



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102414203 B

(45) 授权公告日 2014. 11. 26

(21) 申请号 201080018217. 5

C07D 413/14 (2006. 01)

(22) 申请日 2010. 04. 28

A61K 31/4439 (2006. 01)

(30) 优先权数据

A61P 25/00 (2006. 01)

09159631. 2 2009. 05. 07 EP

A61P 25/18 (2006. 01)

A61P 25/22 (2006. 01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

A61P 25/28 (2006. 01)

2011. 10. 24

(56) 对比文件

(86) PCT国际申请的申请数据

WO 2009071476 A1, 2009. 06. 11, 权利要求 1 和说明书第 43 页和第 128 页.

PCT/EP2010/055701 2010. 04. 28

(87) PCT国际申请的公布数据

WO 2009071476 A1, 2009. 06. 11, 权利要求 1 和说明书第 43 页和第 128 页.

W02010/127978 EN 2010. 11. 11

(73) 专利权人 弗·哈夫曼-拉罗切有限公司

EP 1894928 A1, 2008. 03. 05, 说明书 3-27 页.

地址 瑞士巴塞尔

EP 1894924 A1, 2008. 03. 05, 说明书 3-43 页.

(72) 发明人 B·布特曼 R·雅各布-劳特恩

H·柯纳斯特 M·C·卢卡斯

A·托马斯

CN 1468241 A, 2004. 01. 14, 说明书 1-274 页.

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

审查员 刘慧

11247

代理人 隋晓平 黄革生

(51) Int. Cl.

C07D 413/12 (2006. 01)

权利要求书5页 说明书42页

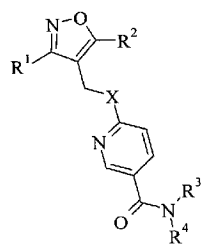
(54) 发明名称

用作 GABA 调节剂的异噁唑-吡啶衍生物

(57) 摘要

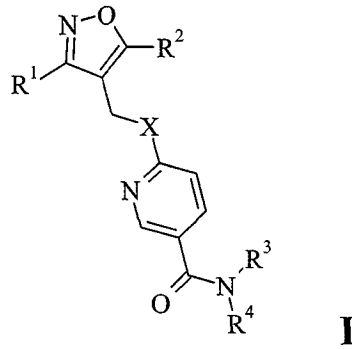
本发明涉及式 I 的新异噁唑衍生物及其药学上可接受的盐和酯, 在式 I 中, X、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>和 R<sup>4</sup>与本文中定义相同, 本发明的活性化合物对 GABA A α5 受体具有亲和性和选择性。此外, 本发明还涉及式 I 的活性化合物的生产方法、含有它们的药用组合物以及它们作为药物的用途。

CN 102414203 B



I

1. 式 I 化合物及其药学上可接受的盐：



其中

X 为 O 或 NH；

R<sup>1</sup> 为 C<sub>1-7</sub> 烷基、C<sub>3-7</sub> 环烷基、C<sub>1-7</sub> 烷氧基或吡咯烷基；

R<sup>2</sup> 为氢或 C<sub>1-7</sub> 烷基；

R<sup>3</sup> 为氢；

R<sup>4</sup> 为 C<sub>1-7</sub> 烷基、被卤素取代的 C<sub>1-7</sub> 烷基、被羟基取代的 C<sub>1-7</sub> 烷基、C<sub>3-7</sub> 环烷基、被 C<sub>1-7</sub> 烷基取代的 C<sub>3-7</sub> 环烷基、被 C<sub>1-7</sub> 烷基取代的四氢呋喃基、被 C<sub>1-7</sub> 烷基取代的四氢吡喃基或被 C<sub>1-7</sub> 烷基取代的吡啶基；

或者其中 R<sup>3</sup> 和 R<sup>4</sup> 与它们所连接的氮原子一起形成氮杂环丁 -1- 基或 1,1- 二氧化 -1,6- 硫代吗啉 -4- 基。

2. 权利要求 1 的化合物，其中 X 为 O。

3. 权利要求 1 的化合物，其中 R<sup>1</sup> 为丁基、环己基、异丁氧基或吡咯烷 -1- 基。

4. 权利要求 1-3 中任一项的化合物，其中 R<sup>2</sup> 为 C<sub>1-7</sub> 烷基。

5. 权利要求 1-3 中任一项的化合物，其中 R<sup>2</sup> 为甲基。

6. 权利要求 1-3 中任一项的化合物，其中 R<sup>4</sup> 为 C<sub>1-7</sub> 烷基、被羟基取代的 C<sub>1-7</sub> 烷基、C<sub>3-7</sub> 环烷基、被 C<sub>1-7</sub> 烷基取代的四氢 - 呋喃基、被 C<sub>1-7</sub> 烷基取代的四氢 - 吡喃基或被 C<sub>1-7</sub> 烷基取代的吡啶基。

7. 权利要求 1-3 中任一项的化合物，其中 R<sup>4</sup> 为异丙基、2- 羟基 -1- 甲基 - 乙基、(S)-2- 羟基 -1- 甲基 - 乙基、环丙基、四氢 - 呋喃 -3- 基、四氢 - 吡喃 -4- 基或 1- 甲基 -1H- 吡啶 -4- 基。

8. 化合物，选自下列化合物：

N- 异丙基 -6-((5- 甲基 -3- 丙基 - 异噁唑 -4- 基) 甲氧基) - 烟酰胺，

6-((5- 甲基 -3- 丙基 - 异噁唑 -4- 基) 甲氧基) -N-( 四氢 - 吡喃 -4- 基) - 烟酰胺，

N- 异丙基 -6-[(5- 甲基 -3-(3,3,3- 三氟 - 丙基) - 异噁唑 -4- 基) 甲氧基] - 烟酰胺，

6-[(5- 甲基 -3-(3,3,3- 三氟 - 丙基) - 异噁唑 -4- 基) 甲氧基] -N-( 四氢 - 吡喃 -4- 基) - 烟酰胺，

6-((3- 丁基 -5- 甲基 - 异噁唑 -4- 基) 甲氧基) -N- 异丙基 - 烟酰胺，

6-((3- 丁基 -5- 甲基 - 异噁唑 -4- 基) 甲氧基) -N- 环丙基 - 烟酰胺，

- 6-((3-丁基-5-甲基-异噁唑-4-基)甲氧基)-N-(四氢-吡喃-4-基)-烟酰胺,  
6-((3-丁基-5-甲基-异噁唑-4-基)甲氧基)-N-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)-烟酰胺,  
6-((3-丁基-5-甲基-异噁唑-4-基)甲氧基)-N-(2-羟基-1-甲基-乙基)-烟酰胺,  
6-((3-丁基-5-甲基-异噁唑-4-基)甲氧基)-N-(2-羟基-乙基)-烟酰胺,  
6-((3-丁基-5-甲基-异噁唑-4-基)甲氧基)-N-((R)-2-羟基-1-甲基-乙基)-烟酰胺,  
6-((3-丁基-5-甲基-异噁唑-4-基)甲氧基)-N-((S)-2-羟基-1-甲基-乙基)-烟酰胺,  
6-((3-丁基-5-甲基-异噁唑-4-基)甲氧基)-N-(2-羟基-2-甲基-丙基)-烟酰胺,  
6-((3-丁基-5-甲基-异噁唑-4-基)甲氧基)-N-(四氢-呋喃-3-基)-烟酰胺,  
6-((3-丁基-5-甲基-异噁唑-4-基)甲氧基)-N-(2-羟基-1-羟基甲基-乙基)-烟酰胺,  
6-((3-丁基-5-甲基-异噁唑-4-基)甲氧基)-N-(S)-四氢-呋喃-3-基-烟酰胺,  
6-((3-丁基-5-甲基-异噁唑-4-基)甲氧基)-N-(2-羟基-丙基)-烟酰胺,  
[6-((3-丁基-5-甲基-异噁唑-4-基)甲氧基)-吡啶-3-基]-(1,1-二氧化-1,6-硫代吗啉-4-基)-甲酮,  
6-((3-丁基-5-甲基-异噁唑-4-基)甲氧基)-N-((S)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙基)-烟酰胺,  
6-((3-丁基-5-甲基-异噁唑-4-基)甲氧基)-N-(1-甲基-环丙基)-烟酰胺,  
氮杂环丁-1-基-[6-((3-丁基-5-甲基-异噁唑-4-基)甲氧基)-吡啶-3-基]-甲酮,  
6-((3-丁基-5-甲基-异噁唑-4-基)甲氧基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-烟酰胺,  
6-((3-丁基-5-甲基-异噁唑-4-基)甲氧基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-烟酰胺,  
6-((3-丁基-异噁唑-4-基)甲氧基)-N-异丙基-烟酰胺,  
6-((3-丁基-异噁唑-4-基)甲氧基)-N-(2,2,2-三氟-乙基)-烟酰胺,  
6-((3-丁基-异噁唑-4-基)甲氧基)-N-(四氢-吡喃-4-基)-烟酰胺,  
6-((3-丁基-异噁唑-4-基)甲氧基)-N-((S)-2-羟基-1-甲基-乙基)-烟酰胺,  
N-异丙基-6-[(5-甲基-3-(1-甲基-丁基)-异噁唑-4-基)甲氧基]-烟酰胺,

6-((3-环戊基-5-甲基-异噁唑-4-基)甲氧基)-N-异丙基-烟酰胺,  
6-((3-环己基-5-甲基-异噁唑-4-基)甲氧基)-N-异丙基-烟酰胺,  
6-((3-环己基-5-甲基-异噁唑-4-基)甲氧基)-N-环丙基-烟酰胺,  
6-((3-环己基-5-甲基-异噁唑-4-基)甲氧基)-N-(四氢-吡喃-4-基)-烟酰胺,  
6-((3-环己基-5-甲基-异噁唑-4-基)甲氧基)-N-(2-羟基-乙基)-烟酰胺,  
6-((3-环己基-5-甲基-异噁唑-4-基)甲氧基)-N-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)-烟酰胺,  
6-((3-环己基-5-甲基-异噁唑-4-基)甲氧基)-N-(2-羟基-1-甲基-乙基)-烟酰胺,  
N-异丙基-6-[(5-甲基-3-(四氢-吡喃-4-基)-异噁唑-4-基)甲氧基]-烟酰胺,  
N-((S)-2-羟基-1-甲基-乙基)-6-[(5-甲基-3-(四氢-吡喃-4-基)-异噁唑-4-基)甲氧基]-烟酰胺,  
6-((3-异丁氧基-5-甲基-异噁唑-4-基)甲氧基)-N-异丙基-烟酰胺,  
N-异丙基-6-((5-甲基-3-吡咯烷-1-基-异噁唑-4-基)甲氧基)-烟酰胺,  
N-异丙基-6-((5-甲基-3-吡咯烷-1-基-异噁唑-4-基)甲氧基)-烟酰胺,  
6-(((3-丁基-5-甲基-异噁唑-4-基)甲基)-氨基)-N-异丙基-烟酰胺,  
6-(((3-丁基-5-甲基-异噁唑-4-基)甲基)-氨基)-N-(2-羟基-1-甲基-乙基)-烟酰胺,和  
6-(((3-丁基-5-甲基-异噁唑-4-基)甲基)-氨基)-N-(四氢-吡喃-4-基)-烟酰胺,  
及其药学上可接受的盐。

9. 权利要求 1-3 中任一项的化合物,选自下列化合物:

6-((3-丁基-5-甲基-异噁唑-4-基)甲氧基)-N-异丙基-烟酰胺,  
6-((3-丁基-5-甲基-异噁唑-4-基)甲氧基)-N-(2-羟基-1-甲基-乙基)-烟酰胺,  
6-((3-丁基-5-甲基-异噁唑-4-基)甲氧基)-N-((S)-2-羟基-1-甲基-乙基)-烟酰胺,  
6-((3-丁基-5-甲基-异噁唑-4-基)甲氧基)-N-(四氢-呋喃-3-基)-烟酰胺,  
6-((3-丁基-5-甲基-异噁唑-4-基)甲氧基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-烟酰胺,  
6-((3-环己基-5-甲基-异噁唑-4-基)甲氧基)-N-异丙基-烟酰胺,  
6-((3-环己基-5-甲基-异噁唑-4-基)甲氧基)-N-环丙基-烟酰胺,

6-((3-环己基-5-甲基-异噁唑-4-基)甲氧基)-N-(2-羟基-1-甲基-乙基)-烟酰胺,

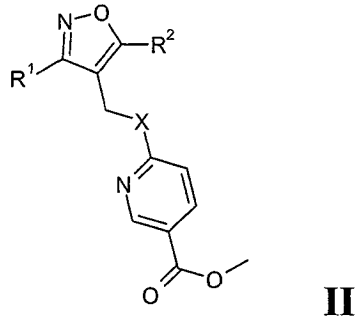
6-((3-异丁氧基-5-甲基-异噁唑-4-基)甲氧基)-N-异丙基-烟酰胺,

N-异丙基-6-((5-甲基-3-吡咯烷-1-基-异噁唑-4-基)甲氧基)-烟酰胺,和

N-异丙基-6-((5-甲基-3-吡咯烷-1-基-异噁唑-4-基)甲氧基)-烟酰胺,及其药学上可接受的盐。

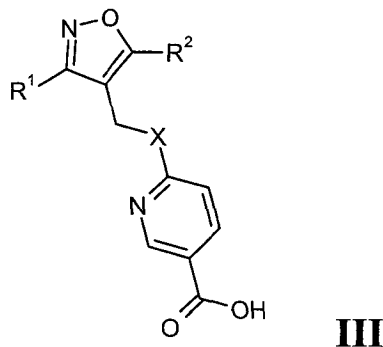
10. 制备权利要求 1-9 中任一项定义的式 I 化合物的方法,该方法包括:

a) 使式 II 的化合物:



与  $\text{NHR}^3\text{R}^4$  反应,或者

b) 使式 III 化合物:



与  $\text{NHR}^3\text{R}^4$  反应,

其中 X、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$  和  $\text{R}^4$  如上文所定义。

11. 药用组合物,该药用组合物包含权利要求 1-9 中任一项的化合物以及可药用载体和/或辅助剂。

12. 权利要求 1-9 中任一项的化合物在制备用于治疗或预防与 GABA  $\text{A}\alpha 5$  受体有关的疾病的药物中的用途。

13. 权利要求 1-9 中任一项的化合物在制备用于治疗或预防下列疾病的药物中的用途:急性和/慢性的神经疾病、认知疾病、阿尔茨海默氏病、记忆缺乏、与精神分裂症有关的阳性、阴性和/或认知症状、双相疾病、自闭症、唐氏综合征、I 型神经纤维瘤病、睡眠疾病、昼夜节律障碍、肌萎缩侧索硬化症、AIDS 引起的痴呆、精神障碍、焦虑症、广泛性焦虑症、恐慌症、妄想症、强迫症、急性应激障碍、药物成瘾、运动障碍、帕金森病、不宁腿综合征、多栓塞性痴呆、情感障碍、抑郁、神经精神障碍、精神病、注意力缺乏/多动症、神经痛、中风和注意力障碍,或用作认知改善剂。

14. 权利要求 1-9 中任一项的化合物在制备用于治疗或预防精神分裂症、物质诱导的

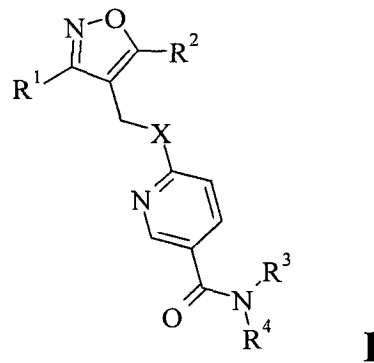
精神障碍和认知缺陷的药物中的用途。

## 用作 GABA 调节剂的异噁唑 - 吡啶衍生物

[0001] 本发明涉及对 GABA A  $\alpha 5$  受体具有亲和性和选择性的异噁唑 - 吡啶衍生物、它们的生产方法、含有它们的药用组合物以及它们作为药物的用途。

[0002] 具体而言,本发明涉及式 I 的异噁唑衍生物:

[0003]



[0004] 其中 X、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> 和 R<sup>4</sup> 与下文和权利要求中定义相同。

[0005] 主要抑制性神经递质  $\gamma$ -氨基丁酸 (GABA) 的受体分为两个主要类型:(1)GABA A 受体,它们是配体门控离子通道超家族的成员,和(2)GABA B 受体,它们是 G-蛋白连接的受体家族成员。GABA A 受体复合物(膜结合的杂五聚体蛋白聚合物)主要包括  $\alpha$ 、 $\beta$  和  $\gamma$  亚单位。

[0006] 目前已经克隆了总共 21 种 GABA A 受体亚单位并对其进行了测序。构建重组 GABA A 受体需要三种类型的亚单位( $\alpha$ 、 $\beta$  和  $\gamma$ ),所述的重组 GABA A 受体可以非常近似地模拟从哺乳动物脑细胞获得的天然 GABA A 受体的生物化学、电生理学和药理学功能。有充分的证据表明苯并二氮杂䓬结合位点位于  $\alpha$  和  $\gamma$  亚单位之间。在重组 GABA A 受体中, $\alpha 1 \beta 2 \gamma 2$  模拟经典的 I 型 BzR 亚型的多种作用,而  $\alpha 2 \beta 2 \gamma 2$ 、 $\alpha 3 \beta 2 \gamma 2$  和  $\alpha 5 \beta 2 \gamma 2$  离子通道被称为 II 型 BzR。

[0007] McNamara 和 Skelton 在 *Psychobiology*, 21:101-108 中表明苯并二氮杂䓬受体反向激动剂  $\beta$ -CCM 在 Morris 水迷宫中增强空间学习能力。但是, $\beta$ -CCM 和其它的常规苯并二氮杂䓬受体反向激动剂是促惊厥药或惊厥药,其阻止了它们作为人类认知改善剂的用途。此外,这些化合物在 GABA A 受体亚单位中是非选择性的,而在 GABA A  $\alpha 1$  和 / 或  $\alpha 2$  和 / 或  $\alpha 3$  受体结合位点相对无活性的 GABA A  $\alpha 5$  受体的部分或完全反向激动剂可以用于提供用于具有降低的或没有促惊厥活性的改善认知能力的药物。也可能应用在 GABA A  $\alpha 1$  和 / 或  $\alpha 2$  和 / 或  $\alpha 3$  受体结合位点并非没有活性但在功能上对含有  $\alpha 5$  的亚单位有选择性的 GABA A  $\alpha 5$  反向激动剂。但是,优选对 GABA A  $\alpha 5$  亚单位有选择性并且在 GABA A  $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$  和  $\alpha 3$  受体结合位点相对无活性的反向激动剂。

[0008] 公开的文献确立了 GABA A  $\alpha 5$  亚单位与中枢神经系统疾病治疗之间存在关联,如 *Neuroscience Letts.*, 2005, 381, 108-13; *Neuropsychobiology*, 2001, 43(3), 141-44; *Amer. J. Med. Genetics*, 2004, 131B, 51-9; *Autism* 2007, 11(2):135-47; *Investigacion*

Clinica, 2007, 48, 529-41 ; Nature Neuroscience, 2007, 10, 411-13 ; Neuroscience Letts., 2008, 433, 22-7 和 Cell 2008, 135, 549-60。

[0009] 本发明的目的为式 I 化合物及其药学上可接受的盐和酯、上述化合物的制备方法、含有它们的药物及其生产方法以及上述化合物在治疗或预防与 GABA A  $\alpha$  5 受体有关的疾病中的用途。本发明的化合物优选为 GABA A  $\alpha$  5 的反向激动剂。

[0010] 本发明的化合物及其药学上可接受的盐和酯可以单独使用或与其他药物组合使用, 用作认知改善剂, 或者用于治疗或预防下列疾病: 急性和 / 慢性的神经疾病、认知疾病、阿尔茨海默氏病、记忆缺乏、精神分裂症、与精神分裂症有关的阳性、阴性和 / 或认知症状、双相疾病、自闭症、唐氏综合征、I 型神经纤维瘤病、睡眠疾病、日夜节律障碍、肌萎缩侧索硬化症 (ALS)、AIDS 引起的痴呆、精神障碍、物质诱导的精神障碍、焦虑症、广泛性焦虑症、恐慌症、妄想症、强迫症、急性应激障碍、药物成瘾、运动障碍、帕金森病、不宁腿综合征、认知缺陷疾病、多栓塞性痴呆、情感障碍、抑郁、神经精神障碍、精神病、注意力缺乏 / 多动症、神经痛、中风和注意力障碍。

[0011] 除另外指明外, 下列定义用于说明和定义描述本发明时采用的各种术语的含义和范围。

[0012] 下列关于通用术语的定义无论所述术语单独使用还是组合使用均适用。

[0013] 本申请中采用的命名规则基于 AutoNom™ 2000, 用于 IUPAC 系统命名的 Beilstein Institute 计算机化系统。本文中给出的化学结构用 ISIS™/2.5 作图版本制备。本文中给出的结构中碳、氧、硫或氮原子上的任何开放的价键表明存在氢原子。

[0014] 除另外特别定义外, 术语“取代的”指所述基团或部分可以具有 1、2、3、4、5 或 6 个取代基。当基团具有多个取代基并且存在各种可能的取代基时, 取代基独立选择, 不必相同。术语“未取代的”指所述基团不带有取代基。术语“任选取代的”指所述基团为未取代的, 或者为被一个或多个独立选自可能的取代基的基团取代的。当用于指定取代基的数目时, 术语“一个或多个”指一个取代基至最多可能的取代的数目, 即取代一个氢至所有的氢均被取代基取代。除另外特别定义外, 优选 1、2、3、4 或 5 个取代基。

[0015] 术语“卤素”指氟、氯、溴和碘, 优选氟。

[0016] 术语“低级 - 烷基”指含有 1-7 个碳原子的饱和的直链 - 或支链 - 基团, 例如, 甲基、乙基、丙基、异丙基、n- 丁基、异丁基、仲 - 丁基或叔 - 丁基, 以及下面的实施例中特别说明的基团。优选的低级 - 烷基为甲基、丙基、异丙基、丁基和 1- 甲基 - 丁基。特别优选甲基、异丙基和丁基。

[0017] 术语“低级 - 烷氧基”指 -OR, 其中 R 为如上文所定义的低级 - 烷基, 优选异丁氧基。

[0018] 术语“环烷基”指含有 3-7 环碳原子、优选 3-6 碳原子的单价饱和的环烷基, 例如环丙基、环丁基、环戊基或环己基, 以及下面的实施例中特别说明的基团。优选的环烷基为环丙基、环戊基和环己基, 特别优选环丙基和环己基。

[0019] 术语“杂环基”指含有一个、两个或三个选自 N、O 或 S 的环杂原子的单价 3-7 元饱和的或部分不饱和的单环。优选一个或两个杂原子。优选含有一个或两个选自 N、O 或 S 的环杂原子的 4-6 元杂环基。S 可任选被两个氧代基团取代。杂环基的示例为吡咯烷基、四氢 - 咪唑基、四氢 - 吡喃基、四氢 - 噻吩基、四氢 - 吡啶基、四氢 - 吡咯基、氮杂环丁基、噻



唑烷基、**噁**唑烷基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、1,1- 二氧化 - 硫代吗啉 -4- 基、哌嗪基、氮杂环庚烷基、二氮杂环庚烷基、氧氮杂环庚烷基或二氢 - **噁**唑基, 以及下面的实施例中特别说明的基团。优选的杂环基包括氮杂环丁 -1- 基、吡咯烷 -1- 基、四氢 - 咪喃 -3- 基、四氢 - 吡喃 -4- 基和 1,1- 二氧化 -1,6- 硫代吗啉 -4- 基, 特别优选吡咯烷 -1- 基、四氢 - 咪喃 -3- 基和四氢 - 吡喃 -4- 基。

[0020] 术语“芳基”指单价芳族碳环, 含有 6-14 个、优选 6-10 个碳原子并具有至少一个芳族环, 或者为多稠合环, 其中至少一个环为芳族。芳基的示例为苯基、萘基、联苯基或茚满基, 以及下面的实施例中特别说明的基团。优选的芳基为苯基, 芳基也可以如下或权利要求中所述被取代。

[0021] 术语“杂芳基”指含有 1,2 或 3 个选自氮、氧和 / 或硫的杂原子的芳族 5-6 元单环或 9-10 元双环, 例如咪喃基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、噻吩基、异**噁**唑基、**噁**唑基、**噁**二唑基、咪唑基、吡咯基、吡唑基、三唑基、四唑基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、苯并咪唑基、吲哚基、吲唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并**噁**唑基、苯并异**噁**唑基、喹啉基或异喹啉基以及下面的实施例中特别说明的基团。优选的杂芳基包括吡唑 -3- 基和吡唑 -4- 基。杂芳基也可以如下或权利要求中所述被取代。优选的被低级 - 烷基取代的杂芳基包括 1- 甲基 -1H- 吡唑 -3- 基和 1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基, 特别优选 1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基。

[0022] 术语“被卤素取代的低级 - 烷基”指被卤素单或多取代的低级 - 烷基。被卤素取代的低级 - 烷基的示例为例如  $\text{CFH}_2$ 、 $\text{CF}_2\text{H}$ 、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{CF}_3\text{CH}_2$ 、 $\text{CF}_3(\text{CH}_2)_2$ 、 $(\text{CF}_3)_2\text{CH}$  或  $\text{CF}_2\text{H}-\text{CF}_2$  以及下面的实施例中特别说明的基团。优选的被卤素取代的低级 - 烷基包括 2,2,2- 三氟 - 乙基、2,2,2- 三氟 -1- 甲基 - 乙基和 3,3,3- 三氟 - 丙基。

[0023] 术语“被羟基取代的低级 - 烷基”指如上文所定义的低级 - 烷基, 其中烷基部分的至少一个氢原子被羟基代替。被羟基取代的低级 - 烷基的示例包括但不限于被一个或多个羟基、特别是一个、两个或三个羟基、优选一个或两个羟基取代的甲基、乙基、丙基、异丙基、异丁基、仲 - 丁基、叔 - 丁基、戊基或 n- 己基。优选的被羟基取代的低级 - 烷基包括 2- 羟基 - 乙基、2- 羟基 -1- 甲基 - 乙基、2- 羟基 -1,1- 二甲基 - 乙基、2- 羟基 -1- 羟基甲基 - 乙基、2- 羟基 - 丙基和 2- 羟基 -2- 甲基 - 丙基。特别优选 2- 羟基 -1- 甲基 - 乙基。

[0024] 术语“被低级 - 烷基取代的环烷基”指如上文所定义的环烷基, 其中环烷基部分的至少一个氢原子被低级 - 烷基代替。被低级 - 烷基取代的环烷基的示例包括但不限于 1- 甲基 - 环丙基、2- 乙基 - 环戊基和 3- 甲基 - 环己基。优选的被低级 - 烷基取代的环烷基包括 1- 甲基 - 环丙基。

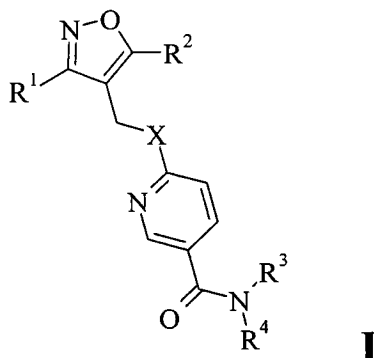
[0025] 式 I 化合物可以形成药学上可接受的酸加成盐。此类药学上可接受的盐的示例为式 I 化合物与生理学上可相容的无机酸或有机酸形成的盐, 所述无机酸为例如盐酸、硫酸、亚硫酸或磷酸; 所述有机酸为例如甲烷磺酸、p- 甲苯磺酸、乙酸、乳酸、三氟乙酸、柠檬酸、富马酸、马来酸、酒石酸、琥珀酸或水杨酸。术语“药学上可接受的盐”指此类盐。含有酸基团例如  $\text{COOH}$  的式 I 化合物可以与碱形成盐。此类盐的示例为碱金属盐、碱土金属盐和铵盐, 例如 Na-、K-、Ca- 和三甲基铵盐。术语“药学上可接受的盐”也指此类盐。

[0026] 术语“药学上可接受的酯”包括式 I 化合物的衍生物, 其中羧基被转化为酯。低

级-烷基、被羟基取代的低级-烷基、被低级-烷氧基取代的低级-烷基、氨基-低级-烷基、单-或二-低级-烷基-氨基-低级-烷基、吗啉代-低级-烷基、吡咯烷子基-低级-烷基、哌啶子基-低级-烷基、哌嗪子基-低级-烷基、低级-烷基-哌嗪子基-低级-烷基和芳基-低级-烷基酯为适当的酯的示例。优选的酯为甲基、乙基、丙基、丁基和苄基酯。术语“药学上可接受的酯”还包括其中羟基被无机酸或有机酸转化为相应的酯的式 I 化合物，所述无机或有机酸为例如硝酸、硫酸、磷酸、柠檬酸、甲酸、马来酸、乙酸、琥珀酸、酒石酸、甲烷磺酸，p- 甲苯磺酸等，它们对活有机体是无毒的。

[0027] 详言之，本发明涉及通式 I 化合物及其药学上可接受的盐和酯：

[0028]



[0029] 其中

[0030] X 为 O 或 NH；

[0031] R<sup>1</sup> 为 a) 低级-烷基或低级-烷氧基，每一个任选被 1、2、3 或 4 个独立选自下列基团的取代基取代：卤素、氰基、羟基和低级-烷氧基，

[0032] 或 b) 环烷基或杂环基，每一个任选被 1、2、3 或 4 个独立选自下列基团的取代基取代：卤素、氰基、羟基、低级-烷基和低级-烷氧基；

[0033] R<sup>2</sup> 为氢或低级-烷基，该基团任选被 1、2、3 或 4 个独立选自下列基团的取代基取代：卤素、氰基和低级-烷氧基；

[0034] R<sup>3</sup> 为氢或低级-烷基，该基团任选被 1、2、3 或 4 个独立选自下列基团的取代基取代：卤素、氰基、羟基和低级-烷氧基；

[0035] R<sup>4</sup> 为低级-烷基、环烷基、杂环基或杂芳基，每一个任选被 1、2、3 或 4 个独立选自下列基团的取代基取代：卤素、氰基、羟基、氧代、低级烷基和低级-烷氧基；

[0036] 或者其中 R<sup>3</sup> 和 R<sup>4</sup> 与它们所连接的氮原子一起形成杂环基，该基团任选被 1、2、3 或 4 个独立选自下列基团的取代基取代：卤素、氰基、羟基、低级-烷基、低级-烷氧基和氧代。

[0037] 单独优选式 I 化合物，单独优选其药学上可接受的盐，单独优选其药学上可接受的酯，特别优选式 I 化合物。

[0038] 式 I 化合物可能具有一个或多个不对称碳原子，因此可以以光学纯的对映异构体、对映异构体混合物（例如外消旋体）、光学纯的非对映异构体、非对映异构体混合物、非对映异构体外消旋体或非对映异构体消旋体混合物形式存在。光学活性形式可以通过拆分外消旋体、通过不对称合成或不对称色谱（用手性吸附剂或洗脱剂进行的色谱）获得。本发明包括所有这些形式。

[0039] 此外，可以理解，涉及本文中定义的具体取代基 R<sup>1</sup>-R<sup>4</sup> 的各个实施方案可以与本文中公开的另一个关于取代基 R<sup>1</sup>-R<sup>4</sup> 的实施方案结合。

[0040] 另外,本发明涉及通式 I 化合物及其药学上可接受的盐和酯,其中

[0041] X 为 O 或 NH;

[0042] R<sup>1</sup> 为 a) 低级-烷基或低级-烷氧基,每一个任选被 1、2、3 或 4 个独立选自下列基团的取代基取代:卤素、氰基、羟基和低级-烷氧基,

[0043] 或 b) 环烷基或杂环基,每一个任选被 1、2、3 或 4 个独立选自下列基团的取代基取代:卤素、氰基、羟基、低级-烷基和低级-烷氧基;

[0044] R<sup>2</sup> 为氢或低级-烷基,该基团任选被 1、2、3 或 4 个独立选自下列基团的取代基取代:卤素、氰基和低级-烷氧基;

[0045] R<sup>3</sup> 为氢或低级-烷基,该基团任选被 1、2、3 或 4 个独立选自下列基团的取代基取代:卤素、氰基、羟基和低级-烷氧基;

[0046] R<sup>4</sup> 为低级-烷基、环烷基、杂环基或杂芳基,每一个任选被 1、2、3 或 4 个独立选自下列基团的取代基取代:卤素、氰基、羟基和低级-烷氧基;

[0047] 或者其中 R<sup>3</sup> 和 R<sup>4</sup> 与它们所连接的氮原子一起形成杂环基,该基团任选被 1、2、3 或 4 个独立选自下列基团的取代基取代:卤素、氰基、羟基、低级-烷基、低级-烷氧基和氧代。

[0048] 在式 I 化合物的部分实施方案中,X 优选为 O。

[0049] 在式 I 化合物的部分实施方案中,R<sup>1</sup> 为低级-烷基、被卤素取代的低级-烷基、环烷基、低级-烷氧基或杂环基。更优选的本发明的化合物为如下定义的化合物,其中 R<sup>1</sup> 为低级-烷基、环烷基、低级-烷氧基或吡咯烷基。在最优选的化合物中,R<sup>1</sup> 为丁基、环己基、异丁氧基或吡咯烷-1-基。

[0050] 在式 I 化合物的部分实施方案中,R<sup>2</sup> 为氢或低级-烷基,优选低级-烷基。更优选的本发明的化合物为如下定义的化合物,其中 R<sup>2</sup> 为甲基。

[0051] 在式 I 化合物的部分实施方案中,R<sup>3</sup> 优选为氢。

[0052] 在式 I 化合物的部分实施方案中,R<sup>4</sup> 优选为低级-烷基、被卤素取代的低级-烷基、被羟基取代的低级-烷基、环烷基、被低级-烷基取代的环烷基、被低级-烷基取代的杂环基或杂芳基。更优选的本发明的化合物为如下定义的化合物,其中 R<sup>4</sup> 为低级-烷基、被羟基取代的低级-烷基、环烷基、四氢-咪唑基、四氢-吡喃基或吡啶基,被低级-烷基取代。在最优选的化合物中,R<sup>4</sup> 为异丙基、2-羟基-1-甲基-乙基、(S)-2-羟基-1-甲基-乙基、环丙基、四氢-咪唑-3-基、四氢-吡喃-4-基或 1-甲基-1H-吡啶-4-基。

[0053] 在式 I 化合物的部分实施方案中,R<sup>3</sup> 和 R<sup>4</sup> 与它们所连接的氮原子一起优选形成杂环基。更优选的本发明的化合物为如下定义的化合物,其中 R<sup>3</sup> 和 R<sup>4</sup> 与它们所连接的氮原子一起形成氮杂环丁-1-基或 1,1-二氧化-1,6-硫代吗啉-4-基。

[0054] 如果 R<sup>3</sup> 和 R<sup>4</sup> 与它们所连接的氮原子一起形成杂环基,那么优选形成氮杂环丁-1-基或 1,1-二氧化-1,6-硫代吗啉-4-基。

[0055] 具体而言,优选的化合物为在实施例 1 中作为单独化合物描述的式 I 化合物及其药学上可接受的盐和药学上可接受的酯。此外,在下面的具体实施例中描述的取代基单独构成本发明独立的优选实施方案。

[0056] 本发明特别优选的式 I 化合物为选自下列的化合物:

[0057] N-异丙基-6-((5-甲基-3-丙基-异噁唑-4-基)甲氧基)-烟酰胺,

[0058] 6-((5-甲基-3-丙基-异噁唑-4-基)甲氧基)-N-(四氢-吡喃-4-基)-烟酰胺

胺,

[0059] N-异丙基-6-[(5-甲基-3-(3,3,3-三氟-丙基)-异噁唑-4-基)甲氧基]-烟酰胺,

[0060] 6-[(5-甲基-3-(3,3,3-三氟-丙基)-异噁唑-4-基)甲氧基]-N-(四氢-吡喃-4-基)-烟酰胺,

[0061] 6-((3-丁基-5-甲基-异噁唑-4-基)甲氧基)-N-异丙基-烟酰胺,

[0062] 6-((3-丁基-5-甲基-异噁唑-4-基)甲氧基)-N-环丙基-烟酰胺,

[0063] 6-((3-丁基-5-甲基-异噁唑-4-基)甲氧基)-N-(四氢-吡喃-4-基)-烟酰胺,

[0064] 6-((3-丁基-5-甲基-异噁唑-4-基)甲氧基)-N-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)-烟酰胺,

[0065] 6-((3-丁基-5-甲基-异噁唑-4-基)甲氧基)-N-(2-羟基-1-甲基-乙基)-烟酰胺,

[0066] 6-((3-丁基-5-甲基-异噁唑-4-基)甲氧基)-N-(2-羟基-乙基)-烟酰胺,

[0067] 6-((3-丁基-5-甲基-异噁唑-4-基)甲氧基)-N-((R)-2-羟基-1-甲基-乙基)-烟酰胺,

[0068] 6-((3-丁基-5-甲基-异噁唑-4-基)甲氧基)-N-((S)-2-羟基-1-甲基-乙基)-烟酰胺,

[0069] 6-((3-丁基-5-甲基-异噁唑-4-基)甲氧基)-N-(2-羟基-2-甲基-丙基)-烟酰胺,

[0070] 6-((3-丁基-5-甲基-异噁唑-4-基)甲氧基)-N-(四氢-呋喃-3-基)-烟酰胺,

[0071] 6-((3-丁基-5-甲基-异噁唑-4-基)甲氧基)-N-(2-羟基-1-羟基甲基-乙基)-烟酰胺,

[0072] 6-((3-丁基-5-甲基-异噁唑-4-基)甲氧基)-N-(S)-四氢-呋喃-3-基-烟酰胺,

[0073] 6-((3-丁基-5-甲基-异噁唑-4-基)甲氧基)-N-(2-羟基-丙基)-烟酰胺,

[0074] [6-((3-丁基-5-甲基-异噁唑-4-基)甲氧基)-吡啶-3-基]-(1,1-二氧代-1,6-硫代吗啉-4-基)-甲酮,

[0075] 6-((3-丁基-5-甲基-异噁唑-4-基)甲氧基)-N-((S)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙基)-烟酰胺,

[0076] 6-((3-丁基-5-甲基-异噁唑-4-基)甲氧基)-N-(1-甲基-环丙基)-烟酰胺,

[0077] 氮杂环丁-1-基-[6-((3-丁基-5-甲基-异噁唑-4-基)甲氧基)-吡啶-3-基]-甲酮,

- [0078] 6-((3-丁基-5-甲基-异噁唑-4-基)甲氧基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-烟酰胺,
- [0079] 6-((3-丁基-5-甲基-异噁唑-4-基)甲氧基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-烟酰胺,
- [0080] 6-((3-丁基-异噁唑-4-基)甲氧基)-N-异丙基-烟酰胺,
- [0081] 6-((3-丁基-异噁唑-4-基)甲氧基)-N-(2,2,2-三氟-乙基)-烟酰胺,
- [0082] 6-((3-丁基-异噁唑-4-基)甲氧基)-N-(四氢-吡喃-4-基)-烟酰胺,
- [0083] 6-((3-丁基-异噁唑-4-基)甲氧基)-N-((S)-2-羟基-1-甲基-乙基)-烟酰胺,
- [0084] N-异丙基-6-[(5-甲基-3-(1-甲基-丁基)-异噁唑-4-基)甲氧基]-烟酰胺,
- [0085] 6-((3-环戊基-5-甲基-异噁唑-4-基)甲氧基)-N-异丙基-烟酰胺,
- [0086] 6-((3-环己基-5-甲基-异噁唑-4-基)甲氧基)-N-异丙基-烟酰胺,
- [0087] 6-((3-环己基-5-甲基-异噁唑-4-基)甲氧基)-N-环丙基-烟酰胺,
- [0088] 6-((3-环己基-5-甲基-异噁唑-4-基)甲氧基)-N-(四氢-吡喃-4-基)-烟酰胺,
- [0089] 6-((3-环己基-5-甲基-异噁唑-4-基)甲氧基)-N-(2-羟基-乙基)-烟酰胺,
- [0090] 6-((3-环己基-5-甲基-异噁唑-4-基)甲氧基)-N-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)-烟酰胺,
- [0091] 6-((3-环己基-5-甲基-异噁唑-4-基)甲氧基)-N-(2-羟基-1-甲基-乙基)-烟酰胺,
- [0092] N-异丙基-6-[(5-甲基-3-(四氢-吡喃-4-基)-异噁唑-4-基)甲氧基]-烟酰胺,
- [0093] N-((S)-2-羟基-1-甲基-乙基)-6-[(5-甲基-3-(四氢-吡喃-4-基)-异噁唑-4-基)甲氧基]-烟酰胺,
- [0094] 6-((3-异丁氧基-5-甲基-异噁唑-4-基)甲氧基)-N-异丙基-烟酰胺,
- [0095] N-异丙基-6-((5-甲基-3-吡咯烷-1-基-异噁唑-4-基)甲氧基)-烟酰胺,
- [0096] N-异丙基-6-((5-甲基-3-吡咯烷-1-基-异噁唑-4-基)甲氧基)-烟酰胺,
- [0097] 6-(((3-丁基-5-甲基-异噁唑-4-基)甲基)-氨基)-N-异丙基-烟酰胺,
- [0098] 6-(((3-丁基-5-甲基-异噁唑-4-基)甲基)-氨基)-N-(2-羟基-1-甲基-乙基)-烟酰胺,和
- [0099] 6-(((3-丁基-5-甲基-异噁唑-4-基)甲基)-氨基)-N-(四氢-吡喃-4-基)-烟酰胺,
- [0100] 及其药学上可接受的盐和酯。

[0101] 本发明更优选的式 I 化合物为选自下列的化合物：

[0102] 6-((3-丁基-5-甲基-异噁唑-4-基)甲氧基)-N-异丙基-烟酰胺，

[0103] 6-((3-丁基-5-甲基-异噁唑-4-基)甲氧基)-N-(2-羟基-1-甲基-乙基)-烟酰胺，

[0104] 6-((3-丁基-5-甲基-异噁唑-4-基)甲氧基)-N-((S)-2-羟基-1-甲基-乙基)-烟酰胺，

[0105] 6-((3-丁基-5-甲基-异噁唑-4-基)甲氧基)-N-(四氢-呋喃-3-基)-烟酰胺，

[0106] 6-((3-丁基-5-甲基-异噁唑-4-基)甲氧基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-烟酰胺，

[0107] 6-((3-环己基-5-甲基-异噁唑-4-基)甲氧基)-N-异丙基-烟酰胺，

[0108] 6-((3-环己基-5-甲基-异噁唑-4-基)甲氧基)-N-环丙基-烟酰胺，

[0109] 6-((3-环己基-5-甲基-异噁唑-4-基)甲氧基)-N-(2-羟基-1-甲基-乙基)-烟酰胺，

[0110] 6-((3-异丁氧基-5-甲基-异噁唑-4-基)甲氧基)-N-异丙基-烟酰胺，

[0111] N-异丙基-6-((5-甲基-3-吡咯烷-1-基-异噁唑-4-基)甲氧基)-烟酰胺，  
和

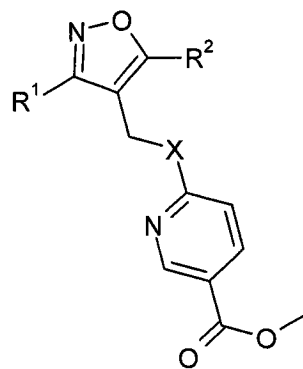
[0112] N-异丙基-6-((5-甲基-3-吡咯烷-1-基-异噁唑-4-基)甲氧基)-烟酰胺，

[0113] 及其药学上可接受的盐和酯。

[0114] 本发明还涉及制备如上文所定义的式 I 化合物的方法，该方法包括：

[0115] a) 使式 II 化合物：

[0116]

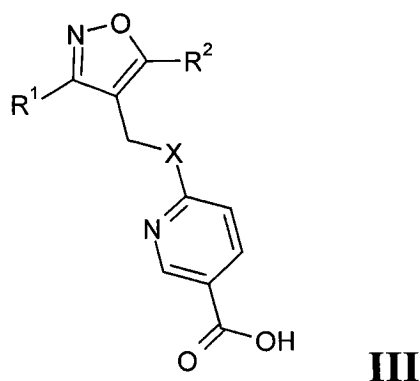


II

[0117] 与  $\text{NHR}^3\text{R}^4$  反应，或者

[0118] b) 使式 III 化合物：

[0119]



[0120] 与  $\text{NHR}^5\text{R}^4$  反应, 或者

[0121] c) 皂化式 II 化合物为式 III 化合物, 随后再与  $\text{NHR}^3\text{R}^4$  反应,

[0122] 其中 X、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$  和  $\text{R}^4$  如上文所定义。

[0123] 式 II 化合物与  $\text{NHR}^3\text{R}^4$  反应形成式 I 化合物的反应可以在实施例中所描述的条件或者在本领域技术人员公知的条件下进行。例如, 该反应可以在三甲基铝存在下、在适当的溶剂如二氧六环中、在高温如 85–95°C 下进行。或者, 该反应可以在 1,5,7-三氮杂双环 [4.4.0] 癸-5-烯存在下、在适当的溶剂如甲苯中、在高温如 50°C 下进行。

[0124] 式 III 化合物与  $\text{NHR}^3\text{R}^4$  反应形成式 I 化合物的反应可以在实施例中所描述的条件或者在本领域技术人员公知的条件下进行。例如, 该反应可以在 Hunigs 碱 (N,N-二异丙基乙基胺) 和 O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒四氟硼酸盐存在下、在适当的溶剂如二甲基甲酰胺中在室温下进行。或者, 该反应可以在 1,1'-羰基二咪唑存在下、在适当的溶剂如二甲基甲酰胺中、在高温如 80°C 下进行。此外, 该反应还可以在 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基) 碳二亚胺盐酸盐、N1-羟基苯并三唑和 Hunigs 碱 (N,N-二异丙基乙基胺) 存在下、在适当的溶剂如二氯甲烷中、在室温下进行。

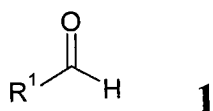
[0125] 式 II 化合物皂化为式 III 化合物的反应可以在实施例中所描述的条件或者在本领域技术人员公知的条件下进行。例如, 该反应可以在氢氧化钠存在下、在适当的溶剂如水中、在室温下进行。或者, 该反应可以在氢氧化锂存在下、在适当的溶剂如甲醇、四氢呋喃或水中、在室温下进行。

[0126] 本发明还涉及如上文所定义的式 I 化合物, 是通过上述方法制备的。

[0127] 本发明的式 I 化合物及其药学上可接受的盐可通过包括下列步骤的方法制备:

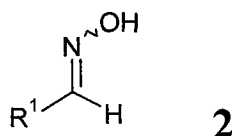
[0128] a) 使式 1 化合物:

[0129]



[0130] 与羟胺盐酸盐在适当的溶剂如乙醇和水中、在碱如氢氧化钠水溶液存在下反应, 得到式 2 化合物:

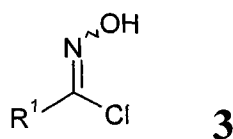
[0131]



[0132] b) 随后使式 2 化合物与氯化剂如 N-氯代琥珀酰亚胺在适当的溶剂如 DMF 中反应,

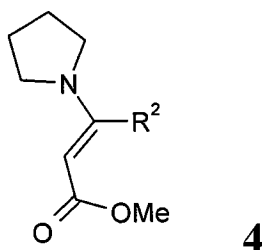
得到式 3 化合物：

[0133]



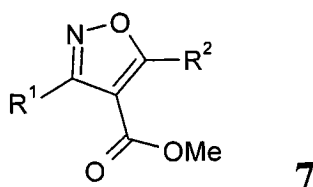
[0134] c) 然后或者使式 3 化合物与式 4 化合物：

[0135]



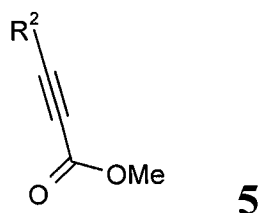
[0136] 在适当的碱如三乙胺存在下、在适当的溶剂如氯仿中反应，得到式 7 化合物：

[0137]



[0138] d) 或者使式 3 化合物与式 5 化合物：

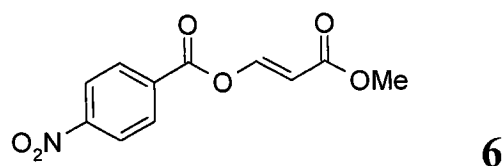
[0139]



[0140] 在适当的碱如三乙胺存在下、在适当的溶剂如乙醚中反应，得到式 7 化合物；

[0141] e) 再或者使式 3 化合物与式 6 化合物：

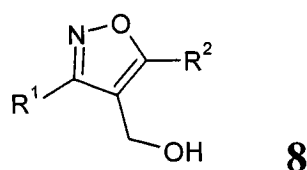
[0142]



[0143] 在适当的碱如三乙胺存在下、在适当的溶剂如 DCM 中反应，得到式 7 化合物；

[0144] f) 式 7 化合物可以用还原剂如氢化铝锂、在适当的溶剂如 THF 中还原，得到式 8 化合物：

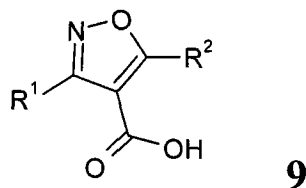
[0145]





[0146] g) 或者使式 7 化合物与水解试剂如 NaOH 或 LiOH 在适当的溶剂如 THF、MeOH 或 EtOH、水中反应,得到式 9 化合物:

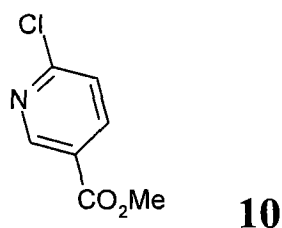
[0147]



[0148] h) 随后使式 9 化合物与还原剂如氢化铝锂或氯代甲酸乙酯在硼氢化钠存在下、在适当的溶剂如 THF 或水中反应,得到式 8 化合物:

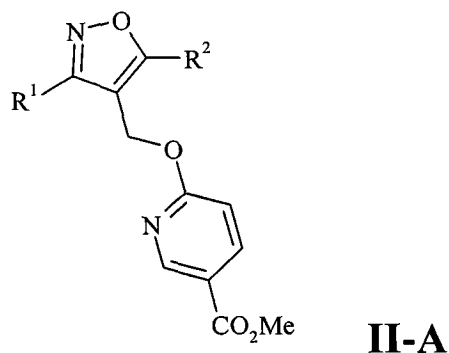
[0149] i) 式 8 化合物可以与式 10 化合物:

[0150]



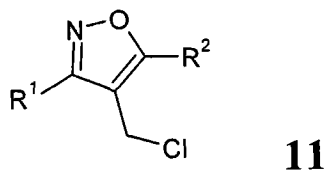
[0151] 在适当的碱如氢氧化钠存在下、在适当的溶剂如 THF 中反应,得到式 II-A 化合物:

[0152]



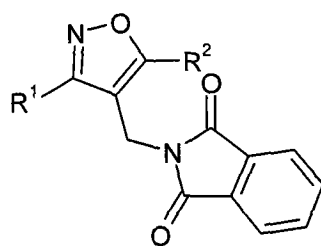
[0153] j) 或者式 8 化合物可以与亚硫酸氯在适当的溶剂如 DCM 中反应,得到式 11 化合物:

[0154]



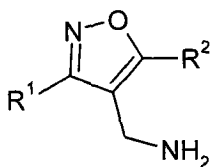
[0155] k) 随后式 11 化合物与邻苯二甲酰亚胺钾在适当的溶剂如 DMF 中反应,得到式 12 化合物:

[0156]

**12**

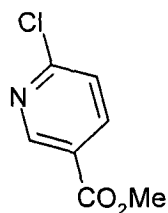
[0157] 1) 然后使式 12 化合物与水合肼在适当的溶剂如 MeOH 中反应,得到式 13 化合物:

[0158]

**13**

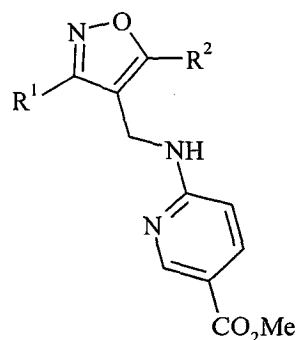
[0159] m) 式 13 化合物可以与式 10 化合物:

[0160]

**10**

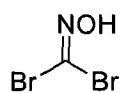
[0161] 在适当的碱如 DIPEA 存在下、在适当的溶剂如 DMSO 中反应,得到式 II-B 化合物:

[0162]

**II-B**

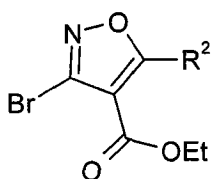
[0163] n) 或者式 14 化合物:

[0164]

**14**

[0165] 可以与 2-戊炔酸乙酯、在适当的碱如碳酸钾存在下、在适当的溶剂如 DCM 中反应,得到式 15 化合物:

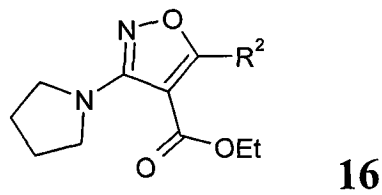
[0166]

**15**

[0167] o) 随后将式 15 化合物用适当的碱如 BEMP 和亲核胺如吡咯烷在高温例如 180°C 下

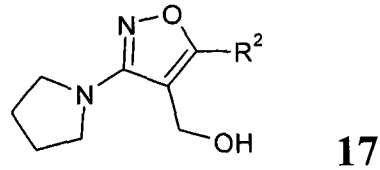
在微波炉中处理,得到式 16 化合物:

[0168]



[0169] p) 式 16 化合物可以与还原剂如氢化铝锂在适当的溶剂如 THF 中反应,得到式 17 化合物:

[0170]

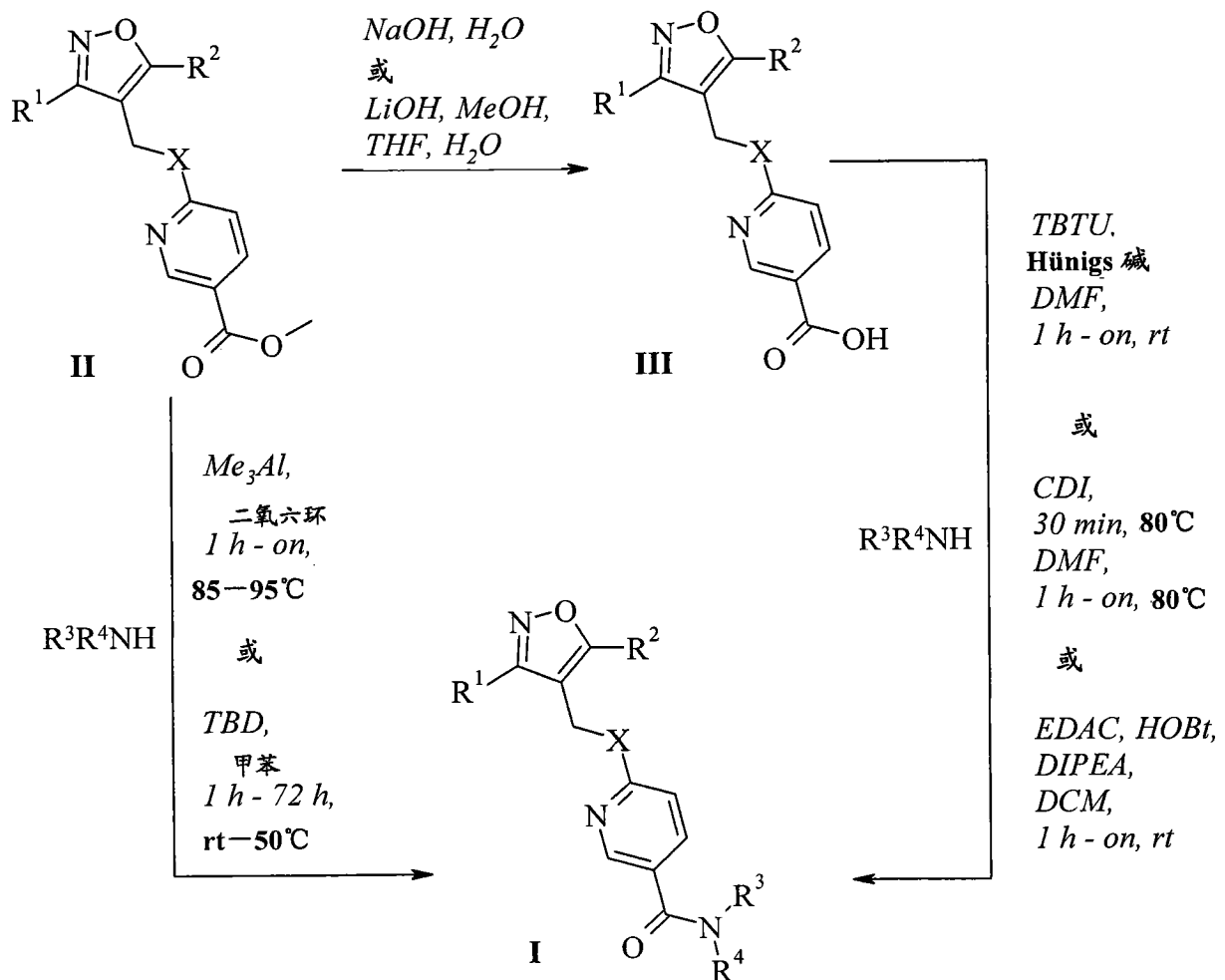


[0171] q) 式 17 化合物可以与式 10 化合物在适当的碱如氢氧化钠存在下、在适当的溶剂如 THF 中反应,得到式 II-A 化合物:

[0172] 根据流程 1,通过下列标准方法可以制备式 I 化合物。

[0173] 流程 1

[0174]



- [0175] 其中 X、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> 和 R<sup>4</sup> 如上文所定义。
- [0176] BEMP = 2-叔-丁基亚氨基-2-二乙基氨基-1,3-二甲基全氢-1,3,2-二氮杂磷杂苯 (diazaphosphorine)
- [0177] CDI = 1,1'-羰基二咪唑
- [0178] DCM = 二氯甲烷
- [0179] DMAP = N,N-二甲基氨基-4-吡啶
- [0180] DIPEA = N,N-二异丙基乙基胺 (Hünigs 碱)
- [0181] DMF = 二甲基甲酰胺
- [0182] DMSO = 二甲基亚砜
- [0183] EDAC = 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐
- [0184] EtOH = 乙醇
- [0185] HOBt = N1-羟基苯并三唑
- [0186] Me<sub>3</sub>Al = 三甲基铝
- [0187] MeOH = 甲醇
- [0188] on = 过夜
- [0189] rt = 室温
- [0190] TBD = 1,5,7-三氮杂环 [4.4.0] 癸-5-烯
- [0191] TBTU = O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲~~磷~~四氟硼酸盐
- [0192] TBDMS = 叔-丁基二甲基甲硅烷基
- [0193] 与酸的相应的盐可以通过本领域技术人员已知的标准方法获得,例如将式 I 化合物溶解在适当的溶剂如二氧六环或 THF 中并加入适当的量的相应酸。通常通过过滤或色谱分离产物。式 I 化合物向与碱的药学上可接受的盐的转化可以通过用碱处理此类化合物进行。一个可能的方法为通过向化合物在适当的溶剂(例如乙醇、乙醇-水混合物、四氢呋喃-水混合物)的溶液中加入 1/n 当量的碱性盐如 M(OH)<sub>n</sub>, 其中 M = 金属或铵阳离子且 n = 氢氧根阴离子的数目,然后通过蒸发或冷冻干燥进行。
- [0194] 式 I 化合物向药学上可接受的酯的转化可以例如通过用适当的醇并采用缩合剂例如苯并三唑-1-基氧基三(二甲基氨基)~~磷~~六氟磷酸盐 (BOP)、N,N-二环己基碳二亚胺 (DCC)、N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐 (EDCI) 或 O-(1,2-二氢-2-氧代-1-吡啶基)-N,N,N,N-四-甲基脲~~磷~~-四氟硼酸盐 (TPTU) 处理分子中存在的适当的羧基进行,或者通过与适当的醇在酸性条件下,如在强无机酸如盐酸、硫酸等存在下直接反应进行。具有羟基的化合物可以用适当的酸通过类似的方法转化为酯。
- [0195] 如果在实施例中描述式 I 化合物及中间体产物的制备方法,那么这些式 I 化合物及中间体可以根据上述方法的类似方法制备或根据上述方法制备。本领域已知的原料可以得自商业,或者可以按本领域已知的方法或与其类似的方法制备。
- [0196] 可以理解,本发明的通式 I 的化合物可以在官能团上进行衍生,从而得到能够在体内转化为母体化合物的衍生物。
- [0197] 如上所述,本发明的新化合物及其药学上可接受的盐和酯具有重要的药理学性质,为 GABA A α5 受体配体。因此,本发明的化合物可以单独使用或与其他药物联合使用,用于治疗或预防由含有 α5 亚单位的 GABA A 受体调节的疾病。这些疾病包括但不限于急性

和 / 慢性的神经疾病、认知疾病、阿尔茨海默氏病、记忆缺乏、精神分裂症、与精神分裂症有关的阳性、阴性和 / 或认知症状、双相疾病、自闭症、唐氏综合征、I 型神经纤维瘤病、睡眠疾病、昼夜节律障碍、肌萎缩侧索硬化症 (ALS)、AIDS 引起的痴呆、精神障碍、物质诱导的精神障碍、焦虑症、广泛性焦虑症、恐慌症、妄想症、强迫症、急性应激障碍、药物成瘾、运动障碍、帕金森病、不宁腿综合征、认知缺陷疾病、多栓塞性痴呆、情感障碍、抑郁、神经精神障碍、精神病、注意力缺乏 / 多动症、神经痛、中风和注意力障碍,或需要认知改善。

[0198] 因此,本发明涉及药用组合物,该药用组合物含有如上文所定义的化合物和药学上可接受的载体和 / 或辅助剂。

[0199] 本发明同样包括如上所述的化合物,用作治疗活性物质,特别是治疗或预防与 GABA A  $\alpha$  5 受体有关的疾病的治疗活性物质:急性和 / 慢性的神经疾病、认知疾病、阿尔茨海默氏病、记忆缺乏、精神分裂症、与精神分裂症有关的阳性、阴性和 / 或认知症状、双相疾病、自闭症、唐氏综合征、I 型神经纤维瘤病、睡眠疾病、昼夜节律障碍、肌萎缩侧索硬化症 (ALS)、AIDS 引起的痴呆、精神障碍、物质诱导的精神障碍、焦虑症、广泛性焦虑症、恐慌症、妄想症、强迫症、急性应激障碍、药物成瘾、运动障碍、帕金森病、不宁腿综合征、认知缺陷疾病、多栓塞性痴呆、情感障碍、抑郁、神经精神障碍、精神病、注意力缺乏 / 多动症、神经痛、中风和注意力障碍,或用作认知改善剂。

[0200] 在另一个优选的实施方案中,本发明涉及治疗或预防与 GABA A  $\alpha$  5 受体有关的疾病的方法,特别是治疗或预防下列疾病的方法:急性和 / 慢性的神经疾病、认知疾病、阿尔茨海默氏病、记忆缺乏、精神分裂症、与精神分裂症有关的阳性、阴性和 / 或认知症状、双相疾病、自闭症、唐氏综合征、I 型神经纤维瘤病、睡眠疾病、昼夜节律障碍、肌萎缩侧索硬化症 (ALS)、AIDS 引起的痴呆、精神障碍、物质诱导的精神障碍、焦虑症、广泛性焦虑症、恐慌症、妄想症、强迫症、急性应激障碍、药物成瘾、运动障碍、帕金森病、不宁腿综合征、认知缺陷疾病、多栓塞性痴呆、情感障碍、抑郁、神经精神障碍、精神病、注意力缺乏 / 多动症、神经痛、中风和注意力障碍,或用于认知改善,该方法包括给予人类或动物如上文所定义的化合物。

[0201] 本发明还包括如上文所定义的化合物的用途,用于治疗或预防与 GABA A  $\alpha$  5 受体有关的疾病,特别是治疗或预防下列疾病:急性和 / 慢性的神经疾病、认知疾病、阿尔茨海默氏病、记忆缺乏、精神分裂症、与精神分裂症有关的阳性、阴性和 / 或认知症状、双相疾病、自闭症、唐氏综合征、I 型神经纤维瘤病、睡眠疾病、昼夜节律障碍、肌萎缩侧索硬化症 (ALS)、AIDS 引起的痴呆、精神障碍、物质诱导的精神障碍、焦虑症、广泛性焦虑症、恐慌症、妄想症、强迫症、急性应激障碍、药物成瘾、运动障碍、帕金森病、不宁腿综合征、认知缺陷疾病、多栓塞性痴呆、情感障碍、抑郁、神经精神障碍、精神病、注意力缺乏 / 多动症、神经痛、中风和注意力障碍,或用于认知改善。

[0202] 本发明还涉及上述化合物的用途,用于制备治疗或预防与 GABA A  $\alpha$  5 受体有关的疾病的药物,特别是治疗或预防下列疾病的药物:急性和 / 慢性的神经疾病、认知疾病、阿尔茨海默氏病、记忆缺乏、精神分裂症、与精神分裂症有关的阳性、阴性和 / 或认知症状、双相疾病、自闭症、唐氏综合征、I 型神经纤维瘤病、睡眠疾病、昼夜节律障碍、肌萎缩侧索硬化症 (ALS)、AIDS 引起的痴呆、精神障碍、物质诱导的精神障碍、焦虑症、广泛性焦虑症、恐慌症、妄想症、强迫症、急性应激障碍、药物成瘾、运动障碍、帕金森病、不宁腿综合征、认知缺

陷疾病、多栓塞性痴呆、情感障碍、抑郁、神经精神障碍、精神病、注意力缺乏 / 多动症、神经痛、中风和注意力障碍,或用于制备认知改善剂。此类药物含有如上所述的化合物。

[0203] 优选治疗或预防认知疾病、阿尔茨海默氏病、精神分裂症、与精神分裂症有关的阳性、阴性和 / 或认知症状、唐氏综合征和 I 型神经纤维瘤病。

[0204] 特别优选治疗或预防阿尔茨海默氏病。

[0205] 特别优选治疗或预防唐氏综合征。

[0206] 特别优选治疗或预防 I 型神经纤维瘤病。

[0207] 根据以下给出的试验对化合物进行研究。

[0208] 膜制备和结合试验

[0209] 化合物对 GABA A 受体亚型的亲和性是通过竞争与 HEK293 细胞结合的 [<sup>3</sup>H] 氟马西尼 (85Ci/mmol, Roche) 来测定的, HEK293 细胞表达组成为  $\alpha 1 \beta 3 \gamma 2$ 、 $\alpha 2 \beta 3 \gamma 2$ 、 $\alpha 3 \beta 3 \gamma 2$  和  $\alpha 5 \beta 3 \gamma 2$  的大鼠 (稳定转染) 或人 (瞬时转染) 受体。

[0210] 将细胞沉淀物悬浮于 Krebs-tris 缓冲液 (4.8mM KCl、1.2mM CaCl<sub>2</sub>、1.2mM MgCl<sub>2</sub>、120mM NaCl、15mM Tris、pH 7.5; 结合试验缓冲液) 中, 用 polytron 在冰上匀化约 20 秒并且在 4°C 下离心 60 分钟 (50000g; Sorvall; 转子: SM24 = 20000rpm)。将细胞沉淀物重新悬浮在 Krebs-tris 缓冲液中并且用 polytron 在冰上匀化约 15 秒。测定蛋白 (Bradford 法, Bio-Rad) 并且等分为每份 1mL 并且在 -80°C 下保存。

[0211] 放射性配体结合试验以 200mL 的体积 (96 孔板) 进行, 其中含有 100mL 细胞膜、 [<sup>3</sup>H] 氟马西尼 (对于  $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 、 $\alpha 3$  亚单位浓度为 1nM, 对于  $\alpha 5$  亚单位浓度为 0.5nM) 和浓度为  $10^{-10}$  至  $10^{-6}$ M 的试验化合物。非特异性结合通过  $10^{-6}$ M 的地西洋来定义并且通常表示为低于总结合的 5%。将试验物在 4°C 下培养至平衡达 1 小时并且应用 Packard 收集器通过过滤将其收集在 GF/C uni-filters (Packard) 上并且用冰冷的洗涤缓冲液 (50mM Tris; pH 7.5) 洗涤。干燥后, 通过液体闪烁计数测定过滤器上保留的放射性。应用 Excel-Fit (Microsoft) 计算 K<sub>i</sub> 值并且该值是两次测定的平均值。

[0212] 将实施例中的化合物在以上描述的试验中测定, 发现优选的化合物从大鼠 GABA A 受体的  $\alpha 5$  亚单位上置换 [<sup>3</sup>H] 氟马西尼的 K<sub>i</sub> 值低于 100nM。更优选 K<sub>i</sub> (nM) < 35 的化合物。在本发明化合物优选的实施方案中, 本发明化合物相对于  $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$  和  $\alpha 3$  亚单位选择性地与  $\alpha 5$  亚单位结合。

[0213] 根据上述测定与表达人受体的 HEK293 细胞的试验方法获得的代表性的试验结果在下面表 1 中给出。

[0214]

实施例	hK <sub>i</sub> GABA A $\alpha$ 5 [nM]	实施例	hK <sub>i</sub> GABA A $\alpha$ 5 [nM]	实施例	hK <sub>i</sub> GABA A $\alpha$ 5 [nM]
1	46	16	6.5	31	4.3
2	50.8	17	5.2	32	4.7
3	49	18	21.1	33	5.2
4	39.9	19	8.4	34	5.8
5	4.1	20	7.5	35	20.3
6	6.5	21	11.5	36	3.7
7	5.2	22	34.5	37	21.9
8	15.2	23	2.2	38	41.6
9	3.1	24	10.7	39	4.7
10	5.7	25	41.1	40	4
11	7.3	26	44.9	41	3.9
12	3.8	27	51.9	42	57.9
13	9.2	28	36.1	43	77
14	5	29	70.9	44	67.6
15	5.7	30	37.6		

[0215] 表 1 :代表性实施例化合物与表达人受体的 HEK293 细胞的结合试验

[0216] 式 I 化合物及其药学上可接受的盐可以例如以药用组合物的形式用作药物。药用组合物可以例如以片剂、包衣片、糖锭剂、硬和软明胶胶囊剂、溶液剂、乳剂或者混悬剂的形式口服施用。但是,也可以例如以栓剂的形式直肠施用,或者以注射溶液剂的形式非肠道施用。

[0217] 式 I 化合物及其药学上可接受的盐可以与药用惰性的、无机或有机的用于制备片剂、包衣片、糖锭剂和硬明胶胶囊剂的赋形剂一起进行加工。可以应用乳糖、玉米淀粉或其衍生物、滑石粉、硬脂酸或其盐等作为例如片剂、糖锭剂和硬明胶胶囊剂的赋形剂。软明胶胶囊的适合的赋形剂是例如植物油、蜡、脂肪、半固体和液体多元醇等。

[0218] 用于制备溶液剂和糖浆剂的适合的赋形剂是例如水、多元醇、蔗糖、转化糖、葡萄糖等。

[0219] 用于注射溶液剂的适合的赋形剂是例如水、醇、多元醇、甘油、植物油等。

[0220] 用于栓剂的适合的赋形剂是例如天然的或硬化的油、蜡、脂肪、半液体或液体多元醇等。

[0221] 另外,药用组合物可以包含防腐剂、增溶剂、稳定剂、润湿剂、乳化剂、甜味剂、着色剂、香料、用于改变渗透压的盐、缓冲剂、掩味剂或者抗氧化剂。它们也可以包含其它在治疗上有价值的物质。

[0222] 本发明化合物的给药剂量可在较宽的限度内变化并且当然需要适合每个具体病例的个体需求。通常,在口服施用的情况下,每人约 0.1mg- 约 1000mg 通式 I 化合物的日剂量应当是适合的,尽管当需要时也可以超过以上的上限。

[0223] 下列实施例说明而非限制本发明。所有的温度为摄氏度。

[0224] 实施例 A

[0225] 用常规方法制备以下组成的片剂:

[0226]

组分	mg/片
活性物质	5
乳糖	45
玉米淀粉	15
微晶纤维素	34
硬脂酸镁	1
片重	100

[0227] 表 2 :可能的片剂组合物

[0228] 生产方法 :

[0229] 1. 将组分 1、2、3 和 4 混合,用纯化水制粒。

[0230] 2. 于 50℃干燥颗粒。

[0231] 3. 使颗粒通过适当的研磨设备。

[0232] 4. 加入组分 5 并混合 3 分钟,在适当的压片机上压片。

[0233] 实施例 B

[0234] 制备以下组成的胶囊剂 :

[0235]

组分	mg/胶囊
活性物质	10
乳糖	155
玉米淀粉	30
滑石粉	5
胶囊填充重量	200

[0236] 表 3 :可能的胶囊组合物

[0237] 生产方法 :

[0238] 1. 将组分 1、2 和 3 在适当的混合器中混合 30 分钟。

[0239] 2. 加入组分 4 并混合 3 分钟。

[0240] 3. 填充至适当的胶囊中。

[0241] 首先将活性物质、乳糖和玉米淀粉在混合器中混合,然后在粉碎机中混合。将混合物返回至混合器中,向其中加入滑石粉并且充分混合。通过机器将混合物填充至硬明胶胶囊中。



[0242] 实施例 C

[0243] 制备如下组成的栓剂：

[0244]

组分	mg/ 栓剂
活性物质	15
栓剂基质	1285
总计	1300

[0245] 表 4 :可能的栓剂组合物

[0246] 生产方法：

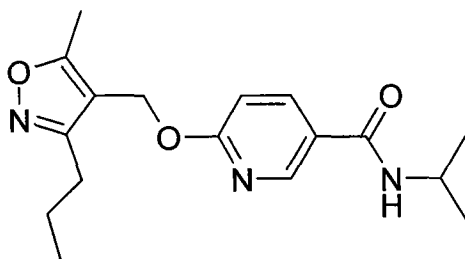
[0247] 将栓剂基质在玻璃或钢制容器中熔化，充分混合并且冷却至 45℃。立即向其中加入细粉末状活性物质并且搅拌直至其完全分散。将混合物倾倒入适当大小的栓剂模具中，放置冷却，然后将栓剂从模具中取出并且在蜡纸或金属箔中独立包装。

[0248] 提供如下实施例 1-44 对本发明进行说明。但不应当认为这些实施例限制了本发明的范围，它们仅是代表性的。

[0249] 实施例 1

[0250] N- 异丙基 -6-((5- 甲基 -3- 丙基 - 异噁唑 -4- 基) 甲氧基) - 烟酰胺

[0251]



[0252] a) (E 和 / 或 Z)- 丁醛肟

[0253] 于 2℃ 向搅拌的丁醛 (10.0g, 139mmol) 和羟胺盐酸盐 (10.6g, 153mmol) 的乙醇 (225mL) 和水 (450mL) 溶液中滴加 NaOH (50% 的水溶液, 20mL), 然后撤除冰浴, 使反应混合物温热至室温过夜。用 HCl (6N) 酸化反应混合物至 pH 6, 然后用二氯甲烷萃取, 经硫酸钠干燥合并的有机萃取物, 过滤并浓缩, 得到目标化合物 (12.0g, 99%), 为无色液体, 不经进一步纯化直接使用。

[0254] b) 5- 甲基 -3- 丙基 - 异噁唑 -4- 甲酸乙酯

[0255] 于室温向 N- 氯代琥珀酰亚胺 (18.4g, 138mmol) 的氯仿 (250mL) 悬浮液中加入吡啶 (1.09g, 13.8mmol), 然后用 20min 滴加 (E 和 / 或 Z)- 丁醛肟 (12.0g, 138mmol) 的氯仿 (260mL) 溶液。于 50℃ 搅拌反应混合物 1.5h, 然后冷却至室温, 滴加 (E)-3-(1- 吡咯烷基)-2- 丁烯酸乙酯 (25.2g, 138mmol) 的氯仿 (120mL) 溶液。使反应混合物温热至 50℃, 滴加三乙胺 (13.9g, 138mmol) 的氯仿 (120mL) 溶液。15h 后, 冷却反应混合物, 用水、然后用柠檬酸 (10% w/w 水溶液) 萃取, 用二氯甲烷萃取合并的水相, 干燥合并的有机相, 过滤, 经硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 然后经色谱纯化 (硅胶, 0-20% 乙酸乙酯的庚烷溶液), 得到目标化

合物 (13.8g, 51%), 为淡黄色液体。MS :m/e = 232.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0256] c) (5-甲基-3-丙基-异噁唑-4-基)-甲醇

[0257] 于 0°C 氩气环境中, 向搅拌的 5-甲基-3-丙基-异噁唑-4-甲酸乙基酯 (13.8g, 70mmol) 的 THF (140mL) 溶液中分 5 份加入氢化铝锂 (3.05g, 80mmol)。90min 后, 滴加 Seignette 盐溶液骤冷反应混合物, 过滤反应混合物, 用乙酸乙酯萃取滤液, 用 Seignette 盐溶液洗涤合并的有机萃取物, 经硫酸钠干燥, 过滤、浓缩并经色谱纯化 (硅胶, 0-60% 乙酸乙酯的庚烷溶液), 得到目标化合物 (8.7g, 80%), 为黄色液体。MS :m/e = 232.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0258] d) 6-(5-甲基-3-丙基-异噁唑-4-基甲氧基)-烟酸甲酯

[0259] 于 0°C 氩气环境中, 向搅拌的氢化钠 (2.78g 60% 的矿物油分散液, 64mmol) 的 THF (40mL) 悬浮液中滴加 (5-甲基-3-丙基-异噁唑-4-基)-甲醇 (7.60g, 49mmol) 的四氢呋喃 (40mL) 溶液。使混合物温热至室温, 搅拌 30min, 然后冷却至 0°C, 滴加 6-氯代烟酸甲酯 (8.40g, 49mmol) 的 THF (40mL) 溶液。使反应混合物温热至室温, 2h 后, 加入水, 然后用乙酸乙酯萃取得到的混合物。干燥合并的有机萃取物, 过滤并浓缩。经色谱纯化 (硅胶, 0-20% 乙酸乙酯的庚烷溶液), 得到目标化合物 (8.4g, 50%), 为淡黄色油状物。MS :m/e = 413.2[M+H]<sup>+</sup>。

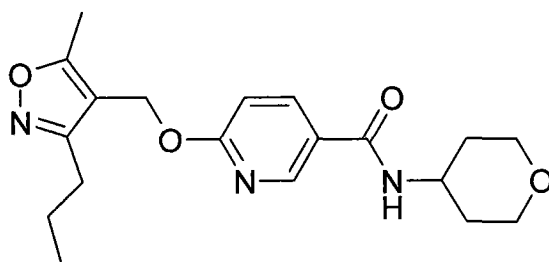
[0260] e) N-异丙基-6-(5-甲基-3-丙基-异噁唑-4-基甲氧基)-烟酰胺

[0261] 于室温、氩气环境中, 将 6-(5-甲基-3-丙基-异噁唑-4-基甲氧基)-烟酸甲酯 (290mg, 1.0mmol)、异丙基胺 (71mg, 1.2mmol) 和 TBD (42mg, 0.30mmol) 的混合物搅拌 15h, 将反应混合物浓缩至硅胶上, 经色谱纯化 (硅胶, 0-60% 乙酸乙酯的庚烷溶液), 用异丙基醚研磨后得到目标化合物 (95mg, 30%), 为白色固体。MS :m/e = 318.1[M+H]<sup>+</sup>。

[0262] 实施例 2

[0263] 6-((5-甲基-3-丙基-异噁唑-4-基)甲氧基)-N-(四氢-吡喃-4-基)-烟酰胺

[0264]

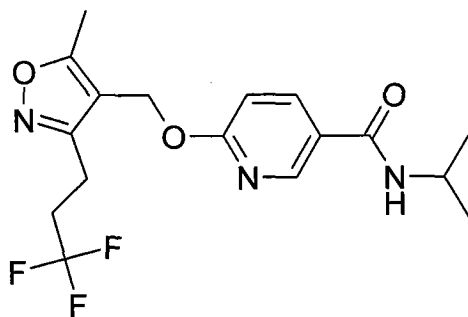


[0265] 根据实施例 1e 所述, 用 4-氨基四氢吡喃代替异丙基胺, 将 6-(5-甲基-3-丙基-异噁唑-4-基甲氧基)-烟酸甲酯 (145mg, 0.50mmol) 转化为目标化合物 (35mg, 19%), 经色谱纯化 (硅胶, 0-6% 甲醇的二氯甲烷溶液) 和用异丙基醚研磨后获得白色固体。MS :m/e = 360.3[M+H]<sup>+</sup>。

[0266] 实施例 3

[0267] N-异丙基-6-[(5-甲基-3-(3,3,3-三氟-丙基)-异噁唑-4-基)甲氧基]-烟酰胺

[0268]



[0269] a) (E 和 / 或 Z)-4,4,4-三氟-丁醛肟

[0270] 根据实施例 1e 所述,用 4,4,4-三氟-丁醛肟 (9.8g,77.7mmol) 代替丁醛肟,得到目标化合物 (10.6g,97%),为黄色液体,为顺式和反式异构体混合物,不经进一步纯化直接使用。

[0271] b) 5-甲基-3-(3,3,3-三氟-丙基)-异噁唑-4-甲酸乙酯

[0272] 根据实施例 1b 所述,用 (E 和 / 或 Z)-4,4,4-三氟-丁醛肟 (10.6g,75.1mmol) 代替 (E 和 / 或 Z)-丁醛肟,经色谱纯化 (硅胶,0-30%乙酸乙酯的庚烷溶液) 后获得目标化合物 (9.95g,53%),为黄色液体。MS :m/e = 252.3[M+H]<sup>+</sup>。

[0273] c) [5-甲基-3-(3,3,3-三氟-丙基)-异噁唑-4-基]-甲醇

[0274] 根据实施例 1c 所述,用 5-甲基-3-(3,3,3-三氟-丙基)-异噁唑-4-甲酸乙酯 (9.85g,39.2mmol) 代替 3-丙基-5-甲基-异噁唑-4-甲酸乙酯,经色谱纯化 (硅胶,0-80%乙酸乙酯的庚烷溶液) 后获得目标化合物 (7.87g,96%),为黄色油状物。MS :m/e = 210.1[M+H]<sup>+</sup>。

[0275] d) 6-[5-甲基-3-(3,3,3-三氟-丙基)-异噁唑-4-基甲氧基]-烟酸甲酯

[0276] 根据实施例 1d 所述,用 [5-甲基-3-(3,3,3-三氟-丙基)-异噁唑-4-基]-甲醇 (2.0g,9.6mmol) 代替 (3-丙基-5-甲基-异噁唑-4-基)-甲醇,经色谱纯化 (硅胶,0-60%乙酸乙酯的庚烷溶液) 后获得目标化合物 (0.86g,26%),为无色油状物。MS :m/e = 345.1[M+H]<sup>+</sup>。

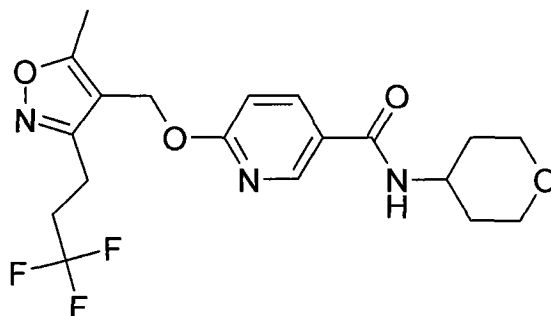
[0277] e) N-异丙基-6-[5-甲基-3-(3,3,3-三氟-丙基)-异噁唑-4-基甲氧基]-烟酰胺

[0278] 于室温、氩气环境中,将三甲基铝 (1.22mL 2M 的甲苯溶液,2.44mmol) 滴加至搅拌的异丙基胺 (144mg,2.46mmol) 的二氧六环 (4mL) 溶液中,1h 后,加入 6-[5-甲基-3-(3,3,3-三氟-丙基)-异噁唑-4-基甲氧基]-烟酸甲酯 (210mg,0.61mmol) 的二氧六环 (4mL) 溶液,使反应混合物温热至 90°C,10h 后,冷却反应混合物并倾至冰 / 水中。用乙酸乙酯萃取得到的混合物,然后用 Seignette 盐溶液洗涤合并的萃取物,干燥有机相,过滤并蒸发,然后经色谱纯化 (硅胶,0-60%乙酸乙酯的庚烷溶液),再用异丙基醚研磨,得到目标化合物 (145mg,64%),为白色固体。MS :m/e = 372.3[M+H]<sup>+</sup>。

[0279] 实施例 4

[0280] 6-[(5-甲基-3-(3,3,3-三氟-丙基)-异噁唑-4-基)甲氧基]-N-(四氢-吡喃-4-基)-烟酰胺

[0281]

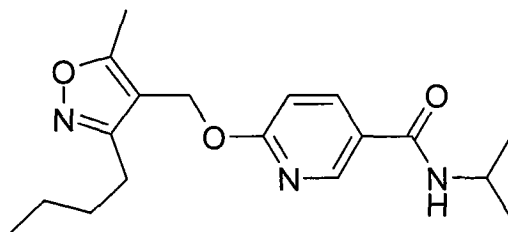


[0282] 根据实施例 1e 所述,用 4-氨基四氢吡喃代替异丙基胺,将 6-[5-甲基-3-(3,3,3-三氟-丙基)-异噁唑-4-基甲氧基]-烟酸甲酯 (215mg, 0.62mmol) 转化为目标化合物 (26mg, 10%), 经色谱纯化 (硅胶, 0-60% 乙酸乙酯的庚烷溶液) 和用乙酸乙酯和己烷研磨后获得, 为白色固体。MS :m/e = 414.3 [M+H]<sup>+</sup>。

[0283] 实施例 5

[0284] 6-((3-丁基-5-甲基-异噁唑-4-基)甲氧基)-N-异丙基-烟酰胺

[0285]



[0286] a) 3-丁基-5-甲基-异噁唑-4-甲酸乙酯

[0287] 于室温,向 N-氯代琥珀酰亚胺 (16.1g, 121mmol) 的氯仿 (250mL) 悬浮液中加入吡啶 (0.95g, 12.0mmol), 然后用 20min 滴加戊醛肟 (12.2g, 121mmol) 的氯仿 (250mL) 溶液。于 50℃ 搅拌反应混合物 2h, 然后冷却至室温, 滴加 (E)-3-(1-吡咯烷基)-2-丁烯酸乙酯 (22.1g, 121mmol) 的氯仿 (120mL) 溶液。使反应混合物温热至 50℃, 滴加三乙胺 (12.2g, 121mmol) 的氯仿 (120mL) 溶液。15h 后, 冷却反应混合物, 用水、然后用柠檬酸 (10% w/w 水溶液) 萃取。用二氯甲烷萃取合并的水相, 然后干燥合并的有机相, 过滤并浓缩。经色谱纯化 (硅胶, 庚烷: 乙酸乙酯 = 100 : 0-9 : 1), 得到目标化合物 (10.9g, 43%), 为淡黄色液体。MS :m/e = 232.2 [M+H]<sup>+</sup>。

[0288] b) (3-丁基-5-甲基-异噁唑-4-基)-甲醇

[0289] 于 0℃、氩气环境中、向搅拌的 3-丁基-5-甲基-异噁唑-4-甲酸乙酯 (9.8g, 46.3mmol) 的 THF (100mL) 溶液中分 5 份加入氢化铝锂 (2.03g, 53.4mmol)。1h 后, 滴加 Seignette 盐溶液骤冷反应混合物, 过滤反应混合物, 用乙酸乙酯萃取滤液, 用 Seignette 盐溶液洗涤合并的有机萃取物, 然后干燥、过滤并蒸发。经色谱纯化 (硅胶, 庚烷: 乙酸乙酯 = 100 : 0-4 : 6), 得到目标化合物 (7.5g, 95%), 为黄色液体。MS :m/e = 170.3 [M+H]<sup>+</sup>。

[0290] c) 6-(3-丁基-5-甲基-异噁唑-4-基甲氧基)-烟酸甲酯

[0291] 根据实施例 1d 所述, 用 (3-丁基-5-甲基-异噁唑-4-基)-甲醇 (1.0g, 5.9mmol) 代替 (3-丙基-5-甲基-异噁唑-4-基)-甲醇, 将其转化为目标化合物 (905mg, 45%),

为淡黄色油状物。MS :m/e = 305.3[M+H]<sup>+</sup>。

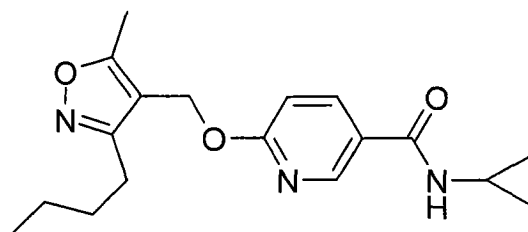
[0292] d) 6-(3-丁基-5-甲基-异噁唑-4-基甲氧基)-N-异丙基-烟酰胺

[0293] 于室温、氩气环境中,将三甲基铝(3mL 2M的甲苯溶液,6mmol)滴加至搅拌的异丙基胺(355mg,6.0mmol)的二氧六环(4mL)溶液中,1h后,加入6-(3-丁基-5-甲基-异噁唑-4-基甲氧基)-烟酸甲酯(537mg,1.5mmol)的二氧六环(4mL)溶液,使反应混合物温热至90℃,2h后,冷却反应混合物并倾至冰/水中,用乙酸乙酯萃取得到的混合物,然后用Seignette盐溶液洗涤合并的萃取物,干燥有机相,过滤并蒸发,然后经色谱纯化(硅胶,0-60%乙酸乙酯的庚烷溶液),随后用异丙基醚研磨,得到目标化合物(76mg,15%),为白色固体。MS :m/e = 332.4[M+H]<sup>+</sup>。

[0294] 实施例6

[0295] 6-((3-丁基-5-甲基-异噁唑-4-基)甲氧基)-N-环丙基-烟酰胺

[0296]

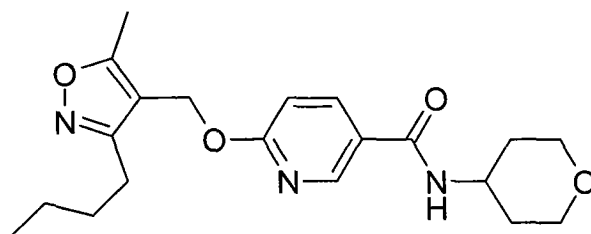


[0297] 根据实施例5d所述,用环丙基胺代替异丙基胺,将6-(3-丁基-5-甲基-异噁唑-4-基甲氧基)-烟酸甲酯(537mg,1.5mmol)转化为目标化合物(85mg,17%),经色谱纯化(硅胶,0-50%乙酸乙酯的庚烷溶液)后获得,为白色固体。MS :m/e = 330.4[M+H]<sup>+</sup>。

[0298] 实施例7

[0299] 6-((3-丁基-5-甲基-异噁唑-4-基)甲氧基)-N-(四氢-吡喃-4-基)-烟酰胺

[0300]

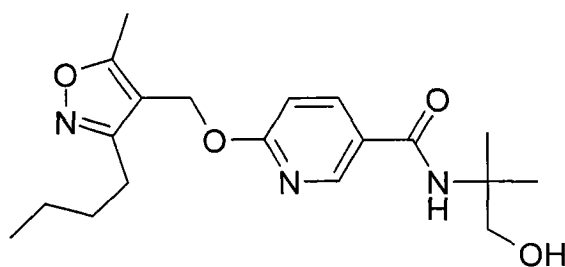


[0301] 根据实施例5d所述,用4-氨基四氢吡喃代替异丙基胺,将6-(3-丁基-5-甲基-异噁唑-4-基甲氧基)-烟酸甲酯(358mg,1.2mmol)转化为目标化合物(160mg,43%),经色谱纯化(硅胶,0-70%乙酸乙酯的庚烷溶液)后获得,为白色固体。MS :m/e = 374.3[M+H]<sup>+</sup>。

[0302] 实施例8

[0303] 6-((3-丁基-5-甲基-异噁唑-4-基)甲氧基)-N-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)-烟酰胺

[0304]

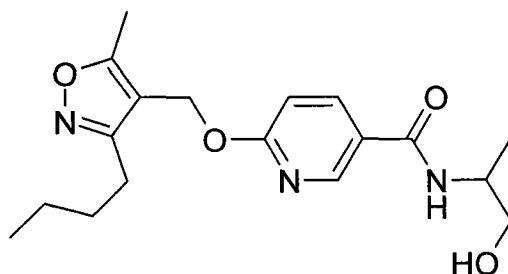


[0305] 根据实施例 5d 所述,用 2-氨基-2-甲基-1-丙醇代替异丙基胺,将 6-(3-丁基-5-甲基-异噁唑-4-基甲氧基)-烟酸甲酯 (537mg, 1.5mmol) 转化为目标化合物 (155mg, 29%), 经色谱纯化 (硅胶, 0-60% 乙酸乙酯的庚烷溶液) 后获得, 为白色固体。MS :  $m/e = 362.4 [M+H]^+$ 。

[0306] 实施例 9

[0307] Rac-6-((3-丁基-5-甲基-异噁唑-4-基)甲氧基)-N-(2-羟基-1-甲基-乙基)-烟酰胺

[0308]

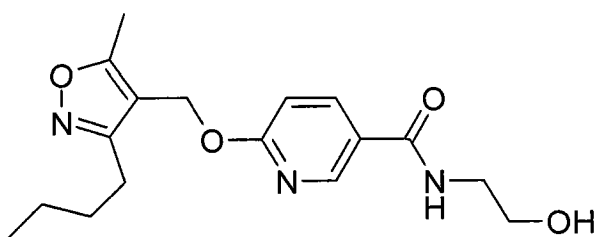


[0309] 于室温、氩气环境中,将 6-(3-丁基-5-甲基-异噁唑-4-基甲氧基)-烟酸甲酯 (250mg, 0.82mmol)、rac-2-氨基-1-丙醇 (63mg, 0.84mmol) 和 TBD (29mg, 0.21mmol) 搅拌 15h, 将反应混合物浓缩至硅胶上, 经色谱纯化 (硅胶, 0-4% 甲醇的二氯甲烷溶液), 用异丙基醚研磨后得到目标化合物 (145mg, 60%), 为白色固体。MS :  $m/e = 348.3 [M+H]^+$ 。

[0310] 实施例 10

[0311] 6-((3-丁基-5-甲基-异噁唑-4-基)甲氧基)-N-(2-羟基-乙基)-烟酰胺

[0312]

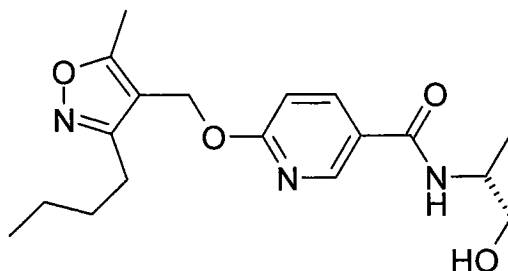


[0313] 根据实施例 9 所述,用乙醇胺代替 rac-2-氨基-1-丙醇,将 6-(3-丁基-5-甲基-异噁唑-4-基甲氧基)-烟酸甲酯 (500mg, 1.4mmol) 转化为目标化合物 (280mg, 60%), 经色谱纯化 (硅胶, 0-5% 甲醇的二氯甲烷溶液) 后获得, 为无色油状物。MS :  $m/e = 334.3 [M+H]^+$ 。

[0314] 实施例 11

[0315] (+)-6-((3-丁基-5-甲基-异噁唑-4-基)甲氧基)-N-(2-羟基-1-甲基-乙基)-烟酰胺

[0316]

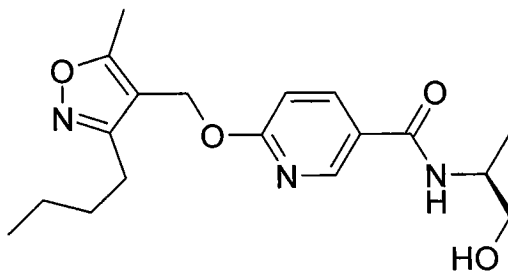


[0317] 用5×50cm Chiralpak AD柱、于室温,以异丙醇:庚烷(2:8)作流动相,于220nm处进行UV检测,分离 rac-6-(3-丁基-5-甲基-异噁唑-4-基甲氧基)-N-(2-羟基-1-甲基-乙基)-烟酰胺(实施例9,500mg)在乙醇:庚烷(1:1,4mL)中的立体异构体。获得为白色固体的最小极性的组分(+ve 旋转信号)(200mg)。

[0318] 实施例12

[0319] (-)-6-((3-丁基-5-甲基-异噁唑-4-基)甲氧基)-N-(2-羟基-1-甲基-乙基)-烟酰胺

[0320]

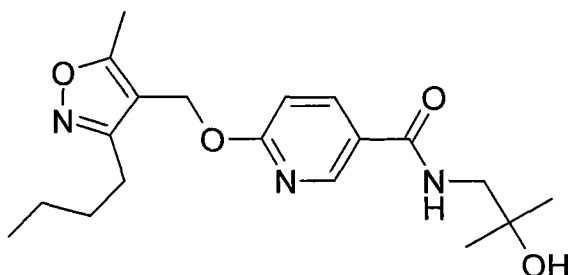


[0321] 用5×50cm Chiralpak AD柱、于室温,以异丙醇:庚烷(2:8)作流动相,于220nm处进行UV检测,分离 rac-6-(3-丁基-5-甲基-异噁唑-4-基甲氧基)-N-(2-羟基-1-甲基-乙基)-烟酰胺(实施例9,500mg)在乙醇:庚烷(1:1,4mL)中的立体异构体。获得为白色固体的最大极性的组分(-ve 旋转信号)(170mg)。

[0322] 实施例13

[0323] 6-((3-丁基-5-甲基-异噁唑-4-基)甲氧基)-N-(2-羟基-2-甲基-丙基)-烟酰胺

[0324]

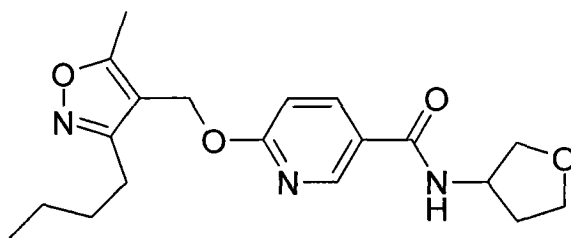


[0325] 根据实施例9所述,用1-氨基-2-甲基-丙-2-醇代替 rac-2-氨基-1-丙醇,将6-(3-丁基-5-甲基-异噁唑-4-基甲氧基)-烟酸甲酯(150mg,0.49mmol)转化为目标化合物(10mg,6%),经色谱纯化(硅胶,0-5%甲醇的二氯甲烷溶液)后获得,为无色油状物。MS:m/e = 362.3[M+H]<sup>+</sup>。

[0326] 实施例 14

[0327] 6-((3-丁基-5-甲基-异噁唑-4-基)甲氧基)-N-(四氢-呋喃-3-基)-烟酰胺

[0328]

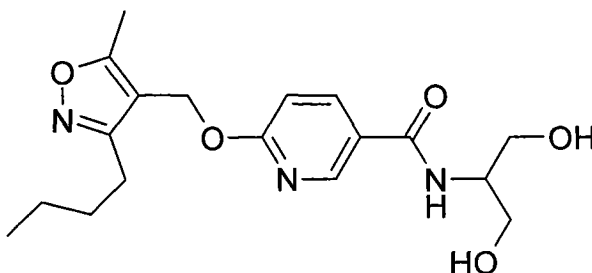


[0329] 根据实施例 5d 所述,用四氢呋喃-3-胺代替异丙基胺,将 6-(3-丁基-5-甲基-异噁唑-4-基甲氧基)-烟酸甲酯 (150mg, 0.49mmol) 转化为目标化合物 (120mg, 68%), 经色谱纯化 (硅胶, 0-5% 甲醇的二氯甲烷溶液) 后获得, 为白色固体。MS :m/e = 360.4[M+H]<sup>+</sup>。

[0330] 实施例 15

[0331] 6-((3-丁基-5-甲基-异噁唑-4-基)甲氧基)-N-(2-羟基-1-羟基甲基-乙基)-烟酰胺

[0332]

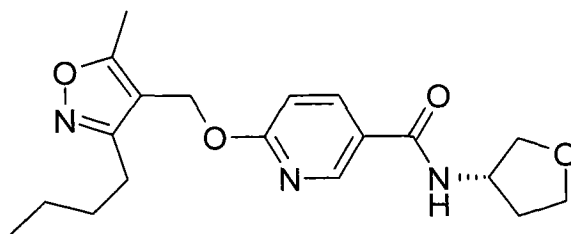


[0333] 根据实施例 9 所述,用 2-氨基-1,3-丙烷二醇代替 rac-2-氨基-1-丙醇,将 6-(3-丁基-5-甲基-异噁唑-4-基甲氧基)-烟酸甲酯 (150mg, 0.49mmol) 转化为目标化合物 (53mg, 30%), 经色谱纯化 (硅胶, 0-8% 甲醇的二氯甲烷溶液) 后获得, 为白色固体。MS :m/e = 364.3[M+H]<sup>+</sup>。

[0334] 实施例 16

[0335] 6-((3-丁基-5-甲基-异噁唑-4-基)甲氧基)-N-(S)-四氢-呋喃-3-基-烟酰胺

[0336]



[0337] 根据实施例 5d 所述,用 (S)-四氢呋喃-3-胺盐酸盐代替异丙基胺,将 6-(3-丁基-5-甲基-异噁唑-4-基甲氧基)-烟酸甲酯 (150mg, 0.49mmol) 转化为目标化合物 (70mg, 40%), 经色谱纯化 (硅胶, 0-4.5% 甲醇的二氯甲烷溶液) 后获得, 为淡黄色油状物。

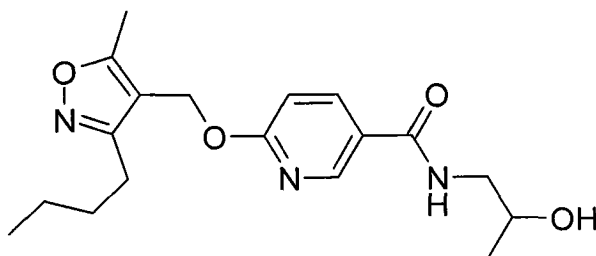


MS :m/e = 360. 5 [M+H]<sup>+</sup>。

[0338] 实施例 17

[0339] 6-((3-丁基-5-甲基-异噁唑-4-基)甲氧基)-N-(2-羟基-丙基)-烟酰胺

[0340]

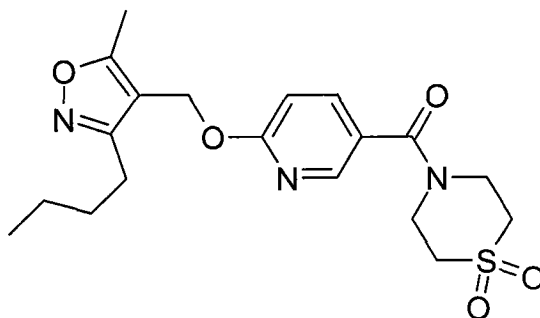


[0341] 根据实施例9所述,用 rac-1-氨基-2-丙醇代替 rac-2-氨基-1-丙醇,将6-(3-丁基-5-甲基-异噁唑-4-基甲氧基)-烟酸甲酯 (150mg, 0. 49mmol) 转化为目标化合物 (5mg, 3%), 经色谱纯化 (硅胶, 0-6% 甲醇的二氯甲烷溶液) 后获得, 为黄色油状物。MS : m/e = 348. 3 [M+H]<sup>+</sup>。

[0342] 实施例 18

[0343] [6-((3-丁基-5-甲基-异噁唑-4-基)甲氧基)-吡啶-3-基]-(1,1-二氧化代-1,6-硫代吗啉-4-基)-甲酮

[0344]

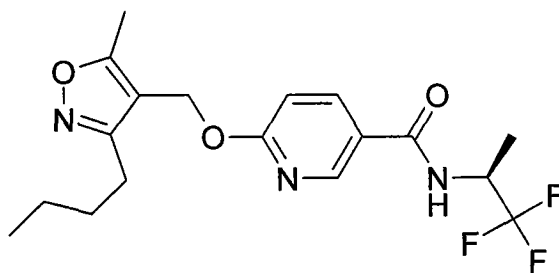


[0345] 根据实施例 5d 所述,用硫代吗啉 1,1-二氧化物代替异丙基胺,将6-(3-丁基-5-甲基-异噁唑-4-基甲氧基)-烟酸甲酯 (150mg, 0. 49mmol) 转化为目标化合物 (21mg, 9%), 经色谱纯化 (硅胶, 0-10% 甲醇的二氯甲烷溶液) 后获得, 为无色油状物。MS : m/e = 408. 3 [M+H]<sup>+</sup>。

[0346] 实施例 19

[0347] 6-((3-丁基-5-甲基-异噁唑-4-基)甲氧基)-N-((S)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙基)-烟酰胺

[0348]



[0349] a) 6-(3-丁基-5-甲基-异噁唑-4-基甲氧基)-烟酸

[0350] 向 6-(3-丁基-5-甲基-异噁唑-4-基甲氧基)-烟酸甲酯 (1.0g, 3.3mmol) 的 THF (6mL) 悬浮液中加入氢氧化锂单水合物 (248mg, 9.8mmol) 的水 (6mL) 溶液, 于室温搅拌得到的混合物 5h, 用 HCl (1N, 4.5mL) 酸化混合物至 pH 4, 用乙酸乙酯萃取产生的混合物, 用水和盐水洗涤合并的有机层, 经硫酸钠干燥并蒸发。经色谱纯化 (硅胶, 庚烷: 乙酸乙酯 = 1 : 0-0 : 1), 得到目标化合物 (654mg, 76%), 为白色固体。MS :m/e = 291.2[M+H]<sup>+</sup>。

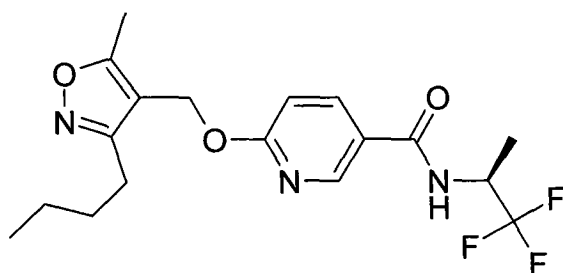
[0351] b) 6-(3-丁基-5-甲基-异噁唑-4-基甲氧基)-N-((S)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙基)-烟酰胺

[0352] 于室温、氩气环境中, 向搅拌的 6-(3-丁基-5-甲基-异噁唑-4-基甲氧基)-烟酸 (100mg, 0.34mmol) 的 DMF (2mL) 溶液中加入 L-2,2,2-三氟-1-(甲基)乙基胺 (ABCR F07820EFA, 42.9mg, 0.38mmol)、2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脒四氟硼酸盐 (121.7mg, 0.38mmol) 和 N,N-二异丙基乙基胺 (222.6mg, 1.72mmol), 2.5h 后, 浓缩反应混合物, 用水稀释, 用乙酸乙酯萃取, 经硫酸钠干燥合并的有机萃取物, 过滤并浓缩。经色谱纯化 (硅胶, 庚烷: 乙酸乙酯 = 1 : 0-2 : 1), 得到目标化合物 (89mg, 67%), 为淡黄色油状物。MS :m/e = 384.3[M-H]<sup>-</sup>。

[0353] 实施例 20

[0354] 6-((3-丁基-5-甲基-异噁唑-4-基)甲氧基)-N-((S)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙基)-烟酰胺

[0355]

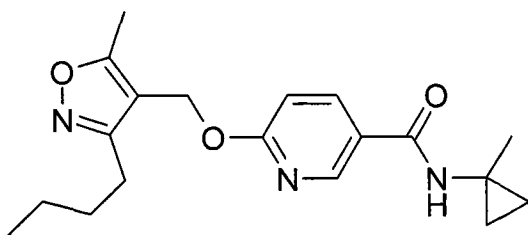


[0356] 根据实施例 19b 所述, 用 L-2,2,2-三氟-1-(甲基)乙基胺 (ABCR AB146651) 代替 L-2,2,2-三氟-1-(甲基)乙基胺 (ABCR F07820EFA), 将 6-(3-丁基-5-甲基-异噁唑-4-基甲氧基)-烟酸 (100mg, 0.34mmol) 转化为目标化合物 (81mg, 61%), 经色谱纯化 (硅胶, 庚烷: 乙酸乙酯 = 1 : 0-2 : 1) 后获得, 为淡黄色油状物。MS :m/e = 384.3[M-H]<sup>-</sup>。

[0357] 实施例 21

[0358] 6-((3-丁基-5-甲基-异噁唑-4-基)甲氧基)-N-(1-甲基-环丙基)-烟酰胺

[0359]



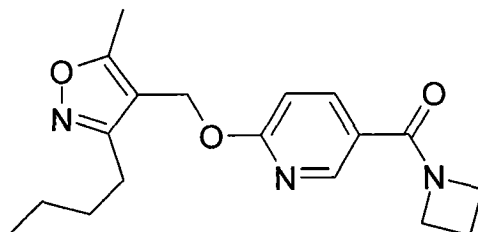
[0360] 根据实施例 19b 所述, 用 1-甲基环丙基胺代替 L-2,2,2-三氟-1-(甲基)乙基胺,

将 6-(3-丁基-5-甲基-异噁唑-4-基甲氧基)-烟酸 (100mg, 0.34mmol) 转化为目标化合物 (83mg, 70%), 经色谱纯化 (硅胶, 庚烷: 乙酸乙酯 = 1 : 0-2 : 1) 后获得, 为白色固体。MS :m/e = 342.3[M-H]<sup>-</sup>。

[0361] 实施例 22

[0362] 氮杂环丁-1-基-[6-((3-丁基-5-甲基-异噁唑-4-基)甲氧基)-吡啶-3-基]-甲酮

[0363]

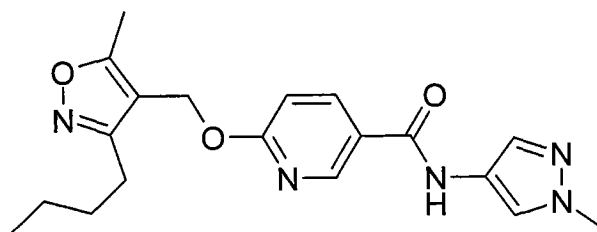


[0364] 根据实施例 19b 所述, 用氮杂环丁烷代替 L-2,2,2-三氟-1-(甲基)乙基胺, 将 6-(3-丁基-5-甲基-异噁唑-4-基甲氧基)-烟酸 (100mg, 0.34mmol) 转化为目标化合物 (45mg, 39%), 经色谱纯化 (硅胶, 庚烷: 乙酸乙酯 = 1 : 0-2 : 1) 后获得, 为淡黄色油状物。MS :m/e = 330.3[M+H]<sup>+</sup>。

[0365] 实施例 23

[0366] 6-((3-丁基-5-甲基-异噁唑-4-基)甲氧基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-烟酰胺

[0367]

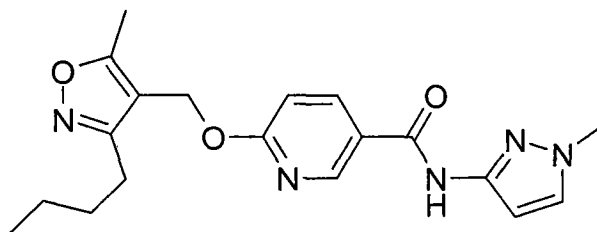


[0368] 根据实施例 19b 所述, 用 1-甲基-1H-吡唑-4-基胺代替 L-2,2,2-三氟-1-(甲基)乙基胺, 将 6-(3-丁基-5-甲基-异噁唑-4-基甲氧基)-烟酸 (100mg, 0.34mmol) 转化为目标化合物 (70mg, 55%), 经色谱纯化 (硅胶, 庚烷: 乙酸乙酯 9 : 1-1 : 1) 后获得, 为黄色油状物。MS :m/e = 370.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0369] 实施例 24

[0370] 6-((3-丁基-5-甲基-异噁唑-4-基)甲氧基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-烟酰胺

[0371]

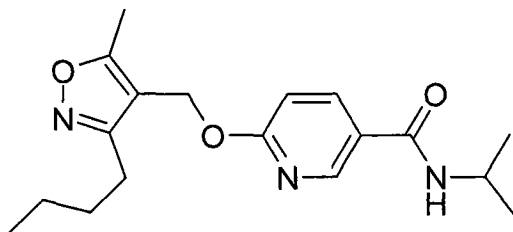


[0372] 根据实施例 19b 所述,用 1-甲基-1H-吡唑-3-基胺代替 L-2,2,2-三氟-1-(甲基)乙基胺,将 6-(3-丁基-5-甲基-异噁唑-4-基甲氧基)-烟酸 (100mg, 0.34mmol) 转化为目标化合物 (70mg, 55%), 经色谱纯化 (硅胶, 庚烷: 乙酸乙酯 9: 1: 1) 后获得, 为黄色油状物。MS :m/e = 370.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0373] 实施例 25

[0374] 6-((3-丁基-异噁唑-4-基)甲氧基)-N-异丙基-烟酰胺

[0375]



[0376] a) 3-丁基-异噁唑-4-甲酸乙酯

[0377] 根据实施例 1a 所述,但是采用戊醛 (12.4mL, 116mmol) 代替丁醛, 获得戊醛肟中间体产物 (11.7g, 99%), 为黄色固体并且为顺式和反式异构体混合物, 不经进一步纯化直接使用。MS(EI) :m/e = 101.0[M]<sup>+</sup>。然后根据实施例 1b 所述,但是采用 (E 和 / 或 Z)-戊醛肟 (11.4g, 113mmol) 代替 (E 和 / 或 Z)-丁醛肟并用 3,3-二甲基氨基丙烯酸乙酯代替 (E)-3-(1-吡咯烷基)-2-丁烯酸乙酯, 经色谱纯化 (硅胶, 0-10% 乙酸乙酯的庚烷溶液) 后获得目标化合物 (13.6g, 61%), 为黄色液体。MS :m/e = 198.1[M+H]<sup>+</sup>。

[0378] b) 3-丁基-异噁唑-4-甲酸

[0379] 向 (E 和 / 或 Z)-3-丁基-异噁唑-4-甲酸乙基酯 (10.0g, 51mmol) 的 THF (100mL) 悬浮液中加入氢氧化锂单水合物 (4.25g, 101mmol) 的水 (100mL) 溶液, 然后加入甲醇 (100mL), 于室温搅拌得到的混合物 1h, 用 HCl (2N) 将混合物酸化至 pH 1, 得到的混合物用乙酸乙酯萃取, 然后用水和盐水洗涤合并的有机层, 经硫酸钠干燥, 过滤并蒸发。得到目标化合物 (8.33g, 97%), 为灰白色固体。MS :m/e = 168.1[M-H]<sup>-</sup>。

[0380] c) (3-丁基-异噁唑-4-基)-甲醇

[0381] 于 10°C, 向 3-丁基-异噁唑-4-甲酸 (27.8g, 164mmol) 的 THF (495mL) 溶液中加入三乙胺 (22.9mL, 164mmol), 然后加入氯代甲酸乙酯 (15.7mL, 164mmol) 的 THF (85mL) 溶液, 同时保持温度低于 -5°C。1h 后, 过滤混合物, 将滤液冷却至 -10°C, 用 15 分钟加入硼氢化钠 (31.1g, 821mmol) 的水 (165mL) 悬浮液, 同时保持温度低于 10°C。然后使混合物温热至室温过夜, 用氢氧化钠 (2N, 82mL) 稀释, 用乙酸乙酯萃取。然后用水和盐水洗涤合并的有机层, 经硫酸钠干燥并蒸发, 得到目标化合物 (18.6g, 73%), 经 kugelrohr 蒸馏后获得, 为无色液体。Bp :150°C, 0.4mbar。MS :m/e = 150.1[M]<sup>+</sup>。

[0382] d) 6-(3-丁基-异噁唑-4-基甲氧基)-烟酸甲酯

[0383] 根据实施例 1d 所述,但是采用 (3-丁基-异噁唑-4-基)-甲醇 (8.0g, 51.6mmol) 代替 (3-丙基-5-甲基-异噁唑-4-基)-甲醇, 经色谱纯化 (硅胶, 0-50% 乙酸乙酯的庚烷溶液) 后获得目标化合物 (9.6g, 64%), 为白色固体。MS :m/e = 291.0[M+H]<sup>+</sup>。

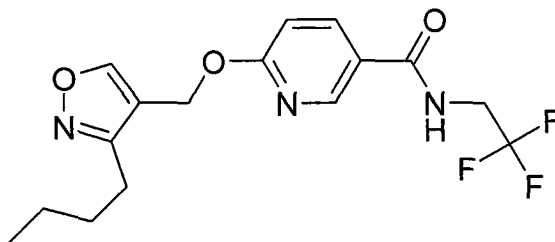
[0384] e) 6-(3-丁基-异噁唑-4-基甲氧基)-N-异丙基-烟酰胺

[0385] 根据实施例 5d 所述,用 6-(3-丁基-异噁唑-4-基甲氧基)-烟酸甲酯 (200mg, 0.69mmol) 代替 6-(3-丁基-5-甲基-异噁唑-4-基甲氧基)-烟酸甲酯,将其转化为目标化合物 (200mg, 91%),经色谱纯化(硅胶,40-60%乙酸乙酯的庚烷溶液)后获得,为淡棕色固体。MS :m/e = 318.3[M+H]<sup>+</sup>。

[0386] 实施例 26

[0387] 6-((3-丁基-异噁唑-4-基)甲氧基)-N-(2,2,2-三氟-乙基)-烟酰胺

[0388]

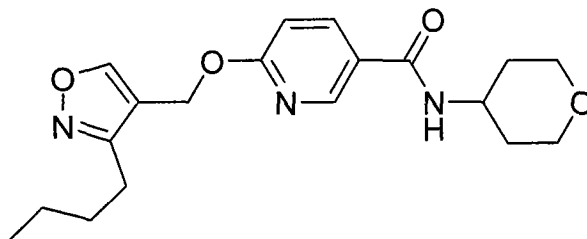


[0389] 根据实施例 25e 所述,用 2,2,2,-三氟乙基胺代替异丙基胺,将 6-(3-丁基-异噁唑-4-基甲氧基)-烟酸甲酯 (200mg, 0.69mmol) 转化为目标化合物 (170mg, 69%),经色谱纯化(硅胶,30-50%乙酸乙酯的庚烷溶液)后获得,为白色固体。MS :m/e = 358.1[M+H]<sup>+</sup>。

[0390] 实施例 27

[0391] 6-((3-丁基-异噁唑-4-基)甲氧基)-N-(四氢-吡喃-4-基)-烟酰胺

[0392]

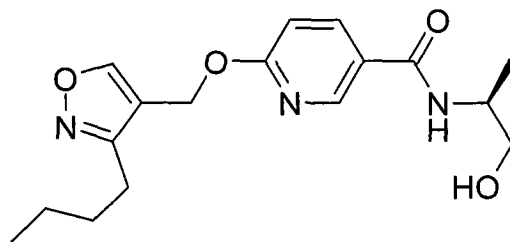


[0393] 根据实施例 25e 所述,用 4-氨基四氢吡喃代替异丙基胺,将 6-(3-丁基-异噁唑-4-基甲氧基)-烟酸甲酯 (200mg, 0.69mmol) 转化为目标化合物 (180mg, 73%),经色谱纯化(硅胶,40-60%乙酸乙酯的庚烷溶液)后获得,为白色固体。MS :m/e = 360.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0394] 实施例 28

[0395] 6-((3-丁基-异噁唑-4-基)甲氧基)-N-((S)-2-羟基-1-甲基-乙基)-烟酰胺

[0396]



[0397] a) 6-(3-丁基-异噁唑-4-基甲氧基)-烟酸

[0398] 向 6-(3-丁基-异噁唑-4-基甲氧基)-烟酸甲酯 (4.0g, 13.8mmol) 的 THF (25mL) 悬浮液中加入氢氧化锂单水合物 (1.2g, 27.6mmol) 的水 (25mL) 溶液, 然后加入甲醇 (7mL)。于室温搅拌产生的混合物 2h, 用 HCl (1N, 80mL) 酸化混合物至 pH 1, 用乙酸乙酯萃取得到的混合物, 然后用水和盐水洗涤合并的有机层, 经硫酸钠干燥, 过滤并蒸发。得到目标化合物 (3.9g, 100%), 为灰白色固体。MS :m/e = 277.1[M+H]<sup>+</sup>。

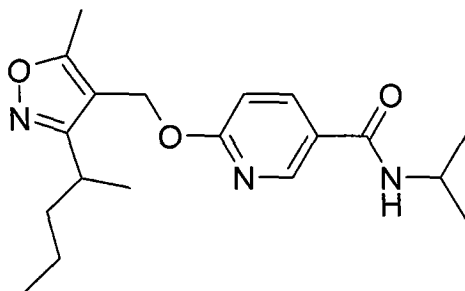
[0399] b) 6-(3-丁基-异噁唑-4-基甲氧基)-N-((S)-2-羟基-1-甲基-乙基)-烟酰胺

[0400] 根据实施例 19b 所述, 采用 (S)-(+)-2-氨基-1-丙醇代替 rac-2,2,2-三氟-1-(甲基)乙基胺, 代替 6-(3-丁基-5-甲基-异噁唑-4-基甲氧基)-烟酸, 将 6-(3-丁基-异噁唑-4-基甲氧基)-烟酸 (200mg, 0.72mmol) 转化为目标化合物 (190mg, 79%), 经色谱纯化 (硅胶, 庚烷:乙酸乙酯 7:3-0:1) 后获得, 为白色固体。MS :m/e = 332.1[M-H]<sup>-</sup>。

[0401] 实施例 29

[0402] N-异丙基-6-[(5-甲基-3-(1-甲基-丁基)-异噁唑-4-基)甲氧基]-烟酰胺

[0403]



[0404] a) [5-甲基-3-(1-甲基-丁基)-异噁唑-4-基]-甲醇

[0405] 根据实施例 25a 所述, 但是采用 2-甲基-N-戊醛 (10g, 100mmol) 代替戊醛, 获得肟中间体产物 (12.5g, 98%), 为淡黄色液体, 为顺式和反式异构体混合物, 不经进一步纯化直接使用。MS (EI) :m/e = 115.0[M]<sup>+</sup>。然后根据实施例 25b 所述, 但是采用 (E 和 / 或 Z)-2-甲基-N-戊醛肟 (12.4g, 100mmol) 代替 (E 和 / 或 Z)-戊醛肟并用 (E)-3-(1-吡咯烷基)-2-丁烯酸乙酯代替 3,3-二甲基氨基丙烯酸乙酯, 经色谱纯化 (硅胶, 0-20% 乙酸乙酯的庚烷溶液) 后获得异噁唑酯中间体产物 (11.3g, 52%), 为无色液体。于 0°C、氩气环境中, 向搅拌的所述乙酯 (11.2g, 50mmol) 的 THF (120mL) 溶液中分 5 份加入氢化铝锂 (2.17g, 57mmol), 90min 后, 滴加 Seignette 盐溶液骤冷反应混合物, 过滤反应混合物, 用乙酸乙酯萃取滤液, 用 Seignette 盐溶液洗涤有机萃取物, 经硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩并经色谱纯化 (硅胶, 0-60% 乙酸乙酯的庚烷溶液), 得到目标化合物 (7.4g, 81%), 为无色油状物。MS :m/e = 184.1[M+H]<sup>+</sup>。

[0406] b) 6-[5-甲基-3-(1-甲基-丁基)-异噁唑-4-基甲氧基]-烟酸甲酯

[0407] 根据实施例 1d 所述, 用 [5-甲基-3-(1-甲基-丁基)-异噁唑-4-基]-甲醇 (1.0g, 5.5mmol) 代替 (3-丙基-5-甲基-异噁唑-4-基)-甲醇, 将其转化为目标化合物 (850mg, 41%), 经色谱纯化 (硅胶, 0-10% 乙酸乙酯的庚烷溶液) 后获得, 为淡黄色油状物。

MS :m/e = 319.3[M+H]<sup>+</sup>。

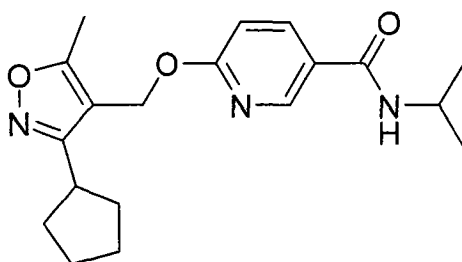
[0408] c) N-异丙基-6-[5-甲基-3-(1-甲基-丁基)-异噁唑-4-基甲氧基]-烟酰胺

[0409] 根据实施例 9 所述,采用异丙基胺代替 rac-2-氨基-1-丙醇,并代替 6-(3-丁基-5-甲基-异噁唑-4-基甲氧基)-烟酸甲酯,将 6-[5-甲基-3-(1-甲基-丁基)-异噁唑-4-基甲氧基]-烟酸甲酯(200mg,0.63mmol)转化为目标化合物(40mg,17%),经色谱纯化(硅胶,0-5%甲醇的二氯甲烷溶液)后获得,为无色油状物。MS :m/e = 346.4[M+H]<sup>+</sup>。

[0410] 实施例 30

[0411] 6-((3-环戊基-5-甲基-异噁唑-4-基)甲氧基)-N-异丙基-烟酰胺

[0412]



[0413] a) (E 和 / 或 Z)-环戊烷甲醛肟

[0414] 根据实施例 29a 所述,但是采用环戊基甲醛(10.0g,102mmol)代替 2-甲基-N-戊醛,获得为黄色液体的目标化合物(11.6g,100%),为顺式和反式异构体混合物,不经进一步纯化直接使用。

[0415] b) 3-环戊基-5-甲基-异噁唑-4-甲酸乙酯

[0416] 根据实施例 29a 所述,但是采用环戊烷甲醛肟(11.6g,102.5mmol),经色谱纯化(硅胶,0-10%乙酸乙酯的庚烷溶液)后获得目标化合物(12.1g,53%),为黄色液体。MS :m/e = 360.3[M+H]<sup>+</sup>。

[0417] c) (3-环戊基-5-甲基-异噁唑-4-基)-甲醇

[0418] 根据实施例 29a 所述,但是采用 3-环戊基-5-甲基-异噁唑-4-甲酸乙基酯(11.0g,49.3mmol),获得目标化合物(8.1g,91%),经色谱纯化(硅胶,0-60%乙酸乙酯的庚烷溶液)后,获得黄色油状物。MS :m/e = 182.1[M+H]<sup>+</sup>。

[0419] d) 6-(3-环戊基-5-甲基-异噁唑-4-基甲氧基)-烟酸甲酯

[0420] 根据实施例 29b 所述,但是采用 (3-环戊基-5-甲基-异噁唑-4-基)-甲醇(2.0g,11.0mmol)代替 [5-甲基-3-(1-甲基-丁基)-异噁唑-4-基]-甲醇,经色谱纯化(硅胶,0-15%乙酸乙酯的庚烷溶液)后获得目标化合物(1.53g,41%),为无色油状物。MS :m/e = 317.1[M+H]<sup>+</sup>。

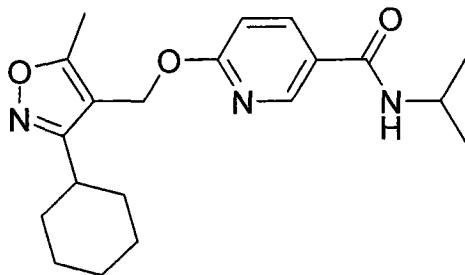
[0421] e) 6-(3-环戊基-5-甲基-异噁唑-4-基甲氧基)-N-异丙基-烟酰胺

[0422] 根据实施例 5d 所述,代替 6-(3-丁基-5-甲基-异噁唑-4-基甲氧基)-烟酸甲酯,将 6-(3-环戊基-5-甲基-异噁唑-4-基甲氧基)-烟酸甲酯(230mg,0.73mmol)转化为目标化合物(155mg,62%),经色谱纯化(硅胶,0-80%乙酸乙酯的庚烷溶液)后获得,为白色固体。MS :m/e = 344.0[M+H]<sup>+</sup>。

[0423] 实施例 31

[0424] 6-((3-环己基-5-甲基-异噁唑-4-基)甲氧基)-N-异丙基-烟酰胺

[0425]



[0426] a) (E 和 / 或 Z)-环己烷甲醛肟

[0427] 根据实施例 30a 所述,但是采用环己烷甲醛 (10.0g, 89mmol) 代替环戊基甲醛, 获得目标化合物 (12.5g, 99%), 为淡黄色液体并且为顺式和反式异构体的混合物, 不经纯化直接使用。

[0428] b) 3-环己基-5-甲基-异噁唑-4-甲酸乙酯

[0429] 根据实施例 30b 所述,但是采用环己烷甲醛肟 (12.4g, 87.7mmol) 代替环戊烷甲醛肟, 经色谱纯化 (硅胶, 0-10% 乙酸乙酯的庚烷溶液) 后获得目标化合物 (9.1g, 44%), 为黄色固体。MS :m/e = 238.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0430] b) (3-环己基-5-甲基-异噁唑-4-基)-甲醇

[0431] 根据实施例 30c 所述,但是采用 3-环己基-5-甲基-异噁唑-4-甲酸乙基酯 (8.00g, 33.7mmol) 代替 3-环戊基-5-甲基-异噁唑-4-甲酸乙酯, 经色谱纯化 (硅胶, 0-60% 乙酸乙酯的庚烷溶液) 后获得目标化合物 (5.96g, 91%), 为黄色固体。MS :m/e = 196.1[M+H]<sup>+</sup>。

[0432] d) 6-(3-环己基-5-甲基-异噁唑-4-基甲氧基)-烟酸甲酯

[0433] 根据实施例 30d 所述,但是采用 (3-环己基-5-甲基-异噁唑-4-基)-甲醇 (5.3g, 27.1mmol) 代替 (3-环戊基-5-甲基-异噁唑-4-基)-甲醇, 经色谱纯化 (硅胶, 0-15% 乙酸乙酯的庚烷溶液) 后获得目标化合物 (4.17g, 33%), 为淡黄色油状物。MS :m/e = 331.4[M+H]<sup>+</sup>。

[0434] e) N-异丙基-6-[5-甲基-3-环己基-异噁唑-4-基甲氧基]-烟酰胺

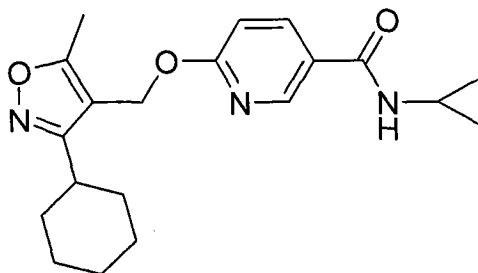
[0435] 根据实施例 30d 所述,代替 6-(3-环戊基-5-甲基-异噁唑-4-基甲氧基)-烟酸甲酯, 将 6-(3-环己基-5-甲基-异噁唑-4-基甲氧基)-烟酸甲酯 (708mg, 1.5mmol) 转化为目标化合物 (19mg, 4%), 经色谱纯化 (硅胶, 0-5% 甲醇的二氯甲烷溶液) 并用异丙基醚研磨后获得, 为白色固体。MS :m/e = 358.5[M+H]<sup>+</sup>。

[0436] 实施例 32

[0437] 6-((3-环己基-5-甲基-异噁唑-4-基)甲氧基)-N-环丙基-烟酰胺

[0438]



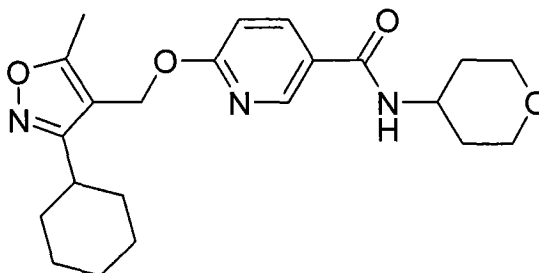


[0439] 根据实施例 31e 所述,用环丙基胺代替异丙基胺,将 6-(3-环己基-5-甲基-异噁唑-4-基甲氧基)-烟酸甲酯(708mg, 1.5mmol) 转化为目标化合物(219mg, 41%),经色谱纯化(硅胶,0-60%乙酸乙酯的庚烷溶液)后获得,为白色固体。MS :m/e = 356.3[M+H]<sup>+</sup>。

[0440] 实施例 33

[0441] 6-((3-环己基-5-甲基-异噁唑-4-基)甲氧基)-N-(四氢-吡喃-4-基)-烟酰胺

[0442]

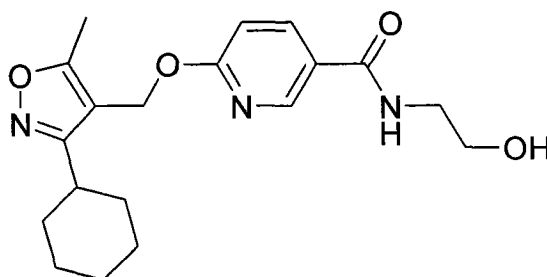


[0443] 根据实施例 31e 所述,用 4-氨基四氢吡喃代替异丙基胺,将 6-(3-环己基-5-甲基-异噁唑-4-基甲氧基)-烟酸甲酯(472mg, 1.0mmol) 转化为目标化合物(155mg, 39%),经色谱纯化(硅胶,0-70%乙酸乙酯的庚烷溶液)后获得,为白色固体。MS :m/e = 400.3[M+H]<sup>+</sup>。

[0444] 实施例 34

[0445] 6-((3-环己基-5-甲基-异噁唑-4-基)甲氧基)-N-(2-羟基-乙基)-烟酰胺

[0446]

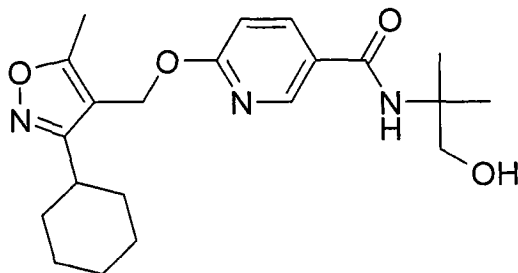


[0447] 根据实施例 31e 所述,用乙醇胺代替异丙基胺,将 6-(3-环己基-5-甲基-异噁唑-4-基甲氧基)-烟酸甲酯(708mg, 1.5mmol) 转化为目标化合物(55mg, 10%),经色谱纯化(硅胶,0-5%甲醇的二氯甲烷溶液)后获得,为淡黄色油状物。MS :m/e = 360.4[M+H]<sup>+</sup>。

[0448] 实施例 35

[0449] 6-((3-环己基-5-甲基-异噁唑-4-基)甲氧基)-N-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)-烟酰胺

[0450]

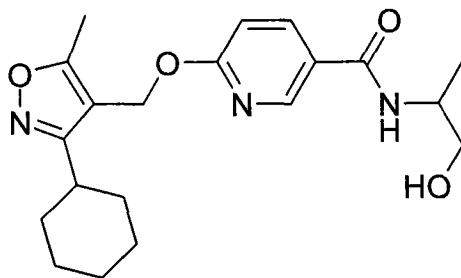


[0451] 根据实施例 31e 所述,用 2-氨基-2-甲基-1-丙醇代替异丙基胺,将 6-(3-环己基-5-甲基-异噁唑-4-基甲氧基)-烟酸甲酯 (708mg, 1.5mmol) 转化为目标化合物 (340mg, 58%), 经色谱纯化 (硅胶, 0-4% 甲醇的二氯甲烷溶液) 后获得, 为白色固体。MS :  $m/e = 388.4[M+H]^+$ 。

[0452] 实施例 36

[0453] 6-((3-环己基-5-甲基-异噁唑-4-基)甲氧基)-N-(2-羟基-1-甲基-乙基)-烟酰胺

[0454]

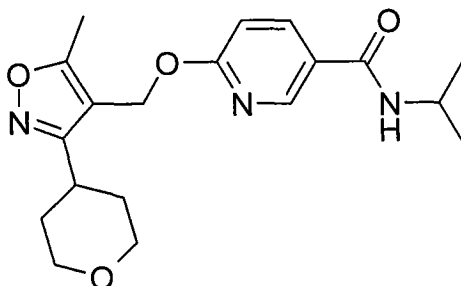


[0455] 于 50℃、氩气环境中,加热 6-(3-环己基-5-甲基-异噁唑-4-基甲氧基)-烟酸甲酯 (500mg, 1.1mmol)、rac-2-氨基-1-丙醇 (95mg, 1.3mmol) 和 TBD (44mg, 0.31mmol) 的混合物 15h。将反应混合物浓缩至硅胶上,经色谱 (硅胶, 0-5% 甲醇的二氯甲烷溶液) 纯化,得到目标化合物 (290mg, 73%), 为白色固体。MS :  $m/e = 374.4[M+H]^+$ 。

[0456] 实施例 37

[0457] N-异丙基-6-[(5-甲基-3-(四氢-吡喃-4-基)-异噁唑-4-基)甲氧基]-烟酰胺

[0458]



[0459] a) 四氢-吡喃-4-甲醛肟

[0460] 向四氢-吡喃-4-甲醛 (36.9g, 259mmol) 和羟胺 (27.2g, 388mmol) 的乙醇 (246mL) 和水 (246mL) 悬浮液中加入乙酸钠 (42.9g, 517mmol), 于 90℃ 加热产生的混合物过夜。冷

却至室温后,蒸发得到的混合物,用乙醚和水萃取,用水、盐水洗涤有机萃取物,经硫酸钠干燥并蒸发,经色谱纯化(硅胶,庚烷:乙酸乙酯=1:1),得到目标化合物(16.8g,50%),为黄色液体。MS:m/e=129.1[M+H]<sup>+</sup>。

[0461] b) 5-甲基-3-(四氢-吡喃-4-基)-异噁唑-4-甲酸乙酯

[0462] 于室温向四氢-吡喃-4-甲醛肟(6.5g,50mmol)的DMF(47mL)溶液中加入N-氯代琥珀酰亚胺(6.95g,50mmol),3h后,用叔-丁基甲基醚(100mL)萃取混合物,然后用2h将有机萃取物滴加至于回流下加热的2-丁炔酸乙酯(61.2mL,52.5mmol)和三乙胺(8.4mL,60mmol)的叔-丁基甲基醚(47mL)溶液中,将产生的混合物加热过夜,然后将反应混合物冷却至室温,用叔-丁基甲基醚萃取,用盐酸水溶液(1N)洗涤。经硫酸钠干燥合并的有机相,过滤并浓缩。经色谱纯化(硅胶,庚烷:乙酸乙酯=100:0-1:1),得到目标化合物(4.2g,35%),为淡黄色固体。MS:m/e=240.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0463] c) [5-甲基-3-(四氢-吡喃-4-基)-异噁唑-4-基]-甲醇

[0464] 于0℃,向5-甲基-3-(四氢-吡喃-4-基)-异噁唑-4-甲酸乙基酯(4.0g,16.7mmol)的THF(55mL)溶液中加入氢化铝锂(349mg,9.0mmol),于室温搅拌产生的混合物18h,小心加入水(0.5mL),随后加入氢氧化钠水溶液(15%,1.0mL)和水(2.2mL)。于室温搅拌产生的悬浮液15min,通过Hyflo®过滤,然后蒸发滤液并经色谱纯化(硅胶,庚烷:乙酸乙酯=100:0-1:1),得到目标化合物(1.1g,34%),为无色胶状物。MS:m/e=198.1[M+H]<sup>+</sup>。

[0465] d) 6-[5-甲基-3-(四氢-吡喃-4-基)-异噁唑-4-基甲氧基]-烟酸甲酯

[0466] 于5℃、氩气环境中,向搅拌的6-羟基-烟酸甲酯(1.67g,10.9mmol)和[5-甲基-3-(四氢-吡喃-4-基)-异噁唑-4-基]-甲醇(2.15g,10.9mmol)的THF(55mL)溶液中加入三苯膦(10.6g,39mmol),然后滴加偶氮二甲酸二异丙酯(40%,6.5mL,14.2mmol),使反应混合物温热至室温2h,然后用叔-丁基甲基醚萃取反应混合物,用HCl水溶液(2N)洗涤,用水洗涤有机萃取物,经硫酸钠干燥,过滤并蒸发,经色谱纯化(硅胶,庚烷:乙酸乙酯=1:0-1:1),得到目标化合物(1.31g,36%),为白色固体。MS:m/e=333.2[M+H]<sup>+</sup>。

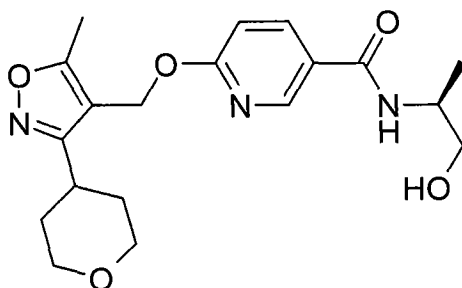
[0467] e) N-异丙基-6-[5-甲基-3-(四氢-吡喃-4-基)-异噁唑-4-基甲氧基]-烟酰胺

[0468] 根据实施例31e所述,用6-[5-甲基-3-(四氢-吡喃-4-基)-异噁唑-4-基甲氧基]-烟酸甲酯(100mg,0.3mol)代替6-(3-环己基-5-甲基-异噁唑-4-基甲氧基)-烟酸甲酯,将其转化为目标化合物(80mg,74%),经色谱纯化(硅胶,30-70%乙酸乙酯的庚烷溶液)后获得,为白色固体。MS:m/e=360.3[M+H]<sup>+</sup>。

[0469] 实施例38

[0470] N-((S)-2-羟基-1-甲基-乙基)-6-[5-甲基-3-(四氢-吡喃-4-基)-异噁唑-4-基]甲氧基]-烟酰胺

[0471]

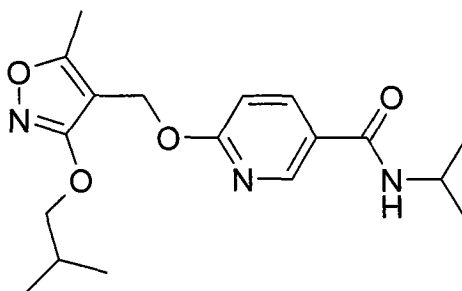


[0472] 于 50°C、氩气环境中,加热 6-[5-甲基-3-(四氢-吡喃-4-基)-异噁唑-4-基甲氧基]-烟酸甲酯 (100mg, 0.3mmol)、S-(+)-2-氨基-1-丙醇 (28.8 μL, 0.36mmol) 和 TBD (12.8mg, 0.09mmol) 的混合物 18h, 将反应混合物浓缩于硅胶上, 然后经色谱纯化 (硅胶, 0-15% 甲醇的乙酸乙酯溶液), 得到目标化合物 (30mg, 27%), 为白色固体。MS :m/e = 374.4[M+H]<sup>+</sup>。

[0473] 实施例 39

[0474] 6-((3-异丁氧基-5-甲基-异噁唑-4-基)甲氧基)-N-异丙基-烟酰胺

[0475]



[0476] a) 3-异丁氧基-5-甲基-异噁唑

[0477] 于室温、氩气环境中向搅拌的 3-羟基-5-甲基异噁唑 (5.0g, 50.5mmol) 的丙酮 (125mL) 溶液中加入 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (13.9g, 101mmol), 于 60°C 加热反应混合物, 30min 后, 用 2min 滴加 1-溴-2-甲基丙烷 (10.4g, 75.7mmol), 16h 后, 冷却反应混合物, 过滤并浓缩。经色谱纯化 (硅胶, 70-100% 乙酸乙酯的庚烷溶液), 得到目标化合物 (700mg, 9%), 为挥发性黄色液体。

[0478] b) 4-碘-3-异丁氧基-5-甲基-异噁唑

[0479] 于室温向搅拌的 3-异丁氧基-5-甲基-异噁唑 (570mg, 3.67mmol) 的 AcOH (15mL) 和水 (18mL) 溶液中加入 ICl (716mg, 4.40mmol), 于 80°C 加热反应混合物, 2h 后, 将反应混合物冷却至室温, 14h 后, 加入亚硫酸钠 (Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>, 1g) 的水 (15mL) 溶液, 用乙酸乙酯 (2×50mL) 萃取反应混合物, 用水 (3×30mL) 和盐水洗涤合并的萃取物, 然后经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。经色谱 (硅胶, 0-10% 乙酸乙酯的庚烷溶液) 纯化, 得到目标化合物 (706mg, 68%), 为无色液体。

[0480] c) 3-异丁氧基-5-甲基-异噁唑-4-甲酸

[0481] 于 -30°C、氩气环境中, 向搅拌的 4-碘-3-异丁氧基-5-甲基-异噁唑 (669mg, 2.38) 的 THF (10mL) 溶液中滴加异丙基溴化镁 (1.49mL 2.0M 的 THF 溶液), 将反应混合物温热至 0°C, 搅拌 1h, 然后加入 1,3,5-三氧杂环己烷 (429mg, 4.76mmol) 的 THF (1mL) 溶液,

使反应混合物温热至 50℃, 1.5h 后, 向反应混合物中再加入 1,3,5-三氧杂环己烷 (860mg, 9.52mmol), 于 70℃ 加热反应混合物, 2h 后, 将混合物冷却至 0℃, 加入固体 CO<sub>2</sub> (~10g), 1h 后, 用水 (15mL) 稀释反应混合物, 用乙醚萃取, 用 HCl (1N, 10mL) 酸化水相。然后滤出沉淀物, 用水 (5mL) 洗涤, 真空 (60℃) 干燥, 得到目标化合物 (152mg, 32%), 为白色固体。MS : m/e = 198.4[M-H]<sup>-</sup>。

[0482] d) (3-异丁氧基-5-甲基-异噁唑-4-基)-甲醇

[0483] 于 -10℃、氩气环境中向搅拌的 3-异丁氧基-5-甲基-异噁唑-4-甲酸 (146mg, 0.73mmol) 和三乙胺 (74mg, 0.73mmol) 的四氢呋喃 (5mL) 溶液中加入氯代甲酸乙酯 (80mg, 1.46mmol)。30min 后, 过滤混合物, 用四氢呋喃 (4mL) 洗涤滤饼, 于 5℃ 将合并的滤液加至硼氢化钠 (69mg, 1.83mmol) 的水 (2mL) 溶液中。2h, 真空浓缩混合物, 用 NaOH (2N, 4mL) 稀释, 然后干燥、过滤并真空浓缩, 得到目标化合物 (111mg, 82%), 为淡黄色油状物。MS : m/e = 186.3[M+H]<sup>+</sup>。

[0484] e) 6-(3-异丁氧基-5-甲基-异噁唑-4-基甲氧基)-烟酸甲酯

[0485] 根据实施例 37d 所述, 用 (3-异丁氧基-5-甲基-异噁唑-4-基)-甲醇 (90mg, 0.49mmol) 代替 [5-甲基-3-(四氢-吡喃-4-基)-异噁唑-4-基]-甲醇, 将其转化为目标化合物 (64mg, 33%), 经色谱纯化 (硅胶, 0-20% 乙酸乙酯的庚烷溶液) 后获得, 为无色胶状物。MS : m/e = 321.3[M+H]<sup>+</sup>。

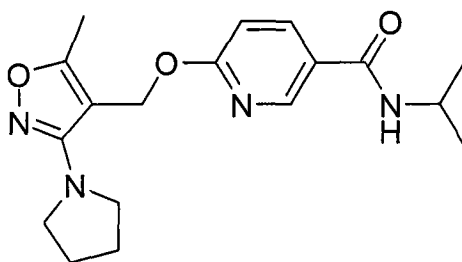
[0486] f) 6-(3-异丁氧基-5-甲基-异噁唑-4-基甲氧基)-N-异丙基-烟酰胺

[0487] 根据实施例 37e 所述, 用 6-(3-异丁氧基-5-甲基-异噁唑-4-基甲氧基)-烟酸甲酯 (62mg, 0.19mmol) 代替 6-[5-甲基-3-(四氢-吡喃-4-基)-异噁唑-4-基甲氧基]-烟酸甲酯, 经色谱纯化 (硅胶, 10-70% 乙酸乙酯的庚烷溶液) 后获得目标化合物 (32mg, 4%), 为白色固体。MS : m/e = 348.5[M+H]<sup>+</sup>。

[0488] 实施例 40

[0489] N-异丙基-6-((5-甲基-3-吡咯烷-1-基-异噁唑-4-基)甲氧基)-烟酰胺

[0490]



[0491] a) 羟基二溴甲醛肟 (carbonimidic dibromide)

[0492] 将乙醛酸 (37.0g, 500mmol) 和羟胺盐酸盐 (35.1g, 500mmol) 的水 (125mL) 溶液搅拌 1h, 然后在冰浴冷却下加入氢氧化钠 (50.93g, 1.27mmol), 再加入磷酸二氢钠 H<sub>2</sub>O (138g, 1mol) 溶液。随后将反应混合物冷却至 10-15℃。用 2h 加入溴 (51.22mL, 1mol)。于室温搅拌得到的反应混合物过夜, 然后用水稀释反应混合物, 用二氯甲烷萃取, 经硫酸钠干燥有机相, 过滤并蒸发, 得到目标化合物 (22.0g, 22%), 为桔色固体, 将其直接用于下一步骤。

[0493] b) 3-溴-5-甲基-异噁唑-4-甲酸乙酯

[0494] 向 2-戊炔酸乙酯 (16.09mL, 138mmol) 的二氯甲烷 (80mL) 溶液中加入碳酸钾 (20.65g, 147.9mmol), 然后加入羟基二溴甲醛肟 (20.0g, 98.6mmol) 的二氯甲烷 (100mL) 溶液。于室温搅拌反应混合物过夜, 然后除去溶剂, 过滤 (硅胶, 二氯甲烷, 然后用乙酸乙酯) 纯化, 得到目标化合物 (26.3g, 88%), 为淡黄色油状物。MS :m/e = 234.0[M]<sup>+</sup>。

[0495] c) 5-甲基-3-吡咯烷-1-基-异噁唑-4-甲酸乙酯

[0496] 于 180℃ 将含有 3-溴-5-甲基-异噁唑-4-甲酸乙基酯 (5.0g, 18.8mmol)、吡咯烷 (13.37g, 188mmol) 和 BEMP (10.53g, 37.6mmol) 的混合物在微波炉中加热 10min。然后用乙酸乙酯萃取混合物, 经硫酸钾干燥, 过滤并蒸发。经色谱 (硅胶, 乙酸乙酯: 甲醇 1: 9-3: 7) 纯化, 得到目标化合物 (1.1g, 21%), 为黄色油状物。MS :m/e = 225.3[M]<sup>+</sup>。

[0497] d) (5-甲基-3-吡咯烷-1-基-异噁唑-4-基)-甲醇

[0498] 根据实施例 1c 所述, 代替 3-丙基-5-甲基-异噁唑-4-甲酸乙酯, 将 5-甲基-3-吡咯烷-1-基-异噁唑-4-甲酸乙基酯 (1.1g, 3.9mmol) 转化为目标化合物 (790mg, 90%), 经色谱纯化 (硅胶, 20-50% 乙酸乙酯的庚烷溶液) 后获得, 为黄色油状物。MS :m/e = 183.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0499] e) 6-(5-甲基-3-吡咯烷-1-基-异噁唑-4-基甲氧基)-烟酸甲酯

[0500] 根据实施例 1d 所述, 代替 (3-丙基-5-甲基-异噁唑-4-基)-甲醇, 将 (5-甲基-3-吡咯烷-1-基-异噁唑-4-基)-甲醇 (790mg, 3.9mmol) 转化为目标化合物 (350mg, 28%), 经色谱纯化 (硅胶, 20-50% 乙酸乙酯的庚烷溶液) 后获得, 为无色油状物。MS :m/e = 318.2[M+H]<sup>+</sup>。

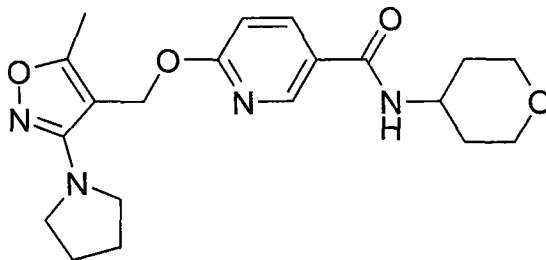
[0501] f) N-异丙基-6-(5-甲基-3-吡咯烷-1-基-异噁唑-4-基甲氧基)-烟酰胺

[0502] 根据实施例 1e 所述, 代替 6-[5-甲基-3-(3,3,3-三氟-丙基)-异噁唑-4-基甲氧基]-烟酸甲酯, 将 6-(5-甲基-3-吡咯烷-1-基-异噁唑-4-基甲氧基)-烟酸甲酯 (100mg, 0.28mmol) 转化为目标化合物 (30mg, 55%), 经色谱纯化 (硅胶, 30-60% 乙酸乙酯的庚烷溶液) 后获得, 为白色固体。MS :m/e = 345.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0503] 实施例 41

[0504] 6-((5-甲基-3-吡咯烷-1-基-异噁唑-4-基)甲氧基)-N-(四氢-吡喃-4-基)-烟酰胺

[0505]



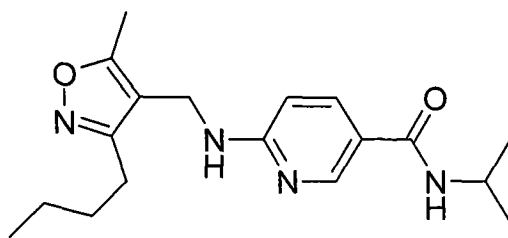
[0506] 根据实施例 40f 所述, 采用 4-氨基四氢吡喃代替异丙基胺, 将 6-(5-甲基-3-吡咯烷-1-基-异噁唑-4-基甲氧基)-烟酸甲酯 (100mg, 0.28mmol) 转化为目标化合物 (30mg, 49%), 经色谱 (硅胶, 40-90% 乙酸乙酯的庚烷溶液) 纯化后获得, 为白色固体。MS :m/e =

387.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0507] 实施例 42

[0508] 6-[(3-丁基-5-甲基-异噁唑-4-基)甲基]-氨基]-N-异丙基-烟酰胺

[0509]



[0510] a) 3-丁基-4-氯代甲基-5-甲基-异噁唑

[0511] 于 0℃下,向 (3-丁基-5-甲基-异噁唑-4-基)-甲醇 (1.00g, 5.9mmol) 的二氯甲烷 (10mL) 溶液中滴加亚硫酸氯 (1.41g, 11.8mmol), 1h 后,蒸发反应混合物,得到目标化合物 (980mg, 88%), 为淡棕色液体, MS :m/e = 208.1[M+H]<sup>+</sup>。

[0512] b) 2-(3-丁基-5-甲基-异噁唑-4-基甲基)-异吲哚-1,3-二酮

[0513] 将邻苯二甲酰亚胺钾悬浮于 DMF (35mL) 中,加热反应混合物至 90℃。加入 3-丁基-4-氯代甲基-5-甲基-异噁唑 (970mg, 5.2mmol) 的 DMF (25mL) 溶液。45min 后,冷却反应混合物,蒸发,用水稀释获得的残留物,然后用乙醚萃取。干燥合并的有机萃取物,过滤并浓缩,然后经色谱纯化 (硅胶, 0-50% 乙酸乙酯的庚烷溶液), 得到目标化合物 (1.21g, 78%), 为灰白色固体, 将其直接用于下一步骤。

[0514] c) C-(3-丁基-5-甲基-异噁唑-4-基)-甲基胺

[0515] 将 2-(3-丁基-5-甲基-异噁唑-4-基甲基)-异吲哚-1,3-二酮 (1.20g, 4.0mmol) 溶于 MeOH (20mL) 中, 然后加入胍水合物 (1.51g, 30.1mmol), 于 55℃ 加热反应混合物, 2h 后, 冷却反应混合物并过滤。蒸发滤液, 然后经色谱纯化 (硅胶, 2-10% 甲醇的二氯甲烷溶液), 得到目标化合物 (550mg, 81%), 为黄色液体。MS :m/e = 348.5[M+H]<sup>+</sup>。

[0516] d) 6-[(3-丁基-5-甲基-异噁唑-4-基甲基)-氨基]-烟酸甲酯

[0517] 将 C-(3-丁基-5-甲基-异噁唑-4-基)-甲基胺 (320mg, 1.90mmol) 溶于 DMSO (3mL) 中, 加入 6-氯代烟酸甲酯 (326mg, 1.90mmol) 和 N,N-二异丙基乙基胺 (492mg, 3.80mmol), 于 160℃、微波照射下加热反应混合物 1h。将反应混合物倾至冰-水中, 用乙酸乙酯萃取。干燥合并的有机萃取物, 过滤并浓缩, 然后经色谱纯化 (硅胶, 0-50% 乙酸乙酯的庚烷溶液), 得到目标化合物 (280mg, 49%), 为白色固体。MS :m/e = 348.5[M+H]<sup>+</sup>。

[0518] e) 6-[(3-丁基-5-甲基-异噁唑-4-基甲基)-氨基]-N-异丙基-烟酰胺

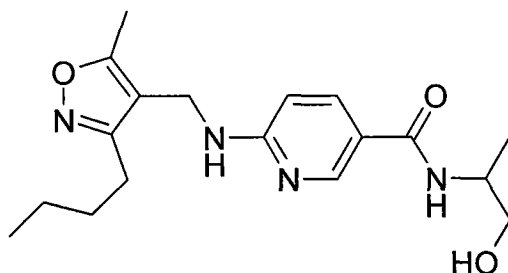
[0519] 根据实施例 5d 所述, 代替 6-(3-丁基-5-甲基-异噁唑-4-基甲氧基)-烟酸甲酯, 将 6-[(3-丁基-5-甲基-异噁唑-4-基甲基)-氨基]-烟酸甲酯 (90mg, 0.3mmol) 转化为目标化合物 (69mg, 70%), 经色谱纯化 (硅胶, 0-7% 甲醇的二氯甲烷溶液) 后获得, 为白色泡沫状物。MS :m/e = 331.4[M+H]<sup>+</sup>。

[0520] 实施例 43

[0521] 6-[(3-丁基-5-甲基-异噁唑-4-基)甲基]-氨基]-N-(2-羟基-1-甲基-乙

基)-烟酰胺

[0522]

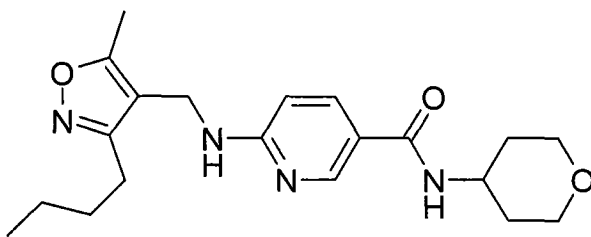


[0523] 于 50℃、氩气环境中加热 6-[(3-丁基-5-甲基-异噁唑-4-基甲基)-氨基]-烟酸甲酯 (90mg, 0.3mmol)、rac-2-氨基-1-丙醇 (27mg, 0.36mmol) 和 TBD (12mg, 0.09mmol) 的混合物, 将反应混合物浓缩至硅胶上, 然后经色谱纯化 (硅胶, 0-7% 甲醇的乙酸乙酯溶液), 得到目标化合物 (55mg, 54%), 为无色油状物。MS :m/e = 347.3[M+H]<sup>+</sup>。

[0524] 实施例 44

[0525] 6-(((3-丁基-5-甲基-异噁唑-4-基)甲基)-氨基)-N-(四氢-吡喃-4-基)-烟酰胺

[0526]



[0527] a) 6-[(3-丁基-5-甲基-异噁唑-4-基甲基)-氨基]-烟酸

[0528] 向 6-[(3-丁基-5-甲基-异噁唑-4-基甲基)-氨基]-烟酸甲酯 (1.09g, 4.0mmol) 的 THF (11mL) 悬浮液中加入氢氧化锂单水合物 (302mg, 7.0mmol) 的水 (11mL) 和甲醇 (11mL) 溶液。于室温搅拌得到的混合物过夜, 用 HCl (1N) 将混合物酸化至 pH 4, 用乙醚稀释得到的混合物, 除去水相, 用己烷-乙醚研磨有机相, 得到目标化合物 (910mg, 87%), 为白色固体。MS :m/e = 288.4[M-H]<sup>-</sup>。

[0529] b) 6-[(3-丁基-5-甲基-异噁唑-4-基甲基)-氨基]-N-(四氢-吡喃-4-基)-烟酰胺

[0530] 根据实施例 19b 所述, 用 4-氨基四氢吡喃代替 rac-2,2,2-三氟-1-(甲基)乙基胺, 代替 6-(3-丁基-5-甲基-异噁唑-4-基甲氧基)-烟酸, 将 6-[(3-丁基-5-甲基-异噁唑-4-基甲基)-氨基]-烟酸 (70mg, 0.24mmol) 转化为目标化合物 (77mg, 86%), 经色谱纯化 (硅胶, 庚烷: 乙酸乙酯 = 1 : 0-2 : 1) 后获得, 为灰白色泡沫状物。MS :m/e = 373.3[M+H]<sup>+</sup>。