[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl[7]
C07D487/04
A61K 31/5517 A61P 29/00
//(C07D487/04,243：00,
231：00)

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 00818202.7

[43] 公开日 2003 年 5 月 28 日

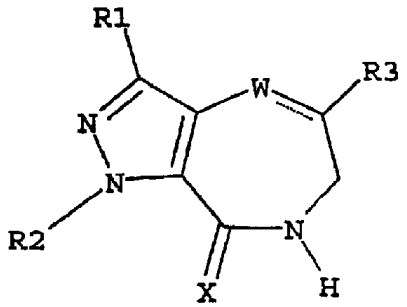
[11] 公开号 CN 1420888A

[22] 申请日 2000.12.27 [21] 申请号 00818202.7
[30] 优先权
[32] 2000. 1. 5 [33] FR [31] 00/00095
[86] 国际申请 PCT/EP00/13380 2000.12.27
[87] 国际公布 WO01/49689 英 2001.7.12
[85] 进入国家阶段日期 2002.7.5
[71] 申请人 沃尼尔·朗伯公司
地址 美国新泽西州
[72] 发明人 C·伯诺夫 A·伯莱希巴
M·纳维特
[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所
代理人 陈 昕
权利要求书 38 页 说明书 158 页

[54] 发明名称 新型的取代吡唑并[4,3－e]二氮杂䓬、包含该类化合物的药物组合物、其作为药品的应用及其制备方法

[57] 摘要

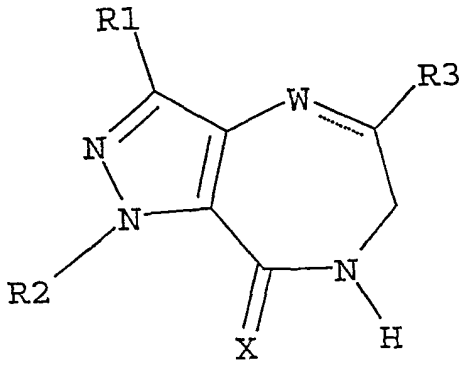
本发明涉及一种通式(I)的新型取代吡唑并[4，3—e]二氮杂䓬、包含该类化合物的药物组合物、其作为药品的应用及其制备方法。



(I)

ISSN1008-4274

1. 下面式 I 的化合物，及其氧化物、互变异构体和相应的光学异构体：



I

其中：

R1 选自如下的基团：

氢；

含有 1 到 6 个碳原子的直链或支链烷基；

含有 3 到 6 个碳原子的环烷基；

含有一个烷基和一个环烷基的烷基环烷基，其中所说的烷基含有 1 到 6 个碳原子，所说的环烷基含有 3 到 6 个碳原子；

含有 5 到 10 个碳原子的芳基，可以任选地含有杂原子，该杂原子选自氮、氧和硫；

含有 6 到 10 个碳原子的芳基烷基，可以任选地含有杂原子，该杂原子选自氮、氧和硫；

含有 6 到 10 个碳原子的烷基芳基，可以任选地含有杂原子，该杂原子选自氮、氧和硫；

含有 2 到 6 个碳原子的直链或支链烯基；

$(CH_2)_nOR_B$, $(CH_2)_nCF_3$, $(CH_2)_nC(O)R_B$, $(CH_2)_nCOOR_B$, $(CH_2)_nOC(O)R_A$, $(CH_2)_nSR_B$, $(CH_2)_nC(S)R_B$, $(CH_2)_nC(S)OR_B$, $(CH_2)_nC(S)SR_B$, $(CH_2)_nNR_BR_C$, $(CH_2)_nC(O)NR_BR_C$, $(CH_2)_nNR_CC(O)R_B$, $(CH_2)_nNR_DC(O)NR_DR_B$ 或 $(CH_2)_nZ$，其中

R_A 选自含有 1 到 6 个碳原子的直链或支链烷基；

含有3到6个碳原子的环烷基;

含有一个烷基和一个环烷基的烷基环烷基，其中所说的烷基含有1到6个碳原子，所说的环烷基含有3到6个碳原子;

含有5到10个碳原子的芳基，可以任选地含有杂原子，该杂原子选自氮、氧和硫;

含有6到10个碳原子的芳基烷基，可以任选地含有杂原子，该杂原子选自氮、氧和硫;

含有6到10个碳原子的烷基芳基，可以任选地含有杂原子，该杂原子选自氮、氧和硫;

含有2到6个碳原子的直链或支链烯基;

R_B和R_C可以是相同或不同的基团，选自：氢;

含有1到6个碳原子的直链或支链烷基;

含有3到6个碳原子的环烷基;

含有一个烷基和一个环烷基的烷基环烷基，其中所说的烷基含有1到6个碳原子，所说的环烷基含有3到6个碳原子;

含有5到10个碳原子的芳基，可以任选地含有杂原子，该杂原子选自氮、氧和硫;

含有6到10个碳原子的芳基烷基，可以任选地含有杂原子，该杂原子选自氮、氧和硫;

含有6到10个碳原子的烷基芳基，可以任选地含有杂原子，该杂原子选自氮、氧和硫;

含有2到6个碳原子的直链或支链烯基;

R_B和R_C可以形成一个包含5到7个原子的环，该环可以包含一个或多个选自S,N和O的杂原子;

R_D是氢或包含1到6个碳原子的直链或支链烷基;

Z是卤素；以及

n是从0到4的一个整数;

R2 选自如下的基团:

含有 1 到 6 个碳原子的直链或支链烷基;

含有一个烷基和一个环烷基的烷基环烷基，其中所说的烷基含有 1 到 6 个碳原子，所说的环烷基含有 3 到 6 个碳原子;

含有 3 到 6 个碳原子的环烷基;

含有 5 到 10 个碳原子的芳基，可以任选地含有杂原子，该杂原子选自氮、氧和硫;

含有 6 到 10 个碳原子的烷基芳基，可以任选地含有杂原子，该杂原子选自氮、氧和硫;

含有 2 到 6 个碳原子的直链或支链烯基;

$(CH_2)_mOR_B$, $(CH_2)_nCF_3$, $(CH_2)_mC(O)R_B$, $(CH_2)_mCOOR_B$, $(CH_2)_mOC(O)R_A$, $(CH_2)_mSR_B$, $(CH_2)_mC(S)R_B$, $(CH_2)_mC(S)OR_B$, $(CH_2)_mC(S)SR_B$, $(CH_2)_mNR_BR_C$, $(CH_2)_mC(O)NR_BR_C$, $(CH_2)_mNR_CC(O)R_B$, $(CH_2)_mNR_DC(O)NR_DR_B$ 或 $(CH_2)_mZ$, 其中

R_A、R_B、R_C、R_D 和 Z 如上所定义，以及

m 是一个从 1 到 4 的整数;

n 是一个从 0 到 4 的整数;

R3 选自如下的基团:

氢;

含有 1 到 6 个碳原子的直链或支链烷基;

含有 3 到 6 个碳原子的环烷基;

含有一个烷基和一个环烷基的烷基环烷基，其中所说的烷基含有 1 到 6 个碳原子，所说的环烷基含有 3 到 6 个碳原子;

含有 5 到 10 个碳原子的芳基，可以任选地含有杂原子，该杂原子选自氮、氧和硫;

含有 6 到 10 个碳原子的芳基烷基，可以任选地含有杂原子，该杂原子选自氮、氧和硫;

含有 6 到 10 个碳原子的烷基芳基，可以任选地含有杂原子，该杂原

子选自氮、氧和硫;

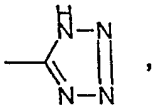
含有2到6个碳原子的直链或支链烯基;

$(CH_2)_nOR_B$, $(CH_2)_nCF_3$, $(CH_2)_nC(O)R_B$, $(CH_2)_nCOOR_B$, $(CH_2)_nOC(O)R_A$, $(CH_2)_nSR_B$, $(CH_2)_nC(S)R_B$, $(CH_2)_nC(S)OR_B$, $(CH_2)_nC(S)SR_B$, $(CH_2)_nNR_BR_C$, $(CH_2)_nC(O)NR_BR_C$, $(CH_2)_nNR_CC(O)R_B$, $(CH_2)_nNR_DC(O)NR_DR_B$ 或 $(CH_2)_nZ$, 其中

R_A、R_B、R_C、R_D 和 n 如上所定义;

上面所定义的芳基、芳基烷基和烷基芳基中的芳基可以是未取代或被1、2或3个基团取代的芳基,这些取代基选自:

卤素、羟基、NO、NO_2、CN、含有1到4个碳原子的烷氧基、$(CH_2)_nOR_B$、$(CH_2)_nNR_BR_C$、$(CH_2)_nNC(O)R_B$、$(CH_2)_nHNSO_2R_B$、$(CH_2)_nN(SO_2R_B)_2$、CO_2R_B、CF_3 和



,

其中 R_B、R_C 和 n 如上所定义;

以及

结构式 I 中的点划线表示在 W 和5位碳原子之间的键可以是:

—单键,在这种情况中 W 代表带有一个氢原子的氮原子;

—双键,在这种情况中 W 代表一个未被取代的氮原子;

X 是 S、O、N-CN 或 N- R_B, 其中 R_B 如上所定义;

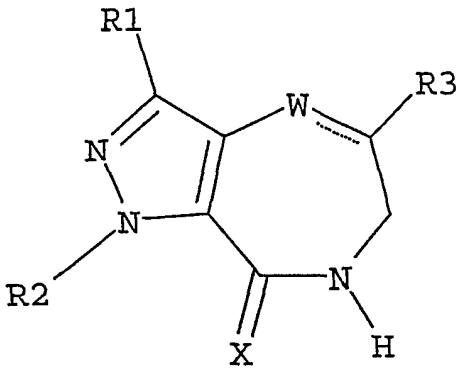
条件是:

当 R1 代表甲基,R2 代表乙基,W 是 N,X 是氧原子且 W 和5位碳原子之间是双键时,则

R3 既不是未取代的苯基,苯基在邻位也没有氟原子作为单独的取代基。

2. 下面式 I 的化合物其氧化物、互变异构体以及相应的异构体或可药

用衍生物:



I

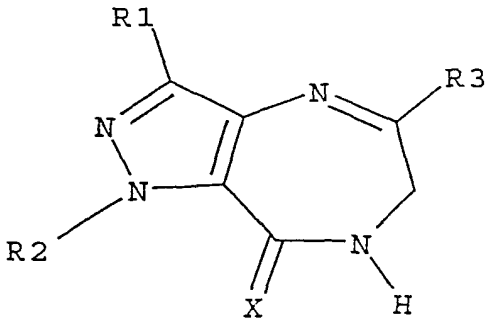
其中，R1、R2、R3 和 X 的定义同权利要求 1，W 是未取代的 N 原子且用┄表示的 W 和 5 位碳之间的键是双键;

条件是:

当 R1 代表甲基，R2 代表乙基，W 是 N，X 是氧原子且 W 和 5 位碳原子之间是双键时，则

R3 既不是未取代的苯基，苯基在邻位也没有氟原子作为单独的取代基。

3. 如权利要求 1 或 2 所述化合物，如下面式 II 所示:



II

其中:

R1 是包含 1 到 6 个碳原子的直链或支链烷基;

含有 3 到 6 个碳原子的环烷基;

含有一个烷基和一个环烷基的烷基环烷基,其中所说的烷基含有 1 到 6 个碳原子,所说的环烷基含有 3 到 6 个碳原子;

含有 5 到 10 个碳原子的芳基,可以任选地含有杂原子,该杂原子选自氮、氧和硫;

含有 6 到 10 个碳原子的芳基烷基,可以任选地含有杂原子,该杂原子选自氮、氧和硫;

含有 6 到 10 个碳原子的烷基芳基,可以任选地含有杂原子,该杂原子选自氮、氧和硫;

含有 2 到 6 个碳原子的直链或支链烯基;

$(CH_2)_nOR_B$, $(CH_2)_nCF_3$, $(CH_2)_nC(O)R_B$, $(CH_2)_nCOOR_B$, $(CH_2)_nOC(O)R_A$, $(CH_2)_nSR_B$, $(CH_2)_nNR_BR_C$, $(CH_2)_nC(O)NR_BR_C$, $(CH_2)_nNR_CC(O)R_B$ 或 $(CH_2)_nZ$, 其中

R_A 选自含有 1 到 6 个碳原子的直链或支链烷基;

含有 3 到 6 个碳原子的环烷基;

含有一个烷基和一个环烷基的烷基环烷基,其中所说的烷基含有 1 到 6 个碳原子,所说的环烷基含有 3 到 6 个碳原子;

含有 5 到 10 个碳原子的芳基,可以任选地含有杂原子,该杂原子选自氮、氧和硫;

含有 6 到 10 个碳原子的芳基烷基，可以任选地含有杂原子，该杂原子选自氮、氧和硫;

含有 6 到 10 个碳原子的烷基芳基，可以任选地含有杂原子，该杂原子选自氮、氧和硫;

含有 2 到 6 个碳原子的直链或支链烯基;

R_B和 R_C，可以是相同或不同的基团，选自：氢;

含有 1 到 6 个碳原子的直链或支链烷基;

含有 3 到 6 个碳原子的环烷基;

含有一个烷基和一个环烷基的烷基环烷基，其中所说的烷基含有 1 到 6 个碳原子，所说的环烷基含有 3 到 6 个碳原子;

含有 5 到 10 个碳原子的芳基，可以任选地含有杂原子，该杂原子选自氮、氧和硫;

含有 6 到 10 个碳原子的芳基烷基，可以任选地含有杂原子，该杂原子选自氮、氧和硫;

含有 6 到 10 个碳原子的烷基芳基，可以任选地含有杂原子，该杂原子选自氮、氧和硫;

含有 2 到 6 个碳原子的直链或支链烯基;

R_B和 R_C可能会形成一个含有 5 到 7 个原子的环，该环可以包括一个或多个选自 S、N 或 O 的杂原子;

Z 是卤素；以及

n 是一个从 0 到 4 之间的整数;

R2 是含有 1 到 6 个碳原子的直链或支链烷基;

$(CH_2)_nCF_3$，其中 n 是一个从 0 到 4 之间的整数;

甲基环丙基;

含有 2 到 6 个碳原子的直链或支链烯基;

或$(CH_2)_mOR_B$和$(CH_2)_mCO_2R_B$基团，其中 m 是一个从 1 到 3 之间的整数，

且 R_B 的定义同上;

R3 是含有 1 到 6 个碳原子的直链或支链烷基;

含有 3 到 6 个碳原子的环烷基;

含有一个烷基和一个环烷基的烷基环烷基，其中所说的烷基含有 1 到 6 个碳原子，所说的环烷基含有 3 到 6 个碳原子;

含有 5 到 10 个碳原子的芳基，可以任选地含有杂原子，该杂原子选自氮、氧和硫;

含有 6 到 10 个碳原子的芳基烷基，可以任选地含有杂原子，该杂原子选自氮、氧和硫;

含有 6 到 10 个碳原子的烷基芳基，可以任选地含有杂原子，该杂原子选自氮、氧和硫;

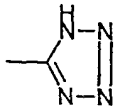
含有 2 到 6 个碳原子的直链或支链烯基;

$(CH_2)_nOR_B$, $(CH_2)_nC(O)R_B$, $(CH_2)_nCOOR_B$, $(CH_2)_nOC(O)R_A$, $(CH_2)_nNR_BR_C$, $(CH_2)_nC(O)NR_BR_C$ 和 $(CH_2)_nNR_CC(O)R_B$，其中

R_A、R_B、R_C 和 n 的定义同上;

上面所定义的芳基、芳基烷基和烷基芳基中的芳基可以是未取代或被 1、2 或 3 个基团取代的芳基，这些取代基选自:

卤素、羟基、NO、NO_2、CN、含有 1 到 4 个碳原子的烷氧基、$(CH_2)_nOR_B$、$(CH_2)_nNR_BR_C$、$(CH_2)_nNC(O)R_B$、$(CH_2)_nHNSO_2R_B$、$(CH_2)_nN(SO_2R_B)_2$、CO_2R_B、CF_3 和



，

其中 R_B、R_C 和 n 如上所定义; 以及

X 是 O、S 或 NCN。

4. 如权利要求 1 或 2 所述的化合物，其中

R1 是包含 1 到 6 个碳原子的直链或支链烷基;

含有3到6个碳原子的环烷基;

含有一个烷基和一个环烷基的烷基环烷基,其中所说的烷基含有1到6个碳原子,所说的环烷基含有3到6个碳原子;

含有5到10个碳原子的芳基,可以任选地含有杂原子,该杂原子选自氮、氧和硫;

含有6到10个碳原子的烷基芳基,可以任选地含有杂原子,该杂原子选自氮、氧和硫;

含有2到6个碳原子的直链或支链烯基;

$(CH_2)_nOR_B$, $(CH_2)_nC(O)R_B$, $(CH_2)_nCOOR_B$, $(CH_2)_nOC(O)R_A$, $(CH_2)_nNR_BR_C$, $(CH_2)_nC(O)NR_BR_C$, $(CH_2)_nNR_CC(O)R_B$ 或 $(CH_2)_nZ$, 其中

R_A 选自含有1到6个碳原子的直链或支链烷基;

含有5到10个碳原子的芳基,可以任选地含有杂原子,该杂原子选自氮、氧和硫;

含有6到10个碳原子的烷基芳基,可以任选地含有杂原子,该杂原子选自氮、氧和硫;

R_B 和 R_C,可以相同或不同,选自:氢;

含有1到6个碳原子的直链或支链烷基;

含有5到10个碳原子的芳基,可以任选地含有杂原子,该杂原子选自氮、氧和硫;

含有6到10个碳原子的烷基芳基,可以任选地含有杂原子,该杂原子选自氮、氧和硫;

n是一个从0到4之间的整数;

R2是含有1到4个碳原子的直链或支链烷基或 $(CH_2)_mOH$ 或 $(CH_2)_mCO_2H$ 基团,其中m是一个从1到3之间的整数;

R3是含有1到6个碳原子的直链或支链烷基;

含有3到6个碳原子的环烷基;

含有5到10个碳原子的芳基,可以任选地含有杂原子,该杂原子选

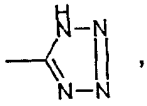
自氮、氧和硫;

含有 6 到 10 个碳原子的芳基烷基，可以任选地含有杂原子，该杂原子选自氮、氧和硫;

含有 6 到 10 个碳原子的烷基芳基，可以任选地含有杂原子，该杂原子选自氮、氧和硫;

上面所定义的芳基、芳基烷基和烷基芳基中的芳基可以是未取代或被 1、2 或 3 个基团取代的芳基，这些取代基选自:

卤素、羟基、NO、NO_2、CN、含有 1 到 4 个碳原子的烷氧基、$(CH_2)_nOR_B$、$(CH_2)_nNR_BR_C$、$(CH_2)_nNC(O)R_B$、CO_2R_B、CF_3和



其中 R_B、R_C和 n 如上所定义; 以及

X 是 O、S 或 NCN。

5.如权利要求 1 或 2 所述的化合物，其中:

R1 是包含 1 到 4 个碳原子的直链或支链烷基;

含有 3 到 6 个碳原子的环烷基;

含有一个烷基和一个环烷基的烷基环烷基，其中所说的烷基含有 1 到 3 个碳原子，所说的环烷基含有 3 到 6 个碳原子;

R2 是含有 1 到 4 个碳原子的直链或支链烷基;

R3 是含有 1 到 4 个碳原子的直链或支链烷基;

含有 5 到 10 个碳原子的芳基，可以任选地含有杂原子，该杂原子选自氮、氧和硫，优选苯基或吡啶基、可以被 1、2 或 3 个基团取代或未取

代的芳基，这些取代基可以相同或不同，选自 NH_2、卤素、甲氧基、羟基、CN、CH_3 和 CF_3，以及

X 是 O、S 或 NCN.

6. 如权利要求 5 所述的化合物，其中:

R1 是包含 1 到 4 个碳原子的直链或支链烷基;

R2 是含有 1 到 4 个碳原子的直链或支链烷基，或 $(CH_2)_nOH$，其中 n 是一个从 1 到 4 的整数;

R3 是含有 1 到 4 个碳原子的直链或支链烷基,含有 3 到 6 个碳原子的环烷基，选自苯基和噻吩基的芳基，该芳基可以未取代或被选自卤素、羟基、甲氧基、NH_2 和 CH_3 的取代基取代; 以及

X 是 S 或 O。

7. 如权利要求 1 到 6 所述的化合物，该化合物选自:

1-乙基-5-(4-甲氧基苯基)-3-甲基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

5-(4-溴苯基)-1-乙基-3-甲基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e] [1,4]二氮杂䓬-8-酮,

1,3-二甲基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e] [1,4]二氮杂䓬-8-酮,

5-(4-甲氧苯基)-1,3-二甲基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e] [1,4]二氮杂䓬-8-酮,

5-(4-溴苯基)-1,3-二甲基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e] [1,4]二氮杂䓬-8-酮

1－乙基-3-甲基-5-萘-2-基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

5-(3-氯噻吩-2-基)-1-乙基-3-甲基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

3-(1-乙基-3-甲基-8-氧-1,6,7,8-四氢-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-5-基)丙酸甲酯,

1－乙基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

5-(4-氯苯基)-1-乙基-3-甲基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e] [1,4]二氮杂䓬-8-酮,

5-(4-氨基苯基)-1-乙基-3-甲基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e] [1,4]二氮杂䓬-8-酮,

1－乙基-5-(4-氟苯基)-3-甲基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e] [1,4]二氮杂䓬-8-酮,

5-(3-溴苯基)-1-乙基-3-甲基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e] [1,4]二氮杂䓬-8-酮,

3-甲基-5-苯基-1-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e] [1,4]二氮杂䓬-8-酮,

1-异丙基-3-甲基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e] [1,4]二氮杂䓬-8-酮,

(±)1－乙基-3-甲基-5-苯基-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[4,3-e] [1,4]二氮杂䓬-8-酮,

1-(2-羟乙基)-3-甲基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e] [1,4]二氮杂䓬-8-酮,

1－乙基-3-甲基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e] [1,4]二氮杂䓬-8-硫酮,

1－乙基-5-(4-甲氧苯基)-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e] [1,4]二氮杂䓬-8-酮,

1－乙基-5-(3-甲氧苯基)-3-甲基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e] [1,4]二氮杂䓬-8-酮,

5-(2-氨基苯基)-1-乙基-3-甲基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e] [1,4]二氮杂䓬-8-酮,

1-乙基-5-(2-甲氧苯基)-3-甲基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e] [1,4]二氮杂䓬-8-酮,

1-乙基-3-异丙基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e] [1,4]二氮杂䓬-8-酮,

3-叔丁基-1-乙基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e] [1,4]二氮杂䓬-8-酮,

1-乙基-3-甲基-5-苯基-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[4,3-e] [1,4]二氮杂䓬-8-酮, 异构体1,

1-乙基-3-甲基-5-苯基-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[4,3-e] [1,4]二氮杂䓬-8-酮, 异构体2,

3-甲基-5-苯基-1-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e] [1,4]二氮杂䓬-8-硫酮,

1-乙基-3-甲基-5-对甲苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e] [1,4]二氮杂䓬-8-酮,

5-(3-氨基苯基)-1-乙基-3-甲基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

3-叔丁基-1-乙基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e] [1,4]二氮杂䓬-8-硫酮,

1-乙基-3-异丙基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e] [1,4]二氮杂䓬-8-硫酮,

5-(4-氨基苯基)-3-叔丁基-1-乙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

5-(4-氨基苯基)-1-乙基-3-异丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

1-乙基-5-(4-羟基苯基)-3-甲基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

5-(4-氨基苯基)-3-甲基-1-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]

二氮杂萘-8-酮,

3-甲基-5-苯基-1-(2,2,2-三氟乙基)-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-酮,

1,5-二乙基-3-甲基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-酮,

5-环己基-1-乙基-3-甲基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-酮,

1-乙基-3-甲基-5-吡啶-4-基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-酮,

(±)1-乙基-3-甲基-5-吡啶-4-基-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-酮,

5-叔丁基-1-乙基-3-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-酮,

5-(4-二乙基氨基苯基)-1-乙基-3-甲基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-酮,

3-丁基-1-乙基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-酮,

N-[4-(1-乙基-3-甲基-8-氧-1,6,7,8-四氢-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-5-基)苯基]乙酰胺,

4-(1-乙基-3-甲基-8-氧-1,6,7,8-四氢吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-5-基)苄腈,

5-叔丁基-1-乙基-3-异丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-酮,

1-乙基-3-异丙基-5-对甲苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-酮,

4-(1-乙基-3-异丙基-8-氧-1,6,7,8-四氢-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-5-基)苄腈,

1-乙基-3-异丙基-5-(4-吡咯烷-1-基-苯基)-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-酮,

5-(2,4-二甲氧苯基)-1-乙基-3-异丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

5-叔丁基-3-异丙基-1-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

3-异丙基-1-丙基-5-对甲苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

4-(3-异丙基-8-氧-1-丙基-1,6,7,8-四氢吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-5-基)苄腈,

3-异丙基-1-丙基-5-(4-吡咯烷-1-基-苯基)-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

5-(2,4-二甲氧苯基)- 3-异丙基-1-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

3,5-二-叔丁基-1-乙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

3-叔丁基-1-乙基-5-对甲苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

4-(3-叔丁基-1-乙基-8-氧-1,6,7,8-四氢-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-5-基)苄腈,

3-叔丁基-1-乙基-5-(4-吡咯烷-1-基-苯基)-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

3-叔丁基-5-(2,4-二甲氧苯基)-1-乙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

3,5-二-叔丁基-1-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

3-叔丁基-1-丙基-5-对甲苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

4-(3-叔丁基-8-氧-1-丙基-1,6,7,8-四氢吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-5-基)苄腈,

3-叔丁基-1-丙基-5-(4-吡咯烷-1-基-苯基)-6,7-二氢-1H-吡唑并

[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-酮,

3-叔丁基-5-(2,4-二甲氧苯基)-1-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-酮,

3-丁基-1-乙基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-硫酮,

1-乙基-3-甲基-5-吡啶-3-基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-酮,

1-乙基-3-甲基-5-吡啶-2-基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-酮,

1-乙基-3-甲基-5-苯基-1,6-二氢吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-基腈氨,

N-[4-(1-乙基-3-甲基-8-氧-1,6,7,8-四氢吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-5-基)苯基]-(苯基磺酰基)苯磺酰胺,

(1-乙基-3-甲基-5-苯基-1,6-二氢吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-基)甲胺,

1-乙基-3-异丙基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-亚基腈氨,

3-叔丁基-1-乙基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-亚基腈氨,

1-环戊基-3-甲基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-酮,

1-环丙基甲基-3-甲基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-酮,

1-环丁基甲基-3-甲基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-酮,

1-烯丙基-3-甲基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-酮,

1-乙基-3-甲基-5-(4-三氟甲基苯基)-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-酮,

1-乙基-3-异丙基-5-(4-三氟甲基苯基)-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

3-叔丁基-1-乙基-5-(4-三氟甲基苯基)-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

3-异丙基-1-丙基-5-对-苯甲基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-硫酮,

3,5-二-叔丁基-1-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-硫酮,

5-叔丁基-3-异丙基-1-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-硫酮,

1-乙基-3-异丙基-5-对-苯甲基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-硫酮,

5-叔丁基-1-乙基-3-异丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-硫酮,

(±)3-仲丁基-1-乙基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

(±)3-仲丁基-1-乙基-5-吡啶-4-基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

(±)3-仲丁基-5-苯基-1-丙基-4-基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

(±)3-仲丁基-1-丙基-5-吡啶-4-基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

3-环己基-1-乙基-5-苯基-4-基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

3-环己基-1-乙基-5-吡啶-4-基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

3-环己基-5-苯基-1-丙基-4-基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

3-环己基-1-丙基-5-吡啶-4-基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]

二氮杂萘-8-酮,

3-环己基甲基-1-乙基-5-吡啶-4-基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-酮,

3-环己基甲基-5-苯基-1-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-酮,

3-环己基甲基-1-丙基-5-吡啶-4-基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-酮,

3-环己基甲基-1-乙基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-酮,

1-乙基-8-氧-5-苯基-1,6,7,8-四氢吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-3-羧酸乙酯,

5-叔丁基-1-乙基-3-异丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-亚基腈氨,

1-乙基-3-异丙基-5-对甲苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-亚基腈氨,

1-乙基-3-异丙基-5-(4-甲氧苯基)-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-酮,

1-乙基-5-(4-甲氧苯基)-3-甲基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-硫酮,

1-乙基-5-(4-甲氧苯基)-3-甲基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-亚基腈氨,

3-异丙基-5-(4-甲氧苯基)-1-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-酮,

3-叔丁基-1-乙基-5-(4-甲氧苯基)-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-酮,

3-叔丁基-5-(4-甲氧苯基)-1-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-酮,

1-乙基-5-(4-羟基苯基)-3-甲基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-亚基腈氨,

(±)3-仲丁基-1-乙基-5-(4-甲氧苯基)-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

(±)3-仲丁基-5-(4-甲氧苯基)-1-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

1-乙基-3-甲基-5-(3,4,5-三甲氧苯基)-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

1-乙基-5-(3-羟基苯基)-3-甲基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

1-乙基-5-(2-羟基苯基)-3-甲基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

1-乙基-3-甲基-5-(2,3,4-三甲氧苯基)-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

1-乙基-3,5-二苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

1-乙基-5-(4-羟基苯基)-3-异丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

5-(4-羟基苯基)-3-异丙基-1-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

3-叔丁基-1-乙基-5-(4-羟基苯基)-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

5-(2,6-二甲氧苯基)-1-乙基-3-甲基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

3-乙氧基甲基-1-乙基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮。

8.如权利要求1至6所述的化合物,选自

1-乙基-5-(4-甲氧基苯基)-3-甲基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

5-(4-溴苯基)-1-乙基-3-甲基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e] [1,4]

二氮杂萘-8-酮,

1-乙基-3-甲基-5-萘-2-基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-酮,

5-(3-氯噻吩-2-基)-1-乙基-3-甲基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-酮,

3-(1-乙基-3-甲基-8-氧-1,6,7,8-四氢吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-5-基)丙酸甲酯,

5-(4-氯苯基)-1-乙基-3-甲基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e] [1,4]二氮杂萘-8-酮,

5-(4-氨基苯基)-1-乙基-3-甲基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e] [1,4]二氮杂萘-8-酮,

1-乙基-5-(4-氟苯基)-3-甲基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e] [1,4]二氮杂萘-8-酮,

5-(3-溴苯基)-1-乙基-3-甲基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e] [1,4]二氮杂萘-8-酮,

3-甲基-5-苯基-1-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e] [1,4]二氮杂萘-8-酮,

1-(2-羟乙基)-3-甲基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e] [1,4]二氮杂萘-8-酮,

1-乙基-3-甲基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e] [1,4]二氮杂萘-8-硫酮,

1-乙基-5-(3-甲氧苯基)-3-甲基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e] [1,4]二氮杂萘-8-酮,

5-(2-氨基苯基)-1-乙基-3-甲基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e] [1,4]二氮杂萘-8-酮,

1-乙基-5-(2-甲氧苯基)-3-甲基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e] [1,4]二氮杂萘-8-酮,

1-乙基-3-异丙基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e] [1,4]二氮杂萘-8-酮,

3-叔丁基-1－乙基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e] [1,4]二氮杂䓬-8-酮,

1－乙基-3-甲基-5-对甲苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e] [1,4]二氮杂䓬-8-酮,

5-(3-氨基苯基)-1-乙基-3-甲基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

3-叔丁基-1－乙基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e] [1,4]二氮杂䓬-8-硫酮,

1－乙基-3-异丙基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e] [1,4]二氮杂䓬-8-硫酮,

5-(4-氨基苯基)-3-叔丁基-1-乙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

5-(4-氨基苯基)-1-乙基-3-异丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

1-乙基-5-(4-羟基苯基)-3-甲基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

5-(4-氨基苯基)-3-甲基-1-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

3-甲基-5-苯基-1-(2,2,2-三氟乙基)-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

5-环己基-1-乙基-3-甲基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

1-乙基-3-甲基-5-吡啶-4-基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

5-叔丁基-1-乙基-3-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

3-丁基-1-乙基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

5-叔丁基-1-乙基-3-异丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮

杂蒈-8-酮,

1-乙基-3-异丙基-5-对甲苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂蒈-8-酮,

4-(1-乙基-3-异丙基-8-氧-1,6,7,8-四氢-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂蒈-5-基)苄腈,

5-(2,4-二甲氧苯基)-1-乙基-3-异丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂蒈-8-酮,

5-叔丁基-3-异丙基-1-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂蒈-8-酮,

3-异丙基-1-丙基-5-对甲苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂蒈-8-酮,

4-(3-异丙基-8-氧-1-丙基-1,6,7,8-四氢吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂蒈-5-基)苄腈,

5-(2,4-二甲氧苯基)-3-异丙基-1-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂蒈-8-酮,

3,5-二-叔丁基-1-乙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂蒈-8-酮,

3-叔丁基-1-乙基-5-对甲苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂蒈-8-酮,

4-(3-叔丁基-1-乙基-8-氧-1,6,7,8-四氢-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂蒈-5-基)苄腈,

3-叔丁基-5-(2,4-二甲氧苯基)-1-乙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂蒈-8-酮,

3,5-二-叔丁基-1-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂蒈-8-酮,

3-叔丁基-1-丙基-5-对甲苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂蒈-8-酮,

4-(3-叔丁基-8-氧-1-丙基-1,6,7,8-四氢-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂蒈-5-基)苄腈,

3-叔丁基-5-(2,4-二甲氧苯基)-1-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

3-丁基-1-乙基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-硫酮,

1-乙基-3-甲基-5-吡啶-3-基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

1-乙基-3-甲基-5-吡啶-2-基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

1-乙基-3-甲基-5-苯基-1,6-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-基腈氨,

N-[4-(1-乙基-3-甲基-8-氧-1,6,7,8-四氢-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-5-基)苯基]-(苯基磺酰基)苯磺酰胺,

1-乙基-3-异丙基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-亚基腈氨,

3-叔丁基-1-乙基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-亚基腈氨,

1-环丙基甲基-3-甲基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

1-烯丙基-3-甲基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

1-乙基-3-甲基-5-(4-三氟甲基苯基)-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

1-乙基-3-异丙基-5-(4-三氟甲基苯基)-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

3-叔丁基-1-乙基-5-(4-三氟甲基苯基)-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

3-异丙基-1-丙基-5-对-苯甲基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-硫酮,

3,5-二-叔丁基-1-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂

䓬-8-硫酮,

5-叔丁基-3-异丙基-1-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-硫酮,

1-乙基-3-异丙基-5-对-苯甲基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-硫酮,

5-叔丁基-1-乙基-3-异丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-硫酮,

(±)3-仲丁基-1-乙基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

(±)3-仲丁基-1-乙基-5-吡啶-4-基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

(±)3-仲丁基-5-苯基-1-丙基-4-基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

(±)3-仲丁基-1-丙基-5-吡啶-4-基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

3-环己基-1-乙基-5-苯基-4-基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

3-环己基-1-乙基-5-吡啶-4-基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

3-环己基-5-苯基-1-丙基-4-基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

3-环己基-1-丙基-5-吡啶-4-基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

3-环己基甲基-1-乙基-5-吡啶-4-基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

3-环己基甲基-5-苯基-1-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

3-环己基甲基-1-丙基-5-吡啶-4-基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

3-环己基甲基-1-乙基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

1-乙基-8-氧-5-苯基-1,6,7,8-四氢吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-3-羧酸乙酯,

5-叔丁基-1-乙基-3-异丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-亚基腈氨,

1-乙基-3-异丙基-5-对甲苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-亚基腈氨,

1-乙基-3-异丙基-5-(4-甲氧苯基)-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

1-乙基-5-(4-甲氧苯基)-3-甲基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-硫酮,

1-乙基-5-(4-甲氧苯基)-3-甲基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-亚基腈氨,

3-异丙基-5-(4-甲氧苯基)-1-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

3-叔丁基-1-乙基-5-(4-甲氧苯基)-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

3-叔丁基-5-(4-甲氧苯基)-1-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

1-乙基-5-(4-甲氧苯基)-3-甲基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-亚基腈氨,

(±)3-仲丁基-1-乙基-5-(4-甲氧苯基)-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

(±)3-仲丁基-5-(4-甲氧苯基)-1-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

1-乙基-3-甲基-5-(3,4,5-三甲氧苯基)-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

1-乙基-5-(3-羟基苯基)-3-甲基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]

二氮杂萘-8-酮,

1-乙基-5-(2-羟基苯基)-3-甲基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-酮,

1-乙基-3,5-二苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-酮,

1-乙基-5-(4-羟基苯基)-3-异丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-酮,

5-(4-羟基苯基)-3-异丙基-1-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-酮,

3-叔丁基-1-乙基-5-(4-羟基苯基)-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-酮,

3-乙氧基甲基-1-乙基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-酮.

9.如权利要求1至6所述的化合物,该化合物选自:

1-乙基-3-甲基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-硫酮,

1-乙基-5-(2-甲氧苯基)-3-甲基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e] [1,4]二氮杂萘-8-酮,

1-乙基-3-异丙基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e] [1,4]二氮杂萘-8-酮,

3-叔丁基-1-乙基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e] [1,4]二氮杂萘-8-酮,

3-叔丁基-1-乙基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e] [1,4]二氮杂萘-8-硫酮,

1-乙基-3-异丙基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e] [1,4]二氮杂萘-8-硫酮,

5-(4-氨基苯基)-3-叔丁基-1-乙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-酮,

5-(4-氨基苯基)-1-乙基-3-异丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

1-乙基-5-(4-羟基苯基)-3-甲基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

5-环己基-1-乙基-3-甲基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

1-乙基-3-甲基-5-吡啶-4-基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

5-叔丁基-1-乙基-3-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

3-丁基-1-乙基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

5-叔丁基-1-乙基-3-异丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

1-乙基-3-异丙基-5-对甲苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

4-(1-乙基-3-异丙基-8-氧-1,6,7,8-四氢-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-5-基)苄腈,

5-(2,4-二甲氧苯基)-1-乙基-3-异丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

5-叔丁基-3-异丙基-1-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

3-异丙基-1-丙基-5-对甲苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

4-(3-异丙基-8-氧-1-丙基-1,6,7,8-四氢吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-5-基)苄腈,

5-(2,4-二甲氧苯基)-3-异丙基-1-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

3,5-二-叔丁基-1-乙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂

蒈-8-酮,

3-叔丁基-1-乙基-5-对甲苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂蒈-8-酮,

4-(3-叔丁基-1-乙基-8-氧-1,6,7,8-四氢吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂蒈-5-基)苄腈,

3-丁基-1-乙基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂蒈-8-硫酮,

1-乙基-3-甲基-5-苯基-1,6-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂蒈-8-基腈氨,

1-乙基-3-异丙基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂蒈-8-亚基腈氨,

3-叔丁基-1-乙基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂蒈-8-亚基腈氨,

1-乙基-3-异丙基-5-对甲苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂蒈-8-硫酮,

(±)3-仲丁基-1-乙基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂蒈-8-酮,

(±)3-仲丁基-1-乙基-5-吡啶-4-基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂蒈-8-酮,

(±)3-仲丁基-1-丙基-5-吡啶-4-基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂蒈-8-酮,

3-环己基-1-乙基-5-吡啶-4-基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂蒈-8-酮,

3-环己基-1-丙基-5-吡啶-4-基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂蒈-8-酮,

3-环己基甲基-1-乙基-5-吡啶-4-基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂蒈-8-酮,

5-叔丁基-1-乙基-3-异丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂蒈-8-亚基腈氨,

1-乙基-3-异丙基-5-对甲苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-亚基腈氨,

1-乙基-3-异丙基-5-(4-甲氧苯基)-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

1-乙基-5-(4-甲氧苯基)-3-甲基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-亚基腈氨,

3-异丙基-5-(4-甲氧苯基)-1-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

3-叔丁基-5-(4-甲氧苯基)-1-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

1-乙基-5-(4-羟基苯基)-3-甲基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-亚基腈氨,

(±)3-仲丁基-1-乙基-5-(4-甲氧苯基)-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

1-乙基-3-甲基-5-(3,4,5-三甲氧苯基)-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

1-乙基-5-(3-羟基苯基)-3-甲基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

1-乙基-5-(2-羟基苯基)-3-甲基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

1-乙基-3,5-二苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

1-乙基-5-(4-羟基苯基)-3-异丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

5-(4-羟基苯基)-3-异丙基-1-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

3-叔丁基-1-乙基-5-(4-羟基苯基)-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

3-乙氧基甲基-1-乙基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]

二氮杂萘-8-酮。

10.如权利要求1至6所述的化合物，该化合物选自：

1－乙基-3-甲基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-硫酮，

1－乙基-3-异丙基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e] [1,4]二氮杂萘-8-酮，

3-叔丁基-1－乙基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e] [1,4]二氮杂萘-8-酮，

3-叔丁基-1－乙基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e] [1,4]二氮杂萘-8-硫酮，

1－乙基-3-异丙基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e] [1,4]二氮杂萘-8-硫酮，

5-(4-氨基苯基)-3-叔丁基-1-乙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-酮，

5-(4-氨基苯基)-1-乙基-3-异丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-酮，

3-丁基-1-乙基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-酮，

5-叔丁基-1-乙基-3-异丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-酮，

1-乙基-3-异丙基-5-对甲苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-酮，

4-(1-乙基-3-异丙基-8-氧-1,6,7,8-四氢吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-5-基)苄腈，

5-叔丁基-3-异丙基-1-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-酮，

4-(3-异丙基-8-氧-1-丙基-1,6,7,8-四氢吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-5-基)苄腈，

3,5-二-叔丁基-1-乙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

3-叔丁基-1-乙基-5-对甲苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

4-(3-叔丁基-1-乙基-8-氧-1,6,7,8-四氢吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-5-基)苄腈,

3-丁基-1-乙基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-硫酮,

1-乙基-3-甲基-5-苯基-1,6-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-基腈氨,

1-乙基-3-异丙基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-亚基腈氨,

3-叔丁基-1-乙基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-亚基腈氨,

1-乙基-3-异丙基-5-对甲苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-硫酮,

(±)3-仲丁基-1-乙基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

(±)3-仲丁基-1-乙基-5-吡啶-4-基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

(±)3-仲丁基-1-丙基-5-吡啶-4-基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

3-环己基-1-乙基-5-吡啶-4-基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

3-环己基-1-丙基-5-吡啶-4-基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

3-环己基甲基-1-乙基-5-吡啶-4-基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

5-叔丁基-1-乙基-3-异丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二

氮杂蒈-8-亚基腈氨,

1-乙基-3-异丙基-5-对甲苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂蒈-8-亚基腈氨,

1-乙基-5-(4-羟基苯基)-3-异丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂蒈-8-酮,

5-(4-羟基苯基)-3-异丙基-1-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂蒈-8-酮,

3-叔丁基-1-乙基-5-(4-羟基苯基)-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂蒈-8-酮。

11.如权利要求1至6所述的化合物,该化合物选自:

1-乙基-3-异丙基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e] [1,4]二氮杂蒈-8-酮,

3-叔丁基-1-乙基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e] [1,4]二氮杂蒈-8-酮,

1-乙基-3-异丙基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e] [1,4]二氮杂蒈-8-硫酮,

5-(4-氨基苯基)-1-乙基-3-异丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂蒈-8-酮,

1-乙基-5-(4-羟基苯基)-3-甲基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂蒈-8-酮,

4-(1-乙基-3-异丙基-8-氧-1,6,7,8-四氢吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂蒈-5-基)苄腈,

5-叔丁基-3-异丙基-1-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂蒈-8-酮,

4-(3-异丙基-8-氧-1-丙基-1,6,7,8-四氢吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂蒈-5-基)苄腈,

3-叔丁基-1-乙基-5-对甲苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二

氮杂萜-8-酮,

3-丁基-1-乙基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萜-8-硫酮,

(±)3-仲丁基-1-乙基-5-吡啶-4-基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萜-8-酮,

(±)3-仲丁基-1-丙基-5-吡啶-4-基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萜-8-酮,

3-环己基-1-丙基-5-吡啶-4-基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萜-8-酮,

3-叔丁基-5-(4-甲氧苯基)-1-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萜-8-酮,

1-乙基-5-(2-羟基苯基)-3-甲基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萜-8-酮,

3-叔丁基-1-乙基-5-(4-羟基苯基)-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萜-8-酮,

1-乙基-3-异丙基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萜-8-亚基腈氨。

12. 1-乙基-3-异丙基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e] [1,4]二氮杂萜-8-酮。

13. 3-叔丁基-1-乙基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e] [1,4]二氮杂萜-8-酮。

14. 1-乙基-3-异丙基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e] [1,4]二氮杂萜-8-硫酮。

15. 5-(4-氨基苯基)-1-乙基-3-异丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萜-8-酮。

16.1-乙基-5-(4-羟基苯基)-3-甲基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮。

17.4-(1-乙基-3-异丙基-8-氧-1,6,7,8-四氢吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-5-基)苄腈。

18.5-叔丁基-3-异丙基-1-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮。

19.4-(3-异丙基-8-氧-1-丙基-1,6,7,8-四氢吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-5-基)苄腈。

20.3-叔丁基-1-乙基-5-对甲苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮。

21.3-丁基-1-乙基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-硫酮。

22.(±)3-仲丁基-1-乙基-5-吡啶-4-基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮。

23.(±)3-仲丁基-1-丙基-5-吡啶-4-基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮。

24.3-环己基-1-丙基-5-吡啶-4-基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮。

25.3-叔丁基-5-(4-甲氧苯基)-1-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并

[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-酮。

26.1-乙基-5-(2-羟基苯基)-3-甲基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-酮。

27.3-叔丁基-1-乙基-5-(4-羟基苯基)-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-酮。

28.1-乙基-3-异丙基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-亚基腈氨。

29.包含至少一种如权利要求1至28中任何一项所定义的化合物的药物组合物，该组合物还含有可药用的载体。

30.如权利要求1至28中任意一项所述的化合物作为药品的应用。

31.如权利要求1至28中任意一项所述的化合物作为药品，用于治疗包括癌症、获得性免疫缺陷综合症、纤维化、过度疤痕形成、骨关节炎、骨髓疏松症、多发性硬化、焦虑、抑郁、特应性皮炎、类风湿性关节炎、脓毒性休克、免疫疾病、以及涉及TNFα产生的疾病、炎症疾病的应用，其中所说的过度疤痕形成包括过度的皮肤疤痕形成，例如在受伤或手术后正常或反常的皮肤疤痕形成，所说的免疫疾病包括弥散性红斑狼疮、牛皮癣、移植排斥以及过敏性鼻炎，所说的炎症疾病例如哮喘、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、局部缺血后损伤(post-ischaemic lesions)、肺动脉高血压、充血性心机能不全、急性呼吸抑制综合症、以及慢性肠炎(IBD)如局限性回肠炎和溃疡性结膜炎。

32.如权利要求1至28中任意一项所述的化合物，其作为药品用于治疗炎症疾病的应用，其中所说的炎症疾病包括慢性阻塞性肺疾病(COPD)、

哮喘以及慢性肠炎（IBD）如局限性回肠炎和溃疡性结膜炎。

33. 如权利要求 1 至 28 中任意一项所述的化合物，其作为药品用于治疗炎症疾病的应用，其中所说的炎症疾病包括慢性阻塞性肺疾病、哮喘。

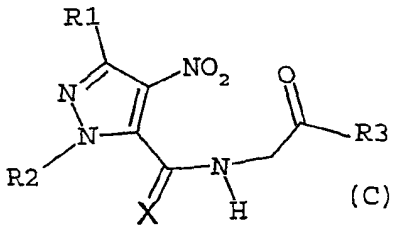
34. 一种涉及用磷酸二酯酶 4 抑制剂来治疗疾病或病患的方法，该方法包括给病人使用有效浓度的如权利要求 1 至 28 中任意一项所述的式 I 的化合物。

35. 如权利要求 1 至 28 中任意一项所述的通式 I 的化合物在用于制备治疗使用磷酸二酯酶 4 抑制剂治疗的疾病的药品中的应用。

36. 制备如权利要求 1 至 28 中任意一项所述的化合物的方法，该方法包括以下步骤:

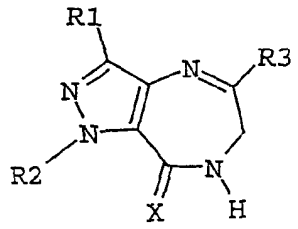
1)当式 I 中的 X 是 O 或 S，W 是 N 以及用┄表示的 W 和 5 位碳之间的键是双键时:

—通过通式为（C）的化合物环合作用得到通式 D 的合成中间体或最终化合物，



(C)

其中 R2、R2、R3 和 X 的含意同上，



(D)

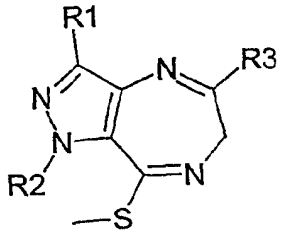
其中，R1、R2、R3 和 X 的含意同上;

2) 当式 I 中的 X 是 S,W 是 N 且用┄表示的 W 和 5 位碳之间的键是双键时:

一通过通式（D）的化合物的硫化作用得到式 I 的化合物，通式（D）中 R1、R2、R3 的含意同上且 X 是 O，式 I 中的 W 和 5 位碳原子之间的键是双键，W 是 N 且 X 是硫;

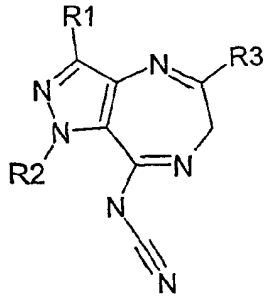
3) 当式 I 中 X 是 N-CN,W 是 N 且用┄表示的 W 和 5 位碳之间的键是双键时:

一通过通式（G）的化合物和分子式为 H_2N-CN 的物质反应得到通式 F 所示的化合物，通式（G）如下:



(G)

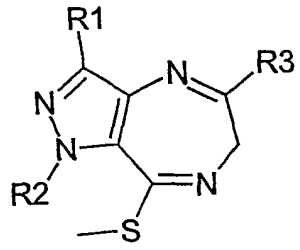
其中 R1、R2 和 R3 的含义同上，通式 F 如下:



(F);

4)当式 I 中 X 是 N-R_B,W 是 N 且用┈表示的 W 和 5 位碳之间的键是双键时:

—通式（G）的化合物与分子式为 H_2N-R_B 的化合物反应，得到式 I 的化合物，

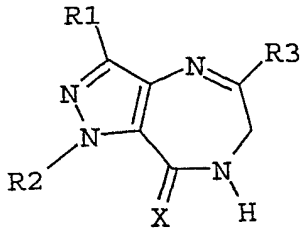


(G)

其中在通式（G）中 R1、R2 和 R3 的定义同上，在 H_2N-R_B 中 R_B 的定义同上,在式 I 中 W 和 5 位碳原子之间的键是双键，W 是 N 且 X 是 N-R_B。

5)当式 I 中 W 是 NH 且 W 和 5 位碳原子之间的键是单键时:

—通式 D 的化合物与还原剂反应，得到式 I 的化合物，



(D)

其中在式（D）中 R1、R2、R3 和 X 的定义同上，在式 I 中 W 是 NH 且 W 和 5 位碳原子之间的键是单键。

新型的取代吡唑并[4,3-e]二氮杂萆、包含该类化合物的药物组合物、其作为药品的应用及其制备方法

本发明涉及新型的取代吡唑并[4,3-e]二氮杂萆、包含该类化合物的药物组合物、其作为药品的应用及其制备方法。

本发明的背景技术

环腺苷3',5'-单磷酸（cAMP）是一种普遍存在的细胞内第二信使，它在第一信使（激素、神经递质或自体有效物质）和细胞功能反应间起中介作用：第一信使刺激合成 cAMP 的酶；根据相关的细胞，然后 cAMP 开始干预许多功能：新陈代谢、收缩或分泌。

当 cAMP 被环腺苷磷酸二酯酶降解时，cAMP 的作用终止，其中所说的环腺苷磷酸二酯酶为细胞内酶，可以催化 cAMP 的水解，使其水解为无活性的腺苷5' - 单磷酸。

在哺乳动物体内至少已经确定11类主要的环腺苷磷酸二酯酶(PDE)，根据其结构、动力学行为、其所用底物的特异性或对效应器的敏感度将其用1至11的号码进行表示(Beavo J.A.等，(1990)Trends Pharmacol. Sci., 11, 150-155. Beabo J.A.等，（1994），Molecular Pharmacol., 46, 399-405)。PDE4酶特异性地作用于 cAMP。

非特异性磷酸二酯酶抑制剂化合物是已知的，它们可以抑制若干类酶。这种情况常见于某些黄嘌呤如茶碱。这些化合物的治疗指数低，尤其是由于它们作用于存在于细胞内而不是靶细胞内的 PDE 类型。与此相反，某些类型的 PDE 可以被多种药理学物质选择性地抑制：环腺苷的水解被减慢，且由此而引发的环腺苷浓度增加仅出现于细胞中 PDE 的类型

对抑制剂敏感的细胞内。

磷酸二酯酶 4（PED4）表现出特殊的优势，其存在于许多重要的组织中，这些组织包括：中枢神经系统、心脏、血管内壁、血管平滑肌以及气管平滑肌、骨髓系（myeloid lines）以及淋巴系（lymphoid lines）。

与炎症有关的细胞内的 cAMP 的增加可以抑制其活化作用：抑制肥大细胞、单核细胞、多核嗜酸性细胞和嗜碱性细胞内介质的合成和释放、抑制多核嗜中性细胞和嗜酸性细胞的趋化性和脱颗粒、抑制淋巴细胞的增殖和分化。

由各种白细胞所分泌的细胞因子，尤其是 TNF 和白介素，在诱发炎症反应，尤其是由呼吸通道变态反应诱发的炎症反应中扮演着重要的角色，其中所说的各种白细胞如 T 淋巴细胞、单核细胞以及多核嗜酸性细胞。

此外，cAMP 可以减少气管平滑肌纤维的紧张。

因此，可以认为作为抗炎和抗变态反应药物，选择性 PDE4 抑制剂具有治疗活性，并且在用于治疗各种呼吸疾病时也具有治疗活性，其中所说的呼吸疾病如哮喘、肺气肿以及慢性支气管炎。

多年来，进行了多方面的研究来制造和开发强力的 PDE4 抑制剂。由于许多有潜力的PDE4抑制剂都不可避免的对其它种类的磷酸二酯酶有活性，所以这方面的研究比较困难。

目前， PDE4 抑制剂缺乏选择性是一个主要的问题，这涉及到由 cAMP 控制的作用的程度问题。因此，需要一种强力的且有选择性的 PDE4 抑制剂，即该抑制剂不与其它种类的 PDE 相互作用，尤其是不与控制 cGMP 的 PDE 相互作用。

R_A选自含有 1 到 6 个碳原子的直链或支链烷基;

含有 3 到 6 个碳原子的环烷基;

含有烷基和环烷基的烷基环烷基，其中所说的烷基含有 1 到 6 个碳原子，所说的环烷基含有 3 到 6 个碳原子;

含有 5 到 10 个碳原子的芳基，可以任选地含有杂原子，该杂原子选自氮、氧和硫;

含有 6 到 10 个碳原子的芳基烷基，可以任选地含有杂原子，该杂原子选自氮、氧和硫;

含有 6 到 10 个碳原子的烷基芳基，可以任选地含有杂原子，该杂原子选自氮、氧和硫;

含有 2 到 6 个碳原子的直链或支链烯基;

R_B和 R_C可以是相同或不同的基团，选自:

氢;

含有 1 到 6 个碳原子的直链或支链烷基;

含有 3 到 6 个碳原子的环烷基;

含有一个烷基和一个环烷基的烷基环烷基，其中所说的烷基含有 1 到 6 个碳原子，所说的环烷基含有 3 到 6 个碳原子;

含有 5 到 10 个碳原子的芳基，可以任选地含有杂原子，该杂原子选自氮、氧和硫;

含有 6 到 10 个碳原子的芳基烷基，可以任选地含有杂原子，该杂原子选自氮、氧和硫;

含有 6 到 10 个碳原子的烷基芳基，可以任选地含有杂原子，该杂原子选自氮、氧和硫;

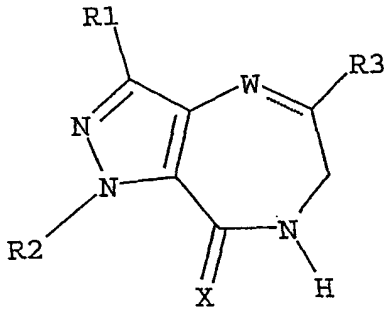
含有 2 到 6 个碳原子的直链或支链烯基，R_B和 R_C可以形成包含 5 到 7 个原子的环，该环可以包含一个或多个选自 S,N 和 O 的杂原子;

R_D是氢或包含 1 到 6 个碳原子的直链或支链烷基;

Z 是卤素; 以及

本发明的概述

本发明涉及一种如下通式 I 所示的取代吡唑并[4,3-e]二氮杂䓬:



I

其中:

R1 选自如下的基团:

氢;

含有 1 到 6 个碳原子的直链或支链烷基;

含有 3 到 6 个碳原子的环烷基;

含有一个烷基和一个环烷基的烷基环烷基,其中所说的烷基含有 1 到 6 个碳原子,所说的环烷基含有 3 到 6 个碳原子;

含有 5 到 10 个碳原子的芳基,可以任选地含有杂原子,该杂原子选自氮、氧和硫;

含有 6 到 10 个碳原子的芳基烷基,可以任选地含有杂原子,该杂原子选自氮、氧和硫;

含有 6 到 10 个碳原子的烷基芳基,可以任选地含有杂原子,该杂原子选自氮、氧和硫;

含有 2 到 6 个碳原子的直链或支链烯基;

$(CH_2)_nOR_B$, $(CH_2)_nCF_3$, $(CH_2)_nC(O)R_B$, $(CH_2)_nCOOR_B$, $(CH_2)_nOC(O)R_A$, $(CH_2)_nSR_B$, $(CH_2)_nC(S)R_B$, $(CH_2)_nC(S)OR_B$, $(CH_2)_nC(S)SR_B$, $(CH_2)_nNR_BR_C$, $(CH_2)_nC(O)NR_BR_C$, $(CH_2)_nNR_CC(O)R_B$, $(CH_2)_nNR_DC(O)NR_DR_B$ 或 $(CH_2)_nZ$, 其中

n 是从 0 到 4 的整数;

R2 选自如下的基团:

含有 1 到 6 个碳原子的直链或支链烷基;

含有一个烷基和一个环烷基的烷基环烷基,其中所说的烷基含有 1 到 6 个碳原子,所说的环烷基含有 3 到 6 个碳原子;

含有 3 到 6 个碳原子的环烷基;

含有 5 到 10 个碳原子的芳基,可以任选地含有杂原子,该杂原子选自氮、氧和硫;

含有 6 到 10 个碳原子的烷基芳基,可以任选地含有杂原子,该杂原子选自氮、氧和硫;

含有 2 到 6 个碳原子的直链或支链烯基;

$(CH_2)_mOR_B$, $(CH_2)_nCF_3$, $(CH_2)_mC(O)R_B$, $(CH_2)_mCOOR_B$, $(CH_2)_mOC(O)R_A$, $(CH_2)_mSR_B$, $(CH_2)_mC(S)R_B$, $(CH_2)_mC(S)OR_B$, $(CH_2)_mC(S)SR_B$, $(CH_2)_mNR_BR_C$, $(CH_2)_mC(O)NR_BR_C$, $(CH_2)_mNR_CC(O)R_B$, $(CH_2)_mNR_DC(O)NR_DR_B$ 或 $(CH_2)_mZ$,其中

R_A、R_B、R_C、R_D 和 Z 如上所定义,以及

m 是一个从 1 到 4 的整数;

n 是一个从 0 到 4 的整数;

R3 选自如下的基团:

氢;

含有 1 到 6 个碳原子的直链或支链烷基;

含有 3 到 6 个碳原子的环烷基;

含有一个烷基和一个环烷基的烷基环烷基,其中所说的烷基含有 1 到 6 个碳原子,所说的环烷基含有 3 到 6 个碳原子;

含有 5 到 10 个碳原子的芳基,可以任选地含有杂原子,该杂原子选自氮、氧和硫;

含有 6 到 10 个碳原子的芳基烷基,可以任选地含有杂原子,该杂原子选自氮、氧和硫;

含有 6 到 10 个碳原子的烷基芳基，可以任选地含有杂原子，该杂原子选自氮、氧和硫;

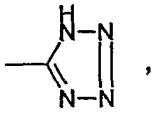
含有 2 到 6 个碳原子的直链或支链烯基;

$(CH_2)_nOR_B$, $(CH_2)_nCF_3$, $(CH_2)_nC(O)R_B$, $(CH_2)_nCOOR_B$, $(CH_2)_nOC(O)R_A$, $(CH_2)_nSR_B$, $(CH_2)_nC(S)R_B$, $(CH_2)_nC(S)OR_B$, $(CH_2)_nC(S)SR_B$, $(CH_2)_nNR_BR_C$, $(CH_2)_nC(O)NR_BR_C$, $(CH_2)_nNR_CC(O)R_B$, $(CH_2)_nNR_DC(O)NR_DR_B$ 或 $(CH_2)_nZ$, 其中

R_A、R_B、R_C、R_D 和 Z 如上所定义;

上面所定义的芳基、芳基烷基和烷基芳基中的芳基可以是未取代或被 1、2 或 3 个基团所取代的芳基，这些取代基选自:

卤素、羟基、NO、NO_2、CN、含有 1 到 4 个碳原子的烷氧基、$(CH_2)_nOR_B$、$(CH_2)_nNR_BR_C$、$(CH_2)_nNC(O)R_B$、$(CH_2)_nHNSO_2R_B$、$(CH_2)_nN(SO_2R_B)_2$、CO_2R_B、CF_3 和



其中 R_B、R_C 和 n 如上所定义;

以及

结构式 I 中的点划线表示在 W 和 5 位碳原子之间的键可以是:

—单键，在这种情况中 W 代表带有一个氢原子的氮原子;

—双键，在这种情况中 W 代表一个未被取代的氮原子;

X 是 S、O、N-CN 或 N- R_B, 其中 R_B 也如上所定义;

以及式（I）化合物的氧化物的形式，其互变异构体的形式以及其相应的光学异构体或可药用的衍生物的形式存在，限制条件为:

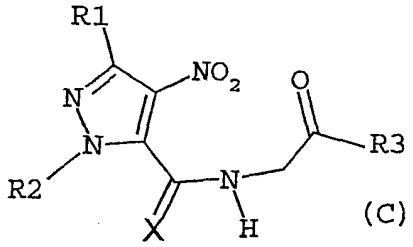
当 R1 代表甲基，R2 代表乙基，W 是 N，X 是氧原子且 W 和 5 位碳原子之间是双键时，则 R3 不是未取代的苯基或在邻位具有氟原子作为单独取代基的苯基。

本发明的化合物具有抑制 PDE4 和/或 TNFα-释放的性质。这些化合物中的一些也是 PDE4 亚型的选择性抑制剂。本发明的化合物可被用于疾病的治疗，其中所说的疾病包括癌症、获得性免疫缺陷综合症、纤维化、过度疤痕形成、骨关节炎、骨髓疏松症、多发性硬化、焦虑、抑郁、特应性皮炎、类风湿性关节炎、脓毒性休克、免疫疾病、以及涉及 TNFα 产生的疾病，其中所说的过度疤痕形成包括过度的皮肤疤痕形成，例如在受伤或手术后正常或反常的皮肤疤痕形成，所说的免疫疾病包括弥散性红斑狼疮、牛皮癣、移植排斥以及过敏性鼻炎，本发明的化合物尤其可用炎症疾病的治疗，其中所说的炎症疾病例如哮喘、慢性阻塞性肺疾病（COPD）、后局部缺血性损伤（post-ischaemic lesions）、肺动脉高血压、充血性心机能不全、急性呼吸窘迫综合症、以及慢性肠炎（IBD）如局限性回肠炎和溃疡性结膜炎。

本发明也涉及一种合成通式 I 的化合物的方法，所说的方法的特征在于它包括:

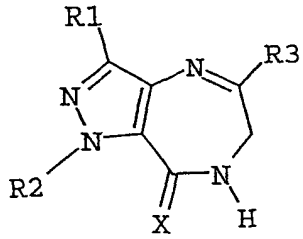
1)当式 I 中的 X 是 O 或 S，W 是 N 以及用┄表示的 W 和 5 位碳之间的键是双键时:

—通过通式（C）的化合物环合作用得到通式 D 的合成中间体或最终化合物，



(C)

其中 R1、R2、R3 和 X 的含意同上，



(D)

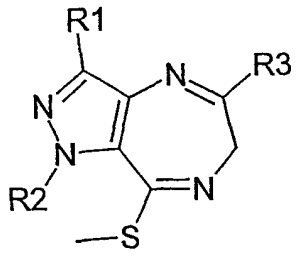
其中，R1、R2、R3和X的含意同上；

2)当式I中的X是S,W是N且用┈表示的W和5位碳之间的键是双键时：

一通过通式(D)的化合物的硫化作用得到通式I的化合物，通式(D)中R1、R2和R3的含意同上且X是O，式I中的W和5位碳原子之间的键是双键，W是N且X是硫；

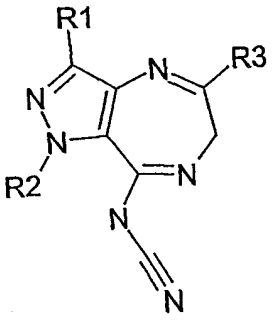
3)当式I中X是N-CN,W是N且用┈表示的W和5位碳之间的键是双键时：

一通过通式（G）的化合物和分子式为H_2N-CN的物质反应得到通式F所示的化合物，通式（G）如下：



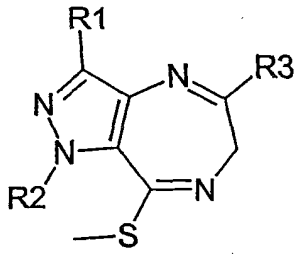
(G)

其中R1、R2和R3的含义同上，通式F如下：



(F)；

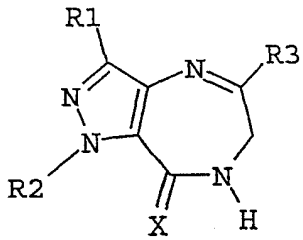
4)当式 I 中 X 是 N-R_B，W 是 N 且用┄表示的 W 和 5 位碳之间的键是双键时:
—通式（G）的化合物与分子式为 H_2N-R_B 的化合物反应，得到式 I 的化合物，



(G)

其中在通式（G）中 R1、R2 和 R3 的定义同上，在 H_2N-R_B 中 R_B 的定义同上,在式 I 中 W 和 5 位碳原子之间的键是双键，W 是 N 且 X 是 N-R_B（J.Med.Chem.；42；1999；2909-2919）。

5)当式 I 中 W 是 NH 且 W 和 5 位碳原子之间的键是单键时:
—通式 D 的化合物与还原剂反应，得到式 I 的化合物，



(D)

其中在式（D）中 R1、R2、R3 和 X 的定义同上，在式 I 中 W 是 NH 且 W 和 5 位碳原子之间的键是单键。

本发明也涉及一种包含至少一种如上所定义的通式 I 的化合物的药物组合物，该组合物还含有可药用的载体。

本发明也涉及一种通式 I 的取代吡唑并[4,3-e] 二氮杂䓬作为药品的应用。

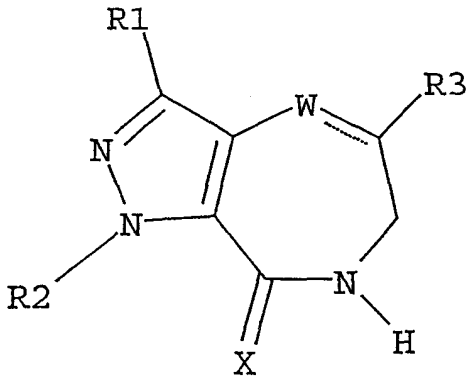
本发明也涉及一种通式Ⅰ的取代吡唑并[4,3-e] 二氮杂䓬用于制备治疗与用磷酸二酯酶4抑制剂治疗的疾病有关的疾病的药品的应用。

本发明也涉及一种治疗与用磷酸二酯酶4抑制剂治疗的疾病有关的疾病和病害的方法，所说的方法包括给病人使用有效浓度的分子式Ⅰ的化合物。

本发明也涉及通式Ⅰ的取代吡唑并[4,3-e] 二氮杂䓬用于制备治疗哺乳动物，尤其是人的疾病的药品的应用，尤其是用于制备治疗下述疾病的药品的应用，其中所说的下述疾病包括癌症、获得性免疫缺陷综合症、纤维化、过度疤痕形成、骨关节炎、骨髓疏松症、多发性硬化、焦虑、抑郁、特应性皮炎、类风湿性关节炎、脓毒性休克、免疫疾病、以及涉及TNFα产生的疾病，其中所说的过度疤痕形成包括过度的皮肤疤痕形成，例如在受伤或手术后正常或反常的皮肤疤痕形成，所说的免疫疾病包括弥散性红斑狼疮、牛皮癣、移植排斥以及过敏性鼻炎，本发明的化合物尤其可用于炎症疾病的治疗，其中所说的炎症疾病例如哮喘、慢性阻塞性肺疾病（COPD）、后局部缺血性损伤（post-ischaemic lesions）、肺动脉高血压、充血性心机能不全、急性呼吸抑制综合症、以及慢性肠炎（IBD）如局限性回肠炎和溃疡性结膜炎。

本发明的详细描述

本发明涉及一种如通式Ⅰ所示的化合物:

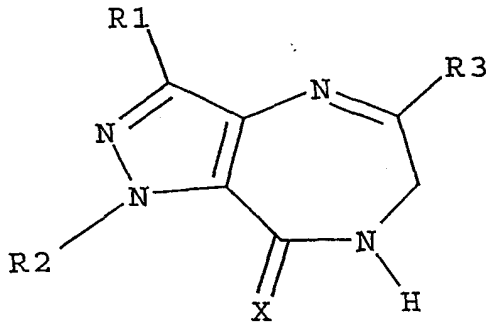


Ⅰ

其中的点划线、X、W、R1、R2 和 R3 的定义同上。

在上述式 I 的化合物中，优选的是 W 代表未取代的氮原子且用┄表示的 W 和 5 位碳原子之间的键是双键。

在通式 I 的化合物中优选的是通式 II 的化合物:



II

其中:

R1 是包含 1 到 6 个碳原子的直链或支链烷基;

含有 3 到 6 个碳原子的环烷基;

含有一个烷基和一个环烷基的烷基环烷基，其中所说的烷基含有 1 到 6 个碳原子，所说的环烷基含有 3 到 6 个碳原子;

含有 5 到 10 个碳原子的芳基，可以任选地含有杂原子，该杂原子选自氮、氧和硫;

含有 6 到 10 个碳原子的芳基烷基，可以任选地含有杂原子，该杂原子选自氮、氧和硫;

含有 6 到 10 个碳原子的烷基芳基，可以任选地含有杂原子，该杂原子选自氮、氧和硫;

含有 2 到 6 个碳原子的直链或支链烯基;

$(CH_2)_nOR_B$, $(CH_2)_nCF_3$, $(CH_2)_nC(O)R_B$, $(CH_2)_nCOOR_B$, $(CH_2)_nOC(O)R_A$, $(CH_2)_nSR_B$, $(CH_2)_nNR_BR_C$, $(CH_2)_nC(O)NR_BR_C$, $(CH_2)_nNR_CC(O)R_B$ 或 $(CH_2)_nZ$, 其中

R_A 选自含有 1 到 6 个碳原子的直链或支链烷基;

含有 3 到 6 个碳原子的环烷基;

含有一个烷基和一个环烷基的烷基环烷基，其中所说的烷基含有 1 到 6 个碳原子，所说的环烷基含有 3 到 6 个碳原子；

含有 5 到 10 个碳原子的芳基，可以任选地含有杂原子，该杂原子选自氮、氧和硫；

含有 6 到 10 个碳原子的芳基烷基，可以任选地含有杂原子，该杂原子选自氮、氧和硫；

含有 6 到 10 个碳原子的烷基芳基，可以任选地含有杂原子，该杂原子选自氮、氧和硫；

含有 2 到 6 个碳原子的直链或支链烯基；

R_B和 R_C可以是相同或不同的基团，选自：氢；

含有 1 到 6 个碳原子的直链或支链烷基；

含有 3 到 6 个碳原子的环烷基；

含有一个烷基和一个环烷基的烷基环烷基，其中所说的烷基含有 1 到 6 个碳原子，所说的环烷基含有 3 到 6 个碳原子；

含有 5 到 10 个碳原子的芳基，可以任选地含有杂原子，该杂原子选自氮、氧和硫；

含有 6 到 10 个碳原子的芳基烷基，可以任选地含有杂原子，该杂原子选自氮、氧和硫；

含有 6 到 10 个碳原子的烷基芳基，可以任选地含有杂原子，该杂原子选自氮、氧和硫；

含有 2 到 6 个碳原子的直链或支链烯基；

R_B和 R_C可能会形成一个含有 5 到 7 个原子的环，该环可以包括一个或多个选自 S、N 或 O 的杂原子；

Z 是卤素；以及

n 是一个从 0 到 4 之间的整数；

R2 是含有 1 到 4 个碳原子的直链或支链烷基；

$(CH_2)_nCF_3$，其中 n 是一个从 0 到 4 之间的整数；

甲基环丙基；

含有 2 到 6 个碳原子的直链或支链烯基；

或 $(CH_2)_mOR_B$ 和 $(CH_2)_mCO_2R_B$ 基团，其中 m 是一个从 1 到 3 之间的整数，且 R_B 的定义同上；

R3 是含有 1 到 6 个碳原子的直链或支链烷基；

含有 3 到 6 个碳原子的环烷基；

含有一个烷基和一个环烷基的烷基环烷基，其中所说的烷基含有 1 到 6 个碳原子，所说的环烷基含有 3 到 6 个碳原子；

含有 5 到 10 个碳原子的芳基，可以任选地含有杂原子，该杂原子选自氮、氧和硫；

含有 6 到 10 个碳原子的芳基烷基，可以任选地含有杂原子，该杂原子选自氮、氧和硫；

含有 6 到 10 个碳原子的烷基芳基，可以任选地含有杂原子，该杂原子选自氮、氧和硫；

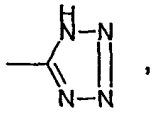
含有 2 到 6 个碳原子的直链或支链烯基；

基团 $(CH_2)_nOR_B$，$(CH_2)_nC(O)R_B$，$(CH_2)_nCOOR_B$，$(CH_2)_nOC(O)R_A$，$(CH_2)_nNR_BR_C$，$(CH_2)_nC(O)NR_BR_C$ 和 $(CH_2)_nNR_CC(O)R_B$，其中

R_A、R_B、R_C 和 n 的定义同上；

上面所定义的芳基、芳基烷基和烷基芳基中的芳基可以是未取代或被 1、2 或 3 个基团取代的芳基，这些取代基选自：

卤素、羟基、NO、NO_2、CN、含有 1 到 4 个碳原子的烷氧基、$(CH_2)_nOR_B$、$(CH_2)_nNR_BR_C$、$(CH_2)_nNC(O)R_B$、$(CH_2)_nHNSO_2R_B$、$(CH_2)_nN(SO_2R_B)_2$、CO_2R_B、CF_3 和



，

其中 R_B、R_C 和 n 如上所定义；以及

X 是 O、S 或 NCN。

本发明尤其涉及一种通式 II 的化合物，其中:

R1 是包含 1 到 6 个碳原子的直链或支链烷基;

含有 3 到 6 个碳原子的环烷基;

含有一个烷基和一个环烷基的烷基环烷基，其中所说的烷基含有 1 到 6 个碳原子，所说的环烷基含有 3 到 6 个碳原子;

含有 5 到 10 个碳原子的芳基，可以任选地含有杂原子，该杂原子选自氮、氧和硫;

含有 6 到 10 个碳原子的烷基芳基，可以任选地含有杂原子，该杂原子选自氮、氧和硫;

含有 2 到 6 个碳原子的直链或支链烯基;

$(CH_2)_nOR_B$, $(CH_2)_nC(O)R_B$, $(CH_2)_nCOOR_B$, $(CH_2)_nOC(O)R_A$, $(CH_2)_nNR_BR_C$, $(CH_2)_nC(O)NR_BR_C$, $(CH_2)_nNR_CC(O)R_B$ 或 $(CH_2)_nZ$, 其中

R_A 选自含有 1 到 6 个碳原子的直链或支链烷基;

含有 5 到 10 个碳原子的芳基，可以任选地含有杂原子，该杂原子选自氮、氧和硫;

含有 6 到 10 个碳原子的烷基芳基，可以任选地含有杂原子，该杂原子选自氮、氧和硫;

R_B 和 R_C，可以是相同或不同的基团，选自: 氢;

含有 1 到 6 个碳原子的直链或支链烷基;

含有 5 到 10 个碳原子的芳基，可以任选地含有杂原子，该杂原子选自氮、氧和硫;

含有 6 到 10 个碳原子的烷基芳基，可以任选地含有杂原子，该杂原子选自氮、氧和硫;

n 是一个从 0 到 4 之间的整数;

R2 是含有 1 到 4 个碳原子的直链或支链烷基或 $(CH_2)_mOH$ 或 $(CH_2)_mCO_2H$ 基团，其中 m 是一个从 1 到 3 之间的整数;

R3 是含有 1 到 6 个碳原子的直链或支链烷基;

含有 3 到 6 个碳原子的环烷基;

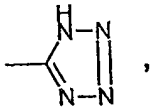
含有 5 到 10 个碳原子的芳基，可以任选地含有杂原子，该杂原子选自氮、氧和硫;

含有 6 到 10 个碳原子的芳基烷基，可以任选地含有杂原子，该杂原子选自氮、氧和硫;

含有 6 到 10 个碳原子的烷基芳基，可以任选地含有杂原子，该杂原子选自氮、氧和硫;

上面所定义的芳基、芳基烷基和烷基芳基中的芳基可以是未取代或被 1、2 或 3 个基团取代的芳基，这些取代基选自:

卤素、羟基、NO、NO_2、CN、含有 1 到 4 个碳原子的烷氧基、$(CH_2)_nOR_B$、$(CH_2)_nNR_BR_C$、$(CH_2)_nNC(O)R_B$、CO_2R_B、CF_3和



其中 R_B、R_C和 n 如上所定义; 以及

X 是 O、S 或 NCN。

本发明更优选如下的通式 II 的化合物，其中:

R1 是包含 1 到 4 个碳原子的直链或支链烷基;

含有 3 到 6 个碳原子的环烷基;

含有一个烷基和一个环烷基的烷基环烷基，其中所说的烷基含有 1 到 3 个碳原子，所说的环烷基含有 3 到 6 个碳原子;

R2 是含有 1 到 4 个碳原子的直链或支链烷基;

R3 是含有 1 到 4 个碳原子的直链或支链烷基;

含有 5 到 10 个碳原子的芳基，可以任选地含有杂原子，该杂原子选

自氮、氧和硫，优选苯基或吡啶基、芳基可以未取代或被 1、2 或 3 个基团取代，这些取代基可以相同或不同，选自：NH_2、卤素、甲氧基、羟基、CN、CH_3和 CF_3，以及

X 是 O、S 或 NCN。

本发明也优选地涉及如下的通式 II 的化合物，在该化合物中：
R1 是包含 1 到 4 个碳原子的直链或支链烷基；

R2 是含有 1 到 4 个碳原子的直链或支链烷基；或 $(CH_2)_nOH$ 基团，其中 n 是一个从 1 到 4 之间的整数；

R3 是含有 1 到 4 个碳原子的直链或支链烷基、含有 3 到 6 个碳原子的环烷基、选自苯基和噻吩基的芳基，该芳基可以被取代，也可以不被取代，如被取代，则取代基选自卤素、羟基、甲氧基、NH_2和 CH_3；以及

X 是 S 或 O。

本发明也优选的涉及如下的通式 I 的化合物，在该化合物中：
R1 是包含 1 到 4 个碳原子的直链或支链烷基；

R2 是含有 1 到 4 个碳原子的直链或支链烷基；或 $(CH_2)_nOH$ 基团，其中 n 是一个从 1 到 4 之间的整数；

R3 是含有 1 到 4 个碳原子的直链或支链烷基、含有 3 到 6 个碳原子的环烷基、选自苯基和噻吩基的芳基，该芳基可以被取代，也可以不被取代，如被取代，则取代基选自卤素、羟基、甲氧基、NH_2和 CH_3；以及

X 是 S。

在上述所定义的基团中，特别优选下面的取代基:

包含1到6个碳原子的直链或支链烷基,优选的包含1到4个碳原子。特别的，该类基团例如甲基、乙基、正丙基和异丙基、叔丁基、正丁基、仲丁基和异丁基。

包含2到6个碳原子的直链或支链烯基,优选的含有2到4个碳原子。例如亚乙基（乙叉）、亚丙基（丙叉）和亚丁基（丁叉）。

包含具有1到6个碳原子，优选1到4个碳原子的烷基和具有3到6个碳原子的环烷基的烷基环烷基。例如甲基环丙基、甲基环丁基和甲基环己基。

包含3到6个碳原子的环烷基。例如环丙基、环戊基和环己基。

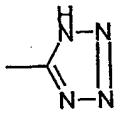
芳基是包含5到10个碳原子的芳香基团。例如苯基、苄基、甲苯基和萘基。该芳基可任选地含有选自氮、氧和硫的杂原子。此处“含有”的定义指的是杂原子可以替代环上的一个碳原子。其中，含有一个杂原子的该类基团的例子如噻吩基和吡啶基。

烷基芳基的定义涉及包含如上所定义的烷基和芳基的基团，通过烷基与分子其它部分相连。

芳基烷基的定义涉及包含如上所定义的芳基和烷基的基团，通过芳基与分子其它部分相连。

如上所定义的芳基、烷基芳基和芳基烷基中的芳基可以被1、2和3个基团所取代或未被取代，其中的取代基选自:

卤素、羟基、NO、NO_2、包含1到4个碳原子的烷氧基、$(CH_2)_nNR_BR_C$、$(CH_2)_nNC(O)R_B$、$(CH_2)_nOR_B$、$(CH_2)_nHNSO_2R_B$、CO_2R_B、CF_3和



其中R_B、R_C和n的定义同上。

卤素包括氯、溴、氟和碘。

下面所列出的化合物是本发明所优选的化合物:

1-乙基-5-(4-甲氧基苯基)-3-甲基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

5-(4-溴苯基)-1-乙基-3-甲基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e] [1,4]二氮杂䓬-8-酮,

1,3-二甲基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e] [1,4]二氮杂䓬-8-酮,

5-(4-甲氧苯基)-1,3-二甲基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e] [1,4]二氮杂䓬-8-酮,

5-(4-溴苯基)-1,3-二甲基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e] [1,4]二氮杂䓬-8-酮

1-乙基-3-甲基-5-萘-2-基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

5-(3-氯噻吩-2-基)-1-乙基-3-甲基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

3-(1-乙基-3-甲基-8-氧-1,6,7,8-四氢-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-5-基)丙酸甲酯,

1-乙基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

1－乙基-3-甲基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

5-(4-氯苯基)-1-乙基-3-甲基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e] [1,4]二氮杂䓬-8-酮,

5-(4-氨基苯基)-1-乙基-3-甲基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e] [1,4]二氮杂䓬-8-酮,

1－乙基-5-(4-氟苯基)-3-甲基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e] [1,4]二氮杂䓬-8-酮,

5-(3-溴苯基)-1-乙基-3-甲基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e] [1,4]二氮杂䓬-8-酮,

3-甲基-5-苯基-1-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e] [1,4]二氮杂䓬-8-酮,

1-异丙基-3-甲基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e] [1,4]二氮杂䓬-8-酮,

(±)1－乙基-3-甲基-5-苯基-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[4,3-e] [1,4]二氮杂䓬-8-酮,

1-(2-羟乙基)-3-甲基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e] [1,4]二氮杂䓬-8-酮,

1－乙基-3-甲基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e] [1,4]二氮杂䓬-8-硫酮,

1－乙基-5-(4-甲氧苯基)-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e] [1,4]二氮杂䓬-8-酮,

1－乙基-5-(3-甲氧苯基)-3-甲基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e] [1,4]二氮杂䓬-8-酮,

5-(2-氨基苯基)-1-乙基-3-甲基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e] [1,4]二氮杂䓬-8-酮,

1－乙基-5-(2-甲氧苯基)-3-甲基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e] [1,4]二氮杂䓬-8-酮,

1－乙基-3-异丙基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e] [1,4]二氮

杂蕈-8-酮,

3-叔丁基-1－乙基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e] [1,4]二氮杂蕈-8-酮,

1－乙基-3-甲基-5-苯基-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[4,3-e] [1,4]二氮杂蕈-8-酮, 异构体 1,

1－乙基-3-甲基-5-苯基-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[4,3-e] [1,4]二氮杂蕈-8-酮, 异构体 2,

3-甲基-5-苯基-1-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e] [1,4]二氮杂蕈-8-硫酮,

1－乙基-3-甲基-5-对甲苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e] [1,4]二氮杂蕈-8-酮,

5-(3-氨基苯基)-1-乙基-3-甲基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂蕈-8-酮,

3-叔丁基-1－乙基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e] [1,4]二氮杂蕈-8-硫酮,

1－乙基-3-异丙基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e] [1,4]二氮杂蕈-8-硫酮,

5-(4-氨基苯基)-3-叔丁基-1-乙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂蕈-8-酮,

5-(4-氨基苯基)-1-乙基-3-异丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂蕈-8-酮,

1-乙基-5-(4-羟基苯基)-3-甲基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂蕈-8-酮,

5-(4-氨基苯基)-3-甲基-1-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂蕈-8-酮,

3-甲基-5-苯基-1-(2,2,2-三氟乙基)-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂蕈-8-酮,

1,5-二乙基-3-甲基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂蕈-8-酮,

5-环己基-1-乙基-3-甲基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

1-乙基-3-甲基-5-吡啶-4-基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

(±)1-乙基-3-甲基-5-吡啶-4-基-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

5-叔丁基-1-乙基-3-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

5-(4-二乙基氨基苯基)-1-乙基-3-甲基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

3-丁基-1-乙基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

N-[4-(1-乙基-3-甲基-8-氧-1,6,7,8-四氢-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-5-基)苯基]乙酰胺,

4-(1-乙基-3-甲基-8-氧-1,6,7,8-四氢吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-5-基)苄腈,

5-叔丁基-1-乙基-3-异丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

1-乙基-3-异丙基-5-对甲苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

4-(1-乙基-3-异丙基-8-氧-1,6,7,8-四氢-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-5-基)苄腈,

1-乙基-3-异丙基-5-(4-吡咯烷-1-基-苯基)-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

5-(2,4-二甲氧苯基)-1-乙基-3-异丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

5-叔丁基-3-异丙基-1-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

3-异丙基-1-丙基-5-对甲苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二

氮杂蕈-8-酮,

4-(3-异丙基-8-氧-1-丙基-1,6,7,8-四氢吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂蕈-5-基)苄腈,

3-异丙基-1-丙基-5-(4-吡咯烷-1-基-苯基)-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂蕈-8-酮,

5-(2,4-二甲氧苯基)- 3-异丙基-1-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂蕈-8-酮,

3,5-二叔丁基-1-乙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂蕈-8-酮,

3-叔丁基-1-乙基-5-对甲苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂蕈-8-酮,

4-(3-叔丁基-1-乙基-8-氧-1,6,7,8-四氢-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂蕈-5-基)苄腈,

3-叔丁基-1-乙基-5-(4-吡咯烷-1-基-苯基)-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂蕈-8-酮,

3-叔丁基-5-(2,4-二甲氧苯基)-1-乙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂蕈-8-酮,

3,5-二-叔丁基-1-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂蕈-8-酮,

3-叔丁基-1-丙基-5-对甲苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂蕈-8-酮,

4-(3-叔丁基-8-氧-1-丙基-1,6,7,8-四氢吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂蕈-5-基)苄腈,

3-叔丁基-1-丙基-5-(4-吡咯烷-1-基-苯基)-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂蕈-8-酮,

3-叔丁基-5-(2,4-二甲氧苯基)-1-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂蕈-8-酮,

3-丁基-1-乙基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂蕈-8-酮,

1-乙基-3-甲基-5-吡啶-3-基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

1-乙基-3-甲基-5-吡啶-2-基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

1-乙基-3-甲基-5-苯基-1,6-二氢吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-基腈氨,

N-[4-(1-乙基-3-甲基-8-氧-1,6,7,8-四氢吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-5-基)苯基]-(苯基磺酰基)苯磺酰胺,

(1-乙基-3-甲基-5-苯基-1,6-二氢吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-基)甲胺,

1-乙基-3-异丙基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-亚基腈氨,

3-叔丁基-1-乙基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-亚基腈氨,

1-环戊基-3-甲基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

1-环丙基甲基-3-甲基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

1-环丁基甲基-3-甲基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

1-烯丙基-3-甲基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

1-乙基-3-甲基-5-(4-三氟甲基苯基)-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

1-乙基-3-异丙基-5-(4-三氟甲基苯基)-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

3-叔丁基-1-乙基-5-(4-三氟甲基苯基)-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

3-异丙基-1-丙基-5-对苯甲基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]

二氮杂萘-8-硫酮,

3,5-二-叔丁基-1-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-硫酮,

5-叔丁基-3-异丙基-1-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-硫酮,

1-乙基-3-异丙基-5-对-苯甲基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-硫酮,

5-叔丁基-1-乙基-3-异丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-硫酮,

(±)3-仲丁基-1-乙基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-酮,

(±)3-仲丁基-1-乙基-5-吡啶-4-基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-酮,

(±)3-仲丁基-5-苯基-1-丙基-4-基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-酮,

(±)3-仲丁基-1-丙基-5-吡啶-4-基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-酮,

3-环己基-1-乙基-5-苯基-4-基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-酮,

3-环己基-1-乙基-5-吡啶-4-基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-酮,

3-环己基-5-苯基-1-丙基-4-基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-酮,

3-环己基-1-丙基-5-吡啶-4-基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-酮,

3-环己基甲基-1-乙基-5-吡啶-4-基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-酮,

3-环己基甲基-5-苯基-1-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-酮,

3-环己基甲基-1-丙基-5-吡啶-4-基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

3-环己基甲基-1-乙基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

1-乙基-8-氧-5-苯基-1,6,7,8-四氢吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-3-羧酸乙酯,

5-叔丁基-1-乙基-3-异丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-亚基腈氨,

1-乙基-3-异丙基-5-对甲苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-亚基腈氨,

1-乙基-3-异丙基-5-(4-甲氧苯基)-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

1-乙基-5-(4-甲氧苯基)-3-甲基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-硫酮,

1-乙基-5-(4-甲氧苯基)-3-甲基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-亚基腈氨,

3-异丙基-5-(4-甲氧苯基)-1-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

3-叔丁基-1-乙基-5-(4-甲氧苯基)-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

3-叔丁基-5-(4-甲氧苯基)-1-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

1-乙基-5-(4-羟基苯基)-3-甲基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-亚基腈氨,

(±)3-仲丁基-1-乙基-5-(4-甲氧苯基)-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

(±)3-仲丁基-5-(4-甲氧苯基)-1-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

1-乙基-3-甲基-5-(3,4,5-三甲氧苯基)-6,7-二氢-1H-吡唑并

[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-酮,

1-乙基-5-(3-羟基苯基)-3-甲基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-酮,

1-乙基-5-(2-羟基苯基)-3-甲基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-酮,

1-乙基-3-甲基-5-(2,3,4-三甲氧苯基)-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-酮,

1-乙基-3,5-二苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-酮,

1-乙基-5-(4-羟基苯基)-3-异丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-酮,

5-(4-羟基苯基)-3-异丙基-1-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-酮,

3-叔丁基-1-乙基-5-(4-羟基苯基)-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-酮,

5-(2,6-二甲氧苯基)-1-乙基-3-甲基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-酮,

3-乙氧基甲基-1-乙基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-酮

在上述所定义的优选化合物中，优选如下的化合物:

1-乙基-5-(4-甲氧基苯基)-3-甲基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-酮,

5-(4-溴苯基)-1-乙基-3-甲基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e] [1,4]二氮杂萘-8-酮,

1-乙基-3-甲基-5-萘-2-基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-酮,

5-(3-氯噻吩-2-基)-1-乙基-3-甲基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e]

[1,4]二氮杂萘-8-酮,

3-(1-乙基-3-甲基-8-氧-1,6,7,8-四氢吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-5-基)丙酸甲酯,

5-(4-氯苯基)-1-乙基-3-甲基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e] [1,4]二氮杂萘-8-酮,

5-(4-氨基苯基)-1-乙基-3-甲基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e] [1,4]二氮杂萘-8-酮,

1-乙基-5-(4-氟苯基)-3-甲基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e] [1,4]二氮杂萘-8-酮,

5-(3-溴苯基)-1-乙基-3-甲基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e] [1,4]二氮杂萘-8-酮,

3-甲基-5-苯基-1-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e] [1,4]二氮杂萘-8-酮,

1-(2-羟乙基)-3-甲基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e] [1,4]二氮杂萘-8-酮,

1-乙基-3-甲基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e] [1,4]二氮杂萘-8-硫酮,

1-乙基-5-(3-甲氧苯基)-3-甲基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e] [1,4]二氮杂萘-8-酮,

5-(2-氨基苯基)-1-乙基-3-甲基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e] [1,4]二氮杂萘-8-酮,

1-乙基-5-(2-甲氧苯基)-3-甲基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e] [1,4]二氮杂萘-8-酮,

1-乙基-3-异丙基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e] [1,4]二氮杂萘-8-酮,

3-叔丁基-1-乙基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e] [1,4]二氮杂萘-8-酮,

1-乙基-3-甲基-5-对甲苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e] [1,4]二氮杂萘-8-酮,

5-(3-氨基苯基)-1-乙基-3-甲基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

3-叔丁基-1-乙基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-硫酮,

1-乙基-3-异丙基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-硫酮,

5-(4-氨基苯基)-3-叔丁基-1-乙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

5-(4-氨基苯基)-1-乙基-3-异丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

1-乙基-5-(4-羟基苯基)-3-甲基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

5-(4-氨基苯基)-3-甲基-1-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

3-甲基-5-苯基-1-(2,2,2-三氟乙基)-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

5-环己基-1-乙基-3-甲基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

1-乙基-3-甲基-5-吡啶-4-基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

5-叔丁基-1-乙基-3-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

3-丁基-1-乙基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

5-叔丁基-1-乙基-3-异丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

1-乙基-3-异丙基-5-对甲苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

4-(1-乙基-3-异丙基-8-氧-1,6,7,8-四氢-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮

杂蒈-5-基)苄腈,

5-(2,4-二甲氧苯基)-1-乙基-3-异丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂蒈-8-酮,

5-叔丁基-3-异丙基-1-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂蒈-8-酮,

3-异丙基-1-丙基-5-对甲苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂蒈-8-酮,

4-(3-异丙基-8-氧-1-丙基-1,6,7,8-四氢吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂蒈-5-基)苄腈,

5-(2,4-二甲氧苯基)-3-异丙基-1-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂蒈-8-酮,

3,5-二-叔丁基-1-乙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂蒈-8-酮,

3-叔丁基-1-乙基-5-对甲苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂蒈-8-酮,

4-(3-叔丁基-1-乙基-8-氧-1,6,7,8-四氢-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂蒈-5-基)苄腈,

3-叔丁基-5-(2,4-二甲氧苯基)-1-乙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂蒈-8-酮,

3,5-二-叔丁基-1-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂蒈-8-硫酮,

3-叔丁基-1-丙基-5-对甲苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂蒈-8-硫酮,

4-(3-叔丁基-8-氧-1-丙基-1,6,7,8-四氢-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂蒈-5-基)苄腈,

3-叔丁基-5-(2,4-二甲氧苯基)-1-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂蒈-8-酮,

3-丁基-1-乙基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂蒈-8-硫酮,

1-乙基-3-甲基-5-吡啶-3-基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

1-乙基-3-甲基-5-吡啶-2-基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

1-乙基-3-甲基-5-苯基-1,6-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-基腈氨,

N-[4-(1-乙基-3-甲基-8-氧-1,6,7,8-四氢-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-5-基)苯基]-(苯基磺酰基)苯磺酰胺,

1-乙基-3-异丙基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-亚基腈氨,

3-叔丁基-1-乙基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-亚基腈氨,

1-环丙基甲基-3-甲基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

1-烯丙基-3-甲基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

1-乙基-3-甲基-5-(4-三氟甲基苯基)-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

1-乙基-3-异丙基-5-(4-三氟甲基苯基)-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

3-叔丁基-1-乙基-5-(4-三氟甲基苯基)-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

3-异丙基-1-丙基-5-对-苯甲基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-硫酮,

3,5-二-叔丁基-1-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-硫酮,

5-叔丁基-3-异丙基-1-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-硫酮,

1-乙基-3-异丙基-5-对-苯甲基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]

二氮杂萘-8-硫酮,

5-叔丁基-1-乙基-3-异丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-硫酮,

(±)3-仲丁基-1-乙基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-酮,

(±)3-仲丁基-1-乙基-5-吡啶-4-基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-酮,

(±)3-仲丁基-5-苯基-1-丙基-4-基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-酮,

(±)3-仲丁基-1-丙基-5-吡啶-4-基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-酮,

3-环己基-1-乙基-5-苯基-4-基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-酮,

3-环己基-1-乙基-5-吡啶-4-基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-酮,

3-环己基-5-苯基-1-丙基-4-基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-酮,

3-环己基-1-丙基-5-吡啶-4-基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-酮,

3-环己基甲基-1-乙基-5-吡啶-4-基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-酮,

3-环己基甲基-5-苯基-1-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-酮,

3-环己基甲基-1-丙基-5-吡啶-4-基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-酮,

3-环己基甲基-1-乙基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-酮,

1-乙基-8-氧-5-苯基-1,6,7,8-四氢吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-3-羧酸乙酯,

5-叔丁基-1-乙基-3-异丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-亚基腈氨,

1-乙基-3-异丙基-5-对甲苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-亚基腈氨,

1-乙基-3-异丙基-5-(4-甲氧苯基)-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

1-乙基-5-(4-甲氧苯基)-3-甲基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-硫酮,

1-乙基-5-(4-甲氧苯基)-3-甲基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-亚基腈氨,

3-异丙基-5-(4-甲氧苯基)-1-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

3-叔丁基-1-乙基-5-(4-甲氧苯基)-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

3-叔丁基-5-(4-甲氧苯基)-1-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

1-乙基-5-(4-羟基苯基)-3-甲基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-亚基腈氨,

(±)3-仲丁基-1-乙基-5-(4-甲氧苯基)-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

(±)3-仲丁基-5-(4-甲氧苯基)-1-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

1-乙基-3-甲基-5-(3,4,5-三甲氧苯基)-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

1-乙基-5-(3-羟基苯基)-3-甲基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

1-乙基-5-(2-羟基苯基)-3-甲基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

1-乙基-3,5-二苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂

萆-8-酮,

1-乙基-5-(4-羟基苯基)-3-异丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萆-8-酮,

5-(4-羟基苯基)-3-异丙基-1-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萆-8-酮,

3-叔丁基-1-乙基-5-(4-羟基苯基)-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萆-8-酮,

3-乙氧基甲基-1-乙基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萆-8-酮

在上述定义的优选化合物中，优选下面的化合物:

1-乙基-3-甲基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萆-8-硫酮,

1-乙基-5-(2-甲氧苯基)-3-甲基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e] [1,4]二氮杂萆-8-酮,

1-乙基-3-异丙基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e] [1,4]二氮杂萆-8-酮,

3-叔丁基-1-乙基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e] [1,4]二氮杂萆-8-酮,

3-叔丁基-1-乙基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e] [1,4]二氮杂萆-8-硫酮,

1-乙基-3-异丙基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e] [1,4]二氮杂萆-8-硫酮,

5-(4-氨基苯基)-3-叔丁基-1-乙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萆-8-酮,

5-(4-氨基苯基)-1-乙基-3-异丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萆-8-酮,

1-乙基-5-(4-羟基苯基)-3-甲基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]

二氮杂萘-8-酮,

5-环己基-1-乙基-3-甲基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-酮,

1-乙基-3-甲基-5-吡啶-4-基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-酮,

5-叔丁基-1-乙基-3-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-酮,

3-丁基-1-乙基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-酮,

5-叔丁基-1-乙基-3-异丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-酮,

1-乙基-3-异丙基-5-对甲苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-酮,

4-(1-乙基-3-异丙基-8-氧-1,6,7,8-四氢-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-5-基)苄腈,

5-(2,4-二甲氧苯基)-1-乙基-3-异丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-酮,

5-叔丁基-3-异丙基-1-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-酮,

3-异丙基-1-丙基-5-对甲苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-酮,

4-(3-异丙基-8-氧-1-丙基-1,6,7,8-四氢吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-5-基)苄腈,

5-(2,4-二甲氧苯基)-3-异丙基-1-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-酮,

3,5-二-叔丁基-1-乙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-酮,

3-叔丁基-1-乙基-5-对甲苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-酮,

4-(3-叔丁基-1-乙基-8-氧-1,6,7,8-四氢吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-5-基)苄腈,

3-丁基-1-乙基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-硫酮,

1-乙基-3-甲基-5-苯基-1,6-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-基腈氨,

1-乙基-3-异丙基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-亚基腈氨,

3-叔丁基-1-乙基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-亚基腈氨,

1-乙基-3-异丙基-5-对甲苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-硫酮,

(±)3-仲丁基-1-乙基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-酮,

(±)3-仲丁基-1-乙基-5-吡啶-4-基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-酮,

(±)3-仲丁基-1-丙基-5-吡啶-4-基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-酮,

3-环己基-1-乙基-5-吡啶-4-基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-酮,

3-环己基-1-丙基-5-吡啶-4-基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-酮,

3-环己基甲基-1-乙基-5-吡啶-4-基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-酮,

5-叔丁基-1-乙基-3-异丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-亚基腈氨,

1-乙基-3-异丙基-5-对甲苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-亚基腈氨,

1-乙基-3-异丙基-5-(4-甲氧苯基)-6,7-二氢-1H-吡唑并

[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-酮,

1-乙基-5-(4-甲氧苯基)-3-甲基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-亚基腈氨,

3-异丙基-5-(4-甲氧苯基)-1-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-酮,

3-叔丁基-5-(4-甲氧苯基)-1-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-酮,

1-乙基-5-(4-羟基苯基)-3-甲基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-亚基腈氨,

(±)3-仲丁基-1-乙基-5-(4-甲氧苯基)-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-酮,

1-乙基-3-甲基-5-(3,4,5-三甲氧苯基)-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-酮,

1-乙基-5-(3-羟基苯基)-3-甲基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-酮,

1-乙基-5-(2-羟基苯基)-3-甲基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-酮,

1-乙基-3,5-二苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-酮,

1-乙基-5-(4-羟基苯基)-3-异丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-酮,

5-(4-羟基苯基)-3-异丙基-1-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-酮,

3-叔丁基-1-乙基-5-(4-羟基苯基)-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-酮,

3-乙氧基甲基-1-乙基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-酮

在上述定义的优选化合物中，优选下面的化合物:

1－乙基-3-甲基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-硫酮,

1－乙基-3-异丙基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e] [1,4]二氮杂䓬-8-酮,

3-叔丁基-1－乙基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e] [1,4]二氮杂䓬-8-酮,

3-叔丁基-1－乙基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e] [1,4]二氮杂䓬-8-硫酮,

1－乙基-3-异丙基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e] [1,4]二氮杂䓬-8-硫酮,

5-(4-氨基苯基)-3-叔丁基-1-乙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

5-(4-氨基苯基)-1-乙基-3-异丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

3-丁基-1-乙基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

5-叔丁基-1-乙基-3-异丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

1-乙基-3-异丙基-5-对甲苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

4-(1-乙基-3-异丙基-8-氧-1,6,7,8-四氢吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-5-基)苄腈,

5-叔丁基-3-异丙基-1-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

4-(3-异丙基-8-氧-1-丙基-1,6,7,8-四氢吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-5-基)苄腈,

3,5-二-叔丁基-1-乙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

3-叔丁基-1-乙基-5-对甲苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

4-(3-叔丁基-1-乙基-8-氧-1,6,7,8-四氢吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-5-基)苄腈,

3-丁基-1-乙基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-硫酮,

1-乙基-3-甲基-5-苯基-1,6-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-基腈氨,

1-乙基-3-异丙基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-亚基腈氨,

3-叔丁基-1-乙基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-亚基腈氨,

1-乙基-3-异丙基-5-对甲苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-硫酮,

(±)3-仲丁基-1-乙基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

(±)3-仲丁基-1-乙基-5-吡啶-4-基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

(±)3-仲丁基-1-丙基-5-吡啶-4-基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

3-环己基-1-乙基-5-吡啶-4-基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

3-环己基-1-丙基-5-吡啶-4-基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

3-环己基甲基-1-乙基-5-吡啶-4-基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

5-叔丁基-1-乙基-3-异丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-亚基腈氨,

1-乙基-3-异丙基-5-对甲苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]

二氮杂萘-8-亚基腈氨,

1-乙基-5-(4-羟基苯基)-3-异丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-酮,

5-(4-羟基苯基)-3-异丙基-1-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-酮,

3-叔丁基-1-乙基-5-(4-羟基苯基)-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-酮,

在本发明所优选的化合物中，尤其优选如下的化合物:

1-乙基-3-异丙基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e] [1,4]二氮杂萘-8-酮,

3-叔丁基-1-乙基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e] [1,4]二氮杂萘-8-酮,

1-乙基-3-异丙基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e] [1,4]二氮杂萘-8-硫酮,

5-(4-氨基苯基)-1-乙基-3-异丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-酮,

1-乙基-5-(4-羟基苯基)-3-甲基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-酮,

4-(1-乙基-3-异丙基-8-氧-1,6,7,8-四氢吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-5-基)苄腈,

5-叔丁基-3-异丙基-1-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-酮,

4-(3-异丙基-8-氧-1-丙基-1,6,7,8-四氢吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-5-基)苄腈,

3-叔丁基-1-乙基-5-对甲苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-酮,

3-丁基-1-乙基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂

蕈-8-硫酮,

(±)3-仲丁基-1-乙基-5-吡啶-4-基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂蕈-8-酮,

(±)3-仲丁基-1-丙基-5-吡啶-4-基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂蕈-8-酮,

3-环己基-1-丙基-5-吡啶-4-基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂蕈-8-酮,

3-叔丁基-5-(4-甲氧苯基)-1-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂蕈-8-酮,

1-乙基-5-(2-羟基苯基)-3-甲基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂蕈-8-酮,

3-叔丁基-1-乙基-5-(4-羟基苯基)-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂蕈-8-酮,

1-乙基-3-异丙基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂蕈-8-亚基腈氨。

本发明化合物的衍生物

本发明所使用的化合物包括本发明化合物的溶剂化物、水化物、可药用的盐以及多晶型物(不同晶体结构),这些都被称为其可药用的衍生物。

可药用的盐包括,例如醋酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、碳酸氢盐、重酒石酸氢盐、溴化物、醋酸钙、右旋樟脑磺酸盐、碳酸盐、氯化物、枸橼酸盐、二盐酸盐、乙二胺四乙酸盐、edisylate、estolate、esylate、延胡索酸盐、gluceptate、葡萄糖酸盐、谷氨酸盐、乙醇酰对氨基苯胂酸盐、己基间苯二酚盐、hydrabamine、氢溴酸盐、盐酸盐、羟萘甲酸盐、碘化物、羟乙基磺酸盐、乳酸盐、乳糖酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、杏仁酸盐、甲磺酸盐、甲基溴化物、甲基硝酸盐、甲基硫酸盐、粘酸盐、

萘磺酸盐、硝酸盐、双羟萘磺酸盐（扑酸盐）、泛酸盐、磷酸盐/二磷酸盐、多聚半乳糖醛酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、碱式醋酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、鞣酸盐、酒石酸盐、theoclate、triethiodide、苄星青霉素、氯普鲁卡因、胆碱、二乙醇胺、乙二胺、葡甲胺、普鲁卡因、铝、钙、锂、镁、钾、钠和锌盐（见Berge S.N.等，“药物盐”，（1997）J. Pharm. Sci. 66: 1－19，其内容被引入本发明作为参考）。

本发明的化合物也有前体药物的形式（见Bundgaard等，Acta Pharm. Suec.，1987; 24: 233－246）。

也可使用本发明化合物的混合物。

本发明化合物的药物制剂

本发明的化合物是以组合物的形式给药的，其中所说的组合物是适应于疾病的状况和严重程度的组合物。对人而言，每天的给药剂量通常在2mg到1g产品之间，该剂量可以一次给药，也可以分几次给药。该组合物的制备方法是本领域熟练技术人员常用的方法，一般含有0.5到60%重量的活性成分（通式I的化合物）和40到99.5%重量的可药用赋形剂。本发明的组合物被制成与想要采用的给药途径相适应的形式。通过下面的实施例给出一些药物制剂形式，但下面所列的形式并不构成对本发明的限制:

1） 适于口服给药的形式

片剂、扁囊剂、袋装可饮用的混悬液粉末剂、凝胶胶囊、胃不溶性凝胶胶囊、缓释制剂、乳剂、HPMR糯米纸胶囊或凝胶胶囊、可在舌下融化的冷冻干燥制剂、可饮用的溶液、混悬液以及袋装可饮用溶液的粉末剂。

粉末剂、片剂、扁囊剂或装胶囊的剂型，优选的含有5%到70%的活性成分。适用的载体例如碳酸镁、硬脂酸镁、滑石粉、乳糖、糖、果胶、

糊精、淀粉、黄蓍胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、低熔点蜡、可可脂等等。

片剂、粉末剂、扁囊剂以及胶囊剂可以被用作口服给药的单位剂量。

在粉末剂中，载体是被处理的很细的固体，该载体位于与被处理的很细的通式Ⅰ的化合物形成的混合物中。

在片剂中，活性化合物与具有所需粘合性质的载体以所需的量混合，然后将混合物压成所需形状和尺寸的片剂。

用于口服的水溶液可以通过将活性组分溶解而进行制备，如果需要的话，还可以加入染料、调味剂、调味料、稳定剂、增稠剂等等。通过实施例的方法，该活性成分可以以很细的粉末的形式分散于含有粘性材料的水中，其中所说的粘性材料如合成树胶、树脂、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠以及其它一些在药学领域已知的混悬剂。

2） 适于非胃肠道途径给药的形式:

静脉内给药途径:

水溶液、水/共溶剂（co-solvent）溶液、使用一种或多种稳定剂的溶液、胶体混悬液、乳剂、能被用作注射缓释制剂形式的毫微粒混悬液、分散制剂和脂质体。

活性成分在水和/或丙二醇中的灭菌溶液可被用作适于非胃肠道途径给药的液体制剂的实施例。该液体制剂也可以被制成聚乙二醇水溶液的形式。

皮下给药/肌肉内给药途径:

被用于静脉内给药的那些剂型也可以被用于皮下和肌肉内给药的途

径，除这些剂型外，还可以使用其它的一些剂型，如混悬液、分散制剂、缓释凝胶和缓释植入剂。

3） 适于局部给药的形式:

最常用的局部给药形式是霜剂、凝胶剂（以聚合物水相凝胶化）、贴剂、喷雾剂、乳剂和溶液剂，其中所说的贴剂是直接粘附在皮肤上的制剂，还可以在不存在活性物质的经皮渗入的情况下用于治疗皮肤病。

4） 适于经肺给药的形式:

该类制剂中最常见的形式如用于气溶胶的溶液、用于吸入剂的粉末以及其它一些合适的形式。

5） 适于经鼻给药的形式:

这种形式尤其是指用于滴剂的溶液或混悬液。

6）适于直肠给药的形式:

优选栓剂和凝胶剂

对于栓剂形式的制剂而言，首先将低熔点的蜡如脂肪酸甘油酯和可可脂的混合物融化，随后将活性成分通过如机械搅拌的形式分散到其中。然后将融化状态的均匀混合物倒入具有适宜形状的模子中，使其冷却、固化。

活性成分也可以通过眼用溶液的形式给药或通过阴道给药的形式来给药。

其它在本发明中可使用的重要的药物形式还包括那些改善了活性成分溶解性的形式。例如可使用环糊精的水溶液，尤其是包含羟丙基β环糊精的形式。该类药物形式的详细描述见参考文献 *Journal of*

Pharmaceutical Sciences, 1142-1169, 85（11）, 1966下的文章，该文章在这里被引入作为参考。

上面所介绍的各种药物形式在《Pharmacie galénique [药剂药学, Pharmaceutical pharmacy]》中进行了详细的叙述，该书在这里被引入作为参考。

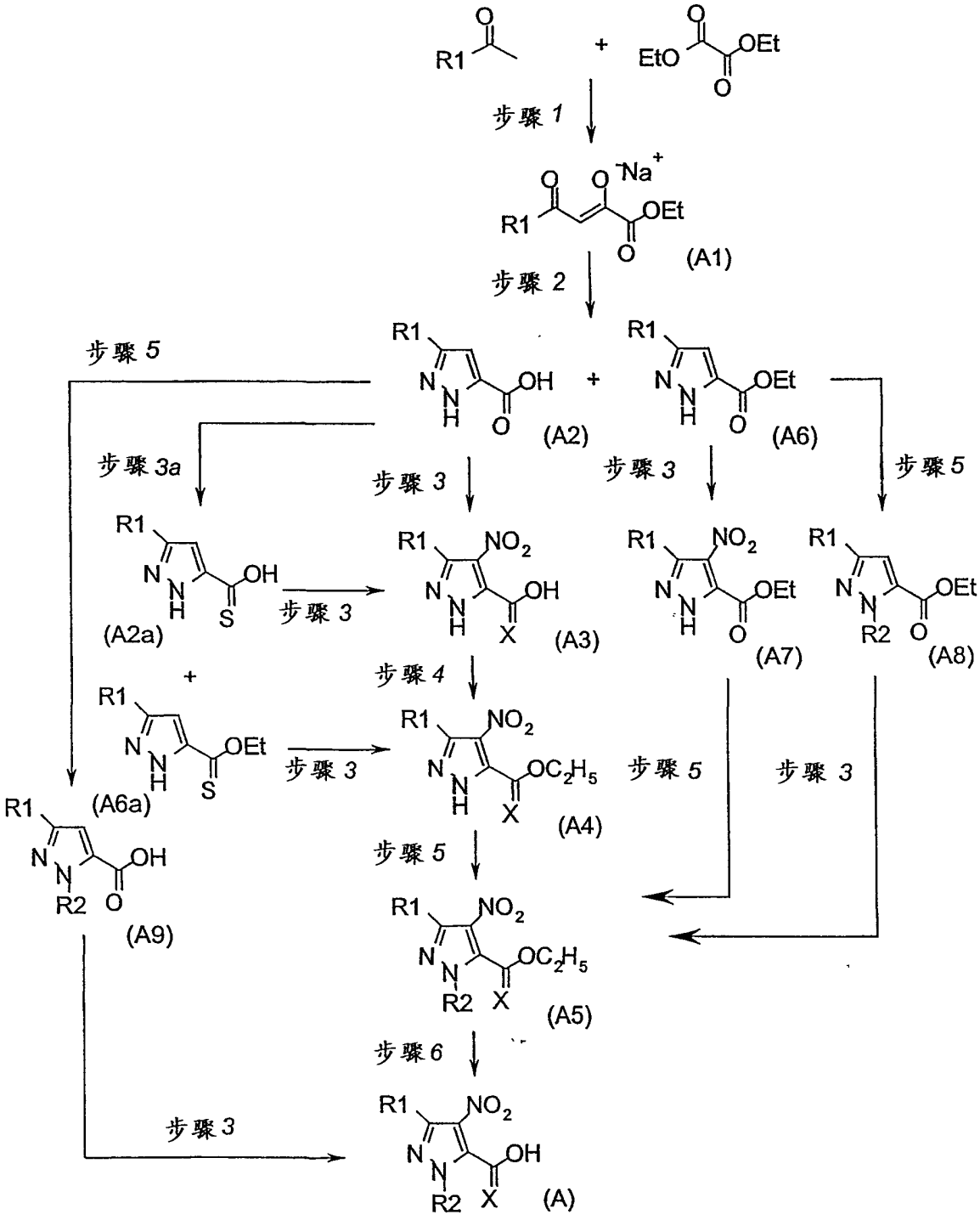
本发明化合物的合成

本发明的一个主题也涉及一种如下面的反应图解所描述的制备本发明化合物的方法。其起始原料可以商购或用标准的方法进行合成。

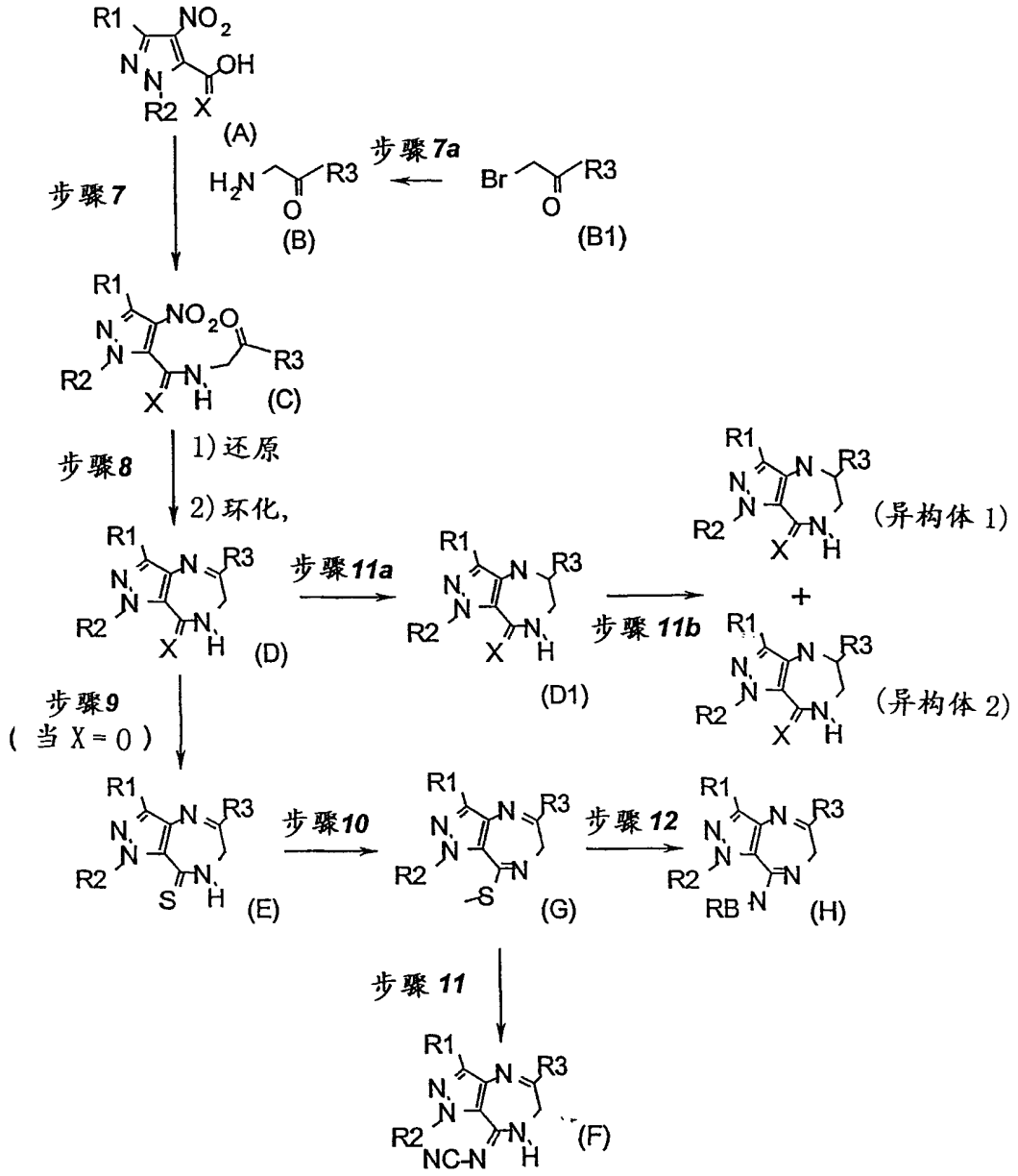
反应图解1

在下面的说明书中，每一步反应图解都用通式来进行描述。实施例1对该过程及其各个步骤进行了详细的解释。如果某步可以通过各种方法来完成（取决于所用的化合物），那么它们都将被描述（M1、M2、……），且分别对其参考文献相对应。以合适的方法选择起始原料（可用于反应进行，如果需要的话，可用常用的方法进行保护）。

反应图解 1



反应图解 1


步骤7
步骤7a
步骤8
1)还原
2)环化,
步骤11a
步骤11b
(异构体 1)
(异构体 2)
步骤9
(当 X=O)
步骤10
步骤12
步骤11
(A)
(B)
(B1)
(C)
(D)
(D1)
(E)
(G)
(H)
(F)

步骤 1:

一种 R1-甲基酮与草酸二乙酯在存在钠的条件下进行反应，得到通式 A1 的化合物，其中所说的 R1-甲基酮中的 R1 是通式 I 化合物取代基中的一种。

步骤 2:

化合物 A1 进行环化，例如可以在存在氢氧化钾的条件下与硫酸肼反应，得到吡唑（A2）和吡唑（A6）的混合物，其中吡唑（A2）和吡唑（A6）中都带有取代基 R1。将这两个中间体分离，随后进行反应。

步骤 3a:

步骤 3a 是下面所描述的步骤 9 的供替代的选择。可以就在合成的最初步骤中就向取代基 X 的位置引入一个硫原子，通过 A2 或 A6 与合适的试剂如 Lawesson 试剂反应得到式 A2a 或 A6a 的化合物，其中 X 是 O 或 S 且 R1 的定义同上。

步骤 3:

步骤 3 实质上包含吡唑核的硝化。将化合物 A2、A2a、A6、A6a、A8 或 A9 进行硝化，该硝化过程可以通过下面文献所列的 3 种方法来进行:

-使用 $NaNO_3/H_2SO_4$（方法 M1），见实施例 1; *Aust. J. Chem.*, 47, 1009-101, 1994;

-使用 HNO_3/H_2SO_4（方法 M2）;

-或使用 $Cu(NO_3)_2$（方法 M3），*J. Org. Chem.*, 46, 3056 - 3060, 1981

得到式 A、A3、A4、A5 或 A7 的化合物，其中 X 是 O 或 S。

步骤 4:

在本步骤中，化合物 A3 被酯化。这一过程可以通过将化合物 A3 与乙醇在酸性介质中进行反应来完成。得到化合物 A4，其中的 X 是 O 或 S，且 R1 的定义同上。

步骤5:

将吡唑A2、A4、A6和A7根据下面的各种方法进行烷基化:

-与硫酸二甲酯进行反应(得到R2=乙基的衍生物)(方法M4), *J. Med. Chem.*, 16, 12, 1346-1354, 1973;

-与R2-hal化合物反应,其中R2的定义同通式I的化合物,hal表示卤素(方法M5)。

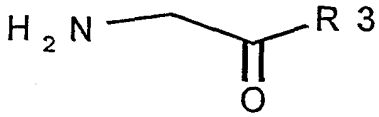
得到式A5、A8或A9的化合物,其中X是O或S。

步骤6:

在本步骤中,酯基官能团(X=O)或硫酯基官能团(X=S)被水解,例如使化合物A5与氢氧化钠反应。得到化合物A,其中X是O或S,且R1和R2的定义同上。

步骤7:

在本步中,化合物A与通式B的化合物反应



其中R3是通式I化合物取代基中的一种。优选的使用化合物B的盐酸盐。当不能从商业上获得时,该产物(B)可以从化合物(B1)开始用一步反应合成(步骤7a),该化合物可以买到或在文献中有记载。可使用各种方法来进行溴对伯胺功能基的亲核取代:

-德勒平法(方法M6), *J. Heterocyclic Chem.*, 24, 297-910, 1987。

-通过合成双甲酰胺的方法(方法M7), *Tetrahedron. Lett.*, 30, 39, 5285-58, 286, 1989; *Synthesis*, 122-124, 1990。

根据各种偶合方法(步骤7)可得到化合物C,其中X是O或S:

-N-羟基琥珀酰亚胺和二环己基碳化二亚胺偶合的方法(方法M8,见

实施例 1）

-偶合在固体载体上的方法（方法 M9）：化合物 A（1 当量）与 N-环己基碳化二亚胺和 N’ -甲基聚苯乙烯 HL（2 当量）在二氯甲烷中进行反应。搅拌半小时后，向其中加入化合物 B（1 当量）和三乙胺（1 当量）。室温下，24 小时后，向其中加入异氰酸甲酯聚苯乙烯 HL。2 小时后，过滤反应介质，将滤液浓缩得到化合物 C，其中 X 是 O 或 S。

-与 EDCI 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐和 HOBt (1-羟基苯并三唑)偶合的方法（方法 M10）：在存在 1 当量三乙胺、1 当量 1-羟基苯并三唑和 1 当量 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐的情况下，化合物 B 在搅拌下与等摩尔量的化合物 A 在二氯甲烷中反应。室温下 24 小时后，将反应介质用水洗涤；将有机相干燥，然后蒸发，干燥，得到式 C 的化合物，其中 X 是 O 或 S，且 R1、R2 和 R3 的定义同上。

步骤 8:

在本步中，化合物 C 根据各种方法进行环化，得到化合物 D，化合物 D 中的 X 是 O 或 S，且 R1、R2 和 R3 的定义同上:

-使用 Fe/HCl（方法 M11）（见实施例 1）；

-使用 $SnCl_2$（方法 M12）：在存在 5 当量的氯化锡二水合物的条件下，将类型 C 的酰胺溶解于乙醇中。将反应介质回流 4 小时。当冷却到室温后，向其中加入软化水，当变冷后，用 30％氢氧化钠将溶液调至碱性 pH。在用 CH_2Cl_2 进行萃取、干燥后，将介质蒸干得到类型 D 的化合物，如果必要的话，在硅胶上或通过结晶对其进行纯化。

步骤 9:

如果化合物 D 中 X 是 O，当想要得到 X 是 S 的式 I 的化合物时可以使用步骤 9。该类化合物可以通过将化合物 D 与合适的可使其进行硫化反应的试剂反应而获得，其中在化合物 D 中的 X 是 O。作为实施例，可以使用 Lawesson 试剂。得到式 E 的化合物，该化合物中的 X 是 S。

步骤 10 和 11:

当想要获得 X 是 N-CN 的式 I 的化合物时使用步骤 10 和 11。该类化合物可以用各种方法来得到:

-方法 M13: 将化合物 E 与氢化钠反应，然后再与碘甲烷反应得到化合物（G）。然后再使该化合物与腈氨和三乙胺反应得到类型（F）的化合物; *Heterocycles*, 36, 777-783, 1993。

-方法 M14: $Ph_3PSnN=C=NSnPPH_3$ 在乙醇中; *J. Med. Chem.*, 35, 12, 2327-2340, 1992。

-方法 M15: 三氯氧磷，腈氨和三乙胺; *Chem. Pharm. Bull.*, 42, 12, 2475 - 2482, 1994。

-方法 M16: 腈氨、三乙胺[sic]、醋酸汞和乙腈; *Can. J. Chem.*, 63, 3089-3101, 1985。

步骤 11a 和 11b:

步骤 11a 使得化合物 D 在存在钯炭（palladium-on-charcoal）的条件下与还原剂反应从而可以还原化合物 D 的亚胺基团得到消旋体 D1，其中所说的还原剂如极性混合物中的 $NaBH_4$，其中所说的极性混合物如甲醇/水，在 D1 中 X 是 O 或 S，且 R1、R2 和 R3 的定义同上，然后用接下来的步骤（11b）完成对映异构体（异构体 1 和异构体 2）的分离，例如通过使用 Diacel OD-H 手性柱的 HPLC 法(250mm ×4.6mm, 5μm, 流速 1ml/min, 80/20 庚烷/异丙醇）来进行分离。

11a 和 11b 的这些步骤也可以用于化合物 D 中的 X 是 N-CN 或 $N-R_B$ 的情况。

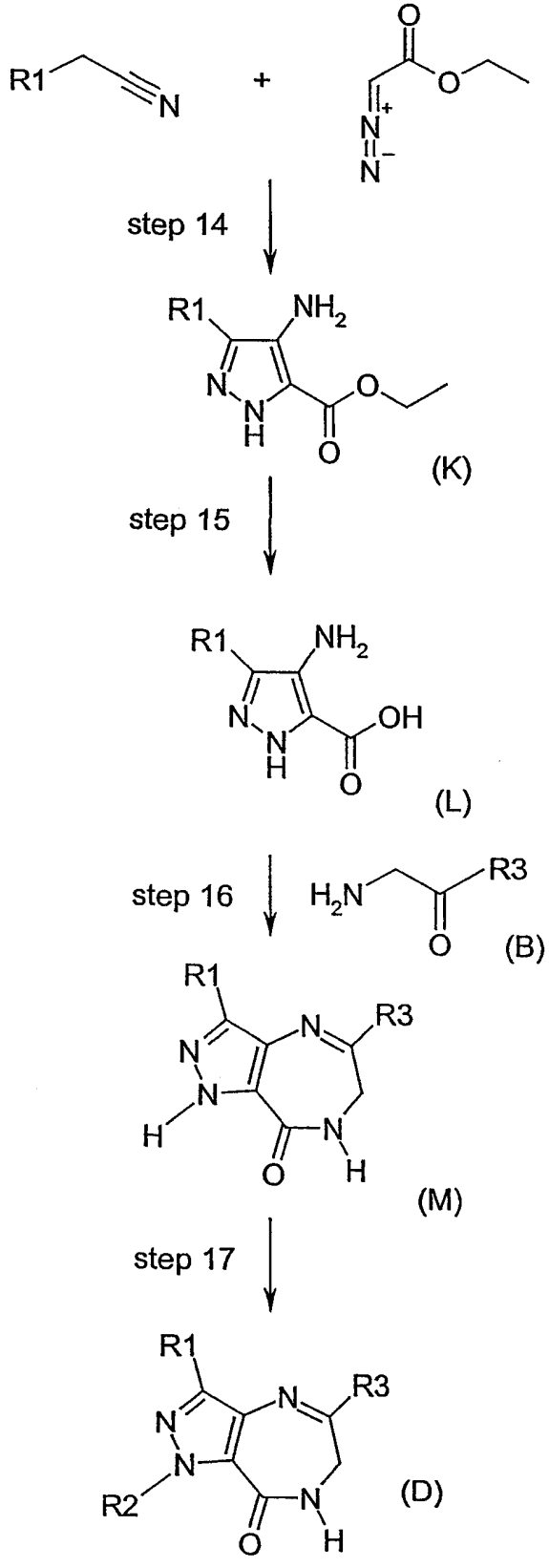
步骤 10 和 12:

步骤 10 和 12 被用于获得类型 H 的化合物。由步骤 10 可以得到衍生物 G，然后在步骤 12 中通过文献: *J. Med. Chem.*, 42, 2909-2919, 1999 的方法引入基团 N-RB。

反应图解 2:

该反应图解表示了衍生物 D 的合成过程，在 D 中，X 是 O，R1 是包含 5 到 10 个碳原子的芳基，非必须地含有一个选自氮、氧和硫的杂原子，且 R2 和 R3 的定义同上。该过程用实施例 4 进行说明。

反应图解 2 e 2


R1
N
+
O
O
N
N
step 14
R1
NH2
N
N
H
O
O
(K)
step 15
R1
NH2
N
N
H
OH
O
(L)
step 16
H2N
R3
O
(B)
R1
N
R3
N
N
H
N
O
H
(M)
step 17
R1
N
R3
N
N
R2
N
O
H
(D)

步骤 14:

用 *Farmco Ed. Sci.*, 39, 7, 1984, 618-636 所描述的条件完成吡唑的合成。

步骤 15:

在本步骤中，化合物 K 的酯基被水解，例如通过将化合物 K 与氢氧化钠反应而使之水解。得到化合物 L。

步骤 16:

在本步中，通过与化合物 B 偶合然后环化而制得衍生物 M。

步骤 17:

在本步中制得了化合物 D，在 D 中 X 是 O， R1 是包含 5 到 10 个碳原子的芳基，非必须的含有一个选自氮、氧和硫的杂原子，且 R2 和 R3 的定义同上。

通过将化合物 M 与类型 R2-hal 的化合物反应而使化合物 M 烷基化，在该化合物中 R2 的定义同在通式 I 中的定义相同，且 hal 是卤原子。得到化合物 D。

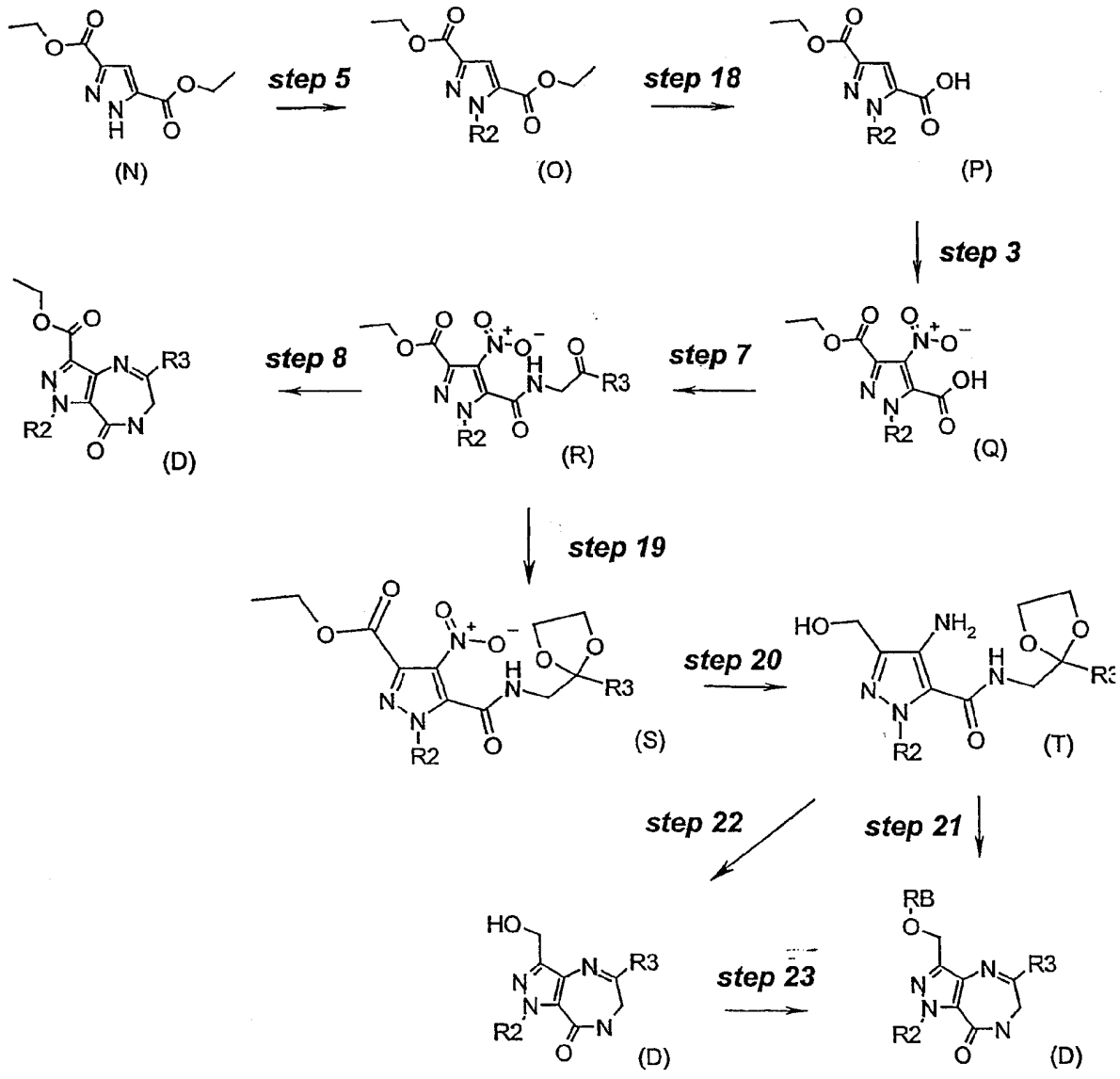
反应图解 3

该图解描述了 R1=$(CH_2)_nOR_B$ 或 $(CH_2)_nCOOR_B$ 的化合物 D 的合成。通过标准的有机化学反应，由这些分子可以形成化合物 D，在 D 中，R1=$(CH_2)_nC(O)R_B$、$(CH_2)_nOC(O)R_A$、$(CH_2)_nSR_B$、$(CH_2)_nNR_BR_C$、$(CH_2)_nC(O)NR_BR_C$、$(CH_2)_nNR_CC(O)NR_B$ 或 $(CH_2)_nZ$，其中 n、R_A、R_B、R_C 和 Z 的含义同上所述。

步骤 3、5、7 和 8 的描述基本同上。

步骤 5、18、3、7 和 8 的详细说明见实施例 5，步骤 19、20 和 21 的详细描述见实施例 97。

反应图解 3


step 5
step 18
step 3
step 8
step 7
step 19
step 20
step 22
step 21
step 23
(N)
(O)
(P)
(Q)
(R)
(S)
(T)
(D)
(D)
(D)

步骤 22:

该环化步骤是在酸性介质，在非质子溶剂中进行的，得到 R1=CH_2OH 的羟基衍生物 D，其中所说的酸性介质如 5％HCl，所说的非质子溶剂如四氢呋喃。

步骤 23:

由该步骤可以合成各种衍生物 D（R1=OR_B），使用例如类型 R_B-hal 的化合物，其中 R_B 的定义同上且 hal 是卤素。

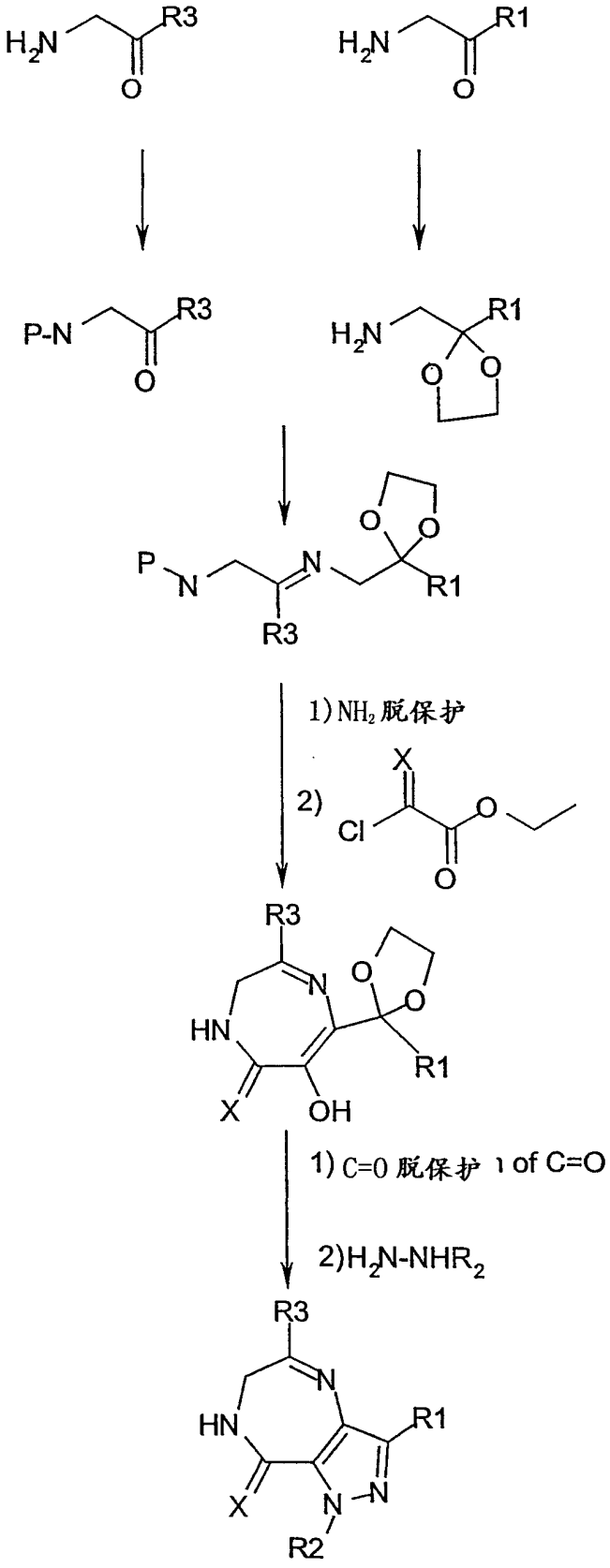
步骤 21:

该步骤仅限用于在化合物 T 的环化，使用羟基化溶剂如 MeOH 和 EtOH，也可用于 R1=OR_B 的化合物 D 的合成。

反应图解 4

这是合成通式 I 的化合物的可供替代的选择方法，其中在所说的通式 I 的化合物中的 X 是 O 或 S，且 R1、R2 和 R3 的定义同上。该供替代的选择方法用下面的图解进行详细说明。

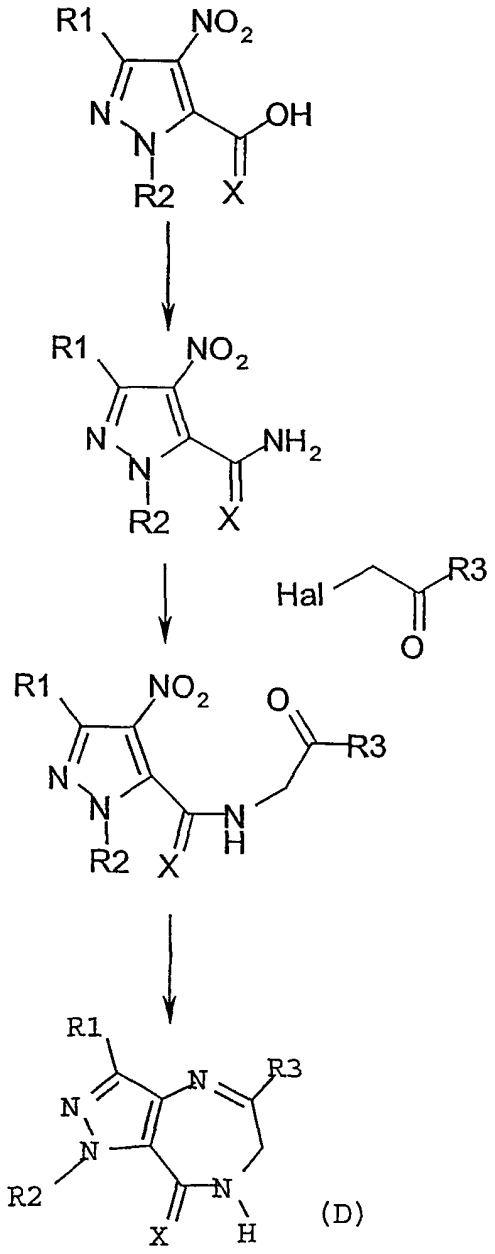
反应图解 4


H2N
R3
O
H2N
R1
O
P-N
R3
O
H2N
R1
O
O
P
N
N
O
O
R1
R3
1) NH2 脱保护
2)
X
Cl
O
O
R3
N
HN
O
O
R1
X
OH
1) C=O 脱保护 of C=O
2)H2N-NHR2
R3
N
HN
R1
X
N
N
R2

反应图解 5

这是合成通式 I 的化合物的另外一种方法，其中所说的通式 I 的化合物中的 X 是 O 或 S。该方法的概述见下面的图解 5。该合成方法的更详细的描述见 US 5 272 147，该专利的内容被引入本发明用作参考。

图解 5



实施例

实施例 1

1- 乙基-3-异丙基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮

（R1=异丙基; R2=乙基; R3 = 苯基）

步骤 1:

氮气中、室温下，将 0.37 g（0.0138 mol）钠分批溶解于 40ml 无水乙醇中。向其中添加 1.86 ml（13.6 mmol）草酸二乙酯在 10ml 无水乙醇中的溶液。再向其中加入 1.47 ml（13.6mmol）异丙基甲基酮。将该反应混合物在室温（RT）下搅拌过夜，然后蒸干。分离得到桔黄色粉末态的产物（化合物 A1）: m = 3.1g（100%）。

MS(ES+), m/z=185

Rf(CH_2Cl_2/丙酮 90/10)=0.91

步骤 2:

将 0.98 g（14.8 mmol）氢氧化钾溶解在 7.5 ml 水中，然后将反应介质冷却到 0℃。将 3.1 g（14.8 mmol）化合物 A1（见图解 1）分批加入其中，然后在 0℃下将该混合物搅拌 30 分钟。向其中加入 1.94 g(14.8 mmol）的硫酸肼，然后将混合物在 0℃下将混合物搅拌 45 分钟。在过滤后，将沉淀用少量的水冲洗，然后干燥得到 0.93 g（13%）白色粉末（化合物 A2）。

^{1}H NMR (DMSO, 400 MHz)

1.2 ppm (6H, d); 2.95 ppm (1H, m); 6.45 ppm (1H, s); 12.3 ppm (1H, m)

步骤 3:

使用方法 M1。将 100 ml 浓 H_2SO_4 加入到圆底烧瓶中。将该烧瓶冷却到 0℃，然后向其中加入 10.09 g（0.065 mol）化合物 A2（见图解 1），再

加入 16.5 g（0.195 mol）$NaNO_3$。将混合物温热到 RT，搅拌 24 小时。然后将反应介质轻轻倒入 200 ml 冰冷的水中，如果需要的话对烧瓶进行冷却，搅拌 30 分钟。过滤沉淀，用水对其进行冲洗。在干燥后，得到 4.25 g（33%）白色粉末（化合物 A3）。

MS (ES-) m/z = 198

^{1}H NMR (DMSO, 400 MHz)

1.3 ppm (6H, d); 3.5 ppm (1H, m); 13.9 ppm (2H, m)

步骤 4:

将 4.25 g 化合物 A3（0.021 mol）、24 ml 乙醇和 2.3 ml 浓 H_2SO_4 的混合物加入到圆底烧瓶中，回流 4.5 h。将反应介质蒸发，然后用 CH_2Cl_2 重新溶解，再用水洗涤；在用 $MgSO_4$ 进行干燥后，将有机相过滤，然后浓缩，得到 4 g（83%）粉末（化合物 A4）。

MS(ES+),m/z=228

Rf(CH_2Cl_2/MeOH 95/5)=0.52

步骤 5:

使用方法 M5。在氮气流下，将 2.77 g（0.02 mol）K_2CO_3 加入到 4 g（0.02 mol）化合物 A4 在 40 ml 无水 DMF 中的溶液中，然后再向其中加入 1.76 ml（0.022 mol）碘乙烷。将该反应介质加热到 60℃ 维持 16.5 小时。在过滤除去沉淀后，将滤液用二乙醚（100 ml）吸收，然后将有机相用水洗涤，用 $MgSO_4$ 干燥，过滤，浓缩，得到 4 g 油状化合物。

将该粗品在硅胶上用快速色谱法使用梯度洗脱进行纯化：从 50/50 CH_2Cl_2/庚烷 到 80/20 CH_2Cl_2/庚烷，得到 2.92 g（57%）的黄色油（化合物 A5）。

MS (ES+), m/z = 256

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MH_z)

1.3 ppm (6H, d); 1.35 ppm (3H, t); 1.45 ppm (3H, t); 3.45 ppm (1H, m); 4.2 ppm (2H, q); 4.45 ppm (2H, q)

步骤 6:

将2.92 g（0.011 mol）化合物A5（见图解1）加入到盛放在圆底烧瓶中的15 ml甲醇中，然后加入0.68 g（0.0165 mol）的氢氧化钠在15 ml水中的溶液中。在RT下，将混合物搅拌3 h。在蒸发掉甲醇后，将残余物用 CH_2Cl_2 重新溶解，然后向其中加入等体积的水，再将所得的混合物用浓（36%）HCl酸化（在搅拌下进行）。在通过静置进行相分离后，将有机相用 Na_2SO_4 进行干燥，然后浓缩，得到2.3 g的白色粉末（92%）（化合物A）。

MS (ES-), m/z = 226

^{1}H NMR (DMSO, 400 MHz),

1.2 ppm (6H, d); 1.35 ppm (3H, t); 3.35 ppm (1H, m); 4.15 ppm (2H,q)

步骤7:

使用方法M8。将1 g（4mmol）化合物A（见图解1）溶解于25.7 ml THF和1.4 ml DMF的混合物中，然后在氮气下，向其中加入0.51 g(4 mmol)的N-羟基琥珀酰亚胺。将反应介质冷却到0℃，然后向其中分批加入0.91 g（4 mmol）的二环己基碳化二亚胺。将混合物在RT下搅拌过夜。过滤除去形成的沉淀，将滤液蒸干。将残余物用20 ml的 CH_2Cl_2 重新溶解，在氮气下加入0.75 g（4 mmol）的2-氨基苯乙酮盐酸盐，将反应介质冷却到0℃，再向其中加入0.61 ml（4 mmol）的三乙胺，将混合物在RT下搅拌3 h。在搅拌下，将反应介质倒入水中。在用二氯甲烷进行萃取后，有机相用水洗涤，用 Na_2SO_4 进行干燥，然后蒸干，得到1.3 g（96%）的白色粉末（化合物C）。

MS (ES+), m/z = 345

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz),

1.35 ppm (6H, d); 1.5 ppm (3H, q); 3.55 ppm (1H, m); 4.3 ppm (2H, q); 5 ppm (2H, d); 7.5 ppm (2H, t); 7.65 ppm (1H, d); 7.7 ppm (1H, m); 8 ppm (2H, d).

步骤8:

使用方法M11。将1.37 g（3.7 mmol）化合物C（见图解1）加入到

盛放在圆底烧瓶中的 30 ml 乙醇和 7 ml 水的混合物中，然后向其中加入 2.2 g（3.9 mmol）的铁和 0.5 ml 的浓（36%）HCl。将反应介质回流 1 小时 15 分钟。过滤除去铁。将滤液浓缩至干，然后将残余物用 CH_2Cl_2 重新溶解，两次用 70 ml 水洗涤，然后再用饱和 NaCl 溶液洗涤；将有机相用 Na_2SO_4 进行干燥，然后过滤，浓缩，得到无定形粉末（m=0.9 g）。

将该粗品用快速色谱法使用梯度洗脱进行纯化:98/2 CH_2Cl_2/丙酮 到 90/10 CH_2Cl_2/丙酮。

将蒸发后获得的红色粉末重新溶解于最少量的二乙醚中，然后过滤。在干燥后，分离得到 0.35 g（32%）的淡棕色粉末(化合物 D)。

MS (ES+), m/z = 297

m.p. = 157.2°C

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400MHz),

1.4 ppm (6H, d); 1.5 ppm (3H, t); 3.35 ppm (1H, m); 4.1 ppm (2H, d); 4.55 ppm (2H, q); 6.25 ppm (1H, m); 7.45 ppm (3H, m); 8.0 ppm (2H, m).

实施例 2

1-乙基-3-异丙基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-硫酮

（R1=异丙基; R2=乙基; R3 = 苯基）

步骤 9:

将 0.2 g（0.67 mmol）的化合物 D（见图解 1）通过滤网溶解于 7 ml 的甲苯中，然后在氮气下，再向其中加入 0.54 g（1.34 mmol）的 Lawesson 试剂。将混合物回流 16.5 h。然后将反应介质冷却到 RT; 向其中加入 2 ml 5% HCl,随后再加入 25 ml 甲醇和 25 ml 环己烷，将混合物进行搅拌，过滤除去所产生的沉淀，通过静置使两相分离。将甲醇相进行蒸发。残余物用乙酸乙酯重新溶解，用水洗涤；有机相用 Na_2SO_4 进行干燥，然后过滤，蒸发。

将该粗品用快速色谱法进行纯化（80/20 环己烷/乙酸乙酯）。蒸发

后获得 0.15 g（75%）黄色粉末(化合物 E)。

MS (ES+), m/z = 313

m.p. = 164°C

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz),

1.4 ppm (6H, d); 1.5 ppm (3H, t); 3.3 ppm (1H, m); 4.2 ppm (2H, m); 4.8 ppm (2H, q); 7.45 ppm (3H, m); 8 ppm (2H, d); 8.3 ppm (1H, m)

实施例 3

1-乙基-3-异丙基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-亚基腈氨

（R1=异丙基; R2=乙基; R3 = 苯基）

步骤 10

根据方法 M13, 将 1.83 g（5.86 mmol）的 1-乙基-3-异丙基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-硫酮与 0.18 g 80% 的氢化钠在回流的 THF 中反应 1 h, 然后在室温下向其中加入 0.44 ml 的碘甲烷。将该混合物回流 2 h, 得到 1.53 g（80%）的所预期的类型 G 的甲基硫烷（methylsulphanyl）(见图解 1)。

m.p. = 98°C

MS (ES+), m/z = 327

^{1}H NMR (DMSO, 400 MHz),

8.1 ppm (2H, d); 7.4 ppm (3H, m); 4.4 ppm (4H, m); 3.2 ppm (1H, m); 2.4 ppm (3H, s); 1.4 ppm (3H, t); 1.3 ppm (6H, m)

步骤 11:

将 0.5 g（1.53 mmol）的甲基硫烷 G 与 0.12 g（2 当量）的腈氨反应, 得到 0.396 g（81%）的所预期的类型 F 的产物(见图解 1)。

m.p. = 222°C

MS (ES+), m/z = 321

^{1}H NMR (DMSO, 400 MHz),

9.4 ppm (1H, 1s); 8 ppm (2H, m); 7.4 ppm (3H, m); 4.3 ppm (2H, g); 4.1 ppm (2H, 1s); 3.1 ppm (1H, m); 1.3 ppm (3H, t); 1.2 ppm (6H, d)

实施例 4

1-乙基-3,5-二苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮（R1=苯基; R2=乙基; R3 = 苯基）

步骤 15:

将溶于 35 ml 甲醇中的 35.75 g（0.15 mol）的化合物 K（见图解 2）加入到圆底烧瓶中，随后向其中加入 9.24 g（0.231 mol）氢氧化钠在 140 ml 水中的溶液。混合物在室温下搅拌过夜。在蒸发后，将残余物重新溶于乙醇中，然后过滤，干燥，得到 26.7 g（87%）淡棕色粉末（化合物 L，见图解 1）。

MS (ES+), m/z = 203.9

^{1}H NMR (DMSO, 400 MHz)

4.7 ppm (2H, m); 7.2 ppm (1H, m); 7.3 ppm (2H, t); 7.75 ppm (2H, d); 12.2 ppm (1H, m)

步骤 16:

将 1.5 g（8.7 mmol）的 2-氨基苯乙酮盐酸盐溶解于 50 ml THF 和 10 ml DMF 的混合物中，随后向其中加入 1.22 ml（8.7 mmol）三乙胺、1.34 g（8.7 mmol）1-羟基苯并三唑水合物，然后再向其中加入 1.77 g（8.7 mmol）的化合物 L（见图解 2），最后再加入 1.37 g（8.7 mmol）1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺。将该混合物加热到 60℃，维持 24 h。将形成的沉淀滤去，滤液重新用水吸收。在用乙酸乙酯进行萃取后，将萃取液用水洗涤，用 Na_2SO_4 干燥。将有机相蒸干，得到 1.8 g 的桔黄色粉末。将该粗品用快速色谱法使用梯度洗脱进行纯化:从 CH_2Cl_2 到 95/5 CH_2Cl_2/甲醇，得到 0.45 g（16%）淡棕色粉末(化合物 M，见图解 2)。

MS (ES+), m/z = 303

^{1}H NMR (DMSO, 400 MHz)

4.15 ppm (2H, m); 7.3-7.55 ppm (6H, m); 8-8.1 ppm (4H, m); 8.3 ppm (1H, m); 14 ppm (1H, m)

步骤 17:

根据 M5 的方法，在氮气流下，将 1.23 g（8.9 mmol）K_2CO_3 加入到 2.7 g（8.9 mmol）化合物 M（见图解 2）在 30 ml 无水 DMF 的溶液中，随后再向其中加入 0.71 ml（8.9 mmol）碘乙烷。将反应介质加热到 60℃，过夜。将反应介质用二乙醚进行萃取，将萃取液用 Na_2SO_4 干燥，过滤，然后浓缩，得到 3.6 g 油状化合物。

将该粗品用快速色谱法使用梯度洗脱进行纯化：从 CH_2Cl_2 到 98/2 CH_2Cl_2/丙酮。将所得的油状产物用二乙醚进行结晶，得到 0.2 g（7%）黄色粉末(化合物 ，见图解 2)。

MS (ES+), m/z = 331

^{1}H NMR (DMSO, 400 MHZ)

1.4 ppm (3H, t); 4.1 ppm (2H, m); 4.5 ppm (2H, q); 7.3 ppm (1H, m); 7.4 ppm (2H, m); 7.5 ppm (3H, m); 8 ppm (4H, m); 8.5 ppm (1H, m)

实施例 5

1-乙基-8-氧-5-苯基-1,6,7,8-四氢吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-3-羧酸乙酯

（R1=羧酸乙酯; R2=乙基; R3 = 苯基）

步骤 5:

将 20 g(94 mmol)3,5-吡唑二羧酸二乙酯(市售的)与 8.3 ml(103mmol) 碘乙烷反应，得到 24.1 g（95%）的吡唑 0（见图解 3）。

Rf (95/5 CH_2Cl_2/MeOH) = 0.70

MS (ES+), m/z = 240.8

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz), 数据

7.25 ppm (1H, s); 4.6 ppm (2H, q); 4.25-4.4 ppm (4H, m); 1.4 ppm (3H, t); 1.3 ppm (6H, m)

步骤 18:

将 21 g（87 mmol）吡唑 O（见图解 3）在低温条件下，在 100 ml 水和 160 ml THF 中与 3.84 g（96 mmol）氢氧化钠团粒在 100 ml 水中的溶液进行反应。在升温到室温后，将反应混合物搅拌 2 小时。然后将该混合物用二乙醚进行萃取。将水相用 36% HCl 进行酸化，使其 pH=2，然后用二氯甲烷进行萃取。将有机相用 Na_2SO_4 干燥，然后过滤，浓缩，得到 13.5 g（73%）化合物 P（见图解 3）。

Rf (80/20 CH_2Cl_2/MeOH) = 0.55

MS (ES+), m/z = 212.8

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz),

9.1-9.5 ppm (1H, m); 7.4 ppm (1H, s); 4.65 ppm (2H, q); 4.35 ppm (2H, q); 1.4 ppm (3H, t); 1.3 ppm (3H, t)

步骤 3:

根据 M3，将 6 g（28 mmol）化合物 P（见图解 3）与 19.75 g（84 mmol）硝酸铜半五水合物在三氟醋酸酐和氯仿的混合物中进行反应，得到 6.9 g（95%）的化合物 Q（见图解 3）。

Rf (80/20 CH_2Cl_2/MeOH + 0.3% HCOOH) = 0.46

MS (ES^-), m/z = 255.8

^{1}H NMR (DMSO, 400 MHz),

4.55 ppm (2H, q); 4.3 ppm (2H, q); 1.4 ppm (3H, t); 1.3 ppm (3H,t)

步骤 7:

根据 M8，将 3 g（11.7 mmol）化合物 Q（见图解 3）与 2 g（11.7 mmol）2-氨基苯乙酮盐酸盐反应，得到 4.38 g 化合物 R（见图解 3）。

MS (ES+), m/z = 372.8

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz),

7.9 ppm (3H, m); 7.55 ppm (1H, m); 7.45 ppm (2H, m); 4.9 ppm (2H, d); 4.3-4.5 ppm (4H, m); 1.45 ppm (3H, t); 1.35 ppm (3H, t)

步骤 8:

根据 M11，将 1 g（2.7 mmol）化合物 R（见图解 3）与 0.3 g（5.4 mmol）铁和 0.27 ml 36% 的 HCl 在乙醇和水的混合物中回流，得到 0.1 g（12%）所预期的化合物 D（见图解 3）。

Rf(50/50 环己烷/EtOAc)=0.19

SM (ES^+), m/z = 327

^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz),

8.55 ppm (1H, m); 8.05 ppm (2H, m); 7.55 ppm (3H, m); 4.55 ppm (2H, q); 4.3 ppm (2H, q); 4.1 ppm (2H, d); 1.4 ppm (3H, t); 1.3 ppm (3H, t)

实施例 6

1-乙基-5-(4-甲氧苯基)-3-甲基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮

（R1=甲基; R2=乙基; R3 = 4-甲氧苯基）

步骤 7:

根据 M8，将 0.5 g（2.5 mmol）2-乙基-5-甲基-4-硝基-2H-吡唑-3-羧酸（见 *J. Med. Chem.*, 16, 1973, 1346 - 1354 或 USP 3 700 657）与 0.5 g 2-氨基-4' -甲氧基苯乙酮盐酸盐反应，得到 0.78 g（90%）类型 C 的酰胺（见图解 1）。

m.p.:151℃

元素分析，以 $C_{16}H_{18}N_4O_5$ 计

C,55.49;H,5.24;N,16.11;O,23.10

实测值: C,55.45;H,5.44;N,16.09;O,22.9

步骤 8:

根据 M11，将 0.6 g（1.73 mmol）酰胺 C（见图解 1）与 1.04 g 铁和 0.173 ml 36% 的 HCl 在乙醇/水的混合物中回流，得到 0.35 g（70%）所预期的化合物 D（见图解 1）。

m.p.: 178°C

MS (ES^+), m/z = 299

^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz),

7.8 ppm (2H, d); 6.9 ppm (2H, d); 6.0 ppm (1H, t); 4.5 ppm (2H, q); 4.2 ppm (2H, d); 3.8 ppm (3H, s); 2.4 ppm (3H, s); 1.45 ppm (3H, t)

实施例 7

5-(4-溴苯基)-1-乙基-3-甲基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮

(R1=甲基; R2=乙基; R3 = 4-溴苯基)

步骤 7:

根据 M8, 将 0.5 g (2.5 mmol) 2-乙基-5-甲基-4-硝基-2H-吡唑-3-羧酸与 0.51 g 2-氨基-4' -溴苯乙酮盐酸盐反应, 得到 0.57 g (60%) 类型 C 的酰胺 (见图解 1)。

元素分析, 以 $C_{15}H_{15}BrN_4O_4$ 计

C,45.59;H,3.83;Br,20.22;N,14.18;0,16.19

实测值: C,45.42;H,3.74;Br,19.99;N,14.11;0,16.22

步骤 8:

根据 M11, 将 0.475 g (1.2 mmol) 酰胺 C (见图解 1) 与 0.721 g 铁和 0.12 ml 36% 的 HCl 在乙醇/水的混合物中回流, 得到 0.25 g (60%) 所预期的化合物 D (见图解 1)。

m.p.: 223°C

MS (ES^+), m/z = 348

^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz),

7.8 ppm (2H, d); 7.5 ppm (2H, d); 6.2 ppm (1H, s); 4.5 ppm (2H, q); 4.0 ppm (2H, s); 2.3 ppm (3H, s); 1.4 ppm(3H, t)

实施例 8

1-乙基-3-甲基-5-萘-2-基- 6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮

(R1=甲基; R2=乙基; R3 = 萘基)

步骤 7:

根据 M8, 将 0.45 g (2.25 mmol) 2-乙基-5-甲基-4-硝基-2H-吡唑-3-羧酸与 0.5 g 2-氨基-1-萘-2-基-乙酮盐酸盐反应, 得到 0.588 g (75%) 类型 C 的酰胺 (见图解 1)。

Rf(5/5 环己烷/EtOAc)=0.25

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz),

8.6 ppm (1H, t); 8.0 ppm (7H, m); 5.15 ppm (2H, d); 4.4 ppm (2H, q); 2.6 ppm (3H, s); 1.5 ppm (3H, t)

步骤 8:

将 0.58 g (1.58 mmol) 酰胺 C (见图解 1) 与 0.948 g 铁和 0.158 ml 36% 的 HCl 在乙醇/水的混合物中回流, 得到 0.32 g (79%) 所预期的化合物 D (见图解 1)。

m.p.: 193°C

MS (ES^+), m/z = 319

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz),

8.2 ppm (2H, m); 7.8 ppm (3H, m); 7.5 ppm (2H, m), 6.4 ppm (1H, t); 4.5 ppm (2H, q); 4.2 ppm (2H, d); 2.4 ppm (3H, s); 1.45 ppm (3H, t)

实施例 9

5-(3-氯噻吩-2-基)-1-乙基-3-甲基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮

(R1=甲基; R2=乙基; R3 = 氯噻吩基)

步骤 7:

根据 M8, 将 0.235 g (1.18 mmol) 2-乙基-5-甲基-4-硝基-2H-吡唑

-3-羧酸与0.5 g 2-氨基-1-(3-氯噻吩-2-基)-乙酮盐酸盐反应,得到0.32 g(76%)类型C的酰胺(见图解1),其中R1、R2和R3的定义同本实施例的定义相同。

Rf (5/5 cyclohexane/EtOAc) = 0.53

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz),

7.9 ppm (1H, m); 7.7 ppm (1H, d); 7.1 ppm (1H, d); 5.0 ppm (2H, d); 4.45 ppm (2H, q); 2.6 ppm (3H, s); 1.5 ppm (3H, t)

步骤8:

根据M11,将0.31 g(0.87 mmol)酰胺C(见图解1)与0.52 g铁和0.087ml 36%的HCl在乙醇/水的混合物中回流,得到0.135 g(50%)所预期的化合物D(见图解1)。

m.p.: 213°C

MS (ES^+), m/z = 309

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz),

7.4 ppm (1H, d); 6.9 ppm (1H, d); 6.1 ppm (1H, t); 4.55 ppm (2H, q); 4.3 ppm (2H, d); 2.4 ppm (3H, s); 1.45 ppm (3H, t)

实施例10

3-(1-乙基-3-甲基-8-氧-1,6,7,8-四氢吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-5-基)丙酸甲酯

(R1=甲基; R2=乙基; R3=丙酸甲酯)

步骤7:

根据M8,将0.44 g(2.21 mmol)2-乙基-5-甲基-4-硝基-2H-吡唑-3-羧酸与0.41 g 5-氨基-4-氧戊酸甲酯盐酸盐反应,得到0.63 g(87%)类型C的酰胺(见图解1)。

Rf(95/5 CH_2Cl_2/甲醇)=0.48

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz),

7.7 ppm (1H, m); 4.4 ppm (2H, d); 4.3 ppm (2H, q); 3.7 ppm

(3H, s); 2.85 ppm (2H, dd); 2.7 ppm (2H, dd); 2.5 ppm (3H, s); 1.5 ppm (3H, t)

步骤 8:

根据 M11, 将 0.6 g (1.83 mmol) 酰胺 C (见图解 1) 与 1.1 g 铁和 0.18 ml 36% 的 HCl 在乙醇/水的混合物中回流, 得到 0.42 g (83%) 所预期的化合物 D (见图解 1)。

m.p.: 68°C

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz),

6.7 ppm (1H, t); 4.5 ppm (2H, q); 3.8 ppm (3H, s); 3.55 ppm (2H, d), 2.85 ppm (2H, t), 2.7 ppm (2H, t), 2.2 ppm (3H, s); 1.45 ppm (3H, t)

实施例 11

5-(4-氯苯基)-1-乙基-3-甲基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮

R1=甲基; R2=乙基; R3 = 4-氯苯基

步骤 7:

根据 M8, 将 0.5 g (2.5 mmol) 2-乙基-5-甲基-4-硝基-2H-吡唑-3-羧酸与 0.517 g (1eq.)2-氨基-4' -氯苯乙酮盐酸盐反应, 得到 0.5 g (57%) 类型 C 的酰胺 (见图解 1), 其中 R1、R2 和 R3 的定义同本实施例的定义相同。Rf(5/5 环己烷/EtOAc)=0.55

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz),

8.0 ppm (3H, d); 7.5 ppm (2H, d); 4.95 ppm (2H, d); 4.35 ppm (2H, q); 2.5 ppm (3H, s); 1.5 ppm (3H, t)

步骤 8:

根据 M11, 将 0.45 g (1.28 mmol) 酰胺 C (见图解 1) 与 0.77 g 铁和 0.128 ml 36% 的 HCl 在乙醇/水的混合物中回流, 得到 0.27 g (70%) 所预期的化合物 D (见图解 1)。

m.p.: 215°C

MS (ES^+), m/z = 303

^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz),

7.9 ppm (2H, d); 7.5 ppm (2H, d); 6 ppm (1H, t); 4.5 ppm (2H, q); 4.1 ppm (2H, d); 2.4 ppm (3H, s); 1.45 ppm (3H, t)

实施例 12

5-(4-氨基苯基)-1-乙基-3-甲基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮

R1=甲基; R2=乙基; R3 = 4-氨基苯基

步骤 7:

根据 M8, 将 0.5 g (2.5 mmol) 2-乙基-5-甲基-4-硝基-2H-吡唑-3-羧酸与 0.540 g(1eq.)2-氨基-4' -硝基苯乙酮盐酸盐反应, 得到 0.45 g (50%) 类型 C 的酰胺 (见图解 1)。

Rf (EtOAc) = 0.9

^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz),

8.4 ppm (2H, d); 8.2 ppm (2H, d); 8.0 ppm (1H, m); 5.0 ppm (2H, d); 4.4 ppm (2H, q); 2.5 ppm (3H, s); 1.5 ppm (3H, t)

步骤 8:

根据 M11, 将 0.38 g (1.05 mmol) 酰胺 C (见图解 1) 与 0.63 g 铁和 0.105 ml 36% 的 HCl 在乙醇/水的混合物中回流, 得到 0.12 g (40%) 所预期的化合物 D (见图解 1)。

m.p.: 212°C

MS (ES^+), m/z = 284 1-3 行数据

^1H NMR (DMSO, 400 MHz),

8.2 ppm (1H, t); 7.8 ppm (2H, d), 6.6 ppm (2H, d); 5.8 ppm (2H, s); 4.5 ppm (2H, q); 3.9 ppm (2H, d); 2.3 ppm (3H, s); 1.45 ppm (3H, t)

实施例 13

1-乙基-5-(4-氟苯基)-3-甲基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮

(R1=甲基; R2=乙基; R3 = 4-氟苯基)

步骤 7:

根据 M8, 将 0.1 g (0.53 mmol) 2-乙基-5-甲基-4-硝基-2H-吡唑-3-羧酸与 0.1 g 2-氨基-4' -氟苯乙酮盐酸盐反应, 得到 0.17 g (96%) 类型 C 的酰胺 (见图解 1)。

Rf(5/5 环己烷/EtOAc)=0.45

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz),

8.0 ppm (2H, m); 7.9 ppm (1H, m); 7.15 ppm (2H, m); 4.95 ppm (2H, d); 4.3 ppm (2H, q); 2.5 ppm (3H, s); 1.5 ppm (3H, t)

步骤 8:

根据 M11, 将 0.16 g (0.48 mmol) 酰胺 C (见图解 1) 与 0.287 g 铁和 0.048 ml 36% 的 HCl 在乙醇/水的混合物中回流, 得到 0.08 g 所预期的化合物 D (见图解 1)。

m.p.: 174°C

MS (ES^+), m/z = 287

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz),

8.0 ppm (2H, m); 7.15 ppm (2H, m), 6.7 ppm (1H, t); 4.5 ppm (2H, q); 4.1 ppm (2H, d); 2.4 ppm (3H, s); 1.5 ppm (3H, t)

实施例 14

5-(3-溴苯基)-1-乙基-3-甲基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮

(R1=甲基; R2=乙基; R3 = 3-溴苯基)

步骤 7:

根据 M8, 将 0.08 g (0.4 mmol) 2-乙基-5-甲基-4-硝基-2H-吡唑-3-

羧酸与0.1 g(1eq.)2-氨基-3' -溴苯乙酮盐酸盐反应，得到0.16 g（100%）类型C的酰胺（见图解1）。

Rf (98/2 CH_2Cl_2/MeOH) = 0.29

^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz),

8.15 ppm (1H, s); 7.9 ppm (2H, m); 7.8 ppm (1H, m); 7.4 ppm (1H, m); 5.0 ppm (2H, d); 4.3 ppm (2H, q); 2.6 ppm (3H, s); 1.5 ppm (3H, t)

步骤8:

根据M11，将0.16 g（0.4 mmol）酰胺C与0.24 g铁和0.04 ml 36%的HCl在乙醇/水的混合物中回流，得到0.06 g（43%）所预期的化合物D（见图解）。

m.p.: 173°C

MS (ES^+), m/z = 348

^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz),

8.1 ppm (1H, m); 7.9 ppm (1H, m), 7.6 ppm (1H, m), 7.4 ppm (1H, m), 7.25 ppm (1H, s), 6.3 ppm (1H, t); 4.6 ppm (2H, q); 4.1 ppm (2H, d); 2.4 ppm (3H, s); 1.5 ppm (3H, t)

实施例15

3-甲基-5-苯基-1-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮

（R1=甲基; R2=丙基; R3=苯基）

步骤7:

根据M8，将0.37 g（1.6 mmol）5-甲基-4-硝基-2-丙基-2H-吡唑-3-羧酸与0.28 g (1.6mmol)2-氨基苯乙酮盐酸盐反应，得到0.54 g（96%）类型C的酰胺（见图解1）。

Rf(90/10 CH_2Cl_2/丙酮)=0.7

^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz),

8.0 ppm (2H, d); 7.85 ppm (1H, t); 7.65 ppm (1H, m); 7.55 ppm (2H, m); 5.0 ppm (2H, d); 4.25 ppm (2H, t);

2.55 ppm (3H, s); 1.9 ppm (2H, m); 0.9 ppm (3H, t)

步骤 8:

根据 M11，将 0.138 g（0.42 mmol）酰胺 C 与 0.28 g 铁和 0.05 ml 36 % 的 HCl 在乙醇/水的混合物中回流，得到 0.072 g（61 %）所预期的化合物 D（见图解）。

m.p.: 171°C

MS (ES^+), m/z = 283

^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz),

8.0 ppm (2H, d); 7.55 ppm (3H, m); 6.65 ppm (1H, t); 4.5 ppm (2H, t); 4.15 ppm (2H, d); 2.4 ppm (3H, s); 1.9 ppm (2H, m); 0.9 ppm (3H, t)

实施例 16

1-(2-羟乙基)-3-甲基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮

（R1=甲基; R2=2-羟乙基; R3 = 苯基）

步骤 5:

将 6.3 g（33.8 mmol）类型 A4 的吡唑（见图解 1 和 *J. Org. Chem.*, 21, 833 - 835, 1956; *Gazz. Chim. Ital.*, 75, 121 - 131, 1945）与 8.48 g（40.5 mmol）2-(2-溴乙氧基)四氢-2H-吡喃（市售）反应，得到 3.44 g（31 %）的吡唑 A5（见图解 1）。

Rf(95/5 CH_2Cl_2/丙酮)=0.47

^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz),

4.55-4.35 ppm (5H, m); 4.0 ppm (1H, m); 3.7-3.4 ppm (3H, m); 2.5 ppm (3H, s); 1.8-1.55 ppm (6H, m); 1.5 ppm (3H, t)

步骤 6:

将 1.1 g（3.4 mmol）的吡唑 A5（见图解 1）与 0.2 g（5.1 mmol）

氢氧化钠在甲醇和水的混合物中反应得到 0.97 g（95%）的类型 A 的吡唑（见图解 1）。

Rf (80/20 CH_2Cl_2/MeOH) = 0.26

^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz),

7.9 ppm (1H, s); 4.7-4.5 ppm (3H, m); 4.0 ppm (1H, m); 3.8-3.45 ppm (3H, m); 2.5 ppm 3H, s); 1.9-1.4 ppm (6H, m)

步骤 7:

根据 M8，将 0.9 g（3 mmol）2-(2-羟乙基)-5-甲基-4-硝基-2H-吡唑-3-羧酸与 0.52 g（3 mmol）2-氨基苯乙酮盐酸盐反应，得到 1.43 g（100%，粗品）类型 C 的酰胺（见图解 1）。

Rf(90/10 CH_2Cl_2/丙酮)=0.51

p83，第 13－18 行数据

^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz),

8.3 ppm (1H, s); 8.0 ppm (2H, m); 7.6 ppm (1H, m); 7.5 ppm (2H, m); 4.7 ppm (1H, m); 4.5 ppm (2H, t); 4.1 ppm (1H, m); 3.85 ppm (1H, m); 3.7-3.4 ppm (2H, m); 2.55 ppm (3H, s); 1.9-1.4 ppm (6H, m)

步骤 8:

根据 M11，将 1.4 g（3 mmol）酰胺 C（见图解 1）与 1.8 g 铁和 0.31 ml 36% 盐酸在乙醇和水的混合物中回流，得到 0.09 g（11%）所预期的化合物 D（见图解）。

m.p.: 75°C

MS (ES^+), m/z = 285

^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz),

8.0 ppm (2H, m); 7.55 ppm (3H, m); 7.05 ppm (1H,t); 4.65 ppm (2H, t); 4.15 ppm (2H, d); 4.0 ppm (2H, m); 3.9 ppm (1H, OH); 2.4 ppm (3H, s).

实施例 17

1-乙基-3-甲基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-硫酮

(R1=甲基; R2=乙基; R3 = 苯基)

步骤 9:

将 0.2 g(0.74 mmol)类型 D 的吡唑并二氮杂䓬与 0.6 g(2eq.)Lawesson 试剂在甲苯中回流,得到 188 mg 所预期的产物 E(见图解 1),其中所说的类型 D 的吡唑并二氮杂䓬中 R1、R2 和 R3 的正如本实施例所定义的那样。

m.p.: 203.5°C

MS (ES^+), m/z = 285

^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz),

8.0 ppm (2H, m); 7.8 ppm (1H, t), 7.5 ppm (3H, m); 4.8 ppm (2H, q); 4.25 ppm (2H, d); 2.5 ppm (3H, s); 1.6 ppm (3H, t)

实施例 18

1-乙基-5-(3-甲氧苯基)-3-甲基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮

(R1=甲基; R2=乙基; R3 = 3-甲氧苯基)

步骤 7:

根据 M8,将 0.5 g(2.51 mmol)2-乙基-5-甲基-4-硝基-2H-吡唑-3-羧酸与 0.51 g 2-氨基-3' -甲氧基苯乙酮盐酸盐反应(专利, Brachwitz, Werner, DD65989, 1967),得到 0.8 g(92%)类型 C 的酰胺(见图解 1)。

Rf (CH_2Cl_2/MeOH 90/10) = 0.87

^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz),

7.95 ppm (1H, s); 7.55 ppm (1H, m); 7.5 ppm (1H, m); 7.4 ppm (1H, m); 7.2 ppm (1H, m); 5.0 ppm (2H, d); 4.35 ppm (2H, q); 3.9 ppm (3H, s); 2.55 ppm (3H, s); 1.5 ppm (3H, t)

步骤 8:

根据 M11，将 0.792 g（2.29 mmol）酰胺 C（见图解 1）与 1.37 g 铁和 0.23 ml 36% 盐酸在乙醇/水的混合物中回流，得到 0.312 g（46%）所预期的化合物 D（见图解 1）。

m.p.: 120°C

MS (ES^+), m/z = 299

^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz),

7.6-7.3 ppm (3H, m); 7.0 ppm (1H, m); 6.9 ppm (1H,s); 4.6 ppm (2H, q); 4.1 ppm (2H, d); 3.9 ppm (3H, s); 2.4 ppm (3H, s); 1.5 ppm (3H, t)

实施例 19

5-(2-氨基苯基)-1-乙基-3-甲基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮

（R1=甲基; R2=乙基; R3 = 2-氨基苯基）

步骤 7:

根据 M8，将 1.11 g（5.56 mmol）2-乙基-5-甲基-4-硝基-2H-吡唑-3-羧酸与 0.5 g 2-氨基-2'-硝基苯乙酮盐酸盐反应，得到 0.246 g（44%）类型 C 的酰胺（见图解 1）。

Rf (CH_2Cl_2/MeOH 90/10) = 0.87

^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz),

9.3 ppm (1H, s); 8.2 ppm (1H, m); 7.8 ppm (1H, m); 7.6-7.5 ppm (2H, m); 4.6 ppm (2H, d); 4.1 ppm (2H, q); 2.5 ppm (3H, s); 1.4 ppm (3H, t)

步骤 8:

根据 M11，将 0.237 g（0.66 mmol）酰胺 C（见图解 1）与 0.4 g 铁和 0.07 ml 36% 的 HCl 在乙醇/水的混合物中回流，得到 0.08 g（43%）所预期的化合物 D（见图解 1）。

m.p.: 156°C

MS (ES^+), m/z = 284

^1H NMR($CDCl_3$, 400 MHz),

7.5 ppm (1H, m); 7.2 ppm (1H, m); 6.8-6.5 ppm (5H, m); 4.6 ppm (2H, q); 4.15 ppm (2H, d); 2.4 ppm (3H, s); 1.5 ppm (3H, t)

实施例 20

1-乙基-5-(2-甲氧基苯基)- 3-甲基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮

(R1=甲基; R2=乙基; R3 = 2-甲氧基苯基)

步骤 7:

根据 M8, 将 0.24 g (1.22 mmol) 2-乙基-5-甲基-4-硝基-2H-吡唑-3-羧酸与 0.245 g (1.22 mmol) 2-氨基-2' -甲氧基苯乙酮盐酸盐反应 (*J. Org. Chem.*, 37, 2494 - 2496, 1972), 得到 0.197 g (47%) 类型 C 的酰胺 (见图解 1)。

Rf (CH_2Cl_2/MeOH 95/5) = 0.8

^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz),

8.0 ppm (1H, m); 7.9 ppm (1H, CONH); 7.55 ppm (1H, m); 7.05 ppm (2H, m); 4.95 ppm (2H, d); 4.35 ppm (2H, q); 4.0 ppm (3H, s); 2.55 ppm (3H, s); 1.5 ppm (3H, t)

步骤 8:

根据 M8, 将 0.19 g (0.55 mmol) 酰胺 C (见图解 1) 与 0.33 g 铁和 0.055 ml 36% 的 HCl 在乙醇/水的混合物中回流, 得到 0.07 g (43%) 所预期的化合物 D (见图解 1)。

m.p.: 214°C

MS (ES^+), m/z: 299

^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz),

7.75 ppm (1H, m); 7.4 ppm (1H, m); 7.1 ppm (1H, m); 7.0 ppm (1H, m); 6.45 ppm (1H,s); 4.6 ppm (2H, q); 4.0 ppm (2H, d);

3.9 ppm (3H, s); 2.4 ppm (3H, s); 1.5 ppm (3H, t)

实施例 21

3-叔丁基-1-乙基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮

(R1=叔丁基; R2=乙基; R3 = 苯基)

步骤 3:

根据 M1, 将 9 g(46 mmol)的 5-叔丁基-2H-吡唑-3-羧酸乙酯和 11.61 g$NaNO_3$在 90 ml 浓 H_2SO_4中反应, 得到 4.5 g(41%, 白色粉末)的类型 A4 的化合物(见图解 1)。

MS(ES-), m/z=240

Rf(CH_2Cl_2/丙酮 90/10)=0.54

步骤 5:

根据 M5, 将 4.8 g(19.8 mmol)化合物 A7(见图解)与 1.74 ml(22 mmol)碘乙烷反应, 得到 4 g 类型 A5 的化合物(见图解 1)(黄色油, 75%)。

MS (ES+), m/z = 270

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz),

1.35 ppm (12H, m); 1.4 ppm (3H, t); 4.35 ppm (4H, q)

步骤 6:

将 4 g(14.8 mmol)的化合物 A5(见图解 1)与 0.89 g(22 mmol)氢氧化钠在甲醇和水的混合物中反应得到 3.2 g 类型 A 的化合物(见图解 1)(白色粉末, 89%)。

MS (ES-), m/z = 240

^{1}H NMR (DMSO, 400 MHz),

1.05 ppm (9H, s); 1.1 ppm (3H, t); 4.05 ppm (2H, q);

14.4 ppm (1H, m)

步骤 7:

根据M8，将1 g（4.1 mmol）化合物A（见图解1）与0.7 g 2-氨基-苯乙酮盐酸盐反应，得到1.3 g（88%）类型C的酰胺（见图解1）。

MS (ES+), m/z = 359

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)

1.45 ppm (9H, s); 1.5 ppm (3H, t); 4.2 ppm (2H, q); 4.95 ppm (2H, d); 7.4 ppm (1H, m); 7.55 ppm (2H, m); 7.65 ppm (1H, t); 8.0 ppm (2H, d)

步骤8:

根据M11，将1.3 g（3.6 mmol）化合物C（见图解1）与0.5 ml HCl和2.16 g铁在乙醇和水的混合物中回流，得到0.2 g（18%）所预期的化合物D（见图解）。

MS (ES+), m/z = 311

m.p. = 160°C

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz),

1.5 ppm (12H, m); 4.1 ppm (2H, d); 4.55 ppm (2H, q); 6.7 ppm (1H, m); 7.45 ppm (3H, m); 8.0 ppm (2H, d)

实施例22

3-甲基-5-苯基-1-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-硫酮

（R1=甲基; R2=丙基; R3 = 3-甲氧苯基）

步骤9:

将0.57 g（2 mmol）3-甲基-5-苯基-1-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮与1.6 g（4 mmol）Lawesson试剂在甲苯中回流，得到0.58 g（97%）类型E的化合物（见图解1）。

MS (ES+), m/z = 299

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)

0.9 ppm (3H, t); 1.95 ppm (2H, m); 2.4 ppm (3H, s); 4.2 ppm (2H, m); 4.75 ppm (2H, t); 7.4 ppm (3H, m); 7.95 ppm

(2H, d); 8.65 ppm (1H, m)

m.p.: 156°C

实施例 23

1-乙基-3-甲基-5-对甲苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮

(R1=甲基; R2=乙基; R3 = 对甲苯基)

步骤 7:

根据 M8, 将 0.31 g (1.56 mmol) 2-乙基-5-甲基-4-硝基-2H-吡唑-3-羧酸与 0.29 g (1.56 mmol) 2-氨基-4' -甲基苯乙酮盐酸盐反应, 得到 0.5 g (98%) 类型 C 的酰胺 (见图解 1)。

Rf (CH_2Cl_2/MeOH 90/10) = 0.85

^1H NMR($CDCl_3$, 400 MHz),

7.9 ppm (3H, m); 7.3 ppm (2H, m); 4.95 ppm (2H, d); 4.35 ppm (2H, q); 2.55 ppm (3H, s); 2.45 ppm (3H, s); 1.5 ppm (3H, t)

步骤 8:

根据 M11, 将 0.5 g (1.51 mmol) 酰胺 C (见图解 1) 与 0.94 g 铁和 0.17 ml 36% 的 HCl 在乙醇/水的混合物中回流, 得到 0.15 g (34%) 所预期的化合物 D (见图解 1)。

m.p.: 185°C

MS (ES^+), m/z = 283

^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz),

7.9 ppm (2H, d); 7.25 ppm (2H, d); 6.5 ppm (1H, s); 4.6 ppm (2H, q); 4.1 ppm (2H, d); 2.4 ppm (6H, s); 1.5 ppm (3H, t)

实施例 24

5-(3-氨基苯基)-1-乙基-3-甲基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮

（R1=甲基；R2=乙基；R3 = 3-氨基苯基）

步骤 7:

根据 M8，将 0.92 g（4.62 mmol）2-乙基-5-甲基-4-硝基-2H-吡唑-3-羧酸与 1 g（4.62 mmol）2-氨基 3'-硝基苯乙酮盐酸盐反应，得到 1.3 g（78%）类型 C 的酰胺（见图解 1）。

Rf (CH_2Cl_2/MeOH 90/10) = 0.89

^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz),

9.1 ppm (1H, s); 8.8 ppm (1H, s); 8.4 ppm (1H, m); 8.5 ppm (1H, m); 7.8 ppm (1H, m); 4.95 ppm (2H, d); 4.3 ppm (2H, q); 2.5 ppm (3H, s); 1.5 ppm (3H, t)

步骤 8:

根据 M11，将 1.3 g（3.6 mmol）酰胺 C（见图解 1）与 2.15 g 铁和 0.38 ml 36% 的 HCl 在乙醇/水的混合物中回流，得到 0.34 g（34%）所预期的化合物 D（见图解 1）。

m.p.: 80°C

MS (ES^+), m/z = 284

^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz),

7.35 ppm (1H, m); 7.2 ppm (2H, m); 6.8 ppm (2H,m); 4.6 ppm (2H, q); 4.05 ppm (2H, d); 3.8 ppm (2H, bs); 2.4 ppm (3H, s); 1.5 ppm (3H, t)

实施例 25

3-叔丁基-1-乙基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-硫酮

（R1=叔丁基；R2=乙基；R3 = 苯基）

步骤 9:

将 0.37 g（2.2 mmol）3-叔丁基-1-乙基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮与 0.96 g（4.4 mmol）Lawesson 试剂反应，得到 0.25 g 黄色粉末（66%）。

MS (ES+), m/z = 327

m.p. = 230°C

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)

1.45 ppm (9H, s); 1.5 ppm (3H, m); 4.2 ppm (2H, m); 4.8 ppm (2H, q); 7.45 ppm (3H, m); 8.0 ppm (2H, d); 8.55 ppm (1H, m).

实施例 26

5-(4-氨基苯基)-3-叔丁基-1-乙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮

(R1=叔丁基; R2=乙基; R3 = 4-氨基苯基)

步骤 7:

根据 M8, 将 1.2 g (4.9 mmol) 5-叔丁基-2-乙基-4-硝基-2H-吡唑-3-羧酸与 1.06 g (1.56 mmol) 2-氨基-4' -硝基苯乙酮盐酸盐反应, 得到 1.15 g (58%) 类型 C 的酰胺 (见图解 1)。

MS (ES-), m/z = 402

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz),

1.4 ppm (9H, s); 1.5 ppm (3H, t); 4.25 ppm (2H, q); 4.95 ppm (2H, d); 7.4 ppm (1H, m); 8.15 ppm (2H, d); 8.35 ppm (2H, d)

步骤 8:

根据 M11, 将 1.15 g (2.8 mmol) 酰胺 C (见图解 1) 与 0.5 ml HCl 和 1.7 g 铁在乙醇/水的混合物中回流, 得到 0.43 g (48%) 所预期的化合物 D (见图解 1)。

MS (ES+), m/z = 326

m.p. = 189°C

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz),

1.45 ppm (12H, m); 3.95 ppm (2H, s); 4.05 ppm (2H, d); 4.5 ppm (2H, q); 6.2 ppm (1H, m); 6.65 ppm (2H, d); 7.8 ppm

(2H, d)

实施例 27

5-(4-氨基苯基)-1-乙基-3-异丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮

(R1=异丙基; R2=乙基; R3 = 4-氨基苯基)

步骤 7:

根据 M8, 将 1.3 g(4.9 mmol) 2-乙基-5-异丙基-4-硝基-2H-吡唑-3-羧酸与 1.23g 2-氨基-4' -硝基-苯乙酮盐酸盐反应, 得到 2 g(90%)类型 C 的酰胺(见图解 1)。

MS (ES-), m/z = 388

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz),

1.3 ppm (9H, s); 1.5 ppm (3H, t); 3.55 ppm (1H, q); 4.3 ppm (2H, q); 5 ppm (2H, d); 7.8 ppm (1H, m); 8.15 ppm (2H, d); 8.4 ppm (2H, d)

步骤 8:

根据 M11, 将 2 g(5.1 mmol)酰胺 C(见图解 1)与 0.5 ml HCl 和 3.07 g 铁在乙醇/水的混合物中回流, 得到 0.5 g(31%)所预期的化合物 D(见图解 1)。

MS (ES+), m/z = 312

m.p. = 191°C

^{1}H NMR (DMSO, 400 MHz),

1.15 ppm (6H, m); 1.25 ppm (3H, m); 3.05 ppm (1H, q); 3.8 ppm (2H, d); 4.3 ppm (2H, q); 5.65 ppm (2H, m); 6.5 ppm (2H, d); 7.6 ppm (2H, d); 8 ppm (1H, m)

实施例 28

1-乙基-5-(4-羟基苯基)-3-甲基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮

(R1=甲基; R2=乙基; R3 = 4-羟基苯基)

将 17 ml 1M BBr3 在二氯甲烷中的溶液滴加到 0.2 g 1-乙基-5-(4-甲氧基苯基)-3-甲基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮在 84 ml 二氯甲烷中的溶液中。将所得的混合物回流 6 小时。在冷却到 RT 后，将反应介质用碳酸氢钠溶液中和。将有机相干燥，然后蒸发。将产物用快速色谱法(梯度: CH_2Cl_2, 90/10 CH_2Cl_2/丙酮, 80/20 CH_2Cl_2/丙酮)进行纯化。将溶剂蒸发，得到 0.103 g 淡棕色粉末形式的化合物 D (54%)。

Rf (90/10 CH_2Cl_2/MeOH) = 0.25

^1H NMR (DMSO, 400 MHz),

9.5 ppm (1H, OH); 7.9 ppm (2H, m); 7.8 ppm (1H, bs); 6.9 ppm (2H, m); 4.5 ppm (2H, q); 4 ppm (2H, d); 2.4 ppm (3H, s); 1.5 ppm (3H, t)

MS (ES+) m/z = 285

m.p. = 250°C

实施例 29

5-(4-氨基苯基)-3-甲基-1-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮

(R1=甲基; R2=丙基; R3 = 4-氨基苯基)

步骤 7:

根据 M8，将 1.5 g (7 mmol) 5-甲基-4-硝基-2-丙基-2H-吡唑-3-羧酸 (A) 与 1.52 g (7 mmol) 2-氨基-4' -硝基-苯乙酮盐酸盐反应，得到 2.5 g (95%) 类型 C 的酰胺 (见图解 1)。

Rf(5/5 环己烷/乙酸乙酯)=0.5

^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz),

8.4 ppm (2H, d); 8.2 ppm (2H, d); 8 ppm (1H, m); 5 ppm (2H, d); 4.25 ppm (2H, t); 2.55 ppm (3H, s); 1.9 ppm (2H, m); 0.95 ppm (3H, t)

步骤 8:

根据 M11，将 2.5 g（6.7 mmol）酰胺 C（见图解 1）与 4.1 g 铁和 0.83 ml 36% 的 HCl 在乙醇/水的混合物中回流，得到 0.75 g（40%）所预期的化合物 D（见图解 1）。

m.p.: 225°C

MS (ES+), m/z = 298

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz),

7.9 ppm (1H, m); 7.8 ppm (2H, d); 6.7 ppm (2H, d); 4.9 ppm (2H, s); 4.45 ppm (2H, t); 4 ppm (2H, d); 2.35 ppm (3H, s); 1.85 ppm (2H, m); 0.9 ppm (3H, t)

实施例 30

3-甲基-5-苯基-1-(2,2,2-三氟乙基)-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮

（R1=甲基；R2=2,2,2-三氟乙基；R3 = 苯基）

步骤 7:

根据 M8，将 0.8 g（3.2 mmol）5-甲基-4-硝基-2-(2,2,2-三氟乙基)-2H-吡唑-3-羧酸（A）与 0.54 g（3.2 mmol）2-氨基苯乙酮盐酸盐反应，得到 0.14 g（12%）类型 C 的酰胺（见图解 1）。

Rf(环己烷/EtOAc 5/5)=0.76

MS (ES+), m/z = 371

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz),

8.5 ppm (1H, s); 8.0 ppm (2H, d); 7.7 ppm (1H, m); 7.55 ppm (2H, m); 5.2 ppm (2H, m); 5.0 ppm (2H, d); 2.6 ppm (3H, s)

步骤 8:

根据 M11，将 0.14 g（0.38 mmol）酰胺 C（见图解 1）与 0.23 g 铁和 0.046 ml 36%的 HCl 在乙醇/水的混合物中回流，得到 0.1 g（80.5%）所预期的化合物 D（见图解 1）。

MS (ES+), m/z = 323

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz),

9.0 ppm (2H, m); 7.5 ppm (3H, m); 6.6 ppm (1H, t); 5.3 ppm (2H, m); 4.2 ppm (2H, d); 2.5 ppm (3H, s)

实施例 31

5-环己基-1-乙基-3-甲基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮

(R1=甲基; R2=乙基; R3 = 环己基)

α-氨基酮的合成:

根据 M6, 将 2.7 g(13.2 mmol)的 2-溴-1-环己基乙酮(*Tetrahedron*, 48, 1, 67-68, 1992)与 1.92 g(13.7 mmol)的六甲撑三胺在 20 ml 氯仿中进行混合。将该混合物加热到 48℃, 维持 4 小时, 然后蒸干。将残余物用 20 ml 乙醇和 9 ml 36% 的盐酸重新溶解。在室温下放置过夜, 然后将反应介质进行过滤。将滤液蒸干, 得到一种油状物, 将该物质用二乙醚进行结晶。在过滤, 干燥后, 得到 2.08 g(80%)糊状的 2-氨基-1-环己基乙酮盐酸盐。

MS(ES+), m/z=141

Rf(80/20 CH_2Cl_2/MeOH)=0.31

步骤 7:

根据 M8, 将 1.8 g(8.9 mmol) 2-乙基-5-甲基-4-硝基-2H-吡唑-3-羧酸(A)与 1.6 g(8.9 mmol) 2-氨基-1-环己基乙酮盐酸盐反应, 得到 1.15 g(40%)类型 C 的酰胺(见图解 1)。

Rf (CH_2Cl_2/MeOH 95/5) = 0.48

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz),

7.6 ppm (1H, bs); 4.4 ppm (2H, d); 4.3 ppm (2H, q); 2.5 ppm (3H, s); 2.4 ppm (1H, m); 2.0 to 1.3 ppm (13H, m)

步骤 8:

根据 M11, 将 0.65 g(2 mmol)酰胺 C(见图解 1)与 1.2 g 铁和 0.2

ml 36%的HCl在乙醇/水的混合物中回流，得到0.35 g（64%）所预期的化合物D（见图解1）。

m.p.: 50°C

MS (ES+), m/z = 275

^{1}H NMR (C_6D_6, 400 MHz),

6.6 ppm (1H, t); 4.6 ppm (2H, q); 3.6 ppm (2H, d); 2.5 ppm (1H, td); 2.4 ppm (3H, s); 1.9 to 1.3 ppm (10H, m); 1.5 ppm (3H, t)

实施例32

1-乙基-3-甲基-5-吡啶-4-基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮

（R1=甲基; R2=乙基; R3 = 4-吡啶基）

步骤7:

根据M8，将1.24 g（6.2 mmol）2-乙基-5-甲基-4-硝基-2H-吡唑-3-羧酸（A）与1.3 g（6.2 mmol）2-氨基-1-吡啶-4-基-乙酮盐酸盐反应（*J. Med. Chem.*, 38, 17, 3342 - 3350, 1995; *J. Amer. Chem. Soc.*, 67, 1468 - 1472, 1945），得到0.77 g（39%）类型C的酰胺（见图解1）。

Rf(80/20 CH_2Cl_2/丙酮)=0.39

^{1}H NMR (DMSO, 400 MHz),

9.4 ppm (1H, t); 8.7 ppm (2H, d); 7.8 ppm (2H, d); 4.8 ppm (2H, d); 4.1 ppm (2H, q); 2.3 ppm (3H, s); 1.2 ppm (3H, t)

步骤8:

根据M11，将0.76 g（2.4 mmol）酰胺C（见图解1）与1.43 g铁和0.24 ml 36%的HCl在乙醇/水的混合物中回流，得到0.1 g（15%）所预期的化合物D（见图解1）。

m.p.: 148°C

MS (ES+), m/z = 270

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz),

8.8 ppm (2H, d); 8.3 ppm (1H, t); 7.9 ppm (2H, d); 4.4 ppm (2H, q); 4.1 ppm (2H, d); 2.3 ppm (3H, s); 1.4 ppm (3H, t)

实施例 33

5-叔丁基-1-乙基-3-甲基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮

(R1=甲基; R2=乙基; R3 = 叔丁基)

步骤 7:

根据 M8, 将 0.66 g (3.3 mmol) 2-乙基-5-甲基-4-硝基-2H-吡唑-3-羧酸 (A) 与 0.5 g (3.3 mmol) 1-氨基-3,3-二甲基-丁-2-酮盐酸盐反应 (*J. Org. Chem.*, 53, 5, 1113 - 1114, 1988), 得到 0.72 g (73.5%) 类型 C 的酰胺 (见图解 1)。

Rf (90/10 CH_2Cl_2/MeOH) = 0.88

^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz),

7.6 ppm (1H, bs); 4.5 ppm (2H, d); 4.3 ppm (2H, q); 2.6 ppm (3H, s); 1.5 ppm (3H, t); 1.3 ppm (9H, s)

步骤 8:

根据 M11, 将 0.71 g (2.4 mmol) 酰胺 C (见图解 1) 与 1.43 g 铁和 0.24 ml 36%的 HCl 在乙醇/水的混合物中回流, 得到 0.27 g (46%) 所预期的化合物 D (见图解 1)。

m.p.: 120°C

MS (ES+), m/z = 249

^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz),

6.6 ppm (1H, t); 4.5 ppm (2H, q); 3.7 ppm (2H, d); 2.3 ppm (3H, s); 1.4 ppm (3H, t); 1.2 ppm (9H, s)

实施例 34

3-丁基-1-乙基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮

（R1=丁基; R2=乙基; R3 = 苯基）

步骤 7:

根据 M8, 将 1 g（4.1 mmol）5-丁基-2-乙基-4-硝基-2H-吡唑-3-羧酸（A）与 0.7 g（4.1 mmol）2-氨基苯乙酮盐酸盐反应, 得到 1.25 g（86 %）类型 C 的酰胺（见图解 1）。

MS (ES+), m/z = 359

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz),

8.0 ppm (2H, d); 7.8 ppm (1H, bs); 7.7 ppm (1H, m); 7.5 ppm (2H, m); 5.0 ppm (2H, d); 4.3 ppm (2H, q); 3.0 ppm (2H, m); 1.7 ppm (2H, m); 1.5 ppm (5H, m); 1.0 ppm (3H, t)

步骤 8:

根据 M11, 将 1.25 g（3.5 mmol）酰胺 C（见图解 1）与 2.1 g 铁和 0.5 ml 36%的 HCl 在乙醇/水的混合物中回流, 得到所预期的化合物 D（见图解 1）。

m.p.: 105.4°C

MS (ES+), m/z = 311

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz),

8.0 ppm (2H, m); 7.5 ppm (3H, m); 4.6 ppm (2H, q); 4.1 ppm (2H, d); 2.8 ppm (2H, m); 1.9 to 1.2 ppm (7H, m); 1.0 ppm (3H, t)

实施例 35

5-叔丁基-1-乙基-3-异丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮

（R1=异丙基; R2=乙基; R3 = 叔丁基）

步骤 7:

根据 M9, 将 0.4 g（1.76 mmol）2-乙基-5-异丙基-4-硝基-2H-吡唑-3-羧酸（A）与 0.266 g（1.76 mmol）1-氨基-3,3-二甲基丁-2-酮盐酸盐反应（*J. Org. Chem.*, 53, 5, 1113 - 1114, 1988）, 得到 0.38 g（67

%）类型C的酰胺（见图解1）。

MS(ES+),m/z=325

步骤8:

根据M12，将0.38 g（1.17 mmol）酰胺C（见图解1）与1.32 g（5当量）氯化锡二水合物在乙醇中回流，得到0.22 g（68%）所预期的化合物D（见图解1）。

MS (ES+), m/z = 277

^{1}H NMR (DMSO, 400 MHz),

8.2 ppm (1H, t); 4.4 ppm (2H, q); 3.6 ppm (2H, d); 3.1 ppm (1H, m); 1.3 ppm (3H, t); 1.25 ppm (6H, d); 1.2 ppm (9H, s)

实施例36

1-乙基-3-异丙基-5-对甲苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮

（R1=异丙基; R2=乙基; R3=对甲苯基）

步骤7:

根据M9，将0.4 g（1.76 mmol）2-乙基-5-异丙基-4-硝基-2H-吡唑-3-羧酸（A）与0.327 g（1.76 mmol）2-氨基-1-对-甲苯乙酮盐酸盐反应，得到0.32 g（51%）类型C的酰胺（见图解1）。

MS (ES+), m/z = 359

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz),

7.9 ppm (2H, d); 7.7 ppm (1H, bs); 7.3 ppm (2H, d); 5.0 ppm (2H, d); 4.3 ppm (2H, q); 3.6 ppm (1H, m); 2.4 ppm (3H, s); 1.5 ppm (3H, t); 1.3 ppm (6H, d)

步骤8:

根据M12，将0.32 g（1.17 mmol）酰胺C（见图解1）与1.01 g氯化锡二水合物在乙醇中回流，得到0.13 g（47%）所预期的化合物D（见图解1）。

MS (ES+), m/z = 311

^{1}H NMR (DMSO, 400 MHz),

8.2 ppm (1H, t); 7.9 ppm (2H, d); 7.3 ppm (2H, d); 4.4 ppm (2H, q); 4.0 ppm (2H, d); 3.2 ppm (1H, m); 2.3 ppm (3H, s); 1.3 ppm (3H, t); 1.2 ppm (6H, d)

实施例 37

4-(1-乙基-3-异丙基-8-氧-1,6,7,8-四氢吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-5-基)苄腈

(R1=异丙基; R2=乙基; R3 = 4-氰基苯基)

步骤 7:

根据 M9, 将 0.4 g (1.76 mmol) 2-乙基-5-异丙基-4-硝基-2H-吡唑-3-羧酸 (A) 与 0.346 g (1.76 mmol) 4-(2-氨基乙酰基)苄腈盐酸盐反应 (*Yakugaku Zasshi*, 72, 305 - 307, 1952), 得到 0.27g (41%) 类型 C 的酰胺 (见图解 1)。

MS (ES-), m/z = 368

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz),

8.1 ppm (2H, d); 7.8 ppm (2H, d); 7.75 ppm (1H, bs); 5.0 ppm (2H, d); 4.3 ppm (2H, m); 3.5 ppm (1H, m); 1.5 ppm (3H, m); 1.3 ppm (6H, m)

步骤 8:

根据 M12, 将 0.27 g (0.7 mmol) 酰胺 C (见图解 1) 与 0.82 g 氯化锡二水合物在乙醇中回流, 得到 0.077g (33%) 所预期的化合物 D (见图解 1)。

MS (ES+), m/z = 322

^{1}H NMR($CDCl_3$, 400 MHz),

8.3 ppm (1H, t); 8.2 ppm (2H, m); 8.0 ppm (2H, m); 4.45 ppm (2H, q); 4.05 ppm (2H, m); 3.2 ppm (1H, m); 1.4 ppm (3H, t); 1.3 ppm (6H, d)

实施例 38

1-乙基-3-异丙基-5-(4-吡咯烷-1-基苯基)-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

(R1=异丙基; R2=乙基; R3 = 4-(1-吡咯烷基) 苯基

R3=4-(1-吡咯烷基)苯基的α-氨基酮 B 的合成:

根据 M6, 将 16.1 g (60 mmol) 2-溴-1-(4-(1-吡咯烷基)苯基)乙酮与 8.75 g (62.4 mmol) 六甲撑三胺在 240 ml 氯仿中混合。将该混合物加热到 48℃维持 4 小时, 然后在室温下过滤。将沉淀用 88 ml 乙醇和 44 ml 36%的盐酸重新溶解。在室温下搅拌过夜, 将反应介质过滤。将滤液蒸干, 得到油状物, 将该油状物用乙醇进行结晶。在过滤后, 用 20 ml 水对析出物进行洗涤, 然后干燥, 得到 6.3 g(43%)的 2-氨基-1-(4-(1-吡咯烷基)苯基)-乙酮盐酸盐, 该物质以包含 3%重量的 NH_4Cl 的淡棕色粉末的形式存在。

^{1}H NMR (DMSO, 400 MHz),

8.1 ppm (3H, s); 7.65 ppm (2H, d); 6.45 ppm (2H, d);

4.2 ppm (2H, m); 3.2 ppm (4H, m); 1.8 ppm (4H, t)

步骤 7:

根据 M9, 将 0.4 g (1.76 mmol) 2-乙基-5-异丙基-4-硝基-2H-吡唑-3-羧酸 (A) 与 0.437 g (1.76 mmol) 2-氨基-1-(4-(1-吡咯烷)苯基)-乙酮盐酸盐(97%)反应, 得到 0.36g(49%)类型 C 的酰胺(见图解 1)。

MS(ES+), m/z=414

步骤 8:

根据 M12, 将 0.36 g (0.87 mmol) 酰胺 C (见图解 1) 与 0.98 g (5 当量) 氯化锡二水合物在乙醇中回流, 得到 0.143 g (45%) 所预期的化合物 D (见图解 1)。

MS (ES+), m/z = 366

p101, 第 33 行, p102, 第 1-4 行数据

^{1}H NMR (DMSO, 400 MHz),

8.2 ppm (1H, t); 7.9 ppm (2H, d); 6.6 ppm (2H, d); 4.4 ppm (2H, q); 3.95 ppm (2H, d); 3.3 ppm (4H, m); 3.2 ppm (1H, m); 2 ppm (4H, m); 1.35 ppm (3H, t); 1.3 ppm (6H, d)

实施例 39

5-(2,4-二甲氧基苯基)-1-乙基-3-异丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮

(R1=异丙基; R2=乙基; R3 = 2,4-二甲氧基苯基)

步骤 7:

根据 M9, 将 0.4 g (1.76 mmol) 2-乙基-5-异丙基-4-硝基-2H-吡唑-3-羧酸 (A) 与 0.408 g (1.76 mmol) 2-氨基-1-(2,4-二甲氧基苯基)-乙酮盐酸盐反应, 得到 0.47g (66%) 类型 C 的酰胺 (见图解 1)。

MS(ES+), m/z=40

步骤 8:

根据 M12, 将 0.47 g (1.16 mmol) 酰胺 C (见图解 1) 与 1.31 g 氯化锡二水合物在乙醇中回流, 得到 0.152 g (37%) 所预期的化合物 D (见图解 1)。

MS (ES+), m/z = 357

^{1}H NMR (DMSO, 400 MHz),

8.3 ppm (1H, t); 7.6 ppm (1H, d); 6.7 ppm (2H, m); 4.45 ppm (2H, q); 3.9 ppm (3H, s); 3.85 ppm (2H,d); 3.8 ppm (3H, s); 3.2 ppm (1H, m); 1.4 ppm (3H, t); 1.2 ppm (6H, d)

实施例 40

5-叔丁基-3-异丙基-1-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮

(R1=异丙基; R2=丙基; R3 = 叔丁基)

步骤 7:

根据 M9，将 0.425 g（1.76 mmol）5-异丙基-4-硝基-2-丙基-2H-吡唑-3-羧酸（A）与 0.267 g（1.76 mmol）1-氨基-3,3-二甲基丁-2-酮盐酸盐反应（*J. Org. Chem.*, 53, 5, 1113 - 1114, 1998），得到 0.43g（72%）类型 C 的酰胺（见图解 1）。

MS(ES+), m/z=33

步骤 8:

根据 M12，将 0.43 g（1.27 mmol）酰胺 C（见图解 1）与 1.43 g 氯化锡二水合物在乙醇中回流，得到 0.236 g（64%）所预期的化合物 D（见图解 1）。

MS (ES+), m/z = 291

^{1}H NMR (DMSO, 400 MHz),

8.25 ppm (1H, bs); 4.4 ppm (2H, bs); 3.6 ppm (2H, s); 3.2 ppm (1H, m); 1.8 ppm (2H, m); 1.3 ppm (6H, d); 1.25 ppm (9H, s); 0.85 ppm (3H, t)

实施例 41

3-异丙基-1-丙基-5-对甲苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮

（R1=异丙基; R2=丙基; R3 = 对甲苯基）

步骤 7:

根据 M9，将 0.425 g（1.76 mmol）5-异丙基-4-硝基-2-丙基-2H-吡唑-3-羧酸（A）与 0.327 g（1.76 mmol）2-氨基-1-对-2-甲苯基乙酮盐酸盐反应，得到 0.37g（57%）类型 C 的酰胺（见图解 1）。

MS(ES+), m/z=373

步骤 8:

根据 M12，将 0.37 g（1 mmol）酰胺 C（见图解 1）与 1.12 g 氯化锡二水合物在乙醇中回流，得到 0.176 g（55%）所预期的化合物 D（见图

解1）。

MS (ES+), m/z = 325

^{1}H NMR (DMSO, 400 MHz),

8.1 ppm (1H, t); 7.7 ppm (2H, d); 7.1 ppm (2H, d); 4.25 ppm (2H, t); 3.8 ppm (2H, d); 3.1 ppm (1H, m); 2.2 ppm (3H, s); 1.6 ppm (2H, m); 1.1 ppm (6H, d); 0.7 ppm (3H, t)

实施例42

4-(3-异丙基-8-氧-1-丙基-1,6,7,8-四氢吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-5-基)苄腈

（R1=异丙基; R2=丙基; R3 = 4-氰基苯基）

步骤7:

根据M9, 将0.425 g（1.76 mmol）5-异丙基-4-硝基-2-丙基-2H-吡唑-3-羧酸（A）与0.346 g（1.76 mmol）4-(2-氨基乙酰基)苄腈盐酸盐反应（*Yakugaku Zasshi*, 72, 305 - 307, 1952），得到0.32 g（48%）类型C的酰胺（见图解1）。

MS (ES+), m/z = 384

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz),

8.1 ppm (2H, d); 7.85 ppm (2H, d); 7.7 ppm (1H, bs); 5.0 ppm (2H, d); 4.3 ppm (2H, m); 3.6 ppm (1H, m); 1.9 ppm (2H, m); 1.3 ppm (6H, d); 0.9 ppm (3H, m)

步骤8:

根据M12, 将0.32 g（0.834 mmol）酰胺C（见图解1）与0.94 g氯化锡二水合物在乙醇中回流, 得到0.076 g（27%）所预期的化合物D（见图解1）。

MS (ES+), m/z = 336

^{1}H NMR (DMSO, 400 MHz),

8.3 ppm (1H, bs); 8.15 ppm (2H, m); 8.0 ppm (2H, m);

4.4 ppm (2H, q); 4.05 ppm (2H, m); 3.2 ppm (1H, m); 1.8 ppm (2H, m); 1.3 ppm (6H, d); 0.9 ppm (3H, t)

实施例 43

5-(2,4-二甲氧基苯基)-3-异丙基-1-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮

(R1=异丙基; R2=丙基; R3 = 2,4-二甲氧基苯基)

步骤 7:

根据 M9, 将 0.425 g (1.76 mmol) 5-异丙基-4-硝基-2-丙基-2H-吡唑-3-羧酸 (A) 与 0.407 g (1.76 mmol) 2-氨基-1-(2,4-二甲氧基-苯基)乙酮盐酸盐反应, 得到 0.54 g (73%) 类型 C 的酰胺 (见图解 1)。

MS(ES+), m/z=41

步骤 8:

根据 M12, 将 0.54 g (1.29 mmol) 酰胺 C (见图解 1) 与 1.46 g(5 当量)氯化锡二水合物在乙醇中回流, 得到 0.246 g (51%) 所预期的化合物 D (见图解 1)。

MS (ES+), m/z = 371

^{1}H NMR (DMSO, 400 MHz),

8.3 ppm (1H, bs); 7.55 ppm (1H, m); 6.7 ppm (2H, m); 4.4 ppm (2H, t); 3.9 ppm (3H, s); 3.8 ppm (5H, m); 3.2 ppm (1H, m); 1.8 ppm (2H, m); 1.3 ppm (6H, m); 0.8 ppm (3H, m)

实施例 44

3,5-二-叔丁基-1-乙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮

(R1=叔丁基; R2=乙基; R3 = 叔丁基)

步骤 7:

根据 M9, 将 0.425 g (1.76 mmol) 5-叔丁基-2-乙基-4-硝基-2H-吡唑-3-羧酸 (A) 与 0.267 g (1.76 mmol) 1-氨基-3,3-二甲基丁-2-酮

盐酸盐反应，得到 0.37 g（62%）类型 C 的酰胺（见图解 1）。

MS(ES+),m/z=339

步骤 8:

根据 M12，将 0.37 g（1.09 mmol）酰胺 C（见图解 1）与 1.23 g 氯化锡二水合物在乙醇中回流，得到 0.17 g（54%）所预期的化合物 D（见图解 1）。

MS (ES+), m/z = 291

^{1}H NMR (DMSO, 400 MHz),

8.2 ppm (1H, t); 4.4 ppm (2H, q); 3.5 ppm (2H, d); 1.35 ppm (9H, s); 1.3 ppm (3H, t); 1.2 ppm (9H, s)

实施例 45

3-叔丁基-1-乙基-5-对甲苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮

（R1=叔丁基；R2=乙基；R3 = 对甲苯基）

步骤 7:

根据 M9，将 0.425 g（1.76 mmol）5-叔丁基-2-乙基-4-硝基-2H-吡唑-3-羧酸（A）与 0.327 g（1.76 mmol）2-氨基-1-对甲苯基乙酮盐酸盐反应，得到 0.39 g（60%）类型 C 的酰胺（见图解 1）。

MS(ES+),m/z=373

步骤 8:

根据 M12，将 0.39 g（1.05 mmol）酰胺 C（见图解 1）与 1.18 g 氯化锡二水合物在乙醇中回流，得到 0.181 g（53%）所预期的化合物 D（见图解 1）。

MS (ES+), m/z = 325

^{1}H NMR (DMSO, 400 MHz),

8.25 ppm (1H, t); 7.9 ppm (2H, d); 7.3 ppm (2H, d); 4.4 ppm

(2H, q); 4.0 ppm (2H, d); 2.35 ppm (3H, s); 1.4 ppm (9H, s); 1.35 ppm (3H, t)

实施例 46

4-(3-叔丁基-1-乙基-8-氧-1,6,7,8-四氢吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-5-基)苄腈

(R1=叔丁基; R2=乙基; R3 = 4-氰基苯基)

步骤 7:

根据 M9, 将 0.425 g (1.76 mmol) 5-叔丁基-2-乙基-4-硝基-2H-吡唑-3-羧酸 (A) 与 0.346 g (1.76 mmol) 4-(2-氨基乙酰基)苄腈盐酸盐反应 (*Yakugaku Zasshi*, 72, 305 - 307, 1952), 得到 0.33 g (49%) 类型 C 的酰胺 (见图解 1)。

MS (ES+), m/z = 384

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz),

8.1 ppm (2H, d); 7.8 ppm (2H, d); 5.0 ppm (2H, d); 4.3 ppm (2H, m); 1.5 to 1.4 ppm (12H, m)

步骤 8:

根据 M12, 将 0.33 g (0.86 mmol) 酰胺 C (见图解 1) 与 0.97 g 氯化锡二水合物在乙醇中回流, 得到 0.091 g (32%) 所预期的化合物 D (见图解 1)。

MS (ES+), m/z = 336

^{1}H NMR (DMSO, 400 MHz),

8.3 ppm (1H, t); 8.2 ppm (2H, d); 8.0 ppm (2H, d); 4.45 ppm (2H, m); 4.0 ppm (2H, d); 1.4 ppm (9H, s); 1.35 ppm (3H, t)

实施例 47

3-叔丁基-5-(2,4-二甲氧基苯基)-1-乙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-酮

(R1=叔丁基; R2=乙基; R3 = 2,4-二甲氧基苯基)

步骤 7:

根据 M9，将 0.425 g（1.76 mmol）5-叔丁基-2-乙基-4-硝基-2H-吡唑-3-羧酸（A）与 0.407 g（1.76 mmol）2-氨基-1-(2,4-二甲氧基苯基)乙酮盐酸盐反应（*J. Chem. Res. Miniprint*, 7, 1581-1597, 1989），得到 0.56 g（76%）类型 C 的酰胺（见图解 1）。

MS(ES+),m/z=419

步骤 8:

根据 M12，将 0.56 g（1.34 mmol）酰胺 C（见图解 1）与 1.51 g 氯化锡二水合物在乙醇中回流，得到 0.112 g（23%）所预期的化合物 D（见图解 1）。

MS (ES+), m/z = 371

^{1}H NMR (DMSO, 400 MHz),

8.2 ppm (1H, t); 7.4 ppm (1H, s); 6.5 ppm (2H, m); 4.3 ppm (2H, m); 3.75 ppm (3H, s); 3.65 ppm (5H, bs); 1.2 ppm (9H, s); 1.15 ppm (3H, t)

实施例 48

3,5-二-叔丁基-1-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮

（R1=叔丁基；R2=丙基；R3 = 叔丁基）

步骤 7:

根据 M9，将 0.449 g（1.76 mmol）5-叔丁基-2-乙基-4-硝基-2H-吡唑-3-羧酸（A）与 0.267 g（1.76 mmol） 1-氨基-3,3-二甲基丁-2-酮盐酸盐反应（*J. Org. Chem.*, 53, 5, 1113-1114, 1988），得到 0.42 g（68%）类型 C 的酰胺（见图解 1）。

MS(ES+),m/z=353

步骤 8:

根据M12，将0.42 g（1.2 mmol）酰胺C（见图解1）与1.34 g氯化锡二水合物在乙醇中回流，得到0.154 g（42%）所预期的化合物D（见图解1）。

MS (ES+), m/z = 305

^{1}H NMR (DMSO, 400 MHz),

8.2 ppm (1H, t); 4.3 ppm (2H, t); 3.55 ppm (2H, d); 1.7 ppm (2H, m); 1.4 ppm (9H, s); 1.2 ppm (9H, s); 0.8 ppm (3H, t)

实施例49

3-叔丁基-1-丙基-5-对甲苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮

（R1=叔丁基; R2=丙基; R3=对甲苯基）

步骤7:

根据M9，将0.449 g（1.76 mmol）5-叔丁基-4-硝基-2-丙基-2H-吡唑-3-羧酸（A）与0.327 g（1.76 mmol） 2-氨基-1-对甲苯基乙酮盐酸盐反应，得到0.43 g（63%）类型C的酰胺（见图解1）。

MS(ES+),m/z=387

步骤8:

根据M12，将0.43 g（1.11 mmol）酰胺C（见图解1）与1.26 g氯化锡在乙醇中回流，得到0.163 g（43%）所预期的化合物D（见图解1）。

MS (ES+), m/z = 339

^{1}H NMR (DMSO, 400 MHz),

8.3 ppm (1H, t); 7.9 ppm (2H, m); 7.3 ppm (2H, m); 4.4 ppm (2H, t); 4.0 ppm (2H, d); 2.4 ppm (3H, s); 1.8 ppm (2H, t); 1.4 ppm (9H, s); 0.85 ppm (3H, t)

实施例50

4-(3-叔丁基-8-氧-1-丙基-1,6,7,8-四氢吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂

萆-5-基)苄腈

(R1=叔丁基; R2=丙基; R3 = 4-氰基苯基)

步骤 7:

根据 M9, 将 0.449 g (1.76 mmol) 5-叔丁基-4-硝基-2-丙基-2H-吡唑-3-羧酸 (A) 与 0.346 g (1.76 mmol) 4-(2-氨基乙酰基)苄腈盐酸盐反应 (*Yakugaku Zasshi*, 72, 305 - 307, 1952), 得到 0.36 g (51%) 类型 C 的酰胺 (见图解 1)。

MS(ES-),m/z=396

步骤 8:

根据 M12, 将 0.36 g (0.9 mmol) 酰胺 C (见图解 1) 与 1.02 g 氯化锡在乙醇中回流, 得到 0.116 g (37%) 所预期的化合物 D (见图解 1)。

MS (ES+), m/z = 350

^{1}H NMR (DMSO, 400 MHz),

8.35 ppm (1H, t); 8.2 ppm (2H, m); 8.0 ppm (2H, m); 4.4 ppm (2H, t); 4.0 ppm (2H, d); 1.8 ppm (2H, m); 1.4 ppm (9H, s); 0.85 ppm (3H, t)

实施例 51

3-叔丁基-5-(2,4-二甲氧基苯基)-1-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萆-8-酮

(R1=叔丁基; R2=丙基; R3 = 2,4-二甲氧基苯基)

步骤 7:

根据 M9, 将 0.449 g (1.76 mmol) 5-叔丁基-4-硝基-2-丙基-2H-吡唑-3-羧酸 (A) 与 0.407 g (1.76 mmol) 2-氨基-1-(2,4-二甲氧基苯基)乙酮反应 (*J. Chem. Res. Miniprint*, 7, 1581-1597, 1989), 得到 0.59 g (77%) 类型 C 的酰胺 (见图解 1)。

MS(ES+),m/z=433

步骤 8:

根据 M12，将 0.59 g（1.36 mmol）酰胺 C（见图解 1）与 1.54 g 氯化锡二水合物在乙醇中回流，得到 0.184 g（35%）所预期的化合物 D（见图解 1）。

MS (ES+), m/z = 385

^{1}H NMR (DMSO, 400 MHz),

8.4ppm (1H, t); 7.55 ppm (1H, m); 6.6 ppm (2H, m); 4.35 ppm (2H, q); 3.9 ppm (3H, s); 3.8 ppm (5H, m); 1.8 ppm (2H, m); 1.35 ppm (9H, s); 0.8 ppm (3H, t)

实施例 52

3-叔丁基-1-乙基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-硫酮

（R1=丁基; R2=乙基; R3 = 苯基）

步骤 9:

将 0.65 g（2 mmol）3-丁基-1-乙基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮与 1.77 g（4 mmol）Lawesson 试剂反应，在甲苯中回流过夜，得到 0.4 g（60%）预期的类型 E 的硫代内酰胺（见图解 1）。

Rf(95/5 CH_2Cl_2/丙酮)=0.65

m.p.: 151.5°C

MS (ES+), m/z = 327

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz),

8.8 ppm (1H,t); 8.0 ppm (2H, m); 7.4 ppm (3H, m); 4.8 ppm (2H, q); 4.2 ppm (2H, d); 2.8 ppm (2H, m); 1.7 ppm (2H, m); 1.5 ppm (3H, m); 1.4 ppm (2H, m); 0.9 ppm (3H, t)

实施例 53

1-乙基-三 3-甲基-5-吡啶-3-基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮

杂萘-8-酮

（R1=甲基；R2=乙基；R3 = 3-吡啶基）

步骤 7:

根据 M8，将 1.9 g（9.5 mmol）2-乙基-5-甲基-4-硝基-2H-吡唑-3-羧酸（A）与 2 g（9.5 mmol）2-氨基-1-吡啶-3-基乙酮盐酸盐反应（*Chem. Pharm. Bull.*, 32, 7, 2536 - 2543, 1984; *J. Amer. Chem. Soc.*, 67, 1468 - 1472, 1945），得到 2.2 g（73%）类型 C 的酰胺（见图解 1）。

Rf (90/10 CH_2Cl_2/acetone) = 0.27

^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz),

9.55 ppm (1H, t); 9.2 ppm (1H, s); 8.8 ppm (1H, d); 7.95 ppm (2H, m); 5.0 ppm (2H, d); 4.2 ppm (2H, q); 2.4 ppm (3H, s); 1.4 ppm (3H, t)

步骤 8:

根据 M12，将 1.1 g（3.47 mmol）酰胺 C（见图解 1）与 3.9 g（5 eq.）氯化锡二水合物在乙醇中回流，得到 0.26 g（28%）所预期的化合物 D（见图解 1）。

m.p. = 178°C

MS (ES+), m/z = 270

^1H NMR (DMSO, 400 MHz),

9.2 ppm (1H, s); 8.7 ppm (1H, d); 8.4 ppm (1H, d); 8.3 ppm (1H, t); 7.5 ppm (1H, dd); 4.4 ppm (2H, q); 4.1 ppm (2H, d); 2.3 ppm (3H, s); 1.4 ppm (3H, t)

实施例 54

1-乙基-3-甲基-5-吡啶-2-基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-酮

（R1=甲基；R2=乙基；R3 = 2-吡啶基）

步骤 7:

根据 M8，将 1.9 g（9.5 mmol）2-乙基-5-甲基-4-硝基-2H-吡唑-3-

羧酸(A)与 2 g(9.5 mmol)2-氨基-1-吡啶-2-基乙酮盐酸盐反应(*J. Amer. Chem. Soc.*, 67, 1468 - 1472, 1945; *J. Chem. Soc.*, 753, 1938), 得到 2.2 g(73%)类型 C 的酰胺(见图解 1)。

Rf(90/10 CH_2Cl_2/丙酮)=0.38

MS (ES+), m/z = 318

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz),

9.5 ppm (1H, bs); 8.8 ppm (1H, m); 8.0 ppm (2H, m); 7.7 ppm (1H, m); 5.0 ppm (2H, d); 4.2 ppm (2H, q); 2.4 ppm (3H, s); 1.4 ppm (3H, t)

步骤 8:

根据 M12, 将 1.1 g(3.47 mmol)酰胺 C(见图解 1)与 3.9 g(5 eq.)氯化锡二水合物在乙醇中回流, 得到 0.19 g(20%)所预期的化合物 D(见图解 1)。

m.p.= 153°C

MS (ES+), m/z = 270

^{1}H NMR (DMSO, 400 MHz),

8.7 ppm (H, d); 8.3 ppm (21H, m); 8.0 ppm (1H, t); 7.5 ppm (1H, dd); 4.5 ppm (2H, q); 4.4 ppm (2H, d); 2.3 (3H, s); 1.4 ppm (3H, t)

实施例 55

1-乙基-3-甲基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-亚基腈氨

(R1=甲基; R2=乙基; R3 = 苯基)

步骤 10:

根据 M13, 将 2 g(7 mmol)1-乙基-3-甲基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-硫酮与 0.21 g 80% 的氢化钠在回流 THF 中反应 1 h, 随后在室温下向其中加入 0.52 ml 的碘甲烷。将该混合物回流 2 h, 得到 2.1 g(100%)所预期的甲硫化物 G(见图解 1)。

MS (ES+), m/z = 299

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz),

8.1 ppm (2H, d); 7.5 ppm (3H, m); 4.5 ppm (4H, m); 2.5 ppm (3H, s); 2.4 ppm (3H, s); 1.5 ppm (3H, t)

步骤 11:

将 0.5 g (1.67 mmol) 甲硫化物 G 与 0.14 g (2 eq.) 的腈氨反应, 0.29 g (60%) 所想要的产物 F (见图解 1)。

Rf (95/5 CH_2Cl_2/MeOH) = 0.32

m.p. = 280°C

MS (ES+), m/z = 293

^{1}H NMR (DMSO, 400 MHz),

9.5 ppm (1H, s); 8.2 ppm (2H, m); 7.5 ppm (3H, m); 4.5 ppm (2H, q); 4.2 ppm (2H, s); 2.3 ppm (3H, s); 1.4 ppm (3H, t)

实施例 56

N-[4-(1-乙基-3-甲基-8-氧-1,6,7,8-四氢吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-5-基)苯基]-(苯基磺酰基)-苯磺酰胺

(R1=甲基; R2=乙基; R3=4-N-(苯基磺酰基)-苯磺酰胺基苯基)

将 0.2 g (0.7 mmol) 的 5-(4-氨基苯基)-1-乙基-3-甲基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮放到一个圆底烧瓶中, 然后向该烧瓶中加入 10 ml 乙腈, 随后加入 0.158 g (1.41 mmol) 1,4-二氮杂二环[2,2,2]辛烷, 以及 0.116 ml (0.91 mmol) 的苯磺酰氯。将该反应混合物在室温下搅拌过夜, 然后蒸干, 得到 0.54 g 油状化合物。将该粗品用快速色谱法使用流动梯度洗脱进行纯化: 从 CH_2Cl_2 到 98/2 CH_2Cl_2/甲醇。在蒸发和用甲醇进行结晶后, 得到 0.19 g (48%) 的黄色粉末。

MS (ES+), m/z = 564

m.p. = >230°C

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz),

1.5 ppm (3H, t); 2.4 ppm (3H, s); 4.1 ppm (2H, m); 4.55 ppm (2H, q); 6.25 ppm (1H, m); 7.1 ppm (2H, m); 7.6 ppm (4H, m); 7.7 ppm (2H, m); 7.85 ppm (6H, m)

实施例 57

3-叔丁基-1-乙基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-亚基腈氨

(R1=叔丁基; R2=乙基; R3=苯基)

步骤 10:

根据 M13, 将 1.65 g (5.05 mmol) 的 3-叔丁基-1-乙基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-硫酮与 0.15 g 80% 的氢化钠在回流的 THF 中反应 1 小时, 随后在室温下, 向其中加入 0.38 ml 的碘甲烷。将该混合物回流 2 h, 得到 1.55 g (90%) 所预期的甲硫化物 G (见图解 1)。

步骤 11:

将 0.5 g (1.47 mmol) 的甲硫化物 G 与 0.12 g (2 eq.) 的腈氨反应, 得到 0.185 g (38%) 所预期的类型 F 的产物 (见图解 1)。

Rf(95/5 CH_2Cl_2/甲醇)=0.57

m.p. = 250°C

MS (ES+), m/z = 335

^{1}H NMR (DMSO, 400 MHz),

9.5 ppm (1H, s); 8.1 ppm (2H, d); 7.5 ppm (3H, d); 4.5 ppm (2H, q); 4.2 ppm (2H, bs); 1.4 ppm (6H, s); 1.35 ppm (3H, m)

实施例 58

1-环丙基甲基-3-甲基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮

(R1=甲基; R2=环丙基甲基; R3=苯基)

步骤 5:

根据 M5，将 1.9 g（9.5 mmol）3-甲基-4-硝基-1H-5-吡唑羧酸乙酯（市售）与 5 g（37 mmol）(溴甲基)环丙烷（市售）在存在 1.43 g（9.5 mmol）碘化钠的条件下反应，得到 1.14 g（48%）的吡唑 A5（见图解 1）。

Rf(80/20 环己烷/EtOAc)=0.47

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz),

4.45 ppm (2H, q); 4.05 ppm (2H, d); 2.5 ppm (3H, s); 1.4 ppm (3H, t); 1.3 ppm (1H, m); 0.6 ppm (2H, m); 0.4 ppm (2H, m)

步骤 6:

将 1.14 g（4.5 mmol）吡唑 A5（见图解 1）与 0.27 g（6.75 mmol）的氢氧化钠在甲醇和水的混合物中进行反应，得到 0.93 g（91%）的类型 A 的吡唑（见图解 1）。

MS(ES-), m/z=224

步骤 7:

根据 M9，将 0.5 g（2.22 mmol）2-(环丙基甲基)-5-甲基-4-硝基-2H-吡唑-3-羧酸与 0.38 g（2.22 mmol）2-氨基苯乙酮盐酸盐反应得到 1 g 的化合物 C（见图解 1）。

MS(ES+), m/z=343

步骤 8:

根据 M12，将 1 g（2.9 mmol）化合物 C（见图解 1）与 2.5 g（11 mmol）氯化锡二水合物在乙醇中回流，得到 0.17 g（27%）所预期的产物 D(见图解 2)。

Rf(90/10 CH_2Cl_2/丙酮)=0.42

MS (ES+), m/z = 295

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz),

7.95 ppm (2H, m); 7.5 ppm (3H, m); 6.15 ppm (1H, t); 4.4 ppm (2H, d); 4.1 ppm (2H, d); 2.45 ppm (3H, s); 1.45 ppm (1H, m); 0.5 ppm (2H, m); 0.45 ppm (2H, m)

实施例 59

1-烯丙基-3-甲基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮

(R1=甲基; R2=烯丙基; R3=苯基)

步骤 5:

根据 M5, 将 2.5 g (12.5 mmol) 3-甲基-4-硝基-1H-5-吡唑羧酸乙酯(市售)与 1.09 g (12.5 mmol) 烯丙基溴(市售)在存在 0.38 g (12.5 mmol)80% 氢化钠的条件下在 1,2-二甲氧基乙烷中反应, 得到 0.35 g(12 %) 的吡唑 A5 (见图解 1)。

Rf(70/30 环己烷/EtOAc)=0.53

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz),

5.9-6 ppm (1H, m); 5.3 ppm (1H, d); 5.2 ppm (1H, d); 4.8 ppm (2H, d); 4.45 ppm (2H, q); 2.5 ppm (3H, s); 1.4 ppm (3H, t)

步骤 6:

将 0.35 g (1.46 mmol) 吡唑 A5 (见图解 1) 与 0.09 g (2.25 mmol) 的氢氧化钠在甲醇和水的混合物中进行反应, 得到 0.071 g (23%) 的类型 A 的吡唑 (见图解 1)。

MS(ES-), m/z=210

步骤 7:

根据 M9, 将 0.071 g (0.34 mmol) 2-烯丙基-5-甲基-4-硝基-2H-吡唑-3-羧酸与 0.058 g(0.34 mmol)2-氨基苯乙酮盐酸盐反应, 得到 0.174 g 的化合物 C (见图解 1)。

步骤 8:

根据 M12, 将 0.174 g (0.5 mmol) 化合物 C (见图解 1) 与 0.38 g

（1.68 mmol）氯化锡二水合物在乙醇中回流，得到0.01 g（11%）所预期的产物D(见图解2)。

Rf(90/10 CH_2Cl_2/丙酮)=0.30

MS(ES+),m/z=281

实施例60

1-乙基-3-甲基-5-(4-三氟甲基苯基)-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮

（R1=甲基；R2=烯丙基；R3=4-三氟甲基苯基）

步骤7:

根据M9，将0.33 g（1.67 mmol）2-乙基-5-甲基-4-硝基-2H-吡唑-3-羧酸（A）与0.4 g（1.67 mmol）2-氨基-1-(4-三氟甲基苯基)乙酮盐酸盐反应（*J. Amer. Chem. Soc.*，75，5884－5886，1953；*J. Org. Chem.*，42，5，868－871，1977），得到类型C的酰胺的粗品（见图解1）。

MS(ES-),m/z=383

步骤8:

根据M12，将0.64 g（1.67 mmol）酰胺C（见图解1）与1.9 g（5 eq.）氯化锡二水合物在乙醇中回流，得到0.153 g（27%）所预期的产物D(见图解2)。

Rf(90/10 CH_2Cl_2/丙酮)=0.22

m.p. = 195°C

MS (ES+), m/z = 337

^{1}H NMR (DMSO, 400 MHz),

8.4 ppm (1H, t); 8.3 ppm (2H, d); 8.0 ppm (2H, d); 4.5 ppm (2H, q); 4.1 ppm (2H, d); 2.4 ppm (3H, s); 1.4 ppm (3H, t)

实施例61

1-乙基-3-异丙基-5-(4-三氟甲基苯基)-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮

(R1=异丙基; R2=乙基; R3=4-三氟甲基苯基)

步骤7:

根据M9, 将0.38 g(1.67 mmol)2-乙基-5-异丙基-4-硝基-2H-吡唑-3-羧酸(A)与0.4 g(1.67 mmol)2-氨基-1-(4-三氟甲基苯基)乙酮盐酸盐反应(*J. Amer. Chem. Soc.*, 75, 5884-5886, 1953; *J. Org. Chem.*, 42, 5, 868-871, 1977), 得到类型C的酰胺的粗品(见图解1)。

MS(ES-), m/z=411

步骤8:

根据M12, 将0.69 g(1.67 mmol)酰胺C(见图解1)与1.9 g(5 eq.)氯化锡二水合物在乙醇中回流, 得到 0.161 g(26.5%)所预期的产物D(见图解2)。

Rf(90/10 CH_2Cl_2/丙酮)=0.28

m.p. = 133

MS (ES+), m/z = 364

^{1}H NMR (DMSO, 400 MHz),

8.3 ppm (1H, t); 8.2 ppm (2H, d); 7.9 ppm (2H, d); 4.4 ppm (2H, q); 4.0 ppm (2H, d); 3.3 ppm (1H, m); 1.4 to 1.3 ppm (9H, m)

实施例62

1-乙基-3-甲基-5-(4-三氟甲基苯基)-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮

(R1=叔丁基; R2=乙基; R3=4-三氟甲基苯基)

步骤7:

根据M9, 将0.4 g(1.67 mmol)5-叔丁基-2-乙基-4-硝基-2H-吡唑-3-羧酸(A)与0.4 g(1.67 mmol)2-氨基-1-(4-三氟甲基苯基)乙酮盐酸盐反应(*J. Amer. Chem. Soc.*, 75, 5884-5886, 1953; *J. Org. Chem.*,

42, 5, 868－871, 1977），得到类型C的酰胺的粗品（见图解1）。

MS(ES-),m/z=425

步骤8:

根据M12，将0.712 g（1.67 mmol）酰胺C（见图解1）与1.9 g（5 eq.）氯化锡二水合物在乙醇中回流，得到0.14 g（22%）所预期的产物D(见图解2)。

Rf(90/10 CH_2Cl_2/丙酮)=0.33

Rf (90/10 CH_2Cl_2/acetone) = 0.33

m.p. = 144°C

MS (ES+), m/z = 379

^1H NMR (DMSO, 400 MHz),

8.3 ppm (1H, t); 8.2 ppm (2H, d); 7.9 ppm (2H, d); 4.4 ppm (2H, q); 4.1 ppm (2H, d); 1.4 ppm (9H, s); 1.35 ppm (3H, t)

实施例63

3-异丙基-1-丙基-5-对甲苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-硫酮

（R1=异丙基; R2=丙基; R3=对甲苯基）

步骤9:

将 0.9 g（2.7 mmol）3-异丙基-1-丙基-5-对甲苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮与2.24 g（5.53 mmol）Lawesson试剂反应，在甲苯中回流过夜，得到0.73 g（77%）类型E的硫代内酰胺（见图解1）。

Rf (CH_2Cl_2) = 0.22

m.p. = 162.9°C

MS (ES+), m/z = 340.9

^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)

0.9 ppm (3H, t); 1.35 ppm (6H, m); 1.9 ppm (2H, m); 2.4 ppm (3H, s); 3.3 ppm (1H, m); 4.15 ppm (2H, m); 4.75 ppm (2H, m); 7.2 ppm (2H, d); 7.9 ppm (2H, d); 8.65 ppm (1H, m)

实施例 64

3,5-二-叔丁基-1-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-硫酮

（R1=叔丁基; R2=丙基; R3=叔丁基）

步骤 9:

将 1.5 g（4.9 mmol）3,5-二-叔丁基-1-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮与 4 g（9.8 mmol）Lawesson 试剂反应，在甲苯中回流过夜，得到 1.4 g（90%）类型 E 的硫代内酰胺（见图解 1）。

Rf(80/20 环己烷/EtOAc)=0.54

m.p.: 205°C

MS (ES+), m/z = 321

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz),

9.0 ppm (1H, m); 4.7 ppm (2H, m); 1.9 ppm (2H, m); 1.4 ppm (9H, s); 1.25 ppm (9H, s); 0.9 ppm (3H, t)

实施例 65

5-叔丁基-3-异丙基-1-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-硫酮

（R1=异丙基; R2=丙基; R3=叔丁基）

步骤 9:

将 0.35 g（1.2 mmol）5-叔丁基-3-异丙基-1-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮与 0.98 g（2.4 mmol）Lawesson 试剂反应，在甲苯中回流过夜，得到 0.25 g（68%）类型 E 的硫代内酰胺（见图解 1）。

Rf(70/30 环己烷/EtOAc)=0.67

m.p.: 165°C

MS (ES+), m/z = 307

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz),

8.8 ppm (1H, m); 4.7 ppm (2H, m); 3.75 ppm (2H, m); 3.2 ppm (1H, m); 1.9 ppm (2H, m); 1.3 ppm (6H, d); 1.25 ppm (9H, s); 0.9 ppm (3H,t)

实施例 66

1-乙基-3-异丙基-5-对甲苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-硫酮

(R1=异丙基; R2=丙基; R3=对甲苯基)

步骤 9:

将 0.62 g (2 mmol) 1-乙基-3-异丙基-5-对甲苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮与 1.62 g (4 mmol) Lawesson 试剂反应，在甲苯中回流过夜，得到 0.567 g (87%) 所要得到的类型 E 的硫代内酰胺 (见图解 1)。

Rf (98/2 CH_2Cl_2/MeOH) = 0.46

m.p.: 178°C

MS (ES+), m/z = 327

^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz),

8.5 ppm (1H, bs); 7.8 ppm (2H, d); 7.15 ppm (2H, d); 4.75 ppm (2H, q); 4.1 ppm (2H, bs); 3.2 ppm (1H, m); 2.3 ppm (3H, s); 1.4 ppm (3H, t); 1.3 ppm (6H, d)

实施例 67

5-叔丁基-1-乙基-3-异丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-硫酮

(R1=异丙基; R2=丙基; R3=叔丁基)

步骤 9:

将 0.4 g (1.45 mmol) 5-叔丁基-1-乙基-3-异丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮与 1.17 g (2.9 mmol) Lawesson 试剂

反应，在甲苯中回流过夜，得到0.193 g（46%）所要得到的类型E的硫代内酰胺（见图解1）。

Rf (98/2 CH_2Cl_2/MeOH) = 0.43

m.p.: 218°C

MS (ES+), m/z = 293

^1H NMR (DMSO, 400 MHz),

10.35 ppm (1H, bs); 4.65 ppm (2H, q); 3.9-3.3 ppm (2H, bs); 3.1 ppm (1H, m); 1.3 ppm (3H, t); 1.2 ppm (6H, d); 1.15 ppm (9H, s)

实施例68

（±）3-仲丁基-1-乙基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮

（R1=仲丁基; R2=乙基; R3=苯基）

吡唑的合成（在第1、2、3、5和6步之后）：

步骤1:

在氮气中、室温下，将3.44 g（149.8 mmol）的钠分批溶解在200 ml无水乙醇中。将溶解在60 ml无水乙醇中的20.35 ml（149.8 mmol）的草酸二乙酯加入其中。然后再向其中加入15 g（149.8 mmol）的3-甲基-2-戊酮。在氮气流下，将该混合物搅拌、回流3 h，然后蒸干；将残余物用300ml HCl(1.2N)重新溶解，然后用乙醚萃取（200 ml，3次）。将有机相用硫酸钠干燥，然后浓缩，得到26.1 g（89%）的无色油（化合物A1，见图解1）。

Rf(60/40 CH_2Cl_2/庚烷)=0.4

^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz),

0.9 ppm (3H, t); 1.1 ppm (3H, d); 1.4 ppm (3H, t); 1.5 ppm (1H, m); 1.7 ppm (1H, m); 2.4 ppm (2H, m); 4.3 ppm (2H, q); 6.4 ppm (1H, s); 14.6 ppm (1H, m).

步骤2:

将8.25 g（125 mmol）的氢氧化钾溶解于120 ml水中，然后将该反应介质冷却到0℃。将25 g（125 mmol）的化合物A1（见图解1）分批加入其中，然后将该混合物在0℃下搅拌15分钟。将16.3 g（130.11 mmol）的硫酸肼加入其中，然后将该混合物在0℃下搅拌20分钟。将该混合物在室温下搅拌过夜，在向该混合物中加入200 ml水后，用二氯甲烷（3×200 ml）对该混合物进行萃取。将所得的有机相用饱和NaCl溶液（1×200 ml）洗涤，然后用硫酸钠干燥，浓缩。得到24.5 g的粉末。

将该产品用快速色谱法进行纯化（95/5 CH_2Cl_2/丙酮），得到17.6 g（68%）的白色粉末（化合物A6，见图解1）。

Rf(95/5 CH_2Cl_2/丙酮)=0.3

^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz),

0.85 ppm (3H, t); 1.3 ppm (3H, d); 1.35 ppm (3H, t); 1.6 ppm (1H, m); 2.8 ppm (1H, m); 4.4 ppm (2H, m); 6.6 ppm (1H, s); 11.6 ppm (1H, m).

步骤3:

根据M3，将20.7 g（89.95 mmol）的硝酸铜（II）半五水合物（$2.5H_2O$）和100 ml三氟醋酸酐放入一个圆底烧瓶中，将该混合物在氮气流下搅拌5分钟，将17 g化合物A6（见图解1）（80.87 mmol）溶解于100 ml氯仿中，然后加入到该烧瓶中。将该混合物在氮气下回流搅拌5小时。将该产物用快速色谱法进行纯化（98/2 CH_2Cl_2/丙酮），得到20 g带青色的油。将该产物用200 ml HCl（10%）重新溶解，然后用二乙醚进行萃取（300 ml，3次），将有机相干燥、浓缩，得到16.81 g（70%）的无色油（化合物A7，见图解1）。

MS(ES-), m/z=239.91

Rf(97/3 CH_2Cl_2/丙酮)=0.3

^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz),

0.9 ppm (3H, t); 1.4 ppm (6H, m); 1.7 ppm (2H, m); 3.4 ppm (1H, m); 4.4 ppm (2H, q); 11.6 ppm (1H, m).

步骤5:

根据M4，将0.92 g（3.81 mmol）的化合物A7（见图解1）和0.5 ml（3.81 mmol）的硫酸二乙酯放入到一个圆底烧瓶中，将该混合物在氮气流下搅拌回流1小时30分钟。在冷却到室温后，将6 g冰和15 ml HCl（10%）加入其中，然后将该混合物进行搅拌，再用二氯甲烷对其进行萃取（40 ml，3次）。将有机相干燥、浓缩，得到1.1 g无色的油。将该产物用快速色谱法进行纯化(洗脱梯度:9/1到7/3环己烷/乙酸乙酯)，得到0.8 g（78%）的白色粉末（化合物A5，见图解1）。

Rf(80/20环己烷/乙酸乙酯)=0.3

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz),

0.9 ppm (3H, t); 1.35 ppm (3H, m); 1.45 ppm (6H, m); 1.6 ppm (1H, m); 1.8 ppm (1H, m); 3.3 ppm (1H, m); 4.25 ppm (2H, q); 4.5 ppm (2H, q).

步骤6:

将8.3 g（33.80 mmol）的化合物A5（见图解1）溶解于40 ml的甲醇中，随后向其中加入溶解于40 ml水的2 g（50.7 mmol）氢氧化钠溶液。将该混合物在RT下搅拌2 h。在将甲醇挥干后，将残余物用CH_2Cl_2重新溶解，然后加入等体积的水，随后加入浓盐酸（36%）使其pH值为酸性，同时进行搅拌。将有机相用Na_2SO_4进行干燥，然后浓缩，得到7.5 g（98%）的白色粉末（化合物A，见图解1）。

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz),

0.9 ppm (3H, m); 1.3 ppm (3H, m); 1.5 ppm (3H, m); 1.6 ppm (1H, m); 1.8 ppm (1H, m); 3.3 ppm (1H, m); 4.5 ppm (2H, q); 9.3 ppm (1H, m).

步骤7:

根据M9，将0.434 g（1.8 mmol）5-仲丁基-2-乙基-4-硝基-2H-吡唑-3-羧酸（A）与0.309 g（1.8 mmol）2-氨基苯乙酮盐酸盐反应，得到类型C的酰胺的粗品（见图解1）。

MS(ES+),m/z=359

步骤 8:

根据 M12，将 0.65 g（1.8 mmol）的酰胺 C（见图解 1）与 3.25 g（5 eq.）氯化锡二水合物在乙醇中回流，得到 0.14 g（25%）所预期的产物 D(见图解 1)。

MS (ES+), m/z = 311

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz),

7.9 ppm (2H, m); 7.4 ppm (3H, m); 7.2 ppm (1H, m); 4.5 ppm (2H, q); 4.1 ppm (2H, t); 3.1 ppm (1H, m); 1.8 ppm (1H, m); 1.7 ppm (1H, m); 1.4 ppm (3H, t); 1.3 ppm (3H, d); 0.8 ppm (3H, t)

实施例 69

（±）3-仲丁基-1-乙基-5-吡啶-4-基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮

（R1=仲丁基; R2=乙基; R3=4-吡啶基）

吡唑的合成: 见实施例 68 的第 1、2、3、5 和 6 步。

步骤 7:

根据 M9，将 0.434 g（1.8 mmol）5-仲丁基-2-乙基-4-硝基-2H-吡唑-3-羧酸（A）与 0.376 g（1.8 mmol）2-氨基-1-吡啶-4-基乙酮盐酸盐反应（*J. Med. Chem.*, 38, 17, 3342 - 3350, 1995; *J. Amer. Chem. Soc.*, 67, 1468 - 1472, 1945），得到类型 C 的酰胺的粗品（见图解 1）。

MS(ES+), m/z=359.8

步骤 8:

根据 M12，将 0.65 g（1.8 mmol）的酰胺 C（见图解 1）与 3.25 g（5 eq.）氯化锡二水合物在乙醇中回流，得到 0.135 g（24%）所预期的产物 D(见图解 1)。

m.p.: 86-88.5°C

MS (ES+), m/z = 312

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz),

8.8 ppm (2H, d); 7.8 ppm (2H, d); 7.2 ppm (1H, m); 4.6 ppm (2H, q); 4.1 ppm (2H, d); 3.1 ppm (1H, m); 1.9 ppm (1H, m); 1.7 ppm (1H, m); 1.5 ppm (3H, t); 1.4 ppm (3H, d); 0.9 ppm (3H, q)

实施例 70

(±)3-仲丁基-5-苯基-1-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮

(R1=仲丁基; R2=丙基; R3=苯基)

吡唑的合成: 见实施例 68 的第 1、2 和 3 步, 以及以下的第 5 和 6 步。

步骤 5:

根据 M5, 在氮气流下, 将 4.90 g (66.32 mmol) 的 Li_2CO_3 加入到溶解于 110 ml 无水 DMF 中的 6.4 g (26.53 mmol) 化合物 A7 (见图解 1) 的溶液中, 随后向其中加入 6.5 ml (66.32 mmol) 的碘丙烷。将该反应介质加热到 60℃, 维持 24 h。将其冷却到室温, 然后倒入 100 ml HCl (1.2N) 中, 用冰浴来控制放热。在用二氯甲烷进行萃取后 (100 ml, 3 次), 将所得的有机相用饱和 NaCl 溶液 (100 ml) 进行洗涤, 用 Na_2SO_4 进行干燥, 然后蒸干, 得到 7 g 油状化合物。将该产物用快速色谱法进行纯化(洗脱梯度: 70/30 到 60/40 庚烷/CH_2Cl_2), 得到 5 g (66%) 的无色油, 对该油进行定型 (化合物 A5, 见图解 1)。

Rf(50/50 庚烷/CH_2Cl_2)=0.3

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz),

0.90 ppm (6H, m); 1.25 ppm (3H, m); 1.40 ppm (3H, m); 1.60 ppm (1H, m); 1.80 ppm (3H, m); 3.30 ppm (1H, m); 4.25 ppm (2H, q); 4.40 ppm (2H, q).

步骤 6:

将 4.94 g (18.41 mmol) 的化合物 A5 溶解于 21 ml 甲醇中, 随后加入 1.1 g (27.61 mmol) 氢氧化钠在 21 ml 水中的溶液。将该混合物在

RT 下搅拌 2 h。在将甲醇蒸干后，将残余物用 CH_2Cl_2 重新溶解，然后加入等体积的水，再加入浓盐酸（36%）使其 pH 值为酸性，同时进行搅拌。有机相用 Na_2SO_4 进行干燥，然后浓缩，得到 4.5 g（96%）的白色粉末（化合物 A，见图解 1）。

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz),

0.9 ppm (6H, m); 1.3 ppm (3H, d); 1.6 ppm (1H, m); 1.8 ppm (1H, m); 1.9 ppm (2H, m); 3.3 ppm (1H, m); 4.4 ppm (2H, q); 7.6 ppm (1H, m).

步骤 7:

根据 M9，将 0.46 g（1.8 mmol）5-仲丁基-4-硝基-2-丙基-2H-吡唑-3-羧酸（A）与 0.31 g（1.8 mmol）2-氨基苯乙酮盐酸盐反应，得到类型 C 的酰胺的粗品（见图解 1）。

MS(ES+), m/z=373

步骤 8:

根据 M12，将 0.67 g（1.8 mmol）的酰胺 C（见图解 1）与 3.35 g（5 eq.）氯化锡二水合物在乙醇中回流，得到 0.035 g（6%）所预期的产物 D(见图解 1)。

MS (ES+), m/z = 325

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz),

7.9 ppm (2H, m); 7.5 ppm (3H, m); 6.7 ppm (1H, m); 4.5 ppm (2H, m); 4.1 ppm (2H, m); 3.1 ppm (1H, m); 2.0 ppm to 1.6 ppm (4H, m); 1.4 ppm (3H, d); 0.9 ppm (6H, m).

实施例 71

（±）3-仲丁基-1-丙基-5-吡啶-4-基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮

（R1=仲丁基; R2=丙基; R3=4-吡啶基）

吡唑的合成: 见实施例 70 的第 1、2、3、5、6 步。

步骤 7:

根据 M9，将 0.46 g（1.8 mmol）5-仲丁基-4-硝基-2-丙基-2H-吡唑-3-羧酸（A）与 0.376 g（1.8 mmol）2-氨基-1-吡啶-4-基乙酮盐酸盐反应（*J. Med. Chem.*，38，17，3342－3350，1995；*J. Amer. Chem. Soc.*，67，1468－1472，1945），得到类型 C 的酰胺的粗品（见图解 1）。

MS(ES+), m/z=373.6

步骤 8:

根据 M12，将 0.62 g（1.66 mmol）的酰胺 C（见图解 1）与 3.36 g（5 eq.）氯化锡二水合物在乙醇中回流，得到 0.1 g（17.3%）所预期的产物 D(见图解 2)。

m.p.: 110°C

MS (ES+), m/z = 325.8

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz),

8.7 ppm (2H, d); 7.7 ppm (2H, d); 7.0 ppm (1H, t); 4.5 ppm (2H, q); 4.0 ppm (2H, d); 3.1 ppm (1H, m); 1.9 ppm (2H, m); 1.8 ppm (1H, m); 1.7 ppm (1H, m); 1.3 ppm (3H, d); 0.9 ppm (3H, m); 0.8 ppm (3H, m).

实施例 72

3-环己基-1-乙基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮

（R1=环己基；R2=乙基；R3=苯基）

吡唑的合成：见以下第 1、2、3、5 和 6 步。

步骤 1:

在氮气流、室温下，将 2.46 g（107 mmol）的钠分批溶解在 250 ml 无水乙醇中。将溶解在 60 ml 无水乙醇中的 14.52 ml（107 mmol）的草酸二乙酯加入其中。然后再向其中加入 15 g（107 mmol）的乙酰基环己烷。在氮气流下，将该混合物搅拌、回流 3 h，然后蒸干，将残余物用

300 ml HCl 重新溶解(1.2N)，然后用二乙醚萃取（200 ml，3 次）。将有机相用硫酸钠干燥，然后浓缩，得到 23.2 g（96%）的无色油（化合物 A1，见图解 1）。

Rf(60/40 CH_2Cl_2/正庚烷)=0.1

^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz),

1.3 ppm (8H, m); 1.8 ppm (5H, m); 2.35 ppm(1H, m); 4.3 ppm (2H, q); 6.4 ppm (1H, s); 14.6 ppm (1H, m).

步骤 2:

将 7 g（104 mmol）的氢氧化钾溶解于 110 ml 水中，然后将该反应介质冷却到 0℃。将 25 g（110 mmol）的化合物 A1（见图解 1）分批加入其中，然后将该混合物在 0℃下搅拌 15 分钟。将 13.5 g（104 mmol）的硫酸肼加入其中，然后将该混合物在 0℃下搅拌 20 分钟。将所得的混合物搅拌过夜，在向该混合物中加入 200 ml 水后，用二氯甲烷（3 ×200 ml）对该混合物进行萃取。将所得的有机相用饱和 NaCl 溶液（1 ×200 ml）洗涤，然后用硫酸钠干燥，浓缩。得到 23.4 g 的粉末。

将该产品用快速色谱法进行纯化（梯度洗脱: 97/3 到 90/10 CH_2Cl_2/丙酮），得到 15 g（61%）的白色粉末（化合物 A6，见图解 1）。

Rf (95/5 CH_2Cl_2/acetone) = 0.3

^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz),

1.35 ppm (8H, m); 1.7 ppm (3H, m); 1.95 ppm (2H, m); 2.7 ppm (1H, m); 4.3 ppm (2H, q); 6.6 ppm (1H, s); 11.8 ppm (1H, m).

步骤 3:

根据 M3，将 12.77 g(54.93 mmol)的硝酸铜(II)半五水合物($2.5H_2O$)和 100 ml 三氟醋酸酐放入一个圆底烧瓶中，将该混合物在氮气流下搅拌 5 分钟，将 11.1 g 化合物 A6（见图解 1）（49.93 mmol）溶解于 100 ml 氯仿中，然后加入到该烧瓶中。将该混合物在氮气下回流搅拌 5 小时。在蒸干后，得到 18.6g 带青色的油。将该产物用 200 ml HCl(10%)重新溶解，用乙醚进行萃取（300 ml，3 次），将有机相干燥、浓缩，得到 16.1

g 无色的油。将该产物用快速色谱法进行纯化（98/2 CH_2Cl_2/丙酮），得到。将该产物用快速色谱法进行纯化（98/2 CH_2Cl_2/丙酮），7.1 g（53%）的白色粉末（化合物 A7，见图解 1）。

Rf(97/3 CH_2Cl_2/丙酮)=0.3

^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz),

1.40 ppm (8H, m); 1.8 ppm (3H, m); 2.0 ppm (2H, m); 3.3 ppm (1H, m); 4.4 ppm (2H, q); 8.85 ppm (1H, m).

步骤 5:

根据 M4，将 1.02 g（3.81 mmol）的化合物 A7（见图解 1）和 0.5 ml（3.81 mmol）的硫酸二乙酯放入到一个圆底烧瓶中，将该混合物在氮气流下搅拌回流 1 小时 30 分钟。在冷却到室温后，将 6 g 冰和 15 ml HCl（1.2N）加入其中，然后将该混合物进行搅拌，再用二氯甲烷对其进行萃取（40 ml，3 次）。将有机相干燥、浓缩，得到 1.1 g 无色的油。将该产物用快速色谱法进行纯化（5/5 CH_2Cl_2/庚烷），得到 0.53 g（53%）的白色粉末（化合物 A5，见图解 1）。

Rf(9/1 环己烷/乙酸乙酯)=0.3

^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz),

1.4 ppm (11H, m); 1.8 ppm (3H, m); 1.95 ppm (2H, m); 3.1 ppm (1H, m); 4.25 ppm (2H, q); 4.5 ppm (2H, q).

步骤 6:

将 5.07 g（17.16 mmol）的化合物 A5（见图解 1）溶解于 20 ml 的甲醇中，随后向其中加入溶解于 20 ml 水的 1.03 g（25.75 mmol）氢氧化钠溶液。将该混合物在 RT 下搅拌 2 h。在将甲醇挥干后，将残余物用 CH_2Cl_2 重新溶解，然后加入等体积的水，随后加入浓盐酸（36%）使其 pH 值为酸性，同时进行搅拌。将有机相用 Na_2SO_4 进行干燥，然后浓缩，得到 4.6 g（100%）的白色粉末（化合物 A，见图解 1）。

^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz),

1.1 ppm to 1.5 ppm (8H, m); 3.0 ppm (1H, m); 4.5 ppm (2H, q); 8.4 ppm (1H, m)

步骤 7:

根据 M9，将 0.48 g（1.8 mmol）5-环己基-2-乙基-4-硝基-2H-吡唑-3-羧酸（A）与 0.31 g（1.8 mmol）2-氨基苯乙酮盐酸盐反应，得到类型 C 的酰胺的粗品（见图解 1）。

MS(ES+),m/z=384.9

步骤 8:

根据 M12，将 0.69 g（1.8 mmol）的酰胺 C（见图解 1）与 3.46 g（5 eq.）氯化锡二水合物在乙醇中回流，得到 0.103 g（17%）所预期的产物 D(见图解 1)。

MS (ES+), m/z = 337

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz),

8.0 ppm (2H, m); 7.4 ppm (3H, m); 7.1 ppm (1H, m); 4.5 ppm (2H, q); 4.1 ppm (2H, d); 3.0 ppm (1H, m); 2.0 ppm (2H, m); 1.8 ppm (2H, m); 1.7 ppm (2H, m); 1.5 ppm to 1.2 ppm (7H, m).

实施例 73

3-环己基-1-乙基-5-吡啶-4-基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮

（R1=环己基; R2=乙基; R3=4-吡啶基）

吡唑的合成: 见实施例 72 的第 1、2、3、5 和 6 步。

步骤 7:

根据 M9，将 0.48 g（1.8 mmol）5-环己基-4-硝基-2H-吡唑-3-羧酸（A）与 0.376 g(1.8 mmol)2-氨基-1-吡啶-4-基乙酮盐酸盐反应(*J. Med. Chem.*, 38, 17, 3342－3350, 1995; *J. Amer. Chem. Soc.*, 67, 1468－1472, 1945)，得到类型 C 的酰胺的粗品（见图解 1）。

MS(ES+),m/z=385.9

步骤 8:

根据 M12，将 0.63 g（1.63 mmol）的酰胺 C（见图解 1）与 3.12 g（5 eq.）氯化锡二水合物在乙醇中回流，得到 0.092 g（15%）所预期的产物 D(见图解 1)。

m.p.: 126-127°C

MS (ES+), m/z = 338

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz),

8.6 ppm (2H, d); 7.7 ppm (2H, d); 7.4 ppm (1H, t); 4.5 ppm (2H, q); 4.0 ppm (2H, d); 2.9 ppm (1H, m); 1.9 ppm (2H, m); 1.8 ppm (2H, m); 1.6 ppm (2H, m); 1.4 ppm (3H, m); 1.3 ppm (4H, m).

实施例 74

3-环己基-5-苯基-1-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮

（R1=环己基; R2=丙基; R3=苯基）

吡唑的合成: 见实施例 72 的第 1、2、3 步以及下面的第 5 和 6 步。

步骤 5:

根据 M5，在氮气流下，将 2.07 g(28.06 mmol)Li_2CO_3 加入到 3 g(11.22 mmol）化合物 A7（见图解 1）在 60 ml 无水 DMF 中的溶液中，随后再向其中加入 2.73 ml（28.06 mmol）的碘丙烷。将该反应介质加热到 60℃，维持 48 h。在冷却到室温后，将该混合物导入 100 ml HCl（1.2 N）中，用冰浴来控制放热。将该混合物用二氯甲烷进行萃取（100 ml，3 次），将有机相用饱和 NaCl 溶液进行洗涤（100 ml），用 Na_2SO_4 进行干燥，然后浓缩，得到 3.6 g 油状化合物。将该产物用快速色谱进行纯化（洗脱梯度: 70/30 到 30/70 庚烷/CH_2Cl_2），得到 2.85 g（82%）的无色油，对该油进行析晶（化合物 A5，见图解 1）。

Rf(60/40 庚烷/CH_2Cl_2)=0.3

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz),

0.9 ppm (3H, t); 1.45 ppm (6H, m); 1.5 ppm (2H, m); 2.85 ppm (7H, m); 3.1 ppm (1H, q); 4.1 ppm (2H, q); 4.4 ppm (2H, q)

步骤 6:

将 2.85 g (9.21 mmol) 的化合物 A5 (见图解 1) 溶解于 10 ml 甲醇中, 随后加入 0.55 g (13.81 mmol) 氢氧化钠在 10 ml 水中的溶液。将该混合物在 RT 下搅拌 2 h。在将甲醇蒸干后, 将残余物用 CH_2Cl_2 重新溶解, 然后加入等体积的水, 再加入浓盐酸 (36%) 使其 pH 值为酸性, 同时进行搅拌。有机相用 Na_2SO_4 进行干燥, 然后浓缩, 得到 2.52 g (97%) 的白色粉末 (化合物 A, 见图解 1)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz),

0.9 ppm (3H, m); 1.2 ppm to 1.6 ppm (5H, m); 1.7 ppm to 2.0 ppm (7H, m); 3.1 ppm (1H, m); 4.4 ppm (2H, q); 8.7 ppm (1H, m)

步骤 7:

根据 M9, 将 0.5 g (1.8 mmol) 5-环己基-4-硝基-2-丙基-2H-吡唑-3-羧酸与 0.31 g (1.8 mmol) 2-氨基苯乙酮盐酸盐反应, 得到类型 C 的酰胺的粗品 (见图解 1)。

MS(ES+), m/z=399

步骤 8:

根据 M12, 将 0.72 g (1.8 mmol) 的酰胺 C (见图解 1) 与 3.59 g (5 eq.) 氯化锡二水合物在乙醇中回流, 得到 0.172 g (27%) 所预期的产物 D(见图解 1)。

MS (ES+), m/z = 351

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz),

7.8 ppm (2H, m); 7.4 ppm (4H, m); 4.5 ppm (2H, q); 4.0 ppm (2H, d); 2.9 ppm (1H, m); 1.9 ppm to 1.7 ppm (10H, m); 1.3 ppm (2H, m); 0.9 ppm (3H, t).

实施例 75

3-环己基-1-丙基-5-吡啶-4-基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮

（R1=环己基；R2=丙基；R3=4-吡啶基）

吡唑的合成：见实施例 74 的第 1、2、3、5 和 6 步。

步骤 7:

根据 M9，将 0.5 g（1.8 mmol）5-环己基-4-硝基-2-丙基-2H-吡唑-3-羧酸与 0.376 g(1.8 mmol)2-氨基-1-吡啶-4-基乙酮盐酸盐反应(*J. Med. Chem.*，38，17，3342－3350；*J. Amer. Chem. Soc.*，67，1468－1472，1945)，得到类型 C 的酰胺的粗品（见图解 1）。

MS(ES+),m/z=400

步骤 8:

根据 M12，将 0.65 g（1.63 mmol）的酰胺 C（见图解 1）与 3.24 g（5 eq.）氯化锡二水合物在乙醇中回流，得到 0.055 g（8.6%）所预期的产物 D(见图解 1)。

m.p.: 152-153°C

MS (ES+), m/z = 352

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz),

8.7 ppm (2H, d); 7.7 ppm (2H, d); 6.9 ppm (1H, t); 4.4 ppm (2H, m); 4.5 ppm (2H, d); 2.9 ppm (1H, m); 1.9 ppm to 1.6 ppm (10H, m); 1.3 ppm (2H, m); 0.8 ppm (3H, t).

实施例 76

3-环己基甲基-1-乙基-5-吡啶-4-基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮

（R1=环己基甲基；R2=乙基；R3=4-吡啶基）

吡唑的合成：见在下面的第 1、2、5、3 和 6 步。

步骤 1:

在氮气流、室温下，将 4.33 g（188.26 mmol）的钠分批溶解在 200 ml 无水乙醇中。将溶解在 50 ml 无水乙醇中的 25.6 ml（188.26 mmol）的草酸二乙酯加入其中。然后再向其中加入 24 g（171.11 mmol）的丙酮基环己烷。在氮气流下，将该混合物搅拌、回流 3 h，然后蒸干，将残余物用 300 ml HCl（1.2 N）重新溶解，然后用二乙醚萃取（200 ml，3 次）。将有机相用硫酸钠干燥，然后浓缩，得到 42.6 g（92%）的无色油（化合物 A1，见图解 1）。

Rf(99/1 CH_2Cl_2/丙酮)=0.5

^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz),

1.0 ppm (2H, m); 1.25 ppm (3H, m); 1.4 ppm (3H, m); 1.7 ppm (6H, m); 1.8 ppm (1H, m); 2.35 ppm (2H, d); 4.4 ppm (2H, q); 6.3 ppm (1H, s); 14.6 ppm (1H, m).

步骤 2:

将 12.9 g（195.4 mmol）的氢氧化钾溶解于 250 ml 水中，然后将该反应介质冷却到 0℃。将 42.6 g（177 mmol）的化合物 A1（见图解 1）分批加入其中，然后将该混合物在 0℃下搅拌 30 分钟。将 25.37 g（195 mmol）的硫酸肼加入其中，然后将该混合物在 0℃下搅拌 45 分钟。将所得的混合物在室温下搅拌过夜，在向该混合物中加入 200 ml 水后，用二氯甲烷（3 ×200 ml）对该混合物进行萃取。将所得的有机相用饱和 NaCl 溶液（1 ×200 ml）洗涤，然后用硫酸钠干燥，浓缩。得到 40 g 的粉末。

将该产品用快速色谱法进行纯化（99/1 到 95/5 CH_2Cl_2/丙酮），得到 20.7 g（50%）的白色粉末（化合物 A6，见图解 1）。

Rf(97/3 CH_2Cl_2/丙酮)=0.3

^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz),

0.9 ppm (2H, m); 1.2 ppm (4H, m); 1.4 ppm (3H, m); 1.65 ppm (6H, m); 2.6 ppm (H, d); 6.6 ppm (1H, s); 10.5 ppm (1H, m)

步骤 5:

根据 M4，将 8.5 g（36 mmol）的化合物 A6（见图解 1）和 2.38 ml

(18 mmol)的硫酸二乙酯放入到一个圆底烧瓶中，将该混合物加热到125-130℃，在氮气流下搅拌回流4 h。在冷却到室温后，将120 g冰和120 ml HCl(1.2N)在搅拌下加入其中，再用二氯甲烷对其进行萃取(250 ml，3次)。将有机相干燥、浓缩，得到10.81 g棕色的油。将该产物用快速色谱法进行纯化(9/1 环己烷/乙酸乙酯)，得到5.76 g(60%)的白色粉末(化合物A8，见图解1)。

Rf(80/20 环己烷/乙酸乙酯)=0.3

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz),

0.9 ppm (2H, m); 1.2 ppm (4H, m); 1.4 ppm (5H, m); 1.60 ppm (6H, m); 2.5 ppm (2H, d); 4.35 ppm (2H, q); 4.5 ppm (2H, q); 6.6 ppm (1H, s)

步骤3:

根据M3，将20.7 g(89.95 mmol)的硝酸铜(II)半五水合物($2.5H_2O$)和100 ml三氟醋酸酐放入一个圆底烧瓶中，将该混合物在氮气流下搅拌5分钟，将17 g化合物A8(80.87 mmol)溶解于100 ml氯仿中，然后加入到该烧瓶中。将该混合物在氮气下回流搅拌5小时。将该产物用快速色谱法进行纯化(98/2 CH_2Cl_2/丙酮)，得到20 g带青色的油。将该产物用200 ml HCl(10%)重新溶解，用乙醚进行萃取(300 ml，3次)，将有机相干燥、浓缩，得到16.81 g(70%)无色的油(化合物A5，见图解1)。

MS(ES+), m/z=309.90

Rf(70/30 庚烷/CH_2Cl_2)=0.3

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz),

1.0 ppm (2H, m); 1.2 ppm (3H, m); 1.4 ppm (3H, m); 1.45 ppm (3H, m); 1.7 ppm (6H, m); 2.8 ppm (2H, d); 4.3 ppm (2H, q); 4.5 ppm (2H, q)

步骤6:

将8.3 g(33.80 mmol)的化合物A5(见图解1)溶解于40 ml的甲醇中，随后向其中加入溶解于40 ml水的2 g(50.7 mmol)氢氧化钠溶

液。将该混合物在 RT 下搅拌 2 h。在将甲醇挥干后，将残余物用 CH_2Cl_2 重新溶解，然后加入等体积的水，随后加入浓盐酸（36%）使其 pH 值为酸性，同时进行搅拌。将有机相用 Na_2SO_4 进行干燥，然后浓缩，得到 7.5 g（98%）的白色粉末（化合物 A，见图解 1）。

^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz),

1.0 ppm (2H, m); 1.2 ppm (3H, m); 1.5 ppm (3H, t); 1.7 ppm (6H, m); 2.8 ppm (2H, d); 4.6 ppm (2H, q); 8.55 ppm (1H, m).

步骤 7:

根据 M9，将 0.281 g（1.8 mmol）5-环己基甲基-2-乙基-4-硝基-2H-吡唑-3-羧酸（A）与 0.376 g（1.8 mmol）2-氨基-1-吡啶-4-基乙酮盐酸盐反应(*J. Med. Chem.*, 38, 17, 3342-3350, 1995; *J. Amer. Chem. Soc.*, 67, 1468-1472, 1945)，得到类型 C 的酰胺的粗品（见图解 1）。

MS(ES+), m/z=400.01

步骤 8:

根据 M12，将 0.61 g（1.53 mmol）的酰胺 C（见图解 1）与 3.02 g（5 eq.）氯化锡二水合物在乙醇中回流，得到 0.073 g（12%）所预期的产物 D(见图解 1)。

MS (ES+), m/z = 352.32

^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz),

8.7 ppm (2H, d); 7.8 ppm (2H, d); 7.3 ppm (1H, t); 4.6 ppm (2H, q); 4.1 ppm (2H, d); 2.7 ppm (2H, d); 1.7 ppm (6H, m); 1.5 ppm (3H, t); 1.3 ppm to 1.0 ppm (5H, m).

实施例 77

3-环己基甲基-5-苯基-1-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮

（R1=环己基甲基; R2=丙基; R3=苯基）

吡唑的合成：见实施例 76 的第 1 和 2 步以及下面的第 5、3 和 6 步。

步骤 5:

根据 M5，在氮气流下，将 3.9 g（52.89 mmol）Li_2CO_3 加入到 5 g（21.16 mmol）化合物 A6（见图解 1）在 100 ml 无水 DMF 中的溶液中，随后再向其中加入 5.2 ml（52.89 mmol）的碘丙烷。将该反应介质加热到 70℃，维持 48 h。在冷却到室温后，将该混合物导入 100 ml HCl（1.2 N）中，用冰浴来控制放热。将该混合物用二氯甲烷进行萃取（200 ml，3 次），将所得的有机相用饱和 NaCl 溶液进行洗涤（200 ml），用 Na_2SO_4 进行干燥，然后蒸干，得到 5.8 g 棕色油。将该产物用快速柱进行纯化（洗脱梯度：50/50 到 30/70 庚烷/CH_2Cl_2），得到 1.15 g（20%）的无色油，对该油进行析晶（化合物 A8，见图解 1）。

Rf(60/40 庚烷/CH_2Cl_2)=0.3

^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz),

0.9 ppm (5H, m); 1.2 ppm (3H, m); 1.4 ppm (3H, m); 1.7 ppm (6H, m); 1.8 ppm (2H, m); 2.5 ppm (2H, d); 4.3 ppm (2H, q); 4.5 ppm (2H, q); 6.6 ppm (1H, s)

步骤 3:

根据 M3，将 0.96 g（4.13 mmol）的硝酸铜（II）半五水合物（$2.5H_2O$）和 20 ml 三氟醋酸酐放入一个圆底烧瓶中，将该混合物在氮气流下搅拌 5 分钟，随后将 1.15 g 化合物 A8（见图解 1）（4.13 mmol）溶解于 20 ml 氯仿中，然后加入到该烧瓶中。将该混合物在氮气下回流搅拌 3 小时。将该产物用 10 g 冰和 40 ml HCl(10%)重新溶解，然后用二氯甲烷进行萃取（100 ml,3 次），将有机相干燥浓缩，得到 1.3 g 无色的油。将该产物用快速色谱法进行纯化（梯度洗脱:70/30 到 50/50 丙酮/CH_2Cl_2），得到 1.08 g（80%）白色粉末（化合物 A5，见图解 1）。

Rf(60/40 庚烷/CH_2Cl_2)=0.3

^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz),

0.9 ppm (3H, m); 1.0 ppm to 1.3 ppm (5H, m); 1.4 ppm (3H, m); 1.7 ppm (6H, m); 1.9 ppm (2H, m); 2.7 ppm (2H, d); 4.1 ppm (2H, t); 4.5 ppm (2H, q)

步骤 6:

将 1 g（3.09 mmol）的化合物 A5（见图解 1）溶解于 5 ml 的甲醇中，随后向其中加入溶解于 5 ml 水的 0.185 g（4.64 mmol）氢氧化钠溶液。将该混合物在 RT 下搅拌 2 h。在将甲醇挥干后，将残余物用 CH_2Cl_2 重新溶解，然后加入等体积的水，随后加入浓盐酸（36%）使其 pH 值为酸性，同时进行搅拌。将有机相用 Na_2SO_4 进行干燥，然后浓缩，得到 0.89 g（97%）的白色粉末（化合物 A，见图解 1）。

^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz),

0.9 ppm to 1.0 ppm (5H, m); 1.2 ppm (3H, m); 1.4 ppm (3H, m); 1.6 ppm (6H, m); 1.9 ppm (2H, m); 2.7 ppm (2H, d); 4.1 ppm (2H, t); 4.5 ppm (2H, q)

步骤 7:

根据 M9，将 0.463 g（1.57 mmol）5-环己基甲基-4-硝基-2-丙基-2H-吡唑-3-羧酸（A）与 0.269 g（1.57 mmol）2-氨基苯乙酮盐酸盐反应，得到类型 C 的酰胺的粗品（见图解 1）。

MS(ES+), m/z=413.04

步骤 8:

根据 M12，将 0.65 g（1.57 mmol）的酰胺 C（见图解 1）与 3.24 g（5 eq.）氯化锡二水合物在乙醇中回流，得到 0.092 g（14%）所预期的产物 D(见图解 1)。

MS (ES+), m/z = 364.90

^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz),

8.0 ppm (2H, m); 7.5 ppm (3H, m); 6.4 ppm (1H, s); 4.5 ppm (2H, m); 4.1 ppm (2H, d); 2.7 ppm (2H, d); 1.9 ppm (2H, m); 1.7 ppm (6H, m); 1.3 ppm to 0.8 ppm (8H, m).

实施例 78

3-环己基甲基-1-丙基-5-吡啶-4-基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮

(R1=环己基甲基; R2=丙基; R3=4-吡啶基)

吡唑的合成: 见实施例 77 的第 1、2、5、3 和 6 步。

步骤 7:

根据 M9, 将 0.464 g (1.57 mmol) 5-环己基甲基-4-硝基-2-丙基-2H-吡唑-3-羧酸 (A) 与 0.328 g (1.57 mmol) 2-氨基-1-吡啶-4-基乙酮盐酸盐反应(*J. Med. Chem.*, 38, 17, 3342-3350, 1995; *J. Amer. Chem. Soc.*, 67, 1468-1472, 1945), 得到类型 C 的酰胺的粗品 (见图解 1)。

MS(ES+), m/z=414.02

步骤 8:

根据 M12, 将 0.59 g (1.43 mmol) 的酰胺 C (见图解 1) 与 2.92 g (5 eq.) 氯化锡二水合物在乙醇中回流, 得到 0.101 g (15.4%) 所预期的产物 D(见图解 1)。

MS (ES+), m/z = 366.38

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz),

8.7 ppm (2H, d); 7.7 ppm (2H, d); 6.9 ppm (1H, m); 4.5 ppm (2H, m); 4.0 ppm (2H, d); 2.7 ppm (2H, d); 1.8 ppm (3H, m); 1.7 ppm (5H, m); 1.0 ppm to 0.8 ppm (8H, m).

实施例 79

3-环己基甲基-1-乙基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮

(R1=环己基甲基; R2=乙基; R3=苯基)

吡唑的合成: 见实施例 76 的第 1、2、5、3 和 6 步。

步骤 5:

根据 M4, 将 8.5 g (36 mmol) 的化合物 A6 (见图解 1) 和 2.38 ml (18 mmol)的硫酸二乙酯放入到一个圆底烧瓶中, 将该混合物加热到 125

－130℃，在氮气流下搅拌回流4 h。在冷却到室温后，将120 g冰和120 ml HCl（1.2N）加入其中，对所得的混合物进行搅拌，再用二氯甲烷对其进行萃取（250 ml，3次）。将有机相干燥、浓缩，得到10.81 g棕色的油。将该产物用快速色谱法进行纯化（9/1 环己烷/乙酸乙酯），得到5.76 g（60％）的白色粉末（化合物A8，见图解1）。

Rf(80/20 环己烷/乙酸乙酯)=0.3

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz),

0.9 ppm (2H, m); 1.2 ppm (4H, m); 1.4 ppm (5H, m); 1.6 ppm (6H, m); 2.5 ppm (2H, d); 4.35 ppm (2H, q); 4.5 ppm (2H, q); 6.6 ppm (1H, s)

步骤3:

根据M3，将20.7 g（89.95 mmol）的硝酸铜（II）半五水合物（$2.5H_2O$）和100 ml三氟醋酸酐放入一个圆底烧瓶中，将该混合物在氮气流下搅拌5分钟，将17 g化合物A8（见图解1）（80.87 mmol）溶解于100 ml氯仿中，然后加入到该烧瓶中。将该混合物在氮气下回流搅拌5小时。将该产物用快速色谱法进行纯化（98/2 CH_2Cl_2/丙酮），得到20 g带青色的油。将该产物用200 ml HCl(10%)重新溶解，用乙醚进行萃取（300 ml，3次），将有机相干燥、浓缩，得到16.81 g（70％）无色的油（化合物A5，见图解1）。

MS(ES+), m/z=309.90

Rf(70/30 庚烷/CH_2Cl_2)=0.3

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz),

1.0 ppm (2H, m); 1.2 ppm (3H, m); 1.4 ppm (3H, m); 1.45 ppm (3H, m); 1.7 ppm (6H, m); 2.8 ppm (2H, d); 4.3 ppm (2H, q); 4.5 ppm (2H, q)

步骤6:

将8.3 g（33.80 mmol）的化合物A5（见图解1）溶解于40 ml的甲醇中，随后向其中加入溶解于40 ml水的2 g（50.7 mmol）氢氧化钠溶液。将该混合物在RT下搅拌2 h。在将甲醇挥干后，将残余物用CH_2Cl_2

重新溶解，然后加入等体积的水，随后加入浓盐酸（36%）使其pH值为酸性，同时进行搅拌。将有机相用 Na_2SO_4 进行干燥，然后浓缩至干，得到7.5 g（98%）的白色粉末（化合物A，见图解1）。

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz),

1.0 ppm (2H, m); 1.2 ppm (3H, m); 1.5 ppm (3H, t); 1.7 ppm (6H, m); 2.8 ppm (2H, d); 4.6 ppm (2H, q); 8.55 ppm (1H, m)

步骤7:

根据M9，将0.281 g（1.8 mmol）5-环己基甲基-2-乙基-4-硝基-2H-吡唑-3-羧酸（A）与0.309 g（1.8 mmol）2-氨基苯乙酮盐酸盐反应，得到类型C的酰胺的粗品（见图解1）。

MS(ES+), m/z=399.60

步骤8:

根据M12，将0.72 g（1.8 mmol）的酰胺C（见图解1）与3.59 g（5 eq.）氯化锡二水合物在乙醇中回流，得到0.132 g（21%）所预期的产物D(见图解1)。

MS (ES+), m/z = 350.9

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz),

7.9 ppm (2H, m); 7.4 ppm (3H, m); 7.1 ppm (1H, m); 4.5 ppm (2H, t); 4.0 ppm (2H, d); 2.6 ppm (2H, d); 1.9 ppm (3H, m); 1.6 ppm (5H, m); 1.4 ppm (3H, m); 1.1 ppm (3H, m); 0.9 ppm (2H, m).

实施例80

5-叔丁基-1-乙基-3-异丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-亚基腈氨

（R1=异丙基；R2=乙基；R3=叔丁基）

步骤10:

根据M13，将0.96 g（3.28 mmol）5-叔丁基-1-乙基-3-异丙基-6,7-

二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-硫酮与 0.0984 g 80%的氢化钠在回流的 THF 中反应 1 h,随后在室温下，向其中加入 0.245 ml 的碘甲烷。将该混合物回流 2 h，得到 1.14 g 所预期的甲硫化物 G（见图解 1）。

Rf(95/5 CH_2Cl_2/丙酮)=0.85

MS(ES+),m/z=307

步骤 11:

将 1 g（3.26 mmol）的甲硫化物 G（见图解 1）与 0.27 g（2 eq.）腈氨反应，得到 0.825 g（84%）所预期的类型 F 的化合物（见图解 1）。

Rf(95/5 CH_2Cl_2/甲醇)=0.56

m.p. = 243°C

MS (ES+), m/z = 301

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz),

8.6 ppm (1H, bs); 4.5 ppm (2H, q); 3.7 ppm (2H, bs); 3.2 ppm (1H, m); 1.4 ppm (3H, t); 1.3 ppm (6H, d); 1.25 ppm (9H, s)

实施例 81

1-乙基-3-异丙基-5-对甲苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-亚基腈氨

（R1=异丙基; R2=乙基; R3=对甲苯基）

步骤 10:

根据 M13，将 0.61 g（1.87 mmol）1-乙基-3-异丙基-5-对甲苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萘-8-硫酮与 0.056 g 80%的氢化钠在回流的 THF 中反应 1 h,随后在室温下，向其中加入 0.14 ml 的碘甲烷。将该混合物回流 2 h，得到 0.71 g 所预期的甲硫化物 G（见图解 1）。

Rf(95/5 CH_2Cl_2/丙酮)=0.78

MS(ES+),m/z=341

步骤 11:

将 0.64 g（1.87 mmol）的甲硫化物 G（见图解 1）与 0.16 g（2 eq.）腈氨反应，得到 0.43 g（69%）所预期的类型 F 的化合物（见图解 1）。

Rf(95/5 CH_2Cl_2/甲醇)=0.48

m.p. = 245°C

MS (ES+), m/z = 335

^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz),

8.8 ppm (1H, bs); 8.0 ppm (2H, d); 7.3 ppm (2H, d); 4.6 ppm (2H, q); 4.15 ppm (2H, bs); 3.3 ppm (1H, m); 2.4 ppm (3H, s); 1.5 ppm (3H, t); 1.4 ppm (6H, d)

实施例 82

1-乙基-3-异丙基-5-(4-甲氧基苯基)-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮

（R1=异丙基; R2=乙基; R3=4-甲氧基苯基）

步骤 7:

根据 M10，将 3.18 g（14 mmol）2-乙基-5-异丙基-4-硝基-2H-吡唑-3-羧酸（A）与 2.82 g（14 mmol）2-氨基-1-(4-甲基苯基)乙酮盐酸盐反应，得到 4.7 g（90%）类型 C 的酰胺（见图解 1）。

MS (ES+), m/z = 375

^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz),

8.0 ppm (2H, d); 7.7 ppm (1H, t); 7.0 ppm (2H, d); 4.95 ppm (2H, d); 4.25 ppm (2H, q); 3.9 ppm (3H, s); 3.55 ppm (1H, m); 1.5 ppm (3H, t); 1.3 ppm (6H, d)

步骤 8:

根据 M12，将 4.7 g（12.5 mmol）的酰胺 C（见图解 1）与 14.2 g 氯化锡二水合物在乙醇中回流，得到 2.84 g（70%）所预期的产物 D(见图解 1)。

MS (ES+), m/z = 327

Rf (95/5 CH_2Cl_2/MeOH) = 0.22

m.p. = 150°C

^1H NMR (DMSO, 400 MHz),

8.25 ppm (1H, t); 8.0 ppm (2H, d); 7.05 ppm (2H, d); 4.45 ppm (2H, q); 4 ppm (2H, d); 3.85 ppm (3H, s); 3.2 ppm (1H, m); 1.35 ppm (3H, t); 1.3 ppm (6H, d)

实施例 83

1-乙基-5-(4-甲氧基苯基)-3-甲基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-硫酮

(R1=甲基; R2=乙基; R3=4-甲氧基苯基)

步骤 9:

将 2.2 g (7.4 mmol) 的 1-乙基-5-(4-甲氧基苯基)-3-甲基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮与 6 g (14.8 mmol) Lawesson 试剂在甲苯中回流, 得到 2 g (87%) 所预期的类型 E 的化合物 (见图解 1)。

Rf(95/5 CH_2Cl_2/甲醇)=0.7

m.p.: 209°C

MS (ES+), m/z = 315

^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz),

8.35 ppm (1H, bs); 7.95 ppm (2H, d); 6.95 ppm (2H, d); 4.8 ppm (2H, q); 4.15 ppm (2H, bs); 3.9 ppm (3H, s); 2.4 ppm (3H, s); 1.5 ppm (3H, t)

实施例 84

1-乙基-3-甲基-5-(4-甲氧基苯基)-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-亚基腈氨

(R1=甲基; R2=乙基; R3=4-甲氧基苯基)

步骤 10:

根据M13，将1.75 g（5.6 mmol）1-乙基-5-(4-甲氧基苯基)-3-甲基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-硫酮与0.23 g 60%的氢化钠在回流的THF中反应1 h,随后在室温下，向其中加入0.42 ml的碘甲烷。将该混合物回流2 h，得到2 g（100%）所预期的甲硫化物G（见图解1）。

Rf(95/5 CH_2Cl_2/甲醇)=0.86

MS(ES+),m/z=329

步骤11:

将2 g（6.1 mmol）的甲硫化物G（见图解1）与0.52 g（2 eq.）腈氨反应，得到1.33 g（68%）所预期的类型F的化合物（见图解1）。

Rf(95/5 CH_2Cl_2/甲醇)=0.5

m.p. = 265°C

MS (ES+), m/z = 323

^{1}H NMR (DMSO, 400 MHz),

9.45 ppm (1H, bs); 8.1 ppm (2H, d); 7.1 ppm (2H, d); 4.45 ppm (2H, q); 4.15 ppm (2H, bs); 3.85 ppm (3H, s); 2.3 ppm (3H, s); 1.35 ppm (3H, t)

实施例85

3-异丙基-5-(4-甲氧基苯基)-1-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮

（R1=异丙基; R2=丙基; R3=4-甲氧基苯基）

步骤7:

根据M10，将3.38 g（14 mmol）5-异丙基-4-硝基-2-丙基-2H-吡唑-3-羧酸（A）与2.82 g（14 mmol）2-氨基-1-(4-甲基苯基)乙酮盐酸盐反应，得到4.58 g（84%）类型C的酰胺（见图解1）。

MS (ES+), m/z = 389

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz),

8.0 ppm (2H, d); 7.7 ppm (1H, t); 7.0 ppm (2H, d); 4.95 ppm (2H, d); 4.2 ppm (2H, q); 3.9 ppm (3H, s); 3.55 ppm (1H, m); 1.9 ppm (2H, m); 1.3 ppm (6H, d); 0.95 ppm (3H, t)

步骤 8:

根据 M12，将 4.58 g（16 mmol）的酰胺 C（见图解 1）与 13.3 g 氯化锡二水合物在乙醇中回流，得到 2.92 g（73%）所预期的产物 D(见图解 1)。

MS (ES+), m/z = 341

^{1}H NMR (DMSO, 400 MHz),

8.2 ppm (1H, t); 8.0 ppm (2H, d); 7.05 ppm (2H, d); 4.4 ppm (2H, q); 4.0 ppm (2H, d); 3.85 ppm (3H, s); 3.2 ppm (1H, m); 1.8 ppm (2H, m); 1.3 ppm (6H, d); 0.85 ppm (3H, t)

Rf (90/10 CH_2Cl_2/acetone) = 0.37

m.p. = 142°C

实施例 86

3-叔丁基-1-乙基-5-(4-甲氧基苯基)-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮

（R1=叔丁基; R2=乙基; R3=4-甲氧基苯基）

步骤 7:

根据 M10，将 3.38 g（14 mmol）5-叔丁基-2-乙基-4-硝基-2H-吡唑-3-羧酸（A）与 2.82 g（14 mmol）2-氨基-1-(4-甲基苯基)乙酮盐酸盐反应，得到 4.92 g（90%）类型 C 的酰胺（见图解 1）。

MS (ES+), m/z = 389

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz),

8.0 ppm (2H, d); 7.4 ppm (1H, bs); 7.0 pm (2H, d); 4.9 ppm (2H, d); 4.2 ppm (2H, q); 3.9 ppm (3H, s); 1.5 ppm (3H, t); 1.4 ppm (9H, s)

步骤 8:

根据M12，将4.92 g（13 mmol）的酰胺C（见图解1）与14.3 g氯化锡水合物在乙醇中回流，得到2.1 g（49%）所预期的产物D(见图解1)。

MS(ES+),m/z=341

Rf(90/10 CH_2Cl_2/丙酮)=0.32

m.p. = 180°C

^1H NMR (DMSO, 400 MHz),

8.3 ppm (1H, t); 8.0 ppm (2H, d); 7.1 ppm (2H, d); 4.4 ppm (2H, q); 4.0 ppm (2H, d); 3.85 ppm (3H, s); 1.45 ppm (9H, s); 1.35 ppm (3H, t)

实施例87

3-叔丁基-5-(4-甲氧基苯基)-1-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮

（R1=叔丁基；R2=丙基；R3=4-甲氧基苯基）

步骤7:

根据M10，将3.57 g（14 mmol）5-叔丁基-4-硝基-2-丙基-2H-吡唑-3-羧酸（A）与2.82 g（14 mmol）2-氨基-1-(4-甲氧基苯基)乙酮盐酸盐反应，得到5 g（89%）类型C的酰胺（见图解1）。

MS (ES+), m/z = 403

^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz),

8.0 ppm (2H, d); 7.4 ppm (1H, t); 6.95 ppm (2H, d); 4.9 ppm (2H, d); 4.1 ppm (2H, q); 3.9 ppm (3H, s); 1.9 ppm (2H, m); 1.4 ppm (9H, s); 0.9 ppm (3H, t)

步骤8:

根据M12，将5 g（12 mmol）的酰胺C（见图解1）与14 g氯化锡二水合物在乙醇中回流，得到2.77 g（63%）所预期的产物D(见图解1)。

MS(ES+),m/z=355

Rf(90/10 CH_2Cl_2/丙酮)=0.37

m.p. =167°C

^{1}H NMR (DMSO, 400 MHz),

8.3 ppm (1H, t); 8.0 ppm (2H, d); 7.1 ppm (2H, d); 4.4 ppm (2H, q); 4.0 ppm (2H, d); 3.85 ppm (3H, s); 1.8 ppm (2H, m); 1.4 ppm (9H, s); 0.85 ppm (3H, t)

实施例 88

1-乙基-3-甲基-5-(4-羟基苯基)-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-亚基腈氨

(R1=甲基; R2=乙基; R3=4-羟基苯基)

将 0.4 g (1.24 mmol) 1-乙基-3-甲基-5-(4-甲氧基苯基)-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-亚基腈氨与 31 ml BBr_3 在二氯甲烷中的 1M 溶液在二氯甲烷中回流, 得到 0.14 g (37%) 所预期的产物。

MS (ES+) m/z = 309

m.p. = 300°C

Rf (90/10 CH_2Cl_2/MeOH) = 0.55

^{1}H NMR(DMSO, 400 MHz),

10.15 ppm (1H, s); 9.45 ppm (1H, bs); 8.0 ppm (2H, d); 6.9 ppm (2H, d); 4.45 ppm (2H, q); 4.1 ppm (2H, bs); 2.3 ppm (3H, s); 1.35 ppm (3H, t);

实施例 89

(±) 3-仲丁基-1-乙基-5-(4-甲氧基苯基)- 6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮

(R1=仲丁基; R2=乙基; R3=4-甲氧基苯基)

步骤 7:

根据 M10, 将 3.38 g (14 mmol) 2-乙基-5-仲丁基-4-硝基-2H-吡唑-3-羧酸 (A) 与 2.82 g (14 mmol) 2-氨基-1-(4-甲氧基苯基)乙酮盐酸盐反应, 得到 4.69 g (86%) 类型 C 的酰胺 (见图解 1)。

MS (ES+), m/z = 389

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz),

8.0 ppm (2H, d); 7.7 ppm (1H, t); 7.0 ppm (2H, d); 4.95 ppm (2H, d); 4.3 ppm (2H, q); 3.9 ppm (3H, s); 3.4 ppm (1H, m); 1.85 ppm (1H, m); 1.65 ppm (1H, m); 1.5 ppm (3H, t); 1.3 ppm (3H, d); 0.9 ppm (3H, t)

步骤 8:

根据 M12，将 4.69 g（12 mmol）的酰胺 C（见图解 1）与 13.6 g 氯化锡二水合物在乙醇中回流，得到 2.85 g（69%）所预期的产物 D(见图解 1)。

MS (ES+), m/z = 341

^{1}H NMR (DMSO, 400 MHz),

8.25 ppm (1H, t); 8 ppm (2H, d); 7.05 ppm (2H, d); 4.45 ppm (2H, q); 4 ppm (2H, d); 3.8 ppm (3H, s); 3 ppm (1H, m); 1.75 ppm (1H, m); 1.65 ppm (1H, m); 1.35 ppm (3H, t); 1.25 ppm (3H, d); 0.8 ppm (3H, t)

Rf (90/10 CH_2Cl_2/acetone) = 0.29

m.p. = 50°C

实施例 90

（ ±）3-仲丁基-5-(4-甲氧基苯基)-1-丙基- 6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮

（R1=仲丁基; R2=丙基; R3=4-甲氧基苯基）

步骤 7:

根据 M10，将 3.57 g（14 mmol）5-仲丁基-4-硝基-2-丙基-2H-吡唑-3-羧酸（A）与 2.82 g（14 mmol）2-氨基-1-(4-甲氧基苯基)乙酮盐酸盐反应，得到 4.77 g（85%）类型 C 的酰胺（见图解 1）。

MS (ES+), m/z = 403

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz),

8.0 ppm (2H, d); 7.7 ppm (1H, t); 7.0 ppm (2H, d); 4.95 ppm

(2H, d); 4.2 ppm (2H, q); 3.9 ppm (3H, s); 3.4 ppm (1H, m); 1.9 ppm (3H, m); 1.6 ppm (1H, m); 1.3 ppm (3H, d); 0.9 ppm (6H, m)

步骤 8:

根据 M12, 将 4.77 g (12 mmol) 的酰胺 C (见图解 1) 与 13.4 g 氯化锡二水合物在乙醇中回流, 得到 2.37 g (56%) 所预期的产物 D(见图解 1)。

Rf (90/10 CH_2Cl_2/acetone) = 0.37

m.p. =85°C

MS (ES+), m/z = 355

^1H NMR (DMSO, 400 MHz),

8.25 ppm (1H, t); 8.0 ppm (2H, d); 7.05 ppm (2H, d); 4.4 ppm (2H, q); 4.0 ppm (2H, m); 3.8 ppm (3H, s); 3.0 ppm (1H, m); 1.75 ppm (3H, m); 1.65 ppm (1H, m); 1.25 ppm (3H, d); 0.8 ppm (6H, m)

实施例 91

1-乙基-3-甲基-5-(3,4,5-三甲氧基苯基)-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮

(R1=甲基; R2=乙基; R3=3,4,5-三甲氧基苯基)

步骤 7:

根据 M10, 将 0.153 g (0.77 mmol) 2-乙基-5-甲基-4-硝基-2H-吡唑-3-羧酸 (A) 与 0.246 g (0.77 mmol) 2-氨基-1-(3,4,5-三甲氧基苯基)乙酮盐酸盐(78%)反应(J. Org. Chem., 38, 3571-3575, 1973), 得到 0.313 g (83%) 类型 C 的酰胺 (见图解 1)。

Rf (CH_2Cl_2/MeOH 95/5) = 0.78

^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz),

8.0 ppm (1H, bs); 7.2 ppm (2H, d); 5.0 ppm (2H, d); 4.3 ppm (2H, q); 3.9 ppm (9H, s); 2.6 ppm (3H, s); 1.5 ppm (3H, t)

步骤 8:

根据 M12，将 0.26 g（0.64 mmol）的酰胺 C（见图解 1）与 0.72 g 氯化锡二水合物在乙醇中回流，得到 0.13 g（57%）所预期的产物 D(见图解 1)。

Rf (95/5 CH_2Cl_2/MeOH) = 0.52

m.p. = 208°C

MS (ES+), m/z = 359

^1H NMR (DMSO, 400 MHz),

8.25 ppm (1H, t); 7.3 ppm (2H, s); 4.45 ppm (2H, q); 4.0 ppm (2H, d); 3.9 ppm (6H, s); 3.7 ppm (3H, s); 2.3 ppm (3H, s); 1.35 ppm (3H, t)

实施例 92

1-乙基-5-(3-羟基苯基)-3-甲基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮

（R1=甲基; R2=乙基; R3=3-羟基苯基）

将 0.4 g（1.34 mmol）1-乙基-5-(3-甲氧基苯基)-3-甲基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮与 33.5 ml BBr_3在二氯甲烷中的 1M 溶液在二氯甲烷中回流，得到 0.075 g（20%）所预期的产物。

MS (ES+) m/z = 285

m.p. = 204°C

Rf (90/10 CH_2Cl_2/MeOH) = 0.55

^1H NMR (DMSO, 400 MHz),

9.65 ppm (1H, s); 8.25 ppm (1H, m); 7.45 ppm (2H, m); 7.3 ppm (1H, m); 6.9 ppm (1H, m); 4.4 ppm (2H, q); 3.95 ppm (2H, d); 2.3 ppm (3H, s); 1.35 ppm (3H, t)

实施例 93

1-乙基-5-(2-羟基苯基)-3-甲基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二

氮杂萜-8-酮

（R1=甲基；R2=乙基；R3=2-羟基苯基）

将0.4 g（1.34 mmol）1-乙基-5-(2-甲氧基苯基)-3-甲基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萜-8-酮与33.5 ml BBr_3在二氯甲烷中的1M溶液在二氯甲烷中回流，得到0.070 g（19%）所预期的产物。

MS (ES+) m/z = 285

m.p. = 220°C

Rf (90/10 CH_2Cl_2/MeOH) = 0.7

^1H NMR (DMSO, 400 MHz),

14.0 ppm (1H, s); 8.35 ppm (1H, m); 7.8 ppm (1H, m); 7.4 ppm (1H, m); 7.0 ppm (2H, m); 4.45 ppm (2H, q); 4.2 ppm (2H, d); 2.3 ppm (3H, s); 1.35 ppm (3H, t)

实施例94

1-乙基-5-(4-羟基苯基)-3-异丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萜-8-酮

（R1=异丙基；R2=乙基；R3=4-羟基苯基）

将0.5 g（1.53 mmol）1-乙基-5-(4-甲氧基苯基)-3-异丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂萜-8-酮与38 ml BBr_3在二氯甲烷中的1M溶液在二氯甲烷中回流，得到0.23 g（48%）所预期的产物。

MS (ES+) m/z = 313

m.p. = 230°C

Rf (90/10 CH_2Cl_2/MeOH) = 0.27

^1H NMR (DMSO, 400 MHz),

10.0 ppm (1H, s); 8.2 ppm (1H, t); 7.85 ppm (2H, d); 6.85 ppm (2H, d); 4.4 ppm (2H, q); 3.9 ppm (2H, d); 3.2 ppm (1H, m); 1.35 ppm (3H, t); 1.3 ppm (6H, d)

实施例95

5-(4-羟基苯基)-3-异丙基-1-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮

(R1=异丙基; R2=丙基; R3=4-羟基苯基)

将0.5 g(1.47 mmol)5-(4-羟基苯基)-3-异丙基-1-丙基-5-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮与37 ml BBr_3在二氯甲烷中的1M溶液在二氯甲烷中回流,得到0.2 g(42%)所预期的产物。

MS (ES+) m/z = 327

m.p. = 230°C

Rf (90/10 CH_2Cl_2/MeOH) = 0.38

^1H NMR (DMSO, 400 MHz),

10.0 ppm (1H, s); 8.2 ppm (1H, t); 7.85 ppm (2H, d); 6.85 ppm (2H, d); 4.4 ppm (2H, q); 3.9 ppm (2H, d); 3.2 ppm (1H, m); 1.8 ppm (2H, m); 1.3 ppm (6H, d); 0.85 ppm (3H, t)

实施例96

3-叔丁基-1-乙基-5-(4-羟基苯基)-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮

(R1=叔丁基; R2=乙基; R3=4-羟基苯基)

将0.5 g(1.47 mmol)1-叔丁基-(4-甲氧基苯基)-3-异丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮与1.4 ml BBr_3在二氯甲烷中回流,得到0.29 g(60%)所预期的产物。

MS (ES+) m/z = 327

m.p. = 264°C

Rf (90/10 CH_2Cl_2/MeOH) = 0.4

^1H NMR (DMSO, 400 MHz),

10.0 ppm (1H, s); 8.2 ppm (1H, t); 7.85 ppm (2H, d); 6.85 ppm (2H, d); 4.4 ppm (2H, q); 3.9 ppm (2H, d); 1.4 ppm (9H, s); 1.3 ppm (3H, t)

实施例 97

3-乙氧基甲基-1-乙基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮

（R1=乙氧基甲基；R2=乙基；R3=苯基）

步骤 19:

将 8.1 g（22 mmol）的化合物 R（见图解 3）与 49 ml 乙二醇和 0.81 g（4.3 mmol）邻-甲苯磺酸单水合物在 170 ml 甲苯中进行反应。在 48 小时后，除去约 40 ml 的水（Dean-Stark 分水器）。将该反应混合物用饱和 $NaHCO_3$ 溶液和水进行处理，然后通过静置进行相分离。将有机相用 Na_2SO_4 干燥，然后浓缩。将得到的油在硅胶上用 80/20 的环己烷/EtOAc 混合物进行层析，得到 6.6 g（73%）所预期的化合物 S（见图解 3）。

Rf(70/30 环己烷/EtOAc)=0.28

MS (ES+), m/z = 418.9

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz),

7.3-7.55 ppm (6H, m); 4.4-4.5 ppm (4H, m); 4.1 ppm (2H, q); 3.8 ppm (4H, m); 1.5 ppm (3H, t); 1.4 ppm (3H, t)

步骤 20:

将 1.5 g（3.6 mmol）的化合物 S（见图解 3）与 4.3 ml（8.6 mmol）THF 中的 2M 的硼氢化锂溶液在 25 ml 无水 THF 中进行反应。在室温下反应 12 小时后，将该反应混合物用水和二甲醚进行萃取。将有机相用 Na_2SO_4 干燥，然后浓缩，得到 1.2 g(96%)所预期的化合物 T（见图解 3）。

Rf (95/5 CH_2Cl_2/MeOH) = 0.17

MS (ES+), m/z = 347

^{1}H NMR (DMSO, 400 MHz),

8.65 ppm (1H, m); 7.3-7.5 ppm (5H, m); 4.9 ppm (1H, t); 4.4 ppm (2H, d); 4.3 ppm (2H, q); 4.05 ppm (2H, t); 4.0 ppm (2H, s); 3.8 ppm (2H, t); 3.7 ppm (2H, d); 1.2 ppm (3H, t)

步骤 21:

将0.3 g（0.9 mmol）的化合物T（见图解3）与15 ml乙醇和15 ml 6N的HCl在80℃下进行反应。在12小时后，将反应混合物浓缩，将残余物用水和二氯甲烷进行萃取。将有机相用Na_2SO_4干燥，浓缩，然后在硅胶上进行层析，用从100%二氯甲烷到95/5的二氯甲烷/MeOH混合物进行梯度洗脱，得到0.023 g（8.5%）的化合物D（见图解3）（RB=乙基）。

Rf (95/5 CH_2Cl_2/MeOH) = 0.27

MS (ES+), m/z = 313

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz),

7.9 ppm (2H, m); 7.45 ppm (3H, m); 6.0 ppm (1H, m); 4.75 ppm (2H, s); 4.6 ppm (2H, q); 4.15 ppm (2H, d); 3.65 ppm (2H, q); 1.5 ppm (3H, t); 1.25 ppm (3H, t)

本发明化合物的生物学活性评估

实施例化合物的体外活性评估

通过测定其IC_{50}（抑制50%酶活性所需的浓度）来评价式（I）化合物抑制环腺苷磷酸二酯酶的能力。在PDE4的情况中，将该值与咯利普兰的IC_{50}值相比较，咯利普兰是一种PDE4酶的标准抑制剂。

4型磷酸二酯酶是得自人源细胞系的细胞溶质制剂，U937，根据T. J. Torphy等，1992，J. Pharm. Exp. Ther. 263: 1195-1205的方法提取。

其它类型的磷酸二酯酶是通过使用在Mono Q柱（阴离子交换柱）上的FPLC法部分纯化而获得的，该方法是根据Lavan B. E., Lakey T., Houslay M. D. Biochemical Pharmacology, 1989, 38（22）, 4123-4136, 和Silver P.J等，1988, Eur. J. Pharmcol. 150: 85-94, 用人源细胞系开始来获得PDE1（单核细胞系TPH1）和PDE5（由腺癌MCF7

衍生的细胞系），或用狗主动脉开始来获得 PDE3，或用 SF21 昆虫细胞中的无性化基因到杆状病毒来获得人 PDE3A，所使用的方法见 Luckow，V.A. 等，1991，Recombinant DNA Techology & Application.，eds. Prokop，Bajpai，R.K. & Ho，C.S.，pp 97－152。

对于各种类型 PDE 的酶活性的测定，尤其是 PDE4 酶而言，所使用的方法是根据 W.J. Thomsom 等，1979，Advances in Cyclic Nucleotide Reasearch，Vol。10：69－92，ed.G.Brooker 等，Raven Press,NY。

对于 IC_{50} 值的测定而言，酶活性是在所存在的抑制剂的浓度为 0.1 到 100μM 的情况下进行测定的。

下面的表 1 表明了与环戊苯吡啶对从 U937 获得的酶制剂的抑制活性相比较的 PDE4 的抑制活性。表中 Example 为实施例，Rolipram 为咯利普兰。

表 1

Example	IC_{50} (μM)	Example	IC_{50} (μM)	Example	IC_{50} (μM)	Example	IC_{50} (μM)
1	0.0049	25	0.0024	50	0.016	75	0.0049
2	0.00098	26	0.0056	51	0.06	76	0.0082
3	0.00012	27	0.0038	52	0.00065	77	0.21
4	0.0084	28	0.090	53	0.26	78	0.021
5	0.39	29	0.33	54	0.24	79	0.011
6	0.42	30	0.30	55	0.0017	80	0.00022
7	0.13	31	0.19	56	0.50	81	0.00054
8	0.21	32	0.13	57	0.00013	82	0.062
9	0.15	33	0.11	58	0.14	83	0.10
10	1.29	34	0.0047	59	0.51	84	0.060
11	0.12	35	0.00070	60	0.58	85	0.20
12	0.10	36	0.00039	61	0.0079	86	0.31
13	0.13	37	0.00097	62	0.26	87	0.041
14	0.081	38	0.65	63	0.0050	88	0.0021
15	0.52	39	0.0091	64	0.0046	89	0.033
16	0.42	40	0.0082	65	0.0015	90	0.193
17	0.0059	41	0.011	66	0.00063	91	0.90
18	0.10	42	0.010	67	0.0010	92	0.092
19	0.087	43	0.048	68	0.0062	93	0.0074
20	0.099	44	0.0011	69	0.013	94	0.0021
21	0.0026	45	0.0026	70	0.011	95	0.015
22	0.028	46	0.00084	71	0.035	96	0.0049
23	0.042	47	0.021	72	0.0018	97	1.58
24	0.078	48	0.0081	73	0.00073		
		49	0.032	74	0.0054	Rolipram	0.859

表 1 的试验结果表明，在研究中，被试验的本发明产物抑制人源 PDE4 酶的作用远远有效于咯利普兰，在某些情况中这些产物的活性是咯利普兰的 3 000 到 4 000 倍。

本发明化合物的体内活性评估

使用 Wistar 大鼠的体内 TNFα 模型

TNFα 是在炎症机制中扮演重要角色的一种细胞因子。可以由注射脂多糖（LPS）来诱导其产生。已经表明，细胞内 cAMP 的增加，尤其是 PDE4 抑制剂导致的，可以导致体内和体外模型中 TNFα 产生的下降。因此，它是在本发明化合物体内抗炎能力的一种定量法，口服给药（p.o.）时通过测定对大鼠血浆中 TNFα 产生的抑制来进行测定，这些大鼠被腹膜内（i.p.）注射脂多糖（LPS）。在注射 LPS 前 30 分钟，用本发明的化合物或赋形剂给雄性 Wistar 大鼠口服给药[sic]。在用 LPS 进行刺激后 90 分钟，将该大鼠处死，将其血收集到 EDTA 上，然后测定各血浆样品中的 TNFα 浓度。多数本发明的所述化合物，尤其是下面的这些化合物在该模型中表现出了极好的活性。

1 - 乙基-5-(4-甲氧基苯基)-3-甲基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮，

5-(4-氨基苯基)-1-乙基-3-甲基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮，

3-甲基-5-苯基-1-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮，

1-(2-羟乙基)-3-甲基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮，

1-乙基-3-甲基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-硫酮，

1-乙基-3-异丙基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

3-叔丁基-1-乙基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

1-乙基-3-甲基-5-对甲苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

5-(3-氨基苯基)-1-乙基-3-甲基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

3-叔丁基-1-乙基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-硫酮,

1-乙基-3-异丙基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-硫酮,

5-(4-氨基苯基)-3-叔丁基-1-乙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

1-乙基-5-(4-羟基苯基)-3-甲基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

5-环己基-1-乙基-3-甲基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮

1-乙基-3-甲基-5-吡啶-4-基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

5-叔丁基-1-乙基-3-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

3-丁基-1-乙基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮

5-叔丁基-1-乙基-3-异丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

1-乙基-3-异丙基-5-对甲苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂䓬-8-酮,

4-(1-乙基-3-异丙基-8-氧-1,6,7,8-四氢吡唑并[4,3-e][1,4]二氮

杂蒈-5-基)苄腈,

5-(2,4-二甲氧基苯基)-1-乙基-3-异丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂蒈-8-酮,

5-叔丁基-3-异丙基-1-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂蒈-8-酮,

3-异丙基-1-丙基-5-对甲苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂蒈-8-酮

4-(3-异丙基-8-氧-1-丙基-1,6,7,8-四氢吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂蒈-5-基)苄腈,

3-叔丁基-1-乙基-5-对甲苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂蒈-8-酮

4-(3-叔丁基-1-乙基-8-氧-1,6,7,8-四氢吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂蒈-5-基)苄腈,

1-乙基-3-甲基-5-苯基-1,6-二氢吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂蒈-8-基腈氨,

1-乙基-3-异丙基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂蒈-8-亚基腈氨,

(±)3-仲丁基-1-乙基-5-苯基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂蒈-8-酮,

(±)3-仲丁基-1-乙基-5-吡啶-4-基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂蒈-8-酮,

(±)3-仲丁基-1-丙基-5-吡啶-4-基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂蒈-8-酮,

3-环己基-1-乙基-5-吡啶-4-基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂蒈-8-酮,

3-环己基-1-丙基-5-吡啶-4-基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-e][1,4]二氮杂蒈-8-酮。

参考文献

Chen.Y.L., Le Vraux,V., Giroud,Y.P. 和 Chauvelot Moachon L.(1994)。在急性反应中非肽类药物的抗肿瘤坏死因子性质，Eur.J. Pharmacol.,271(2-3),319-27.

Prabhakar,U., Lipshutz,D., O' Leary Barthus, J., Slivjak, J., Smith III E.F.,Lee,J.C.和 Esser K.M.(1994)。由咯利普兰，特定的磷酸二酯酶 IV（PDE IV）抑制因子产生的 LPS-诱导的 TNFa 的 cAMP-依赖性抑制作用的性质，Int. J. Immunopharmacol.,16（10），805－816。

大鼠的嗜酸性粒细胞增多模型

用该实验模型进行的研究是为了评价本发明的化合物对炎症细胞的富集，尤其是大鼠支气管树形结构官腔内嗜酸性粒细胞的富集的抑制作用。嗜酸性粒细胞通过释放进入肺部薄壁组织前炎症介体如白三烯、特定蛋白和酶（ECP、EPO、MBP）以及细胞因子中而在人类哮喘病理生理学中扮演着重要的角色。该类细胞大量补充到气喘病患者的气管中导致了肺部组织的逐渐降解，这种现象可以解释肺部的反应过度、在治疗中出现的慢性发展和加重现象。本模型使用 Brown Norway 大鼠，该大鼠的特殊特征是与过敏症的病人类似，由于抗原引起的敏化作用而产生高水平的免疫球蛋白 E（IgE）。所使用的方案包括为期十四天的用卵清蛋白的两种敏化作用，随后 7 天后用卵清蛋白气溶胶激发。在抗原激发 48 小时后，为了收集肺炎症细胞的浸出液体，在麻醉状态下将动物进行支气管小泡灌洗。然后将这些细胞进行计数并根据其形态学依据进行分类。在用抗原激发前 1 小时，将本发明的产品口服给药。在本模型中进行试验的本发明的多数化合物都表现出极好的活性。

参考文献

Corrigan 等，（1992）Immunology today 13:501-507

Elwood 等，（1995）Inflamm Res 44:83-86

小鼠的中性白细胞增多模型

使用本实验方案进行的研究的目的是评价本发明化合物对小鼠肺支气管树形结构前炎症细胞（早期）富集的调节作用。细菌感染（细菌脂多糖或LPS）模拟刺激可以引起该种细胞的富集。这种初发炎症阶段是许多原因共同造成的，其中的主要原因是刺激因子（TNFα[i]）和趋化因子(IL-8[ii])的合成和释放、气管支气管微循环的血管渗透性的增加、伴随着血浆蛋白渗入到非组织的多形核白细胞中性白细胞[iii]的渗出。

在慢性阻塞性肺疾病（或COPD）中可以发现该病理学过程，在该疾病中，与巨嗜细胞相关的嗜中性粒细胞在增加嗜中性粒细胞增多中扮演着重要的角色，并且在肺组织的损坏（肺功能下降）、气管支气管粘液分泌过多（气管阻塞）、组织炎症（炎症因子和自由基的释放）以及肺平滑肌纤维的基本紧张性增加（慢性呼吸基因）（chronic respiratory gene）中也起着重要的作用。在本模型中进行试验的本发明的化合物都表现出了极好的活性。

参考文献

[i] SUTER P.M.,SUTER S.,GIRARDIN E.,ROUX-LOMBARD P.,GRAU G.E.和DAYER J.-M.，1992。在外伤、休克和败血症后患有成人呼吸抑制综合症的病人体内的肿瘤坏死因子和其抑制剂(白介素-1、干扰素和胰肽酶E)的高支气管泡水平，*Am. Rev. Respir. Dis.*145:1016-1022。

[ii] MARTIN T.R.和GOODMAN R.B.，1999。在急性呼吸窘迫综合症的病理学中趋化因子的作用。由C.A. Hébert,Hymana Press Inc.,Totowa,NJ编辑的“生物学和临床研究”中的第6章的“疾病中的趋化因子”。

[iii] REPINE J.E.和BEELER C.J.，1991。嗜中性粒细胞和成人呼吸窘迫综合症：两种相互联系的观点。*Am. Rev. Respir Dis.*，144：251-252。

由大肠杆菌诱发的大鼠空肠炎症和脓毒性休克

由大肠杆菌获得的脂多糖（LPS）被口服给药给禁食的雄性 Wister 大鼠，两小时后诱发空肠炎症。

在本实验中使用的雄性 Wister 大鼠（200－280 g），禁食（18 h），得自 StéJanvier，Le-genest-St Isle、Mayenne，France。

将被试验的化合物混悬在赋形剂（1％的甲基纤维素（95％ v/v）＋聚乙二醇 400（5％ v/v））。在给予诱导剂（LPS）前 1 小时，将其用不锈钢探针给大鼠口服给药（5 ml/kg）。动物用下列方式进行分组:

-阴性对照组: p.o. 赋形剂＋血清 i.v. 生理盐水
-阳性对照组: p.o. 赋形剂＋LPS
-试验组: p.o. 化合物＋LPS

在稍微进行固定的情况下，将由大肠杆菌分泌的内毒素，脂多糖(LPS)给保持清醒状态的大鼠以 40 mg/kg（5 ml/kg）的剂量静脉注射（尾静脉注射）给药。

两小时后，将动物处死，将其腹部打开，取出 10 cm 的一段空肠（在幽门后 30th 到 40th 处），对其进行冲洗后将其称重。

对其用肉眼进行宏观评估（0＝无，1＝轻微，2＝中等，3＝严重）。

在进行称重后，将该肠段固定到一个扁平的表面，用影像分析仪对 hyperhemiated 表面百分比进行测定。

在分析后立即将该组织沉积在 10 ml Drabkin 试剂中，测定该组织的血红蛋白含量（24 小时后比色测定）。在本模型中进行试验的多数本发

明化合物表现出极好的活性。

脂多糖（LPS）：Sigma，参考 L-3880,法国。

聚乙二醇：M.W. 400，Sigma，参考 P-3265

空肠球蛋白含量：Sigma kit，总球蛋白，参考 525-A。

主要参考文献：

Cradelus Ignasi 等，European Journal of Pharmacology 299（1996）；153－259