



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104321324 B

(45)授权公告日 2017.06.09

(21)申请号 201380013625.5

(22)申请日 2013.01.08

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 104321324 A

(43)申请公布日 2015.01.28

(30)优先权数据

102012200352.5 2012.01.11 DE

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2014.09.11

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2013/050180 2013.01.08

(87)PCT国际申请的公布数据

W02013/104598 DE 2013.07.18

(73)专利权人 拜耳知识产权有限责任公司

地址 德国蒙海姆

专利权人 拜耳制药股份公司

(72)发明人 M.福尔曼 J-P.施塔施

G.雷德利希 N.格里本诺 D.朗

F.文德尔 H.保尔森 W.许布施

A.瓦卡洛保洛斯 A.特斯蒂根

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001

代理人 石克虎 林森

(51)Int.Cl.

C07D 487/04(2006.01)

C07D 519/00(2006.01)

A61K 31/519(2006.01)

A61K 31/53(2006.01)

A61P 9/10(2006.01)

A61P 9/12(2006.01)

(56)对比文件

W0 2012/152629 A1,2012.11.15,

W0 2012/143510 A1,2012.10.26,

W0 2012/004258 A9,2012.01.12,

W0 2010/065275 A1,2010.06.10,

审查员 张德强

权利要求书11页 说明书98页

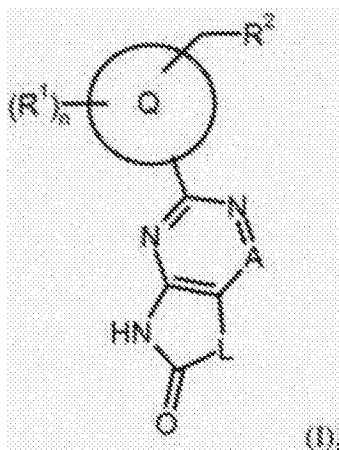
(54)发明名称

取代的稠合咪唑类和吡唑类化合物及其用途

(57)摘要

本发明涉及新的取代的稠合咪唑类和吡唑类、其制备方法、其单独或组合用于治疗 and/or 预防疾病的用途以及其制备用于治疗 and/or 预防疾病,特别是用于治疗 and/or 预防心血管疾病的药物的用途。

1. 式 (I) 的化合物



其中,

A 是氮或 CR^3 ,

其中 R^3 为氢、甲基或乙基,

L 为 $\#-\text{CR}^{4A}\text{R}^{4B}-(\text{CR}^{5A}\text{R}^{5B})_m-\##$ 基团,

其中

为与羰基的连接位点,

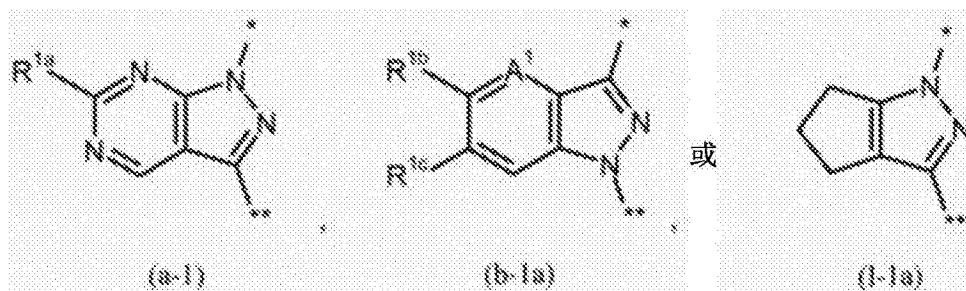
为与嘧啶环或三嗪环的连接位点,

m 为数字 0,

R^{4A} 为甲基,

R^{4B} 为甲基,

环 Q 是下式的基团



其中

* 为与 $-\text{CH}_2-\text{R}^2$ 的连接位点,

** 为与嘧啶环或三嗪环的连接位点,

A^1 是 N 或 CH,

R^{1a} 是氢或甲基,

当 A^1 是 CH 时, R^{1b} 是氢、氟或氯,

当 A^1 是 N 时, R^{1b} 是氢,

R^{1c} 是氢或氟,

R^2 是 3,3,3-三氟丙-1-基、2,2,3,3-四氟丙-1-基、2,2,3,3,3-五氟丙-1-基、苯基或吡啶基,

其中苯基被 1 至 3 个氟取代基取代,

和

其中吡啶基可以被1个氟取代基取代，
及其盐类。

2. 根据权利要求1所述的式 (I) 的化合物，其中
A是氮或CR³，

其中

R³为氢，

L为#-CR^{4A}R^{4B}-(CR^{5A}R^{5B})_m-##基团，

其中

#为与羰基的连接位点，

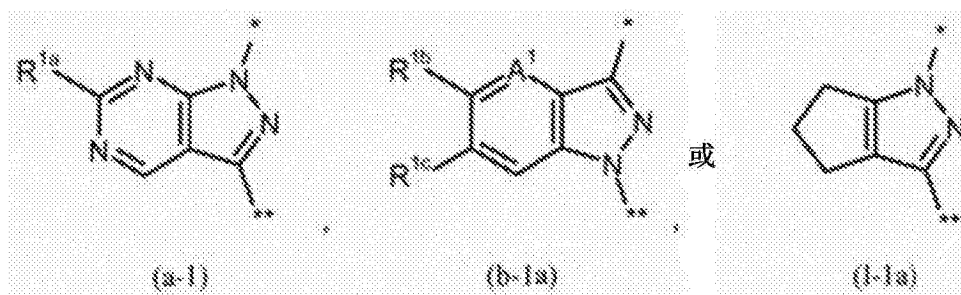
##为与嘧啶环或三嗪环的连接位点，

m为数字0，

R^{4A}为甲基，

R^{4B}为甲基，

环Q是下式的基团



其中

*为与-CH₂-R²的连接位点，

**为与嘧啶环或三嗪环的连接位点，

A¹是N或CH，

R^{1a}是氢或甲基，

当A¹是CH时，R^{1b}是氢、氟或氯，

当A¹是N时，R^{1b}是氢，

R^{1c}是氢或氟，

R²是3,3,3-三氟丙-1-基、2,2,3,3,3-五氟丙-1-基、苯基或吡啶基，

其中苯基被1至3个氟取代基取代，

和

其中吡啶基可以被1个氟取代基取代，
及其盐类。

3. 根据权利要求2所述的式 (I) 的化合物，其中
A是氮或CR³，

其中

R³是氢，

L为#-CR^{4A}R^{4B}-(CR^{5A}R^{5B})_m-##基团，

其中

#为与羰基的连接位点，

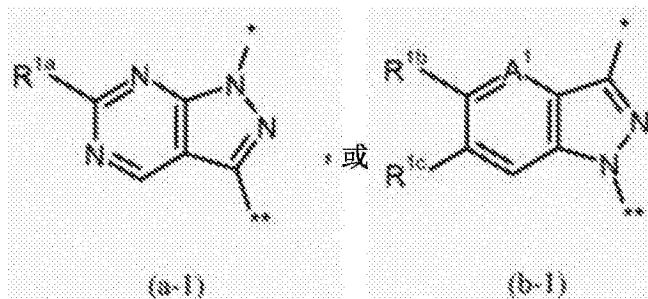
##为与嘧啶环或三嗪环的连接位点，

m为数字0，

R^{4A}为甲基，

R^{4B}为甲基，

环Q是下式的基团



其中

*为与-CH₂-R²的连接位点，

**为与嘧啶环或三嗪环的连接位点，

A¹是N或CH，

R^{1a}是氢或甲基，

当A¹是CH时，R^{1b}是氢、氟或氯，

当A¹是N时，R^{1b}是氢，

R^{1c}是氢或氟，

R²是2,2,3,3,3-五氟丙-1-基、苯基或吡啶基，

其中苯基被1或2个氟取代基取代，

和

其中吡啶基可以被1个氟取代基取代，

及其盐类。

4. 根据权利要求1、2或3所述的式(I)的化合物，其中

A是氮，

L为#-CR^{4A}R^{4B}-(CR^{5A}R^{5B})_m-##基团，

其中

#为与羰基的连接位点，

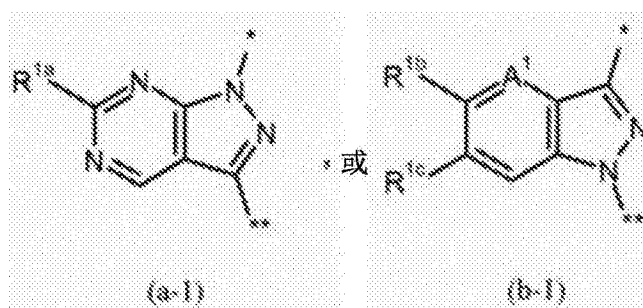
##为与三嗪环的连接位点，

m为数字0，

R^{4A}为甲基，

R^{4B}为甲基，

环Q是下式的基团



其中

$*$ 为与 $-\text{CH}_2-\text{R}^2$ 的连接位点，

$**$ 为与三嗪环的连接位点，

A^1 是N或CH，

R^{1a} 是氢或甲基，

当 A^1 是CH时， R^{1b} 是氢、氟或氯，

当 A^1 是N时， R^{1b} 是氢，

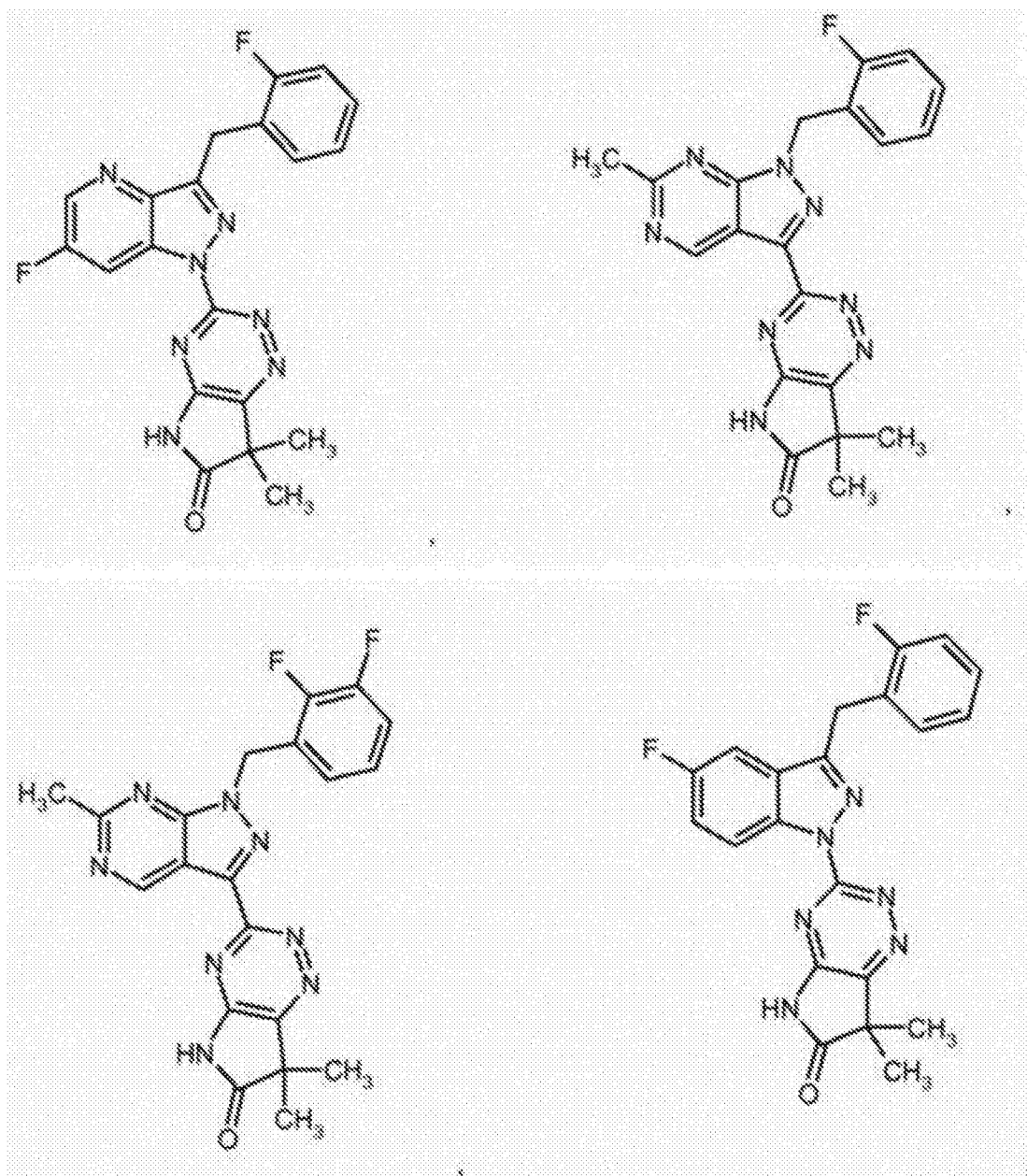
R^{1c} 是氢或氟，

R^2 是苯基，

其中苯基被1或2个氟取代基取代，

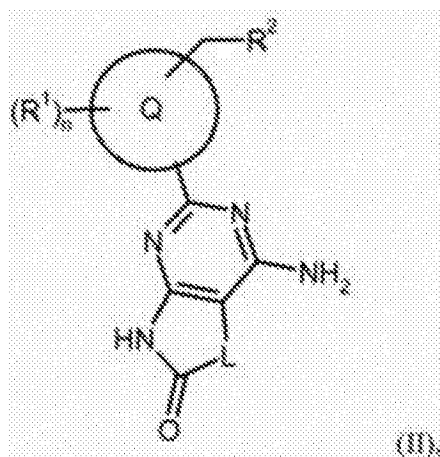
及其盐类。

5. 化合物

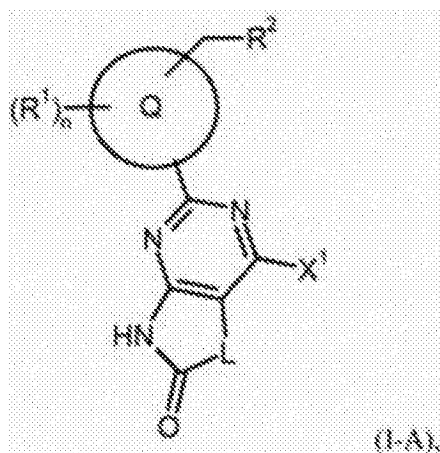


及其盐类。

6. 制备如权利要求1-5中所定义的式(I)的化合物的方法,其特征在于
[A] 使式(II)的化合物反应



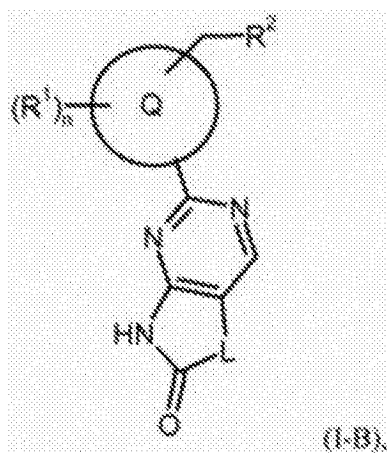
其中, n 、 L 、 Q 、 R^1 和 R^2 各自如权利要求1-5中所定义,
然后使用亚硝酸异戊酯和卤素等价物将其转化为式(I-A)的化合物



其中, n 、 L 、 Q 、 R^1 和 R^2 各自如权利要求1-5中所定义,和
 X^1 为溴或碘,

或

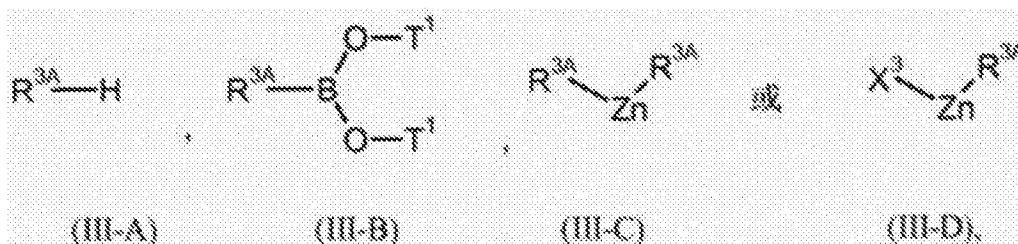
[B] 将式(I-A)的化合物在惰性溶剂中和在过渡金属催化剂的存在下反应得到式(I-B)的化合物



其中, n 、 L 、 Q 、 R^1 和 R^2 各自如权利要求1-5中所定义,
或

[C] 将式(I-A)的化合物在惰性溶剂中和在过渡金属催化剂的存在下与式(III-A)、

(III-B) 或 (III-C) 的化合物反应



其中

R^{3A} 为卤素、二氟甲基、三氟甲基、 (C_1-C_4) -烷基、 (C_2-C_4) -烯基、 (C_2-C_4) -炔基、环丙基、环丁基、苯基或5元杂芳基或6元杂芳基，

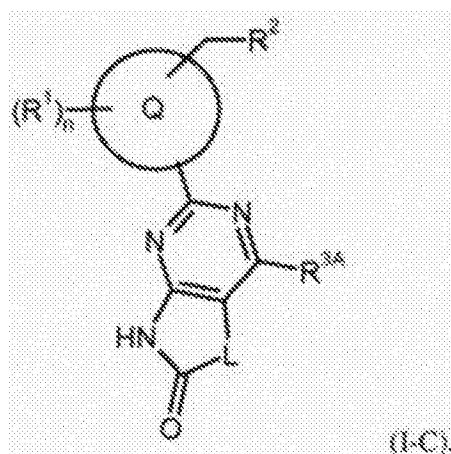
其中， (C_1-C_4) -烷基、 (C_2-C_4) -烯基、 (C_2-C_4) -炔基、苯基和5元杂芳基或6元杂芳基可以被1至3个取代基取代，所述取代基独立地选自氟、二氟甲基、三氟甲基、 (C_1-C_4) -烷基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、 (C_1-C_4) -烷氧基、 (C_1-C_4) -烷氧基羰基、环丙基和环丁基，

T^1 为氢或 (C_1-C_4) -烷基，或两个 R^{11} 基团一起形成 $-C(CH_3)_2-C(CH_3)_2-$ 桥，

和

X^3 为溴或碘，

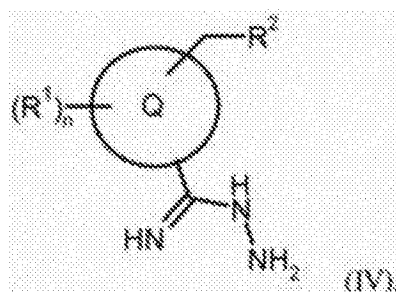
以获得式 (I-C) 的化合物，



其中， n 、 L 、 Q 、 R^1 和 R^{3A} 各自如上所定义，

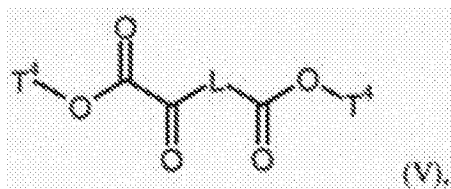
或

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



其中， n 、 L 、 Q 、 R^1 和 R^2 各自如权利要求1-5中所定义，

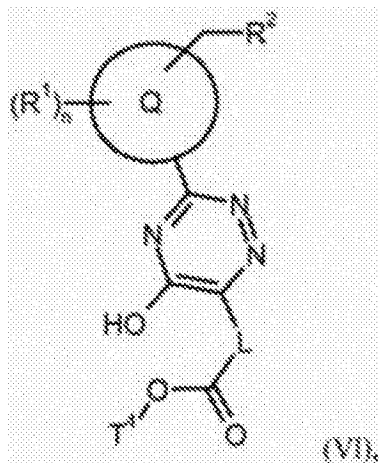
然后将其在惰性溶剂中与式 (V) 的化合物反应



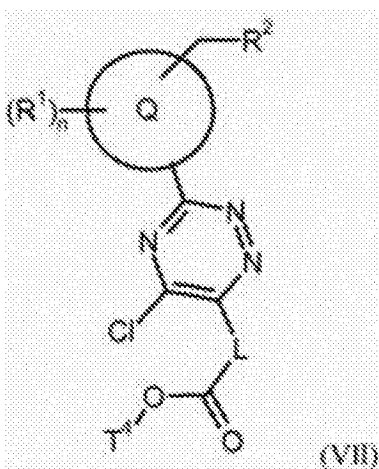
其中L如权利要求1-5中所定义,并且

T⁴为(C₁-C₄)-烷基,

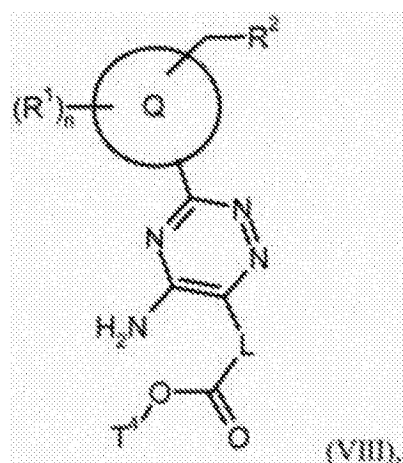
以得到式(VI)的化合物



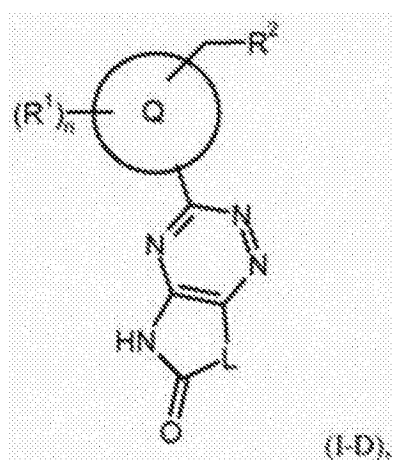
其中,n、L、Q、R¹和R²各自如权利要求1-5中所定义,T⁴如上所定义,
然后使用磷酰氯将其转化为式(VII)的化合物



其中,n、L、Q、R¹和R²各自如权利要求1-5中所定义,T⁴如上所定义,
和将其直接与氨反应得到式(VIII)的化合物

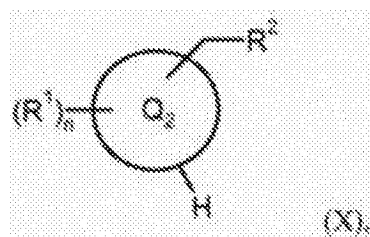


其中, n 、 L 、 Q 、 R^1 和 R^2 各自如权利要求1-5中所定义, T^4 如上所定义,
最后, 任选地在合适的碱的存在下, 在惰性溶剂中进行环化得到式 (I-D) 的化合物

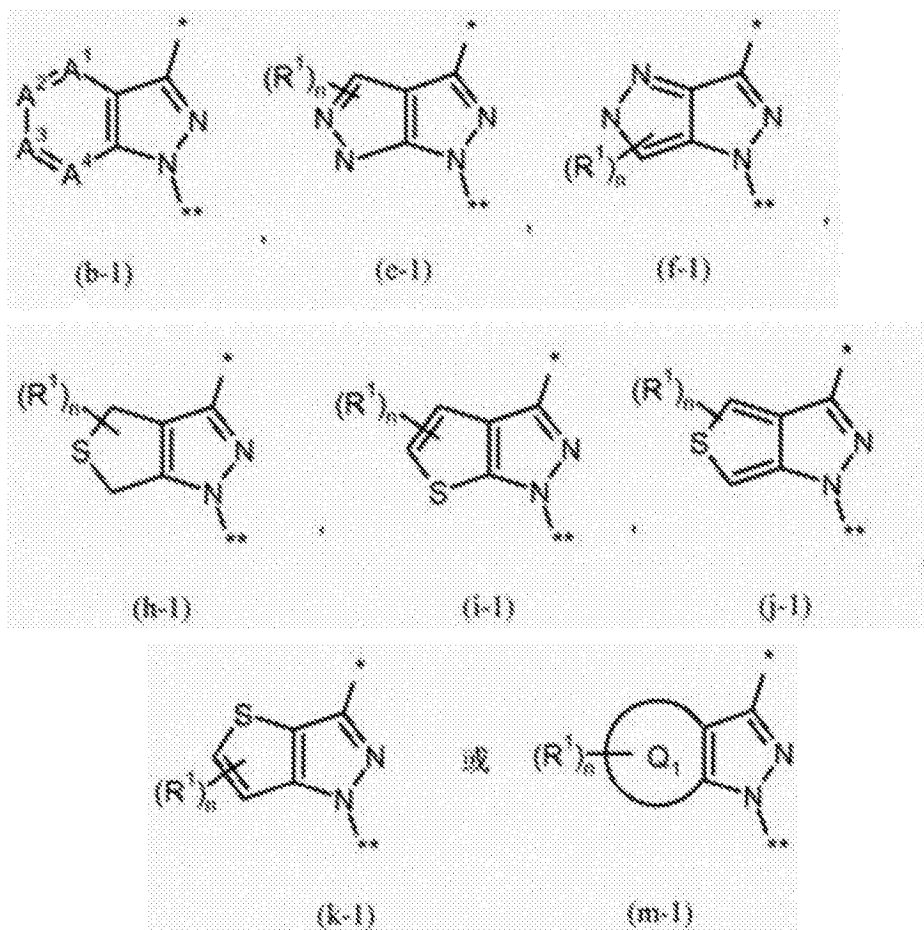


其中, n 、 L 、 Q 、 R^1 和 R^2 各自如权利要求1-5中所定义,
或

[E] 将式 (X) 的化合物



其中, n 、 R^1 和 R^2 各自如权利要求1-5中所定义, 并且
环 Q^2 是下式的基团



其中

*是与 $-\text{CH}_2-\text{R}^2$ 的连接位点，

**是与氢原子的连接位点，

环 Q_1 与其所连接的原子一起形成5至7元饱和或部分不饱和碳环或5至7元饱和或部分不饱和杂环，

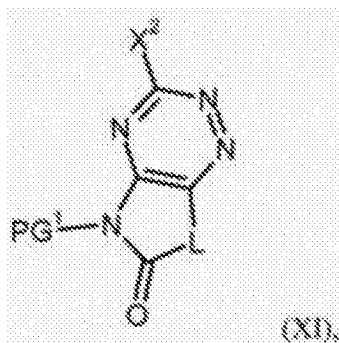
R^1 是氟、氯、甲基、羟基或氧代，

n 为数字0、1或2，

A^1, A^2, A^3 和 A^4 分别独立地是N、CH或 CR^1 ，

条件是 A^1, A^2, A^3 和 A^4 中不超过两个为N，

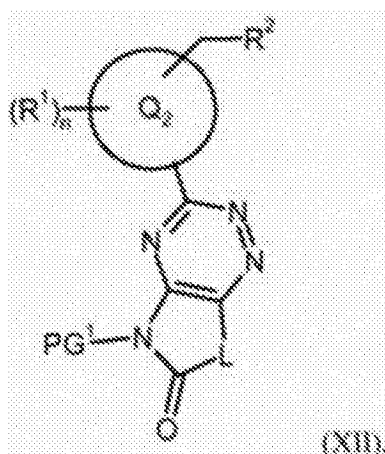
在惰性溶剂中，任选在合适的碱的存在下，与式(XI)的化合物进行反应



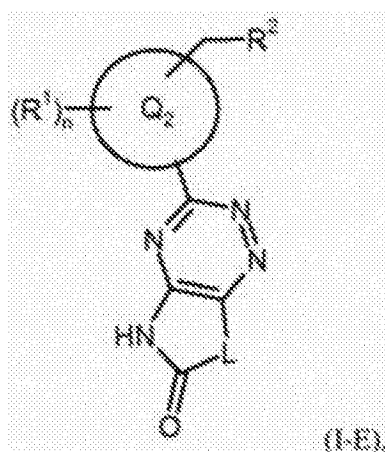
其中， L 如权利要求1-7中所定义，

X^2 为氯或溴，和

PG¹为氨基保护基团，
以得到式 (XII) 的化合物



其中, n、L、Q₂、R¹和R²各自如权利要求1-5中所定义, PG¹如上所定义,
保护基团PG¹随后从其上被解离, 以得到式 (I-E) 的化合物



其中, n、L、Q₂、R¹和R²各自如权利要求1-5中所定义,

以及, 任选将得到的式 (I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D) 和 (I-E) 的化合物任选地用合适的酸或碱转化为盐类。

7. 根据权利要求6的方法, 所述氨基保护基团是对甲氧基苄基。

8. 如权利要求1-5中任一项所定义的式 (I) 的化合物用于制备治疗和/或预防心力衰竭、心绞痛、高血压、肺动脉高压、局部缺血、血管疾病、肾功能衰竭、血栓栓塞性疾病和纤维化疾病的药物的用途。

9. 根据权利要求8所述的用途, 所述的血管疾病是动脉硬化。

10. 一种药物, 其包含如权利要求1至5中任一项所定义的式 (I) 的化合物以及惰性的、非毒性的、药学上合适的赋形剂。

11. 一种药物, 其包含如权利要求1至5中任一项所定义的式 (I) 的化合物以及选自以下的另外的活性组分: 有机硝酸酯、NO供体、cGMP-PDE抑制剂、抗血栓试剂、降血压试剂及脂类代谢调节试剂。

取代的稠合咪唑类和吡唑类化合物及其用途

[0001] 本发明涉及新型的取代的稠合咪唑类和吡唑类化合物、其制备方法、其单独或组合用于治疗 and/or 预防疾病的用途, 以及涉及其制备用于治疗 and/or 预防疾病, 特别是用于治疗 and/or 预防心血管疾病的药物的用途。

[0002] 哺乳动物细胞中最重要的细胞传递系统之一是环鸟苷一磷酸(cGMP)。其与一氧化氮(NO)一起形成NO/cGMP系统, 一氧化氮由内皮释放并且传递激素和机械信号。鸟苷酸环化酶催化从鸟苷三磷酸(GTP)到cGMP的生物合成。目前已知的该族的代表物可以根据结构特征或根据配体类型分为两组: 可由利钠肽激发的颗粒状鸟苷酸环化酶和可由NO激发的可溶性鸟苷酸环化酶。所述可溶性鸟苷酸环化酶由两个亚单元构成, 并且极有可能每个异源二聚体包含一个血红素, 其是调节器中心的一部分。这对于活化机制来说是极其重要的。NO能够结合至血红素的铁原子并因此显著增加所述酶的活性。相反, 不含血红素的制剂不能被NO所激发。一氧化碳(CO)也能够结合至血红素的铁中心原子, 其中CO的激发作用明显小于NO的激发作用。

[0003] 通过cGMP的形成, 以及磷酸二酯酶、铁通道和蛋白激酶的结果调节, 鸟苷酸环化酶在不同生理过程中起到重要作用, 特别是在平滑肌细胞的舒张和增殖中, 在血小板凝集和血小板粘附中和在神经元信号传递中, 以及在基于上述过程中断的病症的事件中。在病理生理条件下, NO/cGMP系统可能受到抑制, 这可导致例如高血压、血小板激活、增加的细胞增殖、内皮功能障碍、动脉硬化、心绞痛、心力衰竭、心肌梗死、形成血栓、中风和性功能障碍。

[0004] 由于可预期的高效率和低水平的副作用, 针对影响生物体内的cGMP信号途径的用于这类病症的可能的NO非依赖性治疗是一种有前景的方法。

[0005] 目前仅仅使用其作用基于NO的化合物诸如有机硝酸酯来实现对可溶性鸟苷酸环化酶的治疗刺激。这通过生物转化形成, 并且通过攻击血红素的铁中心原子来活化可溶性鸟苷酸环化酶。除了副作用外, 耐受性的发展也是这种治疗模式的关键缺点之一。

[0006] 若干年前, 已经报道了一些直接激发可溶性鸟苷酸环化酶(即, 不预先释放NO)的物质, 例如3-(5'-羟甲基-2'-呋喃基)-1-苄基咪唑[YC-1; Wu等人, *Blood* 84(1994), 4226; Mülsch等人, *Brit. J. Pharmacol.* 120(1997), 681]。最近的可溶性鸟苷酸环化酶的刺激剂主要包括BAY 41-2272、BAY 41-8543 和Riociguat (BAY 63-2521) (参见, 例如, Stasch J.-P.等人, *Nat. Rev. Drug Disc.* 2006; 5: 755-768; Stasch J.-P.等人, *ChemMedChem* 2009; 4: 853-865. Stasch J.-P.等人, *Circulation* 2011; 123: 2263-2273)。有趣的是, 一些这些sGC刺激剂, 例如YC-1或BAY 41-2272除了直接刺激鸟苷酸环化酶之外, 还展示出对PDE5的抑制作用。为了最大化cGMP通道, 期望药理学地刺激合成cGMP并且同时通过PDE-5抑制降解。这种双重原理在药理学方面是特别有益的(参见, 例如, Oudout等人, *Eur. Urol.* 2011, 60, 1020-1026)。

[0007] 当本发明的化合物展示出对重组鸟苷酸环化酶报告者细胞系有效(根据研究其中B-2的最小有效浓度(MEC) $\leq 3 \mu\text{M}$), 并且展示出对人类磷酸二酯酶5 (PDE5) 的抑制(根据研究其中B-6 的 $\text{IC}_{50} < 100 \text{ nM}$)时, 本发明的上下文满足双重原理。

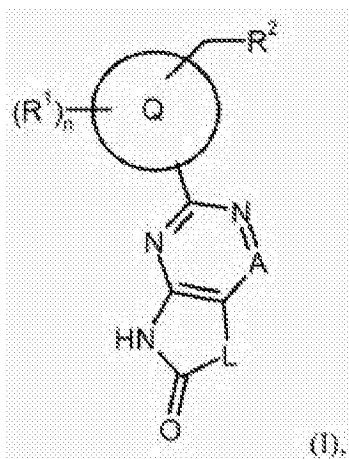
[0008] 磷酸二酯酶-5 (PDE5) 是切断cGMP中的磷酸酯键, 形成5'-鸟苷一磷酸(5'-GMP)的

一种酶的名称。在人类中,磷酸二酯酶-5主要在阴茎海绵体和肺动脉的平滑肌中产生。通过抑制PDE5来阻止cGMP降解(用例如西地那非、伐地那非或他达拉非)导致放松信号通道的信号增加并且特别导致阴茎海绵体中的血液供应增加和肺部血管中的压力降低。它们用于治疗勃起功能障碍和肺动脉高压。除了PDE5,存在另外的、专门切断cGMP的磷酸二酯酶(Stasch J.-P.等人,*Circulation* 2011)。

[0009] 作为可溶性鸟苷酸环化酶的刺激剂,WO 00/06568和WO 00/06569描述了稠合吡唑衍生物,和WO 03/095451描述了氨基甲酸酯取代的3-嘧啶基吡唑并吡啶。E. M. Becker等人,*BMC Pharmacology* 1 (13),2001中描述了具有苯基酰胺取代基的3-嘧啶基吡唑并吡啶。WO 2004/009590描述了用于治疗ZNS病症的具有取代的4-氨基嘧啶类的吡唑并吡啶类化合物。WO 2010/065275和WO 2011/149921公开了取代的吡咯并-和二氢吡啶并嘧啶类作为sGC激活剂。作为sGC刺激剂,WO 2012/004259描述了稠合氨基嘧啶类,WO 2012/004258、WO 2012/143510和WO 2012/152629 描述了稠合嘧啶类和三嗪类。WO 2012/28647描述了用于治疗心血管疾病的具有各种氮杂杂环的吡唑并吡啶类化合物。

[0010] 本发明的目的是提供作为可溶性鸟苷酸环化酶的刺激剂并作为可溶性鸟苷酸环化酶的刺激剂和磷酸二酯酶-5-抑制剂(双重原理)、并且与现有技术已知的化合物相比具有相同或改进的治疗特性(例如在它们的体内性质方面,例如它们的药物代谢动力学和药效学特性和/或它们的代谢特性和/或它们的剂量-活性关系)的新物质。

[0011] 本发明提供通式(I)的化合物



[0013] 其中,

[0014] A为氮或CR³,

[0015] 其中

[0016] R³为氢、氘、氟、氯、碘、二氟甲基、三氟甲基、(C₁-C₄)-烷基、(C₂-C₄)-烯基、(C₂-C₄)-炔基、环丙基、环丁基、苯基或5-元杂芳基或6-元杂芳基,

[0017] 其中,(C₁-C₄)-烷基、(C₂-C₄)-烯基、(C₂-C₄)-炔基、苯基和5-元杂芳基或6-元杂芳基可以被1至3个取代基取代,所述取代基独立地选自氟、二氟甲基、三氟甲基、(C₁-C₄)-烷基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、(C₁-C₄)-烷氧基、(C₁-C₄)-烷氧基羰基、环丙基和环丁基,

[0018] L是 # -CR^{4A}R^{4B} - (CR^{5A}R^{5B})_m - ## 基团,

[0019] 其中

[0020] #¹为与羰基的连接位点,

- [0021] #²为与嘧啶环或三嗪环的连接位点，
- [0022] m为数字0、1或2，
- [0023] R^{4A}为氢、氟、(C₁-C₄)-烷基、羟基或氨基，
- [0024] 其中(C₁-C₄)-烷基可以被1至3个取代基取代，所述取代基独立地选自氟、三氟甲基、羟基、羟基羰基、(C₁-C₄)-烷氧基羰基和氨基，
- [0025] R^{4B}为氢、氟、二氟甲基、三氟甲基、(C₁-C₆)-烷基、氰基、(C₃-C₇)-环烷基、二氟甲氧基、三氟甲氧基或式-M-R⁶的基团，
- [0026] 其中(C₁-C₆)-烷基可以被1至3个取代基取代，所述取代基独立地选自氟、氰基、三氟甲基、(C₃-C₇)-环烷基、二氟甲氧基和三氟甲氧基，
- [0027] 并且其中
- [0028] M是键或(C₁-C₄)-烷烃二基(Alkandiy1)，
- [0029] R⁶是-(C=O)_r-OR⁷、-(C=O)_r-NR⁷R⁸、-C(=S)-NR⁷R⁸、-NR⁷-(C=O)-R¹⁰、-NR⁷-(C=O)-OR¹⁰、-NR⁷-(C=O)-NR⁸R⁹、-NR⁷-SO₂-NR⁸R⁹、-NR⁷-SO₂-R¹⁰、-S(O)_s-R¹⁰、-SO₂-NR⁷R⁸、4至7元杂环基、苯基或5元杂芳基或6元杂芳基，
- [0030] 其中
- [0031] r为数字0或1，
- [0032] s为数字0、1或2，
- [0033] R⁷、R⁸和R⁹分别独立地为氢、(C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₈)-环烷基、4至7元杂环基、苯基或5元杂芳基或6元杂芳基，
- [0034] 或
- [0035] R⁷和R⁸与它们分别所连接的一个或多个原子一起形成4至7元杂环，
- [0036] 其中所述4至7元杂环本身可被1或2个取代基取代，所述取代基独立地选自氰基、三氟甲基、(C₁-C₆)-烷基、羟基、氧代(oxo)、(C₁-C₆)-烷氧基、三氟甲氧基、(C₁-C₆)-烷氧基羰基、氨基、单-(C₁-C₆)-烷基氨基和二-(C₁-C₆)-烷基氨基，
- [0037] 或
- [0038] R⁸和R⁹与它们分别所连接的一个或多个原子一起形成4至7元杂环，
- [0039] 其中所述4至7元杂环本身可被1或2个取代基取代，所述取代基独立地选自氰基、三氟甲基、(C₁-C₆)-烷基、羟基、氧代、(C₁-C₆)-烷氧基、三氟甲氧基、(C₁-C₆)-烷氧基羰基、氨基、单-(C₁-C₆)-烷基氨基和二-(C₁-C₆)-烷基氨基，
- [0040] R¹⁰为(C₁-C₆)-烷基或(C₃-C₇)-环烷基，
- [0041] 或
- [0042] R⁷和R¹⁰与它们分别所连接的一个或多个原子一起形成4至7元杂环，
- [0043] 其中所述4至7元杂环本身可被1或2个取代基取代，所述取代基独立地选自氰基、三氟甲基、(C₁-C₆)-烷基、羟基、氧代、(C₁-C₆)-烷氧基、三氟甲氧基、(C₁-C₆)-烷氧基羰基、氨基、单-(C₁-C₆)-烷基氨基和二-(C₁-C₆)-烷基氨基，
- [0044] 并且
- [0045] 其中4至7元杂环基、苯基和5元杂芳基或6元杂芳基本身可以被1至3个取代基取代，所述取代基独立地选自卤素、氰基、二氟甲基、三氟甲基、(C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₇)-环烷基、羟基、氧代、硫代(Thiooxo)和(C₁-C₄)-烷氧基，

[0046] 并且

[0047] 其中,除非另有说明,前述(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₈)-环烷基和4至7元杂环基可分别独立地另外被1至3个取代基取代,所述取代基独立地选自氟、二氟甲基、三氟甲基、(C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₇)-环烷基、羟基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、(C₁-C₄)-烷氧基、羟基羰基、(C₁-C₄)-烷氧基羰基、氨基、苯基、4至7元杂环基和5元杂芳基或6元杂芳基,

[0048] 或

[0049] R^{4A}和R^{4B}与它们所连接的碳原子一起形成(C₂-C₄)-烯基、氧代基团、3至6元碳环或4至7元杂环,

[0050] 其中所述3至6元碳环和所述4至7元杂环可以被1或2个取代基取代,所述取代基独立地选自氟和(C₁-C₄)-烷基,

[0051] R^{5A}为氢、氟、(C₁-C₄)-烷基或羟基,

[0052] R^{5B}为氢、氟、(C₁-C₄)-烷基或三氟甲基,

[0053] 所述环Q为8至9元杂芳基,

[0054] R¹为卤素、氰基、二氟甲基、三氟甲基、(C₁-C₄)-烷基、羟基、氧代或(C₁-C₄)-烷氧基,

[0055] n为数字0、1或2,

[0056] R²为三氟甲基、(C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₈)-环烷基、苯基或5或6元杂芳基,

[0057] 其中(C₁-C₆)-烷基被选自二氟甲基和三氟甲基的取代基取代,

[0058] 其中(C₁-C₆)-烷基可以被1至3个氟取代基取代,

[0059] 其中(C₃-C₈)-环烷基可以被1或2个取代基取代,所述取代基独立地选自氟、甲基和甲氧基,

[0060] 其中苯基被1至3个氟取代基取代,

[0061] 其中苯基可以被1或2个取代基取代,所述取代基独立地选自甲基和甲氧基,

[0062] 和

[0063] 其中5元杂芳基和6元杂芳基可以被1或2个取代基取代,所述取代基独立地选自氟和甲基,

[0064] 及其N-氧化物、盐类、溶剂合物、N-氧化物的盐类和N-氧化物和盐类的溶剂合物。

[0065] 本发明的化合物是式(I)的化合物及其N-氧化物、盐类、溶剂合物以及N-氧化物和盐类的溶剂合物,由下文中所述式的式(I)所涵盖的化合物及其N-氧化物、盐类、溶剂合物以及N-氧化物和盐类的溶剂合物,以及由下文中作为实施方案所述的式(I)所涵盖的化合物及其N-氧化物、盐类、溶剂合物以及N-氧化物和盐类的溶剂合物,条件是下文中所述式(I)所涵盖的化合物并非已经为N-氧化物、盐类、溶剂合物以及N-氧化物和盐类的溶剂合物。

[0066] 在本发明上下文中优选的盐为本发明化合物的生理上可接受的盐。还包括不仅其自身适于药物用途,而且还可用于,例如本发明化合物的分离或纯化的盐。

[0067] 本发明化合物的生理上可接受的盐包括无机酸、羧酸和磺酸的酸加成盐,例如盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、磷酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、甲苯磺酸盐、苯磺酸盐、萘二磺酸盐、甲酸盐、乙酸盐、三氟乙酸盐、丙酸盐、乳酸盐、酒石酸盐、苹果酸盐、柠檬酸盐、富马酸盐、马来酸盐和苯甲酸盐。

[0068] 本发明化合物的生理上可接受的盐还包括常规碱的盐,例如并且优选碱金属盐(例如钠盐和钾盐)、所述有机胺碱土金属盐(例如钙盐和镁盐)以及衍生自氨或含有1至16个碳原子的有机胺的铵盐,例如并且优选乙胺、二乙胺、三乙胺、乙基二异丙基胺、单乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、二环己基胺、二甲基氨基乙醇、普鲁卡因、二苄基胺、N-甲基吗啉、精氨酸、赖氨酸、乙二胺和N-甲基哌啶。

[0069] 在本发明上下文中,溶剂合物指的是本发明化合物的以下形式:其(固态或液态)通过与溶剂分子配位而形成络合物。水合物是其中所述配位与水进行的特定形式的溶剂合物。在本发明上下文中,优选的溶剂合物为水合物。

[0070] 根据其结构,本发明化合物可以以不同的立体异构体形式存在,即,以构型异构体形式或任选还可作为构象异构体(对映异构体和/或非对映异构体,包括阻转异构体的情形)。因此,本发明包括对映异构体和非对映异构体以及其各自的混合物。可用已知方式从所述对映异构体和/或非对映异构体的混合物中分离出立体异构上同质的成分;为此,优选使用色谱法,特别是基于非手性相或手性相的HPLC色谱法。

[0071] 如果本发明的化合物可以以互变异构体的形式存在,则本发明包括所有的互变异构体形式。

[0072] 本发明还包括本发明化合物的所有适合的同位素变体。在本文中,本发明化合物的同位素变体应被理解为意指如下的化合物:其中在本发明化合物内的至少一个原子被交换为具有相同原子序数的另一原子,但是与在自然界中通常或主要存在的原子质量相比,该另一原子具有不同的原子质量。可结合入本发明化合物的同位素的实例为氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯、溴和碘的同位素,例如 ^2H (氘)、 ^3H (氚)、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{32}P 、 ^{33}P 、 ^{33}S 、 ^{34}S 、 ^{35}S 、 ^{36}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{82}Br 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{129}I 和 ^{131}I 。本发明化合物的特定同位素变体,例如,特别是其中已经结合一种或多种放射性同位素的同位素变体,可有益于例如考察作用机制或在体内的活性组分分布;由于相对容易的可制备性和可检测性,标记有 ^3H 或 ^{14}C 同位素的化合物特别适用于此目的。此外,由于所述化合物的更高的代谢稳定性,同位素(例如氘)的结合可导致特定的治疗性益处,例如延长体内的半衰期或减少需要的活性剂量;因此,在一些情况下,本发明的化合物的此类修饰也构成本发明的优选实施方案。通过使用各个反应物和/或起始化合物的对应同位素修饰,根据本领域技术人员已知的方法,例如根据下文中描述的方法以及在具体实施例中描述的方法可制备本发明化合物的同位素变体。

[0073] 此外,本发明还包括本发明化合物的前药。本文的术语“前药”表示如下的化合物:其本身可有生物学活性或无活性,但是其在体内停留期间可以被转化为(例如通过代谢或水解)本发明的化合物。

[0074] 在本发明的上下文中,除非另有说明,否则对取代基分别定义如下:

[0075] 在本发明的上下文中,烷基代表分别具有指定碳原子数的直链或支化的烷基基团。优选的实例包括:甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、1-甲基丙基、叔丁基、正戊基、异戊基、1-乙基丙基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-甲基戊基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、3,3-二甲基丁基、1-乙基丁基和2-乙基丁基。

[0076] 在本发明的上下文中,环烷基或碳环是分别具有指定碳原子数的单环饱和烷基基团。优选的实例包括:环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基。

[0077] 在本发明的上下文中,5至7元饱和或部分不饱和的碳环是分别具有指定碳原子数

的饱和或部分不饱和的环烷基基团。优选的实例包括：环戊基、环己基、环庚基、环戊烯基、环己烯基和环庚烯基。

[0078] 在本发明的上下文中，烷烃二基是具有1至4个碳原子的直链或支化的二价烷基基团。优选的实例包括：亚甲基、乙烷-1,2-二基、乙烷-1,1-二基、丙烷-1,3-二基、丙烷-1,1-二基、丙烷-1,2-二基、丙烷-2,2-二基、丁烷-1,4-二基、丁烷-1,2-二基、丁烷-1,3-二基和丁烷-2,3-二基。

[0079] 在本发明的上下文中，烯基是具有2至4个碳原子和双键的直链或支化的烯基基团。优选的实例包括：乙烯基、烯丙基、异丙烯基和正丁-2-烯-1-基。

[0080] 在本发明的上下文中，炔基是具有2至4个碳原子和三键的直链或支化的炔基基团。优选的实例包括：乙炔基、正丙-1-炔-1-基、正丙-2-炔-1-基、正丁-2-炔-1-基和正丁-3-炔-1-基。

[0081] 在本发明的上下文中，烷氧基是具有1至6个碳原子或1至4个碳原子的直链或支化的烷氧基基团。实例包括：甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、1-甲基丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基、异戊氧基、1-乙基丙氧基、1-甲基丁氧基、2-甲基丁氧基、3-甲基丁氧基和正己氧基。优选具有1至4个碳原子的直链或支化烷氧基基团。优选的实例包括：甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、1-甲基丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基。

[0082] 在本发明的上下文中，烷氧基羰基是直链或支化的烷氧基基团，其具有1至6个或1至4个碳原子以及连接至氧的羰基。优选的实例包括：甲氧基羰基、乙氧基羰基、正丙氧基羰基、异丙氧基羰基和叔丁氧基羰基。

[0083] 在本发明的上下文中，单烷基氨基是具有直链或支化的烷基取代基的氨基基团，所述烷基取代基具有1至6个碳原子。优选的实例包括：甲基氨基、乙基氨基、正丙基氨基、异丙基氨基和叔丁基氨基。

[0084] 在本发明的上下文中，二烷基氨基是具有两个相同或不同的直链或支化的烷基取代基的氨基基团，所述烷基取代基各自具有1至6个碳原子。优选的实例包括：*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*-叔丁基-*N*-甲基氨基、*N*-乙基-*N*-正戊基氨基和*N*-正己基-*N*-甲基氨基。

[0085] 在本发明的上下文中，5至7元饱和或部分不饱和的杂环是具有总计5至7个环原子并且含有一个选自N、O、S、SO 和/或 SO₂的环杂原子的饱和或部分不饱和的杂环。实例包括：吡咯烷基、四氢呋喃基、哌啶基、四氢吡喃基、二氢吡咯基、二氢吡啶基。

[0086] 在本发明的上下文中，杂环基或杂环是饱和杂环，其总计具有4至7个环原子并且含有1个或2个选自N、O、S、SO 和/或 SO₂的环杂原子。实例包括：氮杂环丁基、氧杂环丁基、吡咯烷基、吡唑啉基、咪唑啉基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基、四氢吡喃基、吗啉基、硫代吗啉基和二氧化硫代吗啉基。优选氮杂环丁基、氧杂环丁基、吡咯烷基、四氢呋喃基、哌啶基、四氢吡喃基和吗啉基。

[0087] 在本发明的上下文中，5或6元杂芳基是单环芳族杂环（杂芳族化合物），其具有总计5或6个环原子，含有至多3个相同或不同的选自N、O和/或S的环杂原子，并且通过环碳原子或任选地通过环氮原子连接。优选的实例包括：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、吡啶基、嘧啶基、哒嗪

基、吡嗪基和三嗪基。优选吡唑基、噁唑基、噻唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡啶基和嘧啶基。

[0088] 在本发明的上下文中，8或9元杂芳基是双环芳族或部分不饱和的杂环，其具有总计8或9个环原子，并且含有至少两个氮原子，以及至多两个另外的相同或不同的选自N、O和/或S的环杂原子。实例包括：二氢噻吩并吡唑基、噻吩并吡唑基、吡唑并吡唑基、咪唑并噻唑基、四氢环戊吡唑基、二氢环戊吡唑基、四氢吡唑基、二氢吡唑基、吡唑基、吡唑并[4,3-b]吡啶基、四氢吡唑并吡啶基、吡唑并嘧啶基、咪唑并[1,5-a]吡啶基和咪唑并嘧啶基。

[0089] 在本发明的上下文中，卤素是氟、氯、溴和碘。优选溴和碘。

[0090] 在本发明的上下文中，氧代基团是通过双键与碳原子连接的氧原子。

[0091] 在本发明的上下文中，硫代基团是通过双键与碳原子连接的硫原子。

[0092] 在可通过L或Q表示基团的式中，由符号#、##、*和**标记的线的端点不代表碳原子或CH₂基团，而是L或Q所连接至的各个标记原子的键的一部分。

[0093] 除非另有具体说明，否则当本发明化合物中的基团被取代时，所述基团可以被单取代或多取代。在本发明上下文中，出现超过一次的所有基团都是分别彼此独立定义的。优选1个、2个或3个相同或不同的取代基的取代。

[0094] 在本发明的上下文中，术语“治疗”包括抑制、延迟、阻碍、缓和、减弱、限制、减轻、阻止、抵御或治愈疾病、病症、障碍、损伤或健康问题，或者这类状态和/或这类状态的症状的发生、病程或进展。术语“疗法(Therapie)”在本文中应被理解为与术语“治疗”同义。

[0095] 在本发明的上下文中，术语“防治”、“预防”或“防止”作为同义词使用，并且是指避免或减小以下风险：感染、经历、患有或具有疾病、病症、障碍、损伤或健康问题，或者这类状态和/或这类状态的症状的发生或进展。

[0096] 疾病、病症、障碍、损伤或健康问题的治疗或预防可以是部分的或完全的。

[0097] 在本发明的上下文中，优选式(I)的化合物，其中

[0098] A为氮或CR³，

[0099] 其中

[0100] R³为氢、氘、氟、氯、碘、二氟甲基、三氟甲基、(C₁-C₄)-烷基、乙烯基、烯丙基、乙炔基、环丙基、环丁基、羟基、吡唑基或吡啶基，

[0101] 其中，(C₁-C₄)-烷基、乙烯基、烯丙基、乙炔基和吡啶基可以被1或2个取代基取代，所述取代基独立地选自甲基、环丙基和环丁基，

[0102] L是 #-CR^{4A}R^{4B}-(CR^{5A}R^{5B})_m-##基团，

[0103] 其中

[0104] #¹为与羰基的连接位点，

[0105] #²为与嘧啶环或三嗪环的连接位点，

[0106] m为数字0、1或2，

[0107] R^{4A}为氢、氟、甲基、乙基、羟基或氨基，

[0108] R^{4B}为氢、氟、二氟甲基、三氟甲基、(C₁-C₄)-烷基、氰基、环丙基、环丁基、环戊基或式-M-R⁶的基团，

[0109] 其中(C₁-C₄)-烷基可以被1至3个取代基取代，所述取代基独立地选自氟、氰基、三氟甲基、环丙基、环丁基、环戊基、二氟甲氧基和三氟甲氧基，

[0110] 并且其中

[0111] M是键、亚甲基、乙烷-1,2-二基或丙烷-1,3-二基,

[0112] R^6 是 $-(C=O)_r-OR^7$ 、 $-(C=O)_r-NR^7R^8$ 、 $-C(=S)-NR^7R^8$ 、 $-NR^7-(C=O)-R^{10}$ 、噁二唑酮基(Oxadiazolonyl)、噁二唑硫酮基(Oxadiazolothionyl)、苯基、噁唑基、噻唑基、吡唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡啶基、嘧啶基或吡嗪基,

[0113] 其中

[0114] r为数字0或1,

[0115] R^7 和 R^8 分别独立地为氢、甲基、乙基、异丙基、环丙基、环丁基、环戊基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、四氢呋喃基、吡咯烷基、四氢吡喃基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、苯基、吡唑基或吡啶基,

[0116] 其中甲基、乙基和异丙基可另外被1或2个取代基取代,所述取代基独立地选自氟、二氟甲基、三氟甲基、环丙基、环丁基、环戊基、羟基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、甲氧基、乙氧基、羟基羰基、甲氧基羰基、乙氧基羰基和氨基,

[0117] R^{10} 是甲基、乙基、异丙基、环丙基、环丁基、环戊基,

[0118] 和

[0119] 其中,噁二唑酮基、噁二唑硫酮基、苯基、噁唑基、噻唑基、吡唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡啶基、嘧啶基和吡嗪基本身可被1或2个取代基取代,所述取代基独立地选自氟、氯、氰基、二氟甲基、三氟甲基、甲基、乙基、异丙基、2,2,2-三氟乙基、1,1,2,2,2-五氟乙基、环丙基、环丁基、环丙基甲基、环丁基甲基、羟基、甲氧基和乙氧基,

[0120] 或

[0121] R^{4A} 和 R^{4B} 与它们连接至的碳原子一起形成环丙基环、环丁基环、环戊基环、氮杂环丁基环、四氢呋喃基环、吡咯烷基环或四氢吡喃基环,

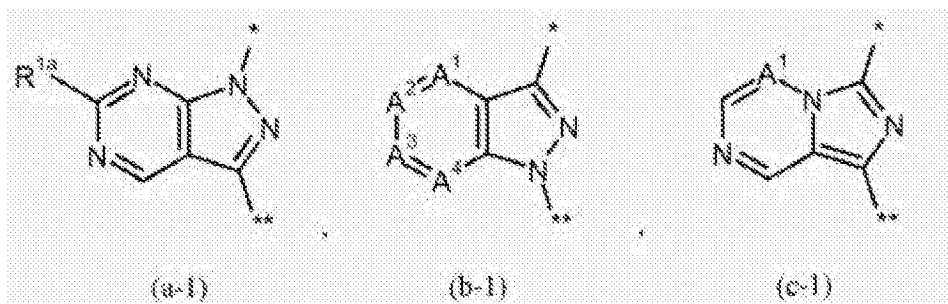
[0122] 其中所述环丙基环、环丁基环、环戊基环、氮杂环丁基环、四氢呋喃基环、吡咯烷基环和四氢吡喃基环可以被1或2个取代基取代,所述取代基独立地选自氟和甲基,

[0123] R^{5A} 为氢、氟、甲基、乙基或羟基,

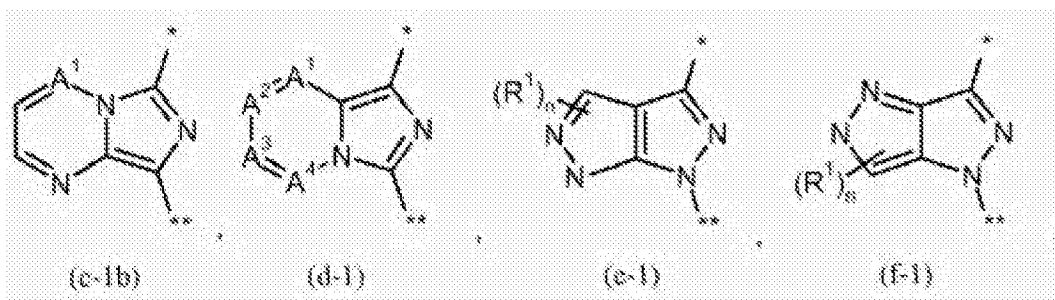
[0124] R^{5B} 为氢、氟、甲基、乙基或三氟甲基,

[0125] 环Q是下式的基团

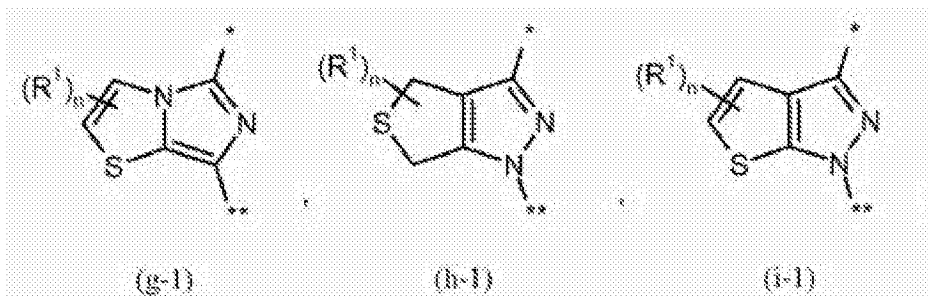
[0126]



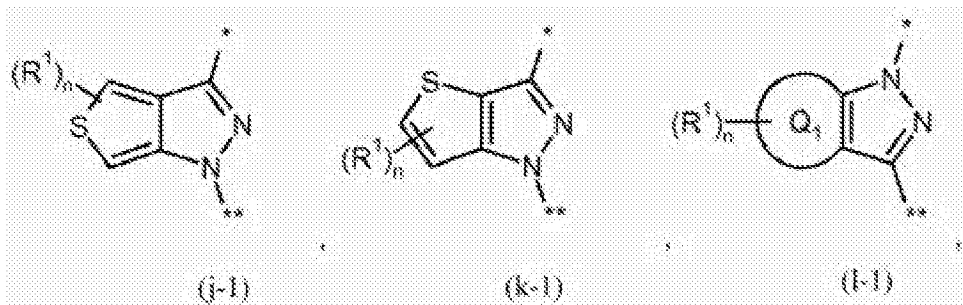
[0127]



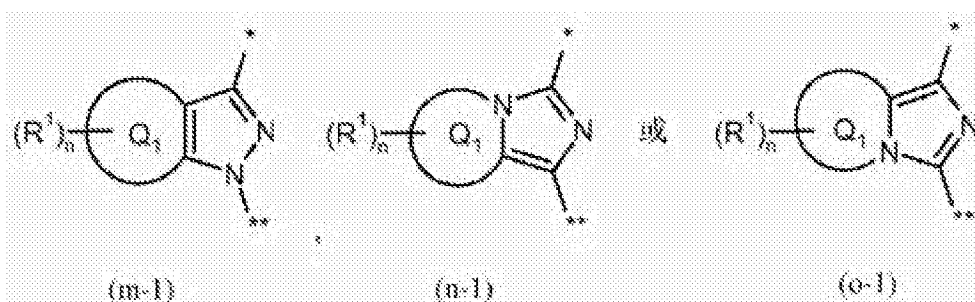
[0128]



[0129]



[0130]



[0131] 其中

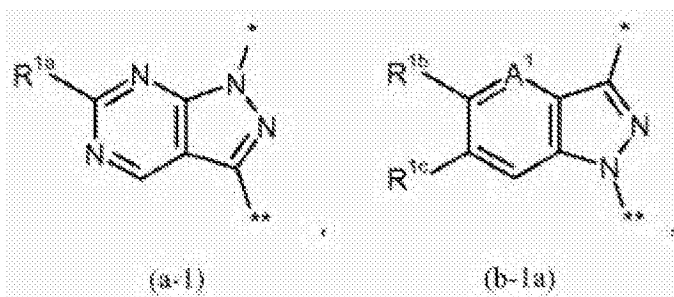
[0132] *为与 $-\text{CH}_2-\text{R}^2$ 的连接位点,

[0133] **为与嘧啶环或三嗪环的连接位点,

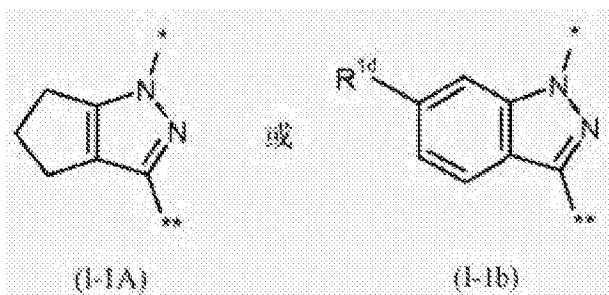
[0134] 环 Q_1 与其所连接的原子一起形成5至7元饱和或部分不饱和的碳环或5至7元饱和或部分不饱和的杂环,[0135] R^{1a} 是氢或甲基,[0136] R^1 是氟、氯、甲基、羟基或氧代,[0137] n 为数字0、1或2,[0138] A^1 、 A^2 、 A^3 和 A^4 分别独立地是N、CH或 CR^1 ,[0139] 条件是 A^1 、 A^2 、 A^3 和 A^4 基团中不超过两个是N,[0140] R^2 是三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、3,3,3-三氟丙-1-基、2,2,3,3,3-五氟丙-1-基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基或哒嗪基,

- [0141] 其中苯基被1至3个氟取代基取代，
- [0142] 和
- [0143] 其中环丙基、环丁基、环戊基、环己基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基和哒嗪基可以被1或2个氟取代基取代，
- [0144] 及其盐类、溶剂合物和盐类的溶剂合物。
- [0145] 在本发明的上下文中，还优选式(I)的化合物，其中
- [0146] A是氮或 CR^3 ，
- [0147] 其中
- [0148] R^3 为氢、氟、二氟甲基、三氟甲基、甲基、乙基、环丙基或环丁基，
- [0149] L为 $\#-\text{CR}^{4\text{A}}\text{R}^{4\text{B}}-(\text{CR}^{5\text{A}}\text{R}^{5\text{B}})_m-\#\#$ 基团，
- [0150] 其中
- [0151] $\#^1$ 为与羰基的连接位点，
- [0152] $\#^2$ 为与嘧啶环或三嗪环的连接位点，
- [0153] m为数字0，
- [0154] $\text{R}^{4\text{A}}$ 为氢、氟、甲基、乙基、羟基或氨基，
- [0155] $\text{R}^{4\text{B}}$ 为氢、氟、二氟甲基、三氟甲基、甲基、乙基、环丙基、环丁基、环戊基或式 $-\text{M}-\text{R}^6$ 的基团，
- [0156] 其中甲基和乙基可以被1至3个取代基取代，所述取代基独立地选自氟、氰基、三氟甲基、环丙基、环丁基、二氟甲氧基和三氟甲氧基，
- [0157] 并且其中
- [0158] M是键，
- [0159] R^6 是 $-(\text{C}=\text{O})_r-\text{NR}^7\text{R}^8$ 、苯基、噻唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基或嘧啶基，
- [0160] 其中
- [0161] r为数字1，
- [0162] R^7 和 R^8 分别独立地为氢或环丙基，
- [0163] 和
- [0164] 其中苯基、噻唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基和嘧啶基本身可被1或2个取代基取代，所述取代基独立地选自氟、二氟甲基、三氟甲基、甲基、乙基、异丙基、2,2,2-三氟乙基、1,1,2,2,2-五氟乙基、环丙基、环丁基、环丙基甲基和环丁基甲基，
- [0165] 或
- [0166] $\text{R}^{4\text{A}}$ 和 $\text{R}^{4\text{B}}$ 与它们连接至的碳原子一起形成环丙基环、环丁基环、环戊基环、氮杂环丁基环、四氢呋喃基环、吡咯烷基环或四氢吡喃基环，
- [0167] 其中所述环丙基环、环丁基环、环戊基环、氮杂环丁基环、四氢呋喃基环、吡咯烷基环和四氢吡喃基环可以被1或2个取代基取代，所述取代基独立地选自氟和甲基，
- [0168] 环Q是下式的基团

[0169]



[0170]



[0171] 其中

[0172] *为与 $-\text{CH}_2-\text{R}^2$ 的连接位点,

[0173] **为与嘧啶环或三嗪环的连接位点,

[0174] R^{1a} 是氢或甲基,[0175] R^{1b} 是氢、氟或氯,[0176] R^{1c} 是氢或氟,[0177] R^{1d} 是氢或氯,

[0178] A是N 或CH,

[0179] R^2 是3,3,3-三氟丙-1-基、2,2,3,3-四氟丙-1-基、2,2,3,3,3-五氟丙-1-基、苯基或吡啶基,

[0180] 其中苯基被1至3个氟取代基取代,

[0181] 和

[0182] 其中吡啶基可以被1个氟取代基取代,

[0183] 及其盐类、溶剂合物和盐类的溶剂合物。

[0184] 在本发明的上下文中,还优选式(I)的化合物,其中

[0185] A是氮或 CR^3 ,

[0186] 其中

[0187] R^3 为氢、氟、二氟甲基、三氟甲基、甲基、乙基、环丙基或环丁基,[0188] L为 $\#-\text{CR}^{4A}\text{R}^{4B}-(\text{CR}^{5A}\text{R}^{5B})_m-\##$ 基团,

[0189] 其中

[0190] $\#^1$ 为与羰基的连接位点,[0191] $\#^2$ 为与嘧啶环或三嗪环的连接位点,

[0192] m为数字0,

[0193] R^{4A} 为氢、氟、甲基、乙基、羟基或氨基,[0194] R^{4B} 为氢、氟、二氟甲基、三氟甲基、甲基、乙基、环丙基、环丁基、环戊基或式 $-\text{M}-\text{R}^6$ 的基团,

[0195] 其中甲基和乙基可以被1至3个取代基取代,所述取代基独立地选自氟、氰基、三氟甲基、环丙基、环丁基、二氟甲氧基和三氟甲氧基,

[0196] 其中,当 R^{4A} 是羟基时, R^{4B} 是氢、二氟甲基、三氟甲基、甲基、乙基、环丙基、环丁基、环戊基或式-M- R^6 的基团,

[0197] 并且其中

[0198] M是键,

[0199] R^6 是-(C=O) $_r$ -NR ^{7} R ^{8} 、苯基、噻唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基或嘧啶基,

[0200] 其中

[0201] r为数字1,

[0202] R^7 和 R^8 分别独立地为氢或环丙基,

[0203] 和

[0204] 其中苯基、噻唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基和嘧啶基本身可被1或2个取代基取代,所述取代基独立地选自氟、二氟甲基、三氟甲基、甲基、乙基、异丙基、2,2,2-三氟乙基、1,1,2,2,2-五氟乙基、环丙基、环丁基、环丙基甲基和环丁基甲基,

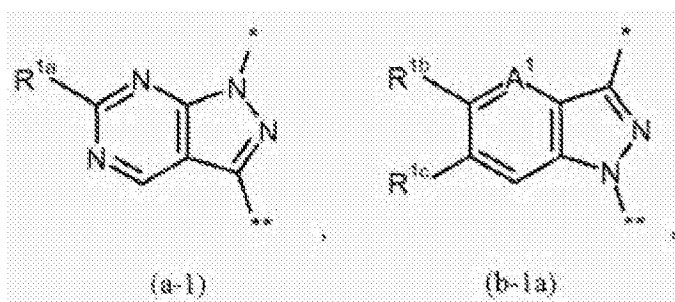
[0205] 或

[0206] R^{4A} 和 R^{4B} 与它们连接至的碳原子一起形成环丙基环、环丁基环、环戊基环、氮杂环丁基环、四氢呋喃基环、吡咯烷基环或四氢吡喃基环,

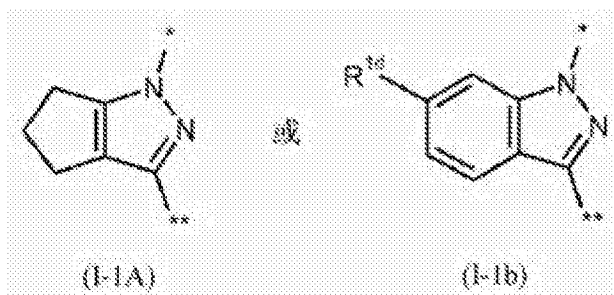
[0207] 其中所述环丙基环、环丁基环、环戊基环、氮杂环丁基环、四氢呋喃基环、吡咯烷基环和四氢吡喃基环可以被1或2个取代基取代,所述取代基独立地选自氟和甲基,

[0208] 环Q是下式的基团

[0209]



[0210]



[0211] 其中

[0212] *为与-CH $_2$ -R ^{2} 的连接位点,

[0213] **为与嘧啶环或三嗪环的连接位点,

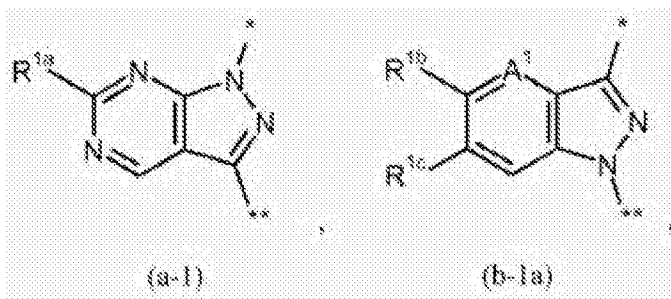
[0214] A ^{1} 是N 或CH,

[0215] R ^{1a} 是氢或甲基,

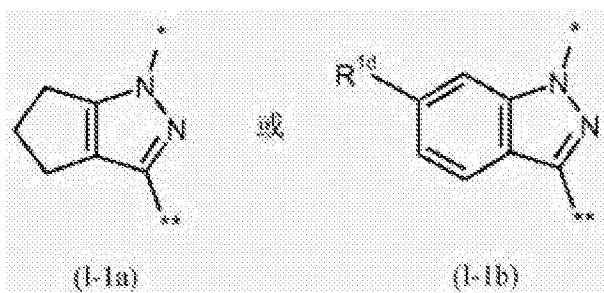
[0216] 当A ^{1} 是CH时,R ^{1b} 是氢、氟或氯,

- [0217] 当 A^1 是N时, R^{1b} 是氢,
- [0218] R^{1c} 是氢或氟,
- [0219] R^{1d} 是氢或氯,
- [0220] R^2 是3,3,3-三氟丙-1-基、2,2,3,3-四氟丙-1-基、2,2,3,3,3-五氟丙-1-基、苯基或吡啶基,
- [0221] 其中苯基被1至3个氟取代基取代,
- [0222] 和
- [0223] 其中吡啶基可以被1个氟取代基取代,
- [0224] 及其盐类、溶剂合物和盐类的溶剂合物。
- [0225] 在本发明的上下文中,特别优选式(I)的化合物,其中
- [0226] A是氮或 CR^3 ,
- [0227] 其中
- [0228] R^3 表示氢、
- [0229] L为 $\#-CR^{4A}R^{4B}-(CR^{5A}R^{5B})_m-##$ 基团,
- [0230] 其中
- [0231] $\#^1$ 为与羰基的连接位点,
- [0232] $\#^2$ 为与嘧啶环或三嗪环的连接位点,
- [0233] m为数字0,
- [0234] R^{4A} 为氢、氟、甲基或羟基,
- [0235] R^{4B} 是氢、氟、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基或甲基,
- [0236] 环Q是下式的基团

[0237]



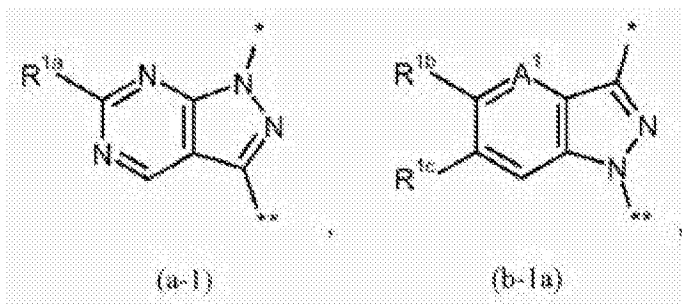
[0238]



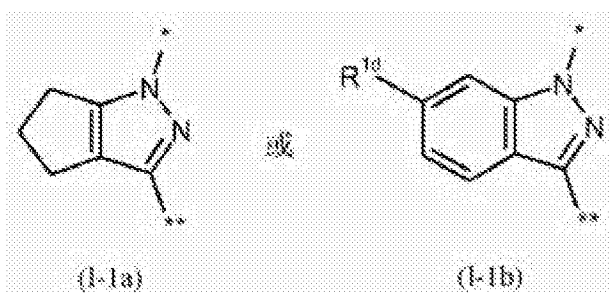
- [0239] 其中
- [0240] *为与 $-CH_2-R^2$ 的连接位点,
- [0241] **为与嘧啶环或三嗪环的连接位点,
- [0242] R^{1a} 是氢或甲基,
- [0243] R^{1b} 是氢、氟或氯,

- [0244] R^{1c} 是氢或氟，
 [0245] R^{1d} 是氢或氯，
 [0246] A^1 是N 或CH，
 [0247] R^2 是3,3,3-三氟丙-1-基、2,2,3,3,3-五氟丙-1-基、苯基或吡啶基，
 [0248] 其中苯基被1至3个氟取代基取代，
 [0249] 和
 [0250] 其中吡啶基可以被1个氟取代基取代，
 [0251] 及其盐类、溶剂合物和盐类的溶剂合物。
 [0252] 在本发明的上下文中，特别优选式(I)的化合物，其中
 [0253] A是氮或 CR^3 ，
 [0254] 其中
 [0255] R^3 是氢，
 [0256] L为 $\#-CR^{4A}R^{4B}-(CR^{5A}R^{5B})_m-##$ 基团，
 [0257] 其中
 [0258] $\#^1$ 为与羰基的连接位点，
 [0259] $\#^2$ 为与嘧啶环或三嗪环的连接位点，
 [0260] m为数字0，
 [0261] R^{4A} 为氢、氟、甲基或羟基，
 [0262] R^{4B} 为氢、氟、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基或甲基，
 [0263] 当 R^{4A} 是羟基时， R^{4B} 是氢、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基或甲基，
 [0264] 环Q是下式的基团

[0265]

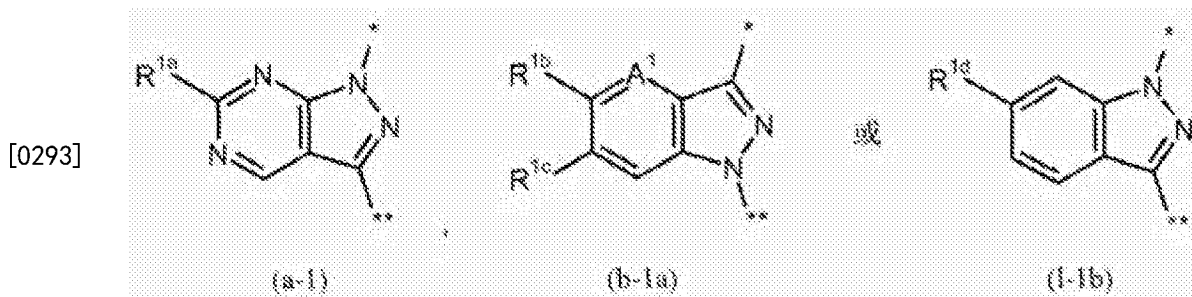


[0266]



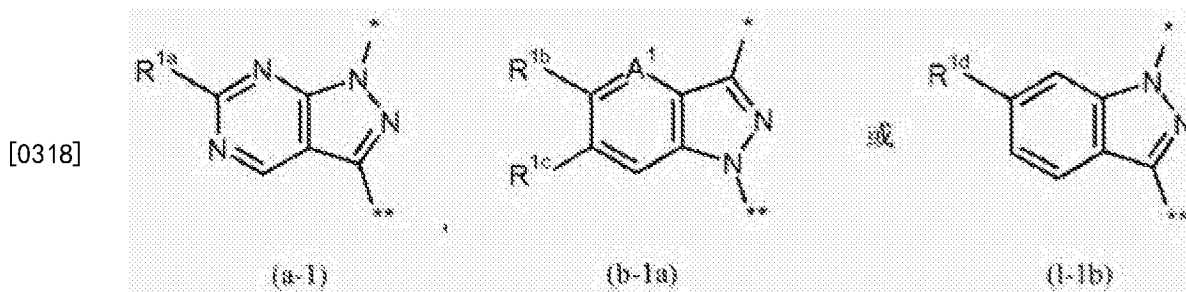
- [0267] 其中
 [0268] *为与 $-CH_2-R^2$ 的连接位点，
 [0269] **为与嘧啶环或三嗪环的连接位点，
 [0270] A^1 是N 或CH，
 [0271] R^{1a} 是氢或甲基，

- [0272] 当 A^1 是CH时, R^{1b} 是氢、氟或氯,
 [0273] 当 A^1 是N时, R^{1b} 是氢,
 [0274] R^{1c} 是氢或氟,
 [0275] R^{1d} 是氢或氯,
 [0276] R^2 是3,3,3-三氟丙-1-基、2,2,3,3,3-五氟丙-1-基、苯基或吡啶基,
 [0277] 其中苯基被1至3个氟取代基取代,
 [0278] 和
 [0279] 其中吡啶基可以被1个氟取代基取代,
 [0280] 及其盐类、溶剂合物和盐类的溶剂合物。
 [0281] 在本发明的上下文中,特别优选式(I)的化合物,其中
 [0282] A是氮或 CR^3 ,
 [0283] 其中
 [0284] R^3 是氢,
 [0285] L为 $\#-CR^{4A}R^{4B}-(CR^{5A}R^{5B})_m-##$ 基团,
 [0286] 其中
 [0287] $\#^1$ 为与羰基的连接位点,
 [0288] $\#^2$ 为与嘧啶环或三嗪环的连接位点,
 [0289] m为数字0,
 [0290] R^{4A} 为甲基,
 [0291] R^{4B} 为甲基,
 [0292] 环Q是下式的基团



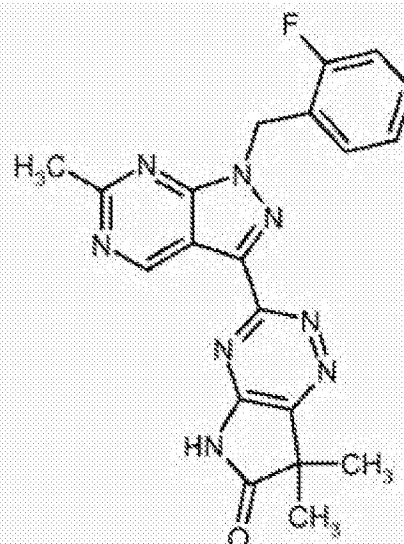
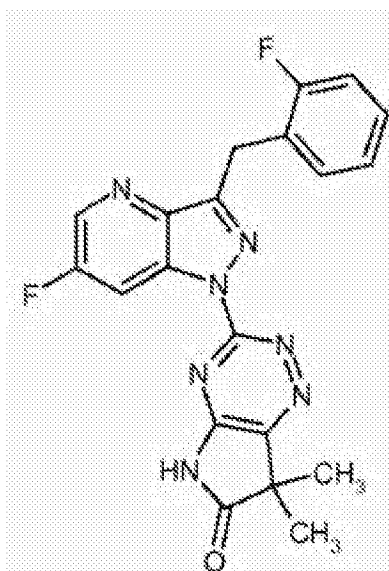
- [0294] 其中
 [0295] *为与 $-CH_2-R^2$ 的连接位点,
 [0296] **为与嘧啶环或三嗪环的连接位点,
 [0297] A^1 是N 或CH,
 [0298] R^{1a} 是氢或甲基,
 [0299] 当 A^1 是CH时, R^{1b} 是氢、氟或氯,
 [0300] 当 A^1 是N时, R^{1b} 是氢,
 [0301] R^{1c} 是氢或氟,
 [0302] R^{1d} 是氢或氯,
 [0303] R^2 是2,2,3,3,3-五氟丙-1-基、苯基或吡啶基,
 [0304] 其中苯基被1或2个氟取代基取代,

- [0305] 和
- [0306] 其中吡啶基可以被1个氟取代基取代，
- [0307] 及其盐类、溶剂合物和盐类的溶剂合物。
- [0308] 在本发明的上下文中，特别优选式(I)的化合物，其中
- [0309] A是氮，
- [0310] L为 $\#-CR^{4A}R^{4B}-(CR^{5A}R^{5B})_m-\#$ 基团，
- [0311] 其中
- [0312] $\#^1$ 为与羰基的连接位点，
- [0313] $\#^2$ 为与三嗪环的连接位点，
- [0314] m为数字0，
- [0315] R^{4A} 为甲基，
- [0316] R^{4B} 为甲基，
- [0317] 环Q是下式的基团

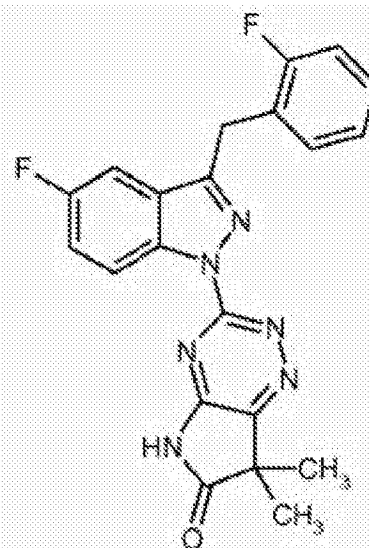
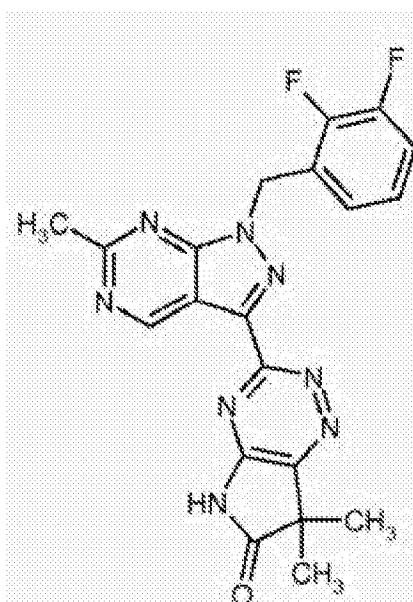


- [0319] 其中
- [0320] *为与 $-CH_2-R^2$ 的连接位点，
- [0321] **为与三嗪环的连接位点，
- [0322] A^1 是N 或CH，
- [0323] R^{1a} 是氢或甲基，
- [0324] 当 A^1 是CH时， R^{1b} 是氢、氟或氯，
- [0325] 当 A^1 是N时， R^{1b} 是氢，
- [0326] R^{1c} 是氢或氟，
- [0327] R^{1d} 是氢或氯，
- [0328] R^2 是苯基，
- [0329] 其中苯基被1或2个氟取代基取代，
- [0330] 及其盐类、溶剂合物和盐类的溶剂合物。
- [0331] 在本发明的上下文中，特别优选以下化合物：

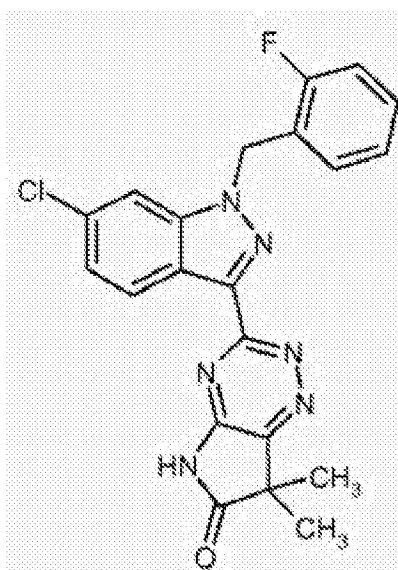
[0332]



[0333]



[0334]



[0335] 及其盐类、溶剂合物和盐类的溶剂合物。

[0336] 在本发明的上下文中,还优选其中A为N或CH的式(I)的化合物,及其盐类、溶剂合物和盐类的溶剂合物。

[0337] 在本发明的上下文中,还优选其中A为N的式(I)的化合物,及其盐类、溶剂合物和盐类的溶剂合物。

[0338] 在本发明的上下文中,还优选其中A为CH的式(I)的化合物,及其盐类、溶剂合物和盐类的溶剂合物。

[0339] 在本发明的上下文中,还优选式(I)的化合物,其中

[0340] A是氮,

[0341] L为 $\#-CR^{4A}R^{4B}-(CR^{5A}R^{5B})_m-##$ 基团,

[0342] 其中

[0343] $\#^1$ 为与羰基的连接位点,

[0344] $\#^2$ 为与三嗪环的连接位点,

[0345] m为数字0,

[0346] R^{4A} 为甲基,

[0347] R^{4B} 为甲基,

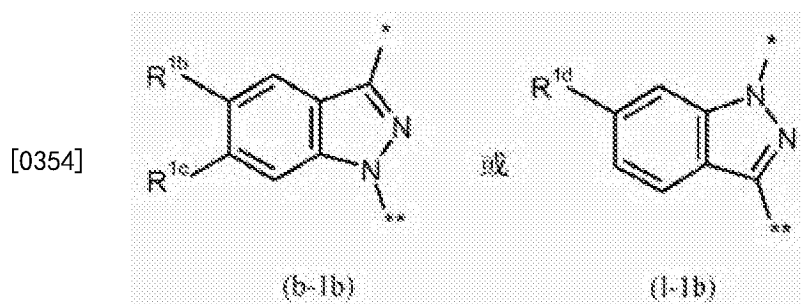
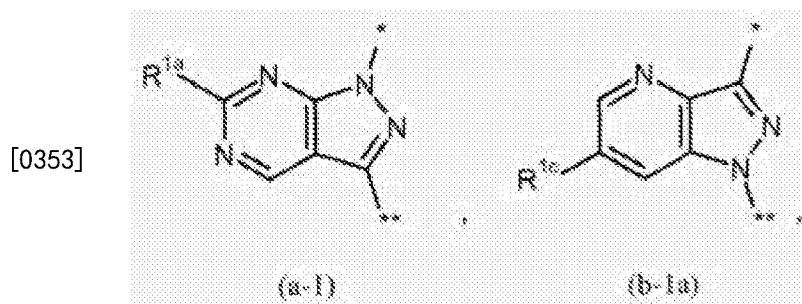
[0348] 并且

[0349] Q、n、 R^1 和 R^2 分别如上所定义,

[0350] 及其盐类、溶剂合物和盐类的溶剂合物。

[0351] 在本发明的上下文中,还优选式(I)的化合物,其中

[0352] 环Q是下式的基团



[0355] 其中

[0356] *为与 $-CH_2-R^2$ 的连接位点,

[0357] **为与嘧啶环或三嗪环的连接位点,

[0358] R^{1a} 是氢或甲基,

[0359] R^{1b} 是氢、氟或氯,

- [0360] R^{1c} 是氢或氟，
[0361] R^{1d} 是氯，
[0362] A^1 是N 或CH，
[0363] 及其盐类、溶剂合物和盐类的溶剂合物。
[0364] 在本发明的上下文中，还优选式(I)的化合物，其中
[0365] A是氮，
[0366] L为 $\#-CR^{4A}R^{4B}-(CR^{5A}R^{5B})_m-##$ 基团，
[0367] 其中
[0368] $\#^1$ 为与羰基的连接位点，
[0369] $\#^2$ 为与三嗪环的连接位点，
[0370] m为数字0，
[0371] R^{4A} 为氢、氟、甲基、乙基、羟基或氨基，
[0372] R^{4B} 为式-M- R^6 的基团，
[0373] 并且其中
[0374] M是键，
[0375] R^6 是 $-(C=O)_r-NR^7R^8$ 、苯基、噻唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基或嘧啶基，
[0376] 其中
[0377] r为数字1，
[0378] R^7 和 R^8 分别独立地是氢或环丙基，
[0379] 和
[0380] 其中苯基、噻唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基和嘧啶基本身被1或2个取代基取代，所述取代基独立地选自氟、二氟甲基、三氟甲基、甲基、乙基、异丙基、2,2,2-三氟乙基、1,1,2,2,2-五氟乙基、环丙基、环丁基、环丙基甲基和环丁基甲基，
[0381] 及其盐类、溶剂合物和盐类的溶剂合物。
[0382] 在本发明的上下文中，还优选式(I)的化合物，其中
[0383] A是 CR^3 ，
[0384] 其中
[0385] R^3 是氢，
[0386] L为 $\#-CR^{4A}R^{4B}-(CR^{5A}R^{5B})_m-##$ 基团，
[0387] 其中
[0388] $\#^1$ 为与羰基的连接位点，
[0389] $\#^2$ 为与嘧啶环的连接位点，
[0390] m为数字0，
[0391] R^{4A} 为氢、氟、甲基、乙基、羟基或氨基，
[0392] R^{4B} 为式-M- R^6 的基团，
[0393] 并且其中
[0394] M是键，
[0395] R^6 是 $-(C=O)_r-NR^7R^8$ 、苯基、噻唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基或嘧啶基，
[0396] 其中

[0397] r为数字1,

[0398] R^7 和 R^8 分别独立地是氢或环丙基,

[0399] 和

[0400] 其中苯基、噻唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基和嘧啶基本身被1或2个取代基取代,所述取代基独立地选自氟、二氟甲基、三氟甲基、甲基、乙基、异丙基、2,2,2-三氟乙基、1,1,2,2,2-五氟乙基、环丙基、环丁基、环丙基甲基和环丁基甲基,

[0401] 及其盐类、溶剂合物和盐类的溶剂合物。

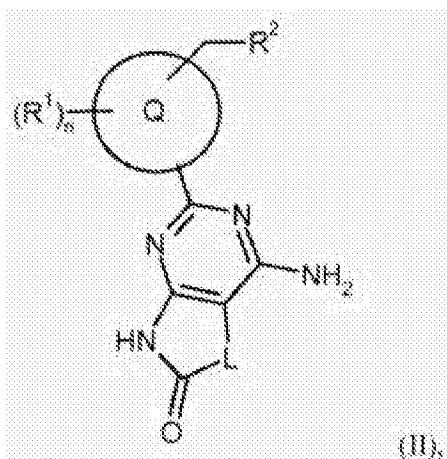
[0402] 在基团的各种组合或优选组合中具体说明的基团定义,独立于分别说明的基团组合,也可按需替换为其它组合的基团定义。

[0403] 特别优选两个或多个上述优选范围的组合。

[0404] 本发明还提供用于制备本发明的式(I)的化合物的方法,其特征在于,

[0405] [A] 使式(II)的化合物反应

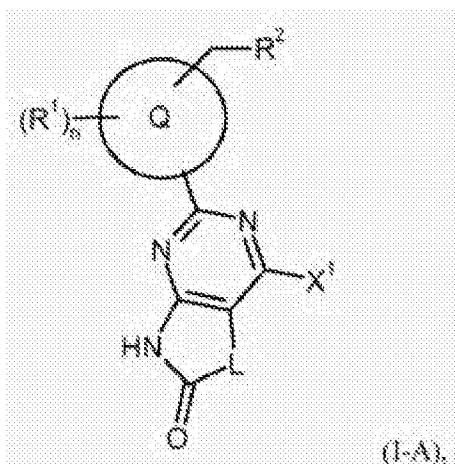
[0406]



[0407] 其中,n、L、Q、 R^1 和 R^2 各自如上所定义,

[0408] 然后使用亚硝酸异戊酯和卤素等价物将其转化为式(I-A)的化合物

[0409]



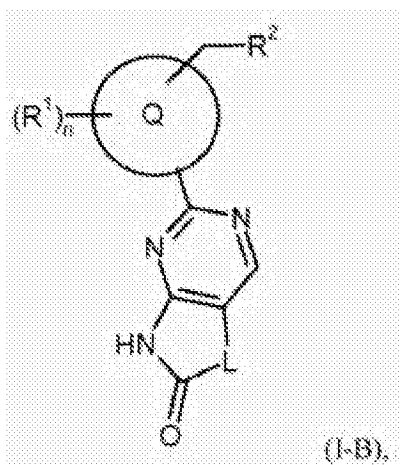
[0410] 其中,n、L、Q、 R^1 和 R^2 各自如上所定义,和

[0411] X^1 为溴或碘,

[0412] 或

[0413] [B] 将式(I-A)的化合物在惰性溶剂中和在合适的过渡金属催化剂的存在下反应得到式(I-B)的化合物

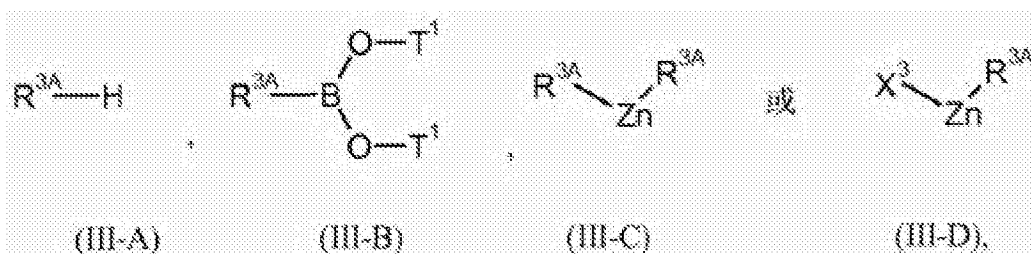
[0414]

[0415] 其中, n 、 L 、 Q 、 R^1 和 R^2 各自如上所定义,

[0416] 或

[0417] [C] 将式 (I-A) 的化合物在惰性溶剂中和在合适的过渡金属催化剂的存在下与式 (III-A)、(III-B) 或 (III-C) 的化合物反应

[0418]



[0419] 其中

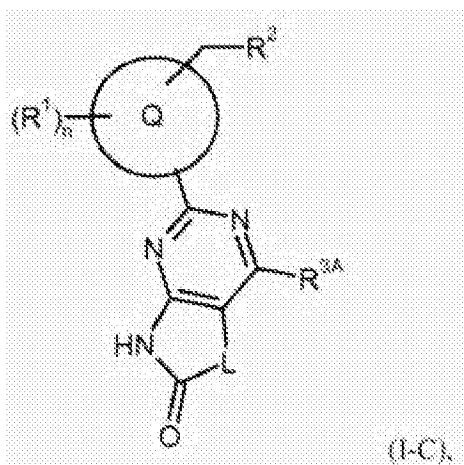
[0420] R^{3A} 为卤素、二氟甲基、三氟甲基、 (C_1-C_4) -烷基、 (C_2-C_4) -烯基、 (C_2-C_4) -炔基、环丙基、环丁基、苯基或5元杂芳基或6元杂芳基,[0421] 其中, (C_1-C_4) -烷基、 (C_2-C_4) -烯基、 (C_2-C_4) -炔基、苯基和5元杂芳基或6元杂芳基可以被1至3个取代基取代, 所述取代基独立地选自氟、二氟甲基、三氟甲基、 (C_1-C_4) -烷基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、 (C_1-C_4) -烷氧基、 (C_1-C_4) -烷氧基羰基、环丙基和环丁基,[0422] T^1 为氢或 (C_1-C_4) -烷基, 或两个 R^{11} 基团一起形成 $-C(CH_3)_2-C(CH_3)_2-$ 桥,

[0423] 和

[0424] X^3 为溴或碘,

[0425] 以获得式 (I-C) 的化合物,

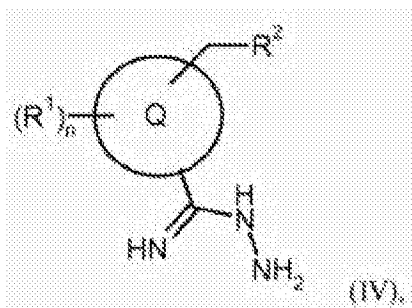
[0426]

[0427] 其中, n 、 L 、 Q 、 R^1 和 R^{3A} 各自如上所定义,

[0428] 或

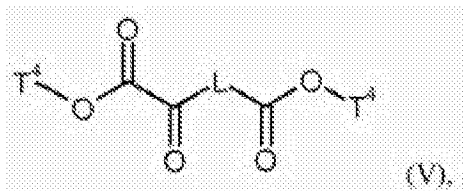
[0429] [D] 在惰性溶剂中和在适合的碱的存在下与水合肼反应得到式 (IV) 的化合物

[0430]

[0431] 其中, n 、 L 、 Q 、 R^1 和 R^2 各自如上所定义,

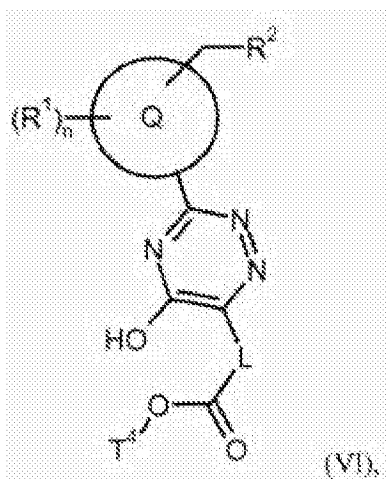
[0432] 然后将其在惰性溶剂中与式 (V) 的化合物反应

[0433]

[0434] 其中 L 如上所定义, 并且[0435] T^4 为 (C_1-C_4) -烷基,

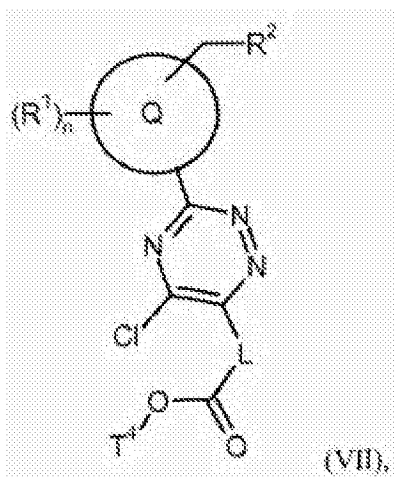
[0436] 以得到式 (VI) 的化合物

[0437]

[0438] 其中, n 、 L 、 Q 、 R^1 、 R^2 和 T^4 各自如上所定义,

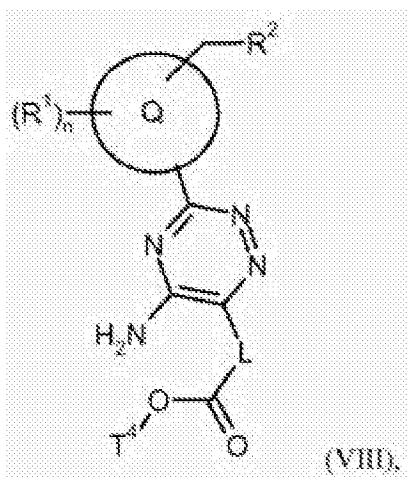
[0439] 然后使用磷酰氯将其转化为式 (VII) 的化合物

[0440]

[0441] 其中, n 、 L 、 Q 、 R^1 、 R^2 和 T^4 各自如上所定义,

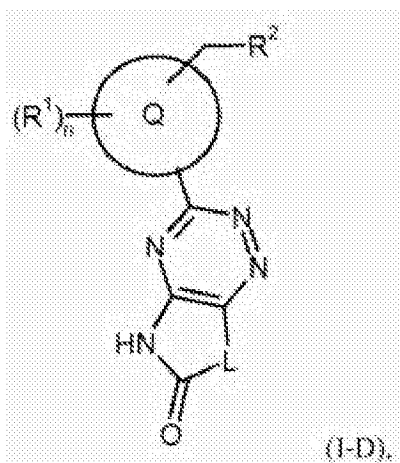
[0442] 并将其直接与氨反应得到式 (VIII) 的化合物

[0443]

[0444] 其中, n 、 L 、 Q 、 R^1 、 R^2 和 T^4 各自如上所定义,

[0445] 最后, 任选地在合适的碱的存在下, 在惰性溶剂中进行环化得到式 (I-D) 的化合物

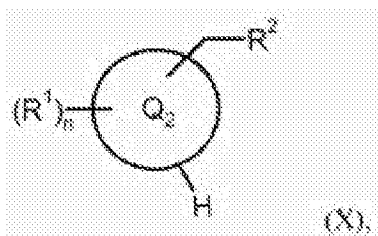
[0446]

[0447] 其中, n 、 L 、 Q 、 R^1 和 R^2 各自如上所定义,

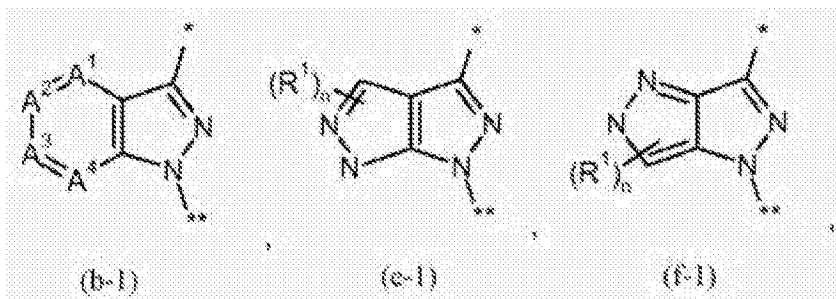
[0448] 或

[0449] [E] 将式 (X) 的化合物

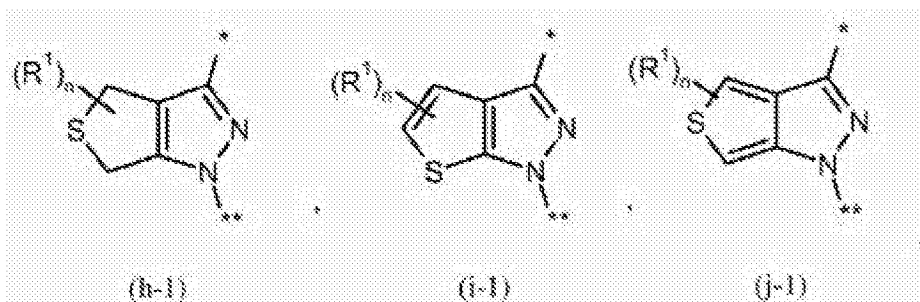
[0450]

[0451] 其中, n 、 R^1 和 R^2 各自如上所定义, 并且[0452] 环 Q^2 是下式的基团

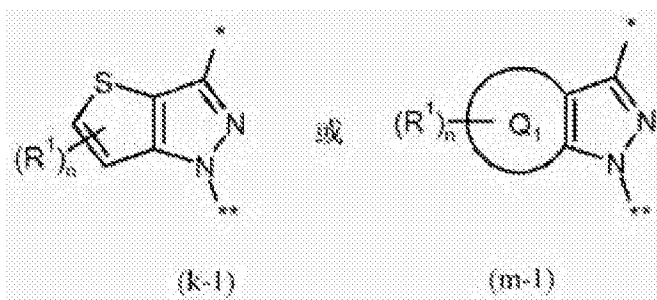
[0453]



[0454]



[0455]



[0456] 其中

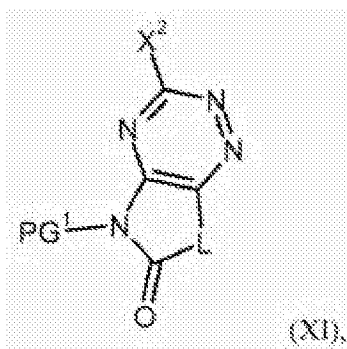
[0457] *是与 $-\text{CH}_2-\text{R}^2$ 的连接位点,

[0458] **是与氢原子的连接位点,

[0459] 环 Q_1 与其所连接的原子一起形成5至7元饱和或部分不饱和碳环或5至7元饱和或部分不饱和杂环,[0460] R^1 是氟、氯、甲基、羟基或氧代,[0461] n 为数字0、1或2,[0462] A^1 、 A^2 、 A^3 和 A^4 分别独立地是N、CH或 CR^1 ,[0463] 条件是 A^1 、 A^2 、 A^3 和 A^4 中不超过两个为N,

[0464] 在惰性溶剂中,任选在合适的碱的存在下,与式(XI)的化合物进行反应

[0465]

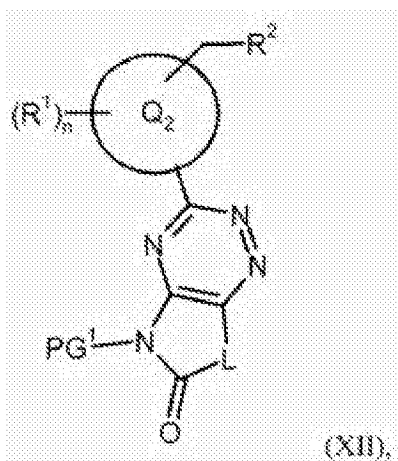


[0466] 其中,L如上所定义,

[0467] X^2 为氯或溴,和[0468] PG^1 为合适的氨基保护基团,特别是对甲氧基苄基,

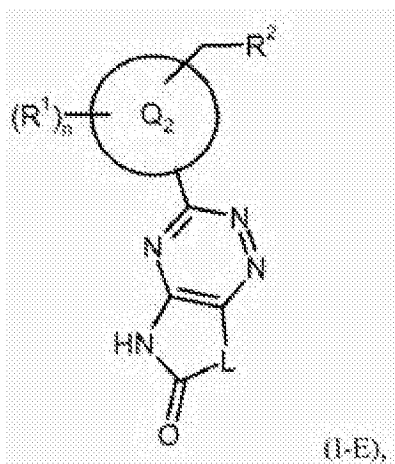
[0469] 以得到式(XII)的化合物

[0470]

[0471] 其中, n 、 L 、 Q_2 、 R^1 、 R^2 和 PG^1 各自如上所定义,

[0472] 保护基团PG¹随后从其上被解离,以得到式(I-E)的化合物

[0473]



[0474] 其中,n、L、Q₂、R¹和R²各自如上所定义,

[0475] 以及,任选将得到的式(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)和(I-E)的化合物任选地用合适的(i)溶剂和/或(ii)酸或碱转化为其溶剂合物、盐类和/或盐类的溶剂合物。

[0476] 式(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)和(I-E)的化合物共同构成式(I)的本发明的化合物组。

[0477] 方法步骤(II)→(I-A)在有或没有溶剂下实施。合适的溶剂是在反应条件下为惰性的所有有机溶剂。优选的溶剂是二甲氧基乙烷。

[0478] 反应(II)→(I-A)通常在20℃至100℃的温度范围内实施,优选在50℃至100℃的范围内,任选在微波中实施。所述转化可以在标准、升高或降低的压力下实施(例如在0.5至5巴的范围内)。通常使用标准压力。

[0479] 在反应(II)→(I-A)中,合适的卤素源为,例如,二碘甲烷或碘化铯、碘和碘化亚铜(I)或溴化酮(II)的混合物。

[0480] 在二碘甲烷作为卤素源的情况下,方法步骤(II)→(I-A)使用以下摩尔比例实施:基于1摩尔式(II)的化合物计,使用10至30摩尔亚硝酸异戊酯和10至30摩尔的碘等价物。

[0481] 用于方法步骤(I-A)→(I-B)的惰性溶剂为醇类,如甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇、叔丁醇或1,2-乙二醇;醚类如乙醚、二氧杂环己烷、四氢呋喃、乙二醇二甲醚或二甘醇二甲醚;或其它溶剂例如二甲基甲酰胺(DMF)、二甲基亚砜(DMSO)、N,N'-二甲基亚丙基脲(DMPU)、N-甲基吡咯烷酮(NMP)、吡啶、乙腈或水。还可同样使用所提及的溶剂的混合物。优选DMF。

[0482] 用氢气和过渡金属催化剂(例如钯(10%在活性炭上)、兰尼镍或氢氧化钯)联合实施还原反应(I-A)→(I-B)。

[0483] 反应(I-A)→(I-B)通常在+20℃至+50℃的温度范围内实施。所述转化可在标准压力或加压(例如在0.5至5巴的范围)下进行。通常使用标准压力。

[0484] 方法步骤(I-A)+(III-A)或(III-B)或(III-C)或(III-D)→(I-C)在反应条件下为惰性的溶剂中实施。合适的溶剂是,例如,醚类,如乙醚、二氧杂环己烷、四氢呋喃、乙二醇二甲醚或二甘醇二甲醚;或其它溶剂例如二甲基甲酰胺(DMF)、二甲基亚砜(DMSO)、N,N'-二甲基亚丙基脲(DMPU)、N-甲基吡咯烷酮(NMP)、吡啶、乙腈或水。还可以同样地使用所提及的溶剂的混合物。优选乙腈。

[0485] 任选地,反应(I-A)+(III-A)或(III-B)或(III-C)或(III-D) $\rightarrow$ (I-C)可以在合适的钯和/或铜催化剂的存在下实施。合适的钯催化剂是,例如,在活性炭上的钯、乙酸钯(II)、四(三苯基膦)钯(0)、双(三苯基膦)氯化钯(II)、双(乙腈)氯化钯(II)和[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)和对应的二氯甲烷络合物,任选结合附加的膦配体,例如(2-联苯基)二-叔丁基膦、二环己基[2',4',6'-三(1-甲基乙基)二苯基-2-基]膦(XPHOS)、双(2-苯基膦苯基)醚(DPEphos)或4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基咕吨(Xantphos)[参见,例如,Hassan J.等人,*Chem. Rev.* 102,1359-1469 (2002)]。合适的铜催化剂是,例如,青铜,氧化亚铜(I)、碘化亚铜(I)或溴化亚铜(I)。

[0486] 转化(I-A) $\rightarrow$ (III-A)或(III-B)或(III-C)或(III-D) $\rightarrow$ (I-C)在合适的碱的存在下实施。用于该转化的合适的碱类为常规无机或有机碱类。优选包括碱金属氧化物,例如氢氧化锂、氢氧化钠或氢氧化钾,碱金属碳酸盐或碱土金属碳酸盐,例如碳酸锂、碳酸钠、碳酸钾、碳酸钙或碳酸铯,碱金属醇盐例如甲醇钠或甲醇钾、乙醇钠或乙醇钾或叔丁醇钠或叔丁醇钾,碱金属氢化物,例如氢化钠或氢化钾,氨基盐类例如氨基钠、双(三甲基甲硅烷基)氨基锂、双(三甲基甲硅烷基)氨基钠或双(三甲基甲硅烷基)氨基钾或二异丙基氨基锂,或有机胺类例如三乙胺、*N*-甲基吗啉、*N*-甲基哌啶、*N,N*-二异丙基乙基胺、吡啶、1,5-二氮杂双环[4.3.0]壬-5-烯(DBN)、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(DBU)或1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷(DABCO[®])。优选使用氢化钠或碳酸铯。

[0487] 反应(I-A)+(III-A)或(III-B)或(III-C)或(III-D) $\rightarrow$ (I-C)通常在0℃至200℃的温度范围内实施,优选在+10℃至+150℃下实施。所述转化可以在标准、升高或降低的压力(例如0.5至5巴)下实施。通常使用标准压力。

[0488] 如果R^{3A}基团是不饱和的,则其后来可以是完全或部分不饱和的。用氢联合过渡金属催化剂,例如钯(10%在活性炭上)、兰尼镍或氢氧化钯来实施还原反应。还原反应通常在+20℃至+50℃的温度范围内实施。所述转化可以在标准或升高的压力(例如1至150巴)下实施。通常使用80至100巴。

[0489] 转化(VI) $\rightarrow$ (VII)可以在反应条件下是惰性的溶剂中实施或在没有溶剂的条件下实施。优选的溶剂是环丁砜。

[0490] 反应(VI) $\rightarrow$ (VII)通常在+70℃至+150℃的温度范围内实施,优选在+80℃至+130℃下,任选在微波中实施。所述转化可以在标准或升高的压力(例如0.5至5巴)下实施。通常使用标准压力。

[0491] 特别优选地,转化(VI) $\rightarrow$ (VII)在没有溶剂的同时在0℃至+50℃的温度范围内在标准压力下实施。

[0492] 方法步骤(VII) $\rightarrow$ (VIII)在反应条件下为惰性的溶剂中实施。合适的溶剂为,例如,醚类,如乙醚、二氧杂环己烷、四氢呋喃、乙二醇二甲醚或二甘醇二甲醚;或其它溶剂例如二甲基甲酰胺(DMF)、二甲基亚砜(DMSO)、*N,N'*-二甲基亚丙基脲(DMPU)、*N*-甲基吡咯烷酮(NMP)、吡啶、乙腈或水。还可以同样地使用所提及的溶剂的混合物。优选乙腈。

[0493] 反应(VII) $\rightarrow$ (VIII)通常在+20℃至+100℃的温度范围内实施,优选在+40℃至+70℃下,任选在微波中实施。所述转化可以在标准或升高的压力(例如0.5至5巴)下实施。通常使用标准压力。

[0494] 环化反应(VIII) $\rightarrow$ (I-D)在反应条件下为惰性的溶剂中实施,例如醇类如甲醇、乙

醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇或叔丁醇；醚类如乙醚、二氧杂环己烷、二甲氧基乙烷、四氢呋喃(THF)、乙二醇二甲醚或二甘醇二甲醚；烃类例如苯、二甲苯、甲苯、己烷、环己烷或矿物油馏分；或其它溶剂例如二甲基甲酰胺(DMF)、二甲基亚砜(DMSO)、*N,N'*-二甲基亚丙基脲(DMPU)、*N*-甲基吡咯烷酮(NMP)、吡啶、乙腈或环丁砜。还可同样地使用所提及的溶剂的混合物。优选THF。

[0495] 用于方法步骤(VIII)→(I-D)的适合的碱为碱金属氢氧化物,例如氢氧化锂、氢氧化钠或氢氧化钾;碱金属碳酸盐,例如碳酸锂、碳酸钠、碳酸钾或碳酸铯;碱金属碳酸氢盐,例如碳酸氢钠或碳酸氢钾;碱金属醇盐,例如甲醇钠或甲醇钾、乙醇钠或乙醇钾或叔丁醇钾;或有机胺类,例如三乙胺、二异丙基乙基胺、吡啶、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(DBU)或1,5-二氮杂双环[4.3.0]壬-5-烯(DBN)。优选叔丁醇钾。

[0496] 反应(VIII)→(I-D)通常在0℃至+50℃,优选在+10℃至+30℃的温度范围内实施,任选在微波中实施。所述转化可在标准或升高的压力(例如在0.5至5巴)下实施。通常使用标准压力。

[0497] 得到(I-D)的环化反应优选直接在转化(VII)→(VIII)的过程中进行,而不再添加其它反应试剂。

[0498] 在方法[D]的可选实施中,可以实施转化(IV)+(V)→(VI)→(VII)→(VIII)→(I-D)而不分离中间体。

[0499] 优选实施转化(VI)→(VII)→(VIII)→(I-D)而不分离中间体。

[0500] 用于方法步骤(IV)+(V)→(VI)的惰性溶剂为,例如,醇类如甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇或叔丁醇;醚类如乙醚、二氧杂环己烷、二甲氧基乙烷、四氢呋喃、乙二醇二甲醚或二甘醇二甲醚;烃类例如苯、二甲苯、甲苯、己烷、环己烷或矿物油馏分;或其它溶剂例如二甲基甲酰胺(DMF)、二甲基亚砜(DMSO)、*N,N'*-二甲基亚丙基脲(DMPU)、*N*-甲基吡咯烷酮(NMP)、吡啶或乙腈。还可以同样地使用所提及的溶剂的混合物。优选甲醇或乙醇。

[0501] 反应(IV)+(V)→(VI)通常在+50℃至+120℃,优选在+50℃至+100℃的温度范围内实施,任选在微波中实施。所述转化可在标准或升高的压力(例如在0.5至5巴)下实施。通常使用标准压力。

[0502] 方法步骤(X)+(XI)→(XII)在反应条件下为惰性的溶剂中实施。合适的溶剂为,例如,醚类如乙醚、二氧杂环己烷、四氢呋喃、乙二醇二甲醚或二甘醇二甲醚;或其它溶剂例如二甲基甲酰胺(DMF)、二甲基亚砜(DMSO)、*N,N'*-二甲基亚丙基脲(DMPU)、*N*-甲基吡咯烷酮(NMP)、吡啶或乙腈。还可以同样地使用所提及的溶剂的混合物。优选NMP。

[0503] 转化(X)+(XI)→(XII)在合适的碱的存在下实施。用于此转化的合适的碱为常规无机或有机碱类。优选包括:碱金属氢氧化物,例如氢氧化锂、氢氧化钠或氢氧化钾;碱金属碳酸盐或碱土金属碳酸盐,例如碳酸锂、碳酸钠、碳酸钾、碳酸钙或碳酸铯;碱金属醇盐,例如甲醇钠或甲醇钾、乙醇钠或乙醇钾或叔丁醇钠或叔丁醇钾;碱金属氢化物例如氢化钠或氢化钾。优选使用氢化钠。

[0504] 反应(X)+(XI)→(XII)通常在+20℃至+150℃,优选在+40℃至+100℃的温度范围内实施。所述转化可在标准、升高或降低的压力(例如在0.5至5巴)下实施。通常使用标准压力。

[0505] 通过本领域技术人员已知的方法解离保护基团PG¹,参见,例如,T.W. Greene 和

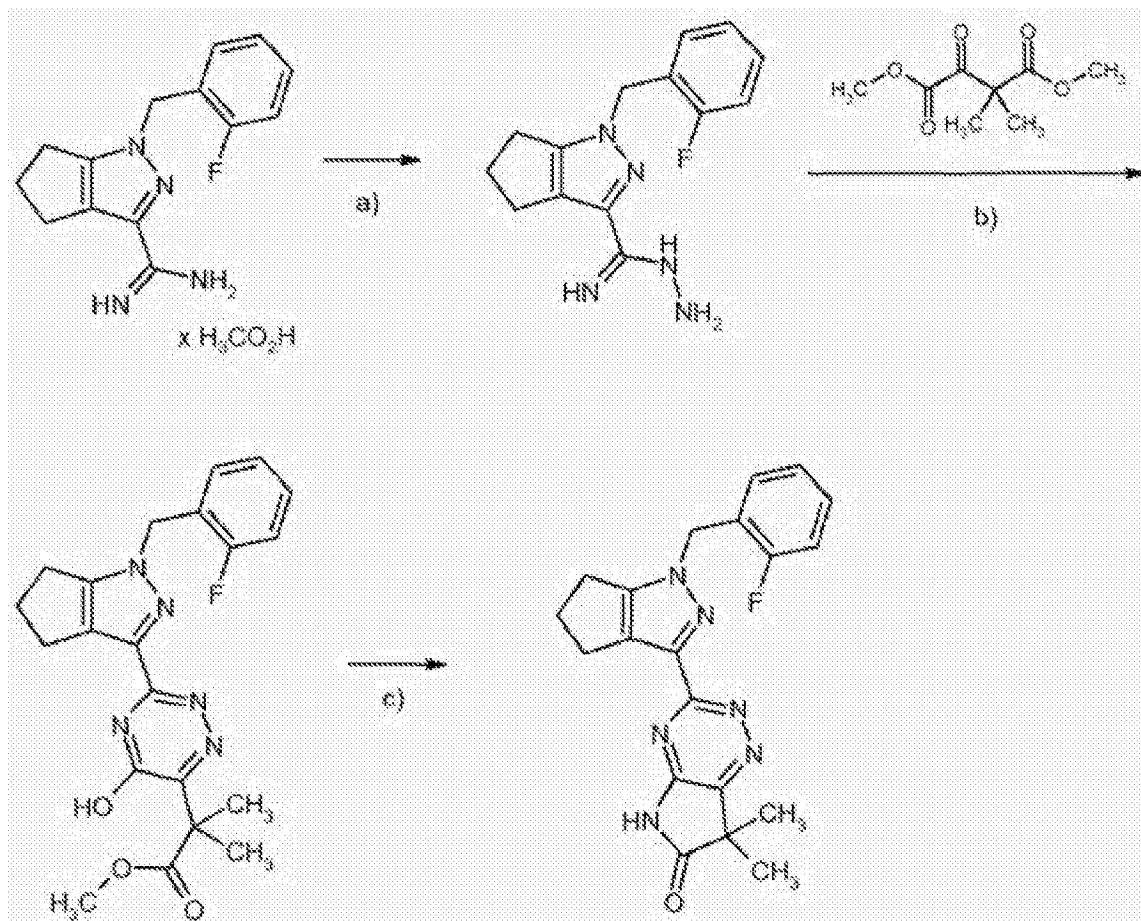
P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, New York, 1999.

[0506] 在可选的方法变型中,方法步骤(X)+(XI)还可以在没有保护基团PG1的条件下实施;此时所述转化优选没有碱,在NMP中在80℃至100℃下实施。

[0507] 可以通过以下合成示意图(示意图1-4)以实施的方式来说明所述制备方法:

[0508] 示意图1:

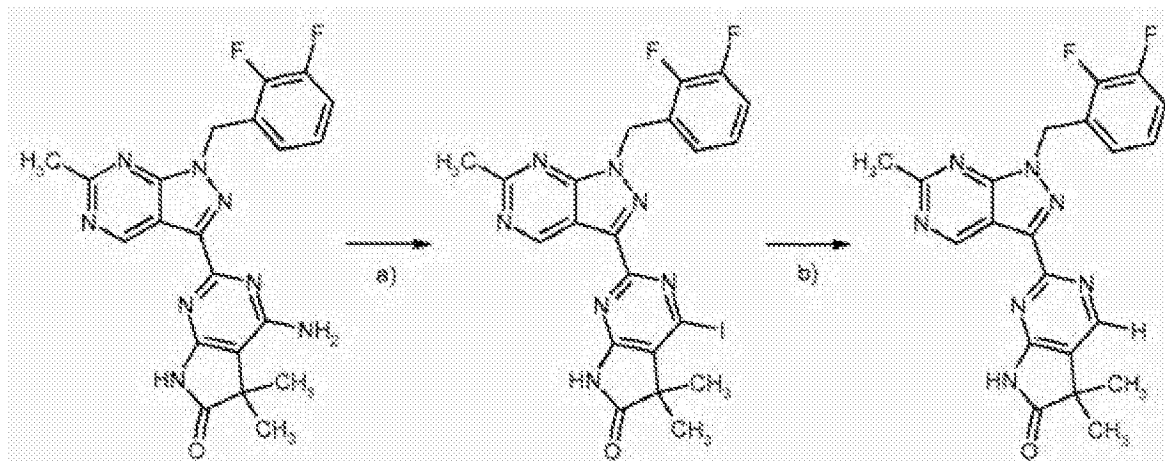
[0509]



[0510] [a]: 水合肼, NEt_3 , EtOH b): EtOH c): 1. POCl_3 ; 2. 浓缩 NH_3 , 乙腈]。

[0511] 示意图2

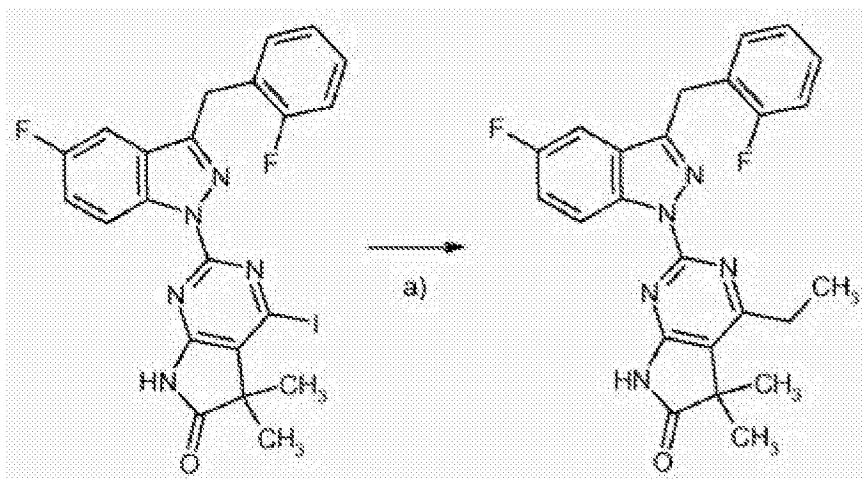
[0512]



[0513] [a] : 二碘甲烷, 亚硝酸异戊酯; b) : Pd/C, 氢, DMF]。

[0514] 示意图3

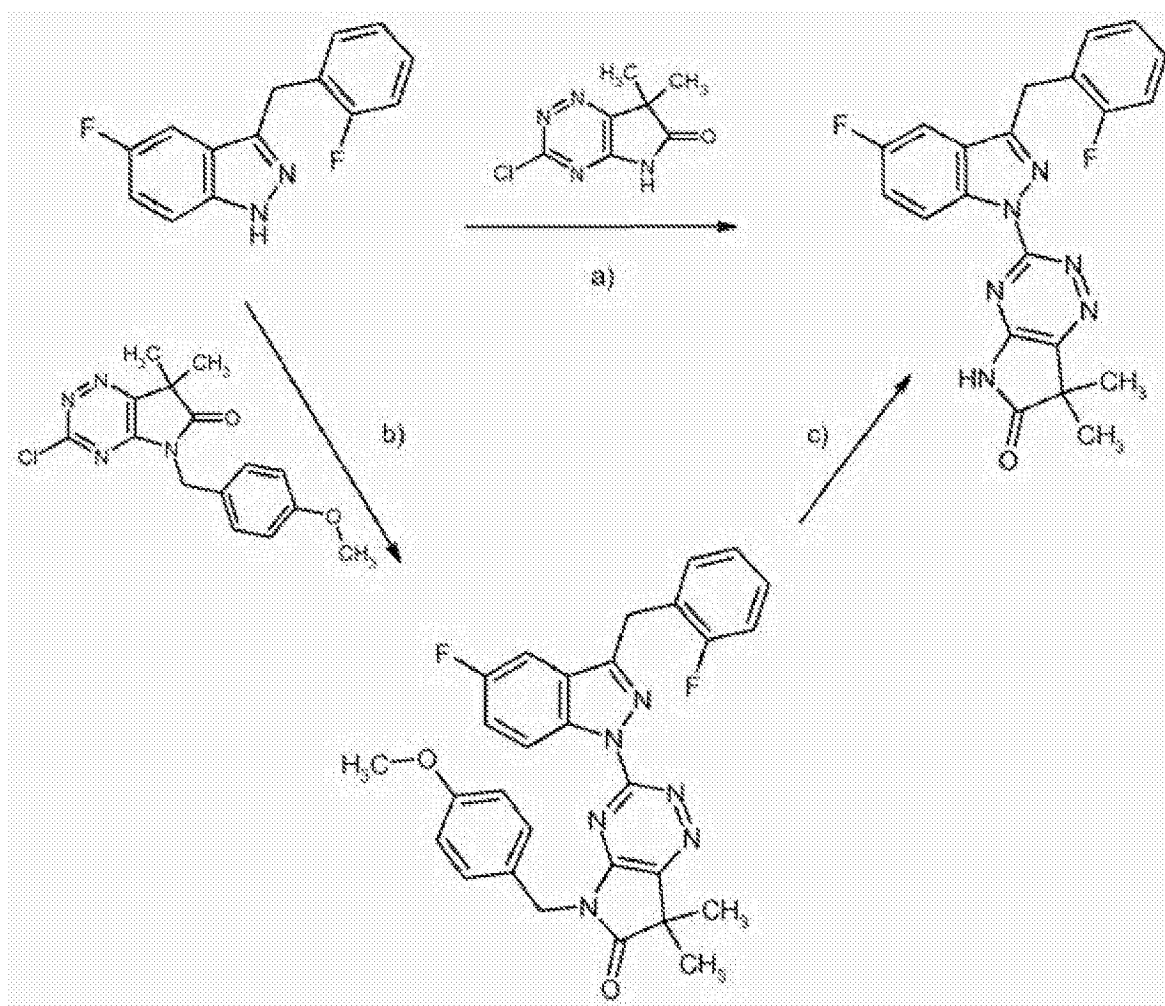
[0515]



[0516] [a] : 二乙基锌, PdCl₂(dppf), 二氧杂环己烷, 90℃]。

[0517] 示意图4

[0518]

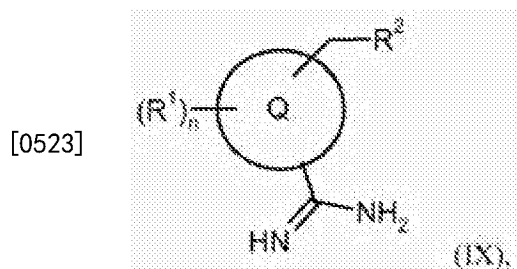


[0519] [a] : NMP, 80℃-100℃, b) : NaH, NMP, RT-80℃, c) : 硝酸铈(IV) 铵, 乙腈, 水, 0℃-RT]。

[0520] 从通过以上方法获得的式(I)的化合物出发,还可以任选地通过各个取代基(特别是列出作为 L 和 R^3 的那些)的官能基团的转化来制备进一步的本发明的化合物。这些转化通过本领域技术人员已知的常规方法实施,所述转化包括,例如,反应,诸如亲核和亲电取代、氧化、还原、氢化、过渡金属催化的偶合反应、消去、烷基化、氨基化、酯化、酯断裂、醚化、醚断裂、碳酰胺形成和临时保护基团的引入和去除。

[0521] 式(II)的化合物在文献中是已知的(参见,例如,WO 2010/065275,WO 2011/115804和WO 2011/149921)或可以类似于从文献中已知的方法来制备。

[0522] 式(IV)的化合物可通过使式(IX)的化合物



[0524] 其中 n 、 Q 、 R^1 和 R^2 分别如上所定义,

[0525] 与水合肼在惰性溶剂中在合适的碱的存在下反应来制备。

[0526] 用于方法步骤(IX) → (IV)的惰性溶剂为,例如,醇类如甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇或叔丁醇;醚类如乙醚、二氧杂环己烷、二甲氧基乙烷、四氢呋喃、乙二醇二甲醚或二甘醇二甲醚;烃类例如苯、二甲苯、甲苯、己烷、环己烷或矿物油馏分;或其它溶剂例如二甲基甲酰胺(DMF)、二甲基亚砜(DMSO)、 N,N' -二甲基亚丙基脲(DMPU)、 N -甲基吡咯烷酮(NMP)、吡啶或乙腈。还可同样地使用所提及的溶剂的混合物。优选乙醇。

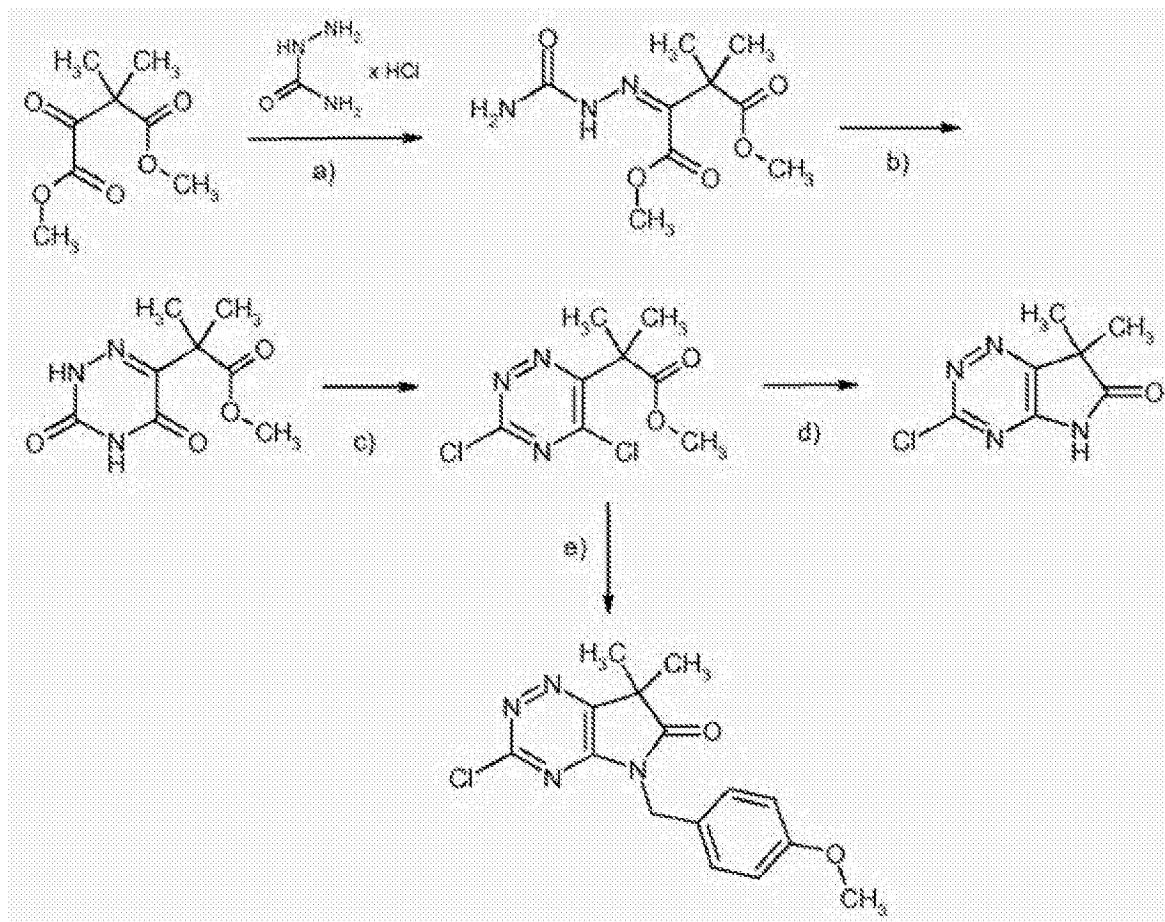
[0527] 用于方法步骤(IX) → (IV)的合适的碱为碱金属氢氧化物,例如氢氧化锂、氢氧化钠或氢氧化钾;碱金属碳酸盐,例如碳酸锂、碳酸钠、碳酸钾或碳酸铯;碱金属碳酸氢盐,例如碳酸氢钠或碳酸氢钾;碱金属醇盐,例如甲醇钠或甲醇钾、乙醇钠或乙醇钾或叔丁醇钾;或有机胺类,例如三乙胺、二异丙基乙基胺、吡啶、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(DBU)或1,5-二氮杂双环[4.3.0]壬-5-烯(DBN)。优选三乙胺。

[0528] 反应(IX) → (IV)通常在 0°C 至 $+60^{\circ}\text{C}$ 的温度范围内实施,优选在 $+10^{\circ}\text{C}$ 至 $+30^{\circ}\text{C}$ 的范围内实施。所述转化可以在标准或升高的压力下实施(例如在0.5至5巴的范围内)。通常使用标准压力。

[0529] 式(XI)的化合物可以如在本发明实验性实施例44A至48A中所描述的那样以及类似于这些实施例那样来制备。以下示意图5通过示例的方式说明该制备:

[0530] 示意图5:

[0531]



[0532] [a): NaOAc, 水, RT; b): NaOMe, MeOH, 回流; c): POCl₃, DMF, 回流; d): 氨水, 二氧杂环己烷, RT; e): 4-甲氧基苄基胺, 二异丙基乙基胺, THF, 0°C - RT]。

[0533] 式 (III-A)、(III-B)、(III-C)、(V) 和 (IX) 的化合物可通过商业途径购买, 它们在文献中是已知的 (参见, 例如, WO 2010/065275, WO 2011/115804 和 WO 2011/149921) 或可以通过类似于从文献中已知的方法来制备。

[0534] 本发明的化合物起到可溶性鸟苷酸环化酶的有效刺激剂和磷酸二酯酶-5的抑制剂的作用, 其具有有价值的药理学性质并且具有改进的治疗特性, 例如在其体内性质方面和/或其药物动力学特性和/或代谢特性方面。因此, 它们适合用于治疗 and/或预防人和动物的疾病。

[0535] 本发明的化合物导致血管舒张和抑制血小板凝集, 并且导致血压降低和冠状血流增加。通过直接激发可溶性鸟苷酸环化酶和增加细胞内 cGMP 来介导这些作用。此外, 本发明的化合物增强增加 cGMP 水平的物质的作用, 所述物质例如 EDRF (内皮细胞衍生舒张因子)、NO 供体、原卟啉 IX、花生四烯酸或苯胍衍生物。

[0536] 本发明的化合物适合用于治疗 and/或预防心血管、肺、血栓栓塞和纤维化的疾病。

[0537] 因此, 本发明的化合物可以用在用于以下用途的药剂中: 用于治疗 and/或预防心血管疾病, 例如高血压、难治性高血压、急性和慢性心力衰竭、冠心病、稳定型和不稳定型心绞痛、外周和心血管疾病、心律不齐、房性和室性心律失常和传导紊乱 (例如 I-III 度房室传导阻滞 (AB 阻滞 I-III))、室上性快速性心律失常、心房纤维颤动、心房扑动、心室纤颤、心室扑

动、室性快速型心律失常、尖端扭转型室性心动过速、房性和室性期前收缩、房室交接区性期前收缩、病窦综合征、晕厥、房室结折返性心动过速、沃-帕-怀综合征、急性冠状动脉综合征(ACS)、自身免疫性心脏疾病(心包炎、心内膜炎、心瓣炎、主动脉炎、心肌疾病)、休克(例如心源性休克、感染性休克和过敏性休克)、动脉瘤、拳师犬心肌病(心室早发性收缩(PVC));用于治疗和/或预防血栓栓塞性疾病和局部缺血,例如心肌局部缺血、心肌梗塞、中风、心脏肥大、短暂的局部缺血性发作、先兆子痫、炎性心血管疾病、冠状动脉和外周动脉痉挛、水肿形成(例如肺水肿、脑水肿、肾水肿或者心力衰竭导致的水肿)、受损的外周灌注、再灌注损伤、动脉和静脉形成血栓、微量白蛋白尿、心肌机能不全、内皮功能障碍;用于预防再狭窄,例如溶栓治疗、经皮腔内血管成形术(PTA)、经皮冠状动脉经腔血管成形术(PTCA)、心脏移植和搭桥手术后的再狭窄,以及微血管和大血管损伤(血管炎)、血纤蛋白原和低密度LDL水平升高、纤溶酶原激活物抑制剂1(PAI-1)浓度升高;以及用于治疗和/或预防勃起功能障碍和雌性性功能障碍。

[0538] 在本发明的上下文中,术语“心力衰竭”还包括急性和慢性的心力衰竭形式,以及更具体的或相关的疾病类型,例如急性代偿失调性心力衰竭、右心衰竭、左心衰竭、全心衰竭、局部缺血性心肌病、扩张型心肌病、肥厚型心肌病、特发性心肌病、先天性心脏缺陷、具有心瓣膜缺陷的心力衰竭、二尖瓣狭窄、二尖瓣闭锁不全、主动脉瓣狭窄、主动脉瓣闭锁不全、三尖瓣狭窄、三尖瓣闭锁不全、肺动脉瓣狭窄、肺动脉瓣闭锁不全、混合性心瓣膜缺陷、心肌炎症(心肌炎)、慢性心肌炎、急性心肌炎、病毒性心肌炎、糖尿病性心力衰竭、酒精中毒性心肌病、心脏贮积病、舒张性心力衰竭和收缩性心力衰竭,以及已存在的慢性心力衰竭的急性加重期(加重的心力衰竭)。

[0539] 此外,本发明的化合物还可用于治疗/或预防动脉硬化、紊乱的脂类代谢、血脂蛋白过少症、血脂障碍、高甘油三酸酯血症、高脂血症、高胆固醇血症、无 β 脂蛋白血症、谷固醇血症、黄色瘤病、丹吉尔病、肥胖,肥胖症以及混合性高脂血症和代谢综合征。

[0540] 此外,本发明的化合物还可用于治疗/或预防原发性和继发性雷诺现象、微循环病症、跛行、外周和自主神经病、糖尿病性微血管病、糖尿病视网膜病、糖尿病性四肢溃疡、坏疽、CREST综合征、全身性红斑狼疮(erythematosus)、甲癣、风湿病,以及用于促进伤口愈合。本发明的化合物还适合用于治疗肌肉萎缩症,例如Becker-Kiener肌肉萎缩症(BMD)和Duchenne肌肉萎缩症(DMD)。

[0541] 此外,本发明的化合物适合用于治疗泌尿科病症,例如良性前列腺综合征(BPS)、良性前列腺增生(BPH)、良性前列腺肥大(BPE)、膀胱出口梗阻(BOO)、下泌尿道综合征(LUTS,包括猫泌尿综合征(FUS))、泌尿生殖系统疾病,包括神经原性膀胱过度活动症(OAB)和(IC),失禁(UI),例如混合、急迫性、压力性或充溢性尿失禁(MUI、UII、SUI、OUI)、骨盆痛、雄性和雌性泌尿生殖系统器官的良性和恶性病症。

[0542] 此外,本发明的化合物适合用于治疗/或预防肾病,特别是急性和慢性肾功能不全以及急性和慢性肾衰竭。在本发明的上下文中、术语“肾功能不全”包括肾功能不全的急性和慢性表现,以及包括潜在的或相关的肾病,例如肾血流灌注不足、透析相关性低血压、梗阻性尿路病、肾小球病、肾小球肾炎、急性肾小球肾炎、肾小球硬化症、肾小管间质疾病、肾病疾病(nephropathic diseases)例如原发性和先天性肾病、肾炎、免疫性肾病(如肾移植排斥和免疫复合物诱导的肾病、毒性物质诱导的肾病、造影剂诱导的肾病)、糖尿病和非

糖尿病性肾病、肾盂肾炎、肾囊肿、肾硬化、高血压性肾硬化以及可通过以下进行诊断性表征的肾病综合征：例如肌酐和/或水排泄的异常减少；尿素、氮、钾和/或肌酐的血液浓度的异常升高；肾脏酶（例如谷氨酰基合成酶）的活性改变；尿液渗透压或尿量的改变；微量白蛋白尿、巨量白蛋白尿的增加；肾小球和小动脉的损伤；肾小管扩张（tubular dilatation）；高磷酸盐血症和/或需要透析。本发明还涵盖本发明化合物用于治疗 and/或预防肾功能不全后遗症的用途，例如肺气肿、心力衰竭、尿毒症、贫血、电解质紊乱（例如高钙血症、低钠血症）以及骨代谢和碳水化合物代谢失调。

[0543] 此外，本发明的化合物还适合用于治疗 and/或预防哮喘性疾病、肺动脉高压（PAH）以及肺高压（PH）的其它形式（包括与左心疾病相关的肺高压）、HIV、镰状细胞贫血、血栓栓塞（CTEPH）、结节病、COPD或肺纤维化相关的肺高压、慢性梗阻性肺疾病（COPD）、急性呼吸窘迫综合征（ARDS）、急性肺损伤（ALI）、 $\alpha 1$ 抗胰蛋白酶缺失（AATD）、肺纤维化、肺气肿（例如由吸烟诱导的肺气肿）以及囊性纤维化（CF）。此外，所述化合物可以用作支气管扩张药。

[0544] 在本发明中描述的化合物还是用于控制以NO/cGMP系统紊乱为特征的中枢神经系统疾病的活性组分。它们特别适于在认知失调后改进感知、注意力集中能力、学习能力或记忆力，其中认知失调为像特别在下述状况/疾病/综合征中发生的那些认知失调：例如轻度认知损害、年龄相关的学习和记忆力失调、年龄相关的失忆、血管性痴呆、颅脑损伤、中风、中风后发生的痴呆（中风后痴呆）、创伤后颅脑损伤、注意力集中的整体失调、在具有学习和记忆困难的儿童中的注意力集中失调、阿尔茨海默病、路易小体痴呆、伴随额叶退化的痴呆（包括皮克综合征、帕金森病、进行性核性麻痹）、伴随皮质基底节变性的痴呆、肌萎缩性侧索硬化症（amyotrophic lateral sclerosis, ALS）、亨廷顿舞蹈病、脱髓鞘、多发性硬化、丘脑退化、Creutzfeldt-Jacob痴呆、HIV痴呆、伴随痴呆的精神分裂症或科尔萨科夫精神病。它们还适于治疗 and/或预防中枢神经系统疾病，例如焦虑、紧张和抑郁状态、中枢神经相关的性功能障碍和睡眠障碍，以及适于控制食物、兴奋剂和成瘾性药物摄取的病理性失调。

[0545] 此外，本发明的化合物还适于调节脑血流并因此为控制偏头痛的有效试剂。它们还适于预防和控制脑梗死（脑卒中）后遗症，例如中风、脑局部缺血和颅脑损伤。本发明的化合物还可用于控制疼痛状态和耳鸣。

[0546] 此外，本发明的化合物具有抗炎作用并因此可用作治疗 and/或预防下述疾病的抗炎药：败血症（SIRS）、多器官衰竭（MODS/MOF）、肾脏的炎性疾病、慢性肠炎症（IBD、克罗恩氏病、UC）、胰腺炎、腹膜炎、类风湿性疾病、炎性皮肤病和炎性眼病。

[0547] 此外，本发明的化合物还可用于治疗 and/或预防自身免疫性疾病。

[0548] 此外，本发明的化合物适于治疗 and/或预防内脏器官—例如肺、心脏、肾脏、骨髓以及特别是肝脏—的纤维化疾病，以及皮肤病学纤维化和眼的纤维化疾病。在本发明的上下文上，术语“纤维化疾病”特别涵盖以下术语：肝纤维化、肝硬化、肺纤维化、心内膜心肌纤维化、肾病、肾小球性肾炎、间质性肾纤维化、由糖尿病导致的纤维化损伤、骨髓纤维化及相似的纤维化疾病、硬皮病、硬斑病、瘢痕疙瘩、增生性瘢痕（包括外科手术后增生性瘢痕）、痣、糖尿病视网膜病、增生性玻璃体视网膜病及结缔组织疾病（例如结节病）。

[0549] 此外，本发明的化合物适于控制术后瘢痕，例如由青光眼手术导致的瘢痕。

[0550] 本发明的化合物还可在美容上被用于老化和角质化的皮肤。

[0551] 此外，本发明的化合物适于治疗 and/或预防肝炎、肿瘤（neoplasm）、骨质疏松症、青

光眼和胃轻瘫。

[0552] 本发明还提供本发明的化合物用于治疗和/或预防疾病,特别是上文提及的病症的用途。

[0553] 本发明还提供本发明的化合物用于治疗和/或预防心力衰竭、心绞痛、高血压、肺动脉高压、局部缺血、血管疾病、肾功能不全、血栓栓塞病症、纤维性病症和动脉硬化的用途。

[0554] 本发明还提供本发明的化合物用于治疗和/或预防心力衰竭、心绞痛、高血压、肺动脉高压、局部缺血、血管疾病、肾功能衰竭、血栓栓塞病症、纤维性病症和动脉硬化的方法中。

[0555] 本发明还提供本发明的化合物用于制备治疗和/或预防疾病,特别是上文提及的病症的药剂的用途。

[0556] 本发明还提供本发明的化合物用于制备治疗和/或预防心力衰竭、心绞痛、高血压、肺动脉高压、局部缺血、血管疾病、肾功能衰竭、血栓栓塞病症、纤维性病症和动脉硬化的药剂的用途。

[0557] 本发明还提供使用有效剂量的至少一种本发明的化合物治疗和/或预防疾病,特别是上文提及的病症的方法。

[0558] 本发明还提供使用有效剂量的至少一种本发明的化合物治疗和/或预防心力衰竭、心绞痛、高血压、肺动脉高压、局部缺血、血管疾病、肾功能衰竭、血栓栓塞病症、纤维性病症和动脉硬化的方法。

[0559] 本发明的化合物可以被单独使用或,如果需要的话,与其它活性组分结合使用。本发明还提供药剂,其包含至少一种本发明化合物以及一种或多种其它活性组分,特别用于治疗/或预防上述病症的活性组分。适合的活性组分组合的优选实例包括:

[0560] ·有机硝酸酯和NO供体,例如硝普钠、硝化甘油、单硝酸异山梨酯、二硝酸异山梨酯、吗多明(molsidomine)或SIN-1,以及吸入性NO;

[0561] ·抑制环鸟苷一磷酸(cGMP)分解的化合物,例如磷酸二酯酶(PDE)1、2和/或5的抑制剂,特别是PDE-5抑制剂,例如西地那非、伐地那非和他达拉非;

[0562] ·抗血栓试剂,例如并优选血小板聚集抑制剂、抗凝血剂或血纤维蛋白溶酶物(profibrinolytic substance);

[0563] ·降血压的活性组分,例如并优选钙拮抗剂、血管紧张素ATII拮抗剂、ACE抑制剂、内皮素拮抗剂、肾素抑制剂、 α -受体阻断剂、 β -受体阻断剂、盐皮质激素受体拮抗剂以及利尿剂;和/或

[0564] ·改变脂类代谢的活性组分,例如并优选甲状腺受体激动剂、胆固醇合成抑制剂,优选HMG-CoA还原酶抑制剂或鲨烯合成抑制剂、ACAT抑制剂、CETP抑制剂、MTP抑制剂、PPAR- α 、PPAR- γ 和/或PPAR- δ 激动剂、胆固醇吸收抑制剂、脂肪酶抑制剂、聚合胆汁酸吸附剂、胆汁酸再吸收抑制剂和脂蛋白拮抗剂。

[0565] 抗血栓试剂应优选地被理解为意指选自血小板聚集抑制剂、抗凝血剂或血纤维蛋白溶酶物的化合物。

[0566] 在本发明的一个优选实施方案中,本发明的化合物与血小板聚集抑制剂联合给药,所述血小板聚集抑制剂优选阿司匹林、氯吡格雷(clopidogrel)、噻氯匹定

(ticlopidin)或双嘧达莫(dipyridamole)。

[0567] 在本发明的一个优选实施方案中,本发明的化合物与凝血酶抑制剂联合给药,所述凝血酶抑制剂例如并优选希美加群(ximelagatran)、达比加群(dabigatran)、美拉加群(melagatran)、比伐卢定(bivalirudin)或克赛(clexane)。

[0568] 在本发明的一个优选实施方案中,本发明的化合物与GPIIb/IIIa拮抗剂联合给药,所述GPIIb/IIIa拮抗剂的优选实例是替罗非班(tirofiban)或阿昔单抗(abciximab)。

[0569] 在本发明的一个优选实施方案中,本发明的化合物与因子Xa抑制剂联合给药,所述Xa抑制剂的优选实例是利伐沙班(rivaroxaban)、DU-176b、阿哌沙班(apixaban)、奥米沙班(otamixaban)、非地沙班(fidexaban)、雷扎沙班(razaxaban)、磺达肝癸钠(fondaparinux)、艾卓肝素(idraparinux)、PMD-3112、YM-150、KFA-1982、EMD-503982、MCM-17、MLN-1021、DX9065a、DPC906、JTV803、SSR-126512或SSR-128428。

[0570] 在本发明的一个优选实施方案中,本发明的化合物与肝素或低分子量(LMW)肝素衍生物联合给药。

[0571] 在本发明的一个优选实施方案中,本发明的化合物与维生素K拮抗剂联合给药,所述维生素K拮抗剂的优选实例是香豆素。

[0572] 降血压试剂优选被理解为意指选自以下的化合物:钙拮抗剂、血管紧张素AII拮抗剂、ACE抑制剂、内皮素拮抗剂、肾素抑制剂、 α -受体阻断剂、 β -受体阻断剂、盐皮质激素受体拮抗剂和利尿剂。

[0573] 在本发明的一个优选实施方案中,本发明的化合物与钙拮抗剂联合给药,所述钙拮抗剂的优选实例是硝苯地平(nifedipine)、氨氯地平(amlodipine)、维拉帕米(verapamil)或地尔硫卓(diltiazem)。

[0574] 在本发明的一个优选实施方案中,本发明的化合物与 α_1 -受体阻断剂联合给药,所述 α_1 -受体阻断剂的优选实例是哌唑嗪(prazosin)。

[0575] 在本发明的一个优选实施方案中,本发明的化合物与 β -受体阻断剂联合给药,所述 β -受体阻断剂的优选实例是普萘洛尔(propranolol)、阿替洛尔(atenolol)、噻吗洛尔(timolol)、吲哚洛尔(pindolol)、阿普洛尔(alprenolol)、氧烯洛尔(oxprenolol)、喷布洛尔(penbutolol)、布拉洛尔(bupranolol)、美替洛尔(metipranolol)、纳多洛尔(nadolol)、甲吲洛尔(mepindolol)、卡拉洛尔(carazalol)、索他洛尔(sotalol)、美托洛尔(metoprolol)、倍他洛尔(betaxolol)、塞利洛尔(celiprolol)、比索洛尔(bisoprolol)、卡替洛尔(carateolol)、艾司洛尔(esmolol)、拉贝洛尔(labetalol)、卡维地洛(carvedilol)、阿达洛尔(adaprolol)、兰地洛尔(landiolol)、奈比洛尔(nebivolol)、依泮洛尔(epanolol)或布新洛尔(bucindolol)。

[0576] 在本发明的一个优选实施方案中,本发明的化合物与血管紧张素AII拮抗剂联合给药,所述血管紧张素AII拮抗剂的优选实例是洛沙坦(losartan)、坎地沙坦(candesartan)、缬沙坦(valsartan)、替米沙坦(telmisartan)或恩布沙坦(embursatan)。

[0577] 在本发明的一个优选实施方案中,本发明的化合物与ACE抑制剂联合给药,所述ACE抑制剂的优选实例是依那普利(enalapril)、卡托普利(captopril)、赖诺普利(lisinopril)、雷米普利(ramipril)、地拉普利(delapril)、福辛普利(fosinopril)、奎诺普利(quinopril)、培哚普利(perindopril)或泉多普利(trandopril)。

[0578] 在本发明的一个优选实施方案中,本发明的化合物与内皮素拮抗剂联合给药,所述内皮素拮抗剂的优选实例是波生坦(bosentan)、达卢生坦(darusentan)、安倍生坦(ambrisentan)或西他生坦(sitaxsentan)。

[0579] 在本发明的一个优选实施方案中,本发明的化合物与肾素抑制剂联合给药,所述肾素抑制剂的优选实例是阿利吉仑(aliskiren)、SPP600或SPP800。

[0580] 在本发明的一个优选实施方案中,本发明的化合物与盐皮质激素-受体拮抗剂联合给药,所述盐皮质激素受体拮抗剂的优选实例是螺内酯(spironolactone)或依普利酮(eplerenone)。

[0581] 在本发明的一个优选实施方案中,本发明的化合物与下述物质联合给药:袢利尿剂,例如呋塞米(furosemide)、托拉塞米(torasemide)、布美他尼(bumetanide)和吡咯他尼(piretanide);保钾利尿剂,例如阿米洛利(amiloride)和氨苯蝶啶(triamterene);醛固酮拮抗剂,例如螺内酯(spironolactone)、坎利酸钾(potassiumcanrenoate)和依普利酮(eplerenone);以及噻嗪类利尿剂,例如氢氯噻嗪(hydrochlorothiazide)、氯噻酮(chlorthalidone)、希帕胺(xipamide)和吲达帕胺(indapamide)。

[0582] 调节脂类代谢的试剂优选被理解为意指选自以下化合物:CETP抑制剂、甲状腺受体激动剂、胆固醇合成抑制剂如HMG-CoA还原酶抑制剂或鲨烯合成抑制剂、ACAT抑制剂、MTP抑制剂、PPAR- α 、PPAR- γ 和/或PPAR- δ 激动剂、胆固醇吸收抑制剂、聚合胆汁酸吸附剂、胆汁酸再吸收抑制剂、脂肪酶抑制剂和脂蛋白拮抗剂。

[0583] 在本发明的一个优选实施方案中,本发明的化合物与CETP抑制剂联合给药,所述CETP抑制剂的优选实例是达塞曲匹(dalcetrapib)、BAY60-5521、安塞曲匹(anacetrapib)或CETP疫苗(CETi-1)。

[0584] 在本发明的一个优选实施方案中,本发明的化合物与甲状腺受体激动剂联合给药,所述甲状腺受体激动剂的优选实例是D-甲状腺素、3,5,3'-三碘甲状腺原氨酸(T3)、CGS23425或阿昔替罗(axitirome)(CGS26214)。

[0585] 在本发明一个优选实施方案中,本发明的化合物与他汀类的HMG-CoA还原酶抑制剂联合给药,所述他汀类的HMG-CoA还原酶抑制剂的优选实例是咯伐他汀(lovastatin)、辛伐他汀(simvastatin)、普伐他汀(pravastatin)、氟伐他汀(fluvastatin)、阿托伐他汀(atorvastatin)、罗伐他汀(rosuvastatin)或匹伐他汀(pitavastatin)。

[0586] 在本发明的一个优选实施方案中,本发明的化合物与鲨烯合成抑制剂联合给药,所述鲨烯合成抑制剂的优选实例是BMS-188494或TAK-475。

[0587] 在本发明的一个优选实施方案中,本发明的化合物与ACAT抑制剂联合给药,所述ACAT抑制剂的优选实例是阿伐麦布(avasimibe)、甲亚油酰胺(melinamide)、帕替麦布(pactimibe)、依鲁麦布(eflucimibe)或SMP797。

[0588] 在本发明的一个优选实施方案中,本发明的化合物与MTP抑制剂联合给药,所述MTP抑制剂的优选实例是英普他派(implitapide)、BMS201038、R103757或JTT130。

[0589] 在本发明的一个优选实施方案中,本发明的化合物与PPAR- γ 激动剂联合给药,所述PPAR- γ 激动剂的优选实例是吡格列酮(pioglitazone)或罗格列酮(rosiglitazone)。

[0590] 在本发明的一个优选实施方案中,本发明的化合物与PPAR- δ 激动剂联合给药,所述PPAR- δ 激动剂的优选实例是GW501516或BAY68-5042。

[0591] 在本发明的一个优选实施方案中,本发明的化合物与胆固醇吸收抑制剂联合给药,所述胆固醇吸收抑制剂的优选实例是依泽替米贝(ezetimibe)、替奎安(tiqueside)或帕马昔(pamaqueside)。

[0592] 在本发明的一个优选实施方案中,本发明的化合物与脂肪酶抑制剂联合给药,所述脂肪酶抑制剂的优选实例是奥利司他(orlistat)。

[0593] 在本发明的一个优选实施方案中,本发明的化合物与聚合胆汁酸吸附剂联合给药,所述聚合胆汁酸吸附剂的优选实例是消胆胺(cholestyramine)、考来替泊(colestipol)、考来索文(colesolvam)、考来胶(CholestaGel)或考来替兰(colestimide)。

[0594] 在本发明的一个优选实施方案中,本发明的化合物与胆汁酸再吸收抑制剂联合给药,所述胆汁酸再吸收抑制剂的优选实例是ASBT(=IBAT)抑制剂,例如AZD7806、S-8921、AK-105、BARI-1741、SC-435或SC-635。

[0595] 在本发明的一个优选实施方案中,本发明的化合物与脂蛋白拮抗剂联合给药,所述脂蛋白拮抗剂的优选实例是吉卡宾钙(gemcabene calcium)(CI-1027)或烟酸。

[0596] 本发明还提供药物,所述药物包含至少一种本发明化合物,通常连同一种或多种惰性的、非毒性的、药学上合适的赋形剂,以及提供其用于上文提及的目的的用途。

[0597] 本发明的化合物可具有全身作用和/或局部作用。为此目的,其可以适合的方式给药,例如通过口服、肠胃外、肺、鼻、舌下、舌、颊、直肠、真皮、透皮、结膜或耳途径给药,或作为移植物或支架给药。

[0598] 对于这些给药途径,本发明的化合物可以以合适的给药形式给药。

[0599] 用于口服给药的合适给药形式为这样的给药形式:所述给药形式根据现有技术发挥作用,快速和/或以缓和方式释放本发明的化合物并且含有晶体和/或无定形化的和/或溶解的形式,本发明的化合物,例如片剂(未包衣或包衣片剂,例如具有耐胃液的包衣或延缓溶解的包衣或不溶性的包衣,所述包衣控制本发明化合物的释放)、在口腔中迅速崩解的片剂或膜剂/扁片剂(oblate)、膜剂/冻干剂、胶囊剂(例如硬明胶或软明胶胶囊)、糖衣片剂、颗粒剂、丸剂、粉剂、乳剂、悬液剂、气溶胶或溶液剂。

[0600] 肠胃外给药可以避开吸收步骤(例如通过静脉内、动脉内、心内、椎内或腰髓内给药)或包括吸收(例如通过肌内、皮下、皮内、经皮或腹膜给药)。适于肠胃外给药的剂型包括以溶液剂、悬液剂、乳剂、冻干剂或无菌粉剂形式的注射和输注用制品。

[0601] 对于其它给药途径,适合的实例为吸入药物形式(包括粉末吸入剂、喷雾剂)、鼻用滴剂、溶液剂或喷雾剂;用于舌、舌下或颊给药的片剂、膜剂/扁片剂或胶囊剂;栓剂、耳部或眼部制品、阴道胶囊剂、水性悬液剂(洗剂、振荡合剂)、亲脂性悬液剂、软膏剂、膏剂、透皮治疗系统(例如贴剂)、乳剂、糊剂、发泡剂、洒粉剂、移植物或支架。

[0602] 优选口服或肠胃外给药,特别是口服给药。

[0603] 本发明的化合物可以被转化成上文列出的给药形式。这可用本身已知的方式,通过与惰性的、非毒性的、药学上合适的赋形剂混合来进行。这些赋形剂包括载体物质(例如微晶纤维素、乳糖、甘露醇)、溶剂(例如液体聚乙二醇)、乳化剂和分散剂或润湿剂(例如十二烷基硫酸钠、聚氧脱水山梨糖醇油酸酯)、粘合剂(例如聚乙烯吡咯烷酮)、合成和天然的聚合物(例如白蛋白)、稳定剂(例如抗氧化剂,例如抗坏血酸)、染料(例如无机颜料,例如铁氧化物)以及调味剂和/或矫味剂。

[0604] 一般来说,已发现有益的是,对于肠胃外给药,给药量为约0.001至1mg/kg体重,优选约0.01至0.5mg/kg体重以获得有效结果。对于口服给药,剂量为约0.001至2mg/kg体重,优选约0.001至1mg/kg体重。

[0605] 然而,在适当情况下,可能偏离所述剂量是有必要的,特别是根据体重、给药途径、对活性组分的个体响应、制剂性质及进行给药的时间或间隔进行偏离。例如,在一些情况下,低于上述最小量可能是足够的,而在其它情况下,必须超过所述上限。当给予较大的量时,建议将这些剂量分成一天内的几个单独剂量。

[0606] 下列具体实施例解释了本发明。本发明不限于这些实施例。

[0607] 除非另有说明,在下列测试和实施例中的百分比为重量百分比;份为重量份。对于液体/液体溶液的溶剂比例、稀释比例及浓度数值分别以体积计。

[0608] A. 实施例

[0609] 缩写和首字母缩略词:

[0610]	aq.	水溶液
[0611]	calc.	计算值
[0612]	br s	宽单峰 (在NMR中)
[0613]	DCI	直接化学电离 (在MS中)
[0614]	DMF	二甲基甲酰胺
[0615]	DMSO	二甲基亚砷
[0616]	d. Th	理论值 (在产率中)
[0617]	eq.	当量
[0618]	ESI	电喷雾电离 (在MS中)
[0619]	Et	乙基
[0620]	gef.	发现值
[0621]	h	小时
[0622]	HPLC	高压、高效液相色谱
[0623]	HRMS	高分辨率质谱
[0624]	conc.	浓缩
[0625]	LC-MS	与液相色谱联用的质谱
[0626]	Me	甲基
[0627]	min	分钟
[0628]	MS	质谱
[0629]	NMR	核磁共振光谱
[0630]	$\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot x\text{CH}_2\text{Cl}_2$	[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II) - 二氯甲烷络合物
[0631]	Ph	苯基
[0632]	RT	室温
[0633]	R_t	保留时间 (在HPLC中)
[0634]	THF	四氢呋喃
[0635]	UV	紫外光谱
[0636]	v/v	(溶液的) 体积与体积比。

[0637] LC/MS方法:

[0638] 方法1:

[0639] 仪器:水 ACQUITY SQD UPLC系统;柱:水 Acquity UPLC HSS T3 1.8 μ 50x1 mm;流动相A:1升水+0.25 ml 99%浓度的甲酸,流动相B:1升乙腈+0.25 ml 99%浓度的甲酸;梯度:0.0分钟90%A→1.2分钟5%A→2.0分钟5%A;烘箱温度:50℃;流速:0.40ml/分钟;UV检测:208-400nm。

[0640] 方法2:

[0641] 仪器:水 ACQUITY SQD UPLC系统;柱:水 Acquity UPLC HSS T3 1.8 μ 30 x 2 mm;流动相A:1升水+0.25 ml 99%浓度的甲酸,流动相B:1升乙腈+0.25 ml 99%浓度的甲酸;梯度:0.0分钟90%A→1.2分钟5%A→2.0分钟5%A;烘箱温度:50℃;流速:0.60ml/分钟;UV检测:208-400nm。

[0642] 方法3:

[0643] 仪器:配有水 UPLC Acquity的Micromass Quattro Premier;柱:Thermo Hypersil GOLD 1.9 μ 50 x1mm;流动相A:1升水+0.5 ml 50%浓度的甲酸,流动相B:1升乙腈+0.5 ml 50%浓度的甲酸;梯度:0.0分钟97%A→0.5分钟97%A→3.2分钟5%A→4.0分钟5%A;烘箱温度:50℃;流速:0.3ml/分钟;UV检测:210nm。

[0644] 方法4:

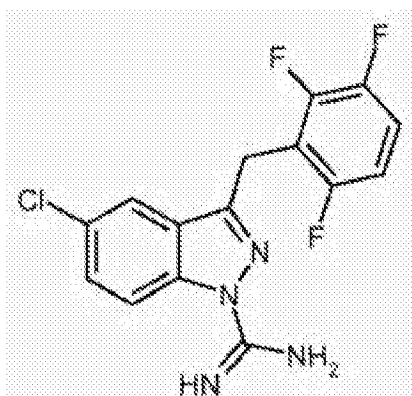
[0645] MS仪器型号:水 (Micromass) Quattro Micro;HPLC仪器型号:Agilent 1100 Series;柱:Thermo Hypersil GOLD 3 μ 20 x 4 mm;流动相A:1升水+0.5 ml 50%浓度的甲酸,流动相B:1升乙腈+0.5 ml 50%浓度的甲酸;梯度:0.0分钟100%A→3.0分钟10%A→4.0分钟10%A;烘箱温度:50℃;流速:2ml/分钟;UV检测:210nm。

[0646] 原料化合物和中间体:

[0647] 实施例1A

[0648] 5-氯-3-(2,3,6-三氟苄基)-1H-吡唑-1-甲酰亚胺酰胺

[0649]



[0650] 将4.60 g (10.96 mmol)的2-[1-(2-溴-5-氯苯基)-2-(2,3,6-三氟苄基)亚乙基]胍甲酰亚胺酰胺 (WO 2010/065275, 实施例3, 步骤B, 第36-37页中描述了此化合物的合成)和2.09 g (10.96 mmol)的碘化亚铜(I)首先装入在1升圆底烧瓶中的NMP (150 ml)中,然后在预热至170℃的油浴中搅拌14分钟。该反应混合物随后在冰浴中冷却,并与冰水混合物(400 ml)混合,并加入浓氨水溶液 (200 ml)。搅拌15分钟后,通过抽吸过滤出固体。将残余物溶解在乙酸乙酯中,用水洗涤两次并干燥,以及在旋转蒸发仪上除去溶剂。获得3.00 g

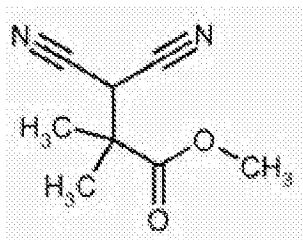
(理论值的39%,纯度49%)的标题化合物。粗产物进一步反应而不用进行纯化。

[0651] LC-MS (方法1): $R_t = 0.80$ 分钟; MS (ESIpos): $m/z = 339$ (M+H)⁺

[0652] 实施例 2A

[0653] 3,3-二氰基-2,2-二甲基丙酸甲酯

[0654]



[0655] 在THF (91 ml)中,将1.816 g (45.411 mmol)的氢化钠 (60%在矿物油中)逐渐地与3 g (45.411 mmol)的丙二腈混合。随后,加入5.876 ml (45.411 mmol)的2-溴-2-甲基丙酸甲酯,反应混合物在室温下搅拌过夜。然后,加入另外5.876 ml (45.411 mmol)的2-溴-2-甲基丙酸甲酯,并将反应混合物加热至50℃过夜。然后再另外加入1.762 ml (13.623 mmol)的2-溴-2-甲基丙酸甲酯,并将反应混合物加热至50℃另外4小时。然后将此混合物与饱和碳酸氢钠水溶液混合,并用乙酸乙酯萃取三次。合并的有机相用饱和氯化钠水溶液洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并浓缩至干燥。由此获得8.9 g的粗产物,所述粗产物通过色谱法在硅胶上进行纯化(4:1 环己烷-乙酸乙酯)。

产量: 6.47 g (理论值的85%)

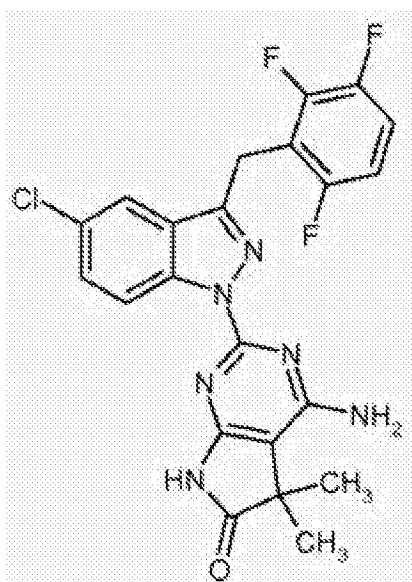
[0656]

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.40 (s, 6H), 3.74 (s, 3H), 5.27 (s, 1H).

[0657] 实施例 3A

[0658] 4-氨基-2-[5-氯-3-(2,3,6-三氟苄基)-1H-吡唑-1-基]-5,5-二甲基-5,7-二氢-6H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-酮

[0659]



[0660] 将来自实施例 1A的350 mg (0.52 mmol,纯度49%)粗产物和实施例2A的301 mg (1.81 mmol)产物首先装入叔丁醇 (2.3 ml)中,并加入98.6 mg (0.88 mmol)的叔丁醇钾。将反应混合物加热回流18小时。冷却之后,该反应混合物用乙酸乙酯稀释,并用约7%的氯化

铵水溶液洗涤。有机相进行干燥并在旋转蒸发仪上除去溶剂。残余物通过色谱法在150 ml 的硅胶上用1:1 的环己烷/乙酸乙酯进行纯化。获得120 mg (理论值的38%)的标题化合物。

[0661]

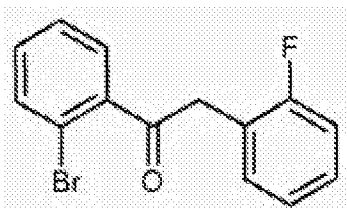
LC-MS (方法2): $R_t = 1.14$ 分钟; MS (ESIpos): $m/z = 473$ (M+H)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1.34 (s, 6H), 4.46 (s, 2H), 7.00 (br. s., 2H), 7.16 - 7.25 (m, 1H), 7.42 - 7.51 (m, 1H), 7.51 - 7.58 (m, 1H), 7.90 - 7.94 (m, 1H), 8.83 (d, 1H), 11.10 (s, 1H).

[0662] 实施例 4A

[0663] 1-(2-溴苯基)-2-(2-氟苯基)乙酮

[0664]



[0665] 将15.0 g (69.8 mmol)的2-溴苯甲酸甲酯和11.8 g (76.7 mmol)的2-氟苯基乙酸首先在-70℃ 下在氩气气氛下装入THF (278 ml)中,并在20分钟内逐滴加入174 ml在THF中的1M六甲基乙硅氮烷钠的溶液。将反应混合物升温至0℃并在此温度下搅拌30分钟,和加入1N 盐酸 (278 ml)。在进行剧烈搅拌同时放出气体(CO₂ 消去反应)之后,用乙酸乙酯(500 ml)萃取该反应混合物。有机相用饱和碳酸氢钠溶液洗涤两次,用水洗涤一次,和用饱和氯化钠水溶液洗涤一次。干燥和在旋转蒸发仪上除去溶剂之后,获得16.8 g 的残余物(纯度为55%)。将残余物溶解在THF (140 ml)中,加入1N氢氧化钠溶液(70 ml),并在室温下搅拌下该混合物4小时,以便水解过量的酯。在旋转蒸发仪上除去THF,并用乙醚萃取水相,有机相用饱和碳酸氢钠溶液和饱和氯化钠水溶液洗涤。干燥并除去溶剂之后,获得12.2 g 的残余物(纯度约为 80%)。将残余物溶解在THF (100 ml),加入1N氢氧化钠溶液(40 ml),和该混合物在室温下搅拌过夜。在旋转蒸发仪上除去THF,水相用乙醚萃取,有机相用饱和碳酸氢钠溶液和饱和氯化钠水溶液洗涤。干燥并除去溶剂之后,分离得到7.90 g (理论值的37%)的标题化合物。

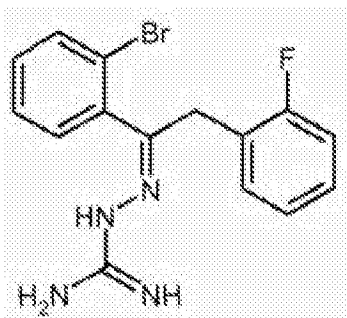
[0666]

¹H-NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 4.35 (s, 2H), 7.14 - 7.22 (m, 2H), 7.30 - 7.39 (m, 2H), 7.41 - 7.47 (m, 1H), 7.49 - 7.55 (m, 1H), 7.70 - 7.78 (m, 2H).

[0667] 实施例 5A

[0668] 2-[1-(2-溴苯基)-2-(2-氟苯基)亚乙基]胍甲酰亚胺酰胺

[0669]



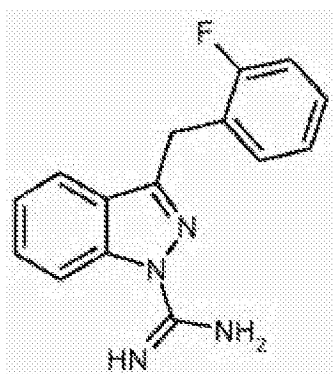
[0670] 将7.80 g (26.6 mmol)的实施例 4A化合物和5.88 g (53.2 mmol)的氨基胍盐酸盐首先装入乙二醇 (193 ml)中,并加入8.50 g (59.9 mmol)的三氟化硼-乙醚络合物。使用蒸馏装置在120℃下加热该反应混合物2小时。冷却之后,加入另外5.88 g (53.2 mmol)的氨基胍盐酸盐和8.50 g (59.9 mmol)的三氟化硼-乙醚络合物,并在120℃下搅拌该混合物3小时。冷却之后,加入水(750 ml)并使用1N 氢氧化钠溶液将pH调节为11-12。在晶体开始形成之后,加入300 g冰,搅拌该混合物5分钟,然后过滤出固体。残余物首先用水洗涤,然后用戊烷洗涤,并在减压下干燥。获得8.30 g (理论值的87%)的标题化合物。

[0671]

LC-MS (方法1): $R_t = 0.78$ 分钟; MS (ESIpos): m/z (Br 同位素 1 + 2) = 349 + 351 (M+H)⁺

[0672] 实施例 6A

[0673] 3-(2-氟苄基)-1H-吡唑-1-甲酰亚胺酰胺



[0674]

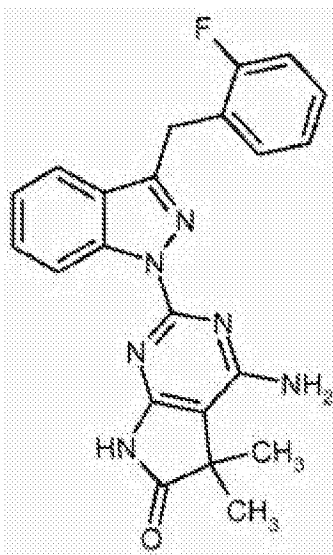
[0675] 将320 ml的N-甲基吡咯烷酮加热至140℃,加入8.20 g (23.5 mmol)的实施例 5A化合物和4.47 g (23.5 mmol) 碘化亚铜(I),该混合物在170℃的浴温下搅拌14分钟,然后将该反应混合物逐渐加入到1升的冰水中,并加入浓氨水溶液 (350 ml)。搅拌5分钟之后,加入1升乙酸乙酯,并搅拌该混合物10分钟。水相用乙酸乙酯萃取1次,合并的有机相用水洗涤三次。干燥并在旋转蒸发仪上除去溶剂之后,获得7.10 g (理论值的74 %,纯度66%)的标题化合物。粗产物进一步反应而不进行纯化。

[0676] LC-MS (方法1): $R_t = 0.68$ 分钟; MS (ESIpos): $m/z = 269$ (M+H)⁺

[0677] 实施例 7A

[0678] 4-氨基-2-[3-(2-氟苄基)-1H-吡唑-1-基]-5,5-二甲基-5,7-二氢-6H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-酮

[0679]



[0680] 将来自实施例 6A的7.00 g (17.2 mmol,纯度66%)粗产物和5.72 g (34.4 mmol)的实施例 2A的化合物首先装入叔丁醇 (77.0 ml)中,并加入3.29 g (29.3 mmol)的叔丁醇钾。将反应混合物加热回流18小时。冷却之后,反应混合物用乙酸乙酯稀释,并用约7%的氯化铵水溶液洗涤。有机相用饱和氯化钠水溶液洗涤并干燥,并在旋转蒸发仪上除去溶剂。残余物通过色谱法在600 ml的硅胶上用2:3 环己烷/乙酸乙酯纯化。获得固体形式的2.20 g (理论值的29 %)的标题化合物。

[0681]

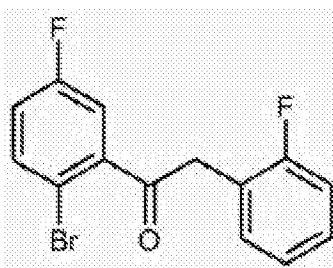
LC-MS (方法3): $R_t = 2.19$ 分钟; MS (ESIpos): $m/z = 403$ (M+H)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm]= 1.35 (s, 6H), 4.39 (s, 2H), 6.97 (br. s., 2H), 7.11 - 7.18 (m, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.24 - 7.33 (m, 2H), 7.36 (t, 1H), 7.50 (t, 1H), 7.70 (d, 1H), 8.82 (d, 1H), 11.10 (s, 1H).

[0682] 实施例 8A

[0683] 1-(2-溴-5-氟苯基)-2-(2-氟苯基)乙酮

[0684]



[0685] 在-70℃下在氩气气氛下将15.0 g (63.1 mmol)的2-溴-5-氟苯甲酸甲酯和11.7 g (75.7 mmol)的2-氟苯基乙酸首先装入THF (278 ml)中,和在20分钟内逐滴加入在THF (158 ml)中的六甲基乙硅氮烷钠的1M溶液。反应混合物在此温度下搅拌30分钟,升温至0℃,并在0℃下搅拌另外30分钟,然后加入1N 盐酸 (251 ml)。剧烈搅拌同时放出气体(CO₂消去反应)1小时之后,用乙酸乙酯 (700 ml)萃取该反应混合物。有机相用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤两次,用水洗涤一次,和用饱和氯化钠水溶液洗涤一次。干燥并在旋转蒸发仪上除去溶剂之后,获得16.9 g的残余物(纯度50%)。将残余物溶解在THF (200 ml)中,加入1N 氢

氧化钠溶液(100 ml),该混合物在室温下搅拌过夜。在旋转蒸发仪上除去THF,水相用乙醚萃取,有机相用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和氯化钠水溶液洗涤。干燥并在旋转蒸发仪上除去溶剂之后,分离得到固体形式的9.10 g (理论值的42%)的标题化合物。

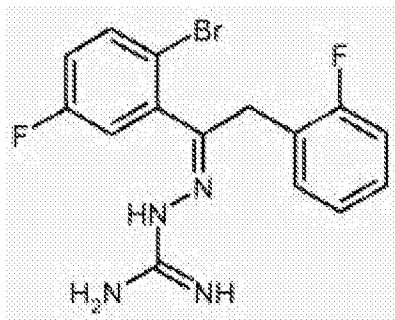
[0686]

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 4.36 (s, 2H), 7.14 - 7.24 (m, 2H), 7.30 - 7.39 (m, 3H), 7.71 - 7.80 (m, 2H).

[0687] 实施例 9A

[0688] 2-[1-(2-溴-5-氟苯基)-2-(2-氟苯基)亚乙基]胍甲酰亚胺酰胺

[0689]



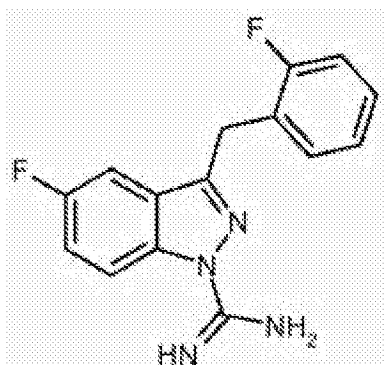
[0690] 将9.00 g (28.9 mmol)的实施例 8A化合物和6.40 g (58.9 mmol)的氨基胍盐酸盐首先装入乙二醇 (207 ml)中,和加入9.24 g (65.1 mmol)的三氟化硼-乙醚络合物。使用蒸馏装置将反应混合物在120℃下加热2小时。冷却之后,加入另外6.40 g (58.9 mmol)的氨基胍盐酸盐和 9.24 g (65.1 mmol)的三氟化硼-乙醚络合物,并在120℃下搅拌该混合物3小时。冷却之后,将该反应混合物逐渐加入水(800 ml)中,并用1N 氢氧化钠溶液调节pH为11-12。在沉淀开始形成之后,加入300 g冰,并搅拌该混合物15分钟。由于沉淀的黏性,将水倾出,通过每次用200 ml的水再搅拌两次来洗涤残余物。将黏性的沉淀溶解在乙醚中,并用水洗涤,干燥有机相,在旋转蒸发仪上除去溶剂,分离得到泡沫状的6.00 g (理论值的54%)的标题化合物。

[0691] LC-MS (方法1): $R_t \approx 0.80$ 分钟; MS (ESIpos): $m/z = 367 + 369 (M+H)^+$

[0692] 实施例 10A

[0693] 5-氟-3-(2-氟苄基)-1H-吡唑-1-甲酰亚胺酰胺

[0694]



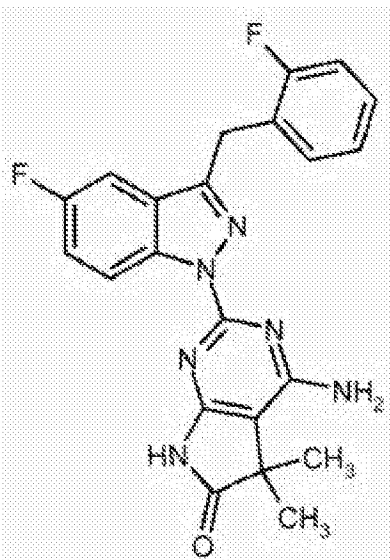
[0695] 将222 ml的N-甲基吡咯烷酮加热至140℃,加入6.00 g (16.3 mmol)的实施例 9A化合物和3.11 g (16.3 mmol) 碘化亚铜(I),该混合物在170℃的浴温下搅拌14分钟,然后将该反应混合物逐渐加入到700 ml的冰水中,并加入浓氨水溶液 (230 ml)。搅拌5分钟之

后,加入700 ml的乙酸乙酯,并搅拌该混合物10分钟。水相用乙酸乙酯再萃取一次,合并的有机相用水洗涤三次。干燥并在旋转蒸发仪上除去溶剂之后,获得6.00 g (理论值的64%,纯度50%)的产物。粗产物进一步反应而无需纯化。

[0696] LC-MS (方法3): $R_t = 1.60$ 分钟; MS (ESIpos): $m/z = 287$ ($M+H$)⁺

[0697] 实施例 11A

[0698] 4-氨基-2-[5-氟-3-(2-氟苄基)-1H-吡唑-1-基]-5,5-二甲基-5,7-二氢-6H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-酮



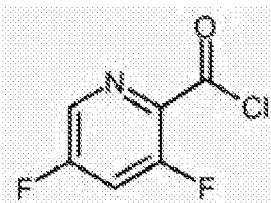
[0699]

[0700] 将6.00 g (约10.5 mmol,纯度50%)的来自实施例 10A 的粗产物和5.22 g (31.4 mmol)的实施例 2A化合物首先装入叔丁醇(46.0 ml)中,并加入2.00 g (17.8 mmol)的叔丁醇钾。将反应混合物加热回流18小时。冷却之后,该混合物用乙酸乙酯稀释,并用约7%的氯化铵水溶液萃取。有机相用饱和氯化钠水溶液洗涤并干燥,并在旋转蒸发仪上除去溶剂。残余物通过色谱法在600 ml的硅胶上用2:3 环己烷/乙酸乙酯进行纯化。含产物的部分进行浓缩,并用约20 ml的乙醚搅拌,用抽吸过滤并用乙醚洗涤。获得固体形式的1.80 g (理论值的37%)的标题化合物。

[0701] LC-MS (方法1): $R_t = 1.00$ 分钟; MS (ESIpos): $m/z = 421$ ($M+H$)⁺

[0702] 实施例 12A

[0703] 3,5-二氟吡啶-2-甲酰氯



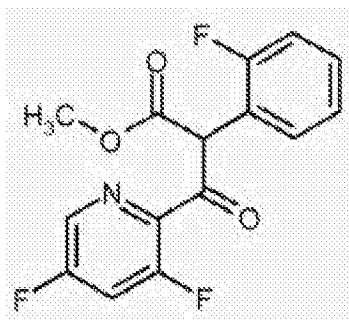
[0704]

[0705] 将在亚硫酸氯(21 ml)中的5.00 g (31.4 mmol)的3,5-二氟吡啶-2-甲酸的悬浮液加热回流5小时。浓缩该溶液,将残余物两次放入少量甲苯中并再次浓缩。由此获得3.80 g固体,所述固体被直接进一步转化而无需进一步纯化。

[0706] 实施例 13A

[0707] 3-(3,5-二氟吡啶-2-基)-2-(2-氟苄基)-3-氧代丙酸甲酯

[0708]



[0709] 在氩气下将21.4 ml (21.4 mmol)的六甲基乙硅氮烷锂(1.0 M在THF中)首先装入THF (30 ml)中,在-78℃下逐滴加入在THF (15 ml)中的3.00 g (17.8 mmol) 2-氟苯基乙酸甲酯的溶液。将该反应混合物在-78℃下搅拌1小时,然后逐滴加入在THF (15 ml)中的3.80 g (21.4 mmol)来自实施例 12A的化合物的溶液。该溶液在-78℃下搅拌1小时,然后升至室温,分批加入饱和氯化铵水溶液。该混合物用水稀释,并用乙酸乙酯萃取两次。合并的有机相在硫酸钠上干燥,过滤并浓缩。残余物用MTBE搅拌,滤出固体,并浓缩滤液。残余物通过硅胶色谱法(洗脱剂:30:1,20:1 环己烷-乙酸乙酯)纯化后获得3.66 g (纯度87%,理论值的57%)的标题化合物。粗产物被转化而无需进一步的纯化。

[0710]

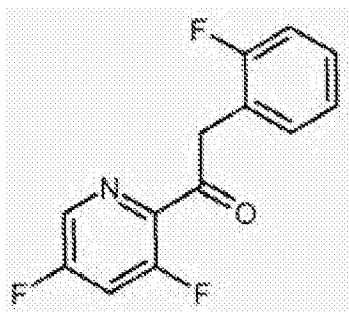
LC-MS(方法1): $R_t = 1.05$ 分钟; MS (ESIpos): $m/z = 310$ (M+H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 3.66$ (s, 3H), 6.25 (s, 1H), 7.20 - 7.28 (m, 4H), 7.31 - 7.38 (m, 1H), 8.15 - 8.23 (m, 1H), 8.68 - 8.71 (m, 1H).

[0711] 实施例 14A

[0712] 1-(3,5-二氟吡啶-2-基)-2-(2-氟苯基)乙酮

[0713]



[0714] 将11.65 g (37.67 mmol)来自实施例 13A的化合物首先装入 DMSO (37 ml)中。随后,加入2.42 g (41.44 mmol)的氯化钠和水 (7 ml),然后在150℃下在微波中搅拌该混合物30分钟。该反应混合物用乙酸乙酯稀释,有机相用水洗涤三次,用饱和氯化钠水溶液洗涤一次,在硫酸钠上干燥,过滤并浓缩。由此获得9.07 g (89%,理论值的85%)的固体形式的期望化合物,其被转化而无需进一步纯化。

[0715]

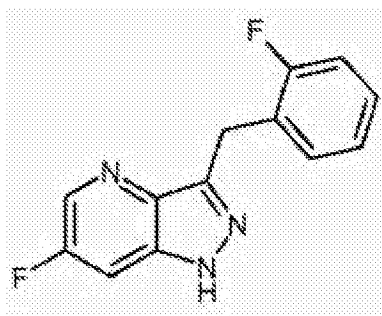
LC-MS(方法1): $R_t = 1.05$ 分钟; MS (ESIpos): $m/z = 252$ (M+H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 4.53$ (s, 2H), 7.15 - 7.22 (m, 2H), 7.30 - 7.37 (m, 2H), 8.11 - 8.18 (m, 1H), 8.70 - 8.72 (m, 1H).

[0716] 实施例 15A

[0717] 6-氟-3-(2-氟苄基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶

[0718]



[0719] 将9.07 g (32.4 mmol)的来自实施例 14A的化合物首先装入吡啶 (84 ml) 中。随后,加入8.10 g (162 mmol)的水合肼和19.8 mg (0.162 mmol)的4-二甲基氨基吡啶,将该混合物加热回流30分钟。该反应混合物在室温下用乙酸乙酯稀释并用10%柠檬酸水溶液洗涤四次。有机相随后用饱和氯化钠水溶液洗涤,在硫酸钠上干燥,过滤并浓缩。用MTBE混合残余物并滤出固体。后者在高真空下干燥并获得1.79 g (79%,理论值的18%)的标题化合物。浓缩滤液并获得另外4.86 g (61%,理论值的37%)的标题化合物。合并两部分并进行转化而无需进一步纯化。

[0720]

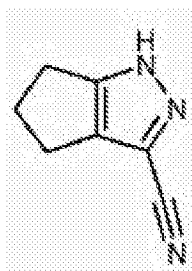
LC-MS (方法 4): $R_t = 1.87$ 分钟; MS (ESIpos): $m/z = 246$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 4.33$ (s, 2H), 7.06 - 7.12 (m, 1H), 7.12 - 7.19 (m, 1H), 7.22 - 7.29 (m, 1H), 7.29 - 7.35 (m, 1H), 7.87 (dd, 1H), 7.84 - 7.89 (m, 1H), 8.48 - 8.51 (br. s, 1H).

[0721] 实施例 16A

[0722] 1,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡唑-3-甲腈

[0723]

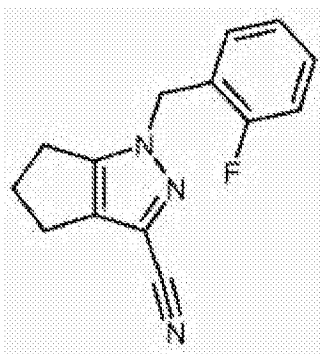


[0724] *Org. Process Res. Dev.* 2009, 13, 543中描述了该化合物的制备。

[0725] 实施例 17A

[0726] 1-(2-氟苄基)-1,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡唑-3-甲腈

[0727]



[0728] 将10.320 g (77.50 mmol)的1,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡啶-3-甲腈溶解在100 ml的DMF中,加入30.304 g (93.01 mmol)的碳酸铯和16.116 g (85.26 mmol)的2-氟苄基溴,该混合物在室温下搅拌过夜。浓缩该混合物,并放入二氯甲烷中,并加入水。分离出有机相,水相用二氯甲烷萃取两次。合并的有机相用饱和氯化钠水溶液洗涤,通过硅树脂过滤器过滤并浓缩。残余物通过快速色谱法(洗脱剂:己烷/乙酸乙酯,梯度)在硅胶上进行纯化。获得11.37 g (理论值的60%)的目标化合物。

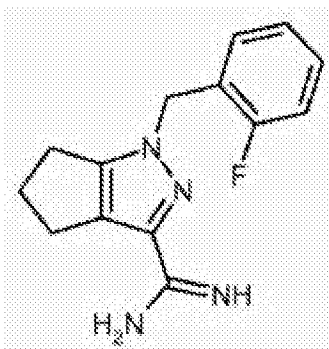
[0729]

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 2.59-2.64 (m, 4H), 5.33 (s, 2H), 7.15-7.23 (m, 2H), 7.27-7.33 (m, 1H), 7.36-7.43 (m, 1H).

[0730] 实施例 18A

[0731] 1-(2-氟苄基)-1,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡啶-3-甲酰亚胺酰胺

[0732]

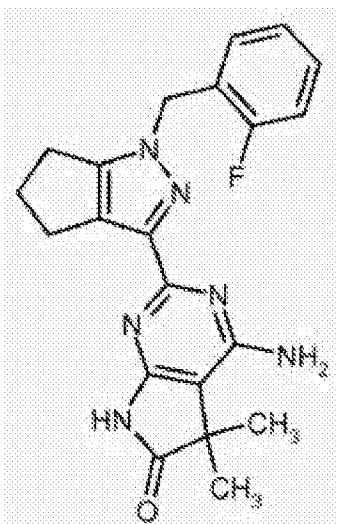


[0733] 在氮气气氛下,将3.600 g (14.92 mmol)的1-(2-氟苄基)-1,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡啶-3-甲腈溶解在37 ml的无水甲醇中。加入1.306 g (24.17 mmol)的甲醇钠,该混合物在室温下搅拌4小时。加入1.452 g (24.17 mmol)的乙酸和1.197 g (22.38 mmol)的氯化铵,该悬浮液在50℃下搅拌过夜。浓缩该反应混合物,将残余物悬浮在100 ml的水和25 ml的1N 盐酸中。用二氯甲烷萃取该混合物。水相用2N 氢氧化钠溶液碱化(pH = 12)并用二氯甲烷/甲醇(v/v = 8:2)的混合物萃取三次。合并的有机相用硫酸钠干燥并浓缩,加入甲苯并再次浓缩该混合物至干燥。获得1.94 g (理论值的50%)的目标化合物。

[0734] 实施例 19A

[0735] 4-氨基-2-[1-(2-氟苄基)-1,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡啶-3-基]-5,5-二甲基-5,7-二氢-6H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-酮

[0736]



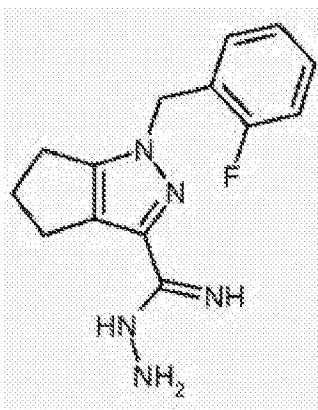
[0737] 将300 mg (1.15 mmol)的1-(2-氟苄基)-1,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡啶-3-甲酰亚胺酰胺与2 ml的叔丁醇、溶解在2 ml叔丁醇中的287 mg (1.38 mmol)的3,3-二氰基-2,2-二甲基丙酸甲酯和181 mg (1.61 mmol)的叔丁醇钾混合,将该混合物在回流下加热72小时。浓缩该混合物至干燥,残余物用水/异丙醇(v/v = 3:1)搅拌。过滤出固体并在高真空下干燥。获得385 mg (理论值的80%)的目标化合物。

[0738] LC-MS (方法1): $R_t = 0.83$ 分钟; MS (ESIpos): $m/z = 393$ (M+H)⁺

[0739] 实施例 20A

[0740] 1-(2-氟苄基)-1,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡啶-3-甲酰亚胺酰肼

[0741]



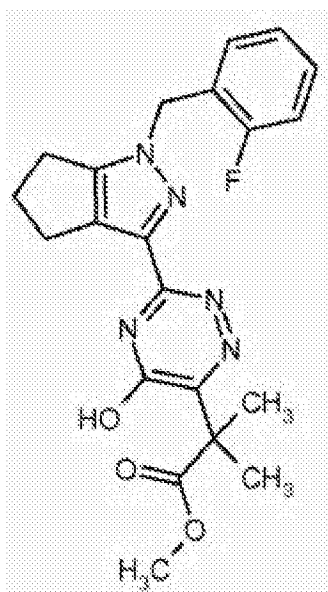
[0742] 将200 mg (0.77 mmol)的1-(2-氟苄基)-1,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡啶-3-甲酰亚胺酰胺首先装入4 ml的乙醇中并冷却至0℃。加入310 mg (3.07 mmol)的三乙胺和48 mg (0.77 mmol)的80% 水合肼,将该混合物在室温下搅拌72小时。该混合物在旋转蒸发仪上进行浓缩,放入乙酸乙酯中并用饱和氯化钠水溶液洗涤三次。有机相在硫酸钠上干燥,在旋转蒸发仪上浓缩并在高真空下干燥。获得209 mg (理论值的100%)的目标化合物。

[0743] LC-MS (方法 1): $R_t = 0.58$ 分钟; MS (ESIpos): $m/z = 274$ (M+H)⁺

[0744] 实施例 21A

[0745] 2-{3-[1-(2-氟苄基)-1,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡啶-3-基]-5-羟基-1,2,4-三嗪-6-基}-2-甲基丙酸甲酯

[0746]



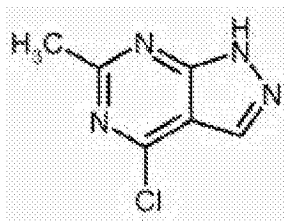
[0747] 将218 mg (1.13 mmol)的2,2-二甲基-3-氧代丁二酸二甲酯首先溶解在5 ml的乙醇中并加热至回流。随后,加入悬浮在5 ml乙醇中的205 mg (0.75 mmol)的1-(2-氟苄基)-1,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡唑-3-甲酰亚胺酰肼,将该混合物在回流下沸腾过夜。冷却之后,过滤该混合物,用少量乙醇洗涤滤饼并浓缩滤液。残余物通过制备型HPLC进行纯化(洗脱剂:乙腈/水,梯度20:80 → 100:0)。获得48 mg的目标化合物(纯度 54%;理论值的8%)。

[0748] LC-MS (方法 1): $R_t = 1.03$ 分钟; MS (ESIpos): $m/z = 412$ ($M+H$)⁺

[0749] 实施例 22A

[0750] 4-氯-6-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶

[0751]

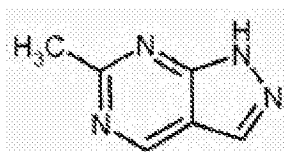


[0752] *J. Org. Chem.* 1958, 23, 191中描述了该化合物的制备。

[0753] 实施例 23A

[0754] 6-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶

[0755]



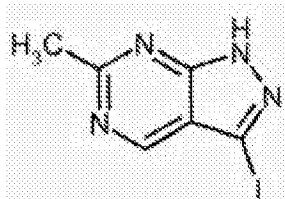
[0756] 将4.464 g (约24.28 mmol, 纯度 92%)的4-氯-6-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶溶解在180 ml的二氧杂环己烷中,加入2.948 g (29.14 mmol)的三乙胺和5.629 g的20%在碳上的氢氧化钾,在3巴和RT下用氢实施氢化反应2天。加入100 ml的乙酸乙酯、2.948 g (29.14 mmol)的三乙胺和 2.000 g 的20%在碳上的氢氧化钾。在3巴和RT下用氢氢化该混合物3小时。该混合物通过Celite过滤并用少量二氧杂环己烷/乙酸乙酯洗涤,在旋转蒸发仪上浓缩滤液。获得2.180 g (纯度73%,理论值的49%)的目标化合物。

[0757] LC-MS (方法 3): $R_t = 0.40$ 分钟; MS (ESIpos): $m/z = 135$ (M+H)⁺

[0758] 实施例 24A

[0759] 3-碘代-6-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶

[0760]



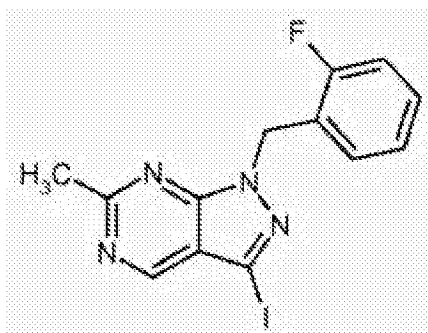
[0761] 将2.180 g (纯度 73%, 约11.82 mmol)的6-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶和3.987 g (17.72 mmol)的N-碘代琥珀酰亚胺溶解在30 ml的DMF中,并将该混合物在80℃下加热2小时。冷却之后,在旋转蒸发仪上浓缩该混合物,残余物用二氯甲烷搅拌,通过抽吸滤出,并在高真空中干燥。获得7.950 g (纯度38%,理论值的100%)的目标化合物。

[0762] LC-MS (方法 1): $R_t = 0.52$ 分钟; MS (ESIpos): $m/z = 261$ (M+H)⁺

[0763] 实施例 25A

[0764] 1-(2-氟苄基)-3-碘代-6-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶

[0765]



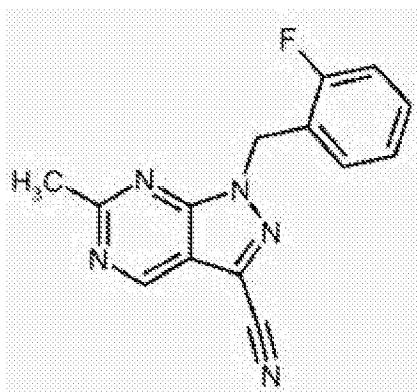
[0766] 将7.950 g (13.76 mmol)的3-碘代-6-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶和4.930 g (15.13 mmol)的碳酸铯首先装入20 ml的DMF中,加入溶解在5 ml DMF中的2.860 g (15.13 mmol) 2-氟苄基溴。反应混合物在室温下搅拌过夜,用100 ml的水稀释并用乙酸乙酯萃取。有机相在硫酸钠上干燥并在旋转蒸发仪上浓缩。残余物通过制备HPLC(洗脱剂: 乙腈/水, 梯度 30:70 → 95:5)进行纯化。获得1.030 g的目标化合物 (理论值的20%)。

[0767] LC-MS (方法 3): $R_t = 2.27$ 分钟; MS (ESIpos): $m/z = 369$ (M+H)⁺

[0768] 实施例 26A

[0769] 1-(2-氟苄基)-6-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲腈

[0770]



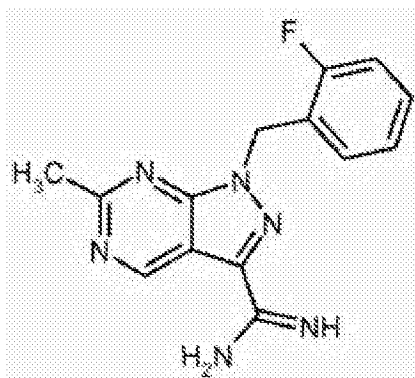
[0771] 将1.485 g (4.03 mmol)的1-(2-氟苄基)-3-碘代-6-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶和397 mg (4.44 mmol)的氰化亚铜(I)首先装入11 ml的无水DMSO中,并在150℃下加热该混合物2小时。冷却之后,该混合物通过Celite过滤并用乙酸乙酯和THF洗涤。有机相用25%氨水溶液、饱和氯化铵水溶液和饱和氯化钠水溶液洗涤,在硫酸钠上干燥并在旋转蒸发器上浓缩。获得994 mg (纯度 81%,理论值的75%)的目标化合物。

[0772] LC-MS (方法 1): $R_t = 0.96$ 分钟;MS (ESIpos): $m/z = 268$ (M+H)⁺

[0773] 实施例 27A

[0774] 1-(2-氟苄基)-6-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酰亚胺酰胺

[0775]



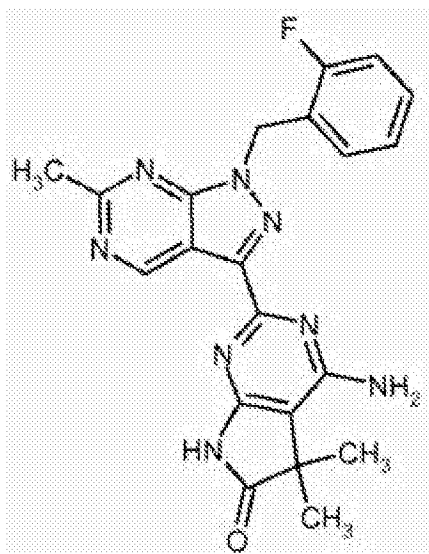
[0776] 在氩气气氛下,将994 mg (纯度 81%,约3.01 mmol)的1-(2-氟苄基)-6-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲腈溶解在15 ml的无水甲醇中。加入209 mg (3.72 mmol)的甲醇钠,该混合物在室温下搅拌1小时。随后,加入31 mg (0.56 mmol)的甲醇钠,该混合物在室温下搅拌15分钟。加入871 mg (14.50 mmol)的乙酸和489 mg (4.46 mmol)的氯化铵,该混合物在45℃下搅拌45分钟。浓缩该反应混合物,残余物用1N氢氧化钠溶液搅拌,沉淀通过抽吸滤出,并在高真空下干燥。获得 918 mg (纯度 91%,理论值的97%)的目标化合物。

[0777] LC-MS (方法 2) $R_t = 0.53$ 分钟;MS (ESIpos): $m/z = 285$ (M+H)⁺

[0778] 实施例 28A

[0779] 4-氨基-2-[1-(2-氟苄基)-6-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基]-5,5-二甲基-5,7-二氢-6H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-酮

[0780]



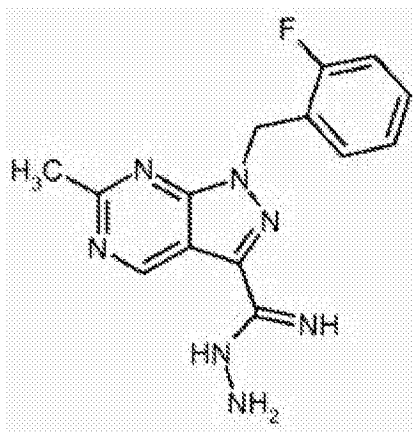
[0781] 将200 mg (0.70 mmol)的1-(2-氟苄基)-6-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酰亚胺酰胺与3 ml叔丁醇、146 mg (0.70mmol)的溶解在1.5 ml叔丁醇中的3,3-二氰基-2,2-二甲基丙酸甲酯和94 mg (0.84 mmol)的叔丁醇钾混合,该混合物在回流下加热48小时。加入水并滤出沉淀。用二氯甲烷萃取滤液,有机相在硫酸钠上干燥,并在旋转蒸发仪上浓缩。残余物用水/乙醇搅拌。滤出固体并在高真空下干燥。获得102 mg (理论值的34%)的目标化合物。

[0782] LC-MS (方法 I): $R_t = 0.81$ 分钟; MS (ESIpos): $m/z = 419$ (M+H)⁺

[0783] 实施例 29A

[0784] 1-(2-氟苄基)-6-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酰亚胺酰肼

[0785]



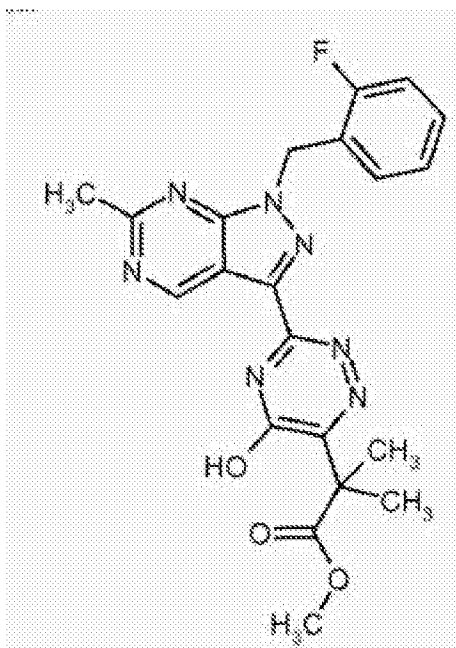
[0786] 将688 mg (约2.20 mmol,纯度92%)的1-(2-氟苄基)-6-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酰亚胺酰胺首先装入10 ml的乙醇中并冷却至0℃。加入891 mg (8.80 mmol)的三乙胺和138 mg (2.20 mmol)的80% 水合肼,混合物在室温下搅拌18小时。在混合物在旋转蒸发仪上浓缩,并放入乙酸乙酯中,用饱和氯化钠水溶液洗涤三次。有机相在硫酸钠上干燥,并在旋转蒸发仪上浓缩和在真空下干燥。获得654 mg (纯度 93%,理论值的92%)的目标化合物。

[0787] LC-MS (方法 I): $R_t = 0.54$ 分钟; MS (ESIpos): $m/z = 300$ (M+H)⁺

[0788] 实施例 30A

[0789] 2-{3-[1-(2-氟苄基)-6-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基]-5-羟基-1,2,4-三嗪-6-基}-2-甲基丙酸甲酯

[0790]



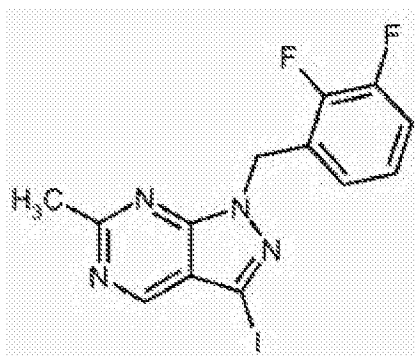
[0791] 将615 mg (3.27 mmol)的2,2-二甲基-3-氧代丁二酸二甲酯首先装入13 ml的乙醇中,并加热至回流。随后,加入悬浮在13 ml乙醇中的652 mg (2.18 mmol)的1-(2-氟苄基)-6-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酰亚胺酰肼,混合物在回流下沸腾过夜。冷却之后,过滤该混合物,滤饼用少量乙醇洗涤,浓缩滤液。残余物用制备型HPLC(洗脱剂:乙腈/水,梯度 30:70 → 100:0)进行纯化。获得182 mg的目标化合物(理论值的19%)。

[0792] LC-MS (方法 1): $R_t = 0.91$ 分钟;MS (ESIpos): $m/z = 438$ (M+H)⁺

[0793] 实施例 31A

[0794] 1-(2,3-二氟苄基)-3-碘代-6-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶

[0795]



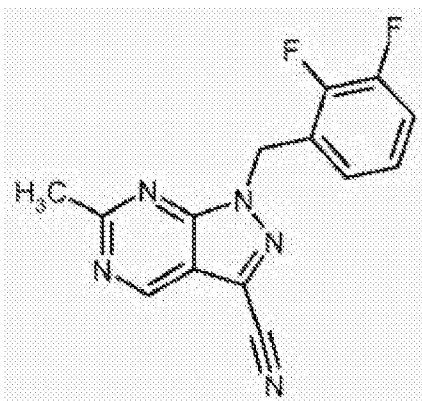
[0796] 将7.100 g (约10.92 mmol,纯度40%)的3-碘代-6-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶和4.626 g (14.20 mmol)的碳酸铯首先装入100ml的DMF中,并加入溶解在50 ml DMF中的2.939 g (14.20 mmol) 2,3-二氟苄基溴。将该反应混合物在室温下搅拌3小时,将其加入至1.5 l的冰水中并用乙醚萃取。有机相在硫酸钠上干燥并在旋转蒸发仪上浓缩。残余物通过制备型HPLC(洗脱剂:乙腈/水,梯度 30:70 → 95:5)进行纯化。获得1.360 g的目标化合物(理论值的31%)。

[0797] LC-MS (方法 1): $R_t = 1.04$ 分钟;MS (ESIpos): $m/z = 387$ (M+H)⁺

[0798] 实施例 32A

[0799] 1-(2,3-二氟苄基)-6-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲腈

[0800]



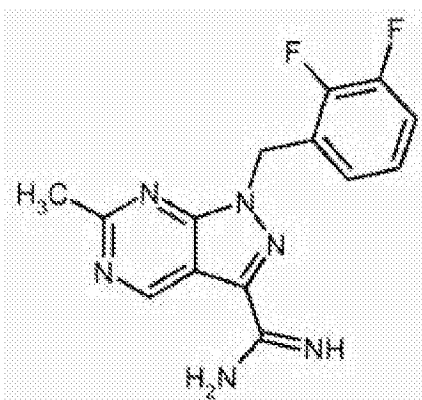
[0801] 将1.360 g (3.35 mmol)的1-(2,3-二氟苄基)-3-碘代-6-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶和330 mg (3.68 mmol)的氰化亚铜(I)首先装入10 ml无水DMSO中,在150℃下加热该混合物2小时。冷却之后,将该混合物加入到200 ml的乙酸乙酯中,并用浓氨水溶液和半饱和氯化铵水溶液的混合物(v/v = 1:3)洗涤。有机相用饱和氯化钠水溶液洗涤,在硫酸钠上干燥并在旋转蒸发仪上浓缩。获得1.040 g (纯度 92%,理论值的100%)的目标化合物。

[0802] LC-MS (方法 1): $R_t = 0.98$ 分钟; MS (ESIpos): $m/z = 286$ (M+H)⁺

[0803] 实施例 33A

[0804] 1-(2,3-二氟苄基)-6-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酰肼

[0805]



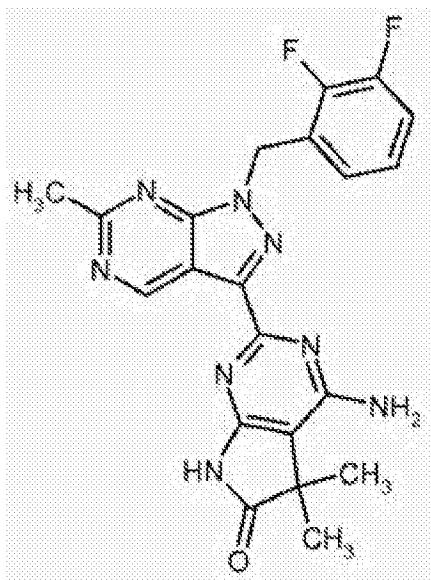
[0806] 在氩气氛下,将0.73 ml (3.35 mmol)的 25%甲醇钠溶液首先装入甲醇中,并加入溶解在4 ml无水甲醇中的1.040 g (纯度 92%,3.35 mmol)的1-(2,3-二氟苄基)-6-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲腈。该混合物在室温下搅拌1小时。随后,加入215 mg (4.03 mmol)的氯化铵和786 mg (13.08 mmol)的乙酸,加热该混合物至回流2小时。浓缩该反应混合物,残余物用10 ml的乙酸乙酯和15 ml的水混合,并用2N 氢氧化钠溶液碱化 (pH = 10)。在室温下搅拌该混合物1小时,加入水,并用乙酸乙酯萃取该混合物。有机相在硫酸钠上干燥,浓缩,并在高真空下干燥。获得840 mg (纯度 85%,理论值的70%)的目标化合物。

[0807] LC-MS (方法 1): $R_t = 0.64$ 分钟; MS (ESIpos): $m/z = 303$ (M+H)⁺

[0808] 实施例 34A

[0809] 4-氨基-2-[1-(2,3-二氟苄基)-6-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基]-5,5-二甲基-5,7-二氢-6H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-酮

[0810]



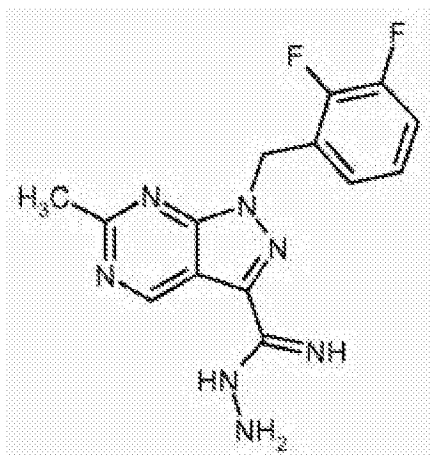
[0811] 将400 mg (1.11 mmol)的1-(2,3-二氟苄基)-6-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酰亚胺酰胺与3 ml的叔丁醇、溶解在2 ml 叔丁醇中的277 mg (1.33 mmol)的3,3-二氰基-2,2-二甲基丙酸甲酯 和175 mg (1.56 mmol)的叔丁醇钾混合,将该混合物加热回流24小时。加入少量水,反应溶液通过制备型HPLC(洗脱剂: 乙腈/水,梯度30:70 → 95:5)进行纯化。浓缩含有产物的部分,用水/异丙醇搅拌残余物。固体被过滤出来并再次通过制备型HPLC进行纯化(洗脱剂: 具有0.1% 盐酸的乙腈/水,梯度20:80 → 100:0)。获得170 mg (理论值的35%)的目标化合物。

[0812] LC-MS (方法 1): R_t ≈ 0.87分钟; MS (ESIpos): m/z = 437 (M+H)⁺

[0813] 实施例 35A

[0814] 1-(2,3-二氟苄基)-6-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酰亚胺酰肼

[0815]

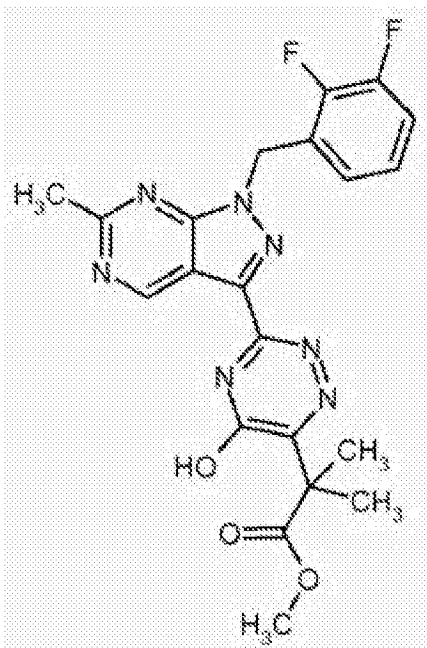


[0816] 在氩气气氛下,将440 mg (1.237 mmol,纯度 85%)的1-(2,3-二氟苄基)-6-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酰亚胺酰胺首先装入6 ml乙醇中并冷却至0℃。加入500 mg (4.49 mmol)的三乙胺和85 mg (1.361 mmol)的80% 水合肼,在室温下搅拌该混合物72小时。该混合物在旋转蒸发仪上浓缩,放入乙酸乙酯中,并用饱和氯化钠水溶液洗涤三次。有机相在硫酸钠上干燥,在旋转蒸发仪上浓缩,并在高真空下干燥。获得421 mg (纯度 84%,理论值的90%)的目标化合物。

[0817] LC-MS (方法 1): $R_t = 0.55$ 分钟; MS (ESIpos): $m/z = 318$ ($M+H$)⁺

[0818] 实施例 36A

[0819] 2- {3- [1- (2,3-二氟苄基) -6-甲基-1H-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶-3-基] -5-羟基-1,2,4-三嗪-6-基} -2-甲基丙酸甲酯



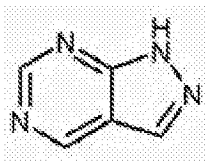
[0820]

[0821] 将374 mg (1.985 mmol)的2,2-二甲基-3-氧代丁二酸二甲酯首先装入8 ml乙醇中,并加热至回流。随后,加入悬浮在8 ml乙醇中的420 mg (1.324 mmol)的1- (2,3-二氟苄基) -6-甲基-1H-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶-3-甲酰亚胺酰肼,将该混合物加热回流过夜。加入溶解在3ml乙醇中另外299 mg (1.588 mmol) 2,2-二甲基-3-氧代丁二酸二甲酯,使该混合物在回流下沸腾过夜。冷却之后,过滤该混合物并直接通过制备HOLC法进行纯化(洗脱剂: 乙腈/水,梯度30:70 → 100:0)。获得163 mg的目标化合物(纯度 89%;理论值的24%)。

[0822] LC-MS (方法 1): $R_t = 0.96$ 分钟; MS (ESIpos): $m/z = 456$ ($M+H$)⁺

[0823] 实施例 37A

[0824] 1H-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶

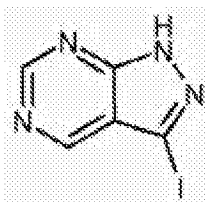


[0825]

[0826] *J. Am. Chem. Soc.* 1956, 78, 784中描述了该化合物的制备。

[0827] 实施例 38A

[0828] 3-碘代-1H-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶



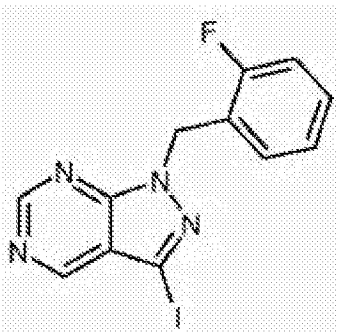
[0829]

[0830] 将520 mg (4.33 mmol)的1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶和1.461 g (6.496 mmol)的N-碘代琥珀酰亚胺溶解在10 ml DMF中,在80℃下加热该混合物3小时。冷却之后,在旋转蒸发仪上浓缩该混合物,残余物用二氯甲烷搅拌,用抽吸过滤出来,并在高真空下干燥。获得569 mg (理论值的53%)的目标化合物。

[0831] LC-MS (方法 3): $R_t = 1.23$ 分钟; MS (ESIpos): $m/z = 247$ (M+H)⁺

[0832] 实施例 39A

[0833] 1-(2-氟苄基)-3-碘代-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶



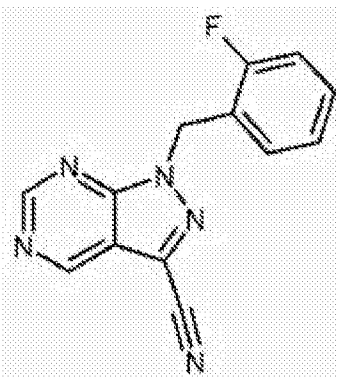
[0834]

[0835] 将569 mg (2.313 mmol)的3-碘代-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶和 828 mg (2.544 mmol)的碳酸铯首先装入10 ml的DMF中,并加入溶解在2 ml DMF中的481 mg (2.544 mmol) 2-氟苄基溴,该反应混合物在室温下搅拌过夜,用50 ml的水稀释,并用抽吸过滤,残余物在高真空下干燥。获得733 mg的目标化合物 (纯度 83%;理论值的74%)。

[0836] LC-MS (方法 1): $R_t = 0.96$ 分钟; MS (ESIpos): $m/z = 355$ (M+H)⁺

[0837] 实施例 40A

[0838] 1-(2-氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲腈



[0839]

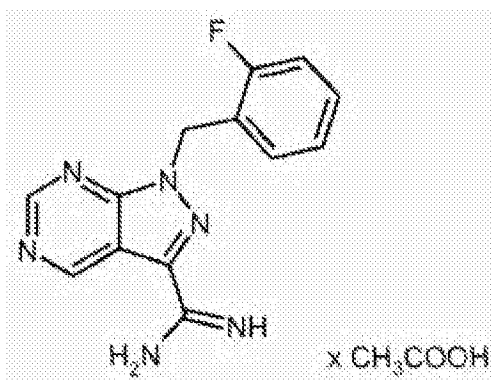
[0840] 将950 mg (纯度 85%,约2.281 mmol)的1-(2-氟苄基)-3-碘代-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶和225 mg (2.509 mmol)的氰化亚铜(I) 首先装入6 ml无水DMSO中,该混合物在150℃下加热2小时。冷却之后,该混合物通过Celite过滤,并用乙酸乙酯和THF洗涤。有机相用25%氨水溶液、饱和氯化铵水溶液和饱和氯化钠水溶液洗涤,在硫酸钠上干燥,并在旋转蒸发仪上浓缩。获得685 mg (纯度84%,理论值的99%)的目标化合物。

[0841] LC-MS (方法 2) $R_t = 0.95$ 分钟; MS (ESIpos): $m/z = 254$ (M+H)⁺

[0842] 实施例 41A

[0843] 1-(2-氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酰亚胺酰胺-乙酸

[0844]



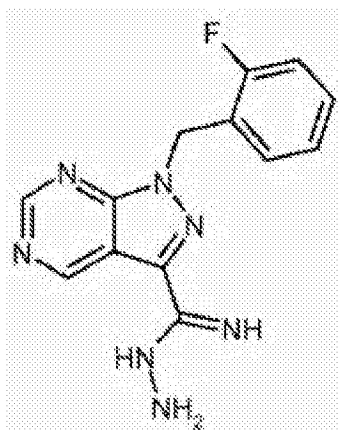
[0845] 在氩气气氛下,将685 mg (纯度 84%, 约2.273 mmol)的1-(2-氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲腈溶解在8 ml无水甲醇中。加入127 mg (2.273 mmol)的甲醇钠,将该混合物在室温下搅拌1小时。加入532 mg (8.864 mmol)的乙酸和 299 mg (2.273 mmol)的氯化铵,在回流下使该混合物沸腾45分钟。浓缩该反应混合物,残余物用20 ml的1N氢氧化钠溶液搅拌,沉淀用抽吸过滤出来,并在高真空下干燥。获得610 mg (纯度 86%,理论值的86%)的目标化合物。

[0846] LC-MS (方法 1): $R_t = 0.53$ 分钟;MS (ESIpos): $m/z = 271$ (M+H)⁺

[0847] 实施例 42A

[0848] 1-(2-氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酰亚胺酰肼

[0849]



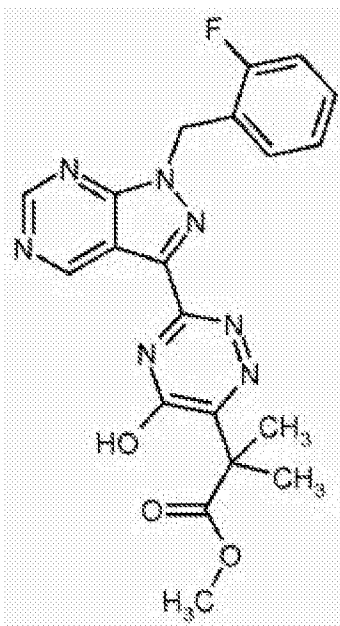
[0850] 将610 mg (约1.92 mmol,纯度 86%)的1-(2-氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酰亚胺酰肼首先装入10 ml乙醇中,并冷却至0℃。加入777 mg (7.68 mmol)的三乙胺和 120 mg (1.920 mmol)的80% 水合肼,将该混合物在室温下搅拌18小时。在旋转蒸发仪上浓缩该混合物,放入乙酸乙酯中,用饱和氯化钠水溶液洗涤三次。有机相在硫酸钠上干燥,在旋转蒸发仪上浓缩并在高真空下干燥。获得590 mg (纯度 89%,理论值的95%)的目标化合物。

[0851] LC-MS (方法 3): $R_t = 1.37$ 分钟;MS (ESIpos): $m/z = 286$ (M+H)⁺

[0852] 实施例 43A

[0853] 2-{3-[1-(2-氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基]-5-羟基-1,2,4-三嗪-6-基}-2-甲基丙酸甲酯

[0854]



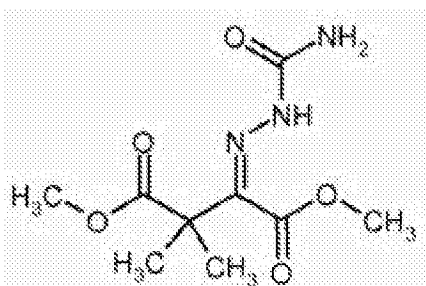
[0855] 将584 mg (3.103 mmol)的2,2-二甲基-3-氧代丁二酸二甲酯首先装入12 ml 的乙醇中并加热回流。随后,加入悬浮在12 ml乙醇中的590 mg (2.069 mmol)的1-(2-氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酰亚胺肼,在回流下将该混合物沸腾过夜。冷却之后,过滤该混合物,滤饼用少量乙醇洗涤并浓缩滤液。残余物用10 ml乙腈搅拌。获得188 mg的目标化合物(纯度 93%;理论值的20%)。

[0856] LC-MS (方法 2) $R_t = 0.90$ 分钟;MS (ESIpos): $m/z = 424 (M+H)^+$

[0857] 实施例 44A

[0858] 3-(2-氨基甲酰基肼叉基)-2,2-二甲基丁二酸二甲酯

[0859]



[0860] 将10 g (90 mmol) 氨基脒盐酸盐、15.5 g (82 mmol) 2,2-二甲基-3-氧代丁二酸二甲酯和8.1g (82 mmol) 乙酸钠在室温下在135 ml水中搅拌过夜,并静置两天。用冰水冷却该混合物,将无色沉淀过滤出来,用一些水洗涤并干燥。

[0861]

产量: 15.4 g (理论值的77%)

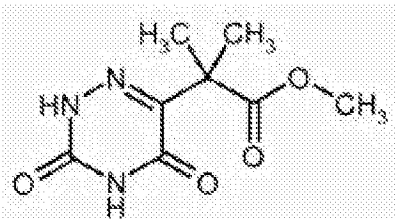
LC-MS (方法 3): $R_t = 1.51$ 分钟;MS (ESIpos): $m/z = 246 (M+H)^+$

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ [ppm] = 1.37 (s, 6 H), 3.59 (s, 3 H), 3.76 (s, 3 H), 6.77 (br. s., 2 H), 10.82 (s, 1 H)

[0862] 实施例 45A

[0863] 2-(3,5-二氧化-2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪-6-基)-2-甲基丙酸甲酯

[0864]



[0865] 将15.35 g (62.5 mmol) 实施例 44A的化合物溶解在235 ml的甲醇中,并加入6.8 g (125 mmol)的甲醇钠,其中无色固体快速沉淀出来。用235 ml甲醇稀释该混合物,随后将该反应混合物加热回流1.5小时。冷却之后进行浓缩,向残余物中逐渐加入在150 ml水中的14.4 ml (251 mmol)的冰乙酸的溶液。部分浓缩该混合物并用冰水冷却,沉淀的固体通过抽吸过滤出来,用少量水洗涤,并在减压和45℃下干燥过夜。

产量: 11.0 g (理论值的82%)。

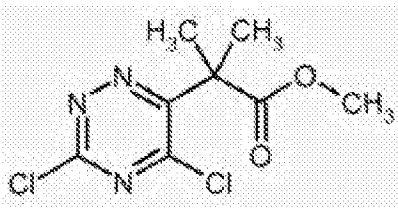
[0866] LC-MS (方法 3): $R_t = 1.28$ 分钟; MS (ESIpos): $m/z = 212$ (M-H)⁻

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm] = 1.35 (s, 6 H), 3.55 (s, 3 H), 12.16 (br. s., 2 H)

[0867] 实施例 46A

[0868] 2-(3,5-二氯-1,2,4-三嗪-6-基)-2-甲基丙酸甲酯

[0869]



[0870] 将5.15 g (24 mmol) 实施例 45A的化合物在100 ml三氯化磷和1 ml DMF中加热回流过夜。浓缩反应混合物然后用冰小心地涂抹(verrieben),同时在冰浴中进行外部冷却。加入二氯甲烷之后,在搅拌的同时用固体碳酸氢钠调节pH为6,分离各相,水相用二氯甲烷萃取。干燥并浓缩合并的有机相。通过硅胶层用二氯甲烷/乙酸乙酯(10:1)过滤残余物(4.88 g)。

产量: 3.1 g (理论值的51%)

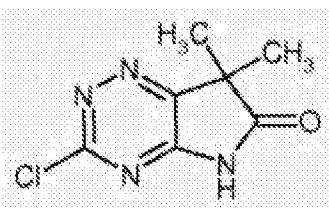
[0871]

LC-MS (方法 3): $R_t = 2.08$ 分钟; MS (ESIpos): $m/z = 250$ (M+H)⁺

[0872] 实施例 47A

[0873] 3-氯-7,7-二甲基-5,7-二氢-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三嗪-6-酮

[0874]



[0875] 将2 g (8 mmol) 实施例 46A的化合物溶解在30 ml的二氧杂环己烷中,加入10 ml浓氨水,将该混合物在室温下搅拌过夜。浓缩反应混合物。残余物用50 ml的水搅拌,然后通

过抽吸过滤出来。

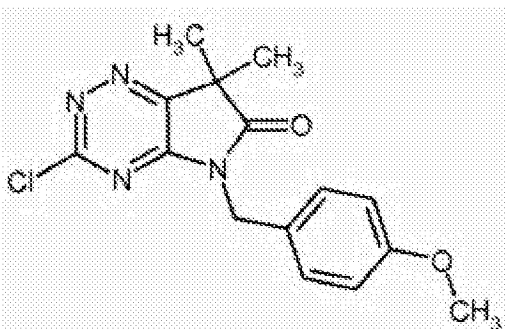
产量: 1.12 g (理论值的71%)

[0876] LC-MS (方法 3): $R_t = 1.15$ 分钟; MS (ESIpos): $m/z = 199$ (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm] = 1.40 (s, 6 H), 12.40 (br. s, 1 H)

[0877] 实施例 48A

[0878] 3-氯-5-(4-甲氧基苄基)-7,7-二甲基-5,7-二氢-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三嗪-6-酮



[0880] 在0℃下,将645 mg (2.58 mmol) 实施例 46A化合物在5 ml THF中的溶液逐滴加入到390 mg (2.84 mmol) 4-甲氧基苄基胺和 2.3 ml (13.2 mmol) 二异丙基乙基胺在10 ml THF中的溶液中,该悬浮液在室温下搅拌过夜。在减压下浓缩该反应混合物。产量:1.4 g 粗产物。将1.1 g的粗产物在硅胶上通过柱色谱法用二氯甲烷/甲醇(100:1)纯化两次。

产量: 395 mg (理论值的60%)

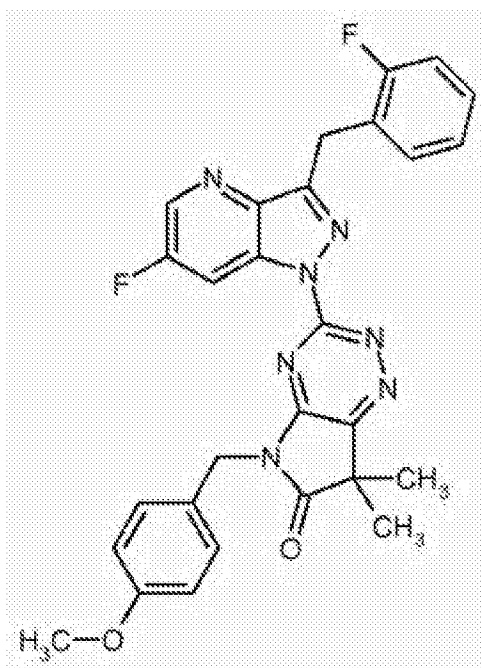
[0881]

LC-MS (方法 1): $R_t = 1.01$ 分钟; MS (ESIpos): $m/z = 319$ (M+H)⁺

[0882] 实施例 49A

[0883] 3-[6-氟-3-(2-氟苄基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-1-基]-5-(4-甲氧基苄基)-7,7-二甲基-5,7-二氢-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三嗪-6-酮

[0884]



[0885] 将200 mg (0.82 mmol) 实施例 15A的化合物溶解在3 ml的NMP中,加入40 mg (1 mmol)的氢化钠 (60%),将该混合物在室温下搅拌30分钟。随后,加入235 mg来自实施例48A的粗产物,将该混合物在80℃下搅拌2小时。反应混合物用水混合并浓缩。通过制备型HPLC (Reprosil C18,乙腈/0.01% 甲酸水溶液的梯度) 进行纯化后获得131 mg (理论值的30%) 的标题化合物。

[0886]

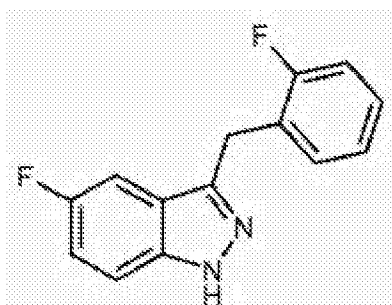
LC-MS (方法 1) $R_t = 1.29$ 分钟;MS (ESIpos): $m/z = 528 (M+H)^+$

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 1.50 (s, 6 H), 3.72 (s, 3 H), 3.72 (s, 3 H), 4.49 (s, 2 H), 4.92 (s, 2 H), 6.88 (d, 2 H), 7.10 - 7.24 (m, 2 H), 7.26 - 7.38 (m, 3 H), 7.42 (t, 1 H), 8.51 (dd, 1 H), 8.75 (m, 1 H)

[0887] 实施例 50A

[0888] 5-氟-3-(2-氟苄基)-1H-吡唑

[0889]



[0890] 通过类似于实施例 12A、13A、14A和15A的方法,由2,5-二氟苯甲酰氯和2-氟苯基乙酸甲酯制备标题化合物。

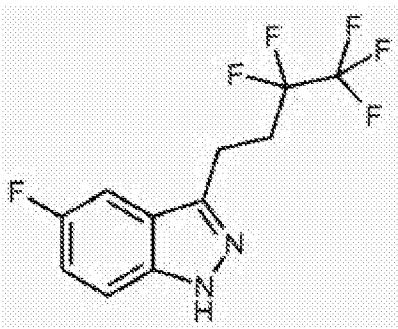
[0891]

LC-MS (方法 1): $R_t = 0.97$ 分钟; MS (ESIpos): $m/z = 245$ ($M+H$)⁺¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm] = 4.27 (s, 2 H), 7.01 - 7.42 (m, 6 H), 7.51 (dd, 1 H), 12.90 (br. s., 1 H)

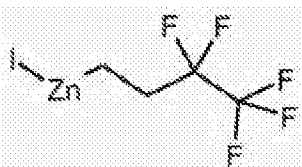
[0892] 实施例 51A

[0893] 5-氟-3-(3,3,4,4,4-五氟丁基)-1H-吡唑

[0894]

[0895] 步骤a) 制备碘化(3,3,4,4,4-五氟丁基)锌(类似于 *J. Org. Chem.* 2002, 76, 6863 - 6870):

[0896]



[0897] 在氩气下,将7.16 g (110 mmol) 锌粉首先装入22 ml THF中。搅拌的同时,加入1.45 g (7.7 mmol) 的1,2-二溴乙烷,用热空气枪将该混合物分别短暂地加热至沸腾四次,并再次冷却至室温。然后加入230 mg (2.12 mmol) 的三甲基甲硅烷氯,将该混合物在室温下搅拌10分钟,最后用冰水进行外部冷却,在室温下逐滴加入在22 ml THF中的10 g (36.5 mmol) 1,1,1,2,2-五氟-4-碘代丁烷的溶液,并继续搅拌15分钟。使用注射器通过微孔过滤器将反应物从该深灰色悬浮液中取出。对于该溶液,认定为0.83 M的含量。

[0898] 步骤 b) 5-氟-3-(3,3,4,4,4-五氟丁基)-1H-吡唑

[0899] 对在30 ml 无水THF中的2.0 g (5.52 mmol) 5-氟-3-碘代-1H-吡唑-1-甲酸叔丁酯 (Herdemann M.等人 *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2010, 20, 6998 - 7003) 的溶液进行排气,并用氩气充气各三次。然后加入506 mg (0.55 mol) 的三(二苄叉基丙酮)二钡和256.5 mg (1.11 mmol) 的三(2-呋喃基)膦,再次对该混合物进行排气并用氩气充气。然后在4-6℃下在20分钟内加入9.32 ml (约7.73 mmol) 来自步骤 a) 的溶液,并在4℃下继续搅拌10分钟,并且在无外部冷却的情况下搅拌过夜。加入水,该混合物用乙酸乙酯萃取三次。合并的有机相用饱和氯化钠水溶液洗涤,干燥并浓缩。一部分残余物(470 mg)通过制备型HPLC(Reprosil C18,乙腈/0.01% 甲酸水溶液的梯度)进行纯化。产量: 190 mg (理论值的13%)。

[0900] 残余物的第二部分(1.9 g)通过色谱法在120 g的硅胶上用异己烷/乙酸乙酯(梯度10:1至2:1)进行纯化。获得915 mg (纯度 86%,对应于理论值的51%)的标题化合物。总产量: 理论值的64%。

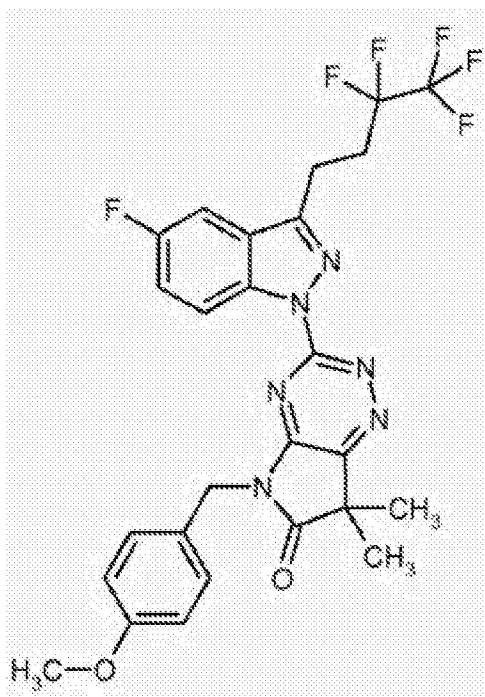
[0901]

LC-MS (方法 1): $R_t = 1.05$ 分钟; MS (ESIpos): $m/z = 283$ (M+H)⁺¹H-NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 2.60 - 2.84 (m, 2H), 3.10 - 3.25 (m, 2H), 7.23 (td, 1H), 7.44 - 7.57 (m, 1H), 7.63 (dd, 1H), 12.93 (s, 1H).

[0902] 实施例 52A

[0903] 3-[6-氟-3-(3,3,4,4,4-五氟丁基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-1-基]-5-(4-甲氧基苄基)-7,7-二甲基-5,7-二氢-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三嗪-6-酮

[0904]



[0905] 将150 mg (0.53 mmol)的实施例 51A化合物溶解在2 ml的NMP中,加入21.3 mg (0.53 mmol)的氢化钠 (60%),将该混合物在室温下搅拌30分钟。随后,加入141 mg (0.44 mmol)的实施例 48A化合物,将该混合物在室温下搅拌7小时,并静置2天。加入另外12.4 mg (0.31 mmol)的氢化钠和85 mg (0.27 mmol)的实施例 48A化合物,该混合物在60℃下搅拌3小时。冷却之后,用5 M甲酸调节pH为4-5,并通过制备型HPLC进行纯化(Reprosil C18,乙腈/0.01%甲酸水溶液的梯度)。产量: 74 mg (理论值的25%)。

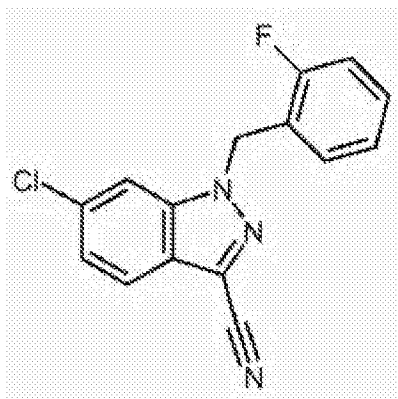
[0906]

LC-MS (方法 4): $R_t = 1.38$ 分钟; MS (ESIpos): $m/z = 565$ (M+H)⁺¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm] = 1.50 (s, 6 H), 2.77 - 2.96 (m, 2 H), 3.35 (t, 2 H), 3.71 (s, 3 H), 4.92 (s, 2 H), 6.90 (d, 2 H), 7.39 (d, 2 H), 7.51 (td, 1 H), 7.89 (d, 1 H), 8.51 (dd, 1 H)

[0907] 实施例 53A

[0908] 6-氯-1-(2-氟苄基)-1H-吡唑-3-甲腈

[0909]



[0910] 在氩气下,将溶解在10 ml DMF中的2.45 ml (14.2 mmol) 2-氟苄基溴加入到在40 ml DMF中的2.3 g (12.9 mmol) 6-氯-1H-吡唑-3-甲腈 (WO 2011/149921, 实施例58C) 和 2.15 g (15.5 mmol) 碳酸钾的混合物中,将该混合物在室温下搅拌过夜。然后将该混合物倒入90 ml水中,并在室温下搅拌该混合物30分钟。沉淀的固体被过滤出来,用水洗涤,并在高真空下干燥过夜。获得作为粗产物的3.77 g标题化合物。

[0911]

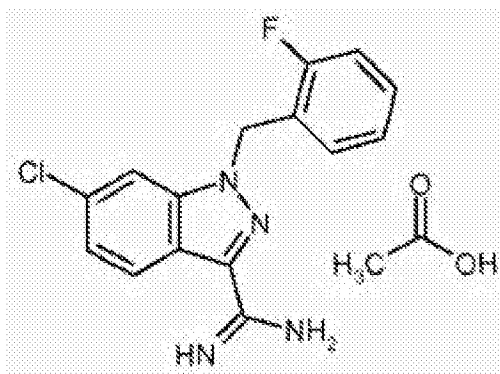
LC-MS (方法 I): R_t = 1.22分钟; MS (ESIpos): m/z = 286 (M+H)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 5.87 (s, 2 H), 7.16 - 7.36 (m, 3 H), 7.37 - 7.50 (m, 2 H), 7.95 (d, 1 H), 8.26 (s, 1 H).

[0912] 实施例 54A

[0913] 6-氯-1-(2-氟苄基)-1H-吡唑-3-甲酰亚胺酰胺-乙酸 (1:1)

[0914]



[0915] 在氩气下,将3.77 g (13.20 mmol, 理论上 12.95 mmol) 的实施例 53A的化合物加入到在60 ml 甲醇中的0.71 g (13.20 mmol) 甲醇钠中,将该混合物在室温下搅拌过夜。然后加入0.85 g (15.83 mmol) 的氯化铵和2.95 ml (51.46 mmol) 的乙酸,将该混合物在80℃下搅拌过夜。冷却该混合物,并在减压下浓缩,加入乙酸乙酯和1M氢氧化钠水溶液,该混合物在室温下搅拌30分钟。固体被过滤出来,用乙酸乙酯洗涤,并在高真空下干燥过夜。获得2.56 g的标题化合物 (理论值的55%)。

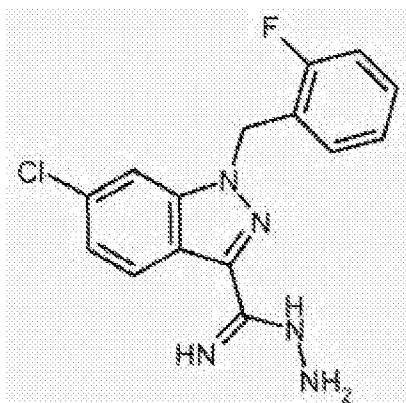
[0916]

LC-MS (方法 1): $R_t = 0.70$ 分钟; MS (ESIpos): $m/z = 303$ ($M+H$)⁺¹H-NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1.82 (s, 3 H), 5.80 (s, 2 H), 7.06 - 7.20 (m, 2 H), 7.20 - 7.28 (m, 1 H), 7.28 - 7.43 (m, 2 H), 8.03 (s, 1 H), 8.22 (d, 1 H).

[0917] 实施例 55A

[0918] 6-氯-1-(2-氟苄基)-1H-吡唑-3-甲酰肼肼

[0919]



[0920] 在0℃下,将在15 ml乙醇中的500 mg (1.38 mmol)实施例 54A的化合物与0.77 ml (5.51 mmol)的三乙胺和0.08 ml (1.38 mmol)的80%水合肼混合,将该混合物首先在0℃下搅拌10分钟,然后在室温下搅拌过夜。随后,加入10%的氯化钠水溶液,该混合物用乙酸乙酯萃取两次。合并的有机相用10%氯化钠水溶液洗涤,在硫酸钠上干燥,在室温和减压下浓缩,并在高真空下干燥过夜。获得408 mg (理论值的93%)的标题化合物。

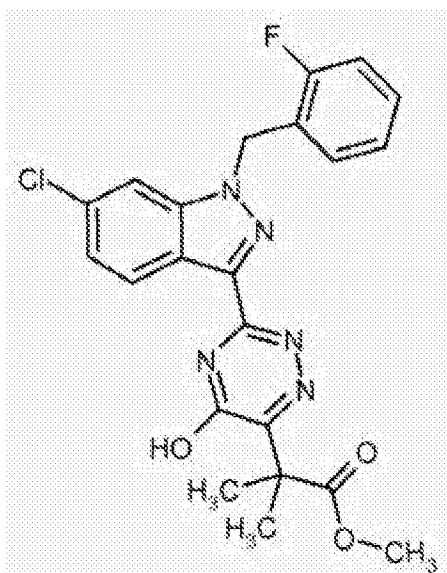
[0921]

LC-MS (方法 1): $R_t = 0.75$ 分钟; MS (ESIpos): $m/z = 318$ ($M+H$)⁺¹H-NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 5.31 (br. s., 2 H), 5.44 (br. s., 2 H), 5.70 (s, 2 H), 6.99 - 7.06 (m, 1 H), 7.10 - 7.27 (m, 3 H), 7.31 - 7.40 (m, 1 H), 7.88 (d, 1 H), 8.19 (d, 1 H).

[0922] 实施例 56A

[0923] 2-{3-[6-氯-1-(2-氟苄基)-1H-吡唑-3-基]-5-羟基-1,2,4-三嗪-6-基}-2-甲基丙酸甲酯

[0924]



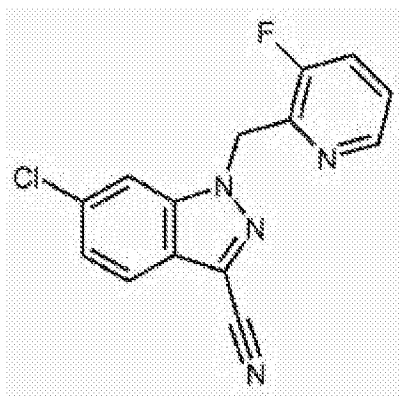
[0925] 将在10 ml乙醇中的 479.7 mg (2.55 mmol) 2,2-二甲基-3-氧代丁二酸二甲酯 (Helv. Chim. Acta, 1959, 42, 2584) 加热至回流,加入在10 ml乙醇中的405 mg (1.28 mmol) 实施例 55A的化合物的悬浮液,将该混合物在回流下搅拌过夜。冷却之后,沉淀的固体被分离出来,用乙醇和醚洗涤并干燥。产量: 198.4 mg (理论值的34%)。浓缩滤液后,获得另外527 mg标题化合物的粗产物。

[0926] LC-MS (方法 1): $R_t = 1.17$ 分钟; MS (ESIpos): $m/z = 456$ (M+H)⁺

[0927] 实施例 57A

[0928] 6-氯-1-[(3-氟吡啶-2-基)甲基]-1H-吡唑-3-甲腈

[0929]



[0930] 以类似于实施例53A的方法,将2.3 g (12.95 mmol) 的6-氯-1H-吡唑-3-甲腈 (WO 2011/149921, 实施例58C) 与2.07 g (14.25 mmol) 的2-(氯甲基)-3-氟吡啶反应。获得3.44 g的标题化合物(理论值的93%)。

[0931]

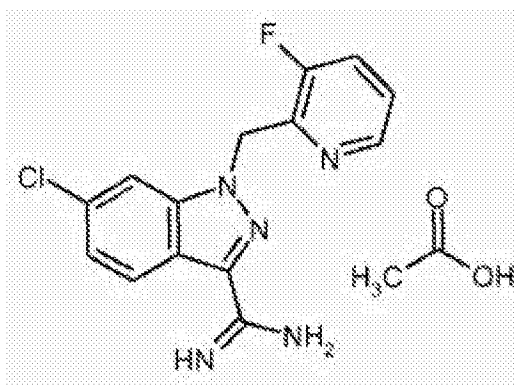
LC-MS (方法 1): $R_t = 1.09$ 分钟; MS (ESIpos): $m/z = 287$ (M+H)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 6.05 (s, 2 H), 7.41 - 7.51 (m, 2 H), 7.76 - 7.85 (m, 1H), 7.96 (d, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 8.29 (d, 1 H).

[0932] 实施例 58A

[0933] 6-氯-1-[(3-氟吡啶-2-基)甲基]-1H-吡唑-3-甲酰亚胺酰胺-乙酸

[0934]



[0935] 通过类似于实施例 54A 的方法,转化 3.44 g (12.0 mmol) 的实施例 57A 的化合物。获得 3.02 g (理论值的 69%) 的标题化合物。

[0936]

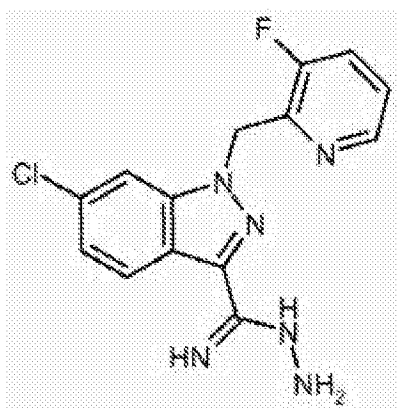
LC-MS (方法 1): R_t = 0.73 分钟; MS (ESIpos): m/z = 303 (M+H)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.78 (s, 3 H), 5.94 (s, 2 H), 7.30 (dd, 1 H), 7.45 (dt, 1 H), 7.78 (t, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 8.24 (d, 1 H), 8.30 (d, 1 H).

[0937] 实施例 59A

[0938] 6-氯-1-[(3-氟吡啶-2-基)甲基]-1H-吡唑-3-甲酰肼酰肼

[0939]



[0940] 通过类似于实施例 55A 的方法,转化 500 mg (1.37 mmol) 的实施例 58A 的化合物。获得 393.3 mg 的标题化合物(理论值的 90%)。

[0941]

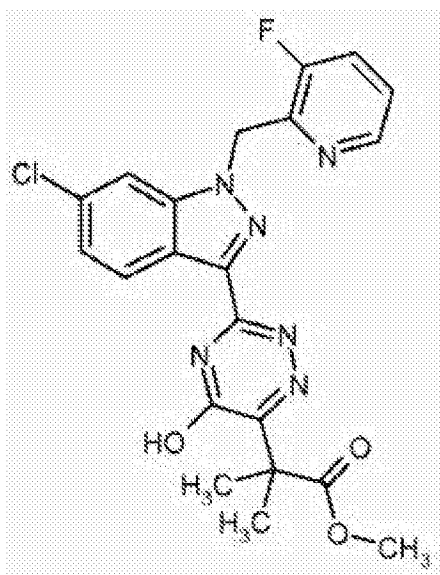
LC-MS (方法 1): R_t = 0.65 分钟; MS (ESIpos): m/z = 319 (M+H)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 5.26 - 5.57 (m, 3 H), 5.85 (s, 2 H), 7.18 (dd, 1 H), 7.40 - 7.48 (m, 1 H), 7.76 (t, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 8.18 (d, 1 H), 8.30 (d, 1 H).

[0942] 实施例 60A

[0943] 2-(3-{6-氯-1-[(3-氟吡啶-2-基)甲基]-1H-吡唑-3-基}-5-羟基-1,2,4-三嗪-6-基)-2-甲基丙酸甲酯

[0944]



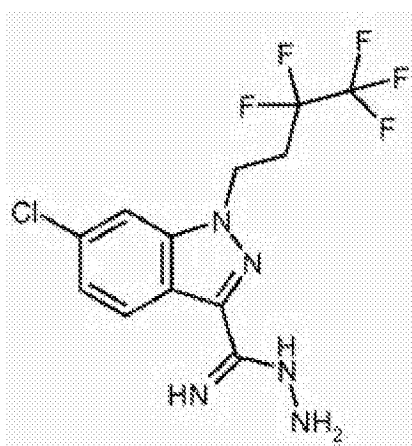
[0945] 通过类似于实施例 56A 的方法,转化 391 mg (1.23 mmol) 的实施例 59A 的化合物。浓缩反应溶液之后,获得作为粗产物 (685.2 mg) 的标题化合物。

[0946] LC-MS (方法 1): $R_t = 1.05$ 分钟; MS (ESIpos): $m/z = 457$ ($M+H$)⁺

[0947] 实施例 61A

[0948] 6-氯-1-(3,3,4,4,4-五氟丁基)-1H-吡唑-3-甲酰肼酰胺肼

[0949]



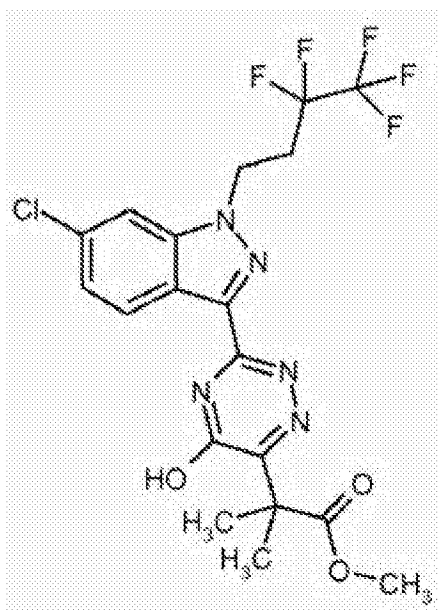
[0950] 通过类似于实施例 55A 的方法,转化 1 g (2.08 mmol, 纯度 71%) 的 6-氯-1-(3,3,4,4,4-五氟丁基)-1H-吡唑-3-甲酰肼酰胺肼 (WO 2011/ 149921, 实施例 58E)。获得作为粗产物的 1.04 g 标题化合物。

[0951] LC-MS (方法 1): $R_t = 0.77$ 分钟; MS (ESIpos): $m/z = 356$ ($M+H$)⁺

[0952] 实施例 62A

[0953] 2-{3-[6-氯-1-(3,3,4,4,4-五氟丁基)-1H-吡唑-3-基]-5-羟基-1,2,4-三嗪-6-基}-2-甲基丙酸甲酯

[0954]



[0955] 通过类似于实施例 56A的方法,转化629.6 mg (1.77 mmol)的实施例 61A 化合物(粗产物)。获得作为粗产物的488.4 mg (理论值的56%)标题化合物。

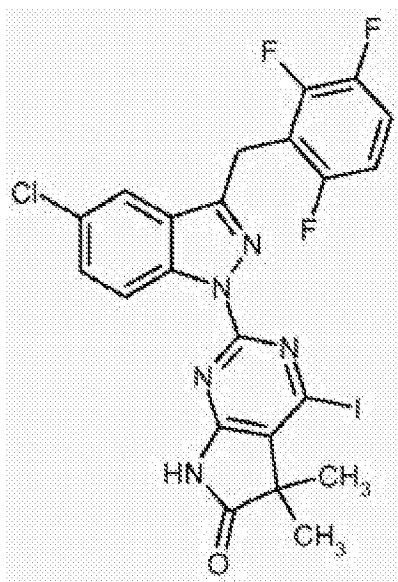
[0956] LC-MS (方法 1): $R_t = 1.17$ 分钟; MS (ESIpos): $m/z = 494$ ($M+H$)⁺

[0957] 具体实施例

[0958] 实施例 1

[0959] 2-[5-氯-3-(2,3,6-三氟苄基)-1H-吡唑-1-基]-4-碘代-5,5-二甲基-5,7-二氢-6H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-酮

[0960]



[0961] 将100 mg (0.211 mmol)实施例 3A 的化合物首先装入亚硝酸异戊酯 (0.612 ml) 和二碘代甲烷 (1.60 ml) 中,将该混合物加热至85℃过夜。冷却之后,通过制备型HPLC (乙腈:水 (+ 0.05%甲酸)-梯度) 进行纯化。获得53 mg的标题化合物 (理论值的42%)。

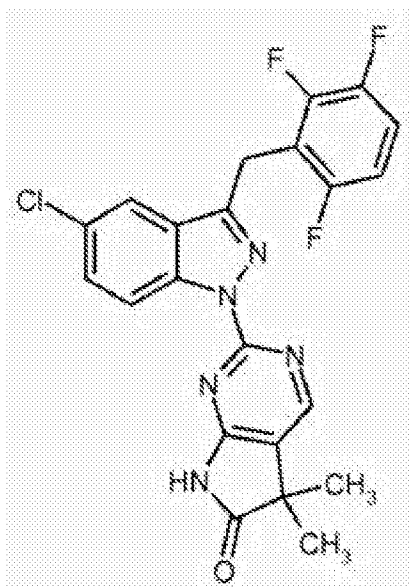
[0962]

LC-MS (方法 2): $R_t = 1.44$ 分钟; MS (ESIpos): $m/z = 584$ ($M+H$)⁺¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1.40 (s, 6H), 4.50 (s, 2H), 7.19-7.24 (m, 1H), 7.47-7.53 (m, 1H), 7.72 (dd, 1H), 8.00 (d, 1H), 8.56 (d, 1H), 11.89 (s, 1H).

[0963] 实施例 2

[0964] 2-[5-氯-3-(2,3,6-三氟苄基)-1H-吡唑-1-基]-5,5-二甲基-5,7-二氢-6H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-酮

[0965]



[0966] 将在DMF (9 ml)中的52 mg (0.089 mmol)实施例1化合物的溶液加入到在DMF (1 ml)中的21.4 mg钯碳(10%)上,在标准氢气压力下实施氢化5小时。随后,通过Celite过滤该混合物,用DMF洗涤并浓缩至干燥。通过制备型HPLC(乙腈:水 (+ 0.05% 甲酸)-梯度)纯化残余物,获得29 mg的标题化合物(理论值的66%)。

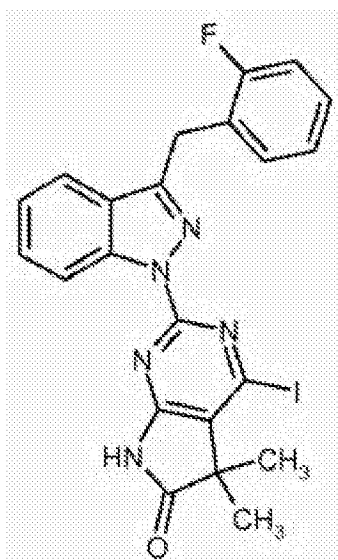
[0967]

LC-MS (方法 2): $R_t = 1.28$ 分钟; MS (ESIpos): $m/z = 458$ ($M+H$)⁺¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1.36 (s, 6H), 4.49 (s, 2H), 7.19-7.23 (m, 1H), 7.46-7.53 (m, 1H), 7.65 (dd, 1H), 8.00 (d, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.65 (d, 1H), 11.72 (s, 1H).

[0968] 实施例 3

[0969] 2-[3-(2-氟苄基)-1H-吡唑-1-基]-4-碘代-5,5-二甲基-5,7-二氢-6H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-酮

[0970]



[0971] 将500 mg (1.242 mmol) 实施例 7A 的化合物首先装入亚硝酸异戊酯(3.552 ml)和二碘代甲烷(9.430 ml)中,将该混合物加热至85℃过夜。冷却之后,通过硅胶过滤该反应混合物(二氯甲烷:甲醇-梯度)并浓缩。将残余物与二氯甲烷和甲醇混合,并在室温下搅拌10分钟。滤出所形成的固体,并用二氯甲烷和甲醇洗涤。浓缩滤液。然后将此残余物与甲醇和乙腈混合。沉淀再次形成,通过抽吸将其滤出,并用乙腈洗涤。在高真空下干燥之后,获得127 mg的标题化合物(理论值的18%)。浓缩滤液,由此获得纯度为 57% 的另外334 mg标题化合物(理论值的30%)。

[0972]

LC-MS (方法 1): R_t = 1.31 分钟; MS (ESIpos): m/z = 514 (M+H)⁺

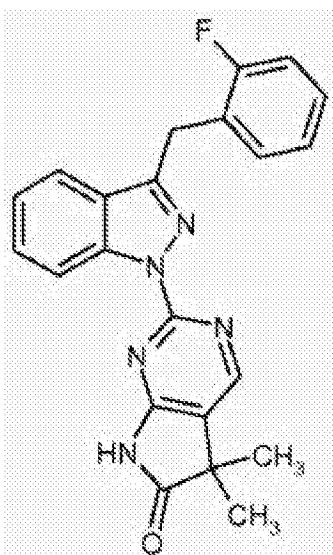
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.42 (s, 6H), 4.43 (s, 2H), 7.13-7.23 (m, 2H), 7.29-7.41 (m, 3H), 7.62 (t, 1H), 7.74 (d, 1H), 8.58 (d, 1H), 11.89 (s, 1H).

[0973] 除了标题化合物,获得57 mg (理论值的9%,纯度86%)的2-[3-(2-氟苄基)-1H-吡啶-1-基]-4-羟基-5,5-二甲基-5,7-二氢-6H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-酮 (实施例 4)。

[0974] 实施例 5

[0975] 2-[3-(2-氟苄基)-1H-吡啶-1-基]-5,5-二甲基-5,7-二氢-6H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-酮

[0976]



[0977] 用类似于实施例2中的方法,氢化60 mg (0.117 mmol) 实施例 3的化合物。获得14 mg的标题化合物(理论值的45%)。

[0978]

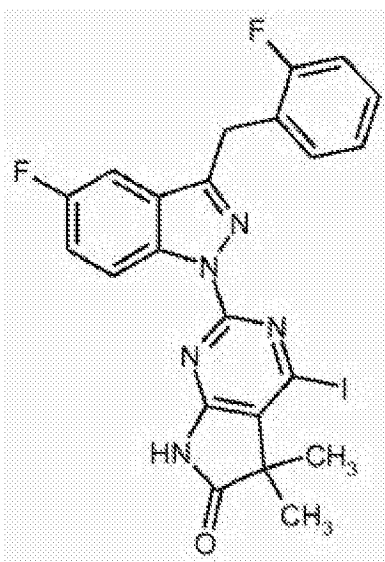
LC-MS (方法 2): $R_t = 1.13$ 分钟; MS (ESIpos): $m/z = 388$ (M+H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1.38 (s, 6H), 4.42 (s, 2H), 7.14-7.22 (m, 2H), 7.28-7.33 (m, 2H), 7.40 (t, 1H), 7.57 (t, 1H), 7.76 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.67 (d, 1H), 11.71 (s, 1H).

[0979] 实施例 6

[0980] 2-[5-氟-3-(2-氟苄基)-1H-吡唑-1-基]-4-碘代-5,5-二甲基-5,7-二氢-6H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-酮

[0981]



[0982] 将500 mg (1.189 mmol) 实施例11A 的化合物首先装入亚硝酸异戊酯(3.40 ml)和二碘代甲烷(9.027 ml)中,将该混合物加热至85℃过夜。冷却之后,通过硅胶过滤该反应混合物(二氯甲烷:甲醇-梯度)并浓缩。残余物通过制备型HPLC(乙腈:水(+0.05%甲酸)-梯度)进行纯化。获得274 mg的标题化合物(理论值的43%)。

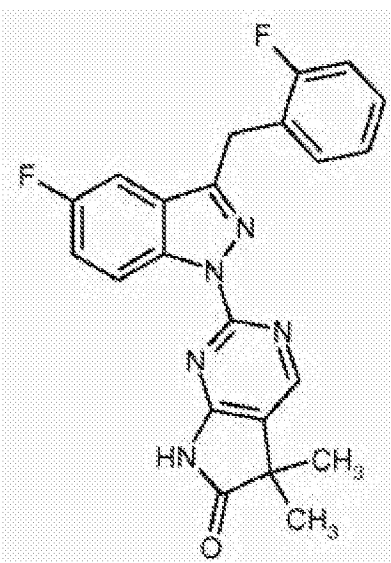
[0983]

LC-MS (方法 1): $R_t = 1.33$ 分钟; MS (ESIpos): $m/z = 532$ ($M+H$)⁺¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.41 (s, 6H), 4.41 (s, 2H), 7.14-7.23 (m, 2H), 7.29-7.35 (m, 1H), 7.39-7.43 (ddd, 1H), 7.52-7.61 (m, 2H), 8.58 (d, 1H), 11.91 (s, 1H).

[0984] 除了标题化合物, 获得 72 mg (理论值的 14%, 纯度 83%) 的 2-[5-氟-3-(2-氟苄基)-1H-吡唑-1-基]-4-羟基-5,5-二甲基-5,7-二氢-6H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-酮 (实施例 7)。

[0985] 实施例 8

[0986] 2-[5-氟-3-(2-氟苄基)-1H-吡唑-1-基]-5,5-二甲基-5,7-二氢-6H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-酮



[0987]

[0988] 用类似于实施例 2 中的方法, 氢化 60 mg (0.113 mmol) 实施例 6 的化合物。获得 34 mg 的标题化合物 (理论值的 76%)。

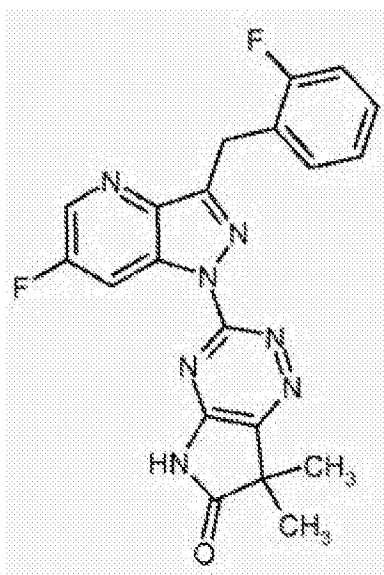
[0989]

LC-MS (方法 1): $R_t = 1.16$ 分钟; MS (ESIpos): $m/z = 406$ ($M+H$)⁺¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.38 (s, 6H), 4.41 (s, 2H), 7.15-7.23 (m, 2H), 7.29-7.34 (m, 1H), 7.40-7.46 (m, 1H), 7.47-7.51 (m, 1H), 7.58 (dd, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.67 (dd, 1H), 11.73 (s br, 1H).

[0990] 实施例 9

[0991] 3-[6-氟-3-(2-氟苄基)-1H-吡唑并[4,3-b]嘧啶-1-基]-7,7-二甲基-5,7-二氢-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三嗪-6-酮

[0992]



[0993] 将66 mg (0.125 mmol) 实施例 49A的化合物溶解在4 ml乙腈和1 ml水中,并加入68 mg (0.125 mmol) 的硝酸铈(IV) 铵,该混合物在室温下搅拌1.5小时。在再加入68 mg 硝酸铈(IV) 铵之后,该混合物在室温下搅拌过夜。加入另外68 mg 硝酸铈(IV) 铵,该混合物在室温下搅拌1.5小时,并再次重复此步骤。最后,加入55.5 mg (0.750 mmol) 硫氢化钠水合物,该混合物在室温下再搅拌30分钟,并静置两天。该反应混合物用乙腈进行稀释,并通过硅藻土过滤。浓缩滤液,通过制备型HPLC (Reposil C18,乙腈/0.01%甲酸水溶液的梯度) 纯化残余物。

[0994]

产量: 18 mg (理论值的35%)

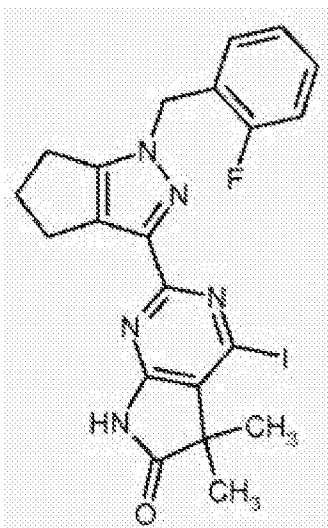
LC-MS (方法 I): $R_t = 1.03$ 分钟; MS (ESIpos): $m/z = 408 (M+H)^+$

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ [ppm] = 1.45 (s, 6 H), 4.48 (s, 2 H), 7.10 ~ 7.23 (m, 2 H), 7.30 (q, 1 H), 7.42 (t, 1 H), 8.70 (d, 1 H), 8.70 (d, 1 H), 8.77 (br. s., 1 H), 12.38 (br. s., 1 H)

[0995] 实施例 10

[0996] 2-[1-(2-氟苄基)-1,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡唑-3-基]-4-碘代-5,5-二甲基-5,7-二氢-6H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-酮

[0997]



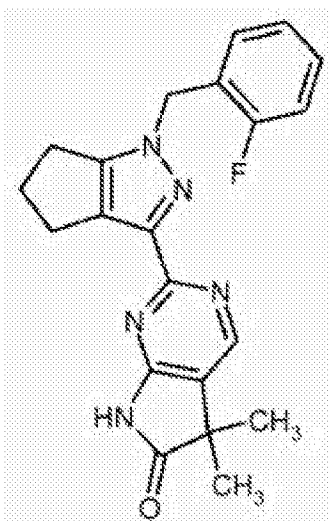
[0998] 将285 mg (0.68 mmol)的4-氨基-2-[1-(2-氟苄基)-1,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡唑-3-基]-5,5-二甲基-5,7-二氢-6H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-酮首先装入无水二甲氧基乙烷中,并加入800 mg (6.83 mmol)的亚硝酸异戊酯、87 mg (0.34 mmol)的碘、39 mg (0.21 mmol)的碘化亚铜(I)和177 mg (0.68 mmol)的碘化铯。将该混合物在100℃下搅拌40分钟。在旋转蒸发仪上浓缩该混合物,将残余物放入二氯甲烷中,并用5%的硫代硫酸钠水溶液和饱和氯化钠水溶液洗涤。将有机相在硫酸钠上干燥,浓缩,并通过制备型HPLC(洗脱剂:乙腈/具有0.1%乙酸的水,梯度20:80 → 100:0)进行纯化。获得148 mg(理论值的40%)的目标化合物。

[0999] LC-MS(方法1): $R_t = 1.23$ 分钟;MS(ESIpos): $m/z = 504$ (M+H)⁺

[1000] 实施例 11

[1001] 2-[1-(2-氟苄基)-1,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡唑-3-基]-5,5-二甲基-5,7-二氢-6H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-酮

[1002]



[1003] 将45 mg (0.08 mmol)的2-[1-(2-氟苄基)-1,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡唑-3-基]-4-碘代-5,5-二甲基-5,7-二氢-6H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-酮溶解在无水DMF中,加入18 mg (0.02 mmol)的10% 钯碳,并在标准氢气压力下实施氢化反应过夜。将反应混合物通过Celite过滤,并进行浓缩,残余物通过制备型HPLC(洗脱剂:乙腈/水,梯度20:80 →

100:0) 进行纯化。获得25 mg的目标化合物(理论值的80%)。

[1004]

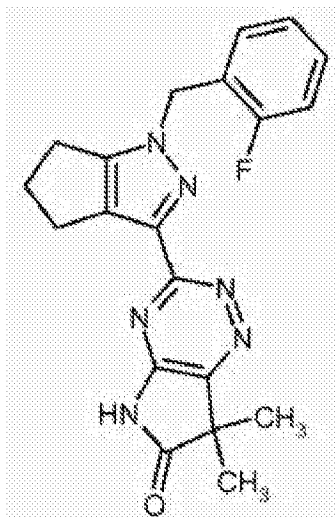
LC-MS (方法 1): $R_t = 0.99$ 分钟; MS (ESIpos): $m/z = 378$ (M+H)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1.36 (s, 6H), 2.64-2.68 (m, 2H), 2.79-2.82 (m, 2H), 5.41 (s, 2H), 7.21-7.32 (m, 3H), 7.39-7.45 (m, 1H), 8.56 (s, 1H), 12.00 (s br, 1H).

[1005] 实施例 12

[1006] 3-[1-(2-氟苄基)-1,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡唑-3-基]-7,7-二甲基-5,7-二氢-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三嗪-6-酮

[1007]



[1008] 将48 mg (0.06 mmol, 纯度 54%)的2-[3-[1-(2-氟苄基)-1,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡唑-3-基]-5-羟基-1,2,4-三嗪-6-基]-2-甲基丙酸甲酯与0.5 ml (5.36 mmol)的三氯化磷混合,将该混合物在室温下搅拌2.5小时。用10 ml干燥的乙腈稀释该反应溶液,并在用冰冷却的同时将其逐滴加入到5 ml 25%的氨水溶液中,在室温下搅拌该混合物8小时。在旋转蒸发仪上浓缩该反应混合物,在二氯甲烷/水之间分配残余物。将有机相在硫酸钠上干燥,并在旋转蒸发仪上浓缩。通过制备型HPLC(洗脱剂: 乙腈/具有0.1% 盐酸的水,梯度20:80 → 100:0)纯化残余物。获得4.5 mg的目标化合物(理论值的18%)。

[1009]

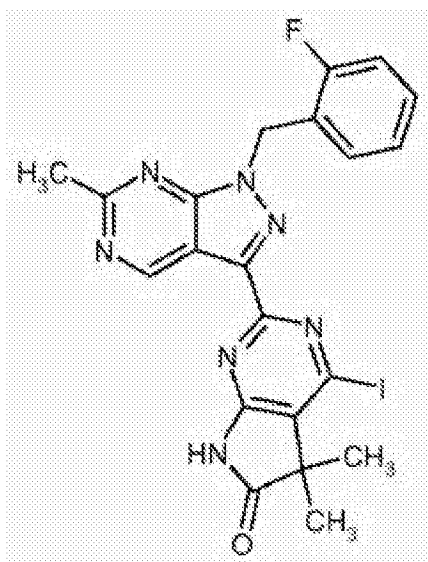
LC-MS (方法 1): $R_t = 0.96$ 分钟; MS (ESIpos): $m/z = 379$ (M+H)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1.40 (s, 6H), 2.66-2.70 (m, 2H), 2.79-2.83 (m, 2H), 5.36 (s, 2H), 7.19-7.31 (m, 3H), 7.37-7.43 (m, 1H), 12.00 (s br, 1H).

[1010] 实施例 13

[1011] 2-[1-(2-氟苄基)-6-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基]-4-碘代-5,5-二甲基-5,7-二氢-6H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-酮

[1012]



[1013] 将70 mg (0.17 mmol)的4-氨基-2-[1-(2-氟苄基)-6-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基]-5,5-二甲基-5,7-二氢-6H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-酮与3.770 g (14.08 mmol)的二碘代甲烷和411 mg (3.51 mmol)的亚硝酸异戊酯混合。将该混合物在85℃下搅拌8小时。冷却之后,用乙腈稀释该混合物,并通过制备型HPLC(洗脱剂: 乙腈/水,梯度30:70 → 95:5)进行纯化。获得35 mg的标题化合物(理论值的24%)。

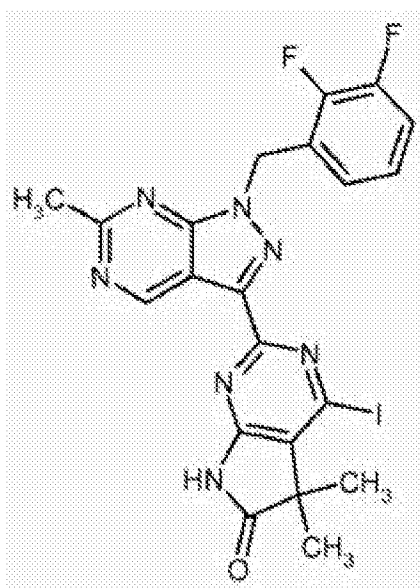
[1014] LC-MS (方法 3): $R_t = 2.37$ 分钟; MS (ESIpos): $m/z = 530$ (M+H)⁺

[1015] 此外,获得 10 mg (理论值的14%)的2-[1-(2-氟苄基)-6-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基]-4-羟基-5,5-二甲基-5,7-二氢-6H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-酮(参见实施例20)。

[1016] 实施例 14

[1017] 2-[1-(2,3-二氟苄基)-6-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基]-4-碘代-5,5-二甲基-5,7-二氢-6H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-酮

[1018]



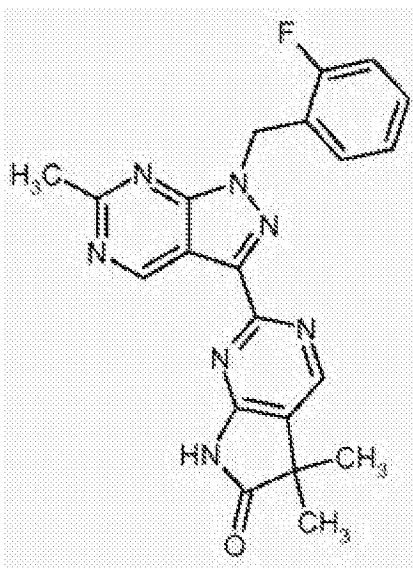
[1019] 将150 mg (0.34 mmol)的4-氨基-2-[1-(2,3-二氟苄基)-6-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基]-5,5-二甲基-5,7-二氢-6H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-酮与6.650 g (19.86

mmol)的二碘代甲烷和402 mg (3.44 mmol)的亚硝酸异戊酯混合。在85℃下搅拌该混合物8小时。加入70 mg (0.69 mmol)的三乙胺,并再次在85℃下在回流下煮沸该混合物。冷却之后,用乙腈稀释该混合物,并通过制备型HPLC(洗脱剂: 乙腈/水,梯度30:70 → 95:5)进行纯化。获得44 mg (纯度 67%,理论值的16%)的目标化合物。

[1020] LC-MS (方法 1): $R_t = 1.14$ 分钟; MS (ESIpos): $m/z = 548$ (M+H)⁺

[1021] 实施例 15

[1022] 2-[1-(2-氟苄基)-6-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基]-5,5-二甲基-5,7-二氢-6H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-酮



[1023]

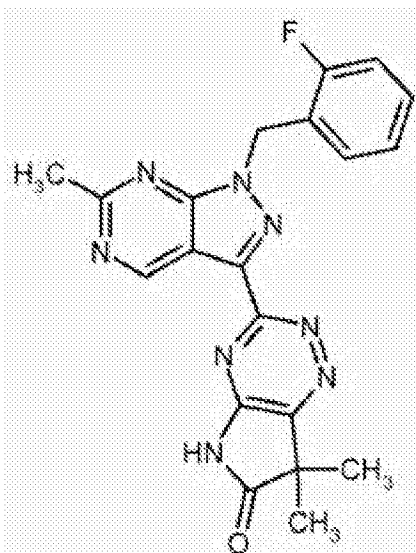
[1024] 将35 mg (0.07 mmol)的2-[1-(2-氟苄基)-6-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基]-4-碘代-5,5-二甲基-5,7-二氢-6H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-酮溶解在8 ml的无水DMF中,加入50 mg 的10% 钯碳,并在标准氢气压力下进行氢化过夜。将反应混合物通过Celite过滤并浓缩。用1 ml乙腈搅拌残余物,并通过抽吸进行过滤,在高真空下干燥固体。获得5 mg的目标化合物(纯度 92%;理论值的17%)。

[1025] LC-MS (方法 1): $R_t = 0.94$ 分钟; MS (ESIpos): $m/z = 404$ (M+H)⁺

[1026] 实施例 16

[1027] 3-[1-(2-氟苄基)-6-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基]-7,7-二甲基-5,7-二氢-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三嗪-6-酮

[1028]



[1029] 将182 mg (0.42 mmol)的2-[1-(2-氟苄基)-6-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基]-5-羟基-1,2,4-三嗪-6-基]-2-甲基丙酸甲酯与3.8 ml (40.87 mmol)的三氯化磷混合,将该混合物在室温下搅拌2.5小时。用20 ml干燥的乙腈稀释该反应溶液,并在用冰冷却的同时将其逐滴加入到40 ml 25%的氨水溶液中,在室温下搅拌该混合物2小时。在旋转蒸发仪上浓缩该反应混合物并滤出沉淀。将残余物用DMF/甲醇进行搅拌,并通过抽吸进行过滤,在高真空下干燥固体。获得98 mg的目标化合物(纯度 92%;理论值的53%)。

[1030]

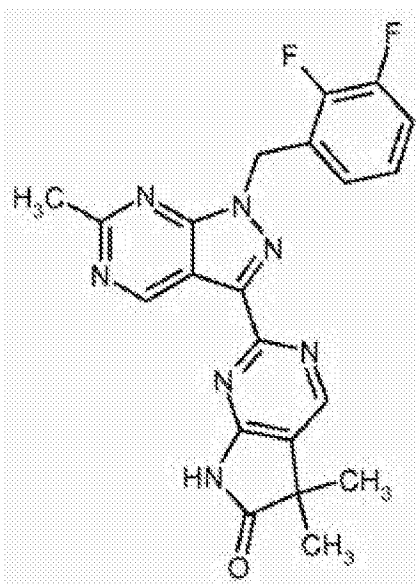
LC-MS (方法 2) $R_t = 0.89$ 分钟; MS (ESIpos): $m/z = 405 (M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.45 (s, 6H), 2.81 (s, 3H), 3.81 (s, 2H), 7.16-7.31 (m, 3H), 7.36-7.42 (m, 1H), 9.71 (s, 1H), 12.21 (s, 1H).

[1031] 实施例 17

[1032] 2-[1-(2,3-二氟苄基)-6-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基]-5,5-二甲基-5,7-二氢-6H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-酮

[1033]



[1034] 将44 mg (0.05 mmol)的2-[1-(2,3-二氟苄基)-6-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基]-4-碘代-5,5-二甲基-5,7-二氢-6H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-酮溶解在8ml无水DMF中,加入11 mg (0.01 mmol)的10% 钯碳,并在标准氢气压力下进行氢化4小时。过滤反应混合物,并通过制备型HPLC(洗脱剂: 乙腈/水,梯度20:80 → 100:0)进行纯化。获得6 mg 的目标化合物(纯度 81%;理论值的21%)。

[1035]

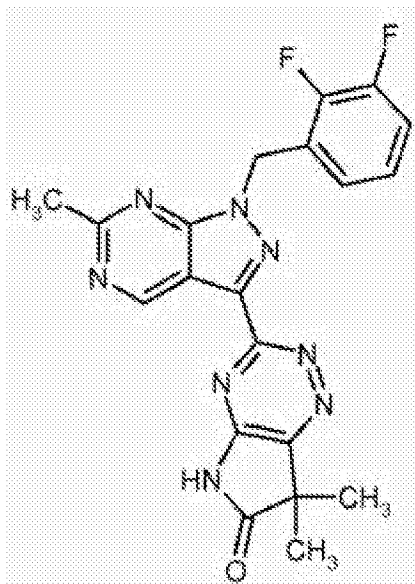
LC-MS (方法 1): $R_t = 0.95$ 分钟; MS (ESIpos): $m/z = 422$ (M+H)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1.38 (s, 6H), 2.80 (s, 3H), 5.83 (s, 2H), 7.09-7.11 (m, 1H), 7.17-7.22 (m, 1H), 7.39-7.46 (m, 1H), 8.67 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 11.64 (s, 1H).

[1036] 实施例 18

[1037] 3-[1-(2,3-二氟苄基)-6-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基]-7,7-二甲基-5,7-二氢-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三嗪-6-酮

[1038]



[1039] 将160 mg (纯度 89%, 0.313 mmol)的2-{3-[1-(2,3-二氟苄基)-6-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基]-5-羟基-1,2,4-三嗪-6-基}-2-甲基丙酸甲酯与4 ml (42.913 mmol)的磷酸氯混合,并在室温下搅拌该混合物2.5小时。用20 ml干燥的乙腈稀释该反应溶液,并在用冰冷却的同时,将该反应溶液逐滴加入到40 ml 25%的氨水溶液中,并在室温下搅拌该混合物1小时。在旋转蒸发仪上浓缩该反应混合物,并过滤出沉淀。用热乙醇/水搅拌该残余物,并通过抽吸进行过滤,在高真空下干燥固体。获得70 mg的目标化合物(理论值的52%)。

[1040]

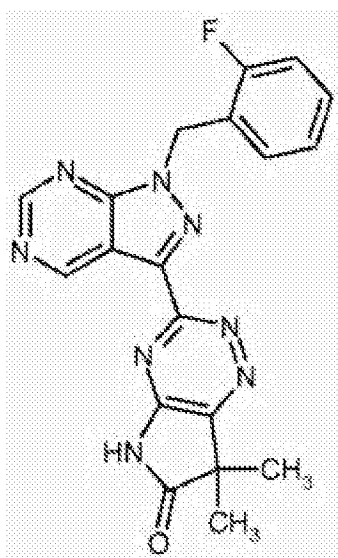
LC-MS (方法 1): $R_t = 0.92$ 分钟; MS (ESIpos): $m/z = 423$ (M+H)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1.46 (s, 6H), 2.81 (s, 3H), 5.86 (s, 2H), 7.09-7.19 (m, 1H), 7.17-7.23 (m, 1H), 7.39-7.46 (m, 1H), 9.71 (s, 1H), 12.24 (s br, 1H).

[1041] 实施例 19

[1042] 3-[1-(2-氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基]-7,7-二甲基-5,7-二氢-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三嗪-6-酮

[1043]



[1044] 将186 mg (0.438 mmol)的 2-{3-[1-(2-氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基]-5-羟基-1,2,4-三嗪-6-基}-2-甲基丙酸甲酯与4 ml (42.913 mmol)的磷酰氯混合,并在室温下搅拌该混合物2.5小时。用20 ml干燥的乙腈稀释该反应溶液,并在用冰冷却的同时,将该反应溶液逐滴加入到30 ml 25%的氨水溶液中,并在室温下搅拌该混合物过夜。在旋转蒸发仪上浓缩该反应混合物,并过滤出沉淀。获得127 mg的目标化合物(理论值的74%)。

[1045]

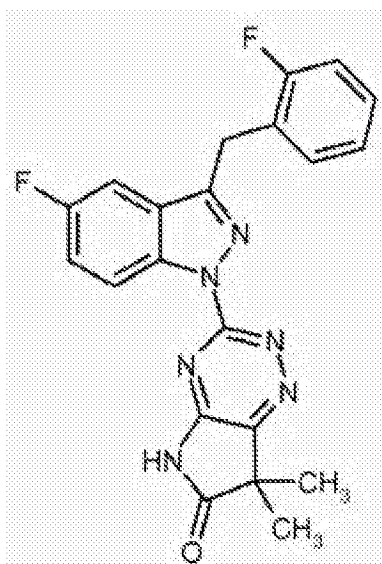
LC-MS (方法 2) Rt = 0.85 分钟; MS (ESIpos): m/z = 391 (M+H)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.45 (s, 6H), 5.87 (s, 2H), 7.17-7.26 (m, 2H), 7.32-7.42 (m, 2H), 9.21 (s, 1H), 9.83 (s, 1H).

[1046] 实施例 21

[1047] 3-[5-氟-3-(2-氟苄基)-1H-吡唑-1-基]-7,7-二甲基-5,7-二氢-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三嗪-6-酮

[1048]



[1049] 将100 mg (0.41 mmol)的实施例 50A化合物溶解在0.5 ml的NMP中,加入122 mg (0.614 mmol)的实施例 47A化合物,并在80℃下将该混合物搅拌过夜。其后,加入50 mg (0.2 mmol)的实施例 47A化合物,并在100℃下搅拌该混合物3小时,然后加入0.5 ml的NMP和50 mg (0.2 mmol)的实施例 47A化合物,并在100℃下搅拌该混合物1小时,最后加入26 mg (0.1 mmol)的实施例 47A化合物,并在100℃下搅拌该混合物3小时。冷却之后,将该混合物与测试批量的10 mg (0.041 mmol)实施例 47A化合物合并,加入约5 M的甲酸水溶液,并分离出沉淀的固体。通过制备型HPLC(Reposil C18,乙腈/0.01%甲酸水溶液的梯度)纯化滤液,并浓缩含有产物的部分。将残余物在超声浴上用乙腈蒸煮(digerieren),然后将其过滤出来。

[1050]

产量: 63.5 mg, 固体, (理论值的35%)

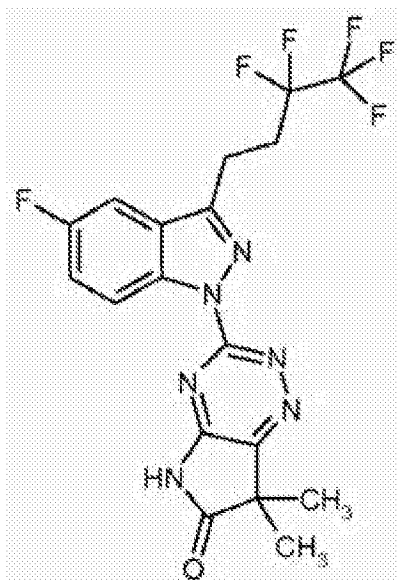
LC-MS (方法 I): $R_t = 1.11$ 分钟; MS (ESIpos): $m/z = 407$ ($M+H$)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8 ppm] = 1.45 (s, 6 H), 4.43 (s, 2 H), 7.11 - 7.25 (m, 2 H), 7.27 - 7.36 (m, 1 H), 7.44 (t, 1 H), 7.54 (t, 1 H), 7.64 (d, 1 H), 8.60 - 8.73 (m, 1 H), 12.33 (br. s, 1 H).

[1051] 实施例 22

[1052] 3-[5-氟-3-(3,3,4,4,4-五氟丁基)-1H-吡唑-1-基]-7,7-二甲基-5,7-二氢-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三嗪-6-酮

[1053]



[1054] 在0-4℃下,将在1 ml乙腈中的33.5 mg (0.06 mmol) 实施例 52A化合物的溶液与在0.25 ml水中的97.6 mg (0.18 mmol) 硝酸铈(IV) 铵的预冷溶液混合,并在此温度范围内搅拌1小时,和在室温下搅拌过夜。然后加入固体形式的另外97.6 mg (0.18 mmol) 的硝酸铈(IV) 铵,在室温下搅拌该混合物3小时。加入乙酸乙酯,用饱和氯化钠水溶液洗涤该混合物两次,用乙酸乙酯再次萃取合并的水相。干燥并浓缩合并的有机相。通过制备型HPLC (Reprosil C18,乙腈/0.01%甲酸水溶液的梯度) 纯化残余物。产量: 9.7 mg (理论值的37%)。

[1055]

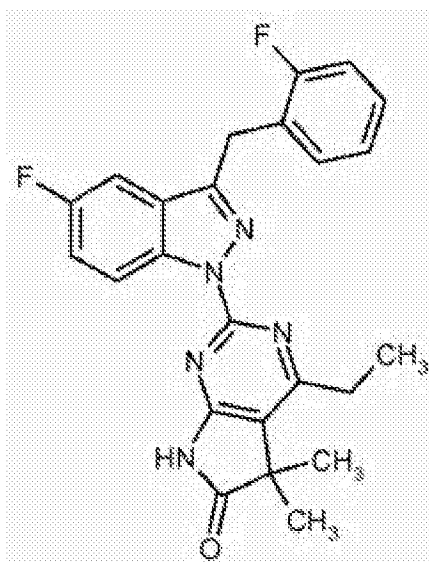
LC-MS (方法 1): $R_t = 1.14$ 分钟; MS (ESIpos): $m/z = 445$ ($M+H$)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm] = 1.46 (s, 6 H), 2.72 - 2.94 (m, 2 H), 7.51 - 7.62 (m, 1 H), 7.85 - 7.94 (m, 1 H), 8.59 - 8.74 (m, 1 H), 12.34 (br.s., 1 H). 一个CH₂基团部分被水的信号覆盖。

[1056] 实施例 23

[1057] 4-乙基-2-[5-氟-3-(2-氟苄基)-1H-吡唑-1-基]-5,5-二甲基-5,7-二氢-6H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-酮

[1058]



[1059] 在室温下对在2 ml二氧杂环己烷中的50 mg (0.09 mmol) 实施例 6化合物的溶液进行排气,并用氩气充气各三次,加入2 mg (2.2 μ M) [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯钯(II)络合物和二氯甲烷,对该混合物再次进行排气,并用氩气充气。然后在约2分钟内逐滴加入340 μ l的二乙基锌(15%在甲苯中),在室温下搅拌该混合物10分钟,并在90℃下搅拌16小时。在2分钟内在室温下向该悬浮液中加入另外500 μ l的二乙基锌(15%在甲苯中),将该混合物在90℃下搅拌过夜。每次用300 μ l的二乙基锌(15%在甲苯中)重复此步骤再两次,并在最后的计量加入中添加另外3 mg (3.7 μ M)的[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯钯(II)络合物和二氯甲烷。将该反应混合物与2 ml的水混合,并在室温下搅拌1小时。在减压下除去二氧杂环己烷,和在加入乙酸乙酯和水之后,过滤出无机固体。分离各相,用乙酸乙酯萃取水相再两次,干燥并浓缩合并的有机相。通过制备型HPLC(Reprosil C18,乙腈/0.01%甲酸水溶液的梯度)纯化残余物。

[1060]

产量: 10.5 mg (理论值的26%)。

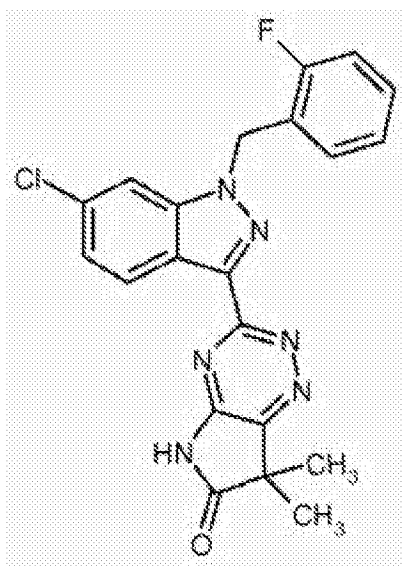
LC-MS (方法 1): R_t = 1.14 分钟; MS (ESIpos): m/z = 434 ($M+H$)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm] = 1.30 - 1.52 (m, 9 H), 2.81 (q, 2 H), 4.41 (s, 2 H), 7.10 - 7.25 (m, 2 H), 7.27 - 7.44 (m, 2 H), 7.46 - 7.64 (m, 2 H), 8.73 (dd, 1 H), 11.72 (br. s., 1 H).

[1061] 实施例 24:

[1062] 3-[6-氯-1-(2-氟苄基)-1H-吡唑-3-基]-7,7-二甲基-5,7-二氢-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三嗪-6-酮

[1063]



[1064] 在室温下将来自实施例 56A 的 198 mg 固体和 527 mg 粗产物 (理论上为 1.28 mmol) 在 10 ml (107.3 mmol) 磷酰氯中搅拌过夜。通过 LC-MS 方法检测中间体 2- {5-氯-3-[6-氯-1-(2-氟苄基)-1H-吡唑-3-基]-1,2,4-三嗪-6-基}-2-甲基丙酸甲酯:

[1065] LC-MS (方法 I): $R_t = 1.39$ 分钟; MS (ESIpos): $m/z = 473$ (M+H)⁺.

[1066] 用 50 ml 乙腈稀释反应混合物,并在 0℃ 下将其缓慢滴加到 70 ml 33% 的氨水溶液中 (温度升高至 12℃)。在室温下搅拌一夜之后,分离各相,用乙酸乙酯萃取水相两次。合并的有机相用饱和氯化钠溶液洗涤一次,在硫酸钠上干燥,在减压下浓缩,并通过制备型 HPLC (梯度 0.05% 的甲酸在水中 / 20-95% 的乙腈) 进行纯化。获得 203.4 mg (理论值的 38%) 的标题化合物。

[1067]

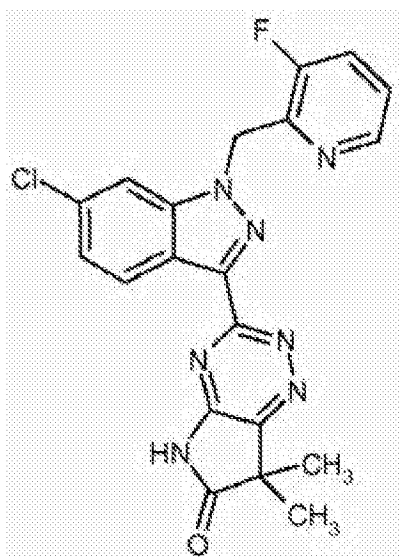
LC-MS (方法 I): $R_t = 1.13$ 分钟; MS (ESIpos): $m/z = 423$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.45 (s, 6 H), 3.87 (s, 2 H), 7.10 - 7.30 (m, 3 H), 7.33 - 7.45 (m, 2 H), 8.11 (s, 1 H), 8.51 (d, 1 H), 12.15 (s, 1 H).

[1068] 实施例 25

[1069] 3- {6-氯-1-[(3-氟吡啶-2-基)甲基]-1H-吡唑-3-基}-7,7-二甲基-5,7-二氢-6H-吡咯并 [2,3-e] [1,2,4] 三嗪-6-酮

[1070]



[1071] 用类似于实施例24的方法,转化来自实施例 60A的685 mg粗产物。获得202 mg的标题化合物(理论值的39%)。

[1072]

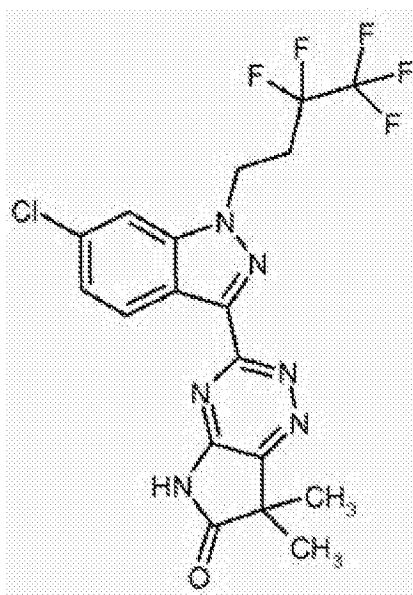
LC-MS (方法 1): $R_t = 1.01$ 分钟; MS (ESIpos): $m/z = 424$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1.45 (s, 6 H), 6.01 (s, 2 H), 7.39 (dd, 1 H), 7.43 ~ 7.49 (m, 1 H), 7.73 ~ 7.85 (m, 1 H), 8.04 ~ 8.14 (m, 1 H), 8.31 (d, 1 H), 8.50 (d, 1 H), 12.13 (s, 1 H).

[1073] 实施例 26

[1074] 3-[6-氯-1-(3,3,4,4,4-五氟丁基)-1H-吡唑-3-基]-7,7-二甲基-5,7-二氢-6H-吡咯并[2,3-*e*][1,2,4]三嗪-6-酮

[1075]



[1076] 用类似于实施例24的方法,转化488 mg (0.99 mmol) 实施例 62A的化合物(粗产物)。通过LC-MS方法检测中间体2-[5-氯-3-[6-氯-1-(3,3,4,4,4-五氟丁基)-1H-吡唑-3-基]-1,2,4-三嗪-6-基]-2-甲基丙酸甲酯: LC-MS (方法1): $R_t = 1.39$ 分钟; MS (ESIpos): $m/z = 512$ ($M+H$)⁺。获得180 mg (理论值的38%)的标题化合物。

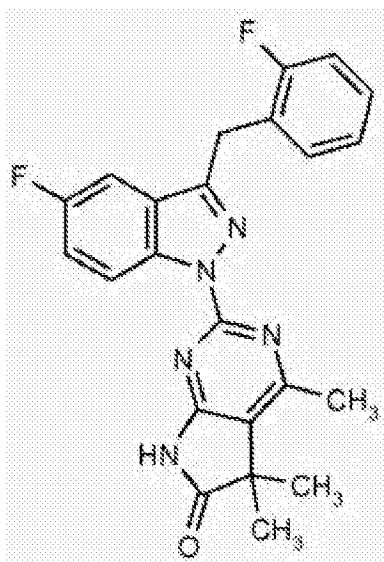
[1077]

LC-MS (方法 1): $R_t = 1.15$ 分钟; MS (ESIpos): $m/z = 461$ (M+H)⁺¹H-NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1.46 (s, 6H), 2.85 - 3.07 (m, 2H), 4.90 (t, 2H), 7.34 - 7.44 (m, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.51 (d, 1H), 12.17 (s, 1H).

[1078] 实施例 27:

[1079] 2-[5-氟-3-(2-氟苄基)-1H-吡唑-1-基]-4,5,5-三甲基-5,7-二氢-6H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-酮

[1080]



[1081] 在氩气下,将60 mg (0.11 mmol)的实施例 6化合物首先装入2 ml的二氧杂环己烷中,加入2.3 mg (2.8 μ mol)的PdCl₂(dppf)·xCH₂Cl₂,并逐滴加入0.23 ml的在甲苯中的二甲基锌的2 M溶液,在微波中将该混合物加热至120℃3小时25分钟。加入另外3 mg (3.7 μ mol)的PdCl₂(dppf)·xCH₂Cl₂和0.23 ml的在甲苯中的二甲基锌的2 M溶液,在微波中在120℃下搅拌该混合物3小时。小心地加入3 ml水,并在减压下浓缩该混合物。将残余物放入乙腈和5 M 甲酸水溶液中并过滤,通过制备型HPLC(梯度0.1%甲酸在水中 / 10-95%的乙腈)纯化滤液。

[1082] 产量:20 mg(理论值的42%)

[1083]

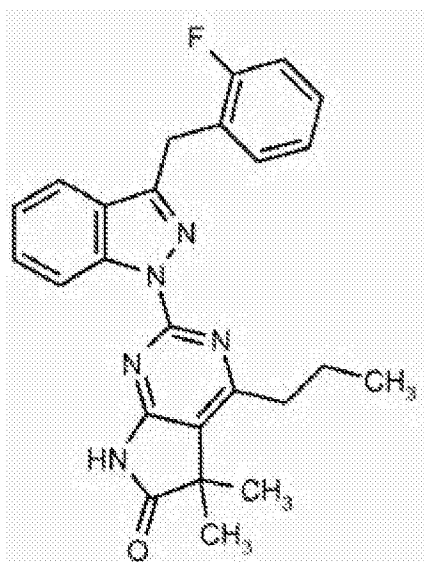
产量: 20 mg (42% 理论值的)

LC-MS (方法 1): $R_t = 1.31$ 分钟; MS (ESIpos): $m/z = 420$ (M+H)⁺¹H-NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1.39 (s, 6H), 4.40 (s, 2H), 7.12 - 7.24 (m, 2H), 7.26 - 7.34 (m, 1H), 7.35 - 7.42 (m, 1H), 7.43 - 7.51 (m, 1H), 7.52 - 7.59 (m, 1H), 8.69 - 8.78 (m, 1H), 11.66 (br. s, 1H).

[1084] 实施例 28:

[1085] 2-[3-(2-氟苄基)-1H-吡唑-1-基]-5,5-二甲基-4-丙基-5,7-二氢-6H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-酮

[1086]



[1087] 类似于实施例27的方法,将来自实施例 3的200 mg (0.39 mmol)化合物与3.12 ml (1.56 mmol)的在THF中的丙基锌溴化物的0.5 M溶液反应。通过制备型HPLC(梯度0.1%甲酸在水中 / 35-95%的乙腈)进行纯化。

[1088]

产量: 51 mg (理论值的31%)

LC-MS (方法 1): $R_t = 1.36$ 分钟; MS (ESIpos): $m/z = 430$ (M+H)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1.02 (t, 3H), 1.32 - 1.46 (m, 6H), 1.87 (sxt, 2H), 2.77 (t, 2H), 4.42 (s, 2H), 7.10 - 7.24 (m, 2H), 7.26 - 7.33 (m, 2H), 7.38 (t, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.74 (d, 1H), 8.70 (d, 1H), 11.70 (br. s, 1H).

[1089] B. 药理学功效的评价

[1090] 本发明化合物的药理学作用可在以下测试中显示:

[1091] B-1. 体外血管松弛作用

[1092] 将兔从颈部打昏,然后放血。将主动脉从粘附组织中移出,并分割成1.5mm宽的环。将所述环在预加应力下分别放置于5-ml器官浴槽(Organbaeder)中,所述器官浴槽具有37℃热的引入了卡波金(carbogen)气体的Krebs-Henseleit溶液,所述溶液具有下述组成(各自单位为mM):氯化钠:119;氯化钾:4.8;二水合氯化钙:1;七水合硫酸镁:1.4;磷酸二氢钾:1.2;碳酸氢钠:25;葡萄糖:10。用Statham UC2细胞测定并增强收缩力,使用A/D转换器(DAS-1802HC,Keithley Instruments Munich)数字化,然后平行记录在线型记录仪上。

[1093] 为了获得收缩,以不断增加的浓度将苯基肾上腺素(Phenylephrin)累积加入到所述浴槽中。在若干对照循环后,在每个另外的运行中每次以增加的剂量加入待研究的物质,并且将收缩量与在最后的在先运行中获得的收缩量进行比较。这用于计算使对照值的量减小50%所需的浓度(IC₅₀值)。标准给药体积为5 μ l;在浴槽溶液中的DMSO含量对应于0.1%。

[1094] 本发明化合物的代表性IC₅₀值在下表(表1)中示出:

[1095] 表1:

[1096]

实施例编号	IC ₅₀ [nM]
2	5160
5	22
8	95

实施例编号	IC ₅₀ [nM]
9	641
11	601
15	78

[1097]

实施例编号	IC ₅₀ [nM]
16	340
17	292
18	1140
19	124
21	1130

实施例编号	IC ₅₀ [nM]
22	7730
23	8060
26	794
27	1670
28	10000

[1098] B-2. 对重组鸟苷酸环化酶报告细胞系的作用

[1099] 如F. Wunder等人在*Anal. Biochem.* 339, 104-112 (2005)中描述的那样,在重组鸟苷酸环化酶报告细胞系上测定本发明化合物的细胞作用。

[1100] 本发明化合物的代表值(MEC=最低有效浓度)在下表中示出(表2):

[1101] 表2:

[1102]

实施例编号	MEC [nM]
2	65
3	300
5	30
6	766
8	300
9	100
10	1000
11	300

实施例编号	MEC [nM]
12	1000
15	100
16	300
17	300
18	300
19	100
21	100
22	1000

[1103]

实施例编号	MEC [nM]
23	1000
24	100
25	300

实施例编号	MEC [nM]
26	300
27	300
28	1000

[1104] B-3. 对有意识的、自发性高血压大鼠的血压的无线电遥测测量

[1105] 使用来自DATA SCIENCES INTERNATIONAL DSI,USA的市售遥测系统对下文所述的有意识的大鼠进行血压测量。

[1106] 该系统由3个主要组件组成:

[1107] -可植入发射器(Physiotel® 遥测发射器)

[1108] -接收器(Physiotel® 接收器),其经由多路转接器(Multiplexer,DSI Data Exchange Matrix)连接于

[1109] -数据采集计算机。

[1110] 所述遥测系统能够连续记录有意识的动物在其通常栖息地中的血压、心率和身体动作。

[1111] 动物材料

[1112] 研究在体重>200g的成年雌性自发性高血压大鼠(SHR Okamoto)中进行。来自Okamoto Kyoto School of Medicine(1963)的SHR/NCr1是具有极其升高的血压的雄性Wistar Kyoto大鼠与具有轻微升高的血压的雌性大鼠的杂交种,在F13时其被送至美国国

立卫生研究院(U.S. National Institutes of Health)。

[1113] 在将发射器植入后,实验动物被单独圈养在3型Makrolon笼中。其可自由摄取标准饲料和水。

[1114] 通过在早上6:00以及在晚上7:00的室内照明改变在测试实验室内的昼/夜节律。

[1115] 发射器植入

[1116] 在第一次实验应用之前至少14天,将所用的TA11PA-C40遥测发射器在无菌条件下手术植入到实验动物中。以此方式装备了仪器的动物可在伤口愈合以及将植入物植入后被重复使用。

[1117] 对于植入,将空腹的动物用戊巴比妥(耐波他(Nembutal),Sanofi: 50mg/kg腹膜内给药)麻醉,然后在其腹部的大面积区域上剃毛并消毒。在沿着腹白线打开腹腔后,将该系统的装满液体的测量导管在分叉点上方沿颅骨方向插入到降主动脉中并用组织胶(VetBond™,3M)固定。将所述发射器的外壳在腹腔内固定至腹壁肌肉组织上,且伤口被层层封闭。

[1118] 在术后,给予抗生素以预防感染(Tardomyocel COMP,Bayer,1ml/kg,皮下注射)。

[1119] 物质和溶液

[1120] 除非另有说明,否则将待研究的物质通过强饲法(Schlundsonde)分别口服给药至一组动物(n=6)。按照5ml/kg体重的给药体积,将测试物质溶解在合适的溶剂混合物中或悬浮在浓度0.5%的甲基纤维素中。

[1121] 溶剂治疗的动物组被用作对照组。

[1122] 测试过程

[1123] 将本发明的遥测测量单元配置给24只动物。每个实验均以实验编号进行记录(以年月日记)。

[1124] 给在所述系统中生存的每只装备了仪器的大鼠分配单独的接收天线(1010 Receiver,DSI)。

[1125] 植入的发射器可通过所结合的磁开关从外部进行激活。在实验开始时将它们转换至发射。所发射的信号可通过数据采集系统(Dataquest TMA.R.T. 用于WINDOWS,DSI)在线探测并适当地进行处理。数据被分别储存在为此目的而创建并带有实验编号的文件夹中。

[1126] 在标准步骤中,分别测量以下指标10秒:

[1127] -收缩血压(SBP)

[1128] -舒张血压(DBP)

[1129] -平均动脉压(MAP)

[1130] -心率(HR)

[1131] -活性(ACT)。

[1132] 在计算机控制下按5分钟的间隔重复获得测量值。在图表中用当前测量的气压(环境压力参考监视器;APR-1)校正作为绝对数值获得的源数据并将其储存为单独的数据。制造公司(DSI)的大量文件中给出了其它的技术细节。

[1133] 除非另有说明,否则在实验当天上午9:00时给药测试物质。在给药后,在24小时内测量上述参数。

[1134] 数据处理

[1135] 在实验结束后,使用分析软件(DATAQUEST TMA.R.T. TM ANALYSIS)分类所采集的各个数据。将给药前2小时的值作为空白值,以使所选择的数据集包括从实验当天上午7:00时至后一天上午9:00时的时期。

[1136] 通过测定平均值(平均15分钟),在可预调节的时间内对数据进行平滑,并将数据作为文本文档转移至储存介质中。将以这种方式预分类并压缩的测量值转移到Excel模板中并作为表格呈现。将每个实验日所获得的数据储存在带有实验编号的专门文件夹中。将结果和实验记录以通过编号分类的纸件形式进行存档。

[1137]

文献

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

[1138] B-4. 在静脉内和口服给药后测定药物代谢动力学参数

[1139] 在雄性CD-1小鼠、雄性Wistar大鼠和雌性小猎犬中测定本发明化合物的药物代谢动力学参数。在小鼠和大鼠中的静脉内给药通过特定物种血浆/DMS制剂的方式来实施;在犬类中的静脉内给药通过水/PEG400/乙醇制剂的方式来实施。在所有的物种中,通过强饲法,基于水/PEG400/乙醇制剂来实施所溶解物质的口服给药。在给药物物质之前,将硅酮导管插入大鼠的右侧颈外静脉中,以更容易地从大鼠中采集血液。在用异氟烷(Isofluran)麻醉并给药止痛剂(阿托品/卡布洛芬(Rimadyl) (3/1)0.1ml皮下给药)之前至少一天进行手术。在时间窗内取血(通常多于10个时间点),所述时间窗包括给药物物质之后至少24小时至最大72小时的时间终点。取血时,将血液导入肝素化的试管中。然后通过离心获得血浆;并任选地将其储存在-20℃下直至进一步处理。

[1140] 将内标(其也可以是化学不相关的物质)加入到本发明化合物的样品、校准样品和合格者中,接着通过过量的乙腈使蛋白质沉淀。加入与LC条件匹配的缓冲溶液,随后形成涡流,接着在1000 g下进行离心。通过LC-MS/MS法使用C18反相柱和可变流动相混合物分析上清液。由具体选择的离子监测实验的提取离子色谱通过峰高或峰面积来量化所述物质。

[1141] 使用经验证的药物代谢动力学计算程序,由所测定的血浆浓度/时间曲线来计算药物代谢动力学参数,例如AUC、 C_{max} 、 $t_{1/2}$ (终末半衰期)、MRT(平均滞留时间)和CL(清除率)。

[1142] 由于所述物质的量化在血浆中进行,为了能够相应地调整药物代谢动力学参数,必须测定所述物质的血液/血浆分布。为此,在滚辊混合器中将限定量的物质在相应物种的肝素化全血中孵育20分钟。以1000 g离心后,测量血浆中的浓度(通过LC-MS/MS法;参见上文),并通过计算 $C_{血液}/C_{血浆}$ 值的比例来确定。

[1143] B-5. 代谢研究

[1144] 为测定本发明化合物的代谢情况,将其与以下物质一起孵育:重组人细胞色素P450(CYP)酶、肝微粒体或来自不同动物物种(例如大鼠、狗)以及人源的原代新鲜肝细胞,

从而获得并比较以下有关信息：尽可能完整肝阶段I和阶段II代谢，以及所述代谢中涉及的酶。

[1145] 以约0.1-10 μM 的浓度孵育本发明的化合物。为此，制备浓度为0.01-1mM的本发明化合物的乙腈母液，然后以1:100的稀释度移液到孵育混合物中。在37℃下，在50mM磷酸钾缓冲液(pH7.4)中孵育肝微粒体和重组酶，所述缓冲液具有或不具有由1mM NADP^+ 、10mM葡萄糖-6-磷酸和1个单位的葡萄糖-6-磷酸脱氢酶组成的NADPH生成体系。还在37℃下，将原代肝细胞悬浮孵育在WilliamsE培养基中。在孵育0-4小时后，用乙腈(终浓度为约30%)终止孵育混合物，并且以约15000 $\times$ g将蛋白质离心出来。直接分析由此终止的样品，或将其储存在-20℃下直至进行分析。

[1146] 所述分析通过带有紫外和质谱检测的高效液相色谱法(HPLC-UV-MS/MS)进行。为此，用适合的C18反相柱和可变流动相混合物(乙腈和10mM甲酸铵水溶液或0.05%甲酸)对孵育样品的上清液进行色谱分析。UV色谱图和质谱数据用于代谢物的鉴别、结构解析和定量评价，以及用于孵育混合物中本发明化合物的定量代谢减少。

[1147] B-6. 人磷酸二酯酶5(PDE 5)的抑制

[1148] 通过破裂(Microfluidizer®, 800 巴, 3代), 随后通过离心(75 000 g, 60 分钟, 4℃)和上清液的离子交换色谱法在Mono Q 10/10柱上(线性氯化钠梯度)用0.2-0.3M在缓冲液(20 mM Hepes pH 7.2, 2 mM氯化镁)中的氯化钠溶液洗脱, 由人血小板获得PDE 5制剂。合并具有PDE 5活性的部分(PDE 5制剂)并储存在-80℃下。

[1149] 为测定它们对人PDE5的体外作用, 将测试物质溶解于100% DMSO中, 并系列稀释。一般地, 制备从200 μM 至0.091 μM 的稀释系列(1:3)(测试中得到的终浓度: 4 μM 至0.0018 μM)。分别将2 μl 经稀释的物质溶液置于微量滴定板(Isoplate-96 /200W; Perkin Elmer)的凹处中。随后, 添加50 μl 如上描述的PDE 5制剂的稀释液。如此选择PDE 5制剂的稀释液: 其使得在此后的孵育中, 少于70%的底物被转化(一般稀释: 1:100; 稀释缓冲液: 50 mM Tris/盐酸 pH 7.5, 8.3 mM 氯化镁, 1.7 mM EDTA, 0.2% BSA)。用分析缓冲液(50 mM Tris/盐酸 pH 7.5, 8.3 mM 氯化镁, 1.7 mM EDTA)将底物[8- ^3H] 环鸟苷酸-3', 5'-二磷酸 (1 $\mu\text{Ci}/\mu\text{l}$; Perkin Elmer)按1:2000稀释至0.0005 $\mu\text{Ci}/\mu\text{l}$ 的浓度。通过加入50 μl (0.025 μCi) 稀释的底物, 酶反应终于开始。在室温下孵育测试混合物60分钟, 并通过加入25 μl 18 mg/ml的钇闪烁接近珠(Yttrium Scintillation Proximity Beads)在水中的悬浮液(磷酸二酯酶珠, 用于 SPA分析, RPNQ 0150, Perkin Elmer)停止该反应。用膜密封微量滴定板, 并在室温下静置60分钟。随后, 在Microbeta闪烁计数器(Perkin Elmer)中分析所述板, 每个凹处分析30秒。通过物质浓度与PDE 5抑制百分数的图形曲线测定 IC_{50} 值。

[1150] 下表(表3)中再次给出了本发明化合物的代表性 IC_{50} 值:

[1151] 表3:

[1152]

实施例编号	IC ₅₀ [nM]
2	3700
3	690
5	440
6	690
8	400

实施例编号	IC ₅₀ [nM]
9	85
10	480
11	4000
12	3500
15	310

[1153]

实施例编号	IC ₅₀ [nM]
16	64
17	230
18	16
19	370
21	75
22	530

实施例编号	IC ₅₀ [nM]
23	440
24	25
25	160
26	95
27	340
28	450

[1154] B7. 在对大鼠的长期实验中测定器官保护作用

[1155] 大鼠中与治疗相关的“低一氧化氮(NO)/高肾素”高血压模型显示了sGC刺激剂的器官保护作用。该研究方法基于最近公开的出版物(Sharkovska Y, Kalk P, Lawrenz B, Godes M, Hoffmann LS, Wellkisch K, Geschka S, Relle K, Hoher B, Stasch JP. NO-independent stimulation of soluble guanylate cyclase reduces target organ damage in low- and high-renin models of hypertension. J. Hypertension. 2010; 28: 1666-1675)实施。这包括治疗肾素转基因大鼠(TGR(mRen2)27),其中,在几个星期内通过饮用水对所述大鼠同时给药NO合成酶抑制剂L-NAME和sGC刺激剂或载体。在治疗期间,测定血液动力学和肾功能的参数。在长期研究结束时,由组织病理学研究、生物标志物、表达分析和心血管等离子体参数显示出器官(肾、肺、心脏、主动脉)保护。

[1156] C. 药物组合物的具体实施例

[1157] 本发明的化合物可以被转化成如下的药物制剂:

[1158] 片剂:

[1159] 组成:

[1160] 100mg本发明的化合物、50 mg乳糖(一水合物)、50mg玉米淀粉(天然)、10mg聚乙烯吡咯烷酮(PVP25)(BASF, Ludwigshafen, Germany)和2mg硬脂酸镁。

[1161] 片剂重212mg、直径8mm、弧形半径12mm。

[1162] 制备:

[1163] 将本发明的化合物、乳糖和淀粉的混合物用5%(m/m)的PVP水溶液进行制粒。将所述颗粒干燥,然后与硬脂酸镁混合5分钟。该混合物用常规压片机压缩(对于片剂规格,参见上文)。用于压缩的指导值为15kN的压力。

[1164] 用于口服给药的悬液剂:

[1165] 组成:

[1166] 1000mg本发明的化合物、1000mg乙醇(96%)、400mg Rhodigel® (购自FMC, Pennsylvania, USA的黄原胶)以及99 g水。

[1167] 100 mg本发明化合物的单一剂量相当于10ml口服悬液剂。

[1168] 制备:

[1169] 将Rhodigel悬浮在乙醇中;然后将本发明化合物加入到所得悬浮液中。在搅拌下加入水。将所述混合物搅拌约6小时直到Rhodigel的溶胀结束。

[1170] 用于口服给药的溶液剂:

[1171] 组成:

[1172] 500mg本发明的化合物、2.5 g聚山梨酸酯和97 g聚乙二醇400。100mg本发明化合物的单一剂量相当于20 g口服溶液剂。

[1173] 制备:

[1174] 在搅拌下,将本发明的化合物悬浮于聚乙二醇和聚山梨酸酯的混合物中。持续搅拌操作直至本发明的化合物完全溶解。

[1175] 静脉给药溶液剂:

[1176] 将本发明的化合物以低于饱和溶解度的浓度溶解于生理上可接受的溶剂(例如等渗生理盐水、5%葡萄糖溶液和/或30% PEG 400溶液)中。将该溶液无菌过滤,并装入无菌且无致热原的注射容器中。