[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl[7]
C07D487/04
A61K 31/505 A61P 15/00

[12]发明专利申请公开说明书

[21]申请号 00814083.9

[43]公开日 2002年11月6日

[11]公开号 CN 1378547A

[22]申请日 2000.10.4 [21]申请号 00814083.9

[30]优先权

[32]1999.10.11 [33]GB [31]9924041.8

[32]2000.7.28 [33]GB [31]0018660.1

[86]国际申请 PCT/IB00/01430 2000.10.4

[87]国际公布 WO01/27112 英 2001.4.19

[85]进入国家阶段日期 2002.4.10

[71]申请人 辉瑞大药厂

地址 美国纽约州

[72]发明人 C·M·N·阿勒顿 C·G·巴伯

G·N·毛

D·J·罗森

[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

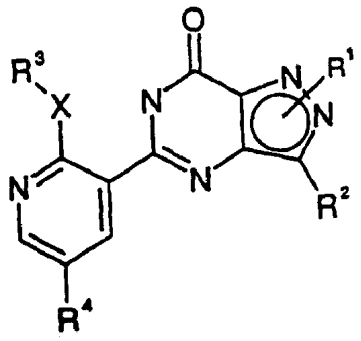
代理人 李华英

权利要求书10页 说明书153页 附图0页

[54]发明名称 用作磷酸二酯酶抑制剂的5-(2-取代的-5-杂环基磺酰基吡啶-3-基)-二氢吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮类化合物

[57]摘要

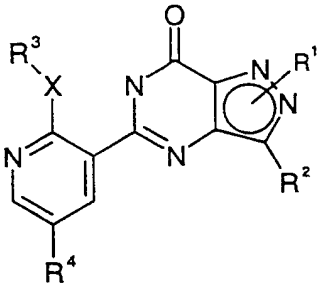
本发明提供了式(I)化合物,其中R^1、R^2、R^3、R^4和X具有说明书中给出的含义,该化合物可用于治疗和预防需要抑制环鸟苷3',5'-一磷酸磷酸二酯酶(例如cGMP PDE5)的医学病症。



(I)

ISSN1008-4274

1. 通式 I 的化合物



I

或其药物或兽药可接受的盐和/或溶剂化物，其中

X 表示 O 或 NR^5

R^1 表示 H、低级烷基、Het、烷基 Het、芳基或烷基芳基(其中，后 5 个基团均选择性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/或终止)

R^2 表示 H、卤素、氰基、硝基、OR^6、$OC(O)R^7$、$C(O)R^8$、$C(O)OR^9$、$C(O)NR^{10}R^{11}$、$NR^{12}R^{13}$、$SO_2NR^{14}R^{15}$、低级烷基、Het、烷基 Het、芳基或烷基芳基(其中，后 5 个基团均选择性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/或终止)

R^3 表示 H、低级烷基、烷基 Het 或烷基芳基(其中，后 3 个基团均选择性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/或终止)

R^4 表示 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、低级链炔基、Het、烷基 Het、芳基、烷基芳基(其中，后 7 个基团均选择性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/或终止)

Y表示C或S(O)

A表示低级亚烷基

Z表示OR^6、卤素、Het或芳基(其中，后2个基团均选择性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$SO_2NR^{14}R^{15}$的取代基所取代)

R^{10}和R^{11}彼此独立地表示H或低级烷基(其中，后一基团可以选择性地被一个或多个选自下列的取代基取代和/或终止：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$NR^{20}S(O)_2R^{21}$或选择性地被一个或多个前面的13个基团取代的Het或芳基)或者R^{10}和R^{11}之一可以是低级烷氧基、氨基或Het，其中，后两个基团可以选择性地被低级烷基取代

R^{10a}和R^{11a}彼此独立地表示以上所定义的R^{10}和R^{11}，但它们不表示包含被一个或多个包含一个或多个$C(O)NR^{10a}R^{11a}$和/或$NR^{12}R^{13}$基团的取代基取代和/或终止(如果适当的话)的低级烷基、Het或芳基的基团

R^{12}和R^{13}彼此独立地表示H或低级烷基(其中，后一基团选择性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/或终止)、R^{12}或R^{13}之一可以是C(O)-低级烷基或C(O)Het (其中Het可以选择性地被低级烷基取代)，或者R^{12}和R^{13}合在一起表示C_{3-7}亚烷基(该亚烷基可以是饱和或不饱和的、可以选择性地被一个或多个低级烷基取代和/或选择性地被O或NR^{26}间断)

R^{14}和R^{15}彼此独立地表示H或低级烷基，或者R^{14}和R^{15}与它们所连接的氮原子一起形成杂环

R^{16}和R^{17}彼此独立地表示H或低级烷基(其中，后一基团选择性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/或终止)，或者R^{16}和R^{17}之一可以是Het或芳基，其中，后两个基团可以选择性地被低级烷基取代

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}彼此独立地表

示 H 或低级烷基

R^{18} 和 R^{19} 彼此独立地表示低级烷基

R^{21} 表示低级烷基或芳基

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

R^{27} 表示 H、低级烷基或芳基

R^{28} 表示低级烷基或芳基

Het 表示选择性取代的 4 至 12 元杂环基团，该基团含有一个或多个选自氮、氧和/或硫的杂原子，

条件是：

(i) 当 R^1 是选择性地被苯基、Het 或 N-连接的选自哌啶基和吗啉基的杂环基团取代的 C_{1-3} 烷基；其中所述的苯基选择性地被一个或多个选自 C_{1-4} 烷氧基；卤素；CN；CF_3；OCF_3 或 C_{1-4} 烷基的取代基所取代，其中所述的 C_{1-4} 烷基选择性地被被一个或多个卤原子取代的 C_{1-4} 卤代烷基或 C_{1-4} 卤代烷氧基所取代；并且 R^2 是 C_{1-6} 烷基时，R^4 不是 NH_2；

(ii) 当 X 是 O；并且 R^2 是 H、卤素、选择性取代的低级烷基、OR^6、$C(O)NR^{10}R^{11}$、$C(O)OR^9$、$NR^{12}R^{13}$、NHC(O)-低级烷基、氰基、芳基、烷基芳基、Het 或烷基 Het（其中，后 4 个基团可以选择性地被取代）时，R^4 不是 NH_2 或 NO_2；和

(iii) 当 X 是 O；R^2 是 H、选择性取代的低级烷基、OR^6、$C(O)NR^{10}R^{11}$、$C(O)OR^9$、$NR^{12}R^{13}$、NHC(O)-低级烷基、氰基、芳基、烷基芳基、Het 或烷基 Het（其中，后 4 个基团可以选择性地被取代）时，R^4 不是 H。

2. 权利要求 1 所述的化合物，其中 R^1 表示选择性取代的低级烷基。

3. 权利要求 2 所述的化合物，其中 R^1 是低级烷基、末端为低级烷氧基的低级烷基、末端为 $NR^{12}R^{13}$ 的低级烷基或末端为 N-吗啉代的低级烷基。

4. 权利要求 1 所述的化合物，其中 R^1 表示 4-哌啶基，在哌啶基的氮原子上选择性地被低级烷基或 $C(O)OR^9$ 取代。

5. 权利要求 1 至 4 中任意一项所述的化合物，其中 R^2 表示 $C(O)NR^{10}R^{11}$、$NR^{12}R^{13}$、选择性地被一个或多个 O、S 或 N 间断的低级烷基，在 N 上选择性地被低级烷基或酰基取代，或者表示选择性取代的芳基或 Het。

6. 权利要求 5 所述的化合物，其中 R^2 表示 $C(O)NR^{10}R^{11}$、$NR^{12}R^{13}$、选择性地被 O 或 N 间断的 C_{1-4} 烷基，在 N 上选择性地被低级烷基取代，或者表示选择性取代的苯基或选择性取代的吡啶-2-基、吡啶-3-基、嘧啶-5-基、吡嗪-2-基、吡唑-4-基、噁二唑-2-基、呋喃-2-基、呋喃-3-基、四氢呋喃-2-基和咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基。

7. 权利要求 1 至 6 中任意一项所述的化合物，其中 R^3 表示低级烷基。

8. 权利要求 1 至 7 中任意一项所述的化合物，其中 X 是 O。

9. 权利要求 1 至 8 中任意一项所述的化合物，其中 R^4 表示卤素、选择性取代的 Het、选择性取代的芳基、$C(O)R^8$、C(O)AZ、$C(O)OR^9$、$C(O)NR^{10}R^{11}$、$NR^{12}R^{13}$ 或 $NR^{16}Y(O)R^{17}$。

10. 权利要求 9 所述的化合物，其中 R^4 是 $COCH_3$ 或 NHB，其中 B 表示 H、SO_2CH_3 或 C(O)Het。

11. 权利要求 1 至 8 中任意一项所述的化合物，其中 R^4 表示碘、低级烷基、低级链炔基(其中，后两个基团被 $C(O)OR^9$ (其中 R^9 表示 H 或 C_{1-6} 烷基)取代和/或终止)、$N(H)Y(O)R^{17}$、$N[Y(O)R^{17}]_2$、选择性取代的 Het 或 $NR^{12}R^{13}$ (其中 R^{12} 和 R^{13} 合在一起表示被 O 或 $N-S(O)_2-$(选择性取代的芳基)间断的 C_{3-5} 亚烷基)。

12. 权利要求 11 所述的化合物，其中 R^4 表示 $N(H)Y(O)R^{17}$ (其中 R^{17} 表

示选择性地被 C(O)OH 或 C(O)O-低级烷基取代和/或终止的 C_{1-4} 烷基)或末端为 C(O)O-C_{1-4} 烷基的低级链炔基。

13. 权利要求 1 所述的化合物，该化合物是：

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

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

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

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

4-[5-(2-丁氧基-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]-1-哌啶甲酸叔丁酯；

3-[5-(2-丁氧基-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)-1-氮杂环丁烷甲酸叔丁酯；

5-(2-丙氧基-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-5-基]烟酸酯；

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

[3-乙基-3-(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]乙酸叔丁酯；

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

[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]乙酸；

5-(2-丙氧基-5-碘-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；

2-[2-(二甲基氨基)乙基]-5-(2-乙氧基-5-碘-3-吡啶基)-3-乙基-2,6-

二氢-7H-吡喏并[4,3-d]嘧啶-7-酮;

6-丁氧基-5-[3-乙基-2-(3-甲氧基乙基)-7-氧代-6,7-二氢-2H-吡喏并[4,3-d]嘧啶-5-基]-N-甲氧基-N-甲基烟酰胺;

5-(5-乙酰基-2-丁氧基-3-吡啶基)-3-乙基-2-(2-甲氧基乙基)-2,6-二氢 7H-吡喏并[4,3-d]嘧啶-7-酮;

5-[5-乙酰基-2-(2-甲氧基-1-甲基乙氧基)-3-吡啶基]-3-乙基-2-(2-甲氧基乙基)-2,6-二氢-7H-吡喏并[4,3-d]嘧啶-7-酮;

5-(5-乙酰基-2-丁氧基-3-吡啶基)-3-乙基-1-(2-甲氧基乙基)-1,6-二氢-7H-吡喏并[4,3-d]嘧啶-7-酮;

6-异丁氧基-N,N-二甲基-5-(2-甲基-7-氧代-3-丙基-6,7-二氢-2H-吡喏并[4,3-d]嘧啶-5-基)烟酰胺;

5-(5-乙醇酰基-2-异丁氧基-3-吡啶基)-2-甲基-3-丙基-2,6-二氢-7H-吡喏并[4,3-d]嘧啶-7-酮;

5-(5-乙酰基-2-丁氧基-3-吡啶基)-2-[2-(二甲基氨基)乙基]-3-乙基-2,6-二氢-7H-吡喏并[4,3-d]嘧啶-7-酮;

5-(5-乙酰基-2-丁氧基-3-吡啶基)-2-[2-(4-吗啉基)乙基]-3-乙基-2,6-二氢-7H-吡喏并[4,3-d]嘧啶-7-酮;

5-(5-乙酰基-2-丁氧基-3-吡啶基)-2-[2-(4-哌啶基)乙基]-3-乙基-2,6-二氢-7H-吡喏并[4,3-d]嘧啶-7-酮;

4-[2-(5-(5-乙酰基-2-丁氧基-3-吡啶基)-3-乙基-7-氧代-6,7-二氢-2H-吡喏并[4,3-d]嘧啶-2-基)乙基]-1-哌啶甲酸叔丁酯;

5-(5-乙酰基-2-丁氧基-3-吡啶基)-3-乙基-2-(1-甲基-4-哌啶基)-2,6-二氢-7H-吡喏并[4,3-d]嘧啶-7-酮;

[5-(5-乙酰基-2-丙氧基-3-吡啶基)-3-乙基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡喏并[4,3-d]嘧啶-1-基]乙酸;

5-(1-甲基-7-氧代-3-丙基-6,7-二氢-1H-吡喏并[4,3-d]嘧啶-5-基)-6-丙氧基烟腈;

1-甲基-5-[2-丙氧基-5-(1H-四唑-5-基)-3-吡啶基]3-丙基-1,6-二氢-7H-吡喏并[4,3-d]嘧啶-7-酮;

5-[5-(3-羟基-5-异噁唑基)-2-丙氧基-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;
5-(5-氨基-2-丙氧基-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;
{[5-(1-甲基-7-氧代-3-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)-6-丙氧基-3-吡啶基]氨基}乙酸;
N-[5-(1-甲基-7-氧代-3-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)-6-丙氧基-3-吡啶基]甲磺酰胺;
N-[5-(1-甲基-7-氧代-3-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)-6-丙氧基-3-吡啶基]-3-氧代-β-丙氨酸;
({[5-(1-甲基-7-氧代-3-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)-6-丙氧基-3-吡啶基]氨基}磺酰基)乙酸;
N-[5-(1-甲基-7-氧代-3-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)-6-丙氧基-3-吡啶基]丙氨酸;
5-{2-[2-(二甲基氨基)乙基]-3-乙基-7-氧代-6,7-二氢-2H-吡唑并-[4,3-d]嘧啶-5-基}-6-乙氧基烟酸; 或
5-{2-[2-(二甲基氨基)乙基]-3-乙基-7-氧代-6,7-二氢-2H-吡唑并-[4,3-d]嘧啶-5-基}-6-乙氧基-N-甲氧基-N-甲基烟酰胺。

14. 权利要求 1 至 13 中任意一项所定义的没有附加条件的化合物用作药物。

15. 权利要求 1 至 13 中任意一项所定义的没有附加条件的化合物用作动物药物。

16. 一种制剂，含有权利要求 1 至 13 中任意一项所定义的没有附加条件的化合物以及药物或兽药可接受的辅剂、稀释剂或载体。

17. 权利要求 16 所述的制剂，该制剂是药物制剂。

18. 权利要求 16 所述的制剂，该制剂是兽药制剂。

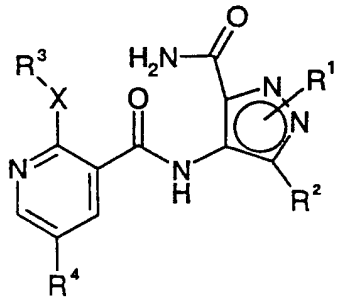
19. 权利要求 1 至 13 中任意一项所定义的没有附加条件的化合物在生产用于治疗或预防需要抑制 cGMP PDE5 的医学病症的药物中的用途。

20. 治疗或预防需要抑制 cGMP PDE5 的医学病症的方法，该方法包括，向需要所述治疗的患者施用治疗有效量的权利要求 1 至 13 中任意一项所述的没有附加条件的化合物。

21. 权利要求 19 所述的用途或权利要求 20 所述的方法，其中，所述的病症是男性勃起功能障碍(MED)、阳萎、女性性功能障碍(FSD)、阴蒂功能障碍、女性性欲低下、女性性唤起障碍、女性性交痛障碍或女性性高潮障碍(FSOD)。

22. 制备权利要求 1 所定义的式 I 化合物的方法，该方法包括：

(a) 将相应的式 II 化合物环化：



II

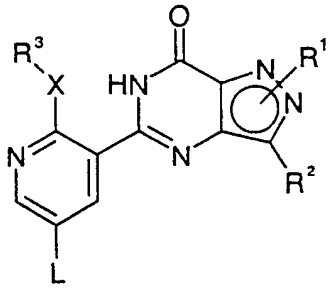
其中 R^1、R^2、R^3、R^4 和 X 如权利要求 1 所定义；

(b) 对于其中 R^1 表示低级烷基、Het、芳基、烷基 Het 或烷基芳基(其中，后 5 个基团均选择性地按照以上关于 R^1 的定义被取代)的式 I 化合物，将其中 R^1 表示 H 的相应的式 I 化合物烷基化；

(c) 将式 I 化合物的苯基/吡啶基或吡唑并单元上的芳基或 Het 基团上的取代基转化、脱除或在所述基团上引入取代基；

(d) 将一种 R^3 基团通过醇盐的醇盐交换或氨基交换转化成另一种基团;

(e) 将相应的式 VIII 化合物:



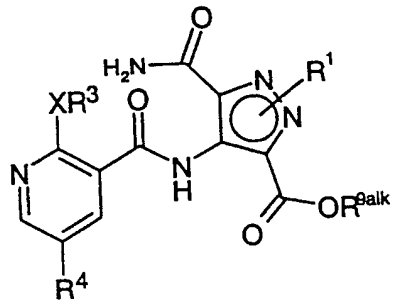
VIII

其中 L 是离去基, R^1、R^2、R^3 和 X 如以上式 I 化合物中所定义, 与含有可以交换 L 的基团 R^{4a} 的化合物反应;

(f) 将保护了的式 I 化合物的衍生物脱保护;

(g) 对于其中 R^2 表示 $C(O)NR^{10}R^{11}$ 并且 R^{10} 和 R^{11} 如以上式 I 化合物中所定义的式 I 化合物, 将其中 R^2 表示 C(O)OH (或其羧酸衍生物)的相应式 I 化合物与式 $HNR^{10}R^{11}$ 的化合物反应, 其中 R^{10} 和 R^{11} 如以上式 I 化合物中所定义;

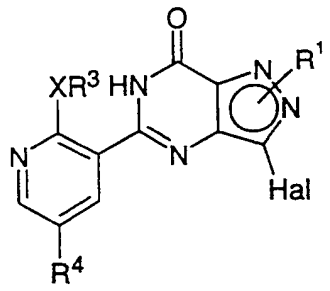
(h) 对于其中 R^2 表示 $C(O)OR^9$ 的式 I 化合物, 将相应的式 VI 化合物环化:



VI

其中 R^1、R^3、R^4 和 X 如以上式 I 化合物中所定义, R^{9alk} 表示以上所定义的选择性取代的低级烷基, 然后, 通过水解除去烷基 R^{9alk} (如果需要的话)和/或(如果需要的话)与其它选择性取代的烷基进行交换;

(i) 对于其中 R^2 表示选择性取代的低级烷基(该烷基在与分子其余部分相连的碳原子上带有支链并且是不饱和的)、$NR^{12}R^{13}$、氰基、芳基或 Het (该 Het 基团在与分子其余部分相连的碳原子上是芳香性的或不饱和的)的式 I 化合物, 将相应的式 XXIV 化合物:



XXIV

其中 Hal 表示 Cl、Br 或 I，R^1、R^3、R^4和 X 如权利要求 1 中所定义，与下式化合物进行交叉偶联，

$R^{2a}M$

其中 R^{2a}表示选择性取代的低级烷基(该烷基在与 M 相连的碳原子上带有支链并且是不饱和的)、$NR^{12}R^{13}$、氰基、芳基或 Het（该 Het 基团在与 M 相连接的碳原子上是芳香性的或不饱和的)，R^{12}和 R^{13}如权利要求 1 中所定义，M 表示选择性取代的金属或硼基团，该基团适于交叉偶联反应；或(j) 对于其中 R^2表示低级酰基、低级烷氧基羰基或低级链炔基的式 IA 和 IB 的化合物，将以上所定义的相应的式 XXIV 化合物与能够释放出低级酰基、低级烷氧基羰基或低级链炔基(或与这些基团等同的基团)的一种或多种试剂进行交叉偶联反应。

23. 权利要求 22 中所定义的式 IIA 或式 IIB 的化合物。

24. 权利要求 19 所述的用途或权利要求 20 所述的方法，其中，所述的病症是男性勃起功能障碍(MED)、阳萎、女性性功能障碍(FSD)、阴蒂功能障碍、女性性欲低下、女性性唤起障碍、女性性交痛障碍或女性性高潮障碍(FSOD)。

25. 权利要求 19 所述的用途或权利要求 20 所述的方法，其中，所述的病症是男性勃起功能障碍(MED)。

用作磷酸二酯酶抑制剂的 5-(2-取代的-5-杂环基磺酰基吡啶-3-基)-二氢吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮类化合物

发明领域

本发明涉及可用作药物的化合物，特别是可用于抑制环鸟苷 3',5'-一磷酸磷酸二酯酶(cGMP PDE)、例如 5 型环鸟苷 3',5'-一磷酸磷酸二酯酶(cGMP PDE5)的化合物。因此，该化合物可用于多种治疗领域，包括男性的勃起功能障碍(MED)。

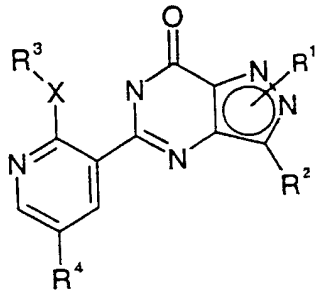
现有技术

EP-A-0636626 涉及一类吡唑并[3,4-d]嘧啶酮化合物及其作为 cGMP 特异性的 PDE 抑制剂的用途。J. Med. Chem., 1996, 39, 1635-1644 中记载了一系列 6-苯基吡唑并[3,4-d]嘧啶酮化合物、其合成方法及其环 GMP 磷酸二酯酶抑制活性。国际专利申请 WO 96/16657 公开了一些吡唑并[3,4-d]嘧啶酮化合物在治疗 MED 中的用途。

EP-A-0526004 记载了一些用作抗心绞痛药物的吡唑并[4,3-d]嘧啶酮化合物。国际专利申请 WO 94/28902 公开了一些吡唑并[3,4-d]嘧啶酮化合物在治疗 MED 中的用途。

本发明的公开

本发明提供了通式 I 的化合物：



或其药物或兽药可接受的盐和/或溶剂化物，其中

X 表示 O 或 NR^5

R^1 表示 H、低级烷基、Het、烷基 Het、芳基或烷基芳基(其中，后 5 个基团均选择性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/或终止)

R^2 表示 H、卤素、氰基、硝基、OR^6、$OC(O)R^7$、$C(O)R^8$、$C(O)OR^9$、$C(O)NR^{10}R^{11}$、$NR^{12}R^{13}$、$SO_2NR^{14}R^{15}$、低级烷基、Het、烷基 Het、芳基或烷基芳基(其中，后 5 个基团均选择性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/或终止)

R^3 表示 H、低级烷基、烷基 Het 或烷基芳基(其中，后 3 个基团均选择性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/或终止)

R^4 表示 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、低级链炔基、Het、烷基 Het、芳基、烷基芳基(其中，后 7 个基团均选择性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/或终止)

Y 表示 C 或 S(O)

A 表示低级亚烷基

Z 表示 OR^6、卤素、Het 或芳基(其中，后 2 个基团均选择性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 $SO_2NR^{14}R^{15}$的取代基所取代)

R^{10} 和 R^{11} 彼此独立地表示 H 或低级烷基(其中，后一基团可以选择性地被一个或多个选自下列的取代基取代和/或终止：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$NR^{20}S(O)_2R^{21}$或选择性地被一个或多个前面的13个基团取代的Het或芳基)或者R^{10}和R^{11}之一可以是低级烷氧基、氨基或Het,其中,后两个基团可以选择性地被低级烷基取代

R^{10a}和R^{11a}彼此独立地表示以上所定义的R^{10}和R^{11},但它们不表示包含被一个或多个包含一个或多个$C(O)NR^{10a}R^{11a}$和/或$NR^{12}R^{13}$基团的取代基取代和/或终止(如果适当的话)的低级烷基、Het或芳基的基团

R^{12}和R^{13}彼此独立地表示H或低级烷基(其中,后一基团选择性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/或终止)、R^{12}或R^{13}之一可以是C(O)-低级烷基或C(O)Het(其中Het可以选择性地被低级烷基取代),或者R^{12}和R^{13}合在一起表示C_{3-7}亚烷基(该亚烷基可以是饱和或不饱和的、可以选择性地被一个或多个低级烷基取代和/或选择性地被O或NR^{26}间断)

R^{14}和R^{15}彼此独立地表示H或低级烷基,或者R^{14}和R^{15}与它们所连接的氮原子一起形成杂环

R^{16}和R^{17}彼此独立地表示H或低级烷基(其中,后一基团选择性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/或终止),或者R^{16}和R^{17}之一可以是Het或芳基,其中,后两个基团可以选择性地被低级烷基取代

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}彼此独立地表示H或低级烷基

R^{18}和R^{19}彼此独立地表示低级烷基

R^{21}表示低级烷基或芳基

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

R^{27}表示H、低级烷基或芳基

R^{28}表示低级烷基或芳基

Het表示选择性取代的4至12元杂环基团,该基团含有一个或多个选自氮、氧、硫及其混合物的杂原子,

该化合物在下文中统称为“本发明的化合物”。

本文所用的术语“芳基”包括6至10元的碳环芳香族基团，例如苯基和萘基，该基团可以选择性地被一个或多个选自下列的取代基取代：芳基(该基团不能再被任何其它的芳基取代)、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}彼此独立地表示以上所定义的R^{12}和R^{13}，但是：(i)它们不表示其中的Het被一个或多个包含一个或多个$C(O)NR^{10a}R^{11a}$和/或$NR^{12a}R^{13a}$基团的取代基取代的$C(O)$Het；或者(ii)它们不能合在一起表示被NR^{26}间断的C_{3-7}亚烷基)和$SO_2NR^{14}R^{15}$。

本文所用的术语“Het”包括4至12元、优选4至10元的环系，该环含有一个或多个选自氮、氧、硫及其混合物的杂原子，并且该环可以含有一个或多个双键或者在性质上是非芳香性的、部分芳香性的或完全芳香性的。该环系可以是单环的、二环的或稠合的。本文中的各“Het”基团可以选择性地被一个或多个选自下列的取代基所取代：卤素、氰基、硝基、氧代、低级烷基(该烷基本身又可以选择性地按照如下定义被取代或终止)、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，该术语包括例如选择性取代的氮杂环丁基、吡咯烷基、咪唑基、吲哚基、呋喃基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、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上的取代可以在Het环的碳原子上，或者，如果适当的话，可以在一个或多个杂原子上。

“Het”基团还可以是N-氧化物的形式。

R^{14}和R^{15}(与它们所连接的氮原子一起)所表示的杂环可以是含有至少一个氮原子的任何杂环，并且当该环通过其氮原子(为了避免歧义，该氮原子是R^{14}和R^{15}所连接的原子)与分子的其余部分连接时可以形成稳定的结构。因此，R^{14}和R^{15}(与它们所连接的氮原子一起)所表示的杂环包括4至12元的、优选4至10元的环系，该环含有至少一个氮原子并且选择性地含有一个或多个选自氮、氧和/或硫的杂原子，并且该环

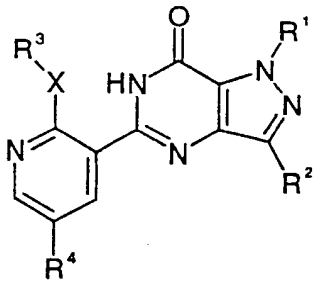
可以含有一个或多个双键或者在性质上是非芳香性的、部分芳香性的或完全芳香性的。因此该术语包括氮杂环丁基、吡咯烷基、咪唑基、吲哚基、isoazoyl、oxazoyl、三唑基、四唑基、吗啉基、哌啶基、吡唑基和哌嗪基等基团。

本文所用的术语“低级烷基”(包括烷基 Het 和烷基芳基的烷基部分)是指 C_{1-6} 烷基，包括甲基、乙基、丙基、丁基、戊基和己基。若无另外说明，当有足够数量的碳原子时，烷基可以是直链或支链的、饱和或不饱和的、是环状、无环或部分环状/无环的、和/或被一个或多个卤原子取代。优选的低级烷基是 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}可以表示的烷基和可以对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 进行取代的烷基，当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、是环状、无环或部分环状/无环的、被一个或多个氧、硫或选择性烷基化或选择性酰基化的氮间断和/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“低级链炔基”分别包括含有一个或多个碳-碳双键或叁键的 C_{2-6} 基团。除此之外，术语“低级链烯基”和“低级链炔基”的定义方式与术语“低级烷基”相同。同样，本文所用的术语“低级亚烷基”包括可以在基团的两个位置进行连接的 C_{1-6} 基团，其它定义方式与“低级烷基”相同。术语“酰基”包括 C(O)-低级烷基。

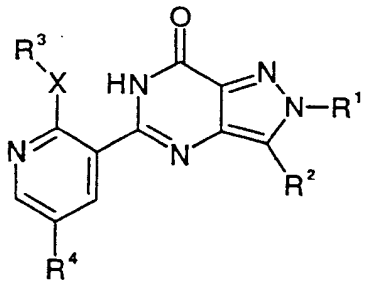
术语“烷基 Het”和“烷基芳基”包括 C_{1-6} 烷基 Het 和 C_{1-6} 烷基芳基。烷基 Het 和烷基芳基中的烷基(例如 C_{1-6} 烷基)，当有足够数量的碳原子时，可以是直链或支链的、饱和或不饱和的、和/或被氧间断。该情况下所用的术语“Het”和“芳基”如上所定义。取代的烷基 Het 和烷基芳基可以在环和/或烷基链上带有取代基。

可对上述基团进行取代或终止的卤素基团包括氟、氯、溴和碘。

通式(I)的化合物可以用式 IA 和 IB 表示：



(IA)



(IB)

其中 R^1、R^2、R^3、R^4 和 X 如上所定义。

含有碱性中心的本发明化合物的药物或兽药可接受的盐是，例如，与无机酸例如盐酸、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。其例子包括 HCl、HBr、HI、硫酸盐或硫酸氢盐、硝酸盐、磷酸盐或磷酸氢盐、乙酸盐、苯甲酸盐、琥珀酸盐、葡萄糖二酸盐、富马酸盐、马来酸盐、乳酸盐、枸橼酸盐、酒石酸盐、葡萄糖酸盐、樟脑磺酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐和扑酸盐。本发明的化合物还可与碱形成药物或兽药可接受的金属盐、特别是无毒的碱金属和碱土金属盐。其例子包括钠、钾、铝、钙、镁、锌和二乙醇胺盐。关于适宜的药物盐的综述可以参见 Berge 等，J. Pharm, Sci., 66, 1-19, 1977。

本发明化合物的可药用溶剂化物包括其水合物。

本发明的化合物及其各种盐还包括其多晶型物。

式(I)化合物含有一个或多个不对称碳原子，因此可以以两种或多种立体异构体的形式存在。当式(I)化合物含有链烯基或亚链烯基时，还可以存在顺式(E)和反式(Z)异构现象。本发明包括式(I)化合物的单独的立体异构体以及，如果适当的话，其单独的互变异构体形式及其混合物。非对映体或顺式和反式异构体的分离可以通过常规技术来完成，例如，将式(I)化合物的立体异构体混合物或其适宜的盐或衍生物进行分级结晶、色谱分离或 H.P.L.C.。式(I)化合物的单独的对映体还可以从相应的光学纯的中间体制备，或者通过拆分、例如通过将相应的外消旋体用适宜的手性载体进行 H.P.L.C.或者通过分级结晶通过将相应的外消旋体与适宜的光学活性的酸或碱反应形成的非对映体盐制得。

所有的立体异构体均包括在本发明的范围内。

根据本发明的另一个方面，一组优选的化合物是上文中所定义的式I、IA和IB的化合物，其中：

R^1表示H、低级烷基、Het、烷基Het或烷基芳基(其中，后4个基团均选择性地被一个或多个选自氰基、低级烷基、OR^6、$C(O)OR^9$或$NR^{12}R^{13}$的取代基取代和/或终止)；

R^2表示H、卤素、低级烷基、Het或芳基(其中，后3个基团均选择性地被一个或多个上文中所定义的取代基取代和/或终止，优选被$NR^{12}R^{13}$或$SO_2NR^{14}R^{15}$取代和/或终止)；

R^3表示C_1-C_4烷基或C_3-C_4环烷基，所述烷基和环烷基选择性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/或终止)；

R^4表示卤素、氰基、硝基、$C(O)R^8$、$C(O)OR^9$、$C(O)NR^{10}R^{11}$、$NR^{12}R^{13}$、$N[Y(O)R^{17}]_2$、$NR^{16}Y(O)R^{17}$、SOR^{18}、SO_2R^{19}、$C(O)AZ$、低级烷基、低级链炔基、Het或芳基，其中，后3个基团均选择性地被一个或多个上文中所定义的取代基取代和/或终止；

其中Y、A、Z、R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}、R^{15}、R^{16}、R^{17}、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{18}、R^{19}和Het如上所定义。

更优选的化合物是其中R^1表示选择性取代的低级烷基、更优选低级烷基、末端为低级烷氧基的低级烷基、末端为$NR^{12}R^{13}$的低级烷基或末端为N-吗啉代的低级烷基的化合物。或者，R^1可以表示4-哌啶基或3-氮杂环丁基，在哌啶基的氮原子上选择性地被低级烷基或$C(O)OR^9$取代。

在该优选的本发明化合物中，R^2表示$C(O)NR^{10}R^{11}$、$NR^{12}R^{13}$、选择性地被一个或多个O、S或N(在N上选择性地被低级烷基或酰基取代)间断的低级烷基或选择性取代的芳基或Het。更优选地，当R^2是被间断的低级烷基时，间断原子是一个或多个O和低级烷基化的-N，当R^2是芳基时，其是选择性取代的苯基或吡啶基。

特别优选的本发明化合物是其中R^2表示$C(O)NR^{10}R^{11}$、$NR^{12}R^{13}$、选择

性地被O或N(在N上选择性地被低级烷基取代)间断的C_{1-4}烷基、选择性取代的苯基或选择性取代的吡啶-2-基、吡啶-3-基、嘧啶-5-基、吡嗪-2-基、吡唑-4-基、噁二唑-2-基、呋喃-2-基、呋喃-3-基、四氢呋喃-2-基和咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基的化合物。

在另一组特别优选的本发明化合物中,R^3可以表示低级烷基或环烷基。并且X优选是O。

在该组特别优选的本发明化合物中,R^4表示卤素、低级烷基、低级链炔基、选择性取代的Het、选择性取代的芳基、$C(O)R^8$、$C(O)AZ$、$C(O)OR^9$、$C(O)NR^{10}R^{11}$、$NR^{12}R^{13}$或$NR^{16}Y(O)R^{17}$。更优选R^4是$C(O)R^8$(例如乙酰基)、卤素(例如碘)、SO_2R^{19}(其中R^{19}表示低级烷基)和$C(O)NR^{10}R^{11}$(例如,其中R^{10}和R^{11}彼此独立地表示H和低级烷基和/或R^{10}和R^{11}之一是低级烷氧基)或NHB,其中B表示H、SO_2CH_3或C(O)Het。

更优选的本发明化合物包括其中R^4表示碘、低级烷基、低级链炔基(其中,后两个基团被$C(O)OR^9$(其中R^9表示H或C_{1-6}烷基)取代和/或终止)、$N(H)Y(O)R^{17}$、$N[Y(O)R^{17}]_2$、选择性取代的Het或$NR^{12}R^{13}$(其中R^{12}和R^{13}合在一起表示被O或$N-S(O)_2-$(选择性取代的芳基)间断的C_{3-5}亚烷基)的化合物。

仍更优选的本发明化合物包括其中R^4表示$N(H)Y(O)R^{17}$(其中R^{17}表示选择性地被C(O)OH或C(O)O-低级烷基取代和/或终止的C_{1-4}烷基)的化合物。

优选的本发明化合物包括下文中描述的实施例1至87的化合物(不包括制备实施例)。更优选的化合物包括实施例1、20、22、24、32、34、44a、44b、44c、63、64、65、66、67和85的化合物以及实施例5、16、17、21、26、29、47、48、49、50、50a、51、51a、59、68、70、71、73、74、75、77、79、80、84、86、87、89、91、92、113、114、116、118-128、130-136、138、140、143的化合物。

极为优选的本发明化合物包括:

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

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

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

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

4-[5-(2-丁氧基-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]-1-哌啶甲酸叔丁酯;

3-[5-(2-丁氧基-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)-1-氮杂环丁烷甲酸叔丁酯;

5-(2-丙氧基-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-5-基]烟酸酯;

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

[3-乙基-3-(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]乙酸叔丁酯;

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

[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]乙酸;

5-(2-丙氧基-5-碘-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;

2-[2-(二甲基氨基)乙基]-5-(2-乙氧基-5-碘-3-吡啶基)-3-乙基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮;

6-丁氧基-5-[3-乙基-2-(3-甲氧基乙基)-7-氧代-6,7-二氢-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基]-N-甲氧基-N-甲基烟酰胺;

5-(5-乙酰基-2-丁氧基-3-吡啶基)-3-乙基-2-(2-甲氧基乙基)-2,6-二氢 7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮;

5-[5-乙酰基-2-(2-甲氧基-1-甲基乙氧基)-3-吡啶基]-3-乙基-2-(2-

甲氧基乙基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮;

5-(5-乙酰基-2-丁氧基-3-吡啶基)-3-乙基-1-(2-甲氧基乙基)-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮;

6-异丁氧基-N,N-二甲基-5-(2-甲基-7-氧代-3-丙基-6,7-二氢-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)烟酰胺;

5-(5-乙醇酰基-2-异丁氧基-3-吡啶基)-2-甲基-3-丙基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮;

5-(5-乙酰基-2-丁氧基-3-吡啶基)-2-[2-(二甲基氨基)乙基]-3-乙基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮;

5-(5-乙酰基-2-丁氧基-3-吡啶基)-2-[2-(4-吗啉基)乙基]-3-乙基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮;

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

4-[2-(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)乙基]-1-哌啶甲酸叔丁酯;

5-(5-乙酰基-2-丁氧基-3-吡啶基)-3-乙基-2-(1-甲基-4-哌啶基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮;

[5-(5-乙酰基-2-丙氧基-3-吡啶基)-3-乙基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-1-基]乙酸;

5-(1-甲基-7-氧代-3-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)-6-丙氧基烟腈;

1-甲基-5-[2-丙氧基-5-(1H-四唑-5-基)-3-吡啶基]3-丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮;

5-[5-(3-羟基-5-异噁唑基)-2-丙氧基-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;

5-(5-氨基-2-丙氧基-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;

{[5-(1-甲基-7-氧代-3-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)-6-丙氧基-3-吡啶基]氨基}乙酸;

N-[5-(1-甲基-7-氧代-3-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)-6-丙氧基-3-吡啶基]甲磺酰胺;

N-[5-(1-甲基-7-氧代-3-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)-6-丙氧基-3-吡啶基]-3-氧代-β-丙氨酸;

({[5-(1-甲基-7-氧代-3-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)-6-丙氧基-3-吡啶基]氨基}磺酰基)乙酸;

N-[5-(1-甲基-7-氧代-3-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)-6-丙氧基-3-吡啶基]丙氨酸;

5-{2-[2-(二甲基氨基)乙基]-3-乙基-7-氧代-6,7-二氢-2H-吡唑并-[4,3-d]嘧啶-5-基}-6-乙氧基烟酸; 或

5-{2-[2-(二甲基氨基)乙基]-3-乙基-7-氧代-6,7-二氢-2H-吡唑并-[4,3-d]嘧啶-5-基}-6-乙氧基-N-甲氧基-N-甲基烟酰胺。

特别优选的一组本发明的化合物具有通式(I)的结构，其中:

X表示O或NR^5;

R^1表示低级烷基或烷基Het，其选择性地被一个或多个选自低级烷基或$NR^{12}R^{13}$的取代基取代和/或终止;

R^2表示低级烷基、Het或芳基，其选择性地被一个或多个以上所定义的取代基取代和/或终止;

R^3表示C_1-C_4烷基或C_3-C_4环烷基，其选择性地被一个或多个OR^6取代基取代和/或终止;

R^4表示卤素、氰基、$C(O)R^8$、$C(O)NR^{10}R^{11}$、$NR^{12}R^{13}$、$NR^{16}Y(O)R^{17}$、SO_2R^{19}或芳基，其中所述的芳基选择性地被一个或多个以上所定义的取代基取代和/或终止;

其中的Y、A、Z、R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{16}、R^{17}、R^5、R^6、R^8、R^{19}和Het如上所定义。

本发明的化合物可以显示互变异构现象。式I、IA和IB化合物的所有互变异构体及其混合物均包括在本发明的范围内。

本发明的化合物可以含有一个或多个手性中心，因此可以以立体异构体、即对映体或非对映体及其混合物的形式存在。式IA和IB化合物

的单独的立体异构体及其各种混合物均包括在本发明的范围内。非对映体可以用常规技术分离，例如，通过分级结晶或色谱法。各种立体异构体可以通过用常规技术例如分级结晶或 HPLC 分离外消旋体或化合物的其它混合物来分离。所需的光学异构体可以通过将适宜的光学活性原料在不会引起外消旋化或差向异构化的条件下反应来制备。或者，所需的光学异构体可以通过拆分外消旋体得到，可以通过将外消旋体用适宜的手性载体进行 HPLC 来拆分，或者，如果适当的话，可以通过分级结晶通过将外消旋体与适宜的光学活性的酸或碱反应形成的非对映体盐来拆分。所有的立体异构体均包括在本发明的范围内。

本发明还包括适用于生物学研究的式 I、IA 和 IB 化合物的放射性标记的衍生物。

本发明还提供了通式(IA)和(IB)的化合物或其药物或兽药可接受的盐和/或溶剂化物，其中

X 表示 O 或 NR^5

R^1 表示 H、低级烷基、Het、烷基 Het、芳基或烷基芳基，其中，后 5 个基团均选择性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/或终止

R^2 表示 H、卤素、氰基、硝基、OR^6、$OC(O)R^7$、$C(O)R^8$、$C(O)OR^9$、$C(O)NR^{10}R^{11}$、$NR^{12}R^{13}$、$SO_2NR^{14}R^{15}$、低级烷基、Het、烷基 Het、芳基或烷基芳基，其中，后 5 个基团均选择性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/或终止

R^3 表示 H、低级烷基、烷基 Het 或烷基芳基，其中，后 3 个基团均选择性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/或终止

R^4 表示 H、卤素、氰基、硝基、卤代(低级烷基)、OR^6、$OC(O)R^7$、$C(O)R^8$、$C(O)OR^9$、$C(O)NR^{10}R^{11}$、$NR^{12}R^{13}$、$NR^{16}Y(O)R^{17}$、SOR^{18}、$SO_2R^{19}R^{20}$、$C(O)AZ$、

低级烷基、低级链烯基、低级链炔基、Het、烷基 Het、芳基、烷基芳基，其中，后 7 个基团均选择性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/或终止

Y 表示 C 或 S(O)，其中，当 Y 表示 S(O)时，R^{16}和 R^{17}之一不存在

A 表示低级亚烷基

Z 表示 OR^6、卤素、Het 或芳基，其中，后 2 个基团均选择性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 $SO_2NR^{14}R^{15}$的取代基所取代

R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{18}、R^{19}和 R^{20}彼此独立地表示 H 或低级烷基

R^{10}和 R^{11}彼此独立地表示 H 或低级烷基，其中，后一基团可以选择性地被一个或多个选自下列的取代基取代和/或终止：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 $SO_2NR^{14}R^{15}$或选择性地被一个或多个前面的 11 个基团取代的 Het 或芳基，或者 R^{10}和 R^{11}之一可以是低级烷氧基、氨基或 Het，其中，后两个基团可以选择性地被低级烷基取代

R^{12}和 R^{13}彼此独立地表示 H 或低级烷基，或者 R^{12}或 R^{13}之一可以是 C(O)-低级烷基或 C(O)Het，其中的 Het 可以选择性地被低级烷基取代

R^{14}和 R^{15}彼此独立地表示 H 或低级烷基，或者 R^{14}和 R^{15}与它们所连接的氮原子一起形成杂环

R^{16}和 R^{17}彼此独立地表示 H 或低级烷基，或者 R^{16}和 R^{17}之一可以是 Het 或芳基，其中，后两个基团可以选择性地被低级烷基取代

Het 表示选择性取代的 4 至 12 元杂环基团，该基团可以是芳香性的或非芳香性的，其可以含有一个或多个双键、可以是单环或二环的并且可以含有一个或多个选自 N、S 和 O 的杂原子。

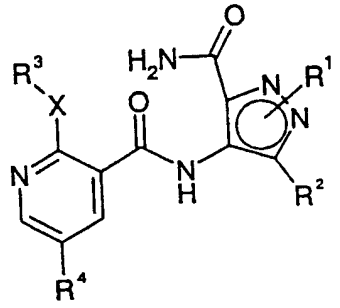
制备

另一方面，本发明提供了制备本发明化合物的方法，以下将进行举

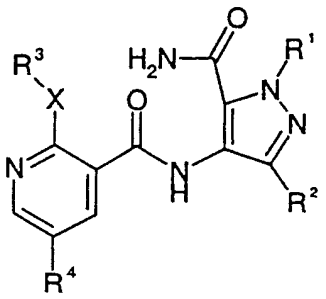
例说明。

以下方法是对一般合成方法的举例说明，可对其进行修改以制备本发明的化合物：

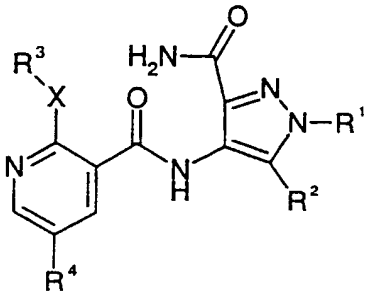
1. 式 I、IA 和 IB 的化合物可以分别通过将相应的式 II、IIA 和 IIB 的化合物环化进行制备：



II



IIA

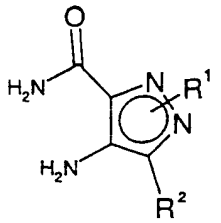


IIB

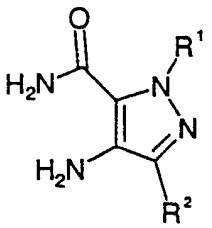
其中 R^1、R^2、R^3、R^4 和 X 如以上式 I、IA 和 IB 化合物中所定义。

该环化反应可以在碱性、中性或酸性条件下、用已知的形成嘧啶酮环的方法来完成。优选该环化反应在碱性条件下、用醇或胺的碱金属盐，例如乙醇钠、叔丁醇钾、碳酸铯或二(三甲基硅烷基)氨基钾在适宜的醇溶剂例如乙醇的存在下、在回流温度(或者，如果在密封的容器中进行，在大于回流温度的温度下)进行。本领域技术人员可以理解，当 X 表示 O 并且选择醇作为溶剂时，如果想要减轻在吡啶-3-基的 2 位上的醇盐交换，可以使用适宜的式 R^3OH 的醇或有位阻的醇例如 3-甲基戊-3-醇。

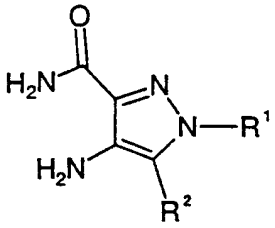
式 II、IIA 和 IIB 的化合物可以分别通过将相应的式 III、IIIA 和 IIIB 的化合物：



III

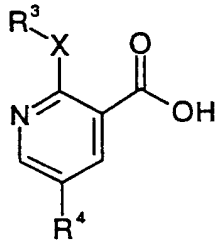


IIIA



IIIB

其中 R^1 和 R^2 如以上式 II、IIA 和 IIB 化合物中所定义，与式 IV 化合物或其羧酸衍生物反应进行制备：



IV

其中 R^3、R^4 和 X 如以上式 II、IIA 和 IIB 化合物中所定义。

该偶联反应可以通过本领域技术人员公知的常规的酰胺键形成方法来完成。例如，可将式 IV 化合物的酰卤(例如酰氯)衍生物与式 III、IIIA 或 IIIB 的化合物在过量的叔胺例如三乙胺或吡啶的存在下、选择性地在适宜的催化剂例如 4-二甲基氨基吡啶的存在下、在适宜的溶剂例如二氯甲烷或 THF 中、在约 0℃至室温的温度下进行反应。

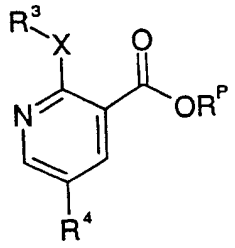
也可采用各种其它的氨基酸偶联方法将式 III、IIIA 或 IIIB 的化合物与式 IV 化合物偶联。例如，可将式 IV 的酸或其适宜的盐(例如钠

盐)用适宜的活化试剂活化，例如碳二亚胺例如 1,3-二环己基碳二亚胺或 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐选择性地在 1-羟基苯并三唑水合物和/或催化剂例如 4-二甲基氨基吡啶的存在下；卤代三氨基鏻盐例如溴代三(吡咯烷基)鏻六氟磷酸盐；适宜的吡啶鎓盐例如 2-氯-1-甲基氯化吡啶；或其它适宜的偶联剂例如 O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐(HATU)。各种类型的偶联反应均可在适宜的溶剂例如二氯甲烷、四氢呋喃或 N,N-二甲基甲酰胺中、选择性地在叔胺例如 N-甲基吗啉或 N-乙基二异丙基胺的存在下(例如当式 III、IIIA 或 IIIB 的化合物或活化试剂以酸加成盐的形式存在时)、在约 0℃至约室温下进行。优选可以采用约 1 至 2 分子当量的活化试剂和 1 至 3 分子当量的叔胺。

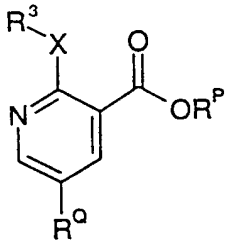
或者，可将 IV 的羧酸功能基用过量的试剂例如 N,N-羰基二咪唑在适宜的溶剂例如乙酸乙酯、二氯甲烷或丁-2-酮中、在约室温至约 80℃下活化，然后将中间体咪唑酰胺与式 III、IIIA 或 IIIB 的化合物在约 20℃至约 90℃下反应。

在另一种改变形式中，以上所定义的式 I、IA 或 IB 的化合物可以在“单釜法”中通过将式 III、IIIA 或 IIIB 的化合物与式 IV 的酰氯衍生物偶联并将形成的式 II、IIA 或 IIB 的中间体化合物用上述方法环化来形成。单釜法还可以包括形成式 I、IA 或 IB 化合物的就地偶联和环化反应。优选使用吡啶作为酸清除剂和就地偶联和环化反应的溶剂。

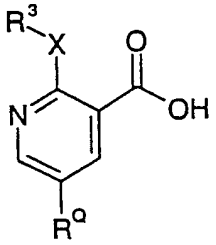
根据优选的本发明的方法，以上所定义的式 I、IA 或 IB 的化合物可以在以上所定义的单釜法中通过将式 III、IIIA 或 IIIB 的化合物与式 IV 的酸衍生物偶联并将形成的式 II、IIA 或 IIB 的中间体化合物用上述方法环化来形成，其中式 IV 的酸衍生物从通式(XXX)的酯形成，该酯本身可以从通式(XXXI)的化合物制备，而通式(XXXI)的化合物可以从通式(XXXII)的化合物制得：



XXX



XXXI



XXXII

或者，其中的 IV 可以直接从通式(XXXII)的化合物形成，其中的 R^P 是 C_1 至 C_6 烷基，优选甲基或乙基，其中的 R^Q 是卤素，选自 Cl、Br 和 I，优选是 I。这些优选的本发明的方法在本文的制备例 37、56、57、58、59、61 和实施例 129 中进行了举例说明。应当理解，从(XXXII)直接形成 IV 是首选的路线。

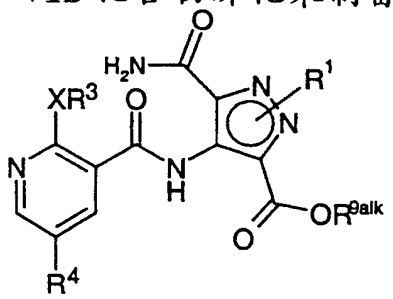
在以上优选的方法中，使用优选的式(IV)、(XXX)、(XXXI)和(XXXII)的化合物，其中 R^3 是低级烷基、优选 C_2 至 C_4，X 是 O，R^Q 是卤素、优选 Br 或 I，R^P 是酸的保护基、优选低级烷基例如甲基或乙基或叔丁基，R^4 是酰基、优选乙酰基。

式 II、IIA 和 IIB 的化合物还可以分别通过将以下所定义的相应的式 XXIII、XXIIIA 或 XXIIIB 的化合物在例如下文中在制备式 I、IA 和 IB 的化合物时所描述的条件下(参见方法 5)烷基化来制备。

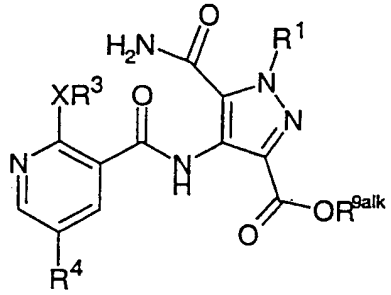
2. 其中 R^2 表示 C(O)$NR^{10}R^{11}$ 并且 R^{10} 和 R^{11} 如以上式 I、IA 和 IB 化合物中所定义的式 I、IA 和 IB 化合物，可以通过将其中 R^2 表示 C(O)OH (或其羧酸衍生物)的相应的式 I、IA 和 IB 的化合物与式 $HNR^{10}R^{11}$ 的化合物反应来制备，其中 R^{10} 和 R^{11} 如以上式 I、IA 和 IB 化合物中所定义.

该反应可以用以上关于式 II、IIA 和 IIB 化合物所描述的类似的酰胺键形成技术来完成。

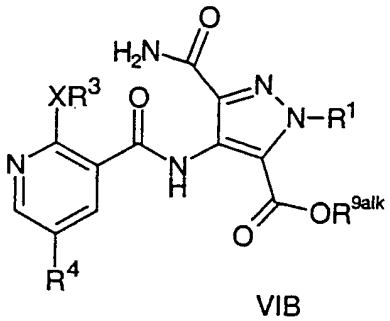
其中 R^2 表示 C(O)OR^9 的式 I、IA 和 IB 的化合物可以分别通过将相应的式 VI、VIA 和 VIB 化合物环化来制备:



VI



VIA

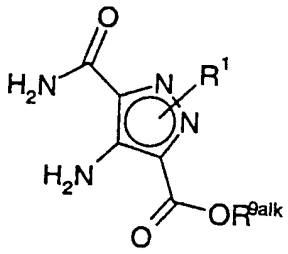


VIB

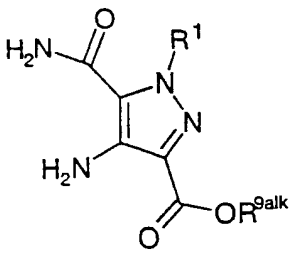
其中 R^1、R^3、R^4 和 X 如以上式 I、IA 和 IB 化合物中所定义，R^{9alk} 表示以上所定义的选择性取代的低级烷基，然后，通过水解除去烷基 R^{9alk} (如果需要的话)和/或(如果需要的话)与其它选择性取代的烷基进行交换。

通常，环化反应用以上关于式 II、IIA 和 IIB 化合物所描述的类似方法来完成。

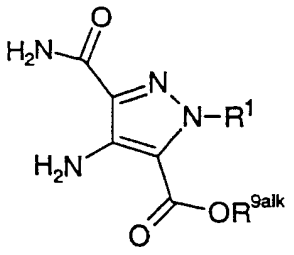
式 VI、VIA 和 VIB 的化合物可以分别通过将相应的式 VII、VIIA 和 VIIB 的化合物与以上所定义的式 IV 化合物反应来制备:



VII



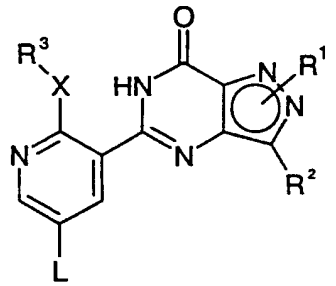
VIIA



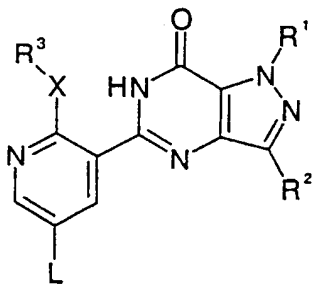
VIIB

其中 R^1 和 R^{9alk} 如以上式 VI、VIA 和 VIB 化合物中所定义。该反应可以用以上关于式 II、IIA 和 IIB 化合物所描述的类似的酰胺偶联条件来完成。

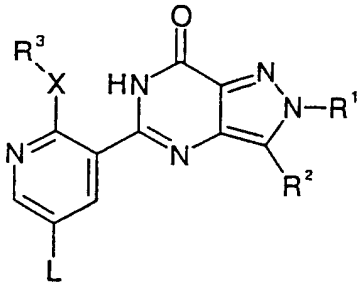
其中 R^4 是例如低级烷氧基羰基(例如甲氧羰基)、低级链炔基(例如乙炔基)、低级酰基(例如乙酰基)、Het 或芳基(其中，后 4 个基团可以选择性地被取代)的式 I、IA 和 IB 的化合物，可以分别通过将相应的式 VIII、VIIIA 和 VIIIB 的化合物与含有可以交换 L 的基团 R^{4a} 的化合物反应进行制备：



VIII



VIIIA



VIIIB

其中 L 是离去基，例如卤素、优选溴或碘，R^1、R^2、R^3 和 X 如以上式 I、IA 和 IB 化合物中所定义。R^{4a} 可以是低级烷氧基羰基(例如甲氧羰基)、低级链炔基(例如乙炔基)、低级酰基(例如乙酰基)、Het、芳基(其中，

后 4 个基团可以选择性地被取代)，或者，R^{4a}可以是与以上后 5 个基团中的任意一个等同的基团(例如，其互变异构体)。在该反应中，可以采用常规的偶联化学过程、羰基化化学过程或卤素金属交换。除了在以下方法中所描述的反应条件外，适宜的偶联条件还包括：

(a) 所谓的“Suzuki”条件(例如 1.2 当量硼酸，2 当量 K_2CO_3和 0.1 当量 $Pd(PPh_3)_4$，在约 4：1 二氧六环:水的混合物中回流，或 2.5 至 3 当量 CsF、0.05 至 0.1 当量 $Pd_2(dba)_3$和 0.01 至 0.04 当量 P(邻甲苯基)$_3$，在 DME 中回流)；

(b) 所谓的“Stille”的条件(例如 1.5 当量锡烷，10 当量 LiCl，0.15 当量 CuI 和 0.1 当量 $Pd(PPh_3)_4$，在二氧六环中回流，或 5 当量锡烷，3.6 当量 Et_3N，$Pd_2(dba)$和 P(邻甲苯基)$_3$，在 MeCN 中回流)；

(c) 所谓的“Heck”条件(例如 2 当量可以提供酰基阴离子等同物的物质(例如丁基乙烯基醚)、1.7 当量 Et_3N和催化量的 $Pd(OAc)_2$和 P(邻甲苯基)$_3$，在 MeCN 中，在室温至回流的温度下)；或

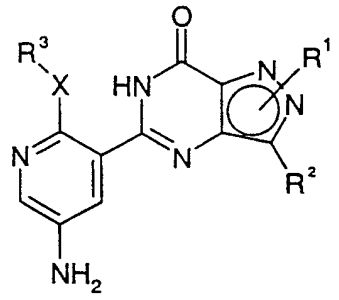
(d) 所谓的“Sonogashira”条件(例如 Synthesis 1980，8，627 中所描述的，例如 1.5 至 5 当量末端炔烃和 0.024 至 0.03 当量 $Pd(PPH_3)_2Cl_2$/CuI，在 Et_3N和 MeCN 中，在室温至 60℃的温度下)。

(e) Ni-催化的芳基碘化物向 S-连接的异硫脲衍生物的转化，该异硫脲衍生物还可以进一步转化成亚砜或砜。所述条件记载于，例如 Chemistry Letters，1998，p1979。

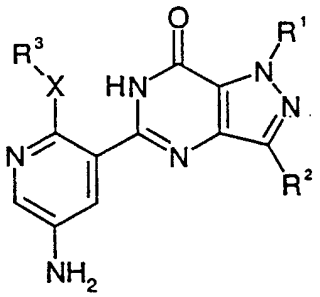
适宜的羰基化条件包括将其中 L 表示卤素的式 VIII、VIIIA 或 VIIIB化合物与适宜的钯催化剂系统(例如乙酸钯(II) + 1,2-二(二苯基膦基)丙烷(DPPP))在一氧化碳气氛下(例如在约 482.6kPa (70psi)的压力下)、在过量低级烷基醇(例如甲醇)、过量叔胺碱(例如 Et_3N)的存在下和选择性的在适宜的溶剂(例如二甲亚砜)的存在下进行反应。

基团 R^{4a}可以是式 I、IA 和 IB 中所定义的基团 R^4。或者，可将 R^{4a}用常规的化学方法转化成基团 R^4或另一种基团 R^4。在下文的实施例中给出了将基团 R^{4a}转化成 R^4以及基团 R^4之间相互转化的例子。

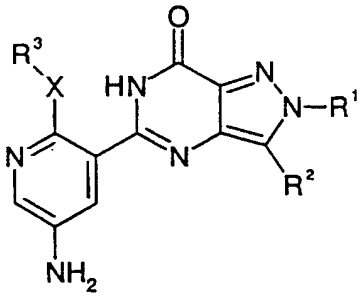
式 VIII、VIIIA 和 VIIIB 的化合物可以分别从相应的式 X、XA 和 XB 的化合物：



X



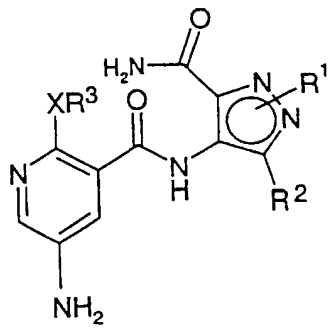
XA



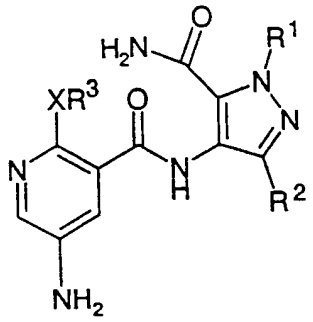
XB

其中 R^1、R^2、R^3 和 X 如以上式 VIII、VIIIA 和 VIIIB 化合物中所定义，用本领域技术人员已知的用于将氨基转化成 L 基团的方法制备，其中 L 如以上式 VIII、VIIIA 和 VIIIB 化合物中所定义。L 可以是 Hal，其中 Hal 是碘、溴或氯。例如，其中 L 是碘的式 VIII、VIIIA 和 VIIIB 化合物可以通过将相应的式 X、XA 或 XB 的化合物与约 4 至 5 倍过量的丁腈在二碘甲烷中反应进行制备。

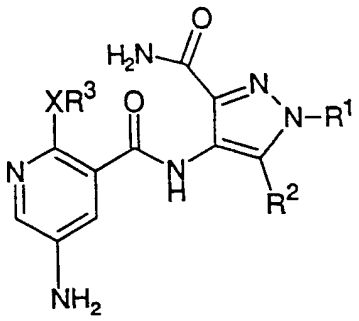
式 X、XA 和 XB 的化合物可以分别通过相应的式 XI、XIA 和 XIB 的化合物环化进行制备：



XI



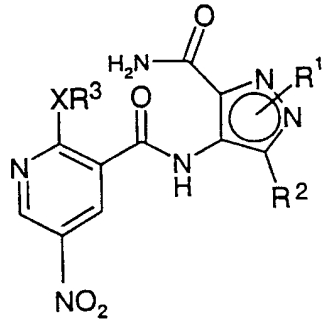
XIA



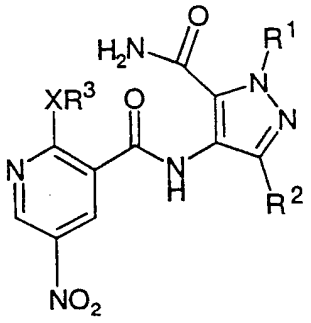
XIB

其中 R^1、R^2、R^3 和 X 如以上式 X、XA 和 XB 化合物中所定义。该环化反应可以用与以上制备式 II、IIA 和 IIB 化合物所述类似的方法进行，但优选在碱的作用下进行。

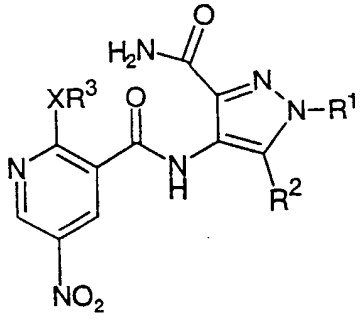
式 XI、XIA 和 XIB 的化合物可以分别通过将相应的式 XII、XIIA 和 XIIB 的化合物通过常规方法、例如催化氢化进行还原来制备：



XII



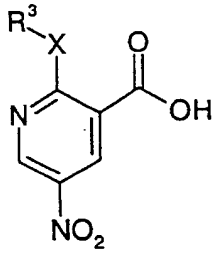
XIIA



XIIB

其中 R^1、R^2、R^3和 X 如以上式 XI、XIA 和 XIB 化合物中所定义。通常，氢化反应可以用阮内镍催化剂在适宜的溶剂例如乙醇中、在约 150kPa 至 500kPa、特别是 345kPa 的氢气压力下、在约 40℃至约 50℃下进行。

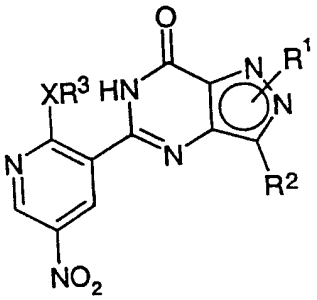
式 XII、XIIA 和 XIIB 的化合物可以通过将以上所定义的相应的式 III、IIIA 和 IIIB 的化合物与式 XIII 化合物反应来制备：



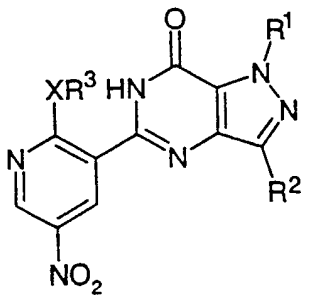
XIII

其中 R^3和 X 如以上式 XII、XIIA 和 XIIB 化合物中所定义。该反应可以用与以上关于式 II、IIA 和 IIB 化合物所述类似的酰胺键形成方法来进行。

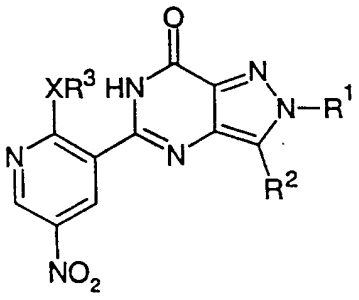
式 X、XA 和 XB 的化合物还可以分别通过将相应的式 XIII、XIIIA 和 XIIIB 的化合物还原来制备：



XIII



XIIIA

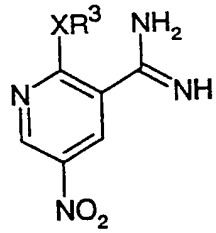


XIIIB

其中 R^1、R^2、R^3和 X 如以上式 X、XA 和 XB 化合物中所定义。该还原反应

可以在各种反应条件下进行，例如，通过催化氢化(例如，使用：10% Pd/C，在醇、例如乙醇中，在 60 psi (415 kPa) H_2压力和室温下；或阮内镍，在适宜的溶剂例如乙醇中，在约 150 kPa 至 500 kPa、特别是 345 kPa 的氢气压力下，在约 40℃至约 50℃下)或通过过渡金属催化的还原(例如在大约室温下、在铁粉(例如 7 当量)的存在下在乙酸中，或 $TiCl_3$ (例如 9 当量)在乙酸中)。

式 XIII、XIIIA 和 XIIIB 的化合物可以通过将式 XIIIC 的化合物，



XIIIC

或者，优选地，其羧酸加成盐(例如乙酸盐或甲酸盐)，其中 X 和 R^3 如以上式 XIII、XIIIA 和 XIIIB 化合物中所定义，与：

(a) 以上所定义的相应的式 III、IIIA 或式 IIIB 的化合物；或

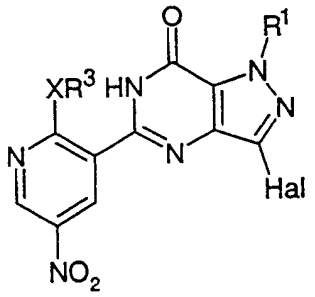
(b) 下文中所定义的相应的式 XVII、XVIIA 或式 XVIIB 的化合物反应进行制备，

两种反应均在本文中所描述的条件下进行。例如，该反应可以用 1.0 至 1.1 当量式 XIIIC 的脒化合物通过在 3-甲基-3-戊醇中回流(例如回流约 2.5 至 3 小时)来完成。

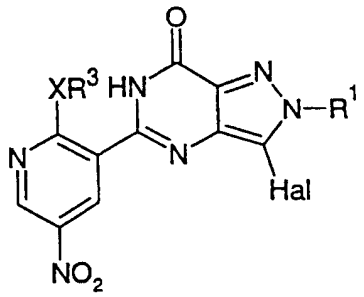
式 XIIIC 化合物可以从相应的氰基吡啶在本领域技术人员熟知的条件下制备。

其中 R^2 表示低级烷基(该烷基在其与分子的其余部分相连的碳原子上带有支链并且是不饱和的)、低级烷氧基羰基、$NR^{12}R^{13}$、氰基、芳基或 Het (该 Het 基团在其与分子的其余部分相连接的碳原子上是芳香性的或不饱和的)的式 XIII、XIIIA 和 XIIIB 的化合物还可以分别从相应的式 XIIID 或 XIIIE 的化合物按照例如下文中制备式 I、IA 和 IB 化合物

的描述(参见以下的方法 6)来制备:



XIIID



XIIIE

其中 Hal 表示 Cl、Br 或 I,优选 I、特别是 Br,R^1、R^3和 X 如以上式 XIII、XIIIA 和 XIIIB 化合物中所定义。除了在以下方法 6 中所描述的反应条件外,适宜的偶联条件还包括:

(a) 所谓的“Suzuki”条件(例如 1.2 当量硼酸,2 当量 K_2CO_3和 0.1 当量 $Pd(PPh_3)_4$,在约 4:1 二氧六环:水的混合物中回流,或 2.5 至 3 当量 CsF、0.05 至 0.1 当量 $Pd_2(dba)_3$和 0.01 至 0.04 当量 P(邻甲苯基)$_3$,在 DME 中回流);

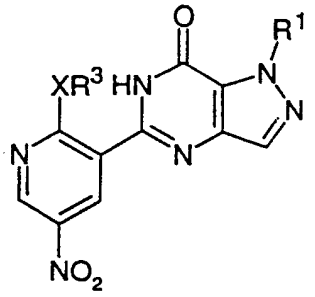
(b) 所谓的“Stille”的条件(例如 1.5 当量锡烷,10 当量 LiCl,0.15 当量 CuI 和 0.1 当量 $Pd(PPh_3)_4$,在二氧六环中回流,或 5 当量锡烷,3.6 当量 Et_3N,$Pd_2(dba)$和 P(邻甲苯基)$_3$,在 MeCN 中回流);

(c) 所谓的“Heck”条件(例如 2 当量可以提供酰基阴离子等同物的物质(例如丁基乙烯基醚)、1.7 当量 Et_3N和催化量的 $Pd(OAc)_2$和 P(邻甲苯基)$_3$,在 MeCN 中,在室温至回流的温度下);或

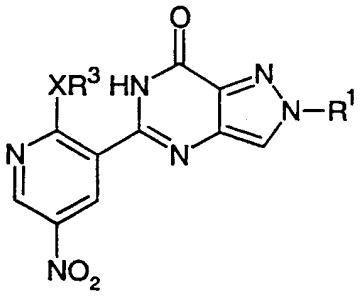
(d) 所谓的“Sonogashira”条件(例如 Synthesis 1980, 8, 627 中所描述的,例如 1.5 至 5 当量末端炔烃和 0.024 至 0.03 当量 $Pd(PPH_3)_2Cl_2$/CuI,在 Et_3N和 MeCN 中,在室温至 60℃的温度下)。

适宜的羰基化条件包括将式 XIIID 或 XIIIE 的化合物与适宜的钯催化剂系统(例如乙酸钯(II) + 1,2-二(二苯基膦基)丙烷(DPPP))在一氧化碳气氛下(例如在约 482.6kPa (70psi)的压力下)、在过量低级烷基醇(例如甲醇)、过量叔胺碱(例如 Et_3N)的存在下和选择性的在适宜的溶剂(例如二甲亚砜)的存在下进行反应。

式XIIID和XIIIE化合物可以通过将相应的式XIIIF和XIIIG化合物在本领域技术人员已知的条件下卤化(例如，在室温至回流温度下、在存在乙酸作为溶剂、存在1.5至2.0当量溴和例如1.5至2.0当量乙酸钠的条件下溴化)来制备：



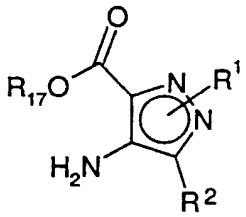
XIIIF



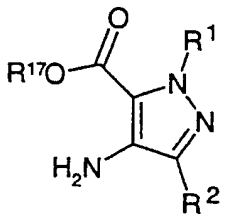
XIIIG

其中R^1、R^3和X如上所定义。

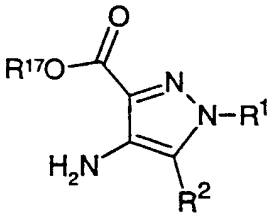
式XIII、XIIIA和XIIIB的化合物可以分别通过将相应的式XVII、XVIIA和XVIIB的化合物与式XIIIC化合物偶联来制备：



XVII



XVIIA

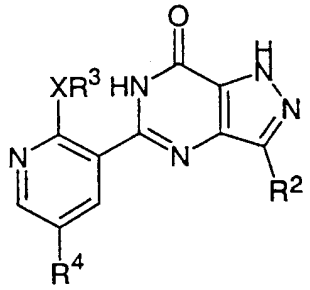


XVIIB

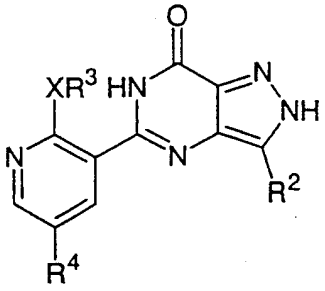
其中R^1和R^2如以上式XVI、XVIA和XVIB化合物中所定义，R^{17}表示低级(例如C_{1-6}烷基)基团。

5. 其中R^1表示低级烷基、Het、芳基、烷基Het或烷基芳基(其中，后5个基团均选择性地按照以上关于R^1的定义被取代)的式I、IA和IB的

化合物可以分别通过将相应的式 XXIIA 或 XXIIB 的化合物(本领域技术人员可以理解，它们是同一化合物的不同的互变异构体形式)烷基化来制备:



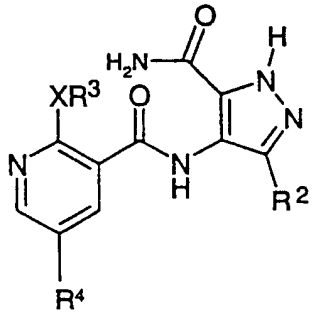
XXIIA



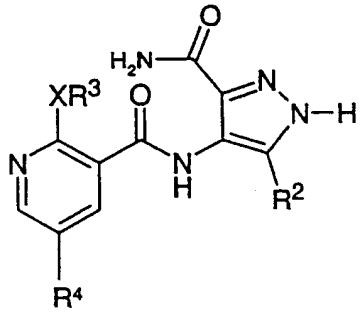
XXIIB

其中 R^2、R^3、R^4和 X 如以上式 I、IA 和 IB 化合物中所定义，例如，通过在本领域技术人员已知的条件下与式 R^{1a}-L 的化合物反应，其中 R^{1a}表示低级烷基、Het、芳基、烷基 Het 或烷基芳基(其中，后 5 个基团均选择性地按照以上关于 R^1的定义被取代)，L 和 Het 如上所定义。本领域技术人员可以理解,式 XXIIA 和 XXIIB 的化合物分别是其中 R^1表示 H 的式 I、IA 和 IB 的化合物。

式 XXIIA 和 XXIIB 的化合物可以分别通过将相应的式 XXIIIA 和 XXIIIB 的化合物在例如与以上关于制备式 I、IA 和 IB 化合物所述相同或类似的条件下环化来制备:



XXIIIA

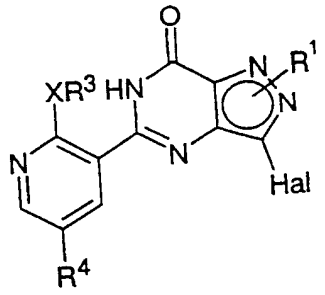


XXIIIB

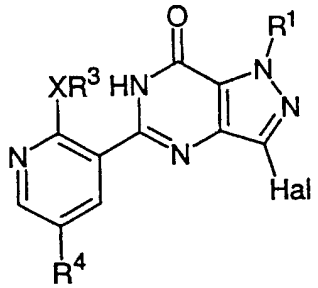
其中 R^2、R^3、R^4和 X 如上所定义。

6. 其中 R^2表示选择性取代的低级烷基(该烷基在其与分子的其余部分相连的碳原子上带有支链并且是不饱和的)、$NR^{12}R^{13}$、氰基、芳基或 Het(该 Het 基团在其与分子的其余部分相连接的碳原子上是芳香性的或不

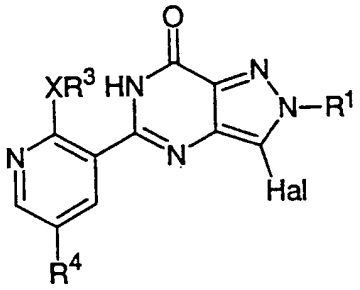
饱和的)式 I、IA 和 IB 的化合物可以通过将相应的式 XXIV、XXIVA 和 XXIVB 的化合物 ：



XXIV



XXIVA



XXIVB

其中 Hal、R^1、R^3、R^4和 X 如上所定义，在适宜的催化剂系统(例如钯或镍催化剂)的存在下与下式化合物进行交叉偶联来制备，

$R^{2a}M$

其中 R^{2a}表示选择性取代的低级烷基(该烷基在与 M 相连的碳原子上带有支链并且是不饱和的)、$NR^{12}R^{13}$、氰基、芳基或 Het (该 Het 基团在与 M 相连接的碳原子上是芳香性的或不饱和的)，R^{12}和 R^{13}如上所定义，M 表示选择性取代的金属或硼基团，该基团适于交叉偶联反应，例如三烷基锡(例如三正丁基锡)、二烷基硼烷(例如二乙基硼烷)、二烷氧基硼烷、二羟基硼烷、锂、卤化镁、卤化锌、铜、卤化汞。

交叉偶联反应优选在碱(例如碳酸钾、氟化铯或三乙胺)的存在下进行，碱的用量优选过量。本领域技术人员可以理解，所采用的催化剂的类型取决于 M 基团的性质、所采用的底物等因素。

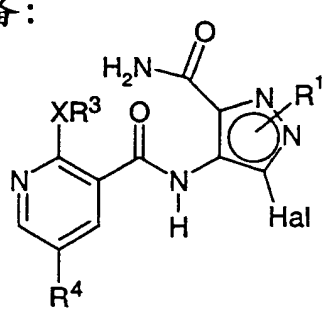
可以采用的典型的方法包括以下描述的方法。在另一个典型的方法中，可以采用式 $R^{2a}M$ 的化合物，其中 M 是卤化锌。该化合物可以通过将化合物 R^2Hal (其中 Hal 和 R^2如上所定义)与烷基锂(例如正丁基锂)在 -78℃至室温的温度下、在适宜的溶剂(例如 THF)中反应，然后将形成

的溶液用 $Zn(II)Cl_2$ (醚溶液)处理来制备，然后将形成的溶液用式 XXIV、XXIVA 或 XXIVB 的化合物在钯催化剂(例如四(三苯基膦)钯(0))的存在下在适宜的溶剂(例如 THF)中处理。该反应可以在室温至回流的温度下进行。

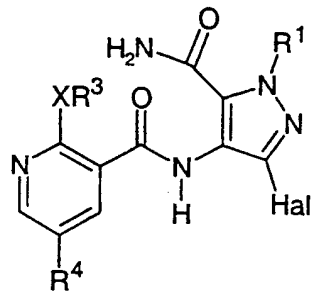
适宜的偶联条件包括以上在制备式 XXIII、XIIIA 和 XIIIB 化合物时所描述的所谓的 Suzuki 和 Stille 条件。

本领域技术人员可以理解，其中 R^2 表示在与分子其余部分相连接的碳原子上带有支链但不是不饱和的低级烷基的式 I、IA 和 IB 的化合物也可以通过该方法制备，条件是，随后将其中相应的 R^2 基团是不饱和的相应的式 I、IA 和 IB 化合物在本领域技术人员已知的条件下氢化。

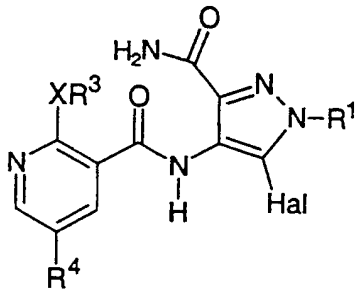
式 XXIV、XXIVA 和 XXIVB 化合物可以分别通过将相应的式 XXV、XXVA 和 XXVB 化合物在例如与以上关于式 II、IIA 和 IIB 化合物所述类似的反应条件下环化进行制备：



XXV



XXVA



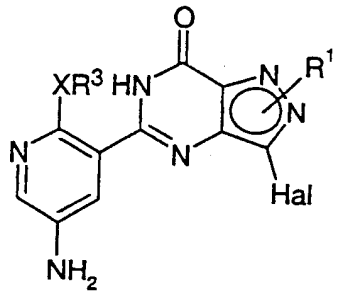
XXVB

其中 R^1、R^3、R^4、X 和 Hal 如上所定义。

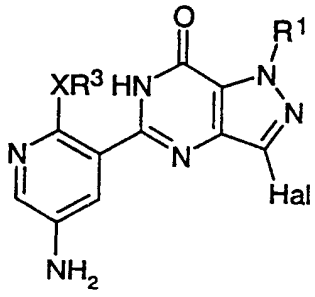
式 XXV、XXVA 和 XXVB 化合物可以按照与文中所述类似的方法进行制备，例如，将以上所定义的式 IV 化合物与适宜的 4-氨基-3-卤代吡唑-5-甲酰胺进行偶联，所述的吡唑化合物则可以通过将相应的 4-氨基

吡唑-5-甲酰胺在本领域技术人员公知的条件下卤化进行制备。

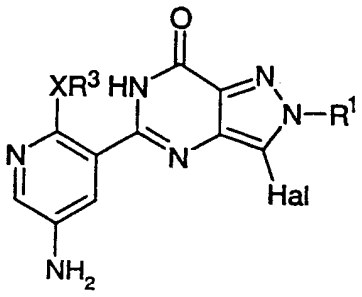
式 XXIV、XXIVA 和 XXIVB 化合物还可以分别从相应的式 XXVI、XXVIA 和 XXVIB 化合物按照以上从式 X、XA 和 XB 化合物(中间经过式 VIII、VIIIA 和 VIIIB 的化合物；参见上述的方法 4)制备式 I、IA 和 IB 化合物的描述进行制备：



XXVI



XXVIA



XXVIB

其中 X、Hal、R^1 和 R^3 如上所定义。

式 XXVI、XXVIA 和 XXVIB 化合物可以通过常规方法制备(例如，将文中所定义的相应的式 XIIID 和 XIIIE 的硝基吡啶化合物用例如文中所述的还原式 XXII、XIIA 和 XIIB 化合物的方法进行还原)。

7. 其中 R^2 表示低级酰基(例如乙酰基)、低级烷氧基羰基(例如甲氧羰基)或低级链炔基的式 I、IA 和 IB 的化合物可以通过将以上所定义的相应的式 XXIV、XXIVA 和 XXIVB 化合物与能够释放出低级酰基、低级烷氧基羰基或低级链炔基(或与这些基团等同的基团(例如其互变异构体))的试剂进行交叉偶联反应来制备。适宜的交叉偶联条件包括以上方法 4 中描述的 Heck、Sonogashira 和钯催化的羰基化条件。

式 III、IIIA 和 IIIB、IV、VII、VIIA 和 VIIB、XIII、XIIIF 和 XIIIG、XXIII、XXIIIA 和 XXIIIB、式 $HNR^{12}R^{13}$、$R^{2a}M$、R^3OH 和 R^{1a}-L 的化

合物、以上提到的其它化合物以及它们的衍生物，当不能购买到或者没有对其进行描述时，可以通过与文中所述类似的方法制得，或者可以通过常规的合成方法，按照常规的技术，从易得的原料用适宜的试剂和反应条件制得。

上述化合物中的芳基和 Het 基团上的取代基可以用本领域技术人员公知的技术引入和相互转化。

本领域技术人员还可以理解，在式 I、IA 和 IB 化合物内的各种常规的取代基或功能基的相互转变和转化将会产生其它的式 I、IA 和 IB 化合物。例如，当 X 是 NR^5 时，可将其中 X 是 O 的式 I、IA 和 IB 化合物用过量的 R^3R^5NH 或其适宜的酸加成盐在过量的有位阻的胺的存在下在适宜的溶剂中处理。通常，R^3R^5NH 以游离碱的形式使用，并使用比底物过量大约 3 倍的二(三甲基硅烷基)氨基钾(KHMDS)，用二甲基甲酰胺(DMF)作为溶剂在约 100℃下反应。或者，可以使用过量的 R^3R^5NH 作为溶剂，并且将反应在约 50%过量的硫酸铜(II)的存在下在高达反应介质的回流温度的温度下进行。当式 I、IA 或 IB 化合物上所需的氨基取代基是 $-NR^3R^5$ 并且 R^3 或 R^5 之一是 H 时，则可以通过与适宜的胺、硫酸铜(II)五水合物或七水合物或 KHDMS 在 DMF 中回流进行交换反应。通常，为了将 OR^3 基团交换成式 NHR^3R^5 的胺，例如其中 R^3 或 R^5 是选自脂肪族或环状的胺(选择性地含有氧)的化合物，则反应优选通过用适宜的胺和约 8 当量的二(三甲基硅烷基)氨基钾在 DMF 中在 100℃下处理约 18 小时来完成。X 是 O 另一个例子包括在吡啶-3-基取代基的 2-位的醇盐交换，对于其中有一个或多个 R^1、R^2、R^3 和/或 R^4 表示末端为 OH 的烷基的化合物，将相应的式 I、IA 或 IB 的醚化合物脱保护(参见以下实施例)。此外，某些式 I、IA 和 IB 的化合物，例如其中 R^{12} 和 R^{13} 与它们所连接的氮一起形成 4-低级烷基-哌嗪基的化合物，可以用常规方法(例如烷基化)直接从相应的哌嗪类似物制备。

可以在式 I、IA 和 IB 化合物上进行的其它常规的取代基或功能基相互转变和转化包括下述方法:

(i) 可将烷氧基羰基在酸性或碱性条件下水解成羧基;

(ii) 可将氨基烷基化(通过与烷基化试剂反应或者通过还原烷基化)生成烷基氨基或二烷基氨基;

(iii)可氨基酰化生成酰基氨基或磺酰化生成磺酰基氨基或二磺酰基氨基;

(iv) 可将二磺酰基氨基在碱性条件下水解成磺酰基氨基;

(v) 可将链炔基在催化剂例如汞(II)盐的存在下水解成酰基;

(vi) 可将链炔基在氧化剂例如苯基碘(III)二(三氟乙酸盐)的存在下氧化成α-羟基酰基, 参见, 例如, Tet. Lett. 1985, 26, 3837;

(vii)可将羟基通过与卤化试剂反应转化成卤素;

(viii) 可将卤素通过与金属氰化物盐(例如氰化亚铜(I))反应转化成氰基; 和

(ix) 将可烯醇化的酰基通过与醛和胺在所谓的“Mannich”条件下反应转化成β-氨基酰基。

此外,还可以用本领域技术人员已知的试剂和条件将某些无环的基团还可以转化成某些杂环基团,参见例如 Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, AR Katritsky, CW Rees 和 EFV Scriven 编, 第 1 版, Elsevier Science Ltd., 1-11 卷 (1996)。

本发明的化合物可以用常规技术从其反应混合物中分离。

本领域技术人员可以理解,在进行上述方法的过程中,中间体化合物的功能基可能需要通过保护基进行保护。

需要进行保护的功能基包括羟基、氨基和羧酸。适宜的羟基保护基包括三烷基硅烷基和二芳基烷基硅烷基(例如叔丁基二甲基硅烷基、叔丁基二苯基硅烷基或三甲基硅烷基)和四氢吡喃基。适宜的氨基保护基包括叔丁氧羰基、9-芴基-甲氧羰基或苄氧羰基。适宜的羧酸保护基包括 C_{1-6}烷基酯或苄酯。

功能基的保护和脱保护可以在上述的任何反应步骤之前或之后进行。

保护基可以按照本领域技术人员公知的技术脱除。

保护基的应用详细记载于“Protective Groups in Organic

Chemistry”，JWF McOmie 编，Plenum Press (1973)，和“Protective Groups in Organic Synthesis”，第 2 版，TW Greene & PGM Wutz，Wiley-Interscience (1991)。

本领域技术人员还可以理解，为了以另一种方式，以及在有些情况下，以更方便的方式得式 I、IA 或 IB 的化合物，可将上述的各反应步骤以不同的顺序进行，和/或可以将各反应在整个路线的不同阶段进行(即，可以在与以上结合特定的反应所提到的中间体不同的中间体中加入取代基和/或在其上进行化学转化)。这取决于特定底物中所存在的其它功能基的性质、关键中间体的可用性以及准备采用的保护基策略(如果有的话)等因素。显然，所涉及的化学过程的类型将会影响对所述合成步骤中所用试剂、是否需要保护基和所采用的保护基的类型以及完成合成的顺序的选择。

含有碱性中心的式 I、IA 和 IB 化合物的可药用酸加成盐可以通过常规方式制备。例如，可将游离碱的溶液用适宜的酸(纯的酸或在适宜的溶剂中)处理，然后可将形成的盐通过过滤或真空蒸除反应溶剂进行分离。可药用碱加成盐可以通过将式 I、IA 或 IB 化合物的溶液用适宜的碱处理以类似的方式制得。两种类型的盐均可用离子交换树脂技术形成或相互转变。

本发明还包括式(I)化合物或其可药用盐的各种适宜的同位素形式。式(I)化合物或其可药用盐的同位素形式是指至少有一个原子被原子序数相同但原子质量不同于自然界中的常见的原子质量的原子所代替的化合物。可以掺入到式(I)化合物及其可药用盐中的同位素的例子包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟和氯的同位素，例如 ^{2}H、^{3}H、^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{17}O、^{18}O、^{31}P、^{32}P、^{35}S、^{18}F 和 ^{36}Cl。某些同位素形式的式(I)化合物及其可药用盐，例如掺入了放射性同位素例如 ^{3}H 和 ^{14}C 的化合物，可用于药物和/或底物组织分布研究。特别优选氚(即 ^{3}H)和碳-14(即 ^{14}C)同位素，因其易于制备和检测。此外，用同位素例如氘(即 ^{2}H)取代可以因代谢稳定性较大而产生某些治疗上的优点，例如体内半衰期增加或所需剂量减少，因此在某些情况下是优选的。本发明的式(I)化合物及其可

药用盐的同位素形式可以通过常规方法例如举例说明的方法或以下实施例和制备例中描述的制备方法，用适宜试剂的适宜的同位素形式制得。

本领域技术人员可以理解，某些保护的式 I 化合物的衍生物(可以在最终的脱保护阶段之前制得)可能其本身不具备药理学活性，但在某些情况下，可以口服或胃肠外给药然后在体内代谢形成具有药理学活性的本发明化合物。这些衍生物因此称为“前药”。此外，某些式 I 化合物可以作为其它式 I 化合物的前药。

式 I 化合物的所有保护的衍生物和前药均包括在本发明的范围内。

本发明还包括通式(I)的 cGMP PDE_5 抑制剂化合物的联合形式，其中，所述的联合形式可以将通式(I)的化合物和下述物质顺序、同时或者共同给药：

(a) 一种或多种天然的或合成的前列腺素或其酯。适用于本发明的前列腺素包括例如前列地尔、前列腺素 E_1、前列腺素 E_0、13,14-二氢前列腺素 E_1、前列腺素 E_2、eprostinol、天然合成和半合成的前列腺素及其衍生物，包括 US 6,037,346 (2000 年 3 月 14 日授权，引入本文作为参考)中记载的那些、PGE_0、PGE_1、PGA_1、PGB_1、PGF_1、α,19-羟基 PGA_1、19-羟基-PGB_1、PGE_2、PGB_2、19-羟基-PGA_2、19-羟基 PGB_2、$PGE_{3\alpha}$、甲基前列腺素 $F_{2\alpha}$缓血酸铵、地诺前列素、氨丁三醇、地诺前列酮、lipo prost、吉美前列素、甲烯前列素、硫前列酮、噻前列素和莫西赛利；和/或

(b) 一种或多种α-肾上腺素受体拮抗剂化合物，也称为α-肾上腺素受体或α-受体或α-阻断剂。适用于本发明的化合物包括：PCT 申请 WO99/30697 (1998 年 6 月 14 日公开，其公开的与α-肾上腺素有关的内容引入本文作为参考)中记载的α-肾上腺素受体，包括选择性的α_1-肾上腺素受体或α_2-肾上腺素受体和非选择性的肾上腺素受体，适宜的α_1-肾上腺素受体包括：酚妥拉明、酚妥拉明甲磺酸盐、曲唑酮、阿夫唑嗪、吲哚拉明、萘哌地尔、坦洛新、达哌唑、苯氧苄胺、咪唑克生、依法克生、育亨宾、萝芙木属生物碱、Recordati 15/2739、SNAP 1069、SNAP 5089、RS17053、SL 89.0591、多沙唑嗪、特拉唑嗪、阿巴诺喹和哌唑

嗪；US 6,037,346 [2000 年 3 月 14 日]中的α_2-阻断剂 dibenarnine、妥拉唑林、曲马唑嗪和 dibenarnine；如下美国专利中记载的α-肾上腺素受体：4,188,390；4,026,894；3,511,836；4,315,007；3,527,761；3,997,666； 2,503,059； 4,703,063； 3,381,009； 4,252,721 和 2,599,000，这些专利均引入本文作为参考；α_2-肾上腺素受体包括：可乐定、罂粟碱、罂粟碱盐酸盐，可选择性地存在强心剂例如 pirxamine；和/或

(c) 一种或多种 NO-供体(NO-激动剂)化合物。适用于本发明的 NO-供体化合物包括有机硝酸盐，例如单、二或三硝酸盐或有机硝酸酯，包括二硝酸甘油酯(也称为硝酸甘油)、5-单硝酸异山梨酯、硝酸异山梨酯、季戊四醇四硝酸酯、赤藓醇四硝酸酯、硝普钠(SNP)、3-吗啉代 sydnonimine 吗多明、S-亚硝基-N-乙酰青霉胺(SNAP)、S-亚硝基-N-谷胱甘肽(SNO-GLU)、N-羟基-L-精氨酸、硝酸戊酯、林西多明、林西多明 chlorohydrate、(SIN-1) S-亚硝基-N-半胱氨酸、diazenium 扩张剂、(NONOates)、1,5-戊烷二硝酸酯、L-精氨酸、人参、zizphi 果、吗多明、Re-2047、亚硝化的 maxisylyte 衍生物例如公开的 PCT 申请 WO 0012075 中所记载的 NMI-678-11 和 NMI-937；和/或

(d) 一种或多种钾通道开放剂。适用于本发明的钾通道开放剂包括尼可地尔、色满卡林、左色满卡林、lemakalim、吡那地尔、cliazoxide、米诺地尔、charybdotoxin、格列本脲、4-aminipyridine 、BaCl2；和/或

(e) 一种或多种多巴胺能药物。适用于本发明的多巴胺能化合物包括 D2-激动剂例如普拉克索；阿朴吗啡；和/或

(f) 一种或多种血管扩张剂。适用于本发明的血管扩张剂包括尼莫地平、吡那地尔、环扁桃酯、异克舒令、chloroprumazine、氟哌啶醇、Rec 15/2739、曲唑酮、己酮可可碱；和/或

(g) 一种或多种血栓烷 A2 激动剂；和/或

(h) 一种或多种 CNS 活性物质；和/或

(i) 一种或多种麦角生物碱；适宜的麦角生物碱记载于美国专利

6,037,346 (2000年3月14日授权)中，包括乙酰二氢麦角胺、溴麦角林、溴麦角脲、氯麦角林、delorgotrile、地舒勒近、马来酸麦角新碱、麦角胺酒石酸盐、乙舒麦角、麦角腈、麦角酰二乙胺、美舒麦角、甲麦角林、甲基麦角胺、尼麦角林、培高利特、普罗麦角、丙麦角脲、特麦角脲；和/或

(k) 一种或多种可以调节心房利钠因子(也称为心房利钠多肽)的作用的化合物，例如神经内肽酶抑制剂；和/或

(i) 一种或多种可以抑制血管紧张素转化酶的化合物，例如依那普利，以及血管紧张素转化酶和神经内肽酶的联合抑制剂例如 omapatrilat；和/或

(m) 一种或多种血管紧张素受体拮抗剂例如洛沙坦；和/或

(n) 一种或多种NO-合酶的底物，例如L-精氨酸；和/或

(o) 一种或多种钙通道阻滞剂例如氨氯地平；和/或

(p) 一种或多种内皮素受体拮抗剂和内皮素转化酶抑制剂；和/或

(q) 一种或多种降胆固醇剂，例如抑制素类和氯贝特类；和/或

(r) 一种或多种抗血小板和抗血栓剂，例如 tPA、uPA、华法令、水蛭素和其它凝血酶抑制剂、肝素、促凝血酶原激酶活化因子抑制剂；和/或

(s) 一种或多种胰岛素敏化剂例如 rezulin 和降血糖剂例如格列吡嗪；和/或

(t) L-DOPA 或卡比多巴；和/或

(u) 一种或多种乙酰胆碱酯酶抑制剂例如 donezipil；和/或

(v) 一种或多种甾体或非甾体抗炎药。

医学应用

本发明的化合物是有用的化合物，因为它们在动物、特别是哺乳动物、包括人中具有药理学活性。因此，它们可用作药物以及用于动物的药物。

另一方面，本发明提供了本发明的化合物用作药物以及用于动物的

药物。

具体地讲，已发现本发明的化合物是 cGMP PDEs、例如 cGMP PDE5 的有效的和选择性的抑制剂(例如在下述试验中所证实的)，因此可用于在人和动物中治疗与 cGMP PDEs、例如 cGMP PDE5 有关的以及需要抑制 cGMP PDEs、例如 cGMP PDE5 的医学病症。

术语“治疗”包括治疗性的(治愈的)、姑息性的或预防性的治疗。

因此，根据本发明的另一个方面，本发明提供了本发明化合物在生产用于治疗与 cGMP PDE (例如 cGMP PDE5)有关的医学病症的药物中的用途。本发明还提供了本发明化合物在生产用于治疗需要抑制 cGMP PDE (例如 cGMP PDE5)的医学病症的药物中的用途。

因此，预期本发明的化合物可用于治愈、姑息性或预防性治疗哺乳动物的性疾病。具体地讲，该化合物可用于治疗哺乳动物的性功能障碍例如男性勃起功能障碍(MED)、阳萎、女性性功能障碍(FSD)、阴蒂功能障碍、女性性欲低下、女性性唤起障碍、女性性交痛障碍或女性性高潮障碍(FSOD)以及由于脊髓损伤所引起的性功能障碍或选择性血清素再吸收抑制剂(SSRI)引起的性功能障碍，但是，显然，也可用于治疗有效的和选择性的 cGMP PDE5 抑制剂适用的其它医学病症。所述病症包括早产、痛经、良性前列腺增生(BPH)、膀胱出口阻塞、失禁、稳定型、不稳定型和变异型(Prinzmetal)心绞痛、高血压、肺动脉高压、慢性阻塞性肺疾病、冠状动脉疾病、充血性心力衰竭、动脉粥样硬化、血管开放减少的病症，例如经皮腔内冠状动脉成形术后(PTCA 后)、外周血管疾病、中风、硝酸盐(或酯)引起的耐受性、支气管炎、过敏性哮喘、慢性哮喘、过敏性鼻炎、眼的疾病和病症例如青光眼、视神经病变、黄斑变性、眼内压升高、视网膜或动脉闭塞，以及以肠动力障碍为特征的疾病例如过敏性肠综合征(IBS)。

有效的和选择性的 cGMP PDE5 抑制剂适用的、并且可用本发明化合物进行治疗的其它医学病症包括先兆子痫、川崎综合征、硝酸盐(或酯)耐受、多发性硬化、糖尿病性肾病、神经病，包括自主神经病和外周神经病、特别是糖尿病性神经病及其症状，例如胃轻瘫、外周糖尿病性神

经病、早老性痴呆、急性呼吸衰竭、牛皮癣、皮肤坏死、癌症、癌转移、脱发、nutcracker 食道、肛裂、痔疮、缺氧性血管收缩以及在血液透析过程中稳定血压。

特别优选的病症包括 MED 和 FSD。

因此，本发明提供了在动物(例如哺乳动物、包括人类)中治疗或预防 cGMP PDE5 抑制剂适用的医学病症的方法，该方法包括，向需要所述治疗的哺乳动物施用治疗有效量的本发明化合物。

药物制剂

本发明的化合物通常以含有活性成分的药物制剂的形式通过口服或各种胃肠外途径给药，活性成分可以选择性地是无毒的有机或无机酸或碱加成盐的形式，所述药物制剂为可药用的剂量形式。根据所要治疗的病症和患者以及给药途径，可将组合物以各种剂量给药。

本发明的化合物还可以与其它各种可用于抑制 cGMP-PDEs、例如 cGMP-PDE5 的药物联用。

本发明的化合物、其可药用盐以及本发明化合物及其可药用盐的可药用溶剂化物可以单独给药，但在对人进行治疗时，通常以与适宜的药物赋形剂、稀释剂或载体的混合物的形式给药，所述赋形剂、稀释剂或载体的选择取决于准备采用的给药途径和常规的药物实践。

例如，可将本发明的化合物或其盐或溶剂化物以片剂、胶囊(包括软明胶胶囊)、卵形片、酏剂、溶液剂或混悬剂的形式口服、颊部或舌下给药，这些制剂可以含有矫味剂或着色剂，用于立即释放、延迟释放、控制释放例如改良的、双重的、持续的或脉冲的给药应用。本发明的化合物还可以通过阴茎内注射进行给药。还可将本发明的化合物通过快速分散或快速溶解的剂型给药。

所述片剂可以含有赋形剂例如微晶纤维素、乳糖、柠檬酸钠、碳酸钙、磷酸氢钙、甘氨酸和淀粉(优选玉米、土豆或木薯淀粉)，崩解剂例如淀粉甘醇酸钠、交联羧甲基纤维素钠和某些复合硅酸盐和制粒粘合剂例如聚乙烯吡咯烷酮、羟丙甲基纤维素(HPMC)、羟丙基纤维素(HPC)、

蔗糖、明胶和阿拉伯胶。此外，还可以含有润滑剂例如硬脂酸镁、硬脂酸、二十二烷酸甘油酯和滑石。

同种类型的固体组合物还可用作明胶胶囊的填料。就此而言，优选的赋形剂包括乳糖、淀粉、纤维素、乳糖(milk sugar)或高分子量聚乙二醇。对于含水混悬液和/或酏剂，可将本发明的化合物和各种甜味剂或矫味剂、着色剂或染料、乳化剂和/或助悬剂以及稀释剂例如水、乙醇、丙二醇和甘油以及它们的组合形式进行混合。

改良释放和脉冲释放剂型可以含有立即释放剂型中详细描述的赋形剂以及其它可以起到释放速率调节剂作用的赋形剂，这些赋形剂可以涂覆在给药装置上和/或包含在装置内。释放速率调节剂包括但不仅限于羟丙甲基纤维素、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、乙基纤维素、醋酸纤维素、聚氧乙烯、黄原胶、卡波姆、甲基丙烯酸铵共聚物、氢化蓖麻油、巴西棕榈蜡、石蜡、邻苯二甲酸乙酸纤维素、邻苯二甲酸羟丙甲基纤维素、甲基丙烯酸共聚物及其混合物。改良释放和脉冲释放剂型可以含有一种或多种释放速率调节赋形剂。释放速率调节赋形剂可以存在于剂型内(即，在基质内)和/或在剂型上(即、在表面或包衣上)。

快速分散或溶解的制剂(FDDFs)可以含有如下成分：阿司帕坦、合成糖精、柠檬酸、交联羧甲基纤维素钠、交联聚维酮、抗坏血酸、丙烯酸乙酯、乙基纤维素、明胶、羟丙甲基纤维素、硬脂酸镁、甘露醇、甲基丙烯酸甲酯、薄荷香精、聚乙二醇、煅烧的二氧化硅、二氧化硅、淀粉甘醇酸钠、硬脂基富马酸钠、山梨醇、木糖醇。本文中用来描述FDDFs的术语分散或溶解取决于所用药物的溶解度，即，当药物不溶时可以制备快速分散剂型，当药物可溶时可以制备快速溶解剂型。

本发明的化合物还可以通过胃肠外给药，例如阴茎内、静脉内、动脉内、腹膜内、鞘内、心室内、尿道内、胸骨内、颅内、肌肉内或皮下给药，或者可将其通过输注技术进行给药。对于所述的胃肠外给药，最好将其以无菌水溶液的形式使用，所述水溶液可以含有其它物质，例如足够的盐或葡萄糖以使溶液与血液等渗。如需要，应对水溶液进行适当地缓冲(优选缓冲至 pH 3 至 9)。在无菌条件下制备适当的胃肠外制剂

很容易通过本领域技术人员公知的常规制药技术来完成。

对于向人类患者的口服和胃肠外给药，本发明化合物或其盐或溶剂化物的日剂量水平通常为 10 至 500mg（单剂量或分开的剂量）。

因此，例如，本发明化合物或其盐或溶剂化物的片剂或胶囊可以含有 5mg 至 250mg 活性化合物，用于每次给药一粒或两粒或多粒。在任何情况下，应由主治医师确定最适于具体患者的实际剂量，并且应随着具体患者的年龄、体重和响应而改变。以上剂量是对平均情况的举例说明。当然，对有些个体而言，更高或更低的剂量范围是有利的，这些剂量范围也包括在本发明的范围内。本领域技术人员还可以理解，在治疗某些病症(包括 MED 和 FSD)时，可将本发明的化合物以单剂量的形式在“要求”的基础上(即，根据需要)进行给药。

片剂实施例

通常，片剂可以含有约 0.01mg 至 500mg 本发明的化合物(或其盐)，而片剂的重量可以为 50mg 至 1000mg。以下将举例说明 10mg 片剂的例子：

成分%	w/w
实施例 12 的化合物	10.000*
乳糖	64.125
淀粉	21.375
交联羧甲基纤维素钠	3.000
硬脂酸镁	1.500

*该量通常根据药物的活性而改变。

所述片剂可以通过常规的方法进行生产，例如直接压片或湿法或干法制粒。可将片芯用适宜的外包衣进行包衣。

本发明的化合物还可以进行鼻内给药或通过吸入给药，并且通常以干粉吸入剂或气雾剂喷雾的形式输送，所述气雾剂喷雾从加压的容器、

泵、喷雾器或雾化器中提供，并使用适宜的抛射剂例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、氢氟烷烃例如 1,1,1,2-四氟乙烷(HFA 134A[商标]或 1,1,1,2,3,3,3-七氟丙烷(HFA 227EA [商标])、二氧化碳或其它适宜的气体。在加压气雾剂的情况下，可以通过提供一个阀门来确定剂量单位以输送计量的量。加压的容器、泵、喷雾器或雾化器可以含有活性化合物的溶液或悬浮液，例如，使用乙醇和抛射剂的混合物作为溶剂，其中还可含有润滑剂例如脱水山梨醇三油酸酯。用于吸入器或吹入器的胶囊和药筒(由例如明胶制成)可以含有本发明化合物和适宜的粉末基质例如乳糖或淀粉的粉末混合物。

优选对气雾剂或干粉制剂进行排列从而使每一计量量的剂量或“喷射”含有 1 至 50mg 用于向患者输送的本发明化合物。气雾剂的总的每日剂量为 1 至 50mg，可以将其以单剂量给药，或者，更常见的是，在一整天内以分开的剂量给药。

还可将本发明的化合物配制成用于通过雾化器进行给药。用于雾化器装置的制剂可以含有如下成分作为增溶剂、乳化剂或助悬剂：水、乙醇、甘油、丙二醇、低分子量聚乙二醇、氯化钠、氟化碳、聚乙二醇醚、脱水山梨醇三油酸酯、油酸。

或者，可将本发明的化合物或其盐或溶剂化物以栓剂或阴道栓的形式给药，或者将其以凝胶、水凝胶、洗剂、溶液剂、霜剂、软膏或撒粉的形式局部应用。还可将本发明的化合物或其盐或溶剂化物进行皮肤给药。还可将本发明的化合物或其盐或溶剂化物经皮给药，例如，通过使用皮肤贴剂。还可将其通过眼、肺或直肠的途径给药。

对于眼部应用，可将化合物配制成在等渗的、调节过 pH 值的无菌盐水中的微粉化的混悬液的形式，或者，更优选地，配制成在等渗的、调节过 pH 值的、无菌盐水中的溶液的形式，可选择性地含有防腐剂例如氯苄烷铵。或者，可将其在软膏例如矿脂中配制。

对于皮肤的局部应用，可将本发明的化合物或其盐或溶剂化物配制成适宜的软膏的形式，所述软膏含有悬浮或溶解于例如一种或多种如下物质的混合物中的活性化合物：矿物油、液体石蜡、白凡士林、丙二醇、

聚氧乙烯聚氧丙烯化合物、乳化蜡和水。或者，可将其配制成适宜的洗剂或霜剂的形式，悬浮或溶解于例如一种或多种如下物质的混合物中：矿物油、脱水山梨醇单硬脂酸酯、聚乙二醇、液体石蜡、聚山梨醇酯60、鲸蜡基酯蜡、鲸蜡基硬脂醇、2-辛基十二烷醇、苄醇和水。

本发明的化合物还可与环糊精联合使用。已知环糊精可与药物分子形成包合物以及非包合物的复合物。药物-环糊精复合物的制剂可以改变药物分子的溶解度、溶解速率、生物利用度和/或稳定性。药物-环糊精复合物通常可用于大部分剂量形式和给药途径。除了与药物直接络合外，环糊精还可用作辅助添加剂，例如作为载体、稀释剂或增溶剂。常用的是α-、β-和γ-环糊精，适宜的例子记载于 WO-A-91/11172、WO-A-94/02518 和 WO-A-98/55148 中。

通常，对于人类，口服给药本发明化合物是优选的途径，因其最为方便，例如，在 MED 中，可以避免与阴茎内(i. c.)给药有关的公知的缺点。对于一般的男性，治疗 MED 时优选的口服剂量方案是在需要时口服 25 至 250mg 化合物。当使用者患有吞咽障碍或者在口服给药后药物的吸收不好时，可将药物胃肠外、舌下或颊部给药。

对于兽药应用，可将本发明的化合物或其兽药可接受的盐或其兽药可接受的溶剂化物或前药根据常规的兽药实践以适宜的可接受的制剂的形式给药，兽医师可以确定出最适合于具体动物的剂量方案和给药途径。

因此，根据本发明的另一个方面，本发明提供了含有本发明化合物和药物或兽药可接受的辅剂、稀释剂或载体的药物制剂。

本发明的化合物不仅可以抑制环鸟苷 3',5'-一磷酸磷酸二酯酶(cGMP PDEs)，具体地讲，是 cGMP PDE5 的有效的和选择性的抑制剂，它们还具有如下优点，即，它们可以比本领域已知的化合物更为有效、毒性更低、活性范围更宽、效力更强、副作用更少、更易吸收或者可以具有其它有用的药理学性质。

本发明化合物的生物学活性通过如下试验方法测定。

磷酸二酯酶(PDE)抑制活性

本发明化合物是有效的和选择性的 cGMP PDE5 抑制剂。通过测定其 IC_{50} 值(抑制酶活性 50%所需的化合物浓度)测定了对环鸟苷 3',5'-一磷酸(cGMP)和环腺苷 3',5'-一磷酸(cAMP)磷酸二酯酶的体外 PDE 抑制活性。

所需的 PDE 酶从各种来源分离得到,包括人海绵体、人和兔血小板、人的心室、人骨骼肌和牛视网膜,基本按照 W. J. Thompson 和 M. M. Appleman (Biochem., 1971, 10, 311)的方法进行。具体地讲,cGMP-特异性 PDE (PDE5)和 cGMP-抑制的 cAMP PDE (PDE3)来自人海绵体组织、人血小板或兔血小板; cGMP-刺激的 PDE (PDE2)来自人海绵体; 钙/钙调蛋白(Ca/CAM)-依赖型 PDE (PDE1)来自人的心室; cAMP-特异性 PDE (PDE4)来自人骨骼肌; 光感受器 PDE (PDE6)来自牛视网膜。磷酸二酯酶 7-11 由转染到 SF9 细胞内的全长人重组克隆产生。

试验用改良的W. J. Thompson等的"批处理"方法(Biochem., 1979, 18, 5228)进行,或用闪烁亲近测定法进行,用 Amersham plc 在产品编号 TRKQ7090/7100 下所描述的试验方法的改良形式直接检测 AMP/GMP。概括地讲,通过测定在各种抑制剂浓度和低浓度底物(cGMP 或 cAMP,未标记的和[^{3}H]-标记的比例为 3: 1,浓度约为 1/3 K_m)的存在下酶的固定量来研究 PDE 抑制剂的效果,从而 $IC_{50} \cong K_i$。将最终的试验体积用试验缓冲液[20mM Tris-HCl pH 7.4, 5mM $MgCl_2$, 1mg/ml 牛血清白蛋白]调至 100μl。用酶引发反应,于 30℃保温 30-60 分钟达到<30%的底物转化率,然后用 50μl 硅酸钇SPA小珠(含有 3mM 未标记的 PDEs 9 和 11 环核苷酸)终止反应。将平板重新密封然后振摇 20 分钟,然后,使小珠在黑暗中沉降 30 分钟并在 TopCount 平板读数器(Packard, Meriden, CT)上进行计数。将放射性单位转换成未抑制的对照(100%)的活性%,用 Microsoft Excel 的附加功能'拟合曲线(Fit Curve)'对抑制剂的浓度绘图并得出 IC_{50} 值。这些试验的结果表明,本发明的化合物是有效的和选择性的 cGMP-特异性 PDE5 的抑制剂。

优选的本发明化合物，例如实施例 1、20、22、24、32、34、44a、44b、44c、63、64、65、66、67 和 85 的化合物以及实施例 5、16、17、21、26、29、47、48、49、50、50a、51、51a、59、68、70、71、73、74、75、77、79、80、84、86、87、89、91、92、113、114、116、118-128、130-136、138、140、143 的化合物对 PDE5 酶具有小于约 10nM 的 IC_{50} 值。对 PDE5 酶具有小于约 10nM 的 IC_{50} 值的更优选的化合物是实施例 48、50、51、51a、59、113、114、116、118、119、121、122-129、131-136、138、140、143 的化合物。另一组化合物，例如实施例 48、50、51、51a、59、63、65、70、71、72、73、76、77、78、79、80、81、82、83、89、91、92、94、113、114、116、122-127、129、131、132、133、134、138、140 的化合物，对 PDE5 酶具有小于约 5nM 的 IC_{50} 值。

特别优选对 PDE5 酶具有小于约 10、更优选小于约 5nM 的 IC_{50} 值并且对 PDE5 酶的选择性比对 PDE6 酶大 10 倍的化合物。

功能活性

功能活性通过测定本发明化合物增强硝普钠诱导的预先收缩的兔海绵体组织条松弛的能力进行体外评估，试验按照 S. A. Ballard 等的描述(Brit. J. Pharmacol., 1996, 118 (补编), 摘要 153P)进行。

体内活性

在麻醉的狗中对化合物进行筛选以测定其在静脉内给药后增强由于阴茎内注射硝普钠所引起的阴茎海绵体压力升高的能力，试验按照 Trigo-Rocha 等描述的方法(Neurourol. and Urodyn., 1994, 13, 71)描述的方法进行。

安全性

可以在各种静脉内和口服剂量下在动物例如小鼠和狗中对本发明化合物进行测试以观察任何不希望的作用。

实施例和制备例

通过以下实施例和制备例来举例说明本发明化合物及所用中间体的合成。

^{1}H 核磁共振(NMR)波谱用 Varian Unity 300 或 Varian Inova 400 波谱仪记录，所有的波谱均与推测的结构相符。以向四甲基硅烷的低场移动的百万分之一用表示主峰的常规缩写的给出了特征性的化学位移(δ)：例如，s，单峰；d，二重峰；t，三重峰；q，四重峰；m，多重峰；br，宽峰。

质谱(m/z)用 Fisons Instruments Trio 质谱仪在热喷雾电离模式(TSP)下或用 Finnigan Navigator 在电子喷雾电离模式(ES)- 正和/或负电离模式下记录。

文中所用的术语“柱色谱”是指使用硅胶(0.04-0.06 mm)的正相色谱。

室温包括 20 至 25℃。

中间体的合成

制备例 1

2-异丁氧基烟酸

将金属钠(3g，0.127mol)小批量地加入到异丁醇(100ml)中-需要一些加热(80℃)以促进溶解。加入 2-氯烟酸(10g，0.064mol)并将溶液回流 1 小时。形成粘稠的混合物，补加 100ml 异丁醇并将混合物回流 3 小时。将混合物冷却然后用 2N 盐酸终止反应。将产物用乙酸乙酯萃取并将有机相用稀盐酸洗涤(pH 3)、干燥(硫酸镁)然后浓缩得到棕色固体。通过快速柱色谱纯化(用乙酸乙酯作为洗脱剂)得到 10.5g 黄色固体状产物。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)：δ = 1.05 (d, 6H)，2.20 (m, 1H)，4.40 (d, 2H)，7.10 (dd, 1H)，8.30 (dd, 1H)，8.45 (dd, 1H)。

LRMS (TSP)：196.2 (MH^+)。

制备例 2

2-正丁氧基烟酸

标题化合物通过制备例 1 的方法制备。

^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): δ = 0.90 (t, 3H), 1.40 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 4.30 (t, 2H), 7.00 (dd, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.30 (d, 1H).

制备例 3

2-异丁氧基-5-碘烟酸

将 N-碘琥珀酰亚胺(18.22g, 0.08mol)、三氟乙酸(100ml)和三氟乙酸酐(25ml)加入 2-异丁氧基烟酸(10.55g, 0.054mol)中。将混合物回流 2.5 小时, 冷却然后蒸除溶剂。将残余物用乙酸乙酯从水中萃取, 将有机相用水(两次)和盐水(两次)洗涤, 干燥(硫酸镁)然后浓缩。将红色的残余物再次溶于乙酸乙酯, 用硫代硫酸钠溶液(两次)、水(两次)、盐水(两次)洗涤, 再次干燥(硫酸镁)然后浓缩得到黄色固体状的所需产物。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.05 (d, 6H), 2.20 (m, 1H), 4.40 (d, 2H), 8.50 (s, 1H), 8.70 (s, 1H),

LRMS (TSP): 322.3 (MH^+).

制备例 4

2-正丁氧基-5-碘烟酸

标题化合物通过制备例 3 的方法制备。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.00 (t, 3H), 1.50 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 4.60 (t, 2H), 8.50 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 10.50 (br s, 1H).

LRMS (TSP): 322.0 (MH^+).

制备例 5

2-甲基-3-正丙基-吡啶-5-甲酸乙酯

将草酸二乙酯(27.2ml, 0.2mol)的 2-戊酮(21.2ml, 0.2mol)溶液

滴加到钠(4.83g, 0.21mol)的乙醇(200ml)溶液中并将反应液于60℃下搅拌5小时，然后在冰浴中冷却。将溶液用乙酸(11.5ml, 0.2mol)中和然后滴加N-甲基肼(10.6ml, 0.2mol)。将该混合物继续在室温下搅拌4小时然后减压浓缩。将残余物在二氯甲烷(300ml)和水(200ml)之间进行分配，然后分液。将水层用二氯甲烷(3 x 100ml)萃取，将合并的有机溶液干燥(硫酸镁)然后减压蒸发。将粗产物通过硅胶柱色谱纯化，用乙酸乙酯：己烷(25：75)作为洗脱剂得到1-甲基-3-正丙基-吡唑-5-甲酸乙酯(6.1g)和标题化合物(22.1g, 56%)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)：δ = 1.00 (t, 3H), 1.40 (t, 3H), 1.70 (m, 2H), 2.60 (t, 2H), 3.87 (s, 3H), 4.40 (q, 2H), 6.60 (s, 1H)。

制备例6

2-甲基-3-正丙基-吡唑-5-甲酸

将制备例 5 的标题化合物(21.5g, 0.11mol)在氢氧化钠水溶液(50ml, 6N, 0.3mol)中的混合物加热回流3小时。 将冷却的混合物用水稀释(50ml)并用浓盐酸(25ml)酸化，然后将形成的沉淀过滤并干燥得到浅黄色固体状的标题化合物(17.3g, 94%)。

将一部分(1g)该固体用水/乙醇重结晶。

m.p. 120-122℃

^{1}H NMR (300 MHz, d_6-DMSO)：δ= 0.95 (t, 3H), 1.59 (m, 2H), 2.60 (t, 2H), 3.78 (s, 3H), 6.48 (s, 1H), 12.45 (s, 1H)。

制备例7

2-甲基-4-硝基-3-正丙基-吡唑-5-甲酸

将发烟硫酸(17.5ml)滴加到冰冷的发烟硝酸(14.8ml)中并同时将内部温度保持在<30℃。然后将混合物升温至40℃并缓慢加入制备例6的固体吡唑甲酸(16.33g, 97mmol)，保持温度< 60℃。将混合物于 60℃下搅拌 14 小时，冷却然后倒入冰中并剧烈搅拌。将水相用二氯甲烷萃取(2 x 100ml)，干燥(硫酸镁)然后浓缩得到固体。标题化合物的收

率为 19.0g。将固体用甲醇/水重结晶。

^{1}H NMR (300 MHz, d_6-DMSO): δ= 0.95 (t, 3H), 1.60 (m, 2H), 2.96 (t, 2H), 3.88 (s, 3H), 13.75 (s, 1H)。

制备例 8

2-甲基-4-硝基-3-正丙基-吡唑-5-甲酰胺

将制备例 7 的标题化合物(18.6g, 87.3mmol)在亚硫酰氯(75ml)中的混合物加热回流 2 小时。将冷却的反应混合物减压浓缩并将残余物倒入冰/氢氧化铵混合物中。将其用二氯甲烷萃取(4 x 100ml)并将合并的有机萃取液干燥(硫酸镁)然后减压蒸发。将粗产物通过硅胶柱色谱纯化, 用二氯甲烷:甲醇: 0.88 氨(95: 5: 1)作为洗脱剂得到固体状标题化合物(6.8g, 37%)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.07 (t, 3H), 1.72 (m, 2H), 3.00 (t, 2H), 3.97 (s, 3H), 6.14 (s, 1H), 7.40 (s, 1H)。

制备例 9

4-氨基-2-甲基-3-正丙基-吡唑-5-甲酰胺

将制备例 8 的标题化合物(6.17g, 29.0mmol)和氯化亚锡(II)二水合物(32.8g, 145mmol)在工业含甲醇酒精(IMS) (100ml)中的混合物加热回流 2 小时。将冷却的混合物减压浓缩至约其体积的 1 半, 用 2N 氢氧化钠溶液碱化至 pH 9 然后用二氯甲烷萃取(3 x 300ml)。将合并的有机萃取液干燥(硫酸镁)然后减压蒸发, 将粗产物用乙酸乙酯/甲醇重结晶得到标题化合物(4.86g, 92%)。

m.p. 170-174℃

^{1}H NMR (300 MHz, d_6-DMSO): δ= 0.90 (t, 3H), 1.47 (m, 2H), 2.50 (t, 2H), 3.68 (s, 3H), 4.43 (s, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.04 (s, 1H)。

制备例 10a

3-乙基-1-(2-甲氧基乙基)-4-硝基-吡唑-5-甲酰胺和

制备例 10b

3-乙基-2-(2-甲氧基乙基)-4-硝基-吡唑-5-甲酰胺

将 3-乙基-4-硝基-1H-吡唑-5-甲酰胺(按照 WO 98/49166 中的描述制备) (1.7g, 8.8mmol)、2-溴乙基甲基醚(0.85ml, 8.85mmol)和碳酸铯(2.9g, 9.0mmol)在二甲基甲酰胺(20ml)中的混合物室温搅拌 20 小时。将反应混合物减压浓缩并将残余物在乙酸乙酯(125ml)和盐水(100ml)之间进行分配。分液，将有机层干燥(Na_2SO_4)然后减压蒸发。将粗产物通过硅胶柱色谱纯化，用乙酸乙酯:甲醇(97: 3)作为洗脱剂得到 3-乙基-1-(2-甲氧基乙基)-4-硝基-吡唑-5-甲酰胺(831mg, 39%),

H NMR (300 MHz, D_6-DMSO): 1.20 (t, 3H), 2.80 (q, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.65 (t, 2H), 4.20 (t, 2H), 8.10 (br s, 1H), 8.40 (br s, 1H)。

LRMS (TSP) 243.6 (MH^+)。

和 3-乙基-2-(2-甲氧基乙基)-4-硝基-吡唑-5-甲酰胺(793mg, 37%)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.18 (t, 3H), 2.98 (q, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.70 (t, 2H), 4.28 (t, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.94 (s, 1H)。

LRMS: m/z 243 $(MH)^+$

制备例 11

4-氨基-3-乙基-2-(2-甲氧基乙基)-吡唑-5-甲酰胺

将 10%钯/碳(100mg)加入到搅拌中的 3-乙基-2-(2-甲氧基乙基)-4-硝基-吡唑-5-甲酰胺(5g, 20.77mmol)的乙醇(100ml)浆液中并将混合物在氢气氛(344.7 kPa (50psi))下在压力瓶中室温搅拌 6 小时。将混合物过滤然后浓缩。用热的乙酸乙酯重结晶得到白色结晶状产物(3.5g)。将母液浓缩另外得到 1.5g 灰色粉末状产物。

^{1}H NMR (300 MHz, d_6-DMSO): δ= 1.00 (t, 3H), 2.50 (q, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.60 (t, 2H), 4.05 (t, 2H), 4.40 (s, 2H), 6.90 (br s, 1H), 7.00 (br s, 1H)。

LRMS 425.0 $(2M)H^+$

制备例 12

4-氨基-3-乙基-1-(2-甲氧基乙基)-吡唑-5-甲酰胺

用与制备例 11 所述类似的方法从制备例 10a 的标题化合物(95%)制得，将其通过柱色谱进行纯化，用二氯甲烷:甲醇(95: 5)作为洗脱剂。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.26 (t, 3H), 2.58 (q, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 3.82 (t, 2H), 4.50 (t, 2H)。

LRMS 213 MH^+

制备例 13

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

将草酰氯(2g, 15.9mmol)加入到搅拌中的制备例 4 的标题化合物(1.28g, 3.98mmol)的二氯甲烷(20ml)溶液中并加入 3 滴 N,N-二甲基甲酰胺。2.5 小时后，蒸除溶剂并将残余物和二氯甲烷一起共沸 3 次。将残余物重新悬浮在二氯甲烷(4ml)中然后加入到搅拌中的制备例 11 的标题化合物(0.76g, 3.58mmol)和三乙胺(0.8g, 7.97mmol)在二氯甲烷(10ml)中的混合物中。1 小时后，蒸除溶剂并将残余物在乙酸乙酯和水之间进行分配。将有机相分离并用 2N HCl (两次)、碳酸氢钠溶液(两次)和盐水洗涤，然后干燥(硫酸镁)并浓缩。将产物用乙醚研磨然后过滤得到 820mg 白色固体状的纯净产物。将母液浓缩然后通过快速柱色谱纯化(用 80%乙酸乙酯: 己烷洗脱)，另外得到 605mg 产物。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.95 (t, 3H), 1.20 (t, 3H), 1.45 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 2.85 (q, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.80 (t, 2H), 4.25 (t, 2H), 4.60 (t, 2H), 5.20 (br s, 1H), 6.60 (br s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 10.30 (s, 1H)。

LRMS (TSP): 516.2 (MH^+)。

制备例 14

N-[3-(氨基羰基)-1-甲基-5-丙基-1H-吡唑-4-基]-5-碘-2-异丁氧基烟

酰胺

标题化合物用制备例 13 的方法制备。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ= 0. 90 (t, 3H), 1.00 (d, 6H), 1.60 (m, 2H), 2.30 (m, 1H), 2.80 (t, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.30 (d, 2H), 5.20 (br s, 1H), 6.60 (br s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 10.20 (s, 1H)。

LRMS (TSP): 486.1 (MH^+)。

制备例 15

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

室温及氮气氛下，将 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基-碳二亚胺盐酸盐(434mg, 2.26mmol)加入到搅拌中的 5-碘-2-丁氧基烟酸(615mg, 1.92mmol)、4-氨基-3-乙基-1-(2-甲氧基乙基)-吡唑-5-甲酰胺(370mg, 1.74mmol)、1-羟基苯并三唑水合物(346mg, 2.26mmol)和二异丙基乙基胺(0.9ml, 5.22mmol)的四氢呋喃(12ml)溶液中。20 小时后，蒸除溶剂并将产物用二氯甲烷(3 x 100ml)从 10%碳酸氢钠溶液中萃取。将有机相干燥(硫酸镁)然后浓缩得到淡黄棕色固体。将固体用二异丙基醚研磨得到米白色固体(1.2g)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.00 (t, 3H), 1.20 (t, 3H), 1.45 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 2.60 (q, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.80 (t, 2H), 4.45 (t, 2H), 4.50 (q, 2H), 5.60 (br s, 1H), 7.80 (br s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 9.60 (s, 1H)。

LRMS (TSP): 515.7 (MH^+)。

制备例 16

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

标题化合物通过制备例 13 的方法用 4-氨基-3-乙基-1H-吡唑-5-甲酰胺(按照 WO 98/49166 中的描述制备)作为原料制得。

H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): δ= 0.95 (t, 3H), 1.05 (t, 3H), 1.30 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 2.70 (q, 2H), 4.40 (t, 2H), 5.80 (br s, 1H), 6.60 (br s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 10.30 (s, 1H)。
LRMS (TSP): 457.9 (MH^+)。

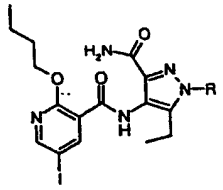
制备例 17

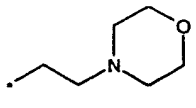
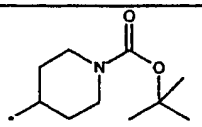
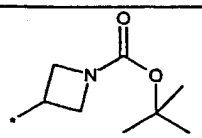
N-{3-(氨基羰基)-1-[2-二甲基氨基)乙基]-5-乙基-1H-吡唑-4-基}-2-丁氧基-5-碘烟酰胺

将碳酸铯(1.17g, 3.59mmol)在氮气氛下加入到搅拌中的制备例 16 的标题化合物(800mg, 1.79mmol)和 N,N-二甲基氨基乙基氯盐酸盐(309mg, 2.15mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(10ml)溶液中。将混合物于 80℃加热 24 小时。将混合物冷却并用乙酸乙酯从水中萃取。将有机相干燥(硫酸镁)然后浓缩得到棕色油。通过快速柱色谱纯化(梯度洗脱, 从 100%二氯甲烷至 90%二氯甲烷/MeOH)得到浅棕色油状的产物(522mg)。
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.95 (t, 3H), 1.20 (t, 3H), 1.40 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 2.35 (s, 6H), 2.80 (t, 2H), 2.85 (q, 2H), 4.20 (t, 2H), 4.60 (t, 2H), 5.30 (br s, 1H), 6.60 (br s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 10.35 (s, 1H)。
LRMS (TSP): 529.5 (MH^+)。

制备例 17a 至 17c

以下化合物通过制备例 17 的方法从制备例 16 的化合物和适宜的烷基化试剂制备



制备例	R	LRMS (MH^+)	^1H NMR
17a[1]		571	(400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.95 (t, 3H), 1.20 (t, 3H), 1.45 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 2.50 (m, 4H), 2.85 (t, 2H), 2.90 (q, 2H), 3.70 (m, 4H), 4.40 (t, 2H), 4.60 (t, 2H), 5.25 (br s, 1H), 6.60 (br s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 10.40 (s, 1H).
17b[2]		641	(400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.00 (t, 3H), 1.20 (t, 3H), 1.40 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.90 (m, 4H), 2.15 (m, 2H), 2.80 (m, 4H), 4.25 (m, 3H), 4.55 (t, 2H), 5.30 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 10.40 (s, 1H).
17c[3]		613.0	(400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.90 (t, 3H), 1.10 (t, 3H), 1.40 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.85 (m, 2H), 2.80 (q, 2H), 4.30 (t, 2H), 4.40 (m, 2H), 4.50 (t, 2H), 5.00 (m, 1H), 5.60 (br s, 1H), 6.70 (br s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 10.30 (s, 1H).

1= 用 N-(2-氯乙基)吗啉盐酸盐作为烷基化试剂

2= 用 4-[(甲基磺酰基)氧基]-1-哌啶甲酸叔丁酯(WO 93/19059)作为烷基化试剂

3= 用叔丁基-3-碘-1-氮杂环丁烷甲酸酯(制备例 44)作为烷基化试剂

制备例 18

吡啶-2-乙氧基-3-甲酸

将叔丁醇钾(44.9g, 0.40mol)的无水乙醇(300ml)溶液缓慢加入到2-氯烟酸(30g, 0.19mol)的乙醇(100ml)溶液中，然后将反应液在密封的容器中于 170℃加热 20 小时。冷却后，将反应混合物减压浓缩，将

残余物溶于水(200ml)并用盐酸酸化至 pH 3。将含水的溶液用二氯甲烷萃取(4 x 200ml)，合并有机相，干燥(Na_2SO_4)然后减压浓缩得到白色固体状标题化合物(27.4g，41%)。

^{1}H 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 19

吡啶-2-乙氧基-3-甲酸乙酯

将制备例 18 的标题化合物(16.4g, 98mmol)和碳酸铯(32g, 98mmol)在 N,N-二甲基甲酰胺(240ml)中的悬浮液室温搅拌 2 小时。加入碘乙烷(7.85ml, 98mmol)并将反应液继续搅拌 24 小时。将反应混合物减压浓缩并将残余物在碳酸钠水溶液(100ml)和乙酸乙酯(100ml)之间进行分配。分液并将水相用乙酸乙酯萃取(2 x 100ml)。将合并的有机溶液用盐水洗涤，干燥(Na_2SO_4)然后减压蒸发得到浅黄色油状标题化合物(18.0g，94%)。

^{1}H 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 20

吡啶-2-乙氧基-5-硝基-3-甲酸乙酯

将硝酸铵(5.36g, 66mmol)分批加入冰冷的制备例 19 的标题化合物(4.66g, 22.3mmol)的三氟乙酸酐(50ml)溶液中并将反应液室温搅拌 18 小时。将反应混合物小心地倒入冰水(200ml)中并将形成的悬浮液搅拌 1 小时。滤出沉淀，用水洗涤然后减压干燥得到标题化合物(3.29g，61%)。

^{1}H 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 21

吡啶-2-乙氧基-5-硝基-3-甲酸

将氢氧化钠水溶液(4ml, 5N, 20mmol)滴加到制备例 20 的标题化合物(5.1g, 20mmol)的乙醇(100ml)溶液中并将反应液室温搅拌 18 小时。将反应混合物减压浓缩，将残余物悬浮在水(50ml)中并用盐酸酸化至 pH 3。将含水溶液用乙酸乙酯萃取(3 x 100ml)，将合并的有机层用盐水(100ml)洗涤，干燥(Na_2SO_4)然后减压蒸发得到淡棕色固体。将粗产物用乙酸乙酯/己烷重结晶得到淡棕色结晶状标题化合物(3.32g, 78%)。

^{1}H 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 22

5-硝基-N-[3-(氨基羰基)-1-甲基-5-丙基-1H-吡唑-4-基]-2-乙氧基烟酰胺

标题化合物通过制备例 15 的方法制备。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.95 (t, 3H), 1.60 (t, 3H), 1.70 (m, 2H), 2.90 (t, 2H), 3.85 (s, 3H), 4.80 (q, 2H), 5.35 (br s, 1H), 6.60 (br s, 1H), 9.15 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 10.50 (s, 1H)。

TLC(95%二氯甲烷/5% MeOH)-R_f = 0.5

制备例 23

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

将阮内镍(10g 50%的含水浆料)加入到制备例 22 的标题化合物(20g, 53.2mmol)的乙醇(900ml)溶液中。将混合物在 60℃下氢化(344.7 kPa (50 psi)氢)16 小时，冷却然后通过 Arbocel®塞过滤得到产物(不进一步纯化)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.90 (t, 3H), 1.50 (t, 3H), 1.65 (m, 2H), 2.80 (t, 2H), 3.50 (br s, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.60 (q, 2H), 5.20 (br s, 1H), 6.60 (br s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 10.50

(s, 1H)。

TLC (90%二氯甲烷/10% MeOH)-R_f = 0.3。

制备例 24

2-乙氧基-5-硝基吡啶-3-甲酰胺

将 N,N-二甲基甲酰胺(2 滴)加入到冰冷的制备例 21 的标题化合物(3.0g, 13.9mmol)和草酰氯(5ml, 57.0mmol)的二氯甲烷(30ml)溶液中，然后将反应液室温搅拌 2 小时。将反应混合物减压浓缩然后与二氯甲烷共沸。将残余物溶于二氯甲烷(30ml)，将溶液在冰浴中冷却，加入 0.88 氨(5ml)然后将反应液搅拌 15 分钟。将混合物在二氯甲烷和水之间进行分配然后分液。将有机相用饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤，干燥(硫酸镁)然后减压蒸发。将残余的黄色固体用乙醚研磨，过滤然后干燥得到标题化合物(2.4g, 83%)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.56 (t, 3H), 4.74 (q, 2H), 6.14 (br s, 1H), 7.66 (br s, 1H), 9.18 (d, 1H), 9.29 (d, 1H)。

LRMS 229 $(MNH_4)^+$

制备例 25

2-乙氧基-5-硝基吡啶-3-甲腈

将三氟乙酸酐(3.46g, 16.5mmol)的二氧六环(5ml)溶液加入到冰冷的制备例 24 的标题化合物(2.32g, 11.0mmol)和吡啶(2.17g, 27.5mmol)的二氧六环(15ml)溶液中，然后将溶液室温搅拌 3 小时。将混合物减压浓缩并将残余物在乙酸乙酯和水之间进行分配。分液，将有机相依次用盐酸(2N, 2 次)、饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤。将溶液干燥(硫酸镁)然后减压蒸发。将残余物通过硅胶柱色谱纯化，用戊烷:乙酸乙酯梯度洗脱(100: 0 至 95: 5)得到标题化合物(1.73g, 81%)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ= 1.50 (t, 3H), 4.63 (q, 2H), 8.66 (d, 1H), 9.20 (d, 1H)。

制备例 26

2-乙氧基-5-硝基吡啶-3-羧亚胺酸酰胺乙酸酯

将制备例 25 的标题化合物(11.0g, 57.0mmol)一次性加入到冷的(-10℃)用氯化氢气体饱和的乙醇溶液(100ml)中，然后将反应液在该温度下搅拌 8 小时。 将反应液减压蒸发，将残余物用乙醚研磨然后滤出沉淀。将固体在乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液之间进行分配然后分液。将有机相用饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤，干燥(硫酸镁)然后减压蒸发得到 4.25g 白色固体。将乙酸铵(3.61g, 46.9mmol)加入到该中间体亚胺酸酯(8.62g)的乙醇(80ml)溶液中，然后将反应液加热回流 1 小时。TLC 分析表明仍含有原料，于是补加乙酸铵(0.5g, 6.5mmol)并将反应液继续加热回流 30 分钟。将冷却的反应混合物减压蒸发并将残余物用乙醚研磨。滤出形成的固体然后真空干燥得到标题化合物(8.26g)。

^{1}H NMR (300 MHz, d_6-DMSO): δ= 1.38 (t, 3H), 1.77 (s, 3H), 4.54 (q, 2H), 8.74 (d, 1H), 9.20 (d, 1H)。

LRMS 211 $(MH)^+$

制备例 27

4-硝基-1H-吡唑-5-甲酰胺

将草酰氯(33.3ml, 0.4mol)在 15 分钟内滴加到冰冷的 4-硝基-1H-吡唑-5-甲酸(40.0g, 0.25mol)和 N,N-二甲基甲酰胺(3 滴)的二氯甲烷(400ml)悬浮液中。将混合物升温至室温并搅拌 24 小时。补加草酰氯(16.7ml, 0.2mol)并将反应液继续搅拌 24 小时。将反应混合物过滤，将滤液减压蒸发然后重新溶于四氢呋喃(400ml)。将该溶液在冰浴中冷却，通入氨气 1 小时，然后将混合物用氮气净化 30 分钟。将反应混合物减压浓缩，将残余物用水研磨，滤出固体然后真空干燥得到白色固体状标题化合物(34.7g, 86%)。

^{1}H NMR (300 MHz, d_6-DMSO): δ= 7.60-8.10 (m, 3H), 8.68 (s, 1H)。

制备例 28

2-甲基-4-硝基-吡唑-5-甲酰胺

将制备例 27 的标题化合物(35.5g, 0.22mol)、碳酸铯(79.7g, 0.24mol)和碘甲烷(34.7g, 0.24mol)在 N,N-二甲基甲酰胺(200ml)中的混合物室温搅拌 4 天。将反应混合物减压浓缩并将残余物与二甲苯共沸。将形成的棕色胶状物用热的乙酸乙酯(6 x 400ml)和热的甲醇/二氯甲烷(4 x 500ml)研磨，将形成的悬浮液过滤并将合并的滤液减压蒸发。将残余的棕色固体通过硅胶柱色谱纯化，用乙酸乙酯：己烷梯度洗脱(30：70 至 100：0)得到固体状标题化合物(11.5g, 31%)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)：δ = 4.03 (s, 3H), 5.88 (s, 1H), 7.80 (s, 1H),

8.25 (s, 1H)。

制备例 29

4-氨基-2-甲基-吡唑-5-甲酰胺

将制备例 28 的标题化合物(5.0g, 30.0mmol)和 10%钯/碳(500mg)在甲醇(200ml)中的混合物在 206.8 kPa (30 psi)和 50℃下氢化 18 小时。将冷却的混合物用 Arbocel®过滤，将滤垫用甲醇洗涤并将合并的滤液减压蒸发得到粉红色固体状标题化合物(4.2g, 100%)。

^{1}H NMR (300 MHz, d_6-DMSO)：δ= 3.72 (s, 3H), 4.60 (s, 2H), 6.88 (s, 1H), 7.05 (m, 2H)。

制备例 30

6-(二甲基氨基)吡啶-3-基硼酸二盐酸盐

将正丁基锂(5.3ml, 1.6M 的己烷溶液, 8.5mmol)滴加到冷的(-70℃) 5-溴-2-(二甲基氨基)吡啶(J. Org. Chem. 1983; 48; 1064) (1.5g, 7.46mmol)的四氢呋喃(20ml)溶液中，然后将该溶液搅拌 30 分钟。滴加硼酸三异丙酯(2.57ml, 11.2mmol)的四氢呋喃(4ml)溶液，然后将反应液在 3 小时内升温至室温。加入盐酸(2N)终止反应，然后将混合物减压

蒸发。将残余物用甲醇：乙醚结晶得到米白色固体状标题化合物(800mg, 45%)。

^{1}H NMR (300 MHz, d_6-DMSO)：δ= 3.20 (s, 6H), 7.18 (d, 1H), 8.18 (m, 2H)。

制备例 31

2-丙氧基-5-碘烟酸

标题化合物用制备例 3 的方法从制备例 40 的标题化合物制得。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)：δ= 1.05 (t, 3H), 1.85-2.0 (m, 2H), 4.5 (t, 2H), 8.5 (s, 1H), 8.6 (s, 1H)。

分析：实测值：C, 35.16; H, 3.19; N, 4.46。$C_9H_{10}INO_3$ 的计算值：C, 35.19; H, 3.28; N, 4.56%

制备例 32

N-[3-(氨基羰基)-5-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 13 中描述的方法从 2-丙氧基-5-碘烟酸(参见以上制备例 31)和 4-氨基-3-乙基-1H-吡唑-5-甲酰胺(按照 WO 98/49166 中描述的方法制备)制备。

^{1}H NMR (300 MHz, D_4-MeOH)：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 33

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

标题化合物按照制备例 13 中描述的方法从 2-丙氧基-5-碘烟酸(参见以上制备例 31)和 4-氨基-1-甲基-3-丙基-1H-吡唑-5-甲酰胺(按照 EP 526004 中描述的方法制备)制备。

m.p. 257-9℃。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ= 0.95 (t, 3H), 1.15 (t, 3H), 1.6-1.75 (m, 2H), 1.85-1.95 (m, 2H), 2.55 (t, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.5 (t, 2H), 5.45-5.65 (br s, 1H), 7.55-7.65 (br s, 1H), 8.5 (s, 1H), 8.8 (s, 1H), 9.3 (s, 1H)。

LRMS (ES-负离子) 470 (M-H), (ES-正离子) 472 (MH^+)。

分析: 实测值: C, 43.32; H, 4.62; N, 14.77. $C_{17}H_{22}IN_5O_3$的计算值: C, 43.32; H, 4.71; N, 14.86%

制备例 34

5-{[(苄氧基)羰基]氨基}-2-丙氧基烟酸甲酯

将氯甲酸苄酯(6.6ml, 45.9mmol)在用冰冷却下滴加到制备例 43 的标题化合物(9.6g, 45.9mmol)和碳酸钠(4.4g, 41.4mmol)的四氢呋喃(51ml)和水(38ml)溶液中。5 小时后, 将反应混合物用乙酸乙酯(200ml)稀释, 除去水相, 将剩余的有机相用水(200ml)洗涤, 用硫酸镁干燥, 浓缩, 将棕色的固体用戊烷研磨得到暗黄色固体状标题化合物(13.5g, 39.3mmol)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.0 (t, 3H), 1.9 (2H, tq), 3.85 (s, 3H), 4.35 (t, 2H), 5.2 (s, 2H), 6.5 (br s, 1H), 7.3-7.4 (m, 5H), 8.25 (2H, br s)。

LRMS (TSP) 345 (MH^+)。

制备例 35

5-{[(苄氧基)羰基]氨基}-2-丙氧基烟酸

将氢氧化钠(3.12g, 78mmol)的水(15ml)溶液加入到搅拌中的制备例 34 的标题化合物(13.55g, 39mmol)的甲醇(140ml)悬浮液中并将该混合物室温搅拌 18 小时。真空浓缩后, 将残余物溶于水(100ml), 用浓盐酸将其酸化至 pH 5 并滤出沉淀, 用水洗涤然后干燥。通过柱色谱纯化(乙酸乙酯: 戊烷(4: 1)作为洗脱剂)得到白色固体状标题化合物(8.9g, 27mmol)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.0 (t, 3H), 1.8-1.95 (m, 2H), 4.45 (t, 2H), 5.2 (s, 2H), 7.3-7.4 (m, 5H), 7.95 (br s, 1H), 8.4 (d, 1 H), 8.5 (br s, 1H), 11.1 (br s, 1H)。

LRMS (TSP) 331 (MH^+)。

制备例 36

5-({[5-(氨基羰基)-1-甲基-3-丙基-1H-吡唑-4-基]氨基}羰基)-6-丙氧基-3-吡啶基氨基甲酸苄酯

将制备例 35 的标题化合物(1.51g, 4.6mmol)、O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐(1.74g, 4.6mmol)和 N,N-二异丙基乙基胺(2.39ml, 13.7mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(20ml)溶液加入到 4-氨基-1-甲基-3-丙基-1H-吡唑-5-甲酰胺(按照 EP 526004 中描述的方法制备; 1.0g, 4.6mmol)和 N,N-二异丙基乙基胺(2.39ml, 13.7mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(10ml)溶液中并将形成的混合物室温搅拌 24 小时。真空浓缩后, 将混合物溶于乙酸乙酯(50ml), 用碳酸氢钠水溶液(5%, 50ml)洗涤。滤出形成的固体, 证实其为产物(659mg, 1.3mmol)。将有机相用水(50ml)和盐水(25ml)洗涤, 然后用硫酸镁干燥并浓缩得到粉红色固体, 将其用热的乙酸乙酯结晶另外得到白色固体状的标题化合物(368mg, 0.7mmol)。然后将母液通过柱色谱纯化(乙酸乙酯: 戊烷 3: 1 作为洗脱剂)得到另一批标题化合物(111mg, 0.2mmol)。

^{1}H NMR (300 MHz, d_6-DMSO): δ= 0.85 (t, 3H), 0.95 (t, 3H), 1.5-1.6 (m, 2H), 1.7-1.85 (m, 2H), 2.4 (t, 2H), 3.9 (s, 3H), 4.3 (t, 2H), 5.15 (s, 2H), 7.3-7.45 (m, 5H), 7.7 (br s, 1H), 8.2 (br s, 1H), 8.4 (s, 1H), 9.5 (s, 1H), 9.85 (br s, 1H)。

LRMS (TSP) 495 (MH^+)。

分析: 实测值: C, 60.19; H, 6.02; N, 16.81。$C_{25}H_{30}N_6O_5 \cdot 0.3H_2O$ 的计算值: C, 60.06; H, 6.17; N, 16.81%

制备例 37

2-乙氧基-5-碘烟酸

标题化合物用制备例 3 的方法从 2-乙氧基烟酸制备。

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

制备例 38

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 37 的标题化合物(8g, 27.3mmol)的二氯甲烷(200ml)溶液用 1-羟基苯并三唑水合物(4.43g, 32.8mmol)、N,N-二异丙基乙基胺(14.3ml, 77.8mmol)、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(6.27g, 31.7mmol)和 4-氨基-3-乙基-1H-吡唑-5-甲酰胺(按照 WO98/49166 中描述的方法制备; 3.78g, 24mmol)处理并将形成的混合物室温搅拌 14 小时。用水(100ml)洗涤后, 通过过滤沉淀得到一部分浅棕色固体状的标题化合物(6.55g, 15.3mmol)。将有机相用硫酸镁干燥, 浓缩并将残余物用乙醚处理另外得到浅棕色固体状的标题化合物(1.65g, 3.84mmol)。

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

LRMS (ES-正离子) 430 (MH^+)。

制备例 39

N-{3-(氨基羰基)-1-[2-(二甲基氨基)乙基]-5-乙基-1H-吡唑-4-基}-2-乙氧基-5-碘烟酰胺

将碳酸铯(3.3g, 10.2mmol)加入到搅拌中的制备例 38 的标题化合物(4g, 9.3mmol)和 2-二甲基氨基乙基氯盐酸盐(1.2g, 11.2mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(50ml)溶液中并将形成的溶液在 80℃下搅拌 14 小时。浓缩得到残余物, 将其加入乙酸乙酯(150ml)和水(250ml)中。将分出的水相用乙酸乙酯萃取(2 x 150ml), 将合并的有机相用硫酸镁干燥,

浓缩然后通过柱色谱纯化(二氯甲烷:甲醇:氨(98: 2: 0.2 至 97: 2.5: 0.5)作为洗脱剂)得到白色固体状标题化合物(2.23g, 4.5mol)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ=1.3 (t, 3H), 1.55 (t, 3H), 2.3 (s, 6H), 2.8 (t, 2H), 2.9 (q, 2H), 4.2 (t, 2H), 4.6 (q, 2H), 5.25 (br s, 1H), 6.6 (br s, 1H), 8.4 (s, 1H), 8.8 (s, 1H), 10.5 (s, 1H)

LRMS (TSP) 401 (MH^+)

区位异构体通过远程 ^1H-^{13}C 相关实验(HMBC)证实。

制备例 40

2-丙氧基烟酸

标题化合物用制备例 1 的方法从正丙醇制得, 收率 73%。

^{1}H NMR (300 MHz, 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 41

2-丙氧基烟酸甲酯

将偶氮二甲酸二乙酯(2.2ml, 14mmol)滴加到制备例 40 的标题化合物(2.30g, 12.7mmol)、三苯基膦(3.67g, 14mmol)和甲醇(0.60ml, 15mmol)的四氢呋喃(20ml)溶液中并将反应液室温搅拌 18 小时。将反应混合物减压浓缩, 将残余物用 20%乙醚: 戊烷溶液研磨然后过滤。将滤液减压浓缩并将残余物通过快速柱色谱纯化(乙醚:戊烷 50: 50 作为洗脱剂), 得到浅黄色油状标题化合物(2.2g, 11.3mmol)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ= 1.07 (3H, t), 1.86 (2H, m), 3.92 (3H, s), 4.38 (2H, t), 6.93 1H, m), 8.15 (1H, d), 8.30 (1H, d)。

制备例 42

5-硝基-2-丙氧基烟酸甲酯

标题化合物用制备例 20 的方法从制备例 41 的标题化合物制得, 用

甲醇结晶后的收率为 32%。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ= 1.04 (3H, t), 1.84 (2H, m), 3.92 (3H, s), 4.48 (2H, t), 8.88 (1H, s), 9.14 (1H, s)。

制备例 43

5-氨基-2-丙氧基烟酸甲酯

标题化合物通过制备例 23 的方法从制备例 42 的标题化合物制得。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ= 1.04 (3H, t), 1.80 (2H, m), 3.40 (2H, s), 3.89 (3H, s), 4. 28 (2H, t), 7.57 (1H, s), 7.80 (1H, s)。

LRMS (TSP): 211 $(MH)^+$

制备例 44

3-碘-1-氮杂环丁烷甲酸叔丁酯

将 3-[(甲基磺酰基)氧基]-1-氮杂环丁烷甲酸叔丁酯(按照 Synlett 1998, 379; 5.0g, 19.9mmol 中描述的方法制备)和碘化钾(16.5g, 99.4mmol)在 N,N-二甲基甲酰胺(25ml)中的混合物于 100℃加热 42 小时。将冷却的混合物在水和乙酸乙酯之间进行分配，然后分液。将有机相用硫酸镁干燥，减压浓缩并将残余物与二甲苯共沸。将粗产物通过快速柱色谱纯化(二氯甲烷作为洗脱剂)得到标题化合物，3.26g。

^{1}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 45

N-[5-(氨基羰基)-1-甲基-3-丙基-1H-吡唑-4-基]-2-乙氧基-5-硝基烟酰胺

将制备例 21 的产物和 4-氨基-1-甲基-3-丙基-1H-吡唑-5-甲酰胺(按照 EP 526004 中描述的方法制备)用制备例 13 的方法结合。

m.p. 251-3℃。

^{1}H 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, 一部分被DMSO峰掩盖), 3.9 (s, 3H), 4.5-4.65 (m, 2H), 7.3 (br s, 1H), 7.7 (brs, 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. $C_{16}H_{20}N_6O_5$的计算值: C, 51.06; H, 5.36; N, 22.33%

制备例46a

3-乙基-1-[2-(4-吗啉基)乙基]-4-硝基-1H-吡唑-5-甲酰胺和

制备例46b

5-乙基-1-[2-(4-吗啉基)乙基]-4-硝基-1H-吡唑-3-甲酰胺

采用制备例10a和10b的方法, 用4-(2-氯乙基)吗啉·HCl制备标题化合物。通过nOe实验确定区位立体化学。

3-乙基-1-[2-(4-吗啉基)乙基]-4-硝基-1H-吡唑-5-甲酰胺

m.p. 133℃.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ= 1.25 (t, 3H), 2.4-2.45 (m, 4H), 2.75 (t, 2H), 2.9 (q, 2H), 3.55-3.65 (m, 4H), 4.45 (t, 2H), 6.4 (br s, 1H), 7.6 (br s, 1H).

LRMS (TSP) 298 (MH^+).

分析: 实测值: C, 48. 47; H, 6.47; N, 23.49。$C_{12}H_{19}N_5O_4$的计算值: C, 48.48; H, 6.44; N, 23.56%

5-乙基-1-[2-(4-吗啉基)乙基]-4-硝基-1H-吡唑-3-甲酰胺

m.p. 144.9-147.1℃.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.25 (t, 3H), 2.4-2.5 (m, 4H), 2.8 (t, 2H), 3.0 (q, 2H), 3.55-3.65 (m, 4H), 4.2 (t, 2H), 6.0 (br s, 1H), 7.25 (br s, 1H).

LRMS (TSP) 298 (MH^+).

分析: 实测值: C, 48.49; H, 6.47; N, 23.35。$C_{12}H_{19}N_5O_4$的计算值: C,

48.48; H, 6.44; N, 23.56%

制备例 47

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 46a 的标题化合物(16g, 54mmol)溶于乙醇(320ml)并用 10% Pd/C(1.5g)处理，然后在 60 psi 氢气下室温搅拌 6 小时。用 Arbocel®过滤除去催化剂，将滤液真空浓缩成油状，将其用二异丙基醚研磨后得到粉红色固体状的标题化合物(13.18g, 49.3mmol)。

m.p. 115-7℃。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 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 48

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

标题化合物通过制备例 13 的方法用制备例 31 和 47 的标题化合物制得。

m.p. 180-180.5℃。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 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。$C_{21}H_{29}N_6O_4I \cdot 0.2H_2O$ 的计算值：C, 45.04; H, 5.29; N, 15.01%

制备例 49

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

标题化合物通过制备例 13 的方法从制备例 31 和 47 的产物制得，收率 88% (4.0g)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.2 (t, 3H), 1.5 (t, 3H), 2.4-2.5 (m, 4H), 2.6 (q, 2H), 2.8 (t, 2H), 3.6-3.7 (m, 4H), 4.45 (t, 2H), 4.65 (q, 2H), 5.6 (br s, 1H), 8.3 (br s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 9.55 (s, 1H)。

LRMS (TSP) 544 (MH^+)。

制备例 50

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

标题化合物从制备例 38 的标题化合物和 4-氰基苄基氯制得，收率 83% (988mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 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 51

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

标题化合物用制备例 13 的方法和制备例 31 的标题化合物以及 4-氨基-5-乙基-1-(2-吡啶基甲基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(WO 9849166)制得。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): 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. $C_{21}H_{23}O_3N_6I$ 的计算值: C, 47.20;

H, 4.34; N, 15.73。

制备例 52

3-(3-(氨基羰基)-5-乙基-4-{[(5-碘-2-丙氧基-3-吡啶基)羰基]氨基}-1H-吡唑-1-基)-1-氮杂环丁烷甲酸叔丁酯

标题化合物通过制备例 17c 的方法用制备例 32 和 44 的产物制得。

^1H 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, 1 H)

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. $C_{23}H_{31}O_5N_6I \cdot 0.2DCM$ 的计算值: C, 45.28; H, 5.14; N, 13.66.

制备例 53

4-(3-(氨基羰基)-5-乙基-4-{[(5-碘-2-丙氧基-3-吡啶基)羰基]氨基}-1H-吡唑-1-基)-1-哌啶甲酸叔丁酯

标题化合物用制备例 17b 的方法和制备例 32 的产物制得,收率 52% (10.3g)。

^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): 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。$C_{25}H_{35}O_5N_6I \cdot 0.3H_2O$ 的计算值: C, 47.52; H, 5.68; N, 13.30

制备例 54a

1-(环丙基甲基)-3-乙基-4-硝基-1H-吡唑-5-甲酰胺和

制备例 54b

1-(环丙基甲基)-5-乙基-4-硝基-1H-吡唑-3-甲酰胺

将 3-乙基-4-硝基-1H-吡唑-5-甲酰胺(按照 WO98/49166 中的描述制备) (40.0g, 217mmol)的干燥 DMF (300ml)悬浮液用碳酸铯(77.8g, 239mmol)处理。向其中一次性加入环丙基甲基溴(22.9ml, 239mmol)并将形成的悬浮液室温搅拌 6 小时。真空浓缩后, 将残余物在乙酸乙酯(200ml)和水(200ml)之间进行分配, 滤除不溶物。将固体在水(200ml)和二氯甲烷(200ml)之间进行分配, 滤除不溶解的固体。将合并的有机相用盐水(100ml)洗涤, 用硫酸镁干燥然后浓缩得到固体(~40g)。通过将粗品混合物结晶将两种区位异构体分离。将亲脂性较强的组分(R_f= 0.27, 二氯甲烷:甲醇 98: 2)用二氯甲烷(50ml)和二异丙基醚(200ml)的混合物结晶得到 1-(环丙基甲基)-3-乙基-4-硝基-1H-吡唑-5-甲酰胺(12g, 50mmol)。将母液用乙腈结晶得到极性较强的组分(R_f= 0.19, 二氯甲烷:甲醇 98: 2) (10g, 42mmol), 通过 nOe 实验证实其为 1-(环丙基甲基)-5-乙基-4-硝基-1H-吡唑-3-甲酰胺。母液中还含有区位异构体的混合物(20g, 84mmol)。

1-(环丙基甲基)-3-乙基-4-硝基-1H-吡唑-5-甲酰胺

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.38-0.42 (m, 2H), 0.5-0.6 (m, 2H), 1.2 (t, 3H), 1.3 (m, 1H), 2.9 (q, 2H), 4.2 (d, 2H), 6.0 (br s, 1H), 7.15 (br s, 1H)。

LRMS (TSP) 239 (MH^+)。

分析: 实测值: C, 50.38; H, 5.93; N, 23.12。$C_{10}H_{14}N_4O_3$ 的计算值: C, 50.41; H, 5.92; N, 23.52%

1-(环丙基甲基)-5-乙基-4-硝基-1H-吡唑-3-甲酰胺

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.35-0.41 (m, 2H), 0.6-0.65 (m, 2H), 1.25 (t, 3H), 1.2-1.3 (m, 1H), 2.95 (q, 2H), 4.0 (d, 2H), 5.85 (br s, 1H), 7.2 (br s, 1H)。

LRMS (TSP) 239 (MH^+)。

分析: 实测值: C, 50.30; H, 5.90; N, 23.39。$C_{10}H_{14}N_4O_3$的计算值: C, 50.41; H, 5.92; N, 23.52%

制备例 55

4-氨基-1-(环丙基甲基)-5-乙基-1H-吡唑-3-甲酰胺

标题化合物按照制备例 11 的方法用 1-(环丙基甲基)-5-乙基-4-硝基-1H-吡唑-3-甲酰胺(由制备例 54b 制得)制得, 收率 92% (7.7g)。

m.p. 143-145℃。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.35-0.42 (m, 4H), 1.18 (t, 3H), 1.25-1.35 (m, 1H), 2.55 (q, 2H), 2.8 (br s, 2H), 4.33 (s, 1H), 4.36 (s, 1H)。

LRMS (TSP) 209 (MH^+)。

分析: 实测值: C, 57.58; H, 7.78; N, 26.76。$C_{10}H_{16}N_4O$的计算值: C, 57.67; H, 7.74; N, 26.91%

制备例 56

5-乙酰基-2-乙氧基烟酸

将乙酸钯(II) (919mg, 4.08mmol)、丁基乙烯基醚(18.9ml, 146.5mmol)和三-邻甲苯基膦(2.50g, 8.16mmol)加入到搅拌中的制备例 37 的标题化合物(15.0g, 51.2mmol)和三乙胺(10.5ml, 81.9mmol)的乙腈(150ml)溶液中。将混合物在氮气氛下回流 3 小时, 然后室温搅拌 16 小时。真空蒸除溶剂, 将残余物加入 6N HCl (80ml)中然后室温搅拌 40 分钟。然后将混合物用水和乙酸乙酯稀释, 用 Arbocel®过滤并

将有机层分离。将水相用乙酸乙酯萃取(3 x 200ml)，将合并的有机相干燥(硫酸镁)然后真空浓缩。然后将粗产物入 $NaHCO_3$(饱和的水溶液，500ml)和乙酸乙酯(200ml)中。分出有机层，将水层用二氯甲烷(200ml)洗涤，用浓盐酸酸化至 pH 1 然后用乙酸乙酯萃取(5 x 200ml)。将合并的萃取液用盐水(200ml)洗涤，干燥(硫酸镁)然后真空浓缩。将粗产物通过柱色谱纯化(99: 1: 0.25 乙酸乙酯:甲醇:乙酸作为洗脱剂)，然后用热的二异丙基醚重结晶得到黄色固体状标题化合物(3.91g, 18.9mmol)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ= 1.60 (t, 3H), 2.60 (s, 3H), 4.80 (q, 2H), 8.93 (s, 1H), 8.96 (s, 1H)。

LRMS (ES-负) 208 (MH^-)。

制备例 57

2-乙氧基-5-碘烟酸甲酯

将浓硫酸(2ml)加入到搅拌中的制备例 37 的标题化合物(40g, 137mmol)的甲醇(250ml)悬浮液中，然后将该混合物回流 2 小时。补加浓硫酸(1ml)，将混合物继续回流 2 小时，然后于-18℃下放置 16 小时。滤出米白色的沉淀并用甲醇洗涤，溶于乙酸乙酯(500ml)并将该溶液用碳酸氢钠(饱和水溶液，200ml)和盐水(200ml)洗涤。将有机层用硫酸镁干燥然后真空浓缩得到米白色固体状标题化合物(34g, 111mmol)。

m.p. 67-69℃

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ= 1.41 (t, 3H), 3.90 (s, 3H), 4.43 (q, 2H), 8.36 (s, 1H), 8.44 (s, 1H)

LRMS (TSP-正) 308 (MH^+)

分析实测值: C, 35.06; H, 3.18; N, 4.45. $C_9H_{10}O_3NI$ 的计算值: C, 35.20; H, 3.28; N, 4.56。

制备例 58

5-乙酰基-2-乙氧基烟酸甲酯

将乙酸钯(II) (877mg, 3.90mmol)、丁基乙烯基醚(19.8ml, 0.15mol)和三-邻甲苯基膦(2.37g, 7.81mmol)加入到搅拌中的制备例57的标题化合物(15.0g, 48.8mmol)和三乙胺(10.9ml, 78.1mmol)的乙腈(150ml)溶液中。将混合物在氮气氛下回流1.5小时，然后真空蒸除溶剂。将残余物加入6N HCl (60ml)中然后室温搅拌1小时。然后将混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取(3 x 250ml)。将合并的有机层干燥(硫酸镁)然后真空浓缩。将棕色的残余物通过快速柱色谱纯化(二氯甲烷作为洗脱剂)得到米白色固体，将其用二异丙基醚重结晶得到浅棕色针状的标题化合物(5.3g, 23.7mmol)。

m.p. 111-112℃

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ = 1.41 (t, 3H), 2.56 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 4.54 (q, 2H), 8.62 (s, 1H), 8.83 (s, 1 H)

LRMS (TSP-正) 224 (MH^+)

分析实测值: C, 59.11; H, 5.80; N, 6.22。$C_{11}H_{13}O_4N$的计算值: C, 59.19; H, 5.87; N, 6.27。

制备例59

5-乙酰基-2-乙氧基烟酸

向制备例58的标题化合物(7.15g, 32.0mmol)的二氧六环(50ml)溶液中加入氢氧化钠(2.56g, 64.1mmol)的水(10ml)溶液。将混合物室温搅拌2小时然后将其真空浓缩。将残余物在乙酸乙酯(100ml)和水(100ml)之间进行分配。分出水层，用2N HCl酸化然后用乙酸乙酯萃取(3 x 100ml)。将合并的有机萃取液用盐水(100ml)洗涤，干燥(硫酸镁)然后真空浓缩得到黄色固体状标题化合物(6g, 28.6mmol)。

m.p. 117-118℃

^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ= 1.54 (t, 3H), 2.62 (s, 3H), 4.78 (q, 2H), 8.95 (br s, 2H)

LRMS (ES-负) 208 (MH^-)

分析实测值: C, 57.32; H, 5.43; N, 6.53。$C_{10}H_{11}O_4N$的计算值: C, 57.41;

H, 5.30; N, 6.70。

制备例 60

5-乙酰基-N-[3-(氨基羰基)-1-(环丙基甲基)-5-乙基-1H-吡唑-4-基]-2-乙氧基烟酰胺

将制备例 56 的标题化合物(800mg, 3.82mmol)和 O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐(1.59g, 4.40mmol)的 DMF (30ml)溶液加入到制备例 55 的标题化合物(796mg, 3.82mmol)和二异丙基乙基胺(3.33ml, 19.1mmol)的 DMF (15ml)溶液中。1 小时后, 真空蒸除 DMF 并将残余物在乙酸乙酯(200ml)和水(200ml)之间进行分配。分出有机层, 用 $NaHCO_3$ (饱和水溶液, 100ml)和 1N HCl (水溶液, 100ml)洗涤, 干燥(硫酸镁)然后真空浓缩得到淡棕色固体。将其用异丙醇重结晶得到浅棕色固体状标题化合物(1.1g, 2.75mmol)。

m.p. 238-240℃

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ= 0.39 (m, 2H), 0.60 (m, 2H), 1.18 (t, 3H), 1.26 (m, 1H), 1.53 (t, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.92 (q, 2H), 3.95 (d, 2H), 4.74 (q, 2H), 5.26 (br s, 1H), 6.64 (br s, 1H), 8.85 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 10.48 (br s, 1H)。

LRMS (ES-正) 400 (MH^+)

分析实测值: C, 59.34; H, 6.41; N, 16.80。$C_{20}H_{25}O_4N_5 \cdot 0.3H_2O \cdot 0.2IPA$ 的计算值: C, 59.35; H, 6.58; N, 16.80。

制备例 61

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

将制备例 59 的标题化合物(5.70g, 27.3mmol)和 O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐(10.9g, 28.6mmol)的二氯甲烷(100ml)溶液加入到 4-氨基-3-乙基-1H-吡唑-5-甲酰胺(按照 WO 98/49166 中的描述制备) (4.20g, 27.3mmol)和二异丙基乙基胺(23.7ml, 136.2mmol)的二氯甲烷(115ml)溶液中。1 小时后, 将混合物

用盐水(100ml)稀释并依次用 $NaHCO_3$ (饱和水溶液, 100ml)和 HCl (2N, 100ml)洗涤。将含水层用二氯甲烷(100ml)反萃取, 然后将合并的有机相用盐水(100ml)洗涤, 干燥(硫酸镁)然后真空浓缩。通过用乙酸乙酯研磨然后用乙醇重结晶得到标题化合物的分析样品, 将其余的通过快速柱色谱纯化(95: 5 二氯甲烷:甲醇作为洗脱剂)得到标题化合物(总重量 = 7.8g, 22.5mmol)。

m.p. 217-219℃

^1H NMR (400MHz, DMSO): δ= 1.12 (t, 3H), 1.42 (t, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.73 (q, 2H), 4.61 (q, 2H), 7.26 (bs, 1H), 7.48 (bs, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 10.52 (bs, 1H), 12.93 (bs, 1H)。

LRMS (TSP-正) 346.2 (MH^+)

分析实测值: C, 55.45; H, 5.64; N, 19.91。$C_{16}H_{19}O_4N_5$ 的计算值: C, 55.65;

H, 5.55; N, 20.28。

制备例 62

4-[4-{[(5-乙酰基-2-乙氧基-3-吡啶基)羰基]氨基}-3-(氨基羰基)-5-乙基-1H-吡唑-1-基]-1-哌啶甲酸叔丁酯

将制备例 61 的标题化合物(4.32g, 12.5mmol)和碳酸铯(4.90g, 15.0mmol)溶于 DMF (60ml), 然后一次性加入 1-(叔丁氧羰基)-4-哌啶基甲磺酸酯(Bioorg. Med. Chem. Lett. 1999, 9, 1285) (4.20g, 15.0mmol)。将混合物在氮气氛下于 100℃搅拌 6 小时, 然后补加 1-(叔丁氧羰基)-4-哌啶基甲磺酸酯(1.75g, 6.26mmol)和碳酸铯(2.00g, 6.26mmol)。将混合物继续在 60℃下加热 16 小时。将混合物真空浓缩并将残余物在乙酸乙酯(200ml)和水(200ml)之间进行分配。然后加入盐水(50ml), 分出有机层并将水层进一步用乙酸乙酯萃取(2 x 100ml)。将合并的有机层干燥(硫酸镁)然后真空浓缩。将粗产物通过柱色谱纯化(首先用 98: 2 二氯甲烷-甲醇; 然后用 1: 1 至 0: 1 戊烷: 乙酸乙酯重复)得到白色固体状标题化合物(3.8g, 7.19mmol)。

m.p. 197-202℃

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ= 1.24 (t, 3H), 1.49 (s, 9H), 1.58 (t, 3H), 1.92 (m, 2H), 2.15 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.90 (m, 2H), 2.93 (q, 2H), 4.22 (m, 1H), 4.29 (m, 2H), 4.78 (q, 2H), 5.26 (bs, 1H), 6.66 (bs, 1H), 8.88 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 10.49 (bs, 1H)

LRMS (ES-正) 529 (MH^+)

分析实测值: C, 58.04; H, 6.85; N, 15.39。$C_{26}H_{36}O_6N_6 \cdot 0.5H_2O$ 的计算值: C, 58.09; H, 6.94; N, 15.63。

制备例 63

5-乙酰基-N-{5-(氨基羰基)-3-乙基-1-[(1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基]-1H-吡唑-4-基}-2-乙氧基烟酰胺

标题化合物通过制备例 13 的方法用 4-氨基-3-乙基-1-[(1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基]-1H-吡唑-5-甲酰胺(按照 WO 9954333 中的描述制备)和制备例 59 的标题化合物制得。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ = 1.25 (m, 6H), 2.60 (s, 3H), 2.70 (q, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.80 (q, 2H), 5.60 (s, 2H), 5.80 (br s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 9.80 (br s, 1H), 10.20 (s, 1H)。

LRMS (ES-正) 440 (MH^+); (ES-负) 438 (ES^-)

制备例 64

4-{[1-(5-碘-2-异丁氧基-3-吡啶基)乙烯基]氨基}-1-甲基-5-丙基-1H-吡唑-3-甲酰胺

标题化合物通过制备例 13 的方法用制备例 3 和 9 的产物制得。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.9 (3H, t), 1.0 (6H, t), 1.5-1.65 (2H, m), 2.2-2.45 (1H, m), 2.82 (2H, t), 3.85 (3H, s), 4.35 (2H, d), 5.2 (1H, br s), 6.6 (1H, br s), 8.4 (1H, d), 8.75 (1H, d), 10.2 (1H, br s)。

LRMS (TSP) 486 (MH^+)。

式 IA 和 IB 化合物的合成

实施例 1

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

将六甲基二硅氮烷基钾(46mg, 0.23mmol)加入 N-[3-(氨基羰基)-5-乙基-1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-基]-2-丁氧基-5-碘烟酰胺(制备例 13) (100mg, 0.19mmol)脱气正丁醇(2ml)溶液中并将该溶液在氮气氛下搅拌。将反应液加热回流 9 小时然后冷却。真空蒸除丁醇并将残余物在二氯甲烷和 1 N 盐酸之间进行分配。分出有机相并用盐水洗涤,干燥(硫酸镁)然后浓缩得到白色固体。用乙酸乙酯研磨得到白色固体状标题化合物(40mg, 42%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.00 (t, 3H), 1.40 (t, 3H), 1.55 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 3.05 (q, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.90 (t, 2H), 4.40 (t, 2H), 4.55 (t, 2H), 8.40 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 10.70 (s, 1H)。LRMS (TSP): 498.1 (MH^+)。

实施例 2

6-丁氧基-5-[3-乙基-2-(2-甲氧基乙基)-7-氧代-6,7-二氢-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基]烟酸甲酯

将 5-(2-丁氧基-5-碘-3-吡啶基)-3-乙基-2-(2-甲氧基乙基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮(实施例 1) (100mg, 0.20mmol)、乙酸钯(31.6mg, 0.141mmol)、1,2-二(二苯基膦基)丙烷(37mg, 0.09mmol)和三乙胺(0.22ml, 1.56mmol)加入到甲醇(5ml)和二甲亚砜(0.7ml)中。将反应物在一氧化碳气氛下(482.6 kPa (70psi))于 75℃搅拌 14 小时。将反应混合物用硅藻土过滤然后真空蒸除溶剂。将产物通过快速柱色谱纯化(从二氯甲烷至2%甲醇:二氯甲烷梯度洗脱)得到标题化合物(89mg, 100%)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.00 (t, 3H), 1.40 (t, 3H), 1.50 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 3.05 (q, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.90 (t, 2H), 4.00 (s, 3H), 4.40 (t, 2H), 4.60 (t, 2H), 8.85 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 10.60 (s, 1H)。

LRMS (TSP): 430.2 (MH^+)。

实施例 3

6-丁氧基-5-[3-乙基-2-(2-甲氧基乙基)-7-氧代-6,7-二氢-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基]烟酸

将氢氧化钠(0.52ml, 2N)加入到 6-丁氧基-5-[3-乙基-2-(2-甲氧基乙基)-7-氧代-6,7-二氢-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基]烟酸甲酯(实施例 2) (226mg, 0.53mmol)的二氧六环溶液中。将溶液搅拌 14 小时。用盐酸(1N)将 pH 调至 pH 2-3 并将混合物浓缩至干。向固体中加入热乙醇并将该浆料过滤。将乙醇溶液浓缩并将得到的固体用二氯甲烷洗涤得到标题化合物(156mg, 72%)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.00 (t, 3H), 1.40 (t, 3H), 1.55 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 3.10 (q, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.90 (t, 2H), 4.55 (t, 2H), 4.65 (t, 2H), 8.95 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 10.90 (s, 1H)。

LRMS (TSP): 416.5 (MH^+)。

实施例 4

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

将羰基二咪唑(47mg, 0.24mmol)在氮气氛下加入到搅拌中的 6-丁氧基-5-[3-乙基-2-(2-甲氧基乙基)-7-氧代-6,7-二氢-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基]烟酸(实施例 3) (100mg, 0.24mmol)的四氢呋喃(3ml)溶液中。将混合物室温搅拌 1 小时。补加 20mg 羰基二咪唑并将混合物继续搅拌 1 小时。将混合物冷却至 0℃并依次加入水(0.3ml)和硼氢化钠(27.4mg, 0.72mmol)。继续搅拌 1 小时。将反应混合物用水处理

并用乙酸乙酯从 2N HCl 中萃取。将有机部分用盐水洗涤，干燥(硫酸镁)然后蒸发得到粗产物。将粗产物通过快速柱色谱纯化(从二氯甲烷至 5%甲醇:二氯甲烷梯度洗脱)得到标题化合物(20mg, 21%)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ= 1.00 (t, 3H), 1.40 (t, 3H), 1.50 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 2.20 (br s, 1H), 3.05 (q, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.90 (t, 2H), 4.40 (t, 2H), 4.55 (t, 2H), 4.75 (s, 2H), 8.20 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 10.80 (s, 1H)。

LRMS (TSP): 402.4 (MH^+)

分析: 实测值: C, 59.06; H, 6.79; N, 17.01; $C_{20}H_{27}N_5O_4 \cdot 0.3H_2O$ 的计算值 C, 59.04; H, 6.84; N, 17.21。

实施例 5

6-丁氧基-5-[3-乙基-2-(2-甲氧基乙基)-7-氧代-6,7-二氢-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基]-N-甲氧基-N-甲基烟酰胺

将 6-丁氧基-5-[3-乙基-2-(2-甲氧基乙基)-7-氧代-6,7-二氢-2H-吡唑并-[4,3-d]嘧啶-5-基]烟酸(实施例 3) (200mg, 0.48mmol)溶于二氯甲烷并加入 1-羟基苯并三唑水合物(78mg, 0.58mmol)和 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(120mg, 0.58mmol), 然后加入二异丙基乙基胺(0.34ml, 1.95mmol)。加入 N,O-二甲基羟基胺盐酸盐(56.3mg, 0.58mmol)并将混合物室温搅拌 14 小时。补加 0.29mmol 1-羟基苯并三唑水合物和 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐并将反应液继续搅拌 3 小时。将反应混合物用二氯甲烷稀释，用水洗涤，干燥(硫酸镁)然后浓缩。通过快速柱色谱纯化(从二氯甲烷至 5%甲醇:二氯甲烷梯度洗脱)得到标题化合物(178mg, 81%)。

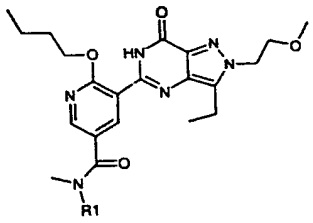
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.00 (t, 3H), 1.40 (t, 3H), 1.60 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 3.05 (q, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.90 (t, 2H), 4.40 (t, 2H), 4.60 (t, 2H), 8.65 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 10.75 (s, 1H)。

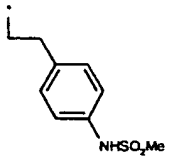
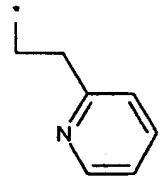
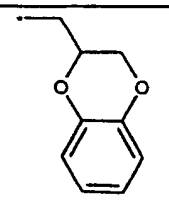
LRMS (TSP): 459.7 (MH^+)

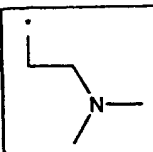
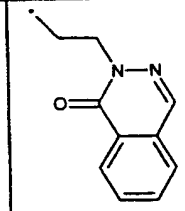
分析：实测值：C，57.80；H，6.56；N，18.02；$C_{22}H_{30}N_6O_5$的计算值 C，57.63；H，6.59；N，18.33。

实施例 6 至 10

以下化合物通过与实施例5相同的方法从实施例3的化合物和适宜的胺制得。



实施例	R1	LRMS $(MH)^+$	^1H NMR
6[1]		626.7	(300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.00 (t, 3H), 1.40 (m, 3H), 1.50 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 2.80-3.20 (m, 10H), 3.30 (s, 3H), 3.40-3.80 (m, 2H), 3.85 (t, 2H), 4.40 (t, 2H), 4.60 (t, 2H), 6.80-9.80 (m, 7H), 10.80 (s, 1H).
7[2]		534.5	(300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.00 (t, 3H), 1.40 (t, 3H), 1.50 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 3.00 (q, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.50 (m, 2H), 3.80 (t, 2H), 3.90 (m, 2H), 4.40 (t, 2H), 4.60 (t, 2H), 7.70 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 8.25 (m, 2H), 8.80 (m, 2H).
8[3]		577.7	(300 MHz, $CDCl_3$) δ:1.00 (t, 3H), 1.40 (t, 3H), 1.55 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 3.00 (q, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.70 (m, 1H), 3.80 (t, 2H), 4.10 (m, 2H), 4.40 (m, 1H), 4.45 (m, 3H), 4.60 (t, 2H), 6.95 (m, 4H), 8.40 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 10.75 (s, 1H).

9^4		500.5	(300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.00 (t, 3H), 1.40 (t, 3H), 1.55 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 3.05 (q, 2H), 3.0-3.1 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.45 (m, 2H), 3.80 (t, 2H), 3.90 (m, 2H), 4.40 (t, 2H), 4.60 (t, 2H), 8.40 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 12.0 (br s, 1H).
10^5		601.7	(300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.00 (t, 3H), 1.40 (t, 3H), 1.55 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 2.60 (br s, 2H), 2.90-3.30 m, 4H), 3.30 (s, 3H), 3.90-4.10 (m, 4H), 4.40 (t, 2H), 4.60 (br s, 3H), 7.40-8.30 (m, 5H), 8.40 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 10.75 (br s, 1H).

1= 所用的胺是N-{4-[2-(甲基氨基)乙基]苯基}甲磺酰胺(EP 245997)

2= 所用的胺是2-(2-甲基氨基乙基)吡啶

3= 所用的胺是 2,3-二氢-1,4-苯并二噁英-2-基-N-甲基甲胺(Gazz. Chim. Ital. 83; 1953; 144; 148)

4= 所用的胺是N,N,N'-三甲基乙二胺

5= 所用的胺是2-[2-(甲基氨基)乙基]-1-(2H)-酞嗪酮 (EP 242173)。

实施例 11

5-{2-丁氧基-5-[3-(三氟甲基)苯基]-3-吡啶基}-3-乙基-2-(2-甲氧基乙基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮

将 5-(2-丁氧基-5-碘-3-吡啶基)-3-乙基-2-(2-甲氧基乙

基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮(实施例 1) (140mg, 0.28mmol)、K_2CO_3 (78mg, 0.56mmol)和 3-三氟甲基硼酸(60mg, 0.34mmol)一起在含水二氧六环中在氮气氛下搅拌。将混合物浸入预先于 120℃下加热的油浴中数分钟并加入 $Pd(PPh_3)_4$ (34mg, 0.028mmol)。将混合物加热回流 2 小时然后冷却。将冷却的混合物浓缩然后在乙酸乙酯和水之间进行分配。然后将其通过 Arbocel®垫过滤除去钯残余物, 分出有机层, 依次用碳酸氢钠溶液和盐水洗涤, 干燥(硫酸镁)然后浓缩。用乙酸乙酯重结晶得到标题化合物(101mg, 70%)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.00 (t, 3H), 1.40 (t, 3H), 1.60 (m, 2H), 2.00 (m, 2H), 3.05 (q, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.90 (t, 2H), 4.45 (t, 2H), 4.65 (t, 2H), 7.60 (m, 2H), 7.80 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 10.85 (s, 1H)。

LRMS (ES): 516.1 (MH^+)。

分析: 实测值: C, 60.21; H, 5.43; N, 13.48; $C_{26}H_{28}N_5O_5F_3$ 的计算值 C, 60.57; H, 5.47; N, 13.58。

实施例 12

5-[2-丁氧基-5-(2-呋喃基)-3-吡啶基]-3-乙基-2-(2-甲氧基乙基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮

将 $Pd(PPh_3)_4$ (46.5mg, 0.04mmol)加入到搅拌中的碳酸钾(55mg, 0.40mmol)、2-呋喃基硼酸(54mg, 0.48mmol)和实施例 1 的标题化合物(200mg, 0.40mmol)在脱气二氧六环/水(10ml 4: 1 混合物)中的混合物中。将混合物加热回流 2 小时然后冷却。真空蒸除溶剂并将残余物用乙酸乙酯研磨得到橙色固体。通过快速柱色谱纯化(用 50: 1 二氯甲烷/甲醇洗脱)得到奶黄色固体状标题化合物(121mg, 58%)。

MP= 154-155℃。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ= 1.00 (t, 3H), 1.40 (t, 3H), 1.60 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 3.05 (q, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.90 (t, 2H), 4.40 (t, 2H), 4.60 (t, 2H), 6.50 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 7.50 (s, 1H),

8.60 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 10.80 (s, 1H)。
LRMS (ES): 438.1 (MH^+)。

实施例 13

5-(2-丁氧基-5-[2-吡啶基]-3-吡啶基)-3-乙基-2-(2-甲氧基乙基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮

将 2-三丁基锡吡啶(192mg, 0.52mmol)、氯化锂(170mg, 4.00mmol)、碘化亚铜(11.5mg, 0.06mmol)、$Pd(PPh_3)_4$ (46.5mg, 0.04mmol)和实施例 1 的标题化合物(200mg, 0.40mmol)一起在氮气氛下在二氧六环(10ml)中搅拌。将混合物加热回流 3.5 小时, 冷却然后真空蒸除溶剂。将残余物加入乙酸乙酯中并和 5%氟化钾水溶液一起剧烈振摇 10 分钟, 然后将混合物用 Arbocel®过滤。分出有机层, 用 5%氟化钾水溶液、饱和碳酸氢钠溶液和盐水洗涤。将有机相干燥(硫酸镁)然后浓缩。将固体通过用冷的乙酸乙酯研磨进行部分纯化, 然后通过快速柱色谱进一步纯化(用 50: 1 二氯甲烷/甲醇洗脱)得到标题化合物(52mg, 29%)。
^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ=1.00 (t, 3H), 1.40 (t, 3H), 1.55 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 3.10 (q, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.90 (t, 2H), 4.45 (t, 2H), 4.60 (t, 2H), 7.30 (m, 1H), 7.80 (m, 2H), 8.75 (d, 1H), 8.90 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 10.80 (s, 1H)。
LRMS (ES): 449.2 (MH^+)。

实施例 14 (制备实施例)

5-(2-丁氧基-5-三甲基硅烷基乙炔基-3-吡啶基)-3-乙基-2-(2-甲氧基-乙基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮

将实施例 1 的标题化合物(127mg, 0.25mmol)悬浮在三乙胺(2ml)和三甲基硅烷基乙炔(38mg, 0.39mmol)和乙腈(2ml 以试图溶解反应物)中。加入 $Pd(PPH_3)_2Cl_2$ (5mg, 0.006mmol)和碘化亚铜(1.2mg, 0.006mmol)并将反应混合物进行搅拌。1 小时后, 补加三甲基硅烷基乙炔(19mg,

0.19mmol)并继续搅拌 2 小时。蒸除溶剂并将残余物在乙酸乙酯和水之间进行分配。将有机相用盐水洗涤，干燥(硫酸镁)然后浓缩得到棕色泡沫。通过快速柱色谱纯化(从 100%二氯甲烷至 99%二氯甲烷/甲醇梯度洗脱)得到浅棕色固体状标题化合物(108mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.25 (s, 9H), 1.00 (t, 3H), 1.40 (t, 3H), 1.50 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 3.10 (q, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.90 (t, 2H), 4.40 (t, 2H), 4.60 (t, 2H), 8.40 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 10.70 (s, 1H)。

LRMS (TSP): 468.3 (MH^+)。

实施例 15

5-(2-丁氧基-5-乙炔基-3-吡啶基)-3-乙基-2-(2-甲氧基-乙基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮

将氟化钾(22mg, 0.38mmol)于 0℃下加入到搅拌中的实施例 14 的标题化合物(90mg, 0.19mmol)的含水 N,N-二甲基甲酰胺(2ml, N,N-二甲基甲酰胺/0.2ml 水)溶液中。10 分钟后，将反应液升温至室温并搅拌 2 小时。将反应混合物用乙酸乙酯稀释并用水、1N 盐酸(3 次)和盐水洗涤。将有机层干燥(硫酸镁)然后浓缩得到白色固体状标题化合物(75mg)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ= 1.00 (t, 3H), 1.40 (t, 3H), 1.50 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 3.05 (q, 2H), 3.20 (s, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.85 (t, 2H), 4.40 (t, 2H), 4.60 (t, 2H), 8.40 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 10.70 (s, 1H)。

LRMS (TSP): 396.3 (MH^+)。

实施例 16

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

将实施例 15 的标题化合物(2.4g, 6mmol)和硫酸汞(100mg,

0.34mmol)一起在 1N H_2SO_4 (5ml)和丙酮(35ml)的混合物中进行搅拌。2小时后，补加硫酸汞(100mg)，并在2小时后加入第3份(100mg/5ml 1N H_2SO_4)。将粗品反应混合物浓缩并将黑色的残余物在二氯甲烷和水之间进行分配。分出有机相并用饱和碳酸氢钠溶液和盐水洗涤，干燥(硫酸镁)然后蒸发。通过快速柱色谱纯化(从30%乙酸乙酯：戊烷至100%乙酸乙酯梯度洗脱)得到780mg产物。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ = 1.00 (t, 3H), 1.40 (t, 3H), 1.55 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 3.10 (q, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.90 (t, 2H), 4.45 (t, 2H), 4.65 (t, 2H), 8.80 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 10.60 (s, 1H)。

LRMS (TSP)：414.3 (MH^+)。

实施例 17

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

将 5-(5-乙酰基-2-丁氧基-3-吡啶基)-3-乙基-2-(2-甲氧基乙基)-2,6-二氢 7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮(实施例 16) (150mg, 0.36mmol)溶于1-甲氧基丙-2-醇(3ml)并将溶液加热回流5分钟以使溶液脱气。冷却后，加入六甲基二硅氮烷基钾(360mg, 1.80mmol)并将溶液再次加热回流8小时。将冷却的反应混合物蒸发至干，用1N盐酸调节 pH 至 8，然后在乙酸乙酯和水之间进行分配。分出有机相并用盐水洗涤，干燥(硫酸镁)然后蒸发。将粗产物通过快速柱色谱纯化(从100%二氯甲烷：0.5%氨至 99%二氯甲烷：1%甲醇：0.5%氨梯度洗脱)得到标题化合物(45mg, 29%)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)：δ = 1.40 (t, 3H), 1.50 (d, 3H), 2.60 (s, 3H), 3.10 (q, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 3.60-3.80 (m, 2H), 3.90 (t, 2H), 4.40 (t, 2H), 5.60 (m, 1H), 8.80 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 10.80 (s, 1H)。

LRMS (TSP)：430.3 (MH^+)。

实施例 18

5-{2-丁氧基-5-[3-(二甲基氨基)丙酰基]-3-吡啶基}-3-乙基-2-(2-甲氧基乙基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮

将二甲基胺盐酸盐(280mg, 31mmol)加入到甲醛(72mg, 2ml 37-41%的水溶液)中并将混合物进行超声直至白色固体溶解。30 分钟后，加入乙酸酐(1.2ml)并将混合物在水浴中温热直至得到澄清的溶液。将一部分该溶液(0.16ml)加入到 5-(5-乙酰基-2-丁氧基-3-吡啶基)-3-乙基-2-(2-甲氧基乙基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮(实施例 16) (100mg, 0.24mmol)中并将形成的溶液在水溶液中加热。1 小时后，将反应液冷却并用乙酸乙酯从饱和碳酸氢钠溶液中萃取。将有机相依次用碳酸氢钠溶液和盐水洗涤，干燥(硫酸镁)然后浓缩。将残余物通过快速柱色谱纯化(从 100%二氯甲烷至 10%甲醇:二氯甲烷梯度洗脱)得到 50mg 产物。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.00 (t, 3H), 1.40 (t, 3H), 1.50 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 2.35 (s, 6H), 2.80 (t, 2H), 3.10 (q, 2H), 3.20 (t, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.90 (t, 2H), 4.45 (t, 2H), 4.65 (t, 2H), 8.80 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 10.60 (s, 1H)。

LRMS (TSP): 471.3 (MH^+)。

实施例 19

5-{2-丁氧基-5-[3-(4-乙基-1-哌嗪基)丙酰基]-3-吡啶基}-3-乙基-2-(2-甲氧基乙基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮

标题化合物通过实施例 18 的方法制备。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.00 (t, 3H), 1.10 (t, 3H), 1.40 (t, 3H), 1.55 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 2.40 (q, 2H), 2.40-2.70 (m, 8H), 2.85 (t, 2H), 3.10 (q, 2H), 3.20 (t, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.90 (t, 2H), 4.40 (t, 2H), 4.70 (t, 2H), 8.80 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 10.60 (s, 1H)。

LRMS (TSP): 540.1 (MH^+).

实施例 20

5-(2-丁氧基-5-碘-3-吡啶基)-3-乙基-1-(2-甲氧基乙基)-1,6-二氢-7H-吡喃并[4,3-d]嘧啶-7-酮

标题化合物按照实施例 1 的方法用制备例 15 的标题化合物制备。

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.05 (t, 3H), 1.40 (t, 3H), 1.60 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 3.00 (q, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.85 (t, 2H), 4.60 (t, 2H), 4.80 (t, 2H), 8.40 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 10.95 (s, 1H).

LRMS (TSP): 497.8 (MH^+).

实施例 20a (制备实施例)

5-(2-丁氧基-5-三甲基硅烷基乙炔基-3-吡啶基)-3-乙基-1-(2-甲氧基乙基)-1,6-二氢-7H-吡喃并[4,3-d]嘧啶-7-酮

标题化合物按照实施例 14 的方法用实施例 20 的标题化合物制备。

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.25 (s, 9H), 1.00 (t, 3H), 1.40 (t, 3H), 1.60 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 3.00 (q, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.85 (t, 2H), 4.60 (t, 2H), 4.80 (t, 2H), 8.40 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 11.00 (s, 1H).

LRMS (TSP): 467.5 (MH^+).

实施例 20b

5-(2-丁氧基-5-乙炔基-3-吡啶基)-3-乙基-1-(2-甲氧基乙基)-1,6-二氢-7H-吡喃并[4,3-d]嘧啶-7-酮

标题化合物按照实施例 15 的方法用实施例 20a 的标题化合物制备。

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ= 1.00 (t, 3H), 1.40 (t, 3H), 1.55 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 3.00 (q, 2H), 3.20 (s, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.80 (t, 2H), 4.60 (t, 2H), 4.80 (t, 2H), 8.40 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 11.00 (s, 1H).

LRMS (TSP): 396.4 (MH^+).

实施例 21

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

标题化合物按照实施例 16 的方法用实施例 20 的标题化合物制备.

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.00 (t, 3H), 1.40 (t, 3H), 1.60 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 3.00 (q, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.80 (t, 2H), 4.60 (t, 2H), 4.75 (t, 2H), 8.80 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 10.90 (s, 1H).

LRMS (TSP): 413.9 (MH^+).

实施例 22

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

标题化合物按照实施例 1 的方法用制备例 14 的标题化合物制备.

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.05 (t, 3H), 1.10 (d, 6H), 1.80 (m, 2H), 2.25 (m, 1H), 3.00 (t, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.30 (d, 2H), 8.40 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 10.70 (s, 1H).

LRMS (TSP): 468.1 (MH^+).

实施例 23

6-异丁氧基-5-(2-甲基-7-氧代-3-丙基-6,7-二氢-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)烟酸甲酯

标题化合物按照实施例 2 的方法用实施例 22 的标题化合物制备.

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ= 1.05 (t, 3H), 1.15 (d, 6H), 1.80 (m, 2H), 2.30 (m, 1H), 3.00 (t, 2H), 4.00 (s, 3H), 4.10 (s, 3H), 4.40 (d, 2H), 8.80 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 10.65 (s, 1H).

LRMS (TSP): 400.1 (MH^+).

实施例 24

6-异丁氧基-5-(2-甲基-7-氧代-3-丙基-6,7-二氢-2H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-5-基)烟酸

标题化合物按照实施例 3 的方法用实施例 23 的标题化合物制备。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.05 (t, 3H), 1.10 (d, 6H), 1.80 (m, 2H), 2.25 (m, 1H), 3.05 (t, 2H), 4.10 (s, 3H), 4.40 (d, 2H), 8.95 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 11.10 (br s, 1H)。

LRMS (TSP): 386.1 (MH^+)。

实施例 25

5-[5-(4,4-二甲基-4,5-二氢-1,3-噁唑-2-基)-2-异丁氧基-3-吡啶基]-2-甲基-3-丙基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮

将 6-异丁氧基-5-(2-甲基-7-氧代-3-丙基-6,7-二氢-2H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-5-基)烟酸(实施例 24) (200mg, 0.52mmol)溶于二氯甲烷, 然后加入草酰氯(0.18ml, 2.8mmol)和 1 滴 N,N-二甲基甲酰胺。将该混合物搅拌 2 小时然后真空蒸除溶剂, 与二氯甲烷共沸。然后将酰氯的二氯甲烷溶液加入到 2-氨基-2-甲基-1-丙醇(0.05ml, 0.52mmol)和二异丙基乙基胺(0.09ml, 0.62mmol)的二氯甲烷溶液中并将混合物搅拌 2 小时。将反应混合物用二氯甲烷稀释, 然后依次用 1N 柠檬酸溶液和盐水洗涤。将有机相干燥(硫酸镁)然后真空浓缩。将残余物重新溶于二氯甲烷并加入亚硫酰氯(0.05ml, 0.62mmol)。2 小时后, 将溶液依次用水和碳酸氢钠溶液洗涤。将有机相干燥然后浓缩。将粗品残余物通过快速柱色谱纯化(50%乙酸乙酯: 戊烷作为洗脱剂)得到产物。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.05 (d, 6H), 1.05 (t, 3H), 1.40 (s, 6H), 1.80 (m, 2H), 2.00 (m, 1H), 3.10 (t, 2H), 4.10 (s, 2H), 4.20 (d, 2H), 4.25 (s, 3H), 8.60 (s, 1H), 8.75 (s, 1H)。

LRMS (TSP): 439.0 (MH^+)。

实施例 26

6-异丁氧基-N,N-二甲基-5-(2-甲基-7-氧代-3-丙基-6,7-二氢-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)烟酰胺

标题化合物按照实施例 5 的方法用实施例 24 的标题化合物制备。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.00 (t, 3H), 1.10 (d, 6H), 1.80 (m, 2H), 2.30 (m, 1H), 2.95 (t, 2H), 3.20 (br s, 6H), 4.00 (s, 3H), 4.40 (d, 2H), 8.40 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 10.75 (s, 1H)。

LRMS (TSP): 413.3 (MH^+)。

实施例 27

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

将 5-(5-碘-2-异丁氧基-3-吡啶基)-2-甲基-3-丙基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮(实施例 22) (3g, 6.42mmol)、三甲基硅烷基乙炔(4.5ml, 32.1mmol)、碘化亚铜(I) (37mg, 0.19mmol)、$Pd(PPH_3)_2Cl_2$ (13.5mg, 0.19mmol)一起在乙腈(50ml)和三乙胺(50ml)的混合物中在氮气氛下于 40℃搅拌 16 小时。蒸除溶剂并将粗品混合物在 3%碳酸氢钠溶液和乙酸乙酯之间进行分配。将有机相浓缩然后重新溶于乙腈。加入四乙基氟化铵(1.27g, 8.52mmol)并将混合物室温搅拌 1.5 小时。补加一份四乙基氟化铵并将混合物继续搅拌 1.5 小时。 将有机相蒸发并将粗品混合物在 3%碳酸氢钠溶液和乙酸乙酯之间进行分配。将有机相干燥(硫酸镁)然后浓缩得到淡黄棕色固体状产物(2.35g)

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.00 (t, 3H), 1.10 (d, 6H, 1.80 (m, 2H), 2.30 (m, 1H), 3.00 (t, 2H), 3.20 (s, 1H), 4.05 (s, 3H), 4.35 (d, 2H), 8.40 (s, 1H), 8.80 (s, 1H)。

TLC(1: 1 乙酸乙酯/戊烷): R_f= 0.25

实施例 28

5-[2-异丁氧基-5-(1H-1,2,3-三唑-5-基)-3-吡啶基]-2-甲基-3-丙基

-2,6-二氢-7H-吡喃并[4,3-d]嘧啶-7-酮

将 5-(5-乙炔基-2-异丁氧基-3-吡啶基)-2-甲基-3-丙基-2,6-二氢-7H-吡喃并[4,3-d]嘧啶-7-酮(实施例 27) (200mg, 0.54mmol)和三甲基硅烷基叠氮化物(630mg, 5.4mmol)在 170℃下在密封的压力容器中搅拌 14 小时。将反应混合物冷却然后在乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠溶液之间进行分配。滤出棕色的沉淀然后将两相分离。将有机相用碳酸氢钠溶液和盐水洗涤，干燥(硫酸镁)然后浓缩。将残余物和最初的沉淀混合并通过快速柱色谱纯化(从二氯甲烷至5%甲醇:二氯甲烷梯度洗脱)得到 109mg 白色固体(49%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ= 0.90 (t, 3H), 1.00 (d, 6H), 1.75 (m, 2H), 2.20 (m, 1H), 2.90 (t, 2H), 4.00 (s, 3H), 4.30 (d, 2H), 7.80 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 10.80 (s, 1H)。

LRMS (ES): 409.0 (MH^+)。

实施例 29

5-(5-乙醇酰基-2-异丁氧基-3-吡啶基)-2-甲基-3-丙基-2,6-二氢-7H-吡喃并[4,3-d]嘧啶-7-酮

将 5-(5-乙炔基-2-异丁氧基-3-吡啶基)-2-甲基-3-丙基-2,6-二氢-7H-吡喃并[4,3-d]嘧啶-7-酮(实施例 27) (1g, 2.7mmol)和 $PhI(O_2CCF_3)_2$ (2.59g, 6.02mmol)在二氯甲烷: 乙腈: H_2O (45ml 80: 10: 1)的混合物中在氮气氛下剧烈搅拌。10 小时后，将混合物冷却，用二氯甲烷稀释并用饱和碳酸氢钠洗涤。将有机层干燥(硫酸镁)然后蒸发得到粗产物。经快速柱色谱(95%二氯甲烷:甲醇)得到 300mg 纯净产物和另外 300mg 稍微不纯的产物。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.00 (t, 3H), 1.10 (d, 6H), 1.80 (m, 2H), 2.30 (m, 1H), 3,00 (t, 2H), 3.40 (t, 1H), 4.05 (s, 3H), 4.45 (d, 2H), 4.90 (d, 2H), 8.80 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 10.60 (s, 1H)。

TLC: R_f= 0.3 (95%二氯甲烷: 5% MeOH)。

实施例 30

5-[5-(2-氯乙酰基)-2-异丁氧基-3-吡啶基]-2-甲基-3-丙基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮

将 5-(5-乙醇酰基-2-异丁氧基-3-吡啶基)-2-甲基-3-丙基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮(实施例 29) (0.3g, 0.75mmol)、三乙胺(0.14ml, 0.98mmol)和甲磺酰氯(0.07ml, 0.9mmol)在二氯甲烷(7ml)中室温搅拌 24 小时。将反应混合物用乙酸乙酯稀释然后用饱和碳酸氢钠溶液洗涤。将有机相干燥(硫酸镁)然后蒸发。将产物通过快速柱色谱纯化(用 97%二氯甲烷: 3%甲醇洗脱)得到 200mg 产物。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.00 (t, 3H), 1.15 (d, 6H), 1.80 (m, 2H), 2.30 (m, 1H), 3.00 (t, 2H), 4.10 (s, 3H), 4.45 (d, 2H), 4.65 (s, 2H), 8.85 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 10.60 (s, 1H)。

TLC: R_f= 0.3 (97%二氯甲烷: 3% MeOH)

实施例 31

5-{2-异丁氧基-5-[2-(4-吗啉基)乙酰基]-3-吡啶基}-2-甲基-3-丙基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮

将 5-[5-(2-氯乙酰基)-2-异丁氧基-3-吡啶基]-2-甲基-3-丙基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮(实施例 30) (100mg, 0.24mmol)、三乙胺(0.04ml, 0.29mmol)和吗啉(0.023ml, 0.26mmol)在二氯甲烷(3ml)中在氮气氛下搅拌 16 小时。将混合物倒入乙酸乙酯中并用饱和碳酸氢钠溶液洗涤。将有机相干燥(硫酸镁)然后浓缩。将产物通过快速柱色谱纯化(用 97%二氯甲烷: 3%甲醇洗脱)得到 80mg 淡棕色泡沫状产物。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.00 (t, 3H), 1.15 (d, 6H), 1.80 (m, 2H), 2.30 (m, 1H), 2.60 (m, 4H), 3.00 (t, 2H), 3.80 (m, 6H), 4.05 (s, 3H), 4.40 (d, 2H), 9.00 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 10.60 (s, 1H).

TLC: R_f= 0.3 (97%二氯甲烷: 3% MeOH)

实施例 32

5-{5-[2-(4-乙基-1-哌嗪基)乙酰基]-2-异丁氧基-3-吡啶基}-2-甲基-3-丙基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮

标题化合物按照实施例 31 的描述制备。

H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ= 1.05 (t, 3H), 1.10 (d, 6H), 1.10 (t, 3H), 1.80 (m, 2H), 2.25 (m, 1H), 2.40 (q, 2H), 2.40-2.70 (m, 8H), 3.00 (t, 2H), 3.75 (s, 2H), 4.10 (s, 3H), 4.40 (d, 2H), 9.00 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 10.60 (s, 1H)。

TLC: R_f= 0.5 (89%二氯甲烷: 10%甲醇: 1%氨)

实施例 33

5-(2-丁氧基-5-乙醇酰基-3-吡啶基)-3-乙基-2-(2-甲氧基乙基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮

标题化合物按照实施例 29 的方法用实施例 15 的标题化合物制备。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ= 1.00 (t, 3H), 1.40 (t, 3H), 1.55 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 3.10 (q, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.40 (t, 1H), 3.90 (t, 2H), 4.40 (t, 2H), 4.65 (t, 2H), 4.90 (d, 2H), 8.80 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 10.60 (s, 1H)。

LRMS (TSP): 430.4 (MH^+)。

实施例 34

5-[2-丁氧基-5-(4-吗啉基乙酰基)-3-吡啶基]-3-乙基-2-(2-甲氧基乙基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮

将三苯膦(110mg, 0.42mmol)的二氯甲烷(1ml)溶液缓慢加入到冰冷的 5-(2-丁氧基-5-乙醇酰基-3-吡啶基)-3-乙基-2-(2-甲氧基乙基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]-嘧啶-7-酮(实施例 33) (150mg, 0.35mmol)和四溴化碳(140mg, 0.42mmol)的二氯甲烷(3ml)溶液中。将溶液升温至室温。2 小时后, 补加四溴化碳(25mg, 0.075mmol)和三苯膦并继续搅拌 2 小时。浓缩并将产物通过快速柱色谱纯化(用乙酸乙酯/

戊烷(10: 90→70: 30)梯度洗脱)得到 5-[2-丁氧基-5-(2-溴乙酰)-3-吡啶基]-3-乙基-2-(2-甲氧基乙基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮，其不经进一步纯化直接使用(含有少量的氧化三苯基膦)。

将 5-[2-丁氧基-5-(2-溴乙酰)-3-吡啶基]-3-乙基-2-(2-甲氧基乙基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮(205mg, 0.42mmol)溶于二氯甲烷然后将溶液冷却至0℃。加入吗啉(54mg, 0.62mmol)和三乙胺(84mg, 0.83mmol)，将混合物升温至室温并搅拌2小时。蒸除溶剂并将残余物溶于乙酸乙酯，用水(两次)、饱和碳酸氢钠(两次)和盐水洗涤，干燥(硫酸镁)然后浓缩。通过快速柱色谱纯化(20%乙酸乙酯/戊烷: 100%乙酸乙酯: 3%甲醇/乙酸乙酯梯度洗脱)得到70mg产物。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.00 (t, 3H), 1.40 (t, 3H), 1.60 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 2.60 (m, 4H), 3.05 (q, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.75 (m, 6H), 3.90(t, 2H), 4.45 (t, 2H), 4.65 (t, 2H), 9.00 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 10.60 (s, 1H)。LRMS (ES): 499.1 (MH^+)。

实施例 35

6-丁氧基-5-[3-乙基-2-(2-甲氧基乙基)-7-氧代-6,7-二氢-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基]烟腈(nicotinonitrile)

将氰化亚铜(I) (35mg, 0.39mmol)和实施例1的标题化合物(130mg, 0.26mmol)在 N-甲基吡咯烷酮(3ml)中混合并将形成的溶液在 150℃及氮气氛下加热 14 小时。将反应混合物冷却然后在乙酸乙酯和水之间进行分配。加入浓氨水并分出有机层，再次用氨水和盐水洗涤，干燥(硫酸镁)，过滤然后蒸发得到棕色固体。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.00 (t, 3H), 1.40 (t, 3H), 1.50 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 3.10 (q, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.90 (t, 2H), 4.40 (t, 2H), 4.65 (t, 2H), 8.55 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 10.60 (s, 1H). LRMS (TSP): 397.2 (MH^+)。

实施例 36

6-异丁氧基-5-(2-甲基-7-氧代-3-丙基-6,7-二氢-2H-吡喏并[4,3-d]嘧啶-5-基)烟腈

标题化合物通过实施例 35 的方法制备。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.05 (t, 3H), 1.10 (d, 6H), 1.80 (m, 2H), 2.30 (m, 1H), 3.00 (t, 2H), 4.10 (s, 3H), 4.40 (d, 2H), 8.60 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 10.60 (s, 1H)。

LRMS (TSP): 367.0 (MH^+)。

实施例 37 (制备实施例)

6-异丁氧基-5-(2-甲基-7-氧代-3-丙基-6,7-二氢-2H-吡喏并[4,3-d]嘧啶-5-基)-3-吡啶硫代甲酰胺

将水(2 滴)加入到搅拌中的 6-异丁氧基-5-(2-甲基-7-氧代-3-丙基-6,7-二氢-2H-吡喏并[4,3-d]嘧啶-5-基)烟腈(实施例 36) (150mg, 0.41mmol)的$(EtO)_2P(S)SH$ (0.5ml)悬浮液中。将混合物室温搅拌。5 小时后, 补加$(EtO)_2P(S)SH$ (0.5ml)并加入二氯甲烷(5ml)以便于搅拌。14 小时后, 将反应混合物用二氯甲烷稀释并用饱和碳酸氢钠溶液洗涤。过滤并进行相分离后, 将有机相再次用饱和碳酸氢钠溶液和盐水洗涤, 干燥(硫酸镁)然后浓缩。将产物通过快速柱色谱纯化(从 100%二氯甲烷至 96%二氯甲烷:甲醇梯度洗脱)得到 80mg 产物。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.90 (t, 3H), 0.95 (d, 6H), 1.70 (m, 2H), 2.10 (m, 1H), 2.80 (t, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.20 (d, 2H), 8.60 (br s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.75 (brs, 1H), 9.00 (s, 1H), 10.65 (s, 1H)。

LRMS (TSP): 366.9 (MH^+)。

实施例 38

5-[2-异丁氧基-5-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)-3-吡啶基]-2-甲基-3-丙基-2,6-二氢-7H-吡喏并[4,3-d]嘧啶-7-酮

将 6-异丁氧基-5-(2-甲基-7-氧代-3-丙基-6,7-二氢-2H-吡喏并

[4,3-d]嘧啶-5-基)-3-吡啶硫代甲酰胺(实施例 37) (77mg, 0.19mmol)和氯丙酮(36mg, 0.38mmol)在乙醇(5ml)中加热回流 14 小时。将反应混合物冷却然后浓缩。通过快速柱色谱纯化(从 100%二氯甲烷至 3%甲醇:二氯甲烷梯度洗脱)得到 65mg 产物。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ=1.00 (t, 3H), 1.10 (d, 6H), 1.85 (m, 2H), 2.30 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 3.00 (t, 2H), 4.10 (s, 3H), 4.40 (d, 2H), 6.90 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 10.75 (s, 1H)。

LRMS (TSP): 438.9 (MH^+)。

实施例 39 (制备实施例)

N-羟基-6-异丁氧基-5-(2-甲基-7-氧代-3-丙基-6,7-二氢-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)-3-吡啶甲亚胺酸酰胺

将叔丁醇钾(61mg, 0.54mmol)加入到搅拌中的羟胺盐酸盐(38mg, 0.54mmol)的 2-甲基-1-丙醇(5ml)悬浮液中。2-3 分钟后, 加入 6-异丁氧基-5-(2-甲基-7-氧代-3-丙基-6,7-二氢-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)烟腈(实施例 36) (200mg, 0.54mmol)并将反应混合物加热回流 5 小时。补加 1 当量的叔丁醇钾和羟胺盐酸盐并继续回流 14 小时。将反应混合物冷却然后浓缩。将残余物用二氯甲烷研磨然后过滤, 将固体用二氯甲烷洗涤。将滤液蒸发然后通过快速柱色谱纯化(用乙酸乙酯+ 2%氨洗脱)得到 65mg 白色固体状标题化合物。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.80 (t, 3H), 0.95 (d, 6H), 1.60 (m, 2H), 2.10 (m, 1H), 2.80 (t, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.20 (d, 2H) 5.00 (br s, 2H), 8.40 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 10.70 (s, 1H)。

LRMS (TSP): 399.8 (MH^+)。

实施例 40 (制备实施例)

5-{5-[[(乙酰氧基)亚氨基](氨基)甲基]-2-异丁氧基-3-吡啶基}-2-甲基-3-丙基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮

将 N-羟基-6-异丁氧基-5-(2-甲基-7-氧代-3-丙基-6,7-二氢-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)-3-吡啶甲亚胺酸酰胺(实施例 39) (65mg, 0.16mmol)、N,N-二甲基氨基吡啶(24mg, 0.20mmol)、乙酸(9.7mg, 0.16mmol)和 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(37.5mg, 0.20mmol)在二氧六环(2ml)中搅拌 14 小时。真空蒸除溶剂并将产物通过快速柱色谱纯化(用 90%二氯甲烷:甲醇洗脱)得到白色固体状产物(58mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ= 1.00 (t, 3H), 1.10 (d, 6H), 1.80 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.25 (m, 1H), 2.95 (t, 2H), 4.00 (s, 3H), 4.40 (d, 2H), 5.25 (br s, 2H), 8.60 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 10.70 (s, 1H)。

LRMS (El) : 442.1 (MH^+)。

实施例 41

5-[2-异丁氧基-5-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-3-吡啶基]-2-甲基-3-丙基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮

将 5-{5-[[(乙酰氧基)亚氨基](氨基)甲基]-2-异丁氧基-3-吡啶基}-2-甲基-3-丙基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮(实施例 40) (55mg, 0.13mmol)于 190℃加热 3 小时。冷却后,将噁二唑通过快速柱色谱纯化(用 50: 1 二氯甲烷:甲醇洗脱)得到 21mg 黄色固体。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.05 (t, 3H), 1.10 (d, 6H), 1.80 (m, 2H), 2.30 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 3.00 (t, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.40 (d, 2H), 8.95 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 10.70 (s, 1H)。

LRMS (ES): 424.1 (MH^+)。

实施例 42

5-[2-异丁氧基-5-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-3-吡啶基]-2-甲基-3-丙基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮

将 5-(5-碘-2-异丁氧基-3-吡啶基)-2-甲基-3-丙基-2,6-二氢

-7H-吡喹并[4,3-d]嘧啶-7-酮(实施例 22) (200mg, 0.42mmol)和 N-羟基乙亚胺酸酰胺(EP 795328) (95mg, 1.28mmol)悬浮在甲苯(4ml)中并加入三乙胺(86mg, 0.85mmol)。加入 $Pd(PPH_3)_2Cl_2$ (15mg, 0.02mmol)然后在1大气压的一氧化碳下置于预先在95℃加热的油浴中.4小时后,补加乙酰氨基肟(50mg)、三乙胺(43mg)和 $Pd(PPH_3)_2Cl_2$ (15mg)并在 95℃下继续搅拌 14 小时。将冷却的反应混合物用乙酸乙酯稀释然后用水和盐水洗涤, 干燥(硫酸镁), 过滤然后蒸发。通过快速柱色谱纯化(从二氯甲烷到 1%甲醇:二氯甲烷梯度洗脱)得到 70mg 产物。

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.00 (t, 3H), 1.10 (d, 6H), 1.80 (m, 2H), 2.30 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 3.00 (t, 2H), 4.10 (s, 3H), 4.45 (d, 2H), 9.00 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 10.70 (s, 1H)。

LRMS (TSP): 424.1 (MH^+)。

实施例 43

5-[2-异丁氧基-5-(1H-1,2,3,4-四唑-5-基)-3-吡啶基]-2-甲基-3-丙基-2,6-二氢-7H-吡喹并[4,3-d]嘧啶-7-酮

将 5-[2-异丁氧基-5-氰基-3-吡啶基]-2-甲基-3-丙基-2,6-二氢-7H-吡喹并[4,3-d]嘧啶-7-酮(实施例 36) (200mg, 0.55mmol)、三甲基硅烷基叠氮化物(0.069ml, 0.54mmol)和氧化二丁基锡(54mg, 0.22mmol)于 80℃下在甲苯(10ml)中加热 14 小时。将反应混合物转移至带有 PTFE 内衬的密封容器内, 补加 0.069ml 三甲基硅烷基叠氮化物并将反应液于 80℃下继续加热 5 小时。冷却和过滤后, 将滤液用戊烷稀释。又有沉淀形成, 将其与最初的沉淀合并然后通过快速柱色谱纯化(用二氯甲烷/甲醇/氨以 5: 1: 0.1 的比例洗脱)得到 144mg 产物。

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ= 1.00 (t, 3H), 1.10 (d, 6H), 1.80 (m, 2H), 2.20 (m, 1H), 3.10 (t, 2H), 4.10 (s, 3H), 4.35 (d, 2H), 8.90 (s, 1H), 8.95 (s, 1H)。

LRMS (ES): 410.1 (MH^+)。

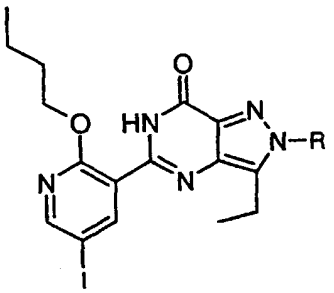
实施例 44

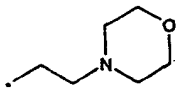
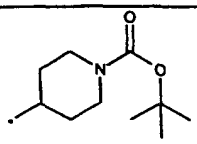
5-(2-丁氧基-5-碘-3-吡啶基)-2-[2-(二甲基氨基)乙基]-3-乙基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮

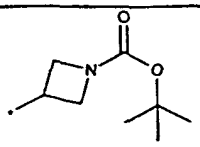
标题化合物按照实施例 1 的方法从制备例 17 的标题化合物制备。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.95 (t, 3H), 1.40 (t, 3H), 1.55 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.80 (t, 2H), 3.00 (q, 2H), 4.40 (t, 2H), 4.60 (t, 2H), 8.40 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 10.70 (s, 1H). LRMS (TSP): 511.3 (MH^+).

实施例 44a 至 44c

以下化合物通过实施例 44 的方法从适宜的吡唑并甲酰胺制备。



实施例	R	LRMS $(MH)^+$	^{1}H NMR
44a		553	(400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.00 (t, 3H), 1.40 (t, 3H), 1.55 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 2.50 (m, 4H), 2.95 (t, 2H), 3.05 (q, 2H), 3.65 (m, 4H), 4.40 (t, 2H), 4.50 (t, 2H), 8.40 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 10.70 (s, 1H).
44b		623	(400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.00 (t, 3H), 1.40 (t, 3H), 1.50 (s, 9H), 1.55 (m, 2H), 1.90 (m, 4H), 2.40 (br s, 2H), 2.90 (br s, 2H), 3.10 (q, 2H), 4.30 (m, 3H), 4.60 (t, 2H), 8.40 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 10.70 (s, 1H).

44c		612.2	(400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.00 (t, 3H), 1.40 (t, 3H), 1.50 (s, 9H), 1.55 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 3.00 (q, 2H), 4.40 (t, 2H), 4.50 (t, 2H), 4.65 (br s, 2H), 5.20 (m, 1H), 8.40 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 10.80 (s, 1H).

实施例 45(制备实施例)

5-(2-丁氧基-5-三甲基硅烷基乙炔基-3-吡啶基)-2-[2-(二甲基氨基)-乙基]-3-乙基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮

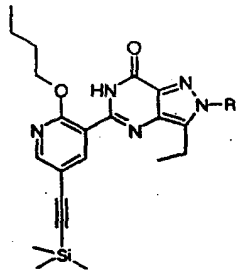
将$Pd(PPH_3)_2Cl_2$(11.2mg, 0.016mmol)和碘化亚铜(3mg, 0.016mmol)在室温和氮气氛下加入到搅拌中的 5-(2-丁氧基-5-碘-3-吡啶基)-2-[2-(二甲基氨基)乙基]-3-乙基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮(实施例 44) (330mg, 0.647mmol)在三乙胺(8ml)和乙腈(2ml)中的浆料中。将混合物于60℃下加热3小时, 冷却然后用二氯甲烷(2 x 100ml)从盐水中萃取。将有机相干燥(硫酸镁)然后浓缩得到黄色固体。通过快速柱色谱纯化(用 5%甲醇/95%二氯甲烷洗脱)得到浅棕色油状产物(290mg, 93%)。

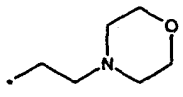
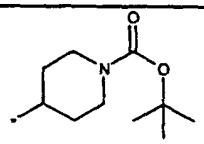
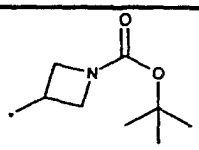
^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.30 (s, 9H), 1.00 (t, 3H), 1.40 (t, 3H), 1.50 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.90 (t, 2H), 3.05 (q, 2H), 4.40 (t, 2H), 4.60 (t, 2H), 8.30 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 10.70 (s, 1H)。

LRMS (TSP): 481.3 (MH^+)。

实施例 45a 至 45c

以下化合物通过实施例 45 的方法从适宜的碘化合物制备:



实施例	R	LRMS	^{1}H NMR
45a		523 MH^+	(300 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.25 (s, 9H), 1.0((t, 3H), 1.40 (t, 3H), 1.50 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 2.50 (m, 4H), 2.95 (t, 2H), 3.05 (q 2H), 3.70 (m, 4H), 4.40 (t, 2H), 4.60 (t 2H), 8.40 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 10.70 (s 1H).
45b		615 -MNa^+	(400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.25 (s, 9H), 1.0((t, 3H), 1.40 (t, 3H), 1.50 (s, 9H), 1.55 (m 2H), 1,90 (m, 4H), 2.40 (br s, 2H), 2.85 (b s, 2H), 3.10 (m, 2H), 4.40 (m, 3H), 4.60 (t 2H), 8.35 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 10.70 (s 1H).
45c		582.4 - MH^+	(400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.25 (s, 9H), 1.00 (t, 3H), 1.40 (t, 3H), 1.40 (s, 9H), 1.50 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 3.00 (q, 2H), 4.40 (t, 2H), 4.50 (t, 2H), 4.60 (br s, 2H), 5.25 (m, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 10.80 (s, 1H).

实施例 46

5-(2-丁氧基-5-乙炔基-3-吡啶基)-2-[2-(二甲基氨基)乙基]-3-乙基

-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮

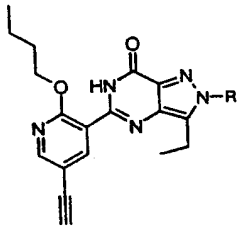
将氟化钾(72.5mg, 1.25mmol)在室温下加入到搅拌中的5-(2-丁氧基-5-三甲基硅烷基乙炔基-3-吡啶基)-2-[2-(二甲基氨基)-乙基]-3-乙基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮(实施例 45) (300mg, 0.625mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(10ml)和水(2ml)溶液中。2小时后,将反应混合物倒入盐水中并用乙酸乙酯萃取(2 x 100ml)。将有机相干燥(硫酸镁)然后浓缩得到浅棕色油状产物(285mg)。

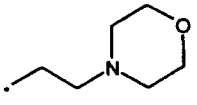
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.00 (t, 3H), 1.40 (t, 3H), 1.50 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 2.30 (s, 6H), 2.90 (t, 2H), 3.00 (q, 2H), 4.40 (t, 2H), 4.60 (t, 2H), 8.40 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 10.70 (s, 1H).

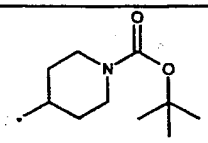
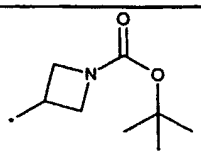
LRMS (ES): 409 (MH^+)。

实施例 46a 至 46c

以下化合物通过实施例 46 的方法从适宜的三甲基硅烷基化合物制备。



实施例	R	LRMS $(MH)^+$	^{1}H NMR
46a		451	(400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.00 (t, 3H), 1.40 (t, 3H), 1.50 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 2.50 (m, 4H), 2.95 (t, 2H), 3.05 (q, 2H), 3.20 (s, 1H), 3.70 (m, 4H), 4.40 (t, 2H), 4.60 (t, 2H), 8.40 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 10.75 (s, 1H).

46b		521	(400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.00 (t, 3H), 1.40 (t, 3H), 1.50 (m, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.90 (m, 4H), 2.40 (br s, 2H), 2.90 (br s, 2H), 3.05 (q, 2H), 3.20 (s, 1H), 4.40 (m, 3H), 4.60 (t, 2H), 8.40 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 10.70 (s, 1H).
46c		393.3	(400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.00 (t, 3H), 1.35 (t, 3H), 1.50 (s, 9H), 1.55 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 3.00 (q, 2H), 3.20 (s, 1H), 4.35 (t, 2H), 4.60 (t, 2H), 4.65 (br s, 2H), 5.20 (m, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 10.80 (s, 1H).

实施例 47

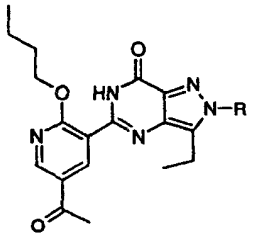
5-(5-乙酰基-2-丁氧基-3-吡啶基)-2-[2-(二甲基氨基)乙基]-3-乙基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮

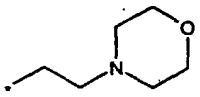
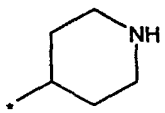
将 1N 硫酸(1ml)在室温下加入到搅拌中的 5-(2-丁氧基-5-乙炔基-3-吡啶基)-2-[2-(二甲基氨基)乙基]-3-乙基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮(实施例 46) (280mg, 0.69mmol)的丙酮(8ml)溶液中。加入硫酸汞(40mg, 0.14mmol)并将混合物加热回流 5 小时。将反应混合物冷却, 用甲醇(10ml)稀释, 过滤并将滤液用甲醇洗涤。蒸除溶剂并将残余物在乙酸乙酯(100ml)和饱和碳酸氢钠溶液(100ml)之间进行分配。将水相用 100ml 乙酸乙酯洗涤并将合并的有机相干燥(硫酸镁)然后浓缩。通过快速柱色谱纯化(用 95%二氯甲烷/甲醇洗脱)得到奶黄色固体状产物(140mg)。

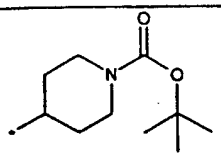
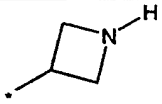
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.00 (t, 3H), 1.40 (t, 3H), 1.50 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.90 (t, 2H), 3.05 (q, 2H), 4.40 (t, 2H), 4.70 (t, 2H), 8.80 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 10.60 (s, 1H). LRMS (TSP): 427.5 (MH^+).

实施例 47a 至 47c

以下化合物通过实施例 47 的方法从适宜的乙炔化合物制备。



实施例	R	LRMS $(MH)^+$	^{1}H NMR
48		469	(400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.00 (t, 3H), 1.40 (t, 3H), 1.50 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 2.50 (m, 4H), 2.65 (s, 3H), 2.95 (t, 2H), 3.10 (q, 2H), 3.65 (m, 4H), 4.40 (t, 2H), 4.65 (t, 2H), 8.80 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 10.60 (s, 1H).
49*		440	(400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.00 (t, 3H), 1.40 (t, 3H), 1.50 (m, 4H), 1.90 (m, 4H), 2.35 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.80 (t, 2H), 3.10 (q, 2H), 3.30 (d, 2H), 4.40 (m, 1H), 4.45

			(t, 2H), 8.80 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 10.60 (br s, 1H).
50*		539.5	(300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.00 (t, 3H), 1.40 (t, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.50 (m, 2H), 1.90 (m, 4H), 2.40 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.90 (m, 2H), 3.10 (q, 2H), 4.30 (br s, 3H), 4.65 (m, 2H), 8.80 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 10.60 (s, 1H).
50a**		411.6	(300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.00 (t, 3H), 1.35 (t, 3H), 1.50 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 3.00 (q, 2H), 3.90 (t, 2H), 4.55 (t, 2H), 4.70 (t, 2H), 5.40 (m, 1H), 8.80 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 10.65 (br s, 1H).

*酸介导的从乙炔向乙酰基的水解(如实施例 47 所述)导致在反应条件下通过叔丁基氨基甲酸酯功能基的水解而形成实施例 49 和实施例 50 的标题化合物。

**使酸介导的从乙炔向乙酰基的水解(如实施例 47 所述)进行较长的时间以促进叔丁基氨基甲酸酯在反应条件下完全水解。

实施例 51

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

将 5-(5-乙酰基-2-丁氧基-3-吡啶基)-3-乙基-2-(4-哌啶基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮(实施例 49) (100mg, 0.23mmol)溶于二氯甲烷(10ml)然后加入甲醛(27mg, 0.01ml 37-41%的溶液)。搅拌 30 分钟后, 加入三乙酰氧基硼氢化钠(108mg, 0.51mmol)并继续搅拌 14 小时。补加甲醛(0.01ml 37-41%的溶液)和三乙酰氧基硼氢化钠(108mg, 0.51mmol)并继续搅拌 4.5 小时。仍有原料存在, 于是再次补加甲醛(0.01ml 37-41%的溶液)和三乙酰氧基硼氢化钠(108mg, 0.51mmol)并继续搅拌 18 小时。将反应混合物用二氯甲烷稀释, 依次用

碳酸氢钠溶液和盐水洗涤，干燥(硫酸镁)然后浓缩。通过快速柱色谱纯化(用 94: 6: 0.6 二氯甲烷/甲醇/0.88 氨洗脱)得白色固体状产物(41mg)。

^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.00 (t, 3H), 1.40 (t, 3H), 1.55 (m, 2H), 1.90 (m, 4H), 2.15 (t, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.55 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 3.00 (m, 4H), 4.20 (m, 1H), 4.65 (t, 2H), 8.80 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 10.50 (s, 1H)。

LRMS (TSP): 453.4 (MH^+)。

实施例 51a

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

标题化合物按照实施例 51 的方法用实施例 50a 的标题化合物作为原料制备。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.00 (t, 3H), 1.40 (t, 3H), 1.55 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 3.00 (q, 2H), 3.80 (t, 2H), 3.90 (t, 2H), 4.65 (t, 2H), 5.10 (m, 1H), 8.80 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 10.65 (s, 1H)。

LRMS (TSP): 425.6 (MH^+)。

实施例 52

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

将制备例 29 的标题化合物(3.85g, 27.5mmol)和制备例 26 的标题化合物(8.26g, 30.6mmol)在 3-甲基-3-戊醇(80ml)中的混合物加热回流 2.5 小时然后冷却。将反应混合物在二氯甲烷和盐酸(2N)之间进行分配，将形成的沉淀过滤，用水和乙醚洗涤然后干燥。分离出滤液，将有机层用盐酸(2N)、饱和碳酸氢钠水溶液、盐水洗涤，干燥(硫酸镁)然后减压蒸发。将残余物用乙醚研磨，将形成的固体过滤然后干燥。将分离

出的固体合并得到标题化合物(6.9g, 79%)。

^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): δ= 1.35 (t, 3H), 4.10 (s, 3H), 4.54 (q, 2H), 8.39 (s, 1H), 8.70 (d, 1H), 9.19 (d, 1H), 11.92 (s, 1H)。

LRMS 317 $(MH)^+$

实测值: C, 49.36; H, 3.82; N, 26.57. $C_{13}H_{12}N_6O_4$的计算值C, 49.18; H, 3.77; N, 26.53%。

实施例 53

3-溴-5-(2-乙氧基-5-硝基吡啶-3-基)-2-甲基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮

将实施例 52 的标题化合物(6.9g, 21.8mmol)、溴(1.35ml, 26.2mmol)和乙酸钠(2.7g, 32.7mmol)在乙酸(100ml)中的混合物加热回流 7 小时然后冷却。补加溴(0.35ml, 6.8mmol)并将反应液在室温下继续搅拌 18 小时。将反应混合物减压浓缩然后与甲苯共沸。将残余物在二氯甲烷和水之间进行分配, 滤出形成的沉淀, 依次用二氯甲烷、水和乙醚洗涤然后干燥。

分离出滤液,将有机层用饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤,干燥(硫酸镁)然后减压蒸发得到黄色固体。将分离出的固体合并, 悬浮在乙酸乙酯中并搅拌 30 分钟。滤出形成的沉淀然后干燥得到标题化合物(7.66g, 89%)。

^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): δ= 1.35 (t, 3H), 4.10 (s, 3H), 4.54 (q, 2H), 8.70 (d, 1H), 9.20 (d, 1H), 12.16 (s, 1H)。

LRMS 394.6 $(MH)^+$

实测值: C, 39.51; H, 2.80; N, 21.27。$C_{13}H_{11}BrN_6O_4$的计算值C, 39.63; H, 2.73; N, 21.36%。

实施例 54

3-溴-5-(5-氨基-2-乙氧基-吡啶-3-基)-2-甲基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮

将三氯化钛(20.93g, 140ml 15%的盐酸溶液)加入到3-溴-5-(2-乙氧基-5-硝基吡啶-3-基)-2-甲基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮(实施例53) (7.66g, 19.4mmol)的乙酸(100ml)溶液中。2小时后,蒸除乙酸然后与甲苯共沸。将残余物在碳酸氢钠溶液和二氯甲烷之间进行分配,滤出钛盐以便于水相和有机相的分离。将水层用氯化钠饱和并再次用二氯甲烷萃取。将有机相干燥(硫酸镁)然后浓缩得到固体。用乙酸乙酯研磨得到3g纯净产物。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.40 (t, 3H), 3.80 (br s, 2H), 4.00 (s, 3H), 4.40 (q, 2H), 7.65 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 11.15 (s, 1H).

LRMS (TSP): 363.8, 366.8 (MH^+).

实施例55

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

将亚硝酸丁酯(282mg, 2.74mmol)在室温下滴加到搅拌中的实施例54的标题化合物(200mg, 0.55mmol)的二碘甲烷(2ml)溶液中。1小时后,将反应液于40-50℃下加热2小时。将混合物冷却然后直接通过快速柱色谱纯化(从二氯甲烷至98%二氯甲烷/5%甲醇梯度洗脱)得到棕色固体状产物(60mg, 23%)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ=1.50 (t, 3H), 4.15 (s, 3H), 4.60 (q, 2H), 8.40 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 10.90 (s, 1H).

LRMS (TSP): 475.6 (MH^+).

实施例56 (制备实施例)

3-溴-5-(2-乙氧基-5-三甲基硅烷基乙炔基-3-吡啶基)-2-甲基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮

标题化合物按照实施例14的方法用实施例55的标题化合物制备。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ= 0.25 (s, 9H), 1.55 (t, 3H), 4.20 (s, 3H), 4.65 (q, 2H), 8.40 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 10.95 (s, 1H).

LRMS (TSP): 446.3 和 448.5 (MH^+)。

实施例 57

3-溴-5-(2-乙氧基-5-乙炔基-3-吡啶基)-2-甲基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮

标题化合物按照实施例 15 的方法用实施例 56 的标题化合物制备。

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.50 (t, 3H), 3.20 (s, 1H), 4.10 (s, 3H), 4.65 (q, 2H), 8.35 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 10.90 (s, 1H)。

LRMS (ES): 373 (MH^+)。

实施例 58

5-(5-乙酰基-2-乙氧基-3-吡啶基)-3-溴-2-甲基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮

将 3-溴-5-(2-乙氧基-5-乙炔基-3-吡啶基)-2-甲基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮(实施例 57) (750mg, 2mmol)、1N H_2SO_4 (2ml)和 $HgSO_4$ (50mg, 0.17mmol)在丙酮(25ml)中的混合物回流搅拌 10 小时然后室温搅拌 14 小时。补加 H_2SO_4 (5ml, 1N)然后继续回流 4 小时。将混合物冷却, 蒸除溶剂并将残余物在二氯甲烷和水之间进行分配。用固体碳酸氢钠碱化后有白色沉淀形成, 滤出沉淀然后进行相分离。将有机层干燥(硫酸镁), 浓缩并与以前滤出的固体合并得到标题化合物, 为溶解性很差的固体。

^1H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): δ= 1.30 (t, 3H), 2.60 (s, 3H), 4.10 (s, 3H), 4.40 (q, 2H), 8.40 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 12.00 (br s, 1H)。

LRMS (TSP): 393.7 (MH^+)。

实施例 59

5-(5-乙酰基-2-乙氧基-3-吡啶基)-3-[6-(二甲基氨基)-3-吡啶基]-2-甲基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮

将碳酸钾(35mg, 0.25mmol)、6-(二甲基氨基)吡啶-3-基硼酸二盐

酸盐(42mg, 0.25mmol)和 5-(5-乙酰基-2-乙氧基-3-吡啶基)-3-溴-2-甲基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]-嘧啶-7-酮(实施例 58) (50mg, 0.13mmol)悬浮在二氧六环/水(2ml 4: 1 的混合物)中并将反应混合物浸入预先加热的(120℃)油浴中 5 分钟。将混合物冷却然后加入 $Pd(PPh_3)_4$ (14mg, 0.012mmol)。将混合物重新加热至回流 2 小时。补加 $Pd(PPh_3)_4$ (15mg, 0.012mmol)和 6-(二甲基-氨基)吡啶-3-基硼酸二盐酸盐(32mg, 0.25mmol)并继续回流 14 小时。将冷却的反应混合物浓缩并将残余物在二氯甲烷和水之间进行分配,然后用硅藻土塞过滤。将有机层用饱和碳酸氢钠和盐水洗涤,干燥(硫酸镁),过滤然后蒸发。将残余的黄色固体通过快速柱色谱纯化(二氯甲烷/0.2%氨至 99%二氯甲烷/甲醇/0.5%氨梯度洗脱)得到 30mg 标题化合物。用乙醚研磨然后用异丙醇重结晶进行进一步纯化得到 18mg 纯净产物。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ= 1.60 (t, 3H), 2.60 (s, 3H), 3.20 (s, 6H), 4.20 (s, 3H), 4.80 (q, 2H), 6.70 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 10.75 (s, 1H)。

LRMS (TSP) 434.5 (MH^+)。

实施例 60

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

将叔丁醇钾(15.5g, 0.14mol)加入到搅拌中的制备例 23 的标题化合物(12g, 35mmol)的叔丁醇(300ml)溶液中。将混合物回流 39 小时然后冷却(反应未进行完全)。真空蒸除溶剂,将得到的粘稠混合物溶于水并用 2N 盐酸中和至 pH 5。将水相用二氯甲烷萃取(3 次),将有机相干燥(硫酸镁)然后浓缩。通过快速柱色谱纯化(乙酸乙酯作为洗脱剂)得到 1.5g 所需产物和回收的原料。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.00 (t, 3H), 1.50 (t, 3H), 1.80 (m, 2H), 3.00 (t, 2H), 3.60 (br s, 2H), 4.10 (s, 3H), 4.60 (q, 2H), 7.80 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 11.15 (s, 1H)。

实施例 61

N-[6-乙氧基-5-(2-甲基-7-氧代-3-丙基-6,7-二氢-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)-3-吡啶基]甲磺酰胺

将甲磺酰氯(0.056ml, 7.24mmol)于室温下加入到搅拌中的 5-(5-氨基-2-乙氧基-3-吡啶基)-2-甲基-3-丙基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮(实施例 60) (158mg, 0.48mmol)的吡啶(3ml)溶液中 16 小时。将混合物在 3%碳酸氢钠溶液和乙酸乙酯之间进行分配。将有机层用 0.5N 盐酸和水洗涤,干燥(硫酸镁)然后蒸发得到 0.1g 黄色固体。用二氯甲烷研磨(两次)得到黄色固体状产物(50mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, D_6-DMSO): δ= 0.95 (t, 3H), 1.30 (t, 3H), 1.70 (m, 2H), 2.90 (t, 2H), 3.00 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 4.40 (q, 2H), 7.95 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 9.65 (brs, 1H), 11.60 (s, 1H)。

LRMS (TSP): 407.3 (MH^+)。

实施例 62

N-[6-乙氧基-5-(2-甲基-7-氧代-3-丙基-6,7-二氢-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)-3-吡啶基]烟酰胺

将烟酸(68mg, 0.55mmol)的二氯甲烷(2ml)溶液用草酰氯(0.24ml, 2.75mmol)在氮气氛下处理并加入 1 滴 N,N-二甲基甲酰胺。2 小时后,真空蒸除溶剂,与二氯甲烷共沸两次得到白色固体。向该固体中加入 5-(5-氨基-2-乙氧基-3-吡啶基)-2-甲基-3-丙基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮(实施例 60) (150mg, 0.46mmol)、二氯甲烷(5ml)和三乙胺(0.16ml, 1.15mmol)并将反应混合物搅拌 2 小时。将混合物倒入饱和碳酸氢钠溶液中并用乙酸乙酯萃取(两次)。将合并的有机层干燥(硫酸镁)然后浓缩得到淡棕色的半固体。经快速柱色谱(从 5%甲醇:二氯甲烷至 10%甲醇:二氯甲烷梯度洗脱)得到 35mg 淡棕色固体状产物。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.95 (t, 3H), 1.45 (t, 3H), 1.80 (m, 2H), 2.90 (t, 2H), 4.00 (s, 3H), 4.60 (q, 2H), 7.40 (m, 1H), 8.25

(d, 1H), 8.65 (m, 2H), 9.00 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 10.90 (s, 1H)。

TLC (10%甲醇:二氯甲烷)- R_f = 0.42

实施例 63

5-(2-丙氧基-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-5-基]烟酸酯

将制备例32的标题化合物(1.0g, 2.3mmol)在正丙醇(10ml)和乙酸乙酯(0.5ml)中的溶液用叔丁醇钾(253mg, 2.3mmol)处理然后加热回流24 小时。蒸发至干后，将反应混合物在乙酸乙酯和水之间进行分配并过滤分离析出的白色固体沉淀。分出有机相，用 Na_2SO_4 干燥，浓缩然后与上述固体合并，然后将其用乙酸乙酯洗涤并用热的甲醇-二氯甲烷重结晶得到白色固体状标题化合物(553mg, 1.3mmol)。

^{1}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 (2H, br m), 4.25 (t, 2H), 8.25 (s, 1H), 8.5 (s, 1H)。

LRMS (TSP) 426 (MH^+), 443 (MNH_4^+)。

分析: 实测值: C, 42.40; H, 3.69; N, 16.39。$C_{15}H_{16}IN_5O_2$ 的计算值: C, 42.37; H, 3.796; N, 16.47%

实施例 64 和 65

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

将实施例 63 的标题化合物(450mg, 1.1mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(10ml)溶液用碳酸铯(345mg, 1.1mmol)和溴乙酸叔丁酯(156μL, 1.1mmol)处理。室温搅拌 2 小时后，补加溴乙酸叔丁酯(50μL, 0.3mmol)并将反应液继续搅拌 0.5 小时。将反应混合物用水稀释(75ml)然后用乙酸乙酯萃取(4 x 25ml)。将合并的有机萃取液用盐水(25ml)洗涤，用

Na_2SO_4 干燥然后浓缩，将残余物通过快速柱色谱纯化(二氯甲烷:甲醇:0.88 氨(95: 5: 0.5)作为洗脱剂)。从柱子中洗脱的第一种异构体是实施例 64 的化合物- [3-乙基-5-(5-碘-2-丙氧基-3-吡啶基)-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-1-基]乙酸叔丁酯，将其用二异丙基醚结晶(83mg, 0.15mmol)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.1 (t, 3H), 1.4 (t, 3H), 1.5 (s, 9H), 1.9-2.05 (m, 2H), 3.05 (q, 2H), 4.5 (t, 2H), 5.25 (s, 2H), 8.45 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 11.0 (brs, 1H)。

LRMS (TSP) 541 (MH^+)。

分析: 实测值: C, 46.76; H, 4.83; N, 12.85。$C_{21}H_{26}IN_5O_4$ 的计算值: C, 46.75; H, 4.86; N, 12.98%

将第二种异构体(实施例 65 的化合物)- [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]乙酸叔丁酯也用二异丙基醚结晶(147mg, 0.27mmol)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ= 1.05 (t, 3H), 1.4-1.6 (m, 12H), 1.95-2.05 (m, 2H), 3.0 (q, 2H), 4.6 (t, 2H), 5.0 (s, 2H), 8.4 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 10.75 (br s, 1H)。

LRMS (TSP) 541 (MH^+), 558 (MNH_4^+)。

分析: 实测值: C, 46.71; H, 4.83; N, 12.86。$C_{21}H_{26}N_5O_4I$ 的计算值: C, 46.75; H, 4.86; N, 12.98%

将异构体通过 nOe 实验区分。

实施例 66

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

将实施例 64 的标题化合物(50mg, 0.1mmol)溶于三氟乙酸(0.5ml)并将该溶液室温放置过夜。蒸除三氟乙酸并将得到胶状物加入乙酸乙酯(2ml)中。结晶出白色固体，将其用乙酸乙酯洗涤得到标题化合物(63%收率)。

^{1}H NMR (400 MHz, F_3CCO_2D): δ= 0.95 (t, 3H), 1.3 (t, 3H), 1.8-1.95 (m, 2H), 3.0 (q, 2H), 4.55 (t, 2H), 5.6 (s, 2H), 8.55 (s, 1H), 8.9 (s, 1H)。

LRMS (ES-正离子) 484(MH^+), 506(MNa^+)。(ES-负离子) 438 (M-CO_2H), 482 (M-H)。

实施例 67

[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]乙酸

标题化合物用实施例 66 的方法以 65%的收率从[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]乙酸叔丁酯酯(实施例 65 的化合物)制得，得到白色固体。

^{1}H NMR (400 MHz, F_3CCO_2D): δ= 0.95 (t, 3H), 1.3 (t, 3H), 1.8-1.95 (m, 2H), 3.05 (q, 2H), 4.5 (t, 2H), 5.4 (s, 2H), 8.5 (s, 1H), 8.85 (s, 1H)。

LRMS (ES-正离子) 484 (MH^+), 506 (MNa^+)。(ES-负离子) 438 (M-CO_2H), 482 (M-H)。

实施例 68

[5-(5-乙酰基-2-丙氧基-3-吡啶基)-3-乙基-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-1-基]乙酸

将实施例 64 的产物(100mg, 0.19mmol)于 30℃下溶于乙腈(3ml)并加入三-邻甲苯基膦(10mg, 0.03mmol)、乙酸钯(3.5mg)、三乙胺(44μL, 0.32mmol)和丁基乙烯基醚(51μL, 0.39mmol)。将形成的混合物加热回流 10 小时，冷却至室温，加入盐酸(6M, 1.5ml)并将混合物室温搅拌 6 小时。加入水(5ml)然后将反应混合物用乙酸乙酯萃取(3 x 5ml)。将合并的有机萃取液用饱和盐水(5ml)洗涤，用 Na_2SO_4 干燥然后浓缩得到黄色胶状物。通过柱色谱纯化(二氯甲烷:甲醇:乙酸(90: 10: 1)作为洗脱剂)得到残余物，将其用乙酸乙酯结晶然后再次通过柱色谱纯化(二氯甲

烷:甲醇:乙酸(90: 10: 1)作为洗脱剂), 最后用乙酸乙酯结晶得到白色固体(18mg, 0.04mmol)。

^{1}H NMR (300 MHz, d_6-DMSO): δ= 0.95 (t, 3H), 1.3 (t, 3H), 1.7-1.85 (m, 2H), 2.6 (s, 3H), 2.85 (q, 2H), 4.4 (t, 2H), 5.25 (s, 2H), 8.05 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 12.3 (brs, 1H)。

LRMS (ES-负离子) 354 ($M-CO_2H$), 398 (M-H)。

实施例 69

5-(2-丙氧基-5-碘-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 33 的标题化合物(1.0g, 2.1mmol)溶于丙醇(25ml), 加入叔丁醇钾(200mg, 1.8mmol)并将形成的混合物加热回流 3.5 小时。真空蒸除丙醇后, 将残余物通过柱色谱纯化(二氯甲烷:甲醇 (99: 1)作为洗脱剂)得到白色固体状标题化合物(0.83g, 86%)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ= 1.05 (t, 3H), 1.15 (t, 3H), 1.8-2.05 (m, 4H), 2.95 (t, 2H), 4.25 (s, 3H), 4.55 (t, 2H), 8.45 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 10.9 (s, 1H)。

LRMS (ES-负离子) 452 (M-H), (ES-正离子) 454 (MH^+)。

分析: 实测值: C, 44.92; H, 4.36; N, 15.33。$C_{17}H_{20}IN_5O_2$的计算值: C, 45.05; H, 4.45; N, 15.45%

实施例 70

5-(1-甲基-7-氧代-3-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)-6-丙氧基烟腈

标题化合物用实施例 35 的方法从实施例 69 的标题化合物制备。

m.p. 174-6℃。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.05 (t, 3H), 1.2 (t, 3H), 1.8-2.1 (m, 4H), 2.95 (t, 2H), 4.25 (s, 3H), 4.65 (t, 2H), 8.55 (s, 1H), 9.1 (s, 1H), 10.8 (s, 1H)。

LRMS (TSP) 353 (MH^+)。

实施例 71

1-甲基-5-[2-丙氧基-5-(1H-四唑-5-基)-3-吡啶基]-3-丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮

标题化合物用实施例 43 的方法从实施例 70 的产物制备。

^1H NMR (300 MHz, d_6-DMSO): δ= 0.9-1.05 (m, 6H), 1.65-1.85 (m, 4H), 2.8 (t, 2H), 4.15 (s, 3H), 4.4 (t, 2H), 8.55 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 12.2 (s, 1H)。

LRMS (TSP) 396 (MH^+)。

实施例 72

3-[5-(1-甲基-7-氧代-3-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)-6-丙氧基-3-吡啶基]-2-丙炔酸乙酯

将丙炔酸乙酯(0.2ml, 1.9mmol)的四氢呋喃(5ml)溶液冷却至-65℃然后加入仲丁基锂(1.3M 的环己烷溶液, 1.5ml, 1.9mmol)并保持温度<-65℃。1 小时后,加入氯化锌的四氢呋喃溶液(0.5M, 12ml, 5.7mmol)并将混合物升温至室温, 继续搅拌 0.5 小时, 在冰中冷却然后加入实施例 69 的产物(430mg, 0.95mmol)的四氢呋喃(5ml)溶液和二氯化二(三苯基磷)钯(II) (35mg)的四氢呋喃(2ml)溶液。将反应混合物加热至 50℃ 2 小时。补加二氯化二(三苯基磷)钯(II) (35mg)并将混合物继续加热 3 小时。冷却后, 加入水(5ml)和乙醚(5ml), 将混合物用硅藻土过滤, 然后将水相用乙醚(3 x 15ml)萃取。将合并的有机相用盐水(15ml)洗涤, 用硫酸镁干燥, 浓缩得到残余物并将其通过柱色谱纯化(乙酸乙酯: 戊烷(1: 4)作为洗脱剂)。用二异丙基醚结晶后得到浅黄色固体状的标题化合物(128mg, 0.3mmol)。

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.05 (t, 3H), 1.15 (t, 3H), 1.4 (t, 3H), 1.8-2.1 (m, 4H), 2.9 (t, 2H), 4.25 (s, 3H), 4.35 (t, 2H), 4.6 (t, 2H), 8.5 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 10.9 (s, 1H)。

LRMS (TSP) 424 (MH^+)。

分析：实测值：C, 61.84; H, 5.89; N, 16.33。$C_{22}H_{25}N_5O_4 \cdot 0.25H_2O$ 的计算值：C, 61.74; H, 6.01; N, 16.36%

实施例 73

5-[5-(3-羟基-5-异噁唑基)-2-丙氧基-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

将实施例 72 的标题化合物(110mg, 0.3mmol)的乙醇(10ml)悬浮液加入到氢氧化钠(0.26M, 1ml)水溶液中的羟胺盐酸盐(54mg, 0.8mmol)中并将形成的溶液于 30℃加热 16 小时。真空蒸除乙醇，加入水(10ml)并将形成的溶液酸化至 pH 2 (浓盐酸)，然后用乙酸乙酯(3 x 20ml)萃取。将合并的有机萃取液用盐水(20ml)洗涤，用硫酸镁干燥，浓缩并将残余物通过柱色谱纯化(用乙酸乙酯：戊烷(20：80 至 100：0)然后是乙酸乙酯:甲醇 (90：10)梯度洗脱) [OK?]，然后将所需产物用甲醇结晶得到白色固体状标题化合物(35mg, 0.1mmol)。

m.p. 239-241℃

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.05 (t, 3H), 1.15 (t, 3H), 1.85-2.1 (m, 4H), 2.95 (t, 2H), 4.25 (s, 3H), 4.6 (t, 2H), 6.35 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 11.05 (s, 1H)。

LRMS (TSP) 411 (MH^+)。

分析：实测值：C, 58.41; H, 5.41; N, 20.31。$C_{22}H_{22}N_6O_4$ 的计算值：C, 58.53; H, 5.40; N, 20.48%

实施例 74

5-(5-氨基-2-丙氧基-3-吡啶基)-1-甲基-3-丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮和

实施例 74a

5-(1-甲基-7-氧代-3-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)-6-丙氧基-3-吡啶基氨基甲酸苄酯

将制备例36的标题化合物(3.0g, 6.1mmol)和六甲基二硅氮烷基钾(1.97g, 12.2mmol)的叔丁醇(200ml)溶液于80℃加热2小时，冷却然后真空浓缩。将残余物溶于乙酸乙酯(150ml)并用水(75ml)和盐水(50ml)洗涤，用硫酸镁干燥然后通过柱色谱纯化(用乙酸乙酯:戊烷(20: 80至50: 50)梯度洗脱)。分离出两种成分。亲脂性较强的(R_f= 0.75, 1: 1乙酸乙酯: 戊烷)是5-(1-甲基-7-氧代-3-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)-6-丙氧基-3-吡啶基氨基甲酸苄酯(777mg, 1.6mmol)，极性较强的成分(R_f=0.5, 1:1 乙酸乙酯: 戊烷)是标题化合物(0.49g, 1.4mmol)。

^{1}H NMR (300 MHz, d_6-DMSO): δ= 1.05 (t, 3H), 1.1 (t, 3H), 1.85-2.0 (m, 4H), 2.9 (t, 2H), 3.6 (s, 2H), 4.25 (s, 3H), 4.45 (t, 2H), 7.75 (d, 1H), 8.2 (d, 1H), 11.3 (br s, 1H)。

LRMS (TSP) 343 (MH^+)。

实施例75

{[5-(1-甲基-7-氧代-3-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)-6-丙氧基-3-吡啶基]氨基}乙酸

将溴乙酸钠(48mg, 0.33mmol)的水(1ml)溶液加入到实施例74的标题化合物(100mg, 0.3mmol)中并将混合物加热回流5天。补加溴乙酸钠(48mg, 0.33mmol)并继续加热1天。冷却后，将反应混合物用乙酸乙酯萃取(3 x 2.5ml)，将合并的萃取液用硫酸镁干燥然后通过柱色谱纯化(二氯甲烷:甲醇:乙酸(390: 10: 1)作为洗脱剂)，用二异丙基醚研磨后得到黄色固体(16mg, 0.04mmol)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.0 (t, 3H), 1.1 (t, 3H), 1.8-2.0 (m, 4H), 2.9 (t, 2H), 4.05 (s, 2H), 4.25 (s, 3H), 4.45 (t, 2H), 7.65 (d, 1H), 8.2 (d, 1H), 11.25 (br s, 1H)。

LRMS (ES-负离子) 399 (M-H)。

分析: 实测值: C, 56.61; H, 5.98; N, 20.43。$C_{19}H_{24}N_6O_4$ + 0.2H_2O 的计算值: C, 56.48; H, 6.09; N, 20.80%

实施例 76

N-[5-(1-甲基-7-氧代-3-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)-6-丙氧基-3-吡啶基]-N-(甲基磺酰基)甲磺酰胺

将甲磺酰氯(0.02ml, 0.3mmol)加入到实施例 74 的标题化合物(100mg, 0.3mmol)和三乙胺(0.08ml, 0.6mmol)的二氯甲烷(5ml)溶液中并将反应混合物室温搅拌 6 小时。用二氯甲烷(5ml)稀释后，将反应混合物用水(5ml)、盐水(5ml)洗涤，用硫酸镁干燥然后浓缩得到残余物。通过柱色谱纯化(用乙酸乙酯：戊烷(30：70 至 50：50)进行梯度洗脱)得到白色固体状标题化合物(97mg, 0.2mmol)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)：δ = 1.0 (t, 3H), 1.1 (t, 3H), 1.8-1.95 (m, 2H), 2.0-2.2 (m, 2H), 2.9 (t, 2H), 3.5 (s, 6H), 4.25 (s, 3H), 4.6 (t, 2H), 8.25 (d, 1H), 8.75 (d, 1H), 10.9 (brs, 1H)。

LRMS (TSP) 499 (MH^+)。

分析：实测值：C, 45.58; H, 5.16; N, 16.67。$C_{19}H_{26}N_6O_6S_2$的计算值：C, 45.77; H, 5.26; N, 16.86%

实施例 77

N-[5-(1-甲基-7-氧代-3-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)-6-丙氧基-3-吡啶基]甲磺酰胺

将实施例 76 的标题化合物(56mg, 0.1mmol)溶于丙醇(1.4ml)和 KOH 水溶液(1M, 0.14ml)并将混合物于 45℃加热 2.5 小时。将反应混合物真空浓缩，将残余物用水稀释(2ml)和并用浓盐酸酸化至 pH 2-3 得到沉淀，过滤回收沉淀，用水和乙醚洗涤然后干燥得到米白色固体状标题化合物(26mg, 0.06mmol)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ = 0.95 (t, 3H), 1.1 (t, 3H), 1.8-1.95 (m, 2H), 1.9-2.0 (m, 2H), 2.9 (t, 2H), 3.05 (s, 3H), 4.25 (s, 3H), 4.5 (t, 2H), 6.25 (br s, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.65 (d, 1H), 11 (br s, 1H)。

LRMS (ES-负离子) 419 (M-H)。

实施例 78

3-{[5-(1-甲基-7-氧代-3-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)-6-丙氧基-3-吡啶基]氨基}-3-氧代丙酸甲酯

将甲基丙二酰氯(31μL, 0.3mmol)滴加到搅拌中的实施例 74 的标题化合物(100mg, 0.3mmol)和三乙胺(0.08ml, 0.6mmol)的二氯甲烷(5ml)溶液中。将反应混合物室温搅拌 24 小时。用二氯甲烷(5ml)稀释，用水洗涤(2 x 2.5ml)，用硫酸镁干燥然后浓缩得到橙/棕色固体。通过柱色谱纯化(乙酸乙酯作为洗脱剂)得到白色固体状标题化合物(96mg, 0.22mmol)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.05 (t, 3H), 1.15 (t, 3H), 1.85-2.1 (m, 4H), 2.95 (t, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.3 (s, 3H), 4.55 (t, 2H), 8.65 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 9.3 (br s, 1H), 11.15 (br s, 1H)。

LRMS (ES-正离子) 443 (MH^+)。

分析：实测值：C, 56.88; H, 5.87; N, 18.74。$C_{21}H_{26}N_6O_5$的计算值：C, 57.00; H, 5.92; N, 18.70%

实施例 79

N-[5-(1-甲基-7-氧代-3-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)-6-丙氧基-3-吡啶基]-3-氧代-β-丙氨酸

将氢氧化钠(2N 水溶液, 1ml)加入到实施例 78 的标题化合物(79mg, 0.18mmol)的甲醇(10ml)溶液中并将形成的混合物室温搅拌 19 小时。真空浓缩并将残余物溶于水(20ml)。用二氯甲烷(20ml)洗涤后，将水相用 2M HCl 酸化至 pH 2-3，过滤分离形成的白色沉淀然后干燥得到标题化合物(58mg, 0.14mmol)。

m.p. 261-262℃

^{1}H NMR (300 MHz, d_6-DMSO): δ= 0.9-1.0 (m, 6H), 1.65-1.8 (m, 4H),

2.72.85 (m, 2H), 3.35 (s, 2H), 4.15 (s, 3H), 4.25-4.35 (m, 2H), 8.3 (s, 1H), 8.5 (s, 1H), 10.35 (brs, 1H)

LRMS (ES-负离子) 427 (M-H)

分析：实测值：C, 54.32; H, 5.47; N, 18.86. $C_{20}H_{24}N_6O_5 \cdot 0.75H_2O$ 的计算值：C, 54.35; H, 5.82; N, 19.02%

实施例 80

({[5-(1-甲基-7-氧代-3-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)-6-丙氧基-3-吡啶基]氨基}磺酰基)乙酸

将氯磺酰氯(878mg, 4.6mmol)的乙腈(10ml)溶液用水(0.08ml, 4.6mmol)处理，室温搅拌 10 分钟，真空浓缩并将残余物溶于二氯甲烷(10ml)。然后将 1.17ml 该溶液滴加到搅拌中的实施例 74 的标题化合物(200mg, 0.6mmol)和三乙胺(0.16ml, 1.2mmol)的二氯甲烷(10ml)溶液中。14 小时后，将反应混合物用氢氧化钠水溶液(2M, 2 x 10ml)萃取并将合并的含水萃取液用浓盐酸酸化至 pH 3，然后用二氯甲烷反萃取(3 x 10ml)。将合并的有机萃取液用硫酸镁干燥然后真空浓缩，将残余物通过柱色谱纯化(用二氯甲烷:甲醇(95: 5 至 80: 20)梯度洗脱)得到奶黄色固体状标题化合物(132mg, 0.4mmol)。

m.p. 267-270℃

^{1}H NMR (300 MHz, d_6-DMSO): δ= 0.9-1.0 (m, 6H), 1.65-1.8 (m, 4H), 2.85 (t, 2H), 3.5 (s, 2H), 4.15 (s, 3H), 4.3 (t, 2H), 8.3 (s, 1H), 8.5 (s, 1H), 10.5 (br s, 1H), 12.0 (brs, 1H)。

LRMS (ES-负离子) 463 (M-H)

实施例 81

1-甲基-5-(5-{4-[(4-甲基苯基)磺酰基]-1-哌嗪基}-2-丙氧基-3-吡啶基)-3-丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮

将 N,N-二-(2-氯乙基)-4-甲基苯磺酰胺(86mg, 0.3mmol)加入到搅拌中的实施例 74 的标题化合物(100mg, 0.3mmol)的 N,N-二异丙基乙基

胺(0.5ml)悬浮液中并将混合物加热至回流。在3和6小时后补加两次N,N-二-(2-氯乙基)-4-甲基苯磺酰胺(每次 86mg, 0.3mmol)。总共 21小时后，将反应混合物冷却至室温，用乙酸乙酯(2.5ml)稀释然后通过柱色谱纯化(预吸附，用乙酸乙酯：戊烷(20：80至30：70)梯度洗脱)得到黄色固体状标题化合物(119mg, 0.21mol)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)：δ = 1.05 (t, 3H), 1.1 (t, 3H), 1.85-2.0 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.9 (t, 2H), 3.25 (br s, 8H), 4.3 (s, 3H), 4.5 (t, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.7 (d, 2H), 7.9 (d, 1H), 8.4 (d, 1H), 11.3 (br s, 1H)。

LRMS (ES-负离子) 564 (M-H)。

实施例82

{[5-(1-甲基-7-氧代-3-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)-6-丙氧基-3-吡啶基]氨基}乙酸甲酯

将实施例74的标题化合物(200mg, 0.6mmol)和溴乙酸甲酯(55μL, 0.58mmol)溶于N,N-二异丙基胺(2ml)并将混合物加热回流20小时。冷却后，将反应混合物预先吸附在硅胶上，然后通过柱色谱纯化(乙酸乙酯：戊烷(50：50)作为洗脱剂)得到米白色固体状标题化合物(139mg, 0.34mmol)。

m.p. 175℃

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ = 1.0 (t, 3H), 1.15 (t, 3H), 1.8-1.95 (m, 4H), 2.9 (t, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.95 (d, 2H), 4.25 (s, 3H), 4.45 (t, 2H), 7.65 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 11.25 (brs, 1H)

LRMS (ES-负离子) 413 (M-H)

分析：实测值：C, 57.86; H, 6.32; N, 20.21。$C_{20}H_{26}N_6O_4$的计算值：C, 57.96; H, 6.32; N, 20.28%

实施例83

2-{[5-(1-甲基-7-氧代-3-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-

基)-6-丙氧基-3-吡啶基]氨基}丙酸甲酯

将实施例 74 的标题化合物(300mg, 0.9mmol)和 2-溴丙酸甲酯(98μL, 0.9mmol)溶于 N,N-二异丙基乙基胺(3ml)并将形成的混合物室温搅拌 14 小时, 然后补加 2-溴丙酸甲酯(24μL, 0.2mmol)并将混合物加热回流 6 小时. 将冷却的反应液真空浓缩并将残余物通过柱色谱纯化(预吸附, 乙酸乙酯: 戊烷(3: 10)作为洗脱剂)得到白色固体状标题化合物(258mg, 0.6mmol)。

m.p. 185-7℃

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.05 (t, 3H), 1.15 (t, 3H), 1.55 (d, 3H), 1.85-2.0 (m, 4H), 2.9 (t, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.1 (t, 1H), 4.3 (s, 3H), 4.45 (t, 2H), 7.7 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 11.4 (brs, 1H)。

LRMS (ES-负离子) 427 (M-H)。

分析: 实测值: C, 58.77; H, 6.62; N, 19.13。$C_{21}H_{28}N_6O_4 \cdot 0.1EtOAc$ 的计算值: C, 58.78; H, 6.64; N, 19.22%

实施例 84

N-[5-(1-甲基-7-氧代-3-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)-6-丙氧基-3-吡啶基]丙氨酸

将实施例 83 的标题化合物的甲醇(5ml)溶液用氢氧化钠(64mg, 1.6mmol)的水(2ml)溶液处理并将反应混合物室温搅拌 14 小时。将反应混合物真空浓缩后, 加入水(5ml)并将该溶液用浓盐酸(5 滴)酸化得到白色沉淀, 滤出沉淀然后真空干燥得到米白色固体状标题化合物(180mg, 0.43mmol)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ= 1.05 (t, 3H), 1.1 (t, 3H), 1.6 (d, 3H), 1.8-2.0 (m, 4H), 2.9 (t, 2H), 4.2 (t, 1H), 4.25 (s, 3H), 4.45 (t, 2H), 7.7 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 11.3 (brs, 1H)。

LRMS (ES-负离子) 413 (M-H), 827 (M_2-H)。

分析: 实测值: C, 57.12; H, 6.23; N, 19.92。$C_{20}H_{26}N_6O_4 \cdot 0.3H_2O$ 的计

算值：C，57.21；H，6.39；N，20.02%

实施例 85

2-[2-(二甲基氨基)乙基]-5-(2-乙氧基-5-碘-3-吡啶基)-3-乙基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮

将制备例 39 的标题化合物(2.1g，4.1mmol)溶于叔丁醇(40ml)，将溶液脱气，用六甲基二硅氮烷基钾(2.66g，16.4mmol)处理然后于 60℃加热 24 小时。将形成的混合物浓缩，将残余物加入水(200ml)中并用二氯甲烷萃取(3 x 100ml)，将合并的有机相用硫酸镁干燥，浓缩然后用乙酸乙酯结晶得到白色固体状标题化合物(1.15g，2.4mmol)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：δ = 1.4 (t, 3H)，1.5 (t, 3H)，2.3 (t, 6H)，2.9 (t, 2H)，3.0 (q, 2H)，4.4 (t, 2H)，4.6 (q, 2H)，8.4 (s, 1H)，9.0 (s, 1 H)

LRMS (TSP) 483 (MH^+)

实施例 86

5-{2-[2-(二甲基氨基)乙基]-3-乙基-7-氧代-6,7-二氢-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基}-6-乙氧基烟酸

将实施例 85 的标题化合物(1.27g，2.6mmol)的甲醇(100ml)溶液用 DMSO(5ml)、三乙胺(2.6ml，18.4mmol)、1,3-二(二苯基膦基)丙烷(434mg，1mmol)和乙酸钯(II) (414mg，1.8mmol)处理并将形成的混合物在 482.6 kPa (70psi) CO 下于 75℃加热 14 小时。用 Arbocel®过滤后，将反应混合物在二氯甲烷(150ml)和水(150ml)之间进行分配，分出有机相，用硫酸镁干燥然后浓缩得到橙色的油。通过柱色谱纯化(用二氯甲烷:甲醇作为洗脱剂(100：0 至 90：10)进行梯度洗脱)得到略微不纯的浅橙色固体状 5-{2-[2-(二甲基氨基)乙基]-3-乙基-7-氧代-6,7-二氢-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基}-6-乙氧基烟酸甲酯(1.18g)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)：1.4 (t, 3H)，1.45 (t, 3H)，2.3 (s, 6H)，2.9 (t, 2H)，3.05 (q, 2H)，3.95 (s, 3H)，4.4 (t, 2H)，4.7 (q, 2H)，

8.9 (s, 1H), 0.25 (s, 1H)

LRMS (TSP) 415 (MH^+)

将粗品甲酯(1.18g)加入二氧六环(20ml)中，用氢氧化钠水溶液(2M, 3.4ml)处理并将形成的溶液室温搅拌14小时，然后真空蒸除二氧六环，将剩余的水溶液用甲苯(150ml)洗涤，用浓盐酸酸化至pH 2然后浓缩得到固体。用热的乙醇(70ml)研磨得到白色固体状标题化合物(710mg, 1.8mmol)。

^1H NMR (400 MHz, d_6-DMSO): δ= 1.3 (t, 3H), 1.35 (t, 3H), 2.8 (s, 6H), 3.1 (q, 2H), 3.6-3.7 (m, 2H), 4.4 (q, 2H), 4.75 (t, 2H), 8.4 (s, 1H), 8.8 (s, 1H), 10.5 (brs, 1H), 11.9 (s, 1H)。

LRMS (TSP) 401 (MH^+)。

实施例87

5-{2-[2-(二甲基氨基)乙基]-3-乙基-7-氧代-6,7-二氢-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基}-6-乙氧基-N-甲氧基-N-甲基烟酰胺

将实施例86的标题化合物(710mg, 1.8mmol)溶于二氯甲烷(150ml)，加入1-羟基苯并三唑水合物(263mg, 1.95mmol)、N,N-二异丙基乙基胺(1.26ml, 7mmol)和1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(374mg, 1.95mmol)，然后加入N,O-二甲基羟基胺盐酸盐(173mg, 1.8mmol)并将形成的混合物室温搅拌14小时。加入饱和碳酸氢钠水溶液(80ml)和二氯甲烷(50ml)，分出有机相并将水相用二氯甲烷萃取(2 x 50ml)。将合并的有机相用硫酸镁干燥，浓缩然后通过柱色谱纯化(用二氯甲烷至10%甲醇的二氯甲烷溶液作为洗脱剂)得到黄色油状标题化合物(590mg, 1.3mmol)。

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ= 1.4 (t, 3H), 1.55 (t, 2H), 2.3 (s, 6H), 2.85-2.95 (m, 2H), 3.0 (q, 2H), 3.4 (s, 3H), 3.6 (s, 3H), 4.35-4.45 (m, 2H), 4.7 (q, 2H), 8.7 (s, 1H), 9.2 (s, 1H)。

LRMS (TSP) 444 (MH^+)。

实施例 88

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 45 的标题化合物(1.0g, 2.66mmol)和六甲基二硅氮烷基钾(1.72g, 10.63mmol)悬浮在环丁醇(5ml)和乙酸乙酯(0.5ml)中并加热回流 14 小时。冷却后，真空蒸除溶剂，将残余物加入水(20ml)中并用二氯甲烷萃取(3 x 50ml)。将合并的有机萃取液用盐水(50ml)洗涤，用硫酸镁干燥然后浓缩得到黄色固体(~800mg)。通过柱色谱纯化(用 3:7 乙酸乙酯：戊烷洗脱)得到标题化合物(295mg, 0.76mmol)。

m.p. 212-4℃。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)：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 (brs, 1H)。

LRMS (TSP) 385 (MH^+)。

分析：实测值：C, 56.03; H, 5.28; N, 21.63。$C_{18}H_{20}N_6O_4$ 的计算值：C, 56.24; H, 5.24; N, 21.86%

实施例 89

N-[6-(环丁氧基)-5-(1-甲基-7-氧代-3-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)-3-吡啶基]乙酰胺

和

实施例 90

5-[5-氨基-2-(环丁氧基)-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

将实施例 88 的标题化合物(266mg, 0.69mmol)溶于冰乙酸(10ml)并向容器中加入 5% Pd/碳(20mg)，然后在氢气氛(60psi)下搅拌 14 小时。过滤(Arbocel®)除去催化剂并将残余物真空浓缩。将残余物加入水(5ml)中，碱化至 pH 8 (5% $NaHCO_3$ 溶液)然后用二氯甲烷萃取(3 x 20ml)。将合并的有机萃取液用盐水(20ml)洗涤，用硫酸镁干燥，真空

浓缩然后通过柱色谱纯化(先用 98: 2 二氯甲烷:甲醇作为洗脱剂，然后是 30: 70: 1 乙酸乙酯:戊烷:0.88 氨)。得到 5-[5-氨基-2-(环丁氧基)-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(70mg, 0.19mmol)和 N-[6-(环丁氧基)-5-(1-甲基-7-氧代-3-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)-3-吡啶基]乙酰胺(34mg, 0.09mmol)。

5-[5-氨基-2-(环丁氧基)-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:

m.p. 185-185.5℃。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.05 (t, 3H), 1.65-2.0 (m, 4H), 2.2-2.35 (m, 2H), 2.5-2.6 (m, 2H), 2.9 (t, 2H), 3.6 (s, 2H), 4.25 (s, 3H), 5.3-5.4 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 8.2 (1H, s), 11.3 (brs, 1H)。

LRMS (TSP) 355 (MH^+)。

分析: 实测值: C, 60.73; H, 6.37; N, 22.89。$C_{18}H_{22}N_6O_2 \cdot 0.1H_2O$ 的计算值: C, 60.85; H, 6.33; N, 23.14%

N-[6-(环丁氧基)-5-(1-甲基-7-氧代-3-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)-3-吡啶基]乙酰胺:

m.p. 279-281℃。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.0 (t, 3H), 1.65-1.9 (m, 4H), 2.2 (s, 3H), 2.25-2.3 (m, 2H), 2.5-2.6 (m, 2H), 2.85 (t, 2H), 4.2 (s, 3H), 5.35-5.4 (m, 1H), 7.2 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 11.0 (brs, 1H)。

LRMS (TSP) 397 (MH^+)。

实施例 91

N-[6-(丙氧基)-5-(1-甲基-7-氧代-3-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并

[4,3-d]嘧啶-5-基)-3-吡啶基]-N,N-二甲基脲

将二甲基氨基甲酰氯(0.03ml, 0.32mmol)加入到实施例 74 的标题化合物(100mg, 0.29mmol)、4-二甲基氨基吡啶(2mg)和三乙胺(0.08ml, 0.58mmol)的二氯甲烷(5ml)溶液中。将形成的混合物室温搅拌 10 天,真空浓缩并将残余物通过柱色谱纯化(用乙酸乙酯洗脱)得到白色固体状标题化合物(105mg, 0.25mmol)。

m.p. 219-220℃。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ= 1.02 (t, 3H), 1.13 (t, 3H), 1.8-1.9 (m, 2H), 1.9-2.0 (m, 2H), 2.90 (t, 2H), 3.06 (s, 6H), 4.26 (s, 3H), 4.52 (t, 2H), 6.26 (brs, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.58 (d, 1H), 11.2 (brs, 1H)。

LRMS (TSP) 414 (MH^+)。

分析: 实测值: C, 57.96; H, 6.58; N, 23.65。$C_{20}H_{27}N_7O_3$ 的计算值: C, 58.10; H, 6.58; N, 23,71%

实施例 92

N-[6-(丙氧基)-5-(1-甲基-7-氧代-3-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)-3-吡啶基]乙酰胺

将乙酸酐(30μL, 0.35mmol)加入到实施例 74 的标题化合物(100mg, 0.29mmol)的 THF (1ml)溶液中并将形成的溶液室温搅拌 2 小时。加入饱和碳酸钠(10ml)和乙酸乙酯(10ml), 分出水相并用乙酸乙酯萃取(2 x 10ml)。将合并的有机相用水(20ml)和盐水(20ml)洗涤, 用硫酸镁干燥然后浓缩得到白色固体状标题化合物(101mg, 0.26mmol)。

m.p. 252-3℃。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ= 1.02 (t, 3H), 1.13 (t, 3H), 1.80-2.0 (m, 4H), 2.23 (s, 3H), 2.90 (t, 2H), 4.26 (s, 3H), 4.52 (t, 2H), 7.13 (br s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 11.15 (brs, 1H)。

LRMS (TSP) 385 (MH^+)。

分析: 实测值: C, 59.08; H, 6.26; N, 21.45。$C_{19}H_{24}N_6O_3 \cdot 0.1H_2O$ 的计

算值：C，59.09；H，6.32；N，21.76%

实施例 93

5-[5-(二甲基氨基)-2-丙氧基-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

将实施例 74 的标题化合物(100mg，0.29mmol)加入到 37%甲醛水溶液(0.13ml，1.74mmol)和甲酸(0.21ml，5.6mmol)中并将形成的混合物于 90℃加热 24 小时。冷却后，将反应混合物用水稀释(20ml)，用 NaOH (2M)中和然后用乙酸乙酯萃取(2 x 20ml)。将合并的萃取液用水(20ml)洗涤，用硫酸镁干燥然后浓缩得到残余物，将其通过柱色谱纯化(用 1:4 乙酸乙酯：戊烷洗脱)得到黄色固体状标题化合物(24mg，0.06mmol)。m.p. 162-162.5℃。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ：6= 1.03 (t, 3H)，1.13 (t, 3H)，1.80-2.0 (m, 4H)，2.90 (t, 2H)，2.97 (s, 6H)，4.26 (s, 3H)，4.45 (t, 2H)，5.29 (s, 1H)，7.81 (s, 1H)，8.29 (s, 1H)。

LRMS (TSP) 371 (MH^+)。

分析：实测值：C，61.46；H，7.08；N，22.62。$C_{19}H_{26}N_6O_2$的计算值：C，61.60；H，7.08；N，22.59%

实施例 94

5-(1-甲基-7-氧代-3-丙基-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)-6-丙氧基-3-吡啶基氨基甲酸丙酯

将制备例 36 的标题化合物(114mg，0.23mmol)的丙醇(15ml)溶液用二(三甲基硅烷基)氨基钾(148mg，0.92mmol)处理并将形成的混合物于 80℃加热 4.5 小时，冷却然后真空浓缩。将残余物在水(20ml)和乙酸乙酯(20ml)之间进行分配，分出水相并用乙酸乙酯萃取(2 x 20ml)。将合并的有机相用水(20ml)、盐水(20ml)洗涤，干燥(硫酸镁)然后浓缩得到米白色固体。通过柱色谱纯化(用 3：10 乙酸乙酯：戊烷洗脱)得到白色固体状标题化合物(60mg，0.14mmol)。

m.p. 210-211℃。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ= 1.00 (t, 3H), 1.03 (t, 3H), 1.13 (t, 3H), 1.65-2.0 (m, 6H), 2.90 (t, 2H), 4.16 (t, 2H), 4.26 (s, 3H), 4.52 (t, 2H), 6.5 (br s, 1H), 7.26 (d, 1H), 8.69 (d, 1H), 11.2 (br s, 1H)。

LRMS (TSP) 429 (MH^+)。

分析: 实测值: C, 58.88; H, 6.63; N, 19.61。$C_{21}H_{28}N_6O_4$的计算值: C, 58.86; H, 6.59; N, 19.61%

实施例 95

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 48 的标题化合物(15.78g, 28.4mmol)溶于正丙醇(200ml), 加入乙酸乙酯(6ml)和叔丁醇钾(3.2g, 28.4mmol)并将形成的混合物加热回流 6 小时。补加叔丁醇钾(1.6g, 14.2mmol)并将混合物继续加热 2 小时, 然后真空蒸除溶剂。将残余物在水(50ml)和二氯甲烷(100ml)之间进行分配并分出有机相。将水相用二氯甲烷萃取(2 x 100ml), 并将合并的有机相用硫酸镁干燥然后浓缩得到黄色固体(~17g)。通过柱色谱纯化(用乙酸乙酯洗脱)得到标题化合物(13.3g, 24.1mmol)和回收的原料(2.31g, 4.2mmol)。

m.p. 175-177℃。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 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。$C_{21}H_{27}N_6O_3I$的计算值: C, 46.85; H, 5.05; N, 15.61%

实施例 96

5-(2-丁氧基-5-碘-3-吡啶基)-3-乙基-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 49 的标题化合物(1.25g, 2.3mmol)在脱气正丁醇(12ml)中的溶液用六甲基二硅氮烷基钾(2.18g, 10.9mmol)处理并将反应混合物加热回流 60 小时。真空蒸除溶剂后，将残余物在水和二氯甲烷之间进行分配，将 pH 调至 7 (2N HCl)然后分出水相并用二氯甲烷萃取。将合并的有机萃取液用盐水洗涤，用硫酸镁干燥然后浓缩得到残余物，将其用戊烷研磨后得到标题化合物(0.84g, 1.5mmol)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.02 (t, 3H), 1.4 (t, 3H), 1.5-1.6 (m, 2H), 1.85-1.95 (m, 2H), 2.5-2.6 (m, 4H), 2.85 (t, 2H), 2.97 (q, 2H), 3.6-3.65 (m, 4H), 4.55 (t, 2H), 4.75 (t, 2H), 8.45 (d, 1H), 9.05 (d, 1H), 10.95 (br s, 1H)。

实施例 97

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

标题化合物用实施例95的方法用制备例50的标题化合物在乙醇中制备。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 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 98

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

标题化合物用实施例 95 的方法从制备例 51 的产物制备。

m.p. 228.9-233.8℃

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): 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。$C_{21}H_{21}O_2N_6I$ 的计算值: C, 48.85;

H, 4.10; N, 16.28。

实施例 99

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-氮杂环丁烷甲酸叔丁酯

标题化合物用实施例 95 的方法从制备例 52 的产物制备。

^{1}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, 1 H)

LRMS (TSP-正离子) 598.1 (MNH_4^+)

分析实测值: C, 47.54; H, 5.02; N, 14.09。$C_{23}H_{29}O_4N_6I$ 的计算值: C, 47.60;

H, 5.04; N, 14.48。

实施例 100

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-哌啶甲酸叔丁酯

标题化合物用实施例 95 的方法从制备例 53 的产物制备。

^{1}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 (MH^+-BOC)

实施例 101

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

通过实施例 14 的方法从实施例 95 的标题化合物制备。

m.p. 132-134℃。

^1H 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。$C_{26}H_{36}N_6O_3Si$ 的计算值: C, 61.39; H, 7.13; N, 16.52%

实施例 102

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

标题化合物通过实施例 14 的方法从实施例 96 的标题化合物制备, 收率 69% (550mg)。

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.38 (s, 9H), 1.02 (t, 3H), 1.42 (t, 3H), 1.5-1.6 (m, 2H), 1.85-1.98 (m, 2H), 2.46-2.56 (m, 4H), 2.85 (t, 2H), 3.0 (q, 2H), 3.55-3.65 (m, 4H), 4.6 (t, 2H), 4.7 (t, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 10.98 (s, 1H)。

LRMS (TSP) 524 (MH^+)。

实施例 103

4-[(5-{2-乙氧基-5-[(三甲基硅烷基)乙炔基]-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)甲基]苄腈

标题化合物通过实施例 14 的方法从实施例 97 的产物制备。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.27 (s, 9H), 1.30 (t, 3H), 1.54 (t, 3H), 2.95 (q, 2H), 4.68 (q, 2H), 5.61 (s, 2H), 7.30 (d, 2H), 7.65 (d, 2H), 8.38 (d, 1H), 8.76 (d, 1H), 10.83 (s, 1H)。

实施例 104

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

从实施例 98 的标题化合物通过实施例 14 的方法制备。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ= 0.20 (s, 9H), 1.00 (t, 3H), 1.25 (t, 3H), 1.90 (m, 2H), 3.00 (q, 2H), 4.50 (t, 2H), 5.60 (s, 2H), 7.00 (d, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.60 (dd, 1 H) 8.30 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.75 (s, 1H), 10.70 (s, 1 H)

LRMS (TSP-正离子) 487.5 (MH^+)

实施例 105

3-(3-乙基-7-氧代-5-{2-丙氧基-5-[(三甲基硅烷基)乙炔基]-3-吡啶基}-6,7-二氢-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-2-基)-1-氮杂环丁烷甲酸叔丁酯

从实施例 99 的标题化合物通过实施例 14 的方法制备。

^{1}H NMR (400MHz, MeOD): δ= 0.25 (s, 9H), 1.05 (t, 3H), 1.31 (t, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.87-1.96 (m, 2H), 3.00 (q, 2H), 4.33 (t, 2H), 4.52 (t, 2H), 4.54-4.80 (m, 2H), 5.18-5.25 (m, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.74 (d, 1H)

LRMS (TSP-正离子) 569 (MNH_4^+), 452.0 (MH^+)

分析实测值: C, 60.82; H, 6.90; N, 15.15. $C_{28}H_{38}O_4N_6Si$ 的计算值: C, 61.07; H, 6.95; N, 15.26。

实施例 106

4-(3-乙基-7-氧代-5-{2-丙氧基-5-[(三甲基硅烷基)乙炔基]-3-吡啶基}-6,7-二氢-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-2-基)-1-哌啶甲酸叔丁酯

从实施例100的标题化合物通过实施例14的方法制备。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ= 0.28 (s, 9H), 1.05 (t, 3H), 1.40 (t, 3H), 1.48 (s, 9H), 1.92 (m, 4H), 2.40 (m, 2H), 2.90 (m, 2H), 3.05 (q, 2H), 4.38 (m, 3H), 4.55 (t, 2H), 8.35 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 10.70 (s, 1 H)

LRMS (TSP-正离子) 580 (MH^+), 479 (MH^+-BOC)

分析实测值: C, 61.86; H, 7.24; N, 14.30。$C_{30}H_{42}O_4N_6Si\cdot 0.2H_2O$ 的计算值: C, 61.87; H, 7.34; N, 14.43

实施例107

3-乙基-5-(5-乙炔基-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

通过实施例15的方法从实施例101的标题化合物制备。

m.p. 137-139℃。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ= 1.15 (t, 3H), 1.4 (t, 3H), 1.95-2.05 (m, 2H), 2.45-2.5 (m, 4H), 2.9 (t, 2H), 3.0 (q, 2H), 3.1 (s, 1H), 3.45-3.65 (m, 4H), 4.55 (t, 2H), 4.7 (t, 2H), 8.4 (s, 1H), 8.9 (s, 1H), 11 (br s, 1H)。

LRMS (ES-负离子) 435 $(M-H)^-$。(ES-正离子) 437 (MH^+)。

分析: 实测值: C, 62.75; H, 6.47; N, 18.79。$C_{23}H_{28}N_6O_4\cdot 0.2H_2O$ 的计算值: C, 63.79; H, 6.47; N, 19.25%

实施例108

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

标题化合物通过实施例15的方法从实施例102的标题化合物制备,收率88% (543mg)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ= 1.0 (t, 3H), 1.4 (t, 3H), 1.5-1.6 (m, 2H), 1.9 (tt, 2H), 2.5-2.55 (m, 4H), 2.85 (t, 2H), 2.95-3.05 (m, 2H), 3.6-3.65 (4H, m), 4.6 (t, 2H), 4.7 (t, 2H), 8.0 (s, 1H), 8.4 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 10.95 (br s, 1H)。

LRMS (TSP) 451 (MH^+)

实施例 109

4-{[5-(2-乙氧基-5-乙炔基-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]甲基}苄腈

标题化合物通过实施例15的方法从实施例103的标题化合物制备，收率79% (147mg)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ= 1.28 (t, 3H), 1.55 (t, 3H), 2.93 (q, 2H), 3.18 (s, 1H), 4.68 (q, 2H), 5.61 (s, 2H), 7.31 (d, 2H), 7.63 (d, 2H), 8.40 (d, 1H), 8.82 (d, 1H), 10.83 (s, 1H)。

实施例 110

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

标题化合物从实施例104的产物通过实施例15的方法制备。

m.p. 189℃

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ = 1.05 (t, 3H), 1.25 (t, 3H), 1.95 (q, 2H), 3.05 (q, 2H), 3.20 (s, 1H), 4.60 (t, 2H), 5.65 (s, 2H), 7.10 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.60 (dd, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.80 (s, 1H), 10.80 (s, 1 H)

LRMS (TSP-正离子) 415 (MH^+)

分析实测值: C, 65.05; H, 5.46; N, 19.16。$C_{23}H_{22}O_2N_6 \cdot 0.7H_2O$ 的计算值: C, 64.68; H, 5.52; N, 19.68

实施例 111

3-[3-乙基-5-(5-乙炔基-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-氮杂环丁烷甲酸叔丁酯

从实施例 105 的标题化合物通过实施例 15 的方法制备。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ= 1.05 (t, 3H), 1.30 (t, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.88-2.00 (m, 2H), 3.00 (q, 2H), 3.19 (s, 1H), 4.35 (app t, 2H), 4.52 (app t, 2H), 4.60-4.80 (br s, 2H), 5.22 (t, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 10.75 (br s, 1H)

LRMS (TSP-正离子) 496 (MNH_4^+)。

实施例 112

4-[3-乙基-5-(5-乙炔基-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-哌啶甲酸叔丁酯

从实施例 106 的标题化合物通过实施例 15 的方法制备。

m.p. 221℃

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ = 1.03 (t, 3H), 1.40 (t, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.92 (m, 4H), 2.40 (m, 2H), 2.90 (m, 2H), 3.05 (q, 2H), 3.19 (s, 1H), 4.38 (m, 3H), 4.57 (t, 2H), 8.39 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 10.70 (s, 1 H)

LRMS (TSP-正离子) 507 (MH^+), 524 (MNH_4^+)

实施例 113

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

通过实施例 16 的方法从实施例 107 的产物制备。

m.p. 140-143℃。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ= 1.15 (t, 3H), 1.4 (t, 3H), 1.95-2.05 (m, 2H), 2.5-2.55 (m, 4H), 2.7 (s, 3H), 2.85-2.95 (m, 2H), 3.0 (q, 2H), 3.6-3.65 (m, 4H), 4.65 (t, 2H), 4.75 (t, 2H), 8.85 (s, 1H), 9.3 (s, 1H), 10.9 (br s, 1H)。

LRMS (ES-负离子) 453 $(M-H)^-$。(ES-正离子) 455 (MH^+)。

分析：实测值：C, 60.43; H, 6.66; N, 18.22。$C_{23}H_{30}N_6O_4 \cdot 0.15H_2O$ 的计算值：C, 60.43; H, 6.68; N, 18.38%

实施例 114

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

标题化合物通过实施例16的方法从实施例108的标题化合物制备，收率73% (0.32mmol)。

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ= 1.02 (t, 3H), 1.42 (t, 3H), 1.5-1.63 (m, 2H), 1.9-2.0 (m, 2H), 2.45-2.58 (m, 4H), 2.65 (s, 3H), 2.87 (t, 2H), 3.0 (q, 2H), 3.55-3.68 (m, 4H), 4.62-4.75 (m, 4H), 8.85 (s, 1H), 9.3 (s, 1H), 10.88 (br s, 1H)。

LRMS (EI-正离子) 469 (MH^+)。

实施例 115

4-{[5-(5-乙酰基-2-乙氧基-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]甲基}苄腈

标题化合物用实施例16的方法从实施例109的标题化合物制得，收率65% (110mg)。

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ= 1.25 (t, 3H), 1.55 (t, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.95 (q, 2H), 4.75 (q, 2H), 5.6 (s, 2H), 7.3 (d, 2H), 7.65 (d, 2H), 8.85 (d, 1H), 9.25 (d, 1H), 10.7 (br s, 1H)。

LRMS (TSP) 443 (MH^+), 465 (MNa^+)。

实施例 116

5-(5-乙酰基-2-丙氧基-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

从实施例110的标题化合物通过实施例16的方法制备。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ= 1.10 (t, 3H), 1.30 (t, 3H), 1.95 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 3.00 (q, 2H), 4.60 (t, 2H), 5.70 (s, 2H), 7.10 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.65 (t, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.85 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 10.70 (s, 1 H)

LRMS (TSP-正离子) 433.4 (MH^+)

分析实测值: C, 58.21; H, 5.52; N, 17.18。$C_{23}H_{24}O_3N_6 \cdot 0.5H_2O \cdot 0.5DCM$ 的计算值: C, 58.32; H, 5.42; N, 17.37。

实施例 117

5-(5-乙酰基-2-丙氧基-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

将实施例 111 的标题化合物(1.44g, 3.0mmol)在丙酮(50ml)和硫酸(1N, 3ml)中的溶液用硫酸汞处理(268mg, 9.0mmol)然后加热回流 6 小时。将反应混合物真空浓缩至约 20ml,倒入碳酸氢钠(饱和水溶液, 20ml)中并用二氯甲烷萃取(6 x 20ml)。将合并的有机相用盐水(20ml)洗涤,用硫酸镁干燥然后浓缩得到棕色油,将其加入 40%三氟乙酸的二氯甲烷(50ml)和水(1ml)溶液中然后室温搅拌 1 小时。真空蒸发后,将残余物通过柱色谱纯化(用 95: 5: 1 二氯甲烷:甲醇:0.88 氨洗脱)得到白色吸湿性泡沫状标题化合物(1.65g)。

m.p. 128.5-130.0℃

^{1}H NMR (400MHz, MeOD): δ= 1.00 (t, 3H), 1.30 (t, 3H), 1.79-1.90 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 3.00-3.10 (q, 2H), 4.50 (t, 2H), 4.60-4.70 (m, 4H), 5.65-5.78 (m, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.90 (s, 1 H)

LRMS (TSP-正离子) 397 (MH^+)

实施例 118

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

标题化合物通过实施例 117 的方法用实施例 112 的标题化合物制

备。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ= 1.10 (t, 3H), 1.40 (t, 3H), 1.90-1.99 (m, 4H), 2.30-2.40 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.80 (t, 2H), 3.08 (q, 2H), 3.32 (app d, 2H), 4.35-4.40 (m, 1H), 4.62 (app t, 2H), 8.85 (s, 1H), 9.25 (s, 1H)

LRMS (TSP-正离子) 425 (MH^+)

分析实测值: C, 51.36; H, 5.91; N, 15.18. $C_{22}H_{28}O_3N_6 \cdot 1.45DCM$ 的计算值: C, 51.43; H, 5.69; N, 15.35

实施例 119

5-(5-乙酰基-2-丙氧基-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

将氰基硼氢化钠(92mg, 1.47mmol)在室温及氮气氛下加入到搅拌中的实施例 117 的标题化合物(500mg, 0.98mmol)和乙酸钠(161mg, 1.96mmol)的甲醇(10ml)溶液中。1 小时后, 将混合物倒入 $NaHCO_3$(饱和水溶液, 20ml)中并用二氯甲烷萃取(3 x 15ml)。将合并的有机层干燥(硫酸镁)然后真空浓缩。将粗产物通过快速柱色谱纯化(95: 5: 0.5→80: 20: 1 乙酸乙酯:甲醇:0.88 NH_3作为洗脱剂)得到白色固体状标题化合物(140mg, 0.33mmol)。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ= 0.97 (t, 3H), 1.03 (t, 3H), 1.30 (t, 3H), 2.82-2.97 (m, 2H), 2.58-2.65 (m, 5H), 2.98 (q, 2H), 3.68 (t, 2H), 3.85 (dd, 2H), 4.58 (dd, 2H), 5.05-5.17 (m, 1H), 8.79 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 10.62 (br s, 1H)。

LRMS (TSP-正离子) 426 (MH^+)

实施例 120

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

标题化合物通过实施例51的方法用实施例117的标题化合物制备。

m.p. 175.9-177.0℃

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ= 1.11 (t, 3H), 1.36 (t, 3H), 1.97 (app. q, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 3.02 (q, 2H), 3.79 (t, 2H), 3.92 (dd, 2H), 4.64 (dd, 2H), 5.09-5.19 (m, 1H), 8.85 (d, 1H), 9.23 (d, 1H), 10.65 (br s, 1H)

LRMS (TSP-正离子) 411.6 (MH^+)

分析实测值: C, 59.70; H, 6.46; N, 19.81。$C_{21}H_{26}O_3N_6 \cdot 0.7H_2O$ 的计算值: C, 59.62; H, 6.53; N, 19.86。

实施例 121

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

将实施例 117 的标题化合物(100mg, 0.25mmol)溶于二氯甲烷(15ml)。加入吡啶(20μl, 0.25mmol)和乙酸酐(24μl, 0.25mmol)并将混合物室温搅拌 1 小时, 倒入水(20ml)中, 分出有机相并将水相用二氯甲烷萃取(2 x 20ml)。将合并的有机相用 HCl (1N, 10ml)洗涤, 用硫酸镁干燥, 真空浓缩然后通过柱色谱纯化(90: 10: 1 二氯甲烷:甲醇:氨作为洗脱剂)得到白色固体状标题化合物(48mg, 0.11mmol)。

m.p. 229.3-230.1℃

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ= 1.1 (t, 3H), 1.38 (t, 3H), 1.90-2.08 (m, 5H), 2.62 (s, 3H), 3.02 (q, 2H), 4.46 (d, 2H), 4.56 (dd, 1H), 4.60 (dd, 2H), 5.00-5.10 (m, 1H), 5.26-5.40 (m, 1H), 8.82 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 10.70 (br s, 1H)

LRMS (TSP-正离子) 439 (MH^+), 456 (MNH_4^+)

分析实测值: C, 56.56; H, 5.82; N, 17.46。$C_{22}H_{26}O_4N_6 \cdot 0.45CH_2Cl_2$ 的计算值: C, 56.56; H, 5.69; N, 17.63

实施例 122

2-(1-乙酰基-4-哌啶基)-5-(5-乙酰基-2-丙氧基-3-吡啶基)-3-乙基

-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮

标题化合物通过实施例 121 的方法从实施例 118 的标题化合物制备。

m.p. 213-214℃

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ= 1.19 (t, 3H), 1.40 (t, 3H), 1.90-2.02 (m, 4H), 2.17 (s, 3H), 2.25-2.38 (m, 1H), 2.50-2.60 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.70-2.80 (m, 1H), 3.08 (q, 2H), 3.21-3.30 (m, 1H), 4.01-4.10 (m, 1H), 4.45-4.52 (m, 1H), 4.60 (t, 2H), 4.78-4.85 (m, 1H), 8.84 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 10.64 (s, 1H)

LRMS (TSP-正离子) 467 (MH^+), 484 (MNH_4^+), 489 (MNa^+)

分析实测值: C, 59.67; H, 6.37; N, 17.15. $C_{24}H_{30}O_4N_6 \cdot 0.4H_2O \cdot 0.15CH_2Cl_2$ 的计算值: C, 59.62; H, 6.44; N, 17.27

实施例 123

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

标题化合物通过实施例 51 的方法用实施例 117 的标题化合物和丁-2-酮制得。

m.p. 176.5-177.7℃

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ= 0.85 (t, 3H), 0.93 (d, 3H), 1.06 (t, 3H), 1.11-1.18 (m, 1H), 1.32 (t, 3H), 1.46-1.55 (m, 1H), 1.89-1.98 (m, 2H), 2.36-2.41 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.99 (q, 2H), 3.67-3.74 (m, 2H), 3.85 (t, 2H), 4.59 (t, 2H), 5.06-5.13 (m, 1H), 8.81 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 10.60 (br s, 1H)

LRMS (TSP-正离子) 453 (MH^+)

分析实测值: C, 60.03; H, 6.93; N, 17.14. $C_{24}H_{32}O_3N_6 \cdot 0.4H_2O \cdot 0.3CH_2Cl_2$ 的计算值: C, 60.15; H, 6.94; N, 17.32

实施例 124

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

标题化合物通过实施例51的方法用实施例117的标题化合物和丙酮制得。

m.p. 162.8-163.6℃

^{1}H NMR (400MHz, MeOD): δ= 1.00 (app. d, 9H), 1.30 (t, 3H), 1.84 (app. q, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.62-2.72 (m, 1H), 3.00-3.10 (q, 2H), 3.75 (t, 2H), 3.90 (t, 2H), 4.50 (t, 2H), 5.25 (t, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.90 (s, 1 H)

LRMS (TSP-正离子) 439 (MH^+)

分析实测值: C, 61.92; H, 6.84; N, 18.70。$C_{23}H_{30}O_3N_6 \cdot 0.1CH_2Cl_2$ 的计算值: C, 62.07; H, 6.81; N, 18.80

实施例125

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

标题化合物通过实施例51的方法用实施例118的标题化合物制备。

m.p. 219.0-220.0℃

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ= 1.05 (t, 3H), 1.38 (t, 3H), 2.85-2.95 (m, 4H), 2.05-2.15 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.50 (q, 2H), 2.62 (s, 3H), 3.00-3.05 (m, 4H), 4.15-4.25 (m, 1H), 4.59 (t, 2H), 8.80 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 10.55 (s, 1H)

LRMS (TSP-正离子) 439 (MH^+)

分析实测值: C, 61.68; H, 6.72; N, 18.61。$C_{23}H_{30}O_3N_6 \cdot 0.2H_2O \cdot 0.1DCM$ 的计算值: C, 61.57; H, 6.84; N, 18.65

实施例126

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

标题化合物通过实施例 51 的方法用实施例 118 的标题化合物和乙醛制得。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ= 1.05-1.15 (m, 6H), 1.39 (t, 3H), 1.90-2.00 (m, 5H), 2.07-2.22 (m, 1H), 2.42-2.58 (m, 4H), 2.62 (s, 3H), 3.00-3.10 (m, 3H), 3.10-3.20 (m, 1H), 4.20-4.32 (m, 1H), 4.60-4.65 (m, 2H), 8.84 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 10.58 (s, 1H)

LRMS (TSP-正离子) 453 (MH^+)

分析实测值: C, 62.13; H, 7.05; N, 17.65。$C_{24}H_{32}O_3N_6 \cdot 0.2H_2O \cdot 0.1CH_2Cl_2 \cdot 0.1CH_3OH$ 的计算值: C, 62.13; H, 7.11; N, 17.96

实施例 127

2-[5-(5-乙酰基-2-丁氧基-3-吡啶基)-2-(环丙基甲基)-3-乙基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮

将制备例 56 的标题化合物(240mg, 0.60mmol)和碳酸铯(587mg, 1.80mmol)溶于正丁醇(12ml)并将混合物在氮气氛下回流 5 小时。真空蒸除正丁醇, 将残余物在二氯甲烷(30ml)和水(30ml)之间进行分配。分出有机层, 将水层用二氯甲烷萃取(2 x 30ml)。将合并的有机相干燥(硫酸镁)然后真空浓缩。将粗产物通过快速柱色谱纯化(99: 1 二氯甲烷: 甲醇作为洗脱剂), 然后用二氯甲烷/二异丙基醚重结晶得到奶黄色固体状标题化合物(48mg, 0.12mmol)。

m.p. 184-185℃

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ= 0.45 (d, 2H), 0.60 (d, 2H), 0.98 (t, 3H), 1.38 (m, 1H), 1.40 (t, 3H), 1.52 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 3.03 (q, 2H), 4.18 (d, 2H), 4.64 (t, 2H), 8.81 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 10.58 (br s, 1H)。

LRMS (TSP-正) 410 (MH^+)

分析实测值: C, 64.28; H, 6.66; N, 17.03。$C_{22}H_{27}O_3N_5$ 的计算值: C, 64.53; H, 6.65; N, 17.10。

实施例 128

2-[5-(5-乙酰基-2-乙氧基-3-吡啶基)-2-((环丙基)甲基)-3-乙基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮

将制备例 56 的标题化合物(250mg, 0.63mmol)和碳酸铯(612mg, 1.88mmol)在粉末状分子筛的存在下溶于乙醇(15ml), 然后将混合物在氮气氛下回流 16 小时。然后补加碳酸铯(103mg, 0.32mmol)和粉末状分子筛, 将混合物转移到压力瓶(bomb)内并于 100℃加热 6 小时。然后将混合物用乙酸乙酯(50ml)稀释, 滤除分子筛然后真空浓缩。将残余物在二氯甲烷(50ml)和水(50ml)之间进行分配, 分出有机层, 将水层用二氯甲烷萃取(2 x 30ml)。将合并的有机层干燥(硫酸镁)然后真空浓缩。将粗产物通过快速柱色谱纯化(用 99: 1 二氯甲烷:甲醇; 然后是 1: 1 乙酸乙酯: 戊烷作为洗脱剂)得到奶黄色固体状标题化合物(45mg, 0.12mmol)。

m.p. 200-201℃

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ= 0.45 (d, 2H), 0.60 (m, 2H), 1.39 (m, 1H), 1.42 (t, 3H), 1.52 (t, 3H), 2.61 (s, 3H), 3.03 (q, 2H), 4.18 (d, 2H), 4.71 (q, 2H), 8.81 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 10.59 (br s, 1H)。

LRMS (ES-正) 382 (MH^+)

分析实测值: C, 59.89; H, 5.80; N, 17.01。$C_{20}H_{23}O_3N_5 \cdot 0.3CH_2Cl_2$ 的计算值: C, 59.92; H, 5.85; N, 17.21。

实施例 129

4-[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-哌啶甲酸叔丁酯

将制备例 62 的标题化合物(3.70g, 7.00mmol)和碳酸铯(6.84g, 21.0mmol)在粉末状分子筛的存在下溶于正丁醇(60ml)然后在氮气氛下回流 2 小时。真空蒸除溶剂后, 将混合物在乙酸乙酯(100ml)和水(50ml)之间进行分配。分出有机层, 将水层用乙酸乙酯萃取(2 x 50ml)。将合

并的有机层干燥(硫酸镁)，真空浓缩，将粗产物通过快速柱色谱纯化(99:1 二氯甲烷:甲醇作为洗脱剂)。加入乙醚得到白色粉末状的标题化合物(1.55g, 2.88mmol)。

m.p. 194-195℃

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ= 1.00 (t, 3H), 1.42 (t, 3H), 1.49 (s, 9H), 1.52 (m, 2H), 1.92 (m, 4H), 2.40 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.90 (m, 2H), 3.07 (q, 2H), 4.38 (m, 2H), 4.40 (m, 1H), 4.66 (t, 2H), 8.84 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 10.60 (br s, 1H)

LRMS (TSP-正) 539 (MH^+), 439 (MH^+-BOC)

分析实测值: C, 62.15; H, 7.17; N, 15.53。$C_{28}H_{38}O_5N_6$的计算值: C, 62.44; H, 7.11; N, 15.60。

实施例 130

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

将三氟乙酸(7ml, 40%vol)加入到实施例 129 的标题化合物的干燥二氯甲烷(10ml)溶液中并将混合物在氮气氛下室温搅拌 45 分钟。将混合物真空浓缩并将残余物在 $NaHCO_3$ (饱和水溶液, 50ml)和二氯甲烷(100ml)之间进行分配。分出有机层(乳液)并用水(50ml)洗涤。分出有机层，将水层用二氯甲烷萃取(2 x 50ml)。将合并的有机层干燥(硫酸镁)然后真空浓缩。将粗产物通过柱色谱纯化(95: 5: 0.5 二氯甲烷:甲醇:0.88 NH_3 作为洗脱剂)得到标题化合物(含有微量杂质; 由粗品带入下一步骤)。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ = 0.98 (t, 3H), 1.39 (t, 3H), 1.50 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 2.15 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.81 (m, 2H), 3.03 (q, 2H), 3.32 (m, 2H), 4.39 (m, 1H), 4.62 (t, 2H), 8.80 (s, 1H), 9.19 (s, 1H)

LRMS (TSP-正) 439 (MH^+)

实施例 131

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

标题化合物按照实施例 121 的方法从实施例 130 的标题化合物制备。

m.p. 156-157℃

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ= 0.98 (t, 3H), 1.40 (t, 3H), 1.50 (m, 2H), 1.89 (m, 2H), 1.98 (t, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.29 (m, 1H), 2.52 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.73 (t, 1H), 3.06 (q, 2H), 3.23 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 4.46 (m, 1H), 4.62 (t, 2H), 4.79 (m, 1H), 8.80 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 10.57 (br s, 1H)。

LRMS (TSP-正) 481 (MH^+)

分析实测值: C, 60.21; H, 6.58; N, 16.68。$C_{25}H_{32}O_4N_6 \cdot 0.3H_2O \cdot 0.2CH_2Cl_2$ 的计算值: C, 60.18; H, 6.61; N, 16.71。

实施例 132

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

将实施例 119 的标题化合物(120mg, 0.28mmol)和碳酸铯(274mg, 0.84mmol)溶于正丁醇(4ml), 然后和分子筛一起在氮气氛下于 90℃下加热 96 小时。然后将混合物在水(10ml)和二氯甲烷(10ml)之间进行分配。分出有机层, 将水层用二氯甲烷萃取(3 x 15ml)。将合并的有机层干燥(硫酸镁)然后真空浓缩。将粗产物通过快速柱色谱纯化(95: 5: 0.5→90: 10: 1 乙酸乙酯:甲醇: 0.88 NH_3作为洗脱剂)得到无色玻璃状的标题化合物(77mg, 0.18mmol)。

m.p. 91.6-93.7℃

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ= 1.00-1.05 (m, 6H), 1.38 (t, 3H), 1.50-1.62 (m, 2H), 1.90-2.00 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.63-2.70 (m, 2H), 3.02 (q, 2H), 3.75 (t, 2H), 3.90 (t, 2H), 4.68 (t, 2H),

5.10-5.20 (m, 1H), 8.84 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 10.63 (br s, 1H)。
LRMS (TSP-正离子) 439 (MH^+)
分析实测值: C, 60.73; H, 7.06; N, 18.03。$C_{23}H_{30}O_3N_6 \cdot 0.2MeOH \cdot 0.1$ DIPE
的计算值: C, 60.88; H, 7.26; N, 17.90

实施例 133

5-(5-乙酰基-2-丁氧基-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

标题化合物通过实施例 132 的方法从实施例 116 的产物制备。
^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.00 (t, 3H), 1.35 (t, 3H), 1.50-1.60 (m, 2H), 1.90-2.00 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 3.05 (q, 2H), 4.60 (t, 2H), 5.65 (s, 2H), 7.10 (d, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.60 (dd, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.85 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 11.65 (s, 1H)
LRMS (TSP-正离子) 447 (MH^+)
分析实测值: C, 63.73; H, 5.91; N, 18.02。$C_{24}H_{26}O_3N_6 \cdot 0.25H_2O \cdot 0.1$ EtOAc
的计算值: C, 63.74; H, 5.98; N, 18.28。

实施例 134

5-(5-乙酰基-2-异丁氧基-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

标题化合物通过实施例 132 的方法从实施例 116 的产物制备。
^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ = 1.10 (d, 6H), 1.30 (t, 3H), 2.30 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 3.00 (q, 2H), 4.45 (d, 2H), 5.65 (s, 2H), 7.10 (d, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.60 (dd, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.80 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 10.70 (s, 1 H)
LRMS (TSP-正离子) 447 (MH^+)
分析实测值: C, 62.47; H, 5.87; N, 16.70。$C_{24}H_{26}O_3N_6 \cdot 0.5H_2O \cdot 0.5$EtOAc
的计算值: C, 62.51; H, 6.25; N, 16.82。

实施例 135

5-(5-乙酰基-2-异丁氧基-3-吡啶基)-3-乙基-2-(1-甲基-4-哌啶基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮

标题化合物按照实施例 132 的方法从实施例 125 的产物制备。

m.p. 195.0-196.0℃

^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ = 1.08 (d, 6H), 1.38 (t, 3H), 1.88 (d, 2H), 2.10 (t, 2H), 2.20-2.30 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.50 (q, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.88-3.05 (m, 4H), 4.17-4.23 (m, 1H), 4.41 (d, 2H), 8.80 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 10.52 (s, 1H)

LRMS (TSP-正离子) 453 (MH^+)

分析实测值: C, 63.15; H, 7.24; N, 17.90。$C_{24}H_{32}O_3N_6 \cdot 0.3H_2O \cdot 0.1$DIPE 的计算值: C, 63.11; H, 7.32; N, 17.95

实施例 136

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

标题化合物通过实施例 132 的方法从实施例 120 的标题化合物制备。

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ = 1.10 (d, 6H), 1.39 (t, 3H), 2.22-2.37 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 3.05 (q, 2H), 3.89 (t, 2H), 3.95 (t, 2H), 4.45 (d, 2H), 5.14 (m, 1H), 8.83 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 10.62 (br s, 1H)

LRMS (TSP-正离子) 425.5 (MH^+)

实施例 137

2-(1-乙酰基-4-哌啶基)-5-[2-丁氧基-5-(1-羟基乙基)-3-吡啶基]-3-乙基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮

将硼氢化钠(6mg, 0.15mmol)在 0℃及氮气氛下加入到实施例 131 的标题化合物(140mg, 0.3mmol)的甲醇(3ml)悬浮液中。30 分钟后, 真

空蒸除溶剂并将残余物在乙酸乙酯(20ml)和水(20ml)之间进行分配。分出有机层，将水层用乙酸乙酯萃取(2 x 20ml)。将合并的有机层用盐水(20ml)洗涤，干燥(硫酸镁)然后真空浓缩。将粗产物通过快速柱色谱纯化(98: 2 至 95: 5 二氯甲烷:甲醇作为洗脱剂)得到白色泡沫状标题化合物(120mg, 0.25 mmol)。

^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ = 1.00 (t, 3H), 1.40 (t, 3H), 1.54 (m, 2H), 1.60 (d, 3H), 1.91 (m, 2H), 2.01 (t, 2H), 2.13 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.32 (m, 1H), 2.59 (m, 1H), 2.78 (t, 1H), 3.08 (q, 2H), 3.28 (t, 1H), 4.08 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.58 (t, 2H), 4.83 (m, 1H), 5.03 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 10.84 (br s, 1H)。

LRMS (TSP-正) 483.8 (MH^+)

实施例 138

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

标题化合物通过实施例128的方法从制备例63的标题化合物制备。

mpt. 217.9-218.7℃

^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ= 1.18 (t, 3H), 1.58 (t, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.95 (q, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.70 (q, 2H), 5.83 (s, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 10.88 (br s, 1H)

LRMS (TSP-正) 422 (MH^+)

分析实测值: C, 59.50; H, 5.46; N, 23.11。$C_{21}H_{23}O_3N_7$的计算值: C, 59.85; H, 5.50; N, 23.26。

实施例 139

5-(2-丁氧基-5-四氢-2-呋喃基-3-吡啶基)-3-乙基-2-(2-甲氧基乙基)-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮

向实施例 12 的标题化合物(50mg, 0.11mmol)的乙醇(10ml)溶液中

加入 10% Pd/碳(15mg)然后将其在 60psi 氢气氛下室温搅拌 6 小时。滤除催化剂后，将反应混合物真空浓缩然后通过柱色谱纯化(用二氯甲烷至 98:2 二氯甲烷:甲醇洗脱)，从乙醚中沉淀后得到白色固体状标题化合物(15mg, 0.03mmol)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ= 1.0 (t, 3H), 1.4 (t, 3H), 1.45-1.6 (m, 2H), 1.8-1.95 (m, 3H), 2.0-2.1 (m, 2H), 2.3-2.4 (m, 1H), 3.15 (q, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.9 (t, 2H), 3.9-4.0 (m, 1H), 4.1-4.2 (m, 1H), 4.45 (t, 2H), 4.55 (t, 2H), 4.95 (app t, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.65 (d, 1H), 10.8 (br s, 1H)。

LRMS (TSP) 442 (MH^+), 464 (MNa^+)。

实施例 140

5-[5-乙酰基-2-(2-甲氧基乙氧基)-3-吡啶基]-3-[6-(二甲基氨基)-3-吡啶基]-2-甲基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮

标题化合物通过实施例 132 的方法用 2-甲氧基乙醇从实施例 59 的产物制备，收率 28% (25mg)。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ= 2.6 (s, 3H), 3.2 (s, 6H), 3.58 (s, 3H), 3.87 (t, 2H), 4.18 (s, 3H), 4.8 (t, 2H), 6.7 (d, 1H), 7.8 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 10.9 (br s, 1H)。

LRMS (TSP) 464 (MH^+)。

实施例 141

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

标题化合物用实施例 1 的方法并用异丁醇作为溶剂从制备例 64 的产物制得。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ= 1.0 (3H, t), 1.1 (6H, d), 1.75-1.9 (2H, m), 2.2-2.35 (1H, m), 3.0 (2H, t), 4.1 (3H, s), 4.35 (2H, d), 8.4 (1H, s), 8.95 (1H, s)。

分析：实测值：C，46.1；H，4.70；N，14.85。$C_{18}H_{22}N_5O_2I$ 的计算值：C，46.26；H，4.75；N，14.99%

实施例 142

5-[2-异丁氧基-5-(甲基亚磺酰基)-3-吡啶基]-2-甲基-3-丙基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮

将实施例 141 的标题化合物(500mg，1.07mmol)和硫脲(90mg，1.18mmol)悬浮在 N,N-二甲基甲酰胺(3ml)中，于 70℃下脱气，然后用二(三乙基膦)氯化镍(II) (20mg，0.05mmol)处理。加入氰基硼氢化钠(80μl 1M 的 THF 溶液，0.08mmol)，将形成的黑色反应混合物加热 45 分钟，然后补加二(三乙基膦)氯化镍(II) (60mg，0.16mmol)和氰基硼氢化钠(160μl 1M 的 THF 溶液，0.16mmol)并将反应混合物继续加热 6 小时。将绿色的反应混合物冷却至室温然后加入氧化钙(90mg，1.6mmol)。1 小时后，加入碘甲烷(150μl，2.4mmol)并将混合物继续搅拌 1 小时。将反应混合物用乙酸乙酯(20ml)和柠檬酸(10%水溶液，20ml)稀释，分出有机相并再次用柠檬酸(2 x 20ml)、盐水(20ml)洗涤然后干燥(硫酸镁)得到 5-[2-异丁氧基-5-(甲硫基)-3-吡啶基]-2-甲基-3-丙基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮粗品。

将粗品硫化物(284mg，假定为 0.73mmol)溶于冰冷的二氯甲烷(4ml)和异丙醇(1ml)，用 3-氯过苯甲酸(230mg，55%活性，0.73mmol)处理，在 0℃下搅拌 1 小时然后真空蒸除溶剂。将残余物加入乙酸乙酯(20ml)中，用碳酸钠(10%水溶液，2 x 5ml)、盐水(5ml)洗涤，干燥(硫酸镁)然后浓缩得到固体，将该固体通过柱色谱纯化(乙酸乙酯：戊烷 1：1 至乙酸乙酯，然后是乙酸乙酯：甲醇 99：1)得到标题化合物的分析样品(50mg，0.13mmol)和不纯的亚砜(66mg，0.16mmol)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)：δ=1.0 (3H, t)，1.1 (6H, d)，1.75-1.85 (2H, m)，2.25-2.35 (1H, m)，2.8 (3H, s)，3.0 (2H, t)，4.1 (3H, s)，4.4 (2H, d)，8.5 (1H, s)，9.0 (1H, s)，10.7 (1H, br s)。

LRMS (TSP) 404 (MH^+)，426 (MNa^+)。

实施例 143

5-[2-异丁氧基-5-(甲基磺酰基)-3-吡啶基]-2-甲基-3-丙基-2,6-二氢-7H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮

将实施例 142 的标题化合物(36mg, 0.09mmol)在冰冷的二氯甲烷(3ml)中的溶液用 3-氯过苯甲酸(36mg, 50%纯度, 0.09mmol)处理并在用冰冷却下搅拌 2 小时。将反应混合物用二氯甲烷(20ml)稀释, 用碳酸钠(10%水溶液, 2 x 20ml)、盐水(20ml)洗涤, 干燥(硫酸镁)然后浓缩得到白色固体状标题化合物(37mg, 0.09mmol)。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ= 1.0 (3H, t), 1.1 (6H, d), 1.75-1.9 (2H, m), 2.25-2.4 (1H, m), 3.0 (2H, t), 3.2 (3H, s), 4.1 (3H, s), 4.5 (2H, d), 8.8 (1H, d), 9.2 (1H, d), 10.6 (1H, brs)。

LRMS (TSP) 420 (MH^+)。

生物学活性

发现本发明的化合物在体外具有 cGMP PDE5 抑制剂活性, 其 IC_{50} 值小于约 100nM。

下表举例说明了多种本发明的化合物作为 cGMP PDE5 抑制剂的活性。

实施例	IC_{50}(nM)
5	8.5
16	6.55
34	30.7
48	2.45
49	18
59	1.41
64	7
65	4
71	1
72	0.3
73	5
75	5
76	3
77	0.9
78	0.3
79	1.6
80	0.9
81	2
82	4
83	2
84	7.5