



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102939289 B

(45) 授权公告日 2016. 01. 20

(21) 申请号 201180026010. 7

(22) 申请日 2011. 05. 24

(30) 优先权数据

102010021637. 2 2010. 05. 26 DE

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2012. 11. 26

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2011/058431 2011. 05. 24

(87) PCT国际申请的公布数据

W02011/147809 DE 2011. 12. 01

(73) 专利权人 阿德弗里奥药品有限责任公司

地址 德国舍讷费尔德

(72) 发明人 M. 福尔曼 J-P. 施塔施

G. 雷德利希 J. 阿克施塔夫

N. 格里贝诺夫 W. 克罗 A. 克诺尔

E-M. 贝克 F. 文德 V.M-J. 李

E. 哈特曼 J. 米滕多夫

K-H. 施莱默 R. 尧泰拉特

D. 比雷尔

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 石克虎 林森

(51) Int. Cl.

C07D 471/04(2006. 01)

A61K 31/437(2006. 01)

A61P 9/00(2006. 01)

A61P 15/00(2006. 01)

(56) 对比文件

CN 1665811 A, 2005. 09. 07, 说明书第 2 页第 5 段, 第 7 页倒数第 1 段、第 19 页实施例 4A 至第 21 页实施例 8A, 第 9 页倒数第 1 段 - 第 10 页第 1 段, 实施例 8, 权利要求 1、5、7-9.

CN 1317005 A, 2001. 10. 10, 权利要求 1、2、4.

CN 1038469 A, 1989. 12. 27, 全文.

审查员 何奕秋

权利要求书5页 说明书44页

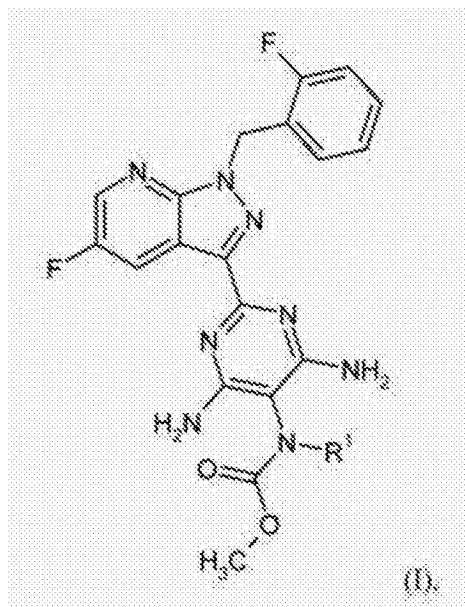
(54) 发明名称

取代的 5- 氟 -1H- 吡唑并吡啶类化合物及其用途

(57) 摘要

本发明涉及新型的取代 5- 氟 -1H- 吡唑并吡啶类化合物、其制备方法、其单独或组合用于治疗 和 / 或预防疾病的用途, 涉及其用于制备治疗和 / 或预防疾病的药物的用途, 特别是在用于心血管疾病的治疗和 / 或预防的药物中的用途。

1. 式 (I) 的化合物,



其中

R¹代表氢、甲基或乙基,

其中甲基或乙基能够被彼此独立地选自氟和三氟甲基组成的组中的一个或两个取代基取代,和它们的盐。

2. 如权利要求 1 所述的式 (I) 的化合物,其中

R¹代表氢或甲基,

其中甲基能够被一个三氟甲基取代基取代,

和它们的盐。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的式 (I) 的化合物,选自如下化合物组成的组:

{4,6-二氨基-2-[5-氟-1-(2-氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]嘧啶-5-基}氨基甲酸甲基酯

{4,6-二氨基-2-[5-氟-1-(2-氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]嘧啶-5-基}甲基氨基甲酸甲基酯

{4,6-二氨基-2-[5-氟-1-(2-氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]嘧啶-5-基}(2,2,2-三氟乙基)氨基甲酸甲基酯

{4,6-二氨基-2-[5-氟-1-(2-氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]嘧啶-5-基}氨基甲酸甲基酯盐酸盐

{4,6-二氨基-2-[5-氟-1-(2-氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]嘧啶-5-基}氨基甲酸甲基酯硫酸盐

{4,6-二氨基-2-[5-氟-1-(2-氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]嘧啶-5-基}氨基甲酸甲基酯磷酸盐

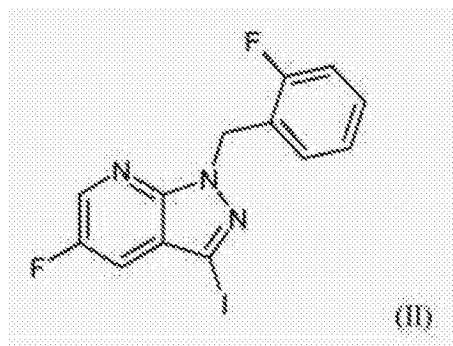
{4,6-二氨基-2-[5-氟-1-(2-氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]嘧啶-5-基}氨基甲酸甲基酯甲磺酸盐

{4,6-二氨基-2-[5-氟-1-(2-氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]嘧啶-5-基}氨基甲酸甲基酯-乙烷-1,2-二磺酸盐

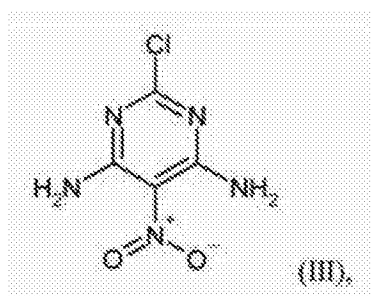
{4,6-二氨基-2-[5-氟-1-(2-氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]嘧啶-5-基}氨基甲酸甲基酯马来酸盐

{4,6-二氨基-2-[5-氟-1-(2-氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]嘧啶-5-基}氨基甲酸甲基酯硝酸盐。

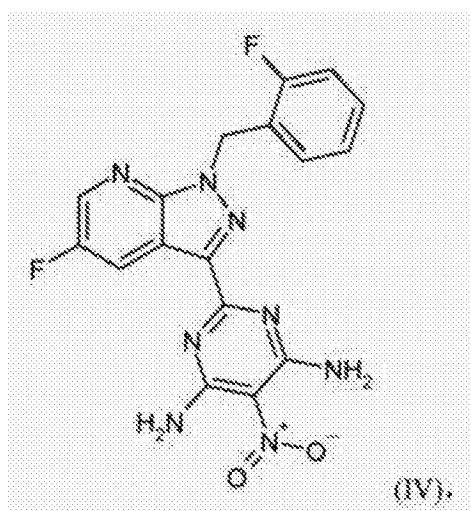
4. 制备如权利要求 1 中定义的式 (I) 的化合物的方法,其特征在于:使式 (II) 的化合物



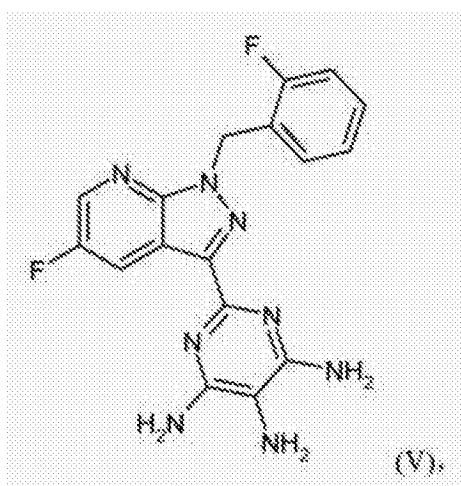
[A] 在惰性溶剂中在六丁基锡和适合的钯催化剂存在下在中间形成锡物种的条件下,与式 (III) 的化合物反应,



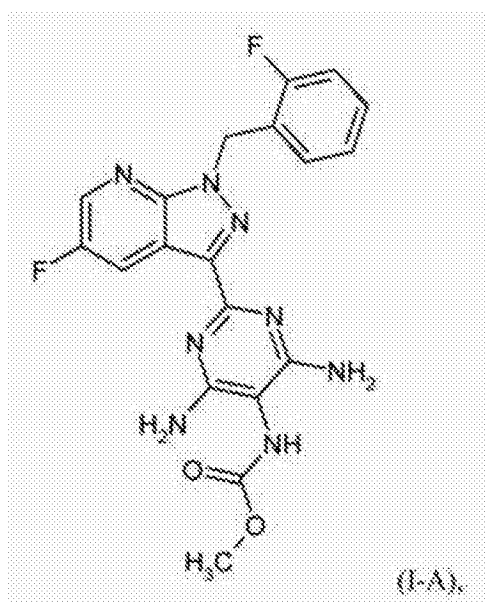
形成式 (IV) 的化合物,



然后在惰性溶剂中用适合的还原剂将此化合物还原,形成式 (V) 的化合物

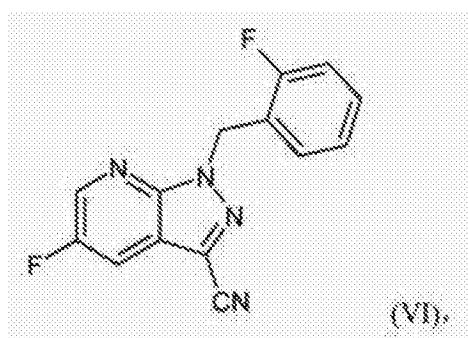


然后在适合的碱存在下在存在溶剂或者不存在溶剂的条件下使此化合物与氯甲酸甲酯反应,形成式 (I-A) 的化合物

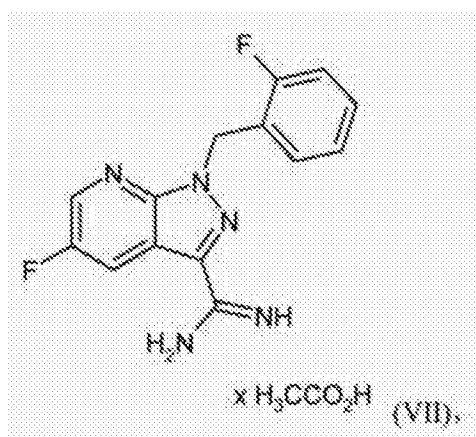


或

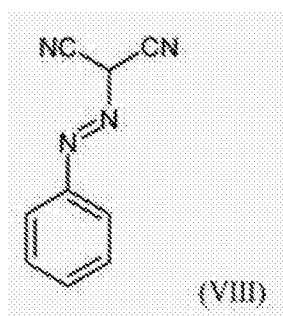
[B] 使式 (II) 的化合物在惰性溶剂中与氰化铜反应,形成式 (VI) 的化合物



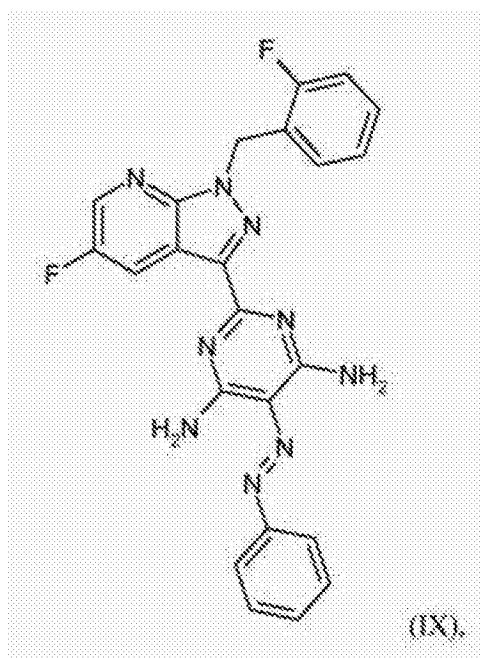
然后在酸性条件下将此化合物转化成式 (VII) 的化合物



接着在惰性溶剂中在适合的碱存在下将此化合物与式 (VIII) 的化合物反应,



形成式 (IX) 的化合物,



然后在惰性溶剂中在适合的还原剂存在下将此化合物还原, 形成化合物 (V), 接着将此化合物根据方法 [A] 进一步反应, 形成化合物 (I-A),

或

[C] 在惰性溶剂中在适合的碱存在下使式 (I-A) 的化合物与式 (X) 的化合物反应,

$R^{1A}-X^1$ (X)

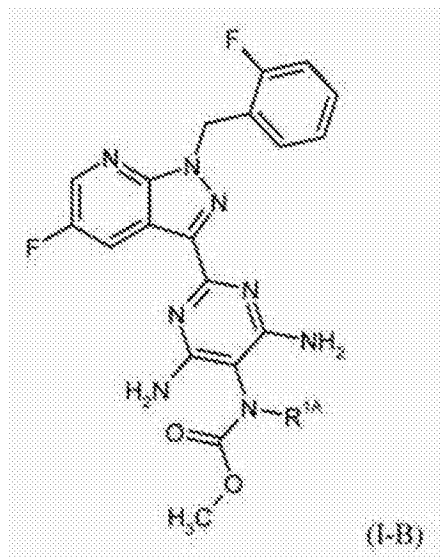
其中

R^{1A} 表示甲基或乙基,

其中甲基或乙基能够被彼此独立地选自氟和三氟甲基组成的组中的一个或两个取代基取代，

和

X^1 表示选自卤素、三氯甲烷磺酸根、甲磺酸根或甲苯磺酸根的离去基团，
形成式 (I-B) 的化合物，



其中 R^{1A}具有上面给出的意义，

和任选地，将所得的式 (I-A) 和 (I-B) 的化合物用合适的酸或碱转化成它们的盐。

5. 如权利要求 4 中所定义的方法，其中 X^1 定义中的卤素是溴或碘。

6. 如权利要求 1-3 中任一项所定义的式 (I) 的化合物在制备用于治疗 and / 或预防下述疾病的药物中的用途：心力衰竭、心绞痛、高血压、肺动脉高压、缺血症、血管疾病、肾衰竭、血栓栓塞疾病、纤维化疾病和动脉硬化。

7. 药物，其含有如权利要求 1-3 中任一项所定义的式 (I) 的化合物连同惰性、无毒、药物上适合的助剂。

8. 药物，其含有如权利要求 1-3 中任一项所定义的式 (I) 的化合物连同另外的活性物质，所述活性物质选自如下组成的组：有机硝酸盐、NO 供体、cGMP-PDE 抑制剂、具有抗血栓形成活性的试剂、降低血压的试剂和改变脂类代谢的试剂。

取代的 5- 氟 -1H- 吡唑并吡啶类化合物及其用途

[0001] 本申请涉及新型取代的 5- 氟 -1H- 吡唑并吡啶类化合物、其制备方法、其单独或组合用于疾病治疗和 / 或预防的用途, 和涉及其用于制备疾病治疗和 / 或预防的药物中的用途, 特别是在用于心血管疾病的治疗和 / 或预防的药物中的用途。

[0002] 哺乳动物细胞中最重要的细胞载运系统之一是环一磷酸鸟苷 (cGMP)。其与从内皮组织释放出来并传输激素与机械信号的一氧化氮 (NO) 一起, 形成了 NO/cGMP 系统。鸟苷酸环化酶催化由三磷酸鸟苷 (GTP) 生物合成 cGMP。此族类目前已知的代表可以根据结构特征和配位体类型分为两组: 可被利钠肽刺激的粒状鸟苷酸环化酶, 和可被 NO 刺激的可溶性鸟苷酸环化酶。可溶性的鸟苷酸环化酶由两个亚单元组成并且每个异源二聚体非常可能包含一个血红素, 这是调节中心的一部分。这对于激活机制具有中心意义。NO 能够与血红素的铁原子结合, 从而显著地增加酶的活性。相反地, 不含血红素的制剂不能被 NO 刺激。一氧化碳 (CO) 也能够附着到血红素的中心铁原子上, 但是被 CO 刺激显著低于被 NO 刺激。

[0003] 通过形成 cGMP, 和由此所产生的对磷酸二酯酶、离子通道和蛋白激酶的调节, 鸟苷酸环化酶在各种生理过程起着重要的作用, 特别是在平滑肌细胞的松弛和增殖中, 在血小板凝集和血小板粘附, 在神经元信号传输中以及还有在基于上述过程紊乱的疾病中。在病理生理学条件下, NO/cGMP 系统可被抑制, 这可导致例如高血压、血小板激活、增加的细胞增生、内皮机能障碍、动脉硬化、心绞痛、心力衰竭、心肌梗死、血栓形成、中风和性功能障碍。

[0004] 由于所期望的高效率和很少的副作用, 目的在于影响有机体中的 cGMP 信号路径和不依赖 NO 的对于该类疾病的治疗方法是有帮助的途径。

[0005] 至今为止, 为了对于可溶性鸟苷酸环化酶进行治疗性刺激, 仅使用其效果以 NO 为基础的化合物如有机硝酸盐类。这是通过生物转化形成的并且通过进攻血红素的中心铁原子激活可溶性鸟苷酸环化酶。除了副作用, 耐受性的发展也是此类治疗方法决定性的缺点之一。

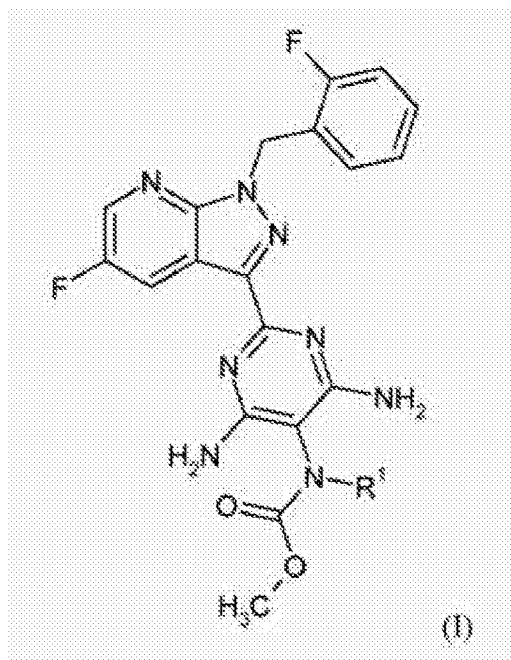
[0006] 近年来, 一些直接地即无需事先释放 NO 条件下刺激可溶性鸟苷酸环化酶的物质已经有了描述, 如例如 3-(5'- 羟基甲基 -2'- 咪唑基) -1- 苄基吡唑 [YC-1; Wu 等人, *Blood* 84 (1994), 4226; Mülsch 等人, *Brit. J. Pharmacol.* 120 (1997), 681], 脂肪酸 [Goldberg 等人, *J. Biol. Chem.* 252 (1977), 1279], 二苯碘鎓六氟磷酸盐 [Pettibone 等人, *Eur. J. Pharmacol.* 116 (1985), 307], 异甘草素 [Yu 等人, *Brit. J. Pharmacol.* 114 (1995), 1587] 和各种取代的吡唑衍生物 (WO 98/16223)。

[0007] WO 00/06569 公开了稠合的吡唑衍生物, 和 W003/095451 公开了氨基甲酸酯取代的 3- 嘧啶基吡唑并吡啶类化合物 (3-Pyrimidinyl-Pyrazolopyridine) 作为可溶性鸟苷酸环化酶的刺激剂。

[0008] 本发明的目的在于提供新型物质, 所述新型物质充当可溶性鸟苷酸环化酶的刺激剂并且与现有技术已知的化合物相比具有相同或者改善的治疗性能, 例如就它们的体内性能例如它们的药物代谢动力学和药效学行为和 / 或它们的剂量 - 效果关系来说。

[0009] 本发明提供了式 (I) 的化合物和它们的 *N*- 氧化物、盐、溶剂化物、*N*- 氧化物的盐以及 *N*- 氧化物和盐的溶剂化物,

[0010]



[0011] 其中

[0012] R¹代表氢或 (C₁-C₄)-烷基,[0013] 其中 (C₁-C₄)-烷基能够被彼此独立地选自氟和三氟甲基组成的组中的一个或两个取代基取代。

[0014] 根据本发明的化合物是式 (I) 的化合物和其 N-氧化物、盐、溶剂化物以及其 N-氧化物和盐的溶剂化物;下文所述通式的、由式 (I) 包括的化合物和其 N-氧化物、盐、溶剂化物和其 N-氧化物和盐的溶剂化物;以及由式 (I) 包括的、在下文作为工作实施例所述的化合物以及其 N-氧化物、盐、溶剂化物和其 N-氧化物和盐的溶剂化物;条件是由式 (I) 包括的、在下文所述的化合物已经不是 N-氧化物、盐、溶剂化物和 N-氧化物及盐的溶剂化物。

[0015] 在本发明的范围内,优选的盐是根据本发明化合物的生理上可以接受的盐。还包括本身不适合药物应用但是可以例如用于分离或纯化根据本发明的化合物的盐类。

[0016] 根据本发明的化合物的生理上可接受的盐包括无机酸、羧酸和磺酸的酸加成盐,例如盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、磷酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、甲苯磺酸盐、苯磺酸盐、萘二磺酸盐、甲酸盐、乙酸盐、三氟乙酸盐、丙酸盐、乳酸盐、酒石酸盐、苹果酸盐、柠檬酸盐、富马酸盐、马来酸盐和苯甲酸盐。

[0017] 根据本发明的化合物的生理上可接受的盐还包括常规碱的盐类,例如并优选碱金属盐(例如钠盐和钾盐)、碱土金属盐(例如钙盐和镁盐)和由氨或具有 1-16 个碳原子的有机胺衍生的铵盐,所述有机胺例如并优选乙胺、二乙胺、三乙胺、乙基二异丙基胺、单乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、二环己基胺、二甲基氨基乙醇、普鲁卡因、二苄基胺、N-甲基吗啉、精氨酸、赖氨酸、乙二胺和 N-甲基哌啶。

[0018] 在本发明的范围内,溶剂化物指的是根据本发明化合物的那些形式,即:本发明的化合物,以固态或液态,通过和溶剂分子的配位作用形成了配合物。水合物是其中与水发生配位作用的溶剂化物的特殊形式。在本发明的范围内优选的溶剂化物是水合物。

[0019] 根据本发明的化合物根据它们的结构可以不同的立体异构的形式存在,即:以构

型异构体的形式存在或者任选地也可以作为构象异构体（对映异构体和 / 或非对映异构体，包括阻转异构体的情况下的那些）存在。因此本发明包括对映异构体和非对映异构体以及它们各自的混合物。立构规整的组分可以用已知的方法从该对映异构体和 / 或非对映异构体的混合物中分离出来，为此优选使用色谱法，特别是对于非手性或手性相使用 HPLC 色谱法。

[0020] 如果根据本发明的化合物可以互变异构的形式存在，则本发明包括全部互变异构形式。

[0021] 本发明还包括根据本发明化合物的全部适合的同位素变体。根据本发明化合物的同位素变体这里理解为指的是这样的化合物，其中在根据本发明的化合物中至少一个原子已经被相同原子序数的另一个原子所交换，但所述另一个原子具有的原子质量不同于自然界中通常存在的或主要存在的原子质量。可以引入到根据本发明的化合物中的同位素的例子是如下那些：氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯、溴和碘，如 ^2H （氘）、 ^3H （氚）、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{32}P 、 ^{33}P 、 ^{33}S 、 ^{34}S 、 ^{35}S 、 ^{36}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{82}Br 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{129}I 和 ^{131}I 。根据本发明的化合物特定的同位素变体，如尤其是其中引入了一种或多种放射性同位素的那些，可有益于例如检查身体内作用机理或活性化合物分布；由于相对容易的可制备性和可检测性，尤其是用 ^3H 或 ^{14}C 同位素标记的化合物适合于此目的。另外，由于所述化合物的更大的代谢稳定性，引入同位素例如氘可产生特别的治疗益处，例如，在体内的半衰期延长或需要的活性剂量减少；因此在某些情况下根据本发明化合物的该类改性也可以构成本发明优选的具体实施方案。根据本发明的化合物的同位素变体可以通过使用各试剂和 / 或起始化合物的相应的同位素改性用本领域熟练技术人员已知的方法制备，例如通过下面描述的方法和工作实施例中描述的规程制备。

[0022] 另外，本发明还包括根据本发明化合物的前药。这里，术语“前药”指的是这样的化合物：其本身是生物活性的或惰性的，但在它们在体内的停留时间期间转化（例如代谢或水解）成根据本发明的化合物。

[0023] 在本发明的范围内，除非另外声明，取代基定义如下：

[0024] 在本发明的范围内，烷基指的是具有 1-4 个碳原子的直链或支化的烷基基团。下面可以示例性和优选地提到：甲基、乙基、正-丙基、异丙基、正丁基、异丁基、1-甲基丙基、叔丁基。

[0025] 在本发明的范围内，卤素表示氟、氯、溴和碘。

[0026] 如果根据本发明的化合物中的基团是取代的，该基团可以是单取代或多取代的，除非另外声明。在本发明的范围内适用的是，对于多次出现的所有的基团，其含义是彼此独立的。优选被一个、两个或三个相同或不同的取代基取代。

[0027] 在本发明的范围内，优选式 (I) 的化合物和它们的盐、溶剂化物和所述盐的溶剂化物，其中

[0028] R^1 代表氢或甲基，

[0029] 其中甲基能够被一个三氟甲基取代基取代。

[0030] 在本发明的范围内，特别优选下面的式 (I) 的化合物：

[0031] {4, 6-二氨基-2-[5-氟-1-(2-氟苄基)-1H-吡唑并[3, 4-b]吡啶-3-基]嘧啶-5-基} 氨基甲酸甲酯

[0032] {4,6-二氨基-2-[5-氟-1-(2-氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]嘧啶-5-基} 氨基甲酸甲酯甲基酯

[0033] {4,6-二氨基-2-[5-氟-1-(2-氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]嘧啶-5-基} (2,2,2-三氟乙基) 氨基甲酸甲酯

[0034] {4,6-二氨基-2-[5-氟-1-(2-氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]嘧啶-5-基} 氨基甲酸甲酯盐酸盐

[0035] {4,6-二氨基-2-[5-氟-1-(2-氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]嘧啶-5-基} 氨基甲酸甲酯硫酸盐

[0036] {4,6-二氨基-2-[5-氟-1-(2-氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]嘧啶-5-基} 氨基甲酸甲酯磷酸盐

[0037] {4,6-二氨基-2-[5-氟-1-(2-氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]嘧啶-5-基} 氨基甲酸甲酯甲磺酸盐

[0038] {4,6-二氨基-2-[5-氟-1-(2-氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]嘧啶-5-基} 氨基甲酸甲酯乙烷-1,2-二磺酸盐

[0039] {4,6-二氨基-2-[5-氟-1-(2-氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]嘧啶-5-基} 氨基甲酸甲酯 马来酸盐

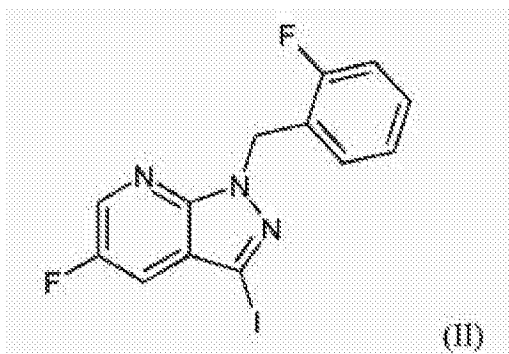
[0040] {4,6-二氨基-2-[5-氟-1-(2-氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]嘧啶-5-基} 氨基甲酸甲酯 硝酸盐。

[0041] 在基团的各个组合或优选组合中详细的各基团定义,与所述基团的各给出的组合独立地,也可任意地被其他组合的基团定义代替。

[0042] 特别优选上述优选范围的两个或更多个的组合。

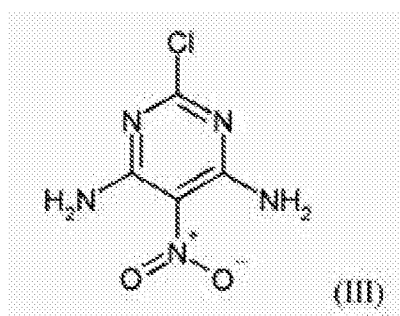
[0043] 本发明进一步提供一种制备根据本发明的式 (I) 的化合物的方法,特征在于:使式 (II) 的化合物

[0044]



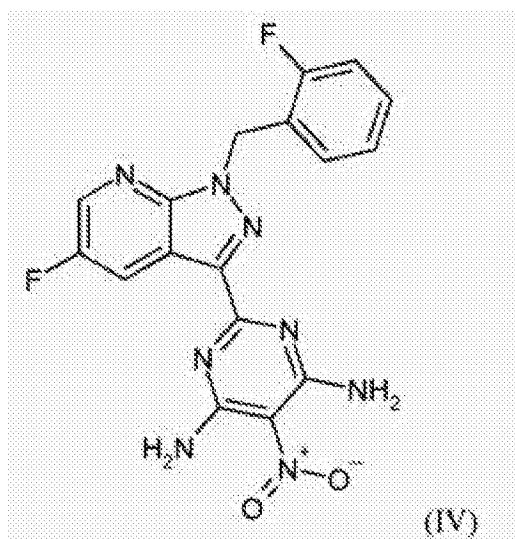
[0045] [A] 在惰性溶剂中在六丁基锡和适合的钯催化剂存在下在中间形成锡物种的条件下,与式 (III) 的化合物反应,

[0046]



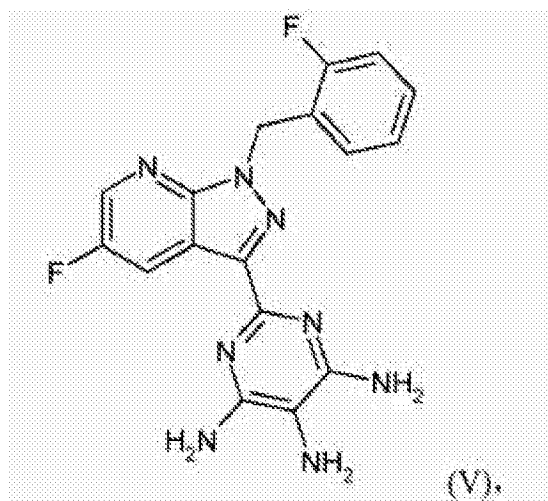
[0047] 形成式 (IV) 的化合物,

[0048]



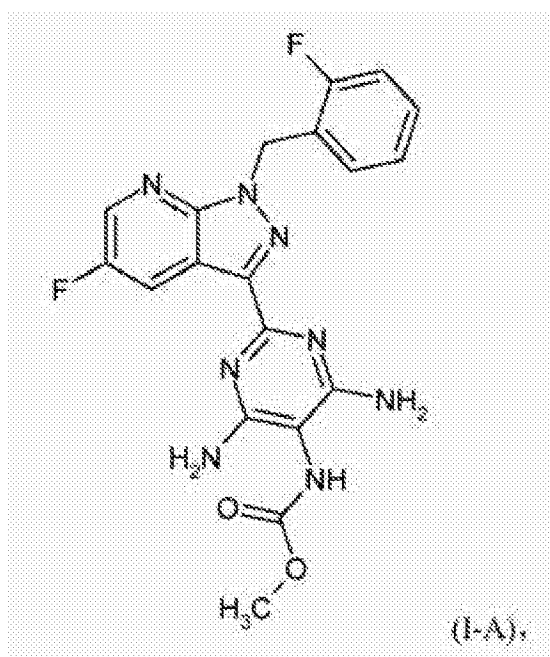
[0049] 然后在惰性溶剂中用适合的还原剂将此化合物还原,形成式 (V) 的化合物

[0050]



[0051] 然后在适合的碱存在下在存在溶剂或者不存在溶剂的条件下使此化合物与氯甲酸甲酯反应,形成式 (I-A) 的化合物

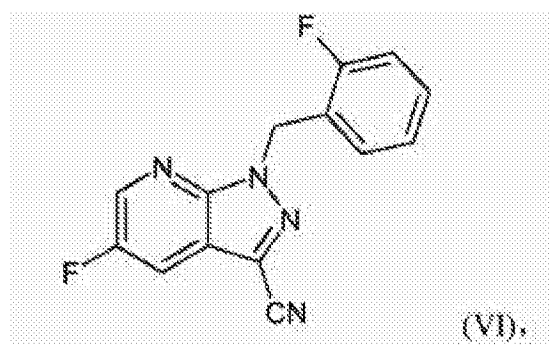
[0052]



[0053] 或

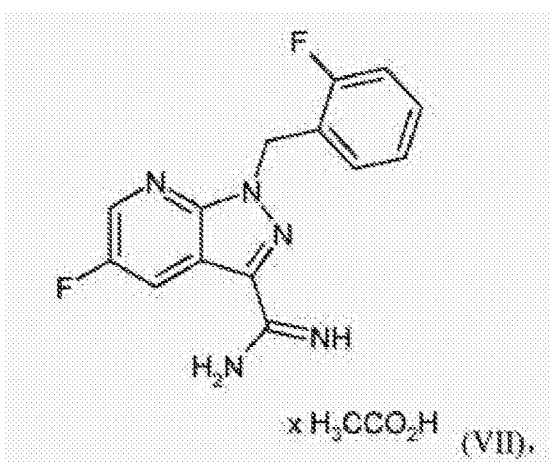
[0054] [B] 使式 (II) 的化合物在惰性溶剂中与氰化铜反应, 形成式 (VI) 的化合物

[0055]



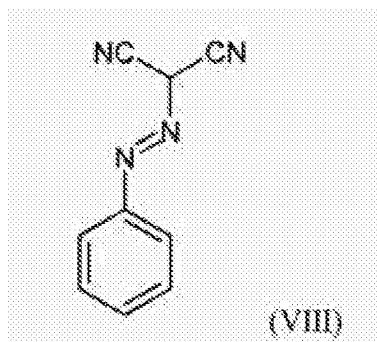
[0056] 然后在酸性条件下将此化合物转化成式 (VII) 的化合物

[0057]



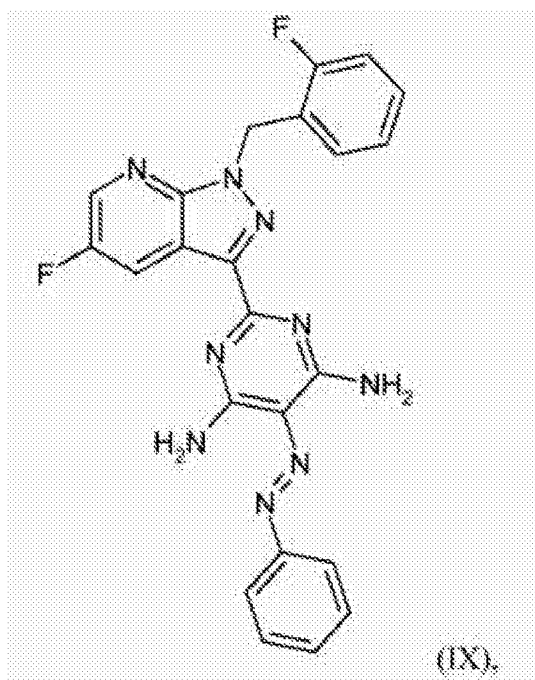
[0058] 接着在惰性溶剂中在适合的碱存在下将此化合物与式 (VIII) 的化合物反应,

[0059]



[0060] 形成式 (IX) 的化合物,

[0061]

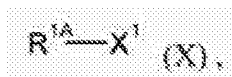


[0062] 然后在惰性溶剂中在适合的还原剂存在下将此化合物还原,形成化合物 (V),接着将此化合物根据方法 [A] 进一步反应,形成化合物 (I-A),

[0063] 或

[0064] [C] 在惰性溶剂中在适合的碱存在下使式 (I-A) 的化合物与式 (X) 的化合物反应,

[0065]



[0066] 其中

[0067] R^{1A} 表示 (C_1-C_4) -烷基,

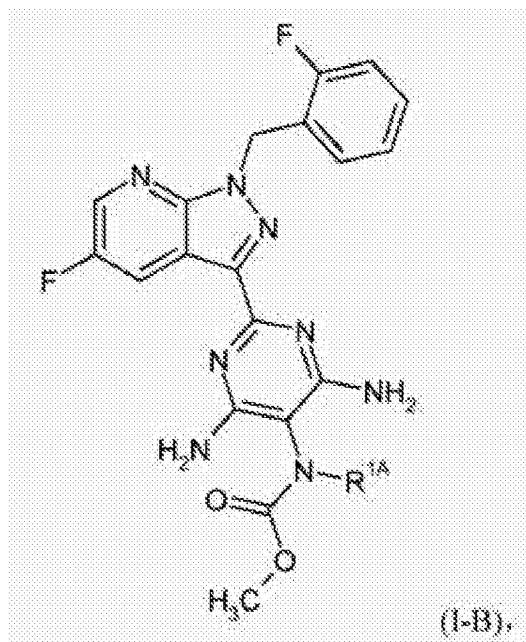
[0068] 其中 (C_1-C_4) -烷基可被彼此独立地选自氟和三氟甲基组成的组中的一个或两个取代基取代

[0069] 和

[0070] X^1 表示离去基团例如卤素,特别是溴或碘,三氯甲烷磺酸根、甲磺酸根或甲苯磺酸根,

[0071] 形成式 (I-B) 的化合物,

[0072]



[0073] 其中 R^{1A} 具有上面给出的意义,

[0074] 任选地,将所得的式 (I-A) 和 (I-B) 的化合物任选地用合适的 (i) 溶剂和 / 或 (ii) 酸或碱转化成它们的溶剂化物、盐和 / 或所述盐的溶剂化物。

[0075] 用于方法步骤 (II) + (III) $\rightarrow$ (IV) 的惰性溶剂例如是醇如甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇或叔丁醇,醚如乙醚、二噁烷、四氢呋喃、乙二醇二甲醚或二甘醇二甲醚,烃如苯、二甲苯、甲苯、己烷、环己烷或石油馏分,或其他溶剂如二甲基甲酰胺 (DMF)、二甲基亚砜 (DMSO)、*N,N'*-二甲基亚丙基脲 (DMPU)、二甲基乙酰胺、*N*-甲基吡咯烷酮 (NMP)、吡啶、乙腈、环丁砜或水。同样地也可使用所述溶剂的混合物。优选二噁烷。

[0076] 用于方法步骤 (II) + (III) $\rightarrow$ (IV) 的适合的钯催化剂例如是活性炭上的钯、乙酸钯 (II)、四(三苯膦)钯 (0)、双(三苯膦)氯化钯 (II)、双(乙腈)氯化钯 (II) 和 [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (II)/二氯甲烷配合物,任选与另外的膦烷配位体结合,例如(2-联苯基)二-叔丁基膦、二环己基[2',4',6'-三(1-甲基乙基)联苯基-2-基]膦烷(XPHOS)、双(2-苯基膦基苯基)醚(DPEphos)或4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基氧杂蒽(Xantphos) [参见:例如 Hassan J. 等人, *Chem. Rev.* 102, 1359-1469 (2002)]。优选使用四(三苯膦)钯 (0)。

[0077] 反应 (II) + (III) $\rightarrow$ (IV) 通常在 +20°C 至 +180°C、优选 +50°C 至 +120°C 的温度范围内进行,任选在微波下进行。反应可以在常压下、升压或减压下 (例如 0.5 至 5 bar) 进行。反应通常在常压下进行。

[0078] 还原反应 (IV) $\rightarrow$ (V) 和 (IX) $\rightarrow$ (V) 在适合的催化剂存在下在惰性溶剂中在 +20°C 至 +40°C 的温度范围内于氢常压条件下进行。

[0079] 用于还原反应 (IV) $\rightarrow$ (V) 和 (IX) $\rightarrow$ (V) 的惰性溶剂例如是醇如甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇或叔丁醇,醚如乙醚、二噁烷、四氢呋喃、乙二醇二甲醚或二甘醇二甲醚,或其他溶剂如二甲基甲酰胺 (DMF)、二甲基亚砜 (DMSO)、*N,N'*-二甲基亚丙基脲 (DMPU)、*N*-甲基吡咯烷酮 (NMP)、吡啶、乙腈或水。同样地也可使用所述溶剂的混合物。优选 DMF 和吡啶。

[0080] 用于反应 (IV) $\rightarrow$ (V) 和 (IX) $\rightarrow$ (V) 的适合的催化剂例如是活性炭上的钨、碳上的铂、氢氧化钨或阮内镍。

[0081] 或者, 还原反应 (IV) $\rightarrow$ (V) 和 (IX) $\rightarrow$ (V) 可以使用金属或金属盐例如氯化铁、氯化锌或氯化锡 (II) 在适合的酸例如氯化氢 / 盐酸、硫酸、磷酸或乙酸中在 +20°C 至 +140°C 的温度范围内进行。

[0082] 用于方法步骤 (V) $\rightarrow$ (I-A) 的惰性溶剂例如是醇如甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇或叔丁醇, 醚如乙醚、二噁烷、四氢呋喃、乙二醇二甲醚或二甘醇二甲醚, 卤代烃如二氯甲烷、三氯甲烷、四氯甲烷、三氯乙烷或氯苯, 烃如苯、二甲苯、甲苯、己烷、环己烷或石油馏分, 或其他溶剂如二甲基甲酰胺 (DMF)、二甲基亚砜 (DMSO)、*N,N'*-二甲基亚丙基脲 (DMPU)、*N*-甲基吡咯烷酮 (NMP)、乙腈或水。同样地也可使用所述溶剂的混合物。优选二甲基甲酰胺和甲苯以及二甲基甲酰胺和甲苯的混合物。

[0083] 方法步骤 (V) $\rightarrow$ (I-A) 的适合的碱是碱金属氢化物如氢化钠、碱金属氢氧化物例如氢氧化锂、氢氧化钠或氢氧化钾, 碱金属碳酸盐如碳酸锂、碳酸钠、碳酸钾或碳酸铯, 碱金属碳酸氢盐如碳酸氢钠或碳酸氢钾, 碱金属醇盐如甲醇钠或甲醇钾、乙醇钠或乙醇钾或叔丁醇钾, 或有机胺如三乙胺、二异丙基乙基胺、吡啶、1,8-二氮杂双环 [5.4.0] 十一碳-7-烯 (DBU) 或 1,5-二氮杂双环 [4.3.0] 壬-5-烯 (DBN)。优选吡啶。

[0084] 反应 (V) $\rightarrow$ (I-A) 通常在 -10°C 至 +30°C、优选 0°C 至 +20°C 的温度范围内进行。反应可以在常压下、升压或减压下 (例如 0.5 至 5 bar) 进行。反应通常在常压下进行。

[0085] 用于方法步骤 (II) $\rightarrow$ (VI) 的惰性溶剂例如是醚如乙醚、二噁烷、四氢呋喃、乙二醇二甲醚或二甘醇二甲醚, 烃如苯、二甲苯、甲苯、己烷、环己烷或石油馏分, 或其他溶剂如二甲基甲酰胺 (DMF)、二甲基亚砜 (DMSO)、*N,N'*-二甲基亚丙基脲 (DMPU)、*N*-甲基吡咯烷酮 (NMP)、吡啶或乙腈。同样地也可使用所述溶剂的混合物。优选 DMSO。

[0086] 反应 (II) $\rightarrow$ (VI) 通常在 +20°C 至 +180°C、优选 +100°C 至 +160°C 的温度范围内, 任选在微波下进行。反应可以在常压下、升压或减压下 (例如 0.5 至 5 bar) 进行。反应通常在常压下进行。

[0087] 反应 (VI) $\rightarrow$ (VII) 使用本领域熟练技术人员已知的方法以两步法进行, 首先在 0°C 至 +40°C 下在甲醇中与甲醇钠形成亚胺基酯, 接着在 +50 至 +150°C 下氨等同物例如氨或氯化铵在乙酸中亲核加成反应, 形成脒 (VII)。

[0088] 用于方法步骤 (VII) + (VIII) $\rightarrow$ (IX) 的惰性溶剂是醇如甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇或叔丁醇, 醚如乙醚、二噁烷、四氢呋喃、乙二醇二甲醚或二甘醇二甲醚, 烃如苯、二甲苯、甲苯、己烷、环己烷或石油馏分, 或其他溶剂如二甲基甲酰胺 (DMF)、二甲基亚砜 (DMSO)、*N,N'*-二甲基亚丙基脲 (DMPU)、*N*-甲基吡咯烷酮 (NMP)、吡啶、乙腈或水。同样地也可使用所述溶剂的混合物。优选 DMF。

[0089] 用于方法步骤 (VII) + (VIII) $\rightarrow$ (IX) 的适合的碱是碱金属氢氧化物例如氢氧化锂、氢氧化钠或氢氧化钾, 碱金属碳酸盐如碳酸锂、碳酸钠、碳酸钾或碳酸铯, 碱金属碳酸氢盐如碳酸氢钠或碳酸氢钾, 碱金属醇盐如甲醇钠或甲醇钾、乙醇钠或乙醇钾或叔丁醇钾, 或有机胺如三乙胺、二异丙基乙基胺、吡啶、1,8-二氮杂双环 [5.4.0] 十一碳-7-烯 (DBU) 或 1,5-二氮杂双环 [4.3.0] 壬-5-烯 (DBN)。优选三乙胺。

[0090] 反应 (VII) + (VIII) $\rightarrow$ (IX) 通常在 +20°C 至 +150°C、优选 +80°C 至 +120°C 的温

度下,任选在微波下进行。反应可以在常压下、升压或减压下 (例如 0.5 至 5 bar) 进行。反应通常在常压下进行。

[0091] 式 (VIII) 的化合物可以类似于文献 L.F.Cavalieri, J.F.Tanker, A.Bendich, J. Am. Chem. Soc., 1949, 71, 533 制备。

[0092] 用于反应 (I-A) $\rightarrow$ (I-B) 的惰性溶剂例如是卤代烃如二氯甲烷、三氯甲烷、四氯甲烷、三氯乙烷或氯苯,醚如乙醚、二噁烷、四氢呋喃、乙二醇二甲醚或二甘醇二甲醚,或其他溶剂如二甲基甲酰胺 (DMF)、二甲基亚砜 (DMSO)、*N,N'*-二甲基亚丙基脲 (DMPU)、*N*-甲基吡咯烷酮 (NMP)、吡啶、乙腈。优选四氢呋喃。

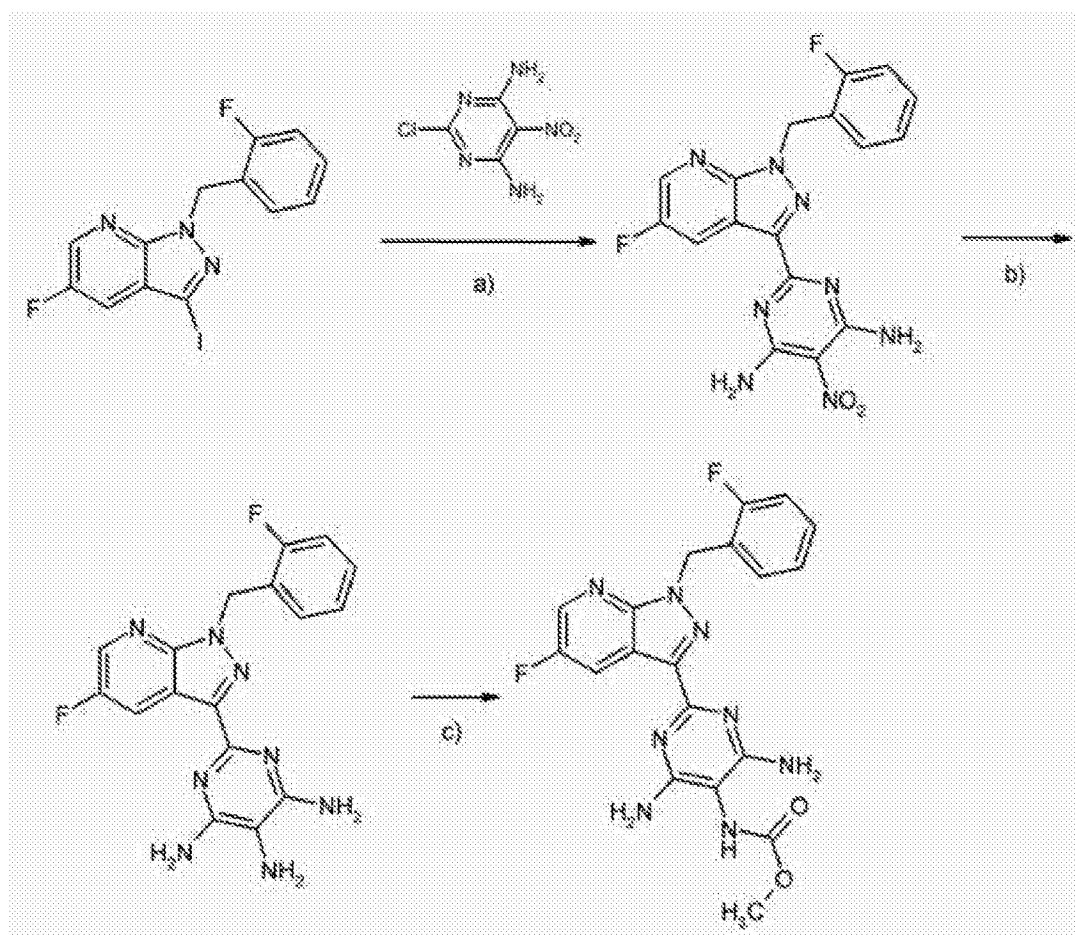
[0093] 用于方法步骤 (I-A) $\rightarrow$ (I-B) 的适合的碱是碱金属氢化物如氢化钾或氢化钠,碱金属碳酸盐如碳酸锂、碳酸钠、碳酸钾或碳酸铯,碱金属碳酸氢盐如碳酸氢钠或碳酸氢钾、碱金属醇盐如甲醇钠或甲醇钾、乙醇钠或乙醇钾或叔丁醇钾,氨基化物 (amide) 如氨基钠、双 (三甲基甲硅烷基) 氨基锂、双 (三甲基甲硅烷基) 氨基钠或双 (三甲基甲硅烷基) 氨基钾或二异丙基氨基锂,有机金属化合物如丁基锂或苯基锂,或有机胺如三乙胺、二异丙基乙基胺、吡啶、1,8-二氮杂双环 [5.4.0] 十一碳-7-烯 (DBU) 或 1,5-二氮杂双环 [4.3.0] 壬-5-烯 (DBN)。优选双 (三甲基甲硅烷基) 氨基锂、双 (三甲基甲硅烷基) 氨基钠和氢化钠。

[0094] 反应 (I-A) $\rightarrow$ (I-B) 通常在 -78°C 至 $+40^{\circ}\text{C}$ 、优选 0°C 至 $+20^{\circ}\text{C}$ 的温度范围内进行。反应可以在常压下、升压或减压下 (例如 0.5 至 5 bar) 进行。反应通常在常压下进行。

[0095] 所描述的制备方法可通过下面的合成流程 (流程 1-3) 以举例的方式进行说明:

[0096] 流程 1

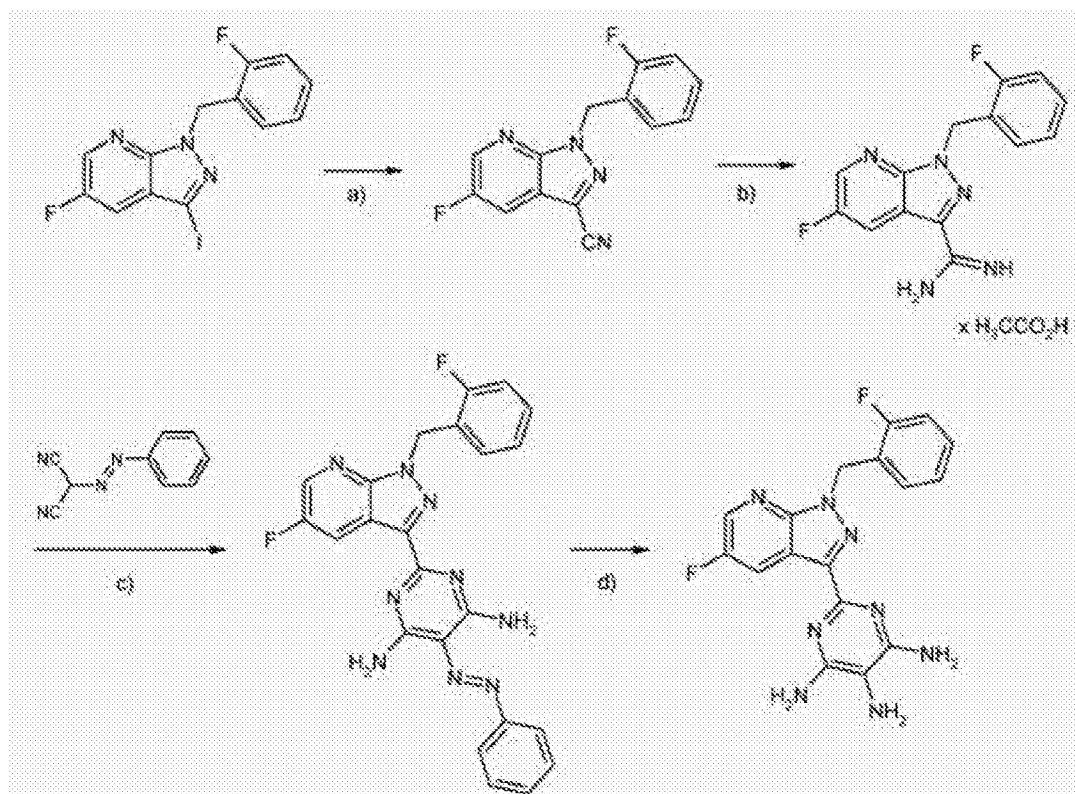
[0097]



[0098] [a] :Pd(PPh₃)₄、六丁基二锡 ;b) H₂、Pd-C ;c) 氯甲酸甲酯、吡啶]。

[0099] 流程 2

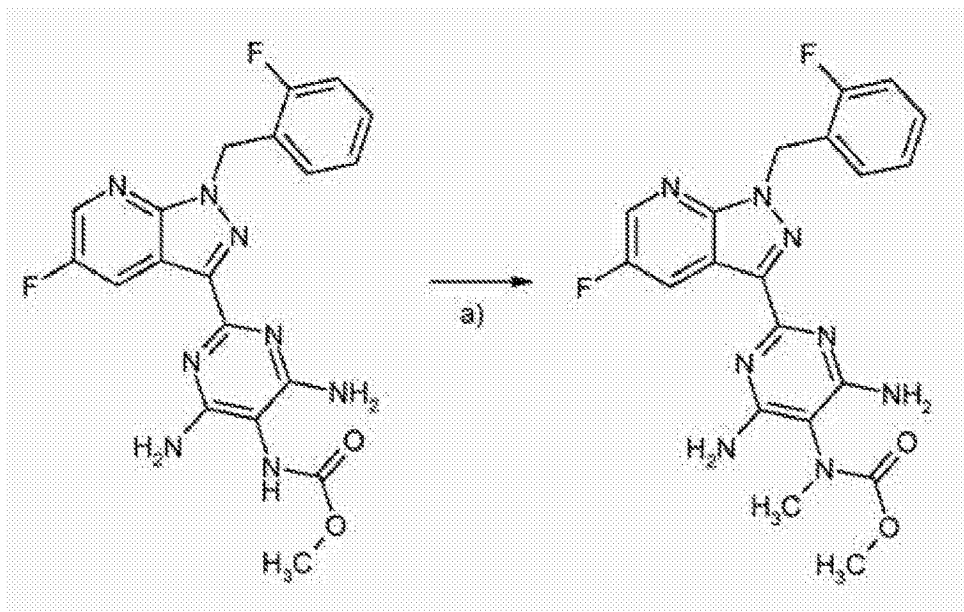
[0100]



[0101] [a): CuCN、DMSO ;b) :1. 甲醇钠、甲醇 2. 氯化铵、乙酸 ;c): 三乙胺 d): H_2 、Pd-C]。

[0102] 流程 3

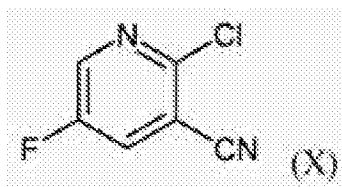
[0103]



[0104] [a) LiHMDS、碘代甲烷、THF]。

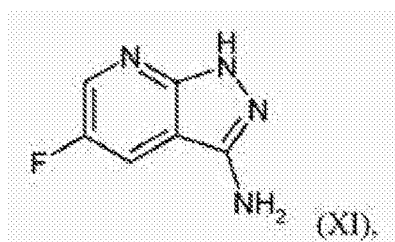
[0105] 式 (II) 的化合物可通过如下反应制备 :使式 (X) 的化合物在惰性溶剂中用水合肼环化,

[0106]



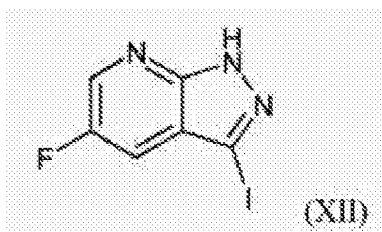
[0107] 形成通式 (XI) 的化合物,

[0108]

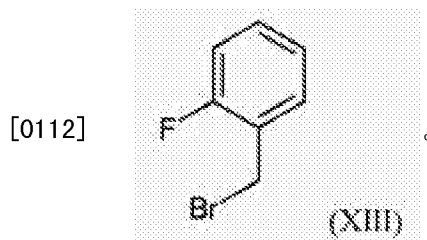


[0109] 然后在惰性溶剂中在适合的路易斯酸存在下将此化合物首先与亚硝酸异戊酯反应生成相应的重氮盐,然后用碘化钠将此盐直接转化成通式 (XII) 的化合物

[0110]



[0111] 然后在惰性溶剂中在适合的碱存在下使此化合物与通式 (XIII) 的化合物反应



[0113] 用于方法步骤 (X) $\rightarrow$ (XI) 的惰性溶剂是醇如甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇、叔丁醇或 1, 2- 乙二醇, 醚如乙醚、二噁烷、四氢呋喃、乙二醇二甲醚或二甘醇二甲醚, 烃如苯、二甲苯、甲苯、己烷、环己烷或石油馏分, 或其他溶剂如二甲基甲酰胺 (DMF)、二甲基亚砜 (DMSO)、*N,N'*-二甲基亚丙基脲 (DMPU)、*N*-甲基吡咯烷酮 (NMP)、吡啶、乙腈或水。同样地也可使用所述溶剂的混合物。优选 1, 2- 乙二醇。

[0114] 反应 (X) $\rightarrow$ (XI) 通常在 +60°C 至 +200°C、优选 +120°C 至 +180°C 的温度范围内进行。反应可以在常压下、升压或减压下 (例如 0.5 至 5 bar) 进行。反应通常在常压下进行。

[0115] 用于反应 (XI) $\rightarrow$ (XII) 的惰性溶剂例如是卤代烃如二氯甲烷、三氯甲烷、四氯甲烷、三氯乙烷或氯苯, 醚如乙醚、二噁烷、四氢呋喃、乙二醇二甲醚或二甘醇二甲醚, 或其他溶剂如二甲基甲酰胺 (DMF)、二甲基亚砜 (DMSO)、*N,N'*-二甲基亚丙基脲 (DMPU)、*N*-甲基吡咯烷酮 (NMP)、吡啶或乙腈。优选 DMF。

[0116] 用于方法步骤 (XI) $\rightarrow$ (XII) 的适合的路易斯酸是三氟化硼 / 乙醚配合物、硝酸铈 (IV) 铵 (CAN)、氯化锡 (II)、高氯酸锂、氯化锌 (II)、氯化铟 (III) 或溴化铟 (III)。优选三氟化硼 / 乙醚配合物。

[0117] 反应 (XI) $\rightarrow$ (XII) 通常在 -78°C 至 +40°C、优选 0°C 至 +20°C 的温度范围内进行。反应可以在常压下、升压或减压下 (例如 0.5 至 5 bar) 进行。反应通常在常压下进行。

[0118] 用于反应 (XII) + (XIII) $\rightarrow$ (II) 的惰性溶剂例如是卤代烃如二氯甲烷、三氯甲烷、四氯甲烷、三氯乙烷或氯苯, 醚如乙醚、二噁烷、四氢呋喃、乙二醇二甲醚或二甘醇二甲醚, 或其他溶剂如二甲基甲酰胺 (DMF)、二甲基亚砜 (DMSO)、*N,N'*-二甲基亚丙基脲 (DMPU)、*N*-甲基吡咯烷酮 (NMP)、吡啶、乙腈。优选 DMF。

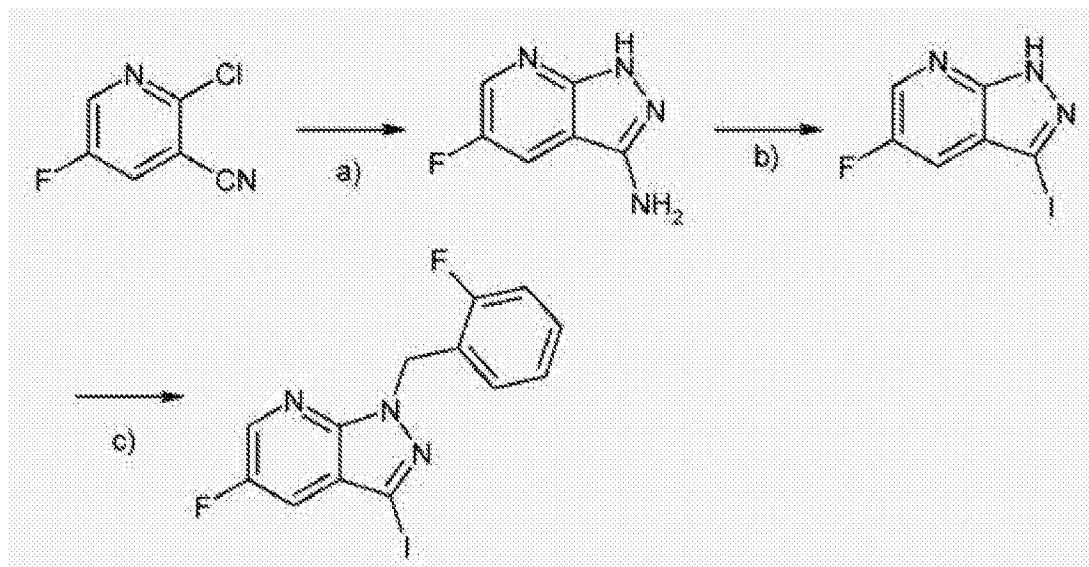
[0119] 用于方法步骤 (XII) + (XIII) $\rightarrow$ (II) 的适合的碱是碱金属氢化物如氢化钾或氢化钠, 碱金属碳酸盐如碳酸锂、碳酸钠、碳酸钾或碳酸铯, 碱金属碳酸氢盐如碳酸氢钠或碳酸氢钾, 碱金属醇盐如甲醇钠或甲醇钾、乙醇钠或乙醇钾或叔丁醇钾, 氨基化物如氨基钠、双 (三甲基甲硅烷基) 氨基锂、双 (三甲基甲硅烷基) 氨基钠或双 (三甲基甲硅烷基) 氨基钾或二异丙基氨基锂, 有机金属化合物如丁基锂或苯基锂, 或有机胺如三乙胺、二异丙基乙基胺、吡啶、1, 8-二氮杂双环 [5. 4. 0] 十一碳 -7- 烯 (DBU) 或 1, 5-二氮杂双环 [4. 3. 0] 壬 -5- 烯 (DBN)。优选碳酸铯。

[0120] 反应 (XII) + (XIII) $\rightarrow$ (II) 通常在 0℃ 至 +60℃、优选 +10℃ 至 +25℃ 的温度范围内进行。反应可以在常压下、升压或减压下（例如 0.5 至 5 bar）进行。反应通常在常压下进行。

[0121] 所描述的制备方法可通过下面的合成流程（流程 4）以举例的方式进行说明：

[0122] 流程 4

[0123]

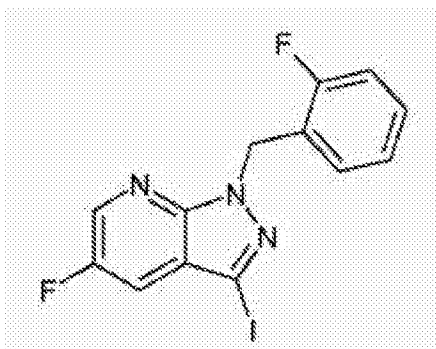


[0124] [a)：水合肼、1,2-乙二醇；b)：亚硝酸异戊酯、NaI、THF；b)：2-氟苄基溴、Cs₂CO₃、DMF；]。

[0125] 本发明进一步的主题包括化合物：

[0126] 5-氟-1-(2-氟苄基)-3-碘-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶

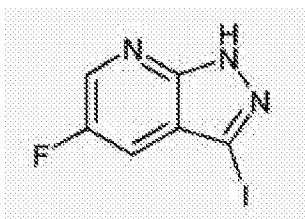
[0127]



[0128] 本发明进一步的主题包括化合物：

[0129] 5-氟-3-碘-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶

[0130]



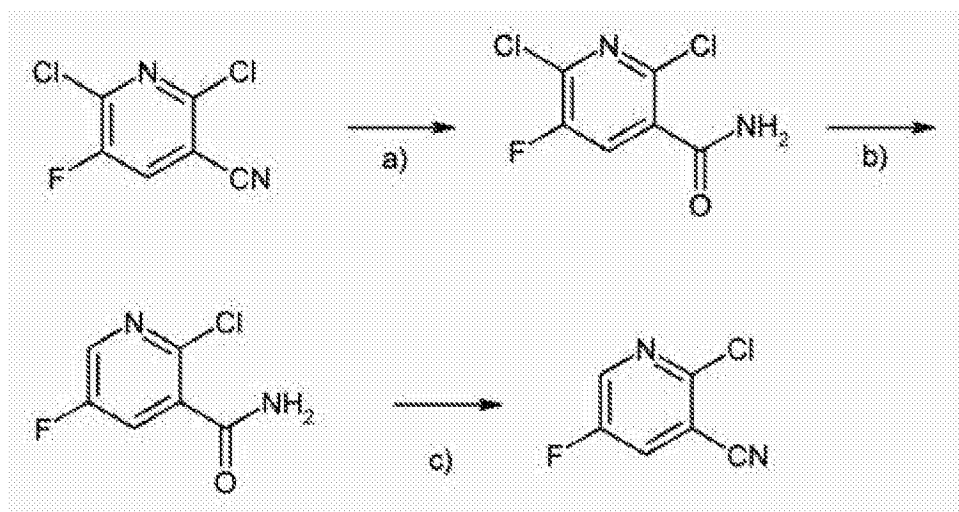
[0131] 式 (III) 和 (XIII) 的化合物是市售可得的、由文献已知的或可以类似于文献的方法制备的。

[0132] 式 (X) 的化合物由文献 [例如参见：Winn M., *J. Med. Chem.* 1993, 36,

2676-7688; EP 634 413-A1; CN 1613849-A; EP 1626045-A1; WO 2009/018415] 可知, 和可以类似于文献已知的方法制备或如下面合成流程所示 (流程 5) 制备的:

[0133] 流程 5

[0134]



[0135] [a]: 硫酸; b): 锌、甲醇、冰醋酸; c): 三氟乙酸酐、二氯甲烷]。

[0136] 根据本发明的化合物充当可溶性鸟苷酸环化酶的刺激剂并且与现有技术已知的化合物相比具有相同或者改善的治疗性能, 例如就它们的体内性能例如它们的药物代谢动力学和药效学行为和 / 或它们的剂量 - 活性关系和 / 或它们的安全性能来说。它们适合于治疗和 / 或预防人和动物的疾病。

[0137] 根据本发明的化合物引起血管舒张、抑制血小板聚集和降低血压、以及冠状动脉血流量增加。这些效果通过可溶性鸟苷酸环化酶的直接刺激和细胞内 cGMP 增加进行调节。另外, 根据本发明的化合物提高了增加 cGMP 水平的物质的效果, 所述物质例如 EDRF (内皮细胞衍生舒张因子)、NO 供体、原卟啉 IX、花生四烯酸或苯肼衍生物等。

[0138] 根据本发明的化合物适合于治疗和 / 或预防心血管、肺、血栓栓塞和纤维化方面的疾病。

[0139] 因此, 根据本发明的化合物可以在用于治疗和 / 或预防如下疾病的药物中使用: 心血管疾病例如高血压、急性和慢性心力衰竭、冠心病、稳定型和不稳定型心绞痛、外周血管和心血管疾病、心律失常、房性和室性心律失常及受损传导例如 I-III 度房室性传导阻滞 (AB 阻滞 I-III)、室上性快速型心律失常、心房颤动、心房扑动、心室颤动、心室扑动、室性快速型心律失常、扭转型室性心动过速、房性和室性早搏、AV- 结合性早搏、病窦综合征、晕厥、AV- 结节复返心动过速、沃 - 帕 - 怀综合征; 急性冠状动脉综合征 (ACS)、自身免疫心脏病 (心包炎、心内膜炎、Valvulitis、主动脉炎、心肌病)、休克如心源性休克、感染性休克和过敏性休克、动脉瘤、拳击者心肌病 (心室早发性收缩 (PVC)); 在治疗和 / 或预防如下疾病的药物中使用: 例如血栓栓塞疾病和缺血症如心肌缺血、心肌梗塞、中风、心脏肥厚、暂时性和缺血性发作、先兆子痫、炎症性心血管疾病、冠状动脉和外周动脉痉挛、水肿形成例如肺水肿、脑水肿、肾水肿或心力衰竭引起的水肿、末梢循环紊乱、再灌注损伤、动脉和静脉血栓形成、微白蛋白尿、心肌机能不全、内皮机能失常, 以预防再狭窄: 例如在血栓溶解疗法、经皮的腔内血管成形术 (PTA)、经腔冠状动脉血管成形术 (PTCA)、心脏移植和分流手术

之后,以及微血管和大血管损伤(血管炎)、纤维素蛋白原和低密度脂蛋白(LDL)水平增高和血纤维蛋白溶酶原活性剂抑制剂1(PAI-1)的浓度增加;以及在用于治疗 and / 或预防勃起功能障碍和女性性功能障碍的药物中。

[0140] 在本发明的范围内,术语心力衰竭也包括更特殊或相关的疾病类型,如急性代偿失调性心力衰竭、右心衰竭、左心衰竭、整体衰竭、缺血性心肌病、扩张性心肌病、肥厚型心肌病、自发性心肌病、先天性心脏缺损、心瓣膜缺损、心瓣膜缺损伴随的心力衰竭、二尖瓣狭窄、二尖瓣关闭不全、主动脉狭窄、主动脉瓣关闭不全、三尖瓣狭窄、三尖瓣关闭不全、肺动脉瓣狭窄、肺动脉瓣关闭不全、组合性心瓣膜缺损、心肌炎症(心肌炎)、慢性心肌炎、急性心肌炎、病毒性心肌炎、糖尿病性心力衰竭、酒精中毒性心肌病、心脏存储疾病和舒张与收缩性心力衰竭。

[0141] 另外,根据本发明的化合物也可用于治疗 and / 或预防动脉硬化、损伤性脂类代谢症血、血脂蛋白过少症、血脂障碍、高甘油三酯血症、高脂血症、高胆固醇血症、无 β 脂蛋白血症、谷固醇血症、黄瘤症、丹吉尔病、肥胖症、多脂症以及治疗 and / 或预防组合性高脂血症和代谢综合征。

[0142] 根据本发明的化合物另外可用于治疗 and / 或预防原发性和继发性雷诺现象、微循环功能损伤、跛脚、末梢和自主神经病、糖尿病性微血管病、糖尿病性视网膜病、四肢糖尿病性溃疡、坏疽、CREST 综合征、红斑病(Erythematose)、甲癣、风湿病和用于促进创伤愈合。

[0143] 根据本发明的化合物另外还适合于治疗泌尿外科疾病例如良性前列腺综合征(BPS)、良性前列腺增生(BPH)、良性前列腺增大(BPE)、膀胱出口阻塞(BOO)、下泌尿道综合征(LUTS,包括猫尿路综合征(FUS))、泌尿生殖系统疾病包括膀胱神经性活动过度(OAB)和(IC)、失禁(UI)例如混合性尿失禁、急迫性尿失禁、应激性尿失禁或溢出性尿失禁(MUI, UUI, SUI, OUI)、骨盆痛、男性和女性泌尿生殖系统器官的良性和恶性疾病。

[0144] 根据本发明的化合物另外还适合于治疗 and / 或预防肾病,特别是急性和慢性肾功能不全以及急性和慢性肾衰竭。在本发明的范围内,术语肾功能不全包括其急性和慢性症状以及基本的或相关的肾脏疾病如:肾脏血流灌注不足、透析性低血压、阻塞性尿路病、肾小球病、肾小球肾炎、急性肾小球肾炎、肾小球硬化症、小管间质性病、肾病如原发性和先天性肾脏疾病、肾炎、免疫性肾脏疾病如肾脏移植排斥和免疫复合物诱发的肾脏疾病、毒物质诱发的肾病、造影剂诱发的肾病、糖尿病性和非糖尿病性肾病、肾盂肾炎、肾囊肿、肾硬变、高血压肾硬变和肾病变综合征,所述疾病在诊断上例如可具有如下特征:异常减少的肌酐和 / 或水排泄、异常增高的尿、氮、钾和 / 或肌酐血浓度、改变的肾酶活性,例如谷氨酰胺合成酶、改变的尿渗透性或尿量、增加的微白蛋白尿、大蛋白尿、肾小球和微动脉上的损伤(Läsionen an Glomerula und Arteriolen)、肾小管扩张、高磷酸酯酶血症和 / 或透析需要。本发明还包括本发明的化合物用于治疗 and / 或预防肾功能不全后遗症的用途,例如肺水肿、心力衰竭、尿毒症、贫血、电解质紊乱(例如高钙血症、低钠血症)以及骨病和碳水化合物代谢紊乱。

[0145] 另外,根据本发明的化合物还适合于治疗 and / 或预防哮喘病、肺动脉压过高(PAH)和肺动脉高压(PH)的其它形式包括左心疾病、HIV、镰状细胞贫血、血栓栓塞(CTEPH)、Sarkoidose、COPD 或肺纤维化伴随的肺动脉高压、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、急性肺损伤(ALI)、 α -1-抗胰蛋白酶缺乏(AATD)、肺纤维化、肺气肿(例

如抽烟诱发的肺气肿)和囊性纤维化(CF)。

[0146] 本发明描述的化合物还为用于控制特征在于 NO/cGMP 系统失调的中枢神经系统疾病的活性物质。它们特别适合在认知缺损后用于提高知觉、注意力、学习或记忆力,所述认知缺损如特别是伴随着情景/疾病/综合征发生的那些,如轻度认知缺损、伴随年老而来的学习和记忆力减退、伴随年老而来的记忆丧失、血管性痴呆、颅脑创伤、中风、中风后发生的痴呆(中风后痴呆)、创伤后颅脑创伤、一般性注意集中障碍、儿童学习和记忆力问题方面的注意集中障碍、阿尔茨海默病、路易体痴呆、额叶退化痴呆包括皮克斯综合症、帕金森病、渐进性核麻痹、皮质延髓退化痴呆、肌萎缩侧索硬化症(ALS)、亨廷顿舞蹈病、脱髓鞘症、多发性硬化症、丘脑退化、克-雅病痴呆、HIV 痴呆、伴有痴呆的精神分裂或柯萨可夫精神病。它们也适合于治疗和/或预防中枢神经系统障碍如焦虑状态、紧张和抑郁、中枢神经相关的性功能障碍和睡眠障碍、和用于控制食物、兴奋剂和上瘾性物质摄取的病理障碍。

[0147] 根据本发明的化合物另外还适合于控制脑血流量并从而代表了控制偏头疼的有效试剂。它们也适合于预防和控制大脑梗死后遗症(大脑中风)如中风、大脑缺血和颅脑创伤。根据本发明的化合物同样可用于控制疼痛和耳鸣状况。

[0148] 另外,根据本发明的化合物有抗炎作用并因此可作为抗炎剂用于治疗和/或预防脓毒症(SIRS)、多器官衰竭(MODS, MOF)、肾脏的炎症性障碍、慢性肠炎(IBD、克罗恩病、UC)、胰腺炎、腹膜炎、类风湿病、炎症性皮肤病和炎症性眼病。

[0149] 此外,根据本发明的化合物也可用于自身免疫疾病的治疗和/或预防。

[0150] 根据本发明的化合物还适合于治疗和/或预防内脏器官如肺、心、肾、骨髓的纤维化疾病并特别是肝的纤维化疾病,以及皮肤纤维化和纤维化眼病。在本发明的范围内,术语纤维化疾病特别包括下面的术语:肝纤维化、肝硬化、肺纤维化、心肌心内膜纤维化、肾病、肾小球肾炎、间质性肾纤维化、糖尿病引起的纤维化损害、骨髓纤维化和类似的纤维化疾病、硬皮病、硬斑病、瘢痕疙瘩、肥厚型疤痕(以及手术操作之后)、痣、糖尿病性视网膜病、增殖性玻璃体视网膜病变和结缔组织疾病(例如结节病)。

[0151] 根据本发明的化合物还适合于控制例如由于青光眼手术造成的术后疤痕。

[0152] 根据本发明的化合物也可在老化和角质化皮肤情况下美容性应用。

[0153] 另外,根据本发明的化合物适合于治疗和/或预防肝炎、赘生物、骨质疏松、青光眼和胃轻瘫。

[0154] 本发明进一步提供根据本发明的化合物在用于疾病特别是上述疾病的治疗和/或预防中的用途。

[0155] 本发明进一步提供根据本发明的化合物用于治疗 and / 或预防如下疾病的用途:心力衰竭、心绞痛、高血压、肺动脉高压、缺血症、血管疾病、肾衰竭、血栓栓塞疾病、纤维化疾病和动脉硬化。

[0156] 本发明进一步提供根据本发明的化合物在用于治疗和/或预防如下疾病的方法中的用途:心力衰竭、心绞痛、高血压、肺动脉高压、缺血症、血管疾病、肾衰竭、血栓栓塞疾病、纤维化疾病和动脉硬化。

[0157] 本发明进一步提供根据本发明的化合物在制备用于治疗 and / 或预防疾病特别是上述疾病的药物中的用途。

[0158] 本发明进一步提供根据本发明的化合物在制备用于治疗 and / 或预防如下疾病的

药物中的用途：心力衰竭、心绞痛、高血压、肺动脉高压、缺血症、血管疾病、肾衰竭、血栓栓塞疾病、纤维化疾病和动脉硬化。

[0159] 本发明进一步提供一种用有效量的至少一种根据本发明的化合物治疗和 / 或预防疾病、特别是上述疾病的方法。

[0160] 本发明进一步提供一种用有效量的至少一种根据本发明的化合物治疗和 / 或预防如下疾病的方法：心力衰竭、心绞痛、高血压、肺动脉高压、缺血症、血管疾病、肾衰竭、血栓栓塞疾病、纤维化疾病和动脉硬化。

[0161] 根据本发明的化合物可单独使用，或者，如需要的话，与其它活性物质结合使用。本发明进一步提供尤其是用于治疗 / 或预防上述疾病的药物，所述药物包含至少一种根据本发明的化合物和一种或多种另外的、活性物质。适合的活性物质组合优选的例子包括：

[0162] • 有机的硝酸盐和 NO 供体，例如硝普钠、硝化甘油、单硝酸异山梨酯、二硝酸异山梨酯、吗多明或 SIN-1、和吸入性 NO；

[0163] • 抑制环一磷酸鸟苷 (cGMP) 分裂的化合物，例如，磷酸二酯酶 (PDE) 1, 2 和 / 或 5 抑制剂，特别是 PDE 5 抑制剂如昔多芬、伐地那非和他达拉非；

[0164] • 具有抗凝血作用的试剂，例如并优选选自血小板凝集抑制剂组、抗凝血剂组或血纤维蛋白溶酶原物质组；

[0165] • 降低血压的活性物质，例如并优选选自下组：钙拮抗剂、血管紧张素 AII 拮抗剂、ACE 抑制剂、内皮素拮抗剂、肾素抑制剂、 α -受体阻滞剂、 β -受体阻滞剂、矿质皮质激素受体拮抗剂，和利尿剂组；和 / 或

[0166] • 改变脂类代谢的活性物质，例如并优选选自甲状腺受体激动剂、胆固醇合成抑制剂例如并优选 HMG-CoA 还原酶抑制剂或角鲨烯合成抑制剂组，ACAT 抑制剂、CETP 抑制剂、MTP 抑制剂、PPAR- α 、PPAR- γ 和 / 或 PPAR- δ 激动剂、胆固醇吸收抑制剂、脂肪酶抑制剂、多聚胆汁酸吸附剂、胆汁酸重吸收抑制剂和脂蛋白(a)拮抗剂组；

[0167] 具有抗血栓形成活性的试剂优选指的是选自血小板凝集抑制剂组、抗凝血剂组或血纤维蛋白溶酶原物质组的化合物。

[0168] 在本发明一个优选的实施方案中，根据本发明的化合物与血小板凝集抑制剂例如并优选阿司匹林、氯吡格雷、噻氯吡啶或双嘧达莫结合给药。

[0169] 在本发明一个优选的实施方案中，根据本发明的化合物与凝血酶抑制剂，例如和优选地希美加群、达比加群、美拉加群、比伐卢定或克赛结合给药。

[0170] 在本发明一个优选的实施方案中，根据本发明的化合物与 GPIIb/IIIa 拮抗剂例如并优选替罗非班或阿昔单抗结合给药。

[0171] 在本发明一个优选的实施方案中，根据本发明的化合物与 Xa 因子抑制剂结合给药：所述 Xa 因子抑制剂例如并优选利伐沙班 (BAY 59-7939)、DU-176b、阿哌沙班、奥米沙班、非地沙班、雷扎沙班、磺达肝癸钠、艾卓肝素、PMD-3112、YM-150、KFA-1982、EMD-503982、MCM-17、MLN-1021、DX 9065a、DPC 906、JTV 803、SSR-126512 或 SSR-128428。

[0172] 在本发明一个优选的实施方案中，根据本发明的化合物与肝素或与低分子量 (LMW) 肝素衍生物结合给药。

[0173] 在本发明一个优选的实施方案中，根据本发明的化合物与维生素 K 拮抗剂例如并

优选香豆素结合给药。

[0174] 降低血压的试剂优选理解为指的是选自下组的化合物：钙拮抗剂、血管紧张素 AII 拮抗剂、ACE 抑制剂、内皮素拮抗剂、肾素抑制剂、 α -受体阻滞剂、 β -受体阻滞剂、矿质皮质激素受体拮抗剂和利尿剂。

[0175] 在本发明一个优选的实施方案中，根据本发明的化合物与钙拮抗剂例如并优选硝苯地平、氨氯地平、维拉帕米或地尔硫卓结合给药。

[0176] 在本发明一个优选的实施方案中，根据本发明的化合物与 α -1 受体阻滞剂例如并优选哌唑嗪结合给药。

[0177] 在本发明一个优选的实施方案中，根据本发明的化合物与 β 受体阻滞剂结合给药，所述 β 受体阻滞剂例如并优选普萘洛尔、阿替洛尔、噻吗洛尔、吲哚洛尔、烯丙洛尔、氧烯洛尔、喷布洛尔、布洛洛尔、美替洛尔、纳多洛尔、甲吲洛尔、卡拉洛尔、索他洛尔、美托洛尔、倍他洛尔、塞利洛尔、比索洛尔、卡替洛尔、艾司洛尔、拉贝洛尔、卡维洛尔、阿达洛尔、兰地洛尔、奈比洛尔、依泮洛尔或布新洛尔。

[0178] 在本发明一个优选的实施方案中，根据本发明的化合物与血管紧张素 AII 拮抗剂例如并优选氯沙坦、坎地沙坦、缬沙坦、替米沙坦或恩布沙坦结合给药。

[0179] 在本发明一个优选的实施方案中，根据本发明的化合物与 ACE 抑制剂结合给药，所述 ACE 抑制剂例如并优选依那普利、卡托普利、赖诺普利、雷米普利、地拉普利、福辛普利、奎诺普利、培哚普利或川多普利。

[0180] 在本发明一个优选的实施方案中，根据本发明的化合物与内皮素拮抗剂例如并优选波生坦、达卢生坦、安立生坦或西他生坦结合给药。

[0181] 在本发明一个优选的实施方案中，根据本发明的化合物与肾素抑制剂例如并优选阿利吉仑、SPP-600 或 SPP-800 结合给药。

[0182] 在本发明一个优选的实施方案中，根据本发明的化合物与矿质皮质激素受体拮抗剂例如并优选螺内酯或依普利酮结合给药。

[0183] 在本发明一个优选的实施方案中，根据本发明的化合物与如下物质结合给药：袢利尿剂例如呋塞米、托拉塞米、布美他尼和吡咯他尼，保钾利尿剂例如阿米洛利和氨苯蝶啶，醛固酮拮抗剂例如螺内酯、烯丙酮酸钾和依普利酮以及噻嗪类利尿剂例如氢氯噻嗪、氯噻酮、烯帕胺和吲达帕胺。

[0184] 改变脂类代谢的活性物质优选理解为是指选自如下各组的化合物：CETP 抑制剂、甲状腺受体激动剂、胆固醇合成抑制剂如 HMG-CoA 还原酶抑制剂或角鲨烯合成抑制剂组、ACAT 抑制剂、MTP 抑制剂、PPAR- α 、PPAR- γ 和 / 或 PPAR- δ 激动剂、胆固醇吸收抑制剂、多聚胆汁酸吸附剂、胆汁酸重吸收抑制剂、脂肪酶抑制剂和脂蛋白拮抗剂。

[0185] 在本发明一个优选的实施方案中，根据本发明的化合物与 CETP 抑制剂例如并优选达塞曲匹、BAY 60-5521、安塞曲匹或 CETP 疫苗 (CETi-1) 结合给药。

[0186] 在本发明一个优选的实施方案中，根据本发明的化合物与甲状腺受体激动剂例如并优选 D- 甲状腺素、3, 5, 3'-碘塞罗宁 (T3)、CGS 23425 或阿昔替罗 (CGS 26214) 结合给药。

[0187] 在本发明一个优选的实施方案中，根据本发明的化合物与选自他汀类的 HMG-CoA 还原酶抑制剂结合给药，所述他汀类例如并优选洛伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、氟伐他汀、

阿托伐他汀、罗苏伐他汀或匹伐他汀。

[0188] 在本发明一个优选的实施方案中,根据本发明的化合物与角鲨烯合成抑制剂例如并优选 BMS-188494 或 TAK-475 结合给药。

[0189] 在本发明一个优选的实施方案中,根据本发明的化合物与 ACAT 抑制剂例如并优选阿伐麦布、甲亚油酰胺、帕替麦布、依鲁麦布或 SMP-797 结合给药。

[0190] 在本发明一个优选的实施方案中,根据本发明的化合物与 MTP 抑制剂例如并优选英普他牌、BMS-201038, R-103757 或 JTT-130 结合给药。

[0191] 在本发明一个优选的实施方案中,根据本发明的化合物与 PPAR- γ 激动剂例如并优选匹格列酮或罗西格列酮结合给药。

[0192] 在本发明一个优选的实施方案中,根据本发明的化合物与 PPAR- δ 激动剂例如并优选 GW 501516 或 BAY 68-5042 结合给药。

[0193] 在本发明一个优选的实施方案中,根据本发明的化合物与胆固醇吸收抑制剂例如并优选依泽替米贝、替奎安或帕马昔结合给药。

[0194] 在本发明一个优选的实施方案中,根据本发明的化合物与脂肪酶抑制剂结合给药,所述脂肪酶抑制剂优选的例子是奥利司他。

[0195] 在本发明一个优选的实施方案中,根据本发明的化合物与多聚胆汁酸吸收剂例如并优选考来烯胺、考来替泊、考来索文 (Colesolvam)、考来胶或考来替麦 (Colestimid) 结合给药。

[0196] 在本发明一个优选的实施方案中,根据本发明的化合物与胆汁酸重吸收抑制剂例如并优选 ASBT (= IBAT) 抑制剂例如 AZD-7806、S-8921、AK-105、BARI-1741、SC-435 或 SC-635 结合给药。

[0197] 在本发明一个优选的实施方案中,根据本发明的化合物与脂蛋白酯拮抗剂例如并优选 Gemcabene calcium (CI-1027) 或烟酸结合给药。

[0198] 本发明进一步提供包含至少一种根据本发明的化合物、通常连同一种或多种惰性、无毒、药物上适合的助剂的药物,以及用于上面所述目的用途。

[0199] 根据本发明的化合物可全身和 / 或局部作用。为此目的,它们可以适合的方式给药,例如通过口服给药、经肠胃给药、经肺给药、经鼻给药、舌下给药、经舌给药、含服、直肠给药、真皮给药、经皮给药、结膜给药、耳道给药或作为移植片或支架给药。

[0200] 对于这些给药途径,根据本发明的化合物可以适合的给药方式给药。

[0201] 口服给药的适合给药方式是如下那些方式:根据现有技术工作的方式,迅速释放和 / 或以改良的方法释放根据本发明的化合物的给药方式,它们包含结晶和 / 或无定形和 / 或溶解的形式的根据本发明的化合物,例如片剂 (未包衣片剂或例如用控制本发明的化合物释放的胃液耐受的或延迟溶解的或不溶性的包衣进行包衣的片剂)、在口腔中迅速碎裂的片剂或薄膜 / 薄片、薄膜 / 冻干体、胶囊 (例如硬胶囊或软胶囊)、糖衣片剂、颗粒剂、丸剂、粉剂、乳剂、混悬剂、气溶胶或溶液。

[0202] 非经肠给药可以绕过吸收步骤 (例如静脉内、动脉内、贲门内、脊柱内或腰内) 或包括吸收 (例如:肌肉吸收、皮下吸收、皮内吸收、经皮吸收或腹膜内吸收)。适合于非经肠给药的给药形式包括溶液、混悬液、乳液、冻干体或无菌粉体形式的用于注射和输注的制剂。

[0203] 对于其它给药途径, 合适的例子是吸入的药物形式 (包括粉体吸入器、喷雾器)、滴鼻剂、溶液或喷雾剂、用于舌、舌下或含服给药的片剂、薄膜 / 薄片或胶囊、栓剂、耳或眼制剂、阴道胶囊、水混悬液 (洗剂、震荡合剂)、亲脂性混悬剂、软膏、霜剂、经皮治疗体系 (例如贴片)、乳剂 (Milch)、糊剂、泡沫、喷洒粉剂、植入物或支架。

[0204] 优选口服给药或非经肠给药, 尤其是口服给药。

[0205] 根据本发明的化合物可以转化成所述的给药形式。这可以由本身已知的方式、通过与惰性、无毒、药物适合的助剂混合来完成。这些助剂尤其包括载体 (例如微晶纤维素、乳糖、甘露醇)、溶剂 (例如液体聚乙二醇)、乳化剂和分散剂或润湿剂 (例如十二烷基硫酸钠、聚氧失水山梨糖醇油酸酯)、粘合剂 (例如聚乙烯吡咯烷酮)、合成和天然的聚合物 (例如清蛋白)、稳定剂 (例如抗氧化剂, 例如抗坏血酸)、色料 (例如: 无机颜料, 例如铁氧化物) 以及香料和 / 或气味矫正剂。

[0206] 已经发现, 在经肠胃给药的情况下通常有利的是, 大约 0.001-1mg/kg、优选大约 0.01-0.5 mg/kg 体重的给药量实现了有效的结果。在口服给药的情况下, 剂量为大约 0.01-100 mg/kg, 优选大约 0.01-20 mg/kg 和最优选 0.1-10 mg/kg 体重。

[0207] 然而, 可能必需的是偏离所述量, 特别是根据体重变化、给药途径、对活性物质的个体反应、制剂的本性和给药发生的时间或间隔而变化。例如, 在某些情况下, 小于上述最小量可能是足够的, 然而在其它情况下所述上限必须被超过。在相对大量给药的情况下, 值得推荐的是在一天过程中将这些分成单独的几剂。

[0208] 下面的具体实施例说明本发明。本发明并不局限于所述实施例。

[0209] 除非另外说明, 下面试验和实施例中的百分比数据是重量百分比; 份数是重量份。在每种情况下溶剂比、稀释比和液 / 液溶液的浓度数据都是基于体积。

[0210] A. 实施例

[0211] 简写和缩写:

[0212]	aq.	水溶液
[0213]	ber.	计算值
[0214]	br s	宽单峰 (NMR 中)
[0215]	DCI	直接化学电离 (MS 中)
[0216]	dec.	分解点
[0217]	DMF	二甲基甲酰胺
[0218]	DMSO	二甲基亚砷
[0219]	DSC	动态差示量热法
[0220]	d. TH	理论值的 (在产率中)
[0221]	eq.	当量
[0222]	ESI	电喷射电离 (MS 中)
[0223]	Et	乙基
[0224]	gef.	测量值
[0225]	h	小时
[0226]	HPLC	高压高效液相色谱
[0227]	HRMS	高分辨质谱

[0228]	konz.	浓缩的
[0229]	LC-MS	液相色谱质谱联动
[0230]	LiHMDS	六甲基二硅氮化(disilazid)锂
[0231]	Me	甲基
[0232]	min	分钟
[0233]	MS	质谱法
[0234]	NMR	核磁共振波谱法
[0235]	Pd ₂ dba ₃	三(二亚苄基丙酮)二钯
[0236]	Ph	苯基
[0237]	PLM	偏光显微镜
[0238]	RT	室温
[0239]	R _t	保留时间(HPLC中)
[0240]	TGA	热重分析
[0241]	THF	四氢呋喃
[0242]	UV	紫外分光法
[0243]	v/v	(溶液的)体积/体积比。

[0244] LC/MS 方法:

[0245] 方法1: MS 仪器类型:Waters ZQ;HPLC 装置类型:Agilent 1100 系列;UV DAD;柱:Thermo Hypersil GOLD 3 μ 20 mm x 4 mm;流动相A:1 l 水 + 0.5 ml 50% 浓度的甲酸,流动相B:1 l 乙腈 + 0.5 ml 50%浓度的甲酸;梯度:0.0 min 100% A $\rightarrow$ 3.0 min 10% A $\rightarrow$ 4.0 min 10% A $\rightarrow$ 4.1 min 100% A (流速 2.5 ml/min);炉:55 $^{\circ}$ C;流速:2 ml/min;UV 检测:210 nm。

[0246] 方法2: 仪器:Waters ACQUITY SQD UPLC系统;柱:Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 μ 50 $\times$ 1 mm;流动相A:1 l 水 + 0.25 ml 99%浓度的甲酸,流动相B:1 l 乙腈 + 0.25 ml 99%浓度的甲酸;梯度:0.0 min 90% A $\rightarrow$ 1.2 min 5% A $\rightarrow$ 2.0 min 5% A;炉:50 $^{\circ}$ C;流速:0.40 ml/min;UV 检测:210 - 400 nm。

[0247] 方法3: 仪器:Micromass Quattro Premier,带有 Waters UPLC Acquity;柱:Thermo Hypersil GOLD 1.9 μ 50 mm x 1 mm;流动相A:1 l 水 + 0.5 ml 50%浓度的甲酸,流动相B:1 l 乙腈 + 0.5 ml 50%浓度的甲酸;梯度:0.0 min 90% A $\rightarrow$ 0.1 min 90% A $\rightarrow$ 1.5 min 10% A $\rightarrow$ 2.2 min 10% A;炉:50 $^{\circ}$ C;流速:0.33 ml/min;UV 检测:210 nm。

[0248] 通用方法:

[0249] PLM: 偏光显微镜检查用带有 Leica DM 显微镜的 Clemex PS3 偏光显微镜粒度体系进行,所述体系装有 50X、100X、200X 和 500X 镜片、高分辨单色 1600x1200 像素数字相机和电动 X-Y Marzhauser 操作台(通过 Clemex ST-2000 控制器控制)。在玻片(76x26 mm)上在油滴中测定结晶材料样品,样品用盖玻片(22x40 mm)覆盖。

[0250] DSC: 通过动态差示量热法测定熔点。用装有 TS0801R0 样品机器人和 STAR[®] 软件的 Mettler-Toledo 823[°] DSC 仪器进行测定。称出来大约 1.5-3 mg 样品放入小铝锅中,然后将其用穿孔的盖封闭。在 30-400 $^{\circ}$ C 的温度范围内以 10 $^{\circ}$ C/min 的加热速率和在 30 ml/min 的氩气流速下测定热流。

[0251] TGA: 用装有 TS0801R0 样品机器人和 STAR[®] 软件的 Mettler-Toledo TGA/SDTA851[°] TGA 仪器进行热重分析。称出来大约 1.5–3 mg 样品放入小的开放铝锅中 (100 μ l)。在 30–400 $^{\circ}$ C 的温度范围内以 10 $^{\circ}$ C /min 的加热速率和在 30 ml/min 的氩气流速下测定样品重量。

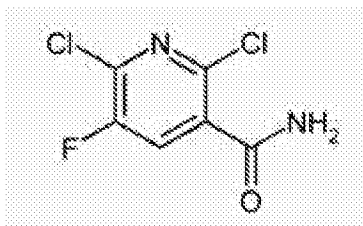
[0252] 根据工业标准 DIN-ISO 17025 用本领域技术人员已知的方法, 由 Currenta GmbH & Co. 进行元素分析。

[0253] 起始化合物和中间体:

[0254] 实施例 1A

[0255] 2, 6- 二氯 -5- 氟烟酰胺

[0256]



[0257] 将 25 g (130.90 mmol) 2, 6- 二氯 -5- 氟 -3- 氰基吡啶在浓硫酸 (125 ml) 中的悬浮液在 60–65 $^{\circ}$ C 下搅拌 1 h。冷却到 RT 后, 将烧瓶的内容物倾倒入冰水中并用乙酸乙酯 (每次 100 ml) 萃取三次。将合并的有机相用水 (100 ml) 洗涤, 然后用饱和的碳酸氢钠水溶液 (100 ml) 洗涤, 干燥和在旋转蒸发器上浓缩。将得到的材料在高真空下干燥。

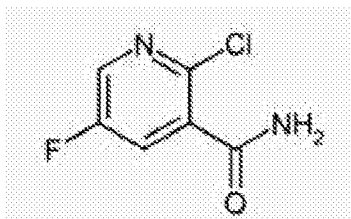
[0258] 收率: 24.5 g (理论值的 90%)

[0259] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7.95 (br s, 1H), 8.11 (br s, 1H), 8.24 (d, 1H)。

[0260] 实施例 2A

[0261] 2- 氯 -5- 氟烟酰胺

[0262]



[0263] 在 RT 下, 将 44 g (210.58 mmol) 2, 6- 二氯 -5- 氟烟酰胺加入到 21.9 g (335.35 mmol) 锌在甲醇 (207 ml) 中的悬浮液中。然后加入乙酸 (18.5 ml), 将该混合物在搅拌下回流加热 24h。然后将烧瓶内容物从锌中倾析出来, 加入乙酸乙酯 (414 ml) 和饱和碳酸氢钠水溶液 (414 ml), 接着剧烈搅拌。随后将反应混合物通过硅藻土抽吸过滤和将过滤产物用乙酸乙酯 (每次 517 ml) 进一步洗涤三次。分离出有机相和用乙酸乙酯 (258 ml) 洗涤水相。将合并的有机相用饱和的碳酸氢钠水溶液 (414 ml) 洗涤一次, 干燥和真空下浓缩。将二氯甲烷 (388 ml) 加入到以此方式得到的晶体中, 和将混合物搅拌 20 min。将该混合物再次抽吸过滤, 用乙醚进一步洗涤和吸干。

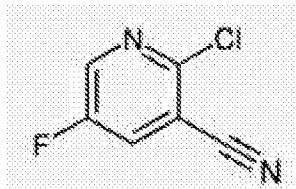
[0264] 收率: 20.2 g (理论值的 53%)

[0265] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.87 (br s, 1H), 7.99 (dd, 1H), 8.10 (br s, 1H), 8.52 (d, 1H)。

[0266] 实施例 3A

[0267] 2-氯-5-氟烟碱腈(nicotinonitril)

[0268]



[0269] 将 81.2 ml (582.25 mmol) 三乙胺加入到 46.2 g (264.66 mmol) 2-氯-5-氟烟酰胺在二氯甲烷 (783 ml) 中的悬浮液中,并冷却到 0℃。然后,在搅拌下,缓慢滴加 41.12 ml (291.13 mmol) 三氟乙酸酐和将该混合物在 0℃下进一步搅拌 1.5 h。随后将反应溶液用饱和碳酸氢钠水溶液(每次 391 ml)洗涤两次,干燥和真空下浓缩。

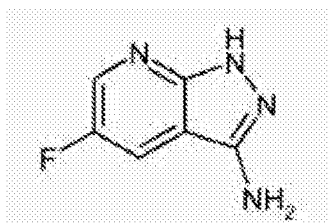
[0270] 收率:42.1 g (理论值的 90%)

[0271] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.66 (dd, 1H), 8.82 (d, 1H)。

[0272] 实施例 4A

[0273] 5-氟-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-胺

[0274]



[0275] 首先将 38.5 g (245.93 mmol) 2-氯-5-氟烟碱腈的悬浮液加到 1,2-乙二醇 (380 ml) 中,然后加入水合肼 (119.6 ml, 2.459 mol)。在搅拌下回流加热 4h。冷却时析出产物。向该黄色晶体中加入水 (380 ml),和在 RT 下搅拌 10 min。然后将该悬浮液在玻璃料上抽吸过滤,并将过滤产物用水 (200 ml) 和用 -10℃的冷 THF (200 ml) 进一步洗涤。残余物在高真空下在五氧化二磷上干燥。

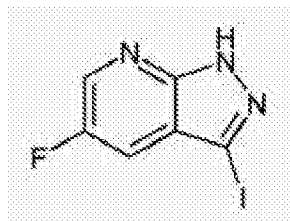
[0276] 收率:22.8 g (理论值的 61%)

[0277] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 5.54 (s, 2H), 7.96 (dd, 1H), 8.38 (m, 1H), 12.07 (m, 1H)。

[0278] 实施例 5A

[0279] 5-氟-3-碘-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶

[0280]



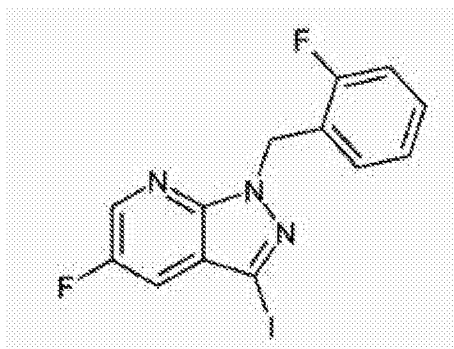
[0281] 首先将 10 g (65.75 mmol) 5-氟-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-胺加到 THF (329 ml) 中,并将该混合物冷却到 0℃。然后缓慢加入 16.65 ml (131.46 mmol) 三氟化硼乙醚配合物。将该反应混合物进一步冷却到 -10℃。然后缓慢加入 10.01 g (85.45 mmol) 亚硝酸异戊酯在 THF (24.39 ml) 中的溶液中,将该混合物进一步搅拌 30 min。将该混合物用冷乙醚 (329 ml) 稀释和将所得固体过滤分离。将如此制备的重氮盐分批地加入到 12.81 g (85.45 mmol) 碘化钠在丙酮 (329 ml) 中的 0℃ 冷溶液中,将该混合物在 RT 下进一步搅拌 30 min。将该反应混合物倒入冰水 (1.8 l) 中和用乙酸乙酯 (每次 487 ml) 萃取两次。将收集的有机相用饱和的氯化钠水溶液 (244 ml) 洗涤,干燥、过滤和浓缩。这样得到 12.1 g (86% 纯度,理论值的 60%) 褐色固体形式的所需化合物。粗产物进行反应而无需进一步纯化。

[0282] LC-MS (方法 1): $R_t = 1.68 \text{ min}$; MS (ESIpos): $m/z = 264 \text{ (M+H)}^+$ 。

[0283] 实施例 6A

[0284] 5-氟-1-(2-氟苄基)-3-碘-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶

[0285]



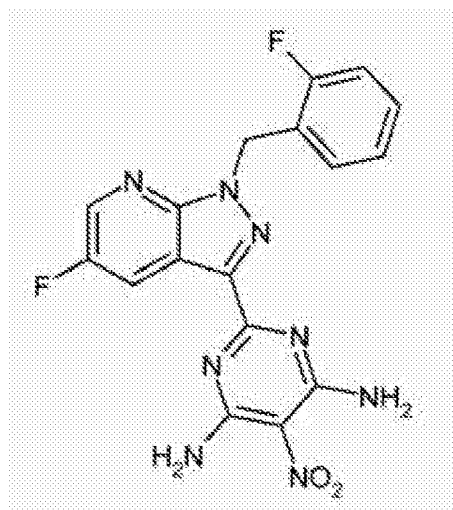
[0286] 将 141 g (462.11 mmol) 实施例 5A 的化合物导入到 DMF (2538 ml) 中,然后加入 96.09 g (508.32 mmol) 2-氟苄基溴和 165.62 g (508.32 mmol) 碳酸铯。将该混合物在 RT 下搅拌两小时。然后将该反应混合物倒入饱和的氯化钠水溶液 (13670 ml) 中并用乙酸乙酯 (5858 ml) 萃取两次。将收集的有机相用饱和的氯化钠水溶液 (3905 ml) 洗涤、干燥、过滤和浓缩。残余物在硅胶上色谱分离 (流动相:石油醚/乙酸乙酯 97:3) 并将各产物级分浓缩。将所得固体溶解到二氯甲烷中和用饱和的硫代硫酸钠水溶液 (500 ml) 洗涤一次,然后用饱和的氯化钠水溶液 (500 ml) 洗涤。将产物浓缩至干燥并将残余物悬浮在乙醚中,将其抽吸过滤和在高真空中干燥。这样得到 106.6 g (理论值的 62%) 所需的化合物。

[0287] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 5.73 \text{ (s, 2H)}$, $7.13 - 7.26 \text{ (m, 3H)}$, $7.33 - 7.41 \text{ (m, 1H)}$, 7.94 (dd, 1H) , $8.69 - 8.73 \text{ (m, 1H)}$ 。

[0288] 实施例 7A

[0289] 2-[5-氟-1-(2-氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]-5-硝基嘧啶-4,6-二胺

[0290]



[0291] 在氩气下,将860 mg (2.32 mmol) 实施例6A的化合物导入到1,4-二噁烷(86 ml)中,并将该反应混合物用氩气冲洗10 min。然后加入3.51 ml (6.95 mmol) 六丁基二锡和483 mg (2.55 mmol) 2-氯-5-硝基嘧啶-4,6-二胺(类似于*Helvetica Chimica Acta* (1951) 34, 835-40的方法制备)。随后加入860 mg (0.744 mmol) 四(三苯膦)钯(0)并将该反应混合物在回流下加热过夜。然后将该混合物冷却到RT,加入水并将该混合物用乙酸乙酯萃取两次。将收集的有机相在硫酸钠上干燥、过滤和浓缩。残余物在乙酸乙酯中进行搅拌,将固体过滤分离和在高真空下干燥。这样得到355 mg (62% 纯度,理论值的24%)所需的化合物。粗产物反应无需进一步纯化。

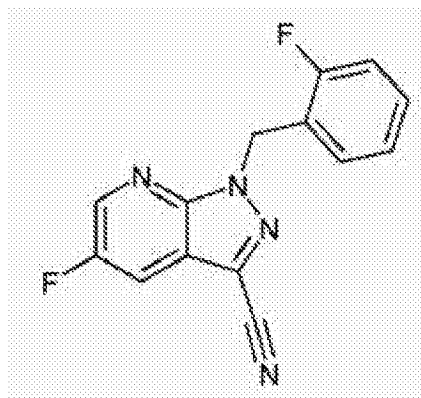
[0292] LC-MS (方法2): $R_t = 1.03$ min

[0293] MS (ESIpos): $m/z = 399$ (M+H)⁺。

[0294] 实施例8A

[0295] 5-氟-1-(2-氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-腈

[0296]



[0297] 首先将16.03 g (43.19 mmol) 5-氟-1-(2-氟苄基)-3-碘-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶(实施例6A)和4.25 g (47.51 mmol) 氰化铜的悬浮液加入到DMSO(120 ml)中并在150℃下搅拌2 h。冷却后,将烧瓶内容物冷却到大约40℃并倾倒入浓氨水(90 ml)和水(500 ml)的溶液中,加入乙酸乙酯(200 ml)和对该混合物进行简短的搅拌。分离出水相并用乙酸乙酯(每次200 ml)另外萃取两次。合并的有机相用10%浓度的氯化钠水溶液(每次100 ml)洗涤两次,干燥和在真空下浓缩。粗产物进行反应而无需进一步纯化。

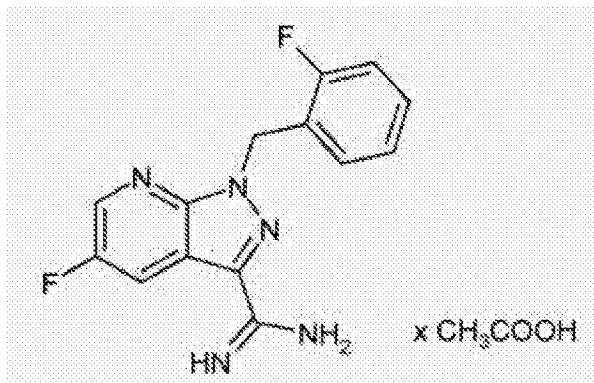
[0298] 收率:11.1 g (理论值的91%)

[0299] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 5.87 (s, 2H), 7.17 – 7.42 (m, 4H), 8.52 (dd, 1H), 8.87 (dd, 1H)。

[0300] 实施例 9A

[0301] 5-氟-1-(2-氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-甲脒乙酸盐

[0302]



[0303] 将 11.1 g (41.07 mmol) 5-氟-1-(2-氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-腈 (实施例 8A) 加入到在甲醇 (270 ml) 中的 2.22 g (41.07 mmol) 甲醇钠中, 并将该混合物在 RT 下搅拌 2 h。然后加入 2.64 g (49.29 mmol) 氯化铵和乙酸 (9.17 ml), 并将该混合物在回流下加热过夜。然后将该混合物浓缩至干燥并将残余物容纳在水 (100 ml) 和乙酸乙酯 (100 ml) 中并用 2N 氢氧化钠水溶液调节到 pH10。将该混合物在 RT 下剧烈搅拌大约 1 h。将所得悬浮液抽吸过滤, 过滤产物用乙酸乙酯 (100 ml)、水 (100 ml) 和再次乙酸乙酯 (100 ml) 进一步洗涤。将残余物在高真空下在五氧化二磷上干燥。

[0304] 收率: 9.6 g (理论值的 78%)

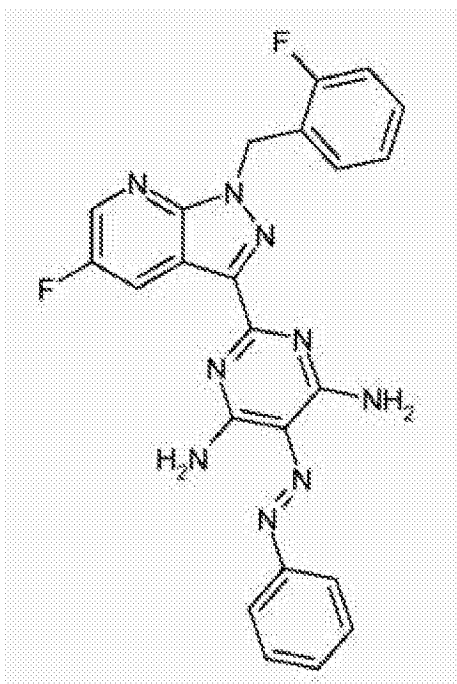
[0305] MS (ESIpos): m/z = 288 ($M+H$)⁺

[0306] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.85 (s, 3H), 5.80 (s, 2H), 7.14 – 7.25 (m, 3H), 7.36 (m, 1H), 8.42 (dd, 1H), 8.72 (dd, 1H)。

[0307] 实施例 10A

[0308] 2-[5-氟-1-(2-氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]-5-[(E)-苯基二氮烯基]嘧啶-4,6-二胺

[0309]



[0310] 在搅拌下将 3.85 g (41.34 mmol) 苯胺加入到水 (40 ml) 和浓盐酸 (7.07 ml) 中, 将此混合物冷却到 0℃。然后在 0℃至 5℃下滴加入 2.85 g (41.34 mmol) 亚硝酸钠在水 (21 ml) 中的溶液, 接着在 0℃下进一步搅拌 15 min。之后, 在 0℃下, 快速滴加入 4.28 g (52.25 mmol) 乙酸钠在水 (19 ml) 中的溶液, 然后, 在彻底搅拌下, 滴加入 2.73 g (41.34 mmol) 丙二腈在乙醇 (10 ml) 中的溶液。在 0℃下 2h 后, 将所得沉淀抽吸过滤并用水 (每次 50 ml) 洗涤三次和用石油醚 (50 ml) 洗涤。将依然潮湿的残余物溶解到 DMF (46 ml) 中并在精确的 85℃下将其滴加到 9.5 g (33.07 mmol) 5-氟-1-(2-氟苄基)-1H-吡唑并 [3,4-b] 吡啶-3-甲脒乙酸盐 (实施例 9A) 在 DMF (46 ml) 和三乙胺 (5.76 ml) 中的溶液中。然后将该混合物在 100℃下进一步搅拌 4 h 和放置冷却到 RT 过夜。将该混合物倾倒入水 (480 ml) 中和在 RT 下进行搅拌 1 h。通过抽吸过滤沉淀后, 将其用水 (每次 100 ml) 洗涤两次并用甲醇 (每次 50 ml) 进一步洗涤两次, 然后在高真空下干燥。

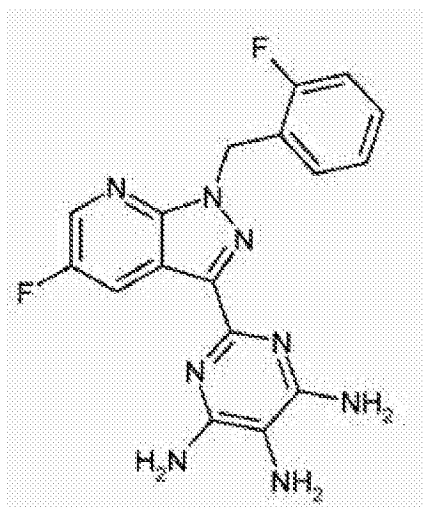
[0311] 收率: 9.6 g (理论值的 59%)

[0312] LC-MS (方法 2): $R_t = 1.21$ min

[0313] MS (ESIpos): $m/z = 458$ (M+H)⁺。

[0314] 实施例 11A

[0315] 2-[5-氟-1-(2-氟苄基)-1H-吡唑并 [3,4-b] 吡啶-3-基] 嘧啶-4,5,6-三胺
[0316]



[0317] 变化方案 A: 由实施例 7A 起始制备:

[0318] 在吡啶 (30 ml) 中, 引入 378 mg (0.949 mmol) 实施例 7A 的化合物, 然后加入 143 mg (0.135 mmol) 钯 (10% 在碳上)。在 RT 下在标准氢气压下将该混合物氢化过夜。然后将该悬浮液通过硅藻土过滤, 将滤饼用乙醇进一步洗涤。将滤液浓缩, 收得 233 mg (81% 纯度, 理论值的 51%) 所需的化合物, 该混合物进行反应而无需进一步纯化。

[0319] 变化方案 B: 由实施例 10A 起始制备:

[0320] 在 DMF (800 ml), 引入 39.23 g (85.75 mmol) 实施例 10A 的化合物, 然后加入 4 g 钯 (10% 在碳上)。在标准氢气压下将该混合物在搅拌下氢化过夜。将该批料在硅藻土上过滤并将过滤产物用少量 DMF 进一步洗涤, 然后用少量甲醇进一步洗涤, 并浓缩至干燥。将残余物与乙酸乙酯混合并剧烈搅拌, 将沉淀物抽吸过滤, 用乙酸乙酯和二异丙基醚进一步洗涤并在高真空下在 Sicapent 上干燥。

[0321] 收率: 31.7 g (理论值的 100%)

[0322] LC-MS (方法 2): $R_t = 0.78$ min

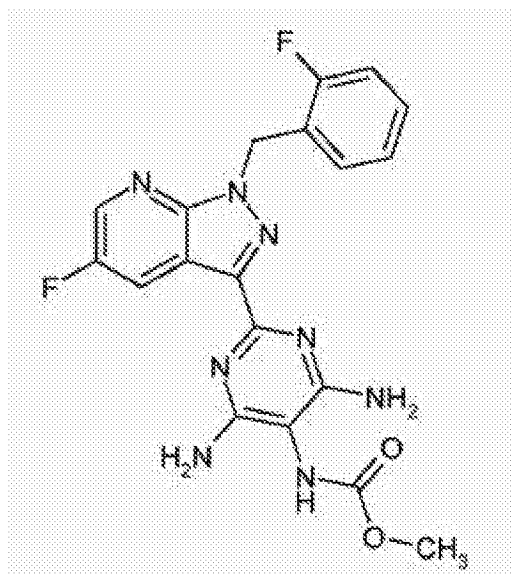
[0323] MS (ESIpos): $m/z = 369$ (M+H)⁺。

[0324] 具体实施例:

[0325] 实施例 1:

[0326] {4,6-二氨基-2-[5-氟-1-(2-氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]嘧啶-5-基} 氨基甲酸甲基酯

[0327]



[0328] 在氩气下,向吡啶 (600 ml) 中预先引入 31.75 g (86.20 mmol) 实施例 11A 的化合物并将其冷却到 0°C。然后滴加入 6.66 ml (86.20 mmol) 氯甲酸甲酯在二氯甲烷 (10 ml) 中的溶液和将该混合物在 0°C 下搅拌 1 h。之后使反应混合物回到 RT,在真空下浓缩和与甲苯反复共蒸馏。残余物用水/乙醇搅拌,然后在玻璃料上抽吸过滤,之后将其用乙醇和乙酸乙酯洗涤。随后将该残余物再次用乙醚搅拌,抽吸过滤,然后在高真空下干燥。

[0329] 收率:24.24 g (理论值的 65%)

[0330] LC-MS (方法 2): $R_t = 0.79$ min

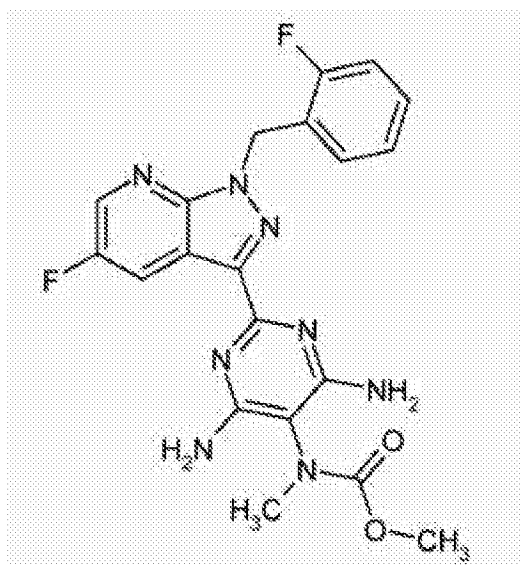
[0331] MS (ESIpos): $m/z = 427$ (M+H)⁺

[0332] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3.62$ (br. s, 3H), 5.79 (s, 2H), 6.22 (br. s, 4H), 7.10 - 7.19 (m, 2H), 7.19 - 7.26 (m, 1H), 7.32 - 7.40 (m, 1H), 7.67 和 7.99 (2 br. s, 1H), 8.66 (m, 1H), 8.89 (dd, 1H)。

[0333] 实施例 2:

[0334] {4,6-二氨基-2-[5-氟-1-(2-氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]嘧啶-5-基} 甲基氨基甲酸甲酯

[0335]



[0336] 在 0℃ 下将 200 mg (0.469 mmol) {4,6-二氨基-2-[5-氟-1-(2-氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]嘧啶-5-基}氨基甲酸甲基酯 (实施例 1) 预先导入 THF (5 ml) 中。然后加入 0.704 ml (0.704 mmol) 六甲基二硅氮烷(disilazan)锂溶液 (在 THF 中 1M) 并将该混合物在此温度下搅拌 20 min。随后加入 43.8 μ l (0.704 mmol) 碘甲烷并将该混合物加温到 RT。在此温度下 1 h 后,用水 (1 ml) 中止反应,将该反应混合物浓缩,残余物通过制备性 RP-HPLC (水 (+0.05% 甲酸)-乙腈梯度) 分离。

[0337] 收率:90 mg (理论值的 44 %)

[0338] LC-MS (方法 2): $R_t = 0.85$ min

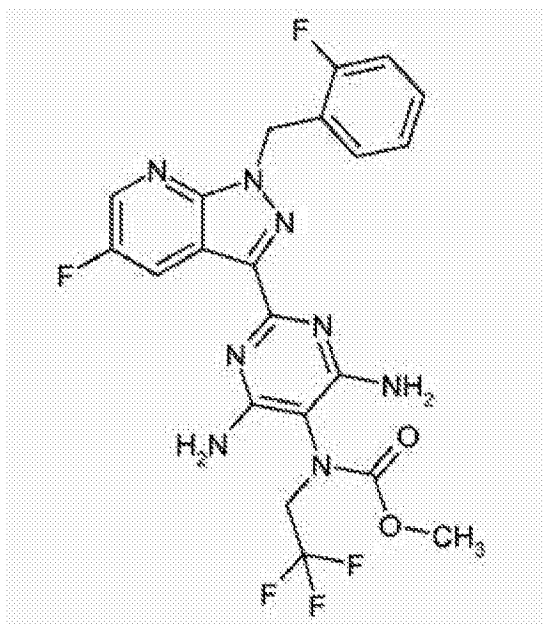
[0339] MS (ESIpos): $m/z = 441$ (M+H)⁺

[0340] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3.00$ (s, 3H), 3.53 和 3.66 (2s, 3H), 5.81 (s, 2H), 6.57 (br. s, 4H), 7.13 (m, 2H), 7.22 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 8.67 (m, 1H), 8.87 (dd, 1H)。

[0341] 实施例 3:

[0342] {4,6-二氨基-2-[5-氟-1-(2-氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]嘧啶-5-基} (2,2,2-三氟乙基)氨基甲酸甲基酯

[0343]



[0344] 将 3.470 g (8.138 mmol) 实施例 1 的化合物悬浮到 35 ml THF 中,在 0℃ 下与 358 mg (8.952 mmol) 氢化钠 (在矿物油中的 60% 悬浮液) 混合并在 0℃ 下搅拌 90 min,在此过程中形成溶液。加入 2.519 g (8.952 mmol) 2,2,2-三氟乙基三氯甲烷磺酸酯并将该混合物在 RT 下搅拌 48 h。然后将其与水一起搅拌和在旋转蒸发器上浓缩。将残余物容纳在乙酸乙酯中,将有机相用水洗涤两次和在硫酸钠上干燥。这样得到 5.005 g 目标化合物 (理论值的 79%,根据 HPLC 测得纯度为 65%)。250 mg 残余物通过制备性 HPLC (流动相:甲醇/水,梯度 30:70 $\rightarrow$ 90:10) 纯化。

[0345] LC-MS (方法 2): $R_t = 0.97$ min; MS (EIpos): $m/z = 509$ (M+H)⁺。

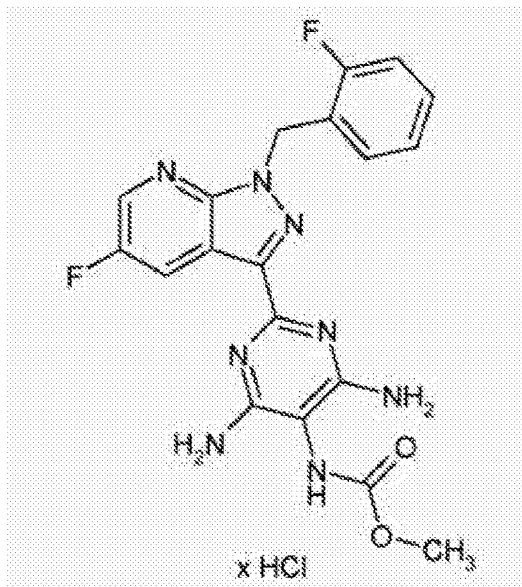
[0346] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3.63 (s, 3H), 4.06-4.15 (m, 2H), 5.80 (s, 2H), 6.46 (br s, 4H) 7.11-7.15 (m, 2H), 7.20-7.25 (m, 1H), 7.33-7.38

(m, 1H), 8.66 (dd, 1H), 8.91 (dd, 1H)。

[0347] 实施例 4:

[0348] {4,6-二氨基-2-[5-氟-1-(2-氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]嘧啶-5-基}氨基甲酸甲基酯盐酸盐

[0349]



[0350] 在棕色的 5 ml 玻璃瓶中制备 100 mg (0.235 mmol) 实施例 1 的化合物在 2 ml 1,4-二噁烷中的溶液。接连向此溶液中加入 2 ml 异丙醇和 235 μ l (0.235 mmol) 1M 盐酸,在 RT 下搅拌该溶液直到溶剂已蒸发。在空气中干燥后分离得到 102 mg (理论值的 94%) 标题化合物。

[0351] PLM (100x): 结晶

[0352] DSC: 224°C (分解点, $\Delta H = 189$ J/g)

[0353] TGA: 在 80°C 下 1% 重量损失

[0354] LC-MS (方法 3): $R_t = 0.91$ min

[0355] MS (ESIpos): $m/z = 427$ (M+H)⁺

[0356] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3.35 和 3.65 (2 s, 3H), 5.92 (s, 2H), 7.15 (dd, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.37 (m, 1H), 7.75 (br s, 4H), 8.08 和 8.39 (2 s, 1H), 8.82 (m, 2H), 13.2 (br s, 1H)。

[0357] 对 C₁₉H₁₆F₂N₈O₂ + HCl 进行元素分析:

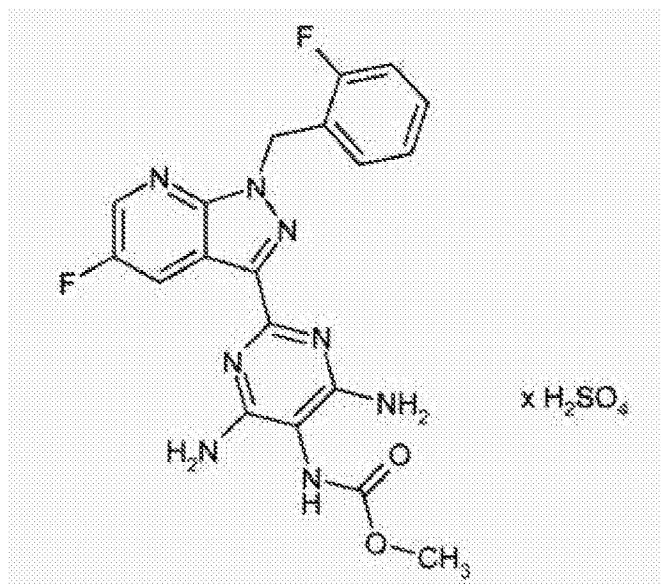
[0358] 计算值:%C 49.31; %H 3.70; %N 24.21;

[0359] 测量值:%C 49.5; %H 3.7; %N 24.3。

[0360] 实施例 5:

[0361] {4,6-二氨基-2-[5-氟-1-(2-氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]嘧啶-5-基}氨基甲酸甲基酯硫酸盐

[0362]



[0363] 在棕色的 5 ml 玻璃瓶中制备 100 mg (0.235 mmol) 实施例 1 的化合物在 2 ml 1,4-二噁烷中的溶液。接连向此溶液中加入 2 ml 异丙醇和 938 μl (0.235 mmol) 0.25M 硫酸溶液,在 RT 下搅拌该溶液直到溶剂已蒸发。在空气中干燥后分离得到 103 mg (理论值的 83.7%) 标题化合物。

[0364] PLM (100x): 结晶

[0365] DSC: 242°C (分解点, $\Delta H = 115 \text{ J/g}$)

[0366] TGA: 在分解点之前无重量损失

[0367] LC-MS (方法 3): $R_t = 0.91 \text{ min}$

[0368] MS (ESIpos): $m/z = 427 \text{ (M+H)}^+$

[0369] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3.56 和 3.66 (2 s, 3H), 5.93 (s, 2H), 7.16 (m, 2H), 7.25 (dd, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.59 (br s, 4H), 8.03 和 8.32 (2 s, 1H), 8.82 (m, 2H), 13.0 (br s, 1H)。

[0370] 对 $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{N}_8\text{O}_2 + \text{H}_2\text{SO}_4$ 进行元素分析:

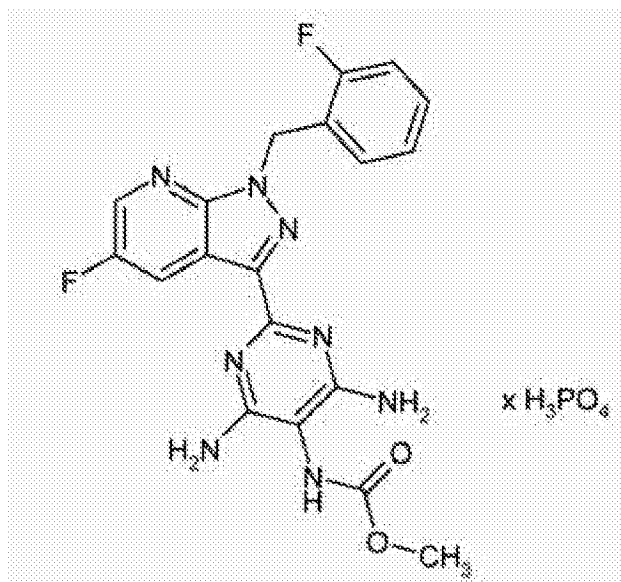
[0371] 计算值: %C 43.51; %H 3.46; %N 21.37;

[0372] 测量值: %C 43.6; %H 3.4; %N 21.2。

[0373] 实施例 6:

[0374] {4,6-二氨基-2-[5-氟-1-(2-氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]嘧啶-5-基} 氨基甲酸甲基酯磷酸盐

[0375]



[0376] 在棕色的 5 ml 玻璃瓶中制备 100 mg (0.235 mmol) 实施例 1 的化合物在 2 ml 1,4-二噁烷中的溶液。接连向此溶液中加入 2 ml THF 和 16 μ l (0.235 mmol) 85% 浓度的磷酸在 0.3ml 水中的溶液,在 RT 下搅拌该溶液直到溶剂已蒸发。在空气中干燥后分离得到 105 mg (理论值的 85.4%) 标题化合物。

[0377] PLM (100x): 结晶

[0378] DSC: 183°C (分解点, $\Delta H = 65$ J/g)

[0379] TGA: 在分解点之前 6% 重量损失

[0380] LC-MS (方法 3): $R_t = 0.91$ min

[0381] MS (ESIpos): $m/z = 427$ ($M+H$)⁺

[0382] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3.57 和 3.62 (2 s, 水信号重叠了甲基信号, 3H), 5.79 (s, 2H), 6.22 (br s, 4H), 7.15 (m, 2H), 7.22 (dd, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.67 和 7.99 (2 s, 1H), 8.66 (m, 1H), 8.90 (m, 1H)。

[0383] ³¹P-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = -1.1

[0384] 对 C₁₉H₁₆F₂N₈O₂ + H₃PO₄ + 2 H₂O 进行元素分析:

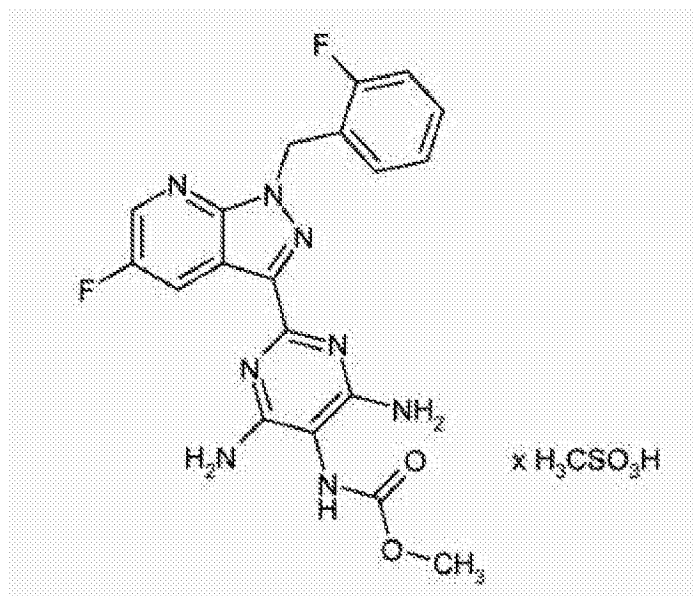
[0385] 计算值:%C 40.72; %H 4.14; %N 19.99;

[0386] 测量值:%C 40.5; %H 4.0; %N 19.5。

[0387] 实施例 7:

[0388] {4,6-二氨基-2-[5-氟-1-(2-氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]嘧啶-5-基}氨基甲酸甲基酯 甲磺酸盐

[0389]



[0390] 在棕色的 5 ml 玻璃瓶中制备 100 mg (0.235 mmol) 实施例 1 的化合物在 2 ml 1,4-二噁烷中的溶液。接连向此溶液中加入 2 ml 乙醇和 22.5mg (0.235 mmol) 甲磺酸在 0.3ml 水中的溶液,在 RT 下搅拌该溶液直到溶剂已蒸发。在空气中干燥后分离得到 103 mg (理论值的 84%) 标题化合物。

[0391] PLM (100x): 结晶

[0392] DSC: 154°C ($\Delta H = 11.7 \text{ J/g}$), 167°C ($\Delta H = -5 \text{ J/g}$), 215.2°C (分解点, $\Delta H = 56.1 \text{ J/g}$)

[0393] TGA: 测量过程中重量逐渐损失

[0394] LC-MS (方法 3): $R_t = 0.91 \text{ min}$

[0395] MS (ESIpos): $m/z = 427 \text{ (M+H)}^+$

[0396] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2.31 (s, 3H), 3.57 和 3.66 (2 s, 3H), 5.93 (s, 2H), 7.17 (m, 2H), 7.25 (dd, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.66 (s br, 4H), 8.06 和 8.34 (2 s, 1H), 8.81 (dd, 1H), 8.83 (s, 1H), 13.0 (br s, 1H)。

[0397] 对 $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{N}_8\text{O}_2 + \text{CH}_4\text{O}_3\text{S} + \text{H}_2\text{O}$ 进行元素分析:

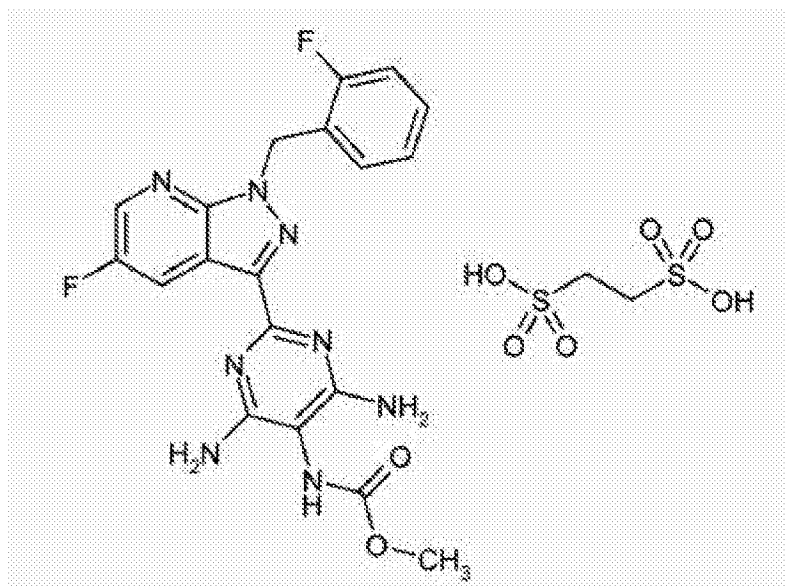
[0398] 计算值: %C 44.44; %H 4.14; %N 20.7;

[0399] 测量值: %C 44.3; %H 4.1; %N 20.2。

[0400] 实施例 8:

[0401] {4,6-二氨基-2-[5-氟-1-(2-氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]嘧啶-5-基}氨基甲酸甲基酯乙烷-1,2-二磺酸盐

[0402]



[0403] 在棕色的 5 ml 玻璃瓶中制备 100 mg (0.235 mmol) 实施例 1 的化合物在 2 ml 1,4-二噁烷中的溶液。接连向此溶液中加入 2 ml 异丙醇和 44.6 mg (0.235 mmol) 乙烷-1,2-二磺酸,在 RT 下搅拌该溶液直到溶剂已蒸发。在空气中干燥后分离得到 111mg (理论值的 73.7%) 标题化合物。

[0404] PLM (100x): 大部分结晶

[0405] DSC: 97°C (分解点, $\Delta H = 103 \text{ J/g}$)

[0406] TGA: 测量过程中重量逐渐损失

[0407] LC-MS (方法 3): $R_t = 0.90 \text{ min}$

[0408] MS (ESIpos): $m/z = 427 \text{ (M+H)}^+$

[0409] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2.66 (s, 4H), 3.57 和 3.66 (2 s, 受水信号影响的甲基信号, 3H), 5.93 (s, 2H), 7.17 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.39 (m, 1H), 8.05 和 8.35 (2 s, 1H), 8.80 (dd, 1H), 8.84 (s, 1H)。

[0410] 对 $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{N}_8\text{O}_2 + \text{C}_2\text{H}_6\text{O}_6\text{S}_2 + 0.25 \text{ H}_2\text{O} + 0.25 \text{ C}_4\text{H}_8\text{O}_2$ 进行元素分析:

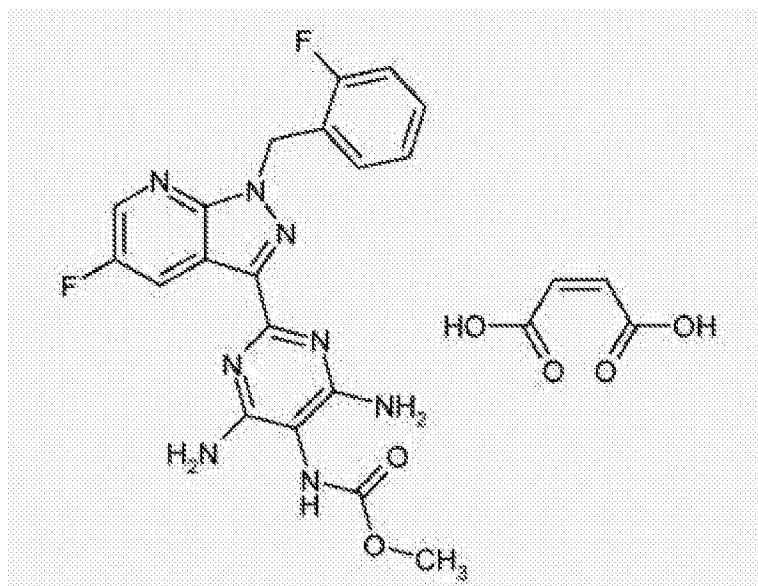
[0411] 计算值: %C 41.09; %H 3.84; %N 17.42;

[0412] 测量值: %C 41.2; %H 4.2; %N 17.6。

[0413] 实施例 9:

[0414] {4,6-二氨基-2-[5-氟-1-(2-氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]嘧啶-5-基} 氨基甲酸甲基酯马来酸盐

[0415]



[0416] 在棕色的 5 ml 玻璃瓶中制备 100 mg (0.235 mmol) 实施例 1 的化合物在 2 ml 1,4-二噁烷中的溶液。接连向此溶液中加入 2 ml 异丙醇和 27.2 mg (0.235 mmol) 马来酸,在 RT 下搅拌该溶液直到溶剂已蒸发。在空气中干燥后分离得到 108 mg (理论值的 84.9%) 标题化合物。

[0417] PLM (100x): 结晶

[0418] DSC: 192°C (分解点, $\Delta H = 173 \text{ J/g}$)

[0419] TGA: 分解点之前 3% 重量损失

[0420] LC-MS (方法 3): $R_t = 0.91 \text{ min}$

[0421] MS (ESIpos): $m/z = 427 \text{ (M+H)}^+$

[0422] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 3.56 和 3.64 (2 s, 与二噁烷信号重叠, 3H), 5.85 (s, 2H), 6.16 (s, 2H), 6.9 (br s, 4H), 7.15 (m, 2H), 7.23 (dd, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.85 和 8.13 (2 s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.86 (dd, 1H)。

[0423] 对 $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{N}_8\text{O}_2 + \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4 + 0.5 \text{ H}_2\text{O} + 0.5 \text{ C}_4\text{H}_8\text{O}_2$ 进行元素分析:

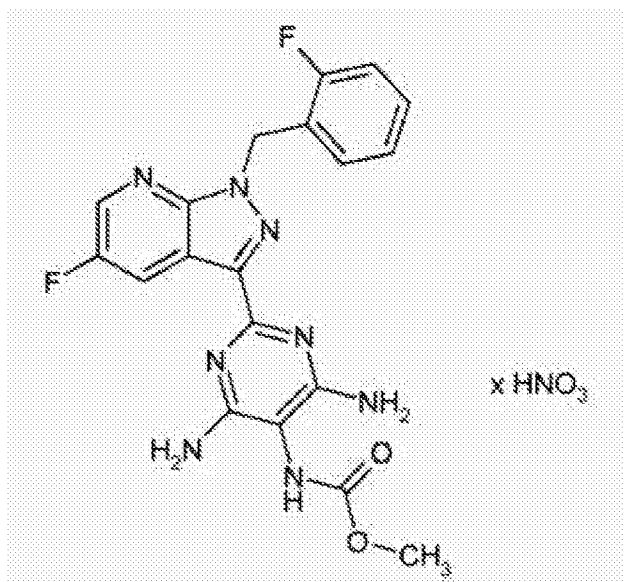
[0424] 计算值: %C 50.42; %H 4.23; %N 18.82;

[0425] 测量值: %C 50.7; %H 3.9; %N 18.8。

[0426] 实施例 10:

[0427] {4,6-二氨基-2-[5-氟-1-(2-氟苄基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-3-基]嘧啶-5-基} 氨基甲酸甲基酯硝酸盐

[0428]



[0429] 在棕色的 5 ml 玻璃瓶中制备 100 mg (0.235 mmol) 实施例 1 的化合物在 2 ml 异丙醇中的溶液。接连向此溶液中加入 2 ml 异丙醇和 0.235 μl (0.235 mmol) 1M 硝酸, 在 RT 下搅拌该溶液直到溶剂已蒸发。在空气中干燥后分离得到 103 mg (理论值的 89.7%) 标题化合物。

[0430] PLM (100x): 结晶

[0431] DSC: 175°C (分解点, $\Delta H = -224$ J/g)

[0432] TGA: 分解点之前 3% 重量损失

[0433] LC-MS (方法 3): $R_t = 0.91$ min

[0434] MS (ESIpos): $m/z = 427$ (M+H)⁺

[0435] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3.57 和 3.66 (2 s, 3H), 5.93 (s, 2H), 7.16 (m, 2H), 7.25 (dd, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.65 (br s, 4H), 8.02 和 8.32 (2 s, 1H), 8.80 (dd, 1H), 8.83 (s, 1H), 13.0 (br s, 1H)。

[0436] 对 C₁₉H₁₆F₂N₈O₂ + HNO₃ + 0.75 H₂O 进行元素分析:

[0437] 计算值: %C 45.38; %H 3.71; %N 25.07;

[0438] 测量值: %C 45.4; %H 3.7; %N 25.0。

[0439] B. 药理活性评价

[0440] 根据本发明的化合物的药理效果可以在下面的检测中显示:

[0441] B-1. 体外血管舒张效果

[0442] 通过打击颈部将家兔打昏并放血。取出主动脉, 去除附着的组织并将其分成 1.5 mm 宽的环, 在预应力下将各环分别放置到装有克-汉二氏溶液的 5ml 的器官浴槽中, 所述溶液为 37°C, 用碳合气 (Carbogen) 充气并具有下面的组成 (在每种情况下 mM): 氯化钠 119; 氯化钾: 4.8; 二水合氯化钙: 1; 七水合硫酸镁: 1.4; 磷酸二氢钾: 1.2; 碳酸氢钠: 25; 葡萄糖: 10。用 Statham UC2 电池 (Zellen) 检测收缩力, 放大和经 A/D 转换器 (DAS-1802 HC, Keithley 仪器, 慕尼黑) 数字化并在连续自动记录器 (Linienschreiber) 上平行记录。为了产生收缩, 以累积增加的浓度将苯福林加入到浴槽中。在几个对比循环之后, 在每一个进一步的循环中以在每种情况下增加的剂量加入要研究的物质, 将实现的收缩水平与前面最后一个循环中达到的收缩水平相比。由此计算对比值水平减少 50% 需要的浓度 (IC₅₀ 值)。

标准给药体积是 5 μ l 和浴槽溶液中 DMSO 的比例相当于 0.1%。

[0443] 根据本发明的化合物代表性的 IC_{50} 值示于下表 (表 1) 中：

[0444] 表 1：

[0445]

实施例	IC_{50} [nM]
1	958
2	251
3	515

[0446] B-2. 对重组体鸟苷酸环化酶报告细胞系的影响

[0447] 如 F. Wunder 等人, *Anal. Biochem.* 339, 104-112 (2005) 中所描述, 用重组体鸟苷酸环化酶报告细胞系测定根据本发明的化合物的细胞活性。

[0448] 根据本发明的化合物代表性的值 (MEC= 最小有效浓度) 示于下表 (表 2) 中：

[0449] 表 2：

[0450]

实施例	MEC [μ M]
1	0.3
2	0.1
3	0.03

[0451] B-3. 对清醒的自发性高血压大鼠进行无线电遥测测量血压

[0452] 利用 DATA SCIENCES INTERNATIONAL DSI, USA 的可商购的遥测系统对清醒的大鼠进行下述血压测量。

[0453] 该系统包括 3 个主要组件：

[0454] - 可植入的发射器 (Physiotel® 遥测发射器)

[0455] - 接收器 (Physiotel® 接收器), 其通过转换开关 (DSI 数据交换矩阵) 连接到

[0456] - 数据采集计算机。

[0457] 遥测系统使得可能连续记录清醒的动物在它们惯常的栖所中的血压、心率和身体动态。

[0458] 动物材料

[0459] 对体重 >200 g 的成年雌性自发性高血压大鼠 (SHR Okamoto) 进行研究。1963 个来自 Okamoto Kyoto School of Medicine 的 SHR/NCr1, 是患有很高的高血压的雄性 Wistar Kyoto 大鼠与患有轻微高血压的雌性大鼠的杂交品种并且在 F13 移交到美国国立卫生研究所 (U.S. National Institutes of Health)。

[0460] 发射器植入之后, 将实验动物各自单独圈养在类型 3 的 Makrolon 笼子中。它们有通向标准饲料和水的自由通道。

[0461] 实验室中的日 / 夜节律通过早上 6.00am 和晚上 7.00pm 的室内光照而改变。

[0462] 发射器植入

[0463] 所用的遥测发射器 TA11 PA - C40 在第一次实验使用之前至少 14 天在无菌条件下手术植入到实验动物体内。以此方式带仪器的动物在伤口愈合和植入物固定后可反复使用。

[0464] 为了植入, 将禁食的动物用戊巴比妥 (Nembutal, Sanofi :50 mg/kg 腹腔注射) 麻醉并在它们腹部大面积上剃毛和消毒。在沿着腹白线打开腹腔之后, 将该系统的液体填充

测量导管在分叉点上部朝着头盖方向插入降主动脉中并用组织胶 (VetBonD™, 3M) 固定。发射器壳在腹膜内固定到腹腔壁肌肉上, 并分层闭合伤口。

[0465] 手术后施以抗生素 (Tardomyocel COMP, Bayer, 1 ml/kg 皮下给药) 以预防感染。

[0466] 物质和溶液

[0467] 除非另外说明, 要研究的物质在每种情况下是通过管饲对动物组 ($n = 6$) 口服给药的。根据 5 ml/kg 体重的给药体积, 试验物质溶解于适合的溶剂混合物中, 或混悬于 0.5% 浓度羟基乙酸钠 (Tylose) 中。

[0468] 溶剂处理的动物组用作对比。

[0469] 试验程序

[0470] 将现有的遥测测量装置配置给 24 个动物。按实验编号 (V 年月日) 记录每个实验。

[0471] 给系统中生活的每一个带仪器的大鼠分配单独的接受天线 (1010 Receiver, DSI)。

[0472] 植入的发射器可通过内装的磁开关从外部激活。和在实验预先开动中转换到发射状态。发射的信号可通过数据采集系统 (Dataquest™ A. R. T. 用于 Windows, DSI) 在线获得并被适当地加工。在每种情况下数据被存储到为此生成的带有实验编号的文件中。

[0473] 在标准程序中, 下面各项在每种情况下测量 10- 秒时间:

[0474] - 收缩压 (SBP)

[0475] - 舒张压 (DBP)

[0476] - 平均动脉压 (MAP)

[0477] - 心率 (HR)

[0478] - 活性 (ACT)。

[0479] 在计算机控制下以 5 分钟的间隔重复采集测量值。作为绝对值得到的源数据用当前测定的常压 (环境压力参考监控器; APR-1) 在曲线图中进行矫正并将其作为单独的数据储存。进一步的技术细节从来自制造公司 (DSI) 的大量文件中获得。

[0480] 除非另外说明, 测试物质在实验日的 9.00am 给药。在给药之后, 历经 24 小时测量上述参数。

[0481] 评价

[0482] 实验结束后, 用分析软件 (Dataquest™ A. R. T.™ Analysis) 将获得的各个数据分类。空白值设为在给药前 2 小时的时间点, 以便所选的数据集合包括从实验日 7.00am 到次日 9.00am 的时间段。

[0483] 通过测定平均值 (15- 分钟平均值) 将数据对可预置时间平整化 (glaetten) 并将其以文本文件转移到存储介质上。将以此方式预分类和压缩的测量值转成 Excel 模板和制成表。实验的每一天, 将得到的数据以载有实验编号的专用文件存储。结果和试验记录以纸件形式按标号分类存档。

[0484] 根据本发明的化合物的代表性的值示于下表 (表 3):

[0485]

表 3:

实施例 1:				实施例 2:		
	载体	剂量 0.3 mg/kg 口服	剂量 3.0 mg/kg 口服		载体	剂量 0.3 mg/kg 口服
物质 给药后的 小时数	平均血压 (mm Hg)	平均血压 (mm Hg)	平均血压 (mm Hg)	物质 给药后的 小时数	平均血压 (mm Hg)	平均血压 (mm Hg)
0	153.6	151.0	149.0	0	149.0	161.3
1	164.5	148.4	129.3	1	158.2	145.7
2	146.7	136.4	111.1	2	142.2	130.5
3	145.4	130.6	106.0	3	149.2	121.5
4	149.6	129.1	107.8	4	152.3	123.1
5	149.9	132.8	109.3	5	155.8	121.6
6	151.6	125.6	106.8	6	147.3	123.8
7	147.6	131.9	110.9	7	147.3	124.4
8	147.5	131.8	109.8	8	149.3	128.7
9	150.8	138.5	114.3	9	151.0	133.7
10	149.8	138.3	114.5	10	152.5	139.2
11	154.0	138.9	115.6	11	150.3	137.9
12	145.3	137.7	118.8	12	146.2	143.0
13	141.1	142.9	120.4	13	143.2	146.0
14	147.8	144.5	122.8	14	146.4	149.2
15	151.0	143.8	125.8	15	150.5	152.3
16	151.3	146.3	131.5	16	145.3	155.5
17	148.8	141.8	124.7	17	143.9	156.3
18	149.2	138.4	129.6	18	150.3	157.3
19	151.2	149.2	135.6	19	147.7	156.9
20	152.6	145.1	135.2	20	153.4	156.3
21	146.3	142.1	129.3	21	148.6	149.3
22	146.3	141.8	128.3	22	153.3	147.1
23	150.3	143.6	130.2	23	151.1	153.1
24	147.4	135.1	130.8	24	154.1	152.3

[0486] 参考文献:

[0487] Klaus Witte, Kai Hu, Johanna Swiatek, Claudia Müssig, Georg Ertl 和 Björn Lemmer:大鼠实验性心力衰竭:对心血管生理节律和对心肌 β -肾上腺素能信号发射的影响 (Experimental heart failure in rats: effects on cardiovascular circadian rhythms and on myocardial β -adrenergic signalling)。Cardiovasc Res 47 (2): 203-405, 2000; Kozo Okamoto:大鼠自发性高血压 (Spontaneous hypertension in rats)。Int Rev Exp Pathol 7: 227- 270, 1969; Maarten van den Buuse: 用无线电遥测测量的自发性高血压大鼠的血压、心率和活动能力的生理节律 (Circadian Rhythms of Blood Pressure, Heart Rate, and Locomotor Activity in Spontaneously Hypertensive Rats as Measured With Radio-Telemetry) Physiology & Behavior 55(4): 783-787, 1994。

[0488] B-4. 静脉给药和口服给药之后药物动力学参数的测定:

[0489] 在雄性 CD-1 小鼠、雄性 Wistar 大鼠和雌性小猎犬中测定物质的药物动力学参数。给药体积是小鼠 10 ml/kg、大鼠 5 ml/kg 和狗 0.5 ml/kg。静脉给药在小鼠和大鼠的情况下是通过物种特异性血浆 /DMSO (99/1) 配制剂,在狗的情况下是通过水 /PEG400/ 乙醇 (50/40/10)。为了更容易取血,在物质施药前将硅酮导管插入到大鼠的右颈外静脉。在实验前一天用异氟烷麻醉和给以止痛药 (阿托品 / 力莫敌 (3/1) 0.1 ml 皮下给药) 进行外科手术。物质给药在小鼠的情况下是以静脉注射推注,在大鼠的情况下是以静脉注射推注或通过 15- 分钟输注,在狗的情况下是通过 15- 分钟输注。在小鼠的情况下,在 0.033、0.083、0.17、0.5、1、2、3、4、6、7 和 24 小时后取血液,在狗和大鼠的情况下,在 15 分钟输注后,在 0.083、0.25、0.28、0.33、0.42、0.75、1、2、3、4、6、7 和 24 小时后取血,以及在大鼠情况下,静脉推注给药后,在 0.033、0.083、0.17、0.5、1、2、3、4、6、7 和 24 小时后取血。对于所有物种,溶解的物质通过管饲口服给药是基于水 /PEG400/ 乙醇配制剂 (50/40/10) 进行。这里,在 0.083、0.17、0.5、0.75、1、2、3、4、6、7 和 24 小时后从大鼠和狗取血。在取出过程中将血液引导到肝素化管中。然后通过离心分离得到血浆;如果需要的话,可将其存储在 -20℃ 下直到进一步加工处理。

[0490] 向未知样品、校准样品和 QC 中加入内标 (ZK 22859),用过量乙腈析出蛋白质。加入乙酸铵缓冲液 (0.01 M、pH 6.8 (实施例 1/3) 或 pH 3.0 (实施例 2)) 和随后的涡旋 (Vortex) 后,将该混合物以 1000g 离心分离并用 LC-MS/MS (API 4000, AB Sciex) 检查上层清液。在 Agilent 的 1100-HPLC 上进行色谱分离。注射体积是 10 μ l。所用的分离柱是调温到 40℃ 的 Phenomenex 公司的 Luna 5 μ C8(2) 100A 50x2mm。对于实施例 1,在 400 μ l/min 下使用的二元流动相梯度 (A: 0.01M 乙酸铵缓冲液 pH 6.8, B: 乙腈中 0.1% 的甲酸): 0 min (90% A), 1 min (90% A), 3.5 min (15% A), 4.5 min (15% A), 4.6 min (90% A), 7 min (90% A)。与之不同,对于实施例 2,在 500 μ l/min 下,使用的二元流动相梯度为 (A: 0.01M 乙酸铵缓冲液 pH 3.0, B: 乙腈中 0.1% 的甲酸): 0 min (90% A), 1.5 min (90% A), 3.5 min (10% A), 4.5 min (10% A), 5 min (90% A), 7 min (90% A)。与之不同,对于实施例 3,在 500 μ l/min 下,使用下面的二元流动相梯度为 (A: 0.01M 乙酸铵缓冲液 pH 6.8, B: 乙腈中 0.1% 的甲酸): 0 min (90% A), 1 min (90% A), 3 min (10% A), 4 min (10% A), 4.5 min (90% A), 6 min (90% A)。Turbo V 离子源的温度是 500℃。使用如下的 MS 仪器参数:气幕 (Curtain Gas) 20 单位 (实施例 1)、16 单位 (实施例 2) 或 15 单位 (实施例 3),离子喷射电压 5 kV (实施例 1/2) 或 4.5 单位 (实施例 3),气体 1 35 单位 (实施例 1/3) 或 25 单位 (实施例 2)、气体 2 30 单位, CAD 气体 4 单位 (实施例 1/3) 或 3 单位 (实施例 2)。从特定的 MRM 实验的提取离子色谱通过峰高或面积来定量测定物质。

[0491] 利用有效的药物动力学计算程序 KinEx (2.5 和 3 版),从测定的血浆浓度 / 时间曲线计算药物动力学参数如 AUC、 $C_{\max}$ 、MRT (平均停留时间), $t_{1/2}$ (半衰期) 和 CL (清除率)。

[0492] 由于物质定量在血浆中进行,必须测定能够以适当的形式调节药物动力学参数的物质的血 / 血浆分布。为此,在振动的滚筒混合器中将确定量的物质在相应各物种的肝素化全血中培养 20 min。以 1000g 离心分离之后,测量血浆浓度 (见上面) 并通过形成商测定 c_b/c_p 值。

[0493] 在以 0.3 mg/kg 根据本发明的化合物对大鼠静脉内给药后,记录下面的值:

[0494]

实施例	1*	2**	3**
AUC _{正常} [kg·h/l]	4.36	1.79	1.36
CL _血 [l/h/kg]	0.29	0.53	1.02
MRT [h]	4.1	2.3	2.3
t _{1/2} [h]	3.4	1.7	1.9

[0495] * 15- 分钟输注

[0496] ** 静脉注射推注给药。

[0497] B-5. 安全性能

[0498] 根据本发明的物质显示出令人惊奇的有利的体内安全性能,这一点通过根据 OECD (化学品测试 OECD 指南, No. 407) 和 ICH (3BS2A) 指南进行的非临床安全性研究得以确定。

[0499] C. 药物组合物具体实施例

[0500] 根据本发明的化合物可转化成如下药物配制剂:

[0501] 片剂:

[0502] 组合物:

[0503] 100 mg 根据本发明的化合物、50 mg 乳糖 (一水合物)、50 mg 玉米淀粉 (天然的)、10 mg 聚乙烯基吡咯烷酮 (PVP 25) (BASF 公司, 路德维希港, 德国) 和 2 mg 硬脂酸镁。

[0504] 片剂重量 212 mg、直径 8 mm、曲率半径 12 mm。

[0505] 制备:

[0506] 用 PVP 在水中的 5%(w/w) 的溶液将根据本发明的化合物、乳糖和淀粉的混合物制粒。干燥后,将颗粒与硬脂酸镁一起混合 5 分钟。用常规的压片机将此混合物压片 (片剂尺寸见上述)。用于压片的指导值是压制力为 15 kN。

[0507] 可口服给药的混悬液:

[0508] 组合物:

[0509] 1000 mg 根据本发明的化合物、1000 mg 乙醇 (96%)、400 mg Rhodigel® (FMC 公司的黄原酸胶, 宾夕法尼亚, USA) 和 99 g 水。

[0510] 100 mg 根据本发明的化合物的单次剂量相当于 10 ml 口服悬浮液。

[0511] 制备:

[0512] 将 Rhodigel 悬浮于乙醇中并将根据本发明的化合物加入到该悬浮液中。在搅拌下加入水。将该混合物搅拌大约 6 h 直到 Rhodigel 溶胀结束。

[0513] 可口服给药溶液:

[0514] 组合物:

[0515] 500 mg 根据本发明的化合物、2.5 g 聚山梨酸酯和 97 g 聚乙二醇 400。100 mg 根据本发明的化合物的单次剂量相当于 20 g 口服溶液。

[0516] 制备:

[0517] 将根据本发明的化合物在搅拌下悬浮到聚乙二醇和聚山梨酸酯的混合物中。继续进行搅拌操作直到根据本发明的化合物完全溶解。

[0518] 静脉注射溶液：

[0519] 将根据本发明的化合物以低于饱和溶解度的浓度在生理可接受的溶剂（例如等渗盐水、葡萄糖溶液 5% 和 / 或 PEG 400 溶液 30%）中溶解。将溶液灭菌过滤并将其装填到无菌的无热原注射容器中。