

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷

C07D487/04

//C07D487/04,239:

00,231: 00)

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 01124351.1

[43]公开日 2002 年 2 月 13 日

[11]公开号 CN 1335317A

[22]申请日 2001.7.27 [21]申请号 01124351.1

[30]优先权

[32]2000.7.28 [33]GB [31]20000728

[32]2001.3.26 [33]GB [31]0107526.6

[32]2001.4.26 [33]GB [31]0110251.6

[71]申请人 辉瑞大药厂

地址 美国纽约州

[72]发明人 C·M·N·艾尔勒顿 C·G·巴伯

K·M·迪福利斯 L·J·哈里斯

P·C·勒维特 J·T·奈格里

D·J·劳森

A·S·伍德

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事
务所

代理人 李华英

权利要求书 5 页 说明书 53 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 制备吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮化合物的
的方法及其中间体

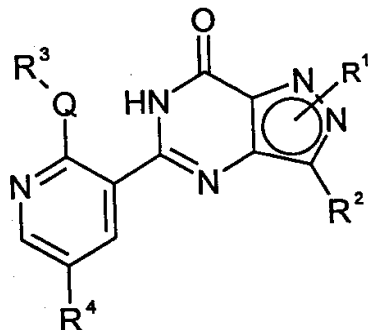
[57]摘要

本发明提供了制备式(I)化合物的方法,该方法包括在⁻OR³和氢氧化物捕获剂存在下使式(II),(III),(IV)或(V)的化合物反应,或者对于式(IV)的化合物来讲该方法包括在助剂碱和氢氧化物捕获剂存在下进行反应(即⁻OR³用助剂碱替代),其中X为离去基团,且R¹-R⁴如说明书定义。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

权 利 要 求 书

1. 制备式 (I) 化合物或其可药用或兽用的盐、前药、多晶型物和/或溶剂化物的方法:



其中:

Q 代表 O 或 NR^5 ,

1

R^1 代表 H, 低级烷基, Het, 烷基 Het, 芳基或烷基芳基 (其中后 5 个基团均任选地被一个或多个选自卤素、氰基、硝基、低级烷基、卤代(低级烷基)、 OR^6 、 OC(O)R^7 、 C(O)R^8 、 C(O)OR^9 、 $\text{C(O)NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 和 $\text{SO}_2\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ 的取代基取代和/或封端),

R^2 代表 H, 卤素, 氰基, 硝基, OR^6 、 OC(O)R^7 、 C(O)R^8 、 C(O)OR^9 、 $\text{C(O)NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, 低级烷基, Het, 烷基 Het, 芳基或烷基芳基 (其中后 5 个基团均任选地被一个或多个选自卤素、氰基、硝基、低级烷基、卤代(低级烷基)、 OR^6 、 OC(O)R^7 、 C(O)R^8 、 C(O)OR^9 、 $\text{C(O)NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 和 $\text{SO}_2\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ 的取代基取代和/或封端),

R^3 代表 H, 低级烷基, 烷基 Het 或烷基芳基 (其中后 3 个基团均任选地被一个或多个选自卤素、氰基、硝基、低级烷基、卤代(低级烷基)、 OR^6 、 OC(O)R^7 、 C(O)R^8 、 C(O)OR^9 、 $\text{C(O)NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 和 $\text{SO}_2\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ 的取代基取代和/或封端),

R^4 代表 H, 卤素, 氰基, 硝基, 卤代(低级烷基), OR^6 、 OC(O)R^7 、 C(O)R^8 、 C(O)OR^9 、 $\text{C(O)NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $\text{NR}^{16}\text{Y(O)R}^{17}$ 、 $\text{N}[\text{Y(O)R}^{17}]_2$ 、 SOR^{18} 、 SO_2R^{19} 、 C(O)AZ , 低级烷基, 低级链烯基, 低级炔基, Het, 烷基 Het, 芳基, 烷基芳基 (其中后 7 个基团均任选地被一个或多个选自卤素、氰基、硝基、低级烷基、卤代(低级烷基)、 OR^6 、 OC(O)R^7 、 C(O)R^8 、 C(O)OR^9 、 $\text{C(O)NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 和 $\text{SO}_2\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ 的取代基取代和/或封端),

Y 代表 C 或 S(O),

A 代表低级亚烷基,

Z 代表 OR^6 , 卤素, Het 或芳基 (其中后 2 个基团均任选地被一个或多个选自卤素、氰基、硝基、低级烷基、卤代(低级烷基)、 OR^6 、 $OC(O)R^7$ 、 $C(O)R^8$ 、 $C(O)OR^9$ 、 $C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{12}R^{13}$ 和 $SO_2NR^{14}R^{15}$ 的取代基取代和/或封端),

R^{10} 和 R^{11} 独立地代表 H 或低级烷基 (其中后一基团任选地被一个或多个选自卤素、氰基、硝基、低级烷基、卤代(低级烷基)、 OR^6 、 $OC(O)R^7$ 、 $C(O)R^8$ 、 $C(O)OR^9$ 、 $C(O)NR^{10a}R^{11a}$ 、 $NR^{12}R^{13}$ 、 $SO_2NR^{14}R^{15}$ 和 $NR^{20}S(O)_2R^{21}$ 的取代基, 或被所述后十三个基团中的一个或多个基团任选取代的 Het 或芳基取代和/或封端), 或者 R^{10} 和 R^{11} 之一可以为低级烷氧基, 氨基或 Het, 其中后两个基团均任选地被低级烷基取代,

R^{10a} 和 R^{11a} 独立地代表上面定义的 R^{10} 和 R^{11} , 但下述情形除外: 当低级烷基、Het 或芳基这三个基团被包括一个或多个 $C(O)NR^{10a}R^{11a}$ 和/或 $NR^{12}R^{13}$ 基团在内的一个或多个取代基取代和/或封端 (如果合适的话) 时, 它们不代表包括低级烷基、Het 或芳基的基团,

R^{12} 和 R^{13} 独立地代表 H 或低级烷基 (其中后一基团任选地被一个或多个选自 OR^6 、 $C(O)OR^9$ 、 $C(O)NR^{22}R^{23}$ 和 $NR^{24}R^{25}$ 的取代基取代和/或封端), R^{12} 或 R^{13} 之一可以为 $C(O)$ -低级烷基或 $C(O)Het$ (其中 Het 任选地被低级烷基取代), 或者 R^{12} 和 R^{13} 一起表示 C_{3-7} 亚烷基 (该亚烷基基团任选为不饱和的、任选被一个或多个低级烷基基团取代和/或任选被 O 或 NR^{26} 间断),

R^{14} 和 R^{15} 独立地代表 H 或低级烷基, 或者 R^{14} 和 R^{15} 与它们所键连的氮原子一起形成杂环,

R^{16} 和 R^{17} 独立地代表 H 或低级烷基 (其中后一基团任选地被一个或多个选自 OR^6 、 $C(O)OR^9$ 、 $C(O)NR^{22}R^{23}$ 和 $NR^{24}R^{25}$ 的取代基取代和/或封端), 或者 R^{16} 和 R^{17} 之一可以为 Het 或芳基, 后面的这两个基团均任选地被低级烷基取代,

R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{22} , R^{23} , R^{24} 和 R^{25} 独立地代表 H

或低级烷基,

R^{18} 和 R^{19} 独立地代表低级烷基,

R^{21} 代表低级烷基或芳基,

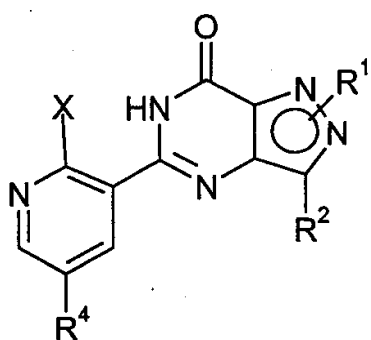
R^{26} 代表 H, 低级烷基, 芳基, $C(O)R^{27}$ 或 $S(O)_2R^{28}$,

R^{27} 代表 H, 低级烷基或芳基,

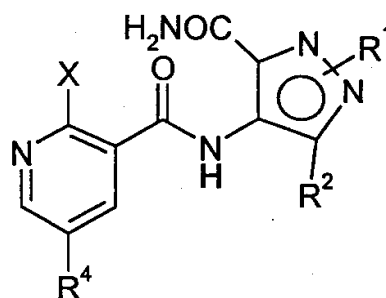
R^{28} 代表低级烷基或芳基,

Het 代表任选取代的 4-至 12-元杂环基, 该基团包含一个或多个选自氮、氧、硫及其混合物的杂原子,

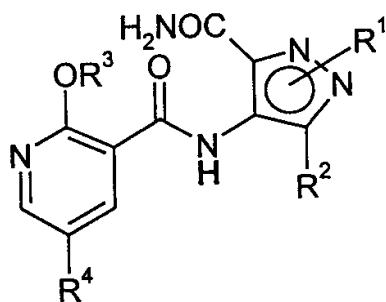
所述方法包括在 OR^3 和氢氧化物捕获剂存在下使式 (II), (III), (IV) 或 (V) 的化合物反应, 或者对于式 (IV) 或 (V) 的化合物来讲所述方法包括在助剂碱和氢氧化物捕获剂存在下进行反应 (即 OR^3 用助剂碱替代):



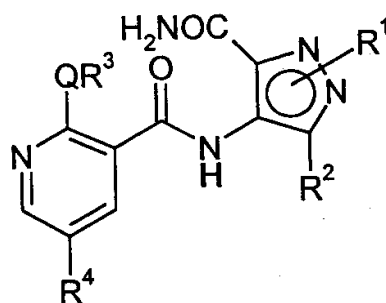
(II)



(III)



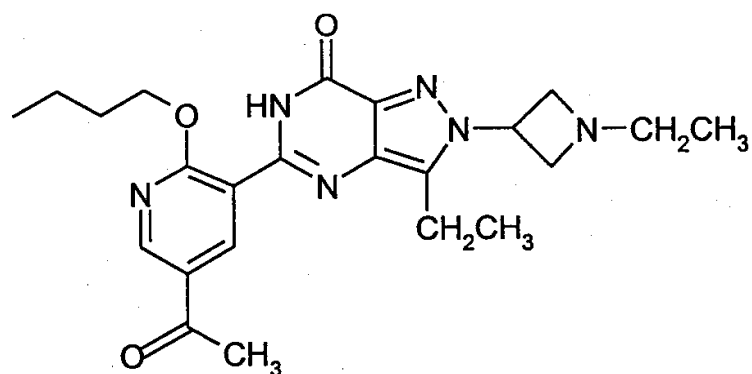
(IV)



(V)

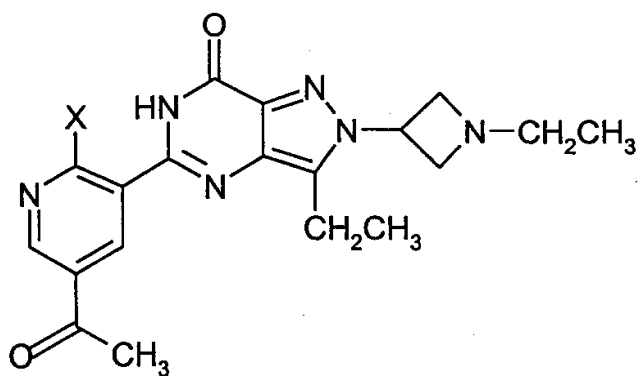
其中 X 为离去基团, 并且 Q 和 $R^1 - R^4$ 如上定义。

2. 制备式 (IA) 化合物的方法:

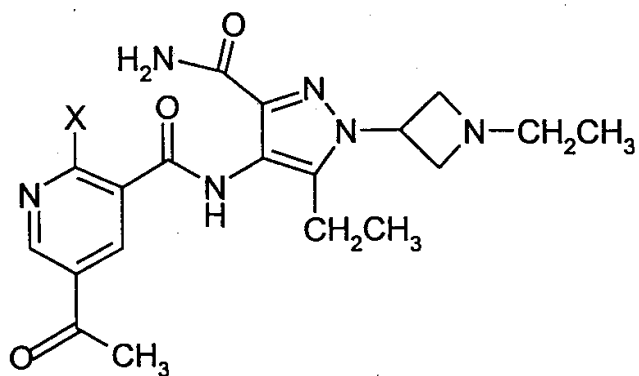


(IA)

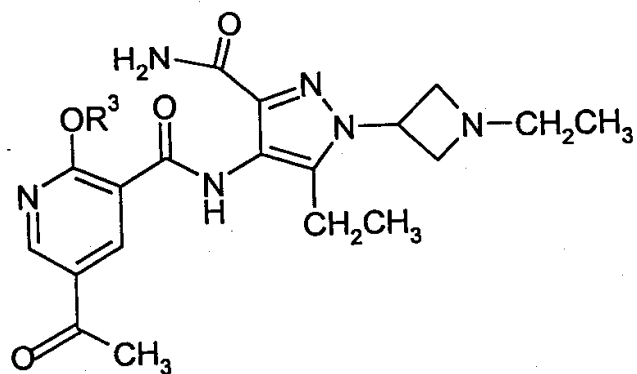
所述方法包括在 OR^3 和氢氧化物捕获剂存在下分别使式 (IIA), (IIIA) 或 (IVA) 的化合物反应:



(IIA)



(IIIA)



(IVA)

或者对于式 (IVA) 化合物来讲所述方法包括在氢氧化物捕获剂和助剂碱存在下进行反应，其中在形成化合物 (IA) 和 (IVA) 的情形下 OR^3 为 $CH_3(CH_2)_3O-$ ，并且式 (IIA) 和 (IIIA) 中的 X 为离去基团。

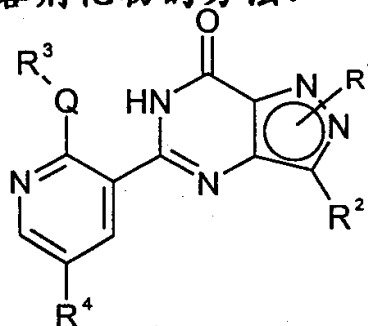
说明书

制备吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮化合物的方法及其中间体

本发明涉及一系列(定义如下的)式 I 吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮化合物及其中间体。更引人注意的是,这些有用化合物中的大多数为 V 型环鸟苷 3',5'-单磷酸磷酸二酯酶(cGMP PDE5)的抑制剂,并且可用于各种不同的治疗领域(如雄性勃起机能障碍)。其中特别重要的化合物为 5-(5-乙酰基-2-丁氧基-3-吡啶基)-3-乙基-2-(1-乙基-3-氮杂环丁基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮(以下称作式 IA 化合物)。

WO 01/27112 已经公开了制备式 I 化合物的方法。特别是 WO 01/27112 中的实施例 132 公开了制备化合物 IA 的环化反应。

本发明的第一个方面提供了制备式(I)化合物或其可药用或兽用的盐、前药、多晶型物和/或溶剂化物的方法:



其中:

Q 代表 O 或 NR^5 ,

I

R^1 代表 H, 低级烷基, Het, 烷基 Het, 芳基或烷基芳基(其中后 5 个基团均任选地被一个或多个选自卤素、氰基、硝基、低级烷基、卤代(低级烷基)、 OR^6 、 OC(O)R^7 、 C(O)R^8 、 C(O)OR^9 、 $\text{C(O)NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 和 $\text{SO}_2\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ 的取代基取代和/或封端),

R^2 代表 H, 卤素, 氰基, 硝基, OR^6 , OC(O)R^7 , C(O)R^8 , C(O)OR^9 , $\text{C(O)NR}^{10}\text{R}^{11}$, $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, $\text{SO}_2\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, 低级烷基, Het, 烷基 Het, 芳基或烷基芳基(其中后 5 个基团均任选地被一个或多个选自卤素、氰基、硝基、低级烷基、卤代(低级烷基)、 OR^6 、 OC(O)R^7 、 C(O)R^8 、 C(O)OR^9 、

$C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{12}R^{13}$ 和 $SO_2NR^{14}R^{15}$ 的取代基取代和/或封端)，

R^3 代表 H，低级烷基，烷基 Het 或烷基芳基（其中后 3 个基团均任选地被一个或多个选自卤素、氰基、硝基、低级烷基、卤代（低级烷基）、 OR^6 、 $OC(O)R^7$ 、 $C(O)R^8$ 、 $C(O)OR^9$ 、 $C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{12}R^{13}$ 和 $SO_2NR^{14}R^{15}$ 的取代基取代和/或封端），

R^4 代表 H，卤素，氰基，硝基，卤代（低级烷基）， OR^6 ， $OC(O)R^7$ ， $C(O)R^8$ ， $C(O)OR^9$ ， $C(O)NR^{10}R^{11}$ ， $NR^{12}R^{13}$ ， $NR^{16}Y(O)R^{17}$ ， $N[Y(O)R^{17}]_2$ ， SOR^{18} ， SO_2R^{19} ， $C(O)AZ$ ，低级烷基，低级链烯基，低级炔基，Het，烷基 Het，芳基，烷基芳基（其中后 7 个基团均任选地被一个或多个选自卤素、氰基、硝基、低级烷基、卤代（低级烷基）、 OR^6 、 $OC(O)R^7$ 、 $C(O)R^8$ 、 $C(O)OR^9$ 、 $C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{12}R^{13}$ 和 $SO_2NR^{14}R^{15}$ 的取代基取代和/或封端），

Y 代表 C 或 S(O)，

A 代表低级亚烷基，

Z 代表 OR^6 ，卤素，Het 或芳基（其中后 2 个基团均任选地被一个或多个选自卤素、氰基、硝基、低级烷基、卤代（低级烷基）、 OR^6 、 $OC(O)R^7$ 、 $C(O)R^8$ 、 $C(O)OR^9$ 、 $C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{12}R^{13}$ 和 $SO_2NR^{14}R^{15}$ 的取代基取代和/或封端），

R^{10} 和 R^{11} 独立地代表 H 或低级烷基（其中后一基团任选地被一个或多个选自卤素、氰基、硝基、低级烷基、卤代（低级烷基）、 OR^6 、 $OC(O)R^7$ 、 $C(O)R^8$ 、 $C(O)OR^9$ 、 $C(O)NR^{10a}R^{11a}$ 、 $NR^{12}R^{13}$ 、 $SO_2NR^{14}R^{15}$ 和 $NR^{20}S(O)_2R^{21}$ 的取代基，或被所述后十三个基团中的一个或多个基团任选取代的 Het 或芳基取代和/或封端），或者 R^{10} 和 R^{11} 之一可以为低级烷氧基，氨基或 Het，其中后两个基团均任选地被低级烷基取代，

R^{10a} 和 R^{11a} 独立地代表上面定义的 R^{10} 和 R^{11} ，但下述情形除外：当低级烷基、Het 或芳基这三个基团被包括一个或多个 $C(O)NR^{10a}R^{11a}$ 和/或 $NR^{12}R^{13}$ 基团在内的一个或多个取代基取代和/或封端（如果合适的话）时，它们不代表包括低级烷基、Het 或芳基的基团，

R^{12} 和 R^{13} 独立地代表 H 或低级烷基（其中后一基团任选地被一个或多个选自 OR^6 、 $C(O)OR^9$ 、 $C(O)NR^{22}R^{23}$ 和 $NR^{24}R^{25}$ 的取代基取代和/或封

端), R^{12} 或 R^{13} 之一可以为 $C(O)$ -低级烷基或 $C(O)Het$ (其中 Het 任选被低级烷基取代), 或者 R^{12} 和 R^{13} 一起表示 C_{3-7} 亚烷基 (该亚烷基基团任选为不饱和的、任选被一个或多个低级烷基基团取代和/或任选被 O 或 NR^{26} 间断),

R^{14} 和 R^{15} 独立地代表 H 或低级烷基, 或者 R^{14} 和 R^{15} 与它们所键连的氮原子一起形成杂环,

R^{16} 和 R^{17} 独立地代表 H 或低级烷基 (其中后一基团任选地被一个或多个选自 OR^6 、 $C(O)OR^9$ 、 $C(O)NR^{22}R^{23}$ 和 $NR^{24}R^{25}$ 的取代基取代和/或封端), 或者 R^{16} 和 R^{17} 之一可以为 Het 或芳基, 后面的这两个基团均任选地被低级烷基取代,

R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{22} , R^{23} , R^{24} 和 R^{25} 独立地代表 H 或低级烷基,

R^{18} 和 R^{19} 独立地代表低级烷基,

R^{21} 代表低级烷基或芳基,

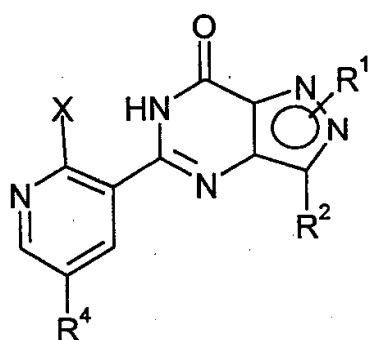
R^{26} 代表 H , 低级烷基, 芳基, $C(O)R^{27}$ 或 $S(O)_2R^{28}$,

R^{27} 代表 H , 低级烷基或芳基,

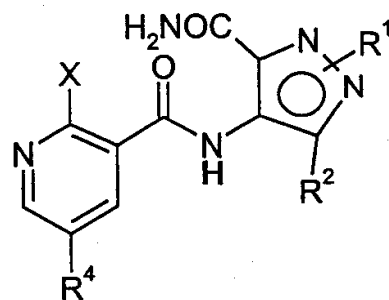
R^{28} 代表低级烷基或芳基,

Het 代表任选取代的 4-至 12-元杂环基, 该基团包含一个或多个选自氮、氧、硫及其混合物的杂原子,

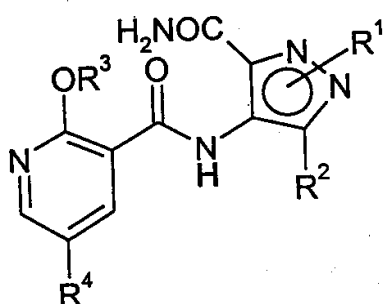
所述方法包括在 OR^3 和氢氧化物捕获剂存在下使式 (II), (III), (IV) 或 (V) 的化合物反应, 或者对于式 (IV) 或 (V) 的化合物来讲所述方法包括在助剂碱和氢氧化物捕获剂存在下进行反应。这里所述的助剂碱是指非 OR^3 的碱, 它用来替代 OR^3 。



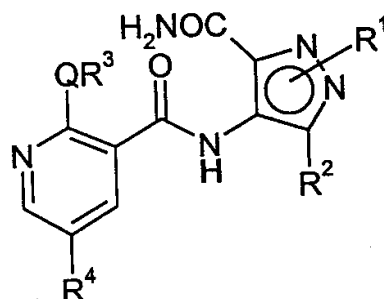
(II)



(III)



(IV)



(V)

其中 X 为离去基团，并且 Q 和 $R^1 - R^4$ 如上定义。

本文所用的术语“芳基”包括六-至十-元碳环芳基（如苯基和萘基），这些基团任选地被一个或多个选自如下的取代基取代：芳基（该基团不能被另外的芳基取代）、低级烷基、Het、卤素、氰基、硝基、 OR^6 、 $OC(O)R^7$ 、 $C(O)R^8$ 、 $C(O)OR^9$ 、 $C(O)NR^{10a}R^{11a}$ 、 $NR^{12a}R^{13a}$ （其中 R^{12a} 和 R^{13a} 独立地代表前面所定义的 R^{12} 和 R^{13} ，但下述情形除外：(i) 它们不代表 $C(O)Het$ ，其中的 Het 被包括一个或多个 $C(O)NR^{10a}R^{11a}$ 和/或 $NR^{12a}R^{13a}$ 基团在内的一个或多个取代基取代；或者(ii) 它们不能一起形成被 NR^{26} 间隔开的 C_{3-7} 亚烷基）和 $SO_2NR^{14}R^{15}$ 。

本文所用的术语“Het”包括四-至十二-元（优选四-至十-元）环系，这些环含有一个或多个选自氮、氧、硫及其混合物的杂原子，并且这些环可以含有一个或多个双键或者就其性质而言为非芳香性、部分芳香性或全芳香性的。所述环系可以是单环、双环或稠合环。本文

所述的每个“Het”基团均任选地被一个或多个选自如下的取代基取代：卤素、氰基、硝基、氧代、低级烷基（该低级烷基本身可如下所述被任选取代或封端）、 OR^6 、 $OC(O)R^7$ 、 $C(O)R^8$ 、 $C(O)OR^9$ 、 $C(O)NR^{10a}R^{11a}$ 、 $NR^{12a}R^{13a}$ 和 $SO_2NR^{14}R^{15}$ 。因此该术语包括这些基团，如任选取代的氮杂环丁基、吡咯烷基、咪唑基、吡啶基、呋喃基、噁唑基、异噁唑基、噻二唑基、噻唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基、噁三唑基、噻三唑基、哒嗪基、吗啉基、嘧啶基、吡嗪基、吡啶基、喹啉基、异喹啉基、哌啶基、吡唑基、咪唑并吡啶基和哌嗪基。Het上的取代可以发生在Het环的碳原子上或者，如果合适的话，发生在一个或多个杂原子上。

“Het”基团还可以为N-氧化物形式。

R^{14} 和 R^{15} （与它们所键连的氮原子一起）所表示的杂环可以是含有至少一个氮原子的任何杂环，并且当其经由必需氮原子（为避免产生疑虑，即是指 R^{14} 和 R^{15} 所连接的原子）与分子的其余部分连接时该环形成稳定结构。就此而言， R^{14} 和 R^{15} （与它们所键连的氮原子一起）所表示的杂环包括四-至十二-元（优选四-至十-元）环系，这些环含有至少一个氮原子并任选进一步含有一个或多个选自氮、氧和/或硫的杂原子，并且这些环可以含有一个或多个双键或者就其性质而言为非芳香性、部分芳香性或全芳香性的。因而该术语包括这些基团，如氮杂环丁基、吡咯烷基、咪唑基、吡啶基、异噁唑基、噁唑基、三唑基、四唑基、吗啉基、哌啶基、吡唑基和哌嗪基。

本文所用的术语“低级烷基”（包括烷基Het和烷基芳基基团的烷基部分）是指 C_{1-6} 烷基，并且包括甲基、乙基、丙基、丁基、戊基和己基。除另有说明外，当烷基具有足够数量碳原子时它可以是直链或支链的，饱和或不饱和的，环状、无环、或部分环状/无环的，和/或被一个或多个卤原子取代的。本文所用的低级烷基优选为 C_{1-3} 烷基。 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 和 R^{28} 可能代表的烷基基团以及 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{16} 、 R^{17} 、芳基、烷基芳基、烷基Het和Het可能带有的取代基烷基基团，当具有足够数量

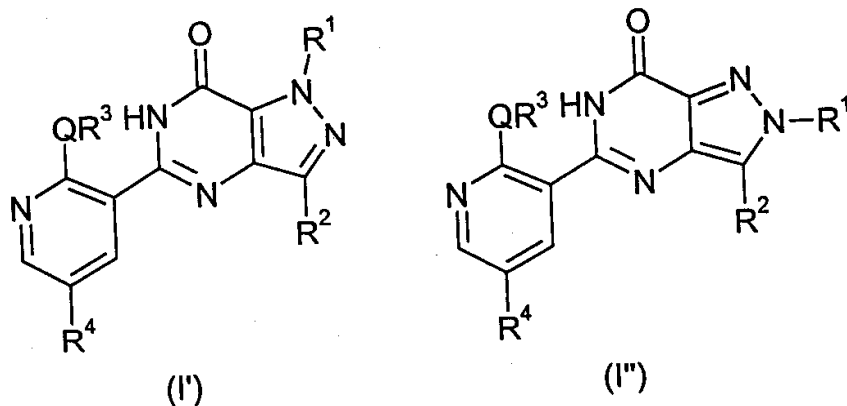
碳原子时，均可以是直链或支链的，饱和或不饱和的，环状、无环、或部分环状/无环的，被一个或多个氧、硫和任选烷基化或任选酰化的氮间断和/或被一个或多个卤原子取代。本文所用的术语“低级链烯基”和“低级炔基”包括分别具有一个或多个碳-碳双键或三键的 C_{2-6} 基团。另外，术语“低级链烯基”和“低级炔基”按照与术语“低级烷基”相同的方式定义。类似地，本文所用的术语“低级亚烷基”包括 C_{1-6} 基团，它可以在基团的两个位置上发生键连，并且按照与术语“低级烷基”相同的方式加以定义。术语“酰基”包括 $C(=O)$ -低级烷基。

在上述定义中，除另有说明外，具有三个或更多个碳原子的烷基、烷氧基和链烯基基团以及具有四个或更多个碳原子的烷酰基均可以是直链或支链的。

术语“烷基 Het”和“烷基芳基”包括 C_{1-6} 烷基 Het 和 C_{1-6} 烷基芳基。烷基 Het 和烷基芳基的烷基基团（例如 C_{1-6} 烷基）当具有足够数量的碳原子时可以是直链或支链的、饱和或不饱和的、和/或被氧间断。当用于本文时，术语“Het”和“芳基”如前定义。取代的烷基 Het 与烷基芳基所携带的取代基可以位于环和/或烷基链上。

可用于取代或封端上述基团的卤素包括氟、氯、溴和碘，并且术语卤代烷基和卤代烷氧基分别包括 CF_3 和 OCF_3 。

通式(I)的化合物可以式 I' 和 I'' 表示：

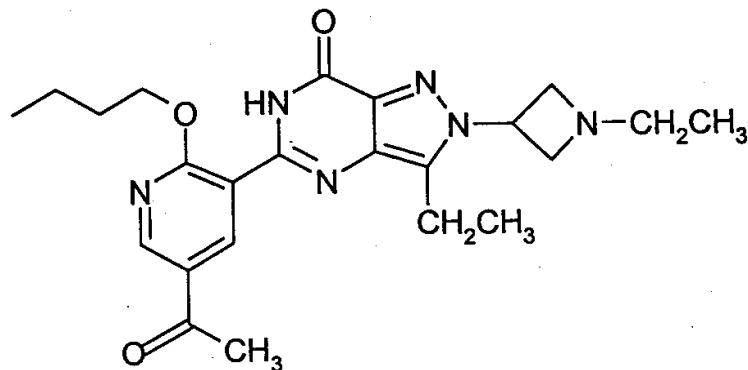


其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 Q 如上定义。

式(I)化合物可以含有一个或多个手性中心，因而能够以立体异构

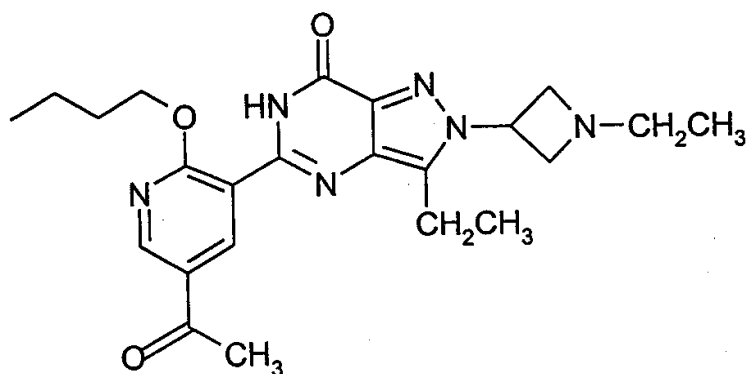
体（亦即对映体或非对映异构体）及其混合物的形式存在。本发明涉及式（I）化合物的单一立体异构体以及它们的任何混合物的形成。

在本发明的第一个优选实施方案中制备了式（IA）化合物：



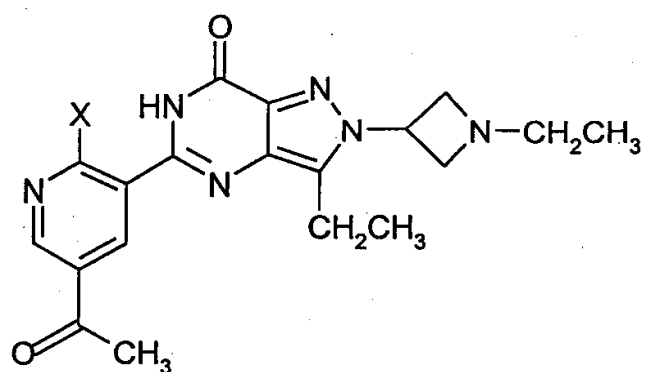
(IA)

因此，本发明的优选方面提供了制备式（IA）化合物的方法：

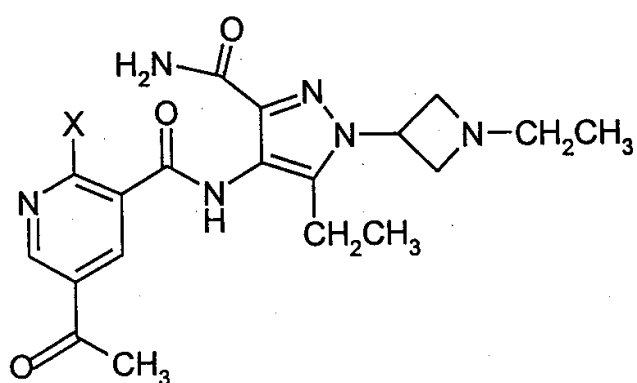


(IA)

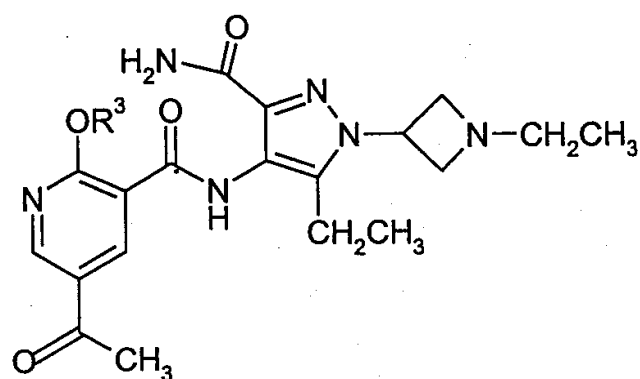
该方法包括在 OR^3 和氢氧化物捕获剂存在下分别使式（IIA），（IIIA）或（IVA）的化合物反应，或者对于式（IVA）化合物来讲该方法包括在氢氧化物捕获剂和助剂碱存在下进行反应，其中在形成化合物（IA）和（IVA）的情形下 OR^3 为 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{O}-$ ，并且式（IIA）和（IIIA）中的X为离去基团。



(IIA)



(IIIA)



(IVA)

通式 (IIA)、(IIIA) 和 (IVA) 的中间体是新的，并且构成了本发明的另一方面。

作为使用氢氧化物捕获剂的结果，本发明方法的特别优越之处在于能够以高产率获得最终产物 (式 (I, IA) 化合物) 和中间体 (II,

IIA)。

在优选实施方案中，无需分离中间体并且能够以良好产率获得式 (I) 化合物。

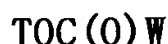
最优选由式 (III) 中间体形成式 (I) 化合物，因为环化步骤 (III→II) 和 OR^3 对 X 的亲核置换 (II→I) 可以通过一釜反应进行。并且这一方法可以在常压下进行，而两步法中的环化步骤却可能需要较高的压力，其中 XH 为低级链烷醇，如甲醇、乙醇或丙醇的各种异构体。

本发明的另一方面提供了形成式 (II) 化合物 (更特别是 IIA 化合物，其中 II/IIA 中的 $X = -\text{OR}^3$) 的方法，该方法包括在所述氢氧化物捕获剂存在下环化式 (III) (更特别是 IIA 化合物)，其中 X 为如上定义的离去基团。该步骤再次受益于使用氢氧化物捕获剂所提供的高产率。

当然，捕获剂技术也可以用于在 OR^3 存在下由式 (III) (更特别是 IIIA) 化合物形成式 (IV) (更特别是 IVA) 化合物的方法，其中 OR^3 的量宜高达大约 1 摩尔当量 (相对于化合物 (III))。如果使用大大高于 1 当量的 OR^3 ，则反应将直接产生化合物 (I) (更特别是 IA)。

优选氢氧化物捕获剂为酯。

更优选所述氢氧化物捕获剂为下式所示的酯：



其中 OT 为如上定义的 OR^3 ，或者 OT 为位阻醇 (bulky alcohol) 或非亲核醇，或者 TOH 为反应过程中可通过共沸除去醇；并且 $\text{C}(\text{O})\text{W}$ 为羧酸残基。

例如，其中的 X 在化合物 (IIA) 和 (IIIA) 中为 OEt，酯捕获剂可以为乙酸正丁酯 (即 $\text{OT} = \text{X}$ 且 $\text{C}(\text{O})\text{W}$ 为乙酸残基)，或乙酸乙酯或新戊酸乙酯，更优选新戊酸丁酯 ($\text{OT} = \text{X}$ 和 $\text{C}(\text{O})\text{W}$ 为新戊酸 (即无可烯醇化质子的羧酸) 的残基)。

在最优选的方法中，其中 X 在化合物 (IIA) 或 (IIIA) 中为 OEt，酯捕获剂为乙酸丁酯。

优选 X 选自任选取代的芳基磺酰氧基, 优选苯磺酰氧基, 更优选如被 C_1-C_4 烷基对位取代的芳基(苯基), 例如对-甲苯磺酰氧基; C_1-C_4 烷基磺酰氧基, 例如甲磺酰氧基; 硝基或卤素取代的苯磺酰氧基, 优选对位取代的基团, 例如对-溴苯磺酰氧基或对-硝基苯磺酰氧基; C_1-C_4 全氟烷基磺酰氧基例如三氟甲磺酰氧基; 任选取代的芳酰氧基如苯甲酰氧基; C_1-C_4 全氟烷酰氧基如三氟乙酰氧基; C_1-C_4 链烷酰氧基如乙酰氧基; 卤素; 重氮; C_1-C_6 伯和仲烷氧基如甲氧基; 季铵 C_1-C_4 烷基磺酰氧基; 卤磺酰氧基如氟磺酰氧基和其它氟化离去基团; 以及二芳基磺酰基氨基如二甲苯磺酰氨基(NTs_2)。

对于式 (I)、更特别是式 (IA) 化合物的形成而言, 最优选 X 为 C_1-C_4 烷氧基(宜为乙氧基或甲氧基)或卤素, 因为这些基团有助于更简单和更经济地形成化合物 - 例如参见下文的流程 1 和 3。

使用活泼离去基团如氯或氟的优点可能在于随后能使用非 R^3OH (这种溶剂通常比较昂贵) 的惰性溶剂。这样仅需要足量 OR^3 (例如由 R^3OH 产生的这种基团) 作为反应物。

- OR^3 不仅可以用作亲核试剂(通过亲核取代用于置换离去基团), 而且还可以用作碱(以引发环化反应)。
- OR^3 可以在溶液中由例如盐 ZOR^3 (其中 Z 为阳离子) 如金属盐产生。更具体讲在适当溶剂中的 OR^3 的碱金属(例如钠或钾)或碱土金属盐将在溶液中产生 OR^3 。例如, 在适当温度条件下, 叔丁醇钾、戊醇钾 (potassium amylate)、KHMDs 或 NaHMDs 在适当溶剂如 1-丁醇与中间体 (IIA) 或 (IIIA) 生成化合物 (IA)。在另一实施方案中, OR^3 可以由 R^3OH 与助剂碱(即除 OR^3 之外的碱)就地形成。然而, 在另一体系中, ZOR^3 可以与助剂碱一起用于反应体系。

不难理解, 发生反应的溶剂可以是 R^3OH 或惰性溶剂(或二者的混合物)。惰性溶剂是指在反应条件下不生成亲核试剂的溶剂, 或者, 如果能形成亲核试剂但它具有足够的位阻或为化学惰性, 实质上不能竞争置换反应的溶剂。当使用 R^3OH 作为 OR^3 来源时, 实质上不需要分离溶剂, 但可以同时在反应中使用(辅助)惰性溶剂(即非 R^3OH 的溶

剂) 作为共溶剂。

适宜的溶剂如下:

R^3OH , 仲或叔 C_4-C_{12} 链烷醇, C_3-C_{12} 环烷醇, 叔 C_4-C_{12} 环烷醇, 仲或叔 (C_3-C_7 环烷基) C_2-C_6 链烷醇, C_3-C_9 链烷酮, 1, 2-二甲氧基乙烷, 1, 2-二乙氧基乙烷, 二甘醇二甲醚, 四氢呋喃, 1, 4-二噁烷, 甲苯, 二甲苯, 氯苯, 1, 2-二氯苯, 乙腈, 二甲亚砜, 环丁砜, 二甲基甲酰胺, N-甲基吡咯烷-2-酮, 吡啶, 以及它们的混合物。

更优选的溶剂为 R^3OH , 叔 C_4-C_{12} 链烷醇, 叔 C_4-C_{12} 环烷醇, 叔 (C_3-C_7 环烷基) C_2-C_6 链烷醇, C_3-C_9 链烷酮, 1, 2-二甲氧基乙烷, 1, 2-二乙氧基乙烷, 二甘醇二甲醚, 四氢呋喃, 1, 4-二噁烷, 甲苯, 二甲苯, 氯苯, 1, 2-二氯苯, 乙腈, 二甲亚砜, 环丁砜, 二甲基甲酰胺, N-甲基吡咯烷-2-酮, 吡啶, 以及它们的混合物。

最优选的溶剂为 R^3OH , 这意味着 $-OR^3$ 是就地形成的, 例如在助剂碱存在下就地形成。对于化合物 (IA), 溶剂优选 $CH_3(CH_2)_3OH$ (1-丁醇)。

本发明方法可使用各种不同的助剂碱。典型的碱在 X 的亲核取代中实质上不会与 $-OR^3$ 发生竞争 (亦即它们是非亲核性的), 如具有适当空间位阻的碱。

优选的助剂碱选自空间位阻金属醇盐碱、金属氮化物、金属氢化物、金属氧化物、金属碳酸盐和金属碳酸氢盐。

适宜的醇与胺金属盐的实例包括下列化合物的金属盐: 仲或叔 C_4-C_{12} 链烷醇; C_3-C_{12} 环烷醇和仲或叔 (C_3-C_8 环烷基) C_1-C_6 链烷醇; N-(仲或叔 C_3-C_6 烷基)-N-(伯、仲或叔 C_3-C_6 烷基)胺; N-(C_3-C_8 环烷基)-N-(伯、仲或叔 C_3-C_6 烷基)胺; 二(C_3-C_8 环烷基)胺或六甲基二硅氮烷; 或 1, 5-二氮杂二环[4, 3, 0]壬-5-烯和 1, 8-二氮杂二环[5, 4, 0]十一碳-7-烯。

适宜的叔 C_4-C_6 醇的金属盐如叔丁醇或叔戊醇的碱金属或碱土金属盐 (如 Na/K)、或所述碱的实例有: 叔丁醇钾, 六甲基二硅烷基氮化钾 (potassium hexamethyldisilazone) (KHMDs) 或 NaHMDs。

更优选助剂碱为选自位阻醇或胺金属盐的位阻碱；或金属碳酸盐。为了获得更高产率、改进的杂质分布，本文优选金属碳酸盐，更适宜的为碳酸钾。

本文所用适宜碳酸盐碱的其它实例包括碳酸钠、碳酸铯、碳酸锂、碳酸铷、碳酸铟、碳酸钡、碳酸铍和碳酸镁。在本发明环化反应中具有相当快反应速率的无毒碳酸盐碱优先用于本发明。特别优选上述碳酸钾。

优选盐 ZOR^3 和助剂碱的金属独立地选自碱金属（锂、钾、铷、铯）或碱土金属（铍、镁、铟、钡）。更优选所述金属为钠或钾，且特别优选钾。

为了获得最大产率，本发明进一步优选使用至少约 1 摩尔当量助剂碱和 $-OR^3$ 。如果 $-OR^3$ 也起碱的作用（即无助剂碱存在），则优选存在至少约 2 当量 $-OR^3$ 。宜存在至少约 1 当量捕获剂（优选至少约 2 当量）。本发明特别优选使用约 3 当量助剂碱（优选碳酸钾）和至少约 1、优选至少约 2、尤其是约 3 当量的捕获剂（优选乙酸叔丁酯）。

化合物（III）和（IV）形成（I）（例如相应地形成化合物（IA））的环化反应温度优选至少约 80°C ，较优选约 $80 - 130^\circ\text{C}$ ，更优选约 $100 - 130^\circ\text{C}$ ，且最优选约 $112^\circ\text{C} - 122^\circ\text{C}$ 。这些温度同样也适用于化合物（II） $\rightarrow$ （I）的转化，但由于在这一转化过程中不发生环化反应，因而反应温度还可以更低（例如约 60°C ）。

实现式（II）和（III）化合物向式（I）化合物转化的反应温度取决于溶剂、 $-OR^3$ 和 X 的性质。当 X 为烷氧基并且 R^3OH 为溶剂时，XH（如 C_{1-6} 烷氧基）优选通过在 XH 和 R^3OH 的共沸温度下反应与 R^3OH 一起共沸除去（当然，反应容器的构造结构必须适应蒸馏共沸混合物）。按照这种方式可以进一步改善最终产物的产率与质量。例如，（其中 X 为烷氧基）的化合物（IIA）、（IIIA）或（IVA）向（IA）的转化优选在醇即 XH（优选甲醇或乙醇，最优选乙醇）与 1-丁醇的共沸温度下进行。

因此，根据进一步优选的实施方案，本发明提供了：

合成化合物（IA）的方法，该方法包括使化合物（IIA）或（IIIA）：

- a) 在所述捕获剂 TOC(O)W 存在下, 任选地在惰性溶剂如甲苯中与 1-丁醇和助剂碱反应; 或者
- b) 在所述捕获剂存在下, 在正丁醇或惰性溶剂或它们二者中与 $\text{ZO(CH}_2)_3\text{CH}_3$ 和助剂碱反应; 或者
- c) 在所述捕获剂存在下, 与 $\text{ZO(CH}_2)_3\text{CH}_3$ 和正丁醇或惰性溶剂或它们二者反应。

优选捕获剂为 BuOC(O)W 或 $\text{CH}_3\text{OC(O)W}$, 其中的 C(O)W 为羧酸 (优选空间位阻羧酸) 的残基, 这些羧酸如 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{OC(O)CH}_3$ 或 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{OC(O)(CH}_3)_3$ 。

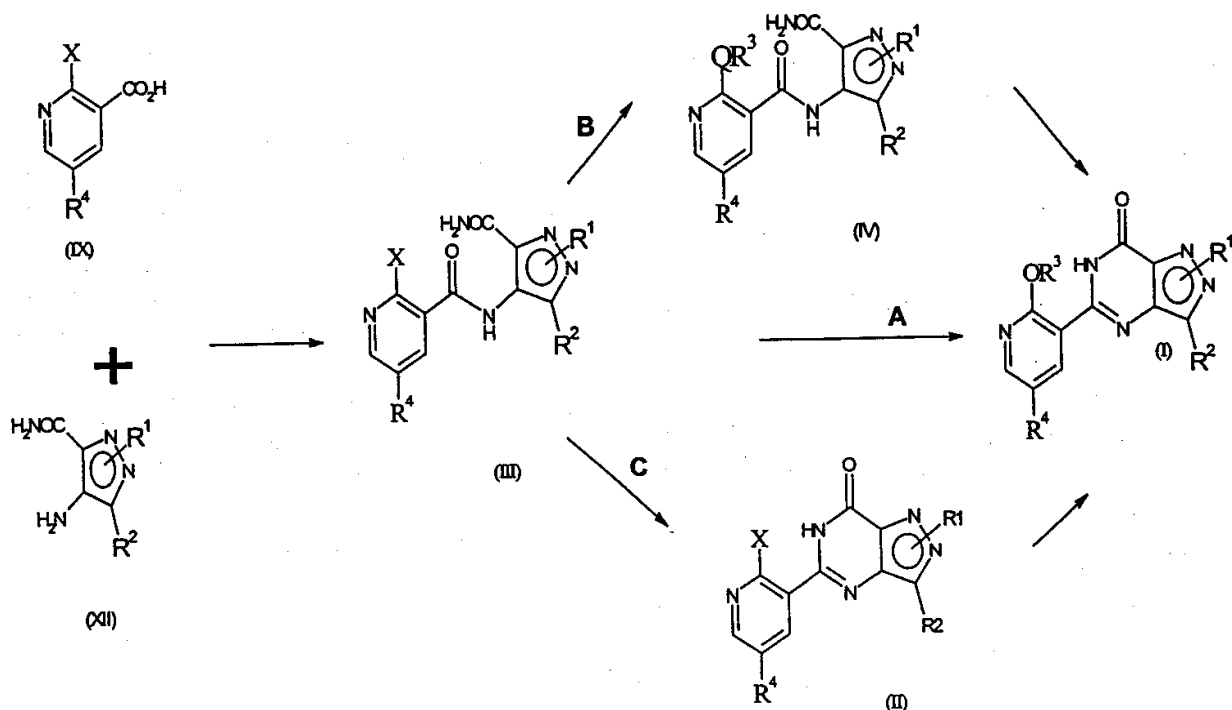
为获得最大产率, 本发明进一步优选使用至少约 1 摩尔当量助剂碱和 $-\text{OR}^3$ 。如果 $-\text{OR}^3$ 也起碱的作用 (即无助剂碱存在), 则优选存在至少约 2 当量 $-\text{OR}^3$ 。因此为了能够以最大产率获得化合物 (IA), 宜存在至少约 1 当量捕获剂 (优选至少约 2 当量)。就上面的 (a) 而言, 相对于底物优选存在至少约 2 摩尔当量碱和至少约 1 摩尔当量捕获剂 (相应地更优选至少约 2.2 和 2.5 摩尔当量)。对于上述 (b), 相对于底物优选存在至少约 1 摩尔当量助剂碱、捕获剂和 $\text{ZO(CH}_2)_3\text{CH}_3$ (更优选至少约 1.2 当量助剂碱和至少约 2.5 当量捕获剂)。而对于上述 (c) 来讲, 相对于底物优选存在至少约 2 摩尔当量 $\text{ZO(CH}_2)_3\text{CH}_3$ 和至少约 1 当量捕获剂 (相应地更优选至少约 2 和 2.5 当量)。

为了进一步改善最终产物的产率和降低杂质含量, 优选 C(O)W 为空间位阻羧酸和/或不含可烯醇化质子的羧酸 (如新戊酸) 的残基。

通式 (III) 和 (IIIA) 的化合物可以由易获得的起始原料按照例如下述反应流程所示路线制得。反应流程 1 描述了由式 (IX) 和 (XII) 的化合物制备通式 (I) 化合物的路径。

在偶联剂如 N, N' -羰基二咪唑和适当溶剂如乙酸乙酯存在下, 中间体 (IX) 与化合物 (XII) 反应生成化合物 (III)。

流程 1



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 X 和 Q 如上定义。

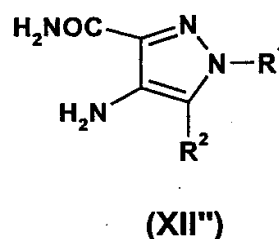
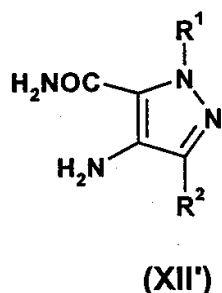
偶联式 (XII) 与 (IX) 化合物产生式 (III) 化合物的进一步适宜条件包括：常规酰胺键形成方法，例如，在高达约 5 倍过量用作酸副产物（如 HCl ）捕获剂的叔胺如三乙胺或吡啶存在下，任选地在催化剂如 4-二甲氨基吡啶存在下，在适当溶剂如二氯甲烷中于大约 $0^\circ C$ - 大约室温下经由酰氯衍生物 (IX) 进行。为了方便起见，吡啶也可以用作溶剂。

特别是可使用任何一种氨基酸主体的偶联变化法。例如，式 (IX) 酸或其适当盐（例如钠盐）的活化可采用碳二亚胺如 1,3-二环己基碳二亚胺或 1-乙基-3-(3-二甲氨基丙-1-基)碳二亚胺任选地在 1-羟基苯并三唑水合物和/或催化剂如 4-二甲氨基吡啶存在下进行，或者使用卤代三氨基磷鎓盐如六氟磷酸溴代三（吡咯烷基）磷鎓进行，再或者使用适当的吡啶鎓盐例如碘化 2-氯-1-甲基吡啶鎓进行。任何一类

偶联都是在适当溶剂如二氯甲烷、四氢呋喃或 N,N -二甲基甲酰胺中，任选地在叔胺如三乙胺或 N -乙基二异丙基胺存在下（例如当式 (XII) 化合物或活化剂（用于式 (IX) 酸）以酸加成盐形式存在时），在大约 0°C - 大约室温下进行。优选使用 1 - 2 摩尔当量活化剂并且所存在的任何叔胺量为 1 - 3 摩尔当量。

在进一步的变化中，酸 (IX) 的羧酸官能团首先可以使用高达约 5 % 过量的试剂如 N,N' -羰基二咪唑在适当溶剂如乙酸乙酯或丁-2-酮中于大约室温 - 大约 80°C 下活化，然后在大约 20°C - 大约 90°C 下使所得中间体 N -酰基咪唑与 (XII) 反应。

不难理解，通式 (XII) 也可以由位置异构体式 (XII') 和 (XII'') 表示：

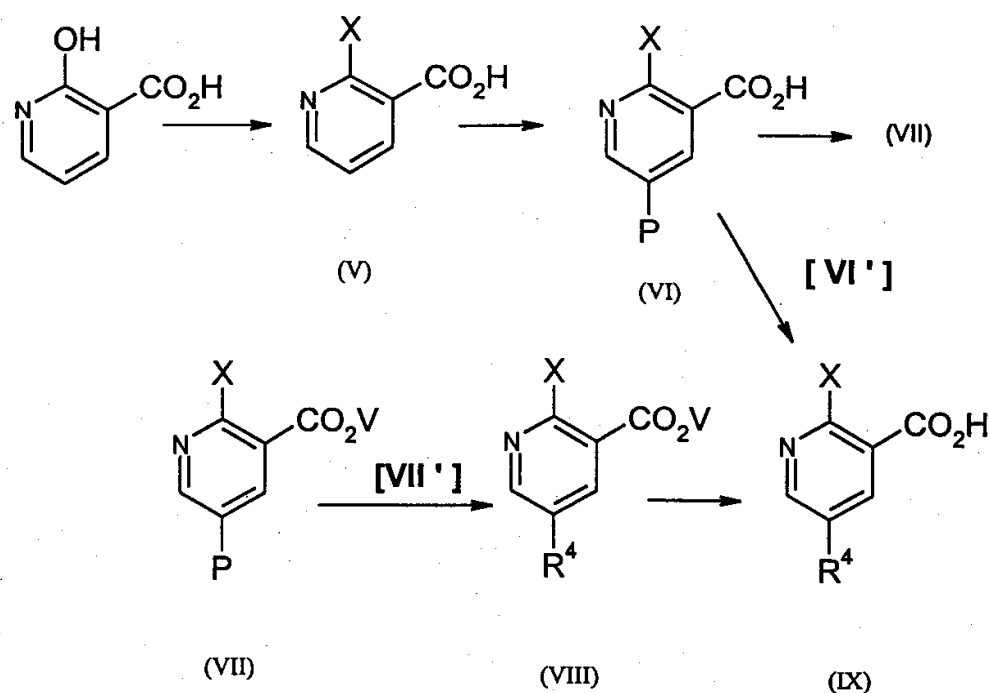


其中 R^1 和 R^2 如上定义。

在流程 1 中，通式 (I) 化合物可以按照下述路线由通式 (III) 化合物制备：直接环化成式 (I) 化合物，路线 A；将 “X” 交换成 “ OR^3 ”，接着环化化合物 (IV) 形成式 (I) 化合物，路线 B；或者先环化形成化合物 (II)，然后再将 “X” 交换成 “ OR^3 ”，路线 C。路线 A 的环化包括其中 $\text{X} = \text{OR}^3$ 的环化以及包含醇化物交换的环化，其中的 X 被交换成 OR^3 。在本发明的优选方法中，路线 A、B 和 C 均一釜法进行，无需分离中间化合物，例如化合物 (II) 或 (IV)。

反应流程 2 描述了以市售物 2-羟基烟酸为原料制备通式 (IX) 化合物的方法。

流程 2



在流程 2 的各化合物中, X 和 R^4 如上定义。P 为能够与钯(0)进行氧化加成反应的基团, 例如卤素、三氟甲磺酸酯、全氟乙烷磺酸酯、重氮盐, 并且优选 F、Cl、Br 或 I, 更优选 Br 或 I。V 为任何适宜的羧酸保护基, 例如: C_1 - C_4 烷基酯, 优选乙基或甲基酯; 芳基如苄基; 或硅保护基如三甲基甲硅烷基(TMS)基团。

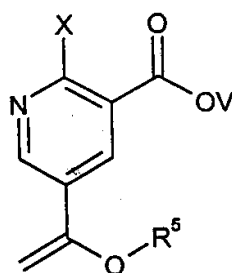
如流程 2 所示, 如果不能从市场上购得, 则式(V)中间体可以按照常规合成方法例如下文制备部分所列举的方法由市售原料如 2-氯烟酸或 2-羟基烟酸或其盐形成。

其中 $X = OR^{3a}$, 其中 OR^{3a} 为不同于 OR^3 的烷氧基基团, 并且 R^{3a} 为 C_1 - C_6 烷基, 优选 C_1 - C_4 烷基且 R^4 如上定义可由式(VIII)形成(其中 $X = OR^{3a}$ 且 R^4 如(IX)中定义, 以及 V 如上定义), 当 V 为烷基或芳基时通过水解形成, (IX) 优选通过用金属氢氧化物, 更优选用氢氧化钠碱水解形成。当 V 为苄基或甲硅烷基时, (IX) 经氢化形成。

其中 $X = OR^{3a}$ 并且 R^4 和 V 如上定义的式(VIII)化合物可以由式(VII)化合物(其中 $X = OR^{3a}$ 且 V 如(VII)定义以及 P 如上定义)经过取代反应形成(其中基团 P 被交换成所需的 R^4 基团), 并且优选的是这种取代反应为金属介导反应。根据优选方法, 所述转化通过在下文例举的

Heck 条件下酰化进行。

因此，本发明提供了例如在适当溶剂如乙腈、二甲基甲酰胺(DMF)、二甲基乙酰胺(DMAC)、N-甲基吡咯烷酮(NMP)或水中，在回流条件下经与丁基乙烯基醚常压反应将化合物(VII) (其中 $P=Br$ 或 I ，其中 $X=OEt$ 并且其中的 V 如上定义) 转化为化合物(VIII) (其中 $R^1=C(O)CH_3$ ， $X=OEt$ 以及 V 如上定义) 的方法，其中所述反应是在适当催化剂如乙酸钯和配体如三-邻甲苯基膦存在下进行，其中化合物(VII) 与酰化剂之比为大约 1:15，优选约 1:8，更优选约 1:10 摩尔当量，并且化合物(VII) 与碱之比为大约 1: 2.0，优选约 1: 1.5 摩尔当量，以及化合物(VII) 与催化剂之比为大约 1:0.25，优选约 1:0.16 摩尔当量。为确保未分离中间体烯醇-醚化合物 VIII' 适当转化成所需酯 VIII，反应应当具有酸性水溶液后处理步骤。



VIII'

其中 X 和 V 如上定义，且 R^5 为 C_1-C_5 烷基，优选 C_1-C_4 烷基，尤其是丁基。

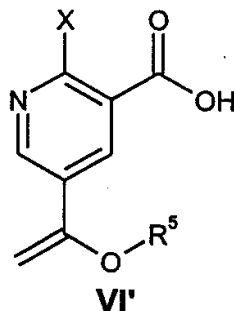
在酯化/保护反应中，经用适当酸催化剂和式 $V-OH$ 醇处理，或者用适当碱和其中 V 如上定义并且优选 V 为 C_1-C_4 烷基的烷基化剂处理，可以由式(VI) 化合物 (其中 X 和 P 如(VII) 定义) 形成式(VII) 化合物，其中 $X=OR^{3a}$ 且 V 和 P 如上定义，并且优选其中的 $X=(C_1-C_4)$ 伯或仲烷氧基而 P 为卤素。优选条件 (其中 $X=OEt$ ； $V-OH=CH_3-OH$) 包括：用 HCl/H_2SO_4 混合物处理；或者用 H_2SO_4 处理，或者用碘乙烷和碳酸铯处理。

经过卤化反应，如用合适的亲电性卤化剂如 N-溴代琥珀酰亚胺处

理，可以由其中 $X=OR^{3a}$ 的式 (V) 化合物制备式 (VI) 化合物（其中 $X=OR^{3a}$ ，且 P 如前定义）。

(VI) - (IX)（更特别是 (VIA) - (IXA)，参见下文流程 5) 的三步转化可以一步进行。

因此，根据本发明以及如流程 2 所述的高度优选方法，通式 (VI) 化合物可以直接转化为通式 (IX) 化合物。这种直接转化反应经由未分离的下述通式 VI' 中间体进行：



其中 X 如前定义。

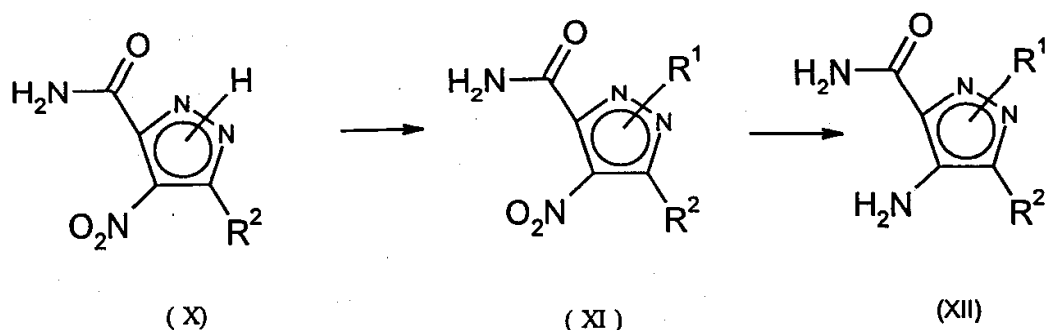
在这种高度优选的方法中，式 (IX) 的化合物可以通过一步反应由式 (VI) 化合物直接制备。用于这种式 (VI) 化合物直接转化为式 (IX) 化合物（其中 $X=OR^{3a}$ ，优选其中的 $X=OEt$ ，并且 P=卤素，优选 Br）的适宜试剂包括在催化剂如乙酸钯和配体如三-邻甲苯基膦存在下在乙腈溶剂中于回流温度和常压下使用丁基乙烯基醚和三乙胺。对于这些反应，适宜的试剂量为 (i) 碱与化合物 (VI) 之比大于约 1.5:1，优选大于约 2.0:1，且更优选约 2.5:1 摩尔当量和/或；(ii) 酰化剂与化合物 (VI) 之比为约 2.5:1 - 约 5:1，优选约 2.5:1 - 约 3.5:1，特别是约 3:1 摩尔当量。为获得高产率 (XI)，本发明特别优选这些反应，即其中除上述酸 (VI) 与碱和/或酰化剂的优选比率外，酸 (VI) 与催化剂之比为约 1:0.04 摩尔当量。

尤为令人惊奇的是，与使用高含量催化剂的类似反应相比，上述高度优选条件则能提供更高的 (IX) 产率。

在化合物 (VI) 与碱、酰化剂和催化剂在适当溶剂中初步反应之后，如前所述有必要对反应混合物进行酸性水溶液后处理，以便提供所需的式 (IX) 化合物，而不是中间体烯醇-醚 (VI')。

反应流程 3 说明了通式 (XI) 化合物的制备。

流程 3



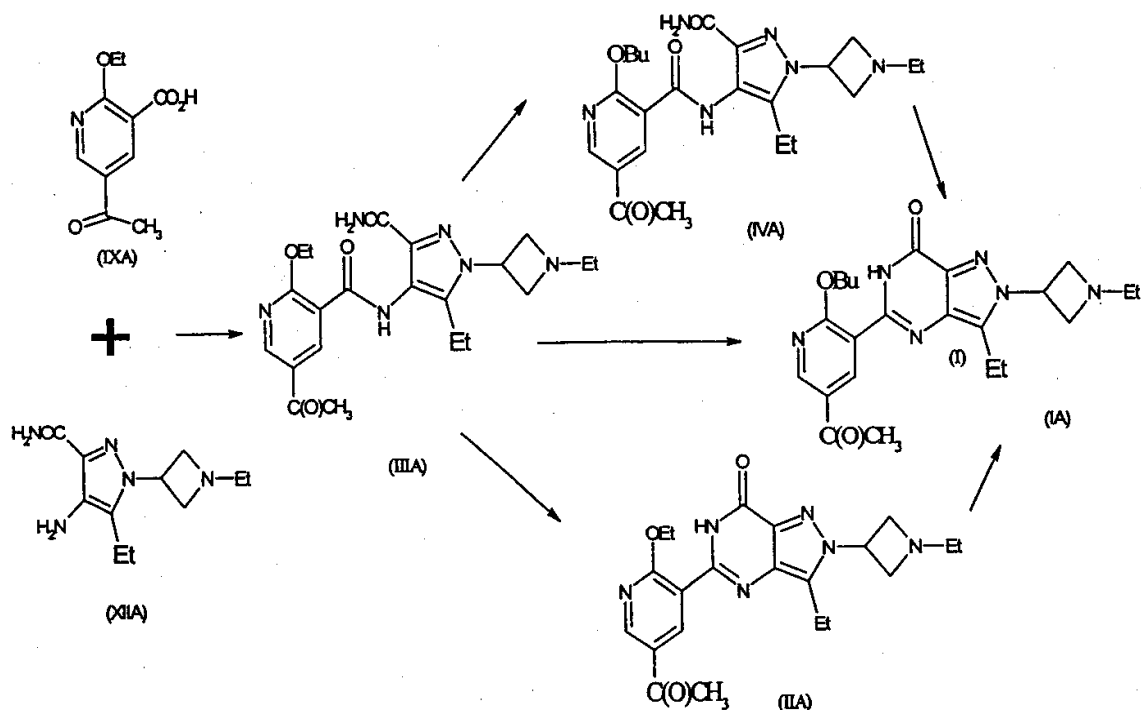
其中 R^1 和 R^2 如前定义。

参照流程 3, 式 (XII) 化合物可以经过适当还原反应如使用钨-碳和氢的还原反应 (如果需要在加压下进行) 由式 (XI) 化合物形成。式 (XI) 化合物则可由式 (X) 化合物经适当烷基化、芳基化或酰化反应形成。

反应流程 4-6 提供了制备非常优选的化合物 (IA) 用的相应中间体以及转化反应。

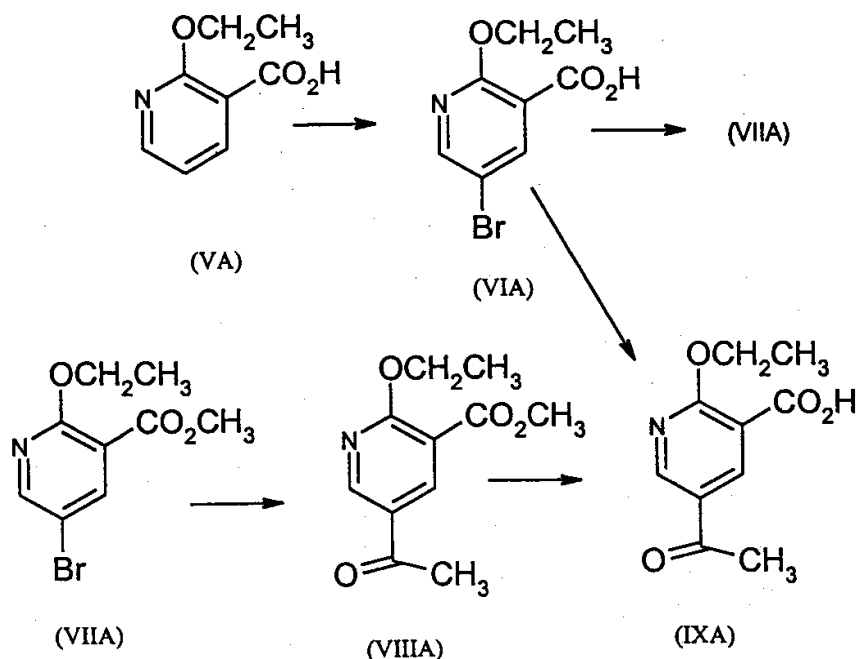
流程 4 描述了一种偶合优选化合物 (IXA) 与 (XIIA) 制备式 (IIIA) 的优选方法, 后者随后按照本发明方法环化形成式 (IA) 化合物。

流程 4



反应流程 5 描述了一种制备式 (IXA) 化合物的优选方法。

流程 5



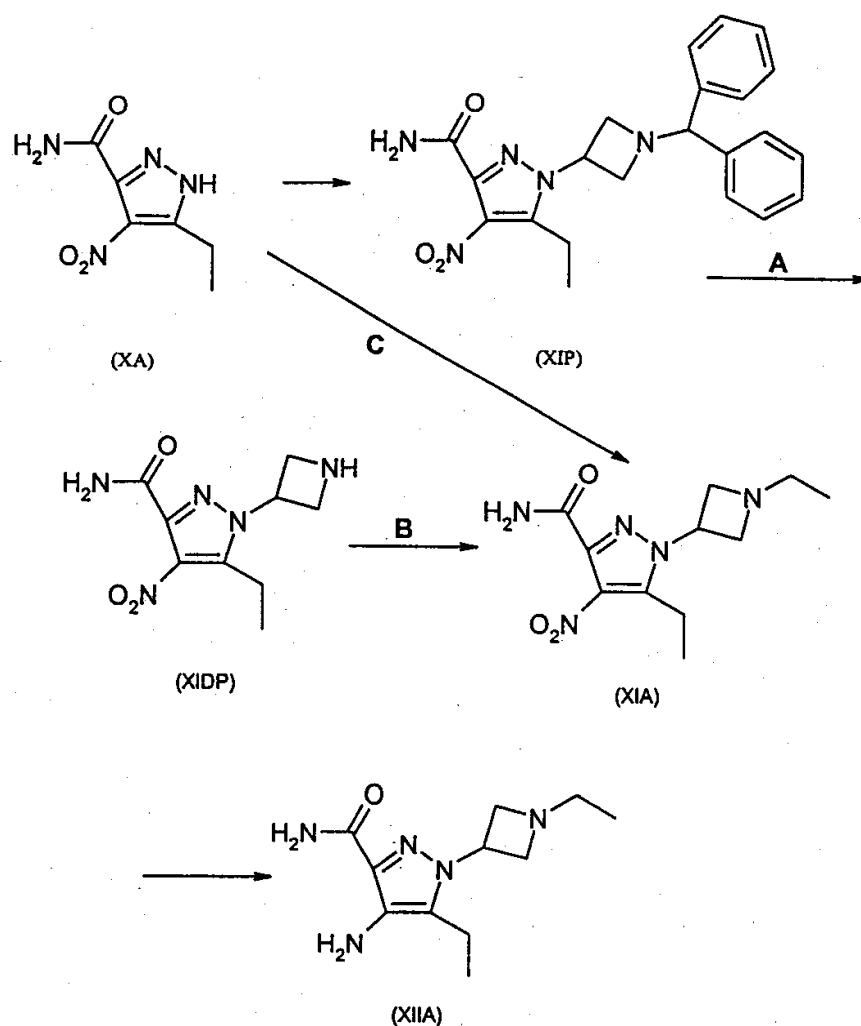
流程 5 说明了如流程 2 一般性描述形成化合物 (IX) 方法的优选实施方案, 其中 X 为烷氧基 (因而化合物 VA 中的 X 代表 OR^{3a}), 更优选 C_{1-6} 伯或仲烷氧基, 如乙氧基。

通式 (IXA) 化合物按照下文实施例部分所述方法制备。

根据本发明的高度优选方法, 化合物 (IXA) 直接通过化合物 (VIA) 与酰化剂、碱和催化剂反应制备, 其中化合物 (VIA): 酰化剂: 碱: 催化剂之比为大约 1:3:2.5:0.04 摩尔当量。在特别优选的方法中, 酰化剂为丁基乙烯基醚, 碱为三乙胺, 催化剂为 $Pd(OAc)_2$, 溶剂为乙腈且配体为三-邻-甲苯基膦, 并且反应是在回流条件下常压进行。这种优选方法由下述制备例 1(b) 举例说明。

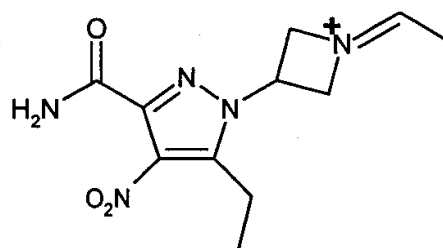
反应流程 6 阐述了如流程 3 一般性描述的通式 (XIIA) 化合物的制备。

流程 6



通过氢化, 如通过用钨/碳和氢处理以及如下文制备例 9 所举例说明的氢化方法, 可以由式 (XIA) 化合物形成式 (XIIA) 化合物。

式 (XIA) 化合物可以通过下述两步法由式 (XIDP) 化合物形成: (i) 胺化 (用于制备下述通式 (XIDP') 中间体胺:



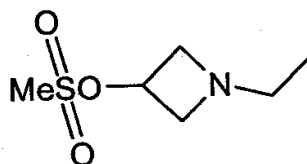
XIDP'

例如通过用乙醛或合成等价物处理,接着;(ii)还原(如使用 $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$) 以提供所需的式(XIA)化合物,见下文制备例8所述。

采用如下文制备例7所列举的适当脱保护条件,式(XIP)化合物经脱保护 N-保护基二苯甲基可以形成化合物(XIDP)。

式(XIP)化合物可以按照下文制备例6(a)和6(b)的方法由式(XA)化合物制备。由于制备例6(b)的方法能提供更高的产率,因而特别优选此方法。

根据上述制备通式(XIA)化合物的方法的另一方面,这些化合物可以通过“一步”法由化合物(XA)与下述化合物反应制备:



其中这种反应在适当非亲核性溶剂例如 THF 中进行。

根据本发明特别优选的方法,通式(XIA)化合物可以直接由式(XA)化合物制备。这种直接转化法的优点在于它的作业效率。

化合物(IIIA)的制备如下:在偶联剂如 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐存在下,如果合适的话还存在有碱和/或促进剂,使中间体(IX)与 4-氨基-5-乙基-1-(2-乙基-氮杂环丁基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(化合物 XII)反应。在偶联体系的一个实例中,(VIA)的羧酸官能物首先用摩尔当量试剂如 N,N'-羰基二咪唑(作为偶联剂)在适当溶剂如乙酸乙酯中于大约室温-大约 80℃ 下全部活化,然后在大约 35℃ - 大约 80℃ 下使所得中间体 N-酰基咪唑(imidazolide)与(XIIA)反应。在另一实例中,中间体(IXA)可以与吡唑(XIIA)在有 1-羟基苯并三唑、三乙胺和 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐存在下偶联。

应当理解,流程1与4中化合物(I)和(IA)的盐可以按照本发明转化相关化合物为其盐(就地或作为独立步骤)的方式形成。例如,可以形成式(VI)和(XI)化合物的碱加成盐,并且这种形成可以采用本发明的方法。根据本发明同样也可以形成式(I)和(IA)化合物的酸加成

盐。

作为说明，式(I) (更特别是(IA))化合物的酸加成盐可以通过式(I)化合物与等摩尔或过量的酸反应生成。所生成的盐然后可以从溶液中沉淀析出，进而通过过滤分离，或者可以按照常规方式除去溶剂。

含有碱性中心的式(I)与(IA)化合物的可药用或兽用盐为例如与无机酸如盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸和磷酸，羧酸或有机磺酸形成的无毒酸加成盐。其实例包括盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硫酸盐或硫酸氢盐、硝酸盐、磷酸盐或酸式硫酸盐、乙酸盐、苯甲酸盐、琥珀酸盐、糖二酸盐、富马酸盐、马来酸盐、乳酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、葡萄糖酸盐、樟脑磺酸盐(camsylate)、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对-甲苯磺酸盐和扑酸盐。化合物(I)和(IA)还可以与碱形成可药用或兽用的金属盐，特别是无毒的碱金属和碱土金属盐。其实例包括钠、钾、铝、钙、镁、锌和二乙醇胺盐。有关适宜药用盐的论述可参见 Berge 等的 J. Pharm. Sci., 66, 1-19, 1977.

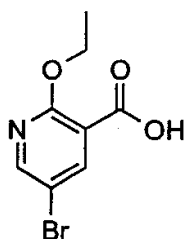
化合物(I)和(IA)的可药用溶剂化物包括其水合物。

本发明使用的适当保护基可见述于 P.J. Kocienski 编辑的《保护基团》(Thieme, New York, 1994) - 特别是参见其第 4 章，第 118-154 页中的羧基保护基部分；以及《有机合成中的保护基》，第 2 版，T.W. Greene & P.G.M. Wutz, Wiley -Interscience (1991) - 特别是参见其第 5 章的羧基保护基部分。

本发明方法在此借助下列实施例加以说明，但它们仅用于举例。

制备例 1 - 5-乙酰基-2-乙氧基烟酸

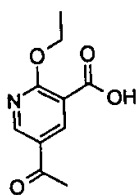
制备例 1(a) 起始原料 - 5-溴-2-乙氧基烟酸 (由 VA 制备 VIA)



向 2-氯烟酸 (120g, 0.76 mol) 的乙醇 (400mL) 溶液内缓慢加入叔

丁醇钾(183.6g, 1.60 mol)的无水乙醇(1200mL)溶液, 在密封容器中 170℃ 加热反应 20 小时。冷却后减压浓缩反应混合物, 将残留物溶于水(800mL), 用盐酸水溶液酸化至 pH 3。水溶液用二氯甲烷(4 x 800 mL)提取, 合并有机相, 干燥(硫酸钠), 减压浓缩得到 2-乙氧基烟酸白色固体(109.6g, 41%) [¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.53 (t, 3H), 4.69 (q, 2H), 7.13 (m, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.48 (d, 1H)]. 室温及恒速搅拌下, 向三氟乙酸/三氟乙酸酐 (TFA/TFAA) (各 350mL) 的混合液中分批加入 2-乙氧基烟酸(83.6g, 0.5 mol)。然后在 20 分钟内分批加入 N-溴代琥珀酰亚胺(NBS) (89.0g, 0.5 mol), 随后加热回流反应混合物 5 小时。冷却反应物至室温, 搅拌过夜。反应物然后倒入 1: 1 的冷盐水/水混合液(2L)中。过滤所产生的白色固体物并用水洗涤, 进而溶于 EtOAc (300mL)。所得溶液用硫酸镁干燥并过滤。滤液用己烷(1.2L)处理, 过滤产生的浅黄色沉淀物, 用 40-60 石油醚洗涤。50℃ 真空干燥标题化合物: m. p. = 122-124℃; ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ=1.53 (t, 3H), 2.64 (s, 3H), 4.67 (q, 2H), 8.42 (d, 1H), 8.57 (d, 1H).

制备例 1(b) - 5-乙酰基-2-乙氧基烟酸 (由 VIA 制备 IXA)



向 5-溴-2-乙氧基烟酸(250g, 1.02 M)的乙腈(1L)浆液内加入三乙胺(354mL, 2.54 M)。接着向这一反应混合物中加入乙酸钡(II) (4.56g, 20.3 mmol)、丁基乙烯基醚(305g, 3.05M)和三-邻甲基膦(1L), 每种加入物都用乙腈洗入。然后进一步加入乙腈(1L), 在氮气氛中加热回流反应混合物 22 小时。接着室温放置反应混合物 16 小时, 然后过滤除去沉淀物。真空浓缩滤液得到一棕色树脂物, 然后将

该产物在水(1L)和浓盐酸(1L)中搅拌 1 小时。加水(6.25 L)稀释反应混合物, 用二氯甲烷(6 x 500mL)提取。合并的有机层用 5%碳酸氢钠溶液(1.2L, 2 x 400mL)提取。碱性水提取物再用二氯甲烷(250mL)洗涤, 然后酸化至 pH 3。搅拌 30 分钟后, 滤除析出产物, 用水(250mL)洗涤, 于 50℃ 真空干燥后得到白色固体靶化合物(134g, 64.1 mmol, 63%)。

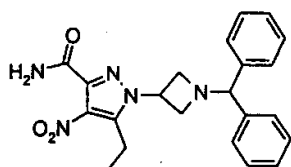
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.56 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 2.64 (s, 3H), 4.78 (q, 2H, J = 6.7 Hz), 8.96 (d, 1H, J = 2.6 Hz), 8.98 (d, 1H, J = 2.6 Hz); LRMS (m/z) (ES⁺) 208 (MH⁺)

制备例 2

5-乙酰基-N-[3-(氨基羰基)-5-乙基-1-(1-乙基-3-氮杂环丁基)-1H-吡唑-4-基]-2-乙氧基烟酰胺

制备例 2(a)

1-(1-二苯甲基-3-氮杂环丁基)-5-乙基-4-硝基-1H-吡唑-3-甲酰胺



标题化合物按照下述两种方法之一制备:

a) 将 5-乙基-4-硝基-1H-吡唑-3-甲酰胺 (W098/49166) (25.0g, 136 mmol)、碳酸钠(57.6g, 543 mmol)、碘化钠(40.7g, 272 mmol)和甲磺酸 1-二苯甲基-3-氮杂环丁基酯(86.2g, 272 mmol)悬浮在四氢呋喃(338mL)与水(38mL)中, 加热回流 5 天。然后真空浓缩反应混合物, 吸收到乙酸乙酯(500mL)与水(300mL)中。过滤产生的沉淀物, 用乙酸乙酯和水洗涤, 从而得到白色固体标题化合物(17g, 41.9 mmol, 31%): mp 257-260℃.

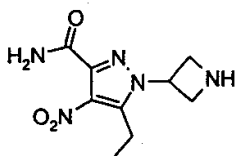
¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ = 1.09

(t, 3H, *J* = 7.6 Hz), 2.95 (q, 2H, *J* = 7.3 Hz), 3.43 (t, 2H, *J* = 7.6 Hz), 3.61 (t, 2H, *J* = 7.6 Hz), 4.59 (s, 1H), 5.23 (quintet, 1H, *J* = 7.3 Hz), 7.15-7.20 (m, 2H), 7.24-7.31 (m, 4H), 7.43-7.48 (m, 4H), 7.70 (br s, 1H), 7.95 (br s, 1H); LRMS (*m/z*) (TSP⁺) 406.2 (MH⁺).

b) 将 5-乙基-4-硝基-1H-吡唑-3-甲酰胺¹ (800.0g, 4.34 mol)、碳酸钠(1845g, 17.4 mol)、碘化钠(965g, 6.44 mol)和甲磺酸 1-二苯甲基-3-氮杂环丁基酯(1837g, 5.8 mol)悬浮在四氢呋喃(10.8L)和水(1.2L)中, 在连续搅拌下加热回流 5 天。然后在常压蒸馏反应混合物, 结果馏出 7.5L 溶剂。冷却反应物到 40℃, 并向反应混合物中加入水(8L)。再次加热反应混合物, 同时常压蒸馏溶剂。在这一蒸馏过程中, 内部温度升温到 96℃, 并且收集到 900mL 溶剂。冷却反应物到 80℃, 加入 MIBK (2.4L), 然后加热回流反应混合物 1 小时, 进而冷却至室温过夜。冷却所形成的沉淀物到 12℃, 过滤前先颗粒化 2 小时。滤饼用水(2L)和 MIBK (2L)洗涤。固体产物在 50℃的真空烘箱中干燥。室温下, 将所得黄色固体在水(9L)中再浆化 3 小时, 然后真空过滤。在用刮刀轻轻搅动下, 用 MIBK (1L)洗涤滤饼。将此苍白色膏状固体在 50℃的真空烘箱中干燥, 从而得到标题化合物(758g, 43%)。数据如上报道。

制备例 2(b)

1-(3-氮杂环丁基)-5-乙基-4-硝基-1H-吡唑-3-甲酰胺



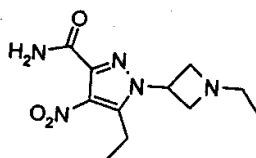
0℃下, 在氮气氛中向制备例 2(a)标题化合物(35.3g, 87.1 mmol)的二氯甲烷(700 mL)悬浮液内逐滴加入氯甲酸 1-氯乙酯(10.4mL,

95.8 mmol). 0℃ 搅拌反应混合物 30 分钟, 继而室温搅拌 18 小时。然后真空浓缩反应混合物, 并将油状残留物溶于甲醇(700 mL), 回流 1 小时。随后真空除去溶剂, 粗产物用乙酸乙酯(200 mL)和丙酮(200 mL)研制, 从而得到标题化合物的二盐酸盐, 系米色固体(21.3g, 77.3 mmol, 89%)。

mp 164-167℃; ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 1.09 (t, 3H, J = 7.6 Hz), 2.92 (q, 2H, J = 7.3 Hz), 4.26-4.40 (m, 4H), 4.44-4.51 (m, 1H), 7.75 (br s, 1H), 8.01 (br s, 1H), 9.39 (br s, 2H); LRMS (m/z) (TSP $^+$) 240.3 (MH $^+$).

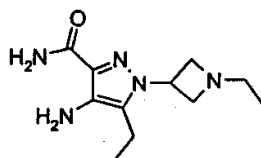
制备例 2(c)

5-乙基-1-(1-乙基-3-氮杂环丁基)-4-硝基-1H-吡唑-3-甲酰胺



0℃ 及搅拌下, 向制备例 2(b)标题化合物(31.1g, 113 mmol)和三乙胺(14.1 mL, 102 mmol)在二氯甲烷(400mL)与甲醇(400mL)中的溶液内一次性加入三乙酰氧基硼氢化钠(60g, 282 mmol)。然后在 2 分钟内逐滴加入乙醛(19 mL, 339 mmol)。随后在 30 分钟内温热反应混合物到室温。真空除去溶剂, 将残留物分配到二氯甲烷(500mL)与水(300mL)之间。分离有机层, 水层用固体碳酸氢钠碱化, 并用二氯甲烷(500mL)和二氯甲烷: 甲醇(95:5, 500mL; 90:10, 500mL)提取。干燥(硫酸镁)合并的有机层并真空浓缩。残留物用热乙酸乙酯研制, 过滤分离白色固体。真空浓缩滤液, 进而通过快速柱色谱纯化(以 CH_2Cl_2 : MeOH:0.88NH $_3$ 95:5:0.5 洗脱), 得到白色固体, 并与先前得到的物料混合, 从而得到标题化合物(23.3g, 86.8 mmol, 77%)。

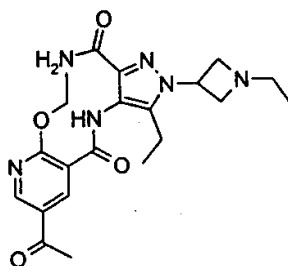
mp 177-179℃; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ = 1.01 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.25 (t, 3H, J = 7.6 Hz), 2.62 (q, 2H, J = 7.3 Hz), 2.95 (q, 2H, J = 7.8 Hz), 3.55 (dt, 2H, J = 2.0, 6.4 Hz), 3.83 (dt, 2H, J = 2.0, 6.8 Hz), 4.96 (quintet, 1H, J = 7.3 Hz), 6.13 (br s, 1H), 6.92 (br s, 1H); LRMS (m/z) (TSP $^+$) 268.3 (MH $^+$).

制备例 2(d)4-氨基-5-乙基-1-(1-乙基-3-氮杂环丁基)-1H-吡唑-3-甲酰胺

在 60 p. s. i 下, 室温氢化制备例 2(c)标题化合物 (22.0g, 82.3 mmol) 与 10%钨-碳 (2.0g) 在乙醇 (500mL) 中的混合物 4 小时。然后在氮气气氛中通过 Arbocel[®] 过滤反应混合物, 并且真空浓缩滤液, 从而得到奶油色固体标题化合物 (19.6g, 82.6 mmol, 100%).

mp 155-157°C; ¹H NMR

(400MHz, CDCl₃): δ = 1.01 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 1.13 (t, 3H, J = 7.6 Hz), 2.54 (q, 2H, J = 7.8 Hz), 2.59 (q, 2H, J = 7.3 Hz), 3.46 (t, 2H, J = 7.8 Hz), 3.77 (t, 2H, J = 7.6 Hz), 3.93 (br s, 2H), 4.83 (quintet, 1H, J = 7.3 Hz), 5.25 (br s, 1H), 6.64 (br s, 1H); LRMS (m/z) (TSP⁺) 238.2 (MH⁺).

制备例 2(e)5-乙酰基-N-[3-(氨基羰基)-5-乙基-1-(1-乙基-3-氮杂环丁基)-1H-吡唑-4-基]-2-乙氧基烟酰胺

氮气气氛下, 向制备例 1(b)标题化合物 (17.1g, 81.8 mmol) 的乙酸乙酯 (140 mL) 悬浮液内加入 1,1-羰基二咪唑 (13.9g, 85.8 mmol), 45°C 搅拌此反应混合物 45 分钟, 进而加热回流 90 分钟。然后冷却反应混合物到室温, 加入制备例 9 标题化合物 (19.4g, 81.8 mmol) 的乙

酸乙酯(70mL)浆液。随后加热回流反应混合物 16 小时, 之后有沉淀物形成。冷却该悬浮液到室温, 滤出固体。将所得固体用水: 乙醇 90:10 洗涤, 然后真空干燥, 从而得到白色固体标题化合物(24.0g, 56.0 mmol, 69%).

mp 230-233°C; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ = 1.03 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.20 (t, 3H, J = 7.8 Hz), 1.57 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 2.60 (s, 3H), 2.62 (q, 2H, J = 6.8 Hz), 2.86 (q, 2H, J = 7.3 Hz), 3.53 (t, 2H, J = 7.8 Hz), 3.83 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 4.77 (q, 2H, J = 6.8 Hz), 4.99 (quintet, 1H, J = 7.3 Hz), 5.30 (br s, 1H), 6.74 (br s, 1H), 8.89 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 9.02 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 10.48 (br s, 1H); LRMS (m/z) (TSP^+) 429.2 (MH^+).

制备例 3

2-丙氧基烟酸

2 小时内向无水正丙醇(350mL)中加入已用己烷洗去油物的小片金属钠(9.2g, 0.4 mol), 期间维持温度介于 50°C-100°C 之间。向所形成的清亮黄色溶液内加入 2-氯烟酸(3.15g, 0.2 mol)的无水丙醇(100mL)浆液, 加热回流此悬浮液 6 小时。蒸除大部分溶剂并在冷却后将溶剂替换为乙醚(200mL), 从而得到白色粘稠固体, 过滤移出, 用乙醚(500mL)洗涤。将所得固体物吸收到水(300mL)内, 用二氯甲烷(200 mL)洗涤, 并将水相用浓盐酸酸化至 pH 4.5, 再以二氯甲烷(3 x 200 mL)提取。合并的提取物用盐水洗涤、硫酸镁干燥后浓缩得到一油状物(40g)。将这种油状物吸收到戊烷(150mL)内, 在冰中放置 30 分钟释出白色结晶固体, 进而过滤收集, 以新鲜戊烷(3 x 200 mL)洗涤, 真空干燥后得到 2-丙氧基烟酸(26.5g, 146 mmol).

^1H NMR (300MHz, d_6 -DMSO + 1 滴 d_1 -三氟乙酸) δ = 0.95 (t, 3H), 1.65-1.8 (m, 2H), 4.25 (t, 2H), 7.0 (m, 1H), 8.1 (d, 1H), 8.25 (d, 1H).

制备例 4

2-丙氧基-5-碘代烟酸

将制备例 3 的标题化合物(9.30g, 51.3 mmol)缓慢溶于三氟乙酸

(75mL)与三氯乙酸酐(19mL)内。然后分批加入 N-碘代琥珀酰亚胺(18.6g, 82.7 mmol), 加热回流所得红/棕色溶液 6 小时, 接着在室温下反应 16 小时。然后真空浓缩反应混合物, 并加入 150mL 水。含水混合物用二氯甲烷(3 x 150 mL)提取。合并的有机层再用氢氧化钠水溶液(1N, 200 mL)提取, 随后用浓盐酸酸化水层。酸性水层尔后以二氯甲烷(4 x 150 mL)提取, 合并的有机层用盐水(150mL)洗涤, 干燥(MgSO₄)并真空浓缩。用戊烷研制后得到灰白色固体标题化合物(11.3g, 36.8 mmol)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.05 (t, 3H, J = 7.6 Hz), 1.86-1.95 (m, 2H), 4.60 (t, 2H, J = 7.0 Hz), 8.55 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 8.70 (d, 1H, J = 2.7 Hz);

LRMS (m/z) (ES⁻): 306 (MH⁻).

制备例 5

N-[3-(氨基羰基)-5-乙基-1H-吡唑-4-基]-5-碘-2-丙氧基-烟酰胺

将制备例 4 的标题化合物(16g, 52.1 mmol)悬浮于二氯甲烷(160mL), 并且冷却到 0℃。然后顺序加入草酰氯(13mL, 1.49 mmol)和 1 滴 N,N-二甲基甲酰胺, 并温热反应混合物到室温。2 小时后真空浓缩反应混合物, 并与二氯甲烷(x 2)一起共沸。残留物尔后溶于二氯甲烷(160 mL), 在 0℃下加入 4-氨基-3-乙基-1H-吡唑-5-甲酰胺(如 W098/49166 所述制得)(8.5g, 55.1 mmol)和三乙胺(20.8 mL, 1.49 mol)。温热反应混合物到室温, 在氮气氛中搅拌 16 小时。反应混合物然后用水(150mL)和二氯甲烷(150 mL)稀释, 并滤出沉淀。进而将沉淀用二氯甲烷和水充分洗涤, 得到标题化合物。合并的有机滤液然后用盐酸水溶液(2M, 75 mL)、碳酸氢钠饱和溶液(75mL)、盐水(100mL)洗涤, 干燥(MgSO₄)并真空浓缩。所得粗产物用乙酸乙酯研制后得到白色固体物。将此固体物与上述残渣合并, 从而得到白色固体标题化合物(17.1g, 38.6 mmol)。

¹H HMR (300MHz, d₄-甲醇): δ 1.0 (t, 3H), 1.25 (t, 3H), 1.85-2.0 (m, 2H), 2.8 (q, 2H), 4.5 (t, 2H), 8.5 (s, 1H), 8.6 (s, 1H).

LRMS (TSP) 444 (MH⁺).

制备例 6

2-乙氧基烟酸

将叔丁醇钾(44.9g, 0.40 mol)的无水乙醇(300mL)溶液缓慢加到2-氯烟酸(30g, 0.19 mol)的乙醇(100 mL)溶液内, 并在密封容器中于170℃加热反应物20小时。一旦冷却后, 随即减压浓缩反应混合物, 将残留物溶于水(200 mL), 并用盐酸水溶液酸化至pH 3。水溶液用二氯甲烷(4 x 200 mL)提取, 合并有机相, 干燥(硫酸钠)并减压浓缩, 从而得到白色固体标题化合物(27.4g, 16.4 mmol)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.53 (t, 3H), 4.69 (q, 2H), 7.13 (m, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.48 (d, 1H).

制备例 7

2-乙氧基烟酸乙酯

室温搅拌制备例 6 标题化合物(16.4g, 98 mmol)和碳酸铯(32g, 98 mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(240 mL)中的悬浮液2小时。加入碘乙烷(7.85 mL, 98 mmol), 进一步搅拌反应24小时。减压浓缩反应混合物, 并将残留物分配到碳酸钠水溶液(100 mL)与乙酸乙酯(100 mL)之间。分离各相, 将水相用乙酸乙酯(2 x 100 mL)提取。盐水洗涤合并的有机溶液, 干燥(Na_2SO_4)并减压蒸发, 从而得到浅黄色油状标题化合物(18.0g, 92.2 mmol)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.41 (m, 6H), 4.36, (q, 2H), 4.48 (q, 2H), 6.90 (m, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.28 (d, 1H).

制备例 8

吡啶-2-乙氧基-5-硝基-3-羧酸乙酯

向制备例 7 的标题化合物(4.66g, 22.3 mmol)在三氯乙酸酐(50 mL)中的冰冷溶液内分批加入硝酸铵(5.36g, 66 mmol), 室温搅拌反应18小时。将反应混合物小心倒入冰水(200 mL)内, 并搅拌所形成的悬浮液1小时。滤出沉淀物, 水洗并真空干燥, 从而得到标题化合

物 (3.29g, 13.7 mmol).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ : 1.41 (t, 3H), 1.48 (t, 3H), 4.41 (q, 2H), 4.62 (q, 2H), 8.89 (s, 1H), 9.16 (s, 1H).

制备例 9

吡啶-2-乙氧基-5-硝基-3-羧酸

向制备例 8 标题化合物 (5.1g, 20 mmol) 的乙醇 (100 mL) 溶液内逐滴加入氢氧化钠水溶液 (4mL, 5N, 20 mmol), 并在室温下搅拌反应 18 小时。然后真空浓缩反应混合物, 并将残留物悬浮于水 (50 mL) 中, 用盐酸酸化至 pH 3。用乙酸乙酯 (3 x 100 mL) 提取这一水溶液, 合并的有机层用盐水 (100 mL) 洗涤, 干燥 (Na_2SO_4) 并且减压蒸发, 得到一米色固体。将此粗产物用乙酸乙酯/己烷重结晶, 从而得到米色结晶标题化合物 (3.32g, 15.6 mmol)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ : 1.55 (t, 3H), 4.78 (q, 2H), 9.17 (s, 1H), 9.23 (s, 1H).

制备例 10

N-[5-(氨基羧基)-1-甲基-3-丙基-1H-吡啶-4-基]-2-乙氧基-5-硝基烟酰胺

应用制备例 5 的方法化合制备例 9 的产物与 4-氨基-1-甲基-3-丙基-1H-吡啶-5-甲酰胺 (如 EP 526004 所述制备)。

m. p. 251-3°C.

^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO): δ 0.9 (t, 3H), 1.38 (t, 3H), 1.5-1.7 (m, 2H), 2.5-2.55 (m, 部分被 DMSO 峰遮盖, 2H), 3.9 (s, 3H), 4.5-4.65 (m, 2H), 7.3 (br s, 1H), 7.7 (br s, 1H), 8.7 (s, 1H), 9.2 (s, 1H), 9.7 (s, 1H).

LRMS (ES 负离子) 375 (M-H) $^-$.

分析: 实测值 C, 50.99; H, 5.36; N, 22.33. $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_5$ 的计算值: C, 51.06; H, 5.36; N, 22.33%.

制备例 11a3-乙基-1-[2-(4-吗啉基)乙基]-4-硝基-1H-吡唑-5-甲酰胺

和

制备例 11b5-乙基-1-[2-(4-吗啉基)乙基]-4-硝基-1H-吡唑-3-甲酰胺

室温下一同搅拌由 3-乙基-4-硝基-1H-吡唑-5-甲酰胺 (如 WO 98/49166 所述制得) (20.0g, 0.11 mol)、碳酸钾 (29.9g, 0.22 mmol) 与碳酸铯 (7.08g, 21.7 mmol) 组成的混合物。15 分钟后加入 4(2-氯乙基)吗啉·HCl (22.2g, 0.12 mol), 55℃ 加热反应混合物 16 小时。真空浓缩反应混合物, 然后分配到水 (500 mL) 与乙酸乙酯 (350 mL) 之间。加固体碳酸钠直至 pH 达到 10, 然后分离有机层。水层进一步用乙酸乙酯 (150mL) 提取。真空浓缩合并的有机层, 并与 1.6g 先前得到的相同物质合并, 通过快速柱色谱纯化 (以甲醇: 乙酸乙酯: NH₃ 为 0:100:0 - 20:80:1 洗脱), 分离得到两种产物。第一种产物用乙醚研制后得到奶油色结晶 3-乙基-1-[2-(4-吗啉基)乙基]-4-硝基-1H-吡唑-5-甲酰胺 (16.2g, 54.5 mmol)。

m.p. 133°C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.25 (t, 3H), 2.43 (t, 4H), 2.79 (t, 2H), 2.90 (q, 2H), 3.60 (t, 4H), 4.45 (t, 2H), 6.40 (br s, 1H), 7.63 (br s, 1H).

LRMS (TSP) 297.9 (MH⁺).

分析: 实测值 C, 48.47; H, 6.47; N, 23.49. C₁₂H₁₉N₅O₄ 的计算值: C, 48.48; H, 6.44; N, 23.56%.

第二种产物用乙酸乙酯研制后得到白色结晶 5-乙基-1-[2-(4-吗啉基)乙基]-4-硝基-1H-吡唑-3-甲酰胺 (7.83g, 26.3 mmol)。

m.p. 144.9-147.1°C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.30 (t, 3H), 2.43 (t, 4H), 2.82 (t, 2H), 3.00 (q, 2H), 3.62 (t, 4H), 4.20 (t, 2H), 6.00 (br s, 1H), 7.22 (br s, 1H).

LRMS (TSP) 297.7 (MH⁺).

分析: 实测值 C, 48.2; H, 6.43; N, 23.30. $C_{12}H_{19}N_5O_4$ 的计算值:
C, 48.48; H, 6.44; N, 23.56%.

区域化学根据 nOe 研究测定。

制备例 12

4-氨基-3-乙基-1-[2-(4-吗啉基)乙基]-1H-吡唑-5-甲酰胺

将制备例 11a 的标题化合物 (16g, 54 mmol) 溶于乙醇 (320mL), 用 10% Pd-C (1.5g) 处理, 然后在 60 psi 氢气压下室温搅拌 6 小时。催化剂通过 Arbocel[®] 滤除, 真空浓缩滤液, 得到一油状物, 进而用二异丙基醚研制, 得到粉红色固体标题化合物 (13.18g, 49.3 mmol).

m.p. 115-7°C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.2 (t, 3H), 2.4-2.5 (m, 4H), 2.55 (q, 2H), 2.8 (t, 2H), 3.4 (s, 2H), 3.6-3.65 (m, 4H), 4.45 (t, 2H).

LRMS (TSP) 268 (MH⁺).

分析: 实测值 C, 53.89; H, 8.04; N, 25.86. $C_{12}H_{21}N_5O_2$ 的计算值:
C, 53.92; H, 7.92; N, 26.20%.

制备例 13

N-{5-(氨基羰基)-3-乙基-1-[2-(4-吗啉基)乙基]-1H-吡唑-4-基}-5-碘-2-丙氧基烟酰胺

标题化合物按照制备例 5 的方法使用制备例 4 和 12 的标题化合物制备。

m.p. 180-180.5°C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.05 (t, 3H), 1.25 (t, 3H), 1.85-1.95 (m, 2H), 2.4-2.55 (m, 4H), 2.6 (q, 2H), 2.8 (t, 2H), 3.55-3.7 (m, 4H), 4.5 (t, 2H), 4.55 (t, 2H), 5.6 (br s, 1H), 8.25 (br s 1H), 8.5 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 9.5 (s, 1H).

LRMS (TSP) 558 (MH⁺).

分析: 实测值 C, 45.05; H, 5.23; N, 14.59. $C_{12}H_{29}N_6O_4I \cdot 0.2H_2O$
的计算值: C, 45.04; H, 5.29; N, 15.01%.

制备例 14

2-乙氧基-5-碘烟酸

标题化合物应用制备例 4 的方法由 2-乙氧基烟酸制得。

1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): δ = 1.3 (t, 3H), 4.35 (q, 2H), 8.3 (d, 1H), 8.5 (d, 1H), 13.2 (br s, 1H)

制备例 15

N-[5-(氨基羰基)-3-乙基-1H-吡唑-4-基]-2-乙氧基-5-碘烟酰胺

将制备例 14 的标题化合物 (8g, 27.3 mmol) 在二氯甲烷 (200mL) 中用 1-羟基苯并三唑水合物 (4.43g, 32.8 mmol)、N,N-二异丙基乙胺 (14.3 mL, 77.8 mmol)、1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (6.27g, 31.7 mmol) 和 4-氨基-3-乙基-1H-吡唑-5-甲酰胺 (如 W098/49166 所述制得; 3.78g, 24 mmol) 处理, 室温搅拌所得混合物 14 小时。经水 (100 mL) 洗涤后, 通过过滤沉淀物分离得到部分标题化合物, 系浅棕色固体 (6.55g, 15.3 mmol)。有机相用硫酸镁干燥, 浓缩, 并用乙醚处理残留物, 从而进一步得到浅棕色固体标题化合物 (1.65g, 3.84 mmol)。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.25 (t, 3H), 1.55 (t, 3H), 2.9 (2H, q), 2.65 (2H, q), 5.4 (br s, 1H), 6.75 (br s, 1H), 8.4 (d, 1H), 8.8 (d, 1H), 10.65 (br s, 1H).

LRMS (ES^- 正离子) 430 (MH^+).

制备例 16

N-[3-(氨基羰基)-1-(4-氟基苄基)-5-乙基-1H-吡唑-4-基]-2-乙氧基-5-碘烟酰胺

将制备例 15 的标题化合物 (1.00g, 2.33 mmol) 溶于四氢呋喃 (25 mL), 并且冷却到 $0^\circ C$ 。然后加入氢化钠 (112mg, 60%/矿物油, 2.80

mmol), 30 分钟后接着加入 4-氟基苄基溴(548mg, 2.8 mmol)。60℃ 加热反应混合物 16 小时。然后真空除去溶剂, 并将残留物分配到水(50 mL)与二氯甲烷(50 mL)之间。分离有机相, 干燥(硫酸镁)并真空浓缩。粗产物进而通过快速柱色谱纯化(以二氯甲烷: 甲醇 100:1 - 95:5 洗脱), 得标题化合物(1.06g, 混有低含量杂质)。该粗料直接用于下一步骤。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.2 (t, 3H), 1.55 (t, 3H), 2.8 (q, 2H), 3.0 (s, 3H), 3.1 (s, 3H), 4.65 (q, 2H), 4.95 (s, 2H), 5.2 (br s, 1H), 6.6 (br s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.80 (d, 1H), 10.45 (br s, 1H).

LRMS (TSP) 514 (MH⁺), 537 (MNa⁺).

制备例 17

N-[3-(氨基羧基)-5-乙基-1-(2-吡啶基甲基)-1H-吡唑-4-基]-5-碘-2-丙氧基烟酰胺

应用制备例 5 的方法, 使用制备例 4 的标题化合物与 4-氨基-5-乙基-1-(2-吡啶基甲基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(WO 9849166)制备标题化合物。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 1.00 (m, 6H), 1.90 (m, 2H), 2.80 (q, 2H), 4.50 (t, 2H), 5.20 (s, 1H), 5.40 (s, 2H), 6.60 (s, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.60 (app. t, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.60 (m, 1H), 8.75 (s, 1H), 10.40 (s, 1H)

LRMS (ES⁻正离子) 535 (MH⁺), (ES⁻负离子) 533 (M-H)

分析: 实测值 C, 47.53; H, 4.41; N, 15.69. C₂₁H₂₃O₃N₆I 的计算值: C, 47.20; H, 4.34; N, 15.73%.

制备例 18

3-碘-1-氮杂环丁烷羧酸叔丁酯

100℃ 加热 3-[(甲磺酰基)氧基]-1-氮杂环丁烷羧酸叔丁酯(如 *Synlett* 1998, 379 所述制得; 5.0g, 19.9 mmol)与碘化钾(16.5g, 99.4 mmol)在 N,N-二甲基甲酰胺(25mL)中的混合物 42 小时。将冷却混合物分配到水与乙酸乙酯之间, 并分离各层。有机相用硫酸镁干燥,

减压浓缩并将残留物与二甲苯一起共沸。粗产物通过快速柱色谱纯化（二氯甲烷为洗脱剂），得到标题化合物（3.26g, 11.5 mmol）

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 1.43 (s, 9H), 4.28 (m, 2H), 4.46 (m, 1H), 4.62 (m, 2H).

LRMS (TSP) 284 (MH) $^+$

制备例 19

3-(3-(氨基羧基)-5-乙基-4-{[(5-碘-2-丙氧基-3-吡啶基)羧基]氨基}-1H-吡唑-1-基)-1-氮杂环丁烷羧酸叔丁酯

室温、氮气氛下，将制备例 5 的标题化合物（5.00g, 11.3 mmol）与制备例 18 的标题化合物（3.84g, 13.5 mmol）在无水 N,N-二甲基甲酰胺（40 mL）中一同搅拌，然后加入碳酸铯（4.41g, 13.5 mmol）。室温搅拌反应混合物 2 小时，尔后 60℃ 加热 16 小时。随后进一步分数等份加入制备例 18 的标题化合物（959mg, 3.39 mmol）和碳酸铯（1.10g, 3.39 mmol），于 60℃ 继续搅拌 24 小时，进而室温搅拌 36 小时。然后过滤反应混合物得到白色固体标题化合物（3.47g）。滤液用二氯甲烷（100 mL）稀释，并用柠檬酸（10% 水溶液，2 x 30 mL）、水（30 mL）洗涤，然后干燥（ MgSO_4 ）并真空浓缩，得到一油状物。进而将此粗制油状物通过快速柱色谱纯化（以 99:1 - 97:3 二氯甲烷: 甲醇洗脱），并用热乙酸乙酯研制，从而得到白色固体标题化合物（900mg）。合并两批标题化合物（4.37g, 7.30 mmol）。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO): δ = 0.95 (t, 3H), 1.05 (t, 3H), 1.40 (s, 9H), 1.78-1.88 (m, 2H), 2.68 (q, 2H), 4.22-4.35 (m, 4H), 4.40 (t, 2H), 5.33 (t, 1H), 7.35 (bs, 1H), 7.52 (bs, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 10.10 (s, 1H)

LRMS (TSP - 正离子) 373.2 (MH $^+$ - BOC 和 I)

分析: 实测值 C, 45.11; H, 5.07; N, 13.56. $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{O}_5\text{N}_6\text{I}$. 0.2 二氯甲烷的计算值: C, 45.28; H, 5.14; N, 13.66.

制备例 20

4-(3-(氨基羧基)-5-乙基-4-{[(5-碘-2-丙氧基-3-吡啶基)羧基]氨基}

基}-1H-吡唑-1-基)-1-哌啶羧酸叔丁酯

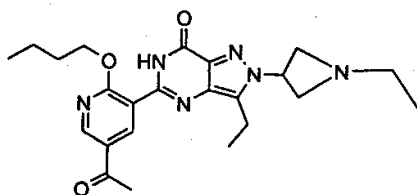
标题化合物采用制备例 19 的方法由制备例 5 的产物与作为烷基化剂的 4-[(甲磺酰基)氧基]-1-哌啶羧酸叔丁酯(WO 93/19059)制备。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 1.00 (t, 3H), 1.10 (t, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.85-1.95 (m, 4H), 2.10 (m, 2H), 2.84 (m, 4H), 4.10-4.30 (m, 3H), 4.50 (t, 2H), 5.10 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 10.30 (s, 1H)

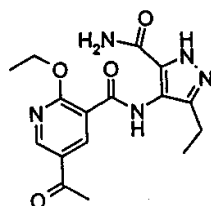
LRMS (TSP-正离子) 628 (MH⁺).

分析: 实测值 C, 47.55; H, 5.71; N, 13.07. C₂₅H₃₅O₅N₆·0.3H₂O 的计算值: C, 47.52; H, 5.68; N, 13.30%.

比较例 A - 制备化合物 1A 5-(5-乙酰基-2-丁氧基-3-吡啶基)-3-乙基-2-(1-乙基-3-氮杂环丁基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮



制备步骤 A(c) - 5-乙酰基-N-[3-(氨基羰基)-5-乙基-1H-吡唑-4-基]-2-乙氧基烟酰胺



氮气氛下, 向 4-氨基-3-乙基-1H-吡唑-5-甲酰胺ⁱ (4.20g, 27.3 mmol) 和二异丙基乙胺 (23.7 mL, 136.2 mmol) 在二氯甲烷 (115 mL) 中的溶液内加入制备例 1(b) 的标题化合物 (5.70g, 27.3 mmol) 与六氟磷酸 O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓 (10.9g, 28.6 mmol) 在二氯甲烷 (100 mL) 中的溶液。1 小时后, 混合物用盐水 (100 mL) 稀释, 并用碳酸氢钠饱和水溶液 (100 mL) 和 2N HCl (100mL)

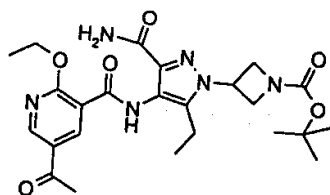
洗涤。每次水层都用二氯甲烷(100 mL)提取, 然后用盐水(100 mL)洗涤合并的有机物, 干燥(MgSO_4)并真空浓缩。标题化合物的分析样品通过与乙酸乙酯一同研制接着用乙醇重结晶得到, 而剩余部分则通过硅胶柱色谱纯化(以 95:5 CH_2Cl_2 :MeOH 洗脱), 得到白色固体标题化合物(总重量=7.8g, 22.5 mmol, 83%).

mp 217-219°C; ^1H

NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 1.10 (t, 3H, J = 7.6 Hz), 1.42 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 2.56 (s, 3H), 2.73 (q, 2H, J = 7.6 Hz), 4.62 (q, 2H, J = 6.9 Hz), 7.26 (br s, 1H), 7.48 (br s, 1H), 8.71 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 8.91 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 10.52 (br s, 1H), 12.93 (br s, 1H); LRMS (m/z) (TSP^+) 346.2 (MH^+).

制备步骤 A(d)

3-[4-{[(5-乙酰基-2-乙氧基-3-吡啶基)羧基]氨基}-3-(氨基羧基)-5-乙基-1H-吡唑-1-基]-1-氮杂环丁烷羧酸叔丁酯



搅拌下, 向制备步骤 A(c)的标题化合物(32.8g, 95.0 mmol)和 3-碘-1-氮杂环丁烷羧酸叔丁酯^A (40.4g, 143 mmol)在 N,N -二甲基甲酰胺(400 mL)中的溶液内加入碳酸铯(46.4g, 142 mmol), 并于 50 °C 加热反应混合物 16 小时。然后真空除去溶剂, 并将残留物用乙酸乙酯(100 mL)研制。滤出所产生的固体物, 用乙酸乙酯洗涤, 进而分配到二氯甲烷(500 mL)与含有浓盐酸(5mL)的水(300 mL)之间。分离有机层, 水层进一步用二氯甲烷(2 x 100 mL)提取。干燥(Na_2SO_4)合并的有机层, 然后真空浓缩。所得粗产物用乙腈研制, 过滤并用乙腈和乙醚洗涤, 从而得到白色固体标题化合物(30.3g, 60.0 mmol, 63%).

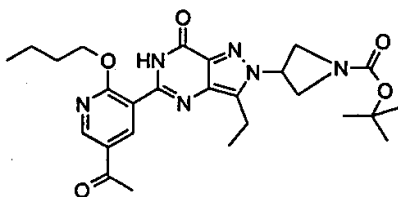
mp 220-223°C; ^1H

NMR (400MHz, CDCl_3): δ = 1.15 (t, 3H, J = 7.6 Hz), 1.44 (s, 9H), 1.54 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 2.57 (s, 3H), 2.83 (q, 2H, J = 7.3), 4.32 (t, 2H, J = 8.1 Hz), 4.37-4.46 (m, 2H), 4.74 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 5.02-5.10 (m, 1H), 5.33 (br s, 1H), 6.72 (br s, 1H), 8.85 (d,

1H, $J = 2.5$ Hz), 8.98 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 10.49 (br s, 1H); LRMS (m/z) (ES^+) 523.0 (MNa^+), (ES^-) 499.0 (MH^-).

制备步骤 A(e)

3-[5-(5-乙酰基-2-丁氧基-3-吡啶基)-3-乙基-7-氧代-6,7-二氢-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-2-基]-1-氮杂环丁烷羧酸叔丁酯

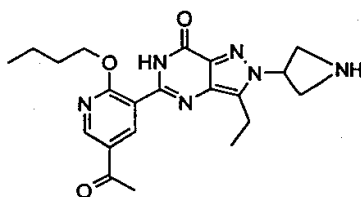


在 3A 分子筛 (5.00g) 存在下, 将制备步骤 A(d) 的标题化合物 (30.3g, 60.0 mmol) 和碳酸铯 (40.0g, 123 mmol) 溶于正丁醇 (500 mL), 加热回流 6 小时。首先通过蒸馏除去 90ml 溶剂。然后室温放置反应混合物 16 小时, 尔后真空浓缩。残留物进而分配到乙酸乙酯 (400 mL) 与水 (400mL) 之间, 加入固体二氧化碳直至 pH 为 8。然后分离有机层, 水层进一步用乙酸乙酯 (400 mL) 提取。随后干燥 (硫酸钠) 合并的有机层, 并进行真空浓缩。粗产物进而通过硅胶柱色谱纯化 (以 $CH_2Cl_2:MeOH:0.88NH_3$ 98:2:0.2 - 96:4:0.4 洗脱), 接着以二异丙基醚结晶。由此得到白色结晶标题化合物 (含 10% 杂质) (13.5g, 26.4 mmol, 46%).

mp 176-178°C; 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ = 0.98 (t, 3H, $J = 7.6$ Hz), 1.33 (t, 3H, $J = 7.6$ Hz), 1.44 (s, 9H), 1.48-1.54 (m, 2H), 1.85-1.95 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 3.00 (q, 2H, $J = 7.6$ Hz), 4.34 (t, 2H, $J = 6.8$ Hz), 5.19-5.27 (m, 1H), 8.82 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 9.21 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 10.64 (br s, 1H); LRMS (m/z) (ES^+) 433 (MNa^+), (ES^-) 509 (MH^-).

制备步骤 A(f)

5-(5-乙酰基-2-丁氧基-3-吡啶基)-2-(3-氮杂环丁基)-3-乙基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮



0℃下，向制备步骤 A(e)标题化合物(13.4g, 262 mmol)的二氯甲烷(80 mL)溶液内加入三氟乙酸(25mL, 31% vol)，然后室温搅拌此混合物 1 小时。将反应混合物倒入甲苯(100 mL)内，真空浓缩得到油状物。将此油状物与甲苯(50 mL)一起再次共沸，并将残留物吸收到乙酸异丙酯内。滤出所产生的沉淀物，真空干燥后得到标题化合物的三氟乙酸盐，为白色固体(11.2g, 17.5 mmol, 67%)。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ = 0.87 (dt, 3H, J = 1.5, 7.3 Hz), 1.19 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.35-1.44 (m, 2H), 1.63-1.72 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.92 (q, 2H, J = 7.8 Hz), 3.78 (t, 2H, J = 7.6 Hz), 4.05-4.11 (m, 2H), 4.34-4.43 (m, 2H), 5.45-5.53 (m, 1H), 8.39 (d, 1H, J = 1.5 Hz), 8.90 (d, 1H, J = 1.5 Hz); LRMS (m/z) (ES⁺) 411.0 (MH⁺), (ES⁻) 409.0 (MH⁻)

制备步骤 A(g)

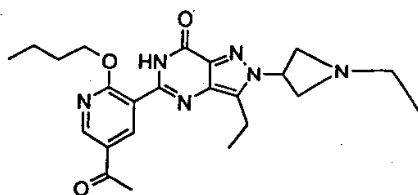
5-(5-乙酰基-2-丁氧基-3-吡啶基)-3-乙基-2-(1-乙基-3-氮杂环丁基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮

向制备步骤 A(f)的标题化合物(11.1g, 17.4 mmol)在乙腈(600mL)中的混浊溶液内加入碳酸钾(4.80g, 34.7 mmol)和碘乙烷(1.4 mL, 17.5 mmol)，然后加热反应混合物到 45-50℃反应 2 小时。随后真空除去溶剂，进而将残留物溶于二氯甲烷: 甲醇: 氨 95:5:0.5 (50mL)。过滤所得溶液，然后通过硅胶柱色谱纯化(以 CH₂Cl₂:MeOH:0.88NH₃ 为 95:5:0.5 - 92:8:1 洗脱)。产物用二异丙基醚结晶，得到白色结晶标题化合物(4.90g, 11.2 mmol, 64%)。

比较例 B - 制备化合物 1A

5-(5-乙酰基-2-丁氧基-3-吡啶基)-3-乙基-2-(1-乙基-3-氮杂环丁基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮

基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮

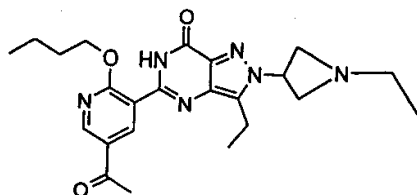


在粉状 3A 分子筛 (10g) 存在下, 向制备例 2(e) 标题化合物 (25.4g, 59.3 mmol) 的正丁醇 (400 mL) 溶液内加入碳酸铯 (38.6g, 119 mmol)。然后加热反应混合物至回流状态, 通过蒸馏馏出 20mL 溶剂到喷溅捕集器内。接着继续回流 4 小时, 之后冷却反应混合物并过滤。真空浓缩滤液, 然后通过硅胶柱色谱纯化 (以 $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}:0.88\text{NH}_3$ 为 95:5:0.5 洗脱), 得一绿色油状物。粗产物进而通过用乙酸乙酯结晶纯化, 从而得到白色固体标题化合物 (9.00g, 20.5 mmol, 35%):

mp 143.0-144.0°C; ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 1.01 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.03 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.37 (t, 3H, J = 7.8 Hz), 1.49-1.59 (m, 2H), 1.89-1.97 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.66 (q, 2H, J = 7.3 Hz), 3.03 (q, 2H, J = 7.3 Hz), 3.72 (t, 2H, J = 7.8 Hz), 3.90 (t, 2H, J = 7.8 Hz), 4.68 (t, 2H, J = 6.8 Hz), 5.12-5.19 (m, 1H), 8.85 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 9.23 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 10.62 (br s, 1H); LRMS (m/z) (TSP^+) 439.2 (MH^+); Anal. Found C, 63.00; H, 6.92; N, 19.14; Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_3$ C, 63.00; H, 6.90; N, 19.16.

实施例 1 制备化合物 1A

5-(5-乙酰基-2-丁氧基-3-吡啶基)-3-乙基-2-(1-乙基-3-氮杂环丁基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮

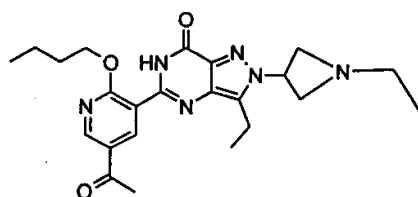


室温及搅拌下, 在氮气气氛中向 5-乙酰基-N-[3-(氨基羧基)-5-乙基-1-(1-乙基-3-氮杂环丁基)-1H-吡唑-4-基]-2-乙氧基烟酰胺[即

制备例 2(e)的标题化合物](0.41g, 0.96 mMol)在正丁醇(4mL)中的悬浮液内加入乙酸正丁酯(1.92 mMol, 0.25 mL), 接着一次性加入固体叔丁醇钾(14.4 mMol, 162 mg)。室温搅拌反应 5 分钟, 然后加热回流过夜。反应未完全进行, 因此再加入乙酸正丁酯(1.92 mMol, 0.25 mL)和叔丁醇钾(1.92 mMol, 215 mg), 进一步加热回流反应 2 小时。冷却反应物到室温, 然后在减压下减少至少量体积(约 1mL)。浓缩物粗品随后用 DCM (50mL)稀释, 并用水(50 mL)洗涤。之后将此两相混合物通过硅藻土垫, 滤饼用另一份 DCM (50 mL)洗涤。然后用盐水(20 mL)处理两相物并分离它们。水相尔后用 DCM (3 x 40 mL)提取。合并的有机物然后减压蒸发, 从而得到含有残留量正丁醇的深棕色油状物。用己烷(10 mL)研制上述残留物粗品, 通过滤去液体分离所产生的褐色固体, 得到 0.50g 标题化合物, 产率(根据 HPLC)=50%。M/Z=439 (M+H)⁺。

实施例 2 制备化合物 1A

5-(5-乙酰基-2-丁氧基-3-吡啶基)-3-乙基-2-(1-乙基-3-氮杂环丁基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮



室温、搅拌下, 在氮气气氛中向 5-乙酰基-N-[3-(氨基羰基)-5-乙基-1-(1-乙基-3-氮杂环丁基)-1H-吡唑-4-基]-2-乙氧基烟酰胺[即制备例 2(e)的标题化合物](1.07g, 2.5 mMol)在正丁醇(10mL)中的悬浮液内加入乙酸正丁酯(7.5 mMol, 0.87 mL), 接着一次性加入固体碳酸钾(7.5 mMol, 1.04 mg)。室温搅拌反应 5 分钟, 然后加热回流 24 小时。冷却反应物到室温, 然后在减压下减少到少量体积(约 2-3mL)。浓缩物粗品随后用水 (20mL)稀释, 然后用稀盐酸处理该含

水混合物至 pH 7, 之后在减压下共沸除去剩余溶剂。冷却所得沉淀物, 过滤并干燥固体产物, 从而得到 1.09g 标题化合物, 产率(根据 HPLC)=81%。M/Z=439 (M+H)⁺。

因此, 对于通式 I 化合物、特别是化合物 1A 的制备, 与自偶联反应开始到形成通式 I 化合物需要 5 步的比较实施例 A 的方法相比, 正如前面的实施例 1 和 2 所述, 本发明方法(亦即使用氢氧化物捕集剂)是一种更有效的方法(自偶联反应算起只需 2 步)。进一步地, 实施例 1 与 2 的方法较之比较例 A 的方法提供了改进的产率。

如实施例 2 所述, 应用本发明方法能够以按通式 III 化合物(具体讲为化合物 IIIA)计算 81% 的产率获得通式 I 化合物(特别是化合物 1A), 而比较例 B 仅能提供 35% 的产率。特别是其中实施例 2 所列举的偶联化合物 IXA 与 XIIA 接着环化化合物 IIIA 形成 IA 的反应次序能够以 56% 的产率获得所需物质, 而 WO 01/27112 中的相应反应次序则提供 35% 的产率。

另外, 根据本发明, 中间体(IX)(更特别是(IXA))能够以高于 WO 01/27112 中相应反应次序的产率由市售原料(2-氯或 2-羟基烟酸)制得。

更具体讲, 按照本发明化合物, 通式(IA)化合物能够以大约 56% 的总产率(由相应的中间体(IXA)和(XIIA))制得, 而与此不同的是, WO 01/27112 中所述方法的产率为大约 10%, 并且比较例 A 和 B 的产率分别为大约 10% 和大约 24%。而且本发明反应流程能够更安全和更经济地操作, 并且对于中间体(IX)/(IXA)的制备方法来讲同样需要较少步骤(和处理时间)。

在优选方案中, 式(I)和(IA)化合物按照流程 1 和 2 用 2-羟基烟酸或 2-氯烟酸制备。特别是制备例 1(b)举例说明了一种能以 63% 的产率由化合物 VIA 制备通式 IXA 化合物的改进方法。

因此, 本发明的优选方案提供了按照前述流程 4 制备化合物(I)和(IA)的方法。

初步分析表明，化合物 1A 是无水的，并且是非吸湿性的，这些性质是化合物在配制某些药物例如片剂时所希望的。

对（实施例 A 的）化合物 1A 进行差示扫描量热法测量。在 T.A. Instruments Series 2910 仪上以 20℃/分钟（室温 - 300℃）对样品进行扫描，流动气体为氮气。DSC 曲线在 141℃ 处显示明显吸热 (ΔH 87.2 J/g)，这归因于物质融化产生的结果。在此之后样品开始分解。

对于（实施例 A 的）化合物 1A，还获得了它的粉末 X-射线衍射 (PXRD) 数据。PXRD 数据由安置在硅片上并通过旋转以减少粒度与定向效应的固体样品获得。使用 $\text{CuK}\alpha_1$ ($\lambda=1.5406\text{\AA}$) 对固体样品进行 X-射线照射，并在备有可变狭缝和石墨二次单色仪的 Siemens D5000 粉末 X-射线衍射仪上通过 2°-55° 2 θ 角扫描。

所得 PXRD 图案的主要峰见表 1 所示。

表 1

2 θ (°)	强度 (%)	2 θ (°)	强度 (%)	2 θ (°)	强度 (%)	2 θ (°)	强度 (%)
7.93	100	17.68	3.7	24.56	3.5	35.65	1.2
8.14	11.1	18.59	2.6	25.29	1.0	37.30	0.9
12.21	0.8	20.36	2.3	26.51	1.2	40.38	1.2
12.96	0.8	20.64	4.8	27.79	2.8	41.04	1.3
13.39	1.4	21.08	2.4	28.40	4.0	43.50	1.1
14.06	9.8	21.54	5.3	29.26	1.3	44.45	0.9
15.36	2.3	22.17	2.4	29.83	4.9	46.11	0.8
15.89	28.0	23.57	21.4	30.20	4.8	46.78	1.2
16.20	3.4	23.90	12.9	32.31	0.9	47.81	1.2
16.90	0.8	24.33	3.2	32.77	3.6	54.60	1.1

因此，本发明提供了在按照上述方法测定时具有基本上如表 1 所

述 PXRD 图案的 5-(5-乙酰基-2-丁氧基-3-吡啶基)-3-乙基-2-(1-乙基-3-氮杂环丁基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮物质。

正如结晶学专业人员所晓得，尽管表 1 中各峰的相对强度可能会受各种因素如 X-射线束中晶体的定位效应或受分析物料的纯度或样品的结晶度的影响而变，但峰位置基本上仍保持如表 1 所述，但由于受 X-射线束中样品高度的影响可能会发生细小变化，例如受粉末床高度的影响。

结晶学专业人员同样还应当理解，采用不同波长测量时将会根据 Bragg 方程 $n\lambda = 2d \sin\theta$ 而产生不同位移。

使用交变波长产生的 5-(5-乙酰基-2-丁氧基-3-吡啶基)-3-乙基-2-(1-乙基-3-氮杂环丁基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮的其它 PXRD 图案被认为是可供选择的本发明晶体物质的 PXRD 图案的表示方式，因而也落在本发明范围之内。

由表 1 所述 XRD 图案定义的相同化合物当通过不同路线（如前面实施例部分所述）制备时，其熔点可以为 138℃-149℃（采用 Perkin Elmer DSC7/TGA7 测量，加热速率 20℃/分钟）。

初步分析表明，本文所定义的结晶化合物 1A 往往以一种多晶形式存在。对于药用目的来讲特别希望单晶型化合物。

实施例 3

3-乙基-5-(5-碘-2-丙氧基-3-吡啶基)-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮

用叔丁醇钾(253mg, 2.3 mmol)处理制备例 5 标题化合物(1.0g, 2.3 mmol)在正丙醇(10 mL)与乙酸乙酯(0.5 mL)中的溶液，并加热回流 24 小时。蒸发至干后，将反应混合物分配到乙酸乙酯与水之间，过滤分离析出的白色固体。然后分出有机相，硫酸钠干燥，浓缩并与上述固体合并，然后用乙酸乙酯洗涤它们并以热甲醇-二氯甲烷重结晶，从而得到白色固体标题化合物(553mg, 1.3 mmol)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, d_6 -DMSO): δ = 0.9 (t, 3H), 1.3 (t, 3H), 1.6-1.8 (m, 2H), 2.8-2.95

(br m, 2H), 4.25 (t, 2H), 8.25 (s, 1H), 8.5 (s, 1H).

LRMS (TSP) 426 (MH⁺), 443 (MNH₄⁺).

分析: 实测值 C, 42.40; H, 3.69; N, 16.39. C₁₅H₁₆IN₅O₂ 的计算值: C, 42.37; H, 3.796; N, 16.47%.

实施例 4

5-[2-(环丁氧基)-5-硝基-3-吡啶基]-1-甲基-3-丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮

将制备例 10 的标题化合物 (1.0g, 2.66 mmol) 和六甲基二硅烷氮化钾 (1.72g, 10.63 mmol) 悬浮于环丁醇 (5 mL) 和乙酸乙酯 (0.5 mL) 内, 并加热回流 14 小时。冷却后, 真空除去溶剂, 将残留物吸收到水 (20mL) 中, 用二氯甲烷 (3 x 50 mL) 提取。合并的有机提取物再用盐水 (50 mL) 洗涤, 硫酸镁干燥并浓缩, 从而懂得一黄色固体物 (~800 mg)。柱色谱纯化 (以 30:70 乙酸乙酯: 戊烷洗脱) 得到标题化合物 (295mg, 0.76 mmol)。

m.p. 212-4°C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.05 (t, 3H), 1.75-2.1 (m, 4H), 2.3-2.4 (m, 2H), 2.5-2.7 (m, 2H), 2.95 (t, 2H), 4.3 (s, 3H), 5.5-5.6 (m, 1H), 9.1 (s, 1H), 9.5 (s, 1H), 10.8 (br s, 1H).

LRMS (TSP) 385 (MH⁺).

分析: 实测值 C, 56.03; H, 5.28; N, 21.63. C₁₈H₂₀N₆O₄ 的计算值: C, 56.24; H, 5.24; N, 21.86%.

实施例 5

3-乙基-5-(5-碘-2-丙氧基-3-吡啶基)-1-[2-(4-吗啉基)乙基]-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮

将制备例 13 的标题化合物 (15.78g, 28.4 mmol) 溶于正丙醇 (200 mL), 加入乙酸乙酯 (6 mL) 和叔丁醇钾 (3.2g, 28.4 mmol), 并加热回

流所得混合物 6 小时。再加入 1.6g (14.2 mmol) 叔丁醇钾, 进一步加热混合物 2 小时, 然后真空除去溶剂。将残留物分配到水 (50 mL) 与二氯甲烷 (100 mL) 之间, 并分出有机相。水相用二氯甲烷 (2 x 100 mL) 提取, 合并的有机相用硫酸镁干燥, 还原得到黄色固体物 (~17g)。柱色谱纯化 (以乙酸乙酯洗脱) 得到标题化合物 (13.3g, 24.1 mmol)。

m.p. 175-177°C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.1 (t, 3H), 1.4 (t, 3H), 1.9-2.05 (m, 2H), 2.45-2.55 (m, 4H), 2.85 (t, 2H), 3.0 (q, 2H), 3.6-3.65 (m, 4H), 4.5 (t, 2H), 4.7 (t, 2H), 8.4 (s, 1H), 9.0 (s, 1H), 10.95 (br s, 1H).

LRMS (TSP) 540 (MH⁺).

分析: 实测值 C, 46.79; H, 5.01; N, 15.44. C₂₁H₂₇N₆O₃I 的计算值: C, 46.85; H, 5.05; N, 15.61%.

实施例 6

4- {[5-(2-乙氧基-5-碘-3-吡啶基)-3-乙基-7-氧代-6,7-二氢-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-2-基]甲基} 苄腈

采用实施例 3 的方法, 由制备例 16 的标题化合物在乙醇中制备标题化合物。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.25 (t, 3H), 1.5 (t, 3H), 2.95 (q, 2H), 4.6 (q, 2H), 5.6 (s, 2H), 7.25 (d, 2H), 7.60 (d, 2H), 8.40 (d, 1H), 8.95 (d, 1H), 10.8 (br s, 1H).

LRMS 527 (MH⁺), 549 (MNa⁺).

实施例 7

5-(2-丙氧基-5-碘-3-吡啶基)-3-乙基-2-(2-吡啶基甲基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮

标题化合物采用实施例 3 的方法由制备例 17 的产物制备。

m.p. 228.9-233.8°C

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 1.05 (t, 3H), 1.25 (t, 3H), 1.90 (m, 2H), 3.00 (q, 2H), 4.50 (t, 2H), 5.65 (s, 2H), 7.05 (d, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.60 (t, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.95 (s, 1H), 10.70 (s, 1H)

LRMS (ES-正离子) 517 (MH^+).

分析: 实测值 C, 48.73; H, 3.89; N, 16.14. $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{N}_6\text{I}$ 的计算值: C, 48.85; H, 4.10; N, 16.28.

实施例 8

3-[3-乙基-5-(5-碘-2-丙氧基-3-吡啶基)-7-氧代-6,7-二氢-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-2-基]-1-氮杂环丁烷羧酸叔丁酯

标题化合物采用实施例 3 的方法由制备例 19 的产物制备.

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1.05 (t, 3H), 1.30 (t, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.87-1.96 (m, 2H), 3.00 (q, 2H), 4.34 (t, 2H), 4.49 (t, 2H), 4.60 (br s, 2H), 5.20 (t, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.94 (s, 1H), 10.75 (br s, 1H)

LRMS (TSP-正离子) 598.1 (MNH_4^+).

分析: 实测值 C, 47.54; H, 5.02; N, 14.09. $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{O}_4\text{N}_6\text{I}$ 的计算值: C, 47.60; H, 5.04; N, 14.48.

实施例 9

4-[3-乙基-5-(5-碘-2-丙氧基-3-吡啶基)-7-氧代-6,7-二氢-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-2-基]-1-哌啶羧酸叔丁酯

标题化合物采用实施例 3 的方法由制备例 20 的产物制备.

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1.10 (t, 3H), 1.40 (t, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.92 (m, 4H), 2.40 (m, 2H), 2.90 (m, 2H), 3.08 (q, 2H), 4.38 (m, 3H), 4.50 (t, 2H), 8.40 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 10.69 (s, 1H)

LRMS (TSP-正离子) 609.7 (MH^+), 509.0 ($\text{MH}^+ - \text{BOC}$)

实施例 10

3-乙基-1-[2-(4-吗啉基)乙基]-5-{2-丙氧基-5-[(三甲基甲硅烷基)乙炔基]-3-吡啶基}-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮

向实施例 5 标题化合物 (1.0g, 1.86 mmol) 的三乙胺 (20 mL) 溶液中加入三甲基甲硅烷基乙炔 (0.39 mL, 2.79 mmol). 然后加入乙腈 (1

mL)、双(三苯膦)氯化钯(II) (33mg, 2.5 mol%)和碘化铜(I) (9mg, 2.5 mol%), 室温搅拌所得混合物 1 小时, 然后进一步加入三甲基甲硅烷基乙炔(0.39 mL, 2.79 mmol), 搅拌混合物 10 小时。真空除去溶剂后, 将残留物分配到乙酸乙酯(25 mL)与水(20 mL)之中, 分离水相, 进一步用乙酸乙酯(3 x 25 mL)提取。合并的有机物用盐水(25 mL)洗涤, 硫酸镁干燥, 浓缩得到一油状物, 进而用二异丙基醚结晶, 从而获得白色固体标题化合物(156mg, 0.30 mmol)。向浓母液中加入戊烷得到第二批产物(509mg, 1.0 mmol)。

m.p. 132-134°C.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.25 (s, 9H), 1.1 (t, 3H), 1.4 (t, 3H), 1.95-2.05 (m, 2H), 2.45-2.5 (m, 4H), 2.85 (t, 2H), 3.0 (q, 2H), 3.55-3.65 (m, 4H), 4.55 (t, 2H), 4.7 (t, 2H), 8.35 (s, 1H), 8.8 (s, 1H), 11 (br s, 1H).

LRMS (ES - 负离子) 507 (M-H^-). (ES - 正离子) 509 (MH^+).

分析: 实测值 C, 61.18; H, 7.12; N, 16.53. $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{N}_6\text{O}_3\text{Si}$ 的计算值: C, 61.39; H, 7.13; N, 16.52%.

实施例 11

5-(5-乙酰基-2-丁氧基-3-吡啶基)-3-乙基-2-(1-乙基-3-氮杂环丁基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮盐酸盐

向乙酸乙酯(3 mL)中加入 4M 氢氯酸的二噁烷溶液(1 mL)。然后将这种溶液的等分试样(0.3 mL)加到 5-(5-乙酰基-2-丁氧基-3-吡啶基)-3-乙基-2-(1-乙基-3-氮杂环丁基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮(132mg, 0.3 mmol)的乙酸乙酯(5 mL)溶液内, 有沉淀产生。温热此混合物到 50°C 保持 10 分钟, 然后冷却到 0°C。过滤所产生的粉末物, 用乙酸乙酯洗涤并于 50°C 下真空干燥, 得到标题化合物, 118mg (81%). m.p. 153-159°C

$^1\text{Hnmr}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ : 0.89 (t, 3H, $J = 7.3\text{Hz}$), 1.20 (m, 3H), 1.24 (t, 3H, $J = 7.7\text{Hz}$), 1.41 (m, 2H), 1.71 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.97 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 4.44 (t, 2H, $J = 6.2\text{Hz}$), 4.47 (m, 2H), 4.71 (m, 2H), 5.60 (m, 0.5H), 5.80 (m, 0.5H), 8.40 (d, 1H, $J = 2.3\text{Hz}$), 8.94 (d, 1H, $J = 2.3\text{Hz}$), 10.60 (bs, 1H), 11.20 (bs, 0.5H), 11.94 (s,

0.5H) (1:1 顺式与反式异构体混合物).

微量分析: 实测值 C, 56.89; H, 6.65; N, 17.29. $C_{23}H_{30}N_6O_3 \cdot HCl$ 的计算值: C, 57.08; H, 6.66; N, 17.36.

按照前面实施例 1 化合物所述的方法, 获得实施例 11 化合物的粉末 X-射线衍射(PXRD)数据. 所得 PXRD 图案的主要峰见表 2 所示.

表 2

2θ (°)	强度 (%)	2θ (°)	强度 (%)	2θ (°)	强度 (%)	2θ (°)	强度 (%)
6.40	44.1	15.42	30.9	23.14	38.6	28.16	46.4
7.71	50.8	17.20	34.4	23.78	47.6	29.13	37.9
10.26	14.8	18.28	29.6	25.33	47.1	32.61	28.1
10.81	32.2	18.97	23.8	26.14	89.4	35.21	23.2
12.25	13.8	21.28	28.9	26.52	100	36.41	28.1
12.87	17.7	21.88	41.8	27.51	53.6	45.77	20.9

因此, 本发明提供了在按照上述方法测定时具有基本上如表 2 所述 PXRD 图案的 5-(5-乙酰基-2-丁氧基-3-吡啶基)-3-乙基-2-(1-乙基-3-氮杂环丁基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮盐酸盐物质.

实施例 12

5-(5-乙酰基-2-丁氧基-3-吡啶基)-3-乙基-2-(1-乙基-3-氮杂环丁基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮苯磺酸盐

将 5-(5-乙酰基-2-丁氧基-3-吡啶基)-3-乙基-2-(1-乙基-3-氮杂环丁基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮(88mg, 0.2 mmol)

溶于温热乙酸乙酯 (2 mL)。然后加入苯磺酸 (32mg, 0.2 mmol) 的乙酸乙酯 (2 mL) 溶液, 产生沉淀物。温热此混合物到 50℃ 维持 15 分钟, 然后冷却到 0℃。过滤所产生的固体, 用乙酸乙酯洗涤并在真空下干燥, 从而得到 89mg 白色固体标题化合物 (74%)。

m.p. 228-229°C

$^1\text{Hnmr}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ : 0.90 (t, 3H, $J = 7.3\text{Hz}$), 1.16-1.26 (m, 6H), 1.42 (m, 2H), 1.71 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.96 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 4.44 (t, 2H, $J = 6.6\text{Hz}$), 4.52 (m, 2H), 4.65 (m, 1H), 4.76 (m, 1H), 5.70 (m, 1H), 7.30 (m, 3H), 7.60 (m, 2H), 8.40 (d, 1H, $J = 2.2\text{Hz}$), 8.95 (d, 1H, $J = 2.2\text{Hz}$), 9.80 (bs, 0.5H), 10.25 (bs, 0.5H), 11.95

(s, 1H) (1:1 顺式与反式异构体混合物)。

微量分析: 实测值 C, 57.56; H, 5.98; N, 13.74 .

$\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_3$; $\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_3\text{S}$; $0.5\text{H}_2\text{O}$ 的计算值: C, 57.51; H, 6.16; N, 13.87.

已经发现实施例 12 的化合物是非吸湿性的, 而这种性质是化合物在配制某些药物例如片剂时所希望的。

通过将固态样品置于受控相对湿度 (%RH) 下, 在自动水吸收分析仪上记录重量随时间的变化, 对实施例 12 的化合物进行动态蒸汽吸附作用 (DVS) 测定。实施例 12 化合物的吸收/解吸等温线表明, 干燥时由于残留溶剂或表面水分的损失该物质损失少量重量 (0.9%)。

按照前面所述的用于实施例 1 化合物的方法获取实施例 13 化合物的粉末 X-射线衍射 (PXRD) 数据。所得 PXRD 图案的主要峰 (强度大于 10%) 见表 3 所示。

表 3

2 θ (°)	强度 (%)	2 θ (°)	强度 (%)	2 θ (°)	强度 (%)
3.80	81.8	18.46	10.6	24.48	35.3
7.79	90.6	18.77	45.4	24.88	15.6
8.66	14.4	20.66	16.8	25.92	22.6
10.83	14.6	20.91	36.7	26.64	20.7
11.36	11.9	21.70	37.7	27.00	12.4
13.72	11.1	21.97	52.8	27.33	15.1
15.16	23.1	22.21	21.5	27.56	14.9
16.03	19.7	22.82	31.5	27.95	11.1
16.67	13.2	23.28	16.0	31.62	15
17.26	18.7	23.60	100.0	33.06	10.9
17.56	11.1	24.05	35.5	41.56	11.6
				48.20	11.4

因此，本发明提供了在按照上述方法测定时具有基本上如表 3 所述 PXRD 图案的 5-(5-乙酰基-2-丁氧基-3-吡啶基)-3-乙基-2-(1-乙基-3-氮杂环丁基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮苯磺酸盐物质。