

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D401/12

C07D213/803 C07D231/38

//(C07D401/12,213:82,

231:38)



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200410038409.9

[43] 公开日 2005年2月2日

[11] 公开号 CN 1572792A

[22] 申请日 2000.10.11

[21] 申请号 200410038409.9

分案原申请号 00815195.4

[30] 优先权

[32] 1999.10.11 [33] GB [31] 9924063.2

[32] 2000.7.28 [33] GB [31] 0018656.9

[71] 申请人 辉瑞大药厂

地址 美国纽约州

[72] 发明人 M·E·邦纳吉 K·M·戴弗里斯

L·J·哈里斯 P·C·莱维特

J·P·玛希亚斯 J·T·纳格里

S·D·A·斯特里特

A·S·伍德

[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

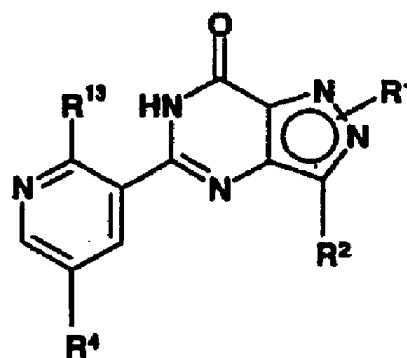
代理人 李华英

权利要求书8页 说明书188页 附图3页

[54] 发明名称 吡唑并[4,3-d]嘧啶衍生物

[57] 摘要

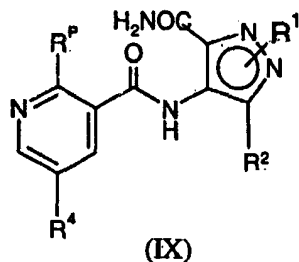
本发明涉及其中 R¹, R², R⁴ 和 R¹³ 如文中所定义的式(I)的吡唑并[4,3-d]嘧啶化合物的合成中间体及其制备方法。



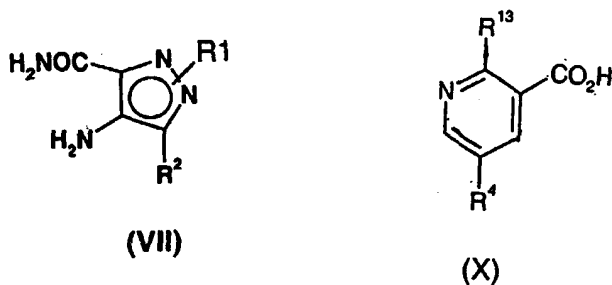
(I)

ISSN 1008-4274

1、通式(IX)化合物的制备方法，



其中 R^p 是下面定义的 R^{13} ，或者 R^p 是离去基团 X，该方法经由通式(VII)化合物与式(X)化合物之间的偶联反应：



其中 R^1 是 C_1 至 C_6 烷基或 C_3 至 C_6 链烯基、 C_3 至 C_6 环烷基或 C_4 至 C_6 环烯基，其中所述烷基可以是支链或直链的，其中

若 R^1 是 C_1 至 C_3 烷基，则所述烷基被下列一个或多个取代基取代；

其中若 R^1 是 C_4 至 C_6 烷基、 C_3 至 C_6 链烯基或 C_3 至 C_6 环烷基，则所述烷基、链烯基或环烷基可选择性地被下列一个或多个取代基取代；

上述二者取代基选自：

羟基；

C_1 至 C_4 烷氧基；

C_3 至 C_6 环烷基；

被一个或多个取代基取代的苯基，取代基选自 C_1 至 C_3 烷基、 C_1 至 C_4 烷氧基、 C_1 至 C_4 卤代烷基、 C_1 至 C_4 卤代烷氧基、卤素、CN、 NO_2 、 NHR^{11} 、 $NHCOR^{12}$ 、 $NHSO_2R^{12}$ 、 SO_2R^{12} 、 SO_2NHR^{11} 、 COR^{11} 或 CO_2R^{11} ，其中所述卤代烷基和卤代烷氧基含有一个或多个卤原子；

NR^7R^8 、 $CONR^7R^8$ 或 NR^7COR^{11} ，其中 R^7 和 R^8 各自独立地选自 H、 C_1 至 C_4 烷基、 C_3 至 C_4 链烯基、 CO_2R^9 或 SO_2R^9 ，其中所述烷基或链

烯基可选择性地被 C_1 至 C_4 卤代烷基或 C_1 至 C_4 卤代烷氧基取代;

Het¹;

Het² 或 Het³;

或者 R^1 是 Het⁴ 或苯基, 其中所述苯基可选择性地被一个或多个取代基取代, 取代基选自 C_1 至 C_4 烷基、 C_3 至 C_4 链烯基、 C_1 至 C_4 烷氧基、卤素、CN、CF₃、OCF₃、NO₂、NHR¹¹、NHCOR¹²、NH₂SO₂R¹²、SO₂R¹²、SO₂NHR¹¹、COR¹¹、CO₂R¹¹;

R^2 是 C_1 至 C_6 烷基、 C_3 至 C_6 链烯基或 $(CH_2)_n(C_3$ 至 C_6 环烷基), 其中 n 是 0、1 或 2;

R^{13} 是 OR³ 或 NR⁵R⁶;

R^3 是可选择性地被一个或两个取代基取代的 C_1 至 C_6 烷基, 取代基选自 C_3 至 C_5 环烷基、羟基、 C_1 至 C_4 烷氧基、苄氧基、NR⁵R⁶、苯基、Het¹、Het²、Het³ 或 Het⁴, 其中 C_1 至 C_6 烷基和 C_1 至 C_4 烷氧基可以可选择性地终止于卤代烷基, 例如 CF₃, 其中 C_3 - C_5 环烷基可以可选择性地被 C_1 - C_4 烷基、羟基或卤素取代;

C_3 至 C_6 环烷基; Het¹、Het²、Het³ 或 Het⁴;

R^4 是哌嗪-1-基磺酰基, 在哌嗪基的 4-位具有取代基 R^{10} , 其中所述哌嗪基可选择性地被一个或两个 C_1 至 C_4 烷基取代, 并且可选择性地是其 4-N-氧化物的形式;

R^5 和 R^6 各自独立地选自 H 和可选择性地被 C_3 至 C_5 环烷基或 C_1 至 C_4 烷氧基取代的 C_1 至 C_4 烷基, 或者与它们所连接的氮原子一起构成氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基或吗啉基;

R^7 和 R^8 各自独立地选自 H、 C_1 至 C_4 烷基、 C_3 至 C_4 链烯基、CO₂R⁹ 或 SO₂R⁹;

R^9 是可选择性地被 C_1 至 C_4 卤代烷基、 C_1 至 C_4 卤代烷氧基或苯基取代的 C_1 至 C_4 烷基, 其中所述苯基可选择性地被一个或多个取代基取代, 取代基选自可选择性地被 C_1 至 C_4 卤代烷基或 C_1 至 C_4 卤代烷氧基取代的 C_1 至 C_4 烷基、 C_1 至 C_4 烷氧基、卤素、CN、NO₂、NHR¹¹、NHCOR¹²、NH₂SO₂R¹²、SO₂R¹²、SO₂NHR¹¹、COR¹¹ 或 CO₂R¹¹;

R^{10} 是 H; 可选择性地被一个或两个取代基取代的 C_1 至 C_4 烷基, 取代基选自羟基、 NR^5R^6 、 $CONR^5R^6$ 、可选择性地被 C_1 至 C_4 烷基或 C_1 至 C_4 烷氧基取代的苯基; C_3 至 C_6 链烯基或 Het^4 ;

R^{11} 是 H、 C_1 至 C_4 烷基、 C_3 至 C_4 链烯基、 $CO(C_1$ 至 C_4 烷基)或 C_1 至 C_4 卤代烷基;

R^{12} 是 C_1 至 C_4 烷基、 C_3 至 C_4 链烯基、 C_1 至 C_4 卤代烷基或 C_1 至 C_4 卤代烷氧基;

Het^1 是 N-连接的 4-、5-或 6-元含氮杂环基, 可选择性地含有另外一个或多个选自 S、N 或 O 的杂原子;

Het^2 是含有 O、S 或 N 杂原子的 C-连接的 5-元杂环基, 可选择性地含有一个或多个选自 N、O 或 S 的杂原子;

Het^3 是含有 O 或 S 杂原子的 C-连接的 6-元杂环基, 可选择性地含有一个或多个选自 O、S 或 N 的杂原子, 或者 Het^3 是含有三个 N 杂原子的 C-连接的 6-元杂环基;

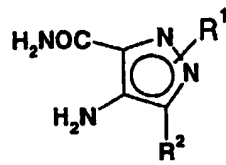
Het^4 是 C-连接的 4-、5-或 6-元杂环基, 含有一个、两个或三个选自 S、O 或 N 的杂原子;

其中任意所述杂环基 Het^1 、 Het^2 、 Het^3 或 Het^4 可以是饱和的、部分不饱和的或芳香性的, 其中任意所述杂环基可以可选择性地被一个或多个取代基取代, 取代基选自 C_1 至 C_4 烷基、 C_3 至 C_4 链烯基、 C_1 至 C_4 烷氧基、卤素、 CF_3 、 CO_2R^{11} 、 COR^{11} 、 SO_2R^{12} 、 NHR^{11} 或 $NHCOR^{12}$, 和/或其中任意所述杂环基是苯并-稠合的;

其条件是(a)若 R^1 是 C_1 至 C_3 烷基, 则 Het^1 不是吗啉基或哌啶基, (b)若 R^1 是被苯基取代的 C_1 至 C_3 烷基, 则所述苯基不被 C_1 至 C_4 烷氧基、卤素、CN、 CF_3 、 OCF_3 或 C_1 至 C_4 烷基取代。

2、根据权利要求 1 的方法, 其中该偶联反应是用常规形成酰胺键的技术进行的。

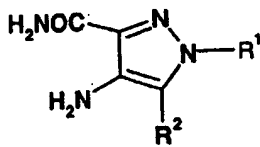
3、通式(VII)化合物:



(VII)

其中 R^1 和 R^2 定义同权利要求 1 中的式(VII)化合物。

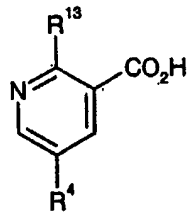
4、通式(VIIB)化合物:



(VIIB)

其中 R^1 是甲氧基乙基, R^2 是乙基。

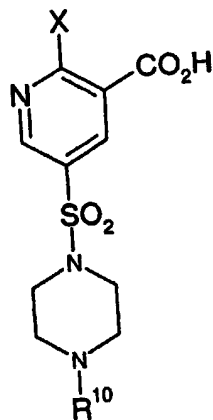
5、通式(X)化合物:



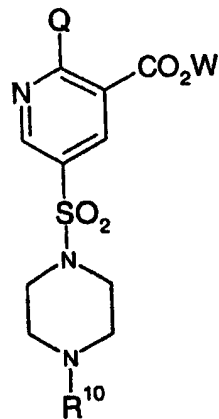
(X)

其中 R^{13} 是 OR^3 , 其中 R^3 是乙基, 其中 R^4 是乙基哌嗪-1-基磺酰基。

6、从式(XIV)化合物制备式(XB)化合物或其盐的方法:



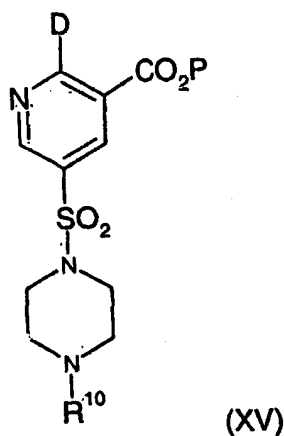
(XB)



(XIV)

- (a) 对于其中 X 是芳基磺酰氧基、C₁-C₄ 烷基磺酰氧基、C₁-C₄ 全氟烷基磺酰氧基、芳氧基、C₁-C₄ 全氟烷酰氧基、C₁-C₄ 烷酰氧基、季铵 C₁-C₄ 烷基磺酰氧基或卤代磺酰氧基的式(XB)化合物，包括在适当的 X 的磺酰化剂、芳基化剂或酰化剂的存在下使其中 Q 和 W 是 OH 的式(XIV)化合物反应；
- (b) 对于其中 X 是 Cl 的式(XB)化合物，包括其中 Q 是 Cl、W 是 P 且 P 是保护基团的式(XIV)化合物与去保护剂的反应；
- (c) 对于其中 X 是重氮离子的式(XB)化合物，包括使其中 Q 是 NH₂、W 是 OH 的式(XIV)化合物与亚硝酸反应；
- (d) 对于其中 X 是(二芳基磺酰基)氨基的式(XB)化合物，包括在适当的 X 的磺酰化剂的存在下使其中 Q = NH₂、W = OH 的式(XIV)化合物反应；
- (e) 对于其中 X 是 OR³、其中 OR³ 是 C₁-C₆ 烷氧基的式(XB)化合物，包括使其中 W 是 P、其中 P 是保护基团且 Q 是 C₁-C₆ 伯或仲烷氧基的式(XIV)化合物与去保护剂反应。

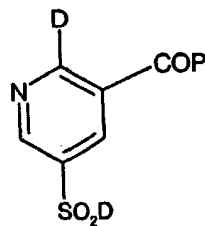
7、从式(XV)化合物制备如权利要求 6 所示式(XIV)化合物的方法：



其中 D 是 Cl 或 Br, P 是保护基团,

- (a) 对于其中 Q 是 OH、W 是 OH 的式(XIV)化合物, 包括使式(XV)化合物与水解剂反应, 并且若 P 未被水解剂脱保护, 则可选择性地与进一步的去保护剂反应;
- (b) 对于其中 Q 是 NH₂、W 是 OH 的式(XIV)化合物, 包括使式(XV)化合物与氯化剂反应生成其中 Q 是 NH₂、W 是 P (保护基团) 的式(XIV)中间体化合物, 再使所述中间体(XIV)与去保护剂反应;
- (c) 对于其中 Q 是为 C₁-C₆ 烷氧基的 OR³、W 是 P 的式(XIV)化合物, 包括在 OR³ 的存在下使式(XV)化合物反应。

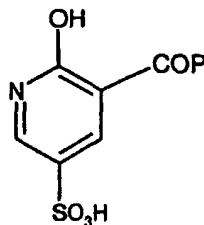
8、根据权利要求 7 的式(XV)化合物的制备方法, 包括在其中 R¹⁰ 如在权利要求 1 中所定义的 N-R¹⁰ 哌嗪-1-基磺酰基的存在下的式(XVI)化合物的反应:



(XVI)

其中 D 和 P 定义同权利要求 7。

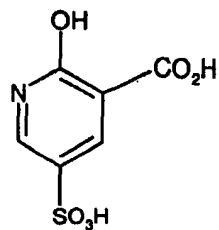
9、根据权利要求 8 的式(XVI)化合物的制备方法, 包括使式(XX)化合物与氯化剂或溴化剂反应:



(XX)

其中 P 定义同权利要求 7。

10、根据权利要求 9 的方法, 用于式(XX)化合物的制备, 包括在将在羧酸上生成保护基团(P)的试剂的存在下, 使式(XVII)化合物反应:

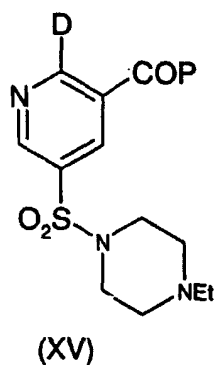
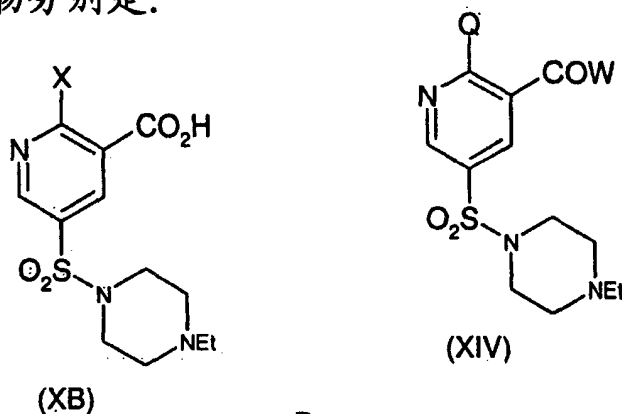


(XVII)

11、根据权利要求 10 的方法，用于式(XVII)化合物的制备，包括在溶剂中，在 SO_3 的存在下，使 2-羟基烟酸或其盐反应。

12、根据权利要求 11 的方法，其中该 SO_3 是在有机溶剂、非质子传递溶剂、无机酸或液体羧酸中的。

13、根据权利要求 6 至 12 任意一项的方法，其中该式(XB)、(XIV)和(XV)化合物分别是：



(XV)

其中 X 是 C_{1-6} 烷氧基，Q 和 W 定义同权利要求 6 和 7，化合物(XB)和(XIV)分别是根据权利要求 6(e)和权利要求 7(c)的方法生成的，化合物(XV)是根据权利要求 8 的方法，使化合物(XVI)与 N-乙基哌嗪或其盐反应而生成的。

14、根据权利要求 13 的方法，其中 X 是 OEt，化合物(XB)是通过

化合物(XIV)与去保护剂的反应而生成的，化合物(XIV)是通过在 OEt 存在下的化合物(XV)的反应而生成的。

15、根据权利要求 13 或 14 的方法，其中化合物(XX)是通过化合物(XVII)或其盐与乙醇反应生成保护基团 OEt 而生成的。

吡唑并[4,3-d]嘧啶衍生物

本申请是2000年10月11日提交的、申请号为00815195.4、发明名称为“吡唑并[4,3-d]嘧啶衍生物”的中国专利申请的分案申请。

本发明涉及一系列吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮，它们抑制环鸟苷3',5'-单磷酸二酯酶(cGMP PDE)。本发明化合物尤其是有力的选择性5型环鸟苷3',5'-单磷酸二酯酶(cGMP PDE5)抑制剂，因此在各种治疗领域中具有实用性。

本发明化合物对哺乳动物性机能障碍的治愈或预防具有重要意义。确切地说，本发明化合物对哺乳动物性功能障碍的治疗具有重要意义，例如雄性勃起功能障碍(MED)、阳痿、雌性性功能障碍(FSD)、阴蒂功能障碍、雌性性欲减退症、雌性性唤起障碍、雌性性疼痛症、雌性性欲高潮功能障碍(FSOD)，以及由脊髓损伤引起的性功能障碍或选择性血清素再摄取抑制剂(SSRI)诱发的性功能障碍，但是显然还可用于治疗其它适用有效的选择性cGMP PDE5抑制剂的医学疾患。这类疾患包括早产、痛经、良性前列腺增生(BPH)、膀胱出口梗阻、尿失禁、稳定、不稳定与变异性(Prinzmetal)绞痛、高血压、肺性高血压、慢性阻塞性肺疾病、冠状动脉疾病、充血性心力衰竭、动脉粥样硬化、血管开放减少的疾患(例如经皮经腔冠状血管成形术(PTCA)后)、外周血管疾病、中风、硝酸盐诱发的耐药性、支气管炎、变应性哮喘、慢性哮喘、变应性鼻炎、眼部疾病与疾患(例如青光眼、眼神经病、黄斑变性、眼内压升高、视网膜或动脉梗阻)和以肠运动性障碍为特征的疾病(例如肠应激综合征(IBS))。

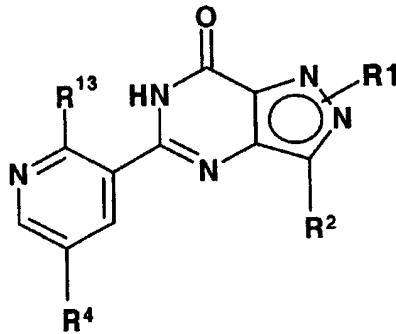
其它适用有效的选择性cGMP PDE5抑制剂并且可用本发明化合物治疗的医学疾患包括先兆子痫、川崎氏综合征、硝酸盐耐药性、多发性硬化、糖尿病性肾病、神经病(包括自主与外周神经病，特别是糖尿病性神经病及其症状，例如胃轻瘫)、外周糖尿病性神经病、阿尔茨海默氏病、急性呼吸衰竭、牛皮癣、皮肤坏死、癌症、转移瘤、斑秃、坚果钳形食管、肛裂、痔疮、低氧性血管收缩以及血压在血液透析期间的稳

定化。

特别优选的疾患包括 MED 和 FSD。

PCT 申请 PCT/IB99/00519 涉及一系列吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮，它们抑制环鸟苷 3',5'-单磷酸磷酸二酯酶(cGMP PDE)。

因而，本发明提供式(I)化合物：



(I)

或其药学上或兽医上可接受的盐、或者其药学上或兽医上可接受的溶剂化物，其中

R^1 是 C_1 至 C_6 烷基或 C_3 至 C_6 链烯基、 C_3 至 C_6 环烷基或 C_4 至 C_6 环烯基，其中所述烷基可以是支链或直链的，其中

若 R^1 是 C_1 至 C_3 烷基，则所述烷基被下列一个或多个取代基取代；

其中若 R^1 是 C_4 至 C_6 烷基、 C_3 至 C_6 链烯基或 C_3 至 C_6 环烷基，则所述烷基、链烯基或环烷基可选择性地被下列一个或多个取代基取代；

上述二者取代基选自：

羟基；

C_1 至 C_4 烷氧基；

C_3 至 C_6 环烷基；

被一个或多个取代基取代的苯基，取代基选自 C_1 至 C_3 烷基、 C_1 至 C_4 烷氧基、 C_1 至 C_4 卤代烷基、 C_1 至 C_4 卤代烷氧基、卤素、CN、 NO_2 、 NHR^{11} 、 $NHCOR^{12}$ 、 $NHSO_2R^{12}$ 、 SO_2R^{12} 、 SO_2NHR^{11} 、 COR^{11} 或 CO_2R^{11} ，其中所述卤代烷基和卤代烷氧基含有一个或多个卤原子；

NR^7R^8 、 $CONR^7R^8$ 或 NR^7COR^{11} ，其中 R^7 和 R^8 各自独立地选自 H、 C_1 至 C_4 烷基、 C_3 至 C_4 链烯基、 CO_2R^9 或 SO_2R^9 ，其中所述烷基或链

烯基可选择性地被 C_1 至 C_4 卤代烷基或 C_1 至 C_4 卤代烷氧基取代;

Het¹;

Het² 或 Het³;

或者 R^1 是 Het⁴ 或苯基, 其中所述苯基可选择性地被一个或多个取代基取代, 取代基选自 C_1 至 C_4 烷基、 C_3 至 C_4 链烯基、 C_1 至 C_4 烷氧基、卤素、CN、CF₃、OCF₃、NO₂、NHR¹¹、NHCOR¹²、NH₂SO₂R¹²、SO₂R¹²、SO₂NHR¹¹、COR¹¹、CO₂R¹¹;

R^2 是 C_1 至 C_4 烷基、 C_3 至 C_6 链烯基或 $(CH_2)_n$ (C_3 至 C_6 环烷基), 其中 n 是 0、1 或 2;

R^{13} 是 OR³ 或 NR⁵R⁶;

R^3 是可选择性地被一个或两个取代基取代的 C_1 至 C_6 烷基, 取代基选自 C_3 至 C_5 环烷基、羟基、 C_1 至 C_4 烷氧基、苄氧基、NR⁵R⁶、苯基、Het¹、Het²、Het³ 或 Het⁴, 其中 C_1 至 C_6 烷基和 C_1 至 C_4 烷氧基可以可选择性地终止于卤代烷基, 例如 CF₃, 其中 C_3 - C_5 环烷基可以可选择性地被 C_1 - C_4 烷基、羟基或卤素取代;

C_3 至 C_6 环烷基; Het¹、Het²、Het³ 或 Het⁴;

R^4 是哌嗪-1-基磺酰基, 在哌嗪基的 4-位具有取代基 R^{10} , 其中所述哌嗪基可选择性地被一个或两个 C_1 至 C_4 烷基取代, 并且可选择性地是其 4-N-氧化物的形式;

R^5 和 R^6 各自独立地选自 H 和可选择性地被 C_3 至 C_5 环烷基或 C_1 至 C_4 烷氧基取代的 C_1 至 C_4 烷基, 或者与它们所连接的氮原子一起构成氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基或吗啉基;

R^7 和 R^8 各自独立地选自 H、 C_1 至 C_4 烷基、 C_3 至 C_4 链烯基、CO₂R⁹ 或 SO₂R⁹;

R^9 是可选择性地被 C_1 至 C_4 卤代烷基、 C_1 至 C_4 卤代烷氧基或苯基取代的 C_1 至 C_4 烷基, 其中所述苯基可选择性地被一个或多个取代基取代, 取代基选自可选择性地被 C_1 至 C_4 卤代烷基或 C_1 至 C_4 卤代烷氧基取代的 C_1 至 C_4 烷基、 C_1 至 C_4 烷氧基、卤素、CN、NO₂、NHR¹¹、NHCOR¹²、NH₂SO₂R¹²、SO₂R¹²、SO₂NHR¹¹、COR¹¹ 或 CO₂R¹¹;

R^{10} 是 H; 可选择性地被一个或两个取代基取代的 C_1 至 C_4 烷基, 取代基选自羟基、 NR^5R^6 、 $CONR^5R^6$ 、可选择性地被 C_1 至 C_4 烷基或 C_1 至 C_4 烷氧基取代的苯基; C_3 至 C_6 链烯基或 Het^4 ;

R^{11} 是 H、 C_1 至 C_4 烷基、 C_3 至 C_4 链烯基、 $CO(C_1$ 至 C_4 烷基)或 C_1 至 C_4 卤代烷基;

R^{12} 是 C_1 至 C_4 烷基、 C_3 至 C_4 链烯基、 C_1 至 C_4 卤代烷基或 C_1 至 C_4 卤代烷氧基;

Het^1 是 N-连接的 4-、5-或 6-元含氮杂环基, 可选择性地含有另外一个或多个选自 S、N 或 O 的杂原子;

Het^2 是含有 O、S 或 N 杂原子的 C-连接的 5-元杂环基, 可选择性地含有一个或多个选自 N、O 或 S 的杂原子;

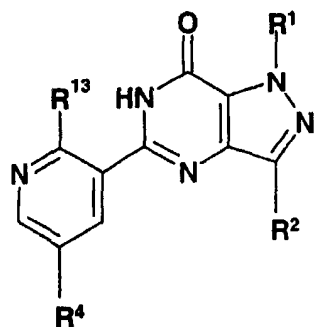
Het^3 是含有 O 或 S 杂原子的 C-连接的 6-元杂环基, 可选择性地含有一个或多个选自 O、S 或 N 的杂原子, 或者 Het^3 是含有三个 N 杂原子的 C-连接的 6-元杂环基;

Het^4 是 C-连接的 4-、5-或 6-元杂环基, 含有一个、两个或三个选自 S、O 或 N 的杂原子;

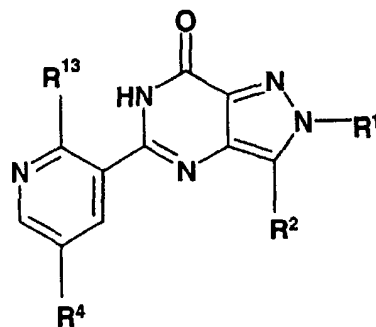
其中任意所述杂环基 Het^1 、 Het^2 、 Het^3 或 Het^4 可以是饱和的、部分不饱和的或芳香性的, 其中任意所述杂环基可以可选择性地被一个或多个取代基取代, 取代基选自 C_1 至 C_4 烷基、 C_3 至 C_4 链烯基、 C_1 至 C_4 烷氧基、卤素、 CF_3 、 CO_2R^{11} 、 COR^{11} 、 SO_2R^{12} 、 NHR^{11} 或 $NHCOR^{12}$, 和/或其中任意所述杂环基是苯并-稠合的;

其条件是(a)若 R^1 是 C_1 至 C_3 烷基, 则 Het^1 不是吗啉基或吡啶基, (b)若 R^1 是被苯基取代的 C_1 至 C_3 烷基, 则所述苯基不被 C_1 至 C_4 烷氧基、卤素、CN、 CF_3 、 OCF_3 或 C_1 至 C_4 烷基取代。

正如将为化学家所承认的, 通式(I)可以由区域异构的通式(IA)和(IB)所代表。因而, 本发明提供式(IA)和(IB)化合物:



(IA)



(IB)

其中 R^1 、 R^2 、 R^4 和 R^{13} 是如上文所定义的。

上述定义中，除非相反指示，具有三个或更多碳原子的烷基、烷氧基和链烯基以及具有四个或更多碳原子的烷酰基可以是直链或支链的。例如， C_4 烷基取代基可以是正-丁基（n-丁基）、异-丁基（i-丁基）、仲-丁基（sec-丁基）或叔-丁基（t-丁基）的形式。术语卤原子包括 Cl、Br、F 和 I。卤代烷基和卤代烷氧基分别优选为 $-CF_3$ 和 $-OCF_3$ 。此处所定义的术语芳香性表示完全不饱和的系统。

式(I)化合物含有一个或多个不对称碳原子，因此存在两种或更多立体异构型。若式(I)化合物含有链烯基或亚烯基，则还可以存在顺式(E)和反式(Z)异构现象。本发明包括式(I)化合物的个别立体异构体，酌情包括其个别互变异构型，及其混合物。利用常规工艺可以实现非对映异构体或顺式与反式异构体的分离，例如式(I)化合物或其适合的盐或衍生物的立体异构混合物的分步结晶、色谱或 H.P.L.C.。式(I)化合物的个别对映异构体还可以这样制备，从对应的旋光纯中间体制备，或者利用适合的手性载体拆分对应的外消旋物，例如通过 H.P.L.C.，或者分步结晶由对应的外消旋物与适合的旋光活性酸或碱（视情况而定）的反应所生成的非对映异构盐。

全部立体异构体都包括在发明的范围内。

式(IA)和(IB)化合物还可以存在互变异构型，本发明包括它们的混合物和单个的互变异构体。

本发明还包括式(I)、(IA)和(IB)化合物的放射性标记衍生物, 它们适合于生物学研究。

含有碱性中心的、本发明化合物药学上或兽医上可接受的盐例如是与无机酸、羧酸或有机磺酸所生成的无毒酸加成盐, 无机酸例如氢氯酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸和磷酸。实例包括 HCl、HBr、HI、硫酸盐或硫酸氢盐、硝酸盐、磷酸盐或磷酸氢盐、乙酸盐、苯甲酸盐、琥珀酸盐、糖二酸盐、富马酸盐、马来酸盐、乳酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、葡萄糖酸盐、camsylate、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对-甲苯磺酸盐和扑酸盐。本发明化合物还能与碱提供药学上或兽医上可接受的金属盐, 确切地是无毒的碱金属与碱土金属盐。实例包括钠盐、钾盐、铝盐、钙盐、镁盐、锌盐和二乙醇胺盐。关于适合的药物盐参见 Berge 等 J. Pharm, Sci. (药物科学杂志), 66, 1-19, 1977。

本发明化合物药学上可接受的溶剂化物包括其水合物。

在本发明化合物和各种盐的范围内还包括其多晶型。

优选的一组式(I)、(IA)和(IB)化合物中, R^1 是 C_1 至 C_6 烷基或 C_3 至 C_6 链烯基, 其中所述烷基或链烯基可以是支链或直链的, 或者 R^1 是 C_3 至 C_6 环烷基或 C_4 至 C_6 环烯基,

其中若 R^1 是 C_1 至 C_3 烷基, 则所述烷基被下列一个或多个取代基取代;

其中若 R^1 是 C_4 至 C_6 烷基、 C_3 至 C_6 链烯基、 C_3 至 C_6 环烷基或 C_4 至 C_6 环烯基, 则所述烷基、链烯基、环烷基或环烯基可选择性地被下列一个或多个取代基取代;

上述二者取代基选自:

羟基;

C_1 至 C_4 烷氧基;

C_3 至 C_4 环烷基;

被一个或多个取代基取代的苯基, 取代基选自 C_1 至 C_3 烷基、 C_1 至 C_4 烷氧基、 C_1 至 C_4 卤代烷基、 C_1 至 C_4 卤代烷氧基、卤素、CN、 NO_2 、 NHR^{11} 、 $NHCOR^{12}$ 、 $NHSO_2R^{12}$ 、 SO_2R^{12} 、 SO_2NHR^{11} 、 COR^{11} 或 CO_2R^{11} , 其中所述卤代烷基和卤代烷氧基含有一个或多个卤原子;

NR^7R^8 、 CONR^7R^8 或 $\text{NR}^7\text{COR}^{11}$;

Het^1 基团, 它是 N-连接的 4-元含 N 杂环基;

Het^2 基团, 它是含有 O、S 或 N 杂原子的 C-连接的 5-元杂环基, 可选择性地含有一个或多个选自 N、O 或 S 的杂原子;

Het^3 基团, 它是含有 O 或 S 杂原子的 C-连接的 6-元杂环基, 可选择性地含有一个或多个选自 O、S 或 N 的杂原子, 或 Het^3 基团, 它是含有三个 N 杂原子的 C-连接的 6-元杂环基;

其中 R^7 、 R^8 、 R^{11} 和 R^{12} 是如前文所定义的;

或者 R^1 是 Het^4 基团, 它是 C-连接的 4-或 5-元杂环基, 含有一个选自 S、O 或 N 的杂原子; Het^4 基团, 它是 C-连接的 6-元杂环基, 含有一个、两个或三个选自 S 或 O 的杂原子; Het^4 基团, 它是 C-连接的 6-元杂环基, 含有三个氮杂原子; 它是 C-连接的 6-元杂环基, 含有一个或两个氮杂原子, 它是被一个或多个取代基取代的, 取代基选自 C_1 至 C_4 烷基、 C_1 至 C_4 烷氧基、 CO_2R^{11} 、 SO_2R^{12} 、 COR^{11} 、 NHR^{11} 或 NHCOR^{12} , 并且可选择性地包括另外选自 S、O 或 N 的杂原子;

其中任意所述杂环基 Het^1 、 Het^2 、 Het^3 或 Het^4 酌情是饱和的、部分不饱和的或芳香性的, 其中任意所述杂环基可选择性地被一个或多个取代基取代, 取代基选自 C_1 至 C_4 烷基、 C_3 至 C_4 链烯基、 C_1 至 C_4 烷氧基、卤素、 CO_2R^{11} 、 SO_2R^{12} 、 COR^{11} 或 NHR^{11} , 其中 R^{11} 是如前文所定义的, 和/或其中任意所述杂环基是苯并-稠合的;

或者 R^1 是被一个或多个取代基取代的苯基, 取代基选自 CF_3 、 OCF_3 、 SO_2R^{12} 或 CO_2R^{12} , 其中 R^{12} 是 C_1 至 C_4 烷基, 它可选择性地被苯基、 C_1 至 C_4 卤代烷基或 C_1 至 C_4 卤代烷氧基取代, 其中所述卤代烷基和卤代烷氧基含有一个或多个卤原子;

R^2 是 C_1 至 C_6 烷基;

R^{13} 是 OR^3 ;

R^3 是可选择性地被一个或两个取代基取代的 C_1 至 C_6 烷基, 取代基选自 C_3 至 C_5 环烷基、羟基、 C_1 至 C_4 烷氧基、苄氧基、 NR^5R^6 、苯基、咪唑基、四氢咪唑基或吡啶基, 其中所述 C_1 至 C_6 烷基和 C_1 至 C_4 烷氧基

可以可选择性地终止于卤代烷基, 例如 CF_3 ; 或者 R^3 是 C_3 至 C_6 环烷基、1-(C_1 至 C_4 烷基)哌啶基、四氢呋喃基或四氢吡喃基;

R^4 是哌嗪-1-基磺酰基, 在哌嗪基的 4-位具有取代基 R^{10} , 其中所述哌嗪基可选择性地被一个或两个 C_1 至 C_4 烷基取代, 并且可选择性地是其 4-N-氧化物的形式;

R^5 和 R^6 各自独立地选自 H 和可选择性地被 C_3 至 C_5 环烷基或 C_1 至 C_4 烷氧基取代的 C_1 至 C_4 烷基, 或者与它们所连接的氮原子一起构成氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基或吗啉基;

R^{10} 是 H; 可选择性地被一个或两个取代基取代的 C_1 至 C_4 烷基, 取代基选自羟基、 NR^5R^6 、 CONR^5R^6 、可选择性地被 C_1 至 C_4 烷基或 C_1 至 C_4 烷氧基取代的苯基; C_3 至 C_6 链烯基或 Het^4 ;

其条件是若 R^1 是被苯基取代的 C_1 至 C_3 烷基, 则所述苯基不被 C_1 至 C_4 烷氧基、CN、卤素、 CF_3 、 OCF_3 或 C_1 至 C_4 烷基取代。

进一步优选的一组式(I)、(IA)和(IB)化合物中, R^1 是 C_1 至 C_6 烷基, 其中所述烷基可以是支链或直链的, 或者 R^1 是 C_3 至 C_6 环烷基, 其中若 R^1 是 C_1 至 C_3 烷基, 则所述烷基被下列一个或多个取代基取代; 其中若 R^1 是 C_4 至 C_6 烷基或 C_3 至 C_6 环烷基, 则所述烷基或环烷基可选择性地被下列一个或多个取代基取代;

上述二者取代基选自:

羟基;

C_1 至 C_2 烷氧基;

C_3 至 C_5 环烷基;

NR^7R^8 、 $\text{NR}^7\text{COR}^{11}$ 或 COR^{11} , 其中 R^7 和 R^8 各自独立地选自 H、 C_1 至 C_4 烷基或 CO_2R^9 , 其中 R^9 和 R^{11} 是如前文所定义的;

Het^1 基团, 它是 N-连接的 4-元含 N 杂环基;

Het^3 基团, 它是含有 O 或 S 杂原子的 C-连接的 6-元杂环基, 可选择性地含有一个或多个选自 O、S 或 N 的杂原子, 或 Het^3 基团, 它是含有三个 N 杂原子的 C-连接的 6-元杂环基;

或者 R^1 是 Het^4 基团, 它是 C-连接的 4-或 5-元杂环基, 含有一个选自 S、

O 或 N 的杂原子, 或者 R^1 是 Het^4 基团, 它是 C-连接的 6-元杂环基, 含有一个、两个或三个选自 S 或 O 的杂原子;

其中任意所述杂环基 Het^1 、 Het^2 、 Het^3 或 Het^4 可以是饱和的、部分不饱和的或芳香性的, 并且可选择性地被一个或多个取代基取代, 取代基选自 C_1 至 C_4 烷基、 C_1 至 C_4 烷氧基、 $-CO_2R^{11}$ 、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-COR^{11}$ 或 NHR^{11} , 其中 R^{11} 和 R^{12} 是如前文所定义的, 和/或其中任意所述杂环基是苯并-稠合的;

或者 R^1 是被一个或多个取代基取代的苯基, 取代基选自 CF_3 、 $-OCF_3$ 、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-COR^{11}$ 、 $-CO_2R^{11}$, 其中 R^{11} 和 R^{12} 是如前文所定义的;

R^2 是 C_1 至 C_6 烷基;

R^{13} 是 OR^3 ;

R^3 是甲基、乙基、正-丙基、异-丙基、正-丁基、仲-丁基、异-丁基或叔-丁基, 这些烷基可选择性地被一个或两个取代基取代, 取代基选自环丙基、环丁基、羟基、甲氧基、乙氧基、苄氧基、苯基、苄基、咪喃-3-基、四氢咪喃-2-基甲基、四氢咪喃-3-基甲基、吡啶-2-基、吡啶-3-基或 NR^5R^6 , 其中 R^5 和 R^6 各自独立地选自 H 和 C_1 至 C_2 烷基;

R^4 是哌嗪-1-基磺酰基, 在哌嗪基的 4-位具有取代基 R^{10} , 其中所述哌嗪基可选择性地被一个或两个 C_1 至 C_4 烷基取代, 并且可选择性地是其 4-N-氧化物的形式;

R^{10} 是 H; 可选择性地被一个或两个取代基取代的 C_1 至 C_3 烷基, 取代基选自羟基、 NR^5R^6 、 $CONR^5R^6$, 其中 R^5 和 R^6 各自独立地选自 H、 C_1 至 C_4 烷基和 C_3 链烯基。

优选的本发明化合物包括:

5-[2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-2-[2-甲氧基乙基]-3-正-丙基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]噻啶-7-酮,

5-[2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-3-乙基-2-[2-甲氧基乙基]-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]噻啶-7-酮,

5-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-2-[2-甲氧基乙基]-3-正-丙基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]噻啶-7-酮,

- 2-(仲-丁基)-5-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-3-乙基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮,
- 2-(异-丁基)-5-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-3-乙基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮,
- 2-(环丙基甲基)-5-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-3-乙基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮,
- 2-(环丁基甲基)-5-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-3-乙基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮,
- 5-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-3-乙基-2-[2-甲氧基乙基]-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮,
- 5-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-3-乙基-2-[2-甲氧基-1-甲基乙基]-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮,
- 5-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-3-乙基-2-[2-(甲氨基)乙基]-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮,
- 2-(2-二甲氨基乙基)-5-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-3-乙基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮,
- 5-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-3-乙基-2-(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮,
- 5-[2-正-丁氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-2-二甲氨基乙基-3-乙基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮,
- 5-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-3-乙基-2-(1-乙基氮杂环丁烷-3-基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮,
- 2-{2-[乙酰基(甲基)氨基]乙基}-5-[5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)-2-正-丙氧基吡啶-3-基]-3-乙基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮,
- 2-(1-乙酰基氮杂环丁烷-3-基)-5-[2-正-丁氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-3-乙基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮,
- 5-[2-异-丁氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-2-(2-甲氧基乙基)-3-正-丙基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮,
- 5-[2-正-丁氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-3-乙基-2-(2-甲氧

基乙基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮,
3-乙基-5-[5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)-2-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-3-基]-2-(2-甲氧基乙基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮,
5-[2-正-丁氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-3-乙基-2-(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮,
5-[2-正-丁氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-3-乙基-2-(1-乙基氮杂环丁烷-3-基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮,
5-[2-苄氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-3-乙基-2-(1-乙基氮杂环丁烷-3-基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮,
5-[2-异-丁氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-3-乙基-2-(2-甲氧基乙基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮,
3-乙基-5-[5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)-2-正-丙氧基吡啶-3-基]-2-(2-甲氧基乙基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮,
5-[2-正-丁氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-3-乙基-2-(2-甲氧基乙基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮,
3-乙基-5-[5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)-2-异-丙氧基吡啶-3-基]-2-(2-甲氧基乙基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮,
5-[(S)-2-仲-丁氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-3-乙基-2-(2-甲氧基乙基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮,
5-[(R)-2-仲-丁氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-3-乙基-2-(2-甲氧基乙基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮,
3-乙基-5-[5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)-2-((吡啶-2-基)甲基)吡啶-3-基]-2-(2-甲氧基乙基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮,
2-仲-丁基-3-乙基-5-[5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)-2-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-3-基]-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮,
2-环丁基甲基-3-乙基-5-[5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)-2-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-3-基]-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮,
3-乙基-5-[5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)-2-(S)-(2-甲氧基-1-甲基乙氧基)吡啶-3-基]-2-(2-甲氧基乙基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮,

3-乙基-5-[5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)-2-(R)-(2-甲氧基-1-甲基乙氧基)吡啶-3-基]-2-(2-甲氧基乙基)-2,6-二氢-7H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-酮,

5-[5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)-2-(S)-(2-甲氧基-1-甲基乙氧基)吡啶-3-基]-2-(2-甲氧基乙基)-3-正-丙基-2,6-二氢-7H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-酮,

5-[5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)-2-(R)-(2-甲氧基-1-甲基乙氧基)吡啶-3-基]-2-(2-甲氧基乙基)-3-正-丙基-2,6-二氢-7H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-酮,

5-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-3-乙基-2-(2-羟基乙基)-2,6-二氢-7H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-酮,

2-(2-二甲氨基乙基)-5-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-3-乙基-2,6-二氢-7H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-酮,

2-异-丁基-3-乙基-5-[2-(2-甲氧基乙氧基)-5-(4-甲基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-2,6-二氢-7H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-酮,

2-异-丁基-3-乙基-5-[5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)-2-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-3-基]-2,6-二氢-7H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-酮,

2-环丁基甲基-3-乙基-5-[2-(2-甲氧基乙氧基)-5-(4-甲基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-2,6-二氢-7H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-酮,

5-[2-正-丁氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-2-[2-(二甲氨基)-2-氧代乙基]-3-乙基-2,6-二氢-7H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-酮,

5-[2-正-丁氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-3-乙基-2-[2-[甲基(甲磺酰基)氨基]乙基]-2,6-二氢-7H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-酮,

2-环丁基丙基甲基-3-乙基-5-[2-(2-甲氧基乙氧基)-5-(4-甲基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-2,6-二氢-7H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-酮,

2-正-丁基-3-乙基-5-[2-(2-甲氧基乙氧基)-5-(4-甲基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-2,6-二氢-7H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-酮,

5-[2-正-丁氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-3-乙基-2-(2-甲氧基乙基)-2,6-二氢-7H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-酮,

2-(2-乙氧基乙基)-3-乙基-5-[5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)-2-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-3-基]-2,6-二氢-7H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-酮,

5-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-3-乙基-2-(3-甲氧基

丙基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮,
5-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-3-乙基-2-(S)-(2-甲氧基丙基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮,
5-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-3-乙基-2-(R)-(2-甲氧基丙基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮,
2-(S)-仲-丁基-3-乙基-5-[5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)-2-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-3-基]-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮,
5-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-3-乙基-1-(2-甲氧基乙基)-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮,
2-(R)-仲-丁基-3-乙基-5-[5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)-2-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-3-基]-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮,
2-环丁基-5-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-3-乙基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮,
2-环戊基-5-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-3-乙基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮,
2-环戊基甲基-5-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-3-乙基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮,
2-环己基-5-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-3-乙基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮,
5-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-2-(2-乙氧基乙基)-3-乙基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮,
5-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-3-乙基-2-[(1S)-1-甲基-2-甲氧基乙基]-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮,
5-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-3-乙基-2-[(1R)-1-甲基-2-甲氧基乙基]-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮,
5-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-3-乙基-2-(3-甲氧基-正-丙基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮,
2-环丁基-3-乙基-5-[5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)-2-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-3-基]-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮,

5-[2-正-丁氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-3-乙基-2-(2-甲氧基乙基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶酮,
 3-乙基-5-[2-(2-甲氧基乙氧基)-5-(4-甲基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-2-[(1S)-1-甲基丙基]-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶酮,
 3-乙基-5-[2-(2-甲氧基乙氧基)-5-(4-甲基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-2-[(1R)-1-甲基丙基]-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶酮,
 2-正-丁基-3-乙基-5-[2-(2-甲氧基乙氧基)-5-(4-甲基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶酮,
 2-环丙基甲基-3-乙基-5-[2-(2-甲氧基乙氧基)-5-(4-甲基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶酮,
 2-环丁基甲基-3-乙基-5-[5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)-2-(四氢-2-咪喃基甲氧基)吡啶-3-基]-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶酮,
 3-乙基-5-[5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)-2-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-3-基]-2-(2-甲氧基乙氧基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶酮,
 5-[2-乙氧基-5-(4-异-丙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-3-乙基-2-(2-甲氧基乙基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶酮, 和
 5-[2-乙氧基-5-(4-正-丙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-3-乙基-2-(2-甲氧基乙基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶酮.

更进一步优选的一组式(I)、(IA)或(IB)化合物中,

R^1 是 $-(CH_2)_n(C_3-C_6)$ 环烷基, 其中 n 是 0、1、2 或 3; 或者

R^1 是被一个或多个 C_1 至 C_4 烷氧基取代的甲基、乙基、异-丙基或正-丙基, 其中所述烷氧基取代基可以直接连接于乙基、异-丙基或正-丙基内除直接与吡唑环连接的 C-原子以外的任意 C-原子;

或者 R^1 是选自异-、正-、仲-或叔-丁基的 C_4 烷基, 可选择性地被一个或多个取代基取代, 取代基选自 C_1 至 C_4 烷氧基或 C_3 至 C_4 环烷基;

R^2 是 C_1 至 C_4 烷基;

R^{13} 是 OR^3 , 其中 R^3 是可选择性地被一个或两个 C_1 至 C_4 烷氧基取代的 C_1 至 C_4 烷基, 其中所述 C_1 至 C_4 烷基和 C_1 至 C_4 烷氧基可以可选择性地终止于卤代烷基, 例如 CF_3 ;

R^4 是哌嗪-1-基磺酰基, 在哌嗪基的 4-位具有单一的取代基 R^{10} , 并且可选择性地是其 4-N-氧化物的形式;

R^{10} 是甲基、乙基、正-丙基或异-丙基。

特别优选的一组式(I)、(IA)或(IB)化合物中,

R^1 是 $-(CH_2)_n(C_3-C_4)$ 环烷基, 其中 n 是 1 或 2; 或者

R^1 是 $-(CH_2)_n(C_3-C_6)$ 环烷基, 其中 n 是 0; 或者

R^1 是-环戊基甲基; 或者

R^1 是被甲氧基、乙氧基、正-丙氧基或异-丙氧基取代的甲基、乙基、异-丙基或正-丙基, 其中所述烷氧基取代基可以直接连接于乙基、异-丙基或正-丙基内除直接与吡啶环连接的 C-原子以外的任意 C-原子; 或者

R^1 是异-、正-、仲-或叔-丁基;

R^2 是 C_2 至 C_4 烷基;

R^{13} 是 OR^3 , 其中 R^3 烷基是可选择性地被一个或两个甲氧基、乙氧基、正-丙氧基或异-丙氧基取代的甲基、乙基、正-丙基、异-丙基、异-丁基、正-丁基、仲-丁基或叔-丁基;

R^4 是 4-甲基-、4-乙基-、4-正-丙基-或 4-异-丙基-哌嗪-1-基磺酰基。

本发明在非常优选的实施方式中提供了式(II)化合物, 其中

R^1 是 $-(CH_2)_n(C_3-C_4)$ 环烷基, 其中 n 是 1 或 2; 或者

R^1 是 $-(CH_2)_n(C_3-C_5)$ 环烷基, 其中 n 是 0; 或者

R^1 是-环戊基甲基; 或者

R^1 是被甲氧基、乙氧基、正-丙氧基或异-丙氧基取代的甲基、乙基、异-丙基或正-丙基, 其中所述烷氧基取代基可以直接连接于乙基、异-丙基或正-丙基内除直接与吡啶环连接的 C-原子以外的任意 C-原子; 或者

R^1 是异-、正-、仲-或叔-丁基;

R^2 是 C_2 至 C_4 烷基;

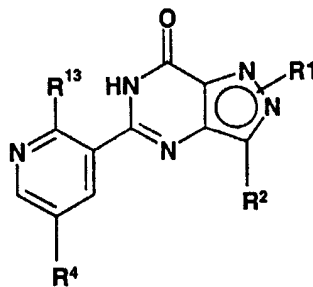
R^{13} 是 OR^3 , 其中 R^3 烷基是甲基、乙基、正-丙基、异-丙基、异-丁基、正-丁基、仲-丁基或叔-丁基;

R^4 是 4-甲基-或 4-乙基-哌嗪-1-基磺酰基。

非常优选的根据本发明的化合物包括: 1-{6-乙氧基-5-[3-乙基-6,7-

二氢-2-(2-甲氧基乙基)-7-氧代-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基]-3-吡啶基磺酰基}-4-乙基哌嗪及其盐和多晶型。优选的 1-{6-乙氧基-5-[3-乙基-6,7-二氢-2-(2-甲氧基乙基)-7-氧代-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基]-3-吡啶基磺酰基}-4-乙基哌嗪的盐是磺酸盐，更优选地分别为对-甲苯磺酸盐、苯磺酸盐、樟脑磺酸盐和乙磺酸盐，尤其是苯磺酸盐。

本发明在进一步的方面提供了通式(I)化合物：



(I)

或其药学上或兽医上可接受的盐、或者其药学上或兽医上可接受的溶剂化物，其中

R¹ 是 C₁ 至 C₆ 烷基或 C₃ 至 C₆ 链烯基、C₃ 至 C₆ 环烷基或 C₄ 至 C₆ 环烯基，其中所述烷基可以是支链或直链的，其中

若 R¹ 是 C₁ 至 C₃ 烷基，则所述烷基被下列一个或多个取代基取代；

其中若 R¹ 是 C₄ 至 C₆ 烷基、C₃ 至 C₆ 链烯基或 C₃ 至 C₆ 环烷基，则所述烷基、链烯基或环烷基可选择性地被下列一个或多个取代基取代；

上述二者取代基选自：

羟基；

C₁ 至 C₄ 烷氧基；

C₃ 至 C₆ 环烷基；

被一个或多个取代基取代的苯基，取代基选自 C₁ 至 C₃ 烷基、C₁ 至 C₄ 烷氧基、C₁ 至 C₄ 卤代烷基、C₁ 至 C₄ 卤代烷氧基、卤素、CN、NO₂、NHR¹¹、NHSO₂R¹²、SO₂R¹²、SO₂NHR¹¹、COR¹¹ 或 CO₂R¹¹，其中所述卤代烷基和卤代烷氧基含有一个或多个卤原子，其中 R¹¹ 是 H、C₁ 至 C₄ 烷基、C₂ 至 C₄ 链烯基、C₁ 至 C₄ 烷酰基、C₁ 至 C₄ 卤代烷基或 C₁ 至 C₄ 卤代烷氧基，R¹² 是 C₁ 至 C₄ 烷基、C₂ 至 C₄ 链烯基、C₁ 至 C₄ 烷

酰基、 C_1 至 C_4 卤代烷基或 C_1 至 C_4 卤代烷氧基；

NR^7R^8 、 $CONR^7R^8$ 或 NR^7COR^{11} ，其中 R^7 和 R^8 各自独立地选自H、 C_1 至 C_4 烷基、 C_2 至 C_4 链烯基、 C_1 至 C_4 烷氧基、 CO_2R^9 、 SO_2R^9 ，其中所述烷基、链烯基或烷氧基可选择性地被 C_1 至 C_4 卤代烷基或 C_1 至 C_4 卤代烷氧基取代，其中 R^9 是可选择性地被苯基取代的 C_1 至 C_4 烷基，其中所述苯基可选择性地被一个或多个取代基取代，取代基选自可选择性地被 C_1 至 C_4 卤代烷基或 C_1 至 C_4 卤代烷氧基取代的 C_1 至 C_4 烷基、 C_1 至 C_4 烷氧基、卤素、CN、 NO_2 、 NHR^{11} 、 $NHSO_2R^{12}$ 、 SO_2R^{12} 、 SO_2NHR^{11} 、 COR^{11} 或 CO_2R^{11} ； Het^1 ； Het^2 或 Het^3 ；或者 R^1 是 Het^4 或苯基，其中所述苯基可选择性地被一个或多个取代基取代，取代基选自 C_1 至 C_4 烷基、 C_2 至 C_4 链烯基、 C_1 至 C_4 烷氧基、卤素、CN、 CF_3 、 OCF_3 、 NO_2 、 NHR^{11} 、 $NHSO_2R^{12}$ 、 SO_2R^{12} 、 SO_2NHR^{11} 、 COR^{11} 、 CO_2R^{11} ； R^2 是 C_1 至 C_6 烷基、 C_3 至 C_6 链烯基或 $(CH_2)_n$ (C_3 至 C_6 环烷基)，其中n是0、1或2；

R^{13} 是 OR^3 或 NR^5R^6 ；

R^3 是可选择性地被一个或两个取代基取代的 C_1 至 C_6 烷基，取代基选自 C_3 至 C_5 环烷基、羟基、 C_1 至 C_4 烷氧基、苄氧基、 NR^5R^6 、苯基、 Het^1 、 Het^2 、 Het^3 或 Het^4 ，其中 C_1 至 C_6 烷基和 C_1 至 C_4 烷氧基可以可选择性地终止于卤代烷基，例如 CF_3 ； C_3 至 C_6 环烷基； Het^1 、 Het^2 、 Het^3 或 Het^4 ；

R^4 是哌嗪-1-基磺酰基，在哌嗪基的4-位具有取代基 R^{10} ，其中所述哌嗪基可选择性地被一个或两个 C_1 至 C_4 烷基取代，并且可选择性地是其4-N-氧化物的形式；

R^5 和 R^6 各自独立地选自H和可选择性地被 C_3 至 C_5 环烷基或 C_1 至 C_4 烷氧基取代的 C_1 至 C_4 烷基，或者与它们所连接的氮原子一起构成氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基或吗啉基；

R^{10} 是H；可选择性地被一个或两个取代基取代的 C_1 至 C_4 烷基，取代基选自羟基、 NR^5R^6 、 $CONR^5R^6$ 、可选择性地被 C_1 至 C_4 烷基或 C_1 至 C_4 烷氧基取代的苯基； C_3 至 C_6 链烯基或 Het^4 ；

Het¹ 是 N-连接的 4-、5-或 6-元含氮杂环基，可选择性地含有另外一个或多个选自 S、N 或 O 的杂原子；

Het² 是含有 O、S 或 N 杂原子的 C-连接的 5-元杂环基，可选择性地含有一个或多个选自 O 或 S 的杂原子；

Het³ 是含有 O 或 S 杂原子的 C-连接的 6-元杂环基，可选择性地含有一个或多个选自 O、S 或 N 的杂原子，或者 Het³ 是含有三个 N 杂原子的 C-连接的 6-元杂环基；

Het⁴ 是 C-连接的 4-、5-或 6-元杂环基，含有一个、两个或三个选自 S、O 或 N 的杂原子；

其中任意所述杂环基 Het¹、Het²、Het³ 或 Het⁴ 可以是饱和的、部分不饱和的或芳香性的，其中任意所述杂环基可以可选择性地被一个或多个取代基取代，取代基选自 C₁ 至 C₄ 烷基、C₂ 至 C₄ 链烯基、C₁ 至 C₄ 烷氧基、卤素、CO₂R¹¹、COR¹¹、SO₂R¹² 或 NHR¹¹，和/或其中任意所述杂环基是苯并-稠合的；

其条件是(a)若 R¹ 是 C₁ 至 C₃ 烷基，则 Het¹ 不是吗啉基或哌啶基，(b)若 R¹ 是被苯基取代的 C₁ 至 C₃ 烷基，则所述苯基不被 C₁ 至 C₄ 烷氧基、卤素、CN、CF₃、OCF₃ 或 C₁ 至 C₄ 烷基取代。

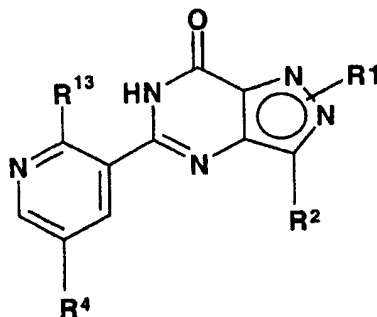
本发明在进一步方面提供式(I)、(IA)和(IB)化合物、它们的药学上与兽医上可接受的盐和二者药学上与兽医上可接受的溶剂化物的制备方法，如下所述。本领域技术人员将领会在某些所述方法中，所采用的合成步骤的顺序可以有所不同，尤其将取决于诸如下列因素：存在于特定反应物中的其它官能团的性质、关键中间体的可利用性和所采取的保护基团策略（若有的话）。显然，这些因素还将影响用在所述合成步骤中的试剂的选择。保护基团策略的例证是合成氮杂环丁烷类似物的途径（实施例 18、19 和 20），其前体（分别为制备例 63、66 和 61）含有叔丁氧羰基(Boc)作为氮保护基团。

还将被领会的是，在某些式(I)、(IA)或(IB)化合物内各种标准取代基或官能团的互变和转化将提供其它式(I)、(IA)或(IB)化合物。实例包括 5-(吡啶-3-基)取代基 2-位的醇化物交换（参见实施例 3 向实施例 27、

实施例 8 向实施例 28 和 29、实施例 21 向实施例 32 和 33、实施例 4 向实施例 41、实施例 9 向实施例 43 和实施例 66 向实施例 75 的转变)、5-(吡啶-3-基)取代基 2-位的胺交换(参见实施例 7 向实施例 78 的转变)、含氮取代基上的反应,例如还原性烷基化(实施例 18 到实施例 21)、乙酰胺生成(实施例 18 和 20 分别到实施例 22 和 24)或磺酰胺生成(制备例 68、67 分别到实施例 25 至 62)和硝基官能度还原为氨基(实施例 63 到实施例 64)。此处和实施例与制备例部分所述去保护和转化可以按“单-罐”工艺进行(例如参见制备例 65 化合物向实施例 26 化合物的转变)。

下列方法是通用合成工艺的例证,为了获得本发明化合物可以采取之。

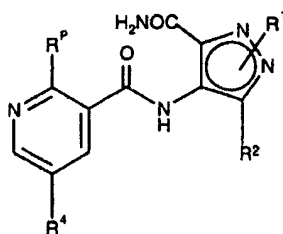
1. 式(I)化合物:



(I)

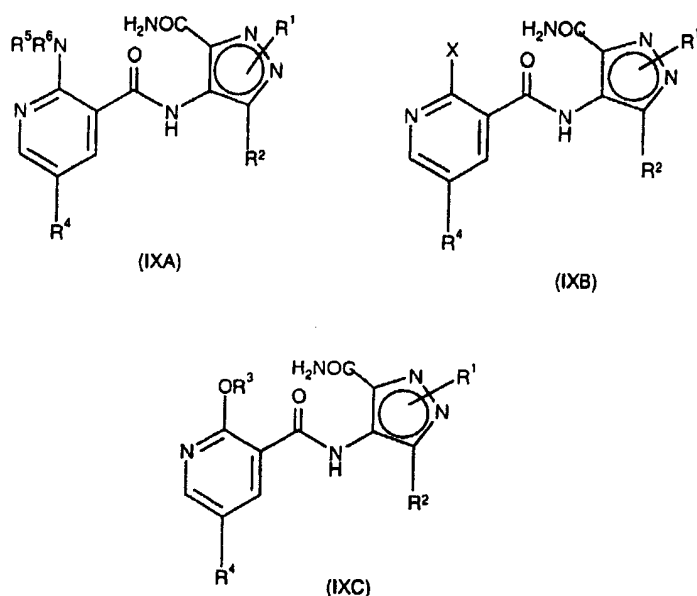
其中式(I)可以同样由通式(IA)和(IB)所代表,其中 R^1 、 R^2 、 R^4 和 R^{13} 定义同上,

可以从通式(IX)化合物制备:



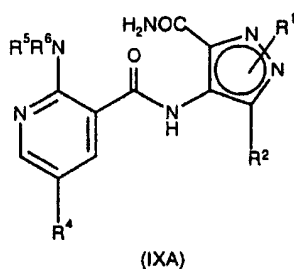
(IX)

其中 R^P 是 R^{13} (即 OR^{13} 或 NR^5R^6) 或 X, 其中 R^{13} 、 R^3 、 R^5 和 R^6 定义同上, X 是离去基团,其中通式(IX)可以分别由式(IXA)、(IXB)或(IXC)所代表:



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 定义同上，其中 X 是离去基团，并且可以是任意可被式 $-NR^5R^6$ 氨基或烷氧基置换的基团，其中通式 (IXA) 和 (IXB) 的中间体化合物分别可以由它们的区域异构通式所代表，如上关于通式 (I) 化合物所述。适用此处的离去基团 X 包括卤素、烷氧基、氨基、甲苯磺酸酯基，进一步的基团在下文有详述。

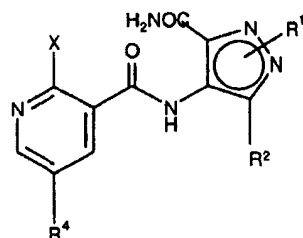
1.1 其中 $R^{13}=NR^5R^6$ 的式 (I) 化合物可以通过通式 (IXA) 化合物的环化作用加以制备：



其中 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 和 R^6 定义同上式 (I)、(IA) 或 (IB) 化合物。优选地，环化作用是碱-介导的，使用位阻醇或胺的碱金属盐。例如，所需环化作用可以这样进行，使用约 1-至 5-、优选为 1.2-至 3.5-倍过量的叔-丁醇钾、双(三甲代甲硅烷基)氨基化钾或碳酸铯，可选择性地在分子筛的存在下，在适合的溶剂中，例如惰性溶剂，如 DMF 或 NHR^5R^6 或其混合物，在反应混合物的回流温度下，可选择性地在约 1 摩尔当量乙酸乙酯或新戊酸乙酯的存在下，或者反应可以可选择性地这样进行，在密封的

容器内，在约 100-130°C 下，可选择性地在约 1 摩尔当量乙酸乙酯或新戊酸乙酯的存在下。

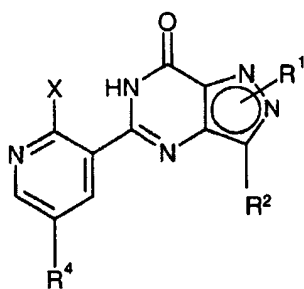
1.2 经由化合物(IXB)的反应合成化合物(I)的通用合成途径如流程 1 所述，其中所述中间体化合物(IXB)具有下列通式：



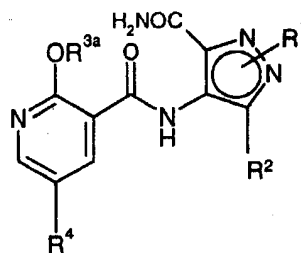
(IXB)

其中 R^1 、 R^2 和 R^4 定义同式(I)、(IA)和(IB)化合物，其中 X 是定义同上的离去基团，反应在 OR^3 和氢氧化物捕获剂的存在下进行。(IXB)向(I)的转变可以按逐步工艺或单-罐工艺进行。大量逐步替换是可行的，有些是其它的子集。它们包括

- i) 环化 (IXB 到 XXX) 之后置换 (XXX 到 I)；
- ii) 环化 (IXCa 到 XXX) 之后置换 (XXX 到 I)；
- iii) 置换 (IXB 到 IXC) 之后环化 (IXC 到 I)；和
- iv) 置换 (IXCa 到 IXC) 之后环化 (IXC 到 I)，其中化合物(XXX)和(IXCa)具有下列通式：



(XXX)



(IXCa)

其中 R^1 、 R^2 、 R^4 和 X 定义同上， OR^{3a} 是烷氧基，它不同于最终通式(I)化合物上的所需 OR^3 基团，并且可被所需 OR^3 基团置换，其中 R^{3a} 选自可选择性地被一个或两个取代基取代的 C_1 至 C_6 烷基，取代基选自 C_3 至 C_5 环烷基、羟基、 C_1 至 C_4 烷氧基、苄氧基、 NR^5R^6 、苯基、 Het^1 、 Het^2 、 Het^3 或 Het^4 ，其中 C_1 至 C_6 烷基和 C_1 至 C_4 烷氧基可以可选择性

地终止于卤代烷基，例如 CF_3 ，其中 $\text{C}_3\text{-C}_5$ 环烷基可以可选择性地被 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、羟基或卤素取代； C_3 至 C_6 环烷基； Het^1 、 Het^2 、 Het^3 或 Het^4 。优选地， R^{3a} 是 C_1 至 C_6 烷基。

为了进行最初的置换且同时不发生显著的环化，优选的是在约 80°C 至约 90°C 的范围内进行与 OR^3 的置换 (iii) 或 (iv)，以提供通式 (IXC) 化合物。一般在大于约 115°C 的温度下进行随后的环化作用，得到通式 (I) 化合物。

为了进行最初的环化且同时不发生显著的置换，优选的是在大于约 110°C 的温度下进行 (IXCa) 与 OR^{3a} 的 R^{3a}OH 溶液的反应，得到 (XXX) (在 (ii) 中)。一般在约 80°C 至约 90°C 的范围内进行随后与 OR^3 的 R^3OH 溶液的置换，得到通式 (I) 化合物。

关于 (IXB) 向 (I) 的转变 (即上述 (i))，可以优选地直接从通式 (IXB) 化合物得到通式 (I) 化合物，因为在“单-罐”反应中可以同时进行该反应的环化和置换。如果 R^3OH 的沸点高于 R^{3a}OH ，并且 R^{3a}OH 的环境沸点小于约 115°C (也就是太低以致不能在环境压力下进行环化)，那么这样一种“单-罐”法可以在比所述逐步环化与置换法 (即上述 (ii)) 更低的压力 (即接近环境压力) 下进行。应当注意，仍然可能有必要在比 HOR^3 沸点更高的温度下、即在更高的压力下进行操作。

在如下详述的其中 X 是 OR^3 的通式 (IXC) 化合物的情况下，通过直接环化可以得到通式 (I) 化合物，反应在辅助性碱、氢氧化物捕获剂和适当溶剂 R^3OH 或惰性溶剂或其组合的存在下进行。

通式 (IXB) 化合物到通式 (I) 化合物的反应 (例如相应地生成化合物 (IA) 和 (IB)) 的温度优选为至少约 80°C ，更优选为约 80 至约 130°C ，进而更优选为约 100 至 130°C ，最优选为约 115 至约 125°C 。这些温度也适用于化合物 (XXX) 向 (I) 的转变，不过温度在这种情况下也可能适宜更低 (例如约 60°C)，因为没有发生环化作用。

优选地，从其中 X 是 OR^3 的通式 (IXB) 化合物 (也就是如上文和下文详述的通式 (IXC) 化合物) 制备这样的式 (I) 或 (IA) 或 (IB) 化合物，其中 R^1 是 $-(\text{CH}_2)_n(\text{C}_3\text{-C}_4)$ 环烷基，其中 n 是 1 或 2；或者

R^1 是 $-(CH_2)_n(C_3-C_6)$ 环烷基, 其中 n 是 0; 或者

R^1 是 -环戊基甲基; 或者

R^1 是被甲氧基、乙氧基、正-丙氧基或异-丙氧基取代的甲基、乙基、异-丙基或正-丙基, 其中所述烷氧基取代基可以直接连接于乙基、异-丙基或正-丙基内除直接与吡唑环连接的 C-原子以外的任意 C-原子; 或者

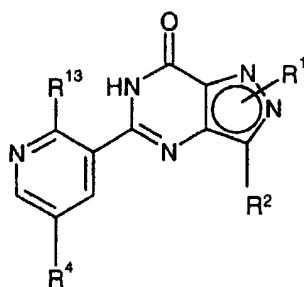
R^1 是异-、正-、仲-或叔-丁基;

R^2 是 C_2 至 C_4 烷基;

R^{13} 是 OR^3 , 其中 R^3 烷基是甲基、乙基、正-丙基、异-丙基、异-丁基、正-丁基、仲-丁基或叔-丁基, 可选择性地被一个或两个甲氧基、乙氧基、正-丙氧基或异-丙氧基取代;

R^4 是 4-甲基-、4-乙基-、4-正-丙基-或 4-异-丙基-哌嗪-1-基磺酰基。

因而, 本发明在进一步的方面提供了通式(I)化合物或通式(IA)或(IB)化合物的进一步的制备方法:



(I)

其中

R^1 是 $-(CH_2)_n(C_3-C_4)$ 环烷基, 其中 n 是 1 或 2; 或者

R^1 是 $-(CH_2)_n(C_3-C_6)$ 环烷基, 其中 n 是 0; 或者

R^1 是 -环戊基甲基; 或者

R^1 是被甲氧基、乙氧基、正-丙氧基或异-丙氧基取代的甲基、乙基、异-丙基或正-丙基, 其中所述烷氧基取代基可以直接连接于乙基、异-丙基或正-丙基内除直接与吡唑环连接的 C-原子以外的任意 C-原子; 或者

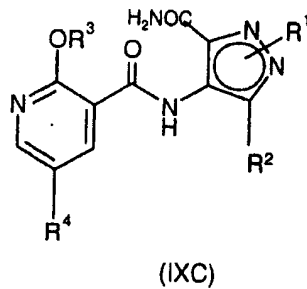
R^1 是异-、正-、仲-或叔-丁基;

R^2 是 C_2 至 C_4 烷基;

R^{13} 是 OR^3 , 其中 R^3 烷基是甲基、乙基、正-丙基、异-丙基、异-丁基、正-丁基、仲-丁基或叔-丁基, 可选择性地被一个或两个甲氧基、乙氧基、

正-丙氧基或异-丙氧基取代基取代;

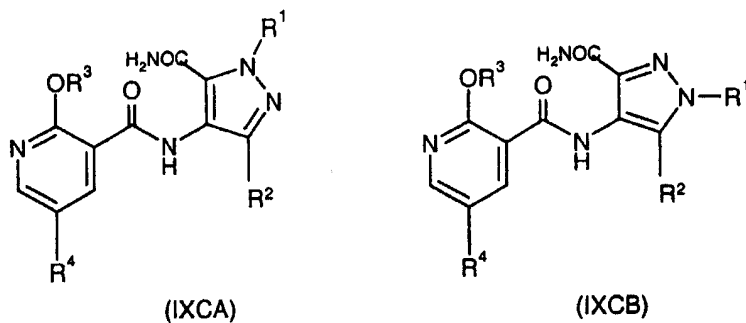
R^4 是 4-甲基-、4-乙基-、4-正-丙基-或 4-异-丙基-咪唑-1-基磺酰基,
该方法包含使通式(IXC)化合物反应:



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 定义同上,

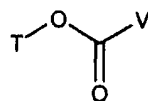
其中所述反应在 OR^3 和氢氧化物捕获剂的存在下进行, 或者在氢氧化物捕获剂和辅助性碱的存在下反应。

通式(IXC)中间体、更具体为(IXCA)和(IXCB)构成本发明的进一步方面。



使用氢氧化物捕获剂的特别有利之处是能够比不存在该捕获剂的相同反应获得更高的终产物(通式(I)、(IA)或(IB)化合物)收率。

优选地, 氢氧化物捕获剂是一种酯。更优选地, 所述氢氧化物捕获剂是下式的酯:



其中 OT 是 OR^3 、或大分子醇或非亲核性醇的残基, 或者 TOH 是能够在反应期间被共沸除去的醇; $C(O)V$ 是羧酸残基。例如, 若化合物(IXC)

中的 OR^3 是 OEt, 则氢氧化物捕获剂(TOC(O)V)例如可以是乙酸乙酯或新戊酸乙酯。优选地, V 是 C_1 至 C_4 烷基。

优选地, X 选自下组: $-\text{OR}^3$; 卤素; 可选被取代的芳基磺酰氧基, 优选为苯磺酰氧基, 更优选为对位-例如被 C_1 - C_4 烷基取代的芳基(苯基)磺酰氧基, 例如对-甲苯磺酰氧基; C_1 - C_4 烷基磺酰氧基, 例如甲磺酰氧基; 硝基或卤素取代的苯磺酰氧基, 优选为对位-取代的, 例如对-溴苯磺酰氧基或对-硝基苯磺酰氧基; C_1 - C_4 全氟烷基磺酰氧基, 例如三氟甲磺酰氧基; 可选被取代的芳酰氧基, 例如苯甲酰氧基; C_1 - C_4 全氟烷酰氧基, 例如三氟乙酰氧基; C_1 - C_4 烷酰氧基, 例如乙酰氧基; 重氮离子; 季铵 C_1 - C_4 烷基磺酰氧基; 卤代磺酰氧基, 例如氟代磺酰氧基和其它氟化离去基团; 和二芳基磺酰氨基, 例如二甲苯磺酰氨基(NTs_2)。

更优选地, X 是 C_1 - C_6 伯或仲烷氧基, 尤其是 C_1 - C_4 烷氧基, 例如乙氧基或甲氧基。

$^-\text{OR}^3$ 既能充当亲核试剂(通过亲核取代置换离去基团), 又能充当碱(引起环化作用)。

$^-\text{OR}^3$ 能够以溶液形式被生成, 例如盐 ZOR^3 (其中 Z 是阳离子), 如金属盐。更确切地, $-\text{OR}^3$ 的碱金属(例如钠或钾)或碱土金属盐在适合的溶剂中将形成溶液形式的 $^-\text{OR}^3$ 。在另一种实施方式中, $^-\text{OR}^3$ 是就地由 R^3OH 加辅助性碱(也就是除 $^-\text{OR}^3$ 以外的碱)生成的。不过, 在另一种系统中, 在具有辅助性碱的反应系统中可以使用 ZOR^3 。

正如将被领会的是, 在其中发生反应的溶剂可以是 R^3OH 或惰性溶剂(或二者的混合物)。惰性溶剂表示将在反应条件下不生成亲核试剂的溶剂, 或者如果生成了亲核试剂, 那么它是足以有阻碍的或无反应性的, 以便基本上不竞争置换反应。若使用 R^3OH 作为 $^-\text{OR}^3$ 的来源, 则本质上不需要单独的溶剂, 但是可以使用(辅助性)惰性溶剂(也就是除 R^3OH 以外的溶剂)作为反应中的助溶剂。

适合的溶剂如下: R^3OH 、仲或叔 C_4 - C_{12} 链烷醇、 C_3 - C_{12} 环烷醇、叔 C_4 - C_{12} 环烷醇、仲或叔(C_3 - C_7 环烷基) C_2 - C_6 链烷醇、 C_3 - C_9 链烷酮、1,2-二甲氧基乙烷、1,2-二乙氧基乙烷、二甘醇二甲醚、四氢呋喃、1,4-

二噁烷、甲苯、二甲苯、氯苯、1,2-二氯苯、乙腈、二甲基亚砷、四氢噻吩砷、二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷-2-酮、吡啶和它们的混合物。

更优选地，溶剂是 R^3OH 、叔 C_4-C_{12} 链烷醇、叔 C_4-C_{12} 环烷醇、叔 $(C_3-C_7$ 环烷基) C_2-C_6 链烷醇、 C_3-C_9 链烷酮、1,2-二甲氧基乙烷、1,2-二乙氧基乙烷、二甘醇二甲醚、四氢呋喃、1,4-二噁烷、甲苯、二甲苯、氯苯、1,2-二氯苯、乙腈、二甲基亚砷、四氢噻吩砷、二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷-2-酮、吡啶和它们的混合物。

最优选地，溶剂是 R^3OH ，这意味着 OR^3 是就地生成的，例如在辅助性碱的存在下。

在本发明的方法中可以使用广泛的辅助性碱。通常，在 X 的亲核取代中这些碱将基本上不与 OR^3 竞争（也就是说它们将是非亲核试剂），例如是适当位阻的。

优选地，辅助性碱选自自由位阻碱、金属氢化物、金属氧化物、金属碳酸盐和金属碳酸氢盐组成的组。

位阻碱有利地是位阻醇或胺的金属盐。

更优选地，根据本发明的辅助性碱选自下组：位阻醇或胺的金属盐，这些醇或胺例如仲或叔 C_4-C_{12} 链烷醇、 C_3-C_{12} 环烷醇、仲或叔 $(C_3-C_8$ 环烷基) C_1-C_6 链烷醇、N-(仲或叔 C_3-C_6 烷基)-N-(伯、仲或叔 C_3-C_6 烷基)胺、N- $(C_3-C_8$ 环烷基)-N-(伯、仲或叔 C_3-C_6 烷基)胺、二 $(C_3-C_8$ 环烷基)胺或六甲基二硅氮烷；1,5-二氮杂二环并[4,3,0]壬-5-烯和 1,8-二氮杂二环并[5,4,0]十一碳-7-烯；金属的氢化物、氧化物、碳酸盐和碳酸氢盐。

进而更优选地，根据本发明的辅助性碱选自下组：位阻醇或胺的金属盐，这些醇或胺例如叔 C_4-C_{12} 链烷醇、 C_3-C_{12} 环烷醇、叔 $(C_3-C_8$ 环烷基) C_1-C_6 链烷醇、N-(仲或叔 C_3-C_6 烷基)-N-(伯、仲或叔 C_3-C_6 烷基)胺、N- $(C_3-C_8$ 环烷基)-N-(伯、仲或叔 C_3-C_6 烷基)胺、二 $(C_3-C_8$ 环烷基)胺或六甲基二硅氮烷；1,5-二氮杂二环并[4,3,0]壬-5-烯和 1,8-二氮杂二环并[5,4,0]十一碳-7-烯；金属的氢化物、氧化物、碳酸盐和碳酸氢盐。

进而更优选地，辅助性碱选自前段的位阻碱（也就是除金属的氢化物、氧化物、碳酸盐和碳酸氢盐以外的全部）。

进而最优选地，辅助性碱是叔 C₄-C₆ 醇的金属盐，例如叔-丁醇或叔-戊醇的碱金属或碱土金属（例如 Na/K）盐，或者该碱是 KHMDS。

最优选地，辅助性碱是叔-丁醇的碱金属盐（例如叔-丁醇钾）。

ZOR³ 盐和辅助性碱的金属可以独立地选自碱金属（锂、钠、钾、铷、铯）或碱土金属（铍、镁、钙、锶、钡）。优选地，金属是钠、钾、锂或镁。更优选地，金属是钠或钾。

为了使收率最大化，进一步优选的是，若 X 是除-OR³ 以外的任意定义同上基团，则使用至少约 1 摩尔当量的辅助性碱和-OR³。如果-OR³ 还起到碱的作用（也就是不存在辅助性碱），那么优选地存在至少约 2 当量的-OR³。适宜存在至少约 1 当量的捕获剂（优选为至少约 2 当量）。在 X=OR³ 的情况下（也就是从(IXC)开始而不是(IXB)），理论上需要至少 1 当量的碱，其中所述碱可以是-OR³ 或辅助性碱。

通式(IXC)化合物反应生成通式(I)化合物（例如相应地生成化合物(IA)和(IB)）的温度优选为至少约 80°C，更优选为约 80 至约 130°C，进而更优选为约 100 至约 130°C，最优选为约 115 至约 125°C。

可进行通式(IXB)、(IXC)或(XXX)化合物向通式(I)化合物的转变的反应温度取决于溶剂、-OR³ 和 X 的性质。若 X 是 OR^{3a}（其中 OR^{3a} 和 OR³ 是不相同的），也就是说式(IXC^a)和 R³OH 化合物是溶剂，则优选地通过在 XH（例如 C₁-C₆ 醇）和 R³OH 的共沸温度下进行反应，与 R³OH 共沸除去 XH（当然，反应容器必须是蒸馏除去共沸混合物的构造）。如此能够进一步提高终产物的收率和质量。例如，（若 X 是烷氧基，优选为乙醇，）优选地在醇（即 XH（优选为乙醇））与 R³OH 的共沸温度下进行化合物(XXX)、(IXB)或(IXC)向(I)的转变。若 X=OR³ 且溶剂是 R³OH，则没有必要共沸除去 R³OH。

因而，本发明在优选的实施方式中提供了通式(I)、(IA)或(IB)化合物的合成方法，确切为这样的通式(I)、(IA)或(IB)化合物，其中

R¹ 是-(CH₂)_n(C₃-C₄)环烷基，其中 n 是 1 或 2；或者

R¹ 是-(CH₂)_n(C₃-C₆)环烷基，其中 n 是 0；或者

R¹ 是-(CH₂)_n(C₅)环烷基，其中 n 是 1；或者

R^1 是被甲氧基、乙氧基、正-丙氧基或异-丙氧基取代的甲基、乙基、异-丙基或正-丙基，其中所述烷氧基取代基可以直接连接于乙基、异-丙基或正-丙基内的任意 C-原子；或者

R^1 是异-、正-、仲-或叔-丁基；

R^2 是 C_2 至 C_4 烷基；

R^{13} 是 OR^3 ，其中 R^3 烷基是甲基、乙基、正-丙基、异-丙基、异-丁基、正-丁基、仲-丁基或叔-丁基，可选择性地被一个或两个甲氧基、乙氧基、正-丙氧基或异-丙氧基取代基取代；

R^4 是 4-甲基-、4-乙基-、4-正-丙基-或 4-异-丙基-咪唑-1-基磺酰基，其中所述方法包含使通式(XIB)、(XIC)或(XID)化合物分别与下列化合物反应：

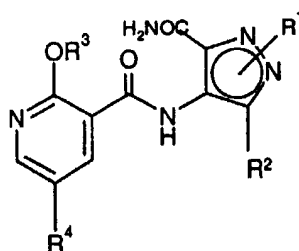
a) 可选择性地在惰性溶剂中，在所述捕获剂的存在下，与 R^3OH 和辅助性碱反应；或者

b) 在 R^3OH 或惰性溶剂或二者中，在所述捕获剂的存在下，与 ZOR^3 和辅助性碱反应；或者

c) 在所述捕获剂的存在下，与 ZOR^3 和 R^3OH 或惰性溶剂或二者反应；或者

d) 与辅助性碱、惰性溶剂或 R^3OH 或其组合和关于通式(IXC)化合物的氢氧化物捕获剂反应。

1.3 对于其中 X 是 OR^3 且选择醇作为溶剂的通式(IXB)化合物，式(I)化合物可以通过通式(IXC)化合物的环化作用加以制备：



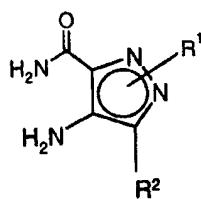
(IXC)

其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 定义同上式(I)、(IA)和(IB)化合物。在所述反应中，应当采用适当的式 R^3OH 醇作为溶剂，目的是避免潜在的与吡啶环 2-位醇化物交换或惰性溶剂或二者有关的问题。此处所定义的适当的醇

意味着该溶剂醇的烷基链长度应当与烷氧基(-OR³)取代基相等,例如若-OR³是乙氧基,则乙醇是适当的醇。优选地,所述环化作用是碱-介导的,使用位阻醇或胺的碱金属盐。例如,所需环化作用可以这样进行,使用约1-至8-、优选为约1-至5-、更优选为约1.2-至3.5-倍过量的叔-丁醇钾或双(三甲代甲硅烷基)氨基化钾,可选择性地在适合的干燥条件下,也就是在分子筛的存在下或者在共沸条件下,在上述适合的溶剂中,在反应混合物的回流温度下,可选择性地在约1至2摩尔当量的氢氧化物捕获剂的存在下,例如乙酸乙酯或新戊酸乙酯,或者反应可以可选择性地这样进行,在密封的容器内,在约100-130°C下,可选择性地在约1至2摩尔当量的氢氧化物捕获剂的存在下,例如乙酸乙酯或新戊酸乙酯。

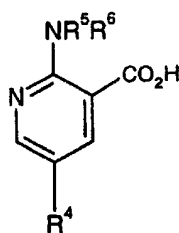
对于其中X是OR³的化合物(IXC)的环化反应,作为替代选择的反应条件是与约1.2至4.5摩尔当量的位阻碱进行反应,例如叔-丁醇钾或KHMDS,可选择性地在密封的容器内,在约100°C至约150°C下,以位阻醇作为溶剂,例如3-甲基戊-3-醇,而不是以式R³OH醇作为溶剂,可选择性地在约1或2摩尔当量的乙酸乙酯或新戊酸乙酯的存在下。

式(IXA)化合物或其中X是OR³的通式(IXB)化合物(即通式(IXC)化合物)可以通过式(VII)化合物分别与式(XA)、(XB)或(XC)化合物的偶联反应加以制备:

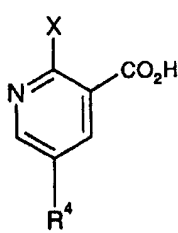


(VII)

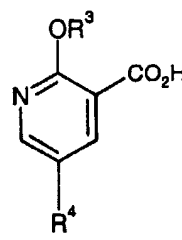
其中R¹和R²定义同上式(IXA)、(IXB)或(IXC),



(XA)



(XB)



(XC)

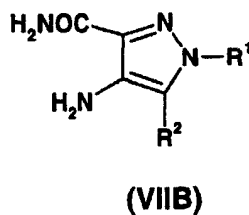
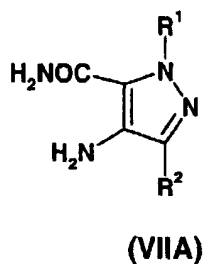
其中 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 X 也定义同上式(IXA)、(IXB)或(IXC)。若式(XA)化合物的 $-NR^5R^6$ 基团中的 R^5 和/或 R^6 是 H, 则可以有利地采用适合的 N-保护基团策略。可以使用任意已知的适合的保护基团策略。

可以使用常规的酰胺键-生成技术进行偶联反应, 例如经由酰氯衍生物(XA)或(XB), 在高达约五-倍过量的叔胺的存在下, 例如三乙胺或吡啶, 以充当酸副产物(HY)的清除剂, 可选择性地在催化剂的存在下, 例如 4-二甲氨基吡啶, 在适合的溶剂中, 例如二氯甲烷, 在约 0°C 至约室温下。为方便起见, 也可以使用吡啶作为溶剂。

特别是可以使用氨基酸偶联的任意一种变例。例如, 式(XA)、(XB)或(XC)酸或其适合的盐(例如钠盐)可以这样被活化, 使用碳二亚胺, 例如 1,3-二环己基碳二亚胺或 1-乙基-3-(3-二甲氨基丙-1-基)碳二亚胺, 可选择性地在 1-羟基苯并三唑水合物和/或催化剂的存在下, 例如 4-二甲氨基吡啶, 或者使用卤代三氨基磷盐, 例如溴代三(吡咯烷基)磷六氟磷酸盐, 或者使用适合的吡啶鎓盐, 例如碘化 2-氯-1-甲基吡啶鎓。任一类型的偶联都是这样进行的, 在适合的溶剂中, 例如二氯甲烷、四氢呋喃或 N,N -二甲基甲酰胺, 可选择性地在叔胺的存在下, 例如三乙胺或 N -乙基二异丙胺(例如若式(VII)化合物或活化试剂以酸加成盐的形式存在), 在约 0°C 至约室温下。优选地, 采用 1 至 2 摩尔当量的活化试剂和 1 至 3 摩尔当量的任意叔胺。

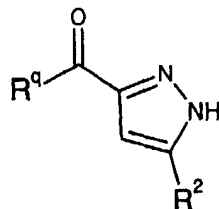
在进一步的变例中, (XA)、(XB)或(XC)的羧酸官能可以首先这样被活化, 使用高达约 5%过量的试剂, 例如 N,N' -羰基二咪唑, 在适合的溶剂中, 例如乙酸乙酯或丁-2-酮, 在约室温至约 80°C 下, 然后使中间体咪唑化物与(VII)在约 20°C 至约 90°C 下反应。

将被领会的是, 通式(VII)也能够由区域异构式(VIIA)和(VIIB)所代表:



其中 R^1 和 R^2 定义同上。

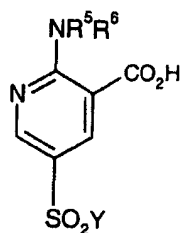
按照此处制备部分详述工艺和制备例 96(a)至(h)具体描述工艺, 可以从通式(XIII)吡唑化合物:



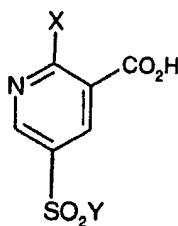
XIII

其中 R^q 选自 OH、 C_1 - C_6 烷氧基或 NR^5R^6 , 其中 R^5 和 R^6 定义同上, 制备具有通式(VII)、(VIA)或(VIIB)的 4-氨基吡唑-5-甲酰胺化合物。

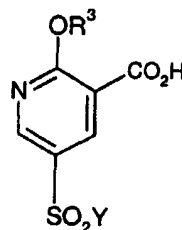
通过与 4- R^{10} -咪唑基化合物的反应, 例如 4-甲基咪唑, 可以分别从通式(VIIIA)、(VIIB)或(VIIIC)羧酸化合物:



(VIIIA)



(VIIB)

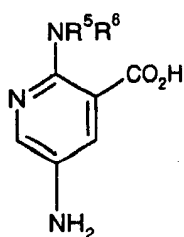


(VIIIC)

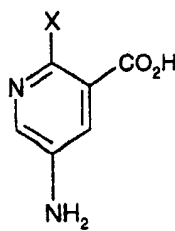
其中 R^3 、 R^5 和 R^6 定义同上通式(I)、(IA)和(IB)化合物,

制备具有通式(XA)或(XC)的化合物。该反应可以这样进行, 在约 0°C 至约室温下, 优选地在适当溶剂的存在下, 例如 C_1 至 C_3 链烷醇或二氯甲烷, 可选择性地在适合碱的存在下, 例如三乙胺, 以清除酸副产物(HY)。若 R^5 或 R^6 是 H, 则可以采用适合的氨基保护基团策略, 如上文详述。

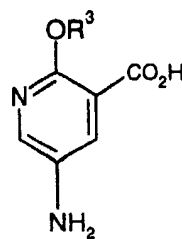
通过应用关于将氨基转化为 SO_2Y 基团的已知方法, 其中 Y 是卤素, 优选为氯, 可以分别从通式(XIA)、(XIB)或(XIC)化合物:



(XIA)



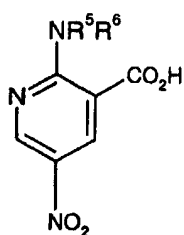
(XIB)



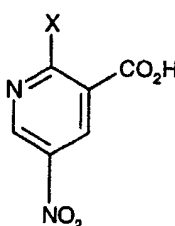
(XIC)

其中 R^3 、 R^5 、 R^6 和 X 定义同上通式(I)、(IA)和(IB)化合物，制备通式(VIIIA)、(VIIIB)或(VIIIC)化合物。例如，若 Y 是氯，则在约 -25°C 至约 0°C 下，在浓盐酸与冰乙酸的混合物中，通过约两倍过量亚硝酸钠的作用，然后在约 -15°C 至约室温下，用过量液体二氧化硫和约三倍过量氯化铜的含水乙酸溶液处理。若 R^{13} 含有伯或仲氨基，则一般将有利的是将所述氨基用酸稳定性基团保护起来，例如乙酰基或苄基。

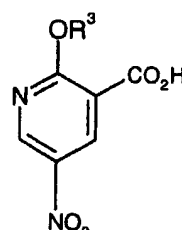
通过通式(XIIA)、(XIIB)和(XIIC)化合物的还原作用，



(XIIA)



(XIIB)



(XIIC)

其中 R^3 、 R^5 、 R^6 和 X 定义同上，

可以分别制备通式(XIA)、(XIB)和(XIC)化合物。通式(XIIA)、(XIIB)和(XIIC)化合物向通式(XIA)、(XIB)和(XIC)化合物的这种转变可以通过常规的催化或催化转移氢化工艺来实现。通常，氢化作用是这样实现的，使用 Raney (RTM) 镍催化剂或钨催化剂，例如 10% 披钨碳，在适合的溶剂中，例如乙醇，在约 345kPa (50psi) 至约 414kPa (60psi) 氢压下，在约室温至约 60°C 下，优选为约 40°C 至约 50°C 。

上述 1.2 和 1.3 中的通式(IXC)中间体可以经由通式(XB)化合物与通式(VII)化合物之间的偶联反应加以制备，其中所述偶联可以通过任意上述方法来实现。通式(XB)化合物可以按照流程 2 所述途径加以制备。

对于流程 2, 式(XB)中间体是从式(XIV)化合物生成的, 精确的方法取决于离去基团 X。

对于其中 X = 芳基磺酰氧基、C₁-C₄烷基磺酰氧基、C₁-C₄全氟烷基磺酰氧基、芳氧基、C₁-C₄全氟烷基酰氧基、C₁-C₄烷基酰氧基、季铵 C₁-C₄烷基磺酰氧基或卤代磺酰氧基的式(XB)化合物, 在适当的溶剂中可以从化合物(XIV) (其中 Q=OH, W=OH) 和适当的衍生剂生成化合物(XB), 衍生剂更确切地分别为适当的磺酰化剂, 例如芳基磺酰卤、C₁-C₄烷基磺酰卤、C₁-C₄全氟烷基磺酰卤、芳基卤、C₁-C₄全氟烷基酰卤、C₁-C₄烷基酰卤、季铵 C₁-C₄烷基磺酰卤或卤代磺酰卤, 或适当的芳基化剂, 例如芳基卤, 或适当的酰化剂, 例如 C₁-C₄全氟烷基酰卤或 C₁-C₄烷基酰卤 (优选地, 上述卤化物取代基是氯化物)。在适当的溶剂中, 例如水, 利用水解剂可以从化合物(XV) (其中 P 是可水解基团) 生成式(XIV)化合物 (其中 Q=OH, W=OH), 水解剂优选为氢氧化物碱 (理想为 2 摩尔当量), 更优选为金属氢氧化物, 例如氢氧化钠。氢氧化物碱的金属可以定义同上 Z (在 ZOR 中)。这也将适用于下列流程 2 和 3 的其它使用氢氧化物碱/水解剂的反应。若 P 是不可被氢氧化物水解的基团, 则应当按照标准文献实践采用适合的去保护策略。

优选地在适当的溶剂、例如水和去保护剂中, 从其中 Q=Cl 且 W=P (例如 OEt) 的式(XIV)化合物 (即式(XV)化合物) 和氢氧化物碱 (理想为 1 摩尔当量)、例如氢氧化钠可以生成其中 X=氯的式(XB)化合物。

优选地, 按照本发明此处所用的去保护剂是水解剂, 更优选为氢氧化物亲核试剂, 有利地是氢氧化物碱 (理想为 1 摩尔当量), 例如氢氧化钠, 优选地在适当的溶剂中, 例如水。

在适当的溶剂中, 例如水, 从(XIV) (其中 Q=NH₂, W=OH) 和亚硝酸可以生成其中 X=重氮离子的式(XB)化合物。从式(XIV)化合物 (其中 Q=NH₂, W=P, 例如 OEt) 和去保护剂、例如氢氧化物碱、如氢氧化钠可以生成式(XIV)化合物 (其中 Q=NH₂, W=OH)。在适当的溶剂中, 例如水, 从(XV)和氯化剂、例如氨生成中间体(XIV) (Q=NH₂, W=P, 例如 OEt)。

优选地在碱的存在下(理想为2摩尔当量),例如三乙胺,在适当的溶剂中,从(XIV)(其中 $Q=NH_2$, $W=OH$)和适当的衍生剂可以生成其中 $X=$ 二芳基磺酰氨基的式(XB)化合物,衍生剂优选为适当的磺酰化剂,例如芳基磺酰卤,优选为芳基磺酰氯(理想为至少2摩尔当量)。

在适当的溶剂中,例如水,从(XIV)(其中 $Q=C_1-C_6$ (优选为 C_1-C_4)伯或仲烷氧基, $W=P$, 例如OEt)和去保护剂($P=OEt$ 时)、优选为氢氧化物碱、例如氢氧化钠可以生成其中 $X=C_1-C_6$ (优选为 C_1-C_4)伯或仲烷氧基的式(XB)化合物。在适当的溶剂中,例如甲苯,从(XV)和适当的醇化物OR'可以生成式(XIV)化合物(其中 $Q=C_1-C_6$ (优选为 C_1-C_4)伯或仲烷氧基, $W=P$, 例如OEt),其中R是 C_1-C_6 烷基,更优选为 C_1-C_4 伯或仲烷基,例如乙醇钠。最优选地 $P=X$ (其中X是烷氧基),因为这避免了反式-酯化问题。

可选择性地在补充性碱(它不与磺酰氯部分发生不可逆反应)的存在下,例如三乙胺,优选地在适当的溶剂中,例如甲苯,通过式(XVI)化合物与单-N-取代的哌嗪基的反应可以生成式(XV)化合物,其中单取代基 R^{10} 定义同上。化合物(XV)和(XVI)中的“D”是Cl或Br。若存在一当量以上的单取代哌嗪,则单取代的哌嗪基也可以是碱。优选地使用约2当量。

若使用补充性碱,则它要么不与磺酰氯部分反应(例如金属的氧化物、碳酸盐或碳酸氢盐),要么以这样一种方式与磺酰氯部分反应,使其保持对亲核试剂攻击(例如叔胺,如三乙胺)的活性。胺 $NH(R^3)(R^4)$ 也可以充当碱,在这种情况下优选地存在一当量以上,更优选为约2当量(或以上)。

在氯化剂或溴化剂的存在下,例如亚硫酸氯或亚硫酸溴,更优选地在卤化催化剂的存在下,更优选地仍是亚硫酸氯或亚硫酸溴,在二甲基甲酰胺的存在下,从式(XX)化合物可以生成式(XVI)化合物。亚硫酸氯/溴还能充当溶剂,但是更优选地反应发生在其它适当的溶剂中,例如甲苯。在这种情况下,将仅需要化学计算量的亚硫酸氯/溴,优选为至少2摩尔当量,更优选为至少5摩尔当量。

有可能在单一套迭步骤中进行(XX)向(XB)的四步转变,无需分离中间产物,全程使用同一溶剂(以下称“套迭溶剂”)。因而若X是烷氧基(-OR³基团),则(XX)至(XB)的步骤可以利用单一溶剂套迭在一起,例如水不可混溶性惰性有机溶剂。更优选为烃溶剂(例如甲苯、二甲苯、茴香醚、氯苯、己烷、庚烷、辛烷、壬烷、癸烷、环己烷、甲基环己烷)或醚(例如二丁醚、二苯醚)或酮(例如甲基异丁酮、甲乙酮)或酯(例如乙酸乙酯、乙酸丁酯)或二甲基甲酰胺。进而更优选为烃溶剂(例如甲苯、二甲苯、茴香醚、氯苯、辛烷、壬烷、癸烷、甲基环己烷)或醚(例如二丁醚、二苯醚)或酯(例如乙酸乙酯、乙酸丁酯)。进而更优选地,套迭溶剂是甲苯。

在将生成羧酸保护基团(P)(也就是生成-COP基团)的试剂的存在下,从式(XVII)化合物生成式(XX)中间体。优选地,所述试剂是酯化剂,以生成羧酸酯(其中例如P将是烷氧基,保护性生成剂将是醇),例如C₁-C₆羧酸酯,它将被带入整个反应流程,在碱性条件下水解为化合物(XB)的羧酸官能。最优选地,酯化剂是乙醇。另外的溶剂也可以是适当的,例如甲苯。

在磺酰化剂的存在下,更优选为包含SO₃的试剂(理想为至少1摩尔当量SO₃),例如SO₃,在有机溶剂(例如THF、二噁烷和庚烷)或非质子传递溶剂(例如硝基苯、硝基甲烷、1,4-二噁烷、二氯甲烷)或无机酸(例如硫酸)或液体羧酸(例如乙酸)或THF或庚烷中,从2-羟基烟酸或其盐生成式(XVII)中间体。进而更优选地,磺酰化剂是发烟硫酸(硫酸中的SO₃),例如约20%至30%的发烟硫酸。

在偶联剂、例如N,N'-羰基二咪唑和适合的溶剂、例如乙酸乙酯的存在下,通过通式(XB)中间体与通式(VII)化合物的反应生成通式(IXB)化合物,如上文详述。

下面描述通式(VII)化合物的制备方法。

在流程2的优选实施方式中,X是-OR³烷氧基,因此化合物(XIV)中的Q代表OR³。优选地,OR³是C₁至C₆烷氧基,更优选为C₁至C₄伯或仲烷氧基,尤其是乙氧基。不过流程2的通用方法也适用于其

它离去基团。

流程2的这种优选实施方式阐述在流程3中。在流程3中，在氢氧化物碱的存在下，例如氢氧化钠，优选地在适当的溶剂中，例如水和甲苯，有利地通过皂化作用，用去保护剂除去保护基团P，从式(XIV)化合物生成式(XB)中间体。

在适当的 C_1-C_6 醇化物亲核试剂($-OR^3$)的存在下(例如伯或仲醇化物)，优选为式 ZOR^3 的金属醇化物，其中金属(Z)定义同上ZOR，例如乙醇钠，优选地在适当的溶剂中，例如甲苯或 R^3OH ，其中 R^3OH 定义同上，优选为乙氧基，从式(XV)化合物生成式(XIV)中间体。式(XV)和(XVI)化合物中的D是Cl或Br，更优选地，D是Cl。

优选地在碱的存在下，例如三乙胺或过量 $N-R^{10}$ 哌嗪，优选地在适当的溶剂中，例如甲苯，通过式(XVI)化合物与 $N-R^{10}$ 哌嗪的反应生成式(XV)中间体。

在定义同上流程2相同步骤的氯化或溴化剂的存在下，例如亚硫酸氯或溴，优选为亚硫酸氯或溴/二甲基甲酰胺，从式(XX)化合物生成式(XVI)中间体。前者还能充当溶剂，但是更优选地，反应发生在其它适当的溶剂中，例如甲苯。在这种情况下，将仅需要化学计算量的亚硫酸氯/溴，优选为至少2摩尔当量，更优选为至少5摩尔当量。

在将生成羧酸保护基团(P)(也就是生成-COP基团)的试剂的存在下，从式(XVII)化合物生成式(XX)中间体。优选地，所述试剂是酯化剂，以生成羧酸酯，例如 C_1-C_6 羧酸酯，它将被带入整个反应流程，在碱性条件下水解为化合物(XB)的羧酸官能。最优选地，酯化剂是乙醇。可以酌情使用另外的溶剂，例如甲苯。

从2-羟基烟酸和磺酰化剂、例如30%发烟硫酸生成式(XVII)中间体。

仍然有可能在同一反应罐内，在单一套迭(telescoped)步骤中进行(XX)向(XB)的四步转变(如上所述)，无需分离中间产物，全程使用同一溶剂(此处称“套迭(telescoped)溶剂”)。关于流程2所述溶剂列表可直接应用在这里。最优选地，溶剂是甲苯。

例如在生成化合物(XVI)之后,在所述试剂和套迭溶剂的共沸温度下可以共沸除去过量氯化/溴化剂。在生成化合物(XV)之后,所生成的HBr/HCl(即HD)盐可以从反应容器内(用水)洗出或滤出,再共沸除去其余水性溶剂(若用的话)和一些套迭溶剂。在化合物(XIV)的生成中,如果用于引入 OR^3 的醇化物是溶解在溶剂(例如乙醇)中的,那么该溶剂也能与一些套迭溶剂被共沸除去。如果使用固体醇化物,那么不需要后者共沸步骤。最优选地,用于流程3所有套迭步骤的套迭溶剂都是甲苯。

将被领会的是,按照本发明,(就地或者作为单独的步骤)转化有关化合物为其盐,可以生成流程1至3化合物的盐。按照本发明还能生成式(I)化合物的酸加成盐。

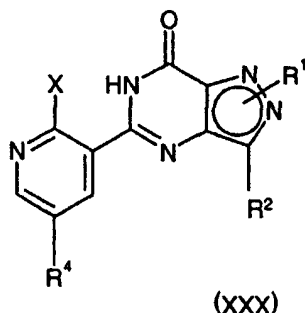
1.4 显然,关于其中 R^{13} 是 OR^3 的某些式(I)、(IA)或(IB)化合物,通过开发本文1.2和2.1节所述的环化和醇化物交换方法,可以特别有利地在“单-罐反应”中直接从通式(IXCa)化合物生成式(I)、(IA)或(IB)化合物,其中前者中的5-(吡啶-3-基)取代基的2-烷氧基不同于后者。为此应当使用作为替代选择的醇(R^3OH),其中该醇- R^3 基团的烷基链不同于通式(IXCa)起始化合物上的- R^{3a} 基团。若用以提供作为替代选择的2-烷氧基(- OR^3)的醇太稀有或昂贵以致不能用作反应溶剂,则将适宜使用适合的替代物作为反应溶剂,例如1,4-二噁烷,而所需的醇($R^{3a}OH$)的含量足以进行所需的转变即可,通常为约1至约2摩尔当量。(IXCa)和 R^{3a} 定义同上。

2. 在进一步普遍适用的方法中,通式(I)、(IA)或(IB)化合物可以从“作为替代选择的”通式(I)、(IA)或(IB)化合物制备,其中所述方法可以包含不同- OR^3 基团的互变、X与- OR^3 基团的互变或- OR^3 与- NR^5R^6 基团的互变,其中X、 R^3 和 NR^5R^6 定义同上。

2.1 如上所述,通过诱发5-(吡啶-3-基)取代基2-位上的醇化物交换或置换,可以使某些式(I)、(IA)和(IB)化合物互变。这可以如下实现,将适当的醇(式 $R^{3a}OH$,其中 R^{3a} 烷基定义同上,不同于原料(I)、(IA)或(IB)上的 R^3 基团)用位阻醇或胺的碱金属盐处理,目的是生成所需

的醇化物阴离子, 然后与反应物反应。通常在两步工艺中, 将约 1 至约 8、更优选为约 5 至约 8、尤其是约 4 至约 8 摩尔当量的双(三甲代甲硅烷基)氨基化钾与作为溶剂的所需醇(式 $R^{3a}OH$) 的混合物在约 $80^{\circ}C$ 至约 $100^{\circ}C$ 下加热约 25 分钟至约 1 小时, 然后加入式(IA)或(IB)化合物, 将反应混合物在约 $100^{\circ}C$ 至约 $130^{\circ}C$ 下加热约 6 至约 24 小时。作为替代选择, 在单-步工艺中, 可以在约 $80^{\circ}C$ 至约 $130^{\circ}C$ 下将反应物在作为溶剂的所需醇中直接用约 1.2 至约 6、优选为约 4 至约 6 摩尔当量的例如双(三甲代甲硅烷基)氨基化钾、叔-丁醇钾或碳酸铯处理。在这类醇化物交换反应中可以可选择性地包括氢氧化物捕获剂。

2.2 作为替代选择, 其中 R^{13} 是 $-OR^3$ 的某些通式(I)、(IA)或(IB)化合物可以从通式(XXX)化合物得到:

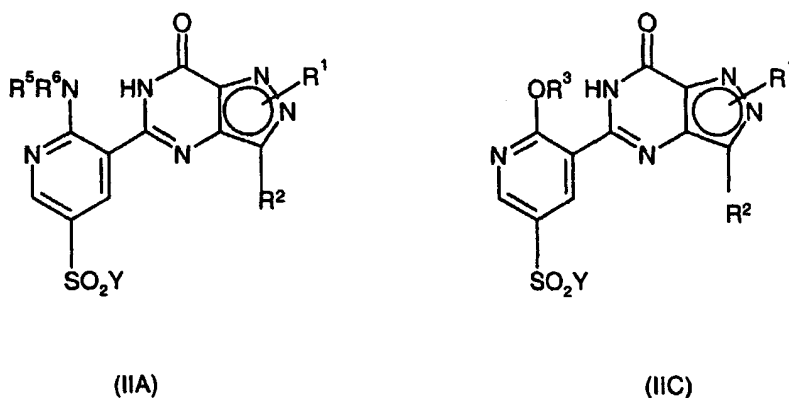


其中 R^1 、 R^2 、 R^4 定义同上, X 是除 $-OR^3$ 以外的任意基团, 反应在 $-OR^3$ 的存在下、可选择性地定义同上的氢氧化物捕获剂的存在下进行。

2.3 在更进一步的替代合成中, 其中 R^{13} 是 NR^5R^6 的通式(I)、(IA)或(IB)化合物可以直接从其中 $R^{13} = OR^3$ 的通式(I)化合物生成。若 R^{13} 是 OR^3 , 则可以在过量非亲核性碱的存在下, 例如位阻胺或适合的无机碱, 在适合的溶剂中, 将反应物用过量 R^5R^6NH 或其适合的酸加成盐处理。通常, 使用 R^5R^6NH 作为游离碱, 以及约 3-倍过量(于反应物)的双(三甲代甲硅烷基)氨基化钾(KHMDS), 以二甲基甲酰胺(DMF)作为溶剂, 温度约 $100^{\circ}C$ 。作为替代选择, 可以使用过量 R^5R^6NH 作为溶剂, 在约 50% 过量硫酸铜(II)的存在下, 在高达反应介质的回流温度下进行反应。若式(I)、(IA)或(IB)化合物上的所需氨基取代基是 $-NR^5R^6$ 且 R^5 或 R^6 之一是 H, 则可以通过在 DMF 中与适当的胺和硫酸铜(II)五-或七-水合物或无水硫酸铜(II)或 KHMDS 回流进行交换反应。通常, 为了交换 OR^3 基团为作

为替代选择的式 NHR^5R^6 胺，例如其中 R^5 或 R^6 选自脂族或环状胺的化合物，可选择性地包括氧（例如吗啉），则该反应优选地这样进行，在 100°C 下，在 DMF 中用适当的胺和约 3 当量双(三甲代甲硅烷基)氨基化钾处理约 18 小时。

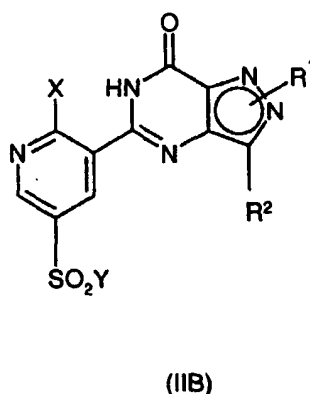
3. 在更进一步的替代方法中，通式(I)化合物可以分别从通式(IIA)或(IIIC)化合物制备：



其中 Y 是卤素，优选为氯， R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 和 R^6 定义同上式(IXA)和(IXC)，

使其与 4- R^{10} -嘧啶基化合物反应，分别如从式(VIIA)和(VIIIB)化合物制备式(XA)和(XB)化合物所述。

作为替代选择，通式(I)、(IA)或(IB)化合物还可以从通式(IIB)化合物制备：

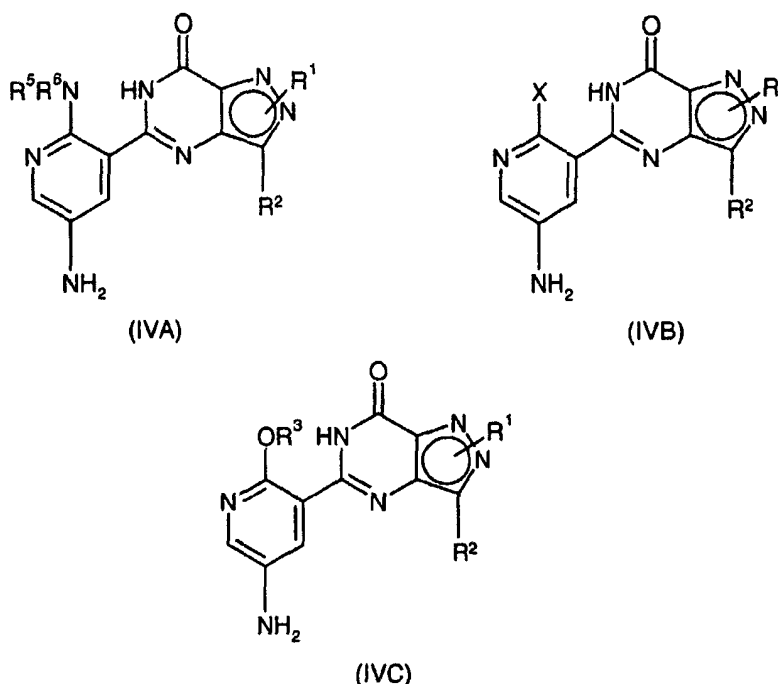


其中 R^1 、 R^2 、 R^4 和 X 定义同上，

使其与 4- R^{10} 嘧啶基化合物反应，然后可选择性地在氢氧化物捕获剂和 $-\text{OR}^3$ 的存在下进行置换反应，如上从化合物(IXB)或(XXX)制备化合物(I)所详述。

3.1 通式(IIA)、(IIB)或(IIIC)化合物可以分别从通式(IVA)或(IVB)

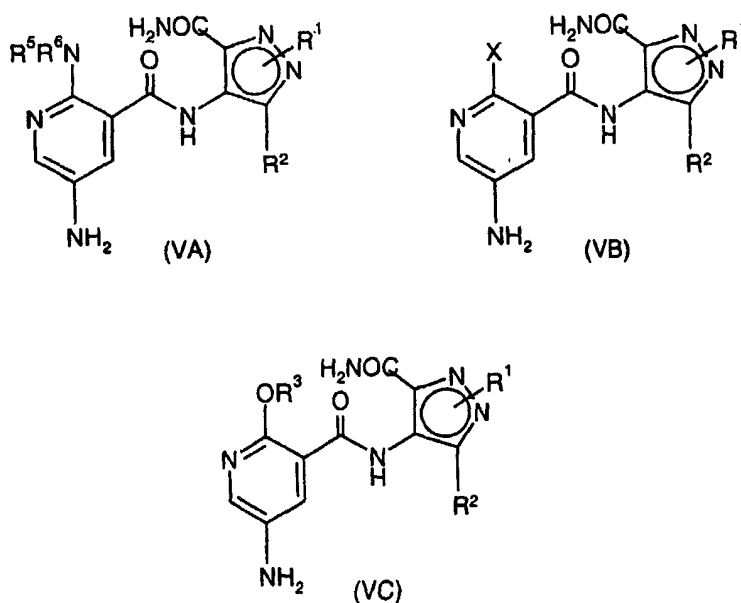
或(IVC)化合物制备:



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^6 和 X 定义同上,

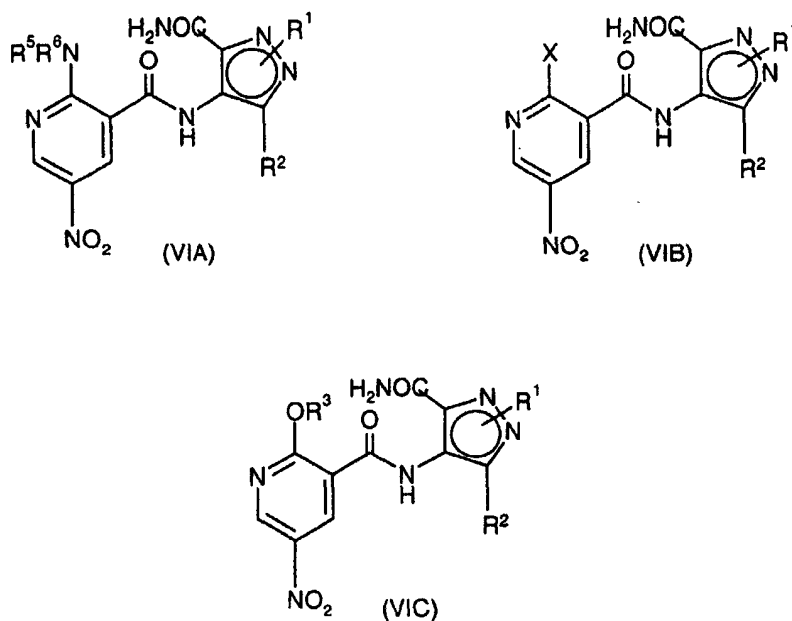
应用已知的关于转化氨基为 SO_2Y 基团的方法, 其中 Y 也定义同上式 (IIA)、(IIB) 和 (IIC)。这类反应在前面被描述为分别从通式 (XIA) 和 (XIB) 化合物制备通式 (VIII A) 和 (VIII B) 化合物。

通式 (IVA) 或 (IVB) 或 (IVC) 化合物可以分别通过通式 (VA) 或 (VB) 或 (VC) 化合物的环化作用加以制备:



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^6 和 X 定义同上，其中环化条件类似于前述关于通式(IXA)、(IXB)或(IXC)化合物的环化作用。

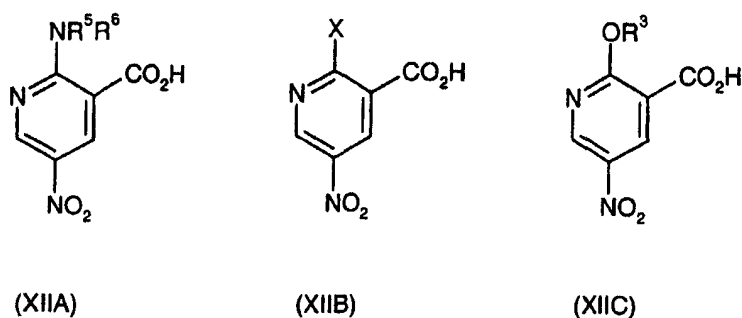
式(VA)或(VB)或(VC)化合物可以分别通过式(VIA)或(VIB)或(VIC)化合物的还原作用加以制备：



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^6 和 X 定义同上通式(VA)、(VB)和(VC)化合物，

通过常规的催化或催化转移氢化工艺，如上关于分别从通式(XIIA)或(XIIB)化合物制备通式(XIA)或(XIB)化合物所详述。

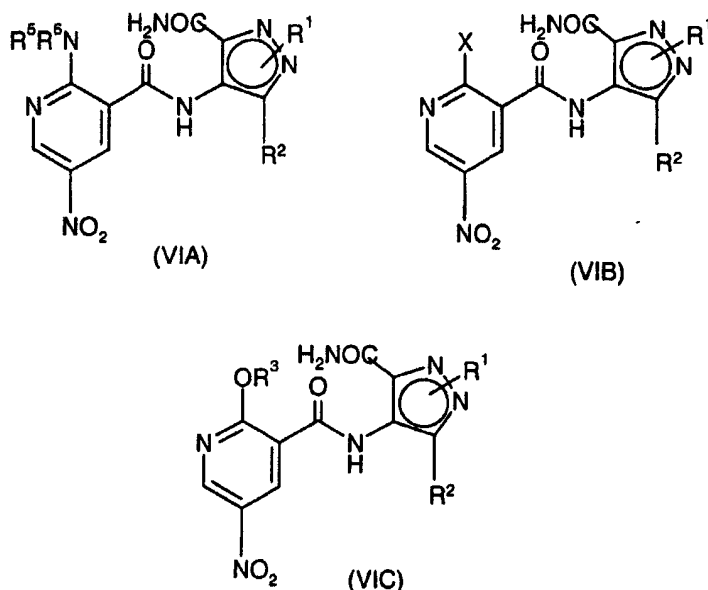
式(VIA)、(VIB)或(VIC)化合物可以通过定义同上的式(VII)化合物分别与式(XIIA)或(XIIB)或(XIIC)化合物的反应加以制备：



其中 R^3 、 R^5 、 R^6 和 X 定义同上通式(VIA)或(VIB)或(VIC)化合物。而且，正如前文所详述，当 NR^5R^6 是伯或仲氨基时，常规的胺保护基团

策略是(XIIA)所优选的。偶联反应类似于(VII)与通式(XA)或(XB)或(XC)化合物的反应, 已如本文所述。

3.2 通式(IIA)或(II B)或(II C)化合物可以分别从式(IVA)或(IVB)或(IVC)化合物制备, 如上所述, 其中所述通式(IVA)或(IVB)或(IVC)化合物可以分别通过通式(VIA)或(VIB)或(VIC)化合物的直接环化作用加以制备:



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^6 和 X 定义同上, 其中所述直接环化的条件类似于前述关于通式(IXA)或(IXB)或(IXC)化合物的环化作用, 其中所述环化作用之后是所得中间体根据前述方法的还原作用, 以从通式(VA)或(VB)或(VC)化合物提供通式(IIA)或(II B)或(II C)化合物。

其中 X 是 Cl 的通式(XIIC)化合物可以这样制备, 经由 2-羟基烟酸的确化作用, 之后是酯化作用, 然后是适当被保护的烟酸的氯化作用和随后的酯水解。

类似于前述方法可以制备通式(XIIIC)化合物 (即其中 X 是 $-OR^3$ 的通式(XIIIB)化合物)。

4. 进一步普遍适用的通式(I)、(IA)或(IB)化合物的合成途径涉及在合成的最后一步结合 R^1 取代基。因而, 通式(I)、(IA)或(IB)化合物可以这样制备, 利用大量熟知方法的一种或多种, 进行式(I^a)、(IA^a)或(IB^a)化合物的烷基化作用, 其中 R^1 是氢, R^2 、 R^{13} 和 R^4 定义同上式(I)、(IA)

和(IB), 这些方法例如:

(i)在适当的碱的存在下, 可选择性地在碘化钠或碘化钾的存在下, 在约 -70°C 至约 100°C 下, 与式 R^1J 化合物反应, 其中 R^1 定义同上通式(I)、(IA)和(IB), J是适合的离去基团, 例如卤素(优选为氯、溴或碘)、 C_1 - C_4 烷磺酰氧基、三氟甲磺酰氧基或芳基磺酰氧基(例如苯磺酰氧基或对-甲苯磺酰氧基)。优选地, 烷基化作用在约室温至约 120°C 下进行。适合的碱-溶剂组合可以选自:

(a)钠、钾或铯的碳酸盐, 钠或钾的碳酸氢盐, 叔胺, 例如三乙胺或吡啶, 以及 C_1 至 C_4 链烷醇、1,2-二甲氧基乙烷、四氢呋喃、1,4-二噁烷、乙腈、吡啶、N,N-二甲基甲酰胺或N,N-二甲基乙酰胺;

(b)钠或钾的氢氧化物, 或钠或钾的 C_1 至 C_4 醇化物, 以及 C_1 至 C_4 链烷醇、水或其混合物;

(c)锂、钠或钾的氢化物, 锂、钠或钾的双(三甲代甲硅烷基)氨基化物, 二异丙氨基化锂或丁基锂, 以及甲苯、乙醚、1,2-二甲氧基乙烷、四氢呋喃或1,4-二噁烷; 或

(d)在相转移催化条件下, 四烷基铵的卤化物或氢氧化物, 以及钠或钾的氢氧化物水溶液与二氯甲烷、1,2-二氯乙烷或氯仿的混合物。

通常, 要么向反应物在适合溶剂、例如无水四氢呋喃中的溶液中加入约10%过量的氢化钠, 要么采用碳酸铯的二甲基甲酰胺(DMF)溶液, 再将所得阴离子用约10%过量的所需 R^1J 处理。

(ii)利用经典的 Mitsunobu 法, 与式 R^1OH 化合物反应, 其中 R^1 定义同上通式(I)、(IA)和(IB)化合物。典型的反应条件涉及在三芳基磷和偶氮二羧酸二(C_1 至 C_4)烷基酯的存在下, 在适合的溶剂中, 例如四氢呋喃或1,4-二噁烷, 在约 -5°C 至约室温下, 将反应物用链烷醇处理。

(iii)在适当的催化剂系统(例如乙酸铜(II))的存在下或者在所谓的“Goldberg”条件下, 与式 R^1M 化合物反应, 其中 R^1 代表可选被取代的苯基、 Het^2 、 Het^3 或 Het^4 , 其中所述Het基团在与M连接的C原子上是芳香性的或部分不饱和的, 其中M代表可选被取代的金属或硼基, 其中所述金属或硼基适合于(金属或硼化合物的)交叉-偶联反应, 例

如二羟基硼烷。这类交叉-偶联优选地这样进行，在适合的碱（例如吡啶）和干燥剂（通常为4A分子筛）的存在下，在适合的溶剂中，例如二氯甲烷或N-甲基吡咯烷，可选择性地在微波辐射下。

(iv)在适合于卤代化合物交叉-偶联的条件下，与式 R^1E 化合物反应，其中E是卤素，优选为溴， R^1 定义同(iii)。该反应通常这样进行，在适当的催化剂系统（例如钯催化剂）的存在下，在适合的碱的存在下，例如叔-丁醇钠，在适合的溶剂中，例如甲苯，在加热下，通常在约70°C下。

4.1 因而，当 R^1 不是氢时，在与通式(IXA)、(IXB)或(IXC)化合物分别向通式(I)、(IA)或(IB)化合物转化所用相同的条件下，分别从其中 R^1 是氢且 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^6 、 R^4 和X定义同上通式(IXA)、(IXB)或(IXC)化合物的式(IXA^a)或(IXB^a)或(IXC^a)化合物可以得到其中 R^1 是氢且 R^2 、 R^{13} 和 R^4 定义同上通式(I)、(IA)或(IB)化合物的通式(I^a)、(IA^a)或(IB^a)化合物，然后酸化反应混合物至pH约6。

4.2 在进一步作为替代选择的普遍适用的合成途径中，本发明化合物可以通过通式(IXA)、(IXB)或(IXC)化合物的环化作用加以制备，其中所述通式(IXA)、(IXB)或(IXC)化合物是从通式(IXA^a)、(IXB^a)或(IXC^a)化合物得到的，其中 R^1 是氢， R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^6 、 R^4 和X定义同上，使用大量熟知方法的一种或多种，例如前面关于通式(I^a)、(IA^a)或(IB^a)化合物向通式(I)、(IA)或(IB)化合物转化所详述的那些。可以使用关于这类通用转化的任意前述方法。优选的转化条件要么使用约1.0至1.3当量氢氧化钠，在四氢呋喃溶剂中，在约-78°C至约室温下，和约1.1至2.3当量烷基化剂，在约60°C至约70°C下，要么使用约2.2当量碳酸铯作为碱，以二甲基甲酰胺作为溶剂，和约1.1当量烷基化剂，在约60°C下。

5. 在更进一步作为替代选择的合成中，经由适合的烷基化反应可以从其中 R^{10} 是H的通式(I)化合物得到通式(I)、(IA)或(IB)化合物，例如与烷基卤和适合的碱反应，例如碳酸铯和甲基氯。

在根据本发明的化合物的优选制备方法中，按照制备例96(a)至(h)

详述方法从通式(XIIIB)化合物制备通式(VIIB)化合物。按照制备例 29 和 96(i)详述方法偶联这些通式(VIIB)化合物与通式(XC)化合物,提供通式(IXC)化合物,其中所述通式(IXC)化合物是按照制备例 95 详述方法制备的。然后按照实施例 8 和 102 详述方法,优选地在碱性条件下环化通式(IXC)化合物,生成其中 R^{13} 是 OR^3 的通式(IB)化合物。

通式(VII)、(VIIA)和(VIIB)的 4-氨基吡唑-5-甲酰胺、通式(XIII)的吡唑、式(XA)、(XB)、(XIIA)、(XIIB)、(XIIC)、(VIIA)、(VIIB)、(VIIC)和(X)的羧酸或通式 R^1J 和 R^1E 化合物如果既不是商业上可得到的,也没有随后描述,那么可以这样得到,要么通过类似于制备例部分所述的方法,要么使用适当的试剂和反应条件,从易于获得的原料开始,按照关于有机化学的标准教科书或在先文献,通过常规的合成工艺。

而且,本领域技术人员将知道下列实施例和制备例部分所述方法的变例和替代选择,以便得到由式(I)、(IA)或(IB)所定义的化合物。

含有碱性中心的式(I)、(IA)或(IB)化合物的药学上可接受的酸加成盐也可以按常规方式制备。举例来说,式(I) (更确切为 IA 和 IB)化合物的酸加成盐可以这样生成,使式(I)化合物与等摩尔量或过量适当的酸在净态下或者在适合的溶剂中反应。然后盐可以从溶液中沉淀出来,过滤分离之,或者可以通过常规手段汽提出反应溶剂,例如在真空下蒸发。PCT/IB99/00519 给出了能够用在流程 1 至 3 中的典型的盐。化合物 IA 和 IB 的盐的实例分别是对-甲苯磺酸盐、苯磺酸盐、樟脑磺酸盐和乙磺酸盐。

将式(I)、(IA)或(IB)化合物的溶液用适当的碱处理,按类似方式可以得到药学上可接受的碱加成盐。利用离子交换树脂技术可以生成两种类型的盐或者互相转化。

本发明还包括式(I)化合物或其药学上可接受的盐的所有适合的同位素变体。式(I)化合物或其药学上可接受的盐的同位素变体被定义为,其中至少一个原子被具有相同原子数、但是原子质量不同于自然界常见的原子质量的原子所代替。可以结合在式(I)化合物及其药学上可接受的盐中的同位素实例包括氢、碳、氮、氧、磷、氟和氯的同位素,分别例

如 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 和 ^{36}Cl 。某些式(I)化合物及其药学上可接受的盐的同位素变体、例如其中结合有放射性同位素、例如 ^3H 或 ^{14}C 的那些可用于药物和/或底物组织分布研究。氘、即 ^3H 、和碳-14、即 ^{14}C 同位素是特别优选的，因为它们易于制备和检测。进而，用诸如氘、即 ^2H 等同位素取代可以提供由代谢稳定性更高所带来的某些治疗上的优点，例如体内半衰期延长或所需剂量减少，因此在某些情况下可能是优选的。本发明的式(I)化合物及其药学上可接受的盐的同位素变体一般可以通过常规工艺加以制备，例如例证方法或下列实施例与制备例所述方法，并且使用适合试剂的适当的同位素变体。

将为本领域技术人员所领会的是，可以在最终去保护阶段之前制得的、某些被保护的式(I)、(IA)或(IB)化合物衍生物本身可能不具有药理活性，但是在某些场合中也可以口服或肠胃外给药，经过体内代谢生成药理学上活性的本发明化合物。这样的衍生物因此可以被称为“前体药物”。进而，某些式(I)、(IA)或(IB)化合物可以充当其它式(I)、(IA)或(IB)化合物的前体药物。

所有被保护的通式(I)、(IA)或(IB)化合物的衍生物和前体药物都包括在本发明的范围内。适合用在本发明中的保护基团可以见于“Protecting Groups” (保护基团), P. J. Kocienski 编, Thieme, New York, 1994, 特别参见第 4 章第 118-154 页有关羧基保护基团; 和“Protective Groups in Organic Synthesis” (有机合成中的保护基团), 第 2 版, T. W. Greene & P. G. M. Wutz Wiley -Interscience (1991), 特别参见第 5 章有关羧基保护基团。适合的本发明化合物的前体药物的实例见于 *Drugs of Today* (今日药物), 第 19 卷第 9 期, 1983, pp 499-538 和 *Topics in Chemistry* (化学话题), 第 31 章, pp 306-316。

通过下列试验方法测定本发明化合物的生物活性。

磷酸二酯酶(PDE)抑制活性

本发明化合物是有力的选择性 cGMP PDE5 抑制剂。通过测量 IC_{50} 值 (酶活性的 50% 抑制作用所需化合物的浓度) 测定对抗环鸟苷 3',5'-

单磷酸(cGMP)和环腺苷 3',5'-单磷酸(cAMP)磷酸二酯酶的体外 PDE 抑制活性。

所需的 PDE 酶是从各种来源分离的,包括人海绵体、人与兔血小板、人心室、人骨骼肌和牛视网膜,本质上采用 W. J. Thompson 和 M. M. Appleman 的方法(Biochem. (生物化学), 1971, 10, 311)。确切地说, cGMP-特异性 PDE (PDE5)和抑制 cGMP 的 cAMP PDE (PDE3)是从人海绵体组织、人血小板或兔血小板获得的;刺激 cGMP 的 PDE (PDE2)是从人海绵体获得的;钙/钙调蛋白(Ca/CAM)依赖性 PDE (PDE1)是从人心室获得的; cAMP 特异性 PDE (PDE4)是从人骨骼肌获得的;光感受器 PDE (PDE6)是从牛视网膜获得的。磷酸二酯酶 7-11 是从转染至 SF9 细胞内的全长人重组克隆体产生的。

在进行测定时要么利用 W. J. Thompson 等“分批”法(Biochem. (生物化学), 1979, 18, 5228)的改进方法,要么利用用于直接检测 AMP/GMP 的闪烁接近测定,采用 Amersham plc 所述方案的改进方法,产品代号为 TRKQ7090/7100。总之, PDE 抑制剂的作用是这样进行研究的,在不同抑制剂浓度和少量底物的存在下(在 $\sim 1/3 K_m$ 浓度下, cGMP 或 cAMP 的未标记物与 $[^3H]$ -标记物之比为 3:1),测定固定量的酶,以便 $IC_{50} \cong K_i$ 。加入测定缓冲液(20mM Tris-HCl pH 7.4, 5mM $MgCl_2$, 1mg/ml 牛血清白蛋白)至最终测定体积为 100 μ l。用酶引发反应,在 30 $^{\circ}C$ 下保温 30-60 分钟,得到底物转换率 $<30\%$,用 50 μ l 硅酸钪 SPA 珠粒(含有未标记的环核苷酸 PDE 9 和 11 各 3mM)终止反应。将平板再次密封,摇动 20 分钟,然后使珠粒在暗处沉降 30 分钟,然后在 TopCount 平板读数器(Packard, Meriden, CT)上计数。将放射性单位转化为未受抑制对照(100%)的活性%,对抑制剂浓度和抑制剂 IC_{50} 值作图,后者是利用“Fit Curve” Microsoft Excel 扩展名得到的。这些试验结果显示,本发明化合物是有力的选择性 cGMP 特异性 PDE5 抑制剂。

优选的本发明化合物、例如实施例 3-12、14-17、19、21-30、32、33、35-46、48-59、61、62、65-75、77、79-102 的那些,关于 PDE5

酶的 IC_{50} 值小于约 10nM。更优选的化合物、例如实施例 3-12、14、15、17、23-30、32、33、35-46、48、50-59、61、62、65、69-74、79-102 的那些，关于 PDE5 酶的 IC_{50} 值小于约 5nM。尤其优选的化合物、例如实施例 4-10、15、17、23-28、30、32、33、35-42、44、45、46、50、52-56、58、59、61、62、65、69-74、79-93、96、98-102 的那些，关于 PDE5 酶的 IC_{50} 值小于约 2nM。

此处尤其优选的是这样的化合物，关于 PDE5 酶的 IC_{50} 值小于约 10、更优选地小于约 5、最优选地小于约 2nM，以及关于 PDE5 酶的选择性比 PDE6 酶大于 10-倍、更优选地大于 50-倍、更优选地大于 100-倍、尤其大于 200-倍。

功能活性

如 S. A. Ballard 等所述(Brit. J. Pharmacol. (英国药理学杂志), 1996, 118 (增刊), 摘要 153P), 通过测定本发明化合物增强硝普酸钠诱导收缩前兔海绵体组织条松弛作用的能力, 体外测定功能活性。

体内活性

利用基于 Trigo-Rocha 等所述的方法(Neourolog. and Urodyn. (神经泌尿科学与尿动力学), 1994, 13, 71), 在麻醉的狗中筛选化合物, 以测定它们在 i.v. 给药后增强由硝普酸钠海绵体内注射诱导的阴茎海绵体内压力上升的能力。

式(I)、(IA)或(IB)化合物、它们的药学上可接受的盐和二者药学上可接受的溶剂化物可以单独给药, 但是在人用疗法中, 一般将与适合的赋形剂、稀释剂或载体混合给药, 这些成分根据预期给药途径和标准药物实践加以选择。例如, 式(I)、(IA)或(IB)化合物或其盐或溶剂化物可以口服、颊或舌下给药, 剂型为片剂、胶囊剂(包括软凝胶胶囊剂)、卵状体剂、酞剂、溶液或悬液, 其中可以含有矫味剂或着色剂, 用于立即、延迟、改性或控制释放, 例如持续、双重或脉冲释放应用。本发明化合物还可以经由海绵体内注射给药。本发明化合物还可以经由快速分散或快速溶解剂型、高能分散剂型或包衣颗粒剂给药。适合于本发明化合物的药物制剂可以是包衣剂型或未包衣剂型, 根据需要而定。

这样的片剂可以含有赋形剂，例如微晶纤维素、乳糖、柠檬酸钠、碳酸钙、磷酸氢钙、甘氨酸和淀粉（优选为玉米、马铃薯或木薯淀粉），崩解剂，例如淀粉乙醇酸钠、交联羧甲基纤维素钠和某些复合硅酸盐，和造粒粘合剂，例如聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、羟丙基纤维素(HPC)、蔗糖、明胶和阿拉伯胶。另外，可以包括润滑剂，例如硬脂酸镁、硬脂酸、甘油山萸酸酯和滑石。

也可以采用相似类型的固体组合物作为明胶胶囊剂内的填充剂。这方面优选的赋形剂包括乳糖、淀粉、纤维素、奶糖或高分子聚乙二醇。关于水悬液和/或酞剂，式(I)、(IA)或(IB)化合物可以与各种甜味或矫味剂、色素或染剂结合，与乳化和/或悬浮剂结合，以及与稀释剂结合，例如水、乙醇、丙二醇或甘油，和它们的组合。

改性释放和脉冲释放的剂型可以含有赋形剂，例如关于立即释放剂型所详述的那些，以及另外充当释放速率变调剂的赋形剂，它们被包涂和/或包括在药具体上和/或内。释放速率变调剂包括但不限于羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、乙基纤维素、乙酸纤维素、聚氧乙烯、黄原胶、Carbomer、异丁烯酸铵共聚物、氢化蓖麻油、巴西棕榈蜡、石蜡、乙酸纤维素邻苯二甲酸酯、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、异丁烯酸共聚物和它们的混合物。改性释放和脉冲释放的剂型可以含有释放速率变调赋形剂之一或组合。释放速率变调赋形剂可能存在于剂型内，也就是在基质内，和/或存在于剂型上，也就是在表面或包衣上。

快速分散或溶解剂型(FDDF)可以含有下列成分：阿司帕坦、乙酰舒泛钾、柠檬酸、交联羧甲基纤维素钠、交联聚维酮、二抗坏血酸、丙烯酸乙酯、乙基纤维素、明胶、羟丙基甲基纤维素、硬脂酸镁、甘露糖醇、异丁烯酸甲酯、薄荷调味剂、聚乙二醇、发烟硅石、二氧化硅、淀粉羟乙酸钠、硬脂酰富马酸钠、山梨糖醇、木糖醇。此处用于描述 FDDF 的术语分散或溶解取决于所用药物物质的溶解度，若药物物质是不溶性的，则可以制备快速分散剂型，若药物物质是可溶性的，则可以制备快速溶解剂型。

本发明化合物还可以通过肠胃外方式给药,例如海绵体内、静脉内、动脉内、腹膜内、鞘内、心室内、尿道内、胸骨内、颅内、肌内或皮下,或者它们可以通过输注或无针注射技术给药。关于这类肠胃外给药,最好使用它们的无菌水溶液形式,其中可以含有其它物质,例如足够的盐或葡萄糖,使溶液与血液等渗。如果必要的话,水溶液应当被适当缓冲(优选地,pH从3至9)。利用本领域技术人员熟知的标准药学技术容易在无菌条件下制备适合的肠胃外制剂。

关于对人类患者口服和肠胃外给药,式(I)、(IA)或(IB)化合物或其盐或溶剂化物的每日剂量水平通常将从10至500mg(单剂量或多剂量)。

因而,例如,式(I)、(IA)或(IB)化合物或其盐或溶剂化物的片剂或胶囊剂可以含有5mg至250mg活性化合物,用于单一给药或者两者或更多同时给药,视情况而定。无论如何,医师将决定实际的剂量,它最适合于任意患者个体,将因特定患者的年龄、体重和反应而异。上述剂量是一般情况的例证。当然可以存在这样的具体情况,其中更高或更低的剂量范围也是值得的,同样在本发明的范围内。技术人员还将领会的是,在某些疾患(包括MED和FSD)的治疗中,可以在“视需要而定”(也就是根据需求或需要)的基础上采用本发明化合物。

实施例 10mg 片剂

成分	%w/w
实施例 103 的 besylate 盐	13.038*
乳糖	62.222
淀粉	20.740
交联羧甲基纤维素钠	3.000
硬脂酸镁	1.000

*量根据药物活性加以调整。

这样的片剂可以通过标准方法制备,例如直接压制或者湿法或干法造粒。片芯可以包以适当的包衣。

本发明化合物还可以通过鼻内或吸入方式给药,适宜以干粉吸入剂

或气雾剂的形式从加压容器、泵、喷雾器、或雾化器内释放出来，在释放时利用适合的推进剂，例如二氯二氟甲烷、三氯氟代甲烷、二氯四氟乙烷、氢氟烷（例如 1,1,2,2-四氟乙烷(HFA 134A [商标])或 1,1,1,2,3,3,3-七氟丙烷(HFA 227EA [商标])）、二氧化碳或其它适合的气体。在加压气雾剂的情况下，剂量单位可以通过提供释放计量的阀门加以确定。加压容器、泵、喷雾器、或雾化器可以含有活性化合物的溶液或悬液，例如使用乙醇与推进剂的混合物作为溶剂，还可以另外含有润滑剂，例如脱水山梨醇三油酸酯。用在吸入器或吹入器内的胶囊和药筒（例如由明胶制成）可以配制成含有式(I)、(IA)或(IB)化合物与适合的粉末基质（例如乳糖或淀粉）的粉末混合物。

气雾剂或干粉制剂优选地这样安排，以便每计量单位的剂量或“每撒”含有 1 至 50mg 用于释放给患者的式(I)、(IA)或(IB)化合物。气雾剂的全部每日剂量将在 1 至 50mg 的范围内，可以一次给药，或者更通常地在全天内分多次给药。

本发明化合物还可以配制成经由原子化器进行释放。适用于原子化器装置的制剂含有下列成分作为增溶剂、乳化剂或悬浮剂：水、乙醇、甘油、丙二醇、低分子量聚乙二醇、氯化钠、碳氟化合物、聚乙二醇醚、脱水山梨醇三油酸酯、油酸。

作为替代选择，式(I)、(IA)或(IB)化合物或其盐或溶剂化物可以以栓剂或阴道栓的形式给药，或者它们可以以洗剂、溶液、霜剂、软膏剂或撒布粉剂的形式局部用药。式(IA)和(IB)化合物或其盐或溶剂化物还可以通过皮肤方式给药。式(I)、(IA)或(IB)化合物或其盐或溶剂化物还可以透皮给药，例如利用皮肤贴剂。它们还可以通过眼、肺或直肠途径给药。

关于眼用，可以将化合物配制成在等渗的、经过 pH 调节的、无菌盐水中的微粉化悬液，或者优选地配制成在等渗的、经过 pH 调节的、无菌盐水中的溶液，可选择性地与防腐剂结合使用，例如苯扎氯铵。作为替代选择，可以配制成软膏剂，例如矿脂软膏。

关于皮肤局部用药，可以将式(I)、(IA)或(IB)化合物或其盐或溶剂

化物配制成适合的软膏剂,其中含有悬浮或溶解在例如下列一种或多种的混合物中的活性化合物:矿物油、液体矿脂、白矿脂、丙二醇、聚氧乙烯聚氧丙烯化合物、乳化蜡和水。作为替代选择,可以配制成适合的洗剂或霜剂,悬浮或溶解在例如下列一种或多种的混合物中:矿物油、脱水山梨醇单硬脂酸酯、聚乙二醇、液体石蜡、聚山梨醇酯 60、鲸蜡基酯蜡、鲸蜡硬脂醇、2-辛基十二烷醇、苯甲醇和水。

式(I)、(IA)或(IB)化合物还可以与环糊精结合使用。已知环糊精与药物分子形成包埋和非包埋的复合物。药物-环糊精复合物的形成可以修饰药物分子的溶解度、溶解速率、生物利用度和/或稳定性性质。药物-环糊精复合物一般可用于大多数剂型和给药途径。作为直接与药物复合的替代选择,环糊精也可以用作辅助性添加剂,例如载体、稀释剂或增溶剂。 α -、 β -和 γ -环糊精是最常用的,适合的实例描述在 WO-A-91/11172、WO-A-94/02518 和 WO-A-98/55148 中。

一般对人来说,本发明化合物的口服给药是优选的途径,例如在 MED 中是最适宜的,避免了熟知的与海绵体内(i.c.)给药有关的缺点。普通人 MED 的优选口服给药方案是 5 至 250mg 化合物,视需要而定。在受药者患有吞咽障碍或口服给药后药物吸收削弱的境况下,药物可以通过肠胃外、舌下或颊方式给药。

关于兽用,按照正常的兽医实践,将式(I)、(IA)或(IB)化合物或其兽医上可接受的盐或其兽医上可接受的溶剂化物或前体药物的可适度接受的制剂给药,兽医将决定最适合于特定动物的给药方案和给药途径。

不言而喻,本文所有关于治疗的称谓包括治愈、减轻和预防性处理。

进而,本发明提供药物组合物,包含式(I)、(IA)或(IB)化合物或其药学上可接受的盐或其药学上可接受的溶剂化物或前体药物,以及药学上可接受的稀释剂或载体。

进一步提供兽用制剂,包含式(I)、(IA)或(IB)化合物或其兽医上可接受的盐或其兽医上可接受的溶剂化物或前体药物,以及兽医上可接受的稀释剂或载体。

本发明还提供作为人用药物使用的式(I)、(IA)或(IB)化合物或其药学上可接受的盐或其药学上可接受的溶剂化物或前体药物、或者含有任意上述的药物组合物。

另外提供作为动物药物使用的式(I)、(IA)或(IB)化合物或其兽医上可接受的盐或其兽医上可接受的溶剂化物或前体药物、或者含有任意上述的兽用制剂。

本发明在另一方面提供式(I)、(IA)或(IB)化合物或其药学上可接受的盐或其药学上可接受的溶剂化物或前体药物用于人用药物制备的用途,该药物用于治愈、减轻或预防适用 cGMP PDE5 抑制剂的医学疾患。进一步提供式(I)、(IA)或(IB)化合物或其适合的盐、溶剂化物或前体药物在药物制备中的用途,该药物用于治疗需要 cGMP PDE5 抑制作用的医学疾患。

还提供式(I)、(IA)或(IB)化合物或其兽医上可接受的盐或其兽医上可接受的溶剂化物或前体药物用于动物药物制备的用途,该药物用于治愈、减轻或预防适用 cGMP PDE5 抑制剂的医学疾患。

而且,本发明提供式(I)、(IA)或(IB)化合物或其药学上可接受的盐或其药学上可接受的溶剂化物或前体药物用于人用药物制备的用途,该药物用于治愈、减轻或预防男性勃起功能障碍(MED)、阳痿、女性性功能障碍(FSD)、阴蒂功能障碍、女性性欲减退症、女性性唤起障碍、女性性疼痛症、女性性欲高潮功能障碍(FSOD)、由脊髓损伤引起的性功能障碍、选择性血清素再摄取抑制剂(SSRI)诱发的性功能障碍、早产、痛经、良性前列腺增生(BPH)、膀胱出口梗阻、尿失禁、稳定、不稳定与变异性(Prinzmetal)绞痛、高血压、肺性高血压、慢性阻塞性肺疾病、冠状动脉疾病、充血性心力衰竭、动脉粥样硬化、血管开放减少的疾患、外周血管疾病、中风、硝酸酯诱发的耐药性、支气管炎、变应性哮喘、慢性哮喘、变应性鼻炎、眼部疾病与疾患、以肠运动性障碍为特征的疾病、先兆子痫、川崎氏综合征、硝酸酯耐药性、多发性硬化、糖尿病性肾病、神经病(包括自主与外周神经病,特别是糖尿病性神经病及其症状,例如胃轻瘫)、阿尔茨海默氏病、急性呼吸衰竭、牛皮癣、皮肤坏

死、癌症、转移瘤、斑秃、坚果钳形食管、肛裂、痔疮、低氧性血管收缩或血压在血液透析期间的稳定化。特别优选的疾患包括MED和FSD。

还提供式(I)、(IA)或(IB)化合物或其兽医上可接受的盐或其兽医上可接受的溶剂化物或前体药物用于动物药物制备的用途,该药物用于治愈、减轻或预防雄性勃起功能障碍(MED)、阳痿、雌性性功能障碍(FSD)、阴蒂功能障碍、雌性性欲减退症、雌性性唤起障碍、雌性性疼痛症、雌性性欲高潮功能障碍(FSOD)、由脊髓损伤引起的性功能障碍、选择性血清素再摄取抑制剂(SSRI)诱发的性功能障碍、早产、痛经、良性前列腺增生(BPH)、膀胱出口梗阻、尿失禁、稳定、不稳定与变异性(Prinzmetal)绞痛、高血压、肺性高血压、慢性阻塞性肺疾病、冠状动脉疾病、充血性心力衰竭、动脉粥样硬化、血管开放减少的疾患、外周血管疾病、中风、硝酸酯诱发的耐药性、支气管炎、变应性哮喘、慢性哮喘、变应性鼻炎、眼部疾病与疾患、以肠运动性障碍为特征的疾病、先兆子痫、川崎氏综合征、硝酸酯耐药性、多发性硬化、糖尿病性肾病、神经病(包括自主与外周神经病,特别是糖尿病性神经病及其症状,例如胃轻瘫)、阿尔茨海默氏病、急性呼吸衰竭、牛皮癣、皮肤坏死、癌症、转移瘤、斑秃、坚果钳形食管、肛裂、痔疮、低氧性血管收缩或血压在血液透析期间的稳定化。特别优选的疾患包括MED和FSD。

另外,本发明提供治疗或预防动物(包括人类)适用cGMP PDE5抑制剂的医学疾患的方法,该方法包含对所述动物给以治疗学上有效量的式(I)、(IA)或(IB)化合物或其药学上或兽医上可接受的盐或其药学上或兽医上可接受的溶剂化物或前体药物、或者含有任意上述的药物或兽用制剂。

更进一步地,本发明提供治疗或预防动物(包括人类)雄性勃起功能障碍(MED)、阳痿、雌性性功能障碍(FSD)、阴蒂功能障碍、雌性性欲减退症、雌性性唤起障碍、雌性性疼痛症、雌性性欲高潮功能障碍(FSOD)、由脊髓损伤引起的性功能障碍、选择性血清素再摄取抑制剂(SSRI)诱发的性功能障碍、早产、痛经、良性前列腺增生(BPH)、膀胱出口梗阻、尿失禁、稳定、不稳定与变异性(Prinzmetal)绞痛、高血压、

肺性高血压、慢性阻塞性肺疾病、冠状动脉疾病、充血性心力衰竭、动脉粥样硬化、血管开放减少的疾患、外周血管疾病、中风、硝酸酯诱发的耐药性、支气管炎、变应性哮喘、慢性哮喘、变应性鼻炎、眼部疾病与疾患、以肠运动性障碍为特征的疾病、先兆子痫、川崎氏综合征、硝酸酯耐药性、多发性硬化、糖尿病性肾病、神经病（包括自主与外周神经病，特别是糖尿病性神经病及其症状，例如胃轻瘫）、阿尔茨海默氏病、急性呼吸衰竭、牛皮癣、皮肤坏死、癌症、转移瘤、斑秃、坚果钳形食管、肛裂、痔疮、低氧性血管收缩或血压在血液透析期间的稳定化的方法，该方法包含对所述动物给以治疗学上有效量的式(I)、(IA)或(IB)化合物或其药学上或兽医上可接受的盐或其药学上或兽医上可接受的溶剂化物或前体药物、或者含有任意上述的药物或兽用制剂。

本发明在更进一步方面提供通式(I)、(IA)或(IB)化合物与另外可用于抑制 PDE5 的化合物的组合，其中所述组合可用于治疗或预防动物（包括人类）雄性勃起功能障碍(MED)、阳痿、雌性性功能障碍(FSD)、阴蒂功能障碍、雌性性欲减退症、雌性性唤起障碍、雌性性疼痛症、雌性性欲高潮功能障碍(FSOD)、由脊髓损伤引起的性功能障碍、选择性血清素再摄取抑制剂(SSRI)诱发的性功能障碍、早产、痛经、良性前列腺增生(BPH)、膀胱出口梗阻、尿失禁、稳定、不稳定与变异性(Prinzmetal)绞痛、高血压、肺性高血压、慢性阻塞性肺疾病、冠状动脉疾病、充血性心力衰竭、动脉粥样硬化、血管开放减少的疾患、外周血管疾病、中风、硝酸酯诱发的耐药性、支气管炎、变应性哮喘、慢性哮喘、变应性鼻炎、眼部疾病与疾患、以肠运动性障碍为特征的疾病、先兆子痫、川崎氏综合征、硝酸酯耐药性、多发性硬化、糖尿病性肾病、神经病（包括自主与外周神经病，特别是糖尿病性神经病及其症状，例如胃轻瘫）、阿尔茨海默氏病、急性呼吸衰竭、牛皮癣、皮肤坏死、癌症、转移瘤、斑秃、坚果钳形食管、肛裂、痔疮、低氧性血管收缩或血压在血液透析期间的稳定化。

本发明还包括本文所述任意新颖的中间体，例如式(IXA)、(IXB)、(VIIA)、(VIIB)、(VIII)、(VIIIA)和(X)的那些。

本发明另外包含通式(I) cGMP PDE5 抑制剂的联合给药, 其中所述联合给药可以是与下列药物同时、先后或共同给药的形式:

- (a)一种或多种天然存在或合成的前列腺素或其酯。适用于此处的前列腺素例如包括前列地尔、前列腺素 E₁、前列腺素 E₀、13,14-二氢前列腺素 E₁、前列腺素 E₂、eprostinol、天然、合成与半合成前列腺素及其衍生物, 包括于2000年3月14日发布的US 6,037,346所述那些, 引用在此作为参考文献, PGE₀、PGE₁、PGA₁、PGB₁、PGF_{1 α} 、19-羟基PGA₁、19-羟基PGB₁、PGE₂、PGB₂、19-羟基PGA₂、19-羟基PGB₂、PGE_{3 α} 、卡前列素、氨丁三醇地诺前列素、氨丁三醇、地诺前列酮、lipoprost、吉美前列素、甲烯前列素、硫前列酮、噻前列素和莫西赛利; 和/或
- (b)一种或多种 α -肾上腺素能受体拮抗剂化合物, 已知也称 α -肾上腺素能受体或 α -受体或 α -阻滞剂。适合用在此处的化合物包括: 于1998年6月14日公布的PCT申请WO 99/30697所述的 α -肾上腺素能受体, 涉及 α -肾上腺素能受体的公开内容引用在此作为参考, 包括选择性 α_1 -肾上腺素能受体或 α_2 -肾上腺素能受体和非选择性肾上腺素能受体, 适合的 α_1 -肾上腺素能受体包括: 酚妥拉明、甲磺酸酚妥拉明、曲唑酮、阿夫唑嗪、吲哚拉明、萘哌地尔、坦洛新、达哌唑、苯氧苄胺、咪唑克生、依法克生、育亨宾、萝芙木生物碱、Recordati 15/2739、SNAP 1069、SNAP 5089、RS 17053、SL 89.0591、多沙唑嗪、特拉唑嗪、阿巴诺嗪和哌唑嗪; 来自US 6,037,346 (14/03/2000)的 α_2 -阻滞剂地苯那明、妥拉唑林和曲马唑嗪; 下列US专利所述的 α -肾上腺素能受体: 4,188,390; 4,026,894; 3,511,836; 4,315,007; 3,527,761; 3,997,666; 2,503,059; 4,703,063; 3,381,009; 4,252,721 和 2,599,000, 各自引用在此作为参考文献; α_2 -肾上腺素能受体包括: 可乐定、罂粟碱、盐酸罂粟碱, 可选择性地在cariotonic剂的存在下, 例如pirxamine; 和/或
- (c)一种或多种NO-供体(NO-激动剂)化合物。适合用在此处的NO-供体化合物包括有机硝酸盐, 例如单-、二-或三-硝酸盐, 或有机硝酸酯, 包括甘油二硝酸酯(已知也称硝酸甘油)、单硝酸异山梨酯、硝酸异山梨酯、季戊四醇四硝酸酯、赤藓醇四硝酸酯、硝普酸钠(SNP)、3-吗啉

代 sydnonimine 吗多明、S-亚硝基-N-乙酰基青霉胺(SNAP)、S-亚硝基-N-谷胱甘肽(SNO-GLU)、N-羟基-L-精氨酸、硝酸戊基酯、林西多明、林西多明氯水合物、(SIN-1) S-亚硝基-N-半胱氨酸、二氮烯鎓二醇化物(NONO 化物)、1,5-戊烷二硝酸酯、L-精氨酸、人参、zizphi fructus、吗多明、Re-2047、亚硝基化 maxisylyte 衍生物, 例如已公布的 PCT 申请 WO 00/12075 所述的 NMI-678-11 和 NMI-937; 和/或

(d)一种或多种钾信道开放剂。适合用在此处的钾信道开放剂包括尼可地尔、色满卡林、左色满卡林、利马卡林、吡那地尔、cliazoxide、米诺地尔、charybdotoxin、格列本脲、4-氨基吡啶、BaCl₂; 和/或

(e)一种或多种多巴胺能剂。适合用在此处的多巴胺能化合物包括 D₂-激动剂, 例如普拉克索、阿朴吗啡; 和/或

(f)一种或多种血管舒张剂。适合用在此处的血管舒张剂包括尼莫地平、吡那地尔、环扁桃酯、异克舒令、氯丙嗪、氟哌啶醇、Rec 15/2739、曲唑酮、己酮可可碱; 和/或

(g)一种或多种凝血噁烷 A2 激动剂; 和/或

(h)一种或多种 CNS 活性剂; 和/或

(i)一种或多种麦角生物碱。于2000年3月14日发布的US专利6,037,346描述了适合的麦角生物碱, 包括乙酰麦胺、溴麦角林、溴麦角脲、氰麦角林、地麦角脲、地舒勒近、马来酸麦角新碱、酒石酸麦角胺、乙舒麦角、麦角脲、麦角二乙胺、美舒麦角、甲麦角林、甲麦角胺、尼麦角林、培高利特、普罗麦角、丙麦角脲、特麦角脲; 和/或

(k)一种或多种调制心钠素(已知也称心房钠尿肽)作用的化合物, 例如抑制剂或中性内肽酶; 和/或

(l)一种或多种抑制血管紧张素转化酶的化合物, 例如 enapril, 和血管紧张素转化酶抑制剂与中性内肽酶的组合, 例如 omapatrilat; 和/或

(m)一种或多种血管紧张素受体拮抗剂, 例如洛沙坦; 和/或

(n)一种或多种 NO-合成酶底物, 例如 L-精氨酸; 和/或

(o)一种或多种钙信道阻滞剂, 例如氨氯地平; 和/或

(p)一种或多种内皮素受体拮抗剂和抑制剂或内皮素转化酶; 和/或

- (q) 一种或多种降胆固醇剂，例如他汀类和贝特类；和/或
 (r) 一种或多种抗血小板与抗血栓剂，例如 tPA、uPA、华法令、水蛭素和其它血栓抑制剂、肝素、促凝血酶原激酶活化因子抑制剂；和/或
 (s) 一种或多种胰岛素致敏剂，例如 rezulin，和降血糖剂，例如格列吡嗪；和/或
 (t) L-DOPA 或卡比多巴；和/或
 (u) 一种或多种乙酰胆碱酯酶抑制剂，例如 donezipil；和/或
 (v) 一种或多种固醇类或非固醇类抗炎剂。

附图说明

附图 1 为本说明书中提及的流程 1。

附图 2 为本说明书中提及的流程 2。

附图 3 为本说明书中提及的流程 3。

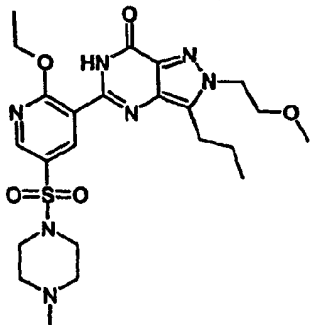
下列实施例和制备例阐述本发明化合物和用于其中的中间体的合成。包括在制备例部分中的大量化合物是式(I)、(IA)或(IB)化合物，因此是根据本发明的化合物的实例。

¹H 核磁共振(NMR)光谱是利用 Varian Unity 300 或 Varian Inova 400 光谱仪记录的，在所有情况下均与设想结构一致。特性化学漂移(δ)是以从四甲基硅烷的百万分之低磁场给出的，使用常规的缩写表示主要的峰：例如 s 为单峰，d 为双峰，t 为三重峰，q 为四重峰，m 为多重峰，br 为宽峰。

质谱(m/z)是利用 Fisons Instruments Trio 质谱仪的热喷电离模式记录的。室温表示 20 至 25°C。

实施例 1

5-[2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-2-[2-甲氧基乙基]-3-正-丙基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮



将制备例 28 标题化合物(560mg, 1.04mmol)与叔-丁醇钾(292mg,

2.4mmol)在乙醇(20ml)中的混合物在 100°C 密封容器内加热 18 小时。在减压下浓缩冷却后的混合物,使残余物在乙酸乙酯与水之间分配。分离有机相,干燥(MgSO₄),在减压下蒸发。粗产物经过硅胶柱色谱纯化,使用二氯甲烷:甲醇(100:0 至 95:5)的洗脱梯度,得到标题化合物, 220mg.

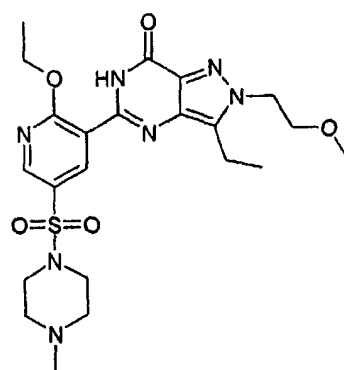
实测值: C, 52.65; H, 6.43; N, 18.39. C₂₃H₃₃N₇O₅S;0.3H₂O 计算值 C, 53.16; H, 6.40; N, 18.87%.

δ (CDCl₃): 1.02 (3H, t), 1.58 (3H, t), 1.84 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.52 (4H, m), 3.01 (2H, t), 3.15 (4H, m), 3.30 (3H, s), 3.90 (2H, t), 4.45 (2H, t), 4.77 (2H, q), 8.62 (1H, s), 9.02 (1H, s), 10.61 (1H, s).

LRMS: m/z 520 (M+1)⁺

实施例 2

5-[2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-3-乙基-2-[2-甲氧基乙基]-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮



将制备例 27 标题化合物(420mg, 0.80mmol)与双(三甲代甲硅烷基)氨基化钾(240mg, 1.20mmol)在乙醇(40ml)中的混合物在 100°C 密封容器内加热 18 小时。在减压下浓缩冷却后的混合物,残余物经过硅胶柱色谱纯化,使用二氯甲烷:甲醇(100:0 至 90:10)的洗脱梯度,得到标题化合物, 130mg.

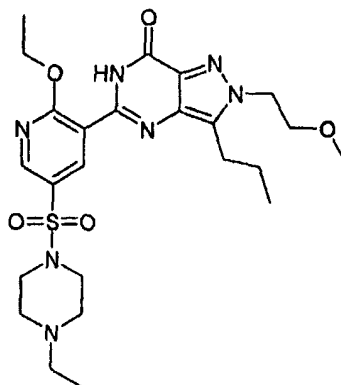
δ (CDCl₃): 1.40 (3H, t), 1.58 (3H, t), 2.27 (3H, s), 2.50 (4H, m), 3.10 (6H, m), 3.30 (3H, s), 3.92 (2H, t), 4.45 (2H, t), 4.75 (2H, q), 8.62 (1H, d), 9.02 (1H, d),

10.65 (1H, s).

LRMS : m/z 506 (M+1)⁺

实施例 3

5-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-2-[2-甲氧基乙基]-3-正-丙基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮



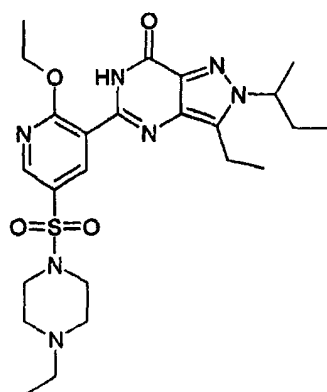
将制备例 30 标题化合物(740mg, 1.34mmol)与双(三甲代甲硅烷基)氨基化钾(321.5mg, 1.61mmol)在乙醇(40ml)中的混合物在 100°C 密封容器内加热 18 小时。TLC 分析显示有原料残留, 因此加入另外的双(三甲代甲硅烷基)氨基化钾(321.5mg, 1.61mmol), 继续反应 18 小时。在减压下浓缩冷却后的混合物, 使残余物在水与乙酸乙酯之间分配, 分离各层。在减压下蒸发有机相, 粗产物经过硅胶柱色谱纯化, 使用二氯甲烷: 甲醇(100:0 至 90:10)的洗脱梯度, 得到标题化合物, 150mg。

δ (CDCl₃) : 1.02 (6H, m), 1.58 (3H, t), 1.83 (2H, m), 2.41 (2H, q), 2.56 (4H, m), 3.01 (2H, t), 3.14 (4H, m), 3.29 (3H, s), 3.90 (2H, t), 4.44 (2H, t), 4.75 (2H, q), 8.61 (1H, s), 9.02 (1H, s), 10.61 (1H, s).

LRMS : m/z 534 (M+1)⁺

实施例 4

2-(仲-丁基)-5-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-3-乙基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮

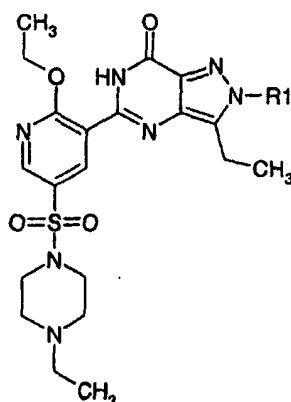


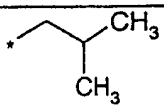
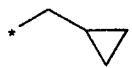
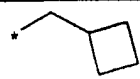
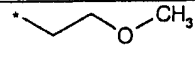
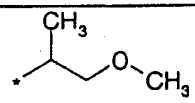
将制备例 39 标题化合物(400mg, 0.75mmol)、双(三甲代甲硅烷基)氨基化钾(298mg, 1.50mmol)与乙酸乙酯(73 μ l, 0.75mmol)在乙醇(10ml)中的混合物在 120 $^{\circ}$ C 密封容器内加热 12 小时。使冷却后的混合物在乙酸乙酯与碳酸氢钠水溶液之间分配, 分离各层。将有机相干燥(MgSO₄), 在减压下蒸发。粗产物经过硅胶柱色谱纯化, 使用二氯甲烷:甲醇(98:2)作为洗脱剂, 得到标题化合物, 164mg。

δ (CDCl₃) : 0.79 (3H, t), 1.02 (3H, t), 1.38 (3H, t), 1.56 (6H, m), 1.90 (1H, m), 2.21 (1H, m), 2.41 (2H, q), 2.57 (4H, m), 2.98-3.18 (6H, m), 4.41 (1H, m), 4.75 (2H, q), 8.61 (1H, s), 9.02 (1H, s), 10.58 (1H, s).

实施例 5 至 9

遵循与实施例 4 所述相似的工艺, 从相应的甲酰胺制备通用结构如下的下表实施例化合物:



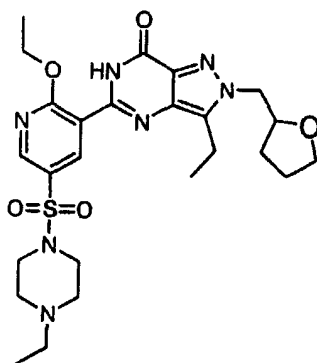
实施例	R1	收率 (%)	数据
5		23	δ (CDCl ₃) : 0.97 (6H, d), 1.02 (3H, t), 1.40 (3H, t), 1.58 (3H, t), 2.41 (3H, m), 2.56 (4H, m), 3.01 (2H, q), 3.14 (4H, m), 4.10 (2H, d), 4.75 (2H, q), 8.61 (1H, s), 9.02 (1H, s), 10.61 (1H, s).
6 ¹		28	δ (CDCl ₃) : 0.47 (2H, m), 0.63 (2H, m), 1.01 (3H, t), 1.40 (3H, t), 1.48-1.72 (4H, m), 2.45 (2H, q), 2.56 (4H, m), 3.04 (2H, q), 3.15 (4H, m), 3.47 (2H, q), 4.20 (2H, d), 4.76 (2H, q), 8.61 (1H, s), 9.02 (1H, s), 10.60 (1H, s). LRMS : m/z 516 (M+1) ⁺
7 ¹		48	δ (CDCl ₃) : 1.01 (3H, t), 1.20 (3H, t), 1.40 (3H, t), 1.56 (4H, m), 1.88 (4H, m), 2.07 (2H, m), 2.40 (2H, q), 2.56 (4H, m), 3.00 (2H, m), 3.15 (4H, m), 4.34 (2H, d), 4.76 (2H, q), 8.61 (1H, s), 9.02 (1H, s), 10.60 (1H, s). LRMS : m/z 530 (M+1) ⁺
8 ²		27	实测值: C, 53.18; H, 6.48; N, 18.14. C ₂₃ H ₃₃ N ₇ O ₅ S; 0.20C ₂ H ₅ CO ₂ CH ₃ 计算值 C, 53.21; H, 6.49; N, 18.25%. δ (CDCl ₃) : 1.04 (3H, t), 1.40 (3H, t), 1.58 (3H, t), 2.41 (2H, q), 2.57 (4H, m), 3.08 (2H, q), 3.14 (4H, m), 3.30 (3H, s), 3.92 (2H, t), 4.46 (2H, t), 4.75 (2H, q), 8.62 (1H, d), 9.04 (1H, d), 10.61 (1H, s). LRMS : m/z 520 (M+1) ⁺ mp 161-162°C
9		47	δ (CDCl ₃) : 1.02 (3H, t), 1.38 (3H, t), 1.58 (6H, m), 2.41 (2H, q), 2.57 (4H, m), 3.05 (2H, m), 3.14 (4H, m), 3.22 (3H, s), 3.72 (1H, m), 3.96 (1H, dd), 4.73 (3H, m), 8.61 (1H, s), 9.02 (1H, s), 10.56 (1H, s). LRMS : m/z 534 (M+1) ⁺

1 = 经过乙醚研制纯化

2 = 另外从乙酸乙酯中重结晶

实施例 10

5-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-3-乙基-2-(四氢呋喃-2-基)甲基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮



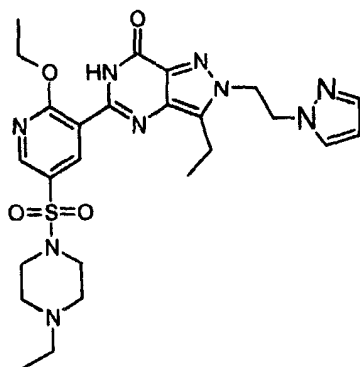
将制备例 42 标题化合物(250mg, 0.44mmol)、双(三甲代甲硅烷基)氨基化钾(132mg, 0.66mmol)与乙酸乙酯(40 μ l, 0.41mmol)在 3-甲基-3-戊醇(4ml)中的混合物在 120°C 密封容器内加热 18 小时。TLC 分析显示有原料残留, 因此加入另外的双(三甲代甲硅烷基)氨基化钾(132mg, 0.66mmol), 进一步在回流下加热反应系 24 小时。在减压下蒸发冷却后的混合物, 残余物经过硅胶柱色谱纯化, 使用二氯甲烷:甲醇(100:0 至 95:5)的洗脱梯度, 得到标题化合物, 60mg。

δ (CDCl₃) : 1.03 (3H, t), 1.40 (3H, t), 1.58 (3H, t), 1.84 (3H, m), 2.08 (1H, m), 2.41 (2H, q), 2.56 (4H, m), 3.14 (6H, m), 3.70-3.90 (2H, m), 4.30-4.50 (3H, m), 4.75 (2H, q), 8.62 (1H, s), 9.02 (1H, s), 10.62 (1H, s).

LRMS : m/z 546 (M+1)⁺

实施例 11

5-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-3-乙基-2-[2-(吡唑-1-基)乙基]-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮



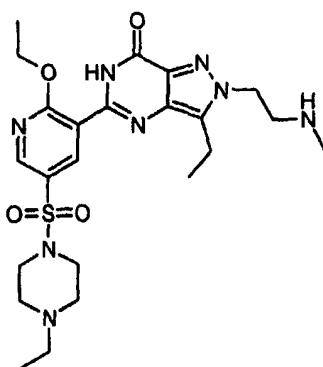
将制备例 48 标题化合物(300mg, 0.52mmol)、双(三甲代甲硅烷基)氨基化钾(320mg, 1.57mmol)与乙酸乙酯(50 μ l, 0.52mmol)在乙醇(40ml)中的混合物在 130 $^{\circ}$ C 密封容器内加热 18 小时。在减压下浓缩冷却后的混合物, 使残余物在水与二氯甲烷之间分配, 分离各层。含水相用二氯甲烷萃取, 将合并后的有机溶液干燥(Na_2SO_4), 在减压下蒸发。粗产物经过硅胶柱色谱纯化, 使用二氯甲烷:甲醇(100:0 至 90:10)的洗脱梯度, 用乙酸乙酯研制, 得到标题化合物, 为白色固体, 80mg。

δ (CDCl_3): 1.01 (3H, t), 1.18 (3H, t), 1.57 (3H, t), 2.41 (2H, q), 2.58 (6H, m), 3.14 (4H, m), 4.77 (6H, m), 6.08 (1H, m), 6.96 (1H, d), 7.57 (1H, d), 8.62 (1H, d), 9.00 (1H, d), 10.67 (1H, s).

LRMS : m/z 556 ($\text{M}+1$)⁺

实施例 12

5-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-3-乙基-2-[2-(甲基)乙基]-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮



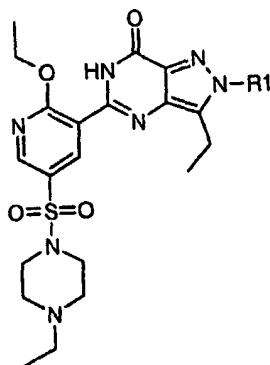
将制备例 54 标题化合物(130mg, 0.24mmol)与双(三甲代甲硅烷基)氨基化钾(58mg, 0.29mmol)在乙醇(6ml)中的混合物在 130°C 密封容器内加热 16 小时。在减压下浓缩冷却后的混合物, 将残余物悬浮在碳酸氢钠溶液(15ml)中, 用乙酸乙酯萃取(3x15ml)。将合并后的有机萃取液干燥(MgSO₄), 在减压下蒸发。残留的胶经过硅胶柱色谱纯化两次, 使用二氯甲烷:甲醇:0.88 氨(89:10:1)作为洗脱剂, 并反复使用乙酸乙酯:甲醇:二乙胺(78:20:2)作为洗脱剂, 得到标题化合物, 32mg, 为米色泡沫。

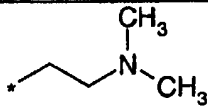
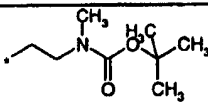
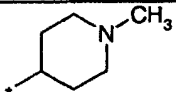
δ (CDCl₃) : 1.02 (3H, t), 1.41 (3H, t), 1.58 (3H, t), 2.41 (2H, q), 2.56 (7H, m),
3.10 (6H, m), 3.27 (2H, t), 4.47 (2H, t), 4.77 (2H, q), 8.61 (1H, s), 9.00 (1H, s),
10.50-10.80 (1H, br s).

LRMS : m/z 519 (M+1)⁺

实施例 13 至 15

遵循与实施例 12 所述相似的工艺, 从相应的甲酰胺制备通用结构如下的下表实施例化合物:

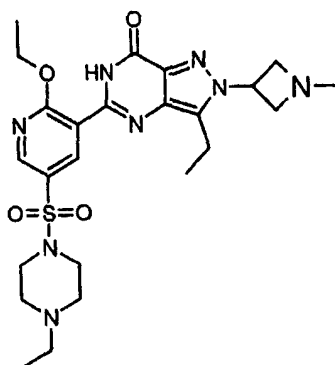


实施例	R1	收率 (%)	¹ Hnmr
13 ¹		81	δ (CDCl ₃) : 1.02 (3H, t), 1.42 (3H, t), 1.58 (3H, t), 2.30 (6H, s), 2.41 (2H, q), 2.56 (4H, m), 2.90 (2H, t), 3.05 (2H, q), 3.14 (4H, m), 4.40 (2H, t), 4.75 (2H, q), 8.61 (1H, s), 9.02 (1H, s), 10.62 (1H, s).
14 ¹		21	δ (CDCl ₃) : 1.03 (3H, t), 1.40 (3H, t), 1.44 (9H, s), 1.58 (3H, t), 2.41 (2H, q), 2.54-2.68 (7H, m), 3.01 (2H, q), 3.16 (4H, m), 3.78 (2H, t), 4.47 (2H, m), 4.78 (2H, q), 8.63 (1H, s), 9.04 (1H, s), 10.66 (1H, br s).
15 ¹		58	δ (CDCl ₃) : 1.02 (3H, t), 1.40 (3H, t), 1.58 (3H, t), 1.93 (2H, m), 2.16 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.41 (2H, q), 2.56 (6H, m), 3.04 (4H, m), 3.14 (4H, m), 4.22 (1H, m), 4.77 (2H, q), 8.62 (1H, d), 9.01 (1H, d), 10.54 (1H, s).

1 = 柱洗脱剂为二氯甲烷:甲醇

实施例 16

5-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-3-乙基-2-(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮

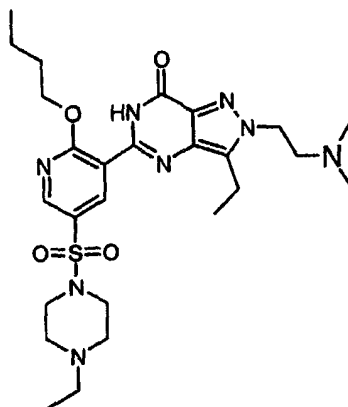


将制备例 53 标题化合物(470mg, 0.86mmol)与双(三甲代甲硅烷基)氨基化钾(600mg, 3.0mmol)在乙醇(45ml)中的混合物在 130°C 下加热 16 小时。在减压下浓缩冷却后的混合物, 将溶液用碳酸氢钠水溶液稀释至 pH 8, 用乙酸乙酯萃取(3x)。将合并后的有机萃取液干燥(MgSO₄), 在减压下蒸发。粗产物经过硅胶柱色谱纯化, 使用二氯甲烷:甲醇:0.88 氨(91.75:7.5:0.75)作为洗脱剂, 得到标题化合物, 170mg。

δ (CDCl₃) : 1.02 (3H, t), 1.38 (3H, t), 1.58 (3H, m), 2.40 (2H, q), 2.50 (3H, s), 2.57 (4H, m), 3.01 (2H, q), 3.16 (4H, m), 3.79 (2H, t), 3.90 (2H, t), 4.78 (2H, q), 5.12 (1H, m), 8.62 (1H, d), 9.01 (1H, d), 10.62 (1H, s).

实施例 17

5-[2-正-丁氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-2-二甲氨基乙基-3-乙基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮



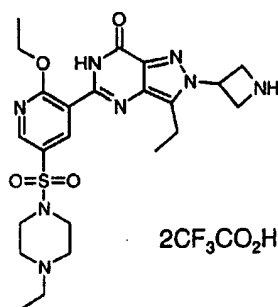
将制备例 55 标题化合物(150mg, 0.27mmol)与双(三甲代甲硅烷基)氨基化钾(109mg, 0.55mmol)在正-丁醇(5ml)中的混合物在 120°C 密封

容器内加热 16 小时。将冷却后的混合物倒在饱和碳酸氢钠水溶液中，用乙酸乙酯萃取。将合并后的有机萃取液干燥(MgSO₄)，在减压下蒸发。粗产物经过硅胶柱色谱纯化，使用二氯甲烷:甲醇(90:10)作为洗脱剂，得到标题化合物，为白色泡沫，27mg。

δ (CDCl₃) : 1.02 (6H, m), 1.42 (3H, t), 1.57 (2H, m), 1.95 (2H, m), 2.30 (6H, s), 2.41 (2H, q), 2.57 (4H, m), 2.90 (2H, t), 3.05 (2H, q), 3.16 (4H, m), 4.40 (2H, t), 4.66 (2H, t), 8.61 (1H, d), 9.01 (1H, t), 10.60 (1H, s).

实施例 18

2-(氮杂环丁烷-3-基)-5-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-3-乙基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮二(三氟乙酸)盐



向制备例 63 标题化合物(350mg, 0.57mmol)的二氯甲烷(3ml)溶液中加入三氟乙酸(3ml)，将反应系在室温下搅拌 2 1/2 小时。在减压下浓缩反应系，残留的胶用乙醚研制若干次。将所得悬液用声波处理一分钟，然后过滤固体，用乙醚洗涤，干燥，得到标题化合物，为白色泡沫，280mg。

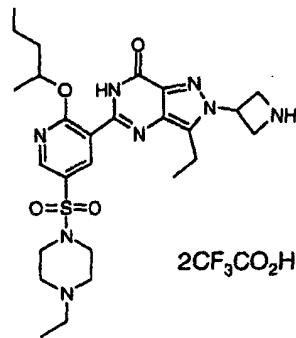
实测值 : C, 42.82; H, 4.80; N, 14.92. C₂₃H₃₂N₈O₄S; 2CF₃CO₂H; H₂O 计算值 C, 42.52; H, 4.76; N, 14.69%.

δ (DMSO-d₆) : 1.14 (3H, m), 1.21 (3H, t), 1.34 (3H, t), 2.70-3.44 (12H, m), 4.47 (6H, m), 5.68 (1H, m), 8.24 (1H, s), 8.74 (1H, s), 9.14-9.30 (2H, m), 12.02 (1H, s).

实施例 19

2-(氮杂环丁烷-3-基)-5-[5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)-2-(1-甲基丁氧

基)吡啶-3-基]-3-乙基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮二(三氟乙酸)盐

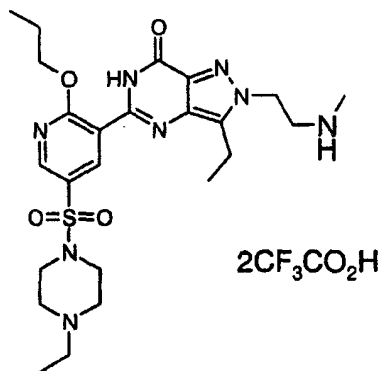


遵循与实施例 18 所述相似的工艺, 从制备例 66 标题化合物得到该标题化合物, 为米色粉末(51%)。

δ (DMSO-d₆) : 0.86 (3H, t), 1.07-1.46 (12H, m), 2.41-3.50 (12H, m), 4.49 (4H, m), 5.38 (1H, m), 5.68 (1H, m), 8.26 (1H, s), 8.74 (1H, s), 9.00 (1H, m), 9.26 (1H, m), 11.96 (1H, s).

实施例 20

5-[5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)-2-正-丙氧基吡啶-3-基]-3-乙基-2-[2-(甲氨基)乙基]-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮二(三氟乙酸)盐

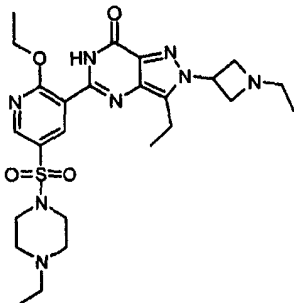


遵循与实施例 18 所述相似的工艺, 从制备例 61 标题化合物和三氟乙酸得到该标题化合物, 为白色固体(79%)。

δ (DMSO-d₆) : 0.94 (3H, t), 1.12 (3H, m), 1.26 (3H, t), 1.73 (2H, m), 2.41 (6H, m), 2.60 (3H, s), 2.68-3.60 (7H, m), 4.39 (2H, t), 4.60 (2H, t), 8.23 (1H, s), 8.57 (2H, m), 8.74 (1H, s), 11.94 (1H, s).

实施例 21

5-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-3-乙基-2-(1-乙基氮杂环丁烷-3-基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮

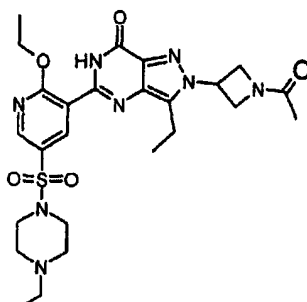


向实施例 18 标题化合物 (215mg, 0.28mmol)、乙醛 (17.3 μ l, 0.31mmol)、乙酸 (16 μ l, 0.28mmol) 与三乙胺 (7.9 μ l, 0.28mmol) 的四氢吡喃 (6ml) 溶液中加入三乙酰氧基硼氢化钠 (81mg, 0.38mmol), 将反应系在室温下搅拌 16 小时。反应混合物用饱和碳酸氢钠水溶液 (30ml) 稀释, 该混合物用乙酸乙酯萃取 (2x30ml)。将合并后的有机萃取液干燥 (MgSO_4), 在减压下蒸发。残留的胶经过硅胶柱色谱纯化, 使用二氯甲烷: 甲醇 (90:10) 作为洗脱剂, 得到标题化合物, 120mg。

δ (CDCl_3): 1.04 (6H, m), 1.38 (3H, t), 1.58 (3H, t), 2.41 (2H, q), 2.57 (4H, m), 2.68 (2H, q), 3.01 (2H, q), 3.15 (4H, m), 3.76 (2H, m), 3.95 (2H, m), 4.76 (2H, q), 5.16 (1H, m), 8.63 (1H, d), 9.02 (1H, d), 10.68 (1H, s).

实施例 22

2-(1-乙酰基氮杂环丁烷-3-基)-5-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-3-乙基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮



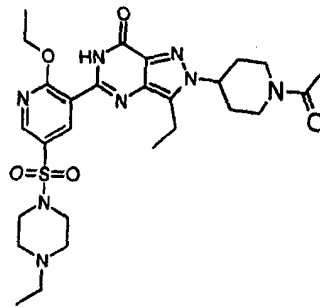
向实施例 18 标题化合物 (43mg, 0.056mmol) 与三乙胺 (8.5mg, 0.086mmol) 的二氯甲烷 (2ml) 溶液中加入乙酰氯 (6mg, 0.076mmol), 将反

应系在室温下搅拌 36 小时。将混合物用饱和碳酸氢钠水溶液处理，用乙酸乙酯萃取(2x)。将合并后的有机萃取液干燥(MgSO₄)，在减压下蒸发。残留的胶经过硅胶柱色谱纯化，使用二氯甲烷:甲醇(97:3 至 95:5)的洗脱梯度，得到标题化合物，19mg。

δ (CDCl₃) : 1.02 (3H, t), 1.38 (3H, t), 1.60 (3H, t), 1.98 (3H, s), 2.42 (2H, q), 2.58 (4H, m), 3.02 (2H, q), 3.16 (4H, m), 4.50 (2H, m), 4.59 (1H, m), 4.78 (2H, q), 5.05 (1H, m), 5.31 (1H, m), 8.62 (1H, d), 9.01 (1H, d), 10.70 (1H, s).

实施例 23

2-(1-乙酰基哌啶-4-基)-5-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-3-乙基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮

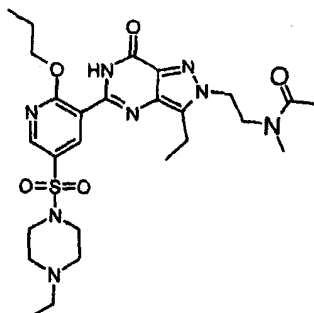


遵循实施例 22 所述工艺，从制备例 68 化合物和乙酰氯得到标题化合物(30%)。

δ (CDCl₃) : 1.02 (3H, t), 1.40 (3H, t), 1.56 (3H, t), 2.00 (2H, m), 2.17 (3H, s), 2.23-2.44 (4H, m), 2.55 (4H, m), 2.78 (1H, m), 3.09 (6H, m), 3.27 (1H, m), 4.06 (1H, m), 4.50 (1H, m), 4.70-4.90 (3H, m), 8.62 (1H, d), 9.02 (1H, d), 10.60 (1H, s).

实施例 24

2-{2-[乙酰基(甲基)氨基]乙基}-5-[5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)-2-正丙氧基吡啶-3-基]-3-乙基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮



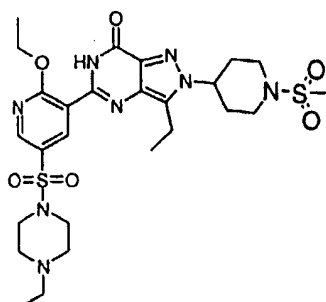
遵循实施例 22 所述工艺，从实施例 20 化合物和乙酰氯得到标题化

合物(74%)。

δ (CDCl₃) : 1.02 (3H, t), 1.14 (3H, t), 1.40 (3H, t), 1.99 (2H, m), 2.06 (3H, s), 2.42 (2H, q), 2.57 (4H, m), 2.80 (3H, s), 3.01 (2H, q), 3.16 (4H, m), 3.93 (2H, t), 4.50 (2H, t), 4.62 (2H, t), 8.62 (1H, d), 9.04 (1H, d), 10.66 (1H, s).

实施例 25

5-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-3-乙基-2-[1-(甲磺酰基)哌啶-4-基]-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮

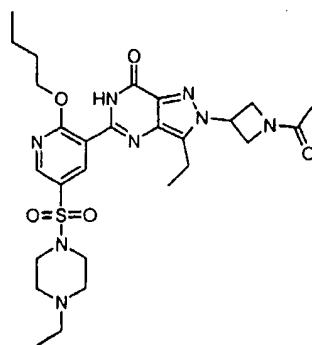


遵循与实施例 22 所述相似的工艺, 从制备例 68 标题化合物和甲磺酸酐得到标题化合物(33%)。

δ (CDCl₃) : 1.02 (3H, t), 1.40 (3H, t), 1.58 (3H, t), 2.10 (2H, m), 2.40 (2H, q), 2.56 (6H, m), 2.90 (3H, s), 3.00-3.20 (8H, m), 4.01 (2H, m), 4.21 (1H, m), 4.78 (2H, q), 8.62 (1H, d), 9.01 (1H, s), 10.61 (1H, s).

实施例 26

2-(1-乙酰基氮杂环丁烷-3-基)-5-[2-正-丁氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-3-乙基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮



向制备例 65 标题化合物(28mg, 0.043mmol)的二氯甲烷(0.5ml)溶液中加入三氟乙酸(0.5ml), 将溶液在室温下搅拌 2 1/2 小时。在减压下蒸发混合物, 残余物用乙醚研制若干次。滤出所得沉淀, 用乙醚洗涤, 干燥,

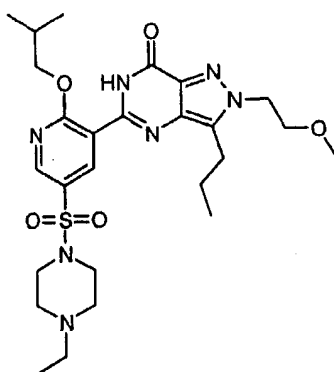
得到米色固体。

向该中间体的二氯甲烷(3ml)与三乙胺(61 μ l, 0.44mmol)溶液中加入乙酰氯(16 μ l, 0.22mmol), 将反应系在室温下搅拌 16 小时。加入饱和碳酸氢钠水溶液(10ml), 混合物用乙酸乙酯萃取。将合并后的有机萃取液干燥(MgSO₄), 在减压下蒸发得到胶。粗产物经过硅胶柱色谱纯化, 使用二氯甲烷:甲醇(98:2 至 95:5)的洗脱梯度, 得到标题化合物, 7mg。

δ (CDCl₃): 1.02 (6H, m), 1.38 (3H, t), 1.57 (2H, m), 1.94 (5H, m), 2.40 (2H, q), 2.47 (4H, m), 3.02 (2H, q), 3.14 (4H, m), 4.50 (2H, m), 4.59 (1H, m), 4.67 (2H, m), 5.06 (1H, m), 5.31 (1H, m), 8.62 (1H, d), 9.01 (1H, d), 10.68 (1H, s).

实施例 27

5-[2-异-丁氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-2-(2-甲氧基乙基)-3-正-丙基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮



向实施例 3 标题化合物(80mg, 0.15mmol)的 2-甲基-正-丙醇(5ml)溶液中加入双(三甲代甲硅烷基)氨基化钾(149.7mg, 0.75mmol), 将反应系在 120°C 下搅拌 18 小时。在减压下浓缩冷却后的混合物, 将残余物悬浮在水(10ml)中, 用乙酸乙酯萃取(3x10ml)。将合并后的有机萃取液干燥(MgSO₄), 在减压下蒸发。粗产物经过硅胶柱色谱纯化, 使用二氯甲烷:甲醇(100:0 至 95:5)的洗脱梯度, 得到标题化合物, 67mg, 为固体。

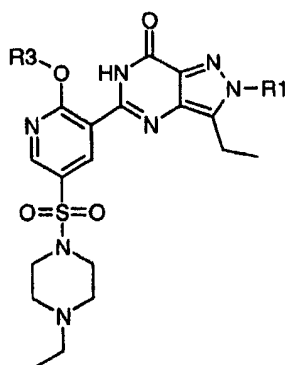
实测值: C, 54.92; H, 7.08; N, 16.92. C₂₆H₃₉N₇O₅S ;0.7H₂O 计算值 C, 54.38; H, 7.09; N, 17.07%

δ (CDCl₃): 1.03 (6H, m), 1.14 (6H, d), 1.83 (2H, m), 2.30 (1H, m), 2.41 (2H, q), 2.55 (4H, m), 3.01 (2H, t), 3.13 (4H, m), 3.30 (3H, s), 3.90 (2H, t), 4.46 (4H, m), 8.61 (1H, s), 9.01 (1H, s), 10.60 (1H, s).

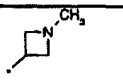
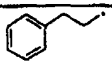
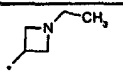
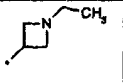
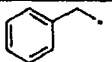
LRMS: m/z 562 (M+1)⁺

实施例 28 至 33

遵循与实施例 27 所述相似的工艺, 从适当的 2-乙氧基吡啶-3-基吡唑并[4,3-b]嘧啶酮和醇制备通用结构如下的下表实施例化合物:



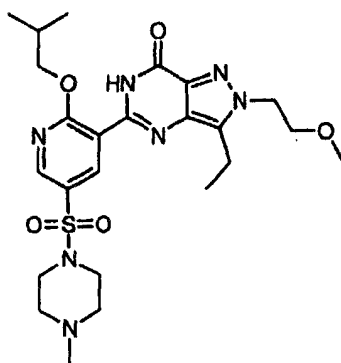
实施例	R ₁	R ₃	数据
28			实测值: C, 54.88; H, 7.08; N, 17.13, C ₂₆ H ₃₉ N ₇ O ₅ S;0.6H ₂ O 计算值 C, 54.55; H, 7.08; N, 17.13% δ (CDCl ₃): 1.02 (6H, 2xt), 1.40 (3H, t), 1.56 (2H, m), 1.83 (2H, m), 1.94 (2H, m), 2.41 (2H, q), 2.55 (4H, m), 3.00 (2H, t), 3.16 (4H, m), 3.30 (3H, s), 3.92 (2H, t), 4.45 (2H, t), 4.67 (2H, t), 8.61 (1H, s), 9.01 (1H, s), 10.60 (1H, s). LRMS: m/z 562 (M+1) ⁺
29			实测值: C, 52.90; H, 6.79; N, 16.86, C ₂₅ H ₃₇ N ₇ O ₆ S 计算值 C, 53.27; H, 6.62; N, 17.36% δ (CDCl ₃): 1.02 (6H, m), 1.84 (2H, m), 2.42 (2H, q), 2.56 (4H, m), 3.01 (2H, t), 3.15 (4H, m), 3.29 (3H, s), 3.57 (3H, s), 3.88 (4H, m), 4.44 (2H, t), 4.78 (2H, t), 8.61 (1H, s), 8.98 (1H, s), 10.76 (1H, s). LRMS: m/z 564 (M+1) ⁺
30		n-Bu	δ (CDCl ₃): 1.02 (6H, t), 1.38 (3H, t), 1.57 (2H, m), 1.96 (2H, m), 2.41 (2H, q), 2.50 (3H, s), 2.56 (4H, m), 3.00 (2H, q), 3.15 (4H, m), 3.79 (2H, t), 3.94 (2H, t), 4.68 (2H, t), 5.12 (1H, m), 8.62 (1H, d), 9.01 (1H, d), 10.61

			(1H, s).
31			δ (CDCl ₃) : 1.01 (3H, t), 1.37 (3H, t), 2.40 (2H, q), 2.55 (7H, m), 3.00 (2H, q), 3.13 (4H, m), 3.25 (2H, t), 3.80 (2H, t), 3.95 (2H, t), 4.88 (2H, t), 5.12 (1H, m), 7.22 (2H, m), 7.38 (3H, m), 8.62 (1H, d), 9.00 (1H, d), 10.49 (1H, s).
32		n-Bu	δ (CDCl ₃) : 1.02 (9H, t), 1.38 (3H, t), 1.57 (2H, m), 1.96 (2H, m), 2.41 (2H, q), 2.56 (4H, m), 2.67 (2H, q), 3.01 (2H, q), 3.15 (4H, m), 3.74 (2H, t), 3.90 (2H, t), 4.68 (2H, t), 5.17 (1H, m), 8.62 (1H, d), 9.01 (1H, d), 10.60 (1H, s).
33			δ (CDCl ₃) : 1.02 (6H, m), 1.37 (3H, t), 2.41 (2H, q), 2.57 (4H, m), 2.69 (2H, q), 3.01 (2H, q), 3.15 (4H, m), 3.76 (2H, t), 3.95 (2H, t), 5.18 (1H, m), 5.77 (2H, s), 7.38 (3H, m), 7.50 (2H, m), 8.63 (1H, d), 9.00 (1H, d), 10.59 (1H, br s).

其中关于实施例 28 和 29, R² 是正-丙基, 关于实施例 30 至 33, R² 是乙基。

实施例 34

5-[2-异-丁氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-3-乙基-2-(2-甲氧基乙基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮



向实施例 2 标题化合物(155mg, 0.31mmol)的 2-甲基-正-丙醇(10ml)溶液中加入双(三甲代甲硅烷基)氨基化钾(306mg, 1.54mmol), 将反应系在回流下搅拌 24 小时。在减压下蒸发冷却后的混合物, 残余物经过硅胶柱色谱纯化, 使用二氯甲烷:甲醇(100:0 至 95:5)的洗脱梯度, 得到标题化合物, 88mg, 为固体。

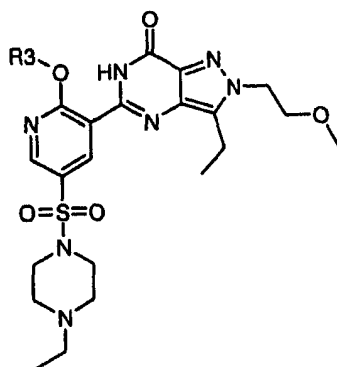
实测值: C, 52.45; H, 6.43; N, 17.33. $C_{24}H_{35}N_7O_5S \cdot 1.1H_2O$ 计算值 C, 52.08; H, 6.77; N, 17.71%

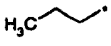
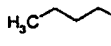
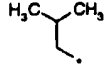
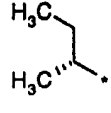
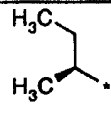
δ ($CDCl_3$): 1.14 (6H, d), 1.41 (3H, t), 2.30 (4H, m), 2.52 (4H, m), 3.07 (2H, q), 3.15 (4H, m), 3.30 (3H, s), 3.92 (2H, t), 4.46 (4H, m), 8.62 (1H, s), 9.03 (1H, s).

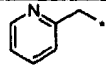
LRMS: m/z 534 ($M+1$)⁺

实施例 35 至 40

遵循与实施例 34 所述相似的工艺, 从实施例 8 标题化合物和适当的醇制备通用结构如下的下表实施例化合物:



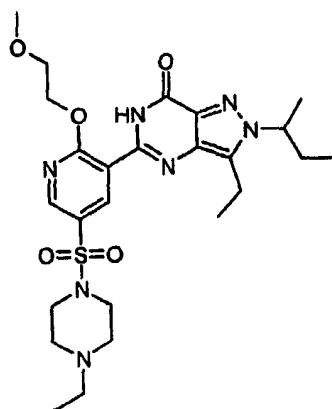
实施例	R3	数据
35		δ (CDCl ₃) : 1.02 (3H, t), 1.40 (3H, t), 1.52 (3H, t), 1.98 (2H, m), 2.40 (2H, q), 2.57 (4H, m), 3.14 (6H, m), 3.32 (3H, s), 3.94 (2H, t), 4.46 (2H, t), 4.62 (2H, t), 8.61 (1H, s), 9.02 (1H, s), 10.62 (1H, s). LRMS : m/z 534 (M+1) ⁺
36		δ (CDCl ₃) : 1.04 (6H, 2xt), 1.40 (3H, t), 1.55 (2H, m), 1.95 (2H, m), 2.42 (2H, q), 2.55 (4H, m), 3.07 (2H, q), 3.15 (4H, m), 3.30 (3H, s), 3.92 (2H, t), 4.46 (2H, t), 4.66 (2H, t), 8.62 (1H, s), 9.02 (1H, s), 10.60 (1H, s). LRMS : m/z 548 (M+1) ⁺
37		实测值 : C, 54.77; H, 6.82; N, 17.75. C ₂₅ H ₃₇ N ₇ O ₅ S 计算值 C, 54.83; H, 6.81; N, 17.90% δ (CDCl ₃) : 1.02 (3H, t), 1.12 (6H, d), 1.40 (3H, t), 2.30 (1H, m), 2.42 (2H, q), 2.57 (4H, m), 3.08 (2H, q), 3.13 (4H, m), 3.30 (3H, s), 3.90 (2H, t), 4.46 (4H, m), 8.62 (1H, s), 9.02 (1H, s), 10.60 (1H, s). LRMS : m/z 548 (M+1) ⁺
38 ¹		实测值 : C, 54.76; H, 6.79; N, 17.72. C ₂₅ H ₃₇ N ₇ O ₅ S 计算值 C, 54.83; H, 6.81; N, 17.90% δ (CDCl ₃) : 1.03 (6H, m), 1.40 (3H, t), 1.50 (3H, d), 1.85 (1H, m), 1.98 (1H, m), 2.41 (2H, q), 2.58 (4H, m), 3.07 (2H, q), 3.15 (4H, m), 3.30 (3H, s), 3.92 (2H, t), 4.47 (2H, t), 5.57 (1H, m), 8.61 (1H, s), 9.03 (1H, s), 10.65 (1H, s). LRMS : m/z 548 (M+1) ⁺
39 ¹		实测值 : C, 55.03; H, 6.97; N, 16.84. C ₂₅ H ₃₇ N ₇ O ₅ S 计算值 C, 54.83; H, 6.81; N, 17.90% δ (CDCl ₃) : 1.04 (6H, t), 1.40 (3H, t), 1.50 (3H, d), 1.83

		(1H, m), 1.98 (1H, m), 2.42 (2H, q), 2.58 (4H, m), 3.07 (2H, q), 3.15 (4H, m), 3.30 (3H, s), 3.92 (2H, t), 4.46 (2H, t), 5.55 (1H, m), 8.61 (1H, s), 9.04 (1H, s), 10.64 (1H, s). LRMS : m/z 548 (M+1) ⁺
40		实测值 : C, 54.91; H, 5.91; N, 18.85. C ₂₇ H ₃₄ N ₈ O ₅ S;0.5H ₂ O 计算值 C, 54.81; H, 5.96; N, 18.94% δ (CDCl ₃) : 1.02 (3H, t), 1.42 (3H, t), 2.42 (2H, q), 2.57 (4H, m), 3.12 (6H, m), 3.30 (3H, s), 3.94 (2H, t), 4.46 (2H, t), 5.90 (2H, s), 7.35 (2H, m), 7.78 (1H, m), 8.59 (1H, s), 8.84 (2H, m), 12.70 (1H, s). LRMS : m/z 583 (M+1) ⁺

1 = 使用乙酸乙酯:甲醇(95:5 至 90:10)的洗脱梯度进行纯化, 然后是乙醚研制。

实施例 41

2-(仲-丁基)-3-乙基-5-[5-(4-乙基吡嗪-1-基磺酰基)-2-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-3-基]-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮



将实施例 4 标题化合物(129mg, 0.25mmol)的 2-甲氧基乙醇(10ml)溶液在 110°C 下加热 15 分钟, 然后冷却。加入双(三甲代甲硅烷基)氨基化钾(249mg, 1.50mmol), 将反应系在 130°C 下搅拌 22 小时。使冷却后的混合物在乙酸乙酯与碳酸氢钠水溶液之间分配, 分离各层。将有机相干燥(MgSO₄), 在减压下蒸发。残余物经过硅胶柱色谱纯化, 使用二

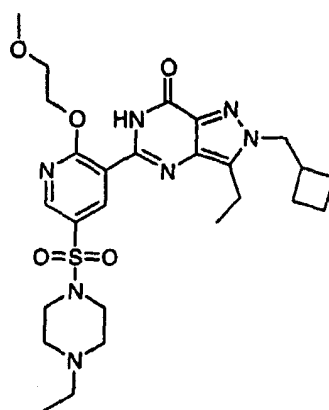
氯甲烷:甲醇(98:2)作为洗脱剂,得到标题化合物,为黄色泡沫,59mg。

δ (CDCl₃): 0.79 (3H, t), 1.03 (3H, t), 1.39 (3H, t), 1.60 (3H, d), 1.90 (1H, m),
2.22 (1H, m), 2.41 (2H, q), 2.57 (4H, m), 2.97-3.18 (6H, m), 3.57 (3H, s), 3.85
(2H, m), 4.40 (1H, m), 4.78 (2H, m), 8.62 (1H, s), 8.98 (1H, s), 10.76 (1H, s).

LRMS: m/z 548 (M+1)⁺

实施例 42

2-环丁基甲基-3-乙基-5-[5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)-2-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-3-基]-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮

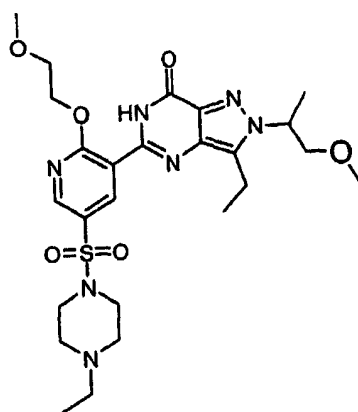


遵循实施例 41 所述工艺,从实施例 7 标题化合物和 2-甲氧基乙醇得到该标题化合物,为白色固体(64%)。

δ (CDCl₃): 1.01 (3H, t), 1.40 (3H, t), 1.80-1.98 (5H, m), 2.05 (2H, m), 2.40
(2H, q), 2.54 (4H, m), 3.00 (2H, m), 3.15 (4H, m), 3.55 (3H, s), 3.83 (2H, t),
4.30 (2H, d), 4.76 (2H, t), 8.60 (1H, s), 8.96 (1H, d), 10.74 (1H, br s).

实施例 43

3-乙基-5-[5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)-2-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-3-基]-2-(2-甲氧基-1-甲基乙基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮



遵循实施例 41 所述工艺，从实施例 9 标题化合物和 2-甲氧基乙醇得到该标题化合物，为黄色泡沫(57%)。

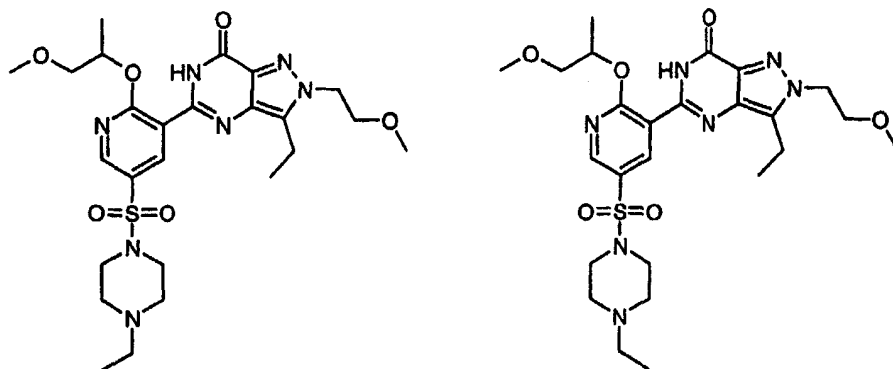
δ (CDCl₃) : 1.02 (3H, t), 1.38 (3H, t), 1.59 (3H, d), 2.41 (2H, q), 2.56 (4H, m), 3.05 (6H, m), 3.22 (3H, s), 3.56 (3H, s), 3.72 (1H, m), 3.84 (2H, m), 3.96 (1H, dd), 4.71 (1H, m), 4.78 (2H, m), 8.61 (1H, s), 8.97 (1H, s), 10.78 (1H, br s).

实施例 44

3-乙基-5-[5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)-2-(2-甲氧基-1-甲基乙氧基)磺酰基吡啶-3-基]-2-(2-甲氧基乙基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮
和

实施例 45

3-乙基-5-[5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)-2-(2-甲氧基-1-甲基乙氧基)磺酰基吡啶-3-基]-2-(2-甲氧基乙基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮



将实施例 8 标题化合物(250mg, 0.48mmol)与双(三甲代甲硅烷基)氨基

化钾(480mg, 2.41mmol)在 1-甲氧基-2-丙醇(20ml)中的混合物在 120°C 下搅拌 18 小时。在减压下蒸发冷却后的混合物, 残余物经过硅胶柱色谱纯化, 使用二氯甲烷:甲醇(100:0 至 95:5)的洗脱梯度, 得到白色固体。该物质经过 HPLC 纯化, 使用 Chiralpak AD 250 柱, 以己烷:含 1%二乙胺的异-丙醇(85:15)作为洗脱剂, 得到实施例 44 标题化合物, 49mg,

δ (CDCl₃) : 1.02 (3H, t), 1.40 (3H, t), 1.50 (3H, m), 2.42 (2H, q), 2.57 (4H, m), 3.06 (2H, m), 3.15 (4H, m), 3.30 (3H, s), 3.55 (3H, s), 3.64 (1H, m), 3.76 (1H, m), 3.92 (2H, t), 4.45 (2H, t), 5.60 (1H, m), 8.60 (1H, s), 8.90 (1H, s), 10.80 (1H, s).

LRMS : m/z 564 (M+1)⁺

和实施例 45 标题化合物, 39mg。

δ (CDCl₃) : 1.04 (3H, t), 1.40 (3H, t), 1.50 (3H, d), 2.42 (2H, q), 2.57 (4H, m), 3.07 (2H, q), 3.16 (4H, m), 3.29 (3H, s), 3.56 (3H, s), 3.64 (1H, m), 3.75 (1H, m), 3.90 (2H, t), 4.45 (2H, t), 5.60 (1H, m), 8.60 (1H, s), 8.90 (1H, s), 10.80 (1H, s).

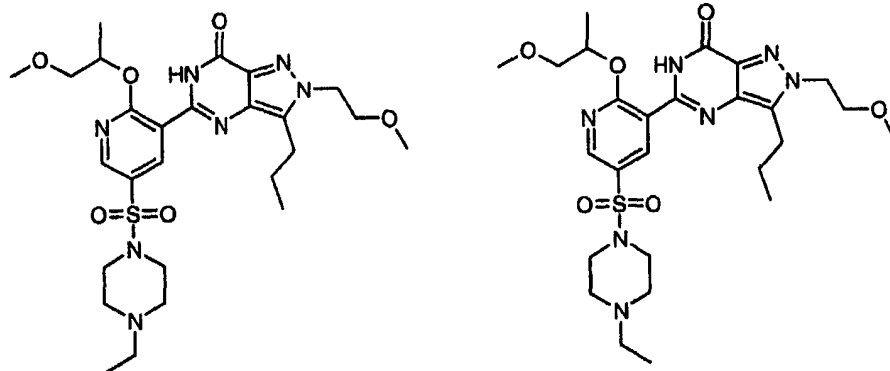
LRMS : m/z 564 (M+1)⁺

实施例 46

5-[5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)-2-(2-甲氧基-1-甲基乙氧基)吡啶-3-基]-2-(2-甲氧基乙基)-3-正-丙基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮
和

实施例 47

5-[5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)-2-(2-甲氧基-1-甲基乙氧基)吡啶-3-基]-2-(2-甲氧基乙基)-3-正-丙基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮



将实施例 3 标题化合物(345mg, 0.65mmol)与双(三甲代甲硅烷基)氨基化钾(645mg, 3.24mmol)在 1-甲氧基-2-丙醇(2.5ml)中的混合物在 110°C 下搅拌 16 小时。将冷却后的混合物用乙酸乙酯稀释, 然后用氯化铵水溶液、再用水洗涤, 干燥(MgSO₄), 在减压下蒸发。残余物经过硅胶柱色谱纯化, 使用二氯甲烷:甲醇(97:3)作为洗脱剂, 得到黄色的胶。该物质经过 HPLC 纯化, 使用 Chiralpak AD 250 柱, 以己烷:含 1%二乙胺的异-丙醇(85:15)作为洗脱剂, 得到实施例 46 标题化合物, 17mg,

δ (CDCl₃) : 1.02 (6H, m), 1.50 (3H, d), 1.81 (2H, m), 2.41 (2H, q), 2.56 (4H, m), 3.00 (2H, m), 3.14 (4H, m), 3.28 (3H, s), 3.55 (3H, s), 3.62-3.78 (2H, m), 3.90 (2H, t), 4.44 (2H, t), 5.60 (1H, m), 8.60 (1H, s), 8.89 (1H, s), 10.80 (1H, s).

LRMS : m/z 578 (M+1)⁺

和实施例 47 标题化合物, 64mg.

δ (CDCl₃) : 1.01 (6H, m), 1.48 (3H, d), 1.81 (2H, m), 2.40 (2H, q), 2.54 (4H, m), 2.99 (2H, t), 3.10 (4H, m), 3.27 (3H, s), 3.51 (3H, s), 3.60-3.76 (2H, m), 4.87 (2H, t), 4.44 (2H, t), 5.59 (1H, m), 8.60 (1H, s), 8.86 (1H, s).

LRMS : m/z 578 (M+1)⁺

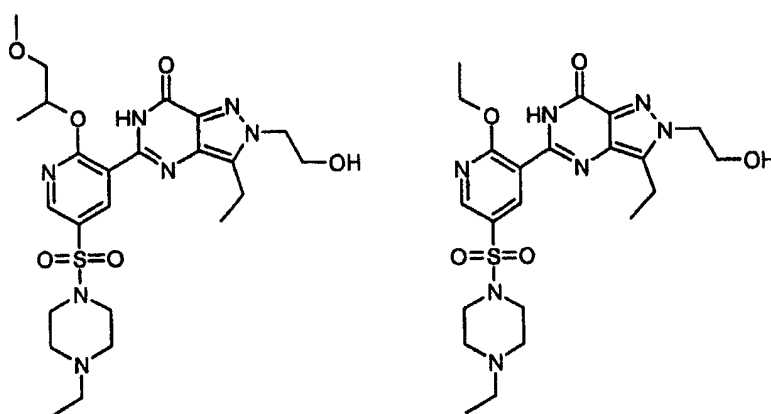
实施例 48

3-乙基-5-[5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)-2-(2-甲氧基-1-甲基乙氧基)吡啶-3-基]-2-(2-羟基乙基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮

和

实施例 49

5-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-3-乙基-2-(2-羟基乙基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮



向制备例 60 标题化合物(120mg, 0.2mmol)的 1-甲氧基-2-丙醇(10ml)溶液中加入双(三甲代甲硅烷基)氨基化钾(200mg, 1.0mmol), 将反应系在回流下加热 18 小时。在减压下蒸发冷却后的混合物, 残余物经过硅胶柱色谱纯化, 使用二氯甲烷:甲醇(100:0 至 90:10)的洗脱梯度, 得到实施例 48 标题化合物, 8mg,

δ (CDCl₃) : 1.02 (3H, t), 1.40 (3H, t), 1.50 (3H, d), 2.41 (2H, q), 2.58 (4H, m), 3.10 (7H, m), 3.58 (3H, s), 3.70 (2H, m), 4.20 (2H, m), 4.40 (2H, m), 5.59 (1H, m), 8.61 (1H, d), 8.88 (1H, d), 10.90 (1H, s).

LRMS : m/z 550 (M+1)⁺

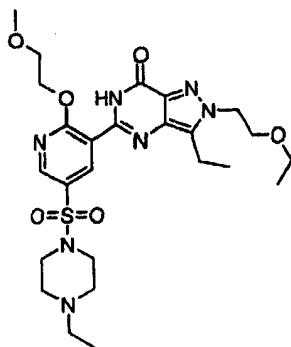
和实施例 49 标题化合物, 为白色固体。

δ (CDCl₃) : 1.02 (3H, t), 1.40 (3H, t), 1.58 (3H, t), 2.41 (2H, q), 2.56 (4H, m), 2.87 (1H, br s), 3.02-3.19 (6H, m), 4.22 (2H, m), 4.42 (2H, t), 4.77 (2H, q), 8.62 (1H, s), 9.02 (1H, s), 10.66 (1H, s).

LRMS : m/z 506 (M+1)⁺

实施例 50

2-(2-乙氧基乙基)-5-[5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)-2-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-3-基]-3-乙基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮



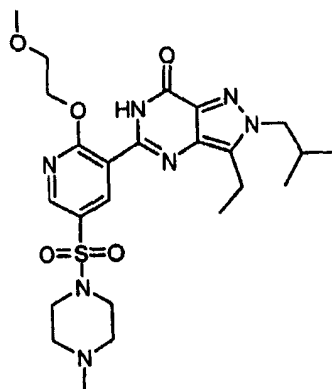
向制备例 70 标题化合物(250mg, 0.45mmol)的 2-甲氧基乙醇(5ml)溶液中加入双(三甲代甲硅烷基)氨基化钾(359mg, 1.8mmol), 将反应系在回流下加热 6 小时。TLC 分析显示有原料残留, 因此向冷却后的混合物中加入另外的双(三甲代甲硅烷基)氨基化钾(90mg, 0.45mmol), 将反应系在回流下搅拌另外 4 小时。在减压下浓缩冷却后的混合物, 残余物经过硅胶柱色谱纯化, 使用二氯甲烷:甲醇(95:5)作为洗脱剂。产物用乙醚和戊烷研制, 得到标题化合物, 为结晶性固体, 75mg。

实测值 : C, 52.88; H, 6.59; N, 17.39. $C_{25}H_{37}N_7O_6S$ 计算值 C, 53.27; H, 6.62; N, 17.39%

d ($CDCl_3$) : 1.02 (3H, t), 1.12 (3H, t), 1.40 (3H, t), 2.41 (2H, q), 2.57 (5H, m), 3.06 (2H, q), 3.15 (4H, m), 3.42 (2H, q), 3.57 (3H, s), 3.85 (2H, t), 3.94 (2H, t), 4.44 (2H, t), 4.78 (2H, t), 8.61 (1H, s), 8.98 (1H, s), 10.78 (1H, s).

实施例 51

2-(异-丁基)-3-乙基-5-[2-(2-甲氧基乙氧基)-5-(4-甲基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮

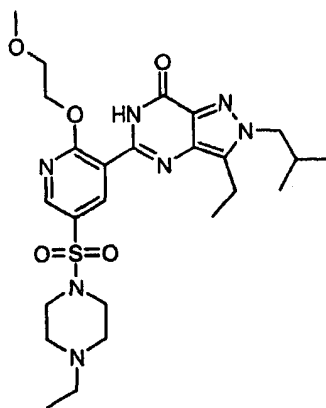


向制备例 40 标题化合物(958mg, 1.84mmol)的 2-甲氧基乙醇(20ml)溶液中加入双(三甲代甲硅烷基)氨基化钾(732mg, 3.68mmol), 将反应系在 120°C 下搅拌 16 小时。在减压下浓缩冷却后的混合物, 将残余物溶于水(25ml), 用盐酸(2N)调节 pH 至 2。溶液用乙酸乙酯洗涤, 中和, 滤出所得沉淀。将固体溶于乙酸乙酯, 在减压下蒸发, 粗产物经过硅胶柱色谱纯化, 使用二氯甲烷:甲醇:0.88 氨(95:5:0.5)作为洗脱剂, 得到标题化合物, 53mg.

δ (CDCl₃) : 0.97 (6H, d), 1.40 (3H, t), 2.28 (4H, m), 2.52 (4H, m), 3.02 (2H, q), 3.16 (4H, m), 3.57 (3H, s), 3.86 (2H, t), 4.10 (2H, d), 4.78 (2H, t), 8.61 (1H, d), 8.98 (1H, d), 10.79 (1H, s).
LRMS : m/z 534 (M+1)⁺

实施例 52

2-(异-丁基)-3-乙基-5-[5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)-2-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-3-基]-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮



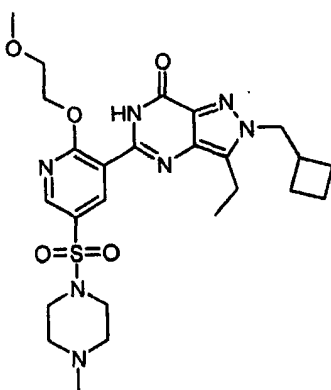
向制备例 36 标题化合物(1.0g, 1.89mmol)的 2-甲氧基乙醇(8ml)溶液中加入双(三甲代甲硅烷基)氨基化钾(1.85g, 9.35mmol), 将反应系在 120°C 下搅拌 18 小时。在减压下浓缩冷却后的混合物, 使残余物在水(200ml)与二氯甲烷(200ml)之间分配。滤出所得沉淀, 分离各层。含水相用二氯甲烷萃取(2x200ml), 在减压下蒸发合并后的有机溶液, 得到膏状固体。合并所分离的固体, 经过硅胶柱色谱纯化, 使用二氯甲烷:甲醇(90:10)作为洗脱剂, 得到标题化合物, 为淡黄色固体, 220mg.

δ (CDCl₃) : 0.95 (6H, d), 1.05 (3H, t), 1.40 (3H, d), 2.40 (3H, m), 2.55 (4H, m),
3.00 (2H, q), 3.10 (4H, m), 3.55 (3H, s), 3.85 (2H, t), 5.05 (2H, d), 4.80 (2H, t),
8.60 (1H, s), 8.95 (1H, s), 10.80 (1H, s).

LRMS : m/z 549 (M+1)⁺

实施例 53

2-环丁基甲基-3-乙基-5-[2-(2-甲氧基乙氧基)-5-(4-甲基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮

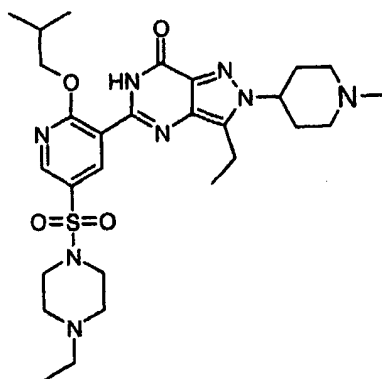


利用与实施例 52 所述相似的工艺，从制备例 41 标题化合物和 2-甲氧基乙醇得到该标题化合物，为米色固体(31%)。

δ (CDCl₃) : 1.41 (3H, t), 1.88 (4H, m), 2.07 (2H, m), 2.26 (3H, s), 2.52 (4H, m),
3.00 (3H, m), 3.15 (4H, m), 3.57 (3H, s), 3.86 (2H, m), 4.33 (2H, d), 4.79 (2H,
t), 8.62 (1H, s), 8.98 (1H, s), 10.75 (1H, s).

实施例 54

5-[2-异-丁氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-3-乙基-2-(1-甲基哌啶-4-基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮

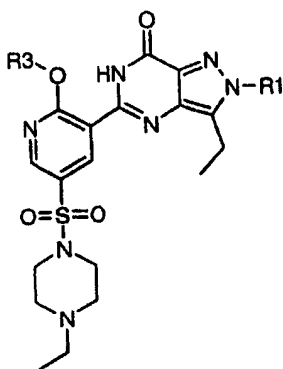


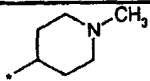
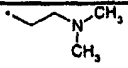
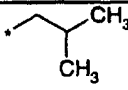
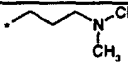
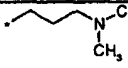
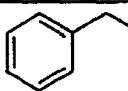
将制备例 52 标题化合物(90mg, 0.156mmol)、双(三甲代甲硅烷基)氨基化钾(156mg, 0.78mmol)与乙酸乙酯(14mg, 0.156mmol)在异-丙醇(12ml)中的混合物在 130°C 密封容器内搅拌 6 小时。将冷却后的反应混合物倒在饱和碳酸氢钠水溶液(60ml)中, 用乙酸乙酯(60ml)萃取。将合并后的有机萃取液干燥(MgSO₄), 在减压下蒸发, 得到胶。粗产物经过硅胶柱色谱纯化, 使用二氯甲烷:甲醇:0.88 氨(92.6:6.6:0.6)洗脱, 得到标题化合物, 为米色泡沫, 36mg。

δ (CDCl₃) : 1.01 (3H, t), 1.12 (6H, d), 1.39 (3H, t), 1.94 (2H, m), 2.15 (2H, m), 2.22-2.44 (6H, m), 2.55 (6H, m), 3.02 (4H, m), 3.14 (4H, m), 4.22 (1H, m), 4.43 (2H, d), 8.60 (1H, d), 9.00 (1H, d), 10.54 (1H, s).

实施例 55 至 58

遵循与实施例 54 所述相似的工艺, 从适当的甲酰胺和醇制备通式如下的下表实施例化合物:



实施例	R1	R3	数据
55		n-Bu	δ (CDCl ₃) : 1.02 (6H, m), 1.40 (3H, t), 1.57 (2H, m), 1.94 (4H, m), 2.16 (2H, m), 2.37 (3H, s), 2.41 (2H, q), 2.56 (6H, m), 3.03 (4H, m), 3.15 (4H, m), 4.22 (1H, m), 4.66 (2H, t), 8.62 (1H, d), 9.01 (1H, d), 10.55 (1H, s).
56			δ (CDCl ₃) : 1.02 (3H, t), 1.12 (6H, d), 1.42 (3H, t), 2.31 (7H, m), 2.42 (2H, q), 2.57 (4H, m), 2.90 (2H, t), 3.06 (2H, q), 3.16 (4H, m), 4.38-4.47 (4H, m), 8.61 (1H, d), 9.01 (1H, d), 10.60 (1H, s).
57		n-Bu	δ (CDCl ₃) : 1.01 (6H, t), 1.40 (3H, t), 1.56 (2H, m), 1.95 (2H, m), 2.17 (2H, m), 2.21 (6H, s), 2.24 (2H, t), 2.40 (2H, q), 2.57 (4H, m), 3.06 (2H, q), 3.17 (4H, m), 4.37 (2H, t), 4.65 (2H, t), 8.61 (1H, d), 9.02 (1H, d), 10.59 (1H, s).
58			δ (CDCl ₃) : 1.02 (3H, t), 1.40 (3H, t), 2.17 (2H, m), 2.21 (6H, s), 2.27 (2H, t), 2.40 (2H, q), 2.57 (4H, m), 3.05 (2H, q), 3.17 (4H, m), 4.37 (2H, t), 5.77 (2H, s), 7.39 (3H, m), 7.52 (2H, m), 8.63 (1H, d), 9.01 (1H, d), 10.54 (1H, s).

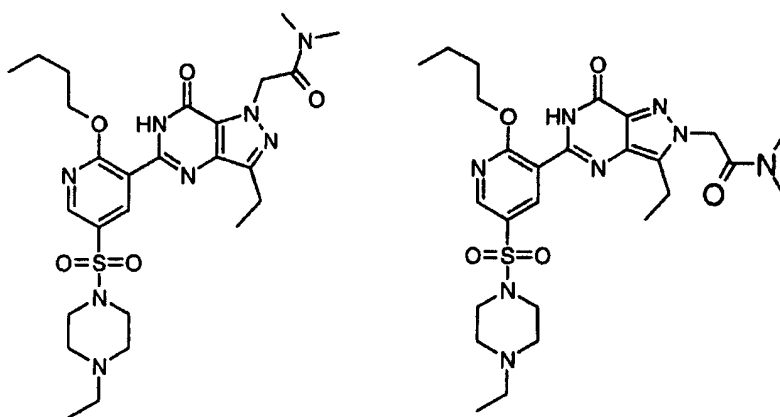
实施例 59

5-[2-正-丁氧基-5-(4-乙基咪唑-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-1-[2-(二甲氨基)-2-氧代乙基]-3-乙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮

和

实施例 60

5-[2-正-丁氧基-5-(4-乙基咪唑-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-2-[2-(二甲氨基)-2-氧代乙基]-3-乙基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮



向制备例 59 标题化合物(145mg, 0.30mmol)的四氢呋喃(2ml)溶液中加入氢氧化钠(13mg, 60%矿物油悬液, 0.33mmol), 将溶液搅拌 30 分钟。加入 2-氯-N,N-二甲基乙酰胺(40mg, 0.034mmol), 将反应系在室温下搅拌 16 小时, 然后在 60°C 下搅拌另外 16 小时。将冷却后的混合物用碳酸氢钠水溶液(15ml)处理, 用乙酸乙酯萃取(2x15ml)。将合并后的有机萃取液干燥(MgSO₄), 在减压下蒸发。粗产物经过硅胶柱色谱纯化, 使用二氯甲烷:甲醇(96.5:3.5)作为洗脱剂, 反复使用乙酸乙酯:二乙胺(90:10)作为洗脱剂, 得到实施例 59 标题化合物, 20mg,

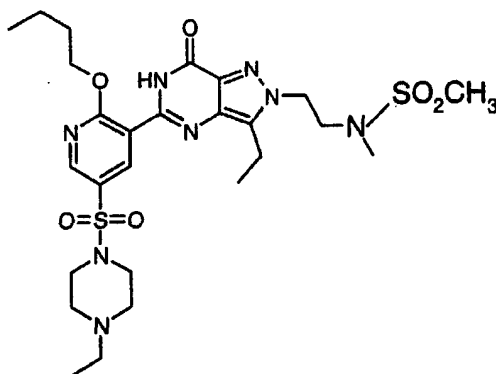
δ (CDCl₃) : 1.03 (6H, t), 1.41 (3H, t), 1.59 (2H, m), 1.95 (2H, m), 2.41 (2H, q), 2.57 (4H, m), 3.00 (5H, m), 3.15 (7H, m), 4.66 (2H, t), 5.44 (2H, s), 8.63 (1H, d), 9.10 (1H, d), 10.85 (1H, s).

和实施例 60 标题化合物, 45mg.

δ (CDCl₃) : 1.01 (6H, t), 1.42 (3H, t), 1.55 (2H, m), 1.94 (2H, m), 2.40 (2H, q), 2.55 (4H, m), 3.00 (5H, m), 3.14 (7H, m), 4.64 (2H, t), 5.19 (2H, s), 8.61 (1H, d), 9.01 (1H, d), 10.58 (1H, s).

实施例 61

5-[2-正-丁氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-3-乙基-2-[2-[甲基(甲磺酰基)氨基]乙基]-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮



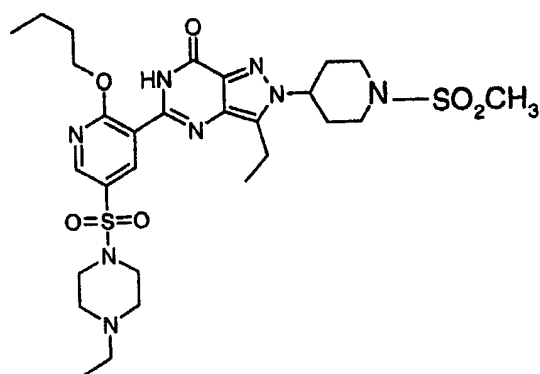
向制备例 62 标题化合物(76mg, 0.117mmol)的二氯甲烷(1ml)溶液中加入三氟乙酸(1ml), 将溶液在室温下搅拌 2 1/2 小时。在减压下蒸发混合物, 残余物用乙醚充分研制, 过滤所得沉淀, 干燥, 得到白色粉末。

向该中间体的二氯甲烷(2ml)与三乙胺(65 μ l, 0.47mmol)溶液中加入甲磺酰氯(20 μ l, 0.26mmol), 将反应系在室温下搅拌 1 1/2 小时。将混合物用饱和碳酸氢钠水溶液(10ml)处理, 用乙酸乙酯萃取(2x10ml)。将合并后的有机萃取液干燥(MgSO₄), 在减压下蒸发, 得到胶。粗产物经过硅胶柱色谱纯化, 使用二氯甲烷:甲醇(96:4)作为洗脱剂, 得到标题化合物, 为米色泡沫, 30mg。

δ (CDCl₃) : 1.02 (6H, t), 1.42 (3H, t), 1.54 (2H, m), 1.94 (2H, m), 2.41 (2H, q), 2.57 (4H, m), 2.65 (3H, s), 2.80 (3H, s), 3.13 (6H, m), 3.76 (2H, t), 4.52 (2H, t), 4.67 (2H, t), 8.62 (1H, d), 9.04 (1H, d), 10.68 (1H, s).

实施例 62

5-[2-正-丁氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-3-乙基-2-[1-(甲磺酰基)吡啶-4-基]-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮

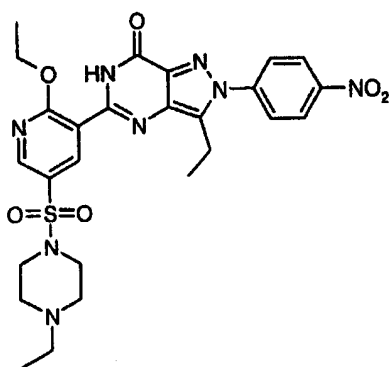


利用与实施例 61 所述相似的工艺, 从制备例 67 标题化合物和甲磺酰氯得到该标题化合物, 为白色固体(34%)。

δ (CDCl_3): 1.01 (6H, t), 1.40 (3H, t), 1.55 (2H, m), 1.95 (2H, m), 2.08 (2H, m), 2.42 (2H, q), 2.57 (6H, m), 2.90 (3H, s), 3.01-3.18 (8H, m), 4.01 (2H, m), 4.42 (1H, m), 4.66 (2H, t), 8.62 (1H, d), 9.01 (1H, d), 10.60 (1H, s).

实施例 63

5-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-3-乙基-2-(4-硝基苯基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮



向制备例 49 标题化合物(200mg, 0.33mmol)与乙酸乙酯(50 μ l, 0.51mmol)的乙醇(5ml)悬液中加入双(三甲代甲硅烷基)氨基化钾(134mg, 0.67mmol), 将反应混合物在 120 $^{\circ}\text{C}$ 密封容器内加热 12 小时。在减压下浓缩冷却后的反应系, 使残余物在乙酸乙酯与水之间分配, 分离各层。含水相用乙酸乙酯萃取, 将合并后的有机溶液干燥(MgSO_4), 在减压下蒸发。粗产物经过硅胶柱色谱纯化, 使用二氯甲烷:甲醇(98:2)作为洗脱

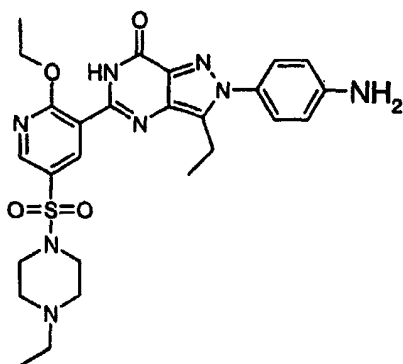
剂，得到标题化合物，为黄色的油，10mg。

δ (CDCl₃) : 1.02 (3H, t), 1.36 (3H, t), 1.60 (3H, t), 2.41 (2H, q), 2.57 (4H, m),
3.17 (6H, m), 4.78 (2H, q), 7.82 (2H, d), 8.42 (2H, d), 8.66 (1H, d), 9.07 (1H,
d), 10.78 (1H, br s).

LRMS : m/z 583 (M+1)⁺

实施例 64

2-(4-氨基苯基)-5-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-3-乙基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮



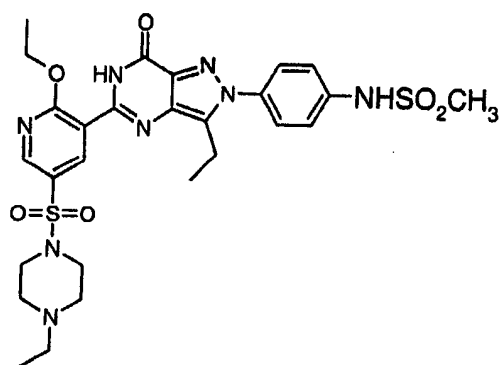
向铁粉(29mg, 0.52mmol)与氯化铵(45mg, 0.85mmol)的水(2ml)悬液中加入实施例 63 标题化合物(100mg, 0.17mmol)的甲醇(2ml)溶液，将反应系在 60°C 下加热 1 小时。过滤冷却后的混合物，在减压下蒸发滤液，得到标题化合物，为淡褐色固体，93mg。

δ (CDCl₃) : 1.02 (3H, t), 1.26 (3H, t), 1.59 (3H, t), 2.41 (2H, q), 2.57 (4H, m),
3.03 (2H, q), 3.16 (4H, m), 3.94 (2H, s), 4.77 (2H, q), 6.78 (2H, d), 7.27 (2H,
d), 8.63 (1H, d), 9.07 (1H, d), 10.66 (1H, s).

LRMS : m/z 553 (M+1)⁺

实施例 65

5-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-3-乙基-2-{4-[(甲磺酰基)氨基]苯基}-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮



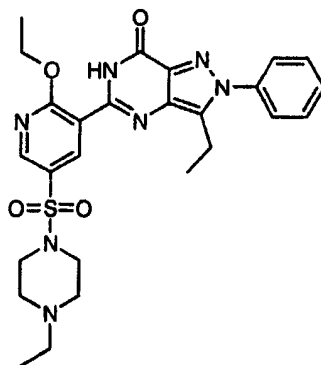
向冰冷却的实施例 64 标题化合物(93mg, 0.17mmol)的吡啶(2ml)溶液中加入甲磺酰氯(15 μ l, 0.19mmol), 使反应系升温至室温, 搅拌 90 分钟。TLC 分析显示有原料残留, 因此加入另外的甲磺酰氯(15 μ l, 0.19mmol), 将反应系搅拌另外一小时。加入氯化铵水溶液猝灭反应, 用乙酸乙酯萃取。将合并后的有机萃取液干燥(MgSO₄), 在减压下浓缩。残余固体经过硅胶柱色谱纯化, 使用二氯甲烷:甲醇:0.88 氨(90:10:1)作为洗脱剂, 然后反复使用二氯甲烷:甲醇:0.88 氨(95:5:1)洗脱, 得到标题化合物, 36mg。

δ (CDCl₃) : 1.03 (3H, t), 1.34 (3H, t), 1.59 (3H, t), 2.42 (2H, q), 2.58 (4H, m), 3.14 (9H, m), 4.78 (2H, q), 6.92 (1H, s), 7.44 (2H, d), 7.58 (2H, d), 8.65 (1H, d), 9.07 (1H, d), 10.75 (1H, s).

LRMS : m/z 631 (M+1)⁺

实施例 66

5-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-3-乙基-2-苯基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮



向制备例 58 标题化合物(250mg, 0.54mmol)、乙酸铜(II)一水合物(145mg, 0.72mmol)、苯代硼酸(132mg, 1.08mmol)与 4A 分子筛(392mg)

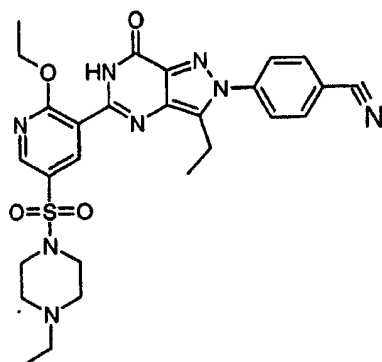
在二氯甲烷(5ml)中的混合物中加入吡啶(0.1ml, 1.08mmol), 将反应系在室温下搅拌 4 天。过滤反应混合物, 在减压下蒸发滤液。粗产物经过硅胶柱色谱纯化, 使用二氯甲烷:甲醇:0.88 氨(97:3:0.5)作为洗脱剂, 用乙醚:己烷研制。过滤所得固体, 从异-丙醇:二氯甲烷中重结晶, 得到标题化合物, 为固体, 200mg。

δ (CDCl₃) : 1.02 (3H, t), 1.47 (3H, t), 1.60 (3H, t), 2.42 (2H, q), 2.58 (4H, m), 3.10 (2H, q), 3.17 (4H, m), 4.76 (2H, q), 7.40 (1H, m), 7.51 (2H, m), 7.80 (2H, d), 8.67 (1H, d), 9.16 (1H, s), 10.90 (1H, s).

LRMS : m/z 538 (M+1)⁺

实施例 67

2-(4-氟基苯基)-5-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-3-乙基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮



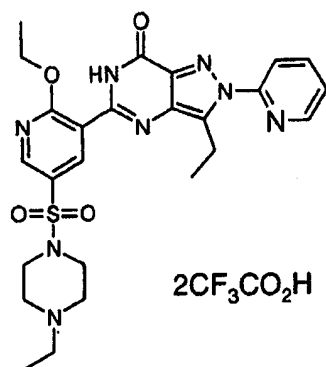
将制备例 58 标题化合物(100mg, 0.22mmol)、乙酸铜(II)一水合物(58mg, 0.29mmol)、4-氟基苯代硼酸(63mg, 0.44mmol)与 4Å 分子筛(156mg)在吡啶(1ml)与 N-甲基吡咯烷(1ml)中的混合物用满功率微波照射 3x10 秒, 然后是 2x20 秒。在减压下蒸发混合物, 残余物经过硅胶柱色谱纯化, 使用二氯甲烷:甲醇:0.88 氨(95:5:0.5)作为洗脱剂。产物从二氯甲烷:异-丙醇重结晶, 得到标题化合物, 45mg。

δ (CDCl₃) : 1.03 (3H, t), 1.49 (3H, t), 1.62 (3H, t), 2.42 (2H, q), 2.58 (4H, m), 3.08 (2H, q), 3.17 (4H, m), 4.58 (2H, q), 7.79 (2H, d), 8.14 (2H, d), 8.70 (1H, d), 9.16 (1H, d), 11.09 (1H, s).

LRMS : m/z 563 (M+1)⁺

实施例 68

5-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-3-乙基-2-(吡啶-2-基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮二(三氟乙酸)盐



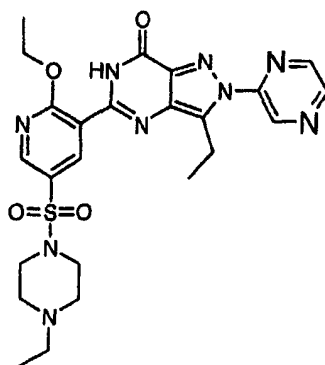
向制备例 58 标题化合物(200mg, 0.43mmol)的甲苯(3ml)溶液中加入三(二亚苄基丙酮)二钯(0) (8mg, 0.009mmol)、R-BINAP (8mg, 0.013mmol)、叔-丁醇钠(41mg, 0.43mmol)和 2-溴吡啶(50 μ l, 0.52mmol), 将反应系在 70 $^{\circ}$ C 下加热 16 小时。在减压下蒸发冷却后的混合物, 通过硅胶过滤残余物, 使用二氯甲烷:甲醇(80:20)作为洗脱剂。产物经过硅胶反相 HPLC 纯化, 使用乙腈:0.1%含水三氟乙酸(5:95 至 85:15)的洗脱梯度, 得到标题化合物, 为固体, 13mg。

δ (CDCl₃): 1.36 (3H, t), 1.48 (3H, t), 1.57 (3H, t), 3.00 (2H, m), 3.14 (6H, m), 3.70 (2H, m), 3.96 (2H, m), 4.77 (2H, q), 7.52 (1H, m), 8.15-8.26 (2H, m), 8.69 (2H, m), 8.92 (1H, d), 10.80-11.00 (1H, s).

LRMS: m/z 539 (M+1)⁺

实施例 69

5-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-3-乙基-2-(吡啶-2-基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮二(三氟乙酸)盐



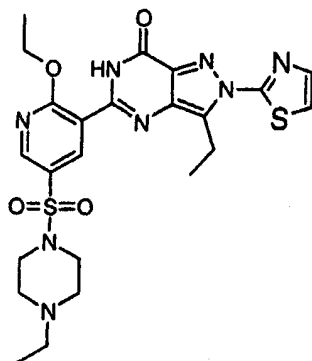
向制备例 58 标题化合物(500mg, 1.08mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(10ml)溶液中加入碳酸铯(353mg, 1.09mmol), 再加入 2-氯吡嗪(100 μ l, 1.12mmol), 将反应系在 120 $^{\circ}$ C 下加热 18 小时。在减压下蒸发冷却后的混合物, 残余物经过硅胶柱色谱纯化, 使用二氯甲烷:甲醇:0.88 氨(98:2:1)作为洗脱剂。产物进一步经过硅胶反相 HPLC 纯化, 使用乙腈:0.1%含水三氟乙酸(5:95 至 50:50)的洗脱梯度, 得到标题化合物, 86mg.

δ (CDCl₃) : 1.38 (6H, 2xt), 1.58 (3H, t), 2.98-3.22 (6H, m), 3.54 (2H, q), 3.76 (2H, m), 4.00 (2H, m), 4.78 (2H, q), 8.57-8.74 (3H, m), 8.98 (1H, d), 9.57 (1H, s).

LRMS : m/z 540 (M+1)⁺

实施例 70

5-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-3-乙基-2-(噻唑-2-基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮三氟乙酸盐



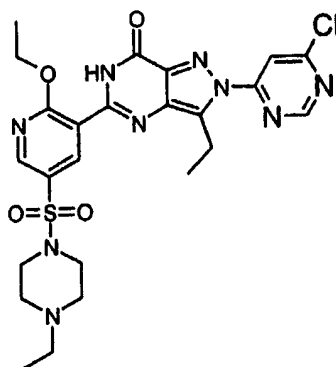
遵循与实施例 69 所述相似的工艺, 从制备例 58 标题化合物和 2-溴噻唑得到该标题化合物(7%).

δ (CD₃OD) : 1.28-1.41 (6H, m), 1.48 (3H, t), 3.20-3.34 (6H, m), 3.34-3.60 (6H, m), 4.65 (2H, q), 7.59 (1H, d), 7.78 (1H, d), 8.58 (1H, d), 8.78 (1H, d).

LRMS : m/z 545 (M+1)⁺

实施例 71

2-(6-氯嘧啶-4-基)-5-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-3-乙基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮



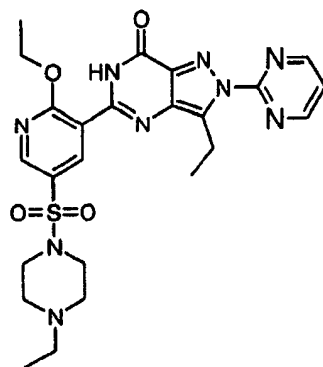
向冰冷却的制备例 58 标题化合物(250mg, 0.54mmol)的四氢呋喃(5ml)溶液中加入氯化钠(22mg, 60%矿物油分散系, 0.55mmol), 然后使溶液升温至室温。加入 4,6-二氯嘧啶(80mg, 0.54mmol), 将反应系在 65°C 下搅拌 18 小时。在减压下蒸发冷却后的混合物, 残余物经过硅胶柱色谱纯化, 使用二氯甲烷:甲醇:0.88 氨(95:5:0.5)作为洗脱剂。产物用二氯甲烷研制, 得到标题化合物, 为淡黄色固体, 5mg.

δ (CDCl₃) : 1.02 (3H, t), 1.40 (3H, t), 1.60 (3H, t), 2.42 (2H, q), 2.58 (4H, m), 3.16 (4H, m), 3.62 (2H, q), 4.78 (2H, q), 8.40 (1H, s), 8.67 (1H, d), 8.97 (1H, s), 9.10 (1H, d), 10.79 (1H, s).

LRMS : m/z 574, 576 (M+1)⁺

实施例 72

5-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-3-乙基-2-(嘧啶-2-基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮



遵循与实施例 71 所述相似的工艺, 从制备例 58 化合物和 2-氯嘧啶得到该标题化合物(8%)。

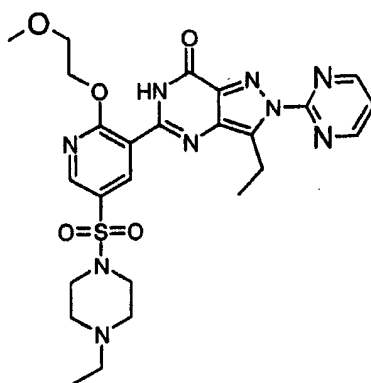
实测值: C, 53.33; H, 5.36; N, 23.12. $C_{24}H_{29}N_9O_4S$ 计算值 C, 53.42; H, 5.42; N, 23.36%.

δ ($CDCl_3$): 1.03 (3H, t), 1.37 (3H, t), 1.59 (3H, t), 2.41 (2H, q), 2.58 (4H, m), 3.17 (4H, m), 3.55 (2H, q), 4.78 (2H, q), 7.42 (1H, m), 8.64 (1H, d), 8.95 (2H, d), 9.11 (1H, d), 10.73 (1H, s).

LRMS: m/z 540 ($M+1$)⁺

实施例 73

5-[5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)-2-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-3-基]-3-乙基-2-(嘧啶-2-基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮



向冰冷的制备例 69 标题化合物(200mg, 0.41mmol)的四氢呋喃(4ml)溶液中加入氢氧化钠(19mg, 60%矿物油分散系, 0.48mmol), 将溶液搅拌 30 分钟。加入 2-氯嘧啶(56mg, 0.48mmol), 将反应系在回流下加热 18 小时。在减压下蒸发混合物, 残余物用水稀释, 用二氯甲烷萃取。将合

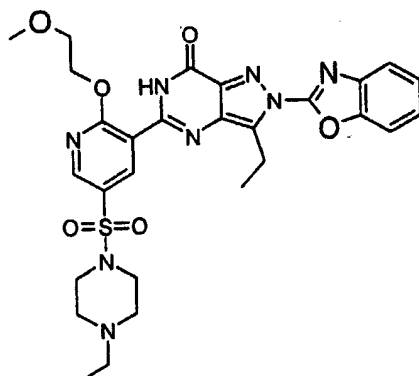
并后的有机萃取液干燥(MgSO₄), 在减压下蒸发。粗产物经过硅胶柱色谱纯化, 使用二氯甲烷:甲醇(100:0 至 95:5)的洗脱梯度, 得到标题化合物, 31mg.

δ (CDCl₃) : 1.02 (3H, t), 1.36 (3H, t), 2.42 (2H, q), 2.58 (4H, m), 3.18 (4H, m), 3.50 (2H, q), 3.58 (3H, s), 3.88 (2H, t), 4.80 (2H, t), 7.42 (1H, m), 8.64 (1H, d), 8.95 (2H, d), 9.02 (1H, d), 10.82 (1H, s).

LRMS : m/z 570 (M+1)⁺

实施例 74

2-(1,3-苯并噁唑-2-基)-5-[5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)-2-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-3-基]-3-乙基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮



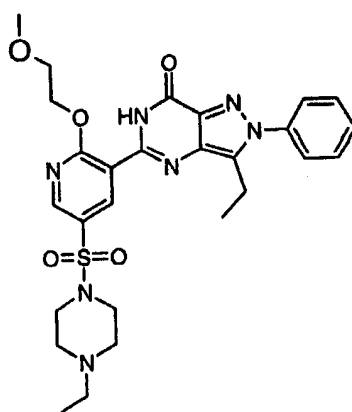
遵循与实施例 73 所述相似的工艺, 从制备例 69 化合物和 2-氯苯并噁唑得到该标题化合物(35%).

δ (CDCl₃) : 1.02 (3H, t), 1.50 (3H, t), 2.42 (2H, q), 2.58 (4H, m), 3.18 (4H, m), 3.59 (3H, s), 3.62 (2H, q), 3.87 (2H, t), 4.80 (2H, t), 7.43 (2H, m), 7.64 (1H, m), 7.80 (1H, m), 8.65 (1H, d), 9.02 (1H, d), 10.98 (1H, s).

LRMS : m/z 609 (M+1)⁺

实施例 75

3-乙基-5-[5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)-2-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-3-基]-2-苯基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮



向实施例 66 化合物(200mg, 0.37mmol)的 2-甲氧基乙醇(10ml)溶液中加入双(三甲代甲硅烷基)氨基化钾(294mg, 1.47mmol), 将反应系在回流下加热 18 小时。在减压下蒸发混合物, 残余物经过硅胶柱色谱纯化, 使用二氯甲烷:甲醇:0.88 氨(97:3:0.5)作为洗脱剂。产物从二氯甲烷:异-丙醇中重结晶, 得到所需化合物, 为白色固体, 82mg。

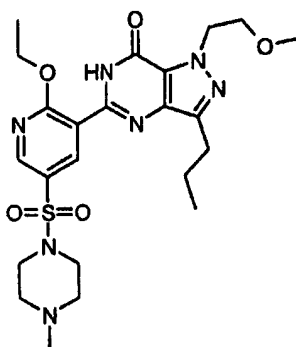
实测值: C, 57.06; H, 5.83; N, 17.27. $C_{27}H_{35}N_7O_5S$ 计算值 C, 57.13; H, 5.86; N, 17.27%.

δ ($CDCl_3$): 1.02 (3H, t), 1.46 (3H, t), 2.42 (2H, q), 2.57 (4H, m), 3.16 (2H, q), 3.17 (4H, m), 3.56 (3H, s), 3.84 (2H, t), 4.58 (2H, t), 7.38 (1H, m), 7.48 (2H, m), 7.80 (2H, m), 8.64 (1H, m), 9.04 (1H, m), 11.10 (1H, br s).

LRMS : m/z 568 ($M+1$)⁺

实施例 76

5-[2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-1-(2-甲氧基乙基)-3-正-丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮



将制备例 57 标题化合物(440mg, 0.82mmol)与双(三甲代甲硅烷基)

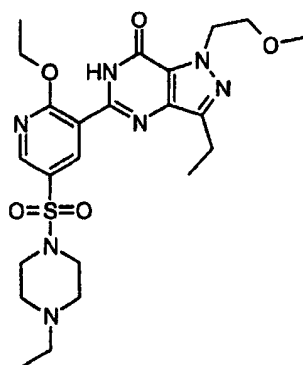
氨基化钾(196mg, 0.98mmol)在乙醇(15ml)中的混合物在 100°C 密封容器内加热 18 小时。在减压下浓缩冷却后的混合物, 使残余物在乙酸乙酯(20ml)与盐水(10ml)之间分配, 分离各层。分离有机相, 干燥(MgSO₄), 在减压下蒸发。粗产物经过硅胶柱色谱纯化, 使用二氯甲烷:甲醇(100:0 至 95:5)的洗脱梯度, 得到标题化合物, 275mg, 为淡黄色固体。

δ (CDCl₃) : 1.02 (3H, t), 1.60 (3H, t), 1.86 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.52 (4H, m), 2.95 (2H, t), 3.16 (4H, m), 3.35 (3H, s), 3.87 (2H, t), 4.78 (4H, m), 8.64 (1H, s), 9.09 (1H, s), 10.81 (1H, s).

LRMS : m/z 520 (M+1)⁺

实施例 77

5-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-3-乙基-1-(2-甲氧基乙基)-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮



将制备例 56 标题化合物(1.02g, 1.9mmol)与叔-丁醇钾(533mg, 4.75mmol)在乙醇(40ml)中的混合物在 100°C 密封容器内加热 18 小时。在减压下浓缩冷却后的混合物, 使残余物在乙酸乙酯(50ml)与盐水(25ml)之间分配, 分离各层。将有机相用盐水(25ml)洗涤, 干燥(MgSO₄), 在减压下蒸发。粗产物经过硅胶柱色谱纯化, 使用乙酸乙酯:甲醇(100:0 至 90:10)的洗脱梯度, 得到标题化合物, 698mg, 为淡黄色固体。

实测值: C, 53.00; H, 6.39; N, 18.87 C₂₃H₃₃N₇O₅S 计算值 C, 53.16; H, 6.40; N, 18.87%

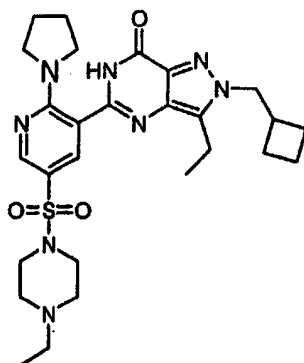
δ (CDCl₃) : 1.03 (3H, t), 1.40 (3H, t), 1.59 (3H, t), 2.41 (2H, q), 2.57 (4H, m), 3.00 (2H, q), 3.15 (4H, m), 3.35 (3H, s), 3.88 (2H, t), 4.78 (4H, m), 8.63 (1H,

s), 9.09 (1H, s), 10.83 (1H, s).

LRMS : m/z 520 (M+1)⁺

实施例 78

2-环丁基甲基-3-乙基-5-[5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)-2-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基]-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮



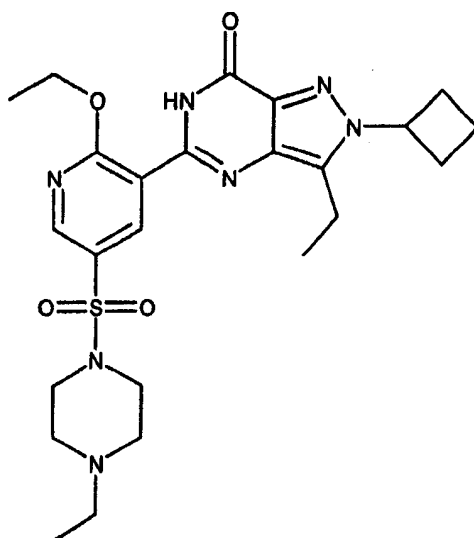
将实施例 7 标题化合物(200mg, 0.38mmol)与硫酸铜五水合物(74mg, 0.30mmol)在吡咯烷(4ml)中的混合物在回流下加热 18 小时。在减压下浓缩冷却后的混合物, 残余物经过硅胶柱色谱纯化两次, 使用二氯甲烷: 甲醇(100:0 至 95:5)的洗脱梯度, 得到标题化合物, 为淡褐色固体, 109mg。

δ (CDCl₃) : 1.04 (3H, m), 1.38 (3H, t), 1.90 (8H, m), 2.10 (2H, m), 2.37-2.68 (5H, m), 3.00 (2H, q), 3.14 (4H, m), 3.42 (4H, m), 4.32 (2H, d), 8.00 (1H, s), 8.58 (1H, s).

LRMS : m/z 555 (M+1)⁺

实施例 79

2-环丁基-5-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-3-乙基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮



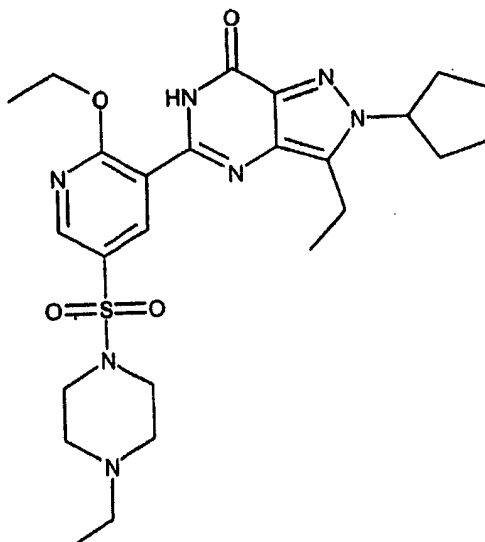
将制备例 83 化合物(440mg, 0.83mmol)、双(三甲代甲硅烷基)氨基钾(500mg, 2.51mmol)与乙酸乙酯(100 μ l, 1.0mmol)在乙醇(10ml)中的混合物在 120 $^{\circ}$ C 密封容器内加热 18 小时。在减压下蒸发冷却后的混合物, 残余物经过硅胶柱色谱纯化, 使用二氯甲烷:甲醇(100:0 至 95:5)的洗脱梯度, 得到标题化合物, 263mg。

$^1\text{Hnmr}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ : 1.01 (3H, t), 1.35 (3H, t), 1.58 (3H, t), 1.96 (2H, m), 2.38-2.60 (8H, m), 2.98 (4H, m), 3.14 (4H, m), 4.76 (2H, q), 4.96 (1H, m), 8.61 (1H, d), 9.02 (1H, d), 10.59 (1H, s).

LRMS : m/z 516 (MH^+)

实施例 80

2-环戊基-5-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-3-乙基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮



向制备例 84 化合物(243mg, 0.45mmol)的乙醇(5ml)悬液中加入双(三甲代甲硅烷基)氨基化钾(450mg, 2.25mmol), 将混合物在 100°C Reactival®内加热 24 小时。TLC 分析显示有原料残留, 因此加入另外的双(三甲代甲硅烷基)氨基化钾(250mg, 1.25mmol)和乙酸乙酯(3 滴), 将反应系在 111°C 下加热 18 小时。使冷却后的混合物在乙酸乙酯与碳酸氢钠溶液之间分配, 分离各相。含水层用乙酸乙酯萃取(2x), 将合并后的有机溶液用盐水洗涤, 干燥(MgSO₄), 在减压下蒸发。粗产物经过硅胶柱色谱纯化, 使用甲醇:二氯甲烷(2:98)作为洗脱剂, 用乙醚研制, 得到标题化合物, 为白色粉末, 55mg.

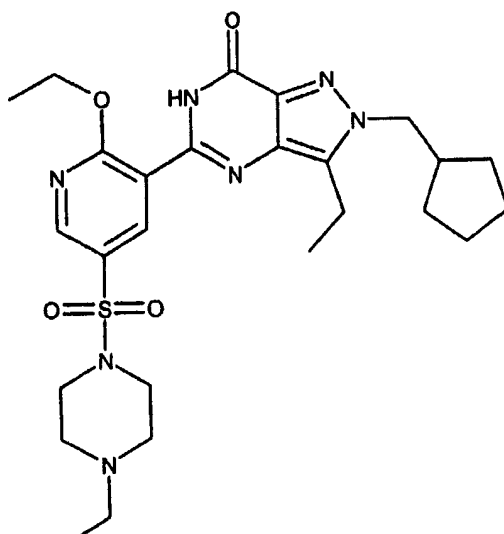
¹Hnmr (CDCl₃, 400MHz) δ : 1.02 (3H, t), 1.39 (3H, t), 1.55 (3H, t), 1.72 (2H, m), 2.05 (2H, m), 2.17 (2H, m), 2.30 (2H, m), 2.40 (2H, q), 2.56 (4H, m), 3.04 (2H, q), 3.16 (4H, m), 4.76 (2H, q), 4.82 (1H, m), 8.61 (1H, s), 9.02 (1H, s), 10.55 (1H, s).

LRMS : m/z 530.8 (MH⁺)

实测值: C, 57.17; H, 6.65; N, 18.14. C₂₅H₃₅N₇O₄S 计算值C, 56.69; H, 6.66; N, 18.51%.

实施例 81

2-环戊基甲基-5-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-3-乙基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮



遵循与实施例 80 所述相似的工艺, 从制备例 85 化合物得到该标题

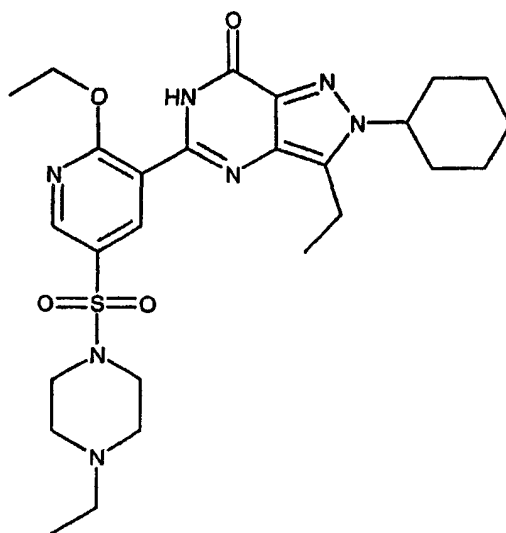
化合物，为白色粉末，收率 41%。

$^1\text{Hnmr}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.01 (3H, t), 1.30 (4H, m), 1.40 (3H, t), 1.54 (5H, m), 1.70 (2H, m), 2.40 (2H, q), 2.56 (4H, m), 2.63 (1H, m), 3.02 (2H, q), 3.12 (4H, m), 4.20 (2H, d), 4.74 (2H, q), 8.61 (1H, d), 9.03 (1H, d), 10.60 (1H, s).

LRMS : m/z 547.7 (MH^+)

实施例 82

2-环己基-5-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-3-乙基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮



遵循与实施例 80 所述相似的工艺，从制备例 86 化合物得到该标题化合物，为白色固体，收率 35%。

$^1\text{Hnmr}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.02 (3H, t), 1.30-1.50 (6H, m), 1.58 (3H, t), 1.78 (1H, m), 1.98 (4H, m), 2.22 (2H, m), 2.41 (2H, q), 2.55 (4H, m), 3.05 (2H, q), 3.16 (4H, m), 4.23 (1H, m), 4.75 (2H, q), 8.61 (1H, s), 9.01 (1H, s), 10.54 (1H, s).

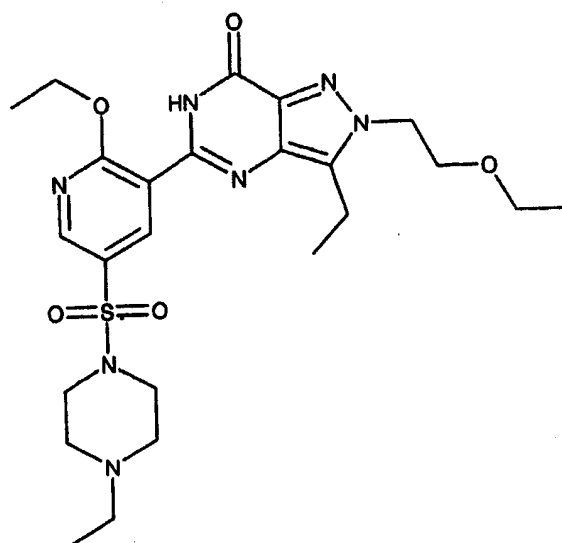
LRMS : m/z 548.8 (MH^+)

实测值: C, 57.23; H, 6.96; N, 17.54. $\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{N}_7\text{O}_4\text{S}$ 计算值 C, 57.44; H, 6.86; N, 18.03%.

实施例 83

5-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-2-(2-乙氧基乙

基)-3-乙基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮



向制备例 70 化合物 (170mg, 0.30mmol) 与乙酸乙酯 (30mg, 0.33mmol) 的乙醇 (5ml) 溶液中加入双(三甲代甲硅烷基)氨基化钾 (256mg, 1.28mmol), 将反应系在 130°C 下加热 6 小时。在减压下蒸发冷却后的混合物, 残余黄色固体经过硅胶柱色谱纯化, 使用二氯甲烷: 甲醇 (97:3) 作为洗脱剂。产物用异丙醚研制, 然后再次经过柱色谱纯化, 使用二氯甲烷: 甲醇 (100:0 至 90:10) 的洗脱梯度, 得到标题化合物, 20mg。

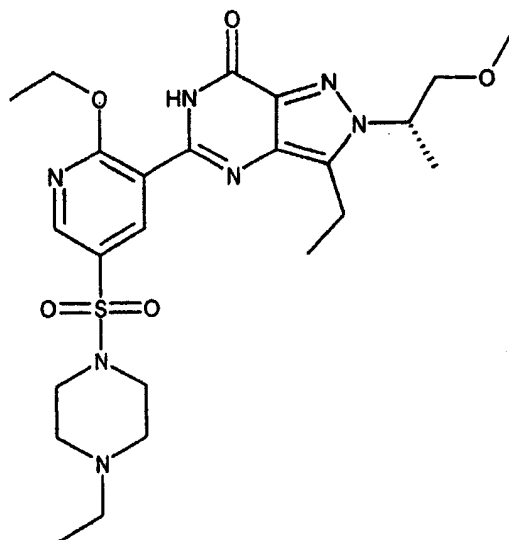
$^1\text{Hnmr}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.00 (3H, t), 1.10 (3H, t), 1.40 (3H, t), 1.54 (3H, t), 2.40 (2H, q), 2.50 (4H, m), 3.05 (2H, q), 3.10 (4H, m), 3.40 (2H, q), 3.90 (2H, t), 4.42 (2H, t), 4.70 (2H, q), 8.60 (1H, s), 9.00 (1H, s), 10.60 (1H, s).

LRMS : m/z 535 (MH^+)

实测值: C, 53.97; H, 6.64; N, 18.14. $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{N}_7\text{O}_5\text{S}$ 计算值 C, 54.02; H, 6.61; N, 18.37%.

实施例 84

5-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-3-乙基-2-[(1S)-1-甲基-2-甲氧基乙基]-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮



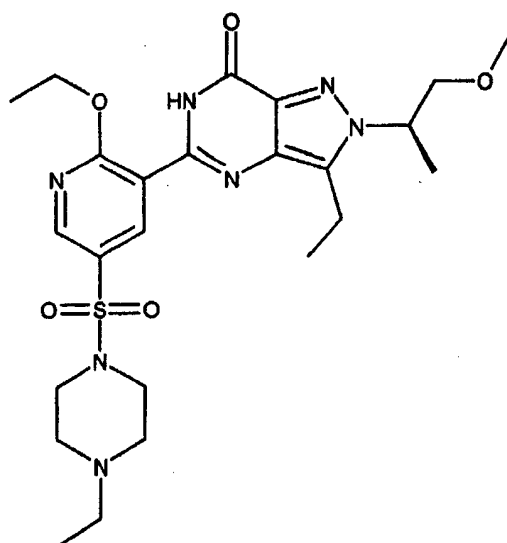
向制备例 90 化合物(1.20g, 2.17mmol)与乙酸乙酯(200 μ l, 2.02mmol)的乙醇(40ml)溶液中加入双(三甲代甲硅烷基)氨基化钾(2.10g, 10.5mmol), 将反应系在 130 $^{\circ}$ C 密封容器内加热 6 小时。在减压下浓缩冷却后的混合物, 使残余物在乙酸乙酯与水之间分配, 加入固体二氧化碳中和。分离各层, 含水相用乙酸乙酯萃取, 将合并后的有机溶液干燥(Na_2SO_4), 在减压下蒸发。粗产物经过硅胶柱色谱纯化, 使用二氯甲烷: 甲醇(99:1 至 96:4)的洗脱梯度, 产物从乙醚/戊烷中结晶, 得到标题化合物, 250mg。

$^1\text{Hnmr}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ : 1.02 (3H, t), 1.39 (3H, t), 1.58 (6H, m), 2.41 (2H, q), 2.56 (4H, m), 3.08 (6H, m), 3.22 (3H, s), 3.74 (1H, m), 3.98 (1H, m), 4.74 (3H, m), 8.62 (1H, d), 9.02 (1H, d), 10.58 (1H, s).

实测值: C, 53.79; H, 6.61; N, 18.26. $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{N}_7\text{O}_5\text{S}$ 计算值 C, 54.02; H, 6.61; N, 18.38%.

实施例 85

5-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-3-乙基-2-[(1R)-1-甲基-2-甲氧基乙基]-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮



遵循与实施例 84 所述相似的工艺，从制备例 89 化合物得到该标题化合物，为结晶性固体，收率 17%。

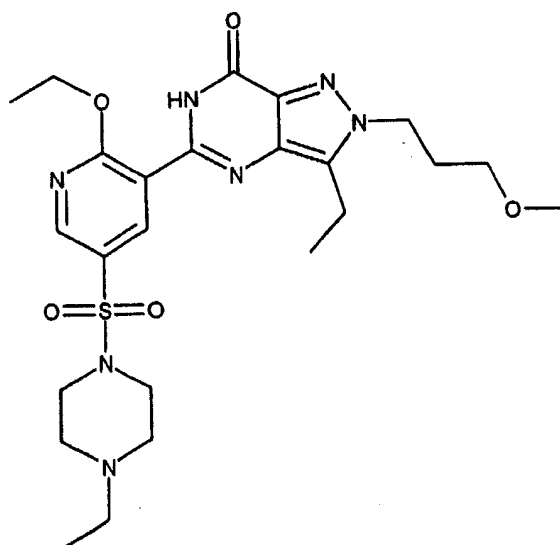
$^1\text{Hnmr}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ : 1.02 (3H, t), 1.39 (3H, t), 1.58 (6H, m), 2.40 (2H, q), 2.55 (4H, m), 3.08 (6H, m), 3.22 (3H, s), 3.70 (1H, m), 3.98 (1H, m), 4.72 (3H, m), 8.61 (1H, d), 9.02 (1H, d), 10.58 (1H, s).

LRMS : m/z 534.4 (MH^+)

实测值: C, 53.67; H, 6.62; N, 18.27. $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{N}_7\text{O}_5\text{S}$ 计算值 C, 54.02; H, 6.61; N, 18.38%.

实施例 86

5-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-3-乙基-2-(3-甲氧基-正-丙基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮

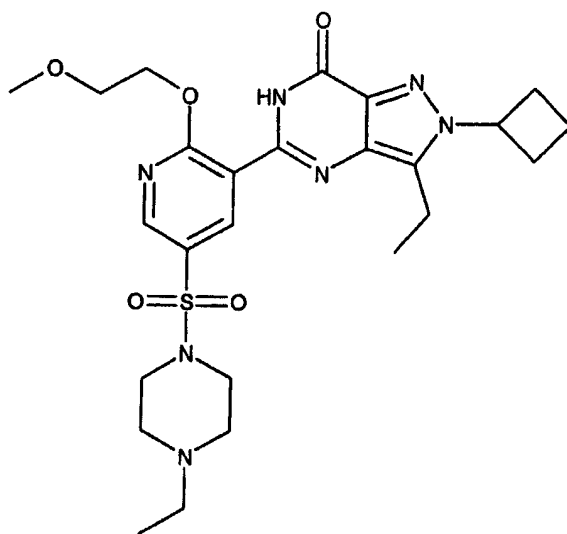


向制备例 88 化合物(200mg, 0.36mmol)的 3-甲基-3-戊醇(4ml)溶液中加入双(三甲代甲硅烷基)氨基化钾(145mg, 0.72mmol), 将反应系在 130°C 下加热 10 小时, 然后冷却。在减压下蒸发混合物, 残余物经过硅胶柱色谱纯化两次, 使用二氯甲烷:甲醇(97:3)作为洗脱剂, 得到标题化合物, 40mg。

$^1\text{Hnmr}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.00 (3H, t), 1.40 (3H, t), 1.57 (3H, t), 2.20 (2H, m), 2.42 (2H, m), 2.60 (4H, m), 3.03 (2H, q), 3.15 (4H, m), 3.30 (3H, s), 3.35 (2H, t), 4.40 (2H, t), 4.72 (2H, q), 8.60 (1H, s), 9.00 (1H, s), 10.60 (1H, br s).
LRMS : m/z 535 (MH^+)

实施例 87

2-环丁基-3-乙基-5-[5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)-2-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-3-基]-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮



将制备例 83 化合物(238mg, 0.45mmol)与双(三甲代甲硅烷基)氨基化钾(450mg, 2.25mmol)在 2-甲氧基乙醇(5ml)中的混合物在回流下搅拌 6 小时。使冷却后的混合物在乙酸乙酯与碳酸氢钠溶液之间分配, 分离各层。将有机相用盐水洗涤, 干燥(MgSO_4), 在减压下蒸发。残余橙色的油经过硅胶柱色谱纯化, 使用二氯甲烷:甲醇(98:2)作为洗脱剂, 得到标题化合物, 为不完全白色泡沫, 150mg。

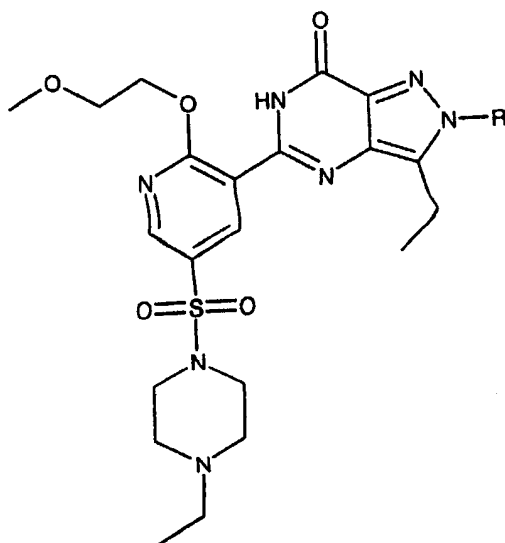
$^1\text{Hnmr}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 1.00 (3H, t), 1.38 (3H, t), 1.85-2.05 (2H, m), 2.40 (2H, q), 2.45 (2H, m), 2.54 (4H, m), 2.90-3.05 (4H, m), 3.15 (4H, m), 3.55 (3H, s), 3.80 (2H, m), 4.74 (2H, m), 4.95 (1H, m), 8.60 (1H, s), 8.98 (1H, s), 10.75 (1H, s).

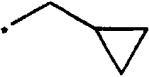
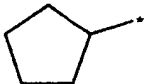
LRMS : m/z 546.4 (MH^+)

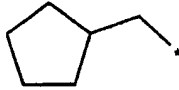
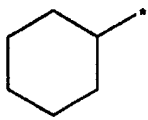
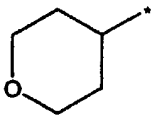
实测值: C, 54.53; H, 6.59; N, 17.77. $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{N}_7\text{O}_5\text{S}$ 计算值 C, 55.03; H, 6.47; N, 17.97%.

实施例 88 至 92

遵循与实施例 87 所述相似的方法, 从相应的吡唑甲酰胺和 2-甲氧基乙醇制备下列一般结构的化合物:



实施 例号	R	收率 (%)	数据
88 ¹		15	¹ Hnmr (CDCl ₃ , 400MHz) δ : 0.43 (2H, m), 0.60 (2H, m), 0.80 (1H, m), 1.00 (3H, t), 1.40 (3H, t), 2.40 (2H, q), 2.54 (4H, m), 3.00 (2H, q), 3.07 (4H, m), 3.50 (3H, s), 3.80 (2H, m), 4.20 (2H, d), 4.78 (2H, m), 8.60 (1H, s), 8.97 (1H, s), 10.57 (1H, br s). 实测值: C, 52.68; H, 6.27; N, 17.19. C ₂₅ H ₃₅ N ₇ O ₅ .H ₂ O 计算值 C, 53.27; H, 6.26; N, 17.39%.
89 ²		39	¹ Hnmr (CDCl ₃ , 400MHz) δ : 1.02 (3H, t), 1.38 (3H, t), 1.72 (2H, m), 2.00-2.19 (4H, m), 2.28 (2H, m), 2.40 (2H, q), 2.56 (4H, m), 3.04 (2H, q), 3.16 (4H, m), 3.57 (3H, s), 3.86 (2H, t),

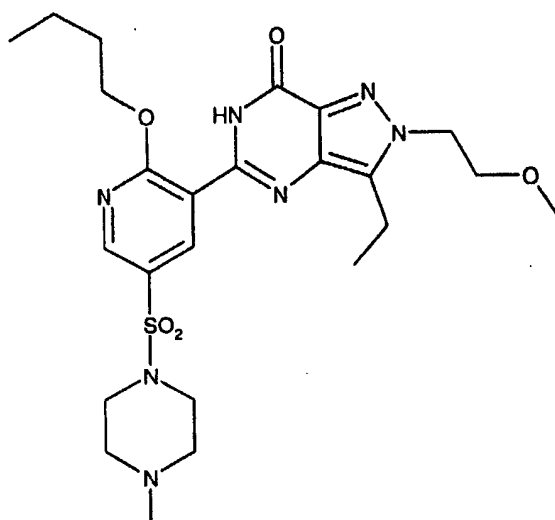
			<p>4.78 (2H, t), 4.82 (1H, m), 8.61 (1H, d), 8.98 (1H, d), 10.73 (1H, s).</p> <p>LRMS : m/z 560.4 (MH⁺)</p> <p>实测值: C, 55.30; H, 6.79; N, 17.49.</p> <p>C₂₆H₃₇N₇O₅S 计算值 C, 55.80; H, 6.66; N, 17.52%.</p>
90 ²		40	<p>¹Hnmr (CDCl₃, 400MHz) δ : 1.02 (3H, t), 1.32 (2H, m), 1.40 (3H, t), 1.58 (2H, m), 1.70 (4H, m), 2.40 (2H, q), 2.56 (4H, m), 2.62 (1H, m), 3.01 (2H, q), 3.16 (4H, m), 3.57 (3H, s), 3.86 (2H, t), 4.21 (2H, d), 4.79 (2H, t), 8.61 (1H, s), 8.98 (1H, s), 10.74 (1H, s).</p> <p>LRMS : m/z 574.8 (MH⁺)</p> <p>实测值: C, 54.88; H, 6.89; N, 16.63.</p> <p>C₂₇H₃₉N₇O₅S;H₂O 计算值 C, 54.80; H, 6.98; N, 16.57%.</p>
91		46	<p>¹Hnmr (CDCl₃, 400MHz) δ : 1.02 (3H, t), 1.38 (6H, m), 1.77 (1H, m), 1.98 (4H, m), 2.22 (2H, m), 2.41 (2H, q), 2.57 (4H, m), 3.02 (2H, q), 3.14 (4H, m), 3.56 (3H, s), 3.84 (2H, t), 4.22 (1H, m), 4.78 (2H, t), 8.61 (1H, d), 8.98 (1H, d), 10.71 (1H, s).</p>
92		21	<p>¹Hnmr (CDCl₃, 300MHz) δ : 1.00 (3H, t), 1.40 (3H, t), 1.83 (2H, m), 2.40 (2H, q), 2.55 (6H, m), 3.06 (2H, q), 3.10 (4H, m), 3.55 (3H, s), 3.60 (2H, t), 3.80 (2H, t), 4.20 (2H, m), 4.48 (1H, m), 4.80 (2H, t), 8.60 (1H, s), 9.00 (1H, s), 10.80 (1H, s).</p> <p>LRMS : m/z 576.6 (MH⁺)</p>

1 = 另外经过乙醚研制纯化

2 = 经过乙醚研制纯化

实施例 93

5-[2-正-丁氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-3-乙基-2-(2-甲氧基乙基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶酮



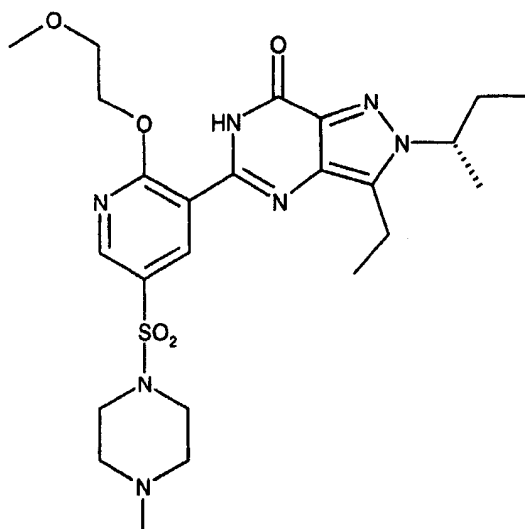
向制备例 27 化合物(162mg, 0.31mmol)的正-丁醇溶液中加入双(三甲代甲硅烷基)氨基化钾(123mg, 0.62mmol), 将反应混合物在 120°C 下加热 18 小时。在减压下浓缩冷却后的混合物, 残余黄色的油经过硅胶柱色谱纯化, 使用二氯甲烷:甲醇:0.88 氨(98:2:0.2 至 95:5:0.5)的洗脱梯度。产物用乙醚研制, 得到标题化合物, 为白色固体, 78mg。

$^1\text{Hnmr}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ : 1.03 (3H, t), 1.41 (3H, t), 1.54 (2H, m), 1.94 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.51 (4H, m), 3.07 (2H, m), 3.14 (4H, m), 3.30 (3H, s), 3.95 (2H, t), 4.46 (2H, t), 4.67 (2H, t), 8.63 (1H, m), 9.04 (1H, m), 10.60 (1H, m).

实测值: C, 53.64; H, 6.64; N, 18.15. $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{N}_7\text{O}_5\text{S}$ 计算值 C, 54.02; H, 6.61; N, 18.37%.

实施例 94

3-乙基-5-[2-(2-甲氧基乙氧基)-5-(4-甲基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-2-[(1S)-1-甲基丙基]-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶酮



向制备例 93 化合物(500mg, 0.96mmol)的 2-甲氧基乙醇(15ml)溶液中加入双(三甲代甲硅烷基)氨基化钾(960mg, 4.8mmol), 将反应系在 130°C 下加热 5 小时。使冷却后的反应混合物在乙酸乙酯与水之间分配, 用固体二氧化碳中和混合物。分离各层, 将有机相用水洗涤, 干燥 (MgSO₄), 在减压下蒸发。粗产物经过硅胶柱色谱纯化, 使用二氯甲烷: 甲醇(99:1 至 96:4)的洗脱梯度, 得到油。将其用乙醚研制, 得到标题化合物, 为白色粉末, 170mg。

¹Hnmr (CDCl₃, 400MHz) δ : 0.80 (3H, t), 1.40 (3H, t), 1.60 (3H, d), 1.90 (1H, m), 2.20 (1H, m), 2.22 (3H, s), 2.50 (4H, m), 3.00 (2H, m), 3.10 (4H, m), 3.58 (3H, s), 3.80 (2H, m), 4.40 (1H, m), 4.80 (2H, m), 8.60 (1H, s), 9.00 (1H, s), 10.70 (1H, s).

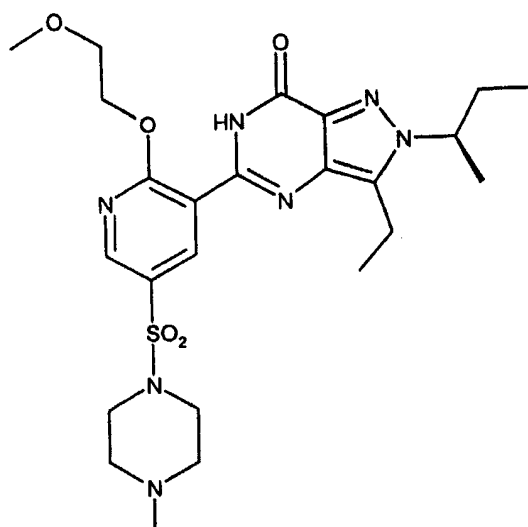
LRMS : m/z 534.6 (MH⁺)

实测值: C, 54.20; H, 6.68; N, 18.39. C₂₄H₃₅N₇O₅S 计算值 C, 54.08; H, 6.71; N, 18.40%.

[α]_D^{26.0°} (c = 0.1, 甲醇).

实施例 95

3-乙基-5-[2-(2-甲氧基乙氧基)-5-(4-甲基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-2-[(1R)-1-甲基丙基]-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶酮



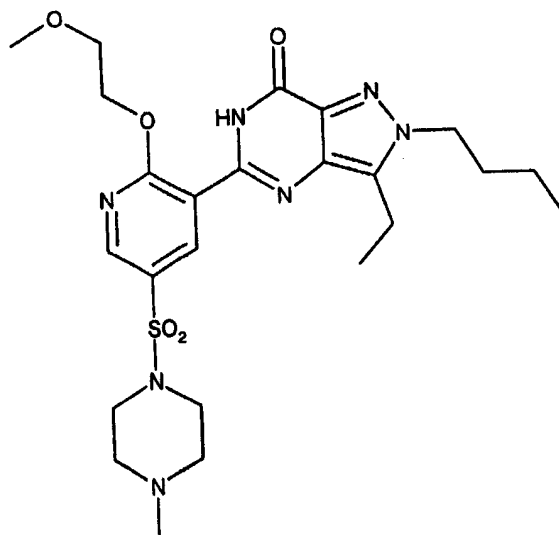
遵循与实施例 94 所述相似的工艺，从制备例 94 化合物和 2-甲氧基乙醇得到该标题化合物，为白色粉末，收率 23%。

$^1\text{Hnmr}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 0.80 (3H, t), 1.40 (3H, t), 1.60 (3H, d), 1.90 (1H, m), 2.20 (1H, m), 2.22 (3H, s), 2.50 (4H, m), 3.00 (2H, m), 3.10 (4H, m), 3.58 (3H, s), 3.80 (2H, m), 4.40 (1H, m), 4.80 (2H, m), 8.60 (1H, s), 9.00 (1H, s), 10.70 (1H, s).

LRMS : m/z 534.6 (MH^+)

实施例 96

2-正-丁基-3-乙基-5-[2-(2-甲氧基乙氧基)-5-(4-甲基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶酮



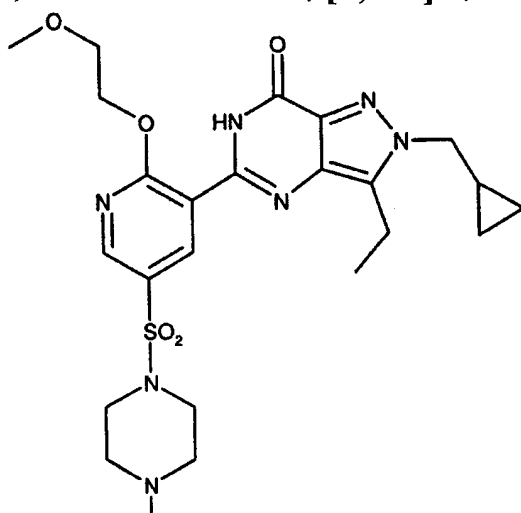
遵循与实施例 95 所述相似的工艺, 从制备例 91 化合物和 2-甲氧基乙醇得到该标题化合物, 为固体, 收率 54%。

$^1\text{Hnmr}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 0.95 (3H, t), 1.40 (5H, m), 1.97 (2H, m), 2.35 (3H, s), 2.58 (4H, m), 3.01 (2H, q), 3.18 (4H, m), 3.56 (3H, s), 3.85 (2H, t), 4.28 (2H, t), 4.78 (2H, t), 8.62 (1H, d), 8.98 (1H, d), 10.75 (1H, s).

LRMS: m/z 535 (MH^+)

实施例 97

2-环丙基甲基-3-乙基-5-[2-(2-甲氧基乙氧基)-5-(4-甲基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶酮



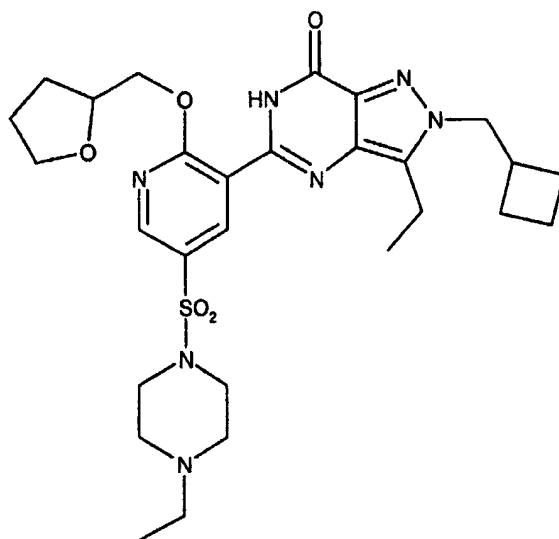
遵循与实施例 95 所述相似的工艺, 从制备例 92 化合物和 2-甲氧基乙醇得到该标题化合物, 为固体, 收率 41%。

$^1\text{Hnmr}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 0.46 (2H, m), 0.62 (2H, m), 1.40 (4H, m), 2.27 (3H, s), 2.50 (4H, m), 3.05 (2H, q), 3.16 (4H, m), 3.57 (3H, s), 3.84 (2H, t), 4.20 (2H, d), 4.58 (2H, t), 8.61 (1H, d), 8.98 (1H, d), 10.77 (1H, s).

LRMS: m/z 532.2 (MH^+)

实施例 98

2-环丁基甲基-3-乙基-5-[5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)-2-(四氢-2-呋喃基甲氧基)吡啶-3-基]-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶酮



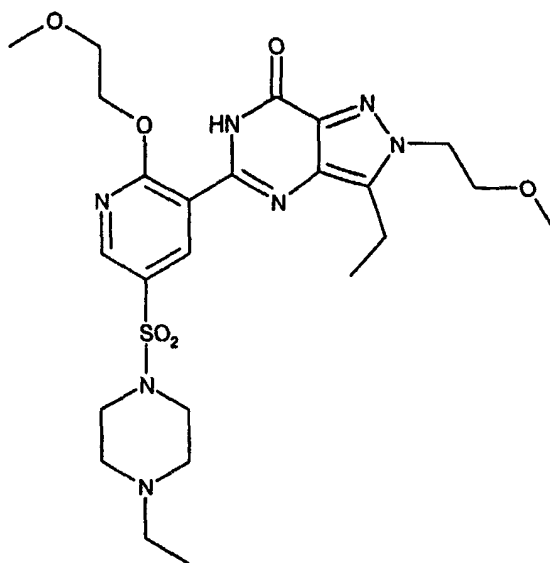
将实施例 7 化合物(200mg, 0.38mmol)与双(三甲代甲硅烷基)氨基化钾(371mg, 1.86mmol)在四氢呋喃甲醇(2.5ml)中的混合物在回流下加热 18 小时。在减压下浓缩冷却后的混合物, 残余物经过硅胶柱色谱纯化, 使用二氯甲烷:甲醇(100:0 至 90:10)的洗脱梯度。产物从乙醚中重结晶, 得到标题化合物, 20mg。

$^1\text{Hnmr}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ : 1.01 (3H, t), 1.40 (3H, t), 1.75-2.18 (10H, m), 2.40 (2H, q), 2.55 (4H, m), 3.00 (3H, m), 3.15 (4H, m), 3.88 (1H, m), 4.16 (1H, m), 4.30 (2H, d), 4.38 (1H, m), 4.59 (1H, m), 4.75 (1H, m), 8.60 (1H, d), 8.98 (1H, d), 10.73 (1H, s).

LRMS : m/z 587 (MH^+)

实施例 99

3-乙基-5-[5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)-2-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-3-基]-2-(2-甲氧基乙氧基)-2,6-二氢-7H-吡啶并[4,3-d]嘧啶酮



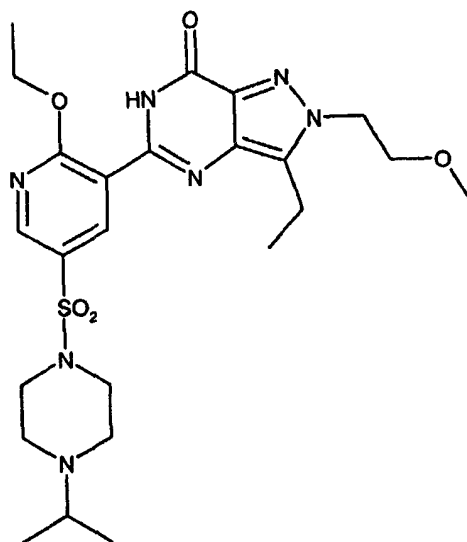
遵循与实施例 98 所述相似的工艺，从实施例 8 化合物和 2-甲氧基乙醇得到该标题化合物，为固体。

$^1\text{Hnmr}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ : 1.02 (6H, m), 1.84 (2H, m), 2.42 (2H, q), 2.56 (4H, m), 3.01 (2H, t), 3.15 (4H, m), 3.29 (3H, s), 3.57 (3H, s), 3.88 (2H, m), 4.44 (2H, t), 4.78 (2H, t), 8.61 (1H, s), 8.98 (1H, s), 10.76 (1H, s).

LRMS : m/z 564 (MH^+)

实施例 100

5-[2-乙氧基-5-(4-异-丙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-3-乙基-2-(2-甲氧基乙基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶酮



向冷却(-20°C)的制备例 82 胺(400mg, 1.12mmol)的乙酸(5ml)与浓盐酸(5ml)溶液中加入亚硝酸钠(116mg, 1.68mmol), 历经 4 小时使溶液升温至室温。然后将溶液再次冷却至-15°C, 加入液体二氧化硫(3ml), 再加入氯化铜(II) (450mg, 3.34mmol)的水(2ml)溶液, 将溶液搅拌 2 小时, 然后使其升温至室温。将反应系用水稀释, 用二氯甲烷(100ml)萃取。将合并后的有机萃取液干燥(Na₂SO₄), 在减压下浓缩, 残余物与甲苯共沸。将产物溶于乙醇(5ml), 加入 N-异丙基哌嗪(500μl, 3.56mmol), 将反应系在室温下搅拌 18 小时。在减压下蒸发反应混合物, 粗产物经过硅胶柱色谱纯化, 使用二氯甲烷:甲醇:0.88 氨(96:4:0.5)作为洗脱剂。所得淡黄色固体从异丙醚:二氯甲烷中重结晶, 得到标题化合物, 211mg.

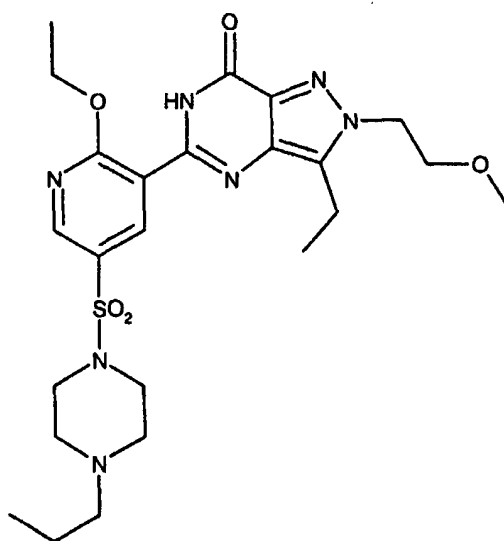
¹Hnmr (CDCl₃, 300MHz) δ : 1.00 (6H, 2xs), 1.40 (3H, t), 1.56 (3H, t), 2.60 (4H, m), 2.66 (1H, m), 3.08 (6H, m), 3.27 (3H, s), 3.92 (2H, t), 4.45 (2H, t), 4.75 (2H, q), 8.61 (1H, d), 9.02 (1H, d), 10.61 (1H, s).

LRMS : m/z 534.5 (MH⁺)

实测值: C, 54.00; H, 6.69; N, 18.24. C₂₄H₃₅N₇O₅S 计算值 C, 54.02; H, 6.61; N, 18.37%.

实施例 101

5-[2-乙氧基-5-(4-正-丙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-3-乙基-2-(2-甲氧基乙基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶酮



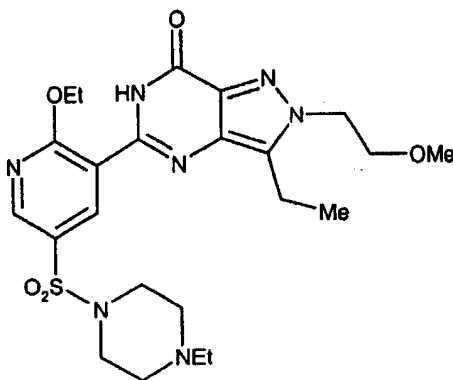
遵循实施例 100 所述工艺，从制备例 82 胺和正-丙基哌嗪（在过量三乙胺的存在下从氢溴酸盐制备）得到标题化合物，收率 21%。

$^1\text{Hnmr}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ : 0.84 (3H, t), 1.40 (3H, t), 1.55 (5H, m), 2.30 (2H, m), 2.55 (4H, m), 3.08 (6H, m), 3.28 (3H, s), 3.94 (2H, t), 4.44 (2H, t), 4.75 (2H, q), 8.62 (1H, d), 9.03 (1H, d), 10.61 (1H, s).

LRMS: m/z 534.4 (MH^+)

实施例 102

1-(6-乙氧基-5-[3-乙基-6,7-二氢-2-(2-甲氧基乙基)-7-氧代-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基]-3-吡啶基磺酰基)-4-乙基哌嗪·乙酸乙酯溶剂化物



为了制备实施例 8 化合物，将 N-[3-氧甲酰基-5-乙基-1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-基]-2-乙氧基-5-(4-乙基-1-哌嗪基磺酰基)烟酰胺(1.18kg, 2.2mol)、叔-丁醇钾(500g, 4.4mol)与乙酸乙酯(193g)在乙醇(11.8L)中的混合物在 120°C 下加热 20 小时。然后在减压下浓缩反应混合物，共计蒸馏大约 10L 溶剂。向残余物中加入水(2.9L)，将混合物在室温下搅拌，同时加入含水 HCl 直至 pH 为 7.5。加入乙酸乙酯(7.5L)，使两相混合物升温至 55°C。分离有机相，含水相用另外的乙酸乙酯(3.0L)萃取。合并有机相，在大气压下蒸馏至最终体积为 4L。将所沉淀的固体在 5°C 下造粒 1 小时，过滤，用乙酸乙酯(1.2L)洗涤，在真空下干燥。得到 1-(6-乙氧基-5-[3-乙基-6,7-二氢-2-(2-甲氧基乙基)-7-氧代-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基]-3-吡啶基磺酰基)-4-乙基哌嗪，为浅黄色结晶性固体，877g, 78%。

m.p. = 157°C. 实测值: C, 52.65; H, 6.46; N, 17.76. $C_{23}H_{33}N_7O_5S$. 0.2 $C_2H_5CO_2CH_3$ 计算值 C, 53.21; H, 6.49; N, 18.25%.

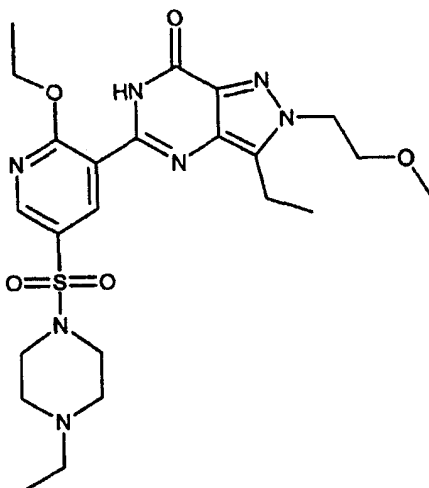
δ ($CDCl_3$): 1.07 (3H, t), 1.42 (3H, t), 1.61 (3H, t), 2.44 (2H, q), 2.57 (4H, m), 3.08 (2H, q), 3.15 (4H, m), 3.32 (3H, s), 3.92 (2H, q), 4.48 (2H, q), 4.77 (2H, q), 8.65 (1H, d), 9.06 (1H, d).

光谱还具有相当于乙酸乙酯溶剂化物的信号。

LRMS: $m/z = 520 (M+1)^+$

实施例 103

1-{6-乙氧基-5-[3-乙基-6,7-二氢-2-(2-甲氧基乙基)-7-氧代-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基]-3-吡啶基磺酰基}-4-乙基哌嗪



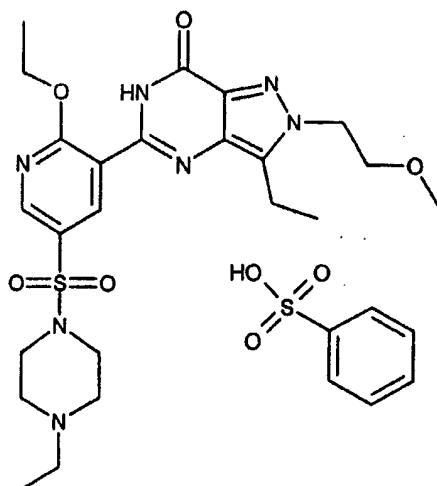
装入 10g (0.019mol) 实施例 8 与实施例 102 化合物 1-{6-乙氧基-5-[3-乙基-6,7-二氢-2-(2-甲氧基乙基)-7-氧代-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基]-3-吡啶基磺酰基}-4-乙基哌嗪乙酸乙酯溶剂化物, 再装入 12ml/g (120mls) 含 16% 水的乙醇。加热该浆液至回流, 得到溶液, 在大气压下蒸馏除去 6ml/g (60mls)。然后将溶液冷却至室温, 在 40°C 时发生结晶。然后将浆液冷却至 5-10°C, 造粒 30 分钟, 然后过滤, 用 2ml/g (20mls) 乙醇洗涤。在 55-60°C 真空中干燥潮湿的固体过夜, 得到白色结晶性固体。(收率 7.6g, 76%)。熔点 162-165°C。

δ ($CDCl_3$): 1.05 (3H,t), 1.42 (3H,t), 1.58 (3H,t), 2.43 (2H,q), 2.57 (4H,t), 3.09 (2H, t), 3.15 (4H,t), 3.30 (3H,s), 3.93 (2H,t), 4.48 (2H,t), 4.90 (2H,q), 8.65 (1H,d), 9.05 (1H,d), 10.65 (1H,s).

在实施例 103 的方法中，可以使用水和药学上可接受的醇制备实施例 8 和 102 化合物，醇例如甲醇、乙醇、丙醇、丁醇及其混合物。

实施例 104

1-{6-乙氧基-5-[3-乙基-6,7-二氢-2-(2-甲氧基乙基)-7-氧代-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基]-3-吡啶基磺酰基}-4-乙基哌嗪苯磺酸盐



装入 170g (0.33mol) 实施例 103 化合物 1-{6-乙氧基-5-[3-乙基-6,7-二氢-2-(2-甲氧基乙基)-7-氧代-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基]-3-吡啶基磺酰基}-4-乙基哌嗪，再装入 10ml/g (1.7 升) 水/2-丁酮(4% v/v)，升温至回流。历经 30 分钟向回流着的溶液中加入苯磺酸水溶液(23mls，得到 70% w/w 溶液)。汽提 5.3ml/g (0.9 升) 2-丁酮，置换，冷却浆液。将浆液冷却至 5-10°C，造粒 2 小时，然后过滤，用 2ml/g (0.3 升) 2-丁酮洗涤。将盐在 55-60°C 真空中干燥过夜，得到白色结晶性固体。收率 215g, 96.4%。Mpt 242-244°C。

δ (DMSO): 1.17 (3H, t), 1.28 (3H, t), 1.35 (3H, t), 2.73 (2H, q), 2.97 (2H, q),

3.2 (3H, s), 3.58 (2H, t), 3.78 (3H, t), 3.81 (2H, t), 4.49 (2H, t) 4.51 (2H, q),

7.29-7.33 (3H, m), 7.57-7.60 (2H, m), 8.28 (1H, d), 8.73 (1H, d), 9.13 (1H, s),

11.90(1H, s).

利用 Siemens D5000 粉末 X-射线衍射仪测定熔点为 242-244°C 的该盐的粉末 X-射线衍射(PXRD)图样，仪器装有 θ - θ 测角器、自动光线发散狭缝、第二单色器和闪烁计数器。使样本旋转，同时照射以铜 K- α 1 X-射线(波长=1.5046 埃)，该射线已经过带有 X-射线管的石墨单色器($\lambda = 0.15405\text{nm}$)过滤，在 40kV/mA 下操作。

表 I 阐述 PXRD 图样的主要峰(以 θ 度数表示)。

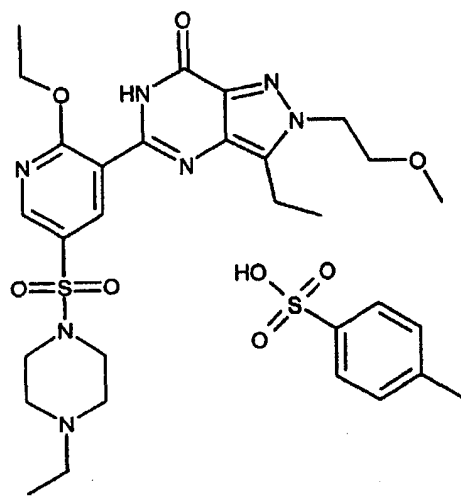
表 I

角度	强度 %	角度	强度 %	角度	强度 %
2- θ°	%	2- θ°	%	2- θ°	%
4.208	8.6	22.294	91.9	34.952	5.5
7.292	52.5	22.708	13.4	35.497	5.6
8.153	12.6	23.414	12.6	35.830	5.4
8.422	4.1	23.682	4.7	36.507	4.5
9.426	10.2	24.132	4.6	36.816	8.4
10.957	100.0	24.361	13.3	37.047	16.0
12.645	11.4	24.554	12.9	37.641	5.5
14.150	18.6	24.844	6.9	38.362	8.7
14.639	3.1	24.902	7.6	38.582	17.7
14.928	2.7	25.444	15.2	39.203	8.8
15.080	4.9	25.854	43.0	40.549	7.8
15.363	1.8	26.054	16.4	41.277	6.7
16.070	4.5	26.369	12.5	41.487	11.9
16.245	5.4	27.016	9.5	42.376	8.4
16.351	11.4	27.706	4.8	42.759	7.1
16.892	33.9	28.302	7.2	43.450	8.0
17.554	35.1	28.504	10.9	44.400	4.5
18.178	11.8	28.998	4.0	45.043	8.3
18.562	3.2	29.615	16.1	45.888	6.2
18.903	3.0	30.197	5.2	46.393	6.2
19.174	3.1	31.039	12.5	46.897	7.3
19.591	31.6	31.445	7.7	48.197	7.8
20.392	43.3	32.094	6.5	48.373	7.9
20.598	6.8	32.611	6.4	49.163	5.3
20.965	12.8	32.734	9.3	50.501	6.0
21.136	7.8	33.014	6.5	50.619	5.9
21.485	32.9	33.110	7.2	52.248	14.6
22.000	24.0	33.740	3.5	52.746	5.7
		34.255	3.4	54.668	5.1

当经由作为替代选择的途径制备时,如表 I 所述 PXRD 图样所定义
的相同磺酸盐的熔点在 235-246°C 范围内(利用 Perkin Elmer DSC7 测
量,加热速率为 20°C/分钟)。

实施例 104

1-{6-乙氧基-5-[3-乙基-6,7-二氢-2-(2-甲氧基乙基)-7-氧代-2H-吡唑
并[4,3-d]嘧啶-5-基]-3-吡啶基磺酰基}-4-乙基哌嗪对-甲苯磺酸盐



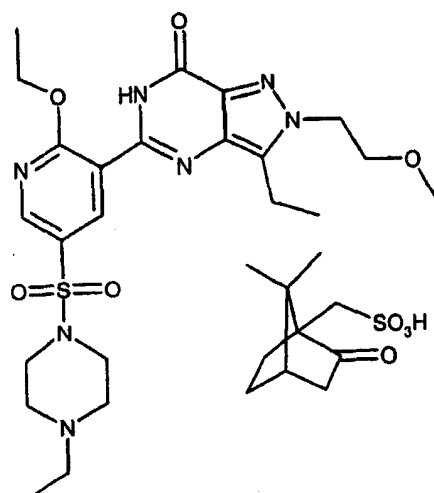
装入 5g (0.0096mol) 实施例 103 化合物 1-{6-乙氧基-5-[3-乙基-6,7-
二氢-2-(2-甲氧基乙基)-7-氧代-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基]-3-吡啶基磺
酰基}-4-乙基哌嗪, 再装入 10ml/g (50mls) 乙醇, 升温至回流。历经 15
秒钟向回流着的溶液中加入 1.86g (0.0097mol) 对-甲苯磺酸的 10mls 乙
醇溶液。使溶液冷却, 在 < R.T. 下造粒 1 小时。过滤浆液, 用 3ml/g (15mls)
乙醇洗涤。将盐在 55-60°C 真空中干燥过夜, 得到白色结晶性固体。收
率 6.12g, 92.3%. Mpt 208°C.

δ (DMSO): 1.18 (3H, t), 1.28 (3H, t), 1.36 (3H, t), 2.28 (3H, s), 2.78 (2H, q),
2.99 (2H, q), 3.23 (4H, t) 3.25 (3H, s), 3.55 (2H, t), 3.80 (2H, t), 3.82 (2H, t),
4.51 (2H, t), 4.53 (2H, q), 7.11 (2H, d), 7.47 (2H, d), 8.30 (1H, d), 8.73 (1H, d),
9.2 (1H, s), 11.90 (1H, s).

实施例 105

1-{6-乙氧基-5-[3-乙基-6,7-二氢-2-(2-甲氧基乙基)-7-氧代-2H-吡唑

并[4,3-d]嘧啶-5-基]-3-吡啶基磺酰基}-4-乙基哌嗪(+)-樟脑磺酸盐

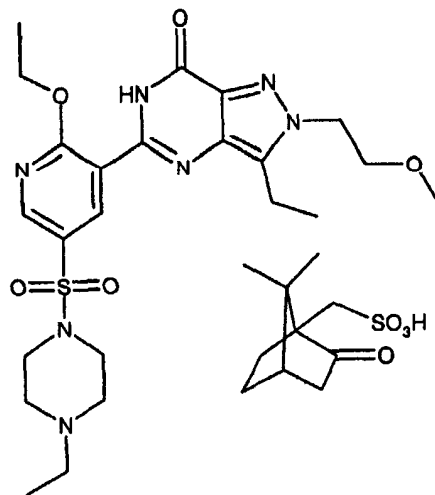


装入 3g (0.006mol) 实施例 103 化合物 1-{6-乙氧基-5-[3-乙基-6,7-二氢-2-(2-甲氧基乙基)-7-氧代-2H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-基]-3-吡啶基磺酰基}-4-乙基哌嗪, 再装入 10ml/g (30mls) 2-丁酮/水(4% v/v), 升温至回流。在 <1 分钟内向回流着的溶液中加入 1.48g (0.006mol) (+)-樟脑磺酸的 5mls 2-丁酮与 1ml 水溶液。共沸出 3.3ml/g (10mls), 冷却溶液, 在大约 45°C 下发生结晶。将浆液冷却至 5-10°C, 造粒 0.5 小时, 然后过滤, 用 5ml/g (15mls) 2-丁酮洗涤。将盐在 55-60°C 真空中干燥过夜, 得到白色结晶性固体。(收率 3.4g, 77%.) Mpt 222-225°C.

δ (DMSO): 0.75 (3H, s), 1.03 (3H, s), 1.18 (3H, t), 1.28 (3H, t), 1.36 (3H, t), 1.20-1.40 (2H, m), 1.79-1.98 (3H, m), 2.2-2.3 (1H, m), 2.5-2.62 (2H, m), 2.78 (2H, q), 2.99 (2H, q), 3.02 (1H, d), 3.23 (4H, t), 3.25 (3H, s), 3.55 (2H, t), 3.79 (2H, t), 3.82 (2H, t), 4.51 (2H, t), 4.50 (2H, q), 8.29 (1H, d), 8.73 (1H, d), 9.33 (1H, s), 11.85 (1H, s).

实施例 106

1-{6-乙氧基-5-[3-乙基-6,7-二氢-2-(2-甲氧基乙基)-7-氧代-2H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-基]-3-吡啶基磺酰基}-4-乙基哌嗪(+/-)-樟脑磺酸盐

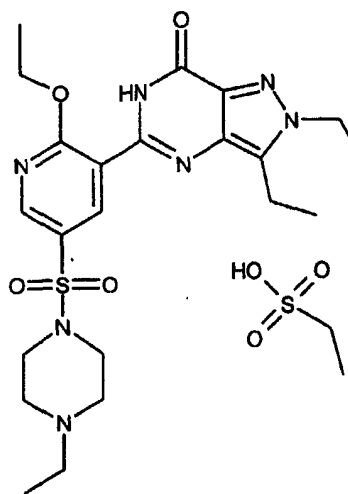


装入 17g (0.033mol) 实施例 103 化合物 1-{6-乙氧基-5-[3-乙基-6,7-二氢-2-(2-甲氧基乙基)-7-氧代-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基]-3-吡啶基磺酰基}-4-乙基哌嗪, 再装入 10ml/g (170mls) 乙醇, 升温至回流。即刻向回流着的溶液中加入 7.75g (0.035mol) 外消旋樟脑磺酸的 30mls 乙醇溶液。使溶液冷却, 在 65-66°C 下发生结晶。将浆液冷却至 5-10°C, 造粒 1 小时, 然后过滤, 用 3ml/g (51mls) 乙醇洗涤。将盐在 55-60°C 真空中干燥过夜, 得到白色结晶性固体。(收率 22.1g, 89.8%.)

δ (DMSO): 0.75 (3H, s), 1.03 (3H, s), 1.18 (3H, t), 1.28 (3H, t), 1.36 (3H, t), 1.20-1.40 (2H, m), 1.79-1.98 (3H, m), 2.2-2.3 (1H, m), 2.5-2.62 (2H, m), 2.78 (2H, q), 2.99 (2H, q), 3.02 (1H, d), 3.23 (4H, t), 3.25 (3H, s), 3.55 (2H, t), 3.79 (2H, t), 3.82 (2H, t), 4.51 (2H, t), 4.50 (2H, q), 8.29 (1H, d), 8.73 (1H, d), 9.33 (1H, s), 11.85 (1H, s).

实施例 107

1-{6-乙氧基-5-[3-乙基-6,7-二氢-2-(2-甲氧基乙基)-7-氧代-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基]-3-吡啶基磺酰基}-4-乙基哌嗪乙磺酸盐



装入 5g (9.6mmol) 实施例 102 标题化合物 1-{6-乙氧基-5-[3-乙基-6,7-二氢-2-(2-甲氧基乙基)-7-氧代-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基]-3-吡啶基磺酰基}-4-乙基哌嗪, 再装入 10ml/g (0.05 升) 乙醇, 升温至回流。向回流着的溶液中加入 1.1g (10.5mmol) 乙磺酸的 2ml 乙醇溶液。冷却浆液, 在 26-30°C 下发生结晶。将浆液造粒, 过滤, 用 2ml/g (0.01 升) 乙醇洗涤。将盐在 55-60°C 真空中干燥过夜, 得到白色结晶性固体。收率 5.2g, 86.1%。Mpt 205-210°C. δ (CDCl₃): 1.16 (3H, t), 1.39 (3H, t), 1.41 (3H, t), 1.52

(3H,t), 2.73 (2H, q), 3.03 (2H, t), 3.09 (2H,q), 3.16 (2H, t), 3.30 (3H, s), 3.35 (2H, t), 3.65 (2H, t), 3.89 (2H, t), 3.90 (2H, q), 4.46 (2H, t), 4.71 (2H, q), 8.63 (1H, d), 8.71 (1H, d), 10.76 (1H, s), 11.29 (1H, s).

生物活性

下表阐述一些本发明化合物作为 cGMP PDE₅ 抑制剂的体外活性以及它们相对 cGMP PDE₆ 而言对 cGMP PDE₅ 的选择性。

关于 cGMP PDE₅ 的 IC₅₀ 测量基于由人海绵体组织所产生的数据, 关于 rod cGMP PDE₆ 的 IC₅₀ 测量基于由牛视网膜组织所产生的数据, 其中关于 cGMP PDE₅ 对 cGMP PDE₆ 的选择性之比基于 IC₅₀ PDE₅/IC₅₀ PDE₆.

表

实施例	IC ₅₀ (nM)	选择性 (PDE 5/6)
5	1.0	-
8	1.68	223.8
17	0.90	254.1
22	6.4	325.3
24	1.52	134.9
27	0.85	161
53	1.09	-
60	0.45	343.7

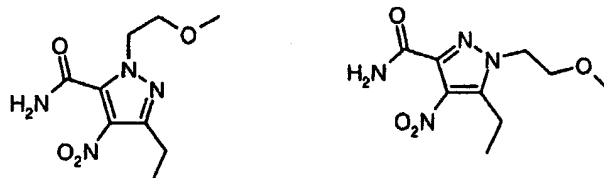
制备例 1

3-乙基-1-(2-甲氧基乙基)-4-硝基吡唑-5-甲酰胺

和

制备例 2

3-乙基-2-(2-甲氧基乙基)-4-硝基吡唑-5-甲酰胺



将 3-乙基-4-硝基-1H-吡唑-5-甲酰胺 (WO 98/49166) (1.7g, 8.8mmol)、2-溴乙基甲基醚(0.85ml, 8.85mmol)与碳酸铯(2.9g, 9.0mmol)在 N,N-二甲基甲酰胺(20ml)中的混合物在室温下搅拌 20 小时。在减压下浓缩反应混合物, 使残余物在乙酸乙酯(125ml)与盐水(100ml)之间分配。分离各相, 将有机层干燥(Na₂SO₄), 在减压下蒸发。粗产物经过硅胶柱色谱纯化, 使用乙酸乙酯: 甲醇(97:3)作为洗脱剂, 得到制备例 1 标题化合物, 831mg,

δ (DMSO-d₆): 1.19 (3H, t), 2.82 (2H, q), 3.20 (3H, s), 3.68 (2H, t), 4.22 (2H, t), 8.18 (1H, s), 8.38 (1H, s).

LRMS: m/z 260 (M+18)⁺

和制备例 2 标题化合物, 793mg.

δ (CDCl_3): 1.18 (3H, t), 2.98 (2H, q), 3.22 (3H, s), 3.70 (2H, t), 4.28 (2H, t),

7.65 (1H, s), 7.94 (1H, s).

LRMS: m/z 243 ($M+1$)⁺

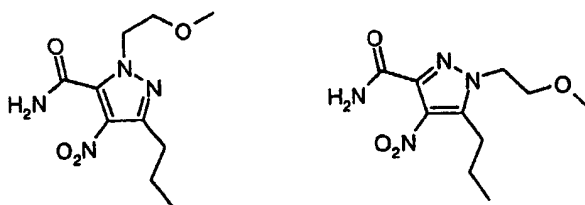
制备例 3

1-(2-甲氧基乙基)-4-硝基-3-正-丙基吡唑-5-甲酰胺

和

制备例 4

2-(2-甲氧基乙基)-4-硝基-3-正-丙基吡唑-5-甲酰胺



将 4-硝基-3-正-丙基-1H-吡唑-5-甲酰胺(WO 98/49166) (7.3g, 37.0mmol)、2-溴乙基甲基醚(3.85ml, 41.0mmol)与碳酸铯(24.0g, 74.0mmol)在 N,N -二甲基甲酰胺(300ml)中的混合物在 70°C 下加热 4 小时。在减压下浓缩冷却后的混合物, 使残余物在乙酸乙酯(100ml)与盐水(100ml)之间分配, 分离各相。含水层用乙酸乙酯萃取(2x100ml), 将合并后的有机溶液干燥(Na_2SO_4), 在减压下蒸发。残余物用乙醚研制, 过滤所得沉淀, 干燥, 得到一些 N_2 异构体。在减压下蒸发滤液, 残余物经过硅胶柱色谱纯化, 使用乙酸乙酯: 甲醇(100:0 至 99:1)的洗脱梯度。将制备例 3 产物悬浮在乙醚中, 过滤混合物, 在减压下蒸发滤液, 得到制备例 3 标题化合物, 1.07g,

δ (CDCl_3): 1.00 (3H, t), 1.74 (2H, m), 2.88 (2H, t), 3.35 (3H, s), 3.78 (2H, t),

4.47 (2H, t), 6.06 (1H, s), 7.24 (1H, s).

LRMS: m/z 257 ($M+1$)⁺

又得到更多的 N_2 异构体(制备例 4), 共计 3.85g.

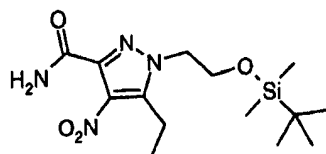
δ (DMSO-d_6): 1.04 (3H, t), 1.68 (2H, m), 2.98 (2H, t), 3.30 (3H, s), 3.79 (2H, t),

4.29 (2H, t), 5.85 (1H, s), 7.35 (1H, s).

LRMS: m/z 257 ($M+1$)⁺

制备例 5

2-(2-{{叔-丁基(二甲基)甲硅烷基}氧基}乙基)-3-乙基-4-硝基吡唑-5-甲酰胺



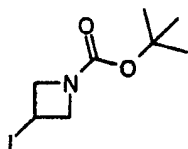
将 3-乙基-4-硝基-1H-吡唑-5-甲酰胺 (WO 98/49166) (4.9g, 26.6mmol)、碳酸铯(21.0g, 64.5mmol)与(2-溴乙氧基)-叔-丁基二甲基硅烷(7.0g, 29.0mmol)在乙腈(400ml)中的混合物在 80°C 下加热 20 小时。在减压下浓缩冷却后的混合物,使残余物在乙酸乙酯(200ml)与水(100ml)之间分配,分离各层。有机相用水萃取(3x50ml),干燥(Na₂SO₄),在减压下蒸发。粗产物经过硅胶柱色谱纯化,使用乙酸乙酯作为洗脱剂,反复使用戊烷:乙酸乙酯(50:50 至 0:100)的洗脱梯度,得到一些所需化合物。将含有 N1 与 N2 异构体的粗产物用戊烷研制,过滤所得沉淀,干燥,得到标题化合物,为固体(共计 1.7g)。

δ (CDCl₃) : -0.05 (6H, s), 0.81 (9H, s), 1.28 (3H, t), 3.08 (2H, q), 4.03 (2H, t), 4.24 (2H, t), 5.80 (1H, s), 7.34 (1H, s).

LRMS : m/z 343 (M+1)⁺

制备例 6

3-碘-1-氮杂环丁烷羧酸叔-丁基酯



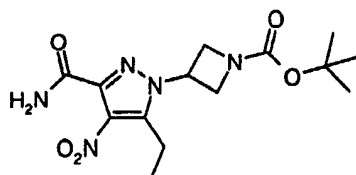
将 3-[(甲磺酰基)氧基]-1-氮杂环丁烷羧酸叔-丁基酯(Synlett. (合成快报), 1998, 379) (5.0g, 19.9mmol)与碘化钾(16.5g, 99.4mmol)在 N,N-二甲基甲酰胺(25ml)中的混合物在 100°C 下加热 42 小时。使冷却后的混合物在水与乙酸乙酯之间分配,分离各层。将有机相干燥(MgSO₄),在减压下浓缩,残余物与二甲苯共沸。粗产物经过硅胶柱色谱纯化,使用二氯甲烷作为洗脱剂,得到标题化合物,3.26g。

δ (CDCl₃) : 1.43 (9H, s), 4.28 (2H, m), 4.46 (1H, m), 4.62 (2H, m),

LRMS : m/z 284 (M+1)⁺

制备例 7

3-[3-(氨基羰基)-5-乙基-4-硝基吡唑-1-基]-1-氮杂环丁烷羧酸叔-丁基酯

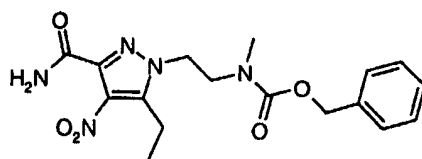


将 3-乙基-4-硝基-1H-吡唑-5-甲酰胺 (WO 98/49166) (6.59g, 35.8mmol)、碳酸铯(12.25g, 37.6mmol)与制备例 6 标题化合物(10.3g, 37.6mmol)在 N,N-二甲基甲酰胺(60ml)中的混合物在 60°C 下加热 3 天。将冷却后的反应系倒在 2%碳酸氢钠水溶液(250ml)中,用乙酸乙酯萃取 (1x230ml, 1x100ml)。将合并后的有机萃取液干燥(MgSO₄),在减压下蒸发。残余的油经过硅胶柱色谱纯化,使用乙酸乙酯:戊烷(50:50 至 100:0)的洗脱梯度,得到 N1-异构体(5.0g)和制备例 7 标题化合物, 4.1g。

δ (CDCl₃) : 1.25 (3H, t), 1.46 (9H, s), 2.96 (2H, q), 4.37 (2H, m), 4.44 (2H, m), 5.06 (1H, m), 5.82 (1H, s), 6.63 (1H, s).

制备例 8

2-[3-(氨基羰基)-5-乙基-4-硝基吡唑-1-基]乙基(甲基)氨基甲酸苄基酯

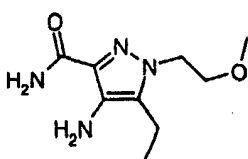


遵循与制备例 7 所述相似的工艺,从 3-乙基-4-硝基-1H-吡唑-5-甲酰胺(WO 98/49166)和甲磺酸 2-[(苄氧基)羰基(甲基)氨基]乙基酯(J. Med. Chem. (医药化学杂志), 37, 23, 1994, 3977)得到(25%)。 δ (CDCl₃)

:(比率为 0.42:0.58 的旋转异构体), 1.03 和 1.20 (3H, t), 2.69 和 2.87 (2H, q), 2.80 和 2.92 (3H, s), 3.72 (2H, m), 4.20 和 4.33 (2H, t), 5.02 和 5.14 (2H, s), 5.86 (1H, m), 7.35 (6H, m).

制备例 9

4-氨基-3-乙基-2-(2-甲氧基乙基)吡唑-5-甲酰胺



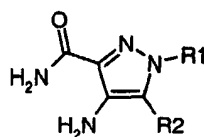
将制备例 2 标题化合物(500mg, 2.07mmol)与 10%披钨碳(50mg)在乙醇(20ml)中的混合物在 50psi 和室温下氢化 18 小时。通过 Arbocel® 过滤反应混合物, 在减压下蒸发滤液, 得到标题化合物, 为白色固体。

δ (DMSO_{d6}) : 1.03 (3H, t), 2.57 (2H, q), 3.20 (3H, s), 3.63 (2H, t), 4.09 (2H, t), 4.39 (2H, s), 6.90 (1H, s), 7.01 (1H, s).

LRMS : m/z 213 (M+1)⁺

制备例 10 至 12

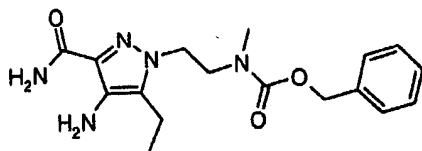
遵循与制备例 9 所述相似的工艺, 从相应的硝基吡唑制备一般结构如下的化合物:



制备例号	R ₁	R ₂	收率 (%)	m/z	¹ Hnmr
10		(CH ₂) ₂ CH ₃	95	227 (M+1) ⁺	δ (CDCl ₃) : 0.98 (3H, t), 1.60 (2H, m), 2.47 (2H, t), 3.30 (3H, s), 3.74 (2H, t), 3.94 (2H, s), 4.15 (2H, t), 5.20 (1H, s), 6.58 (1H, s).
11		CH ₂ CH ₃		335 (M+23) ⁺	δ (CDCl ₃) : -0.03 (6H, s), 0.85 (9H, s), 1.18 (3H, t), 2.63 (2H, q), 3.94 (4H, m), 4.08 (2H, t), 5.15 (1H, s), 6.57 (1H, s).
12		CH ₂ CH ₃	73		δ (CDCl ₃) : 1.14 (3H, t), 1.46 (9H, s), 2.55 (2H, q), 3.98 (2H, s), 4.29 (2H, m), 4.40 (2H, m), 4.94 (1H, m), 5.23 (1H, s), 6.64 (1H, s).

制备例 13

2-[4-氨基-3-(氨基羰基)-5-乙基吡唑-1-基]乙基(甲基)氨基甲酸苄基酯

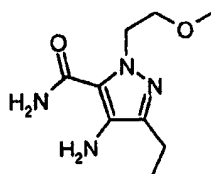


将制备例 8 标题化合物(1.92g, 5.28mmol)、铁粉(3.04g)与水(2.5ml)在乙酸(50ml)中的混合物在室温下搅拌 25 分钟。通过 Arbocel®过滤反应混合物, 将滤液缓慢倒在饱和碳酸氢钠溶液(400ml)中。用固体碳酸钠调节溶液的 pH 至 8, 然后将该溶液用乙酸乙酯萃取(2x350ml)。将合并后的有机萃取液干燥(MgSO₄), 在减压下蒸发, 得到标题化合物, 1.5g。

δ (CDCl₃): (比率为 0.46:0.54 的旋转异构体), 1.00 和 1.14 (3H, t), 2.38 和 2.50 (2H, q), 2.68 和 2.80 (3H, s), 3.63 (2H, m), 3.95 (2H, s), 4.04 和 4.17 (2H, t), 5.10 和 5.14 (2H, s), 5.14 (1H, s), 6.53 (1H, s), 7.36 (5H, m)。

制备例 14

4-氨基-3-乙基-1-(2-甲氧基乙基)吡唑-5-甲酰胺



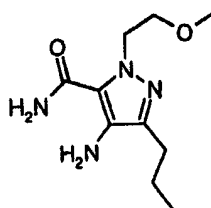
利用与制备例 9 所述相似的工艺, 经过柱色谱纯化, 使用二氯甲烷: 甲醇(90:10)作为洗脱剂, 从制备例 1 标题化合物得到(95%)。

δ (CDCl₃): 1.26 (3H, t), 2.58 (2H, q), 3.37 (3H, s), 3.60 (2H, s), 3.82 (2H, t), 4.50 (2H, t)。

LRMS: m/z 213 (M+1)⁺

制备例 15

4-氨基-1-(2-甲氧基乙基)-3-正-丙基吡唑-5-甲酰胺



利用制备例9所述工艺,从制备例3标题化合物得到,为固体(99%).

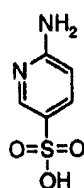
δ (CDCl₃) : 0.95 (3H, t), 1.63 (2H, m), 2.48 (2H, t), 3.30 (3H, s), 3.78 (2H, t),

4.46 (2H, t).

LRMS : m/z 227 (M+1)⁺

制备例 16

吡啶-2-氨基-5-磺酸

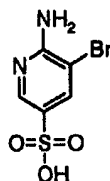


历经 30 分钟向发烟硫酸(320g)中滴加 2-氨基吡啶(80g, 0.85mol), 将所得溶液在 140°C 下加热 4 小时。冷却后, 将反应系倒在冰(200g)上, 将混合物在冰/盐浴中搅拌另外 2 小时。过滤所得悬液, 固体用冰水(200ml)和冷 IMS (200ml)洗涤, 在抽吸下干燥, 得到标题化合物, 为固体, 111.3g.

LRMS : m/z 175 (M+1)⁺

制备例 17

吡啶-2-氨基-3-溴-5-磺酸



历经一小时向热的制备例 16 标题化合物(108g, 0.62mol)的水(600ml)溶液中滴加溴(99g, 0.62mol), 保持稳定的回流。一旦加入完全, 即冷却反应系, 过滤所得混合物。固体用水洗涤, 在抽吸下干燥, 得到标题化合物, 53.4g.

δ (DMSO-d₆, 300MHz) : 8.08 (1H, s), 8.14 (1H, s).

LRMS : m/z 253 (M)⁺

制备例 18

吡啶-3-溴-2-氯-5-磺酰氯

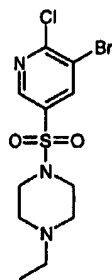


向冰冷却的制备例 17 标题化合物(25.3g, 100.0mmol)的含水盐酸(115ml, 20%)溶液中滴加亚硝酸钠(7.6g, 110.0mmol)的水(30ml)溶液, 保持温度低于 6°C。将反应系在 0°C 下搅拌 30 分钟, 在室温下搅拌另外一小时。在减压下蒸发反应混合物, 将残余物在 70°C 真空下干燥 72 小时。将该固体、五氯化磷(30.0g, 144.0mmol)与磷酰氯(1ml, 10.8mmol)的混合物在 125°C 下加热 3 小时, 然后冷却。将反应混合物倒在冰(100g)上, 过滤所得固体, 用水洗涤。将产物溶于二氯甲烷, 干燥(MgSO₄), 在减压下蒸发, 得到标题化合物, 为黄色固体, 26.58g。

δ (CDCl₃, 300MHz) : 8.46 (1H, s), 8.92 (1H, s).

制备例 19

3-溴-2-氯-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶

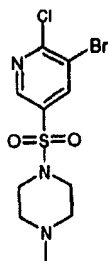


向冰冷却的制备例 18 标题化合物(23.0g, 79.0mmol)的二氯甲烷(150ml)溶液中滴加 1-乙基哌嗪(11.3ml, 89.0mmol)与三乙胺(12.5ml, 89.0mmol)的二氯甲烷(150ml)溶液, 将反应系在 0°C 下搅拌一小时。在减压下浓缩反应混合物, 残余褐色的油经过硅胶柱色谱纯化, 使用二氯甲烷:甲醇(99:1 至 97:3)的洗脱梯度, 得到标题化合物, 为橙色固体, 14.5g。

δ (CDCl₃, 300MHz) : 1.05 (3H, t), 2.42 (2H, q), 2.55 (4H, m), 3.12 (4H, m), 8.24 (1H, s), 8.67 (1H, s).

制备例 20

3-溴-2-氯-5-(4-甲基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶

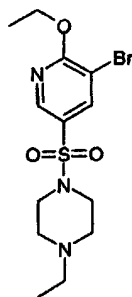


向制备例 18 标题化合物(10.0g, 34.5mmol)的乙醇(200ml)溶液中滴加 N-甲基哌嗪(7.65ml, 69.0mmol), 将反应系在室温下搅拌 3 小时。在减压下浓缩混合物, 使残余物在二氯甲烷(200ml)与水(100ml)之间分配, 分离各层。将有机相干燥(Na_2SO_4), 在减压下蒸发, 得到标题化合物, 10.53g, 为黄色固体。

δ (CDCl_3): 2.28 (3H, s), 2.51 (4H, m), 3.14 (4H, m), 8.24 (1H, s), 8.67 (1H, s).

制备例 21

3-溴-2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶



将制备例 19 标题化合物(6.60g, 17.9mmol)与乙醇钠(6.09g, 89.55mmol)在乙醇(100ml)中的混合物在回流下加热 18 小时, 然后冷却。在减压下浓缩反应混合物, 使残余物在水(100ml)与乙酸乙酯(100ml)之间分配, 分离各层。含水相用乙酸乙酯萃取(2x100ml), 将合并后的有机溶液干燥(MgSO_4), 在减压下蒸发, 得到标题化合物, 为褐色固体, 6.41g.

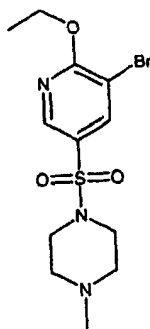
实测值: C, 41.27; H, 5.33; N, 11.11. $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{BrN}_3\text{O}_3\text{S}$ 计算值 C, 41.35; H, 5.28; N, 10.99%.

δ (CDCl₃, 300MHz) : 1.06 (3H, t), 1.48 (3H, t), 2.42 (2H, q), 2.56 (4H, m), 3.09 (4H, m), 4.54 (2H, q), 8.10 (1H, s), 8.46 (1H, s).

LRMS : m/z 378, 380 (M+1)⁺

制备例 22

3-溴-2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶



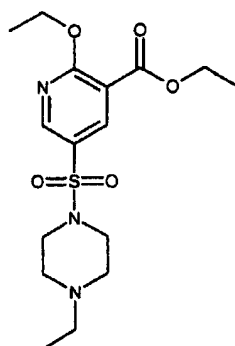
将制备例 20 标题化合物(10.0g, 39.1mmol)、双(三甲代甲硅烷基)氨基化钾(5.92g, 29.7mmol)与乙醇(3.5ml)在四氢呋喃(150ml)中的混合物在室温下搅拌 24 小时。在减压下浓缩反应混合物,使残余物在乙酸乙酯(150ml)与盐水(50ml)之间分配,分离各层。将有机相干燥(Na₂SO₄),过滤,在减压下蒸发,得到标题化合物,9.1g。

δ (CDCl₃) : 1.44 (3H, t), 2.29 (3H, s), 2.51 (4H, m), 3.08 (4H, m), 4.54 (2H, q), 8.10 (1H, s), 8.44 (1H, s).

LRMS : m/z 365 (M+1)⁺

制备例 23

吡啶-2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)-3-羧酸乙酯



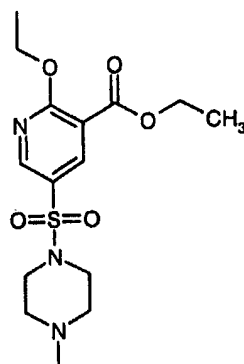
将制备例 21 标题化合物 (6.40g, 16.92mmol)、三乙胺 (12ml, 86.1mmol) 与三(三苯膦)钯(0)在乙醇 (60ml) 中的混合物在 100°C 和 200psi 一氧化碳气氛下加热 18 小时, 然后冷却。在减压下蒸发反应混合物, 残余物经过硅胶柱色谱纯化, 使用二氯甲烷: 甲醇 (100:0 至 97:3) 的洗脱梯度, 得到标题化合物, 为橙色的油, 6.2g。

δ (CDCl₃, 300MHz) : 1.02 (3H, t), 1.39 (3H, t), 1.45 (3H, t), 2.40 (2H, q), 2.54 (4H, m), 3.08 (4H, m), 4.38 (2H, q), 4.55 (2H, q), 8.37 (1H, s), 8.62 (1H, s).

LRMS : m/z 372 (M+1)⁺

制备例 24

吡啶-2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-基磺酰基)-3-羧酸乙酯



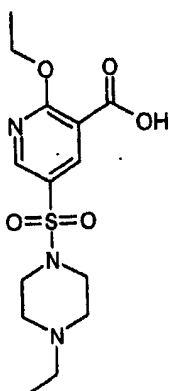
利用与制备例 23 所述相似的工艺, 从制备例 22 标题化合物得到 (85%), 为橙色固体。

δ (CDCl₃) : 1.40 (3H, t), 1.46 (3H, t), 2.28 (3H, s), 2.50 (4H, m), 3.09 (4H, m), 4.40 (2H, q), 4.57 (2H, q), 8.40 (1H, s), 8.63 (1H, s).

LRMS : m/z 358 (M+1)⁺

制备例 25

吡啶-2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)-3-羧酸

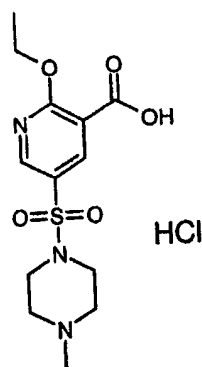


将制备例 23 标题化合物(4.96g, 13.35mmol)与氢氧化钠水溶液(25ml, 2N, 50.0mmol)在乙醇(25ml)中的混合物在室温下搅拌 2 小时。在减压下浓缩反应混合物至其一半体积, 用乙醚洗涤, 用 4N 盐酸酸化至 pH 5。水溶液用二氯甲烷萃取(3x30ml), 将合并后的有机萃取液干燥(MgSO₄), 在减压下蒸发, 得到标题化合物, 为黄褐色固体, 4.02g。

δ (DMSO-d₆, 300MHz) : 1.18 (3H, t), 1.37 (3H, t), 3.08 (2H, q), 3.17-3.35 (8H, m), 4.52 (2H, q), 8.30 (1H, s), 8.70 (1H, s)。

制备例 26

吡啶-2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-基磺酰基)-3-羧酸盐盐酸盐



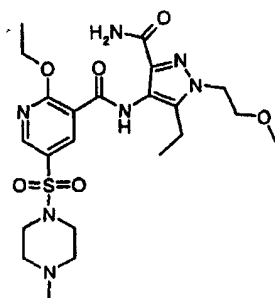
向制备例 24 标题化合物(7.57g, 21.0mmol)的二噁烷(150ml)溶液中加入氢氧化钠溶液(21ml, 2M, 42.0mmol), 将反应系在室温下搅拌 18 小时。用盐酸中和混合物, 在减压下除去二噁烷, 剩余水溶液用盐酸酸化至 pH 2。在减压下蒸发溶液, 将残余物再次悬浮在热乙醇中, 过滤, 将滤液再次蒸发, 得到标题化合物, 5.46g。

δ (DMSO_d₆) : 1.37 (3H, t), 2.50 (4H, m), 2.72 (3H, s), 3.13-3.39 (4H, m), 4.53 (2H, q), 8.30 (1H, s), 8.75 (1H, s).

LRMS : m/z 330 (M+1)⁺

制备例 27

4-[2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基甲酰氨基]-3-乙基-2-(2-甲氧基乙基)吡唑-5-甲酰胺



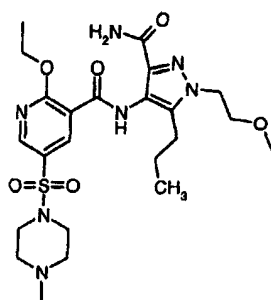
向冰冷却的制备例 26 标题化合物(522mg, 1.43mmol)与 N,N-二甲基甲酰胺(1 滴)的二氯甲烷(20ml)溶液中滴加草酰氯(500ml, 5.73mmol), 将反应系搅拌 2 小时。在减压下浓缩混合物, 与二氯甲烷共沸若干次, 得到中间体酰氯。将该产物的二氯甲烷(20ml)溶液加入到制备例 9 标题化合物(250mg, 1.18mmol)与三乙胺(500ml, 3.18mmol)的二氯甲烷(20ml)溶液中, 将反应系在室温下搅拌 18 小时。将混合物用水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 在减压下蒸发。残余物经过硅胶柱色谱纯化, 使用二氯甲烷: 甲醇(100:0 至 95:5)的洗脱梯度, 得到标题化合物, 428mg。

δ (CDCl₃) : 1.20 (3H, t), 1.59 (3H, t), 2.28 (3H, s), 2.50 (4H, m), 2.95 (2H, m), 3.10 (4H, m), 3.36 (3H, s), 3.80 (2H, t), 4.25 (2H, t), 4.78 (2H, q), 5.26 (1H, s), 6.65 (1H, s), 8.65 (1H, s), 8.85 (1H, s), 10.51 (1H, s).

LRMS : m/z 524 (M+1)⁺

制备例 28

4-[2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基甲酰氨基]-2-(2-甲氧基乙基)-3-正-丙基吡唑-5-甲酰胺



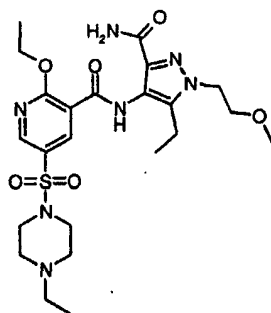
遵循制备例 27 所述工艺，从制备例 10 和 26 标题化合物得到该标题化合物，为白色固体(79%)。

δ (CDCl₃) : 0.92 (3H, t), 1.58 (5H, m), 2.24 (3H, s), 2.47 (4H, m), 2.90 (2H, t), 3.10 (4H, m), 3.35 (3H, s), 3.78 (2H, t), 4.23 (2H, t), 4.78 (2H, q), 5.42 (1H, br s), 6.68 (1H, br s), 8.62 (1H, d), 8.82 (1H, d), 10.48 (1H, s).

LRMS : m/z 538 (M+1)⁺

制备例 29

4-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基甲酰氨基]-3-乙基-2-(2-甲氧基乙基)吡唑-5-甲酰胺



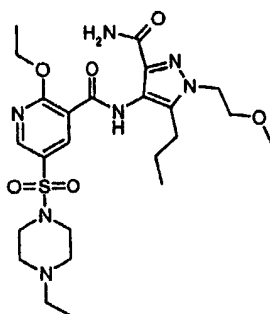
向制备例 25 标题化合物(7.25g, 21.1mmol)与制备例 9 标题化合物(4.45g, 20.9mmol)、1-羟基苯并三唑水合物(3.71g, 27.4mmol)与 N-二异丙基乙胺(10.96ml, 63.3mmol)的二氯甲烷(70ml)溶液中加入盐酸 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺(5.26g, 27.4mmol)，将反应系搅拌 18 小时。将反应混合物用二氯甲烷(100ml)稀释，用水(100ml)、饱和碳酸氢钠水溶液(100ml)和盐水(100ml)洗涤，干燥(MgSO₄)，在减压下蒸发。粗产物经过硅胶柱色谱纯化，使用二氯甲烷:甲醇(100:0 至 95:5)的洗脱梯度，得到标题化合物，为泡沫，10.05g。

δ (CDCl₃) : 1.03 (3H, t), 1.20 (3H, t), 1.58 (3H, t), 2.40 (2H, q), 2.54 (4H, m),
2.95 (2H, q), 3.10 (4H, m), 3.37 (3H, s), 3.80 (2H, t), 4.26 (2H, t), 4.78 (2H, q),
5.27 (1H, s), 6.66 (1H, s), 8.65 (1H, s), 8.85 (1H, s), 10.51 (1H, s).

LRMS : m/z 538 (M+1)⁺

制备例 30

4-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基甲酰氨基]-2-(2-甲氧基乙基)-3-正-丙基吡唑-5-甲酰胺



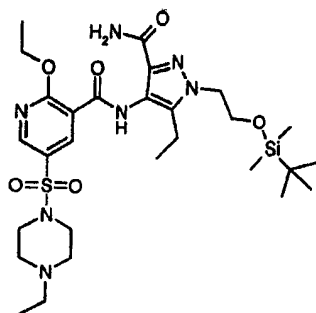
向制备例 25 标题化合物(1.0g, 2.65mmol)与制备例 10 标题化合物(600mg, 2.65mmol)、1-羟基苯并三唑水合物(465mg, 3.45mmol)与盐酸 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺(660mg, 3.45mmol)的二氯甲烷(20ml)溶液中加入 N-二异丙基乙胺(0.92ml, 5.3mmol), 将反应系搅拌 18 小时。将反应混合物用盐水洗涤, 干燥(MgSO₄), 在减压下蒸发。粗产物经过硅胶柱色谱纯化, 使用二氯甲烷:甲醇(100:0 至 95:5)的洗脱梯度, 得到标题化合物, 740mg。

δ (CDCl₃) : 0.94 (3H, t), 1.03 (3H, t), 1.59 (5H, m), 2.40 (2H, q), 2.54 (4H, m),
2.92 (2H, t), 3.11 (4H, m), 3.37 (3H, s), 3.80 (2H, t), 4.25 (2H, t), 4.78 (2H, q),
5.26 (1H, s), 6.66 (1H, s), 8.65 (1H, s), 8.83 (1H, s), 10.48 (1H, s).

LRMS : m/z 552 (M+1)⁺

制备例 31

2-(2-{{叔-丁基(二甲基)甲硅烷基}氧基}乙基)-4-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基甲酰氨基]-3-乙基吡唑-5-甲酰胺



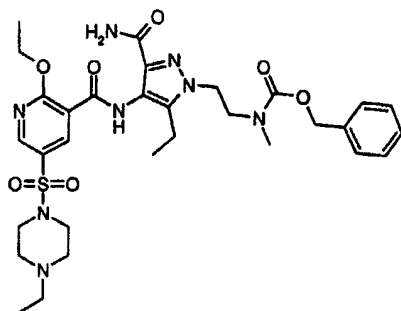
遵循与制备例 27 所述相似的工艺，从制备例 25 和 11 标题化合物得到，为白色固体(67%)。

δ (CDCl₃) : 0.00 (6H, s), 0.85 (9H, s), 1.04 (3H, t), 1.22 (3H, t), 1.57 (3H, t), 2.40 (2H, q), 2.53 (4H, m), 2.94 (2H, q), 3.10 (4H, m), 4.02 (2H, t), 4.19 (2H, t), 4.78 (2H, q), 5.39 (1H, s), 6.66 (1H, s), 8.64 (1H, s), 8.83 (1H, s), 10.49 (1H, s).

LRMS : m/z 638 (M+1)⁺

制备例 32

2-{{3-(氨基羰基)-4-[(2-乙氧基-5-[(4-乙基-1-哌嗪基)磺酰基]-3-吡啶基]羰基)氨基]-5-乙基吡唑-1-基}乙基(甲基)氨基甲酸苄基酯

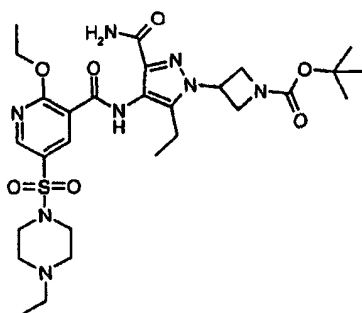


向制备例 25 标题化合物(1.5g, 4.5mmol)与制备例 13 标题化合物(1.7g, 4.95mmol)、1-羟基苯并三唑水合物(833mg, 5.44mmol)与盐酸 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺(1.28g, 6.68mmol)的二氯甲烷(50ml)溶液中加入三乙胺(1.0ml, 7.2mmol)，将反应系在室温下搅拌 3 天。在减压下浓缩反应混合物，使残余物在饱和碳酸氢钠水溶液与乙酸乙酯之间分配，分离各层。含水相用乙酸乙酯萃取(2x50ml)，合并有机溶液，干燥(MgSO₄)，在减压下蒸发。粗产物经过硅胶柱色谱纯化，使用二氯甲烷:甲醇(95:5)作为洗脱剂，得到标题化合物，3.0g。

δ (CDCl_3) : 1.00-1.20 (6H, m), 1.58 (3H, t), 2.40 (2H, q), 2.54 (4H, m), 2.70-2.91 (5H, m), 3.10 (4H, m), 3.70 (2H, m), 4.16-4.32 (2H, m), 4.79 (2H, q), 5.12 (2H, m), 5.24 (1H, s), 6.62 (1H, s), 7.37 (5H, m), 8.64 (1H, s), 8.82 (1H, s), 10.50 (1H, s).

制备例 33

2-(1-叔-丁氧羰基氮杂环丁烷-3-基)-4-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基甲酰氨基]-3-乙基吡唑-5-甲酰胺

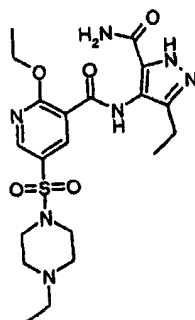


遵循与制备例 32 所述的相似的工艺, 从制备例 25 和 12 标题化合物得到该标题化合物(72%)。

δ (CDCl_3) : 1.01 (3H, t), 1.19 (3H, t), 1.47 (9H, s), 1.58 (3H, t), 2.40 (2H, q), 2.54 (4H, m), 2.86 (2H, q), 3.10 (4H, m), 4.38 (2H, m), 4.41 (2H, m), 4.79 (2H, q), 5.10 (1H, m), 5.30 (1H, br s), 6.77 (1H, br s), 8.63 (1H, d), 8.82 (1H, d), 10.57 (1H, s).

制备例 34

4-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基甲酰氨基]-1H-3-乙基吡唑-5-甲酰胺



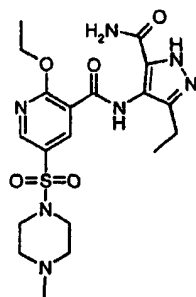
向制备例 25 标题化合物(21.7g, 62.9mmol)、1-羟基苯并三唑水合物(10.1g, 66.0mmol)与三乙胺(13.15ml, 94.3mmol)的二氯甲烷(240ml)溶液中加入 3-乙基-1H-吡唑-5-甲酰胺(WO 98/49166) (9.2g, 59.8mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(60ml)溶液。加入盐酸 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺(13.26g, 69.2mmol), 将反应系在室温下搅拌 6 小时。在减压下除去二氯甲烷, 将剩余溶液倒在乙酸乙酯中(400ml), 该混合物用碳酸氢钠水溶液(400ml)洗涤。过滤所得结晶性沉淀, 用乙酸乙酯洗涤, 在真空下干燥, 得到标题化合物, 为白色粉末, 22g。

δ (CDCl₃+1 drop DMSO-d₆) 0.96 (3H, t), 1.18 (3H, t), 1.50 (3H, t), 2.25-2.56 (6H, m), 2.84 (2H, q), 3.00 (4H, m), 4.70 (2H, q), 5.60 (1H, br s), 6.78 (1H, br s), 8.56 (1H, d), 8.76 (1H, d), 10.59 (1H, s), 12.10-12.30 (1H, s).

LRMS: m/z 480 (M+1)⁺

制备例 35

4-[2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基甲酰氨基]-1H-3-乙基吡唑-5-甲酰胺



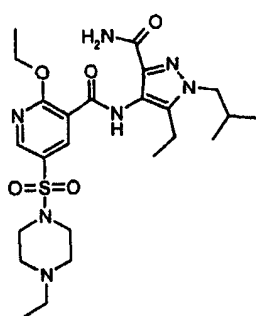
向冰冷的制备例 26 标题化合物(10.0g, 27.0mmol)与 N,N-二甲基甲酰胺(160 μ l)的二氯甲烷(150ml)溶液中滴加草酰氯(9.5ml, 108mmol), 一旦加入完全, 将反应系在室温下搅拌 5 1/2 小时。在减压下蒸发混合物, 残余物与甲苯共沸, 得到黄色固体。向中间体酰氯(10.5g, 27.3mmol)与 4-氨基-3-乙基-1H-吡唑-5-甲酰胺(WO 98/49166) (4.2g, 27.3mmol)的二氯甲烷(150ml)溶液中加入三乙胺(11.2ml, 81.0mmol), 将反应系在室温下搅拌 18 小时。混合物用水稀释, 分离各层。含水相用二氯甲烷萃取(2x), 将合并后的有机溶液干燥(Na₂SO₄), 在减压下蒸发。粗产物用乙

醚研制，过滤所得固体，得到标题化合物，10.1g。

δ (CDCl₃) : 1.21 (3H, t), 1.59 (3H, t), 2.26 (3H, s), 2.50 (4H, m), 2.94 (2H, q), 3.10 (4H, m), 4.79 (2H, q), 5.50 (1H, br s), 6.80 (1H, br s), 8.64 (1H, d), 8.84 (1H, d), 10.65 (1H, s).

制备例 36

2-异-丁基-4-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基甲酰氨基]-3-乙基吡唑-5-甲酰胺



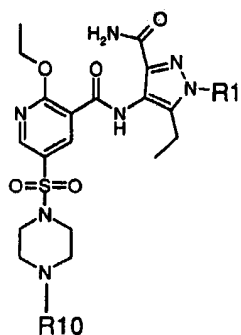
向制备例 34 标题化合物 (750mg, 1.56mmol) 与碳酸铯 (1.12g, 3.44mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (15ml) 溶液中加入 1-溴-2-甲基丙烷 (187 μ l, 1.72mmol)，将反应系在 60°C 下搅拌 18 小时。使冷却后的混合物在水与乙酸乙酯之间分配，分离各层。将有机层干燥 (MgSO₄)，在减压下浓缩，与甲苯共沸，得到固体。该产物从乙醚中重结晶，得到标题化合物，为白色固体，152mg。

δ (CDCl₃) : 0.96 (6H, d), 1.02 (3H, t), 1.19 (3H, t), 1.58 (3H, t), 2.26 (1H, m), 2.40 (2H, q), 2.52 (4H, m), 2.94 (2H, q), 3.10 (4H, m), 3.88 (2H, d), 4.78 (2H, q), 5.25 (1H, s), 6.65 (1H, s), 8.64 (1H, d), 8.83 (1H, d), 10.54 (1H, s).

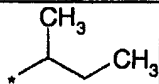
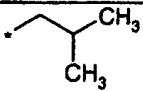
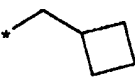
LRMS : m/z 536 (M+1)⁺

制备例 37 至 41

遵循与制备例 36 所述相似的工艺，从制备例 34 标题化合物和适当的溴化物制备通式如下的下表化合物：

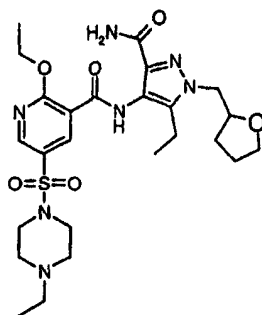


制备 例号	R1	R10	收率 (%)	m/z (M+1) +	¹ Hnmr
37		Et	48	534	δ (CDCl ₃) : 0.42 (2H, m), 0.63 (2H, m), 1.02 (3H, t), 1.20 (3H, t), 1.58 (3H, t), 2.40 (2H, q), 2.54 (4H, m), 2.95 (2H, q), 3.10 (4H, m), 3.47 (1H, m), 3.98 (2H, d), 4.78 (2H, q), 5.22 (1H, br s), 6.65 (1H, br s), 8.63 (1H, s), 8.83 (1H, s), 10.57 (1H, s).
38		Et	51	548	δ (CDCl ₃) : 1.01 (3H, t), 1.18 (3H, m), 1.58 (3H, t), 1.80-1.97 (4H, m), 2.08 (2H, m), 2.40 (2H, q), 2.54 (4H, m), 2.80-2.97 (3H, m), 3.10 (4H, m),

					4.10 (2H, d), 4.78 (2H, q), 5.11 (1H, br s), 6.63 (1H, br s), 8.63 (1H, s), 8.83 (1H, s), 10.53 (1H, s).
39		Et	51	536	δ (CDCl ₃) : 0.83 (3H, t), 1.03 (3H, t), 1.21 (3H, t), 1.48 (3H, d), 1.60 (3H, t), 1.80 (1H, m), 2.00 (1H, m), 2.40 (2H, q), 2.55 (4H, m), 2.90 (2H, m), 3.12 (4H, m), 4.24 (1H, m), 4.78 (2H, q), 5.22 (1H, br s), 6.70 (1H, br s), 8.64 (1H, s), 8.83 (1H, s), 10.50 (1H, s).
40		Me	44	522	δ (CDCl ₃) : 0.96 (6H, d), 1.17 (3H, t), 1.59 (3H, t), 2.27 (4H, m), 2.48 (4H, m), 2.91 (2H, q), 3.09 (4H, m), 3.88 (2H, d), 4.78 (2H, q), 5.24 (1H, br s), 6.67 (1H, br s), 8.65 (1H, m), 8.84 (1H, m), 10.54 (1H, s).
41		Me	33	546	δ (CDCl ₃) : 1.19 (3H, t), 1.58 (3H, m), 1.87 (4H, m), 2.10 (2H, m), 2.26 (3H, s), 2.48 (4H, m), 2.92 (3H, m), 3.10 (4H, m), 4.10 (2H, d), 4.79 (2H, q), 5.24 (1H, br s), 6.65 (1H, br s), 8.64 (1H, d), 8.84 (1H, d), 10.55 (1H, s).

制备例 42

4-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基甲酰氨基]-3-乙基-2-(四氢呋喃-2-基)甲基吡唑-5-甲酰胺



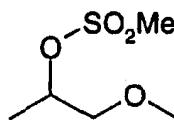
向冰冷的制备例 34 标题化合物(2.0g, 4.18mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(40ml)溶液中加入碳酸铯(1.63g, 5.0mmol), 将溶液搅拌 30 分钟。加入四氢呋喃基溴(0.6ml, 5.28mmol), 将反应系在 60°C 下加热 72 小时。在减压下蒸发冷却后的混合物, 使残余物在水与二氯甲烷之间分配。分离各相, 将有机层干燥(MgSO₄), 在减压下蒸发。粗产物经过硅胶柱色谱纯化, 使用二氯甲烷:甲醇(100:0 至 95:5)的洗脱梯度, 得到标题化合物, 1.20g。

δ (CDCl₃): 1.01 (3H, t), 1.18 (3H, t), 1.58 (3H, t), 1.70-2.12 (4H, m), 2.40 (2H, q), 2.54 (4H, m), 2.97 (2H, m), 3.10 (4H, m), 3.74-3.94 (2H, m), 4.16 (2H, m), 4.32 (1H, m), 4.78 (2H, q), 5.32 (1H, br s), 6.64 (1H, br s), 8.63 (1H, s), 8.82 (1H, s), 10.50 (1H, s).

LRMS : m/z 564 (M+1)⁺

制备例 43

甲磺酸 2-甲氧基-1-甲基乙基酯



向冰冷冷却的 1-甲氧基-2-丙醇(3ml, 30.7mmol)与三乙胺(10.27ml, 73.7mmol)的二氯甲烷(150ml)溶液中滴加甲磺酰氯(2.86ml, 36.9mmol), 将反应系在室温下搅拌 18 小时。将混合物用水洗涤, 再用 2M 盐酸洗

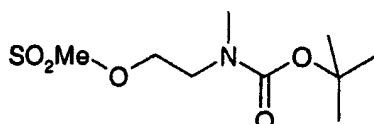
漆,干燥(MgSO₄),在减压下蒸发,得到标题化合物,为黄色的油,5.24g.

δ (CDCl₃): 1.39 (3H, d), 3.03 (3H, s), 3.39 (3H, s), 3.46 (2H, m), 4.88 (1H, m).

LRMS: m/z 186 (M+18)⁺

制备例 44

甲磺酸 2-[(叔-丁氧羰基)(甲基)氨基]乙基酯

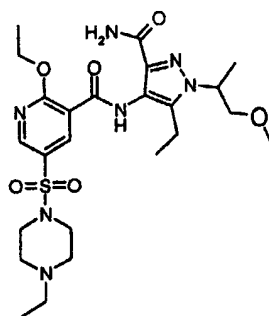


向冰冷的 2-羟基乙基(甲基)氨基甲酸叔-丁酯(Synth. Commun. (合成通讯), 1993, 23(17), 2443) (4.5g, 25.7mmol)的吡啶(40ml)溶液中加入甲磺酰氯(2.98ml, 38.6mmol), 将反应系搅拌 2 小时。将溶液倒在水(150ml)中,用乙酸乙酯萃取(2x50ml)。将合并后的有机萃取液用 10% 柠檬酸水溶液洗涤,干燥(MgSO₄),在减压下蒸发。粗产物经过硅胶柱色谱纯化,使用乙酸乙酯:戊烷(34:66 至 40:60)的洗脱梯度,得到标题化合物,1.0g.

δ (CDCl₃): 1.46 (9H, s), 2.96 (3H, s), 3.02 (3H, s), 3.56 (2H, m), 4.34 (2H, m).

制备例 45

4-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基甲酰氨基]-3-乙基-2-(1-甲基-2-甲氧基乙基)吡唑-5-甲酰胺



向制备例 34 标题化合物(700mg, 1.46mmol)的四氢呋喃(10ml)溶液中加入氢氧化钠(64mg, 60%矿物油分散系, 1.6mmol), 将溶液搅拌 10 分钟。加入制备例 43 标题化合物(270mg, 1.60mmol), 将反应系在 60°C 下搅拌 3 天。使冷却后的混合物在乙酸乙酯与碳酸氢钠水溶液之间分

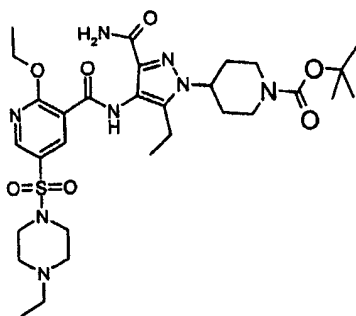
配，分离各相。含水层用乙酸乙酯萃取，将合并后的有机溶液干燥 (MgSO_4)，在减压下蒸发。残余物经过硅胶柱色谱纯化，使用二氯甲烷: 甲醇(98:2)作为洗脱剂，得到标题化合物，为白色泡沫，310mg。

δ (CDCl_3) : 1.02 (3H, t), 1.22 (3H, m), 1.50 (3H, d), 1.59 (3H, t), 2.40 (2H, q), 2.55 (4H, m), 2.92 (2H, m), 3.10 (4H, m), 3.30 (3H, s), 3.60 (1H, m), 3.78 (1H, m), 4.57 (1H, m), 4.78 (2H, q), 5.25 (1H, br s), 6.68 (1H, br s), 8.64 (1H, s), 8.83 (1H, s), 10.48 (1H, s).

LRMS : m/z 552 ($M+1$)⁺

制备例 46

2-(1-叔-丁氧羰基哌啶-4-基)-4-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基甲酰氨基]-3-乙基吡啶-5-甲酰胺

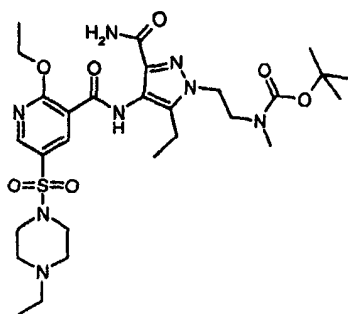


遵循制备例 45 所述工艺，从制备例 34 标题化合物和 4-[(甲磺酰基)氧基]-1-哌啶羧酸叔-丁酯(WO 93/19059)得到该标题化合物(43%)。

δ (CDCl_3) : 1.02 (3H, t), 1.23 (3H, t), 1.49 (9H, s), 1.57 (3H, m), 1.93 (2H, m), 2.16 (2H, m), 2.40 (2H, q), 2.54 (4H, m), 2.82-2.97 (4H, m), 3.10 (4H, m), 4.30 (3H, m), 4.79 (2H, q), 5.23 (1H, s), 6.65 (1H, s), 8.63 (1H, d), 8.82 (1H, d), 10.57 (1H, s).

制备例 47

2-{2-[(叔-丁氧羰基)(甲基)氨基]乙基}-4-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基甲酰氨基]-3-乙基吡啶-5-甲酰胺

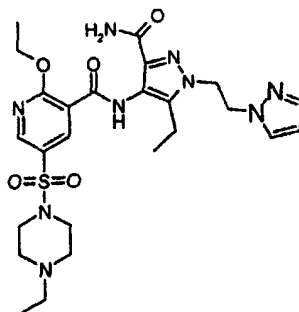


遵循与制备例 45 所述相似的工艺，从制备例 34 和 44 标题化合物制备该标题化合物。粗产物经过硅胶柱色谱纯化，使用乙酸乙酯:二乙胺(95:5)作为洗脱剂，得到标题化合物，30%。

δ (CDCl₃) : 1.02 (3H, t), 1.20 (3H, t), 1.46 (9H, s), 1.57 (3H, t), 2.40 (2H, q), 2.53 (4H, m), 2.88 (3H, s), 3.10 (4H, m), 3.58 (1H, m), 3.64 (2H, m), 4.22 (2H, m), 4.30 (1H, m), 4.79 (2H, q), 5.24 (1H, s), 6.65 (1H, s), 8.62 (1H, d), 8.82 (1H, d), 10.53 (1H, s).

制备例 48

4-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基甲酰氨基]-3-乙基-2-[2-(吡唑-1-基)乙基]吡唑-5-甲酰胺



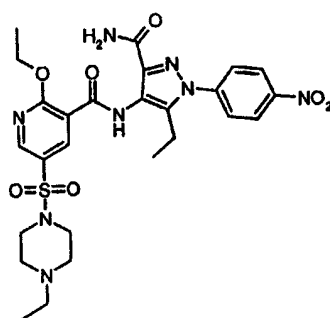
向冰冷的制备例 34 标题化合物(1.0g, 2.09mmol)的四氢呋喃(25ml)溶液中加入氢氧化钠(88mg, 60%矿物油分散系, 2.19mmol)，将溶液搅拌一小时。加入 1-(2-氯乙基)吡唑(WO 98/49166) (410mg, 3.14mmol)，将反应系在回流下加热 18 小时。在减压下浓缩冷却后的混合物，使残余物在水与乙酸乙酯之间分配，分离各层。含水相乙酸乙酯萃取，将合并后的有机溶液干燥(MgSO₄)，在减压下蒸发。粗产物经过硅胶柱色谱纯化，使用二氯甲烷:甲醇(100:0 至 90:10)的洗脱梯度，得到标题化合物，

300mg.

δ (CDCl₃) : 1.02 (6H, m), 1.58 (3H, t), 2.40 (2H, q), 2.56 (6H, m), 3.10 (4H, m), 4.50 (2H, t), 4.63 (2H, t), 4.78 (2H, q), 6.20 (1H, m), 7.06 (1H, m), 7.58 (1H, m), 8.63 (1H, d), 8.80 (1H, d), 10.46 (1H, s).

制备例 49

4-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基甲酰氨基]-3-乙基-2-(4-硝基苯基)吡唑-5-甲酰胺



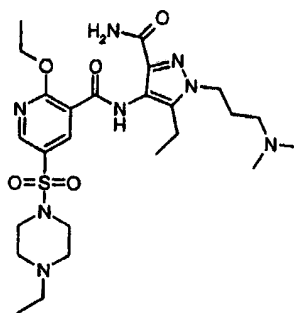
向冷却(-78°C)的制备例 34 标题化合物(1.0g, 2.08mmol)的四氢呋喃(10ml)溶液中加入氯化钠(80mg, 80%矿物油分散系, 2.67mmol), 使混合物缓慢升温至室温。加入 4-氟硝基苯(0.5ml, 4.7mmol), 将反应系在 65°C 下加热 72 小时。使冷却后的混合物在氯化铵水溶液与乙酸乙酯之间分配, 分离各层。含水相乙酸乙酯萃取, 将合并后的有机溶液用水洗涤, 再用盐水洗涤, 干燥(MgSO₄), 在减压下蒸发。粗产物经过硅胶柱色谱纯化, 使用二氯甲烷:甲醇(100:0 至 95:5)的洗脱梯度, 得到标题化合物, 630mg.

δ (CDCl₃) : 0.93 (6H, m), 1.52 (3H, t), 2.32 (2H, m), 2.44 (4H, m), 2.98 (6H, m), 4.72 (2H, q), 5.96 (1H, s), 6.76 (1H, s), 7.62 (2H, d), 8.32 (2H, d), 8.58 (1H, d), 8.75 (1H, d), 10.63 (1H, s).

LRMS : m/z 601 (M+1)⁺

制备例 50

2-[3-二甲氨基-正-丙基]-4-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基甲酰氨基]-3-乙基吡唑-5-甲酰胺



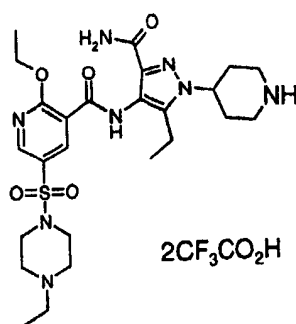
向冰冷的 3-二甲氨基-1-丙醇(6g, 58.2mmol)与三乙胺(9.7ml, 69.8mmol)的二氯甲烷(200ml)溶液中加入甲磺酰氯(4.95ml, 64.0mmol), 将反应系在室温下搅拌 16 小时。使混合物在乙酸乙酯与碳酸氢钠水溶液之间分配, 分离各相。含水层用乙酸乙酯萃取, 将合并后的有机溶液干燥(Na_2SO_4), 在减压下蒸发。残余物立即经过硅胶柱色谱纯化, 使用二氯甲烷:甲醇(90:10)作为洗脱剂, 得到油性固体, 1.5g。将其立即再次溶于二氯甲烷(3ml), 过滤, 滤液用四氢呋喃(10ml)稀释。

向冰冷却的制备例 34 标题化合物(760mg, 1.59mmol)的四氢呋喃(15ml)溶液中分批加入氯化钠(70mg, 60%矿物油分散系, 1.75mmol), 一旦加入完全, 将溶液在室温下搅拌一小时。然后加入前面制备的甲磺酸酯溶液, 将反应系在 70°C 下搅拌 16 小时。将冷却后的混合物倒在饱和碳酸氢钠溶液(120ml)中, 用乙酸乙酯萃取(2x100ml)。将合并后的有机萃取液干燥(Na_2SO_4), 在减压下蒸发。粗产物经过硅胶柱色谱纯化, 使用二氯甲烷:甲醇:0.88 氨(89:10:1)作为洗脱剂, 得到标题化合物, 140mg。

δ (CDCl_3): 1.02 (3H, t), 1.21 (3H, t); 1.58 (3H, t), 2.32 (6H, s), 2.40 (2H, q), 2.54 (4H, m), 2.78 (2H, t), 2.92 (2H, q), 3.08 (4H, m), 4.18 (2H, t), 4.78 (2H, q), 5.25 (1H, s), 6.66 (1H, s), 8.64 (1H, s), 8.83 (1H, s), 10.54 (1H, s).

制备例 51

4-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基甲酰氨基]-3-乙基-2-(哌啶-4-基)吡唑-5-甲酰胺二(三氟乙酸)盐

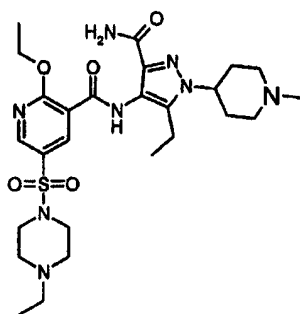


向制备例 46 标题化合物(309mg, 0.47mmol)的二氯甲烷(4ml)溶液中加入三氟乙酸(3ml), 将溶液搅拌 2 1/2 小时。在减压下蒸发反应系, 残余物用乙醚充分研制。将所得固体在乙醚中用声波处理 1 分钟, 过滤所得沉淀, 干燥, 得到标题化合物, 为白色固体, 278mg。

δ (DMSO_d₆) : 1.15 (6H, m), 1.46 (3H, t), 2.04 (2H, m), 2.20 (2H, m), 2.40-2.84 (6H, m), 3.00-3.22 (6H, m), 3.25-3.60 (4H, m), 3.76 (1H, m), 4.62 (4H, m), 7.27 (1H, s), 7.40 (1H, s), 8.41 (2H, m), 8.70 (2H, m), 10.24 (1H, s).

制备例 52

4-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基甲酰氨基]-3-乙基-2-(1-甲基哌啶-4-基)吡唑-5-甲酰胺



向制备例 46 标题化合物(320mg, 0.48mmol)的二氯甲烷(2ml)溶液中加入三氟乙酸(1.5ml), 将溶液在室温下搅拌 2 1/2 小时。在减压下蒸发反应混合物, 残余物用乙醚充分研制, 在真空下干燥, 得到白色固体。

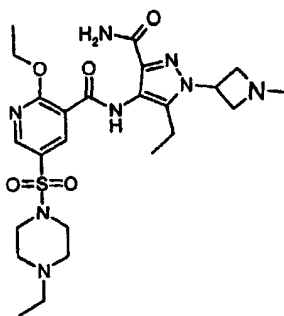
向中间体胺的二氯甲烷(8ml)溶液中加入甲醛(217 μ l, 37%水溶液, 2.90mmol), 将溶液剧烈搅拌 30 分钟。加入乙酸(88 μ l, 1.69mmol), 将溶液搅拌另外 30 分钟, 然后加入三乙酰氧基硼氢化钠(169mg, 0.80mmol), 将反应系在室温下搅拌 16 小时。将反应混合物倒在碳酸氢

钠水溶液中，用乙酸乙酯萃取。将合并后的有机萃取液干燥(MgSO₄)，在减压下蒸发。残余物经过硅胶柱色谱纯化，使用二氯甲烷:甲醇:0.88 氨(91.75:7.5:0.75)作为洗脱剂，得到标题化合物，70mg。

δ (CDCl₃) : 1.02 (3H, t), 1.22 (3H, t), 1.58 (3H, t), 1.92 (2H, m), 2.14 (2H, m), 2.25-2.45 (7H, m), 2.54 (4H, m), 2.91 (2H, q), 2.99-3.16 (6H, m), 4.08 (1H, m), 4.78 (2H, q), 5.11 (1H, br s), 6.65 (1H, br s), 8.63 (1H, d), 8.83 (1H, d), 10.53 (1H, s).

制备例 53

4-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基甲酰氨基]-3-乙基-2-(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)吡唑-5-甲酰胺



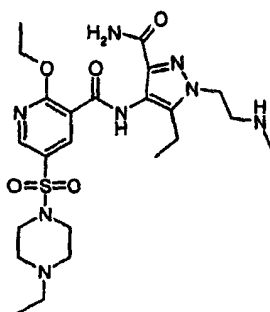
向制备例 33 标题化合物(700mg, 1.1mmol)的二氯甲烷(3.5ml)溶液中加入三氟乙酸(2.5ml)，将溶液在室温下搅拌 2 1/2 小时。在减压下蒸发反应混合物，残余物用乙醚充分研制，在真空下干燥。将固体悬浮在饱和碳酸氢钠水溶液中，用乙酸乙酯萃取，在减压下蒸发合并后的有机萃取液。

向中间体胺的二氯甲烷(8ml)溶液中加入甲醛(280 μ l, 37%水溶液, 4.4mmol)，将溶液剧烈搅拌 30 分钟。加入乙酸(53 μ l, 1.1mmol)，将溶液搅拌另外 30 分钟，然后加入三乙酰氧基硼氢化钠(238mg, 1.12mmol)，将反应系在室温下搅拌 16 小时。将反应混合物倒在碳酸氢钠水溶液(30ml)中，用乙酸乙酯萃取(2x30ml)。将合并后的有机萃取液干燥(MgSO₄)，在减压下蒸发。残余物经过硅胶柱色谱纯化，使用二氯甲烷:甲醇:0.88 氨(91.75:7.5:0.75)作为洗脱剂，得到标题化合物，470mg。

δ (CDCl₃) : 1.01 (3H, t), 1.18 (3H, t), 1.58 (3H, t), 2.40 (2H, q), 2.48 (3H, s), 2.54 (4H, m), 2.85 (2H, q), 3.10 (4H, m), 3.59 (2H, t), 3.82 (2H, t), 4.79 (2H, q), 4.96 (1H, m), 5.32 (1H, br s), 6.79 (1H, br s), 8.64 (1H, d), 8.82 (1H, d), 10.52 (1H, s).

制备例 54

4-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基甲酰氨基]-3-乙基-2-[2-(甲氨基)乙基]吡唑-5-甲酰胺

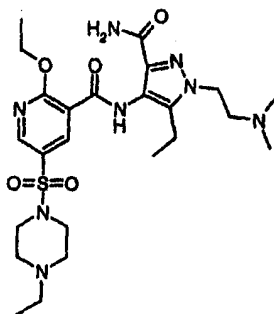


将制备例 32 标题化合物(250mg, 0.37mmol)与 10% 披钨碳(35mg)在甲醇(3ml)中的混合物在 60psi 和室温下氢化 16 小时。通过 Arbocel® 过滤反应混合物, 滤垫用甲醇洗涤, 在减压下蒸发合并后的滤液。残余物经过硅胶柱色谱纯化, 使用二氯甲烷:甲醇:0.88 氨(90:10:0 至 89:10:1)的洗脱梯度, 得到标题化合物(135mg, 68%), 为白色泡沫。

δ (CDCl₃) : 1.02 (3H, t), 1.20 (3H, t), 1.60 (3H, t), 2.40 (2H, q), 2.48 (3H, s), 2.52 (4H, m), 2.94 (2H, q), 3.10 (6H, m), 4.22 (2H, t), 4.79 (2H, q), 5.28 (1H, s), 6.67 (1H, s), 8.64 (1H, s), 8.83 (1H, s), 10.54 (1H, s).

制备例 55

2-[2-(二甲氨基)乙基]-4-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基甲酰氨基]-3-乙基吡唑-5-甲酰胺



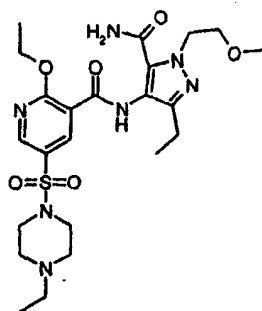
向冰冷的制备例 34 标题化合物(1.0g, 2.1mmol)的四氢呋喃(25ml)溶液中分批加入氢氧化钠(88mg, 60%矿物油分散系, 2.2mmol), 将溶液搅拌 30 分钟。

将盐酸 2-二甲氨基乙基氯(451mg, 3.15mmol)用饱和碳酸氢钠水溶液处理, 该混合物用二氯甲烷萃取(2x15ml)。在室温和减压下浓缩合并后的萃取液至体积约 2ml, 该溶液用四氢呋喃(10ml)稀释。然后将其加入到前面制备的溶液中, 将反应系在回流下加热 20 小时。将冷却后的混合物倒在饱和碳酸氢钠水溶液中, 用乙酸乙酯(100ml)萃取。在减压下蒸发有机萃取液, 残余泡沫经过硅胶柱色谱纯化, 使用乙酸乙酯:二乙胺(95:5)作为洗脱剂, 得到标题化合物, 300mg。

δ (CDCl₃) : 1.02 (3H, t), 1.22 (3H, t), 1.59 (9H, m), 2.40 (2H, q), 2.54 (4H, m), 2.78 (2H, t), 2.94 (2H, q), 3.09 (4H, m), 4.19 (2H, t), 4.78 (2H, q), 5.25 (1H, s), 6.65 (1H, s), 8.62 (1H, s), 8.83 (1H, s), 10.54 (1H, s).

制备例 56

4-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基甲酰氨基]-3-乙基-1-(2-甲氧基乙基)吡唑-5-甲酰胺



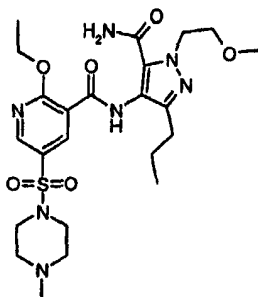
遵循与制备例 27 所述相似的工艺, 从制备例 25 和 14 标题化合物得到该标题化合物(70%)。

δ (CDCl₃) : 1.04 (3H, t), 1.27 (3H, t), 1.59 (3H, t), 2.42 (2H, q), 2.57 (4H, m), 2.72 (2H, q), 3.12 (4H, m), 3.38 (3H, s), 3.85 (2H, t), 4.55 (2H, t), 4.77 (2H, q), 5.57 (1H, s), 7.92 (1H, s), 8.68 (1H, s), 8.86 (1H, s), 9.82 (1H, s).

LRMS : m/z 538 (M+1)⁺

制备例 57

4-[2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基甲酰氨基]-1-(2-甲氧基乙基)-3-正-丙基吡唑-5-甲酰胺



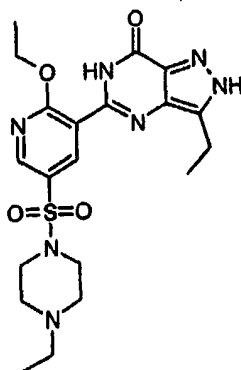
将制备例 26 标题化合物(585mg, 1.77mmol)与制备例 15 标题化合物(300mg, 1.32mmol)、1-羟基苯并三唑水合物(189mg, 1.40mmol)、盐酸 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺(267mg, 1.40mmol)与 N-乙基二异丙胺(0.39ml, 2.25mmol)在二氯甲烷(20ml)中的混合物在室温下搅拌 18 小时。将混合物用盐水(10ml)洗涤, 再用水(10ml)洗涤, 然后用盐酸萃取(1M, 3x20ml)。合并后的酸性萃取液用碳酸氢钠溶液中和, 该水溶液用二氯甲烷萃取(3x30ml)。将合并后的有机萃取液干燥(Na_2SO_4), 在减压下蒸发, 得到标题化合物, 为白色固体, 446mg。

δ (CDCl_3): 0.97 (3H, t), 1.67 (5H, m), 2.28 (3H, s), 2.50 (4H, m), 2.65 (2H, t), 3.10 (4H, m), 3.37 (3H, s), 3.82 (2H, t), 4.52 (2H, t), 4.76 (2H, q), 5.57 (1H, s), 7.87 (1H, s), 8.67 (1H, s), 8.85 (1H, s), 9.77 (1H, s).

LRMS: m/z 538 ($M+1$)⁺

制备例 58

5-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-3-乙基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮



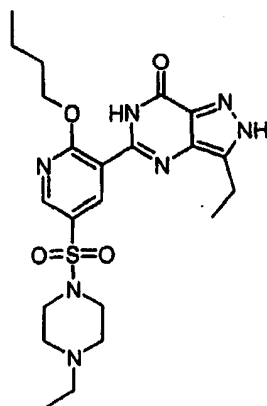
向制备例 34 标题化合物(10.0g, 20.8mmol)与乙酸乙酯(2ml, 20mmol)的乙醇(160ml)溶液中加入双(三甲代甲硅烷基)氨基化钾(8.28g, 41.6mmol), 将反应混合物在 120°C 密封容器内加热 12 小时。在减压下蒸发冷却后的混合物, 残余物经过硅胶柱色谱纯化, 使用二氯甲烷:甲醇:0.88 氨(95:5:0.5)作为洗脱剂, 得到标题化合物, 3.75g。

δ (CDCl₃): 1.03 (3H, t), 1.42 (3H, t), 1.60 (3H, t), 2.42 (2H, q), 2.58 (4H, m), 3.02 (2H, q), 3.16 (4H, m), 4.78 (2H, q), 8.66 (1H, d), 9.08 (1H, d), 11.00 (1H, s) 11.05-11.20 (1H, br s).

LRMS : m/z 462 (M+1)⁺

制备例 59

5-[2-正-丁氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-3-乙基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮



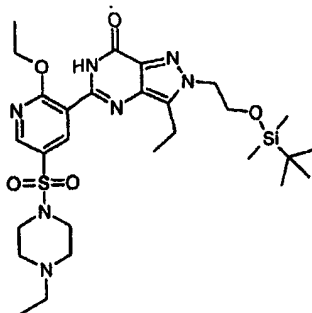
将制备例 34 标题化合物(500mg, 1.04mmol)与双(三甲代甲硅烷基)氨基化钾(436mg, 2.19mmol)在正-丁醇(12ml)中的混合物在 130°C 密封容器内加热 16 小时。将冷却后的混合物倒在饱和碳酸氢钠水溶液中, 用乙酸乙酯萃取, 将合并后的有机萃取液干燥(MgSO₄), 在减压下蒸发。粗产物经过硅胶柱色谱纯化, 使用二氯甲烷:甲醇(96:4)作为洗脱剂, 得到标题化合物, 128mg。

δ (CDCl₃): 1.04 (6H, m), 1.42 (3H, t), 1.59 (2H, m), 1.96 (2H, m), 2.46 (2H, m), 2.60 (4H, m), 3.01 (2H, q), 3.19 (4H, m), 4.70 (2H, t), 8.64 (1H, d), 9.03 (1H, d), 11.09 (1H, s).

LRMS : m/z 490 (M+1)⁺

制备例 60

2-(2-[[叔-丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基]乙基)-5-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-3-乙基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮



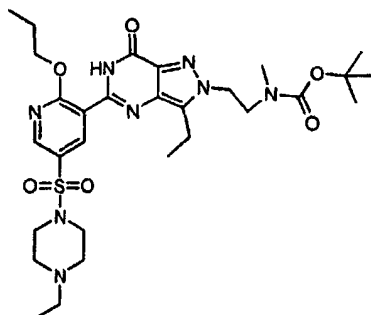
将制备例 31 标题化合物(2.02g, 3.17mmol)与双(三甲代甲硅烷基)氨基化钾(950mg, 4.76mmol)在 3-甲基-3-戊醇(50ml)中的混合物在回流下搅拌 8 小时。在减压下浓缩冷却后的混合物, 将残余物悬浮在乙酸乙酯(100ml)中, 用水(50ml)和盐水(50ml)洗涤, 干燥(MgSO₄), 在减压下蒸发。粗产物经过硅胶柱色谱纯化, 使用二氯甲烷:甲醇(100:0 至 90:10)的洗脱梯度, 得到标题化合物, 124mg。

δ (CDCl₃) : -0.08 (6H, s), 0.81 (9H, s), 1.02 (3H, t), 1.40 (3H, t), 1.57 (3H, t), 2.41 (2H, q), 2.56 (4H, m), 3.14 (6H, m), 4.15 (2H, t), 4.40 (2H, t), 4.74 (2H, q), 8.62 (1H, s), 9.03 (1H, s), 10.68 (1H, s).

LRMS : m/z 620 (M+1)⁺

制备例 61

2-{2-[(叔-丁氧羰基)(甲基)氨基]乙基}-5-[5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)-2-正-丙氧基吡啶-3-基]-3-乙基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮

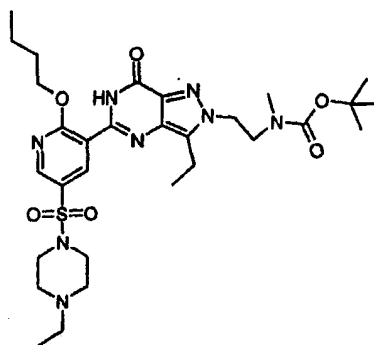


将实施例 14 标题化合物(100mg, 0.16mmol)与双(三甲代甲硅烷基)氨基化钾(161mg, 0.81mmol)在正-丙醇(3ml)中的混合物在 100°C 下加热 16 小时。将冷却后的反应混合物倒在饱和碳酸氢钠溶液(20ml)中, 用乙酸乙酯萃取(2x30ml), 在减压下蒸发合并后的有机萃取液。粗产物经过硅胶柱色谱纯化, 使用二氯甲烷:甲醇(97:3)作为洗脱剂, 得到标题化合物, 71mg.

δ (CDCl₃) : 1.03 (3H, t), 1.14 (3H, t), 1.41 (3H, t), 1.45 (9H, s), 2.00 (2H, m), 2.42 (2H, q), 2.58 (7H, m), 3.01 (2H, q), 3.16 (4H, m), 3.78 (2H, t), 4.46 (2H, m), 4.63 (2H, t), 8.63 (1H, d), 9.04 (1H, d), 10.66 (1H, br s).

制备例 62

5-[2-正-丁氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-2-{2-[(叔-丁氧羰基)(甲基)氨基]乙基}-3-乙基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮



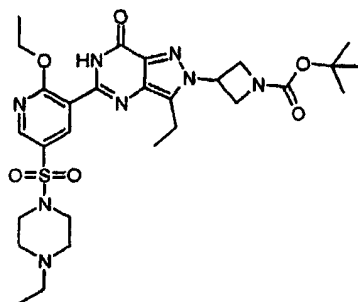
将实施例 14 标题化合物(123mg, 0.20mmol)、双(三甲代甲硅烷基)氨基化钾(198mg, 1.0mmol)与乙酸乙酯(18mg, 0.20mmol)在正-丁醇(12ml)中的混合物在 110°C 密封容器内加热 8 小时。将冷却后的混合物倒在饱和碳酸氢钠水溶液(60ml)中, 用乙酸乙酯萃取(2x60ml), 将合并

后的有机萃取液干燥(MgSO_4), 在减压下蒸发。粗产物经过硅胶柱色谱纯化, 使用二氯甲烷: 甲醇(97:3)作为洗脱剂, 得到标题化合物, 为米色泡沫, 36mg.

δ (CDCl_3): 1.02 (6H, t), 1.40 (3H, t), 1.45 (9H, s), 1.55 (2H, m), 1.95 (2H, m), 2.41 (2H, q), 2.58 (7H, m), 3.01 (2H, q), 3.16 (4H, m), 3.78 (2H, t), 4.45 (2H, m), 4.67 (2H, t), 8.63 (1H, d), 9.03 (1H, d), 10.64 (1H, s).

制备例 63

2-(1-丁氧羰基氮杂环丁烷-3-基)-5-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-3-乙基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮

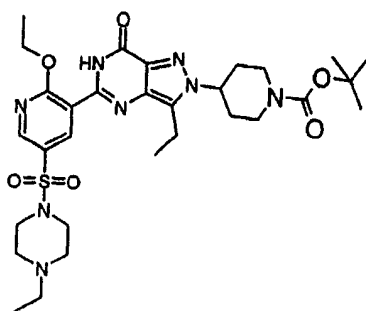


将制备例 33 标题化合物(1.3g, 2.05mmol)与双(三甲代甲硅烷基)氨基化钾(490mg, 2.46mmol)在乙醇(35ml)中的混合物在 130°C 密封容器内加热 16 小时。在减压下浓缩冷却后的混合物, 将残余物溶于水(15ml), 该溶液用盐酸(2N)中和, 然后加入饱和碳酸氢钠。该水溶液用二氯甲烷萃取(5x30ml), 将合并后的有机萃取液干燥(MgSO_4), 在减压下蒸发。残余的胶经过硅胶柱色谱纯化, 使用乙酸乙酯: 二乙胺(96:4)作为洗脱剂, 得到标题化合物, 350mg.

δ (CDCl_3): 1.02 (3H, t), 1.38 (3H, t), 1.48 (9H, s), 1.58 (3H, t), 2.40 (2H, q), 2.57 (4H, m), 3.02 (2H, q), 3.14 (4H, m), 4.37 (2H, t), 4.42 (2H, m), 4.77 (2H, q), 5.25 (1H, m), 8.64 (1H, s), 8.81 (1H, s), 10.57 (1H, s).

制备例 64

2-(1-丁氧羰基哌啶-4-基)-5-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-3-乙基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮

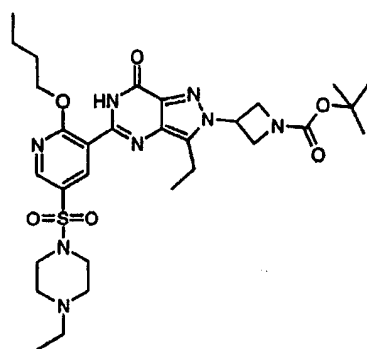


遵循与制备例 63 所述相似的工艺, 从制备例 46 标题化合物制备该标题化合物。粗产物经过硅胶柱色谱纯化, 使用二氯甲烷: 甲醇(95:5)作为洗脱剂, 得到标题化合物(62%)。

δ (CDCl₃) : 1.03 (3H, t), 1.38-1.60 (15H, m), 1.94 (2H, m), 2.41 (4H, m), 2.57 (4H, m), 2.90 (2H, m), 3.10 (6H, m), 4.26-4.48 (3H, m), 4.77 (2H, q), 8.62 (1H, d), 9.02 (1H, d), 10.60 (1H, s).

制备例 65

5-[2-正-丁氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-2-(1-叔-丁氧羰基氮杂环丁烷-3-基)-3-乙基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮



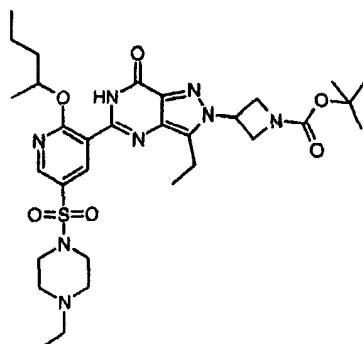
遵循与制备例 61 所述相似的工艺, 从制备例 63 标题化合物和正-丁醇得到该标题化合物(67%)。

δ (CDCl₃) : 1.02 (6H, t), 1.38 (3H, t), 1.48 (9H, s), 1.57 (2H, m), 1.96 (2H, m), 2.41 (2H, q), 2.57 (4H, m), 3.02 (2H, q), 3.15 (4H, m), 4.39 (2H, m), 4.68 (4H, m), 5.26 (1H, m), 8.62 (1H, m), 9.02 (1H, m), 10.67 (1H, s).

制备例 66

2-(1-叔-丁氧羰基氮杂环丁烷-3-基)-5-[5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)-1-甲基丁氧基吡啶-3-基]-3-乙基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-

酮

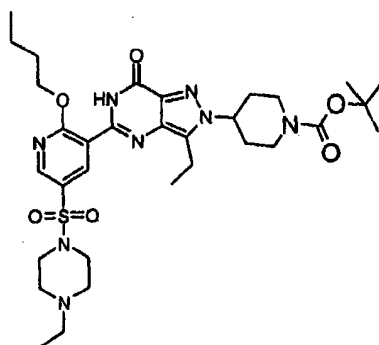


将制备例 63 标题化合物(100mg, 0.16mmol)与双(三甲代甲硅烷基)氨基化钾(157mg, 0.79mmol)在(R)-戊-2-醇(1ml)中的混合物在 120°C 下加热 4 天。将冷却后的混合物悬浮在饱和碳酸氢钠水溶液(35ml)中, 用乙酸乙酯萃取(2x35ml)。将合并后的有机萃取液干燥(MgSO₄), 在减压下蒸发。粗产物经过硅胶柱色谱纯化, 使用二氯甲烷:甲醇:0.88 氨(95:4.7:0.3)作为洗脱剂, 得到标题化合物, 14mg。

δ (CDCl₃): 1.02 (6H, m), 1.38 (3H, t), 1.48 (12H, m), 1.80 (1H, m), 1.98 (1H, m), 2.42 (2H, q), 2.58 (4H, m), 3.02 (2H, q), 3.16 (4H, m), 4.40 (2H, t), 4.67 (2H, m), 5.25 (1H, m), 5.62 (1H, m), 8.62 (1H, s), 9.02 (1H, s), 10.70 (1H, s).

制备例 67

5-[2-正-丁氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-2-(1-叔-丁氧羰基哌啶-4-基)-3-乙基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮

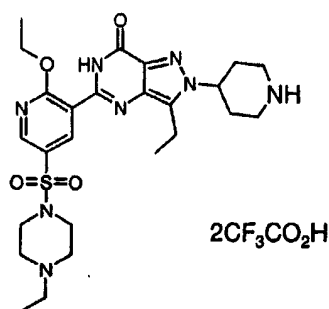


遵循与制备例 62 所述相似的工艺, 从制备例 46 标题化合物和正-丁醇得到该标题化合物(69%)。

δ (CDCl₃): 1.01 (6H, t), 1.34-1.60 (14H, m), 1.93 (4H, m), 2.41 (4H, m), 2.57 (4H, m), 2.90 (2H, m), 3.00-3.20 (6H, m), 4.38 (3H, m), 4.66 (2H, t), 8.61 (1H, d), 9.00 (1H, s), 10.58 (1H, s).

制备例 68

5-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-3-乙基-2-(哌啶-4-基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮二(三氟乙酸)盐

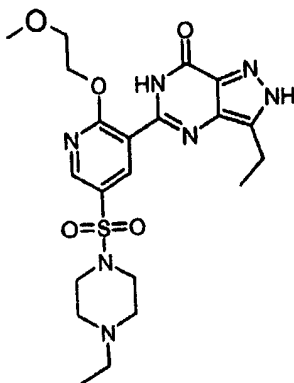


将制备例 64 标题化合物(48mg, 0.075mmol)的三氟乙酸(0.5ml)与二氯甲烷(0.5ml)溶液在室温下搅拌 2 1/2 小时。在减压下浓缩混合物, 残余物用乙醚充分研制。然后将固体在乙醚中用声波处理一分钟, 过滤所得沉淀, 干燥, 得到标题化合物, 54mg。

δ (DMSO_d₆) : 1.16 (3H, t), 1.22-1.38 (6H, m), 2.10 (2H, m), 2.38 (2H, m), 3.00 (2H, q), 3.07-3.54 (14H, m), 4.50 (2H, q), 5.85 (1H, m), 8.24 (1H, s), 8.44 (1H, br s), 8.74 (2H, m), 11.90 (1H, s).

制备例 69

5-[5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)-2-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-3-基]-3-乙基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮



将制备例 58 标题化合物(1.0g, 2.2mmol)与双(三甲代甲硅烷基)氨基

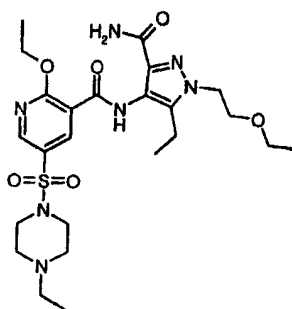
化钾(2.16g, 10.8mmol)在 2-甲氧基乙醇(20ml)中的混合物在回流下加热 18 小时。在减压下蒸发冷却后的混合物, 残余物经过硅胶柱色谱纯化, 使用二氯甲烷:甲醇(100:0 至 90:10)的洗脱梯度, 得到标题化合物, 860mg.

δ (CDCl₃): 1.03 (3H, t), 1.42 (3H, t), 2.43 (2H, q), 2.59 (4H, m), 3.02 (2H, q), 3.18 (4H, m), 3.59 (3H, s), 4.80 (2H, t), 8.63 (1H, d), 9.00 (1H, d), 11.25 (1H, br s).

LRMS: m/z 492 (M+1)⁺

制备例 70

4-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基甲酰氨基]-2-(2-乙氧基乙基)-3-乙基吡唑-5-甲酰胺



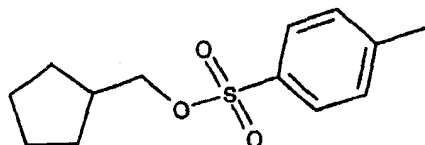
向制备例 34 标题化合物(1.0g, 2.09mmol)与碳酸铯(816mg, 2.50mmol)在 N,N-二甲基甲酰胺(20ml)中的混合物中加入 2-溴乙基乙基醚(0.28ml, 2.50mmol), 将反应系在 60°C 下搅拌 12 小时。将混合物用水(100ml)稀释, 用乙酸乙酯萃取(2x100ml)。将合并后的有机萃取液干燥(MgSO₄), 在减压下蒸发, 残余物与甲苯共沸。粗产物用乙醚研制, 过滤所得固体, 干燥, 得到标题化合物, 为结晶性固体, 550mg.

δ (DMSO-d₆): 0.92 (3H, t), 1.10 (6H, m), 1.44 (3H, t), 2.30 (2H, q), 2.42 (4H, m), 2.80 (2H, q), 2.96 (4H, m), 3.40 (2H, q), 3.78 (2H, t), 4.24 (2H, t), 4.63 (2H, q), 7.29 (1H, s), 7.40 (1H, s), 8.40 (1H, d), 8.66 (1H, d), 10.40 (1H, s).

LRMS: m/z 552 (M+1)⁺

制备例 71

4-甲基苯磺酸环戊基甲基酯



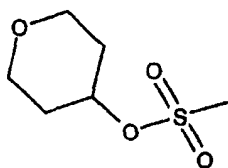
向环戊烷甲醇(1ml, 9.25mmol)的乙醚(25ml)溶液中加入对-甲苯磺酰氯(2.12g, 11.1mmol), 将溶液在冰/盐浴中冷却。加入新粉碎的氢氧化钾(4.7g, 83.3mmol), 历经2小时使反应混合物升温至室温。反应系用水稀释, 分离各相, 含水层用乙醚萃取。将合并后的有机溶液干燥(MgSO₄), 在减压下蒸发, 得到标题化合物, 为澄清的油, 2.18g。

¹Hnmr (CDCl₃, 400MHz) δ : 1.20 (2H, m), 1.55 (4H, m), 1.74 (2H, m), 2.20 (1H, m), 2.43 (3H, s), 3.92 (2H, d), 7.36 (2H, d), 7.80 (2H, d).

LRMS : m/z 277 (MNa⁺)

制备例 72

甲磺酸四氢-2H-吡喃-4-基酯



历经10分钟向冰冷的四氢-2H-吡喃-4-醇(2.0g, 19.6mmol)与三乙胺(3.56ml, 25.5mmol)的二氯甲烷(20ml)溶液中滴加甲磺酰氯(1.82ml, 23.5mmol), 然后将反应系在室温下搅拌72小时。将反应系用饱和碳酸氢钠水溶液(10ml)洗涤, 干燥(MgSO₄), 在减压下蒸发, 得到橙色的油, 放置后固化, 3.1g。

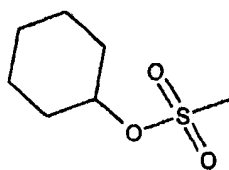
¹Hnmr (CDCl₃, 400MHz) δ : 1.88 (2H, m), 2.03 (2H, m), 3.01 (3H, s), 3.55 (2H, m), 3.95 (2H, m), 4.90 (1H, m).

LRMS : m/z 198 (MNH₄)⁺

实测值: C, 39.90; H, 6.74. C₈H₁₂O₄S 计算值 C, 39.99; H, 6.71%.

制备例 73

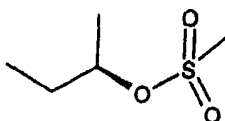
甲磺酸环己基酯



按照 Tetrahedron 41, 17, 1985, 3447 所述方法制备标题化合物。

制备例 74

甲磺酸(1R)-1-甲基丙基酯

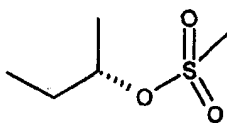


历经 30 分钟向冰冷却的(R)-2-丁醇(4.0ml, 43.5mmol)与三乙胺(6.65ml, 47.8mmol)的二氯甲烷(70ml)溶液中滴加甲磺酸酐(8.33g, 47.8mmol)的二氯甲烷(30ml)溶液。然后使反应系升温至室温, 搅拌 18 小时。混合物然后用水、2N 盐酸洗涤, 然后干燥(Na_2SO_4), 在减压下蒸发, 得到标题化合物, 为淡黄色油, 7.0g。

$^1\text{Hnmr}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ : 0.98 (3H, t), 1.40 (3H, d), 1.62-1.80 (2H, m), 3.00 (3H, s), 4.76 (1H, m).

制备例 75

甲磺酸(1S)-1-甲基丙基酯

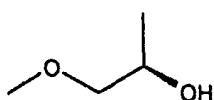


遵循制备例 74 所述工艺, 从(S)-2-丁醇和甲磺酸酐得到标题化合物, 为油, 收率 54%。

$^1\text{Hnmr}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ : 0.96 (3H, t), 1.38 (3H, d), 1.60-1.76 (2H, m), 2.96 (3H, s), 4.70 (1H, m).

制备例 76

(2R)-1-甲氧基丙-2-醇



向冰冷却的甲醇(1000ml)中分批加入甲醇钠(54g, 1.0mol), 将所得溶液在冰浴中搅拌 20 分钟。历经 30 分钟滴加(R)-氧化丙烯(58g, 1mol), 一旦加入完全, 将反应系在室温下搅拌 18 小时。在减压下浓缩混合物, 在冰冷却下用 1M 挥发性盐酸酸化, 将所得混合物搅拌一小时, 然后过滤。将滤液干燥(K_2CO_3), 过滤, 在减压下蒸发。将残余物在干燥的氧化钙上加热至 $70^\circ C$ 达 30 分钟, 然后在大气压下蒸馏, 得到标题化合物, 为油, 25.4g.

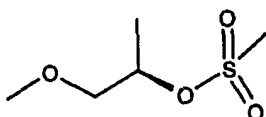
b.p. $118-120^\circ C$

1Hnmr ($CDCl_3$, 300MHz) δ : 1.16 (3H, d), 2.28 (1H, d), 3.20 (1H, m), 3.36 (1H, m), 3.40 (3H, s), 3.97 (1H, m).

$[\alpha]_D -20.83^\circ$ ($c=1.02$, 二氯甲烷)

制备例 77

甲磺酸(1R)-2-甲氧基-1-甲基乙基酯

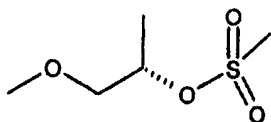


向制备例 76 醇(5.0g, 55mmol)的二氯甲烷(100ml)溶液中加入三乙胺(8.5ml, 61mmol), 将溶液在冰/丙酮浴中冷却。历经 30 分钟滴加甲磺酸酐(10.64g, 61mmol)的二氯甲烷(50ml)溶液, 然后将反应系在室温下搅拌 18 小时。将反应混合物用水和 2M 盐酸洗涤, 然后干燥(Na_2SO_4), 在减压下蒸发, 得到标题化合物, 2.77g.

1Hnmr ($CDCl_3$, 300MHz) δ : 1.39 (3H, d), 3.03 (3H, s), 3.38 (3H, s), 3.44 (2H, m), 4.87 (1H, m).

制备例 78

甲磺酸(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙基酯



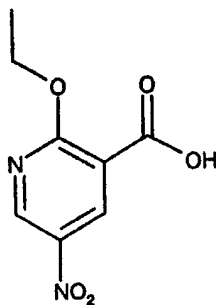
历经 45 分钟向新制备的钠(7.0g, 0.30mol)的甲醇(100ml)溶液中滴加 S(-)-氧化丙烯(17.58g, 0.30mol), 将混合物在室温下搅拌 18 小时。反应系用戊烷(150ml)稀释, 缓慢加入乙酸(17ml, 0.30mol)。通过 C 盐®过滤所得混合物, 在减压下浓缩滤液。在 30Torr 下蒸馏残余的油, 收集在 30°C 下沸腾的部分, 得到 3.3g 油, 含有约 30% 甲醇。

向该油的二氯甲烷(60ml)溶液中加入三乙胺(5.56ml, 0.04mol), 然后将溶液在冰中冷却。历经 30 分钟滴加甲磺酸酐(7.03g, 0.04mol)的二氯甲烷(30ml)溶液, 然后将反应系在室温下搅拌 18 小时。将混合物用水和 2M 盐酸洗涤, 然后干燥(MgSO₄), 在减压下蒸发, 得到标题化合物, 3.3g, 无需进一步纯化即刻使用。

¹Hnmr (CDCl₃, 300MHz) δ: 1.39 (3H, d), 3.03 (3H, s), 3.38 (3H, s), 3.44 (2H, m), 4.87 (1H, m).

制备例 79

2-乙氧基-5-硝基-3-吡啶羧酸



将 2-乙氧基-3-吡啶羧酸(16.4g, 98mmol)与碳酸铯(32g, 98mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(240ml)悬液在室温下搅拌 2 小时。加入乙基碘(7.85ml, 98mmol), 将反应系搅拌另外 24 小时。在减压下浓缩反应混合物, 使残余物在碳酸钠水溶液(100ml)与乙酸乙酯(100ml)之间分配。分离各相, 含水层用乙酸乙酯萃取(2x100ml)。将合并后的有机溶液用盐水洗涤, 干燥(Na₂SO₄), 在减压下蒸发, 得到乙基酯, 18.0g, 为淡黄色油。

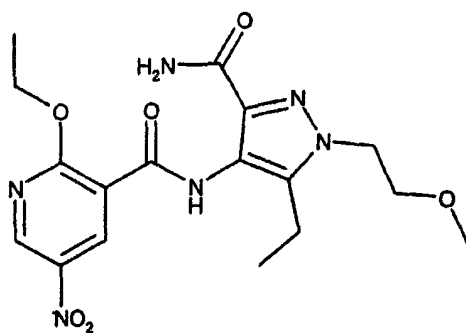
向冰冷却的该油(4.66g, 22.3mmol)的三氟乙酸酐(50ml)溶液中分批加入硝酸铵(5.36g, 66mmol), 将反应系在室温下搅拌 18 小时。将反应混合物小心地倒在冰水(200ml)中, 将所得悬液搅拌一小时。滤出沉淀, 用水洗涤, 在抽吸下干燥, 得到硝基酯, 为固体, 3.29g。

向该固体(5.1g, 20mmol)的乙醇(100ml)溶液中滴加氢氧化钠水溶液(4ml, 5N, 20mmol), 将反应系在室温下搅拌 18 小时。在减压下浓缩反应混合物, 将残余物悬浮在水(50ml)中, 用盐酸酸化至 pH 3。该水溶液用乙酸乙酯萃取(3x100ml), 将合并后的有机层用盐水(100ml)洗涤, 干燥(Na_2SO_4), 在减压下蒸发, 得到米色固体。粗产物从乙酸乙酯/己烷中重结晶, 得到标题化合物, 3.32g, 为米色晶体。

$^1\text{Hnmr}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ : 1.55 (3H, t), 4.78 (2H, q), 9.17 (1H, s), 9.23 (1H, s).

制备例 80

4-(2-乙氧基-5-硝基吡啶-3-基甲酰氨基)-3-乙基-2-(2-甲氧基乙基)吡啶-5-甲酰胺



将制备例 79 酸(4.46g, 21.0mmol)、制备例 9 吡啶(4.15g, 19.6mmol)、1-羟基苯并三唑水合物(3.51g, 26.0mmol)、盐酸 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺(4.98g, 26.0mmol)与 N-乙基二异丙胺(10.38ml, 60.0mmol)在二氯甲烷(110ml)中的混合物在室温下搅拌 18 小时。将反应系用二氯甲烷(100ml)稀释, 然后连续用水(70ml)、10%碳酸氢钠水溶液(70ml)和盐水(70ml)洗涤, 然后干燥(Na_2SO_4), 在减压下浓缩。残余的黄色固体经过硅胶柱色谱纯化, 使用二氯甲烷:甲醇(95:5)作为洗脱剂。产物从乙酸乙酯中重结晶, 得到标题化合物, 为淡黄色结晶性固体, 3.96g。

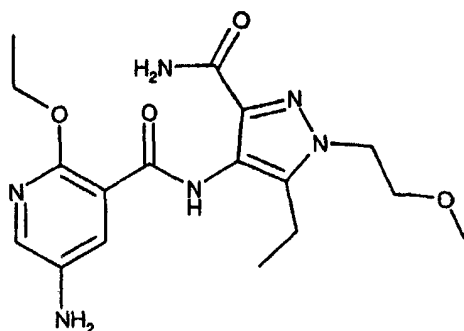
$^1\text{Hnmr}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.21 (3H, t), 1.59 (3H, t), 2.94 (2H, q), 3.35 (3H, s), 3.80 (2H, t), 4.27 (2H, t), 4.83 (2H, q), 5.29 (1H, br s), 6.62 (1H, br s), 9.15 (1H, d), 9.32 (1H, d), 10.51 (1H, br s).

LRMS: m/z 407.5 (MH^+)

实测值: C, 50.21; H, 5.39; N, 20.66. $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_6$ 计算值 C, 50.24; H, 5.46; N, 20.68%.

制备例 81

4-(5-氨基-2-乙氧基吡啶-3-基甲酰氨基)-3-乙基-2-(2-甲氧基乙基)吡唑-5-甲酰胺



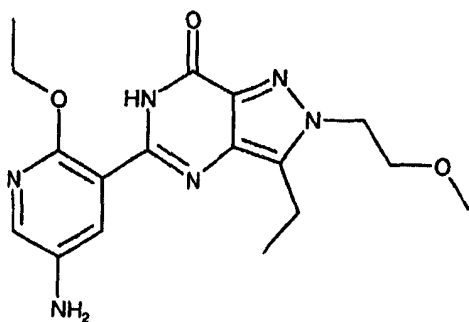
将制备例 80 硝基化合物(3.86g, 9.50mmol)与 10% 披钨碳(200mg)在二氯甲烷(75ml)与乙醇(25ml)中的混合物在 50psi 和室温下氢化 2 小时。将混合物用二氯甲烷稀释, 然后通过 Solkafloc® 过滤, 在减压下蒸发滤液, 得到标题化合物, 3.63g.

$^1\text{Hnmr}$ (DMSO-d_6 , 400MHz) δ : 1.06 (3H, t), 1.37 (3H, t), 2.75 (2H, q), 3.23 (3H, s), 3.72 (2H, t), 4.24 (2H, t), 4.39 (2H, q), 5.02 (2H, br s), 7.25 (1H, br s), 7.37 (1H, br s), 7.70 (2H, m), 10.33 (1H, s).

LRMS: m/z 377.2 (MH^+)

制备例 82

5-(5-氨基-2-乙氧基吡啶-3-基)-3-乙基-2-(2-甲氧基乙基)吡唑-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶酮



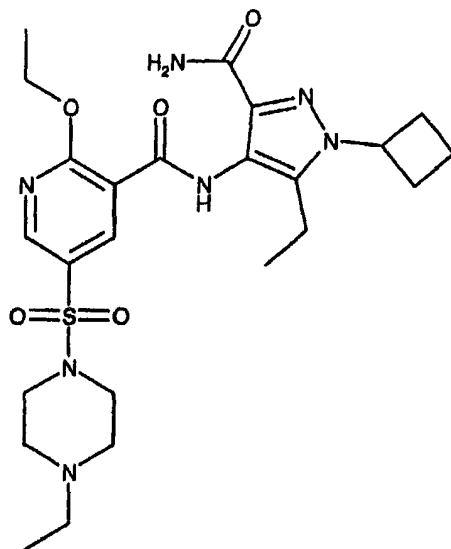
将制备例 81 胺(2.53g, 6.72mmol)与双(三甲代甲硅烷基)氨基化钾(5.56g, 27.9mmol)在乙醇(50ml)中的混合物在 120°C 密封容器内加热 8 小时。在减压下蒸发冷却后的混合物, 残余物经过硅胶柱色谱纯化, 使用乙酸乙酯:乙醇(100:0 至 96:4)的洗脱梯度, 得到标题化合物, 1.96g.

¹Hnmr (CDCl₃, 400MHz) δ : 1.40 (3H, t), 1.51 (3H, t), 3.06 (2H, q), 3.30 (3H, s), 3.57 (2H, br s), 3.90 (2H, t), 4.45 (2H, t), 4.55 (2H, q), 7.77 (1H, d), 8.18 (1H, d), 11.03 (1H, br s).

LRMS : m/z 359.1 (MH⁺)

制备例 83

2-环丁基-4-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基甲酰氨基]-3-乙基吡唑-5-甲酰胺



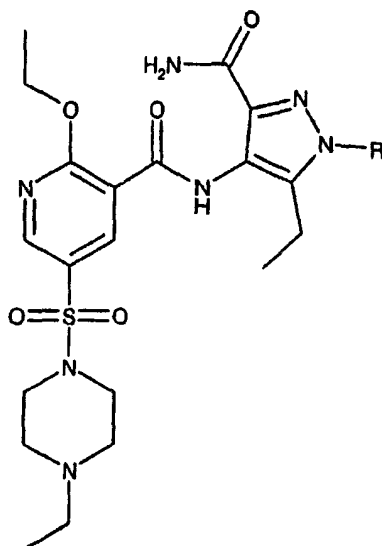
向制备例 34 化合物(1.8g, 3.76mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(40ml)溶液中加入碳酸铯(2.7g, 8.31mmol), 然后加入环丁基溴(388μl, 4.13mmol), 将反应混合物在 60°C 下搅拌 3 天。使冷却后的溶液在乙酸乙酯与碳酸氢钠溶液之间分配, 分离各层。含水相用乙酸乙酯萃取(3x), 将合并后的有机

溶液干燥($MgSO_4$), 在减压下蒸发。残余的黄色固体用乙醚研制, 得到标题化合物, 为淡黄色粉末, 762mg.


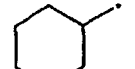
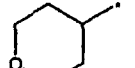

1H nmr ($CDCl_3$, 400MHz) δ : 1.00 (3H, t), 1.20 (3H, t), 1.57 (3H, t), 1.88 (2H, m), 2.40 (4H, m), 2.52 (4H, m), 2.70 (2H, m), 2.82 (2H, q), 3.08 (4H, m), 4.78 (3H, m), 5.24 (1H, br s), 6.75 (1H, br s), 8.62 (1H, s), 8.81 (1H, s), 10.50 (1H, s).

制备例 84 至 88

遵循与制备例 83 所述相似的方法, 从制备例 34 化合物和适当的烷基化剂制备下列一般结构的化合物:



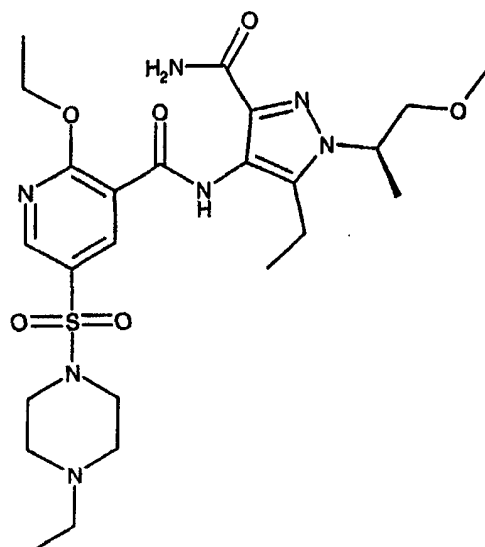
制备例号	R	烷基化剂	收率 (%)	数据
84		溴化物	54	1H nmr ($CDCl_3$, 400MHz) δ : 1.02 (3H, t), 1.22 (3H, t), 1.58 (3H, t), 1.71 (2H, m), 1.97 (2H, m), 2.08 (4H, m), 2.40 (2H, q), 2.52 (4H, m), 2.92 (2H, q), 3.10 (4H, m), 4.65 (1H, m), 4.78 (2H, q), 5.21 (1H, br s), 6.66 (1H, br s), 8.64 (1H, d), 8.82 (1H, d), 10.50 (1H, s). LRMS : m/z 548

				(MH ⁺)
85		甲苯磺酸酯	52	¹ Hnmr (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.02 (3H, t), 1.15-1.38 (6H, m), 1.58-1.72 (6H, m), 2.37-2.57 (7H, m), 2.94 (2H, m), 3.16 (4H, m), 4.00 (2H, d), 4.78 (2H, q), 5.20 (1H, br s), 6.64 (1H, br s), 8.64 (1H, s), 8.83 (1H, s), 10.54 (1H, s). LRMS : m/z 561.8 (M ⁺)
86 ¹		甲磺酸酯	25	¹ Hnmr (CDCl ₃ , 300MHz) δ: 1.01 (3H, t), 1.21 (3H, t), 1.42 (2H, m), 1.58 (3H, t), 1.94 (6H, m), 2.40 (4H, m), 2.52 (4H, m), 2.88 (2H, q), 3.08 (4H, m), 4.76 (3H, m), 5.20 (1H, br s), 6.66 (1H, br s), 8.62 (1H, d), 8.82 (1H, d), 10.60 (1H, s). LRMS : m/z 562.3 (MH ⁺)
87		甲磺酸酯	21	¹ Hnmr (CDCl ₃ , 300MHz) δ: 1.00 (3H, t), 1.30 (3H, t), 1.55 (3H, t), 1.80 (2H, m), 2.35 (2H, m), 2.40 (2H, q), 2.55 (4H, m), 2.90 (2H, q), 3.10 (4H, m), 3.50 (2H, t), 4.14 (2H, m), 4.30 (1H, m), 4.80 (2H, q), 5.22 (1H, br s), 6.66 (1H, br s), 8.60 (1H, s), 8.80 (1H, s), 10.50 (1H, s). LRMS : m/z 565 (MH ⁺)
88		溴化物	52	¹ Hnmr (CDCl ₃ , 300MHz) δ: 1.00 (3H, t), 1.20 (3H, t), 1.60 (3H, t), 2.18 (2H, m), 2.40 (2H, q), 2.50 (4H, m), 2.90 (2H, q), 3.08 (4H, m), 3.32 (3H, s), 3.40 (2H, t), 4.20 (2H, t), 4.80 (2H, q), 5.22 (1H, br s), 6.64 (1H, br s), 8.60 (1H, s), 8.80 (1H, s), 10.50 (1H, br s). LRMS : m/z 553 (MH ⁺)

1 = 产物经过柱色谱纯化, 用二氯甲烷:甲醇(97:3)洗脱。

制备例 89

4-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基甲酰氨基]-3-乙基-2-[(1R)-1-甲基-2-甲氧基乙基]吡唑-5-甲酰胺



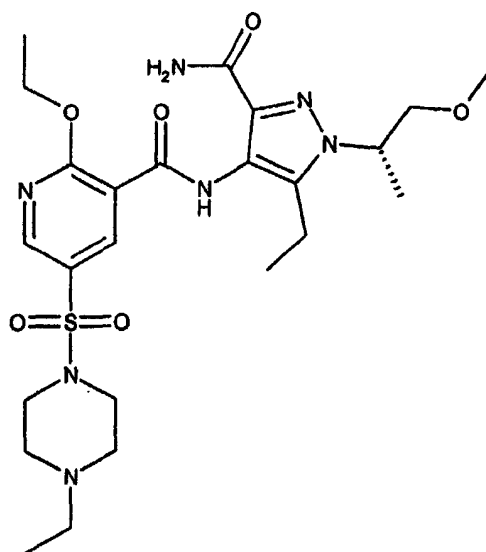
向制备例 34 化合物(2.0g, 4.17mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(30ml)溶液中加入碳酸铯(3.00g, 9.20mmol), 将混合物搅拌 30 分钟。加入制备例 78 甲磺酸酯(0.77g, 4.58mmol), 将反应系在 60°C 下搅拌 8 小时。使冷却后的混合物在乙酸乙酯与水之间分配, 用固体二氧化碳调节 pH 至 8。分离各层。含水相用乙酸乙酯萃取(2x), 将合并后的有机萃取液干燥 (Na₂SO₄), 在减压下蒸发。粗产物经过硅胶柱色谱纯化, 使用甲醇:二氯甲烷(1:99 至 8:92)的洗脱梯度, 得到标题化合物, 300mg。

¹Hnmr (CDCl₃, 300MHz) δ: 1.02 (3H, t), 1.23 (3H, t), 1.48 (3H, d), 1.58 (3H, t), 2.40 (2H, q), 2.52 (4H, m), 2.90 (2H, m), 3.08 (4H, m), 3.30 (3H, s), 3.60 (1H, m), 3.78 (1H, m), 4.56 (1H, m), 4.78 (2H, q), 5.30 (1H, br s), 6.66 (1H, br s), 8.63 (1H, d), 8.82 (1H, d), 10.48 (1H, s).

LRMS : m/z 552.3 (MH⁺)

制备例 90

4-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基甲酰氨基]-3-乙基

-2-[(1S)-1-甲基-2-甲氧基乙基]吡唑-5-甲酰胺

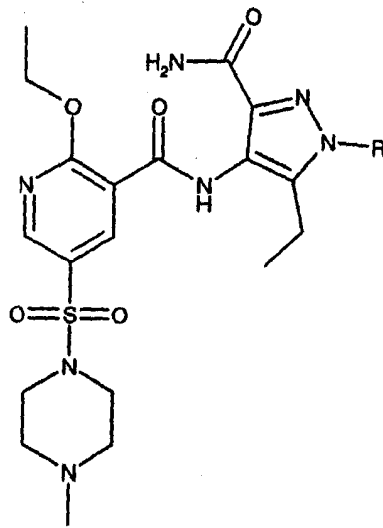
遵循制备例 89 所述工艺，从制备例 34 化合物和制备例 77 甲磺酸酯得到该标题化合物，为油，收率 52%。

$^1\text{Hnmr}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ : 1.01 (3H, t), 1.22 (3H, t), 1.48 (3H, d), 1.58 (3H, t), 2.40 (2H, q), 2.54 (4H, m), 2.90 (2H, m), 3.08 (4H, m), 3.30 (3H, s), 3.61 (1H, m), 3.78 (1H, m), 4.56 (1H, m), 4.78 (2H, q), 5.25 (1H, br s), 6.66 (1H, br s), 8.63 (1H, d), 8.82 (1H, d), 10.48 (1H, s).

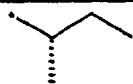
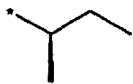
LRMS : m/z 552.4 (MH^+)

制备例 91 至 94

遵循与制备例 83 所述相似的方法，从制备例 35 化合物和适当的烷基化剂制备下列一般结构的化合物：



制备例号	R	烷基化剂	收率 (%)	数据
91 ¹		溴化物	34	¹ Hnmr (CDCl ₃ , 400MHz) δ : 0.95 (3H, t), 1.20 (3H, t), 1.40 (2H, m), 1.60 (3H, t), 1.86 (2H, m), 2.25 (3H, s), 2.46 (4H, m), 2.88 (2H, q), 3.09 (4H, m), 4.05 (2H, t), 4.75 (2H, t), 5.25 (1H, br s), 6.65 (1H, br s), 8.65 (1H, s), 8.85 (1H, s), 10.55 (1H, s).
92		溴化物	47	¹ Hnmr (CDCl ₃ , 400MHz) δ : 0.41

				(2H, m), 0.62 (2H, m), 1.22 (4H, m), 1.59 (3H, t), 2.26 (3H, s), 2.48 (4H, m), 2.98 (2H, q), 3.10 (4H, m), 3.98 (2H, d), 4.78 (2H, q), 5.27 (1H, br s), 6.68 (1H, br s), 8.65 (1H, d), 8.85 (1H, d), 10.57 (1H, s).
93		甲磺酸酯	45	¹ Hnmr (CDCl ₃ , 400MHz) δ : 0.82 (3H, t), 1.22 (3H, t), 1.60 (6H, m), 1.80 (1H, m), 2.00 (1H, m), 2.23 (3H, s), 2.50 (4H, m), 2.85 (2H, m), 3.10 (4H, m), 4.22 (1H, m), 4.80 (2H, q), 5.20 (1H, br s), 6.70 (1H, br s), 8.60 (1H, s), 8.82 (1H, s), 10.50 (1H, s). LRMS : m/z 522.0 (MH ⁺)
94		甲磺酸酯	42	¹ Hnmr (CDCl ₃ , 400MHz) δ : 0.82 (3H, t), 1.22 (3H, t), 1.60 (6H, m), 1.80 (1H, m), 2.00 (1H, m), 2.23 (3H, s), 2.50 (4H, m), 2.85 (2H, m), 3.10 (4H, m), 4.22 (1H, m), 4.80 (2H, q), 5.20 (1H, br s), 6.70 (1H, br s), 8.60 (1H, s), 8.82 (1H, s), 10.50 (1H, s). LRMS : m/z 522.0 (MH ⁺)

1 = 经过硅胶柱色谱纯化, 用二氯甲烷:甲醇(100:0 至 98:2)洗脱.

制备例 95

2-乙氧基-5-(4-乙基-1-哌嗪基磺酰基)烟酸

(a) 2-羟基-5-磺基烟酸

在 50°C 下, 历经 1 小时向 30%发烟硫酸(58.1kg)中滴加 2-羟基烟酸(27kg, 194.2mol)。这导致放热至 82°C。将反应混合物进一步加热至

140°C。在该温度下保持 12 小时后，将反应釜内容物冷却至 15°C，过滤。然后在室温下将滤饼用丙酮(33kg)再次悬浮，过滤，干燥，得到标题化合物(35.3kg, 83%)，为白色固体。分解温度 273°C。

δ (DMSO_{d6}): 7.93 (1H, d), 8.42 (1H, d). m/z

(实测值:220 [M+H]⁺, 100%. C₈H₆NO₆S 计算值 220.17).

(b) 2-羟基-5-磺基烟酸乙酯

在搅拌下，将 2-羟基-5-磺基烟酸(500g, 2.28mol)溶于乙醇(2.5L)，加热至 80°C。30 分钟后，蒸馏除去 0.5L 溶剂，然后用新乙醇(0.5L)置换，加热回到 80°C。另外 60 分钟后，蒸馏除去 1.0L 溶剂，然后用新乙醇(1.0L)置换，加热回到 80°C。另外 60 分钟后，蒸馏除去 1.0L 溶剂，将反应系冷却至 22°C，搅拌 16 小时。过滤所沉淀的固体，用乙醇(0.5L)洗涤，在 50°C 真空下干燥，得到标题化合物(416g, 74%)，为白色固体。分解温度 237°C。

δ (DMSO_{d6}): 1.25 (3H, t), 4.19 (2H, q), 7.66 (1H, d),

8.13 (1H, d). m/z(实测值:248 [M+H]⁺, 100%. C₈H₁₀NO₆S 计算值 248.22).

(c) 2-氯-5-氯磺基烟酸乙酯

在搅拌下，将 2-羟基-5-磺基烟酸乙酯(24.7g, 0.1mol)悬浮在亚硫酸氯(238g, 2.0mol)和二甲基甲酰胺(1.0ml)中。然后将反应混合物加热至回流达 2.5 小时。在真空下除去大部分亚硫酸氯，再与甲苯共沸除去残余的亚硫酸氯，得到粗的标题化合物(30.7g, 108%)，为黄色的油。

δ (CDCl₃): 1.46 (3H, t), 4.50 (2H, q), 8.72 (1H, d), 9.09 (1H, d).

将其直接用于下面的步骤。

(d) 2-氯-5-(4-乙基-1-哌嗪基磺酰基)烟酸乙酯

在搅拌下，将粗的 2-氯-5-氯磺基烟酸乙酯(30.7g, 假定 0.1mol)溶于乙酸乙酯(150ml)，然后用冰冷却。历经 30 分钟向其中小心地加入 N-乙基哌嗪(11.4g, 0.1mol)与三乙胺(22.5g, 0.22mol)的乙酸乙酯(50ml)溶液，保持内部温度低于 10°C。一旦加入完全，使反应系升温至 22°C，搅拌 1 小时。滤出固体，在真空下浓缩剩余滤液，得到粗的标题化合物(37.1g, 103%)，为粗的黄色胶。 δ (CDCl₃): 1.10

(3H, t), 1.42 (3H, m), 2.50 (2H, m), 2.60 (4H, m), 3.19 (4H, m), 4.43 (2H, q), 8.40 (1H, d), 8.80 (1H, d). m/z(实测值:362 [M+H]⁺, 100%. C₁₄H₂₁ClN₃O₄S 计算值 362.85).

(e) 2-乙氧基-5-(4-乙基-1-哌嗪基磺酰基)烟酸乙酯

在搅拌下, 将 2-氯-5-(4-乙基-1-哌嗪基磺酰基)烟酸乙酯(36.1g, 0.1mol)的乙醇(180ml)溶液冷却至 10°C. 分批加入乙醇钠(10.2g, 0.15mol), 保持温度低于 20°C. 然后将反应混合物在环境温度下搅拌 18 小时. 滤出沉淀, 向滤液中加入水(180ml). 然后将滤液加热至 40°C 达 1 小时. 然后在环境压力下蒸馏除去乙醇(180ml), 使剩余水溶液冷却至环境温度. 然后滤出所沉淀的固体, 用水洗涤, 在 50°C 真空下干燥, 得到标题化合物(12.6g, 34%), 为浅褐色固体. M.p. 66-68°C. δ (CDCl₃):

1.04 (3H, t), 1.39 (3H, t), 1.45 (3H, t), 2.41 (2H, q), 2.52 (4H, m), 3.08 (4H, m), 4.38 (2H, q), 2.57 (2H, q), 8.38 (1H, d), 8.61 (1H, d). m/z(实测值:372 [M+H]⁺, 100%. C₁₆H₂₆N₃O₅S 计算值 372.46).

(f) 2-乙氧基-5-(4-乙基-1-哌嗪基磺酰基)烟酸

将 2-乙氧基-5-(4-乙基-1-哌嗪基磺酰基)烟酸乙酯(10.2g, 0.0275mol)溶于甲苯(50ml), 向其中加入氢氧化钠(1.1g, 0.0275mol)的水(20ml)溶液. 然后将该两相混合物在环境温度下剧烈搅拌过夜. 分离出含水相, 加入浓盐酸调节 pH = 5.6. 在冰冷却下使所沉淀的产物悬浮 15 分钟, 过滤, 用水洗涤, 在 50°C 真空下干燥, 得到标题化合物, 为不完全白色固体. Mpt 206-207°C. δ (CDCl₃): 1.25 (3H, t), 1.39 (3H, t), 2.82

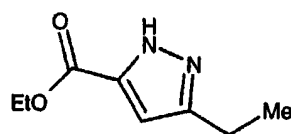
(2H, q), 3.03 (4H, m), 3.25 (4H, m), 4.50 (2H, q), 8.25 (1H, d), 8.56 (1H, d). m/z(实测值:344 [M+H]⁺, 100%. C₁₄H₂₂N₃O₅S 计算值 344.38).

该步骤 95(f)已如 PCT/IB99/00519 (引用在此作为参考文献)之制备例 23 所述.

制备例 96

N-[3-氯甲酰基-5-乙基-1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-基]-2-乙氧基-5-(4-乙基-1-哌嗪基磺酰基)烟酰胺

(a) 3-乙基-1H-吡唑-5-羧酸乙酯

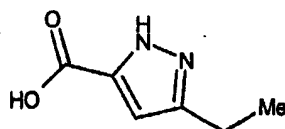


在 0°C 和氮气氛下，向搅拌着的 2,2-二甲氧基丁烷(10g, 84.7mmol) 的 CH₂Cl₂ (50ml) 溶液中加入吡啶(13.7ml, 169.5mmol)。使反应混合物保持在 0°C，在恒定搅拌下历经 1 小时加入三氯乙酰氯(18.9ml, 169.5mmol) 的 CH₂Cl₂ (35ml) 溶液。随着反应的进行，黄-橙色溶液开始沉淀出白色固体。历经 20 小时使反应混合物升温至室温。将反应混合物用乙醇(150ml) 稀释，再次冷却至 0°C，然后用水合肼(8.2ml, 169.5mmol) 的乙醇(35ml) 溶液处理 30 分钟。将反应系加热至 50°C，在大气压下蒸馏溶剂。提高温度直至加热温度达到 78°C。保持回流另外 2 小时，然后冷却至室温。将反应混合物用水(250ml) 稀释，在减压下蒸发除去乙醇。所得混合物用 CH₂Cl₂ 萃取(3x200ml)。将合并后的有机物干燥(MgSO₄)，过滤，在减压下蒸发，得到标题化合物，为褐色的油，12.05g, 85%。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.20 (3H, t), 1.28 (3H, t), 2.67 (2H, q), 4.29 (2H, q), 6.55 (1H, s), 12.56 (1H, s).

LRMS *m/z* = 167.1 [M-H]⁺, C₈H₁₂N₂O₂ 计算值 168.2.

(b) 3-乙基-1H-吡唑-5-羧酸



向搅拌着的制备例 96(a)标题化合物(66.0g, 0.39mol)的甲醇悬液中滴加氢氧化钠水溶液(10M, 100ml, 1.0mol)，将所得溶液在回流下加热 4 小时。在减压下浓缩冷反应混合物至约 200ml，用水(200ml) 稀释，将该混合物用甲苯洗涤(3x100ml)。所得含水相用浓盐酸酸化至 pH 4，收集白色沉淀，通过抽吸干燥，得到标题化合物(34.1g)。δ (DMSO-d₆): 1.13 (3H,t), 2.56 (2H,q), 6.42 (1H,s).

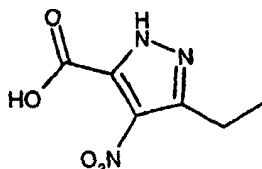
(c) 4-硝基-3-正-丙基-1H-吡唑-5-羧酸

向搅拌着的、冰冷却的发烟硝酸(16.0ml)中加入发烟硫酸(17.8ml), 将所得溶液加热至 50°C, 然后历经 30 分钟分批加入 3-正-丙基-1H-吡唑-5-羧酸(Chem. Pharm. Bull. (化学与药学通报), 1984, 32, 1568; 16.4g, 0.106mol), 同时保持反应温度低于 60°C。将所得溶液在 60°C 下加热 18 小时, 冷却, 然后倒在冰上。收集白色沉淀, 用水洗涤, 通过抽吸干燥, 得到标题化合物(15.4g)。

m.p. 170-172°C. 实测值: C, 42.35; H, 4.56; N, 21.07.

$C_7H_9N_3O_4$ 计算值 C, 42.21; H, 4.55; N, 21.10%. δ (DMSO_{d6}): 0.90 (3H,t), 1.64 (2H,m), 2.83 (2H,m), 14.00 (1H,s).

(d) 3-乙基-4-硝基-1H-吡唑-5-羧酸



通过类似于制备例 96(c)的方法, 从制备例 96(b)标题化合物得到, 为褐色固体(64%)。

δ (DMSO_{d6}): 1.18 (3H,t), 2.84 (2H,m), 13.72 (1H,s).

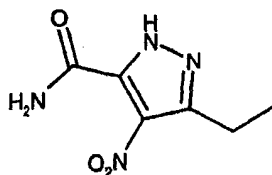
(e) 4-硝基-3-正-丙基-1H-吡唑-5-甲酰胺

将制备例 96(c)标题化合物(15.4g, 0.077mol)的亚硫酸氯(75ml)溶液在回流下加热 3 小时, 然后在减压下蒸发冷的反应混合物。将残余物与四氢呋喃共沸(2x50ml), 随后悬浮在四氢呋喃(50ml)中, 然后搅拌该悬液, 用冰冷却, 用氨气处理 1 小时。加入水(50ml), 在减压下蒸发所得混合物, 得到固体, 用水研制, 通过抽吸干燥, 得到标题化合物(14.3g)。

m.p. 197-199°C. 实测值: C, 42.35; H, 5.07; N, 28.38. $C_7H_{10}N_4O_3$

计算值 C, 42.42; H, 5.09; N, 28.27%. δ (DMSO_{d6}): 0.90 (3H,t), 1.68 (2H,m), 2.86 (2H,t), 7.68 (1H,s), 8.00 (1H,s).

(f) 3-乙基-4-硝基-1H-吡唑-5-甲酰胺

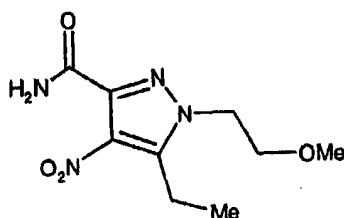


通过类似于制备例 96(e)的方法, 从制备例 96(d)标题化合物得到,

为白色固体(90%)。 δ (DMSO_{ds}): 1.17 (3H,t), 2.87

(2H,m), 7.40 (1H,s), 7.60 (1H,s), 7.90 (1H,s). LRMS: m/z 185 (M+1)⁺.

(g)(i) 5-乙基-1-(2-甲氧基乙基)-4-硝基-1H-吡唑-3-甲酰胺



将 3-乙基-4-硝基-1H-吡唑-5-甲酰胺(2.5kg, 13.6mol)、碳酸钠(1.8kg, 17.0mol)与 2-溴乙基甲基醚(1.98kg, 14.2mol)在 THF (22.5L)与水(2.5L)中的混合物在回流下加热并搅拌 20 小时。将混合物冷却至环境温度, 加入 CH₂Cl₂ (67.5L)和水(22.5L)。分离所得有机层和含水层。含水相用 CH₂Cl₂ (22.5L)萃取, 在大气压下蒸馏合并后的有机溶液, 用乙酸乙酯(33L)置换至最终体积为 17L。使冷却后的混合物在环境温度下造粒 2 小时, 过滤, 用乙酸乙酯(2.5L)洗涤。得到 5-乙基-1-(2-甲氧基乙基)-4-硝基-1H-吡唑-3-甲酰胺, 为白色结晶性固体, 2.10kg, 57%。

m.p. = 140°C. 实测值: C, 44.46; H, 5.79; N, 23.01.

C₉H₁₄N₄O₄ 计算值 C, 44.63; H, 5.79; N, 23.14%.

δ (CDCl₃): 1.18 (3H, t), 2.98 (2H, q), 3.22 (3H, s), 3.77 (2H, t), 4.28 (2H, q), 6.03 (1H, s), 7.36 (1H, s).

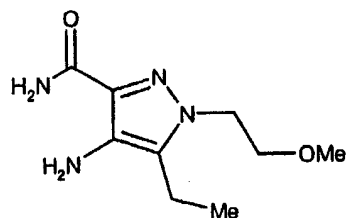
LRMS: m/z = 243 (M+1)⁺

(g)(ii) 5-乙基-1-(2-甲氧基乙基)-4-硝基-1H-吡唑-3-甲酰胺

在室温下, 将 3-乙基-4-硝基-1H-吡唑-5-甲酰胺(25g, 0.136mol)、碳酸钠(18g, 0.17mol)与碘化钠(20.4g, 0.136mol)的混合物悬浮在甲乙酮(125ml)中。加入 2-溴乙基甲基醚(12.8ml, 0.142mol), 将混合物加热至回流并搅拌 70 小时。将混合物冷却至环境温度, 加入水(250ml)。使所得浆液升温至回流, 在该温度下保持 30 分钟, 然后冷却至室温。使所得沉淀在室温下造粒 3 小时, 过滤, 真空干燥, 得到 5-乙基-1-(2-甲氧基乙基)-4-硝基-1H-吡唑-3-甲酰胺, 为黄色结晶性固体, 24.3g, 74%。数

据见制备例 96(g)(i)的报道。

(h) 4-氨基-5-乙基-1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-3-甲酰胺



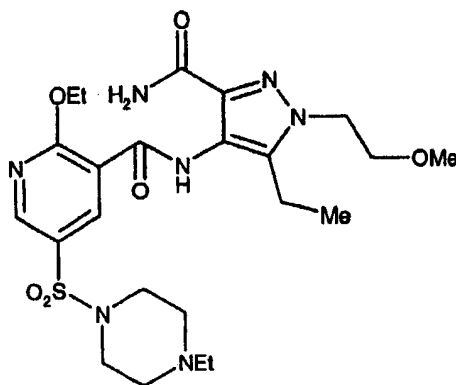
将 5-乙基-1-(2-甲氧基乙基)-4-硝基-1H-吡唑-3-甲酰胺 (20g, 82.6mmol) 与 5% Pd/C (1g) 在甲醇 (200ml) 中的混合物在 50psi/25°C 密封容器内搅拌 15 小时。在反应结束时，通过 Arbocel 过滤混合物，滤饼用甲醇洗涤。在大气压下蒸馏甲醇溶液，用乙酸乙酯置换至最终体积为 100ml。使冷却后的混合物在环境温度下造粒 2 小时，过滤，用乙酸乙酯 (20ml) 洗涤，得到 4-氨基-5-乙基-1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-3-甲酰胺，为白色结晶性固体，15g, 88%。

m.p. = 131°C. 实测值: C, 50.75; H, 7.62; N, 26.38. $C_9H_{16}N_4O_2$ 计算值
C, 50.94; H, 7.55; N, 26.42%.

δ (CDCl₃): 1.20 (3H, t), 2.63 (2H, q), 3.32 (3H, s), 3.74 (2H, t), 3.95 (2H, s),
4.15 (2H, t), 5.27 (1H, s), 6.59 (1H, s).

LRMS: m/z = 213 (M+1)⁺

(i) N-[3-氨基甲酰基-5-乙基-1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-基]-2-乙氧基-5-(4-乙基-1-哌嗪基磺酰基)烟酰胺



将 2-乙氧基-5-(4-乙基-1-哌嗪基磺酰基)烟酸(2.31kg, 6.73mol)悬浮在乙酸乙酯(16.2L)中, 在室温下加入 1,1-羰基二咪唑(1.09kg, 6.73mol). 将反应混合物在 45°C 下加热 40 分钟, 然后将反应系在回流下搅拌另外 40 分钟. 冷却至环境温度后, 向冷却后的混合物中加入 4-氨基-5-乙基-1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(1.5kg, 7.06mol), 将反应系在回流下搅拌另外 15 小时. 将混合物冷却, 过滤, 滤饼用 90%水/10%乙酸乙酯(2ml/g)洗涤, 得到 N-[3-氨基酰基-5-乙基-1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-基]-2-乙氧基-5-(4-乙基-1-哌嗪基磺酰基)烟酰胺, 为不完全白色结晶性固体, 3.16kg, 88%. m.p. = 156°C.

实测值: C, 51.33; H, 6.56; N, 18.36. $C_{23}H_{35}N_7O_6S$ 计算值 C, 51.40; H, 6.53; N, 18.25%.

δ (CDCl₃): 1.04 (3H, t), 1.22 (3H, t), 1.60 (3H, t), 2.44 (2H, q), 2.54 (4H, m), 2.96 (2H, q), 3.12 (4H, m), 3.36 (3H, s), 3.81 (2H, t), 4.27 (2H, t), 4.80(2H, q), 5.35(1H, s), 6.68 (1H, s), 8.66 (1H, d), 8.86 (1H, d), 10.51 (1H, s).

LRMS: m/z = 539 (M+1)⁺

另外, 按照本发明, 中间体化合物(XIV)和(XB) (如流程 2 和 3 所述) 可以从商业上可得到的原料 (2-羟基烟酸) 加以制备, 收率好于 PCT/IB99/00519 中相应的反应程序. 例如, 在 PCT/IB99/00519 之制备例 18 中 (也就是从制备例 1、3、5、7 和 18 反应程序) 生成化合物(XIV) (其中 Q 和 W 是 OEt) 的收率为 14.5%, 而按照本发明制备相同化合物的收率为 23% (见制备例 95). 更优选地, 全部或部分用于生成化合物(XIV)和(XB)的反应程序都可以按照本发明套迭在一起, 以提供更好的收率. 因而, 制备化合物(XB) (其中 X 是 OEt) 的收率为 35% (见本文制备例 95). 进而, 本发明的反应流程在操作上更安全、更经济, 在套迭过程的情况下还涉及更少的步骤 (和过程时间).

将被领会的是, 从(XV)分别生成式(XB)和(XIV)化合物是独立的发明, 优选地是从 2-羟基烟酸制备的, 如本文所述. 同样, 流程 2 和 3

中的每一个步骤（和套选步骤）都是独立的发明，不过在优选的方面，按照流程2和3，式(I)、(IA)和(IB)化合物是从烟酸制备的。

因而在本发明的进一步方面，式(XVII)化合物是这样生成的，在溶剂中，在SO₃的存在下，使2-羟基烟酸或其盐反应。

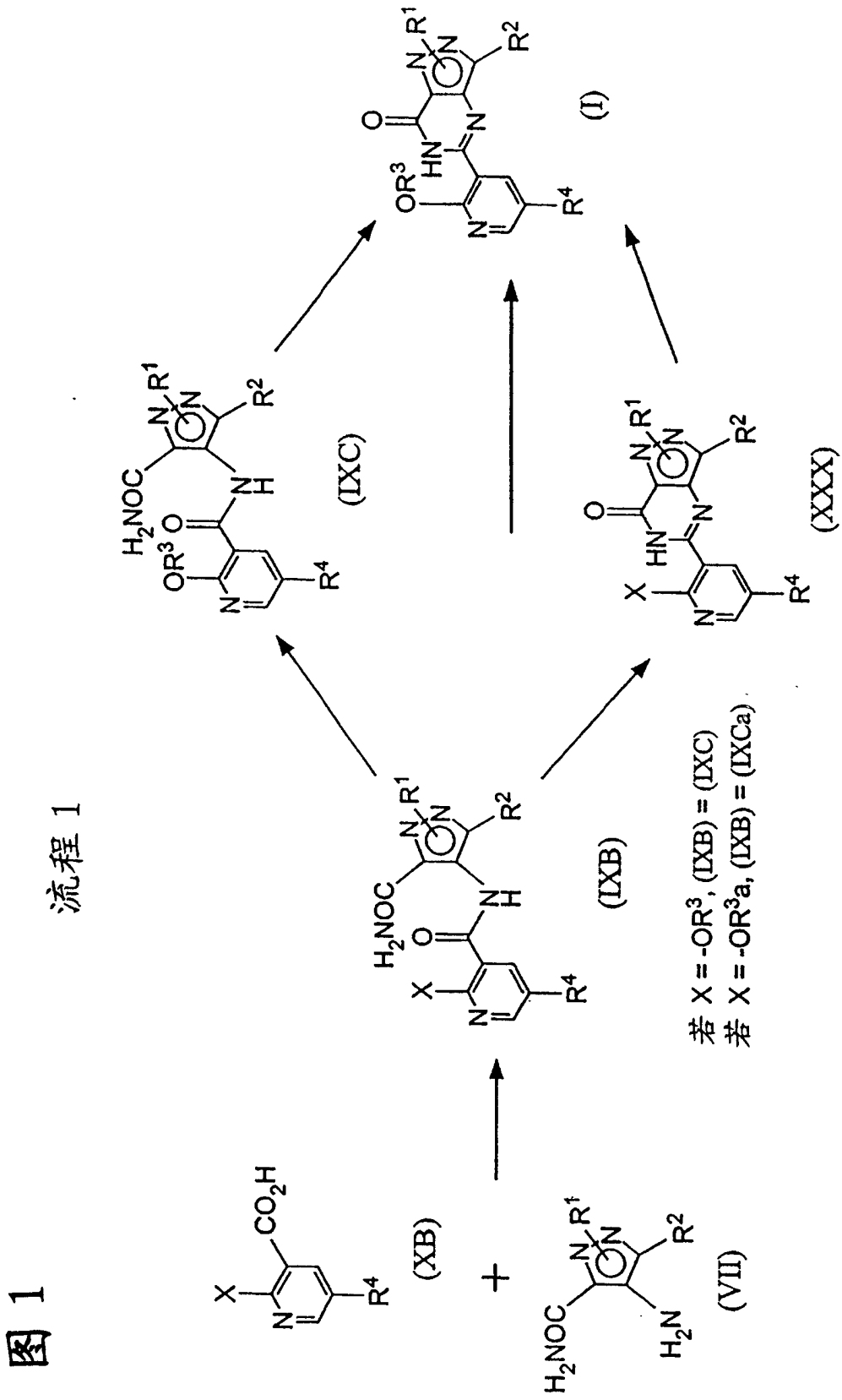


图 2

流程 2

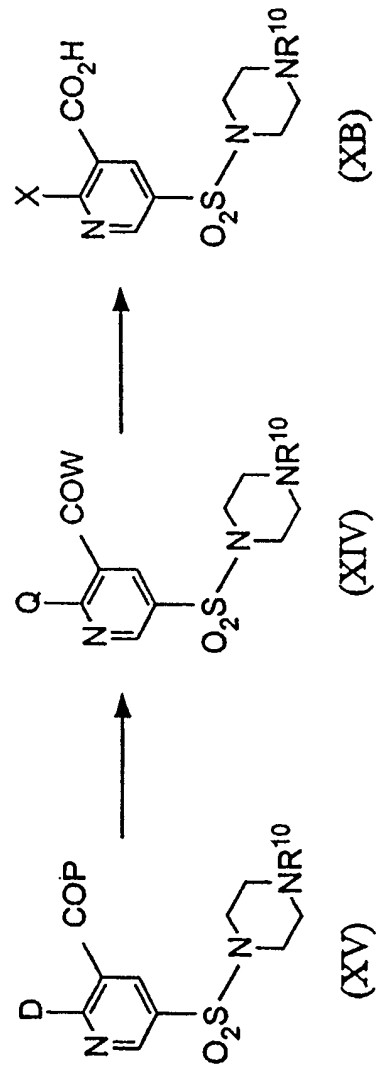
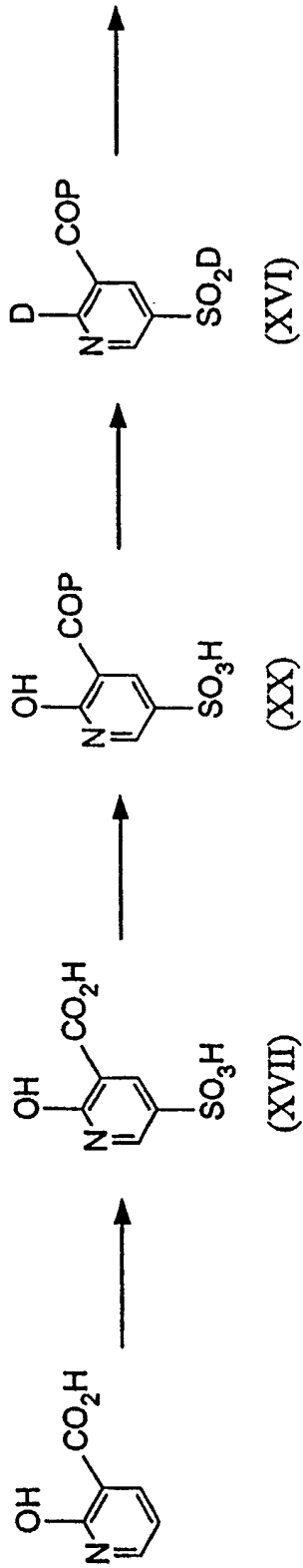


图 3

流程 3

