成、心绞痛、心机能不全、急性肾机能不全和肾炎），脑区域疾病（例如阿耳茨海默氏病、帕金森氏病和宾斯万格氏痴呆），化学中毒，毒气中毒，创伤性脑疾病和基于这些疾病的症状（例如自发行为减少、抑郁症和记忆障碍）。

通过参考实施例、实施例和试验实施例对本发明进行更详细的说明，但不应理解为本发明是受上述实施例的限制。在实施例中，混合溶剂（例如用于色谱法的展开剂）中所有混合比例均为体积比，除非另外指出。

试验实施例 1

调钙蛋白 (CaM) 抑制活性

化合物的调钙蛋白的抑制活性是通过使用其抑制调钙蛋白依赖性环核苷酸磷酸二酯酶 (PDE) 的作用作指数进行评估的。对 PDE 抑制活性的分析是通过下面由 Thompson (Advances in Cyclic Nucleotide Reserach, 10, 69, 1979) 所述方法的改良法进行的。第一阶段的培养是在 30 °C 用下列反应混合物进行 10 分钟: 50 mM Tris-HCl 缓冲液 (pH 7.5)、5 mM MgCl₂、1 mg/ml 牛血清白蛋白、牛脑的 CaM、[³H]-cGMP、1 mM CaCl₂ 或 1 mM EGTA、牛脑的 PDE 以及试验化合物, 混合物总体积为 0.5 ml。培养后, 将混合物在沸水浴中加热 1 分钟。然后向反应混合物中加入 50 µl 蛇毒 (1 mg/ml), 并将全部混合物在 30 °C 培养 10 分钟。培养后, 向混合物中加入 0.5 ml AG1-X2 树脂 (1:1 在水中的浆状物), 并在 3000 × rpm 离心 20 分钟。上层清液的放射性通过液体闪烁计数管测量。IC₅₀ 值是作为显示 50 % 抑制由 CaM 加强的 PDE 活性的浓度测定的。所得结果列于下列表 1 中。

表 1

对 Ca ²⁺ /调钙蛋白依赖性 PDE 活性的抑制活性	
试验化合物	IC ₅₀
实施例 17 化合物	3.1
实施例 23 化合物	5.5
实施例 81 化合物	9.4
比较化合物 (W-7)	33.5

试验实施例 2

对氮气诱导的小鼠低氧模型的活性

使每组 9 至 10 只小鼠各自口服给药 30mg 试验化合物。给药 60 分钟后，将每只小鼠放入具有一排气孔的透明容器内，以 5000ml/分的速率向该容器中通入氮气。测量从开始通入氮气至呼吸停顿的时间，并得到该时间比对照组的时间（100%）的增加比率。所得结果列于下面表 2 中。

表 2

对氮气诱导的小鼠低氧模型的活性

试验化合物	存活时间的增加比率
	(%, 30mg/kg, 口服)
实施例 17 化合物	19.2
实施例 23 化合物	15.1

实施例 1

5, 6-二甲氧基-1-(3, 4-二甲氧基苯基)-3-[2-[4-(2-甲氧基苯基)-1-哌嗪基]乙基]吡啶

在 0℃ 将 1.0g 5, 6-二甲氧基吡啶的 120ml 无水乙醚溶液滴加到 0.49ml 草酰氯中，然后搅拌 20 分钟。向该混合物中加入 1.08g 2-甲氧基苯基哌嗪，再将混合物在此温度下搅拌 30 分钟。反应完全后，向其中加入水，混合物用乙酸乙酯萃取。萃取物用无水硫酸钠干燥，蒸发溶剂得到 1.5g 酰胺化合物晶体粗品。

将晶体干燥，然后将其加到 260mg 氢化时锂铝在 50ml 四氢呋

喃中的悬浮液中，同时加热回流，反应完全后，依次向反应混合物中加入 0.26 ml 水、0.26 ml 10% 氢氧化钠水溶液和 0.78 ml 水。用硅藻土过滤分离不溶物质，并用无水硫酸钠干燥。蒸发溶剂，残余物通过硅胶柱色谱法纯化。由乙酸乙酯洗脱下的级分中回收得到 820 mg 哌嗪衍生物。

将所得哌嗪衍生物 (820 mg) 加到 124 mg 60% 氢化钠在二甲基甲酰胺中的悬浮液中。在室温搅拌 30 分钟后，向其中加入 960 mg 3,4-二甲氧基苄基氯，然后在室温搅拌 1 小时。反应后，向反应混合物中加入水，然后用乙酸乙酯萃取。萃取物依次用水和饱和氯化钠水溶液洗涤，用无水硫酸钠干燥，并蒸发溶剂。残余物用硅胶柱色谱法纯化。由乙酸乙酯洗脱下的级分中得到 600 mg 标题化合物，为黄色油状物质。

IR (KBr) $\nu_{\max}$ (cm^{-1}): 1503, 1464, 1242, 1137, 1026

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

2.7-3.0 (6H, m), 3.9-3.3 (4H, m), 3.78 (3H, s), 3.84 (3H, s), 3.86 (3H, s), 3.93 (3H, s), 3.7-4.0 (2H, m), 5.14 (2H, s), 6.6-7.1 (10H, m)

参考实施例 1

4,5-二甲氧基-2-氨基- α -氯苯乙酮

在 40 ml 1,1,2,2-四氯乙烷中溶解 4.0 g 3,4-二甲氧基苯胺，并在氩气氛下同时用冰冷却的条件下向该溶液中加入 28 mmol 三氯化硼。再向该反应混合物中加入 2.3 g 氯乙腈，然后加热回流 1.5 小时。

冷却后，向该反应混合物中加入 20 ml 2 N 盐酸。在 80 °C 搅

拌30分钟后，通过液析除去上层液体。残余物用二氯甲烷萃取。收集残余物，用氢氧化钠水溶液中和，用硅藻土过滤，并再用二氯甲烷萃取。有机层用无水硫酸钠干燥，并蒸发溶剂。残余物用硅胶柱色谱法（己烷：乙酸乙酯=3：1）纯化，得到809mg标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

3.82 (3H, s), 3.87 (3H, s), 4.70 (2H, s), 6.12 (1H, s), 7.03 (1H, s)

实施例 2

5, 6-二甲氧基-3-[[4-(2-甲氧基苯基)-1-哌嗪基]甲基]-1H-吡啶

在20ml浓盐酸中溶解800mg 4, 5-二甲氧基-2-氨基- α -氯苯乙酮，并在-10℃向其中加入264mg (3.8mmol) 亚硝酸钠在4.0ml水中的溶液，然后搅拌1小时。向其中再加入3相当量的氯化亚锡和110ml浓盐酸，然后搅拌1小时。将如此形成的沉淀用过滤收集，用水洗涤一次，在空气中干燥。将该固体溶于二甲亚砜中，并向该溶液中加入700mg N-(2-甲氧基苯基)哌嗪和3.0g 碳酸钾。30分钟后，加入乙酸乙酯，将溶液用水洗涤3次，用饱和氯化钠水溶液洗涤1次。干燥有机层，并蒸发溶剂。用硅胶柱色谱法（乙酸乙酯：乙醇=6：1）纯化，得到594mg标题化合物。

熔点：192℃

IR (KBr) ν_{max} (cm^{-1}): 3376, 1503, 1488, 1317, 1242, 1209

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

2.6-2.8 (4H, m), 2.9-3.2 (5H, m), 3.84 (3H, m), 3.93 (6H, br. s), 6.8-7.0 (5H, m), 7.26 (1H, s)

实施例 3

5, 6-二甲氧基-1-(3, 4-二甲氧基苯基)甲基-3-[[4-(2-甲氧基苯基)-1-哌嗪基]甲基]-1H-吡啶

在 0 °C 将 61.6 mg 氢化钠悬浮于二甲基甲酰胺中，并向其中加入 590 mg 5, 6-二甲氧基-3-[[4-(2-甲氧基苯基)-1-哌嗪基]甲基]吡啶，然后搅拌 30 分钟。向该混合物中加入 290 mg 3, 4-二甲氧基苯基甲基氯。1.5 小时后，向该反应混合物中加入 2.0 ml 水，然后蒸发溶剂。残余物用硅胶柱色谱法（氯仿：乙醇 = 20 : 1）纯化，并用乙醇重结晶，得到 654 mg 标题化合物。

熔点：149 - 150 °C

IR (cm⁻¹): 1506, 1473, 1257, 1158, 1140, 1029

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:

7.26 (s, 1H), 7.0-6.5 (m, 8H), 5.45 (s, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.84 (s, 6H), 3.76 (s, 3H), 3.2-3.0 (m, 4H), 2.8-2.6 (m, 4H)

参考实施例 2

N-(3, 4-二甲氧基苯乙基)-2-(4, 5-二甲氧基苯基)乙酰胺

将由 325 g 3, 4-二甲氧基苯基乙酸和 300 ml 亚硫酸氯所制得的 3, 4-二甲氧基苯基乙酰氯的无水二氯甲烷溶液 (1000 ml) 缓慢加入到由 300 g 3, 4-二甲氧基苯乙胺、850 ml 2 N 氢氧化钠和 2000 ml 二氯甲烷组成的两相溶液中，同时在冰冷却下搅拌。向混合物中加入氯仿以溶解沉淀出的固体。除去水层，有机层

用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤，干燥、并蒸发溶剂。向残余物中加入甲醇，加热混合物并使其冷却，过滤收集所形成的沉淀，得到570g标题化合物。

参考实施例 3

1 - (3 , 4 - 二甲氧基苄基) - 3 , 4 - 二氢 - 6 , 7 - 二甲氧基异喹啉盐酸盐

将 5 7 0 g N - (3 , 4 - 二甲氧基苄基) - 2 - (4 , 5 - 二甲氧基苄基) 乙酰胺和 5 0 0 ml 磷酸氯的 3 5 0 0 ml 乙腈溶液加热回流 0 . 5 小时。蒸发溶剂，向残余物中加入乙醇，然后放置。过滤收集所形成的沉淀，得到 5 9 0 g 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) δ :

7.63 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.0-6.8 (m, 2H), 4.58 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 4.0-3.8 (m, 2H), 3.1-2.9 (宽峰 t, $J=7\text{Hz}$, 2H)

参考实施例 4

反式 - 2 - 乙酰基 - 6 , 7 - 二甲氧基 - 1 - (4 , 5 - 二甲氧基亚苄基) - 1 , 2 , 3 , 4 - 四氢异喹啉

向 6 0 0 g 1 - (4 , 5 - 二甲氧基苄基) - 3 , 4 - 二氢 - 6 , 7 - 二甲氧基异喹啉盐酸盐中加入 2 0 0 0 ml 乙醚，并将混合物回流 6 小时，然后放置冷却过夜。过滤收集如此形成的沉淀，并用乙醇重结晶，得到 5 0 0 g 标题化合物。

IR (cm^{-1}): 1632, 1518, 1263, 1245

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

7.13 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.05 (d, J=9Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.89 (s, 9H), 3.8-2.5 (m, 4H), 1.81 (s, 3H)

参考实施例 5

2 - (2 - 乙酰氨基乙基) - 4 , 4 ' , 5 , 5 ' - 四甲氧基脱氧苯偶姻

向 500g 反式 - 2 - 乙酰基 - 6 , 7 - 二甲氧基 - 1 - (4 , 5 - 二甲氧基亚苄基) - 1 , 2 , 3 , 4 - 四氢异喹啉中加入 1000ml 10% 盐酸和 500ml 甲醇, 并将混合物回流。将反应混合物倾入碳酸钠水溶液中并用二氯甲烷萃取。从萃取物中减压除去溶剂。残余物经乙醇重结晶得到 270g 标题化合物。

IR (cm⁻¹): 1680, 1638, 1515, 1128

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:

7.26 (s, 1H), 6.9-6.75 (m, 4H), 6.7-6.5 (br, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.6-3.4 (m, 2H), 2.92 (t, J=7.2Hz, 2H), 1.89 (s, 3H)

参考实施例 6

2 - (2 - 乙酰氨基乙基) - 2 ' - 硝基 - 4 , 4 ' , 5 , 5 ' - 四甲氧基脱氧苯偶姻

在 0℃ 下向 200g 2 - (2 - 乙酰氨基乙基) - 4 , 4 ' , 5 , 5 ' - 四甲氧基脱氧苯偶姻的 2000ml 乙酸溶液中缓慢加入 60ml 70% 硝酸。加完后立即将混合物倾入水中并用二氯甲烷萃取。萃取物用碳酸氢钠水溶液中和并用饱和氯化钠水溶液洗涤。减压

除去溶剂，残余物经乙醇重结晶得到 1.96 g 标题化合物。

熔点：142 - 144 °C

IR (cm⁻¹): 1524, 1272, 1128

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:

7.79 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.4 (br, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.0 (br, 12H), 3.45 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.94 (t, J=7.2Hz, 2H), 1.85 (s, 3H)

参考实施例 7

2 - [2 - (2 - 乙酰氨基乙基) - 4 , 5 - 二甲氧基苯基] - 5 , 6 - 二甲氧基吡啶

在 85 °C 下向 4.60 g 2 - (2 - 乙酰氨基乙基) - 2' - 硝基 - 4 , 4' , 5 , 5' - 四甲氧基脱氧苯偶姻的 80 % 乙酸溶液中缓慢加入 4.7 g 锌。过滤反应混合物，用乙醇洗涤，并蒸发溶剂。向残余物中加入氢氧化铵水溶液，并将混合物用乙酸乙酯萃取。蒸发溶剂，残余物通过硅胶柱色谱法（乙酸乙酯）纯化，得到 1.84 g 标题化合物。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:

8.10 (s, 2H), 8.08 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.80 (br, 1H), 3.92 (s, 6H), 3.88 (s, 6H), 3.5-3.3 (m, 2H), 3.0-2.8 (m, 2H), 1.92 (s, 3H)

参考实施例 8

2 - [2 - (2 - 乙酰氨基乙基) - 4 , 5 - 二甲氧基苯基] - 5 , 6 - 二甲氧基 - 1 - 甲基吡啶

将 480 mg 35% 氢化钾缓慢地悬浮于二甲亚砜中，并向该悬浮液中加入 1.37 g 2-[2-(2-乙酰氨基乙基)-4,5-二甲氧基苯基]-5,6-二甲氧基吡啶，然后搅拌 10 分钟。再向混合物中加入 700 mg 硫酸二甲酯，然后搅拌 30 分钟。将反应混合物倾入水中并用二氯甲烷萃取，萃取物依次用水和饱和氯化钠水溶液洗涤，减压除去溶剂。残余物经乙醇重结晶得到 1.20 g 标题化合物。

IR (cm^{-1}): 3376, 1168, 1486, 1222

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

7.11 (s, 1H), 6.87 (s, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.4 (br, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.93 (s, 6H), 3.84 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 3.4-3.0 (m, 2H), 2.65 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 1.84 (s, 3H)

参考实施例 9

2-[2-(2-氨基乙基)-4,5-二甲氧基苯基]-5,6-二甲氧基-1-甲基吡啶盐酸盐

将 53.0 g 2-[2-(2-乙酰氨基乙基)-4,5-二甲氧基苯基]-5,6-二甲氧基-1-甲基吡啶的 2 N 盐酸溶液加热回流 17 小时，将反应混合物与乙醇和苯在减压下共沸蒸馏，残余物经乙醇重结晶，得到 48 g 标题化合物。

IR (cm^{-1}): 3272, 2832, 1504, 1454, 1244, 1010

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

6.98 (br, 3H), 7.06 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.9-6.7 (m, 2H), 6.35 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.90 (s, 3H),

3.87 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 3.0-2.7
(br, 4H)

实施例 4

5, 6-二甲氧基-2-[[4, 5-二甲氧基-2-[4-(2-甲氧基苯基)-1-哌嗪基]乙基]苯基]-1-甲基吡啶

在 80℃ 将 4.7 g 2-[2-(2-氨基乙基)-4, 5-二甲氧基苯基]-5, 6-二甲氧基-1-甲基吡啶盐酸盐、30.7 g 邻-双(2-氯乙基)氨基苯甲醚、37.2 g 碘化钠和 34.0 g 碳酸钾在 200 ml 二甲基甲酰胺中的溶液加热 1 小时。向该溶液中加入 1.7 g 碳酸钾, 3 小时后, 再加入 1.7 g 碳酸钾, 然后加热 1.5 小时。减压除去溶剂, 将残余物溶于水中, 并用二氯甲烷萃取。萃取物用硅胶柱色谱法(乙酸乙酯)纯化, 用乙醇重结晶后得到 3.2 g (51%) 标题化合物。

熔点: 171-173℃

IR (cm⁻¹): 1500, 1486, 1236, 1212

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:

7.10 (s, 1H), 7.0-6.8 (m, 7H), 3.98 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 3.1-2.9 (m, 4H), 2.8-2.4 (m, 8H)

参考实施例 10

4, 5-二甲氧基-2-(1-吡咯基)苯甲醇

在 100 ml 四氢呋喃中溶解 14.5 g 4, 5-二甲氧基-2-(1-吡咯基)苯甲酸甲酯, 在搅拌下和用冰冷却的同时向其中滴加 24.5 ml (3.4 M) 氢化双(2-甲氧基乙氧基)铝钠。加完

后，将混合物温热至室温并加热 6 小时。反应完全后，向反应混合物中依次加入 0.63 ml 饱和碳酸氢钠水溶液和 1.55 ml 水，过滤除去沉淀。蒸发滤液，残余物在硅胶上进行柱色谱法纯化。由氯仿洗脱出的级分回收 10.3 g 棕色油状物质。用乙酸乙酯重结晶得到无色晶状标题化合物。

熔点：92 - 93 °C

IR (KBr, cm^{-1}): 3530, 2960, 2930, 1610, 1520

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

3.86 (3H, s), 3.95 (3H, s), 4.45 (2H, d, $J=5.3\text{Hz}$),
6.30 (2H, t, $J=2.1\text{Hz}$), 6.84 (2H, t, $J=2.1\text{Hz}$), 7.04
(1H, s)

参考实施例 11

(2 - (4, 5 - 二甲氧基 - 2 - (1 - 吡咯基) 苯基) 乙基)
丙二酸二乙酯

在 15 ml 乙醚中溶解 3.0 g 4, 5 - 二甲氧基 - 2 - (1 - 吡咯基) 苯甲醇，向其中加入 15 ml 浓盐酸，然后在室温下搅拌 1 小时。向反应混合物中加入 50 ml 水，混合物用饱和碳酸钠水溶液中和，并用氯仿萃取。萃取物用无水硫酸钠干燥，减压蒸除溶剂得到棕色油状物质。将 460 mg 金属钠单独溶于 25 ml 乙醇中，向其中加入 6.18 g 丙二酸乙酯以制备成溶液。向此溶液中加入上面所制备的棕色油状物质的四氢呋喃溶液 (25 ml)，在室温搅拌 3 小时后，减压除去溶剂。向残余物中加入水，混合物用浓盐酸使其呈酸性，并用氯仿萃取。有机层用无水硫酸钠干燥，减压除去溶剂。残余物经硅胶柱色谱法 (氯仿) 纯化，得到 3.10 g 标题化合物，为棕色油状物

质。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.16 (6H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 3.00-3.25 (2H, m), 3.70-3.90 (1H, m), 3.83, 3.88 (3H, s), 4.08 (4H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 6.30 (2H, t, $J=2.0\text{Hz}$), 6.77 (2H, s)

参考实施例 1 2

3 - (4 , 5 - 二甲氧基 - 2 - (1 - 吡咯基) 苯基) 丙酸乙酯
在 50 ml 乙醇中溶解 3 . 1 g (2 - 4 , 5 - 二甲氧基 - 2 - (1 - 吡咯基) 苯基) 乙基) 丙二酸二乙酯, 并向该溶液中加入 5.0 ml 35 % 氢氧化钠, 然后加热回流 3 小时。减压除去溶剂, 向残余物中加入水。残余物用浓盐酸使之呈酸性, 并用氯仿萃取。萃取物用无水硫酸钠干燥, 减压除去溶剂得到浅棕色粉末。将该粉末在 150 °C 加热 10 分钟, 使其冷却, 通过硅胶柱色谱法 (氯仿 - 甲醇) 纯化, 得到 2 . 1 g 浅棕色粉末。用氯仿 - 乙醚重结晶得到无色晶状标题化合物。

熔点: 170 - 173 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

2.83 (2H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 2.77 (2H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 3.84, 3.90 (3H, s), 6.30, 6.74 (2H, t, $J=2.0\text{Hz}$), 6.78 (2H, s)

实施例 5

1 - (3 - (4 , 5 - 二甲氧基 - 2 - (1 - 吡咯基) 苯基) - 1 - 氧代丙基) - 4 - (2 - 甲氧基苯基) 哌嗪

在 20 ml 四氢呋喃中溶解 1 . 20 g N, N - 羧基二咪唑, 在

室温下和搅拌的同时向该溶液中加入 2.0 g 3-(4,5-二甲氧基-2-(1-吡咯基)苯基)丙酸乙酯在 40 ml 四氢呋喃中的溶液。在此温度下再继续搅拌 1 小时，向其中加入 2.98 g 1-(2-甲氧基苯基)哌嗪，然后在 40°~60℃ 搅拌 6 小时。减压除去溶剂，残余物通过硅胶柱色谱法（氯仿-甲醇）纯化，得到 1.9 g 无色油状物质。经乙醇重结晶得到无色晶状标题化合物。

熔点：141-142℃

IR (KBr, cm^{-1}): 2940, 2840, 1630, 1590, 1520

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.15-1.45 (2H, m), 2.70-3.15 (6H, m), 3.15-3.90 (4H, m), 3.83, 3.84, 3.91 (each 3H, s), 6.27 (2H, t, $J=2.2\text{Hz}$), 6.60-7.05 (8H, m)

元素分析 $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4$:

计算值(%) : C 69.47; H 6.95; N 9.35

实测值(%) : C 69.37; H 6.88; N 9.14

实施例 6

1-(3-(4,5-二甲氧基-2-(1-吡咯基)苯基)丙基)-4-(2-甲氧基苯基)哌嗪二盐酸盐半水合物

在室温下向 100 ml 四氢呋喃中加入 18 ml 1.0 M 甲硼烷-四氢呋喃配合物和 1.14 g 1-(3-(4,5-二甲氧基-2-(1-吡咯基)苯基)-1-氧代丙基)-4-(2-甲氧基苯基)哌嗪，并将混合物加热回流 27 小时。因为发现反应不完全，再加入 10 ml 甲硼烷-四氢呋喃配合物，再继续回流 9 小时。冷却至室温后，向反应混合物中加入 10 ml 水，减压除去溶剂。向残余物中加入 35 ml

5%盐酸，然后在50°至60℃加热2小时。反应混合物用无水硫酸钠干燥，并蒸发溶剂。残余物用硅胶柱色谱法（氯仿）纯化，得到780mg浅黄色油状物质，将其溶于15ml乙醇中，向其中加入1.0ml浓盐酸，减压除去溶剂。用乙醇-乙醚重结晶残余物得到500mg标题化合物，为无色棱晶。

熔点：210-212℃

IR (KBr, cm^{-1}): 2950, 2750-2000, 1600, 1510

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.65-2.10 (2H, m), 2.50-3.15 (4H, m), 3.15-3.80 (4H, m), 3.86, 3.94, 4.08 (3H, s), 4.00-4.60 (2H, m), 4.90-5.40 (2H, m), 6.28 (2H, t, $J=2.0\text{Hz}$), 6.78 (4H, s), 7.00-7.80 (3H, m), 8.25 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$)

元素分析 $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 2\text{HCl} \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$:

计算值(%)： C 60.35; H 7.01; N 8.12

实测值(%)： C 60.61; H 6.95; N 8.02

参考实施例 13

间迈康宁

在搅拌的同时将250g 藜芦酸、275ml甲醛(40%)和1000ml浓盐酸在60°~70℃加热12小时。向反应混合物中加入等体积的冰-水，在冰浴中将混合物剧烈搅拌。过滤除去不溶物，在5℃至室温下使滤液静置24小时，于是沉淀出粗晶体，过滤收集之，用硫酸钠水溶液洗涤，以乙醇重结晶得到50g 间迈康宁。

熔点：155℃

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

3.98, 3.94 (各 3H, s), 6.90, 7.31 (各 1H), 5.23 (2H)

参考实施例 1 4

间半蒽酸

在水浴中将 7.8 g 间迈康宁、80 ml 水和 1 N 氢氧化钠的混合物在 $50^\circ \sim 70^\circ\text{C}$ 搅拌约 1 小时，以进行水解反应。在冰浴中冷却后，在搅拌下向其中加入 3.36 g 碳酸氢钠，然后在 5 分钟内向其中加入 160 ml 1/3 M 高锰酸钾。10 分钟后，移去冰浴。30 分钟后，不再产生热量，反应完全。过滤反应混合物，用浓盐酸使滤液呈酸性，然后减压浓缩，得到 5.3g 间半蒽酸晶体，熔点： 180°C 。

参考实施例 1 5

间半蒽酸酐

将 2 g 间半蒽酸脱水并在升华纯化装置中将其在 $180^\circ \sim 200^\circ\text{C}$ 升华，得到 1.6 g 间半蒽酸酐，熔点： $174 \sim 176^\circ\text{C}$ 。

IR (KBr, cm^{-1}): 1764。

实施例 7

5, 6-二甲氧基-1, 3-二氧代-N-2-(4-(2-甲氧基苯基)-1-哌嗪基)乙基-异吲哚

将 1-(2-氨基)乙基-4-(2-甲氧基苯基)哌嗪 (640mg) 和 723 mg 间半蒽酸酐在 10 ml 甲苯中的混合物回流 5 小时，然后使其在室温放置，于是沉淀出晶体，过滤收集之。母液用硅胶色谱法纯化，并用甲苯重结晶，得到无色晶体。总产量为 700 mg。

熔点： 206°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

4.00 (6H, s), 3.85 (3H, s), 7.31 (2H, s), 6.8-7.0
(4H, m)

制备了该化合物的盐酸盐。熔点: $237 \sim 242^\circ\text{C}$ 。

元素分析 $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_5 \cdot 2\text{HCl} \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$:

计算值(%) : C 54.44; H 5.98; N 8.28

实测值(%) : C 54.83; H 5.94; N 8.64

实施例 8

5, 6-二甲氧基-1-氧代-N-2-(4-(2-甲氧基苯基)-1-哌嗪基)乙基-异吲哚

在1.8g 锌的存在下将5, 6-二甲氧基-1, 3-二氧代-2-(4-(2-甲氧基苯基)-1-哌嗪基)乙基-异吲哚(900mg)在34ml乙酸中回流200分钟。过滤反应混合物, 减压浓缩, 用硅胶柱色谱法(二氯甲烷-甲醇=30:1)纯化, 得到600mg无定形化合物。将所得化合物溶于少量乙醇中, 向其中加入过量3%氯化氢的乙醇溶液, 得到标题化合物的盐酸盐。

熔点: $267 - 269^\circ\text{C}$

元素分析 $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot 2\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$:

计算值(%) : C 54.98; H 6.62; N 8.36

实测值(%) : C 54.48; H 6.78; N 8.18

参考实施例 16

5, 6-二甲氧基-3-亚苄基-2-苯并[c]呋喃酮

在25ml烧瓶中装入4.0g 间半蒽酸酐、4.54g 高黎芦酸和乙酸钠, 将烧瓶埋入 $235^\circ \sim 240^\circ\text{C}$ 的沙浴中使混合物反应6小时。反应混合物用硅胶柱色谱法(二氯甲烷)纯化, 得到标题化合

物，为无色无定形化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

3.9-4.0 (各 3H x 4), 6.24 (H, s), 6.89 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.09, 7.29 (1H x 2, s x 2), 7.32 (1H, dd, $J=1.8, 9.0\text{Hz}$), 7.50 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$)

参考实施例 17

4, 5-二甲氧基-2-(3, 4-二甲氧基苯基)乙酰基-N-2-(4-(2-甲氧基苯基)-1-哌嗪基)乙基-苯甲酰胺

将 5, 6-二甲氧基-3-亚苄基-2-苯并[c]呋喃酮 (3.0 g) 和 3.0 g 1-(2-氨基)乙基-4-(2-甲氧基苯基)哌嗪在乙醇-甲苯中的混合物回流 5 小时。反应完全后，浓缩溶剂，残余物通过硅胶柱色谱法 (二氯甲烷: 甲醇 = 40:1) 纯化，得到 5.2 g 标题化合物，为无定形化合物。

实施例 9

5, 6-二甲氧基-1-(3, 4-二甲氧基)亚苄基-3-氧代-2-(4-(2-甲氧基苯基)-1-哌嗪基)乙基-异吲哚二盐酸盐倍半水合物

将 1.06 g 4, 5-二甲氧基-2-(3, 4-二甲氧基苯基)乙酰基-N-2-(4-(2-甲氧基苯基)-1-哌嗪基)乙基-苯甲酰胺在乙醇中的混合物回流 1 小时。减压除去乙醇，残余物通过硅胶柱色谱法 (二氯甲烷: 甲醇 = 40:1) 纯化，经甲醇重结晶得到 850 ml 无定形晶体。

熔点: 127 - 128 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

6.55 (1H, bs), 4.05 (2H, m), 2.8 (2H, bs), 2.9 (4H, bs), 3.2 (4H, bs)

将所得晶体溶于少量乙醇中，向其中加入过量3%氯化氢的乙醇溶液。经乙醇重结晶得到800mg无色晶状标题化合物。

熔点：240—241℃

元素分析 $C_{32}H_{37}N_3N_6 \cdot 2HCl \cdot 3/2H_2O$:

计算值(%)：C 58.27; H 6.42; N 6.37

实测值(%)：C 58.47; H 6.45; N 6.25

实施例 10

5, 6-二甲氧基-1-(3, 4-二甲氧基)苄基-3-氧代-2-(4-(2-甲氧基苯基)-1-哌嗪基)乙基-异吲哚二盐酸盐半水合物

在乙醇中在5% Pd/C存在下将5, 6-二甲氧基-1-(3, 4-二甲氧基)亚苄基-3-氧代-2-(4-(2-甲氧基苯基)-1-哌嗪基)乙基-异吲哚催化还原。过滤除去催化剂，向滤液中加入3%氯化氢的乙醇溶液，减压蒸除溶剂，向残余物中加入丙酮，过滤收集该盐酸盐。

熔点：159—165℃(分解)

元素分析 $C_{32}H_{39}N_3O_6 \cdot 2HCl \cdot 1/2H_2O$:

计算值(%)：C 59.72; H 6.58; N 6.53

实测值(%)：C 59.67; H 6.67; N 6.62

参考实施例 18

3, 4-二甲氧基苯基铜乙炔化物

在15ml氨水中溶解0.39g 碘化铜，在室温下将该溶液加到

0.33g 3,4-二甲氧基苯基乙炔的20ml乙醇溶液中。将混合物搅拌1小时,过滤,用水洗涤5次,用乙醇洗涤1次,用乙醚洗涤1次,在40℃减压干燥得到110mg标题化合物。

实施例 11

1-(2-(2-(3,4-二甲氧基苯基)乙炔基)-4,5-二甲氧基苯基)乙基-4-(2-甲氧基苯基)哌嗪二盐酸盐单水合物

在50ml吡啶中溶解1.58g 1-(2-碘-4,5-二甲氧基苯基)乙基-4-(2-甲氧基苯基)哌嗪,向其中加入0.80g 3,4-二甲氧基苯基铜乙炔化物。在氮气氛下将该混合物加热至120℃,并保持24小时。将该反应混合物倾入水中,用乙酸乙酯萃取,用硅藻土将此两相(有机相和水相)液体过滤,然后再分成二相。有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤,蒸发得到3.75g油状残余物。残余物用硅胶柱色谱法纯化,得到0.75g无定形的1-(2-(2-(3,4-二甲氧基苯基)乙炔基)-4,5-二甲氧基苯基)乙基-4-(2-甲氧基苯基)哌嗪,然后将其转化为盐酸盐,用乙醇重结晶后得到0.70g无色晶状标题化合物。

熔点: 164-167℃

IR (cm⁻¹): 2210

质谱(EI): 516 (M⁺, 5.28)

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:

2.96 (4H, m), 3.36 (6H, m), 3.80-3.96 (2H, m), 3.84 (3H, s), 3.89 (3H, s), 3.91 (6H, s), 3.92 (6H, s), 6.86-7.20 (4H, m), 7.35 (3H, m), 7.53 (2H, m)

元素分析 $C_{31}N_6N_2O_5 \cdot 2HCl \cdot H_2O$:

计算值(%) : C 61.28; N 6.64; N 4.61

实测值(%) : C 61.37; H 6.78; N 4.55

实施例 1 2

1 - [2 - [4, 5 - 二甲氧基 - 2 - [(3, 4 - 二甲氧基苯基) 羟基甲基]] 苯基] 乙基 - 4 - (2 - 甲氧基苯基) 哌嗪

在 $-78^{\circ}C$ 下向 1.80 g 1 - [2 - [2 - 溴 - 4, 5 - 二甲氧基苯基] 乙基] - 4 - (2 - 甲氧基苯基) 哌嗪的四氢呋喃溶液中加入 5.0 mmol 丁基锂的 15% 己烷溶液。搅拌一会儿后, 向其中加入 830 mg 藜芦醛, 并将混合物加热至 $0^{\circ}C$ 。向反应混合物中加入水, 然后用乙酸乙酯萃取, 蒸馏除去萃取物中的溶剂, 残余物用硅胶柱色谱法纯化, 得到 1.62 g 标题化合物。

^1H -NMR ($CDCl_3$) δ ppm:

7.05-6.8 (m, 7H), 6.70 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.93 (br, 1H), 3.89 (s, 6H), 3.85 (s, 6H), 3.71 (s, 3H), 3.4-2.4 (m, 13H)

实施例 1 3

1 - [2 - [4, 5 - 二甲氧基 - 2 - (3, 4 - 二甲氧基苯基) 甲基] 苯基] 乙基 - 4 - (2 - 甲氧基苯基) 哌嗪

在 Pd/C 催化剂存在下, 将 1.62 g 1 - [2 - (4, 5 - 二甲氧基 - 2 - [(3, 4 - 二甲氧基苯基) 羟基甲基]] 苯基] 乙基 - 4 - (2 - 甲氧基苯基) 哌嗪的乙酸溶液进行氢化。反应后, 过滤除去催化剂, 将溶液与苯共沸除去溶剂, 得到 1.60 g 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

7.1-6.6 (m, 9H), 3.93 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.3-2.7 (m, 14H)

实施例 14

1 - [2 - [4, 5 - 二甲氧基 - 2 - [(3, 4 - 二甲氧基苯基) 乙酰基] 苯基] 乙基 - 4 - (2 - 甲氧基苯基) 哌嗪

在 -78°C 向 5.80 g 1 - [2 - [2 - 溴 - 4, 5 - 二甲氧基苯基] 乙基] - 4 - (2 - 甲氧基苯基) 哌嗪的四氢呋喃溶液中加入 9.44 ml 15% 丁基锂的己烷溶液。搅拌一会儿后, 在减压下升温, 以进行脱气。在 -78°C 向溶液中加入新戊酰氯。

在 -78°C 向 1.6 g 二异丙基胺的四氢呋喃溶液中分开加入 10.2 ml 15% 丁基锂的己烷溶液和 2.98 g 3, 4 - 二甲氧基苯基乙酸乙酯, 然后搅拌 30 分钟。将所得溶液滴加到上面制备的溶液中。将温度升高到 0°C , 在此温度下将混合物搅拌 2 小时。向其中加入水, 混合物用乙酸乙酯萃取。萃取物用饱和氯化钠水溶液洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 并蒸发溶剂。残余物首先用硅胶柱色谱法纯化。向其中加入 4 N 盐酸, 然后在 100°C 加热 15 分钟, 得到澄清溶液。将溶液冷却, 用饱和碳酸氢钠水溶液中和, 用二氯甲烷萃取。萃取物用硅胶柱色谱法 (己烷, 乙酸乙酯) 纯化, 得到 490 mg 标题化合物, 为无定形粉末。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

7.1-6.7 (m, 9H), 4.13 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.87 (s, 6H), 3.86 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.3-2.6 (m, 12H)

参考实施例 19

1 - [(2 - 氨基 - 4 , 5 - 二甲氧基) 苯基] 乙酰基 - 4 -
(2 - 甲氧基苯基) 哌嗪

将含有 15 g (4 , 5 - 二甲氧基 - 2 - 硝基) 苯乙酸、 12 g
2 - 甲氧基苯基哌嗪和 13 g 二环己基碳化二亚胺的二氯甲烷溶液在
室温下搅拌 3 小时。过滤除去沉淀, 并蒸发溶剂。残余物用乙酸乙酯
洗涤, 然后过滤得到 19.7 g 固体。向该固体中加入 400 ml 乙酸
乙酯和 1.0 g 氧化铂, 并氢化过夜。过滤反应混合物, 蒸发溶剂,
残余物用乙酸乙酯结晶得到 7.5 g 标题化合物。

熔点: 113 - 116 °C

IR (cm⁻¹): 3348, 1606, 1520, 1500, 1462, 1240, 1212, 1038

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:

7.1-6.8 (m, 4H), 6.96 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 3.87 (s,
3H), 3.82 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 3.3-
2.7 (m, 8H)

参考实施例 20

1 - [[2 - (4 - 氯丁酰氨基) - 5 , 6 - 二甲氧基] 苯基]
乙基 - 4 - (2 - 甲氧基苯基) 哌嗪

在回流条件下向 300 mg 氢化锂铝在四氢呋喃中的悬浮液中加入
1.5 g 1 - [(2 - 氨基 - 4 , 5 - 二甲氧基) 苯基] 乙酰基 -
4 - (2 - 甲氧基苯基) 哌嗪。向其中加入饱和硫酸钠水溶液, 混合
物用乙酸乙酯萃取。与苯共沸除去溶剂, 并向残余物中立即加入 50 ml
二氯甲烷、1.0 ml 三乙胺和 5.50 g 4 - 氯丁酰氯。向其中加
入碳酸氢钠水溶液, 混合物用二氯甲烷萃取。蒸发溶剂, 残余物用硅

胶柱色谱法(乙酸乙酯)纯化,得到700mg标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

7.57 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.1-6.8 (m, 4H), 6.62 (s, 1H), 3.85 (s, 9H), 3.66 (t, 2H, $J=7\text{Hz}$), 3.2-3.0 (m, 4H), 2.8-2.0 (m, 10H), 2.0-1.5 (m, 2H)

实施例 15

N-[2-[2-[4-(2-甲氧基苯基)哌嗪基]乙基]-4,5-二甲氧基]苯基]吡咯烷酮

向110mg氯化钠的二甲基甲酰胺溶液中加入660mg 1-[[2-(4-氯丁酰氨基)-5,6-二甲氧基]苯基]乙基-4-(2-甲氧基苯基)哌嗪,并在80℃将混合物加热。反应完全后,反应混合物用二氯甲烷萃取,并在减压下与水和苯共沸除去溶剂。通过硅胶柱色谱法(3%乙醇/氯仿)纯化得到463mg标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

7.24 (s, 1H), 7.0-6.8 (m, 4H), 6.61 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.8-3.6 (m, 2H), 3.2-3.0 (m, 4H), 2.8-2.5 (m, 10H), 2.3-2.2 (m, 2H), 1.3-1.1 (m, 2H)

参考实施例 21

5,6-二甲氧基-1-(3,4-二甲氧基苄基)-1H-吡啶-3-甲酸乙酯

在已用分子筛4A干燥过的5000ml二甲亚砜中悬浮250.2g 5,6-二甲氧基-1H-吡啶-3-甲酸乙酯,向其中加入38.0g 甲醇锂。在室温搅拌1小时后,在10分钟内在室温下向其中加入

185.6g 3,4-二甲氧基苄基氯(用336.4g 3,4-二甲氧基苄醇、300ml浓盐酸和500ml乙醚制备)。在室温搅拌1小时后,加入55.6g 3,4-二甲氧基苄基氯,然后在室温搅拌1小时。再向该混合物中加入55.6g 3,4-二甲氧基苄基氯,然后在室温搅拌1小时。在搅拌的同时将反应混合物倾入30000ml冰-水中。通过滗析弃掉上层液体,向残余物中加入15000ml水,然后在室温搅拌过夜。通过滗析除去上层液体,并将残余物溶于10000ml氯仿中。将溶液用硫酸钠干燥并过滤,并减压除去溶剂。重量为497.0g的残余物通过在硅胶(2kg×9)上进行柱色谱法纯化,用氯仿:四氯化碳:乙酸乙酯=5:5:1洗脱,然后在硅胶(2kg×4)上,用乙酸乙酯:己烷=2:1洗脱进行柱色谱法纯化。所得洗脱物用乙酸乙酯重结晶,得到205.0g无色棱晶状标题化合物。

熔点: 138-141℃

IR (KBr) cm^{-1} : 1728, 1496, 1266, 1216, 1204, 1138, 1022

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.49 (3H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 3.78 (3H, s), 3.85 (6H, s),
3.95 (3H, s), 4.53 (2H, q, $J=6.8\text{Hz}$), 5.58 (2H, s),
6.63 (1H, s), 6.76 (1H, s), 6.80 (2H, s), 7.56 (1H,
s)

元素分析 $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6$:

计算值(%): C 62.99; H 6.04; N 7.00

实测值(%): C 62.83; H 5.99; N 6.93

参考实施例 2 2

5, 6-二甲氧基-1-(3, 4-二甲氧基苄基)-1H-吡啶-3-甲醇

在室温下在 1 5 0 0 ml 四氢呋喃中悬浮 2 0 5 . 0 g 5, 6-二甲氧基-1-(3, 4-二甲氧基苄基)-1H-吡啶-3-甲酸乙酯(已在研钵中研成粉末), 向其中加入 9 6 . 8 g 硼氢化钠, 然后在室温搅拌。在 3 0 分钟时间内向该混合物中滴加入 3 0 0 ml 甲醇。加毕, 将反应混合物温热至 5 0 °C 并搅拌 5 小时。再向混合物中加入 1 9 . 4 g 硼氢化钠和 6 0 ml 甲醇。在搅拌的同时将反应混合物缓慢倾入 2 0 0 ml 浓盐酸、5 0 0 0 ml 水和 1 kg 冰的混合物中。在室温下在搅拌的同时向水层中加入饱和碳酸氢钠水溶液直到 pH 值成为约 8 为止, 于是开始有无色固体沉淀出。过滤收集固体, 用两份 5 0 0 ml 水洗涤, 将其溶于 1 0 0 0 0 ml 氯仿中, 用硫酸钠干燥, 过滤, 蒸发溶剂得到 1 8 5 . 2 g 无色固体。该固体不经进一步纯化即可用于后面的反应中。

将一小部分上述所得固体单独经乙醇重结晶, 得到无色棱晶, 熔点: 1 8 7 ~ 1 8 8 °C。

IR (KBr) cm^{-1} :

3272, 1520, 1470, 1438, 1418, 1318, 1284, 1256, 1210, 1166, 1140, 1062, 1026, 870, 834

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

3.77 (3H, s), 3.82 (3H, s), 3.87 (3H, s), 3.92 (3H, s), 4.97 (2H, s), 5.40 (2H, s), 6.62 (1H, s), 6.69 (1H, m), 6.75 (2H, m), 7.13 (1H, s)

参考实施例 2 3

3-氯甲基-5, 6-二甲氧基-1-(3, 4-二甲氧基苄基)-1H-吡啶

在室温下于1500 ml二氯甲烷中溶解184.0 g 5, 6-二甲氧基-1-(3, 4-二甲氧基苄基)-3-羟基甲基-1H-吡啶，然后在冰冷却下搅拌。在20分钟内向该溶液中滴加75.4 ml 亚硫酸氯。一分钟后，在薄层色谱（乙酸乙酯：己烷=2：1）上的起始原料的斑点消失。将反应混合物温热至室温，向其中加入3500 ml 二氯甲烷。混合物用1000 ml饱和碳酸氢钠水溶液洗涤，用硫酸钠干燥，过滤，蒸发溶剂得到189.7 g 无色固体。该固体不经进一步纯化即可用于后面反应中。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

3.78 (3H, s), 3.84 (3H, s), 3.88 (3H, s), 3.95 (3H, s), 4.95 (2H, s), 5.44 (2H, s), 6.65 (1H, s), 6.71 (3H, m), 7.10 (1H, s)

参考实施例 2 4

5, 6-二甲氧基-1-(3, 4-二甲氧基苄基)-1H-吡啶-3-乙腈

在1000 ml二甲亚砜中溶解187.0 g 3-氯甲基-5, 6-二甲氧基-1-(3, 4-二甲氧基苄基)-1H-吡啶，然后在室温下搅拌。向溶液中加入134.0 g 氰化钾（已在研钵中研成粉末），然后在50℃搅拌2小时，将反应混合物冷却至室温，倾入15000 ml水中，搅拌1小时。收集沉淀出的固体，用三份1000 ml水洗涤，将其溶于5000 ml氯仿中，用硫酸钠干燥，过滤，蒸发溶

剂。残余物用硅胶柱色谱法纯化，先用 2 kg 硅胶和氯仿：乙醇 = 5 0 : 1 洗脱，然后用 2 kg 硅胶和乙酸乙酯：己烷 = 3 : 1 洗脱，得到 1 1 1 . 0 g 浅棕色固体。该固体不经纯化即可用于后面反应中。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

3.80 (3H, s), 3.84 (3H, s), 3.89 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.02 (2H, s), 5.43 (2H, s), 6.66 (1H, s), 6.72 (2H, m), 6.69 (1H, m), 7.06 (1H, m)

参考实施例 2 5

5, 6-二甲氧基-1-(3, 4-二甲氧基苄基)-1H-吡啶-3-乙酸

在室温下于 1 0 0 0 ml 乙醇中悬浮 1 1 1 . 0 g 5, 6-二甲氧基-1-(3, 4-二甲氧基苄基)-1H-吡啶-3-乙腈，并搅拌。向悬浮液中加入 1 0 N 氢氧化钠水溶液，然后加热回流 2 小时。将反应混合物冷却至室温，蒸发除去乙醇。向残余物中加入 2000 ml 水，然后在室温搅拌过夜。过滤除去任何不溶物质，并向滤液中加入 5 0 0 ml 乙醚，除去溶于有机溶剂中的物质，将水层用浓盐酸调至 pH 为 4 ~ 5，收集沉淀，用乙醇分级重结晶得到 4 1 . 0 g 标题化合物。该化合物不经进一步重结晶即可用于后面反应中。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

3.77 (3H, s), 3.84 (3H, s), 3.88 (3H, s), 3.91 (3H, s), 4.03 (2H, s), 5.44 (2H, s), 6.64 (1H, s), 6.72 (2H, m), 6.77 (1H, m), 6.96 (1H, s)

实施例 1 6

1-(5, 6-二甲氧基-1-(3, 4-二甲氧基苄基)-

1 H-吡啶-3-基)乙酰基)-4-(3-氯-2-甲基苯基)哌嗪

在 500 ml 二氯甲烷中悬浮 41.0 g 5,6-二甲氧基-1-(3,4-二甲氧基苄基)-1H-吡啶-3-乙酸, 向该混合物中加入 24.5 g 2,2-二吡啶基二硫化物和 30.0 g 三苯膦, 然后在室温搅拌。在 5 分钟内向该混合物中滴加 23.5 g (3-氯-2-甲基苯基)哌嗪的 200 ml 二氯甲烷溶液, 然后在室温搅拌 30 分钟。在确证在薄层色谱(乙酸乙酯:己烷=2:1)上起始原料的斑点消失后, 向反应混合物中加入 1000 ml 二氯甲烷, 反应混合物用水洗涤。有机层用硫酸钠干燥, 过滤, 并蒸发溶剂。残余物通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯:己烷=2:1; 硅胶:2 kg)纯化, 得到 61.5 g 无色固体, 该化合物不经进一步纯化即可用于下面反应中。经乙醇重结晶少部分固体得到无色棱晶, 熔点: 165~159°C。

IR (KBr) cm^{-1} : 1652, 1516, 1264, 1236

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.24 (1.5H, t, $J=7.3\text{Hz}$, Me of EtOH), 1.65 (4H, s),
2.55 (2H, m), 2.75 (2H, m), 3.72 (1H, m, CH_2 of
EtOH), 3.76 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.89 (3H, s), 3.94
(3H, s), 4.09 (2H, s), 5.41 (2H, s), 6.65 (1H, s),
6.69 (2H, m), 6.73 (1H, s), 7.03 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$),
7.09 (1H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 7.19 (1H, s)

实施例 17

3-(2-(4-(3-氯-2-甲基苯基)-1-哌嗪基)乙基)-5,6-二甲氧基-1-(3,4-二甲氧基苄基)-1H-

吡啶

在 1000 ml 四氢呋喃中悬浮 60.5 g 1 - ((5, 6 - 二甲氧基 - 1 - (3, 4 - 二甲氧基苄基) - 1 H - 吡啶 - 3 - 基) 乙酰基) - 4 - (3 - 氯 - 2 - 甲基苄基) 哌嗪, 向其中加入含有 1.0 mol 甲硼烷 - 四氢呋喃配合物的 500 ml 四氢呋喃溶液, 然后回流 2 小时。将反应混合物冷却至室温, 向其中加入 30 ml 水以分解过量的试剂。减压除去四氢呋喃, 向残余物中加入 300 ml 浓盐酸, 然后在 50 °C 搅拌 1 小时, 将水层冷却至室温, 用碳酸钾使其呈碱性, 用 3000 ml 氯仿萃取。有机层用硫酸钠干燥, 过滤, 减压除去溶剂。残余物用硅胶柱色谱法 (氯仿 : 乙醇 = 40 : 1) 纯化, 得到 50.0g 无色固体。用乙醇重结晶得到 46.3 g 无色棱晶。

熔点: 148 - 150 °C

IR (KBr) cm^{-1} :

1518, 1466, 1454, 1260, 1236, 1140, 1022, 1004

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

2.35 (3H, s), 2.85 (2H, m), 3.02 (4H, m), 3.26 (2H, m), 3.78 (3H, s), 3.83 (3H, s), 3.87 (3H, s), 3.94 (3H, s), 5.43 (2H, s), 6.62 (1H, s), 6.72 (2H, s), 6.78 (1H, m), 6.96 (1H, m), 7.11 (3H, m)

元素分析 $\text{C}_{31}\text{H}_{37}\text{N}_4\text{O}_4\text{Cl}$:

计算值 (%) : C 65.89; H 6.60; N 9.91; Cl: 6.27

实测值 (%) : C 65.65; H 6.59; N 9.58; Cl: 6.36

实施例 18

5, 6 - 二甲氧基 - 1 - (3, 4 - 二甲氧基苄基甲基) - 3 -

(2-(4-(2-甲氧基苯基)-1-哌嗪基)乙基)-1H-吡啶二盐酸盐单水合物

于100 ml二氯甲烷中溶解2.2 g 5,6-二甲氧基-1-(3,4-二甲氧基苯基甲基)-1H-吡啶-3-乙酸,并向该溶液中加入1.5 g 三苯膦、1.26 g 2,2-二吡啶基二硫化物和1.1 g 2-甲氧基苯基哌嗪,然后在室温下搅拌1小时。将反应混合物倾入水中并用二氯甲烷萃取。有机层用硫酸钠干燥,减压除去溶剂。残余物用硅胶柱色谱法(乙酸乙酯:己烷)纯化,得到2.6g 无色油状物。将该油状物(2.6 g)溶于40 ml四氢呋喃中,向其中加入40 ml 1.0 N 甲硼烷-四氢呋喃配合物的溶液,然后在室温搅拌8小时。在冰冷却下向该溶液中加入5.0 ml水,搅拌混合物然后将溶剂蒸发。向该残余物中加入20 ml浓盐酸,然后在60℃搅拌30分钟。将溶剂倾入饱和硫酸钠水溶液中,以使其呈碱性,并用氯仿萃取。有机层用硫酸钠干燥,减压除去溶剂。残余物用硅胶柱色谱法(二氯甲烷:乙醇=20:1)纯化,得到2.4g 无色油状物。将该油状物溶于乙醇中,向该溶液中加入10 ml 1 N 盐酸,然后搅拌。减压除去溶剂。残余物用乙酸乙酯/乙醇重结晶得到2.7g 无色晶状标题化合物。

熔点: 190-193℃

IR (KBr) cm^{-1} :

3348, 2940, 2836, 1632, 1516, 1466, 1262, 1160, 1024, 862, 752

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

8.05 (1H, m), 7.42 (1H, t), 7.25 (1H, s), 7.04 (2H,

m), 6.84 (2H, m), 6.76 (1H, m), 6.65 (1H, s), 5.45 (2H, m), 4.85 (2H, m), 4.27 (2H, m), 4.06, 3.98, 3.90, 3.84, 3.83 (each 3H, s), 3.70 (2H, s), 3.88-3.56 (4H, m)

元素分析 $C_{31}N_{38}N_4O_5Cl_2$:

计算值 (%) : C 58.40; H 6.64; N 8.79; Cl 11.12

实测值 (%) : C 58.55; H 6.50; N 8.64; Cl 11.40

参考实施例 2 6

1-羟基-3-(3,4-二甲氧基苯基)丁腈

在冰冷却下向含有 4.6 g 氨基化钠的无水苯溶液中缓慢加入 177 g 3,4-二甲氧基苯基乙腈。将混合物加热回流 30 分钟,然后冷却至室温。向反应混合物中缓慢通入 50 ml 环氧乙烷,然后搅拌过夜。向其中加入水,混合物用 10% 盐酸使呈酸性。萃取后的苯层用硅胶柱色谱法(己烷:丙酮 = 2:1 至 1:1)纯化得到 4.8 g 标题化合物。

^1H -NMR ($CDCl_3$) δ ppm:

7.0-6.8 (m, 3H), 4.05 (t, 1H, $J=7.3$ Hz), 3.90 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.9-3.7 (m, 2H), 2.3-2.0 (m, 2H)

参考实施例 2 7

α -(3,4-二甲氧基苯基)丁内酯

将 3.5 g 1-羟基-3-(3,4-二甲氧基苯基)丁腈在异丙醇和浓盐酸中的 1:1 混合物中的溶液(100 ml)加热回流过夜。反应混合物用二氯甲烷萃取 3 次。有机层依次用碳酸氢钠水溶液和饱和氯化钠水溶液洗涤,用硫酸钠干燥,蒸发溶剂。残余物用硅胶柱色

谱法 (己烷:丙酮 = 2 : 1 至 1 : 1) 纯化, 得到 28.3 g 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

6.9-6.8 (m, 3H), 4.5-4.4 (m, 1H), 4.4-4.3 (m, 1H),
3.89 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.77 (dd, 1H, $J=8.8$,
10.2Hz), 2.8-2.6 (m, 1H), 2.5-2.3 (s, 1H)

参考实施例 28

α - (2-硝基-4, 5-二甲氧基苯基) 丁内酯

将浓盐酸 (3.0 ml) 加入到 4.0 g α - (3, 4-二甲氧基苯基) 丁内酯在 30 ml 2 : 1 的乙酸和乙醚的混合物中的溶液中, 将反应混合物倾入碳酸氢钠水溶液中并用二氯甲烷萃取 3 次。有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤, 用硫酸钠干燥。蒸发溶剂, 残余物用乙醇重结晶, 得到 3.36 g 标题化合物。

熔点: 144 - 147 $^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

7.70 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.6-4.4 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 2.95-2.8 (m, 1H), 2.5-2.3 (m, 1H)

参考实施例 29

5, 6-二甲氧基-3-羟乙基-1, 3-二氢-2(2H) 吡啶酮

将含有 2.0 g α - (2-硝基-4, 5-二甲氧基苯基) 丁内酯和 500 mg 氧化铂的乙酸乙酯溶液在 2.0 大气压氢气氛中搅拌。向反应混合物中加入乙醇, 然后过滤。蒸发溶剂得到 1.76 g 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

9.1-9.0 (br 1H), 6.83 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.75-4.4
(m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.9-3.5 (m, 2H),
2.3-2.0 (m, 2H)

参考实施例 30

5, 6-二甲氧基-3-甲硫基-3-羟乙基-1, 3-二氢-2 (2H)-吡啶酮

向 50 ml 二甲基甲酰胺中加入 360 mg 氢化钠, 并向其中加入 1.76g 5, 6-二甲氧基-3-羟乙基-1, 3-二氢-2 (2H)-吡啶酮和 706 mg 二甲基硫化物。向反应混合物中加入碳酸氢钠水溶液, 并蒸发溶剂。残余物用二氯甲烷萃取 3 次, 有机层用硫酸钠干燥。蒸发溶剂, 残余物用硅胶柱色谱法 (乙酸乙酯) 纯化, 得到 1.21g 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

9.1-9.0 (br 1H), 6.85 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 3.88 (s,
6H), 3.8-3.5 (m, 2H), 2.5-2.0 (m, 2H), 1.85 (s, 3H)

参考实施例 31

5, 6-二甲氧基-3-[2-[4-(2-甲氧基苯基)-1-哌嗪基]乙基]-3-甲硫基-1, 3-二氢-2 (2H)-吡啶酮

在冰冷却下, 向 330 mg 5, 6-二甲氧基-3-甲硫基-3-羟乙基-1, 3-二氢-2 (2H)-吡啶酮和 0.5 ml 三乙胺的二氯甲烷溶液中加入 2.2 相当量甲磺酰氯。向反应混合物中加入碳酸氢钠水溶液, 混合物用乙酸乙酯萃取 3 次。有机层用饱和氯化钠水

溶液洗涤，用硫酸钠干燥。蒸发溶液，残余物用硅胶柱色谱法（乙酸乙酯）纯化。将产物溶于二甲基甲酰胺中，向该溶液中加入 300 mg（2-甲氧基苯基）哌嗪、200 mg 碳酸钾和 200 mg 碘化钠，然后搅拌过夜。向其中加入碳酸氢钠水溶液，反应混合物用二氯甲烷萃取 3 次。有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤，用硫酸钠干燥，蒸发溶剂。残余物用硅胶柱色谱法（乙酸乙酯）纯化，得到 140 mg 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

9.5-9.4 (br 1H), 7.0-6.7 (m, 5H), 6.58 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.8-1.9 (m, 12H), 1.80 (s, 3H)

实施例 19

5, 6-二甲氧基-1-[(3, 4-二甲氧基苯基)甲基]-3-[2-[4-(2-甲氧基苯基)哌嗪基]乙基]-2-氧代吡嗪

将 38 mg 氢化钠悬浮于二甲基甲酰胺中。向该悬浮液中加入 285 mg 5, 6-二甲氧基-3-[2-[4-(2-甲氧基苯基)-1-哌嗪基]乙基]-3-甲硫基-1, 3-二氢-2(2H)-吡嗪酮和 140 mg 3, 4-二甲氧基苄基氯。向反应混合物中加入碳酸氢钠水溶液，混合物用乙酸乙酯萃取 3 次。有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤，用无水硫酸钠干燥。蒸发溶液，将残余物溶于乙醇中。将含有 2.0 g 阮内镍的丙酮溶液单独回流，通过滗析除去溶剂。向残余物中加入上面制备的乙醇溶液，然后回流 15 分钟。过滤除去沉淀，蒸发溶剂，残余物用硅胶柱色谱法（己烷：乙酸乙酯 = 1 : 2 至 0 : 1）纯化，得到 201 mg 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm

7.0-6.7 (m, 8H), 6.38 (s, 1H), 4.13 (d, 1H, $J=6.9\text{Hz}$),
4.10 (d, 1H, $J=7.3\text{Hz}$), 3.85 (s, 3H), 3.85 (s, 6H),
3.83 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.7-3.5 (m, 1H), 3.2-2.2
(m, 12H)

参考实施例 3 2

1 - [7 - (2 , 3 - 二氢苯并呋喃基)] 哌嗪

于 10 ml 乙酸中溶解 884.0 mg 1 - (7 - 苯并呋喃基) 哌嗪, 并向其中加入 56.7 mg Pearman' s 催化剂。将混合物在 65°C 在氢气流中搅拌 4 小时。反应完全后, 用硅藻土滤除催化剂。蒸发溶剂, 使残余物进行硅胶柱色谱法纯化, 由 10% (体积) 氯仿 - 甲醇洗脱的级分中得到 729.4 mg 2, 3 - 二氢苯并呋喃化合物粗品, 其不经进一步纯化即可用于后面反应中。

实施例 2 0

3 - [2 - [4 - [7 - (2 , 3 - 二氢苯并呋喃基)] - 1 - 哌嗪基] 乙基] - 5 , 6 - 二甲氧基 - 1 - (3 , 4 - 二甲氧基苄基) - 1 H - 吡唑

在 15 ml 无水二氯甲烷中溶解 1.28 g 5, 6 - 二甲氧基 - 1 - (3 , 4 - 二甲氧基苄基) - 1 H - 吡唑基乙酸。向该溶液中依次加入 868.6 mg 三苯膦、729.4 mg 2, 2 - 二吡啶基二硫化物和 729.4 mg 1 - [7 - (2 , 3 - 二氢苯并呋喃基)] 哌嗪, 然后在室温搅拌 10 分钟。反应完全后, 向其中加入水, 混合物用二氯甲烷萃取。萃取物用无水硫酸钠干燥, 蒸发溶剂, 并将残余物用硅胶柱色谱法 (乙酸乙酯) 纯化, 得到 1.16 g 酰胺化合物, 为

无色油状物质。将该油状产物溶于 20 ml 无水四氢呋喃中，向其中加入 8.1 ml 1.0 M 甲硼烷-四氢呋喃配合物，然后回流 1 小时，反应完毕后，向反应混合物中加入 10 ml 10% 盐酸，然后再回流 1 小时。冷却后，向其中加入碳酸氢钠粉末以进行中和反应，混合物用氯仿萃取。萃取物用无水硫酸钠干燥，蒸发溶剂，残余物用硅胶柱色谱法（乙酸乙酯）纯化，得到 729.3 mg 标题化合物，为无色油状物质。

IR (KBr) cm^{-1} : 1514, 1486, 1260, 1028

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

3.70-3.77 (4H, m), 3.79, 3.83, 3.88, 3.94 (each 3H, s), 5.43 (2H, s), 6.62-7.61 (8H, m)

元素分析 $\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_5 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$:

计算值 (%) : C 67.70; H 6.92; N 9.86

实测值 (%) : C 67.62; H 6.59; N 9.24

参考实施例 33

1 - [(2 - 甲氧羰基 - 4 , 5 - 二甲氧基) 苯基] 乙基 - 4 - (2 - 甲氧基苯基) 哌嗪

在 -78°C 下，向 3.8 g 1 - [(2 - 溴 - 4 , 5 - 二甲氧基) 苯基] 乙基 - 4 - (2 - 甲氧基苯基) 哌嗪的四氢呋喃溶液中加入 6.4 ml 15% 正丁基锂的己烷溶液。搅拌一会儿后，向其中加入 0.5 g 固态二氧化碳。蒸除溶剂。向残余物中加入甲醇，然后加入约 1 ml 浓盐酸，接着加热回流过夜。用碳酸氢钠水溶液将反应混合物小心中和，向其中加入乙酸乙酯。分离有机层。使水层呈酸性，用二氯甲烷萃取。并再进行酯化反应。蒸发所得有机层，残余物用乙醇

结晶得到 530 mg 标题化合物。

熔点：118℃

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ ppm:

7.52 (s, 1H), 7.05-6.75 (m, 5H), 3.93 (s, 3H), 3.91
(s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.4-2.6 (m, 12H)

实施例 21

1 - [2 - [4, 5 - 二甲氧基 - 2 - (2 - 吡啶基) 乙酰基]
苯基] 乙基 - 4 - (2 - 甲氧基苯基) 哌嗪二盐酸盐二水合物

在 -78℃ 下, 向 158 mg 二异丙基胺的四氢呋喃溶液中依次加入 1.0 ml 15% 正丁基锂的己烷溶液和 145 mg 2-甲基吡啶, 然后搅拌一会儿。向该溶液中加入 650 mg 1 - [(2 - 甲氧基羰基 - 4, 5 - 二甲氧基) 苯基] 乙基 - 4 - (2 - 甲氧基苯基) 哌嗪。使温度逐渐升至室温, 并在此温度下将混合物搅拌 20 分钟。向反应混合物中加入饱和氯化铵水溶液, 反应混合物用乙酸乙酯萃取 3 次。有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤, 用硫酸钠干燥, 蒸发溶剂。残余物用硅胶柱色谱法 (乙酸乙酯: 乙醇 = 10:1) 纯化, 得到 360 mg 标题化合物。

熔点: 179 - 181℃ (一旦熔化后又重新固化)

IR (cm^{-1}): 2500, 1682, 1520, 1504, 1344, 1272, 1246,
1124,

$^1\text{H-NMR}$ (酮式: 烯醇式 = 2:1 的当量混合物) δ ppm:

8.56 (d, $J=4.9\text{Hz}$, 2/3H), 8.28 (d, $J=4.5\text{Hz}$, 1/3H),
7.7-7.15 (m, 3H), 7.05-6.75 (m, 6H), 5.62 (s, 1/3H),
4.42 (s, 2/3H), 3.92 (s, 2/3*3H), 3.91 (s, 1/3*3H),

3.90 (s, 2/3*3H), 3.99 (s, 1/3*3H), 3.87 (s, 2/3*3H),
3.85 (1/3*3H), 3.3-2.6 (m, 12H)

参考实施例 3 4

5, 6-二甲氧基-1-(1-三苯甲基-4-咪唑基)甲基-
1H-吡啶-3-甲酸乙酯

在 5 0 0 0 ml二甲亚砜中悬浮 2 5 0 . 2 g 5, 6-二甲氧基
吡啶-3-甲酸乙酯, 并向该悬浮液中加入 4 0 . 2 g甲醇锂, 然后
在室温搅拌 1 小时。在 1 0 分钟内在室温下向其中滴加 4 4 7 . 8 g
4-氯甲基-1-三苯甲基咪唑的 2 0 0 0 ml二甲亚砜溶液。在室温
搅拌 2 小时后, 向其中再加入 4 . 2 g甲醇锂和 4 4 . 8 g 4-氯甲
基-1-三苯甲基咪唑, 然后在室温搅拌 1 小时。在搅拌的同时将反
应混合物倾入 3 0 0 0 0 ml冰-水中。收集沉淀出的晶体, 用三份
2 0 0 0 ml水洗涤, 干燥。将该固体溶于 1 0 0 0 0 ml氯仿中, 将溶
液用硫酸钠干燥, 过滤, 并蒸发溶剂。残余物用硅胶柱色谱法(氯仿
: 乙醇 = 5 0 : 1)纯化, 用氯/异丙醇重结晶, 得到 2 2 2 . 0 g
标题化合物, 为无色棱晶。

熔点: 1 8 4 - 1 8 6 °C

IR (KBr) cm^{-1} : 1704, 1496, 1268, 1146, 1132, 1092, 748, 700

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

1.21 (6H, d, $J=5.9\text{Hz}$, Me of iso-PrOH), 1.46 (3H, t,
 $J=7.3\text{Hz}$), 3.93 (3H, s), 3.97 (3H, s), 4.01 (1H, m, CH
of iso-PrOH), 4.49 (2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 5.61 (2H, s),
6.79 (1H, s), 7.03 (5H, m), 7.13 (1H, s), 7.28 (10H,
m), 7.47 (1H, s), 7.51 (1H, s)

元素分析 $C_{35}H_{32}N_4O_4 \cdot C_3H_8O$:

计算值(%) : C 72.13; H 6.37; N 8.85

实测值(%) : C 71.53; H 6.37; N 8.70

参考实施例 3 5

5, 6-二甲氧基-1-(1-三苯甲基-4-咪唑基)甲基-1 H-吡唑-3-甲醇

在室温下于 1300 ml 四氢呋喃中悬浮 222.0 g 5, 6-二甲氧基-1-(1-三苯甲基-4-咪唑基)甲基)-1 H-吡唑-3-甲酸乙酯(已在研钵中研成粉末), 并将该悬浮液用冰-水冷却。在 15 分钟内向该悬浮液中加入约 250.0 ml 3.4 M 氢化双(甲氧基乙氧基)铝钠的甲苯溶液, 然后在冰冷却下搅拌 30 分钟。向反应混合物中加入过饱和的硫酸钠水溶液。搅拌 1 小时后, 向其中加入硫酸钠, 然后过滤。滤器上的硫酸钠用五份 500 ml 热氯仿洗涤。合并滤液和洗涤液, 蒸发溶剂得到 220.1 g 无色固体。用氯仿重结晶该固体, 得到 181.0 g 标题化合物, 为无色棱晶。

熔点: 115-120 °C (分解)

IR (KBr) cm^{-1} :

3216, 3172, 3008, 2936, 1510, 1488, 1472, 1444, 1302,
1260, 1172, 1156, 1128, 1102, 1036, 1014, 836, 764,
702, 678, 666, 636

^1H -NMR ($CDCl_3$) δ ppm:

3.91 (3H, s), 3.92 (3H, s), 4.92 (2H, s), 5.44 (2H, s),
6.76 (1H, s), 6.95 (1H, s), 7.05 (5H, m), 7.26 (1H, s, $CHCl_3$),
7.28 (1H, s), 7.31 (10H, m), 7.46 (1H, s)

元素分析 $C_{33}H_{30}N_4O_3 \cdot CHCl_3$:

计算值(%) : C 62.83; H 4.81; N 8.62

实测值(%) : C 62.50; H 4.63; N 8.42

参考实施例 3 6

3-氯甲基-5, 6-二甲氧基-1-(1-三苯甲基-4-咪唑基)甲基-1H-吡唑

在室温下于 1700 ml 二氯甲烷中悬浮 180.0 g 5, 6-二甲氧基-1-(1-三苯甲基-4-咪唑基)甲基-1H-吡唑-3-甲醇(已在研钵中研成粉末), 然后在冰冷却下搅拌。在 5 分钟内向反应混合物中滴加 48.6 ml 亚硫酸氯。1 分钟后, 在薄层色谱(氯仿:乙醇=30:1)上起始原料的斑点消失。将反应混合物倾入 2000 ml 饱和碳酸氢钠水溶液中, 并用 5000 ml 氯仿萃取。萃取物用硫酸钠干燥, 过滤, 蒸发溶剂得到 165.1 g 无色固体。该固体不经进一步纯化即可用于后面反应中。

^1H -NMR ($CDCl_3$) δ ppm:

3.95 (3H, s), 4.09 (3H, s), 4.83 (2H, s), 5.67 (2H, s), 7.02 (8H, m), 7.37 (10H, m), 7.88 (1H, br)

参考实施例 3 7

5, 6-二甲氧基-1-(1-三苯甲基-4-咪唑基)甲基-1H-吡唑-3-乙腈

于 1200 ml 二甲亚砜中悬浮 165.0 g 3-氯甲基-5, 6-二甲氧基-1-(1-三苯甲基-4-咪唑基)甲基-1H-吡唑, 然后在室温下搅拌。向该悬浮液中加入 43.6 g 氰化钾(已在研钵中研成粉末), 并将混合物在 70℃ 搅拌 1 小时。将反应混合物冷却

至室温，在剧烈搅拌下将其倾入 1 5 0 0 0 ml 水中，然后搅拌 1 小时。收集沉淀出的固体，用三份 1 0 0 0 水洗涤，并溶于 5 0 0 0 ml 氯仿中。该溶液用硫酸钠干燥，过滤，并蒸发溶剂。残余物用硅胶柱色谱法（乙酸乙酯）纯化得到 1 0 8 . 7 g 浅棕色固体。其用于下一步反应时无需进一步纯化。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

3.92 (3H, s), 3.94 (3H, s), 3.97 (2H, s), 5.42 (2H, s), 6.79 (1H, s), 7.00 (1H, s), 7.02 (1H, s), 7.06 (5H, m), 7.30 (10H, m), 7.46 (1H, s)

参考实施例 3 8

5, 6 - 二甲氧基 - 1 - (1 - 三苯甲基 - 4 - 咪唑基) 甲基 - 1 H - 吡啶 - 3 - 乙酸

在室温下于 1 0 0 0 ml 乙醇中悬浮 1 0 7 . 0 g 5, 6 - 二甲氧基 - 1 - (1 - 三苯甲基 - 4 - 咪唑基) 甲基 - 1 H - 吡啶 - 3 - 乙腈，向其中加入 1 0 N 氢氧化钠水溶液（由 4 0 . 0 g 氢氧化钠和 1 0 0 ml 水制备），然后回流 6 小时。将反应混合物冷却至室温并倾入 5 0 0 0 ml 水中，在用 1 0 % 盐酸将 pH 调至 3 ~ 4 时，有无色固体沉淀出，过滤收集之，用三份 5 0 0 ml 水洗涤，并溶于 5 0 0 0 ml 氯仿中。溶液用硫酸钠干燥，过滤，蒸发溶剂得到 1 3 4 . 0 g 标题化合物，其用于下一步反应时无需进一步纯化。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

3.84 (3H, s), 3.87 (3H, s), 3.89 (2H, s), 5.43 (2H, s), 6.76 (1H, s), 6.88 (1H, s), 6.93 (1H, s), 7.03 (5H, m), 7.28 (10H, m), 7.48 (1H, s)

实施例 2 2

4 - (3 - 氯 - 2 - 甲基苯基) - 1 - ((5 , 6 - 二甲氧基 - 1 - (1 - 三苯甲基 - 4 - 咪唑基) 甲基 - 1 H - 吡唑 - 3 - 基) 乙酰基) 哌嗪

于 1 0 0 0 ml 二氯甲烷中悬浮 1 3 4 . 0 g 5 , 6 - 二甲氧基 - 1 - (1 - 三苯甲基 - 4 - (咪唑基) 甲基 - 1 H - 吡唑 - 3 - 乙酸。向该悬浮液中加入 6 3 . 5 g 2 , 2 - 二吡啶基二硫化物和 7 5 . 6 g 三苯膦, 然后在室温下搅拌, 于是该悬浮液变成均匀透明。在 5 分钟期间内向其中逐滴加入 6 0 . 7 g 4 - (3 - 氯 - 2 - 甲基苯基) 哌嗪在 2 0 0 ml 二氯甲烷中的溶液, 并将混合物在室温搅拌 5 小时。减压除去溶剂, 并向残余物中加入热乙酸乙酯, 然后进行搅拌。过滤收集沉淀出的固体, 用两份 5 0 0 ml 乙酸乙酯洗涤, 干燥得到 1 4 0 . 4 g 无色固体。该固体用硅胶柱色谱法 (氯仿 : 乙醇 = 3 0 : 1) 纯化, 得到 1 3 4 . 9 g 无色固体。用乙醇重结晶得到 1 2 0 . 0 无色棱晶。

熔点: 1 0 3 - 1 0 5 °C

IR (KBr) cm^{-1} :

1646, 1628, 1508, 1466, 1450, 1430, 1260, 750, 702

^1H -NMR (CDCl_3) δ ppm:

1.23 (1.2H, t, $J=6.8\text{Hz}$, Me of EtOH), 2.28 (3H, s),
2.55 (2H, m), 2.73 (2H, m), 3.67 (4H, m), 3.71 (0.8H, q, $J=6.8\text{Hz}$, CH_2 of EtOH), 3.90 (3H, s), 3.93 (3H, s),
4.03 (2H, s), 5.43 (2H, s), 6.68 (1H, s), 6.72 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 6.90 (1H, s), 7.03 (7H, m), 7.14 (1H, s), 7.27 (10H, m), 7.41 (1H, s)

元素分析 $C_{45}H_{43}N_6O_3 \cdot 0.4EtOH \cdot H_2O$:

计算值(%) : C 70.10; H 5.70; N 10.70; C 4.72

实测值(%) : C 70.02; H 5.78; N 10.60; C 5.11

实施例 2 3

3 - (2 - (4 - (3 - 氯 - 2 - 甲基苯基) - 1 - 哌嗪基) 乙基) - 5 , 6 - 二甲氧基 - 1 - (4 - 咪唑基甲基) - 1 H - 吡唑

于 1 0 0 0 ml 四氢呋喃中悬浮 1 2 0 . 0 g 4 - (3 - 氯 - 2 - 甲基苯基) - 1 - (5 , 6 - 二甲氧基 - 1 - (1 - 三苯甲基 - 4 - 咪唑基) 甲基) 吡唑 - 3 - 基) 乙酰基) 哌嗪。向该悬浮液中加入 8 0 0 ml 1 . 0 M 甲硼烷 - 四氢呋喃配合物, 然后回流 9 0 分钟。将反应混合物冷至室温, 向其中加入 3 0 ml 水以分解过量的试剂, 减压除去四氢呋喃, 向残余物中加入 1 5 0 ml 浓盐酸、2 0 0 ml 水和 4 0 ml 乙醇, 然后在 5 0 °C 搅拌 1 小时。将水层冷至室温, 用碳酸钾使之呈碱性, 用 3 0 0 0 ml 氯仿萃取。有机层用硫酸钠干燥, 过滤, 并蒸发溶剂。残余物用硅胶柱色谱法 (氯仿 : 乙醇 = 4 0 : 1) 纯化, 得到无色固体, 然后将其用异丙醇 / 异丙醚重结晶, 得到 7 1 . 0 g 标题化合物, 为无色棱晶。

熔点: 1 4 3 - 1 4 4 . 5 °C

IR (KBr) cm^{-1} : 1510, 1464, 1432, 1272, 1238, 1206, 1006

^1H -NMR ($CDCl_3$) δ ppm:

2.34 (3H, s), 2.78 (4H, m), 2.90 (2H, m), 2.97 (4H, m), 3.17 (2H, m), 3.90 (3H, s), 3.91 (3H, s), 5.45 (2H, s), 6.83 (1H, s), 6.84 (1H, s), 6.92 (1H, m), 7.00 (1H, s), 7.09 (2H, m), 7.52 (1H, s)

元素分析 $C_{26}H_{31}N_6O_2Cl$:

计算值 (%) : C 63.09; H 6.31; N 16.98; Cl 7.16

实测值 (%) : C 62.93; H 6.30; N 16.88; Cl 7.16

参考实施例 3 9

1-苄氧羰基-4-(3-(2-乙氧羰基)乙基)羰基氨基-2-甲基苯基)哌嗪

于 50 ml 二氯甲烷中溶解 5.15 g 4-(3-氨基-2-甲基苯基)-1-苄氧羰基哌嗪和 3.08 g 乙基琥珀酰氯,并向其中加入 5.17 g 碳酸钾,然后加热回流 2 小时。将反应混合物冷至室温,向其中加入二氯甲烷。混合物用水洗涤,用硫酸钠干燥,过滤,并蒸发溶剂。残余物用硅胶柱色谱法(乙酸乙酯:己烷=1:2)纯化,得到 5.32 g 标题化合物。

^1H -NMR ($CDCl_3$) δ ppm:

1.27 (3H, t, $J=6.8Hz$), 2.23 (3H, s), 2.71 (2H, m),
2.75 (2H, m), 2.83 (4H, m), 3.66 (4H, m), 4.14 (2H,
q, $J=6.8Hz$), 5.17 (2H, s), 6.84 (1H, d, $J=7.8Hz$),
7.16 (1H, t, $J=8.3Hz$), 7.37 (5H, m), 7.53 (1H, d,
 $J=7.8Hz$)

实施例 2 4

5,6-二甲氧基-1-(3,4-二甲氧基苄基)-3-(2-(4-(2-乙基-3-(1-琥珀酰胺基)苯基-1-哌嗪基)乙基)-1H-吡唑

于 50 ml 甲醇中溶解 1.50 g 1-苄氧羰基-4-(3-(2-乙氧羰基乙基)羰基氨基-2-甲基苯基)哌嗪,并向其中加

入 1.0 g 10% Pd/C, 然后在室温下在氢气氛中搅拌 2 小时。过滤反应混合物, 蒸发溶剂得到 0.99 g 3-(2-乙氧羰基乙基)羰基氨基-2-甲基苯基哌嗪, 其使用于下一步反应时无需纯化。

于 30 ml 二氯甲烷中溶解 800 mg 5,6-二甲氧基-1-(3,4-二甲氧基苄基)-1H-吡啶-3-乙醇和 270 mg 甲磺酰氯。向该溶液中加入 1.0 ml 三乙胺, 同时在冰冷却下搅拌 30 分钟。向反应混合物中加入二氯甲烷, 反应混合物用水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤, 并蒸发溶剂。将残余物溶于 30 ml 二甲基甲酰胺中, 向该溶液中加入 990 mg 上面制备的 3-(2-乙氧羰基乙基)羰基氨基-2-甲基苯基哌嗪和 3.0 g 碳酸钾。在 60 °C 搅拌混合物 2 小时。减压除去二甲基甲酰胺, 残余物用乙酸乙酯萃取。萃取物用水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤, 并蒸发溶剂。残余物用硅胶柱色谱法(乙酸乙酯)纯化, 所得固体用异丙醇重结晶, 得到 520 mg 5,6-二甲氧基-1-(3,4-二甲氧基苄基)-3-(2-(4-(2-甲基-3-(1-琥珀酰胺基)苯基)-1-哌嗪基)乙基)-1H-吡啶半水合物。

熔点: 99.5 - 103.5 °C

质谱 (FAB): $M^+ + 1$: 628

IR (KBr) cm^{-1} : 1780

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm

2.08 (3H, s), 2.76 (4H, m), 2.93 (6H, m), 3.00 (4H, m), 3.19 (2H, m), 3.79 (3H, s), 3.83 (3H, s), 3.87 (3H, s), 3.93 (3H, s), 5.43 (2H, s), 6.62 (1H, s),

6.77 (4H, m), 7.03 (1H, s), 7.14 (1H, m), 7.27 (1H, m)

元素分析 $C_{35}H_{41}N_5O_6 \cdot 1/2H_2O$:

计算值 (%) : C 66.02; H 6.65; N 10.09

实测值 (%) : C 65.98; H 6.95; N 10.08

参考实施例 40

4, 4-二甲基-2-(2, 4, 5-三甲氧基苯基)-2-噁唑啉

向 30 g 三甲氧基苯甲酸中加入 30 ml 亚硫酸氯, 并将该溶液加热回流 12 小时。减压除去亚硫酸氯。在用冰冷却的条件下将该残余物加到含有 25 g 2-氨基-2-甲基-1-丙醇的 50 ml 二氯甲烷溶液中, 然后搅拌过夜。过滤除去沉淀, 减压除去溶剂, 得到油状酰胺化合物。向该残余的酰胺化合物中滴加 10 ml 亚硫酸氯, 然后搅拌, 并向其中加入乙醚。过滤收集沉淀, 用氢氧化钠水溶液中和, 并用二氯甲烷萃取。蒸发溶剂, 残余晶体用己烷洗涤得到 22.4 g 标题化合物。

熔点: 84-86 °C

^1H -NMR ($CDCl_3$) δ ppm:

7.30 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 1.42 (s, 6H)

参考实施例 41

2-[4, 5-二甲氧基-2-(3, 4-二甲氧基苯基)]-4, 4-二甲基-2-噁唑啉

将由溴藜芦醚制备的溴化二甲氧基苯基镁缓慢加入到 2.65 g 4,4-二甲基-2-(2,4,5-三甲氧基苯基)-2-噁唑啉的四氢呋喃溶液中,然后搅拌过夜。向其中加入氯化铵水溶液,并用二氯甲烷萃取混合物。萃取物用硅胶柱色谱法(己烷:乙酸乙酯=2:3→乙酸乙酯)纯化。用己烷重结晶得到 1.9 g 标题化合物。熔点:109-110℃

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

7.27 (s, 1H), 6.9-6.8 (m, 4H), 3.97 (s, 3H), 3.92 (s, 6H), 3.89 (s, 3H), 3.80 (s, 2H), 1.31 (s, 6H)

参考实施例 4 2

4,5-二甲氧基-2-(3,4-二甲氧基苯基)苯甲酸

将 2.6 g 2-[4,5-二甲氧基-2-(3,4-二甲氧基苯基)]-4,4-二甲基-2-噁唑啉的碘甲烷溶液搅拌过夜,以产生 3.0 g 沉淀。向该沉淀中加入 20% 氢氧化钠水溶液,然后加热回流过夜。反应混合物用 5 N 盐酸中和,并用二氯甲烷萃取。蒸发溶剂,所得晶体用乙醇洗涤得到 1.51 g 标题化合物。

IR (cm^{-1}): 1692, 1508, 1256, 1176, 1026

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

9.7 (br, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.9-6.8 (m, 4H), 3.94 (s, 3H), 3.91 (s, 6H), 3.85 (s, 3H)

参考实施例 4 3

4-氯甲基-1,2-二甲氧基-5-(3,4-二甲氧基苯基)苯

将 1.5 g 氢化锂铝的四氢呋喃悬浮液回流,向其中加入 2.43 g

4, 5-二甲氧基-2-(3, 4-二甲氧基苯基)苯甲酸。使其冷却后, 向其中缓慢加入过饱和的硫酸钠水溶液。过滤除去沉淀。蒸发溶剂, 将残余物溶于二氯甲烷中。向该溶液中加入浓盐酸, 并将混合物搅拌 2 小时, 然后进行萃取。用硅胶柱色谱法(己烷: 乙酸乙酯 = 5 : 1 至 1 : 1)纯化该萃取物, 得到 820 mg 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

7.1-6.9 (m, 4H), 6.78 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.89 (s, 3H)

参考实施例 44

[[4, 5-二甲氧基-2-(3, 4-二甲氧基苯基)] 苯基] 乙酸

将含有 1.4 g 4-氯甲基-1, 2-二甲氧基-5-(3, 4-二甲氧基苯基)苯和 565 mg 氰化钾的二甲基甲酰胺溶液在 50°C 搅拌一天。减压除去溶剂, 向残余物中加入乙酸乙酯。该溶液依次用水和饱和氯化钠水溶液洗涤。蒸发溶剂, 向残余物中加入 40 ml 20% 氢氧化钠水溶液和 15 ml 乙醇, 然后加热回流过夜。冷却后, 加入水, 反应混合物用乙醚洗涤。水层用盐酸使之呈酸性并用二氯甲烷萃取。减压除去溶剂得到 1.16 g 标题化合物, 为油状物质。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

6.9-6.8 (m, 4H), 6.8 (s, 1H), 3.91 (s, 6H), 3.87 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.57 (s, 2H)

实施例 25

1 - [2 - [4, 5-二甲氧基-2-(3, 4-二甲氧基苯基)] 苯基] 乙酰基-4-(2-甲氧基苯基)哌嗪

将 1 滴二甲基甲酰胺加入到 517 mg [[4, 5 - 二甲氧基 - 2 - (3, 4 - 二甲氧基 - 2 - (3, 4 - 二甲氧基苯基)] 苯基] 乙酸的亚硫酸氯溶液中。与苯共沸蒸发除去亚硫酸氯。向残余物的二氯甲烷溶液中加入 2 - 甲氧基苯基哌嗪。搅拌一会儿后，萃取有机层，将其用硅胶柱色谱法（己烷：乙酸乙酯 = 1 : 1 → 乙酸乙酯）纯化，得到 599 mg 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

7.0-6.7 (m, 9H), 3.91 (s, 6H), 3.87 (s, 6H), 3.85 (s, 3H), 3.9-3.6 (m, 2H), 3.4-3.2 (m, 2H), 3.0-2.8 (m, 2H), 2.8-2.6 (m, 2H)

实施例 26

1 - [2 - [[4, 5 - 二甲氧基 - 2 - (3, 4 - 二甲氧基苯基)] 苯基] 乙基] - 4 - (2 - 甲氧基苯基) 哌嗪

在回流条件下向 150mg 氢化锂铝的四氢呋喃悬浮液中加入 593mg 1 - [2 - [[4, 5 - 二甲氧基 - 2 - (3, 4 - 二甲氧基苯基)] 苯基] 乙酰基] - 4 - (2 - 甲氧基苯基) 哌嗪。使其冷却后，向反应混合物中加入过饱和的硫酸钠水溶液，然后用乙酸乙酯萃取。蒸发溶剂，残余物用异丙醇结晶得到 415 mg 标题化合物。

熔点：111 - 113 °C

IR (cm^{-1}): 1504, 1464, 1252, 1174, 1340, 1026

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

8.0-7.7 (m, 9H), 3.92 (br s, 9H), 3.84 (s, 6H), 3.2-2.9 (br, 4H), 2.9-2.4 (m, 8H)

实施例 2 7

1 - (3 - 氯 - 2 - 甲基苯基) - 4 - [2 - [[4 , 5 - 二甲氧基 - 2 - (3 , 4 - 二甲氧基苯基)] 苯基] 乙酰基] 哌嗪

用与上述相同的方法合成标题化合物, 产量为 7 4 8 mg, 所不同的是使用了 6 5 4 mg [[4 , 5 - 二甲氧基 - 2 - (3 , 4 - 二甲氧基苯基)] 苯基] 乙酸、2 . 0 ml 亚硫酸氯和 5 0 0 mg (3 - 氯 - 2 - 甲基苯基) 哌嗪。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

7.1-7.0 (m, 2H), 6.9-6.7 (m, 6H), 3.92 (s, 6H), 3.87 (s, 6H), 3.63 (s, 2H), 3.8-3.6 (m, 2H), 3.4-3.2 (m, 2H), 2.8-2.6 (s, 2H), 2.6-2.4 (m, 2H), 2.32 (s, 3H)

实施例 2 8

1 - (3 - 氯 - 2 - 甲基苯基) - 4 - [2 - [[4 , 5 - 二甲氧基 - 2 - (3 , 4 - 二甲氧基苯基)] 苯基] 乙基] 哌嗪

用与上述相同的方法合成标题化合物, 产量为 5 4 0 mg, 所不同的是使用了 7 4 0 mg 1 - (3 - 氯 - 2 - 甲基苯基) - 4 - [2 - [[4 , 5 - 二甲氧基 - 2 - (3 , 4 - 二甲氧基苯基)] 苯基] 乙酰基] 哌嗪和 1 7 0 mg 氢化锂铝。

熔点: 1 3 7 - 1 3 9 $^{\circ}\text{C}$

IR (cm^{-1}): 1504, 1464, 1250, 1136, 1008

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

8.2-7.7 (m, 8H), 3.93 (s, 9H), 3.87 (s, 3H), 3.2-2.5 (m, 12H), 2.30 (s, 3H)

实施例 29 至 99

用与前面诸实施例相同的方法合成下式化合物，其中符号 R^1 、 R^2 、K、G、Z 和 Q 如下面表 3 中所定义。其中 K 为 “C” 的化合物为吲哚化合物，而 K 为 “N” 的那些化合物为吲唑化合物。在这些化合物中，除非在表中另有所示，G 为 3,4-二甲氧基苄基。在其中 R^1 和 R^2 均代表甲氧基的那些化合物中，除了所注明的以外，所述甲氧基在 5-和 6-位。

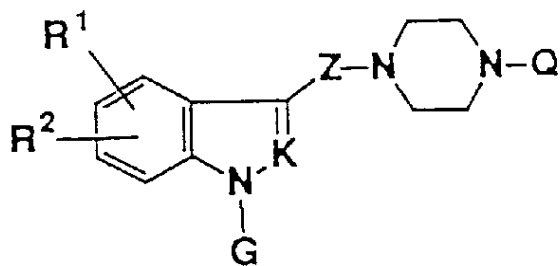
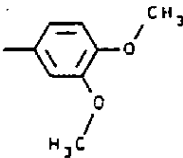
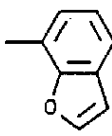
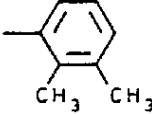
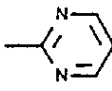
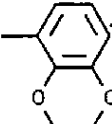
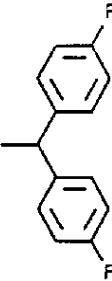
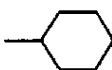
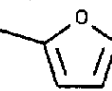
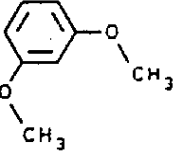
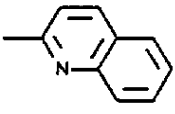
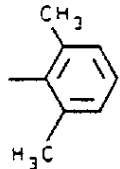
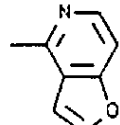
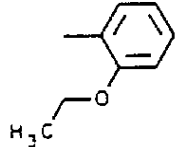
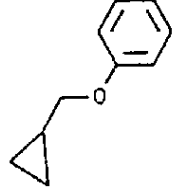
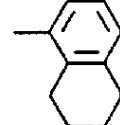
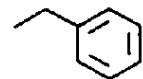
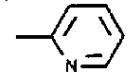
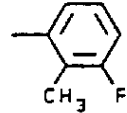
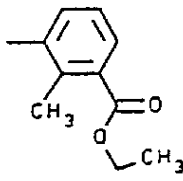


表 3

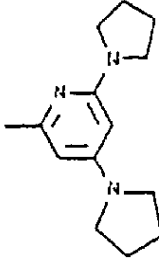
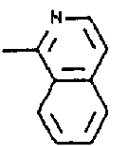
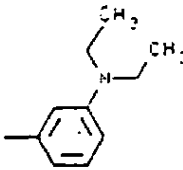
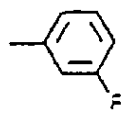
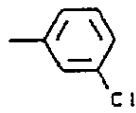
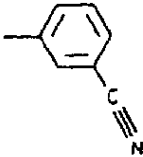
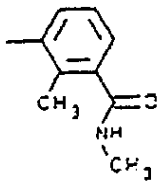
实施例编号 (盐或加合物)	R^1, R^2	K	G	Z	Q	熔点 (°C)
29 (HCl)	-OMe, -OMe	N		-(CH ₂) ₂ -		127-129
30 (HCl)	-OMe, -OMe	N		-(CH ₂) ₂ -		206-208
31 (HCl · H ₂ O)	-OMe, -OMe	N		-(CH ₂) ₂ -		129-131
32 (HCl · H ₂ O)	-OMe, -OMe	N		-(CH ₂) ₂ -		128-132
33 (HCl)	-OMe, -OMe	N		-(CH ₂) ₂ -		146-150
34 (HCl)	-OMe, -OMe	N		-(CH ₂) ₂ -		259-265
35 (HCl)	-OMe, -OMe	N		-(CH ₂) ₂ -		149-153
36 (2HCl · H ₂ O)	-OMe, -OMe	N		-(CH ₂) ₂ -		127-131
37 (HCl · H ₂ O)	-OMe, -OMe	N		-(CH ₂) ₂ -		197-202

实施例编号

(盐或加合物)

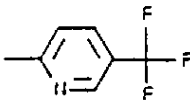
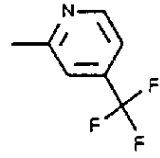
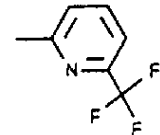
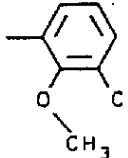
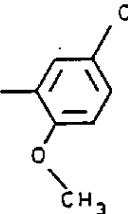
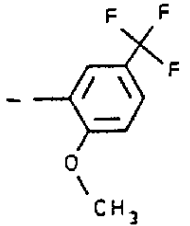
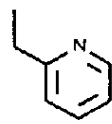
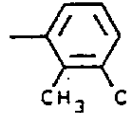
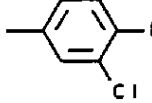
	R^1, R^2	K	G	Z	O	熔点 (°C)
38 (HCl · H ₂ O)	-OMe, -OMe	N		-(CH ₂) ₂ -		161-172
39 (HCl · H ₂ O)	-OMe, -OMe	N		-(CH ₂) ₂ -		129-135
40 (HCl · H ₂ O)	-OMe, -OMe	N		-(CH ₂) ₂ -		161-166
41 (HCl)	-OMe, -OMe	N		-(CH ₂) ₂ -		74-77
42 (2HCl · H ₂ O)	-OMe, -OMe	N		-(CH ₂) ₂ -		205-206
43 (2HCl · 2H ₂ O)	-OMe, -OMe	N		-(CH ₂) ₂ -		193-197
44 (2HCl · H ₂ O)	-OMe, -OMe	N		-(CH ₂) ₂ -		142-149
45 (2HCl)	-OMe, -OMe	N		-(CH ₂) ₂ -		182-189
46 (HCl · H ₂ O)	-OMe, -OMe	N		-(CH ₂) ₂ -		110-120

实施例编号
(盐或加合物)

	R^1, R^2	K	G	Z	O	熔点 (°C)
47 (HCl)	-OMe, -OMe	N		-(CH ₂) ₂ -		180-185
48 (2HCl. 1/2H ₂ O)	-OMe, -OMe	N		-(CH ₂) ₂ -		195-202
49 (2HCl. 3/2H ₂ O)	-OMe, -OMe	N		-(CH ₂) ₂ -		183-185
50 (HCl. 3/2H ₂ O)	-OMe, -OMe	N		-(CH ₂) ₂ -		119-131
51 (2HCl)	-OMe, -OMe	N		-(CH ₂) ₂ -		173-178
52 (2HCl. 1/2H ₂ O)	-OMe, -OMe	N		-(CH ₂) ₂ -		107-111
53	-OMe, -OMe	N		-(CH ₂) ₂ -		103-104
54	-OMe, -OMe	N		-(CH ₂) ₂ -		106-108

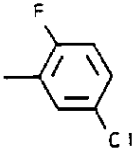
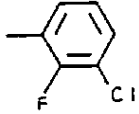
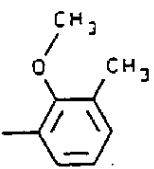
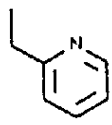
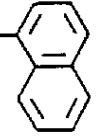
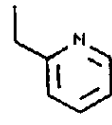
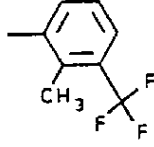
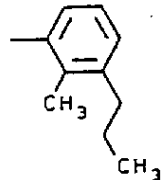
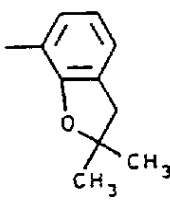
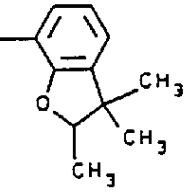
实施例编号

(盐或加合物)

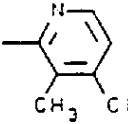
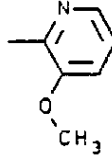
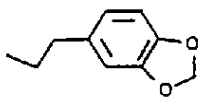
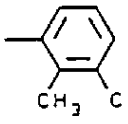
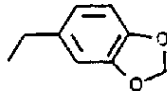
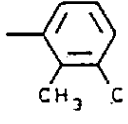
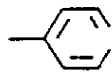
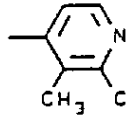
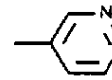
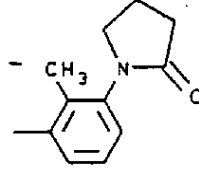
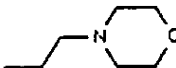
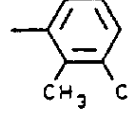
	R^1, R^2	K	G	Z	Q	熔点 (°C)
55 (2HCl)	-OMe, -OMe	N		-(CH ₂) ₂ -		224-229
56 (2HCl)	-OMe, -OMe	N		-(CH ₂) ₂ -		120-122
57 (2HCl)	-OMe, -OMe	N		-(CH ₂) ₂ -		187-191
58 (HCl · H ₂ O)	-OMe, -OMe	N		-(CH ₂) ₂ -		204-207
59 (HCl · H ₂ O)	-OMe, -OMe	N		-(CH ₂) ₂ -		194-195
60 (HCl · H ₂ O)	-OMe, -OMe	N		-(CH ₂) ₂ -		208.5-210
61	-OMe, -OMe	N		-(CH ₂) ₂ -		111-112
62	-OMe, -OMe	N		-(CH ₂) ₂ -		146-147.5

实施例编号

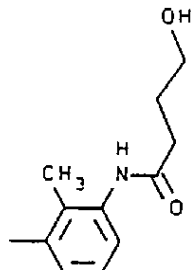
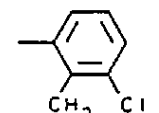
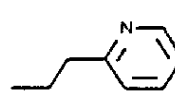
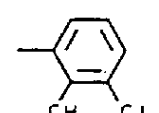
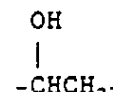
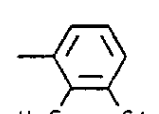
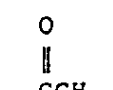
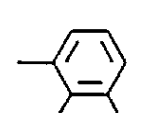
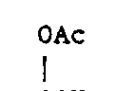
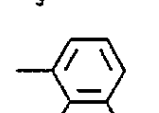
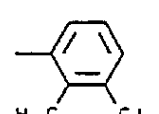
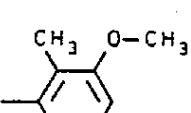
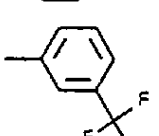
(盐或加合物)

	R^1, R^2	K	G	Z	Q	熔点 (°C)
63	-OMe, -OMe	N		$-(CH_2)_2-$		113.5-115
64	-OMe, -OMe	N		$-(CH_2)_2-$		108-109
65	-OMe, -OMe	N		$-(CH_2)_2-$		129-131
66	-OMe, -OMe	N		$-(CH_2)_2-$		148-149
67	-OMe, -OMe	N		$-(CH_2)_2-$		128-129
68 (HCl)	-OMe, -OMe	N		$-(CH_2)_2-$		97-102
69 (HCl · H ₂ O)	-OMe, -OMe	N		$-(CH_2)_2-$		110-114
70 (HCl)	-OMe, -OMe	N		$-(CH_2)_2-$		109-115

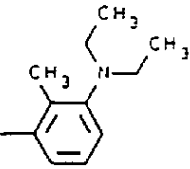
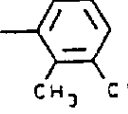
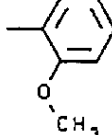
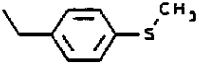
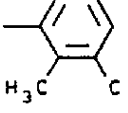
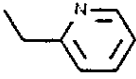
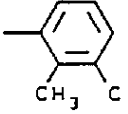
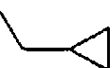
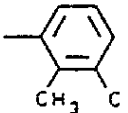
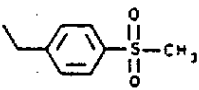
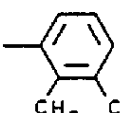
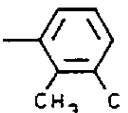
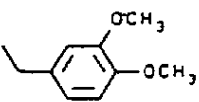
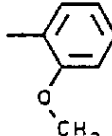
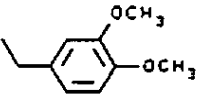
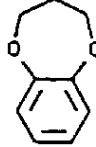
实施例编号
(盐或加合物)

	R^1, R^2	K	G	Z	Q	熔点 (°C)
71 (HCl)	-OMe, -OMe	N		$-(CH_2)_2-$		198-202
72 (2HCl)	-OMe, -OMe	N		$-(CH_2)_2-$		133-138
73	-OMe, -OMe	N		$-(CH_2)_2-$		137-137.5
74	-OMe, -OMe	N		$-(CH_2)_2-$		131.5- 132.5
75	-OMe, -OMe	N		$-(CH_2)_2-$		175-180
76	-OMe, -OMe	N		$-(CH_2)_2-$		142-143
77 (2HCl)	-OMe, -OMe	N		$-(CH_2)_2-$		162-168
78	-OMe, -OMe	N		$-(CH_2)_2-$		130-131
79 (HCl)	-OMe, -OMe	N		$-(CH_2)_2-$		245-248

实施例编号
(盐或加合物)

	R^1, R^2	K	G	Z	O	熔点 (°C)
80	-OMe, -OMe	N		$-(CH_2)_2-$		132-137
81	-OMe, -OMe	N	H	$-(CH_2)_2-$		175-176
82	-OMe, -OMe	N		$-(CH_2)_2-$		78-79
83 (HCl · H ₂ O)	-OMe, -OMe	N				176-180
84	-OMe, -OMe	N				115.5- 116.5
85	-OMe, -OMe	N				156-157
86	-OMe, -OMe	N		$-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$		131-133
87 (HCl · H ₂ O)	-OMe, -OMe	N		$-(CH_2)_2-$		125-128
88 (2HCl)	-OMe, -OMe	N		$-(CH_2)_2-$		111-116

实施例编号
(盐或加合物)

	R^1, R^2	K	G	Z	Q	熔点 (°C)
89 (2HCl, H ₂ O)	-OMe, -OMe	N		-(CH ₂) ₂ -		208-212
90 (2HCl, 4H ₂ O)	-OMe, -OMe	N		-(CH ₂) ₂ -		109-115
91	-OMe, -OMe	N	H	-(CH ₂) ₂ -		175-176
92	-OMe, -OMe	C	H	-(CH ₂) ₂ -		110-111
93 (HCl)	-OMe, -OMe	C		-(CH ₂) ₂ -		210-214
94 (3HCl)	-OMe, -OMe	C		-(CH ₂) ₂ -		155-160
95 (HCl)	-OMe, -OMe	C		-(CH ₂) ₂ -		212-214
96 (HCl)	-OMe, -OMe	C		-(CH ₂) ₂ -		218-221
97 (3HCl)	-OMe, -OMe	C		-(CH ₂) ₂ -		238-240
98 (C ₄ H ₄ O ₄ · 1/2H ₂ O)	-OMe, -OMe	C		-CH ₂ -		133-134
99 (2HCl, 3/2H ₂ O)	-OMe, -OMe	N		-(CH ₂) ₂ -		110-118

实施例 100 至 118

用与前面诸实施例相同的方法合成下式化合物，其中符号 R^1 、 R^2 、G、Z 和 Q 如下面表 4 中所定义。在其中 R^1 和 R^2 均代表甲氧基的那些化合物中，除了所注明的以外，所述甲氧基在 5 - 和 6 - 位。

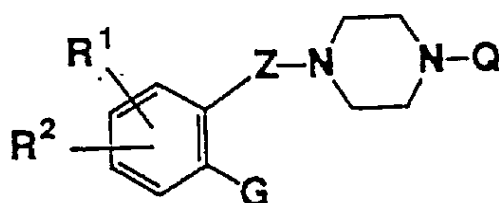
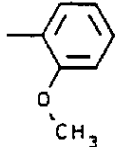
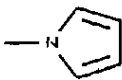
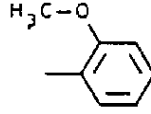
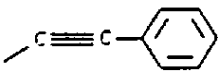
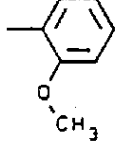
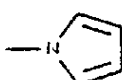
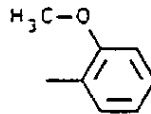
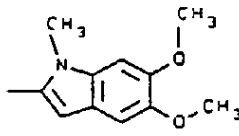
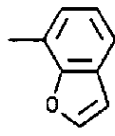
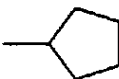
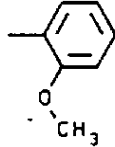
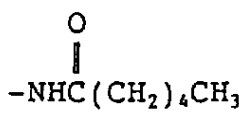
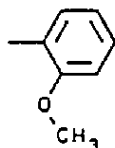
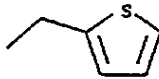
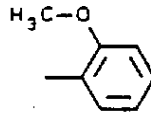
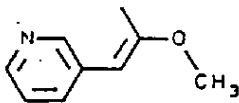
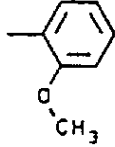
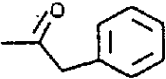
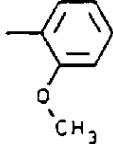
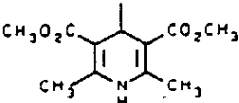
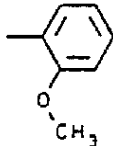
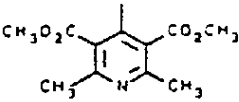
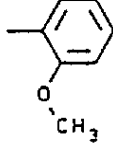
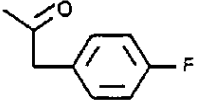
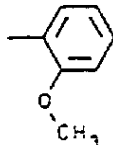
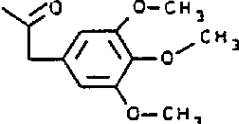
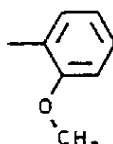
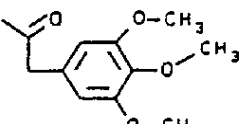
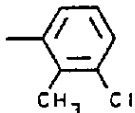
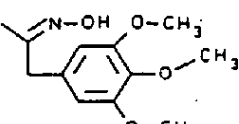
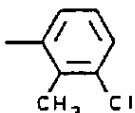
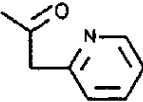
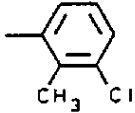
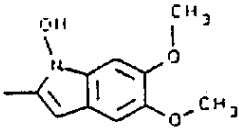
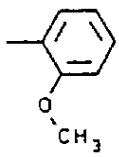
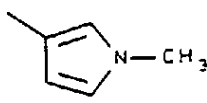
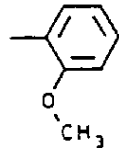


表 4

实施例编号 (盐或加合物)	R^1, R^2	G	Z	O	熔点 (°C)
100	-OMe, -OMe	H	$-(CH_2)_2-$		85-86
101 (HCl)	-OMe, -OMe		$-(CH_2)_2-$		241-242
102 (2HCl. H ₂ O)	-OMe, -OMe		$-(CH_2)_2-$		204-209
103 (2HCl. EtOH)	-OMe, -OMe		$-CH_2-$		218-220
104	-OMe, -OMe		$-(CH_2)_2-$		189-191
105 (2HCl. H ₂ O)	-OMe, -OMe		$-(CH_2)_2-$		222-225
106	-OMe, -OMe		$-(CH_2)_2-$		80-82
107 (2HCl. 1/2H ₂ O)	-OMe, -OMe		$-(CH_2)_2-$		184.5- 186.5
108	-OMe, -OMe		$-(CH_2)_2-$		128-130

实施例编号 (盐或加合物)	R^1, R^2	G	Z	O	熔点 (°C)
109 (HCl)	-OMe, -OMe		$-(CH_2)_2-$		165-168
110	-OMe, -OMe		$-(CH_2)_2-$		98-100
111 (HCl)	-OMe, -OMe		$-(CH_2)_2-$		216-218
112 (HCl)	-OMe, -OMe		$-(CH_2)_2-$		140-142
113 (HCl)	-OMe, -OMe		$-(CH_2)_2-$		175-176
114 (HCl)	-OMe, -OMe		$-(CH_2)_2-$		186-187
115 (HCl)	-OMe, -OMe		$-(CH_2)_2-$		230-231
116 (2HCl)	-OMe, -OMe		$-(CH_2)_2-$		229-233

实施例编号 (盐或加合物)	R^1, R^2	G	Z	Q	熔点 (°C)
117	-OMe, -OMe		$-(CH_2)_2-$		111-113
118	-OMe, -OMe		$-(CH_2)_2-$		92-93

实施例 1 1 9

3 - [2 - [4 - (3 - 氯 - 2 - 甲基苯基) - 1 - 咪唑基] 乙基] - 5, 6 - 二甲氧基 - 1 - (4 - 咪唑基甲基) - 1 H - 吡啶 .
2 HCl · 3 . 5 H₂O

将 4 . 9 5 g 3 - [2 - [4 - (3 - 氯 - 2 - 甲基苯基) - 1 - 咪唑基] 乙基] - 5, 6 - 二甲氧基 - 1 - (4 - 咪唑基甲基) - 1 H - 吡啶和 2 0 ml 1 N 盐酸的混合物搅拌, 并向该混合物中加入水至到总体积达到 4 9 . 5 ml。在搅拌下将该悬浮液回流直至该混合物变成澄清溶液为止。冷却至室温后, 在此温度下将该溶液搅拌过夜。过滤收集所沉淀的晶体。在大气压力下将晶体干燥 2 天, 得到 5 . 5 g 标题化合物, 为无色棱晶。

熔点: 1 6 6 - 1 6 7 °C

IR (KBr, cm⁻¹):

3400, 2850, 1625, 1505, 1460, 1425, 1245, 1150, 1010, 840。

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) δ ppm:

2.39(3H, s), 3.30 - 3.80(20H, m), 5.74(2H, s), 7.15
(1H, dd), 7.28(1H, s), 7.30(1H, dd), 7.43(1H, s),
7.52(1H, s), 7.69(1H, s), 9.13(1H, s), 11.80(1H,
bs), 14.80(1H, bs).

元素分析 $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_6\text{O}_2\text{Cl}\cdot 2\text{HCl}\cdot 3.5\text{H}_2\text{O}$;

计算值(%) : C, 49.41; H, 6.54; N, 13.30; Cl, 16.83

实测值(%) : C, 49.15; H, 6.44; N, 13.29; Cl, 16.99

参考实施例 4 5

5, 6-二甲氧基-1-[4-(1-三苯甲基咪唑基)甲基]
呋唑-3-丙酸

向丙二酸二乙酯(2.25g)在四氢呋喃(50ml)中的冰冷
却的溶液中加入氢化钠(0.56g), 并将该混合物搅拌15分钟。
向该混合物中滴加3-氯甲基-5, 6-二甲氧基-1-[4-(1-
三苯甲基咪唑基)甲基]呋唑(7.70g)在四氢呋喃(50ml)
中的溶液。将混合物搅拌1小时后, 将混合物用乙酸乙酯稀释。混合
物用水洗涤并用无水硫酸钠干燥。

蒸发溶剂, 将残余物(5.5g, 二酯衍生物, $^1\text{H-NMR}$
(CDCl_3 , 400 MHz) δ ppm: 1.14(6H,
t, $J = 6.8$ Hz), 3.46(2H, t, $J = 7.8$ Hz), 3.87(3H, s),
3.90(1H, t, $J = 7.8$ Hz), 3.92(3H, s), 4.09(4H, q, $J = 6.8$
Hz), 5.38(2H, s), 6.64(1H, s), 6.83(1H, s), 6.97(1H, s),
7.06 (6H, m), 7.29 (9H, m), 7.36 (1H, s).) 溶于水和乙醇
(1:1, v/v)的混合物中。向该溶液中加入氢氧化钾(1.32g),

并将混合物加热回流 1 小时。将混合物冷至室温，用 1 N 盐酸调节 pH 为 2.5，收集沉淀出的固体，并干燥（二羧酸衍生物，4.40g，

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ ppm:

3.54 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.65 (1H, t, $J = 5.4$ Hz), 3.68 (3H, s), 3.90 (3H, s), 5.09 (2H, s), 6.30 (1H, s), 6.43 (1H, s), 6.98 (7H, m), 7.30 (9H, m), 7.74 (1H, s).

然后在 120 °C 加热 30 分钟，得到 4.00 g 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ ppm:

2.81 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 3.17 (2H, t, $J = 7.3$ Hz),
3.85 (3H, s), 3.89 (3H, s), 5.32 (2H, s), 6.67 (1H, s),
6.75 (1H, s), 6.93 (1H, s), 7.05 (6H, m), 7.29 (9H, m),
7.74 (1H, s).

参考实施例 46

4 - (3 - 氯 - 2 - 甲基苯基) - 1 - [[5, 6 - 二甲氧基 - 1 - [4 - (1 - 三苯甲基咪唑基) 甲基] - 1H - 吡唑 - 3 - 基] 丙基] 哌嗪

向 5, 6 - 二甲氧基 - 1 - [4 - (1 - 三苯甲基咪唑基) 甲基 吡唑 - 3 - 丙酸 (3.6 g) 在二氯甲烷 (30 ml) 中的混合物中加入 2, 2' - 二吡啶基二硫化物 (1.66 g) 和三苯膦 (1.98 g)，然后在 1 分钟内向该混合物中加入 4 - (3 - 氯 - 2 - 甲基苯基) 哌嗪 (1.60 g) 在二氯甲烷 (30 ml) 中的溶液。将该混合物再搅拌 1 小时，然后用二氯甲烷稀释。混合物用水洗涤，用无水硫酸钠干燥，并减压除去溶剂。残余物在硅胶上用乙酸乙酯作洗脱剂进行色谱法纯化，得到 4.3 g 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ ppm:

2.32(3H, s), 2.57(2H, m), 2.72(2H, m), 2.83(2H, t, $J = 7.8$ Hz), 3.25(2H, t, $J = 7.8$ Hz), 3.49(2H, m), 3.74(2H, m), 3.87(3H, s), 3.92(3H, s), 5.40(2H, s), 6.69(1H, s), 6.77(1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.84(1H, s), 7.01(1H, s), 7.05(6H, m), 7.12(2H, m), 7.29(9H, m), 7.35(1H, m).

实施例 120

3-[3-[4-(3-氯-2-甲基苯基)-1-哌嗪基]丙基]-5,6-二甲氧基-1-(4-咪唑基甲基)-1H-吡唑

向 4-(3-氯-2-甲基苯基)-1-[[5,6-二甲氧基-1-[4-(1-三苯甲基咪唑基)甲基]-1H-吡唑-3-基]丙基]哌嗪 (4.3g) 在四氢呋喃 (100 ml) 中的溶液中加入 1.0 M 甲磺烷-四氢呋喃配合物的溶液 (56 ml), 在氩气氛中将混合物回流 90 分钟。将混合物冷至室温, 向混合物中加入水。减压除去四氢呋喃, 向混合物中加入浓盐酸 (10 ml)、水 (10 ml) 和乙醇 (20 ml)。将混合物在 50 °C 搅拌 1 小时, 然后冷至室温。将混合物调至碱性, 然后用氯仿萃取。将萃取物用无水硫酸钠干燥, 过滤, 并蒸发溶剂。残余物在硅胶上用氯仿和乙醇 (40:1, v/v) 的混合物作为洗脱剂进行色谱法纯化。

收集产物粗品, 并用异丙醇和异丙醚的混合物重结晶, 得到 2.8g 标题化合物, 为无色棱晶。

熔点: 85 ~ 89 °C。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ ppm:

2.03(2H, m), 2.32(3H, s), 2.53(2H, t, $J = 7.8$ Hz),
2.63(4H, m), 2.91(6H, m), 3.91(3H, s), 3.92(3H, s),
5.45(2H, s), 6.85(1H, s), 6.92(1H, m), 6.96(1H, s),
7.08(2H, m), 7.54(1H, d, $J = 1.0$ Hz).

元素分析 $C_{27}H_{33}N_6O_2Cl$;

计算值(%) : C, 61.53; H, 6.69; N, 15.94; Cl, 6.73

实测值(%) : C, 61.44; H, 6.98; N, 15.66; Cl, 6.59

实施例 1 2 1

3 - [2 - [4 - (3 - 氯 - 2 - 甲基苯基) - 1 - 哌嗪基] 乙基] - 5, 6 - 二甲氧基 - 1 - (4 - 吗啉代磺酰氨基苄基) - 1 H - 吡唑

向 3 - [2 - [1 - [4 - (3 - 氯 - 2 - 甲基苯基) 哌嗪基]] 乙基] - 1 H - 吡唑 (7 0 0 mg) 在二甲亚砜 (1 0 ml) 中的混合物中加入甲醇锂 (1 4 0 mg), 并将混合物在室温搅拌 1 5 分钟。然后在 1 分钟内向溶液中加入 4 - 吗啉代磺酰氨基苄基溴 (1 5 7 0 mg, 纯度为 6 8 %, 含有 3 2 % 4 - 吗啉代亚磺酰氨基苄醇) 在二甲亚砜 (1 0 ml) 中的溶液。将该混合物在 5 0 °C 搅拌 1 小时。将混合物倾入水中, 收集所沉淀的固体, 用水洗涤, 然后干燥。将固体溶于氯仿中, 并用无水硫酸钠干燥该溶液。蒸发溶剂, 残余物在硅胶上用氯仿和乙醇 (1 0 0 : 1, v / v) 的混合物洗脱进行色谱法纯化, 得到 0 . 8 4 g 标题化合物, 为白色固体。

IR (KBr, cm^{-1}) :

2952, 2824, 1590, 1512, 1466, 1434, 1352, 1262, 1166,
1114, 1094, 1004, 944, 730。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz,) δ ppm:

2.35(3H, s), 2.77(4H, m), 2.97(10H, m), 3.21(2H, m),
3.73(4H, m), 3.90(3H, s), 3.95(3H, s), 5.58(2H,
s), 6.60(1H, s), 6.95(1H, m), 7.09(3H, m), 7.24(2H,
m), 7.67(2H, m).

实施例 1 2 2

3 - [2 - [4 - (3 - 氯 - 2 - 甲基苯基) - 1 - 哌嗪基] 乙基] - 5, 6 - 二甲氧基 - 1 - (4 - 吡啶基甲基) - 1 H - 吡唑

向 3 - [2 - [1 - [4 - (3 - 氯 - 2 - 甲基苯基) 哌嗪基]] 乙基] - 1 H - 吡唑 (1 g) 在二甲亚砜 (10 ml) 中的混合物中加入甲醇锂 (200 mg), 并将混合物在 50 °C 搅拌 15 分钟。然后向该溶液中加入 4 - 氯甲基吡啶盐酸盐 (433 mg), 并将混合物在 50 °C 加热 1 小时。将混合物倾入水中, 收集所沉淀的固体, 用水洗, 并干燥。将固体溶于氯仿中, 并用无水硫酸钠干燥溶液。

蒸发溶剂, 残余物在硅胶上用氯仿和乙醇 (15 : 1, v / v) 的混合物洗脱进行色谱法纯化, 得到 235 mg 标题化合物, 为无色针状体。

熔点: 117 - 118.5 °C

IR (KBr, cm^{-1}) :

2820, 1512, 1464, 1432, 1416, 1270, 1238, 1212, 1162,
1132, 1038, 1006。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ ppm:

2.35(3H, s), 2.76 - 2.91(4H, m), 2.93 - 2.97(6H, m),
3.17 - 3.21(2H, m), 3.87(3H, s), 3.94(3H, s), 5.50
(2H, s), 6.56(1H, s), 6.94 - 6.97(3H, m), 7.07 - 7.10
(3H, m), 8.52(2H, d, $J = 4.40$ Hz).

元素分析 $C_{28}H_{32}N_5O_2Cl$;

计算值(%) : C, 66.46; H, 6.37; N, 13.84; Cl, 7.01

实测值(%) : C, 66.43; H, 6.42; N, 13.74; Cl, 7.26

实施例 1 2 3

3 - [2 - [4 - (3 - 氯 - 2 - 甲基苯基) - 1 - 哌嗪基] 乙基] - 1 - (4 - 咪唑基甲基) - 5, 6 - 亚甲二氧基 - 1 H - 吡啶

将 1.0 M 甲磺烷 - 四氢呋喃配合物的溶液 (10 ml) 加到 4 - (3 - 氯 - 2 - 甲基苯基) - 1 - [[5, 6 - 二甲氧基 - 1 - [4 - (1 - 三苯甲基咪唑基) 甲基] - 1 H - 吡啶 - 3 - 基] 乙基] 哌嗪 (1.91 g) 在四氢呋喃 (10 ml) 中的溶液中并在氩气氛下回流 90 分钟, 将反应混合物冷却至室温, 然后加入水以分解过量的试剂。蒸发四氢呋喃后, 向该混合物中加入浓盐酸 (1.0 ml)、水 (1.0 ml) 和乙醇 (2.0 ml), 然后在 50 °C 搅拌 1 小时。将反应混合物冷却至室温并调节至碱性, 然后用氯仿萃取。有机层用无水硫酸钠干燥并过滤, 蒸发溶剂。将残余物在硅胶上用氯仿和乙醇 (25 : 1) 的混合物进行色谱法纯化并用异丙醇 - 异丙醚重结晶, 得到 820 mg 3 - [2 - [4 - (3 - 氯 - 2 - 甲基苯基) - 1 - 哌嗪基] 乙基] - 1 - (4 - 咪唑基甲基) - 5, 6 - 亚甲二氧基 - 1 H - 吡啶, 为无色晶体。

熔点：176~177℃

130

IR (KBr, cm^{-1}):

2944, 2900, 2832, 1462, 1374, 1274, 1244, 1004, 938,
838。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ ppm:

2.34 (3H, s), 2.73 (4H, m), 2.82-2.86 (2H, m),
2.93-2.95 (4H, m), 3.08-3.12 (2H, m), 5.40
(2H, s), 5.97 (2H, s), 6.79-6.96 (2H, m),
6.94 (1H, s), 7.06-7.10 (1H, m), 7.09 (1H, s),
7.54 (1H, s), 9.62 (1H, s)。

尽管本发明已用其具体实施例进行了详细描述，但是，其中可作的各种变化和改良并不偏离本发明的精神实质与范围，这对本领域技术人员来讲是显而易见的。