

(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101596191 B

(45) 授权公告日 2011.06.15

(21) 申请号 200910139558.7

A61K 31/341 (2006.01)

(22) 申请日 2002.01.22

A61K 31/505 (2006.01)

(30) 优先权数据

A61K 31/42 (2006.01)

60/264,552 2001.01.26 US

A61K 31/454 (2006.01)

(62) 分案原申请数据

A61K 31/422 (2006.01)

02803537.2 2002.01.22

A61K 31/4995 (2006.01)

(73) 专利权人 中外制药株式会社

C07D 261/04 (2006.01)

地址 日本东京都

C07D 261/18 (2006.01)

(72) 发明人 托马斯·阿尔赫尼厄斯 陈米

A61P 9/00 (2006.01)

程杰飞 黄煜津 亚历克斯·纳赞

A61P 9/04 (2006.01)

理查德·佩纽利亚 戴维·华莱士

A61P 9/10 (2006.01)

张琳 加里·D·洛帕斯查克

A61P 3/10 (2006.01)

贾森·R·戴克

A61P 3/04 (2006.01)

A61P 39/02 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

(56) 对比文件

11105

WO 96/13500 A1, 1996.05.09, 说明书第 75 页醇 3.

代理人 邹宗亮

WO 01/03705 A1, 2001.01.18, 说明书第 9 页图 9.

(51) Int. Cl.

WO 00/54759 A2, 2000.09.21, 说明书第 21 页实施例 1- 说明书第 97 页实施例 19.

A61K 31/426 (2006.01)

A61K 31/444 (2006.01)

A61K 31/427 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 31/675 (2006.01)

审查员 赵菁

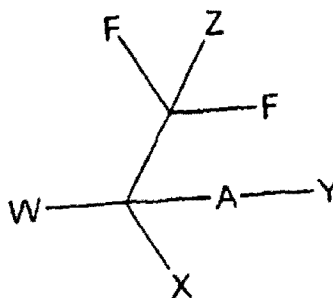
权利要求书 1 页 说明书 45 页

(54) 发明名称

用作代谢调节剂的丙二酰基辅酶 A 脱羧酶抑制剂

(57) 摘要

本发明涉及新化合物 (I), 它们的前体药物, 和药学可接受盐以及包含所述化合物的药物组合物, 该药物组合物可有效用于治疗某些代谢疾病和通过丙二酰基辅酶 A 脱羧酶 (丙二酰基-CoA 脱羧酶, MCD) 的抑制作用而调节的疾病。更具体地说, 本发明涉及化合物和组合物和通过丙二酰基辅酶 A 脱羧酶的抑制作用来预防、控制和治疗心血管疾病、糖尿病、酸中毒, 癌症, 和肥胖的方法。



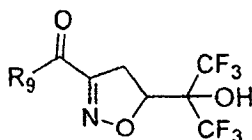
(I)

1. 化合物,其选自:

N, N- 双 (2- 甲基丙基) -5-[2, 2, 2- 三氟 -1- 羟基 -1-( 三氟甲基) 乙基] -4, 5- 二氢异噁唑 -3- 甲酰胺;

N-(1- 甲基己基) -5-[2, 2, 2- 三氟 -1- 羟基 -1-( 三氟甲基) 乙基] -4, 5- 二氢异噁唑 -3- 甲酰胺;

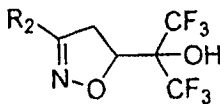
1, 1, 1, 3, 3, 3- 六氟 -2-[3-( 吡咯烷 -1- 基) -4, 5- 二氢异噁唑 -5- 基] -丙 -2- 醇;  
下式化合物:



其中 R<sub>9</sub> 定义如下:

R <sub>9</sub>
(i-Pr) <sub>2</sub> N-
双-(2-乙基-己基)N-
1-(2-甲基-吡丙啶基)-
(异戊基) <sub>2</sub> N-
i-BuNH-
c-PrCH <sub>2</sub> N(n-Pr)-
t-BuCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH-
i-BuN(Me)-

1, 1, 1, 3, 3, 3- 六氟 -2-[3-(4- 甲基苯基) -4, 5- 二氢异噁唑 -5- 基] -丙 -2- 醇; 或  
下式化合物:



其中 R<sub>2</sub> 为 5- 甲基咪喃基;

或其药学上可接受的盐。

2. 根据权利要求 1 的化合物,其为:

1, 1, 1, 3, 3, 3- 六氟 -2-[3-( 吡咯烷 -1- 基) -4, 5- 二氢异噁唑 -5- 基] -丙 -2- 醇;  
或其药学上可接受的盐。

3. 药物组合物,其包含权利要求 1 或 2 的化合物或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的载体。

## 用作代谢调节剂的丙二酰基辅酶 A 脱羧酶抑制剂

[0001] 本申请是中国发明申请（发明名称：用作代谢调节剂的丙二酰基辅酶 A 脱羧酶抑制剂；申请号：02803537.2；申请日：2002 年 01 月 22 日）的分案申请。

[0002] 本申请要求享有 2000 年 1 月 26 日提交的美国临时申请 60/264552 的优先权。全部的公开在此引入作为参考。

### 发明领域

[0003] 本发明涉及新的化合物，它们的前体药物，和药学可接受盐以及包含这种化合物的药物组合物，可用于治疗某些代谢疾病和通过丙二酰基辅酶 A 脱羧酶（丙二酰基-CoA 脱羧酶，MCD）的抑制作用而调节的疾病。具体地说，本发明涉及化合物和组合物和通过丙二酰基辅酶 A 脱羧酶的抑制作用来预防、控制和治疗心血管疾病、糖尿病、酸中毒、癌症和肥胖的方法。

### 背景技术

[0004] 丙二酰基辅酶 A 为一种由乙酰辅酶 A 羧化酶 (ACC) 在体内制造的重要代谢中间体。在肝、脂肪细胞及其它组织中，丙二酰基辅酶 A 为脂肪酸合酶 (FAS) 的底物。在脂肪酸合酶水平较低的骨骼肌和心肌组织中发现了 ACC 和丙二酰基辅酶 A。丙二酰基辅酶 A 脱羧酶 (MCD, EC 4.1.1.9) 催化丙二酰基辅酶 A 向乙酰辅酶 A 的转化，并由此调节丙二酰基辅酶 A 的水平。人们已经在一大批生物体，包括原核生物、鸟、和哺乳动物中描述了 MCD 活性。人们已经从细菌车轴草根瘤菌 (*Rhizobium trifolii*) (An 等人, *J. Biochem. Mol. Biol.* 32 : 414-418(1999)), 水鸟尾脂腺 (Buckner 等人, *Arch. Biochem. Biophys.* 177 :539(1976) ; Kim 和 Kolattukudy, *Arch. Biochem. Biophys.* 190 :585(1978)), 大鼠的肝线粒体 (Kim 和 Kolattukudy, *Arch. Biochem. Biophys.* 190 :234(1978)), 大鼠的乳腺 (Kim 和 Kolattukudy, *Biochim. Biophys. Acta* 531 :187(1978)), 大鼠的胰腺  $\beta$ -细胞 (Voilley 等人, *Biochem. J.* 340 :213(1999)) 和鹅 (*Anser anser*) (Jang 等人, *J. Biol. Chem.* 264 :3500(1989)) 中提纯出 MCD。通过确定 MCD 不足的病人，实现了与鹅和大鼠 MCD 基因同源的人基因克隆。(Gao 等人, *J. Lipid. Res.* 40 :178(1999) ;Sacksteder 等人, *J. Biol. Chem.* 274 :24461(1999) ; FitzPatrick 等人, *Am. J. Hum. Genet.* 65 :318(1999))。单独人 MCDmRNA 可通过 Northern 印迹分析观察。mRNA 表达水平在肌肉和心脏组织中最高，其次为肝、肾和胰腺，在所有被检测的其它组织中都有可检测的量。

[0005] 丙二酰基辅酶 A 为一种强效的肉碱棕榈酰转移酶 -I (CPT-I) 的内源性抑制物，其作为一种对于长链脂肪酸的代谢不可缺少的酶。CPT-I 为脂肪酸氧化的限速酶和催化酰基肉碱的形成，其是由酰基肉碱移位酶从细胞溶质转移穿过线粒体膜运输的。在线粒体内部，长链脂肪酸被互补酶 CPT-II 转移回辅酶 A 形式，而在线粒体中，酰基辅酶 A 进入  $\beta$ -氧化途径产生乙酰辅酶 A。在肝脏中，乙酰辅酶 A 的高水平是在例如饭后发生的，这引起丙二酰基辅酶 A 水平升高，而抑制 CPT-I，由此阻止了脂肪代谢并有利于脂肪合成。相反地，低丙二酰基辅酶 A 水平通过将长链脂肪酸运输到线粒体中而有利于脂肪酸的代谢。因此，丙二酰

基辅酶 A 是一种中心代谢物,在平衡脂肪酸合成和脂肪酸氧化中起到关键的作用 (Zammit, *Biochem. J.* 343 :5050-515(1999))。新近的工作表明 MCD 能够调节细胞质以及线粒体的丙二酰基辅酶 A 水平 [Alam 和 Saggerson, *Biochem J.* 334 :233-241(1998) ;Dyck 等人, *Am J Physiology* 275 :H<sub>2</sub> 122-2129(1998)]。

[0006] 尽管丙二酰基辅酶 A 存在于肌肉和心脏组织中,但在这些组织中仅仅检测到低水平的 FAS。人们相信这些组织中的丙二酰基辅酶 A 和 MCD 的作用是调节脂肪酸代谢。这可通过丙二酰基辅酶 A 对 CPTI 的肌肉 (M) 和肝 (L) 同工型 (isoform) 的抑制作用而获得,同工型酶是通过不同的基因编码的 (McGarry 和 Brown, *Eur. J. Biochem.* 244 :1-14(1997))。肌肉同工型 (IC<sub>50</sub>0.03 μ M) 对丙二酰基辅酶 A 抑制作用比肝脏同工型 (IC<sub>50</sub> 2.5 μ L) 更敏感。已经有人描述了在肝脏,心脏,骨骼肌和胰腺 β - 细胞中丙二酰基辅酶 A 对 CPT-I 调节的现象。另外,已经有人描述存在于微粒体可能是向内质网中递送酰基基团的部分体系中丙二酰基辅酶 A 敏感的酰基辅酶 A 转移酶的活性 (Fraser 等人, *FEBS Lett.* 446 :69-74(1999))。

[0007] 心血管疾病:健康人的心脏能够利用已有的代谢底物。当血糖水平高时,葡萄糖的摄取和代谢给心脏提供主要的能源。在禁食状态下,脂质是由脂肪组织提供的,而心脏中脂肪酸的摄取和代谢下调葡萄糖代谢。由脂肪酸和葡萄糖的血清水平来调节的中间代谢包括葡萄糖 - 脂肪酸循环 (Randle 等人, *Lancet*, 1 :785-789(1963))。在缺血性条件下,有限的供氧既减少了脂肪酸和葡萄糖的氧化又减少了由心脏组织中的氧化磷酸化制造的 ATP 的量。在没有足够氧的情况下,糖酵解增加以维持 ATP 水平,并导致乳酸盐的累积和胞内 pH 值的下降。需要能量以维持离子平衡,而异常低的 ATP 水平和被破坏的细胞同渗容摩 (osmolarity) 导致肌细胞的死亡。另外,在局部缺血期间被激活的 AMPK 发生磷酸化并由此使 ACC 失去活性。心脏丙二酰基辅酶 A 的总水平下降,因此 CPT-I 活性增加,且脂肪酸氧化优于葡萄糖氧化。心脏组织中的代谢调节剂的有益效果是与脂肪酸相比增加了对于葡萄糖的 ATP/ 摩尔氧的效率,且更重要地是增加了糖酵解与葡萄糖氧化的结合,从而导致缺血性组织中的质子负荷的净减少。

[0008] 许多临床和实验研究表明,心脏中针对葡萄糖氧化而变化的能量代谢是减少与心血管疾病有关的症状,例如但不局限于,心肌缺血的有效手段 (Hearse, "Metabolic approaches to ischemic heart disease and its management", Science Press)。一些临床证明的抗绞痛药物包括冠心宁 (perhexiline) 和乙胺碘呋酮 (amiodarone) 是通过 CPT-I 的抑制来抑制脂肪酸氧化的 (Kennedy 等人, *Biochem. Pharmacology*, 52 :273(1996))。抗心绞痛药拉洛来静 (ranolazine), 目前正处于 III 期临床试验阶段,和三甲氧苄嘧啶显示出可抑制脂肪酸 β - 氧化 (McCormack 等人, *Genet. Pharmac.* 30 :639(1998), Pepine 等人, *Am. J. Cardiology* 84 :46(1999))。已经证明三甲氧苄嘧啶能特定地抑制长链 3- 酮酰基辅酶 A 硫解酶,这是脂肪酸氧化中的必要步骤。(Kantor 等人, *Circ. Res.* 86 :580588(2000))。二氯乙酸盐通过刺激丙酮酸脱氢酶复合物来增加葡萄糖氧化作用,并改善患有冠状动脉疾病的病人的心脏功能 (Wargovich 等人, *Am. J. Cardiol.* 61 :65-70(1996))。通过用 MCD 抑制剂增加丙二酰基辅酶 A 水平来抑制 CPT-I 活性将得到不仅是一种新的,而且还是一种与其它已知的小分子 CPT-I 抑制剂相比更安全的,用于预防和治疗心血管疾病的方法。

[0009] 在甘油 - 脂质合成中的大部分步骤发生在肝脏内质网 (ER) 膜的细胞溶质的 (cytosolic) 侧面上。针对 ER 内部的分泌,由二酰基甘油 (DAG) 和酰基辅酶 A 进行的三酰基

甘油 (TAG) 合成依赖于穿过 ER 膜的酰基辅酶 A 的运输。该运输依赖于丙二酰基辅酶 A 敏感的酰基辅酶 A 转移酶活性 (Zammit, *Biochem. J.* 343 :505 (1999) Abo-Hashema, *Biochem.* 38 : 15840 (1999) 和 Abo-Hashema, *J. Biol. Chem.* 274 :35577 (1999))。用 MCD 抑制剂来抑制 TAG 的生物合成可以改善血脂曲线 (profile), 因此减少冠状动脉病病人的危险指数。

[0010] 糖尿病: 与糖尿病有关的最常见的两种代谢并发症是酮体 (在 NIDDM 中) 的肝性生产过剩和与持续升高的葡萄糖水平有关的器官毒性。抑制脂肪酸氧化可以调节血液 - 葡萄糖水平和改善一些 II 型糖尿病的症状。CPT-I 的丙二酰基辅酶 A 抑制作用是在胰岛素分泌过少 (hypoinsulinemic) - 血糖素增高 (hyperglucagonemic) 症发病期间控制脂肪酸氧化率的最重要的调节机制。人们已经对几种不可逆和可逆的 CPT-I 抑制剂控制血糖水平的能力进行了评价, 它们全部都是低血糖症的抑制剂 (Anderson, *Current Pharmaceutical Design* 4 :1 (1998))。一种肝脏特异的和可逆的 CPT- 抑制剂, SDZ-CPI-975, 能显著地降低正常禁食 18 小时的非人的灵长类动物和大鼠的葡萄糖水平, 而没有引起心脏肥大 (Deems 等人, *Am. J. Physiology* 274 :R524 (1998))。丙二酰基辅酶 A 起到一种作为胰腺  $\beta$ - 细胞中的葡萄糖和脂肪酸的相对量的传感器的重要的作用, 并因而使葡萄糖代谢作用与细胞能量状态和胰岛素分泌联系起来。已经表明胰岛素促分泌素可提高  $\beta$ - 细胞中的丙二酰基辅酶 A 浓度 (Prentki 等人, *Diabetes* 45 :273 (1996))。然而, 用 CPT-I 抑制剂直接治疗糖尿病导致基于机制的肝和心肌毒性的。因而通过增加其内源性抑制物, 丙二酰基辅酶 A, 而抑制 CPT-I 的 MCD 抑制剂是与 CPT-I 抑制剂相比更安全和更优良的用于治疗糖尿病的抑制剂。

[0011] 癌症: 已经有人提出丙二酰基辅酶 A 是一种在人的乳腺癌细胞和异种移植中通过脂肪酸合酶抑制而诱导细胞毒性的潜在调节剂 (Pizer 等人, *Cancer Res.* 60 :213 (2000))。人们发现用抗肿瘤抗生素浅蓝菌素 (cerulenin) 或合成类似物 C75 抑制脂肪酸合酶可显著地增加乳房癌细胞中的丙二酰基辅酶 A 水平。另一方面, 只抑制乙酰辅酶 A 羧化酶 (ACC) 水平的脂肪酸合成抑制剂, TOFA (5-(十四烷氧基)-2- 呋喃甲酸), 没有显示出任何抗癌活性, 然而丙二酰基辅酶 A 水平却减少到对照组的 60%。人们相信增加丙二酰基辅酶 A 水平是这些脂肪酸合酶抑制剂抗肿瘤活性的关键。因此用 MCD 抑制剂调节丙二酰基辅酶 A 水平构成了治疗癌症的一种有价值的治疗策略。

[0012] 肥胖: 有人提出丙二酰基辅酶 A 可以通过抑制神经肽 Y 通道在脑中起食欲信号中发挥关键作用 (Loftus 等人, *Science* 288 :2379 (2000))。用脂肪酸合酶 (FAS) 抑制剂浅蓝菌素或 C75 对小鼠进行全身的或脑室内 (intracerebroventricular) 的治疗导致进食的抑制和体重的显著下降。人们发现 C75 抑制了下丘脑中原噬原体 (prophagic) 信号神经肽 Y 的表达, 并以 leptin- 无关的方式起作用, 其似乎是通过丙二酰基辅酶 A 调解的。因此通过抑制 MCD 而控制丙二酰基辅酶 A 水平可提供一种预防和治疗肥胖的新方法。

[0013] 现在文献中还没有任何关于治疗心血管疾病, 糖尿病, 癌症或肥胖的 MCD 抑制剂的设计的报道。我们现在发现新的一系列包含六氟异丙醇或三氟甲基酮或相似成分的化合物, 其成员是强效的 MCD 抑制剂。对这些化合物进行体外和体内的测试, 表明它们可抑制丙二酰基辅酶 A 脱羧酶活性和增加体内丙二酰基辅酶 A 浓度。另外, 举例来说, 经过挑选的化合物在隔离灌注大鼠心脏试验中可引起葡萄糖氧化作用与对照组相比显著增加 (McNeill, *Measurement of Cardiovascular Function*, CRC Press, 1997)。非常有利地是, 优选的化

合物例如本发明的化合物 1a 在代谢转移中比已知的代谢调节剂例如来洛拉静或三甲氧苄嗪具有更好的效果。因此本发明的化合物和包含这些化合物的药物组合物是有用的药物，特别地有用于预防、控制和治疗各种心血管疾病、糖尿病、酸中毒、癌症和肥胖。

[0014] 另外，这些化合物也可用作与 MCD 不足或机能紊乱有关的疾病诊断工具。

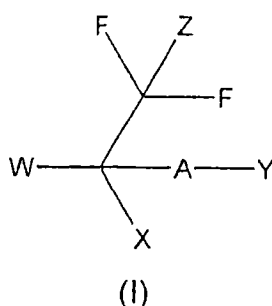
[0015] 发明概述

[0016] 本发明提供新的式 (I) 化合物，包含这种化合物的新的药物组合物和预防、控制和治疗代谢性疾病和由 MCD 抑制作用调节的疾病的方法。本发明的化合物可用于预防、控制和治疗与丙二酰基辅酶 A 调节的葡萄糖 / 脂肪酸代谢途径有关的疾病。特别地，这些化合物和包含这些化合物的药物组合物适合于预防、控制和治疗心血管疾病，糖尿病，酸中毒，癌症和肥胖。除本发明的新化合物和组合物之外，本发明还包括用于本发明化合物制备的中间体和方案。

[0017] 本发明在其范围之内也包括用于检测与 MCD 不足或机能失调有关的疾病的诊断方法。

[0018] 本发明的化合物由下面的通式结构 (I) 表示：

[0019]



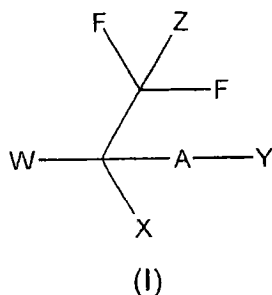
[0020] 以及其前体药物，和药学可接受盐，其中 A, W, X, Y, 和 Z 如下面所定义。本发明的其它方面将在本发明的说明书中继续表述。因此，上述仅仅概括了本发明的某些方面，并不作为也不应用来以任何方式限制本发明。

[0021] 发明的详细说明

[0022] 本发明随后的详细说明并不用来指本发明全部或限制本发明为所公开的精确内容。选择和描述的目的是为了向其它本领域技术人员更好地说明本发明的详细内容。

[0023] 本发明的新化合物是由下面的通式结构 (I) 表示的：

[0024]

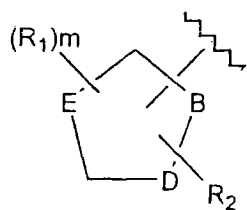


[0025] 其中

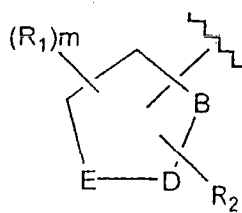
[0026] W 独立地选自：

[0027] 具有下面的式 (Ia) 或 (Ib) 结构的包含一个双键的取代的五元非芳香杂环：

[0028]



Ia

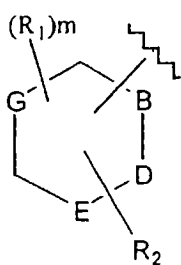


Ib

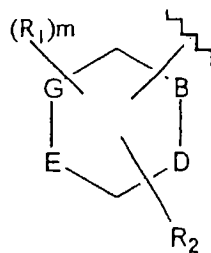
[0029] 其中 B, D 和 E 代表选自 C, N, O 或 S 的原子；

[0030] 具有下面的式 (Ic) 或 (Id) 结构的包含零到两个双键的取代的六元非芳香杂环：

[0031]



Ic

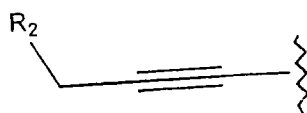


Id

[0032] 其中 B, D, E 和 G 代表选自 C, N, O 或 S 的原子；

[0033] 具有下面式 (Ie) 的结构炔基基团：

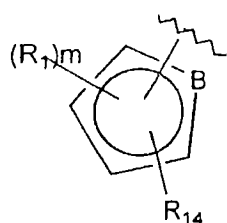
[0034]



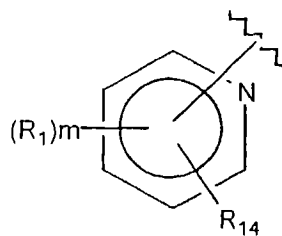
Ie

[0035] 具有下面的式 (IIa) 或 (IIb) 结构的具有一个杂原子的取代的五或六元芳香杂环：

[0036]



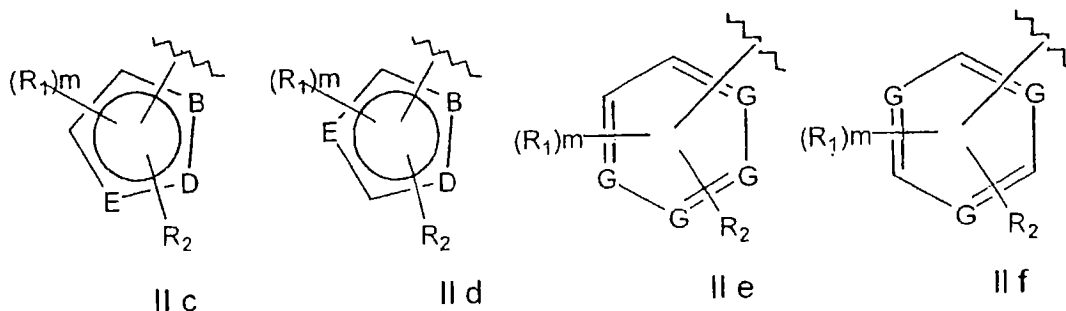
IIa



IIb

[0037] 具有下面的式 (IIc), (IId), (IIe) 和 (IIf) 结构的具有至少两个杂原子的取代的五或六元芳香杂环,条件是 (IIc) 和 (IId) 不包括吡唑环：

[0038]



[0039] 其中 D, E 和 B 代表选自 C, N, O 或 S 的原子, 而 G 代表选自 C 或 N 的原子;

[0040]  $R_1$  独立地选自卤素, 卤代烷基, 羟基, 硫羟, 取代的硫羟, 磺酰基, 亚磺酰基, 硝基, 氰基, 氨基, 取代的氨基,  $C_1-C_6$  烷基和  $C_1-C_6$  烷氧基; 且当  $R_1$  为羟基,  $C_1-C_6$  烷氧基, 硫羟, 取代的硫羟, 氨基, 取代的氨基, 或  $C_1-C_6$  烷基时, 并当  $R_1$  处于紧挨着  $R_2$  或  $R_{14}$  的位置时这种基团可以与  $R_2$  或  $R_{14}$  相结合形成 5-7 员环;

[0041]  $R_2$  选自  $-N(R_3)C(O)R_4$ ,  $-C(O)NR_4R_5$ ,  $-N(R_3)C(O)NR_4R_5$ ,  $N(R_3)SO_2R_7$ ,  $-N(R_3)SO_2NR_4R_5$ ,  $-N(R_3)C(O)OR_4$ ,  $-C(O)OR_4$ ,  $-C(S)OR_4$ ,  $-SR_3$ , 苯基,  $-N(R_3)C(S)NR_4R_5$ ,  $-NR_3R_4$ ,  $-N(R_3)C(=NR_3)NR_4R_5$ ,  $-N(R_3)C(=NCN)NR_4R_5$ ,  $-N(R_3)C(=CHNO_2)NR_4R_5$ ,  $-NR_3P(O)R_4R_5$ ,  $-NR_3P(O)(OR_4)(OR_5)$ ,  $-NR_3P(O)(OR_4)(NR_5)$ ,  $-N(R_3)P(O)(NR_4)(NR_5)$ ,  $-N(R_3)C(=NR_3)R_6$ ,  $-COR_6$ ,  $-C(R_6)(OH)R_7$ ,  $-C(R_6)=NOR_4$ ,  $-C(R_6)=NR_3$ ,  $-C(R_6)=NNR_4R_5$ ,  $-SOR_7$ ,  $-SO_2R_7$ ,  $-P(O)(OR_4)(OR_5)$ ,  $-P(O)(R_4)(R_5)$ ,  $-P(O)(OR_4)(OR_5)-P(O)(NR_3)(OR_4)$ ,  $-P(O)(NR_4)(NR_5)$ , 可以被  $R_9$ ,  $R_{10}$ ,  $R_{11}$ ,  $R_{12}$  或  $R_{13}$  取代的包含零到三个选自 O, N 或 S 的杂原子的 3-7 元环, 或当  $R_1$  位于紧挨着  $R_2$  的位置时可以与  $R_1$  相结合形成 5-7 员环;

[0042]  $R_3$  为氢, 烷基, 芳基, 芳烷基, 杂环基, 杂环基烷基, 酰基, 或可以与  $R_4$  或  $R_5$  一起形成 5-7 元环;

[0043]  $R_4$  为氢, 烷基, 芳基, 杂环基, 酰基, 或可以与  $R_5$  或  $R_3$  形成 5-7 元环;

[0044]  $R_5$  为氢, 烷基, 芳基, 或杂环基, 酰基, 或可以与  $R_3$  或  $R_4$  形成 5-7 元环;

[0045]  $R_6$  和  $R_7$  可以相同或不同, 选自氢, 烷基, 芳基, 或杂环基;

[0046]  $R_8$  为氢, 烷基, 芳基, 杂环基, 氨基或取代的氨基;

[0047]  $R_9$ ,  $R_{10}$ ,  $R_{11}$  和  $R_{12}$  可以相同或不同, 选自氢, 烷基, 芳基, 杂环基, 硝基, 氰基, 羧酸, 酯, 酰胺, 卤素, 羟基, 氨基, 取代的氨基, 烷氧基, 酰基, 脲基, 亚磺酰氨基 (sulfonamido), 磺酰胺基 (sulfamido), 磺酰基, 亚磺酰基, 或胍基 (guanadiny1);

[0048]  $R_{13}$  为氢, 烷基, 芳基, 酯, 杂环基, 酰基, 磺酰基, 脲基, 或胍基;

[0049]  $R_{14}$  选自  $-NR_3C(S)NR_4R_5$ ,  $-NR_3C(=NR_3)NR_4R_5$ ,  $-NR_3C(=NCN)NR_4R_5$ ,  $-NR_3C(=CHNO_2)NR_4R_5$ ,  $-NR_3P(O)R_4R_5$ ,  $-NR_3P(O)(OR_4)(OR_5)$ ,  $-NR_3P(O)(OR_4)(NR_5)$ ,  $-NR_3P(O)(NR_4)(NR_5)$ ,  $-NR_3C(=NR_3)R_6$ ,  $-COR_6$ ,  $-C(R_6)(OH)R_7$ ,  $-C(R_6)=NOR_4$ ,  $-C(R_6)=NR_3$ ,  $-C(R_6)=NNR_4R_5$ ,  $SOR_7$ ,  $-SO_2R_7$ ,  $-P(O)(OR_4)(OR_5)$ ,  $-P(O)(R_4)(R_5)$ ,  $-P(O)(OR_4)(OR_5)$ ,  $-P(O)(NR_3)(OR_4)$ ,  $-P(O)(NR_4)(NR_5)$ , 可以被  $R_9$ ,  $R_{10}$ ,  $R_{11}$ ,  $R_{12}$  或  $R_{13}$  取代的包含零到三个选自 O, N 或 S 的杂原子的 3-7 元环, 或当  $R_1$  位于紧挨着  $R_{14}$  的位置时可以与  $R_1$  相结合形成 5-7 员环;

[0050] A 为 O, S, 或  $NR_3$ ;

[0051] m 为 0 ~ 3;

[0052] X 为 H,  $CF_2Z$ , 或  $CF_3$ , 或当 A 为 O 时与 Y 一起形成双键;

[0053] Y 是氢,或当 A 是 O 时与 X 一起形成双键;

[0054] Z 为 F, Br, Cl, I 或  $\text{CF}_3$ ;

[0055] 相应的对映体,非对映异构体或互变异构体,或药学可接受盐,或其在药学可接受载体中的前体药物。

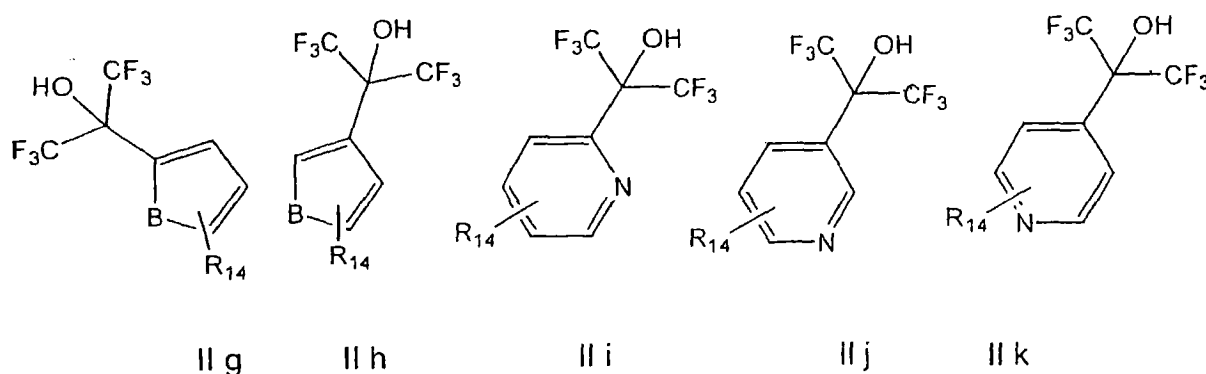
[0056] 根据本发明,存在几种优选的实施方案,如下将更详细地描述。

[0057] 本发明的一种优选实施方案涉及其中 X 为  $\text{CF}_3$ ;Y 为氢和 Z 为 F 的化合物 (I)。

[0058] 本发明的另一个优选实施方案涉及其中  $\text{R}_1$  为氢的化合物 (I)。

[0059] 本发明的另一个优选实施方案涉及化合物 (I),其中 W 选自包含一个杂原子的取代的五或六元芳香杂环,并具有下面的通式:

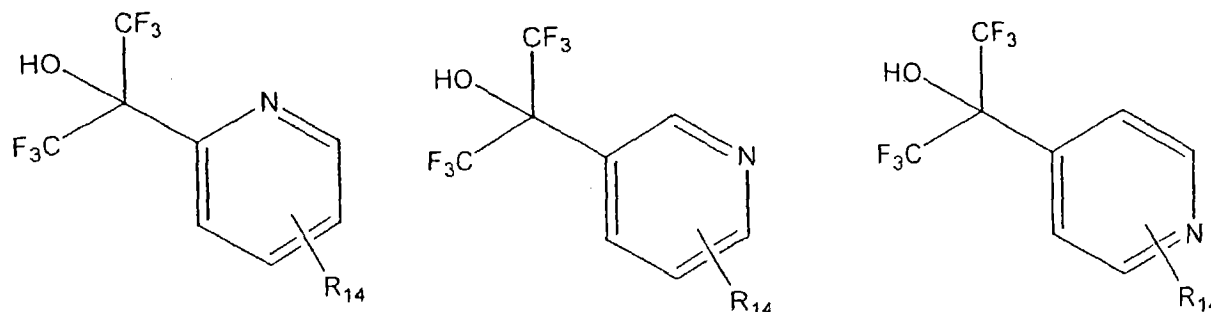
[0060]



[0061] 其中 B 选自 N, O 或 S,且  $\text{R}_{14}$  如以上所定义。

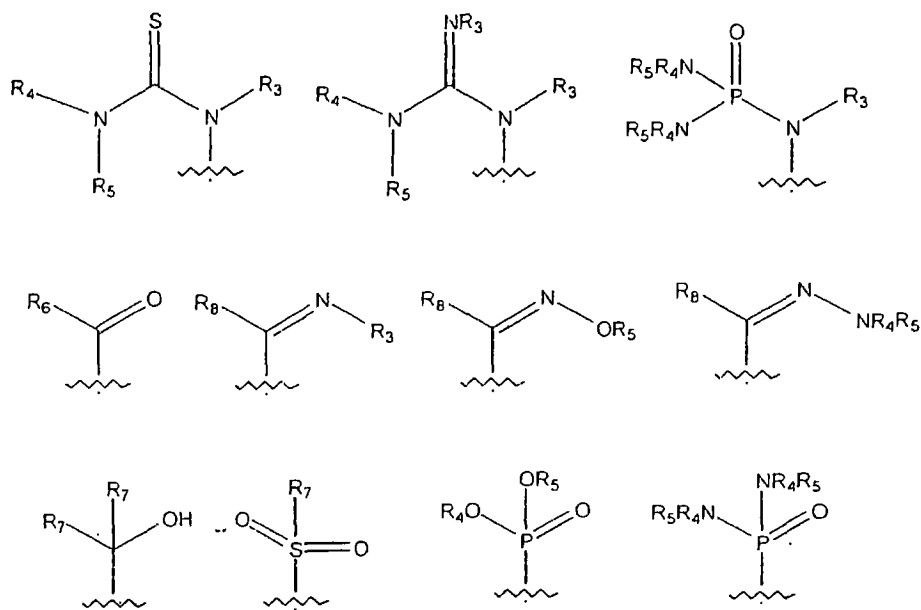
[0062] 在化合物 (IIg), (IIh), (IIi), (IIj) 和 (IIk) 中,最优选下式的吡啶基:

[0063]

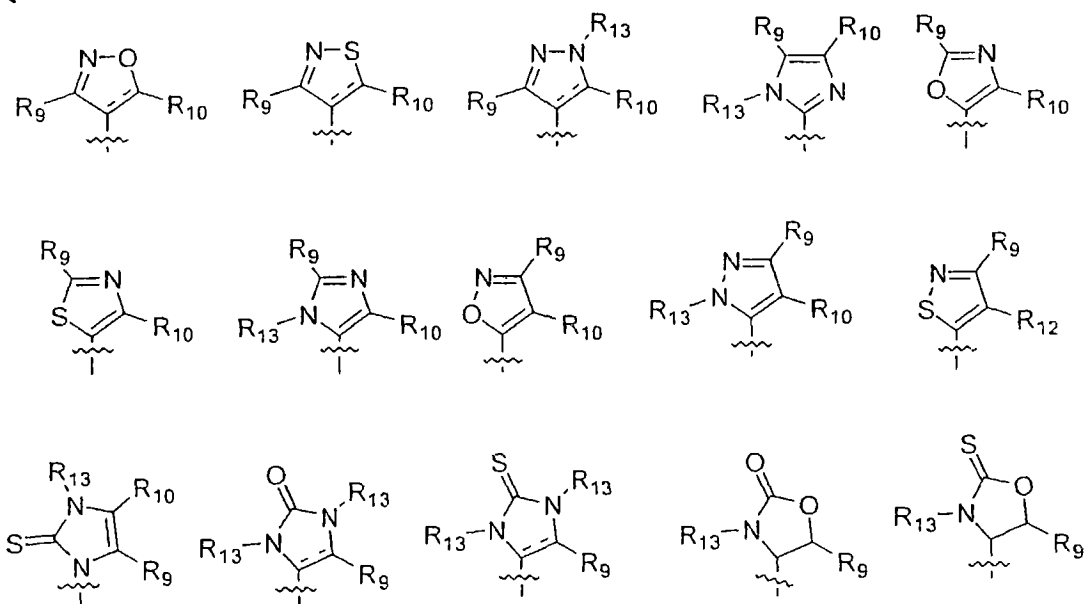


[0064] 本发明又一个优选方案涉及化合物 (IIg), (IIh), (IIi), (IIj) 和 (IIk),其中  $\text{R}_{14}$  选自以下基团:

[0065]



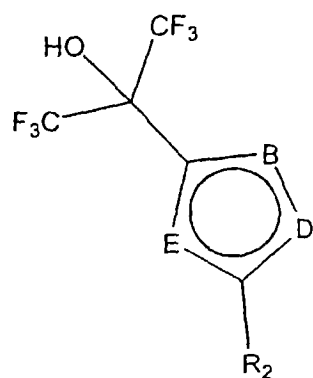
或



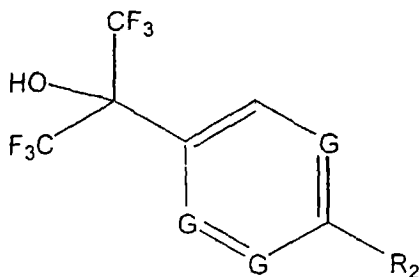
[0066] 其中  $R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}$  和  $R_{13}$  如以上所定义。

[0067] 本发明的另一个优选方案涉及化合物 (I), 其中 W 是包含至少两个杂原子的取代的五或六元芳香杂环, 条件是不包括吡唑环, 且所有以下通式 (IIIm), (IIIn) 和 (IIIo) :

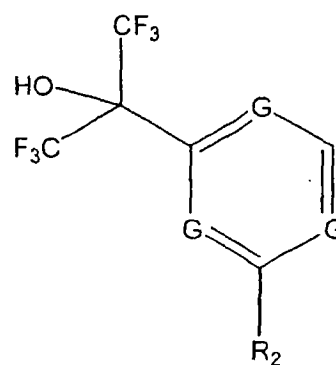
[0068]



II m



II n

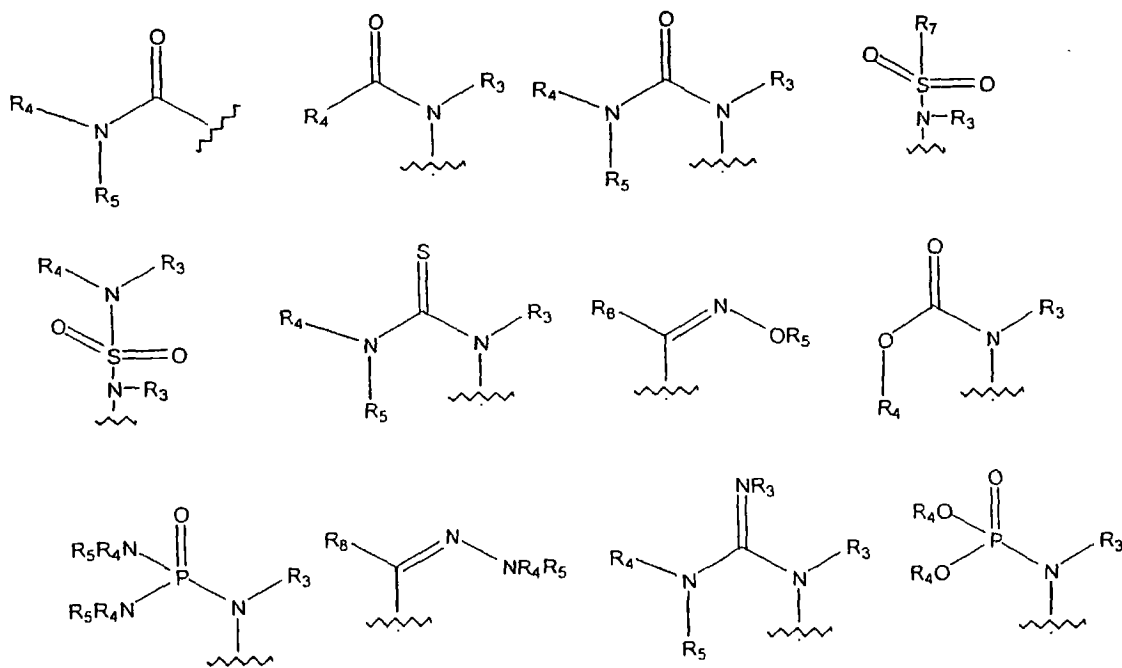


II o

[0069] 其中  $R_2$  如以上所定义, 且 D, E 和 B 代表选自 C, N, O 或 S 的原子, 而 G 代表选自 C 或 N 的原子;

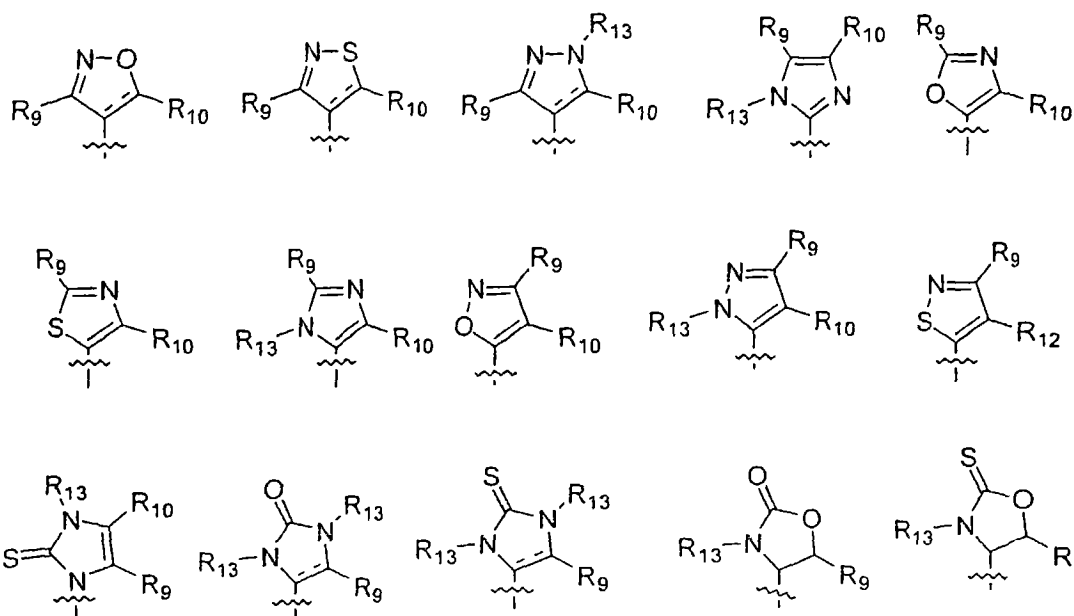
[0070] 本发明的又一个优选方案涉及化合物 (II m), (II n) 和 (II o), 其中  $R_2$  选自以下基团:

[0071]



或

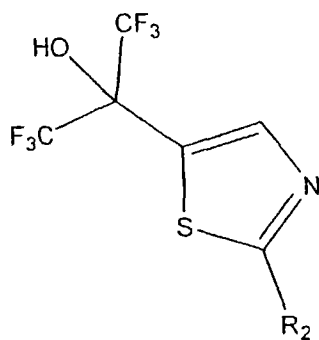
[0072]



[0073] 其中  $R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}$  和  $R_{13}$  如以上所定义。

[0074] 在包含至少两个杂原子的五或六元取代的芳香杂环化合物 (II m), (II n) 和 (II o) 中, 最优选 W 是式 (II p) 的取代噻唑:

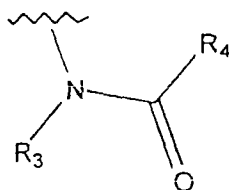
[0075]



(II p)

[0076] 其中  $R_2$  更优选选自下列基团:

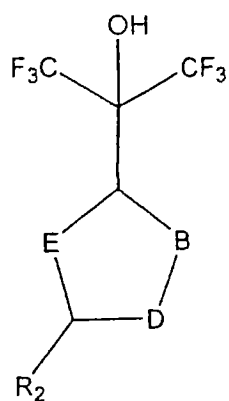
[0077]



[0078] 其中最优选  $R_4$  选自取代芳基而  $R_3$  选自取代芳烷基;

[0079] 本发明的另一个优选方案涉及化合物 (I), 其中 W 选自包含一个双键的取代的五元非芳香杂环, 并具有下面的通式:

[0080]

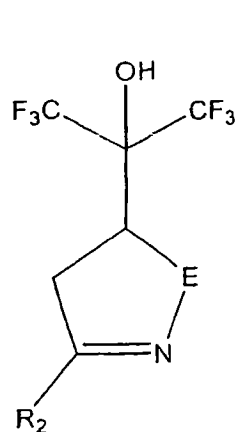


If

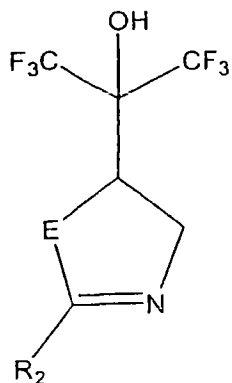
[0081] 其中 B, D 和 E 中至少一个代表选自 O, S 和 N 的杂原子；

[0082] 在化合物 (If) 中, 优选具有下式的取代的五元非芳香杂环：

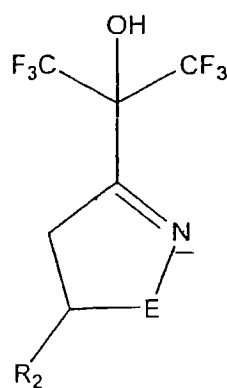
[0083]



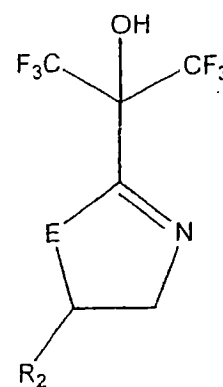
Ig



Ih



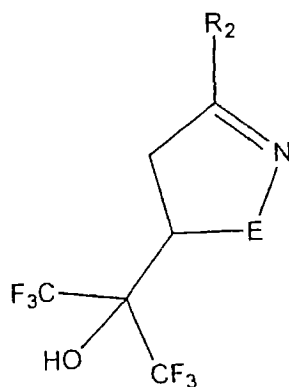
Ii



Ij

[0084] 在上面的化合物 (Ig), (Ih), (Ii) 和 (Ij) 中, 更优选具有下式的非芳香杂环, 其中 E 代表选自 O, S 或 N 的杂原子：

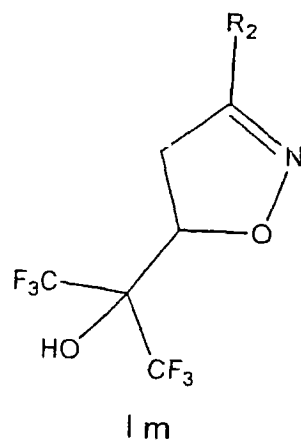
[0085]



Ik

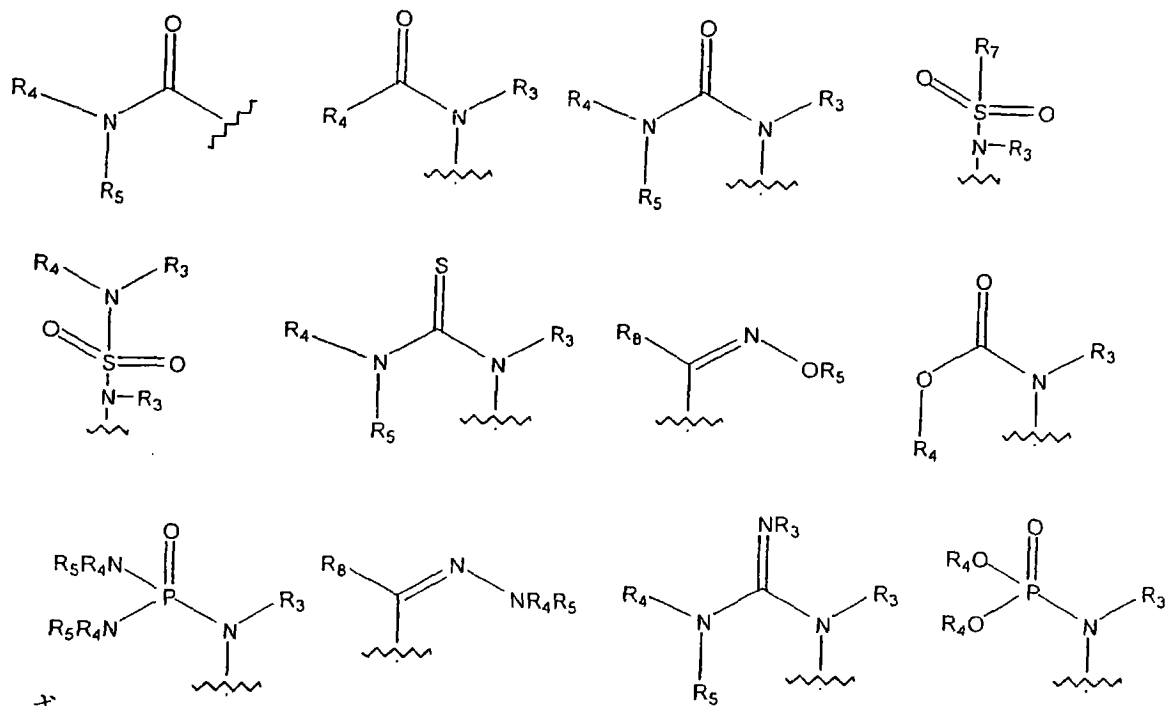
[0086] 最优选下式的非芳香杂环：

[0087]

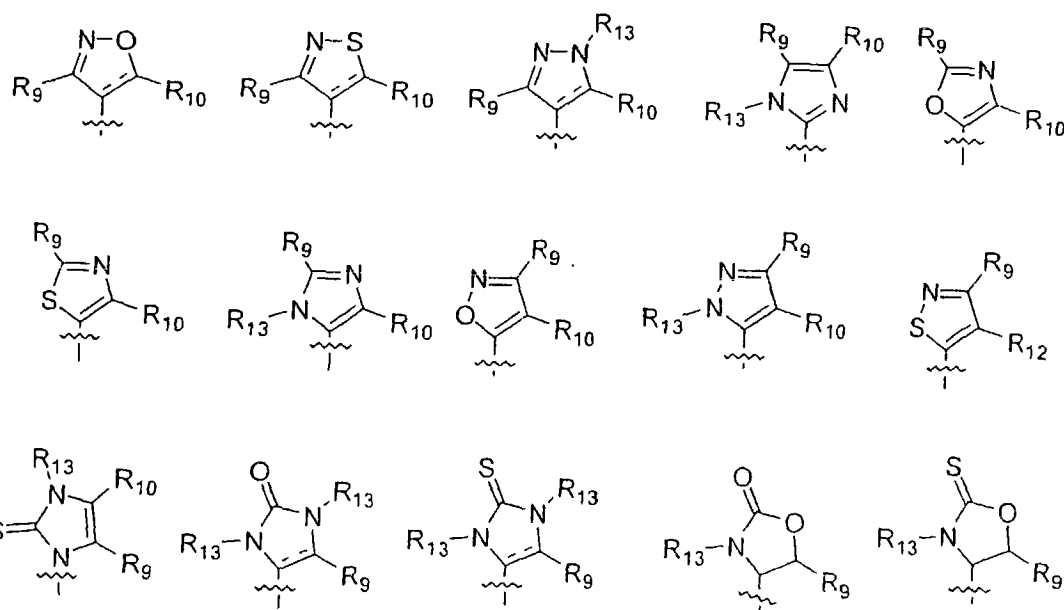


[0088] 其中  $R_2$  优选选自下列基团：

[0089]



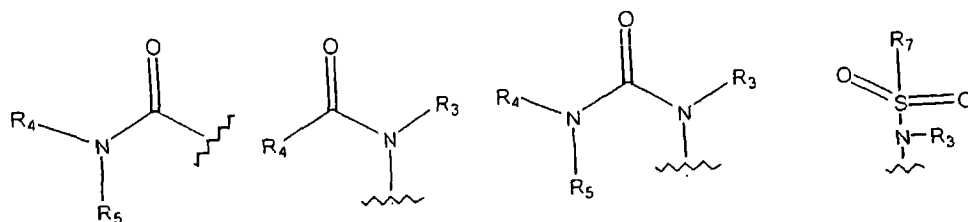
或



[0090] 其中 R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub> 和 R<sub>13</sub> 如以上所定义。

[0091] 在以上化合物 (Im) 的 R<sub>2</sub> 基团中, 最优选下列基团:

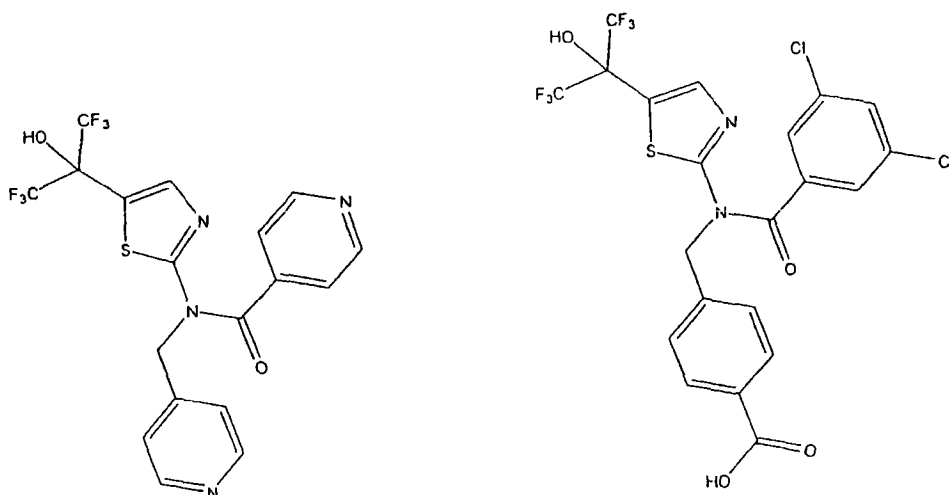
[0092]



[0093] 其中 R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, 和 R<sub>7</sub> 如以上所定义。

[0094] 本发明化合物 (I) 的实例是:

[0095]



#### [0096] 定义

[0097] 在这里使用的“烷基”表示只包含碳和氢的环状的,分枝的,或直链的化学基团,例如甲基,戊基,和金刚烷基。烷基可以是未取代的或被一或多个下面取代基取代的,例如,卤素,烷氧基,酰氧基,氨基,酰胺基,氰基,硝基,羟基,巯基,羧基,羰基,苄氧基,芳基,杂芳基,或其它的官能团,为了本发明的目的如果有必要可以被适当地用保护基保护。烷基可以是饱和的或在一个或数个位置上是不饱和的(例如,包含  $-C=C-$  或  $-C\equiv C-$  子单元)。典型地,烷基将包含 1 到 12 个碳原子,优选 1 到 10 个,且更优选 1 到 8 个碳原子或包含 3 到 8 个碳原子的环状基团。

[0098] 在这里使用的“低级烷基”表示烷基的子集,因此是直线型的,环状的或分枝的烃类取代基。优选的低级烷基具有 1 到约 6 个碳原子,且可以是支链的或直链的,并可以包括环状取代基,可作为部分也可作为其全部的结构。低级烷基的例子包括丁基,丙基,异丙基,乙基,和甲基。同样地,使用术语“低级”基团是指优选在基团的烷基部分具有 1 到约 6 个碳的基团。

[0099] 在这里使用的“酰胺基”表示  $H-CON-$  或烷基  $-CON-$ ,芳基  $-CON-$  或杂环基  $-CON$  基团,其中烷基、芳基或杂环基基团如这里所描述。

[0100] 在这里使用的“芳基”表示具有单环(例如,苯基)或多元稠环(例如,萘基或蒽基)的取代的或未取代的芳香基,可任选地为未取代的或被氨基,氰基,羟基,低级烷基,卤代烷基,烷氧基,硝基,卤素,巯基,及其他取代基取代,且可以包括或不包括一或多个杂原子。优选的碳环芳基是苯基。很显然术语“杂芳基”是包括在术语“芳基”中的。优选在术语芳基代表杂环的情况下,称其为“杂芳基”,指具有一或多个杂原子。优选 5 或 6 元的单环杂环。因此优选的杂芳基是具有单环和在环内部具有至少一个杂原子,例如 N, O 或 S 的单价的不饱和芳香基团,所述基团可以任选地是未取代的或被氨基,氰基,硝基,羟基,烷基,卤代烷基,烷氧基,芳基,卤素,巯基,氧代(因此形成羰基)及其他取代基取代的。杂芳基的例子包括噻吩基,吡啶基,呋喃基,噁唑基,噁二唑基,吡咯基(pyrrlyl),咪唑基,三唑基,二氢噻二唑基(thiodiazolyl),吡唑基,异噁唑基,噻二唑基,吡喃基,吡嗪基,嘧啶基,哒嗪基,三嗪基,噻唑基等等。

[0101] 在这些定义中很显然芳基环上的取代是包括在本发明的范围内的。当存在取代基时,基团被称作取代的芳基。在芳基环上优选存在一到三个,更优选一或二个,且最优选一个取代基。在五元环中优选的取代型是在相对于所声称的分子的连接处的 2 位被取代。

尽管可使用许多取代基,但优选的取代基包括通常在芳基化合物中的取代基,例如烷基,羧基,烷氧基,氰基,硝基,卤素,卤代烷基,巯基等等。

[0102] 在这里使用的“酰胺”既包括  $\text{RNR}'\text{-CO-}$  ( $\text{R} =$  烷基, 烷氨基羰基的情况) 也包括  $\text{RCO-NR-}$  ( $\text{R} =$  烷基, 烷基羰基氨基的情况)。

[0103] 在这里使用的术语“酯”既包括  $\text{ROCO-}$  ( $\text{R} =$  烷基, 烷氧羰基的情况) 也包括  $\text{RCOO-}$  ( $\text{R} =$  烷基, 烷基羰基氧基的情况)。

[0104] 在这里使用的“酰基”表示  $\text{H-CO-}$  或烷基  $\text{-CO-}$ , 芳基  $\text{-CO-}$  或杂环基  $\text{-CO-}$  基团, 其中烷基, 芳基或杂环基基团如这里所描述。优选的酰基包含低级烷基。典型的烷基酰基基团包括甲酰基, 乙酰基, 丙酰基, 2-甲基丙酰基, 叔丁基乙酰基, 丁酰基和十六烷酰基。

[0105] 在这里使用的“卤”是氯, 溴, 氟或碘原子基团。氯, 溴和氟是优选的卤化物。很显然术语“卤”也包括在术语“卤素”中有时被称为“卤素”或“卤化物”。

[0106] 在这里使用的“卤代烷基”表示烃类取代基, 可以是被氯, 溴, 氟或碘原子取代的直链的, 支链的或环状的烷基, 烯基或炔基。最优选的是氟代烷基, 其中一个或多个氢原子被氟取代。优选的卤代烷基具有 1 到约 5 个碳原子的长度, 且更优选的卤代烷基具有 1 到约 4 个碳的长度, 最优选的具有 1 到约 3 个碳的长度。于是本领域技术人员将认识到在这里使用的“卤代亚烷基”表示一种卤代烷基的双基变体, 这样的双基在基团, 其它原子之间, 或在母体环和另一个官能团之间起间隔基的作用。例如, 连接基团  $\text{CHF-CHF}$  是一种卤代亚烷基双基。

[0107] 在这里使用的“杂环基”表示饱和或不饱和的杂环基团。这些基团可以是取代或未取代的, 且通过任何可用的价键, 优选任何可用的碳或氮与其它基团相连。更优选 5 或 6 元的杂环。在六元非芳香单环杂环中, 杂原子选自一到至多三个 O, N 或 S, 且其中当杂环是五元非芳香杂环时, 优选它具有一或二个选自 O, N 或 S 的杂原子。

[0108] 在这里使用的“取代的氨基”表示被一或两个烷基, 芳基或杂环基基团取代的氨基基团, 其中烷基, 芳基或杂环基如以上所定义。

[0109] 在这里使用的“取代的硫羟 (thiol)”表示  $\text{RS-}$  基团, 其中 R 是烷基, 芳基或杂环基, 其中烷基, 芳基或杂环基如以上所定义。

[0110] 在这里使用的“磺酰基”表示烷基  $\text{SO}_2$ , 芳基  $\text{SO}_2$  或杂环基  $\text{-SO}_2$  基团, 其中烷基, 芳基或杂环基如以上所定义。

[0111] 在这里使用的“磺酰胺基 (sulfamido)”表示烷基  $\text{-N-S(O)}_2\text{N-}$ , 芳基  $\text{-NS(O)}_2\text{N-}$  或杂环基  $\text{-NS(O)}_2\text{N-}$  基团, 其中烷基, 芳基或杂环基基团如这里所描述。

[0112] 在这里使用的“亚磺酰氨基 (sulfonamido)”表示烷基  $\text{-S(O)}_2\text{N-}$ , 芳基  $\text{-S(O)}_2\text{N-}$  或杂环基  $\text{-S(O)}_2\text{N-}$  基团, 其中烷基, 芳基或杂环基基团如这里所描述。

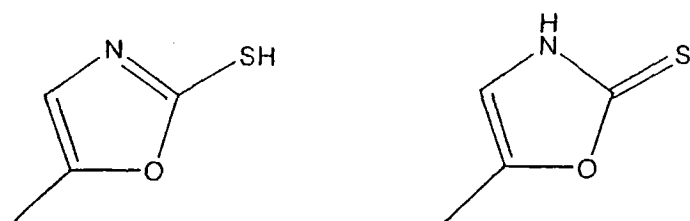
[0113] 在这里使用的“脲基”表示烷基  $\text{-NCON-}$ , 芳基  $\text{-NCON-}$  或杂环基  $\text{-NCON-}$  基团, 其中烷基, 芳基或杂环基基团如这里所描述。

[0114] 在此使用的“基团”可以与另一个在此所描述的基团形成一个环。当这样的基团被结合时, 本领域技术人员将理解在这种情况下不会存在不合理 (unsatisfied) 的原子价, 但是可以有特定的取代, 例如用价键取代氢原子。因此某些基团可以被称作共同形成环。技术人员将意识到这样的环可以并容易地通过常规化学反应形成, 且这样环的预见和它们的形成方法在本领域技术人员的知识范围之内。优选具有 3-7 元的环, 更优选 5 或 6 元环。

在此使用的术语“坏”，当由两个基团结合形成时，表示杂环的或碳环的基团，且这样的基团可以是饱和的，不饱和的或芳香的。例如，优选的杂环体系包括杂环，例如吗啉基，哌啶基，咪唑基，吡咯烷基，和吡啶基。

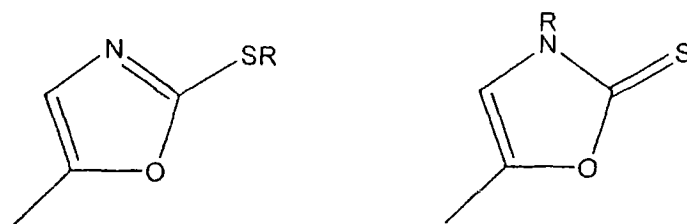
[0115] 本领域普通技术人员会意识到在此描述的一些结构可能是化合物的共振形式或互变异构体，它们完全可以通过其它的化学结构表示，甚至从动力学上讲，技术人员将意识到这样的结构仅仅是所述化合物样品中的非常小的一部分。这样的化合物很显然都是在本发明的范围内的，尽管这样的共振形式或互变异构体在此没有表示。例如，

[0116]



[0117] 上述亚结构清楚地代表相同的基团且参考其中一个也清楚地预料到另一个。另外，当 R 可以通过生物方法原位去除时下列化合物可以代表前体药物：

[0118]



[0119] 在此化合物和组合物也具体地包括药学可接受的盐，无论是阳离子的或阴离子的。“药学可接受盐”是在任何酸性基团（例如，羧基）处形成的阴离子盐，或在任何碱性的基团（例如，氨基）处形成的阳离子盐。本领域已知许多这样的盐，如世界专利公开 87/05297 中所描述，Johnston 等人，公开于 1987 年 9 月 11 日（在此引入作为参考）。优选的在酸性基团处形成的反离子盐可以包括阳离子盐，例如碱金属盐（例如钠和钾），和碱土金属盐（例如镁和钙）和有机盐。优选在碱性的位置形成的盐包括阴离子例如卤化物盐（例如氯化物盐）。当然，本领域普通技术人员知道可以使用大量的和各种各样的盐，且在文献中存在许多以此方式使用的有机的或无机的盐的例子。

[0120] 很显然本发明的化合物可以被生物水解的前体药物的形式被提供，这在本领域是可以理解的。在此使用的“前体药物”是指当暴露于有机体中的生物过程中被水解，代谢，衍生等，以得到具有所要求的活性的活性物质的任何化合物。本领域普通技术人员将意识到前体药物可以具有或不具有前体药物的任何活性。很显然在此描述的前体药物当以安全和有效量服药时对所治疗的患者没有有害作用的。这些包括例如，可生物水解的酰胺和酯。“可生物水解的酰胺”是一种本质上不妨碍化合物活性的酰胺化合物，或者这种化合物可以容易地在体内通过细胞，组织，或人，哺乳动物，或动物使其转化得到本发明的活性物质。“可生物水解的酯”是指一种本质上不妨碍化合物活性的本发明的酯化合物，或者这些种化合物可以容易地通过动物转化得到活性的式 (I) 化合物。这样的可生物水解的前体药物是本领域普通的技术人员可以理解的并具体表现在规章原则中。

[0121] 由于本发明的化合物可以包含光学中心，“旋光异构体”，“立体异构体”，“对映

体”，“非对映体”，在此具有标准技术认可的含义（参见 HawleysCondensed Chemical Dictionary, 第 11 版）并包括在所要求保护的化合物中，无论是以消旋物，或它们的旋光异构体，立体异构体，对映体，非对映体的形式。

[0122] 在此使用的“心血管的疾病”包括心律不齐，心房纤维性颤动，充血性心力衰竭，冠状动脉病，高血压，心肌梗死，中风，心室纤维性颤动，其他的疾病中，特别包括心血管的局部缺血例如心绞痛，以及在心血管系统内部通过改变代谢可治疗的那些状况。

[0123] 在此使用的术语“代谢疾病”，表示哺乳动物中发生代谢偏离，代谢不平衡，或代谢亚最佳状况的病症。在此使用的代谢性疾病也包括可以通过代谢调整而被治疗的疾病，虽然该疾病本身可能是或不是由特异的代谢障碍引起的。特别地，这样的代谢疾病涉及葡萄糖和脂肪酸氧化途径。更特别地，这样的代谢疾病涉及 MCD 或由丙二酰 CoA 的水平所调整。所有这些状况在此统称“与 MCD 或 MCA 相关病症”。

[0124] 组合物

[0125] 本发明的组合物包含：

[0126] (a) 安全和有效量的 MCD 抑制化合物 (I)，其前体药物或可药用盐；和

[0127] (b) 药学可接受载体。

[0128] 正如以上的讨论，许多疾病可以通过与 MCD 有关的治疗被治愈。因此，本发明的化合物可用于治疗与涉及这些 MCD 活性的健康状况有关的治疗。

[0129] 因此，本发明的化合物可以被配制成药用组合物用于预防、控制和治疗这些状况。可使用标准的药用制剂技术，例如在 Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA 中公开的那些技术。

[0130] 本发明的化合物的“安全和有效的量”是指当以本发明的方式使用时，在患者，组织，或细胞中，优选在动物中，更优选在哺乳动物中在活性部位具有有效抑制 MCD 的活性，而没有不适当的不良副作用（例如毒性，刺激或变态反应），具有合理的受益 / 风险比率的量。具体的“安全和有效的量”将明显地随各种因素而改变，所要治疗的特殊状况，病人的身体状况，治疗的疗程，并存的治疗的性质（如果有的话），所使用的具体剂型，所用的载体，化合物在其中的可溶性，以及组合物的给药方案。

[0131] 除主题化合物之外，本发明的化合物的组合物还包含药学可接受载体。在此使用的术语“药学可接受载体”，表示一或多种适合于对哺乳动物给药的兼容的固体或液体填充稀释剂或形成胶囊的物质。在此使用的术语“兼容的”，表示组合物的组分能够与标题化合物以一种不产生相互作用的方式互相混合，在普通使用的情况下不会实质上地减少组合物的药用效果。当然，药学可接受的载体必须具有足够高的纯度和足够低的毒性，以适于对要被治疗的动物，优选对哺乳动物给药。

[0132] 可以作为药学可接受载体或其中组分的物质的一些例子是糖，例如乳糖，葡萄糖和蔗糖；淀粉，例如玉米淀粉和马铃薯淀粉；纤维素及其衍生物，例如羧甲基纤维素钠盐，乙基纤维素，和甲基纤维素；粉末黄芪胶；麦芽；凝胶；滑石；固体润滑剂，例如硬脂酸和硬脂酸镁；硫酸钙；植物油，例如花生油，棉籽油，芝麻油，橄榄油，玉米油和可可油脂；多元醇例如丙二醇，甘油，山梨糖醇，甘露糖醇，和聚乙二醇；褐藻酸；乳化剂，例如 TWEENS；润湿剂，例如十二烷基硫酸钠；着色剂；增香剂；制片剂，稳定剂；抗氧化剂；防腐剂；无热原水；等渗盐水；和磷酸盐缓冲液。

[0133] 与标题化合物联合使用的药学可接受载体的选择基本上通过化合物的给药方式来决定。

[0134] 如果标题是注射给药的,优选的药学可接受载体是无菌的,生理盐水,与血液-兼容的混悬剂,其中 pH 已经调节到约 7.4。特别地,对于全身性给药的药学可接受载体包括糖,淀粉,纤维素及其衍生物,麦芽,凝胶,滑石,硫酸钙,植物油,合成油,多元醇,褐藻酸,磷酸盐缓冲液,乳化剂,等渗盐水,和无热原的水。对于肠胃外给药优选的载体包括丙二醇,油酸乙酯,吡咯烷酮,乙醇和芝麻油。优选,在肠胃外给药的组合物中药学可接受载体,包括全部组合物的至少约 90% (按重量计算)。

[0135] 本发明的组合物优选以单位剂型提供。在此使用的“单位剂型”是根据良好的医疗实践以包括一定量化合物的本发明组合物,适合于对动物,优选哺乳动物患者以单一剂量给药。(然而单一或单元剂型的制剂,并非暗示该剂型是以每天一次或每个治疗过程一次给药的。这样的剂型包括每天用药一次,两次,三次或以上,且在治疗期间不止给药一次,尽管单一给药没有被明确地排除。本领域普通技术人员将意识到制剂不会具体地包括治疗的整个过程,而这样的决定将留给治疗领域的技术人员而不是制剂领域的技术人员来进行。)这些组合物优选包含约 5mg(毫克),更优选约 10 毫克到约 1000 毫克,更优选到约 500 毫克,最优选到约 300 毫克的所选择化合物。

[0136] 本发明的组合物可以是以任何适合于(例如)口服的,鼻的,直肠的,局部的(包括透皮),眼睛的,大脑内的,静脉内的,肌肉的,或肠胃外给药的形式存在。(本领域普通技术人员将意识到口服的和鼻的组合物包含通过吸入给药的组合物,并可使用已有的方法制造。)取决于所要求的具体的给药途径,可以使用本领域已知的各种药学可接受载体。这些包括固体或液态填充剂,稀释剂,水溶助长剂(hydrotropies),表面活性剂,和形成胶囊的物质。可选择的药用活性物质可以包括实质上不干扰化合物的抑制活性药用活性物质。用于与化合物配伍的载体的量为对于化合物的单位剂量给药提供足够物质的实际量。有用于本发明的方法的制造剂型的技术和组合物在下面的参考文献中有描述,所有参考文献在此引入作为参考:现代制药学(ModernPharmaceutics),第9和10章(Banker & Rhodes 编,1979);Lieberman 等人,药用剂型:片剂(Pharmaceutical Dosage Forms:Tablets)(1981);和 Ansel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms,第2版(1976)。

[0137] 可以使用各种口服的剂型,包括固体形式例如片剂,胶囊,颗粒和散装的粉末。这些口服的形式包含安全和有效量的化合物,通常至少约 5%,优选约 25%到约 50%。片剂可以是被压制的,研制的片剂,肠包衣的,糖衣的,薄膜包衣的,或多层-压制的,包含适合的粘合剂,润滑剂,稀释剂,崩解剂,着色剂,调味剂,流动-诱导剂,和熔化剂。液体口服剂型包括水溶液,乳剂,混悬液,溶液和/或由非泡腾颗粒泡发的悬浮液,和由泡腾颗粒泡发的泡腾制剂,包含适合的溶剂,防腐剂,乳化剂,悬浮剂,稀释剂,甜味剂,熔化剂,着色剂和调味剂。

[0138] 适合于口服给药的单剂量制剂的药学可接受载体是本技术领域众所周知的。片剂典型地包含常规的药学-兼容的助剂例如惰性稀释剂,例如碳酸钙,碳酸钠,甘露醇,乳糖和纤维素;粘合剂例如淀粉,凝胶和蔗糖;崩解剂例如淀粉,褐藻酸和 croscarmellose;润滑剂例如硬脂酸镁,硬脂酸和滑石。助流剂(glidant)例如二氧化硅可用于改善粉末混合物的流动特性。可以加入着色剂,例如 FD & C 染料来改善外观。甜味剂和调味剂,例如天冬

苯丙二肽酯,糖精,薄荷醇,胡椒薄荷,和水果香料,可用作咀嚼药片的助剂。胶囊典型地包含一或多种上述的固体稀释剂。载体组分的选择取决于次要的考虑,例如味道,成本,和保存稳定性,这些对于本发明的目的不是关键性的,并且可以容易地由所属技术领域的专业人员确定。

[0139] 口服的组合物也包括液体溶液,乳剂,悬浮液,等等。适合于制备这些组合物的药理学可接受载体是本领域众所周知的。对于糖浆,酞剂,乳剂和悬浮液的典型的载体组分包括乙醇,甘油,丙二醇,聚乙二醇,液态蔗糖,山梨糖醇和水。对于悬浮液,典型的悬浮剂包括甲基纤维素,羧甲基纤维素钠盐,AVICEL RC-591,黄芪胶和海藻酸钠;典型的润湿剂包括卵磷脂和聚山梨醇酯 85;而典型的防腐剂包括羟苯甲酸甲酯和苯甲酸钠。口服的液体组合物也可以包含一或多种以上公开的组分例如甜味剂,调味剂和着色剂。

[0140] 所述组合物也可以常规方法包衣,典型地用 pH 值或时间-依赖的包衣,以使标题化合物在胃肠道中在所需要的局部施用位置附近释放出来,或在不同的时间释放出来以延长所希望的作用。这样的剂型典型地包括,但不局限于,一或多种醋酐纤维素 (cellulose acetate phthalate),聚乙酸乙烯酯酞酸盐 (polyvinylacetate phthalate),羟丙基甲基纤维素酞酸酯,乙基纤维素,Eudragit 包衣,石蜡和紫胶。

[0141] 本发明的组合物可以任选地包括其它的药物活性物。

[0142] 可用于实现标题化合物全身性传送的其它组合物包括舌下的,口腔和鼻腔的剂型。这些的组合物典型地包含一或多种可溶的填料物质例如蔗糖,山梨糖醇和甘露醇;和粘合剂例如阿拉伯胶,微晶纤维素,羧甲基纤维素和羟丙基甲基纤维素。也可以包括以上公开的助流剂,润滑剂,甜味剂,着色剂,抗氧化剂和调味剂。

[0143] 本发明的组合物也可用于对患者局部地给药,例如,通过将组合物直接敷贴或涂抹在患者的表皮或上皮组织上,或通过一种“贴片(patch)”经皮给药。这样的组合物包括,例如,洗液,乳膏剂,溶液,凝胶剂和固体。这些局部的组合物优选包含安全和有效量的化合物,通常包含至少约 0.1%,优选包含约 1%到约 5%。对于局部给药适合的载体优选可以连续膜的形式保持在皮肤上适当的位置,且可防止出汗或水浸中造成脱落。通常,载体是有机性质的,并能将化合物分散或溶解在其中。载体可以包括药理学可接受的软化剂(emollients),乳化剂,增稠剂,溶剂等等。

[0144] 给药方法

[0145] 本发明的化合物和组合物可以局部地或全身地给药。全身性用药包括任何将化合物引入到身体各组织的方法,例如,关节内的,鞘内的,硬膜外的,肌肉的,经皮的,静脉内的,腹膜内的,皮下的,舌下的给药,吸入,直肠的,或口服给药。本发明的化合物优选口服给药。

[0146] 给药的化合物的具体剂量以及治疗的时间是由治疗的临床医生个别考虑的。典型地,对于成人(大约重 70 公斤),可每天给予从约 5 毫克,优选从约 10 毫克到约 3000 毫克,更优选到约 1000 毫克,最优选到约 300 毫克所选择的化合物。可以理解这些剂量范围只不过是举例来说,而日常的给药可以根据以上所列的因素加以调整。

[0147] 在上文中,当然,本发明的化合物可以单独给药或以混合物的形式给药,且组合物可以视适应症的情况进一步地包括其他的药物或赋形剂。例如,在心血管的疾病的治疗中,很显然本发明可能与  $\beta$ -阻断剂,钙拮抗剂,ACE 抑制剂,利尿剂,血管紧张素受体抑制剂,

或已知的心血管药物或治疗法结合使用。因此,在此例子中,本发明的新化合物或组合物当与另一种活性的化合物一起给药时是有效的,且可以以单一剂型或组合物的形式结合。

[0148] 组合物还可以以脂质体传送体系,例如小单层脂质体囊 (vesicle),大单层脂质体囊,和多层脂质体囊的形式给药。脂质体可以由各种磷脂,例如胆固醇,十八胺,或卵磷脂组成。

[0149] 本发明的化合物的制备

[0150] 制备本发明的化合物所使用的原料是已知的,通过已知的方法制备的,或市场上可买到的。制备与在此所要求保护的化合物有关的前体及修饰化合物的方法对熟练的技术人员是显而易见的,且通常已经在文献中进行了描述。

[0151] 对于给予文献和此说明书的熟练的技术人员来说,可以制备出任何要求保护的化合物。

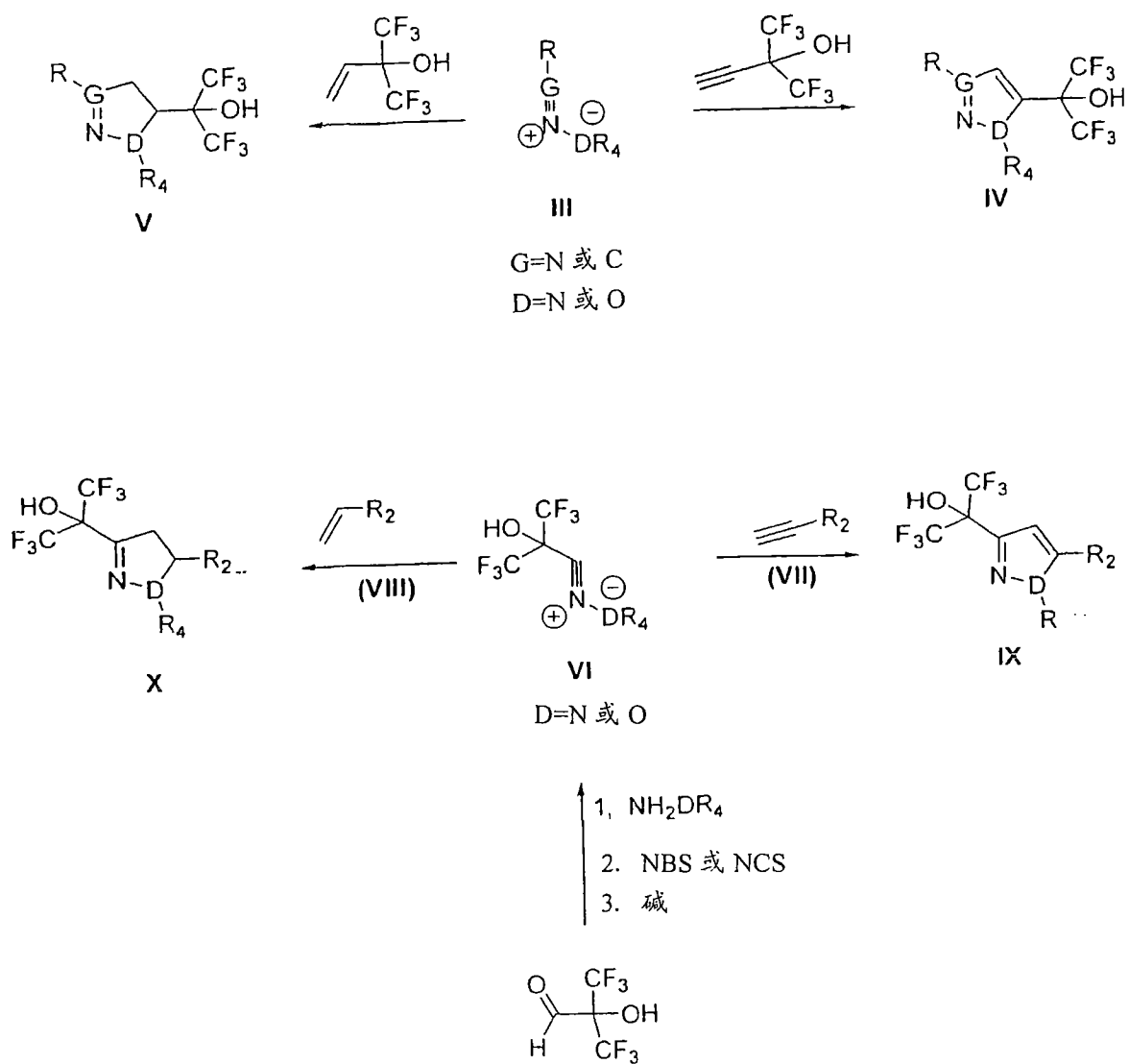
[0152] 应理解有机化学领域的技术人员可以方便地进行操作而无需进一步指示,即这是在本领域技术人员进行这些操作的范围和实践范围内。这些包括还原羰基化合物至相应的醇,氧化,酰化,亲电的和亲核的芳香族取代,醚化,酯化和皂化等等。在标准的讲义例如 March *Advanced Organic Chemistry* (Wiley), Carey 和 Sundberg, *Advanced Organic Chemistry* 等中论述了这些操作。

[0153] 技术人员应很易理解某些反应在分子中的其它官能团被屏蔽或保护时可以进行得最好,由此可避免任何非期望的副反应和 / 或增加反应的产率。本领域的普通技术人员经常使用保护基以达到提高产率或避免非期望的的目的。这些反应可在文献中找到且也是在本领域普通的技术人员的知识范围内。这些操作的例子可以在例如 T. Greene 和 P. Wuts, *有机合成中的保护基 (Protecting Groups in Organic Synthesis)*, 第二版, John Wiley & Sons (1991) 中找到。

[0154] 下面的典型反应路线,为读者提供引导并代表制备举例说明的化合物的优选方法。这些方法不是限制性的,很显然可使用其它的路线制备这些化合物。这样的方法具体地包括基于固相的化学反应,包括组合化学。本领域的普通的技术人员将可以根据文献和本说明书所给出的方法制备这些化合物。

[0155] 反应路线 1a

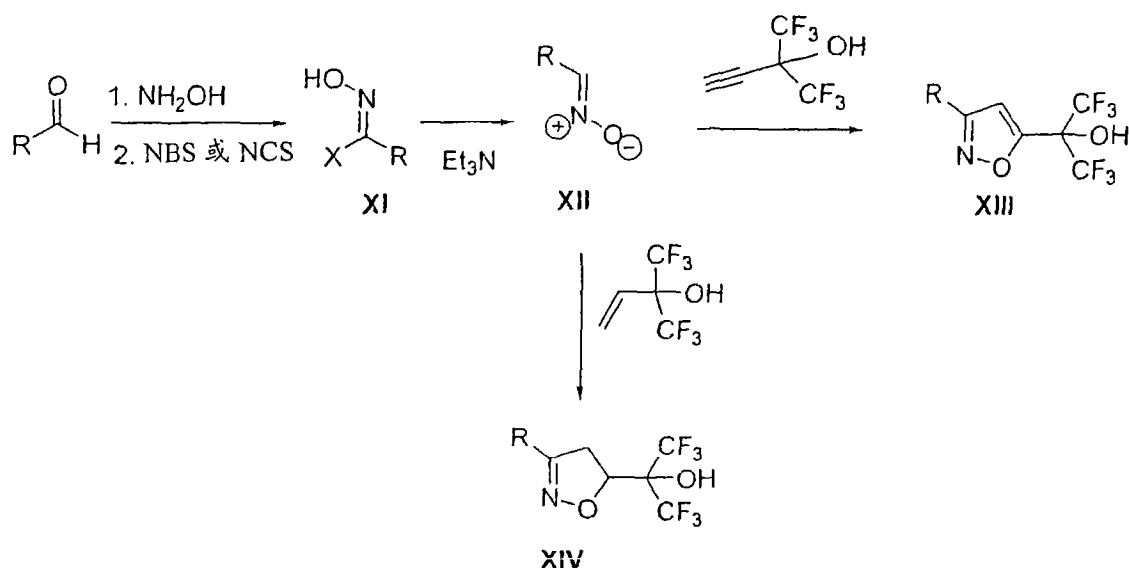
[0156]



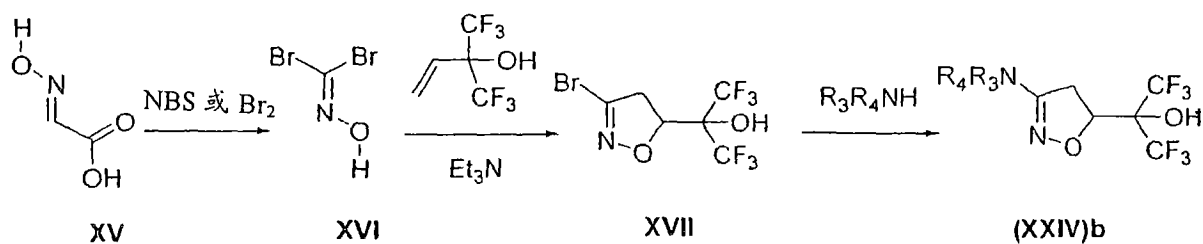
[0157] 反应路线 1b

[0158]

例如

R=烷基, 芳基,  $-\text{COR}_6$ ,  $-\text{COOR}_4$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_7$  等

当 R=-COOH 的时候



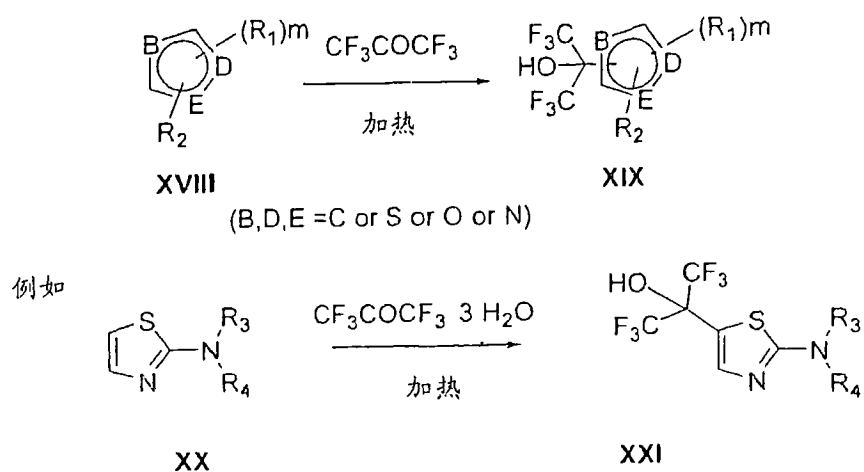
[0159] 如反应路线 1a 所示, 偶极子 (III) 与 1,1,1-三氟-2-三氟甲基-丁-3-炔-2-醇或 1,1,1-三氟-2-三氟甲基-丁-2-烯-2-醇的 1,3-偶极环加成作用可以得到相应的五元杂环 (IV) 或 (V) 的六氟异丙醇衍生物。

[0160] 或者, 五元杂环 (IX) 或 (X) 的六氟异丙醇衍生物可以由包含六氟异丙醇 (VI) 的偶极子与炔 (VII) 或链烯 (VIII) 的环加成合成。

[0161] 例如 (反应路线 1b), 腈氧化物 (XII) 与 1,1,1-三氟-2-三氟甲基-丁-3-炔-2-醇或 1,1,1-三氟-2-三氟甲基-丁-2-烯-2-醇的环加成作用分别提供了异噁唑 (XIII) 或异噁唑啉 (XIV) 的六氟异丙醇衍生物。腈氧化物 (XII) 可以在原位由醛肟 (XI) 形成, 醛肟 (XI) 是由醛与羟氨缩合制备的并通过用氯化或溴化剂和弱碱处理形成。然而溴化肟基-乙酸 (XV) 得到羟基-碳亚胺酸二溴化物 (XVI), (XVI) 与 (II) 反应提供 2-(3-溴-4,5-二氢-异噁唑-5-基)-1,1,1,3,3,3-六氟-丙-2-醇 (XVII)。(XVII) 与烷基胺反应, 产生相应的烷基氨基衍生物 (XXIV)b。

[0162] 反应路线 2

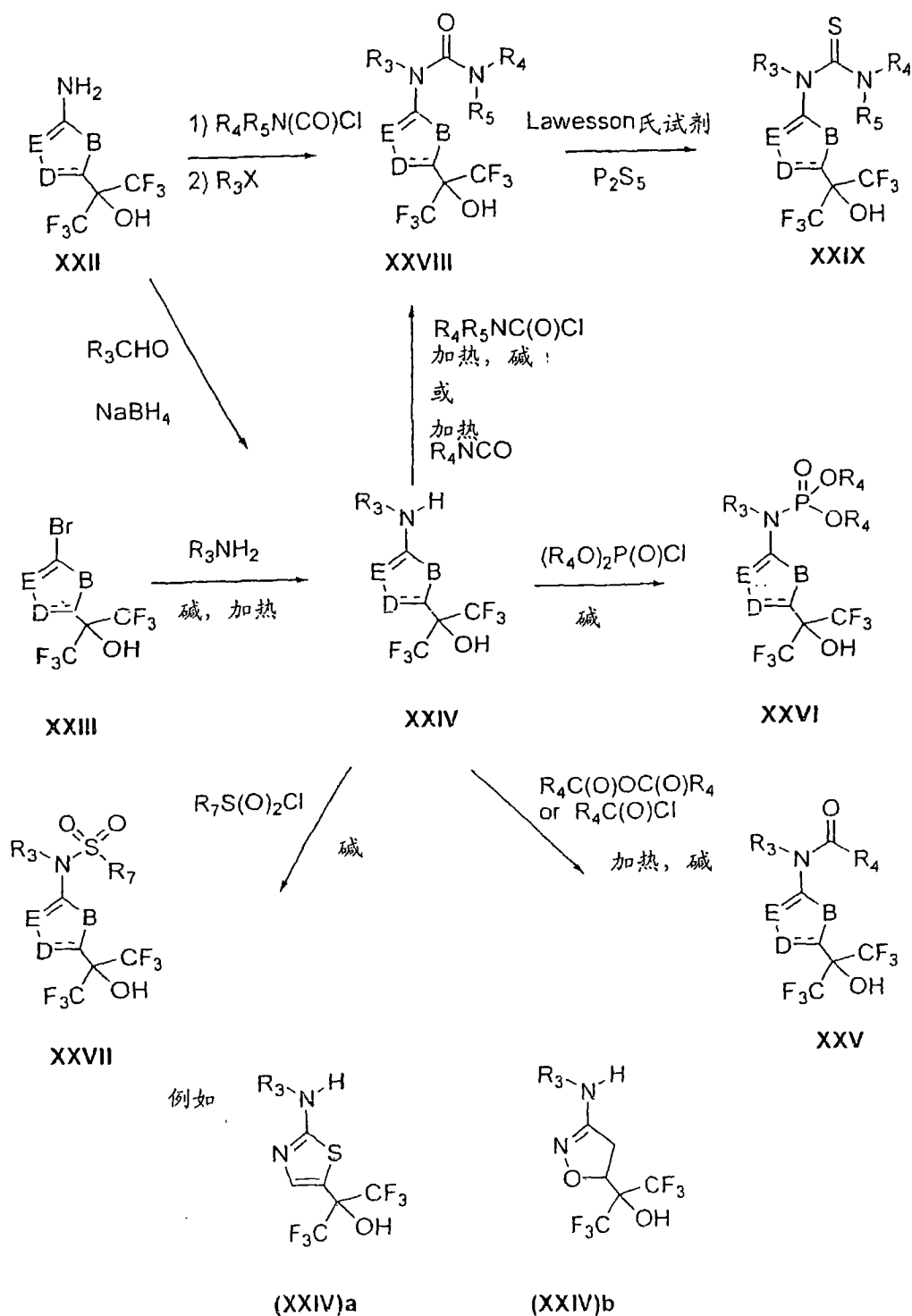
[0163]



[0164] 反应路线 2 描述了通过芳香杂环 (XVIII) 与六氟丙酮反应制备六氟异丙醇衍生物 (XIX) 的方法。例如, 2-烷基氨基-1,3-噻唑或氨基-1,3-噻唑 (XX) 与六氟丙酮水合物在加热条件下反应, 得到 1,3-噻唑的六氟异丙醇衍生物 (XXI)。

[0165] 反应路线 3

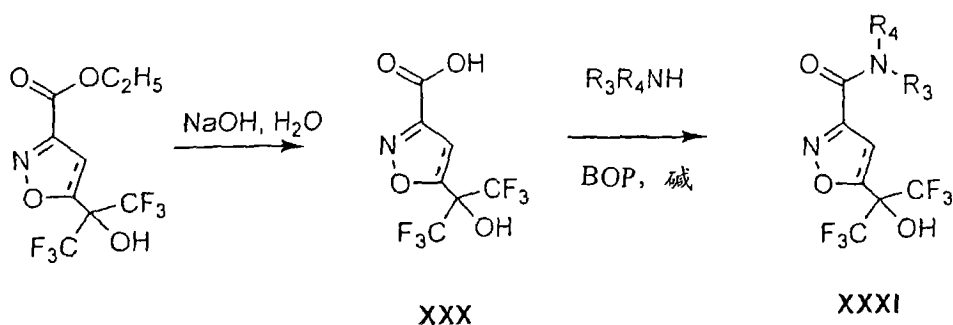
[0166]



[0167] 将五元的芳香或非芳香杂环的六氟异丙醇衍生物 (XXIV), 例如 2-N-烷基噻唑基-六氟异丙醇 (XXIV)a, 或 1,1,1,3,3,3-六氟-2-(3-烷基氨基-4,5-二氢异噁唑-5-基)-丙-2-醇 (XXIV)b, 在反应路线 3 中所述的条件下转变为相应的酰胺 (XXV), 酰氨基磷酸酯 (XXVI), 氨磺酰 (XXVII), 脲 (XXVIII), 氨基甲酸盐 (XXV,  $R_4 = OR_3$ ) 和硫脲 (XXIX)。

[0168] 反应路线 4

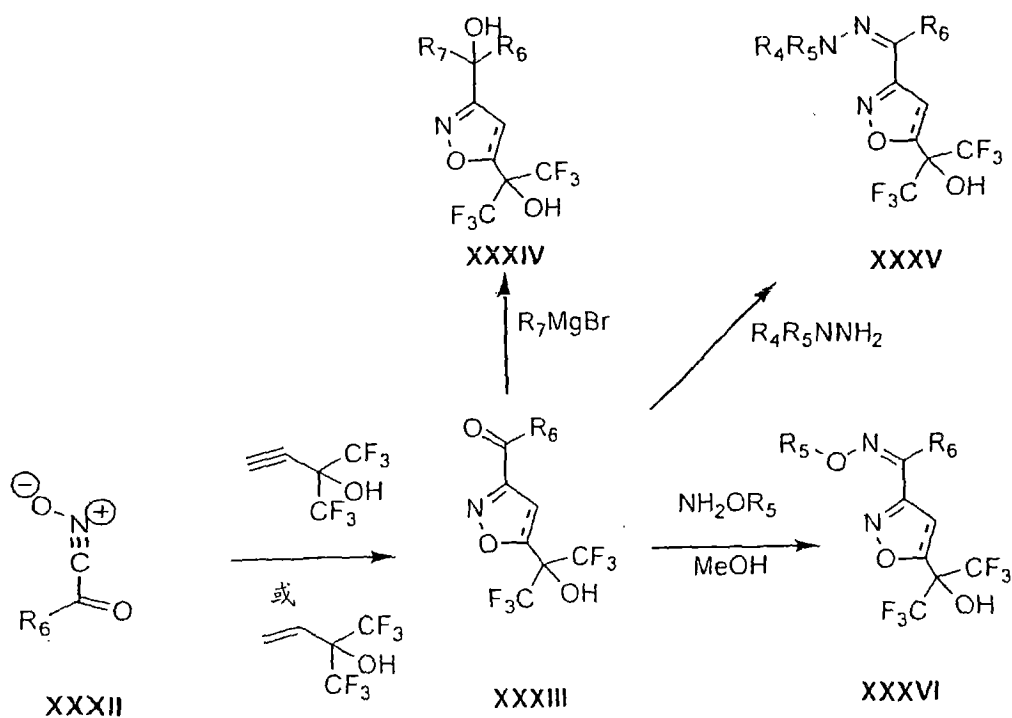
[0169]



[0170] 如反应路线 4 所示, 异噁唑啉或异噁唑的酰胺衍生物 (XXXI) 由酸的衍生物 (XXX) 与胺在偶合试剂例如 ( 苯并三唑 -1- 基 - 氧基 ) 三 ( 二甲基氨基 ) 磷鎓六氟代磷酸盐 (Bop) 和碱的存在下偶合制备。

[0171] 反应路线 5

[0172]

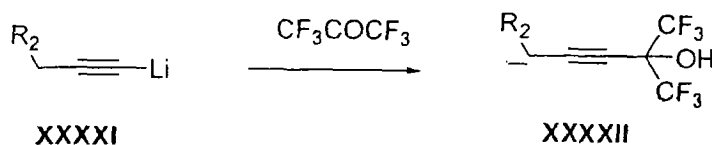


[0173] 如反应路线 5 所示, 在所述的反应条件下, 异噁唑啉或异噁唑的醇 (XXXIV), 脞 (XXXV), 和肟 (XXXVI) 衍生物可以通过普通的酮 / 醛中间体 (XXXIII) 制备, (XXXIII) 是用有关的腈氧化物 (XXXII) 与 1,1,1- 三氟 -2- 三氟甲基 - 丁 -3- 炔 -2- 醇或 1,1,1- 三氟 -2- 三氟甲基 - 丁 -2- 烯 -2- 醇进行 1,3- 偶极反应制备。

[0174] 反应路线 6

[0175]





[0182] 反应路线 8 描述了合成炔基六氟异丙醇衍生物的方法。例如,将六氟丙酮与通过用正丁基锂处理炔制备的炔基锂 (XXXXVII) 反应,得到炔基六氟异丙醇衍生物 (XXXXVIII)。

[0183] 生物活性

[0184] 体外 MCD 抑制试验:

[0185] 将文献中描述的测定丙二酰基辅酶 A 脱羧酶活性试验的分光光度法加以改造和修改以适于高通量形式的 MCD 抑制活性试验 (Kolattukudy 等人, Methods in Enzymology 71:150(1981))。将下列试剂加入到 96 孔滴定板中:Tris-HCl 缓冲剂, 20  $\mu$  L; DTE, 10  $\mu$  L; I<sup>-</sup> 苹果酸盐, 20  $\mu$  L; NAD, 10  $\mu$  L; NADH, 25  $\mu$  L; 水, 80  $\mu$  L; 苹果酸脱氢酶, 5  $\mu$  L。将这些成分混合, 孵化 2 分钟, 接着加入 5  $\mu$  L 柠檬酸合酶。加入化合物, 接着加入 5  $\mu$  L 由大鼠心脏制取的丙二酰基辅酶 A 脱羧酶和 20  $\mu$  L 丙二酰基辅酶 A。将这些成分孵化并在 460nm 处测定吸收率。

[0186] 活性化合物的特征由可导致 MCD 活性 50% 抑制的浓度 (IC<sub>50</sub>) 表征。优选的化合物具有小于 10  $\mu$  M 的 IC<sub>50</sub> 值。最优选的化合物具有小于 100nM 的 IC<sub>50</sub> 值。

[0187] 表 1. MCD 抑制剂的 IC<sub>50</sub> 值

[0188]

化合物	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
实施例 1-2-1	0.024
实施例 1-2-2	0.177
实施例 1-3-1	0.213
实施例 1-4	0.463
实施例 3	0.124
实施例 4	2.748
实施例 7-1	0.739
实施例 8-3-1	0.060
实施例 8-3-3	0.127
实施例 9-2	3.71
实施例 11-1	0.388

[0189] 在灌注大鼠心脏中葡萄糖氧化和脂肪酸氧化的测定:

[0190] 将从雄性 Sprague-Dawley 大鼠分离的工作心脏用改性的 Krebs-Henseleit 溶液进行 60 分钟的有氧灌注, 溶液中包含 5mmol/L 葡萄糖; 100  $\mu$ U/mL 胰岛素; 3% BAS; 和 1.2mmol/L 棕榈酸盐。在这些研究中使用的工作心脏以接近体内心脏的代谢要求。(Kantor 等人, *Circulation Research* 86:580588 (2000))。将被试验的化合物用 5 分钟加入到灌注周期中。

[0191] 通过定量收集由包含 [U14]-葡萄糖缓冲剂灌注的心脏产生的  $^{14}\text{CO}_2$  测定葡萄糖氧化速度。通过定量收集由包含 [14C] 棕榈酸盐缓冲剂灌注的心脏产生的  $^{14}\text{CO}_2$  测定脂肪酸氧化速度 (McNeill, J. H. "Measurement of cardiovascular function", 第 2 章, CRC press, New York (1997))。

[0192] 活性化合物表现为与对照实验 (DMSO) 相比葡萄糖氧化作用增加。可引起葡萄糖氧化作用在统计上显著增加的化合物被认为是活性的。优选的化合物可在 20  $\mu$ M 下引起葡萄糖氧化作用具有统计上的显著增加。统计显著性使用斯氏 t 检验法对适当的成对或不成对样本进行计算的。P < 0.05 的结果认为统计上显著。

### 实施例

[0193] 用包括以下的实施例进一步地说明本发明。当然这些实施例将不会被认为是具体地限制本发明。这些实施例在权利要求范围内的各种变化都是在本领域技术人员的认识范围内的, 且被认为是属于在此描述的和要求保护的发明范围内。读者将认识到阅读了本说明书的本领域普通技术人员和本领域技术人员无需详尽的实施例也能制备和使用本发明。

[0194] 在此使用的商标只是举例性的, 且说明性地反映本发明所使用的材料。本领域普通技术人员将认识到在批次, 制造工艺等的变化是可以预料的。因此实施例和在其中使用的商标是非限制性的, 且它们不是意欲限制本发明, 而仅仅是例证说明本领域普通技术人员如何选择以完成本发明的一个或多个具体实施方案。

[0195]  $^1\text{H}$  核磁共振波谱 (NMR), 除非另有陈述, 是在  $\text{CDCl}_3$  或其它标明的溶剂中在 Varian 核磁共振波谱仪 (Unity Plus400, 对于  $^1\text{H}$  谱 400MHz) 上测定的, 峰位置用相对于四甲基硅烷的百万分之一低场表示 (ppm)。峰的多重性如下表示: s, 单峰; d, 双峰; t, 三重峰; m, 多重峰。

[0196] 下列缩写具有所指示的含义:

[0197] Bn = 苄基

[0198] DMAP = 4-(二甲基氨基)-吡啶

[0199] DMF = N, N-二甲基甲酰胺

[0200] DMSO = 二甲亚砜

[0201] ESIMS = 电喷雾质谱

[0202]  $\text{Et}_3\text{N}$  = 三乙胺

[0203]  $\text{EtOAc}$  = 乙酸乙酯

[0204] 拉韦松试剂 (Lawesson's reagent) = 2,4-双(4-甲基苯基)-1,3,2,4-dithiadiphosphetane-2,4-二硫化物

[0205]  $\text{MgSO}_4$  = 硫酸镁

[0206]  $\text{NaHCO}_3$  = 碳酸氢钠

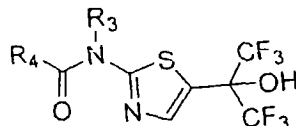


结晶,得到白色固体标题化合物(282毫克)。

[0235]  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.08(d,6H),2.72(m,1H),7.60(s,1H),9.10(brs,1H),12.3(brs,1H);ESIMS:319(M-OH)。

[0236] 表2.下列化合物依照实施例1-1-1的过程制备。

[0237]



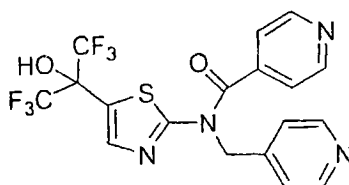
[0238]

实施例	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
实施例 1-1-1	H	i-Pr-
实施例 1-1-2	H	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -
实施例 1-1-3	H	Ph-

[0239] 实施例 1-2-1

[0240] N-(吡啶-4-基甲基)-N-[5-[2,2,2-三氟-1-羟基-1-(三氟甲基)乙基]-1,3-噻唑-2-基]吡啶-4-甲酰胺的制备

[0241]



[0242] 步骤 1

[0243] 1,1,1,3,3,3-六氟-2-{2-[(吡啶-4-基甲基)氨基]-1,3-噻唑-5-基}丙-2-醇的制备

[0244] 将 2-氨基噻唑(3克,30mmol)和 4-吡啶甲醛(3.21克,30mmol)与甲苯(50毫升)的混合物用 Dean-Stark 分水回流 3 小时。减压除去溶剂并将得到的黄色固体溶于 CH<sub>3</sub>OH(80 毫升)。将溶液小心地用硼氢化钠(1.8 克)处理并搅拌 20 分钟。将反应混合物用 1N NaOH 中止并蒸干。将残余物溶于 EtOAc,用盐水洗涤并干燥(MgSO<sub>4</sub>)。蒸干溶剂,得到粗制的中间体 N-(吡啶-4-基甲基)-1,3-噻唑-2-胺的褐色固体(4.2 克)。

[0245] 向以上制备的粗制的中间体 N-(吡啶-4-基甲基)-1,3-噻唑-2-胺(2.5 克 13mmol)和三水六氟丙酮(4 克,18.1mmol)在苯(3ml)中的混合物中加入分子筛粉末(4A)(1 克)。将混合物在 80°C 下加热 24 小时。加入乙腈并将混合物过滤。减压蒸发溶剂。将残余物在硅胶上色谱分离,用 95 : 5 的 CHCl<sub>3</sub> 和 CH<sub>3</sub>OH 的混合物洗脱,得到橙色固体的标题化合物(1.1 克)。

[0246]  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  4.3(d,2H),7.10(s,1H),7.42(d,2H);7.78(d,2H),8.45(brs,1H),8.82(brs,1H);ESIMS:m/z 356(M-H)。

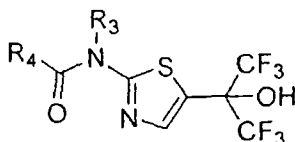
[0247] 步骤 2

[0248] 向步骤 1 中获得的 1,1,3,3,3-六氟-2-[2-[(吡啶-4-基-甲基)氨基]-1,3-噻唑-5-基]丙-2-醇 (714.5 毫克, 2mmol) 的二噁烷 (8 毫升) 溶液中加入异烟酸酐 (912 毫克, 4mmol)。将反应混合物在 100°C 下回流 2 小时, 然后在减压下浓缩。将残余物用 EtOAc (3×100ml) 提取。将有机层用 H<sub>2</sub>O (3×40ml) 洗涤并用 MgSO<sub>4</sub> 干燥。蒸发溶剂, 得到残余物, 将其用乙酸乙酯和己烷重结晶纯化, 得到浅黄色固体的标题化合物 (528 毫克)。

[0249] <sup>1</sup>HNMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 5.28 (s, 2H), 7.12 (d, 2H), 7.49 (d, 2H), 7.72 (s, 1H), 8.42 (d, 2H) 8.65 (d, 2H); 9.3 (brs, 1H); ESIMS :m/z 461 (M-H)。

[0250] 表 3. 下列化合物按照上述实施例 1-2-1 的过程制备。

[0251]



[0252]

实施例	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
实施例 1-2-1	4-Py-CH <sub>2</sub> -	Py-
实施例 1-2-2	n-Bu-	CH <sub>3</sub> -
实施例 1-2-3	n-Bu-	iPr-
实施例 1-2-4	2-咪唑基-CH <sub>2</sub> -	i-Pr-
实施例 1-2-5	3-Py-CH <sub>2</sub> -	iPr-
实施例 1-2-6	n-Bu-	4-Py-
实施例 1-2-7	4-Py-CH <sub>2</sub> -	i-Pr-
实施例 1-2-8	2-Py-CH <sub>2</sub> -	i-Pr-
实施例 1-2-9	n-Bu-	n-Pr-
实施例 1-2-10	Bn-	i-Pr-
实施例 1-2-11	n-Bu-	Ph-
实施例 1-2-12	4-Py-CH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub> -
实施例 1-2-13	Et-	i-Pr-
实施例 1-2-14	Et-	CH <sub>3</sub> -
实施例 1-2-15	4-氰基-Bn-	CH <sub>3</sub> -

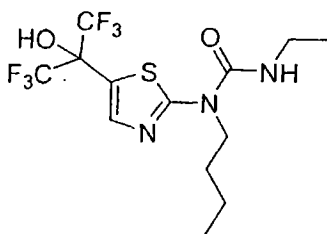
实施例 1-2-16	4- 氰基 -Bn-	-CH(Ph)CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H
实施例 1-2-17	4- 氰基 -Bn-	i-Pr-
实施例 1-2-18	2-(1- 甲基 -1H- 咪唑基)-CH <sub>2</sub> -	l-Pr-
实施例 1-2-19	2- 噻唑基 -CH <sub>2</sub> -	i-Pr-
实施例 1-2-20	4-MeO(O)C-Bn-	i-Pr-
实施例 1-2-21	4- 氯 -Bn-	i-Pr-
实施例 1-2-22	4-HO(O)C-Bn-	i-Pr-
实施例 1-2-23	3,4- 二氯 -Bn-	l-Pr-
实施例 1-2-24	4-(5H- 四唑 -5- 基)-Bn-	i-Pr-
实施例 1-2-25	4- 甲磺酰基 -Bn-	i-Pr-
实施例 1-2-26	4-(2- 羧基 - 乙烯基)-Bn-	i-Pr-
实施例 1-2-27	4- 甲氧基 -Bn-	i-Pr-
实施例 1-2-28	4- 氰基 -Bn-	4-Py-
实施例 1-2-29	4- 氰基 -Bn-	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H
实施例 1-2-30	4-MeBn-	i-Pr-
实施例 1-2-31	4- 氰基 -Bn-	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H
实施例 1-2-32	4- 氰基 -Bn-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H
实施例 1-2-33	4-MeO <sub>2</sub> C-Bn-	4-Py-
实施例 1-2-34	Ph-	i-Pr-
实施例 1-2-35	Ph-	4-Py-
实施例 1-2-36	MeOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	i-Pr-
实施例 1-2-37	4-HO(O)C-Bn-	3,5- 二氯 -Ph-
实施例 1-2-38	4-HO(O)C-Bn-	4- 溴 -Ph-
实施例 1-2-39	2-Py-CH <sub>2</sub> -	3,5- 二氯 -Ph-

实施例 1-2-40	2-Py-CH <sub>2</sub> -	4- 溴 -Ph-
实施例 1-2-41	4- 氰基 -Bn-	-CH(Ph)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COOH
实施例 1-2-42	4- 氰基 -Bn-	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH(Ph)COOH
实施例 1-2-43	4- 氰基 -Bn-	-CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H
实施例 1-2-44	4- 氰基 -Bn-	-CH <sub>2</sub> CH(Ph)CO <sub>2</sub> H

[0253] 实施例 1-3-1

[0254] N-丁基-N'-乙基-N-{5-[2,2,2-三氟-1-羟基-1-(三氟甲基)乙基]-1,3-噻唑-2-基}脲的制备

[0255]



[0256] 步骤 1

[0257] 2-[2-(丁基氨基)-1,3-噻唑-5-基]-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇的制备

[0258] 将 2-氨基噻唑 (1 克, 10mmol) 和丁醛 (1.44 克, 20mmol) 在二氯乙烷 (45 毫升) 中混合, 然后用三乙酰氧基硼氢化钠 (6 克, 28mmol) 和乙酸 (3.6 克 60mmol) 处理。将反应混合物在室温在氮气氛下搅拌过夜。然后将反应混合物用 1N NaOH 中止, 并用 EtOAc 提取。用饱和 NaHCO<sub>3</sub>、盐水洗涤有机层, 并用 MgSO<sub>4</sub> 干燥。蒸发溶剂, 得到 2-丁基氨基噻唑的褐色残余物 (1.02 克)。

[0259] 向以上制备的 2-丁基氨基噻唑 (1 克 6.41mmol) 和三水六氟丙酮 (2.86 克 13mmol) 的混合物中加入催化量的分子筛粉末 (4A)。将混合物在 100°C 下温和地加热回流过夜。加入 EtOAc 并将混合物过滤。减压蒸发溶剂。将残余物在 THF 和己烷中重结晶, 得到白色固体的标题化合物 (1.68 克)。

[0260] <sup>1</sup>H NMR δ 0.95 (t, 3H), 1.40 (m, 2H), 1.6 (m, 2H), 3.20 (t, 2H), 7.3 (s, 1H); ESIMS :m/z 323 (M+H)。

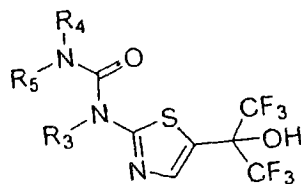
[0261] 步骤 2

[0262] 在氮气氛下向步骤 1 中获得的 2-[2-(丁基氨基)-1,3-噻唑-5-基]-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇 (65 毫克, 0.202mmol) 与苯 (2 毫升) 的混合物中加入异氰酸乙酯 (24L, 0.3mmol)。将反应混合物回流 4 小时。减压除去溶剂, 得到油, 将其溶于 EtOAc 中。用 H<sub>2</sub>O, 饱和 NaHCO<sub>3</sub> 和盐水洗涤得到的溶液, 并用 MgSO<sub>4</sub> 干燥。蒸发溶剂, 得到粗制品, 将其用制备 TLC (EtOAc : 己烷, 1 : 3) 纯化, 得到相应产品的白色固体 (31 毫克)。

[0263] <sup>1</sup>H NMR δ 0.92 (t, 3H), 1.20 (t, 3H), 1.37 (m, 2H), 1.67 (m, 2H), 3.37 (q, 2H), 3.83 (t, 2H), 4.24 (brs, 1H), 7.50 (s, 1H), 8.60 (brs, 1H); ESIMS :m/z 392 (M-H)。

[0264] 表 4. 下列化合物按照上述实施例 1-3-1 的过程制备。

[0265]



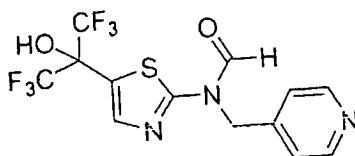
[0266]

实施例	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>
实施例 1-3-1	n-Bu-	Et-	H
实施例 1-3-2	Et-	环己基	H
实施例 1-3-3	4- 氰基 -Bn-	环己基	H
实施例 1-3-4	4- 氰基 -Bn-	n-Pr-	H
实施例 1-3-5	4- 氰基 -Bn-	i-Pr-	H
实施例 1-3-6	4- 氰基 -Bn-	EtOC(O)CH <sub>2</sub> -	H
实施例 1-3-7	n-Bu-	环己基	H
实施例 1-3-8	Et-	Et-	H
实施例 1-3-9	4-Py-CH <sub>2</sub> -	Et-	H

[0267] 实施例 1-4

[0268] 吡啶-4-基甲基 {5-[2,2,2-三氟-1-羟基-1-(三氟甲基)乙基]-1,3-噻唑-2-基} 甲酰胺的制备

[0269]



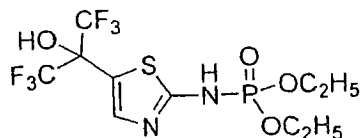
[0270] 将实施例 1-2-1 的步骤 1 中获得的 1,1,3,3,3-六氟-2-[2-[(吡啶-4-基甲基)氨基]-1,3-噻唑-5-基]丙-2-醇 (72 毫克, 2mmol) 加入到醋酸-甲酸酐 (1.5 毫升) 中。将反应混合物在室温下搅拌过夜, 然后减压浓缩。将残余物溶于 EtOAc 中, 并用 H<sub>2</sub>O、饱和 NaHCO<sub>3</sub> 和盐水洗涤, 然后用 MgSO<sub>4</sub> 干燥。蒸发溶剂, 得到残余物, 将其用制备 TLC (CHCl<sub>3</sub> : CH<sub>3</sub>OH, 95 : 5) 纯化, 得到标题化合物的白色固体 (38 毫克)。

[0271] <sup>1</sup>HNMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 5.28 (s, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.65 (s, 1H); 8.48 (d, 2H) 8.98 (s, 1H); 9.31 (brs, 1H); ESIMS :m/z 384 (M-H)。

[0272] 实施例 2

[0273] 5-[2,2,2-三氟-1-羟基-1-(三氟甲基)乙基]-1,3-噻唑-2-基-酰胺基磷酸二乙酯的制备

[0274]



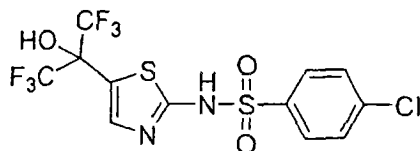
[0275] 向由实施例 1-1-1 步骤 1 中得到的 (2-氨基-1,3-噻唑-5-基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇 (133mg 0.5mmol), DMAP (61 毫克, 0.5mmol),  $\text{Et}_3\text{N}$  (100  $\mu\text{L}$ , 0.72mmol) 和  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 毫升) 的溶液中加入氯代磷酸二乙酯 (87  $\mu\text{L}$ , 0.6mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 96 小时。除去溶剂并加入 EtOAc。将溶液用水洗涤。除去溶剂后, 将残余物用短的离子交换柱 (Dowex-50W, 乙醇) 纯化, 得到白色固体的标题化合物 (43 毫克)。

[0276]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.20 (t, 6H), 3.89 (m, 4H), 7.46 (s, 1H), 9.18 (s, 1H); ESIMS :m/z 401 (M-H)。

[0277] 实施例 3

[0278] 4-氯-N-{5-[2,2,2-三氟-1-羟基-1-(三氟甲基)乙基]-1,3-噻唑-2-基}苯磺酰胺的制备

[0279]



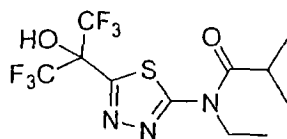
[0280] 向由实施例 1-1-1 步骤 1 中得到的 (2-氨基-1,3-噻唑-5-基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇 (79.8mg 0.3mmol) 的吡啶 (1 毫升) 溶液中加入 4-氯代苯磺酰氯 63.3mg (0.3mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 24 小时。减压除去吡啶, 得到残余物, 将其用 1N HCl 洗涤得到浅棕色固体。用水, 饱和  $\text{NaHCO}_3$  和盐水洗涤得到的固体, 并真空干燥。进一步用制备 TLC ( $\text{CHCl}_3$  :  $\text{CH}_3\text{OH}$ , 90 : 10) 纯化, 得到白色固体的标题化合物 (38.2 毫克)。

[0281]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.55 (s, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.78 (d, 2H), 9.50 (s, 1H), 13.2 (brs, 1H); ESIMS :m/z 439 (M-H)。

[0282] 实施例 4

[0283] N-乙基-2-甲基-N-{5-[2,2,2-三氟-1-羟基-1-(三氟甲基)乙基]-1,2,4-噻二唑-3-基}丙酰胺的制备

[0284]



[0285] 步骤 1

[0286] 在  $0^\circ\text{C}$  下向 2-(乙基氨基)-1,3,4-噻二唑 (1.29 克, 10mmol) 的吡啶 (5 毫升) 溶液中加入异丁酰氯 (1.06 克, 10mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。减压除去溶剂并加入乙酸乙酯。用  $\text{H}_2\text{O}$  和盐水洗涤有机层, 并用  $\text{MgSO}_4$  干燥。蒸发溶剂, 将残余物用  $\text{CHCl}_3$  和己烷重结晶, 得到橙色固体中间体 (1.05 克)。

[0287] 步骤 2

[0288] 在氮气氛下在  $-78^\circ\text{C}$  下向以上制备的中间体 (400 毫克 2.0mmol) 的四氢呋喃

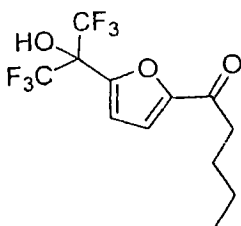
(12 毫升) 溶液中加入正丁基锂的己烷溶液 (2.5M, 1.2 毫升, 3.0mmol), 并将得到的溶液在  $-78^{\circ}\text{C}$  下搅拌 30 分钟。向此溶液中吹入六氟丙酮 (890 毫克, 5.36mmol), 并将得到的混合物在  $-78^{\circ}\text{C}$  下另外搅拌 30 分钟。将反应混合物用  $\text{H}_2\text{O}$  中止并温热。除去溶剂并加入乙酸乙酯。用  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液,  $\text{H}_2\text{O}$  和盐水洗涤有机层, 然后干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 并蒸发。用制备 TLC (己烷: 乙酸乙酯, 50 : 50) 纯化, 得到白色固体的标题化合物 (186 毫克)。

[0289]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}_4\text{-d}_6$ )  $\delta$  1.10 (d, 6H), 1.28 (t, 3H), 3.1 (m, 1H), 4.25 (q, 2H), 9.90 (brs, 1H); ESIMS :m/z 364 (M-H)。

[0290] 实施例 5

[0291] 1-{5-[2,2,2-三氟-1-羟基-1-(三氟甲基)乙基]呋喃-2-基}戊-1-酮的制备

[0292]



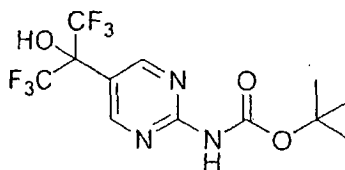
[0293] 在氮气氛下在  $-78^{\circ}\text{C}$  下向 5-溴-2-呋喃甲酸 (191 毫克 1mmol) 的四氢呋喃 (8 毫升) 溶液中, 加入正丁基锂的己烷溶液 (2.5M, 1.2 毫升, 3mmol)。将得到的混合物在  $-78^{\circ}\text{C}$  下搅拌 30 分钟。向反应混合物中吹入六氟丙酮 (1.2 克, 7.3mmol), 并将得到的溶液在  $-78^{\circ}\text{C}$  下另外搅拌 30 分钟。将反应混合物温热至室温然后用  $\text{H}_2\text{O}$  中止。蒸发溶剂, 并将残余物溶于 EtOAc 中。用  $\text{H}_2\text{O}$  和盐水洗涤有机层, 干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 并蒸发。将残余物用制备 TLC (己烷: 乙酸乙酯, 2 : 1) 纯化, 得到黄色油的标题化合物 (109 毫克)。

[0294]  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$  0.93 (t, 3H), 1.38 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 2.80 (t, 2H), 7.19 (d, 1H), 7.80 (d, 1H); ESIMS :m/z 319 (M+H)。

[0295] 实施例 6

[0296] 1,1-二甲基乙基 5-[2,2,2-三氟-1-羟基-1-(三氟甲基)乙基]嘧啶-2-基-氨基甲酸酯的制备

[0297]



[0298] 步骤 1

[0299] 向 2-氨基-5-溴吡啶 (3.48 克 20mmol), 三乙胺 6.1ml (43.7mmol) 和 4-(二甲基氨基)-吡啶 (244 毫克 2mmol) 在四氢呋喃 (60 毫升) 中的混合物中加入二叔丁基二碳酸酯 (9.82 克, 45mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 3 天。减压除去溶剂, 并将残余物在 THF 和己烷中重结晶。进一步地用快速 (flash) 色谱法 (硅胶, 乙酸乙酯: 己烷, 1 : 4) 纯化, 得到二(叔丁基)5-溴代嘧啶基二碳酸酯的白色固体 (6.1 克)。

[0300] 步骤 2

[0301] 在氮气氛下在  $-100^{\circ}\text{C}$  下向上面描述的中间体 (190 毫克, 0.51mmol) 的 THF (8 毫

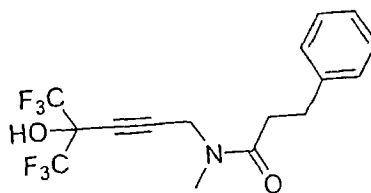
升)溶液中加入正丁基锂的己烷溶液(2.5M,0.8毫升,2mmol),并将得到的反应混合物在-100℃下搅拌30分钟。向此混合物中吹入六氟丙酮(540毫克,3.35mmol),并将得到的溶液在-100℃下另外搅拌30分钟。将反应混合物用H<sub>2</sub>O中止然后温热至室温。除去溶剂并加入乙酸乙酯。用H<sub>2</sub>O和盐水洗涤有机层,干燥(MgSO<sub>4</sub>)并蒸发。用制备TLC(己烷:乙酸乙酯,3:1)纯化,得到相应化合物的白色固体(18.6毫克)。

[0302] <sup>1</sup>H NMR(DMSO<sub>4</sub>-d<sub>6</sub>) δ 1.40(s,9H),8.86(s,2H),9.2(brs,1H),10.40(brs,1H); ESIMS:m/z 360(M-H)。

[0303] 实施例7-1

[0304] N-甲基-3-苯基-N-[5,5,5-三氟-4-羟基-4-(三氟甲基)戊-2-炔基]丙酰胺的制备

[0305]



[0306] 步骤1

[0307] 在常温下向N-甲基炔丙基胺(N-methyl proparglyamine)(691毫克,10mmol)和三乙胺(1.21克,12mmol)在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(40毫升)的溶液中,滴加苯丙酰氯(1.68克,10mmol)的CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10毫升)溶液。将反应混合物在室温下搅拌2小时。减压除去溶剂并将残余物溶于EtOAc中。用水、盐水洗涤有机层,并用MgSO<sub>4</sub>干燥。浓缩得到棕色油状的中间体(1.72克),将其进一步真空干燥几天。

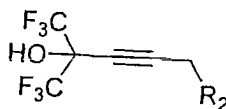
[0308] 步骤2

[0309] 在氮气氛下向以上制备的中间体(402毫克,2mmol)的乙醚(8毫升)溶液中,在-78℃下加入丁基锂的己烷溶液(2.5M,1.2毫升,3mmol)。将得到的混合物在-78℃下搅拌90分钟。向反应混合物中吹入六氟丙酮(780毫克,4.7mmol),并将得到的溶液在-78℃下另外搅拌30分钟。将反应混合物温热至室温然后用H<sub>2</sub>O中止。将混合物在乙醚和水之间分配。用H<sub>2</sub>O和盐水洗涤有机层,干燥(MgSO<sub>4</sub>)并蒸发。将残余物在乙醚和己烷中重结晶,得到标题化合物的白色固体(123毫克)。

[0310] <sup>1</sup>H NMR δ 2.62(t,2H),2.92(t,2H),2.95(s,3H),4.26(s,2H),7.02-7.30(m,5H) ESIMS:m/z 366(M-H)。

[0311] 表5. 下列化合物依照实施例7-1的过程制备。

[0312]



[0313]

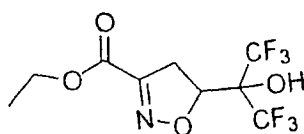
实施例7	R <sub>2</sub>
实施例7-1	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C(O)N(CH <sub>2</sub> )-

实施例 7-2	PhCH <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> )-
实施例 7-3	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C(O)NH-
实施例 7-4	Ph-
实施例 7-5	PhS-
实施例 7-6	(n-Bu) <sub>2</sub> N-

[0314] 实施例 8-1

[0315] 5-[2,2,2-三氟-1-羟基-1-(三氟甲基)乙基]-4,5-二氢异噁唑-3-羧酸乙酯的制备

[0316]



[0317] 步骤 1

[0318] 1,1,1-三氟-2-三氟甲基-丁-3-烯-2-醇的制备

[0319] 在 -78°C 下向 1.6M 乙烯基氯化镁的四氢呋喃 (200 毫升, 0.32 摩尔) 溶液中, 用 3 小时的时间通过套管在搅拌下加入六氟丙酮 (50 克, 0.31 摩尔)。将反应混合物温热至室温, 并再搅拌 2 小时, 然后加热到 40°C 再搅拌 1 小时。将反应混合物用 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液中止。用戊烷稀释混合物, 过滤, 并将有机相用 MgSO<sub>4</sub> 干燥。在 100-103°C 分馏 (12 英寸维格罗 (Vigreux) 分馏柱), 得到产物 1,1,1-三氟-2-三氟甲基-丁-3-烯-2-醇 (包含约 66% (摩尔) 四氢呋喃的混合物) 的澄清液体 (50 克)。

[0320] <sup>1</sup>H NMR δ 5.20 (br, 1H), 5.70 (d, 1H), 5.92 (m, 2H)。

[0321] 步骤 2

[0322] 5-[2,2,2-三氟-1-羟基-1-(三氟甲基)乙基]-4,5-二氢异噁唑-3-羧酸乙酯的制备

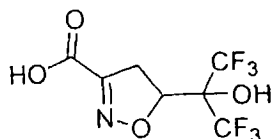
[0323] 在室温下向商购的氯肟基乙酸乙酯 (3.03 克, 20mmol) 与步骤 1 制备的 1,1,1-三氟-2-三氟甲基-丁-3-烯-2-醇 (约 90mmol) 的溶液中, 在搅拌下用 68 小时通过注射泵 (pump) 加入三乙胺 (2.23 克, 22mmol) 的四氢呋喃 (10 毫升) 溶液。过滤反应混合物, 并将滤饼用乙醚和戊烷洗涤。将滤液用稀酸和水洗涤。常压除去溶剂, 将残余物用柱色谱法 (EtOAc : 己烷, 2 : 1) 纯化, 得到白色固体的乙酯 (3.06 克, 50%)。

[0324] <sup>1</sup>H NMR δ 1.38 (t, 3H), 3.40 (dd, 1H), 3.60 (dd, 1H), 4.34 (q, 2H), 5.16 (t, 1H)。

[0325] 实施例 8-2

[0326] 5-[2,2,2-三氟-1-羟基-1-(三氟甲基)乙基]-4,5-二氢异噁唑-3-羧酸的制备

[0327]



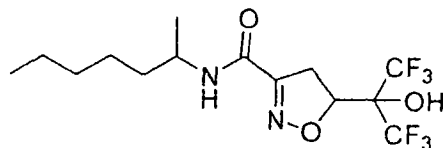
[0328] 向由实施例 8-1 中得到的 5-[2,2,2-三氟-1-羟基-1-(三氟甲基)乙基]-4,5-二氢异噁唑-3-羧酸乙酯 (2.58 克, 8.34mmol) 的乙醇 (5 毫升) 溶液中加入 1N NaOH (16.7 毫升)。将反应混合物在室温下搅拌 1 小时。减压除去乙醇,并向水溶液中加入浓 HCl (1.5 毫升)。将产物用 EtOAc 提取 3 次并用异丙醚提取 2 次,将合并的有机层用 MgSO<sub>4</sub> 干燥。减压除去溶剂,得到白色固态的羧酸中间体 (2.30 克, 98%)。

[0329] <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.2-3.4 (m, 2H), 5.12 (t, 3H), 8.6 (br, 1H); ESIMS :m/z 280 (M-H)。

[0330] 实施例 8-3-1

[0331] N-(1-甲基己基)-5-[2,2,2-三氟-1-羟基-1-(三氟甲基)乙基]-4,5-二氢异噁唑-3-甲酰胺的制备

[0332]

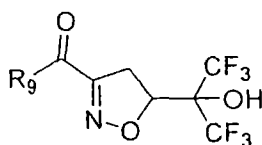


[0333] 将从实施例 8-2 得到的 5-[2,2,2-三氟-1-羟基-1-(三氟甲基)乙基]-4,5-二氢异噁唑-3-羧酸 (84 毫克, 0.3mmol), 2-氨基庚烷 (69 毫克, 0.6mmol), 4-甲基吗啉 (121 毫克, 1.2mmol), 和 (苯并三唑-1-基氧基)三(二甲基氨基)磷鎓六氟代磷酸盐 (BOP) (265 毫克, 0.6mmol) 溶于二甲基甲酰胺 (0.5 毫升) 的溶液在室温下搅拌 17 小时。将反应混合物用 EtOAc 稀释,用水、1M 柠檬酸和盐水洗涤,然后用 MgSO<sub>4</sub> 干燥。减压除去溶剂,并将残余物用制备 TLC (EtOAc : 己烷, 2 : 1) 纯化,得到澄清油状标题化合物 (74 毫克, 65%)。

[0334] <sup>1</sup>H NMR δ 0.86 (t, 3H), 1.16 (d, 3H), 1.27-1.45 (m, 8H), 3.39 (dd, 1H), 3.65 (dd, 1H), 3.99 (m, 1H), 5.11 (t, 1H), 6.36 (d, 1H)。ESIMS :m/z 377 (M-H)。

[0335] 表 6. 下列化合物按照实施例 8-3 所描述的方法制备。

[0336]



[0337]

实施例	R <sub>9</sub>
实施例 8-3-1	1-甲基-己基-NH-
实施例 8-3-2	吡啶-4-基-甲基-N(Et)-
实施例 8-3-3	(i-Pr) <sub>2</sub> N-

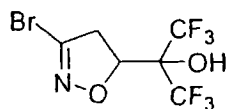
实施例 8-3-4	$(i\text{-Bu})_2\text{N-}$
实施例 8-3-5	$\text{PhCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{Me})\text{-}$
实施例 8-3-6	$t\text{-BuOC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH-}$
实施例 8-3-7	$\text{BnNH-}$
实施例 8-3-8	$(2\text{- 吡啶-2-基-乙基})\text{-N}(\text{Me})\text{-}$
实施例 8-3-9	$\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{Et})\text{-}$
实施例 8-3-10	$\text{Et}(\text{Ph})\text{N}(\text{Me})\text{-}$
实施例 8-3-11	$\text{EtOC}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{Bn})\text{-}$
实施例 8-3-12	$\text{HO}(\text{O})\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{NH-}$
实施例 8-3-13	$\text{EtOC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH-}$
实施例 8-3-14	$1\text{-}(2\text{-Et- 哌啶基})\text{-}$
实施例 8-3-15	$1\text{-}(2\text{-Me- 吡咯烷基})\text{-}$
实施例 8-3-16	$\text{双-(2-乙基-己基)N-}$
实施例 8-3-17	$t\text{-BuOC}(\text{O})\text{CH}(i\text{-Pr})\text{NH-}$
实施例 8-3-18	$\text{MeOC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COCCH}_2\text{NH-}$
实施例 8-3-19	$t\text{-BuOCOCH}(\text{Bn})\text{NH-}$
实施例 8-3-20	$1\text{-Azepanyl-}$
实施例 8-3-21	$1\text{- 哌啶基-}$
实施例 8-3-22	$1\text{-}(2\text{- 甲基- 吡丙啶基})\text{-}$
实施例 8-3-23	$(5\text{- 叔丁氧羰基-2,5- 二氮杂- 双环 [2.2.1] 庚-2-基})\text{-}$
实施例 8-3-24	$(\text{异戊基})_2\text{N-}$
实施例 8-3-25	$t\text{-BuOC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(i\text{-Bu})\text{-}$
实施例 8-3-26	$\text{EtOC}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH-}$
实施例 8-3-27	$\text{EtOC}(\text{O})(\text{CH}_2)_3\text{NH-}$

实施例 8-3-28	1-氮杂环丁烷基-
实施例 8-3-29	1-吡咯烷基-
实施例 8-3-30	1-(2,5-二甲基-吡咯烷基)-
实施例 8-3-31	(2-氧杂-5-氮杂-双环[2.2.1]庚-5-基)-
实施例 8-3-32	i-BuNH-
实施例 8-3-33	c-PrCH <sub>2</sub> N(n-Pr)-
实施例 8-3-34	2-乙基-己基-N(吡啶-2-基甲基)N-
实施例 8-3-35	t-BuCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH-
实施例 8-3-36	EtOC(O)CH <sub>2</sub> CH(CO <sub>2</sub> Et)NH-
实施例 8-3-37	EtOC(O)CH(i-Bu)NH-
实施例 8-3-38	t-BuOC(O)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH(CO <sub>2</sub> Me)NH-
实施例 8-3-39	1-(2-CO <sub>2</sub> Me)-哌啶基-
实施例 8-3-40	吡啶-2-基甲基-NH-
实施例 8-3-41	吡啶-3-基甲基-NH-
实施例 8-3-42	吡啶-4-基甲基-NH-
实施例 8-3-43	吡啶-2-基-NH-
实施例 8-3-44	吡啶-3-基-甲基-N(Me)-
实施例 8-3-45	(EtO) <sub>2</sub> C(O)CH(Me)NH-
实施例 8-3-46	i-BuN(Me)-
实施例 8-3-47	t-BuOC(O)CH(s-Bu)NH-

[0338] 实施例 9-1

[0339] 2-(3-溴-4,5-二氢异噁唑-5-基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇的制备

[0340]



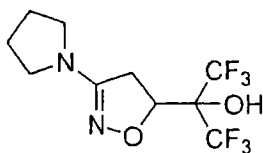
[0341] 向水合乙醛酸 (1.11 克 15mmol) 与 1.2 毫升 H<sub>2</sub>O 的溶液中加入羟胺 (0.5 克 15mmol)

与 1ml 水的溶液。将溶液在室温下搅拌 18 小时, 然后与 10 毫升乙二醇二甲醚混合。在 0°C 下用 0.5 小时向搅拌的溶液中加入 NBS (5.16 克, 29mmol)。将反应混合物温热至室温, 并再搅拌 0.5 小时。分出有机层, 将水层用乙醚提取。向搅拌的由 1,1,1-三氟-2-三氟甲基-丁-3-烯-2-醇 (30mmol, 得自实施例 8-1, 步骤 1), 碳酸氢钾 (6 克, 60mmol) 和 1 毫升水组成的混合物中, 在室温下用 4 天的时间通过注射泵滴加合并和浓缩的有机层 (约 10 毫升)。将反应混合物用 5N HCl 中和并在乙醚和水之间分配。分出有机层, 用盐水洗涤, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥并蒸干。通过 Kugelrohr 蒸馏获得白色的固体, 产率 13% (烘箱温度, 80-100°C / 15-30m τ)。

[0342] <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.40 (dd, 1H), 3.50 (dd, 1H), 5.20 (t, 1H), 8.70 (s, 1H) ESIMS : m/z 315 (M-H)。

[0343] 实施例 9-2

[0344] 1,1,1,3,3,3-六氟-2-(3-吡咯烷-1-4,5-二氢异噁唑-5-基)丙-2-醇的制备  
[0345]

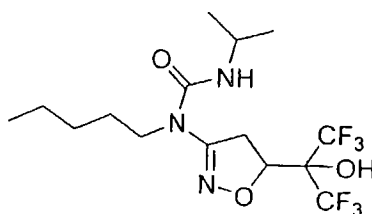


[0346] 将得自于实施例 9-1 的 2-(3-溴-4,5-二氢异噁唑-5-基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇 (31.6 毫克, 0.1mmol) 和吡咯烷 (28.2 毫克, 0.4mmol) 与二噁烷 (0.5 毫升) 的混合物在 85°C 下加热 48 小时。减压浓缩混合物, 并用 EtOAc 稀释。用盐水洗涤有机层, 并用 MgSO<sub>4</sub> 干燥。减压蒸发溶剂, 将残余物用 CHCl<sub>3</sub> 和己烷重结晶, 得到标题化合物的浅棕色固体 (17.8 毫克)。

[0347] <sup>1</sup>H NMR δ 1.94 (m, 4H), 3.10 (dd, 1H), 3.28 (m, 4H), 3.90 (dd, 1H), 4.0 (br, 1H), 4.86 (t, 3H); ESIMS : m/z 337 (M+H)。

[0348] 实施例 10

[0349] 3-异丙基-1-戊基)-1-[5-(2,2,2-三氟-1-羟基-1-三氟甲基-乙基)-4,5-二氢异噁唑-3-基]-脲的制备  
[0350]



[0351] 步骤 1

[0352] 将得自于实施例 9-1 的 2-(3-溴-4,5-二氢异噁唑-5-基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇 (31.6 毫克, 0.1mmol) 和戊胺 (26.1 毫克, 0.3mmol) 与 0.5 毫升三乙胺的混合物在压力管中在 110°C 下加热过夜。将反应混合物在真空下浓缩 5 小时至干燥。残余物直接被用作下一步的原材料。

[0353] 步骤 2

[0354] 向步骤 1 的残余物与 0.5 毫升甲苯的混合物中加入异氰酸异丙酯 (30 μL,

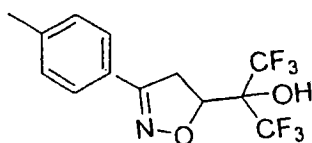
0.3mmol)。将反应混合物在压力管中在 100°C 下加热过夜。减压除去有机溶剂并将残余物在 EtOAc 和水之间分配。用水和盐水洗涤有机层,干燥 (MgSO<sub>4</sub>) 并浓缩至干。将粗品用制备 TLC (硅胶, CHCl<sub>3</sub> : CH<sub>3</sub>OH, 10 : 1) 纯化,得到油状的标题化合物 (22.2 毫克)。

[0355] <sup>1</sup>H NMR δ 0.83 (t, 3H), 1.15 (d, 3H), 1.17 (d, 3H), 1.30 (m, 4H), 1.57 (m, 2H), 3.25 (d, d, 1H), 3.57 (m, 2H), 3.64 (d, d, 1H), 3.95 (m, 1H), 4.36 (br, 1H), 4.96 (t, 1H), 7.65 (d, 1H); ESIMS :m/z 408 (M+H)。

[0356] 实施例 11-1

[0357] 1,1,1,3,3,3-六氟-2-[3-(4-甲基苯基)-4,5-二氢异噁唑-5-基]丙-2-醇的制备

[0358]



[0359] 步骤 1

[0360] 向对甲基苯甲醛 (1.2g 克 10mmol) 和盐酸羟胺 (700 毫克 10mmol) 与 30 毫升乙醇的混合物中加入甲醇钠 (540 毫克, 10mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 8 小时。过滤混合物并蒸干。用 30 毫升 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 稀释得到的白色固体,向其中加入 NCS (1.33 克, 10mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。过滤混合物。除去溶剂,将残余物用快速层析法在硅胶上纯化 (己烷 : 乙酸乙酯, 3 : 1), 得到固体,产率 44%。

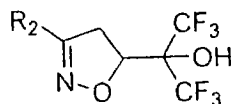
[0361] 步骤 2

[0362] 在室温下向搅拌的上述化合物 (170 毫克, 20mmol) 与 1,1,1-三氟-2-三氟甲基-丁-3-烯-2-醇 (2mmol) 的溶液中,用 30 小时的时间通过注射泵滴加三乙胺 (121 毫克, 1.2mmol) 的四氢呋喃 (10 毫升) 溶液。减压浓缩混合物,并用 EtOAc 稀释。用 1N HCl、H<sub>2</sub>O 洗涤有机层,并用 MgSO<sub>4</sub> 干燥。减压蒸发溶剂,并将残余物用制备 TLC (己烷 : EtOAc, 5 : 1) 纯化,得到白色固体的标题化合物 (89.2 毫克)。

[0363] <sup>1</sup>H NMR δ 2.38 (s, 3H), 3.50 (d, d, 2H), 3.64 (br, 1H), 3.69 (dd, 2H), 5.08 (t, 1H), 7.20 (d, 2H), 7.60 (d, 2H); ESIMS :m/z 342 (M-H)。

[0364] 表 7. 下列化合物按照实施例 11-1 所描述的方法制备。

[0365]



[0366]

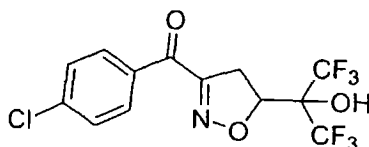
实施例	R <sub>2</sub>
实施例 11-1	p-甲基苯-
实施例 11-2	p-CN-Ph-
实施例 11-3	5-甲基咪唑基-

实施例 11-4	p- 溴 -Ph-
实施例 11-5	5-(1-Me-2-Cl- 吡咯基)-

[0367] 实施例 12

[0368] (4- 氯苯基)-[5-(2,2,2- 三氟 -1- 羟基 -1- 三氟甲基乙基)-4,5- 二氢异噁唑 -3- 基] 甲酮的制备

[0369]



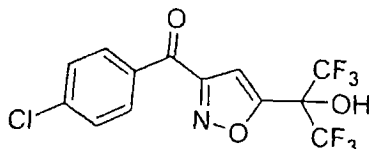
[0370] 在室温下向市售的 4- 氯苯基乙醛酰羟戊基氯化物 (glyoxylohydroxamylchloride) (218 毫克, 1mmol) 与 1,1,1- 三氟 -2- 三氟甲基 - 丁 -3- 烯 -2- 醇 (2mmol) 的溶液中, 用 30 小时的时间通过注射泵滴加三乙胺 (111 毫克, 1.1mmol) 的四氢呋喃 (10 毫升) 溶液。减压浓缩混合物, 并用 EtOAc 稀释。用 1N HCl、H<sub>2</sub>O 洗涤有机层, 并用 MgSO<sub>4</sub> 干燥。减压蒸发溶剂, 并将残余物用制备 TLC (己烷 : EtOAc, 4 : 1) 纯化, 得到白色固体的标题化合物 (107.3 毫克)。

[0371] <sup>1</sup>H NMR δ 3.54 (s, 1H), 3.60 (dd, 1H), 3.76 (dd, 1H), 5.12 (t, 1H), 7.45 (d, 2H), 8.14 (d, 2H); ESIMS : m/z 374 (M-H)。

[0372] 实施例 13

[0373] (4- 氯苯基)-[5-(2,2,2- 三氟 -1- 羟基 -1- 三氟甲基乙基)- 异噁唑 -3- 基] 甲酮的制备

[0374]



[0375] 步骤 1

[0376] 1,1,1- 三氟 -2- 三氟甲基 - 丁 -3- 炔 -2- 醇的制备

[0377] 在丙酮 - 乙醇干冰浴中向 100ml 乙炔基溴化镁 (0.5M 的四氢呋喃溶液) 中用 2 小时的时间鼓泡吹入六氟代丙酮气体 (6.1 克, 36.7mmol)。将反应混合物温热至室温, 然后回流 0.5 小时。将反应混合物用 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液中止, 并用乙醚提取。用盐水洗涤合并的有机相, 并用 MgSO<sub>4</sub> 干燥。通过蒸馏 (12 英寸维格罗分馏柱 (Vigreux column)) 获得沸点为 100-103°C 的 1,1,1- 三氟 -2- 三氟甲基 - 丁 -3- 炔 -2- 醇与四氢呋喃的液体混合物 (4.7 克, 包含约 68% (摩尔) 四氢呋喃)。

[0378] 步骤 2

[0379] 在室温下向市售 4- 氯苯基乙醛酰羟戊基氯化物 (glyoxylohydroxamylchloride) (109 毫克, 0.5mmol) 与得自于步骤 1 的 1,1,1- 三氟 -2- 三氟甲基 - 丁 -3- 炔 -2- 醇 (约 1mmol) 的溶液中, 用 30 小时的时间通过注射泵滴加三乙胺 (60 毫克, 0.6mmol) 的四氢呋喃 (10 毫升) 溶液。减压浓缩混合物, 并用 EtOAc 稀释。用 1N HCl、H<sub>2</sub>O 洗涤有机层, 并用

MgSO<sub>4</sub> 干燥。减压蒸发溶剂,并将残余物用制备 TLC(己烷:EtOAc,5:1)纯化,得到白色固体的标题化合物(87.2毫克)。

[0380] <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.37(s,1H),7.60(d,2H),8.14(d,2H),9.92(s,1H);ESIMS:m/z 372(M-H)。