

一类黄嘌呤氧化酶抑制剂

技术领域

本发明属于医药技术领域，具体涉及一类对黄嘌呤氧化酶具有抑制作用的化合物。

背景技术

痛风(gout)是由于人体内长期嘌呤代谢紊乱，导致尿酸生成过多和（或）尿酸排泄不畅，尿酸(sUA)水平不断升高，尿酸钠盐出现结晶化，并在体内沉积所致的疾病。其主要表现为反复发作性关节红、肿、热、痛与功能障碍，甚至关节畸形、肾石病及尿酸性肾病。

近年来，随着生活水平的不断提高，人们的饮食结构也产生了改变，痛风患者的数量显著增多。痛风已成为继糖尿病之后的第二大代谢疾病，这种疾病已被联合国列为 21 世纪二十大顽症之一。根据美国国家健康与营养调查的数据，2007 ~ 2008 年间，美国成年人群中痛风患病率为 3.9%（约 830 万人）(Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Prevalence of Gout and Hyperuricemia in the US General Population: The National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2008[J]. Arthritis Rheum, 2011, 63(10): 3136-3141); Meta 分析显示，中国高尿酸血症的总体患病率为 13.3%，痛风为 1.1%(Liu R, Han C, Wu D, et al. Prevalence of hyperuricemia and gout in mainland China from 2000 to 2014: A systematic review and meta-analysis[J]. Biomed Research International, 2015: 1-12)。在过去数十年内，由于可促进高尿酸血症的合并疾病（如高血压、肥胖、代谢综合征、2 型糖尿病、慢性肾脏病）的流行，痛风的发病率也逐渐上升(Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, et al. American College of Rheumatology Guidelines for Management of Gout. Part 1: Systematic Nonpharmacologic and Pharmacologic Therapeutic Approaches to Hyperuricemia[J]. Arthritis Care & Research, 2012, 64(10): 1432-1446)。

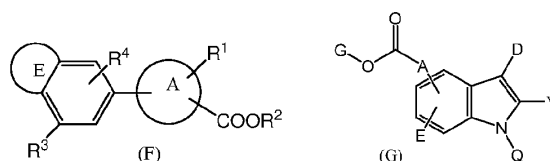
痛风治疗包括药物治疗与非药物治疗两个方面。非药物治疗是痛风治疗的重要组成部分，包括饮食控制与生活方式调整（如减肥、体育锻炼）。慢性痛风的药物治疗通常着重于降低 sUA 水平(Qaseem A, Harris R, Foricea MA. Clinical Guidelines Committee of the ACP. Management of Acute and Recurrent Gout: A Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians[J]. Annals of Internal Medicine, 2017, 166(1): 58-68)。目前治疗痛风的药物主要有三大类：抗急性痛风性关节炎药，促尿酸排泄药及抑制尿酸生成药。

抗急性痛风性关节炎药物如秋水仙碱，非甾体抗炎药(NSAIDs)，促肾上腺皮质激素，糖皮质激素等，主要用于治疗急性痛风性关节炎，可以缓解病人暂时的疼痛。其中秋水仙碱常伴有腹泻、呕吐、腹痛性痉挛等常见的不良反应。NSAIDs 可以短期内缓解疼痛，但是大部分的 NSAIDs 都伴有严重的胃肠道反应。促肾上腺皮质激素和糖皮质激素能抑制非感染性炎症，减轻充血水肿，抑制

炎症细胞移动，降低自身免疫水平，用于治疗严重的急性痛风并伴有全身症状的患者，但是这类药物有很强烈的反弹作用。

促尿酸排泄药主要有丙磺舒、Lesinurad 和苯溴马隆等。该类药能抑制肾小管对尿酸的重吸收，作用于肾近曲小管的尿酸盐转运体，从而抑制尿酸的重吸收，增加其排泄，从而降低体内的尿酸浓度。丙磺舒在美国指南中是单药降尿酸治疗中促尿酸排泄药的首选，但由于其与部分常用药物（如非甾体抗炎药、 β -内酰胺类药、肝素等）之间存在多重显著的相互作用，使其应用受到限制。Lesinurad 是 FDA 于 2015 年批准的一种新型的尿酸盐转运蛋白 1 (URAT1) 抑制剂，其药品说明书中以黑框警示其可能引发急性肾衰竭和心血管疾病的风险（可能致死）。由于以上原因，Lesinurad 不推荐用于合并有无法控制高血压、不稳定心绞痛、近期心肌梗死或心功能 NYHA 分级为 III ~ IV 级的心力衰竭患者。终末期肾病、肾脏移植或透析患者禁用(Bardin T, Richette P. Novel uricosurics[J]. Rheumatology, 2018, 57(suppl. 1): i42-i46)。苯溴马隆是一种有效的促尿酸排泄药，已在多国获批上市，但美国未批准。由于严重肝毒性，2003 年苯溴马隆从欧洲一些国家撤市，但在部分国家仍用于治疗痛风。截至目前，在日本、澳大利亚、新西兰及一些欧洲国家，苯溴马隆一直被认为是一种有效的药物，用于因器官移植后接受环孢菌素治疗导致的对别嘌醇不耐受的痛风患者。由于苯溴马隆相关的肝脏相关不良事件存在种族差异，中国高尿酸血症与痛风诊疗指南（2019）推荐苯溴马隆为一线降尿酸药物。

在人类代谢过程中，黄嘌呤氧化酶能够催化嘌呤代谢过程中的最后两步，将次黄嘌呤氧化为黄嘌呤和将黄嘌呤氧化为尿酸，血液中尿酸浓度的持续升高会导致包括痛风在内多种疾病的发生。所以黄嘌呤氧化酶与痛风的发生密切相关，通过抑制黄嘌呤氧化酶，能够阻断人体内嘌呤代谢成尿酸的通路，有效降低 sUA 水平，达到预防和治疗痛风和高尿酸血症的发生和发展。已经公开报道过的具有黄嘌呤氧化酶抑制活性的化合物，包括 CN102574839A 公开的一类下式(G) 所示结构的化合物，以及申请人早期已经申请过的专利 CN103980267A 所公开的下式(F)所示结构的化合物等。目前此类已经上市使用的药物主要包括别嘌醇与非布司他。



别嘌醇是次黄嘌呤的类似物，被推荐为治疗慢性痛风的一线治疗药物。但是别嘌醇疗效差，有关研究表明别嘌醇即使使用到最大剂量，受试者达到治疗终点率也低于 50% (Robert M, Douglas CA, Scott B. Less than half of patients treated with high-Dose allopurinol reach serum uric acid target[J]. ACR/ARHP Annual Meeting, 2017, Abstract Number: 1120)。另外它还会引起皮疹和其它罕见但致命的副反应，包括 Stevens-Johnson 综合征，中毒性表皮坏死松解症，致死率约 10% ~ 30% (Bocquet H,

Bagot M, Roujeau JC. Drug-induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms: DRESS[J]. *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery*, 1996, 15(4): 250-257)。别嘌醇的其他副反应包括胃部不适、恶心、腹痛、腹泻、白细胞及血小板减少、头痛、发热、食欲不振、体重下降、排尿疼痛、血尿、瘙痒和嗜睡。

非布司他是新一代 XOI，能够抑制黄嘌呤氧化酶的氧化态和还原态，但由于其心血管毒性（如猝死的风险）导致美国食品药品监督管理局要求在其药品说明书上增加黑框风险警示，并在 2019 年调整处方信息，由一线用药改为二线用药。2018 年 3 月新英格兰医学杂志发表一项 6190 例痛风患者的研究结果公布：研究人员发现平均治疗 32 个月后，非布司他和别嘌醇治疗组总体的不良心血管事件发生风险相似（HR 1.03，95% CI，0.87-1.23），但是非布司他组的全因死亡率和心血管死亡率高于别嘌醇组。非布司他组患者心血管死亡率增加 34%（HR 1.34，95% CI，1.03-1.73），全因死亡率增加 22%（HR 1.22，95% CI，1.01-1.47）。心血管死亡原因中心脏性猝死最常见，其中非布司他组 83 例（2.7%），别嘌醇组 56 例（1.8%）（William B, Kenneth G, Michael A, et al. Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout[J]. *The New England Journal of Medicine*, 2018, 378: 1200-1210）。此外，非布司他也可能会导致严重的胃肠道毒副作用、肾脏毒副作用、肝功能异常等。

目前为止，黄嘌呤氧化酶抑制剂，包括别嘌醇和非布司他，存在很大的猝死风险，以及十分严重的肾脏、肝脏、胃肠道等多种毒性问题，极大地限制了这类药物的使用，造成了以黄嘌呤氧化酶作为靶点的抑制剂类的药品研发品种仍然相对较少。

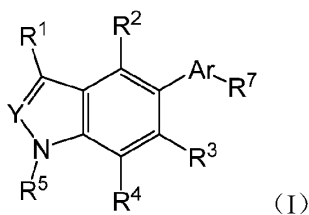
发明内容

本发明的目的是在现有技术的基础上，提供一种具有黄嘌呤氧化酶抑制活性的化合物。

本发明的另一目的是提供上述化合物的制备以及它在医药领域的用途。

本发明的技术方案如下：

通式 (I) 所示的化合物或其药学上可接受的盐，



其中，

Y 为 N 或 C-R⁶；

R¹ 为氰基、硝基或卤素；

R²、R³ 或 R⁴ 分别独立地为氢、氘、氰基、卤素、羟基、氨基、硝基、C₁₋₆ 烷基、取代的 C₁₋₆

烷基、C₁₋₆ 烷氧基或取代的 C₁₋₆ 烷氧基；其中 R²、R³ 或 R⁴ 所涉及各基团中的取代基各自独立地选自氘、羟基、氰基、卤素、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基中的一种或多种；

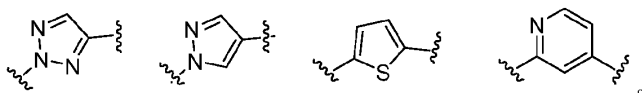
R⁵ 为 C₁₋₆ 烷基、取代的 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、取代的 C₃₋₆ 环烷基、C₃₋₆ 杂环烷基或取代的 C₃₋₆ 杂环烷基；其中 R⁵ 所涉及各基团中的取代基选自氘、氰基、硝基、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基或 C₃₋₆ 杂环烷基中的一种或多种；

R⁶ 为氢、氘、卤素、氰基、C₁₋₆ 烷基、取代的 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、取代的 C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基或取代的 C₃₋₆ 环烷基；其中 R⁶ 所涉及各基团中的取代基选自氘、氰基、硝基、卤素、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷硫基或 C₃₋₆ 环烷基中的一种或多种；

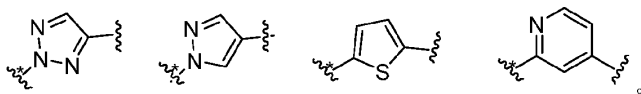
Ar 为非取代或取代的下述基团：1,2,3-三氮唑基、吡唑基、吡啶基或噻吩基，其中 Ar 所涉及各基团中的取代基选自氘、卤素或 C₁₋₃ 烷基中的一种或多种；并且当 Y 为 C-R⁶ 时，Ar 仅为非取代的或取代 1,2,3-三氮唑基团；

R⁷ 为羧基或 C₂₋₆ 酯基。

在一种优选方案中，Ar 为取代或非取代的下述基团：



在一种优选方案中，Ar 为取代或非取代的下述基团，且 “*” 为 Ar 与苯环的连接位点：



在一种优选方案中，Ar 所涉及各基团中的取代基选自氘、卤素或 C₁₋₃ 烷基中的一种或多种。

在一种优选方案中，R²、R³ 或 R⁴ 分别独立地为氢、氘、氰基或卤素。

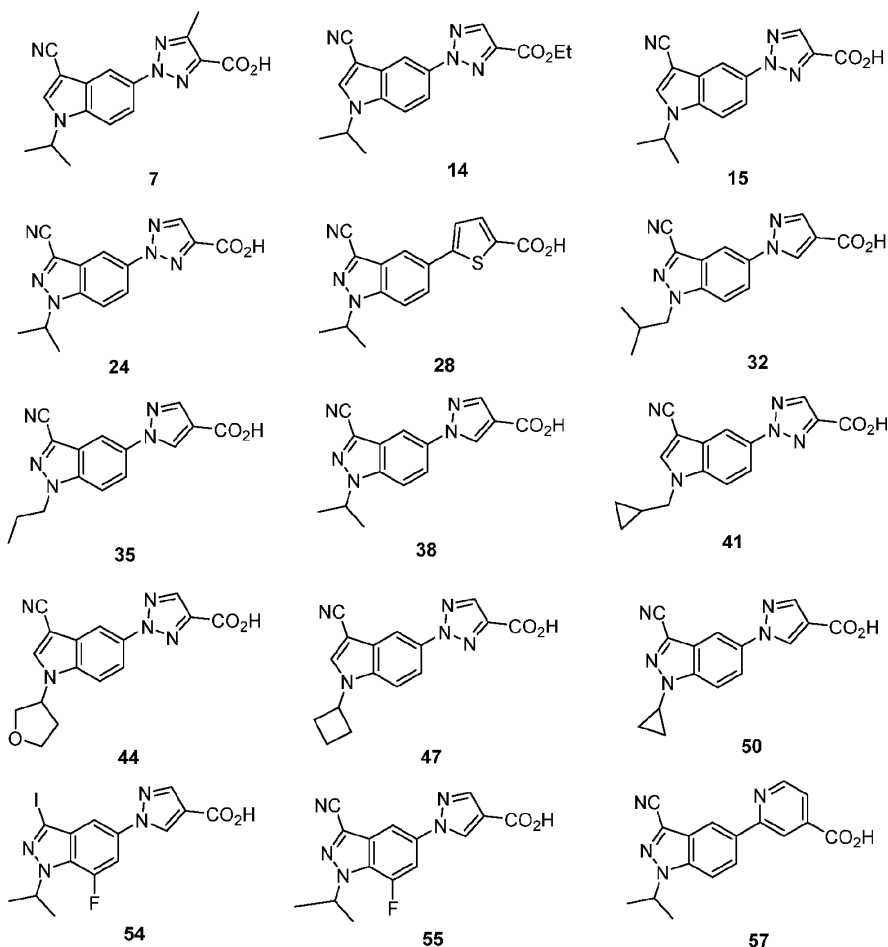
在一种优选方案中，R⁵ 为 C₃₋₆ 烷基、取代的 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、取代的 C₃₋₆ 环烷基、C₃₋₆ 杂环烷基或取代的 C₃₋₆ 杂环烷基；其中 R⁵ 所涉及各基团中的取代基选自氘、氰基、硝基、卤素、C₁₋₅ 烷基、C₁₋₅ 烷氧基或 C₃₋₆ 环烷基中的一种或多种。

在一种优选方案中，R⁵ 为 C₃₋₆ 烷基、取代的 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、取代的 C₃₋₆ 环烷基、四氢呋喃、取代的四氢呋喃、四氢噻吩、取代的四氢噻吩、四氢吡咯或取代的四氢吡咯；其中 R⁵ 所涉及各基团中的取代基选自氘、氰基、硝基、卤素、C₁₋₅ 烷基、C₁₋₅ 烷氧基或 C₃₋₆ 环烷基中的一种或多种。

在一种更优选方案中，R⁵ 为异丙基、正丁基、异丁基、环丙基、环丁基、环丙基甲基、四氢呋喃、四氢噻吩或四氢吡咯。

在一种优选方案中，R⁶ 为氢、氘、卤素、氰基或 C₁₋₅ 烷基。

在一种优选方案中，本发明的化合物可选自：



本发明还包括一种药物组合物，它以本申请中所涉及的化合物或其药学上可接受的盐为活性物质，辅以药学上可接受的辅料。

本发明的化合物或其药学上可接受的盐可以应用在制备黄嘌呤氧化酶抑制剂药物方面，特别是应用在制备抗痛风药物或抗高尿酸血症药物方面。

本发明中所指出的各基团，如无其他明确限定，均具有以下含义：

“H”，即氢，是指氕（ 1H ），它是氢元素的主要稳定同位素。

“D”，或“氘”，是指氢的一种稳定形态同位素，也被称为重氢，其元素符号为D。

“卤素”，是指氟原子，氯原子，溴原子或碘原子。

“羟基”，是指-OH基团。

“氨基”，是指-NH₂基团。

“烷基”，是指含有1-10个碳原子的饱和的脂烃基，包括直链和支链基团（本申请书中提到的数字范围，例如“1-10”，是指该基团，此时为烷基，可以含1个碳原子、2个碳原子、3个碳原子等，直至包括10个碳原子）。含1-4个碳原子的烷基称为低级烷基。当低级烷基没有取代基时，称

其为未取代的低级烷基。烷基可以选用 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₅ 烷基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₂ 烷基、C₂₋₃ 烷基、C₂₋₄ 烷基等。具体的烷基包括但不限于甲基、乙基、丙基、2-丙基、正丁基、异丁基或叔丁基等。烷基可以是取代的或未取代的。

“环烷基”，是指含有 3-10 个碳原子的饱和的环状脂烃基，本申请书中提到的数字范围，例如“3-10”，是指此时为环烷基的该基团，可以含 3 个碳原子、4 个碳原子、5 个碳原子等，直至包括 10 个碳原子作为环原子。环烷基可以选用 C₃₋₈ 环烷基、C₃₋₆ 环烷基、C₃₋₅ 环烷基、C₃₋₄ 环烷基、C₃₋₉ 环烷基、C₄₋₆ 环烷基等。具体的烷基包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基等。环烷基可以是取代的或未取代的。

“杂环烷基”，是指含有 3-10 个环原子的饱和的环状基团，它的环原子中含有一个或多个选自 N、O、S 的杂原子。本申请书中提到的数字范围，例如“3-6”，是指此时为杂环烷基的该基团，可以含 3 个碳原子、4 个碳原子、5 个碳原子等，直至包括 6 个碳原子作为环原子。杂环烷基可以选用 C₃₋₈ 杂环烷基、C₃₋₆ 杂环烷基、C₃₋₅ 杂环烷基、C₃₋₄ 杂环烷基、C₃₋₉ 杂环烷基、C₄₋₆ 杂环烷基等。具体的烷基包括但不限于四氢呋喃、四氢吡咯、四氢噻吩、1,4-二氧六环、氧代螺[3,3]庚烷基、氧代螺[4,4]壬烷基、氧代螺[5,5]十一烷基、氧代螺[6,6]十三烷基、氧代二环[1,1,1]戊烷基、氧代二环[2,2,2]辛烷基、氧代二环[3,2,1]辛烷基、氮代螺[3,3]庚烷基、氮代螺[4,4]壬烷基、氮代螺[5,5]十一烷基、氮代螺[6,6]十三烷基、氮代二环[1,1,1]戊烷基、氮代二环[2,2,2]辛烷基或氮代二环[3,2,1]辛烷基等。杂环烷基可以是取代的或未取代的。

“卤代烷基”，是指烷基中的一个、两个、三个、四个或更多的氢被一种或多种卤素所取代的烷基；其中的烷基可以选用 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₅ 烷基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₂ 烷基、C₂₋₃ 烷基、C₂₋₄ 烷基等。它包括但不限于一氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、一氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、一溴甲基、一氟乙基、二氟乙基、三氟乙基等。

“烷氧基”，表示-O-（未取代的烷基）和-O-（未取代的环烷基）基团，其进一步表示-O-（未取代的烷基）。其中的烷基可以选用 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₅ 烷基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₂ 烷基、C₂₋₃ 烷基、C₂₋₄ 烷基等。代表性实施例包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基、环丙氧基等。

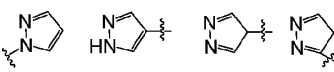
“烷硫基”，表示-S-（未取代的烷基）和-S-（未取代的环烷基）基团，其进一步表示-S-（未取代的烷基）。其中的烷基可以选用 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₅ 烷基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₂ 烷基、C₂₋₃ 烷基、C₂₋₄ 烷基等。代表性实施例包括但不限于甲硫基、乙硫基、丙硫基、环丙硫基等。

“氰基”，是指-CN 基团。

“硝基”，是指-NO₂ 基团。

“羧基”，是指-COOH 基团。

“1,2,3-三氮唑基”，是指  中的任何一种。

“吡唑”，是指  中的任意一种。

“噻吩”，是指  中的任意一种。

“酯基”，是指“ $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-$ 烷基”基团，其中的烷基可以选用 C_{1-6} 烷基、 C_{1-5} 烷基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-2} 烷基、 C_{2-3} 烷基、 C_{2-4} 烷基等。代表性实施例包括但不限于甲酸甲酯基、甲酸乙酯基、甲酸正丙酯基、甲酸异丙酯基等。取代的酯基是指酯基中的氢被一个取代基所取代，或者酯基中的多个氢分别被相同或不同的取代基所取代。

“药学上可接受的盐”是包含通式 (I) 的化合物与有机酸或无机酸形成的盐，表示保留母体化合物的生物有效性和性质的那些盐。这类盐包括但不限于：

(1) 与酸成盐，通过母体化合物的游离碱与无机酸或有机酸的反应而得，无机酸例如（但不限于）盐酸、氢溴酸、硝酸、磷酸、偏磷酸、硫酸、亚硫酸和高氯酸等，有机酸例如（但不限于）乙酸、丙酸、丙烯酸、草酸、(D) 或 (L) 苹果酸、富马酸、马来酸、羟基苯甲酸、 γ -羟基丁酸、甲氧基苯甲酸、邻苯二甲酸、甲磺酸、乙磺酸、萘-1-磺酸、萘-2-磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸、酒石酸、柠檬酸、乳酸、扁桃酸、琥珀酸或丙二酸等。

(2) 存在于母体化合物中的酸性质子被金属离子代替或者与有机碱配位化合所生成的盐，金属离子例如碱金属离子、碱土金属离子或铝离子，有机碱例如乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、氨丁三醇、N-甲基葡萄糖胺等。

“药用组合物”指的是在此描述的一种或多种化合物或者它们的药学上可接受的盐和前药与其它的化学成分，例如药学上可接受的载体和赋形剂的混合物。药用组合物的目的是促进化合物对生物体的给药。

本发明进一步要求保护包括上面所述的任一化合物、其药学上可接受的盐或其易水解的前药与其它药用活性成分的药物组合物。

本发明也包括上述任一化合物、其药学上可接受的盐，可以用本领域已知的方式配制成临床上或药学上可接受的任一剂型。用于口服给药时，可制成常规的固体制剂，如片剂、胶囊剂、丸剂、颗粒剂等；也可制成口服液体制剂，如口服溶液剂、口服混悬剂、糖浆剂等。制成口服制剂时，可以加入适宜的填充剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂等。用于肠胃外给药时，可以制成注射剂，包括注射液、注射用无菌粉末与注射用浓溶液。制成注射剂时，可采用现有制药领域中常规方法生产，配制注射剂时，可以不加入附加剂，也可以根据药物的性质加入适宜的附加剂。

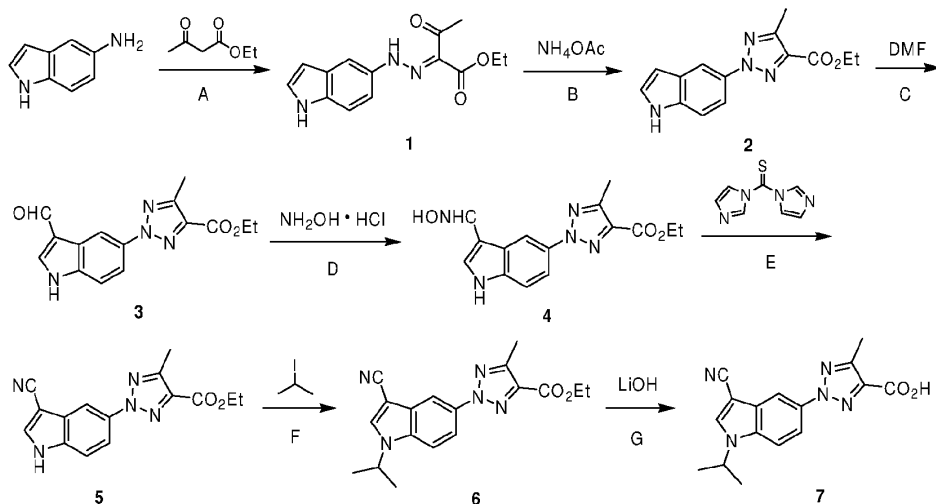
本发明提供的化合物具有优异的黄嘌呤氧化酶抑制活性，它们还可以显著降低高尿酸血症大鼠模型的血清尿酸水平，在抗痛风药物、抗高尿酸血症药物等方面具有潜在的应用价值。因为非布司他存在严重的心脏猝死、严重的肾脏毒性和肝脏毒性，本发明提供的化合物可能在降低药物毒性方

面具有一定的优势，拥有良好的药物开发前景。

具体实施方式

通过以下实施例对本发明的检测方法作进一步的说明，但这些实施例不对本发明构成任何限制。

实施例 1：2-(3-氰基-1-异丙基-1H-吡咯-5-基)-5-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸 (7) 的合成



步骤 A：在冰水浴下，将亚硝酸钠 (3.13 g, 45.4 mmol) 的水 (20 mL) 溶液滴加到含有 5-氨基吡咯 (5.0 g, 37.8 mmol)、水 (80 mL) 和 6 M 盐酸 (18.9 mL) 的混合物中。加完后，在该温度下继续搅拌 30 分钟。然后滴入乙酰乙酸乙酯 (10.8 g, 83.2 mmol)，再滴入乙酸钠 (93.1 g, 1.13 mol) 的水 (100 mL) 溶液调节 pH 值至中性。加完后，在该温度下继续搅拌 30 分钟。过滤，滤液用二氯甲烷 (300 mL×3) 萃取，合并的有机相用饱和食盐水 (200 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥。减压蒸除溶剂，产物经柱层析纯化 (200 ~ 300 目硅胶，乙酸乙酯:石油醚=1:10 ~ 2:3 洗脱)，得 2-[2-(1H-吡咯-5-基)肼基]-3-氧代丁酸乙酯 (1) (1.77 g)。收率为 14.3%。

步骤 B：将含有化合物 1 (1.50 g, 5.49 mmol)、乙酸铵 (4.23 g, 54.9 mmol)、氯化铜 (1.62 g, 12.1 mmol) 和乙醇 (20 mL) 的混合物在回流下搅拌过夜。冷却到室温，用 1 M 盐酸调节 pH 值至 1 ~ 2。过滤，滤饼用柱层析纯化 (200 ~ 300 目硅胶，乙酸乙酯:石油醚=1:10 ~ 1:2 洗脱)，得 2-(1H-吡咯-5-基)-5-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸乙酯 (2) (700 mg)。收率为 47.2%。

步骤 C：在冰水浴下，将 DMF (30.5 mg, 0.418 mmol) 滴加到草酰氯 (53.00 mg, 0.418 mmol) 的二氯甲烷 (3 mL) 溶液中。加完后，混合物在该温度下继续搅拌 0.5 小时。再加入化合物 2 (100 mg, 0.370 mmol)，所得混合物在回流下搅拌 1 小时。加入 THF (8 mL) 和乙酸铵 (1.80 g, 23.4 mmol) 的水 (8 mL) 溶液。升温到 80℃ 并继续搅拌 0.5 小时。冷却到室温，加入水 (10 mL)，用乙酸乙酯 (10 mL×2) 萃取，合并的有机相用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥。减压蒸除溶剂，

得 2-(3-甲酰基-1H-吡啶-5-基)-5-甲基-1,2,3-三唑-4-甲酸乙酯 (**3**) 粗品 (100 mg)。该化合物不经纯化直接用于下一步反应。MS (ESI, m/z): 299.2 $[M+H]^+$ 。

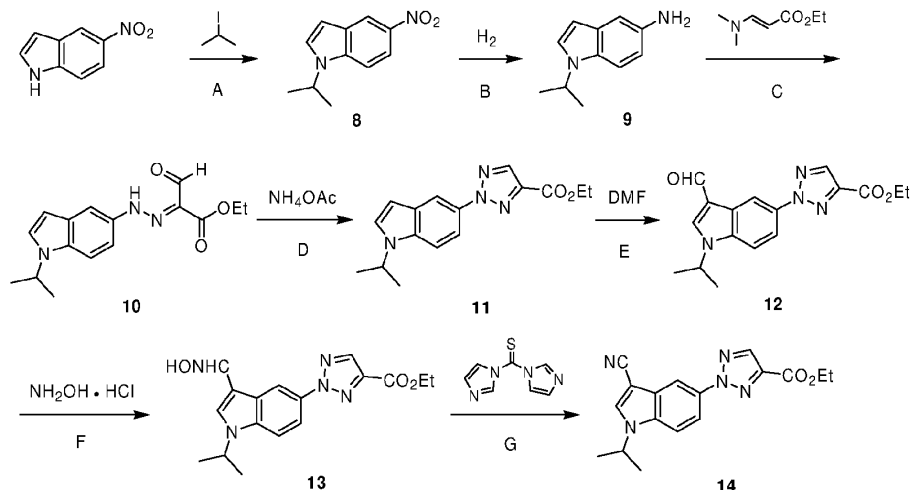
步骤 D: 将含有化合物 **3** 粗品 (100 mg)、盐酸羟胺 (26.5 mg, 0.381 mmol) 和吡啶 (3 mL) 的混合物在回流下搅拌 1 小时。冷却到室温, 加入水 (10 mL), 用乙酸乙酯 (10 mL $\times$ 2) 萃取, 合并的有机相用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥。减压蒸除溶剂, 产物经柱层析纯化 (200 ~ 300 目硅胶, 乙酸乙酯:石油醚=1:10 ~ 1:3 洗脱), 得 2-{3-[(羟基亚氨基)甲基]-1H-吡啶-5-基}-5-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸乙酯 (**4**) (80 mg)。步骤 C 和 D 两步反应总收率为 76.4%。MS (ESI, m/z): 314.2 $[M+H]^+$ 。

步骤 E: 将含有化合物 **4** (80 mg, 0.255 mmol)、THF (1 mL) 和硫代羰基二咪唑 (132 mg, 0.740 mmol) 的混合物在室温下搅拌 1 小时。减压蒸除溶剂, 产物经柱层析纯化 (200 ~ 300 目硅胶, 乙酸乙酯:石油醚=1:10 ~ 1:3 洗脱), 得 2-(3-氰基-1H-吡啶-5-基)-5-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸乙酯 (**5**) (75 mg)。收率为 99.6%。 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 12.52 (s, 1H), 8.40 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.00-7.97 (m, 1H), 7.74 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.39 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.36 (t, J = 6.8 Hz, 3H)。

步骤 F: 将含有化合物 **5** (75 mg, 0.254 mmol)、碘代异丙烷 (95 mg, 0.559 mmol)、碳酸铯 (166 mg, 0.508 mmol) 和乙腈 (3 mL) 的混合物在 80 $^{\circ}C$ 搅拌过夜。冷却到室温。加入水 (15 mL), 用乙酸乙酯 (10 mL $\times$ 3) 萃取, 无水硫酸钠干燥。减压蒸除溶剂, 产物经柱层析纯化 (200 ~ 300 目硅胶, 乙酸乙酯:石油醚=1:15 ~ 1:4 洗脱), 得 2-(3-氰基-1-异丙基-1H-吡啶-5-基)-5-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸乙酯 (**6**) (70 mg)。收率为 81.7%。

步骤 G: 将含有化合物 **6** (60 mg, 0.178 mmol)、水合氢氧化锂 (30 mg, 0.715 mmol)、水 (0.8 mL) 和 THF (3.2 mL) 的混合物在室温下搅拌过夜。用 1 M 盐酸调节 pH 值至 3 ~ 4。减压蒸除溶剂, 然后用制备 HPLC 分离纯化, 得 2-(3-氰基-1-异丙基-1H-吡啶-5-基)-5-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸 (**7**)。 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8.60 (s, 1H), 8.18 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.02-7.94 (m, 2H), 4.95-4.89 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 1.51 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。MS (ESI, m/z): 310.2 $[M+H]^+$ 。

实施例 2: 2-(3-氰基-1-异丙基-1H-吡啶-5-基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸乙酯 (**14**) 的合成



步骤A: 将含有5-硝基-1H-吲哚 (30.0 g, 185 mmol)、碘代异丙烷 (69.2 g, 407 mmol)、碳酸铯 (121 g, 370 mmol) 和乙腈 (500 mL) 的混合物在80℃搅拌过夜。冷却到室温, 过滤, 滤饼用乙酸乙酯淋洗。减压蒸除溶剂, 产物经柱层析纯化 (200 ~ 300目硅胶, 乙酸乙酯:石油醚=1:50 ~ 1:20洗脱), 得1-异丙基-5-硝基-1H-吲哚 (**8**) (38.0 g)。收率为100%。

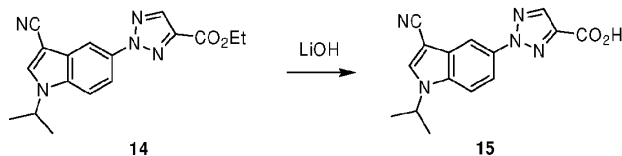
步骤B: 向化合物 **8** (38.0 g, 185 mmol) 的 THF (50 mL) 和甲醇 (200 mL) 溶液中加入 10% 钯碳 (4.0 g), 加完后, 所得混合物在氢气下室温搅拌 60 小时。通过硅藻土过滤, 滤饼用乙酸乙酯淋洗。减压蒸除溶剂, 得 5-氨基-1-异丙基-1H-吲哚 (**9**) (30.0 g)。收率为 93.1%。

步骤C: 在冰水浴下, 将亚硝酸钠 (4.40 g, 63.8 mmol) 的水 (30 mL) 溶液滴加到含有化合物 **9** (10 g, 57.4 mmol)、水 (200 mL) 和 3 M 盐酸 (54 mL) 的混合物中, 加完后, 在该温度下继续搅拌 1 小时。然后在冰水浴下将该混合物滴入到含有 3-(N,N-二甲氨基)丙烯酸乙酯 (15.2 g, 106 mmol)、乙酸钠 (78.5 g, 957 mmol) 和水 (500 mL) 的混合物中。加完后, 在该温度下继续搅拌 30 分钟。用二氯甲烷 (300 mL×3) 萃取, 合并的有机相用饱和食盐水 (200 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥。减压蒸除溶剂, 产物经柱层析纯化 (200 ~ 300 目硅胶, 乙酸乙酯:石油醚=1:5 洗脱), 得 2-[2-(1-异丙基-1H-吲哚-5-基)肼基]-3-氧代丙酸乙酯 (**10**) (1.50 g)。收率为 8.67%。

步骤D: 将含有化合物 **10** (1.50 g, 4.98 mmol)、乙酸铵 (2.60 g, 33.7 mmol)、氯化铜 (1.26 g, 7.42 mmol) 和乙醇 (18 mL) 的混合物在回流下搅拌过夜。冷却到室温, 加入水 (80 mL)。用乙酸乙酯 (40 mL×2) 萃取, 合并的有机相用饱和食盐水 (100 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥。减压蒸除溶剂, 产物经柱层析纯化 (200 ~ 300 目硅胶, 乙酸乙酯:石油醚=1:7 洗脱), 得 2-(1-异丙基-1H-吲哚-5-基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸乙酯 (**11**) (310 mg)。收率为 20.9%。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.38 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.00 (dd, J = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.75-4.68 (m, 1H), 4.48 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.56 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.45 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。MS (ESI, m/z): 299.1 [M+H]⁺。

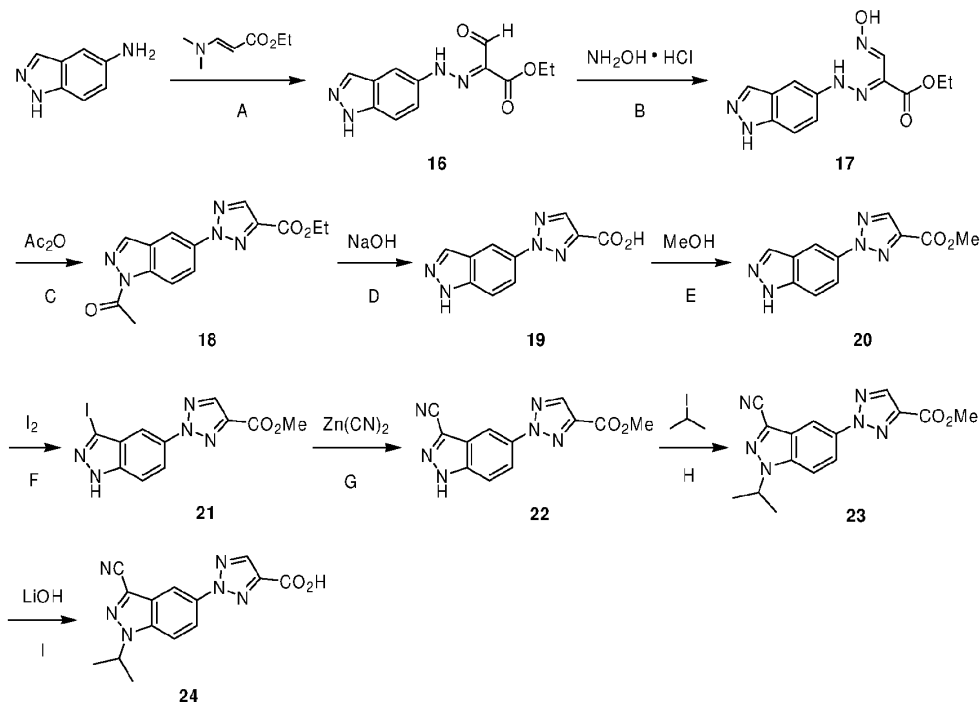
步骤 E、F 和 G 的实验操作依次参见实施例 1 中的 C、D 和 E，得 2-(3-氰基-1-异丙基-1H-吡啶-5-基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸乙酯 (**14**)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.64 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.24 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.08-7.98 (m, 2H), 4.98-4.89 (m, 1H), 8.40 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.51 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 1.36 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。MS (ESI, m/z): 324.2 [M+H]⁺。

实施例 3: 2-(3-氰基-1-异丙基-1H-吡啶-5-基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸 (**15**) 的合成



以化合物 **14** 为原料，合成化合物 **15** 的实验操作参见实施例 1 中的步骤 G。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.62 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.07-7.97 (m, 2H), 4.95-4.92 (m, 1H), 1.51 (d, J = 5.6 Hz, 6H)。MS (ESI, m/z): 296.1 [M+H]⁺。

实施例 4: 2-(3-氰基-1-异丙基-1H-吡啶-5-基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸 (**24**) 的合成



步骤 A: 在冰水浴下，将亚硝酸钠 (4.35 g, 63.1 mmol) 的水 (50 mL) 溶液滴加到 5-氨基-1H-吡啶 (7.0 g, 52.6 mmol) 的 3 M 盐酸 (53 mL) 中。加完后，在该温度下继续搅拌 0.5 小时。然后在冰水浴下将该混合物滴入到含有 3-(N,N-二甲氨基)丙烯酸乙酯 (15.1 g, 105 mmol)、乙酸钠 (77.6 g, 946 mmol)、乙醇 (40 mL) 和水 (400 mL) 的混合物中。加完后，所得混合物在室温下搅拌 2 小时。过滤，滤饼用水淋洗，得 2-[2-(1H-吡啶-5-基)肼基]-3-氧代丙酸乙酯 (**16**) 粗品 (20.0 g)。该

化合物不经纯化直接用于下一步反应。

步骤 B: 将盐酸羟胺 (8.01 g, 115 mmol) 和乙酸钠 (18.9 g, 231 mmol) 加入到含有化合物 **16** 粗品 (20.0 g)、乙醇 (100 mL) 和水 (50 mL) 的混合物中。加完后, 所得混合物在室温下搅拌 3 小时。加入水 (500 mL), 用二氯甲烷 (200 mL×2) 萃取, 无水硫酸钠干燥。减压蒸除溶剂, 得 2-[2-(1H-吡唑-5-基)肼基]-3-(羟基亚胺基)丙酸乙酯 (**17**) 粗品 (14.5 g)。该化合物不经纯化直接用于下一步反应。

步骤 C: 将含有化合物 **17** 粗品 (14.5 g)、乙酸 (100 mL) 和乙酸酐 (100 mL) 的混合物在 60℃ 搅拌 4 小时。减压蒸除溶剂, 产物经柱层析纯化 (200 ~ 300 目硅胶, 乙酸乙酯:石油醚=1:30 ~ 1:7 洗脱), 得 2-(1-乙酰基-1H-吡唑-5-基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸乙酯 (**18**) (1.80 g)。步骤 A、B 和 C 三步反应总收率为 11.4%。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.59-8.56 (m, 1H), 8.52 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.42-8.39 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 4.49 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.82 (s, 3H), 1.46 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。MS (ESI, m/z): 300.2 [M+H]⁺。

步骤 D: 将含有化合物 **18** (1.80 g, 6.01 mmol)、甲醇 (20 mL) 和氢氧化钠 (962 mg, 24.1 mmol) 的混合物在室温下搅拌过夜。用 1 M 盐酸调节 pH 值至 1 ~ 2。过滤, 滤饼用水淋洗, 干燥, 得 2-(1H-吡唑-5-基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸 (**19**) (1.30 g)。收率为 94.3%。

步骤 E: 在冰水浴下, 将氯化亚砷 (3.37 g, 28.4 mmol) 滴加到化合物 **19** (1.30 g, 5.67 mmol) 的甲醇 (20 mL) 溶液中, 加完后, 所得混合物在回流下搅拌过夜。减压蒸除溶剂, 然后用二氯甲烷打浆, 得 2-(1H-吡唑-5-基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸甲酯 (**20**) (1.30 g)。收率为 94.2%。

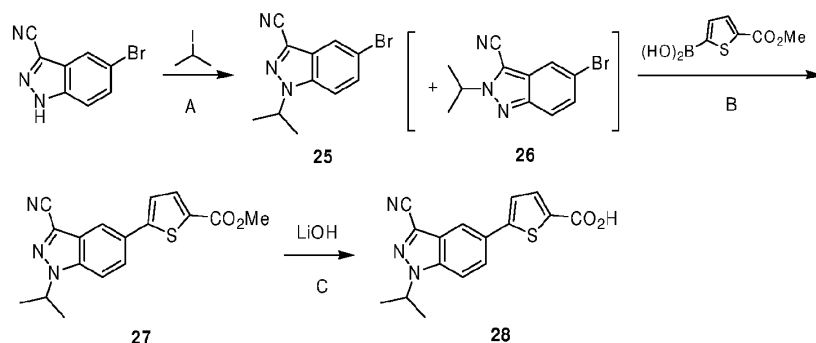
步骤 F: 在冰水浴下, 将碳酸钾 (2.73 g, 19.7 mmol) 和碘 (2.50 g, 9.87 mmol) 加入到化合物 **20** (1.2 g, 4.93 mmol) 的 DMF (6 mL) 溶液中, 加完后, 所得混合物在室温下搅拌过夜。加入水 (50 mL), 用硫代硫酸钠溶液淬灭过量的碘。用乙酸乙酯 (50 mL×2) 萃取, 合并的有机相用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥。减压蒸除溶剂, 得 2-(3-碘-1H-吡唑-5-基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸甲酯 (**21**) (790 mg)。收率为 43.4%。MS (ESI, m/z): 370.0 [M+H]⁺。

步骤 G: 将含有化合物 **21** (780 mg, 2.11 mmol)、DMF (10 mL)、氰化锌 (520 mg, 4.43 mmol) 和四(三苯基磷)钼 (244 mg, 0.211 mmol) 的混合物在氮气下 120℃ 搅拌过夜。过滤除去不溶物。加入乙酸乙酯 (90 mL), 用饱和食盐水 (50 mL×3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥。减压蒸除溶剂, 得 2-(3-氰基-1H-吡唑-5-基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸甲酯 (**22**) (400 mg)。收率为 70.7%。MS (ESI, m/z): 269.1 [M+H]⁺。

步骤 H 和 I 实验操作参见实施例 1 中的步骤 F 和 G, 得 2-(3-氰基-1-异丙基-1H-吡唑-5-基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸 (**24**)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 13.74 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.31-8.23 (m, 2H), 5.32-5.22 (m, 1H), 1.55 (d, J = 6.4 Hz, 6H)。MS (ESI, m/z): 296.9

$[M+H]^+$ 。

实施例 5: 2-(3-氰基-1-异丙基-1H-吡唑-5-基)噻吩-2-甲酸 (28) 的合成

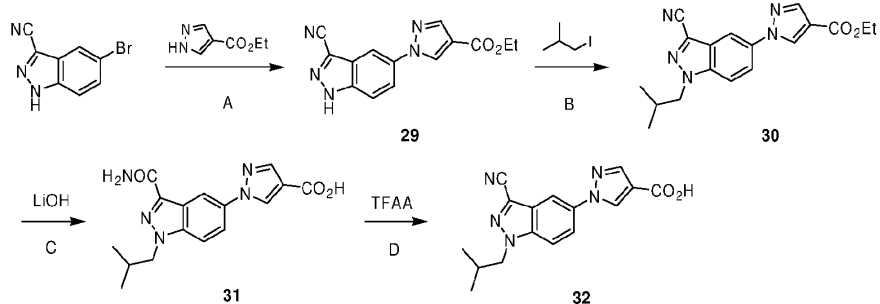


步骤 A: 将含有 5-溴-1H-吡唑-3-甲腈 (3.0 g, 13.5 mmol)、碘代异丙烷 (9.19 g, 54.1 mmol)、碳酸铯 (8.80 g, 27.0 mmol) 和 DMF (50 mL) 的混合物在 80℃ 搅拌 1.5 小时。冷却到室温, 过滤除去不溶物。加入水 (200 mL), 用乙酸乙酯 (80 mL×3) 萃取, 合并的有机相依次用水 (50 mL×2) 和饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥。减压蒸除溶剂, 产物经柱层析纯化 (200~300 目硅胶, 乙酸乙酯:石油醚=1:50~1:30 洗脱), 得 5-溴-1-异丙基-1H-吡唑-3-甲腈 (25) (2.10 g) 和 5-溴-2-异丙基-2H-吡唑-3-甲腈 (26) (230 mg)。收率分别为 58.9% 和 6.45%。化合物 25: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.95 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 1.2, 8.8 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.93-4.87 (m, 1H), 1.61 (d, J = 6.4 Hz, 6H)。化合物 26: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.92 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.46-7.44 (m, 1H), 5.12-5.05 (m, 1H), 1.70 (d, J = 6.4 Hz, 6H)。

步骤 B: 将含有醋酸铟 (16.6 mg, 0.0735 mmol)、2-双环己基膦-2',6'-二甲氧基联苯 (S-Phos) (60.3 mg, 0.147 mmol) 和 THF (2 mL) 的混合物在氮气下搅拌 30 分钟, 然后加入化合物 25 (200 mg, 0.735 mmol)、2-噻吩甲酸甲酯-5-硼酸 (150 mg, 0.808 mmol) 和碳酸钾 (508 mg, 3.67 mmol) 的水 (1 mL) 溶液。加完后, 所得混合物在 45℃ 搅拌过夜。加入水 (20 mL), 用乙酸乙酯 (30 mL×2) 萃取, 合并的有机相用饱和食盐水 (15 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥。减压蒸除溶剂, 产物经柱层析纯化 (200~300 目硅胶, 乙酸乙酯:石油醚=1:10 洗脱), 得 2-(3-氰基-1-异丙基-1H-吡唑-5-基)噻吩-2-甲酸甲酯 (27) (160 mg)。收率为 66.9%。

步骤 C 的实验操作参见实施例 1 中的步骤 G, 得 2-(3-氰基-1-异丙基-1H-吡唑-5-基)噻吩-2-甲酸 (28)。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 8.23 (s, 1H), 8.07 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.96-7.93 (m, 1H), 7.75 (s, 2H), 5.27-5.17 (m, 1H), 1.53 (d, J = 6.4 Hz, 6H)。MS (ESI, m/z): 312.2 $[M+H]^+$ 。

实施例 6: 1-(3-氰基-1-异丁基-1H-吡唑-5-基)-1H-吡唑-4-甲酸 (32) 的合成



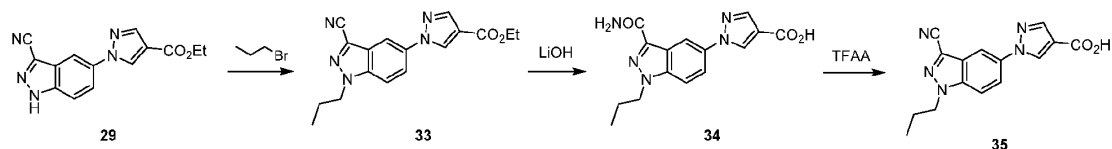
步骤 A: 将含有 1H-吡唑-4-甲酸乙酯 (3.79 g, 27.0 mmol)、5-溴-1H-吡唑-3-甲腈 (3.0 g, 13.5 mmol)、碳酸钾 (3.73 g, 27.0 mmol)、碘化亚铜 (2.57 g, 13.5 mmol)、N,N'-二甲基乙二胺 (1.19 g, 13.5 mmol) 和 DMF (30 mL) 的混合物在氮气下 110℃ 搅拌过夜。冷却到室温, 加入乙酸乙酯 (300 mL), 过滤, 滤液用饱和食盐水 (300 mL×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥。减压蒸除溶剂, 产物经制备 HPLC 纯化, 得 1-(3-氰基-1H-吡唑-5-基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯 (**29**) (600 mg)。收率为 15.8%。

步骤 B: 将含有化合物 **29** (300 mg, 1.07 mmol)、碘代异丙烷 (328 mg, 1.78 mmol)、碳酸铯 (581 mg, 1.78 mmol) 和乙腈 (3 mL) 的混合物在 70℃ 搅拌 3 小时。冷却到室温, 过滤除去不溶物。加入水 (30 mL), 用乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取, 无水硫酸钠干燥。减压蒸除溶剂, 产物经柱层析纯化 (200 ~ 300 目硅胶, 乙酸乙酯:石油醚=1:35 ~ 1:7 洗脱), 得 1-(3-氰基-1-异丁基-1H-吡唑-5-基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯 (**30**) (182 mg)。收率为 50.4%。

步骤 C: 将含有化合物 **30** (100 mg, 0.296 mmol)、水合氢氧化锂 (49.8 mg, 1.19 mmol)、水 (0.6 mL) 和 THF (3.4 mL) 的混合物在 40℃ 搅拌过夜。减压蒸除溶剂, 加入水 (20 mL), 用 1 M 盐酸调节 pH 值至 1 ~ 2。用乙酸乙酯 (30 mL×2) 萃取, 无水硫酸钠干燥。减压蒸除溶剂, 得 1-(3-氨基甲酰基-1-异丁基-1H-吡唑-5-基)-1H-吡唑-4-甲酸 (**31**) 粗品 (129 mg)。该化合物不经纯化直接用于下一步反应。

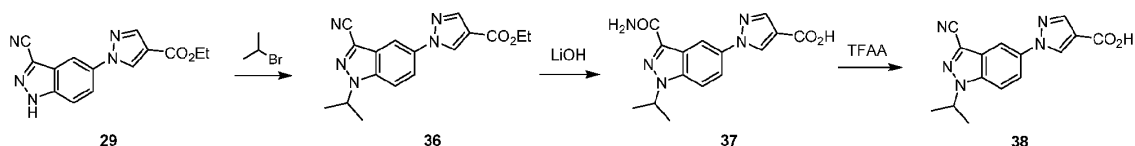
步骤 D: 向化合物 **31** 粗品 (120 mg) 的二氯甲烷 (2 mL) 溶液中加入三氟乙酸酐 (792 mg, 3.77 mmol) 和吡啶 (1.03 g, 13.0 mmol), 加完后, 所得混合物在室温下搅拌过夜。加入乙酸乙酯 (100 mL), 用 1 M 盐酸 (50 mL×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥。减压蒸除溶剂, 产物用制备 HPLC 纯化, 得 1-(3-氰基-1-异丁基-1H-吡唑-5-基)-1H-吡唑-4-甲酸 (**32**)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 12.67 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.22-8.13 (m, 3H), 4.43 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.30-2.23 (m, 1H), 0.88 (d, J = 6.4 Hz, 6H)。MS (ESI, m/z): 310.3 [M+H]⁺。

实施例 7: 1-(3-氰基-1-丙基-1H-吡唑-5-基)-1H-吡唑-4-甲酸 (**35**) 的合成



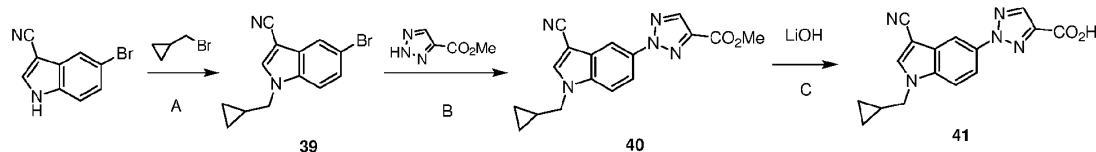
合成化合物 **35** 的实验操作参见实施例 6 中的步骤 B、C 和 D，其中实施例 6 步骤 B 中的碘代异丁烷用 1-溴丙烷替代。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9.22 (s, 1H), 8.43 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.22-8.13 (m, 3H), 4.56 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.95-1.88 (m, 2H), 0.85 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。MS (ESI, m/z): 296.3 [M+H]⁺。

实施例 8: 1-(3-氰基-1-异丙基-1H-吡唑-5-基)-1H-吡唑-4-甲酸 (38) 的合成



合成化合物 **38** 的实验操作参见实施例 6 中的步骤 B、C 和 D，其中实施例 6 步骤 B 中的碘代异丁烷用溴代异丙烷替代。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9.10 (s, 1H), 8.39 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.21-8.12 (m, 2H), 8.05 (s, 1H), 5.27-5.20 (m, 1H), 1.53 (d, J = 6.4 Hz, 6H)。MS (ESI, m/z): 296.2 [M+H]⁺。

实施例 9: 2-(3-氰基-1-环丙基甲基-1H-吡唑-5-基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸 (41) 的合成



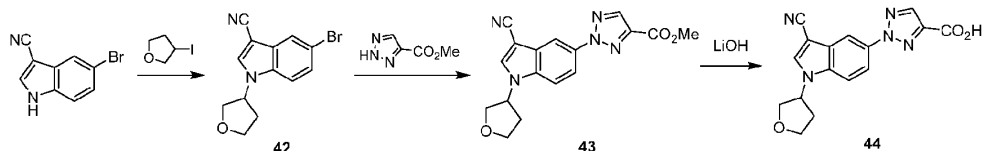
步骤A: 将含有5-溴-1H-吡唑-3-甲腈 (1.0 g, 4.52 mmol)、环丙基溴甲烷 (1.83 g, 13.57 mmol)、碳酸铯 (4.42 g, 13.57 mmol) 和乙腈 (10 mL) 的混合物在80℃搅拌4小时。冷却到室温，过滤，滤饼用乙酸乙酯淋洗。减压蒸除溶剂，产物经柱层析纯化 (200~300目硅胶，乙酸乙酯:石油醚=1:4洗脱)，得5-溴-1-环丙基甲基-1H-吡唑-3-甲腈 (**39**) (1.18 g)。收率为94.9%。

步骤B: 向化合物**39** (940 mg, 3.42 mmol) 和1,2,3-三氮唑-4-甲酸甲酯 (1.30 g, 10.3 mmol) 的甲苯 (25 mL) 溶液中加入磷酸钾 (2.18 g, 10.25 mmol)、双(二亚苄基丙酮)钯 (295 mg, 0.512 mmol) 和2-二叔丁基磷-3,4,5,6-四甲基-2',4',6'-三异丙基联苯 (493 mg, 1.02 mmol)，加完后，所得混合物在氮气下115℃搅拌过夜。加入乙酸乙酯 (100 mL)，过滤，滤液用饱和食盐水 (30 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥。减压蒸除溶剂，产物经柱层析纯化 (200~300目硅胶，乙酸乙酯:石油醚=2:7洗脱)，得2-(3-氰基-1-环丙基甲基-1H-吡唑-5-基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸甲酯 (**40**) (211 mg)。收率为19.2%。

步骤C: 将含有化合物 **40** (50 mg, 0.155 mmol)、水合氢氧化锂 (26.1 mg, 0.622 mmol)、水 (1 mL) 和 THF (4 mL) 的混合物在室温下搅拌过夜。加入水 (10 mL)，用 1 M 盐酸调节 pH 值至 1~2。用乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取，无水硫酸钠干燥。减压蒸除溶剂，产物用制备 HPLC 纯化，得 2-(3-氰基-1-环丙基甲基-1H-吡唑-5-基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸 (**41**)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz)

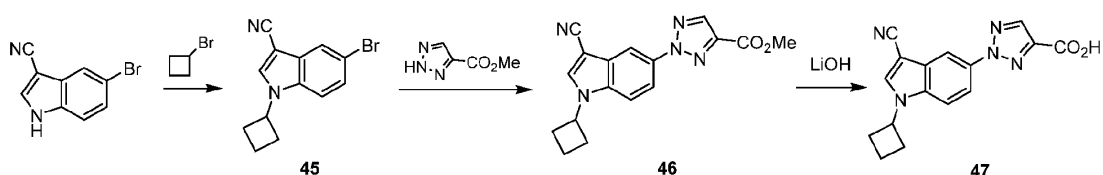
δ 8.54 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.24 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.08-7.98 (m, 2H), 4.20 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.37-1.32 (m, 1H), 0.59-0.55 (m, 2H), 0.48-0.45 (m, 2H)。MS (ESI, m/z): 307.9 $[M+H]^+$ 。

实施例 10: 2-[3-氰基-1-(四氢呋喃-3-基)-1H-吲哚-5-基]-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸 (44) 的合成



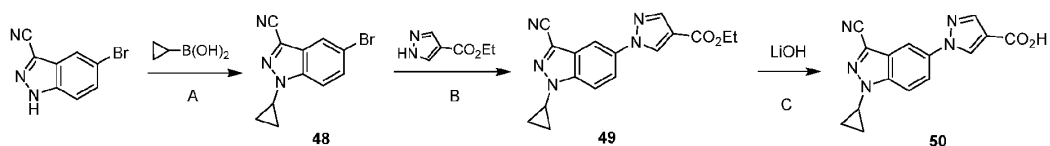
合成化合物 44 的实验操作参见实施例 9, 其中实施例 9 步骤 A 中的环丙基溴甲烷用 3-碘四氢呋喃替代。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8.53 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.24 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.09-8.00 (m, 2H), 5.44-5.40 (m, 1H), 4.20-4.12 (m, 1H), 3.99-3.98 (m, 2H), 3.87-3.83 (m, 1H), 2.58-2.54 (m, 1H), 2.22-2.21 (m, 1H)。MS (ESI, m/z): 323.9 $[M+H]^+$ 。

实施例 11: 2-(3-氰基-1-环丁基-1H-吲哚-5-基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酸 (47) 的合成



合成化合物 47 的实验操作参见实施例 9, 其中实施例 9 步骤 A 中的环丙基溴甲烷用溴代环丁烷替代。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8.69 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.04 (dd, $J = 2.0$, 8.8 Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.15-5.11 (m, 1H), 2.55-2.52 (m, 2H), 2.49-2.48 (m, 2H), 1.91-1.86 (m, 2H)。MS (ESI, m/z): 308.0 $[M+H]^+$ 。

实施例 12: 1-(3-氰基-1-环丙基-1H-吲唑-5-基)-1H-吡唑-4-甲酸 (50) 的合成



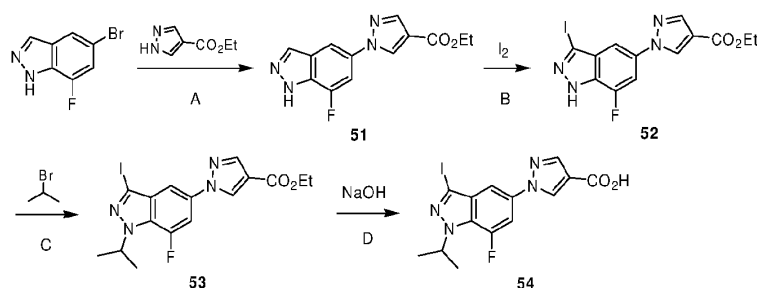
步骤 A: 将含有化合物 5-溴-1H-吲唑-3-甲腈 (2.0 g, 9.01 mmol)、环丙基硼酸 (1.55 g, 18.0 mmol)、醋酸铜 (1.64 g, 9.01 mmol)、叔丁醇钾 (1.01 g, 9.01 mmol)、DMAP (3.30 g, 27.0 mmol) 和甲苯 (400 mL) 的混合物在氮气下 95 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌过夜。冷却到室温, 加入乙酸乙酯 (400 mL), 通过硅藻土过滤除去不溶物。滤液用饱和食盐水 (100 mL $\times$ 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥。减压蒸除溶剂, 产物经柱层析纯化 (200~300 目硅胶, 乙酸乙酯:石油醚=1:7 洗脱), 得 5-溴-1-环丙基-1H-吲唑-3-甲腈 (48) (630 mg)。收率为 26.7%。

步骤 B: 将含有 1H-吡唑-4-甲酸乙酯 (53.5 mg, 0.382 mmol) 和化合物 48 (100 mg, 0.382 mmol)、碳酸钾 (105 mg, 0.763 mmol)、碘化亚铜 (72.7 mg, 0.382 mmol)、N,N'-二甲基乙二胺 (33.6 mg,

0.382 mmol) 和 DMF (2 mL) 的混合物在氮气下 110℃ 搅拌 3 小时。冷却到室温, 加入水 (20 mL), 用乙酸乙酯 (30 mL×2) 萃取, 合并的有机相用饱和食盐水 (20 mL×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥。减压蒸除溶剂, 产物经柱层析纯化 (200~300 目硅胶, 乙酸乙酯:石油醚=1:4 洗脱), 得 1-(3-氰基-1-环丙基-1H-吡唑-5-基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯 (**49**) (100 mg)。收率为 81.5%。

步骤 C: 将含有化合物 **49** (100 mg, 0.311 mmol)、水合氢氧化锂 (26.1 mg, 0.622 mmol)、水 (0.5 mL) 和 THF (2 mL) 的混合物在室温下搅拌过夜。加入水 (10 mL), 用 1 M 盐酸调节 pH 值至 3~4, 然后用乙酸乙酯 (10 mL×3) 萃取, 无水硫酸钠干燥。减压蒸除溶剂, 然后用制备 HPLC 纯化, 得 1-(3-氰基-1-环丙基-1H-吡唑-5-基)-1H-吡唑-4-甲酸 (**50**)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 12.68 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.45 (t, J = 0.8 Hz, 1H), 8.26-8.23 (m, 1H), 8.11-8.09 (m, 2H), 4.10 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 1.24-1.22 (m, 4H)。MS (ESI, m/z): 293.9 [M+H]⁺。

实施例 13: 1-(7-氟-3-碘-1-异丙基-1H-吡唑-5-基)-1H-吡唑-4-甲酸 (**54**) 的合成



步骤 A: 将含有 1H-吡唑-4-甲酸乙酯 (1.30 g, 9.30 mmol) 和 5-溴-7-氟-1H-吡唑 (2.0 g, 9.30 mmol)、碳酸钾 (2.57 g, 18.6 mmol)、碘化亚铜 (1.77 g, 9.30 mmol)、N,N'-二甲基乙二胺 (820 mg, 9.30 mmol) 和 DMF (40 mL) 的混合物在氮气下 110℃ 搅拌 3 小时。冷却到室温, 加入水 (120 mL), 用乙酸乙酯 (50 mL×2) 萃取, 合并的有机相依次用水 (50 mL) 和饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥。减压蒸除溶剂, 产物经柱层析纯化 (200~300 目硅胶, 乙酸乙酯:石油醚=1:30~5:1 洗脱), 得 1-(7-氟-1H-吡唑-5-基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯 (**51**) (2.10 g)。收率为 82.3%。

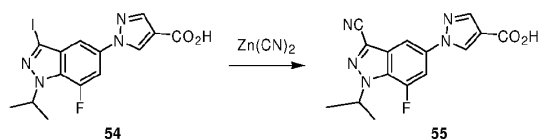
步骤 B: 在冰水浴下, 将碳酸钾 (4.23 g, 30.6 mmol) 和碘 (3.89 g, 15.3 mmol) 加入到化合物 **51** (2.10 g, 7.66 mmol) 的 DMF (40 mL) 溶液中, 加完后, 所得混合物在室温下搅拌过夜。加入水 (120 mL), 用乙酸乙酯 (150 mL×2) 萃取, 合并的有机相依次用水 (100 mL) 和饱和食盐水 (100 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥。减压蒸除溶剂, 产物经柱层析纯化 (200~300 目硅胶, 乙酸乙酯:石油醚=1:5~5:1 洗脱), 得 1-(7-氟-3-碘-1H-吡唑-5-基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯 (**52**) (1.0 g)。收率为 32.6%。

步骤 C: 将含有化合物 **52** (790 mg, 1.97 mmol)、溴代异丙烷 (720 mg, 5.85 mmol)、碳酸铯 (1.92 g, 5.89 mmol) 和乙腈 (14 mL) 的混合物在 60℃ 搅拌过夜。冷却到室温, 过滤除去不溶物。

减压蒸除溶剂, 产物经柱层析纯化 (200 ~ 300 目硅胶, 乙酸乙酯:石油醚=1:20 ~ 1:3 洗脱), 得 1-(7-氟-3-碘-1-异丙基-1H-吡唑-5-基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯 (**53**) (550 mg)。收率为 69.8%。

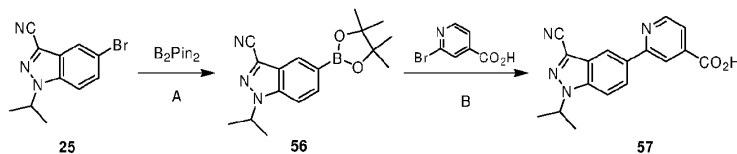
步骤 D: 将含有化合物 **53** (220 mg, 0.497 mmol)、2 M 氢氧化钠溶液 (4 mL) 和 THF (1 mL) 的混合物在 50℃ 搅拌 0.5 小时。加入水 (15 mL), 用二氯甲烷 (10 mL×2) 萃取, 产物在水相。水相用 2 M 盐酸调节 pH 值至 2 ~ 3, 过滤, 滤饼用乙酸乙酯/石油醚重结晶, 得 1-(7-氟-3-碘-1-异丙基-1H-吡唑-5-基)-1H-吡唑-4-甲酸 (**54**)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9.21 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.09 (d, J = 1.6 Hz, 0.5H), 8.06 (d, J = 1.6 Hz, 0.5H), 7.84 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.11-5.05 (m, 1H), 1.54 (d, J = 6.4 Hz, 6H)。MS (ESI, m/z): 414.9 [M+H]⁺。

实施例 14: 1-(3-氰基-7-氟-1-异丙基-1H-吡唑-5-基)-1H-吡唑-4-甲酸 (**55**) 的合成



以化合物 **54** 为原料, 合成化合物 **55** 的实验操作参见实施例 4 中的步骤 G。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9.28 (s, 1H), 8.34 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.17-8.14 (m, 2H), 5.24-5.19 (m, 1H), 1.59 (d, J = 6.4 Hz, 6H)。MS (ESI, m/z): 314.1 [M+H]⁺。

实施例 15: 2-(3-氰基-1-异丙基-1H-吡唑-5-基)异烟酸 (**57**) 的合成



步骤 A: 化合物 **25** (500 mg, 1.89 mmol)、联硼酸频那醇酯 (721 mg, 2.84 mmol)、乙酸钾 (557 mg, 5.68 mmol) 和 1,1'-双二苯基膦二茂铁二氯化钯 (139 mg, 0.190 mmol) 和二氧六环 (10 mL) 的混合物在 80℃ 搅拌过夜。冷却到室温, 过滤, 滤饼用乙酸乙酯淋洗。减压蒸除溶剂, 产物经柱层析纯化 (200 ~ 300 目硅胶, 乙酸乙酯:石油醚=1:10 洗脱), 得 1-异丙基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)-1H-吡唑-3-甲腈 (**56**) (360 mg)。收率为 61.2%。

步骤 B: 向含有化合物 **56** (200 mg, 0.642 mmol)、2-溴吡啶-4-甲酸 (130 mg, 0.643 mmol)、碳酸钾 (178 mg, 1.29 mmol)、二氧六环 (2.5 mL) 和水 (0.5 mL) 的混合物中加入 [1,1'-双(二苯基膦)茂铁]二氯化钯 (52 mg, 0.064 mmol), 加完后, 所得混合物在氮气下 85℃ 搅拌 2 小时。冷却到室温, 加入水 (50 mL), 用乙酸乙酯 (30 mL×2) 萃取, 产物在水相。水相用 1 M 盐酸调节 pH 值至 3 ~ 4, 然后用乙酸乙酯 (30 mL×2) 萃取, 无水硫酸钠干燥。减压蒸除溶剂, 产物用制备 HPLC 纯化, 得 2-(3-氰基-1-异丙基-1H-吡唑-5-基)异烟酸 (**57**)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.88 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.40 (dd, J = 1.6, 9.2 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.8 Hz,

1H), 7.82 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.30-5.23 (m, 1H), 1.58 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。MS (ESI, m/z): 307.3 [M+H]⁺。

实施例 16: 黄嘌呤氧化酶活性抑制试验

一、原理

利用黄嘌呤氧化酶 (Xanthine Oxidase, XO) 和辣根过氧化物酶 (Horseradish Peroxidase, HRP) 及其底物的双酶偶联反应来测试黄嘌呤氧化酶的活性抑制。首先黄嘌呤氧化酶氧化次黄嘌呤产生黄嘌呤和过氧化氢, 并进一步氧化黄嘌呤产生尿酸和过氧化氢。然后辣根过氧化物酶催化过氧化氢与 10-acetyl-3,7-dihydroxyphenoxazine (Ampliflu Red) 反应产生强荧光化合物试卤灵 (Resorufin), 用荧光酶标仪测定试卤灵的荧光强度与黄嘌呤氧化酶活性成正比。

二、试验试剂与设备

非布司他 (Febuxostat) 购自北京联本医药化学技术有限公司; XO、Ampliflu Red 和次黄嘌呤购自 Sigma-Aldrich Co., LLC; HRP 购自上海源叶生物技术有限公司; 96 孔聚丙烯反应板购自 Greiner Bio One; DMSO 购自国药集团化学试剂有限公司。

Vitor X4 酶标仪购自 Perkin Elmer, Inc。

三、试验化合物及反应溶液的配制

将一定量的试验化合物 15、24、28、32、35、38、41、44、47、50、57 和对照化合物非布司他溶解于 DMSO (国药集团化学试剂有限公司产品)。在 96 孔聚丙烯反应板中用 DMSO 将试验化合物 2.5 倍系列稀释的 200 倍浓度溶液。并进一步在超纯水中稀释得到 3 倍浓度的系列稀释溶液。

反应溶液 A: 在 0.1 M Tris-HCl (pH7.5) 缓冲溶液中配制 6 mU/mL 的黄嘌呤氧化酶溶液。

反应溶液 B: 在 0.1 M Tris-HCl (pH 7.5) 缓冲溶液中配制 0.6 U/mL 的辣根过氧化物酶溶液, 0.15 mM 的 Ampliflu Red 和 0.3 mM 的次黄嘌呤的混合液。该溶液在 4℃ 下避光, 现配现用。

四、试验方法与结果

取 9 μ L 反应溶液 A, 与 9 μ L 试验化合物的 3 倍浓度系列稀释溶液混合于 96 孔测试板中, 置于平板振荡器上, 在 30℃ 以 100 rpm 混合 30 分钟。再加入 9 μ L 反应溶液 B。在 30℃ 进行 30 分钟的酶学反应。用酶标仪测量在激发光 530 nm 和发射光 590 nm 处的荧光强度。以无黄嘌呤氧化酶对照的荧光强度为 0%, 不含试验化合物对照的荧光强度为 100%, 使用软件 Graph Pad Prism 5 计算试验化合物和对照化合物的 50% 抑制浓度 (IC₅₀)。

试验结果见表 1。从表 1 中结果看出, 本发明提供的化合物在体外药理测试中表现出了优异的黄嘌呤氧化酶抑制作用。

表 1 各化合物的黄嘌呤氧化酶抑制剂活性 IC₅₀

化合物编号	IC ₅₀ (nM)	化合物编号	IC ₅₀ (nM)
-------	-----------------------	-------	-----------------------

15	1.84	41	1.72
24	3.65	44	9.58
28	7.91	47	1.71
32	5.11	50	9.89
35	11.83	57	2.89
38	3.24	非布司他	2.96

实施例 17：化合物对治疗大鼠高尿酸血症的实验研究

一、实验材料

1. 受试药物

化合物 **15**、**24** 和 **38** 均为白色粉末，化合物 **57** 为浅黄色粉末，临用前采用 0.5% CMC-Na 研磨，配成相应浓度（0.2 和 0.4 mg/mL）混悬液供灌胃。

非布司他，购自 Sigma，临用前采用 0.5% CMC-Na 研磨，配成相应浓度（0.2 和 0.4 mg/mL）混悬液供灌胃。

2. 动物及饲养

2.1 动物种属和来源

SD 大鼠，SPF 级，雄性，体重 180-220 g，购自上海斯莱克实验动物有限责任公司，生产许可证号：SCXK（沪）2017-0005，质量合格证号：20170005050604。

2.2 饲养条件

大鼠均饲养于独立送风笼具中，空气洁净度 10000 级，实验室温度 $26\pm 2^{\circ}\text{C}$ ；相对湿度 60%~80%；每小时空气交换次数：10-15 次/小时；光照周期：12（日）/12（夜）小时，每笼 3 只。

饲料：鼠全价颗粒饲料，购自江苏省协同医药生物工程有限责任公司，其质量符合 GB14924.1-2001《实验动物配合饲料通用质量标准》。

垫料：灭菌颗粒垫料，购自江苏省协同医药生物工程有限责任公司。

饮水：饮用纯化水，经酸化后自由饮用。

3. 主要仪器设备

Varioskan LUX 多功能微孔板读数仪购自美国 Thermo；BS210S 精密电子天平（0.1mg~10g）购自德国赛多利斯；FEJ-200 电子天平（0.1~200g）购自福州富日衡之宝电子有限公司；Pacific TII+Genpure XCAD PLUS UV/TOC/UF 纯水超纯水系统购自美国 Thermo。

4. 主要试剂

尿酸检测试剂盒（磷钨酸还原法），批号：20210515，购自南京建成生物工程研究所；氧嗪酸钾，货号 O0164，批号 T6GKM-TA，购自日本东京化成工业株式会社（TCI）；羧甲基纤维素钠（CMC-Na），批号 20170810，化学纯，购自国药集团化学试剂有限公司。

二、实验方法

1. 分组

SD 大鼠 72 只，雄性，适应一周后，体重约为 200-230g。按体重分层随机分为 10 组，每组 6 只，分别为：（1）正常组（0.5% CMC-Na），（2）模型组（0.5% CMC-Na），（3）非布司他 1 mg/kg，（4）非布司他 2 mg/kg，（5）化合物 **15**，1 mg/kg，（6）化合物 **15**，2 mg/kg，（7）化合物 **24**，1 mg/kg，（8）化合物 **24**，2 mg/kg，（9）化合物 **38**，1 mg/kg，（10）化合物 **38**，2 mg/kg，（11）化合物 **57**，1 mg/kg，（12）化合物 **57**，2 mg/kg。各组药物配成相应浓度混悬液，给药体积均为 0.5mL/100g。

2. 模型建立、给药方案与及检测指标

各组大鼠购入适应饲养完毕，禁食 12 h，分别用氧嗪酸钾按 300 mg/kg 剂量 ip 造模，造模后 0.5 h 各受试药物组分别灌胃给药 1 次。分别于氧嗪酸钾注射前以及氧嗪酸钾注射后 1、3、5 h 经眼眶后静脉丛采血，3500 rpm 离心 10 min，取血清 30 μ L 测定各时间点尿酸水平。

随后连续 2 天，大鼠每天用氧嗪酸钾按 300 mg/kg 剂量 ip 造模，同时造模后各受试药物组分别灌胃给药 1 次。给药第 3 天时取禁食 12 h 大鼠，同第 1 天试验方法，分别于氧嗪酸钾注射前以及氧嗪酸钾注射给药后 1、3、5 h 经眼眶后静脉丛采血，3500 rpm 离心 10 min，取血清 30 μ L 测定各时间点尿酸水平。

3. 数据处理与统计方法

各试验计量数据均以（平均数） $\pm$ s（标准差）表示，组间比较采用 ANOVA-Dunnett T 检验考察显著性，以 $P < 0.05$ 作为显著性指标， $P < 0.01$ 作为极显著性指标。

三、实验结果

1. 给药 1 天对大鼠血清尿酸水平的影响

与正常组相比，模型组在造模后 1、3、5 h 血清尿酸水平显著升高（ $P < 0.01$ ）。与同时时间点模型组相比，非布司他的 1 和 2 mg/kg 组均可显著降低造模后 1、3、5 h 的血清尿酸水平（ $P < 0.01$ ）。与模型组比较，化合物 **15** 的 2 mg/kg 组可显著降低造模后 1 h 的血清尿酸水平（ $P < 0.01$ ），化合物 **24** 的 1 和 2 mg/kg 组均可显著降低造模后 1 h 的血清尿酸水平（ $P < 0.01$ ），化合物 **38** 的 1 和 2 mg/kg 组均可显著降低造模后 1、3、5 h 的血清尿酸水平（ $P < 0.01$ ），化合物 **57** 的 1 和 2 mg/kg 可显著降低造模后 1、3、5h 的血清尿酸水平（ $P < 0.01$ 或 $P < 0.05$ ）。结果见表 2。

表 2. 给药 1 天对氧嗪酸钾诱发的高尿酸血症大鼠血清尿酸水平的影响（ $\bar{x} \pm s$ ）

组别	剂量 (mg/kg)	动物数 量	尿酸 ($\mu\text{mol/L}$)			
			0 h	1 h	3 h	5 h
正常组	—	6	77.3 $\pm$ 5.0	83.1 $\pm$ 3.6	77.7 $\pm$ 11.4	91.0 $\pm$ 3.9
模型组	—	6	65.1 $\pm$ 4.1	122.7 $\pm$ 15.4 ^{##}	140.0 $\pm$ 13.8 ^{##}	112.6 $\pm$ 13.5 ^{##}
非布司他	1	6	81.3 $\pm$ 7.8	76.4 $\pm$ 11.4 ^{**}	91.3 $\pm$ 13.3 ^{**}	65.7 $\pm$ 12.4 ^{**}
	2	6	67.2 $\pm$ 1.9	59.7 $\pm$ 6.6 ^{**}	60.7 $\pm$ 15.0 ^{**}	52.4 $\pm$ 6.6 ^{**}
化合物 15	1	6	72.0 $\pm$ 6.7	104.3 $\pm$ 20.3	121.6 $\pm$ 12.2	118.4 $\pm$ 15.3
	2	6	74.1 $\pm$ 10.3	98.1 $\pm$ 6.3 ^{**}	130.7 $\pm$ 11.5	109.7 $\pm$ 22.5
化合物 24	1	6	65.3 $\pm$ 5.8	96.2 $\pm$ 9.3 ^{**}	131.0 $\pm$ 18.9	96.8 $\pm$ 13.6
	2	6	77.6 $\pm$ 9.2	96.8 $\pm$ 5.4 ^{**}	126.4 $\pm$ 14.4	105.1 $\pm$ 16.6
化合物 38	1	6	75.6 $\pm$ 6.8	70.6 $\pm$ 7.7 ^{**}	74.6 $\pm$ 19.6 ^{**}	64.3 $\pm$ 10.6 ^{**}
	2	6	73.1 $\pm$ 6.7	66.5 $\pm$ 7.5 ^{**}	77.4 $\pm$ 9.2 ^{**}	56.8 $\pm$ 4.0 ^{**}
化合物 57	1	6	71.2 $\pm$ 8.3	74.7 $\pm$ 11.3 ^{**}	99.5 $\pm$ 12.4 [*]	85.7 $\pm$ 8.5 ^{**}
	2	6	74.5 $\pm$ 8.9	64.0 $\pm$ 13.5 ^{**}	107.4 $\pm$ 12.5	94.8 $\pm$ 6.4 [*]

注：^{##}P<0.01，与同时间点溶剂组比较；^{**}P<0.01，与同时间点模型组比较。

2. 给药 3 天对大鼠血清尿酸水平的影响

与正常组相比，氧嗪酸钾模型组在造模后 1、3 h 血清尿酸水平均显著升高 ($P<0.01$)。与相同时间点模型组相比，非布司他的 1 和 2 mg/kg 组均可显著降低造模后 1、3、5 h 的血清尿酸水平 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。与模型组比较，化合物 24 的 2 mg/kg 组均可显著降低造模后 3 h 的血清尿酸水平 ($P<0.01$)，化合物 38 的 1 和 2 mg/kg 组均可显著降低造模后 1、3、5 h 的血清尿酸水平 ($P<0.01$)，化合物 57 的 1 和 2 mg/kg 可显著降低造模后 1、3 h 的血清尿酸水平 ($P<0.01$)。结果见表 3。

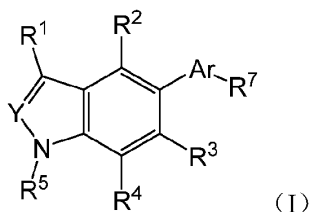
表 3. 给药 3 天对氧嗪酸钾诱发的高尿酸血症大鼠血清尿酸水平的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 (mg/kg)	动物数 量	尿酸 ($\mu\text{mol/L}$)			
			0 h	1 h	3 h	5 h
正常组	—	6	77.3 $\pm$ 5.0	83.1 $\pm$ 3.6	77.7 $\pm$ 11.4	91.0 $\pm$ 3.9
模型组	—	6	65.1 $\pm$ 4.1	122.7 $\pm$ 15.4 ^{##}	140.0 $\pm$ 13.8 ^{##}	112.6 $\pm$ 13.5 ^{##}
非布司他	1	6	66.0 $\pm$ 11.3	53.0 $\pm$ 12.0 ^{**}	71.4 $\pm$ 23.5 ^{**}	61.1 $\pm$ 8.1 [*]
	2	6	65.5 $\pm$ 8.8	47.5 $\pm$ 7.9 ^{**}	51.8 $\pm$ 6.7 ^{**}	49.2 $\pm$ 2.4 ^{**}
化合物 15	1	6	70.9 $\pm$ 12.8	78.4 $\pm$ 12.1	166.1 $\pm$ 37.5	100.0 $\pm$ 12.5
	2	6	64.1 $\pm$ 4.8	88.2 $\pm$ 21.3	139.8 $\pm$ 32.7	97.6 $\pm$ 21.0
化合物 24	1	6	87.8 $\pm$ 16.2	105.5 $\pm$ 12.7	155.3 $\pm$ 38.2	102.6 $\pm$ 8.3
	2	6	90.4 $\pm$ 9.1	97.2 $\pm$ 27.5	104.0 $\pm$ 5.8 ^{**}	97.0 $\pm$ 14.6
化合物 38	1	6	61.0 $\pm$ 5.7	62.1 $\pm$ 14.1 ^{**}	69.4 $\pm$ 16.1 ^{**}	55.1 $\pm$ 5.8 ^{**}
	2	6	60.9 $\pm$ 8.1	54.4 $\pm$ 5.1 ^{**}	73.1 $\pm$ 9.4 ^{**}	58.1 $\pm$ 9.6 ^{**}
化合物 57	1	6	70.8 $\pm$ 8.6	57.5 $\pm$ 9.3 ^{**}	75.3 $\pm$ 6.3 ^{**}	90.0 $\pm$ 5.9
	2	6	72.7 $\pm$ 15.6	63.6 $\pm$ 11.7 ^{**}	75.2 $\pm$ 16.9 ^{**}	81.1 $\pm$ 8.0

注：^{##}P<0.01，与同时间点溶剂组比较；^{**}P<0.01，与同时间点模型组比较。

权 利 要 求 书

1、通式 (I) 所示的化合物或其药学上可接受的盐，



其中，

Y 为 N 或 C-R⁶；

R¹ 为氰基、硝基或卤素；

R²、R³ 或 R⁴ 分别独立地为氢、氘、氰基、卤素、羟基、氨基、硝基、C₁₋₆ 烷基、取代的 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基或取代的 C₁₋₆ 烷氧基；其中 R²、R³ 或 R⁴ 所涉及的各基团中的取代基各自独立地选自氘、羟基、氰基、卤素、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基中的一种或多种；

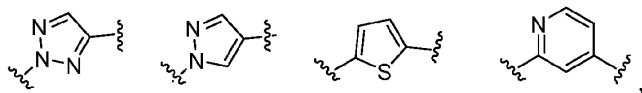
R⁵ 为 C₁₋₆ 烷基、取代的 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、取代的 C₃₋₆ 环烷基、C₃₋₆ 杂环烷基或取代的 C₃₋₆ 杂环烷基；其中 R⁵ 所涉及的各基团中的取代基选自氘、氰基、硝基、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基或 C₃₋₆ 杂环烷基中的一种或多种；

R⁶ 为氢、氘、卤素、氰基、C₁₋₆ 烷基、取代的 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、取代的 C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基或取代的 C₃₋₆ 环烷基；其中 R⁶ 所涉及的各基团中的取代基选自氘、氰基、硝基、卤素、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷硫基或 C₃₋₆ 环烷基中的一种或多种；

Ar 为非取代或取代的下述基团：1,2,3-三氮唑基、吡唑基、吡啶基或噻吩基，其中 Ar 所涉及的各基团中的取代基选自氘、卤素或 C₁₋₃ 烷基中的一种或多种；并且当 Y 为 C-R⁶ 时，Ar 仅为非取代的或取代 1,2,3-三氮唑基团；

R⁷ 为羧基或 C₂₋₆ 酯基。

2、根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中 Ar 为取代或非取代的下述基团：



其中 Ar 所涉及的各基团中的取代基选自氘、卤素或 C₁₋₃ 烷基中的一种或多种。

3、根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中 R²、R³ 或 R⁴ 分别独立地为氢、氘、氰基或卤素。

4、根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中 R⁵ 为 C₃₋₆ 烷基、取代的 C₁₋₆ 烷基、

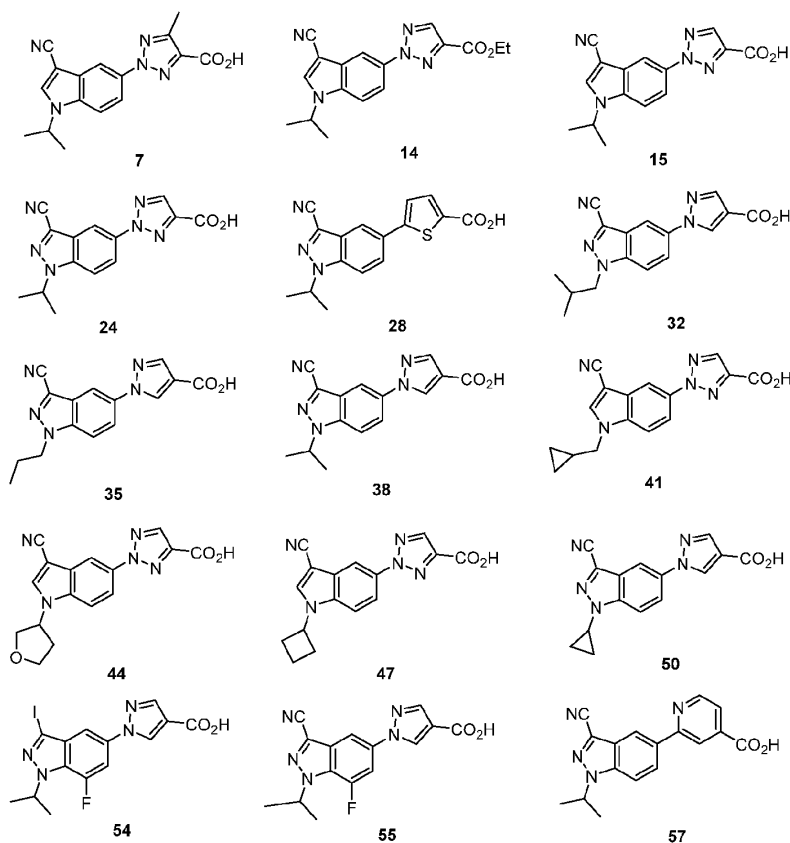
C₃₋₆ 环烷基、取代的 C₃₋₆ 环烷基、C₃₋₆ 杂环烷基或取代的 C₃₋₆ 杂环烷基；其中 R⁵ 所涉及各基团中的取代基选自氘、氰基、硝基、卤素、C₁₋₅ 烷基、C₁₋₅ 烷氧基或 C₃₋₆ 环烷基中的一种或多种。

5、根据权利要求 4 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中 R⁵ 为 C₃₋₆ 烷基、取代的 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、取代的 C₃₋₆ 环烷基、四氢呋喃、取代的四氢呋喃、四氢噻吩、取代的四氢噻吩、四氢吡咯或取代的四氢吡咯；其中 R⁵ 所涉及各基团中的取代基选自氘、氰基、硝基、卤素、C₁₋₅ 烷基、C₁₋₅ 烷氧基或 C₃₋₆ 环烷基中的一种或多种。

6、根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中 R⁶ 为氢、氘、卤素、氰基或 C₁₋₅ 烷基。

7、根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中 R⁷ 为羧基。

8、根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中化合物选自：



9、一种药物组合物，它以权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐为活性物质，辅以药学上可接受的辅料。

10、权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备黄嘌呤氧化酶抑制剂药物方面的用途，特别是在制备抗痛风药物或抗高尿酸血症药物方面的用途。