

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D487/04

A61K 31/505 C07D401/12



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 99807288.5

[45] 授权公告日 2004 年 1 月 14 日

[11] 授权公告号 CN 1134442C

[22] 申请日 1999.3.25 [21] 申请号 99807288.5

[30] 优先权

[32] 1998.4.20 [33] GB [31] 9808315.7

[32] 1998.6.30 [33] GB [31] 9814187.2

[86] 国际申请 PCT/IB99/00519 1999.3.25

[87] 国际公布 WO99/54333 英 1999.10.28

[85] 进入国家阶段日期 2000.12.12

[71] 专利权人 美国辉瑞有限公司

地址 美国纽约州

[72] 发明人 M·E·邦纳格 J·P·马蒂尔斯

S·D·A·斯特雷特 A·伍德

审查员 穆森昌

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

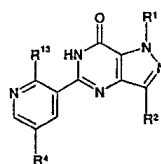
代理人 谭明胜

权利要求书 6 页 说明书 195 页

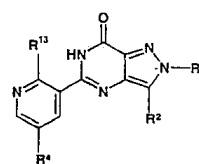
[54] 发明名称 吡唑并嘧啶酮 cGMP PDE5 抑制剂、
其制备方法及应用及中间体

[57] 摘要

式 (IA) 和 (IB) 化合物或者它们的药学上或兽医学上可接受的盐、或者其任何一种实体的药学上或兽医学上可接受的溶剂合物为 5 型 3', 5' - 环鸟苷酸磷酸二酯酶 (cGMP PDE5) 的强力和选择性抑制剂并在治疗特别是男性勃起功能障碍 (MED) 和女性性功能障碍 (FSD) 中具有用途, 其中 R¹ 为由苯基、Het 或 N - 连接的选自哌啶基和吗啉基的杂环任选取代的 C₁ - C₃ 烷基, 其中所述苯基由一个或多个选自 C₁ - C₄ 烷氧基、卤代、CN、CF₃、OCF₃ 或其中所述 C₁ - C₄ 烷基由 C₁ - C₄ 卤代烷基或卤代烷氧基任选取代的 C₁ - C₄ 烷基的取代基任选取代, 其中任何一个由一个或多个卤原子取代; R² 为 C₁ - C₆ 烷基; 和 R¹³ 为 OR³ 或 NR⁵R⁶。



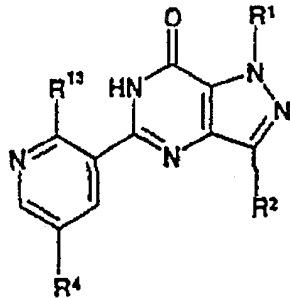
(IA)



(IB)

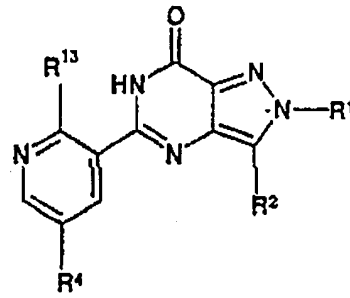
1. 式(IA)或(IB)化合物或者它们的药学上或兽用上可接受的盐、
或者其任何一种实体的药学上或兽医学上可接受的溶剂合物，

5



10

(IA)



(IB)

其中 R^1 为由苯基或 Het 任选取代的 C_1 - C_3 烷基；其中所述苯基由一个或多个选自 C_1 - C_4 烷氧基、卤代、CN、 CF_3 、 OCF_3 或 C_1 - C_4 烷基的取代基任选取代，其中所述 C_1 - C_4 烷基由 C_1 - C_4 卤代烷基或 C_1 - C_4 卤代烷

15 氧基任选取代，其中的任何一个由一个或多个卤原子取代；

R^2 为 C_1 - C_6 烷基；

R^{13} 为 OR^3 或 NR^5R^6 ；

R^3 为由一个或两个选自 C_3 - C_5 环烷基、OH、 C_1 - C_4 烷氧基、苄氧基、 NR^5R^6 、苯基、咪唑基和吡啶基的取代基任选取代的 C_1 - C_6 烷基、 C_3 -

20 C_6 环烷基、1-(C_1 - C_4 烷基)哌啶基、四氢咪唑基或四氢吡啶基；并且其中所述 C_1 - C_6 烷基或所述 C_1 - C_4 烷氧基可由卤代烷基任选封端；

R^4 为 $SO_2NR^7R^8$ ；

R^5 和 R^6 每一个独立选自 H 和由 C_3 - C_5 环烷基或 C_1 - C_4 烷氧基任选取代的 C_1 - C_4 烷基，或者与它们连接的氮原子一起形成氮杂环丁烷基、吡

25 咯烷基、哌啶基或吗啉基；

R^7 和 R^8 与它们连接的氮原子一起形成由一个或两个 C_1 - C_4 烷基任选取代的 4- R^{10} -哌嗪基并且任选以其 4-N-氧化物的形式存在；

R^{10} 为 H；由一个或两个选自以下的取代基任选取代的 C_1 - C_4 烷基：
OH、 NR^5R^6 、 $CONR^5R^6$ 、由 C_1 - C_4 烷氧基、苯并二氧杂环戊基和苯并

二氧杂环己基任选取代的苯基; C₃-C₆链烯基; 吡啶基或嘧啶基; 和
Het为含有一个或两个任选以其单-N-氧化物的形式存在的氮原子的C-
连接的6-元杂环基团, 或者为含有两个或三个氮原子的C-连接的5-
元杂环基团, 其中所述杂环中任何一个由C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基或
5 NHR¹⁵任选取代, 其中R¹⁵为H、C₁-C₄烷基或C₁-C₄链烷酰基, 卤代
为Br、Cl、F或I。

2. 权利要求1的化合物, 其中R¹为由Het任选取代的C₁-C₂烷基、
2-(吗啉-4-基)乙基或苄基; R²为C₂-C₄烷基; R¹³为OR³或NR⁵R⁶; R³
为由一个或两个选自环丙基、环丁基、OH、甲氧基、乙氧基、苄氧基、
10 NR⁵R⁶、苯基、呋喃-3-基、吡啶-2-基和吡啶-3-基的取代基任选取代的
C₁-C₄烷基; 环丁基; 1-甲基哌啶-4-基; 四氢呋喃-3-基或四氢吡喃-4-
基; R⁵和R⁶每一个独立选自H和由环丙基或甲氧基任选取代的C₁-C₂
烷基, 或者与它们连接的氮原子一起形成氮杂环丁烷基、吡咯烷基或
吗啉基; R⁷和R⁸与它们连接的氮原子一起形成由一个或两个甲基任选
15 取代的4-R¹⁰-哌嗪基并且任选以其4-N-氧化物的形式存在; R¹⁰为H;
由一个或两个选自下列取代基任选取代的C₁-C₃烷基: OH、NR⁵R⁶、
CONR⁵R⁶、由甲氧基、苯并二氧杂环戊-5-基和苯并二氧杂环己-2-基任
选取代的苯基; 烯丙基; 吡啶-2-基; 吡啶-4-基或嘧啶-2-基; 并且Het
20 选自吡啶-2-基、1-氧化吡啶-2-基、6-甲基吡啶-2-基、6-甲氧基吡啶-2-
基、哒嗪-3-基、嘧啶-2-基和1-甲基咪唑-2-基及N-连接的选自哌啶基
和吗啉基的杂环基。

3. 权利要求2的化合物, 其中R¹为由Het任选取代的C₁-C₂烷基、
2-(吗啉-4-基)乙基或苄基; R²为C₂-C₄烷基; R¹³为OR³; R³为由环丙
基、环丁基、OH、甲氧基、乙氧基、苯基、呋喃-3-基或吡啶-2-基任
25 选一取代的C₁-C₄烷基, 环丁基, 四氢呋喃-3-基或四氢吡喃-4-基; R⁷
和R⁸与它们连接的氮原子一起形成任选以其4-N-氧化物形式存在的
4-R¹⁰-哌嗪基; R¹⁰为由OH任选一取代的C₁-C₃烷基; 并且Het选自吡
啶-2-基、1-氧化吡啶-2-基、6-甲基吡啶-2-基、6-甲氧基吡啶-2-基、哒

嗪-3-基、嘧啶-2-基和 1-甲基咪唑-2-基。

4. 权利要求 1-3 中任何一项的化合物选自：

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-(吡啶-2-基)甲基-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-(吡啶-2-基)甲基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮；

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

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

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-正丙基-2-(吡啶-2-基)甲基-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-1(R)-甲基乙氧基)吡啶-3-基]-2-甲基-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-1(R)-甲基乙氧基)吡啶-3-基]-2-(6-甲基吡啶-2-基)甲基-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-(6-甲氧基吡啶-2-基)甲基-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]-2,3-二乙基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮； 和

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-(吡啶-2-基)乙基]-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮。

5. 药用组合物，其包括如权利要求 1 定义的式(IA)或(IB)化合物或者它们的药学上可接受的盐、或者其任何一种实体的药学上可接受的溶剂合物和药学上可接受的稀释剂或载体。

6. 权利要求 5 的药用组合物，其为兽用制剂，其包括如权利要求 1 中定义的式(IA)或(IB)化合物或者它们的兽医学上可接受的盐、或者

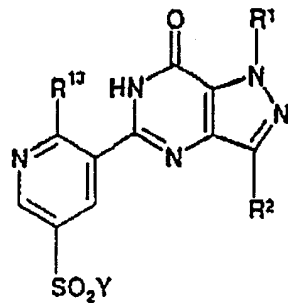
其任何一种实体的兽医学上可接受的溶剂合物和兽医学上可接受的稀
释剂或载体。

7. 如权利要求 1 中定义的式(IA)或(IB)化合物、或者它们的药学
上或兽医学上可接受的盐、或者其任何一种实体的药学上或兽医学上
5 可接受的溶剂合物用于制备人用或动物用药物的用途, 该人用或动物
用药物用于治疗或预防性治疗 cGMP PDE5 抑制剂所适应的疾病。

8. 如权利要求 7 中的用途, 该药物用于治疗或预防性治疗雄性勃
起功能障碍(MED)、雌性性功能障碍(FSD)、早产、痛经、良性前列腺
增生(BPH)、膀胱出口阻塞、失禁、稳定型、不稳定型和变异型(普林
10 兹默托尔氏)心绞痛、高血压、肺动脉高血压、充血性心力衰竭、动脉
硬化、中风、外周血管疾病、减少血管全开的疾病、慢性哮喘、支气
管炎、变应性哮喘、过敏性鼻炎、青光眼或其特征为肠动力紊乱的疾
病。

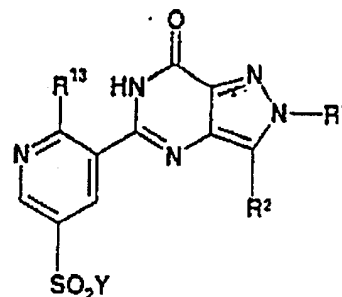
9. 式(IIA)或(IIB)化合物:

15



20

(IIA)



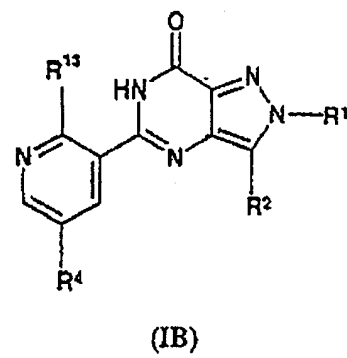
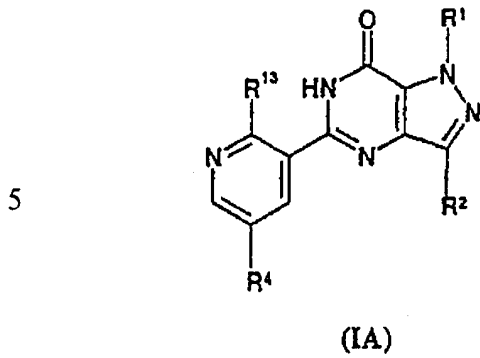
(IIB)

其中 Y 为卤代, 并且 R¹、R² 和 R¹³ 如同先前在权利要求 1 中定义。

10. 权利要求 9 的化合物, 其中 Y 为氯代。

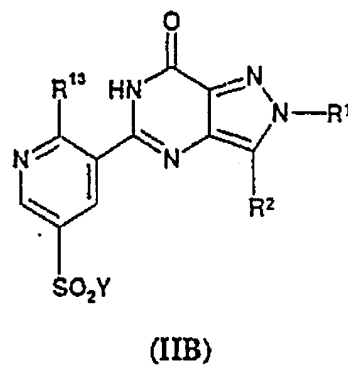
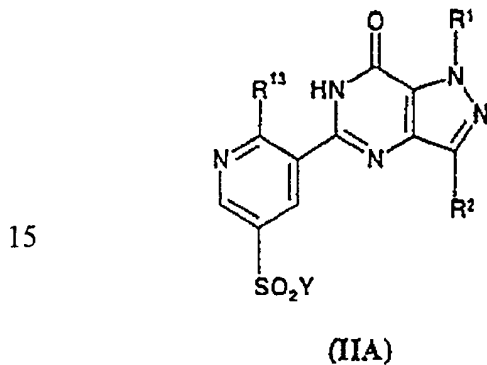
25

11. 用于制备式(IA)或(IB)化合物的方法:



其中 R^1 、 R^2 、 R^4 和 R^{13} 如同先前在权利要求 1 中定义。

10 该方法包括使式(IIA)或(IIB)化合物，

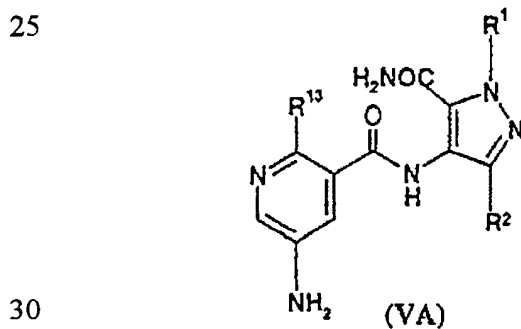


其中 Y 为卤代， R^1 、 R^2 和 R^{13} 如本文前述所定义，分别与式(III)化合物反应，

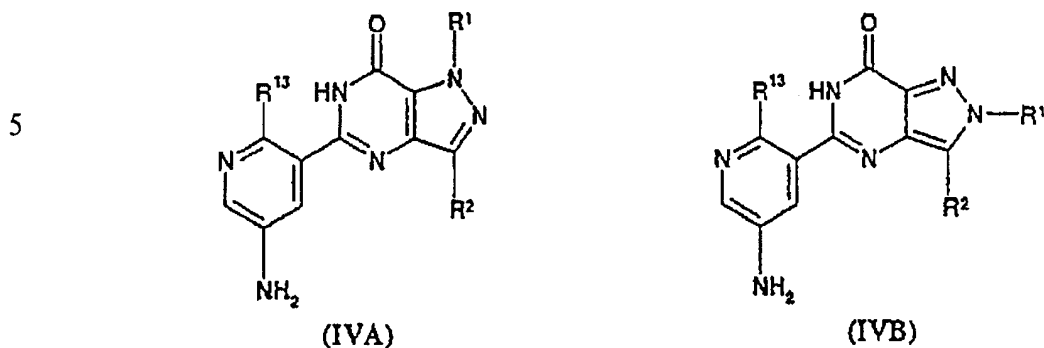
20 R^7R^8NH (III)

其中 R^7 和 R^8 如同先前在该权利要求中定义，随后形成所需产物的药学上或兽医学上可接受的盐、或者其任何一种实体的药学上或兽医学上可接受的溶剂合物；

或者该方法包括分别使式(VA)或(VB)化合物

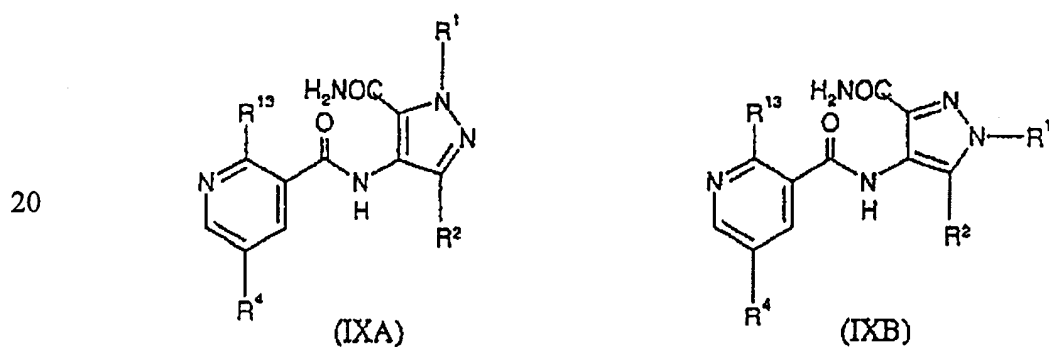


其中 R^1 、 R^2 和 R^{13} 如同对式(IA)和(IB)的定义, 环合形成式(IVA)或(IVB)化合物:



10 通过与其中 R^7 和 R^8 如在上面的式(III) R^7R^8NH 化合物反应, 其能够转化成为式(IIA)或(IIB)化合物, 按照第一种方法, 所述式(IIA)或(IIB)化合物可依次被转化形成式(IA)或(IB)化合物, 随后它们任选形成所需产物的药学上或兽医学上可接受的盐、或者其任何一种实体的药学上或兽医学上可接受的溶剂合物;

15 或者该方法包括分别使式(IXA)或(IXB)化合物环合,



25 其中 R^1 、 R^2 、 R^4 和 R^{13} 如上面定义。

吡唑并嘧啶酮 cGMP PDE5 抑制剂、其制备方法及其用途及中间体

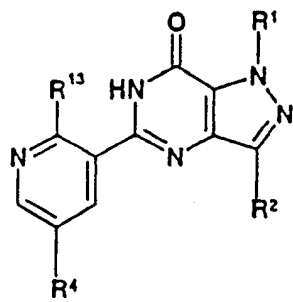
5 本发明涉及抑制 3',5'-环鸟苷酸磷酸二酯酶(cGMP PDEs)的一系列吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮类。更值得注意的是本发明化合物为 5 型 3',5'-环鸟苷酸磷酸二酯酶(cGMP PDEs)的强力和选择性抑制剂并因此在许多治疗领域中具有用途。

10 所述化合物尤其在治疗男性勃起功能障碍(MED)和女性性功能障碍(FSD)中是有价值的,但是对于用强力和选择性 cGMP PDE5 抑制剂治疗有效的其它疾病的治疗也是明显有效的。这样的疾病包括早产、痛经、良性前列腺增生(BPH)、膀胱出口阻塞、失禁、稳定型、不稳定型和变异型(普林兹默托尔氏)心绞痛、高血压、肺动脉高血压、充血性心力衰竭、动脉硬化、减少血管全开的疾病例如经皮经导管冠状血管成形术后(PTCA 后)、外周血管疾病、中风、支气管炎、变应性哮喘、慢性哮喘、过敏性鼻炎、青光眼和其特征为肠动力失调的疾病例如应激性肠道综合征(IBS)。

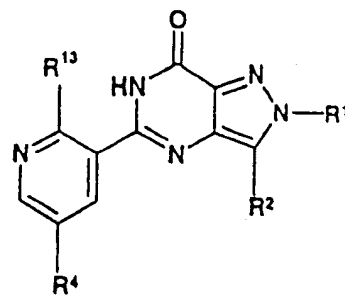
15 可被提到的其它疾病包括惊厥前期症状、皮肤粘膜淋巴结综合征、硝酸盐耐受、多发性硬化症、外周糖尿病性神经病、中风、阿尔兹海默氏病、急性呼吸衰竭、牛皮癣、皮肤坏死、癌症、癌症转移、脱发、瘪嘴食道、肛门裂和缺氧性血管收缩。

特别提及的疾病包括 MED 和 FSD。

20 因此本发明提供式(IA)和(IB)化合物或者它们的药学上或兽医学上可接受的盐、或者两类实体中任何一种的药学上或兽医学上可接受的溶剂合物,



(IA)



(IB)

- 其中 R^1 为由苯基、Het 或 N-连接的选自哌啶基和吗啉基的杂环基任选取代的 C_1 至 C_3 烷基；其中所述苯基由一个或多个选自 C_1 至 C_4 烷氧基、卤代、CN、 CF_3 、 OCF_3 或 C_1 至 C_4 烷基的取代基任选取代，
- 5 其中所述 C_1 至 C_4 烷基由 C_1 至 C_4 卤代烷基或 C_1 至 C_4 卤代烷氧基任选取代，它们中的任何一个由一个或多个卤原子取代；

R^2 为 C_1 至 C_6 烷基；

R^{13} 为 OR^3 或 NR^5R^6 ；

- R^3 为由一个或两个选自 C_3 至 C_5 环烷基、OH、 C_1 至 C_4 烷氧基、
- 10 苄氧基、 NR^5R^6 、苯基、呋喃基和吡啶基任选取代的 C_1 至 C_6 烷基、 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；并且其中 C_1 至 C_6 烷基和 C_1 至 C_4 烷氧基可由卤烷基例如 CF_3 任选封端；

R^4 为 $SO_2NR^7R^8$ ；

- 15 R^5 和 R^6 每一个独立选自 H 和由 C_3 至 C_5 环烷基或 C_1 至 C_4 烷氧基任选取代的 C_1 至 C_4 烷基，或者与它们连接的氮原子一起形成氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基或吗啉基；

R^7 和 R^8 与它们连接的氮原子一起形成由一个或两个 C_1 至 C_4 烷基任选取代的 4- R^{10} -哌嗪基并且任选以其 4-N-氧化物的形式存在；

- 20 R^{10} 为 H；由一个或两个选自 OH、 NR^5R^6 、 $CONR^5R^6$ 、由 C_1 至 C_4 烷氧基、苯并二氧杂环戊基和苯并二氧杂环己基任选取代的苯基的取代基任选取代的 C_1 至 C_4 烷基； C_3 至 C_6 链烯基；吡啶基或嘧啶

基; 和

Het 为含有一个或两个任选以其单-N-氧化物的形式存在的氮原子的 C-连接的 6-元杂环, 或者为含有两个或三个氮原子的 C-连接的 5-元杂环, 其中所述杂环中任何一个由 C₁ 至 C₄ 烷基、C₁ 至 C₄ 烷氧基或 NHR¹⁵ 任选取代, 其中 R¹⁵ 为 H、C₁ 至 C₄ 烷基或 C₁ 至 C₄ 链烷酰基。

在以上定义中, 除非另外指明, 具有三个或多个碳原子的烷基、烷氧基和链烯基和具有四个或四个以上碳原子的链烷酰基可以是直链或者枝链。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 CF₃ 和 OCF₃。

式(IA)和(IB)化合物可含有一个或多个手性中心, 因此能够作为立体异构体即作为对映体或非对映体以及它们的混合物存在。本发明包括式(IA)和(IB)化合物的两者各自的立体异构体和任何它们的混合物。通过常规技术例如通过式(IA)和(IB)化合物的非对映异构体混合物或者它们的适宜的盐或衍生物的分级结晶或者层析法(包括 HPLC)得到非对映异构体的分离。可从相应的光学纯中间体、或者通过拆分或通过使用适宜的手性载体的外消旋体的 HPLC, 或者(适当的话)通过由所述外消旋体与适宜的旋光性酸或碱反应形成的所述非对映体异构的盐的分级结晶来制备式(IA)或(IB)化合物各自的对映体。

式(IA)和(IB)化合物也可以互变异构形式存在, 本发明包括它们两者的混合物和各自的互变异构体。

本发明也包括适宜于生物学研究的式(IA)和(IB)化合物的放射标记的衍生物。

含有碱性中心的式(IA)和(IB)化合物的药学上或兽医学上可接受的盐为例如与无机酸例如盐酸、氢溴酸、硫酸和磷酸形成的无毒性的酸加成盐, 与羧酸或者与有机磺酸形成的无毒性的酸加成盐。式(IA)和(IB)化合物也能提供药学上或兽医学上可接受的与碱形成的金属

盐，尤其是无毒性的碱金属盐。实例包括钠盐和钾盐。

5 优选的一组式(IA)和(IB)化合物为其中 R^1 为由 Het 任选取代的 C_1 至 C_2 烷基、2-(吗啉-4-基)乙基或苄基； R^2 为 C_2 至 C_4 烷基； R^{13} 为 OR^3 或 NR^5R^6 ； R^3 为由一个或两个选自环丙基、环丁基、OH、甲氧基、乙氧基、苄氧基、 NR^5R^6 、苯基、咪喃-3-基、吡啶-2-基和吡啶-3-基的取代基任选取代的 C_1 至 C_4 烷基、环丁基、1-甲基哌啶-4-基、四氢咪喃-3-基或四氢吡喃-4-基； R^5 和 R^6 每一个独立选自 H 和由环丙基或甲氧基任选取代的 C_1 至 C_2 烷基，或者与它们连接的氮原子一起形成氮杂环丁烷基、吡咯烷基或吗啉基； R^7 和 R^8 与它们连接的氮原子一起形成由一个或两个甲基任选取代的 4- R^{10} -哌嗪基并且任选以其 4-N-氧化物的形式存在； R^{10} 为 H、由一个或两个选自 OH、 NR^5R^6 、 $CONR^5R^6$ 、由甲氧基、苯并二氧杂环戊-5-基和苯并二氧杂环己-2-基任选取代的苯基的取代基任选取代的 C_1 至 C_3 烷基、烯丙基、吡啶-2-基、吡啶-4-基或嘧啶-2-基；并且 Het 选自吡啶-2-基、1-氧化吡啶-2-基、6-甲基吡啶-2-基、6-甲氧基吡啶-2-基、哒嗪-3-基、嘧啶-2-基和 1-甲基咪唑-2-基的化合物。

10

15

更优选的一组式(IA)和(IB)化合物为其中 R^1 为由 Het 任选取代的 C_1 至 C_2 烷基、2-(吗啉-4-基)乙基或苄基； R^2 为 C_2 至 C_4 烷基； R^{13} 为 OR^3 ； R^3 为由环丙基、环丁基、OH、甲氧基、乙氧基、苯基、咪喃-3-基或吡啶-2-基任选单取代的 C_1 至 C_4 烷基、环丁基、四氢咪喃-3-基或四氢吡喃-4-基； R^7 和 R^8 与它们连接的氮原子一起形成任选以其 4-N-氧化物形式存在的 4- R^{10} -哌嗪基； R^{10} 为由 OH 任选单取代的 C_1 至 C_3 烷基；并且 Het 选自吡啶-2-基、1-氧化吡啶-2-基、6-甲基吡啶-2-基、6-甲氧基吡啶-2-基、哒嗪-3-基、嘧啶-2-基和 1-甲基咪唑-2-基的化合物。

20

25

本发明特别优选的单个化合物包括：

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-(吡啶-2-基)甲基-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-(吡啶-2-基)甲基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮;
 3-乙基-5-[5-(4-乙基-4-氧化哌嗪-1-基磺酰基)-2-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-3-基]-2-(吡啶-2-基)甲基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮;
 5-[2-(2-甲氧基乙氧基)-5-(4-甲基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-3-正丙基-2-(吡啶-2-基)甲基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮;
 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-正丙基-2-(吡啶-2-基)甲基-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-1(R)-甲基乙氧基)吡啶-3-基]-2-甲基-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-1(R)-甲基乙氧基)吡啶-3-基]-2-(6-甲基吡啶-2-基)甲基-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-(6-甲氧基吡啶-2-基)甲基-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]-2,3-二乙基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮; 和
 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-(吡啶-2-基)乙基]-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮。

本发明另一方面提供如同在上文中定义的式(IA)和(IB)化合物, 但是其中 R¹ 不是未取代的 C₁ 烷基; 在 R¹ 的 C₁ 烷基上任选的取代基不是取代的苯基或者 N-连接的杂环; 在 R¹ 的 C₂ 或 C₃ 烷基上任选的取代基不为苯基或 Het; 或者其中 R¹³ 不为 NR⁵R⁶; 或者其中 R³ 的烷基不为 C₅ 至 C₆; 或者其中在 R³ 上任选的取代基不为 C₃ 至 C₅ 环烷基; 或者其中在 R³ 上的烷基或者任选的烷氧基取代基不由卤代烷基封端; 或者其中 R⁵ 和 R⁶ 的 C₁ 至 C₄ 烷基不被 C₃ 至 C₅ 环烷基或 C₁ 至 C₄ 烷氧基取代; 或者其中 R⁵ 和 R⁶ 的 C₁ 至 C₄ 烷基不与他们连接的氨基

团一起形成氮杂环丁基；或者其中 Het 不为 C₁ 至 C₄ 烷氧基或 HNR¹⁵ 基团。

另一方面，如同以下阐述的那样，本发明提供用于制备式(IA)和(IB)化合物、它们的药学上和兽医学上可接受的盐和任何一种实体的药学上和兽医学上可接受的溶剂合物的方法。

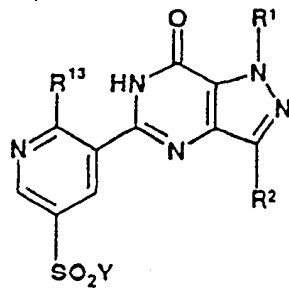
本领域技术人员将易于理解的是在所描述的一定的方法中，所使用的合成步骤的顺序可以变化并且将特别依以下因素例如存在于特别底物中其它官能团的性质、关键中间体的可获得性和采取的要保护基团策略(如果有的话)而定。清楚地是这样的因素也将影响用于所述合成步骤中的试剂的选择。

作为例证的保护基团策略是 2¹-(2-羟基乙氧基)类似物(实施例 33)的途径，其前体(实施例 32)含有作为醇的保护基团的苄基。

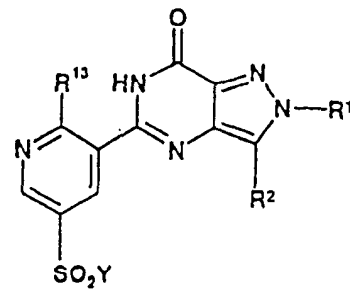
也将意识到在一些式(IA)和(IB)化合物中多种标准取代基或官能团的互变和转化将提供其它的式(IA)和(IB)化合物。实施例包括所述 5-(吡啶-3-基)取代基的 2-位上的醇盐交换(参见实施例 1 转化为实施例 4B、9、11、13、23、24、32 和 64，实施例 2 转化为实施例 14，实施例 20 转化为实施例 21，实施例 26 转化为实施例 29、65、66、67 和 68，实施例 35 转化为实施例 36，实施例 38 转化为实施例 39 和 40 和实施例 45 转化为实施例 46)，在 5-(吡啶-3-基)取代基上 2-位的胺交换(参见实施例 78 转化为实施例 148 和 154)和哌嗪和/或吡啶 N-氧化(参见实施例 1 转化为实施例 70，实施例 28 转化实施例 71，和实施例 4 转化为 72 和 73)。

以下方法为通常合成方法的举例说明，可采用该方法以得到本发明化合物。

1. 可通过使式(IIA)或(II B)化合物



(IIA)



(IIB)

其中 Y 为卤代, 优选为氯代并且 R^1 、 R^2 和 R^{13} 如同先前对式(IA)和(IB)所定义的那样, 分别与式(III)化合物反应:

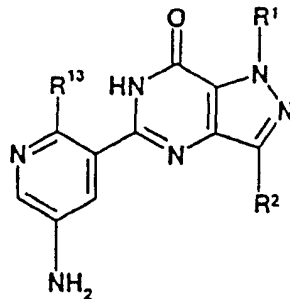


- 5 其中 R^7 和 R^8 如同先前对式(IA)和(IB)所定义的那样, 制备式(IA)或(IB)化合物。

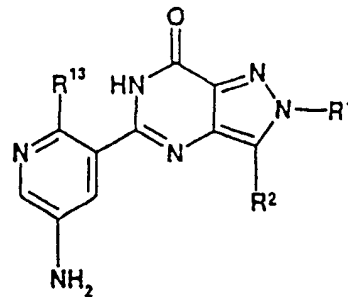
所述反应一般在大约 0°C 至大约室温下进行, 优选在适宜的溶剂例如 C_1 至 C_3 链烷醇或二氯甲烷存在下, 使用过量的(III)或者其它的适宜的碱例如三乙胺以清除酸副产物(HY)。

- 10 如同经实施例 203 至 212 描述的那样, 该反应便利地适宜于“高速类似物合成”(HSAS), 其中特别的式(IIB)化合物与一系列易于得到的式(III)胺偶合。

通过应用已知的方法使氨基转化为 SO_2Y 基团, 可从式(IVA)或(IVB)化合物分别制备式(IIA)或(IIB)化合物:



(IVA)

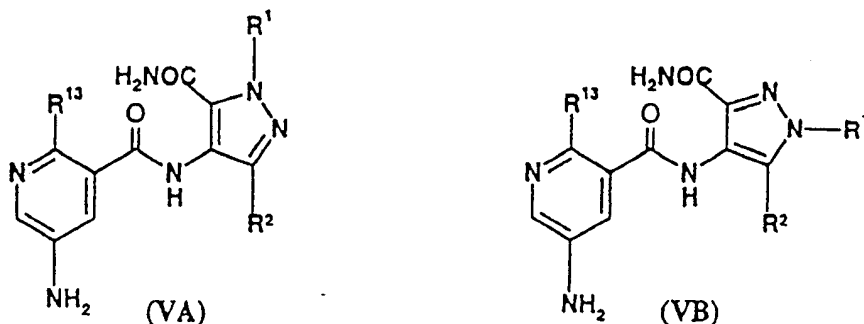


(IVB)

15

其中 R^1 、 R^2 和 R^{13} 如同先前对式(IIA)和(IIB)所定义的那样，其中 Y 也如同先前对式(IIA)和(IIB)所定义的那样。例如，当 Y 为氯代时，在大约 -25°C 至大约 0°C 下，通过在浓盐酸和冰乙酸的混合物中大约两倍过量的亚硝酸钠的作用，随后在大约 -15°C 至大约室温下用过量的液体二氧化硫和在乙酸水溶液中的大约三倍过量的氯化铜溶液处理。当 R^{13} 含有伯或仲氨基时，用酸稳定基团例如乙酰基或苄基保护所述氨基通常将是有益的。

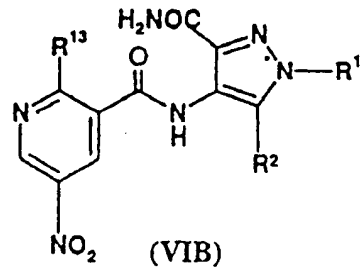
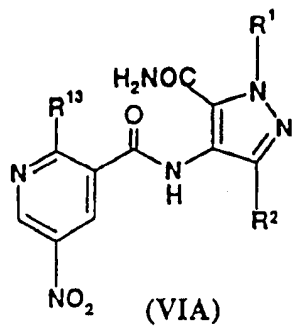
可通过式(VA)或(VB)化合物的环合分别制备式(IVA)或(IVB)化合物：



10

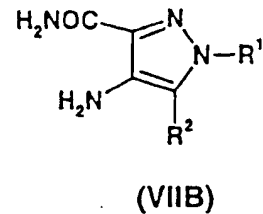
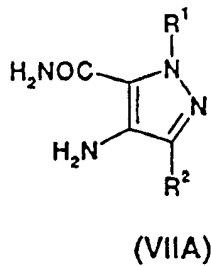
其中 R^1 、 R^2 和 R^{13} 如同先前对式(IVA)和(IVB)所定义的那样。所述环合优选为使用空间位阻的醇或胺的碱金属盐进行碱介导。例如，在适宜的溶剂中，在反应混合物的回流温度下，或者，任选在密闭的容器中在大约 100°C 下，任选在分子筛存在下，使用大约 1.5 至 5，优选 3 至 5 倍过量的叔丁醇钾或者双(三甲基甲硅烷基)氯化钾，可使所需要的环合起作用。当 R^{13} 为 OR^3 和选择醇作为溶剂时，应该使用适宜的式 R^3OH 醇以消除与在吡啶环的 2 位上醇盐交换有关的潜在问题。

经常规催化或者催化转移氢化方法，可通过还原式(VIA)或(VIB)化合物分别制备式(VA)或(VB)化合物：

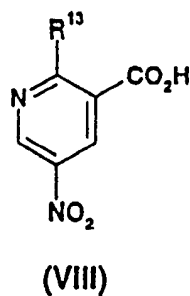


其中 R^1 、 R^2 和 R^{13} 如同先前对式(VA)和(VB)所定义的那样。在大约室温至大约 60°C 下，优选大约 40°C 至大约 50°C 下，在大约 345 kPa(50psi)至大约 414 kPa(60psi)的氢气压力下，于适宜的溶剂例如乙醇中使用兰尼镍催化剂或者钯催化剂例如 10% Pd 炭一般得到所述氢化作用。

可通过使其中 R^1 和 R^2 如同先前对式(VIA)和(VIB)所定义的那样的式(VIIA)或(VIIB)化合物分别与式(VIII)化合物反应，制备式(VIA)或(VIB)化合物。



10



其中 R^{13} 也如同先前对式(VIA)和(VIB)所定义的那样。再者, 就(IVA)和(IVB)而言, 当 R^{13} 包含伯或仲氨基时优选将常规氨基保护基团策略用于(VIII)。

5 使用常规酰胺键形成技术, 例如在大约 0°C 至大约室温下, 在适宜的溶剂例如二氯甲烷中, 任选在催化剂例如 4-二甲基氨基吡啶存在下, 在作为酸的副产物(HY)的清除剂的高达大约五倍过量的叔胺例如三乙胺或吡啶存在下, 通过(VIII)的酰氯衍生物可得到所述偶合反应。也可将吡啶便利地用作溶剂。

10 特别地, 可使用任何一个宿主(host)的氨基酸偶合变体。例如, 任选在 1-羟基苯并三唑水合物和/或催化剂例如 4-二甲基氨基吡啶存在下, 或者通过使用卤代三氨基磷例如溴代(三吡咯烷基)六氟磷酸磷或通过使用适宜的吡啶鎓盐例如 2-氯-1-甲基吡啶鎓碘化物, 使用碳二亚胺例如 1,3-二环己基碳二亚胺或 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙-1-基)碳二亚胺可活化式(VIII)的酸或它们的适宜的盐(例如钠盐)。在大约 0°C 至大约室温下, 任选在叔胺例如 N-甲基吗啉或 N-乙基二异丙基胺(例如无论式(VIIA)或(VIIB)化合物还是活化试剂均以酸加成盐的形式出现)存在下, 在适宜的溶剂例如二氯甲烷或四氢呋喃中进行任何类型的偶合。目前优选使用 1 至 2 摩尔当量的活化试剂和 1 至 3 摩尔当量的任何叔胺。

20 在另一个变化中, 在适宜的溶剂例如乙酸乙酯或者丁-2-酮中, 在大约室温至大约 80°C 下使用高达大约 5%过量的试剂例如 N,N-羰基二咪唑, 首先活化(VIII)的羧酸官能团, 随后在大约 20°C 至大约 90°C 下使该中间体咪唑烷(imidazolide)与(VIIA)或者(VIIB)反应。

25 2. 式(IA)和(IB)化合物的另一个通常可应用的合成途径包括在所述合成的较早阶段引入 R^4 取代基。

因此通过与先前描述的式(VA)和(VB)化合物的环合相似的方法, 可从其中 R^1 、 R^2 、 R^{13} 和 R^4 如同先前对式(IA)和(IB)所定义的那样的式(IXA)或(IXB)化合物的环合分别制备式(IA)和(IB)化合物。

一般在两步方法中, 在大约 80°C 至大约 100°C 下, 将大约 5 至大约 8 摩尔当量的双(三甲基甲硅烷基)氯化钾和作为溶剂的需要的醇的混合物加热大约 0.5 至 1 小时, 随后加入式(IA)或(IB)的化合物并在大约 100°C 至大约 120°C 下加热所述反应混合物。或者, 在一步方法中, 在大约 80°C 至大约 130°C 下, 在作为溶剂的需要的醇中, 用大约 1.2 至大约 6, 优选为大约 4 至大约 6 摩尔当量的例如双(三甲基甲硅烷基)氯化钾或者叔丁醇钾可直接处理底物。另一种变化形式在密闭容器中大

5 在大约 100°C 下使用作为溶剂的以氨饱和的需要的醇。

(ii) 当 R^{13} 为 NR^5R^6 时, 在适宜的溶剂中, 在过量的空间位阻的胺的存在下, 用过量的 R^5R^6NH 或其适宜的酸加成盐处理底物。一般地, 在大约 100°C 下, 在作为溶剂的二甲基甲酰胺(DMF)中, R^5R^6NH 作为游离的碱与大约 3 倍过量(超过底物)的双(三甲基甲硅烷基)氯化钾(KHMDS)作用。或者, 过量的 R^5R^6NH 可用作溶剂并且在高达反应介质的回流温度下在大约 50%过量的硫酸铜(II)存在下进行所述反

10 应。当式(IA)或(IB)化合物上要求的氨基取代基为 $-NR^5R^6$ 并且 R^5 或 R^6 两者之一为 H 时, 那么可在 DMF 中, 通过与适当的胺、硫酸铜(II)五-或六-水合物或者 KHDMS 回流下进行该交换反应。一般地, 为交换对式 NHR^5R^6 的其它的胺例如其中 R^5 或 R^6 选自任选包含氧的脂族或环胺的化合物的 OR^3 基团, 那么在 100°C 下, 通过在 DMF 中用适当的胺和大约 3 当量的双(三甲基甲硅烷基)氯化钾处理, 优选进行所

15 述反应大约 18 小时。

4. 很明显, 通过利用在此描述的环合和醇盐交换的方法学, 对于某些其中 R^{13} 为 OR^3 的式(IA)和(IB)化合物, 直接在“一罐法反应”中从式(IXA)或(IXB)化合物分别生成式(IA)或(IB)化合物可为特别有利的, 其中在前者中 5-(吡啶-3-基)取代基的 2-烷氧基与后者中的不同。

25

当用作反应溶剂而提供的新的 2-烷氧基的醇太缺乏或者太昂贵时, 那么它将便利地使用适宜的替代物例如 1,4-二氧六环。

5. 式(IA)和(IB)化合物的另一个通常可应用的合成途径包括在所述合成的最后一步引入 R^1 取代基。

因此, 采用许多熟知的方法中的一种或多种方法, 通过使其中 R^1 为氢和 R^2 、 R^{13} 和 R^4 如同先前对式(IA)和(IB)那样定义的式(IA)或(IB)化合物烷基化, 可制备式(IA)或(IB)化合物。例如:

(i) 在大约 -70°C 至大约 100°C 下, 在适宜的碱存在下, 任选在碘化钠或碘化钾存在下, 与式 R^1X 的化合物反应, 其中 R^1 如同先前对式(IA)和(IB)那样定义并且 X 为适宜的离去基团例如卤代(优选为氯代、溴代或碘代)、 C_1 至 C_4 烷磺酰氧基、三氟甲磺酰氧基或芳磺酰氧基(例如苯磺酰氧基或对甲苯磺酰氧基)。优选在大约室温至大约 80°C 下进行烷基化。可从以下选择适宜的碱-溶剂的组合物:

(a) 钠、钾或铯的碳酸盐、钠或钾的碳酸氢盐、或叔胺例如三乙胺或吡啶与 C_1 至 C_4 链烷醇、1,2-二甲氧基乙烷、四氢呋喃、1,4-二氧六环、乙腈、吡啶、二甲基甲酰胺或 N,N -二甲基乙酰胺组合一起;

(a) 钠或钾的氢氧化物或钠或钾的 C_1 至 C_4 醇盐与 C_1 至 C_4 链烷醇、水或它们的混合物在一起;

(b) 锂、钠或钾的氢化物、锂、钠或钾的双(三甲基甲硅烷基)氮化物、二异丙基氮化锂或丁基锂与甲苯、乙醚、1,2-二甲氧基乙烷、四氢呋喃或 1,4-二氧六环一起; 或者

(d) 在相转移催化条件下, 四烷基卤化铵或四烷基氢氧化铵与氢氧化钠或氢氧化钾的水溶液和二氯甲烷、1,2-二氯乙烷或氯仿的混合物一起;

(i) 使用经典的 Mitsunobu 方法学, 与其中 R^1 如同先前对式(IA)和(IB)那样定义的式 $R^1\text{OH}$ 的化合物反应。典型的反应条件包括在大约 -5°C 至大约室温下, 在适宜的溶剂例如四氢呋喃或 1,4-二氧六环中, 在三芳基磷和二(C_1 至 C_4)烷基偶氮二羧酸酯的存在下, 用链烷醇处理所述底物。

一般将大约 10%过量的氢化钠加入到所述底物在适宜的溶剂例

如无水四氢呋喃的溶液中，并且用大约 10%过量的所需要 R^1X 处理生成的阴离子。

当 R^1 不为氢时，在与那些用于将式(IXA)或(IXB)化合物分别转化为式(IA)或(IB)化合物相同的条件下随后通过将反应混合物酸化为 pH 大约 6，可从其中 R^1 为氢和 R^2 、 R^{13} 和 R^4 如同先前对式(IXA)和(IXB)那样定义的式(IXA)和(IXB)化合物分别得到其中 R^1 为氢和 R^2 、 R^{13} 和 R^4 如同先前对式(IA)和(IB)那样定义的式(IA)或(IB)化合物。

当既非市售的也非随后描述的，通过与制备部分中描述的方法类似的或者通过与标准有机化学教科书或先前文献相一致的常规合成方法，使用适当的试剂和反应条件，从易于得到的原料能够得到式(III)的胺、式(VIIA)和(VIIB)的 4-氨基吡唑-5-甲酰胺、式(VIII)和(X)的羧酸、式(VIII)的腈和式(XVI)的酯。

此外，本领域技术人员将意识到在其使由所得到的式(IA)和(IB)定义的所述化合物实施例和制备部分中对下文描述的那些方法的变化和改变。

以常规方法也可制备其含有碱性中心的式(IA)和(IB)化合物的药学上可接受的酸加成盐。例如，用无论是纯净的或在适宜的溶剂中的适宜的酸处理游离碱的溶液，并经真空下蒸发反应溶剂或通过过滤来分离生成的盐。

通过用适宜的碱处理式(IA)或(IB)化合物的溶液，能够以类似的方法得到药学上可接受的碱加成盐。使用离子交换树脂技术可形成或互变两种类型的盐。

通过以下试验方法测定本发明化合物的生物活性。

25 磷酸二酯酶(PDE)抑制活性

通过测量它们的 IC_{50} 值(需要 50%酶抑制活性的化合物浓度)来测定针对 3',5'-环鸟苷酸(cGMP)和环腺苷酸(cAMP)磷酸二酯酶的体外 PDE 抑制活性。

基本上根据 W. J. Thompson 和 M. M. Appleman 的方法(Biochem., 1971, 10, 311), 从多种来源包括人海绵体、人和兔血小板、人心室、人骨骼肌和牛视网膜分离得到需要的 PDE 酶。尤其是从人海绵体组织、人血小板或兔血小板得到 cGMP-特异性 PDE(PDE5)和所述 cGMP-抑制性 cAMP PDE(PDE3); 从人海绵体得到 cGMP-刺激性 PDE(PDE2); 从人心室得到钙/调钙蛋白(Ca/CAM)依赖性 PDE(PDE1); 从人骨骼肌得到 cAMP-特异性 PDE(PDE4); 并且从牛视网膜得到光感受器 PDE(PDE6).

使用 W. J. Thompson 等(Biochem., 1979, 18, 5228)改进的“分批”方法进行测定。来自这些试验的结果显示本发明化合物为强效和选择性 cGMP-特异性 PDE5 抑制剂。

功能活性

如同 S. A. Ballard 等(Brit. J. Pharmacol., 1996, 118(增刊), 摘要 153P)描述的那样, 通过体外测定本发明化合物增强硝普钠诱导的预先收缩的兔阴茎海绵体组织条的松弛能力来推测该活性。

体内活性

使用基于 Trigo-Rocha 等描述的方法(Neurourol.和 Urodyn., 1994, 13, 71), 在 i.v.给药后, 在麻醉的狗上筛选化合物以测定它们增强通过在阴茎内注射硝普钠诱导的阴茎海绵体中压力的上升。

在人的治疗中, 可以单独给予式(IA)和(IB)化合物、它们的药学上可接受的盐和两者实体中任何一种药学上可接受的溶剂合物, 但是一般将以与打算的给药途径和标准药用实践所选择的药用载体一起的混合物给药。它们优选以含有这样的赋形剂例如淀粉或乳糖的片剂形式口服给药, 或者以单独的或以与赋形剂混合的胶囊剂或卵状小体的形式给药, 或者用含有矫味剂或着色剂的酏剂、溶液剂或混悬剂的形式给药。它们也能够经非肠道例如海绵体内、静脉内、肌肉内或皮下注射。对于非肠道给药而言, 它们最好以其可含有其它

的物质例如足够的盐或单糖类以使得所述溶液与血液等渗的灭菌水溶液的形式来使用。对于颊或舌下给药而言，它们可以以常规方式可配制的片剂或锭剂的形式给药。所述化合物也可鼻内给药或者配制用于皮肤应用。

5 对于口服，非肠道、颊和舌下给予患者而言，式(IA)和(IB)化合物和它们的药学上可接受的盐和溶剂合物的每天剂量水平可为10至500 mg(以单一或分开的剂量)。因此，例如片剂或胶囊剂可含有5至250 mg的活性化合物以用于单一给药或者如果适宜在一时间内以两次或更多次给药。医师在任何情况下将确定最适宜于个体患者的实际
10 的剂量，并且该剂量将随着年龄、体重和特殊患者的应答而变化。以上剂量属于一般情况的举例说明，当然存在着因个体情况而给出较高或较低的剂量范围并且这样的剂量范围处于本发明范围内。技术人员也将意识到在治疗一定的疾病(包括MED和FSD)中本发明化合物在“需要”的基础上(即需要的或者要求的)可作为单一剂量服用。

15 一般在人中，口服给予本发明化合物为优选的途径，其为最便利的并且例如在MED中避免熟知的与海绵体内(i.c.)给药有关的不利条件。当需要时，在MED中用于一般人的优选口服剂量方案为25至250 mg化合物。在接受者患有吞咽障碍在口服给药后或者患有药物吸收受到损害的情况下，可经非肠道、舌下或颊内给予所述药物。

20 对于兽医用途而言，按照正常兽医实践给予作为易于接受制剂的式(IA)或(IB)化合物、或者它们兽医学上可接受的盐、或者任何一种实体的兽医学上可接受的溶剂合物，并且兽医将确定其最适宜于具体动物的剂量方案和给药途径。

 因此，本发明提供包含与药学上可接受的稀释剂或载体一起的
25 式(IA)或(IB)化合物、或者它们的药学上可接受的盐、或者两种实体中任何一种的药学上可接受的溶剂合物的药用组合物。

 本发明进一步提供包含与兽医学上可接受的稀释剂或载体一起的式(IA)或(IB)化合物、或者它们的兽医学上可接受的盐、或者两种

实体中任何一种的兽医学上可接受的溶剂合物的兽用制剂。

本发明也提供用作人用药物的式(IA)或(IB)化合物、或者它们的药学上可接受的盐、或者其任何一种实体的药学上可接受的溶剂合物、或者含有任何上述物质的药用组合物。

5 另外，本发明提供作为兽用药物的式(IA)或(IB)化合物、或者它们的兽医学上可接受的盐、或者其任何一种实体的兽医学上可接受的溶剂合物，或者含有任何上述物质的兽用制剂。

在又一方面，本发明提供式(IA)或(IB)化合物、或者它们的药学上可接受的盐、或者其任何一种实体的药学上可接受的溶剂合物，
10 用于制备人用药物的用途，该人用药物用于治疗或预防性治疗 cGMP PDE5 抑制剂适应的疾病。

本发明进一步提供式(IA)或(IB)化合物、或者它们的适宜的盐或溶剂合物在制备用于治疗其中抑制 cGMP PDE5 是合乎需要的疾病的药物中的用途。

15 本发明也提供式(IA)或(IB)化合物、或者它们的兽医学上可接受的盐、或者两者实体中任何一种的兽医学上可接受的溶剂合物用于制备兽用药物的用途，该兽用药物用于治疗或预防性治疗 cGMP PDE5 抑制剂适应的疾病。

此外，本发明提供式(IA)或(IB)化合物、或者它们的药学上可接受
20 的盐、或者含有两者实体中任何一种药学上可接受的溶剂合物用于制备用来治疗或预防性治疗以下疾病的人用药物的用途，这些疾病包括：男性勃起功能障碍(MED)、女性性功能障碍(FSD)、早产、痛经、良性前列腺增生(BPH)、膀胱出口阻塞、失禁、稳定的、不稳定的和变异的(普林兹默托尔氏)心绞痛、高血压、肺动脉高血压、充血性心力衰竭、动脉硬化、中风、外周血管疾病、减少血管全开的疾病(例如经皮经管腔血管成形术后(PTCA 后))、慢性哮喘、支气管炎、变应性哮喘、过敏性鼻炎、青光眼或其特征为肠动力失调的疾病
25 病(例如应激性肠道综合征(IBS))。可被提到的其它疾病包括惊厥前期

症状、皮肤粘膜淋巴结综合征、硝酸盐耐受、多发性硬化症、外周糖尿病性神经病、中风、阿尔兹海默氏病、急性呼吸衰竭、牛皮癣、皮肤坏死、癌症、癌转移、脱发、瘪嘴食道、肛门裂和缺氧性血管收缩。特别提到的疾病包括 MED 和 FSD。

- 5 本发明也提供式(IA)或(IB)化合物、或者它们的兽医学上可接受的盐、或者含有两种实体中任何一种兽医学上可接受的溶剂合物用于制备兽用药物的用途，该兽用药物用于治疗或预防性治疗以下疾病，这些疾病包括：男性勃起功能障碍(MED)、女性性功能障碍(FSD)、
- 10 早产、痛经、良性前列腺增生(BPH)、膀胱出口阻塞、失禁、稳定型、不稳定型和变异型(普林兹默托尔氏)心绞痛、高血压、肺动脉高血压、充血性心力衰竭、动脉硬化、中风、外周血管疾病、减少血管全开的疾病(例如 PTCA 后)、中风、慢性哮喘、支气管炎、变应性哮喘、过敏性鼻炎、青光眼或其特征为肠动力失调的疾病(例如 IBS)。可被
- 15 提到的其它疾病包括惊厥前期症状、皮肤粘膜淋巴结综合征、硝酸盐耐受、多发性硬化症、外周糖尿病性神经病、中风、阿尔兹海默氏病、急性呼吸衰竭、牛皮癣、皮肤坏死、癌症、癌转移、脱发、瘪嘴食道、肛门裂和缺氧性血管收缩。特别提及的疾病包括 MED 和 FSD。

- 20 另外，本发明提供在哺乳动物(包括人类)中治疗或预防 cGMP PDE5 抑制剂适应的疾病的方法，该方法包括给予所述哺乳动物治疗有效量的式(IA)或(IB)化合物、或者它们的药学上或兽医学上可接受的盐、或者两种实体中任何一种药学上或兽医学上可接受的溶剂合物、或者含有任何上述物质的药用组合物或兽用制剂。

- 25 本发明还进一步提供治疗或预防男性勃起功能障碍(MED)、女性性功能障碍(FSD)、早产、痛经、良性前列腺增生(BPH)、膀胱出口阻塞、失禁、稳定型、不稳定型和变异型(普林兹默托尔氏)心绞痛、高血压、肺动脉高血压、充血性心力衰竭、动脉硬化、中风、外周血管疾病、减少血管全开的疾病(例如 PTCA 后)、慢性哮喘、支气管

5 炎、变应性哮喘、过敏性鼻炎、青光眼或在哺乳动物(包括人类)中以肠动力失调为特征的疾病的方法,该方法包括给予所述哺乳动物治疗有效量的式(IA)或(IB)化合物、或者它们的药学上或兽医学上可接受的盐、或者两种实体中任何一种药学上或兽医学上可接受的溶剂合物、或者含有任何上述物质的药用组合物或兽用制剂。

本发明也包括在此描述的任何新的中间体,例如那些式(IIA)、(IIB)、(IVA)、(IVB)、(IXA)、(IXB)、(VA)和(VB)的化合物。

通过以下实施例和制备阐明本发明化合物和在此使用的中间体的合成。

10 使用 Varian Unity 300 或者 Varian Inova 400 光谱仪记录 ^1H 核磁共振谱(NMR),并且在所有情况下与打算的结构相一致。特征化学位移(δ)以来自四甲基硅烷百万分之一低场形式给出,使用常规缩写用于标识主要的峰,例如 s, 单峰; d, 双峰; t, 三重峰; q, 四重峰; m, 多重峰; br, 宽峰。

15 在热喷射离子化作用模式下,使用 Fisons Instruments Trio 质谱仪记录质谱(m/z)。

室温意指 20 至 25 $^{\circ}\text{C}$ 。

实施例 1

20 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)甲基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮

选择 A

25 在氮气下,将悬浮在矿物油中的 60%氢化钠(14.3 g, 0.36 mmol)加入到搅拌着的制备 44 的标题化合物(150 mg, 0.325 mmol)在无水四氢呋喃(5 ml)中的悬浮液中。1 小时后,加入 2-(氯甲基)吡啶(45.5 mg, 0.36 mmol)在四氢呋喃(1 ml)中的溶液并且在 40 $^{\circ}\text{C}$ 下将该反应混合物加热 16 小时,然后使之冷却。减压下蒸发生成的混合物并在二氯甲烷(15 ml)和水(5 ml)之间分配残余物。分离有机相,与水相的二氯甲

烷提取液(20 ml)合并,干燥(MgSO₄)并减压下蒸发。经在硅胶上的柱层析法纯化残留的黄色泡沫,使用二氯甲烷:甲醇(97:3)作为洗脱液,随后经 HPLC 纯化,使用 5 μm 球形吸附(Spherisorb)硅胶柱,在 1 ml/min 的流速下用水:乙腈:二乙胺(50:50:0.1)作为洗脱液,得到为白色泡沫的标题化合物(30 mg, 17%)。δ (CDCl₃): 1.03 (3H, t), 1.30 (3H, t), 1.57 (3H, t), 2.40 (2H, q), 2.53 (4H, m), 3.05 (2H, q), 3.12 (4H, m), 4.75 (2H, q), 5.68 (2H, s), 7.10 (1H, d), 7.22 (1H, m), 7.64 (1H, m), 8.56 (1H, d), 8.64 (1H, s), 9.04 (1H, s), 10.65 (1H, s)。LRMS: m/z 553(M+1)⁺。

10 选择 B

在 120℃ 下,在密闭容器中将制备 45B 的标题化合物(17.4 g, 30.5 mmol)和双(三甲基甲硅烷基)氯化钾(7.28 g, 36.5 mmol)在乙醇(155 ml)中的混合物加热 10 小时,使其冷却并减压下蒸发。将残余物悬浮于水(200 ml)中,用二氯甲烷(2x300 ml)提取该悬浮液并干燥(MgSO₄)合并的提取液且减压下蒸发。经在硅胶柱层析法纯化粗品产物,使用二氯甲烷:甲醇(97:3)作为洗脱液,得到浅黄色泡沫(11.2 g, 66%),其从二异丙醚-甲醇中结晶,得到为结晶固体的标题化合物。实测值: C, 55.58; H, 5.90; N, 19.58。C₂₆H₃₂N₈O₄S; 0.50 H₂O 计算值: C, 55.60; H, 5.92; N, 19.95%。

20

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-正丙基-2-(吡啶-2-基)甲基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮

将 1-甲基哌嗪(0.2 ml, 1.8 mmol)滴加到搅拌着的制备 63 的标题化合物(450 mg, 0.92 mmol)在乙醇(40 ml)中的悬浮液中并在室温下把该反应混合物搅拌 18 小时,然后减压下蒸发。使残余物在饱和的碳酸氢钠水溶液(30 ml)和乙酸乙酯(90 ml)之间分配,然后分离有机相,用盐水(2x20 ml)洗涤,干燥(Na₂SO₄)并减压下蒸发。残留的油经在硅

胶柱层析法纯化, 使用二氯甲烷: 甲醇(100:0 至 96:4)的洗脱梯度, 随后从己烷-乙酸乙酯中结晶, 提供为白色固体的标题化合物(340 mg, 67%)。实测值: C, 55.90; H, 5.85; N, 20.04。C₂₆H₃₂N₈O₄S; 0.50 H₂O 计算值: C, 55.60; H, 5.92; N, 19.95%。δ (CDCl₃): 0.94 (3H, t), 1.58 (3H, t), 1.74 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.40 (4H, m), 2.99 (2H, t), 3.14 (4H, m), 4.69 (2H, q), 5.68 (2H, s), 7.09 (1H, d), 7.23 (1H, m), 7.63 (1H, m), 8.58 (1H, d), 8.63 (1H, s), 9.03 (1H, s), 10.64 (1H, s)。LRMS: m/z 522(M)⁺。

实施例 3

10 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-(吡啶-2-基)甲基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮

将三乙胺(83 μl, 0.59 mmol)和 1-甲基哌嗪(36 mg, 0.356 mmol)加入到搅拌的冰冷却的制备 64 的标题化合物(150 mg, 0.30 mmol)在二氯甲烷(10 ml)中的悬浮液中并且在室温下将该反应混合物搅拌 2 小时。用水(5 ml)洗涤生成的混合物, 干燥(MgSO₄)并减压下蒸发, 得到米色固体, 其经硅胶柱层析法纯化, 使用二氯甲烷: 甲醇(98:2 至 95:5)的洗脱梯度, 随后用乙醚研磨, 得到为白色固体的标题化合物(145 mg, 85%)。实测值: C, 54.53; H, 5.69; N, 19.38。C₂₆H₃₂N₈O₅S 计算值: C, 54.92; H, 5.67; N, 19.71%。δ (CDCl₃): 1.30 (3H, t), 2.28 (3H, s), 2.50 (4H, m), 3.04 (2H, q), 3.14 (4H, m), 3.57 (3H, s), 3.86 (2H, t), 4.78 (2H, t), 5.68 (2H, s), 7.09 (1H, d), 7.22 (1H, m), 7.62 (1H, m), 8.58 (1H, d), 8.62 (1H, s), 8.97 (1H, s), 10.81 (1H, s)。LRMS: m/z 569(M+1)⁺。

实施例 4

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-(吡啶-2-基)甲基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮

选择 A

- 5 将叔丁醇钾(56 mg, 0.50 mmol)加入到搅拌的制备 45A 的标题化合物(200 mg, 0.35 mmol)在 2-甲氧基乙醇(10 ml)中的溶液中并且在回流下把该反应混合物搅拌 2 小时, 然后使之冷却。加入饱和的氯化铵水溶液(1 ml), 随后加入水(5 ml), 并用乙酸乙酯(2x10 ml)提取混合物。干燥(MgSO₄)合并的提取液并减压下蒸发, 然后经硅胶柱层析法
- 10 纯化残余物, 使用二氯甲烷:甲醇(100:0 至 95:5)的洗脱梯度, 得到为固体的标题化合物(11 mg, 5%)。 δ (CDCl₃): 1.03 (3H, t), 1.30 (3H, t), 2.41 (2H, q), 2.54 (4H, m), 3.04 (2H, q), 3.14 (4H, m), 3.56 (3H, s), 3.87 (2H, t), 4.78 (2H, t), 5.69 (2H, s), 7.10 (1H, d), 7.21 (1H, m), 7.61 (1H, m), 8.56 (1H, d), 8.62 (1H, s), 8.95 (1H, s), 10.82 (1H, s)。 LRMS: m/z
- 15 583(M+1)⁺。

选择 B

- 在 90°C 下, 将双(三甲基甲硅烷基)氯化钾(16.58 g, 83 mol)和 2-甲氧基乙醇(250 ml)的混合物搅拌 30 分钟, 然后使之冷却。然后加入
- 20 实施例 1 的标题化合物(9.21 g, 16.7 mmol)并在 110°C 下将该反应混合物搅拌 6 小时。当冷却时, 减压下蒸发生成的混合物, 把残余物溶于水(300 ml)中并用 2 M 盐酸将溶液中和至 pH 7 并然后用乙酸乙酯(3x200 ml)提取。用盐水(3x200 ml)洗涤合并的提取液, 干燥(Na₂SO₄)并减压下蒸发。经硅胶柱层析法纯化残留的黄色固体, 使用二氯甲
- 25 烷:甲醇(98:2)作为洗脱液, 随后用乙醚研磨, 从乙酸乙酯中结晶并从丙酮中重结晶, 得到为无色结晶的标题化合物的溶剂合物(与丙酮)(7.7 g, 79%), m.p. 171.5-173°C。实测值: C, 55.59; H, 5.94; N, 18.78。 C₂₇H₃₄N₈O₅S; 0.125 C₃H₆O 计算值: C, 55.72; H, 5.94; N, 19.00%。

把该产物悬浮于水(200 ml)中, 加入足够的 2 M 盐酸使溶解并然
后用乙醚(3x50 ml)洗涤该溶液, 并用饱和的碳酸氢钠水溶液中中和。
收集生成的沉淀, 用水洗涤并在 80°C 下干燥, 得到为白色固体的标
题化合物的半水合物(5.99 g, 61.6%), m.p. 139-140°C。实测值: C,
5 54.74; H, 5.92; N, 18.86。C₂₇H₃₄N₈O₅S; 0.50 H₂O 计算值: C, 54.81;
H, 5.96; N, 18.94%。

实施例 5

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

使用实施例 3 的方法, 从制备 64 的标题化合物和 1-(丙-1-基)哌
嗪二氢溴酸盐得到为黄色泡沫的标题化合物(88%)。实测值: C, 56.12;
H, 6.06; N, 18.62。C₂₈H₃₆N₈O₅S 计算值: C, 56.36; H, 6.08; N, 18.78%。
δ (CDCl₃): 0.86 (3H, t), 1.30 (3H, t), 1.43 (2H, m), 2.30 (2H, t), 2.53 (4H,
15 m), 3.04 (2H, q), 3.12 (4H, m), 3.57 (3H, s), 3.88 (2H, t), 4.78 (2H, t),
5.68 (2H, s), 7.10 (1H, d), 7.23 (1H, m), 7.62 (1H, m), 8.58 (1H, d), 8.62
(1H, s), 8.97 (1H, s), 10.81 (1H, s)。LRMS: m/z 597(M+1)⁺。

实施例 6

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

使用实施例 3 的方法, 从制备 64 的标题化合物和 1-(丙-2-基)哌
嗪得到为白色粉末的标题化合物(78%)。实测值: C, 55.95; H, 6.06;
N, 18.46。C₂₈H₃₆N₈O₅S 计算值: C, 56.36; H, 6.08; N, 18.78%。δ (CDCl₃):
25 1.00 (6H, 2xd), 1.30 (3H, t), 2.61 (4H, m), 2.68 (1H, m), 3.02 (2H, q),
3.12 (4H, m), 3.57 (3H, s), 3.86 (2H, t), 4.79 (2H, t), 5.68 (2H, s), 7.10
(1H, d), 7.22 (1H, m), 7.62 (1H, m), 8.58 (1H, d), 8.62 (1H, s), 8.97 (1H,
s), 10.71 (1H, s)。LRMS: m/z 597(M+1)⁺。

实施例 7

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

5 于 1 小时内, 将制备 64 的标题化合物(100 mg, 0.198 mmol)在二氯甲烷(10 ml)中的溶液滴加到搅拌着的 1-(2-氨基乙基)哌嗪(102 mg, 0.79 mmol)在二氯甲烷(10 ml)中的溶液中并在室温下将该反应混合物搅拌另外 1 小时。用水(10 ml)洗涤生成的混合物, 干燥(MgSO₄)并减压下蒸发, 得到米色固体。其经硅胶柱层析法纯化, 使用二氯甲烷:
10 甲醇:0.88 氨(90:10:0 至 90:10:1)的洗脱梯度, 得到为白色泡沫的标题化合物(104 mg, 88%)。δ (CDCl₃): 1.29 (3H, t), 2.43 (2H, t), 2.54 (4H, m), 2.74 (2H, t), 3.04 (2H, q), 3.12 (4H, m), 3.56 (3H, s), 3.88 (2H, t), 4.79 (2H, t), 5.68 (2H, s), 7.10 (1H, d), 7.22 (1H, m), 7.63 (1H, m), 8.56 (1H, d), 8.62 (1H, s), 8.99 (1H, s)。LRMS: m/z 598(M+1)⁺。

15

实施例 8

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-正丙基-
2-(吡啶-2-基)甲基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮

20 将叔丁醇钾(104 mg, 0.97 mmol)加入到搅拌着的制备 53 的标题化合物(380 mg, 0.618 mmol)在 3-甲基戊-3-醇(30 ml)中的悬浮液中并且在回流下把反应混合物加热 1 小时, 然后使之冷却。减压下蒸发生成的混合物并将残留的黄色胶状物在二氯甲烷(20 ml)和饱和的碳酸氢钠水溶液(10 ml)之间分配。分离这些相, 用二氯甲烷(2x10 ml)提取水相并干燥(MgSO₄)合并的提取液且减压下蒸发。经硅胶上层析法
25 纯化粗品产物, 使用二氯甲烷:甲醇(98:2 至 95:5)的洗脱梯度, 得到为白色泡沫的标题化合物(75 mg, 13%)。δ (CDCl₃): 0.93 (3H, t), 1.04 (3H, t), 1.73 (2H, m), 2.41 (2H, q), 2.54 (4H, m), 2.97 (2H, t), 3.13 (4H, m), 3.56 (3H, s), 3.86 (2H, t), 4.78 (2H, t), 5.68 (2H, s), 7.08 (1H, d), 7.21

(1H, m), 7.61 (1H, m), 8.54 (1H, d), 8.62 (1H, s), 8.97 (1H, s), 10.80 (1H, s). LRMS: m/z 597(M+1)⁺.

实施例 9

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

在 90℃ 下, 将搅拌着的双(三甲基甲硅烷基)氯化钾(434 mg, 2.2 mmol)和 2-乙氧基乙醇(2 ml)的混合物加热 30 分钟, 然后使之冷却。加入实施例 1 的标题化合物(153 mg, 0.27 mmol)在 2-乙氧基乙醇(2 ml)
10 中的溶液并在 110℃ 下将该反应混合物搅拌 18 小时, 然后使之冷却。减压下蒸发生成的混合物并经硅胶上的柱层析法纯化残留的棕色的油, 使用二氯甲烷:甲醇(95:5)作为洗脱液, 得到为黄色泡沫的标题化合物(110 mg, 68%)。δ (CDCl₃): 1.04 (3H, t), 1.31 (6H, m), 2.41 (2H, q), 2.54 (4H, m), 3.04 (2H, q), 3.14 (4H, m), 3.72 (2H, q), 3.90 (2H, t), 4.78
15 (2H, t), 5.67 (2H, s), 7.10 (1H, d), 7.22 (1H, m), 7.63 (1H, m), 8.57 (1H, d), 8.62 (1H, s), 8.99 (1H, s), 10.78 (1H, s). LRMS: m/z 597(M+1)⁺.

实施例 10

20 5-[2-(2-乙氧基乙氧基)-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-3-正丙基-2-(吡啶-2-基)甲基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮

在 150℃ 下, 将叔丁醇钾(110 mg, 0.98 mmol)、制备 54 的标题化合物(400 mg, 0.63 mmol)和 3-甲基戊-3-醇(5 ml)的混合物搅拌 3 小时, 然后使之冷却。减压下蒸发生成的混合物并将残余物在水(5 ml)和乙酸乙酯(5 ml)之间分配。分离这些相, 用乙酸乙酯(2x10 ml)提取水相
25 并干燥(MgSO₄)合并的有机溶液且减压下蒸发。经硅胶柱层析法纯化残余物, 使用二氯甲烷:甲醇:0.88 氨水(99:1:0.5 至 98:2:0.5)的洗脱梯度, 得到为白色泡沫的标题化合物(74 mg, 12%)。实测值: C, 56.92; H, 6.33; N, 17.80. C₂₉H₃₆N₈O₅S 计算值: C, 57.21; H, 5.96; N, 18.41%.

δ (CDCl_3): 0.94 (3H, t), 1.03 (3H, t), 1.30 (3H, t), 1.72 (2H, m), 2.41 (2H, q), 2.54 (4H, m), 3.14 (4H, m), 3.72 (2H, q), 3.90 (2H, t), 4.78 (2H, t), 5.67 (2H, s), 7.09 (1H, d), 7.22 (1H, m), 7.62 (1H, m), 8.57 (1H, d), 8.62 (1H, s), 8.98 (1H, s), 10.77 (1H, s).

5

实施例 11

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

在 90°C 下, 将实施例 1 的标题化合物(200 mg, 0.36 mmol)、双(三
10 甲基甲硅烷基)氯化钾(361 mg, 1.81 mmol)和 3-甲氧基丙-1-醇(1.5 ml)
的混合物搅拌 18 小时, 然后使之冷却。减压下蒸发生成的混合物并
经硅胶柱层析法纯化残余物, 使用二氯甲烷:甲醇(97:3 至 95:5)的洗
脱梯度, 得到为泡沫的标题化合物(81 mg, 38%)。实测值: C, 55.36;
H, 6.11; N, 18.18. $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_8\text{O}_5\text{S}$; 0.50 H_2O 计算值: C, 55.52; H, 6.16;
15 N, 18.50%. δ (CDCl_3): 1.01 (3H, t), 1.29 (3H, t), 2.19 (2H, m), 2.40 (2H,
q), 2.54 (4H, m), 3.02 (2H, q), 3.12 (4H, m), 3.39 (3H, s), 3.65 (2H, t),
4.76 (2H, t), 5.68 (2H, s), 7.09 (1H, d), 7.21 (1H, m), 7.62 (1H, m), 8.56
(1H, d), 8.62 (1H, s), 8.93 (1H, s), 10.84 (1H, s). LRMS: m/z
597(M+1)⁺.

20

实施例 12

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

使用实施例 10 的方法, 从制备 55 的标题化合物得到为泡沫的
25 标题化合物(26%)。实测值: C, 56.86; H, 6.47; N, 17.78. $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{N}_8\text{O}_5\text{S}$
计算值: C, 57.04; H, 6.27; N, 18.35%. δ (CDCl_3): 0.93 (3H, t), 1.02 (3H,
t), 1.72 (2H, m), 2.20 (2H, m), 2.40 (2H, q), 2.54 (4H, m), 2.97 (2H, t),
3.12 (4H, m), 3.40 (3H, s), 3.65 (2H, t), 4.77 (2H, t), 5.67 (2H, s), 7.08
(1H, d), 7.21 (1H, m), 7.61 (1H, m), 8.58 (1H, d), 8.62 (1H, s), 8.94 (1H,

s), 10.83 (1H, s). LRMS: m/z 611(M+1)⁺.

实施例 13

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

使用实施例 9 的方法, 但是用乙醚:甲醇:0.88 氨水(97:3:1)作为层析洗脱液。从实施例 1 的标题化合物和 1-甲氧基丙-2(S)-醇(J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1996, 1467)得到为泡沫的标题化合物(33%)。实测值: C, 55.91; H, 6.17; N, 18.10。C₂₈H₃₆N₈O₅S;0.50 H₂O 计算值: C, 55.52; H, 6.16; N, 18.50%。δ (CDCl₃): 1.04 (3H, t), 1.30 (3H, t), 1.52 (3H, d), 2.42 (2H, q), 2.56 (4H, m), 3.04 (2H, q), 3.14 (4H, m), 3.55 (3H, s), 3.66 (1H, dd), 3.74 (1H, dd), 5.60 (1H, m), 5.68 (2H, s), 7.08 (1H, d), 7.21 (1H, m), 7.62 (1H, m), 8.57 (1H, d), 8.61 (1H, s), 8.89 (1H, s), 10.85 (1H, s)。LRMS: m/z 597(M+1)⁺.

15

实施例 14

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

在 90°C 下, 将双(三甲基甲硅烷基)氯化钾(460 mg, 2.3 mmol)和 2-甲氧基乙醇(40 ml)的混合物搅拌 30 分钟, 然后使之冷却。加入实施例 2 的标题化合物(270 mg, 0.46 mmol)并在 110°C 下将该反应混合物搅拌 5 小时, 使之冷却并减压下蒸发。将残余物悬浮于水(20 ml)中, 用盐酸调节 pH 至 7 并用乙酸乙酯(3x30 ml)提取生成的溶液。用盐水(3x20 ml)洗涤合并的提取液, 干燥(Na₂SO₄)并减压下蒸发。经硅胶柱层析法纯化残留的油, 使用二氯甲烷:甲醇(100:0 至 96:4)的洗脱梯度, 随后从己烷-乙酸乙酯中结晶, 得到为白色固体的标题化合物(200 mg, 75%)。实测值: C, 54.83; H, 5.83; N, 18.90。C₂₇H₃₄N₈O₅S;0.50 H₂O 计算值: C, 54.81; H, 5.96; N, 18.94%。δ (CDCl₃): 0.94 (3H, t), 1.74 (2H,

25

m), 2.28 (3H, s), 2.50 (4H, m), 2.98 (2H, t), 3.15 (4H, m), 3.57 (3H, s), 3.87 (2H, t), 4.80 (2H, t), 5.68 (2H, s), 7.08 (1H, d), 7.22 (1H, m), 7.62 (1H, m), 8.57 (1H, d), 8.64 (1H, s), 8.96 (1H, s), 10.80 (1H, s). LRMS: m/z 583(M+1)⁺.

5

实施例 15

5-[2-(1,3-二甲氧基丙-2-氧基)-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-3-正丙基-2-(吡啶-2-基)甲基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮

将制备 72 的标题化合物(70 mg, 0.10 mmol)、叔丁醇钾(23 mg, 0.20 mmol)和 3-甲基戊-3-醇(3 ml)的混合物在回流下搅拌 4 小时, 然后使之冷却并减压下蒸发。经硅胶上的柱层析法纯化残余物, 使用二氯甲烷:甲醇(98:2)作为洗脱液, 提供为灰白色固体的标题化合物(6 mg, 9%)。δ (CDCl₃): 0.93 (3H, t), 1.03 (3H, t), 1.72 (2H, m), 2.42 (2H, q), 2.55 (4H, m), 2.98 (2H, t), 3.16 (4H, m), 3.50 (6H, s), 3.77 (2H, m), 3.86 (2H, m), 5.68 (3H, m), 7.08 (1H, d), 7.21 (1H, m), 7.62 (1H, m), 8.57 (1H, d), 8.61 (1H, s), 8.84 (1H, s), 10.87 (1H, s). LRMS: m/z 641 (M+1)⁺.

15

实施例 16

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]-1-(吡啶-2-基)甲基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮

20

使用实施例 10 的方法, 从制备 65 的标题化合物, 得到为白色固体的标题化合物(50%)。实测值: C, 55.45; H, 5.91; N, 18.94.

25

C₂₇H₃₄N₈O₅S 计算值: C, 55.66; H, 5.88; N, 19.23%。δ (CDCl₃): 1.02 (3H, t), 1.40 (3H, t), 2.42 (2H, q), 2.56 (4H, m), 3.00 (2H, q), 3.16 (4H, m), 3.55 (3H, s), 3.86 (2H, t), 4.78 (2H, t), 5.95 (2H, s), 7.01 (1H, d), 7.17 (1H, m), 7.60 (1H, m), 8.57 (1H, d), 8.62 (1H, s), 9.02 (1H, s), 11.04 (1H, s). LRMS: m/z 583 (M+1)⁺.

实施例 17

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

使用实施例 10 的方法, 从制备 56 的标题化合物, 得到为固体的标题化合物(29%)。实测值: C, 55.85; H, 5.98; N, 17.86。C₂₈H₃₄N₈O₅S; 0.20 H₂O; 0.10 CH₂Cl₂ 计算值: C, 55.24; H, 5.73; N, 18.41%。δ (CDCl₃): 1.02 (3H, t), 1.28 (3H, t), 2.40 (4H, m), 2.55 (4H, m), 3.02 (2H, q), 3.13 (4H, m), 4.00 (2H, m), 4.16 (2H, m), 5.68 (2H, s), 5.86 (1H, m), 7.10 (1H, d), 7.22 (1H, m), 7.63 (1H, m), 8.56 (1H, d), 8.63 (1H, s), 8.98 (1H, s), 10.42 (1H, s)。LRMS: m/z 594 (M)⁺。[α]²⁵_D -13.8° (c=0.10, CH₃OH)。

实施例 18

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

使用实施例 10 的方法, 从制备 75 的标题化合物, 得到为固体的标题化合物(24%)。实测值: C, 55.32; H, 5.82; N, 17.70。C₂₈H₃₄N₈O₅S; H₂O 计算值: C, 54.88; H, 5.92; N, 18.29%。δ (CDCl₃): 1.02 (3H, t), 1.28 (3H, t), 2.40 (4H, m), 2.55 (4H, m), 3.02 (2H, q), 3.13 (4H, m), 4.00 (2H, m), 4.16 (2H, m), 5.68 (2H, s), 5.86 (1H, m), 7.10 (1H, d), 7.22 (1H, m), 7.63 (1H, m), 8.56 (1H, d), 8.63 (1H, s), 8.98 (1H, s), 10.42 (1H, s)。LRMS: m/z 595 (M+1)⁺。[α]²⁵_D +14.0° (c=0.14, CH₃OH)。

实施例 19

5-**[5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)-2-(四氢吡喃-4-基氧基)吡啶-3-基]-3-正丙基-2-(吡啶-2-基)甲基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮**

使用实施例 10 的方法，从制备 76 的标题化合物，得到为白色固体的标题化合物(30%)。δ (CDCl₃): 0.94 (3H, t), 1.03 (3H, t), 1.73 (2H, m), 2.01 (2H, m), 2.22 (2H, m), 2.40 (2H, q), 2.55 (4H, m), 2.98 (2H, t), 3.12 (4H, m), 3.66 (2H, m), 4.06 (2H, m), 5.60 (1H, m), 5.69 (2H, s), 7.10 (1H, d), 7.22 (1H, m), 7.63 (1H, m), 8.57 (1H, d), 8.61 (1H, s), 9.01 (1H, s), 10.55 (1H, s)。LRMS: m/z 623 (M+1)⁺。

10

实施例 20

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

将叔丁醇钾(540mg, 4.8 mmol)加入到搅拌着的制备 52 的标题化合物(683mg, 1.2 mmol)在正丙醇(10 ml)中的溶液中，并将反应混合物在回流下搅拌 18 小时，然后使之冷却。减压下蒸发生成的混合物，并将残余的油经硅胶柱层析法纯化，使用二氯甲烷:甲醇(100:0 至 95:5)的洗脱梯度，得到为泡沫的标题化合物(290 mg, 44%)。实测值: C,56.32; H,6.04; N,19.36。C₂₆H₃₂N₈O₄S 计算值: C, 56.50; H, 5.83; N, 20.27%。δ (CDCl₃): 1.02 (3H, t), 1.30 (3H, t), 1.98 (2H, m), 2.38 (3H, s), 2.50 (4H, m), 3.04 (2H, q), 3.13 (4H, m), 4.64 (2H, t), 5.69 (2H, s), 7.10 (1H, d), 7.22 (1H, m), 7.30 (1H, m), 8.58 (1H, d), 8.63 (1H, s), 9.04 (1H, s), 10.66 (1H, s)。LRMS: m/z 553(M+1)⁺。

15

20

实施例 21

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

在氮气下，将叔丁醇钾(290 mg, 2.60 mmol)加入到搅拌着的实施

25

例 20 的标题化合物(239 mg, 0.43 mmol)在丙-2-醇(7 ml)中的溶液中, 并在回流下将反应混合物加热 48 小时, 然后使之冷却。减压下蒸发生成的混合物, 并将残余物在水(20 ml)和乙酸乙酯(20 ml)之间分配。分离这些相, 用乙酸乙酯提取水相, 并干燥(MgSO₄)合并的有机溶液, 且减压下蒸发。经硅胶柱层析法纯化残余物, 使用二氯甲烷:甲醇(100:0 至 95:5)的洗脱梯度, 得到为泡沫的标题化合物(84 mg, 35%)。 δ (CDCl₃): 1.28 (3H, t), 1.56 (6H, 2xd), 2.28 (3H, s), 2.50 (4H, m), 3.04 (2H, q), 3.14 (4H, m), 5.68 (3H, m), 7.09 (1H, d), 7.22 (1H, m), 7.62 (1H, m), 8.57 (1H, d), 8.62 (1H, s), 9.02 (1H, s), 10.68 (1H, s)。 LRMS: m/z 553 (M+1)⁺。

实施例 22

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

将制备 45A 的标题化合物(200 mg, 0.35 mmol)、悬浮在矿物油中的 60%氯化钠(400 mg, 10 mmol)和丙-2-醇(20 ml)的混合物在回流下搅拌 18 小时, 然后使之冷却。加入饱和的氯化铵水溶液(20 ml), 用乙酸乙酯(3x50 ml)提取生成的混合物, 然后用碳酸氢钠水溶液(150 ml)洗涤合并的提取液, 干燥(MgSO₄)并减压下蒸发。经硅胶上的柱层析法纯化残余物, 使用二氯甲烷:甲醇(100:0 至 95:5)的洗脱梯度, 得到为泡沫的标题化合物(11 mg, 6%)。 δ (CDCl₃): 1.04 (3H, t), 1.30 (3H, t), 1.56 (6H, 2xd), 2.1 (2H, q), 2.55 (4H, m), 3.04 (2H, q), 3.13 (4H, m), 5.68 (3H, m), 7.10 (1H, d), 7.22 (1H, m), 7.62 (1H, m), 8.57 (1H, d), 8.62 (1H, s), 9.02 (1H, s), 10.68 (1H, s)。 LRMS: m/z 567 (M+1)⁺。

实施例 23**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-(吡啶-2-基)甲基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮**

在 100℃ 下, 将实施例 1 的标题化合物(200 mg, 0.36 mmol)、双(三
5 甲基甲硅烷基)氯化钾(360 mg, 1.81 mmol)和正丁醇(5 ml)的混合物搅
拌 18 小时, 然后使之冷却。减压下蒸发生成的混合物并且在水(5 ml)
和二氯甲烷(5 ml)之间分配残余物。分离这些相并用二氯甲烷(2x10 ml)
提取水层, 然后干燥(MgSO₄)合并的有机溶液并减压下蒸发。经硅胶
10 上的柱层析法纯化残余的黄色固体, 使用二氯甲烷:甲醇(97.5:2.5)作
为洗脱液, 得到为白色固体的标题化合物(145 mg, 69%)。实测值: C,
57.43; H, 6.29; N, 18.82. C₂₈H₃₆N₈O₄S; 0.20 H₂O 计算值: C, 57.56;
H, 6.28; N, 19.18%。δ (CDCl₃): 1.03 (6H, 2xt), 1.30 (3H, t), 1.55 (2H, m),
1.94 (2H, m), 2.40 (2H, q), 2.55 (4H, m), 3.03 (2H, q), 3.13 (4H, m), 4.67
15 (2H, t), 5.68 (2H, s), 7.10 (1H, d), 7.22 (1H, m), 7.62 (1H, m), 8.56 (1H,
d), 8.62 (1H, s), 9.01 (1H, s), 10.64 (1H, s)。LRMS: m/z 581(M+1)⁺。

实施例 24**20 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-(吡啶-2-基)甲基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮**

使用实施例 23 的方法, 从实施例 1 的标题化合物和异丁醇, 得
到为白色固体的标题化合物(67%)。实测值: C, 57.25; H, 6.24; N,
18.84. C₂₈H₃₆N₈O₄S; 0.20 H₂O 计算值: C, 57.56; H, 6.28; N, 19.18%。
δ (CDCl₃): 1.03 (3H, t), 1.12 (6H, d), 1.30 (3H, t), 2.30 (1H, m), 2.40 (2H,
q), 2.55 (4H, m), 3.04 (2H, q), 3.13 (4H, m), 4.45 (2H, d), 5.68 (2H, s),
25 7.10 (1H, d), 7.22 (1H, m), 7.63 (1H, m), 8.58 (1H, d), 8.62 (1H, s), 9.02
(1H, s), 10.63 (1H, s)。LRMS: m/z 581(M+1)⁺。

实施例 25**5-[2-环丁氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-3-乙基-2-(吡啶-2-基)甲基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮**

将搅拌着的制备 45A 的标题化合物(200 mg, 0.35 mmol)、环丁醇
5 (144 mg, 2 mmol)、叔丁醇钾(80 mg, 0.70 mmol)和 1,4-二氧六环(5 ml)
的混合物在回流下加热 24 小时, 然后使之冷却。将生成的混合物倾
入到搅拌着的碳酸氢钠水溶液(20 ml)中并且用乙酸乙酯(3x20 ml)提取
该混合物。干燥(MgSO₄)合并的提取液并减压下蒸发, 然后经硅胶柱
10 层析法纯化残余物, 使用二氯甲烷:甲醇(100:0 至 96:4)的洗脱梯度,得
到为固体的标题化合物(9 mg, 4%)。δ (CDCl₃): 1.03 (3H, t), 1.29 (3H, t),
1.78 (2H, m), 1.98 (2H, m), 2.35 (2H, m), 2.55 (6H, m), 3.04 (2H, q), 3.12
(4H, m), 5.48 (1H, m), 5.68 (2H, s), 7.10 (1H, d), 7.23 (1H, m), 7.63 (1H,
m), 8.56 (1H, d), 8.60 (1H, s), 9.01 (1H, s), 10.67 (1H, s)。 LRMS: m/z
579 (M+1)⁺。

15

实施例 26**5-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-3-正丙基-2-(吡啶-2-基)甲基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮**

将叔丁醇钾(2.38 g, 21.2 mmol)加入到制备 77 的标题化合物(3.1 g,
20 5.3 mmol)在无水乙醇(95 ml)中的溶液中并在 100 °C 下将反应混合物在
密闭容器中加热 40 小时, 然后使之冷却。减压下蒸发生成的混合物,
将残余物溶于水(20 ml)中并用 2 M 盐酸将水溶液酸化至 pH 5。用二
氯甲烷(3x30 ml)提取由此得到的水悬浮液, 并干燥(MgSO₄)合并的提
取液且减压下蒸发。经硅胶柱层析法纯化残余的棕色泡沫, 使用二
25 氯甲烷:甲醇(99:1 至 97:3)的洗脱梯度, 得到为泡沫的标题化合物(1.39
g, 46%)。δ (CDCl₃): 0.93 (3H, t), 1.02 (3H, t), 1.58 (3H, t), 1.74 (2H, m),
2.40 (2H, q), 2.54 (4H, m), 2.98 (2H, t), 3.13 (4H, m), 4.75 (2H, q), 5.68
(2H, s), 7.09 (1H, d), 7.23 (1H, m), 7.63 (1H, m), 8.58 (1H, d), 8.63 (1H,

s), 9.02 (1H, s), 10.64 (1H, s).

实施例 27

5 5-{5-[4-(3-二甲基氨基丙-1-基)哌嗪-1-基磺酰基]-2-乙氧基吡啶-3-基}-3-正丙基-2-(吡啶-2-基)甲基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮三盐酸盐

将新鲜蒸馏的 1-(3-二甲基氨基丙-1-基)哌嗪(J. Chem. Soc. (C), 1971, 132; 160 mg, 0.93 mmol)在乙醇(2 ml)中的溶液加入到搅拌着的制备 63 的标题化合物(230 mg, 0.467 mmol)在乙醇(10 ml)中的溶液中并在室温下把该反应混合物搅拌 18 小时, 然后减压下蒸发。将残余物悬浮于碳酸氢钠水溶液(30 ml)中, 用乙酸乙酯(3x30 ml)提取悬浮液并用盐水(2x30 ml)洗涤合并的提取液, 干燥(Na_2SO_4)并减压下蒸发。经硅胶柱层析法纯化残余的油, 使用二氯甲烷:甲醇(100:0 至 90:10)的洗脱梯度, 然后将该产物溶于最小量的乙酸乙酯中。加入饱和的乙醚化氯化氢溶液并收集生成的白色沉淀, 用乙醚研磨且抽吸下干燥, 得到为白色固体的标题化合物(140 mg, 37%)。实测值: C, 44.45; H, 6.34; N, 15.38. $\text{C}_{30}\text{H}_{41}\text{N}_9\text{O}_4\text{S}; 3 \text{HCl}; 4 \text{H}_2\text{O}$ 计算值: C, 44.75; H, 6.51; N, 15.66%. δ (DMSO-d_6): 0.86 (3H, t), 1.34 (3H, t), 1.64 (2H, m), 2.12 (2H, m), 2.72 (6H, 2xs), 2.95 (2H, t), 3.00 (2H, m), 3.12 (2H, t), 3.18 (2H, m), 3.56 (2H, m), 3.84 (2H, m), 4.50 (2H, q), 5.75 (2H, s), 7.27 (1H, d), 7.42 (1H, m), 7.90 (1H, m), 8.28 (1H, s), 8.57 (1H, d), 8.73 (1H, s), 10.63 (1H, s), 11.47 (1H, s), 11.96 (1H, s). LRMS: m/z 624 ($\text{M}+1$)⁺.

实施例 28

25 5-[5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)-2-正丙氧基吡啶-3-基]-3-正丙基-2-(吡啶-2-基)甲基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮

使用实施例 20 的方法, 从制备 80 的标题化合物, 得到为无色固体的标题化合物(40%)。实测值: C, 57.16; H, 6.15; N, 18.85.

$C_{28}H_{36}N_8O_4S$; 0.50 H_2O 计算值: C, 57.03; H, 6.32; N, 19.00%. δ ($CDCl_3$): 0.94 (3H, t), 1.02 (3H, t), 1.13 (3H, t), 1.74 (2H, m), 1.98 (2H, m), 2.40 (2H, q), 2.54 (4H, m), 2.98 (2H, t), 3.12 (4H, m), 4.62 (2H, t), 5.66 (2H, s), 7.09 (1H, d), 7.21 (1H, m), 7.62 (1H, m), 8.57 (1H, d), 8.62 (1H, s), 9.02 (1H, s), 10.63 (1H, s). LRMS: m/z 582 (M+2)⁺.

实施例 29

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

10 使用实施例 21 的方法, 从实施例 26 的标题化合物和丙-2-醇, 得到为固体的标题化合物(48%). δ ($CDCl_3$): 0.94 (3H, t), 1.03 (3H, t), 1.57 (6H, d), 1.74 (2H, m), 2.41 (2H, q), 2.56 (4H, m), 2.98 (2H, t), 3.12 (4H, m), 5.68 (3H, m), 7.08 (1H, d), 7.22 (1H, m), 7.63 (1H, m), 8.57 (1H, d), 8.63 (1H, s), 9.02 (1H, s), 10.67 (1H, s). LRMS: m/z 581 (M+1)⁺.

15

实施例 30

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

20 使用实施例 2 的方法, 从制备 63 的标题化合物和 1-(2-羟乙基)哌嗪, 得到为白色固体的标题化合物(49%). 实测值: C, 55.48; H, 5.93; N, 18.85. $C_{27}H_{34}N_8O_5S$; 0.10 $C_4H_8O_2$ 计算值: C, 55.64; H, 5.93; N, 18.94%. δ ($CDCl_3$): 0.95 (3H, t), 1.59 (3H, t), 1.75 (2H, m), 2.28 (1H, s), 2.58 (2H, m), 2.65 (4H, m), 3.00 (2H, t), 3.16 (4H, m), 3.60 (2H, t), 4.76 (2H, q), 5.68 (2H, s), 7.10 (1H, d), 7.22 (1H, m), 7.62 (1H, m), 8.58 (1H, d), 8.64 (1H, s), 9.04 (1H, s), 10.66 (1H, s). LRMS: m/z 583 (M+1)⁺.

25

实施例 31

5-**{2-乙氧基-5-[4-(3-羟基丙-1-基)哌嗪-1-基磺酰基]吡啶-3-基}-3-正丙基-2-(吡啶-2-基)甲基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮**

使用实施例 2 的方法, 从制备 63 的标题化合物和 1-(3-羟基丙-1-基)哌嗪, 得到为白色固体的标题化合物(52%)。实测值: C, 56.27; H, 6.13; N, 18.38。C₂₈H₃₆N₈O₅S 计算值: C, 56.36; H, 6.08; N, 18.78%。
δ (CDCl₃): 0.94 (3H, t), 1.60 (3H, t), 1.72 (4H, m), 2.63 (6H, m), 2.98 (2H, t), 3.12 (4H, m), 3.72 (2H, t), 4.15 (1H, s), 4.77 (2H, q), 5.69 (2H, s), 7.08 (1H, d), 7.23 (1H, m), 7.63 (1H, m), 8.58 (1H, d), 8.61 (1H, s), 9.01 (1H, s), 10.67 (1H, s)。LRMS: m/z 596 (M)⁺。

实施例 32

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

使用实施例 11 的方法, 从实施例 1 的标题化合物和 2-苄氧基乙醇, 得到为黄色油的标题化合物(57%)。δ (CDCl₃): 1.02 (3H, t), 1.32 (3H, t), 2.40 (2H, q), 2.54 (4H, m), 3.04 (2H, q), 3.13 (4H, m), 3.94 (2H, t), 4.76 (2H, s), 4.80 (2H, t), 5.69 (2H, s), 7.11 (1H, d), 7.20-7.37 (4H, m), 7.41 (2H, m), 7.64 (1H, m), 8.60 (2H, m), 8.98 (1H, s), 10.80 (1H, s)。
LRMS: m/z 659 (M+1)⁺。

实施例 33

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

将甲酸铵(62 mg, 0.99 mmol)加入到实施例 32 的标题化合物(130 mg, 0.197 mmol)、10%披钨木炭(15 mg)和丙酮(9 ml)的混合物中并将该反应混合物在回流下搅拌 14 小时, 然后使之冷却。减压下蒸发生成的混合物, 并经硅胶柱层析法纯化残余物, 使用二氯甲烷:甲醇(100:0

至 90:10)的洗脱梯度, 得到为固体的标题化合物(18 mg, 16%). δ (CD₃OD): 1.06 (3H, t), 1.28 (3H, t), 2.44 (2H, q), 2.58 (4H, m), 3.06 (2H, q), 3.14 (4H, m), 3.97 (2H, t), 4.68 (2H, t), 5.75 (2H, s), 7.20 (1H, d), 7.36 (1H, m), 7.80 (1H, m), 8.54 (2H, m), 8.68 (1H, s). LRMS: m/z 569 (M+1)⁺.

实施例 34

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

10 将搅拌着的制备 84 的标题化合物(500 mg, 0.72 mmol)、双(三甲基甲硅烷基)氯化钾(347 mg, 3.09 mmol)和 3-甲基戊-3-醇(8 ml)的混合物在回流下加热 36 小时, 然后使之冷却。减压下蒸发生成的混合物并且在水(10 ml)和二氯甲烷(10 ml)之间分配残余物。分离这些相, 用二氯甲烷(2x10 ml)提取水相, 并干燥(MgSO₄)合并的有机溶液且减压下蒸发。经两次硅胶柱层析法操作纯化粗产物, 首先使用二氯甲烷:
15 甲醇:0.88 氨水(90:10:1), 并然后使用乙酸乙酯:甲醇(100:0 至 80:20)的梯度液作为洗脱液, 得到为油的标题化合物。 δ (CDCl₃): 0.92 (3H, t), 1.02 (3H, t), 1.73 (2H, m), 2.40 (2H, q), 2.54 (4H, m), 2.99 (2H, t), 3.10 (4H, m), 3.84 (2H, t), 4.58 (2H, s), 4.78 (2H, t), 5.68 (2H, s), 7.09 (1H, d),
20 7.18-7.42 (6H, m), 7.62 (1H, m), 8.55 (1H, d), 8.61 (1H, s), 8.97 (1H, s), 10.81 (1H, s). LRMS: m/z 673 (M+1)⁺.

实施例 35

25 2-苄基-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

使用实施例 10 的方法, 从制备 87 的标题化合物, 得到为白色泡沫的标题化合物(27%). δ (CDCl₃): 0.90 (3H, t), 1.03 (3H, t), 1.28 (3H, t), 2.40 (2H, q), 2.54 (4H, m), 2.94 (2H, q), 3.12 (4H, m), 4.75 (2H, q),

5.58 (2H, s), 7.22 (2H, m), 7.31 (3H, m), 8.62 (1H, s), 9.01 (1H, s), 10.65 (1H, s). LRMS: m/z 552 (M+1)⁺.

实施例 36

5 2-苄基-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

使用实施例 9 的方法, 从实施例 35 的标题化合物和 2-甲氧基乙醇, 得到为霜状泡沫的标题化合物(80%)。实测值: C, 57.05; H, 6.19; N, 16.15。C₂₈H₃₅N₇O₅S; 0.10 CH₂Cl₂ 计算值: C, 57.19; H, 6.01; N, 16.61%。δ (CDCl₃): 1.02 (3H, t), 1.27 (3H, t), 2.40 (2H, q), 2.55 (4H, m), 2.94 (2H, q), 3.13 (4H, m), 3.57 (3H, s), 3.86 (2H, t), 4.78 (2H, t), 5.56 (2H, s), 7.22 (2H, m), 7.32 (3H, m), 8.61 (1H, s), 8.96 (1H, s), 10.80 (1H, s)。

15 实施例 37

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-(1-甲基咪唑-2-基)甲基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮

使用实施例 10 的方法, 从制备 90 的标题化合物, 得到为泡沫的标题化合物(33%)。δ (CDCl₃): 1.05 (3H, t), 1.34 (3H, t), 2.41 (2H, q), 2.54 (4H, m), 3.13 (4H, m), 3.19 (2H, q), 3.57 (3H, s), 3.79 (3H, s), 3.86 (2H, t), 4.78 (2H, t), 5.65 (2H, s), 6.84 (1H, s), 7.00 (1H, s), 8.62 (1H, s), 8.94 (1H, s), 10.83 (1H, s)。LRMS: m/z 586 (M+1)⁺。

实施例 38

25 5-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-2-(1-甲基咪唑-2-基)甲基-3-正丙基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮

将制备 28 (232 mg, 0.58 mmol)和制备 92 (152 mg, 0.58 mmol)的标题化合物、三乙胺(403 μl, 2.9 mmol)和二氯甲烷(8 ml)的混合物在

室温下搅拌 18 小时。加入盐水(20 ml)并用二氯甲烷(2x20 ml)提取生成的混合物，然后干燥(MgSO₄)合并的提取液并减压下蒸发。

5 在 100℃ 下，将搅拌着的该中间体和双(三甲基甲硅烷基)氯化钾(305 mg, 1.53 mmol)在乙醇(10 ml)中的溶液加热 14 小时，然后使之冷却。减压下蒸发生成的混合物并经硅胶柱层析法纯化残余物，使用二氯甲烷:甲醇(95:5)作为洗脱液，得到为黄色油的标题化合物(163 mg, 49%)。δ (CDCl₃): 0.96 (3H, t), 1.01 (3H, t), 1.57 (3H, t), 1.72 (2H, m), 2.40 (2H, q), 2.55 (4H, m), 3.13 (6H, m), 3.77 (3H, s), 4.75 (2H, q), 5.67 (2H, s), 6.85 (1H, s), 7.00 (1H, s), 8.63 (1H, s), 9.00 (1H, s), 10.65 (1H, s)。LRMS: m/z 570 (M+1)⁺。

实施例 39

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-(1-甲基咪唑-2-基)甲基-3-正丙基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮

15 使用实施例 9 的方法，从实施例 38 的标题化合物和 2-甲氧基乙醇，得到为固体的标题化合物(61%)。δ (CDCl₃): 0.97 (3H, t), 1.02 (3H, t), 1.74 (2H, m), 2.41 (2H, q), 2.55 (4H, m), 3.14 (6H, m), 3.57 (3H, s), 3.76 (3H, s), 3.86 (2H, t), 4.78 (2H, t), 5.66 (2H, s), 6.86 (1H, s), 7.00 (1H, s), 8.62 (1H, s), 8.94 (1H, s), 10.82 (1H, s)。LRMS: m/z 600 (M+1)⁺。

20

实施例 40

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

25 使用实施例 9 的方法，从实施例 38 的标题化合物和正丁醇，得到为霜状有色泡沫的标题化合物(76%)。实测值: C, 54.83; H, 6.74; N, 20.08。C₂₈H₃₉N₉O₄S; H₂O 计算值: C, 54.62; H, 6.71; N, 20.47%。δ (CDCl₃): 0.93 (3H, t), 1.00 (6H, m), 1.54 (2H, m), 1.77 (2H, m), 1.92 (2H, m), 2.40 (2H, q), 2.53 (4H, m), 3.12 (6H, m), 3.76 (3H, s), 4.66 (2H,

t), 5.67 (2H, s), 6.85 (1H, s), 6.98 (1H, s), 8.62 (1H, s), 8.97 (1H, s), 10.64 (1H, s). LRMS: m/z 599 (M+2)⁺.

实施例 41

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

在 100℃下, 将制备 98 的标题化合物(230 mg, 0.38 mmol)、叔丁醇钾(258 mg, 2.3 mmol)和丙-2-醇(10 ml)的混合物在密闭容器中加热 24 小时, 然后使之冷却。减压下蒸发生成的混合物, 然后经两次硅胶柱层析法操作纯化残余物, 首先使用二氯甲烷:甲醇(100:0 至 95:5)的洗脱梯度液并然后使用乙酸乙酯:甲醇(90:10 至 80:20)的洗脱梯度液, 得到为橙色胶的标题化合物(42 mg, 19%)。δ (CDCl₃): 0.93 (3H, t), 1.01 (3H, t), 1.55 (6H, d), 1.75 (2H, m), 2.40 (2H, q), 2.54 (4H, m), 3.02 (2H, t), 3.12 (4H, m), 5.67 (1H, m), 5.88 (2H, s), 7.47 (2H, m), 8.60 (1H, s), 8.98 (1H, s), 9.16 (1H, d), 10.70 (1H, s). LRMS: m/z 582 (M+1)⁺.

实施例 42

20 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-正丙基-2-(嘧啶-2-基)甲基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮

使用实施例 10 的方法, 从制备 102b 的标题化合物, 得到为黄色泡沫的标题化合物(14%)。δ (CDCl₃): 0.99 (3H, t), 1.03 (3H, t), 1.81 (2H, m), 2.42 (2H, q), 2.55 (4H, m), 2.97 (2H, t), 3.14 (4H, m), 3.54 (3H, s), 3.86 (2H, t), 4.78 (2H, t), 5.80 (2H, s), 7.22 (1H, m), 8.62 (1H, s), 8.70 (2H, d), 8.99 (1H, s), 10.72 (1H, s). LRMS: m/z 597 (M)⁺.

25

实施例 43a

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

5

实施例 43b

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

在 100 °C 下, 将搅拌着的制备 103a 和制备 103b 的标题化合物(390
10 mg, 0.66 mmol)、叔丁醇钾(224 mg, 2.0 mmol)、4A 分子筛和乙醇(10 ml)
的混合物在密闭容器中加热 18 小时, 然后使之冷却并过滤。减压下
蒸发滤液并将残余的棕色油悬浮在二氯甲烷(25 ml)中。用水(5 ml)洗
涤该混合物, 干燥(MgSO₄)并减压下蒸发, 然后经硅胶柱层析法纯化
残余物, 使用二氯甲烷:甲醇(99:1 至 95:5)的洗脱梯度液, 得到橙色
15 泡沫。该产物经 HPLC 进一步纯化, 使用 C₁₈ Magellan 柱并且使用在
20 ml/min 速度下的甲醇:水:二乙胺(50:50:0.1)作为洗脱液, 得到第一
个为白色固体的标题化合物(1-异构体; 20 mg)。δ (CDCl₃): 1.04 (6H,
m), 1.58 (3H, t), 1.88 (2H, m), 2.42 (2H, q), 2.57 (4H, m), 2.98 (2H, t),
3.14 (4H, m), 4.75 (2H, q), 6.07 (2H, s), 7.18 (1H, m), 8.64 (3H, m), 9.10
20 (1H, s), 10.75 (1H, s)。LRMS: m/z 568 (M+1)⁺;

随后得到第二个为白色固体的标题化合物(2-异构体; 20 mg)。
δ (CDCl₃): 1.02 (6H, m), 1.58 (3H, t), 1.82 (2H, m), 2.42 (2H, q), 2.55
(4H, m), 2.98 (2H, t), 3.15 (4H, m), 4.74 (2H, q), 5.80 (2H, s), 7.23 (1H,
m), 8.63 (1H, s), 8.70 (2H, m), 9.03 (1H, s), 10.56 (1H, s)。LRMS: m/z
25 568 (M+1)⁺。

实施例 44**5-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-3-正丙基-1-(吡啶-2-基)甲基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮**

在 100℃ 下, 将搅拌着的制备 105 的标题化合物(304 mg, 0.52 mmol)、叔丁醇钾(175 mg, 1.56 mmol)和乙醇(10 ml)的混合物在密闭容器中加热 18 小时, 然后使之冷却。减压下蒸发生成的混合物并在二氯甲烷(15 ml)和水(5 ml)之间分配残余的棕色油。分离这些相, 然后干燥(MgSO₄)有机相并减压下蒸发, 得到棕色的泡沫, 其经硅胶柱层析法纯化, 使用二氯甲烷:甲醇(97:3)作为洗脱液, 得到为白色泡沫的标题化合物(230 mg, 78%)。实测值: C, 56.93; H, 6.03; N, 19.42。C₂₇H₃₄N₈O₄S 计算值: C, 57.22; H, 6.04; N, 19.77%。δ (CDCl₃): 1.01 (3H, t), 1.59 (6H, m), 1.86 (2H, m), 2.42 (2H, q), 2.57 (4H, m), 2.97 (2H, t), 3.16 (4H, m), 4.74 (2H, q), 5.94 (2H, s), 7.02 (1H, d), 7.18 (1H, m), 7.60 (1H, m), 8.57 (1H, d), 8.63 (1H, s), 9.10 (1H, s), 10.85 (1H, s)。LRMS: m/z 567 (M+1)⁺。

实施例 45**5-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-3-乙基-1-(1-甲基咪唑-2-基)甲基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮**

使用实施例 44 的方法, 从制备 107 的标题化合物, 得到为浅黄色固体的标题化合物(60%)。δ (CDCl₃): 1.02 (3H, t), 1.38 (3H, t), 1.59 (3H, t), 2.41 (2H, q), 2.56 (4H, m), 2.97 (2H, q), 3.15 (4H, m), 3.78 (3H, s), 4.75 (2H, q), 5.89 (2H, s), 6.85 (1H, s), 7.00 (1H, s), 8.64 (1H, s), 9.07 (1H, s), 10.87 (1H, s)。LRMS: m/z 556 (M+1)⁺。

实施例 46

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]-1-(1-甲基咪唑-2-基)甲基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮

5 将搅拌着的实施例 45 的标题化合物(150 mg, 0.27 mmol)、叔丁醇钾(126 mg, 1.1 mmol)和 2-甲氧基乙醇(6 ml)的混合物在回流下加热 48 小时, 然后使之冷却。减压下蒸发生成的混合物并经硅胶柱层析法纯化残余物, 使用二氯甲烷:甲醇:0.88 氨水(90:10:1)作为洗脱液, 用二异丙醚研磨该产物, 过滤混合物并减压下蒸发滤液, 得到为泡沫的标题化合物(43 mg, 27%)。δ (CDCl₃): 1.10 (3H, t), 1.36 (3H, t), 2.52 (2H, q), 2.65 (4H, m), 2.96 (2H, q), 3.22 (4H, m), 3.56 (3H, s), 3.75 (3H, s), 3.86 (2H, t), 4.78 (2H, t), 5.92 (2H, s), 6.85 (1H, s), 7.01 (1H, s), 8.63 (1H, s), 8.99 (1H, s), 11.10 (1H, s)。LRMS: m/z 585 (M)⁺。

10

实施例 47

15 5-[5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)-2-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-3-基]-1-(1-甲基咪唑-2-基)甲基-3-正丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮

使用实施例 10 的方法, 从制备 109 的标题化合物, 得到为固体的标题化合物(11%)。实测值: C, 52.43; H, 6.11; N, 20.12。C₂₇H₃₇N₉O₅S; H₂O 计算值: C, 52.50; H, 6.36; N, 20.41%。δ (CDCl₃): 0.98 (3H, t), 1.03 (3H, t), 1.81 (2H, m), 2.41 (2H, q), 2.55 (4H, m), 2.90 (2H, t), 3.15 (4H, m), 3.58 (3H, s), 3.75 (3H, s), 3.86 (2H, t), 4.78 (2H, t), 5.92 (2H, s), 6.85 (1H, s), 7.00 (1H, s), 8.63 (1H, s), 9.00 (1H, s), 11.07 (1H, s)。LRMS: m/z 600 (M+1)⁺。

20

25 实施例 48

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-正丙基-1-(嘧啶-2-基)甲基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮

使用实施例 10 的方法, 从制备 102a 的标题化合物, 得到为黄色

泡沫的标题化合物(5%)。 δ (CDCl_3): 1.02 (6H, m), 1.86 (2H, m), 2.42 (2H, q), 2.56 (4H, m), 2.97 (2H, t), 3.17 (4H, m), 3.54 (3H, s), 3.83 (2H, t), 4.77 (2H, t), 6.09 (2H, s), 7.16 (1H, m), 8.65 (3H, m), 9.03 (1H, s), 11.00 (1H, s). LRMS: m/z 598 ($M+1$)⁺.

5

实施例 49

5-{2-乙氧基-5-[4-(吡咯烷-1-基羰基甲基)哌嗪-1-基磺酰基]吡啶-3-基}-3-正丙基-2-(吡啶-2-基)甲基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮

将制备 63 的标题化合物(350 mg, 0.715 mmol)、1-(吡咯烷-1-基羰基甲基)哌嗪(150 mg, 0.715 mmol)和乙醇(40 ml)的混合物在室温下搅拌 18 小时, 然后减压下蒸发。将残余物悬浮于碳酸氢钠水溶液(30 ml)中并用乙酸乙酯(3x30 ml)提取该悬浮液。用盐水(3x20 ml)洗涤合并的提取液, 干燥(Na_2SO_4)并减压下蒸发。经硅胶柱层析法纯化生成的残余物, 使用二氯甲烷:甲醇(100:0 至 96:4)的洗脱梯度, 得到油, 其用乙醚研磨, 得到为无色泡沫的标题化合物(240 mg, 52%)。实测值: C, 56.79; H, 6.30; N, 18.49。 $\text{C}_{31}\text{H}_{39}\text{N}_9\text{O}_5\text{S}$; 0.50 H_2O ; 0.25 $\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}$ 计算值: C, 56.75; H, 6.32; N, 18.61%。 δ (CDCl_3): 0.94 (3H, t), 1.60 (3H, t), 1.66-1.86 (4H, m), 1.92 (2H, m), 2.68 (4H, m), 2.98 (2H, t), 3.14 (2H, s), 3.18 (4H, m), 3.32-3.46 (4H, m), 4.75 (2H, q), 5.70 (2H, s), 7.18 (1H, d), 7.22 (1H, m), 7.62 (1H, m), 8.58 (1H, d), 8.63 (1H, s), 9.00 (1H, s), 10.66 (1H, s). LRMS: m/z 650 ($M+1$)⁺.

15

20

实施例 50

5-[2-乙氧基-5-(4-烯丙基-2(S),5(R)-二甲基哌嗪-1-基磺酰基]吡啶-3-基]-3-正丙基-2-(吡啶-2-基)甲基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮

25

将(-)-1-烯丙基-2(R),5(S)-二甲基哌嗪(WO 93/15062; 502 mg, 3.2 mmol)在乙醇(4 ml)中的溶液滴加入到搅拌着的制备 63 的标题化合物(800 mg, 1.6 mmol)在乙醇中的悬浮液中并将该反应混合物在室温下

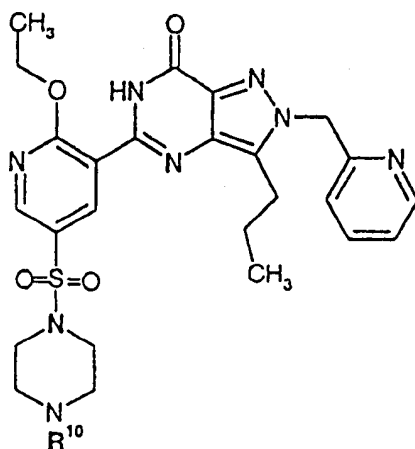
搅拌 18 小时, 然后减压下蒸发。将残余物在碳酸钠水溶液(20 ml)和乙酸乙酯(20 ml)之间分配, 分离这些相并用乙酸乙酯(2x20 ml)提取水相。用盐水(20 ml)洗涤合并的有机溶液, 干燥(Na_2SO_4)并减压下蒸发。经硅胶上的柱层析法纯化残余的橙色的油, 使用二氯甲烷:甲醇(100:0 5 至 98:2)的洗脱梯度, 随后用乙醚研磨, 得到为无色泡沫的标题化合物(550 mg, 57%)。实测值: C, 59.07; H, 6.37; N, 18.18。 $\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{N}_8\text{O}_4\text{S}$; 计算值: C, 59.39; H, 6.31; N, 18.47%。 δ (CDCl_3): 0.95 (3H, t), 0.99 (3H, d), 1.24 (3H, d), 1.58 (3H, t), 1.72 (2H, m), 2.27 (1H, dd), 2.73 (1H, dd), 2.92 (1H, m), 3.00 (4H, m), 3.20 (1H, dd), 3.48 (1H, dd), 3.85 (1H, m), 10 4.75 (2H, q), 5.22 (2H, m), 5.68 (2H, s), 5.74 (1H, m), 7.09 (1H, d), 7.22 (1H, m), 7.62 (1H, m), 8.58 (1H, d), 8.67 (1H, s), 9.08 (1H, s), 10.69 (1H, s)。 LRMS: m/z 607 (M+1)⁺。

实施例 50a

15 3-乙基-5-[5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)-2-(2-甲氧基-1(R)-甲基乙氧基)吡啶-3-基]-2-(1-甲基咪唑-2-基)甲基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮

按照与在实施例 11 中描述的相似的方法, 从制备 165 和 170 的标题化合物, 得到为白色泡沫的标题化合物(82%)。实测值: C, 52.14; H, 6.15; N, 19.73。 $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{N}_9\text{O}_5\text{S}$; $1.5\text{H}_2\text{O}$ 计算值: C, 51.74; H, 6.43; 20 N, 20.11%。 δ (CDCl_3): 1.02 (3H, t), 1.32 (3H, t), 1.50 (3H, d), 2.40 (2H, q), 2.56 (4H, m), 3.04-3.22 (6H, m), 3.54 (3H, s), 3.62-3.80 (5H, m), 5.59 (1H, m), 5.66 (2H, s), 6.83 (1H, s), 6.99 (1H, s), 8.60 (1H, s), 8.84 (1H, s), 10.87 (1H, s)。 LRMS: m/z 600 (M+1)⁺。

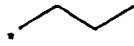

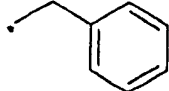
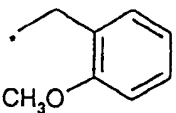
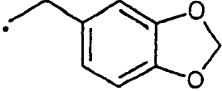
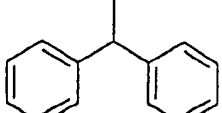
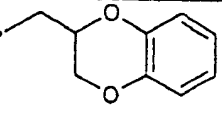
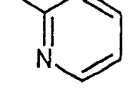
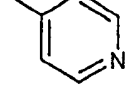
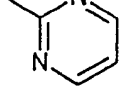
实施例 51 至 60



通过如同下文描述的高速类似物合成技术(HSAS), 得到其中 R¹⁰ 取代基是变化的基于与以上结构式相同的一组类似物。

- 5 将 0.4 M 的三乙胺在二氯甲烷中的溶液(100 μ l, 40 μ mol)加入到含有所要求的范围的 1-取代哌嗪(10 μ mol)的 96 孔板的每一个孔中。将 0.1 M 的制备 63 的标题化合物在二氯甲烷中的溶液(100 μ l, 10 μ mol)加入到每一个孔中, 然后盖板上并在室温下振摇 18 小时。将反应混合物通过 96-孔过滤阻塞物过滤, 以二氯甲烷(1 ml)洗涤, 然后减压下蒸发滤液。将残余物溶于二甲基亚砜(1 ml)中, 并通过 HPLC 纯化, 使用流速为 4 ml/min 的 5 μ Hypersil C18 柱(10x0.46cm)和在水中的 0.1%三氟乙酸:乙腈的洗脱梯度。
- 10

由此得到以下化合物:

实施例	R ¹⁰	LRMS (m/z)	保留时间 (min)
51		581 (M+1) ⁺	5.25
52		581 (M+1) ⁺	5.10
53		629 (M+1) ⁺	5.70
54		659 (M+1) ⁺	6.02
55		672 (M) ⁺	5.36
56		706 (M+2) ⁺	8.24
57		687 (M+1) ⁺	6.64
58		617 (M+2) ⁺	5.45
59		616 (M+1) ⁺	5.57
60		617 (M+1) ⁺	7.38

* = R¹⁰ 的附着点

实施例 61

3-乙基-5-[2-(2-甲氧基乙氧基)-5-(3,4,5-三甲基哌嗪-1-基磺酰基)-吡啶-3-基]-2-(吡啶-2-基)甲基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮

使用实施例 50 的方法, 从制备 64 的标题化合物和 1,2,6-三甲基哌嗪(J. Med. Chem., 1968, 11, 592), 得到为白色固体的标题化合物(170 mg, 47%)。实测值: C, 55.78; H, 6.02; N, 18.42。C₂₈H₃₆N₈O₅S; 0.50 H₂O
5 计算值: C, 55.22; H, 6.16; N, 18.58%。δ (CDCl₃): 1.09 (6H, d), 1.31 (3H, t), 2.01 (5H, m), 2.36 (2H, m), 3.04 (2H, q), 3.60 (5H, m), 3.88 (2H, t), 4.79 (2H, t), 5.68 (2H, s), 7.12 (1H, d), 7.22 (1H, m), 7.64 (1H, m), 8.58
10 (1H, d), 8.62 (1H, s), 8.95 (1H, s), 10.79 (1H, s)。LRMS: m/z 597 (M+1)⁺。

实施例 62

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

将制备 64 的标题化合物(200 mg, 0.40 mmol)在二氯甲烷(10 ml)中的溶液滴加入到搅拌着的哌嗪(136 mg, 1.58 mmol)和三乙胺(110 μl, 0.79 mmol)在二氯甲烷(10 ml)中的溶液中并将该反应混合物在室温下搅拌 1 小时, 然后用水(10 ml)洗涤, 干燥(MgSO₄)并减压下蒸发。
20 经硅胶柱层析法纯化残余的黄色固体, 使用二氯甲烷:甲醇(98:2 至 92:8)的洗脱梯度, 随后用二氯甲烷研磨, 得到为白色泡沫的标题化合物(189 mg, 86%)。实测值: C, 52.75; H, 5.43; N, 19.18。C₂₅H₃₀N₈O₅S; 0.75 H₂O
25 计算值: C, 52.85; H, 5.59; N, 19.72%。δ (CDCl₃): 1.30 (3H, t), 2.94-3.13 (10H, m), 3.58 (3H, s), 3.88 (2H, t), 4.79 (2H, t), 5.68 (2H, s), 7.10 (1H, d), 7.22 (1H, m), 7.62 (1H, m), 8.58 (1H, d), 8.62 (1H, s), 8.98 (1H, s), 10.82 (1H, s)。LRMS: m/z 555 (M+1)⁺。

实施例 63

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

在 110℃ 下, 将搅拌着的实施例 1 的标题化合物(350 mg, 0.63 mmol)、双(三甲基甲硅烷基)氯化钾(630 mg, 3.15 mmol)和正丙硫醇(5 ml)的混合物在密闭容器中加热 48 小时, 然后使之冷却并减压下蒸发。将残余物与二氯甲烷:甲醇(95:5)共沸, 然后在水(10 ml)和二氯甲烷(15 ml)之间分配。分离这些相, 用二氯甲烷(2x15 ml)提取水相并干燥(MgSO₄)合并的有机溶液且减压下蒸发。经硅胶柱层析法纯化该残余物, 使用二氯甲烷:甲醇(97:3)作为洗脱液, 得到为黄色固体的标题化合物(170 mg, 50%)。实测值: C, 54.50; H, 5.64; N, 19.93。

C₂₅H₃₀N₈O₄S; 0.75 H₂O 计算值: C, 54.38; H, 5.75; N, 20.29%。δ (CDCl₃): 1.02 (3H, t), 1.32 (3H, t), 2.40 (2H, q), 2.55 (4H, m), 3.06 (2H, q), 3.14 (4H, m), 4.26 (3H, s), 5.68 (2H, s), 7.14 (1H, d), 7.22 (1H, m), 7.64 (1H, m), 8.58 (1H, d), 8.66 (1H, s), 9.05 (1H, s), 10.59 (1H, s)。LRMS: m/z 540 (M+2)⁺。

实施例 64

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

在 100℃ 下, 将双(三甲基甲硅烷基)氯化钾(360 mg, 1.81 mmol)加入到搅拌着的实施例 1 的标题化合物(200 mg, 0.36 mmol)在苄醇(5 ml)中的溶液中并把该反应混合物搅拌 14 小时, 然后使之冷却。在二氯甲烷(10 ml)和盐水(10 ml)之间分配生成的混合物, 分离这些相, 用二氯甲烷(2x10 ml)提取水相并干燥(Na₂SO₄)合并的有机溶液且减压下蒸发。通过库格尔若蒸馏除去残余的苄醇, 然后经硅胶柱层析法纯化粗品产物, 使用二氯甲烷:甲醇(97.5:2.5)作为洗脱液, 得到为白色固体的标题化合物(86 mg, 39%)。实测值: C, 59.92; H, 5.64; N, 17.60。

$C_{31}H_{34}N_8O_4S$; 0.40 H_2O 计算值: C, 59.87; H, 5.64; N, 18.02%. δ ($CDCl_3$): 1.05 (3H, t), 1.29 (3H, t), 2.41 (2H, q), 2.56 (4H, m), 3.05 (2H, q), 3.15 (4H, m), 5.68 (2H, s), 5.75 (2H, s), 7.10 (1H, d), 7.24 (1H, m), 7.42 (3H, m), 7.52 (2H, m), 7.64 (1H, m), 8.58 (1H, d), 8.65 (1H, s), 9.02 (1H, s), 10.58 (1H, s). LRMS: m/z 615 ($M+1$)⁺.

实施例 65

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

10 将双(三甲基甲硅烷基)氯化钾(176 mg, 0.88 mmol)加入到搅拌着的实施例 26 的标题化合物(100 mg, 0.17 mmol)在 3-羟基甲基呋喃(4 ml)中的悬浮液中并将该反应混合物在回流下加热 24 小时, 然后使之冷却。减压下蒸发生成的混合物并经硅胶柱层析法纯化残余物, 使用二氯甲烷:甲醇(95:5)作为洗脱液, 得到为浅黄色泡沫的标题化合物(33 mg, 31%). δ ($CDCl_3$): 0.93 (3H, t), 1.04 (3H, t), 1.72 (2H, m), 2.41 (2H, q), 2.55 (4H, m), 2.99 (2H, t), 3.14 (4H, m), 5.63 (2H, s), 5.68 (2H, s), 6.60 (1H, s), 7.09 (1H, d), 7.22 (1H, m), 7.44 (1H, s), 7.64 (2H, m), 8.57 (1H, d), 8.68 (1H, s), 9.02 (1H, s), 10.53 (1H, s). LRMS: m/z 619 ($M+1$)⁺.

20

实施例 66

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

25 在 100°C 下, 将搅拌着的双(三甲基甲硅烷基)氯化钾(260 mg, 1.32 mmol)和 2-羟基甲基吡啶(5 ml)的混合物加热 1 小时, 然后加入实施例 26 的标题化合物(150 mg, 0.26 mmol)并在 100°C 下把该反应混合物搅拌 14 小时。在二氯甲烷(10 ml)和盐水(10 ml)之间分配生成的冷的混合物, 分离这些相并用二氯甲烷(2x10 ml)提取水相。干燥($MgSO_4$)

合并的有机溶液且减压下蒸发，然后经硅胶柱层析法纯化残余的黄色的油，使用二氯甲烷:乙酸乙酯:甲醇(47.5:47.5:5)作为洗脱液，得到为白色固体的标题化合物(35 mg, 21%)。 δ (CDCl₃): 0.94 (3H, t), 1.03 (3H, t), 1.73 (2H, m), 2.40 (2H, q), 2.55 (4H, m), 2.98 (2H, t), 3.14 (4H, m), 5.69 (2H, s), 5.92 (2H, s), 7.07 (1H, d), 7.21 (1H, m), 7.33 (2H, m), 7.62 (1H, m), 7.76 (1H, m), 8.58 (2H, m), 8.81 (1H, s), 8.85 (1H, d), 12.80 (1H, s)。 LRMS: m/z 630 (M+1)⁺。

实施例 67

10 5-[2-(2-二甲基氨基乙氧基)-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-3-正丙基-2-(吡啶-2-基)甲基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮

在 90℃ 下，将实施例 26 的标题化合物(200 mg, 0.35 mmol)、双(三甲基甲硅烷基)氯化钾(352 mg, 1.76 mmol)和 2-二甲基氨基乙醇(1.5 ml)的混合物搅拌 18 小时，然后使之冷却。加入水(5 ml)，用乙酸乙酯(3x5 ml)提取该混合物并干燥(MgSO₄)合并的提取液且减压下蒸发。经硅胶柱层析法纯化残余物，使用二氯甲烷:甲醇(95:5 至 90:10)的洗脱梯度，得到为灰白色泡沫的标题化合物(147 mg, 68%)。实测值: C, 56.35; H, 6.37; N, 20.12。 C₂₉H₃₉N₉O₄S; 0.50 H₂O 计算值: C, 56.29; H, 6.52; N, 20.37%。 δ (CDCl₃): 0.94 (3H, t), 1.04 (3H, t), 1.72 (2H, m), 2.43 (8H, m), 2.56 (4H, m), 2.74 (2H, t), 2.95 (2H, t), 3.15 (4H, m), 4.80 (2H, t), 5.67 (2H, s), 7.07 (1H, d), 7.21 (1H, m), 7.61 (1H, m), 8.56 (1H, d), 8.62 (1H, s), 8.75 (1H, s), 12.23 (1H, s)。 LRMS: m/z 610 (M+1)⁺。

实施例 68

25 5-{5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)-2-[2-(吗啉-4-基)乙氧基]吡啶-3-基}-3-正丙基-2-(吡啶-2-基)甲基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮

在 100℃ 下，将双(三甲基甲硅烷基)氯化钾(180 mg, 0.88 mmol)和 4-(2-羟乙基)吗啉(4 ml)的混合物搅拌 1 小时，然后加入实施例 26

的标题化合物(100 mg, 0.17 mmol)并把该反应混合物在 110℃ 下搅拌 18 小时。在水(10 ml)和二氯甲烷(20 ml)之间分配生成的冷的混合物, 分离这些相并用水(10 ml)洗涤有机相, 干燥(MgSO₄)并减压下蒸发。经硅胶柱层析法纯化残余的黄色的油, 使用乙酸乙酯:甲醇(90:10 至 5 80:20)的洗脱梯度, 得到为白色固体的标题化合物(33 mg, 30%)。δ (CDCl₃): 0.95 (3H, t), 1.04 (3H, t), 1.74 (2H, m), 2.42 (2H, q), 2.56 (4H, m), 2.64 (4H, m), 2.90 (2H, t), 2.99 (2H, t), 3.15 (4H, m), 3.80 (4H, m), 4.75 (2H, t), 5.68 (2H, s), 7.12 (1H, d), 7.25 (1H, m), 7.63 (1H, m), 8.58 (1H, d), 8.62 (1H, s), 8.92 (1H, s), 11.16 (1H, s)。LRMS: m/z 652 10 (M+1)⁺。

实施例 69

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

15 将叔丁醇铯(76 mg, 0.37 mmol)加入到搅拌着的制备 119 的标题化合物(160 mg, 0.24 mmol)在 3-甲基戊-3-醇(5 ml)中的溶液中并把该反应混合物在 120℃ 下搅拌 3 小时, 然后使之冷却。减压下蒸发生成的混合物并在二氯甲烷(10 ml)和水(10 ml)之间分配残余物。分离这些相, 用二氯甲烷(2x10 ml)洗涤水相并干燥(MgSO₄)合并的有机溶液且 20 减压下蒸发。经硅胶柱层析法纯化残余的黄色的油, 使用二氯甲烷:甲醇(95:5 至 92.5:7.5)的洗脱梯度, 得到为黄色泡沫的标题化合物。δ (CDCl₃): 0.94 (3H, t), 1.03 (3H, t), 1.74 (2H, m), 2.10 (2H, m), 2.22 (2H, m), 2.42 (5H, m), 2.58 (6H, m), 2.78 (2H, m), 2.99 (2H, t), 3.13 (4H, m), 5.59 (1H, m), 5.67 (2H, s), 7.10 (1H, d), 7.22 (1H, m), 7.63 (1H, m), 25 8.57 (1H, d), 8.61 (1H, s), 9.00 (1H, s), 10.63 (1H, s)。LRMS: m/z 636 (M+1)⁺。

实施例 70

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

将实施例 1 的标题化合物(180 mg, 0.32 mmol)、3-氯苯甲酸(13 mg, 0.08 mmol)和二氯甲烷(10 ml)的混合物在室温下搅拌 20 分钟, 加入 3-氯过氧苯甲酸(112 mg, 0.32 mmol)并把该反应混合物搅拌另外 18 小时, 然后在二氯甲烷(20 ml)和碳酸氢钠水溶液(10 ml)之间分配。分离这些相, 用二氯甲烷(2x20 ml)提取水相并干燥(MgSO₄)合并的有机溶液且减压下蒸发。经硅胶上的柱层析法纯化残余物, 使用二氯甲烷: 甲醇(80:20)作为洗脱液, 得到为白色粉末的标题化合物(82 mg, 45%)。实测值: C, 52.73; H, 5.67; N, 17.69。C₂₆H₃₂N₈O₅S; 0.50 CH₂Cl₂ 计算值: C, 52.08; H, 5.44; N, 18.34%。δ (CDCl₃): 1.30 (3H, t), 1.40 (3H, t), 1.58 (3H, t), 3.02 (2H, q), 3.20 (2H, m), 3.32 (4H, m), 3.48 (2H, m), 3.72 (2H, m), 4.76 (2H, q), 5.68 (2H, s), 7.08 (1H, d), 7.22 (1H, m), 7.63 (1H, m), 8.58 (1H, d), 8.65 (1H, s), 9.03 (1H, s), 10.70 (1H, s)。

实施例 71

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

将 3-氯过氧苯甲酸(93 mg, 0.27 mmol)加入到搅拌着的实施例 28 的标题化合物(155 mg, 0.27 mmol)在二氯甲烷(2 ml)中的溶液中并把该反应混合物在室温下搅拌 2 小时, 然后减压下蒸发。经硅胶柱层析法纯化残余物, 使用二氯甲烷: 甲醇: 0.88 氨水(90:10:1)作为洗脱液, 得到为固体的标题化合物(40 mg, 25%)。δ (CDCl₃): 0.93 (3H, t), 1.14 (3H, t), 1.41 (3H, t), 1.72 (2H, m), 2.00 (2H, m), 2.97 (2H, t), 3.15 (2H, m), 3.31 (4H, m), 3.50 (2H, m), 3.70 (2H, m), 4.65 (2H, t), 5.68 (2H, s), 7.06 (1H, d), 7.24 (1H, m), 7.64 (1H, m), 8.58 (1H, d), 8.66 (1H, s), 9.06 (1H, s), 10.67 (1H, s)。LRMS: m/z 598 (M+1)⁺。

实施例 72

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

5

实施例 73

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

将 3-氯苯甲酸(15 mg, 0.096 mmol)加入到搅拌着的实施例 4 的标题化合物(223 mg, 0.38 mmol)在二氯甲烷(3 ml)中的溶液中并把该混合物在室温下搅拌 30 分钟。然后加入 3-氯过氧苯甲酸(132 mg, 0.38 mmol)并把该反应混合物在室温下搅拌 14 小时,然后在二氯甲烷(5 ml)和碳酸氢钠水溶液(5 ml)之间分配。分离这些相,用二氯甲烷(3x10 ml)提取水相并干燥(MgSO₄)合并的有机溶液且减压下蒸发。经硅胶柱层析法纯化残余物,使用二氯甲烷:甲醇(90:10 至 80:20)的洗脱梯度,得到为固体的第一个标题化合物(78 mg, 34%)。实测值: C, 51.77; H, 5.82; N, 17.33。C₂₇H₃₄N₈O₆S; 1.75 H₂O 计算值: C, 51.46; H, 6.00; N, 17.78%。δ (CDCl₃): 1.28 (3H, t), 1.42 (3H, t), 3.02 (2H, q), 3.18 (2H, m), 3.30 (4H, m), 3.50 (2H, m), 3.56 (3H, s), 3.72 (2H, m), 3.88 (2H, t), 4.80 (2H, t), 5.68 (2H, s), 7.08 (1H, d), 7.22 (1H, m), 7.64 (1H, m), 8.58 (1H, d), 8.68 (1H, s), 8.99 (1H, s), 10.84 (1H, s);

随后得到为固体的第二个标题化合物(50 mg, 22%)。实测值: C, 50.15; H, 5.81; N, 16.85。C₂₇H₃₄N₈O₆S; 2.0 H₂O 计算值: C, 49.84; H, 5.89; N, 17.22%。δ (CDCl₃): 1.32 (3H, t), 1.42 (3H, t), 3.05 (2H, q), 3.18 (2H, m), 3.32 (4H, m), 3.53 (5H, m), 3.72 (2H, m), 3.86 (2H, t), 4.80 (2H, t), 5.81 (2H, s), 6.78 (1H, d), 7.22 (2H, m), 8.29 (1H, d), 8.66 (1H, s), 8.99 (1H, s), 10.90 (1H, s).

25

实施例 74

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

将叔丁醇钾(110 mg, 0.99 mmol)加入到搅拌着的制备 120 的标题化合物(400 mg, 0.66 mmol)在 3-甲基戊-3-醇(20 ml)中的溶液中并把反应混合物在回流下加热 3 小时, 然后使之冷却。减压下蒸发生成的混合物, 把残余物悬浮于水(10 ml)中并用二氯甲烷(3x10 ml)提取悬浮液。干燥(MgSO₄)合并的提取液并减压下蒸发, 然后经硅胶柱层析法纯化残余的黄色的油, 使用二氯甲烷:甲醇(97.5:2.5)作为洗脱液, 得到为白色泡沫的标题化合物(65 mg, 17%)。实测值: C, 54.51; H, 6.95; N, 18.18。C₂₇H₄₀N₈O₅S; 0.15 CH₂Cl₂ 计算值: C, 54.51; H, 6.92; N, 18.14%。δ (CDCl₃): 1.04 (6H, m), 1.58 (3H, t), 1.88 (2H, m), 2.41 (2H, q), 2.54 (8H, m), 2.99 (4H, m), 3.15 (4H, m), 3.68 (4H, m), 4.40 (2H, t), 4.75 (2H, q), 8.62 (1H, s), 9.04 (1H, s), 10.61 (1H, s)。LRMS: m/z 589 (M+1)⁺。

实施例 75

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-吗啉-4-基)乙基-3-正丙基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮

20 使用实施例 66 的方法, 从实施例 74 的标题化合物和 2-甲氧基乙醇, 得到为白色固体的标题化合物(24%)。实测值: C, 53.81; H, 6.93; N, 16.89。C₂₈H₄₂N₈O₆S; 0.30 C₄H₈O₂; 0.20 H₂O 计算值: C, 54.06; H, 6.96; N, 17.27%。δ (CDCl₃): 1.04 (6H, m), 1.87 (2H, m), 2.42 (2H, q), 2.55 (8H, m), 2.99 (4H, m), 3.16 (4H, m), 3.56 (3H, s), 3.69 (4H, m), 3.88 (2H, t), 4.40 (2H, t), 4.79 (2H, t), 8.63 (1H, s), 8.98 (1H, s), 10.78 (1H, s)。LRMS: m/z 619 (M+1)⁺。

实施例 76

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

在 100℃ 下, 将搅拌着的制备 121 的标题化合物(150 mg, 0.25 mmol)、叔丁醇钾(71 mg, 0.625 mmol)和乙醇(10 ml)的混合物于密封容器中加热 18 小时, 然后使之冷却。减压下蒸发生成的混合物并在水(10 ml)和乙酸乙酯(15 ml)之间分配残余物。分离这些相, 用乙酸乙酯(2x15 ml)提取水相并干燥(MgSO₄)合并的有机溶液且减压下蒸发。经硅胶柱层析法纯化粗品产物, 使用二氯甲烷:甲醇(100:0 至 95:5)作为洗脱液, 得到为白色固体的标题化合物(140 mg, 97%)。实测值: C, 56.30; H, 6.39; N, 18.43。C₂₈H₃₆N₆O₄S; H₂O 计算值: C, 56.17; H, 6.40; N, 18.72%。δ (CDCl₃): 1.04 (3H, t), 1.56 (12H, m), 2.42 (2H, q), 2.56 (4H, m), 3.16 (4H, m), 4.76 (2H, q), 5.95 (2H, s), 6.94 (1H, d), 7.18 (1H, m), 7.60 (1H, m), 8.58 (1H, d), 8.64 (1H, s), 9.08 (1H, s), 10.82 (1H, s)。
LRMS: m/z 581 (M+1)⁺。

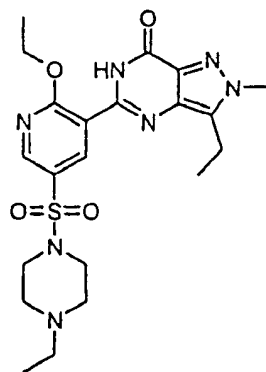
实施例 77

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

使用实施例 74 的方法, 从制备 122 的标题化合物, 得到为白色固体的标题化合物(68%)。实测值: C, 54.59; H, 6.91; N, 18.08。C₂₇H₄₀N₈O₅S; 0.15 CH₂Cl₂ 计算值: C, 54.59; H, 6.89; N, 18.08%。δ (CDCl₃): 1.01 (6H, m), 1.60 (3H, t), 1.84 (2H, m), 2.42 (2H, q), 2.53 (8H, m), 2.86 (2H, t), 2.94 (2H, t), 3.15 (4H, m), 3.62 (4H, m), 4.72 (4H, m), 8.63 (1H, s), 9.09 (1H, s), 10.81 (1H, s)。LRMS: m/z 589 (M+1)⁺。

实施例 78

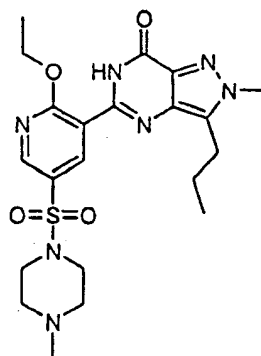
5-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-3-乙基-2-甲基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮



- 5 在 120℃ 下, 将制备 152 的标题化合物(25.9 g, 52.5 mmol)和双(三甲基甲硅烷基)氯化钾(22.0 g, 110.0 mmol)在乙醇(1500 ml)中的混合物于密闭容器中加热 18 小时。减压下浓缩冷却的溶液, 并在硅胶上预先吸收。经硅胶柱层析法纯化粗品产物, 使用乙酸乙酯:二乙胺(97:3 至 95:5)的洗脱梯度并用乙醚研磨, 得到为白色固体的标题化合物(11.0
- 10 g, 44%)。 δ (CDCl₃): 1.03 (3H, t), 1.40 (3H, t), 1.59 (3H, t), 2.41 (2H, q), 2.57 (4H, m), 3.04 (2H, q), 3.14 (4H, m), 4.09 (3H, s), 4.75 (2H, q), 8.62 (1H, s), 9.04 (1H, s), 10.64 (1H, s).
- LRMS: m/z 476 (M+1)⁺.

实施例 79

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



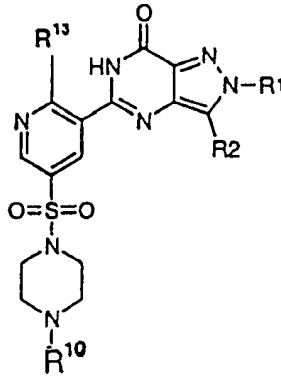
5 将制备 151 的标题化合物(500 mg, 1.0 mmol)加入到双(三甲基甲
硅烷基)氯化钾(610 mg, 3.06 mmol)在乙醇(20 ml)中的溶液中,并在 110
℃下,将该反应物于密闭容器中加热 18 小时。减压下蒸发冷却的混
合物并把残余物溶于水中且用盐酸中和。用二氯甲烷(3x30 ml)提取
水悬浮液,用盐水(3x30 ml)洗涤合并的有机提取液,干燥(Na_2SO_4)并
10 减压下蒸发。经硅胶柱层析法纯化残余的油,使用二氯甲烷:甲醇(100:0
至 97.5:2.5)的洗脱梯度,并用乙醚研磨,得到为灰白色固体的标题化
合物(207 mg, 44%)。

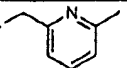
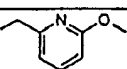
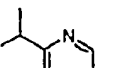
δ (CDCl_3): 1.03 (3H, t), 1.59 (3H, t), 1.83 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.53 (4H,
m), 3.00 (2H, t), 3.16 (4H, m), 4.10 (3H, s), 4.75 (2H, q), 8.63 (1H, s),
15 9.06 (1H, s), 10.65 (1H, s).

LRMS: m/z 476 ($\text{M}+1$)⁺.

实施例 80 至 84

按照与在实施例 79 中描述的相似方法, 从适宜的吡唑-5-甲酰胺类即制备 153、154、156、157 和 155 分别制备以下通式的化合物。
在实施例 80 至 84 中, R^1 为甲基和 R^{13} 为 $-OR^3$ 。



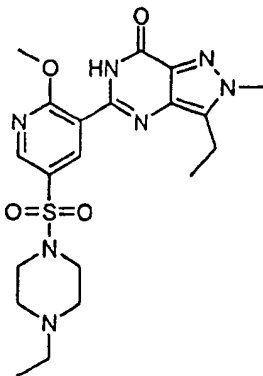
Ex	R1	R2	R3	R10	数据
80	CH ₃	(CH ₂) ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	实测值: C, 53.97; H, 6.38; N, 19.75. C ₂₂ H ₃₁ N ₇ O ₄ S 计算值: C, 53.97; H, 6.38; N, 20.03% δ (CDCl ₃): 1.03 (6H, t), 1.58 (3H, t), 1.82 (2H, m), 2.41 (2H, q), 2.56 (4H, m), 2.99 (2H, t), 3.14 (4H, m), 4.09 (3H, s), 4.76 (2H, q), 8.63 (1H, s), 9.05 (1H, s), 10.64 (1H, s). LRMS: m/z 490 (M+1) ⁺
81	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	δ (CDCl ₃): 1.02 (3H, t), 1.40 (3H, t), 1.58 (6H, m), 2.41 (2H, q), 2.55 (4H, m), 3.00-3.18 (6H, m), 4.38 (2H, q), 4.75 (2H, q), 8.63 (1H, s), 9.04 (1H, s), 10.63 (1H, s). LRMS: m/z 490 (M+1) ⁺
82 1,2		CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	实测值: C, 56.66; H, 6.03; N, 19.57 C ₂₇ H ₃₄ N ₈ O ₄ S;0.25 H ₂ O 计算值: C, 56.78; H, 6.09; N, 19.62%. δ (CDCl ₃): 1.02 (3H, t), 1.30 (3H, t), 1.58 (3H, t), 2.41 (2H, q), 2.57 (7H, m), 3.04 (2H, q), 3.15 (4H, m), 4.77 (2H, q), 5.64 (2H, s), 6.80 (1H, d), 7.08 (1H, d), 7.50 (1H, m), 8.62 (1H, s), 9.02 (1H, s), 10.66 (1H, s). LRMS: m/z 567 (M+1) ⁺
83		CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	δ (CDCl ₃): 1.04 (3H, t), 1.40 (3H, t), 1.58 (3H, t), 2.42 (2H, q), 2.58 (4H, m), 3.01 (2H, q), 3.16 (4H, m), 3.80 (3H, s), 4.75 (2H, q), 5.82 (2H, s), 6.54 (1H, d), 6.60 (1H, d), 7.46 (1H, m), 8.64 (1H, s), 9.10 (1H, s), 10.85 (1H, s). LRMS: m/z 583 (M+1) ⁺
84 1		CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	δ (CDCl ₃): 1.03 (3H, t), 1.25 (3H, t), 1.58 (3H, t), 2.13 (3H, d), 2.40 (2H, q), 2.55 (4H, m), 3.01 (2H, q), 3.14 (4H, m), 4.77 (2H, q), 5.84 (1H, q), 7.19 (2H, m), 7.61 (1H, m), 8.56 (1H, d), 8.62 (1H, s), 9.00 (1H, s), 10.60 (1H, s). LRMS: m/z 567 (M+1) ⁺

1=使用 1.5 当量双(三甲基甲硅烷基)氯化钾

2=使用二氯甲烷:甲醇:0.88 氨(96:4:0.4)作为层析洗脱液

实施例 85

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



- 5 在 100℃ 下，将实施例 78 的标题化合物(100 mg, 0.21 mmol)和硫酸铜(II)七水合物(75 mg, 0.3 mmol)在饱和甲醇氨(20 ml)中的混合物于密闭容器中加热 4 小时。减压下蒸发冷却的混合物并把残余物悬浮于碳酸钠水溶液(20 ml)中且用二氯甲烷(3x20 ml)提取。用盐水(3x20 ml)洗涤合并的有机提取液，干燥(Na_2SO_4)并减压下蒸发，得到绿色
- 10 固体。经硅胶柱层析法纯化粗品产物，使用二氯甲烷:甲醇(100:0 至 97:3)的洗脱梯度，并从己烷/乙酸乙酯/甲醇重结晶，得到为白色固体的标题化合物(23 mg, 24%)。

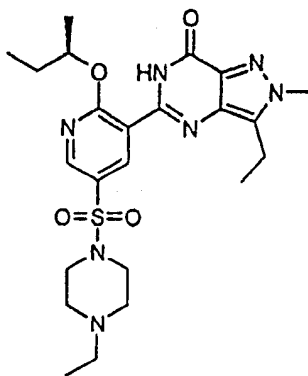
实测值: C, 51.22; H, 5.81; N, 20.61. $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_7\text{O}_4\text{S}$; 0.5 H_2O 计算值: C, 51.05; H, 6.00; N, 20.84%。

- 15 δ (CDCl_3): 1.07 (3H, t), 1.40 (3H, t), 2.40-2.65 (6H, m), 3.04 (2H, q), 3.19 (4H, m), 4.09 (3H, s), 4.24 (3H, s), 8.65 (1H, s), 9.05 (1H, s), 10.58 (1H, s).

LRMS: m/z 462 ($\text{M}+1$)⁺.

实施例 86

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



- 5 将实施例 78 的标题化合物(400 mg, 0.84 mmol)加入到双(三甲基甲硅烷基)氯化钾(840 mg, 4.2 mmol)在(R)-2-丁醇(4 ml)中的混合物中, 并将该混合物在 110°C 下搅拌 18 小时。减压下浓缩冷却的混合物并将残余物悬浮于水(10 ml)中且用 2N 盐酸中和。用乙酸乙酯(3x30 ml)提取该水悬浮液, 用氢氧化钠溶液(20 ml)、盐水(2x30 ml)洗涤合并的有机提取液, 干燥(Na_2SO_4)并减压下蒸发。经硅胶柱层析法纯化粗品产物, 使用二氯甲烷:甲醇(100:0 至 97.5:2.5)的洗脱梯度并将产品悬浮于乙醚中且减压下蒸发。将该固体从己烷/乙酸乙酯重结晶, 得到为白色固体的标题化合物(72 mg, 17%)。

$[\alpha]_{\text{D}} = -20.88^\circ$ ($c=0.083$, 二氯甲烷)

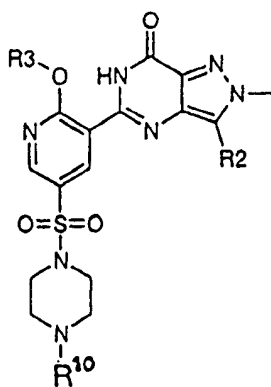
- 15 实测值: C, 54.65; H, 6.63; N, 19.25. $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_7\text{O}_4\text{S}$; 0.5 H_2O 计算值: C, 53.89; H, 6.69; N, 19.13%。





δ (CDCl_3): 1.06 (6H, m), 1.40 (3H, t), 1.50 (3H, d), 1.86 (1H, m), 1.99 (1H, m), 2.42 (2H, q), 2.58 (4H, m), 3.04 (2H, q), 3.16 (4H, m), 4.09 (3H, s), 5.56 (1H, m), 8.62 (1H, s), 9.05 (1H, s), 10.70 (1H, s)。






- 20 LRMS: m/z 504 ($\text{M}+1$)⁺。

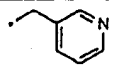
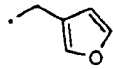
实施例 87 至 97

按照与在实施例 86 中描述的相似的方法, 从适宜的醇类和吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮类, 制备以下通式的化合物, 其中 R^1 为甲基和 R^{13} 为 $-OR^3$ 。



Ex	R2	R3	R10	数据
87	CH ₂ CH ₃		CH ₂ CH ₃	实测值: C, 54.02; H, 6.59; N, 18.87 C ₂₃ H ₃₃ N ₇ O ₄ S;0.5H ₂ O 计算值: C, 53.89; H, 6.69; N, 19.13% δ (CDCl ₃) : 1.02 (3H, t), 1.14 (6H, d), 1.40 (3H, t), 2.30 (1H, m), 2.42 (2H, q), 2.58 (4H, m), 3.03 (2H, q), 3.15 (4H, m), 4.09 (3H, s), 4.44 (2H, d), 8.62 (1H, s), 9.03 (1H, s), 10.62 (1H, s).
88	(CH ₂) ₂ CH ₃		CH ₂ CH ₃	δ (CDCl ₃) : 1.02 (6H, m), 1.14 (6H, d), 1.82 (2H, m), 2.30 (1H, m), 2.42 (2H, q), 2.56 (4H, m), 2.99 (2H, t), 3.16 (4H, m), 4.08 (3H, s), 4.45 (2H, d), 8.62 (1H, s), 9.03 (1H, s), 10.62 (1H, s). LRMS : m/z 518 (M+1) ⁺
89	CH ₂ CH ₃		CH ₂ CH ₃	实测值: C, 55.11; H, 6.25; N, 19.45. C ₂₃ H ₃₁ N ₇ O ₄ S 计算值: C, 55.07; H, 6.23; N, 19.55%. δ (CDCl ₃) : 1.04 (3H, t), 1.40 (3H, t), 1.90 (1H, m), 1.98 (1H, m), 2.30-2.44 (4H, m), 2.57 (6H, m), 3.02 (2H, q), 3.14 (4H, m), 4.09 (3H, s), 5.50 (1H, m), 8.60 (1H, s), 9.04 (1H, s), 10.68 (1H, s). LRMS : m/z 502 (M+1) ⁺
90 ₁	(CH ₂) ₂ CH ₃		CH ₂ CH ₃	实测值: C, 56.08; H, 6.45; N, 18.72. C ₂₄ H ₃₃ N ₇ O ₄ S 计算值: C, 55.90; H, 6.45; N, 19.01% δ (CDCl ₃) : 0.47 (2H, m), 0.77 (2H, m), 1.02 (6H, m), 1.47 (1H, m), 1.83 (2H, m), 2.41 (2H, q), 2.56 (4H, m), 2.99 (2H, t), 3.15 (4H, m), 4.09 (3H, s), 4.50 (2H, d), 8.60 (1H, s), 9.05 (1H, s), 10.76 (1H, s). LRMS : m/z 516 (M+1) ⁺

91 2	(CH ₂) ₂ CH ₃		CH ₂ CH ₃	<p>实测值: C, 56.53; H, 6.68; N, 18.43. C₂₅H₃₅N₇O₄S 计算值: C, 56.69; H, 6.66; N, 18.51%</p> <p>δ (CDCl₃) : 1.02 (6H, m), 1.82 (2H, m), 1.91-2.10 (4H, m), 2.26 (2H, m), 2.41 (2H, q), 2.57 (4H, m), 2.98 (3H, m), 3.14 (4H, m), 4.08 (3H, s), 4.62 (2H, d), 8.61 (1H, s), 9.02 (1H, s), 10.60 (1H, s).</p> <p>LRMS : m/z 530 (M+1)⁺</p>
92	CH ₂ CH ₃		CH ₂ CH ₃	<p>实测值: C, 52.20; H, 6.16; N, 19.26. C₂₂H₃₁N₇O₅S 计算值: C, 52.26; H, 6.18; N, 19.39%</p> <p>δ (CDCl₃) : 1.04 (3H, t), 1.40 (3H, t), 2.42 (2H, q), 2.56 (4H, m), 3.03 (2H, q), 3.15 (4H, m), 3.58 (3H, s), 3.86 (2H, t), 4.09 (3H, s), 4.79 (2H, t), 8.62 (1H, s), 9.00 (1H, s), 10.78 (1H, s).</p> <p>LRMS : m/z 506 (M+1)⁺</p>
93 3	(CH ₂) ₂ CH ₃		CH ₂ CH ₃	<p>实测值: C, 52.86; H, 6.39; N, 18.67. C₂₃H₃₃N₇O₅S 计算值: C, 53.16; H, 6.40; N, 18.62%</p> <p>δ (CDCl₃) : 1.04 (6H, m), 1.82 (2H, m), 2.40 (2H, q), 2.55 (4H, m), 2.98 (2H, t), 3.14 (4H, m), 3.57 (3H, s), 3.85 (2H, t), 4.07 (3H, s), 4.78 (2H, t), 8.61 (1H, s), 8.99 (1H, s), 10.76 (1H, s).</p> <p>LRMS : m/z 520 (M+1)⁺</p>
94 3	CH ₂ CH ₃		CH ₂ CH ₃	<p>实测值: C, 53.16; H, 6.48; N, 18.32. C₂₃H₃₃N₇O₅S;0.5H₂O 计算值: C, 52.26; H, 6.48; N, 18.55%</p> <p>δ (CDCl₃) : 1.04 (3H, t), 1.38 (6H, m), 1.50 (3H, d), 2.41 (2H, q), 2.57 (4H, m), 2.96 (1H, s), 3.01 (2H, m), 3.15 (4H, m), 4.08 (3H, s), 4.18 (1H, m), 5.22 (1H, m), 8.60 (1H, s), 8.82 (1H, s), 11.27 (1H, s).</p> <p>[α]_D = +35.46° (c=0.073, 二氯甲烷).</p>
95 2	(CH ₂) ₂ CH ₃		CH ₂ CH ₃	<p>δ (CDCl₃) : 1.04 (6H, m), 1.84 (2H, m), 2.41 (2H, q), 2.56 (4H, m), 2.99 (2H, t), 3.15 (4H, m), 4.08 (3H, s), 5.91 (2H, s), 7.24-7.37 (2H, m), 7.76 (1H, m), 8.59 (1H, s), 8.83 (2H, m), 12.70 (1H, s).</p> <p>LRMS : m/z 553 (M+1)⁺</p>

96 1	(CH ₂) ₂ CH ₃		CH ₂ CH ₃	实测值: C, 55.22; H, 5.76; N, 19.42, C ₂₆ H ₃₂ N ₆ O ₄ S;0.2CH ₂ Cl ₂ 计算值: C, 55.24; H, 5.73; N, 19.67% δ (CDCl ₃) : 1.01 (6H, m), 1.82 (2H, m), 2.41 (2H, q), 2.56 (4H, m), 2.98 (2H, t), 3.15 (4H, m), 4.09 (3H, s), 5.78 (2H, s), 7.38 (1H, m), 7.88 (1H, d), 8.61 (2H, m), 8.79 (1H, s), 9.02 (1H, s), 10.45 (1H, s). LRMS : m/z 553 (M+1) ⁺
97 1	(CH ₂) ₂ CH ₃		CH ₂ CH ₃	δ (CDCl ₃) : 1.02 (6H, m), 1.82 (2H, m), 2.41 (2H, q), 2.56 (4H, m), 2.98 (2H, t), 3.16 (4H, m), 4.06 (3H, s), 5.62 (2H, s), 6.60 (1H, s), 7.43 (1H, s), 7.62 (1H, s), 8.66 (1H, s), 9.02 (1H, s), 10.51 (1H, s). LRMS : m/z 542 (M+1) ⁺

1=使用二氯甲烷:甲醇:0.88 氨(100:0:0.5 至 99.5:1:0.5)作为层析洗脱液, 并且该化合物不用结晶分离。

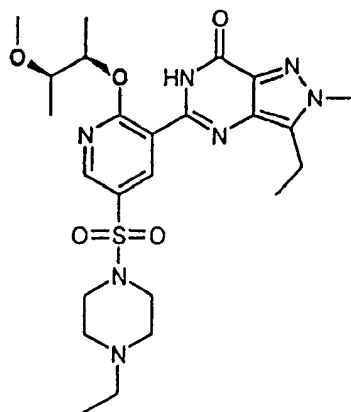
2=使用二氯甲烷:甲醇:0.88 氨(100:0:0.5 至 99.5:1:0.5)作为层析洗脱液, 并且该化合物用乙醚研磨。

5

3=不用结晶分离。

实施例 98

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

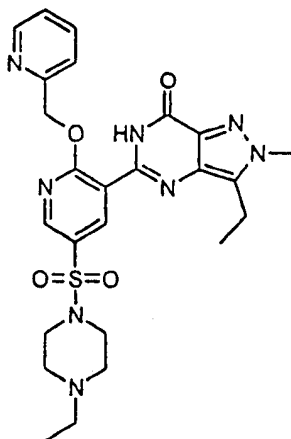


- 5 将(R,R)-2,3 丁二醇(7.78 ml, 85 mmol)滴加到氢氧化钠(3.74 g, 60% 悬浮在矿物油中, 93.5 mmol)在乙醚(800 ml)中的冰冷却的溶液中, 并将该溶液在室温下搅拌 30 分钟。滴加碘甲烷(5.6 ml, 89.3 mmol)并把反应物在回流下搅拌 48 小时。加入 1,3-二甲基-3,4,5,6-四氢-2(1H)-嘧啶酮(10.24 ml, 85 mmol)并在回流下继续搅拌另外 90 分钟。用氯化铵水溶液(500 ml)洗涤冷却的反应物, 干燥(MgSO₄)并减压下蒸发。经硅胶柱层析法纯化残余的油, 使用乙醚:戊烷(10:90 至 50:50)的洗脱梯度, 得到浅黄色的油。在 110℃ 下, 将在中间体醇(1 ml)中的实施例 78 的标题化合物(100 mg, 0.2 mmol)和双(三甲基甲硅烷基)氯化钾(121 mg, 0.61 mmol)加热 30 小时, 然后将反应物冷却并减压下浓缩。
- 10 经硅胶柱层析法纯化残余的棕色固体, 使用二乙胺:乙酸乙酯(10:90 至 50:50)的洗脱梯度, 使用二乙胺:乙酸乙酯(5:95)作为洗脱液, 并重复使用甲醇:乙酸乙酯(5:95)作为洗脱液。用乙醚研磨产物, 得到为白色固体的标题化合物(7 mg, 6%)。

- 20 δ (CDCl₃): 1.03 (3H, t), 1.25 (3H, d), 1.40 (3H, t), 1.48 (3H, d), 2.41 (2H, q), 2.55 (4H, m), 3.03 (2H, q), 3.15 (4H, m), 3.52 (3H, s), 3.70 (1H, m), 4.09 (3H, s), 5.39 (1H, m), 8.60 (1H, s), 8.97 (1H, s). LRMS: m/z 534 (M+1)⁺.

实施例 99

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



5

将实施例 78 的标题化合物(100 mg, 0.2 mmol)、双(三甲基甲硅烷基)氯化钾(210 mg, 1.1 mmol)在吡啶-2-甲醇(1 ml)中的混合物加热至 110℃ 反应 18 小时。在乙酸乙酯(10 ml)和水(10 ml)之间分配冷却的混合物，并分离这些相。用乙酸乙酯(2x5 ml)和二氯甲烷(10 ml)提取水层，干燥(Na_2SO_4)合并的有机溶液并减压下蒸发。经硅胶上的柱层析法纯化残余物，使用甲醇:乙酸乙酯(10:90)作为洗脱液并用乙醚研磨，得到为固体的标题化合物(49 mg, 43%)。

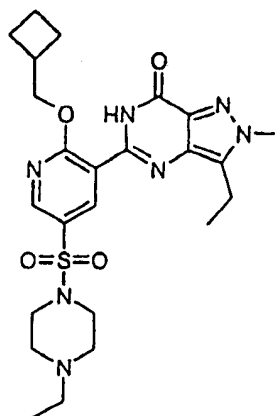
δ (CDCl_3): 1.02 (3H, t), 1.40 (3H, t), 2.40 (2H, q), 2.55 (4H, m), 3.04 (2H, q), 3.14 (4H, m), 4.10 (3H, s), 5.90 (2H, s), 7.32 (2H, m), 7.76 (1H, m), 8.58 (1H, s), 8.82 (2H, m), 12.72 (1H, s).

15

LRMS: m/z 539 ($\text{M}+1$)⁺.

实施例 100

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



5 按照与在实施例 99 中描述的相似的方法，从实施例 78 的标题化合物和环丁烷甲醇，得到标题化合物(69%)。

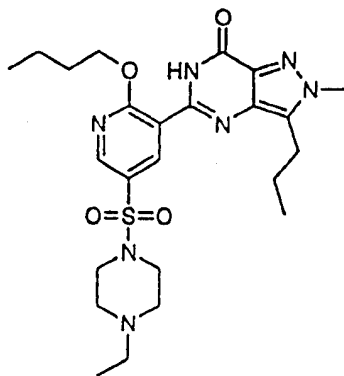
实测值: C, 55.71; H, 6.44; N, 18.83. $C_{24}H_{33}N_7O_4S$ 计算值: C, 55.90; H, 6.45; N, 19.01%。

10 δ ($CDCl_3$): 1.03 (3H, t), 1.40 (3H, t), 1.98 (4H, m), 2.26 (2H, m), 2.42 (2H, q), 2.57 (4H, m), 3.02 (3H, m), 3.15 (4H, m), 4.10 (3H, s), 4.62 (2H, d), 8.62 (1H, s), 9.04 (1H, s), 10.61 (1H, s).

LRMS: m/z 516 ($M+1$)⁺.

实施例 101

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



5 将实施例 90 的标题化合物(104 mg, 0.2 mmol)和双(三甲基甲硅烷基)氯化钾(200 mg, 1.0 mmol)在正丁醇(5 ml)中的混合物在回流下搅拌 5 天。减压下浓缩冷却的混合物, 将残余物悬浮于乙酸乙酯(20 ml)中并使用 1 M 盐酸中和该混合物。分离这些层, 用盐水(10 ml)洗涤有机相, 干燥(MgSO₄)并减压下蒸发。用乙醚研磨粗品产物并过滤生

10 成的固体且经硅胶柱层析法进一步纯化, 使用二氯甲烷:甲醇:0.88 氨(100:0:0.5 至 99:1:0.5)的洗脱梯度, 得到为固体的标题化合物(86 mg, 82%)。

δ (CDCl₃): 1.02 (9H, m), 1.57 (2H, m), 1.82 (2H, m), 1.95 (2H, m), 2.42 (2H, q), 2.58 (4H, m), 2.99 (2H, t), 3.15 (4H, m), 4.08 (3H, s), 4.68 (2H, t),

15 8.62 (1H, s), 9.02 (1H, s), 10.62 (1H, s).

LRMS: m/z 518 (M+1)⁺.

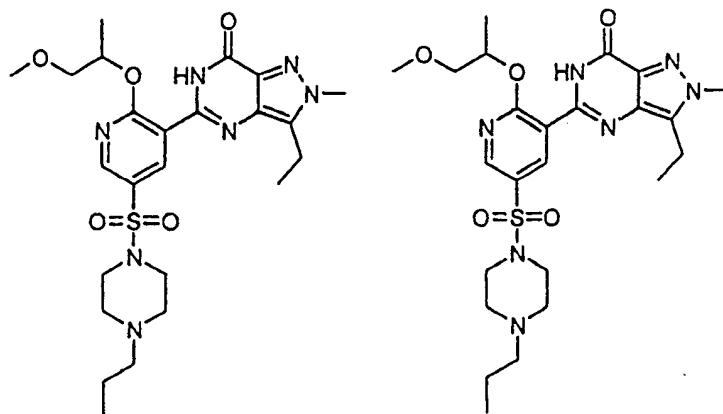
实施例 102

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

5

实施例 103

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



10

将双(三甲基甲硅烷基)氯化钾(325 mg, 1.63 mmol)加入到实施例 119 的标题化合物(200 mg, 0.41 mmol)在 1-甲氧基-2-丙醇(6 ml)中的溶液中并将该反应物在回流下搅拌 18 小时。减压下蒸发冷却的混合物并经硅胶柱层析法纯化残余物, 使用二氯甲烷:甲醇(95:5)作为洗脱液, 得到 193 mg 无色的油。使用 AD250 柱, 将该产物经 HPLC 进一步
15 纯化, 使用己烷:异丙醇:二乙胺(70:30:0.3)作为洗脱液, 得到实施例 102 的标题化合物(58 mg, 26%, 99.5% ee)。 δ (CDCl_3): 0.86 (3H, t), 1.40 (5H, m), 1.50 (3H, d), 2.32 (2H, t), 2.56 (4H, m), 3.03 (2H, q), 3.15 (4H, m), 3.55 (3H, s), 3.66 (1H, m), 3.76 (1H, m), 4.08 (3H, s), 5.61 (1H, m), 8.61
20 (1H, s), 8.92 (1H, s), 10.82 (1H, s).

LRMS: m/z 534 ($M+1$)⁺, 和实施例 103 的标题化合物(47 mg, 21%, 98.7% ee)。 δ (CDCl_3): 0.86 (3H, t), 1.41 (5H, m), 1.50 (3H, d), 2.32 (2H,

t), 2.56 (4H, m), 3.04 (2H, q), 3.14 (4H, m), 3.55 (3H, s), 3.66 (1H, m), 3.76 (1H, m), 4.08 (3H, s), 5.61 (1H, m), 8.60 (1H, s), 8.92 (1H, s), 10.82 (1H, s).

LRMS: m/z 534 (M+1)⁺.

5

实施例 104

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

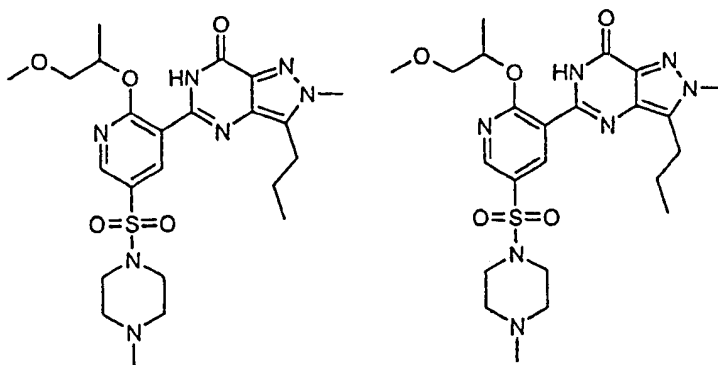
10

和

实施例 105

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

15



20

将实施例 79 的标题化合物(198 mg, 0.42 mmol)加入到双(三甲基甲硅烷基)氯化钾(415 mg, 2.1 mmol)在 1-甲氧基-2-丙醇(5 ml)中的溶液中并将该反应物在 110°C 下加热 72 小时。减压下蒸发冷却的混合物, 将残余物溶于水中并用 2 M 盐酸中和。用乙酸乙酯(3x30 ml)提取该水溶液, 用盐水(3x20 ml)洗涤合并的有机提取液, 干燥(Na_2SO_4)

并减压下蒸发。经硅胶柱层析法纯化残余的黄色油，使用二氯甲烷:甲醇(100:0 至 97:3)的洗脱梯度并从乙醚蒸发，得到白色固体。

5 使用 AD250 柱，经手性 HPLC 纯化该外消旋产物，并且使用己烷:异丙醇:三氟乙酸(80:20:0.5)作为洗脱液。在水中拆分第一个对映体，使用碳酸钠水溶液碱化并用乙酸乙酯(3x20 ml)提取该混合物。用盐水(2x20 ml)洗涤合并的有机提取液，干燥(Na_2SO_4)并减压下蒸发。然后经硅胶柱层析法进一步纯化该产物，使用二氯甲烷:甲醇(100:0 至 97:3)的洗脱梯度，并从乙醚蒸发，得到为无色固体的实施例 104 的标题化合物(39 mg, 18%, 98.1% ee)。

10 $[\alpha]_{\text{D}} = +30.31^\circ$ (c=0.067, 二氯甲烷)

实测值: C, 53.32; H, 6.49; N, 18.48. $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_7\text{O}_5\text{S}$ 计算值: C, 53.16; H, 6.40; N, 18.87%。

δ (CDCl_3): 1.02 (3H, t), 1.50 (3H, d), 1.82 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.53 (4H, m), 2.98 (2H, t), 3.16 (4H, m), 3.55 (3H, s), 3.66 (1H, m), 3.76 (1H, m),
15 4.07 (3H, s), 5.61 (1H, m), 8.61 (1H, s), 8.92 (1H, s), 10.82 (1H, s)。

LRMS: m/z 520 (M+1)⁺。

使用与对于实施例 104 的相同的方法分离得到实施例 105 的标题化合物(26 mg, 12%, 94.0% ee)。

$[\alpha]_{\text{D}} = -30.31^\circ$ (c=0.067, 二氯甲烷)

20 δ (CDCl_3): 1.02 (3H, t), 1.51 (3H, d), 1.82 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.53 (4H, m), 2.98 (2H, t), 3.14 (4H, m), 3.55 (3H, s), 3.65 (1H, m), 3.77 (1H, m), 4.08 (3H, s), 5.61 (1H, m), 8.61 (1H, s), 8.92 (1H, s), 10.82 (1H, s)。

LRMS: m/z 520 (M+1)⁺。

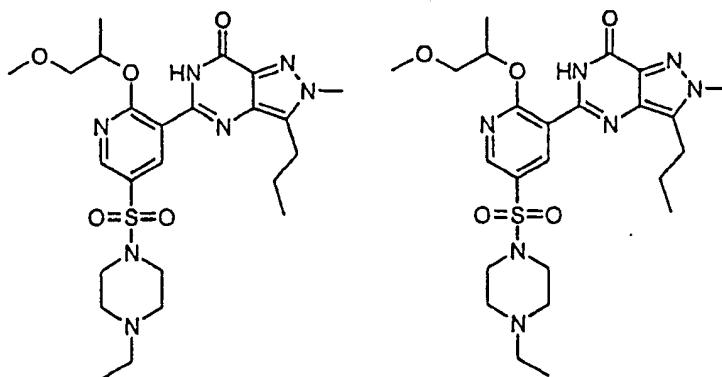
实施例 106

(+)-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-甲基-3-正丙基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮
和

5

实施例 107

(-)-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-甲基-3-正丙基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮
(异构体 1 和 2)



10

将双(三甲基甲硅烷基)氯化钾(1.47 g, 7.4 mmol)加入到实施例 80 的标题化合物(720 mg, 1.5 mmol)在 1-甲氧基-2-丙醇(10 ml)中的溶液中, 并将该反应物在回流下搅拌 72 小时。减压下蒸发冷却的混合物
15 并经硅胶柱层析法纯化残余的棕色胶, 使用乙酸乙酯:二乙胺(97:3)作为洗脱液。使用 AD 250 柱, 经手性 HPLC 纯化该外消旋混合物, 并且用己烷:异丙醇:二乙胺(70:30:0.3)作为洗脱液, 得到每一个对映体。将第一个对映体在二氯甲烷(20 ml)和碳酸钠水溶液(10 ml)之间分配, 分离这些相并干燥(Na_2SO_4)有机层且减压下蒸发。经硅胶柱层析法进
20 一步纯化该产物, 使用乙酸乙酯:甲醇(95:5)作为洗脱液, 得到为白色泡沫的实施例 106 的标题化合物(130 mg, 16%, 99.76% ee)。

$[\alpha]_D = +15.65^\circ$ (c=0.093, 甲醇)

实测值: C, 53.47; H, 6.66; N, 17.92. $C_{24}H_{35}N_7O_5S; 0.3 H_2O$ 计算值: C, 53.48; H, 6.66; N, 18.19%.

5 δ (CDCl₃): 1.02 (6H, m), 1.52 (3H, t), 1.82 (2H, m), 2.42 (2H, q), 2.57 (4H, m), 2.98 (2H, t), 3.14 (4H, m), 3.55 (3H, s), 3.65 (1H, m), 3.76 (1H, m), 4.08 (3H, s), 5.60 (1H, s), 8.61 (1H, s), 8.90 (1H, s), 10.81 (1H, s).

LRMS: m/z 534 (M+1)⁺.

使用与在实施例 106 中相同的方法, 得到为白色泡沫的实施例 107 的标题化合物(94 mg, 12%, 97.2% ee).

10 $[\alpha]_D = -14.52^\circ$ (c=0.10, 甲醇)

实测值: C, 53.66; H, 6.73; N, 17.89. $C_{24}H_{35}N_7O_5S; 0.25 H_2O$ 计算值: C, 53.57; H, 6.65; N, 18.22%.

15 δ (CDCl₃): 1.03 (6H, m), 1.50 (3H, d), 1.82 (2H, m), 2.42 (2H, q), 2.57 (4H, m), 2.98 (2H, m), 3.17 (4H, m), 3.55 (3H, s), 3.65 (1H, m), 3.75 (1H, m), 4.08 (3H, s), 5.60 (1H, m), 8.60 (1H, s), 8.91 (1H, s), 10.81 (1H, s).

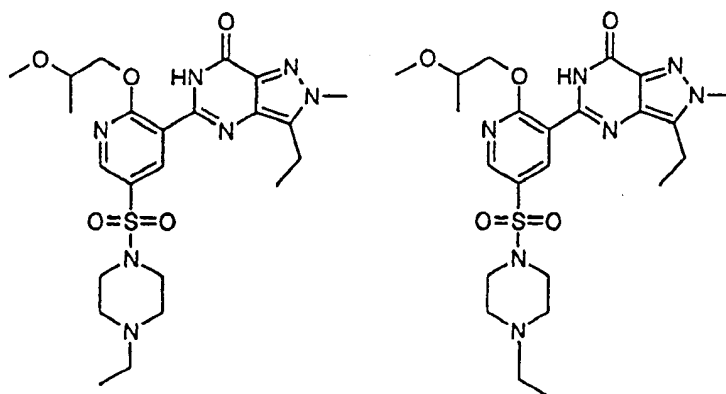
LRMS: m/z 534 (M+1)⁺.

实施例 108

20 3-乙基-5-[5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)-2-(2-甲氧基正丙氧基)吡啶-3-基]-
2-甲基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮(异构体 1)
和

实施例 109

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



5 按照与对于实施例 104 和 105 描述的相似的方法, 从实施例 78 的标题化合物和 2-甲氧基-1-丙醇, 制备标题化合物。

使用 AD250 柱和己烷:乙醇:二乙胺(60:40:1)作为洗脱液, 将该外消旋体经 HPLC 进一步纯化, 得到异构体 1。将该产物经硅胶柱层析法再纯化, 使用二氯甲烷:甲醇(100:0 至 97:3)的洗脱梯度并用乙醚研磨, 得到为白色固体的实施例 108 的标题化合物(8 mg, 2%, 82% ee).

10 δ (CDCl_3): 1.19-1.36 (6H, m), 1.40 (3H, t), 2.68-3.10 (8H, m), 3.32-3.59 (7H, m), 3.92 (1H, m), 4.09 (3H, s), 4.47 (1H, m), 4.72 (1H, m), 8.62 (1H, s), 8.97 (1H, s), 10.90 (1H, s).

LRMS: m/z 520 ($\text{M}+1$)⁺.

15 使用与对于实施例 108 描述的相同的方法, 分离得到为白色固体的实施例 109 的标题化合物(5 mg, 1%, 93% ee).

δ (CDCl_3): 1.26 (3H, t), 1.32 (3H, d), 1.40 (3H, t), 2.80-3.10 (8H, m), 3.38-3.60 (7H, m), 3.92 (1H, m), 4.09 (3H, s), 4.48 (1H, m), 4.72 (1H, m), 8.61 (1H, s), 8.98 (1H, s), 10.89 (1H, s).

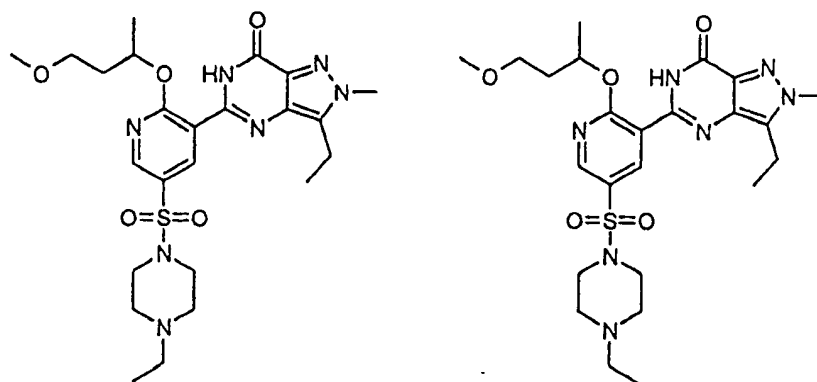
20 LRMS: m/z 520 ($\text{M}+1$)⁺.

实施例 110

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

5 实施例 111

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



10

在 110°C 下，将实施例 78 的标题化合物(330 mg, 0.70 mmol)和双(三甲基甲硅烷基)氯化钾(693 mg, 3.47 mmol)在制备 166 的标题化合物(2.5 ml)中的混合物加热 16 小时。将冷却的反应物悬浮于乙酸乙酯(25 ml)中并用饱和氯化铵溶液(5 ml)、饱和的碳酸氢钠溶液(10 ml)先后洗涤，干燥(MgSO₄)并减压下蒸发。经硅胶上的柱层析法纯化残余物，使用甲醇:二氯甲烷(5:95)作为洗脱液，并重复使用二乙胺:乙酸乙酯(10:90)作为洗脱剂，得到胶。

15

使用 AD 250 柱和己烷:乙醇:二乙胺(85:15:1)作为洗脱液，经 HPLC 纯化该外消旋体，得到实施例 110 的标题化合物(25 mg, 6.7%, 98.9% ee)。

20

δ (CDCl₃): 1.04 (3H, t), 1.39 (3H, t), 1.49 (3H, d), 2.04 (1H, m), 2.24 (1H, m), 2.42 (2H, q), 2.56 (4H, m), 3.01 (2H, m), 3.16 (4H, m), 3.33 (3H, s),

3.57 (1H, m), 3.68 (1H, m), 4.06 (3H, s), 5.75 (1H, m), 8.61 (1H, s), 8.88 (1H, s), 10.99 (1H, s).

LRMS: m/z 534 (M+1)⁺.

和实施例 111 的标题化合物(29 mg, 7.8%, 99.7% ee).

5 δ (CDCl₃): 1.03 (3H, t), 1.40 (3H, t), 1.48 (3H, d), 2.04 (1H, m), 2.24 (1H, m), 2.42 (2H, q), 2.58 (4H, m), 3.02 (2H, q), 3.16 (4H, m), 3.34 (3H, s), 3.57 (1H, m), 3.66 (1H, m), 4.08 (3H, s), 5.74 (1H, m), 8.60 (1H, s), 8.98 (1H, s), 10.98 (1H, s).

LRMS: m/z 534 (M+1)⁺.

10

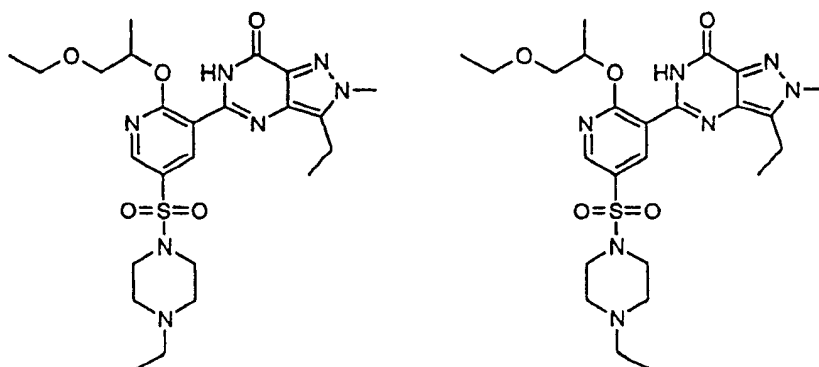
实施例 112

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

15

实施例 113

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



20

按照对于实施例 104 和 105 描述的方法, 从实施例 78 的标题化

合物和 1-乙氧基-2-丙醇, 制备外消旋体(70%)。

使用 AD250 柱和己烷:异丙醇:二乙胺(70:30:0.3)作为洗脱液, 经手性 HPLC 纯化该外消旋体, 得到对映体 1。经硅胶柱层析法进一步纯化该产物, 使用二氯甲烷:甲醇(97:3)作为洗脱液并从乙醚蒸发, 得到为泡沫的实施例 112 的标题化合物(52 mg, 15%, 99.5% ee)。

$[\alpha]_D = +18.60^\circ$ (c=0.067, 二氯甲烷)

实测值: C, 53.20; H, 6.70; N, 17.78。C₂₄H₃₅N₇O₅S;0.5 H₂O 计算值: C, 53.12; H, 6.69; N, 18.07%。

δ (CDCl₃): 1.04 (3H, t), 1.25 (3H, t), 1.40 (3H, t), 1.52 (3H, d), 2.42 (2H, q), 2.57 (4H, m), 3.02 (2H, q), 3.15 (4H, m), 3.60-3.82 (4H, m), 4.08 (3H, s), 5.60 (1H, m), 8.61 (1H, s), 8.94 (1H, s), 10.81 (1H, s)。

LRMS: m/z 534 (M+1)⁺。

按照与对于实施例 112 描述的相同的方法, 分离得到实施例 113 的标题化合物(11 mg, 3%, 99.5% ee)。

$[\alpha]_D = -19.43^\circ$ (c=0.070, 二氯甲烷)

实测值: C, 53.34; H, 6.66; N, 17.86。C₂₄H₃₅N₇O₅S;0.5 H₂O 计算值: C, 53.12; H, 6.69; N, 18.07%。

δ (CDCl₃): 1.04 (3H, t), 1.25 (3H, t), 1.40 (3H, t), 1.52 (3H, d), 2.42 (2H, q), 2.57 (4H, m), 3.03 (2H, q), 3.16 (4H, m), 3.60-3.82 (4H, m), 4.09 (3H, s), 5.60 (1H, m), 8.62 (1H, s), 8.92 (1H, s), 10.82 (1H, s)。

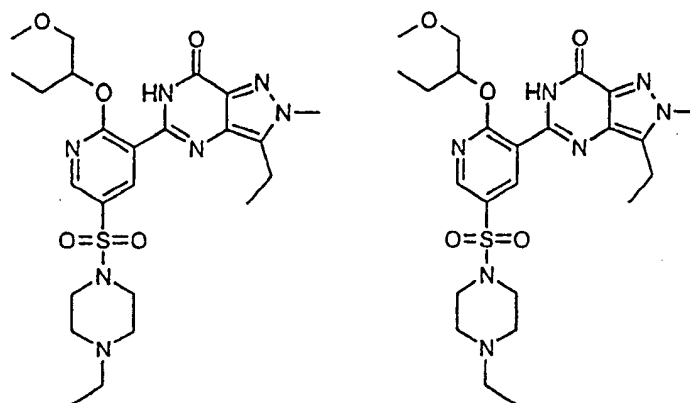
LRMS: m/z 534 (M+1)⁺。

实施例 114

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

实施例 115

(-)-3-乙基-5-[5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)-2-(1-甲氧基甲基正丙氧基)吡啶-3-基]-2-甲基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮
(异构体 1 和 2)



5

使用在实施例 108 和 109 中描述的方法, 从实施例 78 的标题化合物和 1-甲氧基-2-丁醇, 分别得到实施例 114 和 115 的标题化合物 (11%, 93% ee) 和 (6.7%, 97% ee).

$[\alpha]_D^{25} = +37.04^\circ$ ($c=0.097$, 二氯甲烷).

10 实测值: C, 53.36; H, 6.73; N, 17.84. $C_{24}H_{35}N_7O_5S \cdot 0.5 H_2O$ 计算值: C, 53.12; H, 6.69; N, 18.07%.

δ ($CDCl_3$): 1.03 (6H, m), 1.39 (3H, t), 1.92 (2H, m), 2.42 (2H, q), 2.57 (4H, m), 3.02 (2H, q), 3.16 (4H, m), 3.51 (3H, s), 3.66 (1H, m), 3.77 (1H, m), 4.08 (3H, s), 5.57 (1H, m), 8.60 (1H, s), 8.88 (1H, s), 10.84 (1H, s).

15 LRMS: m/z 534 ($M+1$)⁺; 和 $[\alpha]_D^{25} = -40.08^\circ$ ($c=0.093$, 二氯甲烷)

实测值: C, 53.44; H, 6.75; N, 17.76. $C_{24}H_{35}N_7O_5S \cdot 0.5 H_2O$ 计算值: C, 53.12; H, 6.69; N, 18.07%.

20 δ ($CDCl_3$): 1.03 (6H, m), 1.40 (3H, t), 1.92 (2H, m), 2.42 (2H, q), 2.57 (4H, m), 3.02 (2H, q), 3.16 (4H, m), 3.51 (3H, s), 3.68 (1H, m), 3.78 (1H, m), 4.10 (3H, s), 5.57 (1H, m), 8.61 (1H, m), 8.89 (1H, s), 10.83 (1H, s).

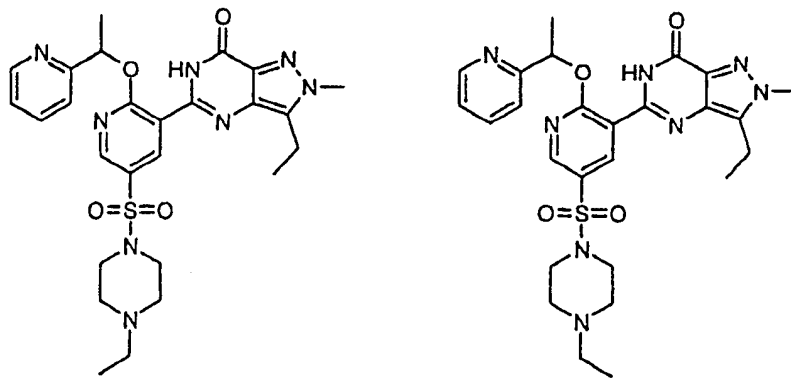
实施例 116

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

5

实施例 117

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



10

除了使用己烷:异丙醇:二乙胺(70:30:1)作为 HPLC 洗脱液以外,按照与对于实施例 112 和 113 描述的相似的方法,从实施例 78 的标题化合物和 1-(吡啶-2-基)乙醇(Helv. Chim. Acta.,1955, 38, 1114)分别得到为固体的实施例 116 和 117 的标题化合物(4%, 99.0% ee)和(2%, 99.0% ee).

15

$[\alpha]_D = -90.11^\circ$ (c=0.033, 二氯甲烷).

δ (CDCl₃): 1.02 (3H, t), 1.40 (3H, t), 1.80 (3H, d), 2.41 (2H, q), 2.54 (4H, m), 3.00-3.17 (6H, m), 4.10 (3H, s), 6.69 (1H, q), 7.32 (2H, m), 7.75 (1H, m), 8.54 (1H, s), 8.75 (1H, s), 8.80 (1H, d), 13.14 (1H, s).

20

LRMS: m/z 553 (M+)⁺

$[\alpha]_D = +82.02^\circ$ (c=0.040, 二氯甲烷)

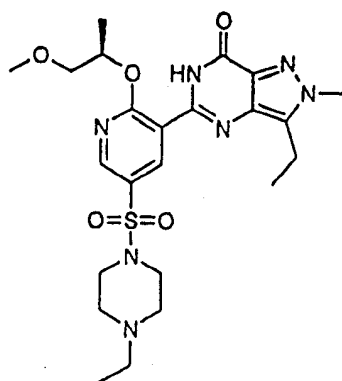
δ (CDCl₃): 1.04 (3H, t), 1.40 (3H, m), 1.80 (3H, d), 2.41 (2H, q), 2.55 (4H, m), 3.00-3.18 (6H, m), 4.10 (3H, s), 6.69 (1H, q), 7.34 (2H, m), 7.75

(1H, m), 8.52 (1H, s), 8.76 (1H, s), 8.80 (1H, d), 13.16 (1H, s).

LRMS: m/z 553 (M+1)⁺

实施例 118

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



10 在 110°C 下, 将实施例 78 的标题化合物(2.0 g, 4.2 mmol)和双(三甲基甲硅烷基)氯化钾(4.2 g, 21.0 mmol)在制备 165 的标题化合物(16 ml)中的混合物加热 18 小时。减压下浓缩冷却的混合物并经硅胶柱层析法纯化残余物, 使用二乙胺:甲醇:乙酸乙酯(2.5:0:97.5 至 0:10:90)的洗脱梯度。将该产物经硅胶柱层析法进一步纯化, 使用甲醇:乙酸乙酯(2.5:97.5)作为洗脱液, 得到为固体的标题化合物(640 mg, 29%)。

15 实测值: C, 53.16; H, 6.54; N, 18.37。C₂₃H₃₃N₇O₅S;0.2 CH₃CO₂C₂H₅ 计算值: C, 53.21; H, 6.49; N, 18.25%。

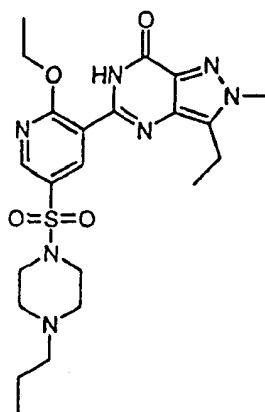
[α]_D = +16.6° (c=0.10, 甲醇)。

20 δ (CDCl₃): 1.04 (3H, t), 1.40 (3H, t), 1.52 (3H, d), 2.42 (2H, q), 2.57 (4H, m), 3.03 (2H, q), 3.15 (4H, m), 3.56 (3H, s), 3.66 (1H, m), 3.77 (1H, m), 4.09 (3H, s), 5.61 (1H, m), 8.62 (1H, s), 8.93 (1H, s), 10.82 (1H, s)。

LRMS: m/z 520 (M+1)⁺。

实施例 119

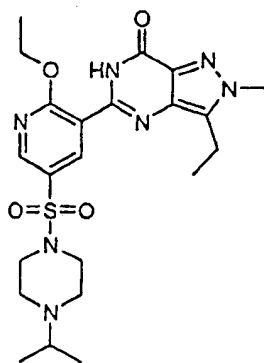
5-[2-乙氧基-5-(4-正丙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-3-乙基-2-甲基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮



- 5 将 1-正丙基哌嗪(308 mg, 1.01 mmol)和三乙胺(440 ml, 3.2 mmol)加入到制备 164 的标题化合物(211 mg, 0.53 mmol)在二氯甲烷(6 ml)中的溶液中并将该反应混合物在室温下搅拌 2 小时。经硅胶柱层析法直接纯化该混合物, 使用二氯甲烷:甲醇(95:5)作为洗脱液, 得到为白色泡沫的标题化合物(210 mg, 85%)。
- 10 δ (CDCl₃): 0.86 (3H, t), 1.42 (5H, m), 1.58 (3H, t), 2.29 (2H, t), 2.56 (4H, m), 3.03 (2H, q), 3.14 (4H, m), 4.10 (3H, s), 4.76 (2H, q), 8.62 (1H, s), 9.04 (1H, s), 10.67 (1H, s). LRMS: m/z 490 (M+1)⁺.

实施例 120

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



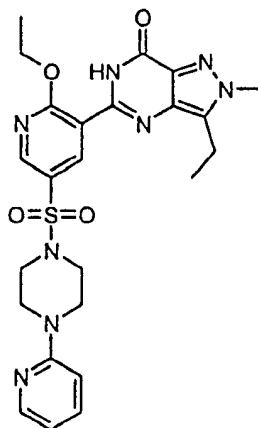
5 按照在实施例 119 中描述的方法，从制备 164 的标题化合物和 1-(丙-2-基)-哌嗪，得到为白色固体的标题化合物(71%)。

δ (CDCl_3): 0.99 (6H, d), 1.40 (3H, t), 1.57 (3H, t), 2.62 (4H, m), 2.70 (1H, m), 3.02 (2H, q), 3.13 (4H, m), 4.08 (3H, s), 4.74 (2H, q), 8.62 (1H, s), 9.03 (1H, s), 10.64 (1H, s).

10 LRMS: m/z 490 ($M+1$)⁺.

实施例 121

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



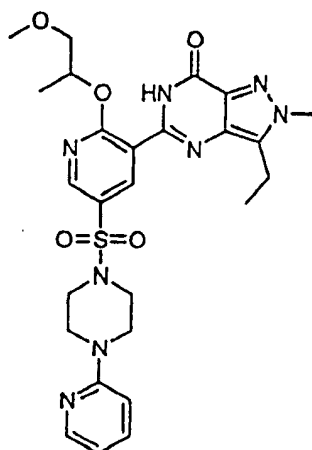
5 按照在实施例 119 中描述的方法，从制备 164 的标题化合物和 1-(吡啶-2-基)哌嗪，得到为白色固体的标题化合物(58%)。

δ (CDCl₃): 1.41 (3H, t), 1.59 (3H, t), 3.05 (2H, q), 3.22 (4H, m), 3.70 (4H, m), 4.10 (3H, s), 4.75 (2H, q), 6.62 (2H, m), 7.47 (1H, m), 8.16 (1H, d), 8.64 (1H, s), 9.07 (1H, s), 10.65 (1H, s).

10 LRMS: m/z 525 (M+1)⁺.

实施例 122

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

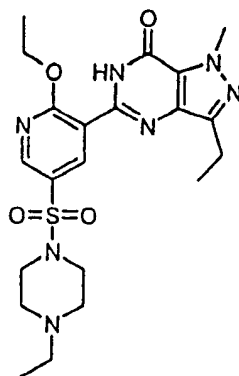


5 将双(三甲基甲硅烷基)氯化钾(76 mg, 0.38 mmol)加入到实施例 121 的标题化合物(50 mg, 0.095 mmol)在 1-甲氧基-2-丙醇(5 ml)中的溶液中并将该反应物在回流下加热 18 小时。经硅胶柱层析法直接纯化该冷却的混合物, 使用二氯甲烷:甲醇(95:5)作为洗脱液, 得到为黄色油的标题化合物(32 mg, 59%)。

10 δ (CDCl₃): 1.40 (3H, t), 1.50 (3H, d), 3.04 (2H, q), 3.22 (4H, m), 3.54 (3H, s), 3.69 (6H, m), 4.09 (3H, s), 5.60 (1H, m), 6.63 (2H, m), 7.47 (1H, m), 8.16 (1H, d), 8.63 (1H, s), 8.94 (1H, s), 10.81 (1H, s).
LRMS: m/z 569 (M+1)⁺.

实施例 123

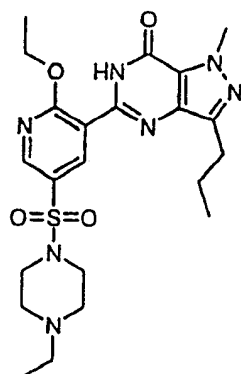
5-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-3-乙基-1-甲基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮



- 5 在 120℃ 下, 将制备 158 的标题化合物(596 mg, 1.21 mmol)和双(三甲基甲硅烷基)氯化钾(723 mg, 3.62 mmol)在乙醇(20 ml)中的混合物于密闭容器中加热 18 小时。减压下蒸发冷却的混合物并经硅胶柱层析法两次纯化残余物, 使用二氯甲烷:甲醇(95:5)作为洗脱液。用乙醚研磨产物, 得到为灰白色固体的标题化合物(358 mg, 62%)。
- 10 实测值: C, 52.71; H, 6.00; N, 20.48。C₂₁H₂₉N₇O₄S 计算值: C, 53.04; H, 6.15; N, 20.62%。
- δ (CDCl₃): 1.04 (3H, t), 1.40 (3H, t), 1.60 (3H, t), 2.42 (2H, q), 2.58 (4H, m), 2.99 (2H, q), 3.16 (4H, m), 4.28 (3H, s), 4.78 (2H, q), 8.64 (1H, s), 9.08 (1H, s), 10.80 (1H, s)。
- 15 LRMS: m/z 476 (M+1)⁺。

实施例 124

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



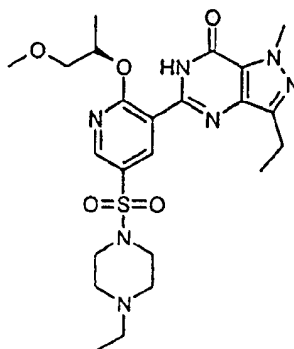
5 按照与在实施例 123 中描述的相似的方法，从制备 159 的标题化合物，得到标题化合物(42%)。

实测值: C, 53.68; H, 6.34; N, 19.97。C₂₂H₃₁N₇O₄S 计算值: C, 53.97; H, 6.38; N, 20.03%。

10 δ (CDCl₃): 1.02 (6H, m), 1.60 (3H, t), 1.85 (2H, m), 2.42 (2H, q), 2.58 (4H, m), 2.95 (2H, t), 3.16 (4H, m), 4.29 (3H, s), 4.78 (2H, q), 8.63 (1H, s), 9.08 (1H, s), 10.78 (1H, s)。LRMS: m/z 491 (M+1)⁺。

实施例 125

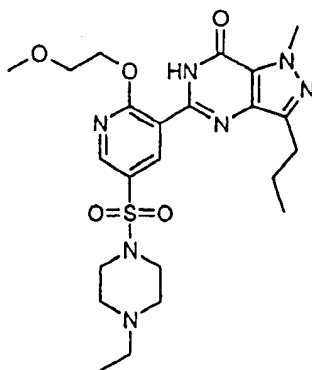
3-乙基-5-[5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)-2-(2-甲氧基-1(R)-甲基乙氧基)吡啶-3-基]-1-甲基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮



- 5 在 110℃ 下，将实施例 123 的标题化合物(70 mg, 0.15 mmol)和双(三甲基甲硅烷基)氯化钾(150 mg, 0.74 mmol)在制备 165 的标题化合物(1 ml)中的混合物搅拌 18 小时。减压下浓缩冷却的混合物并将残余物在水(5 ml)和二氯甲烷(5 ml)之间分配且通过加入固体二氧化碳中和该混合物。分离这些层，用二氯甲烷(2x5 ml)提取水相，干燥(Na_2SO_4)
- 10 合并的有机溶液并减压下蒸发。经硅胶柱层析法纯化粗品产物，使用乙酸乙酯:二乙胺(97:3)作为洗脱液，得到标题化合物(62 mg, 80%)。
 δ (CDCl_3): 1.04 (3H, t), 1.39 (3H, t), 1.50 (3H, d), 2.42 (2H, q), 2.58 (4H, m), 2.98 (2H, q), 3.15 (4H, m), 3.58 (3H, s), 3.70 (2H, m), 4.28 (3H, s), 5.58 (1H, m), 8.62 (1H, s), 8.90 (1H, s), 11.07 (1H, s).
- 15 LRMS: m/z 520 ($\text{M}+1$)⁺.

实施例 126

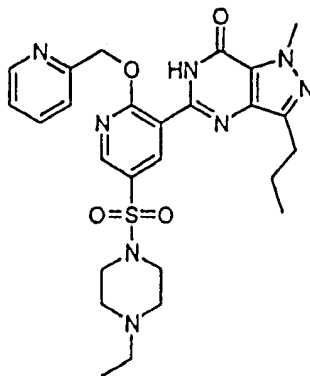
5-[5-(4-乙基吡嗪-1-基磺酰基)-2-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-3-基]-1-甲基-3-正丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮



- 5 将实施例 124 的标题化合物(111 mg, 0.23 mmol)和双(三甲基甲硅烷基)氯化钾(226 mg, 1.13 mmol)在 2-甲氧基乙醇(5 ml)中的混合物在回流下搅拌 18 小时。减压下蒸发冷却的混合物并经硅胶柱层析法纯化残余物, 使用二氯甲烷:甲醇(96:4)作为洗脱液并用乙醚研磨, 得到为白色结晶固体的标题化合物(75 mg, 64%)。
- 10 实测值: C, 52.87; H, 6.35; N, 18.68。C₂₃H₃₃N₇O₅S 计算值: C, 53.16; H, 6.40; N, 18.87%。
- δ (CDCl₃): 1.02 (6H, m), 1.85 (2H, m), 2.42 (2H, q), 2.57 (4H, m), 2.94 (2H, t), 3.16 (4H, m), 3.60 (3H, s), 3.86 (2H, t), 4.27 (3H, s), 4.78 (2H, t), 8.62 (1H, s), 9.00 (1H, s), 10.51 (1H, s)。
- 15 LRMS: m/z 521 (M+2)⁺。

实施例 127

5- $\{5-(4\text{-乙基哌嗪-1-基磺酰基})-2-[(\text{吡啶-2-基})\text{甲氧基}]\text{吡啶-3-基}\}-1\text{-甲基-3-正丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并}[4,3\text{-d}]\text{嘧啶-7-酮}$



5 在 110°C 下, 将实施例 124 的标题化合物(100 mg, 0.20 mmol)和双(三甲基甲硅烷基)氯化钾(204 mg, 1.02 mmol)在吡啶-2-甲醇 (2 ml) 中的混合物搅拌 18 小时, 然后冷却。通过库格尔若蒸馏除去溶剂并经硅胶柱层析法纯化残余物, 使用二氯甲烷:甲醇(95:5)作为洗脱液。用乙醚研磨该产物, 得到为固体的标题化合物(8 mg, 7%)。

10 δ (CDCl₃): 1.03 (6H, m), 1.87 (2H, m), 2.42 (2H, q), 2.56 (4H, m), 2.95 (2H, t), 3.16 (4H, m), 4.30 (3H, s), 5.94 (2H, s), 7.36 (2H, m), 7.68 (1H, m), 8.60 (1H, s), 8.86 (2H, d), 13.34 (1H, s).

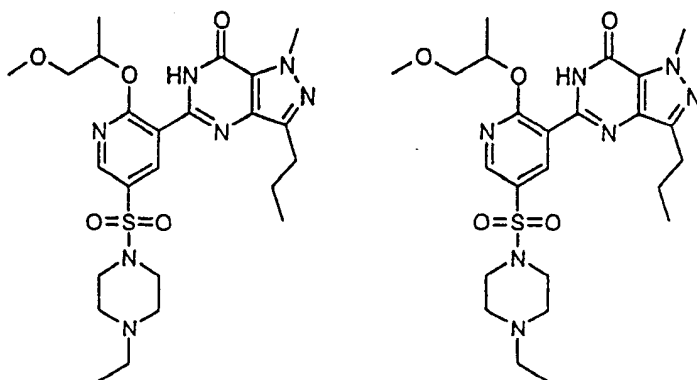
LRMS: m/z 554 (M+1)⁺.

15 实施例 128

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

实施例 129

(-)-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]-1-甲基-3-正丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮(异构体 1 和 2)



5

除了使用己烷:异丙醇:二乙胺:三氟乙酸(85:15:0.2:0.3)作为 HPLC 洗脱液以外, 按照与在实施例 106 和 107 中描述的相似的方法, 从实施例 124 分别制备实施例 128 和 129 的标题化合物(17%, 99.5% ee) 和(15%, 98.6% ee)。分别为: $[\alpha]_D^{25} = +31.21^\circ$ (c=0.067, 二氯甲烷)。

10

实测值: C, 53.77; H, 6.71; N, 17.89。C₂₄H₃₅N₇O₅S·0.5 H₂O 计算值: C, 53.12; H, 6.69; N, 18.07%。

15

δ (CDCl₃): 1.02 (6H, m), 1.50 (3H, d), 1.84 (2H, m), 2.42 (2H, q), 2.58 (4H, m), 2.94 (2H, t), 3.17 (4H, m), 3.58 (3H, s), 3.72 (2H, m), 4.28 (3H, s), 5.58 (1H, m), 8.62 (1H, s), 8.90 (1H, s), 11.08 (1H, s); 和 $[\alpha]_D^{25} = -34.10^\circ$ (c=0.072, 二氯甲烷)

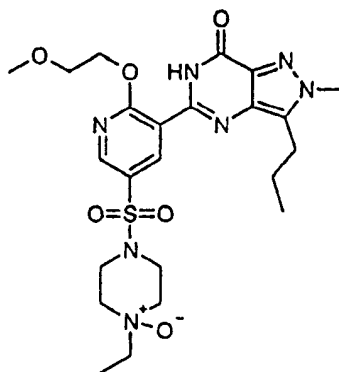
实测值: C, 53.75; H, 6.67; N, 18.04。C₂₄H₃₅N₇O₅S 计算值: C, 54.02; H, 6.61; N, 18.37%。

20

δ (CDCl₃): 1.02 (6H, m), 1.50 (3H, d), 1.84 (2H, m), 2.42 (2H, q), 2.58 (4H, m), 2.94 (2H, t), 3.15 (4H, m), 3.59 (3H, s), 3.70 (2H, m), 4.28 (3H, s), 5.59 (1H, m), 8.62 (1H, s), 8.92 (1H, s), 11.17 (1H, s)。

实施例 130

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



5 将实施例 93 的标题化合物(130 mg, 0.25 mmol)和 3-氯过苯甲酸
(95 mg, 0.275 mmol)在二氯甲烷(6 ml)中的混合物在室温下搅拌 2 1/2
小时。反应混合物用碳酸氢钠水溶液(5 ml)洗涤, 干燥(MgSO₄)并减
压蒸发。经硅胶上的柱层析法纯化残余的泡沫, 使用二氯甲烷:甲
醇:0.88 氨(93:7:0 至 93:7:1)的洗脱梯度, 得到为白色固体的标题化合
10 物(110 mg, 82%)。

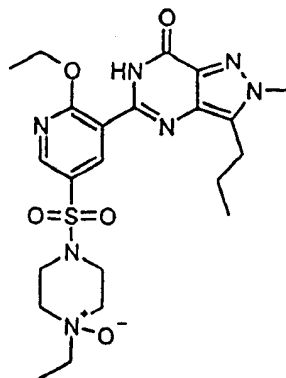
实测值: C, 50.71; H, 6.27; N, 17.82。C₂₃H₃₃N₇O₆S 计算值: C, 50.72;
H, 6.30; N, 18.00%。

δ (CDCl₃): 1.00 (3H, t), 1.40 (3H, t), 1.81 (2H, m), 2.98 (2H, t), 3.19 (2H,
m), 3.33 (4H, m), 3.54 (5H, m), 3.70 (2H, m), 3.86 (2H, t), 4.06 (3H, s),
15 4.78 (2H, t), 8.63 (1H, s), 8.97 (1H, s), 10.87 (1H,s)。

LRMS: m/z 536 (M+1)⁺。

实施例 131

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



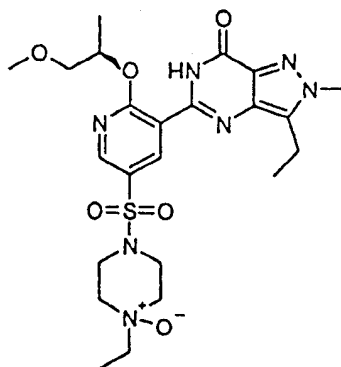
5 按照在实施例 130 中描述的方法，从实施例 80 的标题化合物，
得到为白色泡沫的标题化合物(81%)。

δ (CDCl₃): 1.00 (3H, t), 1.40 (2H, t), 1.38 (3H, t), 1.81 (2H, m), 2.97 (2H, t), 3.16 (2H, m), 3.30 (4H, m), 3.50 (2H, m), 3.70 (2H, m), 4.08 (3H, s), 4.74 (2H, q), 8.64 (1H, s), 9.00 (1H, s), 10.75 (1H, s). LRMS: m/z 506

10 (M+1)⁺.

实施例 132

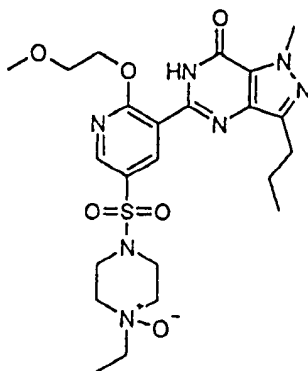
3-乙基-5-[5-(4-乙基-4-氧化哌嗪-1-基磺酰基)-2-(2-甲氧基-1(R)-甲基乙氧基)吡啶-3-基]-2-甲基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮



- 5 将 3-氯过苯甲酸(95 mg, 0.28 mmol)加入到实施例 118 的标题化合物(130 mg, 0.25 mmol)在二氯甲烷(2 ml)中的溶液中并将该反应物在室温下搅拌 3 小时。减压下浓缩混合物并经硅胶柱层析法纯化残余物, 使用二氯甲烷:甲醇:0.88 氨(95:5:0 至 90:10:1)的洗脱梯度, 得到标题化合物(130 mg, 87%)。
- 10 δ (CDCl₃): 1.40 (6H, m), 1.52 (3H, d), 3.01 (2H, q), 3.22 (2H, m), 3.34 (4H, m), 3.54 (5H, m), 3.73 (4H, m), 4.08 (3H, s), 5.62 (1H, m), 8.64 (1H, s), 8.94 (1H, s). LRMS: m/z 536 (M+1)⁺.

实施例 133

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



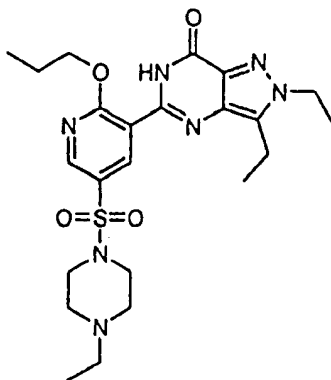
5 使用与在实施例 130 中描述的相似的方法，从实施例 126 的标题化合物，得到为白色固体的标题化合物(51%)。

δ (CDCl₃): 1.02 (3H, t), 1.41 (3H, t), 1.84 (2H, q), 2.92 (2H, t), 3.32 (2H, d), 3.36 (4H, m), 3.46-3.60 (5H, m), 3.74 (2H, m), 3.86 (2H, t), 4.29 (3H, s), 4.78 (2H, t), 8.64 (1H, s), 9.01 (1H, s), 11.05 (1H, s). LRMS: m/z 535 (M)⁺.

10

实施例 134

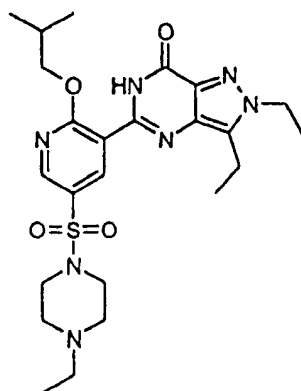
2,3-二乙基-5-[5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)-2-正丙氧基吡啶-3-基]-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮



- 5 在 110℃ 下，将实施例 81 的标题化合物(200 mg, 0.41 mmol)和双(三甲基甲硅烷基)氯化钾(407 mg, 2.04 mmol)在正丙醇(5 ml)中的混合物搅拌 18 小时并冷却反应物，减压下蒸发。经硅胶柱层析法纯化残余物，使用乙酸乙酯:二乙胺(100:0 至 95:5)的洗脱梯度并用乙醚研磨，得到为固体的标题化合物(160 mg, 68%)。
- 10 δ (CDCl₃): 1.02 (3H, t), 1.10 (3H, t), 1.42 (3H, t), 1.59 (3H, t), 2.00 (4H, m), 2.42 (2H, q), 2.58 (4H, m), 3.02 (2H, q), 3.14 (4H, m), 4.38 (2H, q), 4.63 (2H, t), 8.63 (1H, s), 9.04 (1H, s).
- LRMS: m/z 504 (M+1)⁺.

实施例 135

5-[2-异丁氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-2,3-二乙基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮



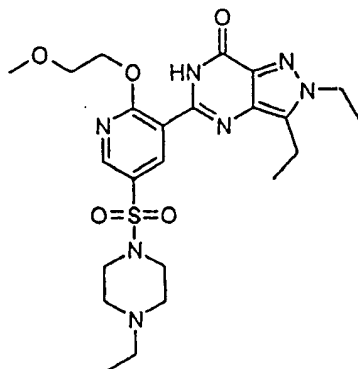
5 使用在实施例 134 中描述的方法, 从实施例 81 的标题化合物和异丁醇, 得到为固体的标题化合物(65%).

δ (CDCl₃): 1.02 (3H, t), 1.15 (6H, d), 1.42 (3H, t), 1.58 (3H, t), 2.30 (1H, m), 2.42 (2H, q), 2.57 (4H, m), 3.06 (2H, q), 3.16 (4H, m), 4.38 (2H, q), 4.45 (2H, d), 8.62 (1H, s), 9.03 (1H, s).

10 LRMS: m/z 518 (M+1)⁺.

实施例 136

2,3-二乙基-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 使用在实施例 134 中描述的方法，从实施例 81 的标题化合物和 2-甲氧基乙醇，得到为固体的标题化合物(33%)。

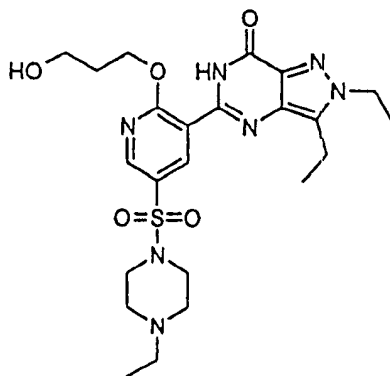
实测值: C, 53.29; H, 6.20; N, 18.19. $C_{23}H_{33}N_7O_5S$ 计算值: C, 53.16; H, 6.40; N, 18.87%。

10 δ ($CDCl_3$): 1.02 (3H, t), 1.42 (3H, t), 1.59 (3H, t), 2.44 (2H, q), 2.57 (4H, m), 3.05 (2H, q), 3.16 (4H, m), 3.58 (3H, s), 3.86 (2H, t), 4.28 (2H, q), 4.79 (2H, t), 8.62 (1H, s), 8.99 (1H, s).

LRMS: m/z 520 ($M+1$)⁺.

实施例 137

2,3-二乙基-5-[5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)-2-(3-羟基-正丙氧基)吡啶-3-基]-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮



5 在 110°C 下，将实施例 81 的标题化合物(200 mg, 0.41 mmol)和双
 (三甲基甲硅烷基)氯化钾(407 mg, 2.04 mmol)在 1,3-丙二醇(3 ml)中的
 混合物搅拌 18 小时，然后冷却并减压下蒸发。经硅胶柱层析法纯化
 残余物，使用乙酸乙酯:二乙胺(100:0 至 95:5)的洗脱梯度。将该产物
 在水(5 ml)和二氯甲烷(10 ml)之间分配，并分离这些相。用水(2x5 ml)
 10 洗涤有机层，干燥(MgSO₄)，减压下蒸发并用乙醚研磨，得到为固体
 的标题化合物(90 mg, 42%)。

δ (CDCl₃): 1.02 (3H, t), 1.40 (3H, t), 1.57 (3H, t), 2.16 (2H, m), 2.42 (2H, q), 2.55 (4H, m), 3.02 (2H, q), 3.15 (4H, m), 4.00 (2H, t), 4.37 (2H, q), 4.80 (2H, t), 8.62 (1H, s), 8.96 (1H, s). LRMS: m/z 520 (M+1)⁺.

15

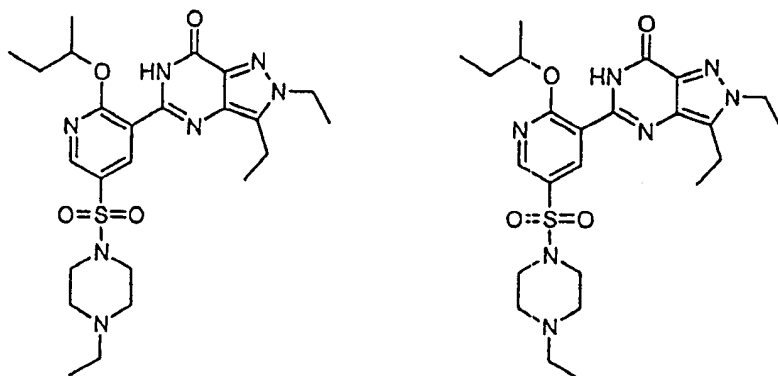
实施例 138

2,3-二乙基-5-[5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)-2-(1-甲基正丙氧基)吡啶-3-基]-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮(异构体 1)
 和

20

实施例 139

2,3-二乙基-5-[5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)-2-(1-甲基正丙氧基)吡啶-3-基]-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮(异构体 2)



5 在 110℃ 下, 将实施例 81 的标题化合物(500 mg, 1.02 mmol)和双
 (三甲基甲硅烷基)氯化钾(1.01 g, 5.11 mmol)在 1-甲基正丙醇(5 ml)中
 的混合物搅拌 18 小时, 然后冷却并减压下蒸发。经硅胶柱层析法纯
 化残余物, 使用乙酸乙酯:二乙胺(100:0 至 95:5)的洗脱梯度并用乙醚
 10 研磨得到固体。使用 AD 250 柱和己烷:异丙醇:二乙胺(90:10:1)作为
 洗脱液, 经手性 HPLC 进一步纯化该外消旋物, 得到为固体的实施
 例 138 的标题化合物(40 mg, 8%, 95% ee)。

实测值: C, 54.41; H, 6.71; N, 18.17。C₂₄H₃₅N₇O₄S; 0.2 CH₂Cl₂ 计算值:
 C, 54.37; H, 6.67; N, 18.34%。

15 δ (CDCl₃): 1.04 (6H, m), 1.41 (3H, t), 1.50 (3H, d), 1.58 (3H, t), 1.86 (1H,
 m), 1.98 (1H, m), 2.41 (2H, q), 2.58 (4H, m), 3.02 (2H, q), 3.15 (4H, m),
 4.38 (2H, q), 5.55 (1H, m), 8.61 (1H, s), 9.02 (1H, s), 10.66 (1H, s);

和为固体的实施例 139 的标题化合物(70 mg, 13%, 86% ee)。

实测值: C, 55.91; H, 7.11; N, 18.55。C₂₄H₃₅N₇O₄S 计算值: C, 55.69;
 H, 6.82; N, 18.95%。

20 δ (CDCl₃): 1.05 (6H, m), 1.40 (3H, t), 1.50 (3H, d), 1.57 (3H, t), 1.84 (1H,
 m), 1.98 (1H, m), 2.42 (2H, q), 2.58 (4H, m), 3.04 (2H, q), 3.15 (4H, m),
 4.38 (2H, q), 5.54 (1H, m), 8.61 (1H, s), 9.03 (1H, s), 10.67 (1H, s)。

实施例 140

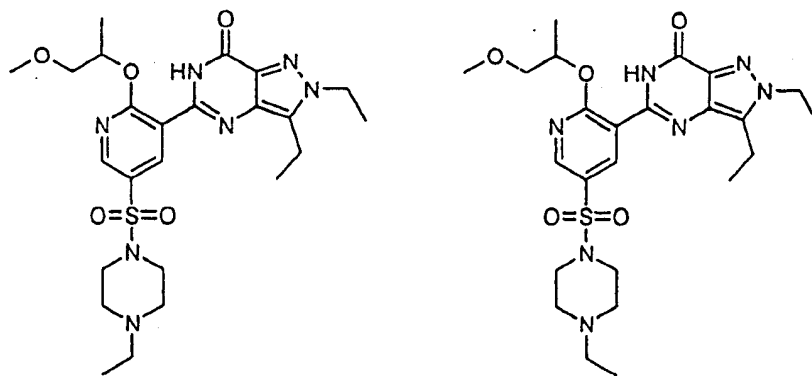
2,3-二乙基-5-[5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)-2-(2-甲氧基-1-甲基乙氧基)吡啶-3-基]-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮(异构体 1)

和

5

实施例 141

2,3-二乙基-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]-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮(异构体 2)



10

除了使用己烷:异丙醇:二乙胺(70:30:1)作为 HPLC 洗脱液以外,按照与以上描述相似的方法,从实施例 81 的标题化合物和 1-甲氧基-2-丙醇(5 ml),分别得到为固体的标题化合物(10%, 99.5% ee)和(10%, 99.1% ee)。分别为:

15 δ (CDCl₃): 1.03 (3H, t), 1.40 (3H, t), 1.50 (3H, d), 1.58 (3H, t), 2.42 (2H, q), 2.58 (4H, m), 3.03 (2H, q), 3.15 (4H, m), 3.55 (3H, s), 3.64 (1H, m), 3.76 (1H, m), 4.37 (2H, q), 5.60 (1H, m), 8.60 (1H, s), 8.90 (1H, s).

LRMS: m/z 535 (M+2)⁺.

实测值: C, 54.09; H, 6.91; N, 17.03. C₂₄H₃₅N₇O₅S 计算值: C, 54.02; H, 6.61; N, 18.38%.

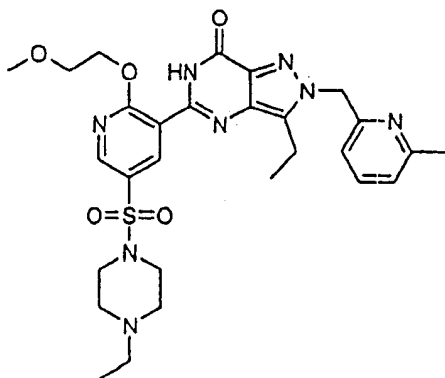
20

δ (CDCl₃): 1.04 (3H, t), 1.40 (3H, t), 1.50 (3H, d), 1.58 (3H, t), 2.42 (2H, q), 2.58 (4H, m), 3.02 (2H, q), 3.12 (4H, m), 3.56 (4H, m), 3.65 (1H, m), 3.74 (1H, m), 4.37 (2H, q), 5.60 (1H, m), 8.60 (1H, s), 8.90 (1H, s).

LRMS: m/z 535 ($M+2$)⁺.

实施例 142

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-甲基-吡啶-2-基)甲基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮



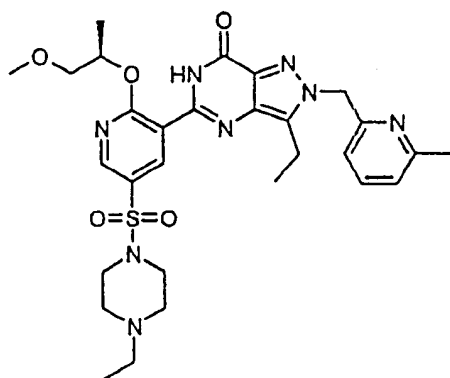
将实施例 82 的标题化合物(100 mg, 0.176 mmol)和双(三甲基甲硅烷基)氯化钾(175 mg, 0.88 mmol)在 2-甲氧基乙醇(1 ml)中的混合物在回流下加热 18 小时, 然后冷却。减压下浓缩该溶液并将残余物在水(5 ml)和二氯甲烷(10 ml)之间分配且用(2N)盐酸中和该混合物。分离这些相, 用二氯甲烷(10 ml)提取水层并干燥($MgSO_4$)合并的有机溶液且减压下蒸发。经硅胶柱层析法纯化粗品产物, 使用二氯甲烷:甲醇:0.88 氨(96:4:0.4)作为洗脱液并用戊烷研磨, 得到为灰白色固体的标题化合物(27 mg, 26%)。

实测值: C, 56.14; H, 6.09; N, 18.53。 $C_{28}H_{36}N_8O_5S$ 计算值: C, 56.36; H, 6.08; N, 18.78%。

δ ($CDCl_3$): 1.02 (3H, t), 1.30 (3H, t), 2.42 (2H, q), 2.57 (7H, m), 3.04 (2H, q), 3.16 (4H, m), 3.58 (3H, s), 3.86 (2H, t), 4.79 (2H, t), 5.63 (2H, s), 6.78 (1H, d), 7.08 (1H, d), 7.48 (1H, m), 8.61 (1H, s), 8.98 (1H, s), 10.82 (1H, s)。

实施例 143

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



5

除了使用乙酸乙酯:甲醇:0.88 氨(100:0:0 至 90:10:1)的洗脱梯度,经硅胶柱层析法将产物进行另外纯化并然后用戊烷研磨以外,使用与在实施例 142 中描述的相似的方法,从实施例 82 和 165 的标题化合物,得到为白色固体的标题化合物(12%)。

10 δ (CDCl₃): 1.03 (3H, t), 1.30 (3H, t), 1.50 (3H, d), 2.42 (2H, q), 2.55 (6H, m), 3.02 (2H, q), 3.15 (4H, m), 3.56 (4H, m), 3.66 (1H, m), 3.76 (1H, m), 5.62 (3H, m), 6.78 (1H, d), 7.06 (1H, d), 7.49 (1H, m), 8.61 (1H, s), 8.90 (1H, s), 10.84 (1H, s).

LRMS: m/z 611 (M+1)⁺.

15

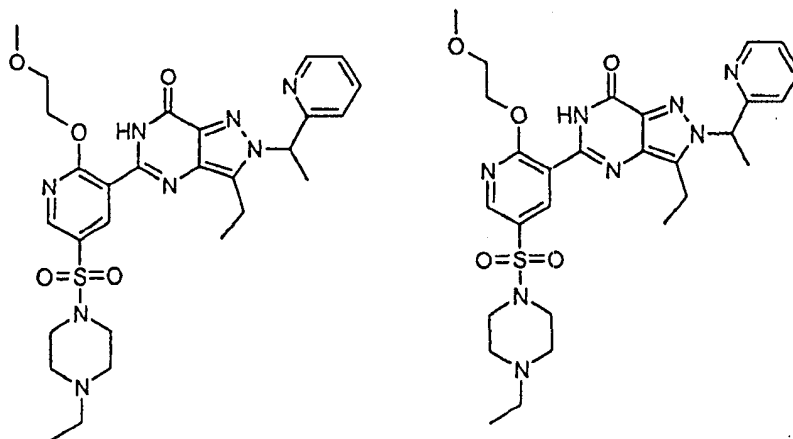
实施例 144

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-[1-(吡啶-2-基)乙基]-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮(异构体 1)和

20

实施例 145

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-[1-(吡啶-2-基)乙基]-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮(异构体 2)



5 在 120℃下, 将实施例 84 的标题化合物(200 mg, 0.35 mmol)和双(三甲基甲硅烷基)氯化钾(350 mg, 1.76 mmol)在 2-甲氧基乙醇(5 ml)中的混合物搅拌 18 小时。减压下浓缩冷却的混合物并将残余物在饱和碳酸氢钠水溶液(20 ml)和乙酸乙酯(20 ml)之间分配。分离这些相, 用乙酸乙酯(2x10 ml)提取水层并干燥(MgSO₄)合并的有机溶液且减压下
10 蒸发。经硅胶柱层析法纯化粗品产物, 使用二氯甲烷:甲醇(100:0 至 95:5)的洗脱梯度, 得到泡沫。使用 AD 250 柱和己烷:异丙醇:二乙胺(50:50:1)作为洗脱液, 经 HPLC 进一步纯化该外消旋物, 得到实施例 144 的标题化合物(24 mg, 11%, 100.0% ee)。

15 δ (CDCl₃): 1.02 (3H, t), 1.25 (3H, t), 2.10 (3H, d), 2.40 (2H, q), 2.56 (4H, m), 3.00 (2H, q), 3.13 (4H, m), 3.58 (3H, s), 3.86 (2H, t), 4.77 (2H, t), 5.83 (1H, q), 7.18 (2H, m), 7.60 (1H, m), 8.55 (1H, d), 8.60 (1H, s), 8.96 (1H, s), 10.82 (1H, s) .

LRMS: m/z 598 (M+1)⁺;

和实施例 145 的标题化合物(28 mg, 13%, 99.8% ee)。

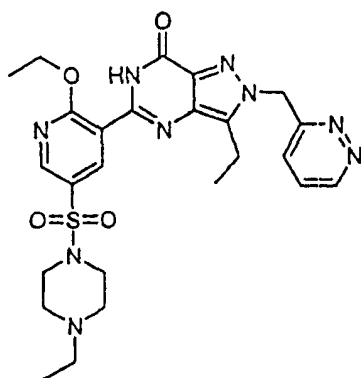
20 δ (CDCl₃): 1.00 (3H, t), 1.24 (3H, t), 2.10 (3H, d), 2.40 (2H, q), 2.55 (4H, m), 3.00 (2H, q), 3.14 (4H, m), 3.57 (3H, s), 3.84 (2H, t), 4.78 (2H, t), 5.82 (1H, q), 7.18 (2H, m), 7.60 (1H, m), 8.54 (1H, d), 8.60 (1H, s), 8.94

(1H, s), 10.82 (1H, s).

LRMS: m/z 598 (M+1)⁺.

实施例 146

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



10 将制备 142 的标题化合物(1.12 g, 4.55 mmol)和三乙胺(1.5 g, 13.7 mmol)的悬浮液加入到冰冷却的制备 28 的标题化合物(2.0 g, 5.0 mmol)在二氯甲烷(25 ml)中的悬浮液中并将反应物在室温下搅拌 2 小时。用盐水(15 ml)、饱和碳酸氢钠水溶液(2x10 ml)、再用盐水(15 ml)洗涤反应混合物，干燥(MgSO₄)并减压下蒸发。经硅胶柱层析法纯化残余物，使用二氯甲烷:甲醇:0.88 氨(99:0:1 至 96:3:1)的洗脱梯度，得到
15 固体(1.73 g)。

将该中间体 (829 mg, 1.45 mmol)和双(三甲基甲硅烷基)氯化钾 (347 mg, 1.74 mmol)在 3-甲基-3-戊醇(3 ml)中的混合物在回流下加热 6 小时并然后在室温下搅拌 72 小时。加入另外的双(三甲基甲硅烷基)氯化钾(87 mg, 0.43 mmol)，将该反应物在回流下加热另外 5 小时，
20 然后冷却，加入 2M 盐酸(2 ml)并减压下浓缩该混合物。将残余物在二氯甲烷(20 ml)和水(10 ml)之间分配，分离这些层，用水(10 ml)、饱

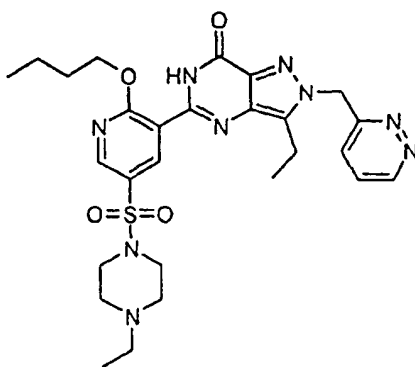
和碳酸氢钠溶液(10 ml)、盐水(10 ml)连续洗涤有机相,干燥(MgSO_4)并减压下蒸发。经硅胶柱层析法纯化残余物,使用二氯甲烷:甲醇(100:0至98:2)的洗脱梯度,得到为浅棕色泡沫的标题化合物(1.24 g, 49%)。

5 δ (CDCl_3): 1.02 (3H, t), 1.36 (3H, t), 1.59 (3H, t), 2.40 (2H, q), 2.55 (4H, m), 3.14 (6H, m), 4.76 (2H, q), 5.90 (2H, s), 7.46 (1H, m), 7.56 (1H, m), 8.63 (1H, s), 9.01 (1H, s), 9.18 (1H, d), 10.70 (1H, s)。

LRMS: m/z 554 ($\text{M}+1$)⁺。

实施例 147

10 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-(咪唑-3-基)甲基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮



15 将双(三甲基甲硅烷基)氯化钾(35 mg, 0.176 mmol)加入到实施例 146 的标题化合物(80 mg, 0.145 mmol)在正丁醇(2 ml)中的溶液中并将反应物在 110 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌 6 1/2 小时。减压下浓缩冷却的混合物并将残余物在乙酸乙酯(20 ml)和碳酸氢钠溶液(10 ml)之间分配。分离这些相,用另外的碳酸氢钠溶液(10 ml)、盐水(10 ml)洗涤有机层,干燥(MgSO_4)并减压下蒸发。经硅胶柱层析法纯化粗品产物,使用二氯甲烷:甲醇:0.88 氨(100:0:0至99.6:0.4:0.5)的洗脱梯度,得到为白色泡沫的标题

20 化合物(50 mg, 59%)。

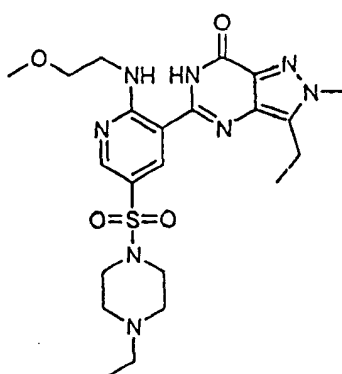
δ (CDCl_3): 1.04 (6H, m), 1.35 (3H, t), 1.58 (2H, m), 1.95 (2H, m), 2.41 (2H, q), 2.57 (4H, m), 3.10 (6H, m), 4.66 (2H, t), 5.90 (2H, s), 7.46 (1H,

m), 7.56 (1H, m), 8.62 (1H, s), 9.01 (1H, s), 9.17 (1H, d), 10.79 (1H, s) .

LRMS: m/z 582 (M+1)⁺.

5 实施例 148

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



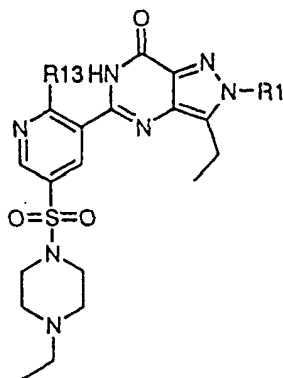
10 将实施例 78 的标题化合物(200 mg, 0.42 mmol)和硫酸铜(II)五水合物(150 mg, 0.60 mmol)在 2-甲氧基乙胺(2 ml)中的混合物在回流下加热 2 小时, 然后冷却。将反应物在二氯甲烷(20 ml)和碳酸钠水溶液(5 ml)之间分配并分离这些层。干燥(Na₂SO₄)有机相并减压下蒸发。经硅胶柱层析法纯化残余物, 使用二氯甲烷:甲醇(98:2 至 95:5)的洗脱梯度, 得到标题化合物(150 mg, 69%)。

15 δ (CDCl₃): 1.04 (3H, t), 1.40 (3H, t), 2.42 (2H, q), 2.55 (4H, m), 2.92 (3H, s), 3.01 (2H, q), 3.13 (4H, m), 3.50 (4H, m), 3.48 (3H, s), 3.68 (2H, t), 3.88 (2H, t), 4.07 (3H, s), 8.34 (1H, s), 8.58 (1H, s).




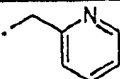
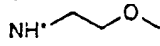
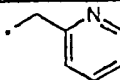

LRMS: m/z 519 (M+1)⁺.

实施例 149 至 153

使用与在实施例 148 中描述的相似的方法，从适当的吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮类和胺类，制备以下通式的化合物：

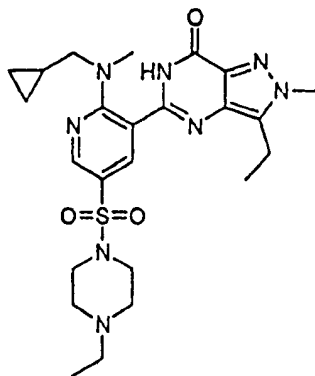


5

实施例	R1	R13	数据
149	CH ₃		δ (CDCl ₃) : 1.02 (3H, t), 1.37 (3H, t), 2.26-2.42 (4H, m), 2.54 (4H, m), 3.01 (2H, q), 3.10 (4H, m), 4.05 (7H, m), 8.00 (1H, s), 8.57 (1H, s). LRMS : m/z 487 (M+1) ⁺
150	CH ₃		δ (CDCl ₃) : 1.02 (3H, t), 1.35 (3H, t), 1.89 (4H, m), 2.39 (2H, q); 2.55 (4H, m), 3.00 (2H, q), 3.11 (4H, m), 3.40 (4H, m), 4.08 (3H, s), 8.00 (1H, s), 8.57 (1H, s). LRMS : m/z 501 (M+1) ⁺
151	CH ₂ CH ₃		实测值: C, 55.53; H, 6.70; N, 21.52. C ₂₄ H ₃₄ N ₃ O ₃ S 计算值: C, 56.01; H, 6.66; N, 21.77% δ (CDCl ₃) : 1.03 (3H, t), 1.38 (3H, t), 1.60 (3H, t), 1.88 (4H, m), 2.41 (2H, q), 2.57 (4H, m), 3.01 (2H, q), 3.10 (4H, m), 3.42 (4H, m), 4.38 (2H, q), 8.00 (1H, s), 8.58 (1H, s), 9.20 (1H, s). LRMS : m/z 515 (M+1) ⁺
152			实测值: C, 54.63; H, 6.15; N, 20.97. C ₂₇ H ₃₅ N ₃ O ₄ S 计算值: C, 54.89; H, 6.14; N, 21.34% δ (CDCl ₃) : 1.01 (3H, t), 1.33 (3H, t), 2.38 (2H, q), 2.54 (4H, m), 3.07 (2H, q), 3.16 (4H, m), 3.41 (3H, s), 3.65 (2H, t), 3.85 (2H, q), 5.67 (2H, s), 7.19 (1H, d), 7.25 (1H, m), 7.68 (1H, m), 8.14 (1H, s), 8.56 (1H, s), 8.58 (1H, d), 9.92 (1H, s), 10.07 (1H, m). LRMS : m/z 582 (M+1) ⁺
153			δ (CDCl ₃) : 1.03 (3H, t), 1.26 (3H, t), 1.92 (4H, m), 2.41 (2H, q), 2.56 (4H, m), 3.02 (2H, q), 3.10 (4H, m), 3.42 (4H, m), 5.68 (2H, s), 7.19 (1H, d), 7.26 (1H, m), 7.67 (1H, m), 8.01 (1H, s), 8.58 (2H, m), 9.24 (1H, s). LRMS : m/z 578 (M+1) ⁺

实施例 154

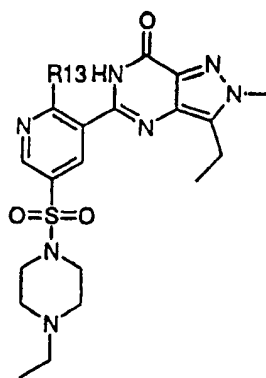
5-[2-(N-环丙基甲基-N-甲基氨基)-5-(4-乙基吡嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-3-乙基-2-甲基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮



- 5 将实施例 78 的标题化合物(200 mg, 0.42 mmol)和 N-环丙基甲基-N-甲胺(600 mg, 7.05 mmol;从制备 168 的标题化合物得到)和双(三甲基甲硅烷基)氯化钾(250 mg, 1.26 mmol)在 N,N-二甲基甲酰胺(2 ml)中的混合物在 100℃下搅拌 18 小时。将冷却的混合物在乙酸乙酯(20 ml)和碳酸氢钠水溶液(10 ml)之间分配并分离这些相。干燥(MgSO₄)有机层并减压下蒸发。经硅胶柱层析法纯化残余物,使用二氯甲烷:甲醇(100:0 至 95:5)的洗脱梯度,得到为固体的标题化合物(100 mg, 46%)。
- 10 δ (CDCl₃): 0.54 (2H, m), 0.71 (2H, m), 1.02 (3H, t), 1.37 (4H, m), 2.40 (2H, q), 2.56 (4H, m), 2.78-3.13 (11H, m), 4.08 (3H, s), 8.32 (1H, s), 8.60 (1H, s) .
- 15 LRMS: m/z 515 (M+1)⁺.

实施例 155 至 156

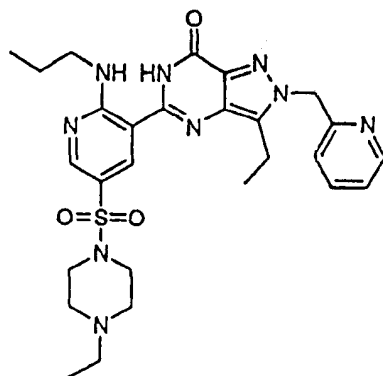
使用与在实施例 154 中描述的相似的方法，从实施例 78 的标题化合物和适当的胺类，制备以下通式的化合物：



实施例	R13	数据
155		δ (CDCl ₃) : 1.01 (3H, t), 1.40 (3H, t), 1.58 (2H, m), 1.64 (2H, m), 1.77 (4H, m), 2.41 (2H, q), 2.55 (4H, m), 3.02 (2H, q), 3.12 (4H, m), 3.26 (2H, m), 4.10 (3H, s), 8.55 (1H, s), 8.63 (1H, s), 10.63 (1H, s). LRMS : m/z 515 (M+1) ⁺
156		δ (CDCl ₃) : 1.04 (3H, t), 1.40 (3H, t), 2.42 (2H, q), 2.58 (4H, m), 3.03 (2H, q), 3.16 (4H, m), 3.35 (4H, m), 3.86 (4H, m), 4.10 (3H, s), 8.55 (1H, s), 8.68 (1H, s), 10.40 (1H, s). LRMS : m/z 517 (M+1) ⁺

实施例 157

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



5 将制备 160 的标题化合物(226 mg, 0.39 mmol)和叔丁醇钾(112 mg, 1.0 mmol)在正丙醇(20 ml)中的混合物在回流下搅拌 5 天, 然后冷却。加入饱和的氯化铵溶液(5 ml), 把该溶液倾入到乙酸乙酯(50 ml)中并且分离这些层。用碳酸氢钠溶液(20 ml), 然后用盐水(20 ml)洗涤有机相, 干燥(MgSO₄)并减压下蒸发。经硅胶柱层析法纯化残余物, 使用
10 二氯甲烷:甲醇(100:0 至 94:6)的洗脱梯度, 得到油。其从乙醚结晶, 得到为白色固体的标题化合物(9 mg, 4%)。

δ (CDCl₃): 1.00 (3H, t), 1.18 (3H, t), 1.28 (3H, t), 1.70 (2H, m), 2.38 (2H, q), 2.50 (4H, m), 3.00 (2H, q), 3.07 (4H, m), 3.57 (2H, q), 5.62 (2H, s),
15 7.19 (1H, m), 7.63 (1H, m), 8.02 (1H, s), 8.55 (2H, m), 9.60 (1H, s), 9.80 (1H, s)。

LRMS: m/z 566 (M+1)⁺。

制备 1

2-乙氧基吡啶甲酸

20 将叔丁醇钾(44.9 g, 0.40 mol)在无水乙醇(300 ml)中的溶液缓慢加入到 2-氯烟酸(30 g, 0.19 mol)在无水乙醇(100 ml)中的溶液中并在 170 °C 下于密闭容器中把该反应混合物加热 20 小时, 然后使之冷却。减

压下蒸发生成的混合物，将残余物溶于水(200 ml)中并用盐酸将该溶液酸化至 pH 3 且用二氯甲烷(4x200 ml)提取。干燥(Na_2SO_4)合并的提取液并减压下蒸发，得到为白色固体的标题化合物(27.4 g, 41%)。 δ (CDCl_3): 1.53 (3H, t), 4.69 (2H, q), 7.13 (1H, m), 8.37 (1H, d), 8.48 (1H, d).

制备 2

2-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-3-羧酸

使用制备 1 的方法，从 2-氯烟酸和 2-甲氧基乙醇，得到为棕色固体的标题化合物(92%)。实测值: C, 54.89; H, 5.61; N, 7.03. $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}_4$ 计算值: C, 54.82; H, 5.62; N, 7.10%. δ (CDCl_3): 3.45 (3H, s), 3.79 (2H, t), 4.74 (2H, t), 7.14 (1H, m), 8.36 (1H, d), 8.46 (1H, d). LRMS: m/z 198 ($\text{M}+1$)⁺.

制备 3

2-乙氧基吡啶-3-羧酸乙酯

将制备 1 的标题化合物(16.4 g, 98 mmol)和碳酸铯(32 g, 98 mmol)在二甲基甲酰胺(240 ml)中的悬浮液在室温下搅拌 2 小时。加入碘乙烷(7.85 ml, 98 mmol)并把该反应混合物搅拌 24 小时，然后减压下蒸发。在碳酸钠水溶液(100 ml)和乙酸乙酯(100 ml)之间分配残余物，分离这些相并用乙酸乙酯(2x100 ml)提取水相。用盐水洗涤合并的有机溶液，干燥(Na_2SO_4)并减压下蒸发，得到为浅黄色油的标题化合物(18.0 g, 94%)。 δ (CDCl_3): 1.41 (6H, m), 4.36 (2H, q), 4.48 (2H, q), 6.90 (1H, m), 8.12 (1H, d), 8.28 (1H, d).

制备 4

2-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-3-羧酸乙酯

使用制备 3 的方法，从制备 2 的标题化合物，得到为棕色油的

标题化合物(98%)。实测值: C, 58.36; H, 6.74; N, 6.04。C₁₁H₁₅NO₄
计算值: C, 58.66; H, 6.71; N, 6.23%。δ (CDCl₃): 1.37 (3H, t), 3.44 (3H,
s), 3.78 (2H, t), 4.34 (2H, q), 4.56 (2H, t), 6.92 (1H, m), 8.13 (1H, d), 8.26
(1H, d)。LRMS: m/z 226 (M+1)⁺。

5

制备 5

2-乙氧基-5-硝基吡啶-3-羧酸乙酯

将硝酸铵(5.36 g, 66 mmol)分批加入到搅拌着的冰冷却的制备 3
的标题化合物(4.66 g, 22.3 mmol)在三氟乙酸酐(50 ml)中的溶液中并
10 把该反应混合物在室温下搅拌 18 小时, 然后小心倾入到搅拌着的冰-
水(200 g)中。将生成的悬浮液搅拌 1 小时, 然后收集沉淀, 用水洗涤
并抽吸下干燥, 得到标题化合物(3.29 g, 61%)。δ (CDCl₃): 1.41 (3H, t),
1.48 (3H, t), 4.41 (2H, q), 4.62 (2H, q), 8.89 (1H, s), 9.16 (1H, s)。

15

制备 6

2-(2-甲氧基乙氧基)-5-硝基吡啶-3-羧酸乙酯

将硝酸铵(10.57 g, 131 mmol)分批加入到搅拌着的冰冷却的制备
4 的标题化合物(14.80 g, 65.7 mmol)在三氟乙酸酐(50 ml)中的溶液中
并把该反应混合物在室温下搅拌 3 小时, 然后小心倾入到搅拌着的
20 冰(120 g)中。用二氯甲烷(3x150 ml)提取生成的溶液, 然后干燥(MgSO₄)
合并的提取液并减压下蒸发。经硅胶柱层析法纯化残余的橙色的油,
使用二氯甲烷:甲醇(100:0 至 97:3)的洗脱梯度, 得到为白色固体的标
题化合物(11.49 g, 65%)。实测值: C, 48.78; H, 5.13; N, 10.29。
C₁₁H₁₄N₂O₆ 计算值: C, 48.89; H, 5.22; N, 10.37%。δ (CDCl₃): 1.42 (3H,
t), 3.46 (3H, s), 3.83 (2H, t), 4.41 (2H, q), 4.70 (2H, t), 8.92 (1H, s), 9.16
25 (1H, s)。LRMS: m/z 271 (M+1)⁺。

制备 7

5-氨基-2-乙氧基吡啶-3-羧酸乙酯

在 345 Kpa (50 psi)和 50℃下, 将搅拌着的制备 5 的标题化合物(5.3 g, 22 mmol)、 兰尼镍(2.50 g)和乙醇(150 ml)的混合物氢化 18 小时, 5 然后使之冷却并过滤。将滤液与过滤垫的乙醇洗涤液(150 ml)合并并然后减压下蒸发。用二氯甲烷研磨残余物并收集生成的固体且干燥, 得到为褐色固体的标题化合物(4.56 g, 98%)。实测值: C, 57.12; H, 6.79; N, 12.98。C₁₀H₁₄N₂O₃ 计算值: C, 57.13; H, 6.71; N, 13.33%。 δ (CDCl₃): 1.39 (6H, 2xd), 3.41 (2H, s), 4.35 (4H, m), 7.55 (1H, s), 7.78 10 (1H, s)。LRMS: m/z 211 (M+1)⁺。

制备 8

2-乙氧基-5-硝基吡啶-3-羧酸

将 5 M 氢氧化钠水溶液(4 ml, 20 mmol)滴加入到搅拌着的制备 5 15 的标题化合物(5.1 g, 20 mmol)在乙醇(100 ml)中的溶液中并把该反应混合物在室温下搅拌 18 小时, 然后减压下蒸发。将残余物悬浮于水(50 ml)中并用盐酸使搅拌着的悬浮液酸化至 pH 3。用乙酸乙酯(3x100 ml)提取生成的水溶液, 然后用盐水(100 ml)洗涤合并的提取液, 干燥 (Na₂SO₄)并减压下蒸发, 得到米色固体。将粗品产物从己烷-乙酸乙 20 酯结晶, 得到为米色结晶的标题化合物(3.32 g, 78%)。 δ (CDCl₃): 1.55 (3H, t), 4.78 (2H, q), 9.17 (1H, s), 9.23 (1H, s)。

制备 9

2-(2-甲氧基乙氧基)-5-硝基吡啶-3-羧酸

25 将 1 M 氢氧化钠水溶液(40 ml, 40 mmol)加入到搅拌着的、冰冷却的制备 6 的标题化合物(4.0 g, 14.8 mmol)在 1,4-二氧六环(40 ml)中的溶液中并把该反应混合物搅拌 1.5 小时, 然后减压下浓缩至其体积的一半并用盐酸酸化至 pH 3。用二氯甲烷(3x50 ml)提取生成的悬浮

液, 然后干燥(MgSO₄)合并的提取液并减压下蒸发, 得到为米色固体的标题化合物(2.61 g, 73%)。实测值: C, 44.11; H, 4.04; N, 11.46。C₉H₁₀N₂O₆ 计算值: C, 44.63; H, 4.16; N, 11.57%。δ (CDCl₃): 3.47 (3H, s), 3.83 (2H, t), 4.82 (2H, t), 9.15 (1H, s), 9.21 (1H, s)。LRMS: m/z 243 (M+1)⁺。

制备 10

2-氨基吡啶-5-磺酸

于 30 分钟内, 将 2-氨基吡啶(80 g, 0.85 mol)分批加入到搅拌着的发烟硫酸(320 g)中并把生成的溶液在 140℃ 下加热 4 小时, 然后使之冷却。将反应混合物倾入到搅拌着的冰(200 g)中并将该混合物在冰-盐浴温度下搅拌另外 2 小时。过滤生成的悬浮液, 然后用冰-水(200 ml)和冷的工业甲醇变性酒精(IMS)(200 ml)连续洗涤收集的固体, 并最后抽吸下干燥, 得到为固体的标题化合物(111.3 g, 75%)。LRMS: m/z 175 (M+1)⁺。

制备 11

2-氨基-3-溴吡啶-5-磺酸

于 1 小时内, 将溴(99 g, 0.62 mol)以维持稳定的回流的这样的速度滴加到搅拌着的热的制备 10 的标题化合物(108 g, 0.62 mol)在水(600 ml)中的溶液中。当加入完成后, 使该反应混合物冷却并然后过滤。用水洗涤生成的固体并在抽吸下干燥, 得到标题化合物(53.4 g, 34%)。δ (DMSO-d₆): 8.08 (1H, s), 8.14 (1H, s)。LRMS: m/z 253 (M)⁺。

制备 12

3-溴-2-氯吡啶-5-磺酰氯

将亚硝酸钠(7.6 g, 110 mmol)在水(30 ml)中的溶液以维持温度低于 6℃ 以下的这样的速度滴加到搅拌着的、冰冷却的制备 11 的标题

化合物(25.3 g, 100 mmol)在 20%盐酸(115 ml)中的溶液中。将该反应混合物在 0℃ 下搅拌 30 分钟并在室温下搅拌另外 1 小时, 然后减压下蒸发。将残余物在 70℃ 下真空干燥 72 小时, 然后将生成的固体、五氯化磷(30 g, 144 mmol)和三氯化磷(1 ml)的混合物在 125℃ 下加热 3 小时并然后使之冷却。把反应混合物倾入到搅拌着的冰(100 g)上并收集生成的固体且用水洗涤。把粗品产物溶于二氯甲烷中, 然后干燥(MgSO₄)该溶液并减压下蒸发, 得到为黄色固体的标题化合物(26.58 g, 91%)。δ (CDCl₃): 8.46 (1H, s), 8.92 (1H, s).

10 制备 13

3-溴-2-氯-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶

将 1-乙基哌嗪(11.3 ml, 89 mmol)和三乙胺(12.5 ml, 89 mmol)在二氯甲烷(150 ml)中的溶液滴加入到搅拌着的、冰冷却的制备 12 的标题化合物(23 g, 79 mmol)在二氯甲烷(150 ml)中的溶液中并把该反应混合物在 0℃ 下搅拌 1 小时, 然后减压下蒸发。经硅胶柱层析法纯化残余的棕色的油, 使用二氯甲烷:甲醇(99:1 至 97:3)的洗脱梯度, 得到为橙色固体的标题化合物(14.5 g, 50%)。δ (CDCl₃): 1.05 (3H, t), 2.42 (2H, q), 2.55 (4H, m), 3.12 (4H, m), 8.24 (1H, s), 8.67 (1H, s).

20 制备 14

3-溴-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)-2-(2-甲氧基乙氧基)吡啶

将 0.5 M 的双(三甲基甲硅烷基)氯化钾在甲苯(8.1 ml, 4.07 mmol)中的溶液加入到搅拌着的、冰冷却的 2-甲氧基乙醇(416 μl, 5.4 mmol)在无水的四氢呋喃(30 ml)中的溶液中并把生成的溶液在 0℃ 下搅拌 1 小时。随后, 分批加入制备 13 的标题化合物(1.0 g, 2.71 mmol)并把该反应混合物在室温下搅拌 2 小时, 然后用乙酸乙酯(40 ml)稀释。用水(10 ml)洗涤生成的混合物, 干燥(MgSO₄)并减压下蒸发, 得到黄色的油, 其经硅胶柱层析法纯化, 使用二氯甲烷:甲醇(97:3)作为洗脱液,

得到为无色油的标题化合物(1.02 g, 92%)。实测值: C, 40.83; H, 5.32; N, 9.99。C₁₄H₂₂BrN₃O₄S 计算值: C, 41.18; H, 5.43; N, 10.29%。δ (CDCl₃): 1.04 (3H, t), 2.42 (2H, q), 2.53 (4H, m), 3.07 (4H, m), 3.46 (3H, s), 3.78 (2H, t), 4.60 (2H, t), 8.10 (1H, s), 8.44 (1H, s)。LRMS: m/z 408 (M)⁺。

制备 15

3-溴-2-(2-乙氧基乙氧基)-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶

将金属钠(93 mg, 4mmol)加入到搅拌着的 2-乙氧基乙醇(537 μl, 5.5 mmol)在无水四氢呋喃(5 ml)中的溶液中。当钠溶解时, 分批加入制备 13 的标题化合物(1.0 g, 2.7 mmol)并把该反应混合物在室温下搅拌 18 小时, 然后减压下浓缩。在乙酸乙酯(10 ml)和盐水(10 ml)之间分配残余物, 分离这些相并用乙酸乙酯(2x10 ml)提取水相。用盐水洗涤合并的有机溶液, 干燥(MgSO₄)并减压下蒸发, 然后经硅胶柱层析法纯化残余物, 使用己烷:二氯甲烷:甲醇(50:50:0 至 0:98:2)的洗脱梯度, 得到为黄色油的标题化合物(985 mg, 86%)。δ (CDCl₃): 1.03 (3H, t), 1.22 (3H, t), 2.40 (2H, q), 2.54 (4H, m), 3.07 (4H, m), 3.61 (2H, q), 3.82 (2H, t), 4.59 (2H, t), 8.10 (1H, s), 8.43 (1H, s)。LRMS: m/z 423 (M+1)⁺。

制备 16

3-溴-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)-2-(3-甲氧基丙-1-氧基)吡啶

使用制备 15 的方法, 从制备 13 的标题化合物和 3-甲氧基丙-1-醇, 得到为油的标题化合物(95%)。δ (CDCl₃): 1.04 (3H, t), 2.09 (2H, m), 2.42 (2H, q), 2.52 (4H, m), 3.08 (4H, m), 3.37 (3H, s), 3.57 (2H, t), 4.54 (2H, t), 8.09 (1H, s), 8.45 (1H, s)。LRMS: m/z 423 (M+1)⁺。

制备 17

3-溴-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)-2-(四氢呋喃-3(S)-基氧基)吡啶

将 2 M 的双(三甲基甲硅烷基)氯化钠在四氢呋喃中的溶液(1.83 ml, 3.66 mmol)、(S)-(+)-3-羟基四氢呋喃(272 μ l, 6 mmol)和四氢呋喃(40 ml)的混合物在室温下搅拌 30 分钟。接着, 加入制备 13 的标题化合物(750 mg, 2 mmol)并把该反应混合物搅拌 18 小时, 然后减压下蒸发。经硅胶柱层析法纯化残余物, 使用己烷:乙酸乙酯(25:75 至 0:100)的洗脱梯度, 得到为油的标题化合物(430 mg, 51%)。 δ (CDCl₃): 1.06 (3H, t), 2.20 (1H, m), 2.30 (1H, m), 2.42 (2H, q), 2.56 (4H, m), 3.08 (4H, m), 3.94 (2H, m), 4.02 (1H, m), 4.11 (1H, m), 5.62 (1H, m), 8.12 (1H, s), 8.44 (1H, s)。 LRMS: m/z 420 (M)⁺。

制备 18

2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-羧酸乙酯

在 -20°C 下, 将亚硝酸钠(2.22 g, 32.1 mmol)加入到搅拌着的制备 7 的标题化合物(4.5 g, 21.4 mmol)在浓盐酸(90 ml)和冰乙酸(90 ml)的混合物中的溶液中并当使温度升至 0°C 时, 把生成的混合物搅拌 2 小时。再次将混合物冷却至 -20°C, 加入液态二氧化硫(50 ml)和氯化铜(II)(8.4 g, 62.5 mmol)在水(9 ml)和乙酸(80 ml)的混合物中的溶液, 然后把该反应混合物在 0°C 下搅拌 30 分钟, 随后在室温下进一步搅拌 2 小时。将生成的混合物倾入到搅拌着的冰(80 g)上并用二氯甲烷(3x50 ml)提取由此得到的水溶液。干燥(MgSO₄)合并的提取液并减压下蒸发, 得到为棕色油的粗品磺酰氯。

把 1-乙基哌嗪(10.9 ml, 85.6 mmol)加入到搅拌着的所述磺酰氯在乙醇(60 ml)中的溶液中并将该反应混合物在室温下搅拌 18 小时, 然后减压下蒸发。在水(20 ml)和二氯甲烷(30 ml)之间分配残余物, 用二氯甲烷(2x30 ml)提取分离的水相, 然后干燥(MgSO₄)合并的有机溶液并减压下蒸发。经硅胶柱层析法纯化残余的棕色的油, 使用二氯甲

烷:甲醇(100:0 至 98:2)的洗脱梯度, 得到为浅棕色的油的标题化合物
(5.0 g, 63%)。实测值: C, 51.40; H, 6.77; N, 11.15。C₁₆H₂₅N₃O₅S 计
算值: C, 51.74; H, 6.78; N, 11.31%。δ (CDCl₃): 1.02 (3H, t), 1.39 (3H,
5 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 19

5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)-2-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-3-羧酸乙酯

10 将三乙胺(3 ml, 19 mmol)和四(三苯基膦)钨(0)(260 mg, 0.22 mmol)
加入到制备 14 的标题化合物(1.30 g, 3 mmol)在乙醇(15 ml)中的溶液
中并在 100℃ 和 1034 kPa(150 psi)下一氧化碳下在密闭容器中将该
混合物加热 18 小时, 然后使之冷却。过滤反应混合物并减压下蒸发
滤液, 得到黄色固体。经硅胶柱层析法纯化粗品产物, 使用二氯甲
15 烷:甲醇(100:0 至 97:3)的洗脱梯度, 得到为黄色油的标题化合物(1.10 g,
92%)。δ (CDCl₃): 1.02 (3H, t), 1.38 (3H, t), 2.40 (2H, q), 2.53 (4H, m),
3.08 (4H, m), 3.43 (3H, s), 3.80 (2H, t), 4.38 (2H, q), 4.63 (2H, t), 8.40
(1H, s), 8.61 (1H, s)。LRMS: m/z 402 (M+1)⁺。

制备 20

2-(2-乙氧基乙氧基)-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-羧酸乙酯

20 使用制备 19 的方法, 从制备 15 的标题化合物, 得到为胶的标
题化合物(96%)。δ (CDCl₃): 1.03 (3H, t), 1.22 (3H, t), 1.38 (3H, t), 2.40
(2H, q), 2.52 (4H, m), 3.08 (4H, m), 3.60 (2H, q), 3.83 (2H, t), 4.38 (2H,
q), 4.62 (2H, t), 8.40 (1H, s), 8.62 (1H, s)。LRMS: m/z 416 (M+1)⁺。

25

制备 21

5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)-2-(3-甲氧基丙-1-氧基)-吡啶-3-羧酸乙酯

在 100℃ 和 1034 kPa(150 psi)下, 于一氧化碳下, 将三乙胺(5 ml,

35.9 mmol)、四(三苯基膦)钯(0)(200 mg, 0.17 mmol)、制备 16 的标题化合物(1.08 g, 2.54 mmol)和乙醇(25 ml)的混合物在密闭容器中加热 18 小时, 然后使之冷却。过滤该混合物并减压下蒸发滤液。将残余物溶于乙酸乙酯(40 ml)中并用饱和的碳酸氢钠水溶液(20 ml)、盐水(20 ml)和 2 M 盐酸(5x10 ml)连续洗涤该溶液。使用固体碳酸氢钠使合并的酸性提取液碱化并用乙酸乙酯(2x25 ml)提取该溶液。干燥(MgSO₄)合并的有机提取液并减压下蒸发, 得到为油的标题化合物(640 mg, 68%)。δ (CDCl₃): 1.05 (3H, t), 1.39 (3H, t), 2.09 (2H, m), 2.41 (2H, q), 2.54 (4H, m), 3.08 (4H, m), 3.36 (3H, s), 3.58 (2H, t), 4.39 (2H, q), 4.57 (2H, t), 8.40 (1H, s), 8.64 (1H, s)。LRMS: m/z 416 (M+1)⁺。

制备 22

5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)-2-(四氢呋喃-3(S)-基氧基)吡啶-3-羧酸乙酯

使用制备 19 的方法, 从制备 17 的标题化合物, 得到为黄色油的标题化合物(78%)。δ (CDCl₃): 1.05 (3H, t), 1.39 (3H, t), 2.20 (1H, m), 2.30 (1H, m), 2.42 (2H, q), 2.55 (4H, m), 3.09 (4H, m), 3.97 (3H, m), 4.14 (1H, m), 4.38 (2H, q), 5.70 (1H, m), 8.41 (1H, s), 8.62 (1H, s)。LRMS: m/z 414 (M+1)⁺。

制备 23

2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-羧酸

将制备 18 的标题化合物(4.96 g, 13.35 mmol)、2 M 氢氧化钠水溶液(25 ml, 50 mmol)和乙醇(25 ml)的混合物在室温下搅拌 2 小时。减压下将生成的混合物浓缩至其体积的一半, 用乙醚洗涤并使用 4 M 盐酸酸化至 pH 5。用二氯甲烷(3x30 ml)提取该水溶液, 然后干燥(MgSO₄)合并的提取液并减压下蒸发, 得到为褐色固体的标题化合物(4.02 g, 88%)。δ (DMSO-d₆): 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 24**2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-羧酸钠盐**

将 1 M 氢氧化钠水溶液(85 ml, 85 mmol)缓慢加入到搅拌着的、冰冷却的制备 18 的标题化合物(30.2 g, 85 mmol)在乙醇(300 ml)中的溶液中并把该反应混合物在室温下搅拌 18 小时。减压下蒸发生成的混合物并在水(225 ml)和乙酸乙酯(250 ml)之间分配残余物。分离这些相, 然后用乙酸乙酯(2x200 ml)洗涤水相并减压下蒸发, 得到为白色固体的标题化合物(29.6 g, 81%)。δ (DMSO_d₆): 0.90 (3H, t), 1.25 (3H, t), 2.24 (2H, q), 2.40 (4H, m), 2.82 (4H, m), 4.39 (2H, q), 7.76 (1H, s), 8.28 (1H, s).

制备 25**4-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)-2-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-3-羧酸盐盐酸盐**

将制备 19 的标题化合物(1.18 g, 2.94 mmol)在乙醇(10 ml)和 1 M 氢氧化钠水溶液(10 ml, 10 mmol)的混合物中的溶液在室温下搅拌 1 小时。减压下把生成的混合物浓缩至其一半体积并用乙酸乙酯(10 ml)洗涤残余物的水溶液, 然后用稀盐酸酸化至 pH 3。用二氯甲烷:甲醇(95:5)(6x20 ml)提取酸性溶液, 然后干燥(MgSO₄)合并的提取液并减压下蒸发, 得到为白色泡沫的标题化合物(995 mg, 82%)。δ (DMSO_d₆): 1.06 (3H, t), 2.28 (2H, q), 2.75-3.20 (8H, m), 3.28 (3H, s), 3.69 (2H, t), 4.56 (2H, t), 8.29 (1H, s), 8.68 (1H, s)。LRMS: m/z 374 (M+1)⁺.

制备 26**2-(2-乙氧基乙氧基)-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-羧酸盐盐酸盐**

将制备 20 的标题化合物(859 mg, 2.07 mmol)、1 M 氢氧化钠水溶液(4.6 ml, 4.6 mmol)和 1,4-二氧六环(5 ml)的混合物在室温下搅拌 2 小时。通过减压下蒸发除去 1,4-二氧六环并用盐酸把剩余的水溶液的 pH 调至 3。减压下蒸发生成的溶液, 用热的乙醇研磨残余物并过滤混合

物。然后减压下蒸发滤液，得到为褐色固体的标题化合物(760 mg, 87%)。δ (DMSO_d₆): 1.08 (3H, t), 1.18 (3H, t), 2.98 (2H, m), 3.07 (4H, m), 3.37 (2H, m), 3.48 (2H, q), 3.72 (4H, m), 4.55 (2H, t), 8.30 (1H, s), 8.72 (1H, s)。LRMS: m/z 387 (M)⁺。

5

制备 27

4-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)-2-(3-甲氧基丙-1-氧基)吡啶-3-羧酸盐盐酸盐

使用制备 26 的方法，从制备 21 的标题化合物，得到为固体的标题化合物(87%)。δ (DMSO_d₆): 1.17 (3H, t), 1.96 (2H, m), 3.08 (2H, q), 3.22 (3H, s), 3.33 (8H, m), 3.48 (2H, t), 4.48 (2H, t), 8.30 (1H, s), 8.73 (1H, s)。LRMS: m/z 388 (M+1)⁺。

10

制备 28

2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-酰氯盐酸盐

将草酰氯(0.77 ml, 8.85 mmol)滴加入到搅拌着的、冰冷却的制备 23 的标题化合物(1.52 g, 4.42 mmol)和二甲基甲酰胺(2 滴)在二氯甲烷(30 ml)中的溶液中并把该反应混合物在室温下搅拌 18 小时，然后减压下蒸发。用乙酸乙酯研磨残余物并收集生成的固体，用乙醚洗涤并抽吸下干燥，得到标题化合物(1.68 g, 95%)。实测值: C, 41.51; H, 5.27; N, 10.32。C₁₄H₂₁Cl₂N₃O₄S; 0.10 CH₂Cl₂ 计算值: C, 41.73; H, 5.02; N, 10.36%。δ (CDCl₃): 1.46 (6H, m), 2.95 (2H, q), 3.11 (2H, m), 3.48 (2H, m), 3.55 (2H, m), 3.92 (2H, m), 4.60 (2H, q), 8.58 (1H, s), 8.66 (1H, s), 13.16 (1H, s)。

20

25

制备 29

5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)-2-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-3-酰氯盐酸盐

将草酰氯(270 μl, 3.13 mmol)滴加入到搅拌着的、冰冷却的制备 25 的标题化合物(390 mg, 1.04 mmol)、二甲基甲酰胺(100 μl)和干燥

二氯甲烷(20 ml)的悬浮液中, 然后把该反应混合物在室温下搅拌 3 小时。减压下蒸发生成的混合物并用甲苯(2x20 ml)共沸残余物, 得到为白色固体的标题化合物(390 mg, 95%)。 δ (DMSO_d₆): 1.20 (3H, t), 2.92 (2H, q), 3.08 (4H, m), 3.30 (3H, s), 3.49 (2H, m), 3.70 (2H, t), 3.76 (2H, m), 4.58 (2H, t), 8.32 (1H, s), 8.72 (1H, s), 14.20 (1H, s).

制备 30

3-乙基-1H-吡唑-5-羧酸乙酯

在氮气下, 将乙醇钠(21% w/w; 143 ml, 0.39 mol)的乙醇的溶液滴加入到搅拌着的、冰冷却的草酸二乙酯(59.8 ml, 0.44 mol)在无水乙醇(200 ml)中的溶液中并把生成的溶液搅拌 15 分钟。然后滴加入丁-2-酮(39 ml, 0.44 mol), 撤除冷浴, 将该反应混合物在室温下搅拌 18 小时并然后在 40°C 下搅拌 6 小时, 然后再次引入冷浴。接着, 滴加入冰乙酸(25 ml, 0.44 mol), 把生成的溶液在 0°C 下搅拌 30 分钟。滴加入水合肼(20 ml, 0.44 mol), 然后使该反应混合物温热至室温并维持在此 18 小时后, 减压下蒸发。在二氯甲烷(300 ml)和水(100 ml)之间分配残余物, 然后分离这些有机相, 用水(2x100 ml)洗涤, 干燥(Na₂SO₄)并减压下浓缩, 得到标题化合物(66.0 g)。 δ (CDCl₃): 1.04 (3H, t), 1.16 (3H, t), 2.70 (2H, q), 4.36 (2H, q), 6.60 (1H, s)。 LRMS: m/z 169 (M+1)⁺.

20

制备 31

3-乙基-1H-吡唑-5-羧酸

将氢氧化钠水溶液(10 M; 100 ml, 1.0 mol)滴加到搅拌着的制备 30 的标题化合物(66.0 g, 0.39 mol)在甲醇(400 ml)中的悬浮液中并把该生成溶液在回流下加热 4 小时。减压下将冷却的反应混合物浓缩至计算的 200 ml, 用水(200 ml)稀释并用甲苯(3x100 ml)洗涤该混合物。用浓盐酸使生成的水相酸化至 pH 4 并收集白色沉淀且抽吸下干燥, 得到标题化合物(34.1 g)。 δ (DMSO_d₆): 1.13 (3H, t), 2.56 (2H, q), 6.42

25

(1H, s).

制备 32

4-硝基-3-正丙基-1H-吡唑-5-羧酸

5 将发烟硫酸(17.8 ml)滴加入到搅拌着的、冰冷却的发烟硝酸(16.0 ml)中, 将生成的溶液加热至 50℃, 然后于 30 分钟内分批加入 3-正丙基-1H-吡唑-5-羧酸(Chem. Pharm. Bull., 1984, 32, 1568; 16.4 g, 0.106 mol), 其间维持反应温度低于 60℃。将生成的溶液在 60℃下加热 18 小时, 使之冷却, 然后倾入到冰上。收集白色沉淀, 用水洗涤并抽
10 吸下干燥, 得到标题化合物(15.4 g), m.p. 170-172℃。实测值: C, 42.35; H, 4.56; N, 21.07。C₇H₉N₃O₄ 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).

15 制备 33

3-乙基-4-硝基-1H-吡唑-5-羧酸

通过与制备 32 类似的方法, 从制备 31 的标题化合物, 得到为棕色固体的标题化合物(64%)。δ (DMSO_d₆): 1.18 (3H, t), 2.84 (2H, m), 13.72 (1H, s).

20

制备 34

4-硝基-3-正丙基-1H-吡唑-5-甲酰胺

将制备 32 的标题化合物(15.4 g, 0.077 mol)在亚硫酸氯(75 ml)中的溶液在回流下加热 3 小时并然后减压下蒸发该冷却的反应混合物。
25 用四氢呋喃(2x50 ml)共沸该残余物并随后将其悬浮于四氢呋喃(50 ml)中, 然后用冰冷却该搅拌的悬浮液并用氨气处理 1 小时。加入水(50 ml)并减压下蒸发生成的混合物, 得到固体, 用水研磨并抽吸下干燥后, 得到标题化合物(14.3 g), m.p. 197-199℃。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 ($DMSO-d_6$): 0.90 (3H, t), 1.68 (2H, m), 2.86 (2H, t), 7.68 (1H, s), 8.00 (1H, s).

制备 35

5 3-乙基-4-硝基-1H-吡唑-5-甲酰胺

通过与制备 34 类似的方法, 从制备 33 的标题化合物, 得到为白色固体的标题化合物(90%). δ ($DMSO-d_6$): 1.17 (3H, t), 2.87 (2H, m), 7.40 (1H, s), 7.60 (1H, s), 7.90 (1H, s). LRMS: m/z 185 ($M+1$)⁺.

10 制备 36

4-氨基-3-正丙基-1H-吡唑-5-甲酰胺

在 345 Kpa(50 psi)和 50℃下, 将搅拌着的制备 34 的标题化合物(10.0 g, 0.050 mol)、10%的披钹木炭(1.5 g)和乙醇(400 ml)的混合物氢化 18 小时, 然后过滤。将滤液与过滤垫的乙醇洗涤液(200 ml)合并且然后减压下蒸发, 得到橙色固体, 其从乙酸乙酯-甲醇结晶, 得到为白色固体的标题化合物(6.8 g), m.p. 196-201℃。实测值: C, 48.96; H, 6.98; N, 32.08. $C_7H_{12}N_4O$; 0.25 H_2O 计算值: C, 48.68; H, 7.30; N, 32.44%. δ ($DMSO-d_6$): 0.88 (3H, t), 1.55 (2H, m), 2.46 (2H, t), 4.40 (2H, s), 7.00 (1H, s), 7.12 (1H, s), 12.20 (1H, s).

20

制备 37

4-氨基-3-乙基-1H-吡唑-5-甲酰胺

通过与制备 36 类似的方法, 从制备 35 的标题化合物, 得到为棕色固体的标题化合物(80%). δ ($DMSO-d_6$): 1.08 (3H, t), 2.45 (2H, q), 4.50 (1H, s), 6.88 (1H, s), 7.10 (1H, s), 7.26 (2H, s). LRMS: m/z 155 ($M+1$)⁺.

25

制备 38a

3-乙基-4-硝基-1-(吡啶-2-基)甲基吡啶-5-甲酰胺
和

5 **制备 38b**

3-乙基-4-硝基-2-(吡啶-2-基)甲基吡啶-5-甲酰胺

将制备 35 的标题化合物(20.0 g, 109 mmol)、2-(氯甲基)吡啶盐酸盐(17.9 g, 109 mmol)、碳酸铯(74.7 g, 222 mmol)和二甲基甲酰胺(120 ml)的混合物在室温下搅拌 18 小时, 然后减压下蒸发。把残余物在水
10 (100 ml)和二氯甲烷(100 ml)之间分配并分离这些相。用二氯甲烷
(3x100 ml)提取水层并干燥(MgSO₄)合并的提取液且减压下蒸发。使
残余物从二氯甲烷-甲醇结晶, 得到第一个标题化合物(1-异构体; 6.5 g,
21%)。δ (CDCl₃): 1.24 (3H, t), 2.90 (2H, q), 5.54 (2H, s), 6.03 (1H, s),
7.27 (1H, m), 7.36 (1H, d), 7.76 (1H, m), 8.52 (1H, d), 8.58 (1H, s).

15 减压下蒸发母液并经硅胶上的柱层析法纯化残余物, 使用二氯
甲烷:甲醇(100:0 至 95:5)的洗脱梯度, 得到为白色固体的第二个标题
化合物(2-异构体; 17.36 g, 58%)。δ (CDCl₃): 1.16 (3H, t), 3.06 (2H, q),
5.48 (2H, s), 5.88 (1H, s), 7.19 (1H, d), 7.27 (1H, m), 7.70 (1H, m), 8.57
(1H, d).

20

制备 39a

4-硝基-3-正丙基-1-(吡啶-2-基)甲基吡啶-5-甲酰胺
和

25 **制备 39b**

4-硝基-3-正丙基-2-(吡啶-2-基)甲基吡啶-5-甲酰胺

将 2-(氯甲基)吡啶盐酸盐(24.6 g, 150 mmol)分批加入到搅拌着的
制备 34 的标题化合物(30.0 g, 150 mmol)和碳酸铯(123.5 g, 380 mmol)

- 在二甲基甲酰胺(300 ml)中的溶液中并把该反应混合物在室温下搅拌18小时,然后减压下蒸发。将残余物悬浮于水中并收集生成的固体且抽吸下干燥。经两次硅胶柱层析法操作纯化粗品产物,分别使用二氯甲烷:甲醇(98:2)和乙酸乙酯:戊烷(20:80)作为洗脱液,得到为白色固体的第一个标题化合物(1-异构体; 424 mg, 1%)。实测值: C, 53.74; H, 5.20; N, 23.91。C₁₃H₁₅N₅O₃ 计算值: C, 53.97; H, 5.23; N, 24.21%。 δ (CDCl₃): 0.94 (3H, t), 1.68 (2H, m), 2.86 (2H, t), 5.55 (2H, s), 6.07 (1H, s), 7.35 (1H, d), 7.75 (1H, m), 8.51 (1H, d), 8.56 (1H, s)。LRMS: m/z 290 (M+1)⁺。
- 10 和为白色固体的第二个标题化合物(2-异构体; 16.7 g, 38%)。 δ (DMSO-d₆): 0.84 (3H, t), 1.46 (2H, m), 2.95 (2H, t), 5.49 (2H, s), 7.31 (2H, m), 7.60 (1H, s), 7.79 (1H, m), 7.90 (1H, s), 8.49 (1H, d)。

制备 40

15 4-氨基-3-乙基-2-(吡啶-2-基)甲基吡唑-5-甲酰胺

- 在 345 kPa(50 psi)下,将搅拌着的制备 38b 的标题化合物(16.36 g, 59 mmol)、10%的披钨木炭(4 g)和乙醇(150 ml)的混合物氢化4小时,然后过滤。将滤液与过滤垫的乙酸乙酯洗液(150 ml)合并且然后减压下浓缩至约 70 ml 的体积。收集生成的沉淀并抽吸下干燥,得到为白色固体的标题化合物(12.6 g, 87%)。 δ (CDCl₃): 1.03 (3H, t), 2.53 (2H, q), 4.00 (2H, s), 5.22 (1H, s), 5.36 (2H, s), 6.60 (1H, s), 6.81 (1H, d), 7.20 (1H, m), 7.62 (1H, m), 8.57 (1H, d)。LRMS: m/z 246 (M+1)⁺。
- 20

制备 41

25 4-氨基-3-正丙基-2-(吡啶-2-基)甲基吡唑-5-甲酰胺

- 在 345 kPa(50 psi)和 50 °C 下,将搅拌着的制备 39b 的标题化合物(1.0 g, 3.46 mmol)、兰尼镍(1 g)和乙醇(50 ml)的混合物氢化18小时,然后使之冷却并过滤。将滤液与过滤垫的乙醇洗液(50 ml)合并,然

后减压下蒸发, 得到为结晶固体的标题化合物(830 mg, 93%)。 δ (DMSO d_6): 0.79 (3H, t), 1.33 (2H, m), 3.28 (2H, t), 4.60 (2H, s), 5.30 (2H, s), 6.88 (1H, d), 6.98 (1H, s), 7.13 (1H, s), 7.30 (1H, m), 7.74 (1H, m), 8.50 (1H, d)。 LRMS: m/z 274 (M)⁺。

5

制备 42

4-氨基-3-乙基-1-(吡啶-2-基)甲基吡唑-5-甲酰胺

使用制备 40 的方法, 从制备 38a 的标题化合物, 得到为固体的标题化合物(94%)。 δ (CDCl $_3$): 1.20 (3H, t), 2.52 (2H, q), 3.72 (2H, s), 5.50 (2H, s), 7.21 (1H, m), 7.34 (1H, d), 7.68 (1H, m), 8.49 (1H, d)。 LRMS: m/z 246 (M+1)⁺。

10

制备 43

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-1H-吡唑-5-甲酰胺盐酸盐

15

将制备 28 的标题化合物(1.0 g, 2.51 mmol)、制备 37 的标题化合物(387 mg, 2.51 mmol)和吡啶(15 ml)的混合物在室温下搅拌 18 小时。减压下蒸发生成的混合物并用乙醚研磨残余物, 得到为紫红色固体的标题化合物(1.05 g, 87%)。 实测值: C, 44.82; H, 5.72; N, 18.62。 C $_{20}$ H $_{29}$ N $_7$ O $_5$ S; HCl; H $_2$ O 计算值: C, 44.98; H, 6.04; N, 18.36%。 δ (DMSO d_6): 1.17 (6H, m), 1.46 (3H, t), 2.77 (2H, q), 3.09 (2H, q), 3.49 (4H, m), 3.78 (4H, m), 4.68 (2H, q), 7.30 (1H, s), 7.49 (1H, s), 8.52 (1H, s), 8.76 (1H, s), 10.54 (1H, s)。 LRMS: m/z 480 (M+1)⁺。

20

25 制备 44

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

将叔丁醇钾(943 g, 8.41 mmol)加入到搅拌着的制备 43 的标题化

合物(1.10 g, 2.1 mmol)在无水乙醇(50 ml)中的悬浮液中并在 100℃ 下把该反应混合物于密闭容器中加热 18 小时, 然后使之冷却。减压下蒸发生成的混合物并把残余物溶于水(15 ml)中。使用盐酸将该水溶液酸化至 pH 6 并收集生成的固体, 用水洗涤并抽吸下干燥。经硅胶柱层析法纯化粗品产物, 使用二氯甲烷:甲醇(97:3)作为洗脱液, 得到为黄色固体的标题化合物(445 mg, 46%)。实测值: C, 51.95; H, 5.89; N, 20.87。C₂₀H₂₇N₇O₄S 计算值: C, 52.05; H, 5.90; N, 21.24%。δ (DMSO-d₆): 0.92 (3H, t), 1.30 (6H, m), 2.30 (2H, q), 2.42 (4H, m), 2.86 (2H, q), 2.95 (4H, m), 4.49 (2H, q), 8.20 (1H, s), 8.64 (1H, s), 12.19 (1H, s), 13.80 (1H, s)。LRMS: m/z 462 (M+1)⁺。

制备 45

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

15 选择 A

将制备 28 的标题化合物(1.0 g, 2.5 mmol)、制备 40 的标题化合物(620 mg, 2.5 mmol)、三乙胺(1.35 ml, 10 mmol)和二氯甲烷(50 ml)的混合物在室温下搅拌 18 小时。将生成的混合物倾入到搅拌着的水(50 ml)中, 分离这些相并用二氯甲烷(2x50 ml)提取水相。干燥(MgSO₄)合并的有机溶液并减压下蒸发, 然后经硅胶柱层析法纯化残余物, 使用二氯甲烷:甲醇(100:0 至 95:5)的洗脱梯度, 得到为泡沫的标题化合物(1.29 g, 90%)。δ (CDCl₃): 1.00 (6H, m), 1.55 (3H, t), 2.37 (2H, q), 2.50 (4H, m), 2.87 (2H, q), 3.08 (4H, m), 4.77 (2H, q), 5.28 (1H, s), 5.45 (2H, s), 6.68 (1H, s), 6.90 (1H, d), 7.18 (1H, m), 7.61 (1H, m), 8.57 (1H, s), 8.62 (1H, s), 8.80 (1H, s), 10.57 (1H, s)。

选择 B

将 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(17.6 g, 91.8

mmol)于5分钟内分批加入到搅拌着的、冰冷却的1-羟基苯并三唑水合物(12 g, 88.9 mmol)和制备24的标题化合物(24 g, 65.7 mmol)在四氢呋喃(300 ml)中的悬浮液中, 然后把该混合物搅拌1小时。加入N-乙基二异丙基胺(12.7 g, 98.3 mmol)和制备40的标题化合物(12.9 g, 52.6 mmol)并把该反应混合物在室温下搅拌14小时, 然后减压下蒸发。在水(100 ml)和乙酸乙酯(200 ml)之间分配残余物, 分离这些相并用水(50 ml)、饱和的碳酸氢钠水溶液(50 ml)和盐水(50 ml)连续洗涤有机相, 然后干燥(MgSO₄)并减压下浓缩至低体积。在冰中把生成的悬浮液冷却1小时, 然后收集沉淀并抽吸下干燥, 得到为白色结晶固体的标题化合物(14.1 g, 47%), m.p. 185-187°C。实测值: C, 54.59; H, 6.05; N, 19.32。C₂₆H₃₄N₈O₃S 计算值: C, 54.72; H, 6.00; N, 19.63%。

制备 46

2-正丙氧基吡啶-3-羧酸

使用制备1的方法, 从2-氯烟酸和正丙醇, 得到为浅棕色油的标题化合物(50%)。δ (CDCl₃): 1.08 (3H, t), 1.92 (2H, m), 4.56 (2H, t), 7.10 (1H, m), 8.35 (1H, d), 8.45 (1H, d)。

制备 47

2-正丙氧基吡啶-3-羧酸甲酯

将叠氮二羧酸二乙酯(2.2 ml, 14 mmol)滴加到搅拌着的制备46的标题化合物(2.30 g, 12.7 mmol)、三苯基膦(3.67 g, 14 mmol)和甲醇(0.60 ml, 15 mmol)在四氢呋喃(20 ml)中的溶液中并把该反应混合物在室温下搅拌18小时, 然后减压下蒸发。用戊烷:乙醚(80:20)研磨残余物并过滤该混合物。减压下蒸发滤液并经硅胶柱层析法纯化残余物, 使用戊烷:乙醚(50:50)作为洗脱液, 得到为浅黄色油的标题化合物(2.2 g, 89%)。δ (CDCl₃): 1.07 (3H, t), 1.86 (2H, m), 3.92 (3H, s), 4.38 (2H, t), 6.93 (1H, m), 8.15 (1H, d), 8.30 (1H, d)。

制备 48**5-硝基-2-正丙氧基吡啶-3-羧酸甲酯**

使用制备 5 的方法，从制备 47 的标题化合物，在从甲醇中结晶后，得到为浅黄色针晶的标题化合物(32%)。 δ (CDCl_3): 1.04 (3H, t),
5 1.84 (2H, m), 3.92 (3H, s), 4.48 (2H, t), 8.88 (1H, s), 9.14 (1H, s).

实施例 49**5-氨基-2-正丙氧基吡啶-3-羧酸甲酯**

在 345kPa(50 psi)和 50°C 下，将制备 48 的标题化合物(1.8 g, 7.46
10 mmol)、兰尼镍(500 mg)和甲醇(50 ml)的混合物氢化 3 小时，然后使之冷却并过滤。将所述滤液与过滤垫的甲醇洗液(100 ml)合并并然后减压下蒸发，得到为棕色油的标题化合物(1.5 g, 95%)。 δ (CDCl_3): 1.04 (3H, t), 1.80 (2H, m), 3.40 (2H, s), 3.89 (3H, s), 4.28 (2H, t), 7.57 (1H, s), 7.80 (1H, s). LRMS: m/z 211 ($\text{M}+1$)⁺.

15

制备 50**5-(4-甲基哌嗪-1-基磺酰基)-2-正丙氧基吡啶-3-羧酸甲酯**

使用制备 18 的方法，从制备 49 的标题化合物和 1-甲基哌嗪，
得到为油的标题化合物(56%)。

20

制备 51**5-(4-甲基哌嗪-1-基磺酰基)-2-正丙氧基吡啶-3-羧酸**

使用制备 23 的方法，从制备 50 的标题化合物，得到为白色固体的标题化合物(82%)。 δ (DMSO-d_6): 0.97 (3H, t), 1.74 (2H, m), 2.15
25 (3H, s), 2.38 (4H, m), 2.93 (4H, m), 4.37 (2H, t), 8.15 (1H, s), 8.56 (1H, s).

制备 52**3-乙基-4-[5-(4-甲基哌嗪-1-基磺酰基)-2-正丙氧基吡啶-3-基甲酰胺基]-2-(吡啶-2-基)甲基吡唑-5-甲酰胺**

先后将草酰氯(550 μ l, 6.37 mmol)、二甲基甲酰胺(2 滴)小心加入
5 入到搅拌着的、冰冷却的制备 51 的标题化合物(605 mg, 1.59 mmol) 在二氯甲烷(10 ml)中的悬浮液中并把该反应混合物在室温下搅拌 2 小时, 然后减压下蒸发。用甲苯共沸残余物, 生成粉末。

将粗品酰氯在二氯甲烷(10 ml)中的溶液滴加入到搅拌着、冰冷却的制备 40 的标题化合物(430 mg, 1.76 mmol)、三乙胺(558 μ l, 4
10 mmol)和二氯甲烷(10 ml)的悬浮液中并将该反应混合物在室温下搅拌 1.5 小时。用饱和的碳酸氢钠水溶液和盐水连续洗涤生成混合物, 然后干燥(MgSO₄)有机相并减压下蒸发。经硅胶柱层析法纯化粗品产物, 使用己烷:乙酸乙酯:甲醇(70:30:0 至 0:90:10)的洗脱梯度, 得到为固体的标题化合物(695 mg, 76%)。实测值: C, 53.96; H, 6.09; N, 19.00。C₂₆H₃₄N₈O₅S 计算值: C, 54.22; H, 6.00; N, 19.64%。 δ (CDCl₃): 1.07 (6H, m), 2.01 (2H, m), 2.26 (3H, s), 2.48 (4H, m), 2.88 (2H, q), 3.10 (4H, m), 4.67 (2H, t), 5.34 (1H, s), 5.48 (2H, s), 6.70 (1H, s), 6.94 (1H, d), 7.22 (1H, m), 7.66 (1H, m), 8.59 (1H, d), 8.65 (1H, s), 8.82 (1H, s), 10.48 (1H, m)。LRMS: m/z 572 (M+2)⁺。

20

制备 53**4-[5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)-2-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-3-基甲酰胺基]-3-正丙基-2-(吡啶-2-基)甲基吡唑-5-甲酰胺**

使用制备 45A 的方法, 从制备 29 和制备 41 的标题化合物, 得
25 到为白色泡沫的标题化合物(70%)。 δ (CDCl₃): 0.81 (3H, t), 1.02 (3H, t), 1.46 (2H, m), 2.39 (2H, q), 2.51 (4H, m), 2.82 (2H, t), 3.10 (4H, m), 3.39 (3H, s), 3.94 (2H, t), 4.85 (2H, t), 5.30 (1H, s), 5.46 (2H, s), 6.69 (1H, s), 6.90 (1H, d), 7.21 (1H, m), 7.65 (1H, m), 8.60 (1H, d), 8.65 (1H, s), 8.82

(1H, s), 10.46 (1H, s). LRMS: m/z 615 (M+1)⁺.

制备 54

5 4-[2-(2-乙氧基乙氧基)-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基甲酰胺基]- 3-正丙基-2-(吡啶-2-基)甲基吡唑-5-甲酰胺

使用制备 52 的方法, 从制备 26 和制备 41 的标题化合物, 得到为泡沫的标题化合物(69%)。实测值: C, 55.13; H, 6.45; N, 17.27.

C₂₉H₄₀N₈O₆S 计算值: C, 55.39; H, 6.41; N, 17.82%。δ (CDCl₃): 0.80 (3H, t), 1.02 (3H, t), 1.10 (3H, t), 1.45 (2H, m), 2.40 (2H, q), 2.50 (4H, m),
10 2.81 (2H, t), 3.09 (4H, m), 3.54 (2H, q), 3.98 (2H, t), 4.80 (2H, t), 5.30 (1H, s), 5.47 (2H, s), 6.70 (1H, s), 6.89 (1H, d), 7.22 (1H, m), 7.63 (1H, m), 8.59 (1H, d), 8.65 (1H, s), 8.82 (1H, s), 10.45 (1H, s). LRMS: m/z 629 (M+1)⁺.

15 制备 55

4-[5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)-2-(3-甲氧基丙-1-氧基)吡啶-3-基甲酰胺基]-3-正丙基-2-(吡啶-2-基)甲基吡唑-5-甲酰胺

使用制备 52 的方法, 从制备 27 和制备 41 的标题化合物, 得到为泡沫的标题化合物(52%)。δ (CDCl₃): 0.82 (3H, t), 1.02 (3H, t), 1.44 (2H, m), 2.25 (2H, m), 2.40 (2H, q), 2.53 (4H, m), 2.84 (2H, t), 3.10 (4H, m),
20 3.29 (3H, s), 3.57 (2H, t), 4.79 (2H, t), 5.34 (1H, s), 5.47 (2H, s), 6.70 (1H, s), 6.92 (1H, d), 7.22 (1H, m), 7.66 (1H, m), 8.59 (1H, d), 8.65 (1H, s), 8.81 (1H, s), 10.45 (1H, s). LRMS: m/z 629 (M+1)⁺.

25 制备 56

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

将制备 22 的标题化合物(330 mg, 0.80 mmol)和 1 M 氢氧化钠溶

液(800 μ l, 0.80 mmol)在乙醇(3 ml)中的溶液在室温下搅拌 3 小时, 然后减压下蒸发。

将生成的固体、制备 40 的标题化合物(196 mg, 0.80 mmol)、1-羟基苯并三唑水合物(135 mg, 0.88 mmol)、N-乙基二异丙基胺(307 μ l, 1.76 mmol)、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(169 mg, 0.88 mmol)和四氢呋喃(15 ml)的混合物在室温下搅拌 72 小时, 然后减压下蒸发。在乙酸乙酯(50 ml)和水(15 ml)之间分配残余物, 分离这些相并干燥(Na_2SO_4)有机相且减压下蒸发。经硅胶柱层析法纯化粗品产物, 使用二氯甲烷:甲醇(95:5 至 90:10)的洗脱梯度, 得到为泡沫的标题化合物(382 mg, 78%)。 δ (CDCl_3): 1.05 (6H, m), 2.40 (3H, m), 2.54 (5H, m), 2.85 (2H, q), 3.11 (4H, m), 3.54 (1H, m), 4.15 (3H, m), 5.31 (1H, s), 5.48 (2H, s), 5.90 (1H, m), 6.69 (1H, s), 6.94 (1H, d), 7.24 (1H, m), 7.67 (1H, m), 8.60 (1H, m), 8.66 (1H, s), 8.87 (1H, s), 10.27 (1H, s)。 LRMS: m/z 613 ($\text{M}+1$)⁺。

15

制备 57

4-(2-乙氧基-5-硝基吡啶-3-基甲酰胺基)-3-正丙基-2-(吡啶-2-基)甲基吡唑-5-甲酰胺

将草酰氯(2.73 ml, 31 mmol)滴加入到搅拌着的制备 8 的标题化合物(3.31 g, 15.7 mmol)在二氯甲烷(50 ml)中的悬浮液中, 随后加入二甲基甲酰胺(2 滴), 并且将该反应混合物在室温下搅拌 3 小时。减压下蒸发生成的混合物并用己烷共沸残余物, 得到白色固体。

将粗品酰氯在二氯甲烷(20 ml)中的溶液滴加入到搅拌着制备 41 的标题化合物(4.06 mg, 15.7 mmol)、三乙胺(4.37 ml, 31 mmol)和二氯甲烷(80 ml)的悬浮液中并将该反应混合物在室温下搅拌 20 小时。减压下蒸发生成的混合物并在饱和的碳酸氢钠水溶液(200 ml)和二氯甲烷(300 ml)之间分配残余物。分离这些相并用二氯甲烷(2x300 ml)提取水相。用盐水洗涤合并的有机溶液, 干燥(Na_2SO_4)并减压下蒸发, 得

25

到紫红色的固体。用乙醚研磨粗品产物并收集生成的固体且抽吸下干燥,得到为灰白色固体的标题化合物(6.26 g, 88%)。实测值: C, 55.42; H, 5.05; N, 21.49。C₂₁H₂₃N₇O₅ 计算值: C, 55.62; H, 5.11; N, 21.62%。δ (CDCl₃): 0.83 (3H, t), 1.46 (2H, m), 1.60 (3H, t), 2.89 (2H, t), 4.85 (2H, q), 5.32 (1H, s), 5.48 (2H, s), 6.72 (1H, s), 6.95 (1H, d), 7.24 (1H, m), 7.67 (1H, m), 8.60 (1H, d), 9.16 (1H, s), 9.30 (1H, s), 10.59 (1H, s)。LRMS: m/z 454 (M+1)⁺。

制备 58

10 3-乙基-4-[2-(2-甲氧基乙氧基)-5-硝基吡啶-3-基甲酰胺基]-2-(吡啶-2-基)甲基吡唑-5-甲酰胺

将 1-羟基苯并三唑水合物(1.87 g, 12.2 mmol)、N-乙基二异丙基胺(2.13 ml, 12.2 mmol)、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(2.34 g, 12.2 mmol)和制备 40 的标题化合物(3.0 g, 12.2 mmol)依次加入到搅拌着的、冰冷却的制备 9 的标题化合物(2.96 g, 12.2 mmol)在二氯甲烷(80 ml)中的悬浮液中并把该反应混合物在室温下搅拌 18 小时。用水(25 ml)、2 M 盐酸(2x25 ml)、饱和的碳酸氢钠水溶液(25 ml)和盐水(25 ml)连续洗涤生成的混合物,然后干燥(MgSO₄)并减压下蒸发。经硅胶柱层析法纯化残余的固体,使用二氯甲烷:甲醇(99:1 至 97:3)的洗脱梯度,得到为白色固体的标题化合物(3.36 g, 58%)。实测值: C, 53.41; H, 4.90; N, 20.65。C₂₁H₂₃N₇O₆ 计算值: C, 53.72; H, 4.94; N, 20.89%。δ (CDCl₃): 1.08 (3H, t), 2.88 (2H, q), 3.40 (3H, s), 3.98 (2H, t), 4.90 (2H, t), 5.28 (1H, s), 5.48 (2H, s), 6.70 (1H, s), 6.92 (1H, d), 7.23 (1H, m), 7.66 (1H, m), 8.60 (1H, d), 9.15 (1H, s), 9.31 (1H, s), 10.50 (1H, s)。

25 LRMS: m/z 470 (M+1)⁺。

制备 59**4-(5-氨基-2-乙氧基吡啶-3-基甲酰胺基)-3-正丙基-2-(吡啶-2-基)甲基吡唑-5-甲酰胺**

5 在 345kPa (50 psi)和 40℃下, 将搅拌着的制备 57 的标题化合物(5 g, 11 mmol)、兰尼镍(2.5 g)和乙醇(150 ml)的混合物氢化 3 小时, 然后在室温下进一步反应 72 小时。过滤生成的混合物并减压下蒸发滤液, 得到浅黄色固体。经硅胶柱层析法纯化粗品产物, 使用二氯甲烷:甲醇(99:1 至 95:5)的洗脱梯度, 随后用乙醚研磨, 得到为米色固体的标题化合物(4.4 g, 94%)。实测值: C, 59.42; H, 5.96; N, 22.98。
10 $C_{21}H_{25}N_7O_3$ 计算值: C, 59.56; H, 5.95; N, 23.15%。 δ ($CDCl_3$): 0.78 (3H, t), 1.43 (2H, m), 1.52 (3H, t), 2.82 (2H, t), 3.49 (2H, s), 4.59 (2H, q), 5.30 (1H, s), 5.46 (2H, s), 6.70 (1H, s), 6.93 (1H, d), 7.22 (1H, m), 7.65 (1H, m), 7.78 (1H, s), 7.94 (1H, s), 8.58 (1H, d), 10.53 (1H, s)。

15 制备 60**4-[5-氨基-2-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-3-基甲酰胺基)-3-乙基-2-(吡啶-2-基)甲基吡唑-5-甲酰胺**

20 在 345kPa (50 psi)和 50℃下, 将搅拌着的制备 58 的标题化合物(3.3 g, 7.0 mmol)、兰尼镍(2 g)和乙醇(120 ml)的混合物氢化 18 小时。过滤生成的混合物并减压下蒸发滤液, 得到为浅灰色泡沫的标题化合物(3.01 g, 98%)。实测值: C, 56.47; H, 5.82; N, 21.40。 $C_{21}H_{25}N_7O_4 \cdot 0.40 H_2O$ 计算值: C, 56.47; H, 5.82; N, 21.95%。 δ ($CDCl_3$): 1.06 (3H, t), 2.81 (2H, q), 3.38 (3H, s), 3.50 (2H, s), 3.92 (2H, t), 4.65 (2H, t), 5.33 (1H, s), 5.46 (2H, s), 6.70 (1H, s), 6.92 (1H, d), 7.22 (1H, m), 7.64 (1H, m), 7.76 (1H, s), 7.94 (1H, s), 8.60 (1H, d), 10.47 (1H, s)。 LRMS: m/z 440 (M+1)⁺。

25

制备 61**5-(5-氨基-2-乙氧基吡啶-3-基)-3-正丙基-2-(吡啶-2-基)甲基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮**

将叔丁醇钾(2.32 g, 20 mmol)小心加入到搅拌着的制备 59 的标题化合物(2.11 g, 5 mmol)和 4A 分子筛在乙醇(50 ml)中的悬浮液中并把该反应混合物在回流下加热 18 小时, 使之冷却并过滤。减压下蒸发滤液并在 1 M 盐酸(30 ml)和乙酸乙酯(30 ml)之间分配残余物。分离这些相, 用乙酸乙酯(2x30 ml)提取水相并用盐水洗涤合并的有机溶液, 干燥(Na_2SO_4)并减压下蒸发。经硅胶柱层析法纯化残余的棕色的油, 使用二氯甲烷:甲醇(100:0 至 96:4)的洗脱梯度, 得到为浅黄色固体的标题化合物(1.22 g, 60%)。实测值: C, 61.92; H, 5.69; N, 23.95。 $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{O}_2$ 计算值: C, 62.21; H, 5.72; N, 24.18%。 δ (CDCl_3): 0.94 (3H, t), 1.51 (3H, t), 1.62 (2H, m), 2.95 (2H, t), 3.57 (2H, s), 4.50 (2H, q), 5.68 (2H, s), 7.06 (1H, d), 7.21 (1H, m), 7.60 (1H, m), 7.78 (1H, s), 8.16 (1H, d), 8.57 (1H, s), 11.07 (1H, s)。

制备 62**5-[5-氨基-2-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-3-基]-3-乙基-2-(吡啶-2-基)甲基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮**

将双(三甲基甲硅烷基)氯化钾(6.58 g, 33.0 mmol)加入到搅拌着的制备 60 的标题化合物(2.90 g, 6.60 mmol)在 2-甲氧基乙醇(70 ml)中的悬浮液中并把该反应混合物在回流下搅拌 18 小时。使生成的混合物冷却并然后减压下蒸发, 得到米色固体。经硅胶柱层析法纯化粗品产物, 使用二氯甲烷:甲醇(98:2 至 95:5)的洗脱梯度, 得到为白色固体的标题化合物(2.21 g, 79%)。实测值: C, 59.10; H, 5.44; N, 22.86。 $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{O}_3$ 计算值: C, 59.85; H, 5.50; N, 23.26%。 δ (CDCl_3): 1.28 (3H, t), 3.01 (2H, q), 3.53 (3H, s), 3.58 (2H, s), 3.82 (2H, t), 4.62 (2H, t), 5.66 (2H, s), 7.08 (1H, d), 7.20 (1H, m), 7.61 (1H, m), 7.75 (1H, s), 8.09 (1H,

s), 8.57 (1H, d), 11.14 (1H, s). LRMS: m/z 422 (M+1)⁺.

制备 63

5-(5-氯磺酰基-2-乙氧基吡啶-3-基)-3-正丙基-2-(吡啶-2-基)甲基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮

将亚硝酸钠(295 mg, 4.4 mmol)以维持温度低于-20℃的这样的速度分批加入到搅拌着的、冰冷却的制备 61 的标题化合物(900 mg, 2.2 mmol)在冰乙酸(20 ml)和浓盐酸(20 ml)的混合物中的溶液中。当加入完成后, 使该混合物于 2 小时内缓慢温热至 0℃并然后再次冷却至-15℃。然后加入液体二氧化硫(22 ml)和氯化铜(II)(860 mg, 6.6 mmol)在水(2 ml)和冰乙酸(14 ml)的混合物中的溶液并把该反应混合物在 0℃下搅拌 30 分钟, 随后在室温下搅拌另外 2 小时。将生成的混合物小心倾入到冰-水(300 ml)中并用二氯甲烷(3x100 ml)提取由此得到的悬浮液。用盐水洗涤合并的提取液, 干燥(MgSO₄)并减压下蒸发, 然后用乙醚研磨残余的油, 得到为灰白色固体的标题化合物(720 mg, 67%)。δ (CDCl₃): 0.97 (3H, t), 1.60 (3H, t), 1.73 (2H, m), 3.01 (2H, t), 4.82 (2H, q), 5.70 (2H, s), 7.10 (1H, d), 7.22 (1H, m), 7.64 (1H, m), 8.58 (1H, d), 8.90 (1H, s), 9.29 (1H, s), 10.55 (1H, s).

20 制备 64

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

使用制备 63 的方法, 从制备 62 的标题化合物, 得到为霜状固体的标题化合物(84%)。δ (CDCl₃): 1.32 (3H, t), 3.08 (2H, q), 3.58 (3H, s), 3.89 (2H, t), 4.85 (2H, t), 5.69 (2H, s), 7.12 (1H, d), 7.22 (1H, m), 7.64 (1H, m), 8.57 (1H, d), 8.89 (1H, s), 9.26 (1H, s), 10.75 (1H, s). LRMS: m/z 505 (M+1)⁺.

制备 65

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

使用制备 56 的方法, 从制备 19 和制备 42 的标题化合物, 得到
5 为白色结晶固体的标题化合物(44%)。 δ (CDCl_3): 1.02 (3H, t), 1.20 (3H, t), 2.40 (2H, q), 2.52 (4H, m), 2.66 (2H, q), 3.10 (4H, m), 3.39 (3H, s), 3.90 (2H, t), 4.81 (2H, t), 5.62 (2H, s), 5.70 (1H, s), 7.26 (2H, m), 7.71 (1H, m), 8.53 (1H, d), 8.66 (1H, s), 8.82 (1H, s), 9.04 (1H, s). LRMS: m/z 601 ($M+1$)⁺.

10

制备 66

3-溴-2-(1,3-二甲氧基丙-2-氧基)-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶

将悬浮在矿物油中的 60% 氢氧化钠(133 mg, 3.33 mmol)加入到搅拌着的、冰冷却的 1,3-二甲氧基丙-2-醇(J. Amer. Chem. Soc., 1939, 61, 433; 400 mg, 3.33 mmol)在四氢呋喃(30 ml)中的溶液中并把该混合物
15 搅拌 30 分钟。加入制备 13 的标题化合物(500 mg, 1.35 mmol)并把该反应混合物在回流下搅拌 1 小时, 然后使之冷却。减压下蒸发生成的混合物并在水(30 ml)和乙酸乙酯(30 ml)之间分配残余物。分离这些相并用乙酸乙酯(2x30 ml)提取水相, 然后用盐水(30 ml)洗涤合并的提取液,
20 干燥(MgSO_4)并减压下蒸发, 得到为黄色固体的标题化合物(566 mg, 93%)。 δ (CDCl_3): 1.06 (3H, t), 2.43 (2H, q), 2.55 (4H, m), 3.08 (4H, m), 3.40 (6H, 2xs), 3.70 (4H, 2xd), 5.60 (1H, m), 8.10 (1H, s), 8.44 (1H, s). LRMS: m/z 452.

25

制备 67

2-(1,3-二甲氧基丙-2-氧基)-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-羧酸乙酯

使用制备 19 的方法, 从制备 66 的标题化合物, 得到为黄色固体的标题化合物(84%)。 δ (CDCl_3): 1.05 (3H, t), 1.40 (3H, t), 2.42 (2H,

q), 2.55 (4H, m), 3.09 (4H, m), 3.40 (6H, 2xs), 3.70 (4H, 2xd), 4.37 (2H, q), 5.70 (1H, m), 8.40 (1H, s), 8.62 (1H, s). LRMS: m/z 446 (M+1)⁺.

制备 68

5 3-溴-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)-2-(四氢吡喃-4-基氧基)吡啶

按照制备 14 的方法, 从制备 13 的标题化合物和 4-羟基四氢吡喃, 使用乙酸乙酯作为洗脱液, 经硅胶柱层析法纯化后, 得到为透明的油的标题化合物(70%). δ (CDCl₃): 1.05 (3H, t), 1.88 (2H, m), 2.08 (2H, m), 2.42 (2H, q), 2.54 (4H, m), 3.08 (4H, m), 3.66 (2H, m), 3.99 (2H, m), 5.40 (1H, m), 8.10 (1H, s), 8.42 (1H, s). LRMS: m/z 434 (M)⁺.

制备 69

15 5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)-2-(四氢吡喃-4-基氧基)吡啶-3-羧酸乙酯

使用制备 19 的方法, 从制备 68 的标题化合物, 得到为油的标题化合物(92%). δ (CDCl₃): 1.04 (3H, t), 1.40 (3H, t), 1.88 (2H, m), 2.08 (2H, m), 2.43 (2H, q), 2.55 (4H, m), 3.09 (4H, m), 3.66 (2H, m), 4.00 (2H, m), 4.40 (2H, q), 5.50 (1H, m), 8.40 (1H, s), 8.60 (1H, s). LRMS: m/z 427 (M)⁺.

20 制备 70

5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)-2-(四氢吡喃-4-基氧基)吡啶-3-羧酸钠盐

将制备 69 的标题化合物(611 mg, 1.4 mmol)、1 M 氢氧化钠水溶液(1.6 ml, 1.6 mmol)和乙醇(6 ml)的混合物在室温下搅拌 6 小时, 然后减压下蒸发。将残余物溶于水(16 ml)中, 然后用乙酸乙酯(2x10 ml)洗涤该溶液并减压下蒸发, 得到为褐色固体的标题化合物(520 mg, 93%). δ (DMSO-d₆): 1.19 (3H, t), 1.70 (2H, m), 2.00 (2H, m), 2.80-3.88 (14H, m), 8.32 (1H, s), 8.73 (1H, s), 10.93 (1H, s). LRMS: m/z 400 (M+1)⁺.

制备 71**2-(1,3-二甲氧基丙-2-氧基)-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-羧酸钠盐**

使用制备 70 的方法, 从制备 67 的标题化合物, 得到为固体的标题化合物(92%)。LRMS: m/z 418 ($M+1$)⁺。

5

制备 72**4-[2-(1,3-二甲氧基丙-2-氧基)-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基甲酰胺基]-3-正丙基-2-(吡啶-2-基)甲基吡唑-5-甲酰胺**

将制备 71 的标题化合物(418 mg, 0.95 mmol)和制备 41 的标题化合物(250 mg, 1.0 mmol)、1-羟基苯并三唑水合物(270 mg, 2.0 mmol)、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(380 mg, 2.0 mmol)、三乙胺(280 μ l, 2.0 mmol)和四氢呋喃(10 ml)的混合物在室温下搅拌 36 小时, 然后减压下蒸发。在二氯甲烷(10 ml)和盐水(10 ml)之间分配残余物, 分离这些相, 用二氯甲烷(2x10 ml)提取水相并干燥($MgSO_4$)合并的有机溶液且减压下蒸发。经硅胶柱层析法纯化残余的黄色油, 使用二氯甲烷:甲醇(98:2 至 96:4)的洗脱梯度, 得到为灰白色固体的标题化合物(350 mg, 56%)。 δ ($CDCl_3$): 0.81 (3H, t), 1.03 (3H, t), 1.44 (2H, m), 2.40 (2H, q), 2.52 (4H, m), 2.80 (2H, t), 3.10 (4H, m), 3.38 (6H, s), 3.78 (2H, dd), 3.92 (2H, dd), 5.31 (1H, s), 5.47 (2H, s), 5.93 (1H, m), 6.70 (1H, s), 6.92 (1H, d), 7.23 (1H, m), 7.65 (1H, m), 8.58 (1H, d), 8.65 (1H, s), 8.80 (1H, s), 10.26 (1H, s)。LRMS: m/z 660 ($M+2$)⁺。

10

15

20

制备 73**3-溴-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)-2-(四氢呋喃-3(R)-基氧基)吡啶**

使用制备 17 的方法, 从制备 13 的标题化合物和(R)-(-)-3-羟基四氢呋喃, 得到为油的标题化合物(89%)。 δ ($CDCl_3$): 1.05 (3H, t), 2.20 (1H, m), 2.30 (1H, m), 2.42 (2H, q), 2.54 (4H, m), 3.07 (4H, m), 3.94 (2H, m), 4.02 (1H, m), 4.10 (1H, m), 5.63 (1H, m), 8.11 (1H, s), 8.43 (1H, s)。

25

LRMS: m/z 421 (M+1)⁺ .

制备 74

5-**(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)-2-(四氢呋喃-3(R)-基氧基)吡啶-3-羧酸乙酯**

5 使用制备 19 的方法, 从制备 73 的标题化合物, 得到为油的标题化合物(84%)。 δ (CDCl₃): 1.03 (3H, t), 1.40 (3H, t), 2.26 (2H, m), 2.42 (2H, q), 2.55 (4H, m), 3.10 (4H, m), 3.98 (3H, m), 4.12 (1H, m), 4.38 (2H, q), 5.70 (1H, m), 8.42 (1H, s), 8.62 (1H, s)。 LRMS: m/z 414 (M+1)⁺ .

10 制备 75

3-乙基-4-[5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)-2-(四氢呋喃-3(R)-基氧基)吡啶-3-基甲酰胺基]-2-(吡啶-2-基)甲基吡啶-5-甲酰胺

15 使用制备 56 的方法, 从制备 74 和制备 40 的标题化合物, 得到为泡沫的标题化合物(78%)。 δ (CDCl₃): 1.04 (6H, m), 2.40 (3H, m), 2.52 (5H, m), 2.84 (2H, q), 3.10 (4H, m), 3.94 (1H, m), 4.15 (3H, m), 5.28 (1H, s), 5.48 (2H, s), 5.90 (1H, m), 6.68 (1H, s), 6.92 (1H, d), 7.22 (1H, m), 7.67 (1H, m), 8.60 (1H, d), 8.64 (1H, s), 8.86 (1H, s), 10.28 (1H, s)。

LRMS: m/z 613 (M+1)⁺ .

20 制备 76

4-[5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)-2-(四氢吡喃-4-基氧基)吡啶-3-基甲酰胺基]-3-正丙基-2-(吡啶-2-基)甲基吡啶-5-甲酰胺

25 将制备 70 的标题化合物(520 mg, 1.3 mmol)和制备 41 的标题化合物(285 mg, 1.1 mmol)、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(250 mg, 1.3 mmol)、1-羟基苯并三唑水合物(199 mg, 1.3 mmol)、N-乙基二异丙基胺(226 μ l, 1.3 mmol)和四氢呋喃(20 ml)的混合物在室温下搅拌 1 星期。然后加入乙酸乙酯(150 ml)并用盐水(2x50 ml)洗涤生成的混合物, 干燥(MgSO₄)并减压下蒸发。经硅胶柱层析法纯化残

余物, 使用乙酸乙酯:二氯甲烷:甲醇(32:64:4 至 0:95:5)的洗脱梯度, 得到为白色泡沫的标题化合物(603 mg, 86%)。 δ (DMSO_d₆): 0.74 (3H, t), 0.91 (3H, t), 1.39 (2H, m), 1.90 (2H, m), 2.05 (2H, m), 2.30 (2H, q), 2.42 (4H, m), 2.74 (2H, t), 2.95 (4H, m), 3.50 (2H, m), 3.85 (2H, m), 5.48 (2H, s), 5.52 (1H, m), 7.09 (1H, d), 7.35 (3H, m), 7.48 (1H, m), 8.39 (1H, s), 8.54 (1H, d), 8.65 (1H, s), 10.18 (1H, s)。 LRMS: m/z 641 (M+1)⁺。

制备 77

4-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基甲酰胺基]-3-正丙基-2-(吡啶-2-基)甲基吡啶-5-甲酰胺

将搅拌着的制备 28 的标题化合物(3.07 g, 7.71 mmol)和制备 41 的标题化合物(2.0 g, 7.71 mmol)在吡啶(50 ml)中的混合物在 50°C 下加热 48 小时, 然后使之冷却并减压下蒸发。将残余物在二氯甲烷(100 ml)和水(20 ml)之间分配, 然后分离有机相, 干燥(MgSO₄)并减压下蒸发。经硅胶柱层析法纯化残余的棕色泡沫, 使用乙酸乙酯:甲醇(100:0 至 90:10)的洗脱梯度, 得到为白色泡沫的标题化合物(3.19 g, 71%)。实测值: C, 54.66; H, 6.17; N, 18.38。C₂₇H₃₆N₈O₅S·0.40 H₂O 计算值: C, 54.79; H, 6.27; N, 18.93%。 δ (CDCl₃): 0.82 (3H, t), 1.03 (3H, t), 1.45 (2H, m), 1.58 (3H, t), 2.40 (2H, q), 2.52 (4H, m), 2.86 (2H, t), 3.10 (4H, m), 4.79 (2H, q), 5.29 (1H, s), 5.46 (2H, s), 6.70 (1H, s), 6.93 (1H, d), 7.21 (1H, m), 7.64 (1H, m), 8.59 (1H, d), 8.64 (1H, s), 8.81 (1H, s), 10.56 (1H, s)。 LRMS: m/z 585 (M+1)⁺。

制备 78

5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)-2-丙氧基吡啶-3-羧酸甲酯

使用制备 18 的方法, 从制备 49 的标题化合物和 1-乙基哌嗪, 得到为油的标题化合物(53%)。 δ (CDCl₃): 1.05 (6H, m), 1.86 (2H, m), 2.41 (2H, q), 2.54 (4H, m), 3.08 (4H, m), 3.92 (3H, s), 4.46 (2H, t), 8.40

(1H, s), 8.62 (1H, s). LRMS: m/z 372 (M+1)⁺ .

制备 79

5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)-2-正丙氧基吡啶-3-羧酸

5 将制备 78 的标题化合物(370 mg, 1.0 mmol)、2M 的氢氧化钠水溶液(1 ml, 2 mmol)和甲醇(10 ml)的混合物在室温下搅拌 2 小时。用固体二氧化碳处理生成的混合物, 以调节其 pH 至 7 并且然后减压下蒸发。用二氯甲烷(3x50 ml)研磨残余物并减压下蒸发合并的有机溶液, 得到为白色固体的标题化合物(340 mg, 95%)。LRMS: m/z 357
10 (M)⁺ .

制备 80

4-[5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)-2-正丙氧基吡啶-3-基甲酰胺基]-3-正丙基-2-(吡啶-2-基)甲基吡唑-5-甲酰胺

15 将草酰氯(122 μ l, 5.6 mmol)滴加入到搅拌着的制备 79 的标题化合物(478 mg, 1.4 mmol)和二甲基甲酰胺(3 滴)在二氯甲烷(10 ml)中的溶液中并将反应混合物在室温下搅拌 18 小时, 然后减压下蒸发。将残余物用二氯甲烷(3x10 ml)共沸, 然后加入到搅拌着的、冰冷却的制备 41 的标题化合物(360 mg, 1.4 mmol)在吡啶(10 ml)中的溶液中并
20 将反应混合物在室温下搅拌 18 小时, 然后减压下蒸发。将残余物在水(50 ml)和二氯甲烷(50 ml)之间分配, 分离这些相并用二氯甲烷(2x50 ml)提取水相。干燥(Na_2SO_4)合并的有机溶液并减压下蒸发, 然后经硅胶柱层析法纯化粗品产物, 使用乙酸乙酯:甲醇(80:20)作为洗脱液, 得到为无色玻璃的标题化合物(500 mg, 37%)。 δ (CDCl_3): 0.81 (3H, t),
25 1.04 (3H, t), 1.27 (3H, t), 1.46 (2H, m), 2.00 (2H, m), 2.40 (2H, q), 2.53 (4H, m), 2.86 (2H, t), 3.09 (4H, m), 4.66 (2H, t), 5.27 (1H, s), 5.47 (2H, s), 6.68 (1H, s), 6.93 (1H, d), 7.21 (1H, m), 7.66 (1H, m), 8.59 (1H, d), 8.64 (1H, s), 8.80 (1H, s), 10.47 (1H, s). LRMS: m/z 599 (M+1)⁺ .

制备 81**2-(2-苄氧基乙氧基)-3-溴-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶**

将 2M 的双(三甲基甲硅烷基)氯化钠在四氢呋喃中的溶液(4.1 ml, 8.2 mmol)、2-苄氧基乙醇(1.16 ml, 8.2 mmol)和四氢呋喃(5 ml)的混合物在大约 0℃ 下搅拌 1 小时。加入制备 13 的标题化合物(2.0 g, 5.43 mmol)并将反应混合物在室温下搅拌 5 小时, 然后减压下蒸发。将残余物悬浮于乙酸乙酯(10 ml)中, 并用 2M 的盐酸(3x10 ml)提取该悬浮液。将合并的提取液用碳酸氢钠水溶液碱化并用乙酸乙酯(3x15 ml)提取。干燥(MgSO₄)这些合并的提取液并减压下蒸发, 然后经硅胶柱层析法纯化粗品产物, 使用二氯甲烷:甲醇(100:0 至 95:5)的洗脱梯度, 得到为油的标题化合物(1.95 g, 74%)。δ (CDCl₃): 1.02 (3H, t), 2.40 (2H, q), 2.52 (4H, m), 3.07 (4H, m), 3.88 (2H, t), 4.62 (4H, m), 7.26 (1H, m), 7.34 (4H, m), 8.09 (1H, s), 8.42 (1H, s)。LRMS: m/z 486 (M+2)⁺。

制备 82**2-(2-苄氧基乙氧基)-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-羧酸乙酯**

使用制备 21 的方法, 从制备 81 的标题化合物, 得到为油的标题化合物(42%)。δ (CDCl₃): 1.04 (3H, t), 1.38 (3H, t), 2.42 (2H, q), 2.54 (4H, m), 3.08 (4H, m), 3.90 (2H, t), 4.38 (2H, q), 4.67 (4H, m), 7.28 (1H, m), 7.35 (4H, m), 8.41 (1H, s), 8.62 (1H, s)。LRMS: m/z 478 (M+1)⁺。

制备 83**2-(2-苄氧基乙氧基)-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-羧酸盐盐酸盐**

使用制备 26 的方法, 从制备 82 的标题化合物, 得到为浅黄色固体的标题化合物(88%)。δ (CDCl₃): 1.45 (3H, t), 2.82 (2H, m), 3.09 (2H, q), 3.26 (2H, m), 3.64 (2H, m), 3.90 (4H, m), 4.64 (2H, s), 4.78 (2H, t), 7.33 (1H, m), 7.37 (4H, m), 8.58 (1H, s), 8.64 (1H, s), 12.17 (1H, s)。LRMS: m/z 450 (M+1)⁺。

制备 84**4-[2-(2-苄氧基乙氧基)-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基甲酰胺基]-3-正丙基-2-(吡啶-2-基)甲基吡唑-5-甲酰胺**

5 使用制备 52 的方法, 从制备 83 和制备 41 的标题化合物, 得到为橙色固体的标题化合物(80%)。 δ (CDCl_3): 0.80 (3H, t), 1.02 (3H, t), 1.42 (2H, m), 2.40 (2H, q), 2.54 (4H, m), 2.81 (2H, t), 3.10 (4H, m), 4.06 (2H, t), 4.57 (2H, s), 4.86 (2H, t), 5.26 (1H, s), 5.45 (2H, s), 6.68 (1H, s), 6.90 (1H, d), 7.17-7.27 (5H, m), 7.34 (1H, m), 7.63 (1H, m), 8.59 (1H, d),
10 8.62 (1H, s), 8.82 (1H, s), 10.50 (1H, s)。 LRMS: m/z 692 ($M+2$)⁺。

制备 85**2-苄基-3-乙基-4-硝基吡唑-5-甲酰胺**

15 将碳酸铯(2.9 g, 9.0 mmol)加入到搅拌着的、冰冷却的制备 35 的标题化合物(1.7 g, 8.8 mmol)在二甲基甲酰胺(20 ml)中的溶液中并将该悬浮液搅拌 30 分钟。加入苄基溴(10.6 ml, 9.0 mmol)并将该反应混合物在室温下搅拌 18 小时, 然后减压下蒸发。将残余物在乙酸乙酯(125 ml)和盐水(100 ml)之间分配, 分离这些相并干燥(MgSO_4)有机相且减压下蒸发。经硅胶柱层析法纯化残余物, 使用乙酸乙酯为洗脱
20 液, 得到为白色固体的标题化合物(1.13 g, 47%)。 δ (DMSO-d_6): 0.97 (3H, t), 2.96 (2H, q), 5.44 (2H, s), 7.24 (2H, m), 7.33 (3H, m), 7.68 (1H, s), 7.95 (1H, s)。 LRMS: m/z 274 ($M+1$)⁺。

制备 86**4-氨基-2-苄基-3-乙基吡唑-5-甲酰胺**

25 使用制备 40 的方法, 从制备 85 的标题化合物, 得到为浅桃红色固体的标题化合物(90%)。 δ (DMSO-d_6): 0.87 (3H, t), 2.49 (2H, q), 4.46 (2H, s), 5.22 (2H, s), 6.85 (1H, s), 7.09 (3H, m), 7.25 (1H, m), 7.31

(2H, m). LRMS: m/z 245 (M+1)⁺ .

制备 87

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

使用制备 56 的方法, 从制备 18 和制备 86 的标题化合物, 得到
为白色结晶泡沫的标题化合物(46%). δ (DMSO_d₆): 0.92 (6H, m), 1.44
(3H, t), 2.30 (2H, q), 2.41 (4H, m), 2.74 (2H, q), 2.95 (4H, m), 4.62 (2H,
q), 5.40 (2H, s), 7.17 (2H, m), 7.31 (4H, m), 7.50 (1H, s), 8.39 (1H, s),
10 8.65 (1H, s), 10.38 (1H, s). LRMS: m/z 571 (M+2)⁺ .

制备 88a

3-乙基-1-(1-甲基咪唑-2-基)甲基-4-硝基吡唑-5-甲酰胺
和

15

制备 88b

3-乙基-2-(1-甲基咪唑-2-基)甲基-4-硝基吡唑-5-甲酰胺

将制备 35 的标题化合物(2.2 g, 11.95 mmol)、2-氯甲基-1-甲基咪
唑盐酸盐(J. Chem. Soc., 1957, 3305; 2.0 g, 11.95 mmol)、碳酸铯(8.5 g,
20 26.3 mmol)和二甲基甲酰胺(100 ml)的混合物在室温下搅拌 6 小时,
然后减压下蒸发。将残余物在水(150 ml)和二氯甲烷(150 ml)之间分
配, 分离这些相并用二氯甲烷(2x150 ml)提取水相。干燥(MgSO₄)合
并的提取液并减压下蒸发, 然后用二氯甲烷:甲醇(90:10)研磨残余物
并收集生成的固体且抽吸下干燥, 得到为霜状固体的第一个标题化
25 合物(1-异构体; 305 mg, 9%). δ (DMSO_d₆): 1.16 (3H, t), 2.82 (2H, q),
3.69 (3H, s), 5.40 (2H, s), 6.81 (1H, s), 7.13 (1H, s), 8.20 (1H, s), 8.50 (1H,
s). LRMS: m/z 279 (M+1)⁺ .

减压下蒸发滤液并经硅胶柱层析法纯化残余物, 使用二氯甲烷:

甲醇:0.88 氨水(90:10:1)作为洗脱液, 得到为固体的第二个标题化合物(2-异构体; 480 mg, 14%). δ (CDCl_3): 1.16 (3H, t), 3.20 (2H, q), 3.77 (3H, s), 5.48 (2H, s), 6.22 (1H, s), 6.68 (1H, s), 7.00 (1H, s), 7.25 (1H, s). LRMS: m/z 279 ($M+1$)⁺ .

5

制备 89

4-氨基-3-乙基-2-(1-甲基咪唑-2-基)甲基吡唑-5-甲酰胺

使用制备 40 的方法, 从制备 88b 的标题化合物, 得到为桃红色固体的标题化合物(92%). δ (CDCl_3): 1.00 (3H, t), 2.68 (2H, q), 3.60 (3H, s), 5.34 (2H, s), 5.40 (1H, s), 6.55 (1H, s), 6.82 (1H, s), 6.98 (1H, s). LRMS: m/z 249 ($M+1$)⁺ .

10

制备 90

3-乙基-4-[5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)-2-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-3-基甲酰胺基]-2-(1-甲基咪唑-2-基)甲基吡唑-5-甲酰胺

15

使用制备 45A 的方法, 从制备 29 和制备 89 的标题化合物, 得到为固体的标题化合物(48%). δ (CDCl_3): 1.01 (3H, t), 1.10 (3H, t), 2.40 (2H, q), 2.52 (4H, m), 2.98 (2H, q), 3.08 (4H, m), 3.36 (3H, s), 3.66 (3H, s), 3.92 (2H, t), 4.82 (2H, t), 5.35 (1H, s), 5.42 (2H, s), 6.61 (1H, s), 6.86 (1H, s), 7.00 (1H, s), 8.64 (1H, s), 8.81 (1H, s), 10.33 (1H, s). LRMS: m/z 604 ($M+1$)⁺ .

20

制备 91a

1-(1-甲基咪唑-2-基)甲基-4-硝基-3-正丙基吡唑-5-甲酰胺

25

和

制备 91b

2-(1-甲基咪唑-2-基)甲基-4-硝基-3-正丙基吡唑-5-甲酰胺

将搅拌着的制备 34 的标题化合物(5.0 g, 25.3 mmol)、2-氯甲基-1-甲基咪唑盐酸盐(J. Chem. Soc., 1957, 3305; 4.6 g, 27.7 mmol)、碳酸铯(18.1 g, 55.6 mmol)和乙腈(100 ml)的混合物在 50℃下加热 5 小时, 然后使之冷却。加入乙酸乙酯(300 ml)并用水(2x400 ml)洗涤混合物, 干燥(MgSO₄)并减压下浓缩至大约 200 ml 的体积。收集生成的沉淀并与通过减压下蒸发滤液得到的残余物从乙酸乙酯中结晶产生的物料合并, 干燥后得到为白色结晶的第一个标题化合物(1-异构体; 1.0 g, 13%)。δ (DMSO-d₆): 0.89 (3H, t), 1.60 (2H, m), 2.76 (2H, t), 3.66 (3H, s), 5.39 (2H, s), 6.80 (1H, s), 7.12 (1H, s), 8.20 (1H, s), 8.48 (1H, s)。LRMS: m/z 293 (M+1)⁺。

减压下蒸发结晶母液并将残余物从乙酸乙酯重结晶, 得到为固体的第二个标题化合物(2-异构体; 700 mg, 9%)。δ (DMSO-d₆): 0.92 (3H, t), 1.52 (2H, m), 3.04 (2H, t), 3.68 (3H, s), 5.49 (2H, s), 6.82 (1H, s), 7.14 (1H, s), 7.66 (1H, s), 7.93 (1H, s)。LRMS: m/z 293 (M+1)⁺。

制备 92

4-氨基-2-(1-甲基咪唑-2-基)甲基-3-正丙基吡唑-5-甲酰胺

在 345 kPa(50 psi)下, 将搅拌着的制备 91b 的标题化合物(500 mg, 1.71 mmol)、10%披钨木炭(150 mg)和乙醇(20 ml)的混合物氢化 4 小时, 然后过滤。将滤液与过滤垫的二氯甲烷:甲醇(80:20)的洗涤液(50 ml)合并, 减压下蒸发并将残余物从乙酸乙酯中结晶, 得到为浅桃红色固体的标题化合物(320 mg, 71%)。δ (CDCl₃): 0.90 (3H, t), 1.40 (2H, m), 2.60 (2H, t), 3.58 (3H, s), 3.94 (2H, s), 5.32 (3H, m), 6.54 (1H, s), 6.82 (1H, s), 6.98 (1H, s)。

制备 93**3-(2-苯基乙烯基)吡嗪**

将氯化锌(820 mg, 6 mmol)加入到搅拌着的苯甲醛(6.11 ml, 60 mmol)和 3-甲基吡嗪(2.83 g, 30 mmol)的混合物中并将生成的混合物在 150°C 下加热 20 小时。在二氯甲烷(40 ml)和 2 M 的氢氧化钠水溶液(20 ml)之间分配冷的反应混合物, 然后分离有机相, 与水相的二氯甲烷提取液(80 ml)合并, 干燥(Na_2SO_4)并减压下蒸发。经硅胶柱层析法纯化残余物, 使用二氯甲烷:甲醇(99:1)作为洗脱液, 得到为固体的标题化合物(59%)。 δ (CDCl_3): 7.12 (1H, d), 7.34 (3H, m), 7.56 (2H, d), 7.72 (1H, d), 8.37 (1H, s), 8.50 (1H, s), 8.60 (1H, s)。 LRMS: m/z 183 ($\text{M}+1$)⁺。

制备 94**3-羟甲基吡嗪**

在 -10°C 下, 将臭氧鼓泡通入搅拌着的制备 93 的标题化合物(3.60 g, 0.02 mol)在甲醇(150 ml)中的溶液中。30 分钟后, 用氮气清洗该混合物, 分批加入硼氢化钠(750 mg, 0.02 mol)并将生成的溶液在室温下搅拌 2 小时。用 2M 盐酸将反应混合物酸化, 然后用 0.880 的氨水溶液碱化并减压下蒸发。经硅胶柱层析法纯化残余物, 使用二氯甲烷:甲醇(98:2 至 96:4)的洗脱梯度, 得到为固体的标题化合物(76%)。 δ (CDCl_3): 3.66 (1H, s), 4.92 (2H, s), 7.48 (2H, m), 9.06 (1H, d)。

制备 95**3-氯甲基吡嗪盐酸盐**

将亚硫酸氯(3.05 ml, 42 mmol)加入到冰冷却的含有制备 94 的标题化合物(920 mg, 8 mmol)的烧瓶中并将该反应混合物在室温下搅拌 45 分钟, 然后减压下蒸发。将残余物用甲苯(40 ml)共沸, 得到为棕色固体的标题化合物(1.4 g)。 δ (DMSO-d_6): 4.98 (2H, s), 7.80 (1H, m),

7.90 (1H, d), 8.19 (1H, s), 9.22 (1H, d).

制备 96

4-硝基-3-正丙基-2-(吡嗪-3-基)甲基吡啶-5-甲酰胺

5 将制备 95 的标题化合物(700 mg, 4.24 mmol)和制备 34 的标题化合物(840 mg, 4.24 mmol)、碳酸铯(3.45 g, 10.6 mmol)和乙腈(30 ml)的混合物在 80℃ 下搅拌 2 小时, 然后使之冷却。加入盐水(30 ml), 用二氯甲烷(2x80 ml)提取混合物并干燥(Na_2SO_4)合并的提取液且减压下蒸发。经硅胶柱层析法纯化残余的棕色油, 使用二氯甲烷:甲醇(100:0
10 至 90:10)的洗脱梯度, 得到为黄色固体的标题化合物(480 mg, 39%).
 δ (CDCl_3): 1.02 (3H, t), 1.60 (2H, m), 3.06 (2H, t), 5.72 (2H, s), 5.87 (1H, s), 7.25 (1H, s), 7.54 (2H, m), 9.20 (1H, s).

制备 97

15 4-氨基-3-正丙基-2-(吡嗪-3-基)甲基吡啶-5-甲酰胺

使用制备 40 的方法, 从制备 96 的标题化合物, 得到为桃红色胶的标题化合物(97%). δ (CDCl_3): 0.90 (3H, t), 1.47 (2H, m), 2.51 (2H, t), 5.25 (1H, s), 5.58 (2H, s), 6.58 (1H, s), 7.09 (1H, d), 7.43 (1H, m), 9.14 (1H, d). LRMS: m/z 261 ($\text{M}+1$)⁺.

20

制备 98

4-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基甲酰胺基]-3-正丙基-2-(吡嗪-3-基)甲基吡啶-5-甲酰胺

25 使用制备 45A 的方法, 从制备 28 和制备 97 的标题化合物, 得到为橙色胶的标题化合物(42%). δ (CDCl_3): 0.81 (3H, t), 1.01 (3H, t), 1.47 (2H, m), 1.55 (3H, t), 2.39 (2H, q), 2.50 (4H, m), 2.87 (2H, t), 3.07 (4H, m), 4.77 (2H, q), 5.58 (1H, s), 5.69 (2H, s), 6.71 (1H, s), 7.18 (1H, d), 7.45 (1H, m), 8.63 (1H, s), 8.79 (1H, s), 9.15 (1H, s), 10.52 (1H, s).

LRMS: m/z 586 (M+1)⁺ .

制备 99

2-甲基嘧啶-1-氧化物

5 将新鲜制备的钠金属(11.5 g, 0.50 mol)在乙醇(170 ml)中的溶液在 1 小时内滴加入到搅拌着的盐酸羟胺(34.75 g, 0.50 mol)和酚酞(50 mg)在乙醇(200 ml)中的悬浮液中以维持为无色溶液并将该混合物在室温下搅拌 3 小时。加入乙腈(26 ml, 0.50 mol)并将该混合物在室温下搅拌另外 2 小时, 然后在 45℃ 下搅拌 48 小时。过滤生成的混合物并减压下将滤液浓缩至体积为 ca.100 ml, 然后冷却至 0℃。收集生成的沉淀并抽吸下干燥, 得到为白色结晶的中间体乙酰氨基脒(9.9 g, 27%)。

10 将三氟化硼乙醚复合物(9.5 ml, 75 mol)和 1,1,3,3-四甲氧基丙烷(11.5 ml, 70 mol)先后加入到搅拌着的二甲基甲酰胺(100 ml)和甲苯(100 ml)的混合物中。然后加入乙酰氨基脒(5.0 g, 67.5 mmol)并将反应混合物在回流下加热 45 分钟, 然后使之冷却。减压下蒸发生成的混合物并在二氯甲烷:甲醇(80:20)(100 ml)和碳酸钠水溶液(100 ml)之间分配残余的棕色油。分离这些相, 用二氯甲烷:甲醇(80:20)(10x50 ml)提取水相并干燥(MgSO₄)合并的有机溶液且减压下蒸发。经硅胶柱层析法纯化残余物, 使用二氯甲烷:甲醇(98:2)作为洗脱液, 得到为橙色固体的标题化合物(2.5 g, 34%)。 δ (CDCl₃): 2.74 (3H, s), 7.19 (1H, m), 8.16 (1H, d), 8.39 (1H, d)。

制备 100

2-氯甲基嘧啶

25 将搅拌着的制备 99 的标题化合物(2.5 g, 22.7 mmol)和三氟氧化磷(18 ml, 193 mmol)的混合物在回流下加热 2 小时, 然后使之冷却。在 3 小时内, 将生成的混合物倾入到搅拌的冰上并使用固体碳酸钠中和。用二氯甲烷(3x100 ml)提取由此得到的水溶液, 然后干燥(MgSO₄)

合并的提取液并减压下蒸发。经硅胶上的柱层析法纯化残余的棕色油，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(510 mg, 17%)。 δ (CDCl_3): 4.72 (2H, s), 7.22 (1H, m), 8.75 (2H, d). LRMS: m/z 129 ($M+1$)⁺ .

5

制备 101a

4-氨基-3-正丙基-1-(嘧啶-2-基)甲基吡唑-5-甲酰胺
和

10 制备 101b

4-氨基-3-正丙基-2-(嘧啶-2-基)甲基吡唑-5-甲酰胺

将氢氧化钾(393 mg, 7 mmol)加入到搅拌着的、冰冷却的制备 36 的标题化合物(1.2 g, 6 mmol)在二甲基甲酰胺(10 ml)中的溶液中并将该混合物在室温下搅拌 1 小时。然后加入制备 100 的标题化合物(900 mg, 7 mmol)并将该反应混合物在室温下搅拌 18 小时，然后减压下蒸
15 发。将残余物在水(10 ml)和二氯甲烷(15 ml)之间分配，分离这些相并用二氯甲烷(2x15 ml)提取水相。干燥(MgSO_4)合并的有机溶液并减压下蒸发，然后经硅胶上的柱层析法纯化残余物，使用二氯甲烷:甲醇(95:5)作为洗脱液，得到为浅桃红色固体的标题化合物的混合物(未分
20 离)(1.06 g, 67%)。 ^1H nmr 谱的分析表明 N1:N2 的比率(即 1-异构体:2-异构体)为 22:78。 δ (DMSO-d_6): 0.81 (3H, t), 0.88 (3H, t), 1.38 (2H, m), 1.52 (2H, m), 2.48 (2H, t), 4.10 (2H, s), 4.44 (2H, s), 5.41 (2H, s), 5.73 (2H, s), 6.90 (1H, s), 7.06 (1H, s), 7.35 (1H, m), 7.42 (1H, m), 7.50 (2H, s), 8.68 (2H, d), 8.77 (2H, d). LRMS: m/z 261 ($M+1$)⁺ .

25

制备 102a

4-[5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)-2-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-3-基甲酰胺基]-
3-正丙基-1-(嘧啶-2-基)甲基吡唑-5-甲酰胺
和

5

制备 102b

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

将三乙胺(1.12 ml, 8.0 mmol)加入到搅拌着的、冰冷却的制备 29
10 的标题化合物(680 mg, 1.6 mmol)和制备 101a/101b 的标题化合物(417
mg, 1.6 mmol)在二氯甲烷(20 ml)中的悬浮液中, 然后将该反应混合物
在室温下搅拌 18 小时, 用水(10 ml)洗涤, 干燥(MgSO₄)并减压下蒸
发。经硅胶柱层析法纯化残余的棕色泡沫, 使用二氯甲烷:甲醇(98:2
至 95:5)的洗脱梯度, 得到为橙色胶的第一个标题化合物(1-异构体; 56
15 mg, 6%)。δ (CDCl₃): 0.96 (3H, t), 1.04 (3H, t), 1.76 (2H, m), 2.42 (2H, q),
2.54 (4H, m), 3.38 (3H, s), 3.86 (2H, t), 4.76 (2H, t), 6.13 (2H, s), 7.11
(1H, m), 8.44 (1H, s), 8.62 (2H, d), 8.78 (1H, s), 10.17 (1H, s)。LRMS:
m/z 616 (M+1)⁺。

随后得到为橙色泡沫的第二个标题化合物(2-异构体; 460 mg,
20 47%)。δ (CDCl₃): 0.84 (3H, t), 1.03 (3H, t), 1.50 (2H, m), 2.40 (2H, q),
2.53 (4H, m), 2.88 (2H, t), 3.11 (4H, m), 3.39 (3H, s), 3.96 (2H, t), 4.85
(2H, q), 5.23 (1H, s), 5.58 (2H, s), 6.70 (1H, s), 7.25 (1H, m), 8.63 (1H, s),
8.74 (2H, d), 8.84 (1H, s), 10.52 (1H, s)。LRMS: m/z 616 (M+1)⁺。

25 制备 103a

4-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基甲酰胺基]-3-正丙基-
1-(嘧啶-2-基)甲基吡唑-5-甲酰胺
和

制备 103b**4-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基甲酰胺基]-3-正丙基-2-(嘧啶-2-基)甲基吡唑-5-甲酰胺**

5 使用制备 45A 的方法，从制备 28 和制备 101a/101b 的标题化合物，得到为异构体混合物的标题化合物(88%)。LRMS: m/z 586 (M+1)⁺。

制备 104**4-氨基-3-正丙基-1-(吡啶-2-基)甲基吡唑-5-甲酰胺**

10 使用制备 41 的方法，从制备 39a 的标题化合物，得到为固体的标题化合物(92%)。δ (DMSO_d₆): 0.88 (3H, t), 1.55 (2H, m), 2.43 (2H, t), 4.18 (2H, s), 5.59 (2H, s), 6.73 (1H, d), 7.22 (1H, m), 7.57 (2H, s), 7.69 (1H, m), 8.47 (1H, d)。LRMS: m/z 260 (M+1)⁺。

制备 105**4-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基甲酰胺基]-3-正丙基-1-(吡啶-2-基)甲基吡唑-5-甲酰胺**

15 使用制备 45A 的方法，从制备 28 和制备 104 的标题化合物，得到为棕色泡沫的标题化合物(74%)。δ (CDCl₃): 0.94 (3H, t), 1.02 (3H, t), 20 1.62 (5H, m), 2.40 (2H, q), 2.52 (4H, m), 2.64 (2H, t), 3.09 (4H, m), 4.77 (2H, q), 5.58 (2H, s), 5.71 (1H, s), 7.26 (1H, m), 7.40 (1H, d), 7.74 (1H, m), 8.52 (1H, d), 8.67 (1H, s), 8.82 (1H, s), 9.60 (1H, s), 9.96 (1H, s)。LRMS: m/z 585 (M+1)⁺。

制备 106**4-氨基-3-乙基-1-(1-甲基咪唑-2-基)甲基吡唑-5-甲酰胺**

25 使用制备 40 的方法，从制备 88a 的标题化合物，得到为桃红色泡沫的标题化合物(95%)。δ (DMSO_d₆): 1.09 (3H, t), 2.43 (2H, q), 3.72

(3H, s), 4.37 (2H, s), 5.44 (2H, s), 6.79 (1H, s), 7.08 (1H, s). LRMS: m/z 249 (M+1)⁺ .

制备 107

5 4-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基甲酰胺基]-3-乙基-1-(1-甲基咪唑-2-基)甲基吡唑-5-甲酰胺

使用制备 45A 的方法, 从制备 28 和制备 106 的标题化合物, 得到为固体的标题化合物(78%). δ (CDCl₃): 1.01 (3H, t), 1.21 (3H, t), 1.60 (3H, t), 2.40 (2H, q), 2.53 (4H, m), 2.72 (2H, q), 3.08 (4H, m), 3.94 (3H, s), 4.76 (2H, q), 5.54 (2H, s), 5.93 (1H, s), 6.83 (1H, s), 6.92 (1H, s), 8.65 (1H, s), 8.82 (1H, s), 9.95 (1H, s), 10.27 (1H, s). LRMS: m/z 575 (M+2)⁺ .

制备 108

15 4-氨基-1-(1-甲基咪唑-2-基)甲基-3-正丙基吡唑-5-甲酰胺

使用制备 40 的方法, 从制备 91a 的标题化合物, 得到为霜状固体的标题化合物(78%). δ (DMSO-d₆): 0.87 (3H, t), 1.52 (2H, m), 2.38 (2H, t), 3.70 (3H, s), 4.35 (2H, s), 5.44 (2H, s), 6.78 (1H, s), 7.08 (1H, s). LRMS: m/z 263 (M+1)⁺ .

20

制备 109

4-[5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)-2-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-3-基甲酰胺基]-1-(1-甲基咪唑-2-基)甲基-3-正丙基吡唑-5-甲酰胺

使用制备 52 的方法, 从制备 25 和制备 108 的标题化合物, 得到标题化合物(67%). δ (CDCl₃): 0.95 (3H, t), 1.02 (3H, t), 1.66 (2H, m), 2.40 (2H, q), 2.51 (4H, m), 2.63 (2H, t), 3.09 (4H, m), 3.39 (3H, s), 3.88 (3H, s), 3.93 (2H, t), 4.80 (2H, t), 5.56 (2H, s), 5.81 (1H, s), 6.83 (1H, s), 6.92 (1H, s), 8.65 (1H, s), 8.82 (1H, s), 9.60 (1H, s), 10.08 (1H, s).

制备 110**3-溴-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)-2-(1-甲基哌啶-4-基氧基)吡啶**

将 4-羟基-1-甲基哌啶(560 mg, 4.89 mmol)、悬浮在矿物油中的 60%氢氧化钠(200 mg, 4.89 mmol)和四氢呋喃(30 ml)的混合物在大约 0 °C 下搅拌 30 分钟。加入制备 13 的标题化合物(600 mg, 1.63 mmol)并将该反应混合物在回流下加热 90 分钟, 然后使之冷却。减压下蒸发生成的混合物, 将残余物悬浮于乙酸乙酯(50 ml)中并用 2M 氢氧化钠水溶液(2x20 ml)、水(20 ml)和盐水(20 ml)连续洗涤悬浮液。干燥 (MgSO₄)生成的溶液并减压下蒸发, 得到为黄色油的标题化合物(660 mg, 70%)。 δ (CDCl₃): 1.05 (3H, t), 1.92 (2H, m), 2.04 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.42 (4H, m), 2.55 (4H, m), 2.66 (2H, m), 3.08 (4H, m), 5.24 (1H, m), 8.09 (1H, s), 8.42 (1H, s)。 LRMS: m/z 447 (M)⁺。

制备 111**5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)-2-(1-甲基哌啶-4-基氧基)吡啶-3-羧酸乙酯**

将三乙胺(2 ml, 1.43 mmol)和四(三苯基膦)钨(0)(200 mg, 0.173 mmol)加入到搅拌着的制备 110 的标题化合物(640 mg, 1.43 mmol)在乙醇(20 ml)中的溶液中并在密闭容器中, 在一氧化碳下, 在 100°C 和 1034kPa (150 psi)下, 将该反应混合物加热 18 小时, 然后使之冷却。减压下蒸发生成的混合物并经硅胶柱层析法纯化残余物, 使用二氯甲烷:甲醇(96.5:3.5)作为洗脱液, 得到为橙色固体的标题化合物(550 mg, 87%)。 δ (CDCl₃): 1.02 (3H, t), 1.40 (3H, t), 2.16 (2H, m), 2.41 (2H, q), 2.56 (6H, m), 2.72 (3H, s), 3.08 (4H, m), 3.19 (4H, m), 4.38 (2H, q), 5.60 (1H, m), 8.42 (1H, s), 8.62 (1H, s)。 LRMS: m/z 441 (M+1)⁺。

制备 112**5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)-2-(1-甲基哌啶-4-基氧基)吡啶-3-羧酸钠盐**

将制备 111 的标题化合物(550 mg, 1.25 mmol)、1M 的氢氧化钠

水溶液(2.4 ml, 2.40 mmol)和乙醇(5 ml)的混合物在室温下搅拌 18 小时, 然后减压下蒸发。将残余物在水(15 ml)和乙酸乙酯(15 ml)之间分配, 分离这些相并减压下蒸发水相, 得到为白色固体的标题化合物(510 mg, 94%)。 δ (DMSO_d₆): 0.93 (3H, t), 1.94 (2H, m), 2.10 (2H, m), 2.16 (3H, s), 2.29 (2H, q), 2.40 (4H, m), 2.68 (4H, m), 2.88 (4H, m), 5.08 (1H, m), 7.75 (1H, s), 8.28 (1H, s).

制备 113a

4-氨基-1-(2-吗啉-4-基)乙基-3-正丙基吡唑-5-甲酰胺
和

制备 113b

4-氨基-2-(2-吗啉-4-基)乙基-3-正丙基吡唑-5-甲酰胺

将 4-(2-氯乙基)吗啉(通过将其盐酸盐碱化得到(2.67 g, 14.35 mmol))加入到搅拌着的制备 36 的标题化合物(2.0 g, 11.96 mmol)和氢氧化钾(800 mg, 14.35 mmol)在二甲基甲酰胺(20 ml)中的溶液中并将该反应混合物在回流下加热 18 小时, 然后使之冷却。减压下蒸发生成的混合物并经硅胶柱层析法纯化残余物, 使用二氯甲烷:甲醇:冰乙酸(95:5:1)作为洗脱液, 得到第二个标题化合物(2-异构体; 480 mg, 14%)。 δ (CDCl₃): 0.98 (3H, t), 1.60 (2H, m), 2.48 (4H, m), 2.55 (2H, t), 2.76 (2H, t), 3.69 (4H, m), 3.94 (2H, s), 4.08 (2H, t), 5.19 (1H, s), 6.55 (1H, s) 。 LRMS: m/z 282 (M+1)⁺ 。

随后得到第一个标题化合物(1-异构体; 350 mg, 10%)。 δ (CDCl₃): 0.97 (3H, t), 1.64 (2H, m), 2.50 (6H, m), 2.81 (2H, t), 3.48 (2H, s), 3.64 (4H, m), 4.50 (2H, t).

制备 114**3-叔丁基-1H-吡唑-5-羧酸盐**

将水合肼(1.7 ml, 35 mmol)滴加到搅拌着的 5,5-二甲基-2,4-二氧代己酸乙酯(J. Org. Chem., 1997, 62, 5908; 6.1 g, 30.5 mmol)在乙醇(20 ml)中的溶液中并将该反应混合物在室温下搅拌 4 小时, 然后减压下蒸发。将残余物在二氯甲烷(20 ml)和水(20 ml)之间分配, 分离这些相并用二氯甲烷(2x20 ml)提取水相。干燥(MgSO₄)合并的有机溶液并减压下蒸发, 得到为黄色固体的粗品酯。

将该产物、1,4-二氧六环(100 ml)和 2M 的氢氧化钠水溶液(25.5 ml, 51 mmol)的混合物在室温下搅拌 72 小时, 然后用盐酸将该反应混合物的 pH 调至 2。减压下蒸发生成的混合物并用热乙醇研磨残余物。过滤该混合物并减压下蒸发滤液, 得到为橙色固体的标题化合物(5.06 g, 81%)。δ (DMSO-d₆): 1.26 (9H, s), 6.46 (1H, s)。

制备 115**3-叔丁基-4-硝基-1H-吡唑-5-羧酸**

将制备 114 的标题化合物(1.5 g, 7.3 mmol)分批加入到搅拌着的、冰冷冷却的浓硫酸(7.5 ml)中, 将该混合物温热至 40℃ 并然后滴加发烟硝酸(1.13 ml)以维持内温低于 50℃。将该反应混合物在 50℃ 下搅拌 7 小时, 使之冷却并小心倾入到冰/水(100 g)上。将生成的悬浮液搅拌 2 小时并过滤, 然后用水洗涤收集的固体并抽吸下干燥, 得到为白色固体的标题化合物(975 mg, 63%)。δ (DMSO-d₆): 1.33 (9H, s)。LRMS: m/z 231 (M+18)⁺。

制备 116**3-叔丁基-4-硝基-1H-吡唑-5-甲酰胺**

将草酰氯(1.59 ml, 18.2 mmol)滴加入到搅拌着的、冰冷冷却的制备 115 的标题化合物(970 mg, 4.55 mmol)和二甲基甲酰胺(1 滴)在二氯甲

烷(20 ml)中的溶液中并将该反应混合物在室温下搅拌 3 小时, 然后减压下蒸发。将残余物首先用二氯甲烷共沸, 然后用 0.88 氨水溶液共沸。将生成的物料先后用热乙醇和乙腈研磨, 过滤混合物并减压下蒸发滤液, 得到为白色固体的标题化合物(955 mg, 99%)。 δ
5 (DMSO_d₆): 1.36 (9H, s), 7.60 (1H, s), 7.88 (1H, s)。LRMS: m/z 230 (M+18)⁺。

制备 117

3-叔丁基-4-硝基-1-(吡啶-2-基)甲基吡唑-5-甲酰胺

10 将制备 116 的标题化合物(960 mg, 4.55 mmol)、碳酸铯(3.7 g, 11.36 mmol)和 2-(氯甲基)吡啶盐酸盐(821 mg, 5.00 mmol)在乙腈(20 ml)中的混合物在 70℃ 下搅拌 20 小时, 然后使之冷却并过滤。减压下蒸发滤液, 然后经硅胶柱层析法纯化残余物, 使用乙酸乙酯:甲醇(100:0 至 95:5)的洗脱梯度, 得到为黄色固体的标题化合物(300 mg, 22%)。 δ
15 (DMSO_d₆): 1.35 (9H, s), 5.40 (2H, s), 7.18 (1H, d), 7.32 (1H, m), 7.80 (1H, m), 8.10 (1H, s), 8.46 (1H, s), 8.51 (1H, d)。LRMS: m/z 304 (M+1)⁺。

制备 118

4-氨基-3-叔丁基-1-(吡啶-2-基)甲基吡唑-5-甲酰胺

20 将搅拌着的制备 117 的标题化合物(290 mg, 0.96 mmol)和 10% 披钨木炭(29 mg)在乙醇(20 ml)中的混合物在 345kPa (50psi)和室温下氢化 7 小时, 然后过滤。用乙醇洗涤过滤垫并减压下蒸发合并的洗涤液和滤液。经硅胶柱层析法纯化残余物, 使用乙酸乙酯:甲醇(100:0
25 至 95:5)的洗脱梯度, 得到为橙色固体的标题化合物(220 mg, 84%)。
 δ (CDCl₃): 1.36 (9H, s), 4.00 (2H, s), 5.50 (2H, s), 7.23 (1H, m), 7.38 (1H, d), 7.71 (1H, m), 8.50 (1H, d)。LRMS: m/z 274 (M+1)⁺。

制备 119

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

将 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(350 mg, 1.8 mmol)加入到搅拌着的 1-羟基苯并三唑水合物(250 mg, 1.8 mmol)、三乙胺(350 μ l, 2.5 mmol)和制备 112 的标题化合物(510 mg, 1.18 mmol)和制备 41 的标题化合物(330 mg, 1.25 mmol)在四氢呋喃(20 ml)中的溶液中并将该反应混合物在室温下搅拌 72 小时, 然后减压下蒸发。将残余物用乙酸乙酯研磨几次, 得到为白色固体的标题化合物(175 mg, 21%)。 δ (CDCl₃): 0.81 (3H, t), 1.04 (3H, t), 1.47 (2H, m), 2.17 (4H, m), 2.32 (5H, m), 2.40 (2H, q), 2.53 (4H, m), 2.76 (2H, m), 2.84 (2H, t), 3.10 (4H, m), 5.49 (3H, m), 5.64 (1H, s), 6.90 (2H, m), 7.22 (1H, m), 7.68 (1H, m), 8.60 (1H, d), 8.64 (1H, s), 8.82 (1H, s), 10.35 (1H, s)。 LRMS: m/z 654(M+1)⁺。

15

制备 120

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-吗啉-4-基)乙基-3-正丙基吡唑-5-甲酰胺

将 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(280 mg, 1.5 mmol)加入到搅拌着的 1-羟基苯并三唑水合物(200 mg, 1.5 mmol)、三乙胺(278 μ l, 2.0 mmol)和制备 23 的标题化合物(371 mg, 1.0 mmol)和制备 113b 的标题化合物(250 mg, 0.9 mmol)在二氯甲烷(20 ml)中的溶液中并将该反应混合物在室温下搅拌 18 小时。用水(10 ml)洗涤生成的混合物, 干燥(MgSO₄)并减压下蒸发, 然后经硅胶柱层析法纯化残余物, 使用二氯甲烷:甲醇(97:3 至 95:5)的洗脱梯度, 得到为白色固体的标题化合物(430 mg, 68%)。 δ (CDCl₃): 0.93 (3H, t), 1.02 (3H, t), 1.58 (5H, m), 2.40 (2H, q), 2.52 (8H, m), 2.82 (2H, t), 2.90 (2H, t), 3.12 (4H, m), 3.72 (4H, m), 4.20 (2H, t), 4.79 (2H, q), 5.28 (1H, s), 6.63 (1H, s),

25

8.64 (1H, s), 8.82 (1H, s), 10.50 (1H, s).

制备 121

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

将制备 28 的标题化合物(384 mg, 0.967 mmol)滴加入到搅拌着的、冰冷却的制备 118 的标题化合物(220 mg, 0.805 mmol)和三乙胺(330 μ l, 2.42 mmol)在二氯甲烷(10 ml)中的溶液中并将该反应混合物在室温下搅拌 14 小时。用碳酸氢钠水溶液(5 ml)和盐水(5 ml)洗涤生
10 成的混合物, 干燥(Na_2SO_4)并减压下蒸发。经两次硅胶柱层析法操作纯化残余物, 使用乙酸乙酯:甲醇(100:0 至 90:10)并然后用二氯甲烷:甲醇(100:0 至 95:5)的洗脱梯度, 得到为白色固体的标题化合物(156 mg, 32%)。 δ (CDCl_3): 1.02 (3H, t), 1.36 (9H, s), 1.55 (3H, t), 2.42 (2H, q), 2.55 (4H, m), 3.10 (4H, m), 4.77 (2H, q), 5.68 (3H, m), 7.02 (1H, d), 7.19
15 (1H, m), 7.65 (1H, m), 7.98 (1H, s), 8.56 (1H, d), 8.70 (1H, s), 8.87 (1H, s), 9.35 (1H, s)。 LRMS: m/z 599 ($M+1$)⁺。

制备 122

4-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基甲酰胺基]-1-(2-吗啉-
20 4-基)乙基-3-正丙基吡唑-5-甲酰胺

将 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(1.34 g, 7.0 mmol)加入到搅拌着的 1-羟基苯并三唑水合物(945 mg, 7.0 mmol)、N-乙基二异丙基胺(1.22 ml, 7.0 mol)和制备 113a 的标题化合物(1.82 g, 6.5 mmol)和制备 23 的标题化合物(428 mg, 1.25 mmol)在四氢呋喃(120 ml)
25 中的溶液中并将该反应混合物在室温下搅拌 72 小时。减压下蒸发生成的混合物并将残余物在碳酸钠水溶液(50 ml)和二氯甲烷(100 ml)之间分配。分离这些相, 用二氯甲烷(2x100 ml)提取水相并用盐水(3x50 ml)洗涤合并的有机溶液, 干燥(Na_2SO_4)并减压下蒸发。用乙醚研磨

残余物，然后从乙酸乙酯-甲醇中结晶，得到为白色固体的标题化合物(310 mg, 42%)。 δ (CDCl_3): 0.92 (3H, t), 1.01 (3H, t), 1.54 (3H, t), 1.62 (2H, m), 2.36-2.60 (12H, m), 2.80 (2H, t), 3.08 (4H, m), 3.64 (4H, m), 4.49 (2H, t), 4.72 (2H, q), 5.78 (1H, s), 8.30 (1H, s), 8.66 (1H, s), 8.80 (1H, s), 9.49 (1H, s).

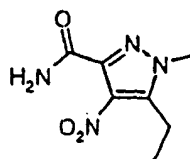
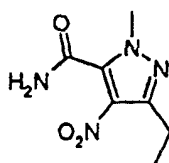
LRMS: m/z 607 ($M+1$)⁺.

制备 123

3-乙基-1-甲基-4-硝基吡唑-5-甲酰胺
和

制备 124

3-乙基-2-甲基-4-硝基吡唑-5-甲酰胺



将制备 35 的标题化合物(100 g, 0.54 mol)和碳酸铯(194 g, 0.60 mol)在 N,N-二甲基甲酰胺(1000 ml)中的混合物在室温下搅拌 45 分钟，然后在冰浴上冷却。滴加碘甲烷(37.2 ml, 0.60 mol)并且一旦加入完成，将该反应物在室温下搅拌 18 小时。减压下浓缩混合物并将残余物在乙酸乙酯(500 ml)和水(300 ml)之间分配。分离这些层，用乙酸乙酯(4x500 ml)提取水相并干燥(MgSO_4)合并的有机溶液且减压下蒸发。将粗品产物从二氯甲烷/乙酸乙酯重结晶，得到一些 N1 异构体(17.0 g, 16%)。

减压下蒸发滤液并经硅胶柱层析法纯化残余物，使用乙酸乙酯:戊烷(80:20)作为洗脱液，得到为白色固体的制备 123 的标题化合物

(25.0 g, 23%).

δ (CDCl_3): 1.27 (3H, t), 2.94 (2H, q), 4.06 (3H, s), 6.00 (1H, br s), 7.56 (1H, br s).

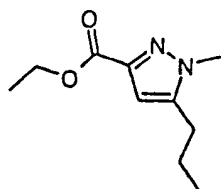
LRMS: m/z 216 ($M+18$)⁺.

5 和为白色固体的制备 124 的标题化合物(28.4 g, 27%).

δ (CDCl_3): 1.29 (3H, t), 3.00 (2H, q), 3.92 (3H, s), 5.98 (1H, s), 7.32 (1H, s).

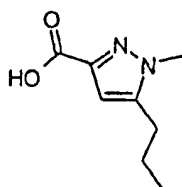
制备 125

10 2-甲基-3-正丙基吡唑-5-羧酸乙酯



15 将草酸二乙酯(27.2 ml, 0.2 mol)在 2-戊酮(21.2 ml, 0.2 mol)中的溶液滴加到钠(4.83 g, 0.21 mmol)在乙醇(200 ml)中的溶液中并在 60°C 下将该反应物搅拌 5 小时, 然后在冰浴上冷却。用乙酸(11.5 ml, 0.2 mol)中和该溶液并然后滴加 N-甲基胍(10.6 ml, 0.2 mol)。将混合物在室温下搅拌另外 4 小时并减压下浓缩。将残余物在二氯甲烷(300 ml)和水(200 ml)之间分配并分离这些相。用二氯甲烷(3x100 ml)提取水层, 干燥(MgSO_4)合并的有机溶液并减压下蒸发。经硅胶柱层析法
20 纯化粗品产物, 使用乙酸乙酯:己烷(25:75)作为洗脱液, 得到 1-甲基-3-正丙基吡唑-5-羧酸乙酯(6.1 g)和标题化合物(22.1 g, 56%).

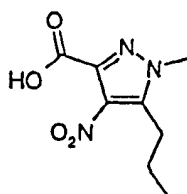
δ (CDCl_3): 1.00 (3H, t), 1.40 (3H, t), 1.70 (2H, m), 2.60 (2H, t), 3.87 (3H, s), 4.40 (2H, q), 6.60 (1H, s).

制备 126**2-甲基-3-正丙基吡唑-5-羧酸**

5 将制备 125 的标题化合物(21.5 g, 0.11 mol)在氢氧化钠水溶液(50 ml, 6N, 0.3 mol)中的混合物在回流下加热 3 小时。用水(50 ml)稀释冷却的混合物并使用浓盐酸(25 ml)酸化且过滤生成的沉淀并干燥, 得到为浅黄色固体的标题化合物(17.3 g, 94%)。

将一份该固体(1 g)从水/乙醇中重结晶。

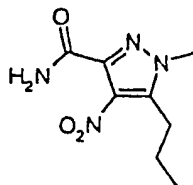
10 m.p.120-122°C. δ (DMSO_d₆): 0.95 (3H, t), 1.59 (2H, m), 2.60 (2H, t), 3.78 (3H, s), 6.48 (1H, s), 12.45 (1H, s).

制备 127**2-甲基-4-硝基-3-正丙基吡唑-5-羧酸**

15 使用与在制备 32 中描述的相似的方法, 从制备 126 的标题化合物, 得到为固体的标题化合物(89%)。 δ (DMSO_d₆): 0.95(3H, t), 1.60 (2H, m), 2.96 (2H, t), 3.88 (3H, s), 13.75 (1H, s).

制备 128

2-甲基-4-硝基-3-正丙基吡唑-5-甲酰胺

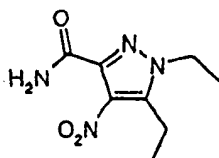


5 将制备 127 的标题化合物(18.6 g, 87.3 mmol)在亚硫酸氯(75 ml)中的混合物在回流下加热 2 小时。减压下浓缩冷却的反应混合物并将残余物倾入到冰/氢氧化铵混合物中。用二氯甲烷(4x100 ml)提取该混合物并干燥(MgSO₄)合并的有机提取液且减压下蒸发。经硅胶柱层析法纯化粗品产物, 使用二氯甲烷:甲醇:0.88 氨 (95:5:1)作为洗脱液, 得到为固体的标题化合物(6.8 g, 37%)。

10 δ (CDCl₃): 1.07 (3H, t), 1.72 (2H, m), 3.00 (2H, t), 3.97 (3H, s), 6.14 (1H, s), 7.40 (1H, s).

制备 129

2,3-二乙基-4-硝基吡唑-5-甲酰胺



15

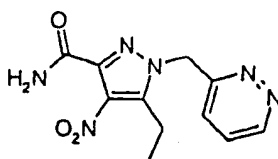
将碘乙烷(7.2 ml, 90.0 mmol)加入到制备 35 的标题化合物(15.0 g, 81.0 mmol)和碳酸铯(29.3 g, 90.0 mmol)在 N,N-二甲基甲酰胺(100 ml)中的悬浮液中并将该反应物在室温下搅拌 18 小时。减压下浓缩该混合物并用水(100 ml)研磨残余物且过滤生成的固体并干燥。将该固体在乙醚(250 ml)中的悬浮液在 35℃下加热 1 小时并过滤沉淀且干燥。将该物质从乙酸乙酯重结晶, 得到为结晶固体的标题化合物(5.8 g, 34%)。

δ (CDCl₃): 1.30 (3H, t), 1.54 (3H, t), 3.00 (2H, q), 4.20 (2H, q), 5.92 (1H, s), 7.27 (1H, s).

LRMS:m/z 212 (M)⁺.

5 制备 130

3-乙基-4-硝基-2-(吡嗪-3-基)甲基-吡唑-5-甲酰胺



将制备 35 的标题化合物(2.66 g, 14.5 mmol)和制备 95 的标题化
10 合物(2.65 g, 16.1 mmol)和碳酸铯(13.1 g, 40.2 mmol)在乙腈(100 ml)中
的混合物在回流下搅拌 18 小时。减压下浓缩冷却的反应物并将残余
物悬浮于水中且用二氯甲烷(5x100 ml)提取。干燥(Na₂SO₄)合并的有
机提取液, 将其吸附到硅胶上并经硅胶柱层析法分离产物, 使用甲
醇:二氯甲烷(5:95 至 10:90)的洗脱梯度, 得到 3-乙基-4-硝基-1-(吡嗪-
15 3-基)甲基吡唑-5-甲酰胺(1.31 g)和为浅黄色固体的标题化合物(1.81 g,
45%)。

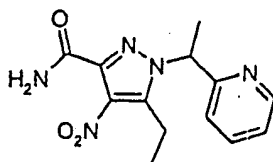
δ (CDCl₃): 1.20 (3H, t), 3.11 (2H, q), 5.72 (2H, s), 5.89 (1H, s), 7.29 (1H, s), 7.55 (2H, m), 9.20 (1H, d).

LRMS:m/z 277 (M+1)⁺.

20

制备 131

3-乙基-4-硝基-2-[1-(吡啶-2-基)乙基]-吡唑-5-甲酰胺



将 2-乙基吡啶(20.0 g, 187 mmol)、N-溴代琥珀酰亚胺(38.0 g, 213
 5 mmol)和苯甲酰基过氧化物(1.0 g, 75% 在水中)在 1,1,1-三氯乙烷(200
 ml)中的混合物在回流下加热 3 小时。过滤冷却的混合物并用水(2x100
 ml)、硫代硫酸钠水溶液(100 ml)和盐水(100 ml)洗涤滤液。干燥(MgSO₄)
 该溶液, 通过木炭过滤并然后加入氢溴酸(25 ml, 62%)。减压下浓缩
 该溶液并用甲苯共沸, 得到为深色油的 2-(1-溴乙基)吡啶盐酸盐(66.0
 10 g)。

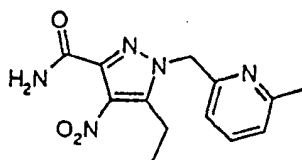
将制备 35 的标题化合物(8.0 g, 43.4 mmol)、碳酸铯(35.0 g, 107.4
 mmol)和粗品 2-(1-溴乙基)吡啶盐酸盐(13.6 g, 52.0 mmol)在 N,N-二甲
 基甲酰胺(80 ml)中的混合物在室温下搅拌 20 小时。减压下浓缩该混
 合物并将残余物在乙酸乙酯(150 ml)和水(50 ml)之间分配。分离这些
 15 层并用额外的水(3x50 ml)、盐水(50 ml)洗涤有机相, 然后干燥(MgSO₄)
 并减压下蒸发。经硅胶柱层析法纯化残余的油, 使用戊烷:乙酸乙酯:
 甲醇(90:10:0 至 0:100:0 至 0:90:10)的洗脱梯度, 得到 N1 异构体(4.3 g)
 和标题化合物(5.7 g, 45%)。

δ (CDCl₃): 1.14 (3H, t), 2.01 (3H, d), 3.00 (2H, q), 5.66 (2H, q), 5.88 (1H,
 20 s), 6.98 (1H, s), 7.18 (1H, d), 7.25 (1H, m), 7.68 (1H, m), 8.56 (1H, d)。

LRMS:m/z 290 (M+1)⁺。

制备 132

3-乙基-2-(6-甲基吡啶-2-基)甲基-4-硝基吡唑-5-甲酰胺



将制备 35 的标题化合物(4.32 g, 23.5 mmol)和 6-甲基-2-吡啶甲基
 氯化物盐酸盐(5.0 g, 23.4 mmol)在 N,N-二甲基甲酰胺(50 ml)中的混合
 物在室温下搅拌 20 小时。减压下浓缩反应混合物并将残余物在水(50
 ml)和二氯甲烷(50 ml)之间分配。分离这些层并用二氯甲烷(3x50 ml)
 提取水相, 用盐水(50 ml)洗涤合并的有机溶液, 干燥(MgSO₄)并减压
 下蒸发。经硅胶柱层析法纯化残余物, 使用二氯甲烷:甲醇(95:5)作为
 洗脱液并重复使用戊烷:乙酸乙酯(50:50 至 0:100)的洗脱梯度, 得到
 N1 异构体(1.0 g)和为白色固体的标题化合物(2.47 g, 36%)。

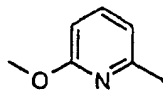
δ (CDCl₃): 1.18 (3H, t), 2.53 (3H, s), 3.06 (2H, q), 5.42 (2H, s), 5.97 (1H,
 s), 6.90 (1H, d), 7.12 (1H, d), 7.22 (1H, s), 7.58 (1H, m).

LRMS:m/z 312 (M+23)⁺.

15

制备 133

2-甲氧基-6-甲基吡啶



将三甲基氧鎓四氟硼酸盐(10.0 g, 67.6 mmol)分批加入到 6-甲基
 吡啶-2-酮(7.3 g, 67.0 mmol)在二氯甲烷(100 ml)中的悬浮液中, 并且
 一旦加入完成, 将反应物在室温下搅拌 24 小时。加入二氯甲烷(50 ml)
 和氢氧化钠水溶液(50 ml, 2N)并分离这些层。用二氯甲烷(2x50 ml)提
 取水相, 用盐水(50 ml)洗涤合并的有机溶液, 干燥(MgSO₄)并减压下

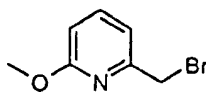
蒸发。经硅胶柱层析法纯化粗品产物，使用戊烷:二氯甲烷(66:34 至 0:100)的洗脱梯度，得到为无色油的标题化合物(2.25 g, 27%)。

δ (CDCl_3): 2.49 (3H, s), 3.90 (3H, s), 6.38-6.73 (2H, m), 7.23-7.40 (1H, br d).

5

制备 134

6-溴甲基-2-甲氧基吡啶

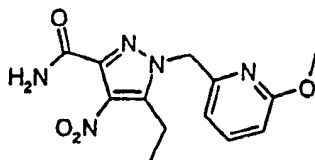


10 将制备 133 的标题化合物(2.5 g, 20.3 mmol)、N-溴代琥珀酰胺(3.7 g, 20.8 mmol)和苯甲酰基过氧化物(100 mg, 0.41 mmol)在 1,1,1-三氯乙烷(50 ml)中的混合物在回流下搅拌 3 小时并在室温下搅拌另外 16 小时。用水(2x25 ml)、硫代硫酸钠水溶液(25 ml)、盐水(25 ml)洗涤反应物并干燥(MgSO_4)且减压下蒸发。用氢溴酸(62%, 2.4 ml)很好地振摇

15 残余物并减压下浓缩悬浮液且用甲苯共沸两次，得到为黄色固体的标题化合物。 δ (CDCl_3): 3.95 (3H, s), 4.46 (2H, s), 6.63 (1H, d), 6.98 (1H, d), 7.53 (1H, m). LRMS: m/z 202/204 ($\text{M}+1$)⁺.

制备 135

20 3-乙基-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)甲基-4-硝基吡啶-5-甲酰胺



将制备 134 的标题化合物(5.2 g, 18.4 mmol)、碳酸铯(6.58 g, 32.5 mmol)和制备 35 的标题化合物(3.4 g, 18.4 mmol)在 N,N -二甲基甲酰胺(30 ml)中的混合物在室温下搅拌 18 小时。减压下浓缩反应物，将残

25

余物在乙醚(100 ml)和水(50 ml)之间分配并分离这些相。用盐水(20 ml)洗涤有机层,干燥(MgSO_4)并减压下蒸发。用乙醚研磨残余的胶,得到为白色固体的标题化合物(640 mg, 11%)。

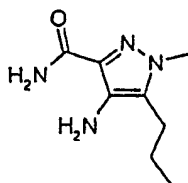
5 减压下蒸发滤液并经硅胶柱层析法纯化残余物,使用戊烷:乙酸乙酯(66:34)作为洗脱液,进一步得到标题化合物(280 mg, 5%)。

δ (DMSO-d_6): 1.18 (3H, t), 2.84 (2H, q), 3.68 (3H, s), 5.34 (2H, s), 6.73 (2H, m), 7.66 (1H, m), 8.17 (1H, s), 8.39 (1H, s)。

LRMS: m/z 306 ($M+1$)⁺。

10 制备 136

4-氨基-2-甲基-3-正丙基吡唑-5-甲酰胺



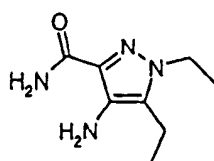
15 将制备 128 的标题化合物(6.17 g, 29.0 mmol)和氯化锡(II)二水合物(32.8 g, 145 mmol)在工业甲基化的酒精(IMS)(100 ml)中的混合物在回流下加热 2 小时。减压下将冷却的混合物浓缩至大约其一半的体积,使用 2N 氢氧化钠水溶液碱化至 pH9 并用二氯甲烷(3x300 ml)提取。干燥(MgSO_4)合并的有机提取液并减压下蒸发且将粗品产物从乙酸乙酯/甲醇重结晶,得到标题化合物(4.86 g, 92%)。

m.p.170-174°C。

20 δ (DMSO-d_6): 0.90 (3H, t), 1.47 (2H, m), 2.50 (2H, t), 3.68 (3H, s), 4.43 (2H, s), 6.92 (1H, s), 7.04 (1H, s)。

制备 137

4-氨基-2,3-二乙基吡唑-5-甲酰胺



5 将制备 129 的标题化合物(5.7 g, 26.9 mmol)和氯化锡(II)二水合物(29.0 g, 128 mmol)在乙醇(200 ml)中的混合物在回流下加热 45 分钟。减压下蒸发冷却的反应混合物并将其再溶于乙酸乙酯(200 ml)中。将该溶液倾入到 10%的碳酸钠水溶液(400 ml)中并将该混合物剧烈搅拌 1 小时。分离这些层并用乙酸乙酯(2x100 ml)提取水相。干燥

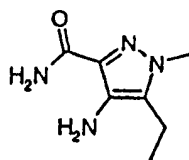
(Na₂SO₄)合并的有机溶液并减压下浓缩至 50 ml 的体积且滤除生成的结晶并干燥, 得到标题化合物(3.3 g, 67%)。

δ (CDCl₃): 1.19 (3H, t), 1.40 (3H, t), 2.59 (2H, q), 3.94 (2H, s), 4.02 (2H, q), 5.20 (1H, s), 6.57 (1H, s).

10 LRMS: m/z 183 (M+1)⁺.

制备 138

4-氨基-3-乙基-2-甲基吡唑-5-甲酰胺



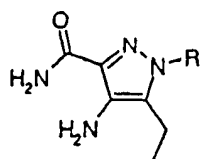
15 于 60psi 下, 将制备 124 的标题化合物(5.8 g, 29.3 mmol)和 10% 披钯木炭(650 mg)在乙醇(100 ml)中的混合物在室温下氢化 20 小时。通过 Arbocel®过滤反应物并用热乙醇(200 ml)很好地洗涤过滤垫。减压下蒸发合并的滤液, 得到为固体的标题化合物(4.7 g, 95%)。

20 δ (CDCl₃): 1.20 (3H, t), 2.59 (2H, q), 3.77 (3H, s), 3.95 (2H, s), 5.21 (1H, s), 6.54 (1H, s).

制备 139 至 142

使用与在制备 138 中描述的相似的方法, 从相应的硝基吡唑类,

制备具有以下通式的列表显示制备的化合物:



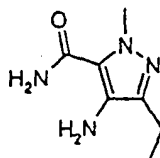
制备

	R	LRMS: m/z	¹ H nmr
139			δ (CDCl ₃) : 0.98 (3H, t), 1.93 (3H, d), 2.50 (2H, q), 3.98 (2H, s), 5.23 (1H, s), 5.50 (1H, q), 6.68 (1H, s), 6.80 (1H, d), 7.17 (1H, m), 7.59 (1H, m), 8.54 (1H, d).
140		282 (M+23) ⁺	δ (CDCl ₃) : 1.04 (3H, t), 2.55 (5H, m), 4.00 (2H, s), 5.19 (1H, s), 5.30 (2H, s), 6.52 (1H, d), 6.60 (1H, s), 7.03 (1H, d), 7.48 (1H, m).
141 ¹		298 (M+23) ⁺	δ (CDCl ₃) : 1.22 (3H, t), 2.57 (2H, q), 3.78 (2H, s), 3.84 (3H, s), 5.45 (2H, s), 6.68 (1H, d), 6.90 (1H, d), 7.58 (1H, m).
142		247 (M+1) ⁺	δ (CDCl ₃) : 1.05 (3H, t), 2.58 (2H, q), 4.01 (2H, s), 5.28 (1H, br s), 5.59 (2H, s), 6.60 (1H, br s), 7.11 (1H, d), 7.42 (1H, m), 9.15 (1H, d).

1=通过使用乙酸乙酯作为洗脱液的柱层析法纯化

制备 143

4-氨基-3-乙基-1-甲基吡唑-5-甲酰胺



于 50Psi 下, 将制备 123 的标题化合物(940 mg, 4.75 mmol)和 10% 钯碳(200 mg)在乙醇(100 ml)中的混合物在 50℃ 下氢化 18 小时。通过 Arbocel® 过滤冷却的混合物并减压下蒸发滤液得到为透明的油的标题化合物(786 mg, 98%)。

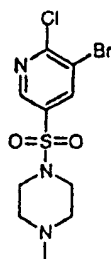
δ (CDCl₃): 1.23 (3H, t), 2.59 (2H, q), 2.82 (2H, s), 4.12 (3H, s).

LRMS: m/z 169 (M+1)⁺.

10

制备 144

3-溴-2-氯-5-(4-甲基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶



15

将 N-甲基哌嗪(7.65 ml, 69.0 mmol)滴加入到制备 12 的标题化合物(10.0 g, 34.5 mmol)在乙醇(200 ml)中的溶液中并将反应物在室温下搅拌 3 小时。减压下浓缩混合物并将残余物在二氯甲烷(200 ml)和水(100 ml)之间分配且分离这些层。干燥(Na₂SO₄)有机相并减压下蒸发, 得到为黄色固体的标题化合物(10.53 g, 87%)。

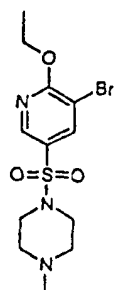
δ (CDCl₃): 2.28 (3H, s), 2.51 (4H, m), 3.14 (4H, m), 8.24 (1H, s), 8.67

20

(1H, s).

制备 145

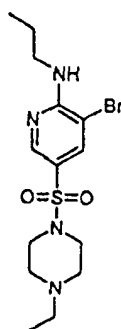
3-溴-2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶



将制备 144 的标题化合物(10.0 g, 39.1 mmol)、双(三甲基甲硅烷基)氯化钾(5.92 g, 29.7 mmol)和乙醇(3.5 ml)在四氢呋喃(150 ml)中的
 5 混合物在室温下搅拌 24 小时。减压下浓缩该反应混合物并将残余物在乙酸乙酯(150 ml)和盐水(50 ml)之间分配。分离这些层并干燥
 (Na₂SO₄)有机相, 过滤并减压下蒸发, 得到标题化合物(9.1 g, 88%).
 δ (CDCl₃): 1.44 (3H, t), 2.29 (3H, s), 2.51 (4H, m), 3.08 (4H, m), 4.54
 10 (2H, q), 8.10 (1H, s), 8.44 (1H, s).
 LRMS: m/z 365 (M+1)⁺.

制备 146

3-溴-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)-2-正丙基氨基吡啶



15

将制备 13 的标题化合物(1.11 g, 3.0 mmol)和正丙基胺(590 mg,

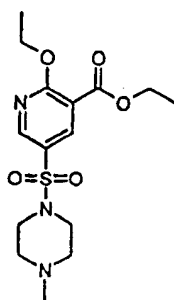
10.0 mmol)在甲苯(20 ml)中的混合物在回流下搅拌 90 分钟。将冷却的混合物在乙酸乙酯(50 ml)和水(20 ml)之间分配并分离这些层。用盐水(20 ml)洗涤有机相,干燥(Na_2SO_4)并减压下蒸发。经硅胶柱层析法纯化残余物,使用二氯甲烷:甲醇(100:0 至 96:4)的洗脱梯度,得到为

δ (CDCl_3): 1.02 (6H, m), 1.68 (2H, m), 2.41 (2H, q), 2.54 (4H, m), 3.06 (4H, m), 3.47 (2H, q), 5.57 (1H, m), 7.86 (1H, s), 8.40 (1H, s).

LRMS: m/z 393 ($\text{M}+2$)⁺.

10 制备 147

2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-羧酸乙酯

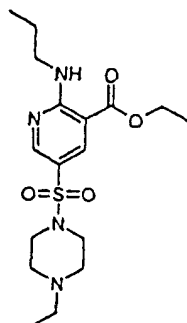


使用与在制备 21 中描述的相似的方法,从制备 145 的标题化合物,得到为橙色固体的标题化合物(85%).

15 δ (CDCl_3): 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 ($\text{M}+1$)⁺.

制备 148

5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)-2-正丙基氨基吡啶-3-羧酸乙酯



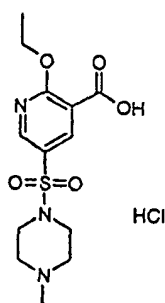
在一氧化碳气氛下，将制备 146 的标题化合物(1.10 g, 2.81 mmol)、三乙胺(5 ml)和四(三苯基膦)钯(0)(250 mg, 0.216 mmol)在乙醇(25 ml)中的混合物在 100℃ 和 100psi 下搅拌 16 小时。减压下蒸发冷却的溶液并经硅胶柱层析法纯化残余物，使用二氯甲烷:甲醇(100:0 至 96:4)的洗脱梯度，得到为黄色油的标题化合物(1.07 mg, 99%)。

δ (CDCl₃): 1.02 (6H, t), 1.40 (3H, t), 1.69 (2H, m), 2.40 (2H, q), 2.55 (4H, m), 3.05 (4H, m), 3.54 (2H, q), 4.37 (2H, q), 8.37 (1H, s), 8.57 (2H, m).

LRMS: m/z 385 (M+1)⁺.

制备 149

2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-羧酸盐盐酸盐



15

将氢氧化钠溶液(21 ml, 2M, 42.0 mmol)加入到制备 147 的标题化

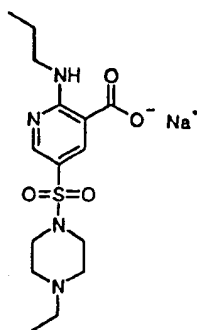
合物(7.57 g, 21.0 mmol)在二噁烷(150 ml)中的溶液中并将反应物在室温下搅拌 18 小时。使用盐酸中和该混合物，减压下除去二噁烷并使用盐酸将剩余的水溶液酸化至 pH2。减压下蒸发溶液，将残余物再悬浮于热乙醇中，过滤并将滤液再蒸发，得到标题化合物(5.46 g, 71%)。

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)⁺.

10 制备 150

5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)-2-正丙基氨基吡啶-3-羧酸钠盐

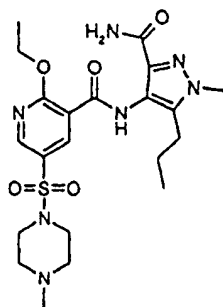


将制备 148 的标题化合物(1.06 g, 2.76 mmol)在氢氧化钠溶液(1.5 ml, 2N, 3.0 mmol)和乙醇(10 ml)中的混合物在室温下搅拌 4 小时。减压下蒸发反应物，用乙醚研磨固体并过滤悬浮液且干燥，得到标题化合物(950 mg)。

δ (DMSO_d₆): 0.87 (6H, t), 1.50 (2H, m), 2.43 (2H, q), 2.56 (4H, m), 2.78 (4H, m), 3.34 (2H, t), 8.08 (1H, s), 8.16 (1H, s).

制备 151

4-[2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基甲酰胺基]-2-甲基-3-正丙基吡唑-5-甲酰胺



5 将制备 136 的标题化合物(525 mg, 2.88 mmol)加入到制备 149 的标题化合物(1.04 g, 3.2 mmol)、1-羟基苯并三唑水合物(470 mg, 3.5 mmol)、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(670 mg, 3.5 mmol)和 N-乙基二异丙基胺(2.4 ml, 14.0 mmol)在四氢呋喃(50 ml)中的混合物中并将该反应物在室温下搅拌 36 小时。减压下浓缩反应混合物并将残余物悬浮于碳酸钠溶液(20 ml)中且用二氯甲烷(3x20 ml)提取。用盐水(3x20 ml)洗涤合并的有机提取液，干燥(Na_2SO_4)并减压下蒸发。用乙醚研磨粗品产物，得到黄色固体，然后将其经硅胶柱层析法纯化，使用二氯甲烷:甲醇(100:0 至 96:4)的洗脱梯度，得到为白色固体的标题化合物(720 mg, 51%)。

15 将该产物的样品(50 mg)从乙酸乙酯重结晶，得到无色结晶的标题化合物(32 mg)。

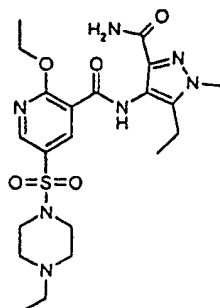
m.p.242-244°C.

δ (CDCl_3): 0.95 (3H, t), 1.59 (5H, m), 2.27 (3H, s), 2.48 (4H, m), 2.89 (2H, t), 3.10 (4H, m), 3.86 (3H, s), 4.79 (2H, q), 5.27 (1H, s), 6.63 (1H, s), 8.65 (1H, s), 8.84 (1H, s), 10.53 (1H, s).

LRMS: m/z 494 ($\text{M}+1$)⁺.

制备 152

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



5 按照在制备 151 中描述的方法，从制备 23 和 138 的标题化合物，得到为固体的标题化合物(65%)。

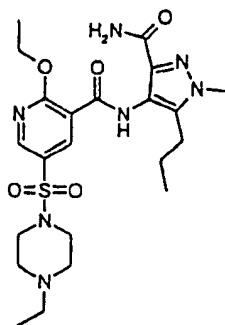
δ (CDCl₃): 1.02 (3H, t), 1.21 (3H, t), 1.58 (3H, t), 2.39 (2H, q), 2.54 (4H, m), 2.90 (2H, q), 3.10 (4H, m), 3.84 (3H, s), 4.78 (2H, q), 5.30 (1H, s), 6.63 (1H, s), 8.64 (1H, s), 8.83 (1H, s), 10.54 (1H, s).

LRMS: m/z 494 (M+1)⁺.

10

制备 153

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



15

除了使用甲醇:乙酸乙酯(7:93 至 10:90)的洗脱梯度作为色谱法的洗脱液以外，按照与在制备 151 中描述的相似的方法，从制备 23 和

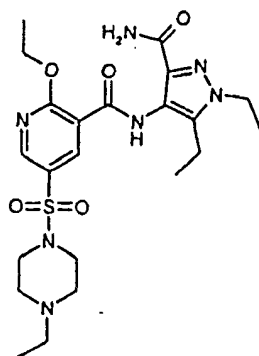
136 的标题化合物, 得到为固体的标题化合物(64%).

δ (CDCl_3): 0.94 (3H, t), 1.02 (3H, t), 1.60 (5H, m), 2.40 (2H, q), 2.54 (4H, m), 2.89 (2H, t), 3.10 (4H, m), 3.84 (3H, s), 4.78 (2H, q), 5.25 (1H, s), 6.63 (1H, s), 8.65 (1H, s), 8.83 (1H, s), 10.52 (1H, s).

5 LRMS: m/z 508 ($M+1$)⁺.

制备 154

4-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基甲酰胺基]-2,3-二乙基吡唑-5-甲酰胺



10

将制备 137 的标题化合物(3.3 g, 16.8 mmol)和三乙胺(7.5 ml, 54.0 mmol)加入到冰冷却的制备 28 的标题化合物(6.51 g, 18.0 mmol)在二氯甲烷(100 ml)中的溶液中并将该反应物在室温下搅拌 18 小时。用盐水(50 ml)、碳酸氢钠水溶液(2x50 ml)连续洗涤该混合物, 干燥

15 (Na_2SO_4)并减压下蒸发。经硅胶柱层析法纯化残余物, 使用二氯甲烷: 甲醇(100:0 至 90:10)的洗脱梯度, 得到为固体的标题化合物。

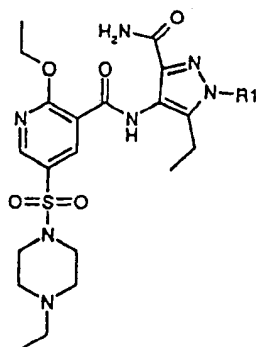
δ (CDCl_3): 1.04 (3H, t), 1.22 (3H, t), 1.50 (3H, t), 1.59 (3H, t), 2.40 (2H, q), 2.54 (4H, m), 2.91 (2H, q), 3.10 (4H, m), 4.16 (2H, q), 4.78 (2H, q), 5.30 (1H, s), 6.68 (1H, s), 8.65 (1H, s), 8.84 (1H, s), 10.05 (1H, s).

20 LRMS: m/z 508 ($M+1$)⁺.

制备 155 至 157

按照与在制备 154 中描述的相似的方法, 从制备 28 的标题化合

物和适当的胺类, 制备具有以下通式的列表显示制备的化合物:



制备	R1	数据
155 ¹		δ (CDCl ₃) : 1.02 (6H, m), 1.59 (3H, t), 1.98 (3H, d), 2.40 (2H, q), 2.54 (4H, m), 2.86 (2H, q), 3.09 (4H, m), 4.79 (2H, q), 5.32 (1H, s), 5.67 (1H, q), 6.77 (1H, s), 6.94 (1H, d), 7.20 (1H, m), 7.63 (1H, m), 8.58 (1H, d), 8.65 (1H, s), 8.82 (1H, s), 10.55 (1H, s). LRMS : m/z 585 (M+1) ⁺
156 ²		δ (CDCl ₃) : 1.04 (6H, m), 1.59 (3H, t), 2.40 (2H, q), 2.52 (4H, m), 2.59 (3H, s), 2.89 (2H, q), 3.09 (4H, m), 4.80 (2H, q), 5.30 (1H, s), 5.42 (2H, s), 6.62 (1H, d), 6.70 (1H, s), 7.08 (1H, d), 7.54 (1H, m), 8.64 (1H, s), 8.82 (1H, s), 10.61 (1H, s).
157 ²		δ (CDCl ₃) : 1.04 (3H, t), 1.23 (3H, t), 1.59 (3H, t), 2.41 (2H, q), 2.54 (4H, m), 2.70 (2H, q), 3.10 (4H, m), 3.86 (3H, s), 4.78 (2H, q), 5.52 (2H, s), 5.66 (1H, s), 6.70 (1H, d), 6.93 (1H, d), 7.59 (1H, m), 8.68 (1H, s), 8.83 (1H, s), 9.02 (1H, s), 9.90 (1H, s). LRMS : m/z 601 (M+1) ⁺

1=通过用乙醚研磨分离得到的标题化合物。

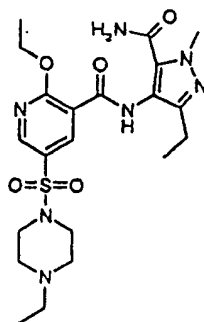
2=使用乙酸乙酯:甲醇(94:6)作为色谱法的洗脱液。

5

制备 158

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

甲基吡唑-5-甲酰胺



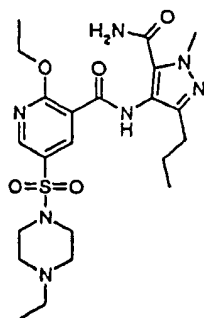
使用与在制备 151 中描述的相似的方法，从制备 23 和 143 的标题化合物得到为白色固体的标题化合物(51%)。

- 5 δ (CDCl₃): 1.03 (3H, t), 1.25 (3H, t), 1.57 (3H, t), 2.42 (2H, q), 2.58 (6H, m), 3.10 (4H, m), 4.06 (3H, s), 4.76 (2H, q), 5.57 (1H, br s), 7.55 (1H, br s), 8.70 (1H, s), 8.83 (1H, s), 9.24 (1H, s).

LRMS: m/z 494 (M+1)⁺.

10 制备 159

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



- 15 在室温下，将制备 24 的标题化合物(2.0 g, 5.48 mmol)、4-氨基-1-甲基-3-正丙基吡唑-5-甲酰胺盐酸盐、EP-A-0463756(108 g, 4.94 mmol)、1-羟基苯并三唑水合物(920 mg, 6.87 mmol)、1-(3-二甲基氨

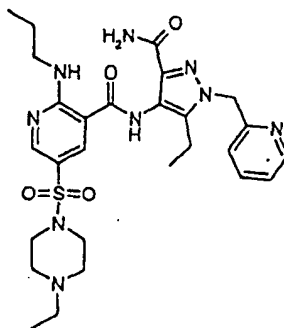
基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(1.15 g, 6.0 mmol)和 N-乙基二异丙基胺(2.86 ml, 16.5 mmol)在四氢呋喃(20 ml)中的混合物搅拌 18 小时。减压下浓缩反应混合物, 并将残余物在乙酸乙酯(100 ml)和水(50 ml)之间分配。分离这些层并干燥(MgSO₄)有机相且减压下蒸发。经硅胶柱层析法纯化残余物, 使用二氯甲烷:甲醇(95:5)作为洗脱液, 得到为白色固体的标题化合物(940 mg, 38%)。

δ (CDCl₃): 0.95 (3H, t), 1.02 (3H, t), 1.52 (3H, t), 1.63 (2H, m), 2.40 (2H, q), 2.54 (6H, m), 3.09 (4H, m), 4.05 (3H, s), 4.75 (2H, q), 5.81 (1H, s), 7.58 (1H, s), 8.67 (1H, s), 8.80 (1H, s), 9.25 (1H, s).

LRMS: m/z 509 (M+2)⁺.

制备 160

3-乙基-4-[5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)-2-正丙基氨基吡啶-3-基甲酰胺基]-2-(吡啶-2-基)甲基吡唑-5-甲酰胺



15

将 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(250 mg, 1.3 mmol)加入到制备 40(245 mg, 1.0 mmol)和制备 150(456 mg, 1.2 mmol)的标题化合物、N-乙基二异丙基胺(194 mg, 1.5 mmol)和 1-羟基苯并三唑水合物(203 mg, 1.5 mmol)在二氯甲烷(10 ml)中的溶液中, 并在室温下将反应物搅拌 16 小时。将反应物倾入到乙酸乙酯(30 ml)中, 用水(10 ml)和盐水(10 ml)洗涤, 干燥(MgSO₄)并减压下蒸发。经硅胶

20

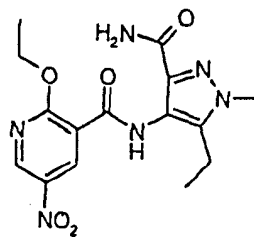
柱层析法纯化残余物, 使用二氯甲烷:甲醇(100:0 至 94:6)的洗脱梯度, 并用乙醚研磨, 得到为白色固体的标题化合物(242 mg, 41%).

5 δ (CDCl₃): 0.95 (3H, t), 1.01 (6H, m), 1.62 (2H, m), 2.39 (2H, q), 2.52 (4H, m), 2.86 (2H, q), 3.09 (4H, m), 3.46 (2H, q), 5.39 (1H, s), 5.43 (2H, s), 6.64 (1H, s), 6.87 (1H, d), 7.20 (1H, m), 7.63 (1H, m), 8.17 (1H, s), 8.53 (1H, s), 8.58 (1H, d), 8.64 (1H, m), 9.58 (1H, s).

LRMS: m/z 584 (M+1)⁺.

制备 161

10 4-(2-乙氧基-5-硝基吡啶-3-基甲酰胺基)-3-乙基-2-甲基吡唑-5-甲酰胺



15 将草酰氯(2.6 ml, 30.2 mmol)滴加到冰冷却的制备 8 的标题化合物(1.6 g, 7.55 mmol)和 N,N-二甲基甲酰胺(1 滴)在二氯甲烷(40 ml)中的溶液中, 并将反应物在室温下搅拌 3 小时。减压下浓缩混合物, 并用二氯甲烷共沸几次。

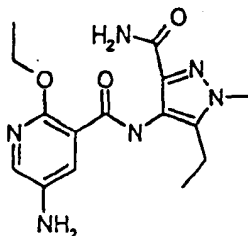
20 将该中间体酰氯加入到冰冷却的制备 138 的标题化合物(960 mg, 5.74 mmol)和三乙胺(2.6 ml, 18.7 mmol)在二氯甲烷(40 ml)中的溶液中, 并在室温下将反应物搅拌 2 小时。用水(20 ml)、盐水(20 ml)洗涤混合物, 干燥(Na₂SO₄)并减压下蒸发。经硅胶柱层析法纯化残余物, 使用二氯甲烷:甲醇(100:0 至 90:10)的洗脱梯度, 得到标题化合物(2.06 g, 99%).

δ (CDCl₃): 1.24 (3H, t), 1.61 (3H, t), 2.92 (2H, q), 3.88 (3H, s), 4.84 (2H, q), 5.27 (1H, s), 6.66 (1H, s), 9.17 (1H, s), 9.33 (1H, s), 10.57 (1H, s).

LRMS: m/z 363 (M+1)⁺.

制备 162

4-(5-氨基-2-乙氧基吡啶-3-基甲酰胺基)-3-乙基-2-甲基吡唑-5-甲酰胺



5

在室温下,于50psi下,将制备161的标题化合物(2.06 g, 5.7 mmol)和10%披钨木炭(200 mg)在乙醇(70 ml)中的混合物氢化6小时。通过Arbocel®过滤反应混合物,用另外的乙醇洗涤过滤垫,并减压下蒸发合并的滤液。经硅胶柱层析法纯化残余物,使用二氯甲烷:甲醇(100:0

10

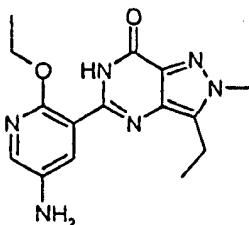
至95:5)的洗脱梯度,得到为固体的标题化合物(760 mg, 40%)。
 δ (CDCl₃): 1.23 (3H, t), 1.54 (3H, t), 2.87 (2H, q), 3.50 (2H, s), 3.87 (3H, s), 4.60 (2H, q), 5.24 (1H, s), 6.62 (1H, s), 7.78 (1H, s), 7.96 (1H, s), 10.54 (1H, s).

LRMS: m/z 333 (M+1)⁺.

15

制备 163

5-(5-氨基-2-乙氧基吡啶-3-基)-3-乙基-2-甲基吡唑-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮

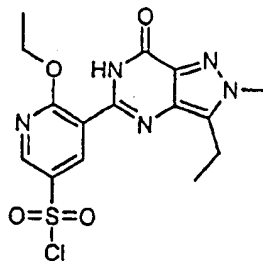


5 在 100℃ 下，于密闭容器中，将制备 162 的标题化合物(760 mg, 2.29 mmol)和双(三甲基甲硅烷基)氯化钾(685 mg, 3.43 mmol)在乙醇(50 ml)中的混合物加热 20 小时。减压下蒸发冷却的混合物。经硅胶柱层析法纯化残余物，使用二氯甲烷:甲醇(100:0 至 95:5)的洗脱梯度，得到为固体的标题化合物(550 mg, 76%)。

10 δ (CDCl₃): 1.41 (3H, t), 1.53 (3H, t), 3.03 (2H, q), 3.58 (2H, s), 4.09 (3H, s), 4.58 (2H, q), 4.78 (1H, s), 8.20 (1H, s), 11.17 (1H, s).
LRMS: m/z 315 (M+1)⁺.

制备 164

15 5-(5-氯代磺酰基-2-乙氧基吡啶-3-基)-3-乙基-2-甲基吡唑-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮

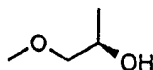


20 按照与在制备 63 中描述的相似的方法，从制备 163 的标题化合物，得到标题化合物(72%)。

δ (CDCl₃): 1.42 (3H, t), 1.60 (3H, t), 3.07 (2H, q), 4.14 (3H, s), 4.82 (2H, q), 8.92 (1H, s), 9.36 (1H, s), 10.58 (1H, s).

制备 165

5 (R)-1-甲氧基-2-丙醇



将甲醇钠(54 g, 1.0 mol)分批加入到冰冷却的甲醇(1000 ml)中, 并在冰浴上将生成的溶液搅拌 20 分钟。在 30 分钟内, 滴加(R)-1,2 环
 10 氧丙烷 (58 g, 1 mol), 并且一旦滴加完成, 在室温下将反应物搅拌 18 小时。减压下浓缩混合物, 并伴随冷却下使用(1M)醚化的盐酸酸化, 并将生成的混合物搅拌 1 小时, 然后过滤。干燥(K₂CO₃)滤液, 过滤, 并减压下蒸发。将残余物经干燥的氧化钙加热至 70°C 30 分钟, 然后在大气压下蒸馏, 得到为油的标题化合物(25.4 g, 28%)。

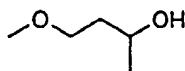
15 b.p.118-120°C

δ (CDCl₃): 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).

20 制备 166

4-甲氧基-2-丁醇



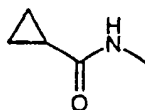
于 15 分钟内, 将氢化铝锂(220 ml, 1.0 M 在四氢呋喃中, 220 mmol)
 25 滴加到冰冷却的 4-甲氧基丁-3-烯-2-酮(20.0 g, 200 mmol)在四氢呋喃

(200 ml)中的溶液中，并在室温下将反应物搅拌 16 小时。将溶液在冰浴上再次冷却，滴加水(8 ml)，随后滴加 15%氢氧化钠水溶液(8 ml)，并且再过 10 分钟后，加入水(24 ml)。将混合物搅拌 20 分钟，过滤，并减压下将滤液浓缩至 100 ml 的体积。加入 10%的披钨木炭(500 mg)，并将混合物在 60psi 下氢化 16 小时。通过 Arbocel®过滤反应物，并减压下蒸发滤液。经硅胶柱层析法纯化残余物，使用二氯甲烷:乙醚(99:1 至 50:50)的洗脱梯度，得到标题化合物(4.0 g, 19%)。
 δ (CDCl₃): 1.20 (3H, d), 1.67-1.78 (2H, m), 2.80 (1H, s), 3.38 (3H, s), 3.55-3.65 (2H, m), 4.00 (1H, m).

10

制备 167

N-甲基环丙基甲酰胺



将环丙烷羧酸(15.83 ml, 200 mmol)滴加到温热的(40℃)的亚硫酸氯(16.71 ml, 213 mmol)在甲苯(80 ml)中的溶液中，并且一旦加入完成，在 80℃下将反应物搅拌 2 小时。将混合物在冰浴上冷却，加入甲胺在四氢呋喃(300 ml, 2 M, 600 mmol)中的溶液，并使混合物温热至室温，并减压下浓缩。将残余物悬浮于二氯甲烷(200 ml)中，用饱和的碳酸氢钠水溶液(200 ml)、盐水(200 ml)洗涤，干燥(MgSO₄)，并减压下蒸发。将残余的白色固体从己烷/乙醚重结晶，得到为白色结晶固体的标题化合物(11.3 g, 57%)。

20

实测值: C, 58.73; H, 9.30; N, 13.70. C₃H₉NO; 0.2 H₂O 计算值: C, 58.46; H, 9.22; N, 13.63%.

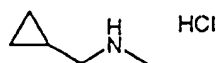
25

δ (CDCl₃): 0.70 (2H, m), 0.95 (2H, m), 1.32 (1H, m), 2.81 (3H, d), 5.73 (1H, s).

LRMS: m/z 199 (M+1)⁺.

制备 168

N-环丙基甲基-N-甲胺盐酸盐



5

于 5 分钟内, 将制备 167 的标题化合物(7.90 g, 79.7 mmol)在乙醚(75 ml)中的溶液滴加到氢化铝锂(3.03 g, 96.0 mmol)在乙醚(100 ml)中的悬浮液中, 并将反应物在回流下搅拌 4 小时。通过连续加入水(3 ml)、10%氢氧化钠水溶液(9 ml)和水(3 ml)来骤冷冷却的混合物。将生成的悬浮液搅拌 5 分钟, 过滤, 并用乙醚(100 ml)很好地洗涤固体。干燥(MgSO₄)合并的滤液, 在冰浴上冷却, 并用盐酸饱和。减压下蒸发该溶液, 得到为胶的标题化合物(8.7 g, 90%)。

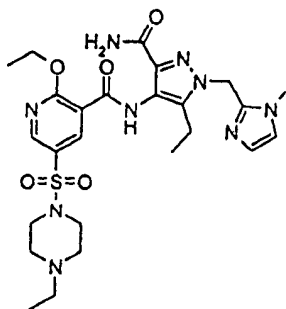
10

δ (CDCl₃): 0.45 (2H, m), 0.72 (2H, m), 1.24 (1H, m), 2.70 (3H, t), 2.88 (3H, t), 2.88 (2H, m), 9.48 (2H, br s).

15

制备 169

4-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基甲酰胺基]-3-乙基-2-(1-甲基咪唑-2-基)甲基吡唑-5-甲酰胺



5 将1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(1.2 g, 6.25 mmol)加入到制备 23(1.6 g, 4.66 mmol)和制备 89(1.2 g, 4.84 mmol)、羟基苯并三唑水合物(960 mg, 6.2 mmol)和 N-乙基二异丙基胺(2.5 ml, 14.5 mmol)在四氢呋喃 (15 ml)和 N,N-二甲基甲酰胺(3 ml)中的溶液中, 并在室温下将反应物搅拌 18 小时。用水(100 ml)稀释混合物, 并用二

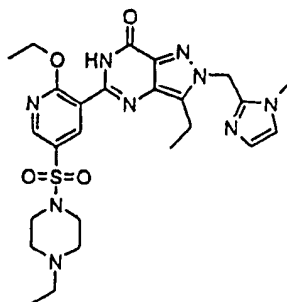
10 氯甲烷(3x150 ml)提取。干燥(Na_2SO_4)合并的有机提取液, 并减压下蒸发。经硅胶柱层析法纯化残余物, 使用二氯甲烷:甲醇(95:5)作为洗脱液, 得到标题化合物(1.42 g, 2.55 mmol)。

δ (CDCl_3): 0.98-1.16 (6H, m), 1.52-1.70 (6H, m), 2.40 (2H, q), 2.55 (4H, m), 2.99-3.16 (6H, m), 3.72 (3H, s), 4.78 (2H, q), 5.30 (1H, br s), 5.44 (2H, s), 6.60 (1H, br s), 6.86 (1H, s), 7.00 (1H, s), 8.65 (1H, s), 8.82 (1H, s), 10.48 (1H, s).

15 LRMS: m/z 574 ($\text{M}+18$)⁺.

制备 170

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-甲基咪唑-2-基)甲基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮



5 按照与在实施例 78 中描述的相似的方法，从制备 169 的标题化合物，得到为霜状泡沫的标题化合物(62%)。

δ (CDCl_3): 1.00 (3H, t), 1.30 (3H, t), 1.57 (3H, t), 2.40 (2H, q), 2.54 (4H, m), 3.06-3.20 (6H, m), 3.78 (3H, s), 4.75 (2H, q), 5.64 (2H, s), 6.84 (1H, s), 6.99 (1H, s), 8.61 (1H, s), 8.99 (1H, s), 10.66 (1H, s).

10 LRMS: m/z 556 ($M+1$)⁺.

生物活性

下表阐明一系列本发明化合物作为 cGMP PDE5 抑制剂的体外活性。

15

表

实施例	IC ₅₀ (nm)
10	10.1
11	10.0
18	8.9
43b	3.6
46	8.1
48	6.9
98	7.0
99	5.7
127	7.3
153	7.2

安全性

5 在高达 3 mg/kg i.v.的剂量(小鼠)下和在 0.5 mg/kg p.o.的剂量(狗)下, 已试验本发明几个化合物, 未观察到不适宜的作用。