

[19]中华人民共和国专利局

[51]Int.Cl<sup>6</sup>

C07D471 / 04

A61K 31 / 44



# [12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 92103372.9

[45]授权公告日 1998 年 12 月 16 日

[11] 授权公告号 CN 1041203C

[22]申请日 92.4.9 [24]颁证日 98.8.8

[21]申请号 92103372.9

[30]优先权

[32]91.4.10 [33]GB[31]9107513.5

[73]专利权人 藤泽药品工业株式会社

地址 日本大阪府

[72]发明人 盐川洋一 赤羽厚

片山博仁 光长孝文

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 曹恒兴

[56]参考文献

EP299209 1989. 1.18 C07D471 / 04

EP379979 1990. 8. 1 C07D471 / 04

审查员 E4 11

权利要求书 4 页 说明书 24 页 附图页数 0 页

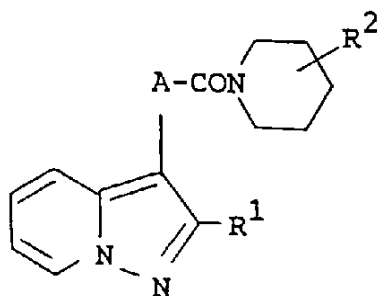
[54]发明名称 吡唑并吡啶化合物的制备方法

[57]摘要

公开了下式吡唑并吡啶化合物及其制备方法，其中各基团的定义如说明书所示。所述化合物可用于预防和/或治疗忧郁症、心力衰竭、高血压、肾功能不全等疾病。

# 权 利 要 求 书

1. 制备具有如下化学式的吡唑并吡啶化合物或其盐的方法,



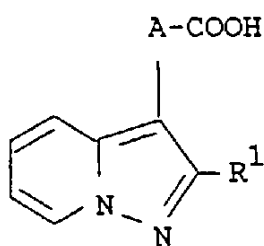
其中  $R^1$  是芳基,

$R^2$  是酰基低级烷基, 和

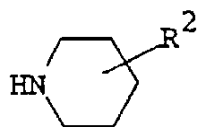
A 是低级亚链烯基,

该方法包括:

i) 把具有如下化学式的化合物或在羧基上的反应衍生物或其盐,



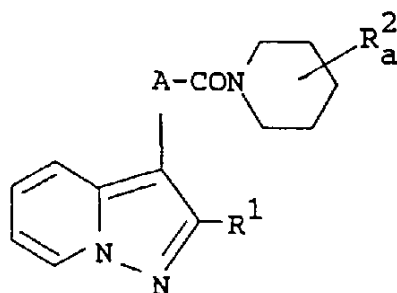
其中  $R^1$  和 A 分别定义如上, 与具有如下化学式的化合物或在氨基上的反应衍生物或其盐进行反应,



其中  $R^2$  定义如上,

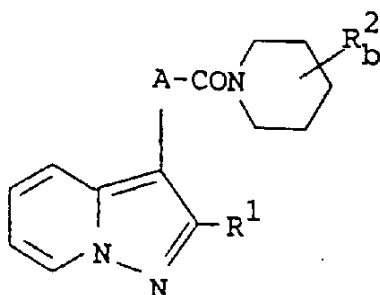
或者

ii) 把具有如下化学式的化合物或其盐进行羧保护基的消去反应,



其中  $R^1$  和  $A$  分别定义如上, 和

$R_a^2$  是被保护羧基低级烷基, 以便得到具有如下化学式的化合物或其盐,

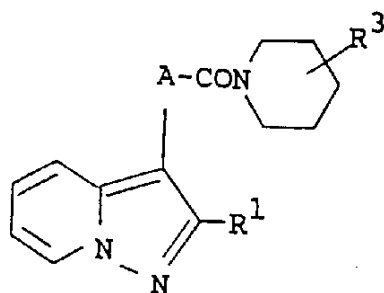


其中  $R^1$  和  $A$  分别定义如上, 和

$R_b^2$  是羧基低级烷基,

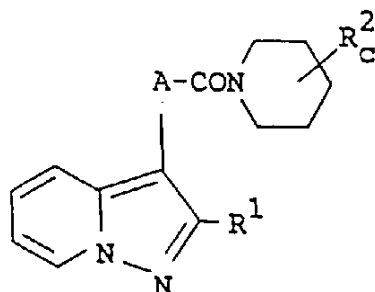
或者

iii) 把具有如下化学式的化合物或其盐进行氧化反应,



其中  $R^1$  和 A 分别定义如上, 和

$R^3$  是羟基低级烷基, 以便得到具有如下化学式的化合物或其盐,

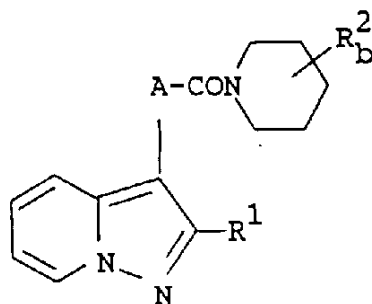


其中  $R^1$  和 A 分别定义如上, 和

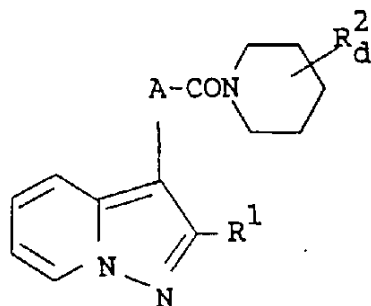
$R^2_c$  是甲酰低级烷基或羧基低级烷基,

或者

iv) 把具有如下化学式的化合物或其在羧基上的反应衍生物或其盐进行酰胺化反应,



其中  $R^1$ 、 $R^2_b$  和 A 分别定义如上, 以便得到具有如下化学式的化合物或其盐,



其中  $R^1$  和 A 分别定义如上, 和

$R^2_d$  是酰胺化了的羧基低级烷基。

2. 根据权利要求 1 所述的方法, 其中

$R^1$  是苯基, 和

$R^2$  是低级链烷酰低级烷基、

羧基低级烷基、或

被保护羧基低级烷基。

3. 根据权利要求 2 所述的方法, 其中

$R^2$  是低级链烷酰低级烷基、

羧基低级烷基、

酯化了的羧基低级烷基、或

酰胺化了的羧基低级烷基。

4. 根据权利要求 3 所述的方法, 其中

$R^2$  是低级链烷酰低级烷基、

羧基低级烷基、

低级烷氧羰基低级烷基、

氨基甲酰基低级烷基、

N-低级烷基氨基甲酰基低级烷基、或

N, N-二低级烷基氨基甲酰基低级烷基。

5. 根据权利要求 4 所述所述的方法, 其中

$R^2$  是羧基低级烷基。

6. 根据权利要求 5 所述的方法, 其中所制备的化合物是 1-[3-(2-苯基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙烯酰]-2-(羧甲基)哌啶。

7. 根据权利要求 6 所述的方法, 其中所制备的化合物是(2R)-1-[3-(2-苯基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙烯酰]-2-(羧甲基)哌啶 反式异构体。

# 说明书

---

## 吡唑并吡啶化合物的制备方法

本发明涉及新的吡唑并吡啶化合物及其药学上可接受的盐。

更具体地说，本发明涉及的新的吡唑并吡啶化合物及其药学上可接受的盐是腺苷拮抗剂，并具有多种医药作用，例如认识增强作用、止痛作用、运动作用、抗抑郁症作用、脑血管舒张作用、利尿作用、强心作用、血管舒张作用、增强肾脏血液流动的作用、肾病预防的效果、改善肾功能的效果、增强脂解作用、抑制过敏反应性支气管收缩的作用、促进释放胰岛素的作用或诸如此类的作用。因此它们被用作精神兴奋剂、止痛剂、抗抑郁症药、脑循环改善剂、心力衰竭药、强心剂、抗高血压药、肾功能不全(肾衰竭)药、肾中毒药、肾病预防药、肾功能改善剂、利尿剂、水肿药、减肥药、抗气喘药、支气管扩张药、窒息药、痛风药、高尿酸血药、婴儿猝死综合症药、腺苷引起的免疫萎缩改善剂、抗糖尿病药或诸如此类的药物。它们还是血小板凝聚的抑制剂，因此被用作血栓形成药、心肌梗塞药、治疗梗阻药、动脉硬化闭塞药、血栓性静脉炎药、脑梗塞药、一过性局部缺血发作药、心绞痛药或诸如此类的药物。本发明还涉及吡唑并吡啶化合物制备方法、包含上述化合物的药用组合物、以及采用上述化合物对人类和动物进行治疗的方法，该化合物用于预防和/或治疗忧郁症、心力衰竭、高血压(例如原发性高血压、肾源性高血压等)、肾功能不全(肾衰竭)(例如急性肾衰竭等)、肾中毒[由下列药物引起的肾中毒，例如顺铂(Cisplatin)、艮他霉

素、FR—900506 (在EP—0184162中公开)、环孢霉素 (例如环孢霉素A) 或诸如此类药物、甘油等]、肾变病、肾炎、水肿 (例如心水肿、肾病水肿、肝水肿、白发性水肿、药物性水肿、急性血管神经病水肿、遗传性血管神经病水肿、癌症腹水、妊娠水肿等)、肥胖、支气管性气喘、痛风、高尿酸血、婴儿猝死综合症、免疫萎缩、糖尿病、心肌梗塞、血栓形成 (例如动脉血栓形成、脑血栓形成等)、梗阻症、动脉硬化闭塞、血栓性静脉炎、脑梗塞、一过性局部缺血发作、心绞痛或诸如此类的疾病。

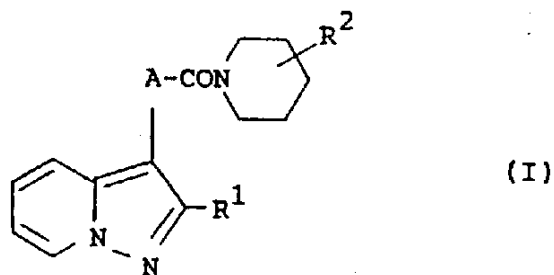
因此，本发明的一个目的是提供具有上述作用的新的吡唑并吡啶化合物及其药学上可接受的盐。

本发明的另一个目的是提供制备这种新的吡唑并吡啶化合物或其盐的方法。

本发明的进一步目的是提供包含作为有效成分所述吡唑并吡啶化合物或其药学上可接受的盐的药用组合物。

本发明还有一个目的是提供把所述吡唑并吡啶化合物用作上述治疗用途的方法，其中包括把所述吡唑并吡啶化合物施用于人类或动物。

本发明的新吡唑并吡啶化合物可用下面式(I)表示。



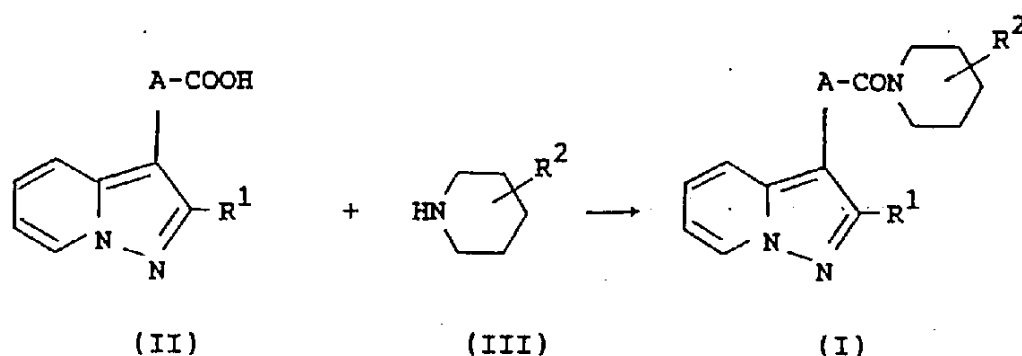
其中R<sup>1</sup>是芳基

R<sup>2</sup>是酰基(低级)烷基, 及

A是低级亚链烯基

本发明的目的化合物(I)或其盐可以通过下列反应方法制备。

方法1

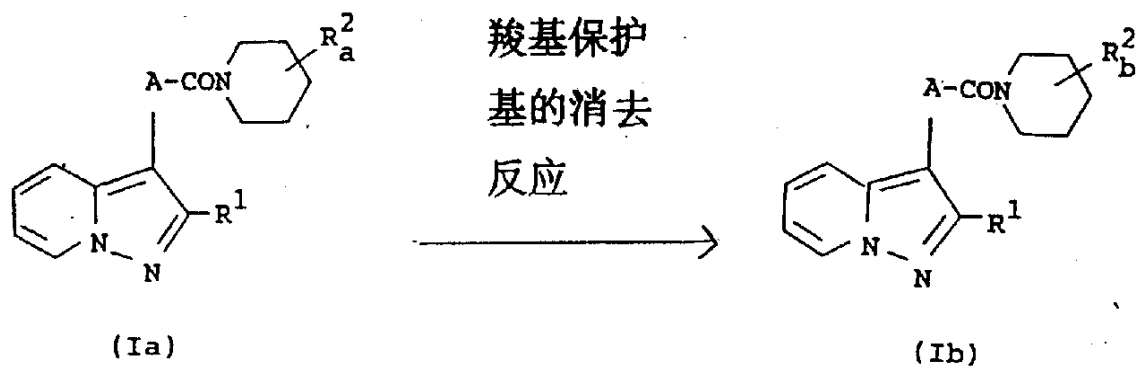


或在羧基上  
反应衍生物或  
其盐

或在氨基  
上反应衍生物  
或其盐

或其盐

方法2

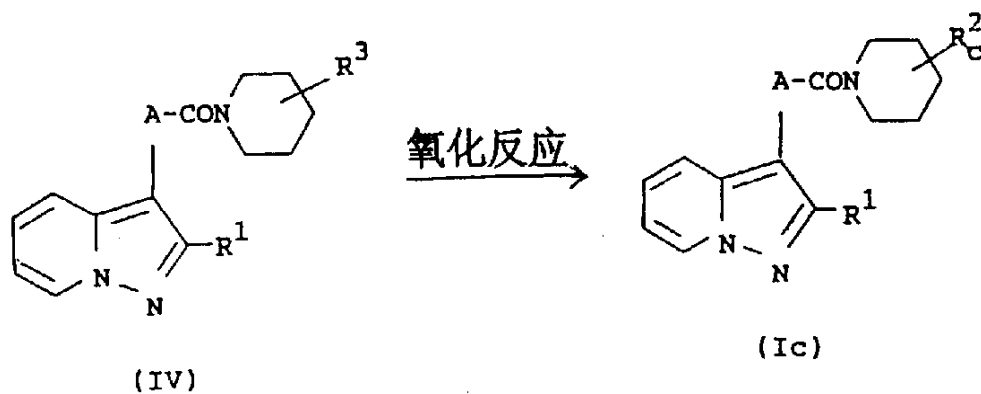


或其盐

或其盐



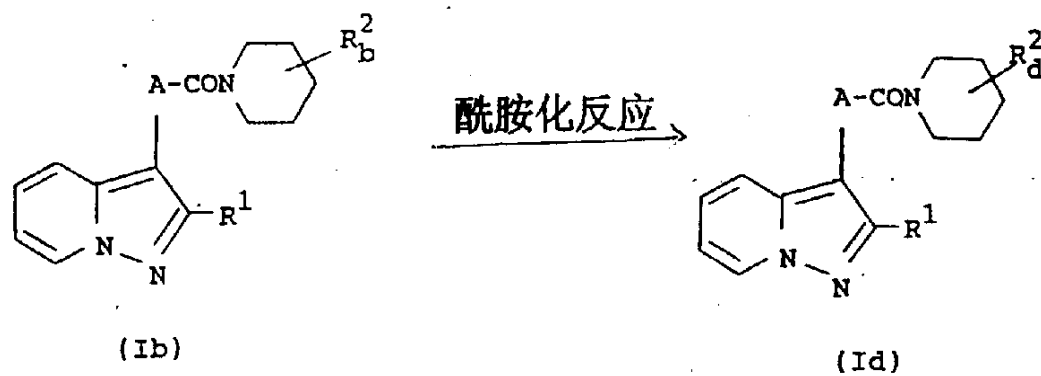
### 方法3



或其盐

或其盐

### 方法4



或在羧基上  
反应衍生物或  
其盐

或其盐

其中:  $R^1$ 、 $R^2$ 和A分别定义如上,

$R^2$ 是被保护羧基(低级)烷基,  
 $R^2$ 是羧基(低级)烷基  
 $R^2$ 是甲酰(低级)烷基或羧基(低级)烷基  
 $R^2$ 是酰胺化了的羧基(低级)烷基, 及  
 $R^3$ 是羟基(低级)烷基。

应当注意目的化合物(I) 可以包括由于双键而产生的几何异构体和/或由于不对称碳原子而产生的立体异构体。关于这一点, 根据本领域现有技术的常规方法一种异构体可以被转换成另一种异构体。

目的化合物(I)的适当的药学上可接受的盐是常用盐, 包括金属盐, 例如碱金属盐(例如钠盐、钾盐等)和碱土金属盐(例如钙盐、镁盐等), 铵盐, 有机碱盐(例如三甲胺盐、三乙胺盐、吡啶盐, 甲基吡啶盐、二环己胺盐、N、N'-二苄基亚乙二胺盐等), 有机酸盐(例如乙酸盐、三氟乙酸盐、马来酸盐、酒石酸盐、富马酸盐、甲磺酸盐、苯磺酸盐、甲酸盐、甲苯磺酸盐等), 无机酸盐(例如氢氯化物、氢溴化物、氢碘化物、硫酸盐、磷酸盐等), 氨基酸盐(例如精氨酸、天冬氨酸、谷氨酸等)和类似的盐。

在本说明书上面和以下的说明中, 本发明在其范围内所包含的各种限定的适当的实施例和说明将在下面进行详细解释。

除非另外的方式加以说明, 术语"低级"的意思是表示1至6个碳原子。

适当的"芳基"可以包括苯基、萘基、茚基、蒽基和类似的基, 其中优选的是苯基。

适当的"低级烷基"可以包括直链的或支链的, 例如甲基、乙基、

丙基、异丙基、丁基、叔丁基、戊基、己基或类似的基，其中优选的可以是(C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>)烷基，最优选的可以是甲基和乙基。

在术语“酰基(低级)烷基”中的适当“酰基”可以包括低级链烷酰基(例如甲酰基、乙酰基、丙酰基、丁酰基、异丁酰基、新戊酰基、己酰基等)、羧基、被保护羧基和类似的基。

适当的“被保护羧基”可以是酯化了的羧基、酰胺化了的羧基或类似的羧基，其中酯化了的羧基的具体例子可以是例如低级烷氧羰基(例如甲氧羰基、乙氧羰基、丙氧羰基、异丙氧羰基、丁氧羰基、异丁氧羰基、叔丁氧羰基、戊氧羰基、己氧羰基、1—环丙基乙氧羰基等)，它们可以有适当的取代基，例如低级链烷酰氧基(低级)烷氧羰基(例如乙酰氧甲氧羰基、丙酰氧甲氧羰基、丁酰氧甲氧羰基、戊酰氧甲氧羰基、新戊酰氧甲氧羰基、1—乙酰氧乙氧羰基、1—丙酰氧乙氧羰基、新戊酰氧甲氧羰基、2—丙酰氧乙氧羰基、己酰氧甲氧羰基等)，低级链烷磺酰(低级)烷氧羰基(例如2—甲磺酰基乙氧羰基等)，一(或二或三)卤(低级)烷氧羰基(例如2—碘乙氧羰基、2, 2, 2—三氯乙氧羰基等)；低级链烯氧羰基(例如乙烯氧羰基、烯丙氧羰基等)，低级炔氧羰基(例如乙炔氧羰基、丙炔氧羰基等)，芳基(低级)烷氧羰基并进一步可以合适取代基(例如苄氧羰基、4—甲氧苄氧羰基、4—硝基苄氧羰基、苄乙氧羰基、三苯甲氧羰基、二苯甲氧羰基、双(甲氧苄基)甲氧羰基、3, 4—二甲氧苄氧羰基、4—羟基—3, 5—双—叔丁基苄氧羰基等)，芳基氧羰基可以有适当的取代基(例如苯氧羰基、4—氯苯氧羰基、甲苯氧羰基、4—叔丁基苯氧羰基、二甲苯氧羰基、苯氧羰基、异丙苯氧羰基等)或类似的基；

其中优选的可以是低级烷氧羰基(例如甲氧羰基、乙氧羰基、丙氧羰基、丁氧羰基、叔丁氧羰基、戊氧羰基、己氧羰基等),更优选的可以是(C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>)烷氧羰基,最优选的可以是甲氧羰基;酰胺化了的羧基的具体例子可以是例如氨基甲酰基、N-(低级)烷基氨基甲酰基(例如N-甲基氨基甲酰基、N-乙基氨基甲酰基、N-异丙基氨基甲酰基、N-丁基氨基甲酰基、N-戊基氨基甲酰基、N-己基氨基甲酰基等);N-(高级)烷基氨基甲酰基(例如N-庚基氨基甲酰基、N-(2-甲基庚基)氨基甲酰基、N-壬基氨基甲酰基、N-癸基氨基甲酰基、N-三环[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]癸基氨基甲酰基、N-十一烷基氨基甲酰基、N-(二环[4.3.2]-十一烷基)氨基甲酰基、N-十二烷基氨基甲酰基、N-十三烷基氨基甲酰基、N-十四烷基氨基甲酰基、N-十五烷基氨基甲酰基、N-十六烷基氨基甲酰基、N-十七烷基氨基甲酰基、N-十八烷基氨基甲酰基、N-十九烷基氨基甲酰基、N-二十烷基氨基甲酰基等);N,N-二(低级)烷基氨基甲酰基(例如N,N-二甲基氨基甲酰基、N,N-二乙基氨基甲酰基、N-甲基-N-乙基氨基甲酰基、N,N-二丙基氨基甲酰基、N,N-二(叔丁基)氨基甲酰基、N-戊基-N-己基氨基甲酰基等);N-低级烷基-N-芳基(低级)烷基氨基甲酰基(例如N-甲基-N-苄基氨基甲酰基等;或类似的基;其中优选的可以是氨基甲酰基、N-(低级)烷基氨基甲酰基和N,N-二(低级)烷基氨基甲酰基,更优选的可以是氨基甲酰基、N-(C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>)烷基氨基甲酰基和N,N-二(C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>)烷基氨基甲酰基,最优选的可以是氨基甲酰基、N-乙基氨基甲酰基和N,N-二乙基氨基甲酰基。

在“酰基(低级)烷基”中优选的可以是低级链烷酰(低级)烷基

(例如甲酰甲基、1-甲酰乙基、2-乙酰乙基、2-甲酰丙基、3-丙酰丙基、4-甲酰丁基、2-丁酰丁基、1-(甲酰甲基)乙基、3-甲酰戊基、1-异丁酰戊基、4-新戊酰戊基、2-甲酰己基、6-己酰己基等)，羧基(低级)烷基(例如羧甲基、1-羧乙基、2-羧丙基、1-(羧甲基)乙基、4-羧丁基、3-羧戊基、2-羧己基等)或被保护羧基(低级)烷基，其中较优选的"低级链烷酰(低级)烷基"可以是(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)链烷酰(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基，最优选的可以是甲酰甲基；优选的"羧基(低级)烷基"可以是羧基(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基，最优选的可以是羧甲基；优选的"被保护羧基(低级)烷基"可以是脂化了的羧基(低级)烷基和酰胺化了的羧基(低级)烷基，更优选的可以是低级烷氧羰基(低级)烷基(例如甲氧羰基甲基、2-甲氧羰基乙基、1-乙氧羰基乙基、2-丙氧羰基丙基、1-(甲氧羰基甲基)乙基、4-叔丁氧羰基丁基、3-戊氧羰基戊基、2-己氧羰基己基等)，氨基甲酰基(低级)烷基(例如氨基甲酰甲基、1-氨基甲酰乙基、2-氨基甲酰乙基、2-氨基甲酰丙基、1-(氨基甲酰甲基)乙基、4-氨基甲酰丁基、3-氨基甲酰戊基、2-氨基甲酰己基等)，N-(低级)烷基氨基甲酰基(低级)烷基(例如N-甲基氨基甲酰甲基、N-乙基氨基甲酰甲基、1-(N-乙基氨基甲酰基)乙基、2-(N-乙基氨基甲酰基)乙基、2-(N-异丙基氨基甲酰基)丙基、1-[(N-乙基氨基甲酰基)-甲基]乙基、4-(N-丁基氨基甲酰基)丁基、3-(N-戊基氨基甲酰基)戊基、2-(N-己基氨基甲酰基)己基等)，N,N-二(低级)烷基氨基甲酰基(低级)烷基(例如N,N-二甲基氨基甲酰基甲基、N,N-二乙基氨基甲酰基甲基、1-(N,N-二甲基氨基甲酰基)乙基、2-(N,N-二乙基氨基甲酰基)乙基、2-(N-甲基-N-乙基氨基

甲酰基)丙基、2-(N, N-二丙基氨基甲酰基)丙基、1-[(N, N-二乙基氨基甲酰基)甲基]乙基、4-(N, N-二丁基氨基甲酰基)丁基、3-(N, N-二戊基氨基甲酰基)戊基、2-(N-戊基-N-己基氨基甲酰基)己基等); 更进一步优选的可以是(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷氧羰基(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、氨基甲酰基(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基氨基甲酰基(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基和, N, N-二(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基氨基甲酰基(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基, 最优选的可以是甲氧羰基甲基、氨基甲酰甲基、N-乙基氨基甲酰甲基和N, N-二乙基氨基甲酰甲基。

适当的"羟基(低级)烷基"可以是具有2至7个碳原子并在末端碳原子上具有羟基, 例如2-羟乙基、1-(羟甲基)乙基、2-(羟甲基)丙基、1-(2-羟乙基)乙基、5-羟戊基、3-(羟甲基)戊基、2-(羧甲基)己基或类似的基, 其中优选的可以是羟基(C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>)烷基, 最优选的可以是2-羟乙基。

适当的"甲酰"(低级)烷基"可以包括甲酰甲基、1-甲酰乙基、2-甲酰丙基、4-甲酰丁基、3-甲酰戊基、1-(甲酰甲基)乙基、2-甲酰己基和类似的基, 其中优选的可以是甲酰(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基, 最优选的可以是甲酰甲基。

适当的"低级亚链烯基"可以包括1, 2-亚乙烯基、1, 3-亚丙烯基、2-亚丁烯基、3-甲基-1-亚丙烯基、3-亚戊烯基、1-亚己烯基和类似的烯基, 其中优选的可以是(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)亚链烯基, 最优选的可以是1, 2-亚乙烯基。

"制备"本发明的目的化合物(I)的方法将在下面详细说明。

## 方法1

通过把化合物(II)或在羧基上的反应衍生物或其盐与化合物(III)或在氨基上的反应衍生物或其盐进行反应可以制备目的化合物(I)或其盐。

化合物(II)和(III)的适当盐类可以参见为化合物(I)所列举的盐类。

化合物(II)在羧基上的适当反应衍生物可以包括酰基卤、酸酐、活性酰胺、活性酯等等。反应衍生物的适当例子可以是酰基氯、酰基叠氮化物、酸和酸酐的混合，例如取代的磷酸(例如二烷基磷酸、苯基磷酸、二苯基磷酸、二苄基磷酸、卤代磷酸等)、二烷基磷酸、亚硫酸、硫代硫酸、硫酸、磺酸(例如甲磺酸等)、脂族羧酸(例如乙酸、丙酸、丁酸、异丁酸、新戊酸、戊酸、异戊酸、2-乙基丁酸、三氯乙酸等)或芳香羧酸(例苯甲酸等)；对称的酸酐；具有咪唑、4-取代的咪唑、二甲基吡唑、三唑、四唑、1-羟基-1H-苯并三唑的活性酰胺；或活性酯[例如氰甲基酯、甲氧甲基酯、二甲基亚氮甲基 $[(CH_3)_2N^+=CH-]$ 酯、乙烯基酯、炔丙基酯、对硝苯基酯、2,4-二硝苯基酯、三氯苯基酯、五氯苯基酯、甲磺酰苯基酯、苯偶氮苯基酯、戊基硫代酯、对硝苯基硫代酯、对-羟甲基苯基硫酯、羧甲基硫代酯、吡喃基酯、吡啶基酯、哌啶基酯、8-喹啉基硫代酯等]或有N-羟基化合物的酯[例如N,N-二甲基羟胺、1-羟基-2-(1H)-吡啶酮、N-羟基琥珀酰亚胺、N-羟基苯邻二甲酰亚胺、1-羟基-1H-苯并三唑等]和类似的反应衍生物。根据要被采用的化合物(I)的种类可以任意地从中选择这些反应衍生物。

在化合物(III)的氨基上的适当的反应衍生物可以包括席夫碱类亚氨基或通过把化合物(III)与羰基化合物进行反应而形成的互

变烯胺类异构体，羰基化合物例如醛、酮等等；通过把化合物(III)与甲硅烷基化合物进行反应而形成的甲硅烷基衍生物，甲硅烷基化合物例如双(三甲硅烷基)乙酰胺、单(三甲硅烷基)乙酰胺、双(三甲硅烷基)尿素等；通过把化合物(III)与三氯化磷或碳酰氯进行反应而形成的衍生物，以及类似的反应衍生物。

反应通常是在常规的溶剂中进行的，例如水、醇(例如甲醇、乙醇等)、丙酮、二噁烷、乙腈、氯仿、二氯甲烷、氯乙烯、四氢呋喃、乙酸乙酯、N，—N—二甲基甲酰胺、吡啶或任何其它的对反应不会产生不利影响的有机溶剂。这些常规溶剂也可以与水混和使用。

在该反应中，当化合物(II)以游离酸形式或其盐形式使用时，该反应最好在有例如N，N'—二环己基碳二亚胺等常用缩合剂的情况下进行。

该反应也可以在有无机碱或有机碱的情况下进行，例如碱金属碳酸盐、碱金属碳酸氢盐、三(低级)烷基胺(例如三乙胺等)、吡啶、N—(低级)烷基吗啉、N，N—二(低级)烷基苄胺等等。

反应温度不严格，通常反应是在冷却到温热的情况下进行。

## 方法2

通常把化合物(Ia)或其盐进行羧基保护基的消去反应可以制备目的化合物(Ib)或其盐。

化合物(Ia)的适当的盐可以参见化合物(I)例举的酸加成盐类。

化合物(Ib)的适当的盐可以参见化合物(I)例举的盐类。

按照例如水解等常规方法进行上述反应。



水解最好在有碱或酸的情况下进行反应，酸包括路易斯酸。适当的碱可以包括无机碱和有机碱，例如碱金属(例如钠、钾等)、碱土金属(例如镁、钙等)、氢氧化物或碳酸盐或碳酸氢盐、三烷基胺(例如三甲胺、三乙胺等)、甲基吡啶、1,5-二氮双杂环[4.3.0]壬-5-烯、1,4-二氮双杂环[2.2.2]辛烷、1,8-二氮双杂环[5.4.0]十一-7-烯等等。

适当的酸可以包括有机酸(例如甲酸、乙酸、丙酸、三氯乙酸、三氟乙酸等)和无机酸(例如氢氟酸、氢溴酸、硫酸、氯化氢、溴化氢等)。采用路易斯酸例如三卤乙酸(例如三氯乙酸、三氟乙酸等)和类似的酸的消去反应最好在有阳离子捕集剂(例如苯甲醚、苯酚等)的情况下进行。

该反应通常在一种溶剂中进行，例如水、醇(例如甲醇、乙醇等)、二氯甲烷、四氢呋喃、其混合物或任何其它的对反应不会产生不利影响的溶剂。液态碱或酸也可以用作溶剂。

反应温度不严格，通常反应是在冷却到加热的情况下进行。

### 方法3

通过把化合物(IV)或其盐进行氧化反应可以制备目的化合物(Ic)或其盐。

通过把化合物(IV)或其盐与常用的氧化剂可以进行上述氧化反应，常用的氧化剂在本领域的现有技术中用于羟基的氧化。

所述氧化剂的适当例子可以是铬酸、琼斯试剂、二氧化锰、被

二环己基碳二亚胺活化的二甲亚砜、酸酐(例如乙酐等)或酰基卤(例如乙酰氯、草酰二氯等),或类似的氧化剂。

该反应通常在适当的溶剂中进行,例如丙酮、氯仿、二氯甲烷、吡啶或任何其它的对反应不会产生不利影响的溶剂。根据要被采用的反应条件选择溶剂。

反应温度不严格,通常反应可以在冷却、室温或温热的情况下进行。

#### 方法4

通过把化合物(Ib)或其在羧基上的反应衍生物或其盐进行酰胺化反应可以制备目的化合物(Id)或其盐。

通过把化合物(Ib)或在羧基上的反应衍生物或其盐与被引入的胺化合物或在氨基上的反应衍生物或其盐可以进行上述的酰胺化反应。

所述胺化合物的适当例子可以是具有如下式的化合物:



[其中 $R_n$ 是氨基、N-低级烷基胺、N-高级烷基胺、N,N-二(低级)烷基胺或N-低级烷基-N-芳基(低级)烷基胺,或类似的烷基胺。]

该方法的反应条件(例如盐类、反应衍生物、溶剂、反应温度等)可以参见上述说明的方法1的反应条件。

本发明的目的化合物(I)是腺苷拮抗剂,并且具有如上所述的各种不同的医药作用。

为了说明本发明化合物(I)的这种效能,本发明代表性化合物的药理学试验结果在下面列出。

## 试验1、 利尿活性

### [I] 试验方法

采用雄性JCL:SD种鼠进行试验,其年龄为9个星期,重量为170至220克,并在使其绝食达18个小时以后进行试验。在让动物口服悬浮在0.5%甲基纤维素(0.5%MC)试验药物的剂量之后,马上让它们口服20毫升/公斤的生理盐水。三支鼠被关在一个代谢笼中。收集6小时的尿液。尿量用量筒测量。

### [II] 试验化合物

(2R)-1-[3-(2-苯基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙烯酰]-2-(羧甲基)哌啶(反式异构体)

### [III] 试验结果

尿的排泄量(对照组等于100)

| 剂量 (毫克/公斤) | 排泄量 (%) |
|------------|---------|
| 1          | 153     |

本发明的药用组合物可以以药用制剂的形式使用,例如以固体、半固体或液体的形式,在与有机或无机的载体或赋形剂的混合制剂中,该药用制剂包括吡唑并吡啶化合物(I)或其药学上可接受的盐作为有效成分,以便适用于直肠的、肺的(鼻的或颊的吸入剂)、鼻的、眼的、外用的(局部的)、口服的或肠胃外的(包括皮下的、静脉内的和肌内的)投药或吸入剂。该有效成分可以是化合物例如,与通用的无毒药学上可接受的载体混合,以便制成片剂、丸剂、锭剂、

胶囊、栓剂、乳膏、软膏、气雾剂、用作吸入剂的粉剂、溶液、乳剂、悬液以及任何其它适用的形式。并且如果有必要还可以另加辅助剂、稳定剂、增稠剂、着色剂和香料。吡唑并吡啶化合物(I)或其药学上可接受的盐和/或包括在药物组合物中，其含量足以对疾病的病变或情况产生上述所期望的药用效果。

为了把该组合物施加给人类或动物，最好采用静脉内的、肌内的、肺内的或口服的投药，或者吸入剂的方式给药。而吡唑并吡啶化合物(I)的治疗有效量的剂量要随着年龄并且也根据要被治疗的每个单个病人的情况而变化。为了预防和/或治疗上述疾病一般以下列剂量给药：在静脉内投药的情况下每天剂量用于人或动物体重每公斤0.01—100毫克吡唑并吡啶化合物(I)；在肌内投药的情况下每天剂量用于人或动物体重每公斤0.1—100毫克吡唑并吡啶化合物(I)；在口服投药的情况下每天剂量用于人或动物体重每公斤0.5—100毫克吡唑并吡啶化合物(I)。

为了更详细地说明本发明目的，下面将给出多个实施例。

### 实施例1

亚硫酸氯(145毫克)以滴状加到冰冷的的情况下被搅拌的3—(2—苯基吡唑并[1,5-a]吡啶—3—基)丙烯酸(反式异构体)(270毫克)与N,N—二甲基甲酰胺(1滴)在二氯甲烷(1.5毫升)的混合物中。在室温下被搅拌2小时50分钟以后，在真空中蒸发该溶剂，以便得到酰基氯衍生物。上述酰基氯衍生物分批地加到—10℃被搅拌的(R)—2—(甲氧羰基甲基)—哌啶盐酸化物(237毫克)与三乙胺(340微升)在二氯甲烷(1.5毫升)的混合物中。

在室温下搅拌该反应混合物一夜，然后把它倒入冰水中(10毫升)。该混合物用二氯甲烷(20毫升×2)进行提取。合并的提出物用0.1N HCl(10毫升)、10% K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液(10毫升)和盐水洗，在硫酸钠上干燥，然后在真空中蒸发，得粗物质，该粗物质在硅胶(10克)上用乙酸乙酯和二氯甲烷(1:10)的混合物作为洗脱剂通过柱色谱法提纯，得油状的(2R)-1-[3-(2-苯基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙烯酰]-2-(甲氧羰基甲基)哌啶(反式异构体)(330毫克)。

$[\alpha]_D^{25} = +65.11^\circ$  (C=1.8, 甲醇)

IR: (Film) 1730, 1635, 1590, 1515  $\text{cm}^{-1}$

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.33—1.77 (7H, m), 2.61 (1H, dd, J=14.7 and 7.1 Hz), 2.76 (1H, brd s), 3.66 (3H, s), 4.76 (1H, brd s), 6.90 (1H, td, J=6.90 and 1.2 Hz), 7.35 (1H, t, J=7.4 Hz), 7.43—7.55 (3H, m), 7.72 (1H, dd, J=7.7 and 1.7 Hz), 7.95 (1H, d, J=15.5 Hz), 8.53 (1H, d, J=6.9 Hz)

MS: m/e 403 (M<sup>+</sup>)

## 实施例2

按照与实施例1同样的方法得到(2RS)-1-[3-(2-苯基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙烯酰]-2-(甲氧羰基甲基)哌啶(反式异构体)。

IR (Film): 1730, 1635, 1590, 1510  $\text{cm}^{-1}$

核磁共振(NMR)谱与实施例1中的化合物相同。

### 实施例3

把(2R)-1-[3-(2-苯基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙烯酰]-2-(甲氧羰基甲基)哌啶(反式异构体)(210毫克)与1N氢氧化钠溶液(0.573毫升)在甲醇(2.0毫升)中的混合物回流加热2小时。在真空中把甲醇蒸发,并把水(20毫升)加到残余物上。该溶该用1N氢氯酸进行酸化,并用二氯甲烷(10毫升×2)进行提取。合并的提出物用盐水(10毫升)洗,在硫酸钠上干燥,然后在真空中蒸发。粗晶体从乙酸乙酯与二乙醚的混合物再结晶,得(2R)-1-[3-(2-苯基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙烯酰]-2-(羧基甲)哌啶(反式异构体)的无色晶体(152.7毫克)。

mp: 165—166°C

$[\alpha]_D^{18} = +72.75^\circ$  (c=1.09, 甲醇)

IR (Nujol): 1715, 1625, 1570, 1510  $\text{cm}^{-1}$

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.36—1.82 (7H, m), 2.57 (1H, dd,  $J=15.1$  and 6.4Hz), 2.67—3.25 (2H, m), 4.69 (1H, brd s), 6.40—7.34 (2H, m), 7.37—7.51 (4H, m), 7.65—7.77 (3H, m), 7.89 (1H, d,  $J=15.5\text{Hz}$ ), 8.44 (1H, brd s), 10.40 (1H, brd s)

对于 $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$

的分析计算值: C 70.93, H 5.95, N 10.79

实验值: C 70.81, H 5.97, N 10.66

### 实施例4

按照与实施例3同样的方法得(2RS)-1-[3-(2-苯基吡唑并[1,

5-a] 吡啶-3-基) 丙烯酰] -2- (羧甲基) 哌啶 (反式异构体)。

mp : 132—134°C

IR (Nujol) : 1705, 1625, 1560, 1505  $\text{cm}^{-1}$

核磁共振波谱与实施例3中的化合物相同。

### 实施例5

在-78°C以5分钟以上的时间, 把二甲亚砜 (202毫克) 在二氯甲烷 (1.0毫升) 中的溶液滴状地加到草酰二氯 (247毫克) 在二氯甲烷 (10毫升) 的溶液中。10分钟以后在-78°C以10分钟以上的时间, 把 (2R) -1- [3- (2-苯基吡唑并 [1, 5-a] 吡啶-3-基) 丙烯酰] -2- (2-羟乙基) 哌啶 (反式异构体) (364毫克的二氯甲烷 (3.4毫克) 中的溶液滴状地加进去。该溶液在-78°C搅拌20分钟, 然后在-45°C搅拌1小时。把三乙胺 (986微升) 加到溶液中, 该混合物在-20°C至0°C搅拌20分钟。把饱和的氯化铵溶液 (20毫升) 加到反应混合物中, 该混合物用二氯甲烷 (10毫升 $\times$ 2) 进行提取。合并的提出物用盐水 (10毫升) 洗, 在硫酸镁上干燥, 然后在真空中蒸发。该粗物质在硅胶 (10克) 上用二氯甲烷和乙酸乙酯 (10:1) 的混合物作为洗脱剂通过柱色谱法提纯, 得到油状的 (2R) -1- [3- (2-苯基吡唑并 [1, 5-a] 吡啶-3-基) 丙烯酰] -2- (甲酰甲基) 哌啶 (反式异构体) (139.0毫克)。

$[\alpha]_D^{17} = +35.41^\circ$  (c=1.44 甲醇)

IR (Film) : 1720, 1640, 1590, 1520  $\text{cm}^{-1}$

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) : 1.05—2.10 (8H, m), 2.22—3.12 (3H, m), 6.50—6.93 (2H, m), 7.05—7.54 (4H, m),

7.67—7.81 (3H, m), 7.93 (1H, d, J=15.4Hz);

8.45—8.53 (1H, m), 9.68—9.75 (1H, m)

## 实施例6

在0℃把亚硫酸氯(0.2毫升)滴状地加到二氯甲烷(干的, 40毫升)和N, N-二甲基甲酰胺(0.2毫升)的溶液中, 搅拌30分钟。把(2R)-1-[3-(2-苯基吡唑并[1, 5-a]吡啶-3-基)丙烯酰]-2-(羧甲基)哌啶(反式异构体) (1.0克)加到该冷却的溶液中, 并把该混合物搅拌1.5小时。把28%氨水溶液(20毫升)的溶液加到上述溶液中, 并继续再搅拌2小时。水相和有机相被分开, 有机层被蒸发。把油状残余物用乙酸乙酯作为洗脱剂进行柱色谱法处理(硅胶, 60目)。溶剂的蒸发得(2R)-1-[3-(2-苯基吡唑并[1, 5-a]吡啶-3-基)丙烯酰]-2-(氨基甲酰甲基)的哌啶(反式异构体) (405毫克)白色粒状固体。

mp : 195—197℃

IR (Nujol) : 3440, 3160, 1675, 1645  $\text{cm}^{-1}$

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) : 1.6—1.7 (7H, m), 2.47 (1H, dd, J=5.1 and J=15.9Hz), 2.7 (1H, brd d), 3.15 (0.25H, brd t), 3.75 (0.3H, brd s), 5.31 (1H, brd d), 6.69 (0.5H, d J=15.43Hz), 6.92 (1H, t, J=5.63Hz), 7.5 (5H, m), 7.68 (2H, dd, J=1.87 and J=7.6Hz), 7.94 (1H, d, J=15.43Hz), 8.53 (1H, d, J=6.9Hz)

MS : m/e 388 ( $\text{M}^+$ ), 329, 247, 219, 218, 217, 141



对 $C_{23}H_{24}N_4O_2$  388.468

的分析计算值: C 71.1, H 6.2, N 14.4

实验值: C 70.6, H 6.4, N 14.3

按照与实施例6同样的方法可以得到下列化合物(实施例7和8)。

### 实施例7

(2R)-1-[3-(2-苯基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙烯酰]  
-2-(N-乙基氨基甲酰甲基)哌啶(反式异构体)

mp : 142-143°C

IR (Nujol) : 3500, 3450, 3300, 1655, 1640  $cm^{-1}$

NMR ( $CDCl_3$ ,  $\delta$ ) : 1.09 (3H, t,  $J=7.27Hz$ ), 1.5 (1H, brd s), 1.64 (1H, s), 1.7 (6H, m), 2.45 (1H, dd,  $J=5.0$  and  $J=15.17Hz$ ), 2.75 (0.6H, brd s), 3.25 (2H, m), 4.76 (0.25H, brd d), 5.15 (0.25H, brd d), 6.66 (0.3H, d,  $J=15.3Hz$ ), 6.91 (1H, t,  $J=6.25Hz$ ), 7.28-7.68 (8H, m), 7.8 (1H, d,  $J=15.30Hz$ ), 8.52 (1H, d,  $J=6.91Hz$ )

MS : m/e 416 ( $m^+$ ), 329, 245, 219, 169

对于 $C_{25}H_{28}N_4O_2 \cdot 1/2H_2O$

的分析计算值: C 70.56, H 6.87, N 13.16

实验值: C 70.23 H 6.99, N 13.03

### 实施例8

(2R)-1-[3-(2-苯基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙烯酰]

—2—(N, N二乙基氨基甲酰甲基)哌啶(反式异构体)

IR : ( $\text{CHCl}_3$ ) : 3700, 3500, 1643, 1600  $\text{cm}^{-1}$

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) : 1.08 (3H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 1.18 (1H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 1.72 (7H, m), 2.6 (2H, m), 3.33 (4H, m), 5.10 (1H, brd s), 6.90 (1H, t,  $J=5.58\text{Hz}$ ), 7.46 (4H, m), 7.69 (2H, dd,  $J=6.23$  and  $7.7\text{Hz}$ ), 7.91 (1H, d,  $J=15.3\text{Hz}$ ), 8.2 (0.25H, brd s), 8.52 (1H, d,  $J=6.92\text{Hz}$ )

MS : m/e 444 ( $m^+$ ), 325, 247, 219, 197

### 实施例9

把(2R)—1—[3—(2-苯基吡唑并[1, 5-a]吡啶—3-基)丙烯酸酰]—2—(羧甲基)哌啶(反式异构体) (5.73克)在甲醇(287毫升)中的溶液用阳光照射32小时。通过过滤把黄色晶体分离出来,用甲醇洗,然后在真空中干燥,得其顺式异构体4.97克。该顺式异构体(4.88克)在甲醇(350毫升)中的悬液被回流加热,并冷却到室温。通过过滤收集沉淀物,用甲醇洗,然后在真空中干燥,得黄色棱晶状的((2R)—1—[3—(2-苯基吡唑并[1, 5-a]吡啶—3-基)丙烯酸酰]—2—(羧甲基)哌啶(顺式异构体) (4.20克)。

mp : 195—196°C

IR (Nujol) : 1715, 1625, 1570, 1525  $\text{cm}^{-1}$

NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ) : 0.40—1.60 (6H, m), 2.07 (0.5H, dd,  $J=15.1$  and  $J=5.1\text{Hz}$ ), 2.90 (0.5H, t,  $J=12.5\text{Hz}$ ), 3.34 (1H, brd s), 3.74 (0.5H, brd d,

J=13, 3Hz), 4.23 (0.5H, brd d, J=13.3Hz),  
4.42—4.59 (0.5H, m), 4.70—4.90 (0.5H, m), 6.20  
(0.5H, d, J=12.0Hz), 6.22 (0.5H, d, J=12.0Hz),  
6.75 (0.5H, d, J=12.0Hz), 6.81 (0.5H, d,  
J=12.0Hz), 6.97 (1H, t,  $\bar{J}$ =6.6Hz), 7.31 (1H, t,  
J=7.9Hz), 7.41—7.55 (4H, m), 7.76—7.79 (2H, m),  
8.74 (1H, d, J=6.9Hz), 12.29 (1H, brd s)

对于 $C_{23}H_{23}N_3O_3$

的分析计算值: C 70.93, H 5.95, N 10.79

实验值: C 70.74 H 6.05, N 10.76

按照与实施例1同样的方法可以得到下列化合物(实施例10至16)。

#### 实施例10

(2R) — 1 — [3 — (2 — 苯基吡唑并 [1, 5 — a] 吡啶 — 3 — 基) 丙烯酰]  
— 2 — (羧甲基) 哌啶 (反式异构体)

mp : 165—166°C

$[\alpha]^{18}_D = +72.75^\circ$  (C=1.09, MeOH)

IR (Nujol) : 1715, 1625, 1570, 1510  $cm^{-1}$

#### 实施例11

(2R) — 1 — [3 — (2 — 苯基吡唑并 [1, 5 — a] 吡啶 — 3 — 基) 丙烯酰]  
— 2 — (羧甲基) 哌啶 (反式异构体)

mp : 132—134°C

IR (Nujol) : 1705, 1625, 1560, 1505  $cm^{-1}$

### 实施例12

(2R)-1-[3-(2-苯基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙烯酰]  
-2-(甲酰甲基)哌啶(反式异构体)

$[\alpha]_D^{25} = +35.41^\circ$  (C=1.44, MeOH)

IR (Film) : 1720, 1640, 1590, 1520  $\text{cm}^{-1}$

### 实施例13

(2R)-1-[3-(2-苯基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙烯酰]  
-2-(氨基甲酰基)哌啶(反式异构体)

mp : 195-197°C

IR (Nujol) : 3440, 3160, 1675, 1645  $\text{cm}^{-1}$

### 实施例14

(2R)-1-[3-(2-苯基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙烯酰]  
-2-(N-乙基氨基甲酰甲基)哌啶(反式异构体)

mp : 142-143°C

IR (Nujol) : 3500, 3450, 3300, 1655, 1640  $\text{cm}^{-1}$

### 实施例15

(2R)-1-[3-(2-苯基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙烯酰]  
-2-(N, N-二乙基氨基甲酰甲基)哌啶(反式异构体)

IR ( $\text{CHCl}_3$ ) : 3700, 3500, 1643, 1600  $\text{cm}^{-1}$

### 实施例16

(2R)-1-[3-(2-苯基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)丙烯酰]  
-2-(羧甲基)哌啶(顺式异构体)

mp: 195—196°C

IR (Nujol) : 1715, 1625, 1570, 1525  $\text{cm}^{-1}$