



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 103649093 B

(45)授权公告日 2017.07.07

(21)申请号 201280033572.9

(22)申请日 2012.05.02

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 103649093 A

(43)申请公布日 2014.03.19

(30)优先权数据
102011075399.0 2011.05.06 DE
102012200356.8 2012.01.11 DE

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2014.01.06

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2012/058046 2012.05.02

(87)PCT国际申请的公布数据
W02012/152629 DE 2012.11.15

(73)专利权人 拜耳知识产权有限责任公司
地址 德国蒙海姆
专利权人 拜耳药业股份公司

(72)发明人 M·福尔曼
约翰尼斯-彼得·施塔施

G·雷德利克 N·格里布诺
D·郎 F·旺德 李民坚

(74)专利代理机构 北京北翔知识产权代理有限公司 11285
代理人 孙占华 张广育

(51)Int.Cl.
C07D 487/04(2006.01)
A61K 31/519(2006.01)
A61K 31/5365(2006.01)

(56)对比文件
WO 2010/065275 A1,2010.06.10,
CN 1317005 A,2001.10.10,
Frank Wunder et al..A cell-based cGMP
assay useful for ultra-high-throughput
screening and identification of
modulators of the nitric oxide/cGMP
pathway.《ANALYTICAL BIOCHEMISTRY》.2005,第
339卷(第1期),104-112.

审查员 张英姝

权利要求书5页 说明书66页

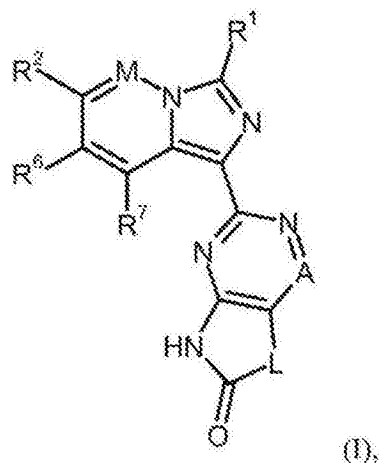
(54)发明名称

取代的咪唑并吡啶和咪唑并哒嗪及其用途

(57)摘要

本发明涉及新的取代的咪唑并吡啶和咪唑并哒嗪,涉及其制备方法,涉及其单独或结合的用于治疗 and/或预防疾病的用途,以及涉及其用于制备治疗和/或预防疾病(特别是用于治疗 and/或预防心血管疾病)的药剂的用途。

1. 式 (I) 的化合物及其盐,



其中

A 为氮,

L 为 $\#-CR^{4A}R^{4B}-(CR^{5A}R^{5B})_p-##$ 基团

其中

为与羰基的连接位点,

为与三嗪环的连接点,

p 为 0,

R^{4A} 为 (C₁-C₄)-烷基,

R^{4B} 为 (C₁-C₆)-烷基,

M 为 CH 或 N,

R^1 为 (C₁-C₆)-烷基或苄基,

其中 (C₁-C₆)-烷基被选自二氟甲基和三氟甲基的取代基取代,

其中苄基被 1 至 3 个氟取代基取代,

R^2 为氢或卤素,

R^6 为氢,

R^7 为氢。

2. 权利要求 1 所述的式 (I) 的化合物以及其盐, 其中

A 为氮,

L 为 $\#-CR^{4A}R^{4B}-(CR^{5A}R^{5B})_p-##$ 基团

其中

为与羰基的连接位点,

为与三嗪环的连接点,

p 为 0,

R^{4A} 为甲基、乙基,

R^{4B} 为 (C₁-C₄)-烷基,

M 为 CH 或 N,

R^1 为 3,3,4,4,4-五氟丁-1-基或苄基,

其中苄基被 1 至 3 个氟取代基取代,

R^2 为氢、氟或氯,

R^6 为氢,

R^7 代表氢。

3. 权利要求1或2所述的式(I)的化合物以及其盐,其中
A为氮,

L为 $\#-CR^{4A}R^{4B}-(CR^{5A}R^{5B})_p-##$ 基团

其中

$\#$ 为与羰基的连接位点,

$##$ 为与三嗪环的连接点,

p为0,

R^{4A} 为甲基、乙基,

R^{4B} 为甲基、乙基,

M为CH或N,

R^1 为3,3,4,4,4-五氟丁-1-基或苄基,

其中苄基被1至3个氟取代基取代,

R^2 为氟或氯,条件是M为CH,

或者

R^2 为氢,条件是M为N,

R^6 为氢,

R^7 代表氢。

4. 权利要求1或2所述的式(I)的化合物以及其盐,其中
A为氮,

L为 $\#-CR^{4A}R^{4B}-(CR^{5A}R^{5B})_p-##$ 基团

其中

$\#$ 为与羰基的连接位点,

$##$ 为与三嗪环的连接点,

p为0,

R^{4A} 为甲基,

R^{4B} 为甲基,

M为CH或N,

R^1 为3,3,4,4,4-五氟丁-1-基或苄基,

其中苄基被1至3个氟取代基取代,

R^2 为氟或氯,条件是M为CH,

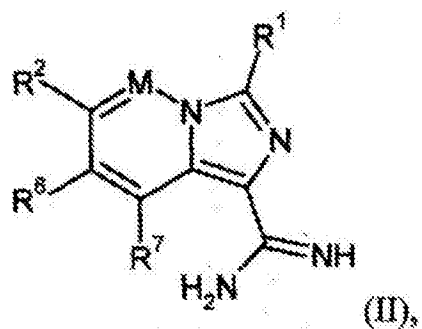
或者

R^2 为氢,条件是M为N,

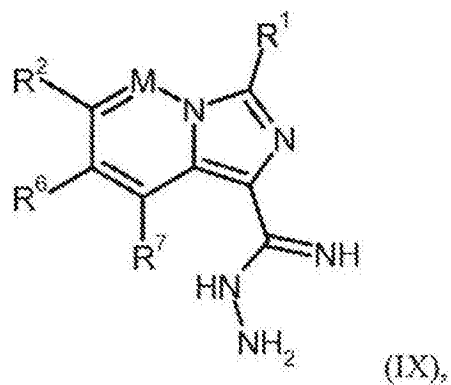
R^6 为氢,

R^7 代表氢。

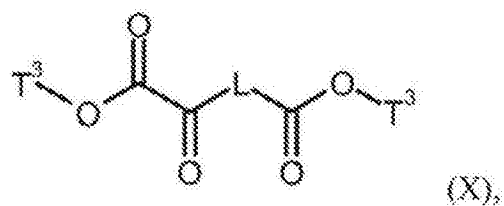
5. 一种制备如权利要求1至4中任一项所定义的式(I)的化合物的方法,特征在于
将式(II)的化合物



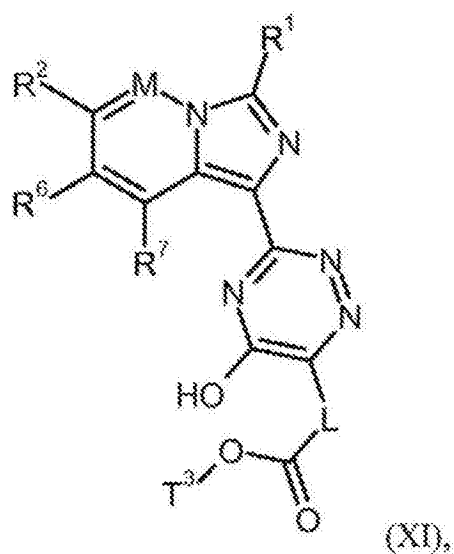
其中M、R¹、R²、R⁶和R⁷各自具有权利要求1至4中任一项给出的含义，
在惰性溶剂中和在适合的碱的存在下与水合肼反应得到式(IX)的化合物



其中M、R¹、R²、R⁶和R⁷各自具有权利要求1至4中任一项给出的含义，
然后将式(IX)的化合物在惰性溶剂中与式(X)的化合物反应得到式(XI)的化合物



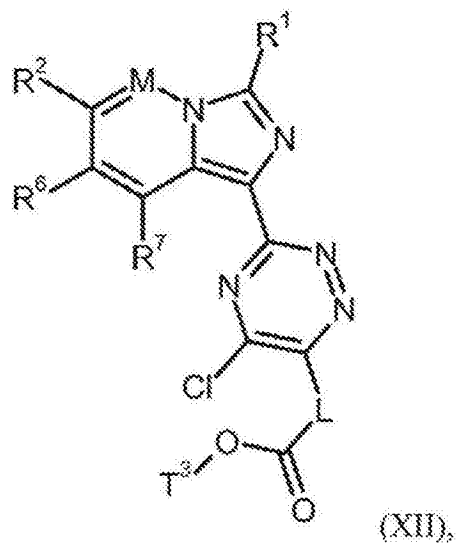
其中L具有权利要求1至4中任一项给出的含义且
T³为(C₁-C₄)-烷基



其中M、L、R¹、R²、R⁶和R⁷各自具有权利要求1至4中任一项给出的含义，并且T³为(C₁-C₄)-

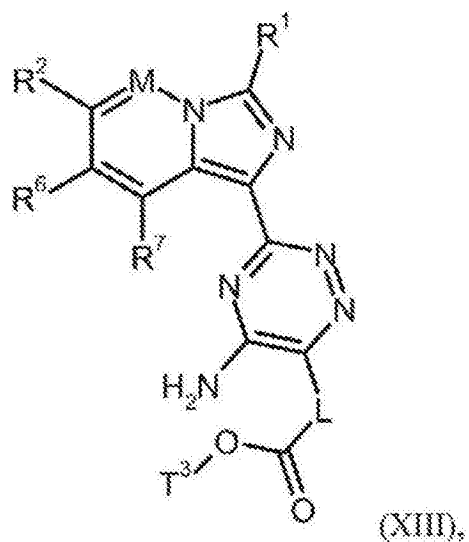
烷基，

然后将式 (XI) 的化合物转化为式 (XII) 的化合物



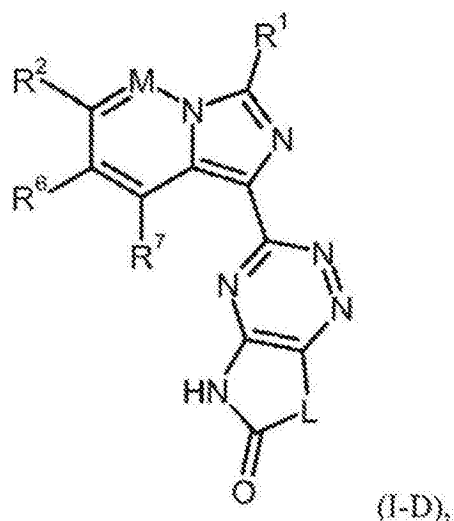
其中M、L、R¹、R²、R⁶和R⁷各自具有权利要求1至4中任一项给出的含义，并且T³为(C₁-C₄)-烷基，

然后将式 (XII) 的化合物直接与氨反应得到式 (XIII) 的化合物



其中M、L、R¹、R²、R⁶和R⁷各自具有权利要求1至4中任一项给出的含义，并且T³为(C₁-C₄)-烷基，

最后将式 (XIII) 的化合物在惰性溶剂中并任选地在适合的碱的存在下环化得到式 (I-D) 的化合物



其中M、L、R¹、R²、R⁶和R⁷各自具有权利要求1至4中任一项给出的含义，
如果合适，将所得的式(I-D)的化合物用适合的酸或碱转化为其盐。

6. 如权利要求1至4中任一项所定义的式(I)的化合物用于制备治疗和/或预防心力衰竭、心绞痛、高血压、肺高血压、缺血、血管病症、肾功能衰竭、血栓栓塞性病症、纤维化病症和动脉硬化的药剂的用途。

7. 一种药剂，其包含如权利要求1至4中任一项所定义的式(I)的化合物以及惰性的、非毒性的、药学上合适的赋形剂。

8. 一种药剂，其包含如权利要求1至4中任一项所定义的式(I)的化合物以及其他选自以下的活性化合物：有机硝酸酯、NO供体、cGMP-PDE抑制剂、抗血栓试剂、降血压试剂及脂质代谢调节试剂。

取代的咪唑并吡啶和咪唑并哒嗪及其用途

[0001] 本发明涉及新的取代的咪唑并吡啶和咪唑并哒嗪,涉及其制备方法,涉及其单独或结合用于治疗 and/或预防疾病的用途,以及涉及其制备用于治疗 and/或预防疾病——特别是用于治疗 and/或预防心血管障碍——的药剂的用途。

[0002] 哺乳动物细胞中最重要的细胞传递系统之一是环鸟苷一磷酸(cGMP)。其与一氧化氮(NO)一起形成NO/cGMP系统,一氧化氮是由内皮释放并且传递激素和机械信号。鸟苷酸环化酶催化由鸟苷三磷酸(GTP)生物合成cGMP。目前已知的该家族的代表可以根据结构特征或根据配体类型分为两组:可由利钠肽激发的颗粒状鸟苷酸环化酶和可由NO激发的可溶性鸟苷酸环化酶。所述可溶性鸟苷酸环化酶由两个亚基构成,并且极有可能每个异源二聚体包含一个血红素,其是调节位点的一部分。这对于活化机制来说是极端重要的。NO能够结合至血红素的铁原子并因此显著增加所述酶的活性。相比之下,不含血红素的制剂不能被NO所激发。一氧化碳(CO)也能够结合至血红素的中心铁原子,但是CO的激发作用明显小于NO的激发作用。

[0003] 通过形成cGMP,以及由于因而对磷酸二酯酶、铁通道和蛋白激酶的调节,鸟苷酸环化酶在多种生理过程中起到重要作用,特别是在平滑肌细胞的舒张和增殖中,在血小板凝集和血小板粘附中和在神经元信号传递中,以及在基于对上述过程的中断的病症中。在病理生理条件下,NO/cGMP系统可以受到抑制,这可导致例如高血压、血小板激活、增加的细胞增殖、内皮功能障碍、动脉硬化、心绞痛、心力衰竭、心肌梗死、形成血栓、中风和性功能障碍。

[0004] 由于可预期的高效率和低水平的副作用,用于这类病症的可能的NO非依赖性治疗(通过靶向生物体内cGMP信号途径的影响)是一种有前景的方法。

[0005] 对可溶性鸟苷酸环化酶的治疗性激发作用目前已专门使用诸如有机硝酸酯的化合物来实现,所述化合物的作用是基于NO。NO是由生物转化形成,并且通过攻击血红素的中心铁原子来活化可溶性鸟苷酸环化酶。除了所述副作用外,耐受性的发展也是该治疗模式的关键缺点之一。

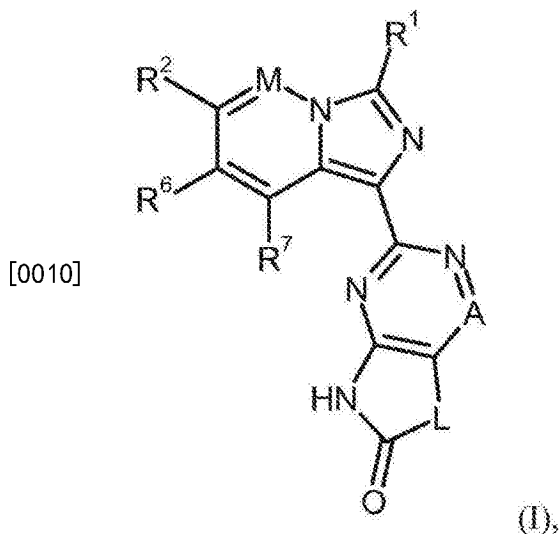
[0006] 近年来,已经记载了一些直接激发可溶性鸟苷酸环化酶,即不预先释放NO的物质,例如3-(5'-羟甲基-2'-呋喃基)-1-苄基吡唑[YC-1;Wu et al.,Blood84(1994),4226;Mülsch et al.,Brit.J.Pharmacol.120(1997),681]、脂肪酸[Goldberg et al.,J.Biol.Chem.252(1977),1279]、二苯基六氟磷酸碘鎓盐[Pettibone et al.,Eur.J.Pharmacol.116(1985),307]、异甘草素[Yu et al.,Brit.J.Pharmacol.114(1995),1587]和各种取代的吡唑衍生物(W098/16223)。

[0007] 作为可溶性鸟苷酸环化酶的刺激剂,W000/06569公开了稠合的吡唑衍生物,并且W003/095451公开了氨基甲酸酯取代的3-嘧啶基吡唑并吡啶。W02008/031513记载了例如取代的咪唑并吡啶和咪唑并嘧啶作为可溶性鸟苷酸环化酶的刺激物。W02010/065275和W02011/149921公开了作为sGC活化剂的含有咪唑并吡啶和咪唑并嘧啶取代基的4-氨基-5,5-二甲基-5,7,二氢-6H-吡咯并[2,3-d]嘧啶酮。

[0008] 本发明的一个目标是提供可作为可溶性鸟苷酸环化酶的刺激剂并且与现有技术

已知化合物相比具有相同或改进的治疗特性的新物质,例如在它们的体内性质方面,如它们的药物代谢动力学和药效学情况和/或它们的代谢特性和/或它们的剂量-活性关系。

[0009] 本发明提供通式(I)的化合物及其N-氧化物、盐、溶剂合物、所述N-氧化物的盐以及所述N-氧化物和盐的溶剂合物,



[0011] 其中

[0012] A为氮或CR³,

[0013] 其中

[0014] R³为氢、氘、卤素、二氟甲基、三氟甲基、(C₁-C₄)-烷基、(C₂-C₄)-烯基、(C₂-C₄)-炔基、环丙基、环丁基、羟基、苯基或者5或6元杂芳基,其中(C₁-C₄)-烷基、(C₂-C₄)-烯基、(C₂-C₄)-炔基、苯基以及5或6元杂芳基可被1至3个取代基取代,所述取代基彼此独立地选自氟、二氟甲基、三氟甲基、(C₁-C₄)-烷基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、(C₁-C₄)-烷氧基、(C₁-C₄)-烷氧基羰基、环丙基和环丁基,

[0015] L为#-CR^{4A}R^{4B}-(CR^{5A}R^{5B})_p-##基团

[0016] 其中

[0017] #为与羰基的连接位点,

[0018] ##为与嘧啶或三嗪环的连接点,

[0019] p为0、1或2,

[0020] R^{4A}为氢、氟、(C₁-C₄)-烷基、羟基或氨基,其中(C₁-C₄)-烷基可被1至3个取代基取代,所述取代基彼此独立地选自氟、三氟甲基、羟基、羟基羰基、(C₁-C₄)-烷氧基羰基和氨基,

[0021] R^{4B}为氢、氟、二氟甲基、三氟甲基、(C₁-C₆)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基羰基氨基、氰基、(C₃-C₇)-环烷基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、苯基或式-Q-R⁸的基团,其中(C₁-C₆)-烷基可被1至3个取代基取代,所述取代基彼此独立地选自氟、氰基、三氟甲基、(C₃-C₇)-环烷基、羟基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、(C₁-C₄)-烷氧基、羟基羰基、(C₁-C₄)-烷氧基羰基和氨基,

[0022] 并且其中

[0023] Q为一个键或(C₁-C₄)-亚烷基,

[0024] R⁸为-(C=O)_r-OR⁹、-(C=O)_r-NR⁹R¹⁰、-C(=S)-NR⁹R¹⁰、-NR⁹-(C=O)-R¹²、-NR⁹-(C=O)-

$\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{NR}^9-\text{SO}_2-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{NR}^9-\text{SO}_2-\text{R}^{12}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_s-\text{R}^{12}$ 、 $-\text{SO}_2-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、4至7元杂环基、苯基或5或6元杂芳基，

[0025] 其中

[0026] r 为0或1，

[0027] s 为0、1或2，

[0028] R^9 、 R^{10} 和 R^{11} 彼此独立地各自为氢、 (C_1-C_6) -烷基、 (C_3-C_8) -环烷基、4至7元杂环基、苯基或5或6元杂芳基，

[0029] 或者

[0030] R^9 和 R^{10} 与它们各自连接的原子一起形成4至7元杂环，其中所述4至7元杂环本身可被1或2个取代基取代，所述取代基彼此独立地选自氰基、三氟甲基、 (C_1-C_6) -烷基、羟基、氧代(oxo)、 (C_1-C_6) -烷氧基、三氟甲氧基、 (C_1-C_6) -烷氧基羰基、氨基、单- (C_1-C_6) -烷基氨基和二- (C_1-C_6) -烷基氨基，

[0031] 或者

[0032] R^{10} 和 R^{11} 与它们各自连接的原子一起形成4至7元杂环，其中所述4至7元杂环本身可被1或2个取代基取代，所述取代基彼此独立地选自氰基、三氟甲基、 (C_1-C_6) -烷基、羟基、氧代、 (C_1-C_6) -烷氧基、三氟甲氧基、 (C_1-C_6) -烷氧基羰基、氨基、单- (C_1-C_6) -烷基氨基和二- (C_1-C_6) -烷基氨基，

[0033] R^{12} 为 (C_1-C_6) -烷基或 (C_3-C_7) -环烷基，

[0034] 或者

[0035] R^9 和 R^{12} 与它们各自连接的原子一起形成4至7元杂环，其中所述4至7元杂环本身可被1或2个取代基取代，所述取代基彼此独立地选自氰基、三氟甲基、 (C_1-C_6) -烷基、羟基、氧代、 (C_1-C_6) -烷氧基、三氟甲氧基、 (C_1-C_6) -烷氧基羰基、氨基、单- (C_1-C_6) -烷基氨基和二- (C_1-C_6) -烷基氨基，

[0036] 并且

[0037] 其中4至7元杂环基、苯基和5或6元杂芳基本身可被1至3个取代基取代，所述取代基彼此独立地选自卤素、氰基、二氟甲基、三氟甲基、 (C_1-C_6) -烷基、 (C_3-C_7) -环烷基、羟基、氧代、硫代(thioxo)和 (C_1-C_4) -烷氧基，

[0038] 并且除非另外说明，其中上述 (C_1-C_4) -烷基、 (C_1-C_6) -烷基、 (C_3-C_8) -环烷基和4至7元杂环基可彼此独立地各自额外被1至3个取代基取代，所述取代基彼此独立地选自氟、二氟甲基、三氟甲基、 (C_1-C_6) -烷基、 (C_3-C_7) -环烷基、羟基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、 (C_1-C_4) -烷氧基、羟基羰基、 (C_1-C_4) -烷氧基羰基、氨基、苯基、4至7元杂环基和5或6元杂芳基，

[0039] 或者

[0040] R^{4A} 和 R^{4B} 与它们连接的碳原子一起形成 (C_2-C_4) -烯基、氧代基团、3至6元碳环或4至7元杂环，

[0041] 其中所述3至6元碳环和所述4至7元杂环可被1或2个取代基取代，所述取代基彼此独立地选自氟和 (C_1-C_4) -烷基，

[0042] R^{5A} 为氢、氟、 (C_1-C_4) -烷基、 (C_1-C_4) -烷氧基羰基或羟基，

[0043] R^{5B} 为氢、氟、 (C_1-C_4) -烷基或三氟甲基，

[0044] M 为CH或N，

- [0045] R^1 为(C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₈)-环烷基甲基、苄基或5或6元杂芳基甲基，
- [0046] 其中(C₁-C₆)-烷基被选自二氟甲基和三氟甲基的取代基取代，
- [0047] 其中(C₁-C₆)-烷基可被1至3个氟取代基取代，
- [0048] 其中(C₃-C₈)-环烷基甲基可被1或2个取代基取代，所述取代基彼此独立地选自氟、甲基和甲氧基，
- [0049] 其中苄基被1至3个氟取代基取代，
- [0050] 并且
- [0051] 其中5和6元杂芳基甲基可被1或2个氟取代基取代，
- [0052] R^2 为氢、氰基、卤素、二氟甲基、三氟甲基、(C₁-C₄)-烷基或(C₃-C₇)-环烷基，
- [0053] R^6 为氢、氰基、卤素、二氟甲基、三氟甲基、(C₁-C₄)-烷基或(C₃-C₇)-环烷基，
- [0054] R^7 为氢、氰基、二氟甲基、三氟甲基、(C₁-C₄)-烷基或(C₃-C₇)-环烷基。
- [0055] 本发明的化合物是式(I)的化合物及其盐、溶剂合物及所述盐的溶剂合物，由下述式的式(I)所涵盖的化合物及其盐、溶剂合物及所述盐的溶剂合物，以及由下文作为实施方案提及的式(I)所涵盖的化合物及其盐、溶剂合物及所述盐的溶剂合物，条件是所述由下述式(I)所涵盖的化合物并非已经为盐、溶剂合物及所述盐的溶剂合物。
- [0056] 本发明的化合物还可为式(I)的化合物的N-氧化物及其盐、溶剂合物以及所述盐的溶剂合物。
- [0057] 在本发明上下文中的优选的盐为本发明化合物的生理上可接受的盐。还包括不仅本身适于药物用途还可用于例如本发明化合物的分离或纯化的盐。
- [0058] 本发明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。
- [0059] 本发明化合物的生理上可接受的盐还包括常规碱的盐，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)以及来自氨或含有1至16个碳原子的有机胺的铵盐，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。
- [0060] 在本发明上下文中，溶剂合物指的是本发明化合物的以下形式：其(固态或液态)通过与溶剂分子配位而形成络合物。水合物是与水配位的具体形式的溶剂合物。在本发明上下文中，优选的溶剂合物为水合物。
- [0061] 本发明的化合物根据其结构可以不同的立体异构体形式存在，即以构型异构体形式或还可任选地作为构象异构体(对映异构体和/或非对映异构体，包括阻转异构体的情况)。因此，本发明包括对映异构体和非对映异构体以及其各自的混合物。可用已知方式从所述对映异构体和/或非对映异构体的混合物中分离出立体异构上同质的成分；为此，优选使用色谱法，特别是非手性相或手性相上的HPLC色谱法。
- [0062] 当本发明的化合物可以互变异构体的形式存在时，本发明包括所有的互变异构体形式。
- [0063] 本发明还包括本发明的化合物的所有适合的同位素变体。在本文中，本发明化合

物的同位素变体应被理解为意指如下的化合物:其中在本发明化合物内的至少一个原子被交换为具有相同原子序数的另一原子,但是该另一原子具有与在自然界中通常或主要存在的原子质量相比不同的原子质量。可纳入本发明化合物的同位素的实例为氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯、溴和碘的同位素,例如 ^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 。本发明化合物的特定同位素变体,例如,特别是其中已纳入一种或多种放射性同位素的同位素变体,可有益于例如研究作用机制或体内的活性化合物分布;由于相对容易的可制备性和检测性,用 ^3H 或 ^{14}C 同位素标记的化合物特别适于此目的。此外,同位素(例如氘)的纳入——由于所得化合物的更高的代谢稳定性——可产生特定的治疗性益处,例如延长体内半衰期或减少需要的活性剂量;因此,在一些情况下,对本发明的化合物的此类修饰也构成本发明的优选实施方案。本发明化合物的同位素变体可通过本领域技术人员已知的方法——例如通过下文描述的方法以及在工作实施例中描述的方法——通过使用对各自反应物和/或起始化合物的相应同位素修饰来制备。

[0064] 此外,本发明还包括本发明化合物的前药。本文的术语“前药”表示如下的化合物:其本身可有生物学活性或无活性,但是其在体内停留过程中可被转化为(例如通过代谢或水解)本发明的化合物。

[0065] 在可代表L的基团的式中,由符号#或##标记的线的端点不代表碳原子或 CH_2 基团,而是连接至L所连接的各原子的键的一部分。

[0066] 式(I-1)的化合物构成式(I)的化合物的亚组,其中 R^6 和 R^7 为氢。

[0067] 在本发明的上下文中,除非另外说明,取代基各自定义如下:

[0068] 在本发明的上下文中,烷基代表在每种情况下具有指定碳原子数的直链或支链烷基基团。可举例并优选提及以下基团:甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、1-甲基丙基、叔丁基、正戊基、异戊基、1-乙基丙基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-甲基戊基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、3,3-二甲基丁基、1-乙基丁基和2-乙基丁基。

[0069] 在本发明的上下文中的环烷基或碳环为在每种情况下具有指定碳原子数的单环饱和烷基基团。可举例并优选提及以下基团:环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基。

[0070] 在本发明上下文的亚烷基为具有1至4个碳原子的直链或支链二价烷基基团。可举例并优选提及以下基团:亚甲基、乙烷-1,2-二基、乙烷-1,1-二基、丙烷-1,3-二基、丙烷-1,1-二基、丙烷-1,2-二基、丙烷-2,2-二基、丁烷-1,4-二基、丁烷-1,2-二基、丁烷-1,3-二基和丁烷-2,3-二基。

[0071] 在本发明的上下文中的烯基为具有2至4个碳原子和一个双键的直链或支链烯基基团。可举例并优选提及以下基团:乙烯基、烯丙基、异丙烯基和正丁-2-烯-1-基。

[0072] 在本发明的上下文中的炔基为具有2至4个碳原子和一个三键的直链或支链炔基基团。可举例并优选提及以下基团:乙炔基、正丙-1-炔-1-基、正丙-2-炔-1-基、正丁-2-炔-1-基和正丁-3-炔-1-基。

[0073] 在本发明的上下文中的烷氧基为具有1至6个碳原子或1至4个碳原子的直链或支链烷氧基基团。可举例提及以下基团:甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、1-甲基丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基、异戊氧基、1-乙基丙氧基、1-甲基丁氧基、2-甲基丁氧基、3-甲基丁氧基和正己氧基。优选具有1至4个碳原子的直链或支链烷氧基基团。可举

例并优选提及以下基团：甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、1-甲基丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基。

[0074] 在本发明的上下文中的烷氧基羰基为直链或支链烷氧基基团，其具有1至6个或1至4个碳原子以及一个连接至氧的羰基。可举例并优选提及以下基团：甲氧基羰基、乙氧基羰基、正丙氧基羰基、异丙氧基羰基和叔丁氧基羰基。

[0075] 在本发明的上下文中的烷氧基羰基氨基为具有直链或支链烷氧基羰基取代基的氨基基团，所述取代基在烷基链中含有1至4个碳原子并且经由羰基连接至氮原子。可举例并优选提及以下基团：甲氧基羰基氨基、乙氧基羰基氨基、丙氧基羰基氨基、正丁氧基羰基氨基、异丁氧基羰基氨基和叔丁氧基羰基氨基。

[0076] 在本发明的上下文中的单烷基氨基为具有含1至6个碳原子的直链或支链烷基取代基的氨基基团。可举例并优选提及以下基团：甲基氨基、乙基氨基、正丙基氨基、异丙基氨基和叔丁基氨基。

[0077] 在本发明的上下文中的二烷基氨基为具有两个相同或不同的直链或支链烷基取代基的氨基基团，所述烷基取代基各自具有1至6个碳原子。可举例并优选提及以下基团：N，N-二甲基氨基、N，N-二乙基氨基、N-乙基-N-甲基氨基、N-甲基-N-正丙基氨基、N-异丙基-N-正丙基氨基、N-叔丁基-N-甲基氨基、N-乙基-N-正戊基氨基和N-正己基-N-甲基氨基。

[0078] 在本发明的上下文中的杂环基或杂环为饱和杂环，其总共具有4至7个环原子且含有1个或2个选自N、O、S、SO和SO₂的环杂原子。可举例提及以下基团：氮杂环丁基、氧杂环丁基、吡咯烷基、吡唑啉基、咪唑啉基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基、四氢吡喃基、吗啉基、硫代吗啉基和二氧化硫代吗啉基。优选氮杂环丁基、氧杂环丁基、吡咯烷基、四氢呋喃基、哌啶基、四氢吡喃基和吗啉基。

[0079] 在本发明的上下文中的5或6元杂芳基为单环芳族杂环（杂芳族），其具有总共5或6个环原子、含有最多至3个相同或不同的选自N、O和S的环杂原子并且通过环碳原子或任选通过环氮原子连接。可举例并优选以下基团：呋喃基、吡咯基、噻吩基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、异噻唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基和三嗪基。优选吡唑基、噁唑基、噻唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡啶基和嘧啶基。

[0080] 在本发明的上下文中的卤素为氟、氯、溴和碘。优选溴和碘。

[0081] 在本发明的上下文中的氧代基团为通过双键与碳原子连接的氧原子。

[0082] 在本发明的上下文中的硫代基团为通过双键与碳原子连接的硫原子。

[0083] 除非另有具体说明，当本发明化合物中的基团被取代时，所述基团可被单取代或多取代。在本发明上下文中，出现超过一次的所有基团都是彼此独立定义的。优选1个、2个或3个相同或不同的取代基的取代。

[0084] 在本发明的上下文中，术语“治疗(treatment或treating)”包括抑制、延迟、阻碍、缓和、减弱、限制、减轻、阻止、抵御或治愈疾病、病症、障碍、损伤或健康问题，或者这类状态和/或这类状态的症状的发生、病程或进展。术语“疗法(therapy)”在本文中应被理解为与术语“治疗”同义。

[0085] 在本发明的上下文中，术语“预防(prevention)”、“预防(prophylaxis)”或“防止(preclusion)”作为同义词使用，并且是指避免或减小以下风险：感染、经历、患有或具有疾

病、病症、障碍、损伤或健康问题,或者这类状态和/或这类状态的症状的发生或进展。

[0086] 疾病、病症、障碍、损伤或健康问题的治疗或预防可以是部分的或完全的。

[0087] 在本发明的上下文中,优选以下的式(I)的化合物及其盐、溶剂合物以及所述盐的溶剂合物,其中

[0088] A为氮或 CR^3 ,

[0089] 其中

[0090] R^3 为氢、氘、氟、碘、二氟甲基、三氟甲基、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -烷基、

[0091] 乙烯基、烯丙基、乙炔基、环丙基、环丁基、羟基、吡唑基或吡啶基,

[0092] 其中 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -烷基、乙烯基、烯丙基、乙炔基和吡啶基可被1或2个取代基取代,所述取代基彼此独立地选自甲基、环丙基和环丁基,

[0093] L为 $\#-\text{CR}^{4\text{A}}\text{R}^{4\text{B}}-(\text{CR}^{5\text{A}}\text{R}^{5\text{B}})_p-\##$ 基团

[0094] 其中

[0095] $\#$ 为与羰基的连接位点,

[0096] $\##$ 为与嘧啶或三嗪环的连接点,

[0097] p 为0或1,

[0098] $\text{R}^{4\text{A}}$ 为氢、氟、甲基、乙基、羟基或氨基,

[0099] $\text{R}^{4\text{B}}$ 为氢、氟、二氟甲基、三氟甲基、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -烷基、甲氧基羰基氨基、氰基、环丙基、环丁基、环戊基、苯基或式 $-\text{Q}-\text{R}^8$ 的基团,

[0100] 其中 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -烷基可被1至3个取代基取代,所述取代基彼此独立地选自氟、氰基、三氟甲基、环丙基、环丁基、环戊基、羟基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、甲氧基、乙氧基、羟基羰基、甲氧基羰基、乙氧基羰基和氨基,

[0101] 并且其中

[0102] Q为一个键或亚甲基,

[0103] R^8 为 $-(\text{C}=\text{O})_r-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(=\text{S})-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、噁二唑酮基、噁二唑硫酮基(oxadiazolthionyl)、苯基、噁唑基、噻唑基、吡唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡啶基、嘧啶基或吡嗪基,

[0104] 其中

[0105] r 为0或1,

[0106] R^9 和 R^{10} 各自彼此独立地为氢、甲基、乙基、异丙基、环丙基、环丁基、环戊基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、四氢呋喃基、吡咯烷基、四氢吡喃基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、苯基、吡唑基或吡啶基,

[0107] 其中甲基、乙基和异丙基可额外被1或2个取代基取代,所述取代基彼此独立地选自氟、二氟甲基、三氟甲基、环丙基、环丁基、环戊基、羟基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、甲氧基、乙氧基、羟基羰基、甲氧基羰基、乙氧基羰基和氨基,

[0108] 并且

[0109] 其中噁二唑酮基、噁二唑硫酮基、苯基、噁唑基、噻唑基、吡唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡啶基、嘧啶基和吡嗪基本身可被1或2个取代基取代,所述取代基彼此独立地选自氟、氯、氰基、二氟甲基、三氟甲基、甲基、乙基、异丙基、2,2,2-三氟乙基、1,1,2,2,2-五氟乙基、环丙基、环丁基、环丙基甲基、环丁基甲基、羟基、甲氧基和乙氧基,

[0110] 或者

[0111] R^{4A} 和 R^{4B} 与它们连接的碳原子一起形成环丙基、环丁基、环戊基、氮杂环丁基、四氢呋喃基、吡咯烷基或四氢吡喃基环,其中所述环丙基、环丁基、环戊基、氮杂环丁基、四氢呋喃基、吡咯烷基和四氢吡喃基环可被1或2个取代基取代,所述取代基彼此独立地选自氟和甲基,

[0112] R^{5A} 为氢、氟、甲基、乙基或羟基,

[0113] R^{5B} 为氢、氟、甲基、乙基或三氟甲基,

[0114] M代表CH或N,

[0115] R^1 为3,3,3-三氟丙-1-基、2,2,3,3,3-五氟丙-1-基、4,4,4-三氟丁-1-基、3,3,4,4-四氟丁-1-基、3,3,4,4,4-五氟丁-1-基、 (C_3-C_6) -环烷基甲基、苄基、噻吩基甲基、吡啶基甲基、嘧啶基甲基、吡嗪基甲基或哒嗪基甲基,

[0116] 其中苄基被1至3个氟取代基取代,

[0117] 并且

[0118] 其中 (C_3-C_6) -环烷基甲基、噻吩基甲基、吡啶基甲基、嘧啶基甲基、吡嗪基甲基和哒嗪基甲基可被1或2个氟取代基取代,

[0119] R^2 为氢、氟或氯,

[0120] R^6 为氢、氟、氯或甲基,

[0121] R^7 为氢或甲基。

[0122] 在本发明的上下文中,优选以下的式(I)的化合物及其盐、溶剂合物以及所述盐的溶剂合物,其中

[0123] A为氮或 CR^3 ,

[0124] 其中

[0125] R^3 为氢,

[0126] L为 $\#-CR^{4A}R^{4B}-(CR^{5A}R^{5B})_p-##$ 基团

[0127] 其中

[0128] #为与羰基的连接位点,

[0129] ##为与嘧啶或三嗪环的连接点,

[0130] p为0,

[0131] R^{4A} 为氢、氟、甲基、乙基、羟基或氨基,

[0132] R^{4B} 为氢、氟、二氟甲基、三氟甲基、甲基、乙基、甲氧基羰基氨基、环丙基、环丁基、环戊基或式-Q- R^8 的基团,

[0133] 其中甲基和乙基可被1至3个取代基取代,所述取代基彼此独立地选自氟、氰基、三氟甲基、环丙基、环丁基、羟基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、甲氧基、乙氧基、羟基羰基、甲氧基羰基、乙氧基羰基和氨基,

[0134] 并且其中

[0135] Q为一个键,

[0136] R^8 为 $-(C=O)_r-NR^9R^{10}$ 、苯基、噻唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基或嘧啶基,

[0137] 其中

[0138] r为1,

[0139] R^9 和 R^{10} 彼此独立地各自为氢或环丙基，

[0140] 并且

[0141] 其中苯基、噻唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基和嘧啶基本身可被1或2个取代基取代，所述取代基彼此独立地选自氟、二氟甲基、三氟甲基、甲基、乙基、异丙基、2,2,2-三氟乙基、1,1,2,2,2-五氟乙基、环丙基、环丁基、环丙基甲基和环丁基甲基，

[0142] 或者

[0143] R^{4A} 和 R^{4B} 与它们连接的碳原子一起形成环丙基、环丁基、环戊基、氮杂环丁基、四氢呋喃基、吡咯烷基或四氢吡喃基环，其中所述环丙基、环丁基、环戊基、氮杂环丁基、四氢呋喃基、吡咯烷基和四氢吡喃基环可被1或2个取代基取代，所述取代基彼此独立地选自氟和甲基，

[0144] M为CH或N，

[0145] R^1 为4,4,4-三氟丁-1-基、3,3,4,4-四氟丁-1-基、3,3,4,4,4-五氟丁-1-

[0146] 基或苄基，

[0147] 其中苄基被1至3个氟取代基取代，

[0148] R^2 为氟或氯，条件是M为CH，

[0149] 或者

[0150] R^2 为氢，条件是M为N，

[0151] R^6 为氢，

[0152] R^7 代表氢。

[0153] 在本发明的上下文中，特别优选以下的式(I)的化合物以及其盐、其溶剂合物以及所述盐的溶剂合物，其中

[0154] A为氮或 CR^3 ，

[0155] 其中

[0156] R^3 代表氢，

[0157] L为 $\#-CR^{4A}R^{4B}-(CR^{5A}R^{5B})_p-##$ 基团

[0158] 其中

[0159] $\#$ 为与羰基的连接位点，

[0160] $##$ 为与嘧啶或三嗪环的连接点，

[0161] p为0，

[0162] R^{4A} 为氢、氟、甲基或羟基，

[0163] R^{4B} 为氢、氟、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基或甲基，

[0164] M为CH或N，

[0165] R^1 为4,4,4-三氟丁-1-基、3,3,4,4-四氟丁-1-基、3,3,4,4,4-五氟丁-1-基或苄基，

[0166] 其中苄基被1至3个氟取代基取代，

[0167] R^2 为氟或氯，条件是M为CH，

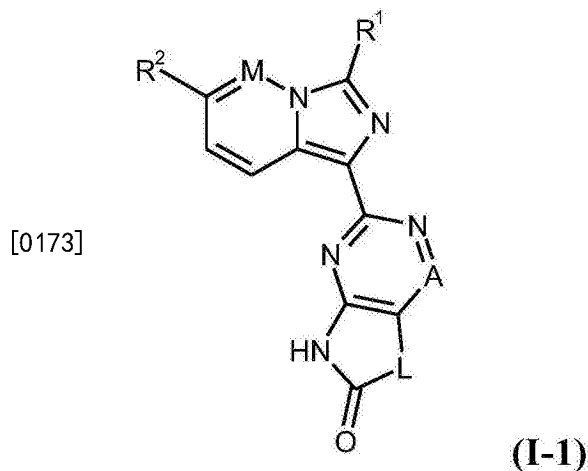
[0168] 或者

[0169] R^2 为氢，条件是M为N，

[0170] R^6 为氢，

[0171] R^7 代表氢。

[0172] 在本发明的上下文中,优选以下的式(I-1)的化合物及其N-氧化物、盐、溶剂合物、所述N-氧化物的盐以及所述N-氧化物和盐的溶剂合物,其中



[0174] 其中

[0175] A为氮或 CR^3 ,

[0176] 其中

[0177] R^3 为氢、氘、氟、二氟甲基、三氟甲基、(C1-C4)-烷基、环丙基或环丁基,

[0178] L为 $\#-CR^{4A}R^{4B}-(CR^{5A}R^{5B})_p-##$ 基团,

[0179] 其中

[0180] #为与羰基的连接位点,

[0181] ##为与嘧啶或三嗪环的连接点,

[0182] p为0、1或2,

[0183] R^{4A} 为氢、氟、(C1-C4)-烷基、羟基或氨基,

[0184] R^{4B} 为氢、氟、(C1-C4)-烷基、三氟甲基、(C1-C4)-烷氧基羰基氨基或苯基,

[0185] 其中(C1-C4)-烷基可被1至3个取代基取代,所述取代基彼此独立地选自氟、三氟甲基、羟基、羟基羰基和(C1-C4)-烷氧基羰基,

[0186] 或者

[0187] R^{4A} 和 R^{4B} 与它们连接的碳原子一起形成氧代基团、3至6元碳环或4至6元杂环,

[0188] 其中所述3至6元碳环和4至6元杂环可被1或2个取代基取代,所述取代基彼此独立地选自氟和(C1-C4)-烷基,

[0189] 或者

[0190] R^{4A} 和 R^{4B} 与它们连接的碳原子一起形成(C2-C4)-烯基,

[0191] R^{5A} 为氢、氟、(C1-C4)-烷基或羟基,

[0192] R^{5B} 为氢、氟、(C1-C4)-烷基或三氟甲基,

[0193] M为CH或N,

[0194] R^1 代表(C1-C6)-烷基或苄基,

[0195] 其中(C1-C6)-烷基被一个三氟甲基取代基取代,

[0196] 其中(C1-C6)-烷基可被1至3个氟取代基取代,

[0197] 并且

- [0198] 其中苄基被1至3个氟取代基取代，
- [0199] R^2 为氢、氟或氯。
- [0200] 在本发明的上下文中，优选以下的式(I-1)的化合物以及其盐、溶剂合物以及所述盐的溶剂合物，其中
- [0201] A为氮或 CR^3 ，
- [0202] 其中
- [0203] R^3 为氢、氟、二氟甲基、三氟甲基、甲基、乙基或环丙基，
- [0204] L为 $\#-CR^{4A}R^{4B}-(CR^{5A}R^{5B})_p-##$ 基团
- [0205] 其中
- [0206] #为与羰基的连接位点，
- [0207] ##为与嘧啶或三嗪环的连接点，
- [0208] p为0或1，
- [0209] R^{4A} 为氢、氟、甲基、乙基或羟基，
- [0210] R^{4B} 为氢、氟、甲基、乙基、三氟甲基、甲氧基羰基氨基或苯基，
- [0211] 其中甲基和乙基可被1至3个取代基取代，所述取代基彼此独立地选自氟、三氟甲基和羟基，
- [0212] 或者
- [0213] R^{4A} 和 R^{4B} 与它们连接的碳原子一起形成环丙基、环丁基、环戊基、氮杂环丁基、吡咯烷基、四氢呋喃基、哌啶基或四氢吡喃基环，
- [0214] 其中所述环丙基、环丁基、环戊基、氮杂环丁基、吡咯烷基、四氢呋喃基、哌啶基和四氢吡喃基环可被1或2个取代基取代，所述取代基彼此独立地选自氟和甲基，
- [0215] R^{5A} 为氢、氟、甲基、乙基或羟基，
- [0216] R^{5B} 为氢、氟、甲基、乙基或三氟甲基，
- [0217] M为CH，
- [0218] R^1 为2,2,2-三氟乙基、3,3,3-三氟丙-1-基、4,4,4-三氟丁-1-基、3,3,4,4,4-五氟丁-1-基或苄基，
- [0219] 其中苄基被1至3个氟取代基取代，
- [0220] R^2 为氟或氯。
- [0221] 在本发明的上下文中，优选以下的式(I-1)的化合物以及其盐、溶剂合物以及所述盐的溶剂合物，其中
- [0222] A为氮或 CR^3 ，
- [0223] 其中
- [0224] R^3 为氢、氟、二氟甲基、三氟甲基、甲基、乙基或环丙基，
- [0225] L为 $\#-CR^{4A}R^{4B}-(CR^{5A}R^{5B})_p-##$ 基团
- [0226] 其中
- [0227] #为与羰基的连接位点，
- [0228] ##为与嘧啶或三嗪环的连接点，
- [0229] p为0或1，
- [0230] R^{4A} 为氢、氟、甲基、乙基或羟基，

- [0231] R^{4B} 为氢、氟、甲基、乙基、三氟甲基、甲氧基羰基氨基或苯基，
- [0232] 其中甲基和乙基可被1至3个取代基取代，所述取代基彼此独立地选自氟、三氟甲基和羟基，
- [0233] 或者
- [0234] R^{4A} 和 R^{4B} 与它们连接的碳原子一起形成环丙基、环丁基、环戊基、氮杂环丁基、吡咯烷基、四氢呋喃基、哌啶基或四氢吡喃基环，
- [0235] 其中所述环丙基、环丁基、环戊基、氮杂环丁基、吡咯烷基、四氢呋喃基、哌啶基和四氢吡喃基环可被1或2个取代基取代，所述取代基彼此独立地选自氟和甲基，
- [0236] R^{5A} 为氢、氟、甲基、乙基或羟基，
- [0237] R^{5B} 为氢、氟、甲基、乙基或三氟甲基，
- [0238] M为N，
- [0239] R^1 为2,2,2-三氟乙基、3,3,3-三氟丙-1-基、4,4,4-三氟丁-1-基、3,3,4,4,4-五氟丁-1-基或苄基，
- [0240] 其中苄基被1至3个氟取代基取代，
- [0241] R^2 为氢。
- [0242] 在本发明的上下文中，特别优选以下的式(I-1)的化合物以及其盐、溶剂合物以及所述盐的溶剂合物，其中
- [0243] A为氮或 CR^3 ，
- [0244] 其中
- [0245] R^3 代表氢，
- [0246] L为 $\#-CR^{4A}R^{4B}-(CR^{5A}R^{5B})_p-##$ 基团
- [0247] 其中
- [0248] #为与羰基的连接位点，
- [0249] ##为与嘧啶或三嗪环的连接点，
- [0250] p为0，
- [0251] R^{4A} 为氢、氟、甲基或羟基，
- [0252] R^{4B} 为氢、氟、甲基或三氟甲基，
- [0253] 或者
- [0254] R^{4A} 和 R^{4B} 与它们连接的碳原子一起形成环丙基或环丁基环，其中所述环丙基和环丁基环可被1或2个取代基取代，所述取代基彼此独立地选自氟和甲基，
- [0255] M为CH，
- [0256] R^1 为3,3,4,4,4-五氟丁-1-基、2-氟苄基或2,3,6-三氟苄基，
- [0257] R^2 为氟或氯。
- [0258] 在本发明的上下文中，特别优选以下的式(I-1)的化合物以及其盐、溶剂合物以及所述盐的溶剂合物，其中
- [0259] A为氮或 CR^3 ，
- [0260] 其中
- [0261] R^3 代表氢，
- [0262] L为 $\#-CR^{4A}R^{4B}-(CR^{5A}R^{5B})_p-##$ 基团

- [0263] 其中
- [0264] #为与羰基的连接位点，
- [0265] ##为与嘧啶或三嗪环的连接点，
- [0266] p为0，
- [0267] R^{4A} 为氢、氟、甲基或羟基，
- [0268] R^{4B} 为氢、氟、甲基或三氟甲基，
- [0269] 或者
- [0270] R^{4A} 和 R^{4B} 与它们连接的碳原子一起形成环丙基或环丁基环，
- [0271] 其中所述环丙基和环丁基环可被1或2个取代基取代，所述取代基彼此独立地选自氟和甲基，
- [0272] M为N，
- [0273] R^1 为3,3,4,4,4-五氟丁-1-基、2-氟苄基或2,3,6-三氟苄基，
- [0274] R^2 为氢。
- [0275] 在本发明的上下文中，优选以下的式(I)和(I-1)的化合物以及其盐、溶剂合物以及所述盐的溶剂合物，其中
- [0276] A为氮。
- [0277] 在本发明的上下文中，还优选以下的式(I)和(I-1)的化合物以及其盐、溶剂合物以及所述盐的溶剂合物，其中
- [0278] A为 CR^3 ，
- [0279] 其中
- [0280] R^3 代表氢。
- [0281] 在本发明的上下文中，还优选以下的式(I)和(I-1)的化合物以及其盐、溶剂合物以及所述盐的溶剂合物，其中
- [0282] M为N，
- [0283] R^2 为氢。
- [0284] 在本发明的上下文中，还优选以下的式(I)和(I-1)的化合物以及其盐、溶剂合物以及所述盐的溶剂合物，其中
- [0285] M为CH，
- [0286] R^2 为氟或氯。
- [0287] 在本发明的上下文中，还优选以下的式(I)和(I-1)的化合物以及其盐、溶剂合物以及所述盐的溶剂合物，其中
- [0288] L为 $\#-CR^{4A}R^{4B}-(CR^{5A}R^{5B})_p-##$ 基团
- [0289] 其中
- [0290] #为与羰基的连接位点，
- [0291] ##为与嘧啶或三嗪环的连接点，
- [0292] p为0，
- [0293] R^{4A} 为氢、氟、甲基或羟基，
- [0294] R^{4B} 为氢、氟、甲基或三氟甲基。
- [0295] 在本发明的上下文中，还优选以下的式(I)和(I-1)的化合物以及其盐、溶剂合物

以及所述盐的溶剂合物,其中

[0296] L为 $\#-CR^{4A}R^{4B}-(CR^{5A}R^{5B})_p-##$ 基团

[0297] 其中

[0298] $\#$ 为与羰基的连接位点,

[0299] $##$ 为与嘧啶或三嗪环的连接点,

[0300] p 为0,

[0301] R^{4A} 为氢、氟、甲基或羟基,

[0302] R^{4B} 为氢、氟,甲基,三氟甲基,2,2,2-三氟乙基或1,1,2,2,2-五氟乙基。

[0303] 在本发明的上下文中,还优选以下的式(I)和(I-1)的化合物以及其盐、溶剂合物以及所述盐的溶剂合物,其中

[0304] L为 $\#-CR^{4A}R^{4B}-(CR^{5A}R^{5B})_p-##$ 基团

[0305] 其中

[0306] $\#$ 为与羰基的连接位点,

[0307] $##$ 为与嘧啶或三嗪环的连接点,

[0308] p 为0,

[0309] R^{4A} 为氢、氟、甲基或羟基,

[0310] R^{4B} 为三氟甲基、2,2,2-三氟乙基或1,1,2,2,2-五氟乙基。

[0311] 在本发明的上下文中,还优选以下的式(I)和(I-1)的化合物以及其盐、溶剂合物以及所述盐的溶剂合物,其中

[0312] L为 $\#-CR^{4A}R^{4B}-(CR^{5A}R^{5B})_p-##$ 基团

[0313] 其中

[0314] $\#$ 为与羰基的连接位点,

[0315] $##$ 为与嘧啶或三嗪环的连接点,

[0316] p 为0,

[0317] R^{4A} 为甲基,

[0318] R^{4B} 为甲基。

[0319] 在本发明的上下文中,还优选以下的式(I)和(I-1)的化合物以及其盐、溶剂合物以及所述盐的溶剂合物,其中

[0320] L为 $\#-CR^{4A}R^{4B}-(CR^{5A}R^{5B})_p-##$ 基团

[0321] 其中

[0322] $\#$ 为与羰基的连接位点,

[0323] $##$ 为与嘧啶或三嗪环的连接点,

[0324] p 为0,

[0325] R^{4A} 和 R^{4B} 与它们连接的碳原子形成环丙基、环丁基、环戊基、氮杂环丁基、吡咯烷基、四氢呋喃基、哌啶基或四氢吡喃基环。

[0326] 在本发明的上下文中,还优选以下的式(I)的化合物以及其盐、溶剂合物以及所述盐的溶剂合物,其中

[0327] L为 $\#-CR^{4A}R^{4B}-(CR^{5A}R^{5B})_p-##$ 基团

[0328] 其中

- [0329] #为与羰基的连接位点，
- [0330] ##为与嘧啶或三嗪环的连接点，
- [0331] p为0，
- [0332] R^{4A} 和 R^{4B} 与其连接的碳原子形成氮杂环丁基、吡咯烷基、四氢呋喃基、哌啶基或四氢吡喃基环。
- [0333] 在本发明的上下文中，还优选以下的式(I)和(I-1)的化合物以及其盐、溶剂合物以及所述盐的溶剂合物，其中
- [0334] R^1 为苄基，
- [0335] 其中苄基被1至3个氟取代基取代。
- [0336] 在本发明的上下文中，还优选以下的式(I)和(I-1)的化合物以及其盐、溶剂合物以及所述盐的溶剂合物，其中
- [0337] R^1 为2-氟苄基、2,3-二氟苄基或2,3,6-三氟苄基。
- [0338] 在本发明的上下文中，还优选以下的式(I)和(I-1)的化合物以及其盐、溶剂合物以及所述盐的溶剂合物，其中
- [0339] R^1 为2,2,2-三氟乙基、3,3,3-三氟丙-1-基、4,4,4-三氟丁-1-基或3,3,4,4,4-五氟丁-1-基。
- [0340] 在本发明的上下文中，还优选以下的式(I)的化合物以及其盐、溶剂合物以及所述盐的溶剂合物，其中
- [0341] A为 CR^3 ，
- [0342] 其中
- [0343] R^3 代表氢，
- [0344] L为 $\#-CR^{4A}R^{4B}-(CR^{5A}R^{5B})_p-##$ 基团
- [0345] 其中
- [0346] #为与羰基的连接位点，
- [0347] ##为与嘧啶环的连接点，
- [0348] p为0，
- [0349] R^{4A} 为氢、氟、甲基、乙基、羟基或氨基，
- [0350] R^{4B} 为氢、氟、二氟甲基、三氟甲基、 (C_1-C_4) -烷基、甲氧基羰基氨基、氰基、环丙基、环丁基、环戊基、苯基或式 $-Q-R^8$ 的基团，
- [0351] 其中 (C_1-C_4) -烷基可被1至3个取代基取代，所述取代基彼此独立地选自氟、氰基、三氟甲基、环丙基、环丁基、环戊基、羟基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、甲氧基、乙氧基、羟基羰基、甲氧基羰基、乙氧基羰基和氨基，
- [0352] 并且其中
- [0353] Q为一个键或亚甲基，
- [0354] R^8 为 $-(C=O)_r-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=S)-NR^9R^{10}$ 、噁二唑酮基、噁二唑硫酮基、苯基、噁唑基、噻唑基、吡唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡啶基、嘧啶基或吡嗪基，
- [0355] 其中
- [0356] r为0或1，
- [0357] R^9 和 R^{10} 各自彼此独立地为氢、甲基、乙基、异丙基、环丙基、环丁基、环戊基、氧杂环

丁基、氮杂环丁基、四氢呋喃基、吡咯烷基、四氢吡喃基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、苯基、吡唑基或吡啶基，

[0358] 其中甲基、乙基和异丙基可额外地被1或2个取代基取代，所述取代基彼此独立地选自氟、二氟甲基、三氟甲基、环丙基、环丁基、环戊基、羟基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、甲氧基、乙氧基、羟基羰基、甲氧基羰基、乙氧基羰基和氨基，

[0359] 并且

[0360] 其中噁二唑酮基、噁二唑硫酮基、苯基、噁唑基、噻唑基、吡唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡啶基、嘧啶基和吡嗪基本身可被1或2个取代基取代，所述取代基彼此独立地选自氟、氯、氰基、二氟甲基、三氟甲基、甲基、乙基、异丙基、2,2,2-三氟乙基、1,1,2,2,2-五氟乙基、环丙基、环丁基、环丙基甲基、环丁基甲基、羟基、甲氧基和乙氧基。

[0361] 在本发明的上下文中，还优选以下的式(I)的化合物以及其盐、溶剂合物以及所述盐的溶剂合物，其中

[0362] A为N，

[0363] L为 $\#-CR^{4A}R^{4B}-(CR^{5A}R^{5B})_p-##$ 基团

[0364] 其中

[0365] #为与羰基的连接位点，

[0366] ##为与三嗪环的连接点，

[0367] p为0，

[0368] R^{4A} 为氢、氟、甲基、乙基、羟基或氨基，

[0369] R^{4B} 为氢、氟、二氟甲基、三氟甲基、 (C_1-C_4) -烷基、甲氧基羰基氨基、氰基、环丙基、环丁基、环戊基、苯基或式 $-Q-R^8$ 的基团，

[0370] 其中 (C_1-C_4) -烷基可被1至3个取代基取代，所述取代基彼此独立地选自氟、氰基、三氟甲基、环丙基、环丁基、环戊基、羟基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、甲氧基、乙氧基、羟基羰基、甲氧基羰基、乙氧基羰基和氨基，

[0371] 并且其中

[0372] Q为一个键或亚甲基，

[0373] R^8 为 $-(C=O)_r-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=S)-NR^9R^{10}$ 、噁二唑酮基、噁二唑硫酮基、苯基、噁唑基、噻唑基、吡唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡啶基、嘧啶基或吡嗪基，

[0374] 其中

[0375] r为0或1，

[0376] R^9 和 R^{10} 各自彼此独立地为氢、甲基、乙基、异丙基、环丙基、环丁基、环戊基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、四氢呋喃基、吡咯烷基、四氢吡喃基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、苯基、吡唑基或吡啶基，

[0377] 其中甲基、乙基和异丙基可额外地被1或2个取代基取代，所述取代基彼此独立地选自氟、二氟甲基、三氟甲基、环丙基、环丁基、环戊基、羟基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、甲氧基、乙氧基、羟基羰基、甲氧基羰基、乙氧基羰基和氨基，

[0378] 并且

[0379] 其中噁二唑酮基、噁二唑硫酮基、苯基、噁唑基、噻唑基、吡唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡啶基、嘧啶基和吡嗪基本身可被1或2个取代基取代，所述取代基彼此独立

地选自氟、氯、氰基、二氟甲基、三氟甲基、甲基、乙基、异丙基、2,2,2-三氟乙基、1,1,2,2,2-五氟乙基、环丙基、环丁基、环丙基甲基、环丁基甲基、羟基、甲氧基和乙氧基。

[0380] 在本发明的上下文中,还优选以下的式(I)的化合物以及其盐、溶剂合物以及所述盐的溶剂合物,其中

[0381] A为 CR^3 ,

[0382] 其中

[0383] R^3 代表氢,

[0384] L为 $\#-\text{CR}^{4\text{A}}\text{R}^{4\text{B}}-(\text{CR}^{5\text{A}}\text{R}^{5\text{B}})_p-\#\#$ 基团

[0385] 其中

[0386] $\#$ 为与羰基的连接位点,

[0387] $\#\#$ 为与嘧啶环的连接点,

[0388] p 为0,

[0389] $\text{R}^{4\text{A}}$ 为氢、氟、甲基或羟基,

[0390] $\text{R}^{4\text{B}}$ 为氢、氟、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基或甲基。

[0391] 在本发明的上下文中,还优选以下的式(I)的化合物以及其盐、溶剂合物以及所述盐的溶剂合物,其中

[0392] A为氮,

[0393] L为 $\#-\text{CR}^{4\text{A}}\text{R}^{4\text{B}}-(\text{CR}^{5\text{A}}\text{R}^{5\text{B}})_p-\#\#$ 基团

[0394] 其中

[0395] $\#$ 为与羰基的连接位点,

[0396] $\#\#$ 为与三嗪环的连接点,

[0397] p 为0,

[0398] $\text{R}^{4\text{A}}$ 为氢、氟、甲基或羟基,

[0399] $\text{R}^{4\text{B}}$ 为氢、氟、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基或甲基。

[0400] 在本发明的上下文中,还优选以下的式(I)的化合物以及其盐、溶剂合物以及所述盐的溶剂合物,其中

[0401] A为 CR^3 ,

[0402] 其中

[0403] R^3 代表氢,

[0404] L为 $\#-\text{CR}^{4\text{A}}\text{R}^{4\text{B}}-(\text{CR}^{5\text{A}}\text{R}^{5\text{B}})_p-\#\#$ 基团

[0405] 其中

[0406] $\#$ 为与羰基的连接位点,

[0407] $\#\#$ 为与嘧啶环的连接点,

[0408] p 为0,

[0409] $\text{R}^{4\text{A}}$ 为氢、氟、甲基、乙基、羟基或氨基,

[0410] $\text{R}^{4\text{B}}$ 为式 $-\text{Q}-\text{R}^8$ 的基团,

[0411] 其中

[0412] Q为一个键,

[0413] R^8 为 $-(\text{C}=\text{O})_r-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(=\text{S})-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、噁二唑酮基、噁二唑硫酮基、苯基、噁唑基、噻

唑基、吡唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡啶基、嘧啶基或吡嗪基，

[0414] 其中

[0415] r 为0，

[0416] R^9 和 R^{10} 各自彼此独立地为氢、甲基、乙基、异丙基、环丙基、环丁基、环戊基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、四氢呋喃基、吡咯烷基、四氢吡喃基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、苯基、吡唑基或吡啶基，

[0417] 其中甲基、乙基和异丙基本身可被1或2个取代基取代，所述取代基彼此独立地选自氟、二氟甲基、三氟甲基、环丙基、环丁基、环戊基、羟基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、甲氧基、乙氧基、羟基羰基、甲氧基羰基、乙氧基羰基和氨基，

[0418] 并且

[0419] 其中噁二唑酮基、噁二唑硫酮基、苯基、噁唑基、噻唑基、吡唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡啶基、嘧啶基和吡嗪基本身可被1或2个取代基取代，所述取代基彼此独立地选自氟、氯、氰基、二氟甲基、三氟甲基、甲基、乙基、异丙基、2,2,2-三氟乙基、1,1,2,2,2-五氟乙基、环丙基、环丁基、环丙基甲基、环丁基甲基、羟基、甲氧基和乙氧基。

[0420] 在本发明的上下文中，还优选以下的式(I)的化合物以及其盐、溶剂合物以及所述盐的溶剂合物，其中

[0421] A为N，

[0422] L为 $\#-CR^{4A}R^{4B}-(CR^{5A}R^{5B})_p-##$ 基团

[0423] 其中

[0424] $\#$ 为与羰基的连接位点，

[0425] $##$ 为与三嗪环的连接点，

[0426] p 为0，

[0427] R^{4A} 为氢、氟、甲基、乙基、羟基或氨基，

[0428] R^{4B} 为式 $-Q-R^8$ 的基团，

[0429] 其中

[0430] Q为一个键，

[0431] R^8 为 $-(C=O)_r-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=S)-NR^9R^{10}$ 、噁二唑酮基、噁二唑硫酮基、苯基、噁唑基、噻唑基、吡唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡啶基、嘧啶基或吡嗪基，

[0432] 其中

[0433] r 为0，

[0434] R^9 和 R^{10} 各自彼此独立地为氢、甲基、乙基、异丙基、环丙基、环丁基、环戊基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、四氢呋喃基、吡咯烷基、四氢吡喃基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、苯基、吡唑基或吡啶基，

[0435] 其中甲基、乙基和异丙基本身可被1或2个取代基取代，所述取代基彼此独立地选自氟、二氟甲基、三氟甲基、环丙基、环丁基、环戊基、羟基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、甲氧基、乙氧基、羟基羰基、甲氧基羰基、乙氧基羰基和氨基，

[0436] 并且

[0437] 其中噁二唑酮基、噁二唑硫酮基、苯基、噁唑基、噻唑基、吡唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡啶基、嘧啶基和吡嗪基本身可被1或2个取代基取代，所述取代基彼此独立

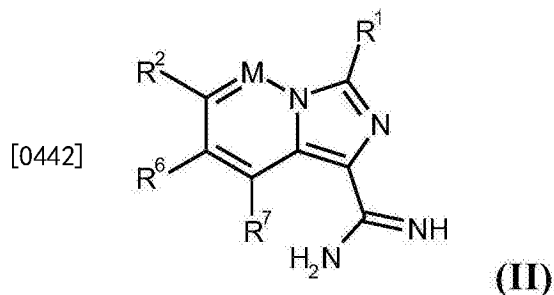
地选自氟、氯、氰基、二氟甲基、三氟甲基、甲基、乙基、异丙基、2,2,2-三氟乙基、1,1,2,2,2-五氟乙基、环丙基、环丁基、环丙基甲基、环丁基甲基、羟基、甲氧基和乙氧基。

[0438] 在基团的特定组合或优选组合中所指定的各基团定义——独立于所指定的基团的特定组合——也可按需替换为其他组合的基团定义。

[0439] 特别优选两个或多个上述优选范围的组合。

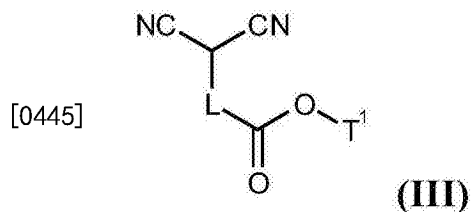
[0440] 本发明还提供制备本发明的式(I)的化合物的方法,特征在于

[0441] [A] 将式(II)的化合物



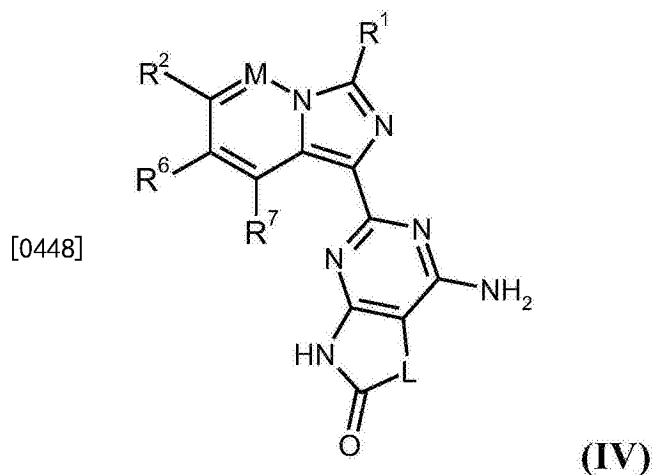
[0443] 其中M、R¹、R²、R⁶和R⁷各自具有上文给出的含义,

[0444] 在惰性溶剂中和在适合的碱的存在下与式(III)的化合物进行环化反应以得到式(IV)的化合物



[0446] 其中L具有上文给出的含义且

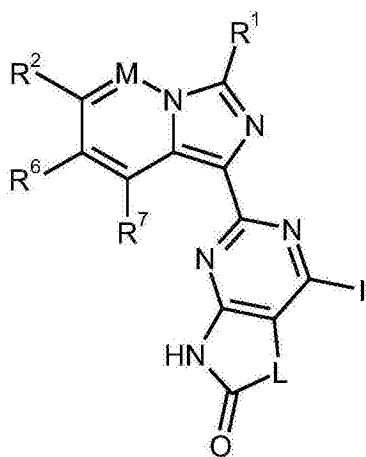
[0447] T¹为(C₁-C₄)-烷基



[0449] 其中M、L、R¹、R²、R⁶和R⁷各自具有上文给出的含义,

[0450] 然后,在惰性溶剂中用亚硝酸异戊酯和一种卤素等价物将式(IV)的化合物转化成式(I-A)的化合物

[0451]



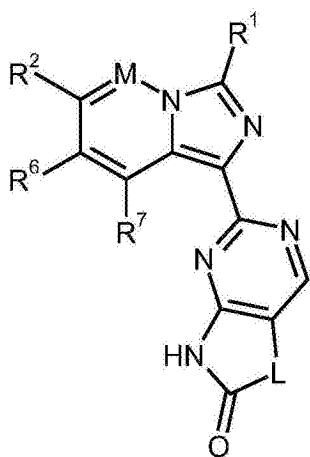
(I-A)

[0452] 其中M、L、R¹、R²、R⁶和R⁷各自具有上文给出的含义，

[0453] 或者

[0454] [B] 将式 (I-A) 的化合物在惰性溶剂中和在适合的过渡金属催化剂的存在下反应得到式 (I-B) 的化合物

[0455]



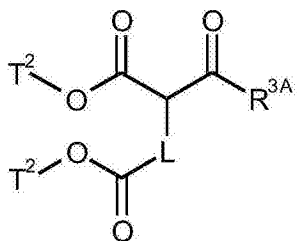
(I-B)

[0456] 其中M、L、R¹、R²、R⁶和R⁷各自具有上文给出的含义，

[0457] 或

[0458] [C] 将式 (II) 的化合物在惰性溶剂中和在适合的碱的存在下与式 (V) 的化合物反应以得到式 (VI) 的化合物

[0459]

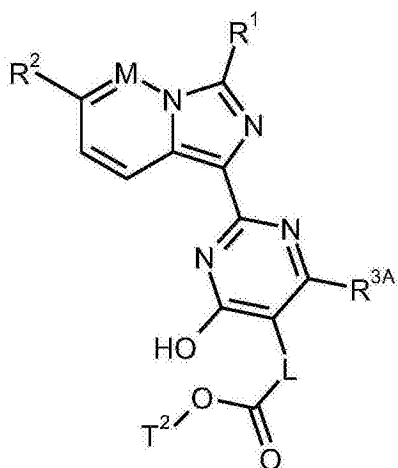


(V)

[0460] 其中L具有上文给出的含义，

[0461] R^{3A}为氢、卤素、(C₁-C₄)-烷基或羟基且[0462] T²为 (C₁-C₄)-烷基，

[0463]

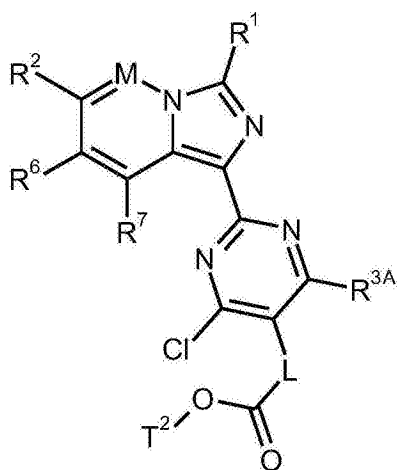


(VI)

[0464] 其中M、L、R¹、R²、R^{3A}、R⁶、R⁷和T²各自具有上文给出的含义，

[0465] 然后将式(VI)的化合物用磷酰氯转化为式(VII)的化合物

[0466]

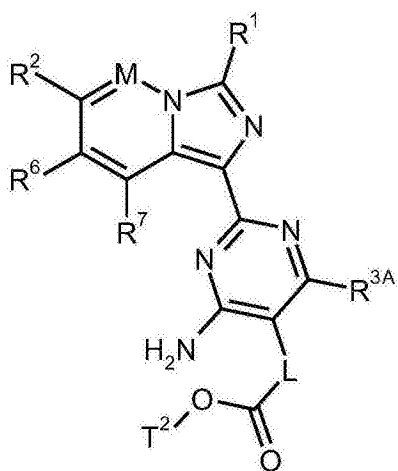


(VII)

[0467] 其中M、L、R¹、R²、R^{3A}、R⁶、R⁷和T²各自具有上文给出的含义，

[0468] 随后，将式(VII)的化合物在惰性溶剂中转化为相应的叠氮化合物，该叠氮化合物被直接还原为式(VIII)的化合物

[0469]

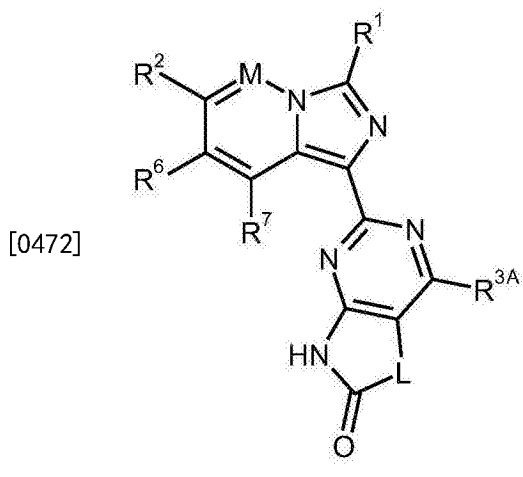


(VIII)

[0470] 其中M、L、R¹、R²、R^{3A}、R⁶、R⁷和T²各自具有上文给出的含义，

[0471] 然后，将式(VIII)的化合物在惰性溶剂中和在适合的碱的存在下反应得到式(I-

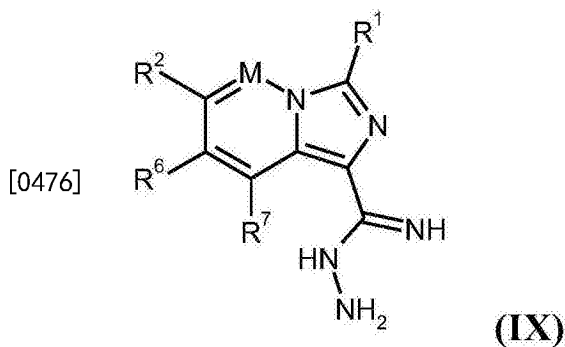
c) 的化合物



[0473] 其中M、L、R¹、R²和R³ᴬ、R⁶、R⁷各自具有上文给出的含义，

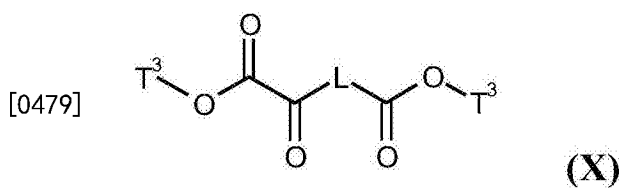
[0474] 或者

[0475] [D] 将式(II)的化合物在惰性溶剂中和在适合的碱的存在下与水合肼反应得到式(IX)的化合物



[0477] 其中M、R¹、R²、R⁶和R⁷各自具有上文给出的含义，

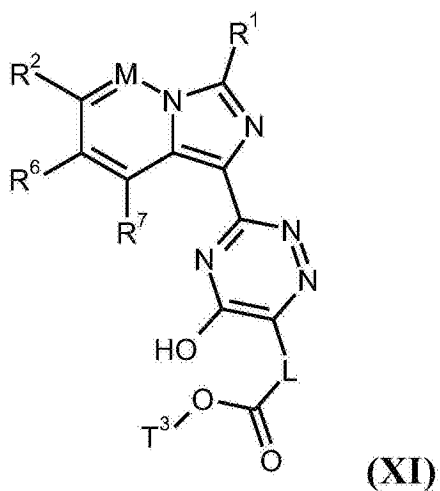
[0478] 然后，将式(IX)的化合物在惰性溶剂中与式(X)的化合物反应以得到式(XI)的化合物



[0480] 其中L具有上文给出的含义且

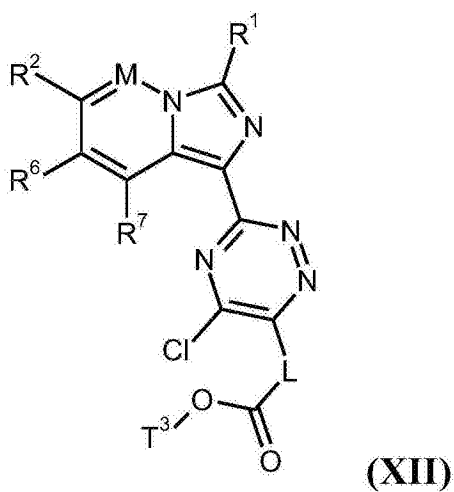
[0481] T³为(C₁-C₄)-烷基

[0482]



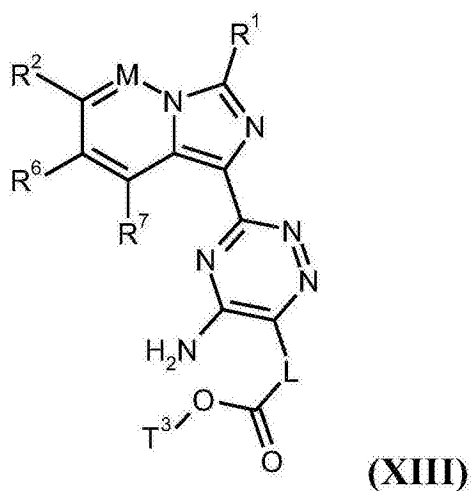
[0483] 其中M、L、R¹、R²、R⁶、R⁷和T³各自具有上文给出的含义,然后,将式(XI)的化合物转化为式(XII)的化合物

[0484]



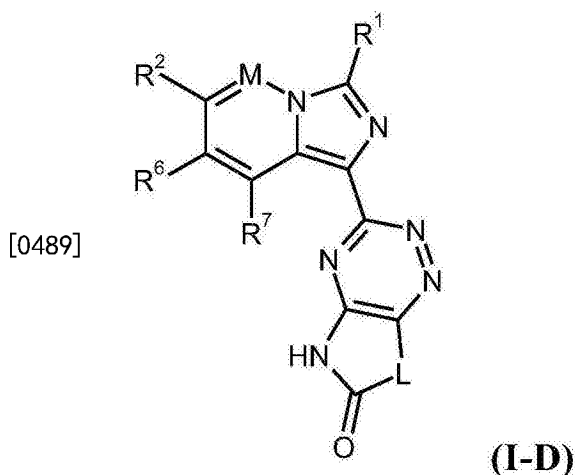
[0485] 其中M、L、R¹、R²、R⁶、R⁷和T³各自具有上文给出的含义,然后,将式(XII)的化合物与氨直接反应得到式(XIII)的化合物

[0486]



[0487] 其中M、L、R¹、R²、R⁶、R⁷和T³各自具有上文给出的含义,

[0488] 最后,将式(XIII)的化合物在惰性溶剂中和任选在适合的碱的存在下环化得到式(I-D)的化合物



醇、正丁醇、叔丁醇或1,2-乙二醇;醚类如乙醚、二氧杂环己烷、四氢呋喃、乙二醇二甲醚或二甘醇二甲醚;或其他溶剂例如二甲基甲酰胺(DMF)、N,N'-二甲基亚丙基脲(DMPU)、N-甲基吡咯烷酮(NMP)、吡啶或水。还可以使用所提及的溶剂的混合物。优选DMF。

[0501] 所述还原反应(I-A) $\rightarrow$ (I-B) 是使用氢气与过渡金属催化剂(例如钯(10%在活性炭上)、兰尼镍或氢氧化钯)联合进行。

[0502] 所述反应(I-A) $\rightarrow$ (I-B) 通常是在+20°C至+50°C的温度范围内进行。所述反应可在大气压力或加压(例如在0.5至5巴的范围)下进行。所述反应通常是在大气压力下进行。

[0503] 用于所述方法步骤(II) + (V) $\rightarrow$ (VI) 的惰性溶剂为,例如,醇类如甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇或叔丁醇;醚类如乙醚、二氧杂环己烷、二甲氧基乙烷、四氢呋喃、乙二醇二甲醚或二甘醇二甲醚;烃类例如苯、二甲苯、甲苯、己烷、环己烷或矿物油馏分;或其他溶剂例如二甲基甲酰胺(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。还可以使用所提及的溶剂的混合物。优选甲醇或乙醇。

[0504] 用于所述方法步骤(II) + (V) $\rightarrow$ (VI) 的适合的碱为碱金属氢氧化物(例如氢氧化锂、氢氧化钠或氢氧化钾)、碱金属碳酸盐(例如碳酸锂、碳酸钠、碳酸钾或碳酸铯)、碱金属碳酸氢盐(例如碳酸氢钠或碳酸氢钾)、碱金属醇盐(例如甲醇钠或甲醇钾、乙醇钠或乙醇钾或叔丁醇钾),或有机胺(例如三乙胺、二异丙基乙基胺、吡啶、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(DBU)或1,5-二氮杂双环[4.3.0]壬-5-烯(DBN))。优选甲醇钠或乙醇钠。

[0505] 所述反应(II) + (V) $\rightarrow$ (VI) 通常是在+50°C至+120°C,优选在+50°C至+100°C的温度范围内进行,任选在微波中进行。所述反应可在大气压力或加压(例如在0.5至5巴的范围)下进行。所述反应通常是在大气压力下进行。

[0506] 所述转化(VI) $\rightarrow$ (VII) 和(XI) $\rightarrow$ (XII) 可在所述反应条件下为惰性的溶剂中进行,或在不存在溶剂的情况下进行。优选的溶剂为环丁砜。

[0507] 所述反应(VI) $\rightarrow$ (VII) 和(XI) $\rightarrow$ (XII) 通常是在+70°C至+150°C,优选在+80°C至+130°C的温度范围内进行,任选在微波中进行。所述转化可在大气压力或提高的压力(例如在0.5至5巴的范围)下进行。所述反应通常是在大气压力下进行。

[0508] 特别优选地,所述转化(XI) $\rightarrow$ (XII) 是在不存在溶剂的情况下、在0°C至+50°C的温度范围内、在大气压下进行。

[0509] 所述方法步骤(VII) $\rightarrow$ (VIII) 是通过与叠氮化钠反应——伴有叠氮化物衍生物的中间体形成——进行,所述叠氮化物衍生物被直接进一步还原得到相应的胺。用于形成叠氮化物的惰性溶剂为,例如,醚类如乙醚、二氧杂环己烷、二甲氧基乙烷、四氢呋喃、乙二醇二甲醚或二甘醇二甲醚;烃类例如苯、二甲苯、甲苯、己烷、环己烷或矿物油馏分;或其他溶剂例如二甲基甲酰胺(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、乙腈或环丁砜。还可以使用所提及的溶剂的混合物。优选DMF。

[0510] 所述叠氮化物形成通常是在+50°C至+100°C,优选在+60°C至+80°C的温度范围内、在大气压力下进行。

[0511] 所述还原反应是在惰性溶剂中进行,所述惰性溶剂为例如,醇类如甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇、叔丁醇或1,2-乙二醇;醚类如乙醚、二氧杂环己烷、四氢呋喃、乙二醇二甲醚或二甘醇二甲醚;或其他溶剂例如二甲基甲酰胺(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。还可以使用所提及的溶剂的

混合物。优选DMF。

[0512] 所述还原反应是在+10°C至+30°C下使用氢气与过渡金属催化剂(例如钯(10%在活性炭上)、二氧化铂或氢氧化钯)联合进行,或不用氢气而使用氯化亚锡(II)和盐酸进行。

[0513] 或者,所述反应(VII)→(VIII)还可以类似于方法步骤(XII)→(XIII)以一步进行。

[0514] 所述环化反应(VIII)→(I-C)和(XIII)→(I-D)是在所述反应条件下为惰性的溶剂中进行,所述溶剂例如,醇类如甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇或叔丁醇;醚类如乙醚、二氧杂环己烷、二甲氧基乙烷、四氢呋喃(THF)、乙二醇二甲醚或二甘醇二甲醚;烃类例如苯、二甲苯、甲苯、己烷、环己烷或矿物油馏分;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、乙腈或环丁砜。还可以使用所提及的溶剂的混合物。优选THF。

[0515] 用于所述方法步骤(VIII)→(I-C)和(XIII)→(I-D)的适合的碱为碱金属氢氧化物(例如氢氧化锂、氢氧化钠或氢氧化钾)、碱金属碳酸盐(例如碳酸锂、碳酸钠、碳酸钾或碳酸铯)、碱金属碳酸氢盐(例如碳酸氢钠或碳酸氢钾)、碱金属醇盐(例如甲醇钠或甲醇钾、乙醇钠或乙醇钾或叔丁醇钾),或有机胺(例如三乙胺、二异丙基乙基胺、吡啶、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(DBU)或1,5-二氮杂双环[4.3.0]壬-5-烯(DBN))。优选叔丁醇钾。

[0516] 所述反应(VIII)→(I-C)和(XIII)→(I-D)通常是在0°C至+50°C,优选在+10°C至+30°C的温度范围内进行,任选在微波中进行。所述转化可在大气压力或加压(例如在0.5至5巴的范围)下进行。所述反应通常是在大气压力下进行。

[0517] 优选地,所述环化为(I-C)或(I-D)的环化反应是在所述叠氮化物还原至相应的胺(VIId)的过程中直接进行或是在反应(XII)→(XIII)的过程中进行而不加入其它试剂。

[0518] 在方法[C]和[D]的备选步骤中,进行所述转化(VII)→(VIII)→(I-C)或(IX)+(X)→(XI)→(XII)→(XIII)→(I-D)而分离中间体。

[0519] 用于所述方法步骤(II)→(IX)的惰性溶剂为,例如,醇类如甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇或叔丁醇;醚类如乙醚、二氧杂环己烷、二甲氧基乙烷、四氢呋喃、乙二醇二甲醚或二甘醇二甲醚;烃类例如苯、二甲苯、甲苯、己烷、环己烷或矿物油馏分;或其他溶剂例如二甲基甲酰胺(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。还可以使用所提及的溶剂的混合物。优选乙醇。

[0520] 用于所述方法步骤(II)→(IX)的适合的碱为碱金属氢氧化物(例如氢氧化锂、氢氧化钠或氢氧化钾)、碱金属碳酸盐(例如碳酸锂、碳酸钠、碳酸钾或碳酸铯)、碱金属碳酸氢盐(例如碳酸氢钠或碳酸氢钾)、碱金属醇盐(例如甲醇钠或甲醇钾、乙醇钠或乙醇钾或叔丁醇钾),或有机胺(例如三乙胺、二异丙基乙基胺、吡啶、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(DBU)或1,5-二氮杂双环[4.3.0]壬-5-烯(DBN))。优选三乙胺。

[0521] 所述反应(II)→(IX)通常是在0°C至+60°C,优选在+10°C至+30°C的温度范围内进行。所述转化可在大气压力或加压(例如在0.5至5巴的范围)下进行。所述反应通常是在大气压力下进行。

[0522] 用于所述方法步骤(IX)+(X)→(XI)的惰性溶剂为,例如,醇类如甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇或叔丁醇;醚类如乙醚、二氧杂环己烷、二甲氧基乙烷、四氢呋喃、乙二醇二甲醚或二甘醇二甲醚;烃类例如苯、二甲苯、甲苯、己烷、环己烷或矿物油馏分;或其他溶

剂例如二甲基甲酰胺(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。还可以使用所提及的溶剂的混合物。优选甲醇或乙醇。

[0523] 反应(IX)+(X)→(XI)通常是在+50°C至+120°C,优选在+50°C至+100°C的温度范围内进行,任选在微波中进行。所述转化可在大气压力或加压(例如在0.5至5巴的范围)下进行。所述反应通常在大气压力下进行。

[0524] 所述转化(XI)→(XII)可在所述反应条件为惰性的溶剂中进行,或在不存在溶剂下进行。优选的溶剂为环丁砜。

[0525] 所述反应(XI)→(XII)通常是在+70°C至+150°C,优选在+80°C至+130°C的温度范围内进行,任选在微波中进行。所述转化可在大气压力或加压(例如在0.5至5巴的范围)下进行。所述反应通常是在大气压力下进行。

[0526] 特别优选地,所述转化(XI)→(XII)是在不存在溶剂下、在0°C至+50°C的温度范围内、在大气压力下进行。

[0527] 所述方法步骤(XII)→(XIII)是在所述反应条件为惰性的溶剂中进行。适合的溶剂为,例如醚类如乙醚、二氧杂环己烷、四氢呋喃、乙二醇二甲醚或二甘醇二甲醚;或其他溶剂例如二甲基甲酰胺(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。还可以使用所提及的溶剂的混合物。优选乙腈。

[0528] 所述反应(XII)→(XIII)通常是在+20°C至+100°C,优选在+40°C至+70°C的温度范围内进行,任选在微波中进行。所述反应可在大气压力或加压(例如在0.5至5巴的范围)下进行。一般来说,所述反应是在大气压力下进行。

[0529] 所述环化反应(XIII)→(I-D)是在所述反应条件为惰性的溶剂中进行,所述溶剂为例如,醇类如甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇或叔丁醇;醚类如乙醚、二氧杂环己烷、二甲氧基乙烷、四氢呋喃(THF)、乙二醇二甲醚或二甘醇二甲醚;烃类例如苯、二甲苯、甲苯、己烷、环己烷或矿物油馏分;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、乙腈或环丁砜。还可以使用所提及的溶剂的混合物。优选THF。

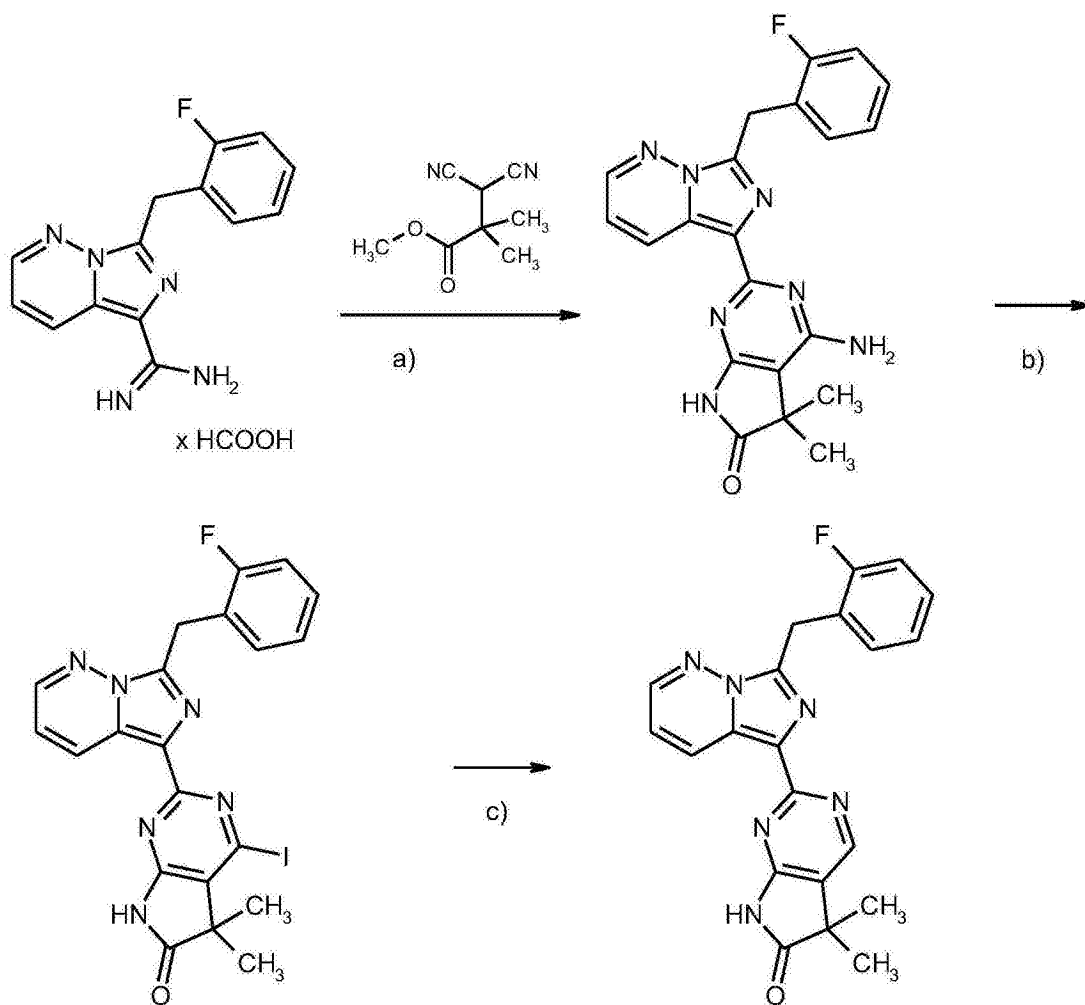
[0530] 用于所述方法步骤(XIII)→(I-D)的适合的碱为碱金属氢氧化物(例如氢氧化锂、氢氧化钠或氢氧化钾)、碱金属碳酸盐(例如碳酸锂、碳酸钠、碳酸钾或碳酸铯)、碱金属碳酸氢盐(例如碳酸氢钠或碳酸氢钾)、碱金属醇盐(例如甲醇钠或甲醇钾、乙醇钠或乙醇钾或叔丁醇钾),或有机胺(例如三乙胺、二异丙基乙基胺、吡啶、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(DBU)或1,5-二氮杂双环[4.3.0]壬-5-烯(DBN))。优选叔丁醇钾。

[0531] 所述反应(XIII)→(I-D)通常是在0°C至+50°C,优选在+10°C至+30°C的温度范围内进行,任选在微波中进行。所述反应可在大气压力或提高的压力(例如在0.5至5巴的范围)下进行。一般来说,所述反应是在大气压力下进行。

[0532] 所述反应(XI)→(XII)→(XIII)→(I-D)优选地是在一锅反应中同时进行,而不经分离中间体。

[0533] 所述制备方法可以示例性的方式通过下文的合成方案(方案1至3)说明:

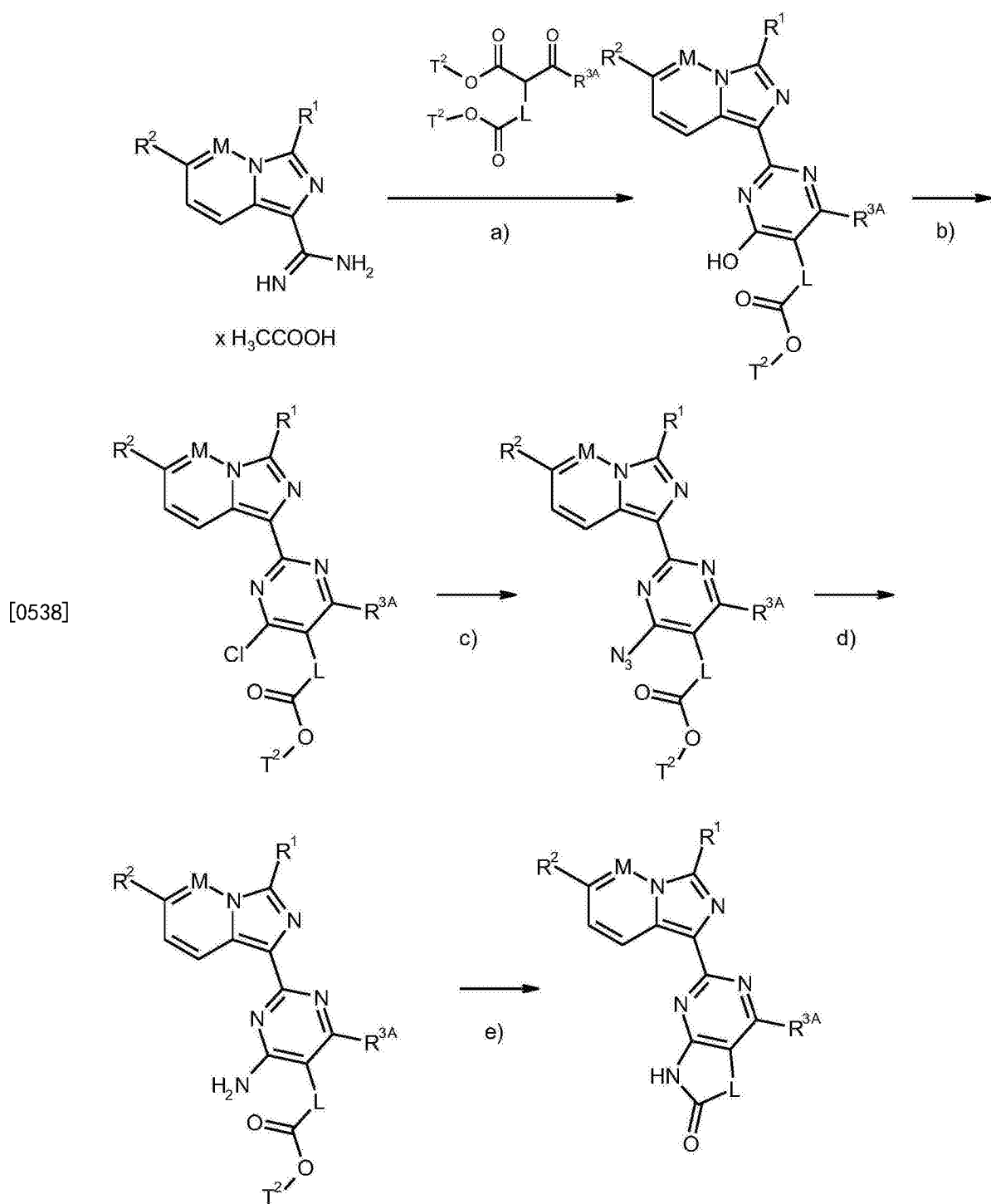
[0534] 方案1:



[0535]

[0536] [a]: 叔丁醇钾、叔丁醇, 回流; b): 亚硝酸异戊酯, 二碘甲烷, 85°C ; c): 钯碳 (10%), 氢气, DMF]。

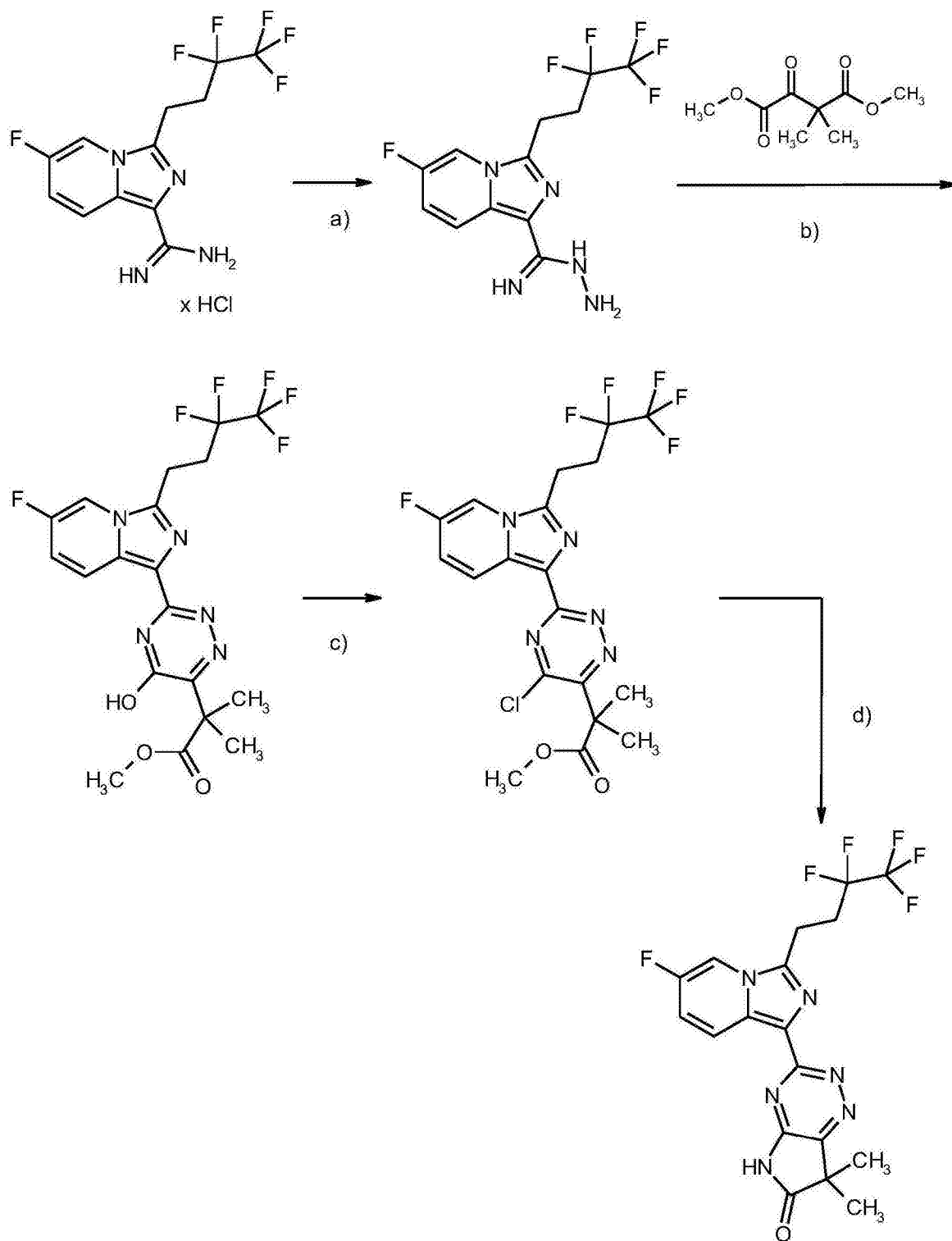
[0537] 方案2



[0539] [a) : NaOMe, MeOH; b) : POCl_3 ; 环丁砜; c) : NaN_3 , DMF; d) : Pd/C, H_2 , DMF; e) KOt-Bu, THF]。

[0540] 方案3

[0541]

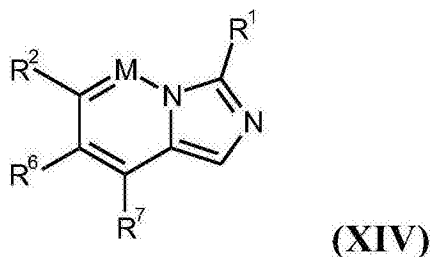


[0542] [a]: 水合肼, NEt₃, EtOH b): EtOH c): POCl₃; d): 浓NH₃。

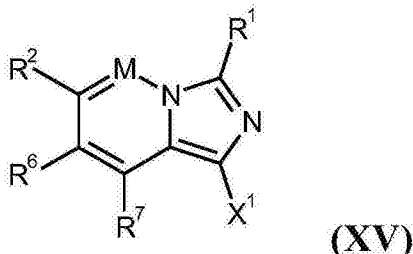
[0543] 式(III)、(V)和(X)的化合物为市售可得品、由文献已知或可用类似于文献方法的方法制备。

[0544] 式(II)的化合物由文献已知(参见, 例如W02010/065275)或可通过以下步骤制备: 将式(XIV)的化合物在惰性溶剂中和在适合的卤化剂的存在下转化为式(XV)的化合物

[0545]

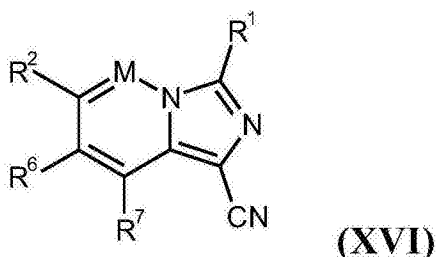
[0546] 其中M、R¹、R²、R⁶和R⁷各自具有上文给出的含义，

[0547]

[0548] 其中M、R¹、R²、R⁶和R⁷各自具有上文给出的含义且X¹为卤素，特别是溴或碘，

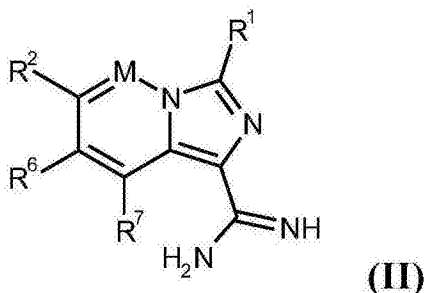
[0549] 然后将式(XV)的化合物在惰性溶剂中反应得到式(XVI)的化合物

[0550]

[0551] 其中M、R¹、R²、R⁶和R⁷各自具有上文给出的含义，

[0552] 随后，将式(XVI)的化合物在惰性溶剂中转化为式(II)的化合物

[0553]

[0554] 其中M、R¹、R²、R⁶和R⁷各自具有上文给出的含义。

[0555] 用于所述卤化反应(XIV) → (XV)的适合的惰性溶剂为，例如，醚类如乙醚、二氧杂环己烷、四氢呋喃、乙二醇二甲醚或二甘醇二甲醚；卤代烃类，例如二氯甲烷、三氯甲烷、四氯化碳、三氯乙烯或氯苯；或其他溶剂例如二甲基甲酰胺(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。还可使用所提及的溶剂的混合物。优选二氯甲烷。

[0556] 用于方法步骤(XIV) → (XV)的适合的溴化剂为元素溴以及乙酸、1,3-二溴-5,5-二甲基海因(1,3-dibromo-5,5-dimethylhydantoin)以及——特别是——N-溴代丁二酰亚胺(NBS)。

[0557] 用于方法步骤(XIV) → (XV)的特别适合的碘化剂为N-碘代丁二酰亚胺(NIS)。

[0558] 所述卤化反应 (XIV) $\rightarrow$ (XV) 通常是在 -10°C 至 $+50^{\circ}\text{C}$, 优选在 0°C 至 $+30^{\circ}\text{C}$ 的温度范围内进行。所述转化可在大气压力、加压或减压 (例如在 0.5 至 5 巴的范围) 下进行。所述反应通常是在大气压力下进行。

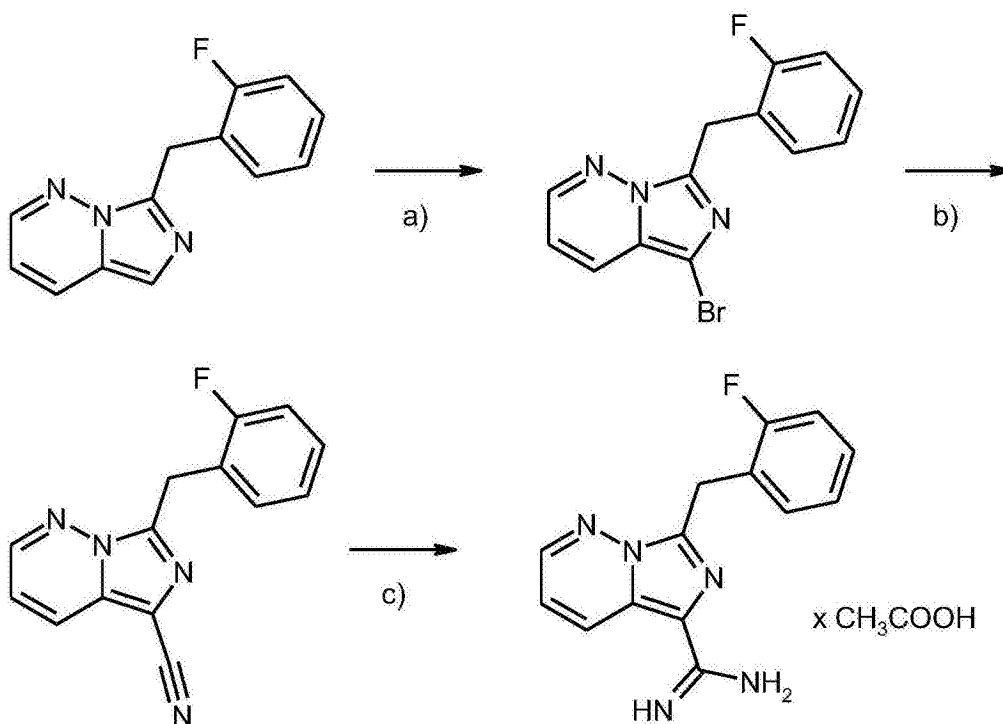
[0559] 用于所述方法步骤 (XV) $\rightarrow$ (XVI) 的惰性溶剂为, 例如醚类如乙醚、二氧杂环己烷、四氢呋喃、乙二醇二甲醚或二甘醇二甲醚; 烃类, 例如苯、二甲苯、甲苯、己烷、环己烷或矿物油馏分; 或其他溶剂例如二甲基甲酰胺 (DMF)、二甲基亚砜 (DMSO)、N,N'-二甲基亚丙基脲 (DMPU)、N-甲基吡咯烷酮 (NMP)、吡啶或乙腈。还可以使用所提及的溶剂的混合物。优选 DMSO。

[0560] 所述反应 (XV) $\rightarrow$ (XVI) 通常是在 $+20^{\circ}\text{C}$ 至 $+180^{\circ}\text{C}$, 优选在 $+100^{\circ}\text{C}$ 至 $+160^{\circ}\text{C}$ 的温度范围内进行, 任选在微波中进行。所述反应可在大气压力、加压或减压 (例如在 0.5 至 5 巴的范围) 下进行。所述反应通常在大气压力下进行。

[0561] 所述反应 (XVI) $\rightarrow$ (II) 采用本领域技术人员已知的方法以两步法进行: 首先在 0°C 至 $+40^{\circ}\text{C}$ 下用溶于甲醇的甲醇钠形成亚氨酯 (iminoester), 随后在 $+50^{\circ}\text{C}$ 至 $+150^{\circ}\text{C}$ 下在乙酸中亲核加成氨等价物 (例如氨水或氯化铵), 形成脒 (VII)。

[0562] 所述制备方法可以示例性的方式通过下文的合成方案 (方案 4) 说明:

[0563] 方案 4:



[0565] [a]: N-溴代丁二酰亚胺, 二氯甲烷; b): 氰化亚铜 (I), DMSO, 170°C ; c): 1. 甲醇钠, 甲醇, 2. NH_4Cl , 乙酸, 回流]。

[0566] 式 (XIV) 的化合物可通过以下步骤制备: 将式 (XVII) 的化合物在惰性溶剂中和在适合的碱的存在下与水合肼环化得到式 (XVIII) 的化合物

方法的方法制备。

[0585] 用于所述方法步骤 (XVII) $\rightarrow$ (XVIII) 的惰性溶剂为醇类如甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇或叔丁醇；醚类如乙醚、二氧杂环己烷、四氢呋喃、乙二醇二甲醚或二甘醇二甲醚；烃类例如苯、二甲苯、甲苯、己烷、环己烷或矿物油馏分；或其他溶剂例如二甲基甲酰胺 (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。还可以使用提及的溶剂的混合物。优选乙醇。

[0586] 用于所述方法步骤 (XVII) $\rightarrow$ (XVIII) 的适合的碱为碱金属氢氧化物 (例如氢氧化锂、氢氧化钠或氢氧化钾)、碱金属碳酸盐 (例如碳酸锂、碳酸钠、碳酸钾或碳酸铯)、碱金属碳酸氢盐 (例如碳酸氢钠或碳酸氢钾)、碱金属醇盐 (例如甲醇钠或甲醇钾、乙醇钠或乙醇钾或叔丁醇钾)，或有机胺 (例如三乙胺、二异丙基乙基胺、吡啶、1,8-二氮杂双环 [5.4.0] 十一-7-烯 (DBU) 或 1,5-二氮杂双环 [4.3.0] 壬-5-烯 (DBN))。优选三乙胺。

[0587] 所述反应 (XVII) $\rightarrow$ (XVIII) 通常是在 +20°C 至 +150°C，优选在 +80°C 至 +120°C 的温度范围内进行，任选在微波中进行。所述反应可在大气压力、加压或减压 (例如在 0.5 至 5 巴的范围) 下进行。所述反应通常是在大气压力下进行。

[0588] 用于所述方法步骤 (XVIII) + (XIX) $\rightarrow$ (XX) 的惰性溶剂为醚类如乙醚、二氧杂环己烷、四氢呋喃、乙二醇二甲醚或二甘醇二甲醚；烃类例如苯、二甲苯、甲苯、己烷、环己烷或矿物油馏分；卤代烃例如二氯甲烷、三氯甲烷、四氯化碳、三氯乙烯或氯苯；或其他溶剂例如二甲基甲酰胺 (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。还可以使用所提及的溶剂的混合物。优选乙腈。

[0589] 用于所述方法步骤 (XVIII) + (XIX) $\rightarrow$ (XX) 的适合的碱为碱金属碳酸盐 (例如碳酸锂、碳酸钠、碳酸钾或碳酸铯)，或有机胺 (例如三乙胺、二异丙基乙基胺、吡啶、1,8-二氮杂双环 [5.4.0] 十一-7-烯 (DBU) 或 1,5-二氮杂双环 [4.3.0] 壬-5-烯 (DBN))。优选三乙胺。

[0590] 所述反应 (XVIII) + (XIX) $\rightarrow$ (XX) 通常是在 -20°C 至 +40°C，优选在 0°C 至 +20°C 的温度范围内进行。所述反应可在大气压力、加压或减压 (例如在 0.5 至 5 巴的范围) 下进行。所述反应通常是在大气压力下进行。

[0591] 所述氧化反应 (XX) $\rightarrow$ (XXI) 优选地是在有机酸 (例如甲酸或乙酸) 中和在元素溴的存在下，于 +40°C 至 +100°C 的温度下进行。

[0592] 所述环化反应 (XXI) $\rightarrow$ (XXII) 是在不存在溶剂下或在所述反应条件为惰性的溶剂中进行。适合的溶剂为，例如烃类例如苯、二甲苯、甲苯、己烷、环己烷或矿物油馏分；或其他溶剂例如二甲基甲酰胺 (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、环丁砜或乙腈。优选使用环丁砜。

[0593] 所述环化反应 (XXI) $\rightarrow$ (XXII) 通常是在 +50°C 至 +140°C，优选在 +80°C 至 +120°C 的温度范围内进行。所述反应可在大气压力、加压或减压 (例如在 0.5 至 5 巴的范围) 下进行。所述反应通常是在大气压力下进行。

[0594] 所述方法步骤 (XXII) $\rightarrow$ (XIV) 是在所述反应条件为惰性的溶剂中进行，所述溶剂为例如，醇类如甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇或叔丁醇；醚类如乙醚、二氧杂环己烷、四氢呋喃、乙二醇二甲醚或二甘醇二甲醚；烃类例如苯、二甲苯、甲苯、己烷、环己烷或矿物油馏分；或其他溶剂例如乙酸乙酯、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、环丁砜或乙腈。优选使用乙酸乙酯。

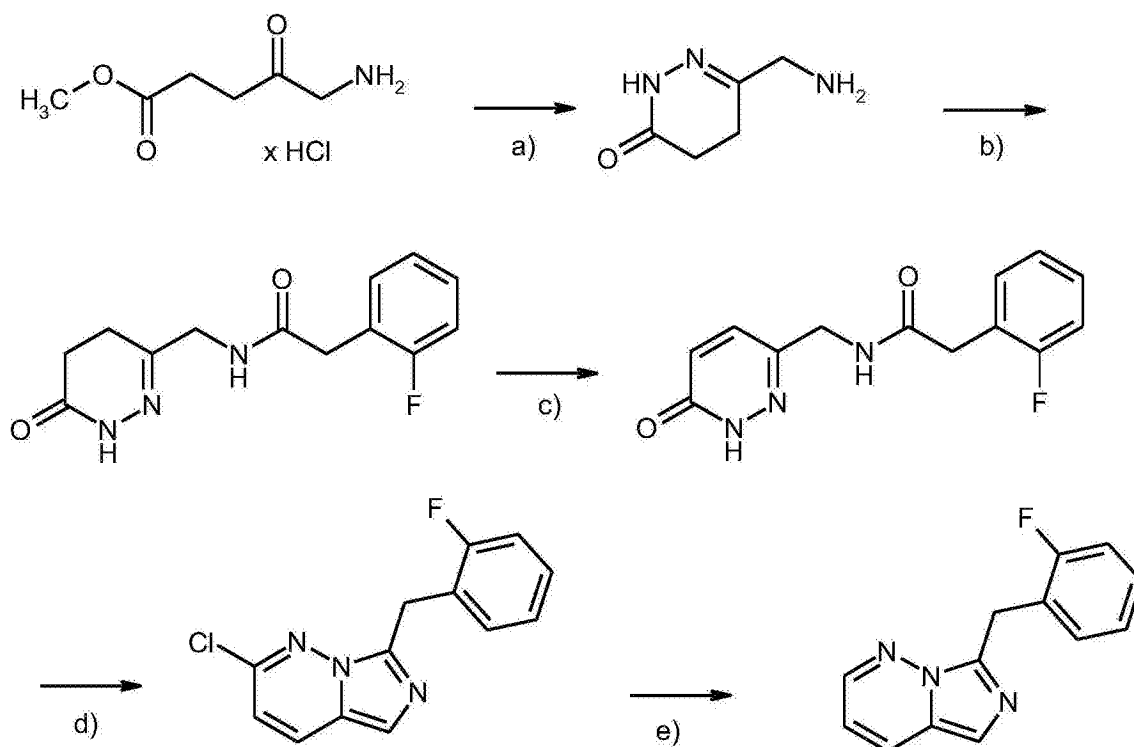
[0595] 用于所述方法步骤 (XXII) → (XIV) 的适合的碱为有机胺, 例如三乙胺、二异丙基乙基胺、吡啶、1,8-二氮杂双环 [5.4.0] 十一-7-烯 (DBU) 或 1,5-二氮杂双环 [4.3.0] 壬-5-烯 (DBN)。优选三乙胺。

[0596] 所述环化反应 (XXII) → (XIV) 通常是在 0°C 至 +60°C, 优选在 +10°C 至 +30°C 的温度范围内进行。

[0597] 以下方案 (方案 5) 以示例性的方式示出了上述制备方法:

[0598] 方案 5

[0599]



[0600] [a]: 水合肼, 三乙胺, 乙醇, 回流; b): (2-氟苯基) 乙酰氯, 三乙胺, 乙腈; c): 溴, 乙酸, 50°C; d): 磷酰氯, 环丁酮, 100°C; e): 钯碳 (5%), 三乙胺, 氢气, 乙酸乙酯]。

[0601] 本发明的化合物组可用作可溶性鸟苷酸环化酶的有效刺激剂, 并且与现有技术已知的化合物相比具有相同或改进的治疗特性, 例如在它们的体内性质方面, 如它们的药物代谢动力学和药效学情况和/或它们的剂量-活性关系和/或它们的安全特性。因此, 它们适合用于治疗人和/或预防人和动物中的疾病。

[0602] 本发明的化合物导致血管舒张和抑制血小板凝集, 并且导致血压降低和冠状血流增加。这些作用是通过直接激发可溶性鸟苷酸环化酶和增加细胞内 cGMP 进行介导。此外, 本发明的化合物增强了可增加 cGMP 水平的物质的作用, 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。

[0603] 本发明的化合物适合用于治疗人和/或预防心血管、肺、血栓栓塞和纤维化病症。

[0604] 因此, 本发明的化合物可以用在用于以下用途的药剂中: 用于治疗和/或预防心血管病症, 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、外周和心血管疾病、心律不齐、房性和室性心律失常和传导紊乱 (例如 I-III 度房室传导阻滞 (AB 阻滞 I-III 度)、室上性快速性心律失常、心房纤维颤动、心房扑动、心室纤颤、心室扑动、室性快速型

心律失常、尖端扭转型室性心动过速、房性和室性期前收缩、房室交接区性期前收缩、病窦综合征、晕厥、房室结折返性心动过速、沃-帕-怀综合征、急性冠状动脉综合征(ACS)、自身免疫性心脏疾病(心包炎、心内膜炎、心瓣炎、主动脉炎、心肌疾病)、休克(例如心源性休克、感染性休克和过敏性休克)、动脉瘤、拳师犬心肌病(心室早发性收缩(PVC));用于治疗 and/或预防血栓栓塞性病症和缺血,例如心肌缺血、心肌梗塞、中风、心脏肥大、短暂的缺血性发作、先兆子痫、炎性心血管病症、冠状动脉和外周动脉痉挛、水肿形成(例如肺水肿、脑水肿、肾水肿或者心力衰竭导致的水肿)、受损的外周灌注、再灌注损伤、动脉和静脉形成血栓、微量白蛋白尿、心肌机能不全、内皮功能障碍;用于预防再狭窄,例如溶栓治疗、经皮腔内血管成形术(PTA)、冠状动脉经腔血管成形术(PTCA)、心脏移植和搭桥手术后的再狭窄,以及微血管和大血管损伤(血管炎)、血纤蛋白原和低密度LDL水平升高、纤溶酶原激活物抑制剂1(PAI-1)浓度升高;以及用于治疗 and/或预防勃起功能障碍和雌性性功能障碍。

[0605] 在本发明的上下文中,术语“心力衰竭”还包括急性和慢性的心力衰竭形式,以及更具体的或相关的疾病类型,例如急性代偿失调性心力衰竭、右心衰竭、左心衰竭、全心衰竭(global failure)、缺血性心肌病、扩张型心肌病、肥厚型心肌病、特发性心肌病、先天性心脏缺陷、具有心瓣膜缺陷的心力衰竭、二尖瓣狭窄、二尖瓣闭锁不全、主动脉瓣狭窄、主动脉瓣闭锁不全、三尖瓣狭窄、三尖瓣闭锁不全、肺动脉瓣狭窄、肺动脉瓣闭锁不全、混合性心瓣膜缺陷、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、心脏贮积病(cardiac storedisease)、舒张性心力衰竭和收缩性心力衰竭,以及已存在的慢性心力衰竭的急性加重期(加重的心力衰竭)。

[0606] 此外,本发明的化合物还可用于治疗/或预防动脉硬化、受损的脂类代谢、血脂蛋白过少症、血脂障碍、高甘油三酸酯血症、高脂血症、高胆固醇血症、无 β 脂蛋白血症(abetalipoproteinemias)、谷固醇血症、黄色瘤病、丹吉尔病、肥胖,以及混合性高脂血症和代谢综合征。

[0607] 此外,本发明的化合物还可用于治疗 and/或预防原发性和继发性雷诺现象、微循环病症、跛行、外周和自主神经病、糖尿病性微血管病、糖尿病视网膜病、糖尿病性四肢溃疡、坏疽、CREST综合征、全身性红斑狼疮(erythematosus)、甲癣、风湿病,以及用于促进伤口愈合。

[0608] 此外,本发明的化合物适合用于治疗泌尿科病症,例如良性前列腺综合征(BPS)、良性前列腺增生(BPH)、良性前列腺肥大(BPE)、膀胱出口梗阻(BOO)、下泌尿道综合征(LUTS,包括猫泌尿综合征(FUS))、泌尿生殖系统疾病(包括神经源性膀胱过度活动症(OAB)和(IC))、失禁(UI)(例如混合性尿失禁、急迫性尿失禁、压力性尿失禁或充溢性尿失禁(MUI,UUI,SUI,OUI))、骨盆痛、雄性和雌性泌尿生殖系统器官的良性和恶性病症。

[0609] 此外,本发明的化合物适合用于治疗 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。在本发明的上下文中,术语“肾功能不全”涵盖肾功能不全的急性和慢性表现,并且还涵盖潜在的或相关的肾病,例如肾血流灌注不足、透析相关性低血压(intradialytic hypotension)、梗阻性尿路病、肾小球病、肾小球肾炎、急性肾小球肾炎、肾小球硬化症、肾小管间质疾病、肾病障碍(nephropathic disorder)例如原发性和先天性肾病、肾炎、免疫性肾病(如肾移植排斥和免疫复合物诱导的肾病、毒性物质诱导的肾病、造影剂诱导的肾病)、糖尿病和非糖尿病性肾病、肾盂肾炎、肾囊肿、肾硬化、高血压性肾硬化

以及可通过以下进行诊断性表征的肾病综合征：例如肌酐和/或水排泄的异常减少；尿素、氮、钾和/或肌酐的血液浓度的异常升高；肾脏酶（例如谷氨酰基合成酶）的活性改变；尿液渗透压或尿量的改变；微量白蛋白尿、巨量白蛋白尿（macroalbuminuria）的增加；肾小球和小动脉的损伤；肾小管扩张（tubular dilatation）；高磷酸盐血症和/或需要透析。本发明还涵盖本发明化合物用于治疗 and/或预防肾功能不全后遗症的用途，例如肺气肿、心力衰竭、尿毒症、贫血、电解质紊乱（例如高钙血症、低钠血症）以及骨代谢和碳水化合物代谢失调。

[0610] 此外，本发明的化合物还适合用于治疗 and/或预防肺动脉高血压（PAH）以及肺高血压（PH）的其他形式，包括与左心疾病相关的肺高血压、HIV、镰状细胞贫血、血栓栓塞（CTEPH）、结节病、COPD或肺纤维化、慢性梗阻性肺疾病（COPD）、急性呼吸窘迫综合征（ARDS）、急性肺损伤（ALI）、 $\alpha 1$ 抗胰蛋白酶缺失（AATD）、肺纤维化、肺气肿（例如由吸烟诱导的肺气肿）以及囊性纤维化（CF）。

[0611] 在本发明中描述的化合物还为用于控制以NO/cGMP系统紊乱为特征的中枢神经系统疾病的活性物质。更具体地，它们适于在认知失调后改进感知、注意力集中能力、学习能力或记忆力，其中认知失调例如，特别在下述状况/疾病/综合征中发生的那些认知失调：例如轻度认知损害、年龄相关的学习和记忆力失调、年龄相关的失忆、血管性痴呆、颅脑损伤、中风、中风后发生的痴呆（中风后痴呆）、创伤后颅脑损伤、注意力集中的整体失调、在具有学习和记忆困难的儿童中的注意力集中失调、阿尔茨海默病、路易小体痴呆、伴随额叶退化的痴呆（包括皮克综合征、帕金森病、进行性核性麻痹）、伴随皮质基底节变性的痴呆、肌萎缩性侧索硬化症（amyotrophic lateral sclerosis, ALS）、亨廷顿舞蹈病、脱髓鞘、多发性硬化、丘脑退化、Creutzfeldt-Jacob痴呆、HIV痴呆、伴随痴呆的精神分裂症或科尔萨科夫精神病。它们还适于治疗和/或预防中枢神经系统疾病，例如焦虑、紧张和抑郁状态、CNS相关的性功能障碍和睡眠失调，以及适于控制食物、兴奋剂和成瘾性药物摄取的病理性失调。

[0612] 此外，本发明的化合物还适于调节脑血流并因此为控制偏头痛的有效试剂。它们还适于预防和控制脑梗死（脑卒中）后遗症，例如中风、脑缺血和颅脑损伤。本发明的化合物还可用于控制疼痛状态和耳鸣。

[0613] 此外，本发明的化合物具有抗炎作用并因此可用作治疗和/或预防下述疾病的抗炎药：败血症（SIRS）、多器官衰竭（MODS, MOF）、肾脏的炎性疾病、慢性肠炎症（IBD、克罗恩氏病、UC）、胰腺炎、腹膜炎、类风湿性疾病、炎性皮肤病和炎性眼病。

[0614] 此外，本发明的化合物还可用于治疗 and/或预防自身免疫性疾病。

[0615] 此外，本发明的化合物适于治疗和/或预防内脏器官—例如肺、心脏、肾脏、骨髓以及特别是肝脏—的纤维化病症，以及皮肤病学纤维化和眼的纤维化病症。在本发明的上下文上，术语“纤维化病症”特别涵盖以下术语：肝纤维化、肝硬化、肺纤维化、心内膜心肌纤维化、肾病、肾小球性肾炎、间质性肾纤维化、由糖尿病导致的纤维化损伤、骨髓纤维化及相似的纤维化病症、硬皮病、硬斑病、瘢痕疙瘩、增生性瘢痕（包括外科手术后增生性瘢痕）、痣、糖尿病视网膜病、增生性玻璃体视网膜病及结缔组织疾病（例如结节病）。

[0616] 此外，本发明的化合物适于控制术后瘢痕，例如由青光眼手术导致的瘢痕。

[0617] 本发明的化合物还可在美容上被用于老化和角质化的皮肤。

[0618] 而且，本发明的化合物适于治疗和/或预防肝炎、肿瘤（neoplasm）、骨质疏松症、青

光眼和胃轻瘫。

[0619] 本发明还提供了本发明的化合物用于治疗 and/or 预防疾病——特别是上文提及的病症——的用途。

[0620] 本发明还提供了本发明的化合物用于治疗 and/or 预防心力衰竭、心绞痛、高血压、肺高血压、缺血、血管病症、肾功能不全、血栓栓塞病症、纤维性病症和动脉硬化的用途。

[0621] 本发明还提供了本发明的化合物用于治疗 and/or 预防心力衰竭、心绞痛、高血压、肺高血压、缺血、血管病症、肾功能衰竭、血栓栓塞病症、纤维性病症和动脉硬化的方法中。

[0622] 本发明还提供了本发明的化合物用于制备治疗和/or 预防疾病——特别是上文提及的病症——的药剂的用途。

[0623] 本发明还提供了本发明的化合物用于制备治疗和/or 预防心力衰竭、心绞痛、高血压、肺高血压、缺血、血管病症、肾功能衰竭、血栓栓塞病症、纤维性病症和动脉硬化的药剂的用途。

[0624] 本发明还提供了使用有效剂量的至少一种本发明的化合物治疗和/or 预防疾病——特别是上文提及的病症——的方法。

[0625] 本发明还提供了使用有效剂量的至少一种本发明的化合物治疗和/or 预防心力衰竭、心绞痛、高血压、肺高血压、缺血、血管病症、肾功能衰竭、血栓栓塞病症、纤维性病症和动脉硬化的方法。

[0626] 本发明的化合物可被单独使用或——如果需要——与其他活性物质结合使用。本发明还提供了药剂，其包含至少一种本发明化合物以及一种或多种其他活性物质，特别用于治疗 and/or 预防上述病症的活性物质。适合的活性化合物组合的优选实例包括：

[0627] • 有机硝酸酯和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(molsidomine)或SIN-1，以及吸入性NO；

[0628] • 抑制环鸟苷一磷酸(cGMP)分解的化合物，例如磷酸二酯酶(PDE)1、2和/或5的抑制剂，特别是PDE-5抑制剂，例如西地那非、伐地那非和他达拉非；

[0629] • 抗血栓试剂，例如并优选血小板聚集抑制剂、抗凝血剂或血纤维蛋白溶酶物(profibrinolytic substance)；

[0630] • 降血压的活性化合物，例如并优选钙拮抗剂、血管紧张素ATII拮抗剂、ACE抑制剂、内皮素拮抗剂、肾素抑制剂、 α -受体阻断剂、 β -受体阻断剂、盐皮质激素受体拮抗剂以及利尿剂；和/或

[0631] • 改变脂类代谢的活性化合物，例如并优选甲状腺受体激动剂、胆固醇合成抑制剂，例如并优选HMG-CoA还原酶抑制剂或鲨烯合成抑制剂、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、聚合胆汁酸吸附剂、胆汁酸再吸收抑制剂和脂蛋白(a)拮抗剂。

[0632] 抗血栓试剂应优选地被理解为意指选自血小板聚集抑制剂、抗凝血剂或血纤维蛋白溶酶物的化合物。

[0633] 在本发明的一个优选的实施方案中，本发明的化合物与血小板聚集抑制剂联合给药，所述血小板聚集抑制剂例如并优选阿司匹林、氯吡格雷(clopidogrel)、噻氯匹定(ticlopidin)或双嘧达莫(dipyridamole)。

[0634] 在本发明的一个优选的实施方案中，本发明的化合物与凝血酶抑制剂联合给药，

所述凝血酶抑制剂例如并优选希美加群(ximelagatran)、美拉加群(melagatran)、比伐卢定(bivalirudin)或克赛(clexane)。

[0635] 在本发明的一个优选的实施方案中,本发明的化合物与GPIIb/IIIa拮抗剂联合给药,所述GPIIb/IIIa拮抗剂例如并优选替罗非班(tirofiban)或阿昔单抗(abciximab)。

[0636] 在本发明的一个优选的实施方案中,本发明的化合物与因子Xa抑制剂联合给药,所述Xa抑制剂例如并优选利伐沙班(rivaroxaban)(BAY59-7939)、DU-176b、阿哌沙班(apixaban)、奥米沙班(otamixaban)、非地沙班(fidexaban)、雷扎沙班(razaxaban)、磺达肝癸钠(fondaparinux)、艾卓肝素(idraparinux)、PMD-3112、YM-150、KFA-1982、EMD-503982、MCM-17、MLN-1021、DX9065a、DPC906、JTV803、SSR-126512或SSR-128428。

[0637] 在本发明的一个优选的实施方案中,本发明的化合物与肝素或低分子量(LMW)肝素衍生物联合给药。

[0638] 在本发明的一个优选的实施方案中,本发明的化合物与维生素K拮抗剂联合给药,所述维生素K拮抗剂例如并优选香豆素。

[0639] 降血压试剂优选地被理解为意指选自以下的化合物: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 -受体阻断剂、 β -受体阻断剂、盐皮质激素受体拮抗剂和利尿剂。

[0640] 在本发明的一个优选的实施方案中,本发明的化合物与钙拮抗剂联合给药,所述钙拮抗剂例如并优选硝苯地平(nifedipine)、氨氯地平(amlodipine)、维拉帕米(verapamil)或地尔硫卓(diltiazem)。

[0641] 在本发明的一个优选的实施方案中,本发明的化合物与 α_1 -受体阻断剂联合给药,所述 α_1 -受体阻断剂例如并优选哌唑嗪(prazosin)。

[0642] 在本发明的一个优选的实施方案中,本发明的化合物与 β -受体阻断剂联合给药,所述 β -受体阻断剂例如并优选普萘洛尔(propranolol)、阿替洛尔(atenolol)、噻吗洛尔(timolol)、吲哚洛尔(pindolol)、阿普洛尔(alprenolol)、氧烯洛尔(oxprenolol)、喷布洛尔(penbutolol)、布拉洛尔(bupranolol)、美替洛尔(metipranolol)、纳多洛尔(nadolol)、甲哌洛尔(mepindolol)、卡拉洛尔(carazalol)、索他洛尔(sotalol)、美托洛尔(metoprolol)、倍他洛尔(betaxolol)、塞利洛尔(celiprolol)、比索洛尔(bisoprolol)、卡替洛尔(carteolol)、艾司洛尔(esmolol)、拉贝洛尔(labetalol)、卡维地洛(carvedilol)、阿达洛尔(adaprolol)、兰地洛尔(landiolol)、奈比洛尔(nebivolol)、依泮洛尔(epanolol)或布新洛尔(bucindolol)。

[0643] 在本发明的一个优选的实施方案中,本发明的化合物与血管紧张素AII拮抗剂联合给药,所述血管紧张素AII拮抗剂例如并优选洛沙坦(losartan)、坎地沙坦(candesartan)、缬沙坦(valsartan)、替米沙坦(telmisartan)或恩布沙坦(embursatan)。

[0644] 在本发明的一个优选的实施方案中,本发明的化合物与ACE抑制剂联合给药,所述ACE抑制剂例如并优选依那普利(enalapril)、卡托普利(captopril)、赖诺普利(lisinopril)、雷米普利(ramipril)、地拉普利(delapril)、福辛普利(fosinopril)、奎诺普利(quinopril)、培哚普利(perindopril)或泉多普利(trandopril)。

[0645] 在本发明的一个优选的实施方案中,本发明的化合物与内皮素拮抗剂联合给药,所述内皮素拮抗剂例如并优选波生坦(bosentan)、达卢生坦(darusentan)、安倍生坦

(ambrisentan)或西他生坦(sitaxsentan)。

[0646] 在本发明的一个优选的实施方案中,本发明的化合物与肾素抑制剂联合给药,所述肾素抑制剂例如并优选阿利吉仑(aliskiren)、SPP600或SPP800。

[0647] 在本发明的一个优选的实施方案中,本发明的化合物与盐皮质激素受体拮抗剂联合给药,所述盐皮质激素受体拮抗剂例如并优选螺内酯(spironolactone)或依普利酮(eplerenone)。

[0648] 在本发明的一个优选的实施方案中,本发明的化合物与下述物质联合给药:袢利尿剂,例如呋塞米(furosemide)、托拉塞米(toraseamide)、布美他尼(bumetanide)和吡咯他尼(piretanide);保钾利尿剂,例如阿米洛利(amiloride)和氨苯蝶啶(triamterene);醛固酮拮抗剂,例如螺内酯(spironolactone)、坎利酸钾(potassiumcanrenoate)和依普利酮(eplerenone);以及噻嗪类利尿剂,例如氢氯噻嗪(hydrochlorothiazide)、氯噻酮(chlorthalidone)、希帕胺(xipamide)和吲达帕胺(indapamide)。

[0649] 脂类代谢的调节试剂优选地被理解为意指选自以下的化合物:CETP抑制剂、甲状腺受体激动剂、胆固醇合成抑制剂如HMG-CoA还原酶抑制剂或鲨烯合成抑制剂、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、聚合胆汁酸吸附剂、胆汁酸再吸收抑制剂、脂肪酶抑制剂和脂蛋白(a)拮抗剂。

[0650] 在本发明的一个优选的实施方案中,本发明的化合物与CETP抑制剂联合给药,所述CETP抑制剂例如并优选达塞曲匹(dalcetrapib)、BAY60-5521、安塞曲匹(anacetrapib)或CETP疫苗(CETi-1)。

[0651] 在本发明的一个优选的实施方案中,本发明的化合物与甲状腺受体激动剂联合给药,所述甲状腺受体激动剂例如并优选D-甲状腺素、3,5,3'-三碘甲状腺原氨酸(T3)、CGS23425或阿昔替罗(axitirome)(CGS26214)。

[0652] 在本发明一个优选的实施方案中,本发明的化合物与他汀类的HMG-CoA还原酶抑制剂联合给药,所述他汀类的HMG-CoA还原酶抑制剂例如并优选咯伐他汀(lovastatin)、辛伐他汀(simvastatin)、普伐他汀(pravastatin)、氟伐他汀(fluvastatin)、阿托伐他汀(atorvastatin)、罗伐他汀(rosuvastatin)或匹伐他汀(pitavastatin)。

[0653] 在本发明的一个优选的实施方案中,本发明的化合物与鲨烯合成抑制剂联合给药,所述鲨烯合成抑制剂例如并优选BMS-188494或TAK-475。

[0654] 在本发明的一个优选的实施方案中,本发明的化合物与ACAT抑制剂联合给药,所述ACAT抑制剂例如并优选阿伐麦布(avasimibe)、甲亚油酰胺(melinamide)、帕替麦布(pactimibe)、依鲁麦布(eflucimibe)或SMP797。

[0655] 在本发明的一个优选的实施方案中,本发明的化合物与MTP抑制剂联合给药,所述MTP抑制剂例如并优选英普他派(implitapide)、BMS201038、R103757或JTT130。

[0656] 在本发明的一个优选的实施方案中,本发明的化合物与PPAR- γ 激动剂联合给药,所述PPAR- γ 激动剂例如并优选吡格列酮(pioglitazone)或罗格列酮(rosiglitazone)。

[0657] 在本发明的一个优选的实施方案中,本发明的化合物与PPAR- δ 激动剂联合给药,所述PPAR- δ 激动剂例如并优选GW501516或BAY685042。

[0658] 在本发明的一个优选的实施方案中,本发明的化合物与胆固醇吸收抑制剂联合给药,所述胆固醇吸收抑制剂例如并优选依泽替米贝(ezetimibe)、替奎安(tiqueside)或帕

马昔(pamaqueside)。

[0659] 在本发明的一个优选的实施方案中,本发明的化合物与脂肪酶抑制剂联合给药,所述脂肪酶抑制剂例如并优选奥利司他(orlistat)。

[0660] 在本发明的一个优选的实施方案中,本发明的化合物与聚合胆汁酸吸附剂联合给药,所述聚合胆汁酸吸附剂例如并优选消胆胺(cholestyramine)、考来替泊(colestipol)、考来索文(colesolvam)、CholestaGel或考来替兰(colestimide)。

[0661] 在本发明的一个优选的实施方案中,本发明的化合物与胆汁酸再吸收抑制剂联合给药,所述胆汁酸再吸收抑制剂例如并优选ASBT(=IBAT)抑制剂,例如AZD7806、S8921、AK105、BARI1741、SC435或SC635。

[0662] 在本发明的一个优选的实施方案中,本发明的化合物与脂蛋白(a)拮抗剂联合给药,所述脂蛋白(a)拮抗剂例如并优选吉卡宾钙(gemcabene calcium)(CI1027)或烟酸。

[0663] 本发明还提供药品,所述药品包含至少一种本发明化合物,通常连同一种或多种惰性的、非毒性的、药学上合适的赋形剂,以及提供其用于上文提及的目的的用途。

[0664] 本发明的化合物可具有全身作用和/或局部作用。为此目的,其可以适合的方式给药,例如通过口服、肠胃外、肺、鼻、舌下、舌、颊、直肠、真皮、透皮、结膜或耳途径给药,或作为移植物或支架给药。

[0665] 本发明的化合物可以适用于这些给药途径的给药形式给药。

[0666] 用于口服给药的适合给药形式为这样的给药形式,即所述给药形式根据现有技术发挥功能,快速和/或以缓和方式释放本发明化合物并且含有晶体和/或无定形化的和/或溶解的形式的本发明化合物,例如片剂(未包衣或包衣片剂,例如具有耐胃液的包衣或延缓溶解的包衣或不溶性的包衣,所述包衣控制本发明化合物的释放)、在口腔中迅速崩解的片剂或膜剂/扁片剂(oblate)、膜剂/冻干剂、胶囊剂(例如硬明胶或软明胶胶囊)、糖衣片剂、颗粒剂、丸剂、粉剂、乳剂、悬液剂、气溶胶或溶液剂。

[0667] 可进行肠胃外给药,同时避免吸收步骤(例如通过静脉内、动脉内、心内、椎内或脊髓内途径)或包含吸收(例如通过肌内、皮下、皮内、经皮或腹膜内途径)。适于肠胃外给药的剂型包括以溶液剂、悬液剂、乳剂、冻干剂或无菌粉剂形式的注射和输注用制品。

[0668] 对于其他给药途径,适合的实例为吸入药物形式(包括粉末吸入剂、喷雾剂)、滴鼻剂、溶液剂或喷雾剂;用于舌、舌下或颊给药的片剂、膜剂/扁片剂或胶囊剂;栓剂、耳部或眼部制品、阴道胶囊剂、水性悬液剂(洗剂、振荡合剂(shaking mixture))、亲脂性悬液剂、软膏剂、乳膏剂(cream)、透皮治疗系统(例如贴剂)、乳、糊剂、发泡剂、洒粉剂(sprinkling powder)、移植物或支架。

[0669] 优选口服或肠胃外给药,特别是口服给药。

[0670] 本发明的化合物可被转化成上文提及的给药形式。这可用本身已知的方式,通过与惰性的、非毒性的、药学上合适的辅剂混合来进行。这些辅剂尤其包括载体(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、聚氧脱水山梨糖醇油酸酯)、粘合剂(例如聚乙烯吡咯烷酮)、合成和天然的聚合物(例如白蛋白)、稳定剂(例如抗氧化剂,例如抗坏血酸)、染料(例如无机颜料,例如铁氧化物)以及调味剂和/或矫味剂。

[0671] 一般来说,已被发现有利的是,对于肠胃外给药,给药量为约0.001至1mg/kg,优选

约0.01至0.5mg/kg体重以获得有效结果。对于口服给药,剂量为约0.001至2mg/kg,优选约0.001至1mg/kg体重。

[0672] 然而,在适当情况下,可能必须偏离所述剂量,特别是根据体重、给药途径、对活性化合物的个体响应、制剂性质及进行给药的时间或间隔。例如,在一些情况下,低于上述最小量可能是足够的,而在其他情况下,必须超过所述上限。当给予相对较大的量时,建议将这些剂量分成一天内的几个单独剂量。

[0673] 下列工作实施例解释了本发明。本发明不限于这些实施例。

[0674] 除非另有说明,在下列测试和实施例中的百分比为重量百分比;份为重量份。对于液体/液体溶液的溶剂比例、稀释比例及浓度数值均以体积计。

[0675] A. 实施例

[0676] 缩写和首字母缩略词:

[0677] aq. 水性溶液

[0678] calc. 计算值

[0679] DCI 直接化学电离(在MS中)

[0680] DMF 二甲基甲酰胺

[0681] DMSO 二甲基亚砷

[0682] eq. 当量

[0683] ESI 电喷雾电离(在MS中)

[0684] Et 乙基

[0685] h 小时

[0686] HPLC 高压、高效液相色谱

[0687] HRMS 高分辨率质谱

[0688] conc. 浓的

[0689] LC/MS 与液相色谱联用的质谱

[0690] LiHMDS 六甲基二硅基氨基锂

[0691] Me 甲基

[0692] min 分钟

[0693] MS 质谱

[0694] NMR 核磁共振光谱

[0695] Pd₂dba₃ 三(二苄叉丙酮)二钯

[0696] Ph 苯基

[0697] RT 室温

[0698] R_t 保留时间(在HPLC中)

[0699] THF 四氢呋喃

[0700] UV 紫外光谱

[0701] v/v (溶液的) 体积比例

[0702] XPHOS 二环己基(2',4',6'-三异丙基联苯-2-基)膦

[0703] LC/MS方法:

[0704] 方法1 (LC-MS):

[0705] 仪器:Waters ACQUITY SQD UPLC系统;柱:Waters Acquity UPLC HSS T31.8 μ 50x1mm;流动相A:1升水+0.25ml99%浓度的甲酸,流动相B:1升乙腈+0.25ml99%浓度的甲酸;梯度:0.0分钟90%A $\rightarrow$ 1.2分钟5%A $\rightarrow$ 2.0分钟5%A;烘箱温度:50 $^{\circ}$ C;流速:0.40ml/分钟;UV检测:210-400nm。

[0706] 方法2 (LC-MS) :

[0707] 仪器:配有Waters UPLC Acquity的Micromass Quattro Premier;柱:Thermo Hypersil GOLD1.9 μ 50mm x1mm;流动相A:1升水+0.5ml50%浓度的甲酸,流动相B:1升乙腈+0.5ml50%浓度的甲酸;梯度:0.0分钟97%A $\rightarrow$ 0.5分钟97%A $\rightarrow$ 3.2分钟5%A $\rightarrow$ 4.0分钟5%A;烘箱温度:50 $^{\circ}$ C;流速:0.3ml/分钟;UV检测:210nm。

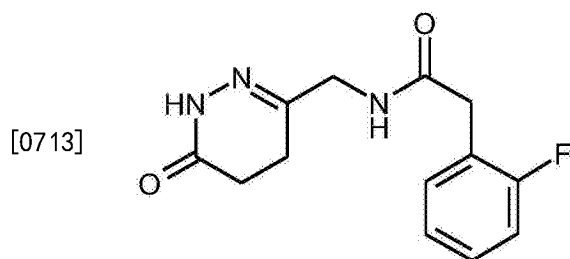
[0708] 方法3 (LC-MS) :

[0709] 仪器:Waters ACQUITY SQD UPLC系统;柱:Waters Acquity UPLC HSS T31.8 μ 30x2mm;流动相A:1升水+0.25ml99%浓度的甲酸,流动相B:1升乙腈+0.25ml99%浓度的甲酸;梯度:0.0分钟90%A $\rightarrow$ 1.2分钟5%A $\rightarrow$ 2.0分钟5%A;烘箱温度:50 $^{\circ}$ C;流速:0.60ml/分钟;UV检测:208-400nm。

[0710] 原料和中间体:

[0711] 实施例1A

[0712] 2-(2-氟苯基)-N-[(6-氧代-1,4,5,6-四氢哒嗪-3-基)甲基]乙酰胺



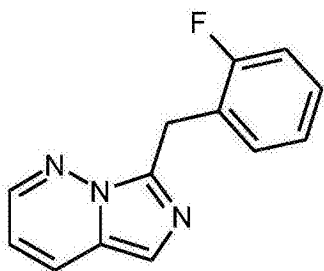
[0714] 首先将200.00g (1.101mol) 5-氨基-4-氧代戊酸甲酯盐酸盐加入乙醇 (3500ml) 中,加入64.28ml (1.321mol) 水合肼,然后将所得混合物加热回流45分钟。冷却后,加入三乙胺 (152ml) 并将所得混合物蒸发至干燥。将水 (500ml) 加入到残留物中,并将所得混合物浓缩。然后加入乙醇 (500ml),将所得混合物浓缩,然后两次加入甲苯 (500ml),每次加入后蒸发至干燥。将所得残留物 (140g) 溶解于乙腈 (500ml) 中,然后在0 $^{\circ}$ C下将其缓慢加入到307.85g (1.784mol) (2-氟苯基) 乙酰氯 (制备:Journal of Organic Chemistry;22;1957;879) 和304.86ml (2.202mol) 三乙胺在乙腈 (1500ml) 和分子筛的溶液中。将所得混合物在20 $^{\circ}$ C下搅拌3天。然后将所得混合物过滤并将所得沉淀用叔丁基甲基醚洗涤,然后干燥。得到458g目标化合物 (理论值的90%)。

[0715] LC-MS (方法1) :R_t=0.57分钟;MS (EIpos) :m/z=264 [M+H]⁺。

[0716] 实施例2A

[0717] 2-(2-氟苯基)-N-[(6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)甲基]乙酰胺

[0730]



[0731] 在氩气下首先加入2.004g钯碳(5%),然后加入溶于乙酸乙酯(750ml)中的20.04g(76.58mmol)实施例3A中得到的化合物。然后加入21.348ml(153.159mmol)三乙胺,并将所得反应混合物在标准氢气压力下于20°C下氢化16小时。然后加入如上述的等量的催化剂,然后将所得反应混合物在标准氢气压力下于20°C下再氢化一夜。然后将所得混合物通过硅藻土(Celite)过滤,所得滤饼用乙醇洗涤,将所得滤液浓缩并在高真空下干燥。得到22.79g目标化合物(理论值的约100%,含三乙胺污染)。

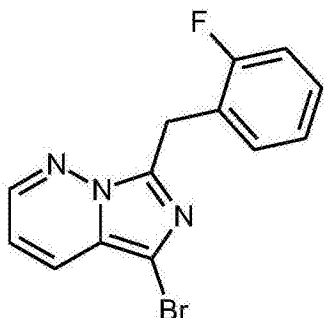
[0732] LC-MS(方法1): $R_t=0.77$ 分钟;MS(EIpos): $m/z=228$ [M+H]⁺。

[0733] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ [ppm]=4.44(s,2H),6.70(dd,1H),7.08–7.31(m,4H),7.45(s,1H),8.09(dd,1H),8.28(dd,1H)。

[0734] 实施例5A

[0735] 5-溴-7-(2-氟苄基)咪唑并[1,5-b]哒嗪

[0736]



[0737] 首先将22.46g(98.837mmol)实施例4A中得到的化合物加入到二氯甲烷(400ml)中,然后加入17.591g(98.837mmol)N-溴代丁二酰亚胺。然后将所得混合物在20°C下搅拌10分钟。然后将水加入到所得反应混合物中,将各相分离并将所得有机相用水洗涤。所得水相用二氯甲烷萃取两次且合并的有机相用饱和氯化钠水溶液洗涤、用硫酸钠干燥、过滤并浓缩。得到22.78g目标化合物(理论值的75%)。

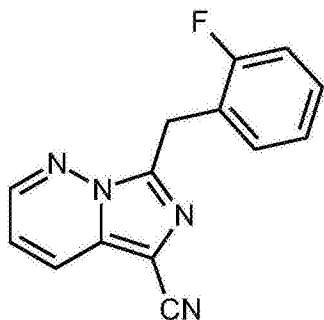
[0738] LC-MS(方法1): $R_t=1.05$ 分钟;MS(EIpos): $m/z=306,308$ [M+H,溴型]⁺。

[0739] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ [ppm]=4.45(s,2H),6.81(dd,1H),7.12–7.34(m,4H),7.94(dd,1H),8.28(dd,1H)。

[0740] 实施例6A

[0741] 7-(2-氟苄基)咪唑并[1,5-b]哒嗪-5-甲腈

[0742]



[0743] 首先将1.00g (3.266mmol) 实施例5A中得到的化合物加入到干DMSO (25ml) 中, 加入1.170g (13.066mmol) 氰化亚铜(I), 然后在搅拌下将所得混合物在170°C下加热3.5小时。将所得混合物通过硅藻土过滤, 然后将所得滤饼用乙酸乙酯和四氢呋喃洗涤。然后将所得滤液用饱和氯化铵水溶液/氨水 (33%) 的混合物 (3:1, v/v) 萃取四次并用饱和氯化钠水溶液洗涤一次。将各相分离并将所得有机相用硫酸钠干燥、过滤并浓缩。将所得残留物用乙醇在超声波浴中处理, 然后加入水。将所形成的沉淀滤出、用乙醇洗涤, 然后在高真空下干燥。得到586mg目标化合物 (理论值的71%)。

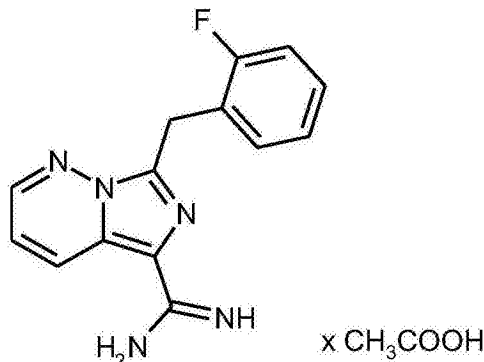
[0744] LC-MS (方法1) : $R_t=0.95$ 分钟; MS (EI pos) : $m/z=253$ $[M+H]^+$ 。

[0745] 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 4.49 (s, 2H) , 7.13–7.35 (m, 5H) , 8.40 (d, 1H) , 8.61 (d, 1H) 。

[0746] 实施例7A

[0747] 7-(2-氟苄基)咪唑并[1,5-b]哒嗪-5-甲脒乙酸盐

[0748]

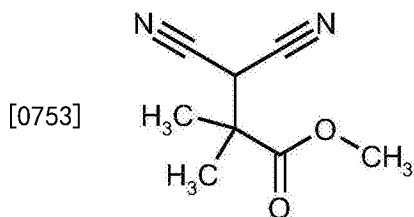


[0749] 将584mg (2.315mmol) 实施例6A中制备的化合物加入到溶于甲醇 (10ml) 中的125mg (2.315mmol) 甲醇钠, 将所得混合物在20°C下搅拌16小时。然后加入148mg (2.778mmol) 氯化铵和乙酸 (0.517ml), 并将所得混合物在回流下加热8小时。然后将所得反应混合物浓缩至干燥, 将所得残留物用水溶解并加入乙酸乙酯和1N氢氧化钠水溶液。将各相分离并将水相用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机相用硫酸钠干燥、过滤、浓缩, 然后在高真空下干燥。得到543mg目标化合物 (理论值的71%)。

[0750] LC-MS (方法1) : $R_t=0.63$ 分钟; MS (EI pos) : $m/z=270$ $[M+H]^+$ 。

[0751] 实施例8A

[0752] 3,3-二氰基-2,2-二甲基丙酸甲酯



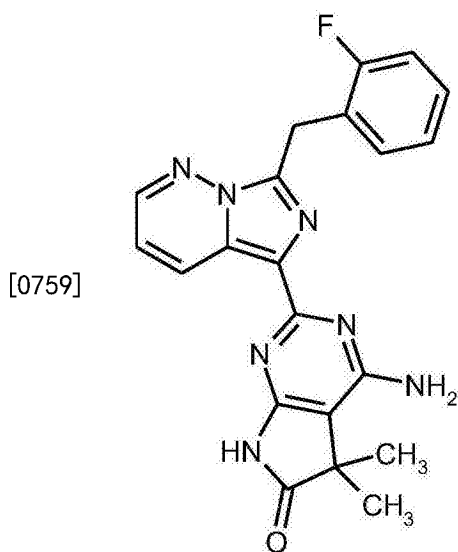
[0754] 将溶于THF (91ml) 中的3g (45.411mmol) 丙二腈缓慢加入到1.816g (45.411mmol) 氢化钠 (60%, 在矿物油中) 中。随后, 加入5.876ml (45.411mmol) 2-溴-2-甲基丙酸甲酯, 并将所得混合物在20°C下搅拌16小时。然后再加入5.876ml (45.411mmol) 2-溴-2-甲基丙酸甲酯, 并将所得混合物在50°C下加热16小时。然后再加入1.762ml (13.623mmol) 2-溴-2-甲基丙酸甲酯并将所得混合物在50°C下再加热4小时。然后加入饱和碳酸氢钠水溶液, 并将所得反应混合物用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机相用饱和氯化钠水溶液洗涤、用硫酸钠干燥、过滤并浓缩至干燥。得到8.9g粗产物, 其通过硅胶 (环己烷-乙酸乙酯4:1) 进行色谱纯化。

[0755] 收率: 6.47g (理论值的85%)

[0756] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 1.40 (s, 6H) , 3.74 (s, 3H) , 5.27 (s, 1H) 。

[0757] 实施例9A

[0758] 4-氨基-2-[7-(2-氟苄基)咪唑并[1,5-b]吡嗪-5-基]-5,5-二甲基-5,7-二氢-6H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-酮



[0760] 首先将543mg (1.649mmol) 实施例7A加入到叔丁醇 (30ml) 中, 然后加入222mg (1.979mmol) 叔丁醇钾。随后, 逐滴加入溶于叔丁醇 (20ml) 中的301mg (1.979mmol) 实施例8A, 然后将所得混合物在回流下加热2小时。冷却后, 加入水并将所得混合物用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机相浓缩, 并将少量乙酸乙酯和几滴乙醇加入到残留物中。然后加入乙醚。形成沉淀。将该沉淀滤出。在高真空下干燥得到290mg目标化合物 (理论值的43%)。

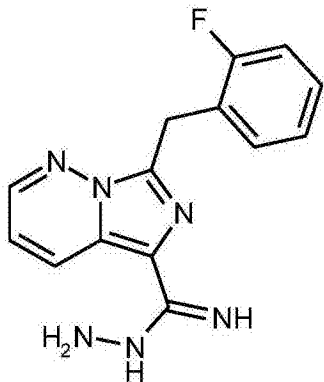
[0761] LC-MS (方法1) : R_t = 0.85分钟; MS (EI pos) : m/z = 404 $[M+H]^+$ 。

[0762] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 1.32 (s, 6H) , 4.49 (s, 2H) , 6.66 (s br, 2H) , 6.95 (dd, 1H) , 7.12-7.22 (m, 2H) , 7.24-7.33 (m, 2H) , 8.41 (dd, 1H) , 8.98 (dd, 1H) , 10.86 (s br, 1H) 。

[0763] 实施例10A

[0764] 7-(2-氟苄基)咪唑并[1,5-b]吡嗪-5-甲酰肼

[0765]



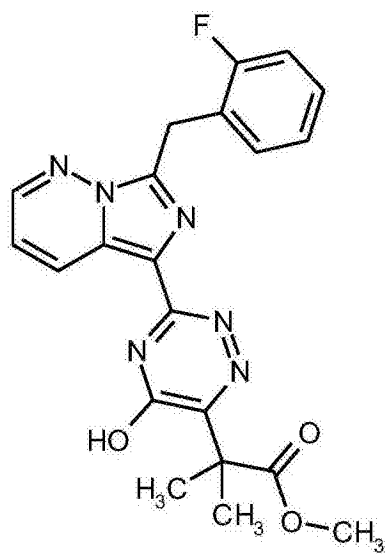
[0766] 将1.600g (4.858mmol) 实施例7A溶于40ml乙醇中,然后在0°C下加入1.966g (19.433mmol) 三乙胺和304mg (4.858mmol) 水合肼(80%浓度的水溶液)。将所得混合物在室温下搅拌过夜,然后浓缩。将所得残留物不经进一步纯化而用于下一步。得到1.63g (理论值的73%,纯度62%) 题述化合物。

[0767] LC-MS (方法2): $R_t=1.43$ 分钟; MS (ESIpos): $m/z=285$ (M+H)⁺

[0768] 实施例11A

[0769] 2-{3-[7-(2-氟苄基)咪唑并[1,5-b]吡嗪-5-基]-5-羟基-1,2,4-三嗪-6-基}-2-甲基丙酸甲酯

[0770]



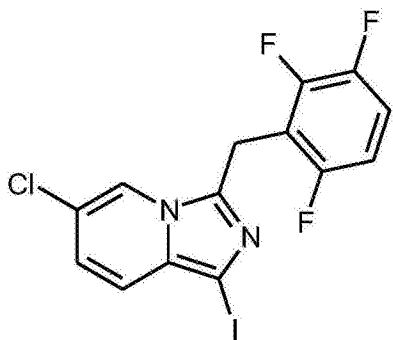
[0771] 首先将1.010g (5.366mmol) 2,2-二甲基-3-氧代丁二酸二甲酯(记载于J. Am. Chem. Soc. 124 (14), 3680-3691; 2002) 加入30ml乙醇中并将其加热至回流。将1.630g (约3.577mmol) 实施例10A中得到的化合物以在30ml乙醇中的悬液的形式缓慢逐滴加入。将所得混合物加热回流过夜。在浓缩后,将所得残留物不经进一步纯化而用于下一步。得到2.00g (理论值的40%,纯度30%) 题述化合物。

[0772] LC-MS (方法1): $R_t=1.01$ 分钟; MS (ESIpos): $m/z=423$ (M+H)⁺

[0773] 实施例12A

[0774] 6-氯-1-碘-3-(2,3,6-三氟苄基)咪唑并[1,5-a]吡啶

[0775]



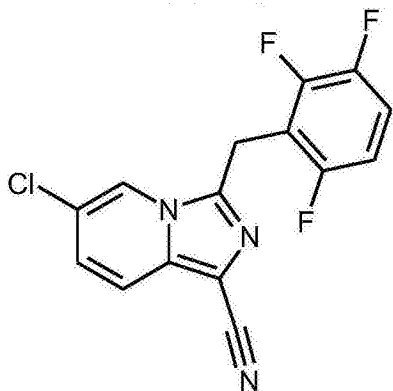
[0776] 该题述化合物是用与W02010/065275, 实施例58, 第46-48页中的步骤类似的步骤制备。

[0777] LC-MS (方法1) : $R_t=1.24$ 分钟; MS (ESIpos) : $m/z=423$ (M+H)⁺

[0778] 实施例13A

[0779] 6-氯-3-(2,3,6-三氟苄基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲腈

[0780]



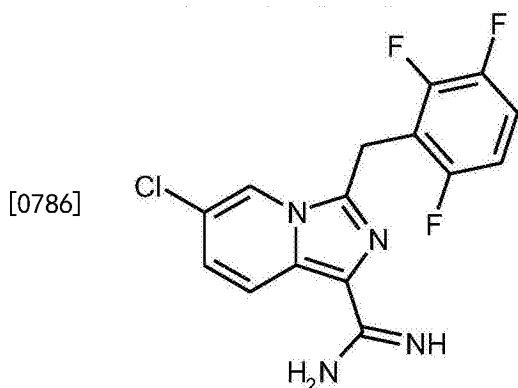
[0781] 将10.00g (23.664mmol) 实施例12A和2.331g (26.031mmol) 氰化亚铜(I) 在DMSO中于150℃下搅拌5小时。将所得混合物通过硅藻土过滤, 所得滤饼用乙酸乙酯洗涤, 然后将所得滤液用饱和氯化铵水溶液和浓氨水 (33%) 的3:1的混合物萃取四次。然后将所得混合物用饱和氯化钠水溶液洗涤, 将各相分离并将有机相用硫酸钠干燥、过滤并浓缩。将所得残留物在高真空下干燥过夜。得到7.30g题述化合物 (理论值的95%)。

[0782] LC-MS (方法3) : $R_t=1.09$ 分钟; MS (ESIpos) : $m/z=322$ (M+H)⁺

[0783] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ [ppm] = 4.56 (s, 2H) , 7.18-7.24 (m, 1H) , 7.36 (d, 1H) , 7.48-7.57 (m, 1H) , 7.87 (d, 1H) , 9.00 (s, 1H) 。

[0784] 实施例14A

[0785] 6-氯-3-(2,3,6-三氟苄基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲脒



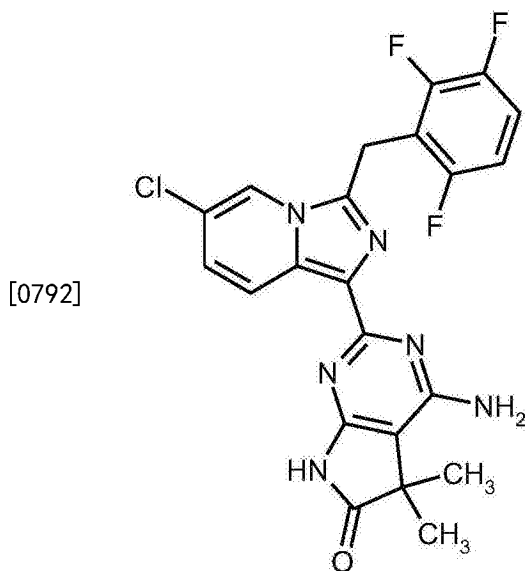
[0787] 将3.98g (12.372mmol) 实施例13A以与W02010/065275, 实施例58, 第49页步骤H的步骤类似的步骤反应。得到3.54g题述化合物(理论值的84%)。

[0788] LC-MS (方法1) : $R_t=0.66$ 分钟; MS (ESIpos) : $m/z=339$ (M+H)⁺

[0789] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ [ppm] = 4.61 (s, 2H) , 7.18-7.24 (m, 1H) , 7.47-7.57 (m, 2H) , 8.08 (d, 1H) , 8.79 (br d, 3H) , 9.03 (s, 1H) 。

[0790] 实施例15A

[0791] 4-氨基-2-[6-氯-3-(2,3,6-三氟苄基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基]-5,5-二甲基-5,7-二氢-6H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-酮



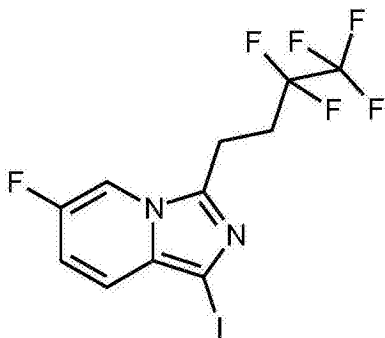
[0793] 该化合物记载于W02010/065275, 实施例59, 第52页中。由500mg实施例14A得到607mg题述化合物(理论值的86%)。

[0794] LC-MS (方法2) : $R_t=1.95$ 分钟; MS (ESIpos) : $m/z=473$ (M+H)⁺

[0795] 实施例16A

[0796] 6-氟-1-碘-3-(3,3,4,4,4-五氟丁基)咪唑并[1,5-a]吡啶

[0797]

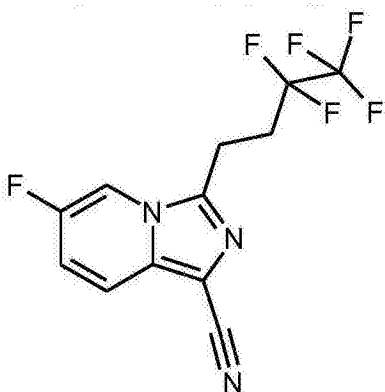


[0798] 该标题化合物是用与实施例12A的步骤类似的步骤制备。

[0799] LC-MS (方法3) : $R_t=1.24$ 分钟; MS (ESIpos) : $m/z=409$ (M+H)⁺[0800] 实施例17A

[0801] 6-氟-3-(3,3,4,4,4-五氟丁基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲腈

[0802]

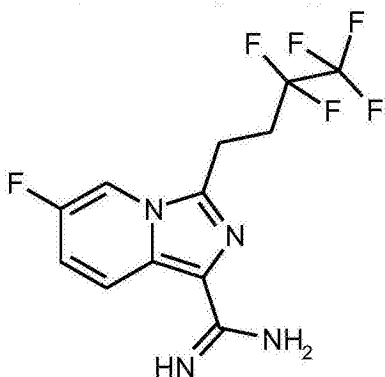


[0803] 10.00g (24.505mmol) 实施例16A以与实施例13A的步骤类似的步骤反应。得到6.98g题述化合物(理论值的92%)。

[0804] LC-MS (方法3) : $R_t=1.07$ 分钟; MS (ESIpos) : $m/z=308$ (M+H)⁺[0805] 实施例18A

[0806] 6-氟-3-(3,3,4,4,4-五氟丁基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲脒

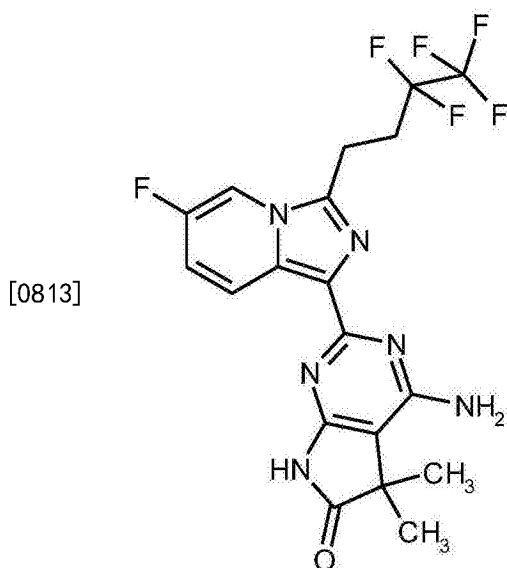
[0807]



[0808] 将3.810g (12.402mmol) 实施例17A以与实施例14A的步骤类似的步骤反应。得到2.95g题述化合物(理论值的73%)。

[0809] LC-MS (方法1) : $R_t=0.64$ 分钟; MS (ESIpos) : $m/z=325$ (M+H)⁺[0810] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ [ppm] = 2.83-2.97 (m, 2H), 2H推测在水信号下, 7.53-7.58 (m, 1H), 8.16 (dd, 1H), 8.85 (s br, 3H), 8.92 (dd, 1H)。[0811] 实施例19A

[0812] 4-氨基-2-[6-氟-3-(3,3,4,4,4-五氟丁基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基]-5,5-二甲基-5,7-二氢-6H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-酮

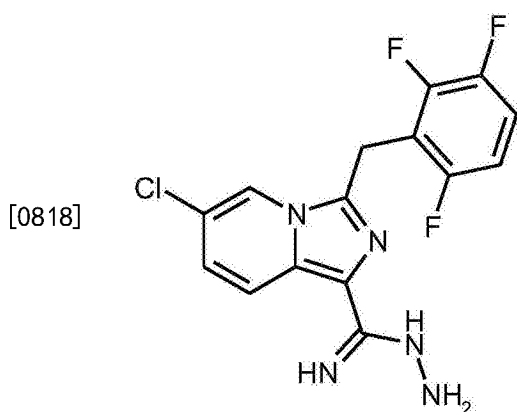


[0814] 该化合物记载于W02010/065275,实施例109,第64页。用与实施例15A的步骤类似的步骤制备该化合物。

[0815] LC-MS (方法2): $R_t=1.92$ 分钟; MS (ESIpos): $m/z=459$ (M+H)⁺

[0816] 实施例20A

[0817] 6-氯-3-(2,3,6-三氟苄基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲脒酰肼



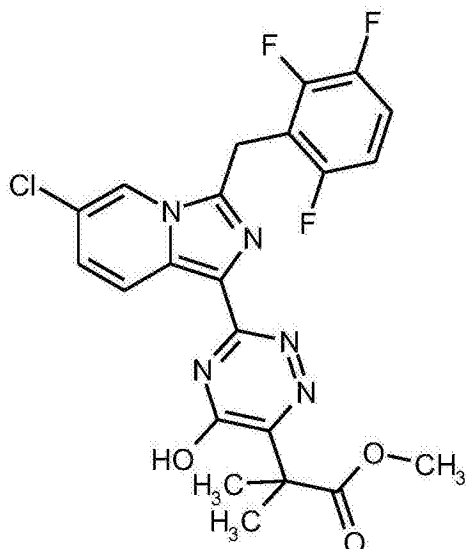
[0819] 将1.700g (5.019mmol) 实施例14A的化合物溶于35ml乙醇中,然后在0°C下加入2.031g (20.075mmol) 三乙胺和0.314g (5.019mmol) 水合肼(80%浓度,水溶液)。将所得混合物在室温下搅拌过夜,然后在旋转蒸发仪上浓缩。得到粗化合物(2.08g,理论值的86%,纯度73%),其直接进行进一步反应。

[0820] LC-MS (方法3): $R_t=0.65$ 分钟; MS (ESIpos): $m/z=354$ (M+H)⁺

[0821] 实施例21A

[0822] 2-{3-[6-氯-3-(2,3,6-三氟苄基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基]-5-羟基-1,2,4-三嗪-6-基}-2-甲基丙酸甲酯

[0823]



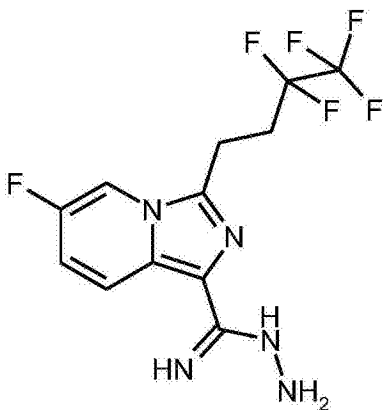
[0824] 将溶于30ml乙醇的1.222g (6.492mmol) 2,2-二甲基-3-氧代丁二酸二甲酯(记载于J. Am. Chem. Soc. 124 (14), 3680-3691; 2002) 加热至回流。然后,将来自实施例20A的粗底物(约4.328mmol)溶于20ml乙醇中并逐滴加入。将所得混合物在回流下加热过夜。冷却后,将固体抽滤滤出并用乙醇洗涤,并将所得滤液浓缩。在搅拌下,将所得残留物用乙醚处理30分钟,然后将所形成的沉淀滤出并用乙醚洗涤。将该固体在高真空下干燥过夜。得到1.67g所述化合物(理论值的55%,纯度71%)。

[0825] LC-MS (方法1): $R_t=1.07$ 分钟; MS (ESIpos): $m/z=492$ (M+H)⁺

[0826] 实施例22A

[0827] 6-氟-3-(3,3,4,4,4-五氟丁基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-甲脒酰肼

[0828]



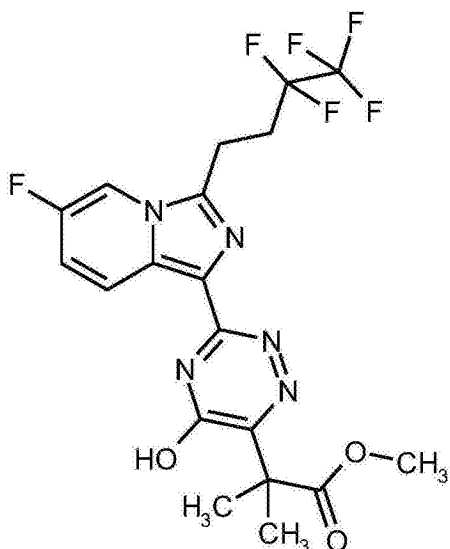
[0829] 将1.400g (4.318mmol) 实施例18A的化合物溶于30ml乙醇中,然后在0°C下加入1.748g (17.272mmol) 三乙胺和0.270g (4.318mmol) 水合肼(80%浓度的水溶液)。将所得混合物在室温下搅拌过夜,然后在旋转蒸发仪上浓缩。得到粗化合物(1.70g,理论值的86%,纯度74%),其直接进行进一步反应。

[0830] LC-MS (方法3): $R_t=0.65$ 分钟; MS (ESIpos): $m/z=340$ (M+H)⁺

[0831] 实施例23A

[0832] 2-{3-[6-氟-3-(3,3,4,4,4-五氟丁基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基]-5-羟基-1,2,4-三嗪-6-基}-2-甲基丙酸甲酯

[0833]



[0834] 将溶于20ml乙醇中的1.047g (5.562mmol) 2,2-二甲基-3-氧代丁二酸二甲酯(记载于J. Am. Chem. Soc. 124 (14), 3680-3691; 2002) 加热至回流。然后将来自实施例22A的粗底物(约3.708mmol) 悬浮于20ml乙醇中并逐滴加入。将所得混合物在回流下加热过夜,然后在冷却后浓缩。在搅拌下,将所得残留物用乙醚处理30分钟,并将所形成的沉淀滤出并用乙醚洗涤。将该固体在高真空下干燥过夜。得到1.49g题述化合物(理论值的54%,纯度64%)。

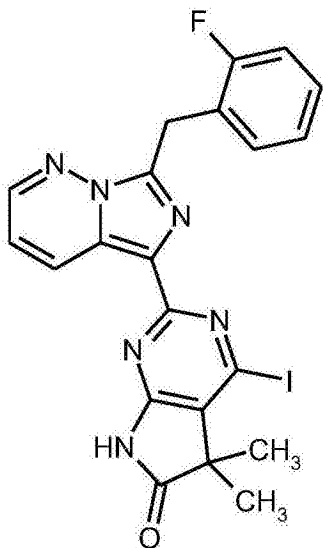
[0835] LC-MS (方法3): $R_t=1.10$ 分钟; MS (ESIpos): $m/z=478$ (M+H)⁺

[0836] 工作实施例

[0837] 实施例1

[0838] 2-[7-(2-氟苄基)咪唑并[1,5-b]哒嗪-5-基]-4-碘-5,5-二甲基-5,7-二氢-6H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-酮

[0839]



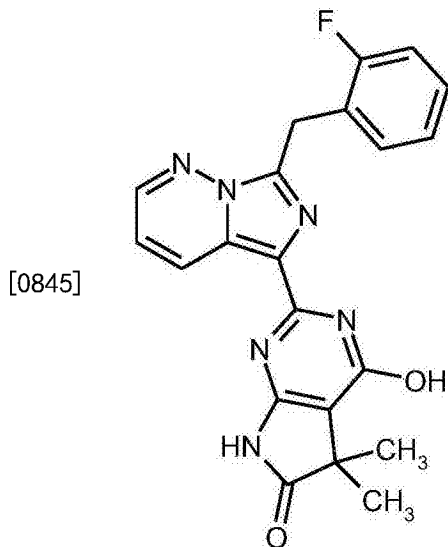
[0840] 首先将215mg (0.535mmol) 实施例9A加入到亚硝酸异戊酯(1.548ml) 和二碘甲烷(4.045ml) 中,然后将所得混合物加热至85°C,加热3小时。冷却后,将所得反应混合物浓缩,并将所得残留物通过制备型HPLC(乙腈:水(+0.05%甲酸)梯度)纯化。得到79mg(理论值的28%) 目标化合物和20mg实施例2。

[0841] LC-MS (方法1): $R_t=1.11$ 分钟; MS (ESIpos): $m/z=515$ [M+H]⁺。

[0842] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 1.40 (s, 6H) , 4.52 (s, 2H) , 6.95 (dd, 1H) , 7.12-7.33 (m, 5H) , 8.51 (dd, 1H) , 8.72 (dd, 1H) , 11.64 (sbr, 1H) 。

[0843] 实施例2

[0844] 2-[7-(2-氟苄基)咪唑并[1,5-b]哒嗪-5-基]-4-羟基-5,5-二甲基-5,7-二氢-6H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-酮



[0846] 首先将215mg (0.535mmol) 实施例9A加入到亚硝酸异戊酯 (1.548ml) 和二碘甲烷 (4.045ml) 中,然后将所得混合物加热至85°C,加热3小时。冷却后,将所得反应混合物浓缩,并将所得残留物通过制备型HPLC(乙腈:水 (+0.05%甲酸) 梯度) 纯化。得到20mg (理论值的9%) 目标化合物和79mg实施例1。

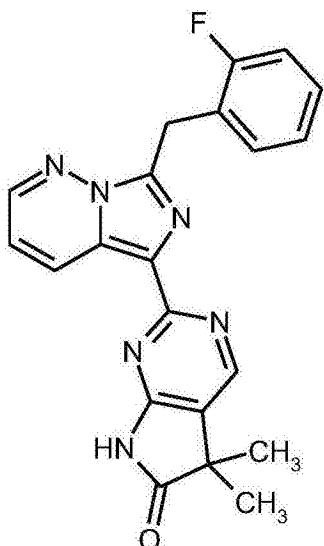
[0847] LC-MS (方法1) : R_t =0.90分钟; MS (EIpos) : m/z =405 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0848] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 1.31 (s, 6H) , 4.55 (s, 2H) , 7.12 (t, 1H) , 7.18-7.23 (m, 2H) , 7.30-7.36 (m, 2H) , 8.58 (dd, 1H) , 8.63 (d, 1H) , 10.95 (s br, 1H) , 11.52 (s br, 1H) 。

[0849] 实施例3

[0850] 2-[7-(2-氟苄基)咪唑并[1,5-b]哒嗪-5-基]-5,5-二甲基-5,7-二氢-6H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-酮

[0851]



[0852] 将32mg钯碳(10%)加入到溶于二甲基甲酰胺(10ml)中的75mg(0.146mmol)实施例1,然后将所得混合物在标准氢气压力以及20°C下氢化4小时。在通过硅藻土过滤后,将所得产物通过制备型HPLC(乙腈:水(+0.05%甲酸)梯度)纯化。得到30mg目标化合物(理论值的53%)。

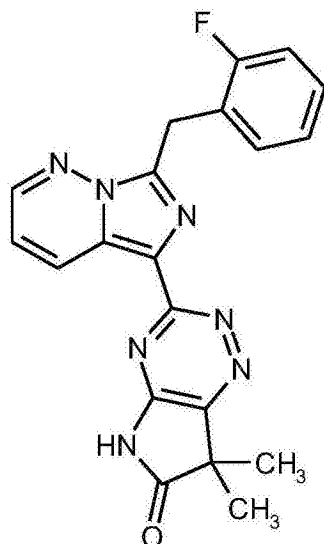
[0853] LC-MS(方法1): $R_t=0.86$ 分钟;MS(EIpos): $m/z=389$ $[M+H]^+$ 。

[0854] 1H NMR(400MHz,DMSO- d_6): δ [ppm]=1.35(s,6H),4.51(s,2H),7.04(dd,1H),7.12-7.23(m,2H),7.28-7.35(m,2H),8.46(dd,1H),8.51(s,1H),8.88(dd,1H),11.45(s br,1H)。

[0855] 实施例4

[0856] 3-[7-(2-氟苄基)咪唑并[1,5-b]哒嗪-5-基]-7,7-二甲基-5,7-二氢-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三嗪-6-酮

[0857]



[0858] 将4.991ml磷酰氯加入到1.00g(0.733mmol)实施例12A的化合物中,然后将所得混合物在室温下搅拌过夜。将所得反应混合物加入到48ml乙腈中,然后在冰冷却下,逐滴加入到30.29ml浓氨水溶液(33%浓度)中。将所得混合物在室温下搅拌3天。然后将所得混合物浓缩至干燥。将所得残留物用乙醇一起研磨,抽滤并用乙醇洗涤。然后将所得滤液浓缩至干燥。将所得残留物加入水和乙酸乙酯中,并将各相分离。将有机相用水洗涤四次,然后用饱

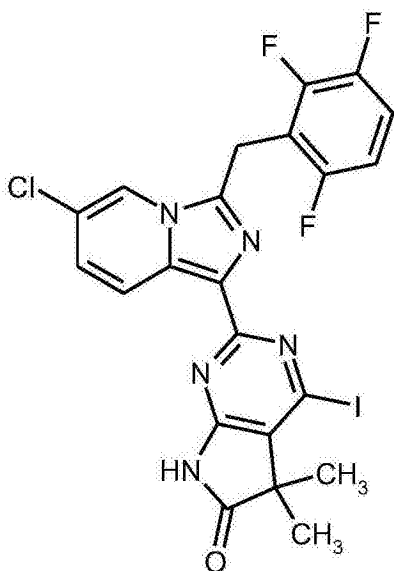
和氯化钠水溶液洗涤一次,随后浓缩。然后将所得残留物通过制备型HPLC(乙腈:水(+0.05%甲酸)梯度)纯化。得到153mg目标化合物(理论值的51%)。

[0859] LC-MS(方法3): $R_t=0.90$ 分钟;MS(EIpos): $m/z=390$ $[M+H]^+$ 。

[0860] 1H NMR(400MHz,DMSO- d_6): δ [ppm]=1.43(s,6H),4.54(s,2H),7.09–7.23(m,3H),7.26–7.35(m,2H),8.52(dd,1H),8.78(dd,1H),12.04(s br,1H)。

[0861] 实施例5

[0862] 2-[6-氯-3-(2,3,6-三氟苄基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基]-4-碘-5,5-二甲基-5,7-二氢-6H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-酮



[0863]

[0864] 首先将556mg (1.176mmol) 实施例15A加入到1,2-二甲氧基乙烷(14ml)中,然后在室温下加入305mg (1.176mmol) 碘化铯、149mg (0.588mmol) 碘和67mg (0.353mmol) 碘化亚铜(I)。然后加入亚硝酸异戊酯(0.933ml),将所得混合物在60°C下加热过夜。第二天,再加入305mg (1.176mmol) 碘化铯、149mg (0.588mmol) 碘、67mg (0.353mmol) 碘化亚铜(I) 和亚硝酸异戊酯(0.933ml),将所得混合物在60°C下加热3天。冷却后,将所得混合物与更少批量(由50mg实施例15A开始)结合。将所得混合物用乙酸乙酯和饱和硫代硫酸钠水溶液萃取,并将各相分离。将有机相用饱和硫代硫酸钠水溶液萃取多于两次。然后将有机相用饱和氯化钠水溶液洗涤、用硫酸钠干燥、过滤并浓缩,然后将所得残留物通过制备型HPLC(乙腈:水(+0.05%甲酸)梯度)纯化。得到236mg题述化合物(理论值的31%)。

[0865] LC-MS(方法1): $R_t=1.28$ 分钟;MS(ESIpos): $m/z=584$ $(M+H)^+$

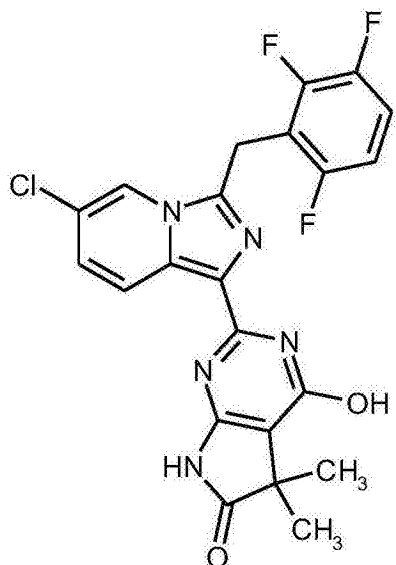
[0866] 1H NMR(400MHz,DMSO- d_6): δ [ppm]=1.37(s,6H),4.57(s,2H),7.19–7.25(m,1H),7.30(dd,1H),7.48–7.56(m,1H),8.43(d,1H),8.87(s,1H),11.58(s,1H)。

[0867] 除所述题述化合物外,还得到27mg(理论值的5%,纯度90%) 2-[6-氯-3-(2,3,6-三氟苄基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基]-4-羟基-5,5-二甲基-5,7-二氢-6H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-酮(实施例6)。

[0868] 实施例6

[0869] 2-[6-氯-3-(2,3,6-三氟苄基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基]-4-羟基-5,5-二甲基-5,7-二氢-6H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-酮

[0870]



[0871] 作为实施例5的副产物形成。收率：27mg (理论值的5%，纯度90%)。

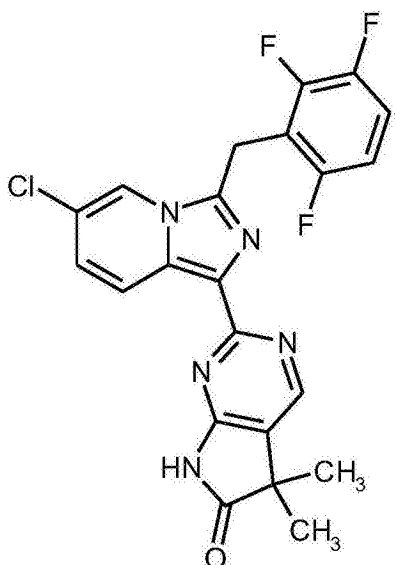
[0872] LC-MS (方法1) : $R_t=0.97$ 分钟; MS (ESIpos) : $m/z=474$ (M+H)⁺

[0873] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ [ppm] = 1.28 (s, 6H), 4.59 (s, 2H), 7.18–7.20 (m, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.48–7.55 (m, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.95 (s, 1H), 10.93 (s, 1H), 11.04 (s, 1H)。

[0874] 实施例7

[0875] 2-[6-氯-3-(2,3,6-三氟苄基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基]-5,5-二甲基-5,7-二氢-6H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-酮

[0876]



[0877] 将溶于DMF (9ml) 的100mg (0.171mmol) 实施例5加入到溶于DMF (1ml) 中的41.1mg 钯碳 (10%)，然后将所得混合物在标准氢气压力下氢化过夜。然后将所得混合物通过硅藻土过滤，所得滤饼用DMF洗涤并将所得滤液浓缩至干燥。将所得残留物通过制备型HPLC (乙腈：水 (+0.05%甲酸) 梯度) 纯化。得到27mg 题述化合物 (理论值的34%，纯度96%)。

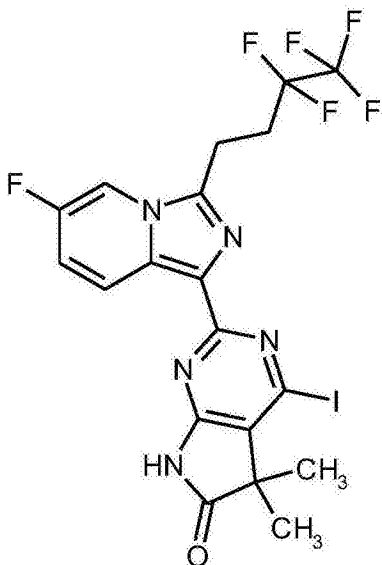
[0878] LC-MS (方法2) : $R_t=2.17$ 分钟; MS (ESIpos) : $m/z=458$ (M+H)⁺

[0879] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ [ppm] = 1.33 (s, 6H), 4.56 (s, 2H), 7.17–7.25 (m, 2H), 7.48–7.56 (m, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.51 (dd, 1H), 8.83 (s, 1H), 11.38 (s, 1H)。

[0880] 实施例8

[0881] 2-[6-氟-3-(3,3,4,4,4-五氟丁基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基]-4-碘-5,5-二甲基-5,7-二氢-6H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-酮

[0882]



[0883] 将585mg (1.276mmol) 实施例19A以与实施例5的步骤类似的步骤反应。通过制备型HPLC(乙腈:水(+0.05%甲酸)梯度)纯化后,得到209mg题述化合物(理论值的28%)。

[0884] LC-MS(方法1): R_t =1.22分钟;MS(ESIpos): m/z =570 (M+H)⁺

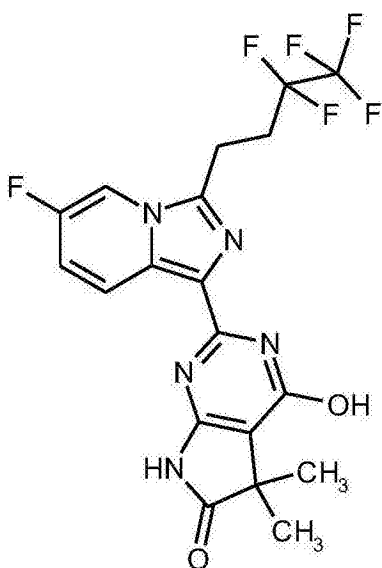
[0885] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]=1.40 (s, 6H), 2.80-2.96 (m, 2H), 2H推测在水信号下, 7.34 (t, 1H), 8.46 (dd, 1H), 8.73 (d, 1H), 11.62 (s, 1H)。

[0886] 除所述题述化合物外,还得到89mg(理论值的15%,纯度87%) 2-[6-氟-3-(3,3,4,4,4-五氟丁基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基]-4-羟基-5,5-二甲基-5,7-二氢-6H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-酮(实施例9)。

[0887] 实施例9

[0888] 2-[6-氟-3-(3,3,4,4,4-五氟丁基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基]-4-羟基-5,5-二甲基-5,7-二氢-6H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-酮

[0889]



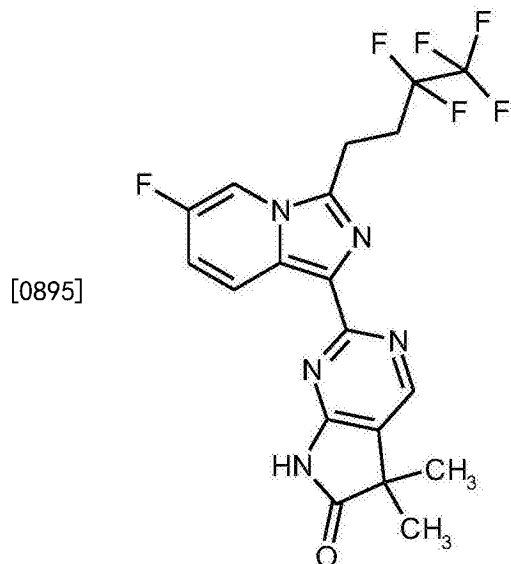
[0890] 作为实施例8的副产物形成。收率:89mg (理论值的15%,纯度87%)。

[0891] LC-MS (方法1): $R_t=0.96$ 分钟; MS (ESIpos): $m/z=460$ (M+H)⁺

[0892] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]=1.31 (s, 6H), 2.88–3.07 (m, 2H), 2H推测在水信号下, 7.45 (t, 1H), 8.32 (dd, 1H), 8.81 (d, 1H), 10.91 (s, 1H), 11.56 (s, 1H)。

[0893] 实施例10

[0894] 2-[6-氟-3-(3,3,4,4,4-五氟丁基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基]-5,5-二甲基-5,7-二氢-6H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-酮



[0896] 将100mg (0.176mmol) 实施例8以与实施例7的方法类似的方法氢化。得到24mg题述化合物(理论值的30%)。

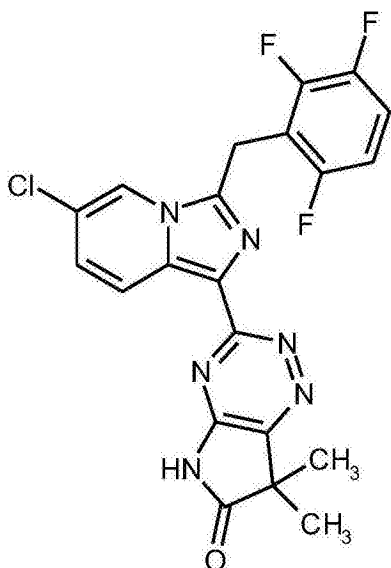
[0897] LC-MS (方法3): $R_t=0.95$ 分钟; MS (ESIpos): $m/z=444$ (M+H)⁺

[0898] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]=1.36 (s, 6H), 2.84–2.95 (m, 2H), 2H推测在水信号下, 7.20–7.25 (m, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.55 (dd, 1H), 8.68 (dd, 1H), 11.43 (s, 1H)。

[0899] 实施例11

[0900] 3-[6-氯-3-(2,3,6-三氟苄基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基]-7,7-二甲基-5,7-二氢-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三嗪-6-酮

[0901]



[0902] 将16ml磷酰氯加入到1.665g (约2.407mmol, 纯度71%) 实施例21A的化合物中, 然后将所得混合物在室温下搅拌过夜。将所得反应混合物溶于160ml乙腈中, 然后在冰冷却下, 将其搅拌入100ml浓氨水溶液 (33%浓度) 中。将所得混合物在室温下搅拌3天。然后将所得反应混合物浓缩。将所得残留物加入水和乙醇中, 并在室温下搅拌1小时。将所形成的沉淀抽滤出并用水和少量乙醇洗涤。在高真空下干燥后, 得到899mg题述化合物 (理论值的63%, 纯度78%)。将700mg该产物通过制备型HPLC (乙腈: 水 (+0.05%甲酸) 梯度) 纯化。得到212mg题述化合物 (理论值的19%)。

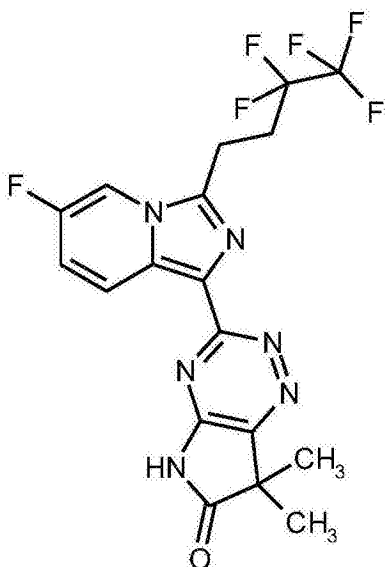
[0903] LC-MS (方法3) : R_t =1.03分钟; MS (EIpos) : m/z =459 $[M+H]^+$ 。

[0904] 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 1.40 (s, 6H), 4.58 (s, 2H), 7.20–7.29 (m, 2H), 7.48–7.56 (m, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.88 (s, 1H), 11.96 (br s, 1H)。

[0905] 实施例12

[0906] 3-[6-氟-3-(3,3,4,4,4-五氟丁基)咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基]-7,7-二甲基-5,7-二氢-6H-吡咯并[2,3-e][1,2,4]三嗪-6-酮

[0907]



[0908] 将13ml磷酰氯加入到1.490g (约2.026mmol, 纯度65%) 实施例23A的化合物中, 并将

所得混合物在室温下搅拌过夜。将所得反应混合物溶解于130ml乙腈中,然后在冰冷却下,将其搅拌入85ml浓氨水溶液(33%浓度)。将所得混合物在室温下搅拌3天。然后将所得反应混合物浓缩。将所得残留物置于水和乙醇中,并在室温下搅拌1小时。将所形成的沉淀经抽滤滤出并用水和少量乙醇洗涤。在高真空下干燥后,得到839mg题述化合物(理论值的62%,纯度67%)。将200mg该产物通过制备型HPLC(乙腈:水(+0.05%甲酸)梯度)纯化。得到71mg标题化合物(理论值的7%)。

[0909] LC-MS(方法1): $R_t=0.95$ 分钟;MS(EIpos): $m/z=445$ $[M+H]^+$ 。

[0910] 1H NMR(400MHz,DMSO- d_6): δ [ppm]=1.43(s,6H),2.83-2.96(m,2H),2H推测在水信号下,7.29-7.34(m,1H),8.51(dd,1H),8.74(dd,1H),12.01(br s,1H)。

[0911] B. 药理学活性的评价

[0912] 本发明的化合物的药理学作用可在以下测试中证明:

[0913] B-1. 体外血管松弛作用

[0914] 将兔从颈部打昏,然后放血。将主动脉从粘附组织中移出,并分割成1.5mm宽的环。在37°C下,将所述环在初始张力(initial tension)下单独地放置于5-ml器官浴槽(organ bath)中,所述器官浴槽含有以卡波金(carbogen)气体充气的Krebs-Henseleit溶液,所述溶液具有下述组成(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。收缩力是用StathamUC2细胞确定,使用A/D转换器(DAS-1802HC,Keithley Instruments Munich)放大并数字化,然后平行记录在带状记录器(line recorder)中。为了产生收缩,将苯肾上腺素以不断增加的浓度累积地加入到所述浴槽中。在几个对照循环后,将待研究物质在各自随后的运行中以不断增加的剂量加入,并且将所达到的收缩高度与上一个运行中获得的收缩高度进行比较。这用于计算所述浓度,所述浓度是使对照值的幅度减小50%所需的浓度(IC₅₀值)。所述标准给药体积为5 μ l;并且在所述浴槽溶液中的DMSO含量相当于0.1%。

[0915] 对于本发明的化合物的代表性IC₅₀值在下表(表1)中示出:

[0916] 表1:

[0917]

实施例编号	IC ₅₀ [nM]
3	72
4	42
11	30
12	276

[0918] B-2. 对重组鸟苷酸环化酶报告细胞系的作用

[0919] 本发明化合物的细胞活性是使用重组鸟苷酸环化酶报告细胞系测定,如记载于F.Wunderetal.,Anal.Biochem.339,104-112(2005)。

[0920] 本发明化合物的代表值(MEC=最低有效浓度)在下表中示出(表2):

[0921] 表2:

[0922]

实施例编号	MEC [μ M]
1	0.1

3	0.03
4	0.03
7	0.01
11	0.03

[0923]

实施例编号	MEC [μ M]
12	1.0

[0924] B-3. 对有意识的、自发性高血压大鼠的血压的无线电遥测测量

[0925] 使用来自DATA SCIENCES INTERNATIONAL DSI,USA的市售遥测系统对下文描述的有意识的大鼠进行血压测量。

[0926] 所述系统由3个主要组件组成：

[0927] -可植入发射器(**Physiotel®**遥测发射器)

[0928] -接收器(**Physiotel®**接收器),其经由多路转接器(multiplexer,DSI Data Exchange Matrix)连接于

[0929] -数据采集计算机。

[0930] 所述遥测系统使得能够持续记录有意识的动物在其通常生存空间中的血压、心率和身体动作。

[0931] 动物材料

[0932] 所述研究是在体重>200g的成年雌性自发性高血压大鼠(SHR Okamoto)中进行。来自Okamoto Kyoto School of Medicine(1963)的SHR/NCr1是具有大大升高的血压的雄性Wistar Kyoto大鼠与具有稍微升高的血压的雌性大鼠的杂交种,且将其在F13时被送至美国国立卫生研究院(U.S.National Institutes of Health)。

[0933] 在将发射器植入后,所述试验动物被单独圈养在3型Makrolon笼中。其可自由摄取标准饲料和水。

[0934] 在测试实验室内昼/夜节律是通过在早上6:00以及在晚上7:00的室内照明而改变。

[0935] 发射器植入

[0936] 在第一次实验性使用之前至少14天,将所用的TA11PA-C40遥测发射器在无菌条件下手术植入到试验动物中。被以这种方式装备仪器的动物可在伤口愈合以及植入物被纳入后被重复使用。

[0937] 对于植入,将禁食的动物用戊巴比妥(耐波他(Nembutal),Sanofi:50mg/kg腹膜内给药)麻醉,然后在其腹部的很大面积上剃毛并消毒。在沿着腹白线打开腹腔后,将该系统的装满液体的测量导管在分叉点上方沿颅骨方向插入到降主动脉中并用组织胶(VetBond™,3M)固定。所述发射器的外壳在腹腔内被固定至腹壁肌肉组织上,且伤口被一层层地封闭。

[0938] 在术后,给予抗生素以预防感染(Tardomyocel COMP,Bayer,1ml/kg,皮下注射)。

[0939] 物质和溶液

[0940] 除非另有说明,将待研究的物质各自通过强饲法口服给药至一组动物(n=6)。将所述测试物质溶解于合适的溶剂混合物中或悬浮在浓度0.5%的甲基纤维素(Tylose)中,适用

于5ml/kg体重的给药体积。

[0941] 溶剂处理的动物组被用作对照组。

[0942] 测试方法

[0943] 将本发明的遥测测量装置配置用于24个动物。每个实验均以实验编号记录(以年月日)。

[0944] 在所述系统中生存的装备仪器的大鼠各自被分配给单独的接收天线(1010Receiver,DSI)。

[0945] 所述植入的发射器可通过内置式磁开关从外部激活,并在所述实验开始时将其切换到发射。所发射的信号可通过数据采集系统(Dataquest™A.R.T.for WINDOWS,DSI)在线记录并以适当方式处理。数据被各自储存在为此目的创建的文件夹中,其带有实验编号。

[0946] 在标准步骤中,在每种情况下测量下述指标,持续10秒:

[0947] -收缩压(SBP)

[0948] -舒张压(DBP)

[0949] -平均动脉压(MAP)

[0950] -心率(HR)

[0951] -活性(ACT)。

[0952] 测量值的采集是在计算机控制下以5分钟间隔重复进行。作为绝对值获得的源数据在图表中用当前测量的气压校正(环境压力参考监视器;APR-1)并储存为单独的数据。其他技术细节可见于制造公司(DSI)的大量文件。

[0953] 除非另有说明,将所述测试物质在实验当天上午9.00时给药。在给药后,在24小时内测量上述参数。

[0954] 评价

[0955] 在实验结束后,将所采集的单独数据使用分析软件(DATAQUEST™A.R.T.TM ANALYSIS)分类。将给药前2小时的值作为空白值,以使所选择的数据集包括从实验当天上午7.00时至随后一天的上午9.00时的时期。

[0956] 将所得数据通过平均值测量(平均15分钟)针对可预置的时间平滑,并将其作为文本文档转移至储存介质中。将以这种方式预分类并压缩的测量值转移到Excel模板中并作为表格呈现。将每个实验日所获得的数据储存在带有实验编号的专门文件夹中。将结果和测试方案以通过编号分类的纸件形式存档。

[0957] 文献

[0958] Klaus Witte,Kai Hu,Johanna Swiatek,Claudia Müssig,GeorgErtl and **Björn** Lemmer:Experimental heart failure in rats:effects oncardiovascular circadian rhythms and on myocardial β -adrenergicsignaling.Cardiovasc Res47(2): 203-405,2000;Kozo Okamoto:Spontaneous hypertension in rats.Int Rev Exp Pathol17:227-270,1969;Maarten van den Buuse:Circadian Rhythms of Blood Pressure,HeartRate,and Locomotor Activity in Spontaneously Hypertensive Rats asMeasured With Radio-Telemetry.Physiology&Behavior55(4):783-787,1994。

[0959] B-4.对在静脉和口服给药后的药物代谢动力学参数的测定

[0960] 本发明的式(I)化合物的药物代谢动力学参数是在雄性Wistar大鼠中测定。给药

体积为5ml/kg。静脉给药是经由物种特异性的血浆/DMSO (99/1) 制剂进行。在给予物质之前将硅酮导管插入大鼠的右侧颈外静脉中,以更容易从大鼠中采集血液。外科手术干预是在使用异氟醚麻醉进行实验并给予止痛剂(阿托品/卡布洛芬(rimadyl) (3/1) 0.1ml皮下给药)之前一天进行。物质给药作为静脉推注进行。在0.033、0.083、0.17、0.5、1、2、3、4、6、8、24和27小时后从大鼠中移除血液。将所得血液转移到肝素化的试管中。然后通过离心获得血浆;如果需要,可将其储存在-20°C下直至进一步处理。

[0961] 将内标(ZK22859)加入到本发明的式(I)化合物的样品、校准样品和QC中,并将蛋白质使用过量的乙腈沉淀。在加入乙酸铵缓冲液(0.01M, pH6.8)并随后进行涡旋后,将所得混合物以1000g离心,并且将所得上清液通过LC-MS/MS(API4000, ABSciex)检测。在Agilent1100-HPLC上进行色谱分离。注射体积为20μl。所使用的分离柱为Phenomenex Gemini5μC18110A50x3mm,调整至温度为40°C。使用500μl/分钟的二元流动相梯度(A:0.01M乙酸铵缓冲液pH6.8, B:溶于乙腈的0.1%甲酸):0分钟(90%A), 1分钟(90%A), 3分钟(10%A), 4分钟(10%A), 4.50分钟(90%A), 6分钟(90%A)。TurboV离子源的温度为400°C。使用下述MS仪器参数:帘气15单位、离子喷雾电压4.8kV、气体150单位、气体240单位、CAD气体8单位。使用特定MRM实验的提取离子色谱通过峰高或面积量化所述物质。

[0962] 通过经验证的药物代谢动力学计算程序KinEx(版本3)使用所测定的血浆浓度/时间曲线来计算药物代谢动力学参数,例如AUC、C_{max}、t_{1/2}(终末半衰期)、MRT(平均滞留时间)和CL(清除率)。

[0963] 由于所述物质的量化事在血浆中进行,为了能够相应地调整药物代谢动力学参数,必须测定所述物质的血液/血浆分布。为此,将限定量的所述物质在滚辊混合器(rocking roller mixer)的目的物种的肝素化全血中孵育20分钟。在以1000g离心后,测量血浆浓度(参见上文),并通过计算C_{血液}/C_{血浆}值的商数(quotient)来确定。

[0964] 在大鼠中静脉给予0.3mg/kg本发明的代表化合物后,得到表3中所列的数据:

[0965] 表3:

[0966]

实施例	11	12
CL _{血液} [l/h/kg]	0.03	0.16
终末半衰期 [h]	7.2	5.2
平均滞留时间 [h]	9.4	4.6

[0967] B-5. 代谢研究

[0968] 为测定本发明化合物的代谢情况,将其与以下物质一起孵育:重组人细胞色素P450 (CYP) 酶、肝微体或来自不同动物物种(例如大鼠、狗)以及人源的原代新鲜肝细胞,从而得到并比较关于以下的信息:主要是完整肝阶段I和阶段II代谢,以及所述代谢中涉及的酶。

[0969] 将本发明的化合物以约0.1-10μM的浓度孵育。为此,制备浓度为0.01-1mM的本发明化合物的乙腈储液,然后以1:100的稀释度移液到所述孵育混合物中。在37°C下,将肝微体和重组酶在50mM磷酸钾缓冲液(pH7.4)中孵育,所述缓冲液具有或不具有由1mMNADP⁺、10mM葡萄糖-6-磷酸和1个单位的葡萄糖-6-磷酸脱氢酶组成的NADPH生成系统。也在37°C下,将原代肝细胞悬浮孵育在WilliamsE培养基中。在孵育0-4小时后,用乙腈(终浓度为约

30%)终止所述孵育反应,并且以约15000x g将所述蛋白离心出来。直接分析由此终止的样品,或将其储存在-20°C下直至进行分析。

[0970] 所述分析是通过带有紫外和质谱检测的高效液相色谱法(HPLC-UV-MS/MS)进行。为此,将所述孵育样品的上清液用适合的C18反相柱和可变流动相混合物(乙腈和10mM甲酸铵水溶液或0.05%甲酸)进行色谱分析。UV色谱图和质谱数据用于所述代谢物的鉴别、结构解析和定量评估,以及用于所述孵育混合物中本发明化合物的定量代谢验收(metabolic acceptance)。

[0971] C. 药物组合物的工作实施例

[0972] 本发明的化合物可被转化成如下方式的药物制品:

[0973] 片剂:

[0974] 组成:

[0975] 100mg本发明的化合物、50mg乳糖(一水合物)、50mg玉米淀粉(天然)、10mg聚乙烯吡咯烷酮(PVP25)(BASF,Ludwigshafen,Germany)和2mg硬脂酸镁。

[0976] 片剂重212mg、直径8mm、曲率半径12mm。

[0977] 制备:

[0978] 将本发明的化合物、乳糖和淀粉的混合物用5%(w/w)的PVP水溶液制粒。将所述颗粒干燥,然后与硬脂酸镁混合5分钟。该混合物用常规压片机压缩(对于片剂格式,参见上文)。用于压缩的指导值为15kN的压缩;力。

[0979] 可口服给药的悬液剂:

[0980] 组成:

[0981] 1000mg本发明的化合物、1000mg乙醇(96%)、400mg**Rhodigel**[®](购自FMC, Pennsylvania, USA的黄原胶)以及99g水。

[0982] 100mg本发明的化合物的单一剂量相当于10ml口服悬液剂。

[0983] 制备:

[0984] 将Rhodigel悬浮在乙醇中,然后将本发明的化合物加入到所得悬液中。在搅拌下加入水。将所述混合物搅拌约6小时直到Rhodigel的膨胀完成。

[0985] 可口服给药的溶液剂:

[0986] 组成:

[0987] 500mg本发明的化合物、2.5g聚山梨酸酯和97g聚乙二醇400。100mg本发明的化合物的单一剂量相当于20g口服溶液剂。

[0988] 制备:

[0989] 在搅拌下,将本发明的化合物悬浮于聚乙二醇和聚山梨酸酯的混合物中。持续搅拌操作直至本发明的化合物完全溶解。

[0990] 静脉给药溶液剂:

[0991] 将本发明的化合物以低于饱和溶解度的浓度溶解于生理上可接受的溶剂(例如等渗生理盐水、5%葡萄糖溶液和/或30%PEG400溶液)中。将该溶液无菌过滤,并分配于无菌且无致热原的注射容器中。