



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102395583 B

(45) 授权公告日 2015. 04. 01

(21) 申请号 201080016615. 3

(22) 申请日 2010. 04. 27

(30) 优先权数据

09159150. 3 2009. 04. 30 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2011. 10. 13

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2010/055591 2010. 04. 27

(87) PCT国际申请的公布数据

W02010/125042 EN 2010. 11. 04

(73) 专利权人 弗·哈夫曼-拉罗切有限公司

地址 瑞士巴塞尔

(72) 发明人 R·雅各布-劳特恩 M·C·卢卡斯

A·托马斯

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 隋晓平 黄革生

(51) Int. Cl.

C07D 413/12(2006. 01)

C07D 413/14(2006. 01)

A61K 31/4427(2006. 01)

A61P 25/14(2006. 01)

A61P 25/16(2006. 01)

A61P 25/18(2006. 01)

A61P 25/28(2006. 01)

(56) 对比文件

WO 2009071476 A1, 2009. 06. 11,

CN 101263139 A, 2008. 09. 10,

审查员 何梅孜

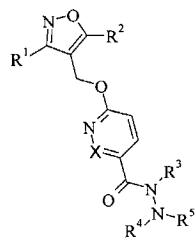
权利要求书3页 说明书22页

(54) 发明名称

异噁唑衍生物

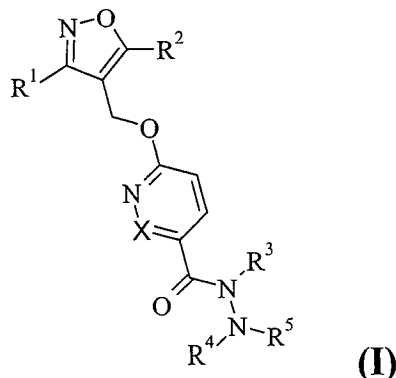
(57) 摘要

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、R¹、R²、R³、R⁴ 和 R⁵ 与本文中定义相同。本发明的活性化合物对 GABA A α 5 受体具有亲和性和选择性。另外, 本发明还涉及式 (I) 的活性化合物的生产、含有这些化合物的药用组合物以及它们作为药物的用途。



(I)

1. 式 (I) 的化合物及其药学上可接受的盐：



其中：

X 为 CH 或 N；

R¹ 为正丁基、苯基或 5-氟-吡啶-2-基；

R² 为 C₁₋₇ 烷基；

R³ 为氢；

R⁴, R⁵ 相互独立选自：氢、C₁₋₇ 烷基和 SO₂-C₁₋₇ 烷基，

或者其中 R⁴ 和 R⁵ 与它们所连接的氮原子一起形成杂环基，其中所述“杂环基”，是指含有 1 个或 2 个选自 N、O 或 S 的环杂原子的 4-6 元杂环基，所述 S 可任选被两个氧代基团取代，

条件是不包括 6-(5-甲基-3-苯基-异噁唑-4-基甲氧基)-烟酸酰胺。

2. 权利要求 1 的化合物，其中 X 为 CH。

3. 权利要求 1 的化合物，其中 R¹ 为苯基或 5-氟-吡啶-2-基。

4. 权利要求 1-3 中任一项的化合物，其中 R² 为甲基。

5. 权利要求 1-3 中任一项的化合物，其中 R⁴ 和 R⁵ 相互独立选自：氢、C₁₋₇ 烷基和 SO₂-C₁₋₇ 烷基。

6. 权利要求 1-3 中任一项的化合物，其中 R⁴ 和 R⁵ 相互独立选自：氢、甲基和 SO₂-甲基。

7. 权利要求 1-3 中任一项的化合物，其中 R⁴ 为氢且 R⁵ 为 SO₂-甲基。

8. 权利要求 1-3 中任一项的化合物，其中 R⁴ 和 R⁵ 相同为氢或甲基。

9. 权利要求 1-3 中任一项的化合物，其中 R⁴ 和 R⁵ 与它们所连接的氮原子一起形成杂环基，其中所述“杂环基”是指含有 1 个或 2 个选自 N、O 或 S 的环杂原子的 4-6 元杂环基，所述 S 可任选被两个氧代基团取代。

10. 权利要求 1-3 中任一项的化合物，其中 R⁴ 和 R⁵ 与它们所连接的氮原子一起形成杂环基，选自吗啉-4-基、哌啶-1-基、吡咯烷-1-基和 1,1-二氧化-硫代吗啉-4-基。

11. 权利要求 1-3 中任一项的化合物，其中 R⁴ 和 R⁵ 与它们所连接的氮原子一起形成杂环基，选自吗啉-4-基、吡咯烷-1-基和 1,1-二氧化-硫代吗啉-4-基。

12. 权利要求 1-3 中任一项的化合物，选自下列化合物：

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

6-((5-甲基-3-苯基-异噁唑-4-基)-甲氧基)-N-哌啶-1-基-烟酰胺，

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

N-(1,1-二氧化-1,6-硫代吗啉-4-基)-6-((5-甲基-3-苯基-异噁唑-4-基)-甲氧基)-烟酰胺,

6-((5-甲基-3-苯基-异噁唑-4-基)-甲氧基)-烟酸 N'-(甲基磺酰基)-酰肼,

6-[(3-(5-氟-吡啶-2-基)-5-甲基-异噁唑-4-基)-甲氧基]-N-吗啉-4-基-烟酰胺,

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

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

6-((3-丁基-5-甲基-异噁唑-4-基)-甲氧基)-烟酸 2,2-二甲基-酰肼, 和

6-((5-甲基-3-苯基-异噁唑-4-基)-甲氧基)-哒嗪-3-甲酸吗啉-4-基酰胺,

及其药学上可接受的盐。

13. 权利要求 1-3 中任一项的化合物, 选自下列化合物:

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

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

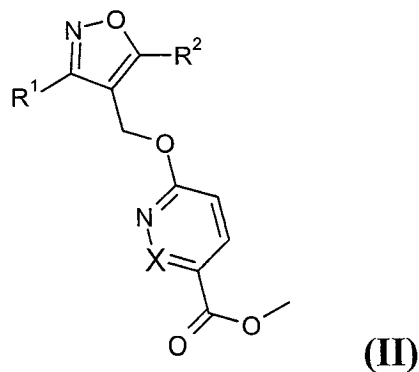
N-(1,1-二氧化-1,6-硫代吗啉-4-基)-6-((5-甲基-3-苯基-异噁唑-4-基)-甲氧基)-烟酰胺, 和

6-[(3-(5-氟-吡啶-2-基)-5-甲基-异噁唑-4-基)-甲氧基]-N-吗啉-4-基-烟酰胺,

及其药学上可接受的盐。

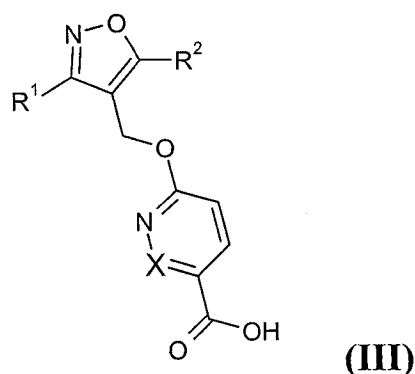
14. 制备权利要求 1 的式 (I) 化合物的方法, 该方法包括:

a) 使式 (II) 的化合物:



与 $\text{HNR}^3\text{NR}^4\text{R}^5$ 反应, 或者

b) 使式 (III) 的化合物:



与 $\text{HNR}^3\text{NR}^4\text{R}^5$ 反应,或者

c) 将式 (II) 的化合物皂化为式 (III) 化合物,随后与 $\text{HNR}^3\text{NR}^4\text{R}^5$ 反应,

其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 X 如权利要求 1 所定义。

15. 药用组合物,该药用组合物含有权利要求 1-13 中任一项的化合物和可药用载体。

16. 权利要求 1-13 中任一项的化合物在制备为 GABA $\text{A}\alpha 5$ 反相激动剂的药物中的用途。

17. 权利要求 1-13 中任一项的化合物在制备治疗或预防下列疾病的药物中的用途:急性和/或慢性的神经疾病、认知疾病、昼夜节律障碍、运动障碍、心境障碍、精神病,或者在制备认知改善剂中的用途。

18. 权利要求 17 的用途,其中所述认知疾病为认知不足、阿尔茨海默氏病、记忆障碍、AIDS 引起的痴呆、注意缺陷、多梗塞性痴呆或唐氏综合征。

19. 权利要求 18 的用途,其中所述注意缺陷是注意缺陷多动障碍。

20. 权利要求 17 的用途,其中所述昼夜节律障碍为睡眠失调。

21. 权利要求 17 的用途,其中所述运动障碍为帕金森氏病、下肢不宁综合征或肌萎缩侧索硬化症。

22. 权利要求 17 的用途,其中所述急性和/或慢性的神经疾病为急性应激障碍、神经源性疼痛、中风、神经纤维瘤病 I 型或神经精神病症状。

23. 权利要求 17 的用途,其中所述精神病为精神病性障碍或精神分裂症。

24. 权利要求 23 的用途,其中所述精神分裂症为与精神分裂症有关的阳性、阴性和/或认知症状、焦虑症、躁郁症、惊恐障碍、妄想性疾病、强迫症或抑郁。

25. 权利要求 24 的用途,其中所述焦虑症为广泛性焦虑症。

26. 权利要求 23 的用途,其中所述精神病性障碍为物质诱导的精神障碍。

27. 权利要求 26 的用途,其中所述物质诱导的精神障碍为药物成瘾。

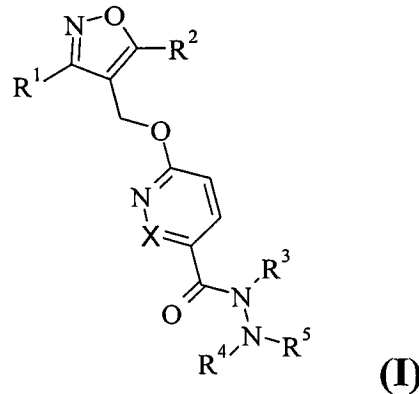
28. 权利要求 17 的用途,其中所述心境障碍为孤独症、躁郁症或抑郁。

异噁唑衍生物

[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、R¹、R²、R³、R⁴ 和 R⁵ 与下文和权利要求中定义相同。

[0005] 主要的抑制性神经递质 γ -氨基丁酸 (GABA) 的受体被分为两大类:(1)GABA A 受体,该受体是配体门控性离子通道超家族的成员;和(2)GABAB受体,该受体是G蛋白连接的受体家族的成员。GABA A 受体复合物是一种膜结合的杂五聚体蛋白聚合物,其主要由 α 、 β 和 γ 亚单位组成。

[0006] 目前已经克隆并测序了 GABA A 受体的总共 21 个亚单位。构建与得自哺乳动物脑细胞的天然 GABA A 受体在生物化学、电生理学和药理学功能上最为接近的重组 GABA A 受体需要三种类型的亚单位 (α 、 β 和 γ)。已有很有力的证据表明苯并二氮杂卓结合位点位于 α 和 γ 亚单位之间。在重组 GABA A 受体中, $\alpha 1 \beta 2 \gamma 2$ 模拟典型的 I 型 BzR 亚型的许多效应,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 中提出,苯并二氮杂卓受体反相激动剂 β -CCM 可以增强在 Morris 水迷宫中的空间学习能力。但是, β -CCM 和其它常规的苯并二氮杂卓受体反相激动剂是促惊厥剂或惊厥剂,从而妨碍了它们作为认知改善剂在人类中的应用。此外,这些化合物在 GABA A 受体亚单位之间没有选择性,而对 GABA A $\alpha 1$ 和 / 或 $\alpha 2$ 和 / 或 $\alpha 3$ 受体结合位点相对没有活性的 GABA A $\alpha 5$ 受体的部分或完全反相激动剂则可以作为药物用来增强认知而没有或具有减弱的促惊厥活性。也可以使用在 GABA A $\alpha 1$ 和 / 或 $\alpha 2$ 和 / 或 $\alpha 3$ 受体结合位点有活性但对包含 $\alpha 5$ 的亚单位选择性地起作用的 GABA A $\alpha 5$ 反相激动剂。但是,优选对 GABA A $\alpha 5$ 亚单位具有选择性并且在 GABA A $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 和 $\alpha 3$ 受体结合位点相对没有活性的 GABA A $\alpha 5$ 反相激动剂。

[0008] 公开的文献确立了 GABA A $\alpha 5$ 亚单位与中枢神经系统各种疾病的治疗有关,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] 本发明的目的是式 (I) 化合物及其可药用盐和酯、上述化合物的制备、含有它们的药物及其生产方法以及上述化合物用于治疗或预防与 GABA A α 5 受体有关的疾病的用途。本发明的化合物优选为 GABA A α 5 反相激动剂。

[0010] 本发明的化合物及其药学上可接受的盐和酯单独或者与其他药物一起用作认知改善剂, 或治疗或预防急性和 / 或慢性的神经疾病、认知疾病、阿尔茨海默氏病、记忆障碍、精神分裂症、与精神分裂症有关的阳性、阴性和 / 或认知症状、躁郁症、孤独症、唐氏综合征、神经纤维瘤病 I 型、睡眠失调、日夜节律障碍、肌萎缩侧索硬化症 (ALS)、AIDS 引起的痴呆、精神病性障碍、物质诱导的精神障碍、焦虑症、广泛性焦虑症、惊恐障碍、妄想性疾病、强迫症、急性应激障碍、药物成瘾、运动障碍、帕金森氏病、下肢不宁综合征、认知不足、多梗塞性痴呆、心境障碍、抑郁、神经精神病症状、精神病、注意缺陷多动障碍、神经源性疼痛、中风和注意缺陷。

[0011] 除特别指明外, 下列定义用于说明和定义在本文中用于描述本发明时使用的各种术语的意义和范围。

[0012] 无论是单独出现还是组合出现, 一般术语的下列定义均适用。

[0013] 本申请中使用的命名规则是基于 AutoNom™ 2000, 用于产生 IUPAC 系统命名的 Beilstein Institute 计算机化的系统。在本文中给出的化学结构是采用 ISIS™/Draw 版本 2.5 得到的。在本文中给出的结构中的碳、氧、硫或氮原子上出现的任何开放价键表明存在氢原子。

[0014] 除特别说明外, 术语“取代的”是指指定的基团或部分可以具有 1、2、3、4、5 或 6 个取代基。当基团上可以具有多个取代基并且给出了多种可能的取代基时, 所述取代基独立选择, 不必是相同的。术语“未取代的”是指指定的基团上不具有取代基。术语“任选取代的”是指指定的基团是未取代的或者是被一个或多个独立选自可能的取代基的取代基所取代的。当指明取代基的数目时, 术语“一个或多个”是指一个取代至取代的最多可能的数目, 即取代一个氢至所有的氢均被取代基取代。除特别指明外, 优选 1、2、3、4 或 5 个取代基。

[0015] 术语“卤素”是指氟、氯、溴和碘, 优选氟。

[0016] 本文所用的术语“低级烷基”是指含有 1-7 个碳原子的直链或支链烷基, 例如甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基以及下文中特别示例的那些基团。特别优选的“低级烷基”为甲基和正丁基。

[0017] 术语“低级-烷氧基”指基团 -OR, 其中 R 为如上文所定义的低级-烷基。

[0018] 术语“环烷基”是指具有 3-7 个环碳原子、优选 3-6 个碳原子的单价饱和的环状烷基, 例如环丙基、环丁基、环戊基或环己基, 以及下文中特别示例的那些基团。

[0019] 术语“杂环基”是指含有 1 个、2 个或 3 个选自 N、O 或 S 的环杂原子的单价 3-7 元饱和或部分不饱和的单环环。优选 1 个或 2 个环杂原子。优选含有 1 个或 2 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、氮杂环丁烷基、噻唑烷基、**噁**唑烷基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、1,1-二氧代-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、以及下文中特别示例的那些基团。优选的杂环基为吗啉-4-基、哌啶-1-基、吡咯烷-1-基、硫代吗啉-4-基和

1,1-二氧代-硫代吗啉-4-基,特别优选的杂环基为吗啉-4-基、吡咯烷-1-基和1,1-二氧代-硫代吗啉-4-基。

[0020] 术语“芳基”是指含有6-14个、优选6-10碳原子并具有至少一个芳环或其中至少一个环为芳环的多稠合环的单价芳族碳环环系。芳基的示例为苯基、萘基、联苯基或茚满基,以及下文中特别示例的那些基团。优选的芳基为苯基,芳基也可以被取代,如下文和权利要求中所定义。

[0021] 术语“杂芳基”是指含有1个、2个或3个选自氮、氧和/或硫的原子的芳族5-6元单环或9-10元双环,例如呋喃基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、噁吩基、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、吡啶基、吡唑基、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,以及下文中特别示例的那些基团。杂芳基也可以为取代的,如下文和权利要求中所定义。优选的杂芳基为5-氟-吡啶-2-基。

[0022] 术语“被卤素取代的低级-烷基”是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 CFH_2 、 CF_2H 、 CF_3 、 CF_3CH_2 、 $\text{CF}_3(\text{CH}_2)_2$ 、 $(\text{CF}_3)_2\text{CH}$ 或 $\text{CF}_2\text{H}-\text{CF}_2$,以及下文中特别示例的那些基团。

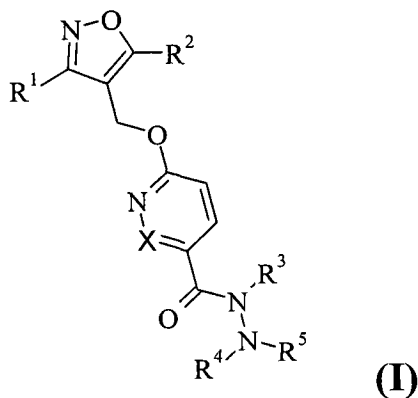
[0023] 术语“被羟基取代的低级-烷基”是指其中至少一个烷基中的氢原子被羟基取代的如上文所定义的低级-烷基。被羟基取代的低级-烷基的示例包括但不限于被一或多个羟基、特别是一个、两个或三个羟基、优选一个或两个羟基取代的甲基、乙基、丙基、异丙基、异丁基、仲-丁基、叔-丁基、戊基或n-己基。

[0024] 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)化合物与生理学上相容的无机酸或有机酸形成的盐,无机酸为例如盐酸、硫酸、亚硫酸或磷酸;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”是指此类盐。含有酸性基团例如 COOH 的式(I)化合物还可以与碱形成盐。此类盐的示例为碱金属、碱土金属和铵盐,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。

[0025] 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-烷基酯是适当的酯的示例。优选甲基、乙基、丙基、丁基和苄基酯。术语“药学上可接受的酯”还包括式(I)化合物的衍生物,其中羟基被无机或有机酸转化为相应的酯,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、甲磺酸、p-甲苯磺酸等,这些酸对生物体是无毒的。

[0026] 详细而言,本发明涉及通式(I)化合物及其药学上可接受的盐和酯:

[0027]



[0028] 其中

[0029] X 为 CR⁶ 或 N, 其中 R⁶ 为氢或低级 - 烷基 ;

[0030] R¹ 为低级 - 烷基、芳基或杂芳基,

[0031] 其中低级 - 烷基可任选被 1-4 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] 并且其中芳基和杂芳基可任选被 1-4 个独立选自下列基团的取代基取代 : 卤素、氰基、低级 - 烷基、被卤素取代的低级 - 烷基、被羟基取代的低级 - 烷基、低级 - 烷基 - C(O)OH、低级 - 烷基 - C(O)O - 低级 - 烷基、低级 - 烷基 - CO - NH₂、低级 - 烷基 - CO - N(H, 低级 - 烷基)、低级 - 烷基 - CO - N(低级 - 烷基)₂、低级 - 烷基 - NH₂、低级 - 烷基 - N(H, 低级 - 烷基)、低级 - 烷基 - N(低级 - 烷基)₂、低级 - 烷氧基 - 低级 - 烷基、CO - 低级 - 烷基、COOH、COO - 低级 - 烷基、CONH₂、CON(H, 低级 - 烷基)、CON(低级 - 烷基)₂、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、NH₂、N(H, 低级 - 烷基)、N(低级 - 烷基)₂、羟基、低级 - 烷氧基、苯基氧基、SO₂ - 低级 - 烷基、SO₂ - NH₂、SO₂ - N(H, 低级 - 烷基) 和 SO₂ - N(低级 - 烷基)₂ ;

[0033] R² 为氢或低级 - 烷基, 该烷基可任选被 1-4 个独立选自下列基团的取代基取代 : 卤素、氰基、低级 - 烷基和低级 - 烷氧基 ;

[0034] R³ 为氢或低级 - 烷基, 该烷基可任选被 1-4 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 ;

[0035] R⁴, R⁵ 相互独立选自 : 氢、低级 - 烷基、SO₂ - 低级 - 烷基、环烷基和杂环基, 任选被 1-4 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,

[0036] 或者其中 R⁴ 和 R⁵ 与它们所连接的氮原子一起形成杂环基, 该杂环基任选被 1-4 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。

[0037] 优选单独的式 (I) 化合物, 优选单独的式 (I) 化合物的药学上可接受的盐, 优选单独的式 (I) 化合物的药学上可接受的酯, 特别优选式 (I) 化合物。

[0038] 式 (I) 化合物可以具有一或多个不对称碳原子, 并可以以光学纯对映异构体、对映异构体混合物 (例如, 外消旋体)、光学纯非对映异构体、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外消旋体混合物形式存在。例如通过拆分外消旋体、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) 可以获得光学活性形式。本发明包括所有这些形式。

[0039] 另外, 可以理解, 本文中关于具体取代基 R¹-R⁵ 的每一个实施方案可以同本文中另一个关于取代基 R¹-R⁵ 的实施方案组合。

[0040] 在某些实施方案中, 本发明涉及通式 (I) 化合物, 其中

[0041] X 为 CH 或 N；

[0042] R¹ 为低级 - 烷基、芳基或杂芳基，

[0043] 其中低级 - 烷基可任选被 1-4 个独立选自下列的取代基取代：卤素、氰基、羟基和低级 - 烷氧基，

[0044] 并且其中芳基和杂芳基可任选被 1-4 个独立选自下列基团的取代基取代：卤素、氰基、低级 - 烷基、被卤素取代的低级 - 烷基、被羟基取代的低级 - 烷基、低级 - 烷基 - C(O)OH、低级 - 烷基 - C(O)O - 低级 - 烷基、低级 - 烷基 - CO - NH₂、低级 - 烷基 - CO - N(H, 低级 - 烷基)、低级 - 烷基 - CO - N(低级 - 烷基)₂、低级 - 烷基 - NH₂、低级 - 烷基 - N(H, 低级 - 烷基)、低级 - 烷基 - N(低级 - 烷基)₂、低级 - 烷氧基 - 低级 - 烷基、CO - 低级 - 烷基、COOH、COO - 低级 - 烷基、CONH₂、CON(H, 低级 - 烷基)、CON(低级 - 烷基)₂、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、NH₂、N(H, 低级 - 烷基)、N(低级 - 烷基)₂、羟基、低级 - 烷氧基、苯基氧基、SO₂ - 低级 - 烷基、SO₂ - NH₂、SO₂ - N(H, 低级 - 烷基) 和 SO₂ - N(低级 - 烷基)₂；

[0045] R² 为氢或低级 - 烷基，该烷基可任选被 1-4 个独立选自下列基团的取代基取代：卤素、氰基、低级 - 烷基和低级 - 烷氧基；

[0046] R³ 为氢或低级 - 烷基，该烷基可任选被 1-4 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；

[0047] R⁴, R⁵ 相互独立选自：氢、低级 - 烷基、SO₂ - 低级 - 烷基、环烷基和杂环基，任选被 1-4 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，

[0048] 或者其中 R⁴ 和 R⁵ 与它们所连接的氮原子一起形成杂环基，任选被 1-4 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；

[0049] 及其药学上可接受的盐和酯。

[0050] 在式 (I) 化合物的某些实施方案中，X 为 CH 或 N，优选 CH。

[0051] 在式 (I) 化合物的某些实施方案中，R¹ 优选为被卤素取代的低级 - 烷基、芳基或杂芳基。更优选如下的本发明化合物，其中 R¹ 为 n- 丁基、苯基或 5- 氟 - 吡啶 -2- 基。最优选这样的化合物，其中 R¹ 为苯基或 5- 氟 - 吡啶 -2- 基。

[0052] 在式 (I) 化合物的某些实施方案中，R² 为低级 - 烷基，优选如下的本发明化合物，其中 R² 为甲基。

[0053] 在式 (I) 化合物的某些实施方案中，R³ 为氢或低级 - 烷基。优选如下的本发明化合物，其中 R³ 为氢。

[0054] 在式 (I) 化合物的某些实施方案中，R⁴ 和 R⁵ 相互独立选自：氢、低级 - 烷基和 SO₂ - 低级 - 烷基。优选如下的本发明化合物，其中 R⁴ 和 R⁵ 相互独立选自：氢、甲基和 SO₂ - 甲基。更优选其中 R⁴ 为氢且 R⁵ 为 SO₂ - 甲基的化合物。更优选的实施方案为其中 R⁴ 和 R⁵ 相同并均为氢或甲基的化合物。

[0055] 在式 (I) 化合物的某些实施方案中，R⁴ 和 R⁵ 与它们所连接的氮原子一起形成杂环基。优选如下的本发明化合物，其中 R⁴ 和 R⁵ 与它们所连接的氮原子一起形成杂环基，选自吗啉 -4- 基、哌啶 -1- 基、吡咯烷 -1- 基和 1,1- 二氧化 - 硫代吗啉 -4- 基。更优选这样的化合物，其中 R⁴ 和 R⁵ 与它们所连接的氮原子一起形成杂环基，选自吗啉 -4- 基、吡咯烷 -1- 基和 1,1- 二氧化 - 硫代吗啉 -4- 基。

[0056] 具体而言，优选的化合物为实施例中所述的为单独化合物的式 (I) 化合物及其药

学上可接受的盐和药学上可接受的酯。而且,在下文的具体实例中出现的取代基单独构成本发明独立的优选实施方案。

[0057] 本发明特别优选的式 (I) 化合物选自下列化合物:

[0058] 6-((5-甲基-3-苯基-异噁唑-4-基)-甲氧基)-烟酸酰肼,

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

[0060] 6-((5-甲基-3-苯基-异噁唑-4-基)-甲氧基)-N-哌啶-1-基-烟酰胺,

[0061] 6-((5-甲基-3-苯基-异噁唑-4-基)-甲氧基)-N-吡咯烷-1-基-烟酰胺,

[0062] N-(1,1-二氧化-1,6-硫代吗啉-4-基)-6-((5-甲基-3-苯基-异噁唑-4-基)-甲氧基)-烟酰胺,

[0063] 6-((5-甲基-3-苯基-异噁唑-4-基)-甲氧基)-烟酸N'-(甲基磺酰基)-酰肼,

[0064] 6-[(3-(5-氟-吡啶-2-基)-5-甲基-异噁唑-4-基)-甲氧基]-N-吗啉-4-基-烟酰胺,

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

[0066] 6-((3-丁基-5-甲基-异噁唑-4-基)-甲氧基)-N-吡咯烷-1-基-烟酰胺,

[0067] 6-((3-丁基-5-甲基-异噁唑-4-基)-甲氧基)-烟酸2,2-二甲基-酰肼,和

[0068] 6-((5-甲基-3-苯基-异噁唑-4-基)-甲氧基)-哒嗪-3-甲酸吗啉-4-基酰胺,

[0069] 及其药学上可接受的盐和酯。

[0070] 本发明更优选的式 (I) 化合物选自下列化合物:

[0071] 6-((5-甲基-3-苯基-异噁唑-4-基)-甲氧基)-N-吗啉-4-基-烟酰胺,

[0072] 6-((5-甲基-3-苯基-异噁唑-4-基)-甲氧基)-N-吡咯烷-1-基-烟酰胺,

[0073] N-(1,1-二氧化-1,6-硫代吗啉-4-基)-6-((5-甲基-3-苯基-异噁唑-4-基)-甲氧基)-烟酰胺,和

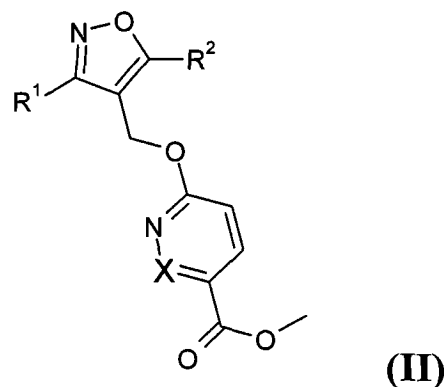
[0074] 6-[(3-(5-氟-吡啶-2-基)-5-甲基-异噁唑-4-基)-甲氧基]-N-吗啉-4-基-烟酰胺,

[0075] 及其药学上可接受的盐和酯。

[0076] 本发明还涉及生产上文定义的式 (I) 化合物的方法,该方法包括:

[0077] a) 使式 (II) 的化合物:

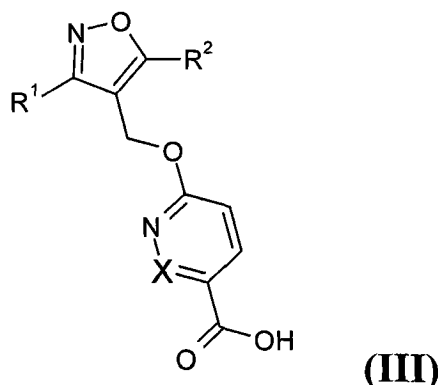
[0078]



[0079] 与 $\text{HNR}^3\text{NR}^4\text{R}^5$ 反应, 或者

[0080] b) 使式 (III) 的化合物:

[0081]



[0082] 与 $\text{HNR}^3\text{NR}^4\text{R}^5$ 反应, 或者

[0083] c) 将式 (II) 的化合物皂化为式 (III) 化合物, 随后与 $\text{HNR}^3\text{NR}^4\text{R}^5$ 反应,

[0084] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 X 如上文所定义。

[0085] 式 (II) 化合物与 $\text{HNR}^3\text{NR}^4\text{R}^5$ 反应得到式 (I) 化合物的反应可以在实例中所述的条件下或者在本领域技术人员已知的条件下进行。例如, 所述反应可以在三甲基铝存在下、在适当的溶剂 (如二氧六环) 中、在升高的温度 (如 85-95°C) 下进行。

[0086] 式 (III) 化合物与 $\text{HNR}^3\text{NR}^4\text{R}^5$ 反应得到式 (I) 化合物的反应可以在实例中所述的条件下或者在本领域技术人员已知的条件下进行。例如, 所述反应可以在 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、在升高的温度 (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、于室温下进行。

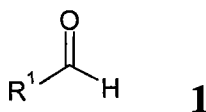
[0087] 式 (II) 化合物皂化为式 (III) 化合物的反应可以在实例中所述的条件下或者在本领域技术人员已知的条件下进行。例如, 所述反应可以在氢氧化钠存在下、在适当的溶剂 (如水) 中、在室温下进行。或者, 所述反应可以在氢氧化锂存在下、在适当的溶剂 (如四氢呋喃或水) 中、在室温下进行。

[0088] 本发明还涉及如上所述的式 (I) 化合物, 是通过如上所述的方法制备的。

[0089] 本发明的式 (I) 化合物及其药学上可接受的盐可以通过下列方法制备, 该方法包括下列步骤:

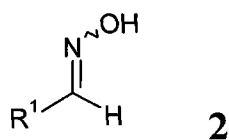
[0090] a) 使式 1 化合物:

[0091]



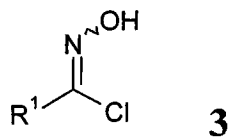
[0092] 与羟基胺盐酸盐在适当的溶剂 (例如乙醇和水) 中、在碱 (如氢氧化钠水溶液) 存在下反应, 得到式 2 化合物:

[0093]



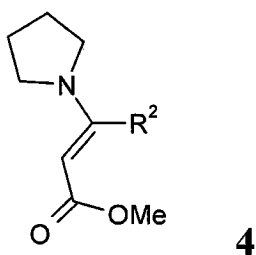
[0094] b) 然后使式 2 化合物与氯化剂 (例如 N-氯代琥珀酰亚胺)、在适当的溶剂 (例如 DMF) 中反应, 得到式 3 化合物:

[0095]



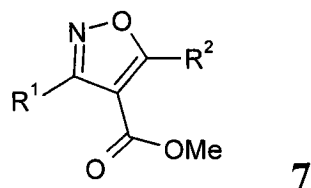
[0096] c) 并且, 然后或者使式 3 化合物与式 4 化合物在适当的碱 (例如三乙胺) 存在下、在适当的溶剂 (例如氯仿) 中反应:

[0097]



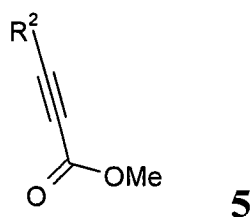
[0098] 得到式 7 化合物:

[0099]



[0100] d) 或者使式 3 化合物与式 5 化合物在适当的碱 (例如三乙胺) 存在下、在适当的溶剂 (例如乙醚) 中反应:

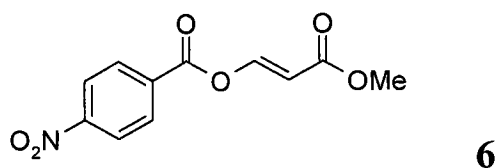
[0101]



[0102] 得到式 7 化合物:

[0103] e) 或者使式 3 化合物与式 6 化合物在适当的碱 (例如三乙胺) 存在下、在适当的溶剂 (例如 DCM) 中反应:

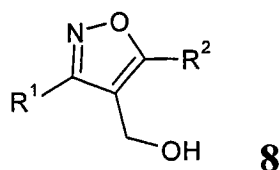
[0104]



[0105] 得到式 7 化合物:

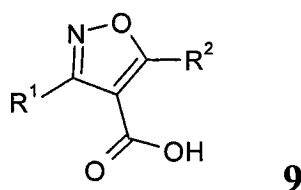
[0106] f) 式 7 化合物可以与还原剂（如氢化铝锂）在适当的溶剂（如 THF）中反应，得到式 8 化合物：

[0107]



[0108] g) 或者式 7 化合物可以与水解剂（例如 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：

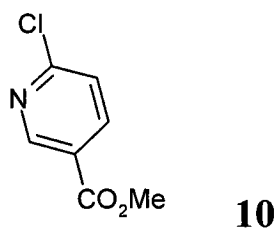
[0109]



[0110] h) 随后使式 9 化合物与还原剂（例如氢化铝锂或氯代甲酸乙基酯）在硼氢化钠存在下、在适当的溶剂（例如 THF 或水）中反应，得到式 8 化合物：

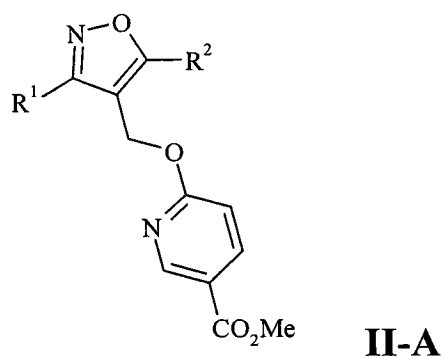
[0111] i) 式 8 化合物可以与式 10 化合物在适当的碱（例如氢化钠）存在下、在适当的溶剂（例如 THF）中反应：

[0112]



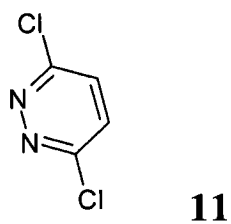
[0113] 得到式 II-A 化合物：

[0114]



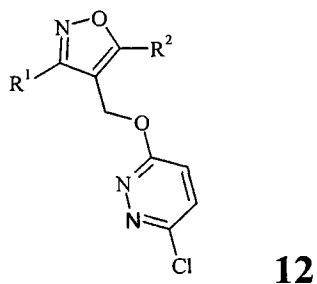
[0115] j) 或者，式 8 化合物与式 11 化合物在适当的碱（例如氢化钠）存在下、在适当的溶剂（例如 THF）中反应：

[0116]



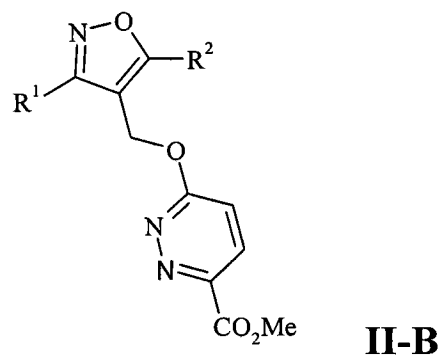
[0117] 得到式 12 化合物：

[0118]



[0119] k) 随后使式 12 化合物与甲醇在乙酸钯 (II) 和 1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁以及适当的碱(例如碳酸钠)存在下、在一氧化碳环境中、于高温(例如 50°C)反应,得到式 II-B 化合物：

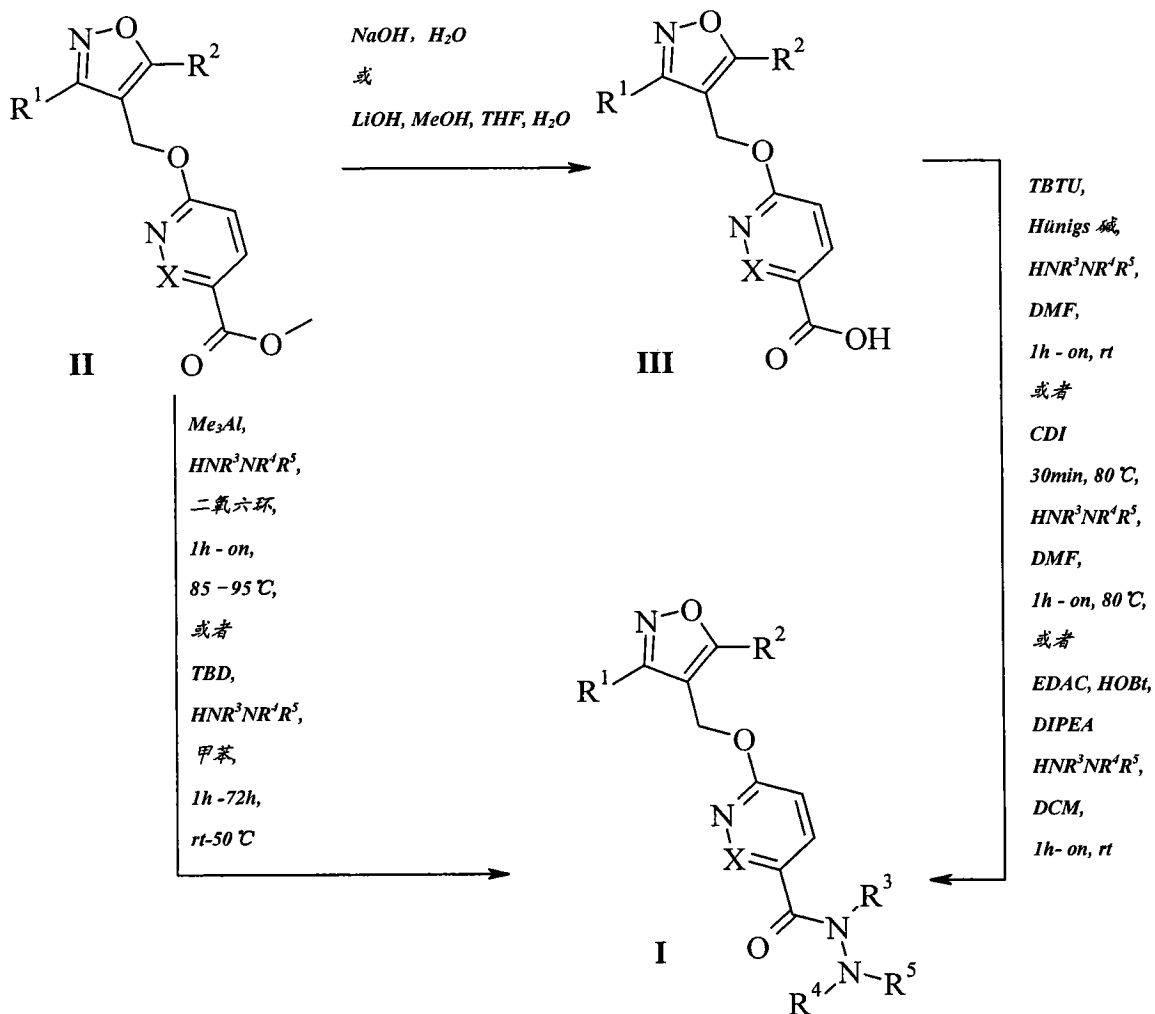
[0120]



[0121] 根据流程 1, 可以通过下列标准方法制备式 (I) 化合物。

[0122] 流程 1

[0123]



[0124] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 X 如上文所定义。

[0125] CDI = 1,1'-羰基二咪唑

[0126] DCM = 二氯甲烷

[0127] DIPEA = N,N-二异丙基乙基胺 (Hünigs 碱)

[0128] DMF = 二甲基甲酰胺

[0129] EDAC = 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐

[0130] HOBt = N1-羟基苯并三唑

[0131] Me_3Al = 三甲基铝

[0132] on = 过夜

[0133] rt = 室温

[0134] TBD = 1,5,7-三氮杂双环 [4.4.0] 癸-5-烯

[0135] TBTU = O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲 鎓四氟硼酸盐

[0136] THF = 四氢呋喃

[0137] 可以通过本领域技术人员已知的标准方法获得与酸的相应的盐,例如通过将式 (I) 化合物溶于适当的溶剂 (例如二氧六环或 THF) 中,加入适当量的相应酸。通常通过过滤或色谱分离产物。通过用碱处理化合物可以将式 (I) 化合物转化为化合物与碱的药学上可接受的盐。一个形成此类盐的可能的方法例如通过向化合物的适当的溶剂 (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 当量碱性盐 (例如 $\text{M}(\text{OH})_n$,

其中 M = 金属或铵阳离子, 而 n = 氢氧根阴离子的数目), 通过蒸发或冷冻干燥除去溶剂。

[0138] 式 (I) 化合物向药学上可接受的酯的转化可以通过下列方法进行, 例如用适当的醇并采用例如缩合剂 (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-甲基脒四氟硼酸盐 (TPTU)) 处理分子上存在的羧基, 或者在酸性条件下 (例如在强无机酸, 如盐酸、硫酸等), 与适当的醇直接反应。通过类似的方法用适当的酸可以将具有羟基的化合物转化为酯。

[0139] 如果没有在实施例中描述其制备方法, 那么式 (I) 化合物及其中间体产物可以根据类似的方法或者根据前述方法制备。本领域已知的原料可以得自商业, 或者可以根据本领域已知的方法或已知方法的类似方法制备。

[0140] 可以理解, 本发明的通式 (I) 化合物可以在官能团上衍生, 从而得到能够在体内再转化为母体化合物的衍生物。

[0141] 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 $\alpha 5$ 受体配体。因此, 本发明化合物可以单独使用或与其他药物组合使用, 用于治疗或预防由含有 $\alpha 5$ 亚单位的 GABA A 受体配体介导的疾病。这些疾病包括但不限于急性和 / 或慢性的神经疾病、认知疾病、阿尔茨海默氏病、记忆障碍、精神分裂症、与精神分裂症有关的阳性、阴性和 / 或认知症状、躁郁症、孤独症、唐氏综合征、神经纤维瘤病 I 型、睡眠失调、昼夜节律障碍、肌萎缩侧索硬化症 (ALS)、AIDS 引起的痴呆、精神病性障碍、物质诱导的精神障碍、焦虑症、广泛性焦虑症、惊恐障碍、妄想性疾病、强迫症、急性应激障碍、药物成瘾、运动障碍、帕金森氏病、下肢不宁综合征、认知不足、多梗塞性痴呆、心境障碍、抑郁、神经精神病症状、精神病、注意缺陷多动障碍、神经源性疼痛、中风、注意缺陷, 或用于认知改善。

[0142] 因此, 本发明还涉及药用组合物, 该药用组合物包括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。

[0143] 同样, 本发明还包括如上所述的化合物, 用作治疗活性物质, 特别是用作治疗或预防与 GABA A $\alpha 5$ 受体有关的疾病的治疗活性物质, 尤其是治疗或预防下列疾病: 急性和 / 或慢性的神经疾病、认知疾病、阿尔茨海默氏病、记忆障碍、精神分裂症、与精神分裂症有关的阳性、阴性和 / 或认知症状、躁郁症、孤独症、唐氏综合征、神经纤维瘤病 I 型、睡眠失调、昼夜节律障碍、肌萎缩侧索硬化症 (ALS)、AIDS 引起的痴呆、精神病性障碍、物质诱导的精神障碍、焦虑症、广泛性焦虑症、惊恐障碍、妄想性疾病、强迫症、急性应激障碍、药物成瘾、运动障碍、帕金森氏病、下肢不宁综合征、认知不足、多梗塞性痴呆、心境障碍、抑郁、神经精神病症状、精神病、注意缺陷多动障碍、神经源性疼痛、中风和注意缺陷, 或用作认知改善剂。

[0144] 在另一个优选的实施案中, 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 / 或慢性的神经疾病、认知疾病、阿尔茨海默氏病、记忆障碍、精神分裂症、与精神分裂症有关的阳性、阴性和 / 或认知症状、躁郁症、孤独症、唐氏综合征、神经纤维瘤病 I 型、睡眠失调、昼夜节律障碍、肌萎缩侧索硬化症 (ALS)、AIDS 引起的痴呆、精神病性障碍、物质诱导的精神障碍、焦虑症、广泛性焦虑症、惊恐障碍、妄想性疾病、强迫症、急性应激障碍、药物成瘾、运动障碍、帕金森氏病、下肢不宁

综合征、认知不足、多梗塞性痴呆、心境障碍、抑郁、神经精神病症状、精神病、注意缺陷多动障碍、神经源性疼痛、中风和注意缺陷，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。

[0145] 本发明还包括上文所定义的化合物用于治疗或预防与 GABA A α 5 受体有关的疾病的用途，特别是用于治疗或预防急性和 / 或慢性的神经疾病、认知疾病、阿尔茨海默氏病、记忆障碍、精神分裂症、与精神分裂症有关的阳性、阴性和 / 或认知症状、躁郁症、孤独症、唐氏综合征、神经纤维瘤病 I 型、睡眠失调、昼夜节律障碍、肌萎缩侧索硬化症 (ALS)、AIDS 引起的痴呆、精神病性障碍、物质诱导的精神障碍、焦虑症、广泛性焦虑症、惊恐障碍、妄想性障碍、强迫症、急性应激障碍、药物成瘾、运动障碍、帕金森氏病、下肢不宁综合征、认知不足、多梗塞性痴呆、心境障碍、抑郁、神经精神病症状、精神病、注意缺陷多动障碍、神经源性疼痛、中风和注意缺陷，或用于认知改善。

[0146] 本发明还涉及上文所定义的化合物用于制备治疗或预防与 GABA A α 5 受体有关的疾病的药物的用途，特别是用于治疗或预防急性和 / 或慢性的神经疾病、认知疾病、阿尔茨海默氏病、记忆障碍、精神分裂症、与精神分裂症有关的阳性、阴性和 / 或认知症状、躁郁症、孤独症、唐氏综合征、神经纤维瘤病 I 型、睡眠失调、昼夜节律障碍、肌萎缩侧索硬化症 (ALS)、AIDS 引起的痴呆、精神病性障碍、物质诱导的精神障碍、焦虑症、广泛性焦虑症、惊恐障碍、妄想性障碍、强迫症、急性应激障碍、药物成瘾、运动障碍、帕金森氏病、下肢不宁综合征、认知不足、多梗塞性痴呆、心境障碍、抑郁、神经精神病症状、精神病、注意缺陷多动障碍、神经源性疼痛、中风和注意缺陷，或用于制备认知改善剂。此类药物含有上文所定义的化合物。

[0147] 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、唐氏综合征和神经纤维瘤病 I 型。

[0148] 特别优选治疗或预防阿尔茨海默氏病。

[0149] 特别优选治疗或预防唐氏综合征。

[0150] 特别优选治疗或预防神经纤维瘤病 I 型。

[0151] 根据下文中给出的试验方法试验化合物。

[0152] 膜的制备和结合试验

[0153] 化合物对 GABA A 受体亚型的亲和性通过和 [³H] 氟马西尼 (85Ci/mmol ;Roche) 竞争与表达组成为 α 1 β 3 γ 2、 α 2 β 3 γ 2、 α 3 β 3 γ 2 和 α 5 β 3 γ 2 的大鼠 (稳定转染的) 或人 (瞬时转染的) 受体的 HEK293 细胞的结合来测定。

[0154] 将细胞颗粒悬浮在 Krebs-tris 缓冲液 (4.8mM KCl, 1.2mM CaCl₂, 1.2mM MgCl₂, 120mM NaCl, 15mM Tris ;pH 7.5 ;结合试验缓冲液) 中，在冰上通过 polytron 匀化约 20 秒钟，然后在 4°C 下离心分离 60 分钟 (50000g ;Sorvall, 转子 :SM24 = 20000rpm)。将细胞颗粒重新悬浮在 Krebs-tris 缓冲液中并在冰上通过 polytron 匀化约 15 秒钟。测定蛋白质 (Bradford 法, Bio-Rad), 制得 1mL 的等分试样并保存在 -80°C 下。

[0155] 放射性配体结合试验在含有 100 μ L 细胞膜、[³H] 氟马西尼的浓度为 1nM (对于 α 1、 α 2、 α 3 亚单位) 和 0.5nM (对于 α 5 亚单位) 并且待测化合物的浓度为 10^{-10} - 3×10^{-6} M 的 200 μ L 体积 (96-孔板) 中进行。非特异性结合通过 10^{-5} M 地西洋来定义，其通常占总结合的 5% 以下。将试验在 4°C 下保温 1 小时至达到平衡，然后通过用 Packard 收集器过滤收

集到 GF/C uni- 过滤膜 (Packard) 上并用冰冷的洗涤缓冲液 (50mM Tris ;pH 7.5) 洗涤。干燥后,通过液体闪烁计数检测过滤膜上保留的放射性。 K_i 值利用 Excel-Fit (Microsoft) 计算得到并且是两次测定的平均值。

[0156] 将以下实施例的化合物在上述试验中进行测试,结果发现优选的化合物从大鼠 GABA A 受体的 $\alpha 5$ 亚单位上置换 [^3H] 氟马西尼的 K_i 值均等于或小于 100nM。最优选 K_i 值 (nM) < 35 的化合物。在优选的实施方案中,本发明化合物相对于 $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 和 $\alpha 3$ 亚单位而言选择性地结合 $\alpha 5$ 亚单位。

[0157] 通过上述方法,测定表达人类 (h) 受体的 HEK293 细胞的亲和力获得的代表性试验结果在下面表 1 中给出。

[0158]

| 实施例 | hK_i (GABA A $\alpha 5$) [nM] |
|-----|----------------------------------|
| 1 | 5.4 |
| 2 | 0.6 |
| 3 | 4 |
| 4 | 2.6 |
| 5 | 2.6 |
| 6 | 4.8 |
| 7 | 0.4 |
| 8 | 6.4 |
| 9 | 19.4 |
| 10 | 18.7 |
| 11 | 9.5 |

[0159] 表 1 :与表达人类 (h) 受体的 HEK293 细胞的结合亲合性

[0160] 式 (I) 化合物及其可药用盐可以用作药物,例如以药用组合物的形式应用。药用组合物可例如以片剂、包衣片、糖衣丸、硬和软明胶胶囊、溶液、乳液或混悬液的形式经口服给药。然而,也可例如以栓剂的形式直肠给药,或者以注射液的形式胃肠外给药。

[0161] 式 (I) 化合物及其可药用盐可以与用于生产片剂、包衣片、糖衣丸和硬明胶胶囊的药物惰性的、无机或有机赋形剂一起进行加工。乳糖、玉米淀粉或其衍生物、滑石粉、硬脂酸或其盐等可用作例如制备片剂、糖衣丸和硬明胶胶囊的赋形剂。用于软明胶胶囊的适宜赋形剂是例如植物油、蜡、脂肪、半固体和液体的多元醇等。

[0162] 用于制备溶液和糖浆的适宜赋形剂是例如水、多元醇、蔗糖、转化糖、葡萄糖等。

[0163] 用于注射溶液的适宜赋形剂是例如水、醇、多元醇、甘油、植物油等。

[0164] 用于栓剂的适宜赋形剂是例如天然的或硬化的油、蜡、脂肪、半液体或者液体多元醇等。

[0165] 此外,药用组合物还可包含防腐剂、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、掩蔽剂或抗 氧剂。它们还可包含其它具有治疗价值的物质。

[0166] 本发明化合物的给药剂量可在较宽的限度内变化,在每个具体病例中,当然应根据个体需求进行调整。通常,在口服给药的情况下,日剂量为每人约 0.1-1000mg 通式 (I) 化合物是适当的,尽管当需要时,剂量也可超过上述上限。

[0167] 下列实施例说明本发明而不以任何方式对其加以限制。所有的温度均以摄氏度给出。

[0168] 实施例 A

[0169] 以常规方法制备具有下列组成的片剂：

[0170]

| 组分 | mg/ 片剂 |
|-------|--------|
| 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 |

[0171] 表 2 :可能的片剂配方

[0172] 生产方法

[0173] 1. 将项目 1、2、3 和 4 混合,用纯净水制粒。

[0174] 2. 于 50℃干燥颗粒。

[0175] 3. 使颗粒通过适当的研磨设备。

[0176] 4. 加入项目 5 并混合 3 分钟 ;在适当的压片机上压片。

[0177] 实施例 B

[0178] 生产具有下列组成的胶囊：

[0179]

| 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 |

[0180] 表 3 :可能的胶囊配方

[0181] 生产方法

[0182] 1. 将项目 1、2 和 3 在适当的混合器中混合 30 分钟。

[0183] 2. 加入项目 4 并混合 3 分钟。

[0184] 3. 填充于适当的胶囊中。

[0185] 首先将活性成分、乳糖和玉米淀粉在混合器中混合,然后在研磨机中混合,再回至混合器中,向其中加入滑石粉,充分混合。用机器将混合物填充于硬明胶胶囊中。

[0186] 实施例 C

[0187] 生产具有下列组成的栓剂：

[0188]

| 组分 | mg/ 栓 |
|------|-------|
| 活性物质 | 15 |
| 栓剂基质 | 1285 |
| 总重 | 1300 |

[0189] 表 4 :可能的栓剂配方

[0190] 生产方法

[0191] 将栓剂基质在玻璃或不锈钢容器中融化,充分混合,冷却至 45℃,然后向其中加入细粉状活性物质,搅拌至完全分散。将混合物倾至适当大小的栓剂模具中,冷却,然后从模

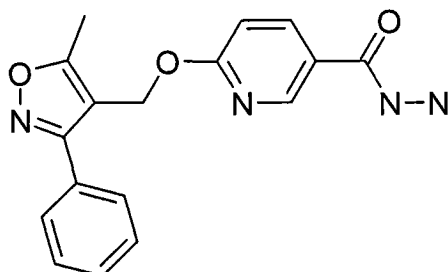
具中取出栓剂,用蜡纸或金属箔单独包装。

[0192] 提供下列实施例 1-11 用于说明本发明。但是,这些实施例不限制本发明的范围,仅仅是本发明的示例。

[0193] 实施例 1

[0194] 6-((5-甲基-3-苯基-异噁唑-4-基)-甲氧基)-烟酸酰肼

[0195]



[0196] a) 6-(5-甲基-3-苯基-异噁唑-4-基甲氧基)-烟酸甲酯

[0197] 向 (5-甲基-3-苯基-异噁唑-4-基)-甲醇 (263mg, 1.39mmol) 的 THF (3mL) 溶液中加入氢化钠 (55%矿物油分散液, 66.7mg, 1.53mmol), 于室温 搅拌 15min 后, 加入 6-氯代烟酸甲基酯 (286mg, 1.67mmol), 将反应混合物搅拌 18h, 然后用乙酸乙酯 (10mL) 稀释混合物, 用柠檬酸水溶液 (10%, 10mL)、水 (10mL) 和氯化钠水溶液 (饱和的, 10mL) 洗涤, 用乙酸乙酯 (10mL) 萃取合并的水层, 经硫酸钠干燥合并的有机萃取物, 过滤并浓缩, 随后经色谱纯化 (硅胶, 庚烷: 乙酸乙酯 1 : 0-7 : 3), 得到目标化合物 (191mg, 42%), 为无色油状物。MS :m/e = 325.3[M+H]⁺。

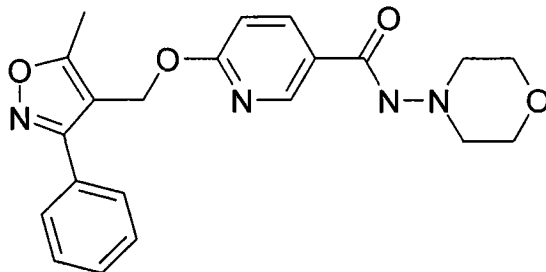
[0198] b) 6-(5-甲基-3-苯基-异噁唑-4-基甲氧基)-烟酸酰肼

[0199] 于 90°C 加热 6-(5-甲基-3-苯基-异噁唑-4-基甲氧基)-烟酸甲酯 (1.0g, 3mmol)、肼 (3.09g, 62mmol) 和乙醇 (1mL) 的混合物 5h, 冷却混合物并浓缩, 得到白色残留物, 用氯仿研磨并过滤。浓缩滤液, 得到目标化合物 (743mg, 49%), 为白色固体。MS :m/e = 325.4[M+H]⁺。

[0200] 实施例 2

[0201] 6-((5-甲基-3-苯基-异噁唑-4-基)-甲氧基)-N-吗啉-4-基-烟酰胺

[0202]



[0203] a) 6-(5-甲基-3-苯基-异噁唑-4-基甲氧基)-烟酸

[0204] 向 6-(5-甲基-3-苯基-异噁唑-4-基甲氧基)-烟酸甲酯 (3.89g, 120mmol) 的乙醇 (40mL) 溶液中加入氢氧化钠水溶液 (1M, 36mL, 36mmol)。于回流下, 加热得到的混合物 2h, 然后冷却至室温并浓缩。加入氢氧化钠水溶液 (1M, 50mL), 随后用叔-丁基甲基醚 (100mL) 洗涤, 用浓盐酸水溶液 (conc.) 酸化水相至 pH = 1, 用叔-丁基甲基醚 (100mL) 萃

取,用水 (50mL) 和氯化钠水溶液 (饱和的,50mL) 洗涤有机层,经硫酸钠干燥并浓缩,得到目标化合物 (1.68g,45%),为灰白色固体。MS :m/e = 309.3[M-H]⁻。

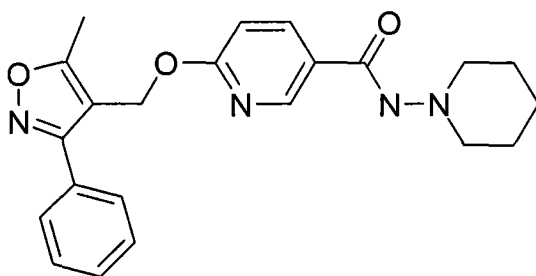
[0205] b) 6-(5-甲基-3-苯基-异噁唑-4-基甲氧基)-N-吗啉-4-基-烟酰胺

[0206] 于室温、氩气环境中,向搅拌的 6-(5-甲基-3-苯基-异噁唑-4-基甲氧基)-烟酸 (100mg,0.32mmol) 的 DMF (5mL) 溶液中加入 N-氨基吗啉 (36mg,0.35mmol)、2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脒 四氟硼酸盐 (0.114g,0.35mmol) 和 N,N-二异丙基乙基胺 (208mg,1.6mmol)。15h 后,浓缩反应混合物,用水稀释,并用乙酸乙酯萃取。经硫酸钠干燥合并的有机萃取物,过滤并浓缩。色谱纯化 (硅胶,二氯甲烷:甲醇 1:0-97.5:2.5),得到目标化合物 (50mg,40%),为白色固体。MS :m/e = 395.1[M+H]⁺。

[0207] 实施例 3

[0208] 6-((5-甲基-3-苯基-异噁唑-4-基)-甲氧基)-N-哌啶-1-基-烟酰胺

[0209]

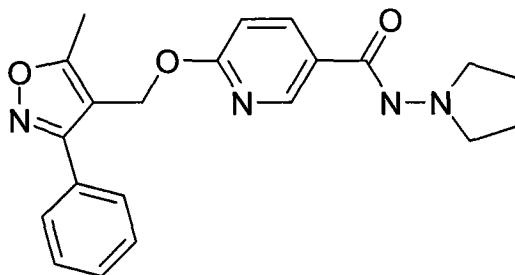


[0210] 根据实施例 2b 所述,转化 6-(5-甲基-3-苯基-异噁唑-4-基甲氧基)-烟酸 (100mg,0.32mmol),采用 N-氨基哌啶代替 N-氨基吗啉,得到目标化合物 (27mg,21%),为白色固体。MS :m/e = 393.2[M+H]⁺。

[0211] 实施例 4

[0212] 6-((5-甲基-3-苯基-异噁唑-4-基)-甲氧基)-N-吡咯烷-1-基-烟酰胺

[0213]

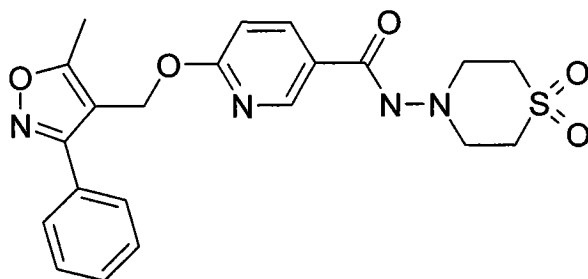


[0214] 根据实施例 2b 所述,转化 6-(5-甲基-3-苯基-异噁唑-4-基甲氧基)-烟酸 (100mg,0.32mmol),采用 N-氨基吡咯烷 HCl 代替 N-氨基吗啉,得到目标化合物 (80mg,66%),为白色固体。MS :m/e = 379.4[M+H]⁺。

[0215] 实施例 5

[0216] N-(1,1-二氧化-1,6-硫代吗啉-4-基)-6-((5-甲基-3-苯基-异噁唑-4-基)-甲氧基)-烟酰胺

[0217]

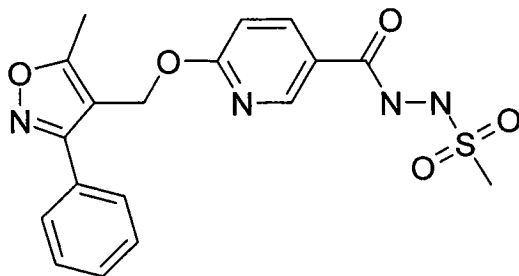


[0218] 根据实施例 2b 所述,转化 6-(5-甲基-3-苯基-异噁唑-4-基甲氧基)-烟酸 (100mg, 0.32mmol), 采用 N-氨基硫代吗啉 1,1-二氧化物代替 N-氨基吗啉, 得到目标化合物 (95mg, 67%), 为白色固体。MS :m/e = 443.2[M+H]⁺。

[0219] 实施例 6

[0220] 6-((5-甲基-3-苯基-异噁唑-4-基)-甲氧基)-烟酸 N'-(甲基磺酰基)-酰肼

[0221]

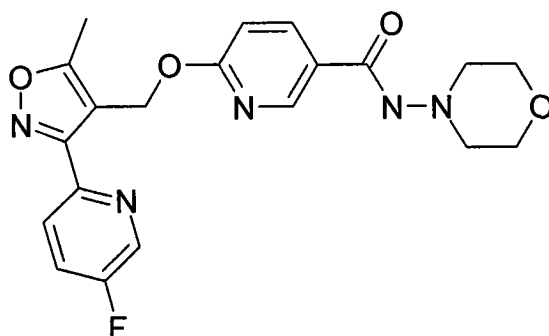


[0222] 根据实施例 2b 所述,转化 6-(5-甲基-3-苯基-异噁唑-4-基甲氧基)-烟酸 (200mg, 0.65mmol), 用甲磺酰基酰肼代替 N-氨基吗啉, 得到目标化合物 (85mg, 33%), 为白色固体。MS :m/e = 401.0[M-H]⁻。

[0223] 实施例 7

[0224] 6-[(3-(5-氟-吡啶-2-基)-5-甲基-异噁唑-4-基)-甲氧基]-N-吗啉-4-基-烟酰胺

[0225]



[0226] a) 5-氟-吡啶-2-甲醛肟

[0227] 向 5-氟-2-甲酰基吡啶 (5.0g, 41mmol) 和羟基胺盐酸盐 (3.06g, 44mmol) 的乙醇 (3.2mL) 和水 (9.6mL) 溶液中加入冰 (18.6g)。然后保持温度 -5°C -5°C 用 10min 滴加 NaOH (4.0g, 100mmol) 的水 (4.6mL) 溶液, 于室温搅拌反应混合物 30min, 随后加入 HCl (4N) 酸化混合物, 滤出沉淀物, 用水洗涤, 得到目标化合物 (4.41g, 79%), 为淡棕色固体。MS :m/e = 141.0[M+H]⁺。

[0228] b) 3-(5-氟-吡啶-2-基)-5-甲基-异噁唑-4-甲酸乙基酯

[0229] 于室温、用 15min, 向 N-氯代琥珀酰亚胺 (4.63g, 35mmol) 的氯仿 (21mL) 悬浮液中加入吡啶 (0.28mL, 3.5mmol) 和 5-氟-吡啶-2-甲醛肟 (4.86g, 35mmol) 的氯仿 (110mL) 溶液。于该温度搅拌 30min 后, 加入 (E)-3-(1-吡咯烷基)-2-丁烯酸乙基酯 (6.36g, 35mmol) 的氯仿 (4.4mL) 溶液。将产生的悬浮液温热至 50°C, 用 30min 滴加三乙胺 (4.83mL, 35mmol) 的氯仿溶液 (4.4mL)。于 50°C 继续搅拌 1.5h, 然后冷却至室温, 用冰-水 (200mL) 稀释溶液, 用二氯甲烷 (50mL) 萃取水层, 经硫酸钠干燥并蒸发, 得到深棕色油状物。色谱纯化 (SiO₂, 庚烷: 乙酸乙酯 = 100 : 0-20 : 80), 得到目标化合物 (5.83g, 67%), 为黄色油状物。MS : m/e = 251.1 [M+H]⁺。

[0230] c) [3-(5-氟-吡啶-2-基)-5-甲基-异噁唑-4-基]-甲醇向冷却至 0°C 的 3-(5-氟-吡啶-2-基)-5-甲基-异噁唑-4-甲酸乙基酯 (2.5g, 10mmol) 的干燥 THF (34mL) 溶液中分次加入氢化铝锂 (209mg, 2.3mmol)。用 1h 温热至室温, 冷却混合物至 0°C, 小心加入水 (0.2mL), 随后加入氢氧化钠水溶液 (15%, 0.2mL) 和水 (0.6mL)。于室温搅拌得到的悬浮液 4h, 通过 Hyflo[®] 过滤, 然后浓缩滤液, 色谱纯化 (SiO₂, 庚烷: 乙酸乙酯 = 50 : 50-0 : 100), 得到目标化合物 (1.47g, 71%), 为淡黄色固体。MS : m/e = 209.1 [M+H]⁺。

[0231] d) 6-[3-(5-氟-吡啶-2-基)-5-甲基-异噁唑-4-基甲氧基]-烟酸甲酯

[0232] 根据实施例 1a 所述, 转化 [3-(5-氟-吡啶-2-基)-5-甲基-异噁唑-4-基]-甲醇 (600mg, 2.8mmol), 代替 (5-甲基-3-苯基-异噁唑-4-基)-甲醇, 得到目标化合物 (210mg, 21%), 为白色固体。MS : m/e = 344.1 [M+H]⁺。

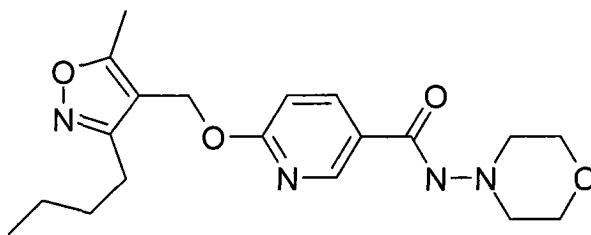
[0233] e) 6-[3-(5-氟-吡啶-2-基)-5-甲基-异噁唑-4-基甲氧基]-N-吗啉-4-基-烟酰胺

[0234] 将三甲基铝 (2M 的甲苯溶液, 0.58mL, 1.1mmol) 滴加 (放热) 至 N-氨基吗啉 (111 μL, 1.2mmol) 的二氧六环 (2.5mL) 溶液中, 于室温搅拌产生的混合物 1h, 然后加入 6-[3-(5-氟-吡啶-2-基)-5-甲基-异噁唑-4-基甲氧基]-烟酸甲酯 (100mg, 0.29mmol) 的二氧六环 (2.5mL) 溶液。于 90°C 加热产生的混合物过夜, 然后冷却至室温, 然后倾至 Seignette 盐溶液中, 用乙酸乙酯萃取, 用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并蒸发, 色谱纯化 (硅胶, 二氯甲烷: 甲醇 = 9 : 1), 得到目标化合物 (47mg, 40%), 为白色固体。MS : m/e = 414.3 [M+H]⁺。

[0235] 实施例 8

[0236] 6-((3-丁基-5-甲基-异噁唑-4-基)-甲氧基)-N-吗啉-4-基-烟酰胺

[0237]



[0238] a) 3-丁基-5-甲基-异噁唑-4-甲酸乙基酯

[0239] 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

啉 (0.95g, 12.0mmol), 然后用 20min 滴加戊醛肟 (12.2g, 121mmol) 的氯仿 (250mL) 溶液。于 50°C 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-丁烯酸乙基酯 (22.1g, 121mmol) 的氯仿 (120mL) 溶液。使反应混合物温热至 50°C, 滴加三乙胺 (12.2g, 121mmol) 的氯仿 (120mL) 溶液。15h 后, 冷却反应混合物, 用水和柠檬酸 (10% w/w 水溶液) 依次萃取。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。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]⁺。

[0240] b) (3-丁基-5-甲基-异噁唑-4-基)-甲醇

[0241] 于 0°C、氩气环境中, 向搅拌的 3-丁基-5-甲基-异噁唑-4-甲酸乙基酯 (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。过滤并浓缩。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]⁺。

[0242] c) 6-(3-丁基-5-甲基-异噁唑-4-基甲氧基)-烟酸甲酯

[0243] 根据实施例 1a 所述, 转化 (3-丁基-5-甲基-异噁唑-4-基)-甲醇 (1.0g, 5.9mmol), 代替 (5-甲基-3-苯基-异噁唑-4-基)-甲醇, 得到目标化合物 (905mg, 45%), 为淡黄色油状物。MS :m/e = 305.3[M+H]⁺。

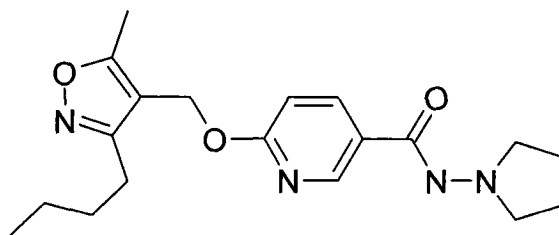
[0244] d) 6-(3-丁基-5-甲基-异噁唑-4-基甲氧基)-N-吗啉-4-基-烟酰胺

[0245] 根据实施例 7e 所述, 转化 6-(3-丁基-5-甲基-异噁唑-4-基甲氧基)-烟酸甲酯 (200mg, 0.66mmol), 代替 6-[3-(5-氟-吡啶-2-基)-5-甲基-异噁唑-4-基甲氧基]-烟酸甲酯, 得到目标化合物 (120mg, 49%), 为白色固体。MS :m/e = 375.3[M+H]⁺。

[0246] 实施例 9

[0247] 6-((3-丁基-5-甲基-异噁唑-4-基)-甲氧基)-N-吡咯烷-1-基-烟酰胺

[0248]

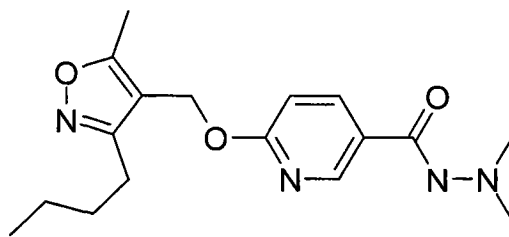


[0249] 根据实施例 8d 所述, 转化 6-(3-丁基-5-甲基-异噁唑-4-基甲氧基)-烟酸甲酯 (200mg, 0.66mmol), 采用 N-氨基吡咯烷代替 N-氨基吗啉, 得到目标化合物 (40mg, 17%), 为灰白色固体。MS :m/e = 359.2[M+H]⁺。

[0250] 实施例 10

[0251] 6-((3-丁基-5-甲基-异噁唑-4-基)-甲氧基)-烟酸 2,2-二甲基-酰肼

[0252]



[0253] a) 6-(3-丁基-5-甲基-1H-咪唑-4-基甲氧基)-烟酸

[0254] 向 6-(3-丁基-5-甲基-1H-咪唑-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) 将混合物酸化至 pH 4, 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, 经硫酸钠干燥并蒸发。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]⁺。

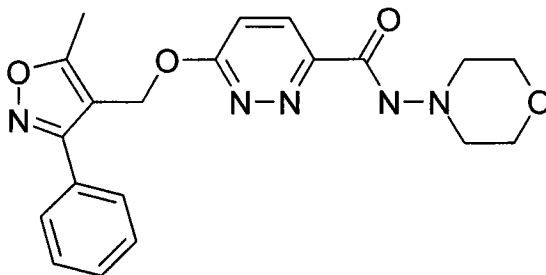
[0255] b) 6-(3-丁基-5-甲基-1H-咪唑-4-基甲氧基)-烟酸 N', N'-二甲基-酰肼

[0256] 于室温、氩气环境中, 向搅拌的 6-(3-丁基-5-甲基-1H-咪唑-4-基甲氧基)-烟酸 (100mg, 0.34mmol) 的 DMF (5mL) 溶液中加入 N, N-二甲基肼 (23mg, 0.38mmol)、2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脒·四氟硼酸盐 (122mg, 0.38mmol) 和 N, N-二异丙基乙基胺 (223mg, 1.7mmol)。15h 后, 浓缩反应混合物, 用水稀释, 并用乙酸乙酯萃取。经硫酸钠干燥合并的有机萃取物, 过滤并浓缩。色谱纯化 (硅胶, 二氯甲烷: 甲醇 1:0-97.5:2.5), 得到目标化合物 (38mg, 33%), 为无色胶状物。MS :m/e = 333.3[M+H]⁺。

[0257] 实施例 11

[0258] 6-((5-甲基-3-苯基-1H-咪唑-4-基)-甲氧基)-哒嗪-3-甲酸吗啉-4-基酰胺

[0259]



[0260] a) 3-氯代-6-(5-甲基-3-苯基-1H-咪唑-4-基甲氧基)-哒嗪向 (5-甲基-3-苯基-1H-咪唑-4-基)-甲醇 (5.0g, 26.4mmol) 的 THF (50mL) 溶液中加入氢化钠 (55% 矿物油分散液, 1.27g, 29.1mmol)。于室温搅拌混合物 30min。加入 3,6-二氯代哒嗪 (4.33g, 29.1mmol), 于室温再搅拌混合物 5h, 然后蒸发混合物, 萃取 (乙酸乙酯/水), 经硫酸钠干燥有机相并浓缩。色谱纯化 (SiO₂, 庚烷: 乙酸乙酯 = 100:0-70:30), 得到目标化合物 (6.62g, 83%), 为白色固体。MS :m/e = 302.0[M+H]⁺。

[0261] b) 6-(5-甲基-3-苯基-1H-咪唑-4-基甲氧基)-哒嗪-3-甲酸甲酯

[0262] 向 3-氯代-6-(5-甲基-3-苯基-1H-咪唑-4-基甲氧基)-哒嗪 (2.0g, 6.6mmol) 的甲醇 (80mL) 溶液中加入碳酸钠 (710mg, 6.6mmol)、1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁 (367mg, 0.6mmol) 和乙酸钡 (II) (149mg, 0.6mmol)。于 50°C、一氧化碳环境中, 搅拌产生的

混合物过夜。冷却至室温后,通过 Celite® 过滤并浓缩。色谱纯化(硅胶,二氯甲烷:甲醇 1 : 0-9 : 1),得到目标化合物(960mg,40%),为淡棕色固体。MS :m/e = 326.3[M+H]⁺。

[0263] c) 6-(5-甲基-3-苯基-异噁唑-4-基甲氧基)-吡嗪-3-甲酸

[0264] 根据实施例 10a 所述,转化 6-(5-甲基-3-苯基-异噁唑-4-基甲氧基)-吡嗪-3-甲酸甲酯(960mg,2.95mmol),代替 6-(3-丁基-5-甲基-异噁唑-4-基甲氧基)-烟酸甲酯,得到目标化合物(415mg,45%),为白色固体。MS :m/e = 310.1[M-H]⁻。

[0265] d) 6-(5-甲基-3-苯基-异噁唑-4-基甲氧基)-吡嗪-3-甲酸吗啉-4-基酰胺

[0266] 于室温、氩气环境中,向搅拌的 6-(5-甲基-3-苯基-异噁唑-4-基甲氧基)-吡嗪-3-甲酸(215mg,0.69mmol) 的 DMF(5mL) 溶液中加入 N-氨基吗啉(78mg,0.76mmol)、2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲·四氟硼酸盐(244mg,0.76mmol) 和 N,N-二异丙基乙基胺(446mg,3.4mmol)。15h 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。色谱纯化(硅胶,二氯甲烷:甲醇 1 : 0-97.5 : 2.5),得到目标化合物(101mg,37%),为白色胶状物。MS :m/e = 396.1[M+H]⁺。