

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61P 3/06

A61P 3/08 A61P 3/10

A61P 9/10 A61P 9/12

A61K 31/519 A61K 45/06



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 02821152.9

[43] 公开日 2005 年 2 月 2 日

[11] 公开号 CN 1575191A

[22] 申请日 2002.9.12 [21] 申请号 02821152.9

[30] 优先权

[32] 2001.11.2 [33] US [31] 60/336,981

[86] 国际申请 PCT/IB2002/003754 2002.9.12

[87] 国际公布 WO2003/037432 英 2003.5.8

[85] 进入国家阶段日期 2004.4.23

[71] 申请人 辉瑞产品公司

地址 美国康涅狄格州

[72] 发明人 戴维·A·弗赖伯格

厄尔·M·吉布斯

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

代理人 张平元 赵仁临

权利要求书 6 页 说明书 91 页

[54] 发明名称 用 PDE9 抑制剂治疗胰岛素耐受性综合征和 II 型糖尿病

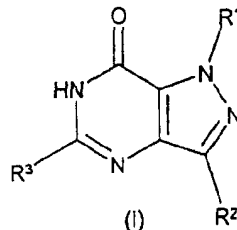
[57] 摘要

本发明涉及一种治疗哺乳动物的胰岛素耐受性综合征(IRS)、高血压和/或 II 型糖尿病的方法,包括对所述哺乳动物施用 cGMP PDE9 抑制剂或其药物组合物。本发明还涉及这样的方法,其中所述 cGMP PDE9 抑制剂是与治疗 IRS、高血压和/或 II 型糖尿病的其他治疗剂联合使用。

ISSN 1008-4274

1. 一种治疗哺乳动物胰岛素耐受性综合征的方法，包括对所述哺乳动物施用 cGMP PDE9 抑制剂、其前体药物或溶剂合物，或所述 PDE9 抑制剂、
- 5 前体药物、溶剂合物或盐的药学可接受的盐。

2. 权利要求 1 的方法，其中所述 cGMP PDE9 抑制剂是式(I)的化合物：



或其药学的可接受的盐、溶剂合物或前体药物，
其中：

- 10 R^1 是 H 或 (C_1-C_6) 烷基；
 R^2 是直链或支链的 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_7) 环烷基或杂芳基；
 R^3 是直链或支链的 (C_1-C_6) 烷基，任选被 1-2 个各自独立地选自 Ar、 (C_3-C_7) 环烷基、OAr、SAr、NC(O) (C_1-C_6) 烷基、杂芳基、氧杂蒽和萘的基团取代；
 Ar 是下式的基团：



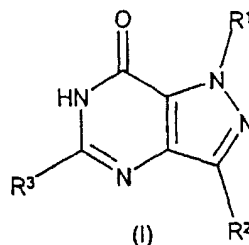
- 15 其中 R^4 、 R^5 和 R^6 各自独立地选自 H、卤素、苯氧基、苯基、 CF_3 、 OCF_3 、 $S(C_1-C_6)$ 烷基、 (C_1-C_6) 烷基、 $O(C_1-C_6)$ 烷基，所述烷基任选被杂芳基基团或苯基取代，其中所述苯基任选被 1-3 个选自卤素、 CF_3 、 OCF_3 和 (C_1-C_6) 烷基的基团所取代；或其中 R^4 和 R^5 可以结合形成 (C_2-C_3) 烷基连接基，其中所述连
- 20 接基可以任选引入选自 O、S 和 N 的杂原子；并且
- 杂芳基是含有 1-3 个各自独立地选自 O、S 和 N 杂原子的芳香 5-6 元杂环，所述杂环任选被 1-3 个各自独立地选自 (C_1-C_6) 烷基、卤素和苯基的取代基所取代，所述苯基任选被 1-3 个选自卤素和 (C_1-C_6) 烷基的基团所取代；条件是当 R^1 是 $-CH_3$ 时， R^2 不能是 $-CH_2CH_2CH_3$ 。
- 25 3. 权利要求 2 的方法，其中 R^1 是 H 或 CH_3 ； R^2 是 (C_3-C_4) 烷基、环戊基或吡啶基； R^3 是任选被 1-2 个选自 Ar、 (C_3-C_7) 环烷基和杂芳基的基团取代的

(C₁-C₃)烷基; R⁴、R⁵和R⁶各自独立地选自H、卤素、苯氧基、苯基、CF₃、OCF₃、S(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷基、O(C₁-C₆)烷基; R⁴、R⁵和R⁶定义中的所述烷基是任选被杂芳基或苯基取代, 其中所述苯基任选被1-3个选自卤素、CF₃、OCF₃和(C₁-C₆)烷基的基团所取代; 或其中R⁴和R⁵可以结合形成C₂烷基连接基, 所述连接基中引入O原子; 且杂芳基是含有至少2个氮原子的芳香5-6元杂环, 所述杂环任选被1-3个各自独立地选自(C₁-C₆)烷基、卤素和苯基的取代基所取代, 在杂环定义中的所述苯基任选被1-3个选自卤素和(C₁-C₆)烷基的基团所取代。

4. 权利要求1的方法, 包括向所述哺乳动物给予5-(3-氯-苄基)-3-异丙基-1,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮, 其前体药物或其药学可接受的盐或所述前体药物的药学可接受的盐。

5. 一种治疗哺乳动物中II型糖尿病的方法, 包括向所述哺乳动物施用cGMP PDE9抑制剂、其前体药物或溶剂合物, 或所述PDE9抑制剂、前体药物、溶剂合物或盐的药学可接受的盐。

6. 权利要求5的方法, 其中所述cGMP PDE9抑制剂是式(I)的化合物:



或其药学的可接受的盐、溶剂合物或前体药物,

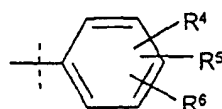
其中:

R¹是H或(C₁-C₆)烷基;

R²是直链或支链的(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₇)环烷基或杂芳基;

R³是直链或支链(C₁-C₆)烷基, 任选被1-2个各自独立地选自Ar、(C₃-C₇)环烷基、OAr、SAr、NC(O)(C₁-C₆)烷基、杂芳基、氧杂蒽和萘的基团取代;

Ar是下式的基团:



其中R⁴、R⁵和R⁶各自独立地选自H、卤素、苯氧基、苯基、CF₃、OCF₃、S(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷基、O(C₁-C₆)烷基, 所述烷基任选被杂芳基基团或苯

基取代, 其中所述苯基任选被 1-3 个选自卤素、 CF_3 、 OCF_3 和 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基的基团所取代; 或其中 R^4 和 R^5 可以结合形成 $(\text{C}_2\text{-C}_3)$ 烷基连接基, 其中所述连接基可以任选引入选自 O、S 和 N 的杂原子; 以及

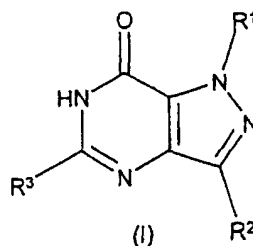
5 杂芳基是含有 1-3 个各自独立地选自 O、S 和 N 杂原子的芳香 5-6 元杂环, 所述杂环任选被 1-3 个各自独立地选自 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、卤素和苯基的取代基所取代, 所述苯基任选被 1-3 个选自卤素和 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基的基团所取代; 条件是当 R^1 是 $-\text{CH}_3$ 时, R^2 不能是 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 。

7. 权利要求 6 的方法, 其中 R^1 是 H 或 CH_3 ; R^2 是 $(\text{C}_3\text{-C}_4)$ 烷基、环戊基或吡啶基; R^3 是任选被 1-2 个选自 Ar、 $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ 环烷基和杂芳基的基团取代的
10 $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ 烷基; R^4 、 R^5 和 R^6 各自独立地选自 H、卤素、苯氧基、苯基、 CF_3 、 OCF_3 、 $\text{S}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基; R^4 、 R^5 和 R^6 定义中的所述烷基任选被杂芳基或苯基取代的, 其中所述苯基任选被 1-3 个选自卤素、 CF_3 、 OCF_3 和 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基的基团所取代; 或其中 R^4 和 R^5 可以结合形成 C_2 烷基连接基, 所述连接基中引入 O 原子; 且杂芳基是含有至少 2 个氮原子的
15 芳香 5-6 元杂环, 所述杂环任选被 1-3 个各自独立地选自 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、卤素和苯基的取代基所取代, 在杂环定义中的所述苯基任选被 1-3 个选自卤素和 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基的基团所取代。

8. 权利要求 5 的方法, 包括向所述哺乳动物给予 5-(3-氯-苄基)-3-异丙基-1,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮、其前体药物或其药学可接受的盐或所述前
20 体药物的药学可接受的盐。

9. 一种治疗哺乳动物中血脂异常的方法, 包括对所述哺乳动物给予 cGMP PDE9 抑制剂、其前体药物或溶剂合物, 或所述 PDE9 抑制剂、前体药物、溶剂合物或盐的药学可接受的盐。

10. 权利要求 9 的方法, 其中所述 cGMP PDE9 抑制剂是式(I)化合物:



25

或其药学的可接受的盐、溶剂合物或前体药物, 其中:

R^1 是 H 或 (C_1-C_6) 烷基;

R^2 是直链或支链的 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_7) 环烷基或杂芳基;

R^3 是直链或支链 (C_1-C_6) 烷基, 任选被 1-2 个各自独立地选自 Ar、 (C_3-C_7) 环烷基、OAr、SAr、 $NC(O)(C_1-C_6)$ 烷基、杂芳基、氧杂蒽和萘的基团取代;

5 Ar 是下式的基团:



其中 R^4 、 R^5 和 R^6 各自独立地选自 H、卤素、苯氧基、苯基、 CF_3 、 OCF_3 、 $S(C_1-C_6)$ 烷基、 (C_1-C_6) 烷基、 $O(C_1-C_6)$ 烷基, 所述烷基任选被杂芳基基团或苯基取代, 其中所述苯基任选被 1-3 个选自卤素、 CF_3 、 OCF_3 和 (C_1-C_6) 烷基的基团所取代; 或其中 R^4 和 R^5 可以结合形成 (C_2-C_3) 烷基连接基, 其中所述连接基可以任选引入选自 O、S 和 N 的杂原子; 且

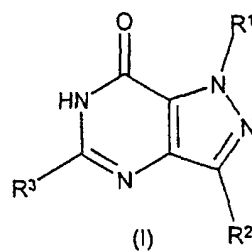
杂芳基是含有 1-3 个各自独立地选自 O、S 和 N 的杂原子的芳香 5-6 元杂环, 所述杂环任选被 1-3 个各自独立地选自 (C_1-C_6) 烷基、卤素和苯基的取代基所取代, 所述苯基任选被 1-3 个选自卤素和 (C_1-C_6) 烷基的基团所取代;

15 条件是当 R^1 是 $-CH_3$ 时, R^2 不能是 $-CH_2CH_2CH_3$ 。

11. 一种联用药, 包括 cGMP PDE9 抑制剂和一或多种蛋白激酶抑制剂; AMP-活化蛋白激酶; 体重减轻剂; 胰岛素; PPAR- γ 激动剂; PPAR- γ 拮抗剂; PPAR- α 激动剂; PPAR- γ /PPAR- α 双重激动剂; 山梨醇脱氢酶抑制剂; 糖原磷酸化酶抑制剂; 双胍; HMG-辅酶 A 还原酶抑制剂; 醛糖还原酶抑制剂;

20 剂; 或 PDE5 抑制剂。

12. 权利要求 11 的联用药, 其中所述 cGMP PDE9 抑制剂是式(I)的化合物:



或其药学的可接受的盐、溶剂合物或前体药物,

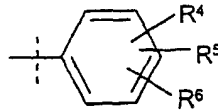
25 其中:

R^1 是 H 或 (C_1-C_6) 烷基;

R^2 是直链或支链的(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₇)环烷基或杂芳基;

R^3 是直链或支链(C₁-C₆)烷基, 任选被 1-2 个各自独立地选自 Ar、(C₃-C₇)环烷基、OAr、SAr、NC(O)(C₁-C₆)烷基、杂芳基、氧杂蒽和萘的基团取代;

Ar 是下式的基团:



5

其中 R^4 、 R^5 和 R^6 各自独立地选自 H、卤素、苯氧基、苯基、CF₃、OCF₃、S(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷基、O(C₁-C₆)烷基, 所述烷基任选被杂芳基基团或苯基取代, 其中所述苯基任选被 1-3 个选自卤素、CF₃、OCF₃ 和(C₁-C₆)烷基的基团所取代; 或其中 R^4 和 R^5 可以结合形成(C₂-C₃)烷基连接基, 其中所述连接基可以任选引入选自 O、S 和 N 的杂原子; 以及

10

杂芳基是含有 1-3 个各自独立地选自 O、S 和 N 的杂原子的芳香 5-6 元杂环, 所述杂环任选被 1-3 个各自独立地选自(C₁-C₆)烷基、卤素和苯基的取代基所取代, 所述苯基任选被 1-3 个选自卤素和(C₁-C₆)烷基的基团所取代; 条件是当 R^1 是-CH₃ 时, R^2 不能是-CH₂CH₂CH₃。

15

13. 权利要求 12 的联用药, 其中 R^1 是 H 或 CH₃; R^2 是(C₃-C₄)烷基、环戊基或吡啶基; R^3 是任选被 1-2 个选自 Ar、(C₃-C₇)环烷基和杂芳基的基团取代的(C₁-C₃)烷基; R^4 、 R^5 和 R^6 各自独立地选自 H、卤素、苯氧基、苯基、CF₃、OCF₃、S(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷基、O(C₁-C₆)烷基; R^4 、 R^5 和 R^6 定义中的所述烷基是任选被杂芳基或苯基取代的, 其中所述苯基任选被 1-3 个选自卤素、CF₃、OCF₃ 和(C₁-C₆)烷基的基团所取代; 或其中 R^4 和 R^5 可以结合形成 C₂ 烷基连接基, 所述连接基中引入 O 原子; 且杂芳基是含有至少 2 个氮原子的芳香 5-6 元杂环, 所述杂环任选被 1-3 个各自独立地选自(C₁-C₆)烷基、卤素和苯基的取代基所取代, 在杂环定义中的所述苯基任选被 1-3 个选自卤素和(C₁-C₆)烷基的基团所取代。

20

25

14. 权利要求 13 的联用药, 其中所述 cGMP PDE9 抑制剂是 5-(3-氯-苄基)-3-异丙基-1,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮、其前体药物或其药学可接受的盐或所述前体药物的药学可接受的盐, 以及药学可接受的赋形剂、载体或稀释剂。

15. 一种试剂盒, 包括:

30

a) 第一种单元剂型, 包括 cGMP PDE9 抑制剂、其前体药物或溶剂合物,

或所述化合物、前体药物或溶剂合物的药学可接受的盐，以及药学可接受的载体，赋形剂或稀释剂；

b)第二种单元剂型包括：

蛋白激酶抑制剂；

5 AMP-活化蛋白激酶；

体重减轻剂；

胰岛素；

PPAR- γ 激动剂；

PPAR- γ 拮抗剂；

10 PPAR- α 激动剂；

PPAR- γ /PPAR- α 双重激动剂；

山梨醇脱氢酶抑制剂；

糖原磷酸化酶抑制剂；

双胍；

15 HMG-CoA 还原酶抑制剂；

醛糖还原酶抑制剂；

或 PDE5 抑制剂；

20 所述蛋白激酶抑制剂、AMP-活化蛋白、体重减轻剂、胰岛素、PPAR- γ 激动剂、PPAR- γ 拮抗剂、PPAR- α 激动剂、PPAR- γ /PPAR- α 双重激动剂、山梨醇脱氢酶抑制剂、糖原磷酸化酶抑制剂、双胍、vastatin、醛糖还原酶抑制剂或 PDE5 抑制剂的前体药物或溶剂合物；或它们的药学可接受的盐或所述前体药物或溶剂合物的药学可接受的盐，以及药学可接受的载体、赋形剂或稀释剂；以及

c)容器。

用 PDE9 抑制剂治疗胰岛素耐受性综合征和 II 型糖尿病

5 发明领域

本发明涉及 cGMP PDE9 抑制剂在治疗 II 型糖尿病、高血糖症、血脂异常症(dyslipidemia)、葡萄糖耐量降低、I 型糖尿病和/或胰岛素耐受性综合征(IRS)中的用途。本发明还涉及包括 cGMP PDE9 抑制剂及其它药剂的联合用药,所述联合用药可用于治疗 II 型糖尿病、高血糖症、血脂异常症、葡萄糖耐量降低、I 型糖尿病和/或胰岛素耐受性综合征。

发明背景

在此所定义的 IRS 是指在患者中伴随存在以下两种或多种病症:血胰岛素增多、血脂异常、高血压、II 型糖尿病或葡萄糖耐量降低、高尿酸血症或痛风、前凝血状态、动脉粥样硬化和/或躯干肥胖。在 IRS 的中心,在生物医学文献中亦称“X 综合征”和“代谢性综合征”,是对于胰岛素作用的组织耐受性的常见特征。这种对于胰岛素损伤性生物反应是在胰岛素的代谢性和血管作用中表现出来的。尽管存在单基因性胰岛素耐受性(IR)综合征,其中已经将一种确定的基因确定为胰岛素耐受性的起因(比如矮妖精貌综合征),但这种综合征相对稀少。相反,IRS 的表现更常见地与肥胖(特别腹部肥胖)有关,且呈现多基因性。在患有 IRS 的个体中对 IR 的适应性响应可产生补偿性高胰岛素血症。当患有 IRS 的患者逐渐地变成胰岛素耐受性时,他们的临床参数都表现出不同程度的改变,所述临床参数包括包括血压、和/或提高的血清葡萄糖水平、和/或胆固醇和/或甘油三酸酯、和/或尿酸、和/或那些增加凝血的因子。一旦这些临床参数具有足够大的变化,IRS 患者可以明显地表现出很好识别的临床症状或诊断特征。

这些症状包括:II 型糖尿病、高血压症(高血压)、高脂质血症或血脂异常,特别是(但不局限于)高甘油三酯血症、高尿酸血症或痛风,和高凝性(定义为一种异常的、增加的形成凝块的趋势,特别是在血管内)。这些临床症状是公认的心血管(冠状动脉和脑血管)疾病的危险因素。

由于与该综合征有关的共同危险因子的多样性,以及许多患有 IRS 的个

体由于他们可以没有显示出外部症状和没有在前的冠心病历史而可能未被发现这两种原因,因此人们很难估算 IRS 在群体中的发病率,然而可以假定处于 IRS 发展危险中的最少患者人群包括患有肥胖特别是躯干(腹部)肥胖的个体。肥胖是工业化社会极其常见的问题,且与如上所述的临床症状有关的。

5 因此,很可能 IRS 的发病率是很高的。单考虑这种潜在的患者群,就为潜在的处于发展 IRS 并发症的危险中的巨大人群。例如在美国在 1994 年,有 23% 的年龄在 20 到 74 之间的人患有高血压,每 100,000 人口有 5 个死亡是由其引起的(1997)。据估算 2000 年全世界将有 154,392,000 人患有糖尿病。其中 15,000,000 人在美国而 934,000 人在英国。在 WHO 区域在 1998 年估计患有
10 局部缺血性心脏病的男女病人是 51,948,000 人,其中有 7,375,000 人死亡,构成总死亡数目的 13.7%,为最常见的死亡原因。在 WHO 区域 1998 年估计的糖尿病男女患者合计是 11,668,000 人。因此对于治疗 IRS 和预防 IRS 的发展和其临床后果的有效的和安全的口服治疗方法存在很大的医药需求。

还可在内皮对于胰岛素的血管作用的减少的生物反应中观察到对于胰
15 岛素作用的耐受性。即,胰岛素可至少部分地通过氧化氮(NO)的作用来加速血管的松弛。氧化氮在内皮中产生,然后刺激血管中 cGMP 的产生并导致它们松弛或扩张。血管的这种打开使更多的血液流动,当重要器官例如心脏需要更多的血流时显得特别重要。已经证明从患有 IR 的病人的内皮中释放的 NO 降低。这种降低的 NO 释放不仅仅来自胰岛素,而且来自其它重要的血
20 管扩张剂例如乙酰胆碱。这种所谓的“内皮机能障碍”促成与 IRS 有关的心血管疾病的危险因子。胰岛素的血管作用有利于胰岛素调节新陈代谢,特别地,但不是必要地限于,葡萄糖代谢作用。

NO 还对骨骼肌的葡萄糖吸收具有直接作用。即,用 NO-给予体物质,比如硝普盐,或用 cGMP 的类似物体外治疗可增加葡萄糖的吸收(通过
25 GLUT4 葡萄糖运载蛋白运载)。这种不依赖血管舒张的通路描述于: G. J. Etgen, D. A. Fryburg 和 E. M. Gibbs, Diabetes, 46, 1997 第 1915-1919 页中,在此引入作为参考。NO 和 cGMP 合起来具有影响、调节或模仿胰岛素作用的直接靶组织(骨骼肌)和血管作用。

通过内皮减少的 NO 释放的其它作用包括:促进血管平滑肌细胞(VSMC)
30 生长、增殖和迁移,其为可导致中风的动脉粥样硬化斑形成的关键步骤;血小板凝聚和粘着的增加;增加脂质过氧化作用和细胞粘着分子(包括血管细

胞粘着分子(VCAM-1)、胞内粘着分子(ICAM)、E-选择蛋白)表达的抑制上的作用。损伤的内皮 NO 释放还通过降低转录激活因子核因子 κ B 的活性,影响炎性细胞因子比如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的活性,以及单核细胞趋化物因子的产生。这种对血小板的影响也是 cGMP 驱动的。

5 最后,已经有对促进 IRS 的因素(例如肥胖)的治疗或 IRS 本身的治疗可改善许多一见之下好象是没有联系的临床症状的实例。例如,单纯的节食或可诱导重量减轻的药物治疗剂将降低血压、血糖和甘油三酯。用来改善胰岛素敏感性的药剂还可以有利地改变血压、血脂和血糖。

10 用 PDE9 抑制剂成功地诊断和治疗患有 IRS 的病人可以获得血压,和/或血清葡萄糖和/或胰岛素和/或脂质和/或尿酸,和/或促凝血因子的临床上相关的改善。这种治疗可以单独发生或与其它改善 IRS 的治疗联合进行。这些临床症状的改善将减少这些病人中心血管疾病以及这些单独病症的其它并发症(包括但不限于糖尿病性神经病变,肾病,和视网膜病)发展的危险。

15 尽管 IRS 具有许多表现,但这种症状的一个重要的机械论基础在于对胰岛素的血管和新陈代谢效应的耐受性。还应理解的是,在胰岛素耐受性综合征中血管抗性的基础病理学是响应胰岛素的内皮细胞产生的 NO 量的减少。在胰岛素耐受性个体中存在对葡萄糖吸收的胰岛素损伤性信号通路。

20 在患有 IRS 的病人中使用 cGMP PDE9 抑制剂所扩增的 cGMP 信号,可增强胰岛素葡萄糖吸收信号并改善胰岛素在关键组织中的作用。增强胰岛素敏感性可改善 IRS 的临床参数,尤其地,导致:

25 1. 血糖控制: 在患有 II 型糖尿病或损伤葡萄糖耐受性的病人中,胰岛素敏感性的改善导致血浆葡萄糖浓度降低(或者禁食或在口服葡萄糖耐受试验或进餐后)。以相关的方式,例如通过患者的病理生理学调节,在禁食状态或者在进食葡萄糖或进餐后将存在血清胰岛素浓度的改善。血糖控制的这些改善,对于患有 II 型糖尿病的患者将表现出长期血糖控制,比如但不局限于血色素 A1c(糖基化血色素)或果糖胺的改善。2. 血压: 据信胰岛素敏感性的改善可获得心脏收缩压和舒张压的改善。3. 脂类: 胰岛素耐受性的可获得血清脂类包括但不限于血清胆固醇和甘油三酸酯的改善。4. 尿酸: 胰岛素耐受性的改善可获得血清尿酸的改善。5. 凝血因子: 据信胰岛素耐受性的改善
30 将使促凝血状态恶化的因子恢复正常。

cGMP PDE 9 抑制剂可预防磷酸二酯酶 9 酶将 cGMP 转化为无活性的

GMP 的作用，因此增加积聚的 cGMP 的量。这种积聚将扩大可用的氧化氮和胰岛素的血管舒张、代谢和抗致动脉粥样化的作用。这种扩大作用可减轻与 IRS 有关的不利影响并改善一或多种有关症状。

5 糖尿病的特点在于碳水化合物的产生和利用中的代谢缺陷，由于无法维持合适的血糖水平而导致血糖升高或高血糖症。糖尿病的治疗研究集中于努力使禁食和饭后血糖水平正常化。当前的治疗包括给予外源性胰岛素，口服药物和饮食治疗和运动疗法。

目前有两种主要的糖尿病形式。I 型糖尿病或胰岛素依赖性糖尿病，是调节碳水化合物利用的激素-胰岛素绝对缺乏的结果。II 型糖尿病，或非胰岛素依赖型糖尿病，往往具有正常的，乃至高水平的胰岛素，似乎是组织对胰岛素不能适当地响应的结果。II 型糖尿病的并发症包括视网膜病、肾病、神经病和冠心病，且被认为是由过度的蛋白质糖化引发的，其反过来由过量的循环葡萄糖水平产生。通过用 PDE9 抑制剂治疗而减少高血糖症将降低蛋白质糖化的水平和导致这些糖尿病并发症的减少。多囊卵巢综合征(PCOS)亦称
15 斯坦-利文撒尔二氏综合征或官能性卵巢雄激素过多症，是一种与长期缺乏排卵(排卵停止)和血液中循环的雄激素过量(雄性激素，例如睾丸激素)有关的复杂的内分泌失调。这种病的特点在于在卵巢中囊肿的形成，这是一种与卵巢排卵(卵)失败有关的过程。在大多数情况下，卵巢变大。高达 22%的妇女在她们的生育年龄期间患 PCOS 病，尽管这些妇女仅有 10%显现症状。这是
20 是妇女不育症的最常见的原因之一。

发明概述

本发明涉及一种治疗哺乳动物的 IRS 的方法，包括向所述哺乳动物施用 cGMP PDE9 抑制剂、它们的前体药物或溶剂合物，或所述 PDE9 抑制剂、前体药物或溶剂合物的药学可接受的盐。在本发明的优选实施方案中，所述
25 方法包括给予一种药物组合物，该组合物包括 cGMP PDE9 抑制剂、它们的前体药物或溶剂合物，或所述 PDE9 抑制剂、前体药物或溶剂合物的药学可接受的盐。优选地，所述药物组合物还包括药物可接受的赋形剂、稀释剂或载体。本发明还涉及一种治疗哺乳动物的 II 型糖尿病的方法，包括对所述哺乳动物给予 cGMP PDE9 抑制剂、它们的前体药物或溶剂合物，或所述 PDE9
30 抑制剂、前体药物或溶剂合物的药学可接受的盐。在本发明的优选实施方案中，所述方法包括给予一种药物组合物，该组合物包括 cGMP PDE9 抑制剂、

- 它们的前体药物或溶剂合物，或所述 PDE9 抑制剂、前体药物或溶剂合物的药学可接受的盐。优选地，所述药物组合物另外包括药学可接受的赋形剂、稀释剂或载体。本发明还涉及一种治疗哺乳动物的 I 型糖尿病的方法，包括对所述哺乳动物给予 cGMP PDE9 抑制剂、它们的前体药物或溶剂合物，或
- 5 所述 cGMP PDE9 抑制剂、前体药物或溶剂合物的药学可接受的盐。在本发明的优选实施方案中，所述方法包括给予一种药物组合物，该组合物包括 cGMP PDE9 抑制剂、它们的前体药物或溶剂合物，或所述 cGMP PDE9 抑制剂、前体药物或溶剂合物的药学可接受的盐。优选地，所述药物组合物还包括药物可接受的赋形剂、稀释剂或载体。
- 10 本发明还涉及一种治疗哺乳动物的葡萄糖耐量降低的方法，包括对所述哺乳动物给予 cGMP PDE9 抑制剂、它们的前体药物或溶剂合物，或所述 cGMP PDE9 抑制剂、前体药物或溶剂合物的药学可接受的盐。在本发明的优选实施方案中，所述方法包括给予一种药物组合物，该组合物包括 cGMP PDE9 抑制剂、它们的前体药物或溶剂合物，或所述 cGMP PDE9 抑制剂、
- 15 前体药物或溶剂合物的药学可接受的盐。优选地，所述药物组合物另外包括药学可接受的赋形剂、稀释剂或载体。本发明还涉及一种治疗哺乳动物的血脂异常比如，但不局限于高甘油三酯血症和高 LDL 胆固醇的方法，包括对所述哺乳动物给予 cGMP PDE9 抑制剂、它们的前体药物或溶剂合物，或所述 cGMP PDE9 抑制剂、前体药物或溶剂合物的药学可接受的盐。在此使用的
- 20 血脂异常是指血液中脂质分布的改变。在本发明的优选实施方案中，所述方法包括给予一种药物组合物，该组合物包括 cGMP PDE9 抑制剂、它们的前体药物或溶剂合物，或所述 cGMP PDE9 抑制剂、前体药物或溶剂合物的药学可接受的盐。优选地，所述药物组合物另外包括药学可接受的赋形剂、稀释剂或载体。
- 25 本发明还涉及一种治疗哺乳动物的多囊卵巢综合征的方法，包括对所述哺乳动物给予 cGMP PDE9 抑制剂、它们的前体药物或溶剂合物，或所述 cGMP PDE9 抑制剂、前体药物或溶剂合物的药学可接受的盐。在本发明的优选实施方案中，所述方法包括给予一种药物组合物，该组合物包括 cGMP PDE9 抑制剂、它们的前体药物或溶剂合物，或所述 cGMP PDE9 抑制剂、
- 30 前体药物或溶剂合物的药学可接受的盐。优选地，所述药物组合物另外包括药学可接受的赋形剂、稀释剂或载体。在另外的实施方案中，本发明涉及第

一种联用药，包括两个活性组分，选自 cGMP PDE9 抑制剂，其前体药物、溶剂合物或其盐，和一或多种独立地选自下面的活性组分：蛋白激酶抑制剂、其前体药物、溶剂合物或其盐；AMP-活化蛋白激酶活化剂、其前体药物、溶剂合物或其盐；体重减轻剂、其前体药物、溶剂合物或其盐；PPAR- γ 激动剂、其前体药物、溶剂合物或其盐；PPAR- γ 拮抗剂、其前体药物、溶剂合物或其盐；PPAR- α 激动剂、其前体药物、溶剂合物或其盐；PPAR- γ /PPAR- α 双重激动剂、其前体药物、溶剂合物或其盐；山梨醇脱氢酶抑制剂、其前体药物、溶剂合物或其盐；糖原磷酸化酶抑制剂、其前体药物、溶剂合物或其盐；双胍比如降糖片(metformin)、其前体药物、溶剂合物或其盐；HMG-CoA 还原酶抑制剂、其前体药物、溶剂合物或其盐；醛糖还原酶抑制剂、其前体药物、溶剂合物或其盐；PDE5 抑制剂、其前体药物、溶剂合物或其盐；PDE11 抑制剂、其前体药物、溶剂合物或其盐；或 CETP 抑制剂、其前体药物、溶剂合物或其盐。一种特别优选的组合是 cGMP PDE9 抑制剂、其前体药物、溶剂合物或其盐，和 PDE5 抑制剂、其前体药物、溶剂合物或其盐的组合物。

15 在另外的实施方案中，本发明涉及包括所述第一种组合和药学可接受的赋形剂、稀释剂或载体的药物组合物。在另一种的实施方案中，本发明涉及治疗哺乳动物的胰岛素耐受性的方法，包括向所述哺乳动物给予所述第一种组合或包括所述第一种组合的药物组合物。在更进一步的实施方案中，本发明涉及治疗哺乳动物的 II 型糖尿病的方法，包括对所述哺乳动物给予所述第一种组合或包括所述第一种组合的药物组合物。

20 在更进一步的实施方案中，本发明针对第二种联用药，包括三种活性组分，选自 cGMP PDE9 抑制剂、其前体药物、溶剂合物或其盐；cGMP PDE5 抑制剂、其前体药物、溶剂合物或其盐；以及 cGMP PDE11 抑制剂，其前体药物、溶剂合物或其盐。在进一步的实施方案中，本发明涉及一种药物组合物，包括所述第二种联用药以及药学可接受的赋形剂、载体或稀释剂。在进一步的实施方案中，本发明涉及治疗哺乳动物的胰岛素耐受性的方法，包括对所述哺乳动物给予所述第二种联用药或一种包括所述第二种联用药的药物组合物。在更进一步的实施方案中，本发明涉及一种治疗哺乳动物的 II 型糖尿病的方法，包括对所述哺乳动物施用所述第二种联用药或包括所述第

25 二种联用药的药物组合物。本发明还涉及一种试剂盒，包括：

a) 第一种单元剂型，包括 cGMP PDE9 抑制剂、其前体药物或溶剂合物，

或所述化合物、前体药物或溶剂合物的药学可接受的盐，以及药学可接受的载体、赋形剂或稀释剂。

b) 第二种单元剂型包括：

蛋白激酶抑制剂；

5 AMP-活化蛋白激酶；

体重减轻剂；

胰岛素；

PPAR- γ 激动剂；

PPAR- γ 拮抗剂；

10 PPAR- α 激动剂；

PPAR- γ /PPAR- α 双重激动剂；

山梨醇脱氢酶抑制剂；

糖原磷酸化酶抑制剂；

双胍比如降糖片；

15 HMG-CoA 还原酶抑制剂；

醛糖还原酶抑制剂；

PDE5 抑制剂；

PDE11 抑制剂；或

CETP 抑制剂；

20 所述蛋白激酶抑制剂、AMP-活化蛋白、体重减轻剂、胰岛素、PPAR- γ 激动剂、PPAR- α 激动剂、PPAR- α 拮抗剂、PPAR- γ /PPAR- α 双重激动剂、山梨醇脱氢酶抑制剂、糖原磷酸化酶抑制剂、双胍、vastatin、醛糖还原酶抑制剂、PDE5 抑制剂、PDE11 抑制剂或 CETP 抑制剂的前体药物或溶剂合物；或它们的药学可接受的盐或所述前体药物或溶剂合物的药学可接受的盐，以及药
25 学可接受的载体、赋形剂或稀释剂；和

c) 容器。

本发明还涉及一种试剂盒，包括：

a) 第一种单元剂型，包括 cGMP PDE9 抑制剂、其前体药物或溶剂合物，或所述化合物、前体药物或溶剂合物的药学可接受的盐，以及药学可接受的
30 载体、赋形剂或稀释剂；

b) 第二种单元剂型，包括 cGMP PDE5 抑制剂、其前体药物或溶剂合物，

或所述化合物、前体药物或溶剂合物的药学可接受的盐，以及药学可接受的载体、赋形剂或稀释剂；

5 c) 第三单元剂型，包括 cGMP PDE11 抑制剂、其前体药物或溶剂合物，或所述化合物、前体药物或溶剂合物的药学可接受的盐，以及药学可接受的载体、赋形剂或稀释剂；以及

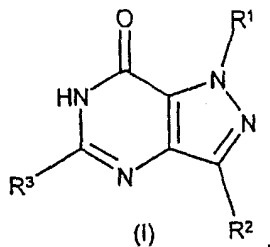
d) 容器。

10 本发明的更进一步的方面提供了一种治疗多基因的胰岛素耐受性哺乳动物的如上所述的 IRS 的方法，包括对所述哺乳动物给予有效量的 cGMP PDE9 抑制剂或其药物组合物。本发明的更进一步的方面是用 cGMP PDE9 抑制剂和如上所述的第二种化合物联合，或用一种包括这样的联合和药学可接受的赋形剂、载体或稀释剂的药物组合物治疗多基因的胰岛素耐受性哺乳动物。在本发明的另一个方面，这样的多基因的胰岛素耐受性哺乳动物是用如上所述的试剂盒治疗的。

15 任何具体的 cGMP PDE9 抑制剂的合适性可以通过其药效和选择性评价而容易地确定，可使用文献方法根据标准药学实践评价其毒性、吸收、代谢、药物动力学等等。优选地，cGMP PDE9 抑制剂的 IC_{50} 值小于 100 纳摩尔，更优选地小于 50 纳摩尔，还更优选小于 15 纳摩尔。

20 cGMP PDE9 抑制剂的 IC_{50} 值可以使用以下试验方法部分的 PDE9 测定方法来测定。应当理解以上所公开的专利申请的内容，特别是通式和其中作为例子的化合物在此以它们整体被引入到本文中作为参考。

用于本发明的方法、组合物、联用药和试剂盒的优选的 cGMP PDE9 抑制剂包括式(I)的化合物：



或其药学的可接受的盐、溶剂合物或前体药物，

25 其中：

R^1 是 H 或 (C_1-C_6) 烷基；

R^2 是直链或支链的 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_7) 环烷基或杂芳基；

R^3 是直链或支链(C_1 - C_6)烷基, 任选被 1-2 个各自独立地选自 Ar、(C_3 - C_7)环烷基、OAr、SAr、NC(O)(C_1 - C_6)烷基、杂芳基、氧杂蒽(xanthene)和萘的基团取代;

Ar 是下式的基团:



5

其中 R^4 、 R^5 和 R^6 各自独立地选自 H、卤素、苯氧基、苯基、 CF_3 、 OCF_3 、S(C_1 - C_6)烷基、(C_1 - C_6)烷基、O(C_1 - C_6)烷基, 所述烷基任选被杂芳基基团或苯基取代, 其中所述苯基任选被 1-3 个选自卤素、 CF_3 、 OCF_3 和(C_1 - C_6)烷基的基团所取代; 或其中 R^4 和 R^5 可以结合形成(C_2 - C_3)烷基连接基, 其中所述连接基可以任选引入选自 O、S 和 N 的杂原子; 以及

10

杂芳基是含有 1-3 个各自独立地选自 O、S 和 N 杂原子的芳香 5-6 元杂环, 所述杂环任选被 1-3 个各自独立地选自(C_1 - C_6)烷基、卤素和苯基的取代基所取代, 所述苯基任选被 1-3 个选自卤素和(C_1 - C_6)烷基的基团所取代; 条件是当 R^1 是 $-CH_3$ 时, R^2 不能是 $-CH_2CH_2CH_3$ 。在优选的化合物中特别优选的一组化合物是其中 R^1 是 H 或 CH_3 的化合物。更优选 R^1 是 H。

15

在优选的化合物中的另一组特别优选的化合物是其中 R^2 选自(C_3 - C_4)烷基、环戊基和吡啶基的化合物。更优选 R^2 是 3-吡啶基。

在优选的化合物中的另一组特别优选的化合物是其中 R^3 是任选被 1-2 个选自 Ar、(C_3 - C_7)环烷基和杂芳基的基团取代的(C_1 - C_3)烷基的化合物。更优选 R^3 是任选被 Ar 取代的(C_1 - C_3)烷基。最优选地 R^3 是被 Ar 取代的 C_1 烷基, 其中 R^4 、 R^5 和 R^6 各自是 H。在优选的化合物中的另一组特别优选的化合物是其中 R^4 、 R^5 和 R^6 各自独立地选自 H、卤素、苯氧基、苯基、 CF_3 、 OCF_3 、S(C_1 - C_6)烷基、(C_1 - C_6)烷基、O(C_1 - C_6)烷基的化合物, 所述烷基任选被杂芳基基团或苯基取代, 其中所述苯基任选被 1-3 个选自卤素、 CF_3 、 OCF_3 和(C_1 - C_6)烷基的基团所取代; 或其中 R^4 和 R^5 可以结合形成 C_2 烷基连接基, 所述连接基中引入 O 原子。更优选 R^4 、 R^5 和 R^6 各自独立地选自 H、卤素、 OCF_3 、 CF_3 、OAr 和任选被苯基取代的 O(C_1 - C_6)烷基, 任选被 H、卤素、苯氧基、苯基、 CF_3 、 OCF_3 、S(C_1 - C_6)烷基、(C_1 - C_6)烷基、O(C_1 - C_6)烷基取代, 所述烷基任选被杂芳基基团或苯基取代, 其中所述苯基任选被 H、卤素、 CF_3 、 OCF_3

25

和(C₁-C₆)烷基取代。还更优选 R⁴、R⁵和 R⁶各自独立地选自 Cl、H、OCF₃、CF₃和被苯基取代的 O(C₁-C₆)烷基。最优选 R⁴、R⁵和 R⁶各自独立地选自 H、Cl 和被苯基取代的 O(C₁-C₃)烷基。

在优选的化合物中特别优选的另一组化合物是下列化合物，其中杂芳基是含有至少 2 个氮原子的芳香 5-6 元杂环，所述杂环任选被 1-3 个各自独立地选自(C₁-C₆)烷基、卤素和苯基的取代基所取代，所述苯基任选被 1-3 个选自卤素和(C₁-C₆)烷基的基团所取代。更优选杂芳基是含有至少 2 个氮原子的芳香 5 元杂环，所述杂环任选被 1 个各自独立地选自(C₁-C₆)烷基、卤素和苯基的取代基所取代，所述苯基任选被 1-3 个选自卤素和(C₁-C₆)烷基的基团所取代。更优选杂芳基是含有至少 2 个氮原子的芳香 5 元杂环，所述杂环被卤素任选取代的苯基任选取代。最优选的杂芳基是咪唑或噁二唑。

特别优选的 cGMP PDE9 抑制剂是 5-(3-氯-苄基)-3-异丙基-1,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮，其前体药物，或该抑制剂或所述前体药物的药学可接受的盐。根据本发明的更进一步的一个方面，是提供 PDE9 抑制剂或其药物组合物在患有 II 型糖尿病或葡萄糖耐量降低或具有糖尿病家族史以及至少一种下面的症状：血脂异常、高血压症、高尿酸血症、前凝结状态、动脉粥样硬化或躯干肥胖的患者中治疗胰岛素耐受性综合征的用途。根据本发明更进一步的方面提供了一种在需要治疗的哺乳动物中提高细胞内 cGMP 的方法，包括对所述哺乳动物给予 cGMP PDE9 抑制剂、其前体药物，或所述 PDE9 抑制剂或所述前体药物的可接受的盐，或包括 PDE9 抑制剂的药物组合物。特别优选用该方法治疗 II 型糖尿病、胰岛素耐受性综合征或高血压症。

根据本发明更进一步的方面提供了一种在哺乳动物中治疗高血压症的方法，包括对所述哺乳动物给予 cGMP PDE9 抑制剂，其前体药物，或所述 PDE9 抑制剂或所述前体药物的可接受的盐。特别优选的所述 cGMP PDE9 抑制剂是 5-(3-氯-苄基)-3-异丙基-1,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮，其前体药物，或该抑制剂或所述前体药物的药学可接受的盐。

发明的详细说明

用于本发明的药物组合物和方法中的 PDE9 抑制剂可以通过以下所提供的实施例的方法制备或按照美国专利 US6,235,742B1 所提出的类似的方法制备，其在此引入作为参考。本文中所公开的根据本发明用于治疗胰岛素耐受性综合征的含有碱性中心的 cGMP PDE9 抑制剂化合物的药学可接受的盐

是，例如，与无机酸比如盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸和磷酸，或与羧酸或与有机磺酸形成的无毒的酸加成盐。实例包括 HCl 盐、HBr 盐、HI 盐、硫酸盐或硫酸氢盐、硝酸盐、磷酸盐或磷酸氢盐、乙酸盐、苯甲酸盐、琥珀酸盐、蔗糖酸盐、富马酸盐、马来酸酯、乳酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、葡糖酸盐、右旋樟脑磺酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐和双羟萘酸盐。用于本发明的 cGMP PDE9 抑制剂化合物还可以提供与碱形成的药学可接受的金属盐，特别无毒碱金属盐和碱土金属盐。实例包括钠、钾、铝、钙、镁、锌盐和二乙醇胺盐。适宜的药用盐的综述参见 Berge 等人, *J. Pharm. Sci.*, 66, 1-19, 1977。

10 适合用于根据本发明的 cGMP PDE9 抑制剂化合物、它们的药学可接受的盐，以及这两者的药学可接受的溶剂合物可以单独给药，但在人治疗中通常是以与根据所需的给药途径和标准药用实践选择的适宜的药学赋形剂、稀释剂或载体的混合物给药。

例如，适合用于根据本发明的用途的 cGMP PDE9 抑制剂化合物或其盐或溶剂合物可以如下形式经口、颊或舌下给药：片剂、胶囊(包括软胶囊)、多微粒、凝胶、薄膜、卵状体、酞剂、溶液或悬浮液，可以含有调味剂或着色剂，用于即时-、延迟-、改性-、持续-、双重的-，控制释放或脉动递送的应用。这样的化合物还可以通过快速分散或速溶的剂型或以高能分散体或以包衣颗粒的形式给药。适宜的制剂可以依照要求为包衣或未包衣的形式。

20 这种固体药物组合物，例如，片剂可以含有赋形剂比如微晶纤维素、乳糖、柠檬酸钠、碳酸钙、磷酸氢钙、甘氨酸和淀粉(优选玉米、马铃薯或木薯淀粉)，崩解剂比如淀粉乙醇酸钠、交联羧甲基纤维素钠和某些复合硅酸盐，以及粒化粘结剂比如聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、羟丙基纤维素(HPC)、乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素(HPMCAS)、蔗糖、明胶和阿拉伯胶。另外，可以包括润滑剂比如硬脂酸镁、硬脂酸、甘油山萮酸酯和滑石粉。

类似类型的固体组合物也可以用作明胶胶囊或 HPMC 胶囊的填充剂。这方面优选的赋形剂包括乳糖、淀粉、纤维素、乳糖或高分子量聚乙二醇。就水悬剂和/或酞剂而言，cGMP PDE9 抑制剂化合物可以与各种甜味剂或调味剂、色素或染料混合，与乳化剂和/或悬浮剂，以及与稀释剂比如水、乙醇、

丙二醇、甘油和其组合一起使用。改性释放和脉动释放的剂型可以含有赋形剂比如立即释放剂型所详述的那些，以及作为释放速度改性剂的另外的赋形剂，这些是包衣在给药体和/或包括在给药体内。释放速度改性剂包括，但不是仅仅限于，HPMC、HPMCAS、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、乙基纤维素、乙酸纤维素、聚氧化乙烯、黄原胶、卡波姆、甲基丙烯酸胺共聚物、氢化蓖麻油、巴西棕榈蜡、石蜡、邻苯二甲酸醋酸纤维素、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、甲基丙烯酸共聚物和其混合物。改进释放和脉动释放剂型可以含有释放速度改性赋形剂中的一种或其组合。释放速度改进赋形剂可以出现在剂型内，即基质内，和/或在剂型上，即，在表面或包衣上。

5 快速分散或溶解剂量制剂(FDDFs)可以含有下面的成分：阿斯巴甜、乙酰舒泛钾、柠檬酸、交联羧甲基纤维素钠、聚乙烯吡咯烷酮、二抗血酸、丙烯酸乙酯、乙基纤维素、明胶、羟基丙基甲基纤维素、硬脂酸镁、甘露糖醇、甲基丙烯酸甲酯、薄荷香料、聚乙二醇、煅制二氧化硅、二氧化硅、淀粉乙醇酸钠、硬脂酰富马酸钠、山梨糖醇、木糖醇。本文中描述 FDDFs 的术语分散或溶解取决于所使用的药物物质的溶解度，即当药物物质是不溶性时
15 可以准备成快速分散剂型，而当药物物质是可溶性时可以准备快速溶解剂型。

适合用于根据本发明的 cGMP PDE9 抑制剂化合物还可以胃肠外给药，例如，肺内、静脉内、动脉内、腹膜内、鞘内、心室内、输尿管内、胸骨内、
20 颅内、肌肉内或皮下，或可以通过输液或无针技术给药。就这种肠胃外给药而言，它们最好以无菌水溶液的形式使用，其中可以含有其它物质，例如，足够的盐或葡萄糖以获得与血液等渗的溶液。如果需要的话，水溶液应适当地加以缓冲(优选至 pH 值 3 到 9)。适宜的肠胃外制剂在无菌条件下的制备可容易地通过本领域技术人员众所周知的的标准制药技术实现。

25 就对病人口服和肠胃外给药而言，用于本发明的用途的 cGMP PDE9 抑制剂或其盐或溶剂合物的每日剂量水平通常在 1 到 500 毫克(以单一剂量或分开剂量)。优选的剂量范围为大约 1 毫克到约 100 毫克。就治疗 IRS 而言，该剂量可以通过单剂量，分开日剂量，多个日剂量，在特定时期内连续(长期)日剂量，该时期为一到五天，或 5 或多于 5 天，比如至多 10 或更多天。
30 或者，IRS 的治疗可以通过连续给药实现，例如，通过一种控制释放剂型，其中这种连续剂型可以以每日为基础持续许多天给药，或其中这种连续给药

可以通过一种缓释剂型起作用，每次给药持续一天以上。因此，就每次单个地或两个或多个剂量给药而言，例如适合用于根据本发明的用途的 cGMP PDE9 抑制剂化合物或其盐或溶剂合物的片剂或胶囊可以含有 1 毫克到 250 毫克的活性化合物，视情况而定。就每次单个或两个或多个剂量给药而言，

5 优选的片剂或胶囊将含有约 1 毫克到约 50 毫克的活性化合物，视情况而定。无论如何医师将确定最适合于任何个别患者的实际的剂量，并且将随特定的患者的年龄、体重和反应而变化。以上剂量是示范性的平均情况。当然，存在或高或低的剂量较好的个别情况，且这种情况也在本发明的范围内。适合用于根据本发明的用途的 cGMP PDE9 抑制剂化合物还可以是经鼻或通过吸

10 入给药，并方便地以干粉吸入物的形式递送，或从压力容器、泵、雾化或喷雾器借助于适宜的推进剂，例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、氢氟烷比如 1,1,1,2-四氟乙烷(HFA、134A[商标]或 1,1,1,2,3,3,3-七氟丙烷(HFA 227EA[商标])、二氧化碳或其它适宜的气体以气溶胶喷雾呈递。在加压气雾剂的情况下，可以通过递送计量的量的阀门来测定剂量单位。该加压容器、

15 泵、雾化或喷雾器可以含有活性化合物的溶液或悬浮液，例如使用乙醇和推进剂的混合物作为溶剂，其中可以另外含有润滑剂，例如脱水山梨糖醇三油酸酯。用于吸入器或吹入器的胶囊和药筒(例如，用明胶制备的)可以配制成含有本发明的化合物和适宜的粉末基料比如乳糖或淀粉的粉末混合物。

气雾剂或干粉制剂优选被调整为每个计量的一剂或一“喷”含有 1 到 50 毫克的本发明的化合物用于对患者给药。气雾剂的总日剂量可在 1 到 50 毫克的范围，可以在单一剂量给药，或更通常在全天以分开的剂量给药。

20

适合用于根据本发明的用途的 cGMP PDE9 抑制剂化合物还可以经过配制通过喷雾器给药。用于喷雾器装置的制剂可以含有下面的成分作为助溶剂、乳化剂或悬浮剂：水、乙醇、甘油、丙二醇、低分子量聚乙二醇、氯化钠、碳氟化合物、聚乙二醇醚类、脱水山梨糖醇三油酸酯、油酸。或者，适合用于根据本发明的用途的 cGMP PDE9 抑制剂化合物或其盐或溶剂合物可以以栓剂或阴道栓剂形式给药，或它们可以以凝胶、水凝胶、洗液、溶液、乳剂、油膏或细粉的形式局部地应用。适合用于根据本发明的用途的 cGMP PDE9 抑制剂化合物或其盐或溶剂合物还可以经皮肤或透皮给药，例如使用

25

30 皮肤贴片。它们还可以通过肺或直肠途径给药。

这些化合物还可以通过眼途径给药。就眼科用途而言，这些化合物可以

配制成等渗的、pH 值调整的、无菌的盐水的微粉化悬浮液，或优选配制成等渗的、pH 值调整的、无菌的盐水溶液，任选与一种防腐剂比如氯化苄基烷鎓联用。或者，可以将它们配制在油膏比如石油膏中。

就对皮肤的局部敷贴而言，适合用于根据本发明的用途的 cGMP PDE9 抑制剂化合物或盐其或其溶剂合物可以配制成含有活性化合物的适宜的油膏，这些活性化合物悬浮或溶于例如，以下一或多种的混合物中：矿物油、液体矿脂、白矿脂、丙二醇、聚氧乙烯聚氧丙烯化合物、乳化蜡和水。或者，它们可以配制成适宜的洗液或乳剂，悬浮或溶于例如，以下的一或多种的混合物：矿物油、脱水山梨醇单硬脂酸酯、聚乙二醇、液体石蜡、聚山梨酸酯 60、鲸蜡基酯蜡、鲸蜡硬脂醇、2-辛基十二烷醇、苯甲醇和水。适合用于根据本发明的用途的 cGMP PDE9 抑制剂化合物还可以与环糊精联合使用。已知环糊精可以与药物分子形成包含物和非包含复合物。药物-环糊精复合物的形成可以改进药物分子的溶解度、溶解速率、生物利用度和/或稳定性。药物-环糊精复合物通常可用于大多数剂型和给药途径。作为与药物直接复合的一种替换的形式，环糊精作为辅助添加剂使用，例如用作载体、稀释剂或加溶剂。最通常使用的是 α -、 β -和 γ -环糊精，适宜的实例如国际专利申请公开 WO91/11172、WO94/02518 和 WO98/55148 所述。通常，在人中，口服是优选的途径，是最方便的。在接受者患有吞服障碍或口服后药物吸收损伤的情况下，药物可经胃肠外、舌下或颊给药。

就兽医用而言，化合物、或其兽用可接受的盐、或其兽医可接受的溶剂合物或前体药物，可以根据正常的兽医实践以适当的可接受的制剂给药，并且兽医将确定最适于特定动物的给药方案和给药途径。

应当了解本文中所有涉及到的治疗包括治愈、减轻和预防治疗。

本发明另外包括第一种和第二种化合物的联用药在治疗胰岛素耐受性综合征或 II 型糖尿病中的用途。联用药的第一种化合物是本文中所定义的 cGMP PDE9 抑制剂化合物。联用药的第二种化合物是一种天然存在的或合成的前列腺素或其酯； α -肾上腺素能受体拮抗剂化合物(还称作 α -肾上腺素受体， α -受体或 α -阻断剂)；氧化氮给予体(亦称 NO-给予体或 NO-激动剂)；钾通道开启剂或钾通道调节剂；多巴胺能试剂；血管扩张剂；血栓素 A2 激动剂；麦角生物碱；调节利钠因子作用的化合物，特别是调节前房利钠因子的化合物(亦称前房利钠肽)，B 型和 C 型利钠因子；血管紧张素受体拮抗剂；

NO-合酶的底物; 钙通道阻断剂; 内皮素受体拮抗剂; 内皮素转化酶抑制剂; 胆固醇降低剂比如 HMG-CoA 还原酶抑制剂; 抗血小板或抗血栓形成剂; 胰岛素增敏剂比如 glitazone; 胰岛素促分泌剂比如磺酰脲; 乙酰胆碱酯酶抑制剂; 雌激素受体调节剂; PDE5 抑制剂; PDE11 抑制剂; 神经肽 Y(NPY)抑制剂, 优选 NPY5 抑制剂, 且更优选 NPY1 抑制剂, 所述 NPY 抑制剂具有小于 100nM 的 IC₅₀ 值, 且更优选 IC₅₀ 值小于 50nM; 血管活性肠蛋白(VIP) 或 VIP 模拟物, 更具体地说是通过一或多种 VIP 受体亚型 VPAC1、VPAC 或 PACAP(垂体腺苷酸环化酶活化肽)介导的 VIP; VIP 受体激动剂; VIP 类似物或片段; α -肾上腺素受体拮抗剂/VIP 联用药(例如 Invicorp®, 阿肽地尔); 血清素受体激动剂、拮抗剂或调节剂, 更具体地说, 5HT1A 调节剂; 睾酮替代剂; 雌激素; 雌激素和甲羟基孕酮的联用; 雌激素和醋酸甲羟孕酮(MPA)的联用; 雌激素和甲基睾丸素激素代替治疗剂(例如 HRT)的联用; 去甲肾上腺素、多巴胺或血清素的运载蛋白的调节剂; 嘌呤能受体激动剂或调节剂; 神经激肽(NK)受体拮抗剂; 阿片样物质受体激动剂、拮抗剂或调节剂, 优选 ORL-1 受体激动剂; 催产素/加压素受体调节剂或激动剂, 优选选择性的催产素激动剂或调节剂; 大麻素受体调节剂; 中枢神经系统(CNS)活性剂; 血管紧张素-转化酶抑制剂; 血管紧张素转换酶抑制剂和中性肽链内切酶的联用; 左旋多巴; 左旋多巴和卡比多巴联用; 甾族抗炎药; 非甾族抗炎药; 蛋白激酶 C- β 抑制剂; AMP-活化蛋白激酶活化剂; 胰岛素; 体重减轻剂; 二肽基肽酶 IV(DPP IV)抑制剂; 升血糖素拮抗剂; I κ B 激酶- β (IKK- β) 抑制剂比如水杨酸盐; PTP1B 抑制剂; 使用反义技术降低 PTP1B 水平的试剂; 糖原合酶激酶-3 抑制剂; GLP-1 激动剂; PPAR- γ 激动剂; PPAR- γ 拮抗剂; PPAR- α 激动剂; PPAR- α /PPAR- γ 双重激动剂; RXR 拮抗剂; 双胍比如降糖片, 糖原磷酸化酶抑制剂; 山梨醇脱氢酶抑制剂(SDI); 醛糖还原酶抑制剂 (ARI); 可溶性鸟苷酸环化酶(sGC)活化剂; 生长激素; 或生长激素促分泌剂。

任何天然存在的或合成的前列腺素或其酯可以用作发明的联用药的第二种化合物。用于本文中的适宜的前列腺素包括前列地尔、前列腺素 E1、前列腺素 E0、13,14-二氢前列素 E1、前列腺素 E2、eprostinol, 天然、合成和半合成的前列腺素和它们的衍生物, 包括描述于 WO00/33825 和 US6,037,346 中的那些; PGE₀、PGE₁、PGA₁、PGB₁、PGF₁ α 、19-羟基 PGA₁、19-羟基-PGB₁、PGE₂、PGB₂、19-羟基-PGA₂、19-羟基-PGB₂、PGE₃ α 、甲

基前列素氨基丁三醇、地诺前列素、氨基丁三醇、地诺前列酮、脂前列素、吉美前列素、甲烯前列素、磺前列素、噻前列素和莫西赛利。美国专利、国际专利申请以及本文中所提及的所有其它参考文献的公开在此引入作为参考。任何 α -肾上腺素能受体拮抗剂化合物可以用作本发明的联用药的第二

5 种化合物。适用于本文中的 α -肾上腺素能受体拮抗剂包括 WO99/30697 中描述的 α -肾上腺素能受体阻断剂。选择性的 α_1 -肾上腺素能受体、 α_2 -肾上腺素能受体阻断剂和非选择性肾上腺素能受体阻断剂也可以用作本发明的第二种 α -肾上腺素能受体拮抗剂化合物。适宜的 α_1 -肾上腺素能受体阻断剂包括酚妥拉明、酚妥拉明甲磺酸盐、曲唑酮、醛酶质、吲哚拉明、萘派地尔、

10 坦洛新、吡哌唑、苯氧苄胺、咪唑克生、依法克生、育亨宾、萝芙藤生物碱、瑞考达替(Recordati)15/2739、SNAP 1069、SNAP 5089、RS17053、SL 89.0591、多沙唑嗪、特拉唑嗪、阿巴诺嗪和哌唑嗪。适宜的 α_2 -肾上腺素能受体阻断剂包括公开于美国专利 US 6,037,346 中的那些，地苯那明、妥拉唑啉、三甲氧唑啉和地苯那明。用作本发明的联用药的第二种化合物的适宜的 α -肾上腺素能受体还描述于：美国专利 US4,188,390；4,026,894；3,511,836；

15 4,315,007；3,527,761；3,997,666；2,503,059；4,703,063；3,381,009；4,252,721 和 2,599,000 中。其它适宜的 α_2 -肾上腺素能受体阻断剂包括可乐宁、罂粟碱、盐酸罂粟碱，每个可以任选地在强心剂比如，但不局限于，吡可明的存在下给药。任何氧化氮给予体(NO-给予体或 NO-激动剂)化合物可以用作本发明的

20 的联用药的第二种化合物。用于本文中的适宜的 NO-供体化合物包括有机硝酸，比如单-、二-或三硝酸盐；有机硝酸酯比如甘油二硝酸酯(亦称硝化甘油)、异山梨醇 5-单硝酸酯、二硝酸异山梨醇酯、季戊四醇四硝酸酯、赤藓醇四硝酸酯、硝酸戊酯、二醇二氮烯翁(NONOate)和 1,5-戊二硝酸酯(pentanedinitrate)；硝普酸钠(SNP)；3-吗啉基 sydnonimine 吗多明；S-亚硝基-N-乙酰基青霉胺(SNAP)；S-亚硝基-N-谷胱甘肽(SNO-GLU)；N-羧基-L-精氨酸；林西多明；林西多明盐酸盐(SIN-1)；S-亚硝基-N-半胱氨酸；L-精氨酸；

25 人参；zizphi 果；吗多明；Re-2047；和亚硝基化 maxisylyte 衍生物比如 NMI-678-11 和 NMI-937(国际专利申请公开 WO00/12075)。任何钾通道开启剂或调节剂可以用作本发明的联用药的第二种化合物。用于本文中的适宜的

30 钾通道开启剂/调节剂包括尼可地尔、色满卡林、左克罗卡林、莱马卡林、吡那地尔、cliazoxide、米诺地尔、卡律蝎毒素、优降糖、格列甲嗪、4-氨基吡

- 啉(aminipyridine)和氯化钡(BaCl_2)。任何多巴胺能试剂可以用作本发明的联用药的第二种化合物。优选的多巴胺能试剂包括阿朴吗啡和选择性 D2、D3 和 D2/D₃ 激动剂例如普拉克索、罗匹尼罗(WO00/23056)、左旋多巴、左旋多巴与卡比多巴的联用, PNU95666(WO00/40226)。任何血管扩张剂可以用作
- 5 本发明的联用药的第二种化合物。用于本文中适宜的血管扩张剂包括尼莫地平、吡那地尔、环扁桃酯、异克舒令、氯丙嗪、氟哌丁苯、Rec 15/2739 和曲唑酮。任何麦角生物碱可以用作本发明的联用药的第二种化合物。适宜的麦角生物碱包括美国专利 6,037,346 中所公开的那些; 乙酰二氢麦角胺、溴麦角林、溴麦角林、氟麦角林、地麦角脞、地舒勒近、马来酸麦角新碱、酒石酸麦角胺、乙舒麦角、麦角脞、麦角酸二乙酰胺、美舒麦角、麦角苄酯、
- 10 甲基麦角胺、麦角溴烟酯、培高利特、普罗麦角、丙麦角脞、特麦角脞。任何血管紧张素受体拮抗剂可以用作本发明的联用药的第二种化合物。适宜的血管紧张素受体拮抗剂包括氯沙坦、candersartan、依普沙坦、伊贝沙坦和缬沙坦。
- 15 任何 NO-合酶的底物可以用作本发明的联用药的第二种化合物。适宜的 NO-合酶底物包括, 特别是, L-精氨酸。任何钙通道阻断剂可以用作本发明的联用药的第二种化合物。适宜的钙通道阻断剂包括, 氨氯地平(苯磺酸氨氯地平亦称络活喜[®])、苄普地尔, 其制备公开在美国专利 3,962,238 或美国再公告 No. 30,577 中; 克伦硫卓, 其制备公开于美国专利 4,567,175 中; 地
- 20 尔硫卓, 其制备公开于美国专利 No.3,562 中; 苯乙二苯丙胺, 其制备公开于美国专利 3,262,977 中; 加洛帕米, 其制备公开于美国专利 3,261,859 中; 米贝拉地尔, 其制备公开于美国专利 4,808,605 中; 心可定, 其制备公开于美国专利 3,152,173 中; 司莫地尔, 其制备公开于美国专利 4,786,635 中; 双苯丁胺, 其制备公开于美国专利 3,371,014 中; 维拉帕米, 其制备公开于美国
- 25 专利 3,261, 859 中; aranipine, 其制备公开于美国专利 4,572,909 中; 巴尼地平, 其制备公开于美国专利 4,220,649 中; 贝尼地平, 其制备公开于欧洲专利申请公开 No.106,275 中; 西尼地平, 其制备公开于美国专利 4,672,068 中; 依福地平, 其制备公开于美国专利 4,885,284 中; 依高地平, 其制备公开于美国专利 4,952,592 中; 非洛地平, 其制备公开于美国专利 4,264,611 中;
- 30 伊拉地平, 其制备公开于美国专利 4,466,972 中; 拉西地平, 其制备公开于美国专利 4,801,599 中; 乐卡地平, 其制备公开于美国专利 4,705,797 中; 马

尼地平，其制备公开于美国专利 4,892,875 中；尼卡地平，其制备公开于美国专利 3,985,758 中；硝苯地平，其制备公开于美国专利 3,485,847 中；尼伐地平，其制备公开于美国专利 4,338,322 中；尼莫地平，其制备公开于美国专利 3,799,934 中；尼索地平，其制备公开于美国专利 4,154,839 中；尼群地平，其制备公开于美国专利 3,799,934 中；肉桂苯哌嗪，其制备公开于美国专利 2,882,271 中；氟桂嗪，其制备公开于美国专利 3,773,939 中；利多氟嗪，其制备公开于美国专利 3,267,104 中；洛美利嗪，其制备公开于美国专利 4,663,325 中；苜环烷，其制备公开于美国专利 151,865 中；依他苯酮，其制备公开于德国专利 No.1,265,758 中；和心舒宁，其制备公开于英国专利 No.1,025,578 中。任何胆固醇降低试剂可以用作本发明的联用药的第二种化合物。适宜的胆固醇降低剂包括他汀类比如西伐他汀，公开在 US4,444,784 中；普伐他汀，公开在 US4,346,227 中；西立伐他汀，公开在 US5,502,199 中；美伐他汀，公开在 US 3,983, 140 中；velostatin，公开在 US4,448,784 和 US4,450,171 中；氟伐他汀，公开在 US4,739,073 中；美伐他汀(compactin)，公开在 US4,804,770 中；洛伐他汀，公开在 US4,231,938；达伐他汀，公开在欧洲专利申请公开 No.738510A2 中；fluindostatin，公开在欧洲专利申请公开 No.363934A1 中；阿妥伐他汀，公开在 US4,681,893 中；阿妥伐他汀钙(阿妥伐他汀钙亦称 Lipitor®)，公开在美国专利 5,273,995 中；以及二氢美伐他汀，公开在 US 4,450,171 中。其它适宜的胆固醇降低试剂包括贝特类。任何抗血小板和抗血栓形成剂可以用作本发明的联用药的第二种化合物。适宜的抗血小板和抗血栓形成试剂包括，例如，tPA、uPA、华法林、水蛭素及其它凝血抑制剂、肝素和促凝血酶原激酶活化因子抑制剂。任何胰岛素敏感剂可以用作本发明的联用药的第二种化合物。适宜的胰岛素增敏剂包括文迪雅®、Actoss®和降糖药比如，但不局限于，磺酰脲类比如格列甲嗪、降糖片和阿卡波糖。任何乙酰胆碱酯酶抑制剂可以用作本发明的联用药的第二种化合物。适宜的乙酰胆碱酯酶抑制剂是，例如，donezipil。任何雌激素受体调节剂、雌激素激动剂或雌激素拮抗剂可以用作本发明的联用药的第二种化合物。适宜的雌激素受体调节剂、雌激素激动剂或雌激素拮抗剂包括在国际专利申请公开 No.WO96/21656 和美国专利 5,552,412 中公开的化合物。优选的这些化合物包括雷诺昔酚、拉索昔芬、(-)-顺式-6-苯基-5-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-5,6,7,8-四氢萘-2-醇和其药学可接受的盐。任何 PDE5 或 PDE11 抑制剂

可以用作本发明的联用药的第二种化合物。特别优选 PDE5 抑制剂用作本发明的第二种化合物。适宜的 PDE5 抑制剂包括公开在 EP-A-0463756 中的吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮；公开在 EP-A-0526004 中的吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮；公开在 WO93/06104 中的吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮；公开在 WO93/07149 中的同分异构的吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮；公开在 WO93/12095 中的喹唑啉-4-酮；公开在 WO94/05661 中的吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-酮；公开在 WO94/00453 中的嘌呤-6-酮；公开在 WO98/49166 中的吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮；公开在 WO99/54333 中的吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮；公开在 EP-A-0995751 中的吡唑并[4,3-d]嘧啶-4-酮；公开在 WO00/24745 中的吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮；公开在 EP-A-0995750 中的吡唑并[4,3-d]嘧啶-4-酮；公开在 WO95/19978 中的化合物；公开在 WO99/24433 中的化合物；公开在 WO01/27112 中的吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮；公开在 WO01/27113 中的吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮；公开在 EP-A-1092718 中的化合物；公开在 EP-A-1092719 中的化合物；以及公开在 WO93/07124 中的化合物。优选用作本发明的联用药的第二种化合物的 PDE5 抑制剂包括：5-[2-乙氧基-5-(4-甲基-1-哌嗪基磺酰基)苯基]-1-甲基-3-正丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮(西地那非)又名 1-[[3-(6,7-二氢-1-甲基-7-氧代-3-丙基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)-4-乙氧苯基]磺酰基]-4-甲基哌嗪(见 EP-A-0463756)；5-(2-乙氧基-5-吗啉基乙酰苯基)-1-甲基-3-正丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮(见 EP-A-0526004)；3-乙基-5-[5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)-2-正丙氧基苯基]-2-(吡啶-2-基)甲基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮(见 WO98/49166)；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(见 WO99/54333)；6-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基-2-甲基-2,3,6,7,12,12a-六氢-吡嗪并[1',2': 1,6]吡啶并[3,4-b]吡啶-1,4-二酮(cialis)；(+)-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，又名 3-乙基-5-{5-[4-乙基哌嗪-1-基磺酰基]-2-[(1R)-2-甲氧基-1-甲基乙基]氧基}吡啶-3-基}-2-甲基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮(见 WO99/54333)；5-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-3-乙基-2-[2-甲氧基乙基]-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮，又名 1-{6-乙氧基-5-[3-乙基-6,7-二氢-2-(2-甲氧基乙基)-7-氧代-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基]-3-吡啶基磺酰基}-4-乙基哌嗪(见 WO01/27113，实施例 8)；5-[2-

异丁氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-3-乙基-2-(1-甲基哌啶-4-基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮(见 WO01/27113, 实施例 15); 5-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-3-乙基-2-苯基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮(见 WO01/27113, 实施例 66); 5-(5-乙酰基-2-丙氧基-3-吡啶基)-3-乙基-2-(1-异丙基-3-氮杂环丁烷基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮(见 WO01/27112, 实施例 124); 5-(5-乙酰基-2-丁氧基-3-吡啶基)-3-乙基-2-(1-乙基-3-氮杂环丁烷基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮(见 WO01/27112, 实施例 132); (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-六氢-2-甲基-6-(3,4-亚甲基二氧基苯基)-吡嗪并[2',1': 6,1]吡啶并[3,4-b]吡啶-1,4-二酮(IC-351), 即 W095/19978 实施例 78 和 95 的化合物, 以及实施例 1、3、7 和 8 的化合物; 2-[2-乙氧基-5-(4-乙基-哌嗪-1-基-1-磺酰基)-苯基]-5-甲基-7-丙基-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮(伐地那非)又名 1-[[3-(3,4-二氢-5-甲基-4-氧代-7-丙基咪唑并[5,1-F]-as-三嗪-2-基)-4-乙氧基]磺酰基]-4-乙基哌嗪, 即, WO99/24433 实施例 20、19、337 和 336 的化合物; WO93/07124 实施例 11 的化合物(EISAI); 和 Rotella D P, J. Med. Chem. 2000, 43, 1257 中的化合物 3 和 14。

可用于与本发明结合的其它类型的 cGMP PDE5 抑制剂包括: 4-溴-5-(吡啶基甲基氨基)-6-[3-(4-氯苯基)-丙氧基]-3(2H)吡嗪酮; 1-[4-[(1,3-苯并二氧杂环戊二烯-5-基甲基)氨基]-6-氯-2-喹唑啉基]-4-哌啶-羧酸, 单钠盐; (+)-顺式 5,6a,7,9,9a-六氢-2-[4-(三氟甲基)-苯基甲基-5-甲基-环戊-4,5]咪唑并[2,1-b]嘌呤-4(3H)酮; furazlocillin; 顺式-2-己基-5-甲基-3,4,5,6a,7,8,9,9a-八氢环戊[4,5]-咪唑并[2,1-b]嘌呤-4-酮; 3-乙酰基-1-(2-氯苄基)-2-丙基吡啶-6-羧酸盐; 3-乙酰基-1-(2-氯苄基)-2-丙基吡啶-6-羧酸盐; 4-溴-5-(3-吡啶基甲基氨基)-6-(3-(4-氯苯基)丙氧基)-3-(2H)吡嗪酮; 1-甲基-5(5-吗啉基乙酰基-2-正丙氧基苯基)-3-正丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并(4,3-d)嘧啶-7-酮; 1-[4-[(1,3-苯并二氧杂环戊二烯-5-基甲基)氨基]-6-氯-2-喹唑啉基]-4-哌啶羧酸单钠盐; 在研新药动态(Pharmaprojects)No. 4516(Glaxo Wellcome); 在研新药动态 No. 5051(Bayer); 在研新药动态 No. 5064(Kyowa Hakko; 见 WO 96/26940); 在研新药动态 No. 5069(Schering Plough); GF-196960(Glaxo Wellcome); E-8010 和 E-4010(Eisai); Bay-38-3045 & 38-9456(Bayer)和 Sch-51866; 选自: 西地那非、5-(2-乙氧基-5-吗啉基乙酰基)-1-乙基-3-正丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并

[4,3-d]嘧啶-7-酮、3-乙基-5-[5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)-2-正丙氧基苯基]-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、5-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-3-乙基-2-(2-甲氧基乙基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮和1-[[3-(3,4-二氢-5-甲基-4-氧代-7-丙基咪唑并[5,1-F]-as-三嗪-2-基)-4-乙氧基]磺酰基]-4-乙基哌嗪或其药学可接受的盐、溶剂合物、前体药物或多晶型物。

更优选用作本发明的联用药的第二种化合物的 cGMP PDE5 抑制剂包括：西地那非、西地那非柠檬酸盐(又名万艾可®)；5-(5-乙酰基-2-丁氧基-3-吡啶基)-3-乙基-2-(1-乙基-3-氮杂环丁烷基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮；2-[2-乙氧基-5-(4-乙基-哌嗪-1-基-1-磺酰基)-苯基]-5-甲基-7-丙基-3H-咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪-4-酮(伐地那非)；6-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基-2-甲基-2,3,6,7,12,12a-六氢-吡嗪并[1',2':1,6]吡啶并[3,4-b]吡啶-1,4-二酮(cialis)；以及 5-[2-乙氧基-5-(4-乙基哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-3-基]-3-乙基-1-(2-甲氧基乙基)-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮。

任何黑皮质素(melanocortin)受体激动剂、黑皮质素受体调节剂或黑皮质素受体增强剂可以用作本发明的联用药的第二种化合物。适宜的黑皮质素受体激动剂、调节剂或增强剂包括 melanotan II；PT-14；PT-141；以及公开在国际专利申请公开 WO99/64002、WO00/74679、WO99/55679、WO01/05401、WO00/58361、WO01/14879、WO01/13112 和 WO99/54358 中的化合物。

任何血清素受体激动剂、拮抗剂或调节剂可以用作本发明的联用药的第二种化合物。特别优选使用 5HT1A 的激动剂、拮抗剂或调节剂。适宜的这种激动剂、拮抗剂或调节剂包括 VML670；5HT2A；5HT2C；5HT3；和 5HT6 受体，包括如下国际专利申请公开中所述的那些：WO99/02159、WO00/02550 和 WO00/28993。

任何睾酮替代剂可以用作本发明的联用药的第二种化合物。适宜的睾酮替代剂包括脱氢雄甾二酮、睾酮(Tostrelle)、二氢睾酮和二氢睾酮植入物。

任何激素代替治疗(HRT)剂可以用作本发明的联用药的第二种化合物。适宜的 HRT 试剂包括：倍美力®、Cenestin®、Oestrofeminal®、Equin®、Estrace®、诺坤复®、EllesteSolo®、Estring®、Eastraderm TTS®、Eastraderm Matrix®、得美素®、Premphase®、Preempro®、Prempak®、Premique®、爱斯替®、Estratest

HS[®]和利维爱[®](替勃龙)。

任何去甲肾上腺素、多巴胺和/或血清素的运载蛋白调节剂可以用作本发明的联用药的第二种化合物。适宜的这种调节剂包括丁氨苯丙酮和 GW-320659。任何神经激肽(NK)受体拮抗剂可以用作本发明的联用药的第二种化合物。适宜的 NK 受体拮抗剂包括在 WO99/64008 中描述的那些。任何血管紧张肽转化酶抑制剂(ACE 抑制剂)可以用作本发明的联用药的第二种化合物。适宜的 ACE 抑制剂包括,但不局限于:阿拉普利,其制备公开于 US4,248,883 中;苯那普利,其制备公开于 US4,410,520 中;卡托普利,其制备公开于 US 4,046,889 和 4,105,776 中;西洛普利,其制备公开于 US4,452,790 中;地拉普利,其制备公开于 US4,385,051 中;依那普利,其制备公开于 US4,374,829 中;福辛普利,其制备公开于 US 4,337,201 中; imadapril, 其制备公开于 US 4,508,727 中;赖诺普利,其制备公开于 US 4,555,502 中; moveltopril, 其制备公开于比利时专利 No.893,553 中;培哚普利,其制备公开于 US 4,508,729 中;喹那普利,其制备公开于 US 4,344,949 中;雷米普利,其制备公开于 US 4,587,258 中;螺普利,其制备公开于 US4,470,972 中;替莫普利,其制备公开于 US 4,699,905 中;以及群多普利,其制备公开于 US 4,933,361 中。任何为血管紧张素-转化酶和中性肽链内切酶的联合抑制剂的化合物可以用作本发明的联用药的第二种化合物。适宜的这种联合抑制剂是,例如,奥马曲拉。任何蛋白激酶 C- β 抑制剂可以用作与本发明联用的第二种化合物。适宜的这种蛋白激酶 C- β 抑制剂是,例如, LY333531。任何 AMP-活化蛋白激酶的活化剂可以用作与本发明联用的第二种化合物。适宜的这种活化剂是,例如,5-氨基-4-咪唑甲酰胺核糖核苷。任何体重减轻剂可以用作本发明的联用药的第二种化合物。适宜的体重减轻剂包括西布曲明和奥利司他。

任何二肽基肽酶 IV(DPPIV)抑制剂可以用作本发明的联用药的第二种化合物。适宜的 DPPIV 抑制剂包括 NVP DPP728 和 P32/98。任何升血糖素拮抗剂可以用作本发明的联用药的第二种化合物。适宜的升血糖素拮抗剂是,例如, NNC25-2504。

任何 IKK- β 抑制剂可以用作与本发明联用的第二种化合物。适宜的 IKK- β 抑制剂是,例如,水杨酸盐。任何 PTP1B 抑制剂可以用作本发明的联用药的第二种化合物。适宜的 PTP1B 抑制剂是,例如, PTP112。

任何糖原合酶激酶-3(GSK-3)抑制剂可以用作本发明的联用药的第二种化合物。适宜的 GSK-3 抑制剂是, 例如, Chir98014。

任何 GLP-1 激动剂可以用作本发明的联用药的第二种化合物。适宜的 GLP-1 激动剂包括 GLP1、NN-2211 和 exendin 4。

5 任何 PPAR- γ 激动剂可以用作本发明的联用药的第二种化合物。适宜的 PPAR- γ 激动剂包括 Rezulin[®]、文迪雅[®]、Actos[®]或 CS011。

任何 PPAR- γ 拮抗剂可以用作本发明的联用药的第二种化合物。适宜的 PPAR- γ 拮抗剂是, 例如, 双酚 A 二环氧甘油醚(BADGE)。

10 任何 PPAR- α 激动剂可以用作本发明的联用药的第二种化合物。适宜的 PPAR- α 激动剂是, 例如, 非诺贝特。

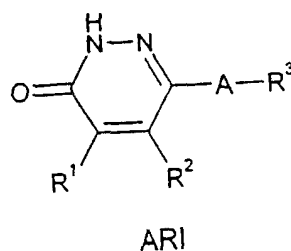
任何 PPAR- α /PPAR- γ 双重激动剂可以用作本发明的联用药的第二种化合物。适宜的这种双重激动剂包括法格列他扎、GW1929、DRF2725、AZ242 和 KRP297。

15 任何 RXR 拮抗剂可以用作本发明的联用药的第二种化合物。适宜的 RXR 拮抗剂是, 例如, HX531。

任何糖原磷酸化酶抑制剂可以用作本发明的联用药的第二种化合物。适宜的糖原磷酸化酶抑制剂是, 例如, CP-316819。

20 任何山梨醇脱氢酶抑制剂(SDI)可以用作本发明的联用药的第二种化合物。适宜的 SDI 包括在 WO00/59510 中描述的那些。特别优选的 SDI 是 1R-(4-(4-(4,6-二甲基)-[1,3,5]三嗪-2-基)-2R,6S-二甲基-哌嗪-1-基)-嘧啶-2-基)-乙醇。任何醛糖还原酶抑制剂(ARI)可以用作本发明的联用药的第二种化合物。适宜的 ARIs 包括唑泊司他、依帕司他、泊那司他、折那司他或非达司他。

25 其它适宜用作本发明的联用药的第二种化合物的 ARI 包括式 ARI 的化合物:



30

其前体药物以及所述化合物和所述前体药物的药学可接受的盐, 其中:

A 是 S、SO 或 SO₂;

R¹ 和 R² 各自独立地是氢或甲基;

R³ 是 Het¹、-CHR⁴Het¹ 或 NR⁶R⁷;

R⁴ 是氢或(C₁-C₃)烷基;

5 R⁶ 是(C₁-C₆)烷基、芳基或 Het²;

R⁷ 是 Het³;

Het¹ 是吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、喹啉基、异喹啉基、喹唑啉基、喹喔啉基、酞嗪基、噌琳基、茶啶基、喋啶基、吡嗪并吡嗪基、吡嗪并哒嗪基、嘧啶并哒嗪基、嘧啶并嘧啶基、吡啶并嘧啶基、吡啶并吡嗪基、吡啶并哒嗪基、吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、吡唑基、异噁唑基、异噻唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基、四唑基、引哚基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、引唑基、苯并异噁唑基、苯并异噻唑基、吡咯并吡啶基、呋喃并吡啶基、噻吩并吡啶基、咪唑并吡啶基、噁唑并吡啶基、噻唑并吡啶基、吡唑并吡啶基、异噁唑并吡啶基、异噻唑并吡啶基、吡咯并嘧啶基、呋喃并嘧啶基、噻吩并嘧啶基、咪唑并嘧啶基、噁唑并嘧啶基、噻唑并嘧啶基、吡唑并嘧啶基、异噁唑并嘧啶基、异噻唑并嘧啶基、吡咯并吡嗪基、呋喃并吡嗪基、噻吩并吡嗪基、咪唑并吡嗪基、噁唑并吡嗪基、噻唑并吡嗪基、吡唑并吡嗪基、异噁唑并吡嗪基、异噻唑并吡嗪基、吡咯并哒嗪基、呋喃并哒嗪基、噻吩并哒嗪基、咪唑并哒嗪基、噁唑并哒嗪基、噻唑并哒嗪基、吡唑并哒嗪基、异噁唑并哒嗪基或异噻唑并哒嗪基; Het¹ 任选被各自独立地选自下列的至多总共四个取代基取代: 卤素、甲酰基、(C₁-C₆)烷氧羰基、(C₁-C₆)烯氧基羰基、(C₁-C₄)烷氧基-(C₁-C₄)烷基、C(OH)R¹²R¹³、(C₁-C₄)烷基羰基氨基、(C₃-C₇)环烷基羰基氨基、苯基羰基氨基、苄基、苯基、萘基、咪唑基、吡啶基、三唑基、苯并咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、噁二唑基、噻二唑基、四唑基、噻吩基、苯并噻唑基、吡咯基、吡唑基、喹啉基、异喹啉基、苯并噁唑基、哒嗪基、吡啶基氧基、吡啶基磺酰基、呋喃基、苯氧基、噻吩氧基、(C₁-C₄)烷基亚磺酰基、(C₁-C₄)烷基磺酰基、(C₃-C₇)环烷基、任选被至多三个氟取代的(C₁-C₆)烷基、或任选被至多五个氟取代的(C₁-C₄)烷氧基; 在 Het¹ 的取代基定义中的所述苄基、苯基、萘基、咪唑基、吡啶基、三唑基、苯并咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、噁二唑基、噻二唑基、四唑基、噻吩基、苯并噻唑基、吡咯基、

吡唑基、喹啉基、异喹啉基、苯并咪唑基、哒嗪基、吡啶基氧基、吡啶基磺酰基、呋喃基、苯氧基、噻吩氧基，任选被各自独立地选自下列的至多三个取代基取代：羟基、卤素、羟基-(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基-(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷基亚磺酰基、(C₁-C₆)烷基磺酰基、任选被至多五个氟取代的(C₁-C₆)烷基和任选被至多五个氟取代的(C₁-C₆)烷氧基；Het¹取代基定义中的所述咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基和吡唑基任选被独立地选自下面的至多两个取代基取代：羟基、卤素、(C₁-C₆)烷基、羟基-(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基-(C₁-C₄)烷基、任选在苯基部分被 Cl、Br、OMe、Me 或 SO₂-苯基取代的(C₁-C₄)烷基-苯基，其中所述 SO₂-苯基任选在苯基部分被 Cl、Br、OMe、Me、任选被至多五个氟取代的(C₁-C₄)烷基或任选被至多三个氟取代的(C₁-C₄)烷氧基取代；R¹²和 R¹³各自独立地是氢或(C₁-C₄)烷基；

Het²和 Het³各自独立地是：咪唑基、吡啶基、三唑基、苯并咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、噁二唑基、噻二唑基、四唑基、噻吩基、苯并噻唑基、吡咯基、吡唑基、喹啉基、异喹啉基、苯并咪唑基、哒嗪基、吡啶基氧基、吡啶基磺酰基、呋喃基、苯氧基、噻吩氧基；Het²和 Het³各自独立地任选被各自独立地选自下列的至多总共四个取代基取代：卤素、甲酰基、(C₁-C₆)烷氧羰基、(C₁-C₆)烯氧羰基、(C₁-C₄)烷氧基-(C₁-C₄)烷基、C(OH)R¹⁸R¹⁹、(C₁-C₄)烷基羰基氨基、(C₃-C₇)环烷基羰基氨基、苯基羰基氨基、苯基、萘基、咪唑基、吡啶基、三唑基、苯并咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、噁二唑基、噻二唑基、四唑基、噻吩基、苯并噻唑基、吡咯基、吡唑基、喹啉基、异喹啉基、苯并咪唑基、哒嗪基、吡啶基氧基、吡啶基磺酰基、呋喃基、苯氧基、噻吩氧基、(C₁-C₄)烷基亚磺酰基、(C₁-C₄)烷基磺酰基、(C₃-C₇)环烷基，任选被至多三个氟取代的(C₁-C₄)烷基，或任选被至多五个氟取代的(C₁-C₄)烷氧基；在 Het²和 Het³取代基定义中的所述苯基、萘基、咪唑基、吡啶基、三唑基、苯并咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、噁二唑基、噻二唑基、四唑基、噻吩基、苯并噻唑基、吡咯基、吡唑基、喹啉基、异喹啉基、苯并咪唑基、哒嗪基、吡啶基氧基、吡啶基磺酰基、呋喃基、苯氧基、噻吩氧基，任选被各自独立地选自下列的至多三个取代基取代：羟基、卤素、羟基-(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基-(C₁-C₄)烷基、任选被至多五个氟取代的(C₁-C₄)烷基和任选被至多五个氟取代的(C₁-C₄)烷氧基；Het²和 Het³取代基定义中的所述咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基和吡唑基任选被独立地

选自下面的至多两个取代基取代：羟基、卤素、羟基-(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基-(C₁-C₄)烷基、任选被至多五个氟取代的(C₁-C₄)烷基和任选被至多三个氟取代的(C₁-C₄)烷氧基；以及 R¹⁸ 和 R¹⁹ 各自独立地是氢或(C₁-C₄)烷基，条件是当 R³ 是 NR⁶R⁷ 时，A 是 SO₂。用作本发明的联用药的第二种化合物的特别优选的式 ARI 化合物是 6-(5-氯-3-甲基-苯并呋喃-2-磺酰基)-2H-咪嗪-3-酮。

任何可溶性鸟苷酸环化酶(sGC)活化剂可以用作本发明的联用药的第二种化合物。适宜的 sGC 活化剂包括 BAY 41-2272 和 BAY 41-8543。

任何生长激素促分泌剂可以用作本发明的联用药的第二种化合物。适宜的生长激素促分泌剂包括公开在美国专利 6,124,264; 6,110,932; 6,278,000; 和 6,251,902 中的那些化合物。特别优选的生长激素促分泌剂是 2-氨基-N-(2-(3a(R)-苄基-2-甲基-3-氧代-2,3,3a,4,6,7-六氢-吡唑并-[4,3c]吡啶-5-基)-1(R)-苄氧基甲基-2-氧代-乙基)-异丁酰胺。

用作根据本发明的用途的联用药和药物组合物的第二种化合物的特别优选的化合物选自下面种类的化合物：胰岛素增敏剂、PDE5 抑制剂、蛋白激酶 C-β 抑制剂、AMP-活化蛋白激酶活化剂、胰岛素、体重减轻剂、PPAR-γ 激动剂、PPAR-α 激动剂、PPAR-γ/PPAR-α 双重激动剂、山梨醇脱氢酶抑制剂和醛糖还原酶抑制剂，各自如上所述。

20 PDE9 抑制剂-试验方法

磷酸二酯酶(PDE)抑制活性

适合用于根据本发明的优选的 PDE 化合物是有效的 Cgmp PDE9 抑制剂。对环鸟苷 3',5'-单磷酸酯(cGMP)和环腺苷 3',5'-单磷酸酯(cAMP)磷酸二酯酶的体外 PDE 抑制活性是通过测定它们的 IC₅₀ 值确定的(酶活性 50%抑制所需的化合物浓度)。磷酸二酯酶 9 可以由转染到 SF9 细胞的全长人重组克隆产生，如 Fisher 等人, Journal of Biological Chemistry, 1998, 273, 15559-15564 中所述。

测定可使用以下方法之一进行：一种改进的 W. J. Thompson 等人(生物化学, 1979, 18, 5228)的“批”方法，或使用 Amersham plc 以产品目录 TRKQ7090/7100 所述的规程的改进，使用直接检测 AMP/GMP 的闪烁近似测定法进行测定。总之，通过在改变抑制剂浓度和低底物(在浓度为约 1/3 K_m

下, 未标记的与 $[^3\text{H}]$ -标记的 cGMP 的比例为 3: 1) 以使 IC_{50} 值 $\cong K_i$ 的情况下, 测定酶的固定量来考察 PDE9 抑制剂的效果。用测定缓冲液[20 mM Tris-HCl, pH 值 7.4, 5 mM MgCl_2 , 1 mg/ml 牛血清白蛋白]将最终的测定体积补充到 100 μl 。反应用酶引发, 在 30 $^\circ\text{C}$ 下孵化 30-60 分钟得到 < 30% 底物更新, 用 50 μl 硅酸钇 SPA 珠(对于 PDEs 9 和 11 含有 3 mM 相应的未标记的环核苷酸)。将板再次密封并摇动 20 分钟, 尔后在暗处使这些珠沉淀 30 分钟, 尔后在 TopCount 板计数器(Packard, Meriden, CT)上计数。将放射性单位转变为未抑制对照(100%)的百分活性, 对抑制剂浓度作图, 使用 Microsoft Excel extension 的"拟合曲线"得到抑制剂的 IC_{50} 值。

10 特异性 PDE9 抑制剂对动物的胰岛素耐受性综合征的效果-对 ob/ob 小鼠的血浆葡萄糖、甘油三酸酯、胰岛素以及 cGMP 水平的效果

生物学数据

实验方案

15 试验化合物

将待试验 PDE9 抑制剂化合物溶解在 10% DMSO/0.1% 普流罗尼类(pluronic)中, 使用小鼠口服饲喂针(20 gauge, Popper & Sons, Inc., New Hyde Park, NY)口服填喂法给药。每剂量给药 4ml/千克体重的体积。在 1-50 毫克/千克的剂量范围对化合物进行试验。

20 实验动物

使用从杰克逊实验室(Bar Harbor, ME)获得的 6 到 10 周龄的雄性 ob/ob 小鼠进行研究。每个笼中放五个小鼠, 并使其可自由进食 D11 小鼠食物(Purina, Brentwood, MO)和水。

实验方案

25 在开始研究之前使小鼠适应辉瑞动物设备一星期。在第 1 天, 获得眶后血样, 并按照以下所述方法测定血浆葡萄糖。然后将小鼠分成每组五只, 以使血浆葡萄糖浓度平均值没有差异。在第 1 天, 仅仅在下午给予小鼠赋形剂或试验 PDE9 抑制剂化合物。随后, 在第 2-4 天在早上和在下午对小鼠给药每天两次。在第 5 天, 对小鼠上午给药, 并在 3 小时后放血制备血浆, 用如下所述方法进行葡萄糖和甘油三酸酯分析。在第 5 天按照如下所述的眶后静脉窦放血收集终期血浆样品。在研究的第 1 天和第 5 天测量体重, 并评价这

五天的饲料消耗量。

最终放血和组织收集

在研究的最后一天的早上在大约 8:00 am 对小鼠给予试验化合物或赋形剂。给药 3 小时后,通过眶后静脉窦获得 25 μ l 血液,然后将其加入到 100
5 μ l 0.025% 肝素化生理盐水的 Denville Scientific 微型管中。将这些管在 Beckman Microfuge 中在最高设定值下旋转 12 分钟。收集血浆用于血浆葡萄糖和甘油三酸酯的测定。然后断头杀死小鼠,在含有锂肝素的 Becton-Dickinson Microtainer 牌血浆分离管中收集约 1 毫升血液。将这些管
10 在 Beckman Microfuge 中在最高设定值下旋转 5 分钟。在 1.5 毫升微量离心管中收集血浆并在液氮中急速冷冻。将血浆样品存储在 -80°C 下直到分析。

代谢物和激素分析

使用 Alcyon 临床化学分析仪(阿博特实验室, Abbott Park, IL)用 Abbott 提供的试剂盒测定血浆葡萄糖和甘油三酸酯。使用 Amersham(Piscataway, NJ)的 Biotrak 酶-免疫测定体系测定血浆 cGMP。通过类似的技术用
15 ALPCO(Uppsala, 瑞典)的 Mercodia ELISA 胰岛素试剂盒评价血浆胰岛素。全部测定是根据厂家提供的说明书进行的。

结果

表 1 举例说明了在化合物 A, 5-(3-氯-苄基)-3-异丙基-1,6-二氢-吡唑并
20 [4,3-d]嘧啶-7-酮存在下所观察到的血浆葡萄糖、甘油三酸酯和胰岛素水平在五天周期内的变化。

这些在高血糖症、耐胰岛素的 ob/ob 小鼠中的试验结果合起来表明选择性的 PDE9 抑制作用改进了与 IRS 有关的代谢参数。

表 1

治疗	血浆葡萄糖 (mg/dl)	血浆甘油三酯 (mg/dl)	血浆胰岛素 (pmol/ml)
载体	370 ± 23	207 ± 9	12.0 ± 1.5
化合物 A (10 mg/kg)	304 ± 17	155 ± 8	8.2 ± 1.5

表 1 中的数据是以平均值 ± 平均值的标准偏差给出的。

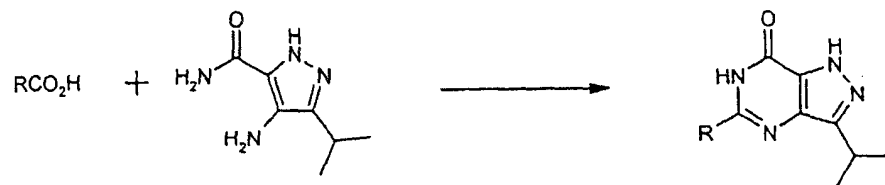
表 2 举例说明了用 5-(3-氯-苄基)-3-异丙基-1,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮进行五天治疗所引起的血浆 cGMP 的升高。

表 2

治疗	血浆 cGMP (pmol/ml)
载体	9.8 ± 0.5
化合物 A (10 mg/kg)	16.8 ± 3.1

表 2 中的数据是以平均值 ± 平均值的标准偏差给出的

10 制备实施例 1 到 77 的一般方法



将羧酸(80 μmol)溶于 3.75%的三乙胺的二甲基乙酰胺(400 μl)溶液中并分配到 96 孔板中。然后向每个孔中加入溶于吡啶(212 μl)中的羰基二咪唑(13 毫克, 80 μmol), 并将板在室温下放置 2 小时。然后加入溶于二甲基乙酰胺
15 (100 μl)中的 4-氨基-5-异丙基-2H-吡唑-3-羧酸酰胺(13.5 毫克, 80 μmol)溶液, 将板密封并在恒温箱中在氮气下加热到 70°C。保持 18 小时, 接着将板取出, 使其冷却到室温(2 小时)。用 GENEVAC(45°C, 0.15 毫巴)用 5.5 小时内除去溶剂。向每个孔中加入叔丁醇钾(268mg, 240 μmol)的异丙醇(0.5 毫升)溶液, 将板密封并转入到充氮气的 110°C 恒温箱中。保持 15 小时, 接着将板取出,
20 使其冷却到室温(2 小时)。使用 GENEVAC(45°C, 0.15 毫巴)用 5.5 小时再次除去溶剂, 并向每个孔中加入对甲苯磺酸(30 毫克, 160 μl)的异丙醇(0.5ml)溶液。将板在室温下放置 18 小时, 尔后用 GENEVAC(45°C, 0.15mbar)用 5.5

小时内除去溶剂。将残余物溶于二甲亚砜(450 μ l 每孔), 并将每个化合物通过制备 HPLC 纯化。将化合物通过 LC-MS 分析定性。

制备性 HPLC 条件

- 5 柱: Phenomenex Luna C18, 5 μ m, 150 \times 10mm 内径
 温度: 环境温度
 洗脱液 A: 0.05%二乙胺(水溶液)
 洗脱液 B: 乙腈
 样品溶剂: 90%二甲亚砜水溶液
- 10 初始泵条件: A% 90, B% 10, 流速 6 毫升/分钟
 检测: Gilston 119 紫外检测器-225 nm
 进样体积-600 μ l

梯度时间表

时间(分钟)	A%	B%	流速(毫升/分钟)
0.0	95	5	6
0.2	95	5	6
7.0	5	95	6
9.0	5	95	6
9.1	95	5	6
10.5	95	5	6

15

LC-MS 条件

- 柱: Phenomenex Luna C18, 5 μ m, 30 \times 4.6 mm 内径
 温度: 40 $^{\circ}$ C
 洗脱液 A: 0.05%二乙胺(水溶液)
- 20 洗脱液 B: 乙腈
 初始泵条件: A% 90, B% 10, 流速 3 毫升/分钟
 进样体积-5 μ l
 检测: 起始范围 210 纳米, 终止范围 280 纳米, 间距 5 纳米, 阈值 0.1 mAU,
 峰宽 0.4 分钟。

梯度时间表

时间(分钟)	A%	B%	流速(毫升/分钟)	压力(巴)
0.0	90	10	3	400
2.2	5	95	3	400
2.4	5	95	3	400
2.5	90	10	3	400

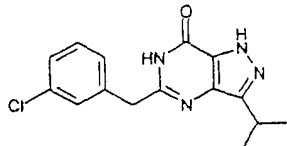
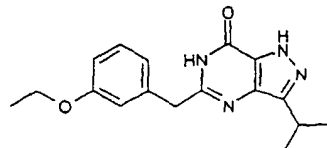
ELSD: Sedere Dedex 55, 温度: 40°C, 气流: 2.3 巴

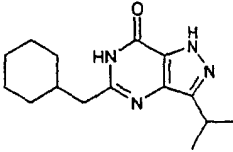
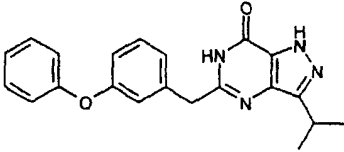
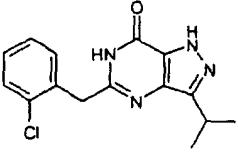
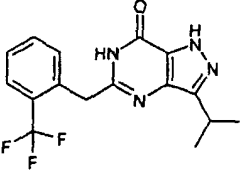
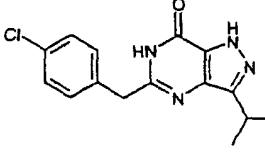
MS: Platform LC, ES+ 喷嘴电压: 26v, 毛细管电压: 4.08kv

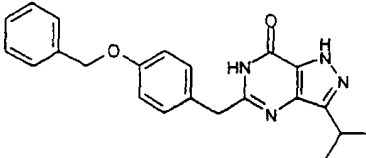
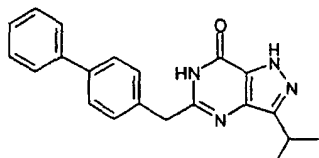
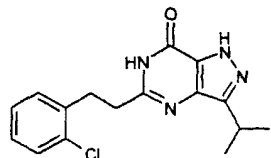
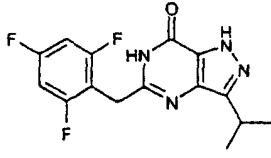
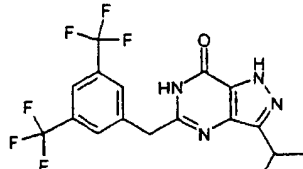
5

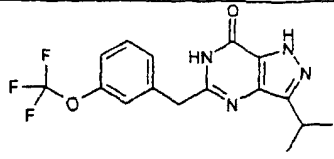
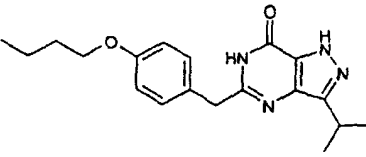
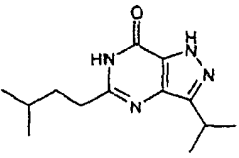
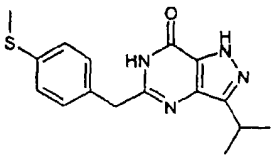
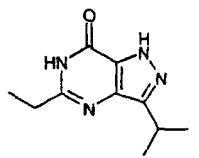
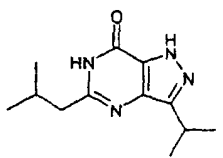
ES- 喷嘴电压: -24v, 毛细管电压: -3.58kv

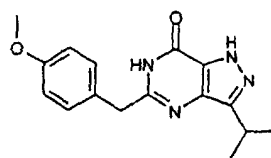
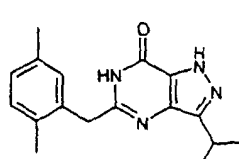
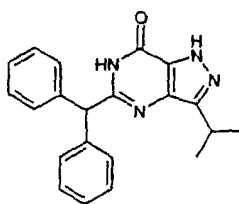
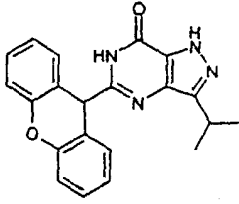
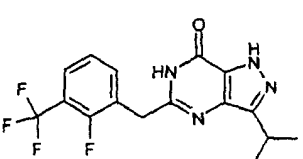
保护气体: 500 l/分钟, 温度: 130°C

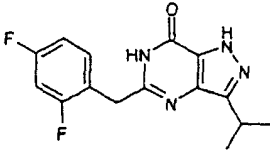
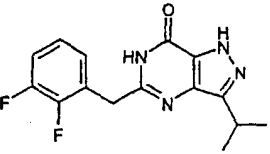
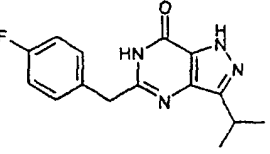
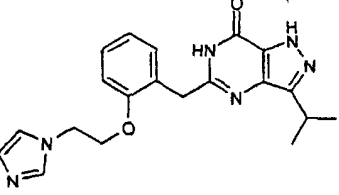
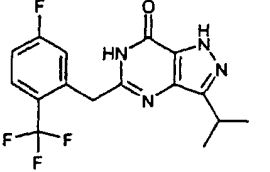
实施例编号	化合物	分子量	保留时间 (分钟)
1	 <p>5-(3-氯-苄基)-3-异丙基- 1,6-二氢-吡唑并[4,3-d] 嘧啶-7-酮</p>	302.1	1.95
2	 <p>5-(3-乙氧基-苄基)-3-异丙基- 1,6-二氢-吡唑并[4,3-d] 嘧啶-7-酮</p>	312.2	1.85

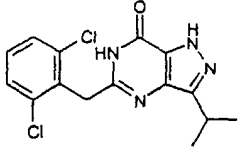
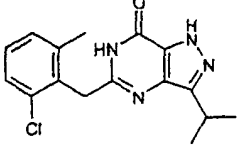
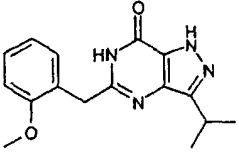
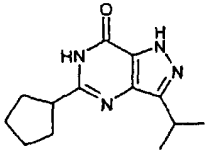
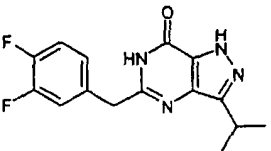
3	 <p>5-环己基甲基-3-异丙基- 1,6-二氢-吡唑并[4,3-d] 嘧啶-7-酮</p>	274.2	1.92
4	 <p>3-异丙基-5-(3-苯氧基-苄基)- 1,6-二氢-吡唑并[4,3-d] 嘧啶-7-酮</p>	360.2	2.02
5	 <p>3-异丙基-5-(2-三氟甲基-苄基)- 1,6-二氢-吡唑并[4,3-d] 嘧啶-7-酮</p>	302.1	1.85
6	 <p>5-(3-氯-苄基)-3-异丙基- 1,6-二氢-吡唑并[4,3-d] 嘧啶-7-酮</p>	336.1	1.96
7	 <p>5-(4-氯-苄基)-3-异丙基- 1,6-二氢-吡唑并[4,3-d] 嘧啶-7-酮</p>	302.1	1.91

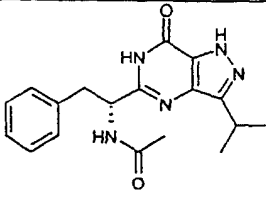
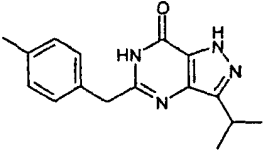
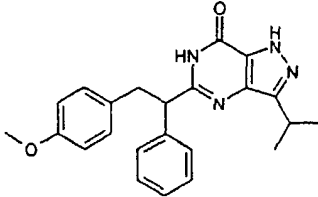
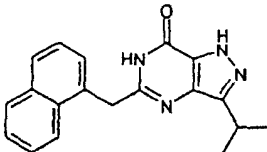
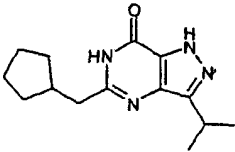
8	 <p>5-(4-苄氧基-苄基)-3-异丙基-1,6-二氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-酮</p>	374.2	2.05
9	 <p>5-联苯-4-基甲基-3-异丙基-1,6-二氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-酮</p>	344.2	2.04
10	 <p>5-[2-(2-氯-苄基)-乙基]-3-异丙基-1,6-二氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-酮</p>	316.1	1.93
11	 <p>3-异丙基-5-(2,4,6-三氟-苄基)-1,6-二氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-酮</p>	322.1	1.89
12	 <p>5-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-3-异丙基-1,6-二氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-酮</p>	404.1	2.07

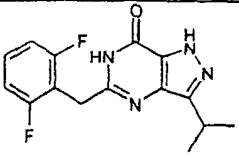
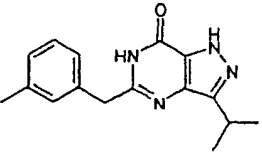
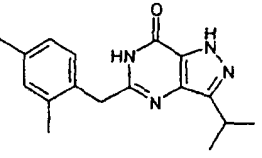
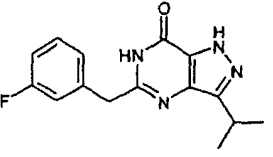
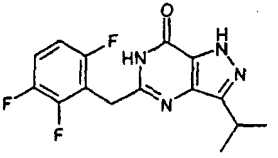
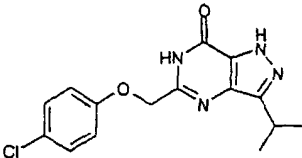
13	 <p>3-异丙基-5-(3-三氟甲氧基-苄基)-1,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮</p>	352.1	1.97
14	 <p>5-(4-丁氧基-苄基)-3-异丙基-1,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮</p>	340.2	2.08
15	 <p>3-异丙基-5-(3-甲基-丁基)-1,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮</p>	248.2	1.80
16	 <p>3-异丙基-5-(4-甲硫基-苄基)-1,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮</p>	314.2	1.83
17	 <p>5-乙基-3-异丙基-1,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮</p>	206.1	1.42
18		234.2	1.63

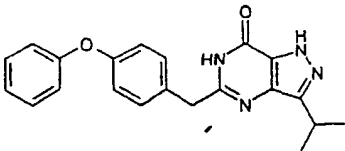
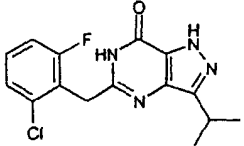
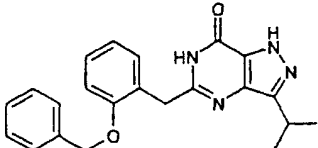
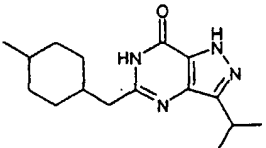
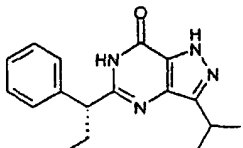
	5-异丁基-3-异丙基-1,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮		
19	 <p>3-异丙基-5-(4-甲氧基-苄基)-1,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮</p>	298.1	1.77
20	 <p>5-(2,5-二甲基-苄基)-3-异丙基-1,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮</p>	296.2	1.93
21	 <p>5-二苯甲基-3-异丙基-1,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮</p>	344.2	2.07
22	 <p>3-异丙基-5-(9H-口占吨-9-基)-1,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮</p>	358.1	2.08
23	 <p>5-(2-氟-3-三氟甲基-苄基)-3-异丙基-1,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮</p>	354.1	1.95

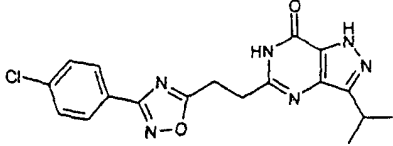
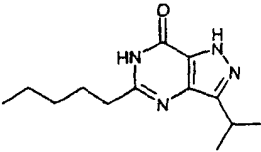
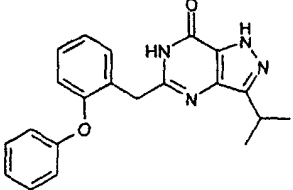
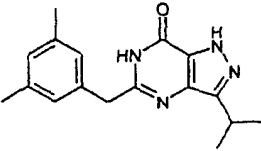
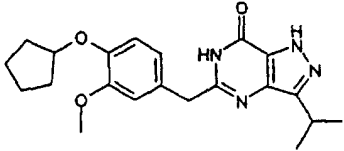
24	 <p>5-(2,4-二氟-苄基)-3-异丙基-1,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮</p>	304.1	1.82
25	 <p>5-(2,3-二氟-苄基)-3-异丙基-1,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮</p>	304.1	1.86
26	 <p>5-(4-氟-苄基)-3-异丙基-1,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮</p>	286.1	1.80
27	 <p>5-[2-(2-咪唑-1-基-乙氧基)-苄基]-3-异丙基-1,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮</p>	378.2	1.44
28	 <p>5-(5-氟-2-三氟甲基-苄基)-3-异丙基-1,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮</p>	354.1	1.98

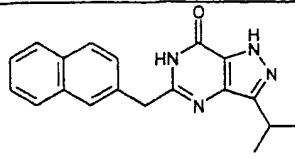
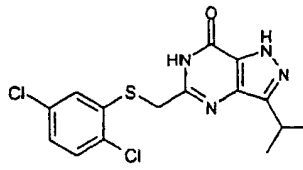
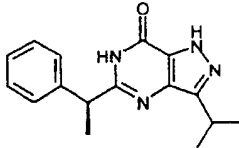
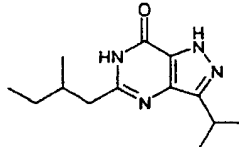
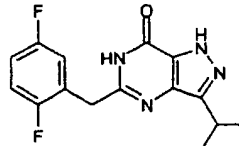
29	 <p>5-(2,6-二氯-苄基)-3-异丙基-1,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮</p>	336.1	1.97
30	 <p>5-(2-氯-6-甲基-苄基)-3-异丙基-1,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮</p>	332.1	2.03
31	 <p>3-异丙基-5-(2-甲氧基-苄基)-1,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮</p>	298.1	1.76
32	 <p>5-环戊基-3-异丙基-1,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮</p>	246.2	1.83
33	 <p>5-(3,4-二氟-苄基)-3-异丙基-1,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮</p>	304.1	1.83
34		339.2	1.73

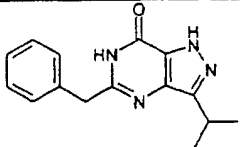
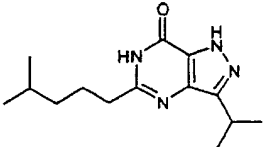
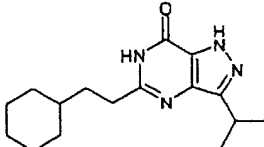
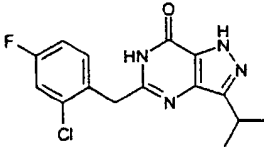
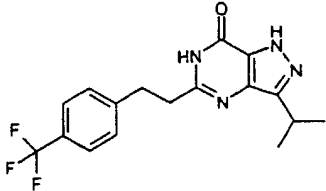
	 <p>N-[1R-1-(3-异丙基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)-2-苯基-乙基]-乙酰胺</p>		
35	 <p>5-(4-甲基-苄基)-3-异丙基-1,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮</p>	282.2	1.83
36	 <p>3-异丙基-5-[2-(4-甲氧基-苄基)-1-苯基-乙基]-1,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮</p>	388.2	2.13
37	 <p>3-异丙基-5-萘-1-基甲基-1,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮</p>	318.2	2.05
38	 <p>5-环戊基甲基-3-异丙基-1,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮</p>	260.2	1.77

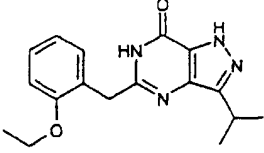
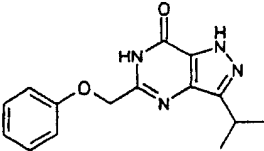
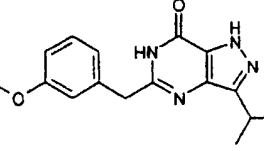
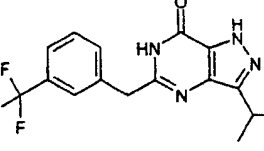
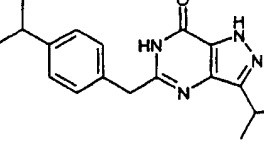
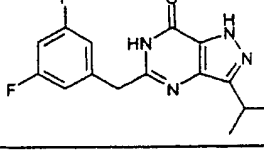
39	 <p>5-(2,6-二氟-苄基)-3-异丙基-1,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮</p>	304.1	1.83
40	 <p>5-(3-甲基-苄基)-3-异丙基-1,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮</p>	282.2	1.84
41	 <p>5-(2,4-二甲基-苄基)-3-异丙基-1,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮</p>	296.2	1.99
42	 <p>5-(3-氟-苄基)-3-异丙基-1,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮</p>	286.1	1.82
43	 <p>5-(2,3,6-三氟-苄基)-3-异丙基-1,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮</p>	322.1	1.91
44		318.1	1.97

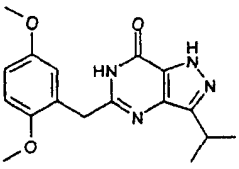
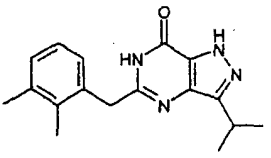
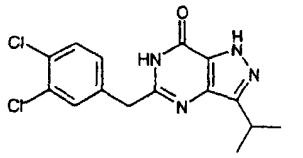
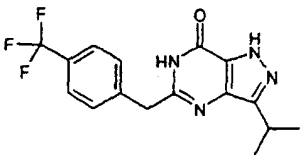
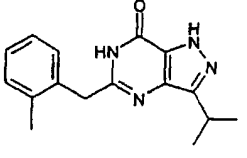
	5-(4-氯-苯氧基甲基)-3-异丙基-1,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮		
45	 <p>3-异丙基-5-(4-苯氧基-苄基)-1,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮</p>	360.2	2.05
46	 <p>5-(2-氯-6-氟-苄基)-3-异丙基-1,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮</p>	320.1	1.88
47	 <p>5-(2-苄氧基-苄基)-3-异丙基-1,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮</p>	374.2	2.04
48	 <p>3-异丙基-5-(4-甲基-环己基甲基)-1,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮</p>	288.2	2.02
49	 <p>3-异丙基-5-(1R-1-苯基-丙基)-1,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮</p>	296.2	2.09

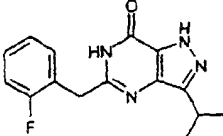
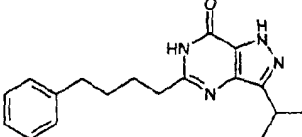
50	 <p>5-(2-[3-(4-氯-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-乙基)-3-异丙基-1,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮</p>	384.1	2.05
51	 <p>3-异丙基-5-戊基-1,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮</p>	248.2	1.83
52	 <p>3-异丙基-5-(2-苯氧基-苄基)-1,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮</p>	360.2	2.03
53	 <p>5-(3,5-二甲基-苄基)-3-异丙基-1,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮</p>	296.2	1.97
54	 <p>5-(4-环戊氧基-3-甲氧基-苄基)-3-异丙基-1,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮</p>	382.2	1.95

55	 <p>3-异丙基-5-萘-2-基甲基-1,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮</p>	318.2	1.97
56	 <p>5-(2,5-二氯-苯硫基甲基)-3-异丙基-1,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮</p>	368.0	2.09
57	 <p>3-异丙基-5-(1S-1-苯基-乙基)-1,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮</p>	282.2	1.95
58	 <p>3-异丙基-5-(2-甲基-丁基)-1,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮</p>	248.2	1.78
59	 <p>5-(2,5-二氟-苄基)-3-异丙基-1,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮</p>	304.1	1.86

60	 <p>5-苄基-3-异丙基-1,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮</p>	268.1	1.77
61	 <p>3-异丙基-5-(4-甲基-戊基)-1,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮</p>	262.2	1.94
62	 <p>5-(2-环己基-乙基)-3-异丙基-1,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮</p>	288.2	2.07
63	 <p>5-(2-氯-4-氟-苄基)-3-异丙基-1,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮</p>	320.1	1.92
64	 <p>3-异丙基-5-[2-(4-三氟甲基-苯基)-乙基]-1,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮</p>	350.1	2.03

65	 <p>5-(2-乙氧基-苄基)-3-异丙基-1,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮</p>	312.2	1.88
66	 <p>3-异丙基-5-苯氧基甲基-1,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮</p>	284.1	1.85
67	 <p>5-(3-甲氧基-苄基)-3-异丙基-1,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮</p>	298.1	1.76
68	 <p>5-(3-三氟甲基-苄基)-3-异丙基-1,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮</p>	336.1	1.99
69	 <p>5-(4-异丙基-苄基)-3-异丙基-1,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮</p>	310.2	2.04
70		304.1	1.89

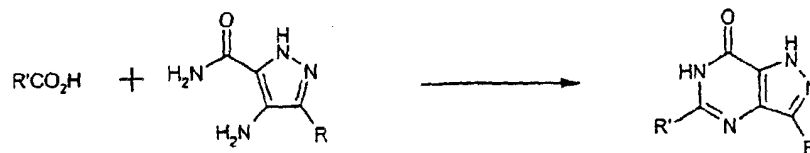
	5-(3,5-二氟-苄基)-3-异丙基-1,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮		
71	 <p>5-(2,5-二甲氧基-苄基)-3-异丙基-1,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮</p>	328.2	1.80
72	 <p>5-(2,3-二甲基-苄基)-3-异丙基-1,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮</p>	312.2	2.04
73	 <p>5-(3,4-二氯-苄基)-3-异丙基-1,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮</p>	336.1	2.02
74	 <p>5-(4-三氟甲基-苄基)-3-异丙基-1,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮</p>	336.1	1.93
75	 <p>5-(2-甲基-苄基)-3-异丙基-1,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮</p>	282.2	1.85

76	 <p>5-(2-氟-苄基)-3-异丙基-1,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮</p>	286.1	1.80
77	 <p>3-异丙基-5-(4-苄基-丁基)-1,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮</p>	310.2	1.98

10

15

制备实施例 78 到 159 的一般方法



将羧酸(80 μmol)溶于 3.75% 的三乙胺的二甲基乙酰胺(400 μl)溶液中并, 分配到 96 孔板中。然后向每个孔中加入溶于吡啶(212 μl)中的羰基二咪唑(13 毫克, 80 μmol), 并将板在室温下放置 2 小时。然后加入溶于二甲基乙酰胺 (100 μl)中的 5-取代的-4-氨基-吡唑-3-羧酸酰胺(80 μmol)溶液, 将板密封并在恒温箱中在氮气下加热到 70 $^{\circ}\text{C}$ 。保持 18 小时, 接着将板取出, 使其冷却到室温(2 小时)。用 GENEVAC(30 $^{\circ}\text{C}$, 0.15 毫巴)用 11 小时除去溶剂。向每

个孔中加入叔丁醇钾(268mg, 240 μ mol)的异丙醇(0.5 毫升)溶液, 将板密封并转入到充氮气的 110 $^{\circ}$ C 恒温箱。保持 15 小时, 接着将板取出, 使其冷却到室温(2 小时)。使用 GENEVAC(30 $^{\circ}$ C, 0.15 豪巴)用 11 小时再次除去溶剂, 并向每个孔中加入对甲苯磺酸(30 毫克, 160 μ l)的异丙醇(0.5ml)溶液。将板在 5 室温下放置 18 小时, 尔后用 GENEVAC(30 $^{\circ}$ C, 0.15mbar)用 11 小时内除去溶剂。将残余物溶于二甲亚砜(450 μ l 每孔), 并将每个化合物通过制备性 HPLC 纯化。将化合物通过 LC-MS 分析定性。

制备性 HPLC 条件

- 10 柱: Phenomenex Luna C18, 5 μ m, 150 \times 10mm 内径
 温度: 环境温度
 洗脱液 A: 0.05%二乙胺(水溶液)
 洗脱液 B: 乙腈
 样品溶剂: 90%二甲亚砜水溶液
 15 初始泵条件: A% 90, B% 10, 流速 6 毫升/分钟
 检测: Gilston 119 紫外检测器-225 nm
 进样体积-600 μ l

梯度时间表

时间(分钟)	A%	B%	流速(ml/分钟)
0.0	95	5	6
0.2	95	5	6
7.0	5	95	6
9.0	5	95	6
9.1	95	5	6
10.5	95	5	6

20

LC-MS 条件

- 柱: Phenomenex Luna C18, 5 μ m, 30 \times 4.6 mm 内径
 温度: 40 $^{\circ}$ C
 洗脱液 A: 0.05%二乙胺(水溶液)

洗脱液 B: 乙腈

初始泵条件: A% 90, B% 10, 流速 3 毫升/分钟

进样体积-5 μ l

检测: 起始范围 210 纳米, 终止范围 280 纳米, 间距 5 纳米, 阈值 0.1 mAU,

5 峰宽 0.4 分钟。

梯度时间表

时间(分钟)	A%	B%	流速(ml/分钟)	压力(巴)
0.0	90	10	3	400
2.2	5	95	3	400
2.4	5	95	3	400
2.5	90	10	3	400

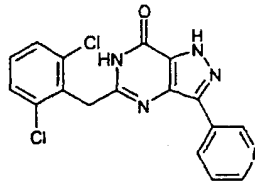
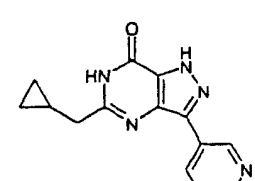
ELSD: Sedere Dedex 55, 温度: 40°C, 气流: 2.3 巴

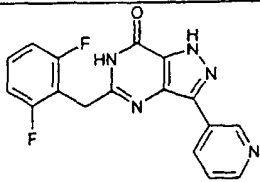
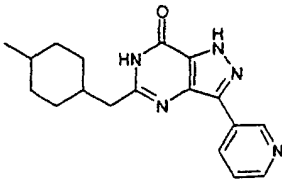
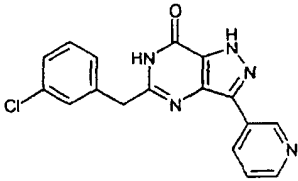
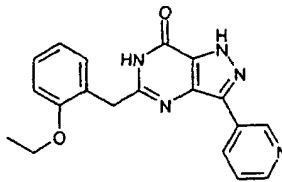
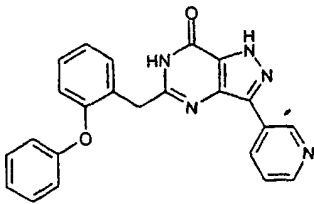
MS: Platform LC, ES+ 喷嘴电压: 26v, 毛细管电压: 4.08kv

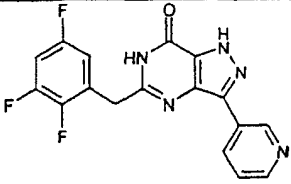
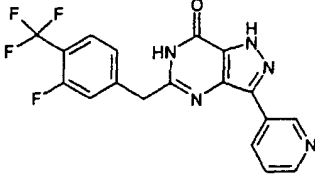
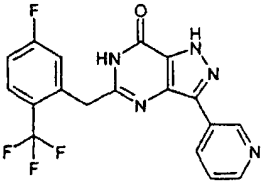
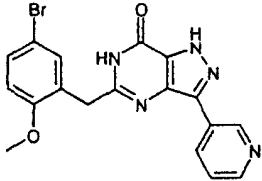
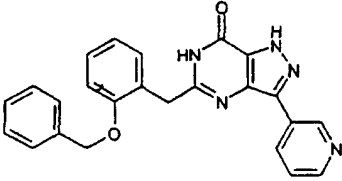
ES-喷嘴电压: -24v, 毛细管电压: -3.58kv

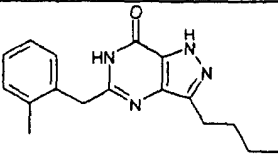
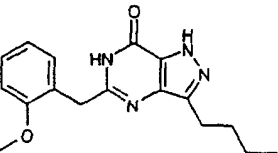
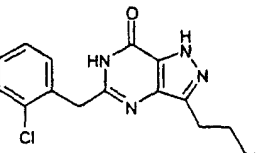
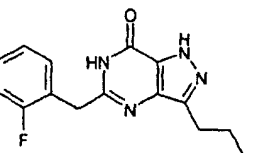
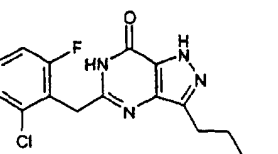
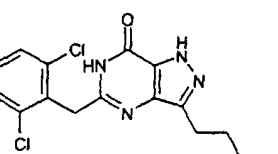
保护气体: 500 l/min, 温度: 130°C

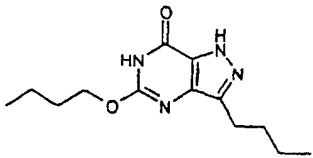
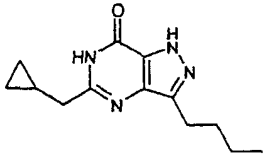
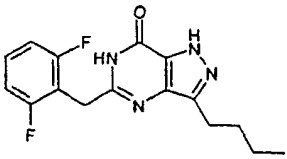
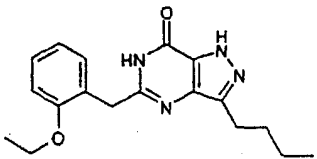
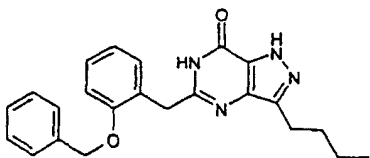
10

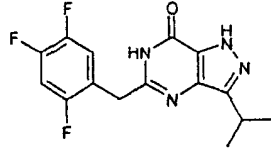
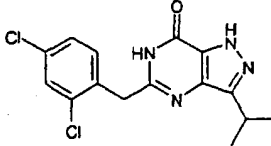
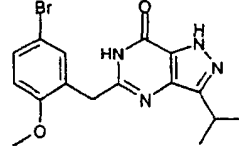
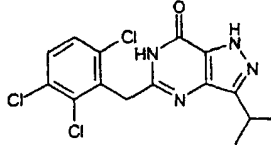
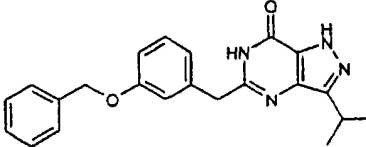
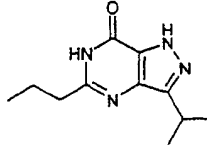
78	 <p>5-(2,6-二氯-苄基)-3-吡啶-3-基-1,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮</p>	371.0	1.24
79	 <p>5-环丙基甲基-3-吡啶-3-基-1,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮</p>	267.1	0.92

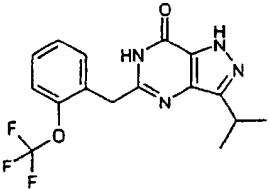
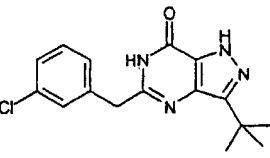
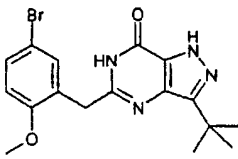
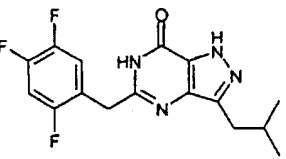
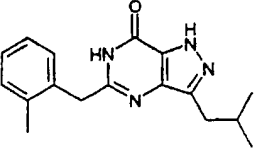
80	 <p>5-(2,6-二氟-苄基)-3-吡啶-3-基-1,6-二氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-酮</p>	339.1	1.10
81	 <p>5-(4-甲基-环己基甲基)-3-吡啶-3-基-1,6-二氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-酮</p>	323.2	1.46
82	 <p>5-(3-氯-苄基)-3-吡啶-3-基-1,6-二氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-酮</p>	337.1	1.23
83	 <p>5-(2-乙氧基-苄基)-3-吡啶-3-基-1,6-二氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-酮</p>	347.1	1.24
84	 <p>5-(2-苯氧基-苄基)-3-吡啶-3-基-1,6-二氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-酮</p>	395.1	1.46

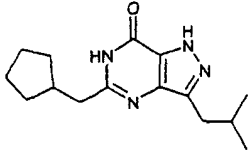
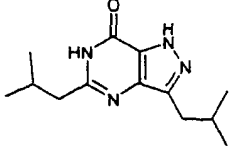
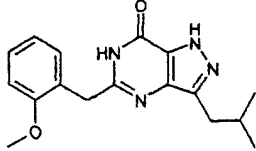
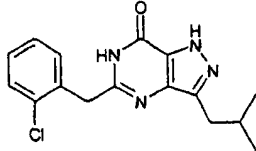
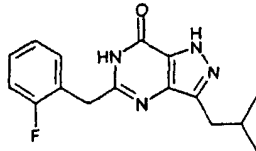
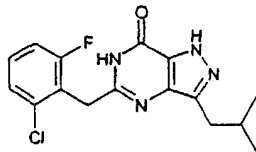
85	 <p>5-(2,3,5-三氟-苄基)-3-吡啶-3-基-1,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮</p>	357.1	1.18
86	 <p>5-(3-氟-4-三氟甲基-苄基)-3-吡啶-3-基-1,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮</p>	389.1	1.37
87	 <p>5-(5-氟-2-三氟甲基-苄基)-3-吡啶-3-基-1,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮</p>	389.1	1.29
88	 <p>5-(5-溴-2-甲氧基-苄基)-3-吡啶-3-基-1,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮</p>	411.0	1.30
89	 <p>5-(2-苄氧基-苄基)-3-吡啶-3-基-1,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮</p>	409.2	1.42

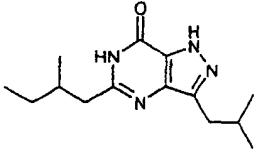
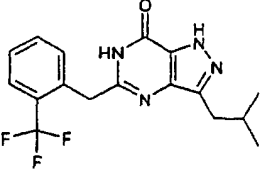
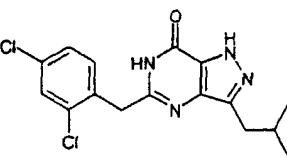
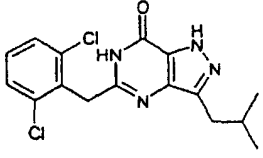
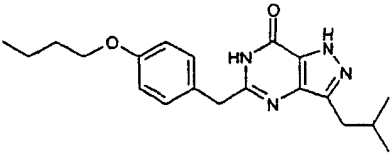
90	 <p>3-丁基-5-(2-甲基-苜基)-1,6-二氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-酮</p>	296.2	1.44
91	 <p>3-丁基-5-(2-甲氧基-苜基)-1,6-二氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-酮</p>	312.2	1.36
92	 <p>3-丁基-5-(2-氯-苜基)-1,6-二氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-酮</p>	316.1	1.45
93	 <p>3-丁基-5-(2-氟-苜基)-1,6-二氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-酮</p>	300.14	1.34
94	 <p>3-丁基-5-(2-氯-6-氟-苜基)-1,6-二氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-酮</p>	334.1	1.47
95		350.1	1.56

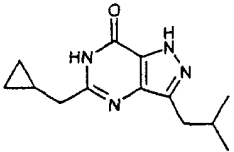
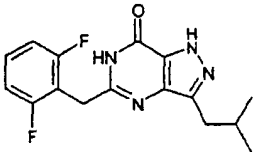
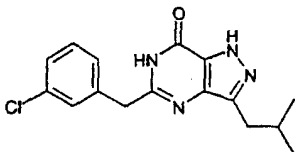
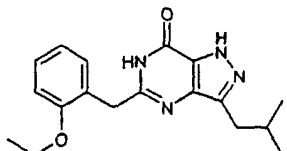
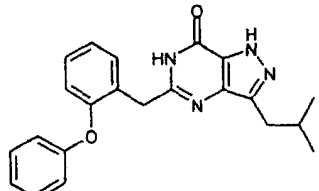
	3-丁基-5-(2,6-二氯-苄基)-1,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮		
96	 <p>5-丁氧基-3-丁基-1,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮</p>	354.2	1.72
97	 <p>3-丁基-5-环丙基甲基-1,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮</p>	246.2	1.14
98	 <p>3-丁基-5-(2,6-二氟-苄基)-1,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮</p>	318.1	1.38
99	 <p>3-丁基-5-(2-乙氧基-苄基)-1,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮</p>	326.2	1.48
100	 <p>3-丁基-5-(2-苄氧基-苄基)-1,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮</p>	388.2	1.67

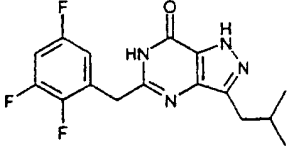
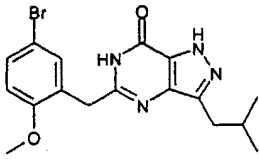
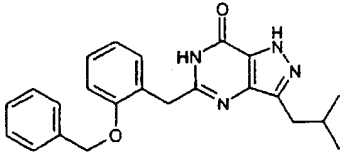
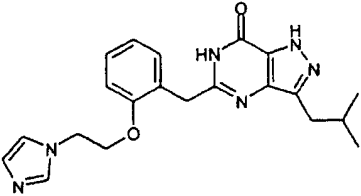
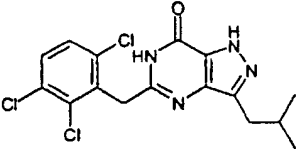
101	 <p>5-(2,4,5-三氟-苄基)-3-异丙基-1,6-二氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-酮</p>	322.1	1.36
102	 <p>5-(2,4-二氯-苄基)-3-异丙基-1,6-二氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-酮</p>	336.1	1.54
103	 <p>5-(5-溴-2-甲氧基-苄基)-3-异丙基-1,6-二氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-酮</p>	376.1	1.46
104	 <p>5-(2,3,6-三氯-苄基)-3-异丙基-1,6-二氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-酮</p>	370.0	1.59
105	 <p>5-(3-苄氧基-苄基)-3-异丙基-1,6-二氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-酮</p>	374.2	1.59
106		220.1	0.96

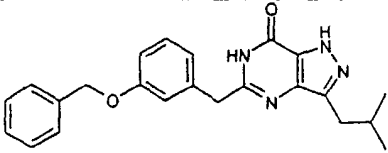
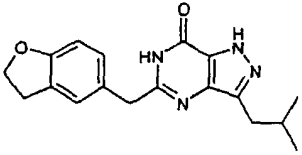
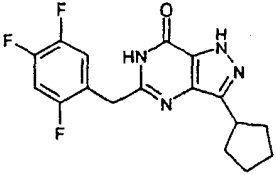
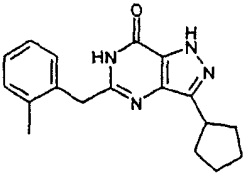
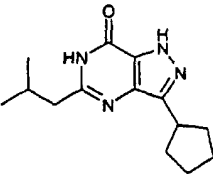
	3-异丙基-5-丙基-1,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮		
107	 <p>5-(2-(三氟甲氧基-苄基)-3-异丙基-1,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮</p>	352.1	1.49
108	 <p>3-叔丁基-5-(3-氯-苄基)-1,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮</p>	316.1	1.61
109	 <p>3-叔丁基-5-(5-溴-2-甲氧基-苄基)-1,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮</p>	390.1	1.68
110	 <p>3-异丁基-5-(2,4,5-三氟-苄基)-1,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮</p>	336.1	1.42
111	 <p>3-异丁基-5-(2-甲基-苄基)-1,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮</p>	296.2	1.40

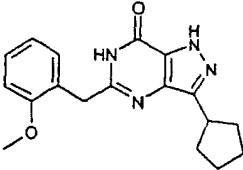
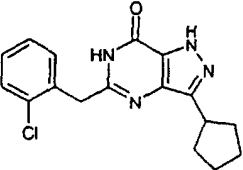
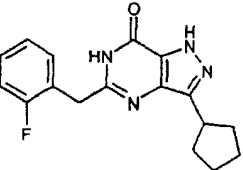
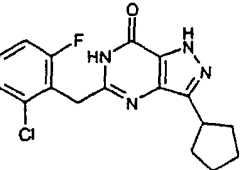
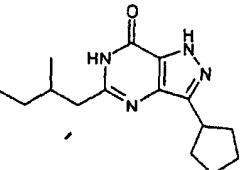
112	 <p>5-环戊基甲基-3-异丁基-1,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮</p>	274.2	1.39
113	 <p>3,5-二异丁基-1,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮</p>	248.2	1.20
114	 <p>3-异丁基-5-(2-甲氧基-苄基)-1,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮</p>	312.2	1.32
115	 <p>3-异丁基-5-(2-氯-苄基)-1,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮</p>	316.1	1.41
116	 <p>3-异丁基-5-(2-氟-苄基)-1,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮</p>	300.1	1.31
117	 <p>3-异丁基-5-(2-氯-3-氟-苄基)-1,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮</p>	334.1	1.44

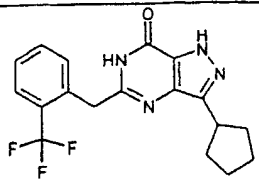
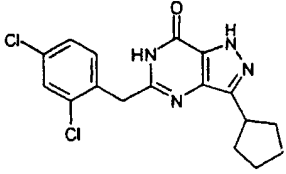
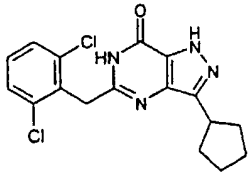
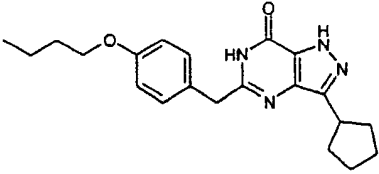
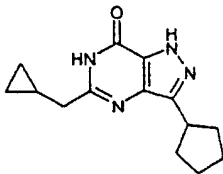
	3-异丁基-5-(2-氟-6-氟-苄基)- 1,6-二氢-吡唑并[4,3-d] 嘧啶-7-酮		
118	 3-异丙基-5-(2-甲基-丁基)-1,6- 二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮	262.2	1.35
119	 3-异丁基-5-(2-三氟甲基-苄基)- 1,6-二氢-吡唑并[4,3-d] 嘧啶-7-酮	350.1	1.53
120	 3-异丁基-5-(2,4-二氯-苄基)- 1,6-二氢-吡唑并[4,3-d] 嘧啶-7-酮	350.1	1.61
121	 3-异丁基-5-(2,6-二氯-苄基)- 1,6-二氢-吡唑并[4,3-d] 嘧啶-7-酮	350.1	1.54
122	 5-(4-丁氧基-苄基)-3-异丙基- 1,6-二氢-吡唑并[4,3-d] 嘧啶-7-酮	354.2	1.69

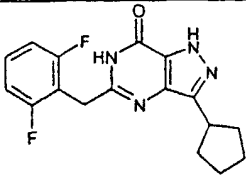
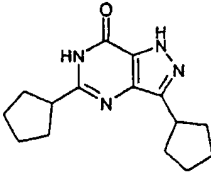
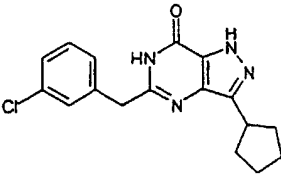
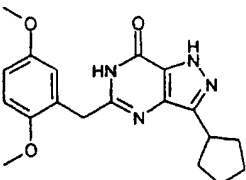
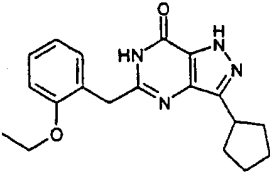
123	 <p>5-环丙基甲基-3-异丁基-1,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮</p>	246.2	1.08
124	 <p>3-异丁基-5-(2,6-二氟-苄基)-1,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮</p>	318.1	1.34
125	 <p>3-异丁基-5-(3-氯-苄基)-1,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮</p>	316.1	1.44
126	 <p>3-异丁基-5-(2-乙氧基-苄基)-1,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮</p>	326.2	1.44
127	 <p>3-异丁基-5-(2-苯氧基-苄基)-1,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮</p>	374.2	1.65

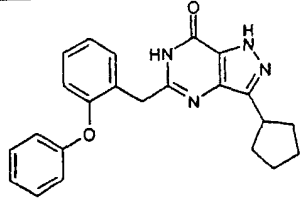
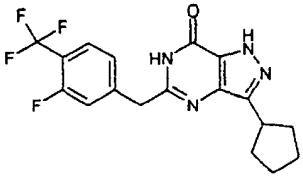
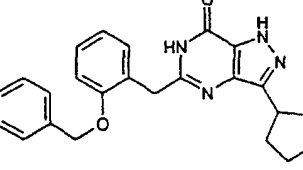
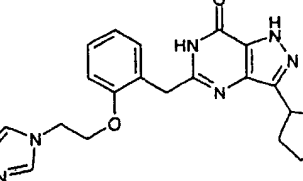
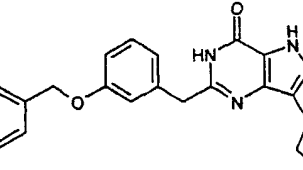
128	 <p>3-异丁基-5-(2,3,5-三氟-苄基)- 1,6-二氢-吡唑并[4,3-d] 咪啉-7-酮</p>	336.1	1.43
129	 <p>3-异丁基-5-(5-溴-2-甲氧基- 苄基)-1,6-二氢-吡唑并 [4,3-d]咪啉-7-酮</p>	390.1	1.53
130	 <p>3-异丁基-5-(2-苄氧基-苄基)- 1,6-二氢-吡唑并[4,3-d] 咪啉-7-酮</p>	388.2	1.64
131	 <p>5-[2-(2-咪唑-1-基-乙氧基)- 苄基]-3-异丁基-1,6-二氢- 吡唑并[4,3-d]咪啉-7-酮</p>	392.2	1.12
132	 <p>3-异丁基-5-(2,3,6-三氯- 苄基)-1,6-二氢-吡唑并 [4,3-d]咪啉-7-酮</p>	384.0	1.66

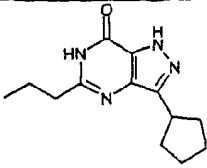
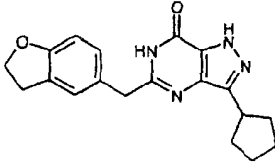
133	 <p>3-异丁基-5-(3-苄氧基-苄基)- 1,6-二氢-吡唑并[4,3-d] 嘧啶-7-酮</p>	388.2	1.64
134	 <p>5-(2,3-二氢-苯并呋喃-5- 基甲基)-3-异丁基-1,6-二氢- 吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮</p>	324.2	1.25
135	 <p>3-环戊基-5-(2,4,5-三氟- 苄基)-1,6-二氢-吡唑并 [4,3-d]嘧啶-7-酮</p>	348.1	1.51
136	 <p>3-环戊基-5-(2-甲基-苄基)- 1,6-二氢-吡唑并[4,3-d] 嘧啶-7-酮</p>	308.2	1.52
137	 <p>3-环戊基-5-异丁基-1,6-二氢- 吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮</p>	260.2	1.33

138	 <p>3-环戊基-5-(2-甲氧基-苄基)- 1,6-二氢-吡唑并[4,3-d] 嘧啶-7-酮</p>	324.2	1.44
139	 <p>3-环戊基-5-(2-氯-苄基)-1,6- 二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮</p>	328.1	1.52
140	 <p>3-环戊基-5-(2-氟-苄基)-1,6- 二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮</p>	312.1	1.42
141	 <p>3-环戊基-5-(2-氯-6-氟-苄基)- 1,6-二氢-吡唑并[4,3-d] 嘧啶-7-酮</p>	346.1	1.53
142	 <p>3-环戊基-5-(2-甲基-丁基)-1,6- 二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮</p>	274.2	1.49

143	 <p>3-环戊基-5-(2-三氟甲基-苄基)-1,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮</p>	362.1	1.62
144	 <p>3-环戊基-5-(2,4-二氯-苄基)-1,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮</p>	362.1	1.70
145	 <p>3-环戊基-5-(2,6-二氯-苄基)-1,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮</p>	362.1	1.61
146	 <p>5-(4-丁氧基-苄基)-3-环戊基-1,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮</p>	366.2	1.80
147	 <p>3-环戊基-5-环丙基甲基-1,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮</p>	258.2	1.22

148	 <p>3-环戊基-5-(2,6-二氟-苄基)- 1,6-二氢-吡唑并[4,3-d] 咪啉-7-酮</p>	330.1	1.44
149	 <p>3,5-二环戊基-1,6-二氢- 吡唑并[4,3-d]咪啉-7-酮</p>	272.2	1.52
150	 <p>3-环戊基-5-(3-氯-苄基)-1,6- 二氢-吡唑并[4,3-d]咪啉-7-酮</p>	328.1	1.55
151	 <p>3-环戊基-5-(2,5-二甲氧基- 苄基)-1,6-二氢-吡唑并 [4,3-d]咪啉-7-酮</p>	354.2	1.41
152	 <p>3-环戊基-5-(2-乙氧基-苄基)- 1,6-二氢-吡唑并[4,3-d] 咪啉-7-酮</p>	338.2	1.55

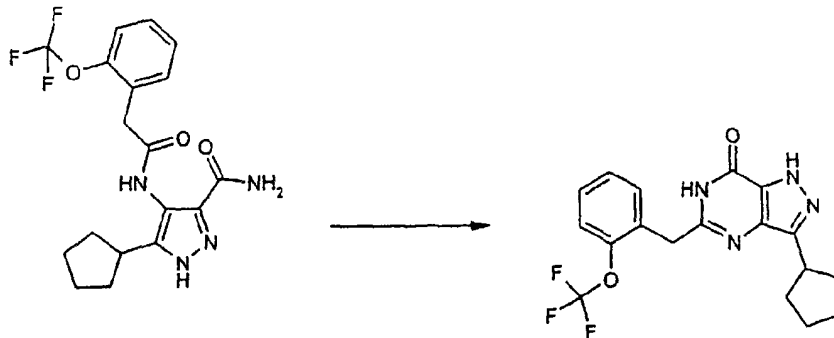
153	 <p>3-环戊基-5-(2-苯氧基-苄基)-1,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮</p>	386.2	1.75
154	 <p>3-环戊基-5-(3-氟-4-三氟甲基-苄基)-1,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮</p>	380.1	1.67
155	 <p>3-环戊基-5-(2-苄氧基-苄基)-1,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮</p>	400.2	1.73
156	 <p>3-环戊基-5-[2-(2-咪唑-1-基-乙氧基)-苄基]-1,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮</p>	404.2	1.20
157	 <p>3-环戊基-5-(3-苄氧基-苄基)-1,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮</p>	400.2	1.73

158	 <p>3-环戊基-5-丙基-1,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮</p>	246.2	1.19
159	 <p>3-环戊基-5-(2,3-二氢-苯并呋喃-5-基甲基)-1,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮</p>	336.2	1.35

5

实施例 160

3-环戊基-5-(2-三氟甲氧基-苄基)-1,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮



10

将 5-环戊基-4-[2-(2-三氟甲氧基-苄基)-乙酰氨基]-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-3-羧酸酰胺 (120 毫克, 0.303mmol) 和叔丁醇钾 (102 毫克, 0.909mmol) 悬浮在异丙醇 (5 毫升) 中, 并将反应在氮气保护下加热回流 18 小时。将反应混合物减压浓缩, 将残余物在乙酸乙酯 (20ml) 和水 (20ml) 之间分配。移出水相, 用 2N HCl 酸化到 pH 值 2, 并用乙酸乙酯 (2 × 15 毫升) 提取。将合并的有机提取液用饱和碳酸钠溶液 (3 × 10 毫升) 洗涤, 用 MgSO₄ 干燥, 减压浓缩, 将残余物用硅胶快速柱色谱法纯化, 用二氯甲烷: 甲醇 (95: 5, 按体积) 洗脱, 得到 3-环戊基-5-(2-三氟甲氧基-苄基)-1,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮 (21 毫克), 为灰白色固体。

15

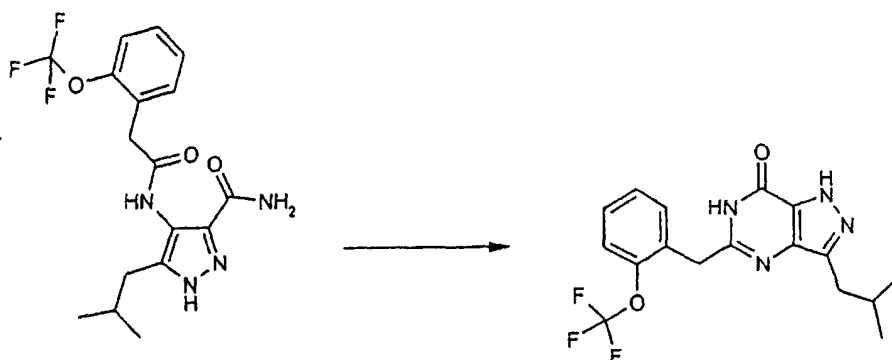
^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ =7.36-7.41(2H, m), 7.29-7.36(2H, m), 3.97-4.03(2H, brs), 2.39-2.45(1H, m, 部分被溶剂屏蔽), 1.82-1.94(2H, m), 1.66-1.79(2H, m), 1.58-1.65(2H, m), 1.49-1.58(2H, m)ppm.

LRMS(电喷雾): m/z [M-H] $^+$ 377.

5

实施例 161

3-异丁基-5-(2-三氟甲氧基-苄基)-1,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮



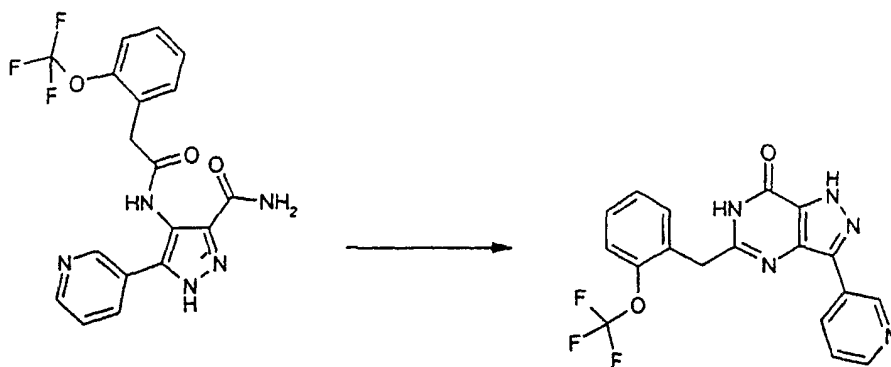
将 5-异丁基-4-[2-(2-三氟甲氧基-苄基)-乙酰氨基]-1H-吡唑-3-羧酸酰胺
10 (140 毫克, 0.365mmol)和叔丁醇钾(123 毫克, 1.09mmol)悬浮在异丙醇(6 毫
升)中, 并将反应在氮气保护下加热回流 18 小时。将反应混合物减压浓缩,
将残余物在乙酸乙酯(20ml)和水(20ml)之间分配。除去水相, 用 2N HCl 酸化
到 pH 值 2, 并用乙酸乙酯(2 × 15 毫升)提取。将合并的有机提取液用饱和碳
酸钠溶液(3 × 10 毫升)洗涤, 用 MgSO_4 干燥, 减压浓缩, 将残余物用硅胶快
15 速柱色谱法纯化, 用二氯甲烷: 甲醇(95: 5, 按体积)洗脱, 得到 3-异丁基-5-(2-
三氟甲氧基-苄基)-1,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮(27 毫克), 为灰白色固体。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ = 8.64-8.74(1H, brs), 7.22-7.41(4H, m, 部
分被溶剂屏蔽), 4.15(2H, s), 2.79-2.84(2H, d), 2.13-2.23(1H, m), 0.92-1.00(6H,
d)ppm.

20 LRMS(电喷雾): m/z [M+H] $^+$ 367, [M-H] $^+$ 365.

实施例 162

3-吡啶-3-基-5-(2-三氟甲氧基-苄基)-1,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮



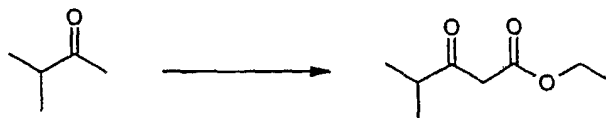
将 5-吡啶-3-基-4-[2-(2-三氟甲氧基-苯基)-乙酰氨基]-1H-吡唑-3-羧酸酰胺(345 毫克, 0.85mmol)和叔丁醇钾(286 毫克, 2.55mmol)悬浮在异丙醇(5 毫升)中, 并将反应在氮气保护下加热到 55℃ 维持 18 小时。将反应混合物减压
5 浓缩, 将残余物在乙酸乙酯(20ml)和水(20ml)之间分配。除去水相, 用 2N HCl 酸化到 pH 值 2, 并用乙酸乙酯(2 × 15 毫升)和二氯甲烷(2 × 15 毫升)提取。将合并的有机提取液用 MgSO₄ 干燥, 减压浓缩, 将残余物用硅胶快速柱色谱法纯化, 用二氯甲烷: 甲醇(由 99:1 变至 95:5, 按体积)梯度洗脱。将产物用
10 甲醇(3ml)、二氯甲烷(3 毫升)和乙醚(3ml)研制, 得到 3-吡啶-3-基-5-(2-三氟甲氧基-苄基)-1,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮(13mg), 为灰白色固体。

¹H NMR(400MHz, CD₃OD): δ=9.34(1H, brs), 8.57-8.61(1H, d), 8.43-8.48(1H, m), 7.32-7.47(5H, m), 4.18(2H, s)ppm。

LRMS(电喷雾): m/z[M-H]⁺ 386。

15 制备例 1

4-甲基-3-氧代-戊酸乙酯



在氮气保护下在室温下将钠丸(3.39 克, 148mmol)溶于乙醇(100ml), 并在室温下用 30 分钟滴加草酸二乙酯(20 毫升, 147mmol)的 3-甲基-2-丁酮(18.9
20 毫升, 177mmol)溶液。将反应用乙醇(100ml)稀释, 加热到 60℃ 并在此温度下搅拌 2 小时。冷却到室温后, 将反应液倒在冰冷的 2N HCl(200 毫升)上, 并用乙醚(300ml)和乙酸乙酯(300ml)提取。将合并的有机提取液用 MgSO₄ 干燥, 减压浓缩, 将残余物用硅胶快速柱色谱法纯化, 用戊烷: 乙酸乙酯(由 99:1 变至 95:5, 按体积)梯度洗脱, 得到 4-甲基-3-氧代-戊酸乙酯(23.8 克),

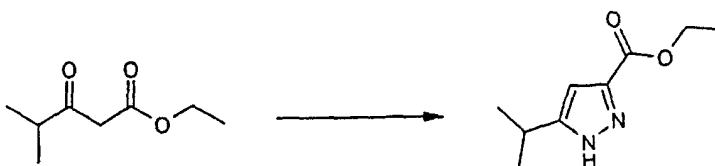
为黄色油。

$^1\text{HNMR}$ (400MHz, CDCl_3): $\delta=14.40-14.80$ (1H, brs), 6.40(1H, s), 4.30-4.39(2H, quart), 2.60-2.71(1H, quin), 1.35-1.40(3H, t), 1.15-1.20(6H, d)ppm. LRMS(电喷雾): $m/z[\text{M-H}]^+$ 185.

5

制备例 2

5-异丙基-1H-吡唑-3-羧酸乙酯

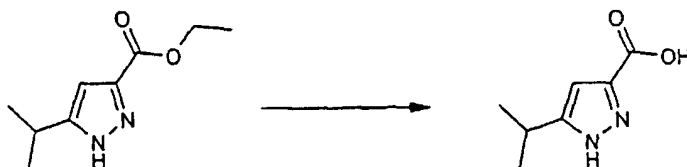


10 在室温下在氮气保护下向 4-甲基-3-氧代-戊酸乙酯(23.8 克, 188mmol) 的乙醇(100ml)溶液中加入水合肼(6.6 毫升, 134mmol)。使反应在室温下进行 18 小时, 然后减压除去溶剂。将残余物在二氯甲烷(300ml)和水(300ml)之间分配, 并除去水相。将有机相用水($2 \times 200\text{ml}$)洗涤, 用 MgSO_4 干燥, 并减压浓缩。将残余物用硅胶快速柱色谱法纯化, 用戊烷: 乙酸乙酯(由 4:1 变至 2:1, 按体积)梯度洗脱, 得到 5-异丙基-1H-吡唑-3-羧酸乙酯(18.9 克), 为白色固体。

15 $^1\text{HNMR}$ (400MHz, CDCl_3): $\delta=10.80-10.95$ (1H, brs), 6.61(1H, s), 4.33-4.40(2H, quart), 2.98-3.08(1H, quin), 1.35-1.41(3H, t), 1.24-1.32(6H, d)ppm. LRMS(电喷雾): $m/z[\text{M-H}]^+$ 181.

制备例 3

20 5-异丙基-1H-吡唑-3-羧酸



25 将 5-异丙基-1H-吡唑-3-羧酸乙酯(18.9 克, 104 mmol)和 1M NaOH 溶液(260 毫升, 259 mmol)溶于 1,4-二噁烷(300 毫升)中, 在氮气保护下将反应加热到 50°C 并搅拌 3 小时。冷却反应混合物, 使用浓盐酸调节 pH 值至 2, 然后减压除去溶剂。将残存固相用甲苯(2×30 毫升)共沸, 溶于乙酸乙酯(500 毫升)并用水(200ml)洗涤。除去水相, 用乙酸乙酯(2×200 毫升)提取, 然后

将合并的有机提取液用 MgSO_4 干燥。减压除去溶剂，并将残余物用二氯甲烷(2×50 毫升)共沸，得到 5-异丙基-1H-吡唑-3-羧酸(14.7 克)，为白色固体。

$^1\text{HNMR}$ (400MHz, DMSO-D_6): $\delta = 12.50-13.30$ (2H, brs), 6.42(1H, s), 2.84-2.94(1H, quin), 1.15-1.19(6H, d)ppm. LRMS(电喷雾): m/z [M-H] $^+$ 153.

5

制备例 4

5-异丙基-4-硝基-1H-吡唑-3-羧酸



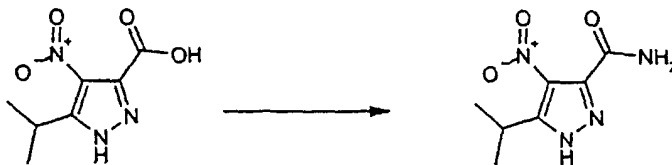
在室温搅拌下将 5-异丙基-1H-吡唑-3-羧酸(5 克, 32.5mmol)分批加入到浓硫酸(25 毫升)中。然后将反应混合物加热到 60°C ，滴加浓硝酸(70%, 6ml, 90mmol)，保持温度在 60°C 。然后将反应在 60°C 下搅拌 3 小时，冷却到室温，并在搅拌下倒在 50 毫升的冰上。15 分钟后将白色沉淀过滤分离，用水洗涤并减压干燥，得到 5-异丙基-4-硝基-1H-吡唑-3-羧酸(5.2g)，为白色固体。

$^1\text{HNMR}$ (400MHz, DMSO-D_6): $\delta = 13.86-13.93$ (1H, brs), 13.50-13.80(1H, brs), 3.39-3.52(1H, m), 1.18-1.30(6H, d)ppm.

LRMS(电喷雾): m/z [M-H] $^+$ 198.

制备例 5

5-异丙基-4-硝基-1H-吡唑-3-羧酸酰胺



20

在氮气保护下在 0°C 向含有二甲基甲酰胺(0.1 毫升)的 5-异丙基-4-硝基-1H-吡唑-3-羧酸(5.15 克, 25.9 mmol)的二氯甲烷(80 毫升)悬浮液中滴加草酰氯(6.8 毫升, 77.6 mmol)。将反应混合物在 0°C 下搅拌 1 小时，使反应升温至室温，然后进一步搅拌 2 小时。减压除去溶剂，将残余物溶于甲苯(100 毫升)，向溶液中鼓泡通入氨气 2 小时。使反应在氮气保护下在室温下搅拌 18 小时，减压浓缩并将残余物溶于热的甲醇(300ml)。过滤得到的沉淀，并将滤液减压

25

浓缩。将残余物与水(300ml)共沸，减压浓缩到大约 80 毫升，并过滤分离沉淀。用水洗涤并减压干燥，得到 5-异丙基-4-硝基-1H-吡唑-3-羧酸酰胺(3.1g)，为橙色固体。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- D_6): δ = 7.94-7.99(1H, brs), 7.68-7.72(1H, brs), 3.45-3.55(1H, m), 1.24-1.30(6H, d)ppm.

LRMS(电喷雾): m/z [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 221, [$\text{M}-\text{H}$] $^+$ 197.

制备例 6

4-氨基-5-异丙基-1H-吡唑-3-羧酸酰胺



10

在室温在氢气(50 psi)下将 5-异丙基-4-硝基-1H-吡唑-3-羧酸酰胺(3 克, 15.1 mmol)和 10%钯/碳(500 毫克)在乙醇(30 毫升)中搅拌 18 小时。过滤反应混合物，并将固体用甲醇(50 毫升)、二氯甲烷(50 毫升)、乙醇(50 毫升)和乙酸乙酯(50 毫升)洗涤。将滤液减压浓缩，并将残余物用硅胶快速柱色谱法

15 纯化，用二氯甲烷: 甲醇(9:1, 按体积)洗脱，得到 4-氨基-5-异丙基-1H-吡唑-3-羧酸酰胺(2.6 克)，为灰白色固体。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- D_6): δ = 12.20-12.30(1H, brs), 7.02-7.14(1H, brs), 6.85-6.95(1H, brs), 4.30-4.46(2H, brs), 2.90-3.00(1H, m), 1.15-1.21(6H, d)ppm.

20

LRMS(电喷雾): m/z [$\text{M}-\text{H}$] $^+$ 167, [$2\text{M}-\text{H}$] $^+$ 335.

元素分析: 实测值: C, 49.86 ; H, 7.21 ; N, 33.07. $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}$ 的理论值: C, 49.99 ; H, 7.19 ; N, 33.31%.

制备例 7

25

3-氧代-庚酸乙酯



在氮气保护下在室温下将钠丸(3.82 克, 166mmol)溶于乙醇(100 毫升)中，并在室温下用 30 分钟滴加草酸二乙酯(22.6ml, 166mmol)的己-2-酮(20 克，

198mmol)溶液。将反应用乙醇(100ml)稀释,加热到 60℃并在此温度下搅拌 2 小时。冷却到室温后,将反应液倒在冰冷的 2N HCl(200 毫升)中,并用乙醚(300ml)和乙酸乙酯(300ml)提取。将合并的有机提取液用 $MgSO_4$ 干燥,减压浓缩,将残余物用硅胶快速柱色谱法纯化,用戊烷:乙酸乙酯(由 99:1 变至 95:5,按体积)梯度洗脱,得到 3-氧代-庚酸乙酯(30.3g),为橙色油。

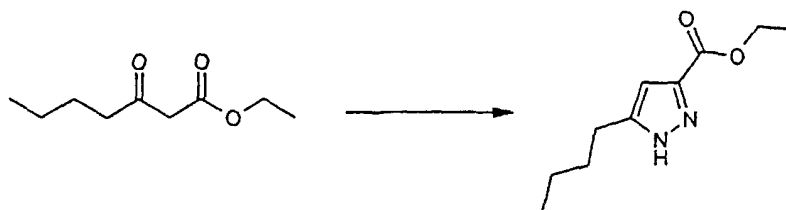
1H NMR(400MHz, $CDCl_3$): δ =14.30-14.80(1H, brs), 6.37(1H, s), 4.30-4.39(2H, quart), 2.43-2.50(2H, t), 1.59-1.62(2H, quin), 1.31-1.40(5H, t+m), 0.86-0.97(3H, t)ppm.

LRMS(电喷雾): $m/z[M-H]^+$ 199.

10

制备例 8

5-丁基-1H-吡唑-3-羧酸乙酯



在室温下在氮气保护下向 3-氧代-庚酸乙酯(30 克, 150mmol)的乙醇(100ml)溶液中滴加水合肼(7.75 毫升, 157mmol)。将反应加热到 50℃,并使反应在此温下进行 18 小时,然后减压除去溶剂。将残余物在二氯甲烷(300ml)和水(300ml)之间分配,并除去水相。将有机相用水(2 × 200 毫升)洗涤,用 $MgSO_4$ 干燥,并减压浓缩。将残余物用硅胶快速柱色谱法纯化,用戊烷:乙酸乙酯(8:1,按体积)洗脱,得到 5-丁基-1H-吡唑-3-羧酸乙酯(24 克),为黄色油。

20

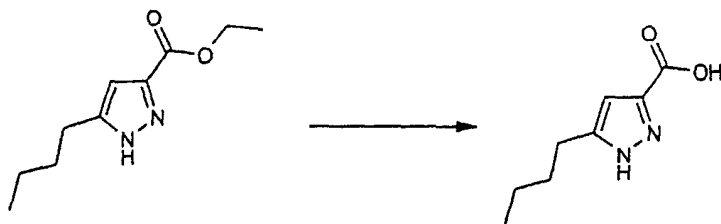
1H NMR(400MHz, $CDCl_3$): δ = 10.58-10.78(1H, brs), 6.62(1H, s), 4.35-4.40(2H, quart), 2.63-2.70(2H, t), 1.60-1.67(2H, quin), 1.35-1.42(5H, t+m), 0.90-0.96(3H, t)ppm.

LRMS(电喷雾): $m/z[M-H]^+$ 195.

25

制备例 9

5-丁基-1H-吡唑-3-羧酸



将 5-丁基-1H-吡唑-3-羧酸乙酯(24 克, 122mmol)和 1M NaOH 溶液(305 毫升, 306mmol)溶于 1,4-二噁烷(300 毫升)中, 在氮气保护下将反应加热到 55℃并搅拌 2 小时。冷却反应混合物, 使用浓盐酸调节 pH 值至 2, 然后减压除去溶剂。将残余物的固体溶于乙酸乙酯(300 毫升)并用水(300ml)洗涤。移出水相, 用乙酸乙酯(300 毫升)提取, 然后将合并的有机提取液用 MgSO₄ 干燥。减压除去溶剂, 并将残余物用二氯甲烷(2 × 50 毫升)共沸, 得到 5-丁基-1H-吡唑-3-羧酸(22.6g), 为白色固体。

¹HNMR(400MHz, DMSO-D₆): δ=12.50-13.00(2H, brs), 6.41(1H, s), 2.47-2.57(2H, t), 1.46-1.56(2H, quin), 1.19-1.29(2H, sext), 1.15-1.19(3H, t)ppm.

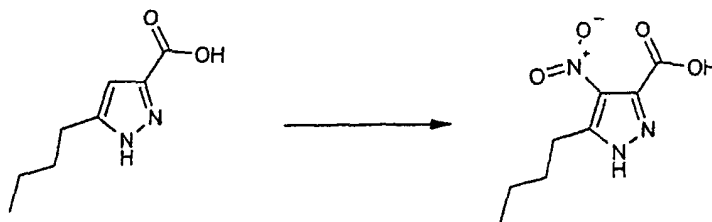
LRMS(电喷雾): m/z[M-H]⁺ 167.

元素分析: 实测值: C, 57.01 ; H, 7.23 ; N, 16.50。C₈H₁₂N₂O₂ 的理论值: C, 57.13 ; H, 7.19 ; N, 16.66%。

15

制备例 10

5-丁基-4-硝基-1H-吡唑-3-羧酸



在室温搅拌下将 5-丁基-1H-吡唑-3-羧酸(22.6 克, 134mmol)分批加入到浓硫酸(100 毫升)中。然后将反应混合物加热到 60℃, 滴加浓硝酸(70%, 23.7 毫升, 376mmol), 保持温度在 60℃。然后将反应在 60℃下搅拌 3 小时, 冷却到室温, 并在搅拌下倒在 50 毫升的冰上。15 分钟后将浅黄色沉淀过滤分离, 用水洗涤并减压干燥, 得到 5-丁基-4-硝基-1H-吡唑-3-羧酸(21.9 克), 为浅黄色固体。

¹HNMR(400MHz, DMSO-D₆): δ=2.83-2.92(2H, t), 1.56-1.64(2H, quin),

1.22-1.36(2H, sext), 0.84-0.90(3H, t)ppm.

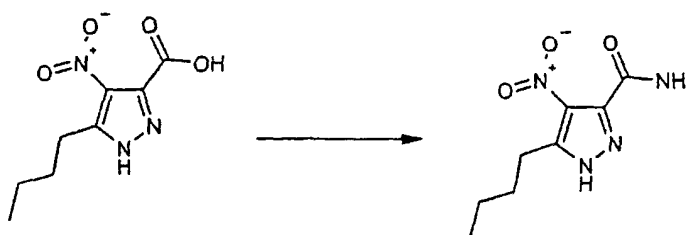
LRMS(电喷雾): $m/z[M-H]^+$ 212.

元素分析: 实测值: C, 30.19 ; H, 5.41 ; N, 13.12。 $C_8H_{11}N_3O_4 \cdot 6mol$
 H_2O 理论值: C, 29.91 ; H, 7.22 ; N, 13.08%。

5

制备例 11

5-丁基-4-硝基-1H-吡唑-3-羧酸酰胺



在氮气保护下在 0℃向含有二甲基甲酰胺(0.5 毫升)的 5-丁基-4-硝基-1H-
 10 吡唑-3-羧酸(10 克, 46.9mmol)的二氯甲烷(100 毫升)悬浮液中滴加草酰氯
 (12.3 毫升, 141mmol)。将反应混合物在 0℃下搅拌 1 小时, 使反应升温至室
 温, 然后进一步搅拌 2 小时。减压除去溶剂, 将残余物溶于甲苯(100ml), 向
 溶液中鼓泡通入氨气 2 小时。将反应在氮气保护下在室温搅拌 18 小时, 减
 15 压浓缩, 将残余物用硅胶快速柱色谱法纯化, 用二氯甲烷: 甲醇(9: 1, 按
 体积)洗脱, 得到 5-丁基-4-硝基-1H-吡唑-3-羧酸酰胺(3.1g), 为橙色固体。

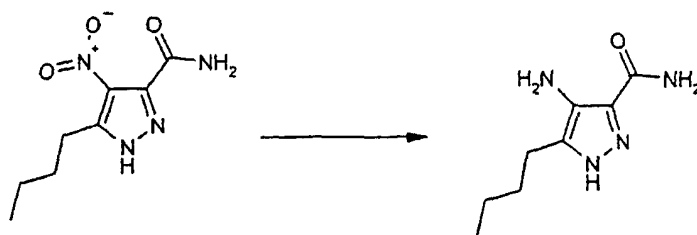
1H NMR(400MHz, DMSO- D_6): $\delta=7.87-7.96(1H, brs)$, $7.57-7.66(1H, brs)$,
 2.83-2.90(2H, t), 1.56-1.63(2H, quin), 1.24-1.36(2H, sext), 0.84-0.92(3H,
 t)ppm.

LRMS(电喷雾): $m/z[M-H]^+$ 211.

20 元素分析: 实测值: C, 44.66 ; H, 5.56 ; N, 25.50。 $C_8H_{12}N_4O_3 \cdot 0.23mol$
 H_2O 理论值: C, 44.41 ; H, 5.80 ; N, 25.90%。

制备例 12

4-氨基-5-丁基-1H-吡唑-3-羧酸酰胺



在室温在氢气(50 psi)下将 5-丁基-4-硝基-1H-吡唑-3-羧酸酰胺(3.1 克, 17.0 mmol)和 10%钯/碳(600 毫克)在乙醇(50 毫升)中搅拌 18 小时。过滤反应混合物, 并将固体用甲醇(50 毫升)、二氯甲烷(50 毫升)、乙醇(50 毫升)和乙酸乙酯(50 毫升)洗涤。将滤液减压浓缩, 并将残余物用硅胶快速柱色谱法纯化, 用二氯甲烷: 甲醇(95:5 改变至 90:10, 按体积)梯度洗脱, 得到 4-氨基-5-丁基-1H-吡唑-3-羧酸酰胺(2.37g), 为橙色固体。

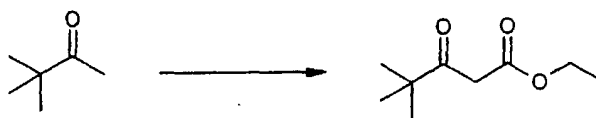
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- D_6): δ = 12.24-12.32(1H, brs), 7.02-7.14(1H, brs), 6.80-6.95(1H, brs), 4.28-4.46(2H, brs), 2.39-2.50(2H, t, 部分被溶剂屏蔽), 1.45-1.56(2H, quin), 1.22-1.35(2H, sext), 0.83-0.90 ppm。

LRMS(电喷雾): m/z [$M-H$] $^+$ 181, [$2M-H$] $^+$ 363。

元素分析: 实测值: C, 52.58 ; H, 7.80 ; N, 30.56。C₈H₁₄N₄O 的理论值: C, 52.73 ; H, 7.74 ; N, 30.75%。

15 制备例 13

4,4-二甲基-3-氧代-戊酸乙酯



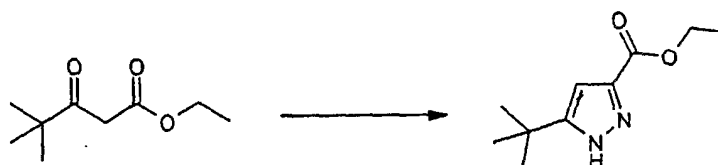
在氮气保护下在室温下将钠丸(4.6 克, 200mmol)溶于乙醇(165ml)中, 并在室温下用 15 分钟滴加草酸二乙酯(20 毫升, 200mmol)的叔丁基-甲基酮(20.1 毫升, 200mmol)溶液。将反应用乙醇(100ml)稀释, 加热到 60°C 并在此温度下搅拌 2 小时。冷却到室温后, 将反应搅拌 64 小时, 液倒在冰冷的 2N HCl(200 毫升)中, 并用乙醚(3 × 200ml)提取。将合并的有机提取液用水洗涤, 用 MgSO₄ 干燥并减压浓缩, 得到 4,4-二甲基-3-氧代-戊酸乙酯(36.7g), 为黄色油。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl₃): δ =6.48(1H, s), 4.26-4.37(2H, quart), 1.29-1.38(3H, t), 1.17(9H, s)ppm。

LRMS(电喷雾): $m/z[M+Na]^+$ 223, $[M-H]^+$ 199。

制备例 14

5-叔丁基-1H-吡唑-3-羧酸乙酯



5

在室温下在氮气保护下向 4,4-二甲基-3-氧代-戊酸乙酯(36.7 克, 180mmol) 的乙醇(188ml)溶液中加入水合肼(9.5 毫升, 180mmol)。使反应在室温下进行 2 小时, 然后减压除去溶剂。将残余物在二氯甲烷(500ml)和水(400ml)之间分配, 并除去水相。将有机相用盐水(200ml)洗涤, 用 $MgSO_4$ 干燥, 并减压浓

10

1H NMR(400MHz, $CDCl_3$): $\delta=14.50-14.90(1H, \text{brs}), 6.45(1H, \text{s}), 4.25-4.31(2H, \text{quart}), 1.27-1.36(3H, \text{t}), 1.16(9H, \text{s})$ ppm。

LRMS(热喷雾): $m/z[M+H]^+$ 197。

元素分析: 实测值: C, 61.12 ; H, 8.20 ; N, 14.28。 $C_{10}H_{16}N_2O_2$ 的理

15

论值: C, 61.20 ; H, 8.22 ; N, 14.27%。

制备例 15

5-叔丁基-1H-吡唑-3-羧酸



20

将 5-叔丁基-1H-吡唑-3-羧酸乙酯(20 克, 100mmol)和 1M NaOH 溶液(250 毫升, 250mmol)溶于 1,4-二噁烷(300 毫升)中, 在氮气保护下将反应加热到 $60^\circ C$ 并搅拌 2.5 小时。然后冷却反应到室温, 并进一步搅拌 18 小时。将反应混合物用浓盐酸调节 pH 值至 2, 用乙酸乙酯($4 \times 200ml$)提取, 将合并的有机提取液用盐水(100ml)洗涤。将有机相用 $MgSO_4$ 干燥, 并减压除去溶剂, 得

25

到 5-叔丁基-1H-吡唑-3-羧酸(14.7g), 为浅黄色固体。

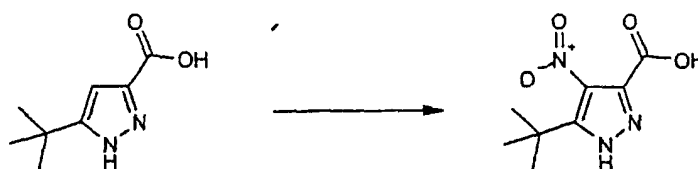
1H NMR(400MHz, DMSO- D_6): $\delta=12.80-12.88(2H, \text{brs}), 6.41(1H, \text{s}),$

1.11(9H, s)ppm.

LRMS(电喷雾): m/z [M+H]⁺ 169, [M+Na]⁺ 191, [M-H]⁺ 167.

制备例 16

5 5-叔丁基-4-硝基-1H-吡唑-3-羧酸



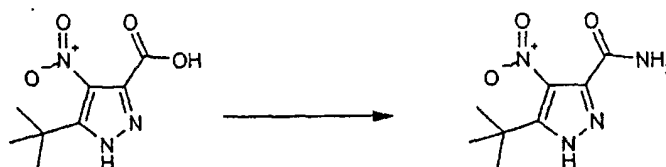
在室温搅拌下将 5-叔丁基-1H-吡唑-3-羧酸(5 克, 29.7mmol)分批加入到浓硫酸(25 毫升)中。然后将反应混合物加热到 60℃, 滴加浓硝酸(70%, 5.15ml), 保持温度在 60℃。然后将反应在 60℃下搅拌 2.5 小时, 冷却到室
10 温, 并在搅拌下倒在 50 毫升的冰上。15 分钟后将白色沉淀过滤分离, 用水洗涤并减压干燥, 得到 5-叔丁基-4-硝基-1H-吡唑-3-羧酸(6.0g), 为白色固体。

¹HNMR(400MHz, DMSO-D6): δ = 13.50-13.88(2H,brs), 1.13(9H, s)ppm.

LRMS(电喷雾): m/z [M+Na]⁺236, [M-H]⁺ 212.

15 制备例 17

5-叔丁基-4-硝基-1H-吡唑-3-羧酸酰胺



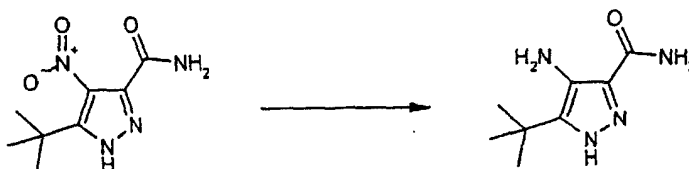
在氮气保护下在 0℃向含有二甲基甲酰胺(0.1 毫升)的 5-叔丁基-4-硝基-1H-吡唑-3-羧酸(6 克, 28mmol)的二氯甲烷(55 毫升)悬浮液中滴加草酰氯
20 (10.2 毫升, 117mmol)。将反应混合物在 0℃下搅拌 0.5 小时, 使反应升温至室温, 然后进一步搅拌 1.5 小时。减压除去溶剂, 将残余物用二氯甲烷(50ml)共沸, 并将残余物溶于二氯甲烷(100ml)。向溶液中鼓泡通入氨气 45 分钟, 将反应在氮气保护下在室温下搅拌 18 小时, 减压浓缩并将残余物溶于乙酸乙酯(250ml)。用水(100ml)和盐水(100 毫升)洗涤后, 将有机相过滤, 滤液用
25 MgSO₄干燥, 并减压浓缩, 得到 5-叔丁基-4-硝基-1H-吡唑-3-羧酸酰胺(4.0g), 为浅棕色固体。

^1H NMR(400MHz, DMSO-D6): δ =12.90-13.08(1H, brs), 7.78-7.86(1H, brs), 7.49-7.60(1H, brs), 1.30(9H, s)ppm.

LRMS(电喷雾): m/z [M+H] $^+$ 213,[M+Na] $^+$ 235, [M-H] $^+$ 211.

5 制备例 18

4-氨基-5-叔丁基-1H-吡唑-3-羧酸酰胺



在室温在氢气(60psi)下将 5-叔丁基-4-硝基-1H-吡唑-3-羧酸酰胺(4.6 克, 21 mmol)和 10%钯/碳(300 毫克)在乙醇(80 毫升)中搅拌 18 小时。过滤反应混合物, 并将滤液减压浓缩。将残余物预吸收在硅胶上, 并用快速柱色谱法
10 纯化, 用二氯甲烷: 甲醇(100:0 改变至 95:5 然后至 90:10, 按体积)梯度洗脱, 得到 4-氨基-5-叔丁基-1H-吡唑-3-羧酸酰胺(2.96g), 为灰白色固体, 其为旋转异构体的混合物。

^1H NMR(400MHz, DMSO-D6): δ = 12.10-12.20(0.75H, brs),
15 11.75-11.85(0.25H, brs), 7.04-7.16(1.5H, brs), 6.88-6.96(0.5H, brs), 4.27-4.59(2H, 2×brs), 1.12(9H, s)ppm.

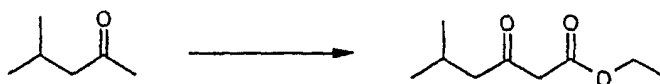
LRMS(电喷雾): m/z [M+H] $^+$ 183, [M+Na] $^+$ 205, [M-H] $^+$ 181.

元素分析: 实测值: C, 52.45 ; H, 7.84 ; N, 30.62。C₈H₁₄N₄O 的理论值: C, 52.73 ; H, 7.74 ; N, 30.75%。

20

制备例 19

5-甲基-3-氧代-己酸乙酯



在氮气保护下在室温下将钠丸(4.6 克, 100mmol)溶于乙醇(165ml)中, 并
25 在室温下用 20 分钟内滴加草酸二乙酯(13.5 毫升, 100mmol)的异丁基甲基酮(30 毫升, 200mmol)溶液。将反应加热到 60℃并在此温度下搅拌一小时。冷却到室温后, 将反应液倒在冰冷的 2N HCl(200 毫升)上, 并用乙醚(4 × 200ml)提取。将合并的有机提取液用水洗涤, 用 MgSO₄ 干燥并减压浓缩, 得到 5-

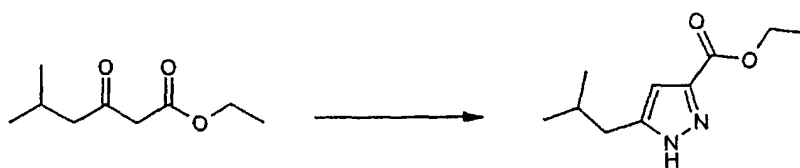
甲基-3-氧代-己酸乙酯(20g), 为黄色油。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 14.40-14.70(1H, brs), 6.27(1H, s), 4.25-4.32(2H, quart), 2.26-2.31(2H, d), 2.02-2.18(1H, m), 1.29-1.34(3H, t), 0.89-0.94(6H, d)ppm.

5 LRMS(热喷雾): m/z [$\text{M}+\text{NH}_4$] $^+$ 218.

制备例 20

5-异丁基-1H-吡唑-3-羧酸乙酯



10 在室温下在氮气保护下向 5-甲基-3-氧代-己酸乙酯(22克, 110mmol)的乙醇(113ml)溶液中加入水合肼(5.7 毫升, 115mmol)。使反应在室温下进行 18 小时, 然后减压除去溶剂。将残余物在二氯甲烷(400ml)和水(400ml)之间分配, 并除去水相。将有机相用盐水(200ml)、水(200ml)洗涤, 用 MgSO_4 干燥, 并减压浓缩, 将残余物在硅胶上用快速柱色谱法纯化, 用溶剂戊烷: 乙酸乙酯(1:0 改变到 6:1、5:1、4:1、3:1、2:1 并最后到 1:1, 按体积)梯度洗脱, 得到 5-异丁基-1H-吡唑-3-羧酸乙酯(16.5g), 为白色固体。

15 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ =11.60-12.60(1H, brs), 6.53(1H, s), 4.26-4.35(2H, quart), 2.48-2.54(2H, d), 1.80-1.90(1H, m), 1.25-1.31(3H, t), 0.81-0.88(6H, d)ppm.

20 LRMS(热喷雾): m/z [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 197, [$2\text{M}+\text{H}$] $^+$ 393.

元素分析: 实测值: C, 61.49 ; H, 8.30 ; N, 14.24。 $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ 的理论值: C, 61.20 ; H, 8.22 ; N, 14.27%。

制备例 21

25 5-异丁基-1H-吡唑-3-羧酸



将5-异丁基-1H-吡唑-3-羧酸乙酯(16.2克, 83mmol)和1M NaOH溶液(173毫升, 173mmol)溶于1,4-二噁烷(260毫升)中, 并在氮气保护下将反应在室温搅拌64小时。使用浓盐酸调节反应混合物的pH值至7, 然后减压浓缩。加入水(500毫升), 用浓盐酸将淤浆的pH值调至1, 将水相用乙酸乙酯(5 × 300毫升)提取。将合并的有机提取液用MgSO₄干燥, 并减压除去溶剂, 得到5-异丁基-1H-吡唑-3-羧酸(10g), 为白色固体。

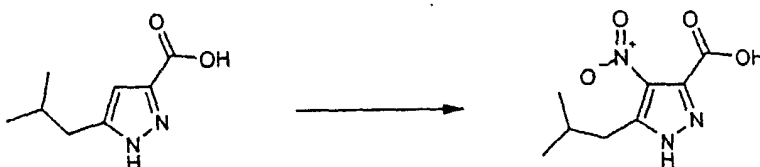
¹HNMR(400MHz, DMSO-D₆): δ=12.72-12.90(1H, brs), 6.39(1H, s), 2.39-2.43(2H, d), 1.77-1.86(1H, m), 0.78-0.83(6H, d)ppm。

LRMS(电喷雾): m/z[M+Na]⁺ 191, [2M+Na]⁺ 359, [M-H]⁺ 167, [2M-H]⁺ 335。

10

制备例 22

5-异丁基-4-硝基-1H-吡唑-3-羧酸



在室温搅拌下将5-异丁基-1H-吡唑-3-羧酸(5克, 29.7mmol)分批加入到浓硫酸(25毫升)中。然后将反应混合物加热到60℃, 滴加浓硝酸(70%, 5.15ml), 保持温度在60℃。然后将反应在60℃搅拌3小时, 冷却到室温, 并在搅拌下倒在50毫升的冰上。将得到的白色沉淀过滤分离, 用水洗涤并减压干燥, 得到5-异丁基-4-硝基-1H-吡唑-3-羧酸(6.4g), 为白色固体。

¹HNMR(400MHz, DMSO-D₆): δ= 2.71-2.76(2H, d), 1.88-2.00(1H, m), 0.80-0.87(6H, d)ppm。

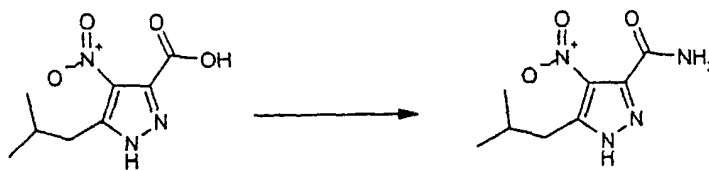
LRMS(热喷雾): m/z[M+NH₄]⁺ 231, [M-H]⁺ 212. LRMS(电喷雾): m/z[M-H]⁺ 212, [2M-H]⁺ 425。

元素分析: 实测值: C, 42.54 ; H, 5.18 ; N, 18.63。C₈H₁₁N₃O₄ · 0.7mol H₂O 的理论值: C, 42.55 ; H, 5.54 ; N, 18.61%。

25

制备例 23

5-异丁基-4-硝基-1H-吡唑-3-羧酸酰胺



在氮气保护下在 0℃向含有二甲基甲酰胺(0.1 毫升)的 5-异丁基-4-硝基-1H-吡唑-3-羧酸(5.6 克, 26mmol)的二氯甲烷(70 毫升)悬浮液中滴加草酰氯(10ml, 115mmol)。将反应混合物在 0℃下搅拌 0.5 小时, 使反应升温至室温, 5 然后进一步搅拌 2 小时。减压除去溶剂, 将残余物用二氯甲烷(3 × 50ml)共沸, 并将残余物溶于甲苯(100ml)中。向溶液中鼓泡通入氨气 2 小时, 将反应在氮气保护下在室温下搅拌 18 小时, 减压浓缩并将残余物悬浮在甲醇(250ml)中。过滤后, 将滤液减压浓缩, 将残余物溶于乙酸乙酯(400ml)中, 并用水(50ml)洗涤。过滤有机相, 将滤液用 MgSO₄ 干燥, 然后减压浓缩。合并过滤的固
10 体和得自滤液的残余物, 得到 5-异丁基-4-硝基-1H-吡唑-3-羧酸酰胺(4.8g), 为灰白色固体。

¹HNMR(400MHz, DMSO-D₆): δ= 13.61-13.81(1H, brs), 7.80-7.96(1H, brs), 7.50-7.66(1H, brs), 2.70-2.76(2H, d), 1.90-2.01(1H, m), 0.83-0.88(6H, d)ppm.

15 LRMS(电喷雾): m/z[M+Na]⁺ 235, [2M+Na]⁺ 447, [M-H]⁺ 211, [2M-H]⁺ 423。

元素分析: 实测值: C, 45.12 ; H, 5.68 ; N, 26.31。C₈H₁₂N₄O₃ 的理论值: C, 45.28 ; H, 5.70 ; N, 26.40%。

20 制备例 24

4-氨基-5-异丁基-1H-吡唑-3-羧酸酰胺



在室温在氢气(60psi)下将 5-异丁基-4-硝基-1H-吡唑-3-羧酸酰胺(4.7 克, 22mmol)和 10%钯 / 碳(300 毫克)在乙醇(80 毫升)中搅拌 4 小时, 然后在氮气
25 保护下保持 64 小时。过滤反应混合物, 并将滤液减压浓缩, 并将残余物用硅胶快速柱色谱法纯化, 用二氯甲烷: 甲醇(100: 0 改变至 95: 5 然后 90:

10, 按体积)梯度洗脱, 得到 4-氨基-5-异丁基-1H-吡唑-3-羧酸酰胺(3.8 克), 为灰白色固体, 其为旋转异构体的混合物。

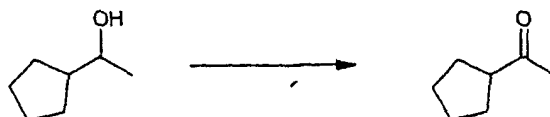
^1H NMR(400MHz, DMSO- D_6): δ = 12.20-12.28(1H, brs), 7.00-7.10(1.34H, brs), 6.80-6.85(0.66H, brs), 4.27-4.40(2H, brs), 2.27-2.36(2H, d), 1.78-1.88(1H, m), 0.77-0.84(6H, d)ppm.

LRMS(电喷雾): m/z [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 183, [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 205.

元素分析: 实测值: C, 52.27 ; H, 7.78 ; N, 30.59. $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}$ 的理论值: C, 52.73 ; H, 7.76 ; N, 30.75%。

10 制备例 25

1-环戊基乙醇

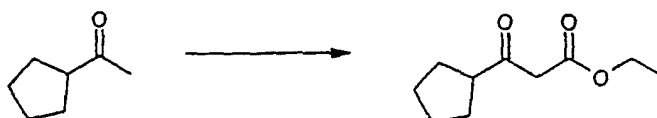


15 在室温下将浓硫酸(22.4ml, 420mmol)慢慢地加入到溶于水(50 毫升)中的三氧化铬(26.3 克, 263mmol)中。10 分钟后将此溶液加入到溶于丙酮(450 毫升)的 1-环戊基乙醇(20 克, 175mmol)中, 维持温度低于 35 $^{\circ}\text{C}$ 。继续加入直到亮橙色的颜色持续 10 分钟。将反应混合物用异丙醇终止, 以破坏过量的铬酸, 然后通过分批加入碳酸氢钠将反应混合物中和到 pH 值 5。过滤后, 将滤液减压浓缩(到 50 毫升), 并用乙醚(3 \times 300ml)提取。将合并的有机提取液用 MgSO_4 干燥, 减压浓缩, 得到 1-环戊基乙醇(16.7 克), 为无色油。

20 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ 2.80-2.90(1H, quin), 2.18(3H, s), 1.53-1.86(8H, 2 \times m)ppm.

制备例 26

3-环戊基-3-氧代-丙酸乙酯



25

在氮气保护下在室温下将钠丸(3.1 克, 135mmol)溶于乙醇(100 毫升)中, 并在室温下用 30 分钟滴加草酸二乙酯(18.4ml, 135mmol)和 1-环戊基乙醇(16.7 克, 149mmol)的溶液。将反应用乙醇(100ml)稀释, 加热到 60 $^{\circ}\text{C}$ 并在此

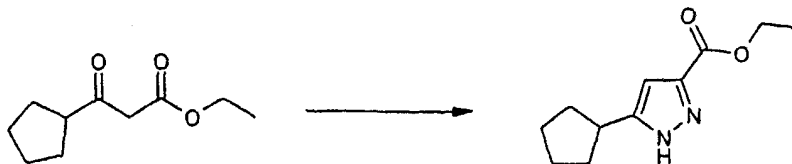
温度下搅拌 2 小时。冷却到室温后，将反应液倒在冰冷的 2N HCl(200 毫升)中，并用乙醚(300ml)和乙酸乙酯(300ml)提取。将合并的有机提取液用 MgSO₄ 干燥，减压浓缩，将残余物用硅胶快速柱色谱法纯化，用戊烷: 乙酸乙酯(6:1, 按体积)洗脱，得到 3-环戊基-3-氧代-丙酸乙酯(23.8 克)，为橙色油。

5 ¹HNMR(400MHz, CDCl₃): δ= 14.38-14.65(1H, brs), 6.83(1H, s), 4.30-4.39(2H, quart), 2.82-2.92(1H, quin), 1.83-1.96(2H, m), 1.57-1.83(6H, 2×m), 1.33-1.40(3H, t)ppm.

LRMS(电喷雾): m/z[M-H]⁺ 211.

10 制备例 27

5-环戊基-1H-吡唑-3-羧酸乙酯



在室温下在氮气保护下向 3-环戊基-3-氧代-丙酸乙酯(23.7 克, 112mmol)的乙醇(100 毫升)溶液中加入水合肼(5.8 毫升, 117mmol)。使反应在室温下
15 下进行 18 小时，然后将反应加热到 50℃，并在此温度下保持 4 小时。减压除去溶剂，将残余物在二氯甲烷(300ml)和水(300ml)之间分配，并除去水相。将有机相用水(2 × 200 毫升)洗涤，用 MgSO₄ 干燥，并减压浓缩。将残余物用硅胶快速柱色谱法纯化，用溶剂戊烷: 乙酸乙酯(4: 1, 按体积)梯度洗脱，得到 5-环戊基-1H-吡唑-3-羧酸乙酯(17.1 克)，为浅黄色固体。

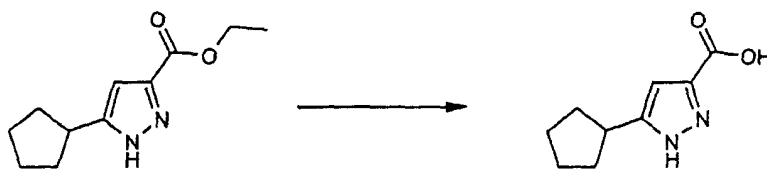
20 ¹HNMR(400MHz, CDCl₃): δ=10.40-10.60(1H, brs), 6.58(1H, s), 4.30-4.38(2H, quart), 3.01-3.10(1H, quin), 2.00-2.10(2H, m), 1.56-1.80(6H, 2×m), 1.33-1.39(3H, t)ppm.

LRMS(电喷雾): m/z[M+H]⁺ 209, [M+Na]⁺ 231.

25 元素分析: 实测值: C, 63.40 ; H, 7.75 ; N, 13.41。C₁₁H₁₆N₂O₂ 理论值: C, 63.44 ; H, 7.74 ; N, 13.45%。

制备例 28

5-环戊基-1H-吡唑-3-羧酸



将 5-环戊基-1H-吡唑-3-羧酸乙酯(17.1 克, 82 mmol)和 1M NaOH 溶液(205 毫升, 205 mmol)溶于 1,4-二噁烷(300 毫升)中, 在氮气保护下将反应加热到 50℃并搅拌 3 小时。冷却反应混合物, 使用浓盐酸调节 pH 值至 2, 然后减压除去溶剂。将残余物的固体用甲苯(2 × 30 毫升)共沸, 溶于乙酸乙酯(500 毫升)并用水(200ml)洗涤。除去水相, 用乙酸乙酯(2 × 200 毫升)提取, 然后将合并的有机提取液用 MgSO₄ 干燥。减压除去溶剂, 并将残余物用二氯甲烷(2 × 50ml)共沸, 得到 5-环戊基-1H-吡唑-3-羧酸(13g), 为白色固体。

¹HNMR(400MHz, DMSO-D₆): δ=12.75-12.88(2H, brs), 6.43(1H, s), 2.97-3.08(1H, quin), 1.91-2.02(2H, m), 1.50-1.76(6H, 2×m)ppm。

LRMS(电喷雾): m/z[M-H]⁺ 179。

元素分析: 实测值: C, 59.72 ; H, 6.74 ; N, 15.37。C₉H₁₂N₂O₂ 的理论值: C, 59.99 ; H, 6.71 ; N, 15.55%。

15 制备例 29

5-环戊基-4-硝基-1H-吡唑-3-羧酸



在室温搅拌下将 5-环戊基-1H-吡唑-3-羧酸(13 克, 72.1mmol)分批加入到浓硫酸(75 毫升)中。然后将反应混合物加热到 60℃, 滴加浓硝酸(70%, 12.7 毫升, 202mmol), 保持温度在 60℃。然后将反应在 60℃下搅拌 3 小时, 冷却到室温, 并在搅拌下倒在 50ml 的冰上。15 分钟后将沉淀过滤分离, 用水洗涤并减压干燥, 得到 5-环戊基-4-硝基-1H-吡唑-3-羧酸(7.1 克), 为黄色固体。

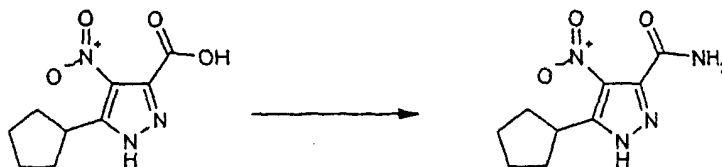
¹HNMR(400MHz, DMSO-D₆): δ=14.00-14.41(1H, brs), 13.28-13.85(1H, brs), 3.20-3.56(1H, brs, 部分被溶剂屏蔽), 1.96-2.10(2H, m), 1.54-1.80(6H, 2×m)ppm。

LRMS(电喷雾): $m/z[M-H]^+ 224$, $[2M-H]^+ 449$ 。

元素分析: 实测值: C, 43.83 ; H, 5.35 ; N, 16.94。 $C_9H_{11}N_3O_4 \cdot 1.2mol$
 H_2O 理论值: C, 43.80 ; H, 5.47 ; N, 17.02%。

5 制备例 30

5-环戊基-4-硝基-1H-吡唑-3-羧酸酰胺



在氮气保护下在 $0^\circ C$ 向含有二甲基甲酰胺(0.5 毫升)的 5-异丙基-4-硝基-1H-吡唑-3-羧酸(6.58 克, 29.2mmol)的二氯甲烷(100 毫升)悬浮液中滴加草酰氯(7.65 毫升, 87.7mmol)。将反应混合物在 $0^\circ C$ 下搅拌 1 小时, 使反应升温至室温, 然后进一步搅拌 2 小时。减压除去溶剂, 将残余物用二氯甲烷($2 \times 50ml$)共沸, 并将残余物溶于甲苯(100ml)中。向溶液中鼓泡通入氨气 2 小时, 将反应在氮气保护下在室温下搅拌 18 小时, 减压浓缩, 将残余物用硅胶快速柱色谱法纯化, 用二氯甲烷: 甲醇(由 95:5 变至 90:10, 按体积)梯度洗脱, 得到 5-环戊基-4-硝基-1H-吡唑-3-羧酸酰胺(5.48 克), 为黄色固体。

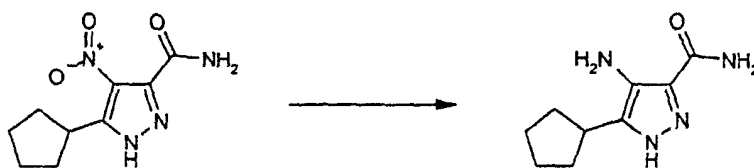
1H NMR(400MHz, DMSO- D_6): $\delta=13.67-13.79(1H, \text{brs})$, $7.88-8.03(1H, \text{brs})$, $7.59-7.77(1H, \text{brs})$, $3.46-3.60(1H, \text{quin})$, $1.97-2.11(2H, \text{m})$, $1.58-1.81(6H, 2 \times \text{m})$ ppm。

LRMS(电喷雾): $m/z[M-H]^+ 223$, $[2M-H]^+ 447$ 。

20 元素分析: 实测值: C, 56.12; H, 7.39 ; N, 27.55。 $C_9H_{12}N_4O_3 \cdot 0.2mol$
 丙酮的理论值: C, 56.01 ; H, 7.44 ; N, 27.22%。

制备例 31

4-氨基-5-环戊基-1H-吡唑-3-羧酸酰胺



25

在室温在氨气(50 psi)下将 5-环戊基-4-硝基-1H-吡唑-3-羧酸酰胺(4.48

克, 20 mmol)和 10%钨/碳(800 毫克)在乙醇(50 毫升)中搅拌 18 小时。用 arboceel 过滤反应混合物, 并将固体用乙醇(50 毫升)、甲醇(50 毫升)、二氯甲烷(50 毫升)和乙酸乙酯(50 毫升)洗涤。将滤液减压浓缩, 并将残余物用硅胶快速柱色谱法纯化, 用二氯甲烷: 甲醇(9: 1, 按体积)洗脱, 得到 4-氨基-5-环戊基-1H-吡唑-3-羧酸酰胺(4.0 克), 为灰白色固体, 其为旋转异构体的混合物。

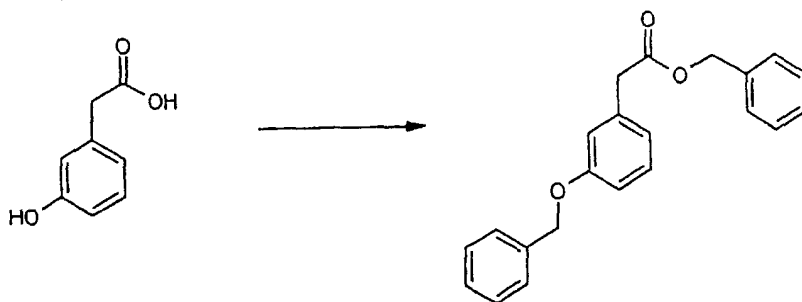
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- D_6): δ =12.20-12.31(0.75H, brs), 11.78-11.87(0.25H, brs), 7.02-7.18(1.5H, brs), 6.80-6.93(0.5H, brs), 4.22-4.56(2H, 2 \times brs), 2.92-3.02(1H, quin), 1.79-1.96(2H, m), 1.48-1.78(6H, 2 \times m)ppm.

10 LRMS(电喷雾): m/z [$\text{M}-\text{H}$] $^+$ 193.

元素分析: 实测值: C, 56.12 ; H, 7.39 ; N, 27.55. $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}$. 0.2mol 丙酮的理论值: C, 56.01 ; H, 7.44 ; N, 27.22%.

制备例 32

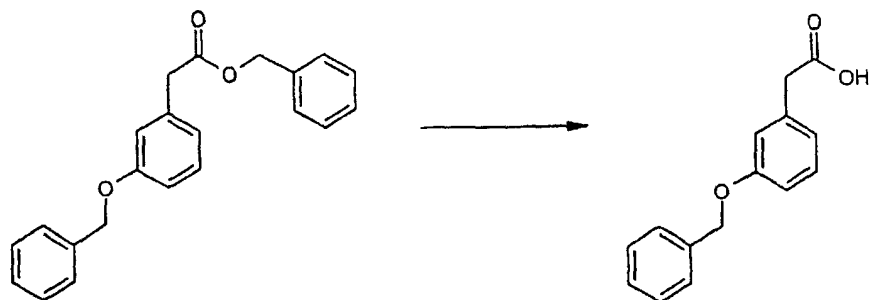
15 (3-苄氧基苯基)-乙酸苄基酯



将 3-羟基-苯乙醇酸(15.3 克, 101mmol)、溴苄(36.2 克, 202mmol)和碳酸钾(29.2 克, 202mmol)悬浮在二甲基甲酰胺(300 毫升)中, 将反应在氮气保护下加热回流 44 小时。冷却反应混合物, 过滤并将滤液减压浓缩。将残余物在乙酸乙酯(200ml)和水(200ml)之间分配, 并将水相用乙酸乙酯(2 \times 200 毫升)提取。将合并的有机提取液用盐水(200ml)洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 并减压除去溶剂。将残余物用硅胶快速柱色谱法纯化, 用戊烷: 乙酸乙酯(95: 5, 按体积)洗脱, 得到(3-苄氧基苯基)-乙酸苄基酯(10.7 克), 为白色固体。

制备例 33

25 (3-苄氧基苯基)-乙酸



在氮气保护下在室温下将 1 N 氢氧化钠溶液(35 毫升, 35mmol)加入到(3-苄氧基苯基)-乙酸苄基酯(5.3 克, 16mmol)的甲醇(350 毫升)溶液中。将反应加热回流 2 小时, 然后减压除去溶剂。将残余物溶于水(500 毫升)中并用乙醚(3 × 350ml)提取。将水相用浓盐酸酸化到 pH 值 1, 并将得到的沉淀通过过滤分离, 并真空干燥, 得到(3-苄氧基苯基)-乙酸(3.08 克), 为白色固体。mp127-129°C。

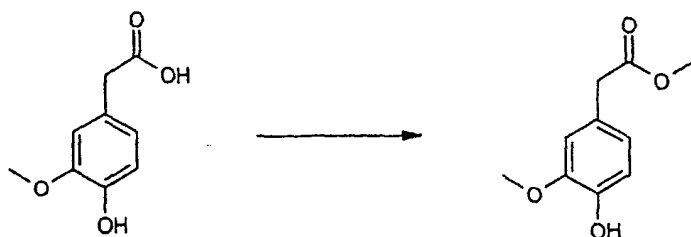
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ =7.26-7.43(5H, m), 7.20-7.26(1H, m, 部分被溶剂屏蔽), 6.84-6.96(3H, m+s), 5.04(2H, s), 3.62(2H, s)ppm。

10 LRMS(电喷雾): m/z [M-H] $^+$ 241。

元素分析: 实测值: C, 74.21 ; H, 5.82。C₁₅H₁₄O 的理论值: C, 74.36 ; H, 5.82%。

制备例 34

15 (4-羟基-3-甲氧基-苯基)-乙酸甲酯



在室温下将浓硫酸(12 毫升)加入到(4-羟基-3-甲氧基-苯基)-乙酸(22.5 克, 123mmol)的甲醇(450 毫升)溶液中, 并将反应 90°C 加热反应 2.45 小时。然后将反应冷却到室温, 并搅拌 18 小时, 然后减压除去溶剂。将残余物悬浮在冰水(300 毫升)中并用乙醚(2 × 300ml)提取。将合并的有机提取液用饱和碳酸氢钠溶液(2 × 100ml)、盐水(100 毫升)洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥, 并减压浓缩。将残余物在硅胶上用快速柱色谱法纯化, 用溶剂环己烷: 乙酸乙酯(80:20 变到 70:30、60:40 和最后 1:1, 按体积)梯度洗脱, 得到(4-羟基-3-甲氧基-苯基)-

乙酸甲酯(23克), 为黄色油。

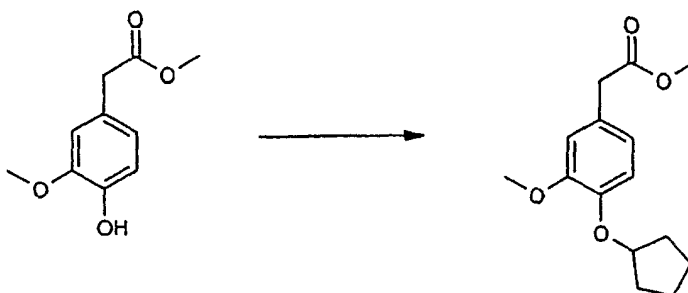
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): $\delta=6.82-6.85(1\text{H}, \text{d}), 6.80(1\text{H}, \text{s}), 6.76-6.79(1\text{H}, \text{d}), 5.49(1\text{H}, \text{s}), 3.86(3\text{H}, \text{s}), 3.66(3\text{H}, \text{s}), 3.53(2\text{H}, \text{s})\text{ppm}$ 。

LRMS(电喷雾): $m/z[\text{M}+\text{Na}]^+ 219$ 。

5

制备例 35

(4-环戊基氧基-3-甲氧基-苯基)-乙酸甲酯



在氮气保护下在 0°C 将环戊醇(7.7 毫升, 85mmol)和三苯基膦(28 克, 107mmol)加入到(4-羟基-3-甲氧基-苯基)-乙酸甲酯(14 克, 71mmol)的四氢呋喃(280 毫升)溶液中。然后滴加偶氮二羧酸二乙酯(15.7ml, 100mmol), 使反应混合物升温至室温, 并搅拌 44 小时。减压除去溶剂, 加入戊烷(200 毫升)并将悬浮液过滤。将滤液减压浓缩, 用硅胶快速柱色谱法纯化, 用环己烷: 乙酸乙酯(90:10 改变至 85:15, 按体积)梯度洗脱, 得到(4-环戊基氧基-3-甲氧基-苯基)-乙酸甲酯(12.4 克), 为无色油。

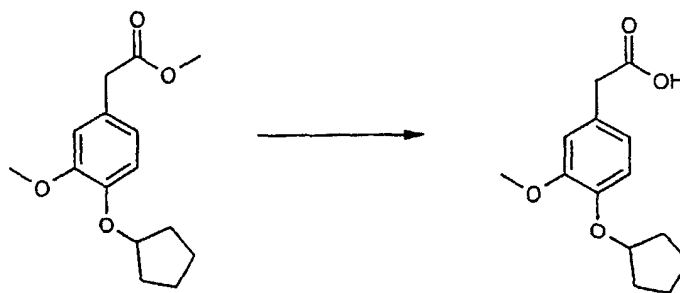
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD): $\delta= 6.79-6.85(2\text{H}, \text{m}), 6.73-6.79(1\text{H}, \text{d}), 4.73-4.79(1\text{H}, \text{brs}), 3.79(3\text{H}, \text{s}), 3.64(3\text{H}, \text{s}), 3.53(2\text{H}, \text{s}), 1.74-1.89(6\text{H}, \text{m}), 1.56-1.67(2\text{H}, \text{m})\text{ppm}$ 。

LRMS(电喷雾): $m/z[\text{M}+\text{Na}]^+ 287$ 。

元素分析: 实测值: C, 68.01 ; H, 7.74。 $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_4$ 的理论值: C, 68.16 ; H, 7.63%。

制备例 36

(4-环戊基氧基-3-甲氧基-苯基)-乙酸



向(4-环戊氧基-3-甲氧基-苯基)-乙酸甲酯(12.4, 46.9mmol)的甲醇(100 毫升)/水(100ml)溶液中加入氢氧化钠(4.75 克, 119mmol), 将反应在室温下搅拌 3.5 小时。减压除去甲醇, 将水相用乙醚(100ml)洗涤, 然后使用浓盐酸酸化到 pH 值 2。然后将其用乙酸乙酯(2 × 100ml)提取, 将合并的有机提取液用盐水(100 毫升)洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥, 并减压浓缩, 得到(4-环戊基氧基-3-甲氧基-苯基)-乙酸(11.1 克), 为白色固体。

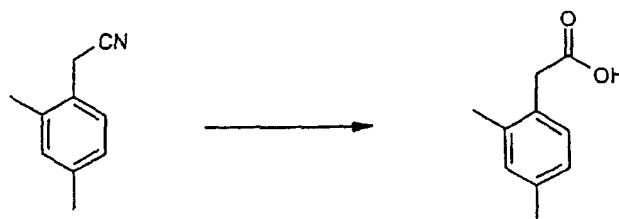
¹HNMR(400MHz, CD₃OD): δ= 6.87(1H, s), 6.81-6.86(1H, d), 6.76-6.80(1H, d), 4.75-4.79(1H, brs), 3.78(3H, s), 3.49(2H, s), 1.71-1.89(6H, m), 1.56-1.64(2H, m)ppm.

LRMS(电喷雾): m/z[M-H]⁺ 249, [2M-H]⁺ 499。

元素分析: 实测值: C, 67.15 ; H, 7.25。C₁₄H₁₈O₄ 的理论值: C, 67.18 ; H, 7.25%。

15 制备例 37

2,4-二甲基-苯基-乙酸

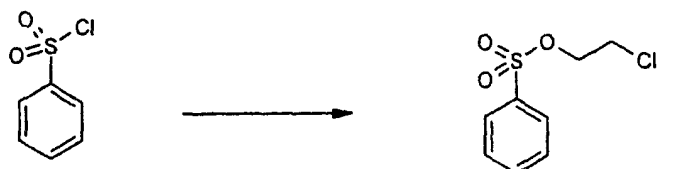


将 2,4-二甲基苯基氰(70 克, 0.48 摩尔)与水(134 毫升)混合, 并慢慢地加入浓硫酸(106ml, 1.98 摩尔)。将反应加热回流 3 小时, 然后用 18 小时冷却到室温。将混合物倒在碎冰(500 毫升)上, 搅拌 1 小时, 并通过过滤分离得到的沉淀。用水水洗后, 将固体溶于 1.2M 氢氧化钠溶液(500ml)中, 用二氯甲烷(2 × 250 毫升)提取, 并将水相用脱色碳(2 克)回流处理 10 分钟, 通过 hyflo supercel 热过滤。然后将滤液用浓盐酸酸化, 并将得到的沉淀通过过滤分离, 用水洗涤并真空干燥, 得到 2,4-二甲基-苯基-乙酸(52.6 克), 为白色固体。

$^1\text{H NMR}$ (250MHz, $\text{CD}_3\text{OD}/\text{D}_2\text{O}$): δ = 6.88-7.03(3H, m), 3.48-3.68(2H, s), 2.23(6H, s)ppm.

制备例 38

5 苯磺酸 2-氯乙基酯



将 2-氯乙醇(1168 克, 975 摩尔)和苯磺酰氯(2780 克, 2015 摩尔)在 -5°C 一起搅拌, 用 3 小时加入吡啶(2158 克, 2200 摩尔), 维持温度低于 0°C 。将反应进一步在 -5°C 到 0°C 下搅拌 3 小时, 然后使反应用 18 小时升温至室温。

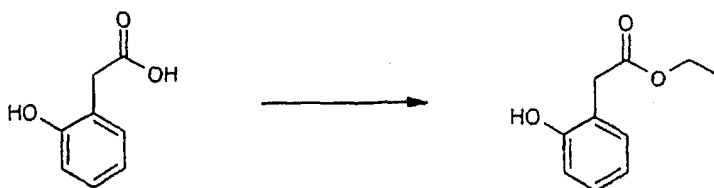
10 倒入到冰(10 升)和水(10 升)的混合物中后, 将反应物搅拌 15 分钟, 用乙醚(10 升)提取并将有机相用 5N HCl(2×2 升)和水(2×4 升)洗涤。然后用 MgSO_4 干燥, 并减压浓缩, 得到苯磺酸 2-氯乙基酯(1921 克), 为橙色油。

$^1\text{H NMR}$ (250MHz, CDCl_3): δ =7.78-8.02(2H, m), 7.58-7.78(3H, m), 4.20-4.45(2H, t), 3.60--3.81(2H, t)ppm.

15

制备例 39

2-羟基-苯乙酸乙酯



20 将 2-羟基-苯乙酸(30.4 克, 0.2 摩尔)溶于氯仿(200 毫升)中, 并加入亚硫酸氯(50 毫升, 0.2 摩尔)。将反应温和地回流 2 小时, 接着减压浓缩混合物。将残余物倾倒入乙醇(200ml)中, 维持温度为 10°C 到 20°C 。减压除去溶剂, 并将残余物热蒸馏纯化, 得到 2-羟基苯乙酸乙酯(31.6 克), 为黄色油。

Bp: $146-150^\circ\text{C}$ 。 v_{max} (薄膜) 1710 cm^{-1} (C=O, 酯)。

制备例 40

25 [2-(2-氯-乙氧基)-苯基]-乙酸乙酯



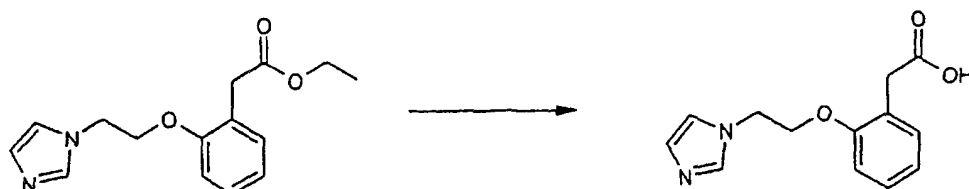
向 2-羟基-苯乙酸乙酯(30.4 克, 169mmol)的二甲基甲酰胺(100ml)溶液中分批加入含 50%氢氧化钠的矿物油(8.11 克, 169mmol)。在起初的泡腾结束后, 将反应 100℃加热 10 分钟, 然后冷却到室温。然后加入苯磺酸 2-氯乙基酯

5 (37.2 克, 169mmol)的二甲基甲酰胺(5ml)溶液, 将反应 100℃加热 1 小时, 然后用 18 小时冷却到室温。将反应混合物在乙醚(300 毫升)和水(300 毫升)之间分配, 除去有机相, 用水(100 毫升)洗涤, MgSO₄ 干燥, 并减压除去溶剂。将残余物通过热蒸馏纯化, 得到[2-(2-氯-乙氧基)-苯基]-乙酸乙酯(22.0 克), 为浅黄色油。

- 10 Bp: 170℃到 180℃。v_{max}(薄膜)1735cm⁻¹(C=O, 酯); 没有 O-H 伸展峰。
元素分析: 实测值: C, 59.35 ; H, 6.29。C₁₂H₁₅ClO₃ 的理论值: C, 59.38 ; H, 6.23%。

制备例 41

- 15 [2-(2-咪唑-1-基-乙氧基)-苯基]-乙酸



将[2-(2-咪唑-1-基-乙氧基)-苯基]-乙酸乙酯(3.5 克, 113mmol)在 50%盐酸(20 毫升)水溶液中在 100℃搅拌 6 小时。冷却到室温后, 减压除去溶剂, 并将残余物用异丙醇重结晶, 得到[2-(2-咪唑-1-基-乙氧基)-苯基]-乙酸(2.73 克),

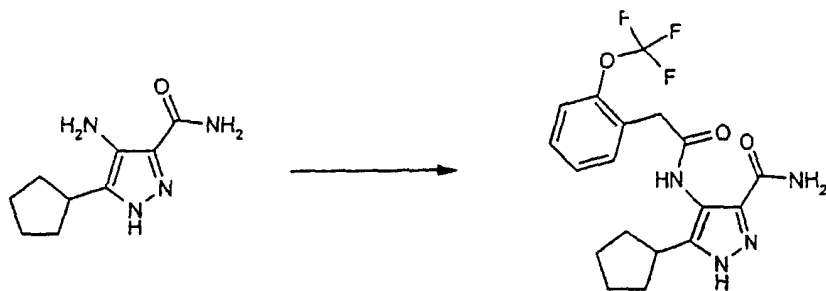
20 为白色固体。

Mp: 146-147℃。v_{max}(薄膜)3410(O-H), 1722cm⁻¹(C=O, 酸)。

元素分析: 实测值: C, 54.89 ; H, 5.25 ; N, 9.80。C₁₃H₁₄N₂O₃·1mol HCl 的理论值: C, 55.22 ; H, 5.35 ; N, 9.91%。

- 25 制备例 42

5-环戊基-4-[2-(2-三氟甲氧基-苯基)-乙酰氨基]-1H-吡唑-3-羧酸酰胺



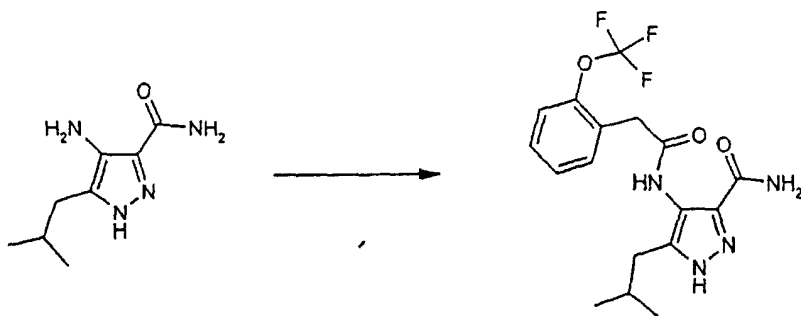
在氮气保护下在室温下将羰基咪唑(84 毫克, 0.515mmol)加入到 2-三氟-甲氧基-苯基-乙酸(113 毫克, 0.515mmol)的四氢呋喃(4 毫升)溶液中, 并将混合物搅拌 3 小时。然后加入 4-氨基-5-环戊基-1H-吡唑-3-羧酸酰胺(100 毫克, 0.515mmol), 并将反应搅拌 18 小时。将反应混合物用水(20ml)稀释, 用 2N HCl 酸化到 pH 值 2, 并用乙酸乙酯(2 × 20ml)提取。将合并的有机提取液用 MgSO₄ 干燥, 并减压浓缩, 得到 5-环戊基-4-[2-(2-三氟甲氧基-苯基)-乙酰氨基]-1H-吡唑-3-羧酸酰胺(120 毫克), 为灰白色固体。

LRMS(电喷雾): $m/z[M+H]^+$ 397, $[M-H]^+$ 395。

10

制备例 43

5-异丁基-4-[2-(2-三氟甲氧基-苯基)-乙酰氨基]-1H-吡唑-3-羧酸酰胺



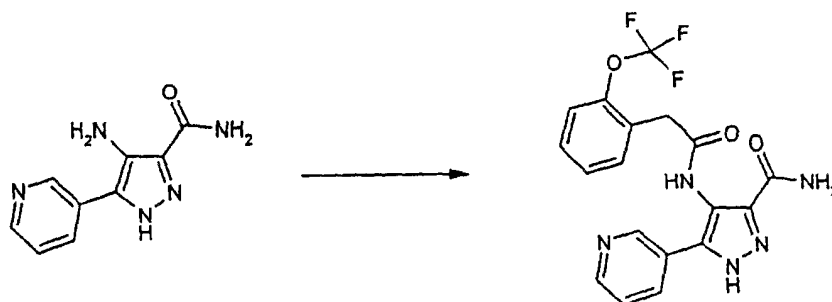
在氮气保护下在室温下将羰基咪唑(84 毫克, 0.515mmol)加入到 2-三氟甲氧基-苯基-乙酸(113 毫克, 0.515mmol)的四氢呋喃(4 毫升)溶液中, 并将混合物搅拌 3 小时。然后加入 4-氨基-5-异丁基-1H-吡唑-3-羧酸酰胺(100 毫克, 0.515mmol), 并将反应搅拌 18 小时。将反应混合物用水(20 毫升)稀释, 用 2N HCl 酸化到 pH2, 并用乙酸乙酯(2 × 20ml)提取。将合并的有机提取液用 MgSO₄ 干燥, 并减压浓缩, 得到 5-异丁基-4-[2-(2-三氟甲氧基-苯基)-乙酰氨基]-1H-吡唑-3-羧酸酰胺(142 毫克), 为灰白色固体。

20

LRMS(电喷雾): $m/z[M+H]^+$ 385, $[M-H]^+$ 383。

制备例 44

5-吡啶-3-基-4-[2-(2-三氟甲氧基-苯基)-乙酰氨基]-1H-吡唑-3-羧酸酰胺



在氮气保护下在室温下将羧基二咪唑(144 毫克, 0.886mmol)加入到 2-三氟甲氧基-苯基-乙酸(195 毫克, 0.886mmol)的四氢呋喃(5 毫升)溶液中, 并将混合物搅拌 1 小时。然后加入 4-氨基-5-环丙基-1H-吡唑-3-羧酸酰胺(180 毫克, 0.886mmol), 并将反应搅拌 18 小时。将反应混合物用盐水(20ml)稀释, 并用乙酸乙酯(2 × 20 毫升)提取。将合并的有机提取液用 $MgSO_4$ 干燥, 并减压浓缩, 得到 5-吡啶-3-基-4-[2-(2-三氟甲氧基-苯基)-乙酰氨基]-1H-吡唑-3-羧酸酰胺(345 毫克), 为灰白色固体。

LRMS(电喷雾): $m/z[M+Na]^+$ 428, $[M-H]^+$ 404。