

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200480034570.7

[51] Int. Cl.

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/505 (2006.01)

A61P 9/08 (2006.01)

[43] 公开日 2006年12月20日

[11] 公开号 CN 1882591A

[22] 申请日 2004.11.12

[21] 申请号 200480034570.7

[30] 优先权

[32] 2003.11.24 [33] GB [31] 0327319.0

[86] 国际申请 PCT/IB2004/003747 2004.11.12

[87] 国际公布 WO2005/049616 英 2005.6.2

[85] 进入国家阶段日期 2006.5.23

[71] 申请人 辉瑞有限公司

地址 美国纽约州

[72] 发明人 安德鲁·西蒙·柏尔

大卫·格雷厄姆·布朗

凯文·尼尔·达克

大卫·内森·亚伯拉罕·福克斯

伊恩·罗杰·马什

安德鲁·伊恩·默雷尔

迈克尔·约翰·帕默尔

卡罗尔·安·温斯洛

[74] 专利代理机构 北京东方亿思知识产权代理有限
责任公司

代理人 肖善强

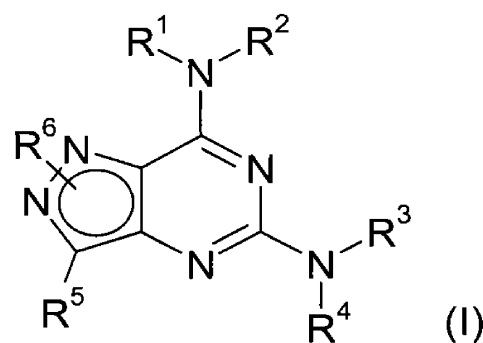
权利要求书 19 页 说明书 241 页

[54] 发明名称

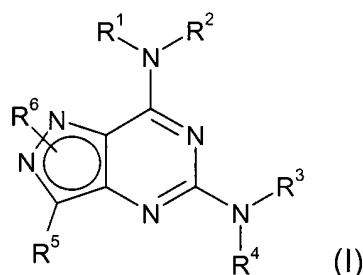
具有 PDE - 5 抑制活性的 5,7 - 二氨基吡唑并
[4,3 - d] 嘧啶

[57] 摘要

本发明涉及式(I)的化合物。



1. 式(I)的化合物以及所述化合物的互变异构体或者所述化合物或其互变异构体的药学上可接受的盐或溶剂化物



其中

R^1 是选自 R^A 、 R^B 、 R^C 和 R^D 的环状基团，其中的每一个可选地被一个或者多个 R^7 基团取代；

R^2 是氢或者 C_1 - C_2 烷基；

R^3 和 R^4 分别独立地是 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_2 - C_8 炔基或 C_3 - C_{10} 环烷基，其中的每一个可选地被一个或者多个 R^8 基团取代，或者 R^3 和 R^4 分别独立地是 R^E 或氢， R^E 可选地被一个或者多个 R^9 基团取代；

或者 $-NR^3R^4$ 形成 R^F ， R^F 可选地被一个或者多个 R^{10} 基团取代；

R^5 选自 $-Y-CO_2R^{15}$ 和 $-Y-R^{16}$ ；

连接在 N^1 或者 N^2 上的 R^6 是 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基、 C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 炔基，其中的每一个可选地被 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤烷氧基或者选自 R^J 、 R^K 、 R^L 和 R^M 的环状基团取代，或者 R^6 是 R^N ， C_3 - C_7 环烷基或者 C_3 - C_7 卤环烷基，其中的每一个可选地被 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤烷氧基取代，或者 R^6 是氢；

R^7 是卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基、 C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_{10} 环烷基、 C_3 - C_{10} 卤环烷基、苯基、 OR^{12} 、 $OC(O)R^{12}$ 、 NO_2 、 $NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{12}C(O)R^{13}$ 、 $NR^{12}CO_2R^{14}$ 、 $C(O)R^{12}$ 、 CO_2R^{12} 、 $CONR^{12}R^{13}$ 或 CN ；

R^8 是卤素、苯基、 C_1 - C_6 烷氧基苯基、 OR^{12} 、 $OC(O)R^{12}$ 、 NO_2 、 $NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{12}C(O)R^{13}$ 、 $NR^{12}CO_2R^{14}$ 、 $C(O)R^{12}$ 、 CO_2R^{12} 、

CONR¹²R¹³、CN、C₃-C₆环烷基、R^G或R^H，R^G和R^H可选地被一个或者多个R⁹基团取代；

R⁹是C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基或CO₂R¹²；

R¹⁰是卤素、C₃-C₁₀环烷基、C₃-C₁₀卤环烷基、苯基、OR¹²、OC(O)R¹²、NO₂、NR¹²R¹³、NR¹²C(O)R¹³、NR¹²CO₂R¹⁴、C(O)R¹²、CO₂R¹³、CONR¹²R¹³、CN、氧代、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基，C₁-C₆烷基和C₁-C₆卤烷基可选地被R¹¹基团取代；

R¹¹是苯基、NR¹²R¹³或NR¹²CO₂R¹⁴；

R¹²和R¹³分别独立地是氢、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基；

R¹⁴是C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基；

R¹⁵是氢或者C₁-C₆烷基，其中C₁-C₆烷基可选地被一个或者多个选自卤素、OH、C₁-C₆烷氧基、NH₂、NH(C₁-C₆烷基)和N(C₁-C₆烷基)₂的基团取代；

R¹⁶是选自四唑-5-基、5-三氟甲基-1,2,4-三唑-3-基、5-(甲磺酰基)-1,2,4-三唑-3-基、2,5-二氢-5-氧代-1,2,4-噁二唑-3-基、-SO₂NHR¹⁷和-CONHR¹⁸的羧酸电子等排物；

R¹⁷选自C₁-C₆烷基、苯基、-CO-(C₁-C₆烷基)和-CO-苯基；

R¹⁸选自-SO₂-(C₁-C₆烷基)和-SO₂-苯基；

R^A和R^J分别独立地是C₃-C₁₀环烷基或C₃-C₁₀环烯基，其中的每一个可以或者是单环，或者当存在适当数量的成环原子时是多环，并且可以稠合到

(a) 选自苯环和5元或者6元芳杂环的单环芳香环，所述芳杂环含有至多三个选自氮、氧和硫的杂原子，或者

(b) 5元、6元或7元脂杂环，所述脂杂环含有至多三个选自氮、氧和硫的杂原子；

R^B和R^K分别独立地是苯基或者萘基，其中的每一个可以稠合到

(a) C₅-C₇环烷基环或C₅-C₇环烯基环，

(b) 5元、6元或7元脂杂环，所述脂杂环含有至多三个选自氮、氧和硫的杂原子，或

(c) 5元或者6元芳杂环，所述芳杂环含有至多三个选自氮、氧和硫

的杂原子；

R^C 、 R^L 和 R^N 分别独立地是单环的或者当存在适当数量的成环原子时是多环的、饱和或者部分不饱和的环体系，其含有 3 到 10 个成环原子，其中至少一个成环原子是选自氮、氧和硫的杂原子，所述环可以稠合到 C_5 - C_7 环烷基环或 C_5 - C_7 环烯基环或选自苯环和 5 元或者 6 元芳杂环的单环芳香环，所述芳杂环含有至多三个选自氮、氧和硫的杂原子；

R^D 和 R^M 分别独立地是 5 元或者 6 元芳杂环，所述芳杂环含有至多三个独立地选自氮、氧和硫的杂原子，所述环可以进一步稠合到

(a) 第二 5 元或者 6 元芳杂环，所述第二芳杂环含有至多三个选自氮、氧和硫的杂原子；

(b) C_5 - C_7 环烷基环或 C_5 - C_7 环烯基环；

(c) 5 元、6 元或 7 元脂杂环，所述脂杂环含有至多三个选自氮、氧和硫的杂原子；或

(d) 苯环；

R^E 、 R^F 和 R^G 分别独立地是单环的或者当存在适当数量的成环原子时是多环的、饱和的环体系，其含有 3 到 10 个成环原子，其中至少一个成环原子是选自氮、氧和硫的杂原子；

R^H 是 5 元或者 6 元芳杂环，所述芳杂环含有至多三个独立地选自氮、氧和硫的杂原子；且

Y 是共价键、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 C_1 - C_6 亚烷基或 C_3 - C_7 亚环烷基。

2. 如权利要求 1 所述的化合物，其中， R^1 是 R^A ， R^A 可选地被一个或多个 R^7 基团取代；并且

R^A 是 C_3 - C_{10} 环烷基，其可以或者是单环的或者当存在适当数量的成环原子时是多环的，并且其可以稠合到或者

(a) 选自苯环和 5 元或者 6 元芳杂环的单环芳香环，所述芳杂环含有至多三个选自氮、氧和硫的杂原子，或者

(b) 5 元、6 元或 7 元脂杂环，所述脂杂环含有至多三个选自氮、氧和硫的杂原子。

3. 如权利要求 2 所述的化合物，其中， R^A 是单环 C_3 - C_8 环烷基。

4. 如权利要求 3 所述的化合物, 其中, R^A 是单环 C_5-C_7 环烷基。
5. 如权利要求 4 所述的化合物, 其中, R^A 是环戊基或环己基。
6. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中, R^1 是 R^B , R^B 可选地被一个或多个 R^7 基团取代。
7. 如权利要求 6 所述的化合物, 其中, R^B 是苯基。
8. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中, R^1 是 R^C , R^C 可选地被一个或多个 R^7 基团取代。
9. 如权利要求 8 所述的化合物, 其中, R^C 是单环的饱和或者部分不饱和的环体系, 该环体系含有 3~8 个成环原子, 其中至少一个是选自氮、氧和硫的杂原子。
10. 如权利要求 9 所述的化合物, 其中, R^C 是单环的饱和或者部分不饱和的环体系, 该环体系含有 5~7 个成环原子, 其中至少一个是选自氮、氧和硫的杂原子。
11. 如权利要求 10 所述的化合物, 其中, R^C 是单环的饱和环体系, 该环体系含有 5~7 个成环原子, 其中至少一个是选自氮、氧和硫的杂原子。
12. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中, R^1 是 R^D , R^D 可选地被一个或多个 R^7 基团取代。
13. 如权利要求 12 所述的化合物, 其中, R^D 是 5 元或 6 元芳杂环, 该芳杂环含有至多 3 个独立地选自氮、氧和硫的杂原子。
14. 如权利要求 13 所述的化合物, 其中, R^D 是 5 元芳杂环, 该芳杂环在环中含有选自氮、氧和硫的杂原子, 且可选地还含有至多 2 个其他氮原子, 或者 R^D 是包含 1 个、2 个或者 3 个氮原子的 6 元芳杂环。
15. 如权利要求 14 所述的化合物, 其中, R^D 是呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噁唑基、异噻唑基、噻唑基、噁二唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基。
16. 如权利要求 15 所述的化合物, 其中, R^D 是吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噁唑基、噁二唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基。
17. 如权利要求 1 到 16 中任何一项所述的化合物, 其中, R^7 是卤

素, C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 卤烷基、OR¹² 或 CONR¹²R¹³。

18. 如权利要求 17 所述的化合物, 其中, R⁷ 是卤素、C₁-C₃ 烷基、C₁-C₃ 烷氧基、羟基或者 CONH(C₁-C₃ 烷基)。

19. 如权利要求 18 所述的化合物, 其中, R⁷ 是氟、甲基、乙基、羟基、甲氧基、丙氧基或者 CONHMe。

20. 如权利要求 1 到 19 中任何一项所述的化合物, 其中, R² 是氢或者甲基。

21. 如权利要求 20 所述的化合物, 其中, R² 是氢。

22. 如权利要求 1 到 21 中任何一项所述的化合物, 其中, R³ 是氢、可选地被一个或多个 R⁸ 取代的 C₁-C₆ 烷基、或者可选地被一个或者多个 R⁹ 取代的 R^E, 并且其中 R^E 是单环的或者当存在适当数量的成环原子时是多环的饱和环体系, 该环体系含有 3~7 个成环原子, 其中至少一个是选自氮、氧和硫的杂原子。

23. 如权利要求 22 所述的化合物, 其中, R³ 是氢、可选地被一个或多个 R⁸ 取代的 C₁-C₄ 烷基、或者可选地被一个或者多个 R⁹ 取代的 R^E, 并且其中 R^E 是单环的饱和环体系, 该环体系含有 3~7 个成环原子, 其中至少一个是选自氮、氧和硫的杂原子。

24. 如权利要求 23 所述的化合物, 其中, R³ 是可选地被一个或者多个 R⁹ 取代的 R^E, 并且其中 R^E 是单环的饱和环体系, 该环体系含有 3~7 个成环原子, 含有一个氮原子。

25. 如权利要求 24 所述的化合物, 其中, R^E 是氮杂环丁烷基、吡唑烷基或哌啶基。

26. 如权利要求 23 所述的化合物, 其中, R³ 是可选地被一个或多个 R⁸ 基取代的 C₁-C₄ 烷基, 其中 R⁸ 是卤素、苯基、C₁-C₆ 烷氧基苯基、OR¹²、NR¹²R¹³、NR¹²CO₂R¹⁴、CO₂R¹²、CONR¹²R¹³、R^G 或 R^H, R^G 和 R^H 可选地被一个或多个 R⁹ 基取代。

27. 如权利要求 26 所述的化合物, 其中, R⁸ 是羟基、甲氧基、甲氧基苯基、NH₂、NHMe、NMe₂、NHCO₂^tBu、NMeCO₂^tBu、CO₂H、CONHMe、R^G 或 R^H, R^G 和 R^H 可选地被一个或多个 R⁹ 基取代。

28. 如权利要求 27 所述的化合物, 其中, R^8 是可选地被一个或多个 R^9 基取代的 R^G , 其中 R^G 是单环的饱和环体系, 该环体系含有 3~7 个成环原子, 其中至少一个是选自氮、氧和硫的杂原子。

29. 如权利要求 28 所述的化合物, 其中, R^G 是单环的饱和环体系, 该环体系含有 3~7 个成环原子, 其中含有一个氮原子和可选的一个氧原子。

30. 如权利要求 29 所述的化合物, 其中, R^G 吡咯烷基、哌啶基或吗啉基。

31. 如权利要求 27 所述的化合物, 其中, R^8 是可选地被一个或多个 R^9 基取代的 R^H , 其中 R^H 是含有至多两个氮原子的 5 元或 6 元芳杂环。

32. 如权利要求 31 所述的化合物, 其中, R^H 是吡啶基。

33. 如权利要求 22 到 32 中任何一项所述的化合物, 其中, R^9 是甲基或 CO_2^tBu 。

34. 如权利要求 23 所述的化合物, 其中, R^3 是氢或者可选地被一个或多个 R^8 基取代的 C_1-C_4 烷基, 或者 R^3 是氮杂环丁烷基、吡咯烷基或者哌啶基, 其中每一个可选地被一个或多个 R^9 基取代, 其中 R^8 是羟基、甲氧基、甲氧基苯基、 NH_2 、 $NHMe$ 、 NMe_2 、 $NHCO_2^tBu$ 、 $NMeCO_2^tBu$ 、 CO_2H 、 $CONHMe$ 、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基或吡啶基, 最后的四个基团可选地被一个或多个 R^9 基取代, 并且其中 R^9 是甲基或 CO_2^tBu 。

35. 如权利要求 1 到 34 中任何一项所述的化合物, 其中, R^4 是氢、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤烷基、 C_2-C_6 烯基或 C_2-C_6 炔基。

36. 如权利要求 35 所述的化合物, 其中, R^4 是氢、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 卤烷基。

37. 如权利要求 36 所述的化合物, 其中, R^4 是氢、甲基或乙基。

38. 如权利要求 1 到 21 中任何一项所述的化合物, 其中, $-NR^3R^4$ 形成 R^F , R^F 可选地被一个或多个 R^{10} 基取代, 并且其中 R^F 是单环的或者当存在适当数量的成环原子时是多环的饱和环体系, 该环体系含有 3~10 个成环原子, 其中包含至少一个氮原子和可选的一个选自氧和硫的其他的原子。

39. 如权利要求 38 所述的化合物, 其中, R^F 是单环的或者当存在适当数量的成环原子时是多环的饱和环体系, 该环体系含有 3~10 个成环原子, 其中包含一个或者两个氮原子和可选的一个选自氧和硫的其他的原子。

40. 如权利要求 39 所述的化合物, 其中, R^F 选自氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基、高哌嗪基、2,5-二氮杂双环[4.3.0]壬烷-2-基、3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基、3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基、1,4-二氮杂双环 [4.3.0]壬烷-4-基和 1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬烷-4-基。

41. 如权利要求 38 到 40 中任何一项所述的化合物, 其中, R^{10} 是卤素、 OR^{12} 、 $NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{12}CO_2R^{14}$ 、 CO_2R^{13} 、氧代、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 卤烷基, 最后两种基团可选地被 R^{11} 基取代。

42. 如权利要求 41 所述的化合物, 其中, R^{10} 是卤素、甲基、乙基、异丙基、羟基、甲氧基、 NH_2 、 $NHMe$ 、 NMe_2 、 $NHCO_2^tBu$ 、 CO_2H 、 CO_2^tBu 、氧代、苯甲基、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2NHMe$ 、 CH_2NMe_2 或 $CH_2NMeCO_2^tBu$ 。

43. 如权利要求 1 到 42 中任何一项所述的化合物, 其中, R^5 是 $-Y-CO_2R^{15}$ 。

44. 如权利要求 43 所述的化合物, 其中, R^{15} 是氢或 C_1-C_3 烷基, Y 是共价键。

45. 如权利要求 1 到 42 中任何一项所述的化合物, 其中, R^5 是 $-Y-CO_2R^{16}$ 。

46. 如权利要求 45 所述的化合物, 其中, R^{16} 是 $-CONHR^{18}$ 、四唑-5-基或 2,5-二氢-5-氧代-1,2,4-噁二唑-3-基, Y 是共价键或亚甲基。

47. 如权利要求 1 到 46 中任何一项所述的化合物, 其中, R^6 位于 N^1 上。

48. 如权利要求 1 到 47 中任何一项所述的化合物, 其中, R^6 是 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 卤烷基, 其中的每一个可选地被 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 卤烷氧基或选自 R^J , R^L 和 R^M 的环状基团取代, 或者 R^6 是 R^N 或氢;

R^J 是 C_3 - C_7 单环烷基；

R^L 和 R^N 分别独立地是单环的、饱和或部分不饱和的环体系，该环体系含有 4~7 个成环原子，其中至少一个是选自氮、氧和硫的杂原子；和

R^M 是 5 元或 6 元芳杂环，其含有至多三个独立地选自氮、氧和硫的杂原子。

49. 如权利要求 48 所述的化合物，其中， R^6 是 C_1 - C_4 烷基或 C_1 - C_4 卤烷基，其中的每一个可选地被 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 卤烷氧基或选自 R^J , R^L 和 R^M 的环状基团取代，或 R^6 是 R^N 或氢；

R^J 是环丙基或环丁基；

R^L 和 R^N 分别独立地是单环饱和环体系，该环体系含有 5 个或者 6 个成环原子，其中至少一个是选自氮、氧和硫的杂原子；和

R^M 是 5 元或 6 元芳杂环，其含有选自氮、氧和硫的杂原子。

50. 如权利要求 49 所述的化合物，其中， R^6 是 C_1 - C_4 烷基或 C_1 - C_4 卤烷基，其中每一个可选地被 C_1 - C_4 烷氧基或选自 R^J , R^L 和 R^M 的环状基团取代，或者 R^6 是 R^N 或氢；

R^J 是环丙基或环丁基；

R^L 和 R^N 分别独立地是单环饱和环体系，该环体系含有 5 个或者 6 个成环原子，其中含有一个选自氮、氧和硫的杂原子；和

R^M 是 5 元或 6 元芳杂环，其含有一个氮原子。

51. 如权利要求 50 所述的化合物，其中， R^6 是 C_1 - C_4 烷基或 C_1 - C 卤烷基，其中每一个可选地被 C_1 - C_4 烷氧基、环丙基、环丁基、四氢呋喃基、四氢吡喃基或吡啶基取代，或者 R^6 是氢或者四氢吡喃。

52. 如权利要求 51 所述的化合物，其中， R^6 是氢、甲基、乙基、异丙基、异丁基、甲氧基乙基、甲氧基丙基、乙氧基乙基、乙氧基丙基、丙氧基乙基、2,2,2-三氟乙基、四氢呋喃基甲基、四氢吡喃基甲基、四氢吡喃基或者吡啶基甲基。

53. 如权利要求 1 所述的化合物，其中，

R^3 是氢、可选地被一个或多个 R^8 基取代的 C_1 - C_4 烷基，或者是可选地被一个或多个 R^9 基取代的 R^E 。

R^4 是氢、 C_1-C_6 烷基、或 C_1-C_6 卤烷基；

或者， $-NR^3R^4$ 形成 R^F ，其可选地被一个或多个 R^{10} 基取代；

R^6 是 C_1-C_4 烷基或 C_1-C_4 卤烷基，其中的每一个可选地被 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 卤烷氧基或选自 R^J 、 R^L 和 R^M 的环状基团取代，或者 R^6 是 R^N 或氢；

R^A 是单环 C_3-C_8 环烷基；

R^B 是苯基；

R^C 是单环饱和的或者部分不饱和的环体系，该环体系含有 3~8 个成环原子，其中至少一个是选自氮、氧和硫的杂原子；

R^D 是 5 元或 6 元芳杂环，其含有至多三个独立地选自氮、氧和硫的杂原子；

R^E 是单环的饱和环体系，其含有 3~7 个成环原子，其中至少一个是选自氮、氧和硫的杂原子；

R^F 是单环的或者当存在适当数量的成环原子时是多环的饱和环体系，该环体系含有 3~10 个成环原子，其中至少一个是选自氮、氧和硫的杂原子；

R^J 是环丙烷或环丁烷；

R^L 和 R^N 分别独立地是单环的饱和环体系，该环体系含有 5 个或者 6 个成环原子，其中至少一个是选自氮、氧和硫的杂原子；

R^M 是 5 元或 6 元芳杂环，其含有选自氮、氧和硫的杂原子；以及

Y 是共价键或 C_1-C_6 亚烷基。

54. 如权利要求 53 所述的化合物，其中， R^1 是选自 R^A 、 R^B 、 R^C 和 R^D 的环状基团，其中的每一个可选地被一个或多个 R^7 基取代；

R^7 是卤素、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤烷基、 OR^{12} 或 $CONR^{12}R^{13}$ ；

R^8 是卤素、苯基、 C_1-C_6 烷氧基苯基、 OR^{12} 、 $NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{12}CO_2R^{14}$ 、 CO_2R^{12} 、 $CONR^{12}R^{13}$ 、 R^G 或 R^H ， R^G 和 R^H 可选地被一个或多个 R^9 基取代；

R^A 是单环 C_5-C_7 环烷基；

R^B 是苯基；

R^C 是单环饱和的环体系，该环体系含有 5~7 个成环原子，其中至少一个是选自氮、氧和硫的杂原子；

R^D 是 5 元芳杂环，其在环中含有一个选自氮、氧和硫的杂原子和可选地还包含至多 2 个其他的氮原子，或者 R^D 是包含 1 个、2 个或者 3 个氮原子的 6 元芳杂环；

R^E 是单环的饱和环体系，其含有 3~7 个成环原子，其中含有一个氮原子；

R^F 是单环的或者当存在适当数量的成环原子时是多环的饱和环体系，该环体系含有 3~10 个成环原子，其中含有至少一个氮原子并且可选地还含有一个选自氧和硫的其他原子；

R^G 是单环的饱和环体系，该环体系含有 3~7 个成环原子，其中至少一个是选自氮、氧和硫的杂原子；

R^H 是 5 元或 6 元芳杂环，其含有至多 2 个氮原子；以及

Y 是共价键或-CH₂-。

55. 如权利要求 1 所述的化合物，选自：

5-((1*S*,4*S*)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)-1-(2-乙氧基乙基)-7-(4-甲基吡啶-2-基氨基)-1*H*-吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-3-羧酸甲酯，

1-(2-乙氧基乙基)-5-(*N*-异丙基-*N*-甲基氨基)-7-(6-甲基吡啶-2-基氨基)-1*H*-吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-3-羧酸甲酯，

1-(2-乙氧基乙基)-5-(*N*-乙基-*N*-甲基氨基)-7-(4-甲基吡啶-2-基氨基)-1*H*-吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-3-羧酸乙酯，

5-二甲氨基-1-(2-乙氧基乙基)-7-(4-甲基吡啶-2-基氨基)-1*H*-吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-3-羧酸 2-(二甲氨基)乙酯，

1-(2-乙氧基乙基)-5-(*N*-甲基-*N*-丙基氨基)-7-(4-甲基吡啶-2-基氨基)-1*H*-吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-3-羧酸，

5-(*N*-异丙基-*N*-甲基氨基)-7-(4-甲基吡啶-2-基氨基)-1-(2-丙氧基-乙基)-1*H*-吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-3-羧酸，

7-(4,6-二甲基吡啶-2-基氨基)-1-(2-乙氧基乙基)-5-(*N*-异丙基-*N*-甲基-氨基)-1*H*-吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-3-羧酸,

5-(*N*-环丁基-*N*-甲基氨基)-1-(2-乙氧基乙基)-7-(4-甲基吡啶-2-基氨基)-1*H*-吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-3-羧酸,

1-(2-乙氧基乙基)-5-异丙基氨基-7-(4-甲基吡啶-2-基氨基)-1*H*-吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-3-羧酸,

1-(2-乙氧基乙基)-5-(*N*-乙基-*N*-甲基氨基)-7-(2-甲氧基嘧啶-4-基氨基)-1*H*-吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-3-羧酸,

3-[1-(2-乙氧基乙基)-5-(*N*-异丙基-*N*-甲基氨基)-7-(4-甲基吡啶-2-基氨基)-1*H*-吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-3-基]-2*H*-1,2,4-噁二唑-5-酮,

3-[1-(2-乙氧基乙基)-5-(*N*-乙基-*N*-甲基氨基)-7-(4-甲基吡啶-2-基氨基)-1*H*-吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-3-基]-2*H*-1,2,4-噁二唑-5-酮,

1-(2-乙氧基乙基)-7-(4-氟-3-甲基苯基氨基)-5-(*N*-异丙基-*N*-甲基氨基)-1*H*-吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-3-羧酸,

1-(2-乙氧基乙基)-5-(*N*-乙基-*N*-甲基氨基)-7-(4-氟-3-甲基苯基氨基)-1*H*-吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-3-羧酸,

7-(3,4-二甲基苯基氨基)-1-(2-乙氧基乙基)-5-(*N*-乙基-*N*-甲基氨基)-1*H*-吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-3-羧酸,

1-(2-(环丙基甲氧基)乙基)-5-(*N*-异丙基-*N*-甲基氨基)-7-(4-甲基吡啶-2-基氨基)-1*H*-吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-3-羧酸,

1-(2-(环丙基甲氧基)乙基)-5-(*N*-乙基-*N*-甲基氨基)-7-(4-甲基吡啶-2-基氨基)-1*H*-吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-3-羧酸,

1-(2-乙氧基乙基)-5-(*N*-异丙基-*N*-甲基氨基)-7-(4-甲基吡啶-2-基氨基)-1*H*-吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-3-羧酸,

1-(2-异丙氧基乙基)-5-(*N*-异丙基-*N*-甲基氨基)-7-(4-甲基吡啶-2-基氨基)-*1H*-吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-3-羧酸,

N-[1-(2-乙氧基乙基)-5-(*N*-异丙基-*N*-甲基氨基)-7-(4-甲基吡啶-2-基氨基)-*1H*-吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-3-羰基]甲磺酰胺,

N-[1-(2-乙氧基乙基)-5-(*N*-乙基-*N*-甲基氨基)-7-(4-甲基吡啶-2-基氨基)-*1H*-吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-3-羰基]甲磺酰胺,

N-[5-(乙基-甲基-氨基)-1-[2-(3-氟丙氧基)-乙基]-7-(4-甲基-吡啶-2-基氨基)-*1H*-吡啶并 [4,3-*d*]嘧啶-3-羰基]-甲磺酰胺,

N-[1-[2-(3-氟丙氧基)-乙基]-5-(异丙基-甲基-氨基)-7-(4-甲基-吡啶-2-基氨基)-*1H*-吡啶并 [4,3-*d*]嘧啶-3-羰基]-甲磺酰胺,

N-[5-二乙氨基-1-[2-(3-氟-丙氧基)-乙基]-7-(4-甲基-吡啶-2-基氨基)-*1H*-吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-3-羰基]-甲磺酰胺,

N-[5-二乙氨基-1-[2-(2,2-二氟-乙氧基)-乙基]-7-(4-甲基-吡啶-2-基氨基)-*1H*-吡啶并 [4,3-*d*]嘧啶-3-羰基]-甲磺酰胺

N-[1-[2-(2,2-二氟-乙氧基)-乙基]-5-(乙基-甲基-氨基)-7-(4-甲基-吡啶-2-基氨基)-*1H*-吡啶并 [4,3-*d*]嘧啶-3-羰基]-甲磺酰胺, 和

N-[1-[2-(2,2-二氟-乙氧基)-乙基]-5-(异丙基-甲基-氨基)-7-(4-甲基-吡啶-2-基氨基)-*1H*-吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-3-羰基]-甲磺酰胺,

以及这些化合物的互变异构体或者这些化合物或其互变异构体的药学上可接受的盐或溶剂化物。

56. 一种药物组合物, 包含如权利要求 1 到 55 中任何一项所述的式 (I) 的化合物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 并且包含药学上可接受的稀释剂或载体。

57. 如权利要求 1 到 55 中任何一项所述的式 (I) 的化合物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物作为药剂的用途。

58. 根据权利要求 57 所述的用途，其中如权利要求 1 到 55 中任何一项所述的式 (I) 的化合物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物作为药剂，所述药剂用于治疗其中对 PDE5 的抑制已知或者表明可产生有益效果的疾病或者病症。

59. 根据权利要求 57 或 58 所述的用途，其中如权利要求 1 到 55 中任何一项所述的式 (I) 的化合物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物作为药剂，所述药剂治疗选自高血压（包括原发性高血压、肺高血压、继发性高血压、单纯收缩期高血压、糖尿病引发的高血压、动脉硬化引发的高血压、以及肾血管高血压），充血性心力衰竭，心绞痛（包括稳定型、不稳定型和变异型（Prinzmetal）心绞痛），中风，冠心病，充血性心力衰竭，血管开放性减小的病症（诸如后经皮冠状动脉成形术），外周脉管疾病，动脉硬化症，硝酸盐诱发耐受性，硝酸盐耐受性，糖尿病，糖耐量受损，代谢症候群，肥胖，性官能障碍（包括男性勃起功能紊乱、阳痿、女性性唤起功能紊乱、阴蒂官能障碍、女性性欲减退功能紊乱、女性性交不适功能紊乱、女性性器官官能障碍和由于脊髓损伤导致的性官能障碍），早产，子痫前症，痛经，多囊卵巢综合征，良性前列腺增生，膀胱出口梗阻，失禁，慢性阻塞性肺病，急性呼吸衰竭，支气管炎，慢性哮喘，过敏性哮喘，过敏性鼻炎，肠运动失调（包括肠易激综合征），川崎氏综合征，多发性硬化，阿尔茨海默病脑，牛皮癣，皮肤坏死，癍，纤维症，疼痛（特别是神经性疼痛），癌症，次生肿瘤，秃顶，尖嘴钳样食管，肛裂以及痔的疾病和病症。

60. 一种治疗其中 PDE5 的抑制已知或者可表明可产生有益效果的哺乳动物的病或病症的方法，包括将治疗上有效的量的如权利要求 1 到 55 中任何一项所述的式 (I) 的化合物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物给药到所述哺乳动物。

61. 如权利要求 1 到 55 中任何一项所述的式 (I) 的化合物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物在制备药剂中的用途，其中所述药剂用于治疗其中 PDE5 的抑制已知或者表明可产生有益效果的病或者病症。

62. 如权利要求 61 所述的用途，其中，所述病或病症选自高血压（包括原发性高血压、肺高血压、继发性高血压、单纯收缩期高血压、糖尿病引发的高血压、动脉硬化引发的高血压、以及肾血管高血压），充血性心力衰竭，心绞痛（包括稳定型、不稳定型和变异型（Prinzmetal）心绞痛），中风，冠心病，充血性心力衰竭，血管开放性减小的病症（诸如后经皮冠状动脉成形术），外周脉管疾病，动脉硬化症，硝酸盐诱发耐受性，硝酸盐耐受性，糖尿病，糖耐量受损，代谢症候群，肥胖，性官能障碍（包括男性勃起功能紊乱、阳痿、女性性唤起功能紊乱、阴蒂官能障碍、女性性欲减退功能紊乱、女性性交不适功能紊乱、女性性器官官能障碍和由于脊髓损伤导致的性官能障碍），早产，子痫前症，痛经，多囊卵巢综合征，良性前列腺增生，膀胱出口梗阻，失禁，慢性阻塞性肺病，急性呼吸衰竭，支气管炎，慢性哮喘，过敏性哮喘，过敏性鼻炎，肠运动失调（包括肠易激综合征），川崎氏综合征，多发性硬化，阿尔茨海默病，牛皮癣，皮肤坏死，癍，纤维症，疼痛（特别是神经性疼痛），癌症，次生肿瘤，秃顶，尖嘴钳样食管，肛裂以及痔。

63. 如权利要求 62 所述的用途，其中所述病或者病症是高血压。

64. 如权利要求 63 所述的用途，其中所述病或者病症选自原发性高血压、肺高血压、继发性高血压、单纯收缩期高血压、糖尿病引发的高血压、动脉硬化引发的高血压、以及肾血管高血压。

65. 如权利要求 62 所述的用途，其中所述病或者病症是糖尿病。

66. 一种药物组合物，包括如权利要求 1 到 55 中任何一项所述的式 (I) 的化合物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物，以及第二药学活性

剂, 该第二药理学活性剂选自阿司匹林、血管紧张素 II 受体拮抗剂 (诸如洛沙坦、坎地沙坦、替米沙坦、缬沙坦、伊贝沙坦以及依普沙坦), 钙通道阻隔剂 (诸如氨氯地平), β -阻隔剂 (即, β -肾上腺素受体拮抗剂, 诸如索他洛尔、普萘洛尔、噻吗洛尔、安托洛尔、卡维洛尔以及美托洛尔), CI1027, CCR5 受体拮抗剂, 咪唑啉, sGCa's (可溶性鸟苷酸环化酶活化剂) 抗高血压药, 利尿剂 (诸如氢氯噻嗪、torsemide、氯噻嗪、氯噻酮和阿咪洛利), α -肾上腺素拮抗剂 (诸如多沙唑嗪), ACE (血管紧张素转化酶) 抑制剂 (诸如喹那普利、依那普利、雷米普利和赖诺普利), 醛甾酮受体拮抗剂 (诸如依普利酮和安体舒通), 中性肽链内切酶抑制剂, 抗糖尿病药 (诸如胰岛素, 磺酰脲 (诸如格列本脲、格列吡嗪和格列美脲), 格列酮类 (诸如罗格列酮和吡格列酮) 以及二甲双胍), 降胆固醇药 (诸如阿托伐他汀、普伐他汀、洛伐他汀、辛伐他汀、氯贝丁酯和罗苏伐他汀) 以及 α -2- δ 配体 (诸如加巴喷丁、普瑞巴林、[(1R,5R,6S)-6-(氨基甲基)双环[3.2.0]庚烷-6-基]乙酸、3-(1-氨基甲基-环己基甲基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮、C-[1-(1H-四唑-5-基甲基)-环庚基]-甲基胺、(3S,4S)-(1-氨基甲基-3,4-二甲基-环戊基)-乙酸、(1 α ,3 α ,5 α)-(3-氨基-甲基-双环[3.2.0]庚烷-3-基)-乙酸、(3S,5R)-3-氨基甲基-5-甲基-辛酸、(3S,5R)-3-氨基-5-甲基-庚酸、(3S,5R)-3-氨基-5-甲基-壬酸以及(3S,5R)-3-氨基-5-甲基-辛酸)。

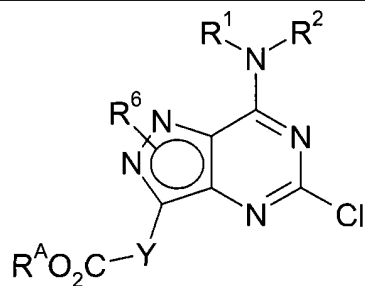
67. 如权利要求 1 到 55 中任何一项所述的式 (I) 的化合物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物在制备包含第二药理学活性剂的药剂中的用途, 该第二药理学活性剂选自阿司匹林、血管紧张素 II 受体拮抗剂 (诸如洛沙坦、坎地沙坦、替米沙坦、缬沙坦、伊贝沙坦以及依普沙坦), 钙通道阻隔剂 (诸如氨氯地平), β -阻隔剂 (即, β -肾上腺素受体拮抗剂, 诸如索他洛尔、普萘洛尔、噻吗洛尔、安托洛尔、卡维洛尔以及美托洛尔), CI1027, CCR5 受体拮抗剂, 咪唑啉, sGCa's (可溶性鸟苷酸环化酶活化剂) 抗高

血压药，利尿剂（诸如氢氯噻嗪、torsemide、氯噻嗪、氯噻酮和阿咪洛利）， α -肾上腺素拮抗剂（诸如多沙唑嗪），ACE（血管紧张素转化酶）抑制剂（诸如喹那普利、依那普利、雷米普利和赖诺普利），醛甾酮受体拮抗剂（诸如依普利酮和安体舒通），中性肽链内切酶抑制剂，抗糖尿病药（诸如胰岛素，磺酰脲（诸如格列本脲、格列吡嗪和格列美脲），格列酮类（诸如罗格列酮和吡格列酮）以及二甲双胍），降胆固醇药（诸如阿托伐他汀、普伐他汀、洛伐他汀、辛伐他汀、氯贝丁酯和罗苏伐他汀）以及 α -2- δ 配体（诸如加巴喷丁、普瑞巴林、[(1R,5R,6S)-6-(氨基甲基)双环[3.2.0]庚烷-6-基]乙酸、3-(1-氨基甲基-环己基甲基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮、C-[1-(1H-四唑-5-基甲基)-环庚基]-甲基胺、(3S,4S)-(1-氨基甲基-3,4-二甲基-环戊基)-乙酸、(1 α ,3 α ,5 α)-(3-氨基-甲基-双环[3.2.0]庚烷-3-基)-乙酸、(3S,5R)-3-氨基甲基-5-甲基-辛酸、(3S,5R)-3-氨基-5-甲基-庚酸、(3S,5R)-3-氨基-5-甲基-壬酸以及(3S,5R)-3-氨基-5-甲基-辛酸）。

68. 根据权利要求 67 所述的如权利要求 1 到 55 中任何一项所述的式 (I) 的化合物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物在制备包含第二药学活性剂的药剂中的用途，其中该第二药学活性剂选自阿司匹林、血管紧张素 II 受体拮抗剂（诸如洛沙坦、坎地沙坦、替米沙坦、缬沙坦、伊贝沙坦以及依普沙坦），钙通道阻隔剂（诸如氨氯地平）， β -阻隔剂（即， β -肾上腺素拮抗剂，诸如索他洛尔、普萘洛尔、噻吗洛尔、安托洛尔、卡维洛尔以及美托洛尔），CI1027, CCR5 受体拮抗剂，咪唑啉，sGCa's（可溶性鸟苷酸环化酶活化剂）抗高血压药，利尿剂（诸如氢氯噻嗪、torsemide、氯噻嗪、氯噻酮和阿咪洛利）， α -肾上腺素拮抗剂（诸如多沙唑嗪），ACE（血管紧张素转化酶）抑制剂（诸如喹那普利、依那普利、雷米普利和赖诺普利），醛甾酮受体拮抗剂（诸如依普利酮和安体舒通），中性肽链内切酶抑制剂，抗糖尿病药（诸如胰岛素，磺酰脲（诸如格列本脲、格列吡

嗪和格列美脲)，格列酮类（诸如罗格列酮和吡格列酮）以及二甲双胍），降胆固醇药（诸如阿托伐他汀、普伐他汀、洛伐他汀、辛伐他汀、氯贝丁酯和罗苏伐他汀）以及 α -2- δ 配体（诸如加巴喷丁、普瑞巴林、[(1R,5R,6S)-6-(氨基甲基)双环[3.2.0]庚烷-6-基]乙酸、3-(1-氨基甲基-环己基甲基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮、C-[1-(1H-四唑-5-基甲基)-环庚基]-甲基胺、(3S,4S)-(1-氨基甲基-3,4-二甲基-环戊基)-乙酸、(1 α ,3 α ,5 α)-(3-氨基-甲基-双环[3.2.0]庚烷-3-基)-乙酸、(3S,5R)-3-氨基甲基-5-甲基-辛酸、(3S,5R)-3-氨基-5-甲基-庚酸、(3S,5R)-3-氨基-5-甲基-壬酸以及(3S,5R)-3-氨基-5-甲基-辛酸），所述药剂用于治疗选自高血压（包括原发性高血压、肺高血压、继发性高血压、单纯收缩期高血压、糖尿病引发的高血压、动脉硬化引发的高血压、以及肾血管高血压），充血性心力衰竭，心绞痛（包括稳定型、不稳定型和变异型（Prinzmetal）心绞痛），中风，冠心病，充血性心力衰竭，血管开放性减小的病症（诸如后经皮冠状动脉成形术），外周脉管疾病，动脉硬化症，硝酸盐诱发耐受性，硝酸盐耐受性，糖尿病，糖耐量受损，代谢症候群，肥胖，性官能障碍（包括男性勃起功能紊乱、阳痿、女性性唤起功能紊乱、阴蒂官能障碍、女性性欲减退功能紊乱、女性性交不适功能紊乱、女性性器官官能障碍和由于脊髓损伤导致的性官能障碍），早产，子痫前症，痛经，多囊卵巢综合征，良性前列腺增生，膀胱出口梗阻，失禁，慢性阻塞性肺病，急性呼吸衰竭，支气管炎，慢性哮喘，过敏性哮喘，过敏性鼻炎，肠运动失调（包括肠易激综合征），川崎氏综合征，多发性硬化，阿尔茨海默病脑，牛皮癣，皮肤坏死，癍，纤维症，疼痛（特别是神经性疼痛），癌症，次生肿瘤，秃顶，尖嘴钳样食管，肛裂以及痔的疾病或者病症。

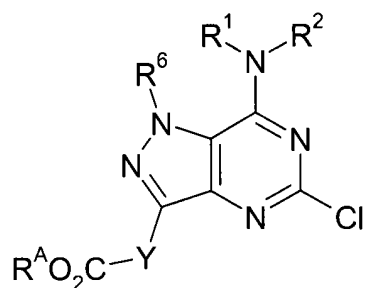
69. 一种式 (III) 的化合物，



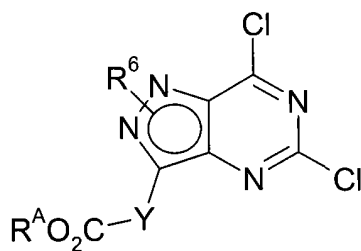
(III)

其中， R^1 , R^2 , R^6 和 Y 如权利要求 1 中所定义的，并且 R^A 是 C_1 - C_6 烷基或苯甲基。

70. 如要求 65 所述的式 (III^D) 的化合物

(III^D)

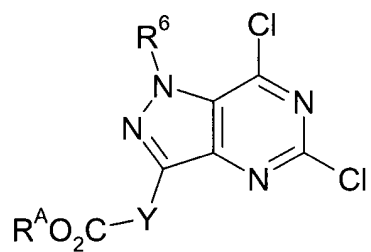
71. 式(V)的化合物



(V)

其中 R^6 和 Y 如权利要求 1 所定义的， R^A 是 C_1 - C_6 烷基或苯甲基。

72. 如权利要求 71 所述的式(V^B)的化合物

(V^B)

具有 PDE-5 抑制活性的 5,7-二氨基吡唑并[4,3-d]嘧啶

本发明涉及一系列新的 5,7-二氨基吡唑并[4,3-d]嘧啶，其是可用于高血压或者其它病症的治疗的环状单磷酸鸟苷（cyclic guanylate monophosphate, cGMP）特异性 5 型磷酸二酯酶抑制剂（此后称为 PDE-5），本发明还涉及其制备方法，在其制备中所使用的中间体，含有其的组合物和所述化合物和组合物的用途。

i) 高血压

血压（BP）由许多血液动力学参数单独或者相组合来定义。心脏收缩血压（SBP）是当心脏收缩时所获得的最大的动脉压。心脏舒张血压是当心脏舒张时所获得的最小的动脉压。SBP 和 DBP 之间的差被定义为脉搏压（PP）。

高血压已经被定义为具有至少 140 mmHg 的 SBP 和/或至少 90 mmHg 的 DBP。按照此定义，发达国家的高血压发病率为成年人口的约 20%，在年龄为 60 或者更大的人口上升至约 60—70%，然而这些高血压患者中的一大部分具有正常的 BP（当以非临床方式测量时）。此老年高血压患者人口中的大约 60% 具有孤立的心脏收缩高血压（ISH），即他们具有高的 SBP 和正常的 DBP。高血压导致中风、心肌梗塞、心室纤维颤动、心脏衰竭、外周脉管疾病和肾损伤的危险提高（Fagard, RH; Am. J. Geriatric Cardiology 11(1), 23-28, 2002; Brown, MJ 和 Haycock, S; Drugs 59 (Suppl 2), 1-12, 2000）。

高血压的病理生理学仍然是一个存在争议的话题。虽然一般都承认高血压是心脏输出和外周脉管阻力之间的不平衡的结果，并且大多数高血压患者具有不正常的心脏输出和增大的外周脉管阻力，但是什么参数首先变化并不确定（Beavers, G 等; BMJ 322, 912-916, 2001）。

尽管按照各种药理学分类存在大量的的可用药物，包括利尿剂、 α -肾上腺素拮抗剂、 β -肾上腺素拮抗剂、钙通道阻隔剂、血管紧张素转换酶

(ACE) 抑制剂和血管紧张素受体拮抗剂，但是对于有效治疗高血压的需求仍然没有得到满足。

ii) PDE5 抑制剂

脉管内皮细胞分泌一氧化氮 (NO)。其作用于脉管平滑肌细胞并且导致鸟苷酸环化酶的活化和环状单磷酸鸟苷 (cGMP) 的积累。cGMP 的积累导致肌肉松弛并且导致血管扩张。这样的扩张减小了脉管阻力，由此使得血压下降。

cGMP 通过由 cGMP 特异性磷酸二酯酶水解成 5'-单磷酸鸟苷 (GMP) 而失活。一种重要的磷酸二酯酶已经被确认为是 5 型磷酸二酯酶 (PDE5)。PDE5 的抑制剂减小了 cGMP 的水解率，因此加强了一氧化氮的作用。

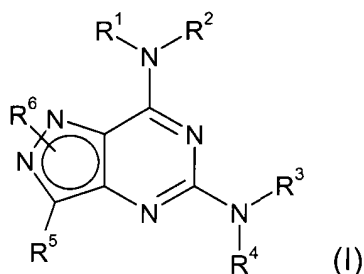
已经报道了若干化学类型的 PDE5 抑制剂，包括：吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮（例如已公布的国际专利申请 WO 93/06104, WO 98/49166, WO 99/54333, WO 00/24745, WO 01/27112 和 WO 01/27113）；吡唑并[4,3-d]嘧啶-4-酮（例如已公布的国际专利申请 WO 93/07149）；吡唑并[4,3-d]嘧啶（例如已公布的国际专利申请 WO 01/18004）；喹唑啉-4-酮（例如已公布的国际专利申请 WO 93/12095）；吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-酮（例如已公布的国际专利申请 WO 94/05661）；嘌呤-6-酮（例如已公布的国际专利申请 WO 94/00453）；六氢吡嗪并[2',1':6,1]吡啶并[3,4-b]吡啶-1,4-二酮（例如已公布的国际专利申请 WO 95/19978），以及咪唑并[5,1-f][1,2,4]三嗪酮（例如已公布的国际专利申请 WO 99/24433）。

虽然这些 PDE5 抑制剂已经被建议作为诸如心绞痛之类的相关病症的治疗剂，但是其还没有被用来作为高血压的治疗剂。PDE5 抑制剂已知可用于男性勃起官能障碍，例如西地那非 (sildenafil)、他达拉非 (tadalafil) 和伐地那非 (vardenafil)。仍然存在对新的 PDE5 抑制剂的需求，特别是具有改善的药物动力学和药效性能的 PDE5 抑制剂。本文中所提供的化合物是有效的 PDE5 抑制剂，其具有改善的体外选择性和/或延长的体内半衰期。

WO 20/00660 和 WO 01/18004 公开了具有 PDE5 抑制效果的吡唑并

[4,3-d]嘧啶，其可以用于治疗心血管系统紊乱。

根据第一个方面，本发明提供式 (I) 的化合物，以及该化合物的互变异构体或者该化合物或其互变异构体的药学上可接受的盐或溶剂化物，



其中，

R^1 是选自 R^A 、 R^B 、 R^C 和 R^D 的环状基团，其中的每一个可选地被一个或者多个 R^7 基团取代；

R^2 是氢或者 C_1 - C_2 烷基；

R^3 和 R^4 分别独立地是 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_2 - C_8 炔基或 C_3 - C_{10} 环烷基，其中的每一个可选地被一个或者多个 R^8 基团取代，或者 R^3 和 R^4 分别独立地是 R^E 或氢， R^E 可选地被一个或者多个 R^9 基团取代；

或者 $-NR^3R^4$ 形成 R^F ， R^F 可选地被一个或者多个 R^{10} 基团取代；

R^5 选自 $-Y-CO_2R^{15}$ 和 $-Y-R^{16}$ ；

连接在 N^1 或者 N^2 上的 R^6 是 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基、 C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 炔基，其中的每一个可选地被 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤烷氧基或者选自 R^J 、 R^K 、 R^L 和 R^M 的环状基团取代，或者 R^6 是 R^N ， C_3 - C_7 环烷基或者 C_3 - C_7 卤环烷基，其中的每一个可选地被 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤烷氧基取代，或者 R^6 是氢；

R^7 是卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基、 C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_{10} 环烷基、 C_3 - C_{10} 卤环烷基、苯基、 OR^{12} 、 $OC(O)R^{12}$ 、 NO_2 、 $NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{12}C(O)R^{13}$ 、 $NR^{12}CO_2R^{14}$ 、 $C(O)R^{12}$ 、 CO_2R^{12} 、 $CONR^{12}R^{13}$ 或 CN ；

R^8 是卤素、苯基、 C_1 - C_6 烷氧基苯基、 OR^{12} 、 $OC(O)R^{12}$ 、 NO_2 、 $NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{12}C(O)R^{13}$ 、 $NR^{12}CO_2R^{14}$ 、 $C(O)R^{12}$ 、 CO_2R^{12} 、 $CONR^{12}R^{13}$ 、 CN 、 C_3 - C_6 环烷基、 R^G 或 R^H ， R^G 和 R^H 可选地被一个或者多个 R^9 基团取代；

R^9 是 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基或 CO_2R^{12} ；

R^{10} 是卤素、 C_3-C_{10} 环烷基、 C_3-C_{10} 卤环烷基、苯基、 OR^{12} 、 $OC(O)R^{12}$ 、 NO_2 、 $NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{12}C(O)R^{13}$ 、 $NR^{12}CO_2R^{14}$ 、 $C(O)R^{12}$ 、 CO_2R^{13} 、 $CONR^{12}R^{13}$ 、 CN 、氧代 (oxo)、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 卤烷基， C_1-C_6 烷基和 C_1-C_6 卤烷基可选地被 R^{11} 基团取代；

R^{11} 是苯基、 $NR^{12}R^{13}$ 或 $NR^{12}CO_2R^{14}$ ；

R^{12} 和 R^{13} 分别独立地是氢、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 卤烷基；

R^{14} 是 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 卤烷基；

R^{15} 是氢或者 C_1-C_6 烷基，其中 C_1-C_6 烷基可选地被一个或者多个选自苯基、卤素、 OH 、 C_1-C_6 烷氧基、 NH_2 、 $NH(C_1-C_6$ 烷基)和 $N(C_1-C_6$ 烷基)₂ 的基团取代；

R^{16} 是选自四唑-5-基、5-三氟甲基-1,2,4-三唑-3-基、5-(甲磺酰基)-1,2,4-三唑-3-基、2,5-二氢-5-氧代-1,2,4-噁二唑-3-基、 $-SO_2NHR^{17}$ 和 $-CONHR^{18}$ 的羧酸电子等排物；

R^{17} 选自 C_1-C_6 烷基、苯基、 $-CO-(C_1-C_6$ 烷基)和 $-CO-$ 苯基；

R^{18} 选自 $-SO_2-(C_1-C_6$ 烷基)和 $-SO_2-$ 苯基；

R^A 和 R^J 分别独立地是 C_3-C_{10} 环烷基或 C_3-C_{10} 环烯基，其中的每一个可以或者是单环，或者当存在适当数量的成环原子时是多环，并且可以稠合到

(a) 选自苯环和 5 元或者 6 元芳杂环的单环芳香环，所述芳杂环含有至多三个选自氮、氧和硫的杂原子，或者

(b) 5 元、6 元或 7 元脂杂环，所述脂杂环含有至多三个选自氮、氧和硫的杂原子；

R^B 和 R^K 分别独立地是苯基或者萘基，其中的每一个可以稠合到

(a) C_5-C_7 环烷基环或 C_5-C_7 环烯基环，

(b) 5 元、6 元或 7 元脂杂环，所述脂杂环含有至多三个选自氮、氧和硫的杂原子，或

(c) 5 元或者 6 元芳杂环，所述芳杂环含有至多三个选自氮、氧和硫的杂原子，

R^C 、 R^L 和 R^N 分别独立地是单环的或者当存在适当数量的成环原子时是多环的、饱和或者部分不饱和的环体系，其含有 3 到 10 个其中至少一个是选自氮、氧和硫的杂原子的成环原子，所述环可以稠合到 C_5-C_7 环烷基环

或 C₅-C₇ 环烯基环或选自苯环和 5 元或者 6 元芳杂环的单环芳香环，所述芳杂环含有至多三个选自氮、氧和硫的杂原子；

R^D 和 R^M 分别独立地是 5 元或者 6 元芳杂环，所述芳杂环含有至多三个独立地选自氮、氧和硫的杂原子，所述环可以进一步稠合到

(a) 第二 5 元或者 6 元芳杂环，所述第二芳杂环含有至多三个选自氮、氧和硫的杂原子；

(b) C₅-C₇ 环烷基环或 C₅-C₇ 环烯基环；

(c) 5 元、6 元或 7 元脂杂环，所述脂杂环含有至多三个选自氮、氧和硫的杂原子；或

(d) 苯环；

R^E、R^F 和 R^G 分别独立地是单环的或者当存在适当数量的成环原子时是多环的、饱和的环体系，其含有 3 到 10 个其中至少一个是选自氮、氧和硫的杂原子的成环原子；

R^H 是 5 元或者 6 元芳杂环，所述芳杂环含有至多三个独立地选自氮、氧和硫的杂原子；和

Y 是共价键、-CH₂-O-CH₂-、C₁-C₆ 亚烷基或 C₃-C₇ 亚环烷基。

如在本文中所使用的，亚烷基是指 m,n-烷二基单元，其中 m 和 n 是相同或不同的，亚烷基诸如是亚甲基 (-CH₂-)、亚乙基 (-CH₂CH₂-) 和 1,2-丙二基 (-CH(CH₃)CH₂-)。

如在本文中所使用的，亚环烷基是指 m,n-环烷二基单元，其中 m 和 n 是相同或不同的，亚环烷基诸如是 1,1-环丙二基和 1,4-环己二基。

除非另有说明，烷基或者烷氧基可以是直链的或者枝化的，并且含有 1~8 个碳原子，优选 1~6 个碳原子并且特别优选 1~4 个碳原子。烷基的实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、戊基和己基。烷氧基的实例包括甲氧基、乙氧基、异丙氧基和正丁氧基。

除非另有说明，烯基或者炔基可以是直链的或者枝化的，并且含有 2~8 个碳原子，优选 2~6 个碳原子并且特别优选 2~4 个碳原子，并且可以包含多达 3 个的可以是共轭的双键或者三键。烯基和炔基的实例包括乙烯基、烯丙基、丁二烯基和炔丙基。

除非另有说明，环烷基或者环烷氧基可以含有 3~10 个成环原子，可

以或者是单环的或者当存在适当数量的成环原子时是多环的。环烷基的实例是环丙基、环戊基、环己基和金刚烷基。

除非另有说明，环烯基可以含有 3~10 个成环原子，可以或者是单环的或者当存在适当数量的成环原子时是多环的，并可以包含多达 3 个的双键。环烯基的实例是环戊烯基和环己烯基。

芳基包括苯基、萘基、蒽基和菲基。

除非另有说明，脂杂环基含有 3~10 个成环原子，其中至多 4 个可以是诸如氮、氧和硫的杂原子，并且脂杂环可以是饱和或者部分不饱和的。脂杂环基的实例是环氧乙烷基、氮杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩、吡咯烷基、吡咯啉基、咪唑烷基、咪唑啉基、硫杂环戊烷基、二氧杂环戊烷基、二氢吡喃基、四氢吡喃基、哌啶基、吡啶啉基、吡啶烷基、二氧杂环己烷基、吗啉基、二硫杂环己烷基、硫代吗啉基、哌嗪基、氮杂卓基 (zaepinyl)、氧氮杂卓基、硫氮杂卓基、噻唑啉基和二氮杂环己烷基 (diazapanyl)。

除非另有说明，芳杂环基含有 3~10 个成环原子，其中至多 4 个可以是诸如氮、氧和硫的杂原子。芳杂环的实例是呋喃基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡啶基、异噁唑基、异噻唑基、噁二唑基、三唑基、噻二唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、四唑基、三嗪基。此外，术语芳杂环基包括稠合芳杂环基，例如，苯并咪唑基、苯并噁唑基、咪唑并吡啶基、苯并嗪基、苯并噻嗪基、噁唑并吡啶基、苯并呋喃基、喹啉基、喹啉基、喹喔啉基、苯并噻唑基、苯二酰亚氨基、苯并呋喃基、苯并二氮杂卓基、吲哚基和异吲哚基。

卤素是指氟、氯、溴或者碘。

卤烷基包括单卤代烷基、多卤代烷基和全卤代烷基，诸如 2-溴乙基、2,2,2-三氟乙基、二氟氯甲基和三氯甲基。卤烷氧基包括单卤代烷氧基、多卤代烷氧基和全卤代烷氧基，诸如 2-溴乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基、二氟氯甲氧基和三氯甲氧基。卤环烷基包括单卤代环烷基、多卤代环烷基和全卤代环烷基。

除非另有说明，术语“被取代”是指被一个或者多个特定基团取代。在这些基团可以选自多个可选的基团的情况下，所选的基团可以是相同的

或不同的。

在一个优选实施例中， R^1 是 R^A ， R^A 可选地被一个或多个 R^7 基团取代；并且 R^A 是 C_3 - C_{10} 环烷基，其可以或者是单环的或者当存在适当数量的成环原子时是多环的，并且其可以稠合到或者

(a) 选自苯环和 5 元或者 6 元芳杂环的单环芳香环，所述芳杂环含有至多三个选自氮、氧和硫的杂原子，或者

(b) 5 元、6 元或 7 元脂杂环，所述脂杂环含有至多三个选自氮、氧和硫的杂原子。

优选地， R^A 是单环 C_3 - C_8 环烷基。

更优选地， R^A 是单环 C_5 - C_7 环烷基。

最优选地， R^A 是环戊基或环己基。

在另一个优选实施例中， R^1 是 R^B ， R^B 可选地被一个或多个 R^7 基团取代。

优选地， R^B 是苯基。

在另一个优选实施例中， R^1 是 R^C ， R^C 可选地被一个或多个 R^7 基团取代。

优选地， R^C 是单环的饱和或者部分不饱和的环体系，该环体系含有 3~8 个成环原子，其中至少一个是选自氮、氧和硫的杂原子。

更优选地， R^C 是单环的饱和或者部分不饱和的环体系，该环体系含有 5~7 个成环原子，其中至少一个是选自氮、氧和硫的杂原子。

最优选地， R^C 是单环的饱和环体系，该环体系含有 5~7 个成环原子，其中至少一个是选自氮、氧和硫的杂原子。

在另一实施例中， R^1 是 R^D ， R^D 可选地被一个或多个 R^7 基团取代。

优选地， R^D 是 5 元或 6 元芳杂环，该芳杂环含有至多 3 个独立地选自氮、氧和硫的杂原子。

更优选地， R^D 是 5 元芳杂环，该芳杂环在环中含有选自氮、氧和硫的一个杂原子和可选地还含有至多 2 个其他氮原子，或者 R^D 是包含 1 个、2 个或者 3 个氮原子的 6 元芳杂环。

更优选地， R^D 是呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噁唑基、异噻唑基、噻唑基、噁二唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基

或吡嗪基。

最优选地， R^D 是吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噁唑基、噁二唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基或吡嗪基。

优选地， R^7 是卤素， C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤烷基、 OR^{12} 或 $CONR^{12}R^{13}$ 。

更优选地， R^7 是卤素、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 烷氧基、羟基或者 $CONH(C_1-C_3$ 烷基)。

更优选地， R^7 是氟、甲基、乙基、羟基、甲氧基、丙氧基或者 $CONHMe$ 。

优选地， R^2 是氢或者甲基。

更优选地， R^2 是氢。

优选地， R^3 是氢、可选地被一个或多个 R^8 取代的 C_1-C_6 烷基、或者可选地被一个或者多个 R^9 取代的 R^E ，并且其中 R^E 是单环的或者当存在适当数量的成环原子时是多环的饱和环体系，该环体系含有 3~7 个成环原子，其中至少一个是选自氮、氧和硫的杂原子。

更优选地， R^3 是氢、可选地被一个或多个 R^8 取代的 C_1-C_4 烷基、或者可选地被一个或者多个 R^9 取代的 R^E ，并且其中 R^E 是单环的饱和环体系，该环体系含有 3~7 个成环原子，其中至少一个是选自氮、氧和硫的杂原子。

在一个实施例中， R^3 是可选地被一个或者多个 R^9 取代的 R^E ，并且其中 R^E 是单环的饱和环体系，该环体系含有 3~7 个成环原子，含有一个氮原子。

更优选地， R^E 是氮杂环丁烷基、吡唑烷基或哌啶基。

在另一个实施例中， R^3 是可选地被一个或多个 R^8 基取代的 C_1-C_4 烷基，其中 R^8 是卤素、苯基、 C_1-C_6 烷氧基苯基、 OR^{12} 、 $NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{12}CO_2R^{14}$ 、 CO_2R^{12} 、 $CONR^{12}R^{13}$ 、 R^G 或 R^H ， R^G 和 R^H 可选地被一个或多个 R^9 基取代。

更优选地， R^8 是羟基、甲氧基、甲氧基苯基、 NH_2 、 $NHMe$ 、 NMe_2 、 $NHCO_2^tBu$ 、 $NMeCO_2^tBu$ 、 CO_2H 、 $CONHMe$ 、 R^G 或 R^H ， R^G 和 R^H 可选地被一个或多个 R^9 基取代。

在一个实施例中， R^8 是可选地被一个或多个 R^9 基取代的 R^G ，其中 R^G 是单环的饱和环体系，该环体系含有 3~7 个成环原子，其中至少一个是选自氮、氧和硫的杂原子。

更优选地， R^G 是单环的饱和环体系，该环体系含有 3~7 个成环原子，其中含有一个氮原子和可选的一个氧原子。

最优选地， R^G 吡咯烷基、哌啶基或吗啉基。

在另一个优选实施例中， R^8 是可选地被一个或多个 R^9 基取代的 R^H ，其中 R^H 是含有至多两个氮原子的 5 元或 6 元芳杂环。

更优选地， R^H 是吡啶基。

优选地， R^9 是甲基或 CO_2^tBu 。

在另一个优选实施例中， R^3 是氢或者可选地被一个或多个 R^8 基取代的 C_1-C_4 烷基，或者 R^3 是氮杂环丁烷基、吡咯烷基或者哌啶基，其中每一个可选地被一个或多个 R^9 基取代，其中 R^8 是羟基、甲氧基、甲氧基苯基、 NH_2 、 $NHMe$ 、 NMe_2 、 $NHCO_2^tBu$ 、 $NMeCO_2^tBu$ 、 CO_2H 、 $CONHMe$ 、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基或吡啶基，最后的四个基团可选地被一个或多个 R^9 基取代，并且其中 R^9 是甲基或 CO_2^tBu 。

在一个优选实施例中， R^4 是氢、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤烷基、 C_2-C_6 烯基或 C_2-C_6 炔基。

更优选地， R^4 是氢、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 卤烷基。

最优选地， R^4 是氢、甲基或乙基。

在另一个优选实施例中， $-NR^3R^4$ 形成 R^F ， R^F 可选地被一个或多个 R^{10} 基取代，并且其中 R^F 是单环的或者当存在适当数量的成环原子时是多环的饱和环体系，该环体系含有 3~10 个成环原子，其中包含至少一个氮原子和可选的一个选自氧和硫的其他的原子。

更优选地， R^F 是单环的或者当存在适当数量的成环原子时是多环的饱和环体系，该环体系含有 3~10 个成环原子，其中包含一个或者两个氮原子和可选的一个选自氧和硫的其他的原子。

更优选地， R^F 选自氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基、高哌嗪基、2,5-二氮杂双环[4.3.0]壬烷-2-基、3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基、3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-

基、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基、1,4-二氮杂双环 [4.3.0]壬烷-4-基和1,4-二氮杂双环[3.2.2]壬烷-4-基。

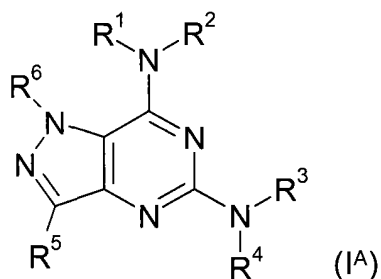
优选地， R^{10} 是卤素、 OR^{12} 、 $NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{12}CO_2R^{14}$ 、 CO_2R^{13} 、氧代、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤烷基，最后两种基团可选地被 R^{11} 基取代。

更优选地， R^{10} 是卤素、甲基、乙基、异丙基、羟基、甲氧基、 NH_2 、 $NHMe$ 、 NMe_2 、 $NHCO_2^tBu$ 、 CO_2H 、 CO_2^tBu 、氧代、苯甲基、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2NHMe$ 、 CH_2NMe_2 或 $-CH_2NMeCO_2^tBu$ 。

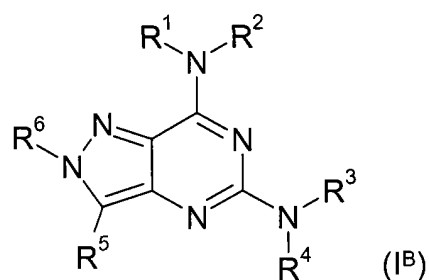
在一个优选实施例中， R^5 是 $-Y-CO_2R^{15}$ 。优选地， R^{15} 是氢或 C_1 - C_3 烷基。更优选地， R^{15} 是氢。优选地， Y 是共价键或 C_1 - C_6 亚烷基。更优选地， Y 是共价键或亚甲基。最优选地， Y 是共价键。

在另一个优选实施例中， R^5 是 $-Y-R^{16}$ 。优选地， R^{16} 是选自 $CONHR^{18}$ 、四唑-5-基和 2,5-二氢-5-氧代-1,2,4-噁二唑-3-基的羧酸电子同排物。优选地， Y 是共价键或 C_1 - C_6 亚烷基。更优选地， Y 是共价键或亚甲基。

优选地， R^6 位于 N^1 上，形成式(I^A)的化合物：



在本发明的可选实施例中， R^6 可以位于 N^2 上，形成式 (I^B) 的化合物：



优选地， R^6 是 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤烷基，其中的每一个可选地被 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤烷氧基或选自 R^J 、 R^L 和 R^M 的环状基团取代，或

者 R^6 是 R^N 或氢；

R^J 是 C_3-C_7 单环烷基；

R^L 和 R^N 分别独立地是单环的、饱和或部分不饱和的环体系，该环体系含有 4~7 个成环原子，其中至少一个是选自氮、氧和硫的杂原子；和

R^M 是 5 元或 6 元芳杂环，其含有至多三个独立地选自氮、氧和硫的杂原子。

更优选地， R^6 是 C_1-C_4 烷基或 C_1-C_4 卤烷基，其中的每一个可选地被 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 卤烷氧基或选自 R^J, R^L 和 R^M 的环状基团取代，或 R^6 是 R^N 或氢；

R^J 是环丙基或环丁基；

R^L 和 R^N 分别独立地是单环饱和环体系，该环体系含有 5 个或者 6 个成环原子，其中至少一个是选自氮、氧和硫的杂原子；和

R^M 是 5 元或 6 元芳杂环，其含有选自氮、氧和硫的杂原子。

更优选地， R^6 是 C_1-C_4 烷基或 C_1-C_4 卤烷基，其中每一个可选地被 C_1-C_4 烷氧基或选自 R^J, R^L 和 R^M 的环状基团取代，或者 R^6 是 R^N 或氢；

R^J 是环丙基或环丁基；

R^L 和 R^N 分别独立地是单环饱和环体系，该环体系含有 5 个或者 6 个成环原子，其中含有一个选自氮、氧和硫的杂原子；和

R^M 是 5 元或 6 元芳杂环，其含有一个氮原子。

更优选地， R^6 是 C_1-C_4 烷基或 C_1-C_4 卤烷基，其中每一个可选地被 C_1-C_4 烷氧基、环丙基、环丁基、四氢呋喃基、四氢吡喃基或吡啶基取代，或者 R^6 是氢或者四氢吡喃。

更优选地， R^6 是氢、甲基、乙基、异丙基、异丁基、甲氧基乙基、甲氧基丙基、乙氧基乙基、乙氧基丙基、丙氧基乙基、2,2,2-三氟乙基、四氢呋喃基甲基、四氢吡喃基甲基、四氢吡喃基或者吡啶基甲基。

式 (I) 的化合物的优选实施例是包含两个或者多个前述的优选选项的化合物。

优选地， R^1 是选自 R^A, R^B, R^C 和 R^D 的环状基团，其中的每一个可选地被一个或多个 R^7 基取代。

R^2 是氢或 C_1-C_2 烷基。

R^3 是氢、可选地被一个或多个 R^8 基取代的 C_1-C_4 烷基，或者是可选地被一个或多个 R^9 基取代的 R^E 。

R^4 是氢、 C_1-C_6 烷基、或 C_1-C_6 卤烷基；

或者， $-NR^3R^4$ 形成 R^F ，其可选地被一个或多个 R^{10} 基取代；

R^5 是 $-Y-CO_2R^{15}$ 或 $-Y-R^{16}$ ；

R^6 是 C_1-C_4 烷基或 C_1-C_4 卤烷基，其中的每一个可选地被 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 卤烷氧基或选自 R^J 、 R^L 和 R^M 的环状基团取代，或者 R^6 是 R^N 或氢；

R^7 是卤素、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_{10} 环烷基、 C_3-C_{10} 卤环烷基、苯基、 OR^{12} 、 $OC(O)R^{12}$ 、 NO_2 、 $NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{12}C(O)R^{13}$ 、 $NR^{12}CO_2R^{14}$ 、 $C(O)R^{12}$ 、 CO_2R^{12} 、 $CONR^{12}R^{13}$ 或 CN ；

R^8 是卤素、苯基、 C_1-C_6 烷氧基苯基、 OR^{12} 、 $OC(O)R^{12}$ 、 NO_2 、 $NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{12}C(O)R^{13}$ 、 $NR^{12}CO_2R^{14}$ 、 $C(O)R^{12}$ 、 CO_2R^{12} 、 $CONR^{12}R^{13}$ 、 CN 、 R^G 或 R^H ， R^G 和 R^H 可选地被一个或多个 R^9 基取代；

R^9 是 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤烷基或 CO_2R^{12} ；

R^{10} 是卤素、 C_3-C_{10} 环烷基、 C_3-C_{10} 卤环烷基、苯基、 OR^{12} 、 $OC(O)R^{12}$ 、 NO_2 、 $NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{12}C(O)R^{13}$ 、 $NR^{12}CO_2R^{14}$ 、 $C(O)R^{12}$ 、 CO_2R^{13} 、 $CONR^{12}R^{13}$ 、 CN 、氧代、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 卤烷基，最后两种基团可选地被 R^{11} 取代；

R^{11} 是苯基、 $NR^{12}R^{13}$ 或 $NR^{12}CO_2R^{14}$ ；

R^{12} 和 R^{13} 分别独立地是氢、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 卤烷基；

R^{14} 是 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 卤烷基；

R^{15} 是氢或 C_1-C_3 烷基；

R^{16} 是四唑-5-基、5-三氟甲基-1,2,4-三唑-3-基或 2,5-二氢-5-氧代-1,2,4-噁二唑-3-基；

R^A 是单环 C_3-C_8 环烷基；

R^B 是苯基；

R^C 是单环饱和的或者部分不饱和的环体系，该环体系含有 3~8 个成环原子，其中至少一个是选自氮、氧和硫的杂原子；

R^D 是 5 元或 6 元芳杂环，其含有至多三个独立地选自氮、氧和硫的杂原子；

R^E 是单环的饱和环体系，其含有 3~7 个成环原子，其中至少一个是选自氮、氧和硫的杂原子；

R^F 和 R^G 分别独立地是单环的或者当存在适当数量的成环原子时是多环的饱和环体系，该环体系含有 3~10 个成环原子，其中至少一个是选自氮、氧和硫的杂原子；

R^H 是 5 元或 6 元芳杂环，其含有至多三个独立地选自氮、氧和硫的杂原子；

R^J 是环丙烷或环丁烷；

R^L 和 R^N 分别独立地是单环的饱和环体系，该环体系含有 5 个或者 6 个成环原子，其中至少一个是选自氮、氧和硫的杂原子；

R^M 是 5 元或 6 元芳杂环，其含有选自氮、氧和硫的杂原子；以及
Y 是共价键或 C_1-C_6 亚烷基。

更优选地， R^1 是选自 R^A , R^B , R^C 和 R^D 的环状基团，其中的每一个可选地被一个或多个 R^7 基取代；

R^2 是氢或 C_1-C_2 烷基；

R^3 是氢、可选地被一个或多个 R^8 基取代的 C_1-C_4 烷基或可选地被一个或多个 R^9 基取代的 R^E ；

R^4 是氢、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 卤烷基；

或者 $-NR^3R^4$ 形成 R^F ，其可选地被一个或多个 R^{10} 基取代；

R^5 是 $-Y-CO_2R^{15}$ ；

R^6 是 C_1-C_4 烷基或 C_1-C_4 卤烷基，其中的每一个可选地被 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 卤烷氧基或者选自 R^J , R^L 和 R^M 的环状基团取代，或者 R^6 是 R^N 或氢；

R^7 是卤素、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤烷基、 OR^{12} 或 $CONR^{12}R^{13}$ ；

R^8 是卤素、苯基、 C_1-C_6 烷氧基苯基、 OR^{12} 、 $NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{12}CO_2R^{14}$ 、 CO_2R^{12} 、 $CONR^{12}R^{13}$ 、 R^G 或 R^H ， R^G 和 R^H 可选地被一个或多个 R^9 基取代；

R^9 是 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤烷基或 CO_2R^{12} ；

R^{10} 是卤素、 C_3-C_{10} 环烷基、 C_3-C_{10} 卤环烷基、苯基、 OR^{12} 、 $OC(O)R^{12}$ 、 NO_2 、 $NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{12}C(O)R^{13}$ 、 $NR^{12}CO_2R^{14}$ 、 $C(O)R^{12}$ 、 CO_2R^{13} 、 $CONR^{12}R^{13}$ 、CN、氧代、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 卤烷基，最后两种基团可选地被 R^{11} 取代；

R^{11} 是苯基、 $NR^{12}R^{13}$ 或 $NR^{12}CO_2R^{14}$ ；

R^{12} 和 R^{13} 分别独立地是氢、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 卤烷基；

R^{14} 是 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 卤烷基；

R^{15} 是氢；

R^A 是单环 C_5-C_7 环烷基；

R^B 是苯基；

R^C 是单环饱和的环体系，该环体系含有 5~7 个成环原子，其中至少一个是选自氮、氧和硫的杂原子；

R^D 是 5 元芳杂环，其在环中含有选自氮、氧和硫的杂原子和可选地还包含至多 2 个其他的氮原子，或者 R^D 是包含 1 个、2 个或者 3 个氮原子的 6 元芳杂环；

R^E 是单环的饱和环体系，其含有 3~7 个成环原子，其中含有一个氮原子；

R^F 是单环的或者当存在适当数量的成环原子时是多环的饱和环体系，该环体系含有 3~10 个成环原子，其中含有至少一个氮原子并且可选地还含有一个选自氧和硫的其他原子；

R^G 是单环的饱和环体系，该环体系含有 3~7 个成环原子，其中至少一个是选自氮、氧和硫的杂原子；

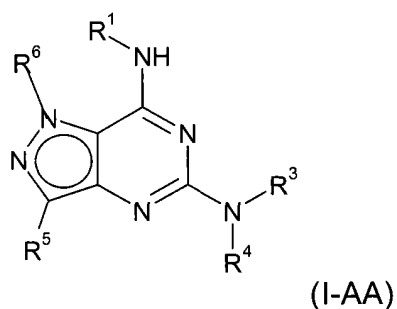
R^H 是 5 元或 6 元芳杂环，其含有至多 2 个氮原子；

R^L 和 R^N 分别独立地是单环的饱和环体系，该环体系含有 5 个或者 6 个成环原子，其中至少一个是选自氮、氧和硫的杂原子；

R^M 是 5 元或 6 元芳杂环，其含有选自氮、氧和硫的杂原子；以及

Y 是共价键或亚甲基。

在本发明的另一个替换实施例中，本发明提供式 (I-AA) 的化合物以及其互变异构体或者所述化合物或互变异构体的药学上可接受的盐或溶剂化物，



其中

R^1 是可选地被一个或多个 C_1-C_6 烷基取代的吡啶基；

R^3 和 R^4 分别独立地是氢或 C_1-C_6 烷基；

R^5 是 $-CONHR^{18}$ ；

R^6 是 C_1-C_6 烷基，其任选地被选自 $-OH$ 、 C_3-C_6 环烷氧基、 C_1-C_6 烷氧基和 C_1-C_6 卤烷氧基的取代基取代；

R^{18} 选自由 $-SO_2-(C_1-C_6$ 烷基)和 $-SO_2$ -苯基组成的组。

在式 I-AA 的化合物的另一个实施例中， R^1 是被一个或者多个甲基取代的 2-吡啶基。在式 I-AA 的化合物的另一个实施例中， R^3 和 R^4 独立地选自甲基、乙基、丙基、和异丙基。在式 I-AA 的化合物的另一个实施例中， R^{18} 选自 $-SO_2CH_3$ ，和 $-SO_2CH_2CH_3$ 。在式 I-AA 的化合物的另一个实施例中， R^6 是任选地被选自羟基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、氟甲氧基、氟乙氧基、氟丙氧基、二氟甲氧基、二氟乙氧基、二氟丙氧基、三氟甲氧基、三氟乙氧基、三氟丙氧基和环丁氧基的取代基取代的乙基。

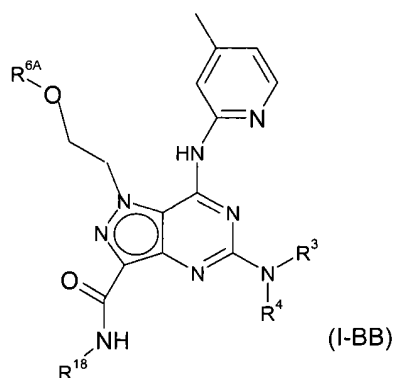
在式 I-AA 的化合物的另一个实施例中， R^1 是被一个或多个甲基取代的吡啶基；

R^3 和 R^4 独立地选自氢、甲基、乙基、丙基和异丙基；

R^6 是任选地被选自 $-OH$ 、 C_3-C_6 环烷氧基、 C_1-C_6 烷氧基和 C_1-C_6 卤烷氧基的取代基取代的乙基；以及

R^{18} 选自 $-SO_2CH_3$ ，和 $-SO_2CH_2CH_3$ 。

在本发明的另一个替换实施例中，本发明提供式(I-BB)的化合物



其中

R^3 和 R^4 分别独立地选自甲基、乙基和异丙基；

R^{6A} 选自甲基、乙基、丙基、氟甲基、氟乙基、氟丙基、二氟乙基、二氟丙基、三氟乙基和三氟丙基；以及

R^{18} 选自 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, 和 $-\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 。

最优选的化合物是：

5-((1*S*,4*S*)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)-1-(2-乙氧基乙基)-7-(4-甲基吡啶-2-基氨基)-1*H*-吡唑并[4,3-*d*]嘧啶-3-羧酸甲酯,

1-(2-乙氧基乙基)-5-(*N*-异丙基-*N*-甲基氨基)-7-(6-甲基吡啶-2-基氨基)-1*H*-吡唑并[4,3-*d*]嘧啶-3-羧酸甲酯,

1-(2-乙氧基乙基)-5-(*N*-乙基-*N*-甲基氨基)-7-(4-甲基吡啶-2-基氨基)-1*H*-吡唑并[4,3-*d*]嘧啶-3-羧酸乙酯,

5-二甲氨基-1-(2-乙氧基乙基)-7-(4-甲基吡啶-2-基氨基)-1*H*-吡唑并[4,3-*d*]嘧啶-3-羧酸 2-(二甲基氨基)乙酯,

1-(2-乙氧基乙基)-5-(*N*-甲基-*N*-丙基氨基)-7-(4-甲基吡啶-2-基氨基)-1*H*-吡唑并[4,3-*d*]嘧啶-3-羧酸,

5-(*N*-异丙基-*N*-甲基氨基)-7-(4-甲基吡啶-2-基氨基)-1-(2-丙氧基-乙基)-1*H*-吡唑并[4,3-*d*]嘧啶-3-羧酸,

7-(4,6-二甲基吡啶-2-基氨基)-1-(2-乙氧基乙基)-5-(*N*-异丙基-*N*-甲基-氨基)-1*H*-吡唑并[4,3-*d*]嘧啶-3-羧酸,

5-(*N*-环丁基-*N*-甲基氨基)-1-(2-乙氧基乙基)-7-(4-甲基吡啶-2-基氨基)-1*H*-吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-3-羧酸,

1-(2-乙氧基乙基)-5-异丙基氨基-7-(4-甲基吡啶-2-基氨基)-1*H*-吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-3-羧酸,

1-(2-乙氧基乙基)-5-(*N*-乙基-*N*-甲基氨基)-7-(2-甲氧基嘧啶-4-基氨基)-1*H*-吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-3-羧酸,

3-[1-(2-乙氧基乙基)-5-(*N*-异丙基-*N*-甲基氨基)-7-(4-甲基吡啶-2-基氨基)-1*H*-吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-3-基]-2*H*-1,2,4-噁二唑-5-酮,

3-[1-(2-乙氧基乙基)-5-(*N*-乙基-*N*-甲基氨基)-7-(4-甲基吡啶-2-基氨基)-1*H*-吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-3-基]-2*H*-1,2,4-噁二唑-5-酮,

1-(2-乙氧基乙基)-7-(4-氟-3-甲基苯基氨基)-5-(*N*-异丙基-*N*-甲基氨基)-1*H*-吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-3-羧酸,

1-(2-乙氧基乙基)-5-(*N*-乙基-*N*-甲基氨基)-7-(4-氟-3-甲基苯基氨基)-1*H*-吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-3-羧酸,

7-(3,4-二甲基苯基氨基)-1-(2-乙氧基乙基)-5-(*N*-乙基-*N*-甲基氨基)-1*H*-吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-3-羧酸,

1-(2-(环丙基甲氧基)乙基)-5-(*N*-异丙基-*N*-甲基氨基)-7-(4-甲基吡啶-2-基氨基)-1*H*-吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-3-羧酸,

1-(2-(环丙基甲氧基)乙基)-5-(*N*-乙基-*N*-甲基氨基)-7-(4-甲基吡啶-2-基氨基)-1*H*-吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-3-羧酸,

1-(2-乙氧基乙基)-5-(*N*-异丙基-*N*-甲基氨基)-7-(4-甲基吡啶-2-基氨基)-1*H*-吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-3-羧酸,

1-(2-异丙氧基乙基)-5-(*N*-异丙基-*N*-甲基氨基)-7-(4-甲基吡啶-2-基氨基)-1*H*-吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-3-羧酸,

N-[1-(2-乙氧基乙基)-5-(*N*-异丙基-*N*-甲基氨基)-7-(4-甲基吡啶-2-基氨基)-1*H*-吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-3-羰基]甲磺酰胺, 和

N-[1-(2-乙氧基乙基)-5-(*N*-乙基-*N*-甲基氨基)-7-(4-甲基吡啶-2-基氨基)-1*H*-吡唑并[4,3-*d*]嘧啶-3-羰基]甲磺酰胺,

以及这些化合物的互变异构体或者这些化合物或其互变异构体的药学上可接受的盐或溶剂化物。

式 (I) 的化合物的药学上可接受的盐包括其酸加合盐和碱盐。

合适的酸加合盐由形成无毒盐的酸形成。

实例包括乙酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、碳酸氢盐/碳酸盐、硫酸氢盐/硫酸盐、硼酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、乙二磺酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚酸盐、葡萄糖酸盐、葡糖醛酸盐、六氟磷酸盐、海苯酸盐 (*hibenzate*)、氯化物/氯化物、氢溴化物/溴化物、氢碘化物/碘化物、羟乙基磺酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、甲硫酸盐、萘酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、乳清酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、磷酸盐/磷酸氢盐/磷酸二氢盐、糖二酸盐、硬脂酸盐、丁二酸盐、酒石酸盐、甲苯磺酸盐和三氟乙酸盐。

合适的碱盐是由形成无毒盐的碱形成。实例包括铝、精氨酸、苜蓿、钙、胆碱、二乙胺、二乙醇胺 (*diolamine*)、甘氨酸、赖氨酸、镁、甲葡胺、乙醇胺、钾、钠、氨丁三醇和锌盐。

对于合适的盐的评述，参见 **Stahl 和 Wermuth** 的“**Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use**” (**Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002**)。

式 (1) 的化合物的药学上可接受的盐可以容易地通过将式 (I) 的化合物和所期望的酸或碱的溶液适当地混合在一起来制备。盐可以从溶液中沉淀出，并且通过过滤收集或者可以通过蒸发溶剂来回收。盐中离子化的程度可以在完全离子化到几乎没有离子化之间变化。

本发明的化合物可以以非溶剂化物和溶剂化物两种形式存在。术语“溶剂化物”在此被用来描述包括本发明的化合物和一个或者多个药学上可接受的溶剂分子（例如乙醇）的分子络合物。在所述溶剂是水时使用术语“水合物”。

包括在本发明范围内的是如下络合物，诸如与前述溶剂化物相比不同的其中药物和主体以化学计量或者非化学计量存在的笼合物、药物主体包合物。还包括含有可以具有化学计量或非化学计量的两种或者更多种有机和/或无机组分的药物络合物。所得的络合物可以是离子化的、部分离子化的、或非离子化的。对于这样的络合物的评述，参见 Haleblan 的 *J Pharm Sci*, **64** (8), 1269-1288 (August 1975)。

此后，每当涉及式 (I) 的化合物时，都同时包括其盐、溶剂化物和络合物，并且包括其盐的溶剂化物和络合物。

本发明的化合物包括此前所定义的式 (I) 的化合物、如此后所定义的其多晶型物、前药和异构体（包括光学、几何和互变异构体）和式 (I) 的同位素标记化合物。

同样处于本发明的范围中的是式 (I) 的化合物的所谓的“前药”。式 (I) 的化合物的这样的特定衍生物（其本身可以具有很小或没有药学活性）在被给药到人体中或者人体上时可以例如通过水解分解转化为具有所期望的活性的式 (I) 的化合物。这样的衍生物被称为“前药”。关于前药的使用的进一步的信息可以在 ‘Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T Higuchi 和 W Stella) 和 ‘Bioreversible Carriers in Drug Design’, Pergamon Press, 1987 (ed. E B Roche, American Pharmaceutical Association)中找到。

根据本发明的前药可以例如通过将式 (I) 的化合物中具有合适的官能团用本领域技术人员已知可作为“前体部分”的某种部分（如例如在

H Bundgaard 的"Design of Prodrugs"(Elsevier, 1985)中所述的)来替换而制成。

根据本发明的前药的某些实例包括:

- (i) 在式 (I) 的化合物包含羧酸官能团(-COOH)的情况下, 其酯, 例如用 (C₁-C₈)烷基替代氢;
- (ii) 在式 (I) 的化合物包含羟基官能团 (-OH)的情况下, 例如其醚, 例如用 (C₁-C₆)烷酰氧基甲基代替氢; 以及
- (iii) 在式 (I) 的化合物包含伯氨基官能团或仲氨基官能团(-NH₂ 或 -NHR, 其中 R ≠ H)的情况下, 其酰胺, 例如用 (C₁-C₁₀)烷酰基替代一个或者两个氢。

根据前述的实例和其他前药类型的实例的取代基团的其他实例可以在前述的参考文献中找到。

最后, 式 (I) 的某些化合物可以本身作为式 (I) 的其他化合物的前药。

包含一个或者多个不对称碳原子的式 (I) 的化合物可以作为两种或更多种立体异构体存在。当式 (I) 的化合物包含烯基或者亚烯基时, 几何顺反 (或 Z/E) 异构体是可能的。当化合物包含例如酮或脞基或者芳香部分时, 可能出现互变异构。应该理解, 一个化合物可以表现为多于一种类型的同分异构。

本发明的范围包括式 (I) 的化合物的所有立体异构体、几何异构体和互变异构体, 包括具有多于一种类型的同分异构的化合物, 以及其一种或者多种异构体的混合物。还包括其中反离子是光学活性的 (例如, D-乳酸盐或 L-赖氨酸) 或外消旋的 (例如, DL-酒石酸盐或者 DL-精氨酸) 的酸加合盐或碱盐。

顺反异构体可以通过本领域技术人员所公知的常规技术 (例如色谱和分级结晶) 来分离。

用于制备和分离单一对映异构体的常规技术包括由合适的光学纯前驱体进行手性合成或者利用例如手性高压液相色谱（HPLC）进行外消旋体（或者盐或者衍生物的外消旋体）的拆分。

或者，外消旋体（或者外消旋前驱体）可以与合适的光学活性化合物（例如醇，或者在式（I）的化合物包含酸性或碱性部分的情况下，诸如酒石酸或者 1-苯基乙胺）反应。所得到的非对映异构的混合物可以通过色谱和/或分级结晶分离，并且通过本领域技术人员公知的手段将非对映异构体中的一种或者两种转化成相应的纯的对映异构体。

本发明的手性化合物（及其手性前驱体）可以利用色谱（一般来说是 HPLC，）在非对称树脂上使用由烃（一般来说是庚烷和己烷，含有 0~50%一般是 2~20%的异丙醇，以及 0~5% 的烷基胺，一般是 0.1% 的二乙胺）组成的移动相以对映异构体富集的形式获得。洗脱物的浓度提供了富集混合物。

立体异构的聚集体可以通过本领域技术人员已知的常规技术（例如参见 E L Eliel 的“Stereochemistry of Organic Compounds” (Wiley, New York, 1994)）来分离。

本发明包括式（I）的所有药学上可接受的同位素标记化合物，在该同位素标记化合物中，一个或者多个原子被具有与通常在自然界中所发现的原子相同原子序数但是不同原子质量或者质量数的原子所替换。

适用于包含在本发明的化合物中的同位素的实例包括氢的同位素，诸如 ^2H 和 ^3H ，碳的同位素，诸如 ^{11}C ， ^{13}C 和 ^{14}C ，氯的同位素，诸如 ^{36}Cl ，氟的同位素，诸如 ^{18}F ，碘的同位素，诸如 ^{123}I 和 ^{125}I ，氮的同位素，诸如 ^{13}N 和 ^{15}N ，氧的同位素，诸如 ^{15}O ， ^{17}O 和 ^{18}O ，磷的同位素，诸如 ^{32}P ，以及硫的同位素，诸如 ^{35}S 。

式（I）的某些同位素标记化合物（例如包含放射性同位素的那些）可用于药物和/或底物组织分布研究。考虑到引入的容易性和检测手段的

方便性，放射性同位素氚（即 ^3H ）和碳-14（即 ^{14}C ）对于该目的是特别有用的。

利用诸如氘（即 ^2H ）的较重同位素进行取代可以提供某些治疗方面的好处并且因此在某些情况下可能是优选的，所述治疗方面的好处是由更大的代谢作用稳定性（例如，增长的体内半衰期或者减小的剂量要求）带来的。

利用正电子放射同位素（诸如 ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O 和 ^{13}N ）进行取代可以用于正电子放射受体图像（Positron Emission Topography (PET)）研究，用于检测底物受体占用状态。

式（I）的同位素标记化合物一般可以通过本领域技术人员已知的常规技术或者通过使用合适的同位素标记试剂代替先前使用的非标记试剂以类似于在所附的实例和制备中所描述的方法，来进行制备。

根据本发明的药学上可接受的溶剂化物包括其中结晶溶剂可以是同位素取代的（例如， D_2O , d_6 -丙酮, d_6 -DMSO）的那些。

意在用于药学用途的本发明的化合物可以作为晶体或者非晶体产品被服用。它们可以通过诸如沉淀，结晶、冰冻干燥、喷雾干燥或者蒸发干燥的方法作为例如固体栓剂、粉末或者薄膜而被获得。

式（I）的化合物是 PDE5 的抑制剂。因此，在本发明的另一个方面中，提供了式（I）的化合物、或其互变异构体、盐或溶剂化物作为药剂的用途，特别是作为用于治疗其中 PDE5 的抑制作用已知，或表明，可产生有益效果的病症的治疗剂的用途。

术语“治疗”包括缓和治疗、医疗治疗和预防治疗。

适于用本发明的化合物进行治疗的病症包括高血压（包括原发性高血压、肺高血压、继发性高血压、单纯收缩期高血压、糖尿病引发的高血压、动脉硬化引发的高血压、以及肾血管高血压），充血性心力衰竭，心绞痛（包括稳定型、不稳定型和变异型（Prinzmetal）心绞痛），中风，

冠心病，充血性心力衰竭，血管开放性减小的病症（诸如后经皮冠状动脉成形术），外周脉管疾病，动脉硬化症，硝酸盐诱发耐受性，硝酸盐耐受性，糖尿病，糖耐量受损，代谢症候群，肥胖，性官能障碍（包括男性勃起功能紊乱、阳痿、女性性唤起功能紊乱、阴蒂官能障碍、女性性欲减退功能紊乱、女性性交不适功能紊乱(female sexual pain disorder)、女性性器官官能障碍和由于脊髓损伤导致的性官能障碍），早产，子痫前症，痛经，多囊卵巢综合征，良性前列腺增生，膀胱出口梗阻，失禁，慢性阻塞性肺病，急性呼吸衰竭，支气管炎，慢性哮喘，过敏性哮喘，过敏性鼻炎，肠运动失调（包括肠易激综合征），川崎氏综合征，多发性硬化，阿尔茨海默病脑，牛皮癣，皮肤坏死，癍，纤维症，疼痛（特别是神经性疼痛），癌症，次生肿瘤，秃顶，尖嘴钳样食管（nutcracker oesophagus），肛裂以及痔。

在另一个方面，本发明提供式（I）的化合物，或其互变异构体、盐或溶剂化物用于制造治疗这样的病症的药物的用途。

本发明的化合物可以单独使用或者可以与其他的治疗剂组合使用。当与另一种治疗剂组合使用时，两种药剂的服用可以是同时的或顺序的。同时服用包括服用包含两种药剂的单一配药形式和在几乎同时服用两种具有单独配药形式的药剂。顺序服用包括根据不同的时间安排服用两种药剂，倘若提供治疗的多个时间段存在重叠的话。可以与式（I）的化合物一同服用的合适药剂包括阿司匹林、血管紧张素 II 受体拮抗剂（诸如洛沙坦(losartan)、坎地沙坦(candesartan)、替米沙坦(telmisartan)、缬沙坦(valsartan)、伊贝沙坦(irbesartan)以及依普沙坦(eprosartan)），钙通道阻隔剂（诸如氨氯地平（amlodipine））， β -阻隔剂（即， β -肾上腺素受体拮抗剂，诸如索他洛尔（sotalol）、普萘洛尔（propranolol）、噻吗洛尔（timolol）、安托洛尔（atenolol）、卡维洛尔（carvedilol）以及美托洛尔（metoprolol）），CI1027, CCR5 受体拮抗剂，咪唑啉，sGCa's

(可溶性鸟苷酸环化酶活化剂) 抗高血压药, 利尿剂 (诸如氢氯噻嗪、torsemide、氯噻嗪、氯噻酮和阿咪洛利(amiloride)), α -肾上腺素拮抗剂 (诸如多沙唑嗪(doxazosin)), ACE (血管紧张素转化酶) 抑制剂 (诸如喹那普利(quinapril)、依那普利(enalapril)、雷米普利(ramipril)和赖诺普利(lisinopril)), 醛甾酮受体拮抗剂 (诸如依普利酮(eplerenone)和安体舒通(spironolactone)), 中性肽链内切酶抑制剂, 抗糖尿病药 (诸如胰岛素, 磺酰脲 (诸如格列本脲(glyburide)、格列吡嗪(glipizide)和格列美脲(glimepiride)), 格列酮类 (诸如罗格列酮(rosiglitazone)和吡格列酮(pioglitazone)) 以及二甲双胍), 降胆固醇药 (诸如阿托伐他汀(atorvastatin)、普伐他汀(pravastatin)、洛伐他汀(lovastatin)、辛伐他汀(simvastatin)、氯贝丁酯和罗苏伐他汀(rosuvastatin)) 以及 α -2- δ 配体 (诸如加巴喷丁(gabapentin)、普瑞巴林(pregabalin)、[(1R,5R,6S)-6-(氨基甲基)双环[3.2.0]庚烷-6-基]乙酸、3-(1-氨基甲基-环己基甲基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮、C-[1-(1H-四唑-5-基甲基)-环庚基]-甲基胺、(3S,4S)-(1-氨基甲基-3,4-二甲基-环戊基)-乙酸、(1 α ,3 α ,5 α)-(3-氨基-甲基-双环[3.2.0]庚烷-3-基)-乙酸、(3S,5R)-3-氨基甲基-5-甲基-辛酸、(3S,5R)-3-氨基-5-甲基-庚酸、(3S,5R)-3-氨基-5-甲基-壬酸以及(3S,5R)-3-氨基-5-甲基-辛酸)。

式 (I) 的化合物可以单独服用或者与一种或者多种本发明的其他化合物组合服用或者与一种或者多种其他药物组合服用 (或者作为其任意组合服用)。一般来说, 它们将作为与一种或者多种药学上可接受的赋形剂结合的配方被服用。术语“赋形剂”在此用于描述除本发明的化合物之外的任何其他组分。赋形剂的选择在很大程度上取决于如下的因素, 诸如具体的服用方式、赋形剂对可溶性和稳定性的影响以及药剂形式的属性。

适于输送本发明的化合物的药物组合物和其制备方法对于本领域技术人员将是显而易见的。这样的组合物和其制备方法可以在例如

‘Remington’s Pharmaceutical Sciences’, 第 19 版 (Mack Publishing Company, 1995)中找到。

本发明的化合物可以口服。口服可以包括吞服，使得化合物进入胃肠道，或可以使用口腔或舌下服用，通过其所述化合物直接从嘴进入血流。

适于口服的配方包括固体配方（诸如片剂、含有粒子、液体或者粉末的胶囊、锭剂（包含充液的）、咀嚼片、多粒子和纳米粒子、凝胶、固体溶液、胶质体、膜（包括粘膜粘附膜）、丸剂（**ovule**）、喷雾剂）和液体配方。

液体配方包括悬浮液、溶液、糊浆和酞剂。这些配方可以用作软胶囊或硬胶囊中的填充物，并且一般包含载体，例如水、乙醇、聚乙二醇、丙二醇、甲基纤维素、或者合适的油，以及一种或者多种乳化剂和/或悬浮剂。液体配方也可以通过例如由香囊（**sachet**）进行固体再生来制备。

本发明的化合物也可以以快速溶解、快速崩解的药剂形式（诸如在 Liang 和 Chen 的 *Expert Opinion in Therapeutic Patents*, **11** (6), 981-986 (2001)中所述的）使用。

对于片剂的剂型，取决于剂量，药物可以构成剂型的 **1 wt%~80 wt%**、更典型地占剂型的 **5 wt%~60 wt%**。除了药物之外，片剂一般包含崩解剂。崩解剂的实例包括淀粉羟乙酸钠、羧甲基纤维素钠、羧甲基纤维素钙、交联羧甲基纤维素钠、交联聚维酮（**crospovidone**）、聚乙烯吡咯烷酮、甲基纤维素、微晶纤维素、低级烷基取代的羟丙基纤维素、淀粉、预胶化淀粉和藻酸钠。一般来说，崩解剂将占剂型的 **1 wt%~25 wt%**、优选 **5 wt%~20 wt%**。

粘结剂一般用于赋予片剂配方粘附性。合适的粘结剂包括微晶纤维、明胶、糖、聚乙二醇、天然和合成树胶、聚乙烯基吡咯烷酮、预胶化淀粉、羟丙基纤维素和羟丙基甲基纤维素。片剂还可以包含稀释剂，诸如乳

糖（单水合物、喷雾干燥单水合物、无水的等）、甘露醇、木糖醇、葡萄糖、蔗糖、山梨醇、微晶纤维素、淀粉和磷酸氢钙二水合物。

片剂还可以任选地包含诸如月桂基硫酸钠和聚山梨醇酯 80 的表面活性剂，和诸如二氧化硅和滑石之类的助流剂。当存在表面活性剂和助流剂时，表面活性剂可以占片剂的 0.2 wt%~5 wt%，并且助流剂可以占片剂的 0.2 wt%~1 wt%。

片剂还一般包含润滑剂，诸如硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸锌、十八烷基富马酸钠、以及硬脂酸镁与月桂基硫酸钠的混合物。润滑剂一般占片剂的 0.25wt%~10wt%，优选从 0.5 wt%至 3wt%。

其他可能的成分包括抗氧化剂、着色剂、调味剂、防腐剂和味道掩盖剂。

示例性的片剂包含至多 80%的药物，从约 10 wt%至约 90 wt%的粘结剂、从约 0 wt%至约 85wt%的稀释剂、从约 2 wt%至约 10 wt%的崩解剂、以及从约 0.25 wt%至约 10wt%的润滑剂。

片剂混合物可以被直接压制或者通过辊子压制形成片剂。片剂混合物或者混合物中的一部分也可以在制片之前被湿法、干法或者熔融造粒、熔融凝固、或者挤出、最终的配方可以包含一个或者多个层，并且可以是包覆或者未被包覆的；其甚至可以是胶囊化的。

片剂的配方在 H. Lieberman 和 L. Lachman 的“Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1”, Marcel Dekker, N.Y., N.Y., 1980 (ISBN 0-8247-6918-X)中有讨论。

用于口服的固体配方可以被配制成立即释放或者改进释放。改进释放配方包括延缓释放、持续释放、脉冲释放、受控释放、靶向释放和程序释放。

用于本发明的目的的合适的改进释放配方在美国专利 No. 6,106,864 有描述。其他的合适的释放技术（诸如高能分散和渗透包覆粒子）的细节

可以在 Verma *et al* 的 *Pharmaceutical Technology On-line*, 25(2), 1-14 (2001)中找到。使用咀嚼树胶以实现受控释放在 WO 00/35298 中有描述。

本发明的化合物也可以被直接给药到血流、肌肉或者内部器官中。适用于肠胃外给药的方式包括静脉内的、动脉内的、腹膜内的、胸内的、心室内的、尿道内的、胸骨内的、颅骨内的、肌肉内的和皮下的给药。适用于肠胃外给药的器械包括针（包括微针）、注射器、无针注射器和输液技术。

肠胃外的配方一般是可以包含诸如盐、碳水化合物和缓冲剂（优选从 3~9 的 pH）之类的赋形剂的水溶液，但是对于某些应用，其可能更适于被配制成无菌的非水溶液或将与诸如无菌、无热原（pyrogen-free）水之类的合适载体组合使用的干燥形式。

在无菌条件下例如通过冻干法进行的肠胃外配方的制备可以通过使用本领域技术人员公知的标准制药技术容易地实现。

用于制备肠胃外的溶液的式 (I) 的化合物的可溶性可以通过使用适当的配制技术（诸如加入增溶剂）来增大。

用于肠胃外给药的配方可以被配制成立即释放或者改进释放。改进释放配方包括延缓释放、持续释放、脉冲释放、受控释放、靶向释放和程序释放。因此，本发明的化合物可以被配制成固体、半固体、或者触变性液体，用于作为提供活性化合物的改进释放的植入储存被服用。这样的配方的实例包括药物包覆支架和 PGLA 微球。

本发明的化合物也可以局部地给药到皮肤或粘膜，就是说在皮肤上或透过皮肤地给药。用于此目的的典型配方包括凝胶、水凝胶、洗液、溶液、乳剂、软膏、撒粉剂、敷料剂、泡沫、膜、皮肤补贴、薄片、植入物、棉球、纤维、绷带和微乳液。还可以使用脂质体。典型的载体包括醇、水、矿物油、液体矿脂、白矿脂、甘油、聚乙二醇和丙二醇。可以加

入助渗剂-参见例如 Finnin 和 Morgan 的 *J Pharm Sci*, **88** (10), 955-958 (October 1999)。

其他的局部给药方式包括通过电穿孔、离子导入、声波导入、超声波导入和微针或无针(例如 Powderject™, Bioject™, 等)注射的输送等。

用于局部给药的配方可以被配制成立即释放或者改进释放。改进释放配方包括延缓释放、持续释放、脉冲释放、受控释放、靶向释放和程序释放。

本发明的化合物还可以一般以干粉(或者是单独的、作为例如与乳糖的干燥共混物的混合物、或者是例如与诸如卵磷脂的磷脂混合的混合组成粒子)形式从干粉吸入器或者作为气溶胶喷雾从加压容器、泵、喷射器、喷雾器(优选使用电流体动力学产生细雾的喷雾器)或者雾化器,在使用或者不使用诸如 1,1,1,2-四氟乙烷或者 1,1,1,2,3,3,3-七氟丙烷的合适推进剂的情况下,进行鼻内给药或者通过吸入给药。对于鼻内使用,粉末可以包含生物胶粘剂,例如壳聚糖或者环糊精。

加压容器、泵、喷射器、喷雾器或者雾化器含有本发明的化合物的溶液或者悬浮液,所述溶液或者悬浮液包含例如乙醇、含水乙醇、或者合适的用于分散、溶解或者延长活性物质的释放的替代剂、作为溶剂的推进剂和诸如脱水山梨糖醇三油酸酯、油酸或者寡聚乳酸的任意的表面活性剂。

在用于干粉或者悬浮液配方之前,药物产品被微粉化到适于通过吸入进行输送的尺寸(通常小于 5 微米)。这可以通过任何合适的粉碎方法(诸如螺旋喷射研磨、流化床喷射研磨、用于形成纳米粒子的超临界流体处理、高压均化、或者喷雾干燥)来实现。

用于吸入器或者吹药器的胶囊(例如由明胶或者 HPMC 制成)、泡形罩和盒体可以被配置成包含本发明的化合物、合适的粉末基体(诸如乳糖或者淀粉)和性能改性剂(诸如亮氨酸、甘露醇或者硬脂酸镁)的粉末混合物。乳糖可以是无水的或者是单水合物的形式,后者是优选的。其他

合适的赋形剂包括右旋糖苷、葡萄糖、麦芽糖、山梨醇、木糖醇、果糖、蔗糖和海藻糖。

适用于利用电流体动力学产生细雾的喷雾器的溶液配方可以每次喷射包含 $1\ \mu\text{g}\sim 10\text{mg}$ 的本发明的化合物，并且喷射体积可以在 $1\ \mu\text{l}$ 到 $100\ \mu\text{l}$ 之间变化。典型的配方可以包括式 (I) 的化合物、丙二醇、无菌水、乙醇和氯化钠。可以用于代替丙二醇的其他溶剂包括甘油和聚乙二醇。

合适的调味剂（诸如薄荷醇和左薄荷脑或者诸如糖精或糖精钠的甜味剂）可以被加到本发明的用于吸入/鼻内给药的配方中。

用于吸入/鼻内给药的配方可以被配制成立即释放和/或使用例如共聚 (DL-乳酸乙醇酸) (PGLA) 改进释放的。改进释放配方包括延缓释放、持续释放、脉冲释放、受控释放、靶向释放和程序释放。

在干粉吸入器和气溶胶的情形中，剂量单位通过输送计量量的阀来确定。根据本发明的单位通常被设置成给予含有从 $1\ \mu\text{g}\sim 20\text{mg}$ 的式 (I) 的化合物的计量剂量和“喷雾”。总的日剂量一般将在 $1\ \mu\text{g}\sim 80\text{mg}$ 的范围内，这可以以一次剂量服用或者更常见的，在一天中分成多次剂量服用。

本发明的化合物可以例如以栓剂、阴道栓或者灌肠剂的形式进行直肠或者阴道给药。可可油是传统的栓剂基体，但是可以根据需要使用各种可替代物。

用于直肠/阴道给药的配方可以被配制成立即释放和/或改进释放的。改进释放配方包括延缓释放、持续释放、脉冲释放、受控释放、靶向释放和程序释放。

本发明的化合物还可以一般以在等渗的、pH 受调节的、无菌的盐水中的微粉化悬浮液或溶液的液滴形式，被直接给药到眼或耳。适于眼部和耳部给药的其他配方包括软膏、可生物降解（例如可吸收凝胶海绵、胶原质）植入物和非生物降解（例如硅）植入物、薄片、透镜和粒子或泡囊体

系，诸如非离子表面活性剂囊泡或者脂质体。诸如交联聚丙烯酸、聚乙烯醇的聚合物、透明质酸、例如羟基聚甲基纤维素、羟乙基纤维素或者甲基纤维素的纤维素聚合物、或者例如结冷胶的杂多糖聚合物可以与诸如苯扎氯铵之类的防腐剂一起被加入。这样的配方也可以通过离子导入来输送。

用于眼/耳给药的配方可以被配制成立即释放和/或改进释放的。改进释放配方包括延缓释放、持续释放、脉冲释放、受控释放、靶向释放和程序释放。

本发明的化合物可以与诸如环糊精及其合适的衍生物或者含聚乙二醇聚合物之类的可溶大分子体结合，以改善其以任何前述的给药方式使用时的溶解度、溶解速度、味道遮盖、生物可利用性和/或稳定性。

药物环糊精络合物例如被认为一般可用于大多数剂型和给药方案。包合物和非包合物两者都可以被使用。作为与药物直接络合的替代，环糊精可以被用作辅助添加剂，即作为载体、稀释剂或增溶剂。最常用于这些目的的是 α -、 β -、和 γ -环糊精，其实例可以在国际专利申请 WO 91/11172, WO 94/02518 和 WO 98/55148 中找到。

由于例如为了治疗特定疾病或者病症的目的服用活性化合物的组合可能是理想的，因而下面的方案也落入本发明的范围中，即其中至少之一包含根据本发明的化合物的两种或者更多种药物组合物可以以适于组合物的一同给药的药盒的形式被方便地组合。

因此，本发明的药盒包括两种或者多种单独的药物组合物，其中至少之一包含根据本发明的式 (I) 的化合物，并且该药盒包括用于单独地保存所述组合物的装置，诸如容器、分开的瓶、或者分开的箔包装。这样的药盒的实例是用于包装片剂、胶囊等的常见水泡眼包装。

本发明的药盒特别适于不同剂型的给药，例如口服给药和胃肠外的给药，适于以不同的服药间隔服用各单独的组合物，或者适于相互滴定各单

独的组合物。为了帮助接受预定的疗程，药盒一般包含对于服用的指导，并且可以具有所谓的备忘辅助。

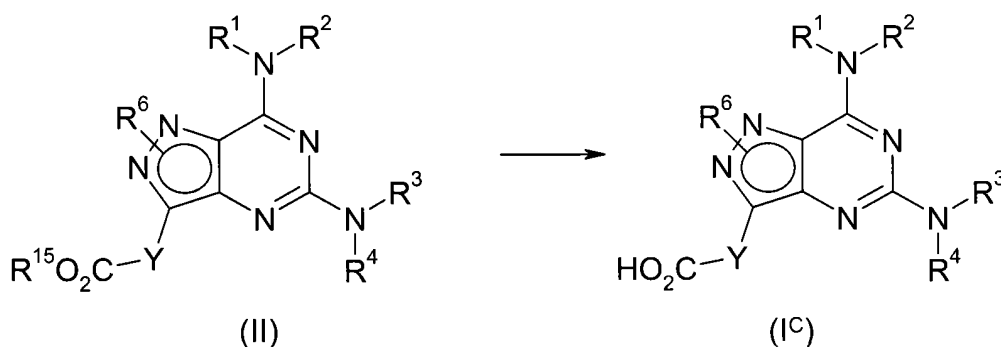
对于向人类病人的给药，本发明的化合物的总的日剂量一般在 0.1mg~500mg 的范围内，这当然取决于给药方式。例如，口服可能要求从 0.1mg~500mg 的总的日剂量，而静脉内剂量可以仅仅要求从 0.1mg~50mg。总的日剂量可以以一次或者分开多次剂量进行给药。

这些剂量基于具有约 65 kg~70kg 体重的普通人类对象。医师将能够容易地确定用于其体重在该范围之外的对象（诸如婴幼儿和老年人）的剂量。

本发明的化合物可以以各种方法通过已知的方式制备。在下面的反应路线中以及此后，除非另有说明， $R^1 \sim R^6$ 为如第一方面中所定义的。这些方法形成了本发明的其他多个方面。

a) 式 (I^c) 的化合物，即其中 R^5 为 $-Y-CO_2R^{15}$ 并且 R^{15} 为 H 的式 (I) 的化合物，一般可以由其中 R^A 为烷基(具体来说，甲基、乙基或者叔丁基)或者苯甲基的式 (II) 的相应的酯来制备，如路线 1 所示。

路线 1

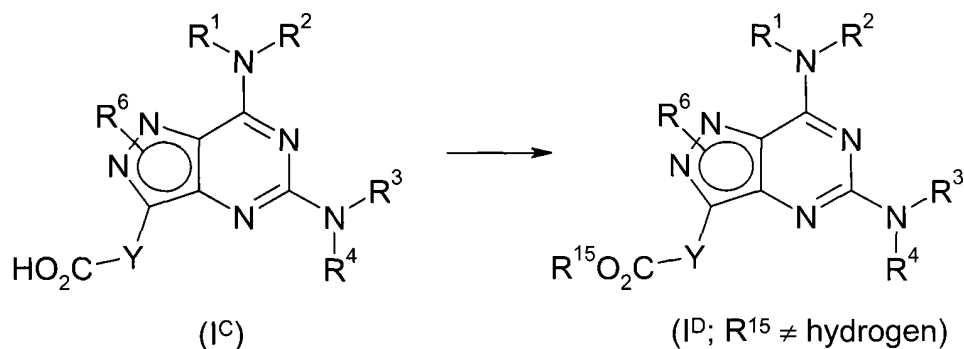


当 R^{15} 为甲基或乙基时，该转化可以通过用诸如氢氧化锂、氢氧化钠、或者氢氧化钾之类的碱金属氢氧化物在合适的溶剂中在约 10°C 和该溶剂的沸点之间的温度下处理式 (II) 的化合物来方便地实现。合适的溶

剂包括水、甲醇、乙醇和水与甲醇、乙醇、四氢呋喃以及二氧杂环己烷的混合物。当 R^{15} 为叔丁基时，该转化可以通过用诸如氯化氢或者三氟乙酸之类的酸在合适的溶剂中在 0°C 和环境温度之间的温度下处理式 (II) 的化合物来实现。合适的溶剂包括二氧杂环己烷和二氯甲烷。当 R^{15} 为苯甲基时，该转化可以通过在诸如甲醇的合适溶剂中，用如上所述的碱金属氢氧化物处理式 (II) 的化合物，或者通过使用分子氢或者诸如甲酸铵的合适的氢给体在过渡金属或者过渡金属的盐的催化剂（诸如钨碳）的存在下进行氢解，来实现

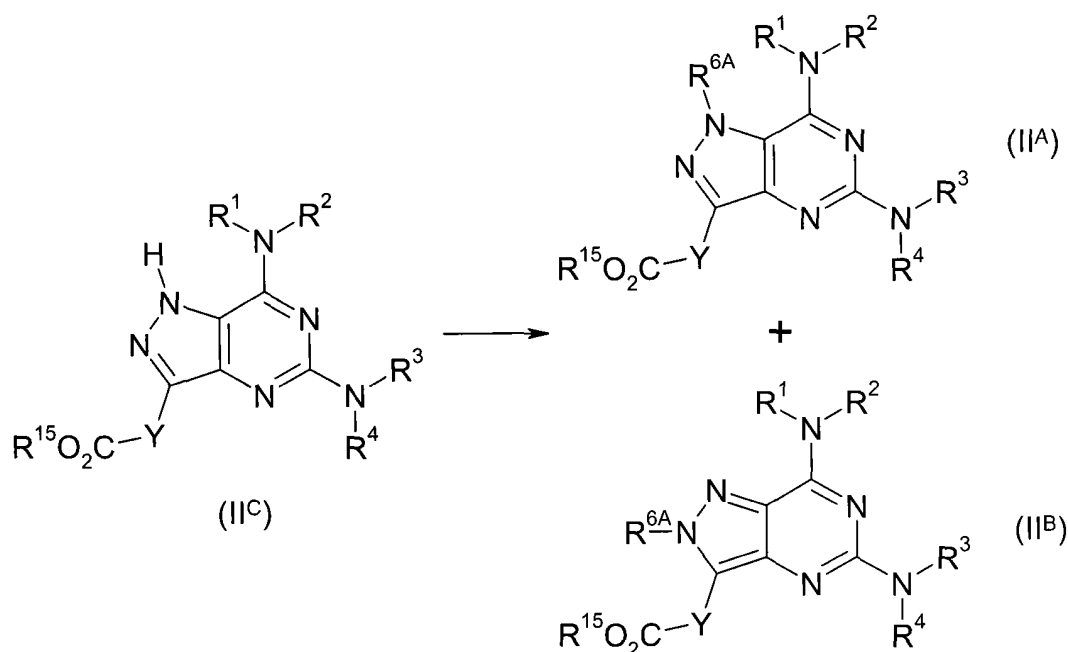
当在(I^C)的结构的另一部分中存在受保护的官能基团（诸如 R^1 或 R^3 中的氨基）时，选择 R^{15} 和保护基团以使得它们在一次操作中都可以被去除，这可能是方便的。例如，如果氨基由 BOC 基保护，则将 R^{15} 选择为叔丁基将允许用一次酸处理实现两个去掩蔽操作。类似地，如果苯甲基氧羰基是优选的胺保护基团，则使用苯甲基作为 R^{15} 允许在一个氢解步骤中进行同时的去掩蔽。或者，保护基团和 R^{15} 可以被选择为“正交”，即其中之一对于用于分解另一个的条件是稳定的。因此，去掩蔽是两步工艺，但是可以对中间体进行纯化步骤。

b) 式 (I^D)的化合物，即其中 R^5 为 $-\text{Y}-\text{CO}_2\text{R}^{15}$ 并且 R^{15} 不是 H 的式 (I) 的化合物，一般可以通过式(I^C)的相应的酸的酯化来制备，如路线 2 所示，但是该步骤只有在 R^{15} 的特性使得酯基 $-\text{CO}_2\text{R}^{15}$ 与所用的合成步骤中的一步或者多步不相容的情况下才是必要的。

路线 2

该转化可以通过在合适溶剂中，用诸如碳二亚胺（例如二氯己基碳二亚胺）或者 N-(3-二甲氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺）的缩合剂，任选地在 4-二甲氨基吡啶的存在下，在 0°C 和溶剂沸点之间的温度下处理式(I^C) 和醇 R¹⁵-OH 的混合物，来实现。

c) 式(II^A) 和 (II^B)的化合物，其中除了 R^{6A} 不能为氢之外，R^{6A} 与 R⁶ 的定义相似，即其中 R⁶ 不为氢的式(II)的化合物，可以由式 (II^C)的化合物，即其中 R⁶ 为 H 的式(II)的化合物来制备，如路线 3 所示。

路线 3

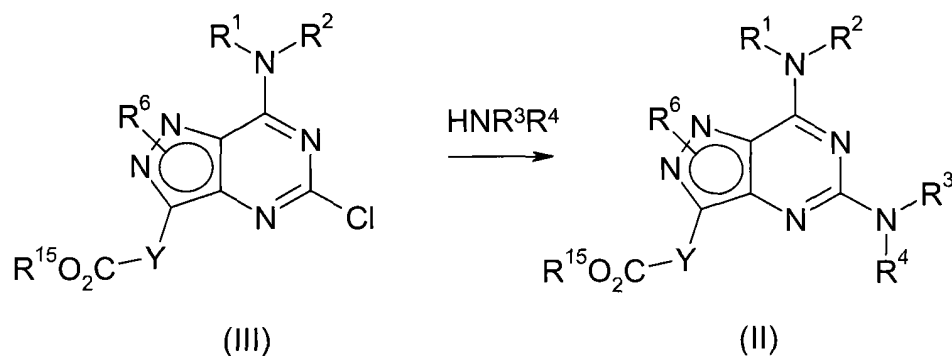
将式 (II^C) 的化合物用诸如碱金属碳酸盐或碳酸氢盐（例如碳酸钾或碳酸铯）或者叔胺（例如三乙胺、二异丙基乙基胺、或吡啶）之类的碱和合适的氯化物 (R^{6A}-Cl), 溴化物 (R^{6A}-Br), 碘化物 (R^{6A}-I), 甲磺酸酯 (R^{6A}-OSO₂CH₃) 或者甲苯磺酸酯 (R^{6A}-OSO₂Tol), 在合适的溶剂中在 -70°C 和 100°C 之间的温度下进行处理。合适的溶剂包括诸如四氢呋喃和二氧杂环己烷之类的醚、二甲基甲酰胺和乙腈。还可以使用更强的碱, 诸如氢氧化钠、叔丁氧化钾和六甲基二硅氮化钠或钾。或者, 该转化可以使用 Mitsunobu 反应来实现, 其中, 式 (II^C) 的化合物和合适的醇 R^{6A}-OH 在适当的溶剂中的溶液被用三苯基磷和诸如偶氮二甲酸二乙酯或者偶氮二甲酸二异丙酯的偶氮二甲酸二烷基酯处理。优选的溶剂是四氢呋喃。该反应优选在 -10°C 和环境温度之间的温度下进行。

当反应提供两种产品 (II^A) 和 (II^B) 的混合物时, 可以使用标准技术将它们分离。

在合成工序的此阶段引入 R⁶ 不总是必要的。通常在较早的阶段引入 R⁶ 并将其维持到最终的产品是更方便的。

d) 式 (II) 的化合物可以由相应的式 (III) 的单氯化物通过与 HNR³R⁴ 反应来制备, 如路线 4 所示。

路线 4

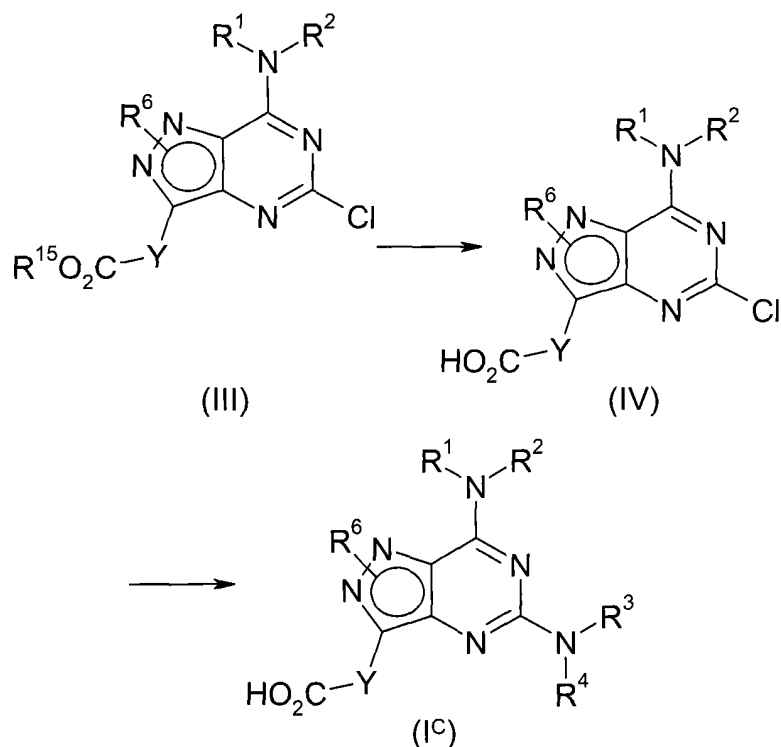


将单氯化物(III)和胺 HNR^3R^4 在合适的两性非质子溶剂中的溶液在升高的温度下搅拌 1 到 24 小时。合适的溶剂包括二甲基亚砜、二甲基甲酰胺和 N-甲基吡咯烷酮。可以任选地包含过量的诸如 N-乙基二异丙基胺、N-甲基吗啉或三乙胺之类的叔胺和/或诸如氟化铯或氟化四乙铵之类的氟化物源。在密闭的容器中在高压下进行该反应有时是必要的，特别是当胺 HNR^3R^4 或溶剂是挥发性的时。应当理解， HNR^3R^4 中的任何官能基团，特别是任何伯胺或仲胺基团，可能需要被保护，以便使该反应可以顺利进行。

优选地，任选地在密闭容器中，将单氯化物用 3-5 当量的胺 HNR^3R^4 和任选地 2-5 当量的 N-乙基二异丙基胺在二甲基亚砜或 N-甲基吡咯烷酮中，任选地在氟化铯或氟化四乙铵的存在下，在 80-125°C 下处理 12-18 小时。

或者，式(III)的化合物可以如在上面的 a)部分中所述地那样被氢解，以提供相应的式 (IV)的羧酸，然后将所述羧酸用胺 HNR^3R^4 进行处理，以提供式(I^c)的化合物，如路线 4a 所示。

路线 4a

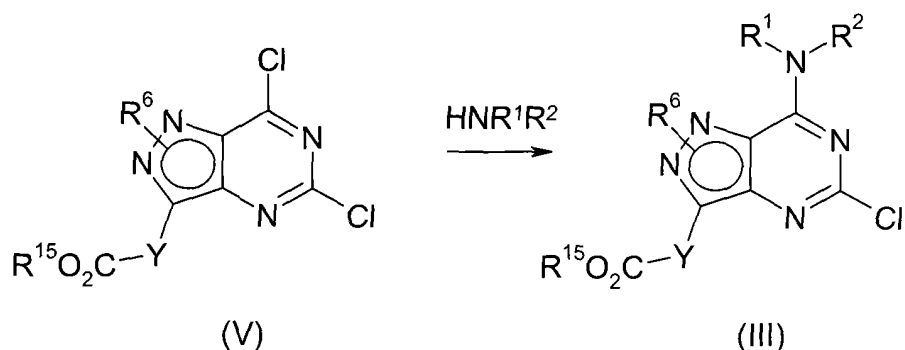


优选地，任选地在密闭容器中，将单氯化合物(IV)用 3-5 当量的胺 HNR^3R^4 和任选地 2-5 当量的 N-乙基二异丙基胺在二甲基亚砜或 N-甲基吡咯烷酮中，任选地在氟化铯或氟化四乙铵的存在下，在 $80-125^\circ\text{C}$ 下处理 12-18 小时。

e) 式(III)的化合物可以由相应的式 (V)的二氯化物通过与 HNR^1R^2 反应来制备，如路线 5 所示。

优选地，任选地在密闭容器中，将单氯化合物用 3-5 当量的胺 HNR^3R^4 和任选地 2-5 当量的 N-乙基二异丙基胺在二甲基亚砜或 N-甲基吡咯烷酮中，任选地在氟化铯或氟化四乙铵的存在下，在 $80-125^\circ\text{C}$ 下处理 12-18 小时。

路线 5

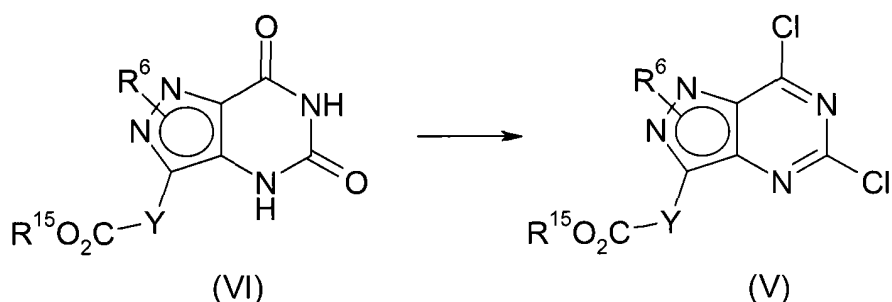


将二氯化物 (V), 胺 HNR^1R^2 和任选地过量的诸如 N-乙基二异丙基胺、N-甲基吗啉或者三乙胺之类的叔胺在合适的溶剂的溶液在环境温度或升高的温度下搅拌 1 到 24 小时。合适的溶剂包括二氯甲烷、二甲基亚砷、二甲基甲酰胺、乙腈、四氢呋喃和 N-甲基吡咯烷酮。应当理解, HNR^1R^2 中的任何官能基团, 特别是任何伯胺或仲胺基团, 可能需要被保护, 以便使该反应可以顺利进行。优选地, 将单氯化物用 3-5 当量的胺 HNR^1R^2 和任选地 2-5 当量的 N-乙基二异丙基胺在二氯甲烷、二甲基亚砷或二甲基亚砷和 N-甲基吡咯烷酮的混合物中, 在 $25-90^\circ\text{C}$ 下处理 1-18 小时。

或者, 将胺 HNR^1R^2 在合适的溶剂中的溶液用丁基锂或六甲基二硅氮化钠在低温下进行处理, 将二氯化物加入到所得溶液中。合适的溶剂包括四氢呋喃、二氧杂环己烷和 N-甲基吡咯烷酮。

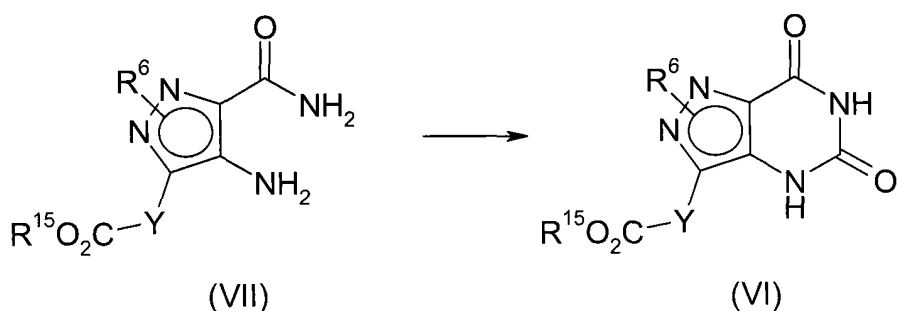
在某些情况下, 特别是当 Y 为共价键并且胺 HNR^1R^2 仅仅是弱亲核性的时, 将式 (V) 的化合物直接转化成式 (III) 的化合物得到了不令人满意的结果, 并且可以采用更间接的可替代路线。此路线在下面的 W) 部分中进行描述。

f) 式(V)的化合物可以由相应的式(VI)的吡唑并嘧啶二酮制备, 如路线 6 所示。

路线 6

将二酮用大量过量的诸如氧氯化磷(POCl_3)或者苯基磷酰二氯(PhP(O)Cl_2)之类的氯化试剂在诸如 N-乙基二异丙基胺、N-甲基吗啉、三乙胺或 N,N-二甲基苯胺之类的叔胺的存在下, 在升高的温度下处理 8-48 小时。任选地, 可以加入二甲基甲酰胺作为催化剂。或者, 将二酮用 POCl_3 或 PhP(O)Cl_2 在合适的溶剂中在诸如氯化四乙铵的氯化四烷基铵的存在下, 并且任选地在诸如 N-乙基二异丙基胺的叔胺的存在下, 在升高的温度下进行处理。合适的溶剂包括乙腈和丙腈。优选地, 将二酮用 10-30 当量的 POCl_3 和 3-5 当量的氯化四乙铵在丙腈或乙腈中在回流下处理 4-24 小时。

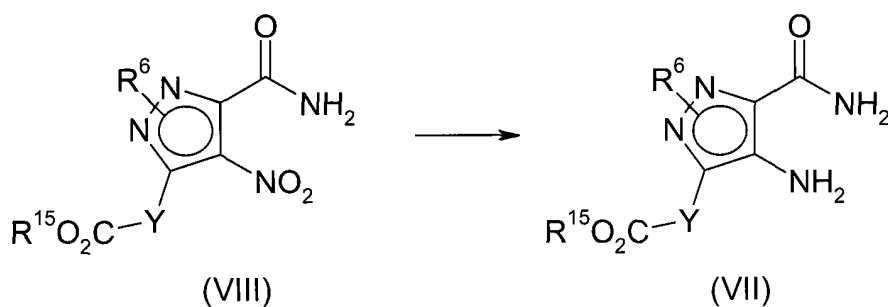
g) 式(VI)的化合物可以由相应的式(VII)的氨基酰胺制备, 如路线 7 所示。

路线 7

将吡唑羧基酰胺 (VII) 和光气或其等同物 (诸如 1,1'-羰基二咪唑、氯甲酸三氯甲基酯或者碳酸二(三氯甲基)酯在合适的溶剂中的溶液在环境温度和溶剂的沸点之间的温度下、任选地在高压下搅拌 2~18 小时。合适的溶剂包括乙腈、二氯甲烷和二甲基甲酰胺。优选地, 将式 (VII) 的胺和 1-2.5 当量的 1,1'-羰基二咪唑在 N,N-二甲基甲酰胺、乙腈或二氯甲烷中的溶液在室温和该反应的回流温度下加热 1 到 18 小时。

h) 式(VII)的化合物可以由相应的式 (VIII) 的硝基酰胺制备, 如路线 8 所示。

路线 8



硝基的还原可以通过例如转移氢化或催化氢化, 或者通过溶解金属还原来实现。

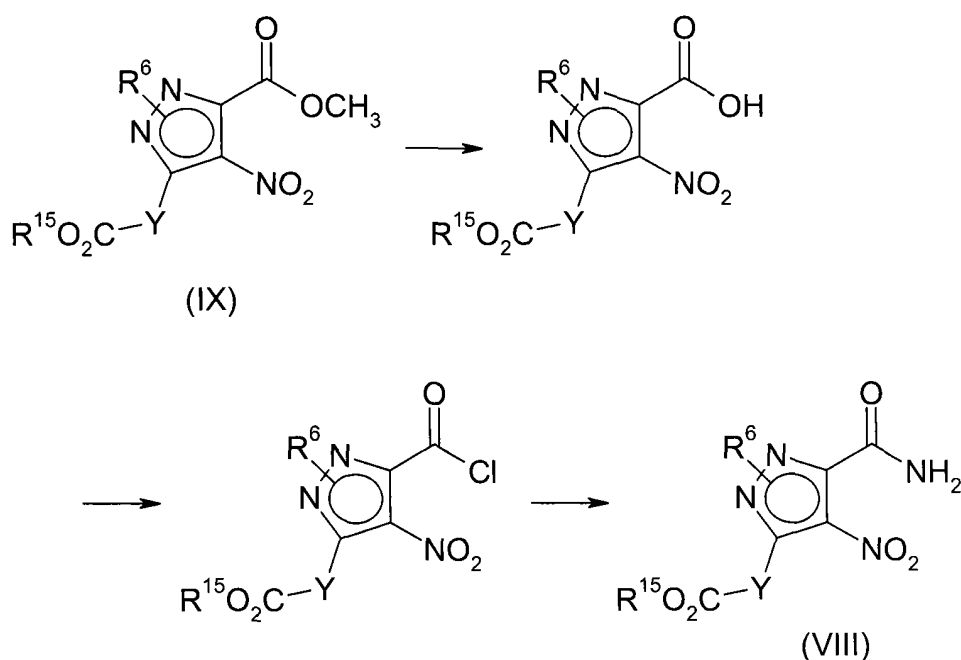
对于转移氢化, 硝基化合物在诸如四氢呋喃、甲醇或乙醇的极性溶剂中, 在诸如钯或者氢氧化钯 (II) 之类的过渡金属或过渡金属盐的催化剂的存在下, 任选地在升高的温度和压力下, 与合适的诸如甲酸铵或者环己烯之类的氢给体反应。

对于催化氢化, 将硝基化合物在诸如四氢呋喃、甲醇或者乙醇中的溶液在氢气氛下, 在诸如钯或者氢氧化钯 (II) 之类的过渡金属或过渡金属盐的催化剂的存在下, 任选地在升高的温度和压力下进行搅拌。催化剂可以处在溶液中 (均相催化剂) 或者处在悬浮体系中 (异相催化剂)。

对于溶解金属还原，将硝基化合物在诸如乙酸或者氢氯酸的存在下用合适的诸如锌或锡之类的反应性金属进行处理。也可以使用其他的还原剂，诸如氯化锡(II)。

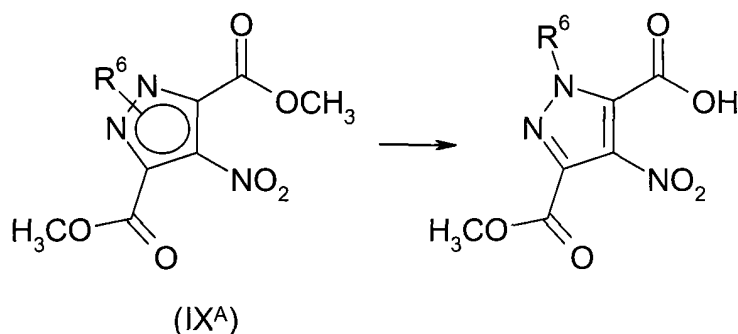
i) 式(VIII)的化合物可以由相应的式(IX)的硝基酯制备，如路线9所示。

路线9

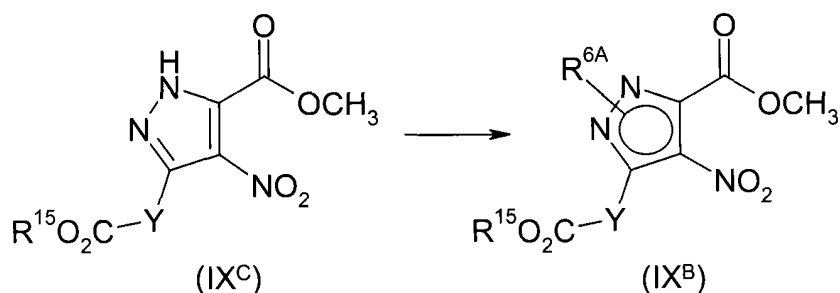


式(IX)的甲基酯化合物可以如上面的 a) 部分所述被氢解。然后通过用草酰氯和二甲基甲酰胺在诸如二氯甲烷的合适溶剂中进行处理，或者用亚硫酰氯进行处理，将该酸转化成相应的酸氯化物。最后，该酸氯化物在诸如二氯甲烷、四氢呋喃或者二氧杂环己烷之类的合适的溶剂中的溶液用气态氨或者氨水在-78°C 和室温之间进行处理，以提供式(VIII)的酰胺。

在其中 Y 是共价键并且 R¹⁵ 为甲基的实施例(IX^A)中，使用 1 当量的金属氢氧化物导致邻近 R⁶ 取代基的酯基的化学选择性水解(Chambers, D. et al., J. Org. Chem. 50, 4736-4738, 1985), 如路线 9A 所示。

路线 9A

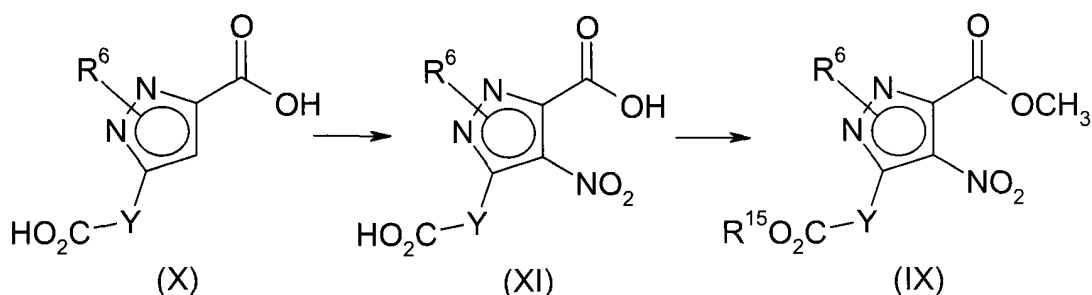
j) 其中 R^{6A} 为除氢之外的根据 R^6 的任何基团的式(IX^B)的化合物, 即除了其中 R^6 为氢的式 (IX)的化合物, 可以由相应的式 (IX^C)的酯来制备, 如路线 10 所示。

路线 10

将式 (IX^C)的化合物用烷基化剂和碱的组合, 或者如在上面部分 c) 中所述的用醇、三苯基磷和偶氮二甲酸二烷基酯进行处理。

k) 其中 R^{15} 为甲基并且 Y 为共价键的式(IX^C)的化合物在已公布的国际专利申请 WO00/24745 (参见 Preparation 2, page 48)中有描述。式(IX)的其他化合物,特别是式(IX^C)的化合物,可以由式 (X) 的二元酸以两步制备, 如路线 11 所示。

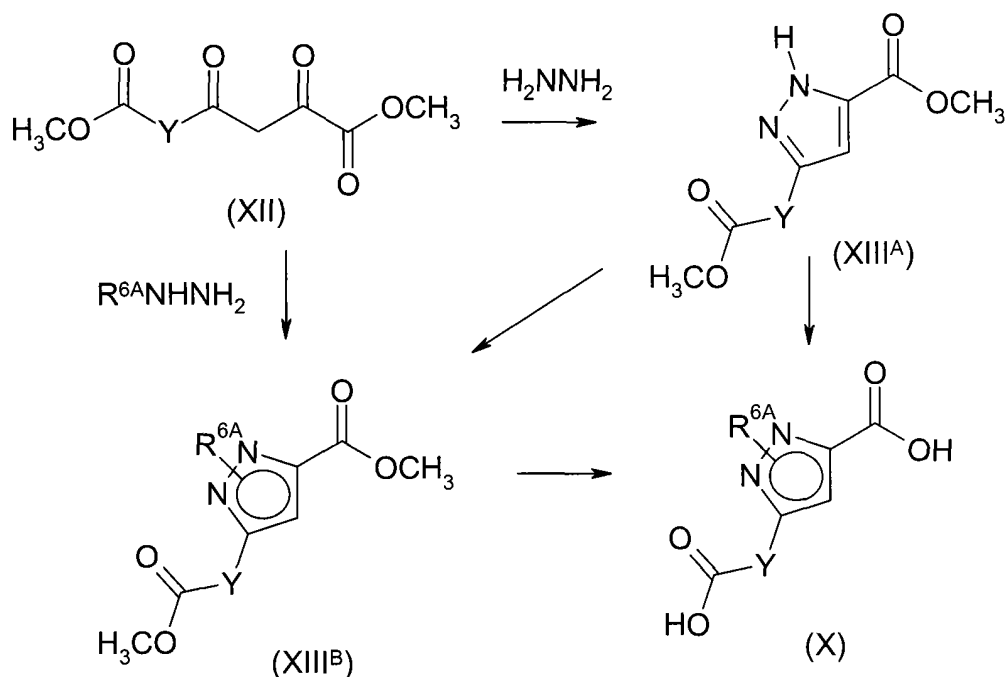
路线 11



在第一步中，将式(X)的化合物用诸如硝酸或者硝酸和硫酸的混合物之类的硝化剂进行处理，以提供式(XI)的化合物。在第二步中，两个羧基被酯化。当 R^{15} 为甲基时，这在一次操作中被方便地实现。当 R^{15} 不是甲基时，需要两个子步骤，并且两个基团被酯化的次序将取决于 Y 和 R^6 的性质。适于形成酯的条件是本领域所公知的。当 R^{15} 为甲基时，优选的方法是用亚硫酸氯处理二元酸，以形成二氯化物，然后使之与甲醇反应。

l) 式(X)的某些化合物是商业上可得的，或者在文献中有描述，特别是其中 Y 为共价键的那些化合物。式(X)的没有商业化的那些化合物可以如路线 12, 13 和 14 那样进行制备。

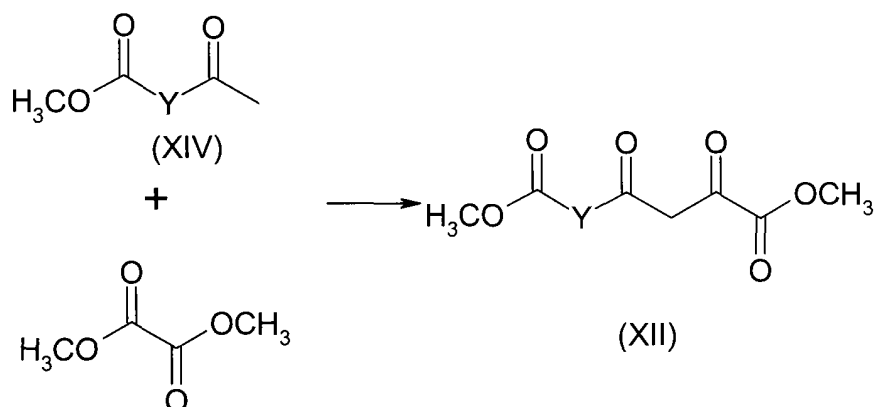
路线 12



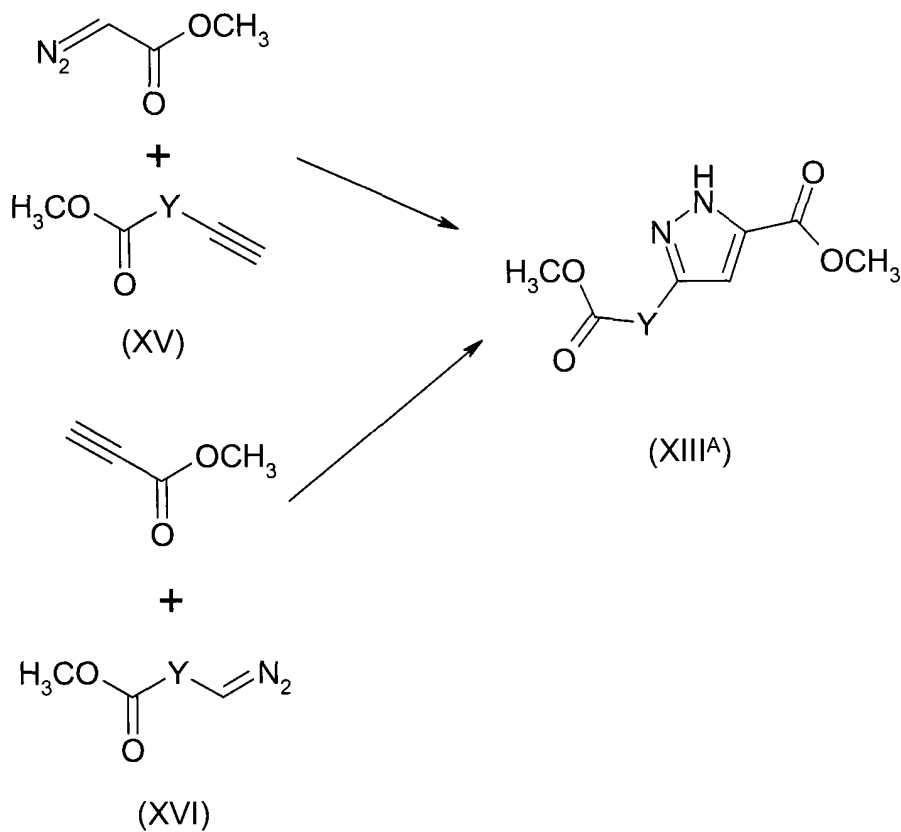
路线 12 中所示的方法是 Knorr 吡唑合成法。将式 (XII) 的 1,3-二酮与肼反应以提供式(XIII^A)的吡唑，或者与被取代的肼 R^{6A}-NHNH₂ (其中 R^{6A} 如上面 c) 部分中所定义的)反应以提供式(XIII^B)的吡唑。

式(XIII^B)的吡唑还可以采用上面的 c) 部分中所述的方法通过相应的式(XIII^A)的吡唑的 N-烷基化来获得。然后，如在上面的 a) 部分中所述的酯基的水解提供式 (X) 的化合物。

式 (XII)的化合物可以利用如路线 13 中所示的交叉 Claisen 缩合由相应的式 (XIV) 的甲基酮制备。

路线 13

将式 (XIV) 的甲基酮在合适的溶剂中在合适的碱的存在下与草酸二甲酯反应。合适的溶剂包括诸如四氢呋喃的醚。合适的碱包括氢化钠、叔丁氧化钾和二异丙基酰胺锂。或者，甲醇钠可以被用作碱，甲醇用作溶剂。

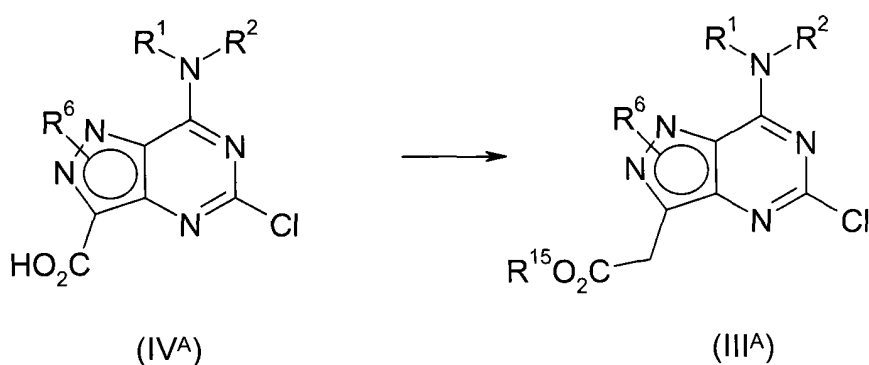
路线 14

路线 14 中所示的方法为 Pechmann 吡啶合成法。重氮化合物和乙炔被化合以生成式 (XIII^A) 的吡啶。当 Y 不是共价键时, 可以考虑该方法的两个变例。可以将式 (XV) 的乙炔与重氮乙酸甲酯化合, 或者可以将式 (XVI) 的重氮化合物与丙炔酸甲酯化合。如上所述, 可以将式 (XIII^A) 的产物向前进行。

除了上述的方法之外, 如在下面将进一步说明的, 通式 (III) 和 (IV) 的某些化合物可以通过修饰在吡啶并咪啶的 C-3 位置处的取代基来制备。应该理解, 所讨论的合成转化也可以用于诸如式 (IX) 的吡啶的前驱体化合物的制备。

m) 式 (III^A) 的化合物, 即其中 Y 为 CH₂ 的式 (III) 的化合物, 可以由相应的式 (IV^A) 的化合物, 即其中 Y 是共价键的式 (IV) 的化合物, 通过诸如 Arndt-Eistert 反应的一碳同系化法来制备, 如路线 15 所示。

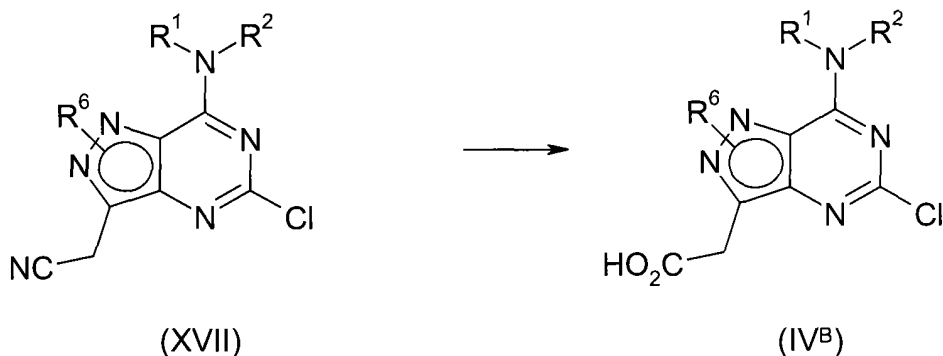
路线 15



羧酸被转化成诸如酸的氯化物 (通过与草酰氯反应) 或者混合酸酐 (通过与氯甲酸异丁酯反应) 之类的活性中间体。将此中间体与重氮甲烷反应, 以提供 α -重氮酮。在将其在 R¹⁵-OH 的存在下用氧化银处理, 以提供式 (III^A) 的同系化的酯。

n) 式 (IV^B) 的化合物, 即其中 Y 为 CH₂ 的式 (IV) 的化合物, 可以由相应的式 (XVII) 的腈通过路线 16 所示的方法来制备。

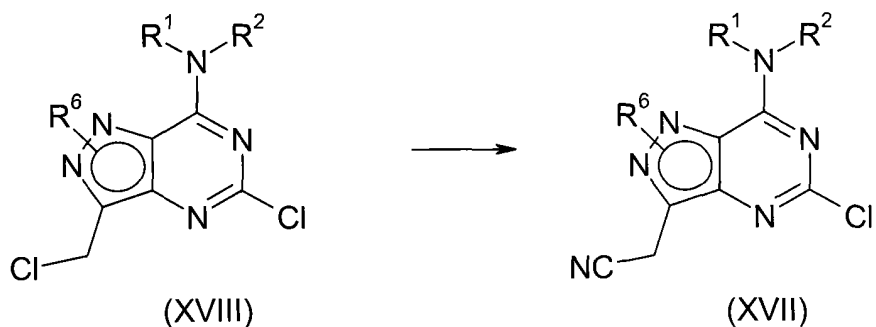
路线 16



该腈可以例如通过用含水无机酸, 诸如盐酸进行处理而被水解。

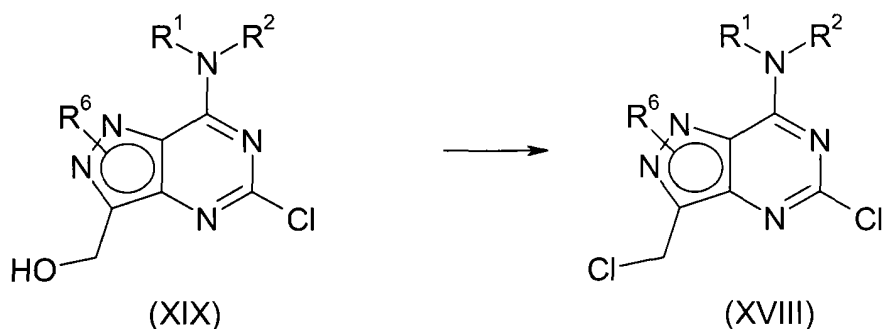
o) 式 (XVII) 的化合物可以由相应的式 (XVIII) 的氯化物通过路线 17 所示的方法来制备。

路线 17



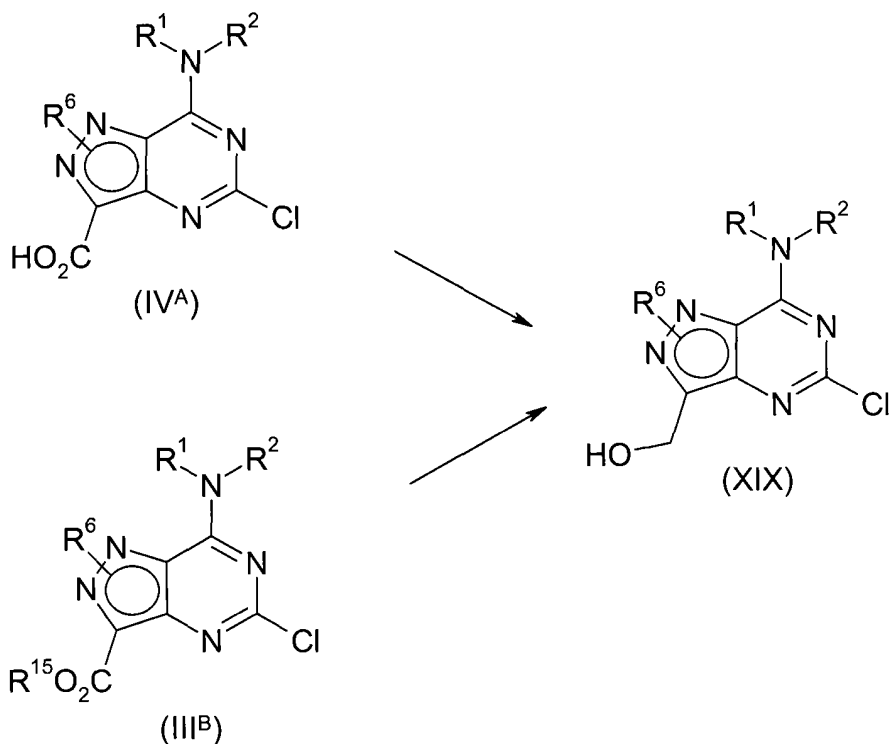
将该氯化物用诸如氰化钠或者氰化钾之类的金属氰化物在诸如二甲基亚砜、二甲基甲酰胺或乙醇之类的合适溶剂中进行处理。

p) 式 (XVIII) 的化合物可以由相应的式 (XIX) 的醇通过路线 18 所示的方法来制备。

路线 18

将该醇用三苯基膦和 N-氯琥珀酰亚胺或四氯甲烷的混合物，或者用亚硫酰氯进行处理。

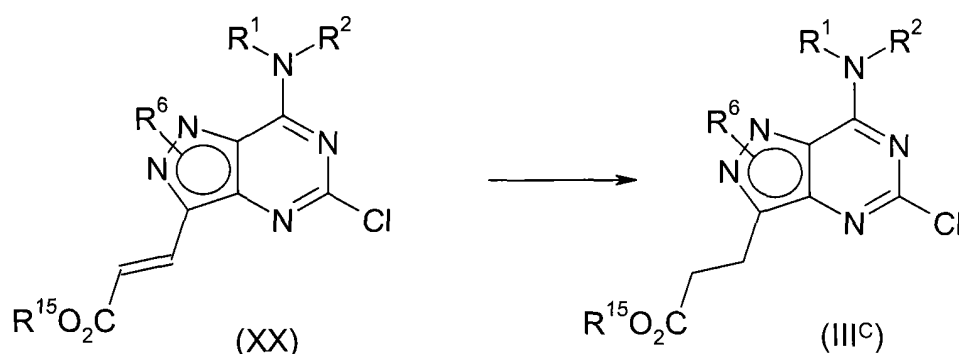
q) 式(XIX)的化合物可以通过路线 19 所示的方法，由相应的式(III^B)的酯，即根据式(III)的其中 Y 是共价键的化合物，或者由相应的式(IV^A)的酸来制备。

路线 19

式(IV^A)的酸和式(III^B)的酯可以通过在合适的溶剂中在 0°C 和溶剂沸点之间的温度下用氢化锂铝进行处理，而还原成式(XIX)的醇。合适的溶剂包括诸如四氢呋喃之类的醚。该酸也可以通过用氯甲酸异丁酯和叔胺碱进行处理以提供混合酸酐，随后与硼氢化钠进行反应，而被还原。该酯也可以通过用氢化二异丁基铝或者硼氢化锂进行处理而被还原。

r) 式(III^C)的化合物，即其中 Y 是 CH₂CH₂ 的式(III)的化合物，可以通过路线 20 所示的方法，由相应的式(XX)的丙烯酸酯来制备。

路线 20

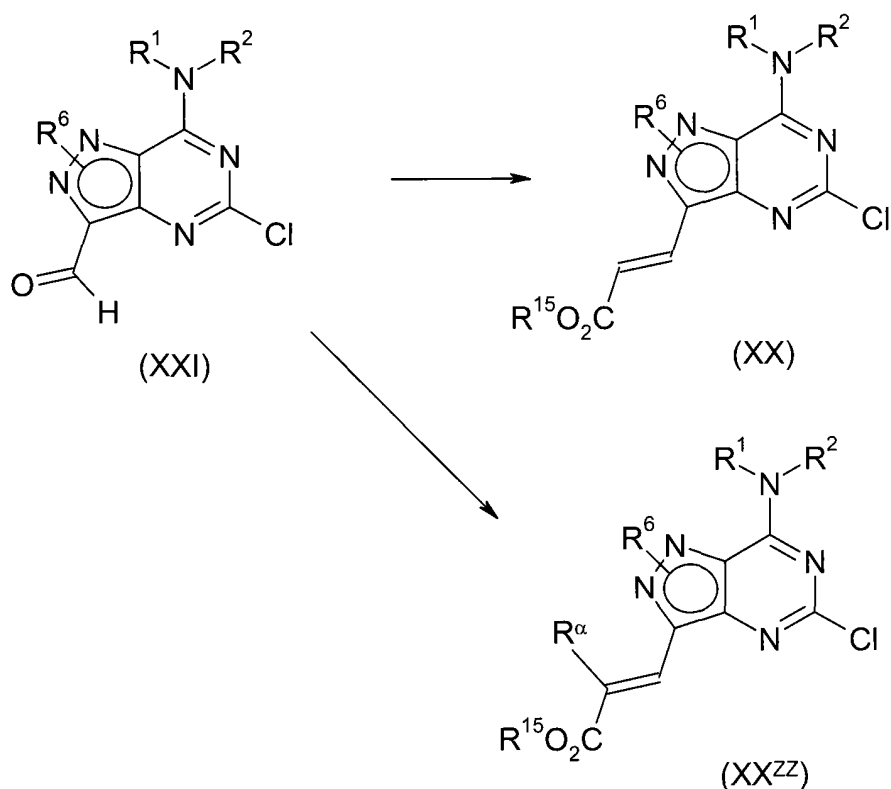


还原(XX)的碳碳双键以提供式(III^C)的化合物可以通过在诸如钨、铂或者镍的过渡金属催化剂的存在下使用分子氢的催化氢化来实现。当 R¹⁵ 为苯甲基时，可以对条件进行选择，以使得仅仅所述双键被还原，或者还原伴随酯的氢解分解，以提供羧酸。

式(XX)的丙烯酸酯也可以用烷基铜试剂进行处理，以提供式(III^C)的化合物的类似物，其中烷基取代基被引入到紧邻吡啶并嘧啶环体系的碳原子上，或者也可以用于钐内鎊盐或者卡宾等同物进行处理，以提供 2-(吡啶并嘧啶基)-环丙烷-1-羧酸酯衍生物。

s) 式(XX)的化合物可以由相应的式(XXI)的醛通过路线 21 所示的方法来制备。

路线 21



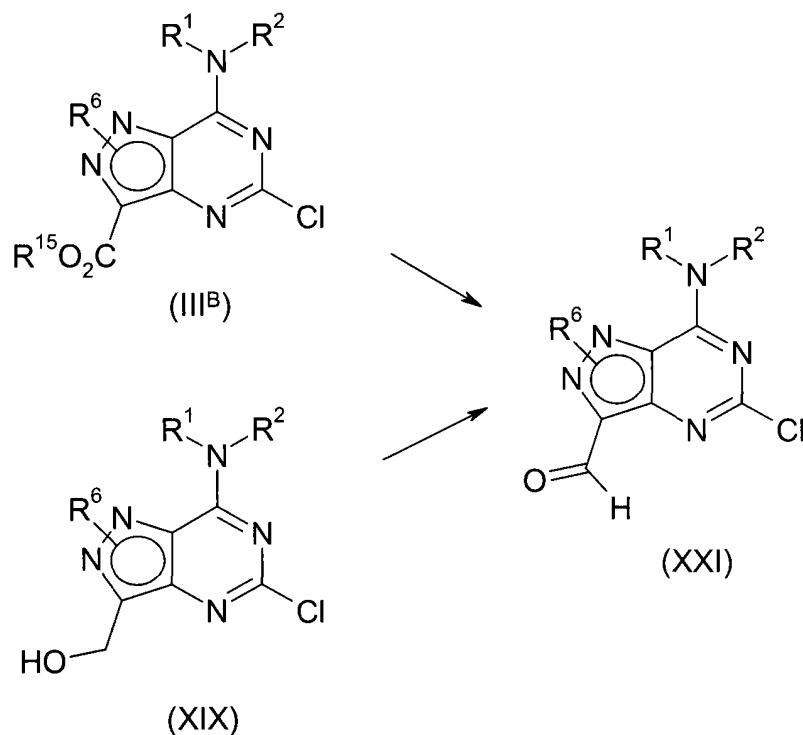
式(XXI)的醛可以通过采用 Wittig, Horner 或 Wadsworth-Horner-Emmons 反应规则与磷试剂进行反应, 转化成式 (XX) 的丙烯酸酯。该试剂通过将三苯基磷盐 $\text{Ph}_3\text{P}^+\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^{15}.\text{X}^-$ (Wittig), 氧化膦 $\text{Ph}_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^{15}$ (Horner), 或者磷酸酯 $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^{15}$ (Wadsworth-Horner-Emmons), 在诸如四氢呋喃之类的合适溶剂中用诸如丁基锂、二烷基酰胺锂或者碱金属烷氧化物之类的碱进行处理来制备, 其中 X^- 为合适的阴离子, 诸如例如氯、溴或碘的卤离子。

该方法不限于 α -未取代丙烯酸酯的制备。使用烷基取代的磷试剂可以获得相应的 α -烷基丙烯酸酯衍生物(XX^{ZZ}), 所述磷试剂诸如为 $\text{Ph}_3\text{P}^+\text{CH}(\text{R}^\alpha)\text{CO}_2\text{R}^{15}.\text{X}^-$ 或者等同的氧化膦或者磷酸酯, 其中 R^α 是烷基, 并且其中 X^- 为合适的阴离子, 诸如例如氯、溴或碘的卤离子。

式 (XXI) 的醛到式 (XX) 的丙烯酸酯的转化也可以通过采用 Knoevenagel 缩合的方法与丙二酸的衍生物反应来实现。

t) 式 (XXI) 的化合物可以通过路线 22 所示的方法由式(III^B)的酯或者更优选地由相应的式 (XIX) 的醇来制备。

路线 22

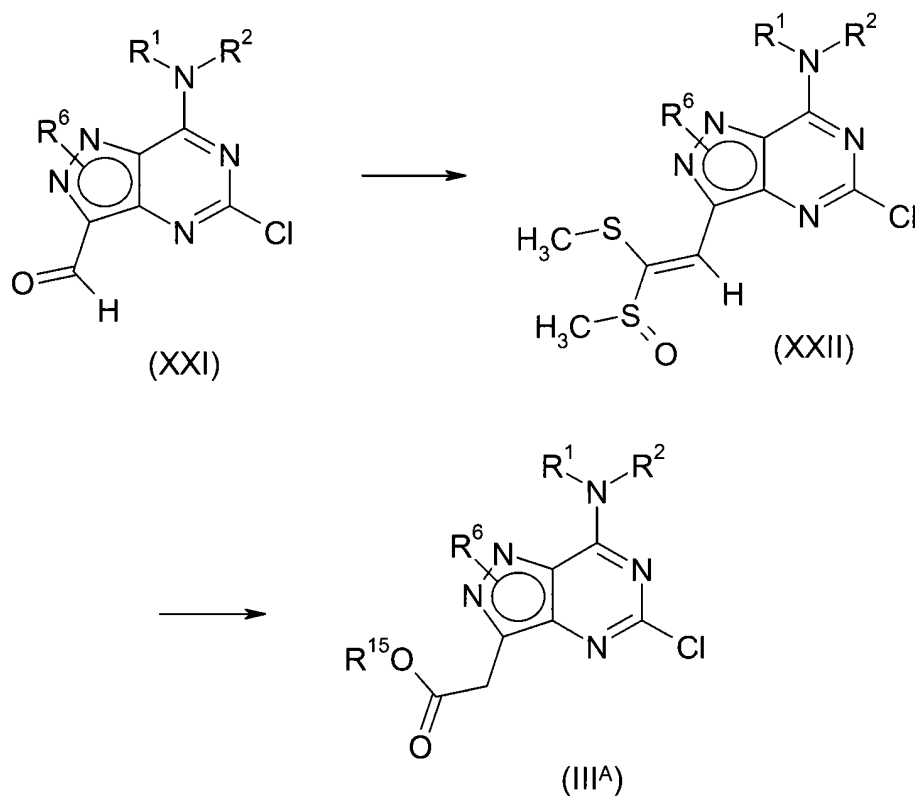


式 (III^B) 的酯的还原可以利用氢化二异丁基铝 (DIBAL) 在合适的溶剂中在低于 0°C, 优选低于 -60°C 的温度下来实现。合适的溶剂包括诸如戊烷、己烷和甲苯之类的烃, 诸如四氢呋喃之类的酯, 以及它们的混合物。

式 (XIX) 的醇的氧化可以使用诸如吡啶氯铬酸盐的铬 (VI) 试剂, 诸如 Dess-Martin 过碘烷的超价碘试剂, 或者过钌酸四正丙基铵和 N-甲基吗啉-N-氧化物的组合在合适的溶液中的 0°C 和环境温度之间的温度下来实现。

u) 式(XXI)的醛可以转化为式 (III^A) 的酯, 如路线 23 所示。

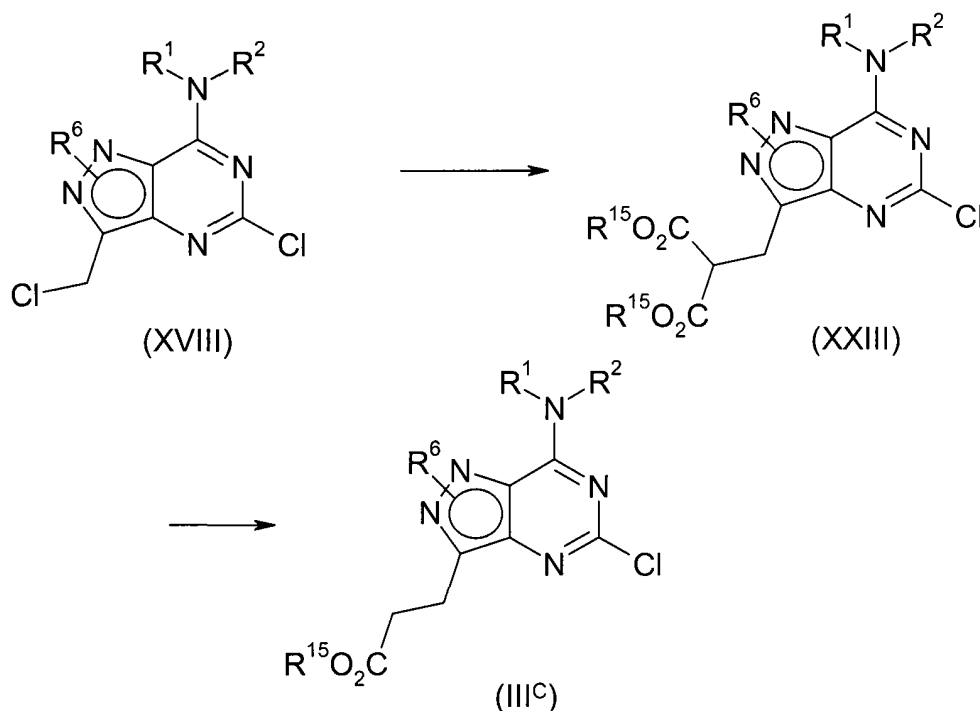
路线 23



将醛用甲基·甲硫基甲基亚砷($\text{CH}_3\text{SCH}_2\text{S}(\text{O})\text{CH}_3$) 和 triton B 在四氢呋喃中进行处理, 提供中间体(XXII), 将该中间体用适当的醇 R^{15}OH 和乙酰氯处理, 提供式(III^A)的酯。该方法在 R^{15} 为甲基时特别有用。

v) 式(III^C)的化合物也可以通过路线 24 所示的方法由相应的式(XVIII)的氯化物来制备。

路线 24



将式(XVIII)的氯化物与丙二酸二烷基酯($\text{R}^{15}\text{O}_2\text{C}$)₂CH₂ 和碱在合适的溶剂中反应。一般来说, 碱是碱金属烷氧化物, 诸如乙醇钠或者叔丁氧化钾, 并且溶剂是诸如乙醇的醇和诸如四氢呋喃的醚。优选地, 选择碱和溶剂, 以使其与丙二酸酯试剂和中间体 (XXIII) 的酯交换最小化。例如, 当试剂是丙二酸二乙酯时, 碱优选是乙醇钠并且溶剂为乙醇。然后, 将中间体 (XXIII) 脱羧, 以提供产物(III^c)。这可以通过使用 1 当量的诸如氢氧化钠之类的碱金属氢氧化物进行选择性水解然后进行酸化来实现, 或者通过本领域已知的任何其他方法来实现。

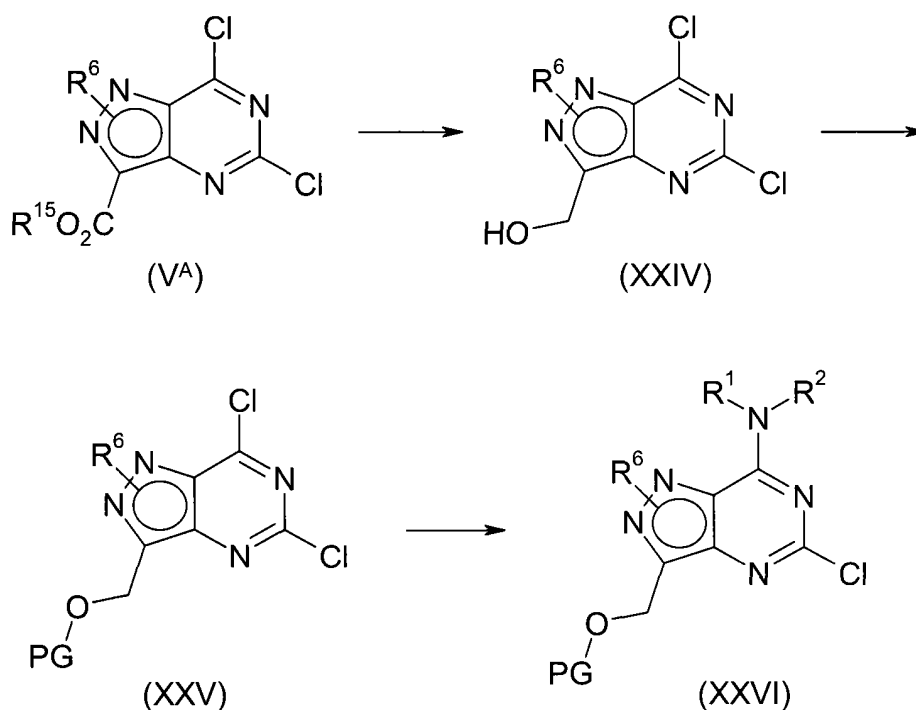
该方法不限于对称的丙二酸酯。例如, 使用丙二酸叔丁·甲酯将提供其中一个 R^{15} 为甲基而另一个为叔丁基的中间体(XXIII)。然后通过选择适当的条件, 可以控制脱羧以提供其中 R^{15} 或者是甲基或者是叔丁基的产物(III^c)。

可以将该方法延伸到取代丙二酸酯($\text{R}^{15}\text{O}_2\text{C}$)₂CHR, 其中 R 为烷基。这可以获得类似于 (IIF) 的化合物, 其中基团 R 为紧邻 $\text{R}^{15}\text{O}_2\text{C}$ 基团的碳原

子上的取代基。这些化合物也可以通过在碱金属烷氧化物碱的存在下用 R-Br 或 R-I 对中间体 (XXIII) 烷基化来制备。

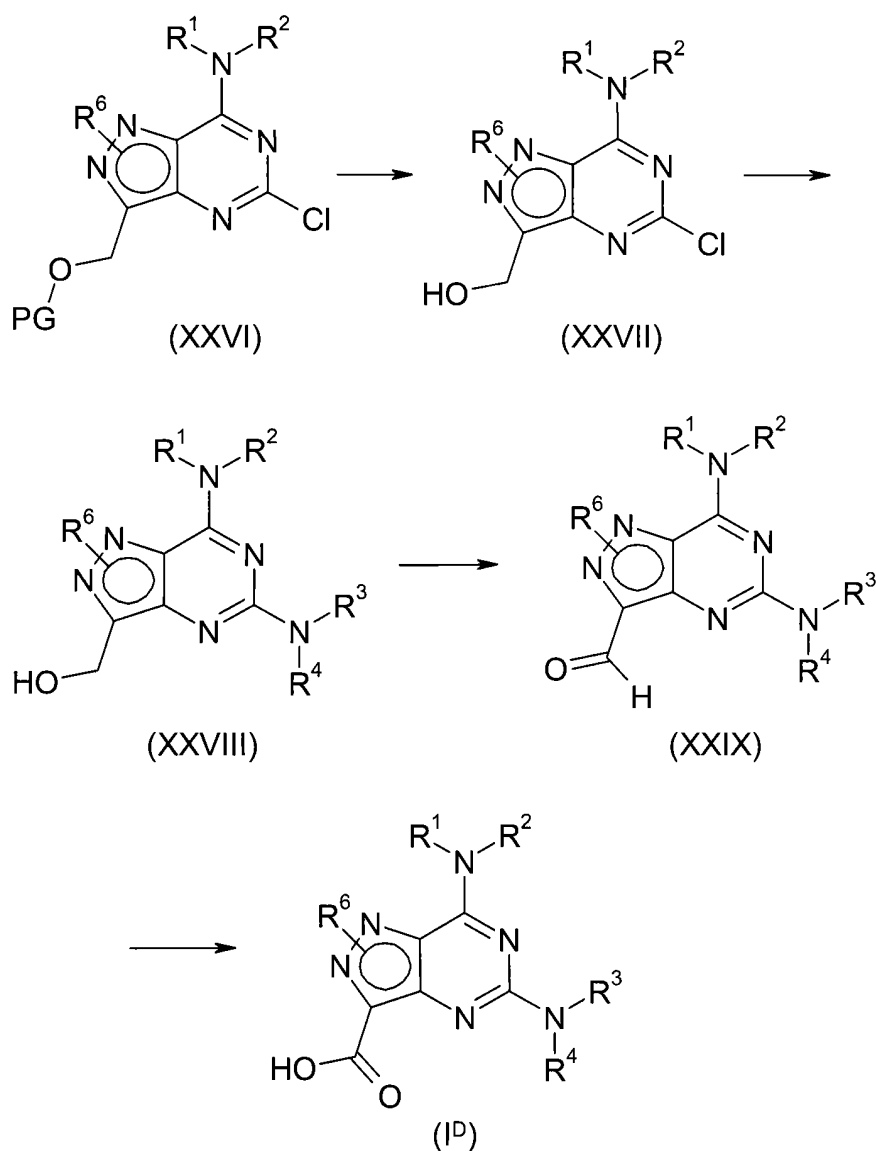
w) 如在上面 e) 部分所述的, 式(V^A)的化合物, 即其中 Y 为共价键的式(V)的化合物与弱亲核性胺 HNR¹R² 的反应有时收率不高。替代路线示于路线 25A 和 25B 中。

路线 25A



根据上面 q) 部分中所述的方法, 可以将式(V^A)的酯还原为式(XXIV)的醇。优选的方法是在-20°C 和 0°C 之间的温度下用氢化二异丁基铝进行还原。然后对伯醇进行保护, 以提供式(XXV)的化合物, 其中 PG 为醇保护基团。优选的保护基团为三烷基甲硅烷基, 特别优选叔丁基二甲基甲硅烷基。然后根据上面 e) 部分中所述的方法, 将式(XXV)的化合物与胺 HNR¹R² 反应, 以提供式(XXVI)的化合物。

路线 25B



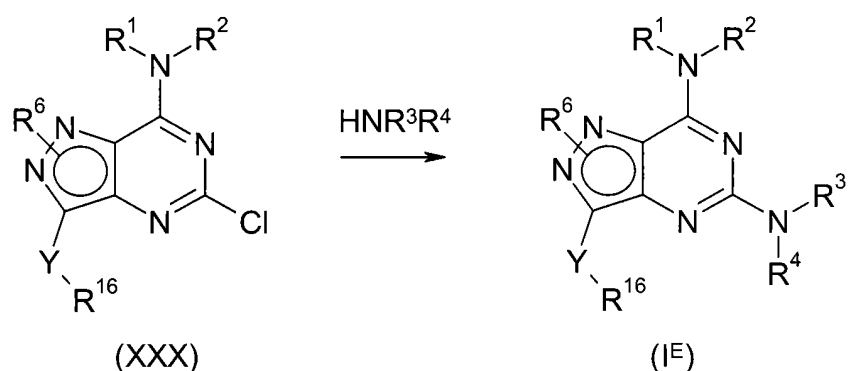
利用适当的条件，将式(XXVI)的化合物去保护以提供式(XXVII)的伯醇。当 PG 为三烷基甲硅烷基时，其可以通过用诸如氟化四丁基铵的氟化物盐进行处理，或者用氢氯酸进行处理而去除。然后，根据上面的 d) 部分中所述的方法引入 $-NR^3R^4$ 基团，以提供式(XXVIII)的化合物。如上面 t) 部分中所述的，氧化伯醇，以提供式(XXIX)的醛。优选的氧化剂是 Dess-Martin 过碘烷。最后，将式(XXIX)的醛氧化，以提供式 (I^D) 的酸，即其中 Y 是共价键的式 (I^C) 的化合物。合适的氧化剂包括高锰酸钾、

Jones' 试剂和亚氯酸钠。优选的方法是将醛用亚氯酸钠、磷酸二氢钠和 2-甲基-2-丁烯在叔丁醇中在室温下处理约 1 小时。

或者, 可能优选的是在与 HNR^3R^4 反应之前, 使用前述的方法, 进行式 (XXVII) 的醇到相应的酸(经过相应的醛)的氧化, 以提供式 (I^D) 的化合物。

x) 式(I^F)的化合物, 即其中 R^5 为 $-\text{Y}-\text{R}^{16}$ 的式 (I) 的化合物, 可以由相应的式(XXX)的单氯化物来制备, 如路线 26 所示。

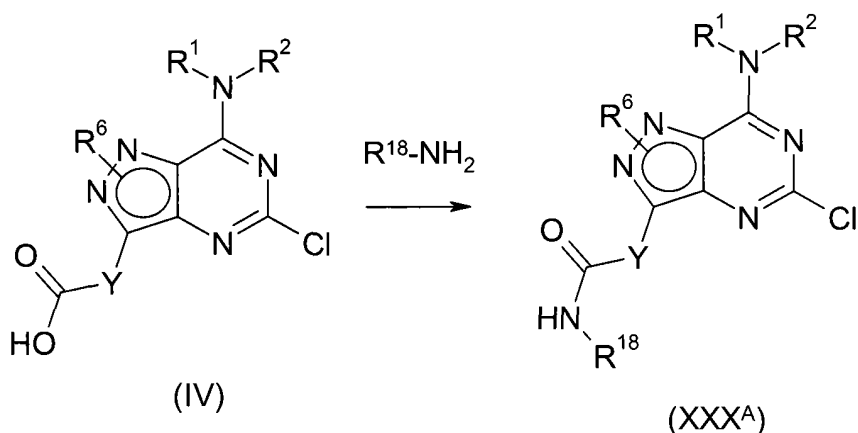
路线 26



如上面 d) 部分中所示, 将式 (XXX) 的单氯化物与胺 HNR^3R^4 反应。或者, $-\text{NR}^3\text{R}^4$ 基可以被引入适当的前驱体, 然后制备 $-\text{Y}-\text{R}^{16}$ 基团。

y) 式(XXX^A)的化合物, 即其中 R^{16} 为 $-\text{CONHR}^{18}$ 的式 (XXX) 的化合物, 可以由相应的式(IV)的化合物来制备, 如路线 27 所示。

路线 27

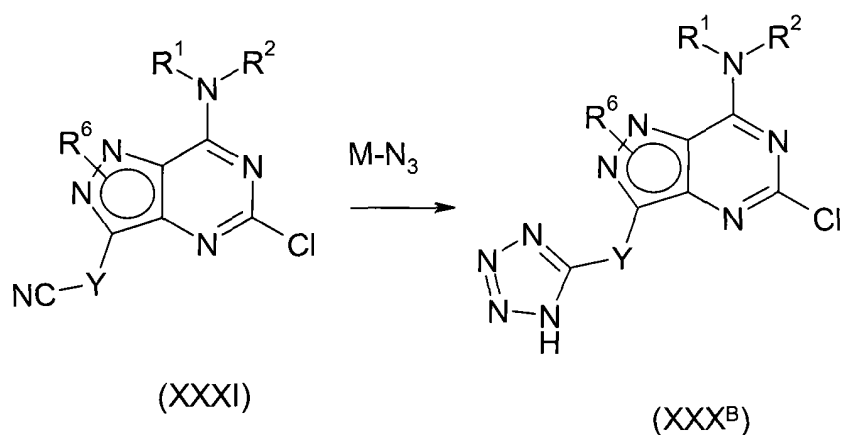


将式(IV)的酸用适当的磺酰胺 $R^{18}\text{-NH}_2$ 和碳二亚胺在合适的溶剂中在 4-(二甲氨基)吡啶的存在下进行处理。合适的溶剂是二甲基甲酰胺或者二氯甲烷。在最后的步骤中，即在制备 $\text{-NR}^3\text{R}^4$ 基团之后引入 $R^{18}\text{-NH}_2$ 有时是优选的。

优选地，将该酸用 1.3 当量的 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺氢氯化物、1.3 当量的 4-二甲氨基吡啶和 1.2-1.3 当量的磺酰胺 $R^{18}\text{-NH}_2$ ，在二氯甲烷中在室温下处理至多 18 小时。

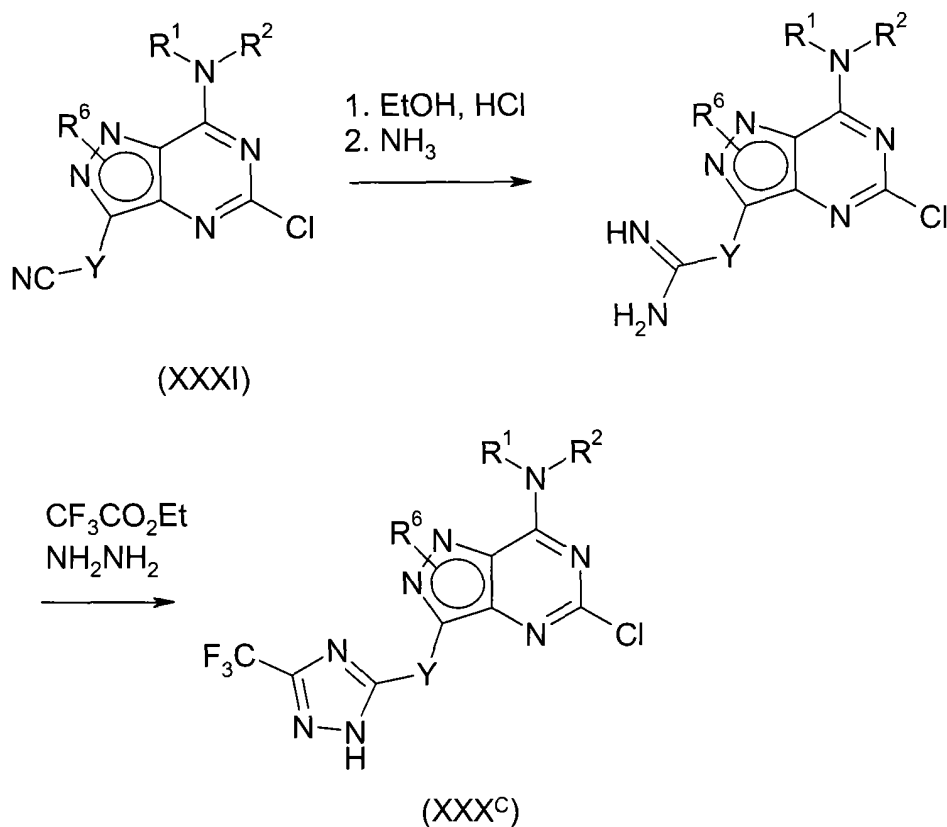
z) 其中 R^{16} 为杂环羧酸电子等排物（诸如四唑-5-基(式(XXX^B))的化合物), 5-三氟甲基-1,2,4-三唑-3-基 (式(XXX^C)的化合物)和 2,5-二氢-5-氧代-1,2,4-噁二唑-3-基 (式(XXX^D)的化合物)) 的式 (XXX) 的化合物可以由式 (XXXI)的化合物使用诸如路线 28A, 28B 和 28C 中所示的标准方法来制备。

路线 28A



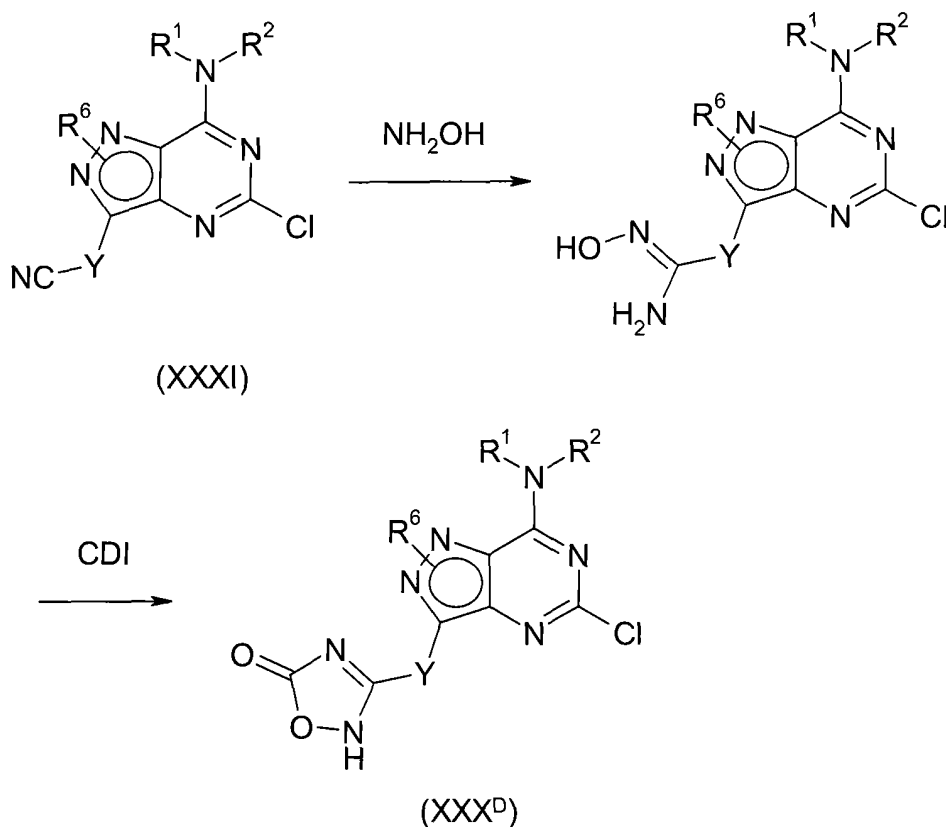
将式(XXXI)的腈用叠氮化合物, 诸如碱金属叠氮化物 ($M = \text{Na}, \text{K}$), 三烷基甲硅烷基叠氮化物 ($M = \text{alkyl}_3\text{Si}$)或者三烷基锡叠氮化物 ($M = \text{alkyl}_3\text{Sn}$), 在合适的溶剂中在环境温度和溶剂沸点之间的温度下进行处理。优选的叠氮化物是三丁基锡叠氮。优选的溶剂是二氧杂环己烷。

路线 28B



将式 (XXXI) 的腈用乙醇和氯化氢处理形成亚氨酸酯，然后将其用氨处理以形成脒。将脒用三氟乙酸乙酯和胍进行处理，以提供式 (XXX^C) 的三唑。5-(甲基磺酰基)-取代的三唑可以用类似的方式制备。

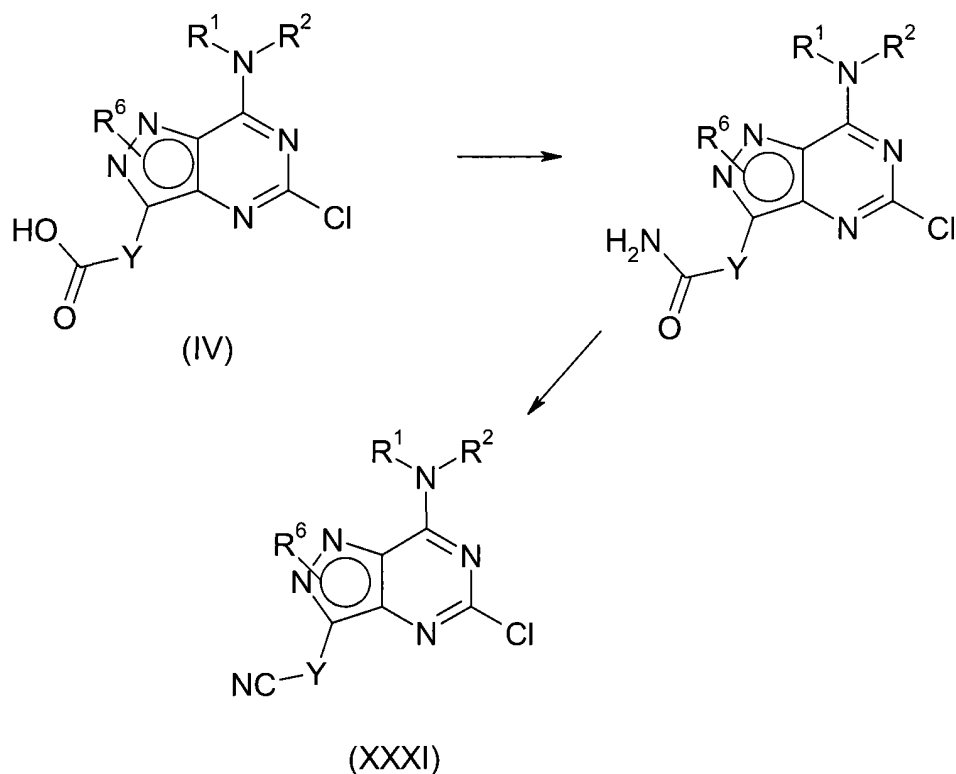
路线 28C



将式 (XXXI) 的腈用羟胺处理，以形成 N-羟基脒，然后将其用 1,1'-羰基二咪唑处理，以提供式 (XXX^C) 的噁二唑酮。

aa) 式 (XXXI) 的化合物可以使用如上面 o) 部分中所述的方法来制备，或者使用如路线 29 中所示的方法由式 (IV) 的化合物来制备。

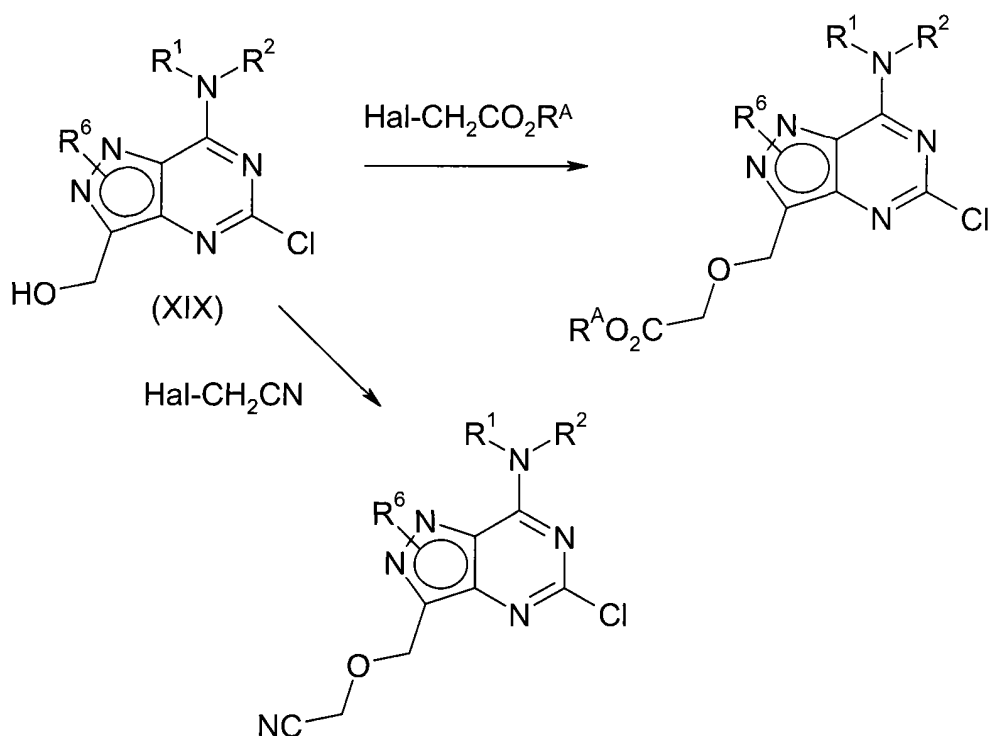
路线 29



采用上面 i) 部分中所述的方法, 将式 (IV) 的酸转化成相应的伯酰胺。然后利用三氟乙酸酐将该酰胺脱水。

bb) 其中 Y 为 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ 的式 (III) 或者 (XXXI) 的化合物可以由式 (XIX) 的醇通过用 α -卤代乙酸烷基酯或者 α -卤代乙腈衍生物进行烷基化来制备, 如路线 29 所示。

路线 30



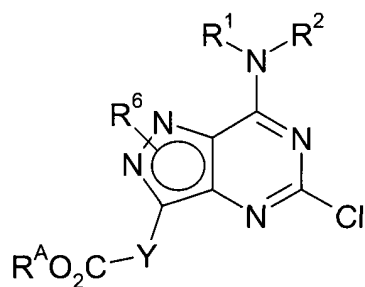
Hal 为氯、溴或者碘，优选为氯或者溴。醇(XIX)和烷基化剂在合适的溶剂中在诸如碳酸钾或者氢氧化钠之类的碱的存在下化合。合适的溶剂包括四氢呋喃和二甲基甲酰胺。

本领域技术人员将理解，式 (I) 的某西化合物可以经过标准的化学转化以提供式 (I) 的替代化合物，例如实例 184 的制备，通过烷基醚的脱烷基化进行。

对于式 (I) 的化合物的制备的此前所述的方法的某些步骤，可能必要的是，保护不希望发生反应的潜在活性官能团并且最终裂解所述保护基团。在这样的情况下，可以使用任何相容的保护基。具体地，可以使用诸如 T.W. GREENE (*Protective Groups in Organic Synthesis*, A. Wiley-Interscience Publication, 1981)或者 P. J. Kocienski (*Protecting groups*, Georg Thieme Verlag, 1994)所述的那些保护和去保护的方法。

下面的化合物形成本发明的其他方面。

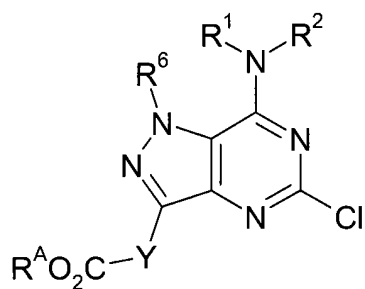
式(III)的化合物



(III)

其中 R^1 , R^2 , R^6 , R^A 和 Y 如上所定义。

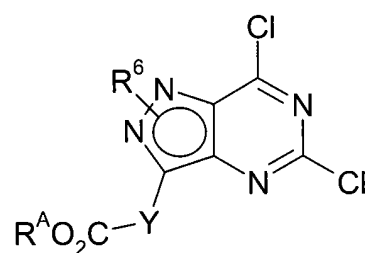
优选的是式 (III^D) 的化合物。



(III^D)

其中 R^1 , R^2 , R^6 , R^A 和 Y 如上所定义。

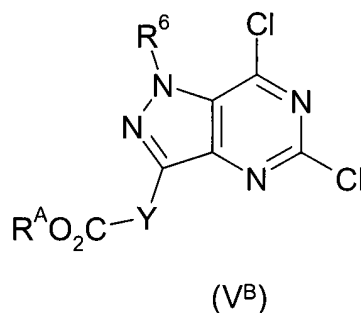
式 (V) 的化合物



(V)

其中 R^6 , R^A 和 Y 如上所定义。

优选的是式 (V^B) 的化合物。



其中 R⁶, R^A 和 Y 如上所定义。

通过下面的非限制性实例进一步来说明本发明。

熔点使用玻璃毛细管在 Gallenkamp 熔点仪上测定，并且没有经过校正。除非另有说明，所有反应在氮气氛下进行，使用商业上可得的无水溶剂。‘0.88 Ammonia’ 是指比重为约 0.88 的商业上可得的氨水溶液。薄层色谱在玻璃支撑的预涂覆 Merck 硅胶(60 F254)板上进行，并且利用 40-63 μm 硅胶(Merck silica gel 60)进行硅胶柱色谱。利用已用去离子水预先冲洗的专用离子交换树脂进行离子交换色谱。质子 NMR 谱在规定溶剂中在 Varian Inova 300, Varian Inova 400, 或 Varian Mercury 400 谱仪上测量。在 NMR 谱中，仅仅报道了与溶剂峰明显不同的不可交换的质子。以 Fisons Trio 1000，使用热喷雾正电离，或者以 Finnigan Navigator，使用电喷雾正或负电离，来记录低分辨质谱。以 Bruker Apex II FT-MS，使用电喷雾正电离来记录高分辨质谱。燃烧分析由 Exeter Analytical UK. Ltd., Uxbridge, Middlesex 进行。旋光性在 25°C 下使用 Perkin Elmer 341 旋光计利用规定的溶剂和浓度来测定。指定为 (+)或(-)旋光异构体的实例化合物基于在合适溶剂中进行测定时的旋光符号来标定。

缩写、定义和术语表

AcOH 乙酸

Amberlyst[®] 15 离子交换树脂，可从 Aldrich Chemical Company 获得

APCI	大气压化学电离
Arbocel™	过滤剂, 从 J. Rettenmaier & Sohne, Germany 得到
atm	大气压(1 atm = 760 Torr = 101.3 kPa)
Biotage™	色谱, 使用得自 Biotage, UK 的 Flash 75 硅胶盒进行
BOC	叔丁氧羰基
br	宽的
c	浓度, 用于旋光性测量, 单位为克每 100 ml (1 mg/ml 为 c 0.10)
cat	催化
CBz	苯甲氧羰基
CDI	N,N'-羰基二咪唑
d	双峰
DCC	N,N'-二环己基碳二亚胺
DCM	二氯甲烷
dd	双二重峰
DEAD	偶氮二甲酸二乙酯
Degussa® 101	10 wt% 钯活性碳, 可得自 Aldrich Chemical Company 的 Degussa type E101
Dess-Martin 过 碘烷	1,1,1-三乙酰氧基-1,1-二氢-1,2-苯碘酰-3(1H)-酮
Develosil Combi-RP C ₃₀ hplc 柱	由 Phenomenex 提供 - Nomura Chemical Co.制造 由 具有 C30 链化学键合表面的球形硅石粒子组成 (尺寸 3 μm 或 5 μm)。这些粒子被填装在内部直径为 2 cm 并且长为 25cm 的不锈钢柱中。
DIAD	偶氮二甲酸二异丙酯
DIBAL	氢化二异丁基铝

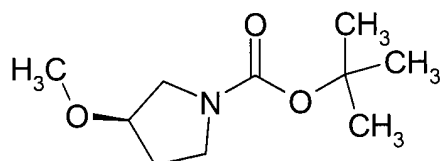
DMAP	4-二甲氨基吡啶
DMF	N,N-二甲基甲酰胺
DMSO	二甲基亚砷
Dowex [®]	离子交换树脂, 得自 Aldrich Chemical Company
ee	对映异构体过量
Et ₃ N	三乙胺
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
HOAT	1-羟基-7-氮杂苯并三唑
HOBt	1-羟基苯并三唑水合物
HRMS	高分辨质谱(电喷雾电离正扫描)
Hünig's 碱	N-乙基二异丙基胺
Hyflo [™]	Hyflo supercel [®] , 得自 Aldrich Chemical Company
KHMDS	二(三甲基甲硅烷基)酰胺钾
liq	液体
LRMS	低分辨质谱(电喷雾或热喷雾电离正扫描)
LRMS (ES ⁻)	低分辨质谱(电喷雾电离负扫描)
m	多重峰
m/z	质谱峰
MCI [™] 凝胶	多孔聚合物, CHP20P 75-150 m, 得自 Mitsubishi Chemical Corporation
MeOH	甲醇
Mukaiyama's 试剂	碘化 2-氯-1-甲基吡啶鎓
NaHMDS	二(三甲基甲硅烷基)酰胺钠
NMM	N-甲基吗啉

NMO	4-甲基吗啉 <i>N</i> -氧化物
NMP	1-甲基-2-吡咯烷酮
Phenomenex Luna C18 hplc 柱	由 Phenomenex 提供。由具有 C18 链化学键合表面的球形硅石粒子组成 (尺寸 5 μm 或 10 μm)。这些粒子被填装在内部直径为 2.1 cm 并且长为 25cm 的不锈钢柱中。
psi	磅每平方英寸 (1 psi = 6.9 kPa)
PyBOP [®]	六氟磷酸苯并三唑-1-基氧三(吡咯烷)磷
PyBrOP [®]	六氟磷酸溴-三吡咯烷-磷
q	四重峰
R _f	TLC 的保留因子
s	单峰
Sep-Pak [®]	反相 C ₁₈ 硅胶盒, Waters Corporation
t	三重峰
TBDMS-Cl	叔丁基二甲基氯硅烷
TFA	三氟乙酸
THF	四氢呋喃
TLC	薄层色谱
TMS-Cl	氯三甲基硅烷
WSCDI	氯化 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺
δ	化学位移

下面的实例描述了式 (I) 的化合物的制备:

制备 1

(3R)-3-甲氧吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

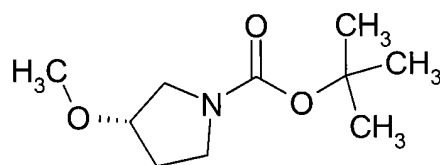


将(3R)-3-羟基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(12.5g, 66.70mmol)溶解在四氢呋喃(334mL)中, 并且将反应混合物在冰水浴中冷却到 0°C。将反应混合物用 80% 的矿物油中的氢化钠(2.20g, 73.3mmol)进行处理, 并且进行搅拌直到回到室温。然后将反应混合物用碘甲烷 (14.5g, 100.0mmol)进行处理, 并且在室温下搅拌 18 小时。将反应混合物用水(100mL)稀释, 并且在真空下浓缩直到仅仅保留水相。将水溶液用乙酸乙酯 (750mL)进行处理, 分离有机层, 用硫酸镁干燥, 并且在真空下浓缩, 得到棕色油状的标题产物, 12.48g。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.41 (s, 9H), 1.95 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.40 (m, 4H), 3.86 (m, 1H)

制备 2

(3S)-3-甲氧吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

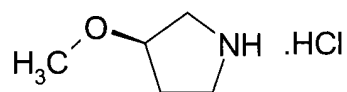


标题产物通过类似于制备 1 中所述的方法, 使用(3S)-3-羟基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯来制备。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.41 (s, 9H), 1.95 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.40 (m, 4H), 3.86 (m, 1H)

制备 3

氢氯化(3*R*)-3-甲氧基-吡咯烷

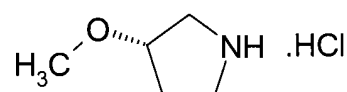


将氯化氢鼓泡通过得自制备 1 的化合物(6.02g, 30.0mmol)在二氯甲烷(30ml)中的冰水冷却溶液, 然后允许反应混合物升温到室温并且搅拌 48 小时。在减压下浓缩该溶液, 并且将残余物用醚研磨。将所得的晶体滤出并且在真空下干燥, 得到标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400MHz) δ : 2.06 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 3.26-3.42 (m, 7H), 4.17 (m, 1H).

制备 4

氢氯化(3*S*)-3-甲氧基-吡咯烷

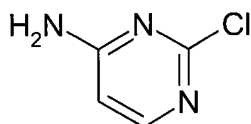


标题产物采用类似于制备 3 中所述的方法, 由得自制备 2 的化合物得到。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400MHz) δ : 2.14 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 3.24-3.44 (m, 7H), 4.18 (m, 1H).

制备 5

2-氯嘧啶-4-基胺



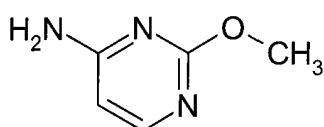
将 2,4-二氯嘧啶(625mg, 4.23mmol) 溶解在正丁醇(3mL)中, 将该溶液用氨(620 μL)处理。将反应混合物加热到 100 $^{\circ}\text{C}$, 在使其冷却到室温之前保持 20 分钟。加入甲醇以帮助溶解在冷却时形成的沉淀, 并且将溶液

在真空下浓缩。通过柱色谱在硅胶上以 100:0 到 96:4 的二氯甲烷: 甲醇洗脱, 而将残余物纯化。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400MHz) δ : 6.41 (d, 1H), 7.90 (d, 1H)

制备 6

2-甲氧基嘧啶-4-基胺

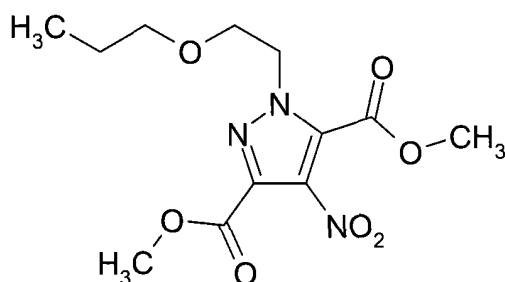


将制备 5 的含氯化合物 (1.52g, 11.8mmol)溶解在甲醇(17mL)中, 并且将该溶液用甲醇钠在甲醇中的 4.62M 溶液(2.8mL, 12.9mmol)进行处理。然后将反应混合物在氮气下回流 6 小时。将反应混合物热过滤, 并且在真空下浓缩至 2mL 的体积, 以结晶出固体。将粗产物从甲醇中再结晶, 并且在烘箱中干燥, 得到标题产物, 390mg。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-D_6 , 400MHz) δ : 3.75 (s, 3H), 6.05 (d, 1H), 6.80 (m, 2H), 7.80 (d, 1H)

制备 7

4-硝基-1-(2-丙氧基乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲酸二甲酯



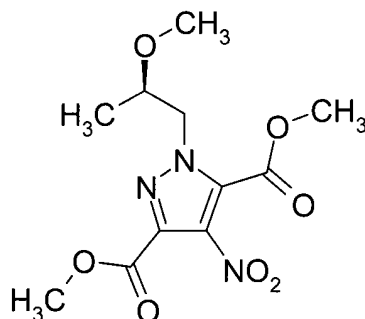
将 4-硝基-1H-吡唑-3,5-二甲酸二甲酯(WO00/24745, 48 页, preparation 2) (15g, 60mmol), 2-丙氧基乙醇(8.2mL, 70mmol)和三苯基膦(18.9g, 70mmol)溶解在四氢呋喃(150mL)中, 并且将溶液冷却到 0°C。将溶液用偶氮二甲酸二异丙酯(14.2mL, 70mmol)进行处理, 并且将反应

混合物在升温到室温之前在 0°C 下搅拌 3 小时。将反应混合物在真空下浓缩，并且通过柱色谱在硅胶上以 15:85 的乙酸乙酯：戊烷、然后再用二氯甲烷洗脱，而将残余物纯化，得到标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400MHz) δ : 0.82 (t, 3H), 1.47 (q, 2H), 3.34 (t, 2H), 3.78 (t, 2H), 3.91 (s, 6H), 4.76 (t, 2H). MS APCI+ m/z 316 $[\text{MH}]^+$

制备 8

(2'R)-1-(2'-甲氧基丙基)-4-硝基-1H-吡唑-3,5-二甲酸二甲酯

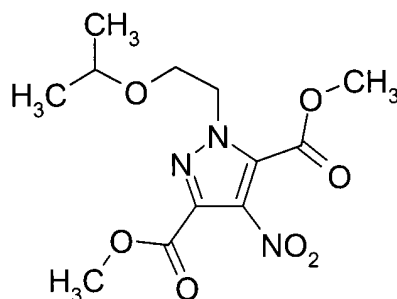


标题化合物通过类似于制备 7 中所述的方法利用(2R)-2-甲氧基丙醇来制备(Chem. Eur. J., 1997, 3 (12), 2063-2070)。通过柱色谱在硅胶上以 20:80 的戊烷：二氯甲烷洗脱，而将标题化合物纯化。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.18 (d, 3H), 3.20 (s, 3H), 3.70 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 4.42 (m, 1H), 4.74 (m, 1H). MS APCI+ m/z 302 $[\text{MH}]^+$

制备 9

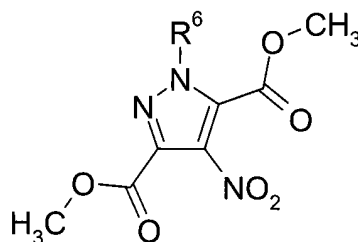
1-(2-异丙氧乙基)-4-硝基-1H-吡唑-3,5-二甲酸二甲酯

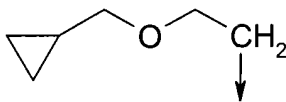
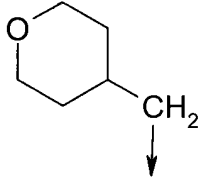


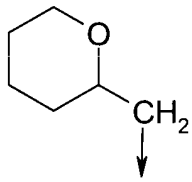
将 4-硝基-1*H*-吡唑-3,5-二甲酸二甲酯 (11.4g, 50mmol)溶解在四氢呋喃(200mL)中, 并且将溶液用三苯基膦 (14.4g, 55mmol)和 2-异丙氧基乙醇 (6.36mL, 55mmol)进行处理。将混合物用冰水浴冷却到 0°C, 并且在 10 分钟内逐滴加入偶氮二甲酸二异丙酯(10.8mL, 55mmol), 同时将温度保持在 20°C 和 30°C 之间。然后将反应混合物在室温下搅拌 30 分钟。将反应混合物在真空下浓缩, 并且将粗产物与二氯甲烷共沸, 得到标题产物。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 1.02 (d, 6H), 3.45 (m, 1H), 3.72 (t, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 4.74 (t, 2H). MS ES+ m/z 216 [MH]⁺

下方所示的通式的如下化合物通过类似于制备 9 中所述的方法, 利用合适的 R⁶OH 醇来制备。



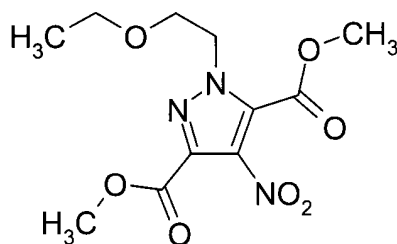
No	R ⁶	数据
10	$-(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCH}_3$	¹ H NMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.10 (d, 3H), 2.00 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.30 (m, 1H), 3.86 (m, 6H), 4.62 (m, 2H)
11		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 0.11 (m, 2H), 0.48 (m, 2H), 0.92 (m, 1H), 3.22 (d, 2H), 3.90 (m, 2H), 3.97 (m, 6H), 4.81 (m, 2H). MS ES+ m/z 350 [MNa] ⁺
12		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.47 (m, 2H), 1.86 (m, 2H), 2.24 (m, 1H), 3.36 (m, 2H), 3.74 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.52 (d, 2H). MS ES+ m/z 328 [MH] ⁺

13		$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.50 (m, 4H), 1.84 (m, 2H), 3.27 (m, 1H), 3.60-3.90 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 4.45 (m, 1H), 4.73 (m, 1H). MS APCI+ m/z 328 $[\text{MH}]^+$
----	---	---

- 制备 11 使用 2-(环丙基甲氧基)乙醇(FR 2248255, Pg. 2, example 1) 作为 R^6OH 醇进行制备。
- 制备 12 使用四氢-2*H*-吡喃-4-甲醇(DE 4233431, Pg. 4, example 1) 作为 R^6OH 醇进行制备。

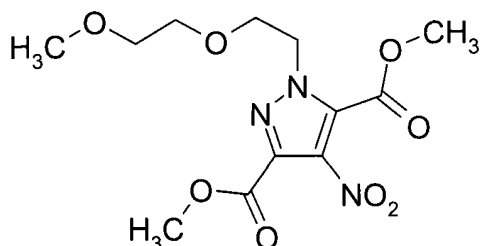
制备 14

1-(2-乙氧基乙基)-4-硝基-1*H*-吡唑-3,5-二甲甲酸二甲酯



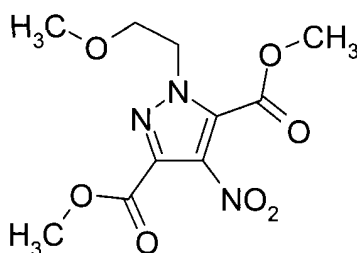
将 4-硝基-1*H*-吡唑-3,5-二甲酸二甲酯 (2.0g, 8.83mmol) 添加到 2-乙氧基乙基溴 (1.18mL, 10.45mmol) 和碳酸钾 (1.32g, 9.56mmol) 在 *N,N*-二甲基甲酰胺 (35mL) 的溶液中, 并且将反应混合物在室温下搅拌 48 小时。将反应混合物在真空下浓缩, 并且将残余物在乙酸乙酯(200mL)和水(100mL)之间分配。分离有机层, 用硫酸镁干燥, 并且在真空下浓缩。通过柱色谱在硅胶上以 100: 0 到 70: 30 的戊烷: 乙酸乙酯洗脱, 而将粗产物纯化, 得到标题化合物 1.63g。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.07 (s, 3H), 3.41 (q, 2H), 3.73 (t, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 4.76 (t, 2H). MS APCI+ m/z 302, $[\text{MH}]^+$

制备 151-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]-4-硝基-1*H*-吡唑-3,5-二甲酸二甲酯

将 4-硝基-1*H*-吡唑-3,5-二甲酸二甲酯(9.53g, 41.6mmol) 和碳酸钾(3.44g, 25mmol)在氮气下溶解在 *N,N*-二甲基甲酰胺 (140mL)中。然后将混合物用 1-溴-2-(2-甲氧基乙氧基)乙烷(9.90g, 54mmol)在 *N,N*-二甲基甲酰胺(10mL)中的溶液进行处理。将反应混合物在 30°C 下搅拌 18 小时, 然后使其冷却到室温。加入额外的 1-溴-2-(2-甲氧基乙氧基)乙烷 (9.90g, 54mmol) 和碳酸钾 (3.44g, 25mmol), 并且将反应混合物在 30°C 下搅拌 4 小时。将反应混合物在真空下浓缩, 并且将残余物置于乙酸乙酯(200mL)和水 (200mL)中。将水相分离, 并用乙酸乙酯 (200mL)冲洗。将有机物合并并且用水冲洗。将有机层在硫酸镁上干燥, 并且在真空下浓缩, 得到标题产物。

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 3.25 (s, 3H), 3.38 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.80 (t, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 4.77 (t, 2H). MS APCI+ m/z 333 $[\text{MH}]^+$

制备 161-(2-甲氧基乙基)-4-硝基-1*H*-吡唑-3,5-二甲酸二甲酯

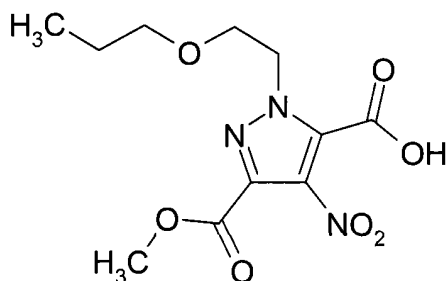
标题化合物通过类似于在制备 15 中所述的方法，使用 1-溴-2-甲氧基乙烷来制备。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 3.22 (s, 3H), 3.67 (m, 2H), 3.89 (m, 6H), 4.77 (m, 2H)

MS ES+ m/z 288 $[\text{MH}]^+$

制备 17

4-硝基-1-(2-丙氧基乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲酸 3-甲酯

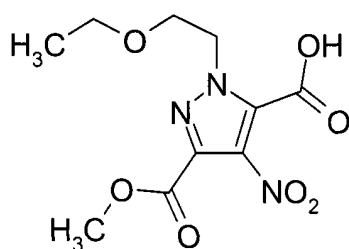


将制备 7 中的酯(150mg, 0.5mmol)和氢氧化钾 (29mg, 0.55mmol)溶解在甲醇 (2mL)中，并且将反应混合物在室温下搅拌 48 小时。将反应混合物在真空下浓缩，并且将残余物置于水中。将水相用醚冲洗 (x2)，并且用二氯甲烷萃取。然后将有机相用 2M 盐酸 (x2)和 water (x2)冲洗，在硫酸镁上干燥并且在真空下浓缩，得到标题产物。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400MHz) δ : 0.83 (t, 3H), 1.49 (q, 2H), 3.36 (t, 2H), 3.80 (t, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.78 (t, 2H). MS APCI+ m/z 302 $[\text{MH}]^+$

制备 18

4-硝基-1-(2-乙氧基乙基)-1H-吡唑-3,5-二甲酸 3-甲酯

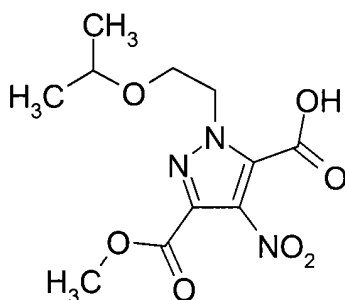


将制备 14 中的酯 (1.63g, 5.4mmol) 加入氢氧化钾 (330mg, 5.9mmol) 在甲醇(20mL)中的溶液中, 并且将反应混合物在室温下搅拌 18 小时。将反应混合物在真空下浓缩, 并且将粗产物溶解在水中, 并用醚冲洗。将水相用 2M 的盐酸酸化, 并且萃取到二氯甲烷(3x100mL)中。将有机物合并, 在硫酸镁上干燥, 并且在真空下浓缩, 得到标题产物。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400MHz) δ : 1.07 (s, 3H), 3.47 (q, 2H), 3.80 (t, 2H), 3.88 (s, 3H), 4.77 (t, 2H). MS APCI+ m/z 288 $[\text{MH}]^+$

制备 19

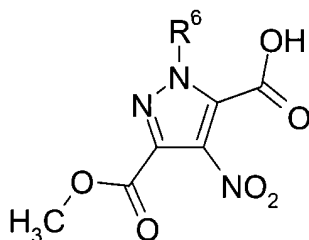
1-(2-异丙氧基乙基)-4-硝基-1H-吡唑-3,5-二甲酸 3-甲酯

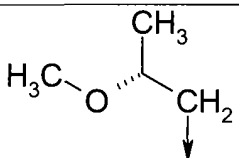
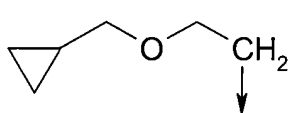
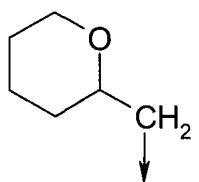


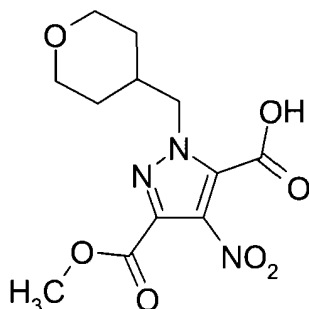
将制备9中的酯(15.8g, 50mmol)溶解在甲醇 (200mL)中, 并且将该溶液在冰水浴中冷却, 之后用氢氧化钾(2.8g, 50mmol)处理。然后将反应混合物在温室下搅拌18小时。将反应混合物在真空下浓缩, 并且将残余物在二氯甲烷(500mL)和水(250mL)之间分配。将水相分离, 用盐酸酸化, 然后用二氯甲烷萃取(2x500mL)。将合并的二氯甲烷萃取物在硫酸镁上干燥, 并且在真空下浓缩, 得到白色固体状的标题产物11.4g。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-D_6 , 400MHz) δ : 0.92 (d, 6H), 3.45 (m, 1H), 3.67 (t, 2H), 3.82 (s, 3H), 4.66 (t, 2H). MS ES+ m/z 302 $[\text{MH}]^+$

下方所示的通式的如下化合物通过类似于制备 19 中所述的方法, 使用制备 8, 10, 11, 13, 15 和 16 中的适当的酯来制备。



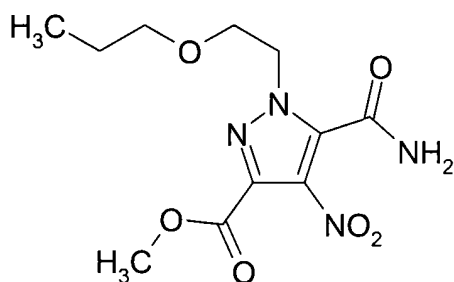
No	R ⁶	数据
20	$-(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCH}_3$	¹ H NMR (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 1.02 (d, 3H), 1.90 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 3.28 (m, 3H), 3.37 (m, 1H), 4.58 (m, 2H).
21	$-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$	¹ H NMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 3.30 (s, 3H), 3.50 (m, 2H), 3.58 (m, 2H), 3.90 (m, 5H), 4.80 (t, 2H). MS APCI+ m/z 318 [MH] ⁺
22		¹ H NMR (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 1.05 (d, 3H), 3.14 (s, 3H), 3.72 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 4.48 (m, 1H), 4.60 (m, 1H). MS APCI+ m/z 288 [MH] ⁺
23		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 0.12 (m, 2H), 0.48 (m, 2H), 0.95 (m, 1H), 3.32 (d, 2H), 3.91 (m, 5H), 4.83 (t, 2H). MS ES- m/z 312 [M-H] ⁻
24	$-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$	¹ H NMR (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 3.22 (s, 3H), 3.71 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 4.77 (m, 2H), 9.95 (m, 1H). MS ES+ m/z 274 [MH] ⁺
25		¹ H NMR (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 1.19 (m, 1H), 1.36 (m, 3H), 1.58 (m, 1H), 1.73 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 3.66 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.47 (m, 1H), 4.60 (m, 1H). MS APCI+ m/z 314 [MH] ⁺

制备 264-硝基-1-(四氢吡喃-4-基甲基)-1H-吡唑-3,5-二甲酸 3-甲酯

将制备 12 中的酯(13.7g, 42mmol)加入到氢氧化钾(2.59g, 46.2mmol)在甲醇(200mL)中的溶液中, 并将反应混合物在室温下搅拌 18 小时。将反应混合物在真空下浓缩, 并且将残余物在二氯甲烷 (300mL)和水 (200mL)之间进行分配。将二氯甲烷层在真空下浓缩, 并且将残余物在醚 (200mL)和水 (200mL)之间分配。将水相加入到第一水相萃取物, 用醚冲洗(2x200mL), 并用氢氯酸酸化。将溶液用二氯甲烷萃取(3x400mL), 在硫酸镁上干燥并且在真空下浓缩, 得到标题产物。

^1H NMR (DMSO- D_6 , 400MHz) δ : 1.24 (m, 2H), 1.36 (m, 2H), 2.10 (m, 1H), 3.20 (m, 2H), 3.78 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 4.43 (d, 2H),

MS APCI+ m/z 314 $[\text{MH}]^+$

制备 275-氨基甲酰基-4-硝基-1-(2-丙氧基乙基)-1H-吡唑-3-羧酸甲酯

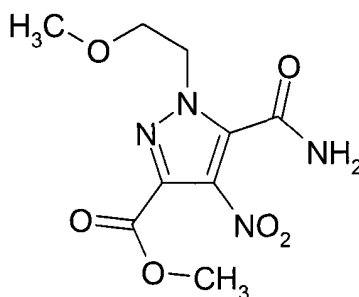
将制备17中的羧酸(13.2g, 44mmol)溶解在二氯甲烷 (140mL)中, 并且将溶液用N,N-二甲基甲酰胺(150 μL)处理。将混合物在丙酮冰水浴中冷

却到 -5°C ，并且在30分钟内逐滴加入草酰氯(11.48mL, 132mmol)。将反应混合物在 -5°C 下搅拌1小时，然后升温到室温，并且再搅拌90分钟。将反应混合物在真空下浓缩，并且将残余物与二氯甲烷 (x2)共沸。将粗产物溶解在四氢呋喃中，并且在冰水浴中冷却。将0.88 Ammonia (60mL)在10分钟内加入到反应混合物中，去除冰水浴，并且将反应混合物搅拌1小时直到室温。将反应混合物在真空下浓缩，并且将残余物置于水中。将所形成的沉淀滤出，并且在烘箱中在 70°C 下干燥18小时，得到标题产物10.22g。

^1H NMR (DMSO- D_6 , 400MHz) δ : 0.81 (t, 3H), 1.45 (q, 2H), 3.32 (t, 2H), 3.74 (t, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.40 (t, 2H), 8.33 (s, 1H), 8.48 (s, 1H)

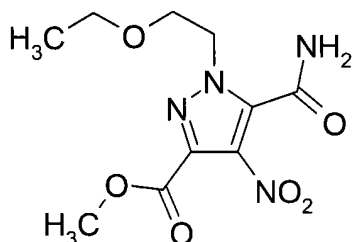
制备 28

5-氨基甲酰基-1-(2-甲氧基乙基)-4-硝基-1H-吡唑-3-羧酸甲酯



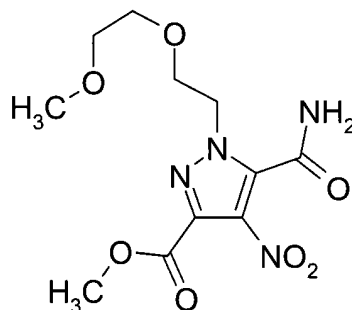
标题化合物通过类似于制备 27 中所述的方法使用制备 24 中的羧酸来制备。

^1H NMR (DMSO- D_6 , 400MHz) δ : 3.18 (s, 3H), 3.65 (m, 2H), 4.82 (s, 3H), 4.38 (m, 2H), 8.33 (m, 1H), 8.47 (m, 1H). MS ES+ m/z 273 [MH] $^+$

制备 295-氨基甲酰基-1-(2-乙氧基乙基)-4-硝基-1H-吡唑-3-羧酸甲酯

将草酰氯 (1.2mL, 13.76mmol)和 N,N-二甲基甲酰胺 (39 μ L)加入到制备 18 中的羧酸 (1.33g, 4.63mmol)在二氯甲烷 (20mL)中的溶液中, 将反应混合物在室温下搅拌 2 小时。将反应混合物在真空下浓缩, 并且与二氯甲烷 (3x50mL)共沸。将产物溶解在四氢呋喃(50mL)中, 在冰水浴中冷却, 用 0.88 Ammonia 溶液(10mL)处理, 并且在室温下搅拌 18 小时。将混合物在真空下浓缩, 并且将残余物在二氯甲烷 (200mL)和水(50mL)之间分配。将有机相在硫酸镁上干燥, 并且在真空下浓缩, 得到标题产物。

^1H NMR (DMSO- D_6 , 400MHz) δ : 1.06 (t, 3H), 2.48 (m, 2H), 3.77 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 4.38 (m, 2H), 8.35 (m, 1H), 8.46 (m, 1H). MS APCI+ m/z 287 [MH] $^+$

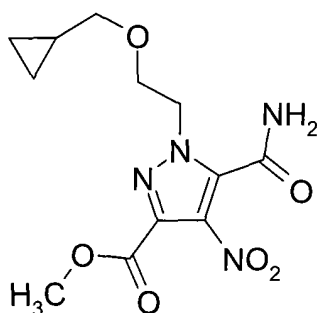
制备 305-氨基甲酰基-1-[2-(2-甲氧基-乙氧基)-乙基]-4-硝基-1H-吡唑-3-羧酸甲酯

标题产物通过类似于制备29中所述的方法使用制备21中的羧酸进行制备。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 3.30 (s, 3H), 3.50 (m, 2H), 3.58 (m, 2H), 3.90 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 4.50 (t, 2H), 6.25 (m, 1H), 7.80 (m, 1H). MS APCI+ m/z 317 $[\text{MH}]^+$

制备 31

5-氨基甲酰基-1-(2-环丙基甲氧基-乙基)-4-硝基-1H-吡唑-3-羧酸甲酯



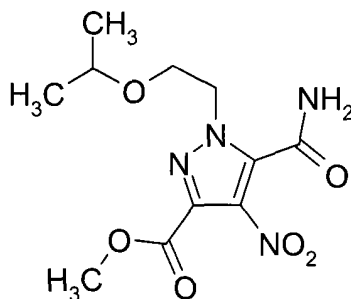
标题产物通过类似于制备29中所述的方法使用制备23中的羧酸进行制备。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 0.12 (m, 2H), 0.52 (m, 2H), 0.95 (m, 1H), 3.27 (m, 2H), 3.87 (t, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.61 (t, 2H), 6.09 (m, 1H), 7.72 (m, 1H)

MS ES+ m/z 335 $[\text{MNa}]^+$

制备 32

5-氨基甲酰基-1-(2-异丙氧基乙基)-4-硝基-1H-吡唑-3-羧酸甲酯

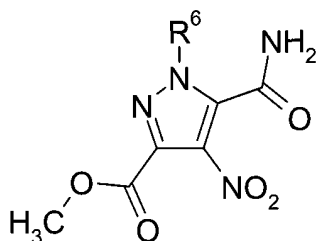


将制备19中的羧酸 (11.9, 37.8mmol)溶解在二氯甲烷 (140mL)中, 并且将溶液用草酰氯 (4.0mL, 45.4mmol)和N,N-二甲基甲酰胺 (310 μL , 4mmol)处理。将反应混合物在室温下搅拌18小时, 然后在真空下浓缩,

并且将残余物用二氯甲烷 (2x100mL)共沸。将产物溶解在四氢呋喃 (200mL)中, 并且将溶液在冰水浴中冷却, 然后用0.88 Ammonia (50mL)处理。将反应混合物搅拌15分钟, 然后在真空下浓缩, 并且在二氯甲烷 (1000mL)和水 (500mL)之间分配。分离出水相, 并且用二氯甲烷 (3x300mL)萃取, 将有机物合并, 在硫酸镁上干燥, 并且在真空下浓缩, 得到标题产物10.4g。

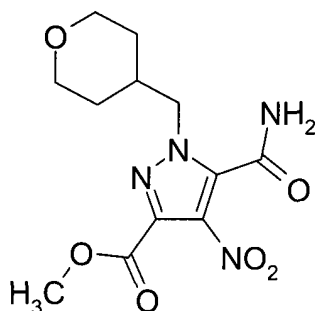
$^1\text{H NMR}$ (DMSO- D_6 , 400MHz) δ : 0.95 (d, 6H), 3.44 (m, 1H), 3.68 (t, 2H), 3.83 (s, 3H), 4.66 (t, 2H). MS APCI+ m/z 301 [MH] $^+$

下面所示通式的如下化合物通过类似于制备 32 中所述的方法, 使用制备 20 和 22 中的适当的羧酸来制备。



No	R ⁶	数据
33	$-(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCH}_3$	$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.16 (d, 3H), 2.08 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.38 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 4.59 (t, 2H). MS ES- m/z 299 [M-H] $^-$
34		$^1\text{H NMR}$ (DMSO- D_6 , 400MHz) δ : 1.08 (d, 3H), 3.04 (s, 3H), 3.73 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 4.25 (m, 2H), 8.30 (s, 1H), 8.48 (s, 1H). MS ES+ m/z 309 [MNa] $^+$

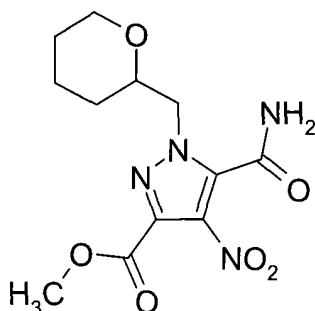
制备 35

5-氨基甲酰基-4-硝基-1-(四氢吡喃-4-基甲基)-1H-吡唑-3-羧酸甲酯

将制备26中的羧酸(11.3g, 36mmol)溶解在二氯甲烷 (150mL)中, 并且将溶液用草酰氯 (38mL, 43.2mmol)和N,N-二甲基甲酰胺 (280 μ L, 3.6mmol)处理。将反应混合物在室温下搅拌18小时, 然后在真空下浓缩。将残余物与二氯甲烷 (2x200mL)共沸, 并且将所得固体溶解在四氢吡喃中, 冷切到-30 $^{\circ}$ C。将溶液用0.88 Ammonia (3.85mL, 79.2mmol)处理, 并且在-30 $^{\circ}$ C下搅拌1小时。将反应混合物在真空下浓缩, 用水 (100mL)稀释, 并且用乙酸乙酯 (2x400mL)萃取。将合并的有机物在硫酸镁上干燥, 并且在真空下浓缩。将残余物用甲醇和醚研磨, 并且在真空下干燥, 得到标题产物。

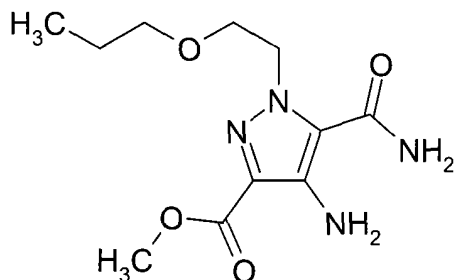
^1H NMR (DMSO- D_6 , 400MHz) δ : 1.20 (m, 2H), 1.40 (m, 2H), 2.10 (m, 1H), 3.22 (m, 2H), 3.81 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 4.19 (d, 2H), 8.37 (m, 1H), 8.53 (m, 1H),

MS APCI+ m/z 313 [MH] $^+$

制备 365-氨基甲酰基-4-硝基-1-(四氢吡喃-2-基甲基)-1H-吡唑-3-羧酸甲酯

标题化合物通过类似于制备35中所述的方法，使用制备25中的羧酸来制备。

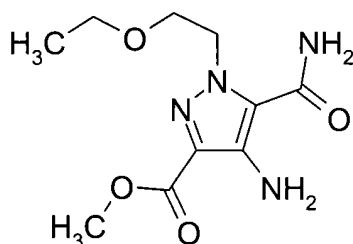
^1H NMR (DMSO- D_6 , 400MHz) δ : 1.18 (m, 1H), 1.40 (m, 3H), 1.58 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 4.22 (m, 2H), 8.27 (m, 1H), 8.46 (m, 1H). MS APCI+ m/z 313 $[\text{MH}]^+$

制备 374-氨基-5-氨基甲酰基-1-(2-丙氧基乙基)-1H-吡唑-3-羧酸甲酯

将制备27中的硝基化合物(10g, 33mmol)溶解在乙醇 (180mL)中，并且将溶液用氢氧化钾 (II) (933mg, 6.7mmol)处理，并且加热到75°C。加入甲酸铵(21g, 330mmol)，并且将反应混合物在75°C下搅拌3小时。将反应混合物通过Arbocel® 在氮气下用乙醇冲洗进行过滤。将滤出液在真空下浓缩，得到淡粉红色固体状的标题产物9.1g。

^1H NMR (CD_3OD , 400MHz) δ : 0.84 (t, 3H), 1.51 (q, 2H), 3.40 (t, 2H), 3.83 (t, 2H), 3.89 (s, 3H), 4.56 (t, 2H). MS APCI+ m/z 271 $[\text{MH}]^+$

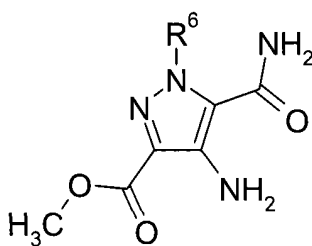
制备 38

4-氨基-5-氨基甲酰基-1-(2-乙氧基乙基)-1H-吡唑-3-羧酸甲酯

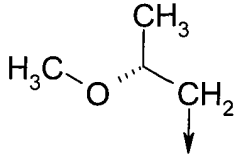
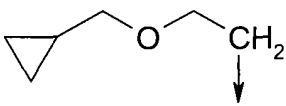
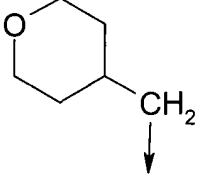
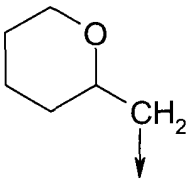
将氢氧化钾 (II) (100mg)加入到制备 29 中的硝基化合物(970mg, 3.39mmol)在甲醇(20mL)中的溶液中, 并且将混合物升温进行回流。加入甲酸铵 (1.07g, 16.97mmol), 并且将反应混合物在回流下搅拌 2 小时。通过 Arbocel®进行过滤去除催化剂, 并且将反应混合物在真空下浓缩, 得到标题产物。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- D_6 , 400MHz) δ : 1.02 (t, 3H), 3.33 (m, 2H), 3.66 (m, 2H), 4.80 (s, 3H), 4.57 (m, 2H), 5.11 (m, 2H), 7.49 (m, 2H), MS APCI+ m/z 257 [MH] $^+$

下面所示的通式的如下化合物通过类似于制备38中所述的方法, 使用制备30, 31, 32, 33, 34, 35和36中的适当的硝基-吡唑来制备。

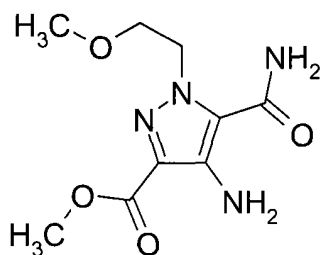


No	R ⁶	数据
39	-(CH ₂) ₂ OCH(CH ₃) ₂	$^1\text{H NMR}$ (DMSO- D_6 , 400MHz) δ : 0.98 (d, 6H), 3.48 (m, 1H), 3.64 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.45 (t, 2H), 5.14 (m, 2H), 7.50 (m, 2H). MS ES+ m/z 293 [MNa] $^+$
40	-(CH ₂) ₂ CH(CH ₃)OCH ₃	$^1\text{H NMR}$ (CDCl ₃ , 400MHz) δ : 1.10 (d, 3H), 1.90 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.30 (m, 1H), 3.90

		(s, 3H), 4.50 (m, 2H), 4.92 (m, 2H), 6.50 (m, 2H). MS APCI+ m/z 271 [MH] ⁺
41	$-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$	¹ H NMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 3.30 (s, 3H), 3.50 (m, 2H), 3.58 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.99 (t, 2H), 4.50 (t, 2H). MS APCI+ m/z 309 [MNa] ⁺
42		¹ H NMR (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 1.04 (d, 3H), 3.12 (s, 3H), 3.65 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.30 (m, 1H), 4.44 (m, 1H), 5.10 (m, 2H), 7.48 (m, 2H). MS APCI+ m/z 257 [MH] ⁺
43		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 0.12 (m, 2H), 0.50 (m, 2H), 0.97 (m, 1H), 3.30 (d, 2H), 3.92 (m, 5H), 4.53 (t, 2H). MS ES+ m/z 305 [MNa] ⁺
44		¹ H NMR (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 1.19 (m, 2H), 1.30 (m, 2H), 1.96 (m, 1H), 3.20 (m, 2H), 3.76 (m, 5H), 4.28 (d, 2H), 5.10 (m, 2H), 7.44 (m, 2H). MS APCI+ m/z 283 [MH] ⁺
45		¹ H NMR (CD ₃ OD, 400MHz) δ: 1.27 (m, 1H), 1.52 (m, 3H), 1.67 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 3.38 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.94 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.45 (m, 1H). MS APCI+ m/z 283 [MH] ⁺

制备 46

4-氨基-5-氨基甲酰基-1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-3-羧酸甲酯

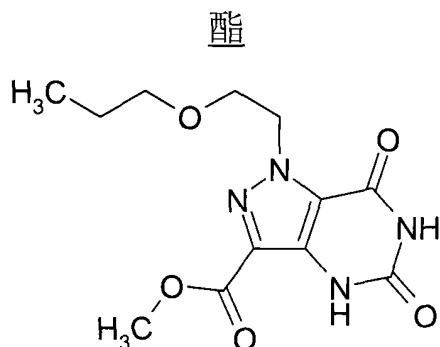


将制备28中的硝基化合物(1.00g, 3.7mmol)溶解在乙酸乙酯 (15mL) 中, 并且用10% Pd/C (100mg)进行处理。将反应混合物在室温下在15psi的氢气下搅拌18小时。将反应混合物通过Arbocel®用乙酸乙酯冲洗进行过滤, 并且将滤出液在真空下浓缩。通过柱色谱在硅胶上以50: 50到34: 66到0: 100的戊烷: 乙酸乙酯洗脱, 而将残余物纯化, 得到标题产物。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- D_6 , 400MHz) δ : 3.16 (s, 3H), 3.60 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.45 (m, 2H), 5.07 (m, 2H), 7.42 (m, 2H). MS ES+ m/z 244 [MH] $^+$

制备 47

5,7-二氧代-1-(2-丙氧基乙基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-3-羧酸甲酯

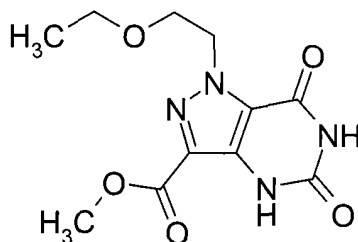


将制备37中的酰胺 (9g, 33mmol) 和N,N'-羰基二咪唑(5.4g, 33mmol) 溶解在N,N-二甲基甲酰胺(400mL)中, 并且将反应混合物在室温下搅拌30分钟, 然后在75°C下搅拌18小时。加入额外的N,N'-羰基二咪唑(400mg, 2.69mmol), 并且将反应混合物再搅拌90分钟。将反应混合物在真空下浓缩, 并且将残余物置于水中, 搅拌30分钟。将形成的沉淀滤出, 得到淡粉红色固体状标题产物6.05g。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- D_6 , 400MHz) δ : 0.72 (t, 3H), 1.37 (q, 2H), 3.28 (t, 2H), 3.76 (t, 2H), 3.82 (s, 3H), 4.64 (t, 2H), 10.77 (s, 1H), 11.37 (s, 1H). MS APCI- m/z 295, [M-H] $^-$

制备 48

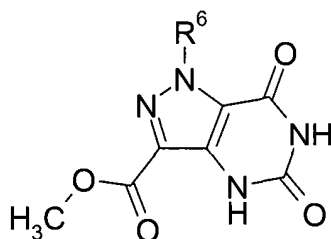
1-(2-乙氧基乙基)-5,7-二氧代-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-3-羧酸甲酯



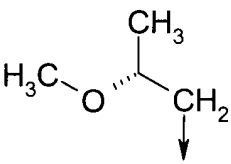
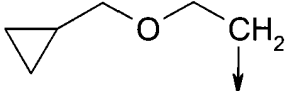
将制备 38 中的酰胺 (570mg, 3.38mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺(30mL) 中的溶液用 N,N'-羰基二咪唑 (658mg, 4.06mmol) 处理, 并且将反应混合物在室温下搅拌 1 小时, 然后在 90°C 下搅拌 18 小时。将反应混合物在真空下浓缩, 并且将粗产物悬浮在丙酮中, 并用超声波处理 30 分钟。将固体产物滤出, 并且在真空下干燥, 得到标题产物。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- D_6 , 400MHz) δ : 1.02 (t, 3H), 3.37 (m, 2H), 3.77 (m, 2H), 4.83 (s, 3H), 4.63 (m, 2H), 10.75 (s, 1H), 11.40 (s, 1H). MS ES- m/z 281 [M-H]⁻

下面所示的通式的如下化合物通过类似于制备48中所述的方法, 使用制备39, 40, 41, 42, 43和46中的适当的酰胺来制备。



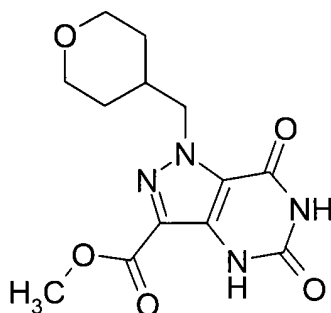
No.	R ⁶	数据
49	-(CH ₂) ₂ OCH(CH ₃) ₂	$^1\text{H NMR}$ (DMSO- D_6 , 400MHz) δ : 0.95 (d, 6H), 3.47 (m, 1H), 3.73 (t, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.58 (t, 2H), 10.78 (m, 1H), 11.47 (m, 1H). MS ES+ m/z 319 [MNa] ⁺

50	$-(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCH}_3$	$^1\text{H NMR}$ (DMSO- D_6 , 400MHz) δ : 1.02 (d, 3H), 1.90 (m, 2H), 3.17 (s, 3H), 3.30 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.50 (t, 2H), 7.00 (m, 1H), 7.60 (m, 1H). MS APCI- m/z 295 [M-H] ⁻
51	$-(\text{CH}_2)\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$	$^1\text{H NMR}$ (DMSO- D_6 , 400MHz) δ : 3.15 (s, 3H), 3.30 (t, 2H), 3.45 (t, 2H), 3.80 (t, 5H), 4.60 (t, 2H). MS APCI+ m/z 311 [M-H] ⁺
52		$^1\text{H NMR}$ (DMSO- D_6 , 400MHz) δ : 1.07 (d, 3H), 3.14 (s, 3H), 3.74 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 4.40 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 10.76 (m, 1H), 11.37 (m, 1H). MS APCI+ m/z 283 [MH] ⁺
53		$^1\text{H NMR}$ (DMSO- D_6 , 400MHz) δ : 0.06 (m, 2H), 0.35 (m, 2H), 0.83 (m, 1H), 3.16 (d, 2H), 3.78 (t, 2H), 3.81 (s, 3H), 4.61 (t, 2H), 10.77 (m, 1H), 11.37 (m, 1H). MS ES+ m/z 331 [MNa] ⁺
54	$-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$	$^1\text{H NMR}$ (DMSO- D_6 , 400MHz) δ : 3.17 (s, 3H), 3.69 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.61 (m, 2H), 10.74 (m, 1H), 11.37 (m, 1H). MS ES+ m/z 269 [MH] ⁺

制备 55

5,7-二氧代-1-(四氢吡喃-4-基甲基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-3-

羧酸甲酯



将制备44中的酰胺 (9.8g, 34.9mmol) 溶解在乙腈 (100mL)中, 并且将溶液用N,N'-羰基二咪唑(6.8g, 42mmol)处理。将反应混合物加热回流18小

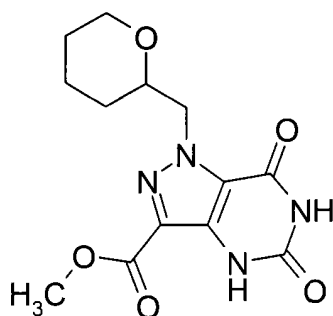
时，然后回到室温。通过过滤去除所形成的白色沉淀，用乙腈冲洗并且在真空下干燥，得到标题产物。

^1H NMR (DMSO- D_6 , 400MHz) δ : 1.24 (m, 2H), 1.36 (m, 2H), 2.08 (m, 1H), 3.21 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 4.40 (d, 2H), 10.78 (m, 1H), 11.37 (m, 1H)

MS APCI- m/z 307 [M-H] $^-$

制备 56

5,7-二氧代-1-(四氢吡喃-2-基甲基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-3-羧酸甲酯

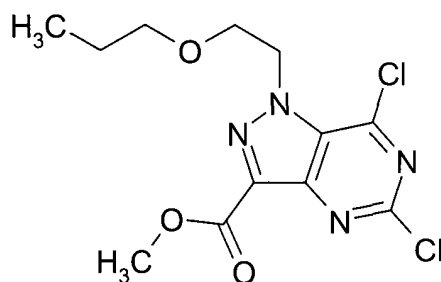


标题化合物通过类似于制备55中所述的方法，使用制备45中的酰胺来制备。

^1H NMR (DMSO- D_6 , 400MHz) δ : 1.20 (m, 1H), 1.40 (m, 3H), 1.52 (d, 1H), 1.75 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 3.74 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.40 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 10.75 (m, 1H), 11.35 (m, 1H). MS APCI+ m/z 309 [MH] $^+$

制备 57

5,7-二氯-1-(2-丙氧基乙基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-3-羧酸甲酯

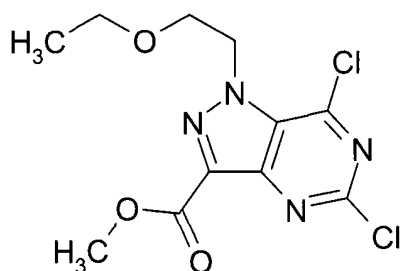


将制备47中的二酮 (3g, 10mmol), 氧氯化磷 (14.2mL, 152mmol)和氯化四乙铵 (3.95g, 30mmol) 溶解在丙腈 (80mL)中, 并且将反应混合物在 115°C下加热18小时。将反应混合物在真空下浓缩, 并且将残余物溶解在额外的丙腈 (80mL)中, 用额外的氧氯化磷(15mL, 145mmol)进行处理。然后将反应混合物加热到115°C, 再保持18小时。将反应混合物在真空下浓缩, 并且将残余物与甲苯共沸。将粗产物置于乙酸乙酯中, 并且小心地用水处理。将两层进行分离, 并且将水层用乙酸乙酯 (x3)再萃取。将合并的有机物用盐水冲洗, 在硫酸镁上干燥, 并在真空下浓缩。通过柱色谱在硅胶上以75: 25的戊烷: 乙酸乙酯洗脱, 而将粗产物纯化, 得到标题产物 3.1g。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- D_6 , 400MHz) δ : 0.65 (t, 3H), 1.33 (q, 2H), 3.26 (t, 2H), 3.82 (t, 2H), 3.93 (s, 3H), 4.94 (t, 2H). MS APCI+ m/z 333, $[\text{MH}]^+$

制备 58

5,7-二氯-1-(2-乙氧基乙基)-1H-吡唑并 [4,3-d]嘧啶-3-羧酸甲酯

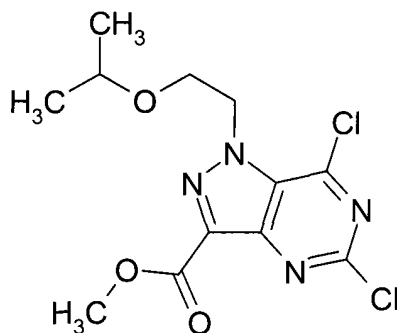


将氧氯化磷 (934 μL , 10.0mmol)和氯化四乙铵(195mg, 1.50mmol)加入制备 48 中的二酮 (140mg, 0.50mmol)在丙腈 (5mL)中的溶液中, 并且将反应混合物回流 18 小时。将反应混合物在真空下浓缩, 并且将粗产物在乙酸乙酯 (50mL)和水(50mL)之间分配。将有机层在硫酸镁上干燥, 并且在真空下浓缩。通过柱色谱在硅胶上以 100: 0 到 75: 25 的戊烷: 乙酸乙酯洗脱, 而将粗产物纯化, 得到标题产物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.05 (t, 3H), 3.41 (m, 2H), 3.84 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 5.00 (m, 2H). MS APCI+ m/z 319 $[\text{MH}]^+$

制备 59

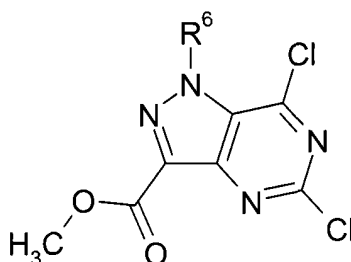
5,7-二氯-1-(2-异丙氧基乙基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-3-羧酸甲酯

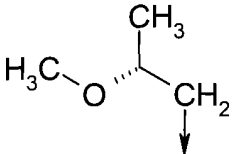
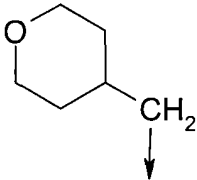
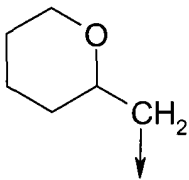


将制备 49 中的二酮 (2.37g, 8.00mmol) 悬浮在乙腈(30mL)中, 并且将溶液用氧氯化磷 (15mL, 160mmol) 和氯化四乙铵 (3.97g, 24mmol) 处理。将反应混合物在回流下搅拌 18 小时。将反应混合物冷却, 随后在真空下浓缩, 然后在二氯甲烷 (300mL) 和水(200mL)之间分配。分离出二氯甲烷层, 在硫酸镁上干燥, 并且在真空下浓缩。通过柱色谱在硅胶上以 100:0 到 75:25 的戊烷: 乙酸乙酯洗脱, 而将粗产物纯化, 得到白色固体状的标题产物 1.54g。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 0.96 (d, 6H), 3.43 (m, 1H), 3.86 (t, 2H), 4.08 (s, 3H), 4.96 (t, 2H). MS ES+ m/z 355 $[\text{MNa}]^+$

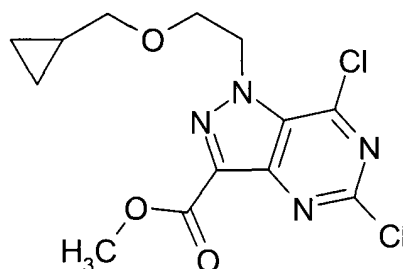
下面所示的通式的如下化合物通过类似于制备 59 中所述的方法, 使用制备 50, 51, 52, 54, 55 和 56 中的合适的二酮来制备。



No.	R ⁶	数据
60	-(CH ₂) ₂ CH(CH ₃)OCH ₃	¹ H NMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.18 (d, 3H), 2.00-2.15 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.30 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 4.90 (t, 2H). MS APCI+ m/z 333 [MH] ⁺
61	-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ OCH ₃	¹ H NMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 3.20 (s, 3H), 3.30 (t, 2H), 3.45 (t, 2H), 3.99 (t, 2H), 4.10 (s, 3H), 5.00 (t, 2H)
62		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.24 (d, 3H), 3.12 (s, 3H), 3.84 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 4.65 (m, 1H), 4.94 (m, 1H). MS APCI+ m/z 319 [MH] ⁺
63	-(CH ₂) ₂ OCH ₃	¹ H NMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 3.25 (s, 3H), 3.84 (m, 2H), 4.09 (s, 3H), 4.98 (m, 2H). MS APCI+ m/z 305 [MH] ⁺
64		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.45 (m, 2H), 1.54 (m, 2H), 2.30 (m, 1H), 3.32 (m, 2H), 3.98 (m, 2H), 4.07 (s, 3H), 4.73 (s, 2H). MS APCI+ m/z 345 [MH] ⁺
65		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.34-1.60 (m, 4H), 1.66 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 3.81 (m, 2H), 4.07 (s, 3H), 4.67 (m, 1H), 4.96 (m, 1H). MS APCI+ m/z 345 [MH] ⁺

制备 66

5,7-二氯-1-(2-(环丙基甲氧基)乙基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-3-羧酸甲酯

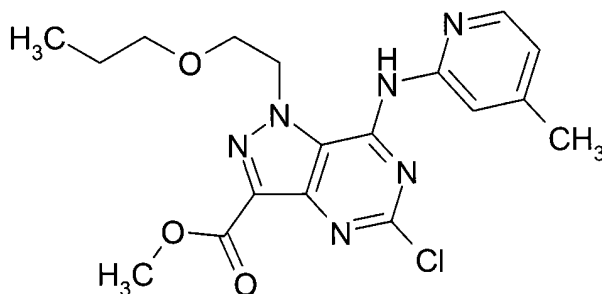


将制备 53 中的二酮 (2.52g, 8.17mmol) 悬浮在乙腈(40mL)中, 并且将悬浮液用氧氯化磷(15mL, 163.4mmol)和氯化四乙铵(4.08g, 24.51mmol)处理。将反应混合物加热回流 24 小时。将反应在真空下浓缩, 并且将残余物用醚研磨。将滤出液在真空下浓缩, 并且通过柱色谱在硅胶上以 50: 50 的二氯甲烷: 乙酸乙酯洗脱进行纯化, 得到无色油状的标题产物 907mg。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 0.03 (m, 2H), 0.40 (m, 2H), 0.82 (m, 1H), 3.18 (d, 2H), 3.92 (t, 2H), 4.07 (s, 3H), 4.99 (t, 2H). MS ES+ m/z 345 $[\text{MH}]^+$

制备 67

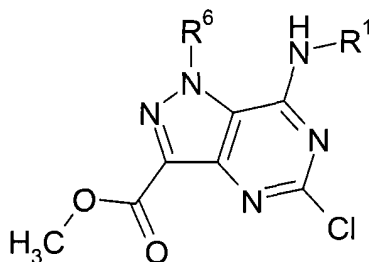
5-氯-7-(4-甲基吡啶-2-基氨基)-1-(2-丙氧基乙基)-1H-吡唑并 [4,3-d] 嘧啶-3-羧酸甲酯



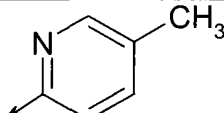
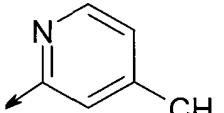


将制备 57 中的二氯化合物 (400mg, 1.2mmol) 和 2-氨基-4-甲基吡啶 (649mg, 6.0mmol) 溶解在二甲基亚砜(5mL)中, 并且将反应混合物在 30°C 下搅拌 1 小时。将反应混合物在二氯甲烷和水之间分配, 并且将水层用二氯甲烷 (x2) 萃取。将合并的有机物用水 (x2), 柠檬酸水溶液和盐水冲洗, 然后在硫酸镁上干燥, 并且在真空下浓缩, 得到黄色固体状的标题产物 800mg。

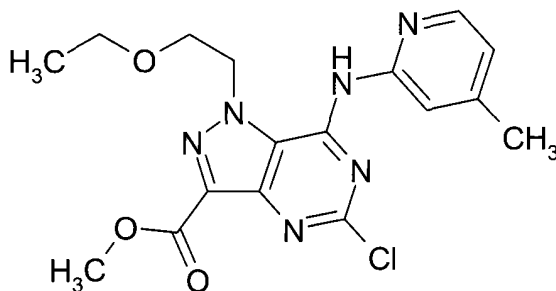
MS APCI+ m/z 405 $[\text{MH}]^+$

制备 68 到 71



上面的通式的如下化合物通过类似于制备 67 中所述的方法, 使用制备 58 和 63 中的适当的二氯化物原料和适当的 HNR^1R^2 胺来制备。

No.			
68	$\text{R}^1 = $ 	$; \text{R}^6 = -(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$	$^1\text{H NMR}$ (DMSO- D_6 , 400MHz) δ : 1.01 (t, 3H), 2.26 (s, 3H), 3.52 (m, 2H), 3.88 (m, 5H), 4.96 (m, 2H), 7.76 (m, 1H), 8.03 (m, 1H), 8.20 (m, 1H). MS APCI+ m/z 391 $[\text{MH}]^+$
69	$\text{R}^1 = $ 	$; \text{R}^6 = -(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$	$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 2.46 (s, 3H), 3.47 (m, 3H), 3.95 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 5.01 (m, 2H), 6.92 (m, 2H), 8.16 (m, 1H). MS APCI+ m/z 377 $[\text{MH}]^+$
70	$\text{R}^1 = $ 	$; \text{R}^6 = -(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$	$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400MHz) δ : 1.16 (t, 3H), 1.85 (m, 2H), 2.16 (m, 2H), 2.48 (m, 2H), 3.58 (q, 2H), 3.90 (t, 2H), 3.98 (s, 3H), 4.64 (m, 1H), 4.79 (t, 2H). MS APCI+ m/z 354 $[\text{MH}]^+$
71	$\text{R}^1 = $ 	$; \text{R}^6 = -(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$	$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400MHz) δ : 0.73 (m, 2H), 0.92 (m, 2H), 1.19 (t, 3H), 2.99 (m, 1H), 3.53 (q, 2H), 3.88 (t, 2H), 4.00 (s, 3H), 4.74 (t, 2H). MS APCI+ m/z 340 $[\text{MH}]^+$

制备 725-氯-1-(2-乙氧基乙基)-7-(4-甲基吡啶-2-基氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-3-羧酸甲酯

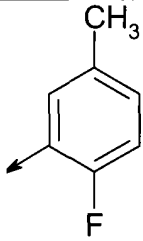
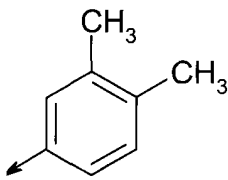
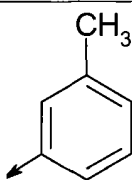
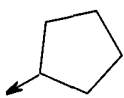
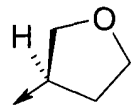
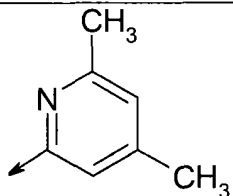
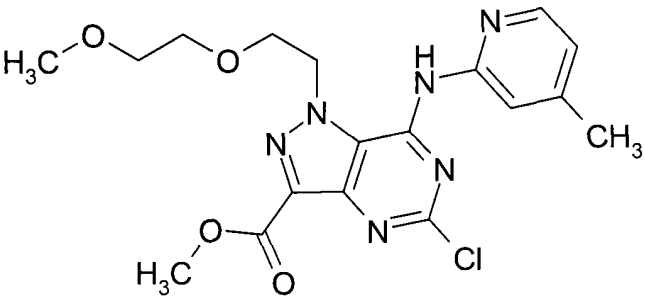
制备 58 中的二氯化合物 (1.98g, 6.20mmol)溶解在二甲基亚砜(10mL)中, 并且将溶液用 2-氨基-4-甲基吡啶(1.34g, 12.4mmol)处理。将反应混合物在室温下搅拌 18 小时。将反应混合物在二氯甲烷 (300mL)和水 (50mL)之间分配, 并且分离出二氯甲烷层。将有机相用水(3x100mL)冲洗, 在硫酸镁上干燥, 并且在真空下浓缩。通过柱色谱在硅胶上以 100: 0 到 98: 2 的二氯甲烷: 甲醇洗脱, 而将残余物纯化。将粗产物用醚 (500ml) 研磨, 过滤并且在真空下浓缩, 得到标题产物 1.2g。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.06 (t, 3H), 2.49 (s, 3H), 3.62 (m, 2H), 4.00 (t, 2H), 4.06 (s, 3H), 5.05 (m, 2H), 6.98 (m, 1H), 8.16 (m, 1H), 8.50 (m, 1H). MS APCI+ m/z 391 $[\text{MH}]^+$

制备 73 到 85

下面所示的通式的如下化合物通过类似于制备 72 中所述的方法, 使用适当的 HNR^1R^2 胺和制备 58 和 61 中的适当的二氯化合物来制备。

No.	R ¹	数据
73		¹ H NMR (CD ₃ OD, 400MHz) δ: 1.14 (t, 3H), 1.72 (m, 2H), 2.08 (m, 2H), 3.57 (m, 4H), 3.91 (t, 2H), 3.97 (t, 2H), 4.02 (m, 2H), 4.40 (s, 3H), 4.79 (t, 2H)
74		¹ H NMR (CD ₃ OD, 400MHz) δ: 1.21 (t, 3H), 3.68 (q, 2H), 4.03 (t, 2H), 4.08 (s, 3H), 4.89 (t, 2H), 7.55 (m, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.50 (m, 1H). MS APCI+ m/z 395 [MH] ⁺
75		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.24 (t, 3H), 3.71 (q, 2H), 3.92 (s, 3H), 4.02 (t, 2H), 4.07 (s, 3H), 4.90 (t, 2H), 6.54 (d, 1H), 7.67 (t, 1H), 7.95 (d, 1H). MS APCI+ m/z 407 [MH] ⁺
76		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.21 (t, 3H), 3.67 (q, 2H), 4.06 (t, 2H), 4.07 (s, 3H), 4.86 (t, 2H), 7.17 (t, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.71 (d, 2H). MS APCI+ m/z 376 [MH] ⁺
77		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.21 (t, 3H), 3.68 (q, 2H), 4.06 (t, 2H), 4.08 (s, 3H), 4.87 (t, 2H), 6.86 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.66 (m, 1H). MS APCI+ m/z 394 [MH] ⁺
78		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.11 (t, 3H), 3.62 (q, 2H), 4.00 (t, 2H), 4.08 (s, 3H), 4.88 (t, 2H), 7.14 (m, 2H), 7.23 (m, 1H), 8.42 (t, 1H), 9.49 (m, 1H). MS APCI+ m/z 394 [MH] ⁺

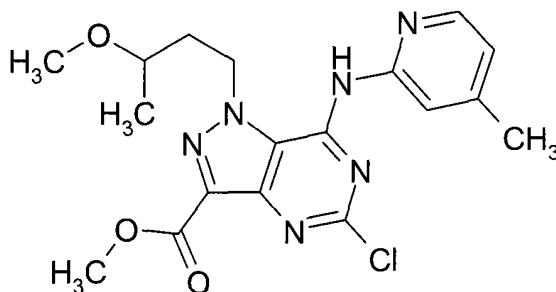
79		$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.09 (t, 3H), 2.39 (s, 3H), 3.60 (q, 2H), 3.98 (t, 2H), 4.07 (s, 3H), 4.86 (t, 2H), 6.94 (m, 1H), 7.04 (t, 1H), 8.21 (d, 1H), 9.42 (m, 1H). MS APCI+ m/z 408 $[\text{MH}]^+$
80		$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.20 (t, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 3.66 (q, 2H), 4.04 (t, 2H), 4.07 (s, 3H), 4.84 (t, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.47 (d, 1H), 9.31 (s, 1H). MS APCI+ m/z 404 $[\text{MH}]^+$
81		$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.13 (t, 3H), 2.39 (s, 3H), 3.62 (q, 2H), 4.00 (s, 3H), 4.02 (t, 2H), 4.93 (t, 2H), 7.02 (d, 1H), 7.28 (t, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.61 (d, 1H). MS APCI+ m/z 390 $[\text{MH}]^+$
82		$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.20 (t, 3H), 1.50 (m, 2H), 1.71 (m, 4H), 2.21 (m, 2H), 3.56 (q, 2H), 3.93 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.47 (m, 1H), 4.67 (t, 2H), 7.35 (d, 1H). MS ES+ m/z 368 $[\text{MH}]^+$
83		$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.13 (t, 3H), 2.04 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 3.56 (q, 2H), 3.83 (m, 2H), 3.91 (t, 2H), 3.97 (s, 3H), 4.02 (m, 2H), 4.76 (m, 1H), 4.79 (m, 2H). MS ES+ m/z 356 $[\text{MH}]^+$
84		$^1\text{H NMR}$ (DMSO-D_6 , 400MHz) δ : 1.03 (m, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.43 (m, 3H), 3.54 (m, 2H), 3.87 (m, 5H), 4.96 (m, 2H), 6.92 (m, 1H), 7.65 (m, 1H). MS APCI+ m/z 405 $[\text{MH}]^+$
85		

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 2.50 (m, 3H), 3.40 (m, 3H), 3.70 (m, 2H), 4.10 (m, 7H), 5.10 (m, 2H), 7.02 (m, 2H), 8.18 (m, 1H). MS APCI- m/z 419 $[\text{M}-\text{H}]^-$

- 制备 73 使用四氢吡喃-4-基胺(WO 98/08855, Pg. 17, e.g. 3)作为 HNR^1R^2 胺
- 制备 75 使用 6-甲氧基-吡啶-2-基胺(US 01/0047013, pg. 3, example 2)作为 HNR^1R^2 胺
- 制备 83 使用 (3*R*)-四氢呋喃-3-基胺甲苯磺酸酯与 1 当量的 *N*-乙基二异丙基胺作为 HNR^1R^2 胺

制备 86

5-氯-1-(3-甲氧基丁基)-7-(4-甲基吡啶-2-基氨基)-1*H*-吡唑并 [4,3-*d*]嘧啶-3-羧酸甲酯



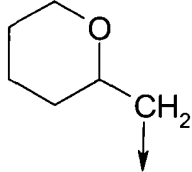
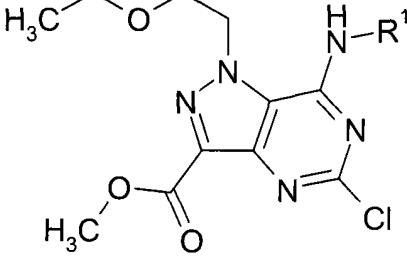
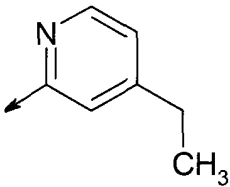
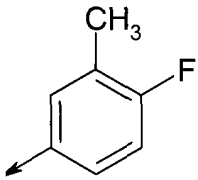
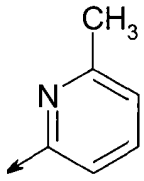
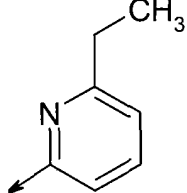
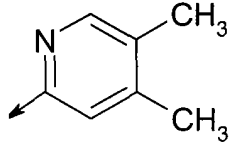
将制备 60 中的二氯化物 (700mg, 2.11mmol)和 4-甲基吡啶-2-基胺 (1.14g, 10.54mmol) 溶解在二甲基亚砜 (10mL)中, 并且将反应混合物加热到 30°C 在氮气下保持 3 小时。将反应混合物在真空下浓缩, 并且将残余物置于二氯甲烷 (100mL) 和水(150mL)中。将该两层分离, 并且将水层用二氯甲烷 (50mL)冲洗。将有机物合并, 用水(100mL) 和柠檬酸(50mL)溶液冲洗, 在硫酸镁上干燥, 并且在真空下浓缩。通过柱色谱在硅胶上以 100: 0 到 99: 1 的二氯甲烷: 甲醇洗脱, 而将粗产物纯化, 得到黄色固体状标题产物 330mg。

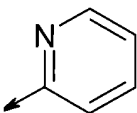
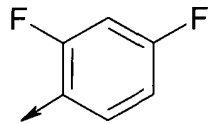
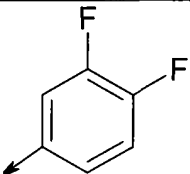
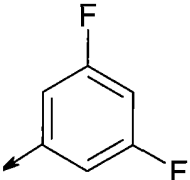
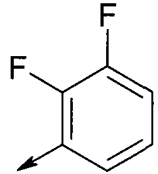
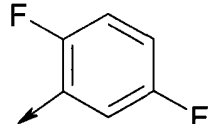
$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400MHz) δ : 1.20 (m, 3H), 2.10 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.40 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 5.00 (m, 2H), 6.90 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 8.00 (m, 1H)

MS ES+ m/z 405 $[\text{MH}]^+$

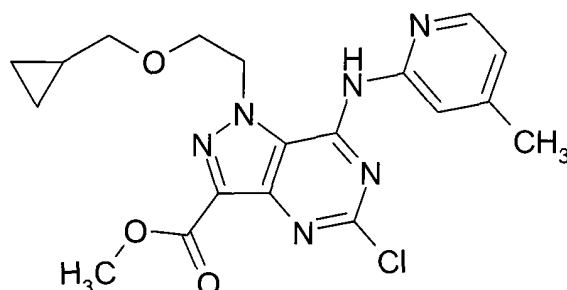
下面所示的通式的如下化合物通过类似于制备 86 中所述的方法，使用适当的 HNR^1R^2 胺和制备 58, 59, 62, 64 和 65 中的适当的二氯化合物来制备。

No.	R^6	数据
87	$-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$	$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 0.94 (d, 6H), 2.62 (s, 3H), 3.70 (m, 1H), 3.95 (t, 2H), 4.07 (s, 3H), 5.24 (m, 2H), 7.16 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.84 (m, 1H). MS ES+ m/z 427 $[\text{MNa}]^+$
88		$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-\text{D}_6$, 400MHz) δ : 1.12 (d, 3H), 2.39 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.85 (m, 1H), 4.82 (d, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.78 (s, 1H), 8.25 (d, 1H). MS ES+ m/z 391 $[\text{MH}]^+$
89		$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-\text{D}_6$, 400MHz) δ : 1.36 (m, 4H), 2.14 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 3.18 (m, 2H), 3.77 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 4.79 (d, 2H), 7.03 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 8.20 (d, 1H). MS APCI+ m/z 417 $[\text{MH}]^+$

90		$^1\text{H NMR}$ (DMSO- D_6 , 400MHz) δ : 1.24 (m, 1H), 1.45 (m, 3H), 1.72 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 3.39 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.96 (m, 1H), 4.83 (m, 2H), 7.08 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 8.25 (m, 1H). MS APCI+ m/z 417 [MH] $^+$
		
No.	R 1	数据
91		$^1\text{H NMR}$ (DMSO- D_6 , 400MHz) δ : 1.10 (t, 3H), 1.30 (t, 3H), 2.81 (q, 2H), 3.50 (q, 2H), 3.90 (m, 5H), 4.98 (t, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.90 (m, 2H), 13.50 (m, 1H). MS APCI- m/z 403 [M-H] $^-$
92		$^1\text{H NMR}$ (DMSO- D_6 , 400MHz) δ : 0.94 (t, 3H), 2.06 (s, 3H), 3.42 (q, 2H), 3.80 (t, 2H), 3.88 (s, 3H), 4.97 (t, 2H), 6.73 (t, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.46 (m, 1H). MS APCI- m/z 408 [M-H] $^-$
93		$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.26 (t, 3H), 2.48 (s, 3H), 3.67 (q, 2H), 4.05 (t, 2H), 4.07 (s, 3H), 4.89 (t, 2H), 6.93 (d, 1H), 7.67 (t, 1H), 8.20 (d, 1H), 10.19 (s, 1H). MS APCI+ m/z 391 [MH] $^+$
94		$^1\text{H NMR}$ (DMSO- D_6 , 400MHz) δ : 1.10 (t, 3H), 1.30 (t, 3H), 2.81 (q, 2H), 3.50 (q, 2H), 3.90 (m, 5H), 4.98 (t, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.90 (m, 2H), 13.50 (m, 1H). MS APCI1 m/z 403 [M-H] $^-$
95		$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.16 (t, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 3.62 (q, 2H), 4.00 (t, 2H), 4.06 (s, 3H), 4.91 (t, 2H), 8.04 (m, 1H), 8.27 (m, 1H), 10.05 (m, 1H). MS APCI+ m/z 405 [MH] $^+$

96		$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.22 (t, 3H), 3.70 (q, 2H), 4.03 (t, 2H), 4.08 (s, 3H), 4.90 (t, 2H), 7.08 (t, 1H), 7.79 (t, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.48 (d, 1H), 10.22 (m, 1H). MS APCI+ m/z 377 $[\text{MH}]^+$
97		$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.10 (t, 3H), 3.61 (q, 2H), 4.00 (t, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.89 (m, 2H), 6.98 (m, 2H), 8.38 (s, 1H), 9.40 (m, 1H)
98		$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.20 (t, 3H), 3.67 (q, 2H), 4.05 (m, 5H), 4.83 (m, 2H), 7.30 (m, 2H), 7.80 (m, 1H), 9.50 (s, 1H)
99		$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.11 (t, 3H), 3.70 (q, 2H), 4.10 (m, 5H), 4.85 (m, 2H), 6.61 (m, 1H), 7.37 (m, 2H), 9.65 (s, 1H)
100		$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.10 (t, 3H), 3.62 (q, 2H), 4.01 (m, 2H), 4.10 (s, 3H), 4.90 (m, 2H), 6.99 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 8.18 (m, 1H), 9.58 (s, 1H). MS APCI+ m/z 412 $[\text{MH}]^+$
101		$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.10 (t, 3H), 3.61 (q, 2H), 4.00 (t, 2H), 4.10 (s, 3H), 4.88 (m, 2H), 6.80 (m, 1H), 7.12 (m, 1H), 8.38 (m, 1H), 9.60 (s, 1H)

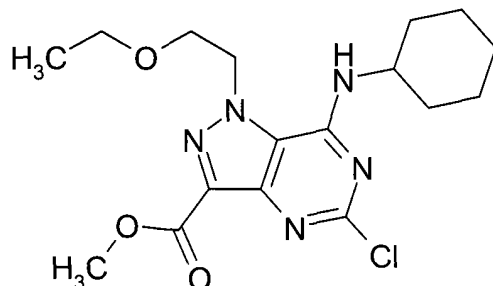
- 制备 95 使用 2-氨基-4,5-二甲基吡啶 (J. Het. Chem., 1981, 18 (8), 1613-1618, page 1616)作为 HNR^1R^2 胺来制备

制备 1025-氯-1-(2-(环丙基甲氧基)乙基)-7-(4-甲基吡啶-2-基氨基)-1H-吡唑并 [4,3-d] 嘧啶-3-羧酸甲酯

将制备 66 中的二氯化合物 (900mg, 2.61mmol)溶解在二甲基亚砜 (10mL) 中, 并且将溶液用 4-甲基吡啶-2-基胺 (1.13g, 10.46mmol)处理。然后将反应混合物在 35°C 下在油浴中搅拌 1 小时。冷却反应混合物, 并且用水处理, 以沉淀出固体。将粗产物滤出, 并且在真空中在 50°C 下干燥 18 小时。将母液用二氯甲烷(2x50mL)萃取, 然后在真空下浓缩。通过柱色谱在硅胶上以 100: 0 到 98: 2 的二氯甲烷: 甲醇洗脱, 而将合并的固体纯化。然后, 通过柱色谱在硅胶上以 70: 30 的二氯甲烷: 乙酸乙酯洗脱, 而将粗产物再纯化, 得到标题产物 160mg。

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 0.05 (d, 2H), 0.27 (m, 2H), 0.92 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 3.38 (d, 2H), 4.02 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 5.08 (m, 2H), 6.80 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 8.18 (m, 1H). MS ES+ m/z 439 [MNa] $^+$

制备 1035-氯-7-(环己基)氨基-1-(2-乙氧基乙基)-1H-吡唑并 [4,3-d]嘧啶-3-羧酸甲酯



将制备 58 中的二氯化合物 (2.50g, 7.84mmol) 溶解在四氢呋喃 (10mL) 中, 并且将溶液在冰水浴冷却的同时用环己基胺(4.48mL, 39.20mmol)的溶液逐滴处理。将反应混合物在室温下搅拌 15 分钟。将反应混合物用水 (50mL)和乙酸乙酯(50mL)稀释, 并且将反应混合物搅拌 1 小时。通过过滤收集所出现的固体, 用水冲洗, 并且在真空下干燥。分离出乙酸乙酯层, 并且用水冲洗, 在硫酸镁上干燥, 并且在真空下浓缩。将残余物用醚研磨, 得到另外的固体。收集到总共 2.25g 的所期望的产物。

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.18 (t, 3H), 1.27 (m, 2H), 1.47 (m, 2H), 1.53-1.75 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 2.12 (m, 2H), 3.76 (q, 2H), 3.92 (t, 2H), 4.00 (s, 3H), 4.12 (m, 1H), 4.70 (t, 2H), 7.20 (d, 1H). MS ES+ m/z 382 $[\text{MH}]^+$

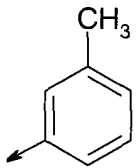
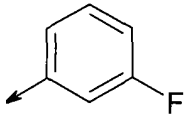
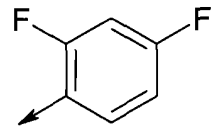
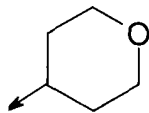
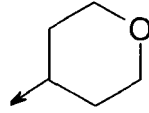
制备 104 到 117

将适当的单氯化合物(1eq), 适当的 HNR^3R^4 胺 (3-5eq), N-乙基二异丙基胺(5eq)和氟化四乙铵水合物(1eq)溶解在 1-甲基-2-吡咯烷酮(5.3mL.mmol $^{-1}$)中, 并且将反应容器密封, 并且在微波炉中加热 45 分钟。将反应混合物冷却到室温, 然后在乙酸乙酯 (50mL)和水(50mL)之间分配。将有机层用水冲洗(25mL), 在硫酸镁上干燥, 并且在真空下浓缩。通过柱色谱在硅胶上以 50: 50 的二氯甲烷: 乙酸乙酯洗脱, 而将残余物纯化, 得到所期望的产物。

使用制备 73, 74, 75, 76, 77, 81, 86, 87, 88, 92, 97 和 102 中的单氯化合物。

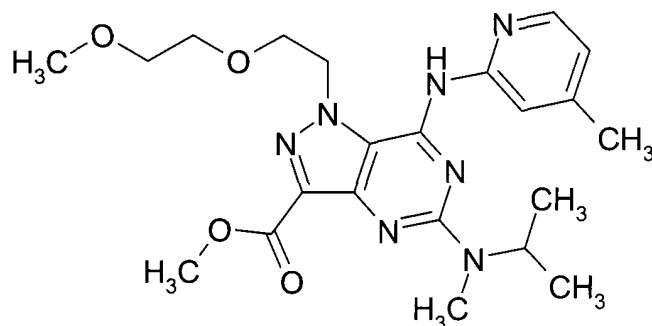
No.	R ⁶	数据
104		¹ H NMR (CD ₃ OD, 400MHz) δ: 0.03 (m, 2H), 0.24 (m, 2H), 0.96 (m, 1H), 1.25 (d, 6H), 2.40 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 3.38 (d, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.98 (m, 2H), 4.81 (m, 2H), 5.15 (m, 1H), 6.93 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.31 (s, 1H). MS ES+ m/z 454 [MH] ⁺
105		¹ H NMR (CD ₃ OD, 400MHz) δ: 1.24 (m, 6H), 1.32 (m, 3H), 2.38 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.92 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 4.58 (m, 1H), 4.68 (m, 1H), 5.14 (m, 1H), 6.93 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.22 (s, 1H). MS APCI+ m/z 428 [MH] ⁺
106	-(CH ₂) ₂ OCH(CH ₃) ₂	¹ H NMR (CD ₃ OD, 400MHz) δ: 1.07 (d, 6H), 1.25 (d, 6H), 2.37 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 3.66 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.94 (m, 2H), 4.76 (t, 2H), 5.16 (m, 1H), 6.93 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.32 (s, 1H). MS ES+ m/z 442 [MH] ⁺
107	-(CH ₂) ₂ CH(CH ₃)OCH ₃	¹ H NMR (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 1.05 (m, 3H), 1.18-1.25 (m, 8H), 2.35 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 3.30 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.65 (m, 2H), 5.02 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 8.00 (m, 1H), 8.20 (m, 1H), 9.20 (m, 1H). MS ES+ m/z 442 [MH] ⁺

No.	R ¹	R ³	数据
108		-CH(CH ₃) ₂	¹ H NMR (CD ₃ OD, 400MHz) δ: 1.20 (t, 3H), 1.23 (d, 6H), 3.07 (s, 3H), 3.66 (q, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.00 (t, 2H), 4.80 (t, 2H), 5.10 (m, 1H), 7.64 (t, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.32 (d, 1H). MS APCI- m/z 430 [M-H] ⁻
109		-CH(CH ₃) ₂	¹ H NMR (CD ₃ OD, 400MHz) δ: 1.14 (t, 3H), 1.22 (d, 6H), 2.30 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 3.63 (q, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.98 (t, 2H), 4.79 (t, 2H), 5.08 (m, 1H), 7.02 (t, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.68 (m, 1H). MS ES+ m/z 445 [MH] ⁺
110		-CH ₂ CH ₃	¹ H NMR (CD ₃ OD, 400MHz) δ: 1.15 (t, 3H), 1.20 (t, 3H), 2.30 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 3.60 (q, 2H), 3.70 (q, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.98 (m, 2H), 4.80 (t, 2H), 7.01 (t, 1H), 7.42 (t, 1H), 7.67 (m, 1H). MS APCI+ m/z 431 [MH] ⁺
111		-CH(CH ₃) ₂	¹ H NMR (CD ₃ OD, 400MHz) δ: 1.15 (t, 3H), 1.23 (d, 6H), 3.05 (s, 3H), 3.65 (q, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.98 (q, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.78 (t, 2H), 5.01 (m, 1H), 6.49 (d, 1H), 7.66 (t, 1H), 7.82 (d, 1H). MS APCI+ m/z 444 [MH] ⁺
112		-CH(CH ₃) ₂	¹ H NMR (CD ₃ OD, 400MHz) δ: 1.15 (t, 3H), 1.23 (d, 6H), 3.05 (s, 3H), 3.65 (q, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.00 (t, 2H), 4.79 (t, 2H), 5.11 (m, 1H), 7.09 (t, 1H), 7.40 (t, 2H), 7.71 (d,

			2H). MS APCI+ m/z 413 [MH] ⁺
113		-CH(CH ₃) ₂	¹ H NMR (CD ₃ OD, 400MHz) δ: 1.16 (t, 3H), 1.22 (d, 6H), 2.37 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 3.45 (q, 2H), 3.98 (t, 3H), 4.00 (t, 2H), 4.79 (t, 2H), 5.10 (m, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.23 (t, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.65 (s, 1H). MS APCI+ m/z 427 [MH] ⁺
114		-CH(CH ₃) ₂	¹ H NMR (CD ₃ OD, 400MHz) δ: 1.15 (t, 3H), 1.25 (d, 6H), 3.07 (s, 3H), 3.64 (q, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.00 (t, 3H), 4.80 (t, 2H), 5.10 (m, 1H), 6.80 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.78 (m, 1H). MS APCI+ m/z 431 [MH] ⁺
115		-CH(CH ₃) ₂	¹ H NMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.10 (t, 3H), 1.18 (d, 6H), 3.05 (s, 3H), 3.60 (q, 2H), 3.97 (t, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.78 (m, 2H), 5.00 (m, 1H), 6.90 (m, 2H), 8.18 (m, 1H), 8.90 (s, 1H). MS APCI+ m/z 449 [MH] ⁺
116		-CH(CH ₃) ₂	¹ H NMR (CD ₃ OD, 400MHz) δ: 1.15 (t, 3H), 1.20 (d, 6H), 1.69 (m, 2H), 2.15 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 3.56 (m, 4H), 3.88 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.02 (m, 2H), 4.25 (m, 1H), 4.66 (t, 2H), 5.12 (m, 1H). MS ES+ m/z 421 [MH] ⁺
117		-CH ₃	¹ H NMR (CD ₃ OD, 400MHz) δ: 1.15 (t, 3H), 1.70 (m, 2H), 2.13 (m, 2H), 3.19 (s, 6H), 3.54 (m, 4H), 3.88 (t, 2H), 3.94 (s, 3H), 4.00 (m, 2H), 4.30 (m, 1H), 4.65 (t, 2H). MS ES+ m/z 393 [MH] ⁺

制备 118

5-(*N*-异丙基-*N*-甲基氨基)-1-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]-7-(4-甲基吡啶-2-基氨基)-1*H*-吡唑并[4,3-*d*]嘧啶-3-羧酸甲酯

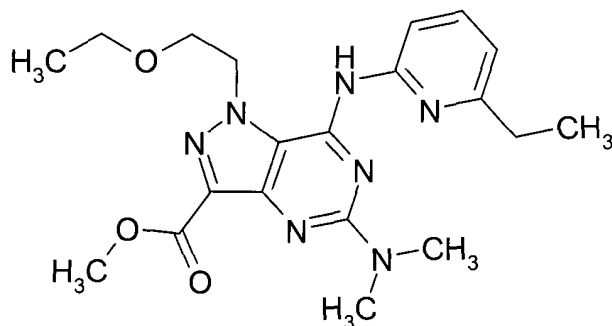


将制备 85 中的单氯化合物(150mg, 0.36mmol), *N*-乙基二异丙基胺(186 μ L, 1.07mmol) 和 *N*-甲基·异丙基胺(50 μ L, 0.43mmol)溶解在二甲基亚砜(1.5mL)中, 将反应混合物在 120 $^{\circ}$ C 下搅拌 18 小时。加入额外的 *N*-甲基·异丙基胺(62 μ L, 0.36mmol), 将反应物在 120 $^{\circ}$ C 下再搅拌 4 小时。将反应混合物在真空下浓缩, 并且将残余物置于二氯甲烷(50mL)和水(100mL)的混合物中。将两层分离, 并且用二氯甲烷(50mL)冲洗水层。将有机物合并, 并用水(2x50mL)冲洗, 然后在硫酸镁上干燥, 并且在真空下浓缩。通过柱色谱在硅胶上以 95: 5 的二氯甲烷: 甲醇洗脱, 而将粗产物纯化, 得到黄色油状标题产物 65mg。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400MHz) δ : 1.25 (d, 6H), 2.39 (s, 3H), 2.93 (m, 3H), 3.05 (s, 3H), 3.45 (t, 2H), 3.62 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.00 (t, 2H), 4.78 (m, 2H), 5.10 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.25 (m, 1H). MS APCI+ m/z 458 $[\text{MH}]^+$

制备 119

5-(二甲氨基)-1-(2-乙氧基乙基)-7-(6-乙基吡啶-2-基氨基)-1H-吡唑并 [4,3-d] 嘧啶-3-羧酸甲酯



将制备 94 中的单氯化合物(200mg, 0.50mmol)和 N-乙基二异丙基胺 (172 μ L, 0.99mmol)在二甲基亚砜 (2mL)中的溶液用二甲基胺在乙醇 (180 μ L, 1.0mmol) 中的 5.6M 溶液处理, 并且将反应混合物在 120 $^{\circ}$ C 下搅拌 18 小时。将反应混合物在真空下浓缩, 并且将残余物置于醚(100mL)中, 用水(50mL)冲洗。将水相用醚 (25mL)萃取, 并且将合并的有机物用水(2x100mL)和盐水(50mL)冲洗, 在硫酸镁上干燥, 在真空下浓缩。通过柱色谱在硅胶上以 100: 0 到 95: 5 的二氯甲烷: 甲醇洗脱, 而将残余物纯化。从乙醇重结晶粗产物, 得到标题产物。

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.30 (m, 6H), 2.76 (q, 2H), 3.30 (s, 6H), 3.70 (q, 2H), 4.01 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.80 (t, 2H), 6.83 (d, 1H), 7.60 (t, 1H), 8.10 (d, 1H), 9.80 (s, 1H). MS APCI- m/z 412 [M-H]⁻

下面所示的通式的如下化合物通过类似于制备 119 中所述的方法, 使用适当的 HNR^3R^4 胺和制备 72, 78, 79, 80, 92, 94, 96, 97, 98, 99, 100 和 101 中的单氯化合物来制备。

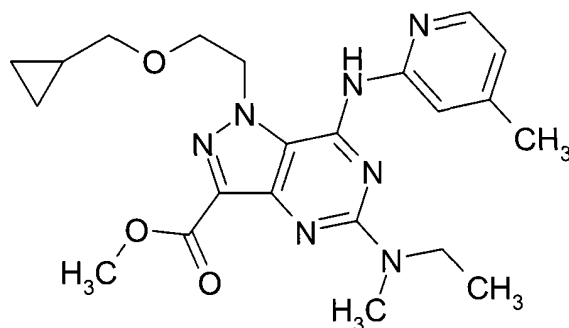
No.	
120	$R^3 = -CH_2CH_3$; $R^{7A} = H$; $R^{7B} = H$; $R^{7C} = -CH_3$ 1H NMR (CD_3OD , 400MHz) δ : 1.10 (t, 3H), 1.22 (t, 3H), 2.40 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.61 (q, 2H), 3.79 (q, 2H), 3.96 (m, 5H), 4.79 (t, 2H), 6.98 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.37 (s, 1H). MS APCI+ m/z 414 $[MH]^+$
121	$R^3 = -CH(CH_3)_2$; $R^{7A} = H$; $R^{7B} = H$; $R^{7C} = -CH_3$ 1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ : 1.16 (t, 3H), 1.24 (s, 6H), 2.36 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 3.60 (q, 2H), 3.94 (t, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.77 (m, 2H), 5.15 (m, 1H), 6.82 (m, 1H), 8.18 (q, 1H), 8.24 (s, 1H). MS APCI+ m/z 426 $[MH]^+$
122	$R^3 = -CH_2CH_3$; $R^{7A} = -CH_2CH_3$; $R^{7B} = H$; $R^{7C} = -CH_3$ 1H NMR (CD_3OD , 400MHz) δ : 1.20 (m, 6H), 1.30 (t, 3H), 2.78 (q, 2H), 3.21 (s, 3H), 3.65 (q, 2H), 3.78 (q, 2H), 3.97 (m, 5H), 4.81 (m, 2H), 6.98 (d, 1H), 7.70 (t, 1H), 8.20 (d, 1H). MS APCI- m/z 426 $[M-H]^-$
123	$R^3 = -CH(CH_3)_2$; $R^{7A} = H$; $R^{7B} = H$; $R^{7C} = H$ 1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ : 1.20 (t, 3H), 1.25 (d, 6H), 3.12 (s, 3H), 3.64 (q, 2H), 3.98 (t, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.79 (t, 2H), 5.15 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 7.68 (t, 1H), 8.33 (t, 2H), 9.81 (m, 1H). MS APCI+ m/z 414 $[MH]^+$

124	$R^3 = -CH(CH_3)_2$; $R^4 = -CH_3$; $R^{7A} = H$; $R^{7B} = F$; $R^{7C} = F$; $R^{7D} = H$ 1H NMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ : 1.20 (t, 3H), 1.22 (d, 6H), 3.10 (s, 3H), 3.62 (m, 2H), 4.00 (m, 5H), 4.78 (m, 2H), 5.10 (m, 1H), 7.10 (m, 2H), 7.80 (m, 1H), 9.10 (s, 1H). MS APCI+ m/z 449 [MH] ⁺
125	$R^3 = -CH(CH_3)_2$; $R^4 = -CH_3$; $R^{7A} = H$; $R^{7B} = F$; $R^{7C} = H$; $R^{7D} = F$ 1H NMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ : 1.20 (t, 3H), 1.22 (d, 6H), 3.10 (s, 3H), 3.61 (q, 2H), 4.00 (m, 5H), 4.78 (m, 2H), 5.10 (m, 1H), 6.50 (t, 1H), 7.30 (m, 2H), 9.30 (s, 1H). MS APCI+ m/z 449 [MH] ⁺
126	$R^3 = -CH(CH_3)_2$; $R^4 = -CH_3$; $R^{7A} = F$; $R^{7B} = H$; $R^{7C} = H$; $R^{7D} = F$ 1H NMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ : 1.10 (t, 3H), 1.20 (d, 6H), 3.12 (s, 3H), 3.58 (q, 2H), 3.95 (t, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.78 (m, 2H), 5.10 (m, 1H), 6.70 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 8.30 (m, 1H), 9.20 (m, 1H). MS APCI- m/z 447 [M-H] ⁻
127	$R^3 = -CH(CH_3)_2$; $R^4 = -CH_3$; $R^{7A} = F$; $R^{7B} = F$; $R^{7C} = H$; $R^{7D} = H$ 1H NMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ : 1.10 (t, 3H), 1.18 (d, 6H), 3.07 (s, 3H), 3.61 (q, 2H), 3.92 (t, 2H), 4.01 (s, 3H), 4.78 (m, 2H), 5.05 (m, 1H), 6.82 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 8.00 (m, 1H). MS APCI- m/z 447 [M-H] ⁻
128	$R^3 = -CH_2CH_3$; $R^4 = -CH_2CH_3$; $R^{7A} = H$; $R^{7B} = -CH_3$; $R^{7C} = F$; $R^{7D} = H$ 1H NMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ : 1.20 (m, 9H), 2.30 (s, 3H), 3.65 (q, 2H), 3.70 (m, 4H), 4.00 (m, 5H), 4.75 (t, 2H), 6.95 (t, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.60 (m, 1H). MS APCI- m/z 443 [M-H] ⁻
129	$R^3 = -CH_3$; $R^4 = -CH_3$; $R^{7A} = F$; $R^{7B} = H$; $R^{7C} = H$; $R^{7D} = -CH_3$ 1H NMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ : 1.10 (t, 3H), 2.35 (s, 3H), 3.26 (s, 6H), 3.59 (q, 2H), 3.95 (t, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.77 (t, 2H), 6.84 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), 8.25 (d, 1H), 9.00 (s, 1H). MS APCI+ m/z 417 [MH] ⁺
130	$R^3 = -CH_2CH_3$; $R^4 = -CH_3$; $R^{7A} = F$; $R^{7B} = H$; $R^{7C} = H$; $R^{7D} = -CH_3$ 1H NMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ : 1.10 (t, 3H), 1.22 (t, 3H), 2.35 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.59 (q, 2H), 3.63 (q, 2H), 3.95 (t, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.76 (t, 2H), 6.82 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.98 (s, 1H). MS APCI+ m/z 431 [MH] ⁺
131	$R^3 = -CH_3$; $R^4 = -CH_3$; $R^{7A} = H$; $R^{7B} = -CH_3$; $R^{7C} = -CH_3$; $R^{7D} = H$ 1H NMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ : 1.19 (t, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 3.26 (s, 6H), 3.62 (q, 2H), 4.00 (t, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.74 (t, 2H), 7.10

	(d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.52 (s, 1H), 8.90 (s, 1H). MS APCI+ m/z 413 [MH] ⁺
132	R ³ = -CH ₂ CH ₃ ; R ⁴ = -CH ₃ ; R ^{7A} = H; R ^{7B} = -CH ₃ ; R ^{7C} = -CH ₃ ; R ^{7D} = H ¹ H NMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.17 (t, 3H), 1.23 (t, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 3.62 (q, 2H), 3.74 (q, 2H), 4.00 (t, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.74 (t, 2H), 7.11 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.57 (s, 1H), 8.89 (s, 1H). MS APCI+ m/z 427 [MH] ⁺
133	R ³ = -CH(CH ₃) ₂ ; R ⁴ = -CH ₃ ; R ^{7A} = F; R ^{7B} = H; R ^{7C} = H; R ^{7D} = H ¹ H NMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.10 (t, 3H), 1.21 (d, 6H), 3.08 (s, 3H), 3.61 (q, 2H), 3.96 (t, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.78 (t, 2H), 5.01 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 7.14 (m, 2H), 8.29 (t, 1H), 9.01 (m, 1H). MS APCI+ m/z 431 [MH] ⁺

制备 134

1-(2-(环丙基甲氧基)乙基)-5-(N-乙基-N-甲基-氨基)-7-(4-甲基吡啶-2-基氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-3-羧酸甲酯



将制备 102 中的氯化物(40mg, 0.096mmol)和 N-乙基二异丙基胺(83μL, 0.48mmol) 在二甲基亚砜(2mL)中的溶液用 N-甲基乙基胺 (41μL, 0.48mmol)处理, 并且将反应混合物在 120°C 下搅拌 18 小时。冷却反应混合物, 并且在水 (25mL)和乙酸乙酯(25mL)之间分配。将有机层用水 (25mL)冲洗, 在硫酸镁上干燥, 并在真空下浓缩。通过柱色谱在硅胶上以乙酸乙酯洗脱, 而将残余物纯化, 得到标题产物。

¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ: 0.02 (m, 2H), 0.23 (m, 2H), 0.95 (m, 1H), 1.24 (t, 3H), 2.37 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.35 (d, 2H), 3.76 (m, 2H), 3.95 (s,

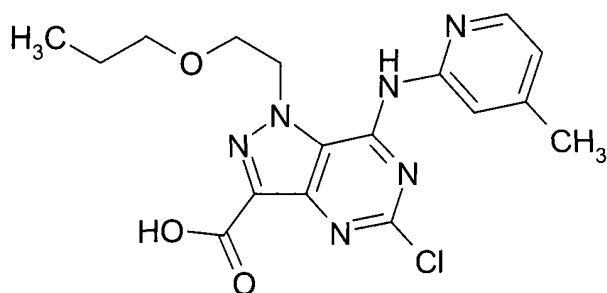
3H), 3.98 (t, 2H), 4.79 (m, 2H), 6.94 (m, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.32 (s, 1H).

MS ES+ m/z 462 [MNa]⁺

制备 135

5-氯-7-(4-甲基吡啶-2-基氨基)-1-(2-丙氧基乙基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-3-

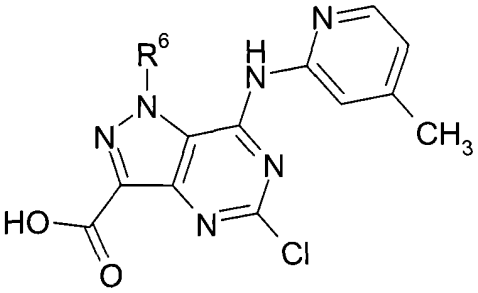
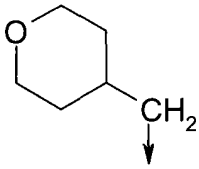
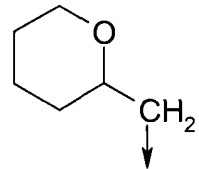
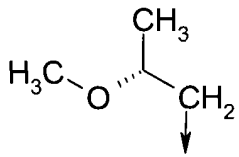
羧酸



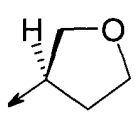
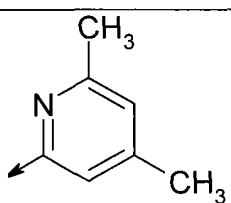
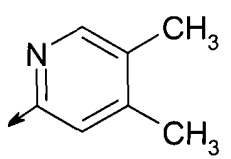
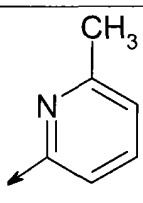
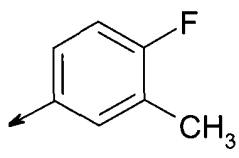
将制备 67 中的酯(500mg, 1.24mmol)溶解在二氧杂环己烷(5mL)中, 并且将溶液用 1M 的氢氧化钠水溶液(6.20mL, 6.2mmol)处理。然后将反应混合物在室温下搅拌 18 小时。将反应混合物用 1M 的柠檬酸溶液(10mL)处理, 并且形成黄色沉淀。将混合物搅拌 15 分钟, 然后过滤, 并将固体产物在真空中干燥, 得到标题产物 360mg。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 0.73 (t, 3H), 1.52 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 3.51 (t, 2H), 4.01 (t, 2H), 5.05 (m, 2H), 6.98 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 8.14 (m, 1H). MS APCI+ m/z 391 [MH]⁺

如下的化合物通过类似于制备 135 中所述的方法, 使用制备 68, 69, 70, 71, 72, 80, 82, 83, 84, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93 和 103 中的适当的酯来制备。

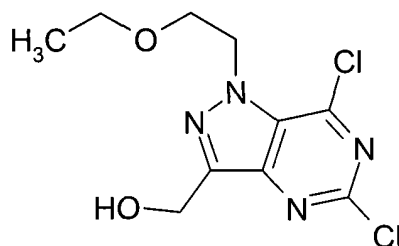
No.	R ⁶	数据
		
137	-(CH ₂) ₂ OCH ₂ CH ₃	¹ H NMR (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 1.00 (t, 3H), 2.34 (s, 3H), 3.45 (m, 2H), 3.81 (m, 2H), 4.84 (m, 2H), 6.93 (m, 1H), 7.89 (m, 1H), 8.16 (m, 1H). MS ES- m/z 375 [M-H] ⁻
138		¹ H NMR (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 1.32 (m, 4H), 2.12 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 3.20 (m, 2H), 3.78 (m, 2H), 4.76 (d, 2H), 6.90 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 8.30 (s, 1H). MS APCI+ m/z 403 [MH] ⁺
139		¹ H NMR (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 1.22 (m, 1H), 1.42 (m, 3H), 1.70 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 3.20-3.40 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 4.78 (m, 2H), 6.99 (d, 1H), 7.87 (m, 1H), 8.20 (m, 1H). MS APCI+ m/z 403 [MH] ⁺
149	-(CH ₂) ₂ OCH ₃	¹ H NMR (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 2.21 (s, 3H), 3.25 (m, 3H), 3.82 (m, 2H), 4.96 (m, 2H), 6.97 (m, 1H), 7.77 (m, 1H), 8.17 (m, 1H). MS ES- m/z 361 [M-H] ⁻
150	-(CH ₂) ₂ OCH(CH ₃) ₂	¹ H NMR (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 0.93 (d, 6H), 2.38 (s, 3H), 3.54 (m, 1H), 3.84 (m, 2H), 4.89 (m, 2H), 7.04 (m, 1H), 7.90 (m, 1H), 8.23 (m, 1H). MS ES- m/z 389 [M-H] ⁻
151		¹ H NMR (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 1.13 (d, 3H), 2.43 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 3.86 (m, 1H), 4.80 (d, 2H), 7.10 (d, 1H), 7.80 (s, 1H), 8.27 (d, 1H). MS ES+ m/z 377 [MH] ⁺

No.	R ¹	数据
136		¹ H NMR (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 1.03 (t, 3H), 2.24 (s, 3H), 3.50 (m, 2H), 3.86 (m, 2H), 4.88 (m, 2H), 7.77 (m, 1H), 8.03 (m, 1H), 8.17 (m, 1H). MS ES- m/z 375 [M-H] ⁻
140		¹ H NMR (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 1.02 (t, 3H), 1.22 (t, 3H), 2.66 (q, 2H), 3.43 (m, 2H), 3.85 (m, 2H), 4.92 (m, 2H), 7.01 (m, 1H), 7.95 (m, 1H), 8.20 (m, 1H). MS ES- m/z 389 [M-H] ⁻
141		¹ H NMR (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 0.63 (m, 2H), 0.82 (m, 2H), 0.97 (t, 3H), 2.94 (m, 1H), 3.39 (m, 2H), 3.71 (m, 2H), 4.77 (m, 2H), 7.80 (m, 1H). MS ES- m/z 324 [M-H] ⁻
142		¹ H NMR (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 0.99 (t, 3H), 1.77 (m, 2H), 2.14 (m, 2H), 2.35 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.75 (m, 2H), 4.59 (m, 1H), 4.81 (m, 2H), 6.72 (m, 1H). MS ES- m/z 338 [M-H] ⁻
143		¹ H NMR (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 1.00 (t, 3H), 1.58 (m, 4H), 1.75 (m, 2H), 2.03 (m, 2H), 3.41 (m, 2H), 3.73 (m, 2H), 4.62 (m, 1H), 4.79 (m, 2H), 7.44 (m, 1H). MS ES- m/z 352 [M-H] ⁻
144		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.00 (t, 3H), 1.18 (m, 1H), 1.38 (m, 4H), 1.62 (m, 1H), 1.74 (m, 2H), 1.96 (m, 2H), 3.40 (t, 2H), 3.72 (m, 2H), 4.03 (m, 1H), 4.73 (m, 2H), 7.26 (d, 1H). MS ES- m/z 366 [M-H] ⁻

145		$^1\text{H NMR}$ (DMSO- D_6 , 400MHz) δ : 1.20 (t, 3H), 1.96 (m, 1H), 2.49 (m, 1H), 3.61 (q, 2H), 3.86 (m, 2H), 3.94 (t, 2H), 4.04 (m, 2H), 4.75 (t, 2H), 4.85 (m, 1H), 7.70 (m, 1H)
146		$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400MHz) δ : 1.11 (t, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 3.58 (m, 2H), 3.97 (m, 2H), 5.01 (m, 2H), 6.92 (m, 1H), 7.94 (m, 1H). MS ES- m/z 389 $[\text{M-H}]^-$
147		$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400MHz) δ : 1.08 (t, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 3.65 (q, 2H), 3.98 (t, 2H), 4.99 (t, 2H), 7.95 (m, 1H), 8.00 (s, 1H). MS APCI+ m/z 391 $[\text{MH}]^+$
148		$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400MHz) δ : 1.08 (t, 3H), 2.45 (s, 3H), 3.52 (q, 2H), 3.85 (t, 2H), 4.92 (t, 2H), 7.01 (d, 1H), 7.82 (t, 1H), 7.94 (d, 1H). MS APCI+ m/z 377 $[\text{MH}]^+$
152		$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400MHz) δ : 0.95 (t, 3H), 2.27 (s, 3H), 3.45 (q, 2H), 3.82 (t, 2H), 4.04 (t, 2H), 7.22 (t, 1H), 7.51 (m, 2H), 9.35 (s, 1H). MS APCI- m/z 392 $[\text{MNa}]^+$

制备 153

[5,7-二氯-1-(2-乙氧基乙基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-3-基]甲醇



将制备 58 中的二氯化物(2.4g, 7.52mmol)溶解在四氢呋喃 (60mL)中, 并且将溶液冷却到 -78°C 。将四氢呋喃 (20mL) 中的氢化二异丁基铝 (37.6mL, 37.6mmol)在 10 分钟内逐滴加入, 并将反应混合物在 -78°C 下

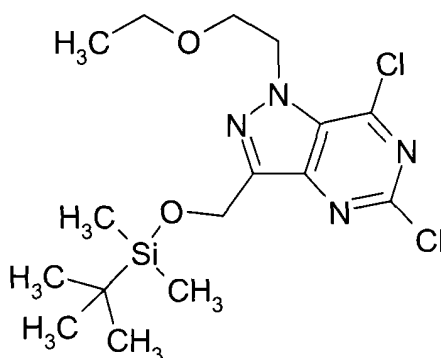
搅拌 10 分钟，然后在 -10°C 下搅拌 1 小时。将反应混合物冷却到 -78°C ，用氯化铵溶液 (25mL) 骤停 (quench)，升温回到室温。将反应混合物用二氯甲烷 (200mL) 和水 (100mL) 稀释，将溶液通过 Arbocel® 过滤，用二氯甲烷 (3x100mL) 冲洗。分离出有机相，在硫酸镁上干燥，并且在真空下浓缩。通过柱色谱在硅胶上以 99: 1 的二氯甲烷: 甲醇洗脱，而将粗产物纯化，得到标题产物 1.67g。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.08 (t, 3H), 3.42 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 4.90 (m, 2H), 5.10 (s, 2H). MS APCI+ m/z 291 $[\text{MH}]^+$

制备 154

3-(叔丁基二甲基甲硅氧甲基)-5,7-二氯-1-(2-乙氧基乙基)-1H-吡唑并 [4,3-d]

嘧啶

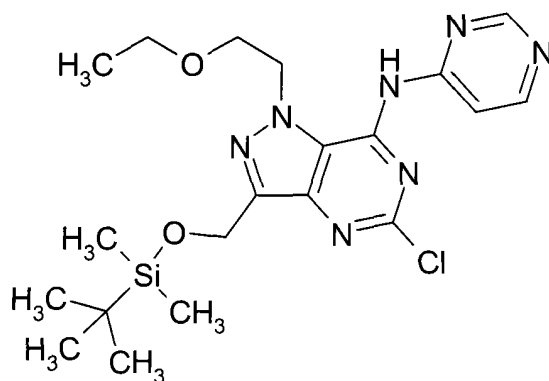


将制备 153 中的醇 (1.32g, 4.53mmol) 溶解在二氯甲烷 (25mL) 中，并且将溶液用咪唑 (339mg, 4.98mmol) 然后用叔丁基二甲基甲硅基氯 (750mg, 4.98mmol) 进行处理。然后，将反应混合物在室温下搅拌 18 小时。将反应混合物用二氯甲烷 (200mL) 稀释，并且用 10% 的碳酸钾溶液 (100mL) 冲洗。将有机相在硫酸镁上干燥，并且在真空下浓缩。通过柱色谱在硅胶上以 99: 1 的二氯甲烷: 甲醇洗脱，而将粗产物纯化，得到标题产物 1.56g。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 0.00 (s, 6H), 0.78 (s, 9H), 0.93 (t, 3H), 3.29 (m, 2H), 3.71 (t, 2H), 4.72 (m, 2H), 4.94 (s, 2H). MS APCI+ m/z 405 $[\text{MH}]^+$

制备 155

N-[3-(叔丁基二甲基甲硅氧甲基)-5-氯-1-(2-乙氧基乙基)-1*H*-吡唑并[4,3-*d*]咪啶-7-基]咪啶-4-基胺

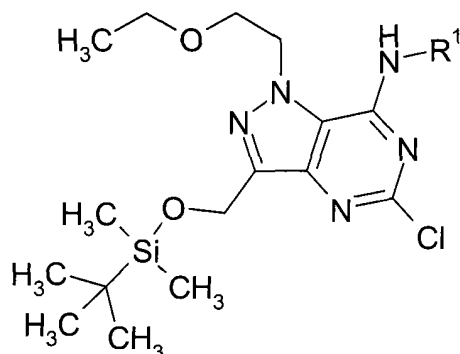


将咪啶-4-基胺 (1.10g, 11.55mmol)溶解在四氢呋喃(30mL)中, 并且将溶液用六甲基二硅氮化钠 (2.12g, 11.55mmol)处理, 并且在室温下搅拌 20 分钟。然后, 将溶液用制备 154 的二氯化合物(1.56g, 3.85mmol)在四氢呋喃(10mL)中的溶液处理, 并且将反应混合物在室温下搅拌 90 分钟。将反应混合物用氯化铵溶液 (100mL) 骤停, 并且用二氯甲烷 (200mL)萃取。分离有机相, 在硫酸镁上干燥, 并且在真空下浓缩。通过柱色谱在硅胶上以 97: 3 的二氯甲烷: 甲醇洗脱, 而将粗产物纯化, 得到标题产物, 830mg。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 0.00 (s, 6H), 0.77 (s, 9H), 1.08 (t, 3H), 3.54 (m, 4H), 4.63 (m, 2H), 4.90 (s, 2H), 8.33 (d, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.77 (s, 1H)

MS APCI+ m/z 464 $[\text{MH}]^+$

下面所示的通式的如下化合物通过类似于制备 155 中所述的方法，使用适当的 HNR^1R^2 胺来制备。

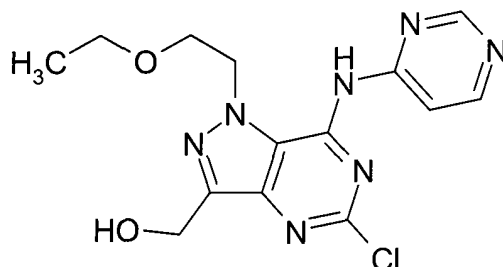


No.	R ¹	数据
156		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 0.18 (s, 6H), 0.93 (s, 9H), 1.21 (t, 3H), 3.65 (q, 2H), 3.97 (m, 2H), 4.80 (m, 2H), 5.06 (m, 2H), 8.30 (m, 2H), 9.77 (m, 1H), 10.17 (m, 1H)
157		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 0.20 (s, 6H), 0.95 (s, 9H), 1.25 (q, 3H), 3.65 (m, 2H), 3.95 (t, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.78 (t, 2H), 5.05 (s, 2H), 8.05 (d, 1H), 8.50 (d, 1H), 10.30 (s, 1H). MS APCI+ m/z 494 [MH] ⁺
158		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 0.00 (s, 6H), 0.77 (s, 9H), 1.13 (t, 3H), 2.48 (s, 3H), 3.53 (q, 2H), 3.80 (t, 2H), 4.62 (t, 2H), 4.89 (s, 2H), 8.03 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 10.12 (s, 1H). MS ES+ m/z 478 [MH] ⁺
159		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 0.10 (s, 6H), 0.95 (s, 9H), 1.38 (t, 3H), 2.42 (s, 6H), 3.65 (q, 2H), 3.95 (t, 2H), 4.79 (t, 2h), 5.10 (s, 2H), 6.78 (s, 1H), 10.18 (s, 1H). MS APCI+ m/z 492 [MH] ⁺

- 制备 157 使用制备 6 中的胺作为 HNR^1R^2 胺。
- 制备 158 使用 2-甲基吡啶-4-基胺(J. Het. Chem, 1987, 24, 1377-1380) 作为 HNR^1R^2 胺。

制备 160

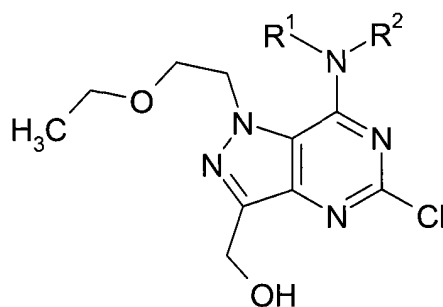
[5-氯-1-(2-乙氧基乙基)-7-(咪啉-4-基氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]咪啉-3-基]甲
醇



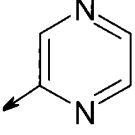
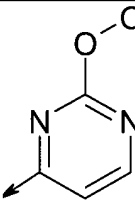
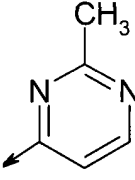
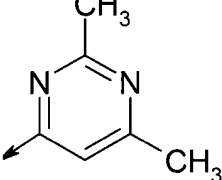
将制备 155 的经保护的醇(815mg, 1.76mmol)溶解在四氢呋喃(40mL)中, 并且将溶液用氟化四丁基铵在四氢呋喃中的 1M 的溶液 (8.63mL, 8.63mmol)处理。将反应混合物在室温下搅拌 90 分钟, 然后用额外的氟化四丁基铵溶液 (4.32mL)处理, 并且再搅拌 1 小时。将反应混合物用水 (50mL)稀释, 并且将水相用乙酸乙酯 (3x50mL)萃取。将合并的有机物在硫酸镁上干燥, 并且在真空下浓缩。通过柱色谱在硅胶上以 99: 1 到 95: 5 的二氯甲烷: 甲醇洗脱, 而将粗产物纯化, 得到标题产物 1.25g。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.26 (t, 3H), 3.70 (m, 2H), 3.97 (m, 2H), 4.76 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 8.51 (d, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.99 (s, 1H). MS APCI+ m/z 350 $[\text{MH}]^+$

下面所示的通式的如下化合物通过类似于制备 160 中所述的方法, 使用适当的制备 156, 157, 158 和 159 中的经保护的醇来制备。

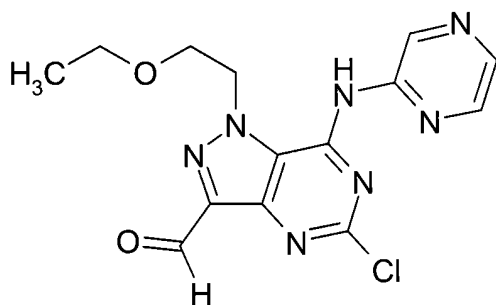


No.	R ¹	数据

161		$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.22 (t, 3H), 3.66 (m, 2H) 3.98 (m, 2H), 4.80 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 8.34 (m, 2H), 9.80 (m, 1H), 10.22 (m, 1H)
162		$^1\text{H NMR}$ (DMSO-D_6 , 400MHz) δ : 1.10 (t, 3H), 3.58 (q, 2H), 3.83 (t, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.65 (t, 2H), 4.78 (t, 2H), 5.48 (t, 1H), 7.80 (d, 1H), 8.58 (d, 1H), 10.42 (s, 1H). MS APCI- m/z 378 [M-H] ⁻
163		$^1\text{H NMR}$ (DMSO-D_6 , 400MHz) δ : 1.11 (t, 3H), 2.55 (s, 3H), 3.56 (q, 2H), 3.85, 4.69 (d, 2H), 4.79 (t, 2H), 5.33 (t, 1H), 7.99 (d, 1H), 8.60 (d, 1H). MS ES+ m/z 364 [MH] ⁺
164		$^1\text{H NMR}$ (DMSO-D_6 , 400MHz) δ : 1.10 (m, 3H), 2.38 (s, 6H), 3.43 (q, 2H), 3.75 (m, 2H), 4.55 (m, 2H), 4.70 (t, 2H), 5.35 (t, 1H), 6.98 (s, 1H), 10.44 (s, 1H). MS APCI+ m/z 378 [MH] ⁺

制备 165

5-氯-1-(2-乙氧基乙基)-7-(吡嗪-2-基氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-3-甲醛

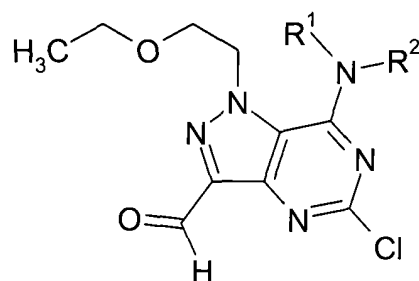


将制备 161 中的醇 (251mg, 0.72mmol)溶解再二氯甲烷 (12mL)中, 并且将溶液在冰水浴中冷却到 0°C。加入 1,1,1-三乙酰氧基-1,1-二氢-1,2-苯碘酰-3 (1H)-酮 (Dess-Martin 过碘烷, 456mg, 1.08mmol), 并且将反应混合物在室温下搅拌 2 小时。将反应混合物用硫代硫酸钠的饱和水溶液 (7.8mL), 然后用饱和的碳酸氢钠溶液 (7.8mL)和醚(7.8mL)进行处理。将混合物在室温下搅拌 15 分钟, 分离有机相, 并且用二氯甲烷 (x3)萃取水相。将有机物合并, 在硫酸镁上干燥, 并且在真空下浓缩。通过柱色谱在

硅胶上以 99: 1 的二氯甲烷: 甲醇洗脱, 而将粗产物纯化, 得到标题产物 200mg。

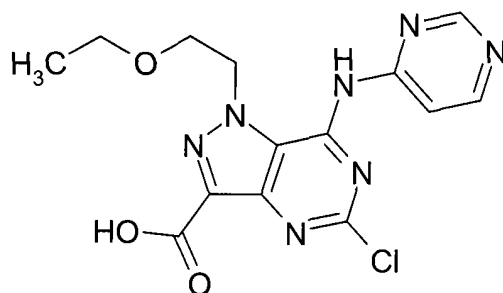
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.22 (t, 3H), 3.69 (m, 2H), 4.06 (m, 2H), 4.92 (m, 2H), 7.22 (m, 1H), 8.32 (m, 1H), 8.40 (m, 1H), 9.77 (m, 1H), 10.35 (m, 1H)

下面所示的通式的如下化合物通过类似于制备 165 中所述的方法, 使用适当的制备 160, 162, 163, 164 中的醇来制备。



No.	R ¹	数据
166		$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.23 (t, 3H), 3.72 (q, 2H), 4.06 (t, 2H), 4.93 (m, 2H), 8.40 (d, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.95 (s, 1H), 10.37 (s, 1H)
167		$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.25 (t, 3H), 3.70 (q, 2H), 4.00 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.90 (t, 2H), 8.05 (d, 1H), 8.55 (d, 1H), 10.48 (m, 2H). MS APCI- m/z 376 [M-H] ⁻
168		$^1\text{H NMR}$ (DMSO-D_6 , 400MHz) δ : 0.98 (t, 3H), 2.47 (s, 3H), 3.43 (q, 2H), 3.85 (t, 2H), 4.93 (t, 2H), 7.86 (d, 1H), 8.48 (d, 1H), 10.08 (s, 1H). MS ES- m/z 360 [M-H] ⁻
169		$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.30 (m, 3H), 2.60 (s, 6H), 3.70 (t, 2H), 4.00 (t, 2H), 4.90 (m, 2H), 6.80 (m, 1H), 10.30 (s, 1H), 10.35 (s, 1H). MS APCI- m/z 374 [M-H] ⁻

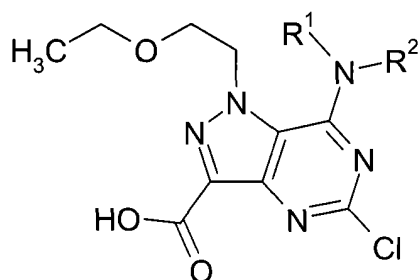
制备 170

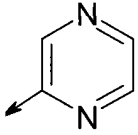
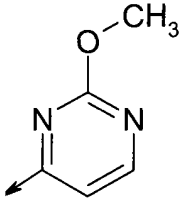
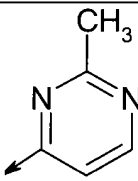
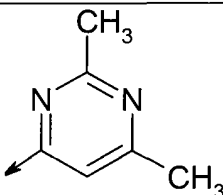
5-氯-1-(2-乙氧基乙基)-7-(咪唑-4-基氨基)-1*H*-吡唑并[4,3-*d*]咪唑-3-羧酸

将制备 166 中的醛 (220mg, 0.63mmol)溶解在叔丁醇(40mL)中, 并且将溶液用 2-甲基-2-丁烯在四氢呋喃(44mL)中的 2M 的溶液进行处理。将溶液在室温下搅拌, 然后在 5 分钟内逐滴地用亚氯酸钠(683mg, 7.59mmol)和正磷酸二氢钠(699mg, 5.82mmol)在水(8mL)的溶液进行处理。将反应混合物在室温下搅拌 30 分钟。将水(40mL)和二氯甲烷 (40mL) 加到反应混合物, 然后将各相进行分离。将水相层用二氯甲烷(2x40mL)萃取, 并且然后将水相酸化到 pH 3, 然后再一次用二氯甲烷(2x40mL)萃取。将有机物合并, 在硫酸镁上干燥, 并且在真空下浓缩。通过柱色谱在硅胶上首先以 97: 3 的二氯甲烷: 甲醇然后以 85:15:1 的二氯甲烷: 甲醇: 乙酸洗脱, 而将粗产物纯化, 得到标题产物 194mg。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400MHz) δ : 1.20 (t, 3H), 3.68 (m, 2H), 4.01 (t, 2H), 4.92 (t, 2H), 8.42 (m, 1H), 8.68 (m, 1H), 8.87 (m, 1H). MS APCI+ m/z 364 $[\text{MH}]^+$

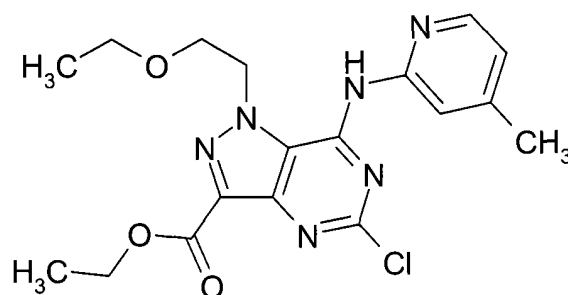
下面所示的通式的如下化合物通过类似于制备 170 中所述的方法, 使用适当的制备 165, 167, 168, 169 中的醛来制备。



No.	NR ¹ R ²	数据
171		¹ H NMR (CD ₃ OD, 400MHz) δ: 1.20 (m, 3H), 3.65 (m, 2H), 3.99 (m, 2H), 4.96 (m, 2H), 8.36 (m, 1H), 8.42 (m, 1H), 9.60 (m, 1H). MS APCI+ m/z 364 [MH] ⁺
172		¹ H NMR (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 1.10 (m, 3H), 3.58 (q, 2H), 3.90 (m, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.90 (t, 2H), 7.80 (d, 1H), 8.58 (d, 1H), 10.52 (m, 1H). MS APCI- m/z 392 [M-H] ⁻
173		¹ H NMR (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 1.01 (t, 3H), 2.46 (s, 3H), 3.46 (q, 2H), 3.80 (t, 2H), 4.84 (t, 2H), 7.87 (d, 1H), 8.50 (d, 1H). MS ES- m/z 376 [M-H] ⁻
174		¹ H NMR (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 1.01 (t, 3H), 2.40 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.46 (q, 2H), 3.80 (t, 2H), 4.75 (t, 2H), 7.00 (d, 1H),. MS ES- m/z 390 [M-H] ⁻

制备 175

5-氯-1-(2-乙氧基乙基)-7-(4-甲基吡啶-2-基氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-3-羧酸乙酯



将制备137中的羧酸 (565mg, 1.5mmol) 悬浮于1-甲基-2-吡咯烷酮 (5mL) 中, 并且将溶液用N-乙基二异丙基胺 (313 μ L, 1.8mmol) 和N,N'-羰基二咪唑(364mg, 2.25mmol) 进行处理, 并在室温下搅拌30分钟。将溶液用乙醇钠 (408mg, 6.0mmol) 处理, 并且将反应混合物在室温下再搅拌30分钟。将反应混合物用柠檬酸溶液 (5mL) 骤停, 并在真空下浓缩。将残余物在二

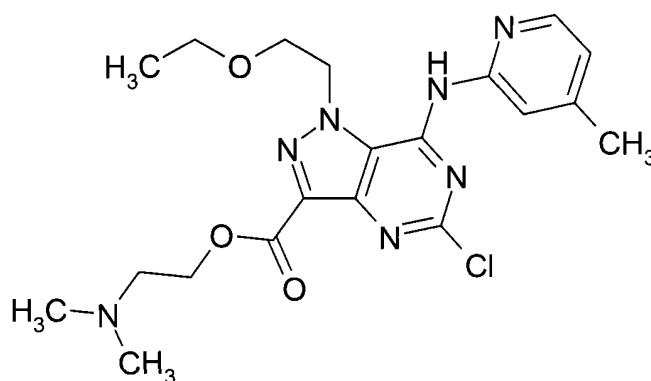
氯甲烷 (100mL)和水(50mL)之间分配, 并分离出有机相, 在硫酸镁上干燥, 并在真空下浓缩。将残余物用乙酸乙酯(10mL)研磨, 在真空下干燥, 得到标题产物。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- D_6 , 400MHz) δ : 0.96 (t, 3H), 1.32 (t, 3H), 2.40 (s, 3H), 3.44 (q, 2H), 3.86 (t, 2H), 4.36 (q, 2H), 4.93 (t, 2H), 7.06 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 8.23 (d, 1H),

MS APCI+ m/z 405 $[\text{MH}]^+$

制备 176

5-氯-1-(2-乙氧基乙基)-7-(4-甲基吡啶-2-基氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-3-羧酸 2-(二甲氨基)乙酯



将制备137中的羧酸 (282mg, 0.75mmol)悬浮于1-甲基-2-吡咯烷酮(2.5mL)中, 并且将溶液用N-乙基二异丙基胺(157 μL , 0.9mmol) 和 N,N'-羰基二咪唑(182mg, 1.13mmol)处理, 并且在室温下搅拌30分钟。将溶液用2-(二甲氨基)乙醇 (309 μL , 3.0mmol)和 4-(N,N-二甲氨基)吡啶(12mg, 0.1mmol)处理, 并且将反应混合物加热到50 $^{\circ}\text{C}$, 保持18小时。将反应混合物在真空下浓缩, 并且通过柱色谱在硅胶上以100: 0: 0到90: 10: 1的二氯甲烷: 甲醇: 0.88 Ammonia洗脱, 而将残余物纯化, 得到标题产物 170mg。

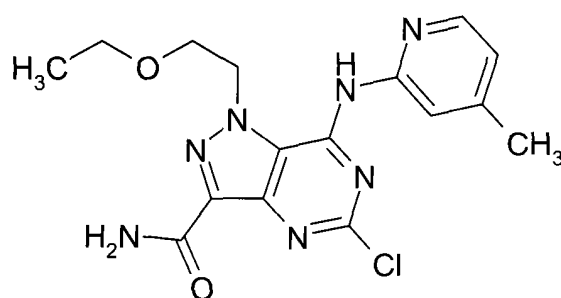
^1H NMR (CD_3OD , 400MHz) δ : 1.08 (t, 3H), 2.40 (s, 6H), 2.45 (s, 3H), 2.84 (t, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.98 (t, 2H), 4.57 (t, 2H), 5.01 (m, 2H), 6.98 (d, 1H), 8.12 (m, 1H).

MS APCI+ m/z 448 $[\text{MH}]^+$

制备 177

5-氯-1-(2-乙氧基乙基)-7-(4-甲基吡啶-2-基氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-3-

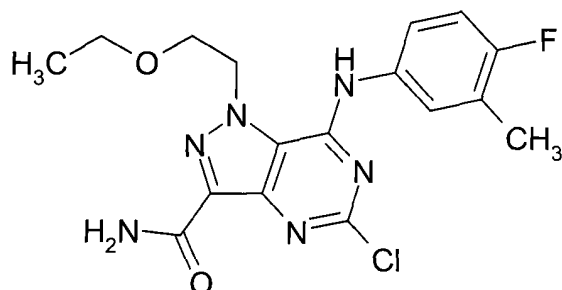
甲酰胺



将制备137中的羧酸(376mg, 1.0mmol)加入到六氟磷酸 N -[(二甲氨基)-1H-1,2,3-三唑并[4,5- b]吡啶-1-基-亚甲基]- N -甲基甲铵 N -氧化物(HATU, 380mg, 1.0mmol)和 N -乙基二异丙基胺(1mL, 5.6mmol)在 N,N -二甲基甲酰胺(15mL)的溶液中。然后将混合物用氨在四氢呋喃(600 μL)中的饱和溶液进行处理,并且将反应混合物在室温下搅拌48小时。将反应混合物在真空下浓缩,并且将残余物在乙酸乙酯(50mL)和水(50mL)之间分配。将水相用乙酸乙酯(2x50mL)和二氯甲烷(50mL)萃取。将有机物合并,在硫酸镁上干燥,并且在真空下浓缩。通过柱色谱在硅胶上以100:0到95:5的二氯甲烷:甲醇洗脱,而将残余物纯化,得到标题产物。

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.17 (t, 3H), 2.47 (s, 3H), 3.68 (m, 2H), 4.01 (t, 2H), 4.92 (m, 2H), 6.94 (m, 1H), 8.08 (m, 1H), 8.22 (m, 1H). MS APCI+ m/z 376 $[\text{MH}]^+$

制备 178

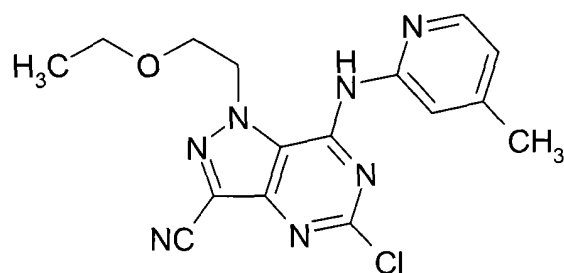
5-氯-1-(2-乙氧基乙基)-7-(4-氟-3-甲基苯基氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-3-甲酰胺

标题化合物通过类似于制备177中所述的方法，使用制备152中的羧酸来制备。

^1H NMR (DMSO- D_6 , 400MHz) δ : 0.96 (t, 3H), 2.26 (s, 3H), 3.45 (q, 2H), 3.82 (m, 2H), 4.93 (m, 2H), 7.23 (t, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 9.37 (s, 1H)

MS APCI+ m/z 393 $[\text{MH}]^+$

制备 179

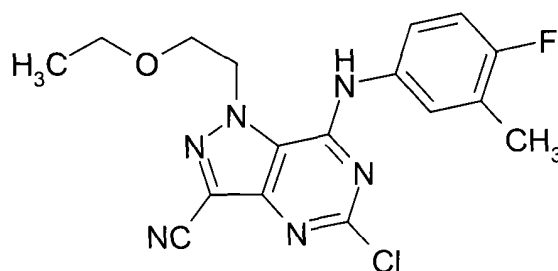
5-氯-1-(2-乙氧基乙基)-7-(4-甲基吡啶-2-基氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-3-腈

将制备177中的酰胺(140mg, 0.37mmol)溶解在三氟乙酸酐(53 μL , 0.37mmol)和吡啶(59mg, 0.75mmol)在四氢呋喃(5mL)的溶液中，并且将反应混合物在室温下搅拌18小时。将反应混合物在真空下浓缩，并且通过柱色谱在硅胶上用二氯甲烷将残余物纯化，得到标题产物。

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.09 (t, 3H), 2.40 (s, 3H), 3.66 (m, 2H), 3.91 (m, 2H), 5.00 (m, 2H), 6.85 (m, 1H), 8.05 (m, 1H), 8.08 (m, 1H).
MS APCI+ m/z 358 $[\text{MH}]^+$

制备 180

5-氯-1-(2-乙氧基乙基)-7-(4-氟-3-甲基苯基氨基)-1*H*-吡唑并[4,3-*d*]嘧啶-3-脒

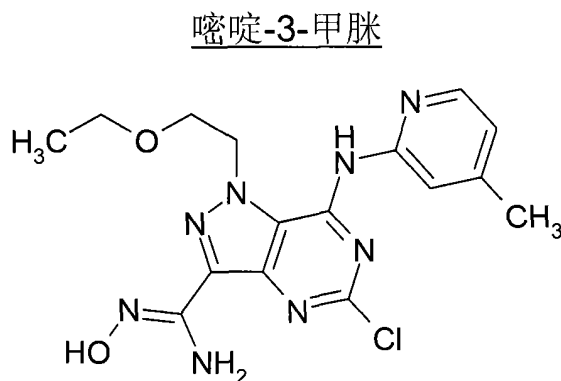


标题化合物通过类似于制备179中所述的方法，使用制备178中的酰胺来制备。

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.19 (t, 3H), 2.32 (s, 3H), 3.68 (q, 2H), 4.04 (m, 2H), 4.80 (m, 2H), 7.05 (t, 1H), 7.56 (m, 2H), 9.37 (s, 1H). MS ES+ m/z 397 $[\text{MNa}]^+$

制备 181

5-氯-1-(2-乙氧基乙基)-*N*-羟基-7-(4-甲基吡啶-2-基氨基)-1*H*-吡唑并[4,3-*d*]嘧啶-3-甲脒



将制备179中的脒 (100mg, 0.28mmol) 溶解在羟胺 (23mg, 0.34mmol) 在乙醇(2mL)的溶液中，将溶液用氢氧化钠(68 μL , 0.34mmol)的5M 水溶液

处理。将反应混合物在50°C下搅拌18小时，在真空下浓缩，得到标题产物。

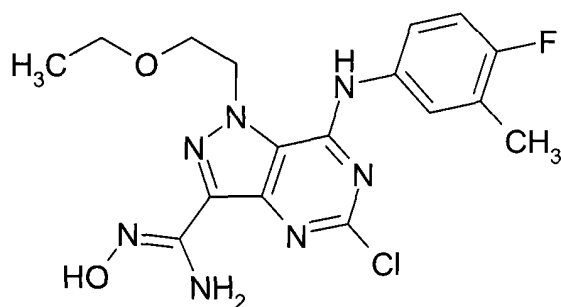
^1H NMR (DMSO- D_6 , 400MHz) δ : 1.02 (m, 3H), 2.37 (s, 3H), 3.50 (m, 2H), 3.85 (m, 2H), 4.84 (m, 2H), 6.96 (m, 1H), 8.16 (m, 1H), 8.20 (m, 1H).

MS ES+ m/z 358 $[\text{MH}]^+$

制备 182

5-氯-1-(2-乙氧基乙基)-7-(4-氟-3-甲基苯基氨基)-*N*-羟基-1*H*-吡唑并[4,3-*d*]

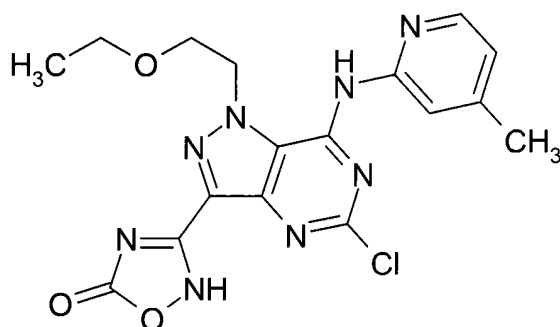
嘧啶-3-甲脒



标题化合物通过类似于制备181中所述的方法，使用制备180中的脒来制备。

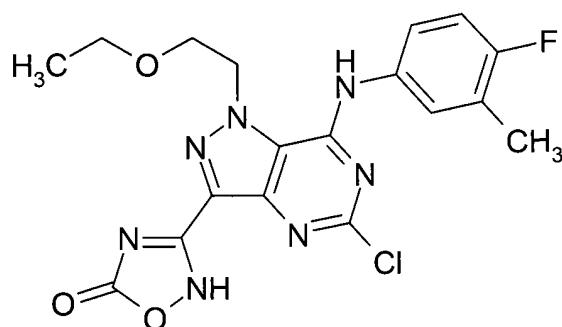
^1H NMR (DMSO- D_6 , 400MHz) δ : 0.95 (t, 3H), 2.26 (s, 3H), 3.44 (d, 2H), 3.79 (m, 2H), 4.88 (m, 2H), 7.21 (t, 1H), 7.50 (m, 2H), 9.30 (m, 1H), 9.95 (s, 1H)

MS ES- m/z 406 $[\text{M-H}]^-$

制备 183**3-[5-氯-1-(2-乙氧基乙基)-7-(4-甲基吡啶-2-基氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]噻啉-3-基]-2H-1,2,4-噁二唑-5-酮**

将制备 181 中的产物 (109mg, 0.28mmol) 溶解在 N,N'-羰基二咪唑 (49mg, 0.30mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (2mL) 的溶液中, 并且将反应混合物在 80°C 下搅拌 2 小时。将反应混合物在真空下浓缩, 并且将残余物用丙酮 (3mL) 研磨, 过滤, 并用乙腈重结晶, 得到标题产物。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- D_6 , 400MHz) δ : 1.00 (t, 3H), 2.39 (s, 3H), 3.47 (m, 2H), 3.87 (t, 2H), 4.95 (t, 2H), 6.98 (d, 1H), 7.87 (s, 1H), 8.17 (m, 1H). MS APCI+ m/z 417 [MH] $^+$

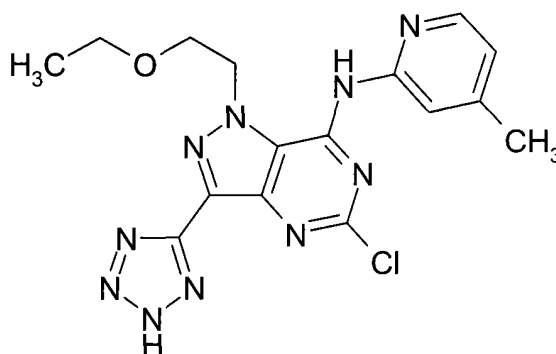
制备 184**3-[5-氯-1-(2-乙氧基乙基)-7-(4-氟-3-甲基苯基氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]噻啉-3-基]-2H-1,2,4-噁二唑-5-酮**

标题化合物通过类似于在制备 183 中所述的方法, 使用制备 182 的产物来制备。

^1H NMR (DMSO- D_6 , 400MHz) δ : 0.96 (t, 3H), 2.27 (s, 3H), 3.45 (m, 2H), 3.83 (m, 2H), 4.97 (m, 2H), 7.24 (t, 1H), 7.50 (m, 2H), 9.40 (s, 1H). MS APCI+ m/z 434 $[\text{MH}]^+$

制备 185

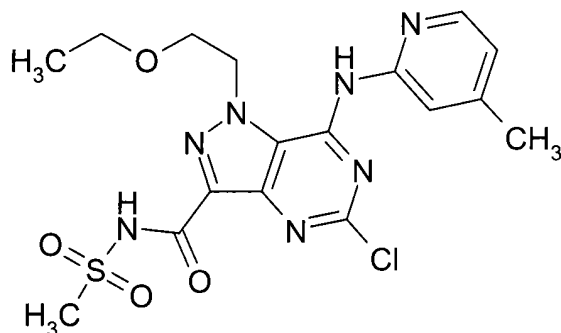
N-[5-氯-1-(2-乙氧基乙基)-3-(2*H*-四唑-5-基)-1*H*-吡唑并[4,3-*d*]咪啶-7-基]-
(4-甲基吡啶-2-基)胺



将制备179中的脒 (100mg, 0.28mmol) 加入到叠氮三丁基锡 (104mg, 0.32mmol)在二氧杂环己烷(3mL)中的溶液中, 并且将反应混合物加热回流18小时。将反应混合物再用叠氮三丁基锡(104mg, 0.32mmol)处理, 并且将反应混合物再加热回流18小时。将反应混合物用氢氯酸在醚 (20mL) 中的2M溶液稀释, 并且将混合物在室温下搅拌30分钟。将反应混合物在真空下浓缩, 并且将残余物吸收到硅胶上, 通过柱色谱在硅胶上以100: 0: 0到90: 10: 1的二氯甲烷: 甲醇: 乙酸洗脱, 而将残余物纯化, 得到标题产物。

^1H NMR (CD_3OD , 400MHz) δ : 1.11 (t, 3H), 2.57 (s, 3H), 3.64 (q, 2H), 4.05 (t, 2H), 5.09 (t, 2H), 7.25 (d, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.35 (d, 1H). MS APCI+ m/z 401 $[\text{MH}]^+$

制备 186

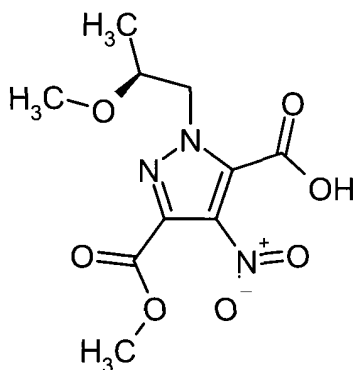
N-[5-氯-1-(2-乙氧基乙基)-7-(4-甲基吡啶-2-基氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]噻啉-3-羰基]甲磺酰胺

将制备137中的羧酸(1.0g, 2.70mmol), 甲磺酰胺(330mg, 3.5mmol), 氯化化1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺(660mg, 3.5mmol)和4-二甲氨基吡啶(390mg, 3.5mmol)溶解在N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中, 并且将反应混合物在室温下搅拌60小时。加入额外的甲磺酰胺(165mg, 1.7mmol), 氯化化1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺(330 1.7mmol)和4-二甲氨基吡啶(195 1.7mmol), 并且将反应混合物再搅拌20小时。进一步加入甲磺酰胺(165mg, 1.7mmol), 氯化化1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺(330 1.7mmol)和4-二甲氨基吡啶(195 1.7mmol), 并且将反应混合物最后搅拌18小时。将反应混合物在真空下浓缩, 并且将残余物在二氯甲烷(25mL)和水(25mL)之间分配。分离出有机相, 用水(2x25mL)冲洗, 在硫酸镁上干燥并且在真空下浓缩。通过柱色谱在硅胶上以100: 0: 0到96: 3.5: 0.5的二氯甲烷: 甲醇: 乙酸洗脱, 而将粗产物纯化, 得到标题产物290mg。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- D_6 , 400MHz) δ : 0.95 (t, 3H), 2.40 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.45 (d, 2H), 3.85 (m, 2H), 4.95 (m, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.25 (d, 1H) MS ES- m/z 452 [M-H] $^-$

制备 187

3-(甲氧基羰基)-1-[(2S)-2-甲氧基丙基]-4-硝基-1H-吡唑-5-羧酸



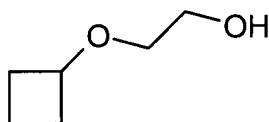
在搅拌的同时、在氮气下，将偶氮二甲酸二异丙酯(14.9mL, 76mmol)逐滴加入到 4-硝基吡唑-3,5-二甲酸二甲酯 (15.73g, 69mmol), (S)-(+)-2-甲氧基丙醇(6.81g, 76mmol) 和三苯基膦 (19.9g, 76mmol) 在四氢呋喃 (220mL)的溶液中，通过冰水浴冷却将反应温度保持在 0°C 和 10°C 之间。一旦加料完成，可以将反应混合物在室温下搅拌 18 小时。将反应混合物在减压下浓缩，并且将残余的油状物重新溶解在甲醇 (200mL)中。加入氢氧化钾 (3.88g, 69mmol)，并且将反应混合物在室温下搅拌 18 小时。将混合物在减压下浓缩，并且将残余物悬浮在水(50mL)中，并且用二氯甲烷 (2x100mL)冲洗。用浓盐酸将水溶液酸化到 pH 1，然后用二氯甲烷 (3x100mL)萃取。将从酸性溶液萃取得到的合并有机萃取物蒸发至干燥，然后置于饱和的碳酸氢钠水溶液 (100ml)中。将该水溶液用二氯甲烷 (100mL)，和乙酸乙酯 (2x100ml)顺序地冲洗，然后用浓盐酸酸化到 pH 1，并且用乙酸乙酯 (3x100ml)萃取。将从酸性溶液萃取得到的合并有机萃取物在硫酸镁上干燥，并且在减压下浓缩，得到黄色油状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- D_6 , 400MHz) δ : 1.05 (d, 3H), 3.10 (s, 3H), 3.70 (m, 1H), 3.85 (d, 3H), 4.45-4.70 (m, 2H).

MS APCI+ m/z 288 $[\text{MH}]^+$

制备 188

2-(环丁基氧基)乙醇

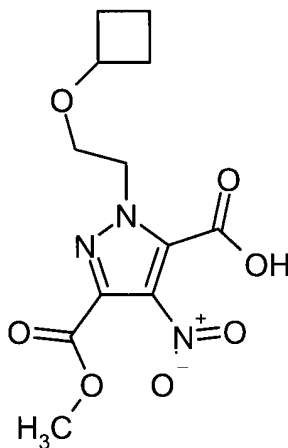


将丁基锂 (2.5M 的己烷溶液, 61mL, 0.152mol) 逐滴加入到环丁醇 (10g, 0.139mol) 在四氢呋喃 (250mL) 中的冰水冷却溶液中, 使得反应温度保持在 10°C 以下。然后将混合物在 5-10°C 下再搅拌 2 小时, 并将 2,2-二氧化 1,3,2-二氧杂硫杂环戊烷 (18.90g, 0.152mol) 在四氢呋喃 (50mL) 中的溶液逐滴加入, 以使反应温度保持在 15°C 以下。一旦加料完成, 将反应混合物在室温下再搅拌 3 小时, 然后加入水 (3mL), 之后加入浓硫酸 (7.5mL), 并且反应混合物再搅拌 18 小时。通过加入固体碳酸钠和碳酸氢钠小心地中和反应混合物, 并且将混合物在减压下于室温下浓缩。将残余物用水稀释, 通过加入氯化钠直到实现饱和来用氯化钠饱和, 然后将该溶液用乙酸乙酯 (4x100mL) 萃取。将合并的有机萃取物在硫酸镁上干燥, 并且在减压下于室温下蒸发。将残余的橙色有机物油通过 Kugelrohr 蒸馏纯化, 得到标题化合物 7.7g。在 10mmHg 下沸点为 70-80°C。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.38-1.57 (m, 1H), 1.63 (m, 1H), 1.80-1.98 (m, 2H), 2.06-2.15 (m, 2H), 3.40 (t, 2H), 3.65 (t, 2H), 3.95 (m, 1H).

制备 189

1-[2-(环丁基氧基)乙基]-3-(甲氧基羰基)-4-硝基-1H-吡唑-5-羧酸



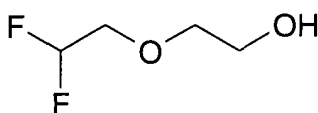
采用类似于制备 187 中所述的工艺，由制备 188 中的醇和 4-硝基吡唑-3,5-二甲酸二甲酯，得到白色固体状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.38-1.50 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.70-1.81 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 3.76 (m, 2H), 3.90 (m, 4H), 4.78 (t, 2H), 9.68 (br s, 1H).

MS ES+ m/z 331 $[\text{MNH}_4]^+$

制备 190

2-(2,2-二氟乙氧基)乙醇

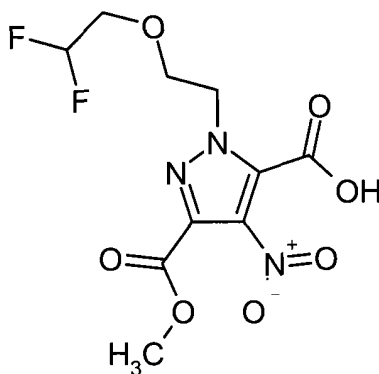


将溴化四丁基铵(1.96g, 6.08mmol)逐份加入到 2,2-二氟乙醇 (25g, 304.9mmol)在三乙胺(45mL, 322.9mmol)的溶液中，并且将混合物搅拌 5 分钟。加入碳酸乙二酯 (29.53g, 335.3mmol)，并且将反应混合物在 100°C 下加热 18 小时。然后将冷却后的混合物在减压下蒸馏，并且将含有所期望的产物的馏分在大气压下再蒸馏，得到黄色液体状的标题化合物 4.95g (b.p. $127-128^\circ\text{C}$)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 2.04 (br s, 1H), 3.65 (m, 2H), 3.72 (m, 4H), 5.70-6.02 (m, 1H).

制备 191

1-[2-(2,2-二氟乙氧基)乙基]-3-(甲氧基羰基)-4-硝基-1H-吡唑-5-羧酸



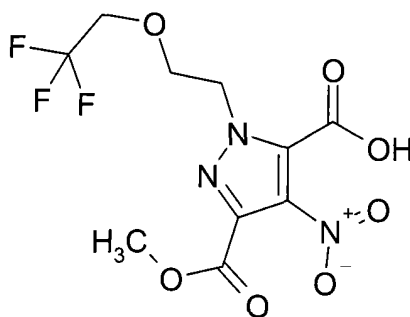
采用类似于制备 187 中所述的工艺，由制备 190 中的醇和 4-硝基吡唑-3,5-二甲酸二甲酯，得到白色固体状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 3.61 (m, 2H), 3.92 (m, 5H), 4.80 (t, 2H), 5.60-5.88 (m, 1H).

MS ES+ m/z 324 $[\text{MH}]^+$

制备 192

3-(甲氧基羰基)-4-硝基-1-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙基]-1H-吡唑-5-羧酸



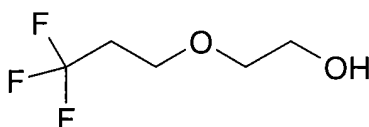
在搅拌的同时在氮气下，将偶氮二甲酸二异丙酯(71.9mL, 366mmol) 在四氢呋喃(80mL)中的溶液逐滴加入到 4-硝基吡唑-3,5-二甲酸二甲酯 (60g, 260mmol), 2,2,2-三氟乙氧基乙醇 (Journal of Fluorine Chemistry (1992), 59(3), 387-96), (45.2g, 314mmol)和三苯基膦 (96.15g, 366mmol) 在四氢呋喃 (650mL)的溶液中，通过冰水浴冷却将反应温度保持在 0°C 和 10°C 之间。在加料完成之后，将混合物升温到室温，并且搅拌 2 天。在减压下去除溶剂，并将残余物溶解在甲醇 (800mL)中，并且冷却到 0°C 。在 0°C 下加入氢氧化钾 (16.16g, 288mmol)在甲醇 (200mL)中的溶液，并且将反应混合物升温到室温，并且搅拌 16 小时。在减压下去除溶剂，并且将残余物在水(600mL)和乙酸乙酯(600mL)之间分配。将水层用 乙酸乙酯($2 \times 200\text{mL}$)冲洗，然后用盐酸将水相酸化到 pH 1。将水溶液用乙酸乙酯 ($3 \times 400\text{mL}$)萃取，将合并的萃取物在硫酸镁上干燥，并且在减压下浓缩，得到无色固体(52.86g, 59%)。该产物是 3-甲氧羰基-4-硝基-1-(2,2,2-三氟乙

氧基)乙基吡啶-5-羧酸 (大部分) 和 5-甲氧羰基-4-硝基-1-(2,2,2-三氟乙氧基)乙基吡啶-3-羧酸(小部分)的混合物, 并且可以直接用于下一步骤。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 3.77 (q, 2H), 3.93 (s, 3H), 4.00 (t, 2H), 4.84 (t, 2H).

制备 193

2-(3,3,3-三氟丙氧基)乙醇



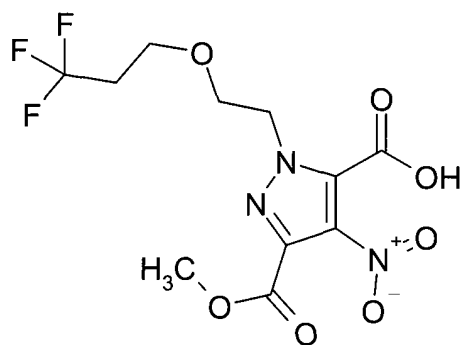
将正丁基锂 (39mL, 2.5M 的己烷溶液, 97.5mmol) 逐滴加入到 3,3,3-三氟-1-丙醇(10g, 87.7mmol)在四氢呋喃 (130mL)中的冰水冷却溶液, 使得温度保持在 5°C 以下, 并且一旦完成加料, 将反应混合物在 0°C 下再搅拌 1 小时。

然后逐滴加入 2,2-二氧化 1,3,2-二氧杂硫杂环戊烷 (11.97g, 96.5mmol)在四氢呋喃 (35mL)中的溶液, 使得内部温度保持 5°C 以下, 并且一旦完成加料, 将反应混合物在室温下搅拌 18 小时。加入水(2mL), 之后加入浓硫酸 (5mL), 并且将反应混合物在室温下再搅拌 6 小时。通过加入碳酸钠中和混合物, 然后用水(20mL)稀释, 并且将所得固体滤出, 并用乙酸乙酯冲洗。将滤出液在减压下浓缩, 并将残余物悬浮在盐水中, 用乙酸乙酯 (3x)萃取。将合并的有机萃取物在硫酸镁上干燥, 并且在减压下蒸发。将残余的胶状物在高真空下蒸馏, 得到无色液体状的标题化合物 6.75g (b.p. $57-80^\circ\text{C}$)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2.38 (m, 2H), 2.57 (m, 2H), 3.69 (m, 4H).

制备 194

3-(甲氧基羰基)-4-硝基-1-[2-(3,3,3-三氟丙氧基)乙基]-1H-吡啶-5-羧酸



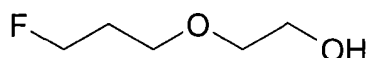
采用类似于制备 187 中所述的工艺，由制备 193 中的醇和 4-硝基吡唑-3,5-二甲酸二甲酯，得到白色固体状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2.39 (m, 2H), 3.54 (t, 2H), 3.78 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.69 (t, 2H).

MS ES+ m/z 356 $[\text{MH}]^+$

制备 195

2-(3-氟丙氧基)乙醇

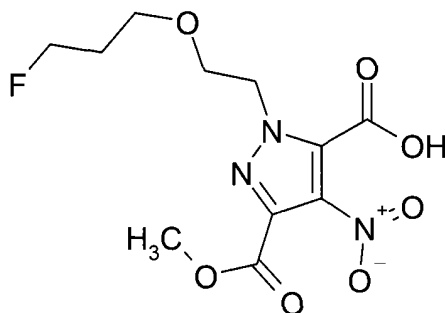


采用类似于制备 193 中所述的工艺，由 3-氟-1-丙醇和 2,2-二氧化 1,3,2-二氧杂硫杂环戊烷以 71% 的收率，得到标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.96 (m, 2H), 2.10 (bs, 1H), 3.58 (t, 2H), 3.62 (t, 2H), 3.75 (t, 2H), 4.50 (dd, 1H), 4.62 (dd, 1H).

制备 196

1-[2-(3-氟丙氧基)乙基]-3-(甲氧基羰基)-4-硝基-1H-吡唑-5-羧酸



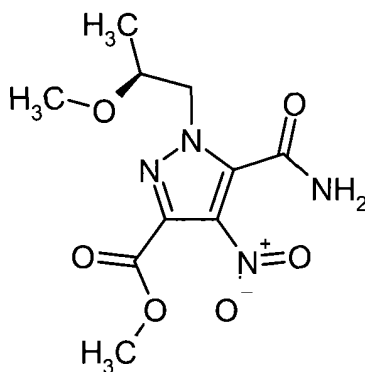
采用类似于制备 187 中所述的工艺，由制备 195 中的醇和 4-硝基吡唑-3,5-二甲酸二甲酯，以 92% 的收率得到标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.81-1.95 (m, 2H), 3.56 (t, 2H), 3.83 (t, 2H), 3.97 (s, 3H), 4.38 (m, 1H), 4.48 (m, 1H), 4.82 (m, 2H).

MS ES+ m/z 320 $[\text{MH}]^+$

制备 197

5-(氨基羰基)-1-[(2S)-2-甲氧基丙基]-4-硝基-1H-吡唑-3-羧酸甲酯

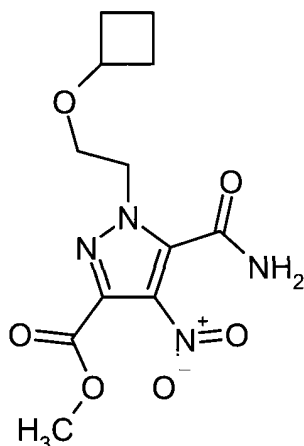


在 0°C 下，将草酰氯 (6.83mL, 78.3mmol) 加入从制备 187 中得到的酸 (15g, 52.2mmol) 在二氯甲烷(250mL)中的溶液中。加入 N,N-二甲基甲酰胺(0.15mL)，并将混合物在室温下搅拌 18 小时。Tlc 分析 (二氯甲烷:甲醇:0.88 Ammonia, 95:5:1) 表明还存在起始原料，于是逐滴加入额外的草酰氯(0.91mL, 10mmol)，并且将反应混合物在室温下再搅拌 18 小时。在减压下蒸发溶液，并且将残余物溶解在四氢呋喃(250mL)中。将溶液冷却到 0°C ，逐滴加入 0.88 Ammonia (20mL)，并且一旦完成加料，将反应混合物在室温下搅拌 1 小时。将反应混合物在减压下浓缩，并且将残余物在二氯甲烷 (200mL)和水(50mL)之间分配，并且分离各个层。水溶液用额外的二氯甲烷 (200mL)萃取，将有机溶液合并，在硫酸镁上干燥，并且在减压下蒸发，得到白色固体状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-D_6 , 400MHz) δ : 1.25 (d, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.85 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 4.40-4.50 (m, 2H), 6.20 (s, 1H), 7.50 (s, 1H).

MS APCI+ m/z 287 $[\text{MH}]^+$

制备 198

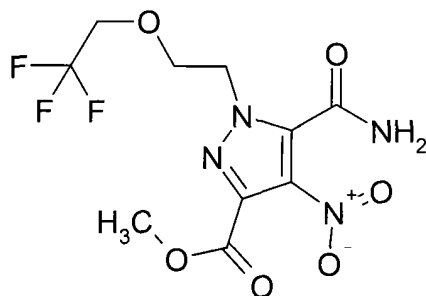
5-(氨基羰基)-1-[2-(环丁基氧基)乙基]-4-硝基-1H-吡唑-3-羧酸甲酯

在搅拌的同时将草酰氯 (6.71mL, 76.7mmol)在二氯甲烷(30mL)中的溶液缓慢加入到从制备 189 得到的酸 (20g, 63.9mmol) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (0.28mL) 在二氯甲烷(140mL)中的溶液中, 将混合物在室温下搅拌 2 小时。在减压下浓缩混合物, 并且将残余物与二氯甲烷 (4x200mL)共沸, 得到有机油状物, 将该油状物在真空下干燥。将残余物溶解在四氢呋喃 (170mL)中, 将溶液冷却到-78°C, 并且逐滴加入浓氨水 (23.2 mL, 0.42mol)。一旦完成加料, 将反应混合物在-78°C 下再搅拌 2 小时。通过在 78°C 下加入过量的 6N 的盐酸(17mL)骤停反应。将混合物升温到室温, 并且再减压下去除四氢呋喃。将所得的水性悬浮液过滤, 并用饱和的碳酸氢钠溶液 (2x50mL)冲洗所得的固体。然后用水冲洗该固体, 直到滤出液是中性的, 然后在真空下干燥。

将固体在醚:甲醇(体积比 10:1, 以 5mL/g 固体的量)的溶液中搅拌 1 小时, 然后过滤并干燥。然后将固体在醚:甲醇(体积比 5:1, 5mL/g 固体)的溶液中搅拌 1 小时, 过滤并且在真空下干燥, 得到标题化合物 10.34g。

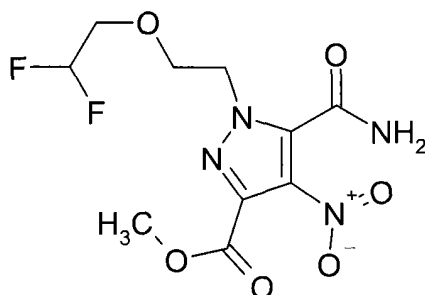
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1.41-1.82 (m, 4H), 2.17 (m, 2H), 3.74 (t, 2H), 3.86 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 4.60 (t, 2H), 6.06 (br s, 1H), 7.54 (br s, 1H).

MS ES+ m/z 330 [MNH₄]⁺

制备 1995-(氨基羰基)-4-硝基-1-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙基]-1H-吡唑-3-羧酸甲酯

在氮气下、在 20°C 下，将从制备 192 得到的羧酸(70.0g, 204mmol)溶解在二氯甲烷 (1000mL) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (1mL)的混合物中。在搅拌的同时逐滴加入草酰氯 (25mL, 366mmol)。将混合物搅拌 16 小时，然后在减压下浓缩。加入三份二氯甲烷 (200mL)，并且顺序地蒸发，以去除过量的草酰氯。将残余物溶解在四氢呋喃(1000mL)中，并且冷却到-78°C。逐滴加入浓 0.88 Ammonia 氨水(70mL)，并将混合物保持在-78°C。在完成加料之后，将混合物搅拌 1 小时，然后在-78°C 下加入过量的盐酸 (以提供 pH 1)。将混合物升温到室温，并且在减压下去除溶剂。通过过滤收集所得的乳白色固体，并且用水冲洗(3 × 100mL)，得到无色固体(47.01 g)。将固体用二乙基醚和甲醇的混合物(20:1, 20mL/g)研磨，得到无色固体状的标题化合物 (40.0g, 61%)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) 3.78 (q, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.98 (t, 2H), 4.76 (t, 2H), 5.91 (br s, 1H), 7.03 (br s, 1H).

制备 2005-(氨基羰基)-1-[2-(2,2-二氟乙氧基)乙基]-4-硝基-1H-吡唑-3-羧酸甲酯

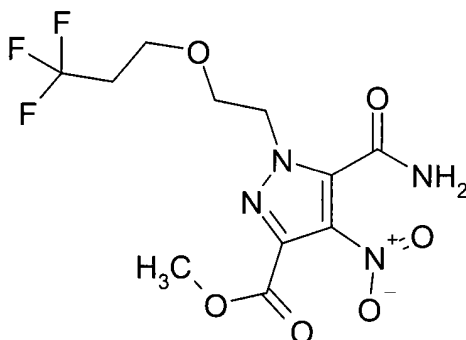
采用类似于制备 199 中所述的工艺，由从制备 191 得到的化合物得到白色固体状的标题化合物。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) 3.63 (m, 2H), 3.85 (m, 5H), 4.39 (t, 2H), 5.84-6.19 (m, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.45 (s, 1H).

MS ES+ m/z 323 [MH] $^+$

制备 201

5-(氨基羰基)-4-硝基-1-[2-(3,3,3-三氟丙氧基)乙基]-1H-吡唑-3-羧酸甲酯



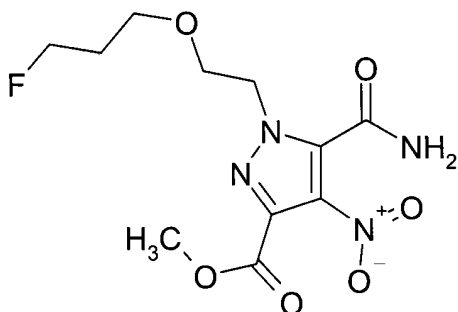
采用类似于制备 199 中所述的工艺，由从制备 194 得到的酸，得到白色固体状的标题化合物。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) 2.43 (m, 2H), 2.55 (m, 2H), 3.76 (t, 2H), 3.94 (s, 3H), 4.28 (m, 2H), 8.38 (m, 2H).

MS ES- m/z 353 [M-H] $^-$

制备 202

5-(氨基羰基)-1-[2-(3-氟丙氧基)乙基]-4-硝基-1H-吡唑-3-羧酸甲酯



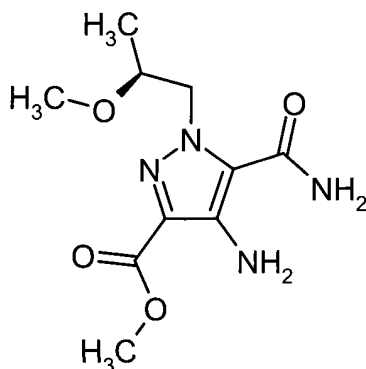
采用类似于制备 199 中所述的工艺，由从制备 196 得到的酸，得到白色固体状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.83-1.99 (m, 2H), 3.58 (t, 2H), 3.84 (t, 2H), 3.98 (s, 3H), 4.40 (m, 1H), 4.54 (m, 1H), 4.70 (t, 2H).

MS APCI+ 319 $[\text{MH}]^+$

制备 203

4-氨基-5-(氨基羰基)-1-[(2S)-2-甲氧基丙基]-1H-吡唑-3-羧酸甲酯

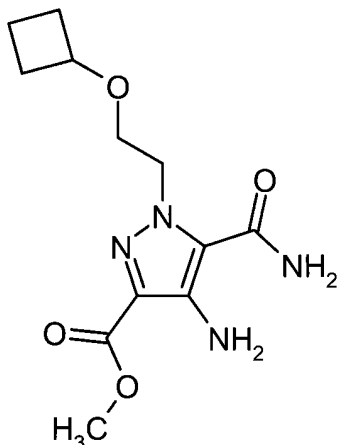


将从制备 197 得到的化合物(7.1g, 25mmol)和氢氧化钡(500mg) 在甲醇(200mL)中的溶液升温以温和回流, 然后逐份加入甲酸铵(5.95g, 94mmol) (小心放热)。一旦完成加料, 将反应混合物在氮气下回流搅拌 18 小时。将冷却后的混合物通过湿的 Arbocel®过滤, 将滤出液在减压下蒸发, 得到黄色油状的标题化合物 5.4g。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.25 (d, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.90 (m, 4H), 4.21-4.50 (m, 2H).

MS APCI+ m/z 279 $[\text{MNa}]^+$

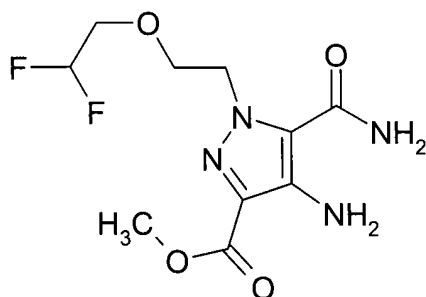
制备 204

4-氨基-5-(氨基羰基)-1-[2-(环丁基氧基)乙基]-1H-吡唑-3-羧酸甲酯

将从制备 198 得到的化合物 (10.34g, 33mmol)在甲醇(400mL)中的溶液在 10% 钯碳(Degussa 101 type, 2.1g)上在 50psi H₂ 和 50°C 下氢化 5 小时。将溶液通过 Arbocel® 助滤器过滤。将滤出液在减压下浓缩, 得到无色液体状的标题化合物 9.32g。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ : 1.39-1.52 (m, 1H), 1.60-1.80 (m, 3H), 2.12 (m, 2H), 3.80 (t, 2H), 3.90 (m, 4H), 4.32-4.70 (m, 2H).

MS ES+ m/z 305 [MNa]⁺

制备 2054-氨基-5-(氨基羰基)-1-[2-(2,2-二氟乙氧基)乙基]-1H-吡唑-3-羧酸甲酯

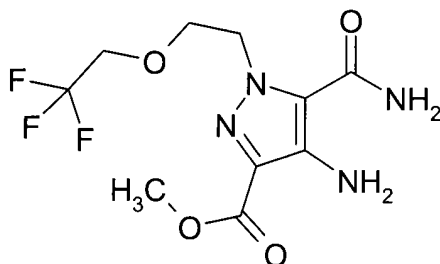
将从制备 200 得到的化合物 (4.83g, 15mmol)和 10% 钯碳(1.2g)在甲醇(250mL)中的混合溶液在 3 巴的氢和室温下氢化 24 小时。将混合物升温到 50°C, 通过 Arbocel®过滤, 用温甲醇(500mL)冲洗。将滤出液在减压下浓缩, 并且将残余物与乙腈共沸, 得到白色固体状的标题化合物 3.8g。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 3.68 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 4.03 (t, 2H), 4.61 (t, 2H), 5.61-5.96 (m, 1H), 6.20-6.39 (br s, 2H).

MS ES+ m/z 293 $[\text{MH}]^+$

制备 206

4-氨基-5-(氨基羰基)-1-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙基]-1H-吡唑-3-羧酸甲酯

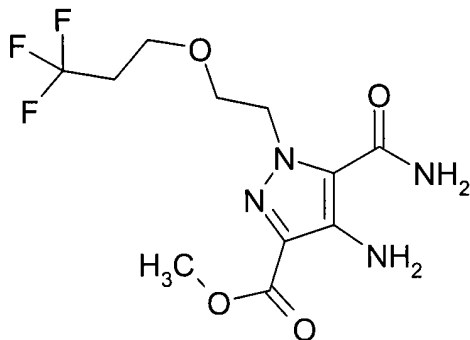


将从制备 199 得到的化合物 (40.0g, 118mmol) 在甲醇(640mL)中的溶液在 10% 钯碳(10.0g)上在 3 巴和 50°C 下氢化 3 小时。将热溶液通过 Arbocel® 助滤器过滤，并且用二氯甲烷冲洗滤饼。将滤出液在减压下浓缩。将残余物在室温下在真空下保持过夜，得到白色固体状的标题化合物 (34.2g, 94%)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 3.80 (q, 2H), 3.91 (s, 3H), 4.07 (t, 2H), 4.63 (t, 2H), 6.29 (br s, 2H).

制备 207

4-氨基-5-(氨基羰基)-1-[2-(3,3,3-三氟丙氧基)乙基]-1H-吡唑-3-羧酸甲酯



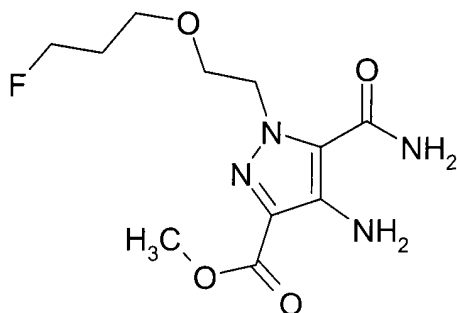
采用类似于制备 205 中所述的工艺，由从制备 201 得到的化合物，得到白色固体状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 2.41 (m, 2H), 3.52 (t, 2H), 3.68 (t, 2H), 3.74 (s, 3H), 4.49 (t, 2H), 5.09 (s, 2H), 7.40 (s, 2H).

MS APCI+ m/z 325 $[\text{MH}]^+$

制备 208

4-氨基-5-(氨基羰基)-1-[2-(3-氟丙氧基)乙基]-1H-吡唑-3-羧酸甲酯

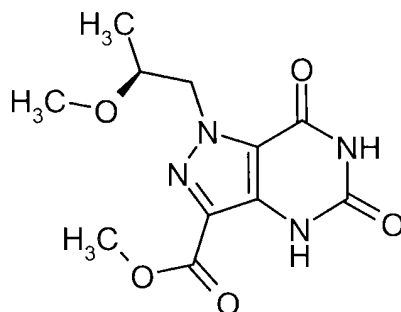


采用类似于制备 206 中所述的工艺，由从制备 202 得到的化合物，以定量的收率制备标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.83-1.99 (m, 2H), 3.61 (t, 2H), 3.95 (m, 5H), 4.38 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.58 (m, 2H).

制备 209

1-[(2S)-2-甲氧基丙基]-5,7-二氧化-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-3-羧酸甲酯



将从制备 203 得到的胺 (2.7g, 9.7mmol) 和 1,1'-羰基二咪唑(1.89g, 11.7mmol)在 N,N-二甲基甲酰胺 (80mL)中的混合物在室温下搅拌 1 小时。将混合物在减压下浓缩，并且将残余物溶解在丙酮中。将混合物进行

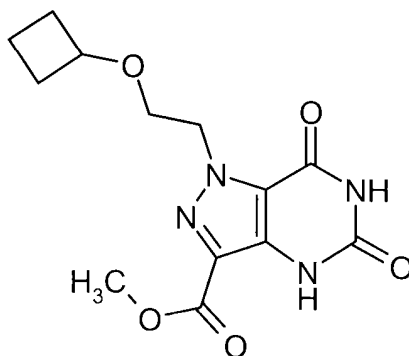
30 分钟的超声波处理，并且滤出所得的沉淀并且进行干燥。将滤出液再次进行超声波处理，过滤出沉淀，干燥并且合并，得到标题化合物 740mg。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6 , 400MHz) δ : 1.05 (m, 3H), 3.15 (s, 3H), 3.75-3.85 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 4.40, 4.60 (2xm, 2H).

MS APCI+ 305 $[\text{MNa}]^+$

制备 210

1-[2-(环丁基氧基)乙基]-5,7-二氧化-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-3-羧酸甲酯



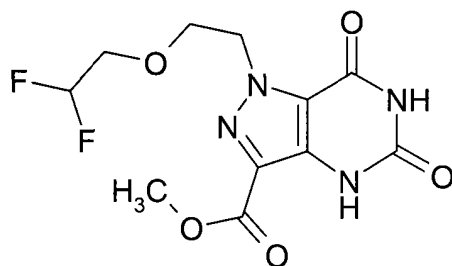
将从制备 204 得到的酰胺 (9.32g, 33mmol) 在乙腈 (70mL) 中的溶液逐滴加入到 1,1'-羰基二咪唑 (13.38g, 82.5mmol) 在乙腈 (230mL) 中的正在回流的溶液中。然后在回流下将反应混合物搅拌 18 小时，然后冷却到 0°C。将所得的黄色沉淀滤出，用由冰水冷却的乙腈冲洗，在真空下干燥，得到标题化合物 7.28g。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.26-1.40 (m, 1H), 1.54 (m, 1H), 1.63 (m, 2H), 2.01 (m, 1H), 3.63 (t, 2H), 3.81 (m, 4H), 4.59 (t, 2H), 11.78 (br s, 1H), 11.38 (br s, 1H).

MS ES⁻ m/z 307 $[\text{M-H}]^-$

制备 211

1-[2-(2,2-二氟乙氧基)乙基]-5,7-二氧化-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-3-羧酸甲酯



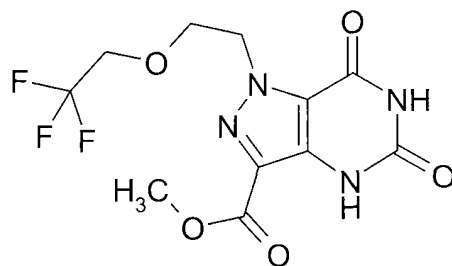
将 1,1'-羰基二咪唑 (3.16g, 19.5mmol) 在乙腈(60mL)中的溶液在 3 小时内逐滴加入到在回流下搅拌的从制备 205 得到的化合物 (3.8g, 13.0mmol) 在乙腈(150mL)中的溶液中。然后将反应混合物在回流下再搅拌 3 小时，并冷却。在减压下浓缩反应混合物，并且用水研磨残余物，将所得的固体滤出，用水冲洗，并且在真空下干燥，得到淡灰色固体状的标题化合物 3.17g。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 3.61 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.90 (t, 2H), 3.64 (t, 2H), 5.99 (m, 1H), 10.78 (bs, 1H), 11.35 (bs, 1H).

MS ES+ m/z 318 [MH] $^+$

制备 212

5,7-二氧代-1-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙基]-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-3-羧酸甲酯



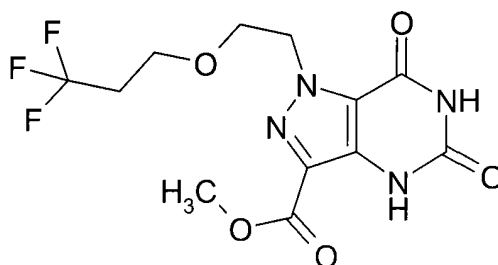
在氮气下，将从制备 206 得到的胺 (21.7g, 70.0mmol) 在乙腈 (150mL) 中的溶液在 2 小时内逐滴加到 1,1'-羰基二咪唑(17.02g, 105mmol)在回流的乙腈(850mL)中的搅拌溶液中。将混合物在回流下加热 2 小时，冷却，并且在减压下去除溶剂。将残余物用水 (150mL)处理。将所得的淡灰色固体滤出，用水(3 × 100mL)冲洗，在真空和 80°C 下干燥，得到标题化合物 21.26g。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 3.79 (q, 2H), 3.98 (s, 3H), 4.07 (t, 2H), 4.77 (t, 2H), 7.87 (br s, 1H), 8.41 (br s, 1H).

MS ES- m/z 335 $[\text{M-H}]^-$

制备 213

5,7-二氧代-1-[2-(3,3,3-三氟丙氧基)乙基]-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-3-羧酸甲酯



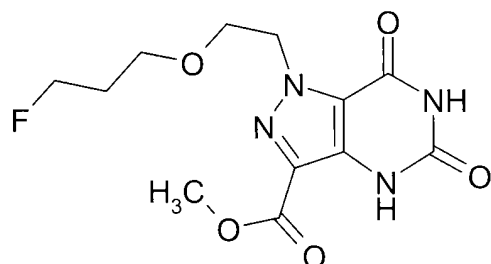
采用类似于制备 212 中所述的工艺，由制备 207 得到的化合物和 1,1'-羰基二咪唑，得到淡黄色固体状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 2.26 (m, 2H), 3.61 (t, 2H), 3.88 (t, 2H), 3.98 (s, 3H), 4.75 (t, 2H), 8.05 (s, 1H), 8.49 (s, 1H).

MS m/z 351 $[\text{MH}]^+$

制备 214

5,7-二氧代-1-[2-(3-氟丙氧基)乙基]-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-3-羧酸甲酯



将从制备 208 得到的胺 (2.3g, 8.0mmol) 在乙腈(35mL)中的溶液逐滴加入到 1,1'-羰基二咪唑(2.0g, 12.3mmol) 在氮气下回流的乙腈(35mL)中的搅拌溶液中。然后，将混合物在回流下加热 2 小时，并冷却到室温。将所得的固体滤出，用乙腈冲洗，并将滤出液在减压下蒸发。将残余物用水研磨，

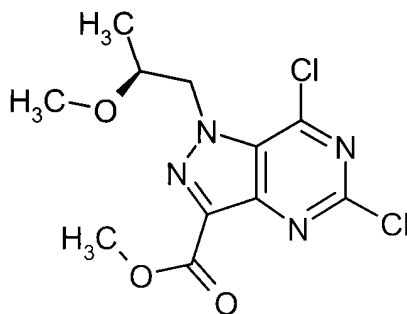
将固体滤出，并且将两份分开的固体合并，在真空下干燥，得到标题化合物 2.3g。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO-}D_6$, 400 MHz) δ : 1.70-1.92 (m, 2H), 3.42 (t, 2H), 3.79 (t, 2H), 3.83 (s, 3H), 4.27 (dd, 1H), 4.40 (dd, 1H), 4.65 (m, 2H).

MS APCI+ m/z 315 $[\text{MH}]^+$

制备 215

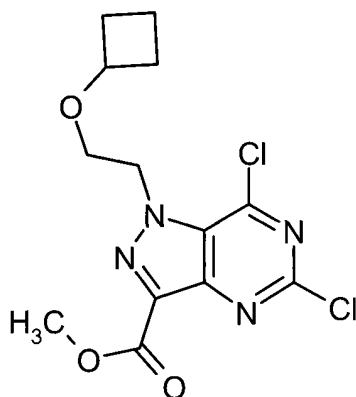
5,7-二氯-1-[(2S)-2-甲氧基丙基]-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-3-羧酸甲酯



将氧氯化磷 (3.46mL, 37.2mmol) 添加到得自制备 209 的化合物 (700mg, 2.48mmol) 和氯化四乙铵水合物(616mg, 3.72mmol)在乙腈(8mL)中的溶液中，并且将反应混合物在回流加热 24 小时。将冷却后的混合物在减压下浓缩，并将残余物与甲苯(3x)共沸，得到白色固体状的标题化合物。

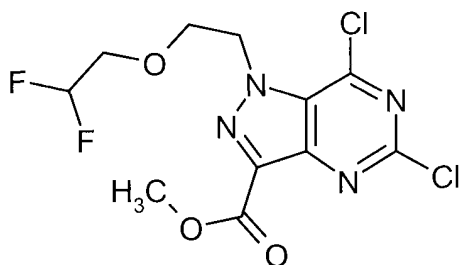
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.30 (d, 3H), 3.15 (s, 3H), 3.90 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 4.68 (dd, 1H), 4.98 (dd, 1H).

制备 216

5,7-二氯-1-[2-(环己基氧基)乙基]-1*H*-吡唑并 [4,3-*d*]嘧啶-3-羧酸甲酯

将 *N,N*-二异丙基乙基胺(3.4mL, 19.5mmol)逐滴加入到从制备 210 得到的化合物(2g, 6.5mmol), 氧氯化磷(9.04mL, 97.3mmol) 和氯化四乙铵 (2.15g, 13.0mmol)在乙腈(25mL)中的溶液中, 并且将反应混合物加热回流 18 小时。Tlc 分析表明仍存在起始原料, 于是加入额外的氧氯化磷(10mL, 107mmol), 并将反应混合物再回流加热 24 小时。在减压下浓缩冷却后的混合物, 并且将残余物用甲苯(2x100mL)共沸。将产物溶解在二氯甲烷(500mL)中, 用水 (3x200mL)冲洗, 在硫酸镁上干燥, 并且在减压下蒸发。通过柱色谱使用 Isolute® 硅胶盒和乙酸乙酯: 戊烷(20:80 到 100:0)的洗脱梯度, 而将粗产物纯化, 得到白色固体状的标题化合物 1.0g。

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.40 (m, 1H), 1.55-1.75 (m, 3H), 2.10 (m, 2H), 3.80 (m, 3H), 4.10 (s, 3H), 5.00 (t, 2H).

制备 2175,7-二氯-1-[2-(2,2-二氟乙氧基)乙基]-1*H*-吡唑并 [4,3-*d*]嘧啶-3-羧酸甲酯

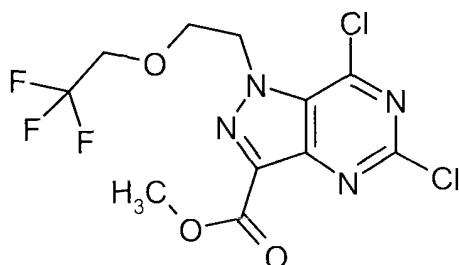
将氧氯化磷 (14mL, 148mmol) 逐份加入到从制备 211 得到的化合物 (3.13g, 9.84mmol) 和氯化四乙铵 (4.08g, 2.46mmol) 在丙腈 (50mL) 中的溶液中, 然后将反应混合物在回流下搅拌 18 小时。在减压下浓缩冷却后的混合物, 并且将残余物与甲苯(2x)共沸。将残余固体用戊烷:醚 (40mL:10mL)研磨, 并且将所得的固体滤出。将次预吸附到硅胶上, 通过柱色谱在硅胶上使用乙酸乙酯: 戊烷(34:66)来纯化, 得到白色固体状的标题化合物 2.69g。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 3.55 (m, 2H), 4.03 (t, 2H), 4.06 (s, 3H), 5.00 (t, 2H), 5.66 (m, 1H).

微分析发现: C, 37.14; H, 2.85; N, 15.68。 $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_3$ 要求 C, 37.20; H, 2.84; N, 15.78%.

制备 218

5,7-二氯-1-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙基]-1H-吡唑并 [4,3-d]嘧啶-3-羧酸甲酯



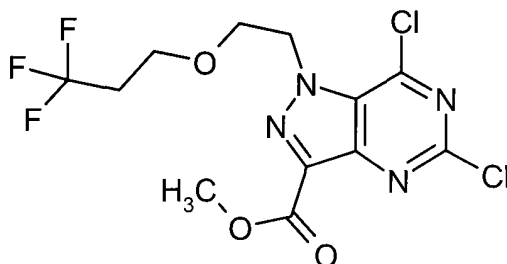
将得自制备 212 的化合物 (10g, 29.8mmol), 氧氯化磷(42mL, 447mmol) 和氯化四乙铵水合物(14.8g, 89.4mmol) 在丙腈(125mL)中的混合物在回流下搅拌 8 小时。在减压下浓缩冷却后的混合物, 并且将残余物与甲苯共沸。将产物在二氯甲烷 (600mL)和水(500mL)之间分配, 并且分离各层。将水溶液用二氯甲烷 (2x500mL)进一步萃取, 将合并的有机溶液用水 (500mL) 和盐水(200mL)冲洗, 然后在硫酸镁上干燥, 在减压下浓缩。通过柱色谱在硅胶上使用乙酸乙酯: 戊烷 (33: 67 到 50: 50) 的洗脱梯度, 而将粗产物纯化, 得到白色固体状的标题化合物 5.4g。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 3.75 (q, 2H), 4.10 (s, 3H), 4.15 (t, 2H), 5.05 (t, 2H).

MS APCI+ m/z 373 $[\text{M}]^+$

制备 219

5,7-二氯-1-[2-(3,3,3-三氟丙氧基)乙基]-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-3-羧酸甲酯



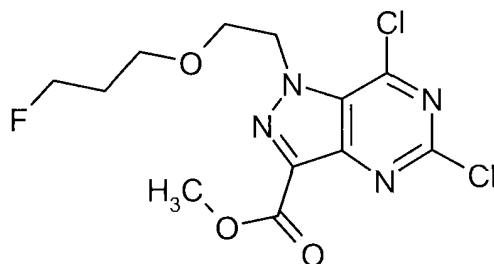
将得自制备 213 的化合物 (3.28g, 9.37mmol), 氧氯化磷(13.1mL, 140mmol)和氯化四乙铵水合物(3.88g, 23.4mmol) 在丙腈(50mL)中的混合物在回流下搅拌 18 小时。在减压下浓缩冷却后的混合物, 并且将残余物与甲苯共沸。将产物在二氯甲烷 (50mL)和水(50mL)之间分配, 并且分离各层。将水溶液用二氯甲烷 (2x500mL)进一步萃取, 将合并的有机溶液在硫酸镁上干燥, 在减压下浓缩。将残余物用戊烷: 醚研磨, 将所得的固体滤出, 用戊烷冲洗, 并在真空下干燥, 得到固体状的标题化合物 3.2g。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 2.20 (m, 2H), 3.57 (t, 2H), 3.90 (t, 2H), 4.06 (s, 3H), 4.99 (t, 2H).

MS+ m/z 387 $[\text{MH}]^+$

制备 220

5,7-二氯-1-[2-(3-氟丙氧基)乙基]-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-3-羧酸甲酯



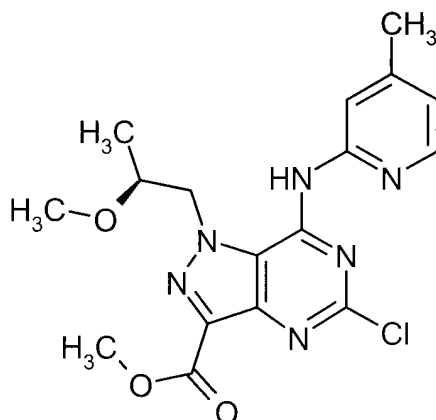
采用类似于制备 219 中所述的工艺，由得自制备 214 的化合物，以 86% 的收率得到乳白色固体状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.76-86 (m, 2H), 3.48 (t, 2H), 3.95 (t, 2H), 4.09 (s, 3H), 4.29 (dd, 1H), 4.42 (dd, 1H), 5.01(t, 2H).

MS APCI+ m/z 351 $[\text{MH}]^+$

制备 221

5-氯-1-[(2S)-2-甲氧基丙基]-7-[(4-甲基吡啶-2-基)氨基]-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-3-羧酸甲酯



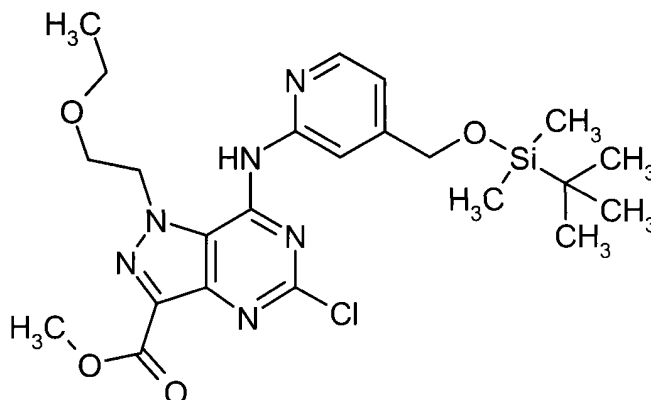
将 2-氨基-4-甲基吡啶(850mg, 7.83mmol) 在二甲基亚砜 (7mL) 中的溶液升温到 30°C，并加入得自制备 215 的二氯化合物 (500mg, 1.56mmol)。将反应混合物在 30°C 下再搅拌 2 小时，然后冷却到室温。将反应混合物倒入水(100mL)中，用二氯甲烷 (2x200mL) 萃取。将合并的有机溶液用水 (200mL)，1M 柠檬酸溶液 (100mL) 冲洗，然后在硫酸镁上干燥，并且在减压下浓缩。将产物用醚研磨，将固体滤出并干燥，得到黄色晶体状的标题化合物 200mg。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-D_6 , 400MHz) δ : 1.18 (d, 3H), 2.40 (s, 3H), 3.25 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 4.85 (d, 2H), 7.00 (br s, 1H), 8.20 (br s, 1H).

MS APCI $^-$ m/z 389 $[\text{MH}]^-$

制备 222

7-([4-({叔丁基(二甲基)甲硅烷基}氧基)甲基)吡啶-2-基]氨基)-5-氯-1-(2-乙氧基乙基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-3-羧酸甲酯



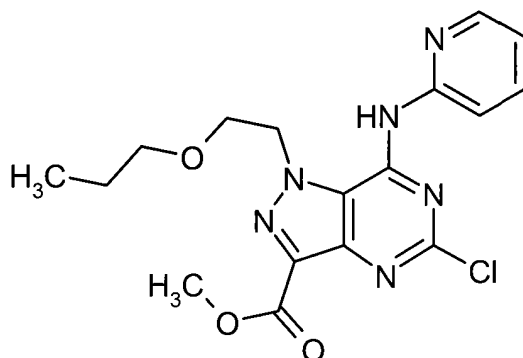
将得自制备 58 的二氯化合物(400mg, 1.25mmol)和 4-(叔丁基-二甲基-甲硅烷基氧基甲基)-吡啶-2-基胺(WO 2001 017995, prep 8-5) (746mg, 3.13mmol) 在二氯甲烷 (10mL) 中的混合物在室温下搅拌 18 小时。将混合物在水 (30mL)和二氯甲烷(30mL)之间分配, 分离各层, 并且将有机相在硫酸镁上干燥, 在减压下蒸发。通过柱色谱使用 Isolute® 硅胶盒和乙酸乙酯: 戊烷(0:100 到 70:30)的洗脱梯度, 将所得的黄色油状物纯化, 得到标题化合物 229mg。

^1H NMR (MeOD- D_6 , 400MHz) δ : 0.06 (s, 6H), 0.87 (s, 9H), 0.99 (t, 3H), 3.48 (q, 2H), 3.87 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 4.53 (s, 2H), 4.88 (m, 2H), 6.96 (m, 1H), 8.12 (m, 1H)

MS ES+ m/z 521 [MH] $^+$

制备 223

5-氯-1-(2-丙氧基乙基)-7-(吡啶-2-基氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-3-羧酸甲酯



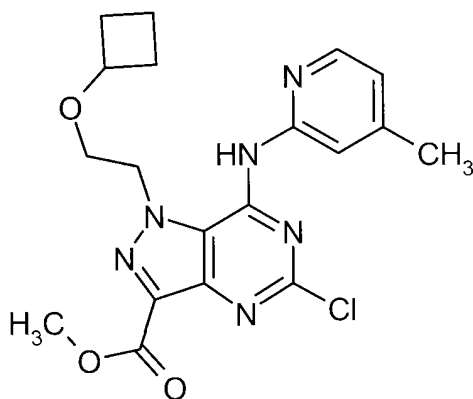
将得自制备 57 的二氯化合物(1.33g, 4mmol) 和 2-氨基吡啶(1.88g, 20mmol) 在二氯甲烷 (16mL)中的混合物在 35°C 下搅拌 18 小时。将反应混合物用二氯甲烷(200mL)稀释, 将混合物用 1M 柠檬酸溶液(2x 50mL)冲洗, 在硫酸镁上干燥, 并且在减压下蒸发, 得到黄色油状的标题化合物 1.48g。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- D_6 + 1 滴 TFA-d, 400MHz) δ : 0.80 (t, 3H), 1.38 (m, 2H), 3.37 (t, 2H), 3.85 (t, 2H), 3.88 (s, 3H), 4.94 (t, 2H), 7.20 (m, 1H), 8.01 (m, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.38 (d, 1H).

MS APCI+ m/z 391 $[\text{MH}]^+$

制备 224

5-氯-1-[2-(环丁基氧基)乙基]-7-[(4-甲基吡啶-2-基)氨基]-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-3-羧酸甲酯



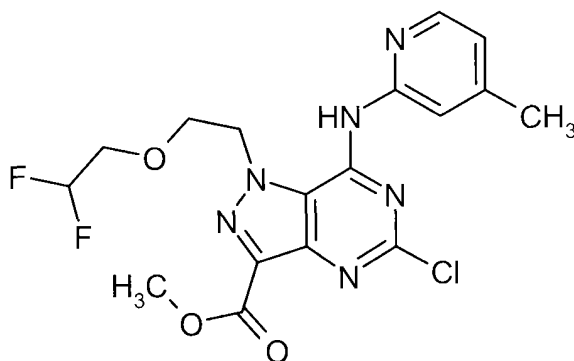
将得自制备 216 的二氯化物 (1.0g, 2.90mmol) 和 2-氨基-4-皮考啉 (1.57g, 14.53mmol) 在二氯甲烷 (12mL) 中的混合物在室温下搅拌 18 小时。将混合物在二氯甲烷 (250mL) 和 1M 的柠檬酸溶液 (100mL) 之间分配, 分离各层。将有机层再次用 1M 的柠檬酸溶液 (100mL), 水 (100mL), 和盐水 (20mL) 冲洗, 然后在硫酸镁上干燥, 并且在减压下蒸发。将产物悬浮在醚 (50mL) 中, 对混合物进行超声波处理, 然后过滤, 并且将固体在真空下干燥, 得到黄色固体状的标题化合物 618mg。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- D_6 +TFA-d, 400MHz) δ : 1.35 (m, 1H), 1.50 (m, 1H), 1.70 (m, 2H), 2.00 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 3.75 (t, 2H), 3.90 (m, 4H), 4.95 (t, 2H), 7.10 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 8.30 (d, 1H).

MS APCI+ m/z 417 $[\text{MH}]^+$

制备 225

5-氯-1-[2-(2,2-二氟乙氧基)乙基]-7-[(4-甲基吡啶-2-基)氨基]-1H-吡唑并 [4,3-d]嘧啶-3-羧酸甲酯

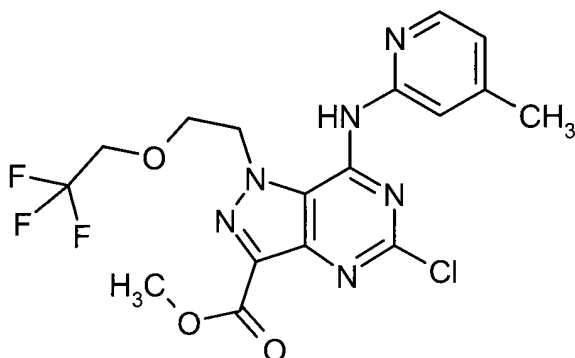


采用类似于制备 224 中所述的工艺, 由得自制备 217 的氯化物和 2-氨基-4-皮考啉 (1.62g, 15mmol), 以 56% 的收率得到黄色固体状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- D_6 + 1 滴 TFA-d, 400MHz) δ : 2.40 (s, 3H), 3.68 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 4.00 (t, 2H), 5.05 (t, 2H), 6.00 (m, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.24 (d, 1H).

制备 226

5-氯-7-[(4-甲基吡啶-2-基)氨基]-1-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙基]-1H-吡唑并
[4,3-d]嘧啶-3-羧酸甲酯



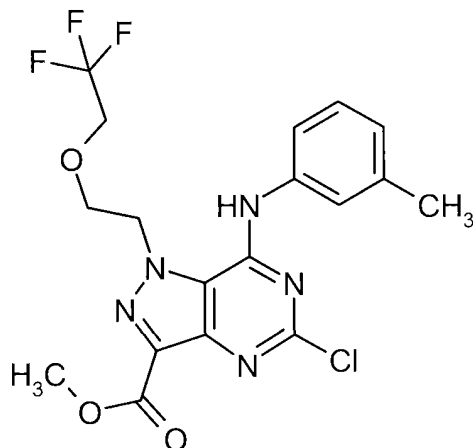
将得自制备 218 的氯化物 (5.6g, 14.9mmol) 和 2-氨基-4-皮考啉(4.85g, 44.8mmol)在乙腈(60mL)中的混合物在回流下搅拌 5 小时。冷却反应混合物, 并用 10% 的柠檬酸水溶液(33.6mL)稀释, 并将混合物搅拌 10 分钟。然后将混合物在冰水浴中冷却 30 分钟, 将得到的沉淀滤出, 用经冰水冷却的乙腈: 水溶液 (体积比 50:50, 37mL)和经冰水冷却的水(19mL)冲洗。然后将固体在真空下干燥, 得到标题化合物 5.05g。

^1H NMR (DMSO- D_6 , 400MHz) δ : 2.38 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.00 (m, 4H), 5.02 (br s, 2H), 6.85 (br s, 1H), 7.64 (br s, 1H), 8.04 (br s, 1H).

MS ES+ m/z 445 [MH] $^+$

制备 227

5-氯-7-[(3-甲基苯基)氨基]-1-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙基]-1H-吡唑并
[4,3-d]嘧啶-3-羧酸甲酯



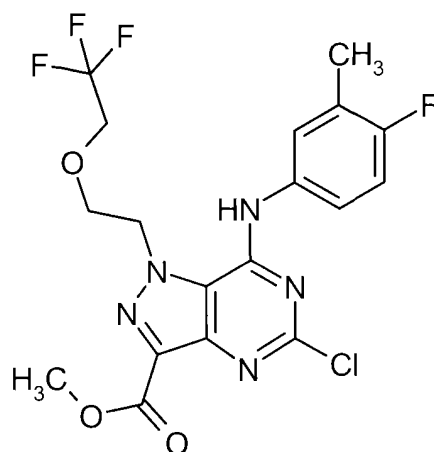
将得自制备 218 的氯化物 (746mg, 2mmol) 和 3-甲基苯胺 (650 μ L, 6mmol) 在二甲基亚砜(8mL)中的混合物在室温下搅拌 3 小时。将混合物在二氯甲烷 (200mL)和水(50mL)之间分配, 分离各层。将有机相用 1M 盐酸(20mL) 和水(2x50mL)冲洗, 然后在硫酸镁上干燥, 在减压下蒸发, 得到白色固体状的标题化合物 880mg。

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 2.38 (s, 3H), 3.98 (q, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.30 (t, 2H), 4.90 (t, 2H), 7.00 (d, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 8.45 (s, 1H).

MS APCI+ m/z 444 $[\text{MH}]^+$

制备 228

5-氯-7-[(4-氟-3-甲基苯基)氨基]-1-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙基]-1H-吡唑并
[4,3-d]嘧啶-3-羧酸甲酯



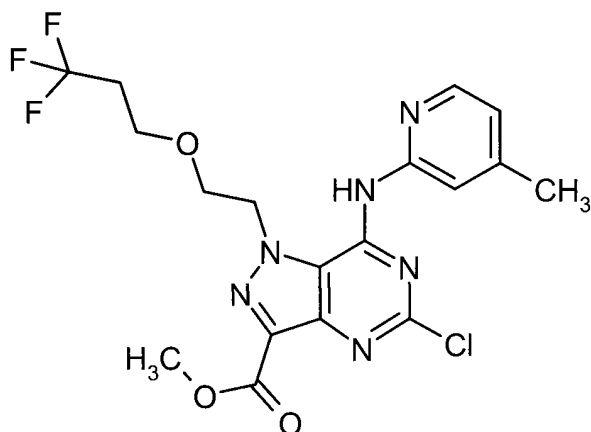
采用类似于制备 227 中所述的工艺, 由得自制备 218 中的氯化物和 4-氟-3-甲基苯胺, 得到标题化合物。

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 2.30 (s, 3H), 3.98 (q, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.27 (t, 2H), 4.90 (s, 2H), 7.06 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 8.36 (s, 1H).

MS APCI+ m/z 462 $[\text{MH}]^+$

制备 229

5-氯-7-[(4-甲基吡啶-2-基)氨基]-1-[2-(3,3,3-三氟丙氧基)乙基]-1H-吡唑并
[4,3-d]嘧啶-3-羧酸甲酯



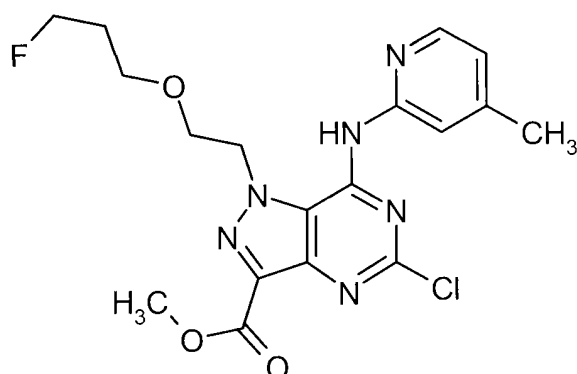
采用类似于制备 223 中所述的工艺，由得自制备 219 的化合物和 2-氨基-4-皮考啉，以 74% 的收率得到固体状的标题化合物。

^1H NMR (DMSO- D_6 + 1 滴 TFA-d, 400MHz) δ : 2.41 (s, 3H), 2.44 (t, 2H), 3.63 (t, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.91(t, 2H), 5.01 (t, 2H), 7.04 (d, 1H), 7.79 (s, 1H), 8.21 (d, 1H).

MS APCI+ m/z 459 [M] $^+$

制备 230

5-氯-1-[2-(3-氟丙氧基)乙基]-7-[(4-甲基吡啶-2-基)氨基]-1H-吡唑并
[4,3-d]嘧啶-3-羧酸甲酯



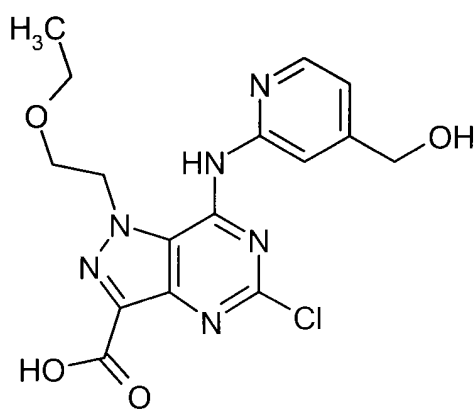
采用类似于制备 223 中所述的工艺，由得自制备 220 的化合物和 2-氨基-4-皮考啉，以 75% 的收率得到固体状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-D_6 + 1 滴 TFA-d, 400MHz) δ : 1.68-1.82 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 3.49 (t, 2H), 3.85-3.89 (m, 5H), 4.21-4.36 (m, 2H), 4.99 (t, 2H), 7.01 (d, 1H), 7.81 (s, 1H), 8.19 (d, 1H).

MS APCI+ m/z 423 $[\text{M}]^+$

制备 231

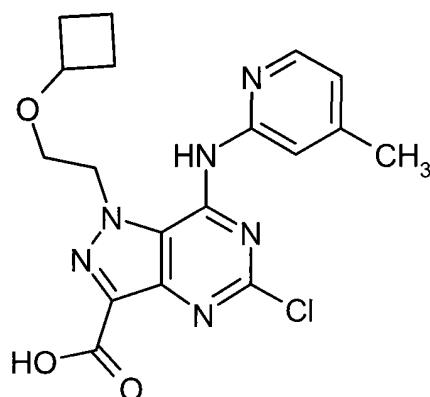
5-氯-1-(2-乙氧基乙基)-7-([4-(羟甲基)吡啶-2-基]氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-3-羧酸



将得自制备 222 的化合物 (229mg, 0.44mmol) 在 1N 的氢氧化钠溶液 (2.2mL)和二氧杂环己烷(10mL)中的溶液在室温下搅拌 72 小时。使用 1N 的盐酸将混合物酸化到 pH 4, 并用甲醇在二氯甲烷中的 10%的溶液进行萃取。将合并的有机萃取物在硫酸镁上干燥, 并且在减压下蒸发, 得到黄色固体状的标题化合物 140mg。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-D_6 , 400MHz) δ : 1.07 (t, 3H), 3.55 (q, 2H), 3.93 (t, 2H), 4.65 (t, 2H), 4.99 (s, 2H), 5.60 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 8.29 (m, 1H).

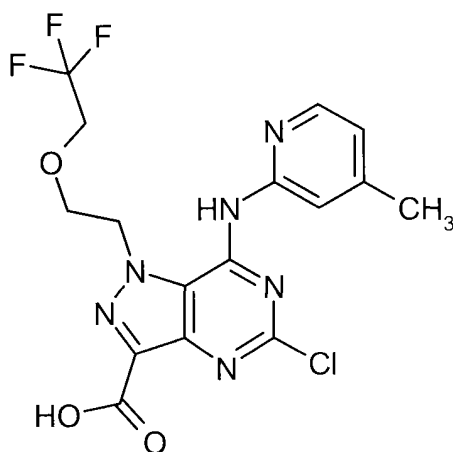
制备 232

5-氯-1-[2-(环丁基氧基)乙基]-7-[(4-甲基吡啶-2-基)氨基]-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-3-羧酸

将得自制备 224 的酯 (600mg, 1.44mmol)在二氧杂环己烷(5mL)和 1N 的氢氧化钠溶液(5mL)中的溶液在室温下搅拌 18 小时。将溶液在减压在浓缩,并用 1M 的柠檬酸溶液(25mL)浓缩。过滤出所得的沉淀,用醚冲洗,并且在真空 50°C 下干燥,得到黄色固体状的标题化合物 566mg。

^1H NMR (DMSO- D_6 +TFA-d, 400MHz) δ : 1.35 (m, 1H), 1.55 (m, 1H), 1.75 (t, 2H), 2.05 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 3.79 (t, 2H), 3.95 (m, 1H), 4.90 (t, 2H), 6.98 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.20 (d, 1H).

MS APCI+ m/z 403 [MH] $^+$

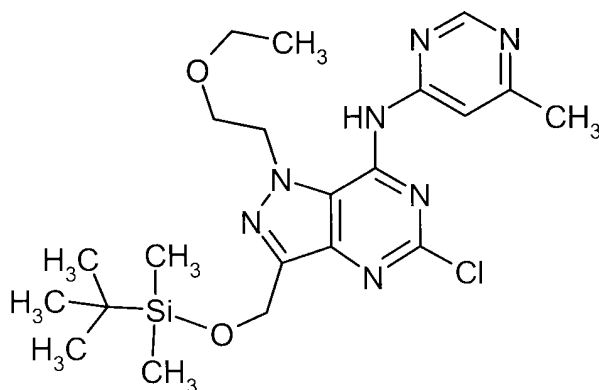
制备 2335-氯-7-[(4-甲基吡啶-2-基)氨基]-1-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙基]-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-3-羧酸

将得自制备 226 的酯 (1.2g, 2.70mmol)的酯和 1M 的氢氧化钠溶液 (4.1mL, 4.1mmol)在二氧杂环己烷(17.4mL)中的混合物在室温下搅拌 18 小时。将反应混合物在减压在浓缩, 并将残余物溶解在水(50mL)中。将溶液用二氯甲烷(10mL)冲洗, 然后用 1M 的柠檬酸酸化。过滤出所得的固体, 并在真空下干燥, 得到标题化合物 925mg。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- D_6 , 400MHz) δ : 2.50 (s, 3H), 3.32 (q, 2H), 4.07 (t, 2H), 5.06 (t, 2H), 6.93 (d, 1H), 7.73 (s, 1H), 8.13 (d, 1H).

制备 234

3-({叔丁基(二甲基)甲硅烷基}氧基)甲基)-5-氯-1-(2-乙氧基乙基)-N-(6-甲基吡啶-4-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺



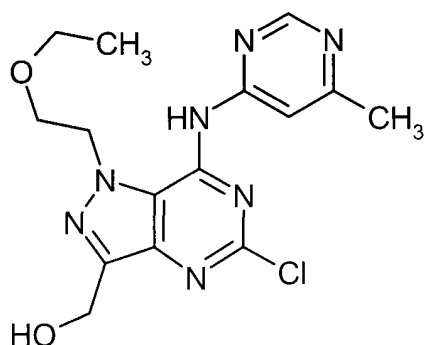
将 4-氨基-6-甲基嘧啶 (1.13g, 10.4mmol) 和二(三甲基甲硅烷基)酰胺钠 (3.80g, 20.74mmol) 在四氢呋喃(40mL)中的溶液在室温下搅拌 15 分钟。加入得自制备 154 的二氯化物 (3.5g, 8.64mmol) 在四氢呋喃(50mL) 中的溶液, 并且将反应混合物在室温下搅拌 1.5 小时。将反应混合物在减压下浓缩, 并且将残余物在二氯甲烷和饱和氯化铵溶液之间分配, 并且分离各层。将有机相在硫酸镁上干燥, 并且在减压下蒸发, 得到红色固体。通过柱色谱使用 Isolute®硅胶盒和甲醇: 二氯甲烷(0:100 到 3:97)的洗脱梯度, 纯化该产物, 得到橙色固体状的标题化合物 3.7g。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO-}D_6$, 400MHz) δ : 0.02 (s, 6H), 0.79 (s, 9H), 1.06 (t, 3H), 2.44 (s, 3H), 3.53 (q, 2H), 3.82 (t, 2H), 4.71 (t, 2H), 4.89 (s, 2H), 8.19 (s, 1H), 8.59 (s, 1H).

MS ES+ m/z 478 $[\text{MH}]^+$

制备 235

{5-氯-1-(2-乙氧基乙基)-7-[(6-甲基嘧啶-4-基)氨基]-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-3-基}甲醇



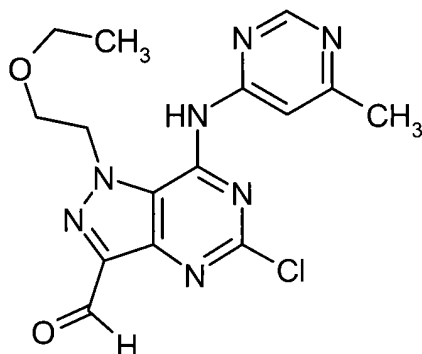
将得自制备 234 (3.7g, 7.75mmol) 的化合物和氟化四丁基铵 (23.2mL, 1M 的四氢呋喃溶液, 23.2mmol) 在四氢呋喃 (61mL) 中的混合物在室温下搅拌 18 小时。将混合物在减压下浓缩, 并且将残余物在乙酸乙酯 (100mL) 和水 (100mL) 之间分配, 并分离各层。将水溶液用额外的乙酸乙酯 (2x50mL) 萃取, 并将合并的有机溶液在减压下浓缩。

通过柱色谱使用 Isolute® 硅胶盒和甲醇: 二氯甲烷 (0:100 到 2:98) 的洗脱梯度, 纯化残余物, 得到标题化合物 2.6g。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400MHz) δ : 1.19 (t, 3H), 2.57 (s, 3H), 3.66 (q, 2H), 3.96 (t, 2H), 4.84 (t, 2H), 4.90 (s, 2H), 8.33 (s, 1H), 8.72 (s, 1H).

MS ES+ m/z 364 $[\text{MH}]^+$

制备 236

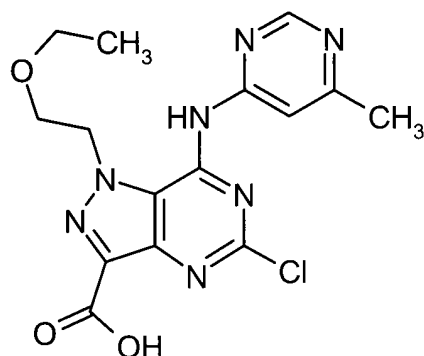
5-氯-1-(2-乙氧基乙基)-7-[(6-甲基嘧啶-4-基)氨基]-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-3-甲醛

将 Dess-Martin 过碘烷(4.56g, 10.73mmol)逐份加入到得自制备 235 的醇(2.6g, 7.15mmol)在二氯甲烷(150mL)中的经冰水冷却的溶液中, 然后将反应混合物在室温下再搅拌 2 小时。逐份加入硫代硫酸钠(7.5g, 30mmol)在水(75mL)中的溶液, 之后加入饱和碳酸氢钠溶液 (75mL), 然后加入醚(75mL)。将混合物搅拌 15 分钟, 并分离各层。将水溶液用额外的二氯甲烷 (2x40mL)萃取, 并且将合并的有机溶液在硫酸镁上干燥, 并且在减压下蒸发。通过柱色谱使用 Isolute®硅胶盒和乙酸乙酯: 戊烷 (0:100 到 100:0)的洗脱梯度, 纯化残余的棕色固体, 得到固体状的标题化合物 1.66g。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.25 (t, 3H), 2.63 (s, 3H), 3.72 (q, 2H), 4.06 (t, 2H), 4.91 (t, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 10.42 (s, 1H).

MS ES+ m/z 362 $[\text{MH}]^+$

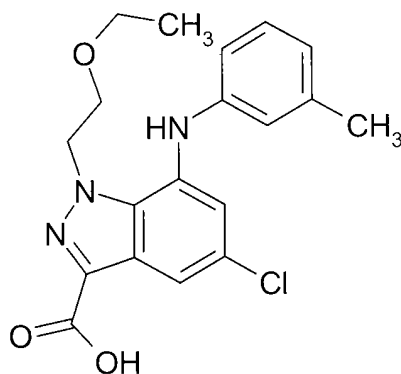
制备 237

5-氯-1-(2-乙氧基乙基)-7-[(6-甲基嘧啶-4-基)氨基]-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-3-羧酸

将 2-甲基-2-丁烯(160mL, 0.32mol) 加入到得自制备 236 的醛 (1.66g, 4.59mmol) 在叔丁醇(300mL)中的溶液中。在 5 分钟内逐份加入亚氯酸钠 (4.96g, 55.1mmol) 和磷酸二氢钠(5.07g, 42.2mmol) 在水(60mL)中的溶液, 然后将反应混合物在室温下搅拌 1 小时。将反应混合物用二氯甲烷 (300mL) 和水(150mL) 稀释, 分离各层。蒸发水层, 并且过滤出所得的沉淀, 在真空下干燥, 得到标题化合物 1.02g。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-D_6) δ : 1.07 (t, 3H), 2.48 (s, 3H), 3.51 (m, 2H), 3.88 (t, 2H), 4.90 (t, 2H), 8.02 (br s, 1H), 8.78 (s, 1H).

MS APCI+ m/z 378 $[\text{MH}]^+$

制备 2385-氯-1-(2-乙氧基乙基)-7-[(3-甲基苯基)氨基]-1H-吡唑-3-羧酸

将得自制备 81 的酯 (800mg, 2.06mmol) 和 1N 的氢氧化钠溶液(5mL, 5mmol) 在二氧杂环己烷 (3mL) 中的混合物在室温下搅拌 18 小时。在减

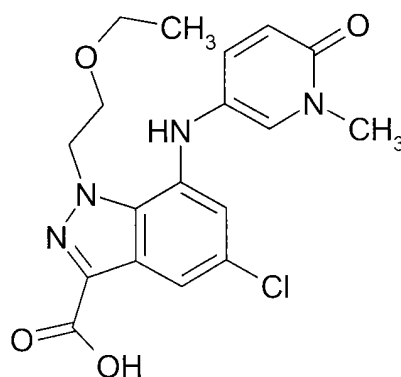
压下浓缩反应混合物，并且将残余物用 1M 的柠檬酸溶液稀释，并用超声波处理混合物。过滤出所得的沉淀，用水和醚冲洗，在真空下干燥，得到白色固体状的标题化合物 600mg。

^1H NMR (DMSO- D_6 , 400MHz) δ : 1.00 (t, 3H), 2.35 (s, 3H), 3.50 (q, 2H), 3.82 (t, 2H), 4.95 (t, 2H), 7.01 (d, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 9.39 (s, 1H).

MS APCI+ m/z 376 [MH] $^+$

制备 239

5-氯-1-(2-乙氧基乙基)-7-[(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)氨基]-1H-吲唑-3-羧酸



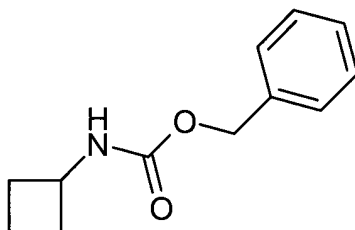
将得自制备 58 的化合物 (10.85g, 34mmol) 逐份加到 3-氨基-1-甲基-1,6-二氢吡啶-6-酮 (EP 677519) (4.6g, 37mmol) 和 N-乙基二异丙基胺 (5.92mL, 34mmol) 在二甲基亚砜 (40mL) 中的溶液中，然后将反应混合物在室温下搅拌 4 小时。将混合物用水 (600mL) 稀释，过滤出所得的固体，用水冲洗，在真空中干燥，得到 10.8g。

将此固体的一部分 (6.75g, 16.59mmol) 溶解在二氧杂环己烷 (65mL) 中，并将溶液用 1N 氢氧化钠 (33mL, 1M, 33mmol) 处理，将反应混合物在室温下搅拌 18 小时。在减压下浓缩反应混合物，将残余物溶解在水 (120mL) 中，用二氯甲烷 (15mL) 冲洗，然后使用固体柠檬酸酸化到 pH 3。过滤出所得的沉淀，用水 (3x20mL) 冲洗，并在真空下干燥，得到黄色固体状的标题化合物 6.19g。

^1H NMR (DMSO- D_6 , 400MHz) δ : 0.95 (t, 3H), 3.40 (q, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.79 (t, 2H), 4.92 (t, 2H), 6.49 (d, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.90 (s, 1H),
MS APCI+ m/z 376 [MH] $^+$

制备 240

环丁基氨基甲酸苯甲酯

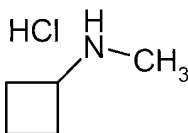


将氯甲酸苯甲酯(5.2mL, 36.4mmol) 逐滴加入到环丁基胺 (2g, 28.1mmol) 在二氯甲烷中的(20mL)的冰水冷却的溶液中, 同时进行搅拌。将三乙胺 (4.7mL, 33.7mmol) 逐滴加入到所述冰水冷却的溶液中, 一旦完成加料, 就将反应混合物升温到室温, 并且搅拌 18 小时。将反应混合物用饱和的碳酸氢钠溶液冲洗 (x2), 在硫酸钠上干燥, 并在减压下浓缩。通过柱色谱在硅胶上使用二氯甲烷作为洗脱剂, 将残余物纯化, 得到标题化合物 3.72g。

^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ : 1.68 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 2.35 (m, 2H), 4.19 (m, 1H), 4.92 (m, 1H), 5.14 (s, 2H), 7.25-7.39 (m, 5H).
MS TSP+ m/z 223.2 [MH] $^+$

制备 241

氯化 N-环丁基-N-甲基胺

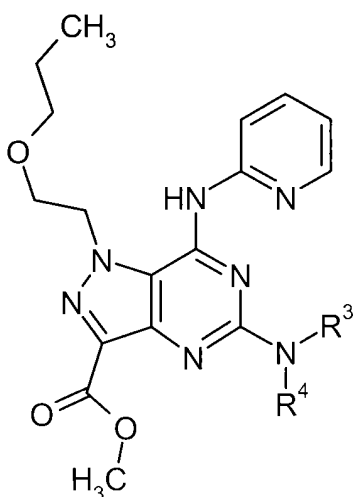


将得自制备 240 的化合物(500mg, 2.43mmol)的溶液逐滴加入氯化锂铝 (12.18mL, 1M 的四氢呋喃溶液, 12.18mmol) 在四氢呋喃(12mL)中的冰水冷却的溶液中, 并且将反应混合物在室温下搅拌 24 小时。将混合物冷却

到 0°C，逐滴加入水(0.46mL)，之后逐滴加入 15% 的氢氧化钠溶液(0.46mL)，最后再逐滴加入水 (1.4mL)。过滤出所得的沉淀，并用醚冲洗。将滤出液用水冲洗，并且使用 1M 的氢氯酸醚溶液酸化到 pH 2。将溶液在室温下蒸发，将残余的油状物溶解在乙醚中，在硫酸钠上干燥，在减压下蒸发，得到标题化合物。

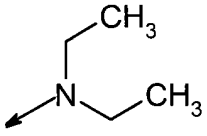
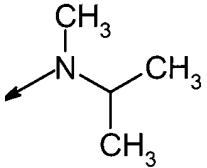
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.78-2.04 (m, 2H), 2.34 (m, 2H), 2.44 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 3.58 (m, 1H), 9.60 (br s, 2H).

制备 242 到 244

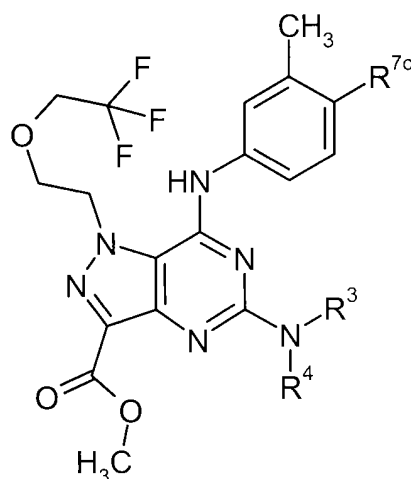


将适当的胺(HNR^3R^4) (2mmol) 和氟化铯(100mg, 0.67mmol) 加入到处于 Reactival®中的得自制备 233 的氯化物(260mg, 0.67mmol) 在二甲基亚砜(2mL)中的溶液中。然后将反应混合物密封，在 120°C 下加热 18 小时。将冷却的溶液在二氯甲烷 (50mL)和水(50mL)之间分配，并且分离各层。将有机相用水(50mL)冲洗，在硫酸镁上干燥，并且在减压下蒸发。通过柱色谱在硅胶上以二氯甲烷：甲醇 (98：2) 作为洗脱剂，将粗产物纯化，得到标题化合物。

Prep No	$-\text{NR}^3\text{R}^4$	数据
242		$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6 + \text{TFAAd}$, 400MHz) δ : 0.65 (t, 3H), 1.15 (t, 3H), 1.38 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.33 (t, 2H), 3.64 (q, 2H), 3.84 (t, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.98 (t, 2H),

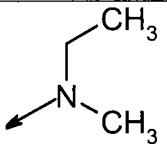
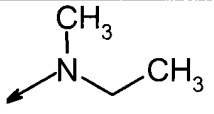
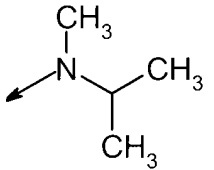
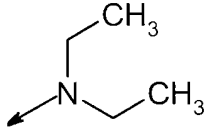
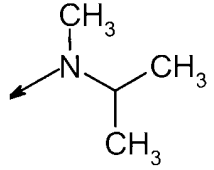
		7.28 (m, 1H), 8.18 (m, 2H), 8.36 (d, 1H). MS APCI+ m/z 414 [MH] ⁺
243		¹ H NMR (DMSO-d ₆ + TFAc, 400MHz) δ: 0.65 (t, 3H), 1.17 (t, 6H), 1.35 (m, 2H), 3.28 (t, 2H), 3.64 (m, 4H), 3.84 (t, 2H), 3.87 (s, 3H), 4.96 (t, 2H), 7.27 (m, 1H), 8.17 (m, 2H), 8.35 (m, 1H). MS APCI+ m/z 428 [MH] ⁺
244		¹ H NMR (DMSO-d ₆ + TFAc, 400MHz) δ: 0.65 (t, 3H), 1.18 (d, 6H), 1.36 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 3.30 (t, 2H), 3.82 (t, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.72 (m, 1H), 4.95 (t, 2H), 7.29 (m, 1H), 8.18 (m, 2H), 8.36 (d, 1H). MS APCI+ m/z 428 [MH] ⁺

制备 245 到 249



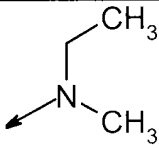
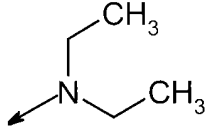
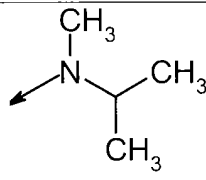
将适当的胺(HNR³R⁴) (2mmol)加入到处于 Reactival®中的得自制备 227 或 228 的氯化物(296mg, 0.67mmol)和氟化铯(101mg, 0.67mmol) 在二甲基亚砜(2.5mL)中的溶液中。然后将反应混合物密封, 在 120°C 下加热 12 小时。将冷却的溶液在二氯甲烷 (200mL)和水(50mL)之间分配, 并且分离各层。将有机相用水(2x50mL)冲洗, 在硫酸镁上干燥, 并且在减压下蒸发, 得到标题化合物。

Prep No	-NR ³ R ⁴	R ^{7c}	收率/数据

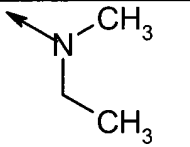
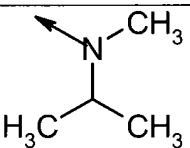
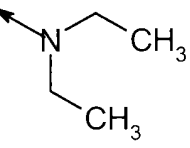
245		H	96% 黄色胶状物 $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400MHz) δ : 1.17 (t, 3H), 2.37 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 3.66 (q, 2H), 3.94 (s, 3H), 4.05 (q, 2H), 4.18 (t, 2H), 4.87 (t, 2H), 6.93 (d, 1H), 7.24 (dd, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.55 (s, 1H). MS APCI+ m/z 467 $[\text{MH}]^+$
246		F	定量, 黄色胶状物 $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400MHz) δ : 1.12 (t, 3H), 2.27 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 3.66 (q, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.04 (q, 2H), 4.18 (t, 2H), 4.87 (t, 2H), 7.04 (t, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.58 (m, 1H). MS APCI+ 485 $[\text{MH}]^+$
247		H	96%黄色胶状物 $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400MHz) δ : 1.20 (d, 6H), 2.34 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.09 (q, 2H), 4.18 (t, 2H), 4.87 (t, 2H), 5.10 (m, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.24 (dd, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.55 (s, 1H). MS APCI+ m/z 481 $[\text{MH}]^+$
248		F	96%黄色胶状物 $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400MHz) δ : 1.08 (t, 6H), 2.28 (s, 3H), 3.66 (q, 4H), 3.96 (s, 3H), 4.04 (q, 2H), 4.15 (t, 2H), 4.86 (t, 2H), 7.01 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.58 (s, 1H). MS APCI+ m/z 499 $[\text{MH}]^+$
249		F	93%黄色胶状物 $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400MHz) δ : 1.18 (d, 6H), 2.26 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.02 (q, 2H), 4.16 (t, 2H), 4.87 (t, 2H), 5.04 (m, 1H), 7.02 (t, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.55 (m, 1H). MS APCI+ m/z 499 $[\text{MH}]^+$

制备 250 到 258

下面的表中所示的通式的化合物使用制备 245 ~249 中所述的方法，由得自制备 225, 229 和 230 的化合物和适当的 HNR^3R^4 胺来制备。

Prep No	$-\text{NR}^3\text{R}^4$	数据
250		$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400MHz) δ : 1.27 (t, 3H), 2.38 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 3.74 (m, 4H), 3.95 (s, 3H), 4.10 (t, 2H), 4.80 (m, 2H), 6.00 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 8.18 (m, 1H), 8.25 (m, 1H). MS APCI+ m/z 450 $[\text{MH}]^+$
251		$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400MHz) δ : 1.25 (t, 6H), 2.40 (s, 3H), 3.75 (m, 6H), 3.95 (s, 3H), 4.10 (t, 2H), 4.82 (m, 2H), 6.00 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 8.18 (m, 1H), 8.30 (m, 1H). MS APCI+ m/z 464 $[\text{MH}]^+$
252		$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400MHz) δ : 1.24 (d, 6H), 2.40 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 3.60 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.08 (t, 2H), 4.80 (m, 2H), 5.10 (m, 1H), 6.00 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 8.18 (m, 1H), 8.20 (m, 1H). MS APCI+ m/z 464 $[\text{MH}]^+$

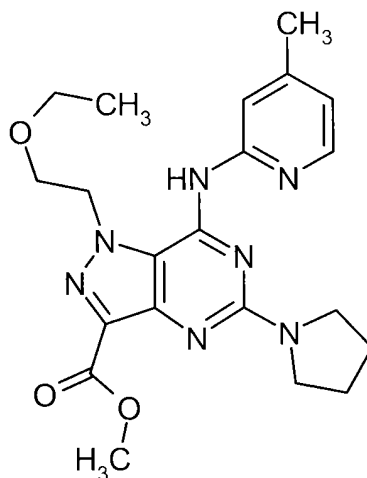
253		$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 + TFA d , 400MHz) δ : 1.12 (t, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.37-2.50 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.60 (t, 2H), 3.65 (m, 2H), 3.89-3.91 (m, 5H), 5.00 (t, 2H), 7.19 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.25 (d, 1H). MS APCI+ m/z 482 [MH] $^+$
254		$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 + TFA d , 400MHz) δ : 1.20 (d, 6H), 2.45 (s, 3H), 2.37-2.50 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 3.60 (t, 2H), 3.89-3.91 (m, 5H), 4.70-4.78 (m, 1H), 4.99 (t, 2H), 7.18 (d, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.25 (d, 1H). MS APCI+ m/z 496 [MH] $^+$
255		$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 + TFA d , 400MHz) δ : 1.21 (t, 6H), 2.35-2.50 (m, 5H), 3.60 (t, 2H), 3.65 (q, 4H), 3.90 (s, 3H), 4.99 (t, 2H), 7.19 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.25 (d, 1H). MS APCI+ m/z 496 [MH] $^+$

256		$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 + TFA d , 400MHz) δ : 1.12 (t, 3H), 1.67-1.80 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 3.45 (t, 2H), 3.65 (q, 2H), 3.87 (t, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.23-4.38 (m, 2H), 4.98 (t, 2H), 7.18 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.25 (d, 1H). MS APCI+ m/z 446 [MH] $^+$
257		$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 + TFA d , 400MHz) δ : 1.20 (d, 6H), 1.69-1.78 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 3.45 (t, 2H), 3.86 (t, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.23-4.38 (m, 2H), 4.98 (t, 2H), 4.69-4.76 (m, 1H), 7.18 (d, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.24 (d, 1H). MS APCI+ m/z 460 [MH] $^+$
258		$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 + TFA d , 400MHz) δ : 1.20 (t, 6H), 1.68-1.80 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 3.45 (t, 2H), 3.65 (q, 4H), 3.87 (t, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.24-4.39 (m, 2H), 4.97 (t, 2H), 7.18 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.25 (d, 1H). MS APCI+ m/z 460 [MH] $^+$

制备 259

1-(2-乙氧基乙基)-7-[(4-甲基吡啶-2-基)氨基]-5-吡啶-1-基-1H-吡唑并[4,3-d]

嘧啶-3-羧酸甲酯



由得自制备 72 的氯化物和吡咯烷，采用类似于制备 245-249 中所述的工艺，得到黄色油状的标题化合物，不同之处在于将 5 当量的 N-乙基

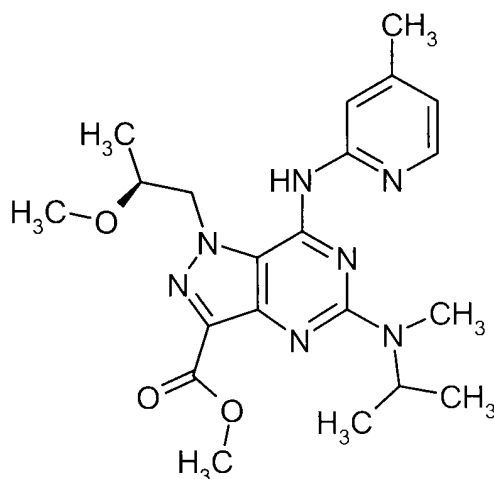
二异丙基胺加入反应混合物，并且通过柱色谱使用 Isolute®硅胶盒和二氯甲烷：甲醇：0.88 Ammonia(100:0:0 到 95:5:0.5)作为洗脱剂来纯化产物。

^1H NMR (CD_3OD , 400MHz) δ : 1.05 (t, 3H), 2.02 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 3.60 (q, 2H), 3.65 (m, 4H), 3.90 (m, 5H), 4.80 (t, 2H), 6.95 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.50 (s, 1H).

MS APCI+ m/z 426 $[\text{MH}]^+$

制备 260

5-[异丙基(甲基)氨基]-1-[(2S)-2-甲氧基丙基]-7-[(4-甲基吡啶-2-基)氨基]-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-3-羧酸甲酯



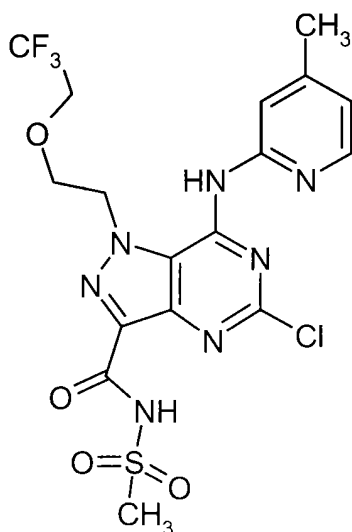
将得自制备 221 的氯化物 (110mg, 0.28mmol), N-乙基二异丙基胺 (0.25mL, 1.40mmol), N-甲基二异丙基胺(0.15mL, 1.40mmol) 和氟化四乙铵 (37mg, 0.28mmol) 在 1-甲基-2-吡咯烷酮(1mL)中的混合物在 Reactivial®中在 120°C 下加热 18 小时。在减压下浓缩冷却后的混合物，并将残余物在二氯甲烷 (50mL)和水(50mL)之间分配，并且分离各层。将水相用额外的二氯甲烷(50mL)萃取，并且将合并的有机溶液用水 (100mL) 冲洗，在硫酸镁上干燥，在减压下蒸发。通过柱色谱使用 Isolute®硅胶盒以二氯甲烷作为洗脱剂，将粗产物纯化，得到黄色油状的标题化合物 43mg。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400MHz) δ : 1.21 (m, 6H), 1.28 (d, 3H), 2.39 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.98 (m, 4H), 4.50-4.70 (m, 2H), 5.17 (m, 1H), 6.92 (d, 1H), 8.18 (m, 2H).

MS APCI+ m/z 428 $[\text{MH}]^+$

制备 261

5-氯-7-[(4-甲基吡啶-2-基)氨基]-N-(甲基磺酰基)-1-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙基]-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-3-甲酰胺



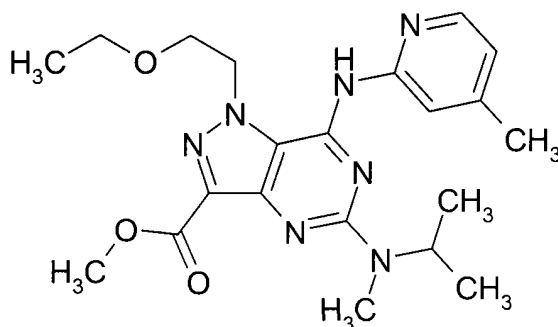
将得自制备 233 的酸 (300mg, 0.70mmol), 甲磺酰胺(87mg, 0.91mmol), 氯化 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺(175mg, 0.91mmol)和 4-二甲氨基吡啶(102mg, 0.91mmol)在 N,N -二甲基甲酰胺(3mL)中的混合物在室温下搅拌 18 小时。Tlc 分析表明仍然存在起始原料, 于是加入额外的甲磺酰胺(43mg, 0.45mmol), 氯化 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺 (87mg, 0.45mmol) 和 4-二甲氨基吡啶(51mg, 0.45mmol), 然后将混合物再搅拌 4 小时。将混合物在二氯甲烷 (50mL)和水(50mL)之间分配, 并且分离各层。将有机溶液用 1N 的盐酸(5mL) 和水(3x50mL)冲洗, 然后在硫酸钠上干燥, 并且在减压下蒸发, 得到标题产物 100mg。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400MHz) δ : 2.42 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 4.02 (q, 2H), 4.17 (t, 2H), 5.07 (t, 2H), 6.99 (d, 1H), 7.81 (s, 1H), 8.18 (d, 1H).

MS ES- m/z 506 $[\text{M-H}]^-$

实例 1

1-(2-乙氧基乙基)-5-(*N*-异丙基-*N*-甲基氨基)-7-(4-甲基吡啶-2-基氨基)-1*H*-吡唑并 [4,3-*d*]嘧啶-3-羧酸甲酯

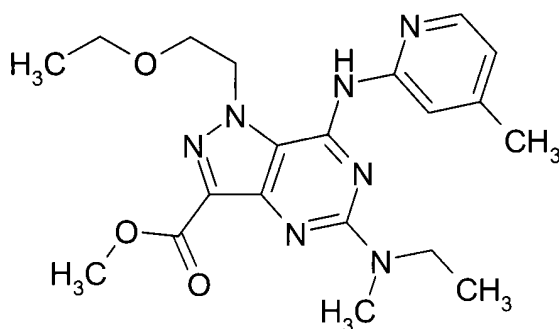


将制备 72 中的氯化物 (130mg, 0.33mmol)溶解在二甲基亚砜(1mL)中, 并且将溶液用氟化四乙铵(50mg, 0.33mmol) 和 *N*-甲基异丙基胺(104 μ L, 1.0mmol)处理。将反应混合物在 ReactiVial™ 中在 120°C 下搅拌 18 小时, 之后冷却并在真空下浓缩。将残余物在乙酸乙酯 (50mL)和水(50mL)之间分配, 并将有机相在硫酸镁上干燥, 在真空下浓缩。通过柱色谱在硅胶上以 100: 0 到 97: 3 的二氯甲烷: 甲醇洗脱, 而将残余物纯化, 得到标题产物。

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.18 (t, 3H), 1.24 (s, 6H), 2.40 (m, 3H), 3.11 (s, 3H), 3.60 (q, 2H), 3.96 (t, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.80 (t, 2H), 5.10 (m, 1H), 6.91 (d, 1H), 8.18 (m, 1H), 8.37 (d, 1H). MS APCI+ m/z 428 $[\text{MH}]^+$

实例 2

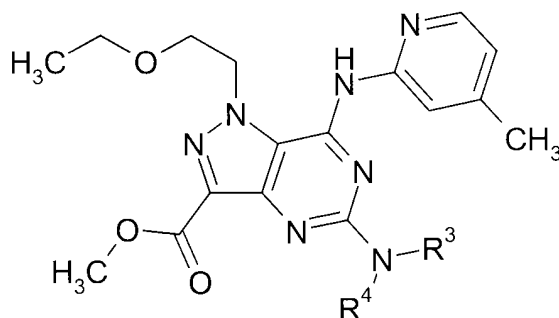
1-(2-乙氧基乙基)-5-(*N*-乙基-*N*-甲基氨基)-7-(4-甲基吡啶-2-基氨基)-1*H*-吡唑并 [4,3-*d*]嘧啶-3-羧酸甲酯

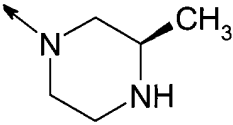
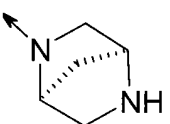


将制备 72 中的氯化物 (130mg, 0.33mmol)溶解在二甲基亚砜(1mL)中, 并将溶液用氟化四乙铵 (50mg, 0.33mmol) 和 *N*-甲基乙基胺(86 μ L, 1.0mmol)处理。将反应混合物在 ReactiVial™中加热到 110°C, 并保持 18 hours 小时, 然后冷却到室温。将反应混合物在二氯甲烷 (50mL)和水 (50mL)之间分配, 并且将有机相用水(2x30mL)冲洗, 在硫酸镁上干燥, 在真空下浓缩。通过柱色谱在硅胶上以 100: 0 到 90: 10 的二氯甲烷: 甲醇洗脱, 而将残余物纯化, 得到标题产物。

^1H NMR (CD_3OD , 400MHz) δ : 1.10 (t, 3H), 1.25 (m, 3H), 2.40 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.60 (q, 2H), 3.78 (q, 2H), 3.86 (m, 5H), 4.80 (t, 2H), 6.93 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.32 (s, 1H). MS APCI+ m/z 414 $[\text{MH}]^+$

下面所示的通式的如下化合物通过类似于实例 2 中所述的方法, 使用适当的 HNR^3R^4 胺来制备。

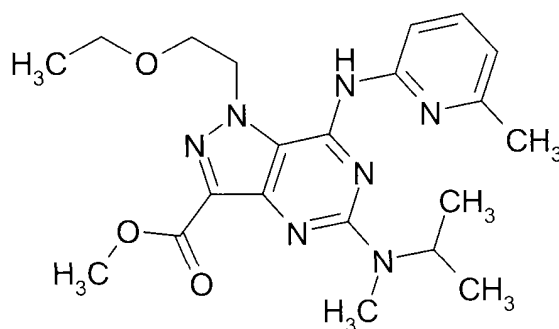


No.	NR ³ R ⁴	数据
3		¹ H NMR (CD ₃ OD, 400MHz) δ: 1.13 (t, 3H), 1.18 (d, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.64 (m, 1H), 2.84 (m, 2H), 3.03 (m, 2H), 3.42 (q, 2H), 3.94 (m, 5H), 4.64 (m, 2H), 4.80 (t, 2H), 6.94 (d, 1H), 8.18 (m, 2H). MS APCI+ m/z 455 [MH] ⁺
4		¹ H NMR (CD ₃ OD, 400MHz) δ: 1.08 (t, 3H), 1.84 (d, 1H), 1.96 (d, 1H), 2.40 (s, 3H), 3.08 (m, 2H), 3.60 (m, 3H), 3.73 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.92 (m, 5H), 4.82 (m, 2H), 4.97 (m, 1H), 6.95 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.30 (m, 1H). MS APCI+ m/z 453 [MH] ⁺
5	-N(CH ₃) ₂	¹ H NMR (CD ₃ OD, 400MHz) δ: 1.10 (t, 3H), 2.38 (s, 3H), 3.24 (s, 6H), 3.40 (q, 2H), 3.83 (m, 5H), 4.77 (m, 2H), 6.93 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.34 (s, 1H). MS APCI+ m/z 400 [MH] ⁺

- 实例 4 使用 (1*S*,4*S*)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羧酸叔丁酯 (Aldrich Chem.) 作为 HNR³R⁴ 胺。在通过柱色谱进行纯化之前，将粗产物溶解在二氯甲烷 (5mL) 中，并且将溶液用三氟乙酸(5mL) 在室温下处理 4 小时。将反应混合物在真空下浓缩，并且将残余物在二氯甲烷 (50mL) 和饱和碳酸氢钠溶液(50mL) 之间分配。分离出有机相，在硫酸镁上干燥，并在真空下浓缩。

实例 6

1-(2-乙氧基乙基)-5-(*N*-异丙基-*N*-甲基氨基)-7-(6-甲基吡啶-2-基氨基)-1*H*-吡唑并[4,3-*d*]嘧啶-3-羧酸甲酯

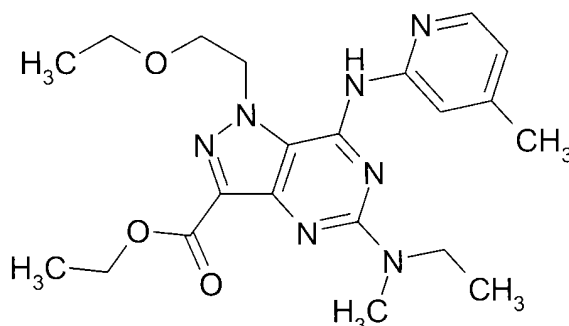


将制备 93 中的氯化物 (200mg, 0.51mmol) 加入到 N-乙基二异丙基胺(440 μ L, 2.55mmol), 异丙基甲基胺(260 μ L, 2.55mmol) 和氟化铯(77mg, 0.51mmol) 在二甲基亚砜 (1mL)中的溶液中, 并且将反应混合物在 ReactiVial™中加热到 120°C, 保持 18 小时。将反应混合物在真空下浓缩, 并且将残余物置于 1M 的柠檬酸溶液 (5mL)中, 用二氯甲烷 (3x25mL) 萃取。将有机物合并, 在硫酸镁上干燥, 并在真空下浓缩, 得到标题产物。

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.16 (t, 3H), 1.24 (d, 6H), 2.37 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 3.62 (q, 2H), 3.98 (t, 2H), 4.01 (s, 3H), 4.77 (m, 2H), 5.15 (m, 1H), 6.82 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.26 (s, 1H), 9.76 (s, 1H).

实例 7

1-(2-乙氧基乙基)-5-(N-乙基-N-甲基氨基)-7-(4-甲基吡啶-2-基氨基)-1H-吡唑并 [4,3-d] 嘧啶-3-羧酸乙酯

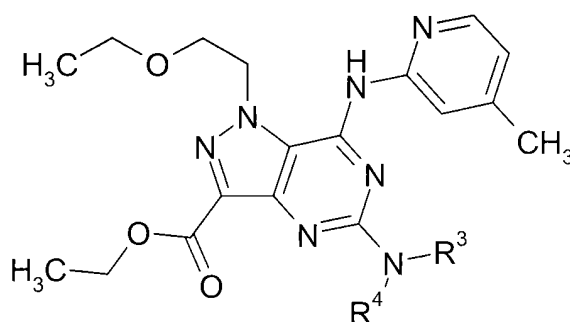


将制备 175 中的乙基酯 (100mg, 0.25mmol) 溶解在二甲基亚砜 (1mL) 中, 并且将溶液用 N-甲基·乙基胺(78 μ L, 0.75mmol) 和氟化四乙铵 (37mg, 0.25mmol)处理。然后, 将反应混合物在 ReactiVial™加热到 120°C, 并保持 18 小时, 之后冷却。将反应混合物在真空下浓缩, 将残余物在乙酸乙酯(50mL)和水(50mL)之间分配, 并将有机相在硫酸镁上干燥, 在真空下浓缩。通过柱色谱在硅胶上以 100: 0 到 90: 10 的二氯甲烷: 乙腈洗脱, 而将残余物纯化。将粗产物在二氯甲烷 (30mL)和饱和碳酸氢钠溶液(10mL)之间分配。分离出有机相, 在硫酸镁上干燥, 并在真空

下浓缩。通过柱色谱在硅胶上以 95: 5: 0.5 的二氯甲烷: 甲醇: 0.88 Ammonia 洗脱, 而将残余物纯化, 得到标题产物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.14 (t, 3H), 1.24 (t, 3H), 1.46 (t, 3H), 2.39 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.62 (q, 2H), 3.80 (q, 2H), 3.95 (t, 2H), 4.52 (q, 2H), 4.78 (t, 2H), 6.82 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 9.75 (m, 1H). MS APCI+ m/z 428 $[\text{MH}]^+$

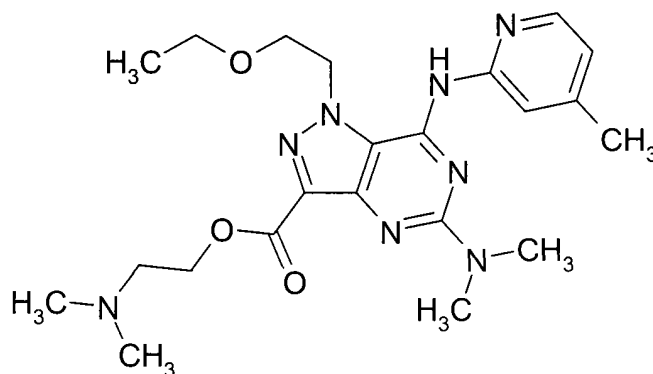
下面所示的通式的如下化合物通过类似于实例 7 中所述的方法, 使用适当的 HNR^3R^4 胺来制备。



No.	NR^3R^4	数据
8		$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.12 (t, 3H), 1.14 (d, 3H), 1.42 (t, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.66 (m, 1H), 2.84 (m, 2H), 3.04 (m, 2H), 3.62 (q, 2H), 3.94 (t, 2H), 4.43 (q, 2H), 4.64 (m, 2H), 4.80 (t, 2H), 6.96 (d, 1H), 8.14 (m, 2H). MS APCI+ m/z 469 $[\text{MH}]^+$
9		$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.05 (t, 3H), 1.30 (m, 6H), 1.48 (t, 3H), 2.44 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 3.55 (q, 2H), 3.94 (t, 2H), 4.50 (q, 2H), 4.95 (m, 3H), 6.96 (d, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.33 (d, 1H). MS APCI+ m/z 442 $[\text{MH}]^+$

- 实例 9 – 此化合物不用通过柱色谱纯化进行分离

实例 10

5-二甲氨基-1-(2-乙氧基乙基)-7-(4-甲基吡啶-2-基氨基)-1*H*-吡啶并 [4,3-*d*]嘧啶-3-羧酸 2-(二甲氨基)乙酯

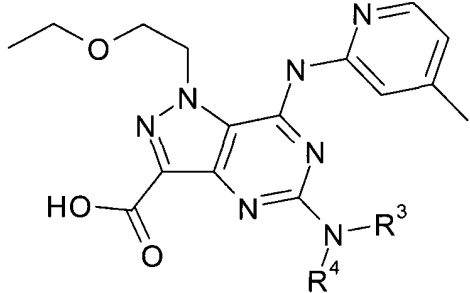
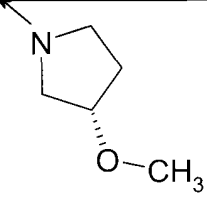
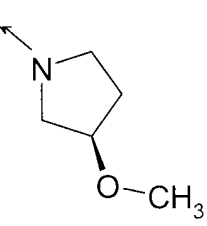
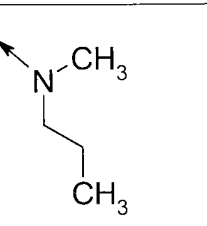
标题化合物通过类似于实例 7 中所述的方法，使用制备 176 中的酯和 2M 的二甲基胺甲醇溶液来制备。

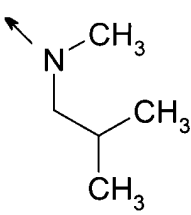
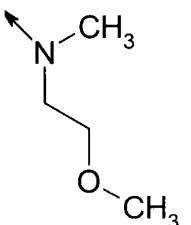
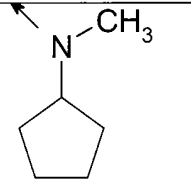
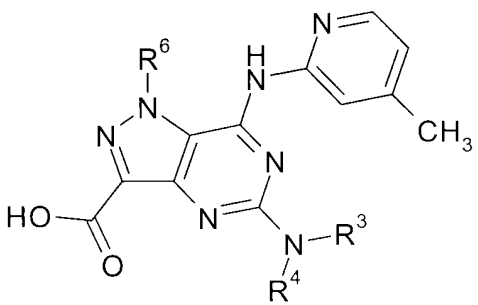
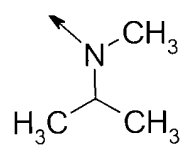
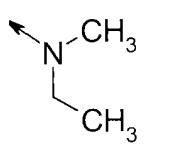
$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400MHz) δ : 1.10 (t, 3H), 2.38 (s, 6H), 2.40 (s, 3H), 2.84 (t, 2H), 3.26 (s, 6H), 3.60 (q, 2H), 3.94 (t, 2H), 4.52 (t, 2H), 4.80 (m, 2H), 6.94 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.34 (s, 1H). MS APCI+ m/z 457 $[\text{MH}]^+$

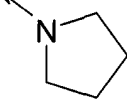
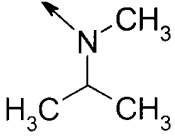
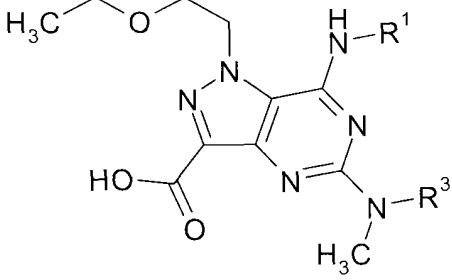
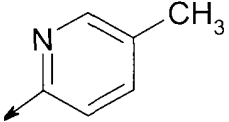
实例 11 到 41

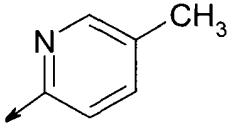
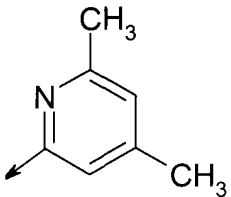
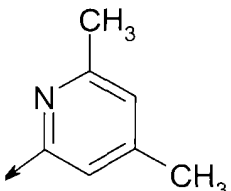
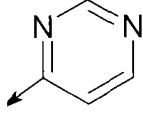
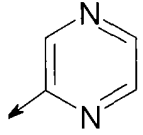
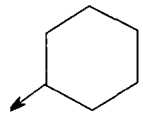
将适当的单氯前驱体(1 当量) 溶解在二甲基亚砜($1\text{-}2\text{mLmmol}^{-1}$)中，并将溶液用适当的 HNR^3R^4 胺(3 当量) 和 N -乙基二异丙基胺(3 当量)处理。然后将反应混合物在 120°C 下搅拌 18 小时，冷却到室温，并且在真空下浓缩。将残余物溶解在二氯甲烷中，将有机相用柠檬酸溶液(20mL)冲洗，在硫酸镁上干燥并在真空下浓缩。通过柱色谱在硅胶上以 100: 0 到 94: 6 的二氯甲烷: 甲醇洗脱，而将粗产物纯化，得到所期望的产物。

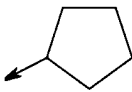




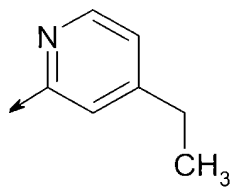
使用得自制备 135, 136, 137, 140, 141, 142, 143, 144, 146, 147, 148, 149, 170 和 171 的单氯前驱体。

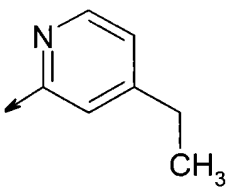
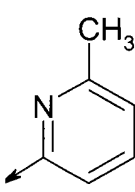
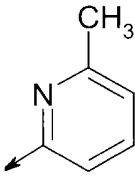
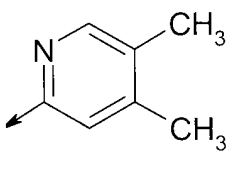
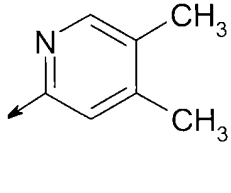
		
Ex	-NR ³ R ⁴	数据
11	-N(CH ₂ CH ₃) ₂	¹ H NMR (CD ₃ OD, 400MHz) δ: 1.18 (t, 3H), 1.35 (t, 6H), 2.45 (s, 3H), 3.60 (m, 2H), 3.78 (m, 4H), 3.98 (m, 2H), 4.90 (m, 2H), 7.05 (m, 1H), 8.10 (m, 2H). MS APCI- m/z 412 [M-H] ⁻
12		¹ H NMR (CD ₃ OD, 400MHz) δ: 1.10 (t, 3H), 2.20 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.58 (m, 2H), 3.80 (m, 4H), 3.98 (t, 2H), 4.18 (s, 1H), 4.90 (s, 2H), 7.05 (m, 1H), 8.18 (m, 2H). MS APCI- m/z 440 [M-H] ⁻
13		¹ H NMR (CD ₃ OD, 400MHz) δ: 1.10 (t, 3H), 2.20 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.58 (m, 2H), 3.80 (m, 4H), 3.98 (t, 2H), 4.18 (s, 1H), 4.90 (s, 2H), 7.05 (m, 1H), 8.05 (m, 2H), 8.15 (d, 1H). MS APCI- m/z 440 [M-H] ⁻
14	-N(CH ₃) ₂	¹ H NMR (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 1.00 (t, 3H), 2.40 (s, 3H), 3.18 (s, 6H), 3.50 (m, 2H), 3.85 (t, 2H), 4.90 (m, 2H), 7.10 (m, 1H), 8.10 (m, 1H), 8.25 (m, 1H). MS APCI- m/z 384 [M-H] ⁻
15		¹ H NMR (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 0.81 (t, 3H), 1.05 (t, 3H), 1.60 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 3.45-3.60 (m, 4H), 3.83 (t, 2H), 4.74 (t, 2H), 6.93 (d, 1H), 8.05 (m, 1H), 8.19 (d, 1H), 9.73 (m, 1H). MS APCI+ m/z 414 [MH] ⁺

16		$^1\text{H NMR}$ (DMSO- D_6 , 400MHz) δ : 0.82 (d, 6H), 1.04 (t, 3H), 2.06 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 3.45 (m, 2H), 3.57 (m, 2H), 3.85 (m, 2H), 4.73 (m, 2H), 6.92 (m, 1H), 8.06 (m, 1H), 8.20 (m, 1H), 9.70 (m, 1H). MS APCI+ m/z 428 $[\text{MH}]^+$	
17		$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400MHz) δ : 1.12 (t, 3H), 2.45 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.58 (m, 2H), 3.74 (m, 2H), 3.88 (m, 2H), 3.97 (m, 2H), 4.88 (m, 2H), 7.05 (m, 1H), 8.09 (m, 1H), 8.16 (m, 1H). MS APCI- m/z 428 $[\text{M-H}]^-$	
18		$^1\text{H NMR}$ (DMSO- D_6 , 400MHz) δ : 1.04 (t, 3H), 1.15-1.85 (m, 8H), 2.32 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 3.52 (q, 2H), 3.84 (t, 2H), 4.75 (t, 2H), 5.13 (s, 1H), 6.92 (d, 1H), 8.11 (m, 1H), 8.18 (d, 1H), 9.72 (m, 1H). MS APCI+ m/z 440 $[\text{MH}]^+$	
			
Ex	$-\text{NR}^3\text{R}^4$	R^6	数据
19		$-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 0.77 (t, 3H), 1.24 (s, 6H), 1.59 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 3.56 (m, 2H), 3.95 (m, 2H), 4.80 (m, 2H), 5.02 (m, 1H), 6.85 (m, 1H), 8.20 (m, 1H), 8.25 (m, 1H). MS ES+ m/z 450 $[\text{MNa}]^+$
20		$-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 0.74 (t, 3H), 1.26 (t, 3H), 1.49 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.54 (m, 2H), 3.75 (m, 2H), 3.97 (m, 2H),

			4.82 (m, 2H), 6.88 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.29 (m, 1H). MS APCI+ m/z 426 [MH] ⁺
21		$-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	¹ H NMR (CD ₃ OD, 400MHz) δ: 0.74 (t, 3H), 1.49 (m, 2H), 2.12 (m, 4H), 2.48 (s, 3H), 3.48 (m, 2H), 3.75 (m, 4H), 3.95 (m, 2H), 4.85 (m, 2H), 7.08 (d, 1H), 8.17 (m, 1H). MS APCI+ m/z 428 [MH] ⁺
22		$-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$	¹ H NMR (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 1.24 (d, 6H), 2.37 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 3.80 (m, 2H), 4.77 (m, 2H), 5.00 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 8.04 (m, 1H), 8.20 (m, 1H), 9.80 (m, 1H). MS APCI- m/z 398 [M-H] ⁻
23	$-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$	¹ H NMR (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 2.34 (s, 3H), 3.12 (s, 6H), 3.31 (s, 3H), 3.80 (m, 2H), 4.78 (m, 2H), 6.90 (d, 1H), 8.02 (m, 1H), 8.20 (d, 1H). MS APCI+ m/z 372 [M-H] ⁺
			
Ex	R ¹	R ³	数据
24		$-\text{CH}_3$	¹ H NMR (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 1.06 (t, 3H), 2.24 (s, 3H), 3.13 (s, 6H), 3.51 (m, 2H), 3.83 (m, 2H), 4.72 (m, 2H), 7.63 (m, 1H), 8.16 (m, 2H), 9.65 (m, 1H). MS ES- m/z 384 [M-H] ⁻

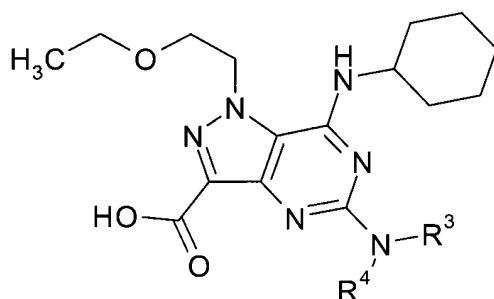
25		-CH(CH ₃) ₂	¹ H NMR (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 1.10 (t, 3H), 1.18 (d, 6H), 2.26 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 3.58 (q, 2H), 3.90 (m, 2H), 4.77 (m, 2H), 4.99 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 8.10 (m, 1H), 8.19 (m, 1H). MS APCI- m/z 412 [M-H] ⁻
26		-CH(CH ₃) ₂	¹ H NMR (CD ₃ OD, 400MHz) δ: 1.11 (t, 3H), 1.30 (d, 6H), 2.40 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 3.55 (m, 2H), 3.93 (m, 2H), 4.90 (m, 2H), 6.90 (m, 1H), 7.87 (m, 1H). MS ES- m/z 426 [M-H] ⁻
27		-CH ₃	¹ H NMR (CD ₃ OD, 400MHz) δ: 1.08 (t, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 3.30 (s, 6H), 3.55 (m, 2H), 3.94 (m, 2H), 4.91 (m, 2H), 6.91 (m, 1H), 7.82 (m, 1H), . MS ES+ m/z 400 [MH] ⁺
28		-CH(CH ₃) ₂	¹ H NMR (CD ₃ OD, 400MHz) δ: 1.22 (t, 3H), 1.26 (d, 6H), 3.10 (s, 3H), 3.67 (q, 2H), 3.97 (t, 2H), 4.80 (t, 2H), 5.11 (m, 1H), 8.28 (m, 1H), 8.61 (d, 1H), 9.83 (s, 1H). MS APCI+ m/z 401 [MH] ⁺
29		-CH(CH ₃) ₂	¹ H NMR (CD ₃ OD, 400MHz) δ: 1.20 (t, 3H), 1.28 (d, 6H), 3.10 (s, 3H), 3.67 (q, 2H), 3.98 (t, 2H), 4.85 (m, 2H), 5.04 (m, 1H), 5.48 (s, 2H), 8.31 (m, 1H), 8.42 (m, 1H), 9.48 (m, 1H). MS APCI+ m/z 401 [MH] ⁺
30		-(CH ₂) ₂ CH ₃	¹ H NMR (CD ₃ OD, 400MHz) δ: 1.00 (t, 3H), 1.16 (t, 3H), 1.32 (m, 1H), 1.47 (m, 4H), 1.74 (m, 3H), 1.88 (m, 2H), 2.14 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.58 (q, 2H), 3.69 (t, 2H), 3.89 (t, 2H), 4.16 (m, 1H), 4.70 (t, 2H). MS ES+ m/z 405 [MH] ⁺

31		-CH(CH ₃) ₂	¹ H NMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 0.86 (t, 3H), 1.18 (d, 6H), 1.57 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 2.16 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 3.51 (m, 2H), 3.86 (m, 2H), 4.40 (m, 1H), 4.61 (m, 2H), 7.07 (m, 1H). MS ES+ m/z 413 [MNa] ⁺
32		-CH(CH ₃) ₂	¹ H NMR (CD ₃ OD, 400MHz) δ: 1.19 (t, 3H), 1.31 (d, 6H), 1.96 (m, 2H), 2.22 (m, 2H), 2.52 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 3.57 (q, 2H), 3.90 (m, 2H), 4.65 (m, 1H), 4.76 (m, 2H), 5.03 (m, 1H). MS ES- m/z 375 [M-H] ⁻
33		-CH ₃	¹ H NMR (CD ₃ OD, 400MHz) δ: 1.19 (t, 3H), 1.92 (m, 2H), 2.22 (m, 2H), 2.52 (m, 2H), 3.32 (s, 6H), 3.57 (q, 2H), 3.90 (m, 2H), 4.69 (m, 1H), 4.76 (m, 2H). MS ES- m/z 347 [M-H] ⁻
34		-CH(CH ₃) ₂	¹ H NMR (CD ₃ OD, 400MHz) δ: 0.80 (m, 2H), 0.98 (m, 2H), 1.17 (t, 3H), 1.31 (d, 6H), 3.07 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 3.52 (q, 2H), 3.86 (m, 2H), 4.70 (m, 2H), 5.10 (m, 1H). MS ES- m/z 361 [M-H] ⁻
35		-CH ₃	¹ H NMR (CD ₃ OD, 400MHz) δ: 0.80 (m, 2H), 0.98 (q, 2H), 1.17 (t, 3H), 3.09 (m, 1H), 3.35 (s, 6H), 3.52 (q, 2H), 3.86 (m, 2H), 4.71 (m, 2H). MS ES- m/z 333 [M-H] ⁻
36		-CH(CH ₃) ₂	¹ H NMR (CD ₃ OD, 400MHz) δ: 1.13 (t, 3H), 1.29 (m, 6H), 2.75 (q, 2H), 3.13 (s, 3H), 3.60 (q, 2H), 3.96 (t, 2H), 4.88 (m, 2H), 5.10 (m, 1H), 7.08 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.21 (d, 1H). MS ES- m/z 426 [M-H] ⁻

37		-CH ₃	¹ H NMR (CD ₃ OD, 400MHz) δδ: 1.11 (t, 3H), 1.31 (t, 3H), 2.75 (q, 2H), 3.30 (s, 6H), 3.58 (q, 2H), 3.95 (t, 2H), 4.88 (m, 2H), 7.08 (d, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.20 (d, 1H). MS ES- m/z 398 [M-H] ⁻
38		-CH ₂ CH ₃	¹ H NMR (CD ₃ OD, 400MHz) δ: 1.17 (t, 3H), 1.28 (t, 3H), 2.54 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.62 (q, 2H), 3.76 (q, 2H), 3.97 (t, 2H), 4.88 (t, 2H), 7.03 (d, 1H), 7.80 (t, 1H), 8.02 (d, 1H). MS ES+ m/z 400 [MH] ⁺
39		-CH ₃	¹ H NMR (CD ₃ OD, 400MHz) δ: 1.16 (t, 3H), 2.54 (s, 3H), 3.29 (s, 6H), 3.60 (q, 2H), 3.95 (t, 2H), 4.89 (t, 2H), 7.02 (d, 1H), 7.80 (t, 1H), 8.02 (d, 1H). MS ES+ m/z 386 [MH] ⁺
40		-CH ₂ CH ₃	¹ H NMR (CD ₃ OD, 400MHz) δ: 1.10 (t, 3H), 1.31 (t, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.60 (q, 2H), 3.77 (q, 2H), 3.96 (t, 2H), 4.88 (t, 2H), 8.04 (s, 1H), 8.10 (s, 1H). MS ES+ m/z 414 [MH] ⁺
41		-CH ₃	¹ H NMR (CD ₃ OD, 400MHz) δ: 1.10 (t, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.58 (q, 2H), 3.94 (q, 2H), 4.85 (t, 2H), 8.03 (s, 1H), 8.06 (s, 1H). MS ES+ m/z 400 [MH] ⁺

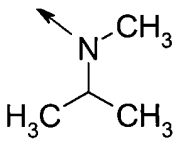
- 实例 14 和 24-31 不需使用 N-乙基二异丙基胺
- 实例 38-41 使用氟化铯代替 N-乙基二异丙基胺
- 实例 12 使用制备 4 中的胺作为 HNR³R⁴ 胺
- 实例 13 使用制备 3 中的胺作为 HNR³R⁴ 胺

实例 42 到 48

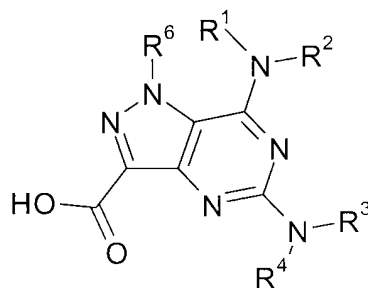


将制备 144 中的单氯化物 (99mg, 0.27mmol) 溶解在二甲基亚砜(3mL) 中, 并且将溶液用适当的 HNR^3R^4 胺(1.08mmol)处理。将反应混合物加热到 120°C , 并保持 18 小时, 之后冷却到室温。将反应混合物用二氯甲烷稀释, 用水, 盐水 (x2) 和柠檬酸冲洗。将二氯甲烷相在硫酸镁上干燥, 并在真空下浓缩。通过柱色谱在硅胶上以 100: 0 到 85: 15 的二氯甲烷: 甲醇洗脱, 而将残余物纯化。将粗产物用醚研磨, 得到所期望的产物。

Ex	$-\text{NR}^3\text{R}^4$	数据
42	$-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400MHz) δ : 1.16 (t, 3H), 1.30 (m, 1H), 1.48 (m, 4H), 1.72 (m, 1H), 1.86 (m, 2H), 2.15 (m, 2H), 3.30 (s, 6H), 3.58 (q, 2H), 3.89 (t, 2H), 4.20 (m, 1H), 4.70 (t, 2H). MS ES+ m/z 375 $[\text{MH}]^+$
43		$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400MHz) δ : 1.16 (t, 3H), 1.29 (t, 4H), 1.48 (m, 4H), 1.73 (m, 1H), 1.86 (m, 2H), 2.14 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.58 (q, 2H), 3.77 (q, 2H), 3.90 (t, 2H), 4.19 (m, 1H), 4.71 (t, 2H). MS ES+ m/z 389 $[\text{MH}]^+$
44		$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400MHz) δ : 1.16 (t, 3H), 1.31 (m, 1H), 1.48 (m, 4H), 1.73 (m, 1H), 1.86 (m, 2H), 2.13 (m, 6H), 3.58 (q, 2H), 3.71 (m, 4H), 3.90 (t, 2H), 4.21 (m, 1H), 4.71 (t, 2H). MS ES+ m/z 401 $[\text{MH}]^+$
45	$-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$	$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400MHz) δ : 1.17 (t, 3H), 1.30 (t, 4H), 1.48 (m, 4H), 1.73 (m, 1H), 1.86 (m, 2H), 2.14 (m, 2H), 3.57 (m, 4H), 3.90 (t, 2H), 4.23 (m, 1H), 4.70 (t, 2H). MS ES+ m/z 375 $[\text{MH}]^+$

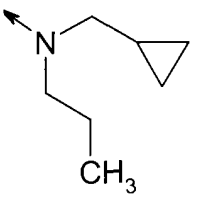
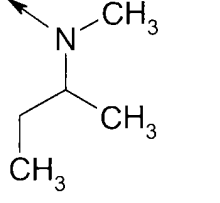
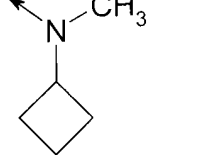
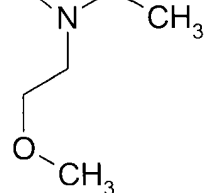
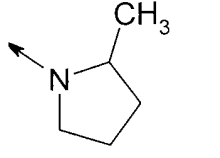
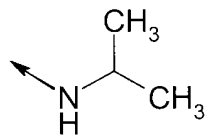
46		$^1\text{H NMR (CD}_3\text{OD, 400MHz) } \delta$: 1.16 (t, 3H), 1.30 (d, 7H), 1.48 (m, 4H), 1.72 (m, 1H), 1.87 (m, 2H), 2.14 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 3.58 (q, 2H), 3.90 (t, 2H), 4.16 (m, 1H), 4.70 (t, 2H), 4.95 (m, 1H). MS ES+ m/z 403 [MH] ⁺
47	-N(CH ₂ CH ₃) ₂	$^1\text{H NMR (CD}_3\text{OD, 400MHz) } \delta$: 1.16 (t, 3H), 1.32 (t, 7H), 1.48 (m, 4H), 1.72 (m, 1H), 1.86 (m, 2H), 2.13 (m, 2H), 3.58 (q, 2H), 3.72 (q, 4H), 3.90 (t, 2H), 4.17 (m, 1H), 4.71 (t, 2H). MS ES+ m/z 403 [MH] ⁺
48	-NHCH ₃	$^1\text{H NMR (CD}_3\text{OD, 400MHz) } \delta$: 1.15 (t, 3H), 1.32 (m, 1H), 1.47 (m, 4H), 1.72 (m, 1H), 1.85 (m, 2H), 2.16 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 3.56 (q, 2H), 3.89 (m, 2H), 4.22 (m, 1H), 4.72 (m, 2H). MS ES+ m/z 367 [MH] ⁺

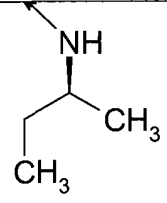
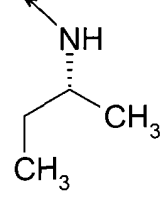
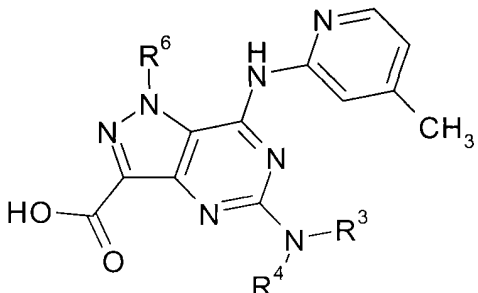
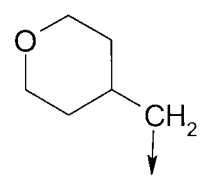
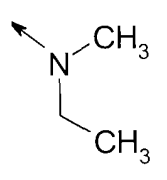
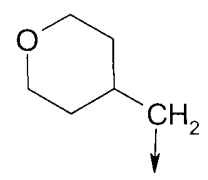
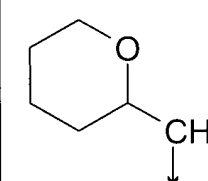
实例 49 到 74

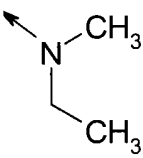
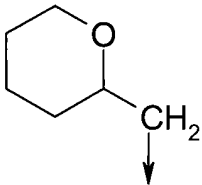
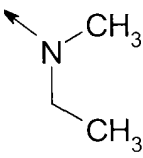
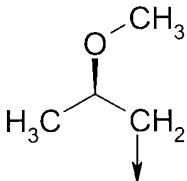


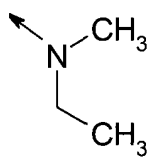
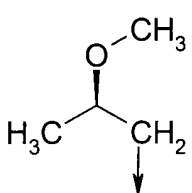
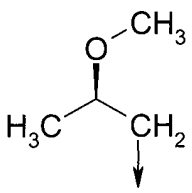
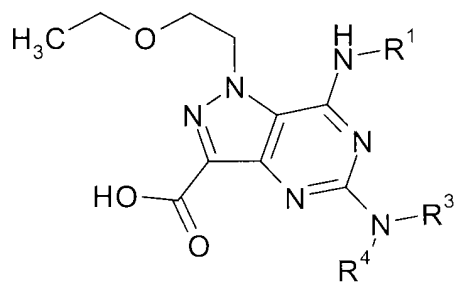
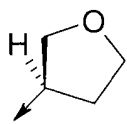
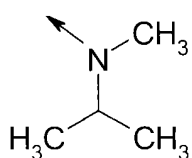
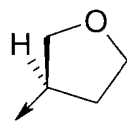
将适当的单氯前驱体(0.266mmol) 和氟化四乙铵(39.6mg, 0.266mmol) 溶解在二甲基亚砜(1.0mL)中, 并且将溶液用 N-乙基二异丙基胺(230 μ L, 1.33mmol) 和适当的 HNR³R⁴ 胺(1.33mmol) 在二甲基亚砜(500 μ L)中的溶液进行处理。将反应混合物置于密封的容器中, 并且以 350rpm 在 120 $^{\circ}$ C 下振荡 18 小时。将反应混合物用二氯甲烷稀释, 并且用 1M 的柠檬酸溶液和水冲洗。然后, 将二氯甲烷相在硫酸镁上干燥, 并且在真空下浓缩。通过柱色谱在硅胶上以 100: 0 到 90: 10 的二氯甲烷: 甲醇洗脱, 而将残余物纯化, 得到所期望的产物。

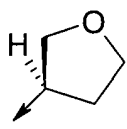
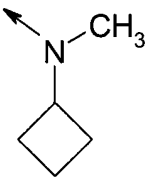
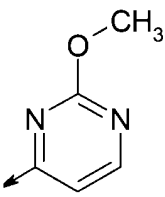
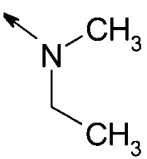
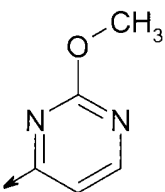
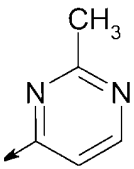
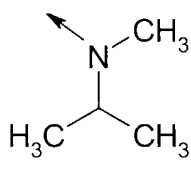
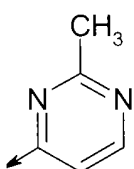
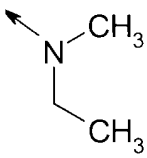
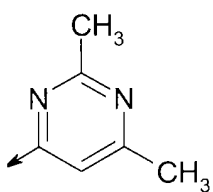
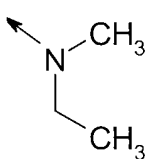
使用得自制备 137, 138, 139, 145, 150, 151, 172, 173 和 174 的单氯前驱体。

Ex	$-NR^3R^4$	数据
49		$^1\text{H NMR (CD}_3\text{OD, 400MHz) } \delta$: 0.40 (q, 2H), 0.60 (q, 2H), 1.00 (t, 3H), 1.14 (t, 3H), 1.23 (m, 1H), 1.78 (q, 2H), 2.47 (q, 2H), 3.60 (m, 4H), 3.69 (m, 2H), 3.96 (t, 2H), 4.88 (m, 2H), 7.03 (d, 1H), 8.16 (m, 2H). MS ES+ m/z 454 [MH] ⁺
50		$^1\text{H NMR (CD}_3\text{OD, 400MHz) } \delta$: 0.93 (t, 3H), 1.14 (t, 3H), 1.29 (d, 3H), 1.69 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 3.33 (m, 1H), 3.61 (m, 2H), 3.95 (t, 2H), 4.88 (m, 2H), 7.04 (d, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.17 (d, 1H). MS ES+ m/z 428 [MH] ⁺
51		$^1\text{H NMR (CD}_3\text{OD, 400MHz) } \delta$: 1.12 (t, 3H), 1.81 (m, 2H), 2.35 (m, 4H), 2.48 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 3.33 (m, 1H), 3.59 (m, 2H), 3.95 (t, 2H), 4.88 (m, 2H), 7.04 (d, 1H), 8.16 (m, 2H). MS ES+ m/z 426 [MH] ⁺
52		$^1\text{H NMR (CD}_3\text{OD, 400MHz) } \delta$: 1.13 (t, 3H), 1.34 (t, 3H), 2.47 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 3.60 (m, 2H), 3.74-3.84 (m, 6H), 3.96 (t, 2H), 4.89 (m, 2H), 7.05 (d, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.16 (d, 1H). MS ES+ m/z 444 [MH] ⁺
53		$^1\text{H NMR (CD}_3\text{OD, 400MHz) } \delta$: 1.12 (t, 3H), 1.39 (d, 3H), 1.87 (m, 1H), 2.23 (m, 3H), 2.48 (s, 3H), 3.60 (m, 3H), 3.80 (m, 1H), 3.96 (t, 2H), 4.46 (m, 1H), 4.89 (m, 2H), 7.07 (d, 1H), 8.18 (m, 2H). MS ES+ m/z 426 [MH] ⁺
54		$^1\text{H NMR (CD}_3\text{OD, 400MHz) } \delta$: 1.11 (t, 3H), 1.35 (d, 6H), 2.54 (s, 3H), 3.55 (m, 2H), 3.98 (t, 2H), 4.18 (m, 1H), 5.03 (t, 2H), 7.16 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.12 (d, 1H). MS ES+ m/z 400 [MH] ⁺

55		$^1\text{H NMR (CD}_3\text{OD, 400MHz) } \delta$: 1.00 (t, 3H), 1.10 (t, 3H), 1.30 (t, 3H), 1.67 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 3.54 (m, 2H), 3.98 (m, 3H), 5.02 (t, 2H), 7.17 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.13 (d, 1H). MS ES+ m/z 414 [MH] ⁺	
56		$^1\text{H NMR (CD}_3\text{OD, 400MHz) } \delta$: 1.00 (t, 3H), 1.10 (t, 3H), 1.30 (t, 3H), 1.67 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 3.54 (m, 2H), 3.98 (m, 3H), 5.02 (t, 2H), 7.17 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.13 (d, 1H). MS ES+ m/z 414 [MH] ⁺	
			
Ex	-NR ³ R ⁴	R ⁶	数据
57	-N(CH ₃) ₂		$^1\text{H NMR (CD}_3\text{OD, 400MHz) } \delta$: 1.47 (m, 4H), 2.30 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 3.28 (s, 6H), 3.36 (m, 2H), 3.90 (m, 2H), 4.70 (d, 2H), 7.08 (d, 1H), 7.80 (s, 1H), 8.10 (d, 1H). MS APCI+ m/z 412 [MH] ⁺
58			$^1\text{H NMR (CD}_3\text{OD, 400MHz) } \delta$: 1.28 (t, 3H), 1.44 (m, 4H), 2.30 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 3.34 (m, 2H), 3.73 (q, 2H), 3.90 (m, 2H), 4.70 (d, 2H), 7.07 (d, 1H), 7.84 (s, 1H), 8.08 (d, 1H). MS APCI+ m/z 426 [MH] ⁺
59	-N(CH ₃) ₂		$^1\text{H NMR (DMSO-D}_6\text{, 400MHz) } \delta$: 1.20 (m, 1H), 1.50 (m, 3H), 1.74 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 3.14 (s, 6H), 3.46 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 4.06 (m, 1H), 4.58 (m, 1H),

			4.70 (m, 1H), 6.92 (d, 1H), 8.08 (m, 1H), 8.19 (m, 1H). MS APCI+ m/z 412 [MH] ⁺
60			¹ H NMR (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 1.17 (t, 3H), 1.20 (m, 1H), 1.47 (m, 3H), 1.78 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 3.42 (m, 1H), 3.68 (m, 2H), 3.84 (m, 1H), 4.07 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.68 (m, 1H), 6.95 (d, 1H), 8.05 (m, 1H), 8.20 (m, 1H). MS APCI+ m/z 426 [MH] ⁺
61	-N(CH ₃) ₂	-(CH ₂) ₂ OCH(CH ₃) ₂	¹ H NMR (CD ₃ OD, 400MHz) δ: 1.06 (m, 6H), 2.42 (s, 3H), 3.27 (s, 6H), 3.67 (m, 1H), 3.94 (t, 2H), 4.82 (m, 2H), 7.07 (d, 1H), 8.17 (m, 2H). MS APCI+ m/z 400 [MH] ⁺
62		-(CH ₂) ₂ OCH(CH ₃) ₂	¹ H NMR (CD ₃ OD, 400MHz) δ: 1.08 (d, 6H), 1.27 (t, 3H), 2.43 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 3.65 (m, 1H), 3.80 (q, 2H), 3.95 (t, 2H), 4.85 (m, 2H), 7.06 (d, 1H), 8.20 (m, 2H). MS APCI+ m/z 414 [MH] ⁺
63	-NHCH ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₂ OCH(CH ₃) ₂	¹ H NMR (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 0.97 (d, 6H), 1.16 (t, 3H), 2.44 (s, 3H), 3.37 (m, 2H), 3.50 (m, 1H), 3.81 (t, 2H), 4.90 (t, 2H), 7.05 (d, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.22 (d, 1H). MS APCI+ m/z 400 [MH] ⁺
64	-N(CH ₃) ₂		¹ H NMR (CD ₃ OD, 400MHz) δ: 1.28 (d, 3H), 2.45 (s, 3H), 3.30 (s, 6H), 3.42 (s, 3H), 3.98 (m, 1H), 4.74 (m, 2H), 7.03 (d, 1H), 8.08 (m, 1H), 8.18 (m, 1H). MS APCI+ m/z 386

			$[MH]^+$
65			1H NMR (CD_3OD , 400MHz) δ : 1.32 (m, 6H), 2.45 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.78 (q, 2H), 4.00 (m, 1H), 4.74 (m, 2H), 7.04 (d, 1H), 8.10 (m, 1H), 8.20 (m, 1H). MS APCI+ m/z 400 $[MH]^+$
66	$-N(CH_2CH_3)_2$		1H NMR (CD_3OD , 400MHz) δ : 1.30 (m, 9H), 2.45 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 3.64 (q, 2H), 4.00 (m, 1H), 4.72 (m, 2H), 7.03 (m, 1H), 8.11 (m, 1H), 8.19 (m, 1H). MS APCI+ m/z 414 $[MH]^+$
			
Ex	R^1	$-NR^3R^4$	数据
67			1H NMR ($DMSO-D_6$, 400MHz) δ : 1.03 (t, 3H), 1.23 (d, 6H), 2.09 (m, 1H), 2.33 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 3.44 (q, 2H), 3.77 (m, 2H), 3.95 (m, 2H), 4.75 (m, 2H), 4.84 (m, 2H). MS ES+ m/z 393 $[MH]^+$
68		$-N(CH_2CH_3)_2$	1H NMR ($DMSO-D_6$, 400MHz) δ : 1.04 (t, 3H), 1.22 (t, 6H), 2.09 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 3.44 (q, 2H), 3.77 (m, 8H), 3.94 (m, 2H), 4.75 (m, 1H), 4.84 (m, 2H). MS ES+ m/z 393 $[MH]^+$

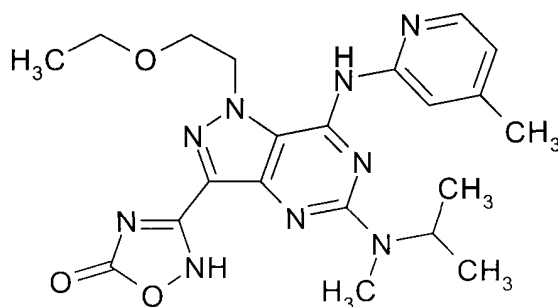
69			$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400MHz) δ : 1.16 (t, 3H), 1.84 (m, 2H), 2.09 (m, 1H), 2.35 (m, 4H), 2.48 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.58 (q, 2H), 3.89 (m, 4H), 4.05 (m, 2H), 4.73 (t, 2H), 4.85 (m, 2H). MS ES+ m/z 405 $[\text{MH}]^+$
70			$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.25 (m, 6H), 3.22 (s, 3H), 3.70 (m, 4H), 3.99 (t, 2H), 4.01 (s, 3H), 4.80 (t, 2H), 7.90 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 10.18 (s, 1H). MS APCI- m/z 415 $[\text{M-H}]^-$
71		$-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.25 (t, 3H), 3.30 (s, 6H), 3.70 (q, 2H), 3.99 (t, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.80 (t, 2H), 8.42 (d, 1H), 8.45 (d, 1H), 10.18 (s, 1H). MS APCI- m/z 401 $[\text{M-H}]^-$
72			$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400MHz) δ : 1.24 (t, 3H), 1.28 (d, 6H), 2.60 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 3.69 (q, 2H), 3.99 (t, 2H), 4.82 (t, 2H), 5.09 (m, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.51 (m, 1H). MS ES- m/z 413 $[\text{M-H}]^-$
73			$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400MHz) δ : 1.23 (t, 6H), 2.60 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 3.71 (q, 2H), 3.78 (q, 2H), 3.98 (t, 2H), 4.81 (t, 2H), 8.11 (d, 1H), 8.51 (m, 1H). MS ES- m/z 399 $[\text{M-H}]^-$
74			$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400MHz) δ : 1.25 (m, 6H), 2.45 (s, 6H), 3.25 (s, 3H), 3.61 (q, 2H), 3.78 (q, 2H), 3.98 (t, 2H), 4.90 (t, 2H), 6.99 (d, 1H). MS ES- m/z 413 $[\text{M-H}]^-$

- 实例 51 使用环丁基-甲基-胺(J. Med. Chem., 1994, 37, 3482-3491) 作为 HNR^3R^4 胺来制备。

- 实例 67, 68 和 69 通过柱色谱在硅胶上以 90: 10: 1 的二氯甲烷: 甲醇: 乙酸洗脱来纯化
- 实例 70 和 71 不需使用 N-乙基二异丙基胺。

实例 75

3-[1-(2-乙氧基乙基)-5-(N-异丙基-N-甲基氨基)-7-(4-甲基吡啶-2-基氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-3-基]-2H-1,2,4-噁二唑-5-酮

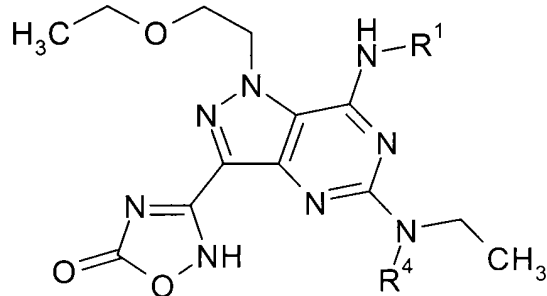
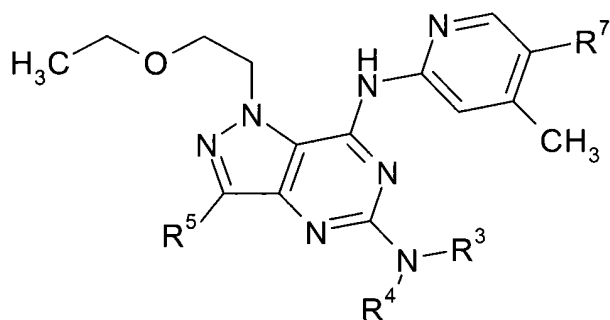


将制备 183 中的噁二唑酮 (50mg, 0.12mmol) 加入到甲基异丙基胺 (44mg, 0.60mmol) 和 N-乙基二异丙基胺(83 μ L, 0.60mmol)在二甲基亚砜 (1mL)中的溶液中, 并且将反应混合物在 120 $^{\circ}$ C 下搅拌 18 小时。将反应混合物用乙酸乙酯(20mL) 稀释, 并且用水(15mL)冲洗。然后, 将水相用乙酸乙酯(2x20mL)萃取, 用乙酸溶液酸化, 并用额外的乙酸乙酯萃取 (2x20mL)。将有机物合并, 在硫酸镁上干燥, 并在真空下浓缩。通过柱色谱在硅胶上以 100: 0: 0 到 97.5: 2.5: 0.25 的二氯甲烷: 甲醇: 乙酸洗脱, 而将残余物纯化, 得到标题产物。

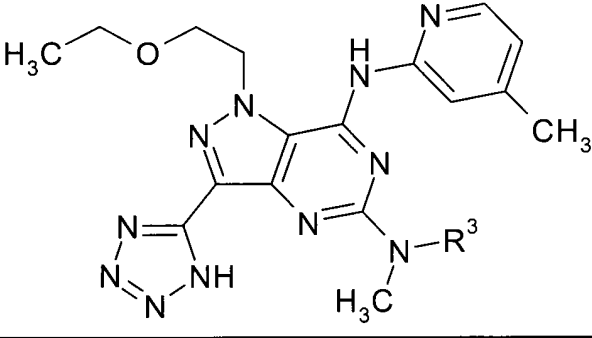
^1H NMR (CD_3OD , 400MHz) δ : 1.11 (t, 3H), 1.25 (d, 6H), 2.41 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 3.60 (m, 2H), 3.95 (t, 2H), 4.83 (t, 2H), 5.16 (m, 1H), 6.95 (d, 1H), 8.16 (m, 1H), 8.25 (m, 1H)

MS ES+ m/z 454 [MH] $^+$

下面所示的通式的如下化合物通过类似于实例 75 中所述的方法, 使用得自制备 183, 184 和 185 的单氯前驱体来制备

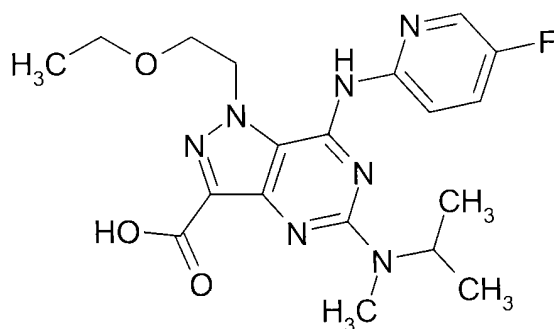


Ex	R ¹	R ⁴	数据
76		-CH ₃	¹ H NMR (CD ₃ OD, 400MHz) δ: 1.12 (t, 3H), 1.25 (t, 3H), 2.41 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 3.61 (m, 2H), 3.77 (m, 2H), 3.94 (t, 2H), 4.84 (t, 2H), 6.95 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.31 (m, 1H). MS ES+ m/z 440 [MH] ⁺
77		-CH ₃	¹ H NMR (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 0.99 (t, 3H), 1.10 (t, 3H), 2.26 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 3.50 (q, 2H), 3.58 (q, 2H), 3.84 (m, 2H), 4.84 (m, 2H), 7.14 (t, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 8.87 (s, 1H),. MS ES+ m/z 457 [MH] ⁺
78		-CH ₂ CH ₃	¹ H NMR (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 1.00 (t, 3H), 1.10 (t, 6H), 2.25 (s, 3H), 3.50 (q, 2H), 3.58 (q, 4H), 3.84 (m, 2H), 4.84 (m, 2H), 7.15 (t, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.69 (m, 1H), 8.85 (s, 1H). MS APCI- m/z 469 [M-H] ⁻

		
	R ³	
79	-CH(CH ₃) ₂	¹ H NMR (CD ₃ OD, 400MHz) δ: 1.13 (t, 3H), 1.25 (d, 6H), 2.42 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 3.61 (m, 2H), 3.95 (m, 2H), 4.84 (m, 2H), 5.20 (m, 1H), 6.95 (d, 1H), 8.15 (m, 1H), 8.30 (m, 1H). MS ES- m/z 436 [M-H] ⁻
80	-CH ₃	¹ H NMR (CD ₃ OD, 400MHz) δ: 1.13 (t, 3H), 2.44 (s, 3H), 3.30 (s, 6H), 3.61 (m, 2H), 3.72 (t, 2H), 4.90 (t, 2H), 7.00 (d, 1H), 8.17 (m, 1H), 8.25 (m, 1H). MS APCI+ m/z 410 [MH] ⁺

实例 81

1-(2-乙氧基乙基)-7-(5-氟吡啶-2-基氨基)-5-(*N*-异丙基-*N*-甲基氨基)-1*H*-吡唑并 [4,3-*d*]嘧啶-3-羧酸



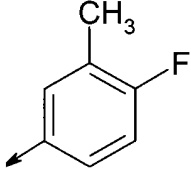
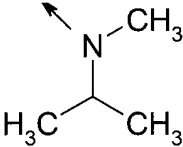
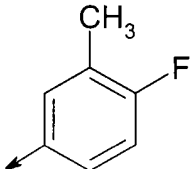
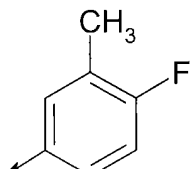
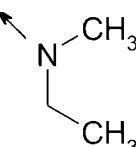
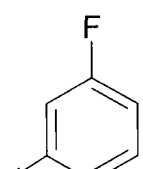
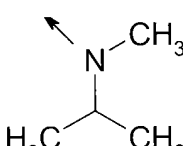
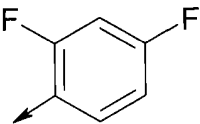
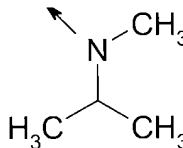
将制备 108 中的酯 (30mg, 0.07mmol) 和 1M 的氢氧化钠水溶液(105μL, 0.105mmol) 溶解在二氧杂环己烷(1mL) 中, 并将反应混合物在室温下搅拌 18 小时。将反应混合物在真空下浓缩, 并将残余物用 1M 的柠檬酸溶液(5mL) 处理, 用二氯甲烷 (3x50mL)萃取。将有机物合并, 在硫酸镁上干燥, 并在真空下浓缩。将粗产物用醚研磨, 然后过滤, 得到白色固体状的标题产物 27mg。

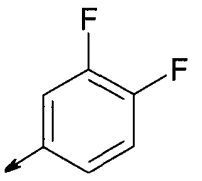
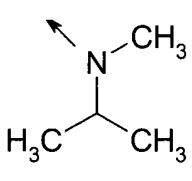
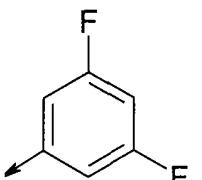
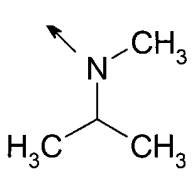
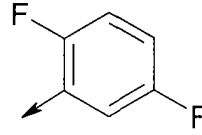
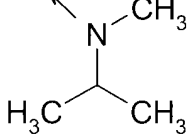
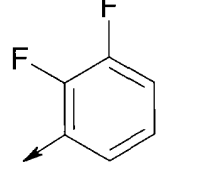
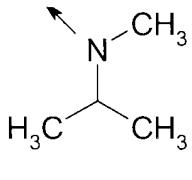
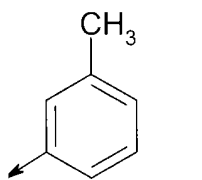
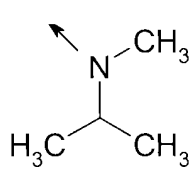
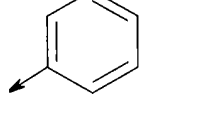
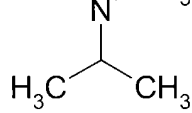
$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400MHz) δ : 1.22 (t, 3H), 1.30 (d, 6H), 3.12 (s, 3H), 3.70 (q, 2H), 3.98 (t, 2H), 4.84 (t, 2H), 5.01 (m, 1H), 7.71 (m, 1H), 8.29 (m, 1H), 8.31 (d, 1H)

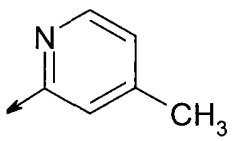
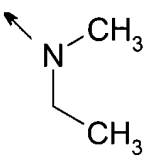
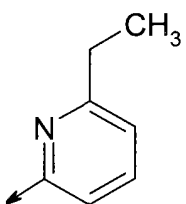
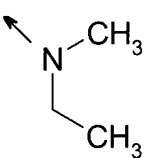
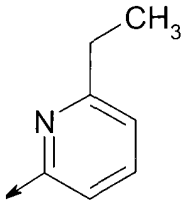
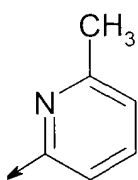
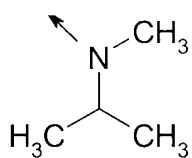
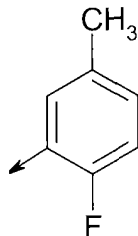
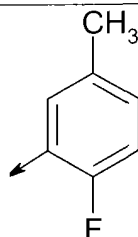
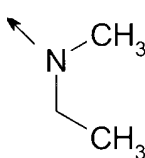
MS ES- m/z 416 $[\text{M-H}]^-$

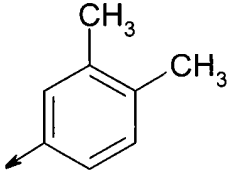
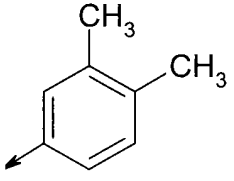
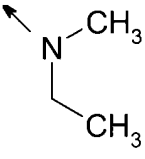
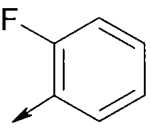
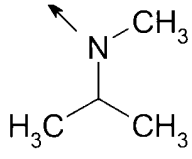
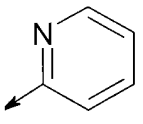
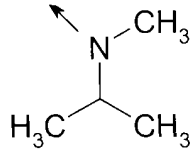
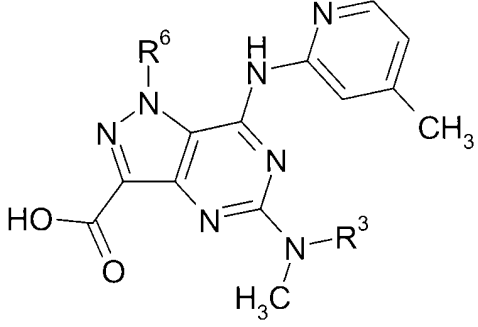
下面所示的通式的如下化合物通过类似于实例 81 中所述的方法, 使用适当的制备 103, 106, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134 和实例 6 中的酯来制备。

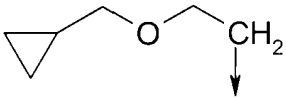
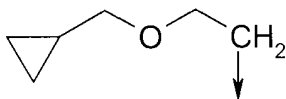
Ex	R^1	$-\text{NR}^3\text{R}^4$	数据
82		$-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400MHz) δ : 1.16 (t, 3H), 1.78 (m, 2H), 2.14 (m, 2H), 3.32 (s, 6H), 3.59 (m, 4H), 3.90 (t, 2H), 4.04 (m, 2H), 4.40 (m, 1H), 4.74 (t, 2H). MS ES- m/z 377 $[\text{M-H}]^-$
83			$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400MHz) δ : 1.19 (t, 3H), 1.32 (d, 6H), 1.85 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 3.60 (m, 4H), 3.93 (t, 2H), 4.05 (t, 2H), 4.45 (m, 1H), 4.89 (t, 2H), 5.01 (m, 1H). MS ES- m/z 405 $[\text{M-H}]^-$
84			$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400MHz) δ : 1.15 (t, 3H), 2.40 (d, 6H), 3.05 (s, 3H), 3.65 (q, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.98 (q, 2H), 4.78 (t, 2H), 5.01 (m, 1H), 6.49 (d,

			1H), 7.66 (t, 1H), 7.82 (d, 1H). MS ES- m/z 428 [M-H] ⁻
85			¹ H NMR (CD ₃ OD, 400MHz) δ: 1.13 (t, 3H), 1.26 (d, 6H), 2.33 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 3.61 (q, 2H), 3.98 (t, 2H), 4.88 (t, 2H), 4.90 (m, 1H), 7.10 (t, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.60 (m, 1H). MS ES+ m/z 431 [MH] ⁺
86		-N(CH ₂ CH ₃) ₂	¹ H NMR (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 1.00 (t, 3H), 1.15 (t, 6H), 2.25 (s, 3H), 3.45 (m, 4H), 3.50 (m, 2H), 3.82 (t, 2H), 4.81 (t, 2H), 7.08 (t, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.70 (m, 1H). MS APCI- m/z 429 [M-H] ⁻
87			¹ H NMR (CD ₃ OD, 400MHz) δ: 1.10 (t, 3H), 1.25 (t, 3H), 2.30 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 3.60 (q, 2H), 3.70 (q, 2H), 3.98 (t, 2H), 4.82 (m, 2H), 7.15 (t, 1H), 7.50 (t, 1H), 7.63 (m, 1H). MS APCI+ m/z 439 [MNa] ⁺
88			¹ H NMR (CD ₃ OD, 400MHz) δ: 1.15 (t, 3H), 1.31 (d, 6H), 3.17 (s, 3H), 3.64 (q, 2H), 3.99 (t, 2H), 4.89 (m, 1H), 4.96 (t, 2H), 7.08 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.62 (m, 1H). MS ES- m/z 415 [M-H] ⁻
89			¹ H NMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.10 (m, 9H), 2.98 (s, 3H), 3.62 (q, 2H), 3.95 (m, 2H), 4.78 (m, 2H), 4.90 (m, 1H), 6.95 (m, 2H), 8.15 (m, 1H), 9.01 (s, 1H). MS APCI- m/z 453 [M-H] ⁻

90			$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.22 (m, 9H), 3.01 (s, 3H), 3.65 (q, 2H), 4.00 (m, 2H), 4.78 (m, 2H), 4.98 (m, 1H), 7.18 (m, 2H), 7.82 (m, 1H), 9.20 (m, 1H). MS APCI- m/z 433 [M-H] ⁻
91			$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.20 (m, 9H), 3.02 (s, 3H), 3.65 (q, 2H), 4.00 (t, 2H), 4.78 (t, 2H), 4.98 (m, 1H), 6.58 (m, 1H), 7.30 (m, 2H), 9.35 (m, 1H). MS APCI- m/z 433 [M-H] ⁻
92			$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.18 (t, 3H), 1.28 (m, 6H), 3.05 (s, 3H), 3.62 (q, 2H), 3.98 (t, 2H), 4.78 (t, 2H), 4.99 (m, 1H), 6.78 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 8.25 (m, 1H), 9.26 (m, 1H). MS APCI+ m/z 435 [MH] ⁺
93			$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.20 (m, 9H), 3.00 (s, 3H), 3.65 (q, 2H), 3.98 (t, 2H), 4.79 (t, 2H), 4.90 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 8.01 (m, 1H), 9.22 (m, 1H). MS APCI- m/z 433 [M-H] ⁻
94			$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400MHz) δ : 1.15 (t, 3H), 1.30 (d, 6H), 2.42 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 3.64 (q, 2H), 4.00 (t, 2H), 4.88 (m, 1H), 4.94 (m, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.57 (s, 1H), . MS ES- m/z 411 [M-H] ⁻
95			$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400MHz) δ : 1.15 (t, 3H), 1.23 (d, 6H), 3.05 (s, 3H), 3.65 (q, 2H), 4.00 (t, 2H), 4.79 (t, 2H), 5.11 (m, 1H), 7.09 (t, 1H), 7.40 (t, 2H), 7.71 (d, 2H). MS ES- m/z 397 [M-H] ⁻

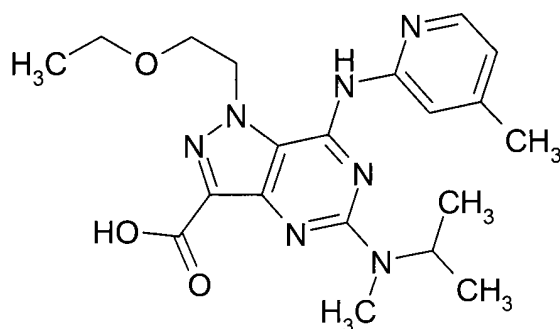
96			$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400MHz) δ : 1.12 (t, 3H), 1.30 (t, 3H), 2.41 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.58 (q, 2H), 3.76 (q, 2H), 3.97 (t, 2H), 4.82 (t, 2H), 7.02 (d, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.14 (d, 1H). MS APCI+ m/z 400 $[\text{MH}]^+$
97			$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.20-1.40 (m, 9H), 2.78 (q, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.70 (m, 4H), 4.00 (t, 2H), 4.81 (t, 2H), 6.87 (d, 1H), 7.62 (t, 1H), 8.10 (d, 1H), 9.85 (s, 1H). MS APCI+ m/z 414 $[\text{MH}]^+$
98		$-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.30 (m, 6H), 2.78 (q, 2H), 3.25 (s, 6H), 3.70 (q, 2H), 4.00 (m, 2H), 4.82 (m, 2H), 6.90 (d, 1H), 7.65 (t, 1H), 8.10 (d, 1H), 9.90 (m, 1H). MS APCI+ m/z 400 $[\text{MH}]^+$
99			$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400MHz) δ : 1.17 (t, 3H), 1.30 (d, 6H), 2.53 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 3.65 (q, 2H), 3.97 (t, 2H), 4.89 (t, 2H), 4.96 (m, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.84 (t, 1H), 7.99 (d, 1H). MS ES- m/z 412 $[\text{M-H}]^-$
100		$-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400MHz) δ : 1.10 (t, 3H), 2.37 (s, 3H), 3.23 (s, 6H), 3.61 (q, 2H), 3.96 (t, 2H), 4.85 (t, 2H), 7.08 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 7.86 (d, 1H). MS ES+ m/z 403 $[\text{MH}]^+$
101			$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400MHz) δ : 1.11 (t, 3H), 1.20 (t, 3H), 2.38 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 3.59 (q, 2H), 3.61 (q, 2H), 3.95 (t, 2H), 4.85 (t, 2H), 7.09 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 7.84 (d, 1H). MS ES+ m/z

			(m, 1H), 7.84 (d, 1H). MS ES+ m/z 417 [MH] ⁺
102		-N(CH ₃) ₂	¹ H NMR (CD ₃ OD, 400MHz) δ: 1.12 (t, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 3.29 (s, 6H), 3.63 (q, 2H), 3.98 (t, 2H), 4.84 (t, 2H), 7.21 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.53 (s, 1H). MS ES+ m/z 399 [MH] ⁺
103			¹ H NMR (CD ₃ OD, 400MHz) δ: 1.02 (t, 3H), 1.16 (t, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 3.52 (q, 2H), 3.63 (q, 2H), 3.87 (t, 2H), 4.73 (t, 2H), 7.09 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.43 (m, 1H). MS ES+ m/z 413 [MH] ⁺
104			¹ H NMR (CD ₃ OD, 400MHz) δ: 1.11 (t, 3H), 1.21 (d, 6H), 3.06 (s, 3H), 3.61 (q, 2H), 3.96 (t, 2H), 4.83 (m, 1H), 4.85 (t, 2H), 7.28 (m, 3H), 7.90 (t, 1H). MS ES- m/z 415 [M-H] ⁻
105			¹ H NMR (CD ₃ OD, 400MHz) δ: 1.17 (t, 3H), 1.31 (d, 6H), 3.13 (s, 3H), 3.66 (q, 2H), 3.98 (t, 2H), 4.88 (t, 2H), 4.99 (m, 1H), 7.19 (t, 1H), 7.90 (t, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.35 (d, 1H). MS ES- m/z 398 [M-H] ⁻
			
	R ³	R ⁶	数据
106	-CH(CH ₃) ₂	-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ OCH ₃	¹ H NMR (CD ₃ OD, 400MHz) δ:

			1.30 (d, 6H), 2.42 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 3.30 (s, 1H), 3.45 (t, 2H), 3.62 (t, 2H), 4.00 (t, 2H), 4.98 (m, 2H), 7.05 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.20 (m, 1H). MS APCI+ m/z 458 [MH] ⁺
107	-CH(CH ₃) ₂	-(CH ₂) ₂ CH(CH ₃)OCH ₃	¹ H NMR (CD ₃ OD, 400MHz) δ: 1.18 (d, 3H), 1.35 (d, 6H), 2.10 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.38 (m, 1H), 4.80-4.90 (m, 3H), 7.10 (d, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.10 (d, 1H). MS APCI+ m/z 428 [MH] ⁺
108	-CH(CH ₃) ₂		¹ H NMR (CD ₃ OD, 400MHz) δ: 0.12 (m, 2H), 0.37 (m, 2H), 1.06 (m, 1H), 1.30 (d, 6H), 2.44 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 3.44 (d, 2H), 4.04 (t, 2H), 4.91 (m, 2H), 5.13 (m, 1H), 7.02 (d, 1H), 8.23 (m, 2H). MS ES- m/z 438 [M-H] ⁻
109	-CH ₂ CH ₃		¹ H NMR (CD ₃ OD, 400MHz) δ: 0.75 (m, 2H), 0.81 (m, 2H), 0.99 (m, 1H), 1.31 (t, 3H), 2.44 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.38 (d, 2H), 3.79 (q, 2H), 4.01 (m, 2H), 4.89 (m, 2H), 7.03 (d, 1H), 8.19 (m, 2H). MS ES+ m/z 426 [MH] ⁺

实例 110

1-(2-乙氧基乙基)-5-(*N*-异丙基-*N*-甲基氨基)-7-(4-甲基吡啶-2-基氨基)-1*H*-吡唑并[4,3-*d*]嘧啶-3-羧酸

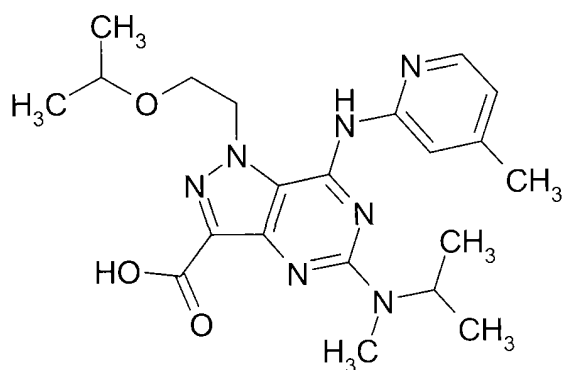


将制备 121 的酯 (219mg, 0.51mmol) 溶解在 1M 的氢氧化钠水溶液(3mL) 在二氧杂环己烷(1.5mL) 中的溶液中, 并将反应混合物在室温下搅拌 18 小时。将反应混合物用 1M 的柠檬酸溶液(50mL) 稀释, 并且将混合物用二氯甲烷(3x100mL)冲洗。将合并的二氯甲烷萃取物在硫酸镁上干燥, 并在真空下浓缩。通过柱色谱在硅胶上以 100: 0 到 92: 8 的二氯甲烷: 甲醇洗脱, 而将残余物纯化, 得到黄色油状的标题产物 80mg (38%)。

^1H NMR (CD_3OD , 400MHz) δ : 1.12 (t, 3H), 1.30 (d, 6H), 2.45 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 3.60 (m, 2H), 3.96 (t, 2H), 4.88 (m, 2H), 4.98 (m, 1H), 7.04 (d, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.18 (d, 1H). MS APCI- m/z 412 [$\text{M}-\text{H}$]

实例 111

1-(2-异丙氧基乙基)-5-(*N*-异丙基-*N*-甲基氨基)-7-(4-甲基吡啶-2-基氨基)-1*H*-吡唑并[4,3-*d*]嘧啶-3-羧酸

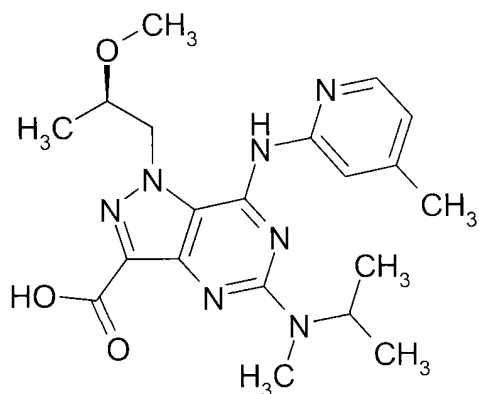


将制备 106 的酯(140mg, 0.32mmol) 溶解在甲醇(2mL)中, 并且将溶液用 1M 的氢氧化钠水溶液(640 μ L)处理。将反应混合物在室温下搅拌 18 小时, 之后在真空下浓缩。将残余物溶解水(20mL)中, 用乙酸乙酯 (10mL) 冲洗, 用柠檬酸酸化, 并且用二氯甲烷(2x20mL)萃取。将有机物合并, 在硫酸镁上干燥, 并且在真空下浓缩。通过柱色谱在硅胶上以 100: 0 到 95: 5 的二氯甲烷: 甲醇洗脱, 而将残余物纯化。将产物用醚研磨, 得到白色固体状的标题产物 45mg。

^1H NMR (CD_3OD , 400MHz) δ : 1.10 (d, 6H), 1.32 (d, 6H), 2.42 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 3.66 (m, 1H), 3.94 (t, 2H), 4.83 (t, 2H), 5.05 (m, 1H), 7.04 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.20 (d, 1H). MS ES+ m/z 428 $[\text{MH}]^+$

实例 112

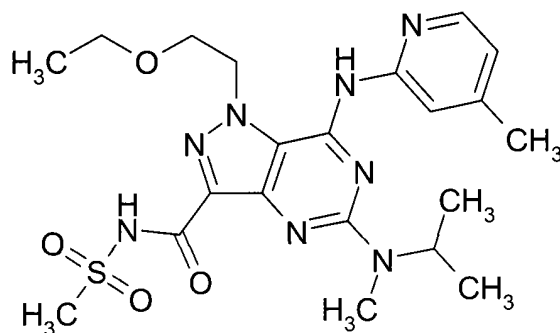
(2'R)-5-(N-异丙基-N-甲基氨基)-1-(2'-甲氧基丙基)-7-(4-甲基吡啶-2-基氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-3-羧酸



标题化合物通过类似于实例 111 中所述的方法, 使用制备 105 中的酯来制备。

^1H NMR (CD_3OD , 400MHz) δ : 1.32 (m, 9H), 2.44 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.97 (m, 1H), 4.73 (m, 2H), 4.99 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.20 (d, 1H). MS APCI+ m/z 414 $[\text{MH}]^+$

实例 113

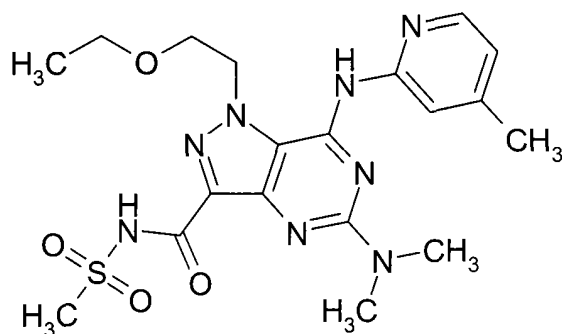
N-[1-(2-乙氧基乙基)-5-(*N*-异丙基-*N*-甲基氨基)-7-(4-甲基吡啶-2-基氨基)-1*H*-吡唑并[4,3-*d*]嘧啶-3-羰基]甲磺酰胺

将制备 186 中的氯化物(90mg, 0.20mmol), *N*-甲基-异丙基胺(73mg, 1.0mmol), *N*-乙基二异丙基胺(170 μ L, 1.0mmol) 和氟化铯(30mg, 0.20mmol) 溶解在二甲基亚砜(1mL) 中, 并且将反应混合物在 110 $^{\circ}$ C 下搅拌 5 小时。将反应混合物冷却, 然后用乙酸乙酯(10mL) 和水(10mL) 稀释。分离出有机相, 并且用水(2x10mL) 冲洗, 在硫酸镁上干燥并在真空下浓缩。通过柱色谱在硅胶上以 99: 1 到 97: 3 的二氯甲烷: 甲醇洗脱, 而将残余物纯化。将粗产物溶解在乙酸乙酯(2mL) 中, 并且用戊烷处理。过滤出所形成的沉淀, 并且在真空下干燥, 得到标题产物 42mg。

^1H NMR (DMSO- D_6 + $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$, 400MHz) δ : 0.98 (t, 3H), 1.18 (d, 6H), 2.44 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.44 (d, 2H), 3.86 (t, 2H), 4.75 (m, 1H), 4.94 (t, 2H), 7.18 (d, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.25 (d, 1H). MS ES- m/z 489 [M-H] $^-$

实例 114

N-[5-(二甲氨基)-1-(2-乙氧基乙基)-7-(4-甲基吡啶-2-基氨基)-1*H*-吡唑并
[4,3-*d*]嘧啶-3-羰基]甲磺酰胺

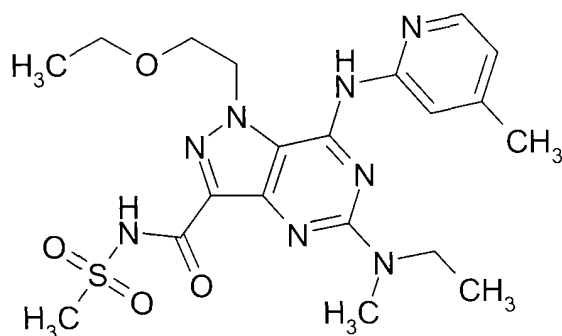


标题产物通过类似于实例 113 中所述的方法，使用 33% 的二甲基胺在乙醇中的溶液作为 HNR^3R^4 胺来制备。制备出 55mg 的所期望的产物。

^1H NMR (DMSO- D_6 + $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$, 400MHz) δ : 0.97 (t, 3H), 2.45 (s, 3H), 3.20 (s, 6H), 3.40 (s, 3H), 3.44 (d, 2H), 3.88 (t, 2H), 4.95 (t, 2H), 7.18 (d, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 13.40 (s, 1H). MS ES+ m/z 485 [MNa] $^+$

实例 115

N-[1-(2-乙氧基乙基)-5-(*N*-乙基-*N*-甲基氨基)-7-(4-甲基吡啶-2-基氨基)-1*H*-
吡唑并 [4,3-*d*]嘧啶-3-羰基]甲磺酰胺



将制备 186 中的氯化物(110mg, 0.24mmol), *N*-甲基-乙基胺(79mg, 1.2mmol), *N*-乙基二异丙基胺(210 μL , 1.20mmol) 和氟化铯(37mg, 0.24mmol) 溶解在二甲基亚砜(1mL) 中, 并且将反应混合物在 ReactiVial $^{\text{TM}}$ 中加热到 110 $^{\circ}\text{C}$ 并保持 5 小时。将反应混合物在乙酸乙酯

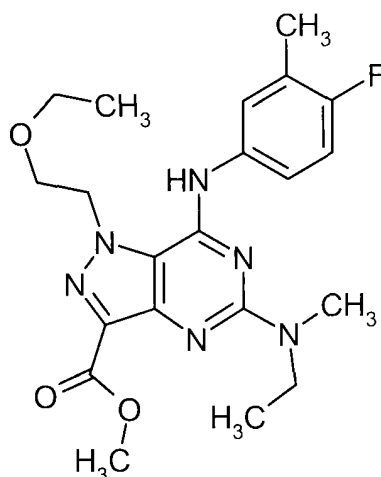
(10mL)和水(10mL)之间分配, 并且分离出有机相, 用水(2x10mL)冲洗。然后将有机相在硫酸镁上干燥, 并在真空下浓缩。通过柱色谱在硅胶上以 99: 1 到 97: 3 的二氯甲烷: 乙酸乙酯洗脱, 而将残余物纯化, 得到淡黄色固体状的标题产物 66mg。

或者, 实例 115 可以通过使用实例 96 的羧酸来制备。将实例 96 的羧酸 (1.0g, 2.50mmol), 甲磺酰胺(356mg, 3.75mmol), 氯化 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺(1.0g, 5.2mmol)和 4-二甲氨基吡啶(305mg, 2.5mmol)溶解在二氯甲烷(5mL)中, 并且将反应混合物在室温下搅拌 16 小时。将反应混合物用 10% 的柠檬酸水溶液 (3mL)稀释, 并且分离出有机相, 用水 (3mL)冲洗, 在硫酸镁上干燥并在真空下浓缩。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- D_6 + $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$, 400MHz) δ : 0.99 (t, 3H), 1.17 (t, 3H), 2.44 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.44 (d, 2H), 3.66 (d, 2H), 3.88 (t, 2H), 4.93 (t, 2H), 7.16 (d, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.26 (d, 1H). MS ES- m/z 475 [M-H] $^-$

实例 116

1-(2-乙氧基乙基)-5-[乙基(甲基)氨基]-7-[(4-氟-3-甲基苯基)氨基]-1H-吡唑并 [4,3-*d*]嘧啶-3-羧酸甲酯



将得自制备 92 的氯化物 (200mg, 0.49mmol), N-乙基甲基胺(0.084mL, 0.98mmol) 和 N-乙基二异丙基胺(0.17mL, 0.98mmol) 在二甲基亚砜(2mL)

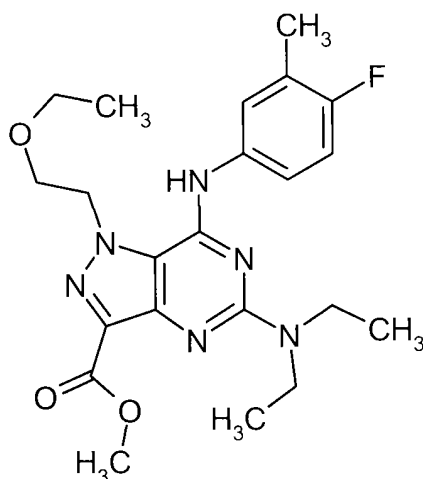
中的混合物在 Reactival® 中在 120°C 下加热 18 小时。在减压下浓缩冷却后的混合物，并且将残余物在二氯甲烷 (100mL) 和水 (100mL) 之间分配，分离各层。将水溶液用额外的二氯甲烷 (50mL) 萃取，并且将合并的有机溶液用水 (100mL)，盐水 (50mL) 冲洗，在硫酸镁上干燥，并且在减压下蒸发。通过通过柱色谱在 Isolute® 硅胶盒上使用二氯甲烷：甲醇 (100: 0 到 95: 5) 作为洗脱梯度，而将粗产物纯化，得到白色结晶固体状的标题化合物 70mg。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400MHz) δ : 1.15 (t, 3H), 1.20 (t, 3H), 2.30 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 3.60 (q, 2H), 3.70 (q, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.98 (m, 2H), 4.80 (t, 2H), 7.01 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.67 (m, 1H).

MS APCI+ m/z 431 $[\text{MH}]^+$

实例 117

5-(二乙氨基)-1-(2-乙氧基乙基)-7-[(4-氟-3-甲基苯基)氨基]-1H-吡唑并 [4,3-d] 嘧啶-3-羧酸甲酯



采用类似于实例 116 中所述的工艺，由制备 92 中的化合物，在从甲醇重结晶之后得到白色结晶固体状的标题化合物。

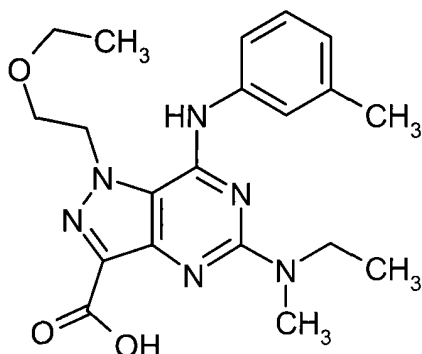
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.20 (m, 9H), 2.30 (s, 3H), 3.65 (m, 6H), 4.00 (m, 5H), 4.75 (t, 2H), 6.95 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.60 (m, 1H).

MS APCI+ m/z 445 $[\text{MH}]^+$

实例 118

1-(2-乙氧基乙基)-5-[乙基(甲基)氨基]-7-[(3-甲基苯基)氨基]-1H-吡唑并

[4,3-d]嘧啶-3-羧酸



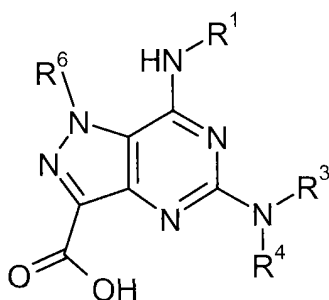
将得自制备 238 的氯化物(200mg, 0.53mmol), 氟化铯(81mg, 0.53mmol) 和 *N*-乙基甲基胺(0.25mL, 2.65mmol) 在二甲基亚砜(1.5mL) 中的混合物在 Reactivial® 中在 110°C 下加热 18 小时。将冷却后的混合物在二氯甲烷 (50mL)和 1N 的柠檬酸溶液(100mL)之间分配, 并分离各层。将水溶液用额外的二氯甲烷(50mL) 萃取, 并将合并的有机溶液用水(2x100mL)然后用盐水 (50mL)冲洗。将溶液在硫酸镁上干燥, 并在减压下浓缩, 得到白色固体状的标题化合物 150mg。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 1.10 (t, 3H), 1.25 (t, 3H), 2.40 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.65 (q, 2H), 3.75 (q, 2H), 4.00 (t, 2H), 4.85 (t, 2H), 7.10 (d, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.61 (s, 1H).

MS APCI+ m/z 399 $[\text{MH}]^+$

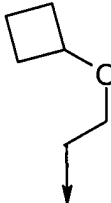
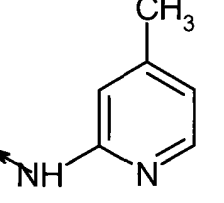
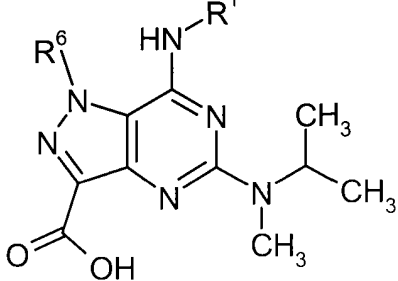
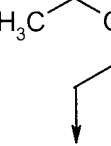
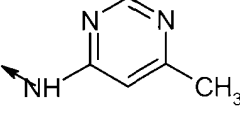
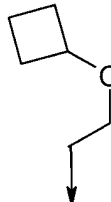
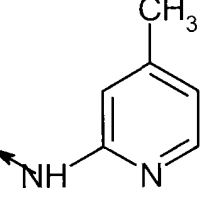
实例 119 到 124

下面所示的通式的如下化合物:



采用类似于实例 118 中所述的工序，由得自制备 149, 231, 232 和 237 中的相应的氯化物来制备。

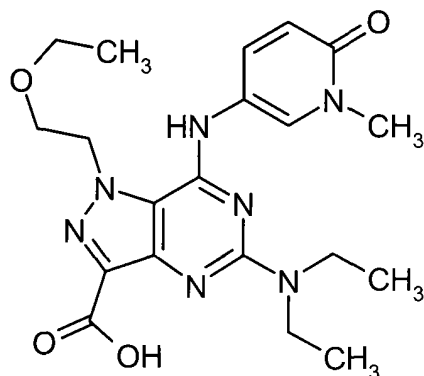
Ex	HNR ¹ ,	R ⁶	收率/数据
119			黄色晶体 (93%) ¹ H NMR (DMSO-D ₆ +1 滴 TFA-d, 400MHz) δ: 1.14 (t, 3H), 2.45 (s, 3H), 3.20 (s, 6H), 3.63 (q, 2H), 3.81 (t, 2H), 4.98 (t, 2H), 7.16 (d, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.24 (d, 1H). MS m/z 386 [MH] ⁺
120			黄色固体 (85%) ¹ H NMR (DMSO-D ₆ +1 滴 TFA-d, 400MHz) δ: 1.02 (t, 3H), 1.19 (t, 3H), 2.57 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 3.48 (q, 2H), 3.68 (q, 2H), 3.83 (t, 2H), 4.82 (t, 2H), 8.08 (s, 1H), 9.02 (s, 1H). MS m/z 401 [MH] ⁺
121			黄色油状物, (88%) ¹ H NMR (DMSO-D ₆ , 400MHz) δ: 0.95 (t, 3H), 1.15 (t, 3H), 3.17 (s, 3H), 3.39 (q, 2H), 3.66 (q, 2H), 3.83 (t, 2H), 4.63 (s, 2H), 4.95 (t, 2H), 7.14 (d, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.34 (s, 1H). MS m/z 416 [MH] ⁺

122 A			黄色粉末 (50%) $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400MHz) δ : 1.30 (t, 3H), 1.50 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.90 (m, 2H), 2.12 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.80 (q, 2H), 3.90 (t, 2H), 4.00 (m, 1H), 4.90 (m, 2H), 7.05 (d, 1H), 8.20 (m, 2H).
			
123			黄色固体 (69%) $^1\text{H NMR}$ (DMSO-D_6 +1 滴 TFA-d, 400MHz) δ : 1.02 (t, 3H), 1.21 (d, 6H), 2.57 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 3.48 (q, 2H), 3.82 (t, 2H), 4.82 (t, 2H), 4.95 (m, 1H), 8.04 (s, 1H), 9.03 (s, 1H). MS m/z 415 $[\text{MH}]^+$
124 A			淡黄色粉末 (45%) $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400MHz) δ : 1.35 (d, 6H), 1.45 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.90 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 3.30 (m, 1H), 3.90 (t, 2H), 4.05 (m, 1H), 5.02 (m, 2H), 7.05 (d, 1H), 8.20 (m, 2H). MS APCI+ m/z 440 $[\text{MH}]^+$

A-产物从二氯甲烷重结晶，然后在醚中进行超声波处理，在真空下干燥。

实例 125

5-(二乙氨基)-1-(2-乙氧基乙基)-7-[(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)氨基]-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-3-羧酸



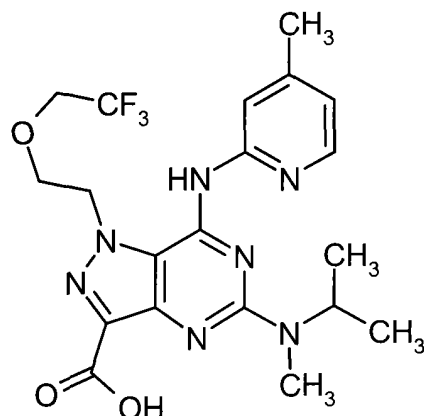
将得自制备 239 的氯化物 (170mg, 0.43mmol), 二乙胺 (0.18mL, 1.73mmol)和氟化铯(66mg, 0.43mmol)在二甲基亚砜(1mL)中的混合物在 110°C 下搅拌 2 小时。加入额外的二乙胺(0.18mL, 1.73mmol)的二甲基亚砜(0.5mL)溶液, 将混合物转移到 Reactival®, 并且在 110°C 下再搅拌 2 小时。将冷却后的混合物用二氯甲烷(40mL)稀释, 用 1M 的柠檬酸溶液 (3x20mL)冲洗。将合并的水溶液用二氯甲烷 (20mL)冲洗, 然后使用固体碳酸氢钠碱化到 pH 6。将此溶液用二氯甲烷(3x30mL)萃取, 并且将合并的有机溶液用水 (20mL)和盐水(20mL)冲洗, 然后干燥(使用相分离盒)并在减压下浓缩。将所得的油状物悬浮在水(30mL)中, 并且将混合物用超声波处理 30 分钟。将所得的固体过滤出, 并且在真空下干燥, 得到固体状的标题化合物。

^1H NMR (CD_3OD , 400MHz) δ : 1.12 (t, 3H), 1.25 (t, 6H), 3.59 (q, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.65 (m, 4H), 3.92 (t, 2H), 4.90 (m, 2H), 6.65 (d, 1H), 7.75 (m, 1H), 8.10 (s, 1H).

MS ES- m/z 428 [M-H]⁻

实例 126

5-[异丙基(甲基)氨基]-7-[(4-甲基吡啶-2-基)氨基]-1-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙基]-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-3-羧酸



将得自制备 233 的氯化物(75mg, 0.17mmol), N-乙基二异丙基胺(0.15mL, 0.85mmol), 氟化铯(26mg, 0.17mmol)和 N-甲基异丙基胺(0.09mL, 0.85mmol) 在 1-甲基-2-吡咯烷酮(1mL)中的混合物在 110°C 下在 Reactival®中搅拌 4 小时。

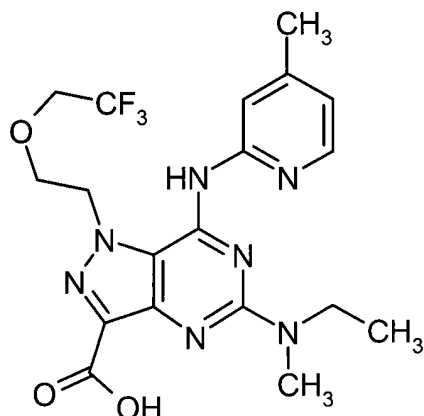
使用 Phenomenex Luna C18 反相硅胶柱且利用乙腈: 95%水/5%甲醇/0.1%三氟乙酸(5:95 到 95:5) 作为洗脱梯度, 直接纯化冷却后的反应混合物。将产物溶解在二氯甲烷中, 并且将溶液用碳酸氢钠冲洗, 在硫酸镁上干燥, 并在减压下蒸发, 得到标题化合物 24mg。

^1H NMR (CD_3OD , 400MHz) δ : 1.31 (d, 6H), 2.48 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 3.98 (q, 2H), 4.15 (t, 2H), 4.95 (m, 1H), 4.99 (t, 2H), 7.08 (d, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.12 (d, 1H).

MS ES- m/z 466 [M-H]⁻

实例 127

5-[乙基(甲基)氨基]-7-[(4-甲基吡啶-2-基)氨基]-1-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙基]-1H-吡唑并 [4,3-d] 嘧啶-3-羧酸



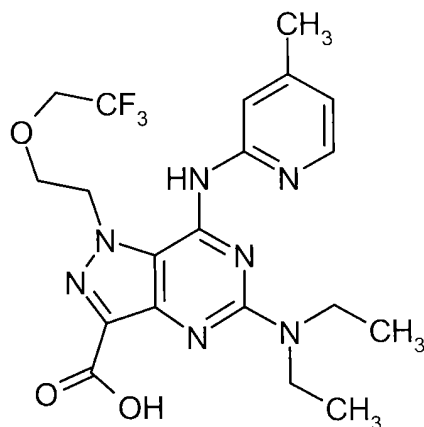
采用类似于制备 126 中所述的工艺，由得自制备 233 的化合物和 N-乙基甲基胺，制备标题化合物，不同之处仅仅在于使用 2 当量的 N-乙基甲基胺和 N-乙基二异丙基胺。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400MHz) δ : 1.30 (t, 3H), 2.49 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.73 (q, 2H), 3.98 (q, 2H), 4.16 (t, 2H), 4.98 (t, 2H), 7.05 (d, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.10 (d, 1H).

MS ES- m/z 452 $[\text{M}-\text{H}]^-$

实例 128

5-(二乙氨基)-7-[(4-甲基吡啶-2-基)氨基]-1-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙基]-1H-吡唑并 [4,3-d] 嘧啶-3-羧酸



将得自制备 233 的氯化物 (100mg, 0.23mmol), 氟化铯 (35mg, 0.23mmol) 和二乙胺 (0.07mL, 0.69mmol) 在二甲基亚砜(1mL)中的混合物在 120°C 下在 Reactivial®中搅拌 18 小时。

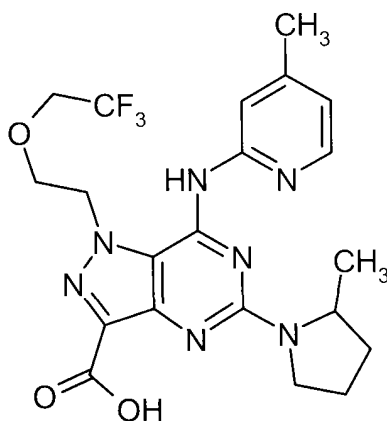
Tlc 分析表明还存在起始原料，于是加入额外的二乙胺 (0.07mL, 0.69mmol)，并将反应混合物在 135°C 下再加热 3 小时。将冷却后的混合物悬浮在 1M 的柠檬酸溶液(200mL)中，并且用二氯甲烷(3x50mL)萃取。将合并的有机萃取物用水 (50mL)，盐水 (25mL) 冲洗，在硫酸镁上干燥，然后在减压下浓缩。通过柱色谱使用 Isolute®硅胶盒和 10%的乙酸甲醇溶液：二氯甲烷 (1:99~7:93) 作为洗脱梯度，而将粗产物纯化，得到黄色粉末状的标题化合物 44mg。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400MHz) δ : 1.35 (t, 6H), 2.50 (s, 3H), 3.70 (q, 4H), 4.00 (q, 2H), 4.18 (t, 2H), 5.00 (t, 2H), 7.10 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.13 (d, 1H).

MS ES+ m/z 468 $[\text{MH}]^+$

实例 129

7-[(4-甲基吡啶-2-基)氨基]-5-(2-甲基吡咯烷-1-基)-1-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙基]-1*H*-吡唑并 [4,3-*d*]嘧啶-3-羧酸



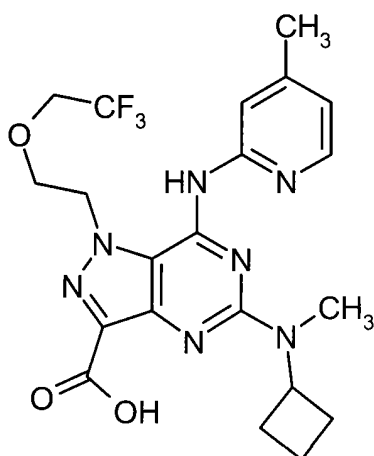
采用制备 128 中所述的工艺，由得自制备 233 的氯化物和 2-甲基吡咯烷，以 45%的收率得到固体状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400MHz) δ : 1.38 (d, 3H), 1.85 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 2.25 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 3.60 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.98 (q, 2H), 4.15 (t, 2H), 4.45 (m, 1H), 5.00 (t, 2H), 7.10 (d, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.15 (d, 1H).

MS ES+ m/z 480 $[\text{MH}]^+$

实例 130

5-[环丁基(甲基)氨基]-7-[(4-甲基吡啶-2-基)氨基]-1-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙基]-1H-吡唑并 [4,3-d]嘧啶-3-羧酸

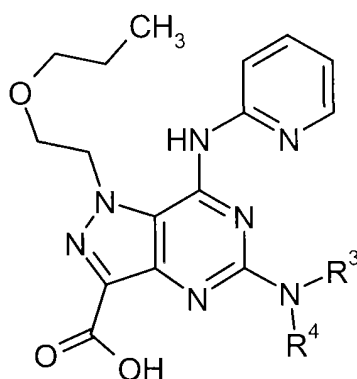


采用类似于制备 128 中所述的工艺，由得自制备 241 的胺和得自 233 的氯化物，以 42% 的收率得到黄色固体状的标题化合物，不同之处在于还加入 5 当量的 N-乙基二异丙基胺。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400MHz) δ : 1.80 (m, 2H), 2.35 (m, 4H), 2.50 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.99 (q, 2H), 4.18 (t, 2H), 4.80 (m, 1H), 4.99 (t, 2H), 7.10 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.18 (d, 1H).

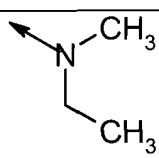
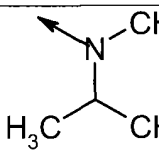
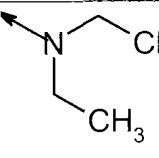
MS APCI+ m/z 480 $[\text{MH}]^+$

实例 131 到 133



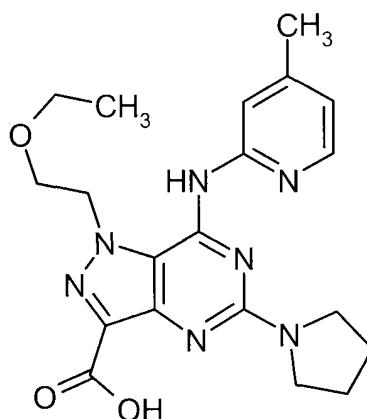
将得自制备 240-242 的适当的酯 (0.5mmol) 在氢氧化钠(1N, 4mL, 4mmol) 和二氧杂环己烷(2 mL)中的溶液在室温下搅拌 18 小时。在减压下浓缩溶液，并且将残余物在二氯甲烷 (20mL) 和 1M 的柠檬酸溶液 (10mL) 之间分

配。分离各层，并且将有机相在硫酸镁上干燥，在减压下蒸发，得到标题化合物。

Ex No	-NR ³ R ⁴	数据
131		¹ H NMR (DMSO-D ₆ + 1dp TFAD), 400MHz) δ: 0.65 (t, 3H), 1.18 (t, 3H), 1.38 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 3.34 (t, 2H), 3.62 (q, 2H), 3.82 (t, 2H), 4.98 (t, 2H), 7.28 (m, 1H), 8.20 (m, 2H), 8.38 (d, 1H). MS APCI+ m/z 400 [MH] ⁺
132		¹ H NMR (DMSO-D ₆ + 1dp TFAD, 400MHz) δ: 0.65 (t, 3H), 1.18 (d, 6H), 1.38 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 3.22 (t, 2H), 3.84 (t, 2H), 4.70 (m, 1H), 4.98 (t, 2H), 7.30 (m, 1H), 8.20 (m, 2H), 8.40 (d, 1H). MS APCI+ m/z 414 [MH] ⁺
133		¹ H NMR (DMSO-D ₆ + 1dp TFAD, 400MHz) δ: 0.66 (t, 3H), 1.20 (t, 6H), 1.39 (m, 2H), 3.30 (t, 2H), 3.62 (q, 4H), 3.84 (t, 2H), 4.98 (t, 2H), 7.28 (m, 1H), 8.20 (m, 2H), 8.38 (d, 1H). MS APCI+ m/z 414 [MH] ⁺

实例 134

1-(2-乙氧基乙基)-7-[(4-甲基吡啶-2-基)氨基]-5-吡咯烷-1-基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-3-羧酸



将得自制备 259 的酯(50mg, 0.12mmol) 在 1N 的氢氧化钠溶液(1mL) 和二氧杂环己烷(0.5mL)中的溶液在室温下搅拌 18 小时。将混合物用 1M 的柠

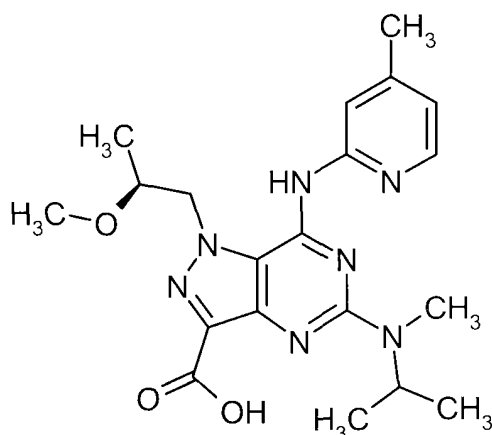
柠檬酸溶液(50mL)稀释，并用二氯甲烷(3x200mL)萃取。将合并的有机萃取物在硫酸镁上干燥，并且在减压下蒸发。通过柱色谱使用 Isolute®硅胶盒和二氯甲烷：甲醇（100：0 到 90：10）的洗脱梯度，将粗产物纯化，得到黄色固体状的标题化合物 23mg。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400MHz) δ : 1.10 (t, 3H), 2.10 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 3.59 (m, 2H), 3.70 (m, 4H), 3.90 (t, 2H), 4.90 (m, 2H), 7.05 (d, 1H), 8.20 (m, 2H).

MS APCI+ m/z 412 $[\text{MH}]^+$

实例 135

5-[异丙基(甲基)氨基]-1-[(2S)-2-甲氧基丙基]-7-[(4-甲基吡啶-2-基)氨基]-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-3-羧酸

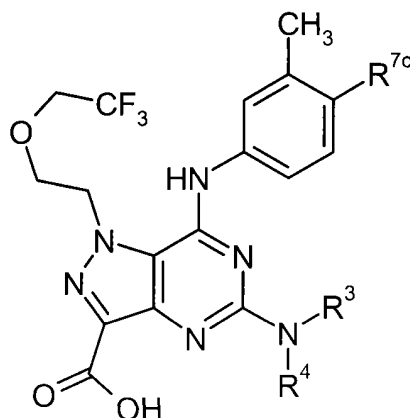


将得自 260 的酯(43mg, 0.1mmol) 在二氧杂环己烷 (2mL) 和氢氧化钠(1N, 4mL)中的溶液在室温下搅拌 18 小时。在减压下浓缩混合物，并且用柠檬酸溶液(1M, 50mL)稀释残余物。将溶液用二氯甲烷(3x50mL)萃取，将合并的有机溶液用碳酸氢钠溶液(3x15mL)冲洗，在硫酸镁上干燥，并且在减压下蒸发。通过柱色谱使用 Isolute®硅胶盒和二氯甲烷：甲醇（100：0 到 94：6）的洗脱梯度，将粗产物纯化，得到黄色油状物。将其用醚研磨，过滤出所得的固体并干燥，得到白色固体状的标题化合物 26mg。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400MHz) δ : 1.30 (m, 9H), 2.42 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 4.00 (m, 1H), 4.75 (m, 2H), 4.99 (m, 1H), 7.02 (d, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.10 (d, 1H).

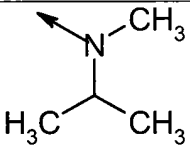
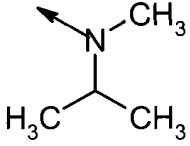
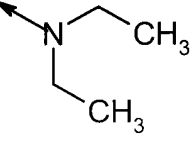
MS APCI+ m/z 414 $[\text{MH}]^+$

实例 136 到 140



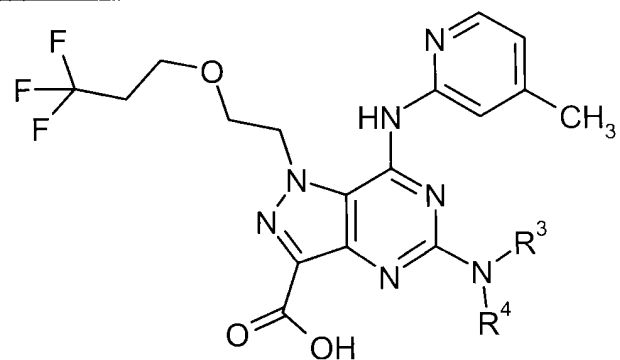
将得自制备 245-249 的适当的酯 (1 当量) 在氢氧化钠(1N, 1.5-3 当量) 和 二氧杂环己烷($6.5\text{-}7.5 \text{ mLmmol}^{-1}$)中的溶液在室温下搅拌 18 小时。在减压下浓缩溶液, 并且将残余物在二氯甲烷和 1M 的柠檬酸溶液之间分配, 分离各层。将水相用额外的二氯甲烷萃取, 将合并的有机溶液在硫酸镁上干燥, 并在减压下蒸发。将产物与乙酸乙酯研磨, 并且过滤出固体并干燥, 得到白色结晶固体状的标题化合物。

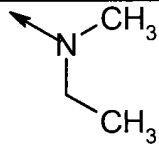
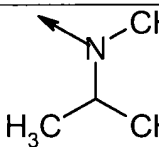
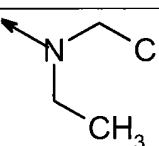
Ex No	$-\text{NR}^3\text{R}^4$	R^{7c}	数据
136		H	$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400MHz) δ : 1.20 (t, 3H), 2.38 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 3.57 (q, 2H), 4.02 (q, 2H), 4.15 (t, 2H), 4.94 (t, 2H), 7.10 (d, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.50 (s, 1H). MS APCI+ m/z 453 $[\text{MH}]^+$
137		F	$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400MHz) δ : 1.08 (t, 3H), 2.30 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.64 (q, 2H), 4.00 (q, 2H), 4.10 (t, 2H), 4.94 (t, 2H), 7.10 (d, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.50 (s, 1H). MS APCI+ m/z 471 $[\text{MH}]^+$

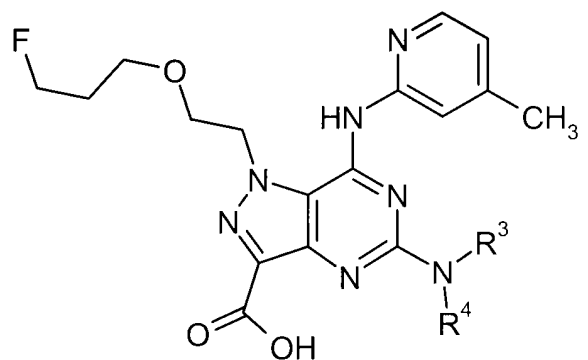
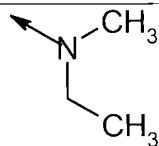
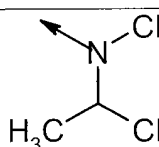
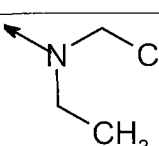
138		H	$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400MHz) δ : 1.22 (d, 6H), 2.40 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 4.04 (q, 2H), 4.13 (t, 2H), 4.85 (m, 1H), 4.94 (t, 2H), 7.12 (d, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.50 (s, 1H). MS APCI+ m/z 467 $[\text{MH}]^+$
139		F	$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400MHz) δ : 1.22 (d, 6H), 2.30 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 4.00 (q, 2H), 4.12 (t, 2H), 4.80 (m, 1H), 4.94 (t, 2H), 7.10 (m, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.49 (m, 1H). MS APCI+ m/z 485 $[\text{MH}]^+$
140		F	$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400MHz) δ : 1.24 (t, 6H), 2.31 (s, 3H), 3.62 (q, 4H), 4.02 (q, 2H), 4.15 (t, 2H), 4.86 (t, 2H), 7.10 (m, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.52 (m, 1H). MS APCI+ m/z 485 $[\text{MH}]^+$

实例 141 到 146

将氢氧化钠溶液(1M, 3 当量) 加入到得自制备 253-258 的酯(1 当量) 在二氧杂环己烷($8.5\text{-}10.5\text{mLmmol}^{-1}$)中的溶液中, 并将反应混合物在室温下搅拌 18 小时。在减压下去除溶剂, 并将残余物在柠檬酸(15mL)和二氯甲烷(15mL)之间分配。分离各相, 并将有机层在减压下蒸发, 得到标题化合物。

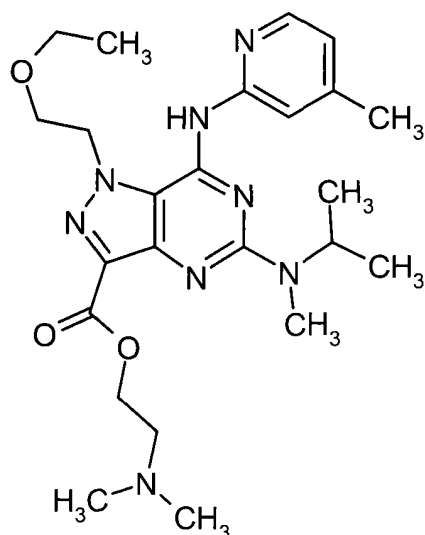
			
Ex. No		收率(%)	数据

141		96	MS APCI+ m/z 468 [MH] ⁺
142		89	MS APCI+ m/z 482 [MH] ⁺
143		99	MS APCI+ m/z 482 [MH] ⁺

			
144		99	MS APCI+ m/z 432 [MH] ⁺
145		90	MS APCI+ m/z 446 [MH] ⁺
146		95	MS APCI+ m/z 446 [MH] ⁺

实例 147

1-(2-乙氧基乙基)-5-[异丙基(甲基)氨基]-7-[(4-甲基吡啶-2-基)氨基]-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-3-羧酸 2-(二甲氨基)乙酯



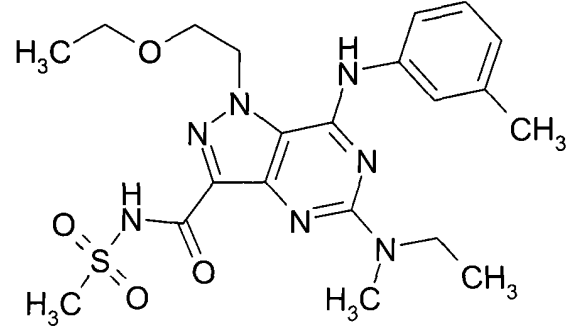
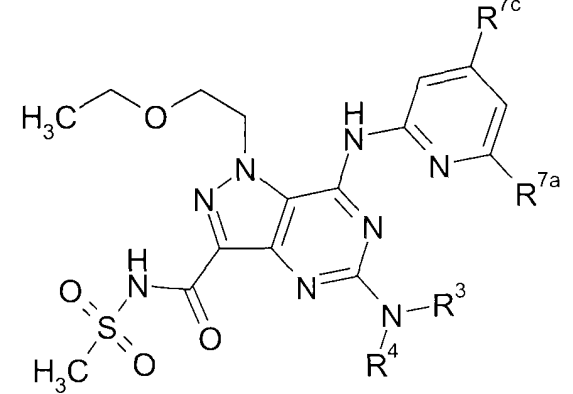
将得自制备 176 的氯化物(160mg, 0.36mmol), 氟化铯(54mg, 0.36mmol) 和 N-甲基异丙基胺(186 μ L, 1.79mmol) 在二甲基亚砜(3mL)中的混合物在 110 $^{\circ}$ C 下在 Reactival[®] 中加热 18 小时。将冷却后的混合物在二氯甲烷 (20mL)和水(20mL)之间分配, 并且分离各层。将水溶液用二氯甲烷(20mL)进一步萃取, 并将合并的有机溶液用水 (3x20mL)冲洗, 在硫酸镁上干燥并在减压下蒸发。通过柱色谱使用 Isolute[®]硅胶盒和甲醇: 二氯甲烷 (0: 100 到 10: 90) 的洗脱梯度, 然后在反相硅胶上使用乙腈: 水: 三氟乙酸 (95:5:0.1) 作为洗脱剂, 将残余有机油纯化, 得到标题化合物 15mg。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400MHz) δ : 1.09 (t, 3H), 1.33 (d, 6H), 2.54 (s, 3H), 3.05 (s, 6H), 3.16 (s, 3H), 3.51 (q, 2H), 3.65 (t, 2H), 3.98 (t, 2H), 4.78 (t, 2H), 4.89 (m, 1H), 5.04 (t, 2H), 7.18 (d, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.14 (d, 1H).
MS m/z 485 $[\text{MH}]^+$

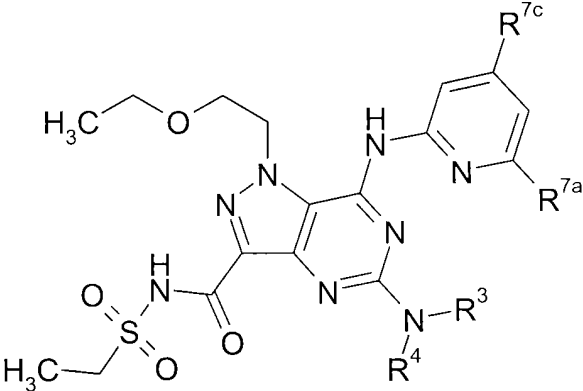
实例 148 到 164

将 4-二甲氨基吡啶(1.3 当量) 加入到得自实例 11,14,15,17, 38, 96, 118-124, 136, 137 和 139 的适当的酸 (1 当量)、氯化 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺(1.3 当量) 和适当的磺酰胺 (1.2-1.3 当量) 在二氯甲烷(13-30mLmmol⁻¹) 中的溶液中, 并将反应混合物在室温下搅拌 18 小时。将混

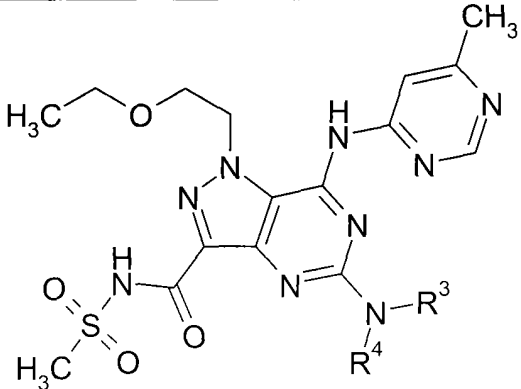
合物用二氯甲烷稀释，用 1M 的柠檬酸溶液冲洗，在硫酸镁上干燥并且在减压下蒸发，得到标题化合物。

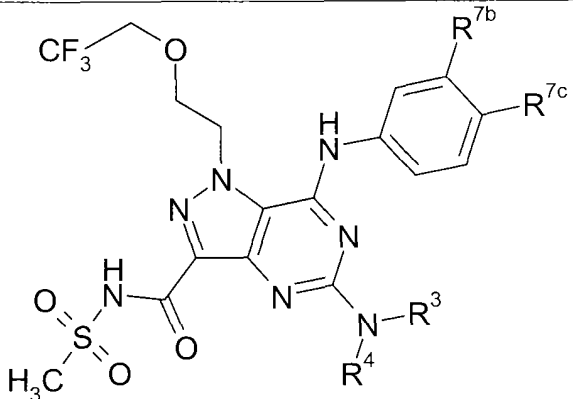
	
148 ^A	¹ H NMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.15 (t, 3H), 1.25 (t, 3H), 2.38 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.62 (q, 2H), 3.70 (q, 2H), 3.98 (t, 2H), 4.82 (t, 2H), 7.00 (d, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.70 (s, 1H). MS APCI+ m/z 476 [MH] ⁺
	
149	$R^3 = -CH_2CH_3; R^4 = -CH_3; R^{7A} = CH_3; R^{7C} = H$ ¹ H NMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.19 (t, 3H), 1.26 (t, 3H), 2.50 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.65 (q, 2H), 3.75 (q, 2H), 3.97 (t, 2H), 4.87 (m, 2H), 6.98 (d, 1H), 7.71 (m, 1H), 8.18 (br m, 1H). MS m/z 477 [MH] ⁺
150 ^A	$R^3 = -(CH_2)_2CH_3; R^4 = -CH_3; R^{7A} = H; R^{7C} = CH_3$ ¹ H NMR (DMSO-D ₆ + 1 滴 TFAd, 400MHz) δ: 0.88 (t, 3H), 1.01 (t, 3H), 1.63 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.47 (q, 2H), 3.55 (t, 2H), 3.87 (t, 2H), 4.89 (m, 2H), 7.09 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.24 (d, 1H). MS ESI+ m/z 491 [MH] ⁺
151 ^A	$R^3 = -CH_2CH_3; R^4 = -CH_2CH_3; R^{7A} = H; R^{7C} = CH_3$

	$^1\text{H NMR}$ (DMSO- D_6 + 1 滴 TFAd, 400MHz) δ : 1.02 (t, 3H), 1.20 (t, 6H), 2.39 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.48 (q, 2H), 3.61 (q, 4H), 3.87 (t, 2H), 4.87 (m, 2H), 7.08 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.24 (d, 1H). MS ESI+ m/z 491 [MH] $^+$
152 ^A	$\text{R}^3 = -(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$; $\text{R}^4 = -\text{CH}_3$; $\text{R}^{7\text{A}} = \text{H}$; $\text{R}^{7\text{C}} = \text{CH}_3$ $^1\text{H NMR}$ (DMSO- D_6 + 1 滴 TFAd, 400MHz) δ : 0.99 (t, 3H), 2.44 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.30 (br s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.44 (q, 2H), 3.62 (m, 2H), 3.77 (m, 2H), 3.88 (t, 2H), 4.93 (t, 2H), 7.14 (d, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.24 (d, 1H). MS ESI+ m/z 507 [MH] $^+$
153	$\text{R}^3 = -\text{CH}_2\text{CH}_3$; $\text{R}^4 = -\text{CH}_3$; $\text{R}^{7\text{A}} = \text{H}$; $\text{R}^{7\text{C}} = \text{CH}_2\text{OH}$ $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD + 1 滴 TFAd, 400MHz) δ : 1.10 (t, 3H), 1.30 (t, 3H), 3.28 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.56 (q, 2H), 3.79 (q, 2H), 3.99 (q, 2H), 4.78 (s, 2H), 5.06 (m, 2H), 7.24 (d, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.40 (s, 1H). MS ESI- m/z 491 [M-H] $^-$

	
154 A, B	$\text{R}^3 = -\text{CH}_3$; $\text{R}^4 = -\text{CH}_3$; $\text{R}^{7\text{A}} = \text{H}$; $\text{R}^{7\text{C}} = \text{CH}_3$ $^1\text{H NMR}$, (CD_3OD , 400MHz) δ : 1.13 (t, 3H), 1.41 (t, 3H), 2.43 (s, 3H), 3.29 (s, 6H), 3.57 (q, 2H), 3.62 (q, 2H), 3.96 (t, 2H), 4.87 (m, 2H), 6.98 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.36 (s, 1H). MS m/z 477 [MH] $^+$
155 A, B	$\text{R}^3 = -\text{CH}_2\text{CH}_3$; $\text{R}^4 = -\text{CH}_3$; $\text{R}^{7\text{A}} = \text{H}$; $\text{R}^{7\text{C}} = \text{CH}_3$ $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400MHz) δ : 1.14 (t, 3H), 1.29 (t, 3H), 1.41 (t, 3H), 2.43 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.57 (q, 2H), 3.63 (q, 2H), 3.78 (q, 2H), 3.97 (t, 2H), 4.87 (m, 2H), 6.99 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.35 (s, 1H). MS m/z 491 [MH] $^+$

156 A, C	$R^3 = -CH_2CH_3$; $R^4 = -CH_2CH_3$; $R^{7A} = H$; $R^{7C} = CH_3$ 1H NMR (CD_3OD , 400MHz) δ : 1.14 (t, 3H), 1.32 (t, 6H), 1.40 (t, 3H), 2.43 (s, 3H), 3.56 (q, 2H), 3.63 (q, 2H), 3.73 (q, 4H), 3.97 (t, 2H), 4.85 (m, 2H), 6.98 (d, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.34 (s, 1H). MS m/z 505 $[MH]^+$
-------------	---

	
157	$R^3 = -CH_2CH_3$; $R^4 = -CH_3$ 1H NMR (CD_3OD , 400MHz) δ : 1.21 (t, 3H), 1.30 (t, 3H), 2.54 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.67 (q, 2H), 3.79 (q, 2H), 3.98 (t, 2H), 4.84 (t, 2H), 8.30 (s, 1H), 8.71 (s, 1H). MS m/z 478 $[MH]^+$
158	$R^3 = -CH_2CH_3$; $R^4 = -CH_2CH_3$ 1H NMR (CD_3OD , 400MHz) δ : 1.21 (t, 3H), 1.33 (t, 6H), 2.54 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.67 (q, 2H), 3.75 (q, 4H), 3.98 (t, 2H), 4.86 (t, 2H), 8.31 (s, 1H), 8.72 (s, 1H). MS m/z 492 $[MH]^+$

	
159 ^D	$R^3 = -CH_2CH_3$; $R^4 = -CH_3$; $R^{7B} = -CH_3$; $R^{7C} = F$ 1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ : 1.18 (m, 3H), 2.30 (s, 3H), 3.17 (s, 3H),

	3.43 (s, 3H), 3.66 (q, 2H), 3.93 (q, 2H), 4.26 (q, 2H), 4.80 (q, 2H), 7.00 (dd, 1H), 7.36 (br s, 1H), 8.05 (s, 1H). MS APCI+ m/z 548 [MH] ⁺
160 ^D	R ³ = -CH ₂ CH ₃ ; R ⁴ = -CH ₂ CH ₃ ; R ^{7B} = -CH ₃ ; R ^{7C} = F ¹ H NMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.20 (m, 6H), 2.28 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.60 (q, 4H), 3.94 (q, 2H), 4.25 (t, 2H), 4.81 (t, 2H), 7.00 (dd, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 8.06 (br s, 1H). MS APCI+ m/z 562 [MH] ⁺
161 ^D	R ³ = -CH ₂ CH ₃ ; R ⁴ = -CH ₃ ; R ^{7B} = -CH ₃ ; R ^{7C} = H ¹ H NMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 1.20 (t, 3H), 2.38 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 3.67 (q, 2H), 3.95 (q, 2H), 4.26 (t, 2H), 4.82 (t, 2H), 6.95 (d, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 8.18 (s, 1H). MS APCI+ m/z 530 [MH] ⁺

162	R ⁶ = -(CH ₂) ₂ OCH ₃ ; R ³ = -CH ₂ CH ₃ ; R ⁴ = -CH ₃ ¹ H NMR (CD ₃ OD, 400MHz) δ: 1.31 (t, 3H), 2.54 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.77 (q, 2H), 3.94 (t, 2H), 5.07 (t, 2H), 7.19 (d, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.14 (d, 1H). MS m/z 463 [MH] ⁺
163 ^{A,E}	 R ⁶ = ; R ³ = -CH ₂ CH ₃ , R ⁴ = -CH ₃ ¹ H NMR (CD ₃ OD, 400MHz) δ: 1.30 (t, 3H), 1.45 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.90 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.75 (q, 2H), 3.90 (t, 2H), 4.00 (m, 1H), 4.85 (m, 2H), 7.00 (d, 1H), 8.20 (m, 1H), 8.35 (m, 1H). MS APCI+ m/z 503 [MH] ⁺
164 A, E	 R ⁶ = ; R ³ = -CH(CH ₃) ₂ ; R ⁴ = -CH ₃ ¹ H NMR (CD ₃ OD, 400MHz) δ: 1.30 (d, 6H), 1.50 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.90 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 3.40 (s,

3H), 3.85 (t, 2H), 4.00 (m, 1H), 4.85 (m, 2H), 5.05 (m, 1H), 6.99 (d, 1H), 8.20 (m, 1H), 8.30 (m, 1H). MS APCI+ m/z 517 [MH] ⁺

A-通过柱色谱在 Isolute®硅胶盒上以二氯甲烷: 甲醇作为洗脱剂, 而将粗化合物纯化。

B-在 18 小时之后加入额外的 0.5 当量的磺酰胺和 4-二甲氨基吡啶, 并且将反应混合物再搅拌 6 小时。

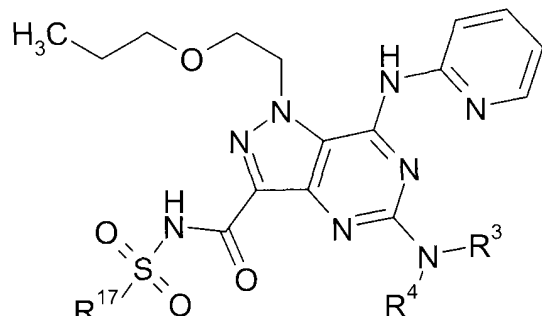
C-使用 1.5 当量的氯化 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺, 4-二甲氨基吡啶和乙基磺酰胺。

D-在用甲醇研磨之后分离化合物。

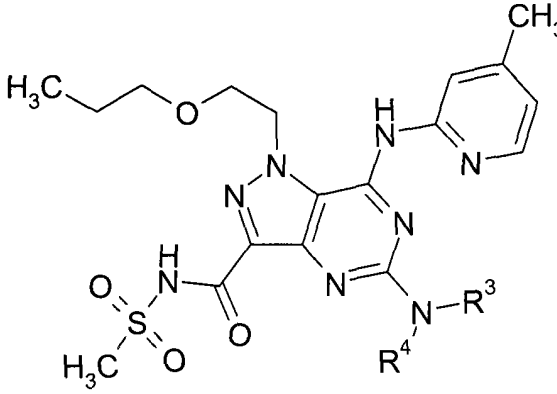
E-使用 4-二甲氨基吡啶(0.5 当量), 氯化 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺 (2 当量) 和适当的磺酰胺(2 当量)。

实例 165 到 171

将 4-二甲氨基吡啶(1.3 当量) 加入到得自实例 20 和 131-133 的适当的酸 (1 当量)、氯化 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺(1.3 当量) 和适当的磺酰胺(1.2-1.3 当量) 在二氯甲烷(13-30mLmmol⁻¹) 中的溶液中, 并且将反应混合物在室温下搅拌 18 小时。将混合物用 1M 的柠檬酸溶液(5mL)冲洗, 分离出有机相, 并通过柱色谱在硅胶上使用二氯甲烷: 甲醇 (100: 0 到 95: 5 的) 的洗脱梯度直接纯化, 得到黄色固体状的标题化合物。

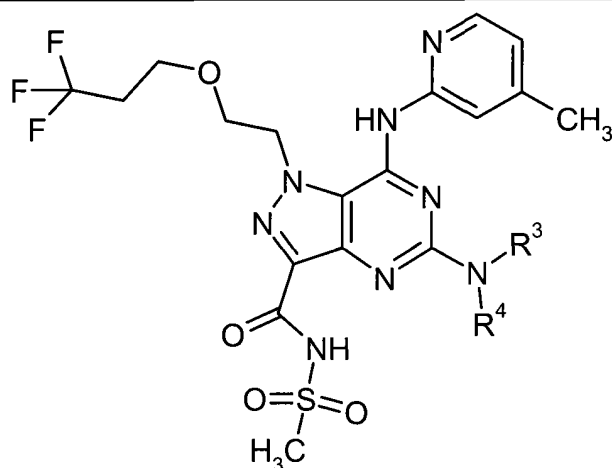
	
165	<p>R³ = -CH₃; R⁴ = -CH₂CH₃; R¹⁷ = -CH₃;</p> <p>¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 0.75 (t, 3H), 1.24 (t, 3H), 1.60 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.56 (t, 2H), 3.75 (q, 2H), 3.98 (t, 2H), 4.84 (m, 2H), 7.04 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 8.35 (m, 2H).</p>

	MS APCI+ m/z 477 [MH] ⁺
166	R ³ = -CH ₃ ; R ⁴ = -CH ₂ CH ₃ ; R ¹⁷ = -CH ₂ CH ₃ ; ¹ H NMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 0.75 (t, 3H), 1.24 (t, 3H), 1.42 (t, 3H), 1.60 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.56 (t, 2H), 3.60 (q, 2H), 3.75 (q, 2H), 3.97 (t, 2H), 4.82 (m, 2H), 7.04 (m, 1H), 7.78 (m, 1H), 8.40 (m, 2H). MS APCI+ m/z 491 [MH] ⁺
167	R ³ = -CH ₃ ; R ⁴ = -CH(CH ₃) ₂ ; R ¹⁷ = -CH ₃ ; ¹ H NMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 0.75 (t, 3H), 1.24 (d, 6H), 1.58 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 3.50 (m, 2H), 3.98 (t, 2H), 4.84 (m, 2H), 4.95 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 8.35 (m, 2H). MS APCI+ m/z 491 [MH] ⁺
168	R ³ = -CH ₃ ; R ⁴ = -CH(CH ₃) ₂ ; R ¹⁷ = -CH ₂ CH ₃ ; ¹ H NMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 0.73 (t, 3H), 1.24 (d, 6H), 1.42 (t, 3H), 1.56 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 3.55 (m, 2H), 3.60 (q, 2H), 3.98 (t, 2H), 4.82 (m, 2H), 4.95 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.40 (m, 1H). MS APCI+ m/z 505 [MH] ⁺
169	R ³ = -CH ₂ CH ₃ ; R ⁴ = -CH ₂ CH ₃ ; R ¹⁷ = -CH ₃ ; ¹ H NMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 0.75 (t, 3H), 1.26 (t, 6H), 1.60 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.55 (t, 2H), 3.66 (m, 4H), 3.97 (t, 2H), 4.87 (m, 2H), 7.06 (m, 1H), 7.78 (m, 1H), 8.36 (m, 1H), 8.44 (m, 1H). MS APCI+ m/z 491 [MH] ⁺
170	R ³ = -CH ₂ CH ₃ ; R ⁴ = -CH ₂ CH ₃ ; R ¹⁷ = -CH ₂ CH ₃ ; ¹ H NMR (CDCl ₃ , 400MHz) δ: 0.75 (t, 3H), 1.24 (t, 6H), 1.42 (t, 3H), 1.60 (m, 2H), 3.52 (t, 2H), 3.60 (q, 2H), 3.65 (m, 4H), 3.98 (t, 2H), 4.84 (m, 2H), 7.06 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 8.34 (m, 1H), 8.42 (m, 1H). MS APCI+ m/z 505 [MH] ⁺

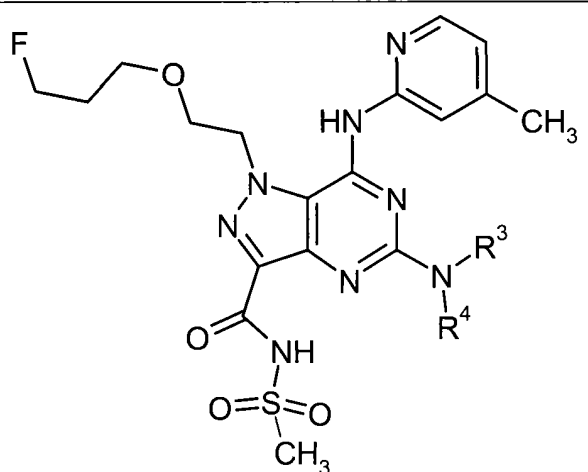
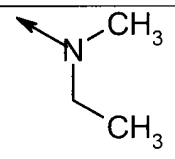
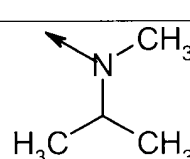
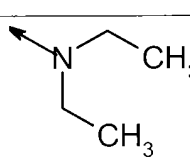
	
171	$R^3 = -CH_3; R^4 = -CH_2CH_3;$ 1H NMR (DMSO- d_6 +TFA d , 400MHz) δ : 0.64 (t, 3H), 1.16 (t, 3H), 1.35 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 3.32 (t, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.64 (q, 2H), 3.86 (t, 2H), 4.94 (m, 2H), 7.18 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.25 (d, 1H). MS APCI+ m/z 491 [MH] $^+$

实例 172 到 177

将 4-二甲氨基吡啶(1.3 当量) 加入到得自实例 140-145 的适当的酸(1 当量)、氯化 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺(1.3 当量) 和甲磺酰胺(1.3 当量) 在二氯甲烷($13.5-16\text{mLmmol}^{-1}$)中的溶液中, 并且将反应混合物在室温下搅拌 18 小时。Tlc 分析表明仍然存在起始原料, 于是加入额外的氯化 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺(0.5 当量) 和甲磺酰胺(0.5 当量), 并且将反应混合物再搅拌 18 小时。将混合物用二氯甲烷和 1M 的柠檬酸溶液稀释, 再持续搅拌 40 分钟, 然后分离各相。通过柱色谱在硅胶上(使用 Parallel Flashmaster 系统)使用甲醇: 二氯甲烷 (0: 100 到 5: 95) 的洗脱梯度, 而将有机相纯化, 得到黄色固体状的标题化合物。

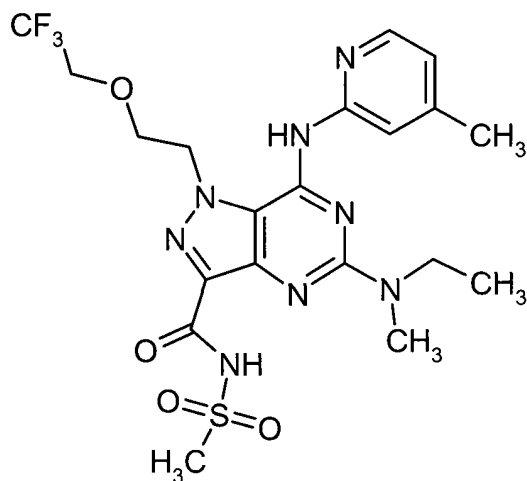


Ex. No	-NR ³ R ⁴	数据
172		¹ H NMR (DMSO-d ₆ +TFAd, 400MHz) δ: 1.17 (t, 3H), 2.35-2.46 (m, 5H), 3.18 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.60-3.67 (m, 4H), 3.94 (t, 2H), 4.98 (t, 2H), 7.18 (d, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.26 (d, 1H). MS APCI+ m/z 545 [MH] ⁺
173		¹ H NMR (DMSO-d ₆ +TFAd, 400MHz) δ: 1.19 (d, 6H), 2.40-2.50 (m, 5H), 3.02 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.63 (t, 2H), 3.94 (t, 2H), 4.97 (t, 2H), 7.15 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.24 (d, 1H). MS APCI+ m/z 559 [MH] ⁺
174		¹ H NMR (DMSO-d ₆ +TFAd, 400MHz) δ: 1.19 (t, 6H), 2.42 (s, 3H), 2.44-2.53 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.64 (m, 6H), 3.93 (t, 2H), 4.94 (t, 2H), 7.15 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.26 (d, 1H). MS APCI+ m/z 559 [MH] ⁺

		
175		$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 + TFA d , 400MHz) δ : 1.17 (t, 3H), 1.73-1.86 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.51 (t, 2H), 3.65 (q, 2H), 3.90 (t, 2H), 4.24-4.39 (m, 2H), 4.92 (m, 2H), 7.11 (d, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.24 (d, 1H). MS APCI+ m/z 509 [MH] $^+$
176		$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 + TFA d , 400MHz) δ : 1.20 (d, 6H), 1.72-1.85 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.50 (t, 2H), 3.90 (t, 2H), 4.24-4.39 (m, 2H), 4.77 (m, 1H), 4.94 (t, 2H), 7.13 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.24 (d, 1H). MS APCI+ m/z 523 [MH] $^+$
177		$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 + TFA d , 400MHz) δ : 1.20 (t, 6H), 1.73-1.85 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.50 (t, 2H), 3.62 (q, 4H), 3.89 (t, 2H), 4.24-4.39 (m, 2H), 4.92 (t, 2H), 7.14 (d, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.26 (d, 1H). MS APCI+ m/z 523 [MH] $^+$

实例 178

5-[乙基(甲基)氨基]-7-[(4-甲基吡啶-2-基)氨基]-N-(甲基磺酰基)-1-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙基]-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-3-甲酰胺



将得自制备 261 的氯化物 (50mg, 0.1mmol), N-乙基二异丙基胺 (0.05mL, 0.3mmol), N-乙基甲基胺(0.026mL, 0.3mmol) 和氟化铯(15mg, 0.1mmol) 在 1-甲基-2-吡咯烷酮(1mL)中的混合物在 Reactival®中在 110°C 下加热 90 分钟。

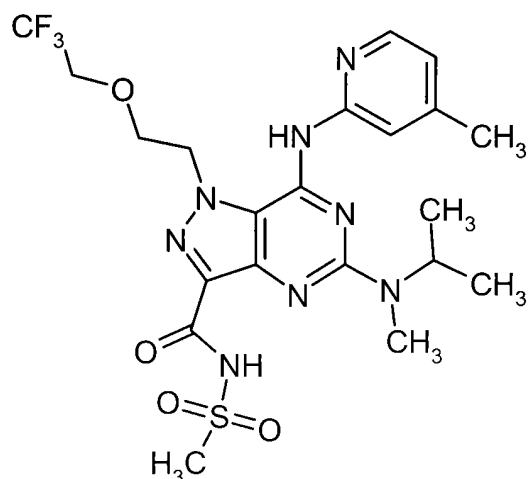
使用 Phenomenex Luna C18 柱反相柱和乙腈: 95%水/5%甲醇 /0.1%三氟乙酸(5:95 到 95:5) 作为洗脱梯度, 直接纯化冷却后的反应混合物。将产物溶解在二氯甲烷中, 并且将溶液用碳酸氢钠溶液冲洗, 在硫酸镁上干燥并在减压下蒸发, 得到标题化合物 24mg。

或者, 实例 178 可以通过实例 172-177 的方法来制备。将 4-二甲氨基吡啶(22mg, 0.20mmol) 加入到得自实例 127 的酸 (70mg, 0.15mmol)、氯化 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺(38mg, 0.20mmol) 和甲磺酰胺(19mg, 0.20mmol) 在二氯甲烷(2ml)中的溶液中, 并且将反应混合物在室温下搅拌 18 小时。将混合物用二氯甲烷(20mls) 和 1M 的柠檬酸溶液 (10ml) 稀释, 然后分离各相。通过柱色谱在硅胶上 (使用 Parallel Flashmaster 系统) 使用甲醇: 二氯甲烷(0: 100 到 2: 98)的洗脱梯度, 直接纯化有机相, 得到黄色固体状的标题化合物。

^1H NMR (DMSO- D_6 +1 滴 TFA, 400MHz) δ : 1.19 (t, 3H), 2.49 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.66 (q, 2H), 4.06 (q, 2H), 4.14 (t, 2H), 5.03 (t, 2H), 7.20 (d, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.27 (d, 1H).

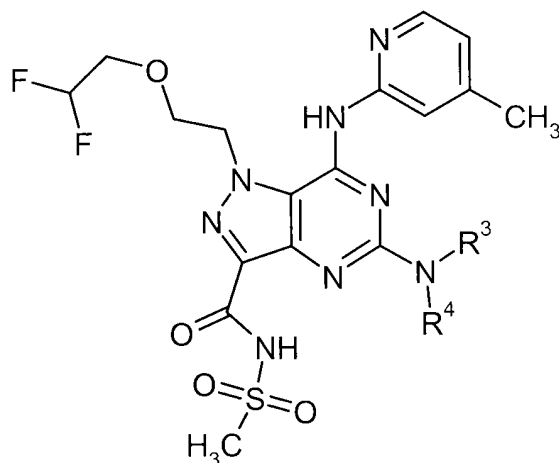
MS ES- m/z 529 [M-H]⁻实例 179

5-[异丙基(甲基)氨基]-7-[4-甲基吡啶-2-基]氨基]-N-(甲基磺酰基)-1-[2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙基]-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-3-甲酰胺

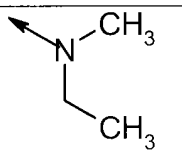
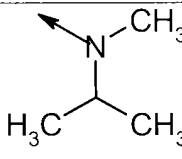
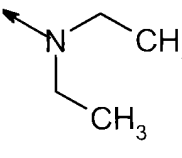


采用实例 178 中所述的工艺，由得自制备 261 的氯化物和 N-甲基异丙基胺，得到标题化合物。

¹H NMR (DMSO-D₆ + 1 滴 TFAAd, 400MHz) δ: 1.20 (d, 6H), 2.49 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 4.08 (q, 2H), 4.15 (t, 2H), 4.78 (m, 1H), 5.03 (t, 2H), 7.20 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.26 (d, 1H).

MS ES- m/z 543 [M-H]⁻实例 180 到 182

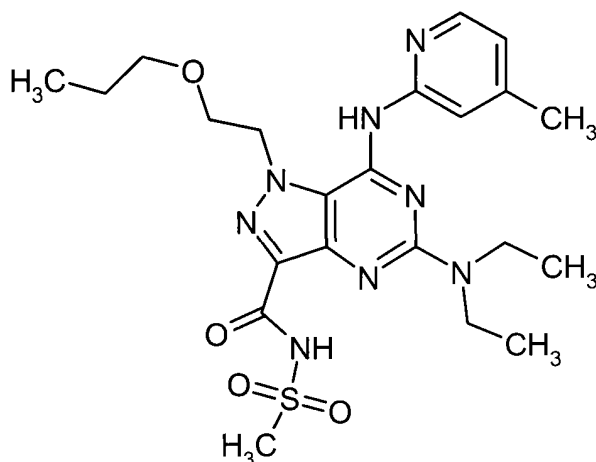
将氢氧化钠溶液(1M, 1mL, 1mmol) 加入到得自制备 250-252 的适当的酯 (0.33mmol)在二氧杂环己烷(3mL)的溶液中, 并且将溶液在室温下搅拌 18 小时。将反应混合物在减压下蒸发, 并且将混合物在二氯甲烷 (50mL)和 1M 的柠檬酸溶液之间分配。分离各层, 并且将有机溶液在硫酸镁上干燥, 并在减压下蒸发。将产物溶解在二氯甲烷(5mL) 中, 并且加入氯化化 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺 (82mg, 0.43mmol), 甲磺酰胺(41mg, 0.43mmol)和4-二甲氨基吡啶(48mg, 0.43mmol), 将反应混合物在室温下搅拌72小时。将混合物用二氯甲烷 (10mL)、1M 的柠檬酸溶液稀释, 将混合物搅拌 30 分钟。分离各相, 通过柱色谱在硅胶上使用二氯甲烷: 甲醇 (98: 2) 作为洗脱剂, 纯化有机溶液, 从而得到标题化合物。

Ex No	-NR ³ R ⁴	数据
180 ^A		¹ H NMR (DMSO-d ₆ +TFA-d, 400MHz) δ: 1.20 (t, 3H), 2.45 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.60-3.75 (m, 4H), 4.05 (t, 2H), 5.00 (t, 2H), 6.00 (m, 1H), 7.20 (d, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.25 (d, 1H). MS APCI+ m/z 513 [MH] ⁺
181		¹ H NMR (DMSO-d ₆ +TFA-d, 400MHz) δ: 1.18 (d, 6H), 2.44 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.68 (m, 2H), 4.05 (t, 2H), 4.76 (m, 1H), 5.00 (t, 2H), 6.04 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.25 (d, 1H). MS APCI+ m/z 527 [MH] ⁺
182		¹ H NMR (DMSO-d ₆ +TFA-d, 400MHz) δ: 1.18 (t, 6H), 2.42 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.40-3.55 (m, 6H), 4.04 (t, 2H), 5.00 (t, 2H), 5.98 (m, 1H), 7.22 (d, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.30 (d, 1H). MS APCI+ m/z 527 [MH] ⁺

A = 产品从二氯甲烷: 异丙醇中结晶

实例 183

5-(二乙氨基)-7-[(4-甲基吡啶-2-基)氨基]-N-(甲基磺酰基)-1-(2-丙氧基乙基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-3-甲酰胺



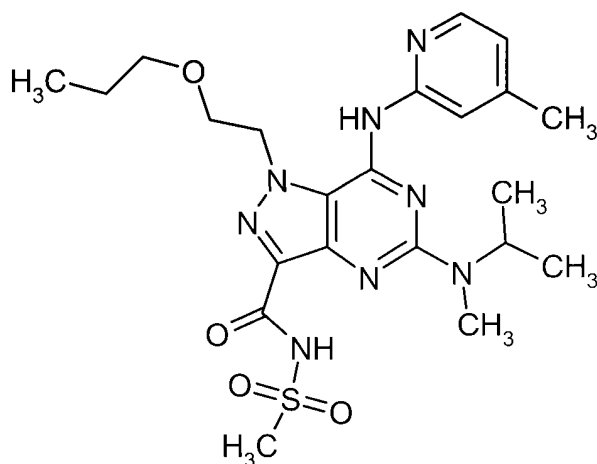
将得自制备 67 的氯化物(135mg, 0.33mmol), 氟化铯(50mg, 0.33mmol) 和二乙胺(103 μ L, 1mmol) 在二甲基亚砜(1mL)中的混合物在 Reactival®中在 120°C 下加热 18 小时。将冷却后的混合物在二氯甲烷(20mL)和水(20mL)之间分配并分离各相。将有机相用水 (2x10mL)冲洗, 在硫酸镁上干燥并且在减压下蒸发。将氢氧化钠溶液(1M, 0.5mL, 0.5mmol) 和二氧杂环己烷(1mL) 加入到残余物, 并且将溶液在室温下搅拌 18 小时。将反应混合物在减压下蒸发, 并且将混合物在二氯甲烷(20mL)和 1M 的柠檬酸溶液(2mL)和水(20mL)之间分配。分离各层, 并将有机溶液在硫酸镁上干燥, 在减压下蒸发。将产物溶解在二氯甲烷(5mL)中, 并加入氯化 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺 (82mg, 0.43mmol)、甲磺酰胺(41mg, 0.43mmol) 和 4-二甲氨基吡啶(48mg, 0.43mmol), 并将反应混合物在室温下搅拌 18 小时。将混合物用二氯甲烷(30mL)稀释, 用 1M 的柠檬酸溶液(5mL)稀释, 然后在硫酸镁上干燥并在减压下蒸发。通过柱色谱在硅胶上使用二氯甲烷: 甲醇 (100: 0 到 97: 3) 作为洗脱剂, 而将粗产物纯化, 得到标题化合物 75mg。

^1H NMR (DMSO- d_6 +TFAd, 400MHz) δ : 0.62 (t, 3H), 1.20 (t, 6H), 1.40 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 3.38 (t, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.60 (m, 4H), 3.85 (t, 2H), 4.90 (m, 2H), 7.14 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.24 (d, 1H).

MS APCI+ m/z 505 [MH] $^+$

实例 184

5-[异丙基(甲基)氨基]-7-[(4-甲基吡啶-2-基)氨基]-N-(甲基磺酰基)-1-(2-丙氧基乙基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-3-甲酰胺



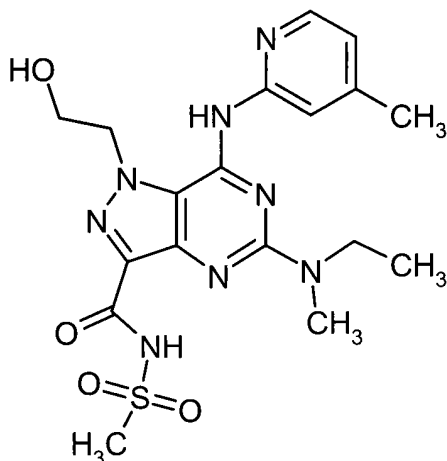
采用类似于实例 183 中所述的工艺，由制备 67 中的氯化物，以 51% 的收率得到黄色固体状的标题化合物。

^1H NMR (DMSO- D_6 +1 滴 TFAd, 400MHz) δ : 0.62 (t, 3H), 1.18 (d, 6H), 1.38 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 3.30 (t, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.84 (t, 2H), 4.75 (m, 1H), 4.95 (t, 2H), 7.18 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.24 (d, 1H).

MS APCI+- m/z 505 [MH] $^+$

实例 185

5-[乙基(甲基)氨基]-1-(2-羟乙基)-7-[(4-甲基吡啶-2-基)氨基]-N-(甲基磺酰基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-3-甲酰胺



将三溴化硼(1M 的二氯甲烷溶液, 1.95mL, 1.95mmol) 逐滴加入到得自实例 119 的化合物 (100mg, 0.22mmol)在二氯甲烷 (5mL)中的冷却到 -25°C 的溶液中, 以将温度保持在 -20°C 以下。将反应混合物在 -25°C 下搅拌 3 小时, 然后通过逐滴加入饱和碳酸氢钠溶液进行骤停, 直到达到 pH 7。将混合物升温到室温, 然后在水(10mL) 和二氯甲烷(20mL)之间分配。将有机相用水冲洗, 在硫酸镁上干燥, 并且在减压下蒸发, 得到黄色固体状的标题化合物 31mg。

^1H NMR (CD_3OD + 1 滴 TFA, 400MHz) δ : 1.31 (t, 3H), 2.54 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.76 (q, 2H), 4.08 (t, 2H), 4.98 (t, 2H), 7.19 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.15 (d, 1H).

MS m/z 449 $[\text{MH}]^+$

化验

本发明的化合物是环状单磷酸鸟苷 (cGMP) 特异性 5 型磷酸二酯酶的抑制剂 (PDE-5 抑制剂)。适用于本发明的优选化合物是有效的选择性的 PDE5 抑制剂。体外的对于环状 3',5'-单磷酸鸟苷(cGMP)和环状 3',5'-单磷酸腺苷(cAMP)磷酸二酯酶的 PDE 抑制活性可以通过测量其 IC_{50} 值 (对酶活性实现 50%的抑制所需的化合物浓度)来测定。

所需的 PDE 酶可以分离自各种来源，包括人类海绵体、人类和兔的血小板、人类心室、人类骨骼肌和牛视网膜，基本上按照 Thompson, WJ 等的 *Biochemistry* 18(23), 5228-5237, 1979 的方法的改进来进行，如 Ballard SA 等在 *J. Urology* 159(6), 2164-2171, 1998 中所述的。具体来说，cGMP 特异性 PDE5 和 cGMP 抑制的 cAMP PDE3 可以从人类海绵体组织、人类血小板或者兔的血小板获得；cGMP 刺激的 PDE2 从人类海绵体获得；钙/钙调蛋白(Ca/CAM)依赖性 PDE1 从人类心房获得；cAMP 特异性 PDE4 从人类骨骼肌获得；光受体 PDE6 从牛视网膜获得。磷酸二酯酶 7-11 可以由转染到 SF9 细胞中的全长人类重组克隆来产生。

可以使用下述两种方法之一来进行化验：基本如 Ballard SA 等在 *J. Urology* 159(6), 2164-2171, 1998 中所述的那样使用 Thompson WJ 和 Appleman MM, *Biochemistry* 10(2),311-316, 1971 的“批处理”方面的改进；或者使用由 Amersham plc 在产品编号 TRKQ7090/7100 下所述的规则的改进而用于直接检测^[3H]标记的 AMP/GMP 的亲近闪烁检测法 (Scintillation Proximity Assay)。简单地说，对于亲近闪烁检测法，PDE 抑制剂的效果可以通过化验在不同的抑制剂浓度和低的底物下固定量的酶(在 $\sim 1/3 K_m$ 或更小的浓度下，未标记的 cGMP 或 cAMP 对^[3H]标记的 cGMP 或 cAMP 比例为 3:1)，使得 $IC_{50} \cong K_i$ ，来进行研究。连同化验缓冲液[20mM Tris-HCl pH 7.4, 5mM MgCl₂, 1mg/ml 牛血清蛋白酶]，最终的化验体积达到 100 μ l。反应由酶引发，在 30°C 下培养 30-60 分钟，得到 <30% 的底物酶变率，并且用 50 μ l 硅酸钪 SPA 珠 (含有 3mM 的 PDE 9 和 PDE 11 的相应的未标记的环状核苷酸)来终止反应。将板重新密封并且振荡 20 分钟，之后在黑暗中将珠静置 30 分钟，然后在 TopCount 板计数器(Packard, Meriden, CT)上计数。将放射能单位转化为未抑制的对照

物（100%）的百分比（%）活性，对抑制剂浓度作图，并且利用 Microsoft Excel 扩展的“Fit Curve”得到抑制剂 IC₅₀ 的值。

本发明的所有化合物具有对于 PDE-5 的小于 10,000nM 的活性。各化合物的 IC₅₀ 值被列于下面的表中。

实例	IC ₅₀ (nM)
1	0.075
2	0.201
3	5.01
4	2.62
5	0.943
6	2.89
7	0.082
8	3.82
9	0.075
10	1.86
11	1.09
12	14.7
13	1.46
14	8.75
15	1.84
16	0.510
17	2.93
18	11.3
19	2.43
20	35.7
21	5.30
22	7.12
23	8.97
24	53.9
25	7.19
26	1.64
27	36.8
28	11.6
29	106

实例	IC ₅₀ (nM)
30	35.8
31	43.4
32	100
33	100
34	100
35	100
36	0.708
37	23.9
38	16.7
39	57.2
40	0.167
41	3.20
42	86.6
43	17.4
44	94.7
45	47.1
46	17.9
47	8.00
48	100
49	4.92
50	1.66
51	2.57
52	3.40
53	0.797
54	2.03
55	2.60
56	9.11
57	100
58	100

实例	IC ₅₀ (nM)
59	43.6
60	8.02
61	13.1
62	1.85
63	4.58
64	100
65	25.0
66	13.5
67	100
68	100
69	100
70	0.451
71	2.46
72	59.2
73	52.3
74	100
75	0.371
76	0.465
77	0.162
78	0.240
79	0.332
80	2.88
81	16.7
82	55.1
83	27.8
84	2.37
85	0.0550
86	0.0630
87	0.0870
88	21.3
90	2.83
91	5.06
92	41.0
93	23.2
94	0.303
95	9.11

实例	IC ₅₀ (nM)
96	3.65
97	9.74
99	2.45
100	3.48
101	8.45
102	38.2
103	21.4
104	9.69
105	0.741
106	2.60
107	0.307
108	18.3
109	9.70
110	0.564
111	0.502
112	14.7
113	0.270
114	4.83
115	0.545
116	0.0320
117	0.0250
118	1.72
119	11.5
120	1.12
122	2.54
123	0.628
124	0.776
125	1.53
126	3.05
127	6.34
128	3.94
129	7.78
130	19.5
134	5.02
135	7.70
136	0.414

实例	IC ₅₀ (nM)
137	0.0680
138	0.0650
139	0.0710
140	0.0990
147	0.141
148	0.198
149	14.4
150	1.55
151	0.513
152	4.68
153	0.398
154	1.16
155	0.341
156	0.162
157	0.771
158	0.608
159	0.0560

实例	IC ₅₀ (nM)
160	0.0250
161	0.101
162	3.10
163	0.591
164	0.324
171	1.21
175	0.57
176	0.17
177	0.17
178	2.21
179	0.914
80	2.88
181	1.29
182	1.4
183	0.383
184	0.5
185	11.5