

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D231/14

A61K 31/415



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 97180548.2

[43] 授权公告日 2003 年 4 月 16 日

[11] 授权公告号 CN 1105708C

[22] 申请日 1997. 10. 22 [21] 申请号 97180548.2

[30] 优先权

[32] 1996. 10. 25 [33] JP [31] 284479/1996

[32] 1997. 3. 11 [33] JP [31] 55786/1997

[32] 1997. 9. 26 [33] JP [31] 261305/1997

[86] 国际申请 PCT/JP97/03840 1997. 10. 22

[87] 国际公布 WO98/18765 日 1998. 5. 7

[85] 进入国家阶段日期 1999. 6. 11

[71] 专利权人 卫福有限公司

地址 日本大阪府

[72] 发明人 石渕正刚 森本浩司 福成笃

井上浩义 中洋一

[56] 参考文献

EP112623 1984. 07. 04 C07D231/14

审查员 耿文军

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

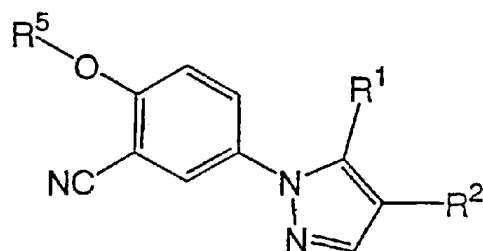
代理人 关立新 王其灏

权利要求书 2 页 说明书 40 页

[54] 发明名称 1—苯基吡唑化合物类及其药学应用

[57] 摘要

式(1)的 1—苯基吡唑化合物, 它的旋光异构体及其可药用的盐, 其实例是 5—氨基—1—(3—氰基—4—异丁氧基苯基)吡唑—4—羧酸。这些化合物具有黄嘌呤氧化酶抑制活性, 可用来作为例如尿酸过多和痛风等疾病的治疗药物。

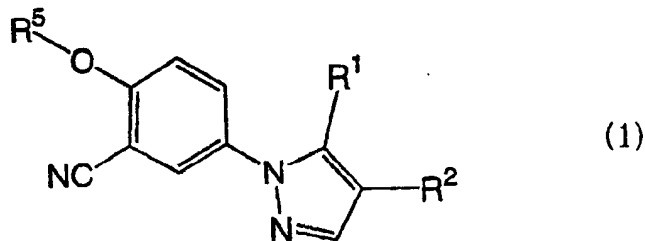


I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 一种式 (1) 的 1-苯基吡唑化合物、其旋光异构体或其可药用的盐

5

10



其中 R¹ 是氢, 卤素或氨基;

15 R² 是羧基或 C₁-C₄ 烷氧基羰基; 和

R⁵ 是 C₄-C₆ 烷基, C₃-C₆ 环烷基或 C₃-C₆ 环烷基-C₁-C₄ 烷基, 它们可任选地被选自卤素、羟基、C₁-C₄ 烷氧基、羧基、C₁-C₄ 烷氧基羰基和酰氧基的 1 或 2 个取代基取代。

20 2. 权利要求 1 的 1-苯基吡唑化合物, 它们的旋光异构体或其可药用的盐, 其中 R⁵ 是 C₄-C₆ 烷基、C₃-C₆ 环烷基或 C₃-C₆ 环烷基-C₁-C₄ 烷基。

3. 权利要求 1 的 1-苯基吡唑化合物, 它们的旋光异构体或其可药用的盐, 该化合物选自:

- 25 5-氨基-1-(3-氰基-4-异丁氧基苯基)吡唑-4-羧酸,
1-(3-氰基-4-异丁氧基苯基)吡唑-4-羧酸乙酯,
1-(3-氰基-4-异丁氧基苯基)吡唑-4-羧酸,
1-(4-丁氧基-3-氰基苯基)吡唑-4-羧酸,
1-(3-氰基-4-环丙基甲氧基苯基)吡唑-4-羧酸,
1-(3-氰基-4-新戊氧基苯基)吡唑-4-羧酸,
30 1-(3-氰基-4-(2-乙基丁氧基)苯基)吡唑-4-羧酸,

- 1 - (3-氰基-4-(1-乙基丙氧基)苯基)吡唑-4-羧酸,
1 - (3-氰基-4-(3-甲基丁氧基)苯基)吡唑-4-羧酸,
1 - (3-氰基-4-((S)-2-甲基丁氧基)苯基)吡唑-4-羧酸,
5-氨基-1-(3-氰基-4-新戊氧基苯基)吡唑-4-羧酸, 和
5 5-氯-1-(3-氰基-4-新戊氧基苯基)吡唑-4-羧酸。

4. 一种药物组合物, 其中含有权利要求1的1-苯基吡唑化合物, 它的旋光异构体或其可药用的盐, 以及一种可药用的载体。

5. 权利要求1的1-苯基吡唑化合物, 它的旋光异构体或其可药用的盐的用途, 其中该化合物用于制备作为黄嘌呤氧化酶抑制剂的药物。

1-苯基吡唑化合物类及其药学应用

技术领域

- 5 本发明涉及新的 1-苯基吡唑化合物，它们具有黄嘌呤氧化酶抑制活性，可以作为血尿酸过多和痛风的治疗药物以及作为由于产生活性氧而引起的各种疾病的治疗或预防药物，本发明还涉及含有该化合物的药物组合物以及含有该化合物的药物。

背景技术

- 10 已公布了以下涉及黄嘌呤氧化酶抑制剂的专利申请。例如，日本公开特许公报 95272 / 1984 公开了具有黄嘌呤氧化酶抑制活性的 3-苯基吡唑衍生物类，日本公开特许公报 85379 / 1982 公开了具有黄嘌呤氧化酶抑制活性的 3-苯基异噻唑衍生物类，WO 92 / 09279 公开了具有黄嘌呤氧化酶抑制活性的 2-苯基噻唑衍生物类，日本公开特许公报 15 211815 / 1994 公开了具有黄嘌呤氧化酶抑制活性的 3-苯基异噻唑衍生物类。虽然日本专利 2504659 公开了作为药物合成中间体的 1-苯基吡唑羧酸盐，但是未提到它的黄嘌呤氧化酶抑制活性或作为血尿酸过多和痛风的治疗药物的用途。

- 血尿酸过多和由其引起的痛风（急性关节炎）在中年男性中极其常见。据说老年及青年患者的数目由于当今的各式各样的饮食习惯而在上升。血尿酸过多的治疗药物包括促尿酸尿药物和尿酸合成抑制剂要根据血尿酸过多的疾病状况来选择。作为促尿酸尿药物，使用过溴苯酰苯吡喃、丙磺舒和硫氧唑酮，而作为尿酸合成抑制剂，只用过别嘌呤醇。别嘌呤醇是次黄嘌呤的立体异构物，对黄嘌呤氧化酶有抑制作用。这种抑制导致尿酸生成的减少和血中尿酸含量降低。但是，已知别嘌呤醇会产生副作用，例如过敏性症状（如皮疹、荨麻疹等）或肾及肝部疾病。特别是，已报道这些过敏性症状是由别嘌呤醇的代谢物，如羟基别嘌呤醇造成的〔美国医学杂志（The American Journal of Medicine）76, p. 47（1984）〕。因此，结构与次黄嘌呤不相似的化合物看来有可能避免副作用。
- 20
25
30

由此提出，一种具有与次黄嘌呤不相似的新结构并显示出黄嘌呤氧化酶抑制活性的化合物，将会构成副作用较小的血尿酸过多和痛风

的治疗药物。因此，本发明的目的在于提供一种用于血尿酸过多和痛风的治疗药物，它们具有强的黄嘌呤氧化酶抑制活性和持久的降低血中尿酸含量的作用，与常规化合物相比，它们的副作用较小。

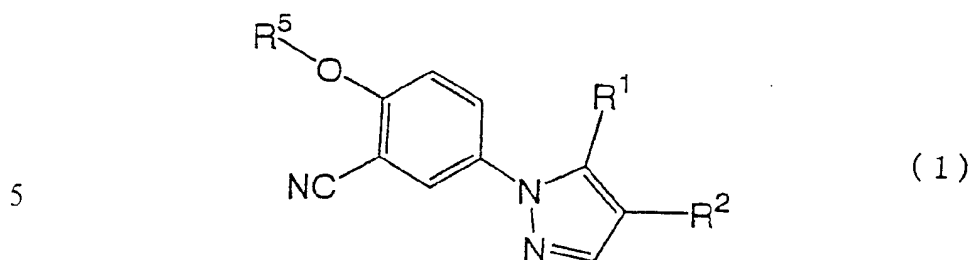
同时，活性氧的生成已被确认是造成很多疾病的原因，例如各种缺血性灌注障碍，炎症，糖尿病，恶性肿瘤，动脉硬化，神经病等。因此，能抑制活性氧生成的物质被认为能有效地治疗和预防这些疾病。由于已发现黄嘌呤氧化酶与活性氧的生成有关，所以预料黄嘌呤氧化酶的抑制剂能抑制活性氧的生成。

别嘌呤醇是黄嘌呤氧化酶抑制剂，且已知是血尿酸过多和痛风的治疗药物，在日本公开特许公报 157385/1991 中公开了该种黄嘌呤氧化酶抑制剂，已研究别嘌呤醇对于由局部缺血性灌注生成活性氧而造成的器官病的抑制作用。该研究未得到肯定的结论，因为一些结果表明它们对于患有缺血性灌注障碍的动物模型有效，而另一些则不然。因此，目前尚未实现一种能抑制活性氧产生的物质的实际应用。

15 发明内容

本发明人进行了深入的研究，以试图发展一种血尿酸过多和痛风的治疗药物，或因活性氧生成而引起的各种器官病的治疗或预防药物，发现了以下化学式(1)的 1-苯基吡唑化合物及其旋光异构体和可药用的盐对于黄嘌呤氧化酶具有选择性的强抑制活性，并发现由于在体内试验中显示出强而持久的降低血中尿酸含量的作用，它们对于血尿酸过多和由其引起的痛风有效的药物，而且是高度安全的治疗血尿酸过多和痛风的药物，与服用常规的羟基黄嘌呤类治疗血尿酸过多和痛风的药物相比，产生的副作用如过敏性病症(如皮疹、荨麻疹等)或肾及肝病较小，这样就完成了本发明。

25 因此，本发明涉及式(1)的 1-苯基吡唑化合物、它的旋光异构体及其可药用的盐



其中

10 R^1 是氢, 卤素或氨基;

R^2 是羧基或 C_1-C_4 烷氧羰基; 和

R^5 是 C_4-C_6 烷基, C_3-C_6 环烷基或 C_3-C_6 环烷基- C_1-C_4 烷基, 它们任选地被选自卤素、羟基、 C_1-C_4 烷氧基、羧基、 C_1-C_4 烷氧基羰基和酰氧基的 1 或 2 个取代基取代。

15 本发明还提供了一种其中含有式 (1) 的 1-苯基吡唑化合物、它的旋光异构体或其可药用的盐及一种可药用载体的药物组合物, 以及一种含有式 (1) 的 1-苯基吡唑化合物、它的旋光异构体或其可药用盐的药物和黄嘌呤氧化酶抑制剂。

在式 (1) 中, R^1 处的卤素是氟、氯、溴或碘。

20 R^2 处的 C_1-C_4 烷氧羰基是其中的烷氧基部分有 1-4 个碳原子的烷氧基羰基, 例如甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基、异丙氧基羰基、丁氧基羰基、异丁氧基羰基、叔丁氧基羰基等。

R^5 处的 C_4-C_6 烷基是有 4-6 个碳原子的直链或支链烷基, 例如 2-乙基丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、1-甲基丁基、
25 2-甲基丁基、3-甲基丁基、新戊基、己基、2-乙基丁基等。 C_3-C_6 环烷基是有 3-6 个碳原子的环烷基, 其实例为环丙基、环戊基、环己基等。 C_3-C_6 环烷基- C_1-C_4 烷基的 C_3-C_6 环烷基部分如以上列举的实例, C_1-C_4 烷基部分可以是有 1-4 个碳原子的直链或支链烷基, 其实例有甲基、乙基、丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基等。 C_3-C_6
30 环烷基- C_1-C_4 烷基的实例包括环丙基甲基、环戊基甲基、环己基甲基、2-环己基乙基、3-环己基丙基、4-环己基丁基等。

作为 R^5 的任选取代基的卤素的实例包括氟、氯、溴和碘。 C_1-C_4

烷氧基是有 1-4 个碳原子的烷氧基, 例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基等。 C_1-C_4 烷氧基羰基是其中的烷氧基部分有 1-4 个碳原子的烷氧基羰基, 例如甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基、异丙氧基羰基、丁氧基羰基、异丁氧基羰基、叔丁氧基羰基等。酰氧基的实例包括乙酰氧基、丙酰氧基、丁酰氧基、异丁酰氧基、戊酰氧基、异戊酰氧基、己酰氧基、辛酰氧基、苄酰氧基等。

任选被 1 或 2 个选自卤素、羟基、 C_1-C_4 烷氧基、羧基、 C_1-C_4 烷氧基羰基和酰氧基的取代基取代的 C_4-C_6 烷基的实例有 3-氟-3-氟甲基丙基、3-氟-2,2-二甲基丙基、2,2-二甲基-3-羟基丙基、2,2-二甲基-3-甲氧基丙基、2-羧基-2-甲基丙基、2-乙酰氧基-2,2-二甲基丙基、3-苄酰氧基-2,2-二甲基丙基等。

作为 R^1 , 特别优选氢。作为 R^2 , 特别优选羧基。作为 R^5 , 特别优选 C_4-C_6 烷基。

15 优选的式 (1) 化合物如下:

(2) 5-氨基-1-(3-氟基-4-异丁氧基苯基)吡唑-4-羧酸,

(3) 1-(3-氟基-4-异丁氧基苯基)吡唑-4-羧酸乙酯,

(4) 1-(3-氟基-4-异丁氧基苯基)吡唑-4-羧酸,

20 (8) 1-(4-丁氧基-3-氟基苯基)吡唑-4-羧酸,

(10) 1-(3-氟基-4-环丙基甲氧基苯基)吡唑-4-羧酸,

(12) 1-(3-氟基-4-新戊氧基苯基)吡唑-4-羧酸,

(14) 1-(3-氟基-4-(2-乙基丁氧基)苯基)吡唑-4-羧酸,

25 (16) 1-(3-氟基-4-(1-乙基丙氧基)苯基)吡唑-4-羧酸,

(18) 1-(3-氟基-4-(3-甲基丁氧基)苯基)吡唑-4-羧酸,

(28) 1-(3-氟基-4-((S)-2-甲基丁氧基)苯基)吡唑-4-羧酸,

30 (32) 5-氨基-1-(3-氟基-4-新戊氧基苯基)吡唑-4-羧酸, 和

(36) 5-氯-1-(3-氰基-4-新戊氧基苯基)吡唑-4-羧酸, 以及它们的旋光异构体和可药用的盐, 其中的数字是指实施例号。

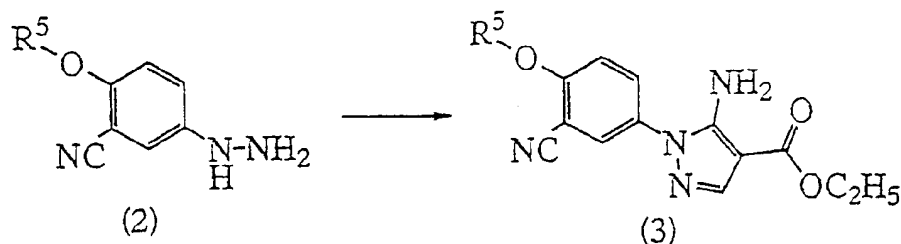
式(1)化合物的可药用盐可以是例如其羧基与金属(如钠、钾、钙、锂、镁、铝、锌等)形成的盐和与有机碱(如二乙醇胺、乙二胺等)形成的盐。

式(1)化合物及其可药用盐可以以水合物或溶剂化物形式存在。这些水合物(如1/2水合物、一水合物、二水合物等)和溶剂化物也属于本发明的范围。当式(1)化合物有一个不对称的碳原子时, 则至少存在两种旋光异构体。这些旋光异构体和其外消旋物也包括在本发明范围内。

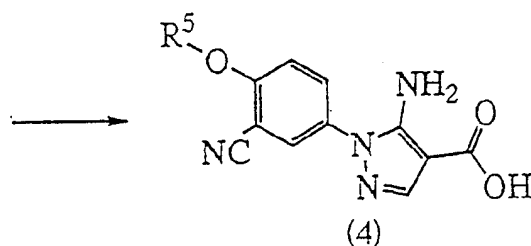
式(1)化合物及式(1)范围内的化合物可以用以下方法合成。除非另外说明, 以下反应式中使用的各种符号均定义如上。

方法(1)

15



20



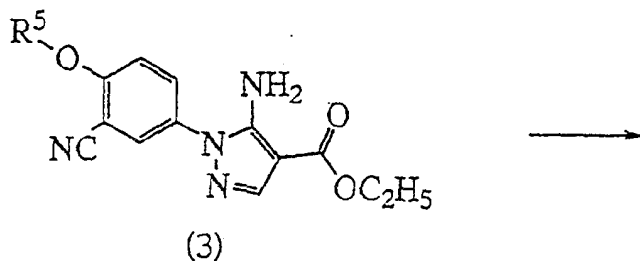
25

式2化合物与2-氰基-3-乙氧基丙烯酸乙酯在合适的溶剂(如甲醇、乙醇、丁醇、乙二醇及其混合溶剂)中于溶剂的回流温度下反应1至24小时, 得到式(3)化合物。此化合物在合适的溶剂(如乙醇、四氢呋喃、水、丙酮、二甲基甲酰胺及其混合溶剂)中与碱(如氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钡、碳酸钾等)或酸(如盐酸、硫酸、

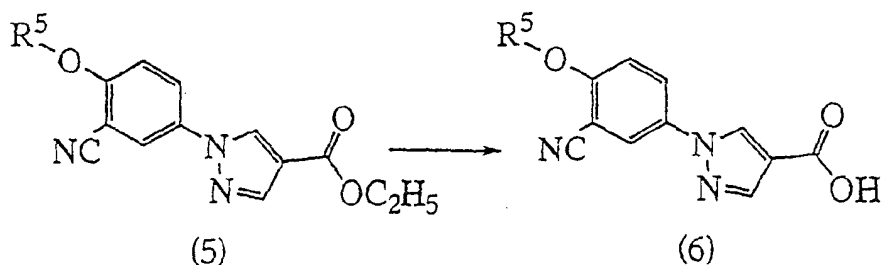
乙酸等) 在室温下或在溶剂的回流温度下反应 1-24 小时, 得到式 (4) 化合物。

方法 (2)

5



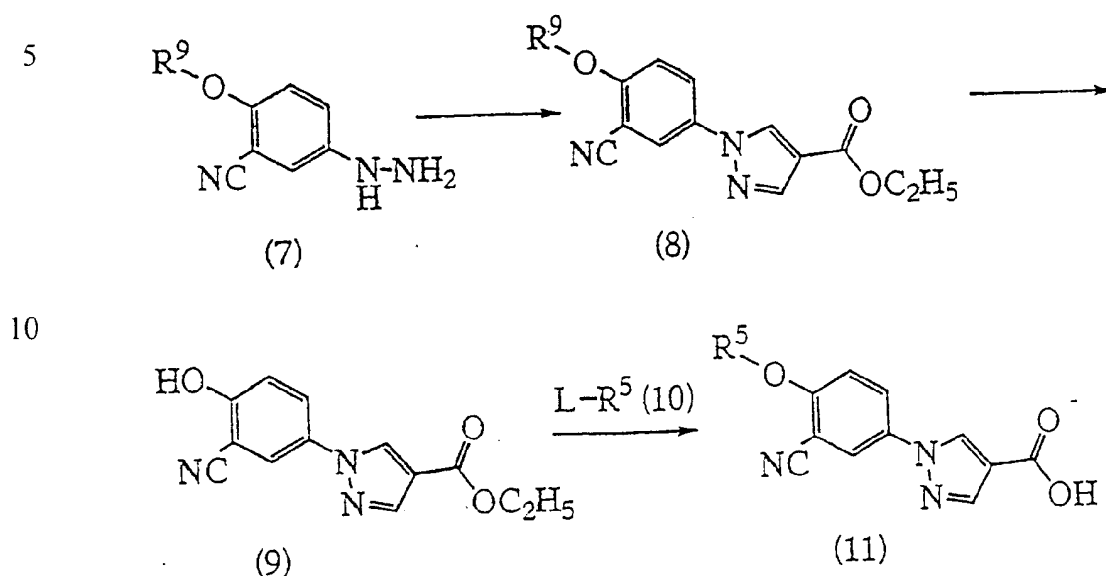
10



15

式 (3) 化合物与羟胺-O-磺酸在碱 (如氢氧化钠、氢氧化钾等) 的水溶液在冰冷却下或在室温下反应 1-24 小时, 或使利用常规方法通过与亚硝酸盐反应得到的它的重氮盐与次磷酸在冰冷却下或在室温下反应 1-24 小时, 或使它与亚硝酸异戊酯在合适的溶剂 (如四氢呋喃、甲醇、乙醇、丁醇、乙二醇及其混合溶剂) 中于溶剂的回流温度下反应 1-24 小时, 得到式 (5) 化合物。此化合物与碱 (如氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钡、碳酸钾等) 或酸 (如盐酸、硫酸、乙酸等) 在合适的溶剂 (如乙醇、四氢呋喃、水、丙酮、二甲基甲酰胺及其混合溶剂) 中于室温下或溶剂的回流温度下反应 1-24 小时, 得到式 (6) 化合物。

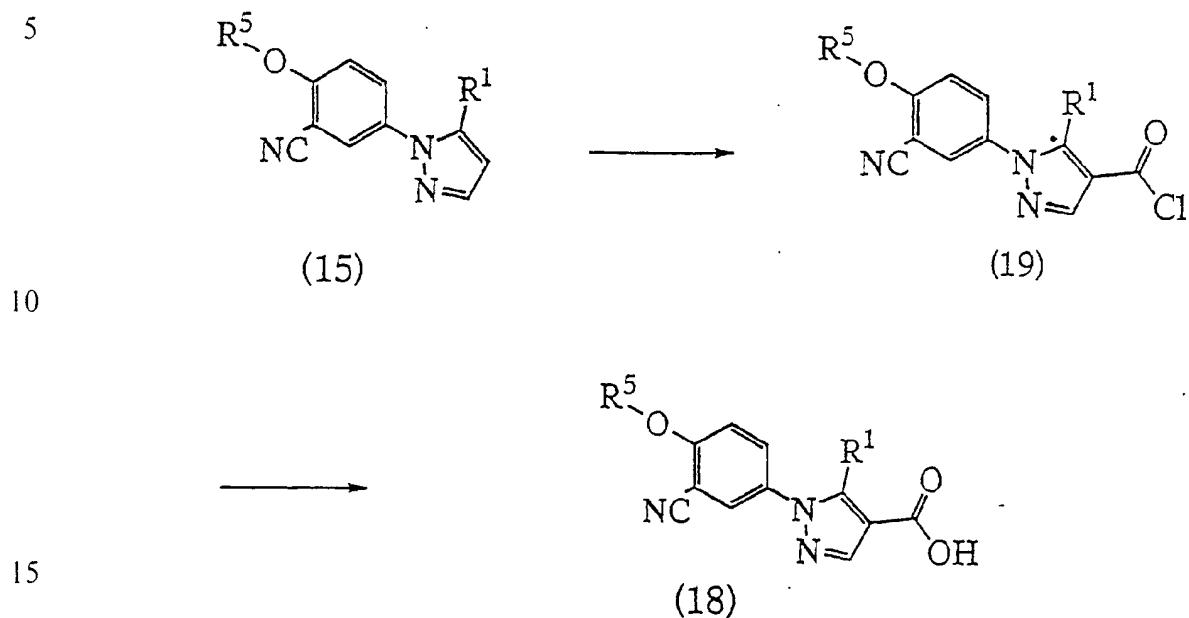
方法 (3)



将其中 R^9 是一个不干扰反应的保护基 (如甲基和苄基) 的式 (7) 化合物与 2-氰基-3-乙氧基丙烯酸乙酯在合适的溶剂 (如甲醇、乙醇、丁醇、乙二醇及其混合溶剂) 中于溶剂的回流温度下反应 1-24 小时得到一化合物。该化合物与羟胺-O-磺酸在碱 (如氢氧化钠、氢氧化钾等) 的水溶液中于冰冷却下或室温下反应 1-24 小时, 或与亚硝酸异戊酯在合适的溶剂 (如四氢呋喃、甲醇、乙醇、丁醇、乙二醇及其混合溶剂) 中于溶剂的回流温度下反应 1-24 小时, 得到式 (8) 化合物。此化合物用催化加氢法或利用 Lewis 酸 (如氯化铝) 去保护, 得到式 (9) 化合物。该化合物与其中 L 是氯、溴、碘、甲磺酰氧基、对甲苯磺酰氧基、三氟甲磺酰氧基等的式 (10) 化合物在对反应无不利影响的合适溶剂 (如四氢呋喃、二氯甲烷、二甲基甲酰胺及其混合溶剂) 中于碱 (碳酸钾、氢氧化钠、三乙胺、吡啶、二甲基氨基吡啶等) 存在下在室温或溶剂回流温度下反应 1-24 小时, 然后与碱 (如氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钡、碳酸钾等) 或酸 (如盐酸、硫酸、乙酸等) 在合适的溶剂 (如乙醇、四氢呋喃、水、丙酮、二甲基甲酰胺及其混合溶剂) 中于室温或溶剂的回流温度下反应 1-24 小时, 得

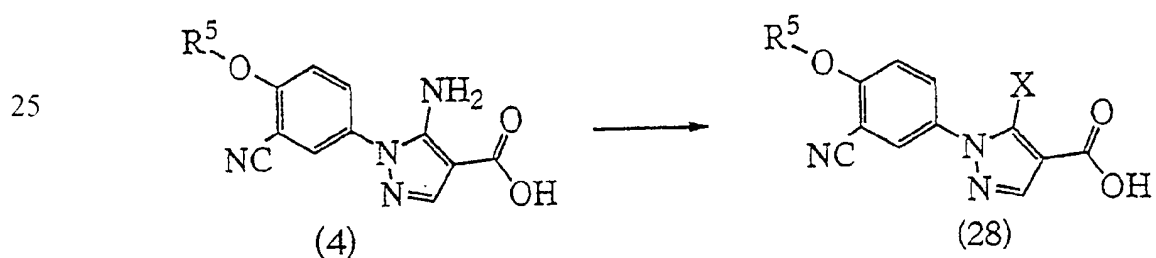
到式 (11) 化合物。

方法 (4)



将式 (15) 化合物和草酰氯在室温下或在回流温度下反应 1 - 24 小时，得到式 (19) 化合物。将此化合物加到冰水中并反应 1 - 24 小时，得到式 (18) 化合物。

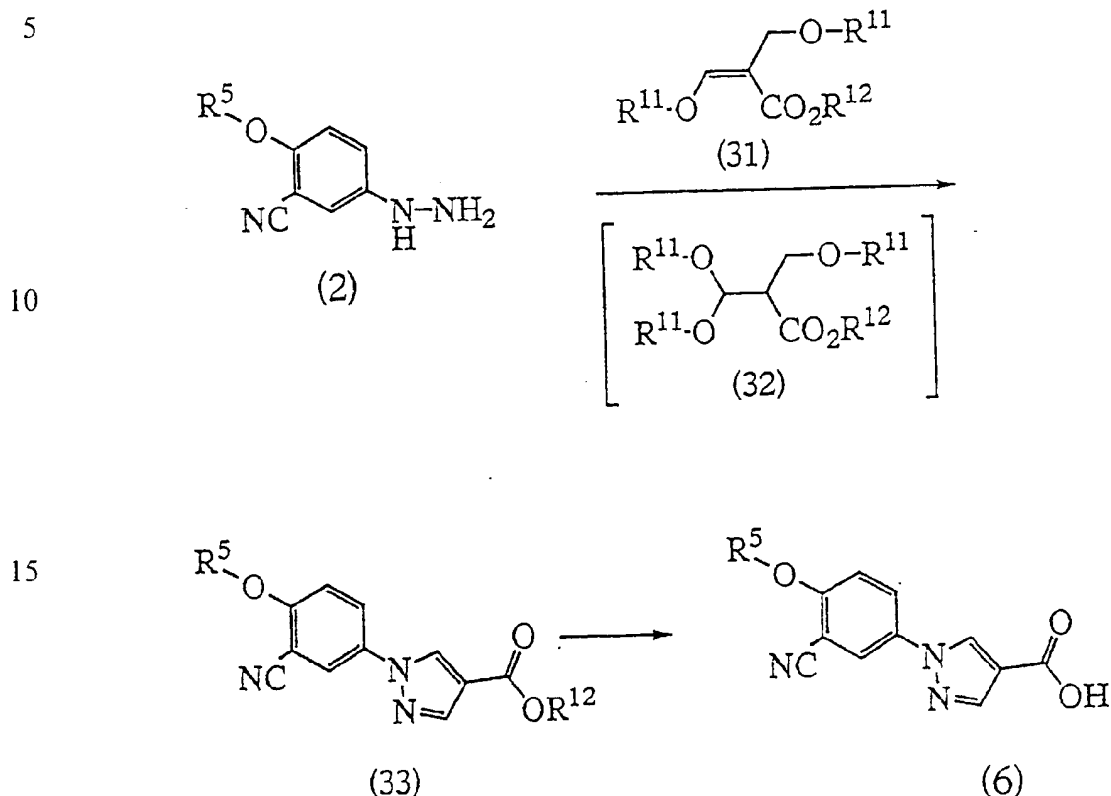
方法 (5)



30 按照常规方法，使式 (4) 化合物的水溶液与亚硝酸盐在酸（如盐酸、氢溴酸和氢碘酸）存在下反应，得到相应的重氮盐溶液。此化合物的水溶液与氯化亚铜溶液、溴化亚铜溶液、碘化钾或氟硼酸钠在冰

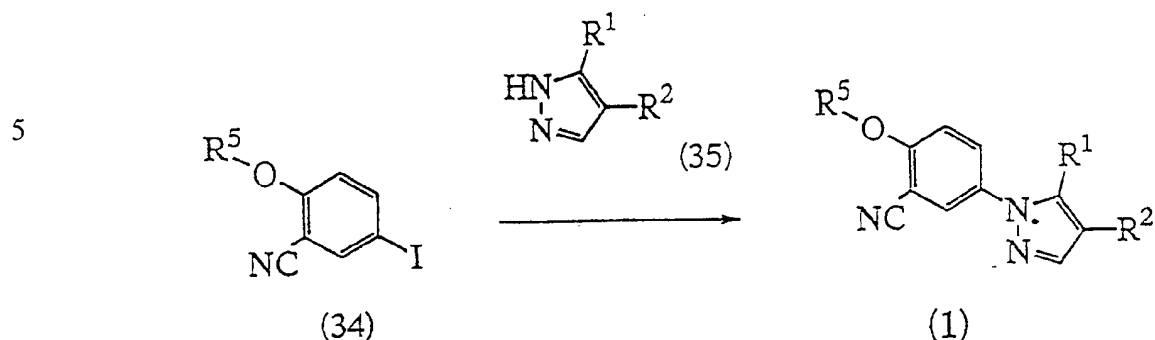
冷却下或加热下反应 1-24 小时, 得到式 (28) 化合物, 其中 X 是氯原子、溴原子、碘原子或氟原子。

方法 (6)



式 (2) 化合物与式 (31) 或 (32) 化合物 (其中 R^{11} 是烷基或芳烷基, R^{12} 是氢、烷基或芳烷基) 在合适的溶剂 (如甲醇、乙醇、丁醇、乙二醇及其混合溶剂) 中于催化量的酸存在下在溶剂的回流温度下反应 1-24 小时, 得到式 (33) 化合物。此化合物与碱 (如氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钡、碳酸钾等) 或酸 (如盐酸、硫酸、乙酸等) 在合适的溶剂 (如乙醇、四氢呋喃、水、丙酮、二甲基甲酰胺及其混合溶剂) 中于室温或溶剂的回流温度下反应 1-24 小时, 得到式 (6) 化合物。

方法 (7)



10

式 (34) 化合物与式 (35) 化合物在合适的溶剂 (如苯、甲苯、四氢呋喃、二氯甲烷、二甲基甲酰胺及其混合溶剂) 中于氟化钾和铜粉及碱 (如碳酸钾、碳酸钠、氢氧化钾等) 存在下在溶剂的回流温度反应 1-24 小时, 得到式 (1) 化合物。

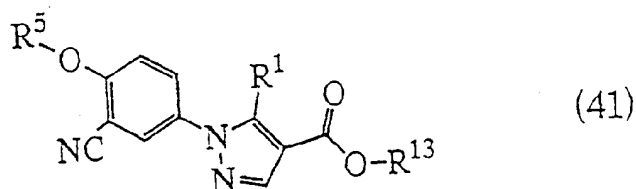
方法 (8)

式 (18) 化合物与式 (40) 化合物



20 其中 R^{13} 是 $C_1 - C_4$ 烷基, 在不干扰反应的合适溶剂 (如四氢呋喃、二氯甲烷、二甲基甲酰胺及其混合溶剂) 中于冰冷却下或室温下反应 1-24 小时, 反应中有叔胺如三乙胺和缩合剂 (如 1, 3-二环己基碳化二亚胺、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基) 碳化二亚胺、氰基磷酸二酯等) 存在, 得到式 (41) 化合物

25



30

其中各符号的定义同前。当使用式 (18) 化合物的活性衍生物 (如酰

基氯、酰基咪唑等)时,反应在不干扰反应的合适溶剂(如四氢呋喃、二氯甲烷、氯仿、苯和其混合溶剂)中于叔胺(如三乙胺或吡啶)存在下在冰冷却或室温下进行1-24小时。

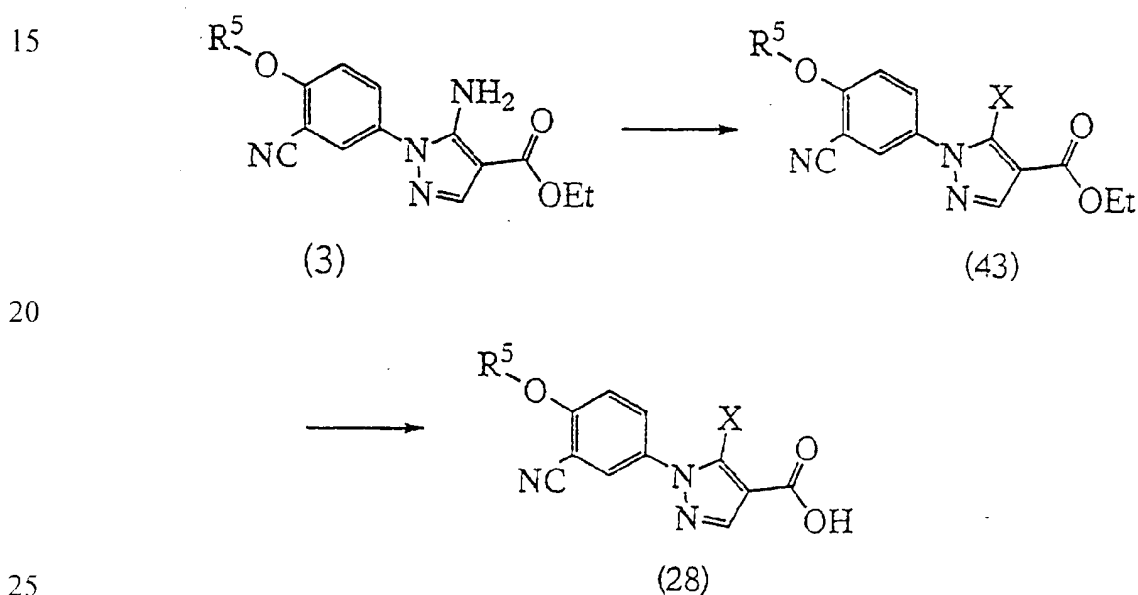
方法 (9)

5 式(18)化合物与式(42)化合物



其中 R^{13} 和 L 定义同上,在对反应无干扰的合适溶剂(如四氢呋喃、二氯甲烷、苯、二甲基甲酰胺及其混合溶剂)中于碱(如三乙胺、吡啶、碳酸钾等)存在下在冰冷却下或加热下反应1至24小时,得到式(41)化合物。

方法 (10)

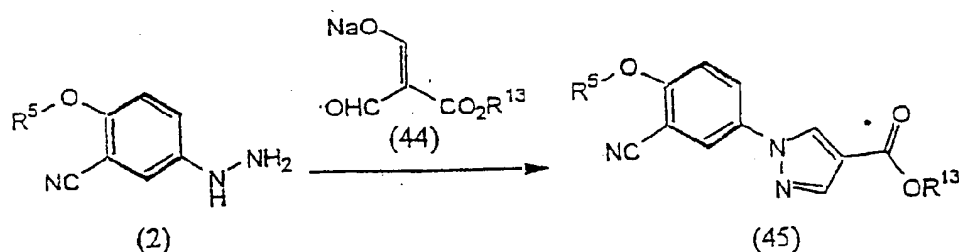


式(3)化合物的水溶液与亚硝酸盐按常规方法在酸(如盐酸、氢溴酸、氢碘酸等)存在下反应,得到相应的重氮盐的溶液。此化合物的水溶液与氯化亚铜溶液、溴化亚铜溶液、碘化钾或氟硼化钠在冰冷却下或加热下反应1-24小时,得到式(43)化合物。此化合物与碱(如氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钡、碳酸钾等)或酸(如盐酸、硫酸、乙酸等)在合适的溶剂(如乙醇、四氢呋喃、水、丙酮、二甲基

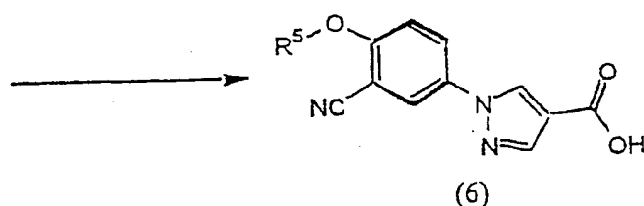
甲酰胺及其混合溶剂) 中于室温下或溶剂回流温度下反应 1-24 小时, 得到其中 X 是氯、溴、碘或氟原子的式 (28) 化合物。

方法 (11)

5



10



15

式 (2) 化合物与按照美国化学会志 (J. Am. Chem. Soc.) 75, 4048 (1953) 中所述方法得到的式 (44) 化合物 (其中 R^{13} 定义同前) 在合适的溶剂 (如乙醚、四氢呋喃、甲苯、水及其混合溶剂) 中于酸 (如乙酸、盐酸、硫酸等) 存在下在室温或溶剂回流温度下反应 1-24 小时, 得到式 (45) 化合物。该化合物与碱 (如氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钡、碳酸钾等) 或酸 (如盐酸、硫酸、乙酸等) 在合适的溶剂 (如乙醇、四氢呋喃、水、丙酮、二甲基甲酰胺及其混合溶剂) 中于室温或溶剂的回流温度下反应 1-24 小时, 得到式 (6) 化合物。

式 (1) 化合物可以通过用金属氢氧化物 (如氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钙、氢氧化锂、氢氧化镁、氢氧化铝、氢氧化锌等)、碱金属碳酸盐或碳酸氢盐 (如碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸氢钾等) 或有机碱 (如二乙醇胺、乙二胺等) 处理, 转化成盐。

这样得到的本发明化合物可以用常规方法如重结晶法和柱层析法分离和纯化。当这样得到的产物是外消旋物时, 可以利用与旋光活性酸或碱成盐的制备型重结晶或通过一个用旋光性载体填充的柱子拆分成所要的旋光活性化合物。各个非对映异构体可以用例如制备性结晶和柱层析等方法分离。它们也可以通过使用旋光性起始化合物来得

到。立体异构体可以用重结晶法和柱层法分离。

本发明的 1-苯基吡唑化合物，它的旋光异构体和其可药用的盐是对于黄嘌呤氧化酶具有选择性的强抑制活性的黄嘌呤氧化酶抑制剂。由于在活体内试验中具有强而持久的降低血尿酸值的作用，它们可作为对血尿酸过多和由此引起的痛风有效的药物。此外，预期它们是高度安全的治疗血尿酸过多和痛风的药的，该药物引起的副作用如过敏性症状（如皮疹、荨麻疹等）或肾病及肝病较小，而这些症状是施用常规的次黄嘌呤类治疗血尿酸过多及痛风药物时常见的。本发明化合物预期能作为诸如血尿酸过多、痛风等疾病的治疗药物，它显示出一天施用一次的长的作用时间。本发明化合物被用于治疗 and 预防由各种与器官和组织内活性氧产生有关的失调造成的疾病。例如，它可以用于和各种器官内因产生活性氧而造成的缺血性灌注障碍有关的疾病。具体实例包括心肌梗塞、脑梗塞，肺血栓形成，肾和肝的缺血性器官病，以及与很可能会产生暂时性缺血状态的经皮和经子宫颈的冠状动脉成形术，血管分流术或器官移植术有关的手术后或治疗后病情恶化。

当本发明化合物作为药物使用时，将本发明化合物与药物制剂中可接受的载体（例如赋形剂、粘合剂、崩解剂、掺和剂、矫味剂、乳化剂等），稀释剂、增溶剂等混合以得到药物组合物。将此组合物用常规方法制成可以口服或非肠道给药的片剂、胶囊、粒剂、粉剂、浆剂、悬浮剂、溶液、注射剂、输注液或栓剂。

当使用口服给药的片剂时，一般用蔗糖、乳糖、甘露糖醇、麦芽糖醇、葡聚糖、玉米淀粉等作为载体，通常还加入润滑剂如硬脂酸镁，防腐剂如对羟基苯甲酸盐、山梨酸及其盐等，抗氧化剂如抗坏血酸、 α -生育酚、胱氨酸等，崩解剂，粘合剂等。可以将片剂进行肠溶包衣。当使用口服给药的胶囊时，有效的稀释剂是乳糖和干玉米淀粉。口服的液体药剂的实例是糖浆、悬浮液、溶液等，它们可以含有此领域中通常使用的惰性稀释剂，例如水。制剂中可含有甜味剂和/或风味剂。

在非肠道给药的情形，例如皮下注射、静脉内注射、肌肉注射、腹膜内注射和输注，一般的做法是制备含有活性成分的无菌溶液，调节此溶液的 pH 并进行缓冲。可用于此目的的载体及可作为溶剂的包括

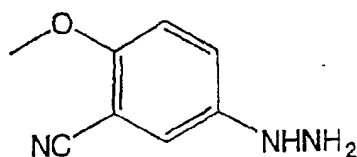
水、Ringer 溶液、等渗盐水等。当用于静脉内注射时，溶质的总浓度要调节成使其溶液等渗。

栓剂可通过将药物与合适的无刺激性赋形剂混合来制备，这些赋形剂的实例有可可脂和聚乙二醇，它们在常温下是固体，而在肠内的温度下是液体并在直肠内融化而释放出药物。

剂量要根据年龄、体重、用药时间、用药途径、与其它药物的组合、接受治疗的患者的疾病状态及其它因素来决定。本发明化合物、它的旋光异构体及其可药用的盐是低毒性的，可以安全地使用。日剂量根据患者的状况和体重、化合物的种类、用药途径等而变。对于口服用药，约为 0.01 – 150mg/患者/天，优选 0.1 – 100mg/患者/天；对于皮下、静脉内、肌肉或直肠内等非肠道用药，约为 0.01 – 50mg/患者/天，优选 0.01 – 20mg/患者/天。

通过起始物合成实施例、实施例、制剂实施例和实验实施例的方式对本发明作更详细的解释，但本发明不受这些实施例的限制。

15 起始物合成实施例 1



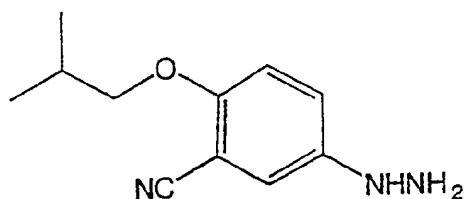
20

在冰冷却和搅拌下，向 3-氰基-4-甲氧基苯胺盐酸盐 (72g) 的 150ml 水溶液中加入 29.7g 亚硝酸钠、二水合氯化亚锡 (266g) 和浓盐酸 (437ml)。反应完成后，过滤收集沉淀的晶体。将晶体加入水中，混合物用氢氧化钠水溶液中和，用甲苯和叔丁醇混合溶剂萃取，用水洗，用硫酸镁干燥。将溶剂减压蒸发，得到 44g 3-氰基-4-甲氧基苯肼。

25

起始物合成实施例 2

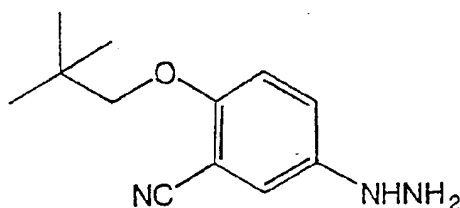
5



在冰冷却和搅拌下，向 3-氰基-4-异丁氧基苯胺盐酸盐 (20g) 的 34ml 水溶液中加入 6.8g 亚硝酸钠、61g 二水合氯化亚锡和 100ml 浓盐酸。反应完成后，过滤收集沉淀的晶体。将晶体加入水中，混合物用氢氧化钠水溶液中和，用甲苯和叔丁醇混合溶剂萃取，用水洗，用硫酸镁干燥。将溶剂减压蒸发，得到 15g 3-氰基-4-异丁氧基苯肼。

起始物合成实施例 3

15

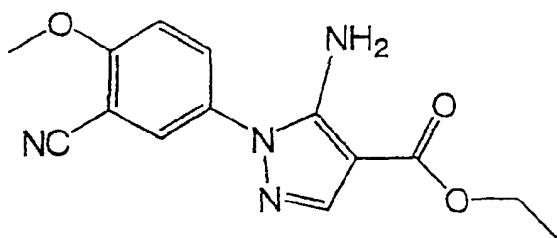


20

向 21g 3-氰基-4-新戊氧基苯胺盐酸盐的 33ml 水溶液中，在冰冷却和搅拌下加入 6.7g 亚硝酸钠、59.5g 二水合氯化亚锡和 100ml 浓盐酸。反应完成后，过滤收集沉淀出的晶体。将晶体加入水中，用氢氧化钠水溶液中和该混合物，用甲苯和叔丁醇混合溶剂萃取，用水洗和用硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂，得到 17g 3-氰基-4-新戊氧基苯肼。

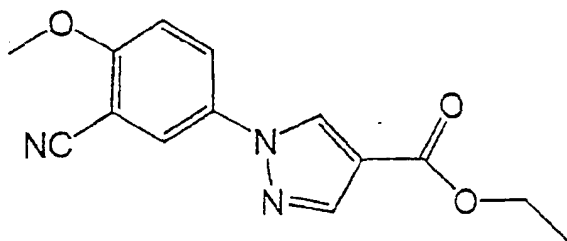
起始物合成实施例 4

5



在搅拌下向在起始物合成实施例 1 中得到的 44g 3-氰基-4-甲氧基苯肼的 300ml 乙醇溶液中加入 2-氰基-3-乙氧基丙烯酸乙酯 (45g), 混合物在加热下回流 2 小时。反应完成后, 将反应混合物冷却, 沉淀出的晶体自二氯乙烷中重结晶, 得到 67.2g 5-氨基-1-(3-氰基-4-甲氧基苯基)吡唑-4-羧酸乙酯, 熔点 195-196℃。

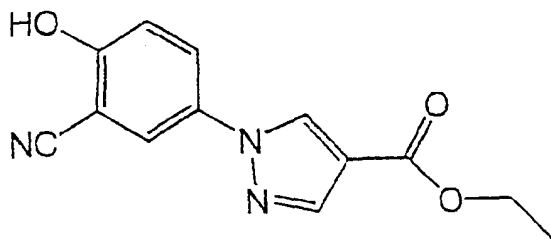
15



20

然后, 在搅拌下向 5-氨基-1-(3-氰基-4-甲氧基苯基)吡唑-4-羧酸乙酯 (28.6g) 的四氢呋喃溶液 (286ml) 加入亚硝酸异戊酯 (35g), 混合物加热回流 7 小时。反应完成后, 将反应混合物冷却, 过滤收集沉淀出的晶体, 得到 24g 1-(3-氰基-4-甲氧基苯基)吡唑-4-羧酸乙酯, 熔点 192-193℃。

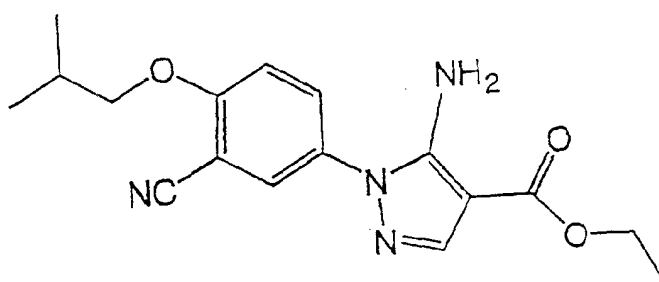
30



在搅拌下向 1- (3- 氟基-4- 甲氧基苯基) 吡唑-4- 羧酸乙酯 (28g) 的二氯乙烷溶液 (280ml) 中加入氯化铝 (47.6g), 将混合物在 70℃ 下加热 4 小时。反应完成后将反应混合物倒入水中, 用乙酸乙酯萃取, 用水洗后用硫酸镁干燥。减压除去溶剂, 得到的残余物自乙酸乙酯中重结晶, 得到 22.5g 1- (3- 氟基-4- 羟基苯基) 吡唑-4- 羧酸乙酯, 熔点 233-234℃。

实施例 1

10



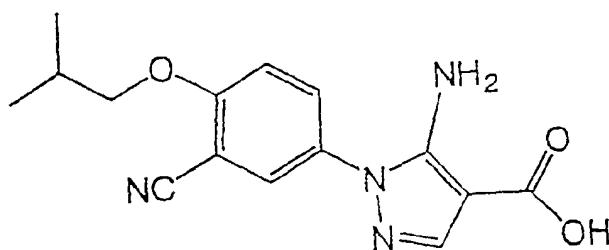
15

在搅拌下向起始物合成实施例 2 中得到的 3- 氟基-4- 异丁氧基苯肼 (5g) 的乙醇溶液 (50ml) 加入 2- 氟基-3- 乙氧基丙烯酸乙酯 (4.2g), 将混合物加热回流 2 小时。冷却后, 过滤收集沉淀出的晶体, 得到 5.1g 5- 氨基-1- (3- 氟基-4- 异丁氧基苯基) 吡唑-4- 羧酸乙酯, 熔点 115-117℃。

20

实施例 2

25



30

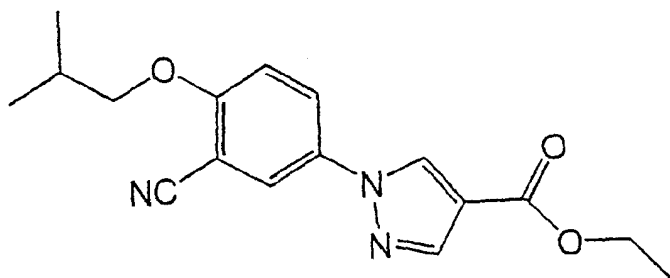
在搅拌下向 5- 氨基-1- (3- 氟基-4- 异丁氧基苯基) 吡唑-4- 羧酸乙酯 (1g) 的乙醇溶液 (10ml) 中加入 1ml 5N 盐酸水溶液, 将混合物在加热下回流 2 小时。反应完成后将反应混合物倒入水中,

用乙酸将混合物中和。沉淀出的晶体自二噁烷和水的混合溶剂中重结晶，得到 0.4g 5-氨基-1-(3-氰基-4-异丁氧基苯基)吡唑-4-羧酸，熔点 204℃ (分解)。

实施例 3

5

10

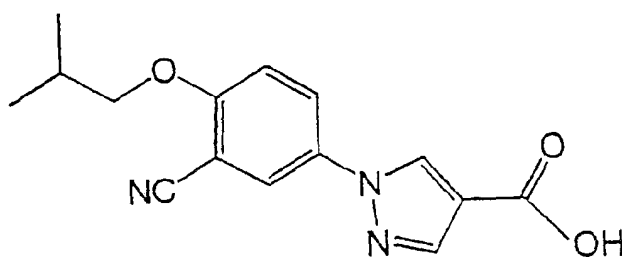


随后，在搅拌下向实施例 1 中得到的 5-氨基-1-(3-氰基-4-异丁氧基苯基)吡唑-4-羧酸乙酯 (1.64g) 的四氢呋喃溶液 (16ml) 中加入亚硝酸异戊酯 (1.75g)，将混合物加热回流 1.5 小时。反应完成后，减压蒸发溶剂，得到的残余物自乙醇中重结晶，得到 1.38g 1-(3-氰基-4-异丁氧基苯基)吡唑-4-羧酸乙酯，熔点 138-139℃。

实施例 4

20

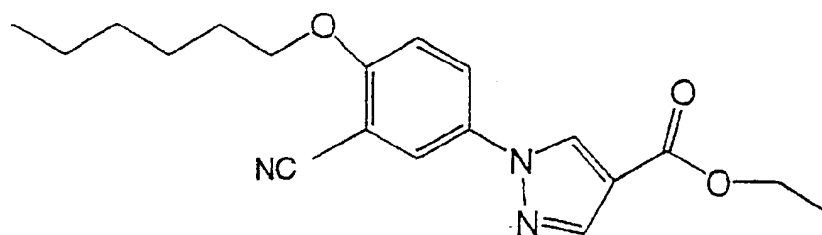
25



在搅拌下向 1-(3-氰基-4-异丁氧基苯基)吡唑-4-羧酸乙酯 (1.38g) 的乙醇溶液 (15ml) 加入 1.75N 的氢氧化钠水溶液 (3ml)，将混合物在 80℃ 下加热 30 分钟。反应完成后，将反应混合物倒入水中用乙酸中和。沉淀出的晶体自二噁烷和水的混合溶剂中重结晶，得到 0.7g 1-(3-氰基-4-异丁氧基苯基)吡唑-4-羧酸，熔点 192-194℃。

实施例 5

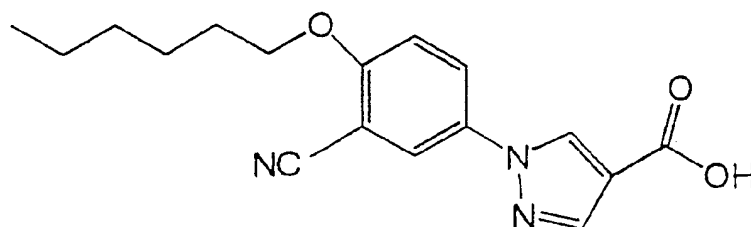
5



在搅拌下向起始物合成实施例 4 中得到的 1-(3-氰基-4-羟
基苯基)吡唑-4-羧酸乙酯 (1.5g) 在二甲基甲酰胺中的溶液 (10ml)
10 加入碳酸钾 (1.2g) 和己基溴 (1.25g), 混合物在 100℃ 加热 1 小时。
反应完成后, 将反应混合物倒入水中, 用甲苯萃取, 用水洗, 用硫酸
镁干燥。将溶剂减压蒸发, 得到的残余物自异丙醚中重结晶, 得到 1.8g
1-(3-氰基-4-己氧基苯基)吡唑-4-羧酸乙酯, 熔点 93-94℃。

15 实施例 6

20

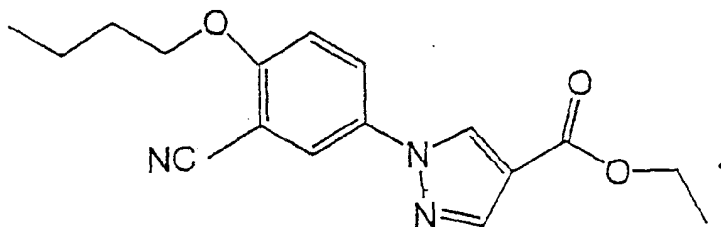


在搅拌下向 1-(3-氰基-4-己氧基苯基)吡唑-4-羧酸乙酯
25 (1.8g) 的乙醇溶液 (20ml) 加入 1N 氢氧化钠水溶液 (6ml), 将混
合物在 50℃ 加热 1 小时。反应完成后, 将反应混合物倒入水中, 混合
物用乙酸中和。沉淀出的晶体自二噁烷和水的混合溶剂中重结晶, 得
到 1.2g 1-(3-氰基-4-己氧基苯基)吡唑-4-羧酸, 熔点 164
- 165℃。

30

实施例 7

5

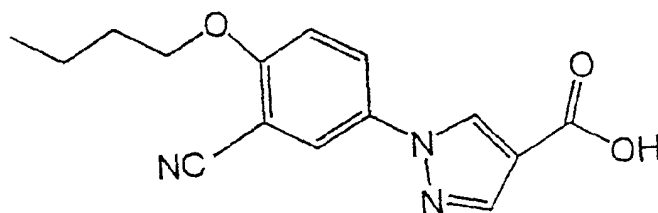


- 10 在搅拌下向在起始物合成实施例 4 中得到的 1-(3-氰基-4-羟基苯基)吡唑-4-羧酸乙酯 (1.5g) 的二甲基甲酰胺溶液 (10ml) 加入碳酸钾 (1.2g) 和丁基溴 (1.04g), 将混合物在 100℃ 加热 1 小时。反应完成后将反应混合物倒入水中, 沉淀出的晶体自乙醇中重结晶, 得到 1.5g 1-(4-丁氧基-3-氰基苯基)吡唑-4-羧酸乙酯, 熔点 132℃。

15

实施例 8

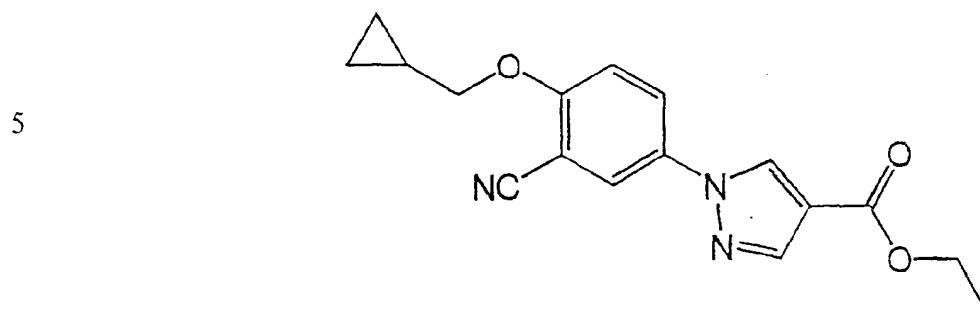
20



- 25 在搅拌下向 1-(4-丁氧基-3-氰基苯基)吡唑-4-羧酸乙酯 (1.5g) 的乙醇溶液 (15ml) 中加入 1.5N 氢氧化钠水溶液 (4ml), 将混合物在 80℃ 加热 1 小时。反应完成后, 将反应混合物倒入水中, 混合物用乙酸中和。沉淀出的晶体自乙酸乙酯中重结晶, 得到 0.75g 1-(4-丁氧基-3-氰基苯基)吡唑-4-羧酸, 熔点 200-202℃。

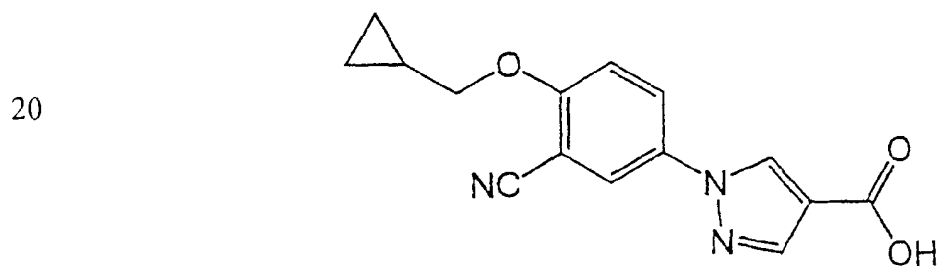
30

实施例 9



- 10 在搅拌下向在起始物合成实施例 4 中得到的 1-(3-氰基-4-羟基苯基)吡唑-4-羧酸乙酯 (1.5g) 的二甲基甲酰胺溶液 (10ml) 加入碳酸钾 (1.2g) 和环丙基甲基溴 (1.03g), 将混合物在 100℃ 下加热 1 小时。反应完成后, 将反应混合物倒入水中, 沉淀出的晶体自乙醇中重结晶, 得到 1.6g 1-(3-氰基-4-环丙基甲氧基苯基)吡唑-4-羧酸乙酯, 熔点 147-149℃。
- 15

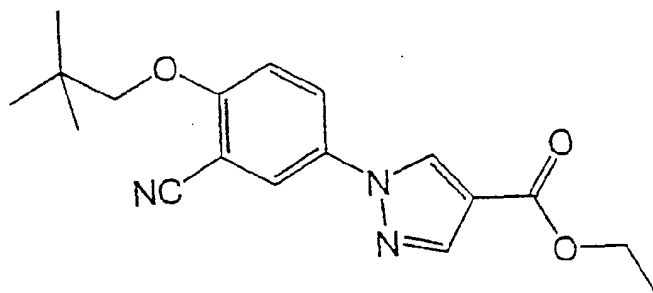
实施例 10



- 25 在搅拌下向 1-(3-氰基-4-环丙基甲氧基苯基)吡唑-4-羧酸乙酯 (1.6g) 的乙醇溶液 (15ml) 中加入 1.5N 氢氧化钠水溶液 (4ml), 将混合物在 80℃ 下加热 1 小时。反应完成后, 将反应混合物倒入水中, 用乙酸中和。沉淀出的晶体自乙酸乙酯中重结晶, 得到 0.7g 1-(3-氰基-4-环丙基甲氧基苯基)吡唑-4-羧酸, 熔点 210-211℃。
- 30

实施例 11

5



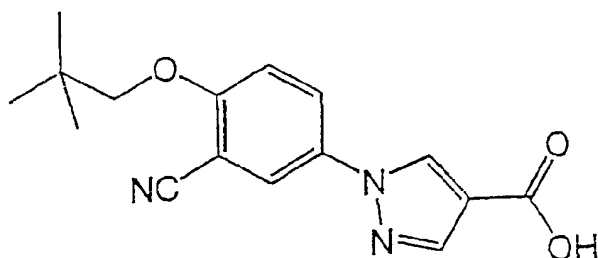
10

在搅拌下向实施例 33 中得到的 5-氨基-1-(3-氰基-4-新戊氧基苯基)吡唑-4-羧酸乙酯 (5g) 的四氢呋喃溶液 (50ml) 中加入亚硝酸异戊酯 (5.1g)，将混合物加热回流 2 小时。反应完成后，将溶剂蒸发，得到的残余物自乙醇中重结晶，得到 4.4g 1-(3-氰基-4-新戊氧基苯基)吡唑-4-羧酸乙酯，熔点 154-155℃。

15

实施例 12

20

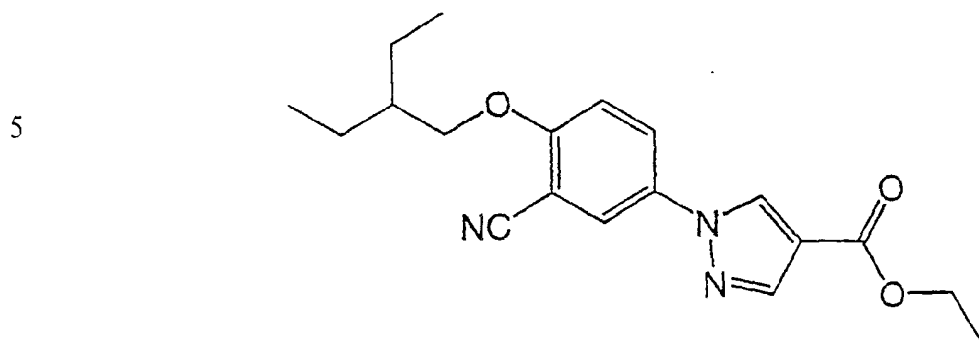


25

在搅拌下向 1-(3-氰基-4-新戊氧基苯基)吡唑-4-羧酸乙酯 (2g) 的乙醇溶液 (20ml) 加入 2N 氢氧化钠水溶液 (3.7ml)，将混合物在 80℃ 加热 30 分钟。反应完成后，将反应混合物倒入水中，用乙酸中和。沉淀出的晶体自乙醇和水的混合溶剂中重结晶，得到 0.7g 1-(3-氰基-4-新戊氧基苯基)吡唑-4-羧酸，熔点 199-200℃。

30

实施例 13

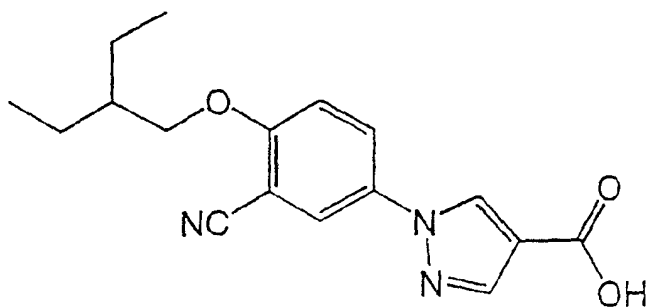


10

在搅拌下向起始物合成实施例 4 中得到的 1-(3-氰基-4-羟基苯基)吡唑-4-羧酸乙酯 (1.5g) 的二甲基甲酰胺溶液 (10ml) 加入碳酸钾 (1.2g) 和 1-氯-2-乙基丁烷 (1.4g)，将混合物在 100℃ 下加热 2 小时。反应完成后，将反应混合物倒入水中，混合物用甲苯萃取，用水洗，用硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂，得到的残余物自异丙醚中重结晶，得到 0.88g 1-(3-氰基-4-(2-乙基丁氧基)苯基)吡唑-4-羧酸乙酯，熔点 114-115℃。

实施例 14

20

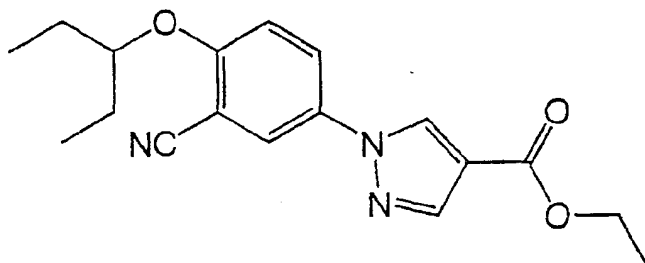


25

在搅拌下向 1-(3-氰基-4-(2-乙基丁氧基)苯基)吡唑-4-羧酸乙酯 (0.88g) 的乙醇溶液 (10ml) 加入 2N 氢氧化钠水溶液 (1.5ml)，将混合物在 70℃ 下加热 1 小时。反应完成后，将反应混合物倒入水中。用乙酸中和。沉淀出的晶体自乙酸乙酯中重结晶，得到 0.21g 1-(3-氰基-4-(2-乙基丁氧基)苯基)吡唑-4-羧酸，熔点 180-182℃。

实施例 15

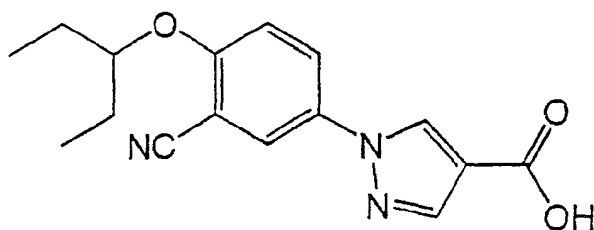
5



- 10 在搅拌下向起始物合成实施例 4 中得到的 1-(3-氰基-4-羟基苯基)吡唑-4-羧酸乙酯 (1g) 的二甲基甲酰胺溶液 (15ml) 加入碳酸钾 (1.2g) 和 3-溴戊烷 (1.15g), 将混合物在 90℃ 下加热 2 小时。反应完成后, 将反应混合物倒入水中, 混合物用甲苯萃取, 用水洗, 用硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂, 得到的残余物自异丙醚中重结晶,
- 15 得到 0.8g 1-(3-氰基-4-(1-乙基丙氧基)苯基)吡唑-4-羧酸乙酯, 熔点 104℃。

实施例 16

20

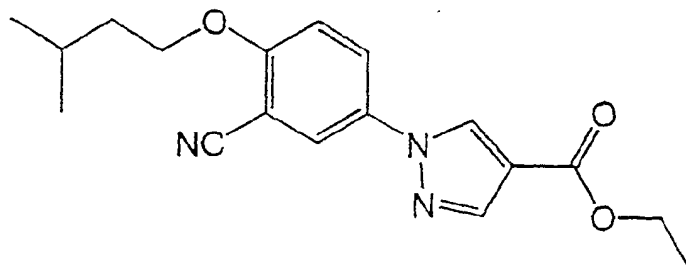


25

- 在搅拌下向 1-(3-氰基-4-(1-乙基丙氧基)苯基)吡唑-4-羧酸乙酯 (0.8g) 的乙醇溶液 (10ml) 加入 2N 氢氧化钠水溶液 (1.5ml), 将混合物在 80℃ 下加热 30 分钟。反应完成后, 将反应混合物倒入水中。用乙酸中和。沉淀出的晶体自乙醇和水的混合溶剂中
- 30 重结晶, 得到 0.6g 1-(3-氰基-4-(1-乙基丙氧基)苯基)吡唑-4-羧酸, 熔点 142-144℃。

实施例 17

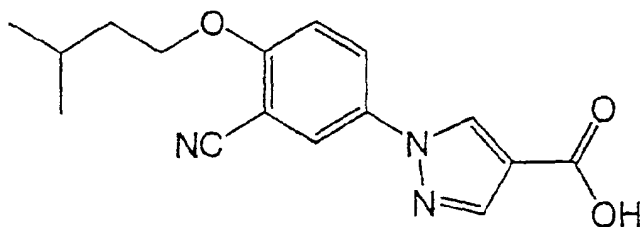
5



- 10 在搅拌下向在起始物合成实施例 4 中得到的 1-(3-氰基-4-羟基苯基)吡唑-4-羧酸乙酯 (1.5g) 的二甲基甲酰胺溶液 (15ml) 加入碳酸钾 (1.2g) 和 1-溴-3-甲基丁烷 (1.15g), 将混合物在 90℃ 下加热 1 小时。反应完成后, 将反应混合物倒入水中, 过滤收集沉淀出的晶体。自乙醇中重结晶, 得到 1.6g 1-(3-氰基-4-(3-甲基丁氧基)苯基)吡唑-4-羧酸乙酯, 熔点 125-126℃。
- 15

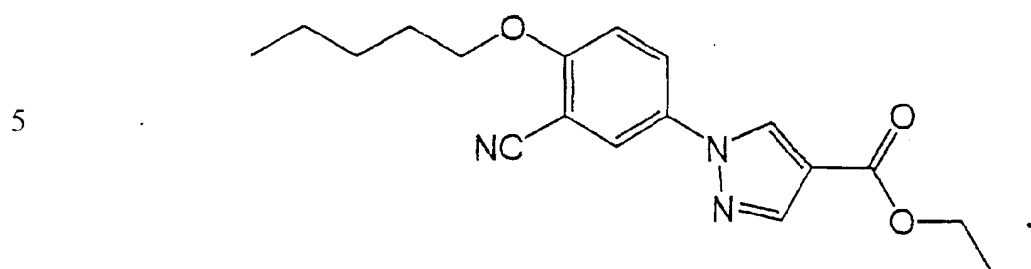
实施例 18

20

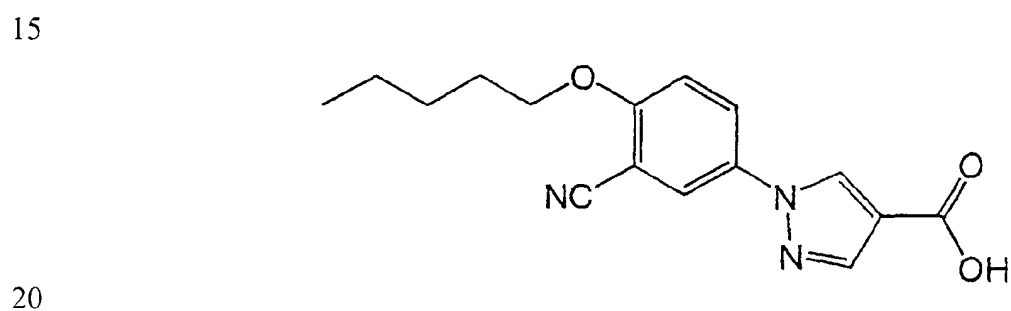


- 25 在搅拌下向 1-(3-氰基-4-(3-甲基丁氧基)苯基)吡唑-4-羧酸乙酯 (1.6g) 的乙醇溶液 (15ml) 加入 1.5N 氢氧化钠水溶液 (4ml), 将混合物在 80℃ 加热 30 分钟。反应完成后, 将反应混合物倒入水中, 用乙酸中和。沉淀出的晶体自乙酸乙酯中重结晶, 得到 0.97g 1-(3-氰基-4-(3-甲基丁氧基)苯基)吡唑-4-羧酸, 熔点 210-211℃。

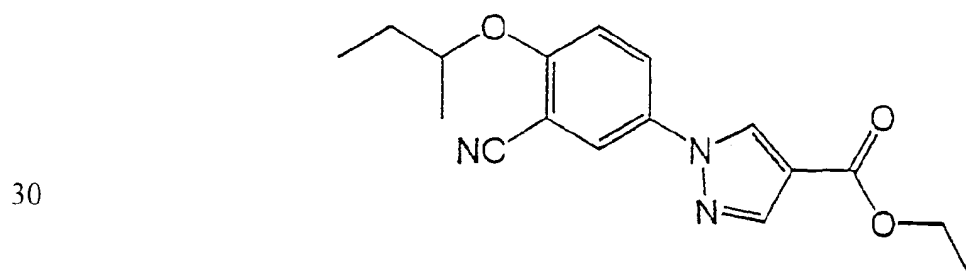
30

实施例 19

- 10 用在起始物合成实施例 4 中得到的 1-(3-氰基-4-羟基苯基)吡唑-4-羧酸乙酯和 1-溴戊烷, 进行与实施例 5 中同样的反应和处理, 得到 1-(3-氰基-4-戊氧基苯基)吡唑-4-羧酸乙酯。

实施例 20

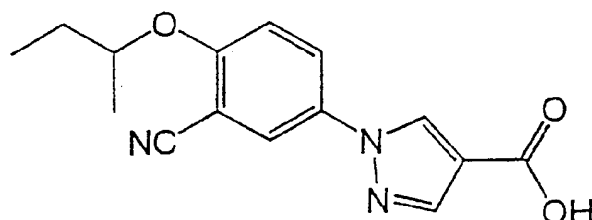
用 1-(3-氰基-4-戊氧基苯基)吡唑-4-羧酸乙酯进行与实施例 6 中同样的反应和处理, 得到 1-(3-氰基-4-戊氧基苯基)吡唑-4-羧酸乙酯。

25 实施例 21

用 1-(3-氰基-4-羟基苯基)吡唑-4-羧酸乙酯和 1-溴-1-甲基丙烷进行与实施例 5 中同样的反应和处理, 得到 1-(3-氰基-4-仲丁氧基苯基)吡唑-4-羧酸乙酯。

实施例 22

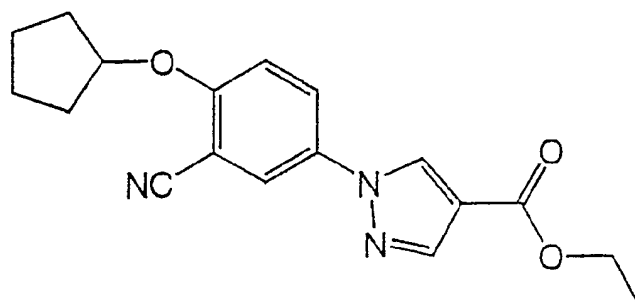
5



10

用 1-(3-氰基-4-仲丁氧基苯基)吡唑-4-羧酸乙酯进行与实施例 6 相同的反应和处理, 得到 1-(3-氰基-4-仲丁氧基苯基)吡唑-4-羧酸。

15 实施例 23



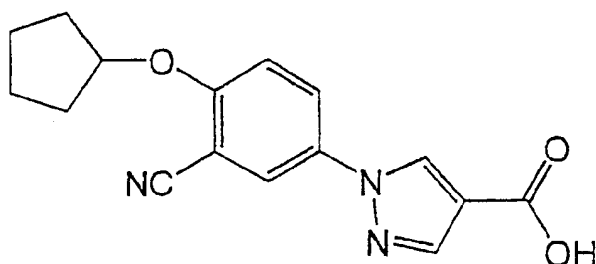
20

25 用 1-(3-氰基-4-羟基苯基)吡唑-4-羧酸乙酯和环戊基溴进行与实施例 5 相同的反应和处理, 得到 1-(3-氰基-4-环戊氧基苯基)吡唑-4-羧酸乙酯。

30

实施例 24

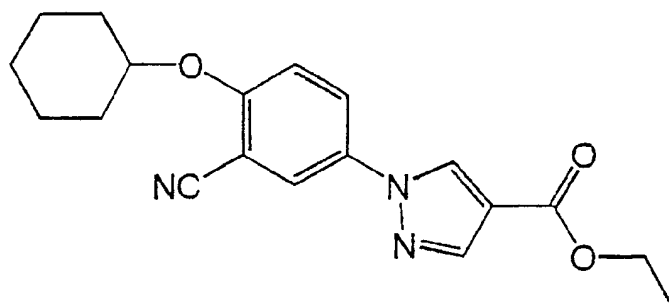
5



- 10 用 1-(3-氰基-4-环戊氧基苯基)吡唑-4-羧酸乙酯进行与实施例 6 相同的反应和处理, 得到 1-(3-氰基-4-环戊氧基苯基)吡唑-4-羧酸。

实施例 25

15

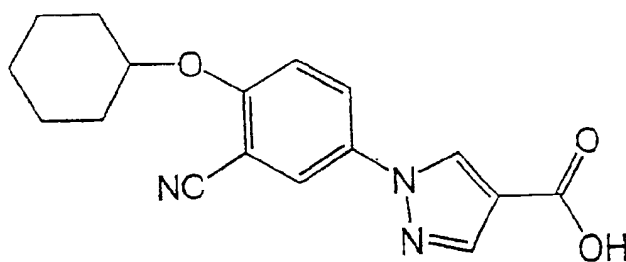


20

使用 1-(3-氰基-4-羟基苯基)吡唑-4-羧酸乙酯和环己基溴进行与实施例 5 相同的反应和处理, 得到 1-(3-氰基-4-环己氧基苯基)吡唑-4-羧酸乙酯。

25 实施例 26

30

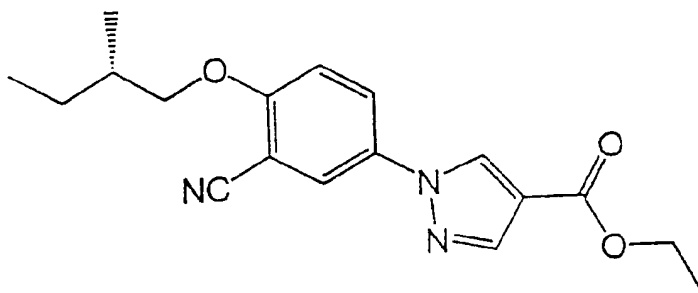


用 1-(3-氰基-4-环己氧基苯基)吡唑-4-羧酸乙酯进行与实施例 6 相同的反应和处理, 得到 1-(3-氰基-4-环己氧基苯基)吡唑-4-羧酸。

实施例 27

5

10

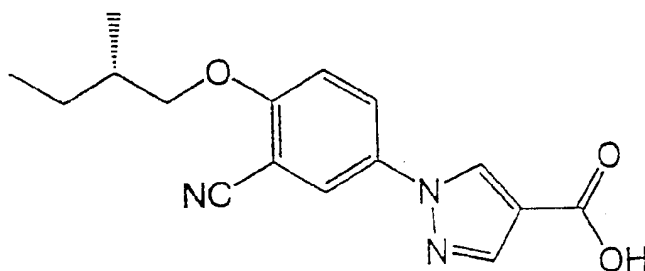


在搅拌下向 1-(3-氰基-4-羟基苯基)吡唑-4-羧酸乙酯 (1.5g) 的二甲基甲酰胺溶液 (10ml) 加入碳酸钾 (0.91g) 和 (S)-(+)-1-溴-2-甲基丁烷 (1g), 将混合物在 90℃ 加热 2 小时。反应完成后, 将反应混合物倒入水中, 混合物用乙酸乙酯萃取, 用水洗, 用硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂, 得到的残余物自异丙醚中重结晶, 得到 1.7g 1-(3-氰基-4-((S)-2-甲基丁氧基)苯基)吡唑-4-羧酸乙酯, 熔点 105-106℃。

20

实施例 28

25



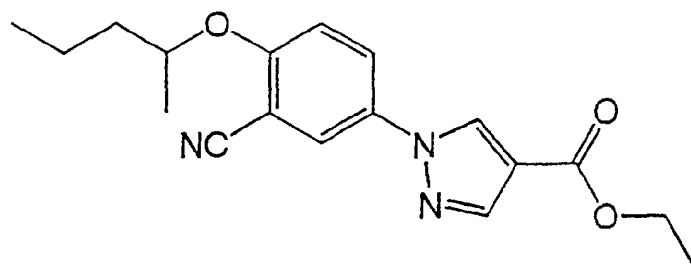
30

在搅拌下向 1-(3-氰基-4-((S)-2-甲基丁氧基)苯基)吡唑-4-羧酸乙酯 (1.7g) 的乙醇溶液 (10ml) 加入 1 N 氢氧化钠溶

液 (6.3ml)，将混合物在 80℃ 加热 30 分钟。反应完成后，将反应混合物倒入水中，用乙酸中和。沉淀出的晶体自乙醇和水的混合溶剂中重结晶，得到 0.8g 1-(3-氰基-4-((S)-2-甲基丁氧基)苯基)吡唑-4-羧酸，熔点 184-186℃。[α]_D₂₅ + 10.49° (c=0.5, 甲醇)。

5 实施例 29

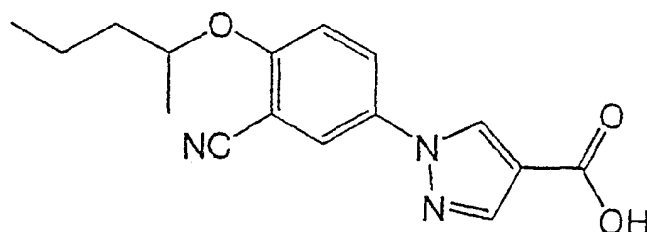
10



用 1-(3-氰基-4-羟基苯基)吡唑-4-羧酸乙酯进行与实施
例 5 相同的反应和处理，得到 1-(3-氰基-4-(1-甲基丁氧基)
苯基)吡唑-4-羧酸乙酯。

实施例 30

20

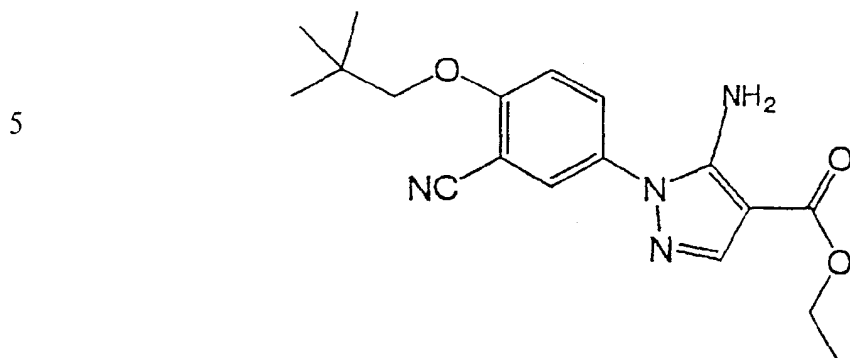


25

用 1-(3-氰基-4-(1-甲基丁氧基)苯基)吡唑-4-羧酸
乙酯进行与实施例 6 相同的反应和处理，得到 1-(3-氰基-4-(1-
-甲基丁氧基)苯基)吡唑-4-羧酸。

30

实施例 31

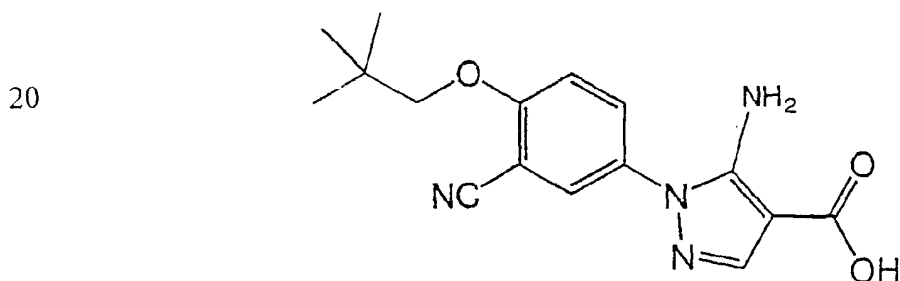


10

在搅拌下向在起始物合成实施例 3 中得到的 3-氰基-4-新戊氧基苯肼 (17g) 的乙醇溶液 (100ml) 加入 2-氰基-3-乙氧基丙烯酸乙酯 (14.4g), 将混合物加热回流 2 小时。冷却后, 过滤收集沉淀出的晶体, 得到 18g 5-氨基-1-(3-氰基-4-新戊氧基苯基) 吡唑-4-羧酸乙酯, 熔点 160-162℃。

15

实施例 32



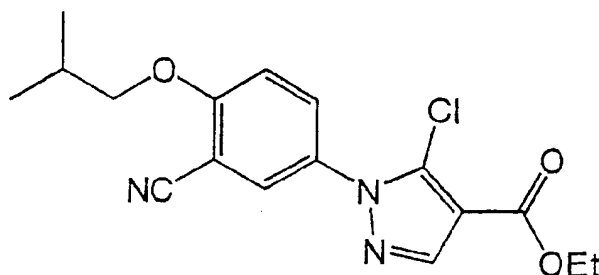
25

在搅拌下向 5-氨基-1-(3-氰基-4-新戊氧基苯基) 吡唑-4-羧酸乙酯 (1.7g) 的乙醇溶液 (17ml) 中加入 2N 氢氧化钠水溶液 (3ml), 将混合物加热回流 2 小时。反应完成后, 将反应混合物倒入水中, 用乙酸中和。沉淀出的晶体自二噁烷和水的混合溶剂中重结晶, 得到 0.64g 5-氨基-1-(3-氰基-4-新戊氧基苯基) 吡唑-4-羧酸, 熔点 212℃ (分解)。

30

实施例 33

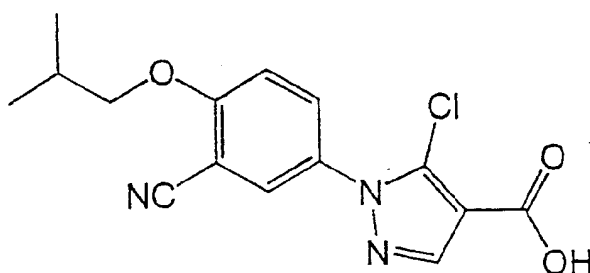
5



- 10 在冰冷却和搅拌下向实施例 1 中得到的 5-氨基-1-(3-氰基-4-异丁氧基苯基)吡唑-4-羧酸乙酯 (2g) 的浓盐酸溶液 (15ml) 加入亚硝酸钠 (0.62g) 水溶液 (4ml)。在冰冷却下向此重氮盐溶液中逐渐地加入氯化亚铜 (1.49g)。滴加完成后, 将反应混合物在 60℃ 下加热 1 小时。反应完成后, 用乙酸乙酯萃取反应混合物, 用水洗,
- 15 用硫酸镁干燥。将溶剂减压蒸发, 得到的残余物进行硅胶柱层析, 得到 0.76g 5-氯-1-(3-氰基-4-异丁氧基苯基)吡唑-4-羧酸乙酯, 熔点 87℃。

实施例 34

20

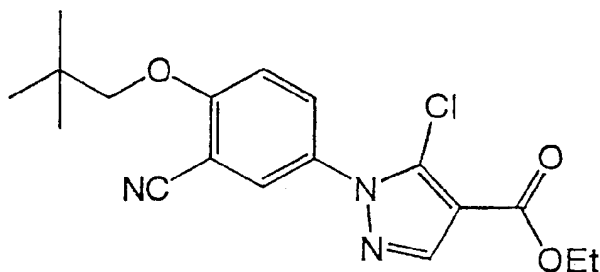


25

- 在搅拌下向 5-氯-1-(3-氰基-4-异丁氧基苯基)吡唑-4-羧酸乙酯 (1.05g) 的乙醇溶液 (10ml) 中加入 1 N 氢氧化钠水溶液 (3.6ml), 将混合物在 60℃ 加热 1 小时。反应完成后, 将反应混合物
- 30 倒入水中, 用乙酸中和。沉淀出的晶体自乙酸乙酯重结晶, 得到 0.5g 5-氯-1-(3-氰基-4-异丁氧基苯基)吡唑-4-羧酸, 熔点 216-218℃。

实施例 35

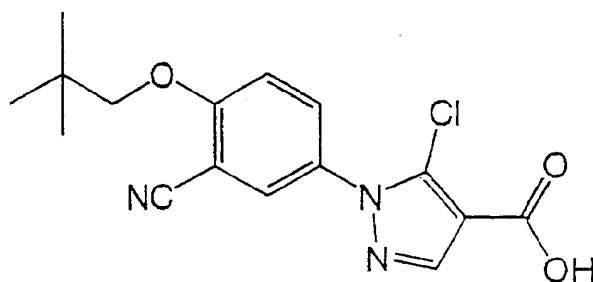
5



- 10 在冰冷却和搅拌下，向实施例 31 中得到的 5-氨基-1-(3-氰基-4-新戊氧基苯基)吡唑-4-羧酸乙酯 (2.09g) 的浓盐酸溶液 (15ml) 加入亚硝酸钠 (0.62g) 水溶液 (4ml)。在冰冷却下向此重氮盐溶液中逐渐加入氯化亚铜 (1.49g)。滴加完毕后，将反应混合物在 60℃ 加热 1 小时。反应完成后，用乙酸乙酯萃取反应混合物，用水
- 15 洗，用硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂，得到的残余物进行硅胶柱层析，得到 0.74g 5-氯-1-(3-氰基-4-新戊氧基苯基)吡唑-4-羧酸乙酯，熔点 90-92℃。

实施例 36

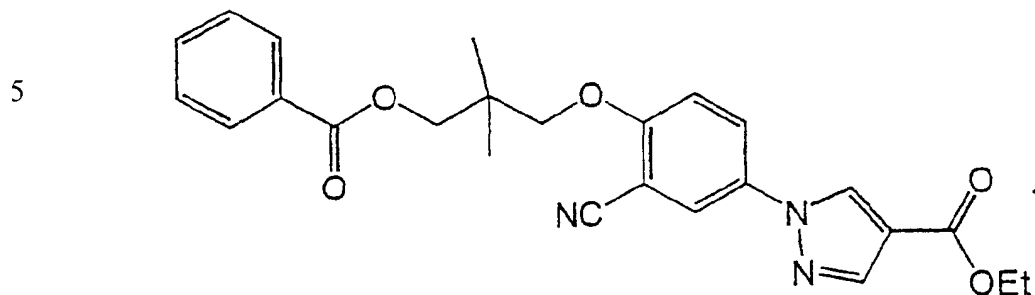
20



25

- 在搅拌下向 5-氯-1-(3-氰基-4-新戊氧基苯基)吡唑-4-羧酸乙酯 (1.01g) 的乙醇溶液 (10ml) 加入 1 N 氢氧化钠水溶液 (3.4ml)，将混合物在 60℃ 加热 1 小时。反应完成后，将反应混合物
- 30 倒入水中，用乙酸中和。沉淀出的晶体自乙酸乙酯中重结晶，得到 0.46g 5-氯-1-(3-氰基-4-新戊氧基苯基)吡唑-4-羧酸，熔点 212℃。

实施例 37

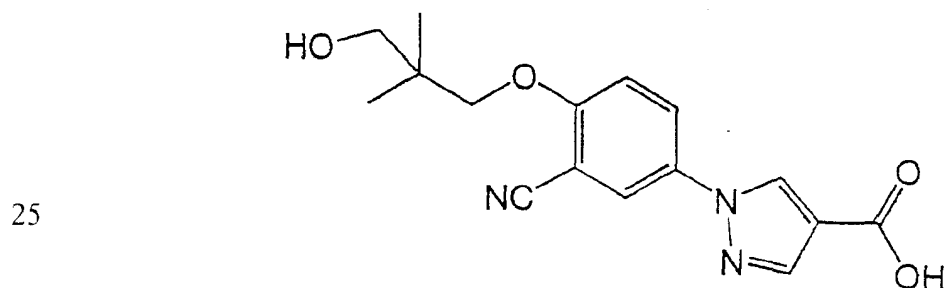


10

在搅拌下向起始物合成实施例 4 中得到的 1-(3-氰基-4-羟基苯基)吡唑-4-羧酸乙酯 (2.6g) 的二甲基甲酰胺溶液 (25ml) 加入碳酸钾 (1.66g) 和苯甲酸 2,2-二甲基 3-碘代丙酯 (1g), 将混合物在 90℃ 加热回流 2 小时。反应完成后, 将反应混合物倒入水中, 混合物用乙酸乙酯萃取, 用水洗, 用硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂, 得到的残余物进行硅胶柱层析, 得到 2.89g 1-(4-(3-苯甲酰氧基-2,2-二甲基丙氧基)-3-氰基苯基)吡唑-4-羧酸乙酯, 熔点 112-114℃。

实施例 38

20



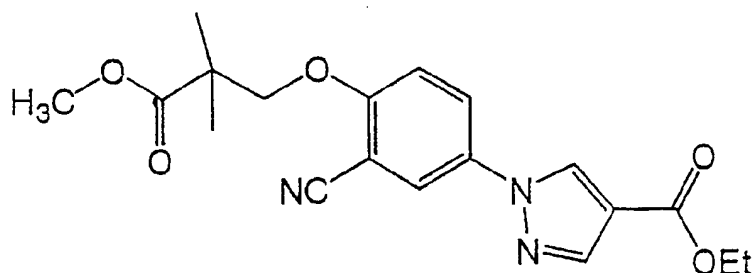
在搅拌下向实施例 37 中得到的 1-(4-(3-苯甲酰氧基-2,2-二甲基丙氧基)-3-氰基苯基)吡唑-4-羧酸乙酯 (2.89g) 的乙醇溶液 (20ml) 加入 1 N 氢氧化钠水溶液 (14.2ml), 将混合物在 50℃ 加热 3 小时。反应完成后, 将反应混合物倒入水中, 用 1 N 盐酸 (15ml)

中和。沉淀出的晶体自乙酸乙酯中重结晶，得到 0.3g 1-(3-氰基-4-(2,2-二甲基-3-羟基丙氧基)苯基)吡唑-4-羧酸，熔点 188-190℃。

实施例 39

5

10

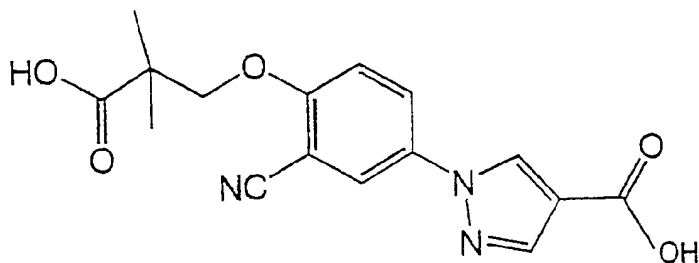


在搅拌下向起始物合成实施例 4 中得到的 1-(3-氰基-4-羟基苯基)吡唑-4-羧酸乙酯 (1.0g) 的二甲基甲酰胺溶液 (10ml) 加入碳酸钾 (0.81g) 和 2,2-二甲基-3-碘代丙酸甲酯 (1.9g)，将混合物在 130℃ 下加热回流 1 小时。反应完成后，将反应混合物倒入水中，混合物用乙酸乙酯萃取，用水洗，用硫酸镁干燥。将溶剂减压蒸发，得到的残余物进行硅胶柱层析，得到 0.64g 1-(3-氰基-4-(2-甲基-2-甲氧羰基丙氧基)苯基)吡唑-4-羧酸乙酯，熔点 95-96℃。

20

实施例 40

25

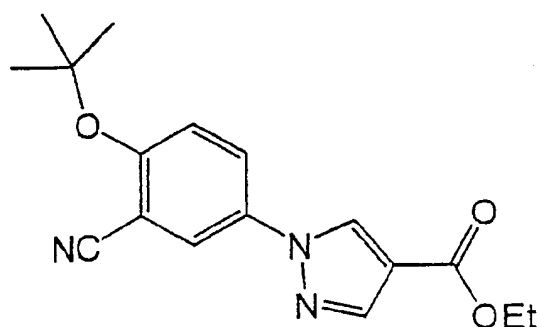


30

在搅拌下向实施例 39 中得到的 1-(3-氰基-4-(2-甲基-2-甲氧羰基丙氧基)苯基)吡唑-4-羧酸乙酯 (0.64g) 的乙醇溶液

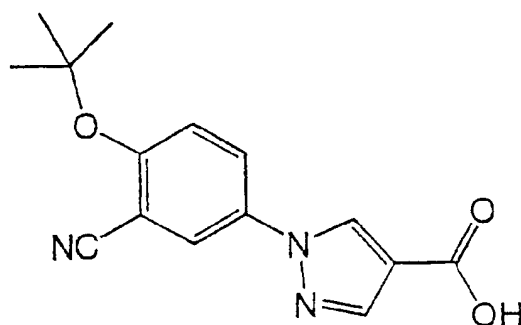
(6.4ml) 加入 2N 氢氧化钠水溶液 (2.15ml)，将混合物在 50℃ 加热 8 小时。反应完成后，将反应混合物倒入水中，用 1 N 盐酸 (3.8ml) 中和。沉淀出的晶体自乙醇和水的混合溶剂中重结晶，得到 0.26g 1 - (4 - (2 - 羧基 - 2 - 甲基丙氧基) - 3 - 氰基苯基) 吡唑 - 4 - 羧酸，
5 熔点 230 - 233℃。

实施例 41



用 1 - (3 - 氰基 - 4 - 羟基苯基) 吡唑 - 4 - 羧酸乙酯和 1 - 溴 - 1, 1 - 二甲基乙烷进行与实施例 5 相同的反应和处理，得到 1 - (4 - 叔丁氧基 - 3 - 氰基苯基) 吡唑 - 4 - 羧酸乙酯。

实施例 42



用 1 - (4 - 叔丁氧基 - 3 - 氰基苯基) 吡唑 - 4 - 羧酸乙酯进行与
30 实施例 6 相同的反应和处理，得到 1 - (4 - 叔丁氧基 - 3 - 氰基苯基) 吡唑 - 4 - 羧酸。

制剂实施例 1

将本发明化合物 (50mg) 与乳糖 (98mg)、玉米淀粉 (45mg) 和羟丙基纤维素 (3mg) 在捏和机中充分混合。将捏和后的产物通过 200 目筛, 在 50℃ 下干燥后, 通过 24 目筛。所得的产物与 3mg 滑石粉和 1mg 硬脂酸镁混合, 用 9mm 直径的捣具制成重 200mg 的片剂。该片剂必要时可用糖或薄膜包衣。

具有优越药理活性的式 (1) 化合物能够用下列试验说明。

实验实施例 1: 对黄嘌呤氧化酶的抑制活性

向 0.136 M Tris - HCl 缓冲液 (pH 8.1, 0.95ml) 中依次加入样品溶液 (0.15ml)、黄嘌呤氧化酶溶液 (0.10ml) 和黄嘌呤溶液 (0.3ml), 形成酶反应溶液。将此酶反应溶液在 37℃ 下培养。培养开始后 30 分钟时, 加入 20% 的三氯乙酸溶液 (1.5ml) 使反应停止。将此溶液转移到石英池中, 用分光光度计 (Japan Spectroscopic Co., LTD) 测定 290nm 下的吸光度。利用得到的测定值, 由以下公式计算黄嘌呤氧化酶抑制百分数, 由其确定黄嘌呤氧化酶抑制剂活性的 IC₅₀。

$$\text{抑制}(\%) = (1 - \text{有样品时吸光度} / \text{无样品时吸光度}) \times 100$$

结果, 别嘌呤醇的 IC₅₀ 为 300nM, 而本发明化合物的 IC₅₀ 不超过 30nM, 显示出很强的抑制活性。

实验实施例 2: 降低小鼠血清中尿酸值

将悬浮在 0.5% 羟丙基甲基纤维素 (HPMC) 水溶液中的样品用一只口腔探条以 0.3mg/kg 的剂量强制性地施加在 4-6 周龄的雄性 ICR 小鼠的胃中 (每组 4 只)。施用样品 2 和 6 小时后, 用三氟溴氯乙烷将小鼠麻醉。由两侧的颈动脉抽取血样并将小鼠放血。将血在室温下存放 20-30 分钟, 在 2000 xg 下离心 15 分钟以得到血清。用尿酸测定盒 (Wako Pure Chemicals Co. 制造) 利用磷钨酸法测定尿酸值。所得数值用以下公式得到在服用样品 2 和 6 小时后的尿酸值减少百分数。

施用样品组的平均尿酸值

$$\text{尿酸值减少}(\%) = (1 - \frac{\text{施用样品组的平均尿酸值}}{\text{施用 HPMC 组的平均尿酸值}}) \times 100$$

施用 HPMC 组的平均尿酸值

结果, 施用别嘌呤醇 2 和 6 小时后的尿酸值减少 (%) 分别为 33

%和14%。与之对照，本发明化合物显示出强的尿酸值减少，在施用2小时后减小不少于40%，在服用6小时后减小不少于20%。

实验实施例3：降低用氧嗪酸处理的大鼠血清尿酸值

氧嗪酸是一种尿酸酶抑制剂，在服用样品前1小时和服用样品后3和9小时将其皮下注射到6-8周龄的雄性SD大鼠的背上，使接受的剂量为250mg/kg，从而血中尿酸值增高。

用口腔探条以1mg/kg的剂量将悬浮在0.5%羟丙基甲基纤维素(HPMC)水溶液中的样品强制地施加到大鼠(4只一组)的胃中。在服用样品前和服用后0、2、4、6和12小时由大鼠眶上静脉抽取血样。将血在室温下存放20-30分钟，在2000 xg下离心15分钟以得到血清。用尿酸测定盒(Wako Pure Chemicals Co.制造)以磷钨酸法测定尿酸值。所得的数值用以下公式得出在服用样品2、4、6和12小时后的尿酸值减小百分数。

$$\text{尿酸值减小}(\%) = \left(1 - \frac{\text{服用样品组的平均尿酸值}}{\text{服用 HPMC 组的平均尿酸值}}\right) \times 100$$

结果，本发明化合物各次的尿酸值减小(%)为37%、36%、20%和18%，它在12小时后仍显著减小尿酸值。

实验实施例4：降低美洲猴(狨)的血清尿酸值

用口腔探条以10mg/kg的剂量将悬浮在0.5%羟丙基甲基纤维素(HPMC)水溶液中的样品强制地施加到成年雄狨的胃中。在服用样品后6和24小时自尾静脉抽取血样。将血在室温下存放20-30分钟，在2000 xg下离心15分钟以得到血清。用尿酸测定盒(Wako Pure Chemicals Co.制造)以磷钨酸法测定尿酸值。所得数值用以下公式得出服用样品6和24小时后的尿酸值减少百分数。

$$\text{尿酸值减小}(\%) = \left(1 - \frac{\text{服用样品组的平均尿酸值}}{\text{服用 HPMC 组的平均尿酸值}}\right) \times 100$$

结果，本发明化合物在服用后 24 小时的尿酸值减小仍不少于 20 %，从而显示出对血液中尿酸值的持久的降低作用。

实验实施例 5：对于由黄嘌呤氧化酶造成的超氧化物自由基生成的抑制作用

- 5 向含有 10 μ M 光泽精、10 μ M 黄嘌呤和 0-10 μ M 样品的 50mM Tris-HCl 缓冲液 (pH 7.5) 中加入浓度为 20mU/ml 的由奶衍生的黄嘌呤氧化酶，测定化学发光。用以下公式计算，评价样品对超氧化物自由基生成的抑制作用。

$$10 \quad \text{抑制}(\%) = \left(1 - \frac{\text{加样品时 10 分钟化学发光累积值}}{\text{无样品时 10 分钟化学发光累积值}}\right) \times 100$$

实验实施例 6：对缺血性再灌注障碍的抑制作用

- 15 使用雄性 SD 大鼠 (7-8 周龄，4-5 只大鼠)。在肾局部缺血之前 60 分钟以 10、30 和 100mg/kg 的剂量口服样品。对照组和假手术组则按 2ml/kg 的剂量口服 0.5 % 羟甲基纤维素水溶液。在戊巴比妥麻醉下将鼠开刀，用夹子使两侧肾动脉的血流完全停止以造成肾局部缺血。在缺血 60 分钟后放开夹子使血液流通，将腹部缝合。使大鼠自由接近食物和水。在肾部血液重新流动 24 小时之后，在乙醚麻醉下由腹侧主
- 20 动脉抽血，分离出血清。用自动分析仪 (Hitachi, Ltd) 测定血尿素氮 (BUN) 和血清肌酸酐 (CRE) 作为肾功能障碍的标志。

通过用以下公式计算来评价样品对于肾缺血再灌注障碍的抑制作用。

$$25 \quad \text{对 BUN 和 CRE 增加的抑制}(\%) = \left(1 - \frac{\text{服用样品组的平均值}}{\text{对照组的平均值}}\right) \times 100$$

实验实施例 7：对白三烯 - B₄ (LTB₄) 生成的抑制作用

- 30 将 RBL-1 细胞 (1 $\times$ 10⁶ 细胞/ml, DAINIPPON PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 在补加 10 % 胎牛血清蛋白的 Dulbecco 改进的 Eagle 培养基中培养，加入溶在二甲基甲酰胺中的样品，使最终浓度为 0-10 μ M。将混合物在 37 $^{\circ}$ C 下培养 5 分钟，在冰中放置 10 分钟。然后加入 A 23187

(Ca 离子载体)使最终浓度为 25nM, 将混合物在 37℃培养 15 分钟。培养之后, 再在冰中放置 10 分钟。然后将上清液在 3000 rpm 下离心 10 分钟, 用酶免疫分析法定量确定上清液中释放出的 LTB₄。LTB₄被认为是与缺血性再灌注障碍有关的因素之一, 用以下公式计算和评价对 LTB₄ 生成的抑制作用。

$$\text{抑制生成 (\%)} = \left(1 - \frac{\text{加样品时生成的 LTB}_4}{\text{无样品时生成的 LTB}_4}\right) \times 100$$

实验实施例 8: 急性毒性

将本发明化合物 (300 mg/kg) 一次性给予四只小鼠监测 5 天。未观察到死亡情况。

工业应用性

本发明的 1-苯基吡唑化合物, 它的光学异构体和其可药用的盐是对于黄嘌呤氧化酶具有选择性强抑制活性的黄嘌呤氧化酶抑制剂, 并且由于在体内试验中显示出强而持久的降低血尿酸值的作用, 而是对于血尿酸过多和由其引起的痛风有效的适用药物。预期它们是极其安全的血尿酸过多和痛风的治疗药物, 与服用常规的次黄嘌呤类治疗血尿酸过多和痛风的药物时看到的相比, 它产生的副作用如过敏性症状 (例如皮疹、荨麻疹等) 或肾及肝部疾病较轻。此外, 本发明化合物预期可很好地作为例如血尿酸过多和痛风等疾病的治疗药物, 它显示出每天只需服用一次的长效作用。

本发明化合物可用于治疗和预防由与器官和组织内生成活性氧有关的各种失调引起的疾病。例如, 它可以用于与各种器官内由活性氧生成造成的缺血性灌注障碍有关的疾病。具体的实例包括心肌梗塞, 脑梗塞, 肺血栓形成, 肾和肝缺血性器官病, 以及与很可能会产生暂时性缺血状态的经皮和经子宫颈的冠状动脉成形术、血管分流术或器官移植术有关的手术后或治疗后病况恶化。

此外, 本发明化合物快速地迁移到血中。但是, 它不容易代谢, 并显示高的生物利用率。本发明化合物对光和热稳定, 并具有优异的物理性质。

本发明是以在日本提交的专利申请 284479/1996、55786/1997 和 261305/1997 为基础, 这些申请的内容并入本申请中作为参考。