

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580026991.X

[51] Int. Cl.

A61K 31/415 (2006.01)  
C07D 231/12 (2006.01)  
C07D 401/04 (2006.01)  
C07D 401/14 (2006.01)  
C07D 407/14 (2006.01)  
C07D 409/04 (2006.01)

[43] 公开日 2007年7月18日

[11] 公开号 CN 101001626A

[51] Int. Cl. (续)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

[22] 申请日 2005.8.10

[21] 申请号 200580026991.X

[30] 优先权

[32] 2004.8.11 [33] GB [31] 0417910.7

[86] 国际申请 PCT/EP2005/008696 2005.8.10

[87] 国际公布 WO2006/015860 英 2006.2.16

[85] 进入国家阶段日期 2007.2.9

[71] 申请人 诺瓦提斯公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 G·C·布鲁姆菲尔德 C·勒布朗

C·麦卡蒂 N·J·普雷斯

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 黄革生 安佩东

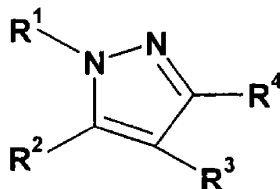
权利要求书4页 说明书23页

[54] 发明名称

用于治疗通过腺苷 A2b 或 A3 受体活化所介导的病症的吡啶衍生物

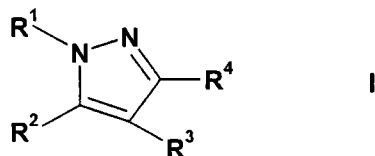
[57] 摘要

游离或盐形式的式 I 化合物, 其中 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> 和 R<sup>4</sup> 具有如说明书所示的含义, 其可用于治疗通过腺苷 A2b 受体或腺苷 A3 受体活化所介导的病症, 特别是炎性或阻塞性气道疾病。也描述了含有这些化合物的药物组合物和制备这些化合物的方法。



I

## 1. 游离或盐形式的式 I 化合物,



其中

$R^1$  是任选地被如下取代基取代的苯基: 卤素、 $C_1-C_8$ -烷基、 $C_1-C_8$ -烷氧基、氰基、羧基、卤代- $C_1-C_8$ -烷基、卤代- $C_1-C_8$ -烷氧基、氰基- $C_1-C_8$ -烷基、羧基- $C_1-C_8$ -烷基或氨基羰基, 或者  $R^1$  是含有至少一个选自氮、氧和硫的环杂原子的 5 或 6 元杂环, 该环任选地被  $C_1-C_8$ -烷基、 $C_1-C_8$ -烷氧基或者一个或多个氧代基团取代;

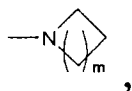
$R^2$  是任选地被如下取代基取代的苯基: 卤素、 $C_1-C_8$ -烷基、 $C_1-C_8$ -烷氧基或吗啉基, 或者  $R^2$  是含有至少一个选自氮、氧和硫的环杂原子的 5 或 6 元杂环, 该环任选地被  $C_1-C_8$ -烷基、 $C_1-C_8$ -烷氧基或者一个或多个氧代基团取代;

$R^3$  和  $R^4$  都是氢,

或者  $R^3$  和  $R^4$  之一是  $-CO-NR^5R^6$ , 且另一个是氢;

$R^5$  和  $R^6$  独立地是氢;  $C_1-C_8$ -烷基, 其任选地被含有至少一个选自氮、氧和硫的环杂原子的 5 或 6 元杂环取代;  $C_1-C_8$ -烷氧基;  $C_3-C_8$ -环烷基; 含有至少一个选自氮、氧和硫的环杂原子的 5 或 6 元杂环; 或者任选地被如下取代基取代的苯基: 卤素、氰基、 $C_1-C_8$ -烷基、 $C_1-C_8$ -烷氧基、 $C_1-C_8$ -烷基羰基或  $C_1-C_8$ -烷氧基羰基;

或者  $R^5$  和  $R^6$  一起构成



其任选地被卤素、 $C_1-C_8$ -烷基、 $C_1-C_8$ -烷氧基或氰基取代; 且

$m$  是 0 至 5 的整数。

2. 根据权利要求 1 的化合物, 其中

$R^1$  是被卤素、 $C_1-C_8$ -烷基或  $C_1-C_8$ -烷氧基取代的苯基，或者  $R^1$  是含有至少一个硫原子的 5 元杂环，该环任选地被一个或多个氧代基团取代；

$R^2$  是任选地被卤素或  $C_1-C_8$ -烷氧基取代的苯基，或者  $R^2$  是含有至少一个氮原子的 6 元杂环；

$R^3$  和  $R^4$  都是氢，或者

$R^3$  和  $R^4$  之一是  $-CO-NR^5R^6$ ，且另一个是氢；且

$R^5$  和  $R^6$  独立地是氢， $C_1-C_8$ -烷基，其任选地被含有至少一个氮和/或氧原子的 5 或 6 元杂环取代； $C_3-C_8$ -环烷基；含有至少一个氮原子的 6 元杂环；或者任选地被如下取代基取代的苯基：卤素、氰基、 $C_1-C_8$ -烷氧基或  $C_1-C_8$ -烷基羰基。

3. 根据权利要求 2 的化合物，其中

$R^1$  是被卤素、特别是在与所示吡唑环连接的碳原子的间位的卤素、 $C_1-C_4$ -烷基或  $C_1-C_4$ -烷氧基取代的苯基，或者  $R^1$  是含有至少一个硫原子的 5 元杂环，该环任选地被一个或多个氧代基团取代；

$R^2$  是任选地被卤素或  $C_1-C_4$ -烷氧基取代的苯基，或者  $R^2$  是含有至少一个氮原子的 6 元杂环；

$R^3$  和  $R^4$  都是氢，或者

$R^3$  和  $R^4$  之一是  $-CO-NR^5R^6$ ，且另一个是氢；

$R^5$  和  $R^6$  独立地是氢， $C_1-C_4$ -烷基，其任选地被含有至少一个氮和/或氧原子的 5 或 6 元杂环(优选不饱和的)取代； $C_3-C_6$  环烷基；含有至少一个氮原子的 5 或 6 元杂环(优选不饱和的)；或者任选地被如下取代基取代的苯基：卤素、氰基、 $C_1-C_4$ -烷氧基或  $C_1-C_4$ -烷基羰基。

4. 基本上如本文任何一个实施例所述的式 I 化合物。

5. 用作药物的根据前述权利要求中的任何一项的化合物。

6. 根据权利要求 1 至 4 任何一项的与抗炎、支气管扩张、抗组胺或镇咳药用物质组合的化合物，所述化合物和所述药用物质在相同或不同的药物组合物中。

7. 药物组合物，其包含作为活性成分的根据权利要求 1 至 4 的任何一项的化合物，任选地连同可药用稀释剂或载体。

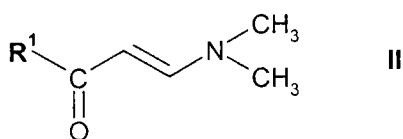
8. 根据权利要求 1 至 4 中任何一项的化合物在制造用于治疗通过腺苷 A2b 受体活化所介导的病症的药物中的用途。

9. 根据权利要求 1 至 4 中任何一项的化合物在制造用于治疗通过腺苷 A3 受体活化所介导的病症的药物中的用途。

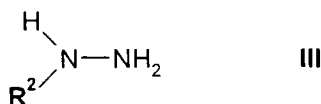
10. 根据权利要求 1 至 4 中任何一项的化合物在制造用于治疗炎性或阻塞性气道疾病的药物中的用途。

11. 制备如权利要求 1 所定义的游离或盐形式的式 I 化合物的方法，其包括：

(i) (A)就其中  $R^3$  和  $R^4$  都是氢的式 I 化合物的制备而言，使式 II 化合物

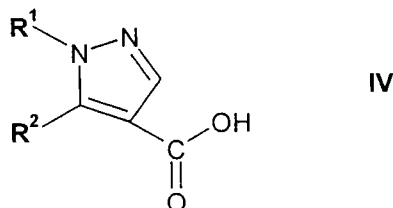


其中  $R^1$  是如上所定义的，与式 III 化合物反应

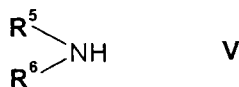


其中  $R^2$  是如上所定义的；

(B)就其中  $R^3$  是  $-\text{CO}-\text{NR}^5\text{R}^6$  且  $R^4$  是氢的式 I 化合物的制备而言，使式 IV 化合物或其酰胺-生成性衍生物

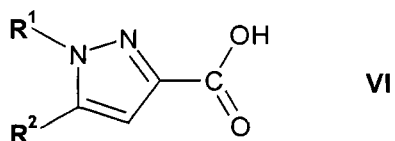


其中  $R^1$  和  $R^2$  是如上所定义的，与式 V 化合物反应



其中  $R^5$  和  $R^6$  是如上所定义的；或者

(C)就其中  $R^3$  是氢且  $R^4$  是  $-\text{CO}-\text{NR}^5\text{R}^6$  的式 I 化合物的制备而言,使式 VI 化合物或其酰胺-生成性衍生物



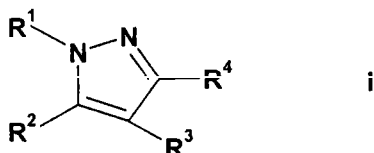
其中  $R^1$  和  $R^2$  是如上所定义的,与式 V 化合物反应,其中  $R^5$  和  $R^6$  是如上所定义的; 和

(ii) 回收所得的游离或盐形式的式 I 化合物。

用于治疗通过腺苷 A2b 或 A3 受体活化所  
介导的病症的吡唑衍生物

本发明涉及有机化合物、它们的制备和作为药物的用途。

一方面，本发明提供游离或盐的形式式 I 化合物，



其中

$R^1$  是任选地被如下取代基取代的苯基：卤素、 $C_1$ - $C_8$ -烷基、 $C_1$ - $C_8$ -烷氧基、氰基、羧基、卤代- $C_1$ - $C_8$ -烷基、卤代- $C_1$ - $C_8$ -烷氧基、氰基- $C_1$ - $C_8$ -烷基、羧基- $C_1$ - $C_8$ -烷基或氨基羰基，或者  $R^1$  是含有至少一个选自氮、氧和硫的环杂原子的 5 或 6 元杂环，该环任选地被  $C_1$ - $C_8$ -烷基、 $C_1$ - $C_8$ -烷氧基或者一个或多个氧代基团取代；

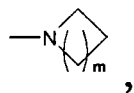
$R^2$  是任选地被如下取代基取代的苯基：卤素、 $C_1$ - $C_8$ -烷基、 $C_1$ - $C_8$ -烷氧基或吗啉基，或者  $R^2$  是含有至少一个选自氮、氧和硫的环杂原子的 5 或 6 元杂环，该环任选地被  $C_1$ - $C_8$ -烷基、 $C_1$ - $C_8$ -烷氧基或者一个或多个氧代基团取代；

$R^3$  和  $R^4$  都是氢，

或者  $R^3$  和  $R^4$  之一是  $-CO-NR^5R^6$ ，且另一个是氢；

$R^5$  和  $R^6$  独立地是氢； $C_1$ - $C_8$ -烷基，其任选地被含有至少一个选自氮、氧和硫的环杂原子的 5 或 6 元杂环取代； $C_1$ - $C_8$ -烷氧基； $C_3$ - $C_8$ -环烷基；含有至少一个选自氮、氧和硫的杂原子的 5 或 6 元杂环；或者任选地被如下取代基取代的苯基：卤素、氰基、 $C_1$ - $C_8$ -烷基、 $C_1$ - $C_8$ -烷氧基、 $C_1$ - $C_8$ -烷基羰基或  $C_1$ - $C_8$ -烷氧基羰基；

或者  $R^5$  和  $R^6$  一起构成



其任选地被卤素、 $C_1-C_8$ -烷基、 $C_1-C_8$ -烷氧基或氰基取代；且  $m$  是 0 至 5 的整数。

用在说明书中的术语具有下列含义：

本文所用的“卤代”或“卤素”可以是氟、氯、溴或碘。优选地，卤素是氟或氯。

本文所用的“ $C_1-C_8$ -烷基”表示具有 1 至 8 个碳原子的直链或支链烷基。优选地， $C_1-C_8$ -烷基是  $C_1-C_4$ -烷基。

本文所用的“ $C_1-C_8$ -烷氧基”表示具有 1 至 8 个碳原子的直链或支链烷氧基。优选地， $C_1-C_8$ -烷氧基是  $C_1-C_4$ -烷氧基。

本文所用的“ $C_3-C_8$ -环烷基”表示具有 3 至 8 个环碳原子的环烷基，例如单环基团，例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基或环辛基，它们中的任何一个可以被一个或多个、通常是一个或两个  $C_1-C_4$ -烷基取代，或者二环基团，例如二环庚基或二环辛基。优选地，“ $C_3-C_8$ -环烷基”是环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基或环辛基。

本文所用的“卤代- $C_1-C_8$ -烷基”和“卤代- $C_1-C_8$ -烷氧基”分别表示如上所定义的  $C_1-C_8$ -烷基或  $C_1-C_8$ -烷氧基，其在一个、两个、三个或多个位置上被如上所定义的卤素取代。优选地，卤代- $C_1-C_8$ -烷基和卤代- $C_1-C_8$ -烷氧基分别是卤代- $C_1-C_4$ -烷基和卤代- $C_1-C_4$ -烷氧基。

本文所用的“氰基- $C_1-C_8$ -烷基”和“羧基- $C_1-C_8$ -烷基”表示如上所定义的  $C_1-C_8$ -烷基，其在一个、两个、三个或多个位置上分别被氰基或羧基取代。优选地，氰基- $C_1-C_8$ -烷基和羧基- $C_1-C_8$ -烷基分别是氰基- $C_1-C_4$ -烷基和羧基- $C_1-C_4$ -烷基。

本文所用的“ $C_1-C_8$ -烷基羰基”和“ $C_1-C_8$ -烷氧基羰基”分别表示通过碳原子与羰基连接的如上所定义的  $C_1-C_8$ -烷基或  $C_1-C_8$ -烷氧基。优选地， $C_1-C_8$ -烷基羰基和  $C_1-C_8$ -烷氧基羰基分别是  $C_1-C_4$ -烷基羰基和  $C_1-C_4$ -烷氧基羰基。

本文所用的“氨基羰基”表示与羰基连接的氨基。

本文所用的“含有至少一个选自氮、氧和硫的环杂原子的5或6元杂环”可以是例如吡咯、吡唑、咪唑、三唑、四唑、噻二唑、噁唑、异噁唑、异噻唑、噁二唑、吡啶、吡嗪、哒嗪、嘧啶、哌嗪、吗啉代、三嗪、噁嗪、呋喃、噻吩或噻唑。优选的杂环包括二氧代-四氢-噻吩基/环丁砜基、吡啶基和呋喃基。

“任选地被取代的”表示所提到的基团可以在一个或多个位置上被后面所列基团的任何一个或任何组合所取代。

在本说明书和随后的权利要求书中，除非上下文另有要求，词语“包含”将被理解为暗示着包括所述的整数或步骤或者一组整数或步骤，但是不排除任何其他的整数或步骤或者一组整数或步骤。

优选的游离或盐形式的式 I 化合物如下，其中

$R^1$  是被卤素、 $C_1-C_8$ -烷基或  $C_1-C_8$ -烷氧基取代的苯基，或者  $R^1$  是含有至少一个硫原子的 5 元杂环，该环任选地被一个或多个氧代基团取代；

$R^2$  是任选地被卤素或  $C_1-C_8$ -烷氧基取代的苯基，或者  $R^2$  是含有至少一个氮原子的 6 元杂环；

$R^3$  和  $R^4$  都是氢，或者

$R^3$  和  $R^4$  之一是  $-CO-NR^5R^6$ ，且另一个是氢；且

$R^5$  和  $R^6$  独立地是氢， $C_1-C_8$ -烷基，其任选地被含有至少一个氮和/或氧原子的 5 或 6 元杂环取代； $C_3-C_8$ -环烷基；含有至少一个氮原子的 5 或 6 元杂环；或者任选地被如下取代基取代的苯基：卤素、氰基、 $C_1-C_8$ -烷氧基或  $C_1-C_8$ -烷基羰基。

尤其优选的游离或盐形式的式 I 化合物为如下的那些，其中

$R^1$  是被卤素、特别是在与所示吡唑环连接的碳原子的间位的卤素、 $C_1-C_4$ -烷基或  $C_1-C_4$ -烷氧基取代的苯基，或者  $R^1$  是含有至少一个硫原子的 5 元杂环，该环任选地被一个或多个氧代基团取代；

$R^2$  是任选地被卤素或  $C_1-C_4$ -烷氧基取代的苯基，或者  $R^2$  是含有至少一个氮原子的 6 元杂环；

$R^3$  和  $R^4$  都是氢, 或者

$R^3$  和  $R^4$  之一是  $-\text{CO}-\text{NR}^5\text{R}^6$ , 且另一个是氢; 并且

$R^5$  和  $R^6$  独立地是氢,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -烷基, 其任选地被含有至少一个氮和/或氧原子的 5 或 6 元杂环(优选不饱和的)取代;  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$  环烷基; 含有至少一个氮原子的 5 或 6 元杂环(优选不饱和的); 或者任选地被如下取代基取代的苯基: 卤素、氰基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -烷氧基或  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -烷基羰基。

尤其优选的特定式 I 化合物是如下文实施例所述的那些。

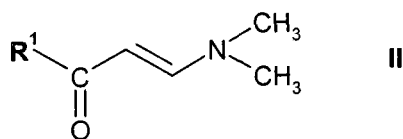
由式 I 代表的化合物能够生成酸加成盐, 特别是可药用酸加成盐。式 I 化合物的可药用酸加成盐包括下列酸的盐: 无机酸, 例如氢卤酸, 例如氢氟酸、盐酸、氢溴酸或氢碘酸、硝酸、硫酸、磷酸; 和有机酸, 例如脂族一元羧酸, 例如甲酸、乙酸、三氟乙酸、丙酸和丁酸, 脂族羧酸, 例如乳酸、柠檬酸、酒石酸或苹果酸, 二元羧酸, 例如马来酸或琥珀酸, 芳族羧酸, 例如苯甲酸、对-氯苯甲酸、二苯基乙酸或三苯基乙酸, 芳族羧酸, 例如邻-羟基苯甲酸、对-羟基苯甲酸、1-羟基萘-2-甲酸或 3-羟基萘-2-甲酸, 和磺酸, 例如甲磺酸或苯磺酸。这些盐可以借助已知成盐方法从式 I 化合物制备。

含有酸性基团、例如羧基的式 I 化合物也能够与碱生成盐, 特别是可药用碱, 例如本领域熟知的那些; 适宜的这类盐包括金属盐, 特别是碱金属或碱土金属盐, 例如钠、钾、镁或钙盐, 或者与氨或者可药用有机胺或杂环碱的盐, 例如乙醇胺、苄胺或吡啶。这些盐可以借助已知成盐方法从式 I 化合物制备。

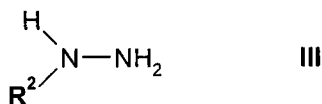
在其中存在不对称碳原子的那些化合物中, 这些化合物以单独的旋光活性异构体形式或其混合物形式存在, 例如外消旋或非对映体混合物。本发明涵盖单独的旋光活性 R 和 S 异构体及其混合物, 例如其外消旋或非对映体混合物。

本发明在另一方面提供制备游离或盐形式的式 I 化合物的方法, 其包括

(i) (A)就其中  $R^3$  和  $R^4$  都是氢的式 I 化合物的制备而言, 使式 II 化合物

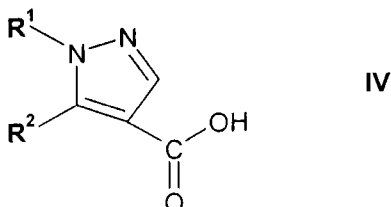


其中  $R^1$  是如上所定义的, 与式 III 化合物反应

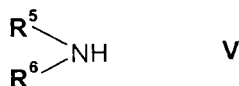


其中  $R^2$  是如上所定义的;

(B)就其中  $R^3$  是  $-\text{CO}-\text{NR}^5\text{R}^6$  且  $R^4$  是氢的式 I 化合物的制备而言, 使式 IV 化合物

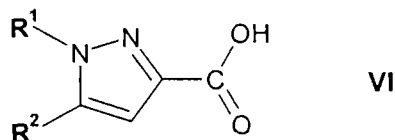


其中  $R^1$  和  $R^2$  是如上所定义的, 或其酰胺-生成性衍生物, 与式 V 化合物反应



其中  $R^5$  和  $R^6$  是如上所定义的; 或者

(C)就其中  $R^3$  是氢且  $R^4$  是  $-\text{CO}-\text{NR}^5\text{R}^6$  的式 I 化合物的制备而言, 使式 VI 化合物



其中  $R^1$  和  $R^2$  是如上所定义的, 或其酰胺-生成性衍生物, 与式 V 化合物反应, 其中  $R^5$  和  $R^6$  是如上所定义的; 和

(ii) 回收所得的游离或盐形式的式 I 化合物。

方法变体(A)可以利用使烯胺化合物与胍衍生物反应的已知方法进行, 或者类似于例如下文实施例所述来进行。反应适宜地使用有机溶剂进行,

例如二甲基甲酰胺。适宜的反应温度为升高的温度，例如从 70°C 至 100°C，但是优选约 90°C。

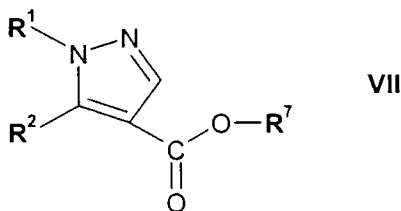
方法变体(B)可以利用使羧酸(或其酰胺-生成性衍生物，例如酰卤衍生物)与胺反应的已知方法进行，或者类似于例如下文实施例所述来进行。在存在一种或多种偶联剂例如 O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸盐(HATU)和碱例如二异丙基乙胺(DIPEA)的条件下，适宜地使用有机溶剂例如二甲基甲酰胺进行反应。适宜的反应温度为从 10°C 至 40°C，例如室温。

方法变体(C)可以利用使羧酸(或其酰胺-生成性衍生物，例如酰卤衍生物)与胺反应的已知方法进行，或者类似地例如下文实施例所述。在存在一种或多种偶联剂例如 O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸盐(HATU)和碱例如二异丙基乙胺(DIPEA)的条件下，适宜地使用有机溶剂例如二甲基甲酰胺进行反应。适宜的反应温度为从 10°C 至 40°C，例如室温。

式 II 化合物可以通过使相应的乙酰基化合物与二甲基甲酰胺二甲缩醛反应加以制备。反应适宜地使用有机溶剂例如甲苯进行。适宜的反应温度为升高的温度，例如从 70°C 至 100°C，但是优选约 90°C。

式 III 化合物可购得或者可以通过制备胍的已知方法获得。

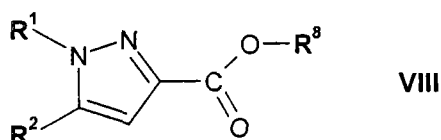
式 IV 化合物可以通过水解相应的下式的酯加以制备，



其中 R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 是如上所定义的，且 R<sup>7</sup> 是 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-烷基。水解适宜地利用已知方法进行，例如使用碱金属氢氧化物，例如氢氧化钠。适宜的反应温度为 10°C 至回流，但是优选回流。

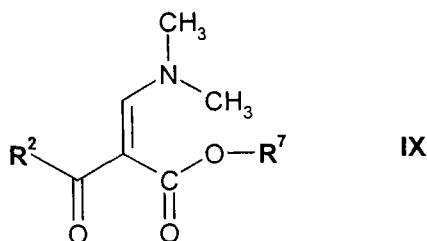
式 V 化合物可购得或者可以借助制备胺的已知方法获得。

式 VI 化合物可以通过水解相应的式 VIII 的酯加以制备，

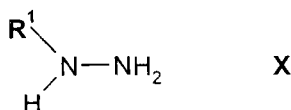


其中  $R^1$  和  $R^2$  是如上所定义的，且  $R^8$  是  $C_1$ - $C_8$ -烷基。水解适宜地利用已知方法进行，例如使用碱金属氢氧化物，例如氢氧化钠。适宜的反应温度为  $10^\circ\text{C}$  至  $60^\circ\text{C}$ ，但是优选约  $60^\circ\text{C}$ 。

式 VII 化合物可以如下制备，使式 IX 化合物

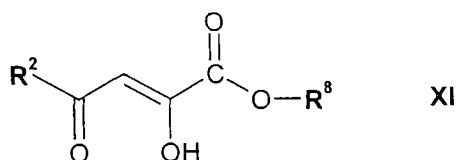


其中  $R^2$  和  $R^7$  是如上所定义的，与式 X 化合物反应



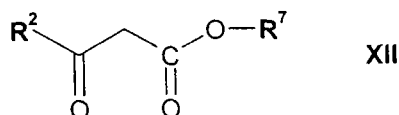
其中  $R^1$  是如上所定义的。反应适宜地在酸性溶液中进行，例如冰乙酸。适宜的反应温度为升高的温度，例如从  $70^\circ\text{C}$  至  $120^\circ\text{C}$ ，但是优选回流温度。

式 VIII 化合物可以如下制备，使式 XI 化合物



其中  $R^2$  和  $R^8$  是如上所定义的，与式 X 化合物反应，其中  $R^1$  是如上所定义的。反应适宜地在酸性溶液中进行，例如冰乙酸。适宜的反应温度为升高的温度，例如从  $70^\circ\text{C}$  至  $120^\circ\text{C}$ ，但是优选回流温度。

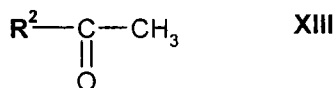
式 IX 化合物可以如下制备，使式 XII 化合物



其中  $R^2$  和  $R^7$  是如上所定义的，与二甲基甲酰胺二甲缩醛反应。反应适宜地使用有机溶剂例如甲苯进行。适宜的反应温度为升高的温度，例如  $70^\circ\text{C}$  至  $120^\circ\text{C}$ ，但是优选回流温度。

式 X 化合物是可购得的或者可以借助制备胍的已知方法获得。

式 XI 化合物可以如下制备, 使式 XIII 化合物



其中  $\text{R}^2$  是如上所定义的, 与适当烷基化的草酸酯在碱性溶液中反应, 例如含有甲醇钠。反应适宜地使用有机溶剂进行, 例如甲醇。适宜的反应温度为从  $10^\circ\text{C}$  至  $50^\circ\text{C}$ , 例如室温。

式 XII 化合物、例如异烟酰乙酸乙酯是可购得的或者可以利用类似于用于制备异烟酰乙酸乙酯的那些方法加以制备。

式 XIII 化合物是可购得的或者可以借助制备酮的已知方法获得。

式 I 化合物的游离形式可以按照常规方式转化为盐形式, 反之亦然。可以得到水合物或含有用于结晶的溶剂的溶剂化物形式的游离或盐形式的该化合物。按照常规方式, 可以从反应混合物中回收式 I 化合物并进行纯化。按照常规方式可以得到异构体例如对映体, 例如通过分步结晶或者从相应不对称取代的例如旋光活性的原料进行不对称合成。

式 I 化合物和它们的可药用盐可用作药物。尤其是它们呈现腺苷 A2b 受体活化的抑制作用, 也就是说它们充当 A2b 受体拮抗剂。此外, 一般而言相对于腺苷 A1 和 A2a 受体它们选择性地抑制 A2b 受体的活化。它们的抑制性质可以在下列试验方法中得到证明:

### 腺苷 A2b 受体报道基因测定法

#### a) 中国仓鼠卵巢(CHO)A2b 细胞系的培养

在 Dulbecco 改进的 Eagle 培养基(DMEM)——补充有 10% v/v 胎牛血清(FCS)、2 mM L-谷氨酰胺、0.4 mg/ml L-脯氨酸、1nM 亚硒酸钠、0.5mg/ml 潮霉素 B 和 1 mg/ml 遗传菌素——中, 在  $37^\circ\text{C}$ 、5%  $\text{CO}_2$  和 100%湿度下, 按照惯例培养被萤光素酶表达性报道质粒(pCRE-LUCI)和携带人腺苷 A2b 受体结构基因的质粒(pA2bRCV)转染的 CHO 细胞。使细胞生长至融合达 4-5 天。使用胰蛋白酶/EDTA 以 1:5 的比例使所得细胞传代。

#### b) 待测定细胞的制备

在测定之前,将 CHO-A2b 细胞平板接种在白色 96 孔 View Plate 组织培养平板(Packard)上,密度为 50,000 细胞每孔在 50  $\mu$ l 的 DMEM 中,在 37°C、5% CO<sub>2</sub> 和 100%湿度下温育平板。

#### c) 参照和供试化合物的制备

制备参照化合物黄嘌呤胺同类物(Xanthine Amine Cogener)(XAC)和供试化合物在二甲基亚砜(DMSO)中的 10 mM 溶液。将溶液用 DMSO 进一步稀释至 100  $\mu$ M,然后稀释至 10  $\mu$ M,最后用测定缓冲液(DMEM 无酚红组织培养基,补充有 10  $\mu$ M 环戊苯吡酮和 10 U/ml 腺苷脱氨基酶(ADA))稀释至 250nM 或 2.5  $\mu$ M。在适当的孔中向细胞加入所得溶液(40  $\mu$ l),最终的每孔浓度为 100 nM 或 1  $\mu$ M,在 37°C、5% CO<sub>2</sub> 和 100%湿度下温育平板。

#### d) 萤光素酶报道基因测定法

制备腺苷 A2b 激动剂 5'-N-乙酰酰胺基腺苷(NECA)在 DMSO 中的 10nM 溶液,然后用测定缓冲液稀释至 100  $\mu$ M。在测定缓冲液中连续稀释该溶液,得到一系列 10 种 NECA 浓度,从 100 至 0.01  $\mu$ M。向如上所述制备的 CHO-A2b 细胞与参照或供试化合物溶液的混合物(预温育 30 分钟)中加入 10 $\mu$ l 所得 NECA 溶液,最终的浓度范围为从 10 至 0.0005  $\mu$ M 每孔。在 37°C、5% CO<sub>2</sub> 和 100%湿度下温育细胞达 3 小时,以诱导 cAMP 的释放,它然后与 cAMP 结合蛋白(CBP)结合,所得配合物作用于报道质粒以表达萤光素酶。向所有小孔加入 100 $\mu$ l Steady-Glo,这是一种来自 Promega 的萤光素酶测定底物,用以溶解细胞,并且以与所生成的萤光素酶的量成比例地发光。留置平板最少 5 分钟,然后在 Topcount NXT 微量平板闪烁计数器(ex Packard)的发光程序上读取。利用 Activitybase 软件从发光数据绘制浓度-响应曲线,从特定浓度下的曲线偏移计算供试拮抗剂的 K<sub>B</sub> 值(K<sub>B</sub> = [拮抗剂]/(浓度比 - 1))。

下文实施例的化合物在报道基因测定法中具有低于 1.5 $\mu$ M 的 K<sub>B</sub> 值。例如,实施例 4、14、24、33 和 38 的化合物分别具有 0.139、0.224、0.041、0.188 和 0.240 $\mu$ M 的 K<sub>B</sub> 值。

一般而言，游离或可药用盐形式的式 I 化合物也表现腺苷 A<sub>3</sub> 受体活化的抑制作用，这可以在 WO 99/64418 所述腺苷 A<sub>3</sub> 受体测定法中得到证明。

鉴于它们对腺苷 A<sub>2b</sub> 受体活化的抑制作用和一般而言它们对腺苷 A<sub>3</sub> 受体活化的抑制作用，游离或可药用盐形式的式 I 化合物、下文间或称之为“本发明活性剂”，可用于治疗通过腺苷 A<sub>2b</sub> 受体或腺苷 A<sub>3</sub> 受体活化所介导的病症，特别是炎性或变应性病症。根据本发明的治疗可以是对症的或预防性的。因此，本发明活性剂可用于治疗炎性或阻塞性气道疾病，例如导致组织损伤、气道炎症、支气管反应性过高、重构或疾病进展的减轻或降低。本发明适用的炎性或阻塞性气道疾病包括无论何种类型或起源的哮喘，包括内因性(非变应性)哮喘与外因性(变应性)哮喘、轻度哮喘、中度哮喘、重度哮喘、支气管哮喘、运动诱发的哮喘、职业性哮喘和细菌感染后诱发的哮喘。哮喘的治疗也被理解为涵盖年龄小于 4 或 5 岁的个体的治疗，他们呈现喘鸣症状，被诊断或可诊断为“气喘儿童”，这是一类被确定的受到较多医学关注的患者，现在经常被认定为初期或早期哮喘(为方便起见，这种特定的哮喘病症被称为“气喘儿童综合征”)。

在哮喘治疗中的预防有效性将得到降低的症状发作的频率或严重性例如急性哮喘或支气管收缩发作、肺功能的改善或气道反应性过高的改善的证明。这可以进一步得到减少对其他对症疗法的需求的证明，也就是用于或旨在在其发生时限制或中止症状发作的疗法，例如抗炎(例如皮质类固醇)或支气管扩张。哮喘的预防益处在于有“晨间肺功能下降(morning dipping)”倾向的个体中是特别明显的。“晨间肺功能下降”是一种公认的哮喘综合征，常见于大部分哮喘患者，以大约凌晨约 4 点至 6 点之间的哮喘发作为特征，这段时间在正常情况下基本上远离任何先前施用的对症哮喘治疗。

本发明适用的其他炎性或阻塞性气道疾病和病症包括急性肺损伤(ALI)，成人/急性呼吸窘迫综合征(ARDS)，慢性阻塞性肺部、气道或肺疾病(COPD, COAD 或 COLD)，包括与之有关的慢性支气管炎或呼吸困难，肺气肿，以及继发于其他药物疗法特别是其他吸入性药物疗法的气道反应

性过高的恶化。本发明也适用于治疗无论何种类型或起源的支气管炎，包括例如急性、花生仁吸入性、卡他性、格鲁布性、慢性或结核性支气管炎。本发明进一步适用的炎性或阻塞性气道疾病包括无论何种类型或起源的尘肺病(炎性、一般为职业性肺疾病，经常伴有气道阻塞，无论慢性还是急性，由反复吸入粉尘引起)，包括例如矽土肺、炭肺、石棉肺、石末肺、鸵鸟毛尘肺、铁尘肺、硅肺、烟尘肺和棉尘肺。

鉴于它们的抗炎活性，特别是关于嗜酸性细胞活化的抑制作用，本发明活性剂也可用于治疗嗜酸性细胞相关性障碍，例如嗜酸性细胞增多，特别是包括嗜酸性细胞增多的嗜酸性细胞相关性气道障碍(例如牵涉肺部组织的病态嗜酸性细胞浸润)，因为它影响气道和/或肺，以及例如继发或并发于如下疾病的嗜酸性细胞相关性气道障碍：Löffler氏综合征、嗜酸性细胞性肺炎、寄生虫(特别是后生动物)感染(包括热带嗜酸性细胞增多)、支气管肺曲霉病、结节性多动脉炎(包括Churg-Strauss综合征)、嗜酸性细胞性肉芽肿和由药物反应引起的影响气道的嗜酸性细胞相关性障碍。

本发明活性剂也可用于治疗皮肤的炎性或变应性病征，例如牛皮癣、接触性皮炎、特应性皮炎、斑形脱发、多形性红斑、疱疹样皮炎、硬皮病、白癜风、过敏性脉管炎、荨麻疹、大疱性类天疱疮、红斑狼疮、天疱疮、后天性大疱性表皮松解和皮肤的其他炎性或变应性病征。

本发明活性剂也可以用于治疗其他疾病或病征，特别是具有炎症因素的疾病或病征，例如治疗眼睛的疾病和病征，例如结膜炎、干性角膜结膜炎和春季结膜炎；影响鼻子的疾病，包括变应性鼻炎；和其中牵涉有自身免疫反应或者具有自身免疫因素或病因的炎性疾病，包括自身免疫性血液学障碍(例如溶血性贫血、再生障碍性贫血、纯红细胞性贫血和自发性血小板减少)、系统性红斑狼疮、多软骨炎、硬皮病、韦格纳肉芽肿病、皮炎、慢性活动型肝炎、重症肌无力、斯-约综合征、自发性口炎性腹泻、自身免疫性炎性肠疾病(例如溃疡性结肠炎和局限性回肠炎)、内分泌性眼病、格雷夫斯病、类肉瘤病、牙槽炎、慢性过敏性肺炎、多发性硬化、原发性胆汁性肝硬化、眼色素层炎(前房和后房)、干性角膜结膜炎与春季角膜结膜

炎、间质性肺纤维化、牛皮癣性关节炎和肾小球性肾炎(伴有和没有肾病综合征,例如包括自发性肾病综合征或微小病变肾病)。

可以用本发明活性剂治疗的其他疾病或病症包括糖尿病,例如 I 型糖尿病(幼年型糖尿病)和 II 型糖尿病、腹泻疾病、局部缺血/再灌注损伤、视网膜病,例如糖尿病性视网膜病或高压氧诱发的视网膜病,和以眼内压升高或眼水状液分泌为特征的病症,例如青光眼。

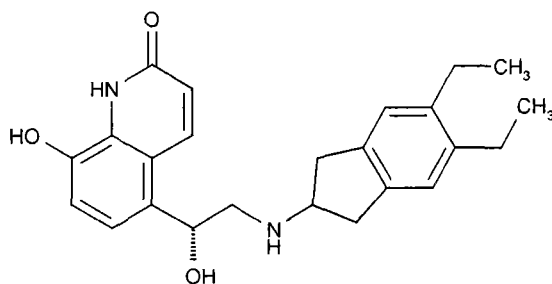
本发明活性剂在抑制炎症性病症、例如炎症性气道疾病中的有效性可以在气道炎症或其他炎症性病症的动物模型例如小鼠或大鼠模型中得到证明,例如 Szarka 等人, *J. Immunol. Methods*(1997) 202:49-57; Renzi 等人, *Am. Rev. Respir. Dis.*(1993) 148:932-939; Tsuyuki 等人, *J. Clin. Invest.*(1995) 96:2924-2931; 和 Cernadas 等人(1999) *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 20:1-8 中所述。

本发明活性剂也可用作共治疗剂,与其他药用物质联合使用,例如抗炎、支气管扩张、抗组胺或镇咳药用物质,特别是治疗例如上文提到的那些阻塞性或炎症性气道疾病,例如作为这类药物治疗活性的强化剂或者作为降低这类药物所需剂量或潜在副作用的手段。本发明活性剂可以与其他药用物质混合在固定的药物组合物中,或者它可以独立地在其他药用物质之前、同时或之后施用。

这类抗炎药包括类固醇,特别是糖皮质类固醇,例如布地奈德、二丙酸倍氯米松、丙酸氟替卡松、环缩松或糠酸莫美他松,或者在 WO 02/88167、WO 02/12266、WO 02/100879、WO 02/00679(尤其实施例 3、11、14、17、19、26、34、37、39、51、60、67、72、73、90、99 和 101 中的那些)、WO 03/35668、WO 03/48181、WO 03/62259、WO 03/64445、WO 03/72592、WO 04/39827 和 WO 04/66920 中所述的类固醇;非类固醇糖皮质激素受体激动剂,例如 DE 10261874、WO 00/00531、WO 02/10143、WO 03/82280、WO 03/82787、WO 03/86294、WO 03/104195、WO 03/101932、WO 04/05229、WO 04/18429、WO 04/19935 和 WO 04/26248 中所述的那些; LTB<sub>4</sub> 拮抗剂,例如 BIIL 284、CP-195543、DPC11870、LTB<sub>4</sub> 乙醇酰胺、

LY 293111、LY 255283、CGS025019C、CP-195543、ONO-4057、SB 209247、SC-53228 和 US 5451700 中所述的那些；LTD4 拮抗剂，例如包括孟鲁司特、普仑司特、扎鲁司特、安可来、SR2640、Wy-48,252、ICI 198615、MK-571、LY-171883、Ro 24-5913 和 L-648051；多巴胺受体激动剂，例如卡麦角林、溴隐亭、罗吡尼洛和 4-羟基-7-[2-[[2-[[3-(2-苯基乙氧基)丙基]磺酰基]乙基]氨基]乙基]-2(3H)-苯并噻唑酮及其可药用盐(盐酸盐为 Viozan<sup>®</sup> - AstraZeneca)；PDE4 抑制剂，例如西洛司特(cilomilast)(Ariflo<sup>®</sup> GlaxoSmithKline)、罗氟司特(Roflumilast)(Byk Gulden)、V-11294A(Napp)、BAY19-8004(Bayer)、SCH-351591(Schering-Plough)、阿罗茶碱(Arofylline)(Almirall Prodesfarma)、PD189659/PD168787(Parke-Davis)、AWD-12-281(Asta Medica)、CDC-801(Celgene)、SelCID(TM) CC-10004(Celgene)、VM554/UM565(Vernalis)、T-440(Tanabe)、KW-4490(Kyowa Hakko Kogyo)和 WO 92/19594、WO 93/19749、WO 93/19750、WO 93/19751、WO 98/18796、WO 99/16766、WO 01/13953、WO 03/104204、WO 03/104205、WO 03/39544、WO 04/000814、WO 04/000839、WO 04/005258、WO 04/018450、WO 04/018451、WO 04/018457、WO 04/018465、WO 04/018431、WO 04/018449、WO 04/018450、WO 04/018451、WO 04/018457、WO 04/018465、WO 04/019944、WO 04/019945、WO 04/045607 和 WO 04/037805 中所述的那些。

这类支气管扩张药包括抗胆碱能或抗毒蕈碱剂，特别是异丙托溴铵、氧托溴铵、tiotropium 盐和 CHF 4226(Chiesi)，和格隆铵，但是还有 EP 424021、US 3714357、US 5171744、WO 01/04118、WO 02/00652、WO 02/51841、WO 02/53564、WO 03/00840、WO 03/33495、WO 03/53966、WO 03/87094、WO 04/018422 和 WO 04/05285 中所述的那些；和 $\beta$ -2-肾上腺受体激动剂，例如舒喘宁(沙丁胺醇)、奥西那林、特布他林、沙美特罗、非诺特罗、丙卡特罗，尤其福莫特罗、卡莫特罗及其可药用盐，和 WO 00/75114 的式 I 化合物(的游离或盐或溶剂化物形式)，在此引用该文件作为参考，优选其实例化合物，尤其是下式化合物



及其可药用盐，以及 WO 04/16601 的式 I 化合物(游离或盐或溶剂化物形式)，还有 EP 1440966、JP 05025045、WO 93/18007、WO 99/64035、US 2002/0055651、WO 01/42193、WO 01/83462、WO 02/66422、WO 02/70490、WO 02/76933、WO 03/24439、WO 03/42160、WO 03/42164、WO 03/72539、WO 03/91204、WO 03/99764、WO 04/16578、WO 04/22547、WO 04/32921、WO 04/33412、WO 04/37768、WO 04/37773、WO 04/37807、WO 04/39762、WO 04/39766、WO 04/45618、WO 04/46083、WO 04/80964、EP1460064、WO 04/087142、WO 04/089892、EP 01477167、US 2004/0242622、US 2004/0229904、WO 04/108675、WO 04/108676、WO 05/033121、WO 05/040103 和 WO 05/044787 的化合物。

共治疗的抗组胺药用物质包括盐酸西替利嗪、对乙酰氨基酚、富马酸氯马斯汀、异丙嗪、氯雷他定、地氯雷他定(desloratidine)、苯海拉明、盐酸甲美芳铵、activastine、阿司咪唑、氮卓斯汀、依巴斯汀、依匹斯汀、咪唑斯汀和特非那定，以及 WO 03/099807、WO 04/026841、JP 2004107299 中所述的那些。

本发明活性剂与一种或多种类固醇、 $\beta$ -2 激动剂、PDE4 抑制剂或 LTD4 拮抗剂的组合可以用于例如治疗 COPD 或者特别是哮喘。本发明活性剂与抗胆碱能或抗毒蕈碱剂、PDE4 抑制剂、多巴胺受体激动剂或 LTB4 拮抗剂的组合可以用于例如治疗哮喘或者特别是 COPD。

本发明活性剂与抗炎药的其他有用组合是与其他趋化因子受体拮抗剂的组合，例如 CCR-1、CCR-2、CCR-3、CCR-4、CCR-5、CCR-6、CCR-7、CCR-8、CCR-9 和 CCR10、CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4、CXCR5，特别是 CCR-5 拮抗剂，例如 Schering-Plough 拮抗剂 SC-351125、SCH-55700 和 SCH-D，Takeda 拮抗剂，例如 N-[[4-[[[6,7-二氢-2-(4-甲基

苯基)-5H-苯并-环庚烯-8-基]羰基]氨基]苯基]-甲基]四氢-N,N-二甲基-2H-吡喃-4-氯化铵(TAK-770), 下述的CCR-5拮抗剂: US 6166037(特别是权利要求18和19)、WO 00/66558(特别是权利要求8)和WO 00/66559(特别是权利要求9)、WO 04/018425和WO 04/026873。

按照上述, 本发明也提供治疗通过腺苷A2b受体和/或腺苷A3受体活化介导的病症的方法, 例如炎性或变应性病症, 特别是炎性或阻塞性气道疾病, 该方法包括对有需要的个体、特别是人类个体施用游离形式或可药用盐形式的式I化合物。另一方面, 本发明提供用于药物制造中的游离形式或可药用盐形式的式I化合物, 该药物用于治疗通过腺苷A2b受体和/或腺苷A3受体活化介导的病症, 特别是炎性或阻塞性气道疾病。

本发明活性剂可以借助任何适当的途径施用, 例如口服, 例如片剂或胶囊的形式; 肠胃外, 例如静脉内; 借助吸入, 例如治疗炎性或阻塞性气道疾病; 鼻内, 例如治疗变应性鼻炎; 皮肤局部使用, 例如治疗特应性皮炎; 或者直肠, 例如治疗炎性肠疾病。

另一方面, 本发明也提供药物组合物, 其包含游离形式或可药用盐形式的式I化合物, 任选地连同可药用稀释剂或载体。组合物可以含有共治疗剂, 例如如上所述的抗炎、支气管扩张或抗组胺药。这类组合物可以采用常规稀释剂或赋形剂和盖仑制剂领域已知的技术加以制备。因而口服剂型可以包括片剂和胶囊。局部施用制剂可以采取霜剂、软膏、凝胶或透皮递送系统, 例如贴剂。吸入组合物可以包含气雾剂或者其他可雾化制剂或干粉制剂。

当组合物包含气雾剂时, 它优选地含有例如氢氟烷(HFA)抛射剂, 例如HFA134a或HFA227或者它们的混合物, 并且可以含有本领域已知的一种或多种助溶剂, 例如乙醇(至多20重量%), 和/或一种或多种表面活性剂, 例如油酸或脱水山梨醇三油酸酯, 和/或一种或多种填充剂, 例如乳糖。当组合物包含干粉制剂时, 它优选地含有例如粒径至多10微米的式I化合物, 任选地连同具有所需粒径分布的稀释剂或载体, 例如乳糖, 和有助于保护产品性能不因水分而恶化的化合物, 例如硬脂酸镁(例如0.05至1.5%)。

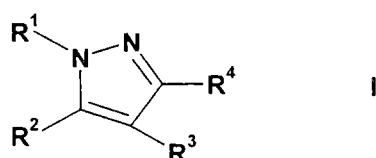
当组合物包含雾化制剂时，它优选地含有例如溶解或悬浮在溶媒中的式 I 化合物，该溶媒含有水、助溶剂(例如乙醇或丙二醇)和稳定剂(它可以是表面活性剂)。

用于实施本发明的式 I 化合物的剂量当然将因例如所治疗的特定病症、所需效果和施用方式而异。一般而言，适合于吸入施用的每日剂量为 0.005 至 10 mg 的级别，而适合于口服施用的每日剂量为 0.05 至 100 mg 的级别。

用下列实施例阐述本发明。

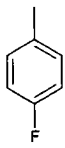
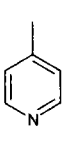
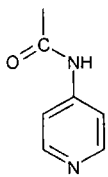
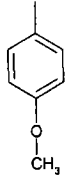
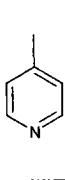
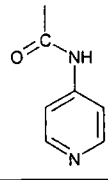
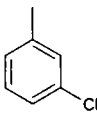
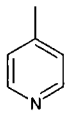
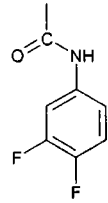
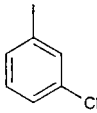
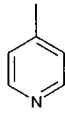
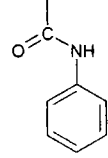
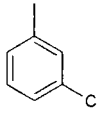
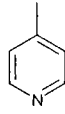
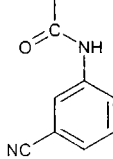
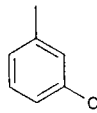
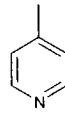
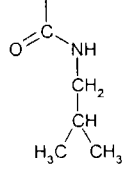
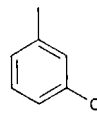
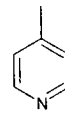
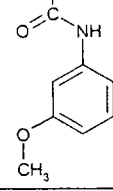
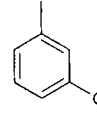
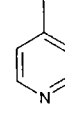
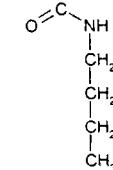
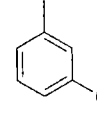
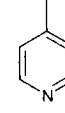
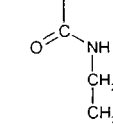
### 实施例 1-40

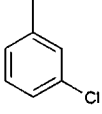
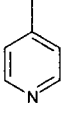
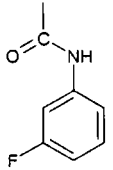
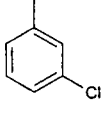
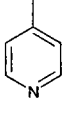
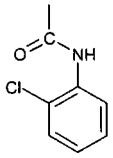
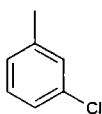
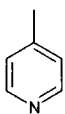
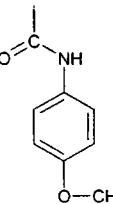
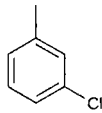
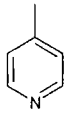
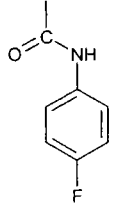
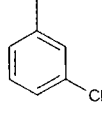
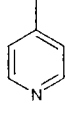
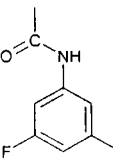
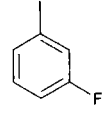
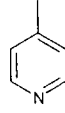
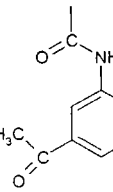
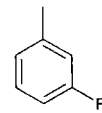
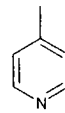
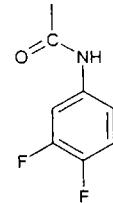
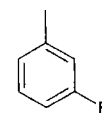
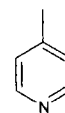
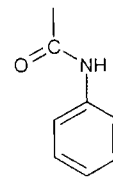
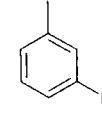
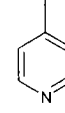
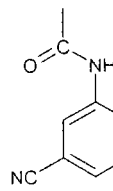
#### 式 I 化合物

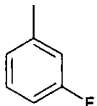
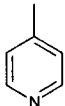
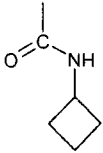
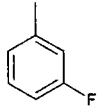
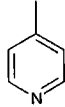
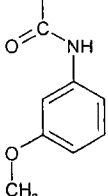
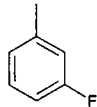
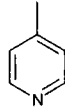
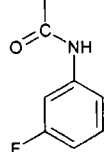
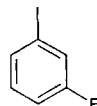
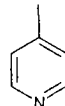
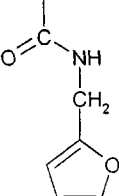
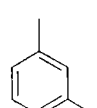
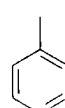
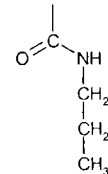
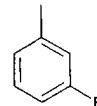
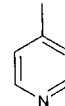
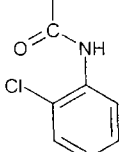
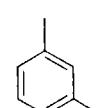
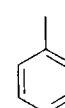
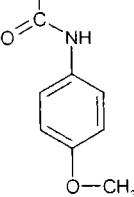
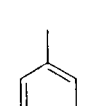
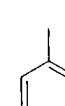
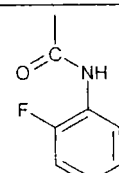
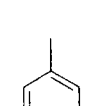
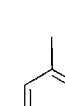
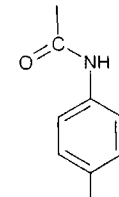


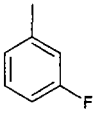
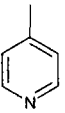
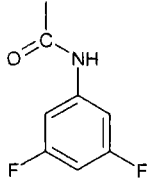
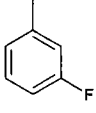
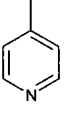
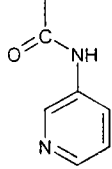
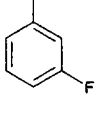
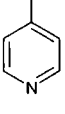
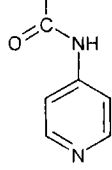
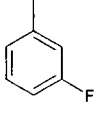
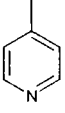
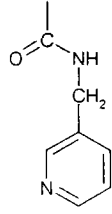
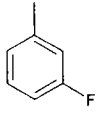
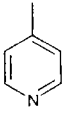
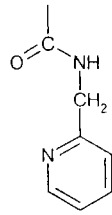
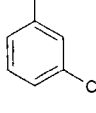
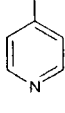
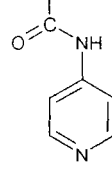
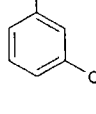
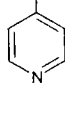
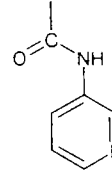
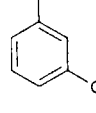
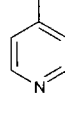
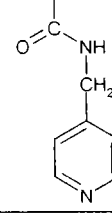
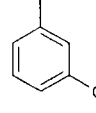
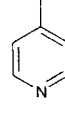
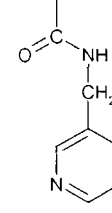
如下表所示。制备这类化合物的方法如下文所述。表格也显示质谱  $MH^+$  (ESMS) 数据。实施例为游离形式。

实施例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	MH <sup>+</sup>
<u>1</u>			H	H	279.2
2			H	H	293.2
3			H	H	297.2
<u>4</u>				H	384.2

5				H	360.2
6				H	371.8
7				H	411.2
8				H	375.2
9				H	354.8
10				H	354.8
11				H	404.8
12				H	354.8
13				H	326.8

14				H	392.7
15				H	410.7
16				H	405.2
17				H	393.2
18				H	411.1
19				H	401.2
20				H	395.1
21				H	359.2
22				H	384.2

23				H	337.2
24				H	389.2
25				H	377.2
26				H	363.2
27				H	324.9
28				H	392.7
29				H	389.2
30				H	377.2
31				H	377.2

32				<b>H</b>	<b>395.2</b>
<u>33</u>			<b>H</b>		<b>360.1</b>
34			<b>H</b>		<b>360.1</b>
35			<b>H</b>		<b>374.1</b>
36			<b>H</b>		<b>374.1</b>
37			<b>H</b>		<b>376.1</b>
38			<b>H</b>		<b>376.1</b>
39			<b>H</b>		<b>390.1</b>
40			<b>H</b>		<b>390.1</b>

## 具体实施例的制备:

### 实施例 1

#### 5-(3-氯-苯基)-1-(1,1-二氧化-四氢-噻吩-3-基)-1H-吡唑

将 3-氯苯乙酮(1.54g, 10mmol)的甲苯(10ml)溶液用二甲基甲酰胺二甲缩醛(5.4ml, 40mmol)处理。将混合物在 100°C 下搅拌过夜, 然后在真空中除去溶剂, 得到(E)-1-(3-氯-苯基)-3-二甲氨基-丙烯酮。MH<sup>+</sup> (ESMS): 209.6

将烯胺中间体(0.02g, 0.1mmol)的乙醇(0.5ml)溶液用(1,1-二氧化-四氢-噻吩-3-基)-肼(0.015g, 0.1mmol)的二甲基甲酰胺(DMF) (0.5ml)溶液处理。将混合物在 90°C 下搅拌过夜。在真空中除去溶剂, 残余物经过制备型 LCMS (液相色谱-质谱)纯化, 得到标题化合物。MH<sup>+</sup> (ESMS): 279.2

利用类似于实施例 1 的方法制备实施例 2 和 3 的化合物。

### 实施例 4

#### 1-(3-氟-苯基)-5-吡啶-4-基-1H-吡唑-4-甲酸(4-氰基-苯基)-酰胺

##### 4a) 3-二甲氨基-2-(吡啶-4-羰基)-丙烯酸乙酯

向异烟酰乙酸乙酯(5g, 25.9mmol)的甲苯(25ml)溶液一次性加入二甲基甲酰胺二甲缩醛(5.57ml, 41.45mmol)的甲苯(25ml)溶液。将混合物回流一小时, 继之以在真空中除去溶剂, 得到烯胺粗品。

##### 4b) 1-(3-氟苯基)-5-吡啶-4-基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯

向 3-二甲氨基-2-(吡啶-4-羰基)-丙烯酸乙酯(3.34g, 13.5mmol)的冰乙酸(30ml)溶液中加入 1-(3-氟苯基)肼(13.5mmol), 将混合物回流过夜。将反应混合物倒入水(50ml)中, 用氯仿萃取(3 x 15ml)。合并有机相, 用 5%碳酸氢钠(2 x 20ml)、水(2 x 20ml)洗涤, 然后用硫酸镁干燥。蒸发溶剂, 残余物通过色谱进行纯化, 使用己烷/乙酸乙酯(1:1)作为洗脱剂, 得到标题化合物。

##### 4c) 1-(3-氟苯基)-5-吡啶-4-基-1H-吡唑-4-甲酸

向 1-(3-氟苯基)-5-吡啶-4-基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(3.14g, 10.12mmol)的 30%含水二噁烷(60ml)溶液中加入 2.5N NaOH (12.6ml)。将混合物在回流

下搅拌 1 小时，然后在 50°C 下搅拌过夜。将混合物用 1N HCl (~ 36ml) 酸化，过滤所得的固体，用水洗涤，在真空中干燥，得到为白色固体的标题化合物。

4d) 1-(3-氟-苯基)-5-吡啶-4-基-1H-吡唑-4-甲酸(4-氨基-苯基)-酰胺

向 1-(3-氟苯基)-5-吡啶-4-基-1H-吡唑-4-甲酸(0.1g, 0.35mmol)的 DMF (2ml) 混悬液中加入二异丙基乙胺(DIPEA) (0.182g, 1.4mmol)的 DMF (0.5ml)溶液，然后加入 HATU (0.268g, 0.7mmol)的 DMF (0.5ml)溶液。在室温下 40 分钟后，加入 4-氨基苄腈(0.125g, 1.05mmol)的 DMF (0.5ml)溶液。将混合物在室温下搅拌过夜。在真空中除去溶剂，残余物通过制备型 LCMS 进行纯化，得到标题化合物。MH<sup>+</sup> (ESMS): 384.2

利用类似于实施例 4 的方法制备实施例 5 至 32 的化合物。

实施例 33

1-(3-氟-苯基)-5-吡啶-4-基-1H-吡唑-3-甲酸吡啶-3-基酰胺

33a) (Z)-2-羟基-4-氧代-4-吡啶-4-基-丁-2-烯酸甲酯

将在室温下搅拌着的 4-乙酰基吡啶(5g, 41.3mmol)的干燥甲醇(100ml)溶液用草酸二甲酯(7.8g, 66.1mmol)处理。加入甲醇钠溶液(25% w/v 甲醇溶液, 18ml, 82.6mmol)，继续搅拌过夜。滤出所沉淀的固体，用甲醇(200ml)洗涤，在真空下干燥，得到标题化合物。

33b) 1-(3-氟苯基)-5-吡啶-4-基-1H-吡唑-3-甲酸甲酯

将搅拌着的 (Z)-2-羟基-4-氧代-4-吡啶-4-基-丁-2-烯酸甲酯 (1.0g, 4.8mmol)的冰乙酸(10ml)混悬液用 1-(3-氟苯基)肼(0.78g, 4.8mmol)处理，将混合物回流 7 小时。在真空中除去溶剂，残余物通过色谱进行纯化，使用己烷/乙酸乙酯(1:1)作为洗脱剂，得到标题化合物。

33c) 1-(3-氟苯基)-5-吡啶-4-基-1H-吡唑-3-甲酸

将 1-(3-氟苯基)-5-吡啶-4-基-1H-吡唑-3-甲酸甲酯(0.860g, 2.89mmol)的二噁烷/水(20ml, 1/1)溶液用 2.5N NaOH(2ml)处理。将混合物搅拌过夜，然后用 1N HCl 酸化。过滤所得固体，在真空中干燥，得到标题化合物。

**33d) 1-(3-氟-苯基)-5-吡啶-4-基-1H-吡唑-3-甲酸吡啶-3-基酰胺**

向 1-(3-氟苯基)-5-吡啶-4-基-1H-吡唑-3-甲酸(0.05g, 0.18mmol)与 DIPEA (0.09ml, 0.54mmol)的 DMF (0.5ml)混悬液中加入 HATU (0.14g, 0.36mmol)的 DMF (0.5ml)溶液。在室温下 20 分钟后, 加入 3-氨基吡啶 (0.017g, 0.18mmol)的 DMF (0.5ml)溶液。将混合物在室温下搅拌 4 小时。在真空中除去溶剂, 残余物通过制备型 LCMS 进行纯化, 得到标题化合物。

**MH+(ESMS): 360.1**

利用类似于实施例 33 的方法制备实施例 34 至 40 的化合物。