

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200480021467.9

[51] Int. Cl.

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 25/22 (2006.01)

C07D 239/00 (2006.01)

C07D 231/00 (2006.01)

[43] 公开日 2006 年 9 月 6 日

[11] 公开号 CN 1829720A

[22] 申请日 2004.7.22

[21] 申请号 200480021467.9

[30] 优先权

[32] 2003.7.24 [33] ES [31] 200301747

[86] 国际申请 PCT/EP2004/008207 2004.7.22

[87] 国际公布 WO2005/014596 英 2005.2.17

[85] 进入国家阶段日期 2006.1.24

[71] 申请人 菲尔若国际公司

地址 西班牙巴塞罗纳

[72] 发明人 L·安格拉达 A·帕洛莫

M·普林塞普 A·古格莱塔

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商
标事务所

代理人 唐晓峰

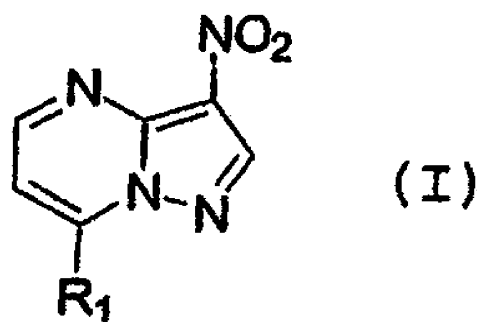
权利要求书 8 页 说明书 44 页

[54] 发明名称

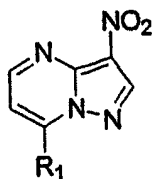
7-取代的 3-硝基-吡唑并[1,5-a]嘧啶
类

[57] 摘要

本发明涉及式(I)的化合物：其中 R_1 是如权利要求中所定义的。所述化合物对 $GABA_A$ 受体具有特异性亲和力，因而可用于治疗或预防受 $\alpha 1$ -和 $\alpha 2$ - $GABA_A$ 受体调节的疾病中。



1) 式(I)的化合物及其药学可接受盐:

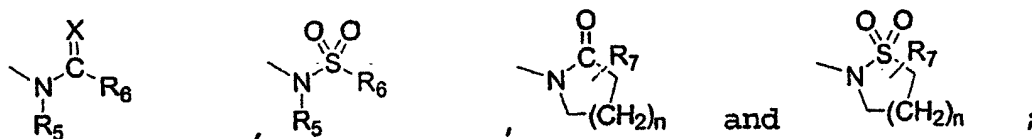


(I)

其中

R_1 选自苯基、吡啶基、嘧啶基、三嗪基、N-氧化物-吡啶基、噻吩基、呋喃基、噻唑基和噁唑基组成的组、每个 R_1 可以被 R_2 基团任选地取代;

R_2 选自下组: 烷基 (C_1-C_6)、环烷基 (C_3-C_6)、链烯基 (C_2-C_6)、炔基 (C_2-C_6)、烷氧基 (C_1-C_6)、 CF_3 、 CN 、 SO_2-R_3 、 NO_2 、 $NH-R_3$ 、 NR_3R_4 、 COR_5 、 $CO-NHR_5$ 、 $COOR_5$,



R_3 和 R_4 分别选自烷基 (C_1-C_6)、环烷基 (C_3-C_6)、芳基和杂芳基组成的组;

R_5 选自氢、烷基 (C_1-C_6)、链烯基 (C_2-C_6)、炔基 (C_2-C_6) 和环烷基 (C_3-C_6) 组成的组;

R_6 选自烷基 (C_1-C_6)、环烷基 (C_3-C_6)、烷氧基 (C_1-C_6)、 NH -烷基 (C_1-C_6)、 N (二烷基 (C_1-C_6)))、烷基 (C_1-C_6)- O -烷基 (C_1-C_6)、烷基 (C_1-C_6)- NH -烷基 (C_1-C_6)、烷基 (C_1-C_6)- N (二烷基 (C_1-C_6)))、苯基、单取代的苯基、呋喃基、噻吩基、噻唑基和吡啶基组成的组;

R_7 选自氢、烷基 (C_1-C_6)、环烷基 (C_3-C_6)、芳基和取代的或未取代的杂芳基组成的组;

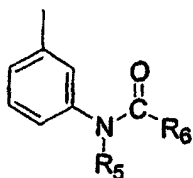
R_8 选自氢、烷基 (C_1-C_6)、 CF_3 、 CN 、 $CO-R_9$ 和 SO_2-R_9 组成的组;

R_9 选自氢、烷基 (C_1-C_6)、苯基、取代的苯基和取代的或未取代的杂

芳基组成的组;

X 是 O、S 或 NR_3 ; 和 n 是整数 1、2 或 3。

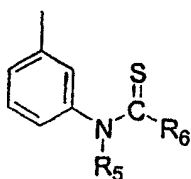
2) 根据权利要求 1 的化合物, 其中 R_1 是



和其中 R_5 和 R_6 是如式 (I) 中所定义的。

3) 根据权利要求 2 的化合物, 其中 R_5 选自甲基、乙基、正-丙基、异-丙基、正-丁基、环丙基和 2-丙炔基组成的组; 和 R_6 选自甲基、乙基、正-丙基、正-丁基、苯基和 4-甲氧基-苯基组成的组。

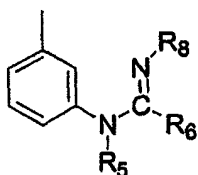
4) 根据权利要求 1 的化合物, 其中 R_1 是



和其中 R_5 和 R_6 是如式 (I) 中所定义的。

5) 根据权利要求 4 的化合物, 其中 R_5 选自甲基、乙基、正-丙基、异-丙基、正-丁基、环丙基和 2-丙炔基组成的组; 和 R_6 选自甲基、乙基、正-丙基、正-丁基、苯基和 4-甲氧基-苯基组成的组。

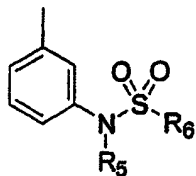
6) 根据权利要求 1 的化合物, 其中 R_1 是



和其中 R_5 、 R_6 和 R_8 是如式 (I) 中所定义的。

7) 根据权利要求 6 的化合物, 其中 R_5 选自甲基、乙基、正-丙基、异-丙基、正-丁基、环丙基和 2-丙炔基组成的组; R_6 选自甲基、乙基、正-丙基、正-丁基、苯基和 4-甲氧基-苯基组成的组; 和 R_8 选自氢、甲基和 CN 组成的组。

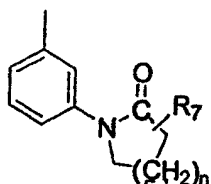
8) 根据权利要求 1 的化合物, 其中 R_1 是



和其中 R_5 和 R_6 是如式 (I) 中所定义的。

9) 根据权利要求 8 的化合物, 其中 R_5 选自甲基、乙基、正-丙基、异-丙基、正-丁基、环丙基和 2-丙炔基组成的组; 和 R_6 选自甲基、乙基、正-丙基、异-丙基、正-丁基、苯基和 4-甲氧基-苯基组成的组。

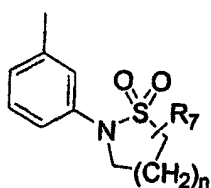
10) 根据权利要求的化合物 1, 其中 R_1 是



和其中 n 和 R_7 是如式 (I) 中所定义的。

11) 根据权利要求 10 的化合物, 其中 n 是 1 和 R_7 是氢。

12) 根据权利要求 1 的化合物, 其中 R_1 是



和其中 n 和 R_7 是如式 (I) 中所定义的。

13) 根据权利要求 12 的化合物, 其中 n 是 1 和 R_7 是氢。

14) 根据权利要求 1 的化合物, 其中 R_1 选自苯基、2-三氟甲基苯基、3-三氟甲基苯基、4-三氟甲基苯基、呋喃-2-基、噻吩-2-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基和吡啶-4-基组成的组。

15) 根据权利要求 2 或 3 的化合物, 其中所述化合物选自下组:

N-乙基-N-[3-(3-硝基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-苯基]-乙酰胺;

N-甲基-N-[3-(3-硝基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-苯基]-乙酰胺;

N-[3-(3-硝基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-苯基]-N-(正-丙基)-乙酰胺;

N-(正-丁基)-N-[3-(3-硝基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-苯基]-乙酰胺; 和

N-[3-(3-硝基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-苯基]-N-(2-丙炔基)-乙酰胺。

16) 根据权利要求 8 或 9 的化合物, 其中所述化合物选自下组:

N-乙基-N-[3-(3-硝基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-苯基]-甲磺酰胺;

N-乙基-N-[3-(3-硝基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-苯基]-4-甲氧基-苯磺酰胺;

N-乙基-N-[3-(3-硝基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-苯基]-苯磺酰胺;

N-甲基-N-[3-(3-硝基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-苯基]-甲磺酰胺;

N-(正-丁基)-N-[3-(3-硝基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-苯基]-4-甲氧基-苯磺酰胺;

N-[3-(3-硝基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-苯基]-N-(正-丙基)-4-

甲氧基-苯磺酰胺;

N-甲基-N-[3-(3-硝基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-苯基]-4-甲氧基-苯磺酰胺;

N-(正-丁基)-N-[3-(3-硝基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-苯基]-4-苯磺酰胺;

N-[3-(3-硝基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-苯基]-N-(正-丙基)-苯磺酰胺;

N-甲基-N-[3-(3-硝基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-苯基]-4-苯磺酰胺;

N-[3-(3-硝基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-苯基]-N-(正-丙基)-甲磺酰胺;

N-(正-丁基)-N-[3-(3-硝基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-苯基]-甲磺酰胺;

N-[3-(3-硝基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-苯基]-N-(丙-2-炔基)-甲磺酰胺;

N-[3-(3-硝基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-苯基]-N-(正-丙基)-乙磺酰胺;

N-[3-(3-硝基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-苯基]-N-(正-乙基)-乙磺酰胺;

N-[3-(3-硝基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-苯基]-N-(正-丙-2-炔基)-丙烷-2-磺酰胺;

N-[3-(3-硝基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-苯基]-N-甲基-乙磺酰胺;

N-[3-(3-硝基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-苯基]-N-(正-丁基)-乙磺酰胺;

N-[3-(3-硝基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-苯基]-N-甲基-丙烷-2-磺酰胺;

N-[3-(3-硝基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-苯基]-N-乙基-丙烷-2-磺酰胺;

N-[3-(3-硝基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-苯基]-N-(正-丁基)-丙烷-2-磺酰胺; 和

N-[3-(3-硝基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-苯基]-N-(正-丙基)-丙烷-2-磺酰胺。

17) 根据权利要求 10 或 11 的化合物, 其中所述化合物是 1-[3-(3-硝基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-苯基]-吡咯烷-2-酮。

18) 根据权利要求 12 或 13 的化合物, 其中所述化合物是 7-(3-(2-异噻唑烷基-1, 1-二氧化物)-苯基)-3-硝基-吡唑并[1,5-a]嘧啶。

19) 根据权利要求 14 的化合物, 其中所述化合物选自下组:

3-硝基-7-苯基-吡唑并[1,5-a]嘧啶;

3-硝基-7-(2-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶;

3-硝基-7-(3-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶;

3-硝基-7-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶;

7-呋喃-2-基-3-硝基-吡唑并[1,5-a]嘧啶;

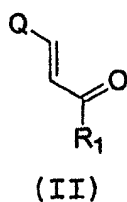
3-硝基-7-噻吩-2-基-吡唑并[1,5-a]嘧啶;

3-硝基-7-吡啶-2-基-吡唑并[1,5-a]嘧啶;

3-硝基-7-吡啶-3-基-吡唑并[1,5-a]嘧啶; 和

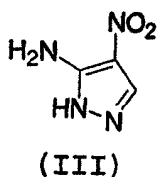
3-硝基-7-吡啶-4-基-吡唑并[1,5-a]嘧啶。

20) 制备根据权利要求 1 的式 (I) 化合物及其药学可接受盐的方法, 包括将中间体 (II)



其中 R_1 如式 (I) 中所定义的和 Q 是选自 N(二烷基 (C_1-C_6))、烷基硫基 (C_1-C_6) 和烷氧基 (C_1-C_6) 组成的组的适宜的离去基团, 与 4-硝基-2H-

吡唑-3-基胺(III):



反应, 或者, 用酸处理游离碱形式的权利要求 1 化合物形成其盐。

21) 根据权利要求 20 的方法, 包括利用式(II)的中间体, 其中 Q 选自二甲氨基、甲硫基和甲氧基组成的组。

22) 一种治疗或预防哺乳动物中与 GABA_A 受体调节相关的疾病的方法, 其中包括对所述哺乳动物给药有效量的权利要求 1 的化合物。

23) 一种治疗或预防哺乳动物中与 α_1 - GABA_A 受体调节相关的疾病的方法, 其中包括对所述哺乳动物给药有效量的权利要求 1 的化合物。

24) 一种治疗或预防哺乳动物中与 α_2 - GABA_A 受体调节相关的疾病的方法, 其中包括对所述哺乳动物给药有效量的权利要求 1 的化合物。

25) 一种治疗或预防哺乳动物焦虑的方法, 其中包括对所述哺乳动物给药有效量的权利要求 1 的化合物。

26) 一种治疗或预防哺乳动物癫痫的方法, 其中包括对所述哺乳动物给药有效量的权利要求 1 的化合物。

27) 一种治疗或预防哺乳动物睡眠障碍的方法, 其中包括对所述哺乳动物给药有效量的权利要求 1 的化合物。

28) 一种治疗或预防哺乳动物失眠症的方法, 其中包括对所述哺乳动物给药有效量的权利要求 1 的化合物。

29) 一种在哺乳动物中诱导镇静-催眠的方法，其中包括对所述哺乳动物给药有效量的权利要求 1 的化合物。

30) 一种在哺乳动物中诱导麻醉的方法，其中包括对所述哺乳动物给药有效量的权利要求 1 的化合物。

31) 一种用于调节哺乳动物诱导睡眠的所需时间和持续时间的方法，其中包括对所述哺乳动物给药有效量的权利要求 1 的化合物。

32) 一种诱导哺乳动物肌肉松弛的方法，其中包括对所述哺乳动物给药有效量的权利要求 1 的化合物。

33) 一种组合物，包括与治疗学上的惰性载体相结合的权利要求 1 的化合物。

34) 权利要求 1 的化合物在制备治疗或预防与 GABA_A 受体调节相关疾病的药物中的用途。

35) 权利要求 33 的用途，其中所述疾病是与 α_1 -GABA_A 或 α_2 -GABA_A 受体调节相关的疾病。

36) 权利要求 1 的化合物在制备治疗或预防焦虑、癫痫、睡眠障碍、失眠症，诱导镇静-催眠、麻醉或肌肉松弛或调节诱导睡眠所需时间和持续时间的药物中的用途。

7-取代的 3-硝基-吡唑并[1,5-a]嘧啶类

技术领域

本发明涉及对 GABA_A 受体具有亲和性的试剂，尤其涉及吡唑并[1,5-a]嘧啶类。

发明背景

GABA_A 受体 (γ -氨基丁酸_A) 是一种形成膜离子通道的五聚型蛋白。GABA_A 受体与镇静、焦虑、肌紧张、癫痫发作和记忆功能的调节相关。这些作用都归功于 GABA_A 受体中已明确的亚单位，尤其是 $\alpha 1$ -和 $\alpha 2$ -亚单位。

镇静受调于 $\alpha 1$ -亚单位。唑吡坦对 $\alpha 1$ -受体具有高亲和性的特征，其在体内的镇静和催眠作用由这些受体所介导。类似的，扎来普隆的催眠作用也是由 $\alpha 1$ -受体所介导。

地西洋的抗焦虑作用是由表达 $\alpha 2$ -受体的神经元群中 GABA 能传递的增强所介导的。这就表明 $\alpha 2$ -受体是焦虑症治疗的高特异性靶点。

地西洋对于肌肉松弛的治疗主要是由 $\alpha 2$ -受体所介导的，因为这些受体在脊髓中表现出高特异性的表达。

地西洋的抗惊厥效果部分归功于 $\alpha 1$ -受体。地西洋也是一种损伤记忆的化合物，其所导致的顺行性遗忘症是由 $\alpha 1$ -受体所介导的。

GABA_A 受体及其 $\alpha 1$ -和 $\alpha 2$ -亚单位在下列文献中已有广泛研究，H. Möhler 等人的 (J. Pharmacol. Exp. Ther. , 300, 2-8, 2002);

H.Möhler 等人的 (Curr. Opin. Pharmacol. ,1, 22-25,2001); U. Rudolph 等人的 (Nature, 401,796-800, 1999); 和 D. J. Nutt 等人的 (Br. J.Psychiatry, 179,390-396, 2001)。

地西洋和其他典型的苯并二氮杂革类普遍被用作抗焦虑剂、催眠剂、抗惊厥剂和肌肉松弛剂。它们的副作用包括顺行性遗忘症、运动活动减少和乙醇效应增强。

在本文中,本发明化合物是 $\alpha 1$ -和 $\alpha 2$ -GABA_A 受体的配体,临床用于睡眠障碍,尤其是失眠、焦虑和癫痫的治疗。

失眠是一种非常普遍的疾病。经统计,10%的人群患有长期性失眠,还有30%的人群患有短暂性失眠。失眠表现为难以入睡或即使睡着了在第二天仍有宿醉效应如疲倦、无力、注意力不集中和易怒。该主诉对社会和健康的影响非常大并会导致明显的社会经济效应。

失眠治疗的药物疗法首先包括巴比妥类和水合氯醛,但是这些药会引发很多已知的不良反应,例如超剂量中毒、代谢诱导和依赖性和耐受性的增强。另外,由于它们减少了上述所有的持续时间和REM睡眠期的数量而影响了睡眠结构。后来苯并二氮杂革类由于其低毒性取得了重大的疗效进步,但是它们仍显示出依赖性、肌肉松弛、健忘和在中断药物后的反跳性失眠的严重问题。

最近已知的治疗方法是通过引入非苯并二氮杂革类安眠药,如吡咯并[3,4-b]吡嗪类(佐匹克隆)、咪唑并[1,2-a]吡啶类(唑吡坦)以及最后的吡唑并[1,5-a]嘧啶类(扎来普隆)。现在,两种新的吡唑并[1,5-a]嘧啶类 indiplon 和奥西普隆已经进入了研发,后者具有更强的抗焦虑作用。所有这些化合物显示出快速的睡眠诱导并在第二天几乎没有宿醉效应,比苯并二氮杂革类具有更低的滥用可能性和更低的

反跳性失眠的风险。这些化合物的作用机制是通过 GABA_A 受体结合至苯并二氮杂革类结合位点的变构激活 (C. F. P. George, The Lancet, 358, 1623-1626, 2001)。然而苯并二氮杂革类是 GABA_A 受体结合位点的非特异性配体, 唑吡坦和扎来普隆对 $\alpha 1$ -亚单位具有较高选择性。尽管如此, 这些药物仍然影响了睡眠结构以及可能在长期治疗中引起依赖。

在美国专利 US4, 626, 538 和 US6, 399, 621 以及欧洲专利 EP129, 847 中公开了催眠的吡唑并[1, 5-a]嘧啶类。这些专利分别相应于扎来普隆、indiplon 和奥西普隆。

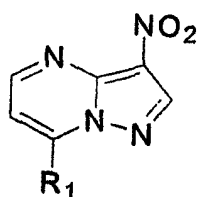
对用于失眠治疗的新活性化合物的研究要符合根本的健康需求, 因为甚至连最近引进的安眠药仍会影响睡眠结构而且还可能在长期治疗中引起依赖。

因此需要一种研发一种具有低副作用风险的新催眠剂。

因而, 本发明涉及对 GABA_A 受体, 尤其是对其 $\alpha 1$ -和 $\alpha 2$ -亚单位具有活性的新的 7-取代的 3-硝基-吡唑并[1, 5-a]嘧啶类。所以, 本发明的化合物可用于那些由 $\alpha 1$ -和 $\alpha 2$ -GABA_A 受体介导的所有疾病的治疗和预防。所述疾病的非限制性实例为睡眠障碍, 尤其是失眠、焦虑和癫痫。本发明化合物的相关适应症的实例是所有那些需要诱导睡眠如失眠或麻醉, 诱导镇静或诱导肌肉松弛的疾病和情形。

发明详述

本发明涉及新的通式 (I) 的 7-取代的 3-硝基-吡唑并[1, 5-a]嘧啶类及其药学可接受盐:

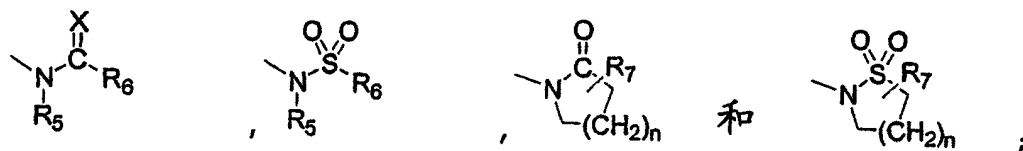


(I)

其中

R_1 选自苯基、吡啶基、嘧啶基、三嗪基、N-氧化-吡啶基、噻吩基、呋喃基、噻唑基和噁唑基组成的组，每个 R_1 被 R_2 基团任选地取代；

R_2 选自下组：烷基 (C_1-C_6)、环烷基 (C_3-C_6)、链烯基 (C_2-C_6)、炔基 (C_2-C_6)、烷氧基 (C_1-C_6)、 CF_3 、 CN 、 SO_2-R_3 、 NO_2 、 $NH-R_3$ 、 NR_3R_4 、 COR_5 、 $CO-NHR_5$ 、 $COOR_5$ 、



R_3 和 R_4 分别选自烷基 (C_1-C_6)、环烷基 (C_3-C_6)、芳基和杂芳基组成的组；

R_5 选自氢、烷基 (C_1-C_6)、链烯基 (C_2-C_6)、炔基 (C_2-C_6) 和环烷基 (C_3-C_6) 组成的组；

R_6 选自烷基 (C_1-C_6)、环烷基 (C_3-C_6)、烷氧基 (C_1-C_6)、NH-烷基 (C_1-C_6)、N(二烷基 (C_1-C_6))、烷基 (C_1-C_6)-O-烷基 (C_1-C_6)、烷基 (C_1-C_6)-NH-烷基 (C_1-C_6)、烷基 (C_1-C_6)-N(二烷基 (C_1-C_6))、苯基、单取代的苯基、呋喃基、噻吩基、噻唑基和吡啶基组成的组；

R_7 选自氢、烷基 (C_1-C_6)、环烷基 (C_3-C_6)、芳基和取代的或未取代的杂芳基组成的组；

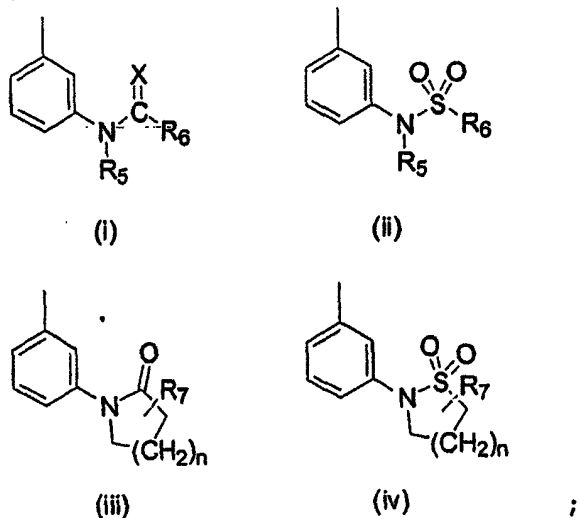
R_8 选自氢、烷基 (C_1-C_6)、 CF_3 、 CN 、 $CO-R_9$ 和 SO_2-R_9 组成的组；

R_9 选自氢、烷基 (C_1-C_6)、苯基、取代的苯基和取代的或未取代的杂芳基组成的组；

X 是 O、S 或 NR_8 ；和

N 是整数 1、2 或 3。

具体而言, 本发明涉及新的式(I)的吡唑并[1,5-a]嘧啶类, 其中 R_1 是 (i)、(ii)、(iii)、(iv):



苯基、2-三氟甲基苯基、3-三氟甲基苯基、4-三氟甲基苯基、呋喃-2-基、噻吩-2-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基和吡啶-4-基。

优选的, 在(i)和(ii)中 R_5 选自烷基(C_1-C_6)、环烷基(C_3-C_6)和炔基(C_2-C_6), 和在(iii)和(iv)中 R_7 是H和 n 是1或2。

更具体而言, 在(i)和(ii)中 R_5 选自甲基、乙基、 n -丙基、 i -丙基、 n -丁基、环丙基和2-丙炔基组成的组; 和 R_6 选自甲基、乙基、 n -丙基、 i -丙基、 n -丁基、苯基和4-甲氧基-苯基组成的组; 在(iii)和(iv)中 R_7 是氢和 n 是1; 当 X 是 NR_8 时, R_8 选自氢、甲基和CN组成的组。

术语"芳基"优选包括苯基和萘基。"杂芳基"是指含1、2或3个杂原子的5-或6-元芳香杂环基, 所述杂原子彼此独立地选自N、O和S。杂芳基的实例有吡啶基、嘧啶基、三嗪基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、异噁唑基、呋喃基、噻吩基、三唑基。

单取代的苯基是指具有一个选自烷基(C_1-C_6)、烷氧基(C_1-C_6)、卤素、和 CF_3 的取代基的苯基。

取代的苯基和取代的杂芳基是指具有 1、2 或 3 个彼此独立地选自烷基 (C_1-C_6)、烷氧基 (C_1-C_6)、卤素、和 CF_3 的取代基的苯基或杂芳基。取代的杂芳基包括在氮杂原子上具有所述取代基的基团。

卤素是指氟、氯、溴、碘和优选氟和氯。

烷基(也含于烷氧基、NH-烷基等中)包括直链和支链基团,并优选含有 1 至 4 个碳原子。

优选的环烷基是环丙基、环戊基和环己基。

本文中所用的术语"药学可接受盐"包括与有机或无机酸如氢溴酸、盐酸、磷酸、硝酸、硫酸、乙酸、脂肪酸、门冬氨酸、苯磺酸、苯甲酸、柠檬酸、乙磺酸、甲酸、富马酸、谷氨酸、乳酸、马来酸、苹果酸、丙二酸、扁桃酸、甲磺酸、1,5-萘二磺酸、草酸、新戊酸、丙酸、p-甲苯磺酸、琥珀酸、酒石酸等所成的任何盐。

本发明优选的化合物如下:

N-乙基-N-[3-(3-硝基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-苯基]-乙酰胺;

N-甲基-N-[3-(3-硝基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-苯基]-乙酰胺;

N-[3-(3-硝基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-苯基]-N-(正-丙基)-乙酰胺;

N-(正-丁基)-N-[3-(3-硝基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-苯基]-乙酰胺;

N-[3-(3-硝基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-苯基]-N-(2-丙炔基)-乙酰胺;

3-硝基-7-苯基-吡唑并[1,5-a]嘧啶;

3-硝基-7-(2-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶;
3-硝基-7-(3-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶;
3-硝基-7-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶;
7-呋喃-2-基-3-硝基-吡唑并[1,5-a]嘧啶;
3-硝基-7-噻吩-2-基-吡唑并[1,5-a]嘧啶;
3-硝基-7-吡啶-2-基-吡唑并[1,5-a]嘧啶;
3-硝基-7-吡啶-3-基-吡唑并[1,5-a]嘧啶;
3-硝基-7-吡啶-4-基-吡唑并[1,5-a]嘧啶;
N-乙基-N-[3-(3-硝基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-苯基]-甲磺酰胺;
N-乙基-N-[3-(3-硝基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-苯基]-4-甲氧基-苯磺酰胺;
N-乙基-N-[3-(3-硝基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-苯基]-苯磺酰胺;
N-甲基-N-[3-(3-硝基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-苯基]-甲磺酰胺;
N-(正-丁基)-N-[3-(3-硝基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-苯基]-4-甲氧基-苯磺酰胺;
N-[3-(3-硝基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-苯基]-N-(正-丙基)-4-甲氧基-苯磺酰胺;
N-甲基-N-[3-(3-硝基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-苯基]-4-甲氧基-苯磺酰胺;
N-(正-丁基)-N-[3-(3-硝基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-苯基]-4-苯磺酰胺;
N-[3-(3-硝基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-苯基]-N-(正-丙基)-苯磺酰胺;
N-甲基-N-[3-(3-硝基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-苯基]-4-苯磺酰胺;
N-[3-(3-硝基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-苯基]-N-(正-丙基)-

甲磺酰胺;

N-(正-丁基)-N-[3-(3-硝基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-苯基]-

甲磺酰胺;

1-[3-(3-硝基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-苯基]-吡咯烷-2-酮;

N-[3-(3-硝基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-苯基]-N-(丙-2-炔基)-甲磺酰胺;

N-[3-(3-硝基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-苯基]-N-(正-丙基)-乙磺酰胺;

N-[3-(3-硝基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-苯基]-N-(正-乙基)-乙磺酰胺;

N-[3-(3-硝基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-苯基]-N-(正-丙-2-炔基)-丙烷-2-磺酰胺;

N-[3-(3-硝基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-苯基]-N-甲基-乙磺酰胺;

N-[3-(3-硝基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-苯基]-N-(正-丁基)-乙磺酰胺;

7-(3-(2-异噻唑烷基-1,1-二氧化物)-苯基)-3-硝基-吡唑并[1,5-a]嘧啶;

N-[3-(3-硝基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-苯基]-N-甲基-丙烷-2-磺酰胺;

N-[3-(3-硝基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-苯基]-N-乙基-丙烷-2-磺酰胺;

N-[3-(3-硝基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-苯基]-N-(正-丁基)-丙烷-2-磺酰胺; 和

N-[3-(3-硝基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-苯基]-N-(正-丙基)-丙烷-2-磺酰胺。

本发明的另一个实施方案是提供一种制备式(I)化合物及其药学可接受盐的方法。

本发明的另一个实施方案是提供一种治疗或预防哺乳动物中与 GABA_A 受体调节相关的疾病的方法, 包括对所述哺乳动物给药有效量的式 (I) 化合物或其药学可接受盐。

本发明的另一个实施方案是提供一种治疗或预防哺乳动物中与 α 1-GABA_A 受体调节相关的疾病的方法, 包括对所述哺乳动物给药有效量的式 (I) 化合物或其药学可接受盐。

本发明的另一个实施方案是提供一种治疗或预防哺乳动物中与 α 2-GABA_A 受体调节相关的疾病的方法, 包括对所述哺乳动物给药有效量的式 (I) 化合物或其药学可接受盐。

本发明的另一个实施方案是提供一种治疗或预防哺乳动物焦虑症的方法, 包括对所述哺乳动物给药有效量的式 (I) 化合物或其药学可接受盐。

本发明的另一个实施方案是提供一种治疗或预防哺乳动物癫痫症的方法, 包括对所述哺乳动物给药有效量的式 (I) 化合物或其药学可接受盐。

本发明的另一个实施方案是提供一种治疗或预防哺乳动物睡眠障碍的方法, 包括对所述哺乳动物给药有效量的式 (I) 化合物或其药学可接受盐。

本发明的另一个实施方案是提供一种治疗或预防哺乳动物失眠症的方法, 包括对所述哺乳动物给药有效量的式 (I) 化合物或其药学可接受盐。

本发明的另一个实施方案是提供一种诱导哺乳动物镇静-催眠的方法,包括对所述哺乳动物给药有效量的式(I)化合物或其药学可接受盐。

本发明的另一个实施方案是提供一种诱导哺乳动物麻醉的方法,包括对所述哺乳动物给药有效量的式(I)化合物或其药学可接受盐。

本发明的另一个实施方案是提供一种调节哺乳动物诱导睡眠的所需时间和持续时间的方法,包括对所述哺乳动物给药有效量的式(I)化合物或其药学可接受盐。

本发明的另一个实施方案是提供一种诱导哺乳动物肌肉松弛的方法,包括对所述哺乳动物给药有效量的式(I)化合物或其药学可接受盐。

本发明的另一个实施方案是提供一种含式(I)化合物或其药学可接受盐和治疗学惰性载体的药物组合物。

组合物包括适于口服、直肠和非消化道(包括皮下、肌肉和静脉内)给药的那些,但是最适合的给药途径依治疗情况的性质和严重性而定。本发明最优选的是口服给药。组合物可以适宜的存在于单位剂型中,并可通过药学领域中任何公知的方法制备。

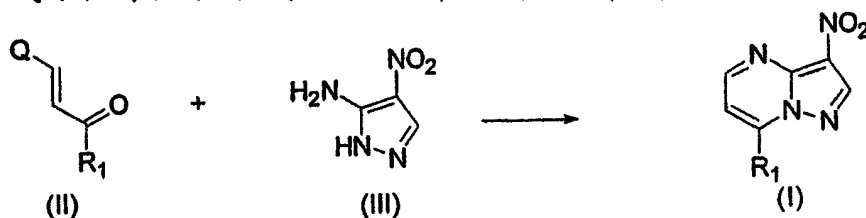
活性化合物可以通过常规的药学混和技术与药学载体结合。载体可以依据用于如口服或非消化道(包括静脉注射或输注)给药所需的制剂形式而选择不同种类。在口服剂型的组合物的制备中,可以使用任何常规的药用载体。常规的药用介质包括,口服液体制剂(例如混悬液、溶液、乳液和酏剂)中的例如,水、二元醇、油脂、醇类、调味剂、防腐剂、着色剂等等;气雾剂;或口服固体制剂(例如粉末、胶囊或片剂)

中的载体如淀粉、糖、微晶纤维素、稀释剂、成颗粒剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂等等，其中口服固体制剂优于口服液体制剂。

由于片剂和胶囊的易于给药性，它们代表着最有利的口服单位剂型，其中使用固体药用载体。如果需要的话，片剂可通过标准的含水或非水技术进行包衣。

假如以一天一次给药或如果需要数次给药的话，适于使用的剂量范围为总日剂量为大约 0.01 mg 至大约 100,00 mg。

通式 (I) 的化合物可以通过在流程 1 中所示的反应制备。

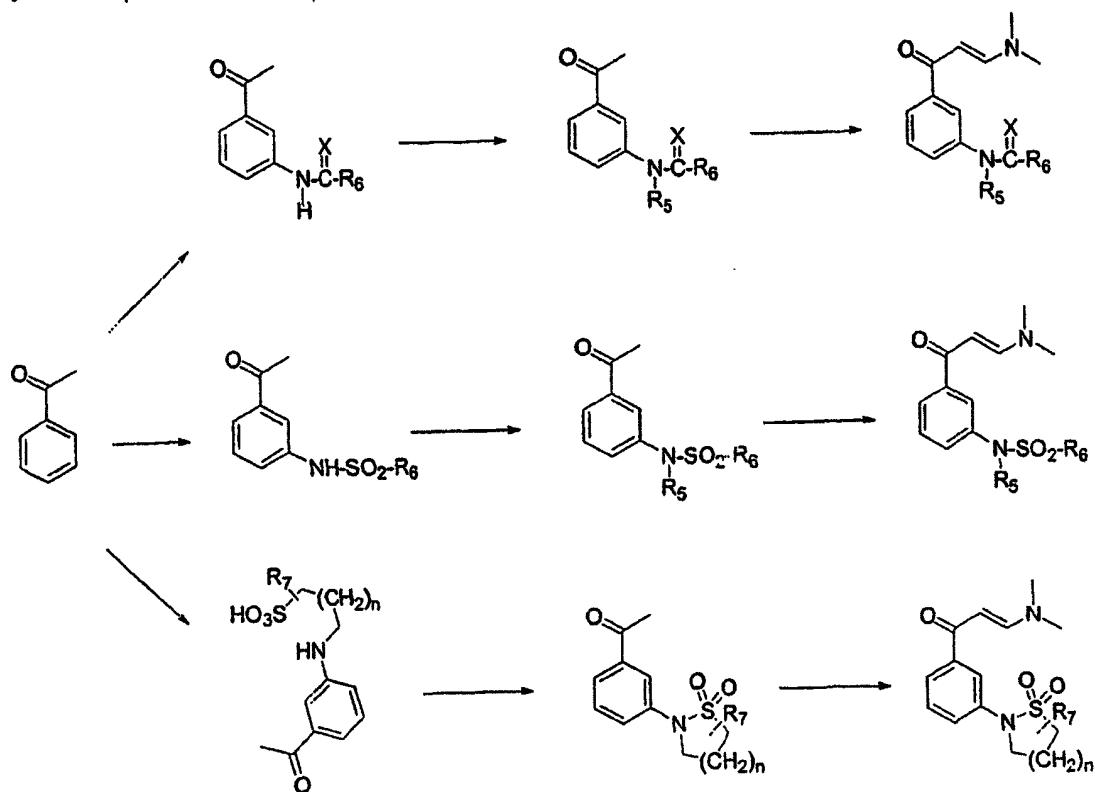


流程 1

其中 R_1 如上所述和 Q 是包括二甲氨基、甲硫基或甲氧基所组成的组的适宜的离去基团。在惰性的极性质子或非质子溶剂如冰醋酸、乙醇、甲醇、二甲基甲酰胺或二甲亚砜中，在温度范围 50 至 130°C 下，将 4-硝基-2H-吡唑-3-基胺 (III) 与适宜的取代的 1-(芳基) 或 (杂芳基)-2-丙烯-1-酮 (II) 反应。在数小时 (反应时间) 后，除去溶剂，将所得残余物在碳酸氢钠水溶液和二氯甲烷中分配。蒸发有机层至干燥所得的粗产物可以通过以下方法之一纯化：(a) 使用乙酸乙酯或二氯甲烷/甲醇作为洗脱液的硅胶色谱法；和 (b) 在适宜的溶剂 (例如乙酸乙酯、乙醇、甲醇等等) 中结晶。

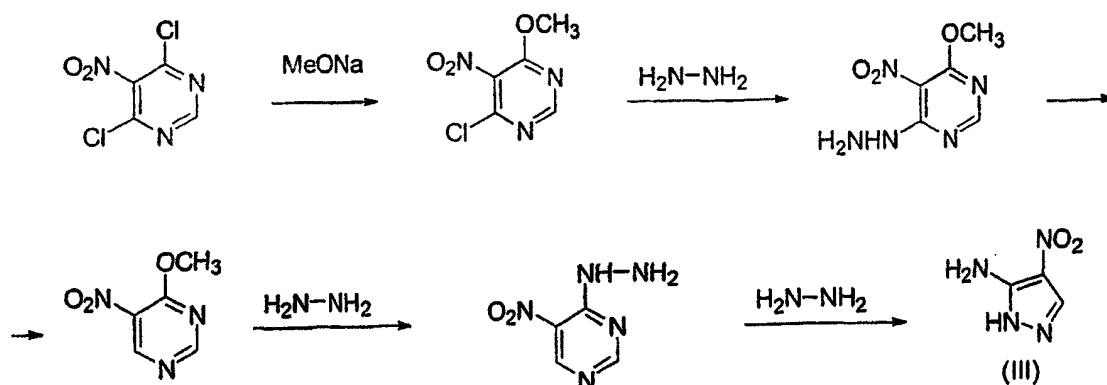
当 Q 是二甲氨基时式 (II) 的中间体可以通过如 J. M. Domagala 等人的 (J. Heterocyclic Chem., 26 (4), 1147-58, 1989); 和 K. Sawada 等人的 (Chem. Pharm. Bull., 49 (7), 799-813, 2001) 中所描述的相

应的苯乙酮与 N, N-二甲基甲酰胺二甲基乙缩醛或 Brederick's reagent (叔-丁氧基双(二甲氨基)甲烷)反应制得。特别的是, 当 R_1 是取代的芳基时, 会得到式(II)的中间体的反应顺序如流程 2 中所示, R_5 、 R_6 、 R_7 和 n 如上所述。



流程 2

中间体 4-硝基-2H-吡唑-3-基胺(III)可以通过如 M. E. C. Biffin 等人的 (J. Chem. Soc. (C) 2159-2162, 1968); M. E. C. Biffin 等人的 (Aust. J. Chem. 26, 1041-1047, 1967); 和 M. E. C. Biffin 等人的 (Tetrahedron Lett., 21, 2029-2031, 1967) 中所描述的由流程 3 中所示的反应顺序得到。



用相应的酸处理通式 (I) 的化合物可以得到它们的药学可接受盐。

申请人发现本发明化合物对表 1 和表 2 中所示的 $\alpha 1$ -和 $\alpha 2$ -GABA_A 受体具有高亲和性。体外结果与镇静-催眠试验(表 3)所得的那些体内结果相符合。根据所得结果,本发明的特定化合物在体外和体内都令人惊奇的显示出与现有技术中的化合物相似或更高的药学活性。所有这些结果都支持它们可用于受 $\alpha 1$ -和 $\alpha 2$ -GABA_A 受体调节的疾病或情形,如失眠或麻醉,其中需要诱导睡眠,诱导镇静或诱导肌肉松弛。

本发明化合物的药学活性的测定如下所示。

配体结合测定。试验化合物对 $\alpha 1$ -和 $\alpha 2$ -GABA_A 受体亲和性的测定。

实验中使用重 200-250 g 的雄性斯普拉-道来氏大鼠。在对动物断头后,移出小脑(组织中主要含有 $\alpha 1$ -GABA_A 受体)和脊髓(组织中主要含有 $\alpha 2$ -GABA_A 受体)。根据 J. Lamah 等人的 (Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry, 24, 979-991, 2000) 中所记载的方法制备膜。组织一经称重,就被混悬入 50 mM Tris-HCL 缓冲液中, pH 7.7, (1: 40 v/v), 匀化和随后在 7℃ 在 20000 g 离心 10 分钟。将所得沉淀物在同样条件下再混悬并再次离心。最终沉淀物再混悬于最小体积中并在 -80℃ 保存过夜。在第二天,重复该过程直至最终沉淀物以 1: 10 (v/v) 的比例再混悬。

使用放射标记的氟马西尼作为配体通过竞争试验测定化合物的亲和性。使用在 S. Arbilla 等人的 (Eur. J. Pharmacol. , 130, 257-263, 1986); 和 Y. Wu 等人的 (Eur. J. Pharmacol. , 278, 125-132, 1995) 中所记载的方法进行实验。培育含受试受体的膜, 氟马西尼(最终浓度为 1nM 时放射性标记)和试验化合物(在 50 nM [ph 7.4] Tris-HCL 缓冲液中, 总体积为 500 μ l)的高浓缩物。同时, 在未放射性标记的氟马西尼(放射性标记配体的非特异性结合量%估计值)的存在下, 膜仅与放射性标记的氟马西尼(总结合量 100%)培育。反应在加入放射性标记的配体时开始, 随后在 0℃时培育 60 分钟。培育期结束, 用 Brandel Mod. M-48R 采集器过滤试管, 随后用冷实验缓冲液洗涤三次。采集器上装有能固定含受体的膜和已结合到受体上的放射性标记配体的 GF/B 过滤纸。随后移出过滤纸并留至干燥。一旦干燥, 切碎滤纸, 并置于含闪烁液体的管形瓶中, 并搅拌过夜。第二天用 Packard Mod. Tricarb 闪烁计数器计数该滤纸。

每种浓度试验化合物的特异性结合百分比的测定结果计算如下:

% 特异性结合 = $(X - N / T - N) \times 100$, 其中

X: 每种浓度化合物的结合配体量。

T: 总结合量, 结合至放射性标记配体的最大量。

N: 非特异性结合量, 放射性标记配体与所使用的任何受体以非特异性方式结合的量。

每种浓度的化合物都试验两次, 它们的平均值用来测定相对于化合物浓度的 % 特异性结合的试验值。所得到的值代入用于竞争性测定 (SigmaPlot, SPSS Inc.) 的方程式中并计算 IC_{50} 的值(能抑制 50% 特异性结合的化合物浓度)。根据 Cheng-Prusoff's 式 (Y. Cheng y W. H. Prusoff, Biochem. Pharmacol. , 22 (23)、3099-3108, 1973) 从 IC_{50} 值中计算抑制常数 (K_i)。另外, 在 $10^{-5}M$ 和 $10^{-7}M$ 的浓度, 对亚单位

$\alpha 2$ 的亲和数据用%抑制表示。这些结果列于表 1 和 2 中。

表 1. 对 $\alpha 1$ -GABA_A 受体的亲和性

化合物	Ki (nM)
实施例 1	88.6
实施例 2	96.8
实施例 3	110.0
实施例 5	38.6
实施例 8	623.0
实施例 15	11.1
实施例 18	28.3
实施例 25	101.7
实施例 28	11.7
实施例 31	48.5
实施例 32	31.0
实施例 34	165.2
实施例 35	41.2
扎来普隆	198.9

表 2. 对 $\alpha 2$ -GABA_A 受体的亲和性

化合物	Ki (nM)	
实施例 1	499.6	
实施例 2	711.4	
实施例 3	680.4	
实施例 5	111.8	
实施例 15	295.8	
实施例 18	988.7	
实施例 25	764.1	
扎来普隆	1302.5	
化合物	% 抑制 10^{-5} M	% 抑制 10^{-7} M
实施例 28	96.4	29.0
实施例 31	81.3	4.2
实施例 32	89.0	21.0
实施例 34	86.9	4.3
实施例 35	91.5	18.9
扎来普隆	78.4	---

预测性镇静-催眠作用的体内测定。

这些化合物的体内效应通过小鼠中的预测性镇静-催眠试验(D. J. Sanger 等人的, Eur. J. Pharmacol. , 313, 35-42, 1996; 和 G. Griebel 等人的, Psychopharmacology, 146, 205-213, 1999)来评估。

试验中使用 5-8 只一组, 重为 22-26 g 的雄性 CD1 小鼠。试验化合物用一滴吐温混悬在 0.25%琼脂中, 以单一分子腹膜内等剂量以 10 ml/kg 体积给药。对照组动物仅接受载体。在给药后 30 分钟内每隔 5

分钟使用 Actisystem DAS16 (Panlab, S. L., Spain) 记录每只老鼠的交叉(计数)。计算受治疗老鼠相对于对照老鼠的交叉抑制百分比(排除最初的 5 分钟)。该试验的结果列于表 3 中。

表 3. 小鼠中镇静-催眠的测定。

化合物	%抑制 运动活动
实施例 1	77.25
实施例 2	77.25
实施例 3	61.68
实施例 5	79.06
实施例 8	69.08
实施例 18	68.55
实施例 25	61.06
实施例 28	94.19
实施例 31	94.31
实施例 32	91.57
实施例 34	64.23
实施例 35	91.21
扎来普隆	47.17

本发明通过以下非限制性的实施例进行描述：

实施例 1: N-乙基-N-[3-(3-硝基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-苯基]-乙酰胺

将 0.52 g (4.06 mmol) 4-硝基-2H-吡唑-3-基胺和 1.057g (4.06 mmol) N-[3-[3-(二甲氨基)-1-氧-2-丙烯基]苯基]-N-乙基-乙酰胺的

混合物在 40 ml 冰醋酸中回流 8 小时，随后通过减压蒸馏除去溶剂。在所得的残渣中加入 40 ml 二氯甲烷和 20 ml 饱和碳酸氢钠溶液。分离两层，用 15ml 二氯甲烷洗涤水层。用 20 ml 水洗涤有机层和硫酸镁干燥。将二氯甲烷层蒸发至干收得油类，在乙酸乙酯的存在下，得到 225 mg 黄色固体 N-乙基-N-[3-(3-硝基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-苯基]-乙酰胺(收率 17%; m. p. 176-178 °C)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.17 (3H, t, $J = 6.8$ Hz), 1.94 (3H, s), 3.82 (2H, q, $J = 6.8$ Hz), 7.31 (1H, d, $J = 4.4$ Hz), 7.47 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.69 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.91 (1H, s), 7.96 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 8.82 (1H, s), 9.01 (1H, d, $J = 4.4$ Hz)。

HPLC = 96.5%

实施例 2: N-甲基-N-[3-(3-硝基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-苯基]-乙酰胺

0.074 g (0.58 mmol) 4-硝基-2H-吡唑-3-基胺和 0.160 g (0.58 mmol) N-[3-[3-(二甲氨基)-1-氧-2-丙烯基]苯基]-N-甲基-乙酰胺的混合物在 15 ml 冰醋酸中回流 8 小时，随后通过减压蒸馏除去溶剂。在所得的残渣中加入 20 ml 二氯甲烷和 10 ml 饱和碳酸氢钠溶液。分离两层，用 10ml 二氯甲烷洗涤水层。用 10 ml 水洗涤有机层和硫酸镁干燥。将二氯甲烷层蒸发至干收得油类，通过硅胶色谱法(洗脱液: 二氯甲烷/甲醇)，得到 37 mg 淡黄白色固体 N-甲基-N-[3-(3-硝基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-苯基]-乙酰胺(收率 29%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.95 (3H, s), 3.35 (3H, s), 7.30 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 7.5 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.68 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.93 (2H, m), 8.82 (1H, s), 9.01 (1H, d, $J = 4.4$ Hz)。

MS (ES) m/z = 312 (MH $^+$)

HPLC =93%

实施例 3: N-[3-(3-硝基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-苯基]-N-(正-丙基)-乙酰胺

将 0.051 g (0.4 mmol) 4-硝基-2H-吡唑-3-基胺和 0.1 g (0.4 mmol) N-[3-[3-(二甲氨基)-1-氧-2-丙烯基]苯基]-N-(正-丙基)-乙酰胺的混合物在 5 ml 冰醋酸中回流 8 小时, 随后通过减压蒸馏除去溶剂。在所得的残渣中加入 4ml 二氯甲烷和 5ml 饱和碳酸氢钠溶液。分离两层, 用 5ml 二氯甲烷洗涤水层。用 5 ml 水洗涤有机层并在硫酸镁上干燥。将二氯甲烷层蒸发至干收得油类, 在乙酸乙酯的存在下, 得到 39 mg 黄色固体 N-[3-(3-硝基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-苯基]-N-(正-丙基)-乙酰胺(收率 20%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.84 (3H, t, $J=7.6$ Hz), 1.51 (2H, m), 1.87 (3H, s), 3.65 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 7.23 (1H, d, $J=4.4$ Hz), 7.39 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.61 (1H, t, $J=7.6$ Hz), 7.83 (1H, s), 7.87 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 8.87 (1H, s), 8.93 (1H, d, $J=4.4$ Hz)。

HPLC =80%

实施例 4: N-(正-丁基)-N-[3-(3-硝基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-苯基]-乙酰胺

将 0.067 g (0.52 mmol) 4-硝基-2H-吡唑-3-基胺和 0.150 g (0.52 mmol) N-(正-丁基)-N-[3-[3-(二甲氨基)-1-氧-2-丙烯基]苯基]-乙酰胺的混合物在 5 ml 冰醋酸中回流 8 小时, 随后通过减压蒸馏除去溶剂。在所得的残渣中加入 4 ml 二氯甲烷和 5 ml 饱和碳酸氢钠溶液。分离两层, 用 5ml 二氯甲烷洗涤水层。用 5 ml 水洗涤有机层并在硫酸镁上干燥。将二氯甲烷层蒸发至干收得油类, 通过硅胶色谱法(洗脱液:

二氯甲烷/甲醇), 得到 35 mg 淡黄白色固体 N-(正-丁基)-N-[3-(3-硝基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-苯基]-乙酰胺 (收率 19%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.82 (3H, t, $J=7.6$ Hz), 1.25 (2H, m), 1.45 (2H, m), 1.86 (3H, s), 3.68 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 7.27 (1H, d, $J=4.4$ Hz), 7.4 (1H, d, $J=8$ Hz), 7.62 (1H, t, $J=8$ Hz), 7.85 (1H, s), 7.88 (1H, d, $J=8$ Hz), 8.73 (1H, s), 8.93 (1H, d, $J=4.4$ Hz)。

MS (ES) m/z = 354 (MH $^+$)

HPLC = 83%

实施例 5: N-[3-(3-硝基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-苯基]-N-(2-丙炔基)-乙酰胺

将 0.079 g (0.62 mmol) 4-硝基-2H-吡唑-3-基胺和 0.168 g (0.62 mmol) N-[3-[3-(二甲氨基)-1-氧-2-丙烯基]苯基]-N-(2-丙炔基)-乙酰胺的混合物在 13 ml 冰醋酸中回流 8 小时, 随后通过减压蒸馏除去溶剂。在所得的残渣中加入 10 ml 二氯甲烷和 10 ml 饱和碳酸氢钠溶液。分离两层, 用 10 ml 二氯甲烷洗涤水层。用 10 ml 水洗涤有机层并在硫酸镁上干燥。将二氯甲烷层蒸发至干收得油类, 在乙酸乙酯的存在下, 得到 58 mg 黄色固体 N-[3-(3-硝基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-苯基]-N-(2-丙炔基)-乙酰胺 (收率 28%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.98 (3H, s), 2.25 (1H, s), 2.25 (2H, s) 7.31 (1H, d, $J=4.4$ Hz), 7.60 (1H, d $J=7.6$ Hz), 7.71 (1H, t, $J=7.6$ Hz), 8.01-8.03 (2H, m), 8.83 (1H, s), 9.01 (1H, d, $J=4.4$ Hz)。

MS (ES) m/z = 336 (MH $^+$)

HPLC = 97.7%

实施例 6: 3-硝基-7-苯基-吡唑并[1,5-a]嘧啶

将 0.100 g (0.78 mmol) 4-硝基-2H-吡唑-3-基胺和 0.137 g (0.78 mmol) 3-二甲氨基-1-苯基-丙烯酮的混合物在 6 ml 冰醋酸中回流 8 小时, 随后通过减压蒸馏除去溶剂。在所得的残渣中加入 10 ml 二氯甲烷和 10 ml 饱和碳酸氢钠溶液。分离两层, 用 10 ml 二氯甲烷洗涤水层。用 10 ml 水洗涤有机层并在硫酸镁上干燥。将二氯甲烷层蒸发至干收得油类, 通过硅胶色谱法(洗脱液: 二氯甲烷/甲醇), 得到 32 mg 淡黄白色固体 3-硝基-7-苯基-吡唑并[1,5-a]嘧啶(收率 17%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.62–7.65 (3H, m), 7.66 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 8.03–8.05 (2H, m), 9.05 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 9.09 (1H, s)。

HPLC =85%

实施例 7: 3-硝基-7-(2-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶

将 0.100 g (0.78 mmol) 4-硝基-2H-吡唑-3-基胺和 0.189 g (0.78 mmol) 3-二甲氨基-1-(2-三氟甲基-苯基)-丙烯酮的混合物在 6 ml 冰醋酸中回流 8 小时, 随后通过减压蒸馏除去溶剂。在所得的残渣中加入 10 ml 二氯甲烷和 10 ml 饱和碳酸氢钠溶液。分离两层, 用 10 ml 二氯甲烷洗涤水层。用 10 ml 水洗涤有机层并在硫酸镁上干燥。将二氯甲烷层蒸发至干收得油类, 通过硅胶色谱法(洗脱液: 二氯甲烷/甲醇), 得到 134 mg 淡黄白色固体 3-硝基-7-(2-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶(收率 56%; m. p. 195–197°C)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.19 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 7.51–7.54 (1H, m), 7.78–7.80 (1H, m), 7.91–7.94 (1H, m), 8.73 (1H, s), 9.02 (1H, d, $J = 4.4$ Hz)。

HPLC = 89.4 %

实施例 8: 3-硝基-7-(3-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶

将 0.100 g (0.78 mmol) 4-硝基-2H-吡唑-3-基胺和 0.189 g (0.78 mmol) 3-二甲氨基-1-(3-三氟甲基-苯基)-丙烯酮混合物在 6 ml 冰醋酸中回流 8 小时, 随后通过减压蒸馏除去溶剂。在所得的残渣中加入 10 ml 二氯甲烷和 10 ml 饱和碳酸氢钠溶液。分离两层, 用 10 ml 二氯甲烷洗涤水层。用 10 ml 水洗涤有机层并在硫酸镁上干燥。将二氯甲烷层蒸发至干收得油类, 通过硅胶色谱法(洗脱液: 二氯甲烷/甲醇), 得到 131 mg 淡黄白色固体 3-硝基-7-(3-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶(收率 54.5%; m. p. 159-161°C)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.32 (1H, d, $J=4.8$ Hz), 7.77 (1H, t, $J=7.6$ Hz), 7.91 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 8.22 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 8.23 (1H, s), 8.84 (1H, s), 9.02 (1H, d, $J=4.4$ Hz)。

HPLC = 88.5 %

实施例 9: 3-硝基-7-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶

将 0.100 g (0.78 mmol) 4-硝基-2H-吡唑-3-基胺和 0.189 g (0.78 mmol) 3-二甲氨基-1-(4-三氟甲基-苯基)-丙烯酮混合物在 6 ml 冰醋酸中回流 8 小时, 随后通过减压蒸馏除去溶剂。在所得的残渣中加入 10 ml 二氯甲烷和 10 ml 饱和碳酸氢钠溶液。分离两层, 用 10 ml 二氯甲烷洗涤水层。用 10 ml 水洗涤有机层并在硫酸镁上干燥。将二氯甲烷层蒸发至干收得油类, 通过硅胶色谱法(洗脱液: 二氯甲烷/甲醇), 得到 168 mg 淡黄白色固体 3-硝基-7-(4-三氟甲基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶(收率 70%; m. p. 191-193°C)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.29 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 7.88 (2H, d, $J = 8$ Hz), 8.12 (2H, d, $J = 8$ Hz), 8.84 (1H, s), 9.02 (1H, d, $J = 4.4$ Hz)。

HPLC = 86.9%

实施例 10: 7-呋喃-2-基-3-硝基-吡唑并[1,5-a]嘧啶

将 0.100 g (0.78 mmol) 4-硝基-2H-吡唑-3-基胺和 0.129 g (0.78 mmol) 3-二甲氨基-1-呋喃-2-基-丙烯酮的混合物在 6 ml 冰醋酸中回流 8 小时, 随后通过减压蒸馏除去溶剂。在所得的残渣中加入 10 ml 二氯甲烷和 10 ml 饱和碳酸氢钠溶液。分离两层, 用 10 ml 二氯甲烷洗涤水层。用 10 ml 水洗涤有机层并在硫酸镁上干燥。将二氯甲烷层蒸发至干收得油类, 通过硅胶色谱法(洗脱液: 二氯甲烷/甲醇), 得到 152 mg 淡黄白色固体 7-呋喃-2-基-3-硝基-吡唑并[1,5-a]嘧啶(收率 85%; m. p. 235-237°C)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 6.79 (1H, dd, $J = 4.8$ 和 1.6 Hz), 7.64 (1H, d, $J = 4.4$ Hz), 7.81 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 8.26 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 8.87 (1H, s), 8.94 (1H, d, $J = 4.8$ Hz)。

HPLC = 93.2%

实施例 11: 3-硝基-7-噻吩-2-基-吡唑并[1,5-a]嘧啶

将 0.100 g (0.78 mmol) 4-硝基-2H-吡唑-3-基胺和 0.142 g (0.78 mmol) 3-二甲氨基-1-噻吩-2-基-丙烯酮的混合物在 6 ml 冰醋酸中回流 8 小时, 随后通过减压蒸馏除去溶剂。在所得的残渣中加入 10 ml 二氯甲烷和 10 ml 饱和碳酸氢钠溶液。分离两层, 用 10 ml 二氯甲烷洗涤水层。用 10 ml 水洗涤有机层并在硫酸镁上干燥。将二氯甲烷层蒸发至干收得油类, 在乙酸乙酯的存在下, 得到 91 mg 黄色固体 3-硝基

-7-噻吩-2-基-吡唑并[1,5-a]嘧啶(收率 47%; m. p. 235-237°C)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.34 (1H, dd, $J = 3.6$ 和 1.2 Hz), 7.56 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 7.88 (1H, dd, $J = 5$ 和 1.2 Hz), 8.41 (1H, dd, $J = 4$ 和 1.2 Hz), 8.90 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 8.91 (1H, s)。

MS (ES) $m/z = 247$ (MH $^+$)

HPLC = 93.3%

实施例 12: 3-硝基-7-吡啶-2-基-吡唑并[1,5-a]嘧啶

将 0.100 g (0.78 mmol) 4-硝基-2H-吡唑-3-基胺和 0.138 g (0.78 mmol) 3-二甲氨基-1-吡啶-2-基-丙烯酮的混合物在 6ml 冰醋酸中回流 8 小时, 随后通过减压蒸馏除去溶剂。在所得的残渣中加入 10 ml 二氯甲烷和 10 ml 饱和碳酸氢钠溶液。分离两层, 用 10 ml 二氯甲烷洗涤水层。用 10 ml 水洗涤有机层并在硫酸镁上干燥。将二氯甲烷层蒸发至干收得油类, 在乙酸乙酯的存在下, 得到 45 mg 黄色固体 3-硝基-7-吡啶-2-基-吡唑并[1,5-a]嘧啶(收率 24%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.55 (1H, dd, $J = 4.8$ 和 2.4 Hz), 7.98 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 8.07 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 8.86 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 8.89 (1H, s), 8.95 (1H, d, $J = 8$ Hz), 9.06 (1H, d, $J = 4$ Hz)。

MS (ES) $m/z = 242$ (MH $^+$)

HPLC = 98.4%

实施例 13: 3-硝基-7-吡啶-3-基-吡唑并[1,5-a]嘧啶

将 0.100 g (0.78 mmol) 4-硝基-2H-吡唑-3-基胺和 0.138 g (0.78 mmol) 3-二甲氨基-1-吡啶-3-基-丙烯酮的混合物在 6ml 冰醋酸中回流 8 小时, 随后通过减压蒸馏除去溶剂。在所得的残渣中加入 10 ml 二

氯甲烷和 10 ml 饱和碳酸氢钠溶液。分离两层，用 10 ml 二氯甲烷洗涤水层。用 10 ml 水洗涤有机层并在硫酸镁上干燥。将二氯甲烷层蒸发至干收得油类，在乙酸乙酯的存在下，得到 99 mg 黄色固体 3-硝基-7-吡啶-3-基-吡唑并[1,5-a]嘧啶(收率 47%; m. p. 302-303℃)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.65-7.69 (1H, m), 7.78 (1H, d, $J = 4.4$ Hz), 8.45-8.48 (1H, m), 8.81 (1H, dd, $J = 4.8$ 和 1.6 Hz), 9.01 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 9.11 (1H, s), 9.16 (1H, dd, $J = 2.4$ 和 0.8 Hz)。

HPLC = 94.1%

实施例 14: 3-硝基-7-吡啶-4-基-吡唑并[1,5-a]嘧啶

将 0.105 g (0.82 mmol) 4-硝基-2H-吡唑-3-基胺和 0.144 g (0.82 mmol) 3-二甲氨基-1-吡啶-4-基-丙烯酮的混合物在 8 ml 冰醋酸中回流 8 小时，随后通过减压蒸馏除去溶剂。在所得的残渣中加入 10 ml 二氯甲烷和 10 ml 饱和碳酸氢钠溶液。分离两层，用 10 ml 二氯甲烷洗涤水层。用 10 ml 水洗涤有机层并在硫酸镁上干燥。将二氯甲烷层蒸发至干收得油类，通过硅胶色谱法(洗脱液: 二氯甲烷/甲醇)，得到 68 mg 黄色固体 3-硝基-7-吡啶-4-基-吡唑并[1,5-a]嘧啶(收率 34%; m. p. 241-244℃)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.7 (1H, d, $J = 4.4$ Hz), 7.98-8.00 (2H, m), 8.84-8.86 (2H, m), 9.10 (1H, d, $J = 4.4$ Hz), 9.11 (1H, s)。

MS (ES) m/z = 242 (MH⁺)

HPLC = 83.6 %

实施例 15: N-乙基-N-[3-(3-硝基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-苯基]-甲磺酰胺

将 0.0086 g (0.068 mmol) 4-硝基-2H-吡唑-3-基胺和 0.02 g (0.068 mmol) N-[3-[3-(二甲氨基)-1-氧-2-丙烯基]苯基]-N-乙基-甲磺酰胺在 1.5 ml 冰醋酸中回流 8 小时, 随后通过减压蒸馏除去溶剂。在所得的残渣中加入 10 ml 二氯甲烷和 10 ml 饱和碳酸氢钠溶液。分离两层, 用 10 ml 二氯甲烷洗涤水层。用 10 ml 水洗涤有机层并在硫酸镁上干燥。将二氯甲烷层蒸发至干收得油类, 在乙酸乙酯的存在下, 得到 15 mg 黄色固体 N-乙基-N-[3-(3-硝基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-苯基]-甲磺酰胺(收率 61%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1.23 (3H, t, J = 6.8 Hz), 2.96 (3H, s), 3.83 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.31 (1H, d, J = 4.4 Hz), 7.62 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.67 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.98 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.05 (1H, s), 8.82 (1H, s), 9.01 (1H, d, J = 4.4 Hz)。

MS (ES) m/z = 362 (MH $^+$)

HPLC = 92.1%

实施例 16: N-乙基-N-[3-(3-硝基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-苯基]-4-甲氧基-苯磺酰胺

将 0.1 g (0.79 mmol) 4-硝基-2H-吡唑-3-基胺和 0.305g (0.068 mmol) N-[3-[3-(二甲氨基)-1-氧-2-丙烯基]苯基]-N-乙基-4-甲氧基-苯磺酰胺的混合物在 5 ml 冰醋酸中回流 8 小时, 随后通过减压蒸馏除去溶剂。在所得的残渣中加入 10 ml 二氯甲烷和 10 ml 饱和碳酸氢钠溶液。分离两层, 用 10 ml 二氯甲烷洗涤水层。用 10 ml 水洗涤有机层并在硫酸镁上干燥。将二氯甲烷层蒸发至干收得油类, 在乙酸乙酯的存在下, 得到 117 mg 黄色固体 N-乙基-N-[3-(3-硝基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-苯基]-4-甲氧基-苯磺酰胺(收率 33%; m. p. 209-211 $^{\circ}\text{C}$)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1.00 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.59 (2H, q, J = 7.2 Hz), 3.83 (1H, s), 7.10-7.13 (2H, m), 7.35 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.54-7.56 (2H, m), 7.60 (1H, d, J = 4.4 Hz), 7.62 (1H, t, J = 8 Hz), 7.78 (1H, s), 8.00 (1H, d, J = 8 Hz), 9.05 (1H, d, J = 4.4 Hz) 9.06 (1H, s).

HPLC = 90.4%

实施例 17: N-乙基-N-[3-(3-硝基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-苯基]-苯磺酰胺

将 0.121 g (0.958 mmol) 4-硝基-2H-吡唑-3-基胺和 0.340 g (0.958 mmol) N-[3-[3-(二甲氨基)-1-氧-2-丙烯基]苯基]-N-乙基-苯磺酰胺的混合物在 5 ml 冰醋酸中回流 8 小时, 随后通过减压蒸馏除去溶剂。在所得的残渣中加入 10 ml 二氯甲烷和 10 ml 饱和碳酸氢钠溶液。分离两层, 用 10 ml 二氯甲烷洗涤水层。用 10 ml 水洗涤有机层并在硫酸镁上干燥。将二氯甲烷层蒸发至干收得油类, 在乙酸乙酯的存在下, 得到 150 mg 黄色固体 N-乙基-N-[3-(3-硝基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-苯基]-苯磺酰胺 (收率 38%; m. p. 189-191°C)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1.01 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.62 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.36 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.57 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.60-7.64 (5H, m), 7.71-7.73 (1H, m), 7.76 (1H, s), 8.00 (1H, d, J = 7.6 Hz), 9.04 (1H, d, J = 4.8 Hz), 9.07 (1H, s)。

HPLC = 98.9%

实施例 18: N-甲基-N-[3-(3-硝基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-苯基]-甲磺酰胺

将 0.076 g (0.60 mmol) 4-硝基-2H-吡唑-3-基胺和 0.160 g (0.60 mmol) N-[3-[3-(二甲氨基)-1-氧-2-丙烯基]苯基]-N-甲基-甲磺酰胺的混合物在 5 ml 冰醋酸中回流 8 小时, 随后通过减压蒸馏除去溶剂。在所得的残渣中加入 10 ml 二氯甲烷和 10 ml 饱和碳酸氢钠溶液。分离两层, 用 10 ml 二氯甲烷洗涤水层。用 10 ml 水洗涤有机层并在硫酸镁上干燥。将二氯甲烷层蒸发至干收得油类, 在乙酸乙酯的存在下, 得到 107 mg 黄色固体 N-甲基-N-[3-(3-硝基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-苯基]-4-甲磺酰胺(收率 54%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 2.93 (3H, s), 3.42 (3H, s), 7.31 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 7.64-7.65 (2H, m), 7.91-7.93 (1H, m), 8.08 (1H, s), 8.81 (1H, s), 8.99 (1H, d, $J = 4.8$ Hz)。

MS (ES) m/z = 348 (MH $^+$)

HPLC = 91.7%

实施例 19: N-(正-丁基)-N-[3-(3-硝基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-苯基]-4-甲氧基-苯磺酰胺

将 0.049 g (0.38 mmol) 4-硝基-2H-吡唑-3-基胺和 0.160 g (0.52 mmol) N-(正-丁基)-N-[3-[3-(二甲氨基)-1-氧-2-丙烯基]苯基]-4-甲氧基-苯磺酰胺的混合物在 5 ml 冰醋酸中回流 8 小时, 随后通过减压蒸馏除去溶剂。在所得的残渣中加入 10 ml 二氯甲烷和 10 ml 饱和碳酸氢钠溶液。分离两层, 用 10 ml 二氯甲烷洗涤水层。用 10 ml 水洗涤有机层并在硫酸镁上干燥。

将二氯甲烷层蒸发至干收得油类, 在乙酸乙酯的存在下, 得到 90 mg 黄色固体 N-(正-丁基)-N-[3-(3-硝基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-苯基]-4-甲氧基-苯磺酰胺(收率 49%; m. p. 189-190 $^{\circ}\text{C}$)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 0.82 (3H, t, $J = 7.2$ Hz),

1.26-1.33 (4H, m), 3.54 (2H, t, $J=6.4$ Hz), 3.83 (3H, s), 7.11 (2H, d, $J=6.8$ Hz), 7.35 (1H, d $J=7.2$ Hz), 7.54 (2H, d, $J=6.8$ Hz), 7.58 (1H, d, $J=4.8$ Hz), 7.62 (1H, t, $J=8$ Hz), 7.77 (1H, s), 7.99 (1H, d, $J=7.2$ Hz), 9.04 (1H, d, $J=4.4$ Hz), 9.05 (1H, s)。

MS (ES) $m/z = 482$ (MH⁺)

HPLC = 98.4%

实施例 20: N-[3-(3-硝基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-苯基]-N-(正-丙基)-4-甲氧基-苯磺酰胺

将 0.067 g (0.52 mmol) 4-硝基-2H-吡唑-3-基胺和 0.210 g (0.52 mmol) N-[3-[3-(二甲氨基)-1-氧-2-丙烯基]苯基]-N-(正-丙基)-4-甲氧基-苯-磺酰胺的混合物在 5 ml 冰醋酸中回流 8 小时, 随后通过减压蒸馏除去溶剂。在所得的残渣中加入 10 ml 二氯甲烷和 10 ml 饱和碳酸氢钠溶液。分离两层, 用 10 ml 二氯甲烷洗涤水层。用 10 ml 水洗涤有机层并在硫酸镁上干燥。将二氯甲烷层蒸发至干收得油类, 在乙酸乙酯的存在下, 得到 139 mg 黄色固体 N-[3-(3-硝基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-苯基]-N-(正-丙基)-4-甲氧基-苯磺酰胺 (收率 57%; m. p. 184-185 °C)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 0.84 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.32-1.37 (2H, m), 3.50 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 3.83 (3H, s), 7.11 (2H, d, $J=6.8$ Hz), 7.36 (1H, d $J=7.2$ Hz), 7.53 (2H, d, $J=6.8$ Hz), 7.58 (1H, d, $J=4.8$ Hz), 7.62 (1H, t, $J=8$ Hz), 7.77 (1H, s), 7.99 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 9.04 (1H, d, $J=4.8$ Hz), 9.05 (1H, s)。

MS (ES) $m/z = 468$ (MH⁺)

HPLC = 98.9%

实施例 21: N-甲基-N-[3-(3-硝基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-苯

基]-4-甲氧基-苯磺酰胺

将 0.027 g (0.21 mmol) 4-硝基-2H-吡唑-3-基胺和 0.80 g (0.21 mmol) N-甲基-N-[3-[3-(二甲氨基)-1-氧-2-丙烯基]苯基]-4-甲氧基-苯-磺酰胺的混合物在 5 ml 冰醋酸中回流 8 小时, 随后通过减压蒸馏除去溶剂。在所得的残渣中加入 10 ml 二氯甲烷和 10 ml 饱和碳酸氢钠溶液。分离两层, 用 10 ml 二氯甲烷洗涤水层。用 10 ml 水洗涤有机层并在硫酸镁上干燥。

将二氯甲烷层蒸发至干收得油类, 在乙酸乙酯的存在下, 得到 50mg 黄色固体 N-甲基-N-[3-(3-硝基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-苯基]-4-甲氧基-苯磺酰胺(收率 53%; m. p. 205-206℃)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 3.15 (3H, s), 3.83 (3H, s), 7.11 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 7.36 (1H, d $J = 7.2$ Hz), 7.49 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 7.59 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 7.60 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.84 (1H, s), 7.96 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 9.04 (1H, d, $J = 4.4$ Hz), 9.07 (1H, s)。

MS (ES) $m/z = 440$ (MH $^+$)

HPLC =97%

实施例 22: N-(正-丁基)-N-[3-(3-硝基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-苯基]-4-苯磺酰胺

将 0.103 g (0.80 mmol) 4-硝基-2H-吡唑-3-基胺和 0.31 g (0.52 mmol) N-(正-丁基)-N-[3-[3-(二甲氨基)-1-氧-2-丙烯基]苯基]-苯-磺酰胺的混合物在 5 ml 冰醋酸中回流 8 小时, 随后通过减压蒸馏除去溶剂。在所得的残渣中加入 10 ml 二氯甲烷和 10 ml 饱和碳酸氢钠溶液。分离两层, 用 10 ml 二氯甲烷洗涤水层。用 10 ml 水洗涤有机层并在硫酸镁上干燥。将二氯甲烷层蒸发至干收得油类, 在乙酸乙酯的存在下, 得到 185 mg 黄色固体 N-(正-丁基)-N-[3-(3-硝基-吡唑并

[1, 5-a] 嘧啶-7-基)-苯基]-苯磺酰胺 (收率 51%; m. p. 159-160°C)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 0.82 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.26-1.33 (4H, m), 3.57 (2H, t, $J=6.4$ Hz), 7.38 (1H, d $J=8$ Hz), 7.55 (1H, d, $J=4.8$ Hz), 7.59-7.63 (5H, m), 7.70-7.72 (1H, m), 7.75 (1H, s), 7.99 (1H, d, $J=8$ Hz), 9.03 (1H, d, $J=4.8$ Hz), 9.05 (1H, s)。

MS (ES) m/z = 452 (MH $^+$)

HPLC =100%

实施例 23: N-[3-(3-硝基-吡唑并[1, 5-a] 嘧啶-7-基)-苯基]-N-(正-丙基)-苯磺酰胺

将 0.117 g (0.91 mmol) 4-硝基-2H-吡唑-3-基胺和 0.340 g (0.91 mmol) N-[3-[3-(二甲氨基)-1-氧-2-丙烯基]苯基]-N-(正-丙基)-苯磺酰胺的混合物在 5 ml 冰醋酸中回流 8 小时, 随后通过减压蒸馏除去溶剂。在所得的残渣中加入 10 ml 二氯甲烷和 10 ml 饱和碳酸氢钠溶液。分离两层, 用 10 ml 二氯甲烷洗涤水层。用 10 ml 水洗涤有机层并在硫酸镁上干燥。将二氯甲烷层蒸发至干收得油类, 在乙酸乙酯的存在下, 得到 154 mg 黄色固体 N-[3-(3-硝基-吡唑并[1, 5-a] 嘧啶-7-基)-苯基]-N-(正-丙基)-苯磺酰胺 (收率 39%; m. p. 154-156°C)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 0.84 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.3-1.39 (2H, m), 3.53 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 7.38 (1H, d $J=8$ Hz), 7.56 (1H, d, $J=4.8$ Hz), 7.60-7.64 (5H, m), 7.71-7.74 (1H, m), 7.75 (1H, s), 8.00 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 9.04 (1H, d, $J=4.8$ Hz), 9.06 (1H, s)。

MS (ES) m/z = 438 (MH $^+$)

HPLC =100%

实施例 24: N-甲基-N-[3-(3-硝基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-苯基]-4-苯磺酰胺

将 0.78 g (0.61 mmol) 4-硝基-2H-吡唑-3-基胺和 0.21 g (0.52 mmol) N-甲基-N-[3-[3-(二甲氨基)-1-氧-2-丙烯基]苯基]-苯磺酰胺的混合物在 5 ml 冰醋酸中回流 8 小时, 随后通过减压蒸馏除去溶剂。在所得的残渣中加入 10 ml 二氯甲烷和 10 ml 饱和碳酸氢钠溶液。分离两层, 用 10 ml 二氯甲烷洗涤水层。用 10 ml 水洗涤有机层并在硫酸镁上干燥。将二氯甲烷层蒸发至干收得油类, 在乙酸乙酯的存在下, 得到 108 mg 黄色固体 N-甲基-N-[3-(3-硝基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-苯基]-苯磺酰胺 (收率 43%; m. p. 177-179°C)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 3.19 (3H, s), 7.39 (1H, d, J = 8 Hz), 7.57-7.63 (6H, m), 7.71 (1H, t, J = 6.8 Hz), 7.82 (1H, s), 7.95 (1H, d, J = 8 Hz), 9.04 (1H, d, J = 4.8 Hz), 9.07 (1H, s)。

MS (ES) m/z = 409 (MH $^+$)

HPLC = 98.2%

实施例 25: N-[3-(3-硝基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-苯基]-N-(正-丙基)-甲磺酰胺

将 0.078 g (0.61 mmol) 4-硝基-2H-吡唑-3-基胺和 0.19 g (0.61 mmol) N-[3-[3-(二甲氨基)-1-氧-2-丙烯基]苯基]-N-(正-丙基)-甲磺酰胺的混合物在 5 ml 冰醋酸中回流 8 小时, 随后通过减压蒸馏除去溶剂。在所得的残渣中加入 10 ml 二氯甲烷和 10 ml 饱和碳酸氢钠溶液。分离两层, 用 10 ml 二氯甲烷洗涤水层。用 10 ml 水洗涤有机层并在硫酸镁上干燥。将二氯甲烷层蒸发至干收得油类, 在乙酸乙酯的存在下, 得到 118 mg 黄色固体 N-[3-(3-硝基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-苯基]-N-(正-丙基)-甲磺酰胺 (收率 53%; m. p. 165-167°C)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 0.90 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.42-1.47 (2H, m), 3.07 (3H, s), 3.68 (2H, t, J = 7.2 Hz), 7.67-7.72 (2H, m), 7.75 (1H, d, J = 4.4 Hz), 8.05-8.08 (1H, m), 8.09 (1H, s), 9.10 (1H, d, J = 4.4 Hz), 9.14 (1H, s).

MS (ES) m/z = 376 (MH $^+$)

HPLC = 98.3%

实施例 26: N-(正-丁基)-N-[3-(3-硝基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-苯基]-甲磺酰胺

将 0.079 g (0.61 mmol) 4-硝基-2H-吡唑-3-基胺和 0.20 g (0.61 mmol) N-(正-丁基)-N-[3-[3-(二甲氨基)-1-氧-2-丙烯基]苯基]-甲磺酰胺的混合物在 5 ml 冰醋酸中回流 8 小时, 随后通过减压蒸馏除去溶剂。在所得的残渣中加入 10 ml 二氯甲烷和 10 ml 饱和碳酸氢钠溶液。分离两层, 用 10 ml 二氯甲烷洗涤水层。用 10 ml 水洗涤有机层并在硫酸镁上干燥。将二氯甲烷层蒸发至干收得油类, 在乙酸乙酯的存在下, 得到 135 mg 黄色固体 N-(正-丁基)-N-[3-(3-硝基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-苯基]-甲磺酰胺 (收率 56%; m. p. 153-155°C)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 0.84 (3H, t, J = 6.8 Hz), 1.28-1.39 (4H, m), 3.03 (3H, s), 3.68 (2H, t, J = 6.8 Hz), 7.63-7.69 (2H, m), 7.71 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.01-8.06 (1H, m), 8.07 (1H, s), 9.07 (1H, d, J = 4.4 Hz), 9.09 (1H, s).

MS (ES) m/z = 390 (MH $^+$)

HPLC = 95.1%

实施例 27: 1-[3-(3-硝基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-苯基]-吡咯烷-2-酮

将 0.100 g (0.78 mmol) 4-硝基-2H-吡唑-3-基胺和 0.202 g (0.78 mmol) 1-[3-(3-二甲氨基-丙烯酰)-苯基]-吡咯烷-2-酮的混合物在 8 ml 冰醋酸中回流 8 小时, 随后通过减压蒸馏除去溶剂。在所得的残渣中加入 10 ml 二氯甲烷和 10 ml 饱和碳酸氢钠溶液。分离两层, 用 10 ml 二氯甲烷洗涤水层。用 10 ml 水洗涤有机层并在硫酸镁上干燥。将二氯甲烷层蒸发至干收得油类, 通过硅胶色谱法(洗脱液: 二氯甲烷/甲醇), 得到 73 mg 黄色固体 1-[3-(3-硝基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-苯基]-吡咯烷-2-酮(收率 29%; m. p. 226-228℃)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.21-2.25 (2H, m), 2.66 (2H, t, $J=8$ Hz), 3.94 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 7.30 (1H, d, $J=4.4$ Hz), 7.6 (1H, t, $J=8$ Hz), 7.72-7.77 (2H, m), 8.47-8.48 (1H, m), 8.82 (1H, s), 8.97 (1H, d, $J=4.4$ Hz)。

MS (ES) m/z = 324 (MH $^+$)

HPLC =100%

实施例 28: N-[3-(3-硝基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-苯基]-N-(丙-2-炔基)-甲磺酰胺

将溶于 5 ml 冰醋酸中的 0.042 g (0.33 mmol) 4-硝基-2H-吡唑-3-基胺和 0.1 g (0.33 mmol) N-[3-[3-(二甲氨基)-1-氧-2-丙烯基]苯基]-N-(正-丙-2-炔基)-甲烷-磺酰胺回流 8 小时, 随后通过减压蒸馏除去溶剂。在所得的残渣中加入 4 ml 二氯甲烷和 5 ml 饱和碳酸氢钠溶液。分离两层, 用 5ml 二氯甲烷洗涤水层。用 5ml 水洗涤有机层并在硫酸镁上干燥。将二氯甲烷层蒸发至干收得油类, 在乙酸乙酯的存在下, 得到 62 mg 黄色固体 N-[3-(3-硝基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-苯基]-N-(丙-2-炔基)-甲烷-磺酰胺(收率 51%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.55 (1H, t, $J = 2.4$ Hz), 3.11 (3H, s), 4.54 (2H, s), 7.31 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 7.67 (1H, t, $J = 8$ Hz), 7.89–7.92 (1H, m), 7.99–8.02 (1H, m), 8.26–8.28 (1H, m), 8.83 (1H, s), 9 (1H, d, $J = 4.4$ Hz).

MS (ES) $m/z = 372$ (MH $^+$)

HPLC = 88.50%

实施例 29: N-[3-(3-硝基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-苯基]-N-(正-丙基)-乙磺酰胺

将溶于 5 ml 冰醋酸中的 0.028 g (0.26 mmol) 4-硝基-2H-吡唑-3-基胺和 0.07 g (0.26 mmol) N-[3-[3-(二甲氨基)-1-氧-2-丙烯基]苯基]-N-(正-丙基)-乙磺酰胺回流 8 小时, 随后通过减压蒸馏除去溶剂。在所得的残渣中加入 4 ml 二氯甲烷和 5 ml 饱和碳酸氢钠溶液。分离两层, 用 5ml 二氯甲烷洗涤水层。用 5ml 水洗涤有机层并在硫酸镁上干燥。将二氯甲烷层蒸发至干收得油类, 在乙酸乙酯的存在下, 得到 24 mg 黄色固体 N-[3-(3-硝基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-苯基]-N-(丙基)-乙磺酰胺 (收率 29%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.94 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 1.42 (3H, T, $J = 7.6$ Hz), 1.54–1.60 (2H, m), 3.06–3.12 (2H, q, $J = 7.6$ Hz), 3.74 (2H, T, $J = 7.6$ Hz), 7.31 (1H, d, $J = 4.4$ Hz), 7.61–7.67 (2H, m), 7.95–7.98 (1H, m), 8.06–8.07 (1H, m), 8.83 (1H, s), 8.98–8.99 (1H, d, $J = 4.4$ Hz)。

MS (ES) $m/z = 390$ (MH $^+$)

HPLC = 96.1%

实施例 30: N-[3-(3-硝基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-苯基]-N-(乙基)-乙磺酰胺

将溶于 5 ml 冰醋酸中的 0.029 g (0.23 mmol) 4-硝基-2H-吡唑-3-基胺和 0.07 g (0.23 mmol) N-[3-[3-(二甲氨基)-1-氧-2-丙烯基]苯基]-N-(乙基)-乙磺酰胺回流 8 小时, 随后通过减压蒸馏除去溶剂。在所得的残渣中加入 4 ml 二氯甲烷和 5 ml 饱和碳酸氢钠溶液。分离两层, 用 5ml 二氯甲烷洗涤水层。用 5ml 水洗涤有机层并在硫酸镁上干燥。将二氯甲烷层蒸发至干收得油类, 在乙酸乙酯的存在下, 得到 21 mg 黄色固体 N-[3-(3-硝基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-苯基]-N-(正-乙基)-乙磺酰胺(收率 25%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.22 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.4 (6H, d, $J = 7.2$ Hz), 3.28 (1H, m), 3.86 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 7.31 (1H, d, $J = 4.4$ Hz), 7.63–7.65 (2H, m), 7.94–7.97 (1H, m), 8.06–8.08 (1H, m), 8.82 (1H, s), 8.98–8.99 (1H, d, $J = 4.4$ Hz)。

MS (ES) $m/z = 376$ (MH $^+$)

HPLC = 96.4%

实施例 31: N-[3-(3-硝基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-苯基]-N-(正-丙-2-炔基)-丙烷-2-磺酰胺

将溶于 5ml 冰醋酸中的 0.048 g (0.37 mmol) 4-硝基-2H-吡唑-3-基胺和 0.125 g (0.37 mmol) N-[3-[3-(二甲氨基)-1-氧-2-丙烯基]苯基]-N-(正-丙-2-炔基)-丙烷-2-磺酰胺回流 8 小时, 随后通过减压蒸馏除去溶剂。在所得的残渣中加入 4 ml 二氯甲烷和 5 ml 饱和碳酸氢钠溶液。分离两层, 用 5ml 二氯甲烷洗涤水层。用 5ml 水洗涤有机层并在硫酸镁上干燥。将二氯甲烷层蒸发至干收得油类, 在乙酸乙酯的存在下, 得到 37 mg 黄色固体 N-[3-(3-硝基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-苯基]-N-(正-丙-2-炔基)-丙烷-2-磺酰胺(收率 25%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.43 (6H, d, $J = 6.4$ Hz), 2.43 (1H, s), 3.44–3.5 (1H, m), 4.55 (2H, s), 7.31 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 7.65 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.80–7.82 (1H, m), 7.99 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 8.21 (1H, s), 8.83 (1H, s), 8.99 (1H, d, $J = 4.4$ Hz).

MS (ES) $m/z = 400$ (MH $^+$)

HPLC = 100%

实施例 32: N-[3-(3-硝基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-苯基]-N-甲基-乙磺酰胺

0.043 g (0.34 mmol) 4-硝基-2H-吡唑-3-基胺和 0.1 g (0.34 mmol) N-[3-[3-(二甲氨基)-1-氧-2-丙烯基]苯基]-N-甲基-乙磺酰胺溶于 5 ml 冰醋酸中回流 8 小时, 随后通过减压蒸馏除去溶剂。在所得的残渣中加入 4 ml 二氯甲烷和 5 ml 饱和碳酸氢钠溶液。分离两层, 用 5 ml 二氯甲烷洗涤水层。用 5 ml 水洗涤有机层并在硫酸镁上干燥。将二氯甲烷层蒸发至干收得油类, 在乙酸乙酯的存在下, 得到 38 mg 黄色固体 N-[3-(3-硝基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-苯基]-N-(甲基)-乙磺酰胺 (收率 31%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.41 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.11 (2H, q, $J = 7.6$ Hz), 3.44 (3H, s), 7.3 (1H, d, $J = 4.4$ Hz), 7.59–7.67 (2H, m), 7.88–7.92 (1H, m), 8.08–8.09 (1H, m), 8.83 (1H, s), 8.99 (1H, d, $J = 4.8$ Hz)。

MS (ES) $m/z = 362$ (MH $^+$)

HPLC = 96.1%

实施例 33: N-[3-(3-硝基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-苯基]-N-(正-丁基)-乙磺酰胺

将溶于 5 ml 冰醋酸中的 0.026 g (0.21 mmol) 4-硝基-2H-吡唑-3-基胺和 0.07 g (0.21 mmol) N-[3-[3-(二甲氨基)-1-氧-2-丙烯基]苯基]-N-(正-丁基)-乙磺酰胺回流 8 小时, 随后通过减压蒸馏除去溶剂。在所得的残渣中加入 4 ml 二氯甲烷和 5 ml 饱和碳酸氢钠溶液。分离两层, 用 5ml 二氯甲烷洗涤水层。用 5ml 水洗涤有机层并在硫酸镁上干燥。将二氯甲烷层蒸发至干收得油类, 在乙酸乙酯的存在下, 得到 34 mg 黄色固体 N-[3-(3-硝基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-苯基]-N-(正-丁基)-乙磺酰胺(收率 41%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.91 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.34-1.43 (5H, m), 1.49-1.52 (2H, m), 3.09 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 3.78 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 7.31 (1H, d, $J = 4.4$ Hz), 7.61-7.67 (2H, m), 7.95-7.98 (1H, m), 8.06 (1H, s), 8.23 (1H, s), 8.99 (1H, d, $J = 4.4$ Hz)。

MS (ES) $m/z = 404$ (MH $^+$)

HPLC = 99.1%

实施例 34: 7-(3-(2-异噻唑烷基-1, 1-二氧化物)-苯基)-3-硝基-吡唑并[1,5-a]嘧啶

将溶于 5 ml 冰醋酸中的 0.043 g (0.34 mmol) 4-硝基-2H-吡唑-3-基胺和 0.1 g (0.34 mmol) 3-二甲氨基-1-[3-(1, 1-二氧-异噻唑烷-2-基)-苯基]-丙烯酮回流 8 小时, 随后通过减压蒸馏除去溶剂。在所得的残渣中加入 4 ml 二氯甲烷和 5 ml 饱和碳酸氢钠溶液。分离两层, 用 5ml 二氯甲烷洗涤水层。用 5ml 水洗涤有机层并在硫酸镁上干燥。将二氯甲烷层蒸发至干收得油类, 在乙酸乙酯的存在下, 得到 64 mg 黄色固体 7-[3-(2-异噻唑烷基-1, 1-二氧化物)-苯基)-3-硝基-吡唑并[1,5-a]嘧啶(收率 52%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 2.47-2.51 (2H, m), 3.61 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.86 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 7.55 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.67 (1H, t, $J = 8$ Hz), 7.7 (1H, d, $J = 4.4$ Hz), 7.78-7.81 (2H, m), 9.1 (1H, d, $J = 4$ Hz), 9.14 (1H, s).

MS (ES) $m/z = 360$ (MH $^+$)

HPLC = 86.9%

实施例 35: N-[3-(3-硝基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-苯基]-N-甲基-丙烷-2-磺酰胺

将溶于 5 ml 冰醋酸中的 0.062 g (0.48 mmol) 4-硝基-2H-吡唑-3-基胺和 0.15 g (0.48 mmol) N-[3-[3-(二甲氨基)-1-氧-2-丙烯基]苯基]-N-甲基-丙烷-2-磺酰胺回流 8 小时, 随后通过减压蒸馏除去溶剂。在所得的残渣中加入 4 ml 二氯甲烷和 5 ml 饱和碳酸氢钠溶液。分离两层, 用 5ml 二氯甲烷洗涤水层。用 5ml 水洗涤有机层并在硫酸镁上干燥。将二氯甲烷层蒸发至干收得油类, 在乙酸乙酯的存在下, 得到 122 mg 黄色固体 N-[3-(3-硝基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-苯基]-N-甲基-丙烷-2-磺酰胺 (收率 67%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.39 (6H, d, $J = 7.2$ Hz), 3.36-3.341 (1H, m), 3.46 (3H, s), 7.3 (1H, d, $J = 4.4$ Hz), 7.59-7.67 (2H, m), 7.85-7.88 (1H, m), 8.10-8.12 (1H, m), 8.82 (1H, s), 8.97-8.99 (1H, d, $J = 4.4$ Hz)。

MS (ES) $m/z = 376$ (MH $^+$)

HPLC = 91.6%

实施例 36: N-[3-(3-硝基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-苯基]-N-乙基-丙烷-2-磺酰胺

将溶于 5 ml 冰醋酸中的 0.067 g (0.52 mmol) 4-硝基-2H-吡唑-3-基胺和 0.17 g (0.52 mmol) N-[3-[3-(二甲氨基)-1-氧-2-丙烯基]苯基]-N-乙基-丙烷-2-磺酰胺回流 8 小时,随后通过减压蒸馏除去溶剂。在所得的残渣中加入 4 ml 二氯甲烷和 5 ml 饱和碳酸氢钠溶液。分离两层,用 5ml 二氯甲烷洗涤水层。用 5ml 水洗涤有机层并在硫酸镁上干燥。将二氯甲烷层蒸发至干收得油类,在乙酸乙酯的存在下,得到 97 mg 黄色固体 N-[3-(3-硝基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-苯基]-N-乙基-丙烷-2-磺酰胺(收率 47%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.22 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.4 (6H, d, $J = 7.2$ Hz), 3.28 (1H, m), 3.86 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 7.31 (1H, d, $J = 4.4$ Hz), 7.63-7.65 (2H, m), 7.94-7.97 (1H, m), 8.06-8.08 (1H, m), 8.82 (1H, s), 8.98-8.99 (1H, d, $J = 4.4$ Hz)。

MS (ES) m/z = 390 (MH $^+$)

HPLC = 93.9%

实施例 37: N-[3-(3-硝基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-苯基]-N-(正-丁基)-丙烷-2-磺酰胺

将溶于 5 ml 冰醋酸中的 0.032 g (0.26 mmol) 4-硝基-2H-吡唑-3-基胺和 0.09 g (0.26 mmol) N-[3-[3-(二甲氨基)-1-氧-2-丙烯基]苯基]-N-(正-丁基)-丙烷-2-磺酰胺回流 8 小时,随后通过减压蒸馏除去溶剂。在所得的残渣中加入 4 ml 二氯甲烷和 5 ml 饱和碳酸氢钠溶液。分离两层,用 5ml 二氯甲烷洗涤水层。用 5ml 水洗涤有机层并在硫酸镁上干燥。将二氯甲烷层蒸发至干收得油类,在乙酸乙酯的存在下,得到 49 mg 黄色固体 N-[3-(3-硝基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-苯基]-N-(正-丁基)-丙烷-2-磺酰胺(收率 46%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.89 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 1.36 (2H,

m), 1.40 (2H, d, $J=6.8$ Hz), 1.51 (2H, m), 3.27 (1H, m), 3.80 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 7.31 (1H, d, $J=4.4$ Hz), 7.63–7.65 (2H, m), 7.94–7.96 (1H, m), 8.09 (1H, m), 8.82 (1H, s), 8.89 (1H, d, $J=4.4$ Hz)。

MS (ES) $m/z = 418$ (MH⁺)

HPLC = 100%

实施例 38: N-[3-(3-硝基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-苯基]-N-(正-丙基)-丙烷-2-磺酰胺

将溶于 5 ml 冰醋酸中的 0.064 g (0.50 mmol) 4-硝基-2H-吡唑-3-基胺和 0.17 g (0.50 mmol) N-[3-[3-(二甲氨基)-1-氧-2-丙烯基]苯基]-N-(正-丙基)-丙烷-2-磺酰胺回流 8 小时, 随后通过减压蒸馏除去溶剂。在所得的残渣中加入 4 ml 二氯甲烷和 5 ml 饱和碳酸氢钠溶液。分离两层, 用 5ml 二氯甲烷洗涤水层。用 5ml 水洗涤有机层并在硫酸镁上干燥。将二氯甲烷层蒸发至干收得油类, 在乙酸乙酯的存在下, 得到 116 mg 黄色固体 N-[3-(3-硝基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-苯基]-N-(正-丙基)-丙烷-2-磺酰胺 (收率 57%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.93 (3H, t, $J=7.6$ Hz), 1.4 (6H, d, $J=7.2$ Hz), 1.53–1.58 (2H, m), 3.26–3.29 (1H, m), 3.76 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 7.31 (1H, d, $J=4.8$ Hz), 7.63–7.65 (2H, m), 7.94–7.96 (1H, m), 8.08–8.09 (1H, m), 8.82 (1H, s)。

MS (ES) $m/z = 404$ (MH⁺)

HPLC = 94.5%

实施例 39: 5 mg 片剂

实施例 1 的化合物	5.0 mg
胶体二氧化硅	0.6 mg
交联羧甲基纤维素钠	12.0 mg
滑石	4.0 mg
硬脂酸镁	1.5 mg
多乙氧基醚	1.0 mg
乳糖	75.0 mg
羟丙甲基纤维素	3.0 mg
聚乙二醇 4000	0.5 mg
二氧化钛 E171	1.5 mg
微晶纤维素 适量至	125.0 mg

实施例 40: 10 mg 胶囊

实施例 1 的化合物	10.0 mg
胶体二氧化硅	0.6 mg
交聚维酮	12.0 mg
滑石	4.0 mg
硬脂酸镁	1.5 mg
十二烷基硫酸钠	1.5 mg
乳糖	77.0 mg
明胶	28.5 mg
二氧化钛 E171	1.5 mg
靛蓝 E132	0.02 mg
微晶纤维素 适量至	155.0 mg

实施例 41: 口服滴剂

实施例 1 的化合物	0.5 g
丙二醇	10.0 g
甘油	5.0 g
糖精钠	0.1 g
多乙氧基醚	1.0 g
柠檬调味剂	0.2 g
乙醇	25.0 mL
纯水 适量至	100.0 mL

实施例 42: 2.5 mg 片剂

实施例 28 的化合物	2.5 mg
胶体二氧化硅	0.6 mg
交联羧甲基纤维素钠	12.0 mg
滑石	4.0 mg
硬脂酸镁	1.5 mg
多乙氧基醚	1.0 mg
乳糖	75.0 mg
羟丙甲基纤维素	3.0 mg
聚乙二醇 4000	0.5 mg
二氧化钛 E171	1.5 mg
微晶纤维素 适量至	125.0 mg

实施例 43: 5 mg 胶囊

实施例 28 的化合物	5.0 mg
胶体二氧化硅	0.6 mg
交聚维酮	12.0 mg
滑石	4.0 mg
硬脂酸镁	1.5 mg
十二烷基硫酸钠	1.5 mg
乳糖	77.0 mg
明胶	28.5 mg
二氧化钛 E171	1.5 mg
靛蓝 E132	0.02 mg
微晶纤维素 适量至	155.0 mg

实施例 44: 口服滴剂

实施例 28 的化合物	0.25 g
丙二醇	10.0 g
甘油	5.0 g
糖精钠	0.1 g
多乙氧基醚	1.0 g
柠檬调味剂	0.2 g
乙醇	25.0 mL
纯水 适量至	100.0 mL