

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 02809688.6

[51] Int. Cl.

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 513/04 (2006.01)

A61K 31/505 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

C07D 239/00 (2006.01)

[45] 授权公告日 2007 年 5 月 30 日

[11] 授权公告号 CN 1318422C

[51] Int. Cl. (续)

C07D 231/00 (2006.01)

C07D 277/00 (2006.01)

[22] 申请日 2002.3.13 [21] 申请号 02809688.6

[30] 优先权

[32] 2001.3.14 [33] DE [31] 10112197.0

[32] 2001.10.29 [33] DE [31] 10153344.6

[86] 国际申请 PCT/EP2002/002722 2002.3.13

[87] 国际公布 WO2002/072585 德 2002.9.19

[85] 进入国家阶段日期 2003.11.11

[73] 专利权人 格吕伦塔尔有限公司

地址 德国阿兴

[72] 发明人 M·格尔拉赫 C·毛尔

U·-P·亚古施 B·松德曼

M·福尔 A·P·伊泽尔曼

M·迪森-德格罗特

[56] 参考文献

FR2722786A 1996.1.26

US5426106A 1995.6.21

US5789406A 1998.8.4

US5602144A 1997.2.11

EP0398283A 1990.11.22

审查员 杨 轶

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 关立新 刘 冬

权利要求书 25 页 说明书 55 页

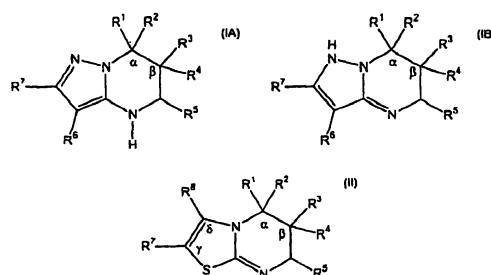
[54] 发明名称

取代吡唑并嘧啶和噻唑并嘧啶

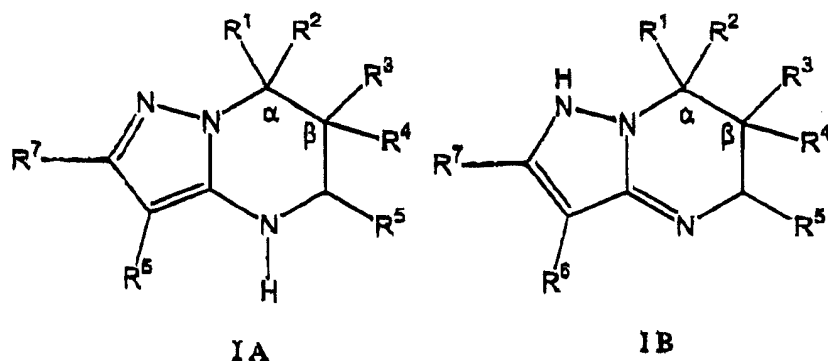
[57] 摘要

本发明涉及通式 (IA)、(IB) 和 (II) 的取代吡唑并嘧啶和噻唑并嘧啶、其制备方法、含有相同化合物的物质库、含有所述化合物的药物、所述化合物在制备药物方面的用途, 所述药物用于治疗疼痛症、癫痫症、精神分裂症、神经退化病(特别是阿尔茨海默综合症、Huntington 综合症和帕金森综合症), 用于治疗大脑局部缺血和梗塞、由氨基酸水平上升引起的精神异常、脑水肿、中枢神经系统供给不足引起的疾病(特别是组织缺氧, 尤其是新生儿供氧不足和缺氧症), 用于治疗与 AIDS 相关的痴呆、脑脊髓炎、Tourette 综合症、围产期窒息、耳鸣、神经疼、呼吸道疾病、癌症、心律失常、免疫疾病、炎症性疾病、肾功能障碍、睡眠障碍、中风、形成血栓、尿失禁、糖尿病、牛皮癣、败血症、脑损伤、青光眼和/或充血性心力衰竭。 本发

明进一步涉及含有所述化合物的药物组合物。



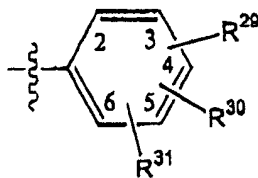
1. 通式 (IA) 或 (IB) 化合物,



该化合物以表示的形式或其酸或碱形式或其一种盐，或以其一种溶剂化物，或以其外消旋物、其纯立体异构体，或以任意混合物比例的立体异构体混合物存在，

其中

R^1 和 R^2 彼此独立地表示 H、O- R^9 、S- R^{10} 、甲基、乙基、正丙基、2-丙基、正丁基、叔丁基或正己基、芳基¹、芳基²、芳基³，

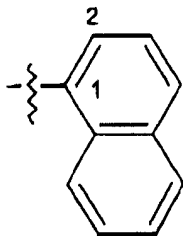


其中芳基¹表示

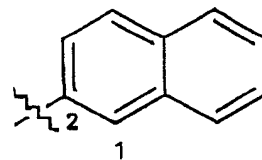
其中的取代基 R^{29} 、 R^{30} 和 R^{31} 彼

此独立地表示 H、甲基、乙基、2-丙基、正丁基、叔丁基、正己

基、F、Cl、Br、I、OH、O-甲基、O-乙基，



芳基²表示



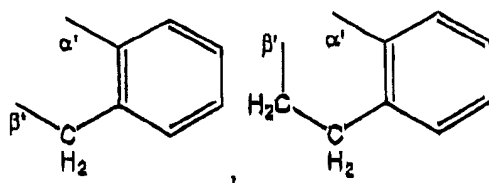
；芳基³表示

其中基团 R^1 和 R^2 之一为 H, R^1 和 R^2 的另一个不为 H, 或者在基团 R^1 和 R^2 之一表示芳基¹、芳基²或芳基³的情况下, R^1

和 R^2 的另一个表示 H 或甲基、乙基、正丙基、2-丙基、正丁基、叔丁基或正己基;

R^3 和 R^4 表示 H、甲基或芳基¹, 其中芳基¹的取代基 R^{29} 、 R^{30} 和 R^{31} 彼此独立地表示 H、甲基或 O-甲基, 其中至少基团 R^3 和 R^4 之一为 H, 或

基团 R^1 和 R^2 之一与基团 R^3 和 R^4 之一一起形成 W, 其中 W 表示 α' -CH=CH-CH₂- β' 、 α' -CH=CH-CH₂-CH₂- β' 、 α' -O-(CH₂)_m- β' , 其中 m 为 2、3、4 或 5,



以 α' 为特征的 W 的末端与以 α 为特征的通式 (IA) 或 (IB) 化合物的原子相连, 以 β' 为特征的 W 的末端与以 β 为特征的通式 (IA) 或 (IB) 化合物的原子相连, R^1 和 R^2 的另一个基团和 R^3 和 R^4 的另一个基团在各种情况下表示 H;

R^5 表示甲基、乙基、正丙基、2-丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、 $-(\text{CH}_2)_4-\text{OH}$ 、环丙基, 其中环丙基为未取代或被 $\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{O}-$ 甲基或 $\text{C}(=\text{O})\text{O}-$ 乙基单取代, 或表示环戊基、环己基、芳基¹或 $-(\text{CH}_2)_k-$ 芳基¹, 其中芳基¹的取代基 R^{29} 、 R^{30} 和 R^{31} 彼此独立地表示 H、OH、 $-\text{O}-$ 甲基、 $\text{O}-\text{C}_6\text{H}_5$ 、 CH_3 、 CF_3 或 $\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 且 $k = 1$ 或 2, 或表示杂环基或 $\text{C}(=\text{O})\text{R}^{11}$;

R^6 表示 H、 $-\text{CN}$ 、溴、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{17}$ 或 $-\text{N}=\text{N}-$ 苯基;

R^7 表示 H、芳基¹, 其中 R^{29} 、 R^{30} 和 R^{31} 为 H、OH、 $\text{S}(\text{O})_q\text{R}^{19}$, 其中 $q = 0$, 或表示甲基、乙基、正丙基、2-丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基;

R^9 表示甲基、乙基、正丙基、2-丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、仲戊基、正己基、异己基、仲己基、环丙基、环戊基或环己基, 或表示 $-(\text{CH}_2)_r-\text{O}]_s-\text{H}$, 其中 $r = 1$ 、2 或 3 且 $s = 1$ 或 2;

R^{10} 表示芳基¹, 其中 R^{29} 、 R^{30} 和 R^{31} 为 H;

R^{11} 表示芳基¹, 其中 R^{29} 、 R^{30} 和 R^{31} 为 H;

R^{17} 表示 OR^{26} ;

R^{19} 表示甲基;

R^{26} 表示 H、甲基或乙基;

其中, 杂环基表示呋喃-2-基、呋喃-3-基、噻吩-2-基、噻吩-3-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基或吡啶-4-基, 其中呋喃基、噻吩基和吡啶基各自为未取代或被 $-NO_2$ 、 $-CH_3$ 或 $C(=O)OH$ 单取代, 或相同或不同地二、三或四取代;

下列化合物除外:

4, 5, 6, 7-四氢-2-甲基-5, 7-二苯基-吡唑并 [1, 5-a] 嘧啶,
4, 5, 6, 7 四氢-2, 5-二甲基-7-苯基-吡唑并 [1, 5-a] 嘧啶,
4, 5, 6, 7 四氢-2, 5, 7-三甲基-吡唑并 [1, 5-a] 嘧啶,
4, 5, 6, 7-四氢-5, 7 二甲基-2-苯基-吡唑并 [1, 5-a] 嘧啶,
4, 5, 6, 7-四氢-2-甲基-5, 7-二正丙基-吡唑并 [1, 5-a] 嘧啶-3-甲腈,
7-(4-氯苯基)-4, 5, 6, 7-四氢-5-甲基-吡唑并 [1, 5-a] 嘧啶-3-甲腈,
7-(3-氯苯基)-4, 5, 6, 7-四氢-5-甲基-吡唑并 [1, 5-a] 嘧啶-3-甲腈。

2. 根据权利要求 1 的化合物, 其特征在于所述盐是生理相容性盐。

3. 根据权利要求 1 的化合物, 其特征在于所述溶剂化物是水合物。

4. 根据权利要求 1 的化合物, 其特征在于所述纯立体异构体是纯对映体或非对映体。

5. 根据权利要求 1 的化合物, 其特征在于所述立体异构体混合物是对映体或非对映体混合物。

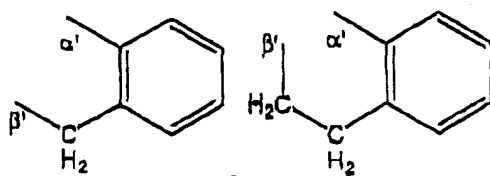
6. 根据权利要求 1 的化合物, 其特征在于:

R^1 和 R^2 彼此独立地表示 H、 $O-CH_2-CH_2-OH$ 、 O -环己基、 S -苯基、甲基、苯基、3-氟苯基、3-溴苯基、4-溴苯基、4-氟苯基、4-氟苯基、3-甲基苯基、4-羟基苯基、4-甲氧基苯基、2, 4-二甲基苯基、3, 4-二甲氧基苯基、2, 3, 4-三甲氧基苯基、2-萘基;

R^3 和 R^4 表示 H、甲基或 4-甲氧基苯基, 其中至少基团 R^3 和 R^4 之一为 H;

或

基团 R^1 和 R^2 之一与基团 R^3 和 R^4 之一一起形成 W, 其中 W 表示 α' - $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\beta'$ 、 $\alpha'-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\beta'$ 、 $\alpha'-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-\beta'$, 其中 m 为 2、3、4 或 5,



以 α' 为特征的 W 的末端与以 α 为特征的通式 (IA) 或 (IB) 化合物的原子相连, 以 β' 为特征的 W 的末端与以 β 为特征的通式 (IA) 或 (IB) 化合物的原子相连, R^1 和 R^2 的另一个基团和 R^3 和 R^4 的另一个基团在各种情况下表示 H;

R^5 表示正丙基、正丁基、叔丁基、 $-(\text{CH}_2)_4-\text{OH}$ 、环丙基、环丙-2-基-1-羧酸乙酯、环己基、4-三氟苯基、4-苯氧基苯基、2-羟基-3-甲氧基苯基、4-羟基-3-甲氧基苯基、3-羧基-2-羟基苯基、 $-(\text{CH}_2)_2$ -苯基、5-羧基呋喃-2-基、5-甲基呋喃-2-基、5-硝基呋喃-2-基、5-硝基噻吩-2-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、 $\text{C}(=\text{O})$ -苯基、 $\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 或 $\text{C}(=\text{O})\text{O}$ 乙基, 其中如果同时 R^1 表示如上定义的芳基且 R^2 表示烷基, 则 R^5 不表示 $\text{C}(=\text{O})\text{OH}$;

R^6 表示 H、 $-\text{CN}$ 、溴、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}$ 乙基或 $-\text{N}=\text{N}$ -苯基;

R^7 表示 H、苯基、OH、 $-\text{S}$ -甲基或叔丁基。

7. 根据权利要求 1 的化合物, 其特征在于该化合物选自:

- 3-溴-5-(5-硝基呋喃-2-基)-7-间甲苯基四氢吡唑并[1, 5a]嘧啶
- 3-溴-7-(4-氟苯基)-7-甲基-5-(5-硝基呋喃-2-基)四氢吡唑并[1, 5-a]嘧啶
- 3-溴-7-萘-2-基-5-(5-硝基呋喃-2-基)四氢吡唑并[1, 5-a]嘧啶
- 2-(3-溴-7-间甲苯基四氢吡唑并[1, 5-a]嘧啶-5-基)环丙烷羧酸乙酯
- 2-[3-溴-7-(4-溴苯基)四氢吡唑并[1, 5-a]嘧啶-5-基]环丙烷羧酸乙酯
- 2-(3-溴-7-萘-2-基四氢吡唑并[1, 5-a]嘧啶-5-基)环丙烷羧酸乙酯

- 3-溴-7-(4-氟苯基)-7-甲基-5-(5-甲基-呋喃-2-基)四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶
- 3-溴-7-(3,4-二甲氧基苯基)四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-羧酸乙酯
- 3-溴-7-(4-甲氧基苯基)四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-羧酸乙酯
- 3-溴-7-(4-甲氧基苯基)四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-羧酸
- 3-溴-7-(2,4-二甲基苯基)-5-(5-硝基呋喃-2-基)四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶
- 3-溴-7-(4-甲氧基苯基)-5-(5-硝基呋喃-2-基)四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶
- 5,5a,6,8a-四氢-3H-1,4,8b-三氮杂-as-indacene-3,5-二羧酸二乙酯; 5,5a,6,8a-四氢-4H-1,4,8b-三氮杂 as-indacene-3,5-二羧酸二乙酯
- 2-羟基-3-苯基偶氮-5,5a,6,8a-四氢-3H-1,4,8b-三氮杂-as-indacene-5-羧酸乙酯; 2-羟基-3-苯基偶氮-5,5a,6,8a-四氢-4H-1,4,8b-三氮杂-as-indacene-5-羧酸乙酯
- 2-叔丁基-5,5a,6,8a-四氢-3H-1,4,8b-三氮杂-as-indacene-5-羧酸乙酯; 2-叔丁基-5,5a,6,8a-四氢-4H-1,4,8b-三氮杂-as-indacene-5-羧酸乙酯
- 3-溴-2-苯基-5,5a,6,8a-四氢-3H-1,4,8b-三氮杂-as-indacene-5-羧酸乙酯; 3-溴-2-苯基-5,5a,6,8a-四氢-4H-1,4,8b-三氮杂-as-indacene-5-羧酸乙酯
- 7-(2,3,4-三甲氧基苯基)四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3,5-二羧酸二乙酯
- 3-氟基-2-甲基硫烷基-7-(2,3,4-三甲氧基苯基)四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-羧酸乙酯
- 2-羟基-7-(4-羟基苯基)-6-甲基-3-苯基偶氮四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-羧酸乙酯
- 3-溴-7-(4-羟基苯基)-6-甲基-2-苯基四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-羧酸乙酯
- 5,5a,6,10b-四氢-3H-1,4,10c-三氮杂环戊二烯并[c]茚-3,5-二羧酸二乙酯; 5,5a,6,10b-四氢-4H-1,4,10c-三氮杂环戊二烯并[c]

茛-3, 5-二羧酸二乙酯

- 2-羟基-3-苯基偶氮-5, 5a, 6, 10b-四氢-3H-1, 4, 10c-三氮杂环戊二烯并[c]茛-5-羧酸乙酯; 2-羟基-3-苯基偶氮-5, 5a, 6, 10b-四氢-4H-1, 4, 10c-三氮杂环戊二烯并[c]茛-5-羧酸乙酯
- 7-苯基硫烷基四氢吡唑并[1, 5-a]嘧啶-3, 5-二羧酸二乙酯
- 3-氟基-2-甲基硫烷基-7-苯基硫烷基四氢吡唑并[1, 5-a]嘧啶-5-羧酸乙酯
- 3-氟基-2-甲基硫烷基-7-(2, 3, 4-三甲氧基苯基)四氢吡唑并[1, 5-a]嘧啶-5-羧酸
- 7-苯基硫烷基四氢吡唑并[1, 5-a]嘧啶-3, 5-二羧酸-3-乙基酯
- 3-氟基-7-(2, 4-二甲基苯基)-2-甲基硫烷基四氢吡唑并[1, 5-a]嘧啶-5-羧酸乙酯
- 3-氟基-7-(2, 4-二甲基苯基)四氢吡唑并[1, 5a]嘧啶-5-羧酸乙酯
- 7-(2, 4-二甲基苯基)四氢吡唑并[1, 5-a]嘧啶-3, 5-二羧酸-3-乙基酯
- 3-溴-7-(2, 4-二甲基苯基)-2-苯基四氢吡唑并[1, 5a]嘧啶-5-羧酸
- 3-氟基-7-(2, 4-二甲基苯基)-2-甲基硫烷基四氢吡唑并[1, 5-a]嘧啶-5-羧酸
- 3-氟基-7-(2, 4-二甲基苯基)四氢吡唑并[1, 5a]嘧啶-5-羧酸
- 3-氟基-7-(3, 4-二甲氧基苯基)-2-甲基硫烷基四氢吡唑并[1, 5-a]嘧啶-5-羧酸
- 7-(2, 4-二甲基苯基)-5-(5-硝基呋喃-2-基)四氢吡唑并[1, 5-a]嘧啶-3-羧酸乙酯
- 7-(2, 4-二甲基苯基)-5-(5-硝基呋喃-2-基)-3-苯基偶氮四氢吡唑并[1, 5-a]嘧啶-2-醇
- 3-溴-7-(2, 4-二甲基苯基)-5-(5-硝基呋喃-2-基)-2-苯基四氢吡唑并[1, 5-a]嘧啶
- 7-(2, 4-二甲基苯基)-2-甲基硫烷基-5-(5-硝基呋喃-2-基)四氢吡唑并[1, 5-a]嘧啶-3-甲腈
- 7-(2, 4-二甲基苯基)-5-(5-硝基呋喃-2-基)四氢吡唑并[1, 5-a]嘧啶-3-甲腈

- 3-溴-7-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(5-硝基呋喃-2-基)-2-苯基四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶
- 7-(4-甲氧基苯基)-2-甲基硫烷基-5-(5-硝基呋喃-2-基)四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈
- 7-(2,4-二甲基苯基)-5-(2-乙氧基羰基环丙基)四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸乙酯
- 2-[7-(2,4-二甲基苯基)-2-羟基-3-苯基偶氮四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-基]环丙烷羧酸乙酯
- 2-[2-叔丁基-7-(2,4-二甲基苯基)四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基]环丙烷羧酸乙酯
- 2-[3-溴-7-(2,4-二甲基苯基)-2-苯基四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基]环丙烷羧酸乙酯
- 2-[3-氟基-7-(2,4-二甲基苯基)-2-甲基硫烷基四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基]环丙烷羧酸乙酯
- 5-(2-乙氧基羰基环丙基)-7-(3-氟苯基)四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸乙酯
- 2-[3-溴-7-(3-溴苯基)-2-苯基四氢吡唑并[1,5a]嘧啶-5-基]环丙烷羧酸乙酯
- 2-[7-(3-溴苯基)-3-氟基-2-甲基硫烷基四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基]环丙烷羧酸乙酯
- 7-(2,4-二甲基苯基)-5-(5-硝基苯硫-2-基)-3-苯基偶氮四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-醇
- 7-(2,4-二甲基苯基)-2-甲基硫烷基-5-(5-硝基苯硫-2-基)四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈
- 7-(2,4-二甲基苯基)-5-(5-硝基苯硫-2-基)四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈
- 7-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(5-硝基苯硫-2-基)四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸乙酯
- 7-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(5-硝基苯硫-2-基)-3-苯基偶氮四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-醇
- 3-溴-7-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(5-硝基苯硫-2-基)-2-苯基四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶

- 7-(3,4-二甲氧基苯基)-2-甲基硫烷基-5-(5-硝基苯硫-2-基)四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈
- 7-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(5-硝基苯硫-2-基)四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈
- 7-(4-甲氧基苯基)-5-(5-硝基苯硫-2-基)四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸乙酯
- 5-[3-溴-7-(4-甲氧基苯基)-2-苯基四氢吡唑并[1,5a]嘧啶-5-基]-呋喃-2-羧酸
- 5-苯甲酰基-7-(2,4-二甲基苯基)四氢吡唑并[1,5a]嘧啶-3-羧酸乙酯
- 5-苯甲酰基-7-(2,4-二甲基苯基)-2-甲基硫烷基四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈
- 5-苯甲酰基-7-(2,4-二甲基苯基)四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈
- 5-苯甲酰基-7-(3,4-二甲氧基苯基)四氢吡唑并[1,5a]嘧啶-3-羧酸乙酯
- [3-溴-7-(3,4-二甲氧基苯基)-2-苯基四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基]苯甲酮
- 5-苯甲酰基-7-(3,4-二甲氧基苯基)-2-甲基硫烷基四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈
- 5-苯甲酰基-7-(3,4-二甲氧基苯基)四氢吡唑并[1,5a]嘧啶-3-甲腈
- 5-苯甲酰基-7-(4-甲氧基苯基)四氢吡唑并[1,5a]嘧啶-3-羧酸乙酯
- 5-苯甲酰基-7-(4-甲氧基苯基)-2-甲基硫烷基四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈
- 5-苯甲酰基-7-(4-甲氧基苯基)四氢吡唑并[1,5a]嘧啶-3-甲腈
- 5-苯甲酰基-7-(3-氟苯基)四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸乙酯
- [3-溴-7-(3-氟苯基)-2-苯基四氢吡唑并[1,5a]嘧啶-5-基]苯甲酮
- [3-溴-7-(3-溴苯基)-2-苯基四氢吡唑并[1,5a]嘧啶-5-基]苯甲酮

- 7-(2,4-二甲基苯基)-5-(4-苯氧基苯基)四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸乙酯
- 3-溴-7-(2,4-二甲基苯基)-5-(4-苯氧基苯基)-2-苯基四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶
- 7-(2,4-二甲基苯基)-2-甲基硫烷基-5-(4-苯氧基苯基)四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈
- 7-(2,4-二甲基苯基)-5-(4-苯氧基苯基)四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈
- 7-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(4-苯氧基苯基)四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸乙酯
- 7-(3,4-二甲氧基苯基)-2-甲基硫烷基-5-(4-苯氧基苯基)四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈
- 3-[3-氟基-7-(4-羟基苯基)-6-甲基四氢吡唑并[1,5a]嘧啶-5-基]-2-羟基苯甲酸
- 3-(3-氟基-5,5a,6,10b-四氢-3H-1,4,10c-三氮杂环戊二烯并[c]苄-5-基)-2-羟基苯甲酸; 3-(3-氟基-5,5a,6,10b-四氢-4H-1,4,10c-三氮杂环戊二烯并[c]苄-5-基)-2-羟基苯甲酸
- 3-(3-氟基-7-苯基硫烷基四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)-2-羟基苯甲酸
- 3-[2-叔丁基-7-(4-氟苯基)-7-甲基四氢吡唑并[1,5a]嘧啶-5-基]-2-羟基苯甲酸
- 5-(4-羟基-3-甲氧基苯基)-7-(4-羟基苯基)-6-甲基四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸乙酯
- 5-(4-羟基-3-甲氧基苯基)-7-(4-羟基苯基)-6-甲基四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈
- 5-(4-羟基-3-甲氧基苯基)-5,5a,6,10b-四氢-3H-1,4,10c-三氮杂环戊二烯并[c]苄-3-羧酸乙酯; 5-(4-羟基-3-甲氧基苯基)-5,5a,6,10b-四氢-4H-1,4,10c-三氮杂环戊二烯并[c]苄-3-羧酸乙酯
- 4-(2-叔丁基-5,5a,6,10b-四氢-3H-1,4,10c-三氮杂环戊二烯并[c]苄-5-基)-2-甲氧基苯酚; 4-(2-叔丁基-5,5a,6,10b-四氢-4H-1,4,10c-三氮杂环戊二烯并[c]苄-5-基)-2-甲氧基苯酚

- 5-(4-羟基-3-甲氧基苯基)-2-甲基硫烷基-5, 5a, 6, 10b-四氢-3H-1, 4, 10c-三氮杂环戊二烯并[c]茛-3-甲腈; 5-(4-羟基-3-甲氧基苯基)-2-甲基硫烷基-5, 5a, 6, 10b-四氢-4H-1, 4, 10c-三氮杂环戊二烯并[c]茛-3-甲腈
- 5-(4-羟基-3-甲氧基苯基)-7-苯基硫烷基四氢吡唑并[1, 5-a]嘧啶-3-羧酸乙酯
- 4-(2-叔丁基-7-苯基硫烷基四氢吡唑并[1, 5a]嘧啶-5-基)-2-甲氧基苯酚
- 4-(3-溴-2-苯基-7-苯基硫烷基四氢吡唑并[1, 5a]嘧啶-5-基)-2-甲氧基苯酚
- 5-(2-羟基-3-甲氧基苯基)-7-苯基硫烷基四氢吡唑并[1, 5-a]嘧啶-3-羧酸乙酯
- 7-(4-氯苯基)-5-(2-羟基-3-甲氧基苯基)-7-甲基四氢吡唑并[1, 5-a]嘧啶-3-羧酸乙酯
- 5-(4-羟丁基)-5, 5a, 6, 10b-四氢-3H-1, 4, 10c-三氮杂环戊二烯并[c]茛-3-甲腈; 5-(4-羟丁基)-5, 5a, 6, 10b 四氢-4H-1, 4, 10c-三氮杂环戊二烯并[c]茛-3-甲腈
- 5-(4-羟丁基)-2-甲基硫烷基-7-苯基硫烷基四氢吡唑并[1, 5-a]嘧啶-3-甲腈
- 5-(4-羟丁基)-7-苯基硫烷基四氢吡唑并[1, 5-a]嘧啶-3-甲腈
- 7-(4-氯苯基)-5-(4-羟丁基)-7-甲基四氢吡唑并[1, 5-a]嘧啶-3-甲腈
- 5-丁基-2-甲基硫烷基-5, 5a, 6, 10b-四氢-3H-1, 4, 10c-三氮杂环戊二烯并[c]茛-3-甲腈; 5-丁基-2-甲基硫烷基-5, 5a, 6, 10b-四氢-4H-1, 4, 10c-三氮杂环戊二烯并[c]茛-3-甲腈
- 5-丁基-2-甲基硫烷基-7-苯基硫烷基四氢吡唑并[1, 5a]嘧啶-3-甲腈
- 5-丁基-7-苯基硫烷基四氢吡唑并[1, 5-a]嘧啶-3-甲腈
- 5-丁基-7-(4-氯苯基)-7-甲基-2-甲基硫烷基四氢吡唑并[1, 5-a]嘧啶-3-甲腈
- 5-环丙基-7-(2, 4-二甲基苯基)-3-苯基偶氮四氢吡唑并[1, 5-a]嘧啶-2-醇

- 2-叔丁基-5-环丙基-7-(2,4-二甲基苯基)四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶
- 5-环丙基-7-(2,4-二甲基苯基)-2-甲基硫烷基四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈
- 2-叔丁基-5-环丙基-7-(3,4-二甲氧基苯基)四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶
- 3-溴-5-环丙基-7-(3,4-二甲氧基苯基)-2-苯基四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶
- 5-环丙基-7-(4-甲氧基苯基)四氢吡唑并[1,5a]嘧啶-3-羧酸乙酯
- 5-环丙基-3,5,5a,6,7,11b-六氢-1,4,11c-三氮杂环戊二烯并[c]菲-3-甲腈
- 7-(2,4-二甲基苯基)-5-吡啶-2-基四氢吡唑并[1,5a]嘧啶-3-羧酸乙酯
- 7-(2,4-二甲基苯基)-3-苯基偶氮-5-吡啶-2-基四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-醇
- 3-溴-7-(2,4-二甲基苯基)-2-苯基-5-吡啶-2-基四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶
- 7-(2,4-二甲基苯基)-2-甲基硫烷基-5-吡啶-2-基四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈
- 7-(3,4-二甲氧基苯基)-2-甲基硫烷基-5-苯乙基四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲腈
- 7-(3,4-二甲氧基苯基)-5-苯乙基四氢吡唑并[1,5a]嘧啶-3-甲腈
- 5-环丙基-7-(2-羟基乙氧基)四氢吡唑并[1,5a]嘧啶-3-羧酸乙酯
- 2-(2-叔丁基-5-环丙基四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基氧基)乙醇
- 5-环丙基-3,5,5a,6,7,8a-六氢-8-氧杂-1,4,8b-三氮杂-as-indacene-3-羧酸乙酯; 5-环丙基-4,5,5a,6,7,8a-六氢-8-氧杂-1,4,8b-三氮杂-as-indacene-3-羧酸乙酯
- 5-环丙基-3-苯基偶氮-3,5,5a,6,7,8a-六氢-8-氧杂-1,4,8b-三氮杂-as-indacene-2-醇; 5-环丙基-3-苯基偶氮-4,5,5a,6,7,8a-六氢-8-氧杂-1,4,8b-三氮杂-as-indacene-2-醇
- 7-环己氧基-5-环丙基四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸乙酯
- 7-环己氧基-5-环丙基-2-甲基硫烷基四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-

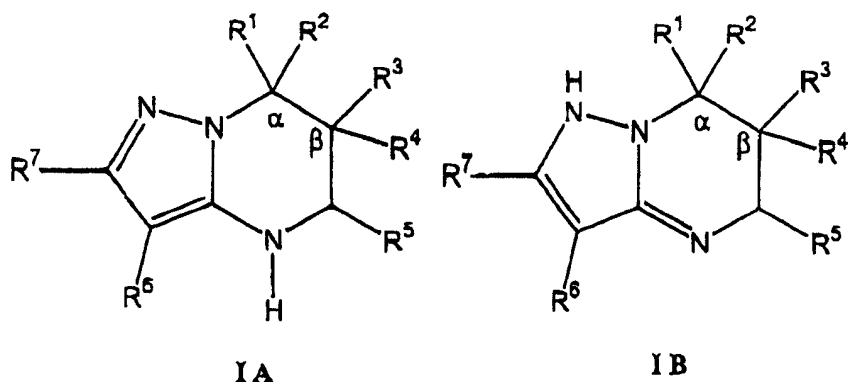
甲腈

- 7-(4-氯苯基)-5-环己基四氢吡唑并[1, 5a]嘧啶-3-甲腈
- 5-环己基-7-(2-羟基乙氧基)四氢吡唑并[1, 5a]嘧啶-3-羧酸乙酯
- 5-环己基-3, 5, 5a, 6, 7, 8a-六氢-8-氧杂-1, 4, 8b-三氮杂-as-indacene-3-羧酸乙酯; 5-环己基-4, 5, 5a, 6, 7, 8a-六氢-8-氧杂-1, 4, 8b-三氮杂-as-indacene-3 羧酸乙酯
- 5-环己基-7-环己氧基四氢吡唑并[1, 5-a]嘧啶-3-羧酸乙酯
- 7-(2, 4-二甲基苯基)-3-苯基偶氮-5-丙基四氢吡唑并[1, 5-a]嘧啶-2-醇
- 7-(2, 4-二甲基苯基)-2-甲基硫烷基-5-丙基四氢吡唑并[1, 5-a]嘧啶-3-甲腈
- 5-叔丁基-7-(2, 4-二甲基苯基)四氢吡唑并[1, 5a]嘧啶-3-羧酸乙酯
- 2, 5-二-叔丁基-7-(3, 4-二甲氧基苯基)四氢吡唑并[1, 5a]嘧啶
- 3-溴-5-叔丁基-7-(3, 4-二甲氧基苯基)-2-苯基四氢吡唑并[1, 5-a]嘧啶
- 2-[3-氟基-6, 7-二-(4-甲氧基苯基)四氢吡唑并[1, 5a]嘧啶-5-基]环丙烷羧酸乙酯
- 3-氟基-6, 7-二-(4-甲氧基苯基)四氢吡唑并[1, 5a]嘧啶-5-羧酸
- 4-3-溴-6-甲基-2-苯基-5-(4-三氟甲基苯基)四氢吡唑并[1, 5-a]嘧啶-7-基]苯酚
- 7-(4-羟基苯基)-6-甲基-2-甲基硫烷基-5-(4-三氟甲基苯基)四氢吡唑并[1, 5-a]嘧啶-3-甲腈
- 7-(4-羟基苯基)-6-甲基-5-(4-三氟甲基苯基)四氢吡唑并[1, 5-a]嘧啶-3-甲腈
- 7-苯基-3-苯基偶氮-5-吡啶-2-基-3, 5, 6, 7-四氢吡唑并[15-a]嘧啶-2-醇
- 7-苯基硫烷基-5-吡啶-2-基-3, 5, 6, 7-四氢吡唑并[1, 5a]嘧啶-3-羧酸乙酯
- 3-苯基偶氮-7-苯基硫烷基-5-吡啶-2-基-3, 5, 6, 7-四氢吡唑并[1, 5-a]嘧啶-2-醇
- 3-溴-7-苯基硫烷基-5-吡啶-2-基-3, 5, 6, 7-四氢吡唑并[1, 5-a]

嘧啶

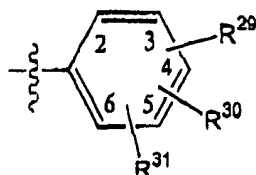
- 7-苯基硫烷基-5-吡啶-2-基-3, 5, 6, 7-四氢吡唑并[1, 5-a]嘧啶-3-甲腈
- 7-(3, 4-二甲氧基苯基)-2-甲基硫烷基-5-吡啶-2-基四氢吡唑并[1, 5-a]嘧啶-3-甲腈
- 3-溴-7-(3, 4-二甲氧基苯基)-2-苯基-5-吡啶-2-基四氢吡唑并[1, 5-a]嘧啶
- 3-溴-7-(3, 4-二甲氧基苯基)-2-苯基四氢吡唑并[1, 5-a]嘧啶-5-羧酸乙酯
- 3-溴-7-(3, 4-二甲氧基苯基)-5-(5-硝基呋喃-2-基)-2-苯基四氢吡唑并[1, 5-a]嘧啶
- 3-氟基-7-(3, 4-二甲氧基苯基)-2-甲基硫烷基四氢吡唑并[1, 5-a]嘧啶-5-羧酸乙酯
- 3-氟基-7-(3, 4-二甲氧基苯基)四氢吡唑并[1, 5a]嘧啶-5-羧酸乙酯
- 3-溴-7-(3, 4-二甲氧基苯基)-2-苯基-5-吡啶-2-基-4, 5, 6, 7-四氢吡唑并[1, 5-a]嘧啶
- 7-(3, 4-二甲氧基苯基)-5-吡啶-2-基-4, 5, 6, 7-四氢吡唑并[1, 5-a]嘧啶-3-甲腈
- 7-(3, 4-二甲氧基苯基)-2-甲基硫烷基-5-(5-硝基呋喃-2-基)四氢吡唑并[1, 5-a]嘧啶-3-甲腈
- 7-(3, 4-二甲氧基苯基)-5-吡啶-2-基-4, 5, 6, 7-四氢吡唑并[1, 5-a]嘧啶-3-羧酸乙酯。

8. 一种制备通式(IA)和/或(IB)化合物或其可药用盐的方法,



其中

R^1 和 R^2 彼此独立地表示 H、O- R^9 、S- R^{10} 、甲基、乙基、正丙基、2-丙基、正丁基、叔丁基或正己基、芳基¹、芳基²、芳基³,

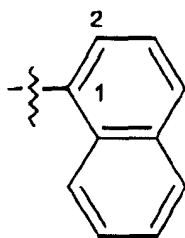


其中芳基¹表示

其中的取代基 R^{29} 、 R^{30} 和 R^{31} 彼此

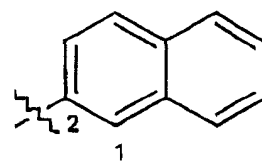
独立地表示 H、甲基、乙基、2-丙基、正丁基、叔丁基、正己

基、F、Cl、Br、I、OH、O-甲基、O-乙基,



芳基²表示

; 芳基³表示

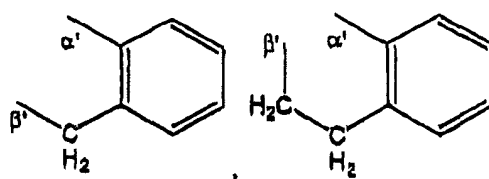


;

其中基团 R^1 和 R^2 之一为 H, R^1 和 R^2 的另一个不为 H, 或者在基团 R^1 和 R^2 之一表示芳基¹、芳基²或芳基³的情况下, R^1 和 R^2 的另一个表示 H 或甲基、乙基、正丙基、2-丙基、正丁基、叔丁基或正己基;

R^3 和 R^4 表示 H、甲基或芳基¹, 其中芳基¹的取代基 R^{29} 、 R^{30} 和 R^{31} 彼此独立地表示 H、甲基或 O-甲基, 其中至少基团 R^3 和 R^4 之一为 H, 或

基团 R^1 和 R^2 之一与基团 R^3 和 R^4 之一一起形成 W, 其中 W 表示 α' -CH=CH-CH₂- β' 、 α' -CH=CH-CH₂-CH₂- β' 、 α' -O-(CH₂)_m- β' , 其中 m 为 2、3、4 或 5,



以 α' 为特征的 W 的末端与以 α 为特征的通式 (IA) 或 (IB) 化合物的原子相连, 以 β' 为特征的 W 的末端与以 β 为特征的通式 (IA) 或 (IB) 化合物的原子相连, R^1 和 R^2 的另一个基团和 R^3 和 R^4 的另一个基团在各种情况下表示 H;

R^5 表示甲基、乙基、正丙基、2-丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、 $-(CH_2)_4-OH$ 、环丙基, 其中环丙基为未取代或被 $C(=O)OH$ 、 $C(=O)O$ -甲基或 $C(=O)O$ -乙基单取代, 或表示环戊基、环己基、芳基¹ 或 $-(CH_2)_k$ -芳基¹, 其中芳基¹ 的取代基 R^{29} 、 R^{30} 和 R^{31} 彼此独立地表示 H、OH、 $-O$ -甲基、 $O-C_6H_5$ 、 CH_3 、 CF_3 或 $C(=O)OH$ 且 $k = 1$ 或 2 , 或表示杂环基或 $C(=O)R^{11}$;

R^6 表示 H、 $-CN$ 、溴、 $-C(=O)R^{17}$ 或 $-N=N$ -苯基;

R^7 表示 H、芳基¹, 其中 R^{29} 、 R^{30} 和 R^{31} 为 H、OH、 $S(O)_qR^{19}$, 其中 $q = 0$, 或表示甲基、乙基、正丙基、2-丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基;

R^9 表示甲基、乙基、正丙基、2-丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、仲戊基、正己基、异己基、仲己基、环丙基、环戊基或环己基, 或表示 $-(CH_2)_r-O]_s-H$, 其中 $r = 1$ 、 2 或 3 且 $s = 1$ 或 2 ;

R^{10} 表示芳基¹, 其中 R^{29} 、 R^{30} 和 R^{31} 为 H;

R^{11} 表示芳基¹, 其中 R^{29} 、 R^{30} 和 R^{31} 为 H;

R^{17} 表示 OR^{26} ;

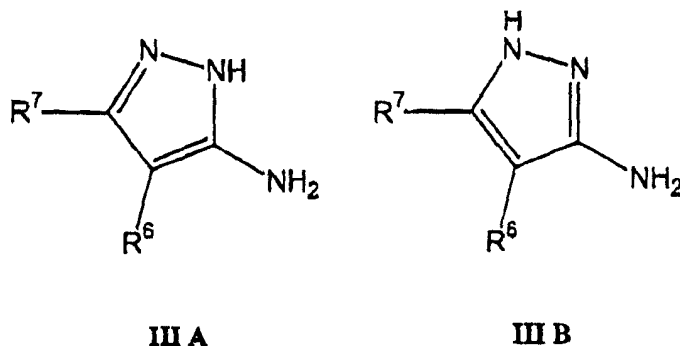
R^{19} 表示甲基;

R^{26} 表示 H、甲基或乙基;

其中, 杂环基表示呋喃-2-基、呋喃-3-基、噻吩-2-基、噻吩-3-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基或吡啶-4-基, 其中呋喃基、噻吩基和吡啶基各自为未取代或被 $-NO_2$ 、 $-CH_3$ 或 $C(=O)OH$ 单取代, 或相同或不同地二、三或四取代;

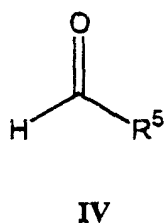
其特征在于:

在酸在存条件下, 将通式 (IIIA) 或 (IIIB) 吡唑胺

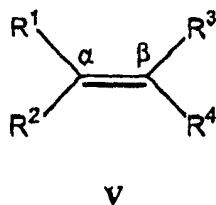


其中

R^6 和 R^7 定义如本权利要求所定义，与通式 (IV) 的醛



其中 R^5 定义如本权利要求所定义，和通式 (V) 的烯烃反应，



其中

R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 定义如本权利要求所定义，条件是如果基团 R^1 和 R^2 之一与基团 R^3 和 R^4 之一形成 W，则与以 α' 为特征的 W 的末端与通式 (V) 烯烃的 α -碳原子相连，与以 β' 为特征的 W 的末端与通式 (V) 烯烃的 β -碳原子相连。

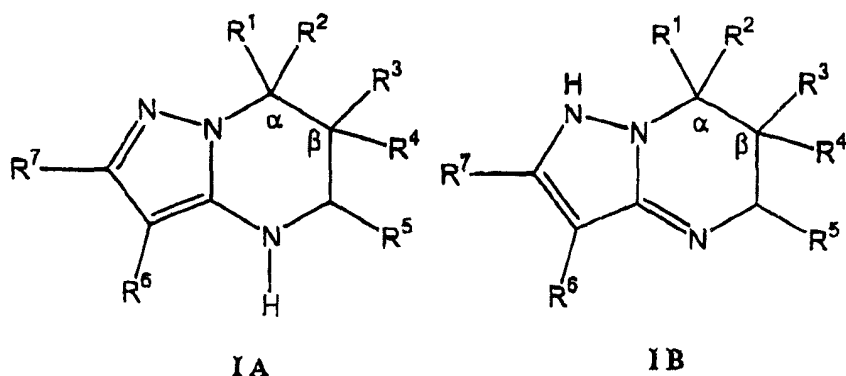
9. 根据权利要求 8 的方法，其特征在于通式 (IIIA) 或 (IIIB) 杂环胺与通式 (IV) 醛及与通式 (V) 烯烃的反应以一锅法进行。

10. 根据权利要求 8 或 9 的方法，其特征在于所述酸为三氟乙酸。

11. 根据权利要求 8 或 9 的方法, 其特征在于该反应在有机溶剂中于 0℃ 至 100℃ 温度下进行, 反应时间为 0.25 至 12 小时。

12. 根据权利要求 11 的方法, 其特征在于该反应在 15℃ 至 40℃ 温度下进行。

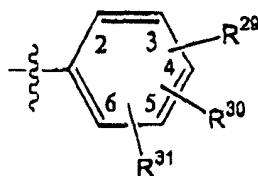
13. 通式 (IA) 或 (IB) 化合物在制备用于治疗疼痛症的药物中的用途,



该化合物以表示的形式或其酸或碱形式或其一种盐, 或以其一种溶剂化物, 或以其外消旋物、其纯立体异构体, 或立体异构体混合物, 以任意混合物比例存在,

其中

R^1 和 R^2 彼此独立地表示 H、O- R^9 、S- R^{10} 、甲基、乙基、正丙基、2-丙基、正丁基、叔丁基或正己基、芳基¹、芳基²、芳基³,

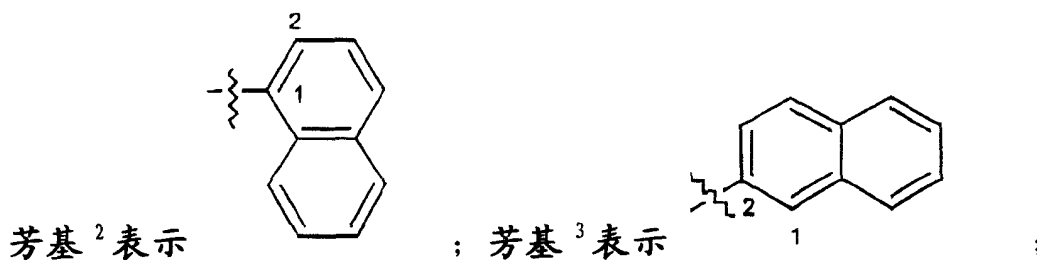


其中芳基¹表示

其中的取代基 R^{29} 、 R^{30} 和 R^{31} 彼此

独立地表示 H、甲基、乙基、2-丙基、正丁基、叔丁基、正己

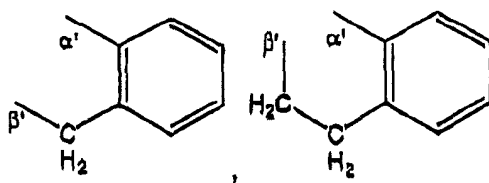
基、F、Cl、Br、I、OH、O-甲基、O-乙基,



其中基团 R^1 和 R^2 之一为 H, R^1 和 R^2 的另一个不为 H, 或者在基团 R^1 和 R^2 之一表示芳基¹、芳基²或芳基³的情况下, R^1 和 R^2 的另一个表示 H 或甲基、乙基、正丙基、2-丙基、正丁基、叔丁基或正己基;

R^3 和 R^4 表示 H、甲基或芳基¹, 其中芳基¹的取代基 R^{29} 、 R^{30} 和 R^{31} 彼此独立地表示 H、甲基或 O-甲基, 其中至少基团 R^3 和 R^4 之一为 H, 或

基团 R^1 和 R^2 之一与基团 R^3 和 R^4 之一一起形成 W, 其中 W 表示 α' -CH=CH-CH₂- β' 、 α' -CH=CH-CH₂-CH₂- β' 、 α' -O-(CH₂)_m- β' , 其中 m 为 2、3、4 或 5,



以 α' 为特征的 W 的末端与以 α 为特征的通式 (IA) 或 (IB) 化合物的原子相连, 以 β' 为特征的 W 的末端与以 β 为特征的通式 (IA) 或 (IB) 化合物的原子相连, R^1 和 R^2 的另一个基团和 R^3 和 R^4 的另一个基团在各种情况下表示 H;

R^5 表示甲基、乙基、正丙基、2-丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、-(CH₂)₄-OH、环丙基, 其中环丙基为未取代或被 C(=O)OH、C(=O)O-甲基或 C(=O)O-乙基单取代, 或表示环戊基、环己基、芳基¹或-(CH₂)_k-芳基¹, 其中芳基¹的取代基 R^{29} 、 R^{30} 和 R^{31} 彼此独立地表示 H、OH、-O-甲基、O-C₆H₅、CH₃、CF₃ 或 C(=O)OH 且 $k = 1$ 或 2, 或表示杂环基或 C(=O) R^{11} ;

R^6 表示 H、-CN、溴、-C(=O) R^{17} 或 -N=N-苯基;

R^7 表示 H、芳基¹, 其中 R^{29} 、 R^{30} 和 R^{31} 为 H、OH、S(O)_q R^{19} , 其中 $q = 0$, 或表示甲基、乙基、正丙基、2-丙基、正丁基、异丁基、仲

丁基或叔丁基;

R^9 表示甲基、乙基、正丙基、2-丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、仲戊基、正己基、异己基、仲己基、环丙基、环戊基或环己基, 或表示 $-(CH_2)_r-O]_s-H$, 其中 $r=1, 2$ 或 3 且 $s=1$ 或 2 ;

R^{10} 表示芳基¹, 其中 R^{29} 、 R^{30} 和 R^{31} 为 H;

R^{11} 表示芳基¹, 其中 R^{29} 、 R^{30} 和 R^{31} 为 H;

R^{17} 表示 OR^{26} ;

R^{19} 表示甲基;

R^{26} 表示 H、甲基或乙基;

其中, 杂环基表示呋喃-2-基、呋喃-3-基、噻吩-2-基、噻吩-3-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基或吡啶-4-基, 其中呋喃基、噻吩基和吡啶基各自为未取代或被 $-NO_2$ 、 $-CH_3$ 或 $C(=O)OH$ 单取代, 或相同或不同地二、三或四取代。

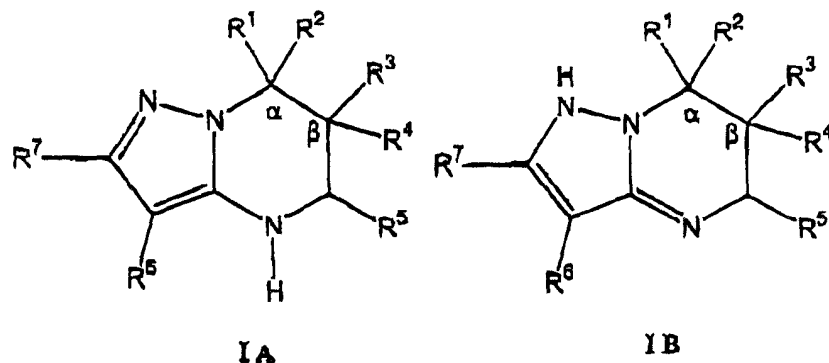
14. 根据权利要求 13 的用途, 其特征在于所述盐是生理相容盐。

15. 根据权利要求 13 的用途, 其特征在于所述溶剂化物是水合物。

16. 根据权利要求 13 的用途, 其特征在于所述纯立体异构体是纯对映体或非对映体。

17. 根据权利要求 13 的用途, 其特征在于所述立体异构体混合物是对映体或非对映体混合物。

18. 通式 (IA) 或 (IB) 化合物在制备用于治疗 and/或预防癫痫症、精神分裂症、神经退化病、大脑局部缺血和梗塞、由氨基酸水平上升引起的精神异常、脑水肿、中枢神经系统供给不足引起的疾病、AIDS 痴呆症、脑脊髓炎、妥瑞综合症、围产期窒息和耳鸣的药物中的用途,



该化合物以表示的形式或其酸或碱形式或其一种盐，或以其一种溶剂化物，或以其外消旋物、其纯立体异构体，或立体异构体混合物，以任意混合物比例存在，

其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 定义如权利要求 13。

19. 根据权利要求 18 的用途，其特征在于所述神经退化病是阿尔茨海默综合症、亨廷顿综合症和帕金森综合症。

20. 根据权利要求 18 的用途，其特征在于所述中枢神经系统供给不足引起的疾病是组织缺氧症和缺氧症。

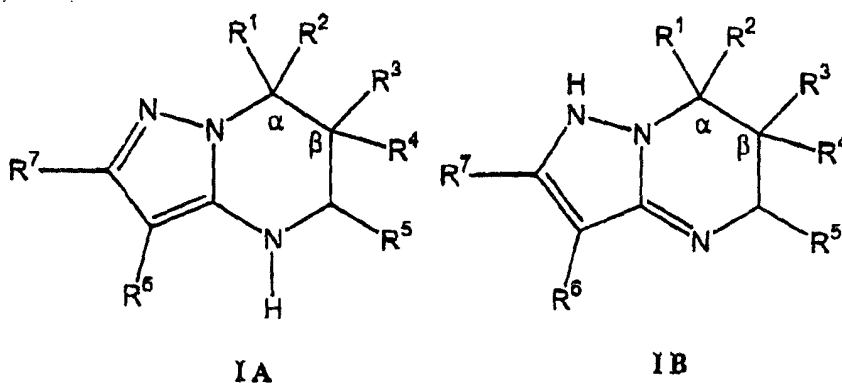
21. 根据权利要求 18 的用途，其特征在于所述盐是生理相容盐。

22. 根据权利要求 18 的用途，其特征在于所述溶剂化物是水合物。

23. 根据权利要求 18 的用途，其特征在于所述纯立体异构体是纯对映体或非对映体。

24. 根据权利要求 18 的用途，其特征在于所述立体异构体混合物是对映体或非对映体混合物。

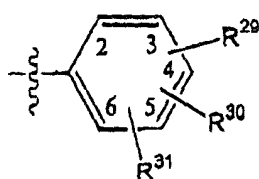
25. 式 (IA) 和/或 (IB) 化合物用作核苷转运蛋白质和/或腺苷激酶和/或腺苷脱氨酶和/或 A_1 和/或 A_2 和/或 A_3 受体的配体的用途，



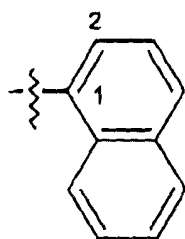
该化合物以表示的形式或其酸或碱形式或其一种盐，或以其一种溶剂化物，或以其外消旋物、其纯立体异构体，或立体异构体混合物，以任意混合物比例存在，

其中

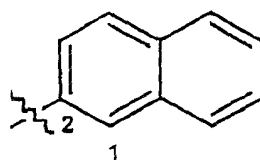
R^1 和 R^2 彼此独立地表示 H、 $O-R^9$ 、 $S-R^{10}$ 、甲基、乙基、正丙基、2-丙基、正丁基、叔丁基或正己基、芳基¹、芳基²、芳基³，



其中芳基¹表示 ' 其中的取代基 R^{29} 、 R^{30} 和 R^{31} 彼此独立地表示 H、甲基、乙基、2-丙基、正丁基、叔丁基、正己基、F、Cl、Br、I、OH、O-甲基、O-乙基，



芳基²表示

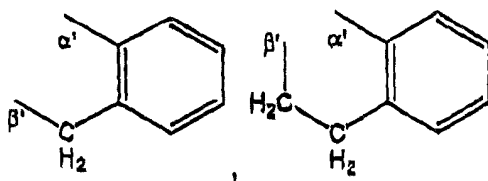


；芳基³表示

其中基团 R^1 和 R^2 之一为 H， R^1 和 R^2 的另一个不为 H，或者在基团 R^1 和 R^2 之一表示芳基¹、芳基² 或芳基³ 的情况下， R^1 和 R^2 的另一个表示 H 或甲基、乙基、正丙基、2-丙基、正丁基、叔丁基或正己基；

R^3 和 R^4 表示 H、甲基或芳基¹，其中芳基¹ 的取代基 R^{29} 、 R^{30} 和 R^{31} 彼此独立地表示 H、甲基或 O-甲基，其中至少基团 R^3 和 R^4 之一为 H，或

基团 R^1 和 R^2 之一与基团 R^3 和 R^4 之一一起形成 W，其中 W 表示 $\alpha' - \text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\beta'$ 、 $\alpha' - \text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\beta'$ 、 $\alpha' - \text{O}-(\text{CH}_2)_m-\beta'$ ，其中 m 为 2、3、4 或 5，



以 α' 为特征的 W 的末端与以 α 为特征的通式 (IA) 或 (IB) 化合物的原子相连，以 β' 为特征的 W 的末端与以 β 为特征的通式 (IA) 或 (IB) 化合物的原子相连， R^1 和 R^2 的另一个基团和 R^3 和 R^4 的另一个基团在各种情况下表示 H；

R^5 表示甲基、乙基、正丙基、2-丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔

丁基、 $-(\text{CH}_2)_4\text{-OH}$ 、环丙基，其中环丙基为未取代或被 $\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{O-甲基}$ 或 $\text{C}(=\text{O})\text{O-乙基}$ 单取代，或表示环戊基、环己基、芳基¹或 $-(\text{CH}_2)_k\text{-芳基}^1$ ，其中芳基¹的取代基 R^{29} 、 R^{30} 和 R^{31} 彼此独立地表示 H 、 OH 、 -O-甲基 、 $\text{O-C}_6\text{H}_5$ 、 CH_3 、 CF_3 或 $\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 且 $k = 1$ 或 2 ，或表示杂环基或 $\text{C}(=\text{O})\text{R}^{11}$ ；

R^6 表示 H 、 -CN 、溴、 $\text{-C}(=\text{O})\text{R}^{17}$ 或 -N=N-苯基 ；

R^7 表示 H 、芳基¹，其中 R^{29} 、 R^{30} 和 R^{31} 为 H 、 OH 、 $\text{S}(\text{O})_q\text{R}^{19}$ ，其中 $q = 0$ ，或表示甲基、乙基、正丙基、2-丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基；

R^9 表示甲基、乙基、正丙基、2-丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、仲戊基、正己基、异己基、仲己基、环丙基、环戊基或环己基，或表示 $-(\text{CH}_2)_r\text{-O}]_s\text{-H}$ ，其中 $r = 1$ 、 2 或 3 且 $s = 1$ 或 2 ；

R^{10} 表示芳基¹，其中 R^{29} 、 R^{30} 和 R^{31} 为 H ；

R^{11} 表示芳基¹，其中 R^{29} 、 R^{30} 和 R^{31} 为 H ；

R^{17} 表示 OR^{26} ；

R^{19} 表示甲基；

R^{26} 表示 H 、甲基或乙基；

其中，杂环基表示呋喃-2-基、呋喃-3-基、噻吩-2-基、噻吩-3-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基或吡啶-4-基，其中呋喃基、噻吩基和吡啶基各自为未取代或被 -NO_2 、 -CH_3 或 $\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 单取代，或相同或不同地二、三或四取代。

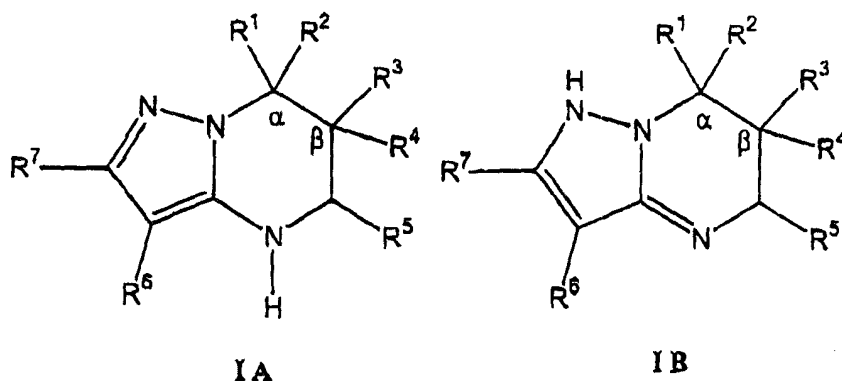
26. 根据权利要求 25 的用途，其特征在于所述盐是生理相容盐。

27. 根据权利要求 25 的用途，其特征在于所述所述溶剂化物是水合物。

28. 根据权利要求 25 的用途，其特征在于所述纯立体异构体是纯对映体或非对映体。

29. 根据权利要求 25 的用途，其特征在于所述立体异构体混合物是对映体或非对映体混合物。

30. 式 (IA) 和/或 (IB) 化合物在制备用于预防和/或治疗通过刺激和/或抑制核苷转运蛋白质和/或腺苷激酶和/或腺苷脱氨酶和/或 A_1 和/或 A_2 和/或 A_3 受体影响的疾病的药物中的用途，



该化合物以表示的形式或其酸或碱形式或其一种盐，或以其一种溶剂化物，或以其外消旋物、其纯立体异构体，或立体异构体混合物，以任意混合物比例存在，

其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 定义如权利要求 25。

31. 根据权利要求 30 的用途，其特征在于所述盐是生理相容盐。

32. 根据权利要求 30 的用途，其特征在于所述溶剂化物是水合物。

33. 根据权利要求 30 的用途，其特征在于所述纯立体异构体是纯对映体或非对映体。

34. 根据权利要求 30 的用途，其特征在于所述立体异构体混合物是对映体或非对映体混合物。

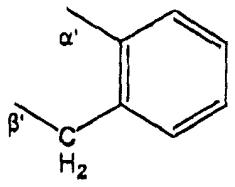
35. 根据权利要求 25 或 30 的用途，所述用途用于制备预防和/或治疗疼痛症、神经疼、呼吸道疾病、癌症、心律失常、局部缺血、癫痫症、亨廷顿综合症、免疫系统机能失调和疾病、炎症性疾病、新生儿供氧不足、神经退化病、帕金森综合症、肾功能衰竭、精神分裂症、睡眠障碍、中风、形成血栓、尿失禁、糖尿病、牛皮癣、败血症、脑损伤、青光眼和/或充血性心力衰竭的药物。

36. 根据权利要求 25 或 30 的用途，其特征在于：

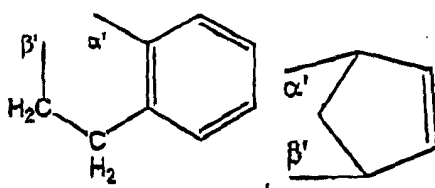
R^1 和 R^2 彼此独立地表示 H、 $O-CH_2-CH_2-OH$ 、 O -环己基、 S -苯基、甲基、苯基、3-氟苯基、3-溴苯基、4-溴苯基、4-氯苯基、4-氟苯基、3-甲基苯基、4-羟基苯基、4-甲氧基苯基、2,4-二甲基苯基、3,4-二甲氧基苯基、2,3,4-三甲氧基苯基、2-萘基； R^3 和 R^4 表示 H、甲基或 4-甲氧基苯基，其中至少基团 R^3 和 R^4 之一为 H；

或

基团 R^1 和 R^2 之一与基团 R^3 和 R^4 之一一起形成 W, 其中 W 表示 α' -
 $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\beta'$ 、 $\alpha'-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\beta'$ 、



$\alpha'-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-\beta'$, 其中 m 为 2、3、4 或 5,



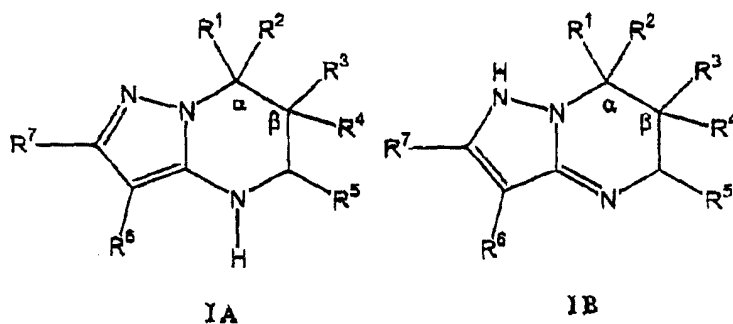
以 α' 为特征的 W 的末端与以 α 为特征的通式 (IA) 和/或 (IB) 化合物的原子相连, 以 β' 为特征的 W 的末端与以 β 为特征的通式 (IA) 和/或 (IB) 化合物的原子相连, R^1 和 R^2 的其它基团和 R^3 和 R^4 的其它基团在各种情况下表示 H;

R^5 表示正丙基、正丁基、叔丁基、 $-(\text{CH}_2)_4-\text{OH}$ 、环丙基、环丙-2-基-1-羧酸乙酯、环己基、4-三氟甲氧基苯基、4-苯氧基苯基、2-羟基-3-甲氧基苯基、4-羟基-3-甲氧基苯基、3-羧基-2-羟基苯基、 $-(\text{CH}_2)_2$ -苯基、5-羧基呋喃-2-基、5-甲基呋喃-2-基、5-硝基呋喃-2-基、5-硝基噻吩-2-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、 $\text{C}(=\text{O})$ -苯基、 $\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 或 $\text{C}(=\text{O})\text{O}$ 乙基, 其中如果同时 R^1 表示芳基且 R^2 表示烷基, 则 R^5 不表示 $\text{C}(=\text{O})\text{OH}$;

R^6 表示 H、 $-\text{CN}$ 、溴、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}$ 乙基或 $-\text{N}=\text{N}$ -苯基; 以及

R^7 表示 H、苯基、 OH 、 $-\text{S}$ -甲基或叔丁基。

37. 包含至少一种通式 (IA) 或 (IB) 化合物及至少一种可药用助剂物质的药物组合物,



该化合物以表示的形式或其酸或碱形式或其一种盐，或以其一种溶剂化物，或以其外消旋物、其纯立体异构体，或立体异构体混合物，以任意混合物比例存在。

其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 定义如权利要求 1。

38. 根据权利要求 37 的组合物，其特征在于所述盐是生理相容盐。

39. 根据权利要求 37 的组合物，其特征在于所述所述溶剂化物是水合物。

40. 根据权利要求 37 的组合物，其特征在于所述纯立体异构体是纯对映体或非对映体。

41. 根据权利要求 37 的组合物，其特征在于所述立体异构体混合物是对映体或非对映体混合物。

取代吡唑并嘧啶和噻唑并嘧啶

本发明涉及取代吡唑并嘧啶和噻唑并嘧啶、其制备方法、含有相同化合物的物质库、含有这些化合物的药物、所述化合物在制备药物方面的用途，所述药物用于治疗和/或预防疼痛症、癫痫症、精神分裂症、神经退化病（特别是阿尔茨海默综合症、亨廷顿（Huntington）综合症和帕金森综合症）、大脑局部缺血和梗塞、由氨基酸水平上升引起的精神异常、脑水肿、中枢神经系统供给不足引起的疾病（特别是组织缺氧，尤其是新生儿供氧不足和缺氧症），AIDS 痴呆、脑脊髓炎、妥瑞（Tourette）综合症、围产期窒息、耳鸣、神经疼、呼吸道疾病、癌症、心律失常、免疫系统机能失调和疾病、炎症性疾病、神经退化病、帕金森综合症、肾功能衰竭、精神分裂症、睡眠障碍、中风、形成血栓、尿失禁、糖尿病、牛皮癣、败血症、脑损伤、青光眼和/或充血性心力衰竭。本发明还涉及含有这些化合物的药物组合物。

治疗慢性和非慢性疼痛疾病在医学上是非常重要的。因此，患者普遍要求得到十分有效的治疗，人们在探索治疗慢性和非慢性疼痛疾病的方法，包括使部分患者疼痛症得到成功和满意的治疗。

常规的阿片样肽类药物如吗啡在治疗严重直至非常严重的疼痛症方面十分有效。但是，其使用受到众所周知的副作用的限制，所述副作用如呼吸抑制、呕吐、镇静、便秘和耐药性。此外，这类药剂在治疗特别是肿瘤患者的神经性或偶发性痛苦方面效果较差。阿片样肽类药物是通过其与属于所谓的 G 蛋白质连接受体类的细胞膜受体结合而发挥止痛作用的。除此之外，还有一些显著地涉及疼痛产生和疼痛传递体系的受体和离子通道，如 N-甲基-D-天冬氨酸盐离子通道（NMDA 离子通道），主要的联合会交流均通过该通道进行，神经元细胞与其环境之间的钙离子交换也通过该通道得到控制（参见如 P. D. Leeson, L. L. Iversen, J. Med. Chem. 37 (1994) 4053-4067）。

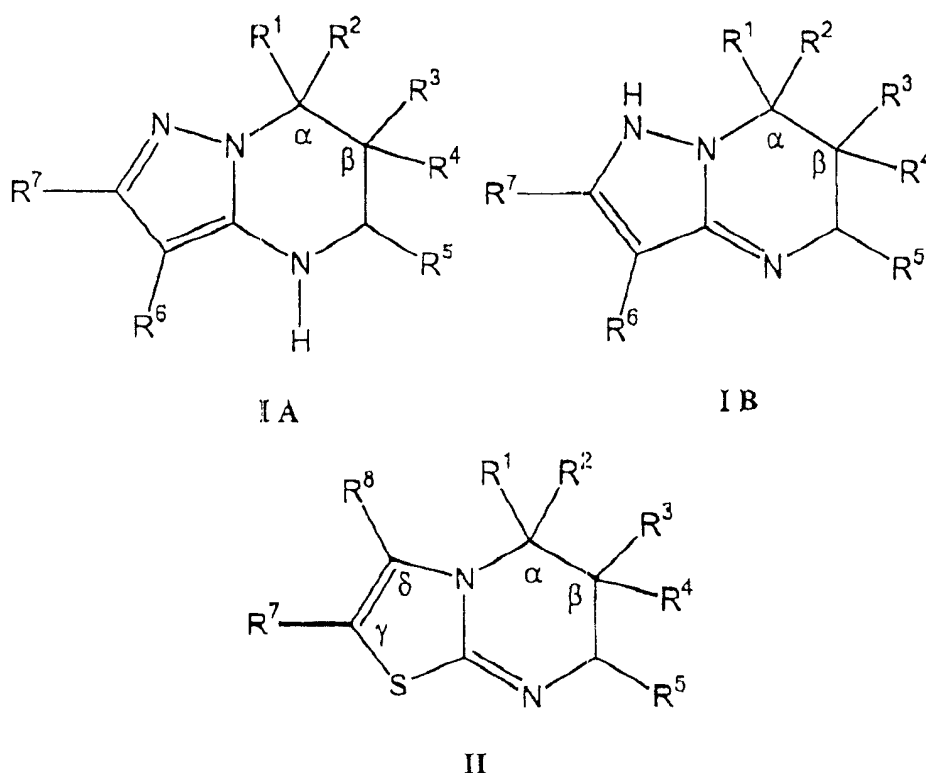
涉及该通道选择性物质的生理重要性的重要知识已经通过研发出的施加修补技术（patch-clamp technique）变得可能，也就是说，NMDA 拮抗剂（即 NMDA 离子通道拮抗剂）对细胞内部钙的水平可以检测。

在灭活状态，NMDA 离子通道在各种情况下被存在于通道内部的个

体镁离子关闭；鉴于其尺寸，NMDA 离子通道不可能通过后者。在激活状态，较小的钙和钠离子可以通过该通道。NMDA 离子通道的 (+)-MK801 结合位置（离子移变 NMDA 受体）也存在于这个膜蛋白内部。具有 NMDA 拮抗剂作用的物质，如苯环己哌啶、氯胺酮或 MK801，将占据这个结合位置（称为“通道阻滞剂”），由此关闭相关的 NMDA 离子通道。

本发明的一个目的就在于提供止痛活性化合物，它们适用于减轻疼痛，也可用于缓解慢性和神经性疼痛。另外，这些物质可以尽可能地避免使用阿片样肽类药物如吗啡时通常出现的副作用，如恶心、呕吐、药瘾、呼吸抑制或便秘。

通过通式 (IA)、(IB) 和 (II) 化合物达到本发明目的, 所述化合物具有止痛活性, 它们与 NMDA 受体的 MK801 结合位置结合。本发明化合物为通式 (IA)、(IB) 和 (II) 化合物的取代吡唑并嘧啶和噻唑并嘧啶。



其中

R^1 和 R^2 彼此独立地表示 H、O— R^9 、S— R^{10} 、 C_{1-12} —烷基、 C_{3-8} —环烷基、— CH_2 — C_{3-8} —环烷基、芳基、—(C_{1-6} —烷基)—芳基、

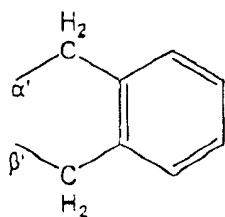
杂环基或—(C₁₋₆—烷基)—杂环基,

其中基团 R¹ 和 R² 之一为 H, R¹ 和 R² 其它基团不为 H, 或者在基团 R¹ 和 R² 之一表示芳基的情况下, R¹ 和 R² 其它基团表示 H 或 C₁₋₁₂—烷基;

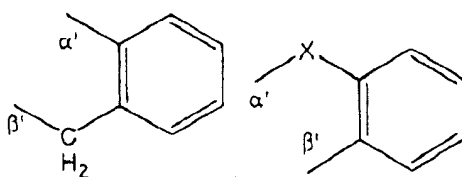
R³ 和 R⁴ 表示 H、C₁₋₁₂—烷基、C₃₋₈—环烷基、—CH₂—C₃₋₈—环烷基、芳基或—(C₁₋₆—烷基)—芳基,

其中至少基团 R³ 和 R⁴ 之一为 H, 或

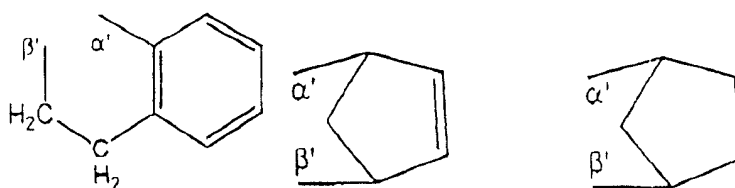
基团 R¹ 和 R² 之一与基团 R³ 和 R⁴ 之一一起形成 W, 其中 W 表示 α'—(CH₂)_n—β', 其中 n 为 3、4、5 或 6, α'—CH=CH—CH₂—β'、α'—CH₂—CH=CH—β'、α'—CH=CH—CH₂—CH₂—β'、α'—CH₂—CH=CH—CH₂—β'、α'—CH₂—CH₂—CH=CH—β'、



α'—O—(CH₂)_m—β', 其中 m 为 2、3、4 或 5,



其中 X 为 CH₂、O 或 S,



或

以 α' 为特征的 W 的末端与以 α 为特征的通式 (IA)、(IB) 和 (II) 化合物的原子相连, 以 β' 为特征的 W 的末端与以 β 为特征的通式 (IA)、(IB) 和 (II) 化合物的原子相连, R^1 和 R^2 的其它基团为 H 或 C_{1-12} -烷基, R^3 和 R^4 的其它基团为 H 或 C_{1-12} -烷基;

R^5 表示 C_{1-12} -烷基、 C_{3-8} -环烷基、 $-\text{CH}_2-\text{C}_{3-8}$ -环烷基、芳基、 $-(C_{1-6}-\text{烷基})-\text{芳基}$ 、杂环基、 $-(C_{1-6}-\text{烷基})-\text{杂环基}$ 或 $\text{C}(=\text{O})R^{11}$;

R^6 表示 H、 C_{1-8} -烷基、 $-\text{CN}$ 、氟、氯、溴、碘、 NO_2 、 NH_2 、 NHR^{12} 、 $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 OR^{15} 、 $\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{16}$, 其中 p 为 0、1 或 2, $-\text{C}(=\text{O})R^{17}$ 或 $-\text{N}=\text{N}-$ 芳基;

R^7 表示 H、 C_{1-8} -烷基、芳基、 $-\text{CN}$ 、氟、氯、溴、碘、 NO_2 、 NH_2 、 NHR^{12} 、 $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 OR^{18} 、 $\text{S}(\text{O})_q\text{R}^{19}$, 其中 q 为 0、1 或 2, 或表示 $-\text{C}(=\text{O})R^{20}$;

R^8 为 H、 C_{1-8} -烷基或芳基,

或

基团 R^7 和 R^8 一起形成 Y, 其中 Y 表示 $\gamma'-\text{CR}^{21}=\text{CR}^{22}-\text{CR}^{23}=\text{CR}^{24}-\delta'$, 以及以 γ' 为特征的 Y 的末端与以 γ 为特征的通式 (II) 化合物的原子相连, 以 δ' 为特征的 Y 的末端与以 δ 为特征的通式 (II) 化合物的原子相连;

R^9 和 R^{10} 彼此独立地表示 H、 C_{1-8} -烷基、 C_{3-8} -环烷基、 $-\text{CH}_2-\text{C}_{3-8}$ -环烷基、芳基或 $-(C_{1-6}-\text{烷基})-\text{芳基}$;

R^{11} 表示 H、 C_{1-8} -烷基、 C_{3-8} -环烷基、 $-\text{CH}_2-\text{C}_{3-8}$ -环烷基、芳基或 OR^{25} ;

R^{12} 表示 C_{1-6} -烷基或 $-\text{CH}_2-\text{芳基}$;

R^{13} 和 R^{14} 可相同或不同, 为 C_{1-6} -烷基或一起表示 $-(\text{CH}_2)_h-$, 其中 h 为 4 或 5;

R^{15} 和 R^{16} 彼此独立地表示 H、 C_{1-8} -烷基、 C_{3-8} -环烷基、 $-\text{CH}_2-\text{C}_{3-8}$ -环烷基、芳基或 $-(C_{1-6}-\text{烷基})-\text{芳基}$;

R^{17} 表示 H、 C_{1-8} -烷基、 C_{3-8} -环烷基、 $-\text{CH}_2-\text{C}_{3-8}$ -环烷基、芳基、 $-(C_{1-6}-\text{烷基})-\text{芳基}$ 、 NH_2 、 NHR^{12} 、 $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 或 OR^{26} ;

R^{18} 和 R^{19} 彼此独立地表示 H、 C_{1-8} -烷基、 C_{3-8} -环烷基、 $-\text{CH}_2-\text{C}_{3-8}$ -环烷基、芳基或 $-(C_{1-6}-\text{烷基})-\text{芳基}$;

R^{20} 表示 H、 C_{1-8} —烷基、 C_{3-8} —环烷基、 $-\text{CH}_2-\text{C}_{3-8}$ —环烷基、芳基、
—(C_{1-6} —烷基)—芳基或 OR^{27} ;

R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 和 R^{24} 彼此独立地表示 H、氟、氯、溴、碘或 OR^{28} ;

R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 和 R^{28} 彼此独立地表示 H 或 C_{1-6} —烷基，其中如果 R^1 同时表示芳基且 R^2 表示烷基，则 R^{25} 不表示 H。

本发明通式 (IA)、(IB) 或 (II) 化合物可以是所表示的形式，或其酸或碱或盐形式，特别是生理相容的盐形式，或其溶剂化物形式，特别是水合物形式；其外消旋物形式，纯立体异构体形式，特别是对映体或非对映体，或其立体异构体混合物形式，特别是对映体或非对映体混合物形式。所述化合物可以以任意混合物比例形式存在。本发明化合物，特别是本发明吡唑并嘧啶 (I)，在以 (IA) 和 (IB) 形式存在的式 (I) 情况下，可以以互变异构体形式存在，其中根据如聚集态或所选择的溶剂，任意优选的互变异构体形式可以在化合物之间改变。

下列通式 (IA)、(IB) 或 (II) 化合物在现有技术中是公知的，但其在药物或在生产用于治疗 and/或预防疼痛症、癫痫症、精神分裂症、神经退化病（特别是阿尔茨海默综合症、Huntington 综合症和帕金森综合症）、大脑局部缺血和梗塞、由氨基酸水平上升引起的精神异常、脑水肿、中枢神经系统供给不足引起的疾病（特别是组织缺氧症和缺氧症）、AIDS 痴呆症、脑脊髓炎、Tourette 综合症、围产期窒息和耳鸣等疾病中的用途还没有被描述过：4,5,6,7—四氢—2—甲基—5,7—二苯基—吡唑并[1,5-a]嘧啶，4,5,6,7 四氢—2,5—二甲基—7—苯基—吡唑并[1,5-a]嘧啶，4,5,6,7 四氢—5,7—二甲基—3—苯基—吡唑并[1,5-a]嘧啶，4,5,6,7 四氢—2,5,7—三甲基—吡唑并[1,5-a]嘧啶，4,5,6,7—四氢—5,7 二甲基—2—苯基—吡唑并[1,5-a]嘧啶 (B. Koren et al., Tetrahedron (1976) 32, 493-497); 4,5,6,7—四氢—2—甲基—5,7—二正丙基—吡唑并[1,5-a]嘧啶—3—甲脒，4,5,6,7—四氢—5—甲基—7—[3—(三氟甲基)苯基]吡唑并[1,5-a]嘧啶—3—甲脒，7—(4—氯苯基)—4,5,6,7—四氢—5—甲基—吡唑并[1,5-a]嘧啶—3—甲脒，7—(3—氯苯基)—4,5,6,7—四氢—5—甲基—吡唑并[1,5-a]嘧啶—3—甲脒 (EP 0 264 773 A1); 3,4—二氢—2—(4—硝基苯基)—4—苯基—2H—嘧啶并[2,1-b]苯并噻唑，3,4 二氢—4—(4—甲基苯基)—2—(4—硝基苯基)—2H—嘧啶并[2,1b]苯并

噻唑 (M. A. Abdel-Rahman et al., CA (1995) 796768 [Rev. Roum. Chim. (1995) 42, 165-172])。

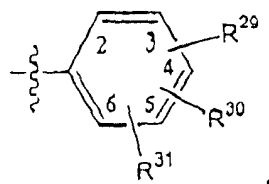
因此这些化合物也是本发明的主题, 本发明另外还涉及其制备方法、物质库、含有所述化合物的药物, 以及其在生产用于治疗 and/或预防下述疾病的药物中的用途: 疼痛症、癫痫症、精神分裂症、神经退化病 (特别是阿尔茨海默综合症、Huntington 综合症和帕金森综合症)、大脑局部缺血和梗塞、由氨基酸水平上升引起的精神异常、脑水肿、中枢神经系统供给不足引起的疾病 (特别是组织缺氧症和缺氧症)、围产期窒息和耳鸣及本发明公开中述及的进一步疾病。

术语“烷基”、“ C_{1-12} -烷基”、“ C_{1-8} -烷基”和“ C_{1-6} -烷基”在本发明范围内包括脂族饱和或不饱和支链或直链烃基, 可以为未取代或单取代或被多个相同或不同取代基取代; 例如在 C_{1-12} -烷基情况下, 被 1 至 12 (即 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 或 12) 个 C 原子取代基, 在 C_{1-8} -烷基情况下, 被 1 至 8 (即 1、2、3、4、5、6、7 或 8) 个碳原子取代基, 在 C_{1-6} -烷基情况下, 被 1 至 6 (即 1、2、3、4、5 或 6) 个碳原子取代基, 即被 C_{1-12} -链烷基、 C_{1-8} -链烷基或 C_{1-6} -链烷基, C_{2-12} -链烯基、 C_{2-8} -链烯基或 C_{2-6} -链烯基, C_{2-12} -链炔基、 C_{2-8} -链炔基或 C_{2-6} -链炔基取代。在此, “链烯基”包含至少一个 C=C 双键, “链炔基”包含至少一个 C≡C 三键。优选的烷基选自甲基、乙基、正丙基、2-丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、正己基、2-己基、正庚基、正辛基、正壬基、正癸基、正十二烷基, 乙烯基、乙炔基、丙烯基 (—CH₂CH=CH₂、—CH=CH—CH₃、—C(=CH₂)—CH₃)、丙炔基 (—CH₂—C≡CH、—C≡C—CH₃)、丁烯基、丁炔基、戊烯基、戊炔基、己烯基、己炔基、辛烯基和辛炔基。

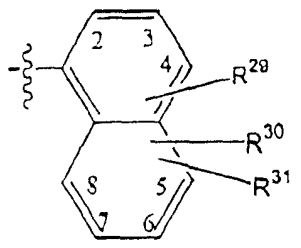
“ C_{3-8} 环烷基” (或环烷基) 在本发明上下文中表示含 3、4、5、6、7 或 8 个 C 原子的环饱和或不饱和烃基, 其中该基团可为未取代或单取代或被多个相同或不同取代基取代, 可以是苯并稠合环。环烷基表示如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环戊烯基、环己烯基、环庚烯基和环辛烯基。为了本发明目的, 下述基团特别优选: 环丙基、环丙基-2-羧酸、环丙基-2-羧酸乙酯和环己基。

为了本发明目的, 表达“芳基”应当理解为表示选自苯基、萘基、

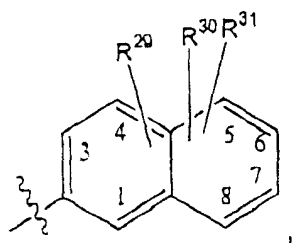
蒽基和联苯基的基团，可以是未取代或单取代或被多个相同或不同取代基取代。芳基也可与另外的饱和、(部分)不饱和或芳环系稠合。各个芳基可以以未取代或单取代或多取代形式存在，其中芳基取代基可以相同或不同，可以位于芳基的任意位置。优选的芳基为芳基¹，其中芳基¹包括芳基¹、芳基²和芳基³。在此芳基¹表示



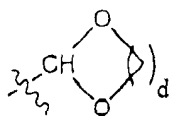
芳基²表示



芳基³表示



其中 R^{29} 、 R^{30} 和 R^{31} 彼此独立地表示 H、 $-C_{1-6}$ —烷基、 C_{3-8} —环烷基、 $-(C_{1-6}$ —烷基)— C_{3-8} —环烷基、芳基、 $-(C_{1-6}$ —烷基)—芳基、杂环基、 $-(C_{1-6}$ —烷基)—杂芳基、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-NC$ 、 $-OR^{32}$ 、 $-SR^{33}$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 NH_2 、 NHR^{34} 、 $NR^{35}R^{36}$ 、 $-N-OH$ 、 $-N-OC_{1-6}$ —烷基、 $-NHNH_2$ 、 $N=N$ —芳基、 $-(C=O)R^{37}$ 、



其中 $d = 1, 2$ 或 3 , 或表示 $-(C=S)R^{37}$, 可位于任意环位置;

R^{32} 和 R^{33} 彼此独立地表示 H 、 $-C_{1-6}$ —烷基、 $-C_{3-8}$ —环烷基、 $-(C_{1-6}$ —烷基)— C_{3-8} —环烷基、—芳基、 $-(C_{1-6}$ —烷基)—芳基、—杂环基、 $-(C_{1-6}$ —烷基)杂环基、 $(C=O)R^{38}$ 、 $-[(CH_2)_w-O]_z-H$ 或 $-[(CH_2)_w-O]_z-C_{1-6}$ —烷基, 其中 $w = 1, 2, 3$ 或 4 且 $z = 1, 2, 3, 4$ 或 5 ;

R^{34} 表示 C_{1-6} —烷基、 $-CH_2$ —芳基或 $-(C=O)O$ —叔丁基;

R^{35} 和 R^{36} 彼此独立地表示 C_{1-6} —烷基或一起表示 $-(CH_2)_g-$, 其中 $g = 4$ 或 5 ;

R^{37} 表示 H 、 $-C_{1-6}$ —烷基、 $-C_{3-8}$ —环烷基、 $-(C_{1-6}$ —烷基)— C_{3-8} —环烷基、—芳基、 $-(C_{1-6}$ —烷基)—芳基、—杂环基、 $-(C_{1-6}$ —烷基)—杂环基、 $-OR^{39}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{34}$ 、 $-NR^{35}R^{36}$;

R^{38} 表示 H 、 $-C_{1-6}$ —烷基、 $-C_{3-8}$ —环烷基、 $-(C_{1-6}$ —烷基)— C_{3-8} —环烷基、—芳基、 $-(C_{1-6}$ —烷基)—芳基; 以及

R^{39} 表示 H 、 C_{1-6} —烷基、 $-C_{3-8}$ —环烷基、 $-(C_{1-6}$ —烷基)— C_{3-8} —环烷基、—芳基、 $-(C_{1-6}$ —烷基)—芳基、—杂环基或 $-(C_{1-6}$ —烷基)—杂环基。

为了本发明目的, 优选的芳基基团为苯基、3—氟苯基、3—溴苯基、4—溴苯基、4—氟苯基、4—氯苯基、3—甲基苯基、4—甲基苯基、4—羟基苯基、4—甲氧基苯基、2, 4—二甲基苯基、3, 4—二甲氧基苯基、2, 3, 4—三甲氧基苯基、2—萘基、4—三氟苯基、4—苯氧基苯基、2—羟基—3—甲氧基苯基、4—羟基—3—甲氧基苯基和 3—羧基—2—羟基苯基。

表达“杂环基”表示单环或多环有机基团, 其中至少一个环含有一个杂原子或 2、3、4 或 5 个相同或不同的选自 N 、 O 和 S 的杂原子, 该基团为饱和或不饱和, 且为未取代或单取代或多个相同或不同取代。本发明范围内的杂环基实例为含有 1 个杂原子或 2、3、4 或 5 个相同或不同的氮、氧和/或硫的杂原子的单环 5-元、6-元或 7-元有机基团, 其可以是苯并稠合环。“杂芳基”可以形成杂环基的一小类,

包括那些其中至少一个环含有杂原子的杂芳族基团。各个杂芳基基团可以以未取代或单取代或多个相同或不同取代形式存在。本发明上下文中的杂环基实例为吡咯烷基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基，特别是吗啉基。杂环基同时是杂芳基的实例包括吡咯基、吡唑基、咪唑基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基，特别是呋喃基、噻吩基和吡啶基，及其苯并稠合环基。所有这些基团均可以以未取代或单取代或多个相同或不同取代形式存在。

为了本发明目的，表达“(C₁₋₆—烷基)—C₃₋₈—环烷基”、“(C₁₋₆—烷基)—杂环基”和“(C₁₋₆—烷基)—芳基”表示通过 C₁₋₆—烷基基团与取代的化合物结合的环烷基、杂环基或芳基。表达“CH₂—C₃₋₈—环烷基”也具有类似的定义。

对于表达“烷基”、“链烷基”、“链烯基”、“链炔基”和“环烷基”，本发明所述的术语“取代”应当理解为氢原子被下述基团取代：F、Cl、Br、I、—CN、—NC、NH₂、NH—烷基、NH—芳基、NH—烷基—芳基、NH—杂环基、NH—烷基—OH、N(烷基)₂、N(烷基-芳基)₂、N(杂环基)₂、N(烷基—OH)₂、NO、NO₂、SH、S—烷基、S—芳基、S—烷基—芳基、S—杂环基、S—烷基—OH、S—烷基—SH、OH、O—烷基、O—芳基、O—烷基—芳基、O—杂环基、O—烷基—OH、CHO、C(=O)C₁₋₆—烷基、C(=S)C₁₋₆—烷基、C(=O)芳基、C(=S)芳基、C(=O)C₁₋₆—烷基—芳基、C(=S)C₁₋₆—烷基—芳基、C(=O)—杂环基、C(=S)—杂环基、CO₂H、CO₂—烷基、CO₂—烷基—芳基、C(=O)NH₂、C(=O)NH—烷基、C(=O)NH—芳基、C(=O)NH—杂环基、C(=O)N(烷基)₂、C(=O)N(烷基-芳基)₂、C(=O)N(杂环基)₂、SO—烷基、SO₂—烷基、SO₂—烷基—芳基、SO₂NH₂、SO₃H、SO₃—烷基、环烷基、芳基或杂环基，其中多取代基团应当理解为被多个取代基取代的那些基团，例如在不同原子或相同原子上二取代或三取代，如在 CF₃ 或—CH₂CF₃ 情况下于相同 C 原子上或在—CH(OH)—CH=CCl—CH₂Cl 情况下于不同位置上三取代。多取代可以由相同或不同的取代基完成。为了本发明目的，特别优选 CF₃ 和 CH₂—CH₂—OH 作为烷基的取代基，以及环丙基—2—羧酸和环丙基—2—羧酸乙酯作为环烷基的取代基。

在本发明上下文中，对于“芳基”、“杂环基”以及“杂芳基”，术语“单取代”或“多取代”应当理解为表示环系中的一个或多个氢原子被适当的取代基单取代或多取代，如二取代、三取代或四取代。至

此, 作为说明书别处或权利要求书定义的“芳基”、“杂环基”以及“杂芳基”适宜取代基的含义, 位于一个或任选多个原子上的适宜的取代基为 F、Cl、Br、I、—CN、—NC、NH₂、NH—烷基、NH—芳基、NH—烷基—芳基、NH—杂环基、NH—烷基—OH、N(烷基)₂、N(烷基-芳基)₂、N(杂环基)₂、N(烷基—OH)₂、NO、NO₂、SH、S—烷基、S—环烷基、S—芳基、S—烷基—芳基、S—杂环基、S—烷基—OH、S—烷基—SH、OH、O—烷基、O—环烷基、O—芳基、O—烷基—芳基、O—杂环基、O—烷基—OH、CHO、C(=O)C₁₋₆—烷基、C(=S)C₁₋₆—烷基、C(=O)芳基、C(=S)芳基、C(=O)—C₁₋₆—烷基—芳基、C(=S)C₁₋₆—烷基—芳基、C(=O)—杂环基、C(=S)杂环基、CO₂H、CO₂—烷基、CO₂—烷基—芳基、C(=O)NH₂、C(=O)NH—烷基、C(=O)NH—芳基、C(=O)NH—杂环基、C(=O)N(烷基)₂、C(=O)N(烷基-芳基)₂、C(=O)N(杂环基)₂、S(O)—烷基、S(O)—芳基、SO₂—烷基、SO₂—芳基、SO₂NH₂、SO₃H、CF₃、=O、=S、烷基、环烷基、芳基和/或杂环基(在此, 取代基可任意地依次被取代)。多取代可由相同或不同的取代基完成。

为了本发明的目的, “苯并稠合”表示苯环与另外的环稠合。

本发明上下文中的可药用或生理相容盐是指本发明那些通式(IA)、(IB)和/或(II)化合物盐, 当其用作药物目的时, 特别是用于哺乳动物和/或人, 这些盐是生理相容的。这类可药用盐可以与如无机或有机酸形成, 当本发明化合物为羧酸时, 可与碱形成。

优选地, 本发明通式(IA)、(IB)和/或(II)化合物的可药用盐可与盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、甲磺酸、对甲苯磺酸、碳酸、甲酸、乙酸、草酸、琥珀酸、酒石酸、扁桃酸、富马酸、乳酸、柠檬酸、谷氨酸或天冬氨酸形成。如果本发明化合物为羧酸, 可药用盐也可通过与碱反应生成, 如碳酸氢钠或碳酸钠。特别地, 所形成的盐包括盐酸盐、氢溴酸盐、磷酸盐、碳酸盐、碳酸氢盐、甲酸盐、乙酸盐、草酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、富马酸盐、柠檬酸盐和谷氨酸盐或钠盐。特别优选盐酸盐。另外优选本发明化合物的水合物, 该水合物可通过如从水溶液结晶获得。

本发明所有化合物包含至少一个非对称中心, 即被 R⁵ 取代的通式(IA)、(IB)和/或(II)化合物杂化的碳原子。因此, 本发明通式(IA)、(IB)和/或(II)化合物可以以其外消旋物形式、纯对映体和/或非对映

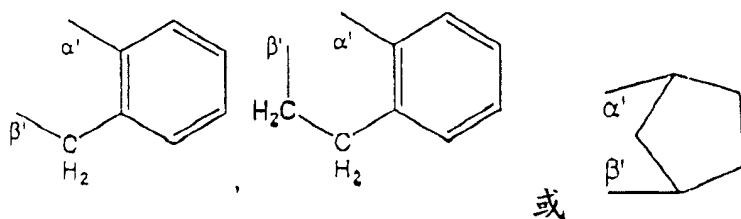
体形式或这些对映体和/或非对映体混合物形式存在,更特别以其物质本身以及这些化合物的可药用盐形式存在。这些混合物可以以立体异构体任意混合物比例形式存在。优选的通式(IA)、(IB)或(II)化合物以纯对映体化合物形式存在。

在优选的通式(IA)、(IB)和/或(II)化合物或其可药用盐中:

R^1 和 R^2 彼此独立地表示 H、 $O-R^9$ 、 $S-R^{10}$ 、 C_{1-6} -烷基、芳基' 或 $-(C_{1-6}-烷基)-芳基'$, 其中芳基' 取代基 R^{29} 、 R^{30} 和 R^{31} 彼此独立地表示 H、 C_{1-6} -烷基、F、Cl、Br、I、OH、 $O-C_{1-6}$ -烷基、 $O-芳基^1$ 或 $O-CH_2-芳基^1$, 其中基团 R^1 和 R^2 之一为 H, R^1 和 R^2 其它基团不为 H, 或者在基团 R^1 和 R^2 之一表示芳基' 的情况下, R^1 和 R^2 其它基团表示 H 或 C_{1-6} -烷基;

R^3 和 R^4 表示 H, 未取代或单取代或多个不同或相同取代的甲基、乙基、正丙基、2-丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、仲戊基、正己基、异己基、仲己基、芳基' 或 $-CH_2-芳基'$, 其中至少基团 R^3 和 R^4 之一为 H, 或

基团 R^1 和 R^2 之一与基团 R^3 和 R^4 之一一起形成 W, 其中 W 表示 $\alpha'-CH=CH-CH_2-\beta'$ 、 $\alpha'-CH=CH-CH_2-CH_2-\beta'$ 、 $\alpha'-O-(CH_2)_m-\beta'$, 其中 m 为 2、3、4 或 5,



以 α' 为特征的 W 的末端与以 α 为特征通式(IA)、(IB)和(II)化合物的原子相连, 以 β' 为特征的 W 的末端与以 β 为特征通式(IA)、(IB)和(II)化合物的原子相连, R^1 和 R^2 的其它基团为 H 或甲基、乙基、正丙基、2-丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、仲戊基、正己基、异己基或仲己基, R^3 和 R^4 的其它基团为 H 或甲基、乙基、正丙基、2-丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、仲戊基、正己基、异己基或仲己基;

R^5 表示甲基、乙基、正丙基、2-丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、仲戊基、正己基、异己基、仲己基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基或环庚基，在各种情况下为未取代或单取代或多个相同或不同取代，或表示芳基' 或 $-(CH_2)_k-$ 芳基'，其中 $k = 1, 2, 3$ 或 4 ，杂环基或 $C(=O)R^{11}$ ；

R^6 表示 H、甲基、乙基、 $-CN$ 、氟、氯、溴、碘、 $-C(=O)R^{17}$ 或 $-N=N-$ 芳基¹；

R^7 表示 H、芳基¹、 OR^{18} 、 $S(O)_qR^{19}$ ，其中 $q = 0, 1$ 或 2 ，或表示未取代或单取代或多个相同或不同取代甲基、乙基、正丙基、2-丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、仲戊基、正己基、异己基或仲己基；

R^8 为 H 或芳基'，

或

基团 R^7 和 R^8 一起形成 Y，其中 Y 表示 $\gamma'-CR^{21}=CR^{22}-CR^{23}=CR^{24}-\delta'$ ，以及以 γ' 为特征的 Y 的末端与以 γ 为特征的通式(II)化合物的原子相连，以 δ' 为特征的 Y 的末端与以 δ 为特征的通式(II)化合物的原子相连；

R^9 表示未取代或单取代或多个相同或不同取代甲基、乙基、正丙基、2-丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、仲戊基、正己基、异己基、仲己基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基或环庚基，或表示 $-(CH_2)_r-O]_s-H$ ，其中 $r = 1, 2, 3, 4, 5$ 或 6 且 $s = 1, 2, 3, 4, 5$ 或 6 ；

R^{10} 表示芳基'；

R^{11} 表示芳基' 或 OR^{25} ；

R^{17} 表示 OR^{26} ；

R^{18} 表示 H 或甲基；

R^{19} 表示 H、芳基¹，或在各种情况下表示未取代、单取代或多个相同或不同取代甲基、乙基、正丙基、2-丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、仲戊基、正己基、异己基或仲己基；

R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 和 R^{24} 彼此独立地表示 H、氟、氯、溴、碘或 OR^{28} ；

R^{25} 表示 H、甲基、乙基、正丙基、2-丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、仲戊基、正己基、异己基或仲己基，如果同时 R^1 表示芳基且 R^2 表示烷基，则 R^{25} 不表示 H；

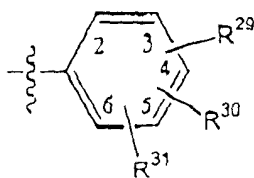
R^{26} 表示 H、甲基、乙基、正丙基、2-丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、仲戊基、正己基、异己基或仲己基；

R^{28} 表示 H、甲基或乙基；

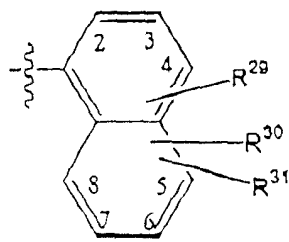
杂环基表示呋喃-2-基、呋喃-3-基、噻吩-2-基、噻吩-3-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基或吡啶-4-基，其中呋喃基、噻吩基和吡啶基各自为未取代或单取代或多个相同或不同取代；

芳基¹ 表示芳基¹、芳基²或芳基³；

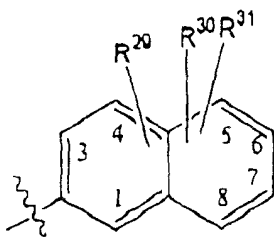
芳基¹ 表示



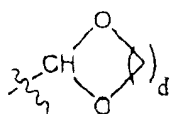
芳基² 表示



芳基³ 表示



R^{29} 、 R^{30} 和 R^{31} 彼此独立地表示 H、 $-C_{1-6}$ —烷基、 C_{3-8} —环烷基、 $-(C_{1-6}$ —烷基)— C_{3-8} —环烷基、芳基、 $-(C_{1-6}$ —烷基)—芳基、杂环基、 $-(C_{1-6}$ —烷基)—杂芳基、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-NC$ 、 $-OR^{32}$ 、 $-SR^{33}$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 NH_2 、 NHR^{34} 、 $NR^{35}R^{36}$ 、 $-N-OH$ 、 $-N-OC_{1-6}$ —烷基、 $-NHNH_2$ 、 $N=N$ —芳基、 $-(C=O)R^{37}$ 、



其中 $d = 1, 2$ 或 3 ，或表示 $-(C=S)R^{37}$ ，可位于任意环位置； R^{32} 和 R^{33} 彼此独立地表示 H、 $-C_{1-6}$ —烷基、 $-C_{3-8}$ —环烷基、 $-(C_{1-6}$ —烷基)— C_{3-8} —环烷基、—芳基、 $-(C_{1-6}$ —烷基)—芳基、—杂环基、 $-(C_{1-6}$ —烷基)—杂环基、 $(C=O)R^{38}$ 、 $-[(CH_2)_w-O]_z-H$ 或 $-[(CH_2)_w-O]_z-C_{1-6}$ —烷基，其中 $w = 1, 2, 3$ 或 4 且 $z = 1, 2, 3, 4$ 或 5 ；

R^{34} 表示 C_{1-6} —烷基、 $-CH_2$ —芳基或 $-(C=O)O$ —叔丁基；

R^{35} 和 R^{36} 彼此独立地表示 C_{1-6} —烷基或一起表示 $-(CH_2)_g-$ ，其中 $g = 4$ 或 5 ；

R^{37} 表示 H、 $-C_{1-6}$ —烷基、 $-C_{3-8}$ —环烷基、 $-(C_{1-6}$ —烷基)— C_{3-8} —环烷基、—芳基、 $-(C_{1-6}$ —烷基)—芳基、—杂环基、 $-(C_{1-6}$ —烷基)—杂环基、 $-OR^{39}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{34}$ 、 $-NR^{35}R^{36}$ ；

R^{38} 表示 H、 $-C_{1-6}$ —烷基、 $-C_{3-8}$ —环烷基、 $-(C_{1-6}$ —烷基)— C_{3-8} —环烷基、—芳基、 $-(C_{1-6}$ —烷基)—芳基；以及

R^{39} 表示 H、 C_{1-6} —烷基、 $-C_{3-8}$ —环烷基、 $-(C_{1-6}$ —烷基)— C_{3-8} —环

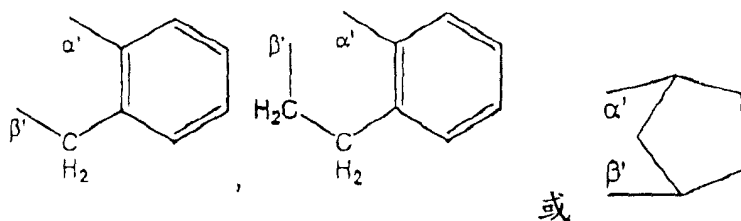
烷基、—芳基、—(C₁₋₆—烷基)—芳基、—杂环基或—(C₁₋₆—烷基)—杂环基。

在特别优选的这些化合物中：

R¹ 和 R² 彼此独立地表示 H、O—R⁹、S—R¹⁰、未取代或单取代或多个不同或相同取代的甲基、乙基、正丙基、2—丙基、正丁基、叔丁基或正己基，芳基¹ 或—CH₂—芳基¹，其中芳基¹ 取代基 R²⁹、R³⁰ 和 R³¹ 彼此独立地表示 H、甲基、乙基、2—丙基、正丁基、叔丁基、正己基、F、Cl、Br、I、OH、O—甲基、O—乙基，其中基团 R¹ 和 R² 之一为 H，R¹ 和 R² 其它基团不为 H，或者在基团 R¹ 和 R² 之一表示芳基¹ 的情况下，R¹ 和 R² 其它基团表示 H 或甲基、乙基、正丙基、2—丙基、正丁基、叔丁基或正己基；

R³ 和 R⁴ 表示 H、甲基或芳基¹，其中芳基¹ 取代基 R²⁹、R³⁰ 和 R³¹ 彼此独立地表示 H、甲基或 O—甲基，其中至少基团 R³ 和 R⁴ 之一为 H，或

基团 R¹ 和 R² 之一与基团 R³ 和 R⁴ 之一一起形成 W，其中 W 表示 α'—CH=CH—CH₂—β'、α'—CH=CH—CH₂—CH₂—β'、α'—O—(CH₂)_m—β'，其中 m 为 2、3、4 或 5，



以 α' 为特征的 W 的末端与以 α 为特征的通式 (IA)、(IB) 和 (II) 化合物的原子相连，以 β' 为特征的 W 的末端与以 β 为特征的通式 (IA)、(IB) 和 (II) 化合物的原子相连，R¹ 和 R² 的其它基团和 R³ 和 R⁴ 的其它基团在各种情况下表示 H；

R⁵ 表示甲基、乙基、正丙基、2—丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、—(CH₂)₄—OH、环丙基，其中环丙基为未取代或被 C(=O)OH、C(=O)O—甲基或 C(=O)O—乙基单取代，或表示环戊基、环己基、芳基¹ 或—(CH₂)_k—芳基¹，其中芳基¹ 取代

- 基 R^{29} 、 R^{30} 和 R^{31} 彼此独立地表示 H、OH、—O—甲基、O— C_6H_5 、 CH_3 、 CF_3 或 $C(=O)OH$ 且 $k = 1$ 或 2 ，或表示杂环基或 $C(=O)R^{11}$ ；
- R^6 表示 H、—CN、溴、— $C(=O)R^{17}$ 或 —N=N—苯基；
- R^7 表示 H、芳基¹，其中 R^{29} 、 R^{30} 和 R^{31} 为 H、OH、 $S(O)_qR^{19}$ ，其中 $q = 0$ 或 2 ，或表示甲基、乙基、正丙基、2—丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基；
- R^8 为 H 或芳基¹，其中芳基¹ 取代基 R^{29} 、 R^{30} 和 R^{31} 彼此独立地为 H、甲基或氯，或表示芳基³，其中 R^{29} 、 R^{30} 和 R^{31} 为 H；
- 或
- 基团 R^7 和 R^8 一起形成 Y，其中 Y 表示 $\gamma'—CR^{21}=CR^{22}—CR^{23}=CR^{24}—\delta'$ ，以及以 γ' 为特征的 Y 的末端与以 γ 为特征的通式 (II) 化合物的原子相连，以 δ' 为特征的 Y 的末端与以 δ 为特征的通式 (II) 化合物的原子相连；
- R^9 表示甲基、乙基、正丙基、2—丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、仲戊基、正己基、异己基、仲己基、环丙基、环丁基、环戊基或环己基，或表示 $—[(CH_2)_r—O]_s—H$ ，其中 $r = 1、2$ 或 3 且 $s = 1$ 或 2 ；
- R^{10} 表示芳基¹；
- R^{11} 表示芳基¹，其中 R^{29} 、 R^{30} 和 R^{31} 为 H，或 OR^{25} ；
- R^{17} 表示 OR^{26} ；
- R^{19} 表示甲基或芳基¹，其中芳基¹ 取代基 R^{29} 、 R^{30} 和 R^{31} 之一为 H 或 $—NO_2$ ，且其它两个芳基¹ 取代基 R^{29} 、 R^{30} 和 R^{31} 为 H；
- R^{21} 和 R^{23} 表示 H；
- R^{22} 表示 H、氟或 OR^{28} ；
- R^{24} 表示 H 或氯；
- R^{25} 表示 H、甲基或乙基，其中如果同时 R^1 表示芳基且 R^2 表示烷基，则 R^{25} 不表示 H；
- R^{26} 表示 H、甲基或乙基；
- R^{28} 表示甲基或乙基；以及
- 杂环基表示呋喃—2—基、呋喃—3—基、噻吩—2—基、噻吩—3—基、吡啶—2—基、吡啶—3—基或吡啶—4—基，其中呋喃基、噻吩基和吡啶基各自为未取代或被 $—NO_2$ 、 $—CH_3$ 或 $C(=O)OH$ 单

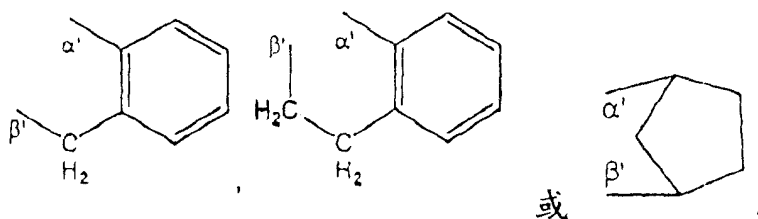
取代或多个相同或不同取代。

在本发明最特别优选的通式 (IA)、(IB) 或 (II) 化合物中:

R^1 和 R^2 彼此独立地表示 H、 $O-CH_2-CH_2-OH$ 、 O -环己基、S-苯基、甲基、苯基、3-氟苯基、3-溴苯基、4-溴苯基、4-氟苯基、4-氟苯基、3-甲基苯基、4-羟基苯基、4-甲氧基苯基、2,4-二甲基苯基、3,4-二甲氧基苯基、2,3,4-三甲氧基苯基、2-萘基或 $-CH_2$ -苯基;

R^3 和 R^4 表示 H、甲基或 4-甲氧基苯基, 其中至少基团 R^3 和 R^4 之一为 H; 或

基团 R^1 和 R^2 之一与基团 R^3 和 R^4 之一一起形成 W, 其中 W 表示 $\alpha'-CH=CH-CH_2-\beta'$ 、 $\alpha'-CH=CH-CH_2-CH_2-\beta'$ 、 $\alpha'-O-(CH_2)_m-\beta'$, 其中 m 为 2、3、4 或 5,



以 α' 为特征的 W 的末端与以 α 为特征通式 (IA)、(IB) 和 (II) 化合物的原子相连, 以 β' 为特征的 W 的末端与以 β 为特征通式 (IA)、(IB) 和 (II) 化合物的原子相连, R^1 和 R^2 的其它基团和 R^3 和 R^4 的其它基团在各种情况下表示 H;

R^5 表示正丙基、正丁基、叔丁基、 $-(CH_2)_4-OH$ 、环丙基、环丙-2-基-1-羧酸乙酯、环己基、4-三氟苯基、4-苯氧基苯基、2-羟基-3-甲氧基苯基、4-羟基-3-甲氧基苯基、3-羧基-2-羟基苯基、 $-(CH_2)_2$ -苯基、5-羧基呋喃-2-基、5-甲基呋喃-2-基、5-硝基呋喃-2-基、5-硝基噻吩-2-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、 $C(=O)-$ 苯基、 $C(=O)OH$ 或 $C(=O)O$ 乙基, 其中如果同时 R^1 表示芳基且 R^2 表示烷基, 则 R^5 不表示 $C(=O)OH$;

R^6 表示 H、 $-CN$ 、溴、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)O$ 乙基或 $-N=N$ -苯基;

R^7 表示 H、苯基、 OH 、 $-S$ -甲基、 $-SO_2$ -(4-硝基苯基) 或叔丁基;

R^8 表示 4-氯苯基、4-甲基苯基或 2-萘基；

或

基团 R^7 和 R^8 一起形成 Y，其中 Y 表示 $\gamma' - CR^{21} = CR^{22} - CR^{23} = CR^{24} - \delta'$ ，
以及以 γ' 为特征的 Y 的末端与以 γ 为特征的通式 (II) 化合物的原子相连，以 δ' 为特征的 Y 的末端与以 δ 为特征的通式 (II) 化合物的原子相连；以及

R^{21} 表示氟、甲氧基或乙氧基。

本发明实例性有利化合物选自下列化合物及其可药用盐：

- 3-溴-5-(5-硝基呋喃-2-基)-7-间甲苯基四氢吡唑并[1,5a]嘧啶
- 3-溴-7-(4-氟苯基)-7-甲基-5-(5-硝基呋喃-2-基)四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶
- 3-溴-7-萘-2-基-5-(5-硝基呋喃-2-基)四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶
- 2-(3-溴-7-间甲苯基四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)环丙烷羧酸乙酯
- 2-[3-溴-7-(4-溴苯基)四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基]环丙烷羧酸乙酯
- 2-(3-溴-7-萘-2-基四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)环丙烷羧酸乙酯
- 3-溴-7-(4-氟苯基)-7-甲基-5-(5-甲基-呋喃-2-基)四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶
- 3-溴-7-(3,4-二甲氧基苯基)四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-羧酸乙酯
- 3-溴-7-(4-甲氧基苯基)四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-羧酸乙酯
- 3-溴-7-(4-甲氧基苯基)四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-羧酸
- 3-溴-7-(2,4-二甲基苯基)-5-(5-硝基呋喃-2-基)四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶
- 3-溴-7-(4-甲氧基苯基)-5-(5-硝基呋喃-2-基)四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶

- 5, 5a, 6, 8a—四氢—3H—1, 4, 8b—三氮杂—as—indacene—3, 5—二羧酸二乙酯; 5, 5a, 6, 8a—四氢—4H—1, 4, 8b—三氮杂 as—indacene—3, 5—二羧酸二乙酯
- 2—羟基—3—苯基偶氮—5, 5a, 6, 8a—四氢—3H—1, 4, 8b—三氮杂—as—indacene—5—羧酸乙酯; 2—羟基—3—苯基偶氮—5, 5a, 6, 8a—四氢—4H—1, 4, 8b—三氮杂—as—indacene—5—羧酸乙酯
- 2—叔丁基—5, 5a, 6, 8a—四氢—3H—1, 4, 8b—三氮杂—as—indacene—5—羧酸乙酯; 2—叔丁基—5, 5a, 6, 8a—四氢—3H—1, 4, 8b—三氮杂—as—indacene—5—羧酸乙酯
- 3—溴—2—苯基—5, 5a, 6, 8a—四氢—3H—1, 4, 8b—三氮杂—as—indacene—5—羧酸乙酯; 3—溴—2—苯基—5, 5a, 6, 8a—四氢—4H—1, 4, 8b—三氮杂—as—indacene—5—羧酸乙酯
- 7—(2, 3, 4—三甲氧基苯基)四氢吡唑并[1, 5-a]嘧啶—3, 5—二羧酸二乙酯
- 3—氟基—2—甲基硫烷基—7—(2, 3, 4—三甲氧基苯基)四氢吡唑并[1, 5-a]嘧啶—5—羧酸乙酯
- 2—羟基—7—(4—羟基苯基)—6—甲基—3—苯基偶氮四氢吡唑并[1, 5-a]嘧啶—5—羧酸乙酯
- 3—溴—7—(4—羟基苯基)—6—甲基—2—苯基四氢吡唑并[1, 5-a]嘧啶—5—羧酸乙酯
- 5, 5a, 6, 10b—四氢—3H—1, 4, 10c—三氮杂环戊二烯并[c]芴—3, 5—二羧酸二乙酯; 5, 5a, 6, 10b—四氢—4H—1, 4, 10c—三氮杂环戊二烯并[c]芴—3, 5—二羧酸二乙酯
- 2—羟基—3—苯基偶氮—5, 5a, 6, 10b—四氢—3H—1, 4, 10c—三氮杂环戊二烯并[c]芴—5—羧酸乙酯; 2—羟基—3—苯基偶氮—5, 5a, 6, 10b—四氢—4H—1, 4, 10c—三氮杂环戊二烯并[c]芴—5—羧酸乙酯
- 7—苯基硫烷基四氢吡唑并[1, 5-a]嘧啶—3, 5—二羧酸二乙酯
- 3—氟基—2—甲基硫烷基—7—苯基硫烷基四氢吡唑并[1, 5-a]嘧啶—5—羧酸乙酯
- 3—氟基—2—甲基硫烷基—7—(2, 3, 4—三甲氧基苯基)四氢吡唑

- 并[1,5-a]嘧啶—5—羧酸
- 7—苯基硫烷基四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶—3,5—二羧酸—3—乙基酯
 - 3—氟基—7—(2,4—二甲基苯基)—2—甲基硫烷基四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶—5—羧酸乙酯
 - 3—氟基—7—(2,4—二甲基苯基)四氢吡唑并[1,5a]嘧啶—5—羧酸乙酯
 - 7—(2,4—二甲基苯基)四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶—3,5—二羧酸—3—乙基酯
 - 3—溴—7—(2,4—二甲基苯基)—2—苯基四氢吡唑并[1,5a]嘧啶—5—羧酸
 - 3—氟基—7—(2,4—二甲基苯基)—2—甲基硫烷基四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶—5—羧酸
 - 3—氟基—7—(2,4—二甲基苯基)四氢吡唑并[1,5a]嘧啶—5—羧酸
 - 3—氟基—7—(3,4—二甲氧基苯基)—2—甲基硫烷基四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶—5—羧酸
 - 7—(2,4—二甲基苯基)—5—(5—硝基呋喃—2—基)四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶—3—羧酸乙酯
 - 7—(2,4—二甲基苯基)—5—(5—硝基呋喃—2—基)—3—苯基偶氮四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶—2—醇
 - 3—溴—7—(2,4—二甲基苯基)—5—(5—硝基呋喃—2—基)—2—苯基四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶
 - 7—(2,4—二甲基苯基)—2—甲基硫烷基—5—(5—硝基呋喃—2—基)四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶—3—甲腈
 - 7—(2,4—二甲基苯基)—5—(5—硝基呋喃—2—基)四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶—3—甲腈
 - 3—溴—7—(3,4—二甲氧基苯基)—5—(5—硝基呋喃—2—基)—2—苯基四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶
 - 7—(4—甲氧基苯基)—2—甲基硫烷基—5—(5—硝基呋喃—2—基)四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶—3—甲腈
 - 7—(2,4—二甲基苯基)—5—(2—乙氧基羰基环丙基)四氢吡唑并

- [1, 5-a] 嘧啶—3—羧酸乙酯
- 2—[7—(2, 4—二甲基苯基)—2—羟基—3—苯基偶氮四氢吡唑并[1, 5-a]嘧啶—基]环丙烷羧酸乙酯
 - 2—[2—叔丁基—7—(2, 4—二甲基苯基)四氢吡唑并[1, 5-a]嘧啶—5—基]环丙烷羧酸乙酯
 - 2—[3—溴—7—(2, 4—二甲基苯基)—2—苯基四氢吡唑并[1, 5-a]嘧啶—5—基]环丙烷羧酸乙酯
 - 2—[3—氟基—7—(2, 4—二甲基苯基)—2—甲基硫烷基四氢吡唑并[1, 5-a]嘧啶—5—基]环丙烷羧酸乙酯
 - 5—(2—乙氧基羰基环丙基)—7—(3—氟苯基)四氢吡唑并[1, 5-a]嘧啶—3—羧酸乙酯
 - 2—[3—溴—7—(3—溴苯基)—2—苯基四氢吡唑并[1, 5a]嘧啶—5—基]环丙烷羧酸乙酯
 - 2—[7—(3—溴苯基)—3—氟基—2—甲基硫烷基四氢吡唑并[1, 5-a]嘧啶—5—基]环丙烷羧酸乙酯
 - 7—(2, 4—二甲基苯基)—5—(5—硝基苯硫—2—基)—3—苯基偶氮四氢吡唑并[1, 5-a]嘧啶—2—醇
 - 7—(2, 4—二甲基苯基)—2—甲基硫烷基—5—(5—硝基苯硫—2—基)四氢吡唑并[1, 5-a]嘧啶—3—甲腈
 - 7—(2, 4—二甲基苯基)—5—(5—硝基苯硫—2—基)四氢吡唑并[1, 5-a]嘧啶—3—甲腈
 - 7—(3, 4—二甲氧基苯基)—5—(5—硝基苯硫—2—基)四氢吡唑并[1, 5-a]嘧啶—3—羧酸乙酯
 - 7—(3, 4—二甲氧基苯基)—5—(5—硝基苯硫—2—基)—3—苯基偶氮四氢吡唑并[1, 5-a]嘧啶—2—醇
 - 3—溴—7—(3, 4—二甲氧基苯基)—5—(5—硝基苯硫—2—基)—2—苯基四氢吡唑并[1, 5-a]嘧啶
 - 7—(3, 4—二甲氧基苯基)—2—甲基硫烷基—5—(5—硝基苯硫—2—基)四氢吡唑并[1, 5-a]嘧啶—3—甲腈
 - 7—(3, 4—二甲氧基苯基)—5—(5—硝基苯硫—2—基)四氢吡唑并[1, 5-a]嘧啶—3—甲腈
 - 7—(4—甲氧基苯基)—5—(5—硝基苯硫—2—基)四氢吡唑并

- [1, 5-a] 嘧啶—3—羧酸乙酯
- 5—[3—溴—7—(4—甲氧基苯基)—2—苯基四氢吡唑并[1, 5a]嘧啶—5—基]—呋喃—2—羧酸
 - 5—苯甲酰基—7—(2, 4—二甲基苯基)四氢吡唑并[1, 5a]嘧啶—3—羧酸乙酯
 - 5—苯甲酰基—7—(2, 4—二甲基苯基)—2—甲基硫烷基四氢吡唑并[1, 5-a]嘧啶—3—甲腈
 - 5—苯甲酰基—7—(2, 4—二甲基苯基)四氢吡唑并[1, 5-a]嘧啶—3—甲腈
 - 5—苯甲酰基—7—(3, 4—二甲氧基苯基)四氢吡唑并[1, 5a]嘧啶—3—羧酸乙酯
 - [3—溴—7—(3, 4—二甲氧基苯基)—2—苯基四氢吡唑并[1, 5-a]嘧啶—5—基]苯甲酮
 - 5—苯甲酰基—7—(3, 4—二甲氧基苯基)—2—甲基硫烷基四氢吡唑并[1, 5-a]嘧啶—3—甲腈
 - 5—苯甲酰基—7—(3, 4—二甲氧基苯基)四氢吡唑并[1, 5a]嘧啶—3—甲腈
 - 5—苯甲酰基—7—(4—甲氧基苯基)四氢吡唑并[1, 5a]嘧啶—3—羧酸乙酯
 - 5—苯甲酰基—7—(4—甲氧基苯基)—2—甲基硫烷基四氢吡唑并[1, 5-a]嘧啶—3—甲腈
 - 5—苯甲酰基—7—(4—甲氧基苯基)四氢吡唑并[1, 5a]嘧啶—3—甲腈
 - 5—苯甲酰基—7—(3—氟苯基)四氢吡唑并[1, 5-a]嘧啶—3—羧酸乙酯
 - [3—溴—7—(3—氟苯基)—2—苯基四氢吡唑并[1, 5a]嘧啶—5—基]苯甲酮
 - [3—溴—7—(3—溴苯基)—2—苯基四氢吡唑并[1, 5a]嘧啶—5—基]苯甲酮
 - 7—(2, 4—二甲基苯基)—5—(4—苯氧基苯基)四氢吡唑并[1, 5-a]嘧啶—3—羧酸乙酯
 - 3—溴—7—(2, 4—二甲基苯基)—5—(4—苯氧基苯基)—2—苯基

四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶

- 7—(2,4—二甲基苯基)—2—甲基硫烷基—5—(4—苯氧基苯基)四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶—3—甲腈
- 7—(2,4—二甲基苯基)—5—(4—苯氧基苯基)四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶—3—甲腈
- 7—(3,4—二甲氧基苯基)—5—(4—苯氧基苯基)四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶—3—羧酸乙酯
- 7—(3,4—二甲氧基苯基)—2—甲基硫烷基—5—(4—苯氧基苯基)四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶—3—甲腈
- 3—[3—氟基—7—(4—羟基苯基)—6—甲基四氢吡唑并[1,5a]嘧啶—5—基]—2—羟基苯甲酸
- 3—(3—氟基—5,5a,6,10b—四氢—3H—1,4,10c—三氮杂环戊二烯并[c]苄—5—基)—2—羟基苯甲酸; 3—(3—氟基—5,5a,6,10b—四氢—4H—1,4,10c—三氮杂环戊二烯并[c]苄—5—基)—2—羟基苯甲酸
- 3—(3—氟基—7—苯基硫烷基四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶—5—基)—2—羟基苯甲酸
- 3—[2—叔丁基—7—(4—氟苯基)—7—甲基四氢吡唑并[1,5a]嘧啶—5—基]—2—羟基苯甲酸
- 5—(4—羟基—3—甲氧基苯基)—7—(4—羟基苯基)—6—甲基四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶—3—羧酸乙酯
- 5—(4—羟基—3—甲氧基苯基)—7—(4—羟基苯基)—6—甲基四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶—3—甲腈
- 5—(4—羟基—3—甲氧基苯基)—5,5a,6,10b—四氢—3H—1,4,10c—三氮杂环戊二烯并[c]苄—3—羧酸乙酯; 5—(4—羟基—3—甲氧基苯基)—5,5a,6,10b—四氢—4H—1,4,10c—三氮杂环戊二烯并[c]苄—3—羧酸乙酯
- 4—(2—叔丁基—5,5a,6,10b—四氢—3H—1,4,10c—三氮杂环戊二烯并[c]苄—5—基)—2—甲氧基苯酚; 4—(2—叔丁基—5,5a,6,10b—四氢—4H—1,4,10c—三氮杂环戊二烯并[c]苄—5—基)—2—甲氧基苯酚
- 5—(4—羟基—3—甲氧基苯基)—2—甲基硫烷基—5,5a,6,10b—

- 四氢—3H—1, 4, 10c—三氮杂环戊二烯并[c]芴—3—甲腈; 5—(4—羟基—3—甲氧基苯基)—2—甲基硫烷基—5, 5a, 6, 10b—四氢—3H—1, 4, 10c—三氮杂环戊二烯并[c]芴—3—甲腈
- 5—(4—羟基—3—甲氧基苯基)—7—苯基硫烷基四氢吡唑并[1, 5-a]嘧啶—3—羧酸乙酯
 - 4—(2—叔丁基—7—苯基硫烷基四氢吡唑并[1, 5a]嘧啶—5—基)—2—甲氧基苯酚
 - 4—(3—溴—2—苯基—7—苯基硫烷基四氢吡唑并[1, 5a]嘧啶—5—基)—2—甲氧基苯酚
 - 5—(2—羟基—3—甲氧基苯基)—7—苯基硫烷基四氢吡唑并[1, 5-a]嘧啶—3—羧酸乙酯
 - 7—(4—氯苯基)—5—(2—羟基—3—甲氧基苯基)—7—甲基四氢吡唑并[1, 5-a]嘧啶—3—羧酸乙酯
 - 5—(4—羟丁基)—5, 5a, 6, 10b—四氢—3H—1, 4, 10c—三氮杂环戊二烯并[c]芴—3—甲腈; 5—(4—羟丁基)—5, 5a, 6, 10b—四氢—4H—1, 4, 10c—三氮杂环戊二烯并[c]芴—3—甲腈
 - 5—(4—羟丁基)—2—甲基硫烷基—7—苯基硫烷基四氢吡唑并[1, 5-a]嘧啶—3—甲腈
 - 5—(4—羟丁基)—7—苯基硫烷基四氢吡唑并[1, 5-a]嘧啶—3—甲腈
 - 7—(4—氯苯基)—5—(4—羟丁基)—7—甲基四氢吡唑并[1, 5-a]嘧啶—3—甲腈
 - 5—丁基—2—甲基硫烷基—5, 5a, 6, 10b—四氢—3H—1, 4, 10c—三氮杂环戊二烯并[c]芴—3—甲腈; 5—丁基—2—甲基硫烷基—5, 5a, 6, 10b—四氢—4H—1, 4, 10c—三氮杂环戊二烯并[c]芴—3—甲腈
 - 5—丁基—2—甲基硫烷基—7—苯基硫烷基四氢吡唑并[1, 5a]嘧啶—3—甲腈
 - 5—丁基—7—苯基硫烷基四氢吡唑并[1, 5-a]嘧啶—3—甲腈
 - 5—丁基—7—(4—氯苯基)—7—甲基—2—甲基硫烷基四氢吡唑并[1, 5-a]嘧啶—3—甲腈
 - 5—环丙基—7—(2, 4—二甲基苯基)—3—苯基偶氮四氢吡唑并

- [1,5-a] 嘧啶—2—醇
- 2—叔丁基—5—环丙基—7—(2,4—二甲基苯基)四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶
 - 5—环丙基—7—(2,4—二甲基苯基)—2—甲基硫烷基四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶—3—甲腈
 - 2—叔丁基—5—环丙基—7—(3,4—二甲氧基苯基)四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶
 - 3—溴—5—环丙基—7—(3,4—二甲氧基苯基)—2—苯基四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶
 - 5—环丙基—7—(4—甲氧基苯基)四氢吡唑并[1,5a]嘧啶—3—羧酸乙酯
 - 5—环丙基—3,5,5a,6,7,11b—六氢—1,4,11c—三氮杂环戊二烯并[c]菲—3—甲腈
 - 7—(2,4—二甲基苯基)—5—吡啶—2—基四氢吡唑并[1,5a]嘧啶—3—羧酸乙酯
 - 7—(2,4—二甲基苯基)—3—苯基偶氮—5—吡啶—2—基四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶—2—醇
 - 3—溴—7—(2,4—二甲基苯基)—2—苯基—5—吡啶—2—基四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶
 - 7—(2,4—二甲基苯基)—2—甲基硫烷基—5—吡啶—2—基四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶—3—甲腈
 - 7—(3,4—二甲氧基苯基)—2—甲基硫烷基—5—苯乙基四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶—3—甲腈
 - 7—(3,4—二甲氧基苯基)—5—苯乙基四氢吡唑并[1,5a]嘧啶—3—甲腈
 - 5—环丙基—7—(2—羟基乙氧基)四氢吡唑并[1,5a]嘧啶—3—羧酸乙酯
 - 2—(2—叔丁基—5—环丙基四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶—7—基氧基)乙醇
 - 5—环丙基—3,5,5a,6,7,8a—六氢—8—氧杂—1,4,8b—三氮杂—as—indacene—3—羧酸乙酯; 5—环丙基—4,5,5a,6,7,8a—六氢—8—氧杂—1,4,8b—三氮杂—as—indacene—3—羧酸乙酯

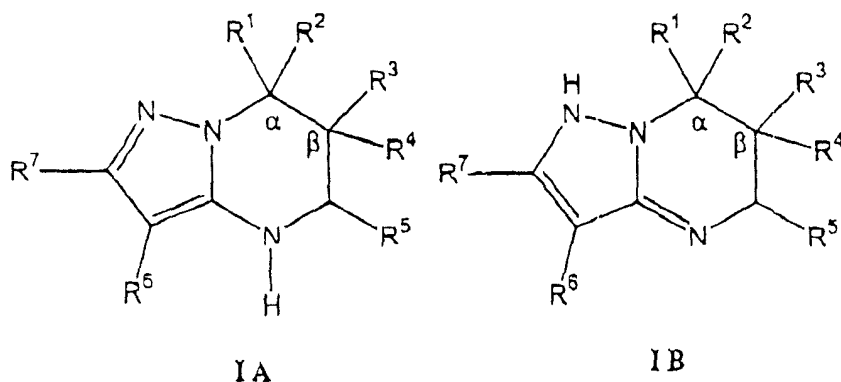
- 5—环丙基—3—苯基偶氮—3, 5, 5a, 6, 7, 8a—六氢—8—氧杂—1, 4, 8b—三氮杂—as—indacene—2—醇; 5—环丙基—3—苯基偶氮—4, 5, 5a, 6, 7, 8a—六氢—8—氧杂—1, 4, 8b—三氮杂—as—indacene—2—醇
- 7—环己氧基—5—环丙基四氢吡唑并[1, 5-a]嘧啶—3—羧酸乙酯
- 7—环己氧基—5—环丙基—2—甲基硫烷基四氢吡唑并[1, 5-a]嘧啶—3—甲腈
- 7—(4—氯苯基)—5—环己基四氢吡唑并[1, 5a]嘧啶—3—甲腈
- 5—环己基—7—(2—羟基乙氧基)四氢吡唑并[1, 5a]嘧啶—3—羧酸乙酯
- 5—环己基—3, 5, 5a, 6, 7, 8a—六氢—8—氧杂—1, 4, 8b—三氮杂—as—indacene—3—羧酸乙酯; 5—环己基—4, 5, 5a, 6, 7, 8a—六氢—8—氧杂—1, 4, 8b—三氮杂—as—indacene—3—羧酸乙酯
- 5—环己基—7—环己氧基四氢吡唑并[1, 5-a]嘧啶—3—羧酸乙酯
- 7—(2, 4—二甲基苯基)—3—苯基偶氮—5—丙基四氢吡唑并[1, 5-a]嘧啶—2—醇
- 7—(2, 4—二甲基苯基)—2—甲基硫烷基—5—丙基四氢吡唑并[1, 5-a]嘧啶—3—甲腈
- 5—叔丁基—7—(2, 4—二甲基苯基)四氢吡唑并[1, 5a]嘧啶—3—羧酸乙酯
- 2, 5—二—叔丁基—7—(3, 4—二甲氧基苯基)四氢吡唑并[1, 5a]嘧啶
- 3—溴—5—叔丁基—7—(3, 4—二甲氧基苯基)—2—苯基四氢吡唑并[1, 5-a]嘧啶
- 2—[3—氟基—6, 7—二—(4—甲氧基苯基)四氢吡唑并[1, 5a]嘧啶—5—基]环丙烷羧酸乙酯
- 3—氟基—6, 7—二—(4—甲氧基苯基)四氢吡唑并[1, 5a]嘧啶—5—羧酸
- 4—3—溴—6—甲基—2—苯基—5—(4—三氟甲基苯基)四氢吡唑并[1, 5-a]嘧啶—7—基]苯酚
- 7—(4—羟基苯基)—6—甲基—2—甲基硫烷基—5—(4—三氟甲基苯基)四氢吡唑并[1, 5-a]嘧啶—3—甲腈

- 7—(4—羟基苯基)—6—甲基—5—(4—三氟甲基苯基)四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶—3—甲腈
- 2—(4—硝基苯磺酰基)—5—苯基硫烷基—7—吡啶—2—基—6,7—二氢—5H—噻唑并[3,2-a]嘧啶
- 3—(4—氯苯基)—5—苯基硫烷基—7—吡啶—2—基—6,7—二氢—5H—噻唑并[3,2-a]嘧啶
- 5—苯基硫烷基—7—吡啶—2—基—3—p—甲苯基—6,7—二氢—5H—噻唑并[3,2-a]嘧啶
- 7—甲氧基—4—苯基硫烷基—2—吡啶—2—基—3,4—二氢—2H—9—硫杂—1,4a—二氮杂芴
- 7—乙氧基—4—苯基硫烷基—2—吡啶—2—基—3,4—二氢—2H—9—硫杂—1,4a—二氮杂芴
- 7—氟—4—苯基硫烷基—2—吡啶—2—基—3,4—二氢—2H—9—硫杂—1,4a—二氮杂芴
- 3—萘—2—基—5—苯基硫烷基—7—吡啶—2—基—6,7—二氢—5H—噻唑并[3,2-a]嘧啶
- 7—苯基—3—苯基偶氮—5—吡啶—2—基—3,5,6,7—四氢吡唑并[15-a]嘧啶—2—醇
- 7—苯基硫烷基—5—吡啶—2—基—3,5,6,7—四氢吡唑并[1,5a]嘧啶—3—羧酸乙酯
- 3—苯基偶氮—7—苯基硫烷基—5—吡啶—2—基—3,5,6,7—四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶—2—醇
- 3—溴—7—苯基硫烷基—5—吡啶—2—基—3,5,6,7—四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶
- 7—苯基硫烷基—5—吡啶—2—基—3,5,6,7—四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶—3—甲腈
- 7—(3,4—二甲氧基苯基)—2—甲基硫烷基—5—吡啶—2—基四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶—3—甲腈
- 3—溴—7—(3,4—二甲氧基苯基)—2—苯基—5—吡啶—2—基四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶
- 3—溴—7—(3,4—二甲氧基苯基)—2—苯基四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶—5—羧酸乙酯

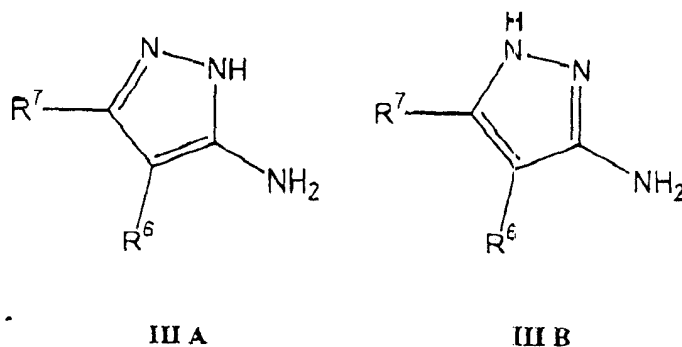
- 3—溴—7—(3,4—二甲氧基苯基)—5—(5—硝基呋喃—2—基)—2—苯基四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶
- 3—氰基—7—(3,4—二甲氧基苯基)—2—甲基硫烷基四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶—5—羧酸乙酯
- 3—氰基—7—(3,4—二甲氧基苯基)四氢吡唑并[1,5a]嘧啶—5—羧酸乙酯
- 3—溴—7—(3,4—二甲氧基苯基)—2—苯基—5—吡啶—2—基—4,5,6,7—四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶
- 7—(3,4—二甲氧基苯基)—5—吡啶—2—基—4,5,6,7—四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶—3—甲腈
- 7—(3,4—二甲氧基苯基)—2—甲基硫烷基—5—(5—硝基呋喃—2—基)四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶—3—甲腈
- 7—(3,4—二甲氧基苯基)—5—吡啶—2—基—4,5,6,7—四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶—3—羧酸乙酯

本发明还涉及制备本发明式(IA)、(IB)和(II)化合物的方法。

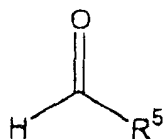
因此, 通式(IA)和(IB)化合物及其可药用盐



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 定义如上文, 可通过下述方法制备:
在存在酸的条件下, 将通式(IIIA)和/或(IIIB)吡唑胺

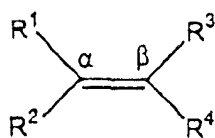


其中 R^6 和 R^7 定义如上文，与通式 (IV) 醛



IV ,

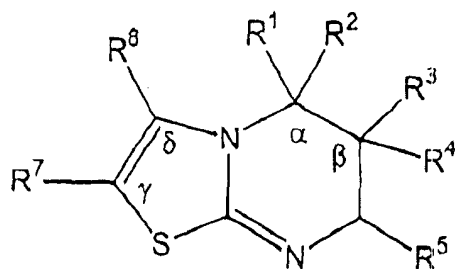
其中 R^5 定义如上文，和通式 (V) 烯烃反应，



V ,

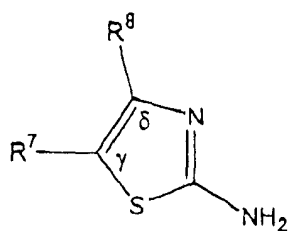
其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 定义如上文，条件是如果基团 R^1 和 R^2 之一与基团 R^3 和 R^4 之一形成 W，则与以 α' 为特征的 W 的末端与通式 (V) 烯烃的 α -碳原子相连，与以 β' 为特征的 W 的末端与通式 (V) 烯烃的 β -碳原子相连。

本发明通式 (II) 化合物及其可药用盐



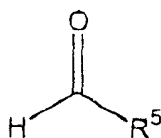
II

其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^7 和 R^8 定义如上文，可通过下述方法制备：
在存在酸的条件下，将通式 (VI) 噻唑胺



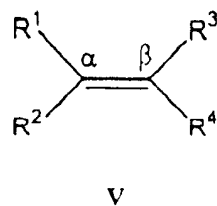
VI

其中 R^7 和 R^8 定义如上文，条件是如果 R^7 和 R^8 形成 Y，则与以 γ' 为特征的 Y 的末端和与以 γ 为特征的通式 (VI) 噻唑胺的原子偶联且与以 δ' 为特征的 Y 的末端和与以 δ 为特征的通式 (VI) 噻唑胺的原子偶联，与通式 (IV) 醛



IV

其中 R^5 定义如上文，和通式 (V) 烯烃反应，



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 定义如上文，条件是如果基团 R^1 和 R^2 之一与基团 R^3 和 R^4 之一形成 W ，则与以 α' 为特征的 W 的末端与通式 (V) 烯烃的 α -碳原子相连且与以 β' 为特征的 W 的末端与通式 (V) 烯烃的 β -碳原子相连。

本发明方法优选在“一锅”反应中完成，其中通式 (IIA)、(IIB) 或 (VI) 杂环胺，通式 (IV) 醛和通式 (V) 烯烃同时彼此反应。

所使用的酸为无机或有机质子或路易斯酸。反应优选在存在有机酸的条件下进行，如乙酸、三氟乙酸或甲磺酸，特别是三氟乙酸。

本发明的制备方法可以在反应物能够充分溶解的任何适宜溶剂中进行。优选使用有机溶剂，如二氯甲烷，或者特别是乙腈。

本发明方法可方便地在 0°C 至 100°C 温度下进行，特别是 15°C 至 40°C 。反应时间优选为 15 分钟至 12 小时，适应各自不同的要求。

用于本发明的所有通式 (III) 或 (VI) 杂环胺、通式 (IV) 醛和通式 (V) 烯烃均可市购（得自于 Acros, Geel; Avocado, Port of Heysham; Aldrich, Delsenhofen; Fluka, Seelze; Lancaster, Mulheim; Maybridge, Tintagel; Merck, Darmstadt; Sigma, Deisenhofen; TCI, Japan）或通过现有技术公知的方法制备。

本发明方法也可以半自动或全自动的方式进行，同时合成本发明通式 (IA)、(IB) 和/或 (II) 化合物。因此，至少含有一种，优选至少 48 种，特别是 96 种，最优选 384 种上文定义的通式 (IA)、(IB) 或 (II) 化合物的物质库也是本发明的主题。

对于本发明的目的，表达“物质库”应当理解为表示一组化合物，这些化合物是在相同或几乎相同的反应条件下，通过改变一种或几种反应物，根据相同的方法制得。这类物质库可以包含单个的纯化合物和这些化合物的混合物形式。借助于物质库，例如药物筛选可以在一种或几种体外筛选方法中以自动的方式进行。

通式 (IA) 和/或 (IB) 或 (II) 化合物可以分离物质本身和其盐形式。通式 (IA)、(IB) 或 (II) 物质可通过上文描述的方法进行反应，接着进行常规的后处理而获得。通过加入如无机或有机酸，优选盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、甲磺酸、对甲苯磺酸、碳酸、甲酸、乙酸、草酸、琥珀酸、酒石酸、扁桃酸、富马酸、乳酸、柠檬酸、谷氨酸或天冬氨酸，可将所得化合物转变成相应的盐。特别地，所形成的盐包括盐酸盐、氢溴酸盐、磷酸盐、碳酸盐、碳酸氢盐、甲酸盐、乙酸盐、草酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、富马酸盐、柠檬酸盐和谷氨酸盐。在通式 (IA)、(IB) 和/或 (II) 化合物为酸的情况下，特别是羧酸（例如，如果 $R^5 = CO_2H$ ），盐的生成可通过加入碱而进行，所述碱如氢氧化钠、 $NaHCO_3$ 或碳酸钠；对于（羧）酸，特别优选生成钠盐。特别优选的盐酸盐生成也可特别地通过向溶解在适当有机溶剂中的碱 (IA)、(IB) 或 (II) 中加入三甲基甲硅烷基氯 (TMSCl) 而进行。钠盐的生成可通过利用氢氧化钠溶液滴定溶解在适当溶剂如水-甲醇混合物中化合物 (IA)、(IB) 或 (II) 而进行。

当通式 (IA)、(IB) 或 (II) 化合物在本发明方法中以外消旋物或其不同对映体和/或非对映体的混合物形式获得时，这些混合物可通过现有技术公知的方法分离。特别地，适宜的方法包括色谱分离法，特别是在常压或高压下的液相色谱法，优选 MPLC 和 HPLC，以及馏分结晶法。在这种特别结合方法中，单个的对映体可通过手性相 HPLC 或通过结晶由手性酸（如 (+)-酒石酸、(-)-酒石酸或 (+)-10-樟脑磺酸或所包括的酸）或手性碱（如马钱子碱或 (-)-麻黄碱）生成的非对映体盐而分离。

另外，本发明还提供了包含至少一种上文定义的本发明通式 (IA)、(IB) 或 (II) 化合物和/或其可药用盐的药物。在此，存在于本发明药物中的本发明化合物形式可以是纯异构体，特别是纯对映体和/或纯非对映体化合物，也可以是外消旋或非外消旋混合物。优选的药物包含本发明化合物的可药用盐，特别是盐酸盐或钠盐。

本发明还提供了至少一种本发明通式 (IA)、(IB) 或 (II) 化合物用于制备缓解疼痛症的药物的用途，所述化合物包括其非对映体或对映体，也包括外消旋物或对映体混合物，该化合物以其游离碱或酸形式存在，或以其与生理相容的酸或碱生成的盐形式存在，特别是盐酸盐

和钠盐。本发明化合物被证明具有止痛作用，能够与离子 NMDA 受体的 MK801 结合位置结合。

本发明已经发现，作为与 MK801 结合位置结合的结果，本发明通式 (IA)、(IB) 或 (II) 化合物非常适于治疗进一步的疾病，特别是治疗癫痫症、精神分裂症、神经退化病（特别是阿尔茨海默综合症、Huntington 综合症和帕金森综合症）、大脑局部缺血和梗塞、由氨基酸水平上升引起的精神异常、脑水肿、中枢神经系统供给不足引起的疾病（特别是组织缺氧症和缺氧症）、AIDS 痴呆症、脑脊髓炎、Tourette 综合症、围产期窒息和耳鸣。本申请还提供了至少一种本发明通式 (IA)、(IB) 或 (II) 化合物及其可药用盐用于制备治疗和/或预防下述疾病的药物的用途：癫痫症、精神分裂症、神经退化病（特别是阿尔茨海默综合症、Huntington 综合症和帕金森综合症）、大脑局部缺血和梗塞、由氨基酸水平上升引起的精神异常、脑水肿、中枢神经系统供给不足引起的疾病（特别是组织缺氧症和缺氧症）、AIDS 痴呆症、脑脊髓炎、Tourette 综合症、围产期窒息和耳鸣。

本发明惊奇地发现，本发明通式 (IA) 和/或 (IB) 化合物是核苷转运蛋白质和/或腺苷激酶和/或腺苷脱氨酶和/或 A_1 和/或 A_2 和/或 A_3 受体的适宜配体，特别是药用活性配体。

人们已经知道，腺苷和 ATP（腺苷—5'—三磷酸酯）与嘌呤能受体（嘌呤受体； P_1 和 P_2 受体）结合后者在周围神经和背角中敏感信息传递和传播过程中起着显著的作用（M.W. Salter, A. Sollevi, "Handbook of exp. Pharmacol.", Chapter 13, (2001), pp. 371-401）。特别地，腺苷和 ATP 及 P_1 与 P_2 受体在疼痛的发展和传播中发挥着作用。对于 P_1 和 P_2 受体，所谓的 ATP 受体（= P_2 受体）和所谓的腺苷受体（= P_1 受体）之间的差别显著。在这些 P_1 受体中，至今已确认了四种小类，即 A_1 、 A_{2a} 、 A_{2b} 和 A_3 ，所有这些均属于 G 蛋白耦合受体（GPCR）类（下文 A_{2a} 和 A_{2b} 小类也被确认为 A_2 小类）。

对身体腺苷水平具有影响作用的其它物质为腺苷激酶，能够催化腺苷转化为 AMP（腺苷—5'—单磷酸酯）；腺苷脱氨酶，能够催化腺苷和 2'—脱氧腺苷分别水解脱氨基成次黄苷和 2'—脱氧次黄苷；以及核苷转运蛋白质，能够参与腺苷从细胞外输运至细胞及从细胞输运至细胞外。后者在神经性疼痛症中起着特别的作用。

考虑到目前已经发现的性能, 本发明也提供了通式 (IA) 或 (IB) 化合物在治疗和/或预防及在制备用于治疗 and/或预防通过刺激和/或抑制核苷转运蛋白质和/或腺苷激酶和/或腺苷脱氨酶和/或 A_1 和/或 A_2 和/或 A_3 受体影响的疾病的药物中的用途, 所述化合物已上文描述的形式存在, 或以其酸或碱形式存在, 或以其盐形式存在, 特别是生理相容的盐, 或以一种溶剂化物形式存在, 特别是水合物; 或以其外消旋物形式存在; 或以其纯立体异构体形式存在, 特别是对映体或非对映体, 或以其立体异构体混合物形式存在, 特别是对映体或非对映体的混合物, 所述混合物为任意比例; 其中:

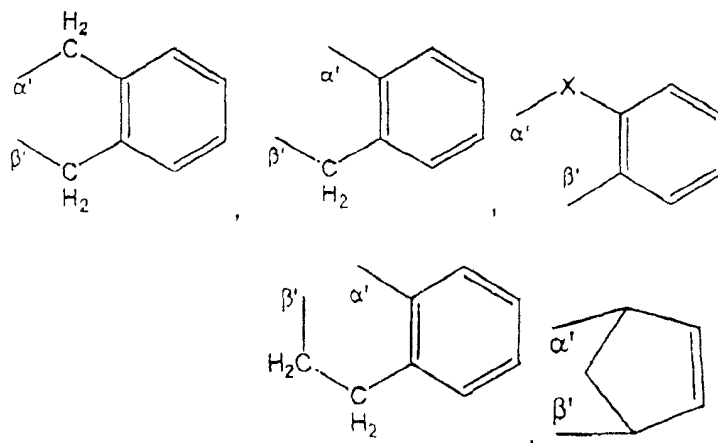
R^1 和 R^2 彼此独立地表示 H、 $O-R^9$ 、 $S-R^{10}$ 、 C_{1-12} —烷基、 C_{3-8} —环烷基、 $—CH_2—C_{3-8}$ —环烷基、芳基、 $—(C_{1-6}$ —烷基)—芳基、杂环基或 $—(C_{1-6}$ —烷基)—杂环基,

其中基团 R^1 和 R^2 之一为 H, R^1 和 R^2 其它基团不为 H, 或者在基团 R^1 和 R^2 之一表示芳基的情况下, R^1 和 R^2 其它基团表示 H 或 C_{1-12} —烷基;

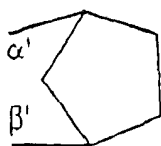
R^3 和 R^4 表示 H、 C_{1-12} —烷基、 C_{3-8} —环烷基、 $—CH_2—C_{3-8}$ —环烷基、芳基或 $—(C_{1-6}$ —烷基)—芳基,

其中至少基团 R^3 和 R^4 之一为 H, 或

基团 R^1 和 R^2 之一与基团 R^3 和 R^4 之一一起形成 W, 其中 W 表示 $\alpha'—(CH_2)_n—\beta'$, 其中 n 为 3、4、5 或 6, $\alpha'—CH=CH—CH_2—\beta'$ 、 $\alpha'—CH_2—CH=CH—\beta'$ 、 $\alpha'—CH=CH—CH_2—CH_2—\beta'$ 、 $\alpha'—CH_2—CH=CH—CH_2—\beta'$ 、 $\alpha'—CH_2—CH_2—CH=CH—\beta'$ 、 $\alpha'—O—(CH_2)_m—\beta'$, 其中 m 为 2、3、4 或 5,



其中 X 为 CH_2 、O 或 S, 或



以 α' 为特征的 W 的末端与以 α 为特征的通式 (IA)、(IB) 和 (II) 化合物的原子相连, 以 β' 为特征的 W 的末端与以 β 为特征的通式 (IA)、(IB) 和 (II) 化合物的原子相连, R^1 和 R^2 的其它基团为 H 或 C_{1-12} -烷基, R^3 和 R^4 的其它基团为 H 或 C_{1-12} -烷基;

R^5 表示 C_{1-12} -烷基、 C_{3-8} -环烷基、 $-\text{CH}_2-\text{C}_{3-8}$ -环烷基、芳基、 $-(\text{C}_{1-6}-\text{烷基})-\text{芳基}$ 、杂环基、 $-(\text{C}_{1-6}-\text{烷基})-\text{杂环基}$ 或 $\text{C}(=\text{O})\text{R}^{11}$;

R^6 表示 H、 C_{1-8} -烷基、 $-\text{CN}$ 、氟、氯、溴、碘、 NO_2 、 NH_2 、 NHR^{12} 、 $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 OR^{15} 、 $\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{16}$, 其中 p 为 0、1 或 2, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{17}$ 或 $-\text{N}=\text{N}-$ 芳基;

R^7 表示 H、 C_{1-8} -烷基、芳基、 $-\text{CN}$ 、氟、氯、溴、碘、 NO_2 、 NH_2 、 NHR^{12} 、 $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 OR^{18} 、 $\text{S}(\text{O})_q\text{R}^{19}$, 其中 q 为 0、1 或 2, 或表示 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{20}$;

R^9 和 R^{10} 彼此独立地表示 H、 C_{1-8} -烷基、 C_{3-8} -环烷基、 $-\text{CH}_2-\text{C}_{3-8}$ -环烷基、芳基或 $-(\text{C}_{1-6}-\text{烷基})-\text{芳基}$;

R^{11} 表示 H、 C_{1-8} -烷基、 C_{3-8} -环烷基、 $-\text{CH}_2-\text{C}_{3-8}$ -环烷基、芳基或 OR^{25} ;

R^{12} 表示 C_{1-6} -烷基或 $-\text{CH}_2-$ 芳基;

R^{13} 和 R^{14} 可相同或不同, 为 C_{1-6} -烷基或一起表示 $-(\text{CH}_2)_h-$, 其中 h 为 4 或 5;

R^{15} 和 R^{16} 彼此独立地表示 H、 C_{1-8} -烷基、 C_{3-8} -环烷基、 $-\text{CH}_2-\text{C}_{3-8}$ -环烷基、芳基或 $-(\text{C}_{1-6}-\text{烷基})-\text{芳基}$;

R^{17} 表示 H、 C_{1-8} -烷基、 C_{3-8} -环烷基、 $-\text{CH}_2-\text{C}_{3-8}$ -环烷基、芳基、 $-(\text{C}_{1-6}-\text{烷基})-\text{芳基}$ 、 NH_2 、 NHR^{12} 、 $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 或 OR^{26} ;

R^{18} 和 R^{19} 彼此独立表示 H、 C_{1-8} -烷基、 C_{3-8} -环烷基、 $-\text{CH}_2-\text{C}_{3-8}$ -环烷基、芳基或 $-(\text{C}_{1-6}-\text{烷基})-\text{芳基}$;

R^{20} 表示 H、 C_{1-8} —烷基、 C_{3-8} —环烷基、 $-\text{CH}_2-\text{C}_{3-8}$ —环烷基、芳基、
—(C_{1-6} —烷基)—芳基或 OR^{27} ;

R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 和 R^{28} 彼此独立地表示 H 或 C_{1-6} —烷基，其中如果 R^1 同时表示芳基且 R^2 表示烷基，则 R^{25} 不表示 H。

因此，优选地，通式 (IA) 和/或 (IB) 化合物可用于治疗和/或预防及用于制备治疗和/或预防下列疾病的药物中的用途：疼痛症、神经疼、呼吸道疾病、癌症、心律失常、局部缺血、癫痫症、Huntington 综合症、免疫系统机能失调和疾病、炎症性疾病、新生儿供氧不足、神经退化病、帕金森综合症、肾功能衰竭、精神分裂症、睡眠障碍、中风、形成血栓、尿失禁、糖尿病、牛皮癣、败血症、脑损伤、青光眼和/或充血性心力衰竭。通式 (IA) 和/或 (IB) 化合物已被证明在治疗这些疾病方面有效。除了使用常规阿片样肽止疼药时所产生的副作用外，这些化合物观察不到或仅仅观察到很小的副作用。

除此之外，本发明还提供了包含至少一种上文定义的通式 (IA)、(IB) 或 (II) 化合物或其一种可药用盐及一种或多种药物助剂物质的药物组合物。

本发明药物或药物组合物可根据药物的形式，以下列形式存在并服用：液体、半固体或固体药物，或者以如注射溶液、滴剂、剂、糖浆、喷雾剂、悬浮剂、颗粒剂、片剂、丸剂、经皮治疗体系、胶囊剂、膏药、栓剂、油剂、霜剂、洗液、凝胶剂、乳剂或气溶胶剂。该药物或药物组合物除了至少一种本发明通式 (IA)、(IB) 或 (II) 化合物之外，也包含药物助剂物质，如载体物质、调料、溶剂、稀释剂、表面活性剂、着色剂、防腐剂、缓释剂、肠道润滑剂、润滑剂、芳香物质和/或粘合剂。这些助剂物质可以是如水、乙醇、2—丙醇、丙三醇、乙二醇、丙二醇、聚乙二醇、聚丙二醇、葡萄糖、果糖、乳糖、蔗糖、右旋糖、糖蜜、淀粉、改性淀粉、明胶、山梨糖醇、纤维醇、甘露醇、微晶纤维素、甲基纤维素、羧甲基纤维素、醋酸纤维素、虫胶、鲸蜡醇、聚乙烯吡咯烷酮、石蜡、蜡、天然和合成树脂、阿拉伯胶、藻酸盐、糊精、饱和和不饱和脂肪酸、硬脂酸、硬脂酸镁、硬脂酸锌、硬脂酸甘油酯、月桂基硫酸钠、食用油、蓖麻油、椰子油、花生油、豆油、卵磷脂、乳酸钠、聚氧乙烯和聚氧丙烯脂肪酸酯、山梨聚糖脂肪酸酯、山梨酸、苯甲酸、柠檬酸、抗坏血酸、丹宁酸、氯化钠、氯化

钾、氯化镁、氯化钙、氧化镁、氧化锌、二氧化硅、氧化钛、二氧化钛、硫酸镁、硫酸锌、硫酸钙、碳酸钾、磷酸钙、磷酸二钙、溴化钾、碘化钾、滑石、高岭土、果胶、crospovidone、琼脂和膨润土。

助剂物质及其所使用量的选择取决于药物的给药形式，如经口、皮下、非肠道、静内、阴道、肺部、腹膜内、经皮、肌内、经鼻、经颊、直肠或局部，例如治疗皮肤、粘膜和眼的感染。对于经口给药，片剂、糖衣药丸、胶囊、颗粒剂、滴剂、剂剂和糖浆形式的制剂是适宜的；而对于非肠道、局部和吸入给药，溶液、悬浮液、用于吸入法给药的易成原状的粉剂以及喷雾剂是适宜的。选择地添加有促进皮肤渗透试剂的溶解形式或药膏形式的本发明通式(IA)、(IB)或(II)化合物适于经皮给药制剂。可用于经直肠、粘膜、非肠道和/或皮下给药的剂型可提供本发明通式(IA)、(IB)或(II)化合物的缓释作用。

借助于制药领域现有技术公知的试剂、装置、方法或步骤，可以制备本发明药物和药物组合物，如“Remington's Pharmaceutical Sciences”，Ed. A.R. Gennaro, 17th Edition, Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1985)中描述的方法，特别是第8部分第76至93章。

由此，例如固体制剂如片剂，药物活性成分，即通式(IA)、(IB)或(II)化合物或其一种可药用盐，与药用载体研磨，例如常规的片剂成分如玉米淀粉、乳糖、蔗糖、山梨糖醇、滑石、硬脂酸镁、磷酸二钙或可药用树胶；为了生成包含均匀分布状态的本发明化合物或其可药用盐的固体组合物，可以在研磨时加入药物稀释剂，如水。表达“均匀分布”在本发明上下文中应当理解为活性物质均匀分布在整個组合物中，从而得到的组合物可直接分成效果相同的单位剂量形式，如片剂、药丸或胶囊。然后将固体组合物分成单位剂量形式。为了提供缓释剂型，本发明药物和/或本发明药物组合物的片剂或药丸可以进行涂覆或其它结合形式的处理。适宜的涂覆试剂包括聚合物酸和聚合物酸与其它物质如虫胶、鲸蜡醇和/或醋酸纤维素的混合物。

对患者给药的活性物质的量可根据患者的体重、年龄和医疗史以及给药类型、内科适应症和疾病严重程度而改变。正常的至少一种本发明通式(IA)、(IB)或(II)化合物的给药剂量为0.1至5000mg/kg体重，特别是1至500mg/kg体重，优选2至250mg/kg体重。

下列实施例用于详细描述本发明。

实施例

本发明使用的化学品和溶剂由下列供应商之一商业提供: Acros, Geel; Avocado, Port of Heysham; Aldrich, Delsenhofen; Fluka, Seelze; Lancaster, Mulheim; Maybridge, Tintagel; Merck, Darmstadt; Sigma, Deisenhofen; TCI, Japan, 或者通过现有技术公知的方法制备。

一般操作规程 (半自动合成)

细的圆底玻璃试管 (直径 16mm, 长度 125mm) 中安装有搅拌器, 利用隔片提供的螺帽密封。试管置于搅拌模中, 调节至温度为 20℃。然后依次吸入下列试剂:

1. 1ml 含 0.1M 三氟乙酸和 0.1M 杂环胺成分(III)或(VI)的乙腈溶液
2. 1ml 0.11M 醛(IV)乙腈溶液
3. 1ml 0.3M 烯烃(V)乙腈溶液

在一个搅拌模中, 反应混合物在 20℃下搅拌 600 分钟。然后在过滤台上过滤反应混合物。利用 1.5ml 7.5% NaHCO₃ 溶液冲洗试验用试管两次。将搅拌架与样品一起手工置于后处理装置上。将 2ml 二乙基醚加入到于 Vortexer 中的反应化合物中并振动。简单地离心混合物, 生成相界面。光学测定相界面, 吸出有机相。

在下一步中, 再向水相中加入 2ml 二乙基醚, 振动并离心整个混合物, 吸出有机相。在 2.4g 颗粒状 MgSO₄ 上干燥合并的有机相。真空离心除去溶剂。

通过 ESI-MS 和/或 NMR, 分析各个样品。质谱测定 (ESI-MS) 在由 Finnegan 公司得到的 LCQ Classic 质谱仪中进行。本发明化合物的 ¹H-NMR 测定利用 Bruker 的 300 MHz DPX Advance NMR 装置进行。

根据上述一般操作规程制备实施例化合物 1~144、146~151 及 153 和 154 (参见表 1)。

表 1

实施例	名 称	计算摩尔重量	实测摩尔重量
1	3—溴—5—(5—硝基呋喃—2—基)—7—间甲基苯基四氢吡唑并[1,5a]嘧啶	403.24	403.2/405.1
2	3—溴—7—(4—氟苯基)—7—甲基—5—(5—硝基呋喃—2—基)四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶	421.23	421.1/423.0
3	3—溴—7—萘—2—基—5—(5—硝基呋喃—2—基)四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶	439.27	429.2/441.1
4	2—(3—溴—7—间甲基苯基四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶—5—基)环丙烷羧酸乙酯	404.31	404.5/406.4
5	2—[3—溴—7—(4—溴苯基)四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶—5—基]环丙烷羧酸乙酯	469.18	468.3/470.1/472.1
6	2—(3—溴—7—萘—2—基四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶—5—基)环丙烷羧酸乙酯	440.34	404.5/442.5
7	3—溴—7—(4—氟苯基)—7—甲基—5—(5—甲基—呋喃—2—基)四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶	390.26	390.1/392.0
8	3—溴—7—(3,4—二甲氧基苯基)四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶—5—羧酸乙酯	410.27	410.3/412.2
9	3—溴—7—(4—甲氧基苯基)四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶—5—羧酸乙酯	380.24	380.2/382.1
10	3—溴—7—(4—甲氧基苯基)四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶—5—羧酸	352.19	354.2
11	3—溴—7—(2,4—二甲基苯基)—5—(5—硝基呋喃—2—基)四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶	417.26	417.1/419.0
12	3—溴—7—(4—甲氧基苯基)—5—(5—硝基呋喃—2—基)四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶	419.23	419.0/421.0
13	5,5a,6,8a—四氢—3H—1,4,8b—三氮杂—as—indacene—3,5—二羧酸二乙酯; 5,5a,6,8a—四氢—4H—1,4,8b—三氮杂—as—indacene—3,5—二羧酸二乙酯	305.33	306.1

14	2-羟基-3-苯基偶氮-5,5a,6,8a-四氢-3H-1,4,8b-三氮杂-as-indacene-5-羧酸乙酯; 2-羟基-3-苯基偶氮-5,5a,6,8a-四氢-4H-1,4,8b-三氮杂-as-indacene-5-羧酸乙酯	353.38	354.3
15	2-叔丁基-5,5a,6,8a-四氢-3H-1,4,8b-三氮杂-as-indacene-5-羧酸乙酯; 2-叔丁基-5,5a,6,8a-四氢-3H-1,4,8b-三氮杂-as-indacene-5-羧酸乙酯	289.37	290.3
16	3-溴-2-苯基-5,5a,6,8a-四氢-3H-1,4,8b-三氮杂-as-indacene-5-羧酸乙酯; 3-溴-2-苯基-5,5a,6,8a-四氢-4H-1,4,8b-三氮杂-as-indacene-5-羧酸乙酯	388.26	388.2/390.1
17	7-(2,3,4-三甲氧基苯基)四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3,5-二羧酸二乙酯	433.46	434.4
18	3-氧基-2-甲基硫烷基-7-(2,3,4-三甲氧基苯基)四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-羧酸乙酯	432.49	433.2
19	2-羟基-7-(4-羟基苯基)-6-甲基-3-苯基偶氮四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-羧酸乙酯	421.45	422.4
20	3-溴-7-(4-羟基苯基)-6-甲基-2-苯基四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-羧酸乙酯	456.34	456.4/458.4
21	5,5a,6,10b-四氢-3H-1,4,10c-三氮杂环戊二烯并[c]芴-3,5-二羧酸二乙酯; 5,5a,6,10b-四氢-4H-1,4,10c-三氮杂环戊二烯并[c]芴-3,5-二羧酸二乙酯	355.39	356.2
22	2-羟基-3-苯基偶氮-5,5a,6,10b-四氢-3H-1,4,10c-三氮杂环戊二烯并[c]芴-5-羧酸乙酯; 2-羟基-3-苯基偶氮-5,5a,6,10b-四氢-4H-1,4,10c-三氮杂环戊二烯并[c]芴-5-羧酸乙酯	403.44	404.3

23	7-苯基硫烷基四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3,5-二羧酸二乙酯	375.44	376.2
24	3-氟基-2-甲基硫烷基-7-苯基硫烷基四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-羧酸乙酯	374.48	375.1
25	3-氟基-2-甲基硫烷基-7-(2,3,4-三甲氧基苯基)四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-羧酸	404.44	405.2
26	7-苯基硫烷基四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3,5-二羧酸-3-乙基酯	347.39	348.2
27	3-氟基-7-(2,4-二甲基苯基)-2-甲基硫烷基四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-羧酸乙酯	370.47	371.2
28	3-氟基-7-(2,4-二甲基苯基)四氢吡唑并[1,5a]嘧啶-5-羧酸乙酯	324.38	325.2
29	7-(2,4-二甲基苯基)四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3,5-二羧酸-3-乙基酯	343.38	344.2
30	3-溴-7-(2,4-二甲基苯基)-2-苯基四氢吡唑并[1,5a]嘧啶-5-羧酸	426.31	426.2/428.1
31	3-氟基-7-(2,4-二甲基苯基)-2-甲基硫烷基四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-羧酸	342.42	343.2
32	3-氟基-7-(2,4-二甲基苯基)四氢吡唑并[1,5a]嘧啶-5-羧酸	296.32	297.2
33	3-氟基-7-(3,4-二甲氧基苯基)-2-甲基硫烷基四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-羧酸	374.41	376.2
34	7-(2,4-二甲基苯基)-5-(5-硝基呋喃-2-基)四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸乙酯	410.42	411.1
35	7-(2,4-二甲基苯基)-5-(5-硝基呋喃-2-基)-3-苯基偶氮四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-2-醇	458.47	459.3
36	3-溴-7-(2,4-二甲基苯基)-5-(5-硝基呋喃-2-基)-2-苯基四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶	493.36	439.2/459.1

37	7—(2,4—二甲基苯基)—2—甲基硫烷基—5—(5—硝基呋喃—2—基)四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶—3—甲腈	409.46	410.1
38	7—(2,4—二甲基苯基)—5—(5—硝基呋喃—2—基)四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶—3—甲腈	363.37	364.1
39	3—溴—7—(3,4—二甲氧基苯基)—5—(5—硝基呋喃—2—基)—2—苯基四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶	525.36	525.4/527.1
40	7—(4—甲氧基苯基)—2—甲基硫烷基—5—(5—硝基呋喃—2—基)四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶—3—甲腈	411.43	412.9
41	7—(2,4—二甲基苯基)—5—(2—乙氧基羰基环丙基)四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶—3—羧酸乙酯	411.5	412.5
42	2—[7—(2,4—二甲基苯基)—2—羟基—3—苯基偶氮四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶—基]环丙烷羧酸乙酯	459.54	406.3
43	2—[2—叔丁基—7—(2,4—二甲基苯基)四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶—5—基]环丙烷羧酸乙酯	395.54	396.5
44	2—[3—溴—7—(2,4—二甲基苯基)—2—苯基四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶—5—基]环丙烷羧酸乙酯	494.43	494.4/496.2
45	2—[3—氟基—7—(2,4—二甲基苯基)—2—甲基硫烷基四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶—5—基]环丙烷羧酸乙酯	410.53	411.3
46	5—(2—乙氧基羰基环丙基)—7—(3—氟苯基)四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶—3—羧酸乙酯	401.43	402.2
47	2—[3—溴—7—(3—溴苯基)—2—苯基四氢吡唑并[1,5a]嘧啶—5—基]环丙烷羧酸乙酯	545.28	544.3/546.1/548.0
48	2—[7—(3—溴苯基)—3—氟基—2—甲基硫烷基四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶—5—基]环丙烷羧酸乙酯	461.38	461.2/463.0

49	7—(2,4—二甲基苯基)—5—(5—硝基苯硫—2—基)—3—苯基偶氮四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶—2—醇	474.54	475.2
50	7—(2,4—二甲基苯基)—2—甲基硫烷基—5—(5—硝基苯硫—2—基)四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶—3—甲腈	425.53	426.1
51	7—(2,4—二甲基苯基)—5—(5—硝基苯硫—2—基)四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶—3—甲腈	379.44	380.1
52	7—(3,4—二甲氧基苯基)—5—(5—硝基苯硫—2—基)四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶—3—羧酸乙酯	458.49	459.3
53	7—(3,4—二甲氧基苯基)—5—(5—硝基苯硫—2—基)—3—苯基偶氮四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶—2—醇	506.54	507.2
54	3—溴—7—(3,4—二甲氧基苯基)—5—(5—硝基苯硫—2—基)—2—苯基四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶	541.42	541.4/543.3
55	7—(3,4—二甲氧基苯基)—2—甲基硫烷基—5—(5—硝基苯硫—2—基)四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶—3—甲腈	457.53	458.1
56	7—(3,4—二甲氧基苯基)—5—(5—硝基苯硫—2—基)四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶—3—甲腈	411.43	412.1
57	7—(4—甲氧基苯基)—5—(5—硝基苯硫—2—基)四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶—3—羧酸乙酯	428.46	429.1
58	5—[3—溴—7—(4—甲氧基苯基)—2—苯基四氢吡唑并[1,5a]嘧啶—5—基]—呋喃—2—羧酸	494.34	494.2/496.1
59	5—苯甲酰基—7—(2,4—二甲基苯基)四氢吡唑并[1,5a]嘧啶—3—羧酸乙酯	403.48	404.2
60	5—苯甲酰基—7—(2,4—二甲基苯基)—2—甲基硫烷基四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶—3—甲腈	402.51	403.1

61	5—苯甲酰基—7—(2,4—二甲基苯基)四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶—3—甲腈	356.42	355.3/357.2
62	5—苯甲酰基—7—(3,4—二甲氧基苯基)四氢吡唑并[1,5a]嘧啶—3—羧酸乙酯	435.47	436.2
63	[3—溴—7—(3,4—二甲氧基苯基)—2—苯基四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶—5—基]苯甲酮	518.41	518.7/520.2
64	5—苯甲酰基—7—(3,4—二甲氧基苯基)—2—甲基硫烷基四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶—3—甲腈	434.51	435.1
65	5—苯甲酰基—7—(3,4—二甲氧基苯基)四氢吡唑并[1,5a]嘧啶—3—甲腈	388.42	389.1
66	5—苯甲酰基—7—(4—甲氧基苯基)四氢吡唑并[1,5a]嘧啶—3—羧酸乙酯	405.45	406.1
67	5—苯甲酰基—7—(4—甲氧基苯基)—2—甲基硫烷基四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶—3—甲腈	404.49	405.0
68	5—苯甲酰基—7—(4—甲氧基苯基)四氢吡唑并[1,5a]嘧啶—3—甲腈	358.4	359.0
69	5—苯甲酰基—7—(3—氟苯基)四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶—3—羧酸乙酯	393.41	394.4
70	[3—溴—7—(3—氟苯基)—2—苯基四氢吡唑并[1,5a]嘧啶—5—基]苯甲酮	476.35	476.3/478.3
71	[3—溴—7—(3—溴苯基)—2—苯基四氢吡唑并[1,5a]嘧啶—5—基]苯甲酮	537.26	538.4
72	7—(2,4—二甲基苯基)—5—(4—苯氧基苯基)四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶—3—羧酸乙酯	467.56	468.2
73	3—溴—7—(2,4—二甲基苯基)—5—(4—苯氧基苯基)—2—苯基四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶	550.5	550.3/552.2
74	7—(2,4—二甲基苯基)—2—甲基硫烷基—5—(4—苯氧基苯基)四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶—3—甲腈	466.6	467.1
75	7—(2,4—二甲基苯基)—5—(4—苯氧基苯基)四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶—3—甲腈	420.51	421.1

76	7—(2,4—二甲基苯基)—5—(4—苯氧基苯基) 四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶—3—甲腈	499.56	500.2
77	7—(3,4—二甲氧基苯基)—2—甲基硫烷基— 5—(4—苯氧基苯基)四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶 —3—甲腈	498.6	499.1
78	3—[3—氟基—7—(4—羟基苯基)—6—甲基四氢 吡唑并[1,5a]嘧啶—5—基]—2—羟基苯甲酸	390.39	391.1
79	3—(3—氟基—5,5a,6,10b—四氢—3H— 1,4,10c—三氮杂环戊二烯并[c]芴—5—基)— 2—羟基苯甲酸; 3—(3—氟基—5,5a,6,10b— 四氢—4H—1,4,10c—三氮杂环戊二烯并[c]芴 —5—基)—2—羟基苯甲酸	372.38	373.0
80	3—(3—氟基—7—苯基硫烷基四氢吡唑并 [1,5-a]嘧啶—5—基)—2—羟基苯甲酸	392.43	392.9
81	3—[2—叔丁基—7—(4—氟苯基)—7—甲基四氢 吡唑并[1,5a]嘧啶—5—基]—2—羟基苯甲酸	439.94	440.2
82	5—(4—羟基—3—甲氧基苯基)—7—(4—羟基 苯基)—6—甲基四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶—3— 羧酸乙酯	423.46	424.1
83	5—(4—羟基—3—甲氧基苯基)—7—(4—羟基 苯基)—6—甲基四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶—3— 甲腈	376.41	377.1
84	5—(4—羟基—3—甲氧基苯基)—5,5a,6,10b— 四氢—3H—1,4,10c—三氮杂环戊二烯并[c]芴— 3—羧酸乙酯; 5—(4—羟基—3—甲氧基苯基)— 5,5a,6,10b—四氢—4H—1,4,10c—三氮杂环戊 二烯并[c]芴—3—羧酸乙酯	405.45	406.0
85	4—(2—叔丁基—5,5a,6,10b—四氢—3H— 1,4,10c—三氮杂环戊二烯并[c]芴—5—基)— 2—甲氧基苯酚; 4—(2—叔丁基— 5,5a,6,10b—四氢—4H—1,4,10c—三氮杂环 戊二烯并[c]芴—5—基)—2—甲氧基苯酚	389.49	390.2

86	5—(4—羟基—3—甲氧基苯基)—2—甲基硫烷基—5, 5a, 6, 10b—四氢—3H—1, 4, 10c—三氮杂环戊二烯并[c]苄—3—甲腈; 5—(4—羟基—3—甲氧基苯基)—2—甲基硫烷基—5, 5a, 6, 10b—四氢—3H—1, 4, 10c—三氮杂环戊二烯并[c]苄—3—甲腈	404.49	404.9
87	5—(4—羟基—3—甲氧基苯基)—7—苯基硫烷基四氢吡唑并[1, 5-a]嘧啶—3—羧酸乙酯	425.5	426.0
88	4—(2—叔丁基—7—苯基硫烷基四氢吡唑并[1, 5a]嘧啶—5—基)—2—甲氧基苯酚	409.55	410.1
89	4—(3—溴—2—苯基—7—苯基硫烷基四氢吡唑并[1, 5a]嘧啶—5—基)—2—甲氧基苯酚	508.44	508.2/510.0
90	5—(2—羟基—3—甲氧基苯基)—7—苯基硫烷基四氢吡唑并[1, 5-a]嘧啶—3—羧酸乙酯	425.5	425.0
91	7—(4—氯苯基)—5—(2—羟基—3—甲氧基苯基)—7—甲基四氢吡唑并[1, 5-a]嘧啶—3—羧酸乙酯	441.91	441.0
92	5—(4—羟丁基)—5, 5a, 6, 10b—四氢—3H—1, 4, 10c—三氮杂环戊二烯并[c]苄—3—甲腈; 5—(4—羟丁基)—5, 5a, 6, 10b—四氢—4H—1, 4, 10c—三氮杂环戊二烯并[c]苄—3—甲腈	308.38	309.3
93	5—(4—羟丁基)—2—甲基硫烷基—7—苯基硫烷基四氢吡唑并[1, 5-a]嘧啶—3—甲腈	374.52	375.2
94	5—(4—羟丁基)—7—苯基硫烷基四氢吡唑并[1, 5-a]嘧啶—3—甲腈	328.43	329.2
95	7—(4—氯苯基)—5—(4—羟丁基)—7—甲基四氢吡唑并[1, 5-a]嘧啶—3—甲腈	344.84	345.1
96	5—丁基—2—甲基硫烷基—5, 5a, 6, 10b—四氢—3H—1, 4, 10c—三氮杂环戊二烯并[c]苄—3—甲腈; 5—丁基—2—甲基硫烷基—5, 5a, 6, 10b—四氢—4H—1, 4, 10c—三氮杂环戊二烯并[c]苄—3—甲腈	338.47	339.3

97	5—丁基—2—甲基硫烷基—7—苯基硫烷基四氢吡唑并[1,5a]嘧啶—3—甲腈	358.52	359.2
98	5—丁基—7—苯基硫烷基四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶—3—甲腈	312.43	313.1
99	5—丁基—7—(4—氯苯基)—7—甲基—2—甲基硫烷基四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶—3—甲腈	374.93	375.3
100	5—环丙基—7—(2,4—二甲基苯基)—3—苯基偶氮四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶—2—醇	387.48	388.5
101	2—叔丁基—5—环丙基—7—(2,4—二甲基苯基)四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶	323.48	324.6
102	5—环丙基—7—(2,4—二甲基苯基)—2—甲基硫烷基四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶—3—甲腈	338.47	339.8
103	2—叔丁基—5—环丙基—7—(3,4—二甲氧基苯基)四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶	355.48	356.3/357.6
104	3—溴—5—环丙基—7—(3,4—二甲氧基苯基)—2—苯基四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶	454.37	454.3/456.1
105	5—环丙基—7—(4—甲氧基苯基)四氢吡唑并[1,5a]嘧啶—3—羧酸乙酯	341.41	342.7
106	5—环丙基—3,5,5a,6,7,11b—六氢—1,4,11c—三氮杂环戊二烯并[c]菲—3—甲腈	290.36	291.4
107	7—(2,4—二甲基苯基)—5—吡啶—2—基四氢吡唑并[1,5a]嘧啶—3—羧酸乙酯	376.45	377.3/378.4
108	7—(2,4—二甲基苯基)—3—苯基偶氮—5—吡啶—2—基四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶—2—醇	424.5	425.3
109	3—溴—7—(2,4—二甲基苯基)—2—苯基—5—吡啶—2—基四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶	459.39	459.7/462.2
110	7—(2,4—二甲基苯基)—2—甲基硫烷基—5—吡啶—2—基四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶—3—甲腈	375.49	376.4
111	7—(3,4—二甲氧基苯基)—2—甲基硫烷基—5—苯乙基四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶—3—甲腈	434.56	435.3

112	7—(3,4—二甲氧基苯基)—5—苯乙基四氢吡唑并[1,5a]嘧啶—3—甲腈	388.47	389.2
113	5—环丙基—7—(2—羟基乙氧基)四氢吡唑并[1,5a]嘧啶—3—羧酸乙酯	295.33	296.2
114	2—(2—叔丁基—5—环丙基四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶—7—基氧基)乙醇	279.38	280.3
115	5—环丙基—3,5,5a,6,7,8a—六氢—8—氧杂—1,4,8b—三氮杂—as—indacene—3—羧酸乙酯; 5—环丙基—4,5,5a,6,7,8a—六氢—8—氧杂—1,4,8b—三氮杂—as—indacene—3—羧酸乙酯	277.32	278.3
116	5—环丙基—3—苯基偶氮—3,5,5a,6,7,8a—六氢—8—氧杂—1,4,8b—三氮杂—as—indacene—2—醇; 5—环丙基—3—苯基偶氮—4,5,5a,6,7,8a—六氢—8—氧杂—1,4,8b—三氮杂—as—indacene—2—醇	325.37	326.5
117	7—环己氧基—5—环丙基四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶—3—羧酸乙酯	333.43	334.1
118	7—环己氧基—5—环丙基—2—甲基硫烷基四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶—3—甲腈	332.46	333.2
119	7—(4—氯苯基)—5—环己基四氢吡唑并[1,5a]嘧啶—3—甲腈	340.85	341.4
120	5—环己基—7—(2—羟基乙氧基)四氢吡唑并[1,5a]嘧啶—3—羧酸乙酯	337.41	338.3
121	5—环己基—3,5,5a,6,7,8a—六氢—8—氧杂—1,4,8b—三氮杂—as—indacene—3—羧酸乙酯; 5—环己基—4,5,5a,6,7,8a—六氢—8—氧杂—1,4,8b—三氮杂—as—indacene—3—羧酸乙酯	319.4	320.3
122	5—环己基—7—环己氧基四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶—3—羧酸乙酯	375.51	376.2

123	7—(2,4—二甲基苯基)—3—苯基偶氮—5—丙基四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶—2—醇	389.5	390.5
124	7—(2,4—二甲基苯基)—2—甲基硫烷基—5—丙基四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶—3—甲脒	340.49	341.3
125	5—叔丁基—7—(2,4—二甲基苯基)四氢吡唑并[1,5a]嘧啶—3—羧酸乙酯	355.48	356.1
126	2,5—二—叔丁基—7—(3,4—二甲氧基苯基)四氢吡唑并[1,5a]嘧啶	371.52	372.2
127	3—溴—5—叔丁基—7—(3,4—二甲氧基苯基)—2—苯基四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶	470.41	470.2/472.1
128	2—[3—氟基—6,7—二—(4—甲氧基苯基)四氢吡唑并[1,5a]嘧啶—5—基]环丙烷羧酸乙酯	472.54	473.0
129	3—氟基—6,7—二—(4—甲氧基苯基)四氢吡唑并[1,5a]嘧啶—5—羧酸	404.42	405.0
130	4—3—溴—6—甲基—2—苯基—5—(4—三氟甲基苯基)四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶—7—基]苯酚	528.37	528.1
131	7—(4—羟基苯基)—6—甲基—2—甲基硫烷基—5—(4—三氟甲基苯基)四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶—3—甲脒	444.47	445.1
132	7—(4—羟基苯基)—6—甲基—5—(4—三氟甲基苯基)四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶—3—甲脒	398.38	399.1
133	2—(4—硝基苯磺酰基)—5—苯基硫烷基—7—吡啶—2—基—6,7—二氢—5H—噻唑并[3,2-a]嘧啶	510.61	511.2
134	3—(4—氟苯基)—5—苯基硫烷基—7—吡啶—2—基—6,7—二氢—5H—噻唑并[3,2-a]嘧啶	435.99	436.4
135	5—苯基硫烷基—7—吡啶—2—基—3—对甲苯基—6,7—二氢—5H—噻唑并[3,2-a]嘧啶	415.58	416.3
136	7—甲氧基—4—苯基硫烷基—2—吡啶—2—基—3,4—二氢—2H—9—硫杂—1,4a—二氮杂茚	405.54	406.3

137	7—乙氧基—4—苯基硫烷基—2—吡啶—2—基—3,4—二氢—9—硫杂—1,4a—二氮杂芴	419.56	420.3
138	7—氟—4—苯基硫烷基—2—吡啶—2—基—3,4—二氢—2H—9—硫杂—1,4a—二氮杂芴	393.5	394.2
139	3—萘—2—基—5—苯基硫烷基—7—吡啶—2—基—6,7—二氢—5H—噻唑并[3,2-a]嘧啶	451.61	452.5
140	7—苯基—3—苯基偶氮—5—吡啶—2—基—3,5,6,7—四氢吡唑并[15-a]嘧啶—2—醇	396.47	397.4
141	7—苯基硫烷基—5—吡啶—2—基—3,5,6,7—四氢吡唑并[1,5a]嘧啶—3—羧酸乙酯	380.5	381.4
142	3—苯基偶氮—7—苯基硫烷基—5—吡啶—2—基—3,5,6,7—四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶—2—醇	428.51	429.6
143	3—溴—7—苯基硫烷基—5—吡啶—2—基—3,5,6,7—四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶	387.3	387.2
144	7—苯基硫烷基—5—吡啶—2—基—3,5,6,7—四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶—3—甲腈	333.41	334.2
146	7—(3,4—二甲氧基苯基)—2—甲基硫烷基—5—吡啶—2—基四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶—3—甲腈	407.0	409.5/409.9
147	3—溴—7—(3,4—二甲氧基苯基)—2—苯基—5—吡啶—2—基四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶	490.9	492.6/494.4
148	3—溴—7—(3,4—二甲氧基苯基)—2—苯基四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶—5—羧酸乙酯	485.9	486.5/488.4
149	3—溴—7—(3,4—二甲氧基苯基)—5—(5—硝基呋喃—2—基)—2—苯基四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶	524.9	525.4/527.1
150	3—氟基—7—(3,4—二甲氧基苯基)—2—甲基硫烷基四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶—5—羧酸乙酯	402.0	402.5
151	3—氟基—7—(3,4—二甲氧基苯基)四氢吡唑并[1,5a]嘧啶—5—羧酸乙酯	356.0	357.2

153	7—(3,4—二甲氧基苯基)—2—甲基硫烷基— 5—(5—硝基呋喃—2—基)四氢吡唑并[1,5-a] 嘧啶—3—甲腈	441.5	442.1
154	7—(3,4—二甲氧基苯基)—5—吡啶—2—基— 4,5,6,7—四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶—3—羧酸 乙酯	408.5	409.5

实施例 145

3—溴—7—(3,4—二甲氧基苯基)—2—苯基—5—吡啶—2—基—
4,5,6,7—四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶二盐酸盐

将 1.5g 于乙腈中的 5—氨基—4—溴—3—苯基吡唑放置在 100ml 单颈烧瓶中, 加入 1.55g 3,4—二甲氧基苯乙稀、0.88g 2—吡啶基甲醛和 0.72ml 三氟乙酸, 整个烧瓶在室温下搅拌过夜。通过蒸发彻底浓缩反应溶液。通过反相 HPLC 纯化粗产物。HPLC 柱: Macherey-Nagel, VP 100/21 Nucleosil 100-3 C18 HD (序列号: 01151586 批 23710123): 梯度: 甲醇 (Riedel-de-Haen, Chromasolv) / 水: 60% 至 100% 甲醇梯度洗涤 (4 段), 时间为 37.5 分钟 (流速: 10ml/分钟, 注入体积: 1ml) HPLC: Beckman SYSTEM GOLD (Detector 166, Injector Endurance/SPARK, 125P Solvent Module, 馏分采集器: Foxy200/ISCO)

形成的 139mg 3—溴—7—(3,4—二甲氧基苯基)—2—苯基—5—吡啶—2—基—4,5,6,7—四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶的盐酸盐溶解在 1.1ml 甲乙酮中, 然后加入 6 μ l H₂O 和 7 μ l TMSCl。一段时间后沉淀出固体, 抽滤并利用乙醚洗涤, 得到黄色晶体, 进行真空干燥。

δ = 8.68 (m, 1H), 8.27 (m, 1H), 7.92 (d, 1H, J = 8.1 Hz),
7.74-7.67 (m, 3H), 7.39 (dd, 2H, J = 7.5, 7.5 Hz), 7.33 (t,
1H, J = 7.2 Hz), 6.83 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 6.78 (s, 1H),
6.66 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 5.47 (m, 1H), 5.03 (m, 1H), 3.71
(s, 3H), 3.69 (s, 3H), 2.67 (m, 1H), 2.59 (m, 1H).

实施例 147

3—溴—7—(3,4—二甲氧基苯基)—2—苯基—5—吡啶—2—基四氢吡
唑并[1,5-a]嘧啶

根据上述方法制备该化合物。

^1H -NMR data (600 MHz; DMSO- d_6):

δ = 8.34 (br. s, 1H), 7.93 (d, 1H, J = 3.8 Hz), 7.64 (s, 1H), 7.14 (d, 1H, J = 4.5 Hz), 6.81 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 6.71 (s, 1H), 6.60 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 5.40 (dd, 1H, J = 4.5, 8.3 Hz), 5.09 (br. d, 1H, J = 8.3 Hz), 3.70 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 2.59 (br. d, 1H, J = 13.6 Hz), 2.50 (m, 1H).

实施例 152

7—(3,4—二甲氧基苯基)—5—吡啶—2—基—4,5,6,7—四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶—3—甲脒二盐酸盐

将 1 g (9.3mmol) 3—氨基吡唑—4—甲脒放置在 28ml 乙腈中, 加入 2.28g (13.9mmol) 3,4—二甲氧基苯乙稀、1.29g (12mmol) 吡啶—2—甲醛和 1.05g (9.3mmol) 三氟乙酸, 整个混合物在室温下搅拌过夜。在旋转蒸发器中彻底蒸发浓缩深棕色溶液并干燥。通过 HPLC 纯化产物 (条件如上述)。

将由此获得的碱 (270mg) 悬浮在甲醇中, 然后加入 15 μl H_2O 和 208 μl TMSCl , 得到清亮溶液, 在旋转蒸发器上蒸发浓缩。真空干燥得到的黄色晶体。

^1H -NMR data (600 MHz; DMSO- d_6):

δ = 8.65 (d, 1H, J = 4.8 Hz), 8.23 (t, 1H, J = 7.2 Hz), 8.16 (m, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.70-7.65 (m, 2H), 6.77 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 6.68 (s, 1H), 6.53 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 5.43 (dd, 1H, J = 4.5, 7.5 Hz), 5.08 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 2.73 (m, 1H), 2.63 (br. d, 1H, J = 14.3 Hz).

实施例 56 (二盐酸盐)

根据实施例 145 和 152 类似的方法, 制备 7—(3,4—二甲氧基苯基)—5—(5—硝基苯硫—2—基)四氢吡唑并[1,5-a]嘧啶—3—甲脒的二盐酸盐。

^1H -NMR data (600 MHz; DMSO- d_6):

δ = 8.65 (d, 1H, J = 4.8 Hz), 8.23 (t, 1H, J = 7.2 Hz),
8.16 (m, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.70-7.65 (m, 2H), 6.77 (d, 1H,
 J = 8.3 Hz) 6.68 (s, 1H), 6.53 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 5.43
(dd, 1H, J = 4.5, 7.5 Hz), 5.08 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.68
(s, 3H), 2.73 (m, 1H), 2.63 (br. d, 1H, J = 14.3 Hz).

药理试验

在脑膜均浆 (由雄性 Wistar 种鼠 (Charles River, Sulzfeld, 德国) 获得大鼠脑均浆阴性小脑、脑桥、延髓) 上进行确定本发明化合物 NMDA 拮抗活性的试验。

为此, 在分离小脑、脑桥和延髓之后, 将新鲜制得的鼠脑在 50mmol/L Tris/HCl (pH 7.7) 中蒸煮, 在 Polytron 均质器 (PT3000 型, Kinematika AG, Littau, 瑞士) 中以 6,000 rpm 速度均质 1 分钟, 在冰中冷却, 然后在 4℃ 和 60,000 g 下离心处理 15 分钟。离心并除去上清液, 再将脑膜小球溶解在 50mmol/L Tris/HCl (pH 7.7) 中, 在均质器中以 2,000 rpm 速度蒸煮 1 分钟, 再在 4℃ 和 60,000 g 下离心 15 分钟。再分离上清液, 脑膜小球在 50mmol/L Tris/HCl (pH 7.7) 中均质 (2,000rpm, 1 分钟), 在 -70℃ 下冷冻等分试样。

对于受体结合试验, 在每种情况下解冻等分试样, 在 4℃ 和 60,000g 下离心。离心并分离出上清液后, 将结合试验的脑膜小球溶解在结合试验缓冲液中, 并均质 (2,000rpm, 1 分钟)。将补充有 30 $\mu\text{mol/L}$ 甘氨酸和 100 $\mu\text{mol/L}$ 谷氨酸的 5mmol/L Tris/HCl (pH 7.7) 用作结合试验缓冲液。

加入作为放射性标记配体的 1 nmol/L (^3H) — (+) — MK801 (5R, 10S) — (+) — 5-甲基-10, 11-二氢-5H-二苯并 (a, d) 环庚烯-5, 10-亚胺, NET-972, NEN, Cologne, Germany)。在进一步的测定中, 分别加入不同浓度系列的本发明化合物, 测定放射性配体由其特定的结合到 NMDA 受体的转移。每批试样在每种情况下于 25℃ 下孵育 40 分钟, 然后通过过滤收集, 测定放射性配体与脑膜均浆的结合。在加入闪烁体 (“现成蛋白” 闪烁体, Beckmann Coulter GmbH, Krefeld, Germany)

后, 于 β -计数器 (Packard TRI-CARB 液体闪烁分析器 2000CA, Packard Instrument, Meriden, CT 06450, USA) 中测定过滤器保留的放射性。

在每种情况下, 在存在 $10\mu\text{mol/L}$ 本发明各种化合物条件下, 所得的配体 (^3H)-(+)-MK801 的特定结合抑制百分数作为这种化合物对离子 NMDA 受体的 (+)-MK801 结合位置的亲和力侧度。以选择实施例两次测定平均值表示的亲和力示于表 2。

表 2

实施例	抑制%
140	44
141	45
142	75
143	49
144	45

为了测定核苷输运蛋白质的抑制, 选择了下列试验条件:

在 25°C 下, 利用 $100\mu\text{l}$ 1.5 nM [3]NB1 (N^6 -苄基-腺苷)、 $100\mu\text{l}$ 缓冲液 (50mM Tris/HCl, pH 7.4) 和 $100\mu\text{l}$ 红血球膜水悬浮液中孵育含 DMSO 作为助溶液的 $100\mu\text{l}$ 物质水溶液 30 分钟。孵育后, 滤出试验混合物 (Whatman GF/C Filter, 利用 50mM Tris/HCl 后洗涤)。将滤液移至试验试管中, 加入 3.5ml 闪烁流体, 2 小时后在 β -计数器中测定放射性。测定结果 ($10\mu\text{M}$ 处的 K_i 值和 $10\mu\text{M}$ 处的转移%) 示于表 3。

表 3

实施例序号	K_i 值 [μM]	10 μM 处转移%
39		40
53	0.6	
54	1.3	
55	0.4	
56		43
64	0.6	
111	0.3	
145	0.4	
153		50
154		41

在转移测定 (C. A. Salvatore et al., Process. Natl. Acad. Sci. USA (1993), vol. 90, 10365-10369) 中, 研究实施例 147 二盐酸盐 (根据与实施例 145 和 152 类似的方法制得) 作为重组人腺苷 A_3 受体的亲和力。在配体浓度为 0.1 nM [^{125}I]AB-MECA (N^6 -(4-氨基-3-[^{125}I]碘苄基腺苷)) 时, 3 μM 浓度处的转移为 93%。

本发明药物的药物制剂

为了注射的目的, 在室温下, 将 1g 3-苯基偶氮-7-苯基硫烷基-5-吡啶-2-基-3, 5, 6, 7-四氢吡唑并[1, 5-a]嘧啶-2-醇的盐酸盐溶解在 1 L 水中, 然后通过加入氯化钠, 调节等渗条件。