



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 106977530 A

(43)申请公布日 2017.07.25

(21)申请号 201610884283.X

(74)专利代理机构 北京北翔知识产权代理有限公司 11285

(22)申请日 2011.07.05

代理人 钟守期 王媛

(30)优先权数据

102010031149.9 2010.07.09 DE

102011003315.7 2011.01.28 DE

(51)Int.Cl.

C07D 519/00(2006.01)

C07D 471/04(2006.01)

A61K 31/519(2006.01)

A61K 31/53(2006.01)

A61K 31/527(2006.01)

A61P 9/10(2006.01)

A61P 9/12(2006.01)

A61P 9/00(2006.01)

A61P 7/02(2006.01)

A61P 13/12(2006.01)

(62)分案原申请数据

201180043624.6 2011.07.05

(71)申请人 拜耳知识产权有限责任公司

地址 德国蒙海姆

(72)发明人 M·福尔曼

约翰尼斯-彼得·施塔施

G·雷德利克 J·埃克斯达夫

N·格里布诺 A·诺尔 F·旺德

李民坚 W·克罗 L·巴弗艾克尔

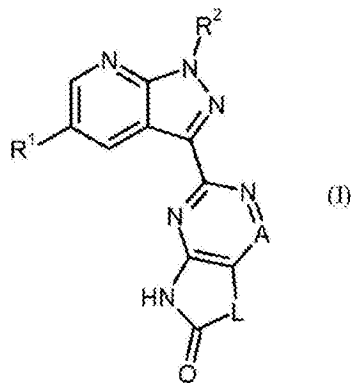
权利要求书9页 说明书108页

(54)发明名称

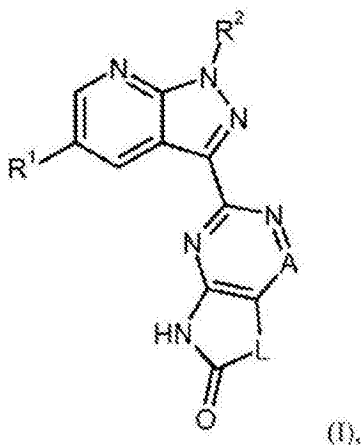
环稠合的嘧啶和三嗪以及其用于治疗和/或预防心血管疾病的用途

(57)摘要

本发明涉及新的环稠合的嘧啶和三嗪,涉及其生产方法,涉及其单独或结合用于治疗 and/或预防疾病的用途,以及涉及其用于生产治疗和/或预防疾病(特别是用于治疗 and/或预防心血管疾病)的药剂的用途。



1. 式 (I) 化合物, 及其N-氧化物、盐、溶剂合物、所述N-氧化物的盐以及所述N-氧化物和盐的溶剂合物,



其中

A代表CR³,

其中

R³代表氢,

L代表基团*-CR^{4A}R^{4B}-(CR^{5A}R^{5B})_p-#,

其中

*代表与羰基的连接位点,

#代表与嘧啶或三嗪环的连接位点,

p代表数字0、1或2,

R^{4A}代表氢、氟、(C₁-C₄) 烷基或羟基,

R^{4B}代表氢、氟、(C₁-C₄) 烷基、三氟甲基、(C₁-C₄) 烷氧基羰基氨基或苯基,

其中 (C₁-C₄) 烷基可被1个或2个彼此独立的选自以下的取代基取代: 氟、三氟甲基、羟基、羟基羰基和 (C₁-C₄) 烷氧基羰基,

或

R^{4A}和R^{4B}与它们连接的碳原子一起形成氧代基团、3至6元碳环或4至6元杂环,

其中所述3至6元碳环以及所述4至6元杂环可被1个或2个彼此独立的选自以下的取代基取代: 氟和 (C₁-C₄) 烷基,

或

R^{4A}和R^{4B}与它们连接的碳原子一起形成 (C₂-C₄) 烯基基团,

R^{5A}代表氢、氟、(C₁-C₄) 烷基或羟基,

R^{5B}代表氢、氟、(C₁-C₄) 烷基或三氟甲基,

R¹代表氢或氟,

R²代表苄基,

其中苄基被1至3个氟取代基取代。

2. 权利要求1的式 (I) 的化合物, 及其盐、溶剂合物以及所述盐的溶剂合物, 其中

A代表CR³,

其中

R^3 代表氢，

L代表基团 $*-CR^{4A}R^{4B}-(CR^{5A}R^{5B})_p-\#$ ，

其中

*代表与羰基的连接位点，

#代表与嘧啶或三嗪环的连接位点，

p代表数字0或1，

R^{4A} 代表氢、氟、甲基、乙基或羟基，

R^{4B} 代表氢、氟、甲基、乙基、三氟甲基、甲氧基羰基氨基或苯基，

其中甲基和乙基可被1或2个彼此独立的选自以下的取代基取代：氟、三氟甲基和羟基，
或

R^{4A} 和 R^{4B} 与它们连接的碳原子一起形成环丙环、环丁环、环戊环、氮杂环丁烷环、吡咯烷环、四氢呋喃环、哌啶环或四氢吡喃环，

其中所述环丙环、环丁环、环戊环、氮杂环丁烷环、吡咯烷环、四氢呋喃环、哌啶环或四氢吡喃环可被1或2个彼此独立的选自以下的取代基取代：氟和甲基，

R^{5A} 代表氢、氟、甲基、乙基或羟基，

R^{5B} 代表氢、氟、甲基、乙基或三氟甲基，

R^1 代表氢或氟，

R^2 代表苄基，

其中苄基被1至3个氟取代基取代。

3. 权利要求1或2的式(I)的化合物，及其盐、溶剂合物，以及所述盐的溶剂合物，其中

A代表 CR^3 ，

其中

R^3 代表氢，

L代表基团 $*-CR^{4A}R^{4B}-(CR^{5A}R^{5B})_p-\#$ ，

其中

*代表与羰基的连接位点，

#代表与嘧啶环的连接位点，

p代表数字0，

R^{4A} 代表氢、氟、甲基或羟基，

R^{4B} 代表氢、氟、甲基或三氟甲基，

或

R^{4A} 和 R^{4B} 与它们连接的碳原子一起形成环丙环或环丁环，

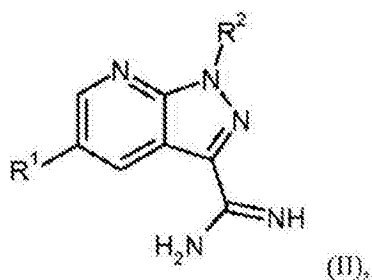
其中所述环丙环和环丁环可被1个或2个彼此独立的选自以下的取代基取代：氟和甲基，

R^1 代表氢或氟，

R^2 代表苄基，

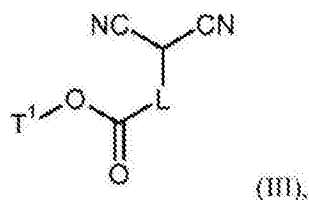
其中苄基被1或2个氟取代基取代。

4. 用于制备如权利要求1至3中所定义的式(I)的化合物的方法，其特征在于将式(II)的化合物



其中R¹和R²各自具有权利要求1至3中任一项给出的含义，

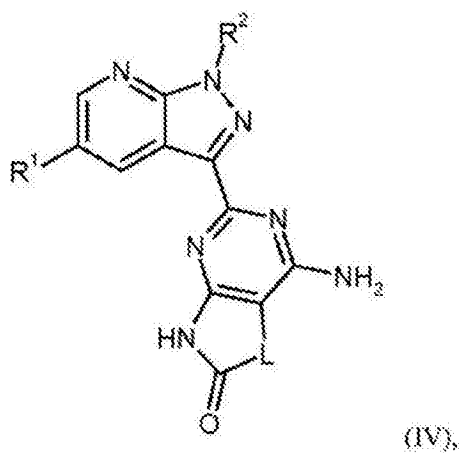
[A] 在惰性溶剂中在适合的碱的存在下，与式(III)的化合物反应



其中L具有权利要求1至3中任一项给出的含义，并且

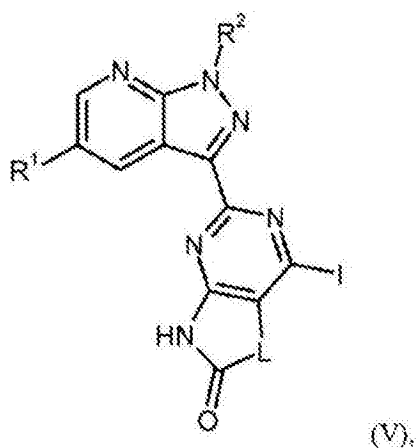
T¹代表(C₁-C₄)烷基，

得到式(IV)的化合物



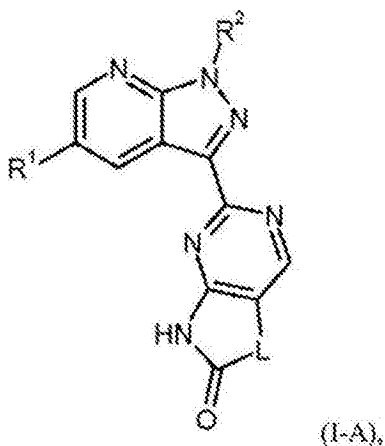
其中L、R¹和R²各自具有权利要求1至3中任一项给出的含义，

然后用亚硝酸异戊酯和等量的碘将其转化为式(V)的化合物



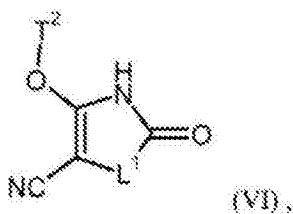
其中L、R¹和R²各自具有权利要求1至3中任一项给出的含义，

随后将其在惰性溶剂中在适合的过渡金属催化剂的存在下反应，得到式(I-A)化合物



其中L、R¹和R²各自具有权利要求1至3中任一项给出的含义，
或

[B] 在惰性溶剂中在适合的碱的存在下与式(VI)的化合物反应



其中

L¹代表基团*-CR^{4A}R^{4B}-(CR^{5A}R^{5B})_p-#，

其中

*代表与羰基的连接位点，

#代表与嘧啶或三嗪环的连接位点，

p代表数字1或2，

R^{4A}代表氢、氟、(C₁-C₄) 烷基或羟基，

R^{4B}代表氢、氟、(C₁-C₄) 烷基或三氟甲基，

或

R^{4A}和R^{4B}与它们连接的碳原子一起形成氧代基团、3至6元碳环或4至6元杂环，

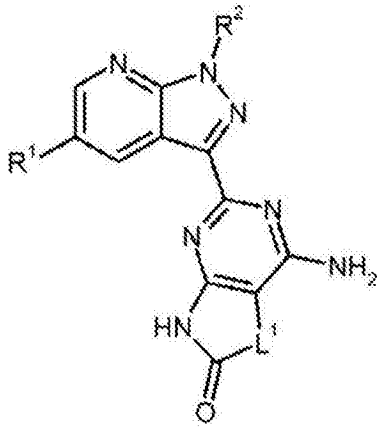
R^{5A}代表氢、氟、(C₁-C₄) 烷基或羟基，

R^{5B}代表氢、氟、(C₁-C₄) 烷基或三氟甲基，

并且

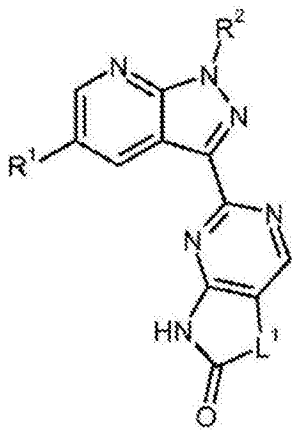
T²代表(C₁-C₄) 烷基，

得到式(IV-B)的化合物



(IV-B)

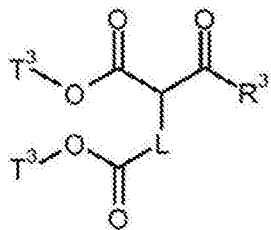
其中 L^1 、 R^1 和 R^2 各自具有权利要求1至3中任一项给出的含义，
然后将其以类似于方法[A]的方式进一步反应得到式(I-B)化合物



(I-B)

其中 L^1 、 R^1 和 R^2 各自具有权利要求1至3中任一项给出的含义，
或

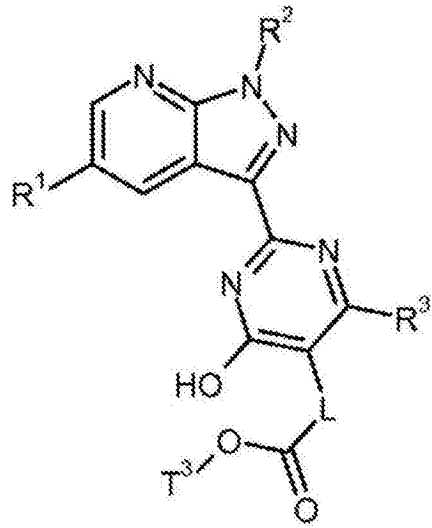
[C] 在惰性溶剂中在适合的碱的存在下与式(VII)化合物反应



(VII)

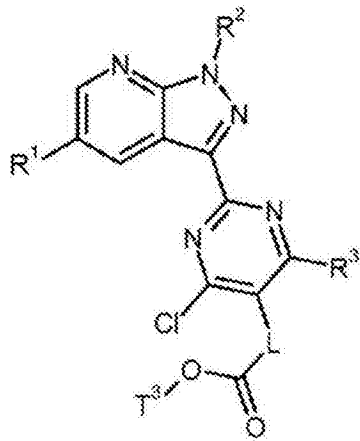
其中 L 和 R^3 各自具有权利要求1至3中任一项给出的含义，
并且

T^3 代表(C₁-C₄)烷基，
得到式(VIII)化合物



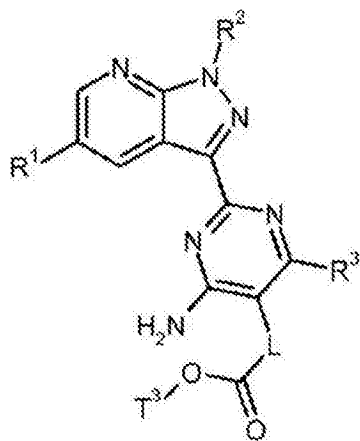
(VIII),

其中L、R¹、R²、R³和T³各自具有权利要求1至3中任一项给出的含义，
然后用磷酰氯将其转化为式 (IX) 的化合物



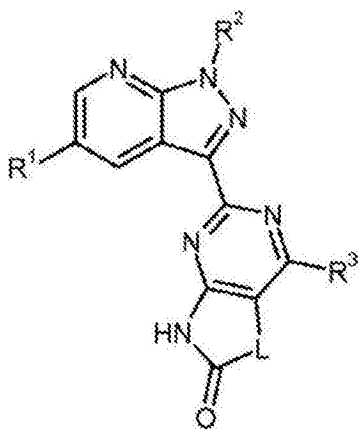
(IX),

其中L、R¹、R²、R³和T³各自具有权利要求1至3中任一项给出的含义，
随后将其在惰性溶剂中转化为相应的叠氮化合物，然后将其直接还原为式 (X) 的化合物



(X),

其中L、R¹、R²、R³和T³各自具有权利要求1至3中任一项给出的含义，
随后将其在惰性溶剂下在适合的碱的存在下反应得到式 (I-C) 化合物

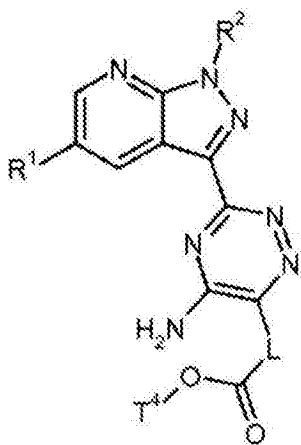


(I-C)

其中L、R¹、R²和R³各自具有权利要求1至3中任一项给出的含义，

并且将所获得的式(I-A)、(I-B)和(I-C)的化合物任选地用合适的(i)溶剂和/或(ii)酸或碱转化为其溶剂合物、盐和/或所述盐的溶剂合物。

5. 式(XV)的化合物，及其盐、溶剂合物以及所述盐的溶剂合物



(XV)

其中

L代表基团 $^*-\text{CR}^{4A}\text{R}^{4B}-\text{(CR}^{5A}\text{R}^{5B})_p-\#$,

其中

*代表与羰基的连接位点，

#代表与三嗪环的连接位点，

p代表数字0、1或2，

R^{4A}代表氢、氟、(C₁-C₄)烷基或羟基，

R^{4B}代表氢、氟、(C₁-C₄)烷基、三氟甲基、(C₁-C₄)烷氧基羰基氨基或苯基，

其中(C₁-C₄)烷基可被1个或2个彼此独立的选自以下的取代基取代：氟、三氟甲基、羟基、羟基羰基和(C₁-C₄)烷氧基羰基，

或

R^{4A}和R^{4B}与它们连接的碳原子一起形成3至6元碳环或4至6元杂环，

其中所述3至6元碳环以及所述4至6元杂环可被1个或2个彼此独立的选自以下的取代基取代：氟和(C₁-C₄)烷基，

R^{5A}代表氢、氟、(C₁-C₄)烷基或羟基，

R^{5B} 代表氢、氟、(C₁-C₄) 烷基或三氟甲基，

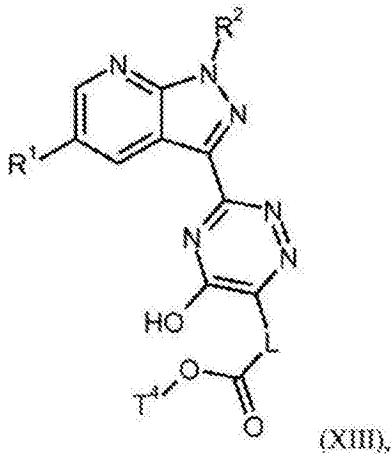
R^1 代表氢或氟，

R^2 代表苄基，

其中苄基被1至3个氟取代基取代。

T^4 代表 (C₁-C₄) 烷基。

6. 式 (XIII) 化合物, 及其盐、溶剂合物以及所述盐的溶剂合物,



其中

L代表基团 $^*-\text{CR}^{4A}\text{R}^{4B}-\text{(CR}^{5A}\text{R}^{5B})_p-\#$,

其中

*代表与羰基的连接位点，

#代表与三嗪环的连接位点，

p代表数字0、1或2，

R^{4A} 代表氢、氟、(C₁-C₄) 烷基或羟基，

R^{4B} 代表氢、氟、(C₁-C₄) 烷基、三氟甲基、(C₁-C₄) 烷氧基羰基氨基或苯基，

其中 (C₁-C₄) 烷基可被1个或2个彼此独立的选自以下的取代基取代：氟、三氟甲基、羟基、羟基羰基和 (C₁-C₄) 烷氧基羰基，

或

R^{4A} 和 R^{4B} 与它们连接的碳原子一起形成3至6元碳环或4至6元杂环，

其中所述3至6元碳环和4至6元杂环可被1个或2个彼此独立的选自以下的取代基取代：氟和 (C₁-C₄) 烷基，

R^{5A} 代表氢、氟、(C₁-C₄) 烷基或羟基，

R^{5B} 代表氢、氟、(C₁-C₄) 烷基或三氟甲基，

R^1 代表氢或氟，

R^2 代表苄基，

其中苄基被1至3个氟取代基取代，

T^4 代表 (C₁-C₄) 烷基。

7. 如权利要求1至3中任一项所定义的式 (I) 的化合物用于制备治疗和/或预防疾病的药剂的用途。

8. 如权利要求5所定义的式 (XV) 的化合物用于制备治疗和/或预防疾病的药剂的用途。

9. 如权利要求6所定义的式 (XIII) 的化合物用于制备治疗和/或预防疾病的药剂的用途。

10. 如权利要求1至3中任一项所定义的式 (I) 的化合物用于制备治疗和/或预防心力衰竭、心绞痛、高血压、肺动脉高压、缺血、血管病症、肾功能衰竭、血栓栓塞性病症、纤维化病症和动脉硬化的药剂的用途。

11. 药剂, 包含如权利要求1至3中任一项所定义的式 (I) 的化合物以及惰性的、非毒性的、药学上合适的助剂。

12. 药剂, 包含如权利要求1至3中任一项所定义的式 (I) 的化合物以及其他选自以下的活性化合物: 有机硝酸盐、NO供体、cGMP-PDE抑制剂、具有抗血栓形成活性的试剂、降低血压的试剂及改变脂质代谢的试剂。

13. 权利要求11或12的药剂用于制备治疗和/或预防心力衰竭、心绞痛、高血压、肺动脉高压、缺血、血管病症、肾功能衰竭、血栓栓塞性病症、纤维化病症和动脉硬化的药物的用途。

环稠合的嘧啶和三嗪以及其用于治疗和/或预防心血管疾病的用途

[0001] 本申请是2011年7月5日提交的发明名称为“环稠合的嘧啶和三嗪以及其用于治疗 and/或预防心血管疾病的用途”的第201180043624.6号发明专利申请的分案申请。

技术领域

[0002] 本发明涉及新的稠合的嘧啶和三嗪,涉及其制备方法,涉及其单独或结合用于治疗 and/或预防疾病的用途,以及涉及其用于制备治疗和/或预防疾病(特别用于治疗 and/或预防心血管疾病)的药剂的用途。

背景技术

[0003] 在哺乳动物细胞中最重要的细胞传输体系之一是环磷酸鸟苷(cGMP)。其与一氧化氮(NO)一起形成NO/cGMP体系,所述NO从内皮释放并且传输激素和机械信号。鸟苷酸环化酶催化从三磷酸鸟苷(GTP)的cGMP的生物合成。迄今公开的这类家族的代表可根据结构特征以及根据配体的类型分成两组:可被钠肽(natriuretic peptide)刺激的颗粒性鸟苷酸环化酶,以及可被NO刺激的可溶性鸟苷酸环化酶。可溶性鸟苷酸环化酶由两个亚基组成并且极可能每个异质二聚体含有一个血红素,其是调节位点的一部分。血红素对激活机制是至关重要的。NO能够与血红素的铁原子结合并因此显著地增加酶的活性。相比之下,不含血红素的制品不能被NO刺激。一氧化碳(CO)也能够与血红素的中心铁原子连接,但是受CO的刺激明显地小于受NO的刺激。

[0004] 贯穿cGMP的产生以及由其导致的对磷酸二酯酶、离子通路以及蛋白激酶的调节中,鸟苷酸环化酶在不同的生理过程中——更特别在平滑肌细胞的松弛和增殖中、在血小板聚集和血小板粘附中以及在神经信号传递中以及由上文提及的过程的损害所导致的障碍中——发挥关键的作用。在病理生理学条件下,NO/cGMP体系可被抑制,其可导致例如高血压、血小板活化、细胞增殖增加、内皮功能障碍、动脉粥样硬化、心绞痛、心力衰竭、心肌梗死、血栓形成、中风和性功能障碍。

[0005] 由于期望的高效力和较少的副作用,治疗此类障碍的可能方式——其不依赖于NO并且旨在影响生物体中的cGMP信号通路——是一种有希望的方法。

[0006] 迄今,化合物(例如有机硝酸盐)——其效果基于NO——必须特定地用于可溶性鸟苷酸环化酶的治疗性刺激。NO由生物转化产生并通过连接至血红素的中心铁原子而激活可溶性鸟苷酸环化酶。除副作用之外,耐受性的形成是这种治疗模式的重要缺点之一。

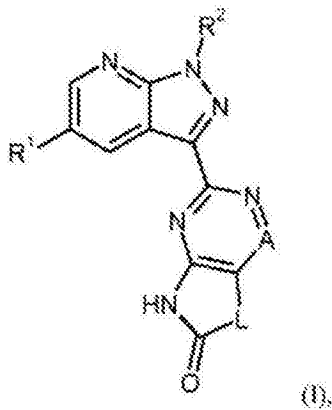
[0007] 在过去数年中,已描述了许多直接刺激可溶性鸟苷酸环化酶——即未预先释放NO——的物质,例如3-(5'-羟甲基-2'-咪喃基)-1-苄基吡啶[YC-1;Wu et al.,Blood 84(1994),4226;Mülsch et al.,Brit.J.Pharmacol.120(1997),681]、脂肪酸[Goldberg et al.,J.Biol.Chem.252(1977),1279]、二苯基碘鎓六氟磷酸盐[Pettibone et al.,Eur.J.Pharmacol.116(1985),307]、异甘草素[Yu et al.,Brit.J.Pharmacol.114(1995),1587],以及各种取代的吡啶衍生物(WO 98/16223)。

[0008] WO 00/06569和WO 03/095451分别公开了稠合的吡啶生物以及氨基甲酸酯取代的3-嘧啶基吡啶并吡啶,作为可溶性鸟苷酸环化酶的刺激物。WO 2010/065275公开了作为sGC活化剂的取代的吡咯并-和二氢吡啶并嘧啶。

发明内容

[0009] 本发明的一个目的是提供新型物质,其充当可溶性鸟苷酸环化酶的刺激物并且与现有技术已知的化合物相比具有相当的或改善的治疗性质,例如关于体内特性和/或其药物代谢动力学行为。

[0010] 本发明的一个目的是提供通式(I)的化合物,及其N-氧化物、盐、溶剂合物、所述N-氧化物的盐,以及所述N-氧化物和盐的溶剂合物,



[0012] 其中

[0013] A代表氮或CR³,

[0014] 其中

[0015] R³代表氢、氘、氟、二氟甲基、三氟甲基、(C₁-C₄)烷基、环丙基或环丁基,

[0016] L代表基团*-CR^{4A}R^{4B}-(CR^{5A}R^{5B})_p-#,

[0017] 其中

[0018] *代表与羰基的连接位点,

[0019] #代表与嘧啶或三嗪环的连接位点,

[0020] p代表数字0、1或2,

[0021] R^{4A}代表氢、氟、(C₁-C₄)烷基或羟基,

[0022] R^{4B}代表氢、氟、(C₁-C₄)烷基、三氟甲基、(C₁-C₄)烷氧基羰基氨基或苯基,

[0023] 其中(C₁-C₄)烷基可被1个或2个彼此独立的选自以下的取代基取代:氟、三氟甲基、羟基、羟基羰基和(C₁-C₄)烷氧基羰基,

[0024] 或

[0025] R^{4A}和R^{4B}与它们连接的碳原子一起形成氧代基团、3至6元碳环或4至6元杂环,

[0026] 其中所述3至6元碳环以及所述4至6元杂环可被1个或2个彼此独立的选自以下的取代基取代:氟和(C₁-C₄)烷基,

[0027] 或

[0028] R^{4A}和R^{4B}与它们连接的碳原子一起形成(C₂-C₄)烯基基团,

[0029] R^{5A}代表氢、氟、(C₁-C₄)烷基或羟基,

- [0030] R^{5B}代表氢、氟、(C₁-C₄) 烷基或三氟甲基，
[0031] R¹代表氢或氟，
[0032] R²代表苄基，
[0033] 其中苄基被1至3个氟取代基取代。

具体实施方式

[0034] 本发明的化合物是式(I)的化合物及其盐、溶剂合物及盐的溶剂合物、包括在以下提及的式的式(I)中的化合物及其盐、溶剂合物及所述盐的溶剂合物，以及包括在式(I)中并在下文作为实施例提及的化合物及其盐、溶剂合物及所述盐的溶剂合物，其中包括在式(I)中并在下文提及的化合物并非为已有的盐、溶剂合物及所述盐的溶剂合物。

[0035] 在本发明上下文中的优选的盐为本发明化合物的生理上可接受的盐。还包括不仅本身适于药物用途还可被用于例如本发明化合物的分离或纯化的盐。

[0036] 本发明化合物的生理上可接受的盐包括常规无机酸(羧酸和磺酸)的酸加成盐，例如盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、磷酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、甲苯磺酸盐、苯磺酸盐、萘二磺酸盐、甲酸盐、乙酸盐、三氟乙酸盐、丙酸盐、乳酸盐、酒石酸盐、苹果酸盐、柠檬酸盐、富马酸盐、马来酸盐和苯甲酸盐。

[0037] 本发明化合物的生理上可接受的盐还包括常规碱的盐，例如并优选碱金属盐(例如钠盐和钾盐)、碱土金属盐(例如钙盐和镁盐)以及来自氨或含有1至16个碳原子的有机胺的铵盐，例如并优选乙胺、二乙胺、三乙胺、乙基二异丙胺、单乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、二环己基胺、二甲基氨基乙醇、普鲁卡因、二苄基胺、N-甲基吗啉、精氨酸、赖氨酸、乙二胺和N-甲基哌啶。

[0038] 在本发明上下文中的溶剂合物指的是本发明化合物的这样的形式，其是通过与溶剂分子配位形成的固态或液态的络合物。水合物是溶剂合物的具体形式，其中发生与水的配位。水合物为在本发明上下文中的优选的溶剂合物。

[0039] 本发明的化合物根据其结构可以不同的立体异构体形式存在，即以构型异构体形式或还可任选地作为构象异构体(对映异构体和/或非对映异构体，包括阻转异构体的情况)。因此，本发明包括对映异构体和非对映异构体以及其特定的混合物。可用已知的方法从所述对映异构体和/或非对映异构体的混合物中分离出立体异构的同质成分；为此，优选使用色谱法，特别是在非手性相或手性相上的HPLC色谱法。

[0040] 当本发明的化合物可以互变异构体的形式存在时，本发明包括所有的互变异构体形式。

[0041] 本发明还涵盖本发明的化合物的所有适合的同位素变体。在本文中本发明化合物的同位素变体应理解为意指如下的化合物：其中在本发明化合物内的至少一个原子被交换为相同原子序数的另一原子，其具有与在自然界中通常或主要存在的原子质量相比不同的原子质量。可纳入本发明化合物的同位素的实例为氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯、溴和碘的同位素，例如²H(氘)、³H(氚)、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁷O、¹⁸O、³²P、³³P、³³S、³⁴S、³⁵S、³⁶S、¹⁸F、³⁶Cl、⁸²Br、¹²³I、¹²⁴I、¹²⁹I和¹³¹I。本发明化合物的特定同位素变体，特别是其中已纳入一种或多种放射性同位素的同位素变体，可以有益于例如检查作用机制或体内活性化合物分布的机制；由于相对容易的制备性和检测性，用³H或¹⁴C同位素标记的化合物特别适于此目的。此外，同位素

(例如氘)的纳入,由于化合物的更好的代谢稳定性,可产生特定的治疗性益处,例如延长体内半衰期或减少需要的活性剂量;因此,在一些情况下,对本发明的化合物的此类改性还可构成本发明的优选实施方案。本发明化合物的同位素变体可通过本领域技术人员已知的通常使用的方法—例如通过下文描述的方法以及在工作实施例中描述的方法—通过使用对其中特定的反应物和/或起始化合物的相应同位素改性来制备。

[0042] 此外,本发明还包括本发明化合物的前药。本文的术语“前药”表示如下的化合物:其本身可以有生物学活性或无活性,但是当在体内停留过程中(例如新陈代谢地或水解地)转化为本发明的化合物。

[0043] 在本发明的上下文中,除非另有具体说明,取代基具有如下含义:

[0044] 在本发明的上下文中,烷基代表具有1至4个碳原子的直链或支链烷基基团。以下可例如并优选提及:甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、1-甲基丙基、叔丁基。

[0045] 在本发明的上下文中碳环代表具有3至6个环碳原子的单环饱和碳环。以下可例如并优选提及:环丙基、环丁基、环戊基和环己基。

[0046] 在本发明的上下文中烯基代表具有2至4个碳原子和一个双键的直链或支链的烯基基团。以下可例如并优选提及:乙烯基、烯丙基、异丙烯基和正丁-2-烯-1-基。

[0047] 在本发明的上下文中烷氧基羰基代表具有1至4个碳原子和一个连接在氧原子上的羰基基团的直链或支链的烷氧基基团。以下例如并优选提及:甲氧基羰基、乙氧基羰基、正丙氧基羰基、异丙氧基羰基和叔丁氧基羰基。

[0048] 在本发明的上下文中烷氧基羰基氨基代表氨基基团,所述氨基基团具有在烷基链中含有1至4个碳原子并且经由羰基基团连接在氮原子上的直链或支链烷氧基羰基取代基。以下可例如并优选提及:甲氧基羰基氨基、乙氧基羰基氨基、丙氧基羰基氨基、正丁氧基羰基氨基、异丁氧基羰基氨基和叔丁氧基羰基氨基。

[0049] 在本发明的上下文中杂环代表具有总共4至6个环原子的饱和杂环,其含有一个或两个选自N、O、S、SO和/或SO₂的杂原子且经由环碳原子连接。以下可例如并优选提及:氮杂环丁基(azetidiny1)、氧杂环丁基(oxetany1)、吡咯烷基、吡啶烷基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基、四氢吡喃基、吗啉基和硫代吗啉基和二氧化硫代吗啉基。优选氮杂环丁基、氧杂环丁基、吡咯烷基、四氢呋喃基、哌啶基和四氢吡喃基。

[0050] 在本发明的上下文中卤素代表氟、氯、溴和碘。优选溴和碘。

[0051] 在可代表L或R²基团的式中,放置有*、#或##符号的线终点不代表碳原子或CH₂基团,但是构成与标记原子的键的一部分,所述标记原子与L或R²连接。

[0052] 如果在本发明化合物中的基团被取代,除非另有具体说明,所述基团可以被单取代或多取代。在本发明的上下文中,出现多于一次的所有基团被彼此独立地定义。优选被一个、两个或三个相同或不同的取代基取代。

[0053] 在本发明的上下文中,优选给出式(I)的化合物,及其N-氧化物、盐、溶剂合物、所述N-氧化物的盐,及所述N-氧化物和盐的溶剂合物,其中

[0054] A代表氮或CR³,

[0055] 其中

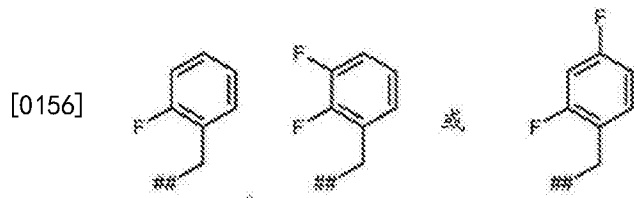
[0056] R³代表氢、氘、氟、二氟甲基、三氟甲基、(C₁-C₄)烷基、环丙基或环丁基,

[0057] L代表基团*-CR^{4A}R^{4B}-(CR^{5A}R^{5B})_p-#,

- [0058] 其中
- [0059] *代表与羰基基团的连接位点，
- [0060] #代表与嘧啶或三嗪环的连接位点。
- [0061] p代表数字0、1或2，
- [0062] R^{4A}代表氢、氟、(C₁-C₄)烷基、羟基，
- [0063] R^{4B}代表氢、氟、(C₁-C₄)烷基或三氟甲基，
- [0064] 或
- [0065] R^{4A}和R^{4B}与它们连接的碳原子一起形成氧代基团、3至6元碳环或4至6元杂环，
- [0066] R^{5A}代表氢、氟、(C₁-C₄)烷基或羟基，
- [0067] R^{5B}代表氢、氟、(C₁-C₄)烷基或三氟甲基，
- [0068] R¹代表氢或氟，
- [0069] R²代表苄基，
- [0070] 其中苄基被1至3个氟取代基取代。
- [0071] 在本发明的上下文中，还优选给出式(I)的化合物，及其盐、溶剂合物及所述盐的溶剂合物，其中
- [0072] A代表氮或CR³，
- [0073] 其中
- [0074] R³代表氢、氟、二氟甲基、三氟甲基、甲基、乙基或环丙基，
- [0075] L代表基团*-CR^{4A}R^{4B}-(CR^{5A}R^{5B})_p-#，
- [0076] 其中
- [0077] *代表与羰基的连接位点，
- [0078] #代表与嘧啶或三嗪环的连接位点，
- [0079] p代表数字0或1，
- [0080] R^{4A}代表氢、氟、甲基、乙基或羟基，
- [0081] R^{4B}代表氢、氟、甲基、乙基、三氟甲基、甲氧基羰基氨基或苯基，
- [0082] 其中甲基和乙基可被1或2个彼此独立的选自以下的取代基取代：氟、三氟甲基和羟基，
- [0083] 或
- [0084] R^{4A}和R^{4B}与它们连接的碳原子一起形成环丙环、环丁环、环戊环、氮杂环丁烷环、吡咯烷环、四氢呋喃环、哌啶环或四氢吡喃环，
- [0085] 其中所述环丙环、环丁环、环戊环、氮杂环丁烷环、吡咯烷环、四氢呋喃环、哌啶环或四氢吡喃环可被1或2个彼此独立的选自氟和甲基的取代基取代，
- [0086] R^{5A}代表氢、氟、甲基、乙基或羟基，
- [0087] R^{5B}代表氢、氟、甲基、乙基或三氟甲基，
- [0088] R¹代表氢或氟，
- [0089] R²代表苄基，
- [0090] 其中苄基被1至3个氟取代基取代。
- [0091] 在本发明的上下文中，还优选给出式(I)的化合物，及其盐、溶剂合物及所述盐的溶剂合物，其中

- [0092] A代表氮或CR³,
- [0093] 其中
- [0094] R³代表氢、二氟甲基、三氟甲基、甲基、乙基或环丙基,
- [0095] L代表基团*-CR^{4A}R^{4B}-(CR^{5A}R^{5B})_p-#,
- [0096] 其中
- [0097] *代表与羰基的连接位点,
- [0098] #代表与嘧啶或三嗪环的连接位点,
- [0099] p代表数字0、1或2,
- [0100] R^{4A}代表氢、氟、甲基、乙基或羟基,
- [0101] R^{4B}代表氢、氟、甲基、乙基或三氟甲基,
- [0102] 或
- [0103] R^{4A}和R^{4B}与它们连接的碳原子一起形成环丙环、环丁环、环戊环、氮杂环丁烷环、吡咯烷环、四氢呋喃环、哌啶环或四氢吡喃环,
- [0104] R^{5A}代表氢、氟、甲基、乙基或羟基,
- [0105] R^{5B}代表氢、氟、甲基、乙基或三氟甲基,
- [0106] R¹代表氢或氟,
- [0107] R²代表苄基,
- [0108] 其中苄基被1或2个氟取代基取代。
- [0109] 在本发明的上下文中,还特别优选给出式(I)的化合物,及其盐、溶剂合物及所述盐的溶剂合物,其中
- [0110] A代表CR³,
- [0111] 其中
- [0112] R³代表氢,
- [0113] L代表基团*-CR^{4A}R^{4B}-(CR^{5A}R^{5B})_p-#,
- [0114] 其中
- [0115] *代表与羰基的连接位点,
- [0116] #代表与嘧啶环的连接位点,
- [0117] p代表数字0,
- [0118] R^{4A}代表氢、氟、甲基或羟基,
- [0119] R^{4B}代表氢、氟、甲基或三氟甲基,
- [0120] 或
- [0121] R^{4A}和R^{4B}与它们连接的碳原子一起形成环丙环或环丁环,
- [0122] 其中所述环丙环和环丁环可被1个或2个彼此独立的选自氟和甲基的取代基取代,
- [0123] R¹代表氢或氟,
- [0124] R²代表苄基,
- [0125] 其中苄基被1或2个氟取代基取代。
- [0126] 在本发明的上下文中,还特别优选给出式(I)的化合物,及其盐、溶剂合物及所述盐的溶剂合物,其中
- [0127] A代表氮,

- [0128] L代表基团 $*-CR^{4A}R^{4B}-(CR^{5A}R^{5B})_p-\#$,
- [0129] 其中
- [0130] *代表与羰基的连接位点,
- [0131] #代表与三嗪环的连接位点,
- [0132] p代表数字0,
- [0133] R^{4A} 代表氢、氟或甲基,
- [0134] R^{4B} 代表氢、氟、甲基或三氟甲基,
- [0135] 或
- [0136] R^{4A} 和 R^{4B} 与它们连接的碳原子一起形成环丙环或环丁环,
- [0137] 其中所述环丙环和环丁环可被1个或2个彼此独立的选自氟和甲基的取代基取代,
- [0138] R^1 代表氢或氟,
- [0139] R^2 代表苄基,
- [0140] 其中苄基被1或2个氟取代基取代。
- [0141] 在本发明的上下文中,还特别优选给出式(I)的化合物以及其盐、溶剂合物及所述盐的溶剂合物,其中
- [0142] A代表氮或 CR^3 ,
- [0143] 其中
- [0144] R^3 代表氢,
- [0145] L代表基团 $*-CR^{4A}R^{4B}-(CR^{5A}R^{5B})_p-\#$,
- [0146] 其中
- [0147] *代表与羰基的连接位点,
- [0148] #代表与嘧啶或三嗪环的连接位点,
- [0149] p代表数字0,
- [0150] R^{4A} 代表氢、氟、甲基或羟基,
- [0151] R^{4B} 代表氢、氟、甲基或三氟甲基,
- [0152] 或
- [0153] R^{4A} 和 R^{4B} 与它们连接的碳原子一起形成环丙环,
- [0154] R^1 代表氢或氟,
- [0155] R^2 代表下式的基团



- [0157] 其中
- [0158] ##代表与吡唑并吡啶环的连接位点。
- [0159] 在本发明的上下文中,还优选给出式(I)的化合物,及其盐、溶剂合物及所述盐的溶剂合物,其中 R^1 代表H。
- [0160] 在本发明的上下文中,还优选给出式(I)的化合物,及其盐、溶剂合物及所述盐的溶剂合物,其中 R^1 代表代表氟。

[0161] 在本发明的上下文中,还优选给出式(I)的化合物,及其盐、溶剂合物及所述盐的溶剂合物,其中A代表N或CH。

[0162] 在本发明的上下文中,还优选给出式(I)的化合物,及其盐、溶剂合物及所述盐的溶剂合物,其中A代表CH。

[0163] 在本发明的上下文中,还优选给出式(I)的化合物,及其盐、溶剂合物及所述盐的溶剂合物,其中A代表N。

[0164] 在本发明的上下文中,还优选给出式(I)的化合物,及其盐、溶剂合物及所述盐的溶剂合物,其中

[0165] L代表基团 $*-CR^{4A}R^{4B}-(CR^{5A}R^{5B})_p-\#$

[0166] 其中

[0167] *代表与羰基的连接位点,

[0168] #代表与嘧啶或三嗪环的连接位点,

[0169] p代表数字0,

[0170] R^{4A} 和 R^{4B} 与它们连接的碳原子一起形成环丙环、环丁环、环戊环、氮杂环丁烷环、吡咯烷环、四氢呋喃环、哌啶环或四氢吡喃环。

[0171] 在本发明的上下文中,还优选给出式(I)的化合物,及其盐、溶剂合物及所述盐的溶剂合物,其中

[0172] L代表基团 $*-CR^{4A}R^{4B}-(CR^{5A}R^{5B})_p-\#$

[0173] 其中

[0174] *代表与羰基的连接位点,

[0175] #代表与嘧啶或三嗪环的连接位点,

[0176] p代表数字0,

[0177] R^{4A} 代表氢、氟、甲基或羟基,

[0178] R^{4B} 代表氢、氟、甲基或三氟甲基。

[0179] 在本发明的上下文中,还优选给出式(I)的化合物,及其盐、溶剂合物及所述盐的溶剂合物,其中

[0180] L代表基团 $*-CR^{4A}R^{4B}-(CR^{5A}R^{5B})_p-\#$,

[0181] 其中

[0182] *代表与羰基的连接位点,

[0183] #代表与嘧啶或三嗪环的连接位点,

[0184] p代表数字0,

[0185] R^{4A} 代表甲基,

[0186] R^{4B} 代表甲基。

[0187] 在本发明的上下文中,还优选给出式(I)的化合物,及其盐、溶剂合物及所述盐的溶剂合物,其中

[0188] L代表基团 $*-CR^{4A}R^{4B}-(CR^{5A}R^{5B})_p-\#$,

[0189] 其中

[0190] *代表与羰基的连接位点,

[0191] #代表与嘧啶或三嗪环的连接位点,

[0192] p代表数字0,

[0193] R^{4A} 和 R^{4B} 与它们连接的碳原子一起构成环丙环或环丁环,

[0194] 其中所述环丙环和环丁环可被1个或2个彼此独立的选自氟和甲基的取代基取代。

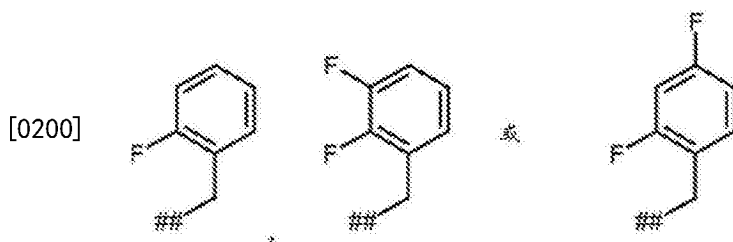
[0195] 在本发明的上下文中,还优选给出式(I)的化合物,及其盐、溶剂合物及所述盐的溶剂合物,其中

[0196] R^2 代表苄基,

[0197] 其中苄基被1个或2个氟取代基取代。

[0198] 在本发明的上下文中,还优选给出式(I)的化合物,及其盐、溶剂合物及所述盐的溶剂合物,其中

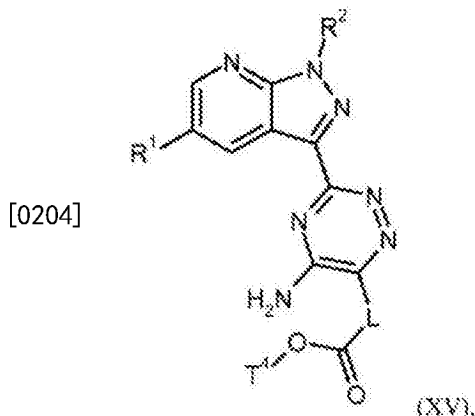
[0199] R^2 代表下式的基团



[0201] 其中

[0202] ##代表与吡唑并吡啶环的连接位点。

[0203] 本发明还提供式(XV)的化合物,及其盐、溶剂合物和所述盐的溶剂合物,



[0205] 其中

[0206] L代表基团 $^*-\text{CR}^{4A}\text{R}^{4B}- (\text{CR}^{5A}\text{R}^{5B})_p-\#$,

[0207] 其中

[0208] *代表与羰基的连接位点,

[0209] #代表与三嗪环的连接位点,

[0210] p代表数字0、1或2,

[0211] R^{4A} 代表氢、氟、(C₁-C₄)烷基或羟基,

[0212] R^{4B} 代表氢、氟、(C₁-C₄)烷基、三氟甲基、(C₁-C₄)烷氧基羰基氨基或苯基,

[0213] 其中(C₁-C₄)烷基可被1个或2个彼此独立的选自以下的取代基取代:氟、三氟甲基、羟基、羟基羰基和(C₁-C₄)烷氧基羰基,

[0214] 或

[0215] R^{4A} 和 R^{4B} 与它们连接的碳原子一起形成3至6元碳环或4至6元杂环,

[0216] 其中所述3至6元碳环和4至6元杂环可被1个或2个彼此独立的选自氟和(C₁-C₄)烷基的取代基取代，

[0217] R^{5A}代表氢、氟、(C₁-C₄)烷基或羟基，

[0218] R^{5B}代表氢、氟、(C₁-C₄)烷基或三氟甲基，

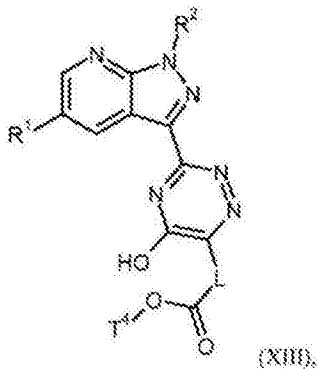
[0219] R¹代表氢或氟，

[0220] R²代表苄基，

[0221] 其中苄基被1至3个氟取代基取代，

[0222] T⁴代表(C₁-C₄)烷基。

[0223] 本发明还提供式(XIII)的化合物，及其盐、溶剂合物和所述盐的溶剂合物，



[0224]

[0225] 其中

[0226] L代表基团*-CR^{4A}R^{4B}-(CR^{5A}R^{5B})_p-#，

[0227] 其中

[0228] *代表与羰基的连接位点，

[0229] #代表与三嗪环的连接位点，

[0230] p代表数字0、1或2，

[0231] R^{4A}代表氢、氟、(C₁-C₄)烷基或羟基，

[0232] R^{4B}代表氢、氟、(C₁-C₄)烷基、三氟甲基、(C₁-C₄)烷氧基羰基氨基或苯基，

[0233] 其中(C₁-C₄)烷基可被1个或2个彼此独立的选自以下的取代基取代：氟、三氟甲基、羟基、羟基羰基和(C₁-C₄)烷氧基羰基，

[0234] 或

[0235] R^{4A}和R^{4B}与它们连接的碳原子一起形成3至6元碳环或4至6元杂环，

[0236] 其中所述3至6元碳环和4至6元杂环可被1个或2个彼此独立的选自氟和(C₁-C₄)烷基的取代基取代，

[0237] R^{5A}代表氢、氟、(C₁-C₄)烷基或羟基，

[0238] R^{5B}代表氢、氟、(C₁-C₄)烷基或三氟甲基，

[0239] R¹代表氢或氟，

[0240] R²代表苄基，

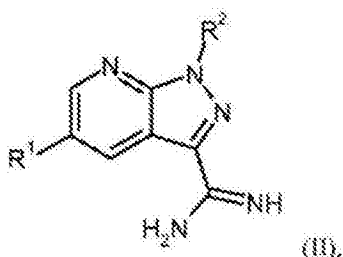
[0241] 其中苄基被1至3个氟取代基取代，

[0242] T⁴代表(C₁-C₄)烷基。

[0243] 在本发明的上下文中，还优选给出式(XII)和(XV)的化合物，及其盐、溶剂合物和所述盐的溶剂合物，其中

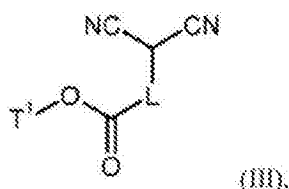
- [0244] L代表基团 $*-CR^{4A}R^{4B}-(CR^{5A}R^{5B})_p-\#$,
- [0245] 其中
- [0246] *代表与羰基的连接位点,
- [0247] #代表与三嗪环的连接位点,
- [0248] p代表数字0、1或2,
- [0249] R^{4A} 代表氢、氟、甲基、乙基或羟基,
- [0250] R^{4B} 代表氢、氟、甲基、乙基或三氟甲基,
- [0251] 或
- [0252] R^{4A} 和 R^{4B} 与它们连接的碳原子一起形成环丙环、环丁环、环戊环、氮杂环丁烷环、吡咯烷环、四氢呋喃环、哌啶环或四氢吡喃环,
- [0253] R^{5A} 代表氢、氟、甲基、乙基或羟基,
- [0254] R^{5B} 代表氢、氟、甲基、乙基或三氟甲基,
- [0255] R^1 代表氢或氟,
- [0256] R^2 代表苄基,
- [0257] 其中苄基被1个或2个氟取代基取代,
- [0258] T^4 代表甲基或乙基。
- [0259] 在本发明的上下文中,还优选给出式(XIII)和(XV)的化合物,及其盐、溶剂合物和所述盐的溶剂合物,其中
- [0260] L代表基团 $*-CR^{4A}R^{4B}-(CR^{5A}R^{5B})_p-\#$,
- [0261] 其中
- [0262] *代表与羰基的连接位点,
- [0263] #代表与三嗪环的连接位点,
- [0264] p代表数字0,
- [0265] R^{4A} 代表甲基,
- [0266] R^{4B} 代表甲基。
- [0267] 在本发明的上下文中,还优选给出式(XIII)和(XV)的化合物,及其盐、溶剂合物和所述盐的溶剂合物,其中
- [0268] L代表基团 $*-CR^{4A}R^{4B}-(CR^{5A}R^{5B})_p-\#$,
- [0269] 其中
- [0270] *代表与羰基的连接位点,
- [0271] #代表与三嗪环的连接位点,
- [0272] p代表数字0,
- [0273] R^{4A} 和 R^{4B} 与它们连接的碳原子一起形成环丙环或环丁环,
- [0274] 其中所述环丙环和环丁环可被1个或2个彼此独立的选自氟和甲基的取代基取代。
- [0275] 在基团的各个组合或优选组合中具体指出的基团的定义—不考虑针对所述基团指出的特定组合—也可按需被其他组合的基团定义代替。
- [0276] 极特别优选两个或多个上文提及的优选范围的组合。
- [0277] 本发明还提供用于制备本发明的式(I)化合物的方法,其特征在于将式(II)的化合物

[0278]

[0279] 其中R¹和R²各自具有上文给出的含义，

[0280] [A] 在惰性溶剂中在适合的碱的存在下，与式 (III) 的化合物反应

[0281]

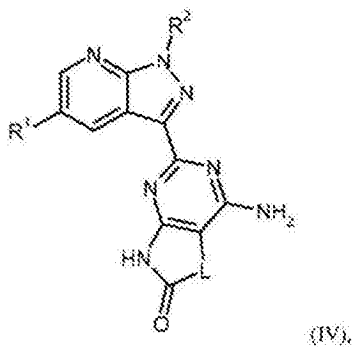


[0282] 其中L具有上文给出的含义，并且

[0283] T¹代表 (C₁-C₄) 烷基，

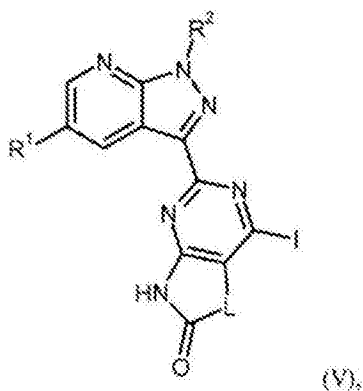
[0284] 得到式 (IV) 的化合物

[0285]

[0286] 其中L、R¹和R²各自具有上文给出的含义，

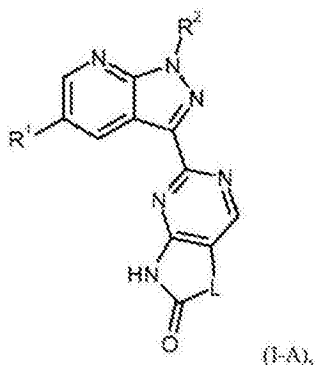
[0287] 然后用亚硝酸异戊酯和碘等价物将其转化为式 (V) 的化合物

[0288]

[0289] 其中L、R¹和R²各自具有上文给出的含义，

[0290] 随后将其在惰性溶剂中在适合的过渡金属催化剂的存在下反应，

[0291] 得到式 (I-A) 的化合物

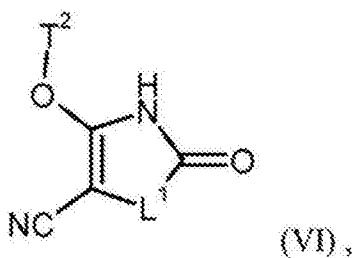


[0292]

[0293] 其中L、R¹和R²各自具有上文给出的含义，

[0294] 或

[0295] [B] 在惰性溶剂中在适合的碱的存在下与式 (VI) 的化合物反应



[0296]

[0297] 其中

[0298] L¹代表基团*-CR^{4A}R^{4B}-(CR^{5A}R^{5B})_p-#，

[0299] 其中

[0300] *代表与羰基的连接位点，

[0301] #代表与嘧啶或三嗪环的连接位点，

[0302] p代表数字1或2，

[0303] R^{4A}代表氢、氟、(C₁-C₄) 烷基或羟基，[0304] R^{4B}代表氢、氟、(C₁-C₄) 烷基或三氟甲基，

[0305] 或

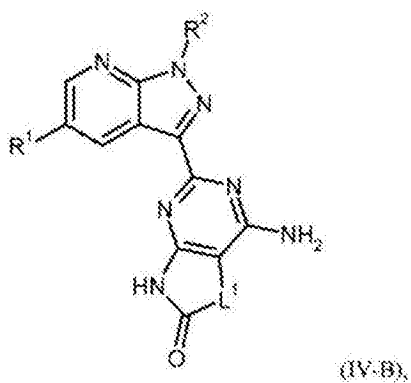
[0306] R^{4A}和R^{4B}与它们连接的碳原子一起形成氧代基团、3至6元碳环或4至6元杂环，[0307] R^{5A}代表氢、氟、(C₁-C₄) 烷基或羟基，[0308] R^{5B}代表氢、氟、(C₁-C₄) 烷基或三氟甲基，

[0309] 并且

[0310] T²代表 (C₁-C₄) 烷基，

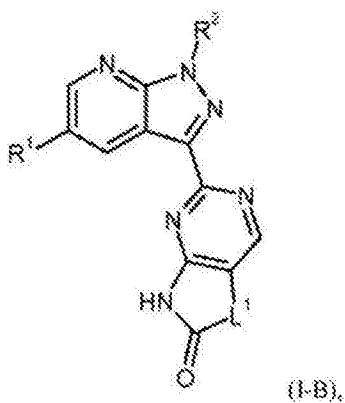
[0311] 得到式 (IV-B) 的化合物

[0312]

[0313] 其中L¹、R¹和R²各自具有上文给出的含义，

[0314] 然后将其类似于方法 [A] 的方式进一步反应得到式 (I-B) 的化合物

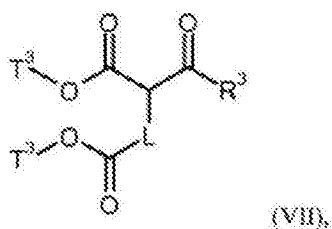
[0315]

[0316] 其中L¹、R¹和R²各自具有上文给出的含义，

[0317] 或

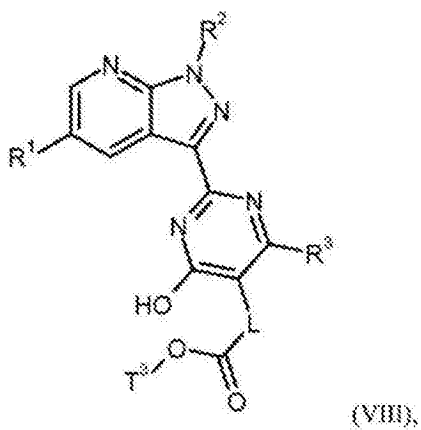
[0318] [C] 在惰性溶剂中在适合的碱的存在下，与式 (VII) 的化合物反应

[0319]

[0320] 其中L和R³各自具有上文给出的含义，并且[0321] T³代表 (C₁-C₄) 烷基，

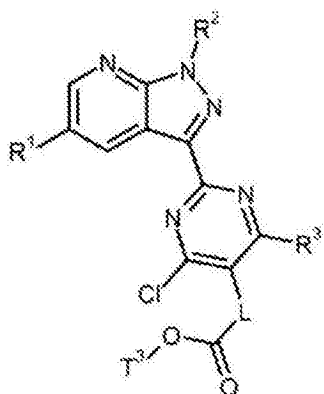
[0322] 得到式 (VIII) 的化合物

[0323]



[0324] 其中L、R¹、R²、R³和T³各自具有上文给出的含义，

[0325] 然后用磷酰氯将其转化为式 (IX) 的化合物

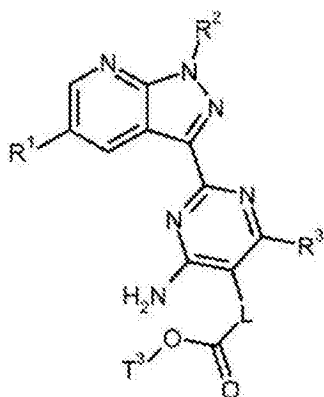


[0326]

(IX).

[0327] 其中L、R¹、R²、R³和T³各自具有上文给出的含义，

[0328] 随后将其在惰性溶剂中转化为相应的叠氮化合物，然后直接将其还原为式 (X) 的化合物

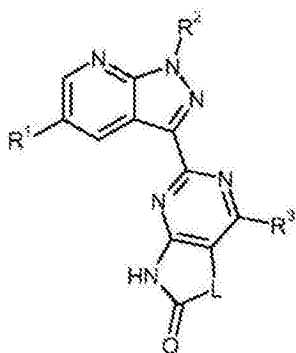


[0329]

(X).

[0330] 其中L、R¹、R²、R³和T³各自具有上文给出的含义，

[0331] 然后将其在惰性溶剂下在适合的碱的存在下反应得到式 (I-C) 的化合物



[0332]

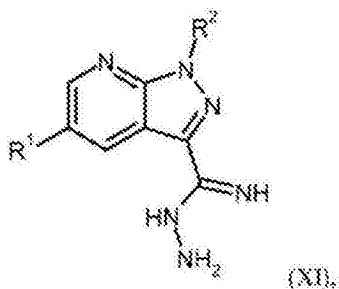
(I-C).

[0333] 其中L、R¹、R²、R³和T³各自具有上文给出的含义，

[0334] 或

[0335] [D] 在惰性溶剂中在适合的碱的存在下与水合肼反应得到式 (XI) 的化合物

[0336]



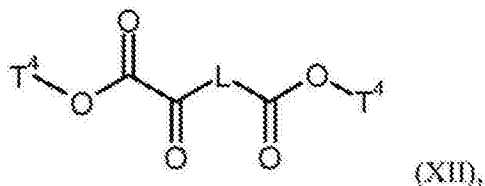
[0337]

其中R¹和R²各自具有上文给出的含义，

[0338]

然后将其在惰性溶剂中与式 (XII) 的化合物反应

[0339]



[0340]

其中L具有上文给出的含义，并且

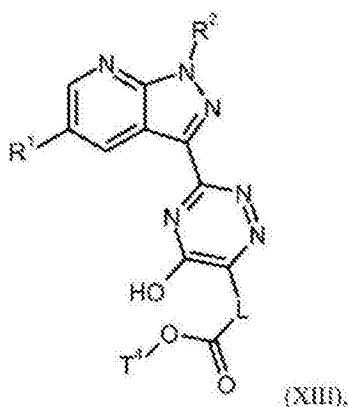
[0341]

T⁴代表 (C₁-C₄) 烷基，

[0342]

得到式 (XIII) 的化合物

[0343]



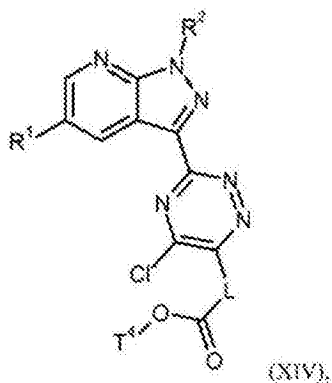
[0344]

其中L、R¹、R²和T⁴各自具有上文给出的含义，

[0345]

随后用磷酰氯将其转化为式 (XIV) 的化合物

[0346]

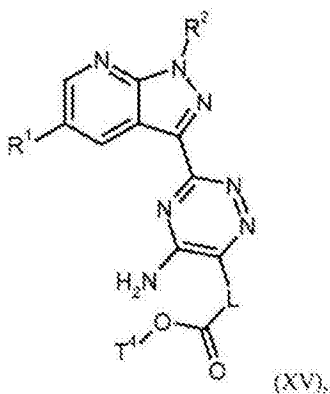


[0347]

其中L、R¹、R²和T⁴各自具有上文给出的含义，

[0348]

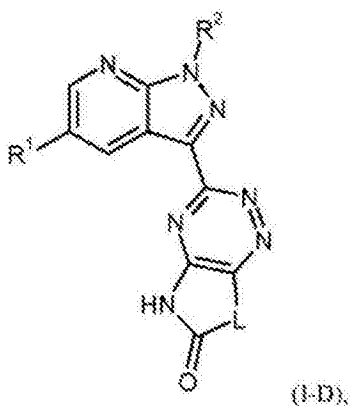
然后将其与氨水直接反应得到式 (XV) 的化合物



[0349]

[0350] 其中L、R¹、R²和T⁴各自具有上文给出的含义，

[0351] 并且最后在惰性溶剂中在适合碱的存在下环化得到式 (I-D) 的化合物



[0352]

[0353] 其中L、R¹和R²各自具有上文给出的含义，

[0354] 并且所获得的式 (I-A)、(I-B)、(I-C) 和 (I-D) 的化合物任选用合适的 (i) 溶剂和/或 (ii) 酸或碱转化为其溶剂合物、盐和/或所述盐的溶剂合物。

[0355] 所述式 (I-A)、(I-B)、(I-C) 和 (I-D) 的化合物一起形成本发明的式 (I) 的化合物组。

[0356] 用于方法步骤 (II) + (III) 和 (VI) → (IV) 的惰性溶剂为，例如，醇类如甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇或叔丁醇；醚类如乙醚、二氧杂环己烷、二甲氧基乙烷、四氢呋喃、乙二醇二甲醚或二甘醇二甲醚；烃类例如苯、二甲苯、甲苯、己烷、环己烷或矿物油馏分；或其他溶剂例如二甲基甲酰胺 (DMF)、二甲基亚砷 (DMSO)、N,N'-二甲基亚丙基脲 (DMPU)、N-甲基吡咯烷酮 (NMP)、吡啶、乙腈、环丁砜 (sulpholane) 或水。还可以使用提及的溶剂的混合物。优选叔丁醇或甲醇。

[0357] 用于方法步骤 (II) + (III) 和 (VI) → (IV) 的适合的碱为碱金属氢氧化物 (例如氢氧化锂、氢氧化钠或氢氧化钾)、碱金属碳酸盐 (例如碳酸锂、碳酸钠、碳酸钾或碳酸铯)、碱金属碳酸氢盐 (例如碳酸氢钠或碳酸氢钾)、碱金属醇盐 (例如甲醇钠或甲醇钾、乙醇钠或乙醇钾或叔丁醇钾)，或有机胺 (例如三乙胺、二异丙基乙基胺、吡啶、1,8-二氮杂双环 [5.4.0] 十一-7-烯 (DBU) 或 1,5-二氮杂双环 [4.3.0] 壬-5-烯 (DBN))。优选叔丁醇钾或甲醇钠。

[0358] 所述反应 (II) + (III) 和 (VI) → (IV) 通常在 +20°C 至 +150°C，优选在 +75°C 至 +100°C 的温度范围内进行，如果适合的话，在微波中进行。所述反应可在大气压力、提高的压力或降低的压力 (例如在 0.5 至 5 巴的范围内) 下进行。一般来说，所述反应在大气压力下进行。

[0359] 方法步骤 (IV) → (V) 在存在或不存在溶剂的情况下进行。适合的溶剂为在反应条

件下为惰性的所有有机溶剂。优选的溶剂为二甲氧基乙烷。

[0360] 所述反应(IV) → (V) 通常在+20℃至+100℃, 优选在+50℃至+100℃的温度范围内进行, 如果适合的话, 在微波中进行。所述反应可在大气压力、提高的压力或降低的压力(例如在0.5至5巴的范围内)下进行。一般来说, 所述反应在大气压力下进行。

[0361] 方法步骤(IV) → (V) 通常使用以下的摩尔比例进行: 10至30mol亚硝酸异戊酯和10至30mol的碘等价物/摩尔式(IV)的化合物。

[0362] 用于反应(IV) → (V) 的适合的碘源为, 例如二碘甲烷或碘化铯、碘和碘化亚铜(I)的混合物。

[0363] 用于方法步骤(V) → (I-A) 的惰性溶剂为, 醇类如甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇、叔丁醇或1,2-乙二醇; 醚类如乙醚、二氧杂环己烷、四氢呋喃、乙二醇二甲醚或二甘醇二甲醚; 或其他溶剂例如二甲基甲酰胺(DMF)、二甲基亚砜(DMSO)、N,N'-二甲基亚丙基脲(DMPU)、N-甲基吡咯烷酮(NMP)、吡啶、乙腈或水。还可以使用所提及的溶剂的混合物。优选DMF。

[0364] 还原反应(V) → (I-A) 使用氢气与过渡金属催化剂(例如钯(10%在活性炭上)、兰尼镍或氢氧化钯)联合进行。

[0365] 所述反应(V) → (I-A) 通常在+20℃至+50℃的温度范围内进行。所述反应可在大气压力或提高的压力(例如在0.5至5巴的范围内)下进行。一般来说, 所述反应在大气压力下进行。

[0366] 用于方法步骤(II) + (VII) → (VIII) 的惰性溶剂为, 例如, 醇类如甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇或叔丁醇; 醚类如乙醚、二氧杂环己烷、二甲氧基乙烷、四氢呋喃、乙二醇二甲醚或二甘醇二甲醚; 烃类例如苯、二甲苯、甲苯、己烷、环己烷或矿物油馏分; 或其他溶剂例如二甲基甲酰胺(DMF)、二甲基亚砜(DMSO)、N,N'-二甲基亚丙基脲(DMPU)、N-甲基吡咯烷酮(NMP)、吡啶或乙腈。还可以使用所提及的溶剂的混合物。优选甲醇或乙醇。

[0367] 用于方法步骤(II) + (VII) → (VIII) 的适合的碱为碱金属氢氧化物(例如氢氧化锂、氢氧化钠或氢氧化钾)、碱金属碳酸盐(例如碳酸锂、碳酸钠、碳酸钾或碳酸铯)、碱金属碳酸氢盐(例如碳酸氢钠或碳酸氢钾)、碱金属醇盐(例如甲醇钠或甲醇钾、乙醇钠或乙醇钾或叔丁醇钾), 或有机胺(例如三乙胺、二异丙基乙基胺、吡啶、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(DBU)或1,5-二氮杂双环[4.3.0]壬-5-烯(DBN))。优选甲醇钠或乙醇钠。

[0368] 所述反应(II) + (VII) → (VIII) 通常在+50℃至+120℃, 优选在+50℃至+100℃的温度范围内进行, 如果适合的话, 在微波中进行。所述反应可在大气压力或提高的压力(例如在0.5至5巴的范围内)下进行。一般来说, 所述反应在大气压力下进行。

[0369] 所述反应(VIII) → (IX) 和(XIII) → (XIV) 是在在所述反应条件下为惰性的溶剂中进行, 或在不存在溶剂的情况下进行。优选的溶剂为环丁砜。

[0370] 所述反应(VIII) → (IX) 和(XIII) → (XIV) 通常在+70℃至+150℃, 优选在+80℃至+130℃的温度范围内进行, 如果适合的话, 在微波中进行。所述反应可在大气压力或提高的压力(例如在0.5至5巴的范围内)下进行。一般来说, 所述反应在大气压力下进行。

[0371] 特别优选地, 所述反应(XIII) → (XIV) 在不存在溶剂的情况下、在0℃至+50℃的温度范围内、在大气压下进行。

[0372] 方法步骤(IX) → (X) 是通过与叠氮化钠反应——伴有叠氮化物衍生物的中间体形

成——进行,所述叠氮化物衍生物被直接还原得到相应的胺。叠氮化物形成的惰性溶剂为,例如,醚类如乙醚、二氧杂环己烷、二甲氧基乙烷、四氢呋喃、乙二醇二甲醚或二甘醇二甲醚;烃类例如苯、二甲苯、甲苯、己烷、环己烷或矿物油馏分;或其他溶剂例如二甲基甲酰胺(DMF)、二甲基亚砜(DMSO)、N,N'-二甲基亚丙基脲(DMPU)、N-甲基吡咯烷酮(NMP)、吡啶、乙腈或环丁砜。还可以使用所提及的溶剂的混合物。优选DMF。

[0373] 叠氮化物形成通常在+50℃至+100℃,优选在+60℃至+80℃的温度范围内、在大气压力下进行。

[0374] 所述还原反应在惰性溶剂中进行,所述惰性溶剂例如,醇类如甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇、叔丁醇或1,2-乙二醇;醚类如乙醚、二氧杂环己烷、四氢呋喃、乙二醇二甲醚或二甘醇二甲醚;或其他溶剂例如二甲基甲酰胺(DMF)、二甲基亚砜(DMSO)、N,N'-二甲基亚丙基脲(DMPU)、N-甲基吡咯烷酮(NMP)、吡啶、乙腈或水。还可以使用所提及的溶剂的混合物。优选DMF。

[0375] 所述还原反应是在+10℃至+30℃下使用氢气与过渡金属催化剂(例如钯(10%在活性炭上)、二氧化铂或氢氧化钯)联合进行,或不用氢气而使用氯化亚锡(II)和盐酸进行。

[0376] 或者,所述反应(IX)→(X)还可类似于方法步骤(XIV)→(XV)以一步进行。

[0377] 方法步骤(XIV)→(XV)是在在所述反应条件下为惰性的溶剂中进行。适合的溶剂为,例如醚类如乙醚、二氧杂环己烷、四氢呋喃、乙二醇二甲醚或二甘醇二甲醚;或其他溶剂例如二甲基甲酰胺(DMF)、二甲基亚砜(DMSO)、N,N'-二甲基亚丙基脲(DMPU)、N-甲基吡咯烷酮(NMP)、吡啶、乙腈或水。还可以使用所提及的溶剂的混合物。优选乙腈。

[0378] 所述反应(XIV)→(XV)通常在+20℃至+100℃,优选在+40℃至+70℃的温度范围内进行,如果适合的话,在微波中进行。所述反应可在大气压力或提高的压力(例如在0.5至5巴的范围内)下进行。一般来说,所述反应在大气压力下进行。

[0379] 环化反应(X)→(I-C)和(XV)→(I-D)是在在所述反应条件下为惰性的溶剂中进行,所述溶剂例如,醇类如甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇或叔丁醇;醚类如乙醚、二氧杂环己烷、二甲氧基乙烷、四氢呋喃(THF)、乙二醇二甲醚或二甘醇二甲醚;烃类例如苯、二甲苯、甲苯、己烷、环己烷或矿物油馏分;或其他溶剂如二甲基甲酰胺(DMF)、二甲基亚砜(DMSO)、N,N'-二甲基亚丙基脲(DMPU)、N-甲基吡咯烷酮(NMP)、吡啶、乙腈或环丁砜。还可以使用所提及的溶剂的混合物。优选THF。

[0380] 用于方法步骤(X)→(I-C)和(XV)→(I-D)的适合的碱为碱金属氢氧化物(例如氢氧化锂、氢氧化钠或氢氧化钾)、碱金属碳酸盐(例如碳酸锂、碳酸钠、碳酸钾或碳酸铯)、碱金属碳酸氢盐(例如碳酸氢钠或碳酸氢钾)、碱金属醇盐(例如甲醇钠或甲醇钾、乙醇钠或乙醇钾或叔丁醇钾),或有机胺(例如三乙胺、二异丙基乙基胺、吡啶、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(DBU)或1,5-二氮杂双环[4.3.0]壬-5-烯(DBN))。优选叔丁醇钾。

[0381] 所述反应(X)→(I-C)和(XV)→(I-D)通常在0℃至+50℃,优选在+10℃至+30℃的温度范围内进行,如果适合的话,在微波中进行。所述反应可在大气压力或提高的压力(例如在0.5至5巴的范围内)下进行。一般来说,所述反应在大气压力下进行。

[0382] 或者,所述环化为(I-C)或(I-D)的环化反应在叠氮化物至相应的胺的还原反应过程中直接进行或在反应(XIV)→(XV)的过程中未经加入其它试剂而进行。

[0383] 在方法[C]和[D]的备选实施中,反应(IX)→(X)→(I-C)和(XI)+(XII)→(XIII)→

(XIV) → (XV) → (I-D) 分别在一锅 (one-pot) 反应中未经分离中间体而同时进行。

[0384] 优选地,所述反应 (XIII) → (XIV) → (XV) → (I-D) 在一锅反应中未经分离中间体而同时进行。

[0385] 用于方法步骤 (XI) + (XII) → (XIII) 的惰性溶剂为,例如,醇类如甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇或叔丁醇;醚类如乙醚、二氧杂环己烷、二甲氧基乙烷、四氢呋喃、乙二醇二甲醚或二甘醇二甲醚;烃类例如苯、二甲苯、甲苯、己烷、环己烷或矿物油馏分;或其他溶剂例如二甲基甲酰胺 (DMF)、二甲基亚砷 (DMSO)、N,N'-二甲基亚丙基脲 (DMPU)、N-甲基吡咯烷酮 (NMP)、吡啶或乙腈。还可以使用所提及的溶剂的混合物。优选甲醇或乙醇。

[0386] 所述反应 (XI) + (XII) → (XIII) 通常在 +50°C 至 +120°C, 优选在 +50°C 至 +100°C 的温度范围内进行,如果适合的话,在微波中进行。所述反应可在大气压力或提高的压力(例如在 0.5 至 5 巴的范围内)下进行。一般来说,所述反应在大气压力下进行。

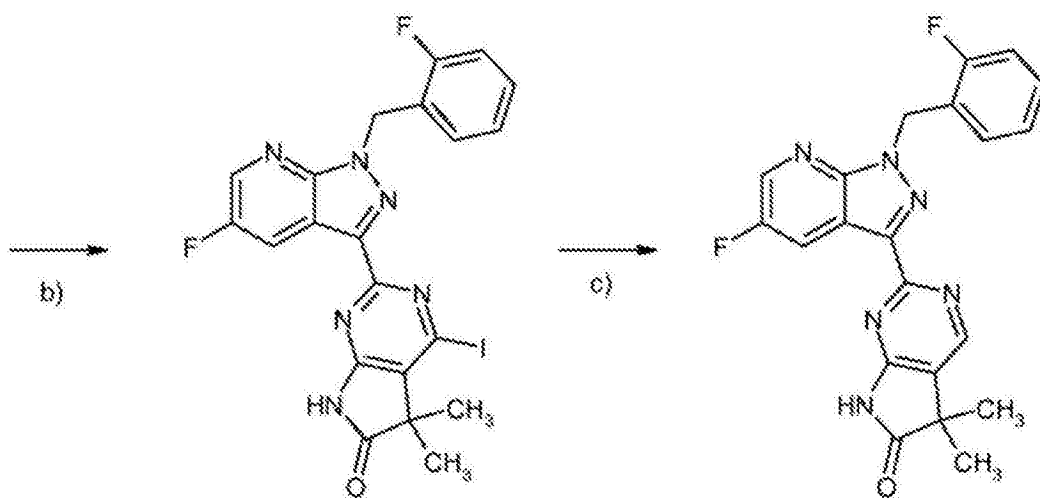
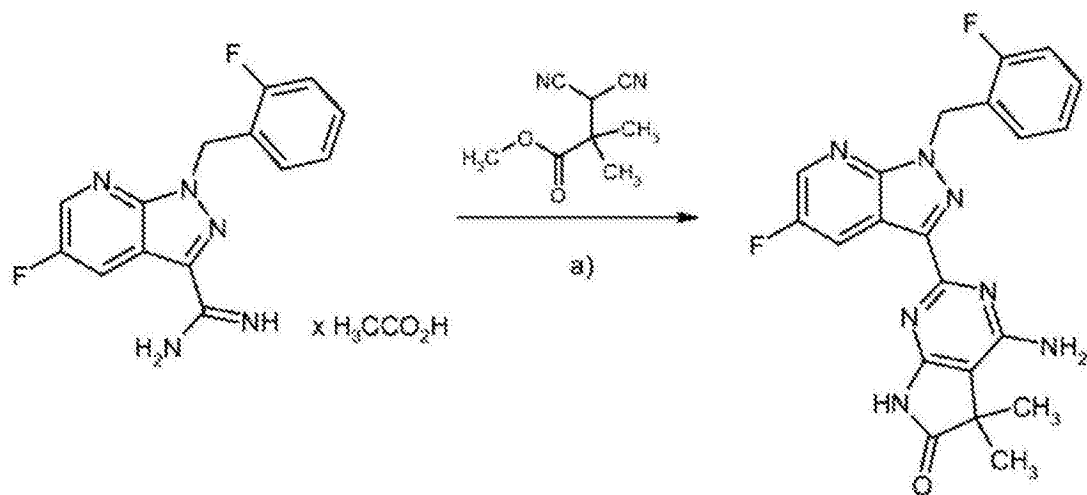
[0387] 用于方法步骤 (II) → (XI) 的惰性溶剂为,例如,醇类如甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇或叔丁醇;醚类如乙醚、二氧杂环己烷、二甲氧基乙烷、四氢呋喃、乙二醇二甲醚或二甘醇二甲醚;烃类例如苯、二甲苯、甲苯、己烷、环己烷或矿物油馏分;或其他溶剂例如二甲基甲酰胺 (DMF)、二甲基亚砷 (DMSO)、N,N'-二甲基亚丙基脲 (DMPU)、N-甲基吡咯烷酮 (NMP)、吡啶或乙腈。还可以使用所提及的溶剂的混合物。优选乙醇。

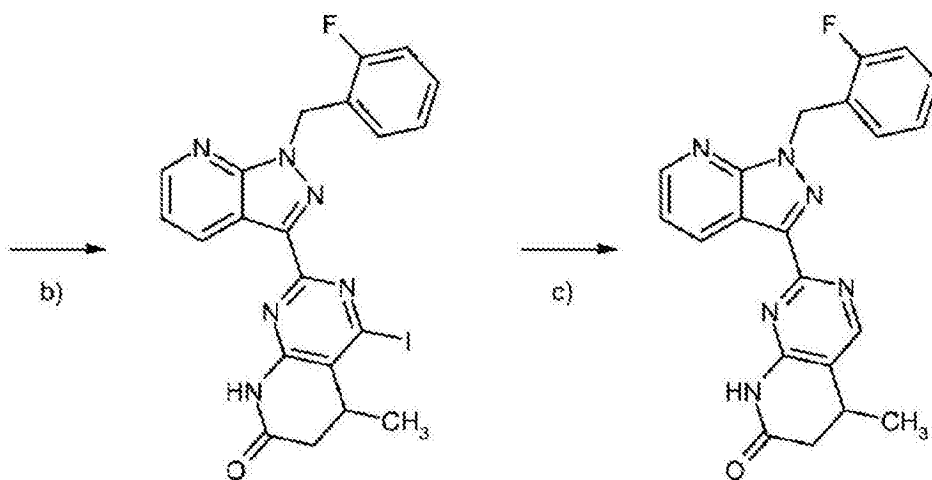
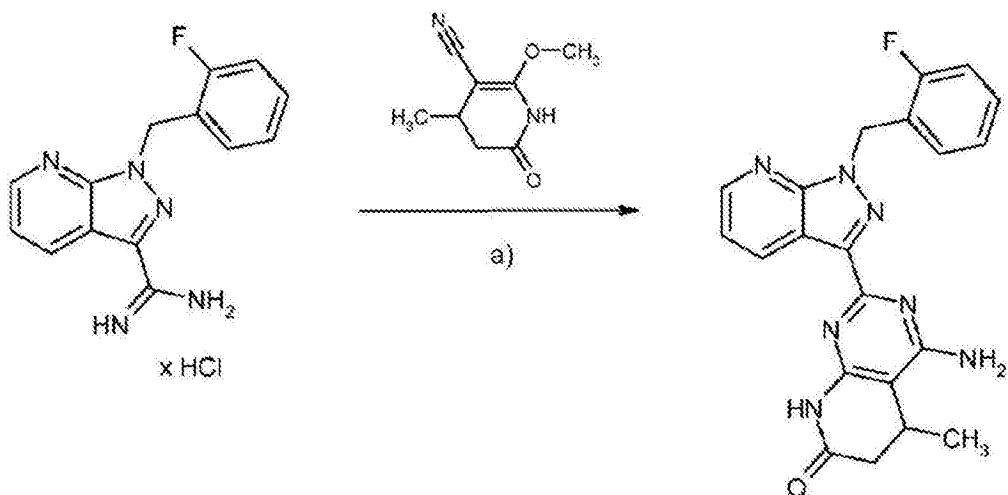
[0388] 用于方法步骤 (II) → (XI) 的适合的碱为碱金属氢氧化物(例如氢氧化锂、氢氧化钠或氢氧化钾)、碱金属碳酸盐(例如碳酸锂、碳酸钠、碳酸钾或碳酸铯)、碱金属碳酸氢盐(例如碳酸氢钠或碳酸氢钾)、碱金属醇盐(例如甲醇钠或甲醇钾、乙醇钠或乙醇钾或叔丁醇钾),或有机胺(例如三乙胺、二异丙基乙基胺、吡啶、1,8-二氮杂双环 [5.4.0] 十一-7-烯 (DBU) 或 1,5-二氮杂双环 [4.3.0] 壬-5-烯 (DBN))。优选三乙胺。

[0389] 所述反应 (II) → (XI) 通常在 0°C 至 +60°C, 优选在 +10°C 至 +30°C 的温度范围内进行,如果适合的话,在微波中进行。所述反应可在大气压力或提高的压力(例如在 0.5 至 5 巴的范围内)下进行。一般来说,所述反应在大气压力下进行。

[0390] 所述制备方法可以示例性的方式通过下文的合成方案(方案1至4)说明:

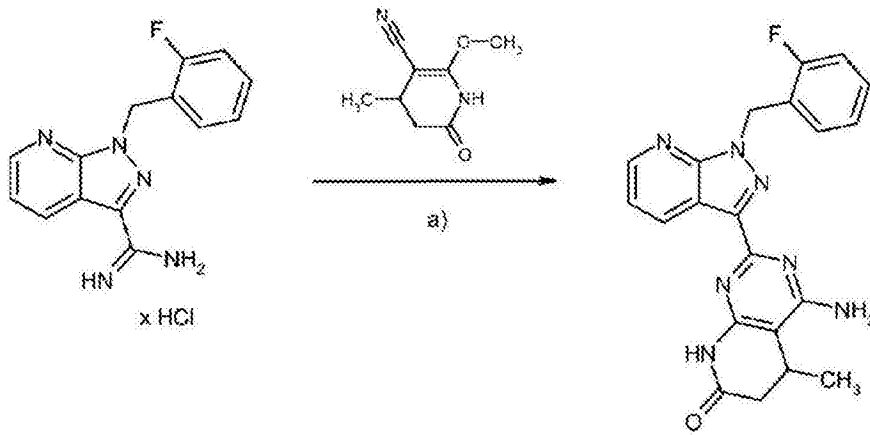
[0391] 方案1



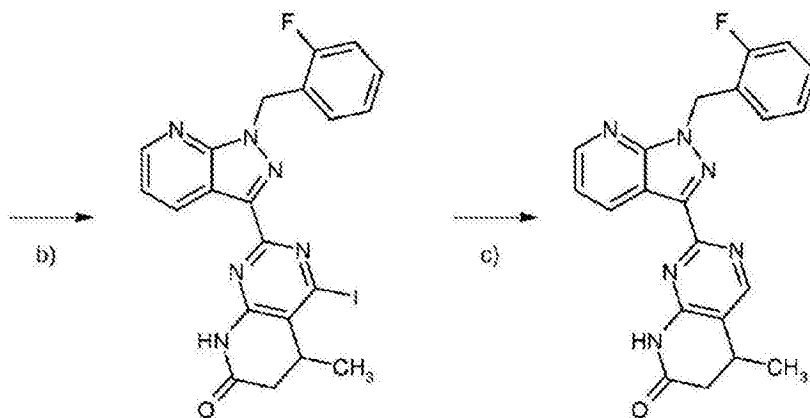


[0396] [a) : NaOMe, 甲醇, 65°C, b) : CsI, I₂, CuI₂, 亚硝酸异戊酯, 1,2-二甲氧基乙烷; c) : Pd/C, 氢气, DMF]。

[0397] 方案3

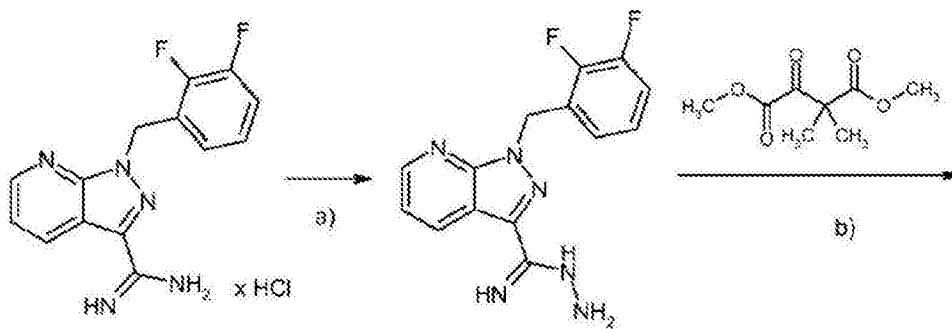


[0398]

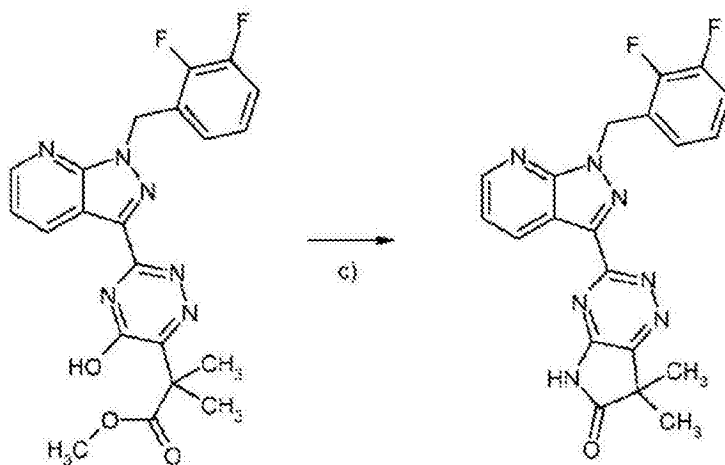


[0399] [a) : NaOMe, MeOH; b) : POCl₃; 环丁砜; c) : NaN₃, DMF; d) : Pd/C, H₂, DMF; e) KOt-Bu, THF]。

[0400] 方案4



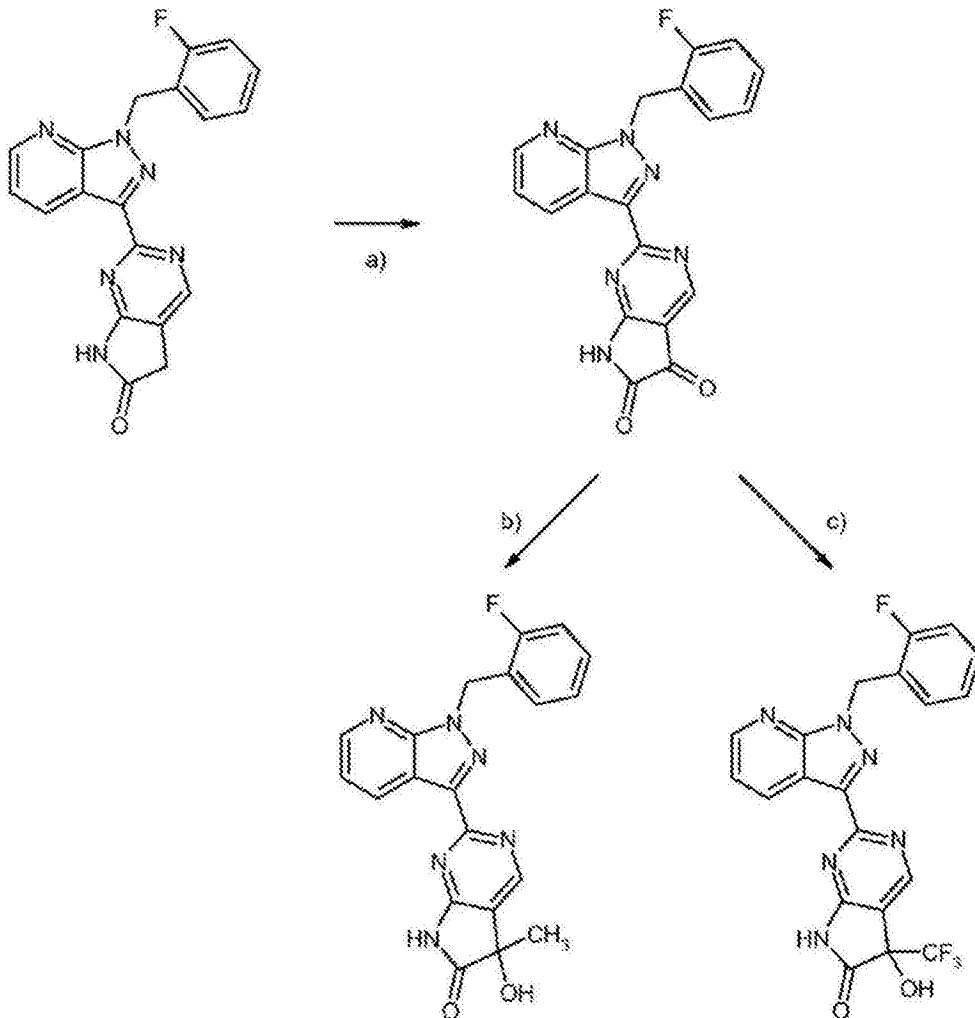
[0401]



[0402] [a]:水合肼,NEt₃,EtOH b):EtOH c):1.POC1₃;2.浓NH₃,乙腈]。

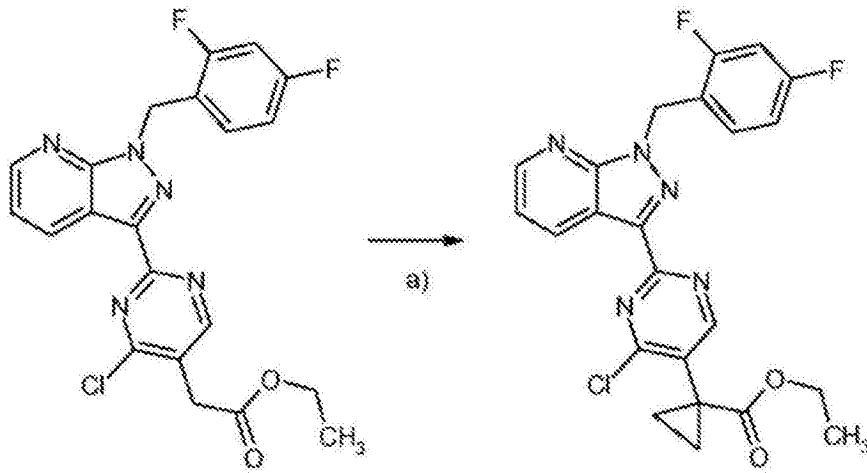
[0403] 本发明的其他化合物还可通过以下方式制备:转化单独取代基——特别是在L和R³下所列出的取代基——的官能团,从由以上方法所获得的式(I)、(IX)或(XIV)的化合物出发。这些转化可通过本领域技术人员已知的常规方法进行,所述转化包括例如以下反应,例如亲核取代反应和亲电取代反应、氧化反应、还原反应、氢化反应、过渡金属催化的偶联反应、消除反应、烷基化反应、氨基化反应、酯化反应、酯水解反应、醚化反应、醚裂解反应、羧酰胺形成反应,以及加入或移除临时保护基团。下文的合成方案(方案5、6、11和12)以示例性的方式说明了优选的转化:

[0404] 方案5

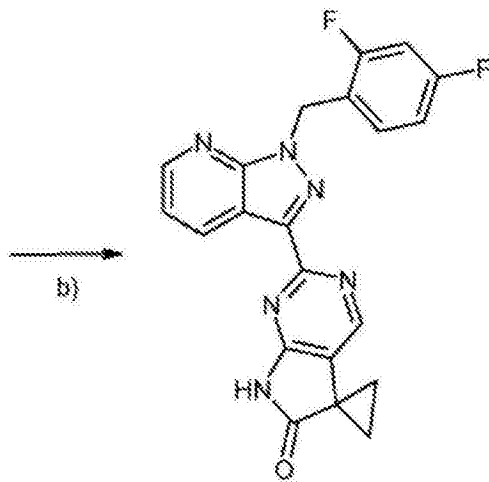


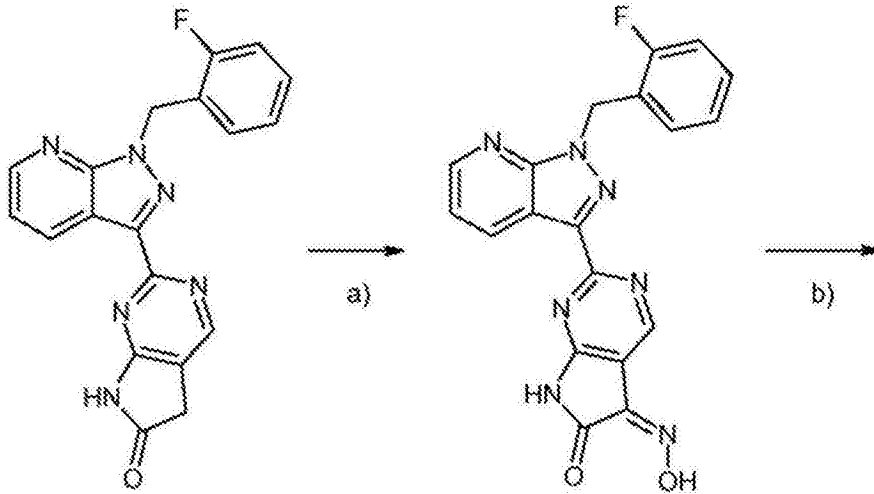
[0406] [a]:二氧化硒,二氧杂环己烷;b):MeMgBr,THF c):CsF,(三氟甲基)三甲基硅烷,二甲氧基乙烷]。

[0407] 方案6

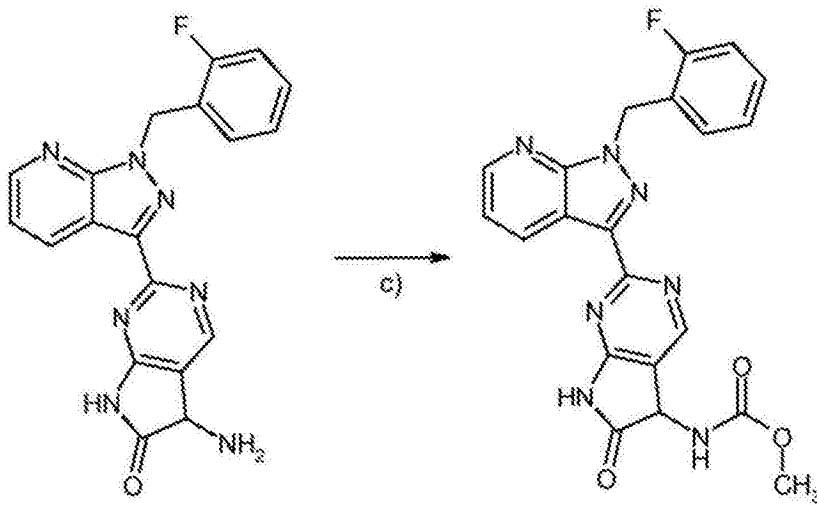


[0408]

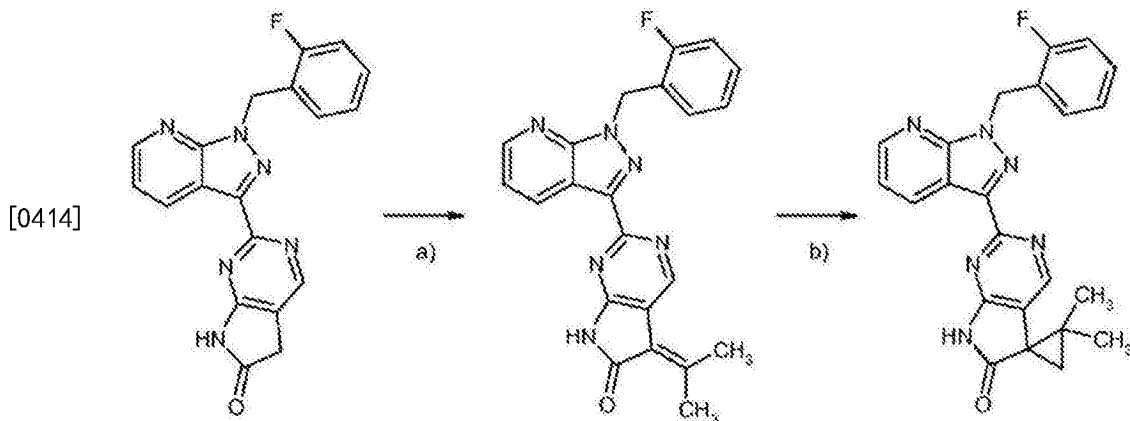
[0409] [a] : NaH, 二溴乙烷, DMF; b) : 1. NaN₃, DMF, 2. Pd/C, H₂, DMF, 3. KOt-Bu, THF]。[0410] 方案11



[0411]

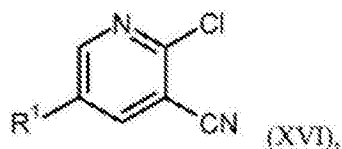
[0412] [a] : 乙酸, NaNO_2 , H_2O , RT; b) : TFA, Zn粉, 室温; c) : $\text{ClC}(=\text{O})\text{OCH}_3$, 吡啶, 室温。

[0413] 方案12

[0415] [a] : 哌啶, RT; b) : 三甲基碘化亚砷, NaH, DMSO, 室温 \rightarrow 50 $^{\circ}\text{C}$ 。

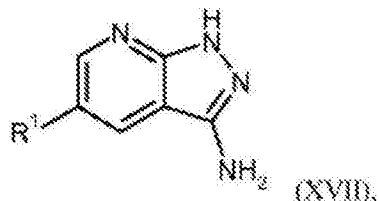
[0416] 式(II)的化合物从文献已知(参见,例如W0 03/095451,实施例6A)或可通过以下的方法制备:在惰性溶剂中用水合胍环化(XVI)的化合物

[0417]

[0418] 其中R¹具有上文给出的含义,

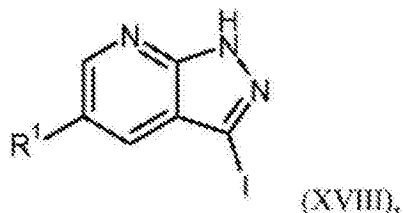
[0419] 得到式 (XVII) 的化合物

[0420]

[0421] 其中R¹具有上文给出的含义,

[0422] 然后在惰性溶剂中在适合的路易斯酸的存在下,先将其与亚硝酸异戊酯反应得到相应的重氮盐,然后用碘化钠将其直接转化为式 (XVIII) 的化合物

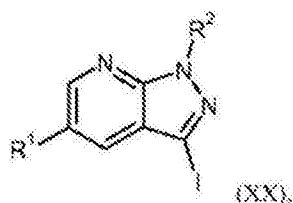
[0423]

[0424] 其中R¹具有上文给出的含义,

[0425] 随后在惰性溶剂中在适合的碱的存在下用式 (XIX) 的化合物

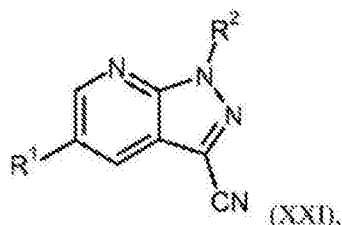
[0426] R²-X¹ (XIX),[0427] 其中R²具有上文给出的含义,并且[0428] X¹代表适合的离去基团,例如卤素、甲苯磺酸盐或甲磺酸盐,将其转化为式 (XX) 的化合物

[0429]

[0430] 其中R¹和R²各自具有上文给出的含义,

[0431] 然后在惰性溶剂下将其与氰化亚铜反应得到式 (XXI) 的化合物

[0432]

[0433] 其中R¹和R²各自具有上文给出的含义,

[0434] 并且最终在酸性条件下与一当量的氨水反应。

[0435] 用于方法步骤 (XVI) → (XVII) 的惰性溶剂为,例如甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇、叔丁醇或1,2-乙二醇;醚类如乙醚、二氧杂环己烷、四氢呋喃、乙二醇二甲醚或二甘醇

二甲醚；烃类例如苯、二甲苯、甲苯、己烷、环己烷或矿物油馏分；或其他溶剂例如二甲基甲酰胺 (DMF)、二甲基亚砷 (DMSO)、N,N'-二甲基亚丙基脲 (DMPU)、N-甲基吡咯烷酮 (NMP)、吡啶、乙腈或水。还可以使用所提及的溶剂的混合物。优选1,2-乙二醇。

[0436] 所述反应 (XVI) \rightarrow (XVII) 通常在+60°C至+200°C, 优选在+120°C至+180°C的温度范围内进行。所述反应可在大气压力、提高的压力或降低的压力(例如从0.5至5巴)下进行。一般来说,所述反应在大气压力下进行。

[0437] 用于反应 (XVII) \rightarrow (XVIII) 的惰性溶剂为, 例如, 卤代烃类例如二氯甲烷、三氯甲烷、四氯化碳、三氯乙烯或氯苯；醚类如乙醚、二氧杂环己烷、四氢呋喃、乙二醇二甲醚或二甘醇二甲醚；或其他溶剂例如二甲基甲酰胺 (DMF)、二甲基亚砷 (DMSO)、N,N'-二甲基亚丙基脲 (DMPU)、N-甲基吡咯烷酮 (NMP)、吡啶或乙腈。优选DMF。

[0438] 用于方法步骤 (XVII) \rightarrow (XVIII) 的适合的路易斯酸为三氟化硼/乙醚络合物、硝酸铈(IV) 铵 (CAN)、氯化亚锡(II)、高氯酸锂、氯化锌(II)、氯化铟(III) 或溴化铟(III)。优选三氟化硼/乙醚络合物。

[0439] 所述反应 (XVII) \rightarrow (XVIII) 通常在-78°C至+40°C, 优选在0°C至+20°C的温度范围内进行。所述反应可在大气压力、提高的压力或降低的压力(例如从0.5至5巴)下进行。一般来说,所述反应在大气压力下进行。

[0440] 用于反应 (XVIII) + (XIX) \rightarrow (XX) 的惰性溶剂为, 例如, 卤代烃类例如二氯甲烷、三氯甲烷、四氯化碳、三氯乙烯或氯苯；醚类如乙醚、二氧杂环己烷、四氢呋喃、乙二醇二甲醚或二甘醇二甲醚；或其他溶剂例如二甲基甲酰胺 (DMF)、二甲基亚砷 (DMSO)、N,N'-二甲基亚丙基脲 (DMPU)、N-甲基吡咯烷酮 (NMP)、吡啶、乙腈。优选DMF。

[0441] 用于方法步骤 (XVIII) + (XIX) \rightarrow (XX) 的适合的碱为, 例如碱金属氢化物(例如氢化钾或氢化钠)、碱金属碳酸盐(例如碳酸锂、碳酸钠、碳酸钾或碳酸铯)、碱金属碳酸氢盐(例如碳酸氢钠或碳酸氢钾)、碱金属醇盐(例如甲醇钠或甲醇钾、乙醇钠或乙醇钾或叔丁醇钾)、酰胺类 (amide) (例如氨基钠、双(三甲基甲硅烷基)氨基锂、双(三甲基甲硅烷基)氨基钠或双(三甲基甲硅烷基)氨基钾或二异丙基氨基锂)、有机金属化合物(例如丁基锂或苯基锂), 或有机胺(例如三乙胺、二异丙基乙基胺、吡啶、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯 (DBU) 或1,5-二氮杂双环[4.3.0]壬-5-烯 (DBN))。优选碳酸铯。

[0442] 所述反应 (XVIII) + (XIX) \rightarrow (XX) 通常在0°C至+60°C, 优选在+10°C至+25°C的温度范围内进行。所述反应可在大气压力、提高的压力或降低的压力(例如从0.5至5巴)下进行。一般来说,所述反应在大气压力下进行。

[0443] 用于方法步骤 (XX) \rightarrow (XXI) 的惰性溶剂为, 例如, 醚类如乙醚、二氧杂环己烷、四氢呋喃、乙二醇二甲醚或二甘醇二甲醚；烃类例如苯、二甲苯、甲苯、己烷、环己烷或矿物油馏分；或其他溶剂例如二甲基甲酰胺 (DMF)、二甲基亚砷 (DMSO)、N,N'-二甲基亚丙基脲 (DMPU)、N-甲基吡咯烷酮 (NMP)、吡啶或乙腈。还可以使用所提及溶剂的混合物。优选DMSO。

[0444] 所述反应 (XX) \rightarrow (XXI) 通常在+20°C至+180°C, 优选在+100°C至+160°C的温度范围内进行, 如果适合的话, 在微波中进行。所述反应可在大气压力、提高的压力或降低的压力(例如从0.5至5巴)下进行。一般来说,所述反应在大气压力下进行。

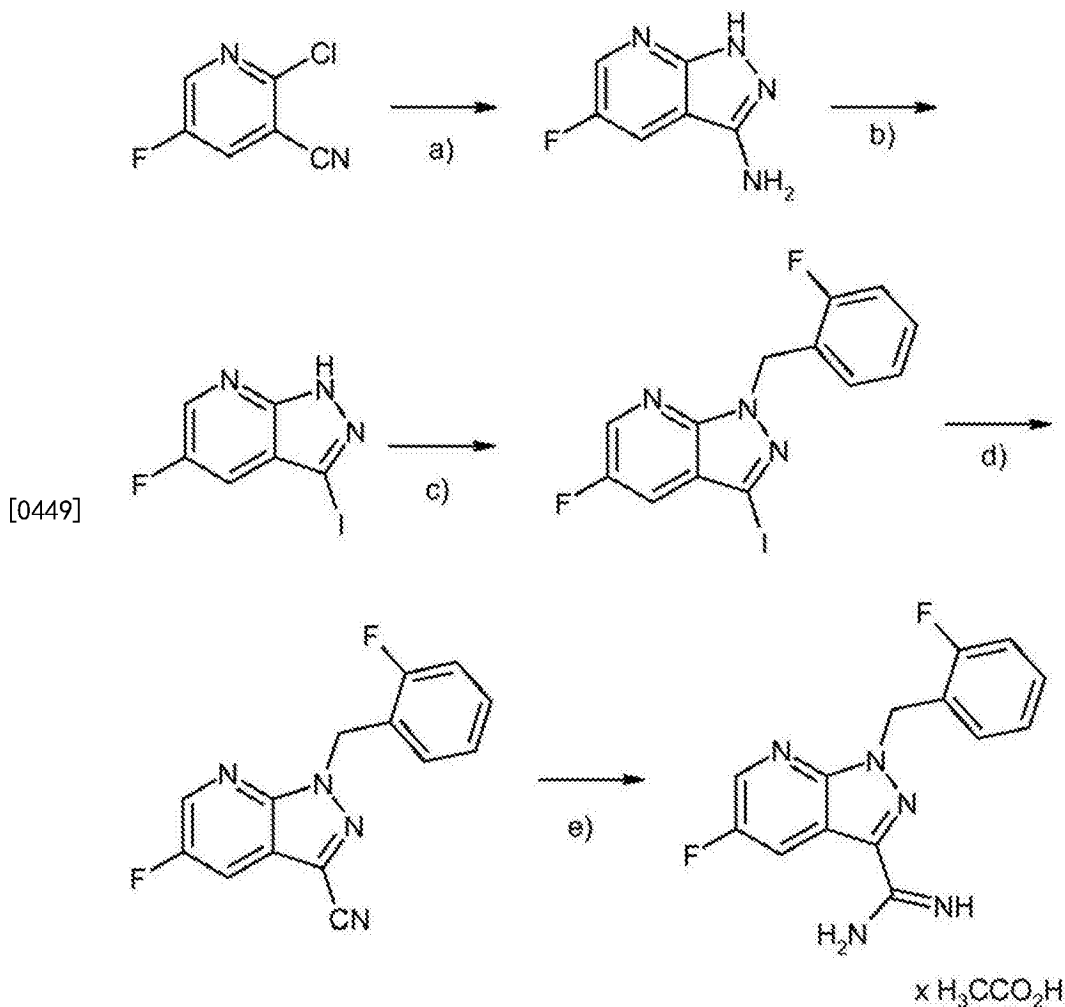
[0445] 所述反应 (XXI) \rightarrow (II) 使用本领域技术人员已知的方法以二步法进行: 首先在0°C至+40°C下在甲醇中用甲醇钠形成亚氨酯, 然后在+50°C至+150°C下在适合的酸中1当量氨

(例如氨水或氯化铵)的亲核加成形成脒(III)。

[0446] 用于形成脒(II)的适合的酸为无机酸(例如氢氯酸/盐酸、硫酸、多聚磷酸或磷酸),或有机酸(例如乙酸、三氟乙酸或甲酸)。优选使用盐酸或乙酸。

[0447] 所述制备方法可以示例性的方式通过下文的合成方案(方案7)说明:

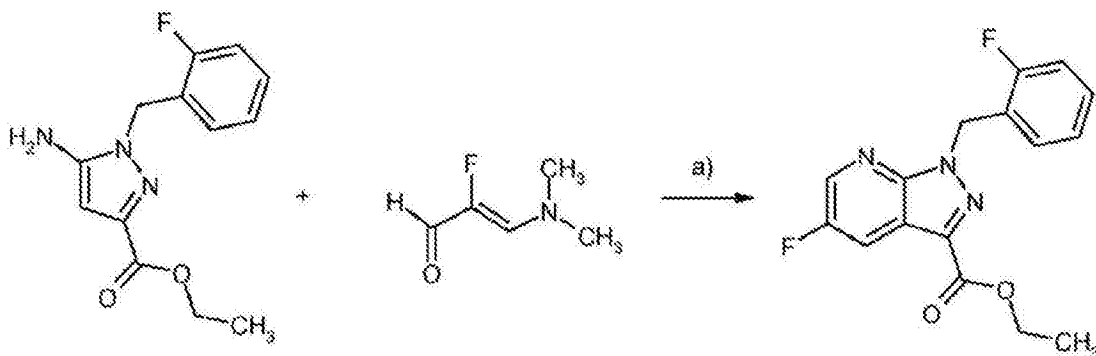
[0448] 方案7



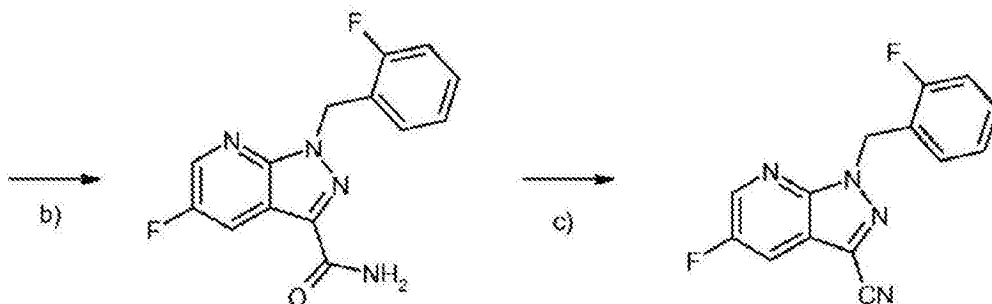
[0450] [a]:水合肼,1,2-乙二醇;b):亚硝酸异戊酯,NaI,THF;b):2-氟代苄溴(2-fluorobenzyl bromide), Cs_2CO_3 ,DMF;d):CuCN,DMSO,e):1.NaOMe,MeOH,2. NH_4Cl ,乙酸]。

[0451] 或者,式(II)化合物的制备可如在下文的合成方案(方案13)中以示例性方式示出的方法来进行:

[0452] 方案13

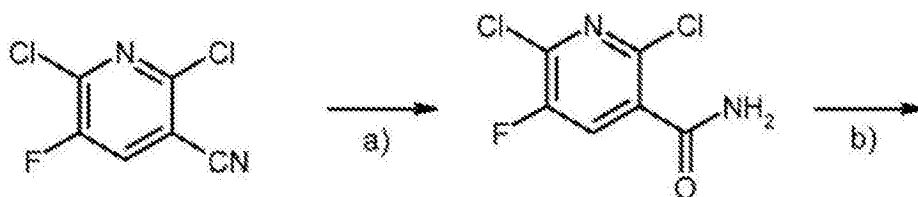


[0453]

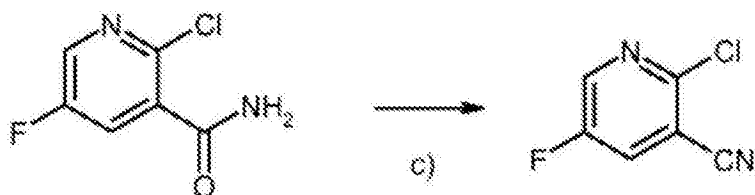
[0454] [a]: TFA, 二氧杂环己烷; b) NH₃; c) 三氟乙酸酐。

[0455] 所述式 (XVI) 化合物从文献已知 [参见, 例如 Winn M., J. Med. Chem. 1993, 36, 2676-7688; EP 634 413-A1; CN 1613849-A; EP1626045-A1; WO 2009/018415] 或可以类似于文献中已知的方法制备或如在下文的合成方案 (方案8) 中示出的方法制备:

[0456] 方案8



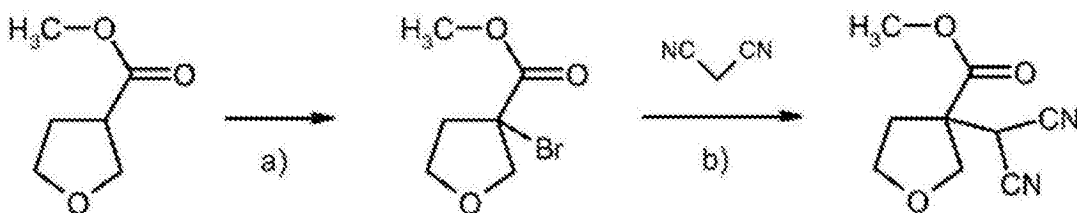
[0457]



[0458] [a]: 硫酸; b) 锌, 甲醇, 冰乙酸; c): 三氟乙酸酐, 二氯甲烷]。

[0459] 所述式 (III) 和 (VI) 的化合物是市售可得的、从文献已知或可以类似于文献中已知的方法制备或如在下文的合成方案 (方案9和10) 中以示例性的方式示出的方法制备:

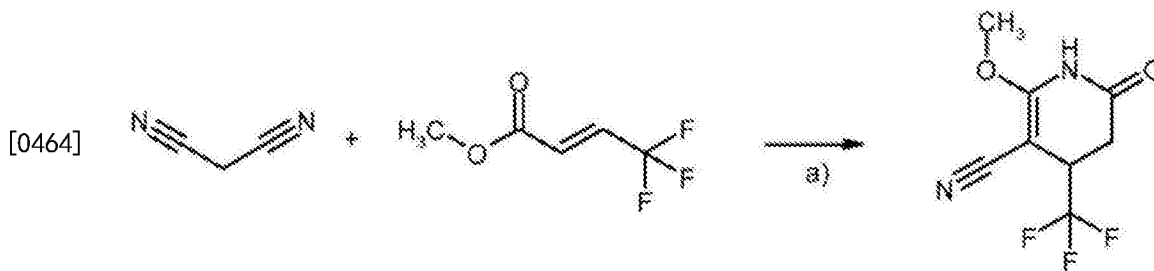
[0460] 方案9



[0461]

[0462] [a]: 1. LiHMDS, -78°C, THF, 2. NBS; b): NaH, 50°C, THF]。

[0463] 方案10



[0465] [a]: NaOMe, MeOH, 65°C]。

[0466] 所述式 (VII) 和 (XII) 的化合物是市售可得的、从文献已知或可以类似于文献中已知的方法制备。

[0467] 本发明的化合物充当可溶性鸟苷酸环化酶的潜在刺激物, 具有有价值的药理学特性, 以及具有改进的治疗性质, 例如关于其体内特性和/或其药物代谢动力学行为。因此, 其适于治疗和/或预防人和动物的疾病。

[0468] 本发明的化合物引起血管松弛 (vessel relaxation) 并抑制血小板聚集, 以及导致血压降低和冠状血流增加。这些作用归因于可溶性鸟苷酸环化酶的直接刺激和胞内 cGMP 的增加。此外, 本发明的化合物可增强所述升高 cGMP 水平的物质 (例如 EDRF (来自内皮的松弛因子)、NO 供体、原卟啉 IX、花生四烯酸或苯肼衍生物) 的作用。

[0469] 本发明的化合物适于治疗和预防心血管疾病、肺疾病、血栓栓塞性疾病和纤维变性疾病。

[0470] 因此, 本发明的化合物可用于治疗和预防以下疾病的药品中: 心血管疾病, 例如高血压、顽固性高血压 (resistant hypertension)、急性和慢性心力衰竭、冠心病、稳定型和不稳定型心绞痛、外周和心血管疾病、心律失常、窦性和室性心律失常以及传导紊乱, 例如 I-III 度房室传导阻滞 (AVB I-III)、室上性心动过速、心房颤动、心房扑动、心室纤维性颤动、心室扑动、室性快速型心律失常、扭转型室性心动过速、心房和心室期外收缩、AV-交界区期外收缩、病态窦房结综合征 (sick sinus syndrome)、晕厥、AV-折返性心动过速、午-帕-怀综合征 (Wolff-Parkinson-White syndrome)、急性冠状动脉综合征 (ACS)、自身免疫性心脏疾病 (心包炎、心内膜炎、心瓣膜炎、主动脉炎、心肌病)、休克 (例如心源性休克、感染性休克和过敏性休克)、动脉瘤、拳师犬心肌病 (boxer cardiomyopathy) (室性期前收缩 (PVC)); 用于治疗 and 预防血栓栓塞性疾病和缺血, 例如心肌缺血、心肌梗死、中风、心肌肥大、短暂性缺血发作、惊厥前期、炎性心血管疾病、冠状动脉和外周动脉痉挛、水肿形成, 例如肺水肿、脑水肿、肾脏水肿或由心力衰竭引起的水肿、外围灌注失调 (peripheral perfusion disturbance)、再灌注损伤、动脉和静脉血栓形成、微量白蛋白尿、心肌功能不全、内皮功能紊乱; 用于在例如溶栓治疗、经皮腔内血管成形术 (PTA)、经腔冠状动脉血管成形术 (PTCA)、心脏移植和搭桥术后预防再狭窄、以及微血管和大血管损害 (血管炎)、提高纤维蛋白原和低密度 LDL 的水平、以及提高纤溶酶原激活物抑制剂 1 (PAI-1) 的浓度; 以及用于治疗 and 预防勃起功能障碍和女性功能障碍。

[0471] 在本发明的意义上, 术语心力衰竭包括心力衰竭的急性和慢性临床表现, 以及更具体或更相关形式的疾病, 例如急性失代偿性心力衰竭、右心室衰竭、左心室衰竭、全心衰

竭(total heart failure)、缺血性心肌病、扩张型心肌病、肥厚型心肌病、特发性心肌病、先天性心脏缺损、伴随心脏瓣膜缺损的心力衰竭、二尖瓣狭窄、二尖瓣闭锁不全、主动脉瓣狭窄、主动脉瓣闭锁不全、三尖瓣狭窄、三尖瓣闭锁不全、肺动脉瓣狭窄、肺动脉瓣闭锁不全、混合性心脏瓣膜缺损、心肌炎、慢性心肌炎、急性心肌炎、病毒性心肌炎、糖尿病性心力衰竭、酒精型心肌病、心脏存储障碍(storage cardiomyopathy)、舒张性心力衰竭和收缩性心力衰竭。

[0472] 此外,本发明的化合物还可用于治疗 and 预防动脉硬化、脂类代谢失调、低脂蛋白血症(hypolipoproteinemias)、血脂异常、高甘油三酯血症、高脂血症、高胆固醇血症、无 β 脂蛋白血症(abetalipoproteinaemia)、谷固醇血症、黄瘤病、丹吉尔病、肥胖症(adiposity)、肥胖症(obesity)和混合性高脂血症,以及代谢综合征。

[0473] 此外,本发明的化合物可用于治疗和预防原发性和继发性雷诺现象、微循环障碍、跛行、外周和自律性神经病、糖尿病性微血管病、糖尿病性视网膜病变、糖尿病性四肢溃疡、坏疽、CREST综合征、红斑障碍、甲癣、风湿性疾病,以及用于促进伤口愈合。

[0474] 此外,本发明的化合物还适于治疗泌尿疾病,例如良性前列腺综合征(BPS)、良性前列腺增生(BPH)、良性前列腺肥大(BPE)、膀胱出口梗阻(BOO)、下尿路综合征(LUTS,包括猫泌尿综合征(FUS))、泌尿生殖系统疾病(包括神经源性膀胱过动症(OAB)和(IC))、尿失禁(UI),例如混合性尿失禁、欲望性尿失禁、压迫性尿失禁或溢流性尿失禁(MUI、UII、SUI、OUI)、骨盆疼痛、男性和女性泌尿生殖系统的器官的良性和恶性疾病。

[0475] 此外,本发明适于治疗和预防肾脏疾病,特别是急性和慢性肾功能不全、以及急性和慢性肾衰竭。在本发明的意义上,术语肾功能不全包括肾功能不全的急性和慢性临床表现,以及潜在的或相关的肾脏疾病,例如肾血流灌注不足、透析相关性低血压(intradialytic hypotension)、梗阻性尿路病、肾小球病、肾小球性肾炎、急性肾小球性肾炎、肾小球硬化症、肾小管间质疾病、肾病疾病(nephropathic disease),例如原发性和先天性肾脏疾病、肾炎、免疫性肾脏疾病(例如肾移植排斥、免疫复合物诱发的肾脏疾病、有毒物质诱发的肾病、造影剂诱发的肾病)、糖尿病性和非糖尿病性肾病、肾盂肾炎、肾囊肿、肾硬化、高血压性肾硬化以及可通过以下进行诊断性表征的肾病综合征:例如肌酐和/或水排泄的异常减少;尿素、氮、钾和/或肌酐的血液浓度的异常升高;肾脏酶(例如谷氨酰基合成酶)的活性改变;尿液渗透压或尿量的改变;微量白蛋白尿、巨量白蛋白尿(macroalbuminuria)的增加;肾小球和小动脉的损伤;肾小管扩张(tubular dilatation);高磷酸盐血症和/或需要透析。本发明还包括本发明的化合物用于治疗 and 预防肾功能不全后遗症的用途,例如肺气肿、心力衰竭、尿毒症、贫血、电解质紊乱(例如高钙血症、低钠血症)以及骨代谢和碳水化合物代谢失调。

[0476] 此外,本发明的化合物还适于治疗和预防哮喘症、肺动脉高血压(PAH)以及肺动脉高压(pulmonary hypertension,PH)的其他形式,包括与左心室疾病相关的肺动脉高压、HIV、镰状细胞贫血、血栓栓塞(CTEPH)、结节病、COPD或肺纤维化、慢性梗阻性肺疾病(COPD)、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、急性肺损伤(ALI)、 α 1抗胰蛋白酶缺失(AATD)、肺纤维化、肺气肿(例如由吸烟诱导的肺气肿)以及囊性纤维化(CF)。

[0477] 在本发明中描述的化合物还为用于控制以NO/cGMP系统失调为特征的中枢神经系统中疾病的活性物质。特别地,它们适于在认知失调后改进感知、注意集中能力、学习能力

或记忆力,其中认知失调为例如,特别在下述状况/疾病/综合征中发生的认知失调:例如轻度认知损害、年龄相关的学习和记忆力失调、年龄相关的失忆、血管性痴呆、颅脑损伤、中风、中风后痴呆、创伤后颅脑损伤、注意力集中的整体失调、在具有学习和记忆困难的儿童中的注意力集中失调、阿尔茨海默病、路易小体痴呆、伴随额叶退化的痴呆(包括皮克综合征、帕金森病、进行性核性麻痹)、伴随皮质基底节变性的痴呆、肌萎缩性侧索硬化症(ALS)、亨廷顿舞蹈病、脱髓鞘、多发性硬化、丘脑退化、Creutzfeld-Jacob痴呆、HIV痴呆、伴随痴呆的精神分裂症或科尔萨科夫精神病。它们还适于治疗和预防中枢神经系统疾病,例如焦虑、紧张和抑郁、CNS相关的性功能障碍和睡眠失调,以及适于控制病理性饮食障碍以及控制高档食品和成瘾性药物的使用。

[0478] 此外,本发明的化合物还适于控制脑灌注并因此为用于对抗偏头痛的有效试剂。它们还适于预防和控制脑梗死(脑卒中)后遗症,例如中风、脑缺血和颅脑损伤。本发明的化合物还可用于控制疼痛状态和耳鸣。

[0479] 此外,本发明的化合物具有抗炎作用并因此可用作治疗和预防下述疾病的抗炎药:败血症(SIRS)、多器官衰竭(MODS, MOF)、肾脏的炎症性疾病、慢性肠炎症(IBD、克罗恩氏病、UC)、胰腺炎、腹膜炎、类风湿性疾病、炎性皮肤病和炎性眼病。

[0480] 此外,本发明的化合物还可用于治疗 and 预防自身免疫性疾病。

[0481] 此外,本发明的化合物适于治疗和预防内脏器官—例如肺、心脏、肾脏、骨髓以及特别是肝脏—的纤维化病症,以及皮肤病学纤维化和眼的纤维化病症。在本发明的意义上,术语纤维化病症特别包括以下术语:肝纤维化、肝硬化、肺纤维化、心内膜心肌纤维化、肾病、肾小球性肾炎、间质性肾纤维化、由糖尿病导致的纤维化损伤、骨髓纤维化及相似的纤维化病症、硬皮病、硬斑病、瘢痕疙瘩、增生性瘢痕(包括术后)、痣、糖尿病视网膜病、增生性玻璃体视网膜病及结缔组织疾病(例如结节病)。

[0482] 此外,本发明的化合物适于控制术后瘢痕,例如由青光眼手术导致的瘢痕。

[0483] 本发明的化合物还在美容上可被用于老化和角质化的皮肤。

[0484] 而且,本发明的化合物适于治疗和预防肝炎、肿瘤、骨质疏松症、青光眼和胃轻瘫。

[0485] 本发明还涉及本发明的化合物用于治疗 and 预防疾病——特别是上文提及的疾病——的用途。

[0486] 本发明还涉及本发明的化合物用于治疗 and 预防心力衰竭、心绞痛、高血压、肺动脉高压、缺血、血管疾病、肾功能不全、血管栓塞疾病、纤维性疾病和动脉硬化的用途。

[0487] 本发明还涉及本发明的化合物用于治疗 and 预防心力衰竭、心绞痛、高血压、肺动脉高压、缺血、血管疾病、肾功能不全、血管栓塞疾病、纤维性疾病和动脉硬化的方法中。

[0488] 本发明还涉及本发明的化合物用于制备治疗和预防疾病——特别是上文提及的疾病——的药物的用途。

[0489] 本发明还涉及本发明的化合物用于制备治疗和预防心力衰竭、心绞痛、高血压、肺动脉高压、缺血、血管疾病、肾功能不全、血管栓塞疾病、纤维性疾病和动脉硬化的药物的用途。

[0490] 本发明还涉及使用有效剂量的至少一种本发明的化合物治疗和预防疾病——特别是上文提及的疾病——的方法。

[0491] 本发明还涉及使用有效剂量的至少一种本发明的化合物治疗和预防心力衰竭、心

绞痛、高血压、肺动脉高压、缺血、血管疾病、肾功能不全、血管栓塞疾病、纤维性疾病和动脉硬化的方法。

[0492] 本发明的化合物可被单独使用或—如果需要—与其他活性物质结合使用。本发明还涉及药品，其包含至少一种本发明化合物以及一种或多种其他活性物质、特别用于治疗/或预防上文提及的疾病的物质。可提及的适合的结合活性物质例如并优选：

[0493] • 有机硝酸盐和NO供体，例如硝普钠、硝化甘油、单硝酸异山梨酯、硝酸异山梨酯、吗多明(molsidomine)或SIN-1，以及吸入性NO；

[0494] • 抑制环磷酸鸟苷(cGMP)分解的化合物，例如磷酸二酯酶(PDE)1、2和/或5的抑制剂，特别是PDE-5抑制剂，例如西地那非、伐地那非和他达拉非；

[0495] • 抗血栓形成试剂，例如并优选抗血小板聚集抑制剂、抗凝血剂或血纤维蛋白溶酶物(profibrinolytic substance)；

[0496] • 降低血压的活性物质，例如并优选钙拮抗剂、血管紧张素AII拮抗剂、ACE抑制剂、内皮素拮抗剂、肾素抑制剂、 α -阻断剂、 β -阻断剂、盐皮质激素受体拮抗剂以及利尿剂；和/或

[0497] • 改变脂肪代谢的活性物质，例如并优选甲状腺受体激动剂、胆固醇合成抑制剂，例如并优选HMG-CoA还原酶抑制剂或鲨烯合成抑制剂、ACAT抑制剂、CETP抑制剂、MTP抑制剂、PPAR- α 、PPAR- γ 和/或PPAR- δ 激动剂、胆固醇吸收抑制剂、脂肪酶抑制剂、聚合胆汁酸吸附剂、胆汁酸再吸收抑制剂和脂蛋白(a)拮抗剂。

[0498] 抗血栓形成试剂应优选理解为意指选自血小板聚集抑制剂、抗凝血剂或血纤维蛋白溶酶物的化合物。

[0499] 在本发明的一个优选的实施方案中，本发明的化合物与血小板聚集抑制剂联合给药，所述血小板聚集抑制剂例如并优选阿司匹林、氯吡格雷(clopidogrel)、噻氯匹定(ticlopidin)或双嘧达莫(dipyridamole)。

[0500] 在本发明的一个优选的实施方案中，本发明的化合物与凝血酶抑制剂联合给药，所述凝血酶抑制剂例如并优选希美加群(ximelagatran)、达比加群(dabigatran)、美拉加群(melagatran)、比伐卢定(bivalirudin)或克赛(Clexane)。

[0501] 在本发明的一个优选的实施方案中，本发明的化合物与GPIIb/IIIa拮抗剂联合给药，所述GPIIb/IIIa拮抗剂例如并优选替罗非班(tirofiban)或阿昔单抗(abciximab)。

[0502] 在本发明的一个优选的实施方案中，本发明的化合物与因子Xa抑制剂联合给药，所述Xa抑制剂例如并优选利伐沙班(rivaroxaban)(BAY 59-7939)、DU-176b、阿哌沙班(apixaban)、奥米沙班(otamixaban)、非地沙班(fidexaban)、雷扎沙班(razaxaban)、磺达肝癸钠(fondaparinux)、艾卓肝素(idraparinux)、PMD-3112、YM-150、KFA-1982、EMD-503982、MCM-17、MLN-1021、DX 9065a、DPC 906、JTV 803、SSR-126512或SSR-128428。

[0503] 在本发明的一个优选的实施方案中，本发明的化合物与肝素或具有低分子量(LMW)的肝素衍生物联合给药。

[0504] 在本发明的一个优选的实施方案中，本发明的化合物与维生素K拮抗剂联合给药，所述维生素K拮抗剂例如并优选香豆素。

[0505] 降低血压的试剂优选被理解为意指选自以下的化合物：钙拮抗剂、血管紧张素AII拮抗剂、ACE抑制剂、内皮素拮抗剂、肾素抑制剂、 α -阻断剂、 β -阻断剂、盐皮质激素受体拮抗

剂和利尿剂。

[0506] 在本发明的一个优选的实施方案中,本发明的化合物与钙拮抗剂联合给药,所述钙拮抗剂例如并优选硝苯地平(nifedipine)、氨氯地平(amlodipine)、维拉帕米(verapamil)或地尔硫卓(diltiazem)。

[0507] 在本发明的一个优选的实施方案中,本发明的化合物与 α_1 -受体阻断剂联合给药,所述 α_1 -受体阻断剂例如并优选哌唑嗪(prazosin)。

[0508] 在本发明的一个优选的实施方案中,本发明的化合物与 β -阻断剂联合给药,所述 β -阻断剂例如并优选普萘洛尔(propranolol)、阿替洛尔(atenolol)、噻吗洛尔(timolol)、吲哚洛尔(pindolol)、阿普洛尔(alprenolol)、氧烯洛尔(oxprenolol)、喷布洛尔(penbutolol)、布洛洛尔(bupranolol)、美替洛尔(metipranolol)、纳多洛尔(nadolol)、甲吲洛尔(mepindolol)、卡拉洛尔(carazalol)、索他洛尔(sotalol)、美托洛尔(metoprolol)、倍他洛尔(betaxolol)、塞利洛尔(celiprolol)、比索洛尔(bisoprolol)、卡替洛尔(carateolol)、艾司洛尔(esmolol)、拉贝洛尔(labetalol)、卡维地洛(carvedilol)、阿达洛尔(adaprolol)、兰地洛尔(landiolol)、奈比洛尔(nebivolol)、依泮洛尔(epanolol)或布新洛尔(bucindolol)。

[0509] 在本发明的一个优选的实施方案中,本发明的化合物与血管紧张素AII拮抗剂联合给药,所述血管紧张素AII拮抗剂例如并优选洛沙坦(losartan)、坎地沙坦(candesartan)、缬沙坦(valsartan)、替米沙坦(telmisartan)或embursatan。

[0510] 在本发明的一个优选的实施方案中,本发明的化合物与ACE抑制剂联合给药,所述ACE抑制剂例如并优选依那普利(enalapril)、卡托普利(captopril)、赖诺普利(lisinopril)、雷米普利(ramipril)、地拉普利(delapril)、福辛普利(fosinopril)、奎诺普利(quinopril)、培哚普利(perindopril)或泉多普利(trandopril)。

[0511] 在本发明的一个优选的实施方案中,本发明的化合物与内皮素拮抗剂联合给药,所述内皮素拮抗剂例如并优选波生坦(bosentan)、达卢生坦(darusentan)、安倍生坦(ambriasantan)或西他生坦(sitaxsentan)。

[0512] 在本发明的一个优选的实施方案中,本发明的化合物与肾素抑制剂联合给药,所述肾素抑制剂例如并优选阿利吉仑(aliskiren)、SPP-600或SPP-800。

[0513] 在本发明的一个优选的实施方案中,本发明的化合物与盐皮质激素受体拮抗剂联合给药,所述盐皮质激素受体拮抗剂例如并优选螺内酯(spironolactone)或依普利酮(eplerenone)。

[0514] 在本发明的一个优选的实施方案中,本发明的化合物与下述物质联合给药:袢利尿剂,例如呋塞米(furosemide)、托拉塞米(torasemide)、布美他尼(bumetanide)和吡咯他尼(piretanide);保钾利尿剂,例如阿米洛利(amiloride)和氨苯蝶啶(triamterene);醛固酮拮抗剂,例如螺内酯(spironolactone)、坎利酸钾(potassium canrenoate)和依普利酮(eplerenone);以及噻嗪类利尿剂,例如氢氯噻嗪(hydrochlorothiazide)、氯噻酮(chlorthalidone)、希帕胺(xipamide)和吲达帕胺(indapamide)。

[0515] 改变脂肪代谢的试剂优选被理解为意指选自以下的化合物:CETP抑制剂、甲状腺受体激动剂、胆固醇合成抑制剂如HMG-CoA还原酶抑制剂或鲨烯合成抑制剂、ACAT抑制剂、MTP抑制剂、PPAR- α 、PPAR- γ 和/或PPAR- δ 激动剂、胆固醇吸收抑制剂、聚合胆汁酸吸附剂、

胆汁酸再吸收抑制剂、脂肪酶抑制剂和脂蛋白(a)拮抗剂。

[0516] 在本发明的一个优选的实施方案中,本发明的化合物与CETP抑制剂联合给药,所述CETP抑制剂例如并优选达塞曲匹(dalcetrapib)、BAY 60-5521、安塞曲匹(anacetrapib)或CETP疫苗(CETi-1)。

[0517] 在本发明的一个优选的实施方案中,本发明的化合物与甲状腺受体激动剂联合给药,所述甲状腺受体激动剂例如并优选D-甲状腺素、3,5,3'-三碘甲状腺原氨酸(T3)、CGS 23425或阿昔替罗(axitirome)(CGS 26214)。

[0518] 在本发明一个优选的实施方案中,本发明的化合物与他汀类的HMG-CoA还原酶抑制剂联合给药,所述他汀类的HMG-CoA还原酶抑制剂例如并优选咯伐他汀(lovastatin)、辛伐他汀(simvastatin)、普伐他汀(pravastatin)、氟伐他汀(fluvastatin)、阿托伐他汀(atorvastatin)、罗伐他汀(rosuvastatin)或匹伐他汀(pitavastatin)。

[0519] 在本发明的一个优选的实施方案中,本发明的化合物与鲨烯合成抑制剂联合给药,所述鲨烯合成抑制剂例如并优选BMS-188494或TAK-475。

[0520] 在本发明的一个优选的实施方案中,本发明的化合物与ACAT抑制剂联合给药,所述ACAT抑制剂例如并优选阿伐麦布(avasimibe)、甲亚油酰胺(melinamide)、帕替麦布(pactimibe)、依鲁麦布(eflucimibe)或SMP-797。

[0521] 在本发明的一个优选的实施方案中,本发明的化合物与MTP抑制剂联合给药,所述MTP抑制剂例如并优选英普他派(implitapide)、BMS-201038、R-103757或JTT-130。

[0522] 在本发明的一个优选的实施方案中,本发明的化合物与PPAR- γ 激动剂联合给药,所述PPAR- γ 激动剂例如并优选吡格列酮(pioglitazone)或罗格列酮(rosiglitazone)。

[0523] 在本发明的一个优选的实施方案中,本发明的化合物与PPAR- δ 激动剂联合给药,所述PPAR- δ 激动剂例如并优选GW 501516或BAY68-5042。

[0524] 在本发明的一个优选的实施方案中,本发明的化合物与胆固醇吸收抑制剂联合给药,所述胆固醇吸收抑制剂例如并优选依泽替米贝(ezetimibe)、替奎安(tiqueside)或帕马昔(pamaqueside)。

[0525] 在本发明的一个优选的实施方案中,本发明的化合物与脂肪酶抑制剂联合给药,所述脂肪酶抑制剂例如并优选奥利司他(orlistat)。

[0526] 在本发明的一个优选的实施方案中,本发明的化合物与聚合胆汁酸吸附剂联合给药,所述聚合胆汁酸吸附剂例如并优选消胆胺(cholestyramine)、考来替泊(colestipol)、colesolvam、CholestaGel或考来替兰(colestimide)。

[0527] 在本发明的一个优选的实施方案中,本发明的化合物与胆汁酸再吸收抑制剂联合给药,所述胆汁酸再吸收抑制剂例如并优选ASBT(=IBAT)抑制剂,例如AZD-7806、S-8921、AK-105、BARI-1741、SC-435或SC-635。

[0528] 在本发明的一个优选的实施方案中,本发明的化合物与脂蛋白(a)拮抗剂联合给药,所述脂蛋白(a)拮抗剂例如并优选吉卡宾钙(gemcabene calcium)(CI-1027)或烟酸。

[0529] 本发明还提供包含至少一种本发明化合物、通常连同一种或多种惰性的、非毒性的、药学上合适的赋形剂的药品,以及提供其用于上文提及的目的的用途。

[0530] 本发明的化合物可具有全身作用和/或局部作用。为此目的,其可以适合的方式给药,例如通过口服、肠胃外、肺、鼻、舌下、舌、颊、直肠、真皮、透皮、结膜,或耳道给药,或作为

移植物或支架给药。

[0531] 对这些给药途径,本发明的化合物可以适合的剂型给药。

[0532] 适于口服给药的剂型为,根据现有技术发挥功能用于速释和/或缓释本发明化合物的剂型——其含有晶体和/或无定形化的和/或溶解的形式本发明化合物——例如片剂(未包衣或包衣片剂,例如具有肠溶包衣或延缓溶解的包衣或不溶性包衣,所述包衣控制本发明化合物的释放)、在口腔中迅速崩解的片剂或膜剂/压片剂(wafer)、膜剂/冻干剂、胶囊剂(例如硬明胶或软明胶胶囊)、糖衣片剂、颗粒剂、丸剂、粉剂、乳剂、悬液剂、气溶胶或溶液剂。

[0533] 可进行肠胃外给药,同时避免吸收步骤(例如静脉内、动脉内、心内、椎内或腰髓内)或包含吸收(例如肌内、皮下、皮内、经皮或腹膜内)。适于肠胃外给药的剂型为,其中,溶液剂、悬液剂、乳剂、冻干剂或无菌粉剂形式的注射和输注制品。

[0534] 适于其他给药途径的剂型为,例如吸入药物形式(包括粉末吸入剂、喷雾剂)、滴鼻剂、溶液剂或喷雾剂;用于舌、舌下或颊给药的片剂、膜剂/压片剂或胶囊剂;栓剂、耳部或眼部制品、阴道胶囊剂、水性悬液剂(洗剂、振荡合剂(shaking mixture))、亲脂性悬液剂、软膏剂、乳膏剂(cream)、透皮治疗系统(例如贴剂)、乳、糊剂、发泡剂、洒粉剂(dusting powder)、移植物或支架。

[0535] 优选口服或肠胃外给药,特别是口服给药。

[0536] 本发明的化合物可被转化成上文提及的剂型。这可用本身已知的方式,通过与惰性的、非毒性的、药学上合适的赋形剂混合来进行。这些赋形剂尤其包括载体(例如微晶纤维素、乳糖、甘露醇)、溶剂(例如液体聚乙二醇)、乳化剂和分散剂或润湿剂(例如十二烷基硫酸钠、聚氧脱水山梨聚糖油酸酯)、粘合剂(例如聚乙烯吡咯烷酮)、合成和天然的聚合物(例如白蛋白)、稳定剂(例如抗氧化剂,例如抗坏血酸)、着色剂(例如无机颜料,例如铁氧化物)以及调味剂和/或矫味剂。

[0537] 一般来说,已被证实有利的是,对于肠胃外给药,给药量为约0.001至1mg/kg,优选约0.01至0.5mg/kg体重以获得有效的结果。对于口服给药,剂量为约0.01至100mg/kg,优选约0.01至20mg/kg,极特别优选0.1至10mg/kg体重。

[0538] 然而,可任选需要偏离所述剂量,即根据体重、给药途径、对活性物质的个体响应、制品类型及给药发生的时间点或间隔。因此,在一些情况下,使用低于上文提及的最小量可以是足够的,而在其他情况下,必须超过所述上限。当给予较大剂量时,可取的是将这些剂量分成一天内的几个单独剂量。

[0539] 下列操作实施例解释本发明。本发明不限于这些实施例。

[0540] 除非另有说明,在下列测试和实施例中的百分比为重量百分比;份为重量份。对于液体/液体溶液的溶剂比例、稀释比及浓度全部指体积。

[0541] A. 实施例

[0542] 缩写和首字母缩略词:

[0543] aq. 水溶液

[0544] calc. 计算值

[0545] DCI 直接化学电离(在MS中)

[0546] DMF 二甲基甲酰胺

[0547]	DMSO	二甲基亚砷
[0548]	eq.	当量
[0549]	ESI	电喷雾电离(在MS中)
[0550]	Et	乙基
[0551]	h	小时
[0552]	HPLC	高效液相色谱
[0553]	HRMS	高分辨率质谱
[0554]	conc.	浓缩的
[0555]	LC/MS	与液相色谱联用的质谱
[0556]	LiHMDS	六甲基二硅基氨基锂
[0557]	Me	甲基
[0558]	min	分钟
[0559]	MS	质谱
[0560]	NMR	核磁共振光谱
[0561]	Pd/C	钯碳(10%) (palladium on carbon)
[0562]	Ph	苯基
[0563]	RT	室温
[0564]	R _t	保留时间(在HPLC中)
[0565]	t-Bu	叔丁基
[0566]	TFA	三氟乙酸
[0567]	THF	四氢呋喃
[0568]	UV	紫外光谱
[0569]	v/v	(溶液的) 体积与体积的比例
[0570]	XPHOS	二环己基(2',4',6'-三异丙基联苯-2-基)膦

[0571] LC/MS方法:

[0572] 方法1 (LC-MS):

[0573] 仪器:Waters ACQUITY SQD UPLC系统;柱:Waters Acquity UPLC HSS T31.8μ50x 1mm;流动相A:1l水+0.25ml 99%浓度的甲酸,流动相B:1l乙腈+0.25ml 99%浓度的甲酸;梯度:0.0分钟90%A→1.2分钟5%A→2.0分钟5%A;烘箱温度:50℃;流速:0.40ml/分钟;UV检测:210-400nm。

[0574] 方法2 (LC-MS):

[0575] MS仪器型号:Waters ZQ;HPLC仪器型号:Agilent 1100系列;UV DAD;柱:Thermo Hypersil GOLD 3μ20mm x 4mm;流动相A:1l水+0.5ml 50%浓度的甲酸,流动相B:1l乙腈+0.5ml 50%浓度的甲酸;梯度:0.0分钟100%A→3.0分钟10%A→4.0分钟10%A;烘箱温度:55℃;流速:2ml/分钟;UV检测:210nm。

[0576] 方法3 (LC-MS):

[0577] 仪器:配有Waters UPLC Acquity的Micromass Quattro Premier;柱:Thermo Hypersil GOLD 1.9μ50x 1mm;流动相A:1l水+0.5ml 50%浓度的甲酸,流动相B:1l乙腈+0.5ml 50%浓度的甲酸;梯度:0.0分钟90%A→0.1分钟90%A→1.5分钟10%A→2.2分钟

10%烘箱温度:50℃;流速:0.33ml/分钟;UV检测:210nm。

[0578] 方法4 (LC-MS) :

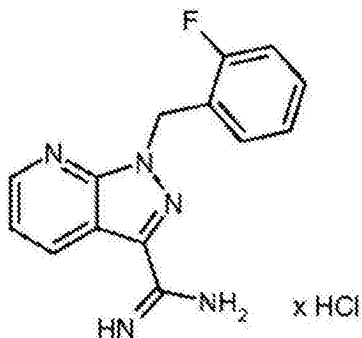
[0579] 仪器:Waters ACQUITY SQD UPLC系统;柱:Waters Acquity UPLC HSS T31.8μ30x 2mm;流动相A:1l水+0.25ml 99%浓度的甲酸,流动相B:1l乙腈+0.25ml 99%浓度的甲酸;梯度:0.0分钟90%A→1.2分钟5%A→2.0分钟5%烘箱温度:50℃;流速:0.60ml/分钟;UV检测:208-400nm。

[0580] 起始原料和中间体:

[0581] 实施例1A

[0582] 1-(2-氟代苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-甲脒盐酸盐

[0583]

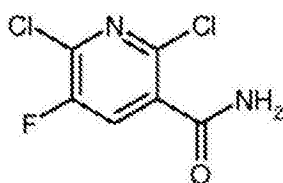


[0584] 该化合物的合成记载于W0 03/095451,实施例6A。

[0585] 实施例2A

[0586] 2,6-二氯-5-氟烟酰胺

[0587]



[0588] 在60-65℃下,将25g (130.90mmol) 2,6-二氯-5-氟-3-氨基吡啶在浓硫酸(125ml)中的悬液搅拌1小时。在冷却至室温后,将烧瓶的内容物倾倒至冰水中并用乙酸乙酯萃取三次(每次100ml)。将合并的有机相用水(100ml)洗涤,然后用饱和的碳酸氢钠水溶液(100ml)洗涤,干燥并在旋转蒸发仪上浓缩。将所得到的物质在高度真空下干燥。

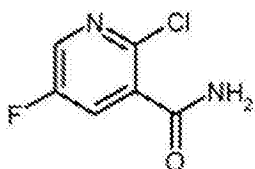
[0589] 收率:24.5g(理论值的90%)

[0590] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ =7.95 (br s, 1H), 8.11 (br s, 1H), 8.24 (d, 1H)。

[0591] 实施例3A

[0592] 2-氯-5-氟烟酰胺

[0593]



[0594] 在室温下,将44g (210.58mmol) 2,6-二氯-5-氟烟酰胺加入到21.9g (335.35mmol) 锌在甲醇(207ml)的悬液中。然后加入乙酸(18.5ml),并且在搅拌下将所得混合物在回流下加热24小时。然后倾倒出烧瓶的内容物,与锌分离,加入乙酸乙酯(414ml)和饱和的碳酸氢钠水溶液(414ml)并将所得混合物剧烈搅拌。然后,将所得混合物通过硅藻土抽滤出并用

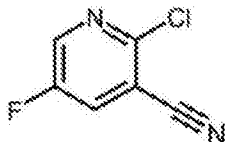
乙酸乙酯洗涤三次(每次517ml)。分离出有机相并且将水相用乙酸乙酯(258ml)洗涤。合并的有机相用饱和碳酸氢钠水溶液(414ml)洗涤一次,干燥并在减压下浓缩。向用所述方式得到的晶体中加入二氯甲烷(388ml),并且将所述晶体研磨20分钟。将所述晶体再次用抽滤滤出,然后用乙醚洗涤并抽干。

[0595] 收率:20.2g(理论值的53%)

[0596] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ =7.87 (br s, 1H), 7.99 (dd, 1H), 8.10 (br s, 1H), 8.52 (d, 1H)。

[0597] 实施例4A

[0598] 2-氯-5-氟烟碱甲腈



[0599]

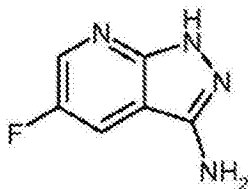
[0600] 将81.2ml (582.25mmol) 三乙胺加入到46.2g (264.66mmol) 2-氯-5-氟烟酰胺在二氯甲烷(783ml)的悬液中,然后将所得混合物冷却至0℃。在搅拌下,随后缓慢滴加41.12ml (291.13mmol) 三氟乙酸酐,然后将所得混合物在0℃下再搅拌1.5小时。然后将反应溶液用饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤两次(每次391ml),干燥并在减压下浓缩。

[0601] 收率:42.1g(理论值的90%)。

[0602] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ =8.66 (dd, 1H), 8.82 (d, 1H)。

[0603] 实施例5A

[0604] 5-氟-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-胺



[0605]

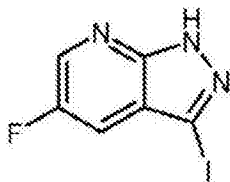
[0606] 首先将38.5g (245.93mmol) 2-氯-5-氟烟碱甲腈的悬液加入到1,2-乙二醇(380ml)中,然后加入水合肼(119.6ml)。在搅拌下,将所得混合物在回流下加热4小时。经冷却,所得产物沉淀出。将水(380ml)加入到晶体中,然后将所得混合物在室温下搅拌10分钟。然后将悬液通过玻璃漏斗(frit)抽滤滤出并用水(200ml)和-10℃的冷THF(200ml)洗涤。在高真空下用五氧化二磷干燥。

[0607] 收率:22.8g(理论值的61%)

[0608] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ =5.54 (s, 2H), 7.96 (dd, 1H), 8.38 (m, 1H), 12.07 (m, 1H)。

[0609] 实施例6A

[0610] 5-氟-3-碘-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶



[0611]

[0612] 首先将10g (65.75mmol) 5-氟-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-胺加入到THF (329ml) 中,然后将所得混合物冷却至0℃。然后缓慢加入16.65ml (131.46mmol) 三氟化硼/乙醚络合物。所得反应混合物进一步冷却至-10℃。然后缓慢加入10.01g (85.45mmol) 亚硝酸异戊酯的THF (24.39ml) 溶液,然后将所得混合物继续搅拌30分钟。所得混合物用冷的乙醚(329ml) 稀释并且滤除所得到的固体。在0℃下,将以此方式制备的重氮盐一次少量加入到12.81g (85.45mmol) 碘化钠的丙酮(329ml) 溶液中,然后将所得混合物在室温下搅拌30分钟。将反应混合物倒入冰水(1.8l) 中并用乙酸乙酯萃取两次(每次487ml)。所收集的有机相用饱和的氯化钠水溶液(244ml) 洗涤,干燥、过滤并浓缩。得到12.1g (纯度86%,理论值的60%) 固体形式的题述化合物。粗产物未经进一步纯化而反应。

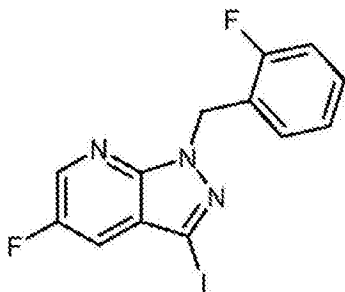
[0613] LC-MS (方法2) : $R_t=1.68$ 分钟

[0614] MS (ESIpos) : $m/z=264$ (M+H)⁺

[0615] 实施例7A

[0616] 5-氟-1-(2-氟代苄基)-3-碘-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶

[0617]



[0618] 首先将12.1g (约39.65mmol) 来自实施例6A的化合物加入到DMF (217ml) 中,然后加入8.25g (43.62mmol) 2-氟苄溴和14.21g (43.62mmol) 碳酸铯。将所得混合物在室温下搅拌两小时。然后将所得反应混合物加入水(1.17l) 中并用乙酸乙酯(502ml) 萃取两次。所收集的有机相用饱和的氯化钠水溶液(335ml) 洗涤,干燥、过滤并浓缩。所得残留物在硅胶上用色谱法分离(流动相:石油醚/乙酸乙酯97:3),然后浓缩所得产物级分。得到9.0g (理论值的61%) 固体形式的题述化合物。将所得固体溶解于乙酸乙酯中并用10%浓度的硫代硫酸钠水溶液洗涤,然后用饱和的氯化钠水溶液洗涤,干燥并浓缩。

[0619] LC-MS (方法2) : $R_t=2.57$ 分钟

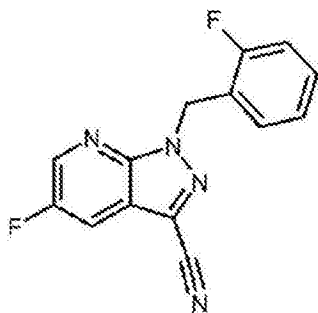
[0620] MS (ESIpos) : $m/z=372$ (M+H)⁺

[0621] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : $\delta=5.73$ (s, 2H) , 7.13-7.26 (m, 3H) , 7.33-7.41 (m, 1H) , 7.94 (dd, 1H) , 8.69-8.73 (m, 1H) 。

[0622] 实施例8A

[0623] 5-氟-1-(2-氟代苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-甲腈

[0624]



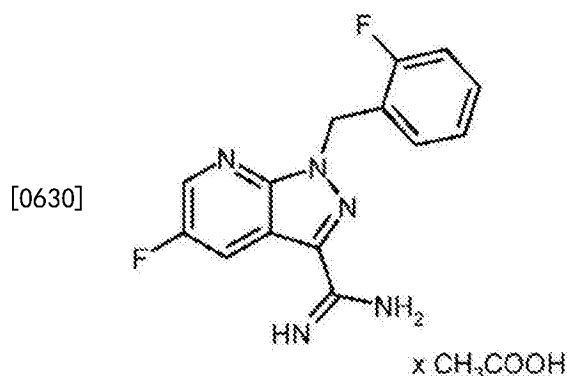
[0625] 首先将16.03g (43.19mmol) 5-氟-1-(2-氟代苄基)-3-碘-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶(实施例7A)和4.25g (47.51mmol) 氰化亚铜的悬液加入到DMSO(120ml)中并于150℃下搅拌2小时。在冷却后,将烧瓶的内容物冷却至约40℃,倒入浓氨水(90ml)与水(500ml)的溶液中,加入乙酸乙酯(200ml)并将所得混合物短暂搅拌。分出水相并用乙酸乙酯萃取两次(每次200ml)。所合并的有机相用10%浓度的氯化钠水溶液洗涤两次(每次100ml),干燥并在减压下浓缩。粗产物未经进一步纯化即进行反应。

[0626] 收率:11.1g(理论值的91%)

[0627] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ = 5.87 (s, 2H), 7.17-7.42 (m, 4H), 8.52 (dd, 1H), 8.87 (dd, 1H)。

[0628] 实施例9A

[0629] 5-氟-1-(2-氟代苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-甲脒乙酸盐



[0631] 将11.1g (41.07mmol) 5-氟-1-(2-氟代苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-甲脒(实施例8A)加入到溶于甲醇(270ml)中的2.22g (41.07mmol) 甲醇钠中,并将所得混合物在室温下搅拌2小时。然后加入2.64g (49.29mmol) 氯化铵和乙酸(9.17ml),然后将所得混合物在回流下加热过夜。然后将所得混合物浓缩至干燥,然后将所得残留物溶解于水(100ml)和乙酸乙酯(100ml)中并用2N的氢氧化钠水溶液调整pH至10。将所得混合物在室温下搅拌约1小时。将所得到的悬液抽滤滤出并用乙酸乙酯(100ml)、用水(100ml)并再次用乙酸乙酯(100ml)洗涤。所得残留物在高真空下用五氧化二磷干燥。

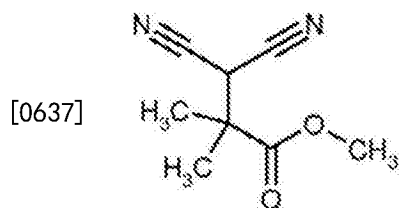
[0632] 收率:9.6g(理论值的78%)

[0633] MS (ESIpos): m/z = 288 (M+H) $^+$

[0634] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ = 1.85 (s, 3H), 5.80 (s, 2H), 7.14-7.25 (m, 3H), 7.36 (m, 1H), 8.42 (dd, 1H), 8.72 (dd, 1H)。

[0635] 实施例10A

[0636] 3,3-二氰基-2,2-二甲基丙酸甲酯



[0638] 将3g (45.411mmol) 丙二腈缓慢加入到溶于THF(91ml)中的1.816g (45.411mmol) 氢氧化钠(60%在矿物油中)中。然后加入5.876ml (45.411mmol) 2-溴-2-甲基丙酸甲酯,并将所

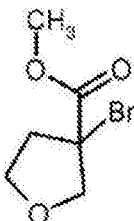
得混合物在室温下搅拌过夜。此后加入另外5.876ml (45.411mmol) 2-溴-2-甲基丙酸甲酯且将所得混合物在50℃下加热过夜。然后又加入1.762ml (13.623mmol) 2-溴-2-甲基丙酸甲酯且将所得混合物在50℃下另外加热4小时。然后加入饱和的碳酸氢钠水溶液,将所得混合物用乙酸乙酯萃取三次。合并的有机相用饱和的氯化钠水溶液洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并浓缩至干燥。得到8.9g粗产物,其通过色谱法在硅胶上纯化(环己烷-乙酸乙酯4:1)。

[0639] 收率:6.47g (理论值的85%)

[0640] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.40 (s, 6H), 3.74 (s, 3H), 5.27 (s, 1H)。

[0641] 实施例11A

[0642] 3-溴代四氢呋喃-3-羧酸甲酯



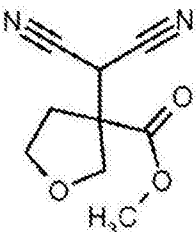
[0643]

[0644] 将5.0g (38.419mmol) 四氢呋喃-3-羧酸甲酯 (J.Org.Chem.1996,2690) 溶解于200ml THF中并冷却至-78℃,然后加入76.83ml (76.83mmol) 双(三甲基甲硅烷基)氨基锂(1M在THF中)。在-78℃下30分钟后,缓慢加入悬浮在50ml THF中的10.26g (57.63mmol) N-溴代琥珀酰亚胺。然后将所得混合物升温至室温过夜。加入水,所得混合物用乙酸乙酯萃取。分离各相并且水相用乙酸乙酯再萃取两次。合并的有机相用饱和的氯化钠水溶液洗涤,然后用硫酸钠干燥,过滤并浓缩。粗产物通过色谱法在硅胶上进行纯化(流动相:二氯甲烷)。得到491mg (理论值的6%) 题述化合物。

[0645] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 2.49 (ddd, 1H), 2.74 (ddd, 1H), 3.83 (s, 3H), 4.03-4.10 (m, 1H), 4.11-4.17 (m, 2H), 4.31 (d, 1H)。

[0646] 实施例12A

[0647] 3-(二氰基甲基)四氢呋喃-3-羧酸甲酯



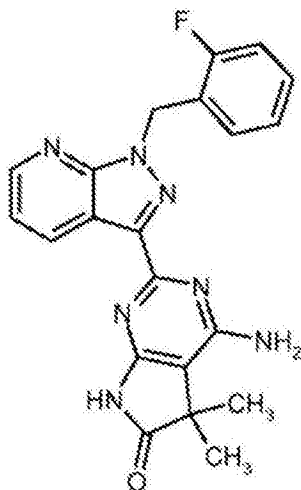
[0648]

[0649] 首先将440mg (11.00mmol) 氢化钠(60%在矿物油中)加入到30ml THF中,然后一次少量加入726mg (11.00mmol) 丙二腈。然后加入溶于THF (50ml) 中的2.3g (11.00mmol) 在实施例69A中得到的化合物。所得混合物在室温下搅拌6小时,然后在50℃下加热过夜。在冷却后,加入饱和的碳酸氢钠水溶液,所得混合物用乙酸乙酯萃取三次。合并的有机相用饱和的氯化钠水溶液洗涤,然后用硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将所得残留物(2.66g)在高真空下干燥1小时,然后未经进一步纯化而反应。

[0650] 实施例13A

[0651] 4-氨基-2-[1-(2-氟代苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]-5,5-二甲基-5,7-二氢-6H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-酮

[0652]



[0653] 首先将5.887g (19.256mmol) 实施例1A加入到叔丁醇 (50ml) 中, 然后加入2.593g (23.107mmol) 叔丁醇钾。然后滴加溶于叔丁醇 (25ml) 中的3.2g (19.256mmol) 实施例10A, 将所得混合物在回流下加热过夜。第二天, 加入另外0.64g (3.851mmol) 实施例10A, 然后将所得混合物在回流下另外加热一天。在冷却后, 将沉淀滤出并用乙醚洗涤。然后将沉淀在水中打浆、再次滤出并用乙醚洗涤。在高真空干燥下得到6.65g题述化合物 (理论值的85%)。

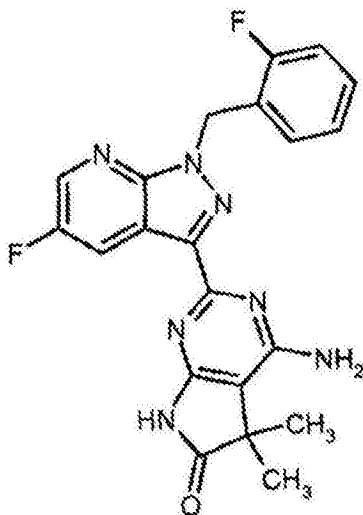
[0654] LC-MS (方法1) : $R_t = 0.90$ 分钟; MS (ESIpos) : $m/z = 404$ (M+H)⁺

[0655] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ [ppm] = 1.35 (s, 6H), 5.82 (s, 2H), 6.82 (br s, 2H), 7.14-7.25 (m, 3H), 7.33-7.40 (m, 2H), 8.63 (dd, 1H), 9.03 (dd, 1H), 10.98 (s br, 1H)。

[0656] 实施例14A

[0657] 4-氨基-2-[5-氟-1-(2-氟代苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]-5,5-二甲基-5,7-二氢-6H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-酮

[0658]



[0659] 类似于实施例2的制备方法, 将4.18g (12.035mmol) 实施例9A与2.20g (13.239mmol) 实施例10A反应。得到3.72g题述化合物 (理论值的73%)。

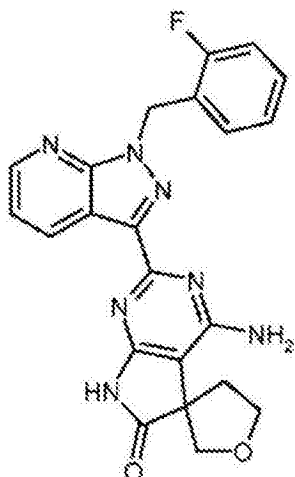
[0660] LC-MS (方法1) : $R_t = 0.98$ 分钟; MS (ESIpos) : $m/z = 422$ (M+H)⁺

[0661] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ [ppm] = 1.34 (s, 6H), 5.81 (s, 2H), 6.85 (br s, 2H), 7.13-7.25 (m, 3H), 7.36 (m, 1H), 8.69 (dd, 1H), 8.84 (dd, 1H), 10.96 (s br, 1H)。

[0662] 实施例15A

[0663] 4'-氨基-2'-[1-(2-氟代苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]-4,5-二氢螺[呋喃-3,5'-吡咯并[2,3-d]嘧啶]-6'(7'H)-酮

[0664]



[0665] 类似于实施例13A的制备方法,将2.257g (7.382mmol) 实施例1A与1.434g (7.382mmol) 实施例12A反应。得到566mg题述化合物(理论值的17%)。

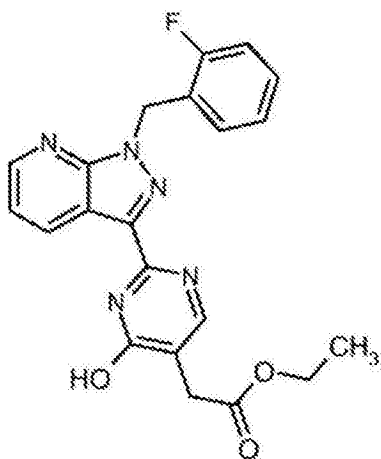
[0666] LC-MS (方法1) : $R_t=0.84$ 分钟;MS (ESIpos) : $m/z=432$ (M+H)⁺

[0667] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ [ppm] = 2.20-2.37 (m, 2H) , 3.71 (d, 1H) , 3.90 (q, 1H) , 4.10 (d, 1H) , 4.25-4.31 (m, 1H) , 5.82 (s, 2H) , 6.57 (br s, 2H) , 7.12-7.25 (m, 3H) , 7.33-7.41 (m, 2H) , 8.64 (dd, 1H) , 9.02 (dd, 1H) , 11.96 (s br, 1H) 。

[0668] 实施例16A

[0669] {2-[1-(2-氟代苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]-4-羟基嘧啶-5-基} 乙酸乙酯

[0670]



[0671] 在氩气气氛下,将7.519g (327mmol) 钠加入到乙醇(660ml)中并完全反应。加入50.00g (163.53mmol) 实施例1A,在5分钟后加入40.45g (188.01mmol) 2-甲酰基丁二酸二乙酯(合成方法记载于WO 2005/73234,第43页中)。然后将所得混合物在回流下加热12小时。在冷却后,将水加入到反应混合物中,然后加入1N的盐酸。将形成的沉淀用抽滤滤出,然后相继用水/乙醇(1:1,200ml)、乙醇(100ml)且最终用乙醚洗涤。在高真空下干燥得到58.0g 题述化合物(理论值的83%)。

[0672] LC-MS (方法1) : $R_t=1.00$ 分钟;MS (ESIpos) : $m/z=408$ (M+H)⁺

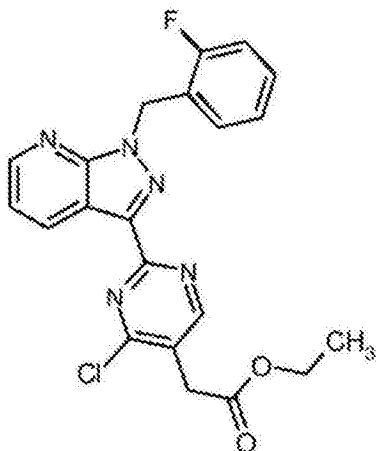
[0673] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ [ppm] = 1.19 (t, 3H) , 3.48 (s, 2H) , 4.09 (q, 2H) , 5.87

(s, 2H), 7.15 (t, 1H), 7.24 (t, 1H), 7.34-7.39 (m, 2H), 7.46 (dd, 1H), 8.10 (s br, 1H), 8.71 (dd, 1H), 8.74 (d, 1H), 12.83 (s br, 1H)。

[0674] 实施例17A

[0675] {4-氯-2-[1-(2-氟代苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]嘧啶-5-基}乙酸乙酯

[0676]



[0677] 首先将55.00g (135mmol) 实施例16A加入到环丁砜 (220ml) 中, 然后加入41.40g (270mmol) 磷酰氯。然后将所得混合物在120℃下加热1小时。在冷却后, 将所得混合物加入到温水 (1500ml) 中, 然后用碳酸氢钠固体中和。将形成的沉淀抽滤滤出, 然后用水洗涤。然后所得产物通过色谱法在硅胶上进行进一步纯化 (流动相: 环己烷/乙酸乙酯3:2)。在高真空下干燥得到43.0g题述化合物 (理论值的73%)。

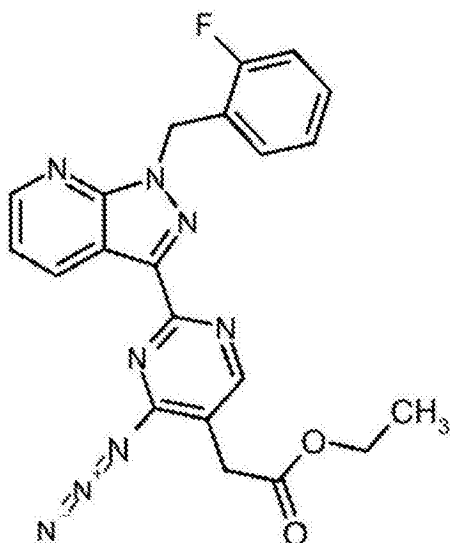
[0678] LC-MS (方法1): $R_t = 1.20$ 分钟; MS (ESI pos): $m/z = 426$ (M+H)⁺

[0679] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.21 (t, 3H), 3.96 (s, 2H), 4.15 (q, 2H), 5.90 (s, 2H), 7.16 (t, 1H), 7.22-7.27 (m, 2H), 7.36-7.39 (m, 1H), 7.49 (dd, 1H), 8.71 (dd, 1H), 8.84 (dd, 1H), 8.96 (s, 1H)。

[0680] 实施例18A

[0681] {4-叠氨基-2-[1-(2-氟代苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]嘧啶-5-基}乙酸乙酯

[0682]



[0683] 首先将10.00g (23.482mmol) 实施例17A加入DMF (200ml) 中, 然后加入2.290g (35.223mmol) 叠氮化钠。然后将所得混合物在60℃下加热1小时。在冷却后, 将反应混合物

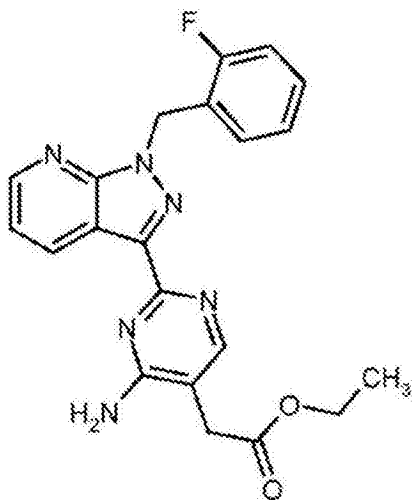
加入到水中并用乙酸乙酯萃取三次。将有机相合并并用饱和的氯化钠溶液洗涤一次,然后用硫酸钠干燥,过滤并浓缩。所得残留物未经进一步纯化而在下一步中使用。

[0684] LC-MS (方法): $R_t = 1.16$ 分钟; MS (ESIpos): $m/z = 433$ (M+H)⁺

[0685] 实施例19A

[0686] {4-氨基-2-[1-(2-氟代苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]嘧啶-5-基} 乙酸乙酯

[0687]



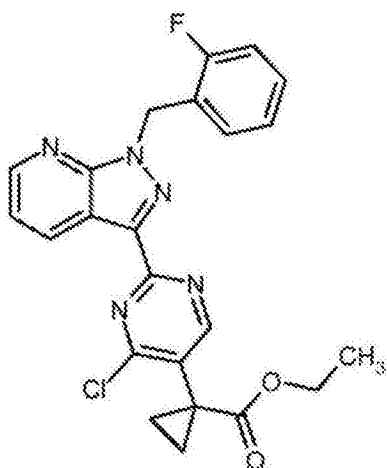
[0688] 在1个大气压的氢气下使用钨碳(10%)将10.15g (23.482mmol) 来自实施例18A的粗产物在DMF (400ml) 中氢化过夜。然后将混合物通过硅藻土过滤并浓缩。残留物未经进一步纯化而用在下一步中。

[0689] LC-MS (方法1): $R_t = 0.83$ 分钟; MS (ESIpos): $m/z = 407$ (M+H)⁺

[0690] 实施例20A

[0691] 1-{4-氯-2-[1-(2-氟代苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]嘧啶-5-基} 环丙烷羧酸乙酯

[0692]



[0693] 首先将1.00g (2.348mmol) 实施例17A加入到THF (15ml) 和DMF (15ml) 中,加入469mg (11.741mmol) 氢化钠(60%),然后将所得混合物在室温下搅拌15分钟。然后加入0.607ml (7.054mmol) 1,2-二溴乙烷,将混合物在室温下又搅拌30分钟。将水和乙酸乙酯加入到混合物中,分离各相并且有机相用乙酸乙酯萃取两次。合并的有机相用饱和的氯化钠水溶液洗涤一次然后用硫酸钠干燥,过滤并浓缩。用这种方式获得的题述化合物(1.38g,纯度75%)

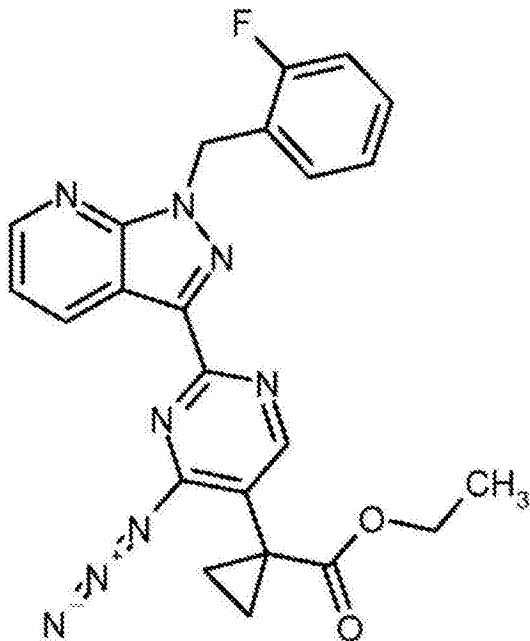
未经进一步纯化而用在下一步中。

[0694] LC-MS (方法1) : $R_t=1.26$ 分钟;MS (ESIpos) : $m/z=452$ (M+H)⁺

[0695] 实施例21A

[0696] 1-{4-叠氮基-2-[1-(2-氟代苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]咪唑-5-基}环丙烷羧酸乙酯

[0697]



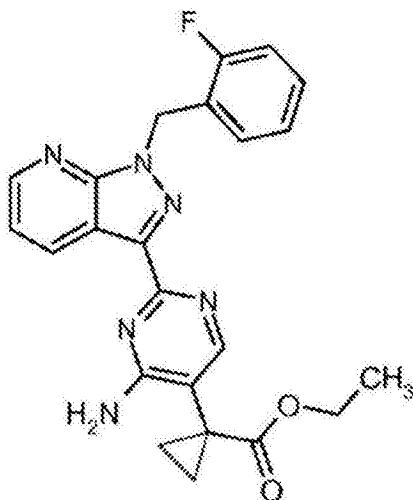
[0698] 将550mg (约0.913mmol) 实施例20A以类似于实施例18A的方法反应。用这种方式获得的题述化合物未经进一步纯化而用在下一步中。

[0699] LC-MS (方法) : $R_t=1.23$ 分钟;MS (ESIpos) : $m/z=458$ (M+H)⁺

[0700] 实施例22A

[0701] 1-{4-氨基-2-[1-(2-氟代苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]咪唑-5-基}环丙烷羧酸乙酯

[0702]



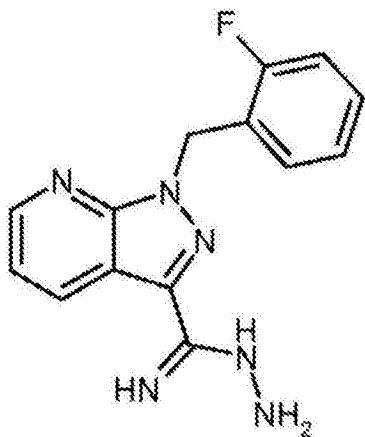
[0703] 将418mg (0.913mmol) 实施例21A用类似于实施例19A的方法氢化。用这种方式获得的题述化合物未经进一步纯化而用在下一步中。

[0704] LC-MS (方法1) : $R_t=0.86$ 分钟;MS (ESIpos) : $m/z=433$ (M+H)⁺

[0705] 实施例23A

[0706] 1-(2-氟代苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-甲酰亚胺肼

[0707]



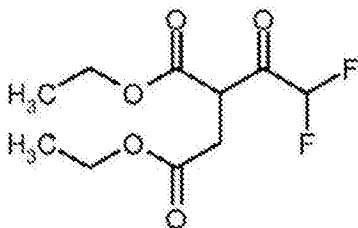
[0708] 将20.000g (65.414mmol) 来自实施例1A的化合物溶解于320ml乙醇中,然后在0℃下加入26.477g (261.656mmol) 三乙胺和4.093g (65.414mmol) 水合肼(80%浓度的水溶液)。将混合物在室温下搅拌过夜,然后在旋转蒸发仪上浓缩。得到26.84g(理论值的100%,纯度69%)的题述化合物。

[0709] LC-MS(方法3): $R_t=0.64$ 分钟;MS(ESIpos): $m/z=285$ (M+H)⁺

[0710] 实施例24A

[0711] 2-(二氟乙酰基)丁二酸二乙酯

[0712]

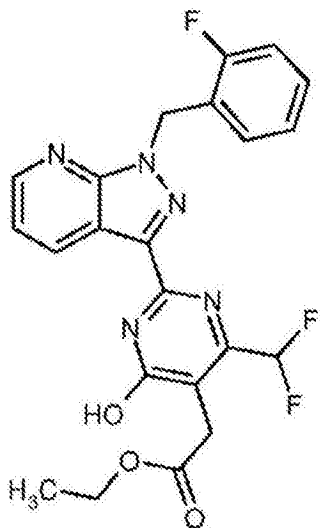


[0713] 首先将0.52g (14.296mmol) 氢化钠(60%在矿物油中)加入到THF(30ml)中,然后在0℃下滴加2.00g (11.437mmol) 4,4-二氟-3-氧代丁酸乙酯的THF(20ml)溶液。在加热至室温后,在此温度下又保持30分钟,加入溶于THF(15ml)中的2.865g (17.156mmol) 溴乙酸乙酯,然后将混合物加热回流过夜。在冷却后,加入饱和的氯化铵水溶液,然后将混合物用乙酸乙酯萃取三次。合并的有机相用硫酸钠干燥,过滤并浓缩。在高真空下5分钟后,用这种方式获得的题述化合物(3.00g,纯度约50%)未经进一步纯化而用在下一步中。

[0714] 实施例25A

[0715] {4-(二氟甲基)-2-[1-(2-氟代苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]-6-羟基嘧啶-5-基}乙酸乙酯

[0716]



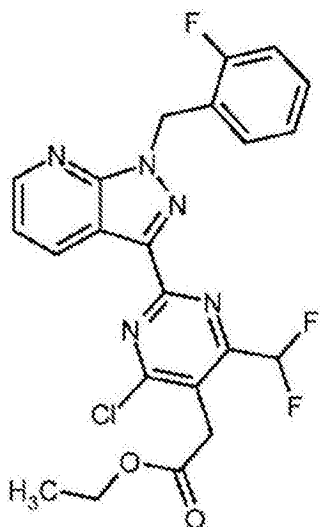
[0717] 类似于实施例16A,将1.521g (4.973mmol) 实施例1A与2.885g (约5.719mmol) 实施例24A反应。在后处理后,将产物通过制备型HPLC(流动相:乙腈/水,梯度)纯化。得到600mg (理论值的26%) 题述化合物。

[0718] LC-MS (方法1) : $R_t=1.08$ 分钟;MS (ESIpos) : $m/z=458$ (M+H)⁺

[0719] 实施例26A

[0720] {4-氯-6-(二氟甲基)-2-[1-(2-氟代苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]-嘧啶-5-基} 乙酸乙酯

[0721]



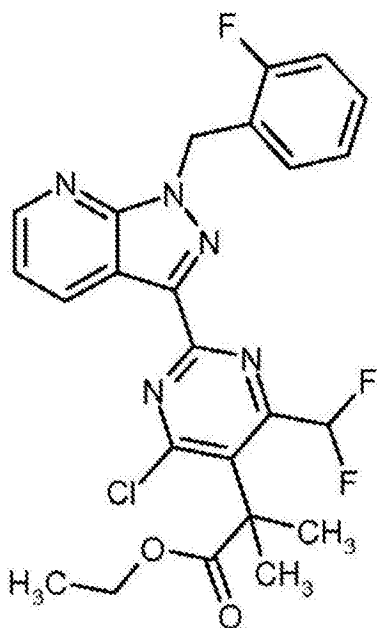
[0722] 将600mg (1.312mmol) 实施例25A以类似于实施例17A的方式反应。得到1.7g题述化合物(纯度约36%,被环丁砜污染)。

[0723] LC-MS (方法1) : $R_t=1.25$ 分钟;MS (ESIpos) : $m/z=476$ (M+H)⁺

[0724] 实施例27A

[0725] 2-{4-氯-6-(二氟甲基)-2-[1-(2-氟代苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]嘧啶-5-基}-2-甲基丙酸乙酯

[0726]



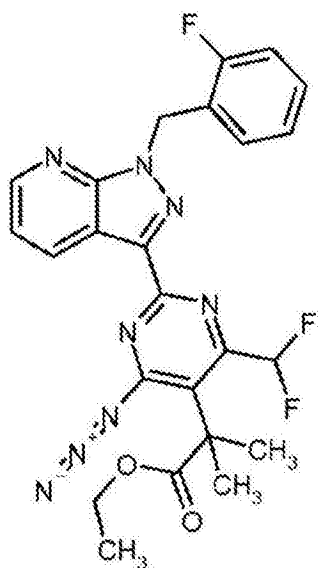
[0727] 类似于20A,将1.7g(约1.31mmol)实施例26A与碘甲烷反应。得到1.24g题述化合物(纯度约36%,被环丁砜污染)。

[0728] LC-MS(方法1): $R_t=1.33$ 分钟;MS(ESIpos): $m/z=504$ (M+H)⁺

[0729] 实施例28A

[0730] 2-{4-叠氮基-6-(二氟甲基)-2-[1-(2-氟代苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]嘧啶-5-基}-2-甲基丙酸乙酯

[0731]



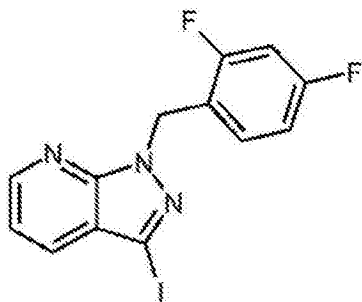
[0732] 将1.24g(约1.312mmol)实施例27A以类似于实施例18A的方式反应。得到题述化合物(被环丁砜污染),其未经测定收率而进一步反应,因为含叠氮化物的溶液未经进一步浓缩。

[0733] LC-MS(方法1): $R_t=1.27$ 分钟;MS(ESIpos): $m/z=511$ (M+H)⁺

[0734] 实施例29A

[0735] 1-(2,4-二氟苄基)-3-碘-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶

[0736]



[0737] 类似于实施例7A的合成,将54.00g (215.98mmol) 3-碘-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶(合成记载于W0 2006/130673,实施例4中)与50.18g (237.578) 2,4-二氟苄溴反应。将冰水加入到粗产物中,将混合物用抽滤并将沉淀用异丙醇和戊烷洗涤,然后在高真空下干燥。得到76.7g题述化合物(理论值的89%)。

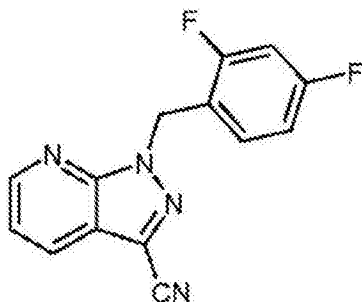
[0738] LC-MS(方法1): $R_t=1.17$ 分钟;MS(ESIpos): $m/z=372$ (M+H)⁺

[0739] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): $\delta=5.71$ (s,2H),7.04-7.08(m,1H),7.25-7.36(m,3H),7.96(dd,1H),8.65(dd,1H)。

[0740] 实施例30A

[0741] 1-(2,4-二氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-甲腈

[0742]



[0743] 将76.00g (204.78mmol) 实施例29A以类似于实施例8A的方式进行反应。得到57.00g(纯度94%,理论值的97%)题述化合物。

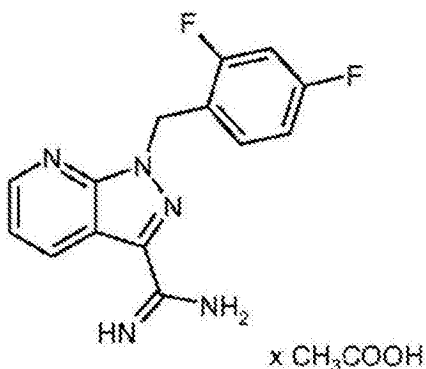
[0744] LC-MS(方法1): $R_t=1.07$ 分钟;MS(ESIpos): $m/z=271$ (M+H)⁺

[0745] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): $\delta=5.86$ (s,2H),7.07-7.12(m,1H),7.27-7.32(m,1H),7.44-7.50(m,1H),7.55(dd,1H),8.49(dd,1H),8.81(dd,1H)。

[0746] 实施例31A

[0747] 1-(2,4-二氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-甲酰亚胺乙酸盐

[0748]



[0749] 将56.00g (207.221mmol) 实施例30A以类似于实施例9A的方式进行反应。得到19.00g题述化合物(理论值的26%)。

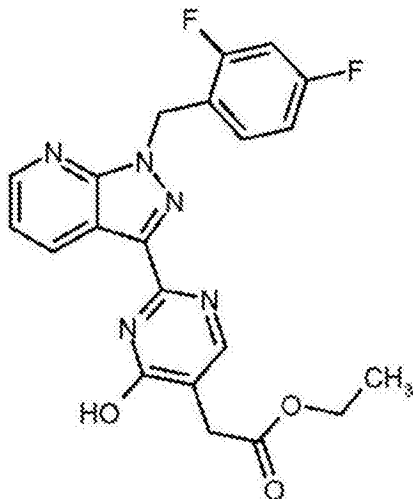
[0750] LC-MS (方法1) : $R_t=0.60$ 分钟;MS (ESIpos) : $m/z=288$ (M+H)⁺

[0751] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : $\delta=1.81$ (s, 3H) , 5.80 (s, 2H) , $7.03-7.08$ (m, 1H) , $7.26-7.37$ (m, 2H) , $7.41-7.44$ (m, 1H) , 8.61 (dd, 1H) , 8.69 (dd, 1H) .

[0752] 实施例32A

[0753] {2-[1-(2,4-二氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]-4-羟基嘧啶-5-基} 乙酸乙酯

[0754]



[0755] 将15g (43.187mmol) 实施例31A以类似于实施例16A的方法反应。得到14.30g的题述化合物(理论值的75%)。

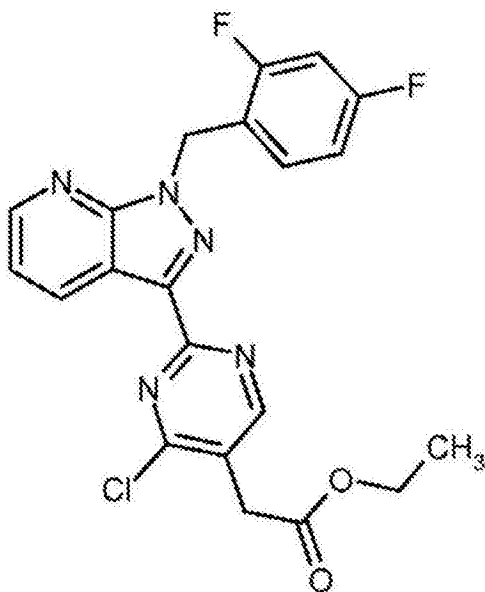
[0756] LC-MS (方法1) : $R_t=1.03$ 分钟;MS (ESIpos) : $m/z=426$ (M+H)⁺

[0757] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ [ppm] = 1.17 (t, 3H) , 3.43 (s, 2H) , 4.08 (q, 2H) , 5.81 (s, 2H) , 7.04 (ddd, 1H) , 7.28 (ddd, 1H) , $7.40-7.46$ (m, 2H) , 8.00 (s, 1H) , 8.67 (dd, 1H) , 8.77 (d, 1H) , 12.73 (s br, 1H) .

[0758] 实施例33A

[0759] {4-氯-2-[1-(2,4-二氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]嘧啶-5-基} 乙酸乙酯

[0760]



[0761] 将14.20g (33.380mmol) 实施例32A以类似于实施例17A的方法反应。得到13.20g题述化合物(理论值的88%)。

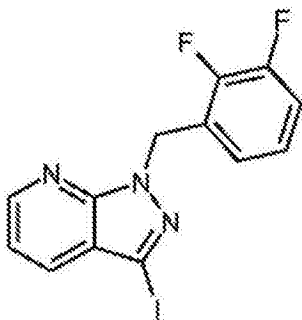
[0762] LC-MS(方法1): $R_t=1.23$ 分钟;MS(ESIpos): $m/z=444$ (M+H)⁺

[0763] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.21 (t, 3H), 3.95 (s, 2H), 4.15 (q, 2H), 5.87 (s, 2H), 7.06 (ddd, 1H), 7.29 (ddd, 1H), 7.36 (ddd, 1H), 7.48 (dd, 1H), 8.71 (dd, 1H), 8.83 (dd, 1H), 8.96 (s, 1H)。

[0764] 实施例34A

[0765] 1-(2,3-二氟苄基)-3-碘-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶

[0766]



[0767] 类似于实施例7A的合成,将54.00g (215.98mmol) 3-碘-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶(合成记载于W0 2006/130673的实施例4中)与50.18g (237.578) 2,3-二氟苄溴反应。将冰水加入到粗产物中,混合物用抽滤滤出并且将沉淀用异丙醇和戊烷洗涤,然后在高真空下干燥。得到73.00g题述化合物(理论值的85%)。

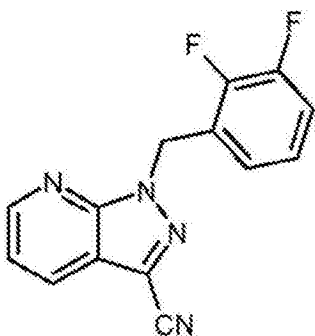
[0768] LC-MS(方法1): $R_t=1.13$ 分钟;MS(ESIpos): $m/z=372$ (M+H)⁺

[0769] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ = 5.79 (s, 2H), 7.04 (t, 1H), 7.14-7.20 (m, 1H), 7.33-7.43 (m, 2H), 7.98 (dd, 1H), 8.66 (dd, 1H)。

[0770] 实施例35A

[0771] 1-(2,3-二氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-甲腈

[0772]



[0773] 将72.00g (194.002mmol) 实施例34A以类似于实施例8A的合成而反应。得到50.00g(纯度93%,理论值的88%)题述化合物。

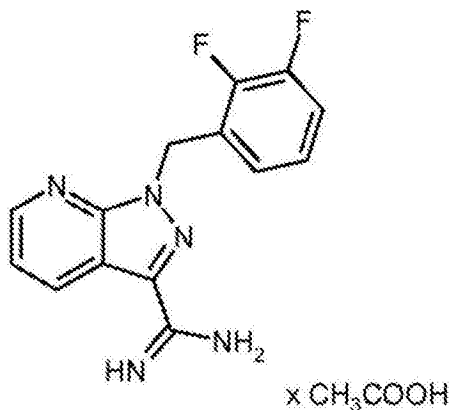
[0774] LC-MS(方法3): $R_t=1.24$ 分钟;MS(ESIpos): $m/z=271$ (M+H)⁺

[0775] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ = 5.94 (s, 2H), 7.14-7.21 (m, 2H), 7.39-7.46 (m, 1H), 7.55 (dd, 1H), 8.51 (dd, 1H), 8.81 (dd, 1H)。

[0776] 实施例36A

[0777] 1-(2,3-二氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-甲酰亚胺乙酸盐

[0778]



[0779] 将49.00g (181.318mmol) 实施例35A以类似于实施例9A的合成而反应。得到29.00g 题述化合物(理论值的46%)。

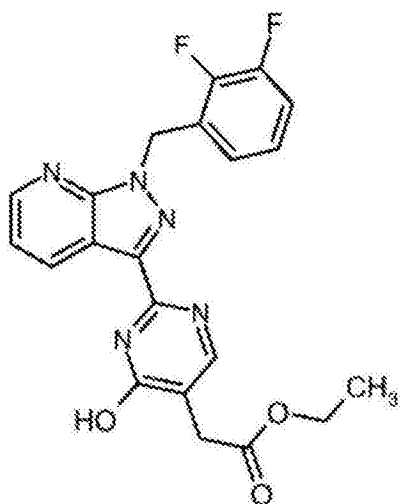
[0780] LC-MS (方法1) :R_t=0.62分钟;MS (ESIpos) :m/z=288 (M+H)⁺

[0781] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) :δ=1.81 (s, 3H) , 5.88 (s, 2H) , 7.04 (t, 1H) , 7.13-7.19 (m, 1H) , 7.36-7.45 (m, 2H) , 8.63 (dd, 1H) , 8.69 (dd, 1H) 。

[0782] 实施例37A

[0783] {2-[1-(2,3-二氟代苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]-4-羟基嘧啶-5-基} 乙酸乙酯

[0784]



[0785] 将15g (43.187mmol) 实施例36A以类似于实施例16A的方法反应。得到13.20g 题述化合物(理论值的69%)。

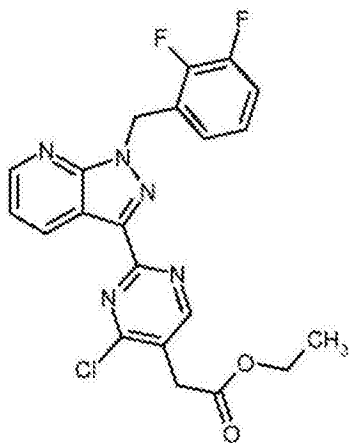
[0786] LC-MS (方法1) :R_t=1.03分钟;MS (ESIpos) :m/z=426 (M+H)⁺

[0787] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) :δ [ppm] = 1.19 (t, 3H) , 3.48 (s, 2H) , 4.09 (q, 2H) , 5.90 (s, 2H) , 7.13-7.18 (m, 2H) , 7.36-7.43 (m, 1H) , 7.47 (dd, 1H) , 8.11 (s, 1H) , 8.72-8.75 (m, 2H) , 12.83 (s br, 1H) 。

[0788] 实施例38A

[0789] {4-氯-2-[1-(2,3-二氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]嘧啶-5-基} 乙酸乙酯

[0790]



[0791] 将13.10g (30.795mmol) 实施例37A以类似于实施例17A中记载的方法反应。得到12.10g题述化合物(理论值的88%)。

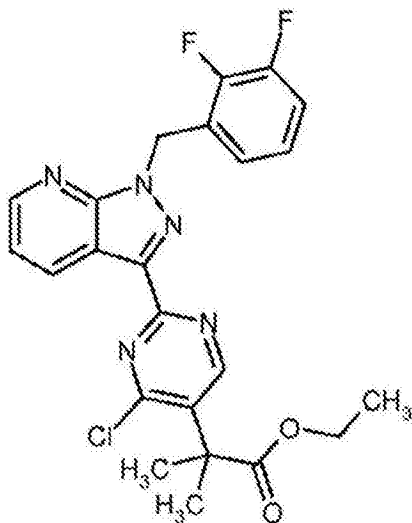
[0792] LC-MS(方法1): $R_t=1.23$ 分钟;MS(ESIpos): $m/z=444$ (M+H)⁺

[0793] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.21 (t, 3H), 3.96 (s, 2H), 4.15 (q, 2H), 5.95 (s, 2H), 7.07-7.09 (t, 1H), 7.15-7.19 (m, 1H), 7.37-7.43 (m, 1H), 7.49 (dd, 1H), 8.71 (dd, 1H), 8.84 (dd, 1H), 8.96 (s, 1H)。

[0794] 实施例39A

[0795] 2-{4-氯-2-[1-(2,3-二氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]咪唑-5-基}-2-甲基丙酸乙酯

[0796]



[0797] 类似于实施例20A,将800mg (1.802mmol) 实施例38A与碘甲烷反应。得到1.00g (纯度84%) 题述化合物,其未经任何进一步纯化而进一步反应。

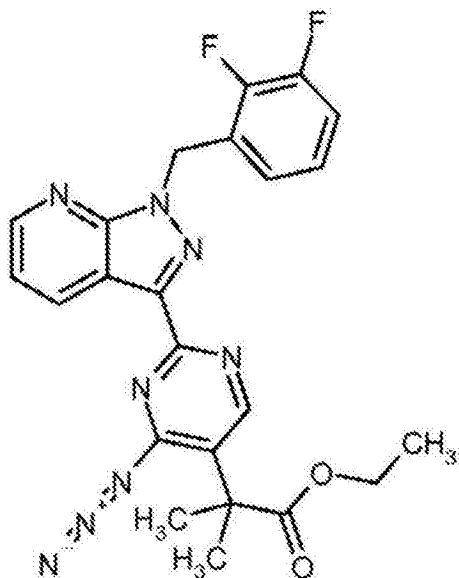
[0798] LC-MS(方法1): $R_t=1.30$ 分钟;MS(ESIpos): $m/z=472$ (M+H)⁺

[0799] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.14 (t, 3H), 1.65 (s, 6H), 4.13 (q, 2H), 5.95 (s, 2H), 7.07 (t, 1H), 7.15-7.20 (m, 1H), 7.37-7.44 (m, 1H), 7.49 (dd, 1H), 8.72 (dd, 1H), 8.83 (dd, 1H), 9.06 (s, 1H)。

[0800] 实施例40A

[0801] 2-{4-叠氮基-2-[1-(2,3-二氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]咪唑-5-基}-2-甲基丙酸乙酯

[0802]



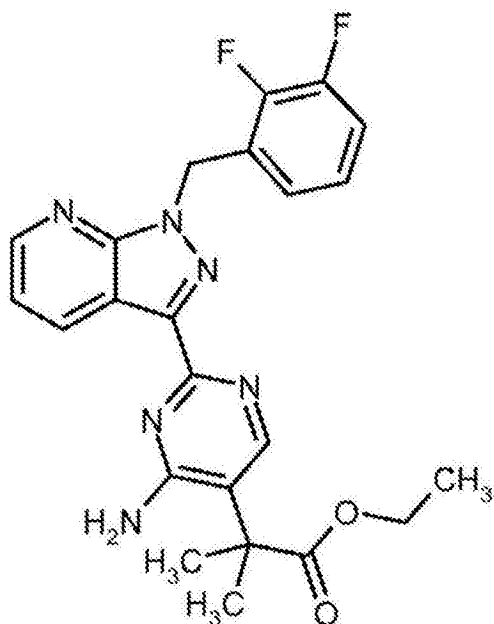
[0803] 将1.00g (约1.80mmol, 纯度84%) 实施例39A以类似于实施例18A的方式进行反应。用这种方式得到的题述化合物未经进一步纯化而进一步反应。因为含叠氮化物的溶液未被浓缩至干燥, 因此不可能测定收率。

[0804] LC-MS (方法1) : $R_t = 1.27$ 分钟; MS (ESIpos) : $m/z = 479$ (M+H)⁺

[0805] 实施例41A

[0806] 2- {4-氨基-2- [1- (2,3-二氟苄基) -1H-吡唑并 [3,4-b] 吡啶-3-基] 嘧啶-5-基} -2-甲基丙酸乙酯

[0807]



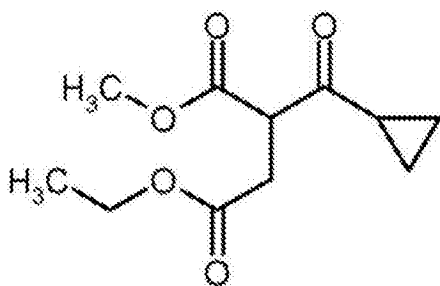
[0808] 将在实施例40A中得到的溶液以类似于实施例19A的方式进行氢化。用这种方式得到的粗产物 (0.863g, 纯度约94%) 未经纯化而用于下一步。

[0809] LC-MS (方法1) : $R_t = 0.90$ 分钟; MS (ESIpos) : $m/z = 453$ (M+H)⁺

[0810] 实施例42A

[0811] 2- (环丙基羰基) 丁二酸4-乙酯1-甲酯

[0812]



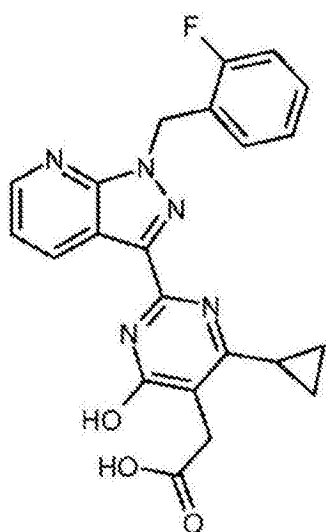
[0813] 将2.00g (14.069mmol) 3-环丙基-3-氧代丙酸甲酯以类似于实施例24A的方式进行反应。得到3.62g (纯度约80%) 题述化合物,其未经纯化而用于下一步。

[0814] LC-MS (方法1) : $R_t=0.78$ 分钟;MS (ESIpos) : $m/z=229$ (M+H)⁺

[0815] 实施例43A

[0816] {4-环丙基-2-[1-(2-氟代苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]-6-羟基嘧啶-5-基}乙酸

[0817]



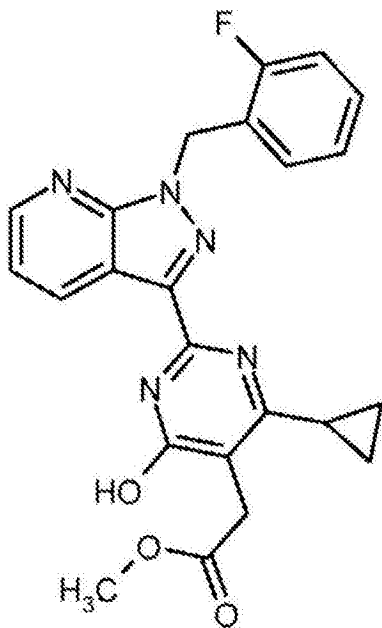
[0818] 类似于实施例16A,将3.74g (12.234mmol) 实施例1A与3.211g实施例42A反应。后处理得到763mg (理论值的14%) 题述化合物。

[0819] LC-MS (方法1) : $R_t=0.95$ 分钟;MS (ESIpos) : $m/z=420$ (M+H)⁺

[0820] 实施例44A

[0821] {4-环丙基-2-[1-(2-氟代苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]-6-羟基嘧啶-5-基}乙酸甲酯

[0822]



[0823] 首先将762mg (1.817mmol) 实施例43A加入甲醇 (20ml) 中, 然后加入3滴浓硫酸。得到浆液, 所述浆液通过进一步加入甲醇 (15ml) 而再变为可搅拌的。将所得混合物在回流下加热1小时。在冷却后, 将所得混合物抽滤滤出并用甲醇洗涤, 然后在高真空下干燥。得到685mg (理论值的87%) 题述化合物。

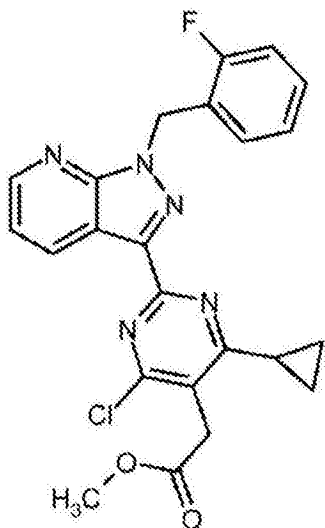
[0824] LC-MS (方法1) : $R_t = 1.07$ 分钟; MS (ESIpos) : $m/z = 434$ (M+H)⁺

[0825] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ [ppm] = 1.01-1.05 (m, 2H) , 1.16-1.19 (m, 2H) , 2.12-2.16 (m, 1H) , 3.63 (s, 3H) , 3.72 (s, 2H) , 5.85 (s, 2H) , 7.14 (t, 1H) , 7.20-7.25 (m, 1H) , 7.31-7.39 (m, 2H) , 7.49 (dd, 1H) , 8.55 (dd, 1H) , 8.70 (dd, 1H) , 12.57 (s br, 1H) 。

[0826] 实施例45A

[0827] {4-氯-6-环丙基-2-[1-(2-氟代苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基] 嘧啶-5-基} 乙酸甲酯

[0828]



[0829] 首先将683mg (1.576mmol) 实施例44A加入到磷酰氯 (2.423ml) 中, 然后加入470mg (3.151mmol) 二乙基苯胺并将混合物在90℃下加热2天。在冷却后, 将混合物加入到温水中, 然后将形成的沉淀抽滤滤出, 用水洗涤, 然后在高真空下干燥。得到724mg (理论值的100%)

题述化合物。

[0830] LC-MS (方法1) : $R_t = 1.25$ 分钟; MS (ESIpos) : $m/z = 452$ (M+H)⁺

[0831] 实施例46A

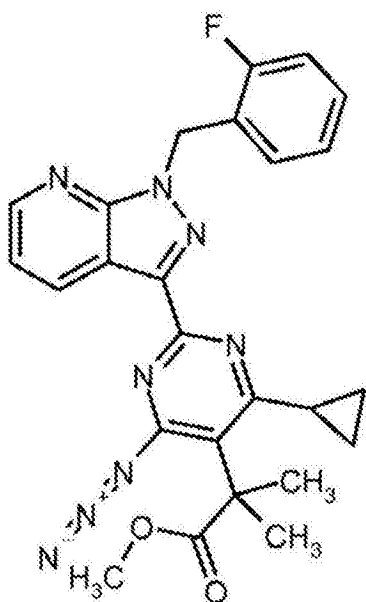
[0832] 2- {4-氯-6-环丙基-2- [1- (2-氟代苄基) -1H-吡唑并 [3,4-b] 吡啶-3-基] 嘧啶-5-基} -2-甲基丙酸甲酯

[0833] 类似于实施例20A, 将712mg (1.576mmol) 实施例45A与碘甲烷反应。得到867mg (纯度约75%) 题述化合物, 其未经纯化而用于下一步。

[0834] LC-MS (方法1) : $R_t = 1.39$ 分钟; MS (ESIpos) : $m/z = 480$ (M+H)⁺

[0835] 实施例47A

[0836] 2- {4-叠氮基-6-环丙基-2- [1- (2-氟代苄基) -1H-吡唑并 [3,4-b] 吡啶-3-基] 嘧啶-5-基} -2-甲基丙酸甲酯



[0837]

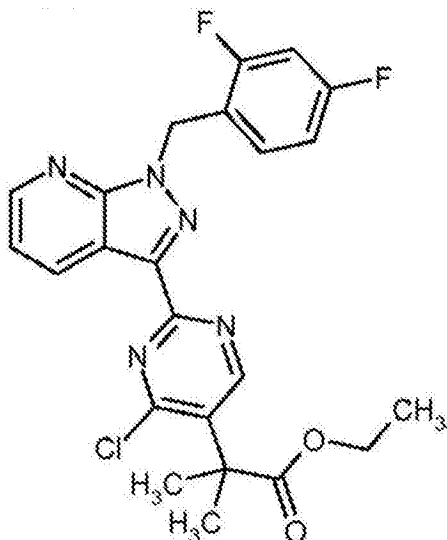
[0838] 将867mg (约1.355mmol) 实施例46A以类似于实施例18A的方法反应。用这种方式得到的题述化合物未经进一步纯化而用于下一步。因为含叠氮化物的溶液没有浓缩至干燥, 因此没有测定收率。

[0839] LC-MS (方法1) : $R_t = 1.31$ 分钟; MS (ESIpos) : $m/z = 487$ (M+H)⁺

[0840] 实施例48A

[0841] 2- {4-氯-2- [1- (2,4-二氟苄基) -1H-吡唑并 [3,4-b] 吡啶-3-基] 嘧啶-5-基} -2-甲基丙酸乙酯

[0842]



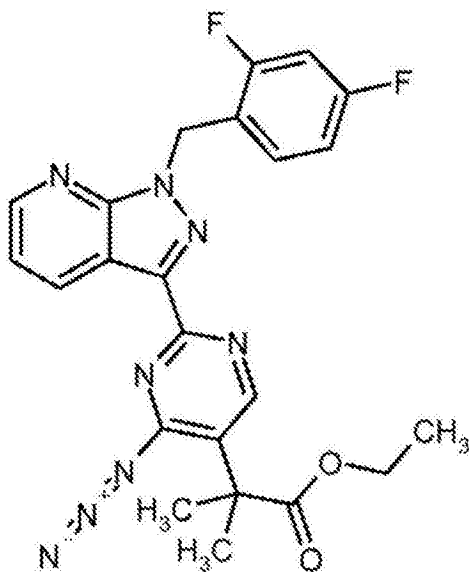
[0843] 类似于实施例20A,将800mg (1.802mmol) 实施例33A与碘甲烷反应。得到1.05g (纯度78%) 题述化合物,其未经纯化而用于下一步。

[0844] LC-MS (方法1) : $R_t=1.31$ 分钟;MS (ESIpos) : $m/z=472$ (M+H)⁺

[0845] 实施例49A

[0846] 2-{4-叠氮基-2-[1-(2,4-二氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]咪唑-5-基}-2-甲基丙酸乙酯

[0847]



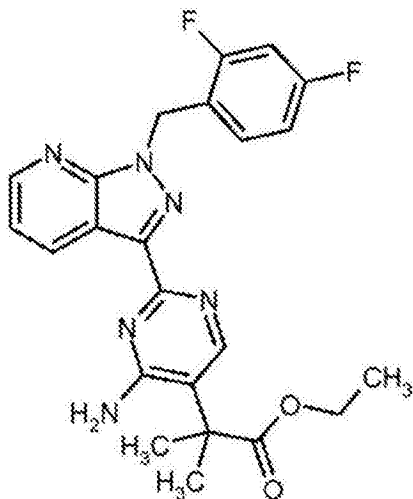
[0848] 将1.05g (约1.736mmol) 实施例48A以类似于实施例18A的方法反应。用这种方式得到的题述化合物未经进一步纯化而用于下一步。因为含叠氮化物的溶液没有被浓缩至干燥,因此没有测定收率。

[0849] LC-MS (方法1) : $R_t=1.27$ 分钟;MS (ESIpos) : $m/z=479$ (M+H)⁺

[0850] 实施例50A

[0851] 2-{4-氨基-2-[1-(2,4-二氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]咪唑-5-基}-2-甲基丙酸乙酯

[0852]



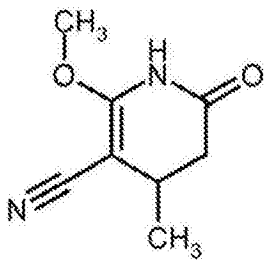
[0853] 将在实施例49A中得到的溶液以类似于实施例19A的方法进行氢化反应。用这种方式得到的题述化合物(0.755g,纯度约76%)未经进一步纯化而用于下一步。

[0854] LC-MS(方法1): $R_t=0.91$ 分钟;MS(ESIpos): $m/z=453$ (M+H)⁺

[0855] 实施例51A

[0856] 2-甲氧基-4-甲基-6-氧代-1,4,5,6-四氢吡啶-3-甲腈

[0857]

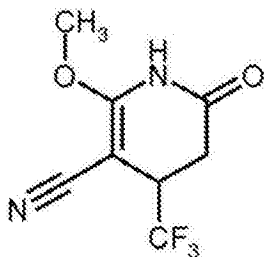


[0858] 该化合物的合成记载于:Heterocycles,1985;1135-1141。

[0859] 实施例52A

[0860] 2-甲氧基-6-氧代-4-(三氟甲基)-1,4,5,6-四氢吡啶-3-甲腈

[0861]



[0862] 在冰冷却下,首先加入溶于甲醇(85ml)中的7.47g(138.39mmol)甲醇钠,然后加入6.04g(91.44mmol)丙二腈。然后在搅拌下,滴加11.84g(76.84mmol)4,4,4-三氟巴豆酸甲酯,将混合物在室温下搅拌30分钟,然后在回流下加热1小时。然后在减压下,将混合物浓缩至干燥。将水加入到残留物中,混合物用乙酸乙酯萃取四次。合并的有机相用硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过色谱法在硅胶上进行进一步纯化(环己烷/乙酸乙酯3:1)。得到1.95g题述化合物(理论值的11%)。

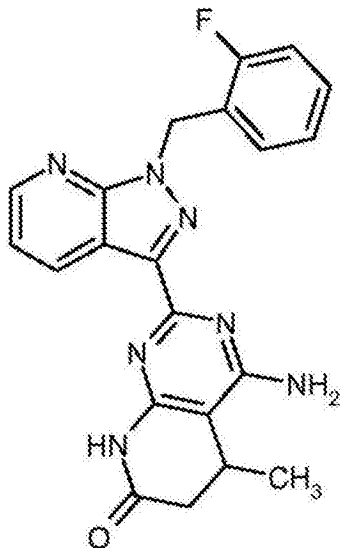
[0863] LC-MS(方法1): $R_t=0.61$ 分钟;MS(ESIpos): $m/z=221$ (M+H)⁺

[0864] 实施例53A

[0865] 4-氨基-2-[1-(2-氟代苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]-5-甲基-5,8-二氢吡

啉并[2,3-d]嘧啶-7(6H)-酮

[0866]



[0867] 首先将2.174g (7.112mmol) 实施例1A和1.3g (7.823mmol) 实施例51A加入到20ml甲醇中,然后在室温下一次少量加入422mg (7.823mmol) 甲醇钠。混合物在室温下搅拌10分钟,然后在回流下加热过夜。在冷却后,加入乙酸(0.5ml)和水(20ml)并将混合物在冰浴下冷却。将沉淀用抽滤滤出、用水和甲醇洗涤,然后在高真空下干燥。得到2.51g题述化合物(理论值的87%)。

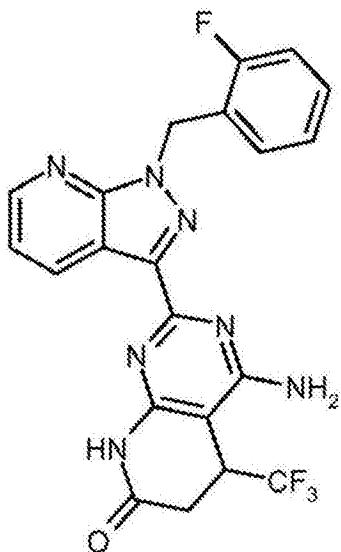
[0868] LC-MS(方法1): $R_t=0.85$ 分钟;MS(ESIpos): $m/z=404$ (M+H)⁺

[0869] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ [ppm]=1.04(d,3H),2.31(d,1H),2.79(dd,1H),3.13-3.19(m,1H),5.81(s,2H),6.93(br s,2H),7.12-7.25(m,3H),7.34-7.37(m,2H),8.62(dd,1H),9.14(dd,1H),10.56(s,1H)。

[0870] 实施例54A

[0871] 4-氨基-2-[1-(2-氟代苄基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-3-基]-5-(三氟甲基)-5,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(6H)-酮

[0872]



[0873] 首先将694mg (2.271mmol) 实施例1A和500mg (2.271mmol) 实施例14A加入到10ml叔丁醇中,然后在室温下一次少量加入305mg (2.725mmol) 叔丁醇钾。混合物在室温下搅拌10

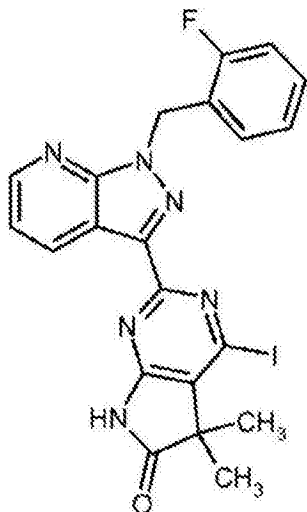
分钟,然后在回流下加热2天。在冷却后,将水和乙酸乙酯加入到反应混合物中。用抽滤滤出沉淀。将滤液浓缩,加入少量乙酸乙酯和乙醚,然后将所形成的沉淀通过抽滤滤出。然后将合并的固体级分在高真空下干燥。得到588mg题述化合物(理论值的53%)。

[0874] LC-MS(方法1): $R_t=0.92$ 分钟;MS(ESIpos): $m/z=458$ (M+H)⁺

[0875] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ [ppm]=2.63(d,1H),3.19(dd,1H),4.16-4.20(m,1H),5.83(s,2H),7.13-7.40(m,7H),8.63(dd,1H),9.15(dd,1H),10.85(s,1H)。

[0876] 实施例55A

[0877] 2-[1-(2-氟代苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]-4-碘-5,5-二甲基-5,7-二氢-6H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-酮



[0878]

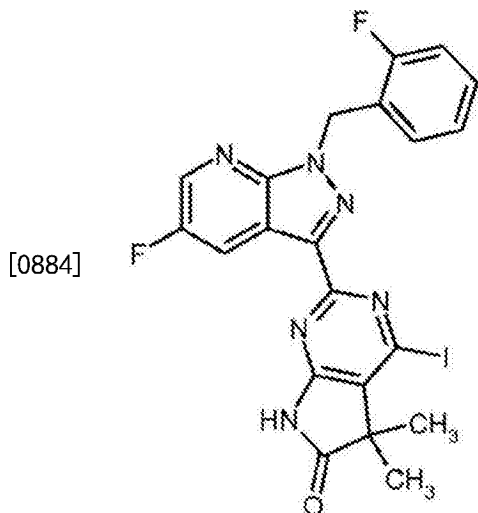
[0879] 首先将5.00g(12.394mmol)实施例13A加入到亚硝酸异戊酯(35.87ml)和二碘甲烷(1.16mol,93.71ml)中,然后将混合物在85℃加热12小时。在冷却后,将固体滤出并将滤液浓缩,然后通过色谱法在硅胶上进行纯化(流动相:首先是环己烷/二氯甲烷梯度,然后是二氯甲烷/甲醇梯度)。得到5.50g题述化合物(理论值的67%)。

[0880] LC-MS(方法1): $R_t=1.19$ 分钟;MS(ESIpos): $m/z=515$ (M+H)⁺

[0881] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ [ppm]=1.42(s,6H),5.88(s,2H),7.13-7.26(m,3H),7.34-7.38(m,1H),7.48(dd,1H),8.69(dd,1H),8.79(dd,1H),11.78(s br,1H)。

[0882] 实施例56A

[0883] 2-[5-氟-1-(2-氟代苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]-4-碘-5,5-二甲基-5,7-二氢-6H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-酮



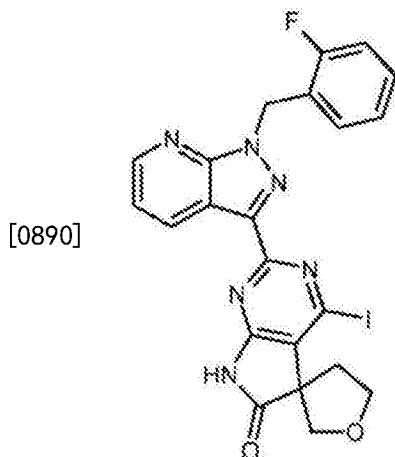
[0885] 将3.325g (7.890mmol) 实施例14A以类似于实施例55A的方式反应。得到3.65g题述化合物(理论值的87%,纯度61%)。

[0886] LC-MS(方法1): $R_t=1.26$ 分钟;MS(ESIpos): $m/z=533$ (M+H)⁺

[0887] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.42 (s, 6H), 5.87 (s, 2H), 7.14-7.26 (m, 3H), 7.37 (m, 1H), 8.48 (dd, 1H), 8.77 (dd, 1H), 11.76 (s br, 1H)。

[0888] 实施例57A

[0889] 2'-[1-(2-氟代苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]-4'-碘-4,5-二氢螺[咪喃-3,5'-吡咯并[2,3-d]咪唑]-6'(7'H)-酮



[0891] 首先将563mg (1.305mmol) 在实施例15A中得到的化合物加入1,2-二甲氧基乙烷(7.5ml)中,然后加入339mg (1.305mmol) 碘化铯、165mg (0.652mmol) 碘和74mg (0.391mmol) 碘化亚铜(I)。然后加入亚硝酸异戊酯(1.04ml),混合物在60℃加热2天。在冷却后,将混合物过滤,滤饼用乙酸乙酯洗涤并且滤液用5%浓度的硫代硫酸钠水溶液洗涤两次,然后用饱和的氯化钠水溶液洗涤一次。然后将有机相用硫酸钠干燥,过滤并浓缩至干燥。残留物通过制备型HPLC(乙腈/水(+0.05%甲酸)梯度)纯化。得到98mg题述化合物(理论值的14%)。

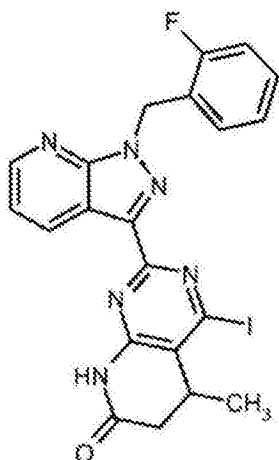
[0892] LC-MS(方法1): $R_t=1.07$ 分钟;MS(ESIpos): $m/z=543$ (M+H)⁺

[0893] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2.23-2.29 (m, 1H), 2.50 (1H, partially under DMSO peak), 3.93 (d, 1H), 4.04 (q, 1H), 4.16 (d, 1H), 4.21-4.27 (m, 1H), 5.88 (s, 2H), 7.13-7.26 (m, 3H), 7.34-7.40 (m, 1H), 7.49 (dd, 1H), 8.69 (dd, 1H), 8.80 (dd, 1H), 11.80 (s br,

1H)。

[0894] 实施例58A

[0895] 2-[1-(2-氟代苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]-4-碘-5-甲基-5,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(6H)-酮



[0896]

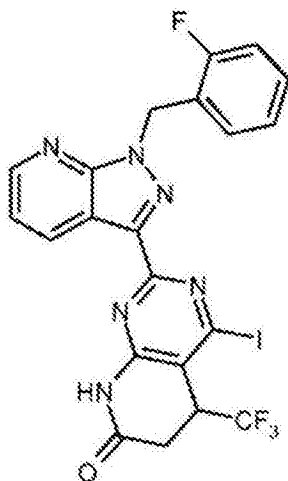
[0897] 将530mg (1.314mmol) 实施例53A以类似于实施例57A的方法反应。得到171mg题述化合物(理论值的25%)。

[0898] LC-MS (方法1) : $R_t=1.13$ 分钟;MS (ESIpos) : $m/z=515$ (M+H)⁺

[0899] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ [ppm] = 1.12 (d, 3H) , 2.46 (信号部分在溶剂峰下, 1H) , 3.01 (dd, 1H) , 3.16-3.19 (m, 1H) , 5.88 (s, 2H) , 7.13-7.14 (m, 2H) , 7.24 (t, 1H) , 7.34-7.38 (m, 1H) , 7.45 (dd, 1H) , 8.67 (dd, 1H) , 9.09 (dd, 1H) , 11.33 (s, 1H) 。

[0900] 实施例59A

[0901] 2-[1-(2-氟代苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]-4-碘-5-(三氟甲基)-5,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(6H)-酮



[0902]

[0903] 将556mg (1.216mmol) 实施例54A以类似于实施例57A的方式进行反应。得到605mg题述化合物(理论值的87%)。

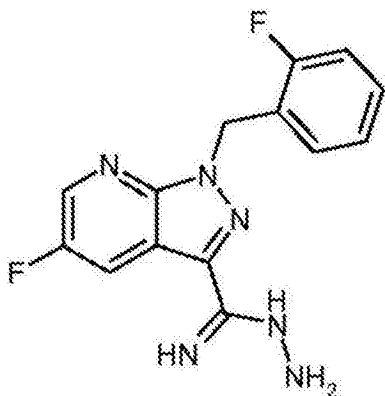
[0904] LC-MS (方法1) : $R_t=1.15$ 分钟;MS (ESIpos) : $m/z=569$ (M+H)⁺

[0905] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ [ppm] = 2.74 (d, 1H) , 3.38 (dd, 1H) , 4.17-4.24 (m, 1H) , 5.90 (s, 2H) , 7.14-7.17 (m, 2H) , 7.24 (t, 1H) , 7.33-7.40 (m, 1H) , 7.48 (dd, 1H) , 8.69 (dd, 1H) , 9.01 (dd, 1H) , 11.60 (s, 1H) 。

[0906] 实施例60A

[0907] 5-氟-1-(2-氟代苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-甲酰亚胺肼

[0908]



[0909] 将23.000g (66.22mmol) 实施例9A溶解于322ml乙醇中,然后在0℃下加入26.804g (264.88mmol) 三乙胺和6.027g (66.22mmol) 水合肼(55%浓度的水溶液)。将混合物在室温下搅拌过夜,然后加入1.715l的10%浓度的氯化钠水溶液并用乙酸乙酯萃取两次。合并的有机相用10%浓度的氯化钠水溶液洗涤,用硫酸钠干燥,然后在旋转蒸发仪上浓缩。残留物在硅胶上纯化(流动相:二氯甲烷/甲醇,95:5)。得到15.000g(理论值的75%) 题述化合物。

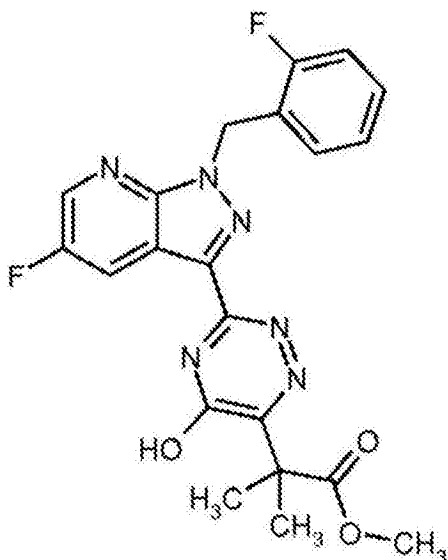
[0910] LC-MS(方法1): $R_t=0.58$ 分钟;MS(ESIpos): $m/z=303$ (M+H)⁺

[0911] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ [ppm]=5.38(s,2H),5.54(s,2H),5.72(s,2H),7.10-7.15(m,2H),7.20-7.25(m,1H),7.32-7.38(m,1H),8.21(dd,1H),8.64(dd,1H)。

[0912] 实施例61A

[0913] 2-{3-[5-氟-1-(2-氟代苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]-5-羟基-1,2,4-三嗪-6-基}-2-甲基丙酸甲酯

[0914]



[0915] 将11.780g (38.97mmol) 实施例60A溶解于353ml乙醇中,然后加入14.667g (77.94mmol) 2,2-二甲基-3-氧代丁二酸二甲酯(记载于J. Am. Chem. Soc. 124(14),3680-3691;2002)。将混合物在回流下加热过夜。在冷却后,将固体用抽滤滤出,然后用少量的乙醇洗涤并将滤液浓缩。残留物在硅胶上纯化(流动相:二氯甲烷/丙酮,95:5)。得到10.000g(理论值的58%) 题述化合物。

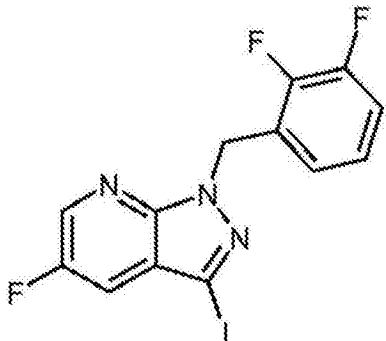
[0916] LC-MS (方法1) : $R_t=1.07$ 分钟;MS (ESIpos) : $m/z=441$ (M+H)⁺

[0917] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ [ppm] = 1.45 (s, 6H) , 3.56 (s, 3H) , 5.91 (s, 2H) , 7.16 (dt, 1H) , 7.22-7.31 (m, 2H) , 7.36-7.41 (m, 1H) , 8.41 (dd, 1H) , 8.83 (dd, 1H) , 14.58 (s, 1H) 。

[0918] 实施例62A

[0919] 1-(2,3-二氟苄基)-5-氟-3-碘-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶

[0920]



[0921] 将10.000g (38.02mmol) 实施例6A溶解于270ml二甲基甲酰胺中,然后加入8.658g (41.82mmol) 1-(溴甲基)-2,3-二氟苯和13.627g (41.82mmol) 碳酸铯。将混合物在室温下搅拌2小时,然后加入乙酸乙酯和水。分离出有机相并将水相用乙酸乙酯萃取三次。合并的有机相用硫酸钠干燥,然后在旋转蒸发仪上浓缩。得到8.460g (理论值的56%) 目标化合物。残留物未经进一步纯化而用于下一步。

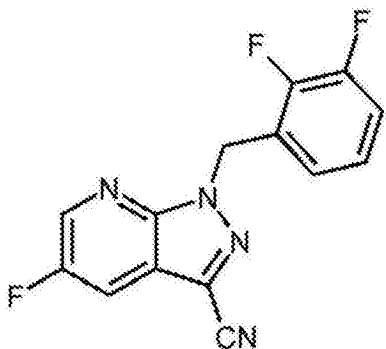
[0922] LC-MS (方法1) : $R_t=1.24$ 分钟;MS (ESIpos) : $m/z=390$ (M+H)⁺

[0923] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ [ppm] = 5.78 (s, 2H) , 7.03-7.08 (m, 1H) , 7.15-7.20 (m, 1H) , 7.36-7.44 (m, 1H) , 7.95 (dd, 1H) , 8.72 (t, 1H) 。

[0924] 实施例63A

[0925] 1-(2,3-二氟苄基)-5-氟-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-甲腈

[0926]



[0927] 将8.470g (21.25mmol) 实施例62A溶解于59ml二甲亚砜中,然后加入2.093g (23.37mmol) 氰化亚铜(I)。将混合物在150℃搅拌1.5小时,然后用甲醇稀释并通过硅藻土过滤。滤饼用甲醇洗涤并将滤液在旋转蒸发仪上浓缩。将残留物溶解于乙酸乙酯中,然后用饱和的氯化铵水溶液和25%浓度的氨水溶液的混合物(v/v=3:1)以及用饱和的氯化钠水溶液洗涤两次。将有机相分离出,用硫酸钠干燥,然后在旋转蒸发仪上浓缩。得到5.750g (理论值的89%,纯度约94%) 目标化合物。残留物未经进一步纯化而用于下一步。

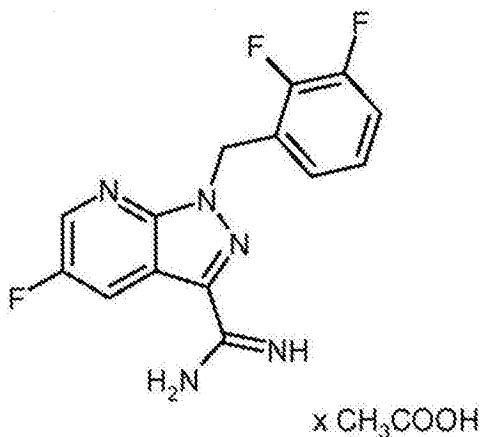
[0928] LC-MS (方法1) : $R_t=1.32$ 分钟;MS (ESIpos) : $m/z=289$ (M+H)⁺

[0929] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ [ppm] = 5.93 (s, 2H) , 7.13-7.24 (m, 2H) , 7.40-7.47 (m, 1H) , 8.53 (dd, 1H) , 8.88 (dd, 1H) 。

[0930] 实施例64A

[0931] 1-(2,3-二氟苄基)-5-氟-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-甲酰亚胺乙酸盐

[0932]



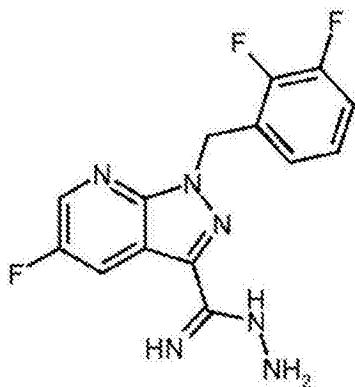
[0933] 将0.433g (18.81mmol) 钠一次少量搅拌入133ml甲醇中。在气体形成停止后,逐步加入5.750g (18.81mmol) 实施例63A,将混合物在室温下搅拌2小时。加入1.208g (22.57mmol) 氯化铵和4.394g (73.17mmol) 乙酸,然后将混合物在回流下煮沸过夜。在冷却后,将混合物在旋转蒸发仪上浓缩,然后将乙酸乙酯和1N的氢氧化钠水溶液加入到残留物中,导致形成固体。将固体用抽滤滤出,用乙酸乙酯洗涤,然后在高真空下干燥。得到5.860g (理论值的83%) 目标化合物。

[0934] LC-MS (方法1): $R_t=0.60$ 分钟; MS (ESIpos): $m/z=306$ (M-C₂H₃O₂)⁺[0935] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): $\delta=1.83$ (s, 3H), 5.85 (s, 2H), 7.04 (t, 1H), 7.13-7.19 (m, 1H), 7.36-7.43 (m, 1H), 8.44 (dd, 1H), 8.45 (s br, 2H), 8.74 (s, 1H)。

[0936] 实施例65A

[0937] 1-(2,3-二氟苄基)-5-氟-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-甲酰亚胺酰肼

[0938]



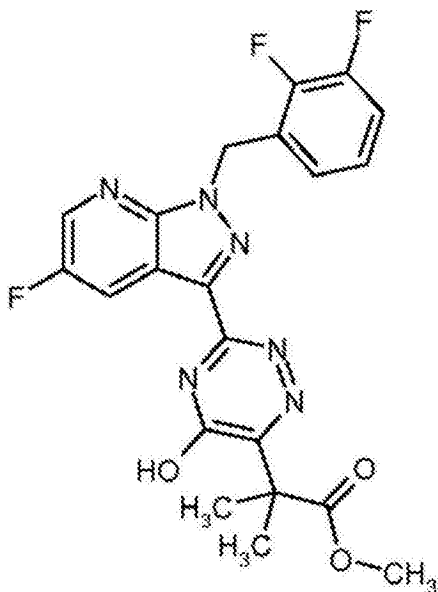
[0939] 将5.680g (15.55mmol) 来自实施例64A的化合物溶解于76ml乙醇中,然后在0℃下加入6.293g (62.19mmol) 三乙胺和0.973g (15.55mmol) 水合肼(80%浓度的水溶液)。将混合物在室温下搅拌过夜,然后在旋转蒸发仪上浓缩。得到5.850g (理论值的99%,纯度84%) 题述化合物。产物未经进一步纯化而用于下一步。

[0940] LC-MS (方法1): $R_t=0.68$ 分钟; MS (ESIpos): $m/z=321$ (M+H)⁺

[0941] 实施例66A

[0942] 2-{4-[1-(2,3-二氟苄基)-5-氟-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]-2-羟基苯基}-2-甲基丙酸甲酯

[0943]



[0944] 将5.850g (15.40mmol) 来自实施例65A的化合物溶解于140ml乙醇中,加入5.795g (30.80mmol) 2,2-二甲基-3-氧代丁二酸二甲酯(记载于J. Am. Chem. Soc. 124 (14), 3680-3691; 2002), 然后将混合物搅拌过夜。将形成的固体用抽滤滤出并用少量的乙醇洗涤,然后将滤液浓缩。将残留物与乙醚一起搅拌,用抽滤滤出,用少量的乙醚洗涤,然后在高真空下干燥。得到2.060g (理论值的29%) 题述化合物。

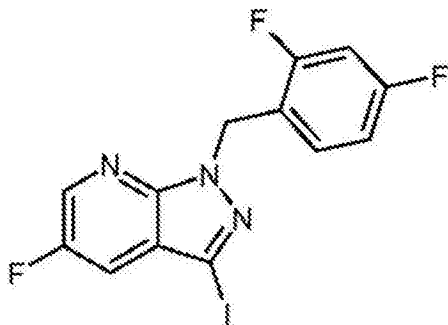
[0945] LC-MS (方法1) : $R_t = 1.03$ 分钟; MS (ESIpos) : $m/z = 459$ (M+H)⁺

[0946] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ [ppm] = 1.45 (s, 6H), 3.56 (s, 3H), 5.94 (s, 2H), 7.10-7.21 (m, 2H), 7.42 (q, 1H), 8.42 (dd, 1H), 8.83 (s, 1H), 14.53 (s br, 1H)。

[0947] 实施例67A

[0948] 1-(2,4-二氟苄基)-5-氟-3-碘-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶

[0949]



[0950] 将10.000g (38.02mmol) 实施例6A溶解于270ml二甲基甲酰胺中,然后加入8.658g (41.82mmol) 1-(溴甲基)-2,4-二氟苯和13.627g (41.82mmol) 碳酸铯。将混合物在室温下搅拌2小时,然后加入乙酸乙酯和水。分离出有机相并将水相用乙酸乙酯萃取三次。合并的有机相用硫酸钠干燥,然后在旋转蒸发仪上浓缩。得到8.340g (理论值的53%, 纯度约93%) 目标化合物。残留物未经进一步纯化而用于下一步。

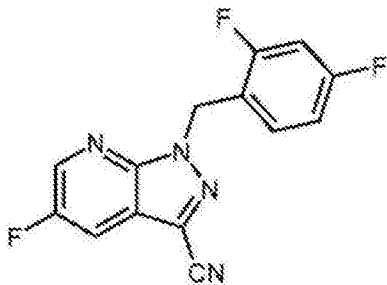
[0951] LC-MS (方法1) : $R_t = 1.45$ 分钟; MS (ESIpos) : $m/z = 390$ (M+H)⁺

[0952] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ [ppm] = 5.71 (s, 2H), 7.07 (dt, 1H), 7.27 (dt, 1H), 7.33-7.39 (m, 1H), 7.94 (dd, 1H), 8.72 (t, 1H)。

[0953] 实施例68A

[0954] 1-(2,4-二氟苄基)-5-氟-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-甲腈

[0955]



[0956] 将8.340g (20.07mmol) 实施例67A溶解于56ml二甲基亚砜中,然后加入1.977g (22.07mmol) 氰化亚铜(I)。将混合物在150℃搅拌1.5小时,然后用甲醇稀释并通过硅藻土过滤。滤饼用甲醇洗涤并将滤液在旋转蒸发仪上浓缩。将残留物溶解于乙酸乙酯中,然后用饱和氯化铵水溶液和25%浓度的氨水溶液的混合物(v/v=3:1)以及用饱和的氯化钠水溶液洗涤两次。将有机相分离出,用硫酸钠干燥,然后在旋转蒸发仪上浓缩。得到5.270g (理论值的83%,纯度约91%) 目标化合物。残留物未经进一步纯化而用于下一步。

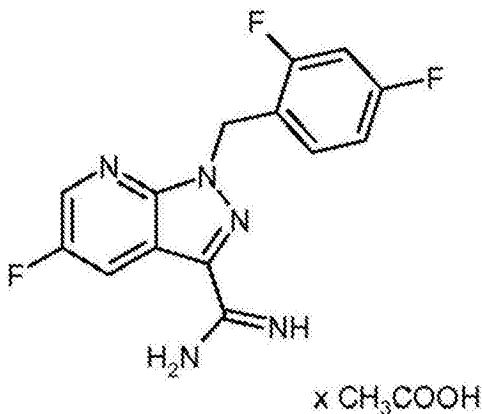
[0957] LC-MS (方法1) : $R_t=1.09$ 分钟;MS (ESIpos) : $m/z=289$ (M+H)⁺

[0958] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ [ppm] = 5.85 (s, 2H) , 7.10 (dt, 1H) , 7.30 (dt, 1H) , 7.45-7.51 (m, 1H) , 8.52 (dd, 1H) , 8.88 (t, 1H) 。

[0959] 实施例69A

[0960] 1-(2,4-二氟苄基)-5-氟-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-甲酰亚胺乙酸盐

[0961]



[0962] 将0.383g (16.68mmol) 钠一次少量搅拌入118ml甲醇中。在气体形成停止后,分批加入5.270g (约16.68mmol) 实施例68A,然后将混合物在室温下搅拌2小时。加入1.070g (20.01mmol) 氯化铵和3.895g (64.86mmol) 乙酸,然后将混合物在回流下煮沸过夜。在冷却后,将混合物在旋转蒸发仪上浓缩,然后将乙酸乙酯和1N的氢氧化钠水溶液加入到残留物中,导致形成固体。将固体用抽滤滤出,用乙酸乙酯洗涤,然后在高真空下干燥。得到5.640g (理论值的93%) 目标化合物。

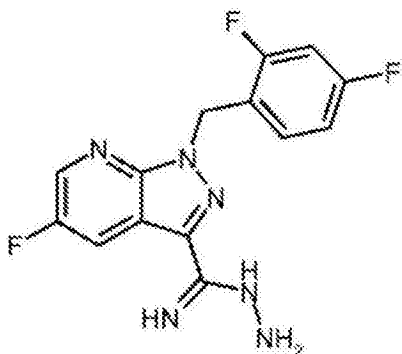
[0963] LC-MS (方法1) : $R_t=0.59$ 分钟;MS (ESIpos) : $m/z=306$ (M-C₂H₃O₂)⁺

[0964] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ = 1.83 (s, 3H) , 5.87 (s, 2H) , 7.06 (t, 1H) , 7.26-7.37 (m, 2H) , 8.43 (dd, 1H) , 8.73 (s, 1H) 。

[0965] 实施例70A

[0966] 1-(2,2-二氟苄基)-5-氟-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-甲酰亚胺酰肼

[0967]



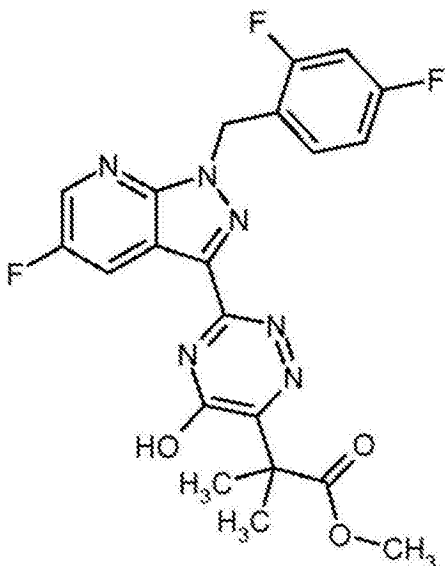
[0968] 将5.640g (15.44mmol) 实施例69A溶解于76ml乙醇中,然后在0℃下加入6.249g (61.76mmol) 三乙胺和0.966g (15.44mmol) 水合肼(80%浓度的水溶液)。混合物在室温下搅拌过夜,然后在旋转蒸发仪上浓缩。得到5.30g(理论值的100%,纯度93%) 题述化合物。产物未经进一步纯化而用于下一步。

[0969] LC-MS(方法1): $R_t=0.67$ 分钟;MS(ESIpos): $m/z=321$ (M+H)⁺

[0970] 实施例71A

[0971] 2-{{4-[1-(2,4-二氟苄基)-5-氟-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]-2-羟基苯基}-2-甲基丙酸甲酯

[0972]



[0973] 将5.300g(约15.42mmol) 实施例69A溶解于140ml乙醇中,加入5.805g (30.85mmol) 2,2-二甲基-3-氧代丁二酸二甲酯(记载于J. Am. Chem. Soc. 124 (14), 3680-3691; 2002), 然后将混合物搅拌过夜。将形成的固体用抽滤滤出并用少量乙醇洗涤,然后将滤液浓缩。残留物与乙醚一起搅拌,用抽滤滤出,用少量的乙醚洗涤并在高真空下干燥。得到2.290g(理论值的32%) 题述化合物。

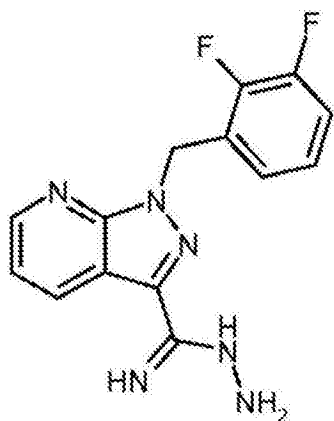
[0974] LC-MS(方法1): $R_t=1.03$ 分钟;MS(ESIpos): $m/z=459$ (M+H)⁺

[0975] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.44 (s, 6H), 3.55 (s, 3H), 5.86 (s, 2H), 7.07 (dt, 1H), 7.30 (dt, 1H), 7.42 (q, 1H), 8.43 (dd, 1H), 8.81 (s, 1H), 14.45 (s br, 1H)。

[0976] 实施例72A

[0977] 5-2-[1-(2-氟代苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5,6(7H)-二酮5-肟

[0988]



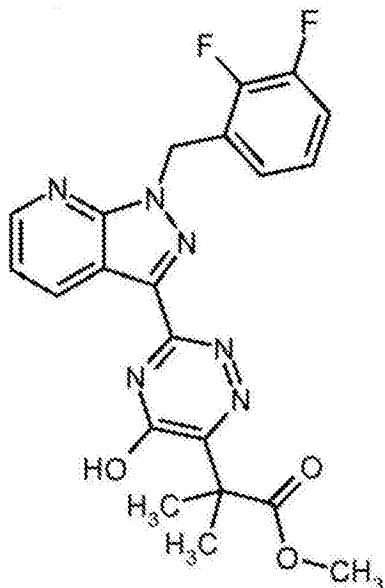
[0989] 将10.00g (28.791mmol) 实施例36A以类似于实施例70A的方式进行反应。得到纯度约60%的11.74g题述化合物(理论值的81%)。所述化合物未经进一步纯化而用于下一步。

[0990] LC-MS(方法1): $R_t=0.57$ 分钟;MS(ESIpos): $m/z=303$ (M+H)⁺

[0991] 实施例75A

[0992] 2-{3-[1-(2,3-二氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]-5-羟基-1,2,4-三嗪-6-基}-2-甲基丙酸甲酯

[0993]



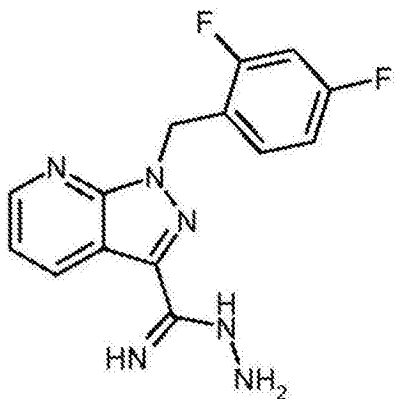
[0994] 将10.67g (约21.355mmol) 实施例74A溶解于300ml乙醇中,加入8.037g (42.710mmol) 2,2-二甲基-3-氧代丁二酸二甲酯(记载于J. Am. Chem. Soc. 124 (14), 3680-3691; 2002), 然后将混合物在50℃下搅拌过夜。在冷却后,将沉淀滤出并用乙醇洗涤。将残留物浓缩,然后溶解于甲醇(50ml)和乙腈(50ml)中并通过制备型HPLC纯化(乙腈:水梯度)。得到0.75g(理论值的8%)题述化合物。

[0995] LC-MS(方法1): $R_t=0.98$ 分钟;MS(ESIpos): $m/z=441$ (M+H)⁺

[0996] 实施例76A

[0997] 1-(2,4-二氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-甲酰亚胺酰肼

[0998]



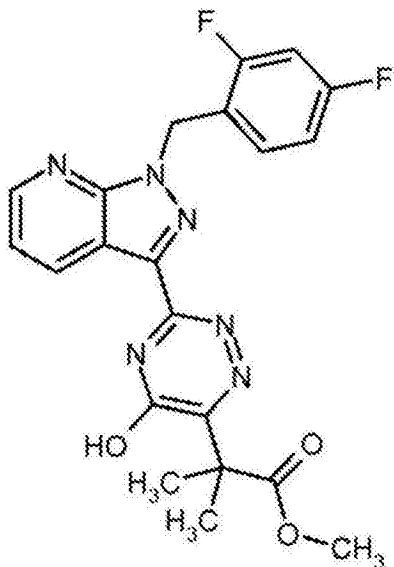
[0999] 将10.00g (28.791mmol) 实施例31A以类似于实施例70A的方式进行反应。得到纯度约82%的9.31g题述化合物(理论值的87%)。所述化合物未经进一步纯化而用于下一步。

[1000] LC-MS(方法1): $R_t=0.56$ 分钟;MS(ESIpos): $m/z=303$ (M+H)⁺

[1001] 实施例77A

[1002] 2-{3-[1-(2,4-二氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]-5-羟基-1,2,4-三嗪-6-基}-2-甲基丙酸甲酯

[1003]



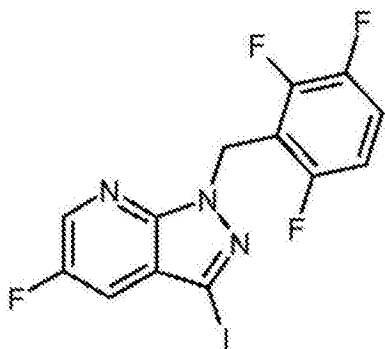
[1004] 将6.80g (约18.446mmol) 实施例76A溶解于272ml乙醇中,加入6.942g (36.892mmol) 2,2-二甲基-3-氧代丁二酸二甲酯(记载于J. Am. Chem. Soc. 124 (14), 3680-3691; 2002), 然后将混合物在50℃下搅拌过夜。在冷却后,将沉淀滤出并用乙醇洗涤。将残留物溶解于大量乙醇中,导致形成另一固体。将该固体滤出并用乙醇和乙醚洗涤。将固体干燥并且相当于题述化合物2.21g(理论值的26%)。将滤液浓缩,然后通过制备型HPLC纯化(乙腈:水:水+1% TFA-40:55:5)。得到额外的0.64g(理论值的7%)题述化合物。总共得到2.85g(理论值的33%)题述化合物。

[1005] LC-MS(方法1): $R_t=1.03$ 分钟;MS(ESIpos): $m/z=441$ (M+H)⁺

[1006] 实施例78A

[1007] 5-氟-3-碘-1-(2,3,6-三氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶

[1008]



[1009] 首先将10.0g (38.021mmol) 来自实施例6A的化合物加入DMF (170ml) 中,然后加入9.41g (41.823mmol) 2,3,6-三氟苄溴和13.62g (41.82mmol) 碳酸铯。将混合物在室温下搅拌过夜。然后将反应混合物加入到水 (200ml) 中并搅拌15分钟。将沉淀用抽滤滤出,用水洗涤,随后在高真空下干燥。得到12.1g题述化合物(理论值的78%)。

[1010] LC-MS (方法1) : $R_t=1.24$ 分钟

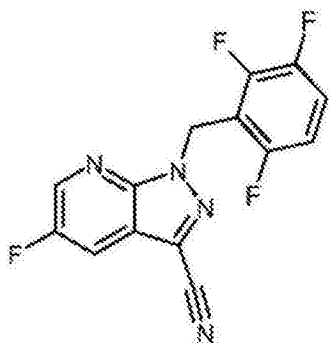
[1011] MS (ESIpos) : $m/z=408$ (M+H)⁺

[1012] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : $\delta=5.78$ (s, 2H) , 7.16-7.22 (m, 1H) , 7.51-7.59 (m, 1H) , 7.92 (dd, 1H) , 8.73 (t, 1H) 。

[1013] 实施例79A

[1014] 5-氟-1-(2,3,6-三氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-甲腈

[1015]



[1016] 将12.1g (29.72mmol) 实施例78A以类似于实施例8A的方式进行反应。得到纯度为79%的9.35g题述化合物(理论值的81%)。

[1017] LC-MS (方法1) : $R_t=1.08$ 分钟

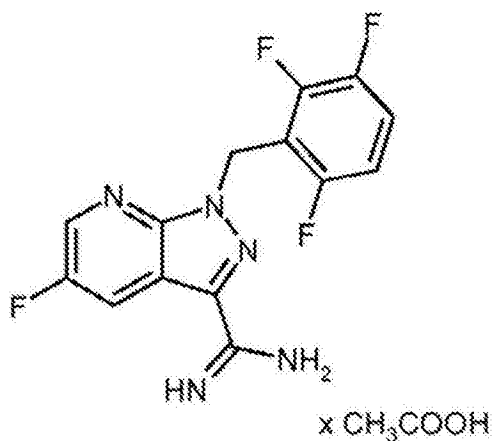
[1018] MS (ESIpos) : $m/z=307$ (M+H)⁺

[1019] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : $\delta=5.91$ (s, 2H) , 7.21-7.23 (m, 1H) , 7.57-7.61 (m, 1H) , 8.51 (dd, 1H) , 8.89 (t, 1H) 。

[1020] 实施例80A

[1021] 5-氟-1-(2,3,6-三氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-甲酰亚胺乙酸盐

[1022]



[1023] 将9.1g实施例79A的粗化合物以类似于实施例9A的方式进行反应。得到7.77g题述化合物(理论值的86%)。

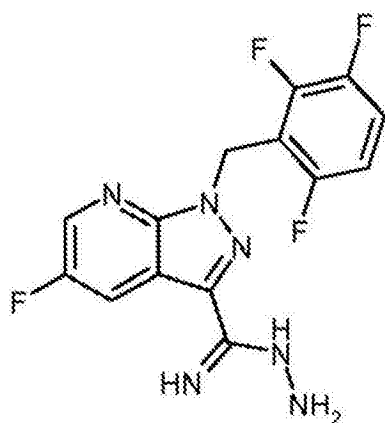
[1024] LC-MS(方法1): $R_t=0.61$ 分钟

[1025] MS(ESIpos): $m/z=324$ (M+H)⁺

[1026] 实施例81A

[1027] 5-氟-1-(2,3,6-三氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-甲酰亚胺酰肼

[1028]



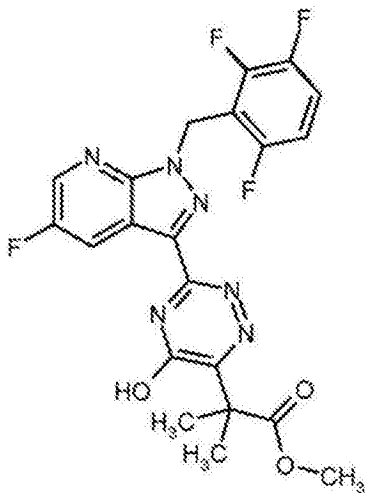
[1029] 将7.77g(20.271mmol)实施例80A以类似于实施例70A的合成进行反应。得到6.85g题述化合物(理论值的99%)。所述化合物未经进一步纯化而用于下一步。

[1030] LC-MS(方法1): $R_t=0.59$ 分钟;MS(ESIpos): $m/z=339$ (M+H)⁺

[1031] 实施例82A

[1032] 2-{3-[5-氟-1-(2,3,6-三氟苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]-5-羟基-1,2,4-三嗪-6-基}-2-甲基丙酸甲酯

[1033]



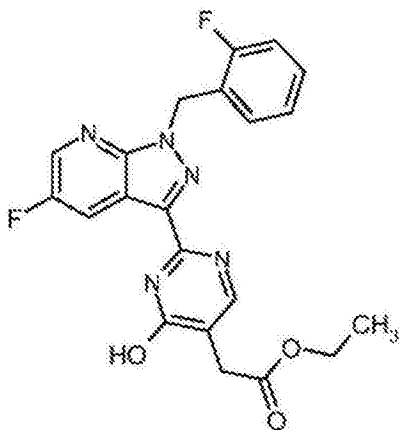
[1034] 将6.85g (20.271mmol) 来自实施例81A的化合物溶解于300ml乙醇中,加入7.629g (40.542mmol) 2,2-二甲基-3-氧代丁二酸二甲酯(记载于J. Am. Chem. Soc. 124 (14), 3680-3691; 2002), 然后将混合物在50°C下搅拌过夜。在冷却后,将沉淀滤出并用乙醇洗涤。将滤液浓缩,然后通过制备型HPLC纯化(甲醇:水-75:25)。得到3.30g(理论值的33%) 题述化合物。

[1035] LC-MS(方法1): $R_t = 1.24$ 分钟; MS (ESIpos): $m/z = 477$ (M+H)⁺

[1036] 实施例83A

[1037] {2-[5-氟-1-(2-氟代苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]-4-羟基嘧啶-5-基} 乙酸乙酯

[1038]



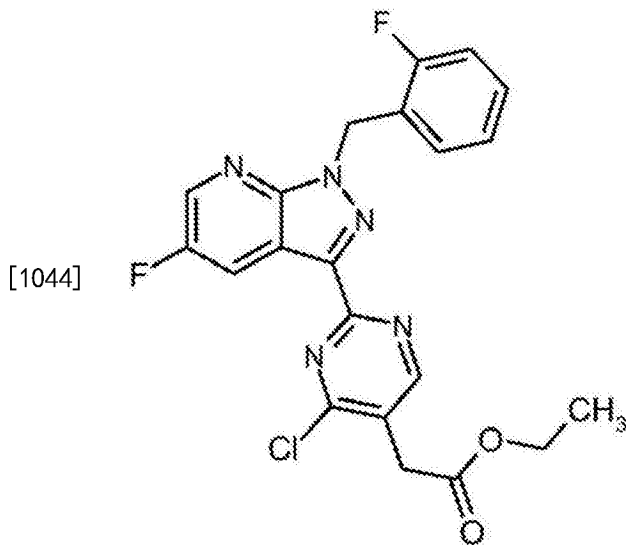
[1039] 首先将2.00g (5.73mmol) 实施例9A和1.42g (6.58mmol) 2-甲酰基丁二酸二乙酯(合成记载于W0 2005/73234, 第43页)加入50ml乙醇中。然后滴加4.27ml乙醇钠溶液(在乙醇中21%浓度, 11.5mmol)。然后将混合物在回流下加热9小时。在冷却后,将25ml水和随后1N盐酸加入到反应混合物中。将形成的沉淀用抽滤滤出并相继用甲醇(20ml)和乙醚(20ml)洗涤。在高真空下干燥,得到1.53g题述化合物(理论值的63%)。

[1040] LC-MS(方法1): $R_t = 1.04$ 分钟; MS (ESIpos): $m/z = 426$ (M+H)⁺

[1041] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.19 (t, 3H), 3.48 (s, 2H), 4.09 (q, 2H), 5.86 (s, 2H), 7.16 (t, 1H), 7.24 (t, 1H), 7.31-7.34 (m, 2H), 8.11 (s br, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.78 (s, 1H), 12.88 (s br, 1H)。

[1042] 实施例84A

[1043] {4-氯-2-[5-氟-1-(2-氟代苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]咪唑-5-基}乙酸乙酯



[1045] 首先将1.53g (3.60mmol) 实施例83A加入到3.35ml (36.0mmol) 磷酰氯中。然后加入0.684ml (5.40mmol) N,N-二甲基苯胺。随后将混合物在150℃的油浴中反应1小时。在旋转蒸发仪上分离出挥发性组分,然后小心地将残留物搅拌入50ml 2M的碳酸钠水溶液中。将混合物搅拌15分钟,然后滤出固体。将固体溶解于乙酸乙酯中并用饱和的氯化钠水溶液洗涤,然后将有机相用硫酸镁干燥。通过在减压下蒸馏分离出溶剂,然后将残留物在高真空下干燥过夜。得到1.44g题述化合物(理论值的90%)。

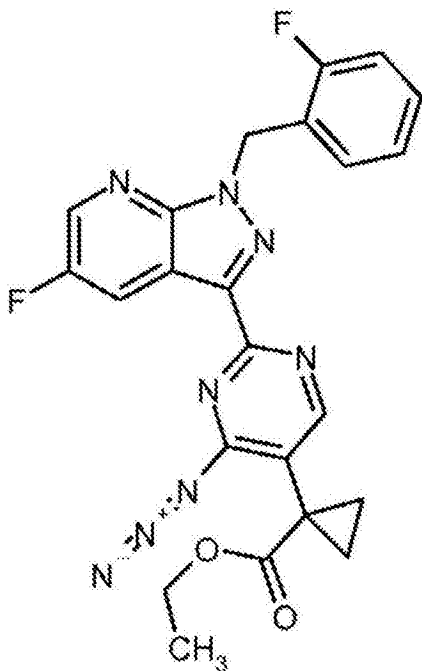
[1046] LC-MS (方法1) : $R_t = 1.28$ 分钟;MS (ESIpos) : $m/z = 444$ (M+H)⁺

[1047] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ [ppm] = 1.21 (t, 3H) , 3.99 (s, 2H) , 4.15 (q, 2H) , 5.90 (s, 2H) , 7.17 (dt, 1H) , 7.21-7.31 (m, 2H) , 7.38 (m, 1H) , 8.55 (dd, 1H) , 8.79 (dd, 1H) , 8.96 (s, 1H) 。

[1048] 实施例85A

[1049] 1-{4-氯-2-[5-氟-1-(2-氟代苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]咪唑-5-基}环丙烷羧酸乙酯

[1056]



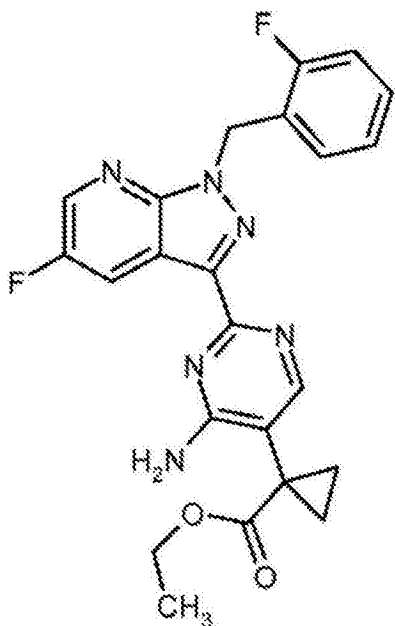
[1057] 首先将1.51g (2.57mmol) 实施例85A加入30ml DMF中。然后加入217mg (3.34mmol) 叠氮化钠。然后将混合物在60℃下搅拌过夜。在冷却后,加入150ml水并将反应混合物用乙酸乙酯(3×70ml)萃取。然后,将合并的有机相用饱和的氯化钠水溶液洗涤。在用硫酸镁干燥后,将溶剂在旋转蒸发仪上分离出。得到纯度约68%的1.15g题述化合物(理论值的93%)。粗产物未经进一步后处理而用于下一步。

[1058] LC-MS (方法1) : $R_t=1.33$ 分钟;MS (ESIpos) : $m/z=477$ (M+H)⁺

[1059] 实施例87A

[1060] 1-{4-氨基-2-[5-氟-1-(2-氟代苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]嘧啶-5-基}环丙烷羧酸乙酯

[1061]



[1062] 首先将1.15g (2.41mmol) 实施例86A加入30ml DMF中。然后加入500mg (10%) 钯碳。随后将混合物在1个大气压的氢气压力下进行氢化反应,持续3小时。反应混合物通过硅藻

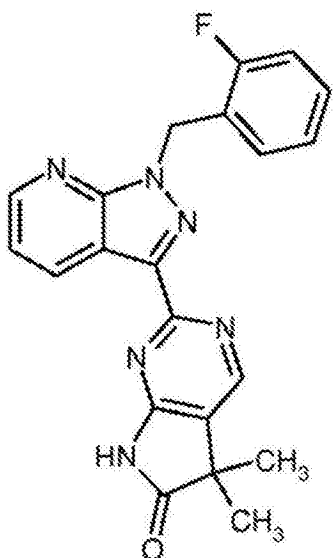
土过滤。滤饼用DMF洗涤,然后在旋转蒸发仪上分离出挥发性组分。将用这种方式获得的粗产物在高真空中干燥过夜。得到1.28g粗产物,其含有纯度约90% (LC-MS) 的题述化合物。用这种方式获得的产物未经进一步纯化而使用。

[1063] LC-MS (方法1) : $R_t=1.11$ 分钟;MS (ESIpos) : $m/z=451$ (M+H)⁺

[1064] 工作实施例:

[1065] 实施例1

[1066] 2-[1-(2-氟代苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]-5,5-二甲基-5,7-二氢-6H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-酮



[1067]

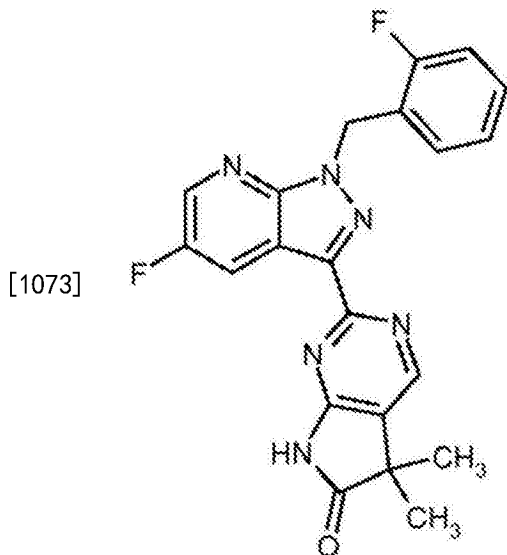
[1068] 将425mg钯碳(10%)加入到溶于DMF(50ml)中的1.00g(1.944mmol)实施例55A中,然后将混合物在大气压的氢气压力下进行氢化反应持续4小时。然后将混合物通过硅藻土过滤并浓缩至干燥。将残留物通过制备型HPLC纯化(乙腈:水(+0.05%甲酸)梯度)。得到500mg题述化合物(理论值的66%)。

[1069] LC-MS (方法1) : $R_t=1.00$ 分钟;MS (ESIpos) : $m/z=389$ (M+H)⁺

[1070] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ [ppm] = 1.38 (s, 6H) , 5.86 (s, 2H) , 7.13-7.17 (m, 1H) , 7.21-7.26 (m, 2H) , 7.34-7.39 (m, 1H) , 7.44 (dd, 1H) , 8.64 (s, 1H) , 8.67 (dd, 1H) , 8.87 (dd, 1H) , 11.61 (s br, 1H) 。

[1071] 实施例2

[1072] 2-[5-氟-1-(2-氟代苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]-5,5-二甲基-5,7-二氢-6H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-酮



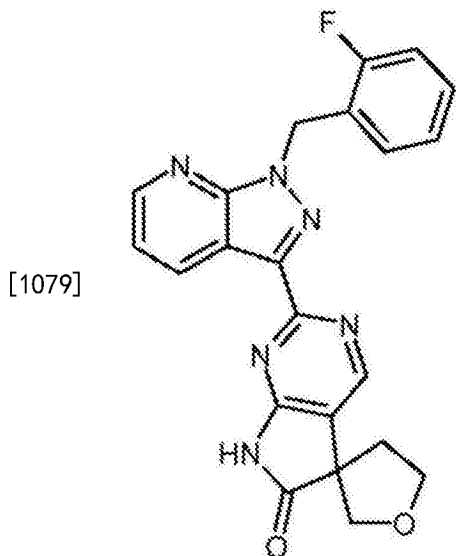
[1074] 将1.74g (约1.944mmol) 实施例56A以类似于实施例1的方式进行反应。得到644mg 题述化合物(理论值的78%)。

[1075] LC-MS (方法1) : $R_t=1.10$ 分钟;MS (ESIpos) : $m/z=407$ (M+H)⁺

[1076] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ [ppm] = 1.38 (s, 6H) , 5.85 (s, 2H) , 7.14-7.18 (m, 1H) , 7.21-7.28 (m, 2H) , 7.35-7.40 (m, 1H) , 8.59 (dd, 1H) , 8.63 (s, 1H) , 8.75 (dd, 1H) , 11.58 (s br, 1H) 。

[1077] 实施例3

[1078] 2'-[1-(2-氟代苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]-4,5-二氢螺[呋喃-3,5'-吡咯并[2,3-d]嘧啶]-6'(7'H)-酮



[1080] 将96mg (0.177mmol) 实施例57A以类似于实施例1的方式进行反应。得到51mg 题述化合物(理论值的68%)。

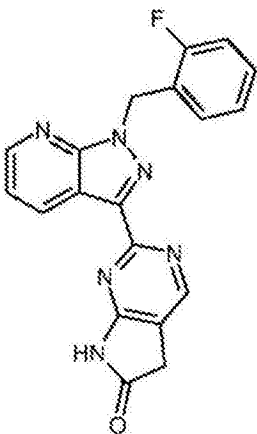
[1081] LC-MS (方法1) : $R_t=0.92$ 分钟;MS (ESIpos) : $m/z=417$ (M+H)⁺

[1082] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ [ppm] = 2.23-2.29 (m, 1H) , 2.34-2.41 (m, 1H) , 3.89 (d, 1H) , 3.97 (d, 1H) , 4.07-4.11 (m, 1H) , 4.12-4.18 (m, 1H) , 5.86 (s, 2H) , 7.13-7.17 (t, 1H) , 7.21-7.26 (m, 2H) , 7.34-7.39 (m, 1H) , 7.44 (dd, 1H) , 8.57 (s, 1H) , 8.67 (dd, 1H) , 8.87 (dd,

1H), 11.72 (s br, 1H)。

[1083] 实施例4

[1084] 2-[1-(2-氟代苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]-5,7-二氢-6H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-酮



[1085]

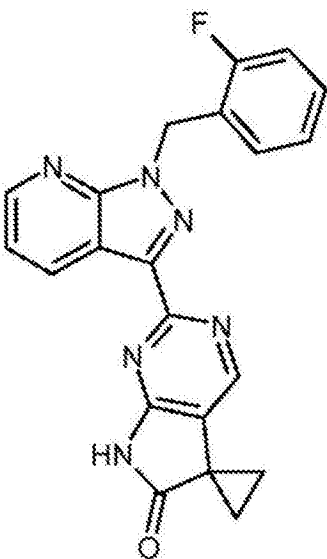
[1086] 首先将9.46g (23.276mmol) 实施例19A加入THF (400ml) 中, 然后加入2.612g (23.726mmol) 叔丁醇钾。混合物在室温下搅拌1小时, 然后加入水, 使用乙酸调整pH至pH=5, 然后将混合物在室温下搅拌10分钟。然后将混合物用乙酸乙酯萃取三次并且合并的有机相用饱和的氯化钠水溶液洗涤。然后将有机相用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩至干燥。将残留物在甲醇中成浆然后用抽滤滤出。滤饼用甲醇反复洗涤, 然后在高真空下干燥。得到6.61g固体形式的题述化合物(理论值的78%)。

[1087] LC-MS (方法1): $R_t=0.82$ 分钟; MS (ESIpos): $m/z=361$ (M+H)⁺

[1088] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3.68 (s, 2H), 5.85 (s, 2H), 7.14-7.18 (m, 1H), 7.21-7.27 (m, 2H), 7.34-7.38 (m, 1H), 7.42 (dd, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.67 (dd, 1H), 8.88 (dd, 1H), 11.58 (s, 1H)。

[1089] 实施例5

[1090] 2'-[1-(2-氟代苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]螺[环丙烷-1,5'-吡咯并[2,3-d]嘧啶]-6'(7'H)-酮



[1091]

[1092] 将394mg (0.913mmol) 实施例22A以类似于实施例4的方法进行反应。得到186mg题

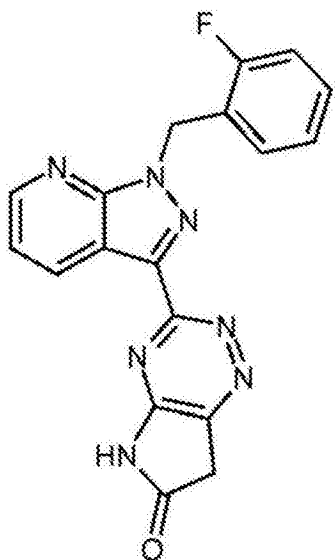
述化合物(理论值的53%)。

[1093] LC-MS(方法1): $R_t=0.95$ 分钟;MS(ESIpos): $m/z=387$ (M+H)⁺

[1094] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.64 (ddd, 2H), 1.86 (ddd, 2H), 5.85 (s, 2H), 7.16 (t, 1H), 7.22-7.27 (m, 2H), 7.34-7.38 (m, 1H), 7.42 (dd, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.67 (dd, 1H), 8.87 (dd, 1H), 11.78 (s br, 1H)。

[1095] 实施例6

[1096] 3-[1-(2-氟代苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]-5,7-二氢-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三嗪-6-酮



[1097]

[1098] 步骤(a): {3-[1-(2-氟代苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]-5-羟基-1,2,4-三嗪-6-基} 乙酸甲酯

[1099] 将5.950g (14.441mmol) 来自实施例23A的化合物溶解于70ml乙醇中,然后加入3.351g (20.929mmol) 2-氧代丁二酸二甲酯(记载于Synth. Commun. 9 (7), 603-7;1979)。将混合物在回流下加热过夜。在冷却后,将固体用抽滤滤出,用少量乙醇洗涤,然后在高真空下干燥(依照LC/MS的纯度=43%)。

[1100] 步骤(b): {5-氨基-3-[1-(2-氟代苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]-1,2,4-三嗪-6-基} 乙酸甲酯

[1101] 将14ml磷酰氯加入到1.100g (1.199mmol) 来自步骤a)的中间体,然后将混合物在100℃下搅拌1.75小时。在冷却后,将反应混合物搅拌入100ml浓氨水溶液中。混合物在室温下搅拌20分钟。将所形成的沉淀滤出,用少量水洗涤,然后在高真空下干燥。

[1102] 步骤(c): 3-[1-(2-氟代苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]-5,7-二氢-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三嗪-6-酮

[1103] 将来自步骤b)的中间体溶解于350ml甲醇中,然后加入20滴1N的氢氧化钠水溶液(pH=6)。将所得混合物在室温下搅拌过夜,然后在旋转蒸发仪上浓缩。残留物在硅胶上纯化(流动相:二氯甲烷/甲醇,96:4)。得到67mg(理论值的15%) 题述化合物。

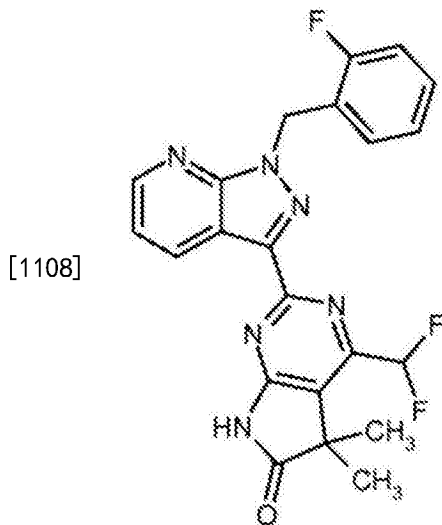
[1104] LC-MS(方法1): $R_t=0.83$ 分钟;MS(EIpos): $m/z=362$ [M+H]⁺。

[1105] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ [ppm] = 5.03 (s, 1H), 5.82 (s, 2H), 7.14-7.18 (m, 1H), 7.21-7.25 (m, 2H), 7.34-7.42 (m, 2H), 8.65-8.67 (m, 2H), 11.53 (s br, 1H), 13.55 (s br,

1H)。

[1106] 实施例7

[1107] 4-(二氟甲基)-2-[1-(2-氟代苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]-5,5-二甲基-5,7-二氢-6H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-酮



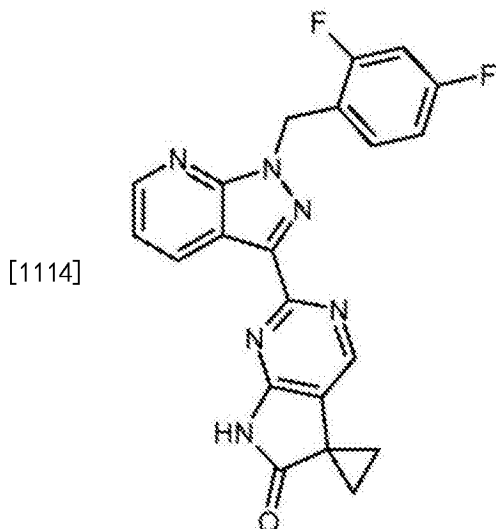
[1109] 将来自实施例28A的粗产物(1.24g, 约1.312mmol)以类似于实施例19A的方法进行氢化反应。然后将混合物通过硅藻土过滤并浓缩。残留物通过制备型HPLC纯化(流动相:乙腈/含0.1%甲酸的水)。得到101mg题述化合物(理论值的17%)。

[1110] LC-MS(方法1): $R_t = 1.07$ 分钟; MS(EIpos): $m/z = 439 [M+H]^+$ 。

[1111] 1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.44 (s, 6H), 5.89 (s, 2H), 7.08-7.40 (m, 5H), 7.47 (dd, 1H), 8.69 (dd, 1H), 8.92 (dd, 1H), 12.00 (s br, 1H)。

[1112] 实施例8

[1113] 2'-[1-(2,4-二氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]螺[环丙烷-1,5'-吡咯并[2,3-d]嘧啶]-6'(7'H)-酮



[1115] 步骤(a): 1-{4-氯-2-[1-(2,4-二氟代苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]嘧啶-5-基}环丙烷羧酸乙酯

[1116] 在氩气气氛下, 将0.80g (1.802mmol) 实施例33A溶解于15ml DMF中, 加入360mg

(9.012mmol) 氢氧化钠 (60% 在矿物油中的悬液), 然后将混合物在室温下搅拌15分钟。然后加入1.015g (5.407mmol) 1,2-二溴乙烷, 混合物在室温下搅拌2小时。加入水和饱和的氯化钠水溶液, 然后将混合物用乙酸乙酯萃取三次。合并的有机相用硫酸钠干燥, 然后在旋转蒸发仪上浓缩。得到848mg (纯度54%, 理论值的54%) 中间体。

[1117] 步骤(b): 1-[4-氨基-2-[1-(2,4-二氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]嘧啶-5-基]环丙烷羧酸乙酯

[1118] 将来自步骤a)的中间体溶解于13ml DMF中, 然后加入95mg (1.461mmol) 叠氮化钠。将反应混合物在60℃下搅拌7小时, 然后, 在冷却后加入水中。混合物用乙酸乙酯萃取三次。合并的有机相用饱和的氯化钠水溶液洗涤, 然后用硫酸钠干燥, 加入10ml DMF, 然后在旋转蒸发仪上在80毫巴下移除乙酸乙酯。将20ml DMF加入到含产物的DMF溶液中, 加入250mg 钨 (10% 在碳上), 然后将混合物在大气压下进行氢化反应持续过夜。反应溶液通过硅藻土过滤, 然后将滤饼用DMF洗涤。合并的有机相在旋转蒸发仪上浓缩。

[1119] 步骤(c): 2'-[1-(2,4-二氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]螺[环丙烷-1,5'-吡咯并[2,3-d]嘧啶]-6'(7'H)-酮

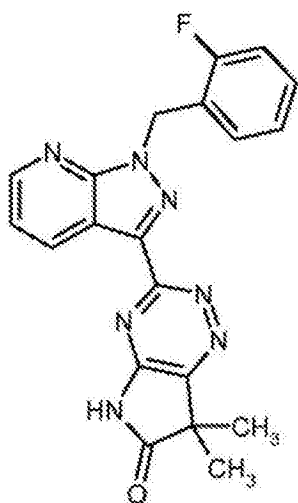
[1120] 将来自步骤b)的中间体溶解于20ml THF中, 然后在氩气气氛下加入109mg (0.974mmol) 叔丁醇钾, 将混合物在室温下搅拌2小时。加入水, 然后将反应混合物的pH用乙酸调整至pH=5。混合物在室温下搅拌10分钟, 然后将混合物用乙酸乙酯萃取。合并的有机相用硫酸钠干燥, 然后在旋转蒸发仪上浓缩。残留物通过制备型HPLC纯化(流动相: 乙腈/含0.1% 甲酸的水, 梯度50:50→70:30)。得到101mg 题述化合物(理论值的25%)。

[1121] LC-MS (方法1): $R_t = 0.93$ 分钟; MS (EI pos): $m/z = 405 [M+H]^+$ 。

[1122] 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.62-1.65 (m, 2H), 1.85-1.88 (m, 2H), 5.82 (s, 2H), 7.07 (dt, 1H), 7.29 (dt, 1H), 7.34-7.44 (m, 2H), 8.39 (s, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.87 (d, 1H), 11.77 (s br, 1H)。

[1123] 实施例9

[1124] 3-[1-(2-氟代苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]-7,7-二甲基-5,7-二氢-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三嗪-6-酮



[1125]

[1126] 步骤(a): 2-[3-[1-(2-氟代苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]-5-羟基-1,2,4-三嗪-6-基]-2-甲基丙酸甲酯

[1127] 将6.00g (14.562mmol) 来自实施例23A的化合物溶解于70ml乙醇中,然后加入2.740g (14.562mmol) 2,2-二甲基-3-氧代丁二酸二甲酯(记载于J. Am. Chem. Soc. 124 (14), 3680-3691; 2002)。将混合物在回流下加热过夜。在冷却后,将固体用抽滤滤出并用少量乙醇洗涤,将滤液浓缩,然后在高真空下干燥。

[1128] 步骤(b): 3-[1-(2-氟代苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]-7,7-二甲基-5,7-二氢-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三嗪-6-酮

[1129] 将35ml磷酰氯加入来自步骤a)的中间体中,将混合物搅拌过夜。将反应混合物溶解于500ml乙腈中,然后在冰冷却下,搅拌入300ml浓氨水溶液中。将混合物在室温下搅拌2小时,然后在旋转蒸发仪上浓缩。将残留物与水和乙酸乙酯一起搅拌,然后将水相用乙酸乙酯萃取。合并的有机相用硫酸钠干燥,然后在旋转蒸发仪上浓缩。残留物通过制备型HPLC纯化(流动相:甲醇/水,梯度30:70→90:10)。得到701mg(理论值的25%)题述化合物。

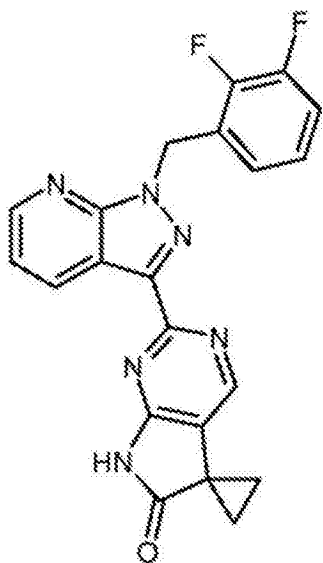
[1130] LC-MS(方法1): $R_t=0.96$ 分钟; MS(EI pos): $m/z=405$ [M+H]⁺。

[1131] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.45 (s, 6H), 5.89 (s, 2H), 7.15 (dt, 1H), 7.21-7.27 (m, 2H), 7.34-7.40 (m, 1H), 7.48 (dd, 1H), 8.71 (dd, 1H), 8.86 (dd, 1H), 12.16 (s, 1H)。

[1132] 实施例10

[1133] 2'-[1-(2,3-二氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]螺[环丙烷-1,5'-吡咯并[2,3-d]噻啶]-6'(7'H)-酮

[1134]



[1135] 步骤(a): 1-[4-氯-2-[1-(2,3-二氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]噻啶-5-基]环丙烷羧酸乙酯:

[1136] 在氩气气氛下,将0.80g (1.802mmol) 在实施例38A中得到的化合物溶解于15ml DMF中,加入360mg (9.012mmol) 氢化钠(60%在油中的悬液),然后将混合物在室温下搅拌15分钟。然后加入1.015g (5.407mmol) 1,2-二溴乙烷,然后将混合物在室温下搅拌2小时。加入水和饱和的氯化钠水溶液,然后将混合物用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机相用硫酸钠干燥并在旋转蒸发仪上浓缩。得到902mg(纯度70%,理论值的75%)中间体。

[1137] 步骤(b): 1-[4-氨基-2-[1-(2,3-二氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]噻啶-5-基]环丙烷羧酸乙酯:

[1138] 将来自步骤a)的中间体溶解于13ml DMF中,然后加入131mg (2.020mmol) 叠氮化

钠。反应混合物在60℃下搅拌7小时,然后在冷却后加入到水中。将混合物用乙酸乙酯萃取三次。合并的有机相用饱和的氯化钠水溶液洗涤,然后用硫酸钠干燥,加入10ml DMF,然后在旋转蒸发仪上在80毫巴下移除乙酸乙酯。将20ml DMF加入到含产物的DMF溶液中,加入250mg钯(10%在碳上),然后将混合物在大气压下进行氢化反应,持续2小时。将反应溶液通过硅藻土过滤,并将滤饼用DMF洗涤。合并的有机相在旋转蒸发仪上浓缩。

[1139] 步骤(c): 2'-[1-(2,3-二氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]螺[环丙烷-1,5'-吡咯并[2,3-d]咪啶]-6'(7'H)-酮

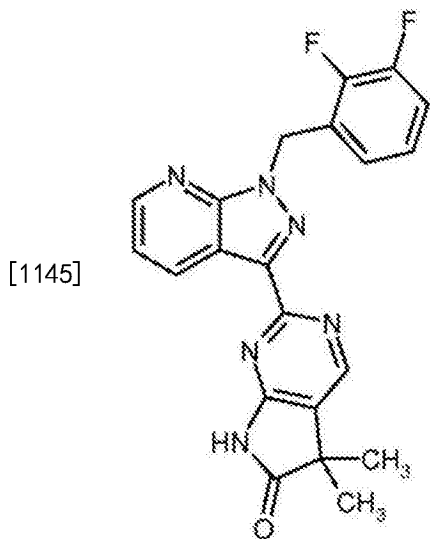
[1140] 将残留物溶解于25ml THF中,在氩气气氛下加入151mg (1.346mmol)叔丁醇钾,然后将混合物在室温下搅拌2小时。将水加入到反应混合物中并将pH用乙酸调整至pH=5。将混合物在室温下搅拌10分钟并用乙酸乙酯萃取。合并的有机相用硫酸钠干燥,然后在旋转蒸发仪上浓缩。残留物通过制备型HPLC纯化(流动相:乙腈/含0.1%甲酸的水,梯度50:50→70:30)。得到227mg题述化合物(理论值的42%)。

[1141] LC-MS(方法1): $R_t=0.93$ 分钟;MS(EIpos): $m/z=405$ [M+H]⁺。

[1142] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.62-1.65 (m, 2H), 1.85-1.88 (m, 2H), 5.90 (s, 2H), 7.06-7.10 (m, 1H), 7.15-7.21 (m, 1H), 7.37-7.46 (m, 2H), 8.39 (s, 1H), 8.68 (dd, 1H), 8.88 (dd, 1H), 11.78 (s br, 1H)。

[1143] 实施例11

[1144] 2-[1-(2,3-二氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]-5,5-二甲基-5,7-二氢-6H-吡咯并[2,3-d]咪啶-6-酮



[1146] 将0.86g (约1.800mmol) 在实施例41A中得到的化合物以类似于实施例4的方法进行反应。得到331mg题述化合物(理论值的45%)。

[1147] LC-MS(方法1): $R_t=0.98$ 分钟;MS(EIpos): $m/z=407$ [M+H]⁺。

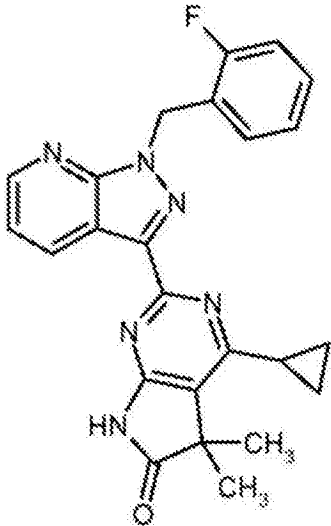
[1148] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.38 (s, 6H), 5.91 (s, 2H), 7.05 (t, 1H), 7.14-7.20 (m, 1H), 7.36-7.41 (m, 1H), 7.44 (dd, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.68 (dd, 1H), 8.88 (dd, 1H), 11.59 (s br, 1H)。

[1149] 实施例12

[1150] 4-环丙基-2-[1-(2-氟代苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]-5,5-二甲基-5,7-

二氢-6H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-酮

[1151]



[1152] 将在实施例47A中得到的溶液以类似于实施例19A的方式进行氢化反应。通过制备型HPLC纯化(流动相:乙腈/含0.1%甲酸的水)得到48mg题述化合物(理论值的7%)。

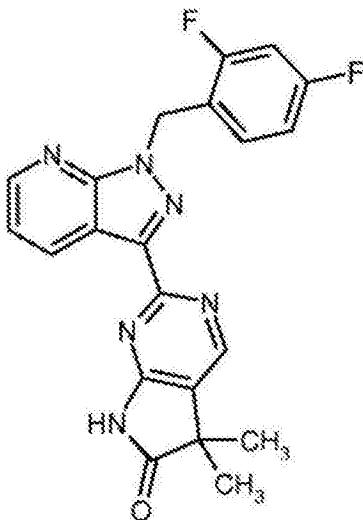
[1153] LC-MS(方法1): $R_t=1.14$ 分钟;MS(EIpos): $m/z=429$ [M+H]⁺。

[1154] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.14-1.18 (m, 2H), 1.27-1.30 (m, 2H), 1.48 (s, 6H), 2.23-2.27 (m, 1H), 5.84 (s, 2H), 7.12-7.25 (m, 3H), 7.33-7.38 (m, 1H), 7.45 (dd, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.66 (dd, 1H), 8.69 (dd, 1H), 11.52 (s br, 1H)。

[1155] 实施例13

[1156] 2-[1-(2,4-二氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]-5,5-二甲基-5,7-二氢-6H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-酮

[1157]



[1158] 将0.75g(约1.269mmol)在实施例50A中得到的化合物以类似于实施例4的方法进行反应。得到193mg题述化合物(理论值的37%)。

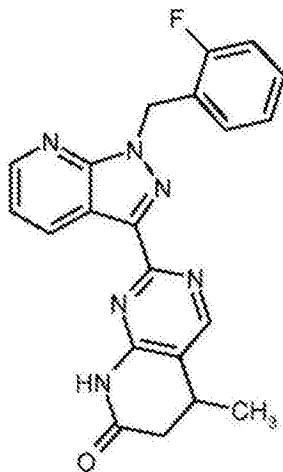
[1159] LC-MS(方法1): $R_t=0.97$ 分钟;MS(EIpos): $m/z=407$ [M+H]⁺。

[1160] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.38 (s, 6H), 5.83 (s, 2H), 7.06 (ddd, 1H), 7.26-7.38 (m, 2H), 7.43 (dd, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.68 (dd, 1H), 8.87 (dd, 1H), 11.59 (s br, 1H)。

[1161] 实施例14

[1162] 2-[1-(2-氟代苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]-5-甲基-5,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(6H)-酮

[1163]



[1164] 将168mg (0.327mmol) 实施例58A以类似于实施例1的方式进行反应。得到71mg题述化合物(理论值的56%)。

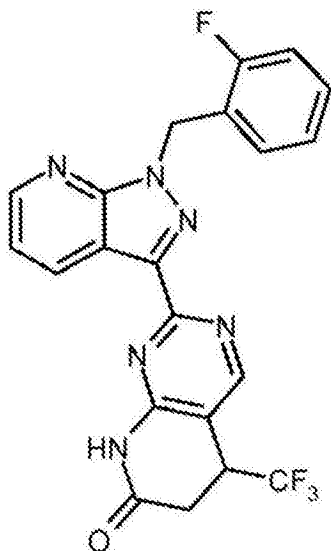
[1165] LC-MS(方法1): $R_t=0.95$ 分钟;MS(ESIpos): $m/z=389$ (M+H)⁺

[1166] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]=1.27(d, 3H), 2.43(dd, 1H), 2.76(dd, 1H), 3.21-3.27(m, 1H), 5.85(s, 2H), 7.12-7.26(m, 3H), 7.33-7.43(m, 2H), 8.61(s, 1H), 8.66(dd, 1H), 9.04(dd, 1H), 11.20(s, 1H)。

[1167] 实施例15

[1168] 2-[1-(2-氟代苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]-5-(三氟甲基)-5,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(6H)-酮

[1169]



[1170] 将603mg (1.061mmol) 在实施例59A中得到的化合物以类似于实施例1的方式进行反应。得到174mg题述化合物(理论值的37%)。

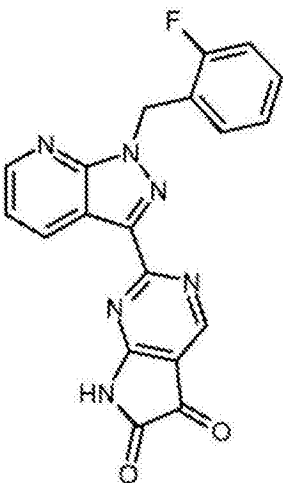
[1171] LC-MS(方法1): $R_t=1.01$ 分钟;MS(ESIpos): $m/z=443$ (M+H)⁺

[1172] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]=2.75(d, 1H), 3.29(部分在水信号下的信号, 1H), 4.32-4.40(m, 1H), 5.87(s, 2H), 7.13-7.26(m, 3H), 7.34-7.40(m, 1H), 7.44(dd, 1H),

8.68 (dd, 1H), 8.77 (s, 1H), 9.06 (dd, 1H), 11.55 (s, 1H)。

[1173] 实施例16

[1174] 2-[1-(2-氟代苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5,6(7H)-二酮



[1175]

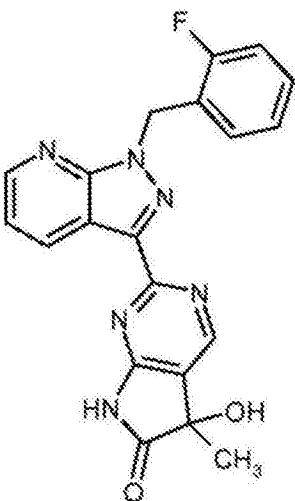
[1176] 首先将2.00g (5.550mmol) 实施例4加入到二氧杂环己烷 (200ml) 中, 然后加入3.079g (27.751mmol) 二氧化硒, 然后将混合物在回流下加热2小时。在冷却后, 将混合物过滤并将滤液浓缩, 然后通过色谱法在硅胶上进行纯化 (流动相: 环己烷/乙酸乙酯1:1)。得到890mg题述化合物 (理论值的42%)。

[1177] LC-MS (方法1): $R_t = 0.93$ 分钟; MS (ESIpos): $m/z = 375$ (M+H)⁺

[1178] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 5.91 (s, 2H), 7.17 (ddd, 1H), 7.21-7.26 (m, 1H), 7.27-7.31 (ddd, 1H), 7.35-7.41 (m, 1H), 7.51 (dd, 1H), 8.72 (dd, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.89 (dd, 1H), 12.21 (s, 1H)。

[1179] 实施例17

[1180] 2-[1-(2-氟代苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]-5-羟基-5-甲基-5,7-二氢-6H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-酮



[1181]

[1182] 在0℃下, 首先将200mg (0.534mmol) 实施例16加入THF (10ml) 中, 然后加入0.356ml (1.069mmol) 甲基溴化镁 (3M在乙醚中的溶液)。在0℃下15分钟后, 将混合物在室温下加热1小时。然后将混合物加入到饱和的氯化铵水溶液中并用乙酸乙酯萃取三次。将有机相合并,

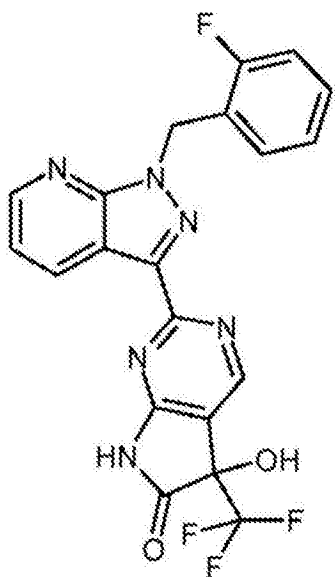
然后用水洗涤一次,然后用饱和的氯化钠水溶液洗涤一次。然后将有机相用硫酸钠干燥,过滤并浓缩。残留物通过制备型HPLC纯化(乙腈:水(+0.05%甲酸)梯度)。得到55mg题述化合物(理论值的53%)。

[1183] LC-MS(方法1): $R_t=0.81$ 分钟;MS(ESIpos): $m/z=391$ (M+H)⁺

[1184] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ [ppm]=1.50(s,3H),5.86(s,2H),6.29(s,1H),7.16(ddd,1H),7.21-7.26(m,2H),7.34-7.39(m,1H),7.44(dd,1H),8.61(s,1H),8.68(dd,1H),8.87(dd,1H),11.53(s,1H)。

[1185] 实施例18

[1186] 2-[1-(2-氟代苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]-5-羟基-5-(三氟甲基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-酮



[1187]

[1188] 在室温下,首先将150mg(0.401mmol)实施例16加入到1,2-二甲氧基乙烷(3ml)中,然后加入6mg(0.04mmol)氟化铯。然后滴加177 μ l(1.202mmol)(三氟甲基)三甲基硅烷,将混合物在室温下搅拌过夜。然后加入多种下述试剂:1,2-二甲氧基乙烷(2ml)、氟化铯(20mg)和(三氟甲基)三甲基硅烷(177 μ l)。在又一夜后,加入更多的氟化铯(20mg)和(三氟甲基)三甲基硅烷(2.404ml,0.5M在THF中)。将反应再搅拌2天,然后将其在不搅拌下在室温下再放置2天。然后将混合物浓缩并将残留物通过制备型HPLC纯化(乙腈:水(+0.05%甲酸)梯度)。得到8mg题述化合物(理论值的4%)。

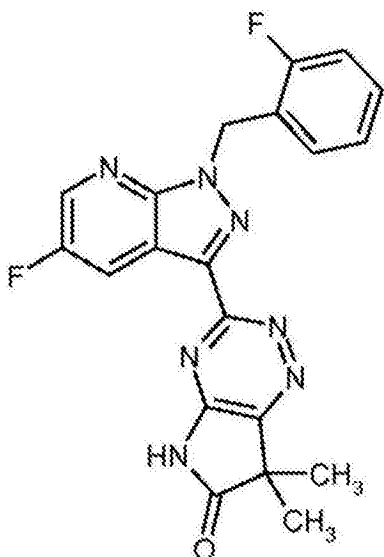
[1189] LC-MS(方法1): $R_t=1.01$ 分钟;MS(ESIpos): $m/z=445$ (M+H)⁺

[1190] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ [ppm]=5.88(s,2H),7.16(t,1H),7.22-7.29(m,2H),7.35-7.41(m,1H),7.47(dd,1H),8.61(s,1H),8.15(s,1H),8.71(dd,1H),8.76(s,1H),8.87(dd,1H),12.28(s,1H)。

[1191] 实施例19

[1192] 3-[1-(2-氟代苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]-7,7-二甲基-5,7-二氢-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三嗪-6-酮

[1193]



[1194] 将50ml磷酰氯加入到9.700g (22.025mmol) 来自实施例61A的化合物中,然后将混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物溶解于150ml乙腈中,然后在冰冷却下,搅拌入1337ml浓氨水溶液(35%浓度)和1300ml乙腈的混合物中。所得混合物在室温下搅拌2天。然后加入300g氯化钠。形成两相。将有机相分离出并浓缩至干燥。将残留物溶解于乙酸乙酯(150ml)中。沉淀形成并通过玻璃漏斗抽滤滤出。将滤饼用水洗涤三次,然后用乙酸乙酯(5ml)洗涤三次。将残留物在高真空下干燥。得到4.58g(理论值的51%) 题述化合物。

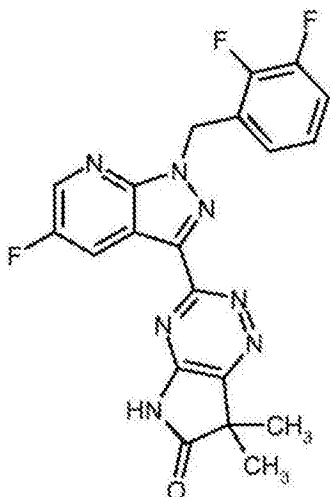
[1195] LC-MS(方法1): $R_t=0.99$ 分钟;MS(EIpos): $m/z=408$ [M+H]⁺。

[1196] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ [ppm]=1.45(s,6H),5.88(s,2H),7.15-7.30(m,3H),7.35-7.41(m,1H),8.56(dd,1H),8.79(dd,1H),12.18(s br,1H)。

[1197] 实施例20

[1198] 3-[1-(2,3-二氟苄基)-5-氟-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]-7,7-二甲基-5,7-二氢-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三嗪-6-酮

[1199]



[1200] 将22ml磷酰氯加入到2.060g (4.49mmol) 来自实施例66A的化合物中,然后将混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物溶解于100ml乙腈中,然后在冰冷却下,搅拌入290ml浓氨水溶液(35%浓度)中。反应混合物在室温下搅拌2小时,然后在50℃下搅拌7小时,随后在旋转蒸发仪上浓缩。将残留物与水和乙酸乙酯一起搅拌,然后将水相用乙酸乙酯萃取。合并

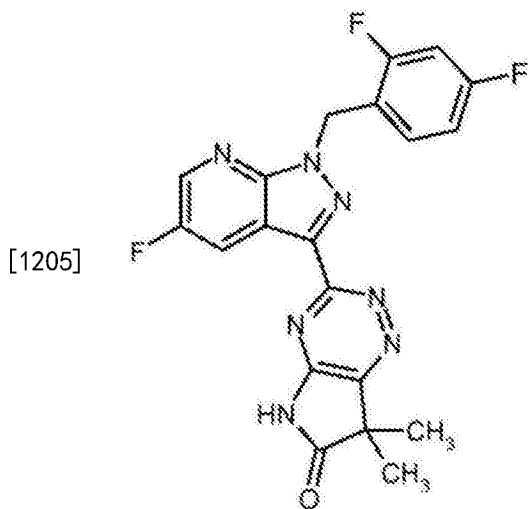
的有机相用硫酸钠干燥并在旋转蒸发仪上浓缩。将残留物用乙醚研磨,用抽滤滤出,用少量乙醚洗涤并在高真空下干燥。得到748mg (理论值的37%) 题述化合物。

[1201] LC-MS (方法1) : $R_t=1.23$ 分钟;MS (EIpos) : $m/z=426 [M+H]^+$ 。

[1202] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 1.45 (s, 6H) , 5.94 (s, 2H) , 7.09–7.21 (m, 2H) , 7.41 (q, 1H) , 8.57 (dd, 1H) , 8.80 (s, 1H) , 12.18 (s br, 1H) 。

[1203] 实施例21

[1204] 3-[1-(2,4-二氟苄基)-5-氟-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]-7,7-二甲基-5,7-二氢-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三嗪-6-酮



[1206] 将25ml磷酰氯加入到2.290g (5.000mmol) 来自实施例71A的化合物中,然后将混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物溶解于120ml乙腈中,然后在冰冷却下,搅拌入350ml浓氨水溶液(35%浓度)中。反应混合物在室温下搅拌2小时,然后在50℃下搅拌6小时,随后在旋转蒸发仪上浓缩。将残留物与水和乙酸乙酯一起搅拌,然后将水相用乙酸乙酯萃取。合并的有机相用硫酸钠干燥并在旋转蒸发仪上浓缩。将残留物用乙醚研磨,用抽滤滤出,用少量乙醚洗涤并在高真空下干燥。得到1.020g (理论值的47%) 题述化合物。

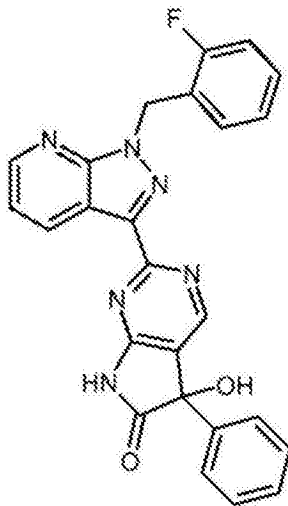
[1207] LC-MS (方法4) : $R_t=1.06$ 分钟;MS (EIpos) : $m/z=426 [M+H]^+$ 。

[1208] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 1.45 (s, 6H) , 5.86 (s, 2H) , 7.09 (dt, 1H) , 7.29 (dt, 1H) , 7.41 (q, 1H) , 8.55 (dd, 1H) , 8.79 (s, 1H) , 12.19 (s br, 1H) 。

[1209] 实施例22

[1210] 2-[1-(2-氟代苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]-5-羟基-5-苯基-5,7-二氢-6H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-酮

[1211]



[1212] 在0℃下,首先将75mg (0.200mmol) 实施例16加入到THF (5ml) 中,然后加入0.134ml 3M苯基溴化镁的乙醚 (0.401mmol) 溶液。在0℃下15分钟后,将混合物在室温下加热1小时。然后将混合物加入到饱和氯化铵水溶液中并用乙酸乙酯萃取三次。将有机相合并,然后用水洗涤一次并用饱和的氯化钠水溶液洗涤一次。然后将有机相用硫酸钠干燥,过滤并浓缩。残留物通过制备型HPLC纯化(乙腈:水(+0.05%甲酸)梯度)。得到38mg题述化合物(理论值的42%)。

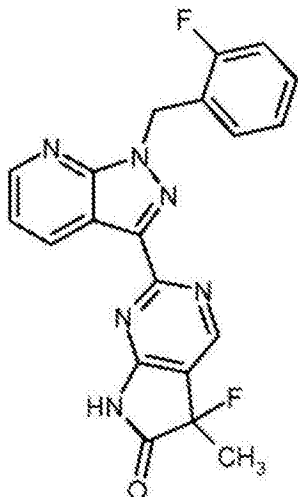
[1213] LC-MS(方法1): $R_t=1.03$ 分钟;MS(ESIpos): $m/z=453$ (M+H)⁺

[1214] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 5.87 (d, 2H), 7.08 (s, 1H), 7.17 (dd, 1H), 7.22-7.29 (m, 2H), 7.33-7.47 (m, 7H), 8.48 (s, 1H), 8.69 (dd, 1H), 8.88 (dd, 1H), 11.76 (br s, 1H)。

[1215] 实施例23

[1216] 5-氟-2-[1-(2-氟代苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]-5-甲基-5,7-二氢-6H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-酮

[1217]



[1218] 在-78℃下,首先将100mg (0.256mmol) 实施例17加入到二氯甲烷 (4.795ml) 中,然后加入40.61 μ l (0.307mmol) 三氟化二乙基氨基硫。过夜,然后将混合物缓慢升温至室温。然后加入另外40.61 μ l (0.307mmol) 三氟化二乙基氨基硫,将混合物在室温下再搅拌一夜。然后将反应用二氯甲烷稀释并用饱和的碳酸氢钠水溶液萃取。将有机相用硫酸钠干燥,过滤并浓缩。残留物通过制备型HPLC纯化(乙腈:水(+0.05%甲酸)梯度)。得到42mg题述化合物

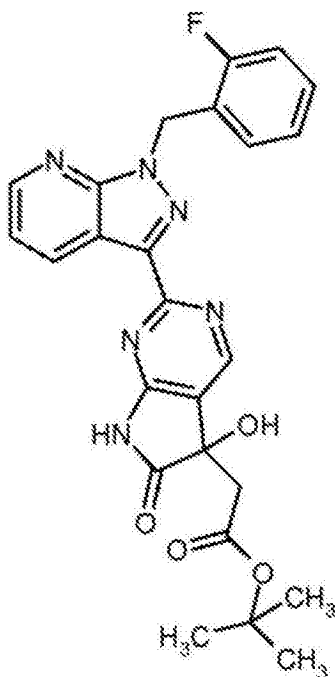
(理论值的42%)。

[1219] LC-MS (方法1) : $R_t = 0.96$ 分钟; MS (ESIpos) : $m/z = 393$ (M+H)⁺

[1220] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ [ppm] = 1.82 (s, 3H) , 5.88 (s, 2H) , 7.16 (ddd, 1H) , 7.21-7.28 (m, 2H) , 7.34-7.40 (m, 1H) , 7.46 (dd, 1H) , 8.70 (dd, 1H) , 8.86-8.89 (m, 2H) , 12.01 (s, 1H) 。

[1221] 实施例24

[1222] {2-[1-(2-氟代苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]-5-羟基-6-氧代-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基} 乙酸叔丁酯



[1223]

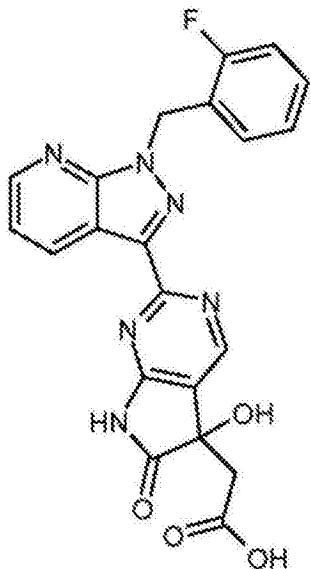
[1224] 在-45℃下,首先将100mg (0.267mmol) 实施例16加入到THF (5ml) 中,加入1.087ml 1M双(三甲基甲硅烷基)氨基基的THF溶液,然后将混合物在-45℃下搅拌30分钟。然后滴加126mg (1.087mmol) 乙酸叔丁酯(溶解于5ml THF) 中。将混合物升温至室温,然后在此温度下搅拌过夜。将水加入到反应中,然后将混合物用乙酸调整至pH=4。然后将混合物用乙酸乙酯萃取三次。合并的有机相用水和饱和的氯化钠水溶液洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并浓缩。残留物通过制备型HPLC纯化(乙腈:水(+0.05%甲酸)梯度)。得到73mg题述化合物(理论值的55%)。

[1225] LC-MS (方法1) : $R_t = 0.96$ 分钟; MS (ESIpos) : $m/z = 491$ (M+H)⁺

[1226] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ [ppm] = 1.17 (s, 9H) , 3.05 (q, 2H) , 5.87 (s, 2H) , 6.59 (s, 1H) , 7.16 (t, 1H) , 7.22-7.28 (m, 2H) , 7.35-7.40 (m, 1H) , 7.45 (dd, 1H) , 8.66 (s, 1H) , 8.68 (dd, 1H) , 8.87 (dd, 1H) , 11.64 (s, 1H) 。

[1227] 实施例25

[1228] {2-[1-(2-氟代苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]-5-羟基-6-氧代-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基} 乙酸



[1229]

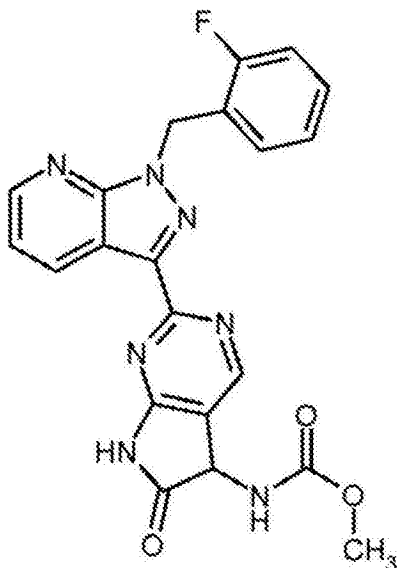
[1230] 在室温下,将60mg (0.122mmol) 实施例24在二氯甲烷 (1ml) 和三氟乙酸 (1ml) 中搅拌30分钟。然后将混合物浓缩,将残留物溶解于乙腈中并加入水。将沉淀滤出,用乙腈洗涤并在高真空下干燥。得到42mg题述化合物(理论值的80%)。

[1231] LC-MS (方法1) : $R_t=0.80$ 分钟;MS (ESIpos) : $m/z=435$ (M+H)⁺

[1232] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ [ppm] = 3.02 (d, 1H) , 3.17 (d, 1H) , 5.87 (s, 2H) , 6.53 (s, 1H) , 7.16 (t, 1H) , 7.21-7.26 (m, 2H) , 7.34-7.39 (m, 1H) , 7.44 (dd, 1H) , 8.66 (s, 1H) , 8.68 (dd, 1H) , 8.88 (dd, 1H) , 11.56 (s, 1H) 。

[1233] 实施例26

[1234] {2-[1-(2-氟代苯基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]-6-氧代-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基}氨基甲酸甲酯



[1235]

[1236] 首先将150mg (约0.319mmol) 实施例73A加入吡啶 (2ml) 中,然后加入氯甲酸甲酯 (24 μ l溶于1ml二氯甲烷中) 直至实现完全转化。然后将混合物浓缩并将残留物通过制备型HPLC纯化(乙腈:水(+0.05%甲酸)梯度)。得到纯度为90%的11mg题述化合物(理论值的7%)。

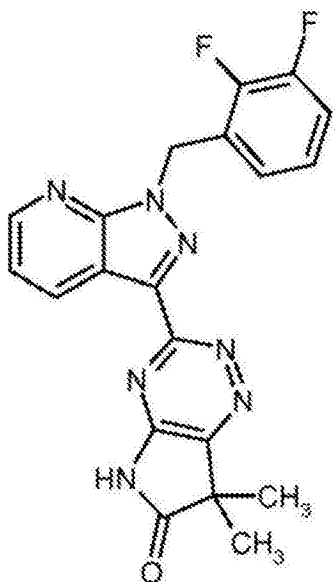
[1237] LC-MS (方法1) : $R_t=0.87$ 分钟;MS (ESIpos) : $m/z=434$ (M+H)⁺

[1238] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 3.55 (s, 3H) , 5.10 (d, 1H) , 5.86 (s, 2H) , 7.16 (t, 1H) , 7.21-7.26 (m, 2H) , 7.35-7.38 (m, 1H) , 7.44 (dd, 1H) , 8.21 (d, 1H) , 8.46 (s, 1H) , 8.68 (dd, 1H) , 8.87 (dd, 1H) , 11.66 (s, 1H) 。

[1239] 实施例27

[1240] 3-[1-(2,3-二氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]-7,7-二甲基-5,7-二氢-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三嗪-6-酮

[1241]



[1242] 将8ml磷酰氯加入到0.75g (1.703mmol) 来自实施例75A的化合物中,然后将混合物在室温下搅拌过夜。然后将反应混合物溶解于120ml乙腈中,然后在冰冷却下,搅拌入72ml浓氨水溶液(33%在水中)中。反应混合物在室温下搅拌3天,然后在旋转蒸发仪上浓缩。将残留物与水和乙酸乙酯一起搅拌,然后将水相用乙酸乙酯萃取两次。合并的有机相用饱和的氯化钠水溶液洗涤,然后用硫酸钠干燥,过滤并在旋转蒸发仪上浓缩。残留物通过制备型HPLC纯化(乙腈/水/水+1%TFA-40:55:5)。得到134mg题述化合物(理论值的19%)。

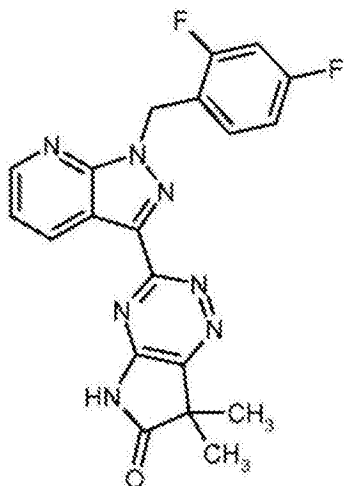
[1243] LC-MS (方法4) : R_t = 0.98分钟; MS (EIpos) : m/z = 408 $[M+H]^+$ 。

[1244] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 1.46 (s, 6H) , 5.94 (s, 2H) , 7.07 (t, 1H) , 7.15-7.19 (m, 1H) , 7.37-7.42 (m, 1H) , 7.49 (dd, 1H) , 8.72 (dd, 1H) , 8.86 (dd, 1H) , 12.19 (s br, 1H) 。

[1245] 实施例28

[1246] 3-[1-(2,4-二氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]-7,7-二甲基-5,7-二氢-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三嗪-6-酮

[1247]



[1248] 将29ml磷酰氯加入到2.74g (6.221mmol) 来自实施例77A的化合物中,然后将混合物在室温下搅拌过夜。然后将反应混合物溶解于430ml乙腈中,然后在冰冷却下,搅拌入260ml浓氨水溶液(33%在水中)中。将混合物在室温下搅拌过夜,然后在旋转蒸发仪上浓缩。将残留物与水和乙酸乙酯一起搅拌,然后将水相用乙酸乙酯萃取两次。合并的有机相用饱和的氯化钠水溶液洗涤,然后用硫酸钠干燥,过滤并在旋转蒸发仪上浓缩。将残留物与乙酸乙酯和乙醚一起搅拌。将固体用抽滤滤出,然后用乙醚和乙酸乙酯洗涤。在高真空下干燥得到纯度94%的2.13g题述化合物(理论值的79%)。

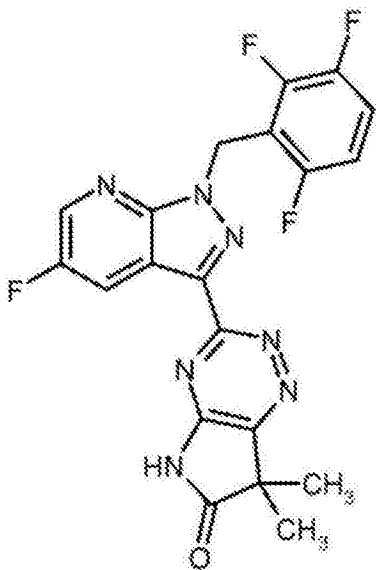
[1249] LC-MS(方法1): $R_t=0.93$ 分钟;MS(EIpos): $m/z=408$ [M+H]⁺。

[1250] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.45 (s, 6H), 5.86 (s, 2H), 7.05-7.10 (m, 1H), 7.26-7.32 (ddd, 1H), 7.34-7.40 (m, 1H), 7.48 (dd, 1H), 8.71 (dd, 1H), 8.85 (dd, 1H), 12.19 (s br, 1H)。

[1251] 实施例29

[1252] 3-[5-氟-1-(2,3,6-三氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]-7,7-二甲基-5,7-二氢-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三嗪-6-酮

[1253]



[1254] 将15ml磷酰氯加入到1.50g (3.149mmol) 来自实施例82A的化合物中,然后将混合物搅拌过夜。然后将反应混合物溶解于222ml乙腈中,然后在冰冷却下,搅拌入133ml浓氨水

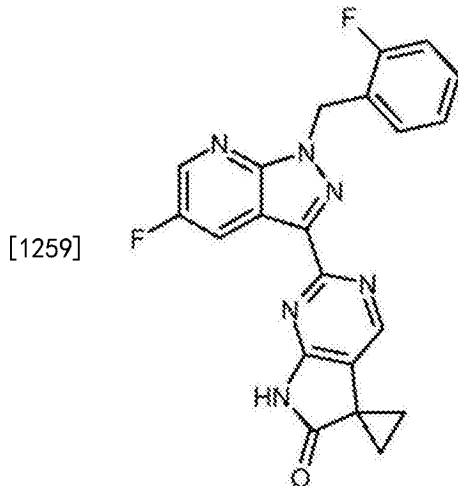
溶液(33%在水中)中。反应混合物在室温下搅拌过夜,然后在旋转蒸发仪上浓缩。将乙醇和水加入到残留物中。将形成的沉淀滤出,然后用乙醚洗涤。在高真空下干燥得到982mg题述化合物(理论值的70%)。

[1255] LC-MS(方法1): $R_t=1.01$ 分钟;MS(EIpos): $m/z=444$ [M+H]⁺。

[1256] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.44 (s,6H), 5.92 (s,2H), 7.21 (m,1H), 7.57 (m,1H), 8.54 (dd,1H), 8.81 (dd,1H), 12.19 (s br,1H)。

[1257] 实施例30

[1258] 2'-[5-氟-1-(2-氟代苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]螺[环丙烷-1,5'-吡咯并[2,3-d]嘧啶]-6'(7'H)-酮



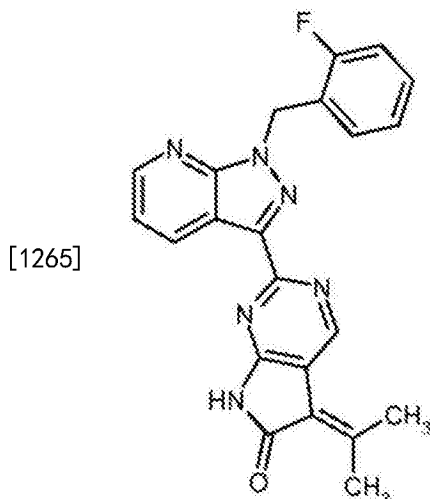
[1260] 将1.28g(2.84mmo1)实施例87A以类似于实施例4的方法与478mg(4.26mmo1)叔丁醇钾在60ml THF中反应。得到426mg题述化合物(理论值的36%)。

[1261] LC-MS(方法4): $R_t=1.04$ 分钟;MS(ESIpos): $m/z=405$ (M+H)⁺

[1262] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.63 (dd,2H), 1.87 (dd,2H), 5.85 (s,2H), 7.17 (dt,1H), 7.20-7.31 (m,2H), 7.38 (m,1H), 8.38 (s,1H), 8.59 (dd,1H), 8.75 (dd,1H), 11.77 (s br,1H)。

[1263] 实施例31

[1264] 2-[1-(2-氟代苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]-5-(丙-2-亚基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-酮



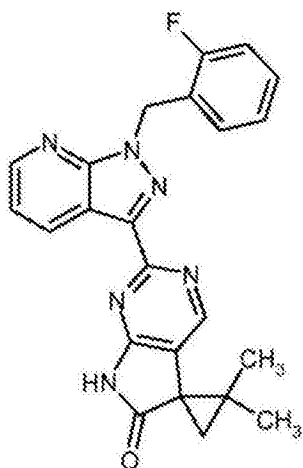
[1266] 首先将500mg (1.388mmol) 实施例4加入到丙酮(50ml)中,加入0.274ml (2.775mmol) 哌啶,然后将混合物在回流下加热1小时。在冷却后,将沉淀滤出并用丙酮洗涤,然后将滤液在减压下浓缩。然后,该残留物通过色谱法在硅胶上进行纯化(流动相:环己烷/乙酸乙酯梯度)。将用这种方式获得的产物再次在乙酸乙酯中成浆,滤出,用乙酸乙酯洗涤并在高真空下干燥。得到101mg固体形式的题述化合物(理论值的18%)。

[1267] LC-MS(方法4): $R_t=1.06$ 分钟;MS(ESIpos): $m/z=401$ (M+H)⁺

[1268] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ [ppm]=2.41(s,3H),5.86(s,2H),7.14-7.18(m,1H),7.22-7.28(m,2H),7.33-7.41(m,1H),7.44(dd,1H),8.67(dd,1H),8.83(s,1H),8.90(dd,1H),11.67(s,1H)。

[1269] 实施例32

[1270] 2'-[1-(2-氟代苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]-2,2-二甲基螺[环丙烷-1,5'-吡咯并[2,3-d]嘧啶]-6'(7'H)-酮



[1271]

[1272] 在氩气下,首先加入19.97mg (0.499mmol) 氢氧化钠(60%在矿物油中)和164mg (0.749mmol) 三甲基碘化亚砷,然后加入1.9ml DMSO。然后将混合物在室温下搅拌1小时,然后滴加溶解于DMSO(4.6ml)中的100mg (0.250mmol) 实施例31。在室温下1小时后,将混合物在50℃下加热6小时。粗产物通过制备型HPLC纯化(乙腈:水(+0.05%甲酸)梯度)。得到45mg 题述化合物(理论值的42%)。

[1273] LC-MS(方法1): $R_t=1.07$ 分钟;MS(ESIpos): $m/z=415$ (M+H)⁺

[1274] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ [ppm]=1.41(s,3H),1.44(s,3H),1.73(d,1H),1.92(d,1H),5.85(s,2H),7.14-7.18(m,1H),7.22-7.26(m,2H),7.34-7.38(m,1H),7.43(dd,1H),8.47(s,1H),8.67(dd,1H),8.88(dd,1H),11.69(s,1H)。

[1275] B. 药理学活性的评价

[1276] 本发明的化合物的药理学作用可在以下测试中示出:

[1277] B-1. 体外血管松弛作用

[1278] 将兔从颈后部打昏,然后放血。将主动脉从粘附组织中移出、分离,并分割成1.5mm宽的环,在37℃下,将其在预加负荷下单独地放置于含有供应卡波金(carbogen)气体的Krebs-Henseleit溶液的5-ml器官浴槽中,所述溶液具有下述组成(每种情况下mM):氯化钠:119;氯化钾:4.8;二水合氯化钙:1;七水合硫酸镁:1.4;磷酸二氢钾:1.2;碳酸氢钠:25;葡萄糖:10。将收缩力用Statham UC2细胞记录,经由A/D转换器(DAS-1802HC,Keithley

Instruments Munich) 放大并数字化, 然后平行记录在带状记录器 (continuous line recorder) 中。为了产生收缩, 将苯肾上腺素以不断增加的浓度渐增地加入到浴槽中。在几个对照循环后, 将测试物质在各自随后的循环中以不断增加的剂量加入, 并且将收缩的水平与在紧邻的上一个循环中获得的收缩水平进行比较。这用于计算浓度, 所述浓度是使对照值的水平减小 50% 所需的浓度 (IC₅₀ 值)。标准给药体积为 5 μl; 并且在浴槽溶液中的 DMSO 比例相当于 0.1%。

[1279] 对于本发明的化合物的代表性 IC₅₀ 值在下表 (表 1) 中示出:

[1280] 表 1:

[1281]

实施例编号	IC ₅₀ [nM]
1	12
2	12
7	45
8	13
10	6
11	4
14	65
17	13
18	93
19	157
20	45
23	15
24	269
26	840
27	54
28	103
30	97

[1282] B-2. 对重组鸟苷酸环化酶报告细胞系的作用

[1283] 本发明化合物的细胞作用是在重组鸟苷酸环化酶报告细胞系上测定, 如记载于 F. Wunder et al., Anal. Biochem. 339, 104-112 (2005)。

[1284] 本发明化合物的代表值 (MEC = 最低有效浓度) 在下表中示出 (表 2):

[1285] 表 2:

实施例编号	MEC [μ M]
1	0.01
2	0.01
3	0.03
4	0.03
5	0.03
6	0.03
7	0.03
8	0.03
9	0.03
10	0.03
11	0.03
12	0.1
13	0.1
14	0.1
15	0.3
16	1.0
17	0.1
18	0.03
19	0.03
20	0.03
21	0.1
22	0.03
23	0.03
24	0.3
25	1.0
26	0.3

[1286]

实施例编号	MEC [μ M]
27	0.03
28	0.3
29	0.1
30	0.03
77A	1.0
82A	0.3

[1287]

[1288] B-3. 对有意识的、自发性高血压大鼠的无线电遥测血压测量

[1289] 使用来自DATA SCIENCES INTERNATIONAL DSI,USA公司的市售遥测系统对下文描述的有意识的大鼠进行血压测量。

[1290] 所述系统由3个主要组件组成:

[1291] -可植入发射器 (**Physiotel**[®]遥测发射器)

[1292] -接收器 (**Physiotel**[®]接收器),其经由多路转接器(DSI Data Exchange Matrix)连接于

[1293] -数据采集计算机。

[1294] 所述遥测系统提供对有意识的动物在其通常生存空间中的血压、心率和身体动作的连续采集。

[1295] 动物材料

[1296] 研究在具有体重>200g的成年雌性自发性高血压大鼠 (SHR Okamoto) 中进行。来自 Okamoto Kyoto School of Medicine (1963) 的SHR/NCr1是具有大大升高的血压的雄性 Wistar Kyoto大鼠与具有稍微升高的血压的雌性大鼠的杂交种,且将其在F13递送至美国国立卫生研究院(U.S.National Institutes of Health)。

[1297] 在将发射器植入后,试验动物被单独圈养在3型Makrolon笼中。其可自由摄取标准饲料和水。

[1298] 在测试实验室内昼/夜节律由在早上6:00以及在晚上19:00的室内照明改变。

[1299] 发射器植入

[1300] 在第一次测试之前至少14天,将所用的TA11PA-C40遥测发射器在无菌条件下手术植入到试验动物中。被提供有该仪器的动物可在伤口愈合以及植入物被纳入后被再次使用。

[1301] 对于植入,将禁食的动物用戊巴比妥(耐波他(Nembutal),Sanofi:50mg/kg腹膜内给药)麻醉,然后在其腹部的很大面积上剃毛并消毒。在沿着腹白线打开腹腔后,将该系统的装满液体的测量导管在分叉点上方沿颅骨方向插入到降主动脉中并用组织胶(VetBond[™],3M)固定。发射器外壳在腹腔内被固定至腹壁肌肉组织上,且伤口被一层层地封闭。

[1302] 在术后,给予抗生素以预防感染(Tardomyocel COMP,Bayer,1ml/kg,皮下注射)。

[1303] 物质和溶液

[1304] 除非另有说明,将测试物质各自通过胃管口服给药至一组动物(n=6)。相当于5ml/kg体重的给药体积,将测试物质溶解于合适的溶剂混合物中或悬浮在0.5%Tylose中。

[1305] 溶剂处理的动物组被用作对照组。

[1306] 测试方法

[1307] 将本发明的遥测测量装置配置用于24个动物。每个测试均以测试编号(测试年月日)记录。

[1308] 在所述单元中生存的仪器化大鼠各自分配其自身接收天线(1010Receiver,DSI)。

[1309] 所述植入的发射器可通过内置式磁开关从外部激活。在测试的开始时将其切换到传送。发射的信号可通过数据采集系统(Dataquest™A.R.T.for WINDOWS,DSI)在线记录并以适当方式处理。数据被各自储存在为此目的创建的文件夹中,其带有测试编号。

[1310] 在标准步骤中,在每种情况下测量下述指标持续10秒:

[1311] -收缩压(SBP)

[1312] -舒张压(DBP)

[1313] -平均动脉压(MAP)

[1314] -心率(HR)

[1315] -活性(ACT)。

[1316] 测量值的记录是在计算机控制下以5分钟间隔重复进行。作为绝对值所记录的源数据在图表中用当前测量的气压校正(环境压力参考监视器;APR-1)并以单独数据储存。其他技术细节可见于制造商的大量文件(DSI)。

[1317] 除非另有说明,将测试物质在测试当天的09.00时给药。在给药后,在24小时内测量上文记载的参数。

[1318] 评价

[1319] 在测试结束后,将所记录的单独数据使用分析软件(DATAQUEST™A.R.T.TM ANALYSIS)分类。将给药前2小时作为本测试的空白值,以使所选择的数据集包括从测试当天07.00时至随后一天的09.00时的时期。

[1320] 将数据通过平均值测量(平均15分钟)平滑可预置的时间,并将其作为文本文档转移至储存介质中。将预分类并压缩的测量值转移到Excel模板中并作为表格呈现。将每个测试日所记录的数据储存在带有测试编号的特定文件夹中。将结果和测试方案以文件夹方式提交,并以纸件的形式通过编号分类。

[1321] 文献

[1322] Klaus Witte,Kai Hu,Johanna Swiatek,Claudia Müssig,Georg Ertl and **Björn** Lemmer:Experimental heart failure in rats:effects on cardiovascular circadian rhythms and on myocardial β -adrenergic signaling.Cardiovasc Res 47 (2):203-405,2000;Kozo Okamoto:Spontaneous hypertension in rats.Int Rev Exp Pathol 7:227-270,1969;Maarten van den Buuse:Circadian Rhythms of Blood Pressure,Heart Rate,and Locomotor Activity in Spontaneously Hypertensive Rats as Measured With Radio-Telemetry.Physiology&Behavior 55(4):783-787,1994

[1323] B-4. 对在静脉和口服给药后的药物代谢动力学参数的测定

[1324] 本发明的式(I)的化合物的药物代谢动力学参数在雄性CD-1小鼠、雄性Wistar大

鼠和/或雌性比格犬中测定。用于小鼠的给药体积为5ml/kg,用于大鼠的为5ml/kg,用于犬的为0.5ml/kg。对于小鼠和大鼠,静脉给药是经由物种特异性的血浆/DMSO(99/1)制剂进行,对于犬是经由水/PEG400/乙醇(50/40/10或30/60/10)制剂进行。为了更易移除血液,在给予物质之前,将硅酮导管插入大鼠的右侧颈外静脉中。外科手术干预是在使用异氟醚麻醉的试验并给予止痛剂(阿托品/卡布洛芬(rimadyl)(3/1)0.1ml皮下给药)之前一天进行。对于小鼠和大鼠,物质给药是作为静脉推注进行,对于犬是经由15分钟输注进行。对于大鼠在0.033、0.083、0.17、0.5、1、2、3、4、6、7和24小时后移除血液,对于小鼠在0.033、0.083、0.17、0.5、1、2、3、4、6、7、24、48和72小时后移除血液,对于犬在0.083、0.25、0.28、0.33、0.42、0.75、1、2、3、4、6、7和24小时后移除血液。对于所有物种,溶解的物质的经由管饲法的口服给药是基于水/PEG400/乙醇制剂(50/40/10)进行。在本测试中,从大鼠中移除血液是在0.083、0.17、0.5、0.75、1、2、3、4、6、7和24小时后,从犬中移除血液是在0.083、0.17、0.5、0.75、1、2、3、4、6、7、24、30和48小时后。将血液转移到肝素化的管中。然后通过离心获得血浆;如果需要,可将其储存在-20℃下直至进一步处理。

[1325] 将内标(ZK 228859)加入到本发明的式(I)的化合物的样品、校准样品和QC中,并将蛋白质使用过量的乙腈沉淀。在加入乙酸铵缓冲液(0.01M,pH 6.8)并随后进行涡旋后,将混合物以1000g离心,并且上清液通过LC-MS/MS(API 4000,AB Sciex)检测。在Agilent1100-HPLC上进行色谱分离。注射体积为10 μ l。使用的分离柱为Phenomenex Luna 5 μ C8(2)100A 50x2mm,调整至温度为40℃。使用500 μ l/分钟的二元流动相梯度(A:0.01M乙酸铵缓冲液pH 6.8,B:溶于乙腈的0.1%甲酸):0分钟(90%A),1分钟(90%A),3分钟(15%A),4分钟(15%A),4.50分钟(90%A),6分钟(90%A)。Turbo V离子源的温度为500℃。使用下述MS仪器参数:帘气15单位、离子喷雾电压4.8kV、气体1 45单位、气体2 35单位、CAD气体40单位。使用特定MRM试验的提取离子色谱通过峰高或面积量化所述物质。

[1326] 药物代谢动力学参数例如AUC、C_{max}、t_{1/2}(终末半衰期)、MRT(平均滞留时间)和CL(清除率)通过经验证的药物代谢动力学计算程序KinEx(版本2.5和3)的方法从得到的血浆浓度-时间曲线计算。

[1327] 由于物质量化在血浆中进行,为了适当调整药物代谢动力学参数,必须测定所述物质的血液/血浆分布。为此,将在相应物种的肝素化全血中的限定量的所述物质在滚辊混合器(tumbling roller mixer)中孵育20分钟。在以1000g离心后,测量血浆浓度(参见上文),然后通过查找商数(quotient)测定C_{血液}/C_{血浆}值。

[1328] 在大鼠中静脉给予0.3mg/kg实施例1、18、19和27后,记录以下值:

[1329]

实施例	1	18	19	27
CL _{血液} [L/h/kg]	1.1	0.46	0.32	0.35
终末半衰期[h]	0.9	1.4	3.0	5.6
平均滞留时间[h]	1.2	1.9	4.0	7.3

[1330] C. 药物组合物的示例性实施方案

[1331] 本发明的化合物可被转化成如下方式的药物制品:

[1332] 片剂:

[1333] 组成:

[1334] 100mg本发明的化合物、50mg乳糖(一水合物)、50mg玉米淀粉(天然)、10mg聚乙烯吡咯烷酮(PVP 25)(购自BASF,Ludwigshafen,Germany)和2mg硬脂酸镁。

[1335] 片重212mg、直径8mm、曲率半径12mm。

[1336] 制备:

[1337] 将本发明的化合物、乳糖和淀粉的混合物用5%浓度的PVP水溶液(m/m)制粒。将所述颗粒干燥,然后与硬脂酸镁混合5分钟。该混合物在常规压片机中进行压缩(对于片剂格式参见上文)。压缩用的指导性压缩力为15kN。

[1338] 可口服给药的悬液剂:

[1339] 组成:

[1340] 1000mg本发明的化合物、1000mg乙醇(96%)、400mg **Rhodigel**[®](购自FMC, Pennsylvania,USA的黄原胶)以及99g水。

[1341] 10ml口服悬液剂相当于100mg本发明的化合物的单一剂量。

[1342] 制备:

[1343] 将Rhodigel悬浮在乙醇中,然后将本发明的化合物加入到悬液中。在搅拌下加入水。将所述混合物搅拌约6小时直到Rhodigel的膨胀完成。

[1344] 可口服给药的溶液剂:

[1345] 组成:

[1346] 500mg本发明的化合物、2.5g聚山梨酸酯和97g聚乙二醇400。20g口服溶液剂相当于100mg本发明的化合物的单一剂量。

[1347] 制备:

[1348] 在搅拌下,将本发明的化合物悬浮在聚乙二醇和聚山梨酸酯的混合物中。持续搅拌过程直至本发明的化合物完全溶解。

[1349] 静脉给药溶液剂:

[1350] 将本发明的化合物以低于饱和溶解度的浓度溶解于生理上耐受的溶剂(例如等渗生理盐水、5%葡萄糖溶液和/或30%PEG 400溶液)中。将该溶液无菌过滤并用于填充无菌且无热原的注射容器。