



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103342696 B

(45) 授权公告日 2015. 03. 11

(21) 申请号 201310122718. 3

(22) 申请日 2007. 10. 12

(30) 优先权数据

102006050516. 6 2006. 10. 26 DE

(62) 分案原申请数据

200780048262. 3 2007. 10. 12

(73) 专利权人 拜耳先灵制药股份公司

地址 德国柏林

(72) 发明人 K. 塞德 I. 弗拉姆 F. 奥梅

J. -K. 埃古登 F. 斯托尔

J. 舒马彻 H. 威尔德 P. 科尔科夫

H. 贝克 J. 克尔德尼克

M. 阿克巴巴 M. 杰斯克

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 刘维升 李炳爱

(51) Int. Cl.

C07D 401/14(2006. 01)

C07D 417/14(2006. 01)

C07D 403/14(2006. 01)

C07D 413/14(2006. 01)

A61K 31/4439(2006. 01)

A61K 31/5377(2006. 01)

A61K 31/506(2006. 01)

A61P 9/00(2006. 01)

A61P 7/06(2006. 01)

A61P 13/12(2006. 01)

(56) 对比文件

WO 2005/030121 A2, 2005. 04. 07, 说明书第 1-42 页.

US 4698344 A, 1987. 10. 06, 说明书第 4 栏.

审查员 孙一

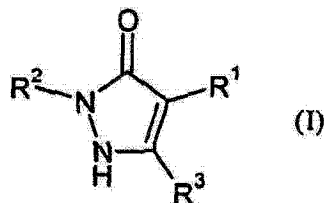
权利要求书4页 说明书119页

(54) 发明名称

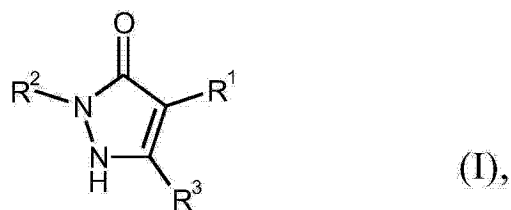
用于治疗心血管和血液病的取代的二氢吡唑啉酮

(57) 摘要

本申请涉及新的取代的二氢吡唑啉酮衍生物, 它们的制备方法, 它们对于制备用于治疗 和 / 或预防疾病的应用和它们对于制备用于治疗 和 / 或预防疾病, 特别是心血管和血液学疾病和肾病, 和用于促进伤口愈合的药物的应用。

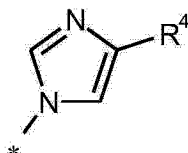


1. 具有式 (I) 的化合物,



其中

R¹ 代表具有下式的杂芳基基团



在其中

* 表示与二氢吡唑啉酮环的连接点,

和

R⁴ 表示氢, 氟, 氯, 溴, 氰基, (C₁-C₄)-烷基, 三氟甲基, 羟甲基, (C₁-C₄)-烷氧基, 三氟甲氧基, 羟基羰基或者 (C₁-C₄)-烷氧基羰基,

R² 代表具有下式的杂芳基基团



在其中

表示与二氢吡唑啉酮环的连接点,

和

R⁶, R⁶A 和 R⁶B 是相同的或者不同的并且彼此独立地表示氢或者选自以下的取代基: 氟, 氯, 溴, 氰基, (C₁-C₆)-烷基, 三氟甲基, 羟基, (C₁-C₆)-烷氧基, 三氟甲氧基, 氨基, 一-(C₁-C₄)-烷基氨基, 二-(C₁-C₄)-烷基氨基, 羟基羰基, (C₁-C₄)-烷氧基羰基和 4-~6-元杂环烷基, 在其中

(C₁-C₆)-烷基本身可以被羟基, (C₁-C₄)-烷氧基或者氨基取代

和

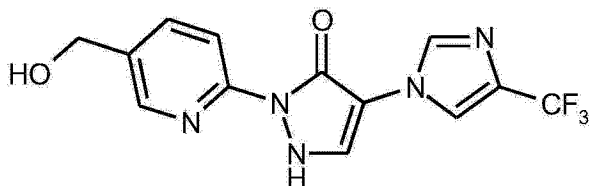
4-~6-元杂环烷基本身可以被氟, 氰基, (C₁-C₄)-烷基, 三氟甲基, 羟基, (C₁-C₄)-烷氧基, 氧代, 氨基, 一-(C₁-C₄)-烷基氨基, 二-(C₁-C₄)-烷基氨基, 羟基羰基和 / 或 (C₁-C₄)-烷氧基羰基以相同的或者不同的方式取代一次或者两次,

和

R³ 代表氢,

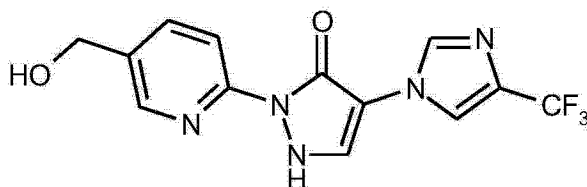
和它们的盐。

2. 根据权利要求 1 的 2-[5-(羟甲基)吡啶-2-基]-4-[4-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基]-1,2-二氢-3H-吡唑-3-酮, 其具有下式:

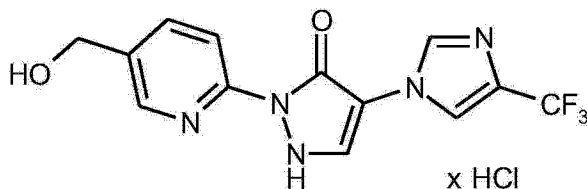


和其盐。

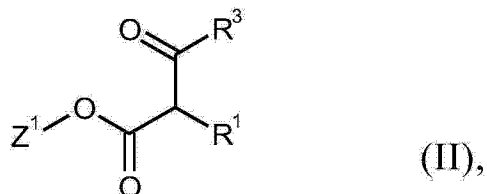
3. 根据权利要求1的2-[5-(羟甲基)吡啶-2-基]-4-[4-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基]-1,2-二氢-3H-吡唑-3-酮,其具有下式:



4. 根据权利要求1的2-[5-(羟甲基)吡啶-2-基]-4-[4-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基]-1,2-二氢-3H-吡唑-3-酮盐酸盐,其具有下式:



5. 制备如在权利要求1-4中任一项定义的具有式(I)的化合物的方法,特征在于具有下式(II)的化合物

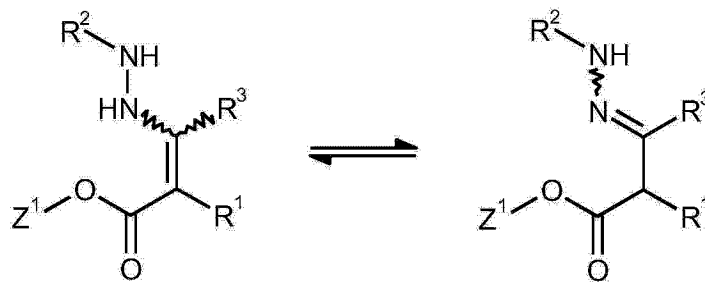


其中 R^1 和 R^3 具有在权利要求1-4中给出的意思和
 Z^1 代表甲基或者乙基,

在惰性溶剂中,任选在酸存在的条件下,与具有式(III)的化合物反应



其中 R^2 具有在权利要求1-4中给出的意思,
 以产生具有下式(IV)的化合物



(IV)

其中 Z^1 , R^1 , R^2 和 R^3 具有以上提到的意思,

其已经在这些反应条件下或者在随后的反应阶段中在碱影响下环化以产生具有式 (I) 的化合物,

和具有式 (I) 的化合物任选用碱或者酸转化成它们的盐。

6. 制备如在权利要求 1-4 中任一项定义的具有式 (I) 的化合物的方法, 其中 R^3 表示氢, 特征在于具有下式 (V) 的化合物

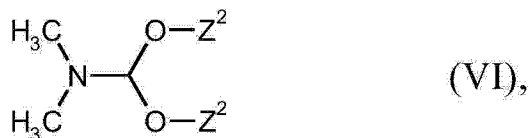


(V),

其中 R^1 具有在权利要求 1-4 中给出的意思和

Z^1 代表甲基或者乙基,

与具有下式 (VI) 的化合物经过缩合反应

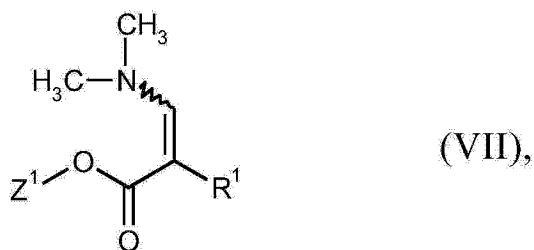


(VI),

其中

Z^2 代表甲基或者乙基,

以产生具有下式 (VII) 的化合物



(VII),

其中 Z^1 和 R^1 具有以上提到的意思,

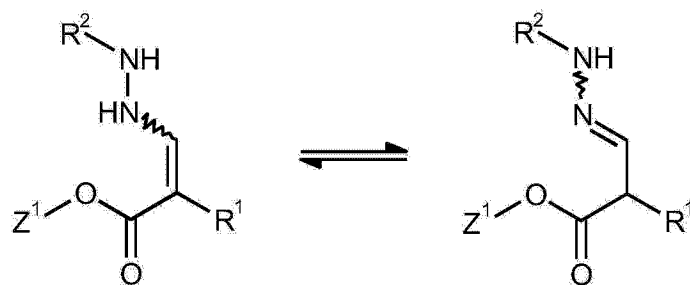
和这些随后在酸存在的条件下与具有下式 (III) 的化合物反应



(III),

其中 R^2 具有在权利要求 1-4 中给出的意思,

以产生具有下式 (IV-A) 的化合物



(IV-A)

其中 Z^1 , R^1 和 R^2 具有以上提到的意思,

其已经在这些反应条件下或者在随后的反应阶段中在碱影响下环化以产生具有式 (I) 的化合物, 在其中 R^3 代表氢。

7. 如在权利要求 1-4 之一项中定义的化合物在制备治疗和 / 或预防心血管疾病, 心功能不全, 贫血, 慢性肾病和肾机能不全的药物中的应用。

8. 包含如在权利要求 1-4 之一项中定义的、与惰性的、无毒的、药物合适的辅助物质结合的化合物的药物。

用于治疗心血管和血液病的取代的二氢吡唑啉酮

[0001] 本申请是申请号为 200780048262.3 申请的分案申请,申请号为 200780048262.3 申请的申请日是 2007 年 10 月 12 日。

[0002] 本申请涉及新的取代的二氢吡唑啉酮衍生物,它们的制备方法,它们对于治疗和 / 或预防疾病的应用和它们对于制备用于治疗 and / 或预防疾病,特别是心血管和血液病,肾病,和用于促进伤口愈合的药物的应用。

[0003] 氧对人有机体或者它的部件的不足供应,其或者由于它的持续和 / 或它的程度损害有机体或者它的部件的正常功能或者导致它的功能完全停顿,被称作缺氧。缺氧可能由在空气中吸入的有效氧的减少(例如在高海拔下在此期间),心输出量减少(例如如果心脏供血不足,由于肺动脉栓塞急性右心室超负荷),血太低的氧转运能力(例如由于贫血或者中毒,例如由于一氧化碳),由于血管闭塞局部被还原血流分界(典型地例如心,下肢或者脑的局部缺血状态,糖尿病大-和微血管病)或者还有组织增加的需氧量(例如由于增加的肌肉活动或者局部炎症)引起[Eder, Gedigk(编), Allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie,第 33 版, Springer Verlag, 柏林,1990]。

[0004] 人有机体能够有限程度上适应急性和慢性供氧减少的情况。除立即响应外,其特别地包括心输出量和呼吸输出量的增加和通过本能的神经控制机制血管的局部扩张,缺氧造成许多基因转录的改变。这里基因产物的作用用来补偿缺氧。因此,提高了糖酵解和葡萄糖转运蛋白 I 的几种酶的表达,作为其结果增加了厌氧 ATP 产生并且使得缺氧幸存成为可能[施密特, Thews(编), Physiologie des Menschen,第 27 版, Springer Verlag, 柏林,1997; Löffler, Petrides(编), Biochemie und Pathobiochemie,第 7 版, Springer Verlag, 柏林,2003]。

[0005] 缺氧还导致脉管内皮细胞生长因子 VEGF 的增强表达,作其为结果促进在含氧量低的组织中血管的再生(血管生成)。通过缺血的组织的血流量借此长期改善。在各种心血管疾病和血管闭塞疾病情况下该反-规则显然是仅仅非常不充分的[综述在以下中: Simons and Ware, Therapeutic angiogenesis in cardiovascular disease, Nat. Rev. Drug. Discov. 2(11), 863-71(2003)]。

[0006] 此外,就肽激素的全身缺氧表达而言增加了主要在肾的间质成纤维细胞中形成的红细胞生成素。借此促进在骨髓中红血球的形成,并且因此增加血的氧运输能力。该效果已经并且被高效能运动员在所称的高原训练中应用。血氧运输能力的降低例如作为出血后贫血的结果通常引起肾中红细胞生成素产量的增加。由于某种形式的贫血,该调节机制可能被干扰或者它的正常值可能调低。因此例如在遭受肾机能不全的病人中,红细胞生成素诚然在肾软组织中产生,但是对于血的氧运输能力以显著减少的量,其导致所称的肾贫血。特别是肾贫血,并且由肿瘤和 HIV 感染引起的贫血通常通过重组人体红细胞生成素(rhEPO)的肠胃外投药法治疗。对于这种昂贵的治疗目前不存在用可口服药物的替代疗法[综述在以下中: Eckardt, The potential of erythropoietin and related strategies to stimulate erythropoiesis, Curr. Opin. Investig. Drugs 2(8), 1081-5(2001); Berns, Should the target hemoglobin for patients with chronic kidney disease treated

with erythropoietic replacement therapy be changed? , Semin.Dial.18(1), 22-9(2005)]。近代研究表明,除它的红细胞生成增加作用外,红细胞生成素对含氧量低的组织,特别是心和脑还具有保护(抗-凋亡的)作用,其是独立的。此外,根据近代研究用红细胞生成素的疗法减少了具有心功能不全的病人发病的平均严重程度[综述在以下中:Caiola 和 Cheng, Use of erythropoietin in heart failure management, Ann. Pharmacother. 38(12), 2145-9(2004); 卡茨, Mechanisms and treatment of anemia in chronic heart failure, Congest. Heart. Fail. 10(5), 243-7(2004)]。

[0007] 通过缺氧诱发的以上描述的基因具有在缺氧下由所称的缺氧-可诱导的转录因子(HIF)引起它们的表达增加的共同的特征。HIF是杂二聚物转录因子,其包括 α 和 β 亚单位(subunit)。描述了三种HIF α 异构重整,其中HIF-1 α 和HIF-2 α 是高度类似的并且对于缺氧诱发的基因表达具有重要性。虽然 β 亚单位(其中已经描述了二种异构重整),其也被称为ARNT(芳香烃受体原子转运蛋白),在组成上表达, α 亚单位的表达取决于细胞中的含氧量,HIF α 蛋白质是聚-遍在蛋白质并且之后蛋白酶体降解。在缺氧下降解被抑制,以致HIF α 与ARNT二聚并且可以激活它的靶基因。这里HIF二聚物与在它的靶基因的调节序列中所称的依赖缺氧的成分(HRE)结合。HRE通过交感序列定义。在众多缺氧诱发基因的调节要素中已经检测到在起作用的HRE(综述在以下中:Semenza, Hypoxia-inducible factor1:oxygen homeostasis and disease patho-physiology, Trends Mol. Med. 7(8), 345-50(2001); Wenger 和 Gassmann, Oxygen(es)and the hypoxia-inducible factor-1, Biol. Chem. 378(7), 609-16(1997)]。

[0008] HIF α 的调节基于的分子机制已经被几个独立的研究小组的工作阐明。该机制被从种到种地保存:HIF α 被依赖氧的脯氨酰基4-羟化酶的亚类在两个特定脯氨酰基基团(人HIF-1 α 亚单位的P402和P564)上羟基化,称为PHD或者EGLN。HIF脯氨酰基4-羟化酶是依赖铁的、2-酮戊二酸-转化的加双氧酶[Epstein等, C.elegans EGL-9and mammalian homologs define a family of dioxygenases that regulate HIF by prolyl hydroxylation, Cell 107(1), 43-54(2001); Bruick 和 McKnight, A conserved family of prolyl-4-hydroxylases that modify HIF, Science 294(5545), 1337-40(2001); Ivan等, Biochemical purification and pharmacological inhibition of amammalian prolyl hydroxylase acting on hypoxia-inducible factor, Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 99(21), 13459-64(2002)]。该酶在2001年第一次被注释为脯氨酰基羟化酶[Aravind 和 Koonin, The DNA-repair protein AlkB, EGL-9, and leprecan define new families of 2-oxoglutarate-and iron-dependent dioxygenases, Genome Biol. 2(3), research0007. 1-0007. 8, 2001年二月19日编辑出版]。

[0009] pVHL肿瘤抑制蛋白,其连同elongin B和C形成所称的VBC配合物,其使HIF α 亚单位适应E3遍在蛋白连接酶,与脯氨酰羟基化的HIF α 亚单位结合。因为作为细胞内氧的浓度的函数发生HIF α 亚单位的脯氨酰基4-羟基化和它的随后的降解,HIF脯氨酰基4-羟化酶还被称为细胞氧传感器。已经识别这些酶的三种异构重整:EGLN1/PHD2, EGLN2/PHD1和EGLN3/PHD3。这些酶的两种(EGLN2/PHD1和EGLN3/PHD3)甚至在缺氧下被转录诱发并且可能负责在长期缺氧下观测到的HIF α 水平的降低[综述在以下中:Schofield 和 Ratcliffe, Oxygen sensing by HIF hydroxylases, Nat. Rev. Mol. Cell. Biol. 5(5),

343-54(2004)]。

[0010] HI HIF 脯氨酰基 4- 羟化酶的选择性药理学抑制造成依赖 HIF 的靶基因的基因表达的增加并且因此对众多疾病综合征的治疗有好处。在特别 是心血管系统疾病情况下,期待来自新的血管的诱发的在疾病期间的改进和在缺血器官的新陈代谢情况下来自需氧到厌氧 ATP 产量的变化。在长期伤口的血管形成中的改进促进了治愈方法,特别是在糟糕地治愈溃疡小腿和其它长期皮肤伤口情况下。以某种疾病形式的内生红细胞生成素的诱发,特别是在患有肾贫血的病人中,同样是针对的治疗目的。

[0011] 至今在科学文献中描述的 HIF 脯氨酰基 4- 羟化酶抑制剂没有满足对药物施加的需要。这些任何一个竞争性的酮戊二酸类似物(例如 N- 草酰氨基乙酸),其特征不在于它们的非常低的动态电势,并且因此在活体模型中在 HIF 靶基因的诱发意义上至今还未显示作用。或者它们是铁-络合剂(螯合剂),例如,其作为含铁的加双氧酶的非特异性抑制剂并且,虽然它们造成靶基因的诱发,例如红细胞生成素,在活体内,显然通过可吸收铁的络合抵消了红细胞生成。

[0012] 本发明的目的是提供新的化合物,其可以用于治疗疾病,特别是心血管和血液学疾病。

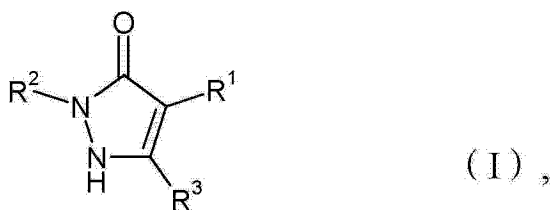
[0013] 在本发明的上下文中,现在描述了作为 HIF 脯氨酰基 4- 羟化酶特定的抑制剂的化合物并且在该特效机制基础上在活体内引起,非肠道或者口服后,诱发 HIF 靶基因,例如红细胞生成素,并且借此引起的生物进程,例如红细胞生成。

[0014] 在 EP165448 和 EP212281 中公开了具有杀菌性和/或杀菌作用的 2- 杂芳基-4- 芳基-1,2- 二氢吡啶啉酮。在 EP183159 中要求保护作为治疗呼吸道,心血管和炎症疾病的脂加氧酶抑制剂的 2- 杂芳基-4- 芳基-1,2- 二氢吡啶啉酮。在 DE2651008 中描述了具有除莠剂活性的 2,4- 二苯基-1,2- 二氢吡啶啉酮。在 Helv. Chim. Acta49(1) 中报到了某种 2- 吡啶基-1,2- 二氢吡啶啉酮的制备和药理学性质。W096/12706, W000/51989 和 W003/074550 要求保护治疗各种疾病的具有二氢吡啶啉酮局部结构的化合物,并且在 W02006/101903 中公开了治疗神经精神病学疾病的羟基-或者烷氧基-取代的联吡啶。在 W003/051833 和 W02004/089303 中还描述了治疗疼痛和各种 CNS 疾病的杂芳基-取代的吡啶衍生物。W02006/114213 同时公开了作为 HIF 脯氨酰基 4- 羟化酶抑制剂的 2,4- 二吡啶基-1,2- 二氢吡啶啉酮。

[0015] 在 Acta Crystallogr., E 部分:Structure Reports Online E57(11), o1126-o1127(2001) [Chem. Abstr. 2001:796190] 中报到了化合物 3- 甲基-1-(吡啶-2-基)-4-(1-吡啶-2-基-3-甲基-1H-吡啶-5-基)-2H-3-吡啶啉-5(1H)-酮(其它的名称:5,5'-二甲基-2,2'-二吡啶-2-基-1',2'-二氢-2H,3'-H-3,4'-二吡啶-3'-酮)的晶体 X 射线结构。在 Indian J. Heterocyclic Chem. 3(1), 5-8(1993) [Chem. Abstr. 1994:323362] 中描述了某种 3',5-二甲基-2-苯基-1'-(1,3-噻唑-2-基)-1'-H,2H-3,4'-二吡啶-5'-醇衍生物的合成。在 J. Heterocyclic Chem. 27(4), 865-870(1990) [Chem. Abstr. 1991:428557] 中报到了个别 4-(吡啶-5-基)-吡啶啉-5-酮衍生物的制备和互变现象。对于在这些出版物中提到的化合物迄今还未描述治疗应用。化合物 2-叔-丁基-1'-[4-(4-氯苯基)-1,3-噻唑-2-基]-3',5-二甲基-1'-H,2H-3,4'-二吡啶-5'-醇在 W02007/008541 中列为试验实施例。

[0016] 本发明提供了具有以下通式 (I) 的化合物

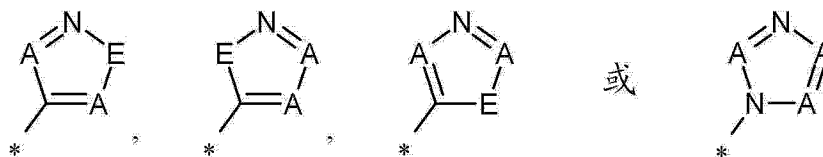
[0017]



[0018] 其中

[0019] R¹ 代表具有下式的杂芳基基团

[0020]



[0021] 在其中

[0022] * 表示与二氢吡唑啉酮环的连接点，

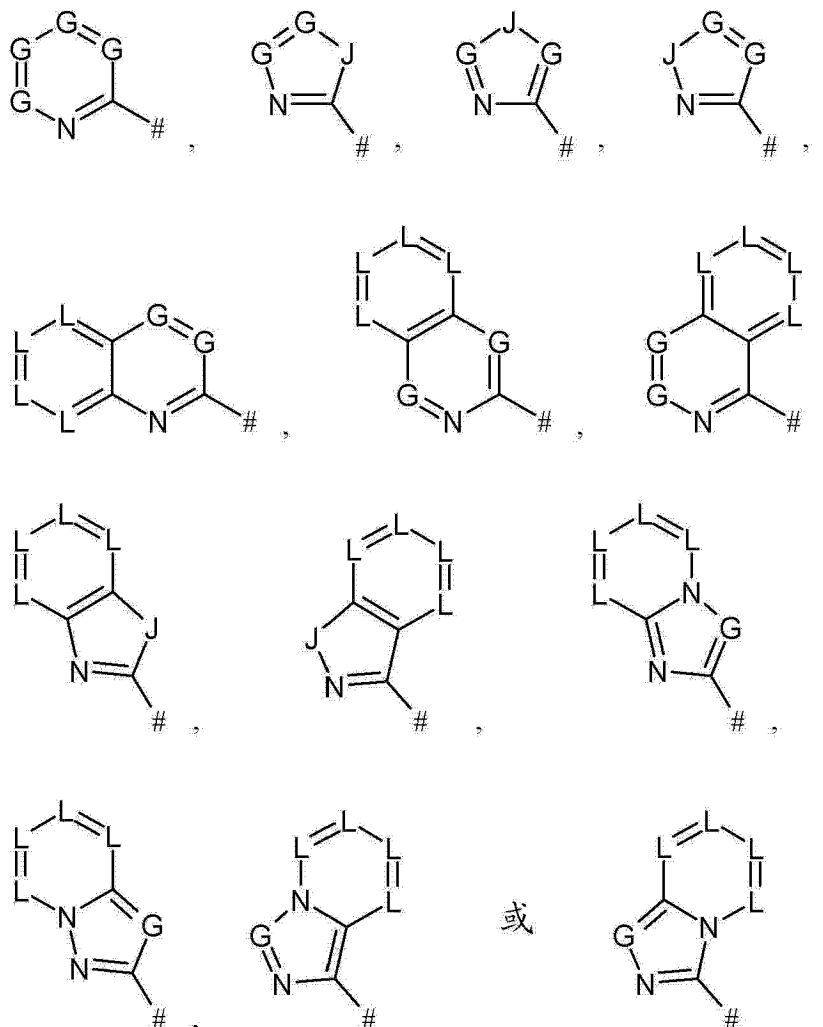
[0023] A 在每个单个出现时表示 C-R⁴ 或者 N, 在其中至多两个环成员 A 同时代表 N,

[0024] 和

[0025] E 表示 O, S 或者 N-R⁵,

[0026] R² 代表具有下式的杂芳基基团

[0027]



[0028] 在其中

[0029] # 表示与二氢吡啶酮环的连接点，

[0030] G 在每个单个出现时表示 $C-R^6$ 或者 N，在其中至多两个环成员 G 同时代表 N，

[0031] J 表示 O, S 或者 $N-R^7$

[0032] 和

[0033] L 在每个单个出现时表示 $C-R^8$ 或者 N，在其中至多两个环成员 L 同时代表 N，

[0034] 在其中

[0035] R^4 , R^6 和 R^8 是相同的或者不同的并且在每个单个情况下彼此独立地代表氢或者选自以下的取代基：卤素，氰基，硝基， (C_1-C_6) -烷基， (C_3-C_7) -环烷基，4-~10-元杂环烷基，苯基，5-或者6-元杂芳基， $-C(=O)-R^9$ ， $-C(=O)-OR^{10}$ ， $-C(=O)-NR^{11}R^{12}$ ， $-O-C(=O)-R^{13}$ ， $-O-C(=O)-NR^{14}R^{15}$ ， $-NR^{16}-C(=O)-R^{17}$ ， $-NR^{18}-C(=O)-OR^{19}$ ， $-NR^{20}-C(=O)-NR^{21}R^{22}$ ， $-NR^{23}-SO_2-R^{24}$ ， $-SO_2-R^{25}$ ， $-SO_2-NR^{26}R^{27}$ ， $-OR^{28}$ ， $-SR^{29}$ 和 $-NR^{30}R^{31}$ ，在其中

[0036] (i) (C_1-C_6) -烷基本身可以以相同的或者不同的方式被选自以下的基团取代一次至三次：卤素，氰基，氧代， (C_3-C_7) -环烷基，4-~10-元杂环烷基，苯基，5-或者6-元杂芳基， $-C(=O)-R^9$ ， $-C(=O)-OR^{10}$ ， $-C(=O)-NR^{11}R^{12}$ ， $-O-C(=O)-R^{13}$ ， $-O-C(=O)-NR^{14}R^{15}$ ， $-NR^{16}-C(=O)-R^{17}$ ， $-NR^{18}-C(=O)-OR^{19}$ ， $-NR^{20}-C(=O)-NR^{21}R^{22}$ ， $-NR^{23}-SO_2-R^{24}$ ， $-SO_2-R^{25}$ ， $-SO_2-NR^{26}R^{27}$ ， $-OR^{28}$ ， $-SR^{29}$ 和 $-NR^{30}R^{31}$ ，

[0037] 在其中最后提到的环烷基, 杂环烷基, 苯基和杂芳基基团本身可以在每一种情况下被卤素, 氰基, (C_1-C_4) -烷基, 三氟甲基, 羟基, (C_1-C_4) -烷氧基, 三氟甲氧基, 氧代, 氨基, $-(C_1-C_4)$ -烷基氨基, 二- (C_1-C_4) -烷基氨基, 羟基羰基和 / 或 (C_1-C_4) -烷氧基羰基以相同的或者不同的方式取代最多三次,

[0038] (ii) (C_3-C_7) -环烷基, 4- ~ 10- 元杂环烷基, 苯基和 5- 或者 6- 元杂芳基本身可以在每一种情况下被选自以下的基团以相同的或者不同的方式取代一次 - 三次: (C_1-C_6) -烷基, 卤素, 氰基, 氧代, $-C(=O)-R^9$, $-C(=O)-OR^{10}$, $-C(=O)-NR^{11}R^{12}$, $-O-C(=O)-R^{13}$, $-O-C(=O)-NR^{14}R^{15}$, $-NR^{16}-C(=O)-R^{17}$, $-NR^{18}-C(=O)-OR^{19}$, $-NR^{20}-C(=O)-NR^{21}R^{22}$, $-NR^{23}-SO_2-R^{24}$, $-SO_2-R^{25}$, $-SO_2-NR^{26}R^{27}$, $-OR^{28}$, $-SR^{29}$ 和 $-NR^{30}R^{31}$,

[0039] 在其中最后提到的烷基本身可以被卤素, 氰基, 羟基, 三氟甲氧基, (C_1-C_4) -烷氧基, 氨基, $-(C_1-C_4)$ -烷基氨基, 二- (C_1-C_4) -烷基氨基, 羟基羰基, (C_1-C_4) -烷氧基羰基, (C_3-C_7) -环烷基, 4- ~ 7- 元杂环烷基, 苯基和 / 或 5- 或者 6- 元杂芳基以相同的或者不同的方式取代最多三次,

[0040] (iii) $R^9, R^{10}, R^{11}, R^{13}, R^{14}, R^{17}, R^{19}, R^{21}, R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{28}, R^{29}$ 和 R^{30} 在每个单个出现时彼此独立地代表选自以下的基团: 氢, (C_1-C_6) -烷基, (C_3-C_7) -环烷基, 4- ~ 10- 元杂环烷基, 苯基和 5- 或者 6- 元杂芳基, 在其中

[0041] (C_3-C_7) -环烷基, 4- ~ 10- 元杂环烷基, 苯基和 5- 或者 6- 元杂芳基本身可以在每一种情况下被卤素, 氰基, (C_1-C_4) -烷基, 三氟甲基, 羟基, (C_1-C_4) -烷氧基, 三氟甲氧基, 氧代, 氨基, $-(C_1-C_4)$ -烷基氨基, 二- (C_1-C_4) -烷基氨基, 羟基羰基和 / 或 (C_1-C_4) -烷氧基羰基以相同的或者不同的方式取代最多三次,

[0042] 和

[0043] (C_1-C_6) -烷基可以被卤素, 氰基, 羟基, 三氟甲氧基, (C_1-C_4) -烷氧基, 氨基, $-(C_1-C_4)$ -烷基氨基, 二- (C_1-C_4) -烷基氨基, 羟基羰基, (C_1-C_4) -烷氧基羰基, (C_3-C_7) -环烷基, 4- ~ 7- 元杂环烷基, 苯基和 / 或 5- 或者 6- 元杂芳基以相同的或者不同的方式取代一次 - 三次,

[0044] (iv) $R^{12}, R^{15}, R^{16}, R^{18}, R^{20}, R^{22}, R^{23}, R^{27}$ 和 R^{31} 在每个单个出现时彼此独立地代表选自氢和 (C_1-C_6) -烷基的基团,

[0045] 在其中 (C_1-C_6) -烷基可以被卤素, 氰基, 羟基, 三氟甲氧基, (C_1-C_4) -烷氧基, 氨基, $-(C_1-C_4)$ -烷基氨基, 二- (C_1-C_4) -烷基氨基, 羟基羰基和 / 或 (C_1-C_4) -烷氧基羰基以相同的或者不同的方式取代一次 - 三次,

[0046] 和 / 或在其中

[0047] (v) 在每一种情况下与它们连接的原子配对的 R^{11} 和 R^{12} , R^{14} 和 R^{15} , R^{16} 和 R^{17} , R^{18} 和 R^{19} , R^{20} 和 R^{21} , R^{21} 和 R^{22} , R^{23} 和 R^{24} , R^{26} 和 R^{27} 以及 R^{30} 和 R^{31} 可以形成 5- 或者 6- 元杂环烷基环, 其可以被卤素, 氰基, (C_1-C_4) -烷基, 三氟甲基, 羟基, (C_1-C_4) -烷氧基, 三氟甲氧基, 氧代, 氨基, $-(C_1-C_4)$ -烷基氨基, 二- (C_1-C_4) -烷基氨基, 羟基羰基和 / 或 (C_1-C_4) -烷氧基羰基以相同的或者不同的方式取代一次 - 三次,

[0048] 和

[0049] R^5 和 R^7 是相同的或者不同的并且代表氢或者选自以下的取代基: (C_1-C_6) -烷基, (C_3-C_7) -环烷基, 4- ~ 7- 元杂环烷基, 苯基和 5- 或者 6- 元杂芳基, 在其中

[0050] (i) (C_1-C_6) -烷基本身可以被选自以下的基团以相同的或者不同的方式取代一次-三次: 卤素, 氰基, 氧代, (C_3-C_7) -环烷基, 4-~7-元杂环烷基, 苯基, 5-或者6-元杂芳基, $-C(=O)-R^9$, $-C(=O)-OR^{10}$, $-C(=O)-NR^{11}R^{12}$, $-O-C(=O)-R^{13}$, $-O-C(=O)-NR^{14}R^{15}$, $-NR^{16}-C(=O)-R^{17}$, $-NR^{18}-C(=O)-OR^{19}$, $-NR^{20}-C(=O)-NR^{21}R^{22}$, $-NR^{23}-SO_2-R^{24}$, $-SO_2-R^{25}$, $-SO_2-NR^{26}R^{27}$, $-OR^{28}$, $-SR^{29}$ 和 $-NR^{30}R^{31}$,

[0051] 在其中最后提到的环烷基, 杂环烷基, 苯基和杂芳基基团本身可以在每一种情况下被卤素, 氰基, (C_1-C_4) -烷基, 三氟甲基, 羟基, (C_1-C_4) -烷氧基, 三氟甲氧基, 氧代, 氨基, 一- (C_1-C_4) -烷基氨基, 二- (C_1-C_4) -烷基氨基, 羟基羰基和/或 (C_1-C_4) -烷氧基羰基以相同的或者不同的方式取代最多三次,

[0052] 和

[0053] (ii) (C_3-C_7) -环烷基, 4-~7-元杂环烷基, 苯基和 5-或者 6-元杂芳基本身可以在每一种情况下被选自以下的基团以相同的或者不同的方式取代一次-三次: (C_1-C_6) -烷基, 卤素, 氰基, 氧代, $-C(=O)-R^9$, $-C(=O)-OR^{10}$, $-C(=O)-NR^{11}R^{12}$, $-O-C(=O)-R^{13}$, $-O-C(=O)-NR^{14}R^{15}$, $-NR^{16}-C(=O)-R^{17}$, $-NR^{18}-C(=O)-OR^{19}$, $-NR^{20}-C(=O)-NR^{21}R^{22}$, $-NR^{23}-SO_2-R^{24}$, $-SO_2-R^{25}$, $-SO_2-NR^{26}R^{27}$, $-OR^{28}$, $-SR^{29}$ 和 $-NR^{30}R^{31}$,

[0054] 在其中最后提到的烷基本身可以被卤素, 氰基, 羟基, 三氟甲氧基, (C_1-C_4) -烷氧基, 氨基, 一- (C_1-C_4) -烷基氨基, 二- (C_1-C_4) -烷基氨基, 羟基羰基, (C_1-C_4) -烷氧基羰基, (C_3-C_7) -环烷基, 4-~7-元杂环烷基, 苯基和/或 5-或者 6-元杂芳基以相同的或者不同的方式取代最多三次,

[0055] 在其中

[0056] (a) $R^9, R^{10}, R^{11}, R^{13}, R^{14}, R^{17}, R^{19}, R^{21}, R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{28}, R^{29}$ 和 R^{30} 对于每个单个出现时彼此独立地代表选自以下的基团: 氢, (C_1-C_6) -烷基, (C_3-C_7) -环烷基, 4-~7-元杂环烷基, 苯基和 5-或者 6-元杂芳基, 在其中

[0057] (C_3-C_7) -环烷基, 4-~7-元杂环烷基, 苯基和 5-或者 6-元杂芳基本身可以在每一种情况下被卤素, 氰基, (C_1-C_4) -烷基, 三氟甲基, 羟基, (C_1-C_4) -烷氧基, 三氟甲氧基, 氧代, 氨基, 一- (C_1-C_4) -烷基氨基, 二- (C_1-C_4) -烷基氨基, 羟基羰基和/或 (C_1-C_4) -烷氧基羰基以相同的或者不同的方式取代最多三次,

[0058] 和

[0059] (C_1-C_6) -烷基可以被卤素, 氰基, 羟基, 三氟甲氧基, (C_1-C_4) -烷氧基, 氨基, 一- (C_1-C_4) -烷基氨基, 二- (C_1-C_4) -烷基氨基, 羟基羰基, (C_1-C_4) -烷氧基羰基, (C_3-C_7) -环烷基, 4-~7-元杂环烷基, 苯基和/或 5-或者 6-元杂芳基以相同的或者不同的方式取代一次-三次,

[0060] (b) $R^{12}, R^{15}, R^{16}, R^{18}, R^{20}, R^{22}, R^{23}, R^{27}$ 和 R^{31} 对于每个单个出现时彼此独立地代表选自氢和 (C_1-C_6) -烷基的基团,

[0061] 在其中 (C_1-C_6) -烷基可以被卤素, 氰基, 羟基, 三氟甲氧基, (C_1-C_4) -烷氧基, 氨基, 一- (C_1-C_4) -烷基氨基, 二- (C_1-C_4) -烷基氨基, 羟基羰基和/或 (C_1-C_4) -烷氧基羰基以相同的或者不同的方式取代一次-三次,

[0062] 和/或

[0063] (c) 在每一种情况下与它们连接的原子配对的 R^{11} 和 R^{12} , R^{14} 和 R^{15} , R^{16} 和 R^{17} , R^{18} 和

R^{19} , R^{20} 和 R^{21} , R^{21} 和 R^{22} , R^{23} 和 R^{24} , R^{26} 和 R^{27} 以及 R^{30} 和 R^{31} 可以形成 5- 或者 6- 元杂环烷基环,其可以被被卤素,氰基, (C_1-C_4) - 烷基,三氟甲基,羟基, (C_1-C_4) - 烷氧基,三氟甲氧基,氧代,氨基, $-(C_1-C_4)$ - 烷基氨基,二- (C_1-C_4) - 烷基氨基,羟基羰基和 / 或 (C_1-C_4) - 烷氧基羰基以相同的或者不同的方式取代一次 - 三次,

[0064] 和

[0065] R^3 代表氢, (C_1-C_6) - 烷基或者 (C_3-C_7) - 环烷基,

[0066] 和它们的盐,溶剂化物和盐的溶剂化物,

[0067] 以下化合物除外

[0068] 3- 甲基 -1-(吡啶 -2- 基)-4-(1- 吡啶 -2- 基 -3- 甲基 -1H- 吡唑 -5- 基)-2H-3- 吡唑啉 -5(1H)- 酮,

[0069] 3', 5- 二甲基 -2- 苯基 -1' -(4- 苯基 -1,3- 噻唑 -2- 基)-1' H, 2H-3,4' - 双吡唑 -5' - 醇,

[0070] 3', 5- 二甲基 -2- 苯基 -1' -(4- 噻吩 -2- 基 -1,3- 噻唑 -2- 基)-1' H, 2H-3,4' - 双吡唑 -5' - 醇,

[0071] 3', 5- 二甲基 -1' -(4- 甲基 -1,3- 噻唑 -2- 基)-2- 苯基 -1' H, 2H-3,4' - 双吡唑 -5' - 醇,

[0072] 2-(4- 氯苯基)-3', 5- 二甲基 -1' -(4- 苯基 -1,3- 噻唑 -2- 基)-1' H, 2H-3,4' - 双吡唑 -5' - 醇,

[0073] 和

[0074] 2- 叔 - 丁基 -1' -[4-(4- 氯苯基)-1,3- 噻唑 -2- 基]-3', 5- 二甲基 -1' H, 2H-3,4' - 双吡唑 -5' - 醇。

[0075] 根据本发明的化合物是具有式 (I) 的化合物和它们的盐,溶剂化物 和盐的溶剂化物,在具有以下提到的式的式 (I) 中包括的化合物和它们的盐,溶剂化物和盐的溶剂化物,和在式 (I) 中包括的和以下作为实施例提到的化合物和它们的盐,溶剂化物和盐的溶剂化物,只要在式 (I) 中包括的和以下提到的化合物还不是盐,溶剂化物和盐的溶剂化物。

[0076] 根据本发明的化合物可以以立体异构的形式 (对映异构体,非对应异构体) 存在,这取决于它们的结构。本发明因此包括对映异构体或者非对应异构体和它们的具体的混合物。立体异构相同的组分可以由具有对映异构体和 / 或非对应异构体的这种混合物以已和的方式分离。

[0077] 如果根据本发明的化合物可以以互变异构形式存在,那么本发明包括全部互变异构形式。

[0078] 在本发明的上下文中优选的盐是根据本发明的化合物的生理可接受的盐。也包括本身不适于药用但是例如可以用于根据本发明的化合物的分离或者提纯的盐。

[0079] 根据本发明的化合物的生理可接受的盐包括无机酸,羧酸类和磺酸的酸加成盐,例如盐酸,氢溴酸,硫酸,磷酸,甲磺酸,乙磺酸,甲苯磺酸,苯磺酸,萘二磺酸,乙酸,三氟乙酸,丙酸,乳酸,酒石酸,苹果酸,柠檬酸,富马酸,马来酸和苯甲酸的盐。

[0080] 根据本发明的化合物的生理可接受的盐还包括常用碱的盐,例如和优选碱金属盐 (例如钠和钾盐),碱土金属盐 (例如钙和镁盐) 和衍生自氨或者具有 1-16 个 C 原子的有机胺的铵盐,例如和优选乙胺,二乙胺,三乙胺,乙基二异丙基胺,一乙醇胺,二乙醇胺,三乙

醇胺,二环己基胺,二甲基胺基乙醇,普鲁卡因,二苄基胺,N-甲基吗啉,精氨酸,赖氨酸,乙二胺和N-甲基哌啶的盐。

[0081] 在本发明的上下文中溶剂化物被称作根据本发明的化合物的那些形式,其通过与溶剂分子配位形成固态或者液态的复合物。水合物是溶剂化物的特定形式,其中配位用水进行。在本发明的上下文中水合物是优选的溶剂化物。

[0082] 本发明此外还包括根据本发明的化合物的药物前体。术语“药物前体”包括其本身可以是生物学活性的或者非活性的,但是在它们在身体内停留期间转化(例如代谢或者水解)成根据本发明的化合物的化合物。

[0083] 在本发明的上下文中,取代基具有以下意思,除非另外说明:

[0084] 在本发明的上下文中 (C_1-C_6) -烷基和 (C_1-C_4) -烷基代表具有1-6个或者分别地1-4个碳原子的直链或者支链烷基基团。优选具有1-4个碳原子的直链或者支链烷基基团。可以提到例如和优选:甲基,乙基,正-丙基,异丙基,正-丁基,异-丁基,仲-丁基,叔-丁基,1-乙基丙基,正-戊基和正-己基。

[0085] 在本发明的上下文中 (C_1-C_6) -烷氧基和 (C_1-C_4) -烷氧基代表具有1-6个或者分别地1-4个碳原子的直链或者支链烷氧基基团。优选具有1-4个碳原子的直链或者支链烷氧基基团。可以提到例如和优选:甲氧基,乙氧基,正-丙氧基,异丙氧基,正-丁氧基,异-丁氧基,正-戊氧基和正-己氧基。

[0086] 在本发明的上下文中 $-(C_1-C_6)$ -烷基氨基和 $-(C_1-C_4)$ -烷基氨基代表具有包含1-6个或者分别地1-4个碳原子的直链或者支链烷基取代基的氨基基团。优选具有1-4个碳原子的直链或者支链-烷基氨基基团。可以提到例如和优选:甲基氨基,乙基氨基,正-丙基氨基,异丙基氨基,正-丁基氨基,叔-丁基氨基,正-戊基氨基和正-己基氨基。

[0087] 在本发明的上下文中 $-(C_1-C_6)$ -二烷基氨基和 $-(C_1-C_4)$ -二烷基氨基代表具有两个每个包含1-6个或者分别地1-4个碳原子的相同的或者不同的直链或者支链烷基取代基的氨基基团。优选在各自情况下具有1-4个碳原子的直链或者支链二烷基氨基基团。可以提到例如和优选:N,N-二甲基氨基,N,N-二乙基氨基,N-乙基-N-甲基氨基,N-甲基-N-正-丙基氨基,N-异丙基-N-正-丙基氨基,N,N-二异丙基氨基,N-正-丁基-N-甲基氨基,N-叔-丁基-N-甲基氨基,N-甲基-N-正-戊基氨基和N-正-己基-N-甲基氨基。

[0088] 在本发明的上下文中 (C_1-C_6) -烷氧基羰基和 (C_1-C_4) -烷氧基羰基代表具有1-6个或者分别地1-4个碳原子的且其通过羰基基团连接的直链或者支链烷氧基基团。优选在烷氧基基团中具有1-4个碳原子的直链或者支链烷氧基羰基基团。可以提到例如和优选:甲氧基羰基,乙氧基羰基,正-丙氧基羰基,异丙氧基羰基,正-丁氧基羰基和叔丁氧基羰基。

[0089] 在本发明的上下文中 (C_3-C_7) -环烷基和 (C_3-C_6) -环烷基代表具有3-7个或者分别地3-6个环碳原子的单环的、饱和的碳环基团。可以提到例如和优选:环丙基,环丁基,环戊基,环己基和环庚基。

[0090] 在本发明的上下文中4-~10-元杂环烷基代表杂环基团,其是一-或者任选二环的、饱和的或者包含双键并且总共具有4-10个环原子,包含一个或两个来自N,O和/或S的环杂原子并且通过环碳原子或者任选环氮原子连接。可以提到例如:吡啶基,氮杂环丁烷基,硫杂环丁基(thietanyl),吡咯烷基,吡咯啉基,吡唑烷基,二氢吡唑基,四氢呋喃基,

thiolanyl, 1,3-噁唑烷基, 1,3-噻唑烷基, 哌啶基, 四氢吡啶基, 哌嗪基, 四氢吡喃基, 二氢吡喃基, 四氢噻喃基, 1,3-二噁烷基, 1,4-二噁烷基, 吗啉基, 硫代吗啉基, 六氢吡啶基, 六氢-1,4-二吡啶基, 八氢吡啶基, 八氢吡咯并[3,4-b]吡咯基, 八氢异吡啶基, 八氢吡咯并[3,4-b]吡啶基, 六氢吡咯并[3,4-c]吡啶基, 八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪基, 十氢异喹啉基, 八氢吡啶并[1,2-a]吡嗪基, 7-氮杂双环[2.2.1]庚烷基, 3-氮杂双环[3.2.0]庚烷基, 3-氮杂双环[3.2.1]辛烷基和 8-氮杂双环[3.2.1]辛烷基, 8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷基。在本发明的上下文中优选单环的、饱和的具有总共 4-7 个环原子的 4-~7-元杂环烷基基团, 其包含一个或两个来自 N, O 和 / 或 S 的环杂原子并且通过环碳原子或者任选环氮原子连接。可以提到例如: 吡啶基, 氮杂环丁烷基, 硫杂环丁基, 吡咯烷基, 吡唑烷基, 四氢呋喃基, thiolanyl, 1,3-噁唑烷基, 哌啶基, 哌嗪基, 四氢吡喃基, 四氢噻喃基, 1,3-二噁烷基, 1,4-二噁烷基, 吗啉基, 硫代吗啉基, 六氢吡啶基, 六氢-1,4-二吡啶基。特别优选具有总共 4~6 个环原子的 4-~6-元杂环烷基基团, 其包含一个或两个来自 N 和 / 或 O 的环杂原子, 例如吡咯烷基, 四氢呋喃基, 哌啶基, 哌嗪基, 四氢吡喃基和吗啉基。

[0091] 在本发明的上下文中 5-或者 6-元杂芳基 代表具有总共 5 个或者分别地 6 个环原子的芳族杂环基 (杂芳族的), 其包含最多四个相同的或者不同的来自 N, O 和 / 或 S 的环杂原子并且通过环碳原子或者任选通过环氮原子连接。可以提到例如: 呋喃基, 吡咯基, 噻吩基, 吡唑基, 咪唑基, 噻唑基, 噁唑基, 异噁唑基, 异噻唑基, 三唑基, 噁二唑基, 噻二唑基, 四唑基, 吡啶基, 嘧啶基, 哒嗪基, 吡嗪基, 三嗪基。优选具有最多三个来自 N, O 和 / 或 S 的环杂原子的 5-或者 6-元杂芳基基团, 例如呋喃基, 噻吩基, 噻唑基, 噁唑基, 异噻唑基, 异噁唑基, 吡唑基, 咪唑基, 三唑基, 噁二唑基, 噻二唑基, 吡啶基, 嘧啶基, 哒嗪基, 吡嗪基。

[0092] 在本发明的上下文中 卤素 包括氟, 氯, 溴和碘。优选氟, 氯和溴, 并且特别优选氟和氯。

[0093] 如果在根据本发明的化合物中基团被取代, 基团可以是一-或者多取代的, 除非另外说明。在本发明的上下文中, 对于所有多次出现的基团, 其意思彼此独立。优选被一个, 两个或者三个相同的或者不同的取代基取代。特别优选被一个或两个相同的或者不同的取代基取代。

[0094] 在本发明的上下文中优选的具有式 (I) 的化合物是下列那些, 其中

[0095] R^1 代表具有下式的杂芳基基团

[0096]



[0097] 在其中

[0098] * 表示与有二氢吡唑啉酮环的连接点,

[0099] A 在每个单个出现时表示 $C-R^4$ 或者 N, 在其中至多两个环成员 A 同时代表 N, 在其中

[0100] R^4 在每个单个情况中, 彼此独立地代表氢或者选自以下的取代基: 氟, 氯, 溴, 氰基, 硝基, (C_1-C_6) -烷基, 羟基, (C_1-C_6) -烷氧基, 三氟甲氧基, 氨基, 一- (C_1-C_6) -烷基氨基,

二-(C₁-C₆)-烷基氨基,羟基羰基和(C₁-C₆)-烷氧基羰基,

[0101] 在其中提到的(C₁-C₆)-烷基基团本身可以被氟,氯,溴,氰基,羟基,三氟甲氧基,(C₁-C₄)-烷氧基,氨基,一-(C₁-C₄)-烷基氨基,二-(C₁-C₄)-烷基氨基,羟基羰基和/或(C₁-C₄)-烷氧基羰基以相同的或者不同的方式取代最多三次,

[0102] 和

[0103] E 表示 O, S 或者 N-R⁵, 在其中

[0104] R⁵ 代表氢或者(C₁-C₆)-烷基,

[0105] R² 代表具有下式的杂芳基基团

[0106]



[0107] 在其中

[0108] # 表示与二氢吡唑啉酮环的连接点,

[0109] G 在各自情况下表示 C-R⁶ 或者 N, 在其中两个环成员 G 的不多于一个代表 N, 在其中

[0110] R⁶ 在每个单个情况中,彼此独立地代表氢或者选自以下的取代基:氟,氯,溴,氰基,(C₁-C₆)-烷基,(C₃-C₆)-环烷基,4-~6-元杂环烷基,苯基,5-或者6-元杂芳基,-C(=O)-OR¹⁰, -C(=O)-NR¹¹R¹², -O-C(=O)-R¹³, -O-C(=O)-NR¹⁴R¹⁵, -NR¹⁶-C(=O)-R¹⁷, -NR¹⁸-C(=O)-OR¹⁹, -NR²⁰-C(=O)-NR²¹R²², -NR²³-SO₂-R²⁴, -OR²⁸ 和 -NR³⁰R³¹, 在其中

[0111] (i) (C₁-C₆)-烷基本身可以被选自以下的取代基以相同的或者不同的方式取代一次~三次:氟,氯,溴,氰基,(C₃-C₆)环烷基,4-~6-元杂环烷基,苯基,5-或者6-元杂芳基,-C(=O)-OR¹⁰, -C(=O)-NR¹¹R¹², -O-C(=O)-R¹³, -O-C(=O)-NR¹⁴R¹⁵, -NR¹⁶-C(=O)-R¹⁷, -NR¹⁸-C(=O)-OR¹⁹, -NR²⁰-C(=O)-NR²¹R²², -NR²³-SO₂-R²⁴, -OR²⁸ 和 -NR³⁰R³¹,

[0112] 在其中最后提到的环烷基,杂环烷基,苯基和杂芳基基团本身可以在各自情况下被氟,氯,溴,氰基,(C₁-C₄)-烷基,三氟甲基,羟基,(C₁-C₄)-烷氧基,三氟甲氧基,氧代,氨基,一-(C₁-C₄)-烷基氨基,二-(C₁-C₄)-烷基氨基,羟基羰基和/或(C₁-C₄)-烷氧基羰基以相同的或者不同的方式取代最多两次,

[0113] (ii) (C₃-C₆)-环烷基,4-~6-元杂环烷基,苯基和5-或者6-元杂芳基本身可以在各自情况下被氟,氯,溴,氰基,(C₁-C₄)-烷基,三氟甲基,羟基,(C₁-C₄)-烷氧基,三氟甲氧基,氧代,氨基,一-(C₁-C₄)-烷基氨基,二-(C₁-C₄)-烷基氨基,羟基羰基和/或(C₁-C₄)-烷氧基羰基以相同的或者不同的方式取代一次或者两次,

[0114] (iii) R¹⁰, R¹¹, R¹³, R¹⁴, R¹⁷, R¹⁹, R²¹, R²⁴, R²⁸ 和 R³⁰ 在每个单个出现时彼此独立地代表选自以下的基团:氢,(C₁-C₆)-烷基,(C₃-C₆)-环烷基,4-~6-元杂环烷基,苯基和5-或者6-元杂芳基,在其中(C₃-C₆)-环烷基,4-~6-元杂环烷基,苯基和5-或者6-元杂芳基本身可以在各自情况下被氟,氯,溴,氰基,(C₁-C₄)-烷基,三氟甲基,羟基,(C₁-C₄)-烷氧基,三氟甲氧基,氧代,氨基,一-(C₁-C₄)-烷基氨基,二-(C₁-C₄)-烷基氨基,羟基羰基和/或(C₁-C₄)-烷氧基羰基以相同的或者不同的方式取代最多三次,

[0115] 和

[0116] (C_1-C_6) -烷基可以被氟, 氯, 溴, 氰基, 羟基, 三氟甲氧基, (C_1-C_4) -烷氧基, 氨基, $1-(C_1-C_4)$ -烷基氨基, $2-(C_1-C_4)$ -烷基氨基, 羟基羰基, (C_1-C_4) -烷氧基羰基, (C_3-C_6) -环烷基, 4- ~ 6- 元杂环烷基, 苯基和 / 或 5- 或者 6- 元杂芳基以相同的或者不同的方式取代一次 ~ 三次,

[0117] (iv) $R^{12}, R^{15}, R^{16}, R^{18}, R^{20}, R^{22}, R^{23}$ 和 R^{31} 在每个单个出现时彼此独立地代表选自氢和 (C_1-C_6) -烷基的基团,

[0118] 在其中 (C_1-C_6) -烷基可以被氟, 氯, 溴, 氰基, 羟基, 三氟甲氧基, (C_1-C_4) -烷氧基, 氨基, $1-(C_1-C_4)$ -烷基氨基, $2-(C_1-C_4)$ -烷基氨基, 羟基羰基和 / 或 (C_1-C_4) -烷氧基羰基以相同的或者不同的方式取代一次或者两次,

[0119] 和 / 或在其中

[0120] (v) 在每一种情况下与它们连接的原子配对的 R^{11} 和 R^{12} , R^{14} 和 R^{15} , R^{16} 和 R^{17} , R^{18} 和 R^{19} , R^{20} 和 R^{21} , R^{21} 和 R^{22} , R^{23} 和 R^{24} 以及 R^{30} 和 R^{31} 可以形成 5- 或者 6- 元杂环烷基环, 其可以被氟, 氯, 溴, 氰基, (C_1-C_4) -烷基, 三氟甲基, 羟基, (C_1-C_4) -烷氧基, 三氟甲氧基, 氧代, 氨基, $1-(C_1-C_4)$ -烷基氨基, $2-(C_1-C_4)$ -烷基氨基, 羟基羰基和 / 或 (C_1-C_4) -烷氧基羰基以相同的或者不同的方式取代一次或者两次,

[0121] 和

[0122] J 表示 0 或者 S,

[0123] 和

[0124] R^3 代表氢或者甲基,

[0125] 和它们的盐, 溶剂化物和盐的溶剂化物。

[0126] 在本发明的上下文中优选的具有式 (I) 的化合物还是下列那些, 其中

[0127] R^1 代表具有下式的杂芳基基团

[0128]



[0129] 在其中

[0130] * 表示与二氢吡唑啉酮环的连接点,

[0131] A 在每个单个出现时表示 $C-R^4$ 或者 N, 在其中至多一个环成员 A 代表 N, 在其中

[0132] R^4 在每个单个情况下彼此独立地代表氢或者选自以下的基团: 氟, 氯, 溴, 氰基, 硝基, (C_1-C_6) -烷基, 羟基, (C_1-C_6) -烷氧基, 三氟甲氧基, 氨基, $1-(C_1-C_6)$ -烷基氨基, $2-(C_1-C_6)$ -烷基氨基, 羟基羰基和 (C_1-C_6) -烷氧基羰基,

[0133] 在其中提到的 (C_1-C_6) -烷基基团本身可以被氟, 羟基, 三氟甲氧基, (C_1-C_4) -烷氧基, 氨基, $1-(C_1-C_4)$ -烷基氨基, $2-(C_1-C_4)$ -烷基氨基, 羟基羰基和 / 或 (C_1-C_4) -烷氧基羰基以相同的或者不同的方式取代最多三次,

[0134] 和

[0135] E 表示 0 或者 S,

[0136] R^2 代表具有下式的杂芳基基团

[0137]



[0138] 在其中

[0139] # 表示与二氢吡唑啉酮环的连接点，

[0140] G 在每一种情况下表示 C-R⁶ 或者 N，在其中两个环成员 G 的不多于一个代表 N，在其中

[0141] R⁶ 在每个单个情况下，彼此独立地代表氢或者选自以下的取代基：氟，氯，溴，氰基，(C₁-C₆)-烷基，(C₃-C₆)-环烷基，4- ~ 6- 元杂环烷基，苯基，5- 或者 6- 元杂芳基，-C(=O)-OR¹⁰，-C(=O)-NR¹¹R¹²，-NR¹⁶-C(=O)-R¹⁷，-NR¹⁸-C(=O)-ONR¹⁹，-OR²⁸ 和 -NR³⁰R³¹，在其中

[0142] (i) (C₁-C₆)-烷基本身可以被选自以下的基团以相同的方式取代一次 - 三次：氟，(C₃-C₆)-环烷基，4- ~ 6- 元杂环烷基，5- 或者 6- 元杂芳基，-C(=O)-OR¹⁰，-C(=O)-NR¹¹R¹²，-NR¹⁶-C(=O)-R¹⁷，-NR¹⁸-C(=O)-OR¹⁹，-OR²⁸ 和 -NR³⁰R³¹，

[0143] 在其中最后提到的环烷基，杂环烷基和杂芳基基团本身可以在每一种情况下被氟，氯，溴，氰基，(C₁-C₄)-烷基，三氟甲基，羟基，(C₁-C₄)-烷氧基，三氟甲氧基，氧代，氨基，一-(C₁-C₄)-烷基氨基，二-(C₁-C₄)-烷基氨基，羟基羰基和 / 或 (C₁-C₄)-烷氧基羰基以相同的或者不同的方式取代最多两次，

[0144] (ii) (C₃-C₆)-环烷基，4- ~ 6- 元杂环烷基，苯基和 5- 或者 6- 元杂芳基本身可以在每一种情况下被氟，氯，溴，氰基，(C₁-C₆)-烷基，羟基，(C₁-C₄)-烷氧基，三氟甲氧基，氧代，氨基，一-(C₁-C₄)-烷基氨基，二-(C₁-C₄)-烷基氨基，羟基羰基和 / 或 (C₁-C₄)-烷氧基羰基以相同的方式取代一次或者两次，

[0145] 在其中 (C₁-C₆)-烷基本身可以被氟，羟基，(C₁-C₄)-烷氧基，氨基，一-(C₁-C₄)-烷基氨基，二-(C₁-C₄)-烷基氨基，羟基羰基，(C₁-C₄)-烷氧基羰基，(C₃-C₆)-环烷基，4- ~ 6- 元杂环烷基，苯基和 / 或 5- 或者 6- 元杂芳基以相同的方式取代最多三次，

[0146] (iii) R¹⁰，R¹¹，R¹⁷，R¹⁹，R²⁸ 和 R³⁰ 对于每个单个出现时彼此独立地代表选自以下的基团：氢，(C₁-C₆)-烷基，(C₃-C₆)-环烷基和 4- ~ 6- 元杂环烷基，在其中

[0147] (C₃-C₆)-环烷基和 4- ~ 6- 元杂环烷基本身可以在每一种情况下被氟，(C₁-C₄)-烷基，三氟甲基，羟基，(C₁-C₄)-烷氧基，氧代，氨基，一-(C₁-C₄)-烷基氨基，二-(C₁-C₄)-烷基氨基，羟基羰基和 / 或 (C₁-C₄)-烷氧基羰基以相同的或者不同的方式取代最多三次，

[0148] 和

[0149] (C₁-C₆)-烷基本身可以被氟，羟基，(C₁-C₄)-烷氧基，氨基，一-(C₁-C₄)-烷基氨基，二-(C₁-C₄)-烷基氨基，羟基羰基，(C₁-C₄)-烷氧基羰基，(C₃-C₆)-环烷基，4- ~ 6- 元杂环烷基，苯基和 / 或 5- 或者 6- 元杂芳基以相同的方式取代一次 - 三次，

[0150] (iv) R¹²，R¹⁶，R¹⁸ 和 R³¹ 对于每个单个出现时彼此独立地代表选自氢和 (C₁-C₆)-烷基的基团，在其中 (C₁-C₆)-烷基可以被氟，羟基，(C₁-C₄)-烷氧基，氨基，一-(C₁-C₄)-烷基氨基，二-(C₁-C₄)-烷基氨基，羟基羰基和 / 或 (C₁-C₄)-烷氧基羰基以相同的方式取代一次或者两次，

[0151] 和 / 或在其中

[0152] (v) 在各自情况下与它们连接的原子配对的 R^{11} 和 R^{12} , R^{16} 和 R^{11} , R^{18} 和 R^{19} 以及 R^{30} 和 R^{31} 可以形成 5- 或者 6- 元杂环烷基环, 其可以被氟, (C_1-C_4) - 烷基, 三氟甲基, 羟基, (C_1-C_4) - 烷氧基, 氧代, 氨基, 一 $-(C_1-C_4)$ - 烷基氨基, 二 $-(C_1-C_4)$ - 烷基氨基, 羟基羰基和 / 或 (C_1-C_4) - 烷氧基羰基以相同的或者不同的方式取代一次或者两次,

[0153] 和

[0154] J 表示 0 或者 S,

[0155] 和

[0156] R^3 代表氢,

[0157] 和它们的盐, 溶剂化物和盐的溶剂化物。

[0158] 在本发明的上下文中特别优选的具有式 (I) 的化合物是下列那些, 其中

[0159] R^1 代表具有下式的杂芳基基团

[0160]



[0161] 在其中

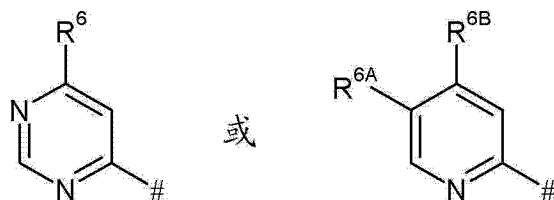
[0162] $*$ 表示与二氢吡唑啉酮环的连接点,

[0163] 和

[0164] R^4 表示氢, 氟, 氯, 溴, 氰基, (C_1-C_4) - 烷基, 三氟甲基, 羟甲基, (C_1-C_4) - 烷氧基, 三氟甲氧基, 羟基羰基或者 (C_1-C_4) - 烷氧基羰基,

[0165] R^2 代表具有下式的杂芳基基团

[0166]



[0167] 在其中

[0168] $\#$ 表示与二氢吡唑啉酮环的连接点,

[0169] 和

[0170] R^6 , R^{6A} 和 R^{6B} 是相同的或者不同的并且彼此独立地表示氢或者选自以下的取代基: 氟, 氯, 溴, 氰基, (C_1-C_6) - 烷基, 三氟甲基, 羟基, (C_1-C_6) - 烷氧基, 三氟甲氧基, 氨基, 一 $-(C_1-C_4)$ - 烷基氨基, 二 $-(C_1-C_4)$ - 烷基氨基, 羟基羰基, (C_1-C_4) - 烷氧基羰基, 4- ~ 6- 元杂环烷基, 苯基和 5- 或者 6- 元杂芳基, 在其中

[0171] (C_1-C_6) - 烷基本身可以被羟基, (C_1-C_4) - 烷氧基或者氨基取

[0172] 代

[0173] 和

[0174] 4- ~ 6- 元杂环烷基, 苯基和 5- 或者 6- 元杂芳基本身可以在各自情况下被氟, 氯, 溴, 氰基, (C_1-C_4) - 烷基, 三氟甲基, 羟基, (C_1-C_4) - 烷氧基, 三氟甲氧基, 氧代, 氨基,

—(C₁-C₄)-烷基氨基,二-(C₁-C₄)-烷基氨基,羟基羰基和/或(C₁-C₄)-烷氧基羰基以相同的或者不同的方式取代一次或者两次,

[0175] 和

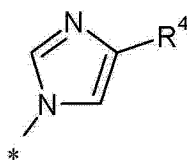
[0176] R³ 代表氢,

[0177] 和它们的盐,溶剂化物和盐的溶剂化物。

[0178] 在本发明的上下文中同样特别优选的具有式(I)的化合物是下列那些,其中

[0179] R¹ 代表具有下式的杂芳基基团

[0180]



[0181] 在其中

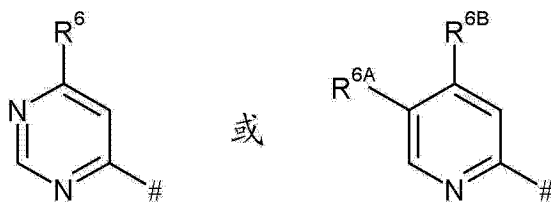
[0182] * 表示与二氢吡唑啉酮环的连接点,

[0183] 和

[0184] R⁴ 表示氢,氟,氯,溴,氰基,(C₁-C₄)-烷基,三氟甲基,羟甲基,(C₁-C₄)-烷氧基,三氟甲氧基,羟基羰基或者(C₁-C₄)-烷氧基羰基,

[0185] R² 代表具有下式的杂芳基基团

[0186]



[0187] 在其中

[0188] # 表示与二氢吡唑啉酮环的连接点,

[0189] 和

[0190] R⁶, R^{6A} 和 R^{6B} 是相同的或者不同的并且彼此独立地表示氢或者选自以下的取代基:氟,氯,溴,氰基,(C₁-C₆)-烷基,三氟甲基,羟基,(C₁-C₆)-烷氧基,三氟甲氧基,氨基,一-(C₁-C₄)-烷基氨基,二-(C₁-C₄)-烷基氨基,羟基羰基,(C₁-C₄)-烷氧基羰基和4~6-元杂环烷基,在其中

[0191] (C₁-C₆)-烷基本身可以被羟基,(C₁-C₄)-烷氧基或者氨基取代

[0192] 和

[0193] 4~6-元杂环烷基本身可以被氟,氰基,(C₁-C₄)-烷基,三氟甲基,羟基,(C₁-C₄)-烷氧基,氧代,氨基,一-(C₁-C₄)-烷基氨基,二-(C₁-C₄)-烷基氨基,羟基羰基和/或(C₁-C₄)-烷氧基羰基以相同的或者不同的方式取代一次或者两次,

[0194] 加

[0195] R³ 代表氢,

[0196] 和它们的盐,溶剂化物和盐的溶剂化物。

[0197] 在基团特别组合或者优选组合中详细地给出的基团定义还任意被其他的组合的

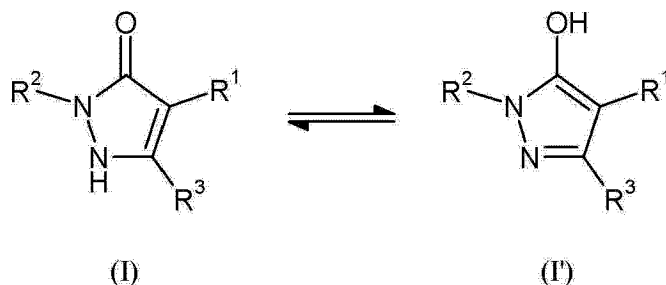
基团定义替换,不依赖于给出的特别的基团组合。

[0198] 非常特别优选两个或更多以上提到的优选范围的组合。

[0199] 根据本发明具有下式 (I) 的 1,2-二氢吡唑-3-酮衍生物还可以是互变异构的 1H-吡唑-5-醇形式 (I') (参见下列方案 1); 两种互变异构形式明确地包括在本发明中。

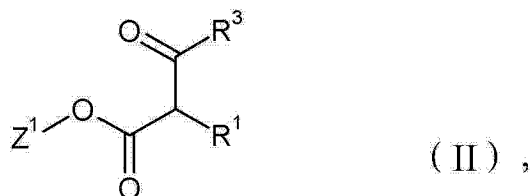
[0200] 方案 1

[0201]



[0202] 本发明还提供了制备具有式 (I) 的化合物的方法, 特征在于化合物具有下式 (II) 的化合物

[0203]



[0204] 其中 R¹ 和 R³ 具有以上提到的意思和

[0205] Z¹ 代表甲基或者乙基,

[0206] 在惰性溶剂中, 任选在酸存在的条件下, 与具有下式 (III) 的化合物反应

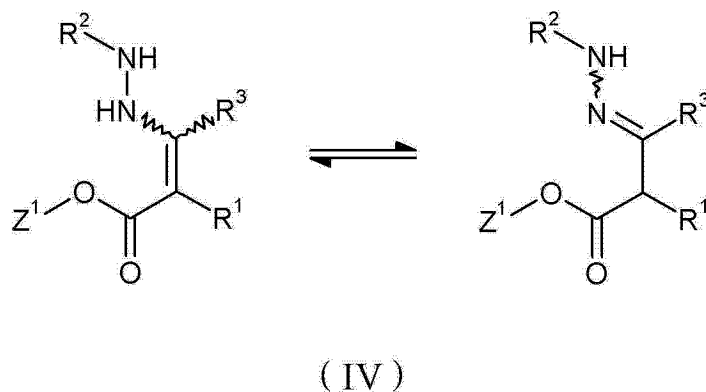
[0207]



[0208] 其中 R² 具有以上提到的意思,

[0209] 以产生具有下式 (IV) 的化合物

[0210]



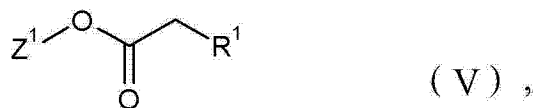
[0211] 其中 Z¹, R¹, R² 和 R³ 具有以上提到的意思,

[0212] 其已经在这些反应条件下或者在随后的反应阶段中在碱影响下环化以产生具有式 (I) 的化合物,

[0213] 和具有式 (I) 的化合物任选用相应的 (i) 溶剂和 / 或 (ii) 碱或者酸转化成它们的溶剂化物, 盐和 / 或盐的溶剂化物。

[0214] 根据本发明其中 R³ 表示氢的具有式 (I) 的化合物还可以通过以下方法制备, 其中具有下式 (V) 的化合物

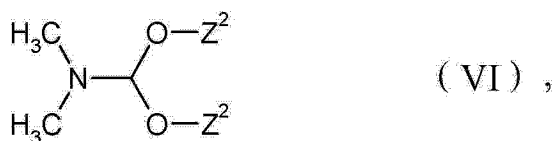
[0215]



[0216] 其中 Z¹ 和 R¹ 具有以上提到的意思,

[0217] 首先经过与具有下式 (VI) 的化合物的缩合反应

[0218]

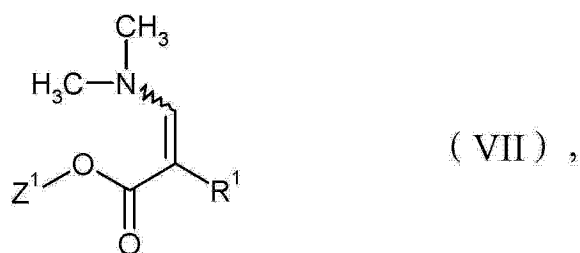


[0219] 其中

[0220] Z² 代表甲基或者乙基,

[0221] 以产生具有下式 (VII) 的化合物

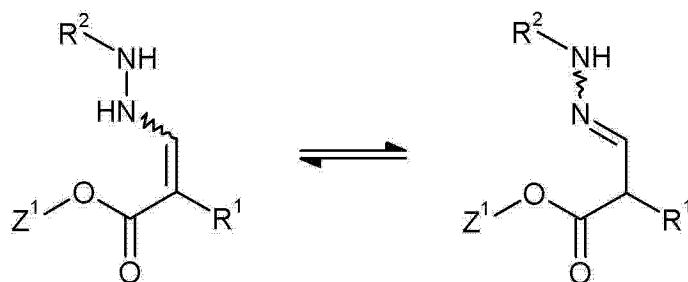
[0222]



[0223] 其中 Z¹ 和 R¹ 具有以上提到的意思,

[0224] 其然后在酸存在的条件下与具有式 (III) 的化合物反应以产生具有下式 (IV-A) 的化合物

[0225]



(IV-A)

[0226] 其中 Z¹, R¹ 和 R² 具有以上提到的意思,

[0227] 其已经在这些反应条件下或者在随后的反应阶段中在碱影响下环化以产生具有式 (I) 的化合物, 在其中 R³ 代表氢。

[0228] 更进一步地根据本发明的化合物还可以任选通过个别取代基的官能团, 特别是在

R¹ 和 R² 下列出的那些的转化,从通过以上方法获得的具有式 (I) 的化合物开始制备。这些转化通过本领域技术人员已知的常规方法进行并且包括例如反应例如亲核或者亲电取代反应,氧化,还原,氢化,过渡金属-催化的偶联反应,烷基化,酰化,氨基化,酯化,酯裂解,醚化,醚裂解,甲酰胺,磺酰胺,氨基甲酸酯和脲的形成,和临时的保护基的引入和除去。

[0229] 对于方法步骤 (II)+(III) → (IV), (IV) → (I), (VII)+(III) → (IV-A) 和 (IV-A) → (I) 合适的惰性溶剂特别地是醚,比如乙醚,甲基叔丁基醚,1,2-二甲氧基乙烷,四氢呋喃和二噁烷,或者醇,例如甲醇,乙醇,正-丙醇,异-丙醇,正-丁醇和叔-丁醇。优选使用甲醇,乙醇,四氢呋喃或者这些溶剂的混合物。

[0230] 方法步骤 (V)+(VI) → (VII) 优选在作为溶剂的二甲基甲酰胺中或者在过量 (VI) 而没有进一步的溶剂存在的条件下进行。反应还可以任选在微波照射下进行。反应通常在 +20°C ~ +150°C, 优选在 +80°C ~ +120°C 的温度范围发生 [还参见 J. P. Bazureau 等, Synthesis 1998, 967; 同上 2001 (4), 581]。

[0231] 方法步骤 (II)+(III) → (IV) 和 (VII)+(III) → (IV-A) 可以任选有利地添加酸进行。对此常用的无机或者有机酸是合适的,例如氯化氢,乙酸,三氟乙酸,甲磺酸,对-甲苯磺酸或者樟脑-10-磺酸。优选使用乙酸或者特别是樟脑-10-磺酸或者对-甲苯磺酸。

[0232] 本反应 (II)+(III) → (IV) 通常在从 0°C ~ +100°C, 优选 +10°C ~ +50°C 的温度范围进行。反应 (VII)+(III) → (IV-A) 通常在从 +20°C ~ +120°C, 优选在 +50°C ~ +100°C 的温度范围进行。

[0233] 方法程序 (II)+(III) → (IV) → (I) 和 (VII)+(III) → (IV-A) → (I) 可以在二阶段反应程序下或者作为一锅反应 (Eintopf-Reaktion) 进行,没有分别中间阶段 (IV) 或者 (IV-A) 的分离。对于后面的变换,在微波照射下组分的反应是特别合适的;这里反应通常在从 +50°C ~ +200°C, 优选在 +100°C ~ +180°C 的温度范围进行。

[0234] 有时到 (I) 的环化同样甚至已经分别在 (IV) 或者 (IV-A) 的制备期间发生;环化之后可以任选通过就地用碱处理反应混合物完成。

[0235] 对于这种分离环化步骤 (IV) → (I) 或者 (IV-A) → (I) 常用的无机或者有机碱作为碱是合适的。这些包括,特别是碱金属氢氧化物,例如氢氧化钠或者氢氧化钾,碱金属或者碱土金属碳酸盐,例如碳酸钠,碳酸钾,碳酸钙或者碳酸铯,碱金属醇化物,例如甲醇钠或者甲醇钾,乙醇钠或者乙醇钾或者丁醇钠或者丁醇钾,或者碱金属氢化物,例如氢化钠。优选使用甲醇钠或者乙醇钠。

[0236] 碱诱导反应 (IV) → (I) 或者 (IV-A) → (I) 通常在从 0°C ~ +60°C, 优选在 0°C ~ +30°C 温度范围进行。

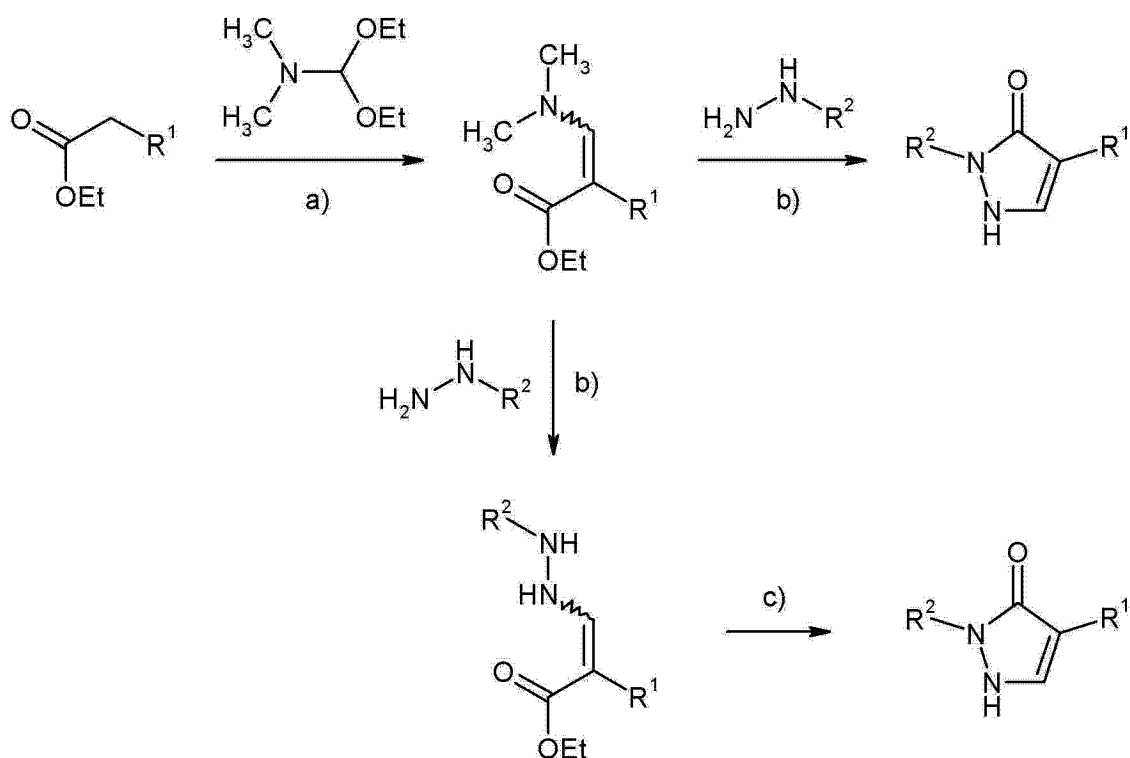
[0237] 所有的方法步骤可以在常压、升压或者降压下 (例如从 0.5-5 巴) 进行。通常,应用常压。

[0238] 对于自具有式 (V) 的化合物羧酸酯的 C-酰化,具有式 (II) 的化合物可以通过来自文献的常规方法制备。具有式 (III), (V) 和 (VI) 的化合物可商购或者由文献已知或者可以类似于在文献中描述的方法制备。

[0239] 根据本发明的化合物的制备可以通过以下反应方案 2 说明:

[0240] 方案 2

[0241]



[0242] [a]:DMF,16h,+100℃;b):乙醇,产品目录樟脑-10-磺酸,78℃;c):NaOEt,乙醇,1h,RT]。

[0243] 根据本发明的化合物显示不可预见的、有价值的药理作用谱。它们因此适合用作治疗和/或预防人和动物身上的疾病的药物。

[0244] 根据本发明的化合物称之为HIF脯氨酰基4-羟化酶的特效抑制剂。

[0245] 在它们的药理学性质基础上,根据本发明的化合物可以用于治疗和/或预防心血管疾病,特别是心功能不全,冠心病,心绞痛,心肌梗死,中风,动脉硬化,自发性高血压,肺动脉高压和恶性高血压和周围动脉阻塞性疾病。

[0246] 根据本发明的化合物还适合于治疗和/或预防血液形成疾病,例如特发性贫血,肾贫血和伴肿瘤疾病的贫血(特别是化疗诱发的贫血),传染病(特别是HIV传染病)或者另外的炎症性疾病,例如类风湿性关节炎。根据本发明的化合物还适合于支持治疗由于失血的贫血,缺铁性贫血,维生素缺乏症贫血(例如由于维生素B12不足或者由于叶酸缺乏),细胞减少和再生障碍性贫血或者溶血性贫血,或者适合于支持治疗由于铁利用疾病(铁失利用性贫血)的贫血或者由于其它的内分泌疾病(例如甲状腺功能减退(hypothyroidosis))的贫血。

[0247] 该化合物还适合于增加血细胞比容,目的是获得用于手术前血自身捐献(autodonation)的血。

[0248] 根据本发明的化合物此外可以用于治疗和/或预防外科手术与手术有关的局部缺血和其连续症状的情况,特别是关于使用心肺机的介入(例如搭桥手术,心脏瓣膜移植术),颈动脉介入,主动脉介入和伴有颅骨容量器械打开或者穿透的介入。该化合物还适合于发生外科手术时的一般疗法和/或预防,目的是促进伤口愈合和缩短恢复时间。

[0249] 该化合物还适合于治疗和预防急性和延长性脑缺血状态的连续症状(例如中风,胎儿产时窒息)。

[0250] 该化合物还可以用于治疗 and / 或预防癌和用于治疗 and / 或预防在癌治疗过程中发生的健康状况的损害,特别是用细胞抑制剂,抗生素和辐射治疗后。

[0251] 该化合物还适合于治疗和 / 或预防风湿病类型及其它被视为自身免疫疾病的疾病形式,特别是用于治疗 and / 或预防在这种疾病的药物治疗过程中发生的健康状况的损害。

[0252] 根据本发明的化合物此外可以用于治疗 and / 或预防眼病(例如青光眼),脑病(例如帕金森氏病,阿尔茨海默氏病,痴呆,慢性痛觉),慢性肾病,肾机能不全和急性肾衰竭和用于敛疮。

[0253] 该化合物还适合于治疗和 / 或预防一般的身体虚弱,直到恶病质,特别是在更年期年龄程度增加发生的。

[0254] 该化合物还适合于治疗和 / 或预防性功能障碍。

[0255] 该化合物还适合于治疗和 / 或预防糖尿病和它的连续症状,例如糖尿病大血管病和微血管病,糖尿病肾病和神经病。

[0256] 根据本发明的化合物还适合于治疗和 / 或预防纤维变性疾病,例如心,肺和肝的纤维化。

[0257] 特别地,根据本发明的化合物还适合于防治早产儿视网膜病(retinopathia prematurorum)。

[0258] 本发明还提供了根据本发明的化合物对于治疗和 / 或预防疾病,特别是以上提到的疾病的应用。

[0259] 本发明还提供了根据本发明的化合物对于制备用于治疗 and / 或预防疾病,特别是以上提到的疾病的药物的应用。

[0260] 本发明还提供了使用活性量的至少一种根据本发明的化合物治疗和 / 或预防疾病,特别是以上提到的疾病的方法。

[0261] 根据本发明的化合物可以单独或者,如需要,与其它的活性化合物结合使用。本发明还提供了包括至少一种根据本发明的化合物和一种或多种进一步的活性物质,特别是用于治疗 and / 或预防以上提到的疾病的药物。在可以提到的组合中合适的活性物质例如和优选是:ACE 抑制剂,血管紧张素 II 受体拮抗剂, β 受体阻滞剂,钙拮抗剂, PDE 抑制剂,盐皮质激素受体拮抗剂,利尿剂,阿斯匹林,铁添加物,维生素 B12 和叶酸添加物,抑制素,洋地黄叶(地高辛)衍生物,肿瘤化疗药物和抗生素。

[0262] 在本发明优选的实施方案中,根据本发明的化合物与 ACE 抑制剂,例如和优选依那普利,甲巯丙脯酸(captopril),赖诺普利,雷米普利,地拉普利,福辛普利,喹那普利(quinoprol),培哚普利或者群多普利结合服用。

[0263] 在本发明优选的实施方案中,根据本发明的化合物与血管紧张素 AII 拮抗剂,例如和优选洛沙坦,坎德沙坦,缬沙坦,替米沙坦或者 embusartan 结合服用。

[0264] 在本发明优选的实施方案中,根据本发明的化合物与 β 受体阻滞剂,例如和优选蔡洛尔,阿替洛尔,噻吗洛尔,吡洛尔,阿普洛尔,氧烯洛尔,喷布洛尔,布洛尔,美替洛尔,纳多洛尔,卡拉洛尔,索他洛尔,美托洛尔,倍他洛尔,塞利洛尔,比索洛尔,卡替洛尔,艾司洛尔,拉贝洛尔,卡维地洛,阿达洛尔,兰地洛尔,蔡必洛尔,依泮洛尔或者布新洛尔结合服用。

[0265] 在本发明优选的实施方案中,根据本发明的化合物与钙拮抗剂,例如和优选硝苯地平,氨氯地平,维拉帕米或者地尔硫草结合服用。

[0266] 在本发明优选的实施方案中,根据本发明的化合物与磷酸二酯酶 (PDE) 抑制剂,例如和优选米力农,氨利酮,匹莫苯 (pimobendan),西洛他唑 (cilostazol),西登那菲 (sildenafil),伐地那非 (vardenafil) 和他达拉非 (tadalafil) 结合服用。

[0267] 在本发明优选的实施方案中,根据本发明的化合物与盐皮质激素受体拮抗剂,例如和优选类甾醇螺旋内酯,依匹乐酮 (eplerenone),坎利酮或者坎利酸钾结合服用。

[0268] 在本发明优选的实施方案中根据本发明的化合物与利尿剂,例如和优选呋喃苯胺酸,丁尿胺,托拉塞米 (torsemide),苄氟噻嗪,氯噻嗪,双氢氯噻嗪 (hydrochlorthiazide),双氢氟噻嗪,甲氯噻嗪,多噻嗪,三氯甲噻嗪,氯噻酮,吲达帕胺 (indapamide),美托拉宗,喹乙宗,乙酰唑胺,二氯磺胺,甲醋唑胺,甘油,异山梨糖醇,甘露糖醇,氨氯吡啶或者氨苯喋啶结合服用。

[0269] 在本发明优选的实施方案中,根据本发明的化合物与来自抑制素类的 HMG-CoA 还原酶抑制剂,例如和优选洛伐他汀,斯伐他汀,普伐他汀,氟伐他汀,阿托伐他汀,瑞舒伐他汀,西立伐他汀或者匹伐他汀结合服用。

[0270] 在本发明优选的实施方案中,根据本发明的化合物与例如和优选来自铂配合物的肿瘤化疗药物,例如顺氯氨铂和碳铂,烷基化剂,例如环磷酰胺和苯丁酸氮芥,抗代谢物,例如 5- 氟尿嘧啶和氨甲喋呤,局部异构酶抑制剂,例如鬼臼亚乙苷和喜树碱,抗生素,例如亚德利亚霉素和红必霉素,或者激酶抑制剂,例如索拉非尼 (sorafenib) 和舒尼替尼 (sunitinib) 结合服用。

[0271] 在本发明优选的实施方案中,根据本发明的化合物与抗菌素,例如和优选青霉素,头孢菌素或者 2- 羟基喹啉,例如环丙沙星和莫西沙星结合服用。

[0272] 本发明还提供了包含至少一种根据本发明的化合物,通常连同一种或多种惰性的、无毒的、药学合适的辅助物质的药物,和其对于以上提到的目的应用。

[0273] 根据本发明的化合物可以全身和 / 或局部地起作用。它们可以为此目的以合适的方式,例如口,肠胃外,肺,鼻,舌下,舌,颊,直肠,真皮,透过皮肤,结膜,耳或者作为植入物或者支架 (stent) 服用。

[0274] 对于这些给药途径根据本发明的化合物可以以合适的服用形式服用。

[0275] 根据现有技术起作用,快速地和 / 或以改进方式释放根据本发明的化合物并且包含以结晶的和 / 或无定形的和 / 或溶解的形式的根据本发明的化合物的服用形式适合于口服,例如片剂 (无涂层的或者糖衣片剂,例如抗胃液或者以延迟的方式溶解或者不溶的并且控制解除根据本发明的化合物的涂层),片剂或者薄膜 / 淀粉薄膜,在口腔中快速地分解的薄膜 / 冻干物或者胶囊 (例如硬的或者软的胶囊),糖衣片,颗粒,小药丸,粉末,乳剂,悬浮液,气雾剂或者溶液。

[0276] 肠胃外投药法可以用绕过吸收步骤 (例如静脉内,动脉内,心内,脊柱内或者腰内) 或者同时包括吸收 (例如肌内注射,皮下,皮内,经皮或者腹膜内) 实施。适合于肠胃外投药法的服用形式特别是以溶液,悬浮液,乳剂,冻干物或者无菌粉末形式的注射和输注制剂。

[0277] 对于另一种给药途径例如吸入剂型 (特别是吸入剂和雾化剂),滴鼻剂,溶液或者

喷雾,片剂,用于舌,舌下或者面颊服用的薄膜/淀粉薄膜或者胶囊,栓剂,耳或者眼制剂,阴道胶囊,水悬浮液(洗液,振荡混合物),亲脂性悬浮液,药膏,乳膏,经皮吸收剂型(例如碎片),乳剂,糊剂,泡沫,扑粉,植入物或者支架是合适的。

[0278] 优选口服和肠胃外投药法,特别是口服和静脉内服用。

[0279] 根据本发明的化合物可以转化为提到的服用形式。这可以以本身已知的方式通过与惰性的、无毒的、药学合适的辅助物质混合实施。这些辅助物质特别地包括载体物质(例如微晶纤维素,乳糖,甘露糖醇),溶剂(例如液体聚乙二醇),乳化剂和分散或者湿润剂(例如十二烷基硫酸钠,聚氧乙烯失水山梨糖醇油酸酯),粘合剂(例如聚乙烯吡咯烷酮),合成和天然聚合物(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,例如氧化铁)和香味和/或气味改进剂。

[0280] 通常,已经证明在肠胃外投药法情况下服用从大约 0.001-1mg/kg,优选大约 0.01-0.5mg/kg 体重的量以实现有效的结果是有利的。在口服情况下剂量是大约 0.01-100mg/kg,优选大约 0.01-20mg/kg 和非常特别优选 0.1-10mg/kg 体重。

[0281] 然而也许必须偏离提到的量,并且特别地取决于体重,给药途径,个人对于活性物质的行为,制剂的性质和服用发生的时点或者间隔。因此有时也许服用小于以上提到的最低量足够了,而在其它情况下必须超过提到的上限。在服用相对大量的情况下,也许全天将这些分成几个单独的剂量是适当的。

[0282] 以下应用实施例解释本发明。本发明不局限于该实施例。

[0283] 在以下试验和实施例中百分比数据是重量百分率,除非另有说明;份是重量份。在所有情况下液体/液体溶液的溶剂比,稀释比和浓度数据涉及体积。

A. 实施例

[0284] 缩写和缩略词:

[0285]	aq.	水溶液
[0286]	cat.	催化的
[0287]	d	天
[0288]	DCI	直接化学电离(在 MS 中)
[0289]	DMF	二甲基甲酰胺
[0290]	DMSO	二甲基亚砷
[0291]	of th.	理论的(产率)
[0292]	EI	电子碰撞电离(在 MS 中)
[0293]	ESI	电喷射离子化(在 MS 中)
[0294]	Et	乙基
[0295]	GC-MS	气相色谱质谱联用
[0296]	h	小时
[0297]	HPLC	高压高效液相色谱
[0298]	conc.	浓
[0299]	LC-MS	液相色谱质谱联用
[0300]	Meth.	方法

[0301]	min	分钟
[0302]	MS	质谱
[0303]	NMR	核磁共振谱
[0304]	R _t	停留时间（在 HPLC 中）
[0305]	RT	室温
[0306]	TFA	三氟乙酸
[0307]	THF	氢呋喃

[0308] LC-MS, GC-MS 和 HPLC 方法：

[0309] 方法 1 (LC-MS)：

[0310] 仪器：具有 HPLC Agilent Series1100 的 Micromass Platform LCZ；柱：Thermo Hypersil GOLD3 μ , 20mm $\times$ 4mm；洗脱液 A：1l 水 +0.5ml50 % 浓度甲酸，洗脱液 B：1l 乙腈 +0.5ml50 % 浓度甲酸；梯度：0.0min100 % A $\rightarrow$ 0.2min100 % A $\rightarrow$ 2.9min30 % A $\rightarrow$ 3.1min10 % A $\rightarrow$ 5.5min10 % A；烘箱：50℃；流速：0.8ml/min；UV 检测：210nm。

[0311] 方法 2 (LC-MS)：

[0312] 仪器类型 MS：Micromass ZQ；仪器类型 HPLC：HP1100Series；UV DAD；柱：Phenomenex Gemini3 μ 30mm $\times$ 3.00mm；洗脱液 A：1l 水 +0.5ml50 % 浓度甲酸，洗脱液 B：1l 乙腈 +0.5ml50 % 浓度甲酸；梯度：0.0min90 % A $\rightarrow$ 2.5min30 % A $\rightarrow$ 3.0min5 % A $\rightarrow$ 4.5min5 % A；流速：0.0min1ml/min $\rightarrow$ 2.5min/3.0min/4.5min2ml/min；烘箱：50℃；UV 检测：210nm。

[0313] 方法 3 (LC-MS)：

[0314] 仪器：具有 HPLC Agilent Series1100 的 Micromass Quattro LCZ；柱：Phenomenex Synergi2 μ Hydro-RP Mercury20mm $\times$ 4mm；洗脱液 A：1l 水 +0.5ml50 % 浓度甲酸，洗脱液 B：1l 乙腈 +0.5ml50 % 浓度甲酸；梯度：0.0min90 % A $\rightarrow$ 2.5min30 % A $\rightarrow$ 3.0min5 % A $\rightarrow$ 4.5min5 % A；流速：0.0min1ml/min $\rightarrow$ 2.5min/3.0min/4.5min2ml/min；烘箱：50℃；UV 检测：208-400nm。

[0315] 方法 4 (LC-MS)：

[0316] 仪器类型 MS：Micromass ZQ；仪器类型 HPLC：Waters Alliance2795；柱：Phenomenex Synergi2 μ Hydro-RP Mercury20mm $\times$ 4mm；洗脱液 A：1l 水 +0.5ml50 % 浓度甲酸，洗脱液 B：1l 乙腈 +0.5ml50 % 浓度甲酸；梯度：0.0min90 % A $\rightarrow$ 2.5min30 % A $\rightarrow$ 3.0min5 % A $\rightarrow$ 4.5min5 % A；流速：0.0min1ml/min $\rightarrow$ 2.5min/3.0min/4.5min2ml/min；烘箱：50℃；UV 检测：210nm。

[0317] 方法 5 (LC-MS)：

[0318] 仪器类型 MS：Micromass ZQ；仪器类型 HPLC：HP1100Series；UV DAD；柱：Phenomenex Synergi2 μ Hydro-RP Mercury20mm $\times$ 4mm；洗脱液 A：1l 水 +0.5ml50 % 浓度甲酸，洗脱液 B：1l 乙腈 +0.5ml50 % 浓度甲酸；梯度：0.0min90 % A $\rightarrow$ 2.5min30 % A $\rightarrow$ 3.0min5 % A $\rightarrow$ 4.5min5 % A；流速：0.0min1ml/min $\rightarrow$ 2.5min/3.0min/4.5min2ml/min；烘箱：50℃；UV 检测：210nm。

[0319] 方法 6 (LC-MS)：

[0320] 仪器类型 MS：Waters ZQ；仪器类型 HPLC：Agilent1100Series；UV DAD；柱：

Thermo Hypersil GOLD3 μ 20mm $\times$ 4mm;洗脱液 A:1l 水+0.5ml50%浓度甲酸,洗脱液 B:1l 乙腈+0.5ml50%浓度甲酸;梯度:0.0min100% A $\rightarrow$ 3.0min10% A $\rightarrow$ 4.0min10% A $\rightarrow$ 4.1min100% A;流速:2.5ml/min;烘箱:55 $^{\circ}$ C;UV 检测:210nm。

[0321] 方法 7(LC-MS);

[0322] 仪器类型 MS: Micromass ZQ; 仪器类型 HPLC: Waters Alliance2795; 柱: Phenomenex synerg2.5 μ MAX-RP100A Mercury20mm $\times$ 4mm;洗脱液 A:1l 水+0.5ml50%浓度甲酸,洗脱液 B:1l 乙腈+0.5ml50%浓度甲酸;梯度:0.0min90% A $\rightarrow$ 0.1min90% A $\rightarrow$ 3.0min5% A $\rightarrow$ 4.0min5% A $\rightarrow$ 4.01min90% A;流速:2ml/min;烘箱:50 $^{\circ}$ C;UV 检测:210nm。

[0323] 方法 8(LC-MS);

[0324] 仪器:具有 HPLC Agilent Series1100 的 Micromass Quattro Micro MS; 柱: Thermo Hypersil GOLD3 μ 20mm $\times$ 4mm;洗脱液 A:1l 水+0.5ml50%浓度甲酸,洗脱液 B:1l 乙腈+0.5ml50%浓度甲酸;梯度:0.0min100% A $\rightarrow$ 3.0min10% A $\rightarrow$ 4.0min10% A $\rightarrow$ 4.01min100% A(流速 2.5ml/min) $\rightarrow$ 5.00min100% A;烘箱:50 $^{\circ}$ C;流速:2ml/min;UV 检测:210nm。

[0325] 方法 9(LC-MS);

[0326] 仪器:具有 HPLC Agilent Series1100 的 Micromass Quattro LCZ; 柱: Phenomenex Synergi2.5 μ MAX-RP100A Mercury20mm $\times$ 4mm;洗脱液 A:1l 水+0.5ml50%浓度甲酸,洗脱液 B:1l 乙腈+0.5ml50%浓度甲酸;梯度:0.0min90% A $\rightarrow$ 0.1min90% A $\rightarrow$ 3.0min5% A $\rightarrow$ 4.0min5% A $\rightarrow$ 4.1min90% A;流速:2ml/min;烘箱:50 $^{\circ}$ C;UV 检测:208-400nm。

[0327] 方法 10(LC-MS);

[0328] 仪器:具有 Waters UPLC Acquity 的 Micromass quattropremier; 柱:Thermo Hypersil GOLD1.9 μ 50mm $\times$ 1mm;洗脱液 A:1l 水+0.5ml50%浓度甲酸,洗脱液 B:1l 乙腈+0.5ml50%浓度甲酸;梯度:0.0min90% A $\rightarrow$ 0.1min90% A $\rightarrow$ 1.5min10% A $\rightarrow$ 2.2min10% A;流速:0.33ml/min;烘箱:50 $^{\circ}$ C;UV 检测:210nm。

[0329] 方法 11(HPLC);

[0330] 仪器:具有 DAD 检测的 HP1100Series; 柱:Kromasil100RP-18,60mm $\times$ 2.1mm, 3.5 μ m;洗脱液 A:5ml HClO₄(70%浓度)/升水,洗脱液 B:乙腈;梯度:0min2% B $\rightarrow$ 0.5min2% B $\rightarrow$ 4.5min90% B $\rightarrow$ 6.5min90% B $\rightarrow$ 6.7min2% B $\rightarrow$ 7.5min2% B;流速:0.75ml/min;柱温:30 $^{\circ}$ C;UV 检测:210nm。

[0331] 方法 12(HPLC);

[0332] 柱:Kromasil100C185 μ m,250mm $\times$ 20mm;洗脱液 A:0.2%浓度三氟乙酸,洗脱液 B:乙腈;梯度:0.0min95% A $\rightarrow$ 10min5% A $\rightarrow$ 15min5% A $\rightarrow$ 15.1min95% A $\rightarrow$ 20min95% A;烘箱:30 $^{\circ}$ C;流速:25ml/min;UV 检测:240nm。

[0333] 方法 13(LC-MS);

[0334] 仪器:具有 HPLC Agilent Series1100 的 Micromass Quattro LCZ; 柱: Phenomenex Onyx Monolithic C18,100mm $\times$ 3mm;洗脱液 A:1l 水+0.5ml50%浓度甲酸,洗脱液 B:1l 乙腈+0.5ml50%浓度甲酸;梯度:0.0min90% A $\rightarrow$ 2min65% A $\rightarrow$ 4.5min5%

A → 6min5% A ;流速 :2ml/min ;烘箱 :40℃ ;UV 检测 :208-400nm。

[0335] 方法 14 (GC-MS) :

[0336] 仪器 :Micromass GCT, GC6890 ;柱 :Restek RTX-35, 15m×200 μ m×0.33 μ m ;用氮恒定流速 :0.88ml/min ;烘箱 :70℃ ;进口 :250℃ ;梯度 :70℃, 30℃ /min → 310℃ (维持 3min)。

[0337] 方法 15 (制备 HPLC) :

[0338] 柱 :Chromatorex C185 μ m, 250mm×20mm ;洗脱液 A :含水的 0.1% 浓度的二异丙基乙胺溶液, 洗脱液 B :乙腈 ;梯度 :0.0min60% A → 4min60% A ;烘箱 :30℃ ;流速 :25ml/min ;UV 检测 :260nm。

[0339] 方法 16 (制备 LC-MS) :

[0340] 仪器 MS :Waters ZQ2000 ;仪器 HPLC :Agilent1100, 2- 柱周路 (Schaltung) ;自动取样器 :HTC PAL ;柱 :YMC-ODS-AQ, 50mm×4.6mm, 3.0 μ m ;洗脱液 A :水 +0.1% 甲酸, 洗脱液 B :乙腈 +0.1% 甲酸 ;梯度 :0.0min100% A → 0.2min95% A → 1.8min25% A → 1.9min10% A → 2.0min5% A → 3.2min5% A → 3.21min100% A → 3.35min100% A ;烘箱 :40℃ ;流速 :3.0ml/min ;UV 检测 :210nm。

[0341] 方法 17 (制备 HPLC) :

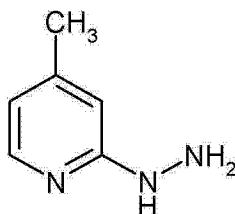
[0342] 柱 :Kromasil100C185 μ m, 250mm×20mm ;洗脱液 A :含水的 0.1% 浓度的二异丙基乙胺溶液, 洗脱液 B :乙腈 ;梯度 :0.0min95% A → 10min65% A → 10.1min95% A → 15min95% A ;烘箱 :40℃ ;流速 :25ml/min ;UV 检测 :210nm。

[0343] 初始化合物和中间体 :

[0344] 实施例 1A

[0345] 2- 胍基 -4- 甲基吡啶

[0346]



[0347] 开始向 40ml 2- 乙氧基乙醇中加入 3.33g (30.0mmol) 2- 氟 -4- 甲基吡啶, 向溶液中添加 14.6ml (15.0g, 300mmol) 水合肼并且混合物在沸点 (150℃ 浴温) 搅拌 16h。此后, 反应溶液在旋转蒸发器上浓缩, 残余物添加到 100ml 水中并且混合物用乙酸乙酯提取 (三次, 每次 100ml)。合并的有机相通过硫酸钠干燥, 过滤并且浓缩。获得的残余物在真空中干燥。

[0348] 产率 :1.90g (理论的 51%)

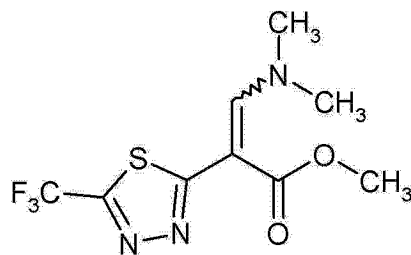
[0349] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ = 7.83 (d, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.38 (d, 1H), 4.04 (s, 2H), 2.17 (s, 3H)。

[0350] LC-MS (方法 1) : R_t = 0.80min ;MS (ESIpos) : m/z = 124 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0351] 实施例 2A

[0352] 3-(二甲基氨基)-2-[5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]丙烯酸甲基酯

[0353]



[0354] 3.05g (13.5mmol) 5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基乙酸乙酯 [对于制备参见 DE4240168-A1] 在 100℃ 下在 6.9ml (40.5mmol) 二甲基甲酰胺二乙基缩醛中加热过夜。冷却后,混合物浓缩并且残余物通过制备 HPLC 提纯 (RP18 柱;流动相:乙腈/水梯度)。

[0355] 产率:2.8g (理论的 74%)

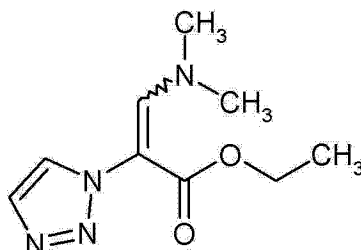
[0356] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ = 8.28 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.32 (s, 6H).

[0357] LC-MS (方法 4): R_t = 1.88min; MS (ESIpos): m/z = 282 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0358] 实施例 3A

[0359] 3-(二甲基氨基)-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)丙烯酸乙基酯

[0360]



[0361] 从 1.00g (6.45mmol) 2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酸乙酯开始类似于 2A 进行标题化合物的制备。

[0362] 产率:1.4g (理论的 100%)

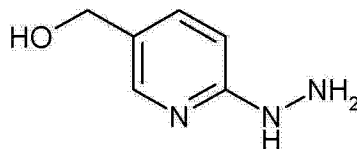
[0363] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ = 8.10 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 4.03 (q, 2H), 3.06 (br. s, 3H), 2.10 (br. s, 3H), 1.12 (t, 3H).

[0364] LC-MS (方法 5): R_t = 1.40min; MS (ESIpos): m/z = 211 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0365] 实施例 4A

[0366] (6-肼基吡啶-3-基) 甲醇

[0367]



[0368] 开始向 746ml (767.1g, 15.3mol) 水合肼中加入 220.0g (1.5mol) (6-氯吡啶-3-基) 甲醇 [Evans 等, Organic Letters 2001, 19, 3009-3012] 并且混合物在 150℃ 浴温下搅拌 5h。反应混合物在真空中浓缩,残余物在 500ml 水中吸收并且添加 86.0g (1.5mol) 氢氧化钾。混合物搅拌 15min, 然后在旋转蒸发器上几乎完全地除去水并且若干次用甲苯共沸蒸馏出水的残余物。在乙醇中搅拌油状残余物,混合物冷却到大约 10℃, 滤掉已经沉淀析出的氯化钾, 滤液浓缩, 乙醚添加到残余物中并且搅拌混合物。最后, 滤掉产物, 残余物在过滤器上用乙醚洗涤并且在真空中干燥晶体。

[0369] 产率:149.0g(理论的68%)

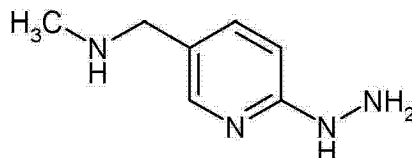
[0370] LC-MS(方法1): $R_t = 0.46\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z = 140[M+H]^+$;

[0371] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: $\delta = 7.91(\text{d}, 1\text{H}), 7.40(\text{dd}, 1\text{H}), 7.29(\text{s}, 1\text{H}), 6.66(\text{d}, 1\text{H}), 4.94(\text{br. s}, 1\text{H}), 4.34\text{--}4.28(\text{m}, 2\text{H}), 4.04(\text{br. s}, 2\text{H})$.

[0372] 实施例 5A

[0373] 1-(6-胍基吡啶-3-基)-N-甲基甲胺

[0374]



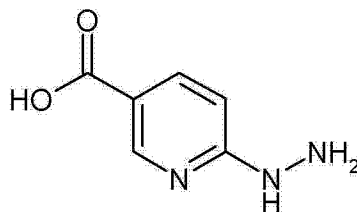
[0375] 开始向 1.5ml(1.6g,31.9mmol) 水合肼中加入 1.0g(6.4mmol)1-(6-氯吡啶-3-基)-N-甲基甲胺[对于制备看 EP0556684-A1]并且混合物在沸点在 150°C 浴温下搅拌 12h。浓缩冷却的反应溶液并且残余物在真空中干燥。获得 1.1g 标题化合物,其没有进一步提纯地使用。

[0376] LC-MS(方法1): $R_t = 0.52\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z = 153[M+H]^+$.

[0377] 实施例 6A

[0378] 6-胍基烟酸

[0379]



[0380] 开始向 10ml 乙醇中加入 5.0g(31.7mmol)6-氯烟酸和 30.9ml(31.8g,634.7mmol)水合肼并且混合物在沸点在 100°C 浴温下搅拌 16h。在旋转蒸发器上蒸馏出溶剂和过量水合肼,残余物在水中吸收,然后添加 1.8g(31.7mmol)氢氧化钾并且混合物搅拌 15min。在旋转蒸发器上完全除去溶剂,残余物在真空中干燥并且获得 7.5g 粗产物,其原样地进一步反应。

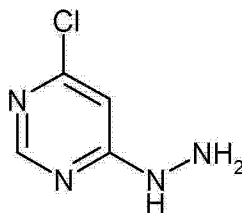
[0381] LC-MS(方法1): $R_t = 0.48\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z = 154[M+H]^+$;

[0382] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: $\delta = 8.49(\text{d}, 1\text{H}), 7.89(\text{br. s}, 1\text{H}), 7.84(\text{dd}, 1\text{H}), 6.63(\text{d}, 1\text{H}), 5.37(\text{br. s}, 2\text{H})$.

[0383] 实施例 7A

[0384] 4-氯-6-胍基嘧啶

[0385]



[0386] 在 RT 下向 20.0g(134.3mmol)4,6-二氯嘧啶在 300ml 乙醇中的溶液中滴加

11.8ml (12.1g, 241.6mmol) 水合肼,同时搅拌。在水合肼的计量加入期间如果发生溶液混浊,进一步添加乙醇(大约 400ml)。随后在 RT 下反应溶液搅拌 12h。为了后处理,滤掉已经沉淀析出的固体,残余物在过滤器上每次用 150ml 水洗涤两次和每次用 100ml 乙醚洗涤两次并且产物在真空中干燥。由浓缩母液获得进一步的结晶的产物组分。产率:16.8g(理论的 87%)

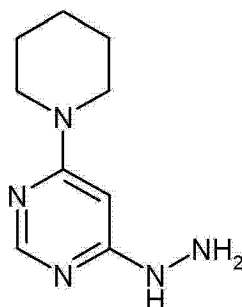
[0387] LC-MS(方法 1): $R_t = 1.17\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z = 145[M+H]^+$;

[0388] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8.81(\text{s}, 1\text{H}), 8.17(\text{br. s}, 1\text{H}), 6.75(\text{s}, 1\text{H}), 4.48(\text{br. s}, 2\text{H})$.

[0389] 实施例 8A

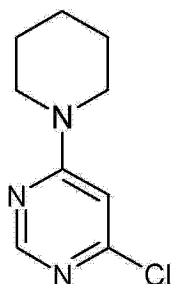
[0390] 4-胍基-6-哌啶-1-基嘧啶

[0391]



[0392] 阶段 a):4-氯-6-哌啶-1-基嘧啶

[0393]



[0394] 10.0g (67.1mmol) 4,6-二氯嘧啶和 5.7g (67.1mmol) 哌啶在 100ml 水中的混合物在 115°C 浴温下搅拌 16h。冷却到 RT 后,滤掉沉淀,用水洗涤并且在真空中干燥。

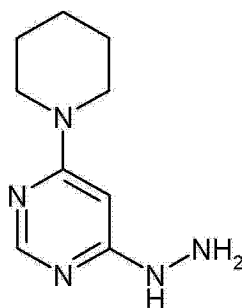
[0395] 产率:6.4g(理论的 47%)

[0396] LC-MS(方法 4): $R_t = 2.16\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z = 198[M+H]^+$;

[0397] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8.29(\text{s}, 1\text{H}), 6.92(\text{s}, 1\text{H}), 3.65-3.58(\text{m}, 4\text{H}), 1.66-1.62(\text{m}, 2\text{H}), 1.60-1.48(\text{m}, 4\text{H})$.

[0398] 阶段 b):4-胍基-6-哌啶-1-基嘧啶

[0399]



[0400] 在 RT 下向 6.0g (30.4mmol) 4-氯-6-哌啶-1-基嘧啶在 50ml 乙醇中的溶液中滴加 17.7ml (18.2g, 364.2mmol) 水合肼, 同时搅拌。随后在 80℃ 下反应溶液搅拌 16h。为了后处理, 混合物在真空中浓缩, 残余物在水中搅拌, 滤掉已经沉淀析出的固体, 残余物在过滤器上每次用 150ml 水洗涤两次和每次用 100ml 乙醚洗涤两次并且产物在真空中干燥。

[0401] 产率: 4.0g (理论的 69%)

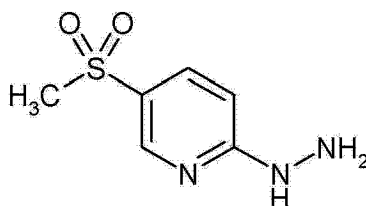
[0402] LC-MS (方法 1): $R_t = 2.06\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 194 [M+H]^+$;

[0403] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta = 7.91 (\text{s}, 1\text{H}), 7.54 (\text{br. s}, 1\text{H}), 5.89 (\text{s}, 1\text{H}), 4.11 (\text{br. s}, 2\text{H}), 3.50-3.47 (\text{m}, 4\text{H}), 1.61-1.58 (\text{m}, 2\text{H}), 1.51-1.46 (\text{m}, 4\text{H})$.

[0404] 实施例 9A

[0405] 2-肼基-5-(甲磺酰)吡啶

[0406]



[0407] 向在 15ml 乙醇中的 2.0g (8.5mmol) 2,5-双(甲磺酰)吡啶 [Woods 等, J. Heterocycl. Chem. 1984, 21, 97-101] 中添加 1.7ml (1.7g, 34.0mmol) 水合肼并且混合物在回流下搅拌 4h。为了后处理, 反应溶液冷却到 15℃, 滤掉已经沉淀析出的固体, 在过滤器上的残余物用乙醇和乙醚洗涤并且产物在真空中干燥。

[0408] 产率: 1.4g (理论的 89%)

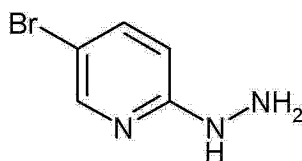
[0409] LC-MS (方法 1): $R_t = 0.51\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 188 [M+H]^+$;

[0410] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta = 8.56 (\text{s}, 1\text{H}), 8.38 (\text{d}, 1\text{H}), 7.81 (\text{dd}, 1\text{H}), 6.79 (\text{d}, 1\text{H}), 4.42 (\text{s}, 2\text{H}), 3.11 (\text{s}, 3\text{H})$.

[0411] 实施例 10A

[0412] 5-溴-2-肼基吡啶

[0413]



[0414] 在 RT 下向 1.8g (9.5mmol) 5-溴-2-氯吡啶在 25ml 乙醇中的溶液中添加 9.3ml (9.5g, 190.2mmol) 水合肼, 同时搅拌, 并且混合物然后在 90℃ 下搅拌 46h。反应混合物在真空中浓缩后, 残余物在水中搅拌并且滤掉固体, 用水和乙醚洗涤并且在真空中干燥。

[0415] 产率 :0.8g (理论的 44%)

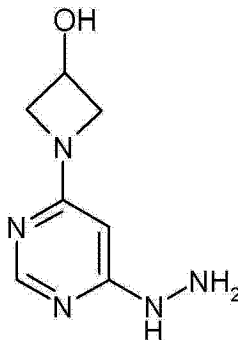
[0416] LC-MS (方法 8) : $R_t = 0.50\text{min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 188 [M+H]^+$;

[0417] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : $\delta = 8.02 (\text{d}, 1\text{H}) , 7.66 (\text{s}, 1\text{H}) , 7.58 (\text{dd}, 1\text{H}) , 6.69 (\text{d}, 1\text{H}) , 4.16 (\text{s}, 2\text{H})$.

[0418] 实施例 11A

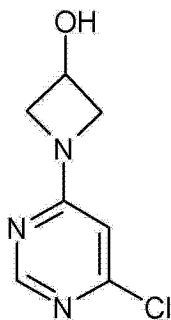
[0419] 1-(6-肼基嘧啶-4-基)氮杂环丁-3-醇

[0420]



[0421] 阶段 a) :1-(6-氯嘧啶-4-基)氮杂环丁-3-醇

[0422]



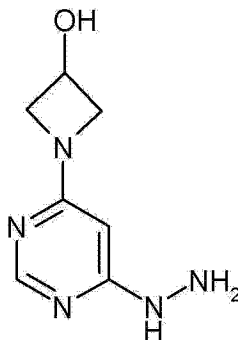
[0423] 开始向 140ml 水中加入 7.2g (48.7mmol) 2,4-二氯嘧啶。添加 5.3g (48.7mmol) 3-羟基氮杂环丁烷盐酸盐和 48.7ml 1N 氢氧化钠溶液并且混合物在 90℃ 下加热 72h (2,4-二氯嘧啶是可检测挥发性的并以结晶形式在冷凝器上沉淀)。在真空中除去溶剂并且干燥残余物以产生 10.4g 粗产物,其没有进一步提纯地反应。

[0424] LC-MS (方法 10) : $R_t = 0.36\text{min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 186 [M+H]^+$;

[0425] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : $\delta = 8.29 (\text{s}, 1\text{H}) , 6.50 (\text{s}, 1\text{H}) , 4.63-4.57 (\text{m}, 1\text{H}) , 4.26 (\text{t}, 2\text{H}) , 3.82-3.75 (\text{m}, 2\text{H})$.

[0426] 阶段 b) :1-(6-肼基嘧啶-4-基)氮杂环丁-3-醇

[0427]



[0428] 开始向 10ml 乙醇和 10ml THF 的混合物中加入 960mg (5.2mmol) 1-(6-氯吡啶-4-基)氮杂环丁-3-醇和 2.5ml (51.7mmol) 水合肼。反应在 130℃ 下在单一模式微波 (CEM Explorer) 中进行 1h。混合物浓缩至液体原始体积的大约 20-50% 并且在 RT 下放置静止 48h。由形成的固体离心掉上清液并且固体每次用 1.5ml 冷的乙醇洗涤三次。它在高度真空中干燥。

[0429] 产率: 300mg (理论的 32%)

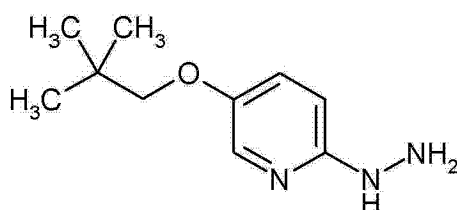
[0430] LC-MS (方法 8): $R_t = 0.23\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 182 [M+H]^+$;

[0431] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7.88 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 5.68 (br. s, 1H), 5.52 (s, 1H), 4.55 (br. s, 1H), 4.18-4.06 (m, 4H), 3.65-3.60 (m, 2H)$.

[0432] 实施例 12A

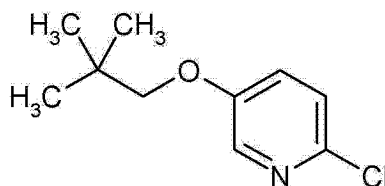
[0433] 5-(2,2-二甲基丙氧基)-2-肼基吡啶

[0434]



[0435] 阶段 a): 2-氯-5-(2,2-二甲基丙氧基)吡啶

[0436]



[0437] 5.2g (40.0mmol) 6-氯吡啶-3-醇, 11.9g (60.0mmol) 1-碘-2,2-二甲基丙烷, 19.6g (60.0mmol) 碳酸铯和 120ml 二乙二醇二甲醚被分成一样大小的五份并且按份在单一模式微波 (CEM Explorer) 中在 160℃ 下反应 4h。此后, 合并获得的五份反应混合物, 滤掉固体和用二乙二醇二甲醚洗涤并且合并滤液和洗出溶液。除去大部分溶剂并且向该浓溶液 (大约 50ml) 中添加 300ml 水。混合物搅拌 30min 并且滤掉获得的固体, 用水洗涤一次和在高度真空中干燥。

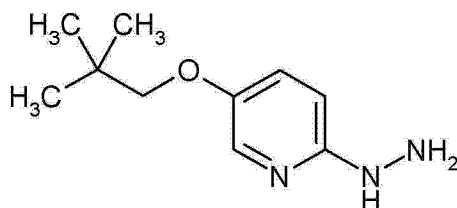
[0438] 产率: 7.0g (理论的 88%)

[0439] LC-MS (方法 8): $R_t = 2.47\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 200 [M+H]^+$;

[0440] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): $\delta = 8.05 (d, 1H), 7.25-7.15 (m, 2H), 3.61 (s, 2H), 1.03 (s, 9H)$.

[0441] 阶段 b): 5-(2,2-二甲基丙氧基)-2-肼基吡啶

[0442]



[0443] 6.2g(30.8mmol) 2-氯-5-(2,2-二甲基丙氧基)吡啶连同60ml(1.2mol) 水合肼被分成相等大小的四份并且向每份中添加10ml 乙醇。在各自情况下每份在170℃(200瓦)下在单一模式微波(CEM Explorer)中反应12h。此后,合并四份混合物并且除去溶剂。残余物在乙酸乙酯中吸收并且在各自情况下混合物用饱和的碳酸氢钠溶液和饱和的氯化钠溶液洗涤一次。混合物通过硫酸镁干燥并且在真空中除去溶剂。

[0444] 产率:6.0g(理论的76%)

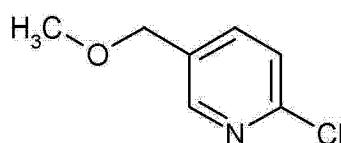
[0445] LC-MS(方法8): $R_t = 1.28\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z = 196[M+H]^+$;

[0446] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$: $\delta = 7.84(\text{s}, 1\text{H}), 7.17(\text{dd}, 1\text{H}), 6.68(\text{d}, 1\text{H}), 5.54(\text{br. s}, 1\text{H}), 3.80(\text{br. s}, 2\text{H}), 3.56(\text{s}, 2\text{H}), 1.02(\text{s}, 9\text{H})$.

[0447] 实施例 13A

[0448] 2-氯-5-(甲氧基甲基)吡啶

[0449]



[0450] 2.6g(23.0mmol) 叔-丁醇钾溶于50ml THF。添加3.0g(20.9mmol) (6-氯吡啶-3-基) 甲醇并且混合物在RT下搅拌15min。然后添加4.4g(31.3mmol) 碘甲烷并且混合物搅拌大约30min直到轻微放热反应已经减退。除去溶剂,残余物在二氯甲烷中吸收并且混合物用水洗涤两次。混合物通过硫酸镁干燥并且浓缩,残余物通过硅胶通过柱层析提纯(Biotage 色谱仪,流动相:环己烷/乙酸乙酯85:15)。

[0451] 产率:2.2g(理论的68%)

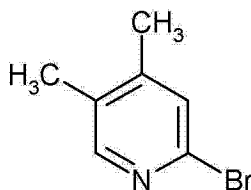
[0452] LC-MS(方法1): $R_t = 2.62\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z = 158[M+H]^+$;

[0453] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$: $\delta = 8.34(\text{d}, 1\text{H}), 7.65(\text{dd}, 1\text{H}), 7.32(\text{d}, 1\text{H}), 4.45(\text{s}, 2\text{H}), 3.41(\text{s}, 3\text{H})$.

[0454] 实施例 14A

[0455] 2-溴-4,5-二甲基吡啶

[0456]



[0457] 开始向500ml 正己烷中加入71.3g(0.8mol) 2-(二甲基氨基)-乙醇并且混合物冷却到0℃。缓慢添加1.0升(1.6mol) 正-丁基锂溶液(在正己烷中1.6M)并且混合物在0℃下搅拌15min。然后滴加17.9g(166.7mmol) 3,4-二甲基吡啶在500ml 正己烷中的溶液并且混合物在0℃下搅拌1h。它随后冷却到-78℃并且添加331.7g(1.0mol) 四溴甲烷在1.0升 THF 中的溶液。反应混合物随后在-78℃下搅拌1h并且此后使其能够暖到RT。它再次冷却到0℃并且缓慢滴加1.5升水。分离相并且有机相用水洗涤,通过硫酸镁干燥并且在真空中浓缩。残余物首先通过大约1kg 硅胶预提纯(流动相:环己烷/乙酸乙酯9:1,然后7:3)。合并包含产物的组分并且在真空中浓缩。残余物然后再次通过硅胶提纯(流动

相:环己烷/乙酸乙酯9:1)。以这种方法获得的产物包含大约10%区域异构的2-溴-3,4-二甲基吡啶。

[0458] 产率:6.7g(理论的20%)

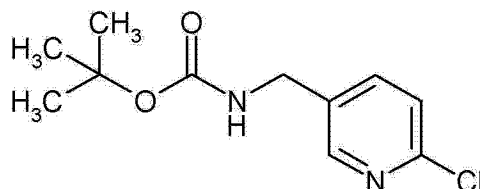
[0459] GC-MS(方法14): $R_t = 4.24\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z = 187[M+H]^+$;

[0460] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$: $\delta = 8.07(\text{s}, 1\text{H}), 7.25(\text{s}, 1\text{H}), 2.24(\text{s}, 3\text{H}), 2.18(\text{s}, 3\text{H})$.

[0461] 实施例15A

[0462] [(6-氯吡啶-3-基)甲基]氨基甲酸叔-丁基酯

[0463]



[0464] 开始向175ml二氯甲烷中加入25.0g(175.3mmol)5-氨基甲基-2-氯嘧啶。添加175ml10%浓度氢氧化钠溶液并且滴加38.3g(175.3mmol)重碳酸二-叔-丁基酯在175ml二氯甲烷中的溶液。混合物在RT下搅拌16h。它然后用175ml二氯甲烷稀释,分离掉有机相并且含水相用175ml二氯甲烷提纯。合并的有机相通过硫酸镁干燥并且在真空中浓缩。产物在高度真空中干燥。

[0465] 产率:42.0g(理论的99%)

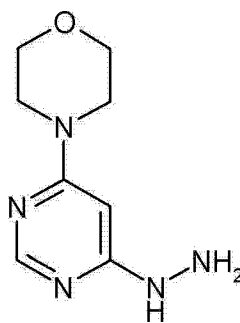
[0466] LC-MS(方法7): $R_t = 1.58\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z = 243[M+H]^+$;

[0467] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$: $\delta = 8.31(\text{d}, 1\text{H}), 7.61(\text{dd}, 1\text{H}), 7.30(\text{d}, 1\text{H}), 4.99(\text{br. s}, 1\text{H}), 4.30(\text{d}, 2\text{H}), 1.46(\text{s}, 9\text{H})$.

[0468] 实施例16A

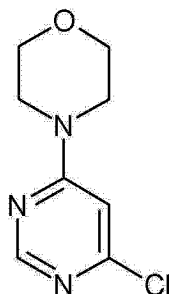
[0469] 4-(6-胍基嘧啶-4-基)吗啉

[0470]



[0471] 阶段a):4-(6-氯嘧啶-4-基)吗啉

[0472]



[0473] 开始向 450ml 水中加入 45.0g (302.1mmol) 4,6-二氯嘧啶。添加 26.3g (302.1mmol) 吗啉并且混合物在 90℃ 下搅拌 16h。此后,它冷却到 0℃ 并且滤掉形成的沉淀。沉淀用 50ml 水洗涤一次并且在空气中干燥。

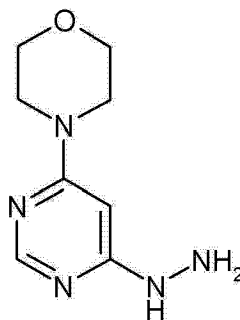
[0474] 产率:51.0g (理论的 85%)

[0475] LC-MS (方法 4): $R_t = 1.09\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 200 [M+H]^+$;

[0476] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8.35 (\text{s}, 1\text{H}), 6.95 (\text{s}, 1\text{H}), 3.62 (\text{s}, 8\text{H})$.

[0477] 阶段 b): 4-(6-胍基嘧啶-4-基)吗啉

[0478]



[0479] 开始向 260ml 乙醇中加入 53.0g (2.7mmol) 4-(6-氯嘧啶-4-基)吗啉。添加 132.9g (2.7mol) 水合肼并且混合物在回流下搅拌 16h。此后,它冷却到 RT 并且通过蒸馏除去大约一半的溶剂。混合物冷却到 0℃ 并且滤掉形成的固体。它用冷的乙醇洗涤并且固体首先在空气中然后在真空中干燥。

[0480] 产率:35.0g (理论的 68%)

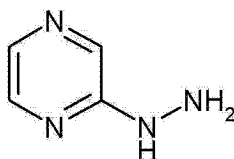
[0481] LC-MS (方法 1): $R_t = 0.17\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 196 [M+H]^+$;

[0482] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7.94 (\text{s}, 1\text{H}), 7.70 (\text{s}, 1\text{H}), 5.91 (\text{s}, 1\text{H}), 4.15 (\text{s}, 2\text{H}), 3.66-3.60 (\text{m}, 4\text{H}), 3.45-3.37 (\text{m}, 4\text{H})$.

[0483] 实施例 17A

[0484] 2-胍基吡嗪

[0485]



[0486] 向 60.0ml (61.7g, 1.2mol) 水合肼中滴加 20.0g (174.6mmol) 2-氯吡嗪。混合物在 120℃ 浴温下搅拌 45min。为了后处理,冷却的反应混合物在下 2℃ 放置静止 12h,滤掉已经沉淀析出的晶体并且在过滤器上的残余物用石油醚洗涤两次。残余物然后由甲苯重结晶。

[0487] 产率:6.5g (理论的 34%)

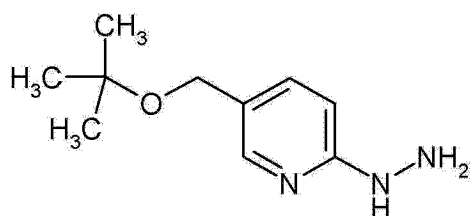
[0488] LC-MS (方法 1): $R_t = 0.49\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 111 [M+H]^+$;

[0489] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8.11 (\text{s}, 1\text{H}), 7.94 (\text{s}, 1\text{H}), 7.90 (\text{s}, 1\text{H}), 7.70 (\text{d}, 1\text{H}), 4.29 (\text{br. s}, 2\text{H})$.

[0490] 实施例 18A

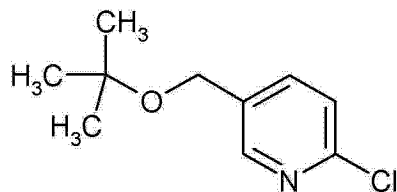
[0491] 5-(叔-丁氧基甲基)-2-胍基吡啶

[0492]



[0493] 阶段 a) :5-(叔-丁氧基甲基)-2-氯吡啶

[0494]



[0495] 开始向 50ml 二氯甲烷中加入 7.2g (50.0mmol) (6-氯吡啶-3-基) 甲醇。添加 25.1g (115.0mmol) 重碳酸二-叔-丁基酯和 1.2g (5.0mmol) 高氯酸镁并且混合物在 40℃ 下搅拌 24h。它然后冷却到 RT, 进一步添加 12.5g (87.1mmol) 重碳酸二-叔-丁基酯和 600mg (2.7mmol) 高氯酸镁并且混合物在回流下再次搅拌 2.5h。再次添加 12.5g (87.1mmol) 重碳酸二-叔-丁基酯并且混合物在回流下进一步搅拌 3h。此后, 它用二氯甲烷稀释并且用水洗涤一次和用饱和的氯化钠溶液洗涤一次。混合物通过硫酸镁干燥并浓缩和残余物通过在硅胶上柱层析提纯 (流动相: 环己烷 / 乙酸乙酯 85 : 15)。

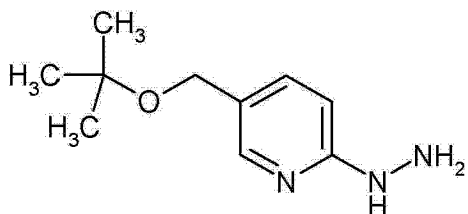
[0496] 产率: 7.9g (理论的 79%)

[0497] LC-MS (方法 10) : $R_t = 1.12\text{min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 200 [M+H]^+$;

[0498] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : $\delta = 8.36 (\text{d}, 1\text{H}), 7.78 (\text{dd}, 1\text{H}), 6.98 (\text{d}, 1\text{H}), 4.45 (\text{s}, 2\text{H}), 1.22 (\text{s}, 9\text{H})$ 。

[0499] 阶段 b) :5-(叔-丁氧基甲基)-2-肼基吡啶

[0500]



[0501] 7.9g (39.6mmol) 5-(叔-丁氧基甲基)-2-氯吡啶与 19.8g (395.6mmol) 水合肼被分成相等大小的三份并向每份中添加 15ml 乙醇。在各自情况下每份在 170℃ 下在单一模式微波 (CEM Explorer) 中反应 4h。此后, 合并三份种混合物并除去溶剂。残余物在乙酸乙酯中吸收并且混合物用饱和的碳酸氢钠溶液洗涤一次。含水相用乙酸乙酯提取一次。合并两份乙酸乙酯相并用饱和的氯化钠溶液洗涤一次。混合物通过硫酸镁干燥并除去溶剂。获得的残余物在石油醚中搅拌并滤掉固体。

[0502] 产率: 1.6g (理论的 21%)

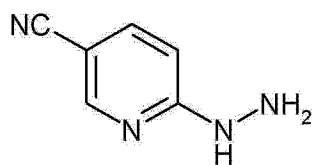
[0503] LC-MS (方法 10) : $R_t = 0.77\text{min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 196 [M+H]^+$;

[0504] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : $\delta = 8.08 (\text{s}, 1\text{H}), 7.50 (\text{dd}, 1\text{H}), 6.68 (\text{d}, 1\text{H}), 5.77 (\text{br. s}, 1\text{H}), 4.32 (\text{s}, 2\text{H}), 3.80 (\text{br. s}, 2\text{H}), 1.28 (\text{s}, 9\text{H})$ 。

[0505] 实施例 19A

[0506] 6-肼基吡啶-3-腈

[0507]



[0508] 在 100℃ 浴温下 2.0g (14.4mmol) 6-氯烟腈在 7.0ml (7.3g, 144.4mmol) 水合肼中搅拌 15min。冷却到 RT 的反应混合物用水稀释并且在 RT 下搅拌 30min。滤掉已经析出的沉淀, 在过滤器上的残余物用水洗涤并且晶体在空气中干燥过夜并由乙酸乙酯重结晶。

[0509] 产率: 1.5g (理论的 80%)

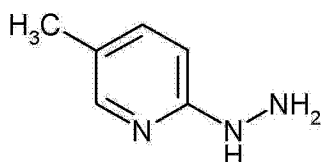
[0510] LC-MS (方法 1): $R_t = 0.51\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 135 [M+H]^+$;

[0511] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) = 8.56 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 6.75 (m, 1H), 4.42 (s, 1H).

[0512] 实施例 20A

[0513] 2-肼基-5-甲基吡啶

[0514]



[0515] 1.0g (7.8mmol) 2-氯-5-甲基吡啶在 5.7ml (5.9g, 117.6mmol) 水合肼中在回流下搅拌 12h。向冷却的反应混合物中添加 10ml 乙二醇单乙醚并且然后在旋转蒸发器上完全除去溶剂。该操作步骤重复两次, 然后向残余物中添加二氯甲烷, 滤掉沉淀, 滤液在真空中浓缩并在真空中干燥残余物。

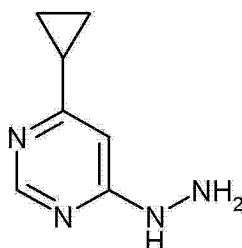
[0516] 产率: 644mg (理论的 67%)

[0517] LC-MS (方法 8): $R_t = 0.35\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 124 [M+H]^+$.

[0518] 实施例 21A

[0519] 4-环丙基-6-肼基嘧啶

[0520]



[0521] 1.6g (6.9mmol) 4-氯-6-环丙基嘧啶 [FR1519069 (1966); Chem. Abstr. 71, 49965y, 1969] 和 3.4ml (3.5g, 69.0mmol) 水合肼在 90℃ 浴温下搅拌 16h。向冷却的反应混合物中添加乙二醇单乙醚并且混合物在真空中浓缩。该操作重复一次。残余物然后通过硅胶 60 色谱分离 (流动相: 乙腈 / 水 8 : 2)。

[0522] 产率: 0.8g (理论的 69%)

[0523] GC-MS (方法 14): $R_t = 5.72\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 151 [M+H]^+$;

[0524] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ = 8.33 (br. s, 1H), 8.19 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.85 (br. s, 2H), 1.90-1.87 (m, 1H), 0.96-0.85 (m, 4H).

[0525] 在下表 1 中列出的化合物以相似的方式由所述的原料根据以下教导制备：

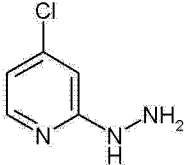
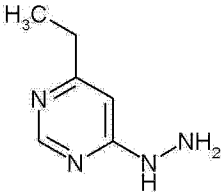
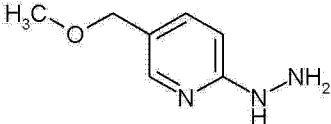
[0526] 使用水合肼或者 1M 肼在 THF 中的溶液。该反应还可以在单一模式微波 (CEM Explore 或者 Emrys Optimizer) 中进行, 一般在 150°C 下在乙醇或者 THF 中经过大约 15min 到 4h。提纯如在实施例 9A 的制备中描述或者以类似的方式, 例如通过用水洗涤沉淀出的固体和由乙酸乙酯重结晶或者通过用乙酸乙酯或者石油醚搅拌进行。过量水合肼可以通过在例如乙酸乙酯中吸收粗产物并用饱和的碳酸氢钠溶液洗涤混合物除去。

[0527] 表 1

[0528]

实施例号	结构	原料; 类似于 [实施例]制备; 产率 (理论的%)	MS (ESI) [M+H] ⁺ ; LC-MS/ GC-MS(方法)	¹ H-NMR (400 MHz)
22A		6-氯烟酸叔- 丁基酯 [19A] 93 %	m/z = 210; R _t = 2.28 min (1)	(DMSO-d ₆): δ = 8.48 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.82 (dd, 1H), 6.70 (d, 1H), 4.35 (s, 2H), 1.50 (s, 9H).
23A		5-溴-2-氯-4- 甲基吡啶 [5A] 67 %	m/z = 202; R _t = 0.86 min (8)	(DMSO-d ₆): δ = 7.99 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.51 (br. s, 1H), 4.11 (br. s, 2H), 2.22 (s, 3H).
24A		15A [19A] 37 %	m/z = 239; R _t = 1.00 min (8)	
25A		2-氯-4-(三氟 甲基)吡啶 [19A] 91 %	m/z = 178; R _t = 0.27 min (10)	(CDCl ₃): δ = 8.23 (d, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.83 (dd, 1H), 6.30 (br. s, 1H), 3.75 (br. s, 2H).
26A		14A [19A] 65 %	m/z = 138; R _t = 0.75 min (8)	(CDCl ₃): δ = 7.86 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.61 (br. s, 1H), 3.72 (br. s, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.12 (s, 3H).

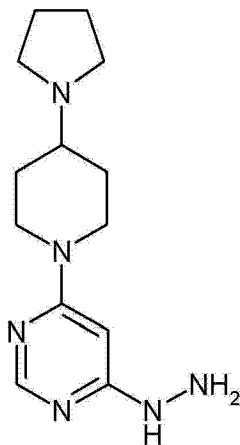
[0529]

实施例号	结构	原料; 类似于 [实施例]制备; 产率 (理论的%)	MS (ESI) [M+H] ⁺ ; LC-MS/ GC-MS(方法)	¹ H-NMR (400 MHz)
27A		2,4-二氯吡啶 [19A] 47 %	m/z = 144; R _t = 0.23 min (8)	
28A		4-氯-6-乙基 嘧啶 [US 5,468,751] [19A]	m/z = 139; R _t = 4.94 min (14)	
29A		13A [19A] 45 %	m/z = 154; R _t = 0.20 min (6)	(CDCl ₃): δ = 8.08 (d, 1H), 7.50 (dd, 1H), 6.70 (d, 1H), 5.98 (br. s, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.72 (br. s, 2H), 3.35 (s, 3H).

[0530] 实施例 30A

[0531] 4-肼基-6-(4-吡咯烷-1-基哌啶-1-基)嘧啶

[0532]



[0533] 2.0g (13.8mmol) 来自实施例 7A 的化合物和 4.3g (27.7mmol) 4-吡咯烷-1-基吡啶的混合物在 100°C 下在 20ml 水中搅拌 16h。滤掉已经沉淀析出的固体, 首先用乙醇和然后用乙醚洗涤并在真空中干燥。

[0534] 产率 :3.0g(理论的 82%)

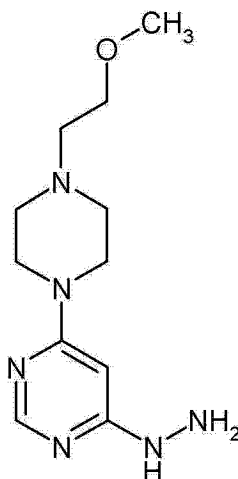
[0535] LC-MS(方法 8) : $R_t = 0.21\text{min}$;MS(ESIpos) : $m/z = 263[M+H]^+$;

[0536] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : $\delta = 7.92(\text{s}, 1\text{H})$, $7.58(\text{s}, 1\text{H})$, $5.91(\text{s}, 1\text{H})$, $4.17\text{--}4.07(\text{m}, 4\text{H})$, $2.95\text{--}2.85(\text{m}, 2\text{H})$, $2.54(\text{s}, 2\text{H})$, $2.52\text{--}2.46(\text{m}, 2\text{H})$, $2.24\text{--}2.15(\text{m}, 1\text{H})$, $1.90\text{--}1.80(\text{m}, 2\text{H})$, $1.71\text{--}1.61(\text{m}, 4\text{H})$, $1.39\text{--}1.24(\text{m}, 2\text{H})$.

[0537] 实施例 31A

[0538] 4-胍基-6-[4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基]嘧啶

[0539]



[0540] 1.0g(6.9mmol) 来自实施例 7A 的化合物和 1.1g(7.6mmol) 1-(2-甲氧基乙基)哌嗪在 10ml 水中的混合物在 100°C 下搅拌 2h。进一步添加 0.9g(6.2mmol) 1-(2-甲氧基乙基)哌嗪并且反应混合物在 100°C 下再搅拌 16h。在真空中浓缩后,残余物在乙腈中搅拌。滤掉已经沉淀析出的固体,首先用乙醇和然后用乙醚洗涤并在真空中干燥。

[0541] 产率 :0.8g(理论的 42%)

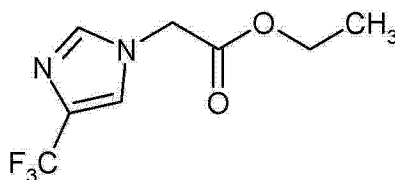
[0542] LC-MS(方法 8) : $R_t = 0.22\text{min}$;MS(ESIpos) : $m/z = 253[M+H]^+$;

[0543] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : $\delta = 7.93(\text{s}, 1\text{H})$, $7.64(\text{s}, 1\text{H})$, $5.91(\text{s}, 1\text{H})$, $4.14(\text{s}, 2\text{H})$, $3.50\text{--}3.40(\text{m}, 6\text{H})$, $3.24(\text{s}, 3\text{H})$, $2.47\text{--}2.39(\text{m}, 4\text{H})$.

[0544] 实施例 32A

[0545] [4-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基]乙酸乙酯

[0546]



[0547] 开始向 5.5ml(4.7g, 14.7mmol) 21% 浓度乙醇钠在乙醇中的溶液中加入 2.0g(14.7mmol) 4-(三氟甲基)-1H-咪唑并添加 1.8ml(2.7g, 16.2mmol) 溴乙酸乙酯。反应混合物在 RT 下搅拌 16h。为了后处理,滤掉已经沉淀析出的固体,在过滤器上的残余物用乙醇洗涤并且滤液在真空中浓缩。向残余物中添加二异丙醚,混合物再次过滤,滤液再次在旋转蒸发器上浓缩并且残余物在真空中干燥。获得作为两种区域异构体 9 : 1 混合物的产物并进一步原样反应。

[0548] 产率 :3.3g(理论的 95%)

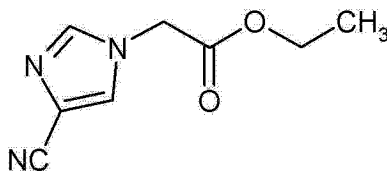
[0549] LC-MS(方法 1): $R_t = 1.75\text{min} + 1.80\text{min}$; MS(ESIpos): $m/z = 223[M+H]^+$;

[0550] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta = 7.93(\text{s}, 1\text{H}), 7.82(\text{s}, 1\text{H}), 5.04(\text{s}, 2\text{H}), [5.07(\text{s}, 2\text{H})], 4.18(\text{q}, 2\text{H}), [4.12(\text{q}, 2\text{H})], 1.22(\text{t}, 3\text{H}), [1.19(\text{t}, 3\text{H})]$.

[0551] 实施例 33A

[0552] [4- 氰基 -1H- 咪唑 -1- 基] 乙酸乙酯

[0553]



[0554] 开始向 13.2ml (11.5g, 35.3mmol) 21% 浓度乙醇钠在乙醇中的溶液中加入 3.3g (35.3mmol) 1H-咪唑-4-腈 [Matthews 等, J. Org. Chem. 1986, 51, 3228-3231] 并且添加 4.3ml (6.5g, 38.9mmol) 溴乙酸乙酯。反应混合物在 RT 下搅拌 16h。为了后处理, 滤掉已经沉淀析出的固体, 在过滤器上的残余物用乙醇洗涤并且滤液在真空中浓缩。向残余物中添加二异丙醚, 混合物再次过滤, 滤液再次在旋转蒸发器上浓缩并且残余物在真空中干燥。

[0555] 产率 :3.8g(理论的 60%)

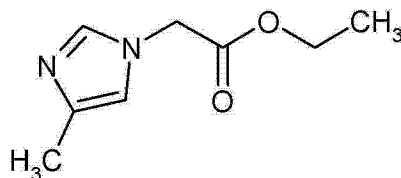
[0556] LC-MS(方法 1): $R_t = 1.17\text{min}$; MS(ESIpos): $m/z = 180[M+H]^+$;

[0557] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta = 8.12(\text{s}, 1\text{H}), 7.88(\text{s}, 1\text{H}), 5.06(\text{s}, 2\text{H}), 4.18(\text{q}, 2\text{H}), 1.22(\text{t}, 3\text{H})$.

[0558] 实施例 34A

[0559] (4- 甲基 -1H- 咪唑 -1- 基) 乙酸乙酯

[0560]



[0561] 开始向 20.0ml (17.4g, 53.6mmol) 21% 浓度乙醇钠在乙醇中的溶液中加入 4.4g (53.6mmol) 4-甲基-1H-咪唑并添加 6.5ml (9.8g, 58.9mmol) 溴乙酸乙酯。反应混合物在 RT 下搅拌 16h。为了后处理, 滤掉已经沉淀析出的固体, 在过滤器上的残余物用乙醇洗涤并且滤液在真空中浓缩。残余物通过硅胶通过柱层析提纯(流动相: 乙腈/水 9:1)。获得作为两种区域异构体 9:1 混合物的产物并进一步照此反应。

[0562] 产率 :1.8g(理论的 20%)

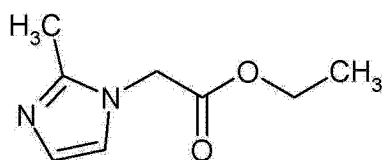
[0563] LC-MS(方法 1): $R_t = 1.02\text{min}$; MS(ESIpos): $m/z = 169[M+H]^+$;

[0564] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta = 7.48(\text{s}, 1\text{H}), [7.52(\text{s}, 1\text{H})], 6.82(\text{s}, 1\text{H}), [6.64(\text{s}, 1\text{H})], 4.86(\text{s}, 2\text{H}), [4.88(\text{s}, 2\text{H})], 4.22-4.11(\text{m}, 2\text{H}), 2.07(\text{s}, 3\text{H}), [2.06(\text{s}, 3\text{H})], 1.25-1.19(\text{m}, 3\text{H})$.

[0565] 实施例 35A

[0566] (2- 甲基 -1H- 咪唑 -1- 基) 乙酸乙酯

[0567]



[0568] 开始向 9.1ml (7.9g, 24.4mmol) 21 % 浓度乙醇钠在乙醇中的溶液中加入 2.0g (24.4mmol) 2-甲基-1H-咪唑并且添加 2.9ml (4.5g, 26.8mmol) 溴乙酸乙酯。反应混合物在 RT 下搅拌 16h。为了后处理, 滤掉已经沉淀析出的固体, 在过滤器上的残余物用乙醇洗涤并且滤液在真空中浓缩。残余物在二异丙醚中搅拌, 混合物再次过滤并且滤液在真空中再次浓缩。

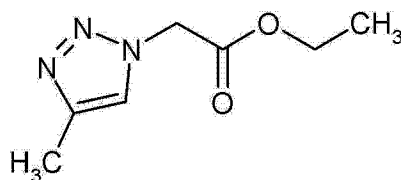
[0569] 产率: 2.9g (理论的 70%)

[0570] LC-MS (方法 1): $R_t = 0.49\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 169 [M+H]^+$.

[0571] 实施例 36A

[0572] (4-甲基-1H-1,2,3-三唑-1-基) 乙酸乙酯

[0573]



[0574] 2.0g (14.2mmol) (4-甲基-1H-1,2,3-三唑-1-基) 乙酸溶于 30ml 乙醇并且添加 10 滴浓硫酸。反应混合物在 RT 下搅拌 16h。为了后处理, 混合物在真空中浓缩, 向残余物中添加乙酸乙酯并且悬浮液用半浓缩碳酸氢钠溶液洗涤。有机相通过硫酸镁干燥, 在旋转蒸发器上完全除去溶剂并且固体在真空中干燥。

[0575] 产率: 1.5g (理论的 61%)

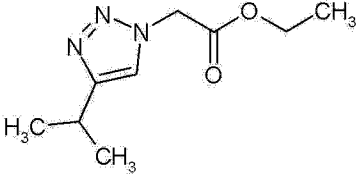
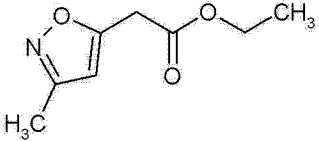
[0576] LC-MS (方法 1): $R_t = 2.33\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 170 [M+H]^+$;

[0577] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta = 7.82 (\text{s}, 1\text{H}), 5.31 (\text{s}, 2\text{H}), 4.17 (\text{q}, 2\text{H}), 2.25 (\text{s}, 3\text{H}), 1.21 (\text{t}, 3\text{H})$.

[0578] 在表 2 中列出的化合物类似于实施例 36A 由所述的原料制备:

[0579] 表 2

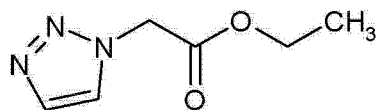
[0580]

实施例 号	结构	原料; 产率 (理论的%)	MS (ESI) [M+H] ⁺ ; LC-MS (方法)	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆)
37A		(4-异丙基 -1H-1,2,3-三 唑-1-基) 乙酸 100 %	m/z = 198; R _t = 1.68 min (4)	δ = 7.84 (s, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.18 (q, 2H), 3.02-2.98 (m, 1H), 1.28-1.19 (m, 9H).
38A		(3-甲基异 噁唑-5-基) 乙酸 80 %	m/z = 170; R _t = 2.70 min (1)	δ = 6.28 (s, 1H), 4.12 (q, 2H), 3.95 (s, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.21 (t, 3H).

[0581] 实施例 39A

[0582] 2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酸乙酯

[0583]



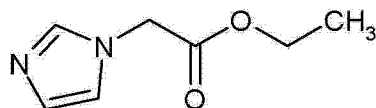
[0584] 缓慢向 4.0 升乙醇中添加 129.2g (5.6mol) 钠。然后添加 400.0g (5.6mol) 1,2,3-1H-三唑并且在 20-25°C 内部温度下滴加 623ml (938.2g, 5.6mol) 溴乙酸乙酯。混合物在 RT 下搅拌 48h。滤掉已经沉淀析出的固体, 在真空中除去乙醇并且混合物再次过滤。残余物在乙酸乙酯中吸收, 过滤混合物和在真空中再次浓缩并且残余物通过 30cm 柱蒸馏。在 140°C 浴温, 60-115°C 塔顶温度和 1 毫巴压力下获得产物。

[0585] 产率: 440.0g (理论的 50%)

[0586] HPLC (方法 11): R_t = 1.58min;[0587] LC-MS (方法 1): R_t = 0.71min; MS (ESIpos): m/z = 156 [M+H]⁺.[0588] 实施例 40A

[0589] 1H-咪唑-1-基乙酸乙酯

[0590]



[0591] 缓慢向 2.5 升乙醇中添加 118.2g (5.1mol) 钠。然后添加 350.0g (5.1mol) 咪唑并在 20-25°C 内部温度下滴加 570ml (858.6g, 5.1mol) 溴乙酸乙酯。混合物在 RT 下搅拌 24h。滤掉已经沉淀析出的固体, 在真空中除去乙醇并且混合物再次过滤。残余物通过硅胶通过柱层析提纯 (流动相: 乙酸乙酯)。

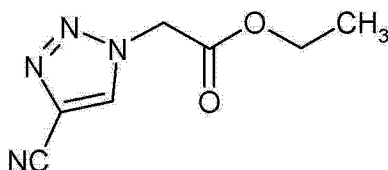
[0592] 产率: 639.0g (理论的 81%)

[0593] GC-MS(方法 14): $R_t = 4.55\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z = 155[M+H]^+$.

[0594] 实施例 41A

[0595] (4-氰基-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酸乙酯

[0596]



[0597] 4.1g(31.9mmol)叠氮基乙酸乙酯和2.8g(31.9mmol)2-氯代丙烯腈在32ml水中在80℃浴温下搅拌16h。冷却到RT后,用1N盐酸使溶液呈酸性并且用乙酸乙酯提取。有机相通过硫酸钠干燥,过滤并且在真空中浓缩。向残余物中添加50ml乙醇和10滴浓硫酸并且混合物在回流下搅拌16h。为了后处理,反应混合物在真空中浓缩,向残余物中添加乙酸乙酯,悬浮液用半浓缩碳酸氢钠溶液洗涤并且有机相通过硫酸钠干燥。在旋转蒸发器上完全除去溶剂并且固体在真空中干燥。

[0598] 产率:1.5g(理论的25%)

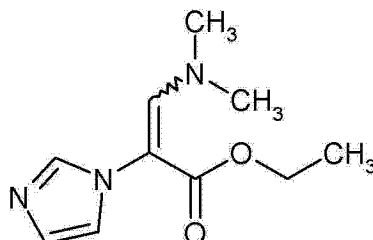
[0599] LC-MS(方法7): $R_t = 0.96\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z = 181[M+H]^+$;

[0600] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9.06(\text{s}, 1\text{H}), 5.57(\text{s}, 2\text{H}), 4.19(\text{q}, 2\text{H}), 1.22(\text{t}, 3\text{H})$.

[0601] 实施例 42A

[0602] 3-(二甲基氨基)-2-(1H-咪唑-1-基)丙烯酸乙基酯

[0603]



[0604] 38.0g(244.9mmol)来自实施例39A的化合物在126ml(108.1g,734.7mmol)二甲基甲酰胺二乙基缩醛中在90℃浴温下搅拌16h。冷却后,混合物在真空中浓缩,残余物用二异丙醚搅拌并滤掉固体和最后用二异丙醚洗涤。

[0605] 产率:49.0g(理论的95%)

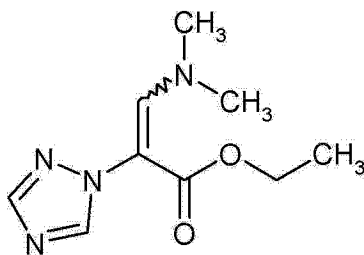
[0606] LC-MS(方法4): $R_t = 2.42\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z = 211[M+H]^+$;

[0607] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7.52(\text{s}, 1\text{H}), 7.49(\text{s}, 1\text{H}), 7.05(\text{s}, 1\text{H}), 6.91(\text{s}, 1\text{H}), 4.02(\text{q}, 2\text{H}), 2.63(\text{br. s}, 6\text{H}), 1.12(\text{t}, 3\text{H})$.

[0608] 实施例 43A

[0609] 3-(二甲基氨基)-2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙烯酸乙基酯

[0610]



[0611] 1.9g(9.8mmol) [1,2,4]-三唑-1-基乙酸乙酯 [Ainsworth 等, J. Am. Chem. Soc. 1955, 77, 621-623] 和 3.6ml (2.9g, 19.6mmol) 二甲基甲酰胺二乙基缩醛在 100℃浴温下搅拌 12h。为了后处理,冷却的反应溶液在旋转蒸发器上浓缩并且残余物在真空中干燥。

[0612] 产率:2.3g(90%纯度,理论的 100%)

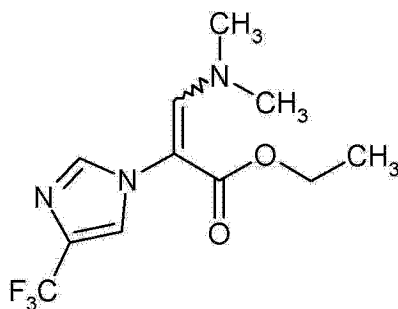
[0613] LC-MS(方法 1): $R_t = 2.32\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z = 211[M+H]^+$;

[0614] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta = 8.48(\text{s}, 1\text{H}), 8.04(\text{s}, 1\text{H}), 7.61(\text{s}, 1\text{H}), 4.03(\text{q}, 2\text{H}), 3.04(\text{br. s}, 3\text{H}), 2.25(\text{br. s}, 3\text{H}), 1.12(\text{t}, 3\text{H})$.

[0615] 实施例 44A

[0616] 3-(二甲基氨基)-2-[4-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基]丙烯酸乙基酯

[0617]



[0618] 38.0g(170.8mmol) 来自实施例 32A 的化合物和 58.5ml (50.3g, 341.6mmol) 二甲基甲酰胺二乙基缩醛在 100℃浴温下搅拌 16h。为了后处理,冷却的反应溶液在旋转蒸发器上浓缩并且残余物在真空中干燥。产率:49.5g(理论的 97%)

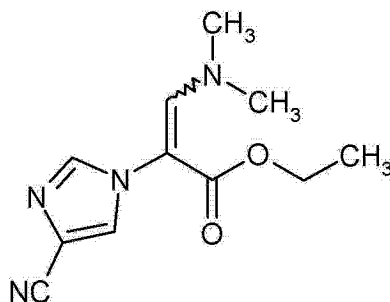
[0619] LC-MS(方法 8): $R_t = 1.68\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z = 278[M+H]^+$;

[0620] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta = 7.81(\text{s}, 1\text{H}), 7.27(\text{s}, 1\text{H}), 7.58(\text{s}, 1\text{H}), 4.03(\text{q}, 2\text{H}), 2.68(\text{br. s}, 6\text{H}), 1.13(\text{t}, 3\text{H})$.

[0621] 实施例 45A

[0622] 3-(二甲基氨基)-2-[4-氰基-1H-咪唑-1-基]丙烯酸乙基酯

[0623]



[0624] 3.8g(21.4mmol) 来自实施例 33A 的化合物和 7.4ml (6.3g, 42.8mmol) 二甲基甲酰胺二乙基缩醛在 100℃浴温下搅拌 16h。为了后处理,冷却的反应溶液在旋转蒸发器上浓缩

并且残余物在真空中干燥。

[0625] 产率 :5.0g(73%纯度,理论的 73%)

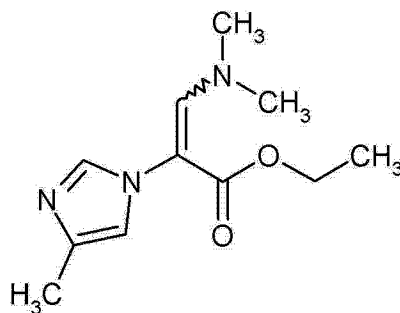
[0626] LC-MS(方法 1): $R_t = 2.69\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z = 235[M+H]^+$;

[0627] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8.13(\text{s}, 1\text{H}), 7.85(\text{s}, 1\text{H}), 7.58(\text{s}, 1\text{H}), 4.03(\text{q}, 2\text{H}), 2.69(\text{br. s}, 6\text{H}), 1.12(\text{t}, 3\text{H})$.

[0628] 实施例 46A

[0629] 3-(二甲基氨基)-2-[4-甲基-1H-咪唑-1-基]丙烯酸乙基酯

[0630]



[0631] 310mg(1.5mmol,80%纯度)来自实施例 34A 的化合物和 0.5ml(434mg,3.0mmol)二甲基甲酰胺二乙基缩醛在 100℃浴温下搅拌 16h。为了后处理,冷却的反应溶液在旋转蒸发器上浓缩并且残余物在真空中干燥。获得作为两种区域异构体 3:2 混合物的产物并且进一步原样反应。产率:329mg(理论的 99%)

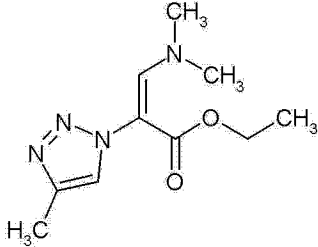
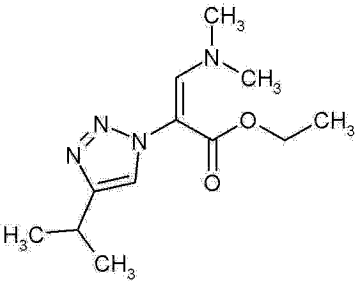
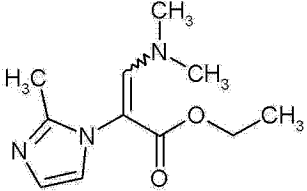
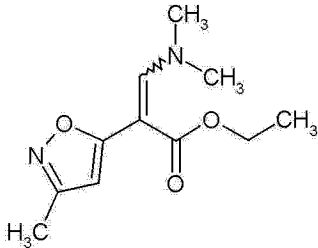
[0632] LC-MS(方法 1): $R_t = 2.05\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z = 224[M+H]^+$;

[0633] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7.50(\text{s}, 1\text{H}), [7.58(\text{s}, 1\text{H})], 7.32(\text{d}, 1\text{H}), [7.38(\text{d}, 1\text{H})], 6.73(\text{s}, 1\text{H}), [6.66(\text{s}, 1\text{H})], 4.04-3.98(\text{m}, 2\text{H}), 2.64(\text{br. s}, 6\text{H}), 2.08(\text{s}, 3\text{H}), [1.97(\text{s}, 3\text{H})], 1.12(\text{t}, 3\text{H})$.

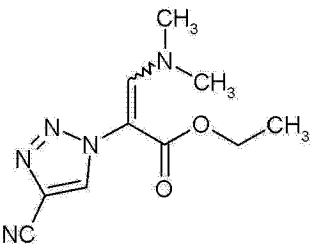
[0634] 在表 3 中列出的化合物类似于实施例 43A 由所述的原料和二甲基甲酰胺二乙基缩醛制备:

[0635] 表 3

[0636]

实施例号	结构	原料; 产率 (理论的%)	MS (ESI) [M+H] ⁺ ; LC-MS (方法)	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆)
47A		36A	m/z = 225; R _t = 2.59 min (1)	δ = 7.78 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 4.02 (q, 2H), 3.05 (br. s, 3H), 2.12 (br. s, 3H), 1.13 (t, 3H).
48A		37A	m/z = 253; R _t = 3.00 min (1)	δ = 7.79 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 4.03 (q, 2H), 3.08 (br. s, 3H), 3.00-2.97 (m, 1H), 2.09 (br. s, 3H), 1.23 (d, 6H), 1.13 (t, 3H).
49A		35A	m/z = 224; R _t = 2.03 min (1)	
50A		38A 75 %	m/z = 225; R _t = 2.91 min (1)	δ = 7.64 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.03 (q, 2H), 2.81 (br. s, 6H), 2.21 (s, 3H), 1.12 (t, 3H).

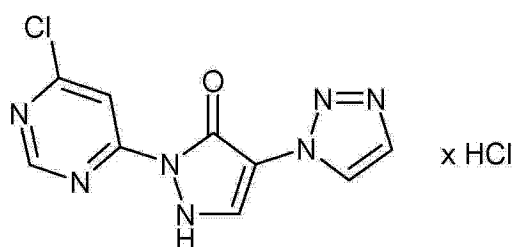
[0637]

实施例号	结构	原料; 产率 (理论的%)	MS (ESI) [M+H] ⁺ ; LC-MS (方法)	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆)
51A		41A	m/z = 236; R _t = 1.34 min (8)	δ = 9.14 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 4.04 (q, 2H), 3.15 (br. s, 3H), 2.18 (br. s, 3H), 1.13 (t, 3H).

[0638] 实施例 52A

[0639] 2-(6-氯嘧啶-4-基)-4-(1H-1,2,3-三唑-1-基)-1,2-二氢-3H-吡唑-3-酮盐酸盐

[0640]



[0641] 开始向 100ml 乙醇中加入 10.0g (47.7mmol) 来自实施例 3A 的化合物和 8.3g (57.1mmol) 来自实施例 7A 的化合物并添加 1.5ml (2.2g, 19.0mmol) TFA。混合物在回流下搅拌 12h。然后向冷却的反应混合物中过量添加氯化氢在二噁烷中的 4M 溶液, 混合物通过搅拌大约 1h, 滤掉已经沉淀析出的晶体和在过滤器上的残余物用二噁烷和乙醇洗涤。以这种方法获得的中间产物溶于 150ml 乙醇, 添加 50ml 25% 浓度甲醇钠的甲醇溶液并且混合物在 RT 下搅拌 2h。反应混合物然后用 1N 盐酸调整到 pH5 并通过在 RT 下再搅拌 2h, 滤掉固体, 在过滤器上的残余物用乙醇洗涤并且产物在真空中干燥。

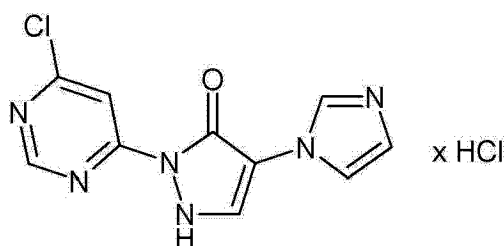
[0642] 产率: 7.0g (理论的 49%)

[0643] LC-MS (方法 10): R_t = 1.20min; MS (ESIpos): m/z = 264 [M+H]⁺.

[0644] 实施例 53A

[0645] 2-(6-氯嘧啶-4-基)-4-(1H-咪唑-1-基)-1,2-二氢-3H-吡唑-3-酮盐酸盐

[0646]



[0647] 开始向 100ml 乙醇中加入 10.0g (47.8mmol) 来自实施例 42A 的化合物和

8.3g (57.3mmol) 来自实施例 7A 的化合物并加入 1.5ml (2.2g, 19.0mmol) TFA。混合物在回流下搅拌 12h。滤掉已经沉淀析出的晶体,在过滤器上的残余物用乙醇洗涤并且中间产物在真空中干燥过夜。其然后悬浮在 20ml 甲醇中,添加 100ml 氯化氢在二噁烷中的 4M 溶液并且混合物随后在 RT 下搅拌 1h。滤掉固体,在过滤器上的残余物用二噁烷,乙酸乙酯和二异丙醚洗涤并且产物在真空中干燥。

[0648] 产率:4.6g (理论的 32%)

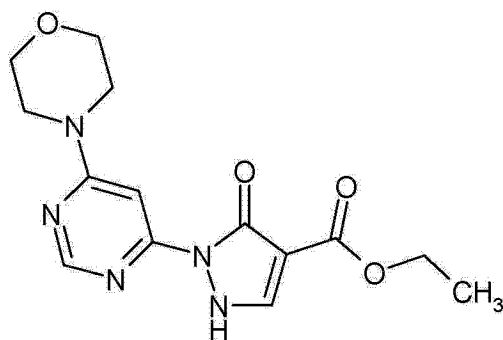
[0649] HPLC (方法 11): $R_t = 2.81\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 263 [M+H]^+$;

[0650] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta = 9.46 (\text{s}, 1\text{H}), 8.96 (\text{s}, 1\text{H}), 8.56 (\text{s}, 1\text{H}), 8.51 (\text{d}, 1\text{H}), 8.07-8.04 (\text{m}, 1\text{H}), 7.85-7.82 (\text{m}, 1\text{H})$.

[0651] 实施例 54A

[0652] 2-(6-吗啉-4-基嘧啶-4-基)-3-氧代-2,3-二氢-1H-吡唑-4-乙基酯

[0653]



[0654] 1.4g (10.0mmol) 碳酸钾溶于 50ml 水。向该溶液中添加 2.0g (10.0mmol) 来自实施例 16A 的化合物和然后 2.2g (10.0mmol) 乙氧基亚甲基丙二酸二乙基酯并且然后混合物在 100°C 下搅拌 2h。使其能够冷却到 RT 并滤掉固体,用水洗涤两次并在高度真空下干燥。

[0655] 产率:2.4g (理论的 75%)

[0656] LC-MS (方法 8): $R_t = 1.31\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 320 [M+H]^+$;

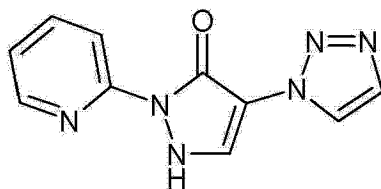
[0657] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta = 8.30 (\text{s}, 1\text{H}), 7.97 (\text{s}, 1\text{H}), 7.48 (\text{s}, 1\text{H}), 4.00 (\text{q}, 2\text{H}), 3.75-3.61 (\text{m}, 4\text{H}), 3.55-3.45 (\text{m}, 4\text{H}), 1.18 (\text{t}, 3\text{H})$.

[0658] 实施方案实施例:

[0659] 实施例 1

[0660] 2-吡啶-2-基-4-(1H-1,2,3-三唑-1-基)-1,2-二氢-3H-吡唑-3-酮

[0661]



[0662] 250mg (1.19mmol) 来自实施例 3A 的化合物,108mg (0.99mmol) 2-胍基吡啶和 23mg (99 μmol) 樟脑-10-磺酸溶于 5ml 无水乙醇并且混合物在回流下加热过夜。在每一种情况下再次总共四次添加 108mg (0.99mmol) 2-胍基吡啶并且混合物在回流下进一步加热直到来自实施例 3A 的化合物转化完全。冷却后,反应混合物通过制备 HPLC 提纯几次 (RP18 柱;流动相:乙腈/水梯度伴随添加 0.1% 浓盐酸) 并且获得 6mg (理论的 2%) 标题化合

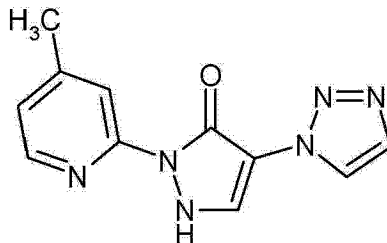
物。

[0663] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ = 8.52 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.29-8.23 (m, 1H), 8.11-8.06 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.43-7.38 (m, 1H).

[0664] LC-MS (方法 2) : R_t = 1.17min ; MS (ESIpos) : m/z = 229 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0665] 实施例 2

[0666] 2-(4-甲基吡啶-2-基)-4-(1H-1,2,3-三唑-1-基)-1,2-二氢-3H-吡唑-3-酮
[0667]



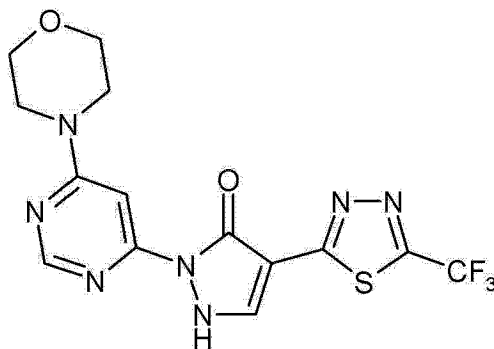
[0668] 250mg (1.19mmol) 来自实施例 3A 的化合物, 122mg (0.99mmol) 来自实施例 1A 的化合物和 23mg (99 μmol) 樟脑-10-磺酸溶于 5ml 无水乙醇并且本混合物在回流下加热过夜。此后, 使反应混合物冷却并且通过制备 HPLC 预提纯 (RP18 柱; 流动相: 乙腈/水梯度) 并且随后通过硅胶快速层析 (流动相: 二氯甲烷/甲醇梯度)。用制备 HPLC 重新提纯 (RP18 柱; 流动相: 乙腈/水梯度) 最后产生 21mg (理论的 9%) 标题化合物。

[0669] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ = 8.42 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.27 (d, 1H), 2.46 (s, 3H).

[0670] LC-MS (方法 4) : R_t = 1.05min ; MS (ESIpos) : m/z = 243 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0671] 实施例 3

[0672] 2-(6-吗啉-4-基-嘧啶-4-基)-4-[5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-1,2-二氢-3H-吡唑-3-酮
[0673]



[0674] 2.43g (8.62mmol) 来自实施例 2A 的化合物, 1.53g 来自实施例 16A 的化合物和 182mg (784 μmol) 樟脑-10-磺酸溶于 35ml 无水甲醇并且混合物在回流下加热过夜。冷却后, 混合物浓缩, 残余物在 325ml 甲醇中再次吸收, 添加 0.5ml (8.62mmol) 25% 浓度甲醇钠的甲醇溶液并且混合物再次在回流下加热过夜。冷却后, 抽吸滤掉形成的沉淀, 用乙醚洗涤并悬浮于少量水中, 添加过量的 1M 盐酸并且悬浮液再次浓缩。残余物用水和乙醚洗涤并干燥。获得 1.34g (理论的 43%) 标题化合物。

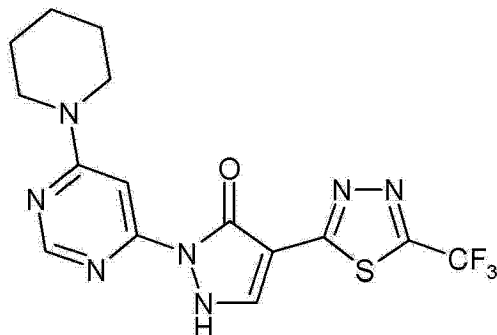
[0675] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ = 8.55 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 3.84-3.70 (m, 8H).

[0676] LC-MS(方法4): $R_t = 1.68\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z = 400[M+H]^+$.

[0677] 实施例 4

[0678] 2-(6-哌啶-1-基-嘧啶-4-基)-4-[5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-1,2-二氢-3H-吡唑-3-酮

[0679]



[0680] 240mg(854 μmol) 来自实施例 2A 的化合物,150mg(776 μmol) 来自实施例 8A 的化合物和 18mg(78 μmol) 樟脑-10-磺酸溶于 3ml 无水乙醇并且混合物在回流下加热过夜。冷却后,添加 64mg(931 μmol) 乙醇钠并且混合物进一步在 RT 下搅拌过夜。抽吸滤掉形成的沉淀,用乙醇和乙醚洗涤并干燥。滤液浓缩并且残余物通过制备 HPLC 提纯(RP18 柱;流动相:乙腈/水梯度)。获得的两种中间产物组分一起悬浮于 5ml 甲醇中,添加 15mg(278 μmol) 甲醇钠并且混合物在回流下加热过夜。冷却后,反应混合物通过制备 HPLC 提纯(RP18 柱;流动相:乙腈/水梯度)并获得 26mg(理论的 8%) 标题化合物。

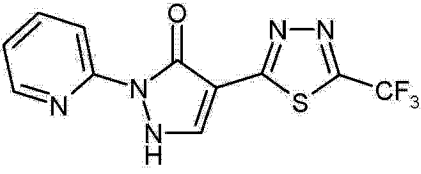
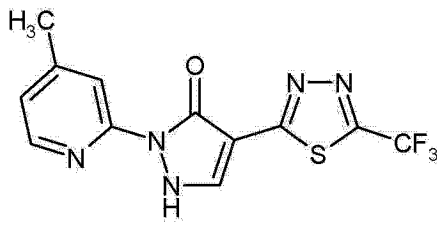
[0681] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta = 8.33(\text{s}, 1\text{H}), 7.87(\text{s}, 1\text{H}), 7.76(\text{s}, 1\text{H}), 3.63\text{--}3.58(\text{m}, 4\text{H}), 1.68\text{--}1.51(\text{m}, 6\text{H})$.

[0682] LC-MS(方法3): $R_t = 2.23\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z = 398[M+H]^+$.

[0683] 在表 4 中列出的化合物类似于实施例 4 由相应原料制备:

[0684] 表 4

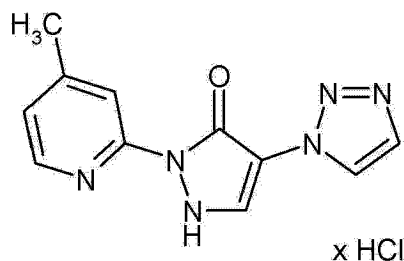
[0685]

实施例 号	结构	原料; 产率 (理论的%)	MS (ESI) [M+H] ⁺ ; LC-MS: R _t (方法)	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆)
1		2A; 33 %	m/z = 314; 1.60 min (4)	δ = 8.38 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.83-7.77 (m, 1H), 7.10 (dd, 1H).
2		2A, 1A; 36 %	m/z = 328; 1.71 min (4)	δ = 8.21 (d, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 2.35 (s, 3H).

[0686] 实施例 7

[0687] 2-(4-甲基吡啶-2-基)-4-(1H-1,2,3-三唑-1-基)-1,2-二氢-3H-吡唑-3-酮
 盐酸盐

[0688]



[0689] 3.7g(17.6mmol) 来自实施例 3A 的化合物和 2.6g(21.1mmol) 来自实施例 1A 的化合物溶于 100ml 无水乙醇并且添加 0.7ml(1.0g,8.8mmol) 三氟乙酸 (TFA)。混合物在 100℃ 浴温下搅拌 16h。此后,使混合物冷却到 RT 并且在真空中浓缩。残余物溶于 35ml 乙腈并在 RT 下添加 9ml(35.2mmol) 氯化氢在二噁烷中的 4N 溶液。分离掉沉淀并用 35ml 乙腈洗涤。固体用二异丙基醚洗涤和之后在 10ml 甲醇中加热到 40℃,添加 10ml 乙酸乙酯,过滤混合物并且产物用 5ml 甲醇和乙酸乙酯 1 : 1 的混合物和 2ml 乙酸乙酯洗涤。

[0690] 产率 :2.0g(理论的 40%)

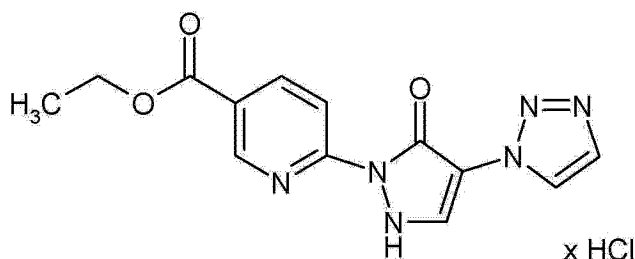
[0691] LC-MS(方法 2) :R_t = 1.05min ;MS(ESIpos) :m/z = 243[M+H]⁺;

[0692] ¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) : δ = 8.42-8.40(m, 1H), 8.37(d, 1H), 8.29(s, 1H), 8.09(s, 1H), 7.89(d, 1H), 7.27(d, 1H), 2.46(s, 3H)。

[0693] 实施例 8

[0694] 6-[5-氧代-4-(1H-1,2,3-三唑-1-基)-2,5-二氢-1H-吡唑-1-基]烟酸乙基酯盐酸盐

[0695]



[0696] 227mg (1.1mmol) 来自实施例 3A 的化合物, 245mg (1.1mmol) 6-胍基烟酸乙基酯 [对于制备参见 W02006/114213] 和 50mg (0.2mmol) 樟脑-10-磺酸在回流下在 6ml 乙醇中搅拌 3h。此后, 向冷却的反应混合物中进一步添加 490mg (2.2mmol) 6-胍基烟酸乙基酯和 37mg (0.2mmol) 对-甲苯磺酸并且混合物在沸点搅拌 1 天。为了后处理, 反应混合物在真空中浓缩和残余物通过制备 HPLC 色谱分离 (方法 12)。向由 HPLC 分离获得的冷冻干燥的三氟乙酸盐中添加 4ml 氯化氢在二噁烷中的 4N 溶液, 悬浮液部分浓缩, 滤掉固体, 在过滤器上的残余物用乙醚洗涤并且产物在真空中干燥。

[0697] 产率: 139mg (理论的 38%)

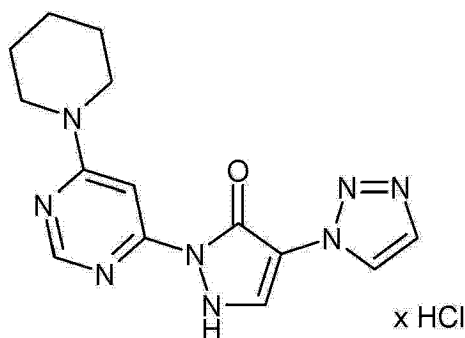
[0698] LC-MS (方法 1): $R_t = 2.88\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 301 [\text{M}+\text{H}]^+$;

[0699] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta = 9.00 (\text{s}, 1\text{H}), 8.60-8.57 (\text{m}, 1\text{H}), 8.53-8.46 (\text{m}, 2\text{H}), 8.45 (\text{s}, 1\text{H}), 7.91 (\text{s}, 1\text{H}), 4.38 (\text{q}, 2\text{H}), 1.35 (\text{t}, 3\text{H})$.

[0700] 实施例 9

[0701] 2-(6-哌啶-1-基嘧啶-4-基)-4-(1H-1,2,3-三唑-1-基)-1,2-二氢-3H-吡唑-3-酮盐酸盐

[0702]



[0703] 最初向 2ml THF 和 2ml 乙醇的混合物中加入 400mg (1.8mmol) 来自实施例 3A 的化合物, 338mg (1.8mmol) 来自实施例 8A 的化合物和 60mg (0.4mmol) 对-甲苯磺酸并且混合物在单一模式微波 (Emrys Optimizer) 中在 140°C 下反应 1h。冷却的反应混合物在真空中浓缩并且向残余物中添加 2ml 氯化氢在二噁烷中的 4N 溶液, 乙醚和乙腈。滤掉已经分离出的沉淀并且在过滤器上的残余物通过制备的 HPLC 色谱分离 (RP18 柱; 流动相: 乙腈 / 水梯度, 伴随添加在水中的 0.1% 甲酸)。向由此获得的冷冻干燥的甲酸盐中添加 4ml 氯化氢在二噁烷中的 4N 溶液, 悬浮液部分浓缩, 滤掉固体, 在过滤器上的残余物用乙醚洗涤并且产物在真空中干燥。

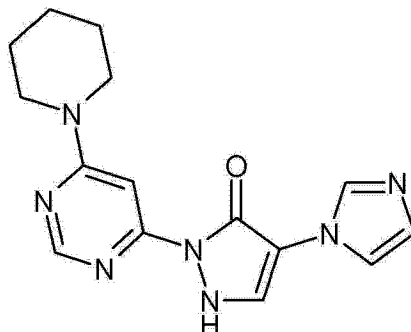
[0704] 产率: 75mg (理论的 12%)

[0705] LC-MS (方法 1): $R_t = 2.75\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 313 [\text{M}+\text{H}]^+$;

[0706] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ = 8.51 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 3.76-3.72 (m, 4H), 1.74-1.63 (m, 2H), 1.59 (s, 9H).

[0707] 实施例 10

[0708] 4-(1H-咪唑-1-基)-2-(6-哌啶-1-基嘧啶-4-基)-1,2-二氢-3H-吡唑-3-酮
[0709]



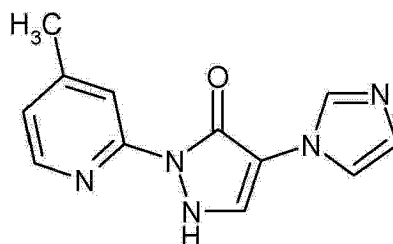
[0710] 5.5g (26.3mmol) 来自实施例 42A 的化合物和 6.1g (31.5mmol) 来自实施例 8A 的化合物溶于 55ml 乙酸乙酯并添加 1.2g (10.5mmol) 对-甲苯磺酸。混合物加热回流并在该温度下搅拌 16h。冷却到 RT 后,滤掉沉淀并用乙酸乙酯洗涤。固体溶于 50ml 水并且溶液用 1N 盐酸调节到 pH7。滤掉沉淀,用水和二异丙基醚洗涤和最后通过五氧化二磷干燥。产率: 7.8g (理论的 95%)

[0711] LC-MS (方法 1) : R_t = 2.32min ; MS (ESIpos) : m/z = 312 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

[0712] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ = 9.42 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 3.76-3.72 (m, 4H), 1.74-1.52 (m, 6H).

[0713] 实施例 11

[0714] 4-(1H-咪唑-1-基)-2-(4-甲基吡啶-2-基)-1,2-二氢-3H-吡唑-3-酮
[0715]



[0716] 200mg (1.0mmol) 来自实施例 42A 的化合物和 118mg (1.0mmol) 来自实施例 1A 的化合物溶于 2ml 乙醇并且添加 44mg (0.2mmol) 樟脑-10-磺酸。混合物在回流下加热 16h 和然后浓缩并且残余物通过制备 HPLC 提纯 (RP18 柱; 流动相: 乙腈/水梯度, 伴随添加在水中的 0.1% 甲酸)。

[0717] 产率: 4mg (理论的 2%)

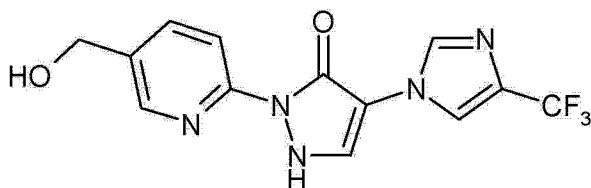
[0718] LC-MS (方法 1) : R_t = 1.94min ; MS (ESIpos) : m/z = 242 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

[0719] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ = 8.34 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.12-8.09 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.09 (s, 1H), 2.42 (s, 3H).

[0720] 实施例 12

[0721] 2-[5-(羟甲基)吡啶-2-基]-4-[4-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基]-1,2-二氢-3H-吡唑-3-酮

[0722]



[0723] 1.0g(3.6mmol) 来自实施例 44A 的化合物和 502mg(3.6mmol) 来自实施例 4A 的化合物溶于 1ml 冰醋酸并且混合物在 RT 下搅拌 16h。此后,再次添加 200mg(1.4mmol) 来自实施例 4A 的化合物并且混合物在 RT 下再搅拌 20h。反应混合物在 5ml 乙酸乙酯中吸收并且混合物用稀碳酸氢钠水溶液调整到 pH7。含水相在真空中浓缩,向残余物中添加 1.5ml(4.0mmol) 21% 浓度乙醇钠的乙醇溶液并且混合物在 RT 下搅拌 4h。

[0724] 滤掉沉淀并用乙醇洗涤。

[0725] 产率:111mg(理论的 9%)

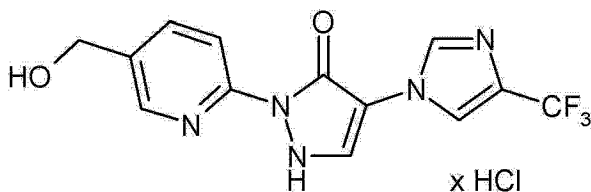
[0726] LC-MS(方法 4): $R_t = 1.70\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z = 326[M+H]^+$;

[0727] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8.44(\text{s}, 1\text{H}), 8.39-8.21(\text{m}, 2\text{H}), 8.19(\text{s}, 1\text{H}), 8.14(\text{s}, 1\text{H}), 7.98(\text{dd}, 1\text{H}), 5.41(\text{t}, 1\text{H}), 4.58(\text{d}, 2\text{H})$.

[0728] 实施例 13

[0729] 2-[5-(羟甲基)吡啶-2-基]-4-[4-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基]-1,2-二氢-3H-吡唑-3-酮盐酸盐

[0730]



[0731] 7.5g(27.0mmol) 来自实施例 44A 的化合物和 3.9g(27.0mmol) 来自实施例 4A 的化合物溶于 50ml 乙醇,添加 1.3g(5.4mmol) 樟脑-10-磺酸并且混合物在 RT 下搅拌 16h。此外 1.5g(5.4mmol) 来自实施例 44A 的化合物和 0.8g(5.4mmol) 来自实施例 4A 的化合物溶于 10ml 乙醇,添加 0.2g(1.1mmol) 对-甲苯磺酸并且混合物在 RT 下搅拌 16h。此后,合并两种混合物,混合物在真空中浓缩并且残余物通过硅胶通过柱层析提纯(流动相:乙腈/水 4:1)。除去溶剂后,固体添加 2ml 氯化氢在二噁烷中的 4N 溶液,混合物在真空中浓缩并干燥残余物。

[0732] 产率:1.5g(理论的 14%)

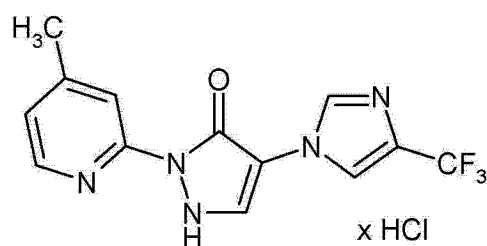
[0733] HPLC(方法 11): $R_t = 3.38\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z = 326[M+H]^+$;

[0734] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8.43(\text{s}, 1\text{H}), 8.39-8.21(\text{m}, 2\text{H}), 8.19(\text{s}, 1\text{H}), 8.15(\text{s}, 1\text{H}), 7.98(\text{dd}, 1\text{H}), 5.48-5.38(\text{m}, 1\text{H}), 4.57(\text{d}, 2\text{H})$.

[0735] 实施例 14

[0736] 2-(4-甲基吡啶-2-基)-4-[4-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基]-1,2-二氢-3H-吡唑-3-酮盐酸盐

[0737]



[0738] 4.1g(13.4mmol) 来自实施例 44A 的化合物,1.9g(15.7mmol) 来自实施例 1A 的化合物和 0.5g(2.7mmol) 对-甲苯磺酸在 8ml THF 和 12ml 乙醇混合物中在单一模式微波(Emrys Optimizer) 中在 160℃下反应 1h。在真空中除去所有挥发性组分后,向残余物中添加乙酸乙酯和水。分离掉的有机相用饱和的氯化钠溶液洗涤并且通过硫酸钠干燥并滤掉干燥剂。滤液在真空中浓缩并且粗产物通过制备 HPLC 色谱分离(方法 15)。向获得的冻干物中添加 5ml 氯化氢在二噁烷中的 4N 溶液,混合物在真空中部分浓缩,在乙腈和乙醚中搅拌悬浮液,滤掉晶体,在过滤器上的残余物用正-戊烷洗涤并且产物在真空中干燥。

[0739] 产率:0.4g(理论的 9%)

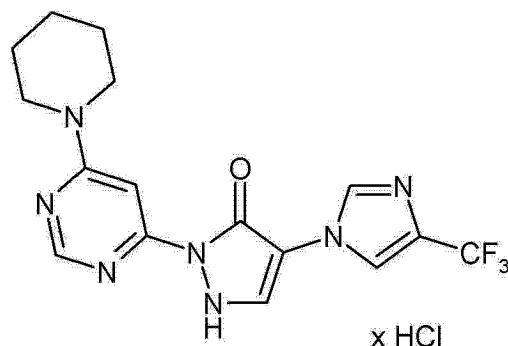
[0740] LC-MS(方法 1): $R_t = 3.11\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z = 310[M+H]^+$;

[0741] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8.37(\text{d}, 1\text{H}), 8.31(\text{s}, 1\text{H}), 8.19(\text{s}, 1\text{H}), 8.19(\text{s}, 1\text{H}), 8.16(\text{s}, 1\text{H}), 8.12(\text{s}, 1\text{H}), 7.23(\text{d}, 1\text{H}), 2.44(\text{s}, 3\text{H})$.

[0742] 实施例 15

[0743] 2-(6-哌啶-1-基嘧啶-4-基)-4-[4-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基]-1,2-二氢-3H-吡唑-3-酮盐酸盐

[0744]



[0745] 200mg(0.7mmol) 来自实施例 44A 的化合物,139mg(0.7mmol) 来自实施例 8A 的化合物和 24mg(0.1mmol) 对-甲苯磺酸在 3ml THF 中在单一模式微波(Emrys Optimizer) 中在 160℃下反应 1h。在真空中除去所有挥发性组分后,残余物通过制备 HPLC 色谱分离(RP-18 柱;洗脱液:乙腈/水梯度,伴随添加在水中的 0.1%甲酸)。向浓缩产物组分中添加 2ml 氯化氢在二噁烷中的 4N 溶液和乙醚,滤掉已经沉淀析出的晶体,在过滤器上的残余物用乙醚洗涤并且产物在真空中干燥。

[0746] 产率:72mg(理论的 24%)

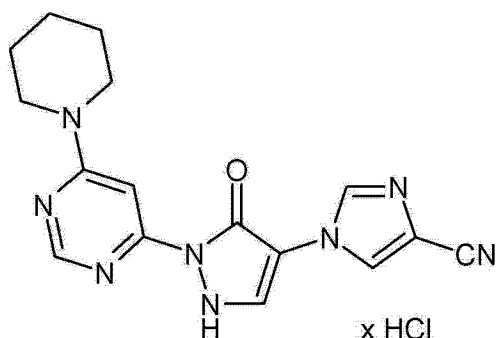
[0747] LC-MS(方法 1): $R_t = 3.29\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z = 380[M+H]^+$;

[0748] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8.49(\text{s}, 1\text{H}), 8.25(\text{s}, 1\text{H}), 8.15(\text{s}, 1\text{H}), 8.11(\text{s}, 1\text{H}), 7.43(\text{s}, 1\text{H}), 3.69(\text{s}, 4\text{H}), 1.69-1.66(\text{m}, 2\text{H}), 1.58(\text{s}, 9\text{H})$.

[0749] 实施例 16

[0750] 1-[3-氧代-2-(6-哌啶-1-基嘧啶-4-基)-2,3-二氢-1H-吡唑-4-基]-1H-咪唑-4-腈盐酸盐

[0751]



[0752] 200mg (0.9mmol) 来自实施例 45A 的化合物和 165mg (0.9mmol) 来自实施例 8A 的化合物溶于 2ml 乙醇并且添加 29mg (0.2mmol) 对-甲苯磺酸。混合物在 90℃ 下搅拌 48h。冷却到 RT 后,反应混合物浓缩并且残余物通过制备 HPLC 提纯 (RP18 柱;流动相:乙腈/水梯度,伴随添加 0.1% 甲酸)。向浓缩产物组分中添加过量氯化氢在二噁烷中的 4N 溶液和乙醚,滤掉已经沉淀析出的晶体,在过滤器上的残余物用乙醚洗涤并且产物在真空中干燥。

[0753] 产率:18mg (理论的 6%)

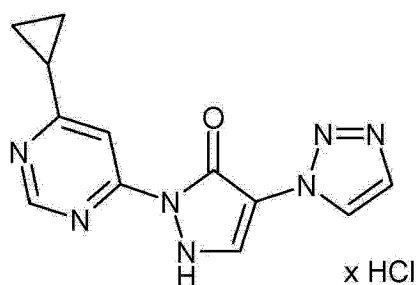
[0754] HPLC (方法 11): $R_t = 3.64\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 337 [M+H]^+$;

[0755] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta = 8.49 (\text{s}, 1\text{H}), 8.40 (\text{s}, 1\text{H}), 8.21 (\text{s}, 1\text{H}), 8.18 (\text{s}, 1\text{H}), 7.42 (\text{s}, 1\text{H}), 3.75-3.65 (\text{m}, 4\text{H}), 1.73-1.51 (\text{m}, 6\text{H})$.

[0756] 实施例 17

[0757] 2-(6-环丙基嘧啶-4-基)-4-(1H-1,2,3-三唑-1-基)-1,2-二氢-3H-吡唑-3-酮盐酸盐

[0758]



[0759] 280mg (1.3mmol) 来自实施例 3A 的化合物和 200mg (1.3mmol) 来自实施例 37A 的化合物溶于 2ml 乙醇并且添加 21 μl (30g, 0.3mmol) TFA。混合物在回流下搅拌 12h。冷却到 RT 后,反应溶液直接通过制备 HPLC 色谱分离 (RP18 柱;流动相:乙腈/水梯度,伴随添加 0.1% 甲酸)。标题化合物 (作为游离碱) 由此在产物组分中部分沉淀析出。滤掉沉淀,在过滤器上的残余物用乙醚洗涤并且向滤液中添加氯化氢在二噁烷中的 4N 溶液。混合物通过在 RT 下搅拌,滤掉已经沉淀析出的固体,在过滤器上的残余物用乙醚洗涤并且产物在真空中干燥。

[0760] 产率:16mg (理论的 4%)

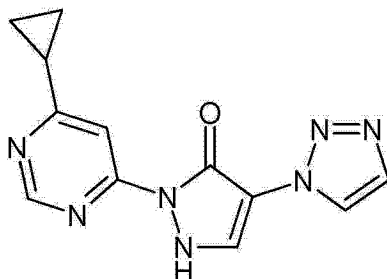
[0761] HPLC (方法 11): $R_t = 3.11\text{min}$;

[0762] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta = 8.90 (\text{s}, 1\text{H}), 8.59 (\text{m}, 1\text{H}), 8.44 (\text{s}, 1\text{H}), 8.29 (\text{s},$

1H), 7.91 (s, 1H), 2.26–2.24 (m, 1H), 1.17–1.05 (m, 4H).

[0763] 实施例 18

[0764] 2-(6-环丙基嘧啶-4-基)-4-(1H-1,2,3-三唑-1-基)-1,2-二氢-3H-吡唑-3-酮
[0765]



[0766] 280mg (1.3mmol) 来自实施例 3A 的化合物和 200mg (1.3mmol) 来自实施例 37A 的化合物溶于 2ml 乙醇并且添加 21 μ l (30mg, 0.3mmol) TFA。混合物在回流下搅拌 12h。冷却到 RT 后,反应溶液直接通过制备 HPLC 色谱分离 (RP18 柱;流动相:乙腈/水梯度,伴随添加 0.1% 甲酸)。标题化合物由此在产物组分中部分沉淀析出。滤掉固体并且在真空中干燥。

[0767] 产率:5mg (理论的 1.3%)

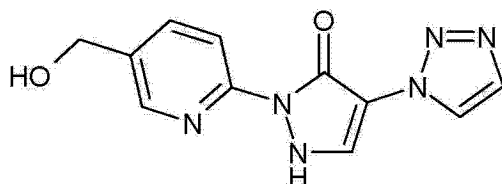
[0768] HPLC (方法 11): $R_t = 3.10\text{min}$;

[0769] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8.89$ (s, 1H), 8.59–8.55 (m, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 2.25–2.23 (m, 1H), 1.17–1.05 (m, 4H).

[0770] 实施例 19

[0771] 2-[5-(羟甲基)吡啶-2-基]-4-(1H-1,2,3-三唑-1-基)-1,2-二氢-3H-吡唑-3-酮

[0772]



[0773] 15.1g (71.9mmol) 来自实施例 3A 的化合物和 10.0g (71.9mmol) 来自实施例 4A 的化合物溶于 375ml 乙醇并添加 1.7g (7.2mmol) 樟脑-10-磺酸。混合物在回流下加热 16h。冷却到 RT 后,反应混合物浓缩并且残余物通过硅胶通过柱层析提纯 (流动相:二氯甲烷/甲醇 9:1, 然后 1:1)。产物组分在真空中浓缩并且残余物在二异丙醚中搅拌,滤出并在真空中干燥。

[0774] 产率:1.0g (理论的 5%)

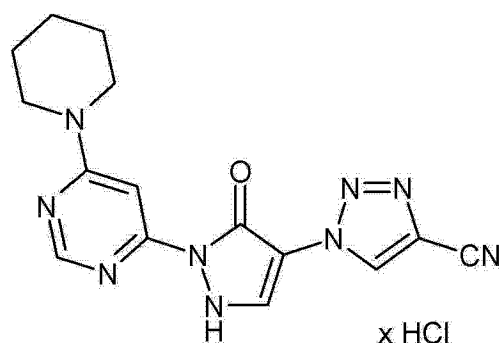
[0775] LC-MS (方法 1): $R_t = 2.14\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 259 [M+H]^+$;

[0776] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8.46$ (d, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.01 (dd, 1H), 7.90 (s, 1H), 5.43 (br. s, 1H), 4.58 (s, 2H).

[0777] 实施例 20

[0778] 1-[3-氧代-2-(6-哌啶-1-基嘧啶-4-基)-2,3-二氢-1H-吡唑-4-基]-1H-1,2,3-三唑-4-腈盐酸盐

[0779]



[0780] 400mg (1.7mmol) 来自实施例 51A 的化合物和 328mg (1.7mmol) 来自实施例 8A 的化合物溶于 4ml 乙醇并且添加 59mg (0.3mmol) 对 - 甲苯磺酸。混合物在 120℃ 下在单一模式微波 (Emrys Optimizer) 中反应 1h。冷却到 RT 后, 反应混合物浓缩并且残余物通过制备 HPLC 提纯 (RP18 柱; 流动相: 乙腈 / 水梯度, 伴随添加在水中的 0.1% 甲酸)。通过添加 0.2ml 氯化氢在二噁烷中的 4N 溶液由此获得的甲酸盐转化为盐酸盐。

[0781] 产率: 4mg (理论的 1%)

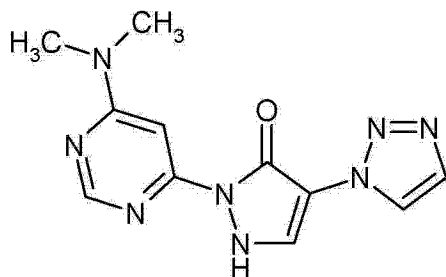
[0782] LC-MS (方法 8): $R_t = 1.73\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 338 [M+H]^+$;

[0783] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta = 9.35 (\text{s}, 1\text{H}), 8.47 (\text{s}, 1\text{H}), 8.47 (\text{s}, 1\text{H}), 8.33 (\text{s}, 1\text{H}), 7.05 (\text{s}, 1\text{H}), 3.75\text{--}3.65 (\text{m}, 4\text{H}), 1.67\text{--}1.64 (\text{m}, 2\text{H}), 1.57\text{--}1.55 (\text{m}, 4\text{H})$.

[0784] 实施例 21

[0785] 2-[6-(二甲基氨基)嘧啶-4-基]-4-(1H-1,2,3-三唑-1-基)-1,2-二氢-3H-吡唑-3-酮

[0786]



[0787] 3.7g (16.5mmol) 来自实施例 3A 的化合物, 2.4g 来自实施例 7A 的化合物和 0.6g (3.3mmol) 对 - 甲苯磺酸在 10ml 乙醇和 5ml THF 的混合物中在单一模式微波 (Emrys Optimizer) 中在 140℃ 下反应 1h。滤掉由此析出的沉淀, 在过滤器上的残余物用乙醇和乙醚的混合物洗涤并且产物在真空中干燥。

[0788] 产率: 0.8g (理论的 17%)

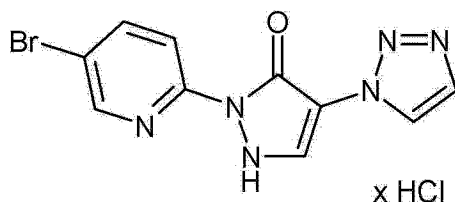
[0789] LC-MS (方法 10): $R_t = 0.47\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 273 [M+H]^+$;

[0790] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta = 8.53 (\text{s}, 1\text{H}), 8.38 (\text{s}, 1\text{H}), 8.20 (\text{s}, 1\text{H}), 7.85 (\text{s}, 1\text{H}), 7.22 (\text{s}, 1\text{H}), 3.21 (\text{s}, 6\text{H})$.

[0791] 实施例 22

[0792] 2-(5-溴吡啶-2-基)-4-(1H-1,2,3-三唑-1-基)-1,2-二氢-3H-吡唑-3-酮盐酸盐

[0793]



[0794] 280mg(1.3mmol) 来自实施例 3A 的化合物,250mg(1.3mmol) 来自实施例 10A 的化合物和 46mg(0.3mmol) 对-甲苯磺酸在 5ml THF 中的混合物在单一模式微波 (Emrys Optimizer) 中在 170℃下反应 30min。向反应溶液中添加 2ml 甲酸后,滤掉已经沉淀析出的固体,用 3ml 氯化氢在二噁烷中的 4N 溶液搅拌,再次滤出,用乙醚洗涤并且在真空中干燥。

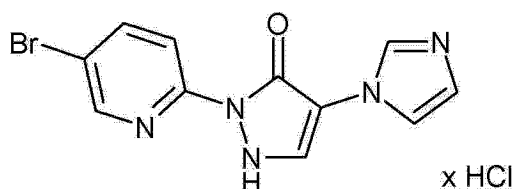
[0795] 产率:181mg(理论的 40%)

[0796] LC-MS(方法 8): $R_t = 1.50\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z = 306[M+H]^+$;

[0797] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: $\delta = 8.66(\text{s}, 1\text{H}), 8.48(\text{s}, 1\text{H}), 8.44(\text{s}, 1\text{H}), 8.33-8.25(\text{m}, 2\text{H}), 7.90(\text{s}, 1\text{H})$.

[0798] 实施例 23

[0799] 2-(5-溴吡啶-2-基)-4-(1H-咪唑-1-基)-1,2-二氢-3H-吡唑-3-酮盐酸盐
[0800]



[0801] 278mg(1.3mmol) 来自实施例 42A 的化合物,250mg(1.3mmol) 来自实施例 8A 的化合物和 46mg(0.3mmol) 对-甲苯磺酸在 5ml THF 中的混合物在单一模式微波 (Emrys Optimizer) 中在 170℃下反应 30min。冷却到 RT 后,反应混合物浓缩并且残余物通过制备 HPLC 提纯(RP18 柱;流动相:乙腈/水梯度,伴随添加在水中的 0.1%甲酸)。通过添加 2ml 氯化氢在二噁烷中的 4N 溶液由此获得的甲酸盐转化为盐酸盐。产物用乙醚洗涤并在真空中干燥。

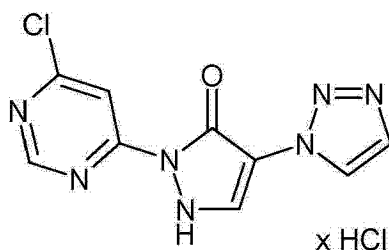
[0802] 产率:60mg(理论的 13%)

[0803] LC-MS(方法 8): $R_t = 1.04\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z = 307[M+H]^+$;

[0804] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: $\delta = 9.49(\text{s}, 1\text{H}), 8.67(\text{s}, 1\text{H}), 8.60(\text{s}, 1\text{H}), 8.39-8.25(\text{m}, 2\text{H}), 8.06(\text{s}, 1\text{H}), 7.85(\text{s}, 1\text{H})$.

[0805] 实施例 24

[0806] 2-(6-氯嘧啶-4-基)-4-(1H-1,2,3-三唑-1-基)-1,2-二氢-3H-吡唑-3-酮盐酸盐
[0807]



[0808] 向 7.3g (34.6mmol) 来自实施例 3A 的化合物和 6.0g (41.5mmol) 来自实施例 7A 的化合物在 70ml 乙醇中的混合物中添加 1.1ml (1.6g, 13.8mmol) TFA 并且混合物在 100℃ 下搅拌 20h。滤掉已经沉淀析出的固体并且滤液在真空中浓缩。残余物悬浮于 100ml 乙醇中, 添加 30ml 30% 浓度甲醇钠在甲醇中的溶液并且混合物在 RT 下搅拌 1.5h。添加 42ml 氯化氢在二噁烷中的 4N 溶液 (pH = 5-6) 后和搅拌 30min 后, 滤掉固体, 首先用乙醇和然后用乙醚洗涤并在真空中干燥。通过在乙醇和乙腈中搅拌若干次进行进一步提纯。然后添加 10ml 氯化氢在二噁烷中的 4N 溶液并且混合物在 RT 下搅拌 16h。滤掉产物, 首先用乙腈和然后用乙醚洗涤并在真空中干燥。

[0809] 产率: 7.9g (理论的 76%)

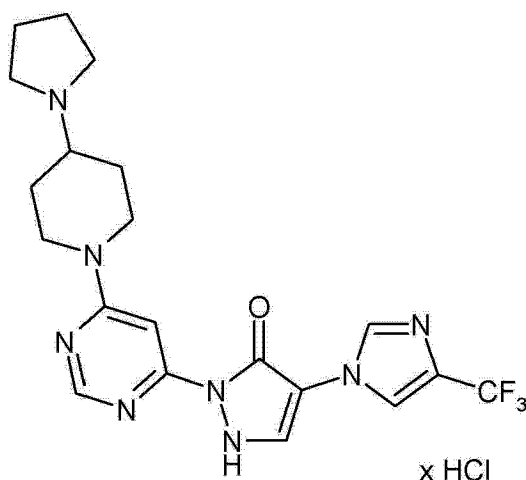
[0810] LC-MS (方法 8): $R_t = 1.20\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 264[M+H]^+$;

[0811] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta = 8.97(\text{s}, 1\text{H}), 8.59(\text{s}, 1\text{H}), 8.47(\text{s}, 1\text{H}), 8.43(\text{s}, 1\text{H}), 7.89(\text{s}, 1\text{H})$.

[0812] 实施例 25

[0813] 2-[6-(4-吡咯烷-1-基哌啶-1-基)咪唑-4-基]-4-[4-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基]-1,2-二氢-3H-吡唑-3-酮盐酸盐

[0814]



[0815] 向 683mg (2.5mmol) 来自实施例 44A 的化合物和 711mg (2.7mmol) 来自实施例 30A 的化合物在 10ml 乙醇中的混合物中添加 76 μl (112mg, 1.0mmol) TFA 并且混合物在 100℃ 下搅拌 16h。添加 10ml 甲酸后, 反应溶液通过制备 HPLC 提纯 (RP18 柱; 流动相: 乙腈 / 水梯度, 伴随添加在水中的 0.1% 甲酸)。通过添加 2ml 氯化氢在二噁烷中的 4N 溶液获得的甲酸盐转化为盐酸盐。其用乙醚洗涤并且在真空中干燥。

[0816] 产率: 315mg (理论的 25%)

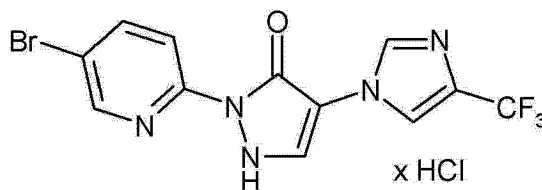
[0817] LC-MS (方法 10): $R_t = 0.65\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 449[M+H]^+$;

[0818] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta = 11.42(\text{br. s}, 1\text{H}), 8.54(\text{s}, 1\text{H}), 8.35(\text{s}, 1\text{H}), 8.19(\text{s}, 1\text{H}), 8.14(\text{s}, 1\text{H}), 7.56(\text{s}, 1\text{H}), 4.51(\text{br. s}, 2\text{H}), 3.53-3.37(\text{m}, 4\text{H}), 3.13-2.97(\text{m}, 4\text{H}), 2.24-2.14(\text{m}, 2\text{H}), 2.03-1.68(\text{m}, 5\text{H})$.

[0819] 实施例 26

[0820] 2-(5-溴吡啶-2-基)-4-[4-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基]-1,2-二氢-3H-吡唑-3-酮盐酸盐

[0821]



[0822] 369mg (1.3mmol) 来自实施例 44A 的化合物, 250mg (1.3mmol) 来自实施例 10A 的化合物和 46mg (0.3mmol) 对-甲苯磺酸在 5ml THF 中的混合物在单一模式微波 (Emrys Optimizer) 中在 170°C 下反应 30min。向反应溶液中添加 2ml 甲酸后, 滤掉已经沉淀析出的固体, 用 3ml 氯化氢在二噁烷中的 4N 溶液搅拌, 再次滤出, 首先用乙腈和然后用乙醚洗涤并且在真空中干燥。

[0823] 产率: 163mg (理论的 30%)

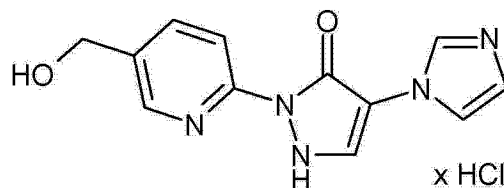
[0824] LC-MS (方法 10): $R_t = 1.06\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 374 [M+H]^+$;

[0825] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8.65$ (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.38-8.23 (m, 2H), 8.19 (s, 1H), 8.15 (s, 1H).

[0826] 实施例 27

[0827] 2-[5-(羟甲基)吡啶-2-基]-4-(1H-咪唑-1-基)-1,2-二氢-3H-吡唑-3-酮盐酸盐

[0828]



[0829] 200mg (1.0mmol) 来自实施例 42A 的化合物和 133mg (1.0mmol) 来自实施例 4A 的化合物溶于 2ml 乙醇并且添加 44mg (0.2mmol) 樟脑-10-磺酸。混合物在回流下搅拌 12h。冷却的反应混合物在真空中浓缩。通过制备 HPLC 提纯两次后 (RP18 柱; 流动相: 乙腈/水梯度, 伴随添加 0.1% 甲酸), 向产物组分添加 1ml 氯化氢在二噁烷中的 4N 溶液, 混合物搅拌 1h, 在旋转蒸发器上完全除去溶剂并且残余物在真空中干燥。产率: 86mg (理论的 31%)

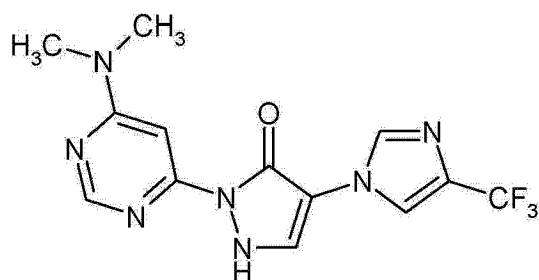
[0830] LC-MS (方法 1): $R_t = 1.77\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 258 [M+H]^+$;

[0831] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9.50$ (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.09-8.01 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 3.58 (s, 2H).

[0832] 实施例 28

[0833] 2-[6-(二甲基氨基)嘧啶-4-基]-4-[4-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基]-1,2-二氢-3H-吡唑-3-酮

[0834]



[0835] 8.3g(27.7mmol) 来自实施例 44A 的化合物,4.0g(27.7mmol) 来自实施例 7A 的化合物和 1.0g(5.5mmol) 对 - 甲苯磺酸在 10ml 乙醇和 5mlTHF 的混合物中在单一模式微波 (Emrys Optimizer) 中在 140℃ 下反应 1h。滤掉已经析出的沉淀,在过滤器上的残余物用乙醇和乙醚的混合物洗涤并且产物在真空中干燥。

[0836] 产率 :1.3mg (理论的 14%)

[0837] LC-MS (方法 10) : $R_t = 0.84\text{min}$;MS (ESIpos) : $m/z = 340 [M+H]^+$;

[0838] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : $\delta = 8.50 (\text{s}, 1\text{H}), 8.24 (\text{s}, 1\text{H}), 8.15 (\text{s}, 1\text{H}), 8.11 (\text{s}, 1\text{H}), 7.28 (\text{s}, 1\text{H}), 2.54 (\text{s}, 6\text{H})$.

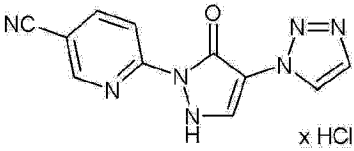
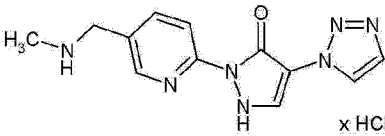
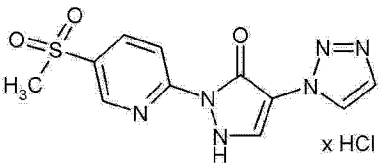
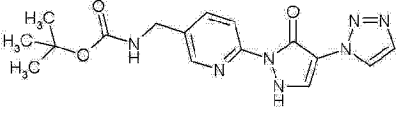
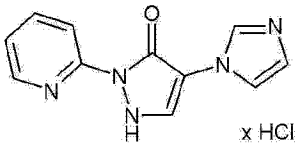
[0839] 在表 5 中列出的化合物类似于给出的实施例由相应原料制备 :

[0840] 表 5

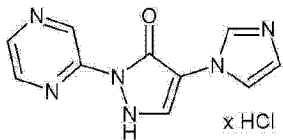
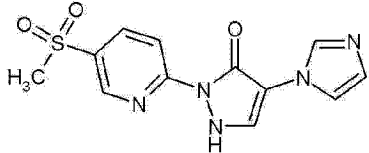
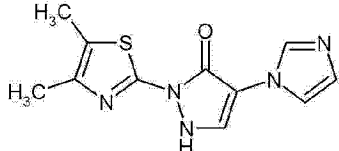
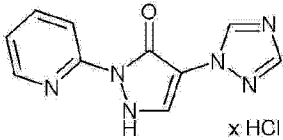
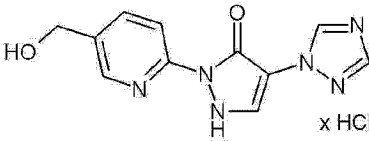
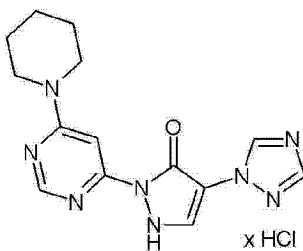
[0841]

实施例 号	结构	原料; 类似 于[实施例] 制备; 产率 (理论的 %)	MS (ESI) [M+H] ⁺ ; LC-MS/ HPLC: R_t (方法)	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6)
----------	----	--	---	---

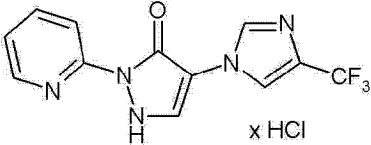
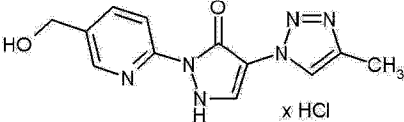
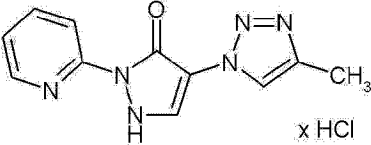
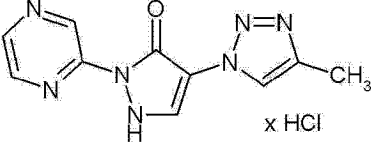
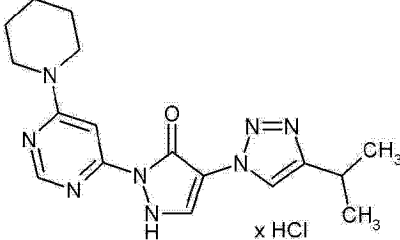
[0842]

实施例号	结构	原料; 类似于[实施例]制备; 产率 (理论的 %)	MS (ESI) [M+H] ⁺ ; LC-MS/ HPLC: R _t (方法)	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆)
29		3A, 19A [16] 11 %	m/z = 254; 2.41 min (方法 1)	δ = 9.00 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.58-8.41 (m, 3H), 7.91 (s, 1H).
30		3A, 5A [16] 1 %	m/z = 272; 1.77 min (方法 1)	δ = 9.45-9.21 (m, 2H), 8.67 (s, 1H), 8.52-8.41 (m, 2H), 8.35 (d, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 4.23-4.20 (m, 2H), 2.61-2.56 (m, 3H).
31		3A, 9A [16] 70 %	m/z = 307; 2.30 min (方法 1)	δ = 8.98 (d, 1H), 8.70-8.55 (m, 2H), 8.52 (dd, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 3.36 (s, 3H).
32		3A, 24A [16] 3 %	m/z = 358; 0.91 min (方法 10)	δ = 8.43 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.51 (t, 1H), 4.19 (d, 2H), 1.39 (s, 9H).
33		42A [27] 34 %	m/z = 228; 1.76 min (方法 1)	δ = 8.49 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.23 (s, 2H), 8.03 (dt, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.35 (dt, 1H), 7.16 (s, 1H).

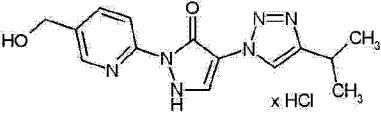
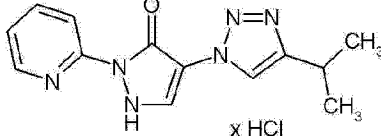
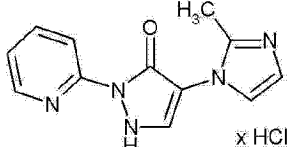
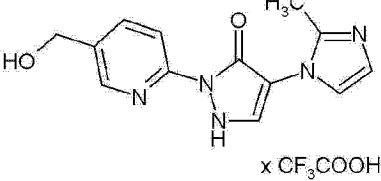
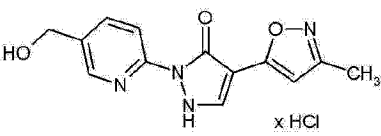
[0843]

实施例号	结构	原料; 类似于[实施例]制备; 产率 (理论的 %)	MS (ESI) [M+H] ⁺ ; LC-MS/ HPLC: R _t (方法)	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆)
34		42A, 17A [27] 3 %	m/z = 229; 0.53 min (方法 1)	δ = 9.55 (s, 1H), 8.75-8.55 (m, 3H), 8.09 (s, 1H), 7.88 (s, 1H).
35		42A, 9A [16] 48 %	m/z = 306; 1.90 min (方法 1)	δ = 8.85 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.82 (dd, 2H), 6.81 (s, 1H), 3.12 (s, 3H).
36		42A [27] 10 %	m/z = 262; 2.08 min (方法 1)	δ = 9.48 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.27 (s, 3H).
37		43A [27] 35 %	m/z = 229; 2.20 min (方法 1)	δ = 8.88 (s, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.32-8.23 (m, 2H), 8.08 (t, 1H), 7.39 (t, 1H).
38		43A, 4A [27] 8 %	m/z = 259; 2.09 min (方法 1)	δ = 8.86 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.32-8.11 (m, 3H), 8.07-7.92 (m, 1H), 4.58 (s, 2H).
39		43A, 8A [27] 8 %	m/z = 313; 2.70 min (方法 1)	δ = 8.92 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.50 (s, 3H), 3.75-3.70 (m, 4H), 1.73-1.64 (m, 2H), 1.60-1.55 (m, 4H).

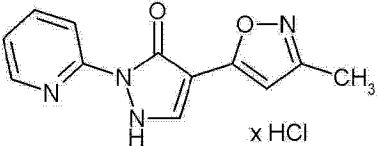
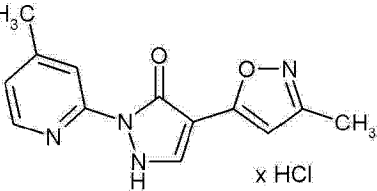
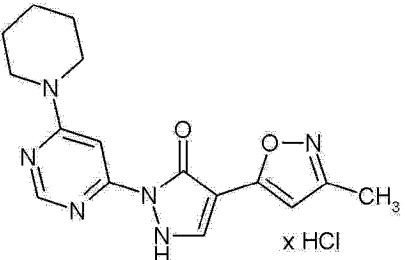
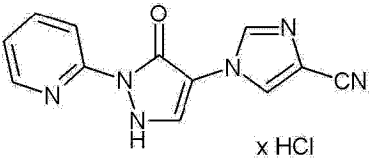
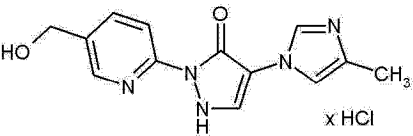
[0844]

实施例号	结构	原料; 类似于[实施例]制备; 产率 (理论的 %)	MS (ESI) $[M+H]^+$; LC-MS/ HPLC: R_t (方法)	1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6)
40		44A [27] 5 %	$m/z = 296$; 1.96 min (方法 4)	$\delta = 8.52$ (d, 1H), 8.42-8.22 (m, 2H), 8.19 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.06 (t, 1H), 7.39 (t, 1H).
41		20A, 4A [27] 9 %	$m/z = 273$; 2.33 min (方法 1)	$\delta = 8.44$ (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 2.32 (s, 3H).
42		20A [27] 6 %	$m/z = 243$; 2.50 min (方法 1)	$\delta = 8.52$ (d, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.09 (t, 1H), 7.40 (dd, 1H), 2.31 (s, 3H).
43		20A [27] 23 %	$m/z = 244$; 2.25 min (方法 1)	$\delta = 9.54$ (s, 1H), 8.65-8.61 (m, 2H), 8.51 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 2.32 (s, 3H).
44		48A, 8A [27] 12 %	$m/z = 355$; 3.88 min (方法 11)	$\delta = 8.52$ (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 3.75-3.71 (m, 4H), 3.07-3.03 (m, 1H), 1.73-1.52 (m, 6H), 1.28 (d, 6H).

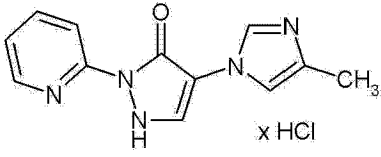
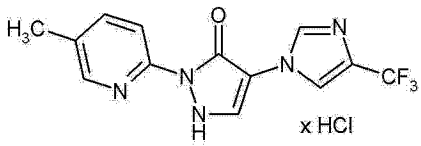
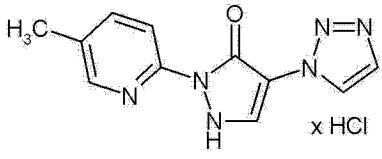
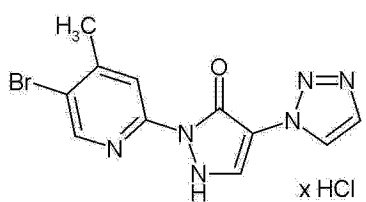
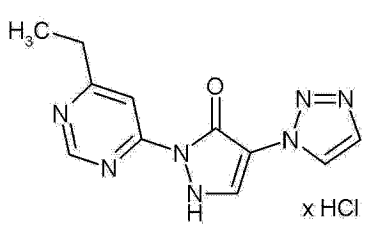
[0845]

实施例 号	结构	原料; 类似 于[实施例] 制备; 产率 (理论的 %)	MS (ESI) [M+H] ⁺ ; LC-MS/ HPLC; R _t (方法)	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆)
45		48A, 4A [27] 15 %	m/z = 301; 2.71 min (方法 1)	δ = 8.45 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.09-3.06 (m, 1H), 1.28 (d, 6H).
46		48A [27] 11 %	m/z = 271; 2.70 min (方法 1)	δ = 8.52 (d, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.07 (t, 1H), 7.41 (dd, 1H), 3.10-3.07 (m, 1H), 1.28 (d, 6H).
47		49A [27] 5 %	m/z = 242; 1.85 min (方法 1)	δ = 8.52 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.09 (t, 1H), 8.73 (d, 1H), 7.41 (t, 1H), 2.58 (s, 3H).
48		49A, 4A [27] 1 %	m/z = 272; 0.47 min (方法 1)	
49		50A, 4A [27] 5 %	m/z = 273; 2.63 min (方法 1)	δ = 8.43 (s, 1H), 8.27-8.17 (m, 2H), 8.03 (dd, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 2.23 (s, 3H).

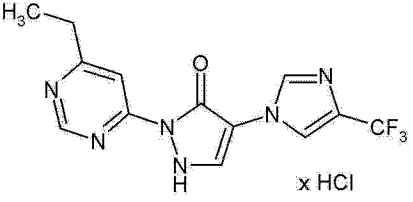
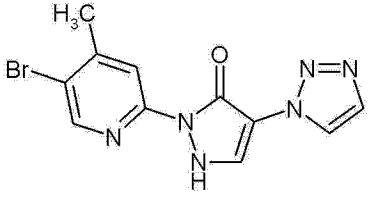
[0846]

实施例号	结构	原料; 类似于[实施例]制备; 产率 (理论的 %)	MS (ESI) [M+H] ⁺ ; LC-MS/ HPLC: R _t (方法)	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆)
50		50A [27] 19 %	m/z = 243; 2.88 min (方法 1)	δ = 8.49 (d, 1H), 8.29-8.18 (m, 2H), 8.09 (t, 1H), 7.38 (dd, 1H), 6.40 (s, 1H), 2.26 (s, 3H).
51		50A, 1A [27] 14 %	m/z = 257; 2.95 min (方法 1)	δ = 8.24 (d, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.25 (d, 1H), 6.33 (s, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.23 (s, 3H).
52		50A, 8A [27] 1 %	m/z = 327; 1.82 min (方法 8)	δ = 8.49 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 3.76-3.72 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.72-1.53 (m, 6H).
53		45A [27] 3 %	m/z = 253; 2.51 min (方法 1)	δ = 8.52 (d, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.39 (t, 1H).
54		46A, 4A [27] 7 %	m/z = 272; 1.92 min (方法 1)	

[0847]

实施例号	结构	原料; 类似于[实施例]制备; 产率(理论的%)	MS (ESI) [M+H] ⁺ ; LC-MS/ HPLC: R _t (方法)	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆)
55		46A [27] 9 %	m/z = 242; 1.91 min (方法 1)	δ = 9.42 (s, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.10 (dd, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.41 (dd, 1H), 2.36 (s, 3H).
56		44A, 20A [16] 35 %	m/z = 310; 1.87 min (方法 8)	δ = 8.34 (d, 2H), 8.19-8.15 (m, 3H), 7.88 (d, 1H), 2.35 (s, 3H).
57		3A, 20A [16] 26 %	m/z = 243; 1.27 min (方法 8)	δ = 8.43 (s, 1H), 8.34 (d, 2H), 8.14 (d, 1H), 7.92-7.90 (m, 2H), 2.36 (s, 3H).
58		3A, 23A [16] 10 %	m/z = 321; 0.93 min (方法 10)	δ = 8.61 (s, 1H), 8.44-8.41 (m, 2H), 8.30 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 2.47 (s, 3H).
59		3A, 28A [16] 7 %	m/z = 258; 1.15 min (方法 10)	δ = 9.05 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 2.85 (q, 2H), 1.27 (t, 3H).

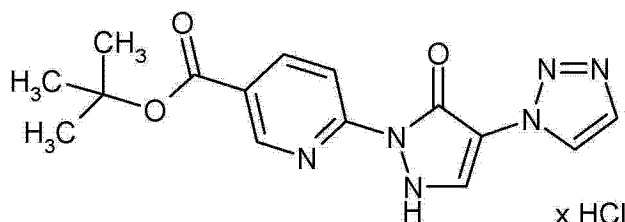
[0848]

实施例号	结构	原料; 类似于[实施例]制备; 产率(理论的%)	MS (ESI) [M+H] ⁺ ; LC-MS/ HPLC: R _t (方法)	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆)
60		44A, 28A [16] 7 %	m/z = 325; 1.62 min (方法 10)	δ = 9.03 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 2.85 (q, 2H), 1.28 (t, 3H).
61		3A, 23A [16] 17 %	m/z = 321; 0.92 min (方法 10)	δ = 8.61 (s, 1H), 8.48-8.42 (m, 2H), 8.31 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 2.47 (s, 3H).

[0849] 实施例 62

[0850] 6-[5-氧代-4-(1H-1,2,3-三唑-1-基)-2,5-二氢-1H-吡唑-1-基]吡啶-3-羧酸叔-丁基酯盐酸盐

[0851]



[0852] 开始向 100ml 乙醇中加入 3.2g(15.0mmol) 来自实施例 3A 的化合物。添加 3.1g(15.0mmol) 来自实施例 22A 的化合物和 571mg(3.0mmol) 对-甲苯磺酸一水合物并且混合物在回流下搅拌 16h。混合物然后浓缩并且残余物通过制备 HPLC 提纯(RP18 柱;流动相:乙腈/水梯度,伴随添加 0.1% TFA)。合并包含产物的组分,除去大部分溶剂并且滤掉形成的固体。其在高度真空下干燥和然后添加氯化氢在二噁烷中的 4N 溶液。混合物在 RT 下搅拌 1h 并且滤掉固体和在高度真空下干燥。

[0853] 产率:1.6g(理论的 28%)

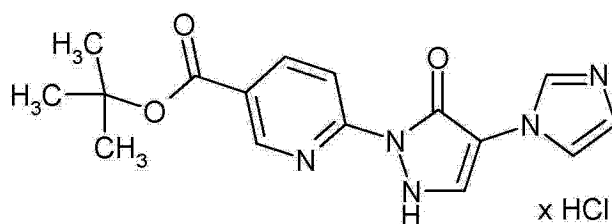
[0854] LC-MS(方法 1):R_t = 3.32min;MS(ESIpos):m/z = 329[M+H]⁺;[0855] ¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ = 8.94(s, 1H), 8.53(s, 1H), 8.50-8.40(m, 3H), 7.91(s, 1H), 1.58(s, 9H).

[0856] 实施例 63

[0857] 6-[4-(1H-咪唑-1-基)-5-氧代-2,5-二氢-1H-吡唑-1-基]吡啶-3-羧酸

叔-丁基酯盐酸盐

[0858]



[0859] 开始向 100ml 乙醇中加入 3.1g(15.0mmol) 来自实施例 42A 的化合物。添加 3.1g(15.0mmol) 来自实施例 22A 的化合物和 571mg(3.0mmol) 对-甲苯磺酸一水合物并且混合物首先在回流下搅拌 16h。它随后在回流下进一步搅拌 24h 并且然后除去溶剂。残余物通过制备 HPLC 提纯 (RP18 柱;流动相:乙腈/水梯度伴随添加 0.1% TFA)。合并产物组分并除去在其中包含的大部分乙腈。剩余溶液冻干。向冻干物中添加氯化氢在二噁烷中的 4N 溶液并且混合物在 RT 下搅拌 1h。滤掉固体和在高度真空下干燥。

[0860] 产率:1.3g(理论的 23%)

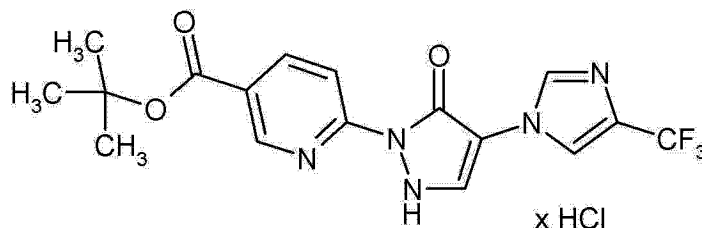
[0861] LC-MS(方法 7): $R_t = 0.99\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z = 328[M+H]^+$;

[0862] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9.55(s, 1H), 8.94(s, 1H), 8.70(s, 1H), 8.53-8.42(m, 2H), 8.10(s, 1H), 7.88(s, 1H), 1.58(s, 9H)$.

[0863] 实施例 64

[0864] 6-{5-氧代-4-[4-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基]-2,5-二氢-1H-吡唑-1-基}吡啶-3-羧酸叔-丁基酯盐酸盐

[0865]



[0866] 开始向 100ml 乙醇中加入 4.2g(15.0mmol) 来自实施例 44A 的化合物。添加 3.1g(15.0mmol) 来自实施例 22A 的化合物和 571mg(3.0mmol) 对-甲苯磺酸一水合物并且混合物混合物在 RT 下搅拌 16h。然后除去溶剂并且残余物通过制备 HPLC 提纯 (RP18 柱;流动相:乙腈/水梯度,伴随添加 0.1% TFA)。合并产物组分并除去其中包含的大部分乙腈和一些水。滤掉形成的固体并且在空气中干燥。然后添加 20ml 氯化氢二噁烷中的 4N 溶液并且混合物 RT 下搅拌 1h。滤掉固体并且再次通过制备 HPLC 提纯 (RP18 柱;流动相:乙腈/水梯度,伴随添加 0.1% TFA)。

[0867] 合并产物组分,添加 1N 盐酸并且冻干混合物。

[0868] 产率:750mg(理论的 12%)

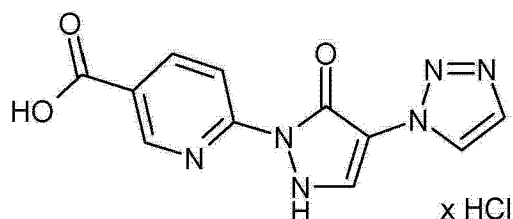
[0869] LC-MS(方法 7): $R_t = 2.10\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z = 396[M+H]^+$;

[0870] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8.93(s, 1H), 8.59-8.38(m, 3H), 8.19(s, 1H), 8.14(s, 1H), 1.59(s, 9H)$.

[0871] 实施例 65

[0872] 6-[5-氧代-4-(1H-1,2,3-三唑-1-基)-2,5-二氢-1H-吡唑-1-基]吡啶-3-羧酸盐酸盐

[0873]



[0874] 50mg (0.1mmol) 来自实施例 62 的化合物溶于 1ml 二氯甲烷和 TFA 的 1 : 1 混合物并且混合物在 RT 下搅拌 1h。反应溶液在真空中浓缩,残余物悬浮于 2ml 1N 盐酸中并且然后冻干悬浮液。

[0875] 产率 :42mg (理论的 99%)

[0876] LC-MS (方法 9) : $R_t = 0.82\text{min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 273 [M+H]^+$;

[0877] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) : $\delta = 8.99$ (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.51-8.41 (m, 3H), 7.91 (s, 1H).

[0878] 在表 6 中列出的目标化合物的制备类似于实施例化合物 65 进行 :

[0879] 表 6

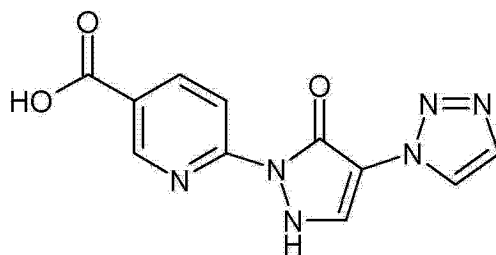
[0880]

实施例号	结构	原料; 产率 (理论的%)	MS (ESI) [M+H] ⁺ ; LC-MS: R_t (方法)	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6)
66		63 98 %	$m/z = 272$; 1.87 min (方法 1)	$\delta = 13.50$ (br. s, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.87 (s, 1H).
67		64 92 %	$m/z = 340$; 1.90 min (方法 4)	$\delta = 8.98$ (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.48 (s, 2H), 8.21 (s, 1H), 8.18 (s, 1H).

[0881] 实施例 68

[0882] 6-[5-氧代-4-(1H-1,2,3-三唑-1-基)-2,5-二氢-1H-吡唑-1-基]吡啶-3-羧酸

[0883]



[0884] 491mg (1.8mmol, 80%纯度) 来自实施例 3A 的化合物和 289mg (1.6mmol) 6-胍基烟酸乙基酯 [对于该制备参见 WO2006/114213] 在 10ml 乙酸中在 RT 下搅拌 12h。此后, 向反应混合物中再次添加 120mg (0.7mmol) 6-胍基烟酸乙基酯并且混合物再次在 RT 下搅拌 13h。在 RT 下再静止两天后, 反应溶液在真空中浓缩, 残余物在乙酸乙酯中吸收, 混合物用饱和的碳酸氢钠溶液洗涤中性并且有机相通过硫酸钠干燥, 过滤并且在旋转蒸发器上浓缩。以这种方法获得的中间产物溶于 10ml 乙醇, 添加 0.3ml (1.8mmol) 30% 浓度甲醇钠在甲醇中的溶液并且混合物在 RT 下搅拌 17h。反应溶液用 1N 盐酸调整到 pH5 和随后在 RT 下再搅拌 2h。它在真空中浓缩, 向残余物中添加乙腈, 滤掉已经析出的沉淀并且在过滤器上的残余物用乙醚洗涤和在真空中干燥。向以这种方法获得的酯中添加 9.4ml 0.1M 氢氧化钾的乙醇溶液并且混合物在 RT 下搅拌 16h。反应溶液用 1N 盐酸调整到 pH2, 在旋转蒸发器上除去溶剂, 残余物在水中吸收并且混合物用乙酸乙酯提取。滤掉来自含水相的已经沉淀析出的晶体, 在过滤器上的残余物用乙醚洗涤并且产物在真空中干燥。

[0885] 产率: 32mg (理论的 7%)

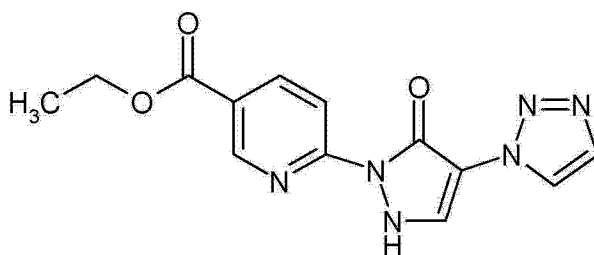
[0886] LC-MS (方法 1): $R_t = 2.31\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 273 [M+H]^+$;

[0887] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta = 13.49$ (br. s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.71-8.33 (m, 4H), 8.41 (s, 1H).

[0888] 实施例 69

[0889] 6-[5-氧代-4-(1H-1,2,3-三唑-1-基)-2,5-二氢-1H-吡唑-1-基]烟酸乙基酯

[0890]



[0891] 2.7g (13.1mmol) 实施例 3A 的化合物, 2.0g (13.1mmol) 实施例 6A 的化合物和 1.1g (6.5mmol) 对-甲苯磺酸在回流下在 50ml 乙醇中搅拌 16h。向冷却的反应混合物中添加 50ml DMF 并且然后混合物在 130°C 浴温下再搅拌 10h。反应溶液在真空中浓缩并且向残余物中添加 10ml 乙醇和 1ml 浓硫酸。混合物随后在沸点搅拌 12h。向冷却的反应混合物中添加水, 滤掉固体, 在过滤器上的残余物用乙醇洗涤并且产物在真空中干燥。

[0892] 产率: 0.14g (理论的 3%)

[0893] LC-MS (方法 9): $R_t = 2.89\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 300 [M+H]^+$;

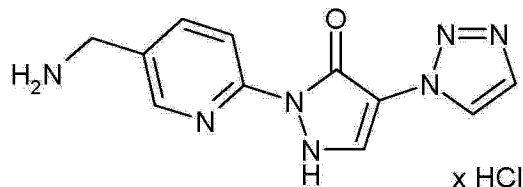
[0894] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta = 9.00$ (s, 1H), 8.57-8.54 (m, 1H), 8.53-8.46 (m,

2H), 8.45 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 4.38 (q, 2H), 1.35 (t, 3H).

[0895] 实施例 70

[0896] 2-[5-(氨基甲基)吡啶-2-基]-4-(1H-1,2,3-三唑-1-基)-1,2-二氢-3H-吡唑-3-酮盐酸盐

[0897]



[0898] 83mg (0.2mmol) 实施例 32 的化合物在 5ml 氯化氢在二噁烷中的 4M 溶液中在 RT 下搅拌 2h。此后,混合物在真空中浓缩并且残余物通过制备 HPLC 色谱分离 (RP18 柱;梯度:乙腈/水,伴随添加 0.1% TFA)。浓缩合并的产物组分并且向残余物中添加 2ml 1N 盐酸。产生的悬浮液冷冻干燥。冻干物在乙醇中搅拌,滤掉固体并且晶体在真空中干燥。

[0899] 产率:10mg (理论的 14%)

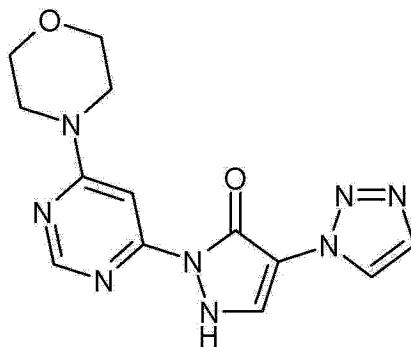
[0900] LC-MS (方法 8): $R_t = 0.76\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 258 [M+H]^+$;

[0901] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8.64$ (s, 1H), 8.53 (s, 3H), 8.47 (s, 2H), 8.31 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 4.12-4.10 (m, 2H).

[0902] 实施例 71

[0903] 2-(6-吗啉-4-基嘧啶-4-基)-4-(1H-1,2,3-三唑-1-基)-1,2-二氢-3H-吡唑-3-酮

[0904]



[0905] 开始向 25ml 乙酸乙酯中加入 1.9g (8.8mmol) 来自实施例 3A 的化合物和 1.9g (9.7mmol) 来自实施例 16A 的化合物并且在 RT 下添加 504mg (4.4mmol) TFA。混合物在回流下搅拌 16h, 然后冷却到 5°C 并且随后再搅拌 2h。滤掉形成的固体, 用乙酸乙酯洗涤并且首先在空气中并且此后在高度真空下干燥。获得 1.7g 产物。

[0906] 母液与洗出溶液合并并且除去溶剂。根据 LC-MS, 残余物 (2.4g) 仍然包含中间体 3-[2-(6-吗啉-4-基嘧啶-4-基)-胍基]-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基) 丙-2-烯酸乙基酯 (环化的中间阶段), 其直接用于实施例 72 的制备 (参见那里)。

[0907] 产率:1.7g (理论的 61%)

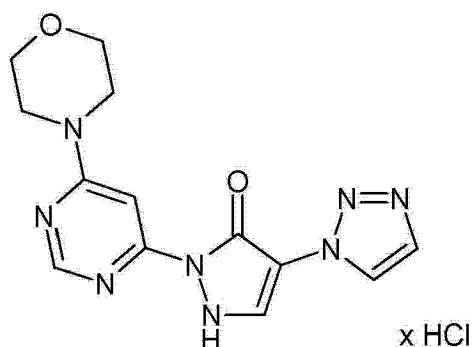
[0908] LC-MS (方法 9): $R_t = 0.90\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 315 [M+H]^+$;

[0909] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8.42$ (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 3.71-3.65 (m, 4H), 3.57-3.51 (m, 4H).

[0910] 实施例 72

[0911] 2-(6-吗啉-4-基嘧啶-4-基)-4-(1H-1,2,3-三唑-1-基)-1,2-二氢-3H-吡唑-3-酮盐酸盐

[0912]



[0913] 批次 1:向 1.7g (5.4mmol) 来自实施例 71 的化合物中添加 7.5ml 氯化氢在二噁烷中的 4N 溶液。混合物在 RT 下搅拌,添加 5ml 二噁烷并且混合物在 RT 下搅拌 16h。滤掉固体并且用 5ml 二噁烷洗涤。混合物在高度真空下干燥 16h,然后添加 10ml 甲醇并且混合物在 RT 下搅拌 1h。滤掉固体,用 4ml 甲醇洗涤并且在高度真空下干燥。1.6g 标题化合物获得。

[0914] 批次 2:更多量的标题化合物获得如下:在实施例 71 的化合物合成期间由母液获得的残余物 (2.4g),其包含环化的开环中间状态,3-[2-(6-吗啉-4-基嘧啶-4-基)肼基]-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)丙-2-烯酸乙基酯,溶于 12ml 乙醇并且在 RT 下添加 1.5ml 30% 浓度甲醇钠在甲醇中的溶液,同时搅拌。混合物随后在 RT 下搅拌 45min,然后用 2N 盐酸调整到 pH5 并且随后在 RT 下再搅拌 16h。混合物冷却到 10℃ 并且滤掉固体和用 3.5ml 二噁烷洗涤。混合物在高度真空下干燥 16h,然后添加 5ml 甲醇并且混合物随后在 RT 下搅拌 1h。滤掉固体,用 2ml 甲醇洗涤并且在高度真空下干燥以用这种方法产生进一步的 997mg 标题化合物。

[0915] 产率:总共 2.6g (理论的 83%)

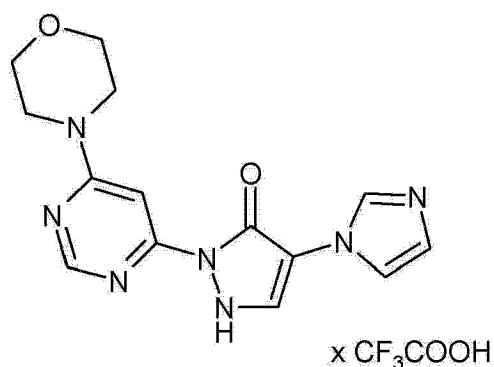
[0916] LC-MS (方法 6): $R_t = 0.89\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 315 [M+H]^+$;

[0917] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta = 8.54 (\text{s}, 1\text{H}), 8.39 (\text{s}, 1\text{H}), 8.28 (\text{s}, 1\text{H}), 7.88 (\text{s}, 1\text{H}), 7.42 (\text{s}, 1\text{H}), 3.71 (\text{s}, 8\text{H})$.

[0918] 实施例 73

[0919] 4-(1H-咪唑-1-基)-2-(6-吗啉-4-基嘧啶-4-基)-1,2-二氢-3H-吡唑-3-酮三氟乙酸盐

[0920]



[0921] 209mg (1.0mmol) 来自实施例 42A 的化合物溶于 7ml THF。在 RT 下添加 195mg (1.0mmol) 来自实施例 16A 的化合物和 38mg (0.2mmol) 对-甲苯磺酸一水合物并且混合物然后在单一模式微波 (CEM Explorer) 中在 150℃ 下反应 1h。获得的混合物然后通过制备 HPLC 提纯 (RP18 柱; 流动相: 乙腈 / 水梯度, 伴随添加 0.1% TFA)。

[0922] 产率: 71mg (理论的 17%)

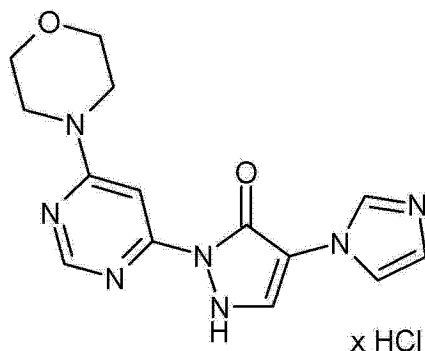
[0923] LC-MS (方法 1): $R_t = 2.03\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 314[\text{M}+\text{H}]^+$;

[0924] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta = 9.38(\text{s}, 1\text{H}), 8.57(\text{s}, 1\text{H}), 8.31(\text{s}, 1\text{H}), 8.02(\text{s}, 1\text{H}), 7.79(\text{s}, 1\text{H}), 7.47(\text{s}, 1\text{H}), 3.72(\text{s}, 8\text{H})$.

[0925] 实施例 74

[0926] 4-(1H-咪唑-1-基)-2-(6-吗啉-4-基嘧啶-4-基)-1,2-二氢-3H-吡唑-3-酮盐酸盐

[0927]



[0928] 向 60mg (0.1mmol) 来自实施例 73 的化合物中添加 0.5ml 氯化氢在二噁烷中的 4N 溶液并且混合物在 RT 下搅拌 1h。固体滤掉, 每次用 0.5ml 二噁烷洗涤两次并且随后在真空中干燥。

[0929] 产率: 46mg (理论的 94%)

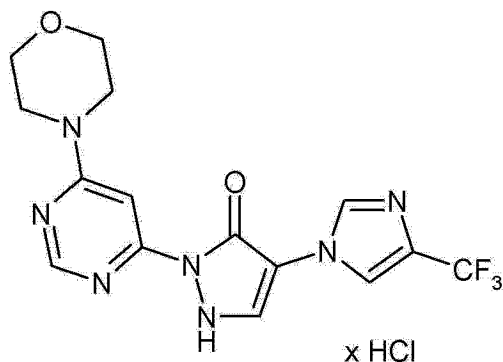
[0930] LC-MS (方法 1): $R_t = 0.91\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 314[\text{M}+\text{H}]^+$;

[0931] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta = 9.46(\text{s}, 1\text{H}), 8.57(\text{s}, 1\text{H}), 8.35(\text{s}, 1\text{H}), 8.06(\text{s}, 1\text{H}), 7.82(\text{s}, 1\text{H}), 7.46(\text{s}, 1\text{H}), 3.73(\text{s}, 8\text{H})$.

[0932] 实施例 75

[0933] 2-(6-吗啉-4-基嘧啶-4-基)-4-[4-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基]-1,2-二氢-3H-吡唑-3-酮盐酸盐

[0934]



[0935] 309mg (1.0mmol) 来自实施例 44A 的化合物溶于 7ml THF。在 RT 下添加 195mg (1.0mmol) 来自实施例 16A 的化合物和 38mg (0.2mmol) 对-甲苯磺酸一水合物并且混合物然后在单一模式微波 (CEM Explorer) 中在 150℃ 下反应 1h。获得的混合物随后直接通过制备 HPLC 提纯 (RP18 柱; 流动相: 乙腈 / 水梯度, 伴随添加 0.1% TFA)。合并获得的产物组分并且除去溶剂。向残余物中添加氯化氢在二噁烷中的 4N 溶液。混合物在 RT 下搅拌 1h 并且滤掉固体和在高度真空下干燥。

[0936] 产率: 77mg (理论的 19%)

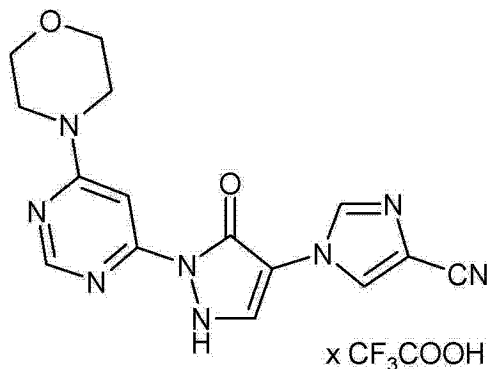
[0937] LC-MS (方法 7): $R_t = 1.31\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 382 [M+H]^+$;

[0938] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta = 8.53 (\text{s}, 1\text{H}), 8.33 (\text{s}, 1\text{H}), 8.18 (\text{s}, 1\text{H}), 8.13 (\text{s}, 1\text{H}), 7.49 (\text{s}, 1\text{H}), 3.67 (\text{s}, 8\text{H})$.

[0939] 实施例 76

[0940] 1-[2-(6-吗啉-4-基嘧啶-4-基)-3-氧代-2,3-二氢-1H-吡唑-4-基]-1H-咪唑-4-腈三氟乙酸盐

[0941]



[0942] 开始向 20ml THF 中加入 976mg (纯度 72%, 3.0mmol) 来自实施例 45A 的化合物。添加 586mg (3.0mmol) 来自实施例 16A 的化合物和 114mg (0.6mmol) 对-甲苯磺酸一水合物并且混合物然后在单一模式微波 (CEM Explorer) 中在 150℃ 下反应 1h。反应混合物首先通过硅胶色谱预提纯 (Biotage 色谱仪; 流动相: 二氯甲烷 / 甲醇 10 : 1, 伴随添加一点氨水溶液)。以这种方法获得的粗产物然后进一步通过制备 HPLC 提纯两次 (RP18 柱; 流动相: 乙腈 / 水梯度, 伴随添加 0.1% TFA)。合并 HPLC 层析的产物组分, 添加相同体积的水并且进行冷冻干燥。

[0943] 产率: 11mg (理论的 1%)

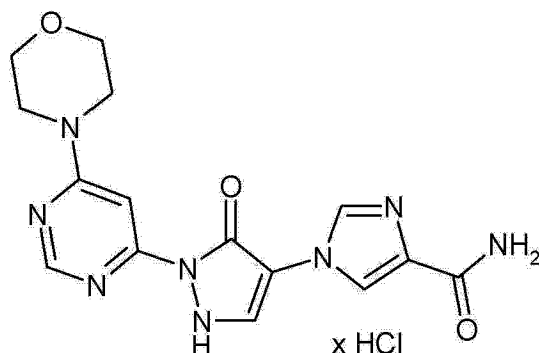
[0944] LC-MS (方法 4): $R_t = 1.54\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 339 [M+H]^+$;

[0945] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ = 8.53 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 3.70-3.64 (m, 8H).

[0946] 实施例 77

[0947] 1-[2-(6-吗啉-4-基嘧啶-4-基)-3-氧代-2,3-二氢-1H-吡唑-4-基]-1H-咪唑-4-甲酰胺盐酸盐

[0948]



[0949] 开始向 20ml THF 中加入 976mg (纯度 72%, 3.0mmol) 来自实施例 45A 的化合物。添加 586mg (3.0mmol) 来自实施例 16A 的化合物和 114mg (0.6mmol) 对-甲苯磺酸一水合物并且混合物然后在单一模式微波 (CEM Explorer) 中在 150℃ 下反应 1h。反应混合物首先通过硅胶色谱预提纯 (Biotage 色谱仪; 流动相: 二氯甲烷 / 甲醇 10 : 1, 伴随添加一点氨水溶液)。以这种方法获得的粗产物然后进一步通过制备 HPLC 提纯两次 (RP18 柱; 流动相: 乙腈 / 水梯度, 伴随添加 0.1% TFA)。合并 HPLC 层析的产物组分, 混合物在真空中浓缩, 残余物在 1M 盐酸中吸收并且冻干溶液。

[0950] 产率: 14mg (理论的 1.2%)

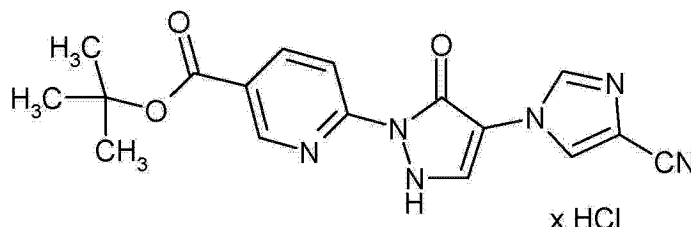
[0951] LC-MS (方法 10) : R_t = 0.47min; MS (ESIpos) : m/z = 357 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

[0952] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ = 9.20 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.23 (br. s, 1H), 7.80 (br. s, 1H), 7.49 (s, 1H), 3.72 (s, 8H).

[0953] 实施例 78

[0954] 6-[4-(4-氰基-1H-咪唑-1-基)-5-氧代-2,5-二氢-1H-吡唑-1-基]吡啶-3-羧酸叔-丁基酯盐酸盐

[0955]



[0956] 开始向 11ml THF 中加入 500mg (纯度 72%, 1.5mmol) 来自实施例 45A 的化合物。添加 322mg (1.5mmol) 来自实施例 22A 的化合物和 58mg (0.3mmol) 对-甲苯磺酸一水合物并且混合物在单一模式微波 (CEM Explorer) 中在 150℃ 下反应 3h。此后, 混合物直接通过制备 HPLC 提纯 (RP18 柱; 流动相: 乙腈 / 水梯度, 伴随添加 0.1% TFA)。合并产物组分并且浓缩, 添加氯化氢在二噁烷中的 1N 溶液并且混合物在 RT 下搅拌 1h。滤掉沉淀, 每次用 0.5ml 二噁烷洗涤两次并且在高度真空下干燥。产率: 144mg (理论的 24%)

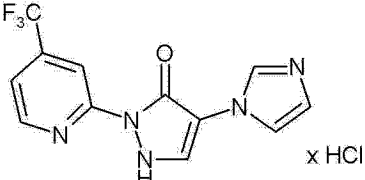
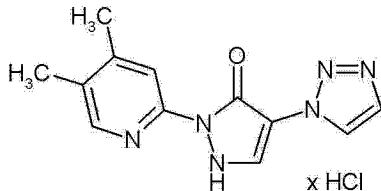
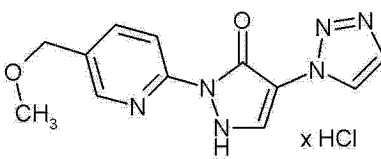
[0957] LC-MS(方法8): $R_t = 2.10\text{min}$; MS(ESIpos): $m/z = 353[M+H]^+$;

[0958] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta = 8.94(\text{s}, 1\text{H}), 8.54\text{--}8.42(\text{m}, 4\text{H}), 8.20(\text{s}, 1\text{H}), 1.58(\text{s}, 9\text{H})$.

[0959] 在表7中列出的化合物类似于给出的实施例由相应原料制备。替换樟脑-10-磺酸, 还可以使用甲苯-4-磺酸一水合物。

[0960] 表7

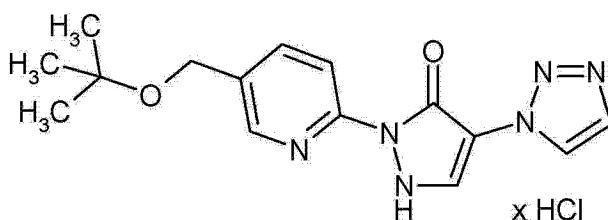
[0961]

实施例号	结构	原料; 类似于 [实施例]制备; 产率 (理论的%)	MS (ESI) [M+H] ⁺ ; LC-MS/ HPLC: R_t (方法)	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6)
79		42A, 25A [16] 64 %	$m/z = 296$; 0.92 min (方法4)	(400 MHz): $\delta = 9.55$ (s, 1H), 8.82 (d, 1H), 8.70 (d, 2H), 8.10 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.77 (dd, 1H).
80		44A, 26A [16] 27 %	$m/z = 257$; 1.32 min (方法8)	(400 MHz): $\delta = 8.42$ (s, 1H), 8.25 (s, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.27 (s, 3H).
81		3A, 29A [16] 85 %	$m/z = 273$; 0.64 min (方法10)	(500 MHz): $\delta = 8.48$ (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.90 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.35 (s, 3H).

[0962] 实施例82

[0963] 2-[5-(叔-丁氧基甲基)吡啶-2-基]-4-(1H-1,2,3-三唑-1-基)-1,2-二氢-3H-吡唑-3-酮盐酸盐

[0964]



[0965] 开始向 10ml 乙醇中加入 631mg (3.0mmol) 来自实施例 3A 的化合物和 586mg (3.0mmol) 来自实施例 18A 的化合物。添加 114mg (0.6mmol) 对-甲苯磺酸一水合物并且混合物在 RT 下搅拌 16h。然后除去溶剂并且残余物通过制备 HPLC 提纯 (RP18 柱; 流动相: 乙腈 / 水梯度, 伴随添加 0.1% TFA)。合并产物组分和浓缩并且残余物在高度真空下干燥。添加 10ml 氯化氢在二噁烷中的 4N 溶液并且混合物在 RT 下搅拌 1h。滤出固体, 用叔-丁基甲基醚洗涤并在高度真空下干燥。

[0966] 产率: 260mg (理论的 25%)

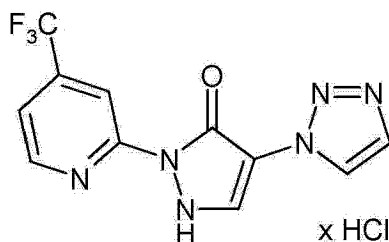
[0967] LC-MS (方法 8): $R_t = 1.77\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 315 [M+H]^+$;

[0968] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8.47\text{--}8.42$ (m, 2H), 8.35 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.90 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 1.25 (s, 9H).

[0969] 实施例 83

[0970] 4-(1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]-1,2-二氢-3H-吡唑-3-酮盐酸盐

[0971]



[0972] 开始向 10ml 乙醇中加入 631mg (3.0mmol) 来自实施例 3A 的化合物和 531mg (3.0mmol) 来自实施例 25A 的化合物。添加 114mg (0.6mmol) 对-甲苯磺酸一水合物并且混合物在回流下搅拌 16h。它然后浓缩并且残余物通过制备 HPLC 提纯 (RP18 柱; 流动相: 乙腈 / 水梯度, 伴随添加 0.1% TFA)。合并产物组分, 除去溶剂并且在高度真空下干燥残余物。添加 20ml 氯化氢在二噁烷中的 4N 溶液并且混合物在 RT 下搅拌 1h。滤掉固体, 用叔-丁基甲基醚洗涤并在高度真空下干燥。

[0973] 产率: 231mg (理论的 23%)

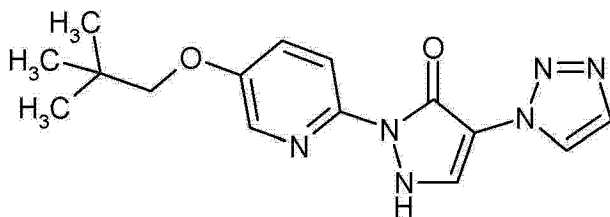
[0974] LC-MS (方法 8): $R_t = 1.65\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 297 [M+H]^+$;

[0975] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8.81$ (d, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.77 (d, 1H).

[0976] 实施例 84

[0977] 2-[5-(2,2-二甲基丙氧基)吡啶-2-基]-4-(1H-1,2,3-三唑-1-基)-1,2-二氢-3H-吡唑-3-酮

[0978]



[0979] 开始向 7ml 乙醇中加入 171mg (0.8mmol) 来自实施例 3A 的化合物和 455mg (纯度 35%, 0.8mmol) 来自实施例 12A 的化合物。添加 31mg (0.2mmol) 对-甲苯磺酸一水合物并且混合物在回流下搅拌 64h。此后,它浓缩并且残余物通过制备 HPLC 提纯 (RP18 柱;流动相:乙腈/水梯度伴随添加 0.1% TFA)。合并产物组分,除去溶剂并且在高度真空下干燥残余物。

[0980] 产率:28mg (理论的 11%)

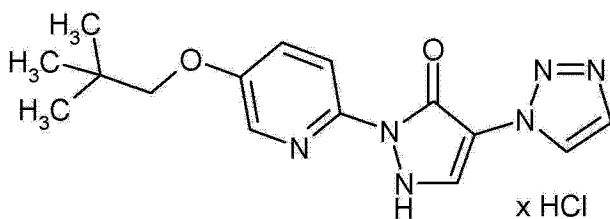
[0981] LC-MS (方法 10): $R_t = 1.17\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 315 [M+H]^+$;

[0982] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8.42$ (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.18-8.08 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.69 (dd, 1H), 3.78 (s, 2H), 1.02 (s, 9H)。

[0983] 实施例 85

[0984] 2-[5-(2,2-二甲基丙氧基)吡啶-2-基]-4-(1H-1,2,3-三唑-1-基)-1,2-二氢-3H-吡唑-3-酮盐酸盐

[0985]



[0986] 向 22mg (0.1mmol) 来自实施例 84 的化合物中添加 2ml 氯化氢在二噁烷中的 4N 溶液并且混合物在 RT 下搅拌 1h。滤掉固体并且在高度真空下干燥。

[0987] 产率:17mg (理论的 97%)

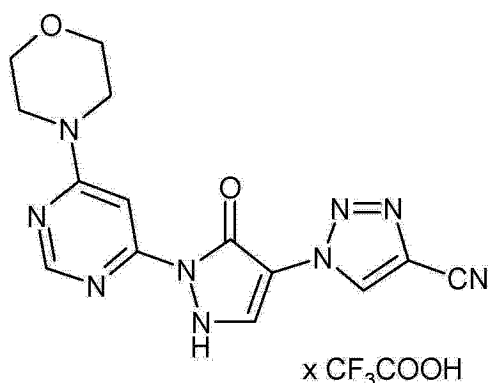
[0988] LC-MS (方法 10): $R_t = 1.17\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 315 [M+H]^+$;

[0989] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8.42$ (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.18-8.08 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.69 (dd, 1H), 3.78 (s, 2H), 1.02 (s, 9H)。

[0990] 实施例 86

[0991] 1-[2-(6-吗啉-4-基嘧啶-4-基)-3-氧代-2,3-二氢-1H-吡唑-4-基]-1H-1,2,3-三唑-4-腈三氟乙酸盐

[0992]



[0993] 开始向 10ml THF 中加入 250mg (1.1mmol) 来自实施例 41A 的化合物, 207mg (1.1mmol) 来自实施例 16A 的化合物和 40mg (0.2mmol) 对-甲苯磺酸一水合物。混合物在单一模式微波 (CEM Explorer) 中首先在 120℃ 下反应 3.5h 和然后在 130℃ 下反应 4h。使混合物冷却到 RT, 添加 5ml 乙腈并且混合物放置静止 24h。离心掉上清液, 以乙腈洗涤沉淀一次。洗涤溶液与离心出的上清液合并并且浓缩混合物。以这种方法获得的残余物通过制备 HPLC 提纯 (RP18 柱; 流动相: 乙腈 / 水梯度, 伴随添加 0.1% TFA)。合并包含产物的组分并浓缩。固体残余物在少量叔-丁基甲基醚和几滴乙腈的混合物中搅拌两次。每次离心掉上清液并且最后在高度真空中干燥固体。

[0994] 产率: 15mg (理论的 3%)

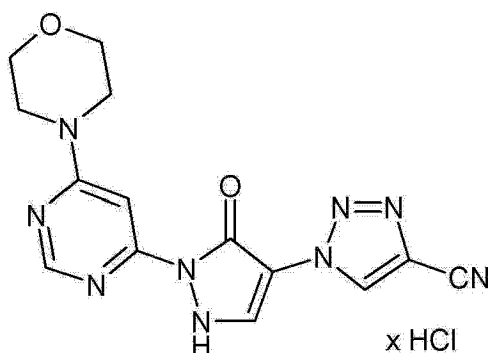
[0995] LC-MS (方法 4): $R_t = 1.57\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 340 [M+H]^+$;

[0996] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8.58 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 3.80-3.63 (m, 8H)$.

[0997] 实施例 87

[0998] 1-[2-(6-吗啉-4-基嘧啶-4-基)-3-氧代-2,3-二氢-1H-吡唑-4-基]-1H-1,2,3-三唑-4-腈盐酸盐

[0999]



[1000] 向 18mg (0.04mmol) 来自实施例 86 的化合物中添加 3ml 氯化氢在二噁烷中的 4N 溶液并且混合物在 RT 下搅拌 1h。滤掉固体, 用叔-丁基甲基醚洗涤并且在高度真空中干燥。

[1001] 产率: 15mg (理论的 97%)

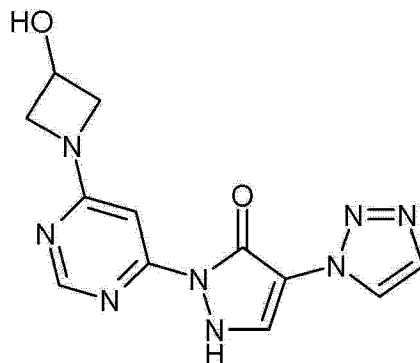
[1002] LC-MS (方法 8): $R_t = 1.38\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 340 [M+H]^+$;

[1003] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8.58 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 3.82-3.57 (m, 8H)$.

[1004] 实施例 88

[1005] 2-[6-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-4-基]-4-(1H-1,2,3-三唑-1-基)-1,2-二氢-3H-吡唑-3-酮

[1006]



[1007] 开始向 6ml THF 和 6ml 乙醇的混合物中加入 348mg (1.7mmol) 来自实施例 3A 的化合物和 300mg (1.7mmol) 来自实施例 11A 的化合物。添加 63mg (0.3mmol) 对-甲苯磺酸一水合物并且混合物在单一模式微波 (CEM Explorer) 中在 130℃ 下反应 1.5h。使混合物冷却到 RT, 进一步添加 50mg 来自实施例 3A 的化合物和一刮勺尖对-甲苯磺酸一水合物并且混合物在 150℃ 下加热 1h。使其能够冷却到室温和由固体淬析掉并且固体用 THF 洗涤几次 (固体批次 1)。淬析掉的上清液合并洗出溶液, 混合物浓缩并向获得的残余物中添加 5ml 乙醇和 5ml THF 和一刮勺尖对-甲苯磺酸一水合物。混合物再次在单一模式微波 (CEM Explorer) 中在 150℃ 下反应 2h。使其冷却到 RT 并滤掉形成的固体 (固体批次 2)。滤液浓缩, 向残余物中添加 3ml DMSO 并通过制备 HPLC 进行提纯 (RP18 柱; 流动相: 乙腈 / 水梯度, 伴随添加 0.1% TFA)。合并包含产物的组分并浓缩。残余物溶于乙醇, 添加少量 THF 并且浓缩混合物, 伴随形成沉淀。滤掉固体并用 THF 洗涤 (固体批次 3)。合并三个获得的固体批次并且混合物在高度真空下干燥。

[1008] 产率: 108mg (理论的 22%)

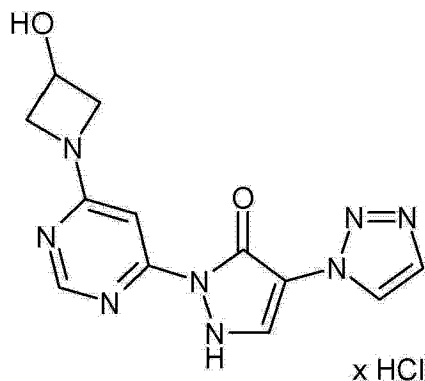
[1009] LC-MS (方法 8): $R_t = 1.00\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 301 [M+H]^+$;

[1010] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta = 8.47 (\text{s}, 1\text{H}), 8.36 (\text{s}, 1\text{H}), 8.18 (\text{s}, 1\text{H}), 7.84 (\text{s}, 1\text{H}), 6.97 (\text{s}, 1\text{H}), 5.92 (\text{d}, 1\text{H}), 4.69-4.49 (\text{m}, 1\text{H}), 4.41-4.33 (\text{m}, 2\text{H}), 3.95-3.86 (\text{m}, 2\text{H})$.

[1011] 实施例 89

[1012] 2-[6-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-4-基]-4-(1H-1,2,3-三唑-1-基)-1,2-二氢-3H-吡唑-3-酮盐酸盐

[1013]



[1014] 向 105mg (0.4mmol) 来自实施例 88 的化合物中添加 3ml 氯化氢在二噁烷中的 4N 溶液并且混合物在 RT 下搅拌 1h。滤掉固体,用叔-丁基甲基醚洗涤并且在高度真空下干燥。

[1015] 产率:117mg (理论的 99%)

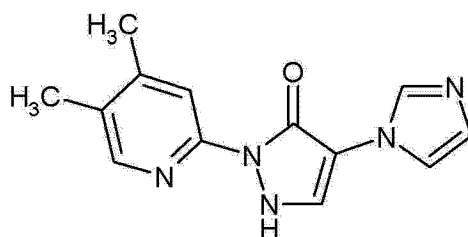
[1016] LC-MS (方法 8): $R_t = 0.99\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 301 [M+H]^+$;

[1017] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta = 8.50 (\text{s}, 1\text{H}), 8.38 (\text{s}, 1\text{H}), 8.22 (\text{s}, 1\text{H}), 7.87 (\text{s}, 1\text{H}), 6.95 (\text{s}, 1\text{H}), 4.68\text{--}4.60 (\text{m}, 1\text{H}), 4.43\text{--}4.35 (\text{m}, 2\text{H}), 3.97\text{--}3.88 (\text{m}, 2\text{H})$.

[1018] 实施例 90

[1019] 2-(4,5-二甲基吡啶-2-基)-4-(1H-咪唑-1-基)-1,2-二氢-3H-吡唑-3-酮

[1020]



[1021] 开始向 5ml 乙醇中加入 262mg (1.3mmol) 来自实施例 42A 的化合物和 172mg (1.3mmol) 来自实施例 26A 的化合物。添加 48mg (0.3mmol) 对-甲苯磺酸一水合物并且混合物在回流下搅拌 24h。混合物然后冷却到 RT, 期间产物结晶析出。滤掉晶体并且在每一种情况下用乙醇和石油醚洗涤一次。产物随后在高度真空下干燥。

[1022] 产率:65mg (理论的 20%)

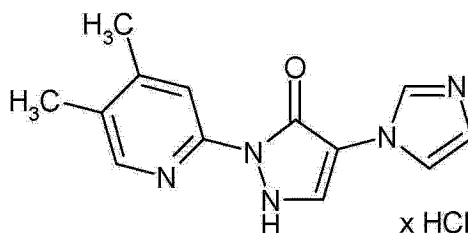
[1023] LC-MS (方法 8): $R_t = 0.92\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 256 [M+H]^+$;

[1024] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta = 8.23 (\text{s}, 1\text{H}), 8.15 (\text{s}, 1\text{H}), 8.07 (\text{s}, 2\text{H}), 7.52 (\text{s}, 1\text{H}), 7.08 (\text{s}, 1\text{H}), 2.36 (\text{s}, 3\text{H}), 2.26 (\text{s}, 3\text{H})$.

[1025] 实施例 91

[1026] 2-(4,5-二甲基吡啶-2-基)-4-(1H-咪唑-1-基)-1,2-二氢-3H-吡唑-3-酮盐

[1027]



[1028] 向 200mg (0.5mmol) 来自实施例 90 的化合物中添加 5ml 氯化氢在二噁烷中的 4N 溶液并且混合物在 RT 下搅拌 1h。然后滤掉固体,在每一种情况下用二噁烷和叔-丁基甲基醚洗涤一次并且在高度真空下干燥。产率:117mg (理论的 74%)

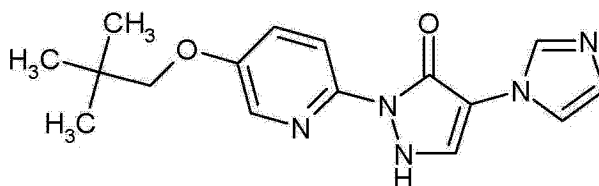
[1029] LC-MS (方法 10): $R_t = 0.28\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 256 [M+H]^+$;

[1030] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta = 9.50 (\text{s}, 1\text{H}), 8.40 (\text{s}, 1\text{H}), 8.26 (\text{s}, 1\text{H}), 8.13 (\text{s}, 1\text{H}), 8.08 (\text{s}, 1\text{H}), 7.87 (\text{s}, 1\text{H}), 2.40 (\text{s}, 3\text{H}), 2.28 (\text{s}, 3\text{H})$.

[1031] 实施例 92

[1032] 2-[5-(2,2-二甲基丙氧基)吡啶-2-基]-4-(1H-咪唑-1-基)-1,2-二氢-3H-吡唑-3-酮

[1033]



[1034] 开始向 4ml 乙醇中加入 233mg (1.0mmol, 纯度 90%) 来自实施例 42A 的化合物。添加 260mg (1.0mmol, 纯度 75%) 来自实施例 12A 的化合物和 38mg (0.2mmol) 对-甲苯磺酸一水合物并且混合物在回流下搅拌 16h。然后使混合物冷却到 RT, 滤掉已经沉淀析出的固体并用少量乙醇洗涤和在高度真空中干燥固体。通过制备 HPLC (RP18 柱; 流动相: 乙腈/水梯度, 伴随添加 0.1% TFA) 通过提纯过滤的母液获得进一步量的目标化合物。

[1035] 产率: 264mg (理论的 78%)

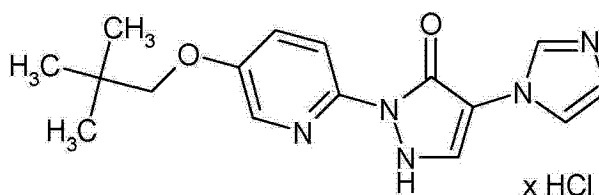
[1036] LC-MS (方法 10): $R_t = 0.88\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 314 [M+H]^+$;

[1037] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta = 8.22\text{--}8.08$ (m, 4H), 7.67–7.62 (dd, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 3.75 (s, 2H), 1.02 (s, 9H).

[1038] 实施例 93

[1039] 2-[5-(2,2-二甲基丙氧基)吡啶-2-基]-4-(1H-咪唑-1-基)-1,2-二氢-3H-吡唑-3-酮盐酸盐

[1040]



[1041] 向 200mg (0.638mmol) 来自实施例 92 的化合物中添加 5ml 氯化氢在二噁烷中的 4N 溶液并且混合物在 RT 下搅拌 30min。随后滤掉固体, 用二噁烷洗涤一次和用叔-丁基甲基醚洗涤两次并且随后在高度真空中干燥。

[1042] 产率: 129mg (理论的 64%)

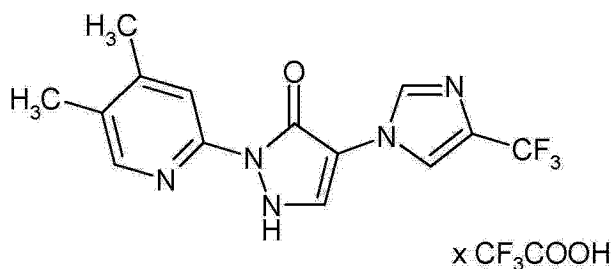
[1043] LC-MS (方法 10): $R_t = 0.87\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 314 [M+H]^+$;

[1044] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta = 9.52$ (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.18–8.15 (d, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.71–7.68 (dd, 1H), 3.79 (s, 2H), 1.02 (s, 9H).

[1045] 实施例 94

[1046] 2-(4,5-二甲基吡啶-2-基)-4-[4-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基]-1,2-二氢-3H-吡唑-3-酮三氟乙酸盐

[1047]



[1048] 开始向 5ml 乙醇中加入 347mg (1.3mmol) 来自实施例 44A 的化合物和 171mg (1.3mmol) 来自实施例 26A 的化合物。添加 48mg (0.3mmol) 对-甲苯磺酸一水合物并且混合物在回流下搅拌 16h。此后,反应溶液直接通过制备 HPLC 提纯 (RP18 柱;流动相:乙腈/水梯度,伴随添加 0.1% TFA)。合并包含产物的组分并部分浓缩。滤掉固体,用水洗涤并且在高度真空下干燥。

[1049] 产率:84mg (理论的 15%)

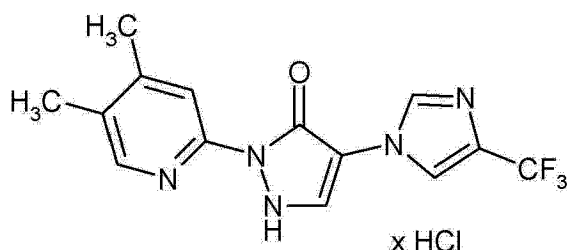
[1050] LC-MS (方法 8): $R_t = 1.88\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 324 [M+H]^+$;

[1051] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta = 8.27 (\text{s}, 1\text{H}), 8.25 (\text{s}, 1\text{H}), 8.18 (\text{s}, 1\text{H}), 8.15 (\text{s}, 1\text{H}), 8.08 (\text{s}, 1\text{H}), 2.38 (\text{s}, 3\text{H}), 2.27 (\text{s}, 3\text{H})$.

[1052] 实施例 95

[1053] 2-(4,5-二甲基吡啶-2-基)-4-[4-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基]-1,2-二氢-3H-吡唑-3-酮盐酸盐

[1054]



[1055] 向 80mg (0.2mmol) 来自实施例 94 的化合物中添加 2.5ml 氯化氢在二噁烷中的 4N 溶液并且混合物在 RT 下搅拌 1h。滤掉固体,在每一种情况下用二噁烷和叔-丁基甲基醚洗涤一次并且随后在高度真空下干燥。

[1056] 产率:65mg (理论的 99%)

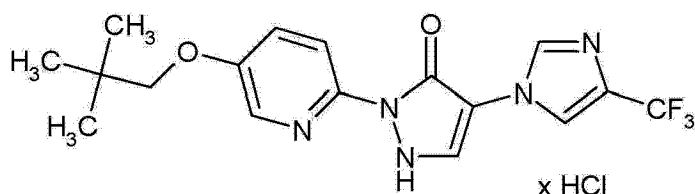
[1057] LC-MS (方法 10): $R_t = 1.03\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 324 [M+H]^+$;

[1058] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta = 8.27 (\text{s}, 1\text{H}), 8.25 (\text{s}, 1\text{H}), 8.18 (\text{s}, 1\text{H}), 8.13 (\text{s}, 1\text{H}), 8.07 (\text{s}, 1\text{H}), 2.37 (\text{s}, 3\text{H}), 2.27 (\text{s}, 3\text{H})$.

[1059] 实施例 96

[1060] 2-[5-(2,2-二甲基丙氧基)吡啶-2-基]-4-[4-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基]-1,2-二氢-3H-吡唑-3-酮盐酸盐

[1061]



[1062] 开始向 4ml 乙醇中加入 308mg (1.0mmol, 纯度 90%) 来自实施例 44A 的化合物。添加 260mg (1.0mmol, 纯度 75%) 来自实施例 12A 的化合物和 38mg (0.2mmol) 对-甲苯磺酸一水合物并且混合物在回流下搅拌 16h。此后, 它浓缩并且残余物通过制备 HPLC 提纯 (RP18 柱; 流动相: 乙腈 / 水梯度, 伴随添加 0.1% TFA)。合并包含产物的组分并且除去溶剂。向残余物中添加 5ml 氯化氢在二噁烷中的 4N 溶液并且混合物搅拌 30min。滤掉固体并且在高度真空下干燥。

[1063] 产率: 140mg (理论的 34%)

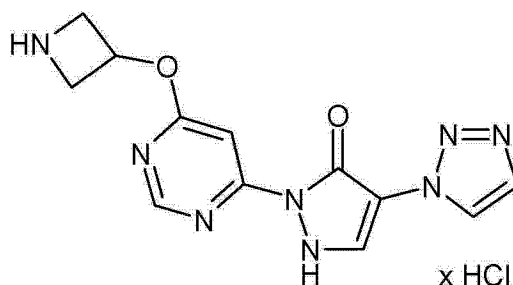
[1064] LC-MS (方法 10): $R_t = 1.38\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 382 [M+H]^+$;

[1065] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta = 8.29(\text{s}, 1\text{H}), 8.21-8.12(\text{m}, 4\text{H}), 7.71-7.68(\text{dd}, 1\text{H}), 3.76(\text{s}, 2\text{H}), 1.02(\text{s}, 9\text{H})$.

[1066] 实施例 97

[1067] 2-[6-(氮杂环丁烷-3-基氧基)嘧啶-4-基]-4-(1H-1,2,3-三唑-1-基)-1,2-二氢-3H-吡唑-3-酮盐酸盐

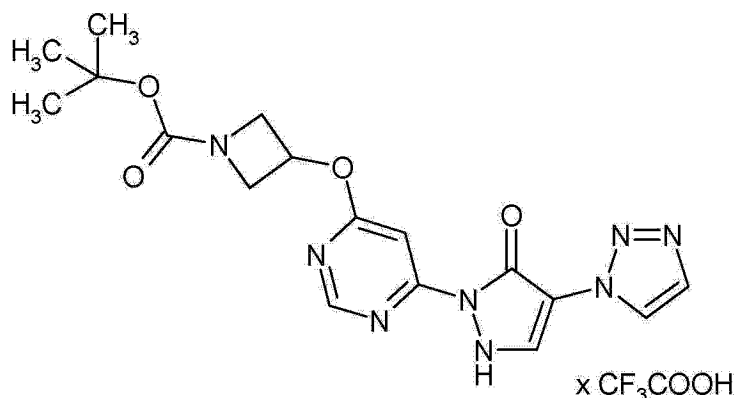
[1068]



[1069] 阶段 a):

[1070] 3-({6-[5-氧代-4-(1H-1,2,3-三唑-1-基)-2,5-二氢-1H-吡唑-1-基]嘧啶-4-基}氧基)氮杂环丁烷-1-叔-丁基酯三氟乙酸盐

[1071]



[1072] 开始向 15ml 二噁烷中加入 345mg (2.0mmol) 3-羟基氮杂环丁烷-1-叔-丁基酯。在 RT 下添加 1ml (2.0mmol) 磷腈碱 P2-叔-丁基在 THF 中的 2M 溶液。混合物随后在 RT 下搅拌 15min 并且添加 350mg (1.3mmol) 来自实施例 52A 的化合物。混合物然后在单一模式微波 (CEM Explorer) 中在 120°C 下反应 1h。通过过滤分离掉固体, 反应溶液浓缩并且残余物通过制备 HPLC 提纯 (RP18 柱随后; 流动相: 乙腈 / 水梯度, 伴随添加 0.1% TFA)。合并包含产物的组分并且部分浓缩。滤掉固体, 用水洗涤并且在高度真空下干燥。

[1073] 产率: 82mg (理论的 12%)

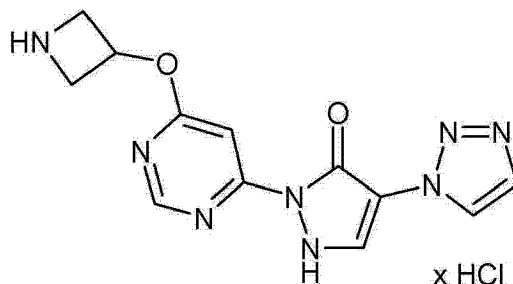
[1074] LC-MS(方法10): $R_t = 0.98\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z = 401[M+H]^+$;

[1075] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: $\delta = 8.77(\text{s}, 1\text{H}), 8.61(\text{s}, 1\text{H}), 8.43(\text{s}, 1\text{H}), 7.90(\text{s}, 1\text{H}), 7.78(\text{s}, 1\text{H}), 5.47\text{--}5.38(\text{m}, 1\text{H}), 4.32\text{--}4.22(\text{m}, 2\text{H}), 3.96\text{--}3.86(\text{m}, 2\text{H}), 1.40(\text{s}, 9\text{H})$.

[1076] 阶段 b):

[1077] 2-[6-(氮杂环丁烷-3-基氧基)嘧啶-4-基]-4-(1H-1,2,3-三唑-1-基)-1,2-二氢-3H-吡唑-3-酮盐酸盐

[1078]



[1079] 60mg(0.2mmol) 3-({6-[5-氧代-4-(1H-1,2,3-三唑-1-基)-2,5-二氢-1H-吡唑-1-基]嘧啶-4-基} 氧基) 氮杂环丁烷-1-叔-丁基酯悬浮于2ml 二氯甲烷中。添加1ml TFA 并且混合物在RT下搅拌1h。此后,混合物浓缩并且在高度真空下干燥残余物。然后向残余物中添加3ml 氯化氢在二噁烷中的4N溶液并且混合物在RT下搅拌1h。然后滤掉固体,在每一种情况下用二噁烷和叔-丁基甲基醚洗涤一次并且在高度真空下干燥。

[1080] 产率:54mg(理论的97%)

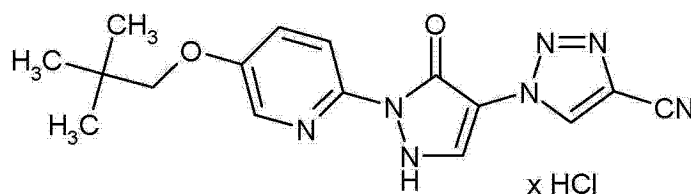
[1081] LC-MS(方法8): $R_t = 0.80\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z = 301[M+H]^+$;

[1082] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: $\delta = 9.50(\text{br. s}, 1\text{H}), 9.37(\text{br. s}, 1\text{H}), 8.80(\text{s}, 1\text{H}), 8.63(\text{s}, 1\text{H}), 8.44(\text{s}, 1\text{H}), 7.90(\text{s}, 1\text{H}), 7.80(\text{s}, 1\text{H}), 5.57\text{--}5.48(\text{m}, 1\text{H}), 4.43\text{--}4.32(\text{m}, 2\text{H}), 4.18\text{--}4.07(\text{m}, 2\text{H})$.

[1083] 实施例 98

[1084] 1-{2-[5-(2,2-二甲基丙氧基)吡啶-2-基]-3-氧代-2,3-二氢-1H-吡唑-4-基}-1H-1,2,3-三唑-4-腈盐酸盐

[1085]



[1086] 开始向2.5ml 乙醇中加入150mg(0.6mmol) 来自实施例41A的化合物。添加166mg(0.6mmol, 纯度75%) 来自实施例12A的化合物和24mg(0.1mmol) 对-甲苯磺酸一水合物并且混合物在回流下搅拌16h。反应溶液直接通过制备HPLC提纯(RP18柱;流动相:乙腈/水梯度, 伴随添加0.1% TFA)。合并包含产物的组分并浓缩。向获得的残余物中添加1ml 氯化氢在二噁烷中的4N溶液并且混合物在RT下搅拌1h。混合物浓缩并且在高度真空下干燥残余物。

[1087] 产率:3mg(理论的1%)

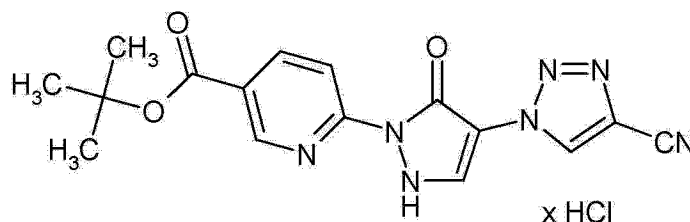
[1088] LC-MS(方法8): $R_t = 2.42\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z = 340[M+H]^+$;

[1089] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ = 9.39 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.70 (dd, 1H), 3.78 (s, 2H), 1.03 (s, 9H).

[1090] 实施例 99

[1091] 6-[4-(4-氰基-1H-1,2,3-三唑-1-基)-5-氧代-2,5-二氢-1H-吡唑-1-基]吡啶-3-叔-丁基酯盐酸盐

[1092]



[1093] 开始向 2.5ml 乙醇中加入 150mg (0.6mmol) 来自实施例 41A 的化合物。添加 178mg (0.6mmol) 来自实施例 22A 的化合物和 24mg (0.1mmol) 对-甲苯磺酸一水合物并且混合物在回流下搅拌 16h。反应溶液直接通过制备 HPLC 提纯 (RP18 柱; 流动相: 乙腈 / 水梯度, 伴随添加 0.1% TFA)。合并包含产物的组分, 混合物浓缩并且在高度真空下干燥残余物。向获得的残余物中添加添加 5ml 氯化氢在二噁烷中的 4N 溶液并且混合物在 RT 下搅拌 30min。滤掉固体, 用叔-丁基甲基醚洗涤并且在高度真空下干燥。

[1094] 产率: 21mg (理论的 8%)

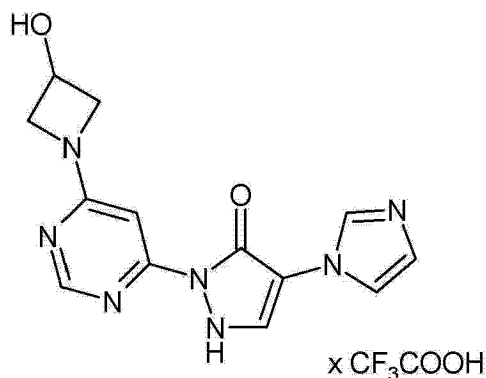
[1095] LC-MS (方法 7) : R_t = 1.96min; MS (ESIpos) : m/z = 354 $[M+H]^+$;

[1096] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ = 9.39 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.46 (s, 2H), 1.58 (s, 9H).

[1097] 实施例 100

[1098] 2-[6-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-4-基]-4-(1H-咪唑-1-基)-1,2-二氢-3H-吡唑-3-酮三氟乙酸盐

[1099]



[1100] 400mg (1.3mmol) 来自实施例 53A 的化合物, 518mg (4.0mmol) N, N-二异丙胺和 293mg (2.6mmol) 氮杂环丁-3-醇盐酸盐悬浮于 8ml 乙醇中。混合物在单一模式微波 (CEM Explorer) 中在 120℃ 下反应 30min。过滤后, 反应溶液通过制备 HPLC 提纯 (RP18 柱; 流动相: 乙腈 / 水梯度, 伴随添加 0.1% TFA)。浓缩包含产物的组分并且残余物在 5ml 叔-丁基甲基醚和 10ml 甲醇的混合物中搅拌和然后用抽吸滤掉。此后, 它再次通过制备 HPLC 提纯 (RP18 柱; 流动相: 乙腈 / 水梯度伴随添加 0.1% TFA)。合并包含产物的组分, 混合物浓缩

并且在高度真空下干燥残余物。

[1101] 产率:115mg(理论的21%)

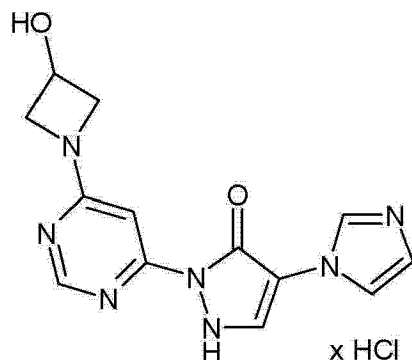
[1102] LC-MS(方法8): $R_t = 0.80\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z = 300[M+H]^+$;

[1103] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta = 9.38(\text{s}, 1\text{H}), 8.50(\text{s}, 1\text{H}), 8.23(\text{s}, 1\text{H}), 8.02(\text{t}, 1\text{H}), 7.80(\text{t}, 1\text{H}), 6.97(\text{s}, 1\text{H}), 4.70-4.61(\text{m}, 1\text{H}), 4.47-4.38(\text{m}, 2\text{H}), 3.98-3.90(\text{m}, 2\text{H})$.

[1104] 实施例 101

[1105] 2-[6-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)嘧啶-4-基]-4-(1H-咪唑-1-基)-1,2-二氢-3H-吡唑-3-酮盐酸盐

[1106]



[1107] 100mg(0.2mmol)来自实施例100的化合物用3ml氯化氢在二噁烷中的4N溶液搅拌。滤掉固体,用叔-丁基甲基醚洗涤两次并且在高度真空下干燥。

[1108] 产率:78mg(理论的96%)

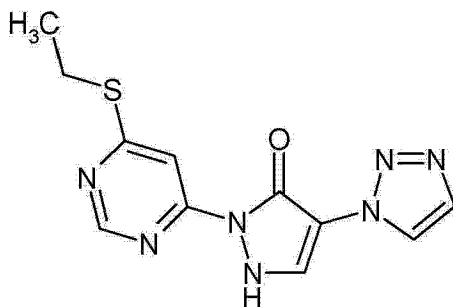
[1109] LC-MS(方法8): $R_t = 0.80\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z = 300[M+H]^+$;

[1110] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta = 9.42(\text{s}, 1\text{H}), 8.50(\text{s}, 1\text{H}), 8.25(\text{s}, 1\text{H}), 8.03(\text{t}, 1\text{H}), 7.82(\text{t}, 1\text{H}), 6.97(\text{s}, 1\text{H}), 4.69-4.60(\text{m}, 1\text{H}), 4.47-4.37(\text{m}, 2\text{H}), 3.99-3.90(\text{m}, 2\text{H})$.

[1111] 实施例 102

[1112] 2-[6-(乙硫基)嘧啶-4-基]-4-(1H-1,2,3-三唑-1-基)-1,2-二氢-3H-吡唑-3-酮

[1113]



[1114] 200mg(0.7mmol)来自实施例52A的化合物在氩下悬浮于1.1mlDMF中。添加61mg(1.0mmol)乙硫醇。小心地添加35mg(0.8mmol,在矿物油中60%浓度)氢化钠,同时用冰冷却。混合物在RT下搅拌2.5h。随后滴加1ml水并且混合物随后在RT下搅拌15min.。获得的澄清的溶液直接通过制备HPLC提纯(RP18柱;流动相:乙腈/水梯度,伴随添加0.1%TFA)。合并包含产物的组分,混合物浓缩并且在高度真空下干燥残余物。

[1115] 产率:39mg(理论的18%)

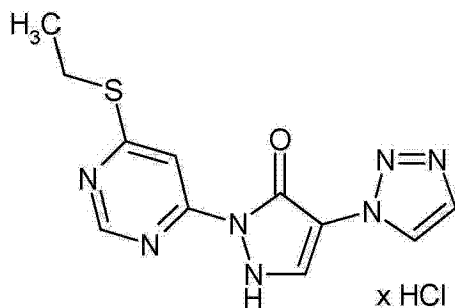
[1116] LC-MS(方法 10): $R_t = 0.81\text{min}$; MS(ESIpos): $m/z = 290 [M+H]^+$;

[1117] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta = 8.90(\text{s}, 1\text{H}), 8.60(\text{s}, 1\text{H}), 8.44(\text{s}, 1\text{H}), 8.27(\text{s}, 1\text{H}), 7.90(\text{s}, 1\text{H}), 3.20(\text{q}, 2\text{H}), 1.35(\text{t}, 3\text{H})$.

[1118] 实施例 103

[1119] 2-[6-(乙硫基)嘧啶-4-基]-4-(1H-1,2,3-三唑-1-基)-1,2-二氢-3H-吡唑-3-酮盐酸盐

[1120]



[1121] 35mg (0.1mmol) 来自实施例 102 的化合物用 1.5ml 氯化氢在二噁烷中的 4N 溶液搅拌。滤掉固体,用叔-丁基甲基醚洗涤两次并且在高度真空下干燥。

[1122] 产率:36mg(理论的 90%)

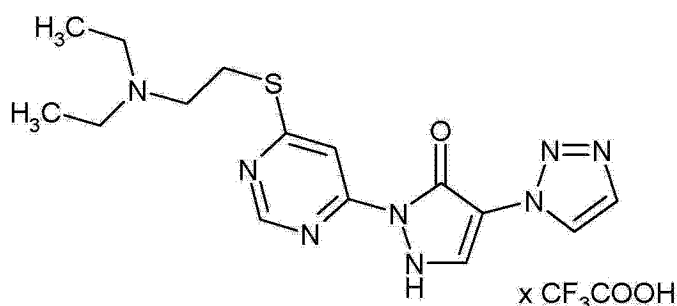
[1123] LC-MS(方法 10): $R_t = 0.80\text{min}$; MS(ESIpos): $m/z = 290 [M+H]^+$;

[1124] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta = 8.90(\text{s}, 1\text{H}), 8.62(\text{s}, 1\text{H}), 8.44(\text{s}, 1\text{H}), 8.26(\text{s}, 1\text{H}), 7.91(\text{s}, 1\text{H}), 3.21(\text{q}, 2\text{H}), 1.35(\text{t}, 3\text{H})$.

[1125] 实施例 104

[1126] 2-(6-{[2-(二乙基氨基)乙基]硫基}嘧啶-4-基)-4-(1H-1,2,3-三唑-1-基)-1,2-二氢-3H-吡唑-3-酮三氟乙酸盐

[1127]



[1128] 200mg (0.7mmol) 来自实施例 52A 的化合物在氩下悬浮于溶于 2ml DMF 中。滴加 131mg (1.0mmol) 2-(二乙基氨基)乙硫醇并且混合物然后冷却到 0°C 。添加 35mg (0.8mmol, 在矿物油中 60% 浓度) 氢化钠并且使混合物暖到 RT 并且在 RT 下搅拌 2.5h。随后缓慢添加 3ml 水并且混合物搅拌 15min。滤掉沉淀并且浓缩滤液。以这种方法获得的残余物通过制备 HPLC 提纯 (RP38 柱; 流动相: 乙腈/水梯度, 伴随添加 0.1% TFA)。

[1129] 产率:129mg(理论的 41%)

[1130] LC-MS(方法 10): $R_t = 0.29\text{min}$; MS(ESIpos): $m/z = 361 [M+H]^+$;

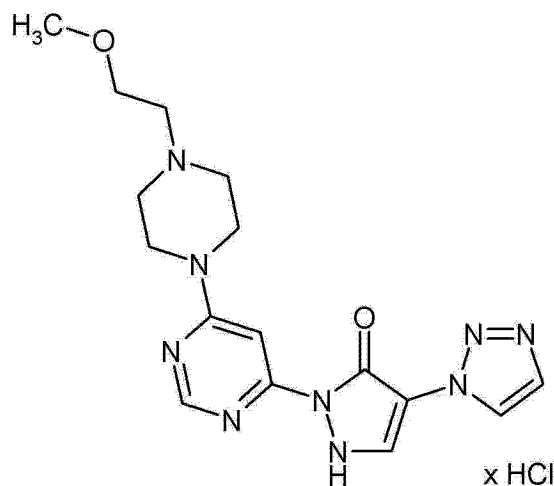
[1131] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta = 9.42(\text{br. s}, 1\text{H}), 8.91(\text{s}, 1\text{H}), 8.49(\text{s}, 1\text{H}), 8.40(\text{s}, 1\text{H}), 8.37(\text{s}, 1\text{H}), 7.88(\text{s}, 1\text{H}), 3.58-3.51(\text{m}, 2\text{H}), 3.42-3.33(\text{m}, 2\text{H}), 3.28-3.20(\text{m},$

4H), 1.30-1.20 (m, 6H).

[1132] 实施例 105

[1133] 2-{6-[4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基]嘧啶-4-基}-4-(1H-2,3-三唑-1-基)-1,2-二氢-3H-吡唑-3-酮盐酸盐

[1134]



[1135] 开始向 8ml THF 中加入 500mg (2.4mmol) 来自实施例 3A 的化合物, 600mg (2.4mmol) 来自实施例 31A 的化合物和 82mg (0.5mmol) 对-甲苯磺酸并且混合物在单一模式微波 (Emrys Optimizer) 中在 170°C 下反应 30min。冷却到 RT 后, 反应残余物直接通过制备 HPLC 提纯 (RP18 柱; 流动相: 乙腈 / 水梯度, 伴随添加在水中的 0.1% 甲酸)。通过添加 4ml 氯化氢在二噁烷中的 4N 溶液, 由此获得的甲酸盐转化为盐酸盐。产物用乙醚洗涤并在真空中干燥。

[1136] 产率: 212mg (理论的 20%)

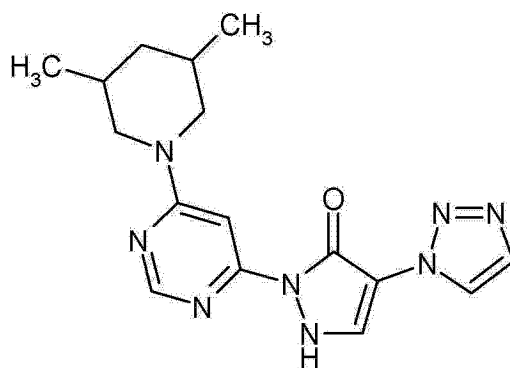
[1137] LC-MS (方法 11): $R_t = 2.79\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 372 [M+H]^+$;

[1138] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta = 11.28$ (br. s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 4.64-4.43 (m, 2H), 3.76 (t, 2H), 3.65-3.51 (m, 4H), 3.36-3.30 (m, 5H), 3.23-3.08 (m, 2H).

[1139] 实施例 106

[1140] 2-[6-(3,5-二甲基哌啶-1-基)嘧啶-4-基]-4-(1H-1,2,3-三唑-1-基)-1,2-二氢-3H-吡唑-3-酮

[1141]



[1142] 2.9g (9.6mmol) 实施例 52A 的化合物溶于 40ml DMF 并且作为储备溶液提供。

[1143] 开始向 200 μ l DMF 中加入 23mg (0.1mmol) 3,5-二甲基哌啶, 并且顺序添加 400 μ l (0.1mmol) 来自实施例化合物 52A 的储备溶液和 35mg (0.3mmol) 碳酸钾。反应混合物在 100°C 下搅拌 16h。为了后处理, 悬浮液过滤并且滤液通过制备 LC-MS 色谱分离 (方法 16)。产物组分在真空中浓缩并且干燥残余物。

[1144] 产率: 3mg (理论的 10%)

[1145] LC-MS (方法 16): $R_t = 1.90\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 341 [M+H]^+$.

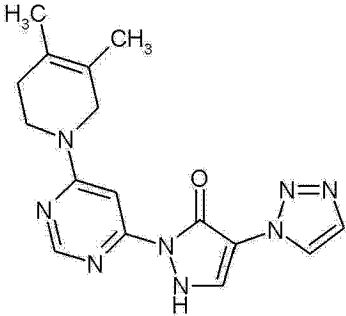
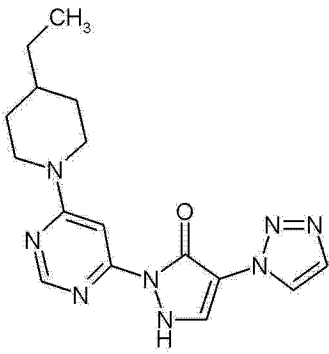
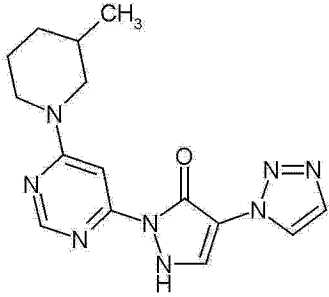
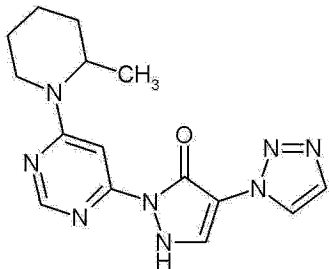
[1146] 在表 8 中列出的化合物类似于实施例 106 的操作规程由 0.1mmol 实施例化合物 52A 和 0.1mmol 相应仲胺制备:

[1147] 表 8

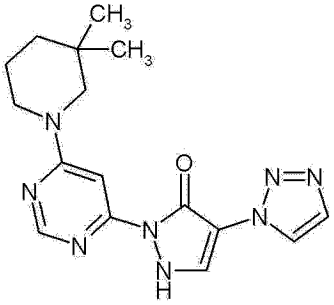
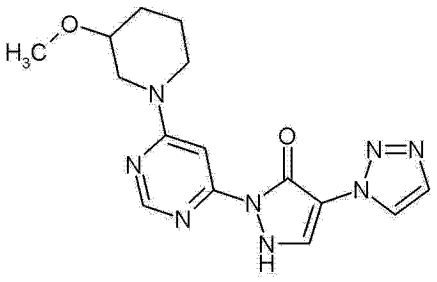
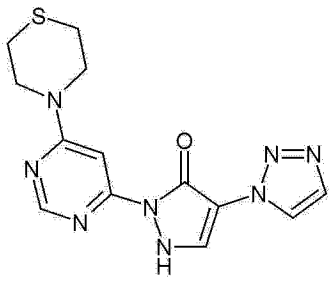
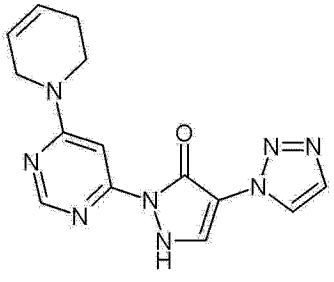
[1148]

实施例 号	结构	产率 (理论的%)	MS (ESI) $[M+H]^+$; LC-MS: R_t (方法 16)
----------	----	-----------	--

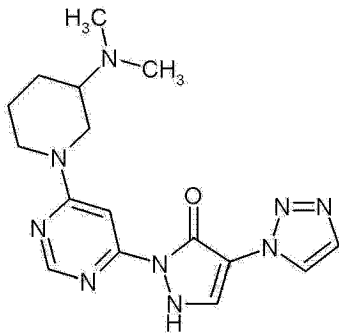
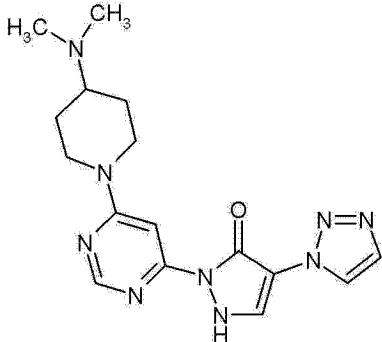
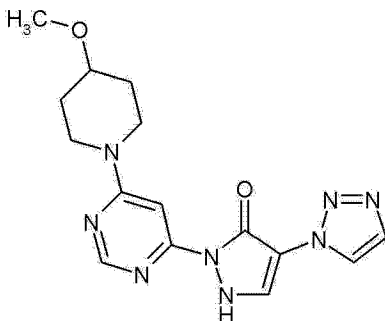
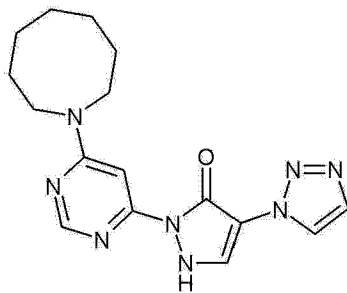
[1149]

实施例号	结构	产率 (理论的%)	MS (ESI) [M+H] ⁺ ; LC-MS: R _t (方法 16)
107		2 %	m/z = 339; 1.88 min
108		1 %	m/z = 341; 1.91 min
109		7 %	m/z = 327; 1.77 min
110		5 %	m/z = 327; 1.77 min

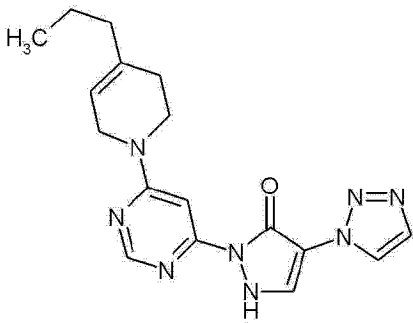
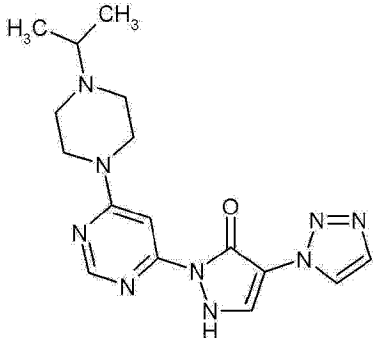
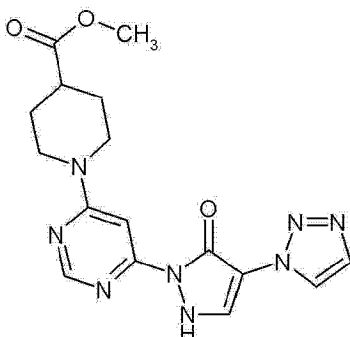
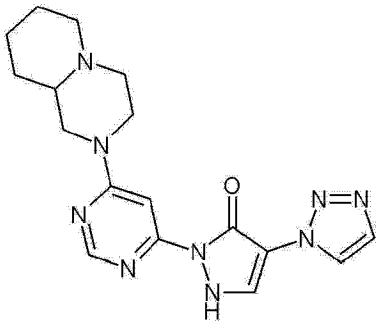
[1150]

实施例号	结构	产率 (理论的%)	MS (ESI) [M+H] ⁺ ; LC-MS: R _t (方法 16)
111		4 %	m/z = 341; 1.82 min
112		5 %	m/z = 343; 1.54 min
113		5 %	m/z = 331; 1.58 min
114		5 %	m/z = 311; 1.63 min

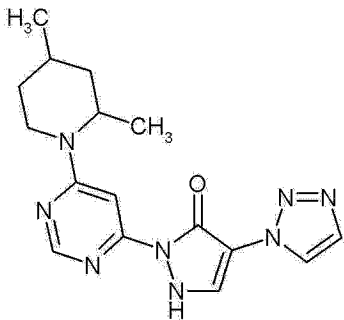
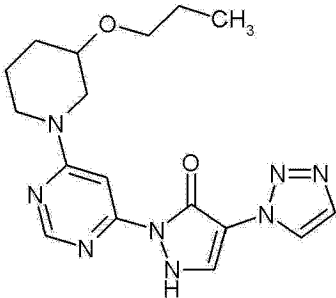
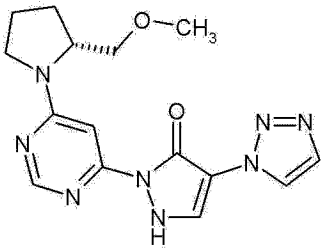
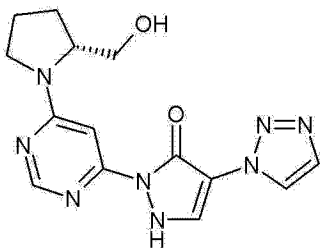
[1151]

实施例 号	结构	产率 (理论的%)	MS (ESI) [M+H] ⁺ ; LC-MS: R _t (方法 16)
115		2 %	m/z = 356; 1.18 min
116		7 %	m/z = 356; 1.18 min
117		6 %	m/z = 343; 1.53 min
118		7 %	m/z = 341; 1.82 min

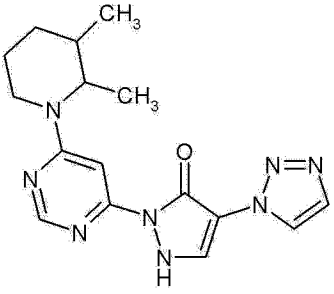
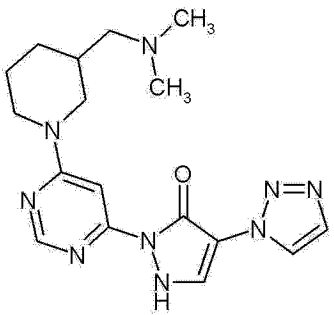
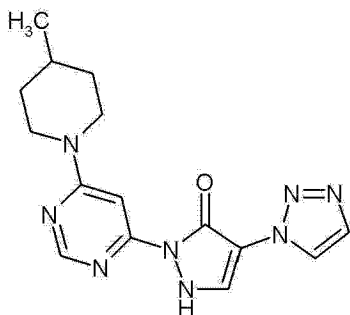
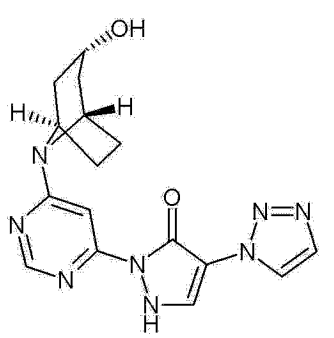
[1152]

实施例号	结构	产率 (理论的%)	MS (ESI) [M+H] ⁺ ; LC-MS: R _t (方法 16)
119		9 %	m/z = 353; 2.01 min
120		9 %	m/z = 356; 1.18 min
121		8 %	m/z = 371; 1.60 min
122		9 %	m/z = 368; 1.18 min

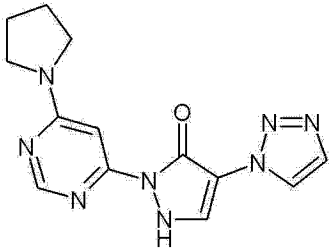
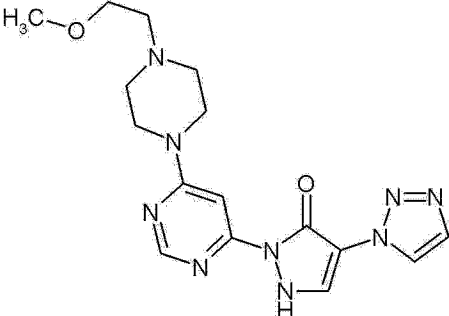
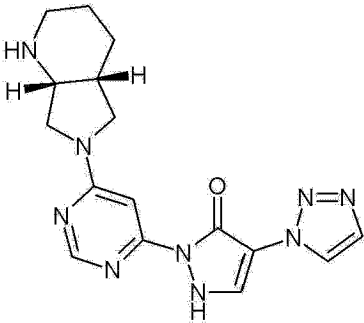
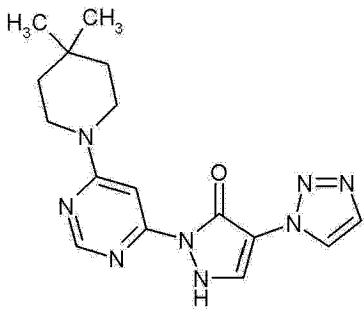
[1153]

实施例号	结构	产率 (理论的%)	MS (ESI) [M+H] ⁺ ; LC-MS: R _t (方法 16)
123		2 %	m/z = 341; 1.81 min
124		10 %	m/z = 371; 1.79 min
125		7 %	m/z = 343; 1.57 min
126		2 %	m/z = 329; 1.39 min

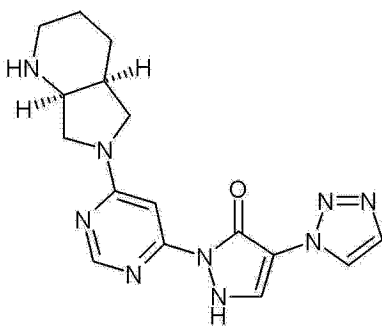
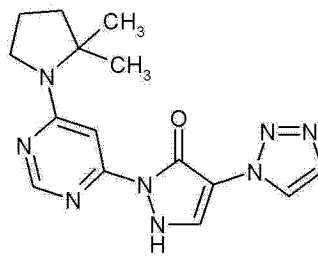
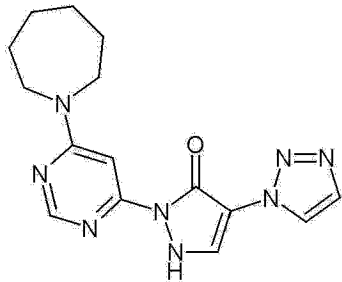
[1154]

实施例 号	结构	产率 (理论的%)	MS (ESI) [M+H] ⁺ ; LC-MS: R _t (方法 16)
127		3 %	m/z = 341; 1.88 min
128		4 %	m/z = 370; 1.22 min
129		7 %	m/z = 327; 1.78 min
130		10 %	m/z = 371; 1.79 min

[1155]

实施例 号	结构	产率 (理论的%)	MS (ESI) [M+H] ⁺ ; LC-MS: R _t (方法 16)
131		3 %	m/z = 299; 1.51 min
132		3 %	m/z = 372; 1.15 min
133		9 %	m/z = 354; 1.18 min
134		11 %	m/z = 341; 1.87 min

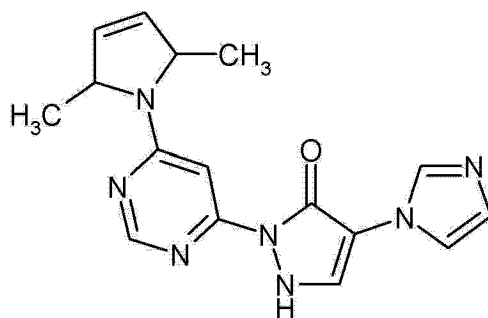
[1156]

实施例号	结构	产率 (理论的%)	MS (ESI) [M+H] ⁺ ; LC-MS: R _t (方法 16)
135		5 %	m/z = 354; 1.18 min
136		2 %	m/z = 327; 1.79 min
137		6 %	m/z = 327; 1.73 min

[1157] 实施例 138

[1158] 2-[6-(2,5-二甲基-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基)嘧啶-4-基]-4-(1H-咪唑-1-基)-1,2-二氢-3H-吡唑-3-酮

[1159]



[1160] 2.9g (9.6mmol) 实施例化合物 53A 溶于 40ml DMF 并且作为储备溶液提供。

[1161] 开始向 200 μl DMF 中加入 19mg (0.1mmol) 2,5-二甲基-2,5-二氢-1H-吡咯, 并且顺序地添加 400 μl (0.1mmol) 来自实施例 53A 化合物的储备溶液和 35mg (0.3mmol) 碳酸

钾。反应混合物在 100℃ 下搅拌 16h。为了后处理, 悬浮液过滤并且滤液通过制备的 LC-MS 色谱分离 (方法 16)。产物组分在真空中浓缩并且干燥残余物。

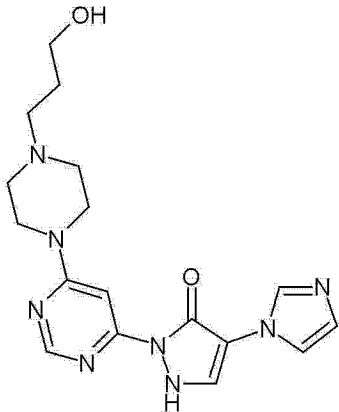
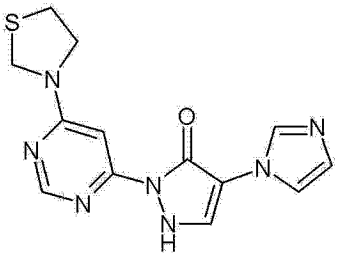
[1162] 产率 : 5mg (理论的 16%)

[1163] LC-MS (方法 16) : $R_t = 1.42 \text{ min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 324 [M+H]^+$.

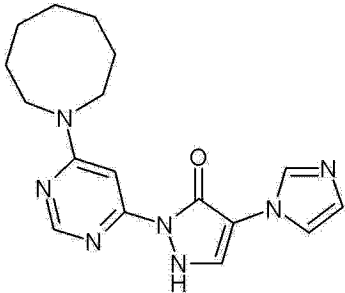
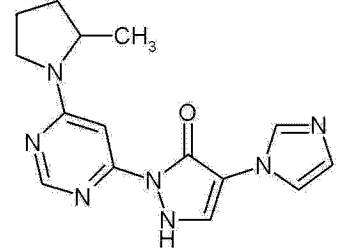
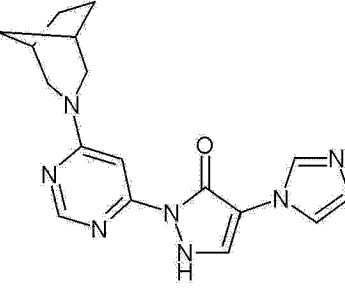
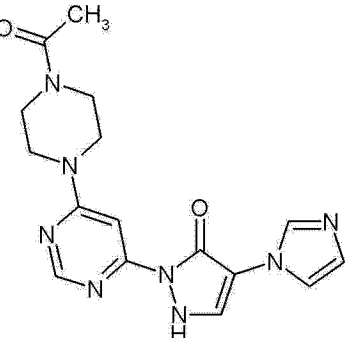
[1164] 在表 9 中列出的化合物类似于实施例 140 的操作规程由 0.1mmol 实施例化合物 53A 和 0.1mmol 相应仲胺制备 :

[1165] 表 9

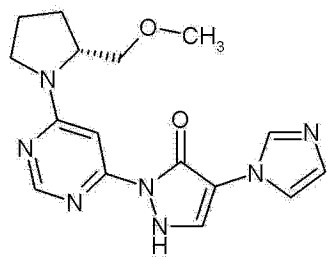
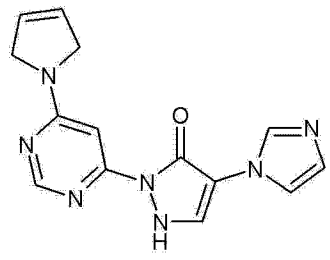
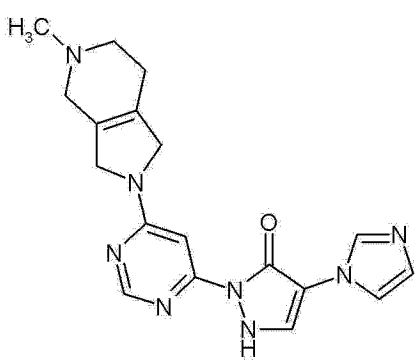
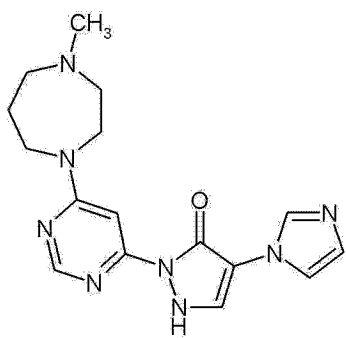
[1166]

实施例号	结构	产率 (理论的%)	MS (ESI) $[M+H]^+$; LC-MS: R_t (方法 16)
139		34 %	$m/z = 371$; 0.30 min
140		16 %	$m/z = 351$; 1.28 min

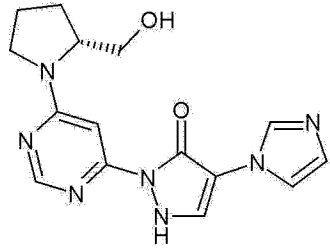
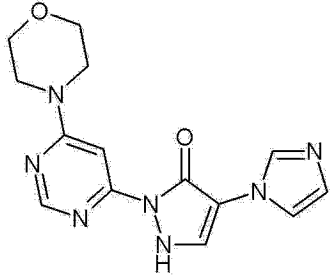
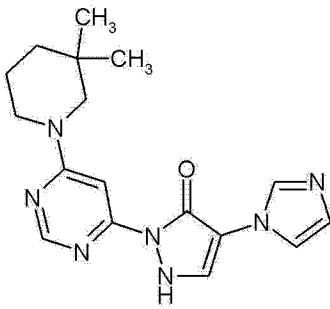
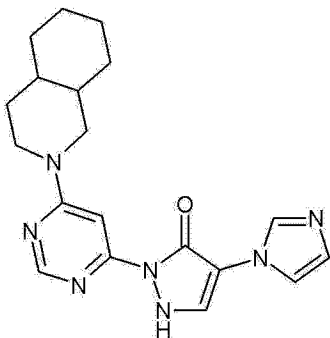
[1167]

实施例号	结构	产率 (理论的%)	MS (ESI) $[M+H]^+$; LC-MS: R_t (方法 16)
141		69 %	$m/z = 340$; 1.48 min
142		10 %	$m/z = 312$; 1.34 min
143		52 %	$m/z = 338$; 1.45 min
144		4 %	$m/z = 355$; 1.22 min

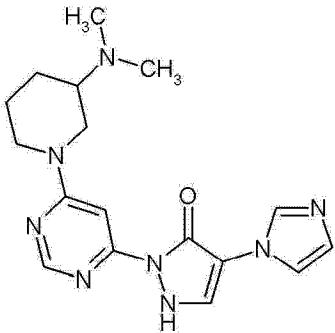
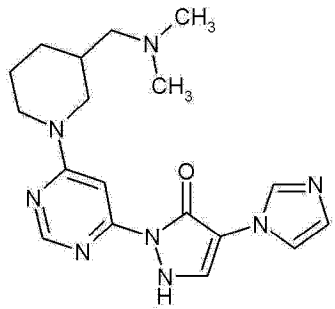
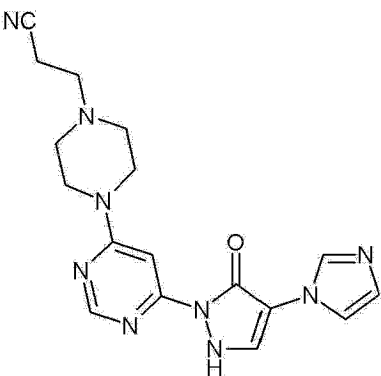
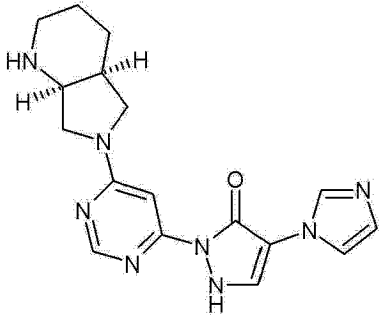
[1168]

实施例 号	结构	产率 (理论的%)	MS (ESI) $[M+H]^+$; LC-MS: R_t (方法 16)
145		83 %	$m/z = 342$; 1.32 min
146		13 %	$m/z = 295$; 1.27 min
147		44 %	$m/z = 365$; 1.07 min
148		42 %	$m/z = 341$; 0.30 min

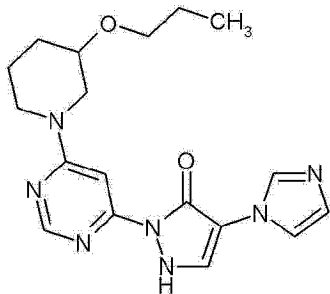
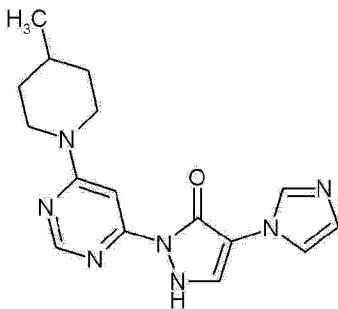
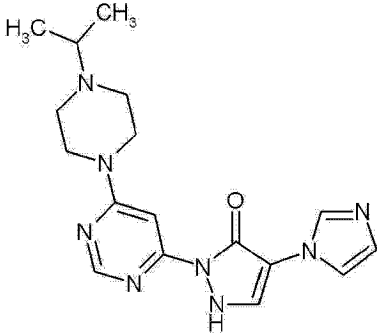
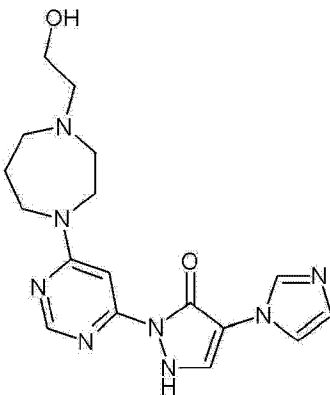
[1169]

实施例号	结构	产率 (理论的%)	MS (ESI) [M+H] ⁺ ; LC-MS: R _t (方法 16)
149		32 %	m/z = 328; 1.21 min
150		17 %	m/z = 314; 1.21 min
151		33 %	m/z = 340; 1.51 min
152		98 %	m/z = 365; 1.63 min

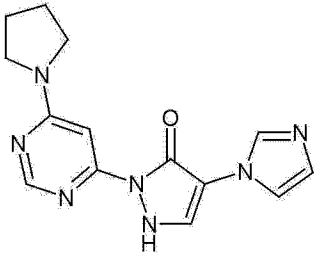
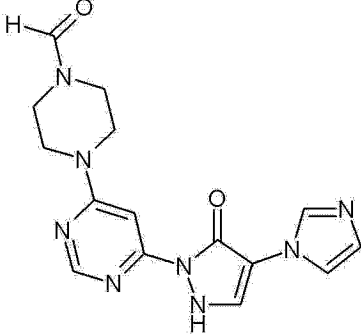
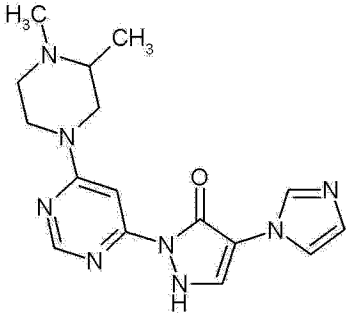
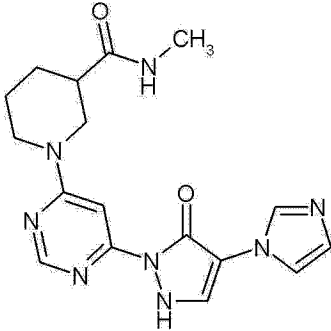
[1170]

实施例号	结构	产率 (理论的%)	MS (ESI) $[M+H]^+$; LC-MS: R_t (方法 16)
153		91 %	$m/z = 355$; 1.05 min
154		99 %	$m/z = 368$; 1.09 min
155		53 %	$m/z = 366$; 1.09 min
156		38 %	$m/z = 353$; 1.03 min

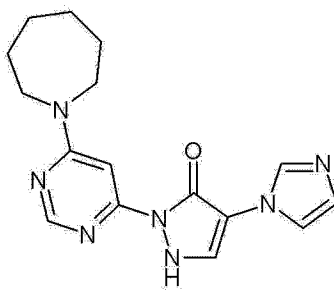
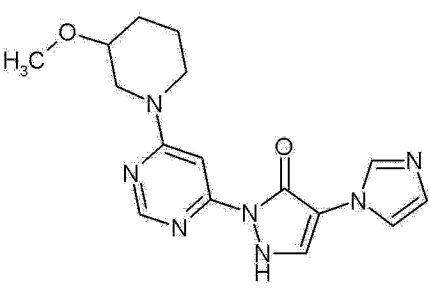
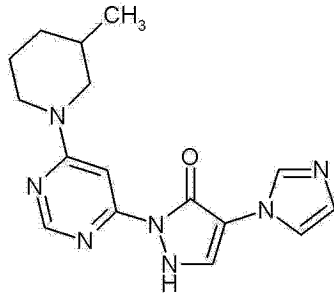
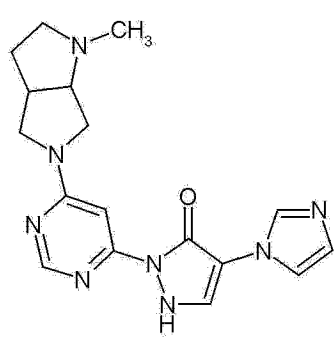
[1171]

实施例 号	结构	产率 (理论的%)	MS (ESI) [M+H] ⁺ ; LC-MS: R _t (方法 16)
157		89 %	m/z = 370; 1.46 min
158		73 %	m/z = 326; 1.46 min
159		97 %	m/z = 355; 1.04 min
160		41 %	m/z = 371; 1.00 min

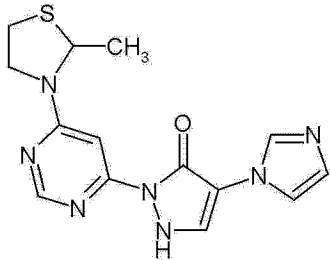
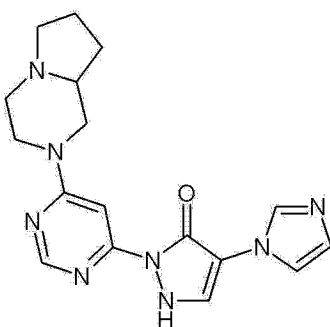
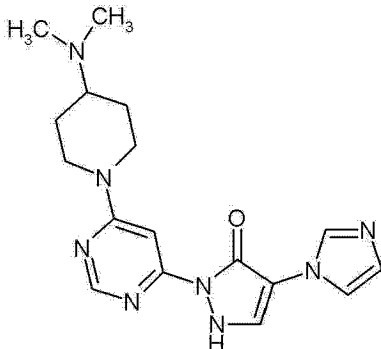
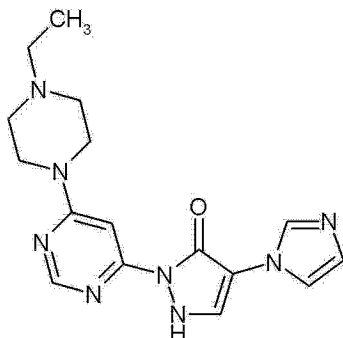
[1172]

实施例 号	结构	产率 (理论的%)	MS (ESI) $[M+H]^+$; LC-MS: R_t (方法 16)
161		36 %	$m/z = 298$; 1.27 min
162		3 %	$m/z = 341$; 1.18 min
163		58 %	$m/z = 341$; 1.01 min
164		33 %	$m/z = 369$; 1.23 min

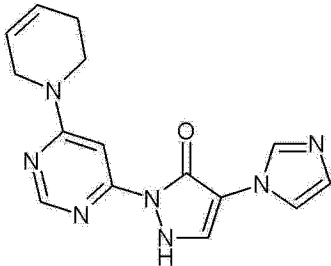
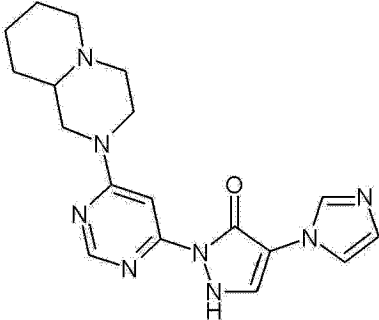
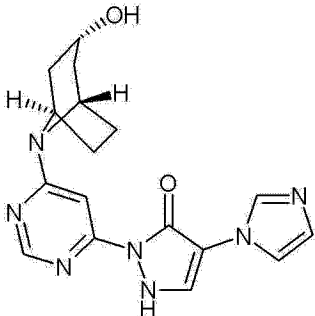
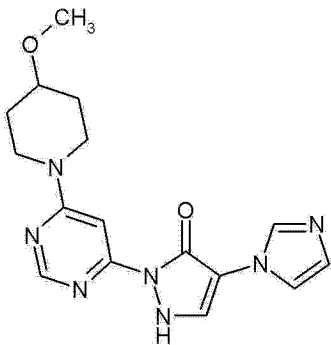
[1173]

实施例号	结构	产率 (理论的%)	MS (ESI) [M+H] ⁺ ; LC-MS: R _t (方法 16)
165		70 %	m/z = 326; 1.41 min
166		60 %	m/z = 342; 1.30 min
167		86 %	m/z = 326; 1.46 min
168		71 %	m/z = 352; 1.04 min

[1174]

实施例 号	结构	产率 (理论的%)	MS (ESI) $[M+H]^+$; LC-MS: R_t (方法 16)
169		6 %	$m/z = 330$; 1.35 min
170		70 %	$m/z = 353$; 1.00 min
171		60 %	$m/z = 355$; 1.04 min
172		64 %	$m/z = 341$; 1.00 min

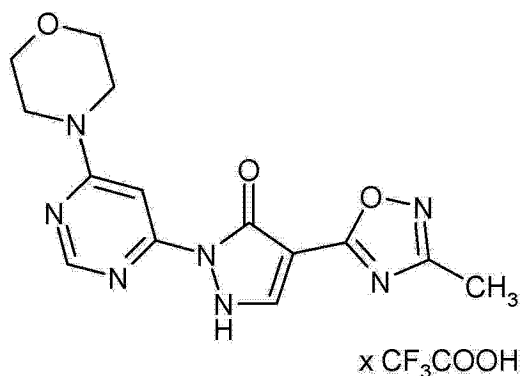
[1175]

实施例 号	结构	产率 (理论的%)	MS (ESI) $[M+H]^+$; LC-MS: R_t (方法 16)
173		67 %	$m/z = 310$; 1.35 min
174		99 %	$m/z = 367$; 1.05 min
175		34 %	$m/z = 354$; 1.26 min
176		66 %	$m/z = 342$; 1.30 min

[1176] 实施例 177

[1177] 4-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-2-(6-吗啉-4-基嘧啶-4-基)-1,2-二氢-3H-吡唑-3-酮三氟乙酸盐

[1178]



[1179] 22mg (0.5mmol, 在矿物油中 60% 浓度) 氢化钠在氩下悬浮于 1ml DMF 中。添加 38mg (0.5mmol) 1-N'-羟基乙烷酰亚胺酰胺 (hydroxyethanimidamide) (“乙酰胺肟 (acetamide oxime)”) 并且混合物在 50℃ 下加热, 同时搅拌。一小时后, 添加 50mg (0.2mmol) 来自实施例 54A 的化合物。反应混合物在 80℃ 下搅拌 2h。在每一种情况下随后两次连续地再次添加 22mg (0.5mmol, 在矿物油中 60% 浓度) 氢化钠和 38mg (0.5mmol) 1-N'-羟基乙烷酰亚胺酰胺在 1ml DMF 中的混合物, 其已经首先在 50℃ 下加热 30min, 同时搅拌, 并且每次添加后反应混合物在 80℃ 下进一步搅拌 30min。此后, 使混合物冷却并浓缩。残余物溶于含 2ml 水、乙醇和 1N 盐酸的混合物中并且通过制备 HPLC 提纯 (RP18 柱; 流动相: 乙腈/水梯度, 伴随添加 0.1% TFA)。

[1180] 产率: 12mg (理论的 17%)

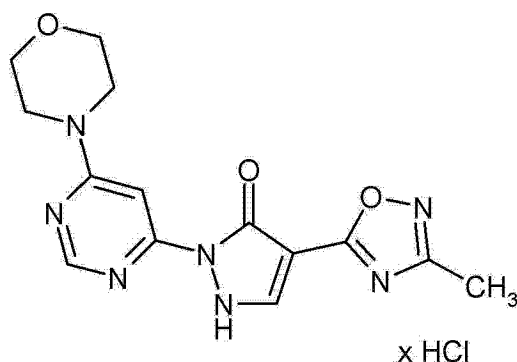
[1181] LC-MS (方法 4): $R_t = 1.35\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 330 [M+H]^+$;

[1182] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta = 8.58 (\text{s}, 1\text{H}), 8.04 (\text{s}, 1\text{H}), 7.29 (\text{s}, 1\text{H}), 3.85\text{--}3.65 (\text{m}, 8\text{H}), 2.23 (\text{s}, 3\text{H})$.

[1183] 实施例 178

[1184] 4-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-2-(6-吗啉-4-基嘧啶-4-基)-1,2-二氢-3H-吡嗪-3-酮盐酸盐

[1185]



[1186] 10mg (0.02mmol) 来自实施例 177 的化合物在 RT 下用氯化氢在二噁烷中的 4N 溶液搅拌 2h。此后, 淬析掉溶剂并且固体在叔-丁基甲基醚中顺序地搅拌三次和每次淬析掉溶剂。剩余固体在高度真空下干燥。

[1187] 产率: 7mg (理论的 86%)

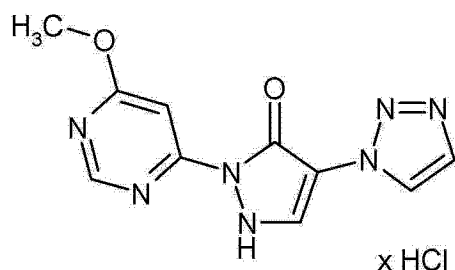
[1188] LC-MS (方法 8): $R_t = 1.24\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 330 [M+H]^+$;

[1189] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ = 8.58 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 4.00-3.50 (m, 8H), 2.23 (s, 3H).

[1190] 实施例 179

[1191] 2-(6-甲氧基嘧啶-4-基)-4-(1H-1,2,3-三唑-1-基)-1,2-二氢-3H-吡唑-3-酮盐酸盐

[1192]



[1193] 开始向 15ml 二噁烷中加入 0.3ml (6.6mmol) 甲醇。缓慢添加 1.3ml (2.7mmol) 磷腈碱 P2-叔-丁基在 THF 中的 2M 溶液, 并且混合物随后在 RT 下搅拌 15min。随后添加 350mg (1.3mmol) 来自实施例 52A 的化合物并且混合物在单一模式微波 (CEM Explorer) 中在 150℃ 下反应 2h。然后再添加 2ml (49.2mmol) 甲醇并且混合物再次在单一模式微波 (CEM Explorer) 中在相同的条件下反应 2h。冷却后, 反应混合物浓缩并且残余物通过制备 HPLC 提纯 (RP2.38 柱; 流动相: 乙腈 / 水梯度, 伴随添加 0.1% TFA)。合并包含产物的组分并且混合物在旋转蒸发器上浓缩。在高度真空下干燥残余物并随后添加 3ml 氯化氢在二噁烷中的 4N 溶液。混合物在 RT 下搅拌 30min 并且然后滤掉固体并在高度真空下干燥。

[1194] 产率: 60mg (理论的 15%)

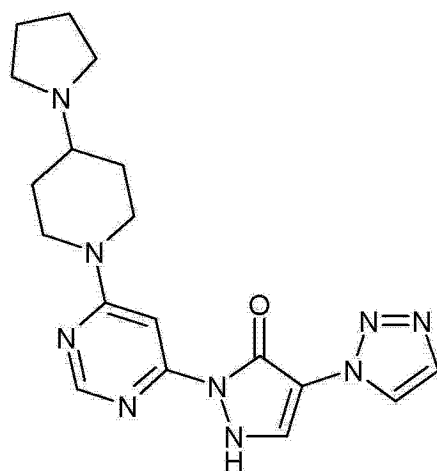
[1195] LC-MS (方法 7) : R_t = 0.82min; MS (ESIpos) : m/z = 260 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

[1196] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ = 8.80 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 4.00 (s, 3H).

[1197] 实施例 180

[1198] 2-[6-(4-吡咯烷-1-基哌啶-1-基)嘧啶-4-基]-4-(1H-1,2,3-三唑-1-基)-1,2-二氢-3H-吡唑-3-酮

[1199]



[1200] 开始向 8ml THF 中加入 481mg (2.3mmol) 来自实施例 3A 的化合物, 600mg (2.3mmol) 来自实施例 30A 的化合物和 79mg (0.5mmol) 对-甲苯磺酸并且混合物在单一模式微波

(Emrys Optimizer) 中在 170℃ 下反应 30min。为了后处理,反应混合物浓缩并且残余物通过制备的 HPLC 色谱分离(方法 17)。冻干产物组分并且此后添加水/乙腈(5:1)。加热溶液,用超声处理并且通过 Millipore 过滤器(0.45 μm)过滤。滤液在真空中浓缩至干燥。

[1201] 产率:17mg(理论的 2%)

[1202] LC-MS(方法 8): $R_t = 0.94\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z = 382[M+H]^+$;

[1203] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8.41(\text{s}, 1\text{H}), 8.35(\text{s}, 1\text{H}), 8.07(\text{s}, 1\text{H}), 7.70(\text{s}, 1\text{H}), 7.68(\text{s}, 1\text{H}), 4.43-4.23(\text{m}, 2\text{H}), 3.18-2.88(\text{m}, 6\text{H}), 2.14-2.00(\text{m}, 2\text{H}), 1.92-1.76(\text{m}, 4\text{H}), 1.56-1.40(\text{m}, 2\text{H}), 1.16(\text{t}, 1\text{H})$.

[1204] B. 药理学活性的评价

[1205] 根据本发明的化合物的药理学性质可以在以下试验中显示:

[1206] 缩写:

[1207] DMEM DME 培养基 (Dulbecco's Modified Eagle Medium)

[1208] FCS 胎牛血清

[1209] TMB 3,3',5,5'-四甲基联苯胺

[1210] Tris 三(羟甲基)-氨基甲烷

[1211] 1. 测定 HIF 脯氨酰基 4-羟化酶抑制剂的活性和选择性的体外试验

[1212] 1. a) HIF 脯氨酰基羟化酶活性的抑制:

[1213] 羟基化的 HIF 特定地与 von Hippel-Lindau 蛋白-延伸蛋白(elongin)B-延伸蛋白 C 配合物(VBC 配合物)结合。该相互作用只有当 HIF 在保存的脯氨酰基基团上羟基化时才发生。它是生化测定 HIF 脯氨酰基羟化酶活性的基础。该试验如描述进行 [Oehme F., Jonghaus W., Narouz-Ott L., Huetter J., Flamme I., Anal. Biochem. 330(1), 74-80(2004)]:

[1214] 涂有 NeutrAvidin HBC(Pierce) 的干净的 96-孔微量滴定板用阻滞剂酪蛋白培养 30 分钟。滴定板然后每孔每次用 200 μl 洗涤缓冲液(50mM 三(羟甲基)-氨基甲烷, pH7.5, 100mM NaCl, 10% (v/v) 阻滞剂酪蛋白, 0.05% (v/v) 吐温 20) 洗涤三次。在 100 μl 洗涤缓冲液中以 400nM 的浓度添加肽生物素-DLDLEMLAPYIPMDDDFQL(Eurogentec, 4102Seraing, 比利时)。该肽作为脯氨酰基羟基化作用的底物并且与微量滴定板结合。培养 60 分钟后, 滴定板用洗涤缓冲液洗涤三次, 在阻滞剂酪蛋白中用 1mM 生物素培养 30 分钟和然后再次用洗涤缓冲液洗涤三次。

[1215] 为了进行脯氨酰基羟化酶反应, 与滴定板结合的肽底物用包含脯氨酰基羟化酶的溶胞产物培养 1-60 分钟。该反应在 100 μl 反应缓冲液(20mM 三(羟甲基)-氨基甲烷, pH7.5, 5mM KCl, 1.5mM MgCl_2 , 1 μM-1mM 2-酮戊二酸, 10 μM FeSO_4 , 2mM 抗坏血酸)中在室温下发生。反应混合物还包含不同浓度的要测试的脯氨酰基羟化酶抑制剂。该试验物质优选, 然而并非仅仅, 以 1nM-100 μM 浓度使用。该反应通过用洗涤缓冲液洗涤滴定板三次停止。

[1216] 为了定量测定脯氨酰基羟基化作用, 加入包含来自 E. coli 的硫氧还蛋白和在 80 μl 结合缓冲液(50mM 三(羟甲基)-氨基甲烷, pH7.5, 120mM NaCl) 中的 VBC 配合物的融合蛋白。15 分钟后, 添加 10 μl 来自兔的多元性繁殖系的抗-硫氧还蛋白抗体在结合缓冲液中的溶液。再过 30 分钟后, 添加 10 μl 偶联到辣根过氧化酶的抗-兔免疫球蛋白在结合缓冲液中的溶液。在室温下培养 30 分钟后, 为了除去未-结合的 VBC 配合物和抗体, 滴定

板用洗涤缓冲液洗涤三次。为了测定结合的 VBC 配合物的量, 滴定板用 TMB 培养 15 分钟。通过添加 100 μ l 1M 硫酸结束显色反应。通过在 450nm 测定光密度测定结合的 VBC 配合物的量。它与在肽底物中的羟基化的脯氨酸的量成正比。

[1217] 或者, 偶联到钨 (Perkin Elmer) 上的 VBC 配合物可以用于检测脯氨酸羟基化。在这种情况下, 结合的 VBC 配合物的量通过荧光相对于时间测定。用 [35 S]- 甲硫氨酸标记的 VBC 配合物也是可能的。为此, 放射性标记的 VBC 配合物可以通过在网织红细胞裂解物中体外转录 - 转译制备。

[1218] 在该试验中, 实施方案实施例用 $\leq 30 \mu$ M 的 IC_{50} 值抑制 HIF 脯氨酸羟基化酶的活性: 对于实施方案实施例典型的 IC_{50} 值在下表 10 中再现:

[1219] 表 10

[1220]

实施例号	IC_{50} [μ M]
5	1.2
7	0.34
10	0.5
12	0.75
17	0.56
43	1.8
45	0.78
50	1.4
55	2
60	1.4
61	1.1
62	0.05
72	0.49
83	1.9
85	0.19
91	2.8
101	1.7
103	0.35
113	0.74
129	0.36
166	0.69

[1221] 1. b) 细胞的体外功能试验:

[1222] 根据本发明的化合物的活性借助于重组细胞系 (recombinant cell line) 定量。该细胞最初来源于人肺癌细胞系 (A549, ATCC: American Type Culture Collection, Manassas, VA20108, 美国)。该试验细胞系以稳定的方式用包含 Photinus pyralis 荧光素酶 (在以下中称为荧光素酶) 的指示基因的媒介物在人造最小量的促进剂 (promoter) 控制下转染。最小量的促进剂包括两种依赖缺氧的 TATA 框的上游成分 [Oehme F., Ellinghaus P., Kolchhof P., Smith T. J., Ramakrishnan S., Hütter J., Schramm M., Flamme I., Biochem. Biophys. Res. Commun. 296(2), 343-9 (2002)]。在缺氧作用下 (例如在 1% 氧存在的条件下培养 24 小时) 或者在非选择性的过氧化氢酶抑制剂作用下 (例如去铁敏以 100 μ M 浓度, 氯化钴以 100 μ M 浓度或者 N- 草酰氨基乙酸二乙基酯以 1mM 浓度), 该试验细胞系产生荧光素酶, 其可以被检测并且借助于合适的生物发光试剂 (例如 Steady-Glo[®])

Luciferase Assay System, Promega Corporation, Madison, WI53711, 美国) 和合适的光度计定量。

[1223] 试验步骤: 试验前那一天, 在 384- 或者 1, 536- 孔微量滴定板中以准确计算量的培养基 (DMEM, 10% FCS, 2mM 谷氨酰胺) 放上细胞并且保存在细胞培养箱 (96% 大气湿度, 5% v/v CO₂, 37°C) 中。在试验那天, 向分等级浓度的培养基中添加试验物质。作为阴性对照没有向细胞中分批地添加试验物质。作为测定细胞对于抑制剂敏感性的阳性对照, 以 100 μM 的最后浓度添加例如去铁敏。试验物质转入微量滴定板的孔六 -24 小时, 在光度计中测定产生的光信号。借助于测定值绘制剂量 / 效果关系, 其作为测定半 - 最大量活性浓度 (称为 EC₅₀ 值) 的基础。

[1224] 1. c) 细胞的基因表达修饰的体外功能试验:

[1225] 为了研究用试验物质处理后人细胞系中特定的 mRNA 表达的修饰, 以下细胞系在 6- 或者 24- 孔滴定板上培养: 人肝癌细胞 (HUH, JCRB Cell Bank, 日本), 人胚胎肾成纤维细胞 (HEK/293, ATCC, Manassas, VA20108, 美国), 人宫颈癌细胞 (HeLa, ATCC, Manassas, VA20108, 美国), 人脐静脉内皮细胞 (HUVEC, Cambrex, East Rutherford, New Jersey07073, 美国)。添加该试验 24 小时后, 细胞用磷酸缓冲盐水洗涤并且由它们使用合适的方法 (例如 **Trizol**[®] 试剂, Invitrogen GmbH, 76131 Karlsruhe, 德国) 获得总 RNA。

[1226] 对于一般的分析实验, 1 μg 以这种方法获得的每一个总 RNA 用 DNase I 消化并且使用合适的逆转录酶反应 (ImProm II Reverse Transcription System, Promega Corporation, Madison, WI53711, USA) 转译成互补 DNA (cDNA)。以这种方法获得的 2.5% cDNA 批次用于聚合酶链式反应的每种情况。研究的基因的 mRNA 的表达水平通过实时定量的聚合酶链式反应 [TaqMan-PCR; Heid C. A., Stevens J., Livak K. J., Williams P. M., Genome Res. 6(10), 986-94(1996)] 使用 ABI Prism7700 序列检测仪 (Applied Biosystems, Inc.) 研究。这里所用的引物探针组合通过 Primer Express1.5 Software (Applied Biosystems, Inc.) 来产生。特定地, 研究红细胞生成素, carboanhydrase IX, 乳酸脱氢酶 A 和脉管内皮细胞生长因子的 mRNA。

[1227] 根据本发明的物质导致对于在人来源的细胞中的缺氧诱发基因的 mRNA 明显的剂量 - 依赖的增加。

[1228] 2. 检测在心血管系统中作用的体内试验

[1229] 2. a) 基因表达修饰的体内试验:

[1230] 溶于合适的溶剂的该试验化合物给小鼠或者鼠, 通过胃管口服, 腹膜内或者静脉内服用。一般的剂量是 0.1, 0.5, 1, 5, 10, 20, 50, 100 和 300mg 物质每 kg 体重和服用。对照动物只接受溶剂。试验物质服用后 4, 8 或者 24 小时, 动物用服用过量异氟烷处死并且除去要研究的随后的颈和器官的骨折。器官的一部分在液氮中休克 - 冷冻。由器官部分如在 B. 1. a) 下描述获得总 RNA 并且其被转译成 cDNA。要研究的基因的 mRNA 的表达水平通过实时定量的聚合酶链式反应 [TaqMan-PCR; Heid C. A., Stevens J., Livak K. J., Williams P. M., Genome Res. 6(10), 986-94(1996)] 使用 ABI Prism7700 序列检测仪 (Applied Biosystems, Inc.) 研究。

[1231] 根据本发明的物质导致口服或者肠胃外投药法后与安慰剂对照比较对于在肾中的红细胞生成素的 mRNA 明显的剂量 - 依赖的增加。

[1232] 2. b) 血清中红细胞生成素水平的测定：

[1233] 在合适的溶剂中的该试验物质给小鼠或者鼠，腹膜内服药或者口服，每日一次或者两次。一般的剂量是 0.1, 0.5, 1, 5, 10, 20, 50, 100 和 300mg 物质每 kg 体重和服用。安慰剂对照动物只接受溶剂。服用前和最后服用物质后四小时，由动物由隐静脉 (retroorbital) 静脉丛或者尾部静脉在短期麻醉下采 50 μ l 血。通过添加锂肝素使血不凝固。通过离心获得血浆。在血浆中红细胞生成素的含量借助于红细胞生成素 -ELISA (Quantikine[®] mouse Epo Immunoassay, R&D Systems, Inc., Minneapolis, 美国) 根据该厂家的说明测定。测定值借助于小鼠红细胞生成素记录的参考尺寸转化为 pg/ml。

[1234] 根据本发明的物质导致口服和肠胃外投药法后与初始值和安慰剂对照比较对于血浆红细胞生成素明显的剂量 - 依赖的增加。

[1235] 2. c) 周围血液细胞组成的测定：

[1236] 在合适的溶剂中的该试验物质每日一次或者两次给小鼠或者鼠腹膜内或者口服几日。一般的剂量是例如 0.1, 0.5, 1, 5, 10, 20, 50, 100 和 300mg 物质每 kg 体重和服用。对照动物只接受溶剂。在研究结尾，由动物由眶的静脉丛或者尾部静脉在短期麻醉下采血并且通过添加柠檬酸钠使其不凝固。在合适的电子测量仪器中测定血样中红细胞，白血球和血小板的浓度。通过在每一种情况下 1,000 红血球的显微镜拍摄借助于用适合于该目的的着色剂溶液 (KABE Labortechnik, Nümbrecht) 着色的血涂片测定网织红细胞的浓度。为了测定血细胞比容，由隐静脉丛通过血细胞比容毛细管采血并且在适合于该目的的离心机中毛细管离心后人工读出血细胞比容值。

[1237] 根据本发明的物质导致口服和肠胃外投药法后与初始值和安慰剂对照比较对于血细胞比容，红细胞数和网织红细胞明显的剂量 - 依赖的增加。

[1238] 3. 溶解性的测定

[1239] 开始溶液 (初始溶液) 的制备：

[1240] 准确称出至少 1.5mg 试验物质进入具有装配螺钉帽和隔膜的 Wide Mouth 10mm Screw V-Vial (来自 Glastechnik Gräfenroda GmbH, 物品编号 8004-WM-H/V15 μ)，添加 DMSO 以产生 50mg/ml 的浓度并且混合物涡旋 30 分钟。

[1241] 校准溶液的制备：

[1242] 在具有 96 孔的 1.2ml Deep Well Plate (DWP) 中使用液体操作机器人进行要求的移液步骤。使用的溶剂是乙腈 / 水 8 : 2 的混合物。

[1243] 用于校准溶液 (储备溶液) 的初始溶液的制备：向 10 μ l 初始溶液 (浓度 = 600 μ g/ml) 中添加 833 μ l 溶剂混合物，并且混合物均化。对于每种试验物质，在分开的 DWP 中制备 1 : 100 稀释液，并且稀释液被进一步均化。

[1244] 校准溶液 5 (600ng/ml)：向 30 μ l 储备溶液中添加 270 μ l 溶剂混合物，并且混合物被均化。

[1245] 校准溶液 4 (60ng/ml)：向 30 μ l 校准溶液 5 中添加 270 μ l 溶剂混合物，并且混合物被均化。

[1246] 校准溶液 3 (12ng/ml)：向 100 μ l 溶液 4 中添加 400 μ l 溶剂混合物，并且混合物被均化。

[1247] 校准溶液 2 (1.2ng/ml)：向 30 μ l 校准溶液 3 中添加 270 μ l 溶剂混合物，并且混

合物被均化。

[1248] 校准溶液 1 (0.6ng/ml) :向 150 μ l 校准溶液 2 中添加 150 μ l 溶剂混合物,并且混合物被均化。

[1249] 样品溶液的制备:

[1250] 在具有 96 孔的 1.2ml DWP 中使用液体操作机器人进行要求的移液步骤。向 10.1 μ l 储备溶液中添加 1000 μ l PBS 缓冲液 pH6.5 (称出 PBS 缓冲液 pH6.5 :61.86g 氯化钠,39.54g 磷酸二氢钠和 83.35g1N 氢氧化钠水溶液进入 1 升容量瓶,该瓶充满水并且混合物搅拌大约 1 小时。由此溶液,向 5 升容量瓶中添加 500ml,并且该瓶充满水。使用 1N 氢氧化钠水溶液,pH 被调整到 6.5。)

[1251] 实验操作:

[1252] 在具有 96 孔的 1.2ml DWP 中使用液体操作机器人进行要求的移液步骤。使用温度可调振荡器,用这样的方式制备的样品溶液在 20°C 和 1400rpm 振动 24 小时。由此溶液,在每一种情况下除去 180 μ l 下并且转入 Beckman polyallomer 离心管。该溶液在大约 223000x g 离心 1 小时。由每种样品溶液,除去 100 μ l 上清液并且用 PBS 缓冲液 6.5 稀释 1 : 10 和 1 : 1000。

[1253] 分析:

[1254] 样品通过 HPLC/MS-MS 分析。使用该试验化合物的五点校准曲线进行量化。溶解性用 mg/l 表示。分析顺序:1) 空白 (溶剂混合物);2) 校准溶液 0.6ng/ml ;3) 校准溶液 1.2ng/ml ;4) 校准溶液 12ng/ml ;5) 校准溶液 60ng/ml ;6) 校准溶液 600ng/ml ;7) 空白 (溶剂混合物);8) 样品溶液 1 : 1000 ;7) 样品溶液 1 : 10。

[1255] HPLC/MS-MS 方法

[1256] HPLC:Agilent1100,定量泵 (G1311A),自动取样器 CTC HTS PAL,脱气装置 (G1322A) 和柱恒温器 (G1316A);柱:Oasis HLB20mm x2.1mm,25 μ ;温度:40°C;流动相 A:水+0.5ml 甲酸 /1;流动相 B:乙腈+0.5ml 甲酸 /1;流速:2.5ml/min;停止时间 1.5min;梯度:0min95% A,5% B;坡度 (ramp):0-0.5min5% A,95% B;0.5-0.84min5% A,95% B;坡度:0.84-0.85min95% A,5% B;0.85-1.5min95% A,5% B。

[1257] MS/MS:WATERS Quattro Micro Tandem MS/MS;Z-Spray API 界面;HPLC-MS 初始分离器 1 : 20;以 ESI 模式测定。

[1258] C. 对于药物组合物的实施方案实施例

[1259] 根据本发明的化合物可以转化为如下药物制剂:

[1260] 片剂:

[1261] 组成:

[1262] 100mg 根据本发明的化合物,50mg 乳糖 (一水合物),50mg 玉米淀粉 (国产的),10mg 聚乙烯吡咯烷酮 (PVP25) (BASF, Ludwigshafen, 德国) 和 2mg 硬脂酸镁。

[1263] 片剂重量 212mg。直径 8mm,曲率半径 12mm。

[1264] 制备:

[1265] 根据本发明的化合物,乳糖和淀粉的混合物用 5% 浓度 PVP 在水中的溶液 (w/w) 造粒。干燥后,颗粒与硬脂酸镁混合 5 分钟。混合物用常用的压片机压制 (对于片剂形式参见上面)。15kN 的压力用作压制的推荐值。

[1266] 口服悬浮液：

[1267] 组成：

[1268] 1,000mmg 根据本发明的化合物, 1,000mmg 乙醇 (96%), 400mmg Rhodigel[®] (来自 FMC, 宾夕法尼亚, 美国的黄原胶) 和 99g 水。

[1269] 10ml 口服悬浮液相当于具有 100mmg 根据本发明的化合物的单独剂量

[1270] 制备：

[1271] Rhodigel 悬浮于乙醇中并且向悬浮液中添加根据本发明的化合物。伴随搅拌添加水。混合物搅拌大约 6h 直到 Rhodigel 已经结束溶胀。

[1272] 口服溶液：

[1273] 组成：

[1274] 500mmg 根据本发明的化合物, 2.5g 聚山梨醇酯和 97g 聚乙二醇 400。20g 口服溶液相当于具有 100mmg 根据本发明的化合物的单独剂量。

[1275] 制备：

[1276] 根据本发明的化合物悬浮于聚乙二醇和聚山梨醇酯的混合物中, 同时搅拌。搅拌操作继续直到根据本发明的化合物的溶解完成。

[1277] 体内溶液：

[1278] 根据本发明的化合物以低于饱和溶解度的浓度溶于生理可接受的溶剂 (例如等渗压盐溶液, 5% 葡萄糖溶液和 / 或 30% PEG400 溶液)。溶液经过无菌过滤并且转入无菌的和无热原的注射容器。