



(21)申請案號：112115878

(22)申請日：中華民國 112 (2023) 年 04 月 27 日

(51)Int. Cl. : C07D403/04 (2006.01)

C07D403/14 (2006.01)

C07D401/14 (2006.01)

C07D401/04 (2006.01)

C07D405/14 (2006.01)

A61K31/416 (2006.01)

A61K31/4439(2006.01)

A61K31/444 (2006.01)

A61P19/06 (2006.01)

(30)優先權：2022/04/27 中國大陸

2022104569393

(71)申請人：大陸商杭州新元素藥業有限公司(中國大陸) ATOM THERAPEUTICS CO., LTD  
(CN)

中國大陸

(72)發明人：史 東方 SHI, DONG-FANG (US)；傅長金 FU, CHANG-JIN (CN)；楊豔 YANG,  
YAN (CN)；李海明 LI, HAI-MING (CN)；袁承詣 YUAN, CHENG-YI (CN)

(74)代理人：李文賢；盧建川

(56)參考文獻：

TW 201118077A

CN 115160299A

審查人員：劉祥音

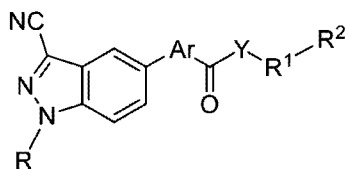
申請專利範圍項數：10 項 圖式數：0 共 55 頁

(54)名稱

可用於降尿酸的化合物

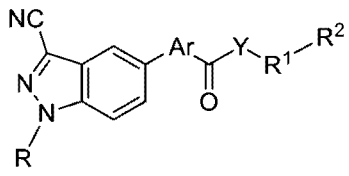
(57)摘要

本發明記載一類可用於降尿酸的化合物，它為通式 (I) 所示的化合物或其藥學上可接受的鹽，它能夠顯著降低高尿酸血症大鼠模型的血清尿酸水平，在抗痛風藥物、抗高尿酸血症藥物等方面具有潛在的應用價值。



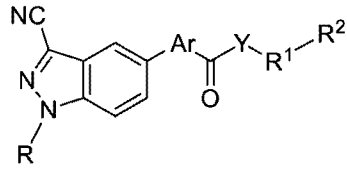
( I )

The present invention discloses a class of compounds for reducing uric acid, which are compounds shown in general formula (I) or pharmaceutically acceptable salts thereof, which are capable of significantly reduce the serum uric acid level in a rat model of hyperuricemia, which has potential applications in anti-gout drugs, anti-hyperuricemia drugs, etc. It has potential applications in anti-gout drugs and anti-hyperuricemic drugs.



(I)

特徵化學式：





I870839

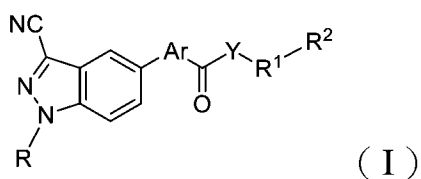
## 【發明摘要】

【中文發明名稱】 可用於降尿酸的化合物

【英文發明名稱】 COMPOUNDS FOR REDUCING URIC ACID

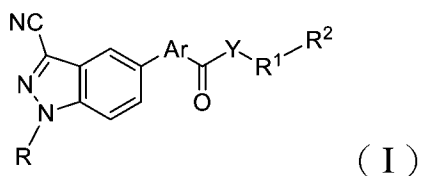
## 【中文】

本發明記載一類可用於降尿酸的化合物，它為通式 (I) 所示的化合物或其藥學上可接受的鹽，它能夠顯著降低高尿酸血症大鼠模型的血清尿酸水平，在抗痛風藥物、抗高尿酸血症藥物等方面具有潛在的應用價值。



## 【英文】

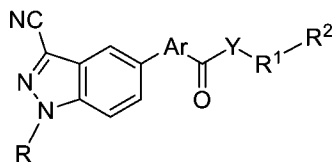
The present invention discloses a class of compounds for reducing uric acid, which are compounds shown in general formula (I) or pharmaceutically acceptable salts thereof, which are capable of significantly reduce the serum uric acid level in a rat model of hyperuricemia, which has potential applications in anti-gout drugs, anti-hyperuricemia drugs, etc. It has potential applications in anti-gout drugs and anti-hyperuricemic drugs.



【指定代表圖】 無

【代表圖之符號簡單說明】 無

【特徵化學式】



## 【發明說明書】

【中文發明名稱】 可用於降尿酸的化合物

【英文發明名稱】 COMPOUNDS FOR REDUCING URIC ACID

【技術領域】

【0001】 本發明屬於藥物技術領域，具體涉及一類可用於降尿酸的化合物。

【先前技術】

【0002】 黃嘌呤氧化酶（XO）是藥物治療高尿酸血症和痛風的重要標靶。人體內的次黃嘌呤會代謝成黃嘌呤，黃嘌呤再進一步代謝生成尿酸，在尿酸形成的過程中，XO起了決定性的作用，當XO的活性被抑制，次黃嘌呤、黃嘌呤及尿酸之間的轉化就會被抑制，進而降低人體血清中尿酸的濃度。因此，抑制XO的活性成了抑制尿酸生成的關鍵。

【0003】 一般情況下將男性血尿酸水平超過 $420\ \mu\text{mol/L}$ ，女性超過 $360\ \mu\text{mol/L}$ 稱之為高尿酸血症。目前，高尿酸血症成為僅次於糖尿病的第二大代謝性疾病，嚴重威脅人類的健康。高尿酸血症不僅是引起痛風的重要生化基礎，而且與高血壓、高脂血症、動脈粥狀硬化、肥胖、胰島素阻抗的發生密切相關。根據美國國家健康與營養調查的數據，2007~2008年間，美國成年人群中痛風患病率為3.9%（約830萬人）(Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Prevalence of Gout and Hyperuricemia in the US General Population: The National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2008[J]. Arthritis Rheum, 2011, 63(10): 3136-3141)；Meta分析顯示，中國高尿酸血症的總體患病率為13.3%，

痛風為1.1%(Liu R, Han C, Wu D, et al. Prevalence of hyperuricemia and gout in mainland China from 2000 to 2014: A systematic review and meta-analysis[J]. Biomed Research International, 2015: 1-12)。

在過去數十年內，由於可促進高尿酸血症的合併疾病（如高血壓、肥胖、代謝症候群、II型糖尿病、慢性腎臟病）的流行，痛風的發病率也逐漸上升(Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, et al. American College of Rheumatology Guidelines for Management of Gout. Part 1: Systematic Nonpharmacologic and Pharmacologic Therapeutic Approaches to Hyperuricemia[J]. Arthritis Care & Research, 2012, 64(10): 1432-1446)。

**【0004】** 高尿酸血症和痛風發病率的日益升高嚴重危害著人類健康，應及早干預和治療。但目前上市的降尿酸藥物非常有限，而且毒副作用明顯、患者的依從性較差。目前，用於高尿酸血症和痛風的治療藥物主要有三大類：尿酸鹽陰離子轉運蛋白1（URAT1）抑制劑、黃嘌呤氧化酶抑制劑和尿酸氧化酶。

**【0005】** URAT1抑制劑主要作用於腎近曲小管的尿酸鹽轉運體，抑制尿酸的重吸收，增加其排泄，從而降低體內的尿酸濃度。該類藥物包括苯溴馬隆、Lesinurad和丙磺舒。苯溴馬隆是一種有效的促尿酸排泄藥，已在多國獲批上市，但美國未批准。由於嚴重肝毒性，2003年苯溴馬隆從歐洲一些國家下市。由於苯溴馬隆相關的肝臟相關不良事件存在種族差異，中國高尿酸血症與痛風診療指南（2019）推薦苯溴馬隆為一線降尿酸藥物。Lesinurad於2015年在美國獲批上市，其藥品說明書中

以黑框警示其可能引發急性腎衰竭和心血管疾病的風險（可能致死），且療效遠不如苯溴馬隆，需與別嘌醇聯用。丙磺舒在美國指南中是單藥降尿酸治療中促尿酸排泄藥的首選，但由於其與部分常用藥物（如非甾體抗炎藥、 $\beta$ -內醯胺類藥、肝素等）之間存在多重顯著的相互作用，使其應用受到限制。

**【0006】** 黃嘌呤氧化酶抑制劑主要包括別嘌醇和非布司他。別嘌醇於1966年被美國FDA批准上市以來被廣泛用於臨床。目前，該藥仍然是大多數國家痛風指南中推薦的治療痛風的一線用藥。但是別嘌醇療效差，只對還原態的XO有抑制作用，對氧化態的XO不起作用，有關研究表明別嘌醇即使使用到最大劑量，受試者達到治療終點率也低於50%（Robert M, Douglas CA, Scott B. Less than half of patients treated with high-Dose allopurinol reach serum uric acid target[J]. ACR/ARHP Annual Meeting, 2017, Abstract Number: 1120）。另外它還會引起皮疹和其它罕見但致命的副反應，包括Stevens-Johnson症候群，中毒性表皮壞死溶解症，致死率約10% ~ 30% (Bocquet H, Bagot M, Roujeau JC. Drug-induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms: DRESS[J]. Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery, 1996, 15(4): 250-257)。臨床上曾經報導別嘌醇致急性肝損害，別嘌醇在治療合併肝臟疾病高尿酸血症患者時應慎用 (Imai H, Kamei H, Onishi Y, et al. Successful living-donor liver transplantation for cholestatic liver failure induced by allopurinol: case report [J].

Transplantation Proceedings, 2015,47(9): 2778-2781)。別嘌醇的其他副反應包括胃部不適、噁心、腹痛、腹瀉、白細胞及血小板減少、頭痛、發熱、食慾不振、體重下降、排尿疼痛、血尿、瘙癢和嗜睡。

【0007】 非布司他為日本Teijin公司研製的非嘌呤類XO抑制劑，能抑制XO的氧化態和還原態，活性明顯高於別嘌醇。2008年於歐洲上市，2009年於美國上市。隨著非布司他在臨床上應用的不斷擴展，其治療高尿酸血症時出現的心血管不良反應越來越多地被報導出來，並且由於其心血管毒性（如猝死的風險）導致美國食品藥品監督管理局要求在其藥品說明書上增加黑框風險警示，並在2019年調整處方訊息，由一線用藥改為二線用藥。2018年3月新英格蘭醫學雜誌發表一項6190例痛風患者的研究結果公布：研究人員發現平均治療32個月後，非布司他和別嘌醇治療組總體的不良心血管事件發生風險相似（HR 1.03，95% CI，0.87-1.23），但是非布司他組的全因死亡率和心血管死亡率高於別嘌醇組。非布司他組患者心血管死亡率增加34%（HR 1.34，95% CI，1.03-1.73），全因死亡率增加22%（HR 1.22，95% CI，1.01-1.47）。心血管死亡原因中心臟性猝死最常見，其中非布司他組83例（2.7%），別嘌醇組56例（1.8%）（William B, Kenneth G, Michael A, et al. Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout[J]. The New England Journal of Medicine, 2018, 378: 1200-1210）。此外，非布司他也可能會導致嚴重的胃腸道毒副作用、腎臟毒副作用、肝功能異常等。

【0008】 聚乙二醇重組尿酸酶為目前主要上市的尿酸氧化酶類藥

物，通過靜脈注射給藥。FDA對此藥物有多條黑框警告，在20% - 40%的患者中有嚴重的免疫過敏性副反應。其療效一般，只有47%的病人達到低於0.36 mmol/L的治療終點。

【0009】 在過去的幾十年裏，高尿酸血症和痛風的治療藥物開發進度緩慢，但隨著發病率的逐漸增高，治療藥物的開發引起越來越多研究人員的關注。以黃嘌呤氧化酶為作用靶點的新藥設計也已經得到廣泛重視，多種化合物已經進入臨床試驗，但仍面臨毒副作用較大等諸多問題，有待更深入的研究。因此，高效低毒的XO抑制劑具有巨大開發潛力和應用價值。

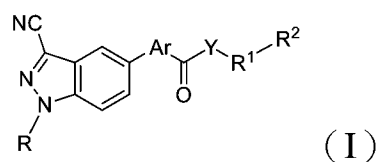
#### 【發明內容】

【0010】 本發明的目的是在現有技術的基礎上，提供一種具有黃嘌呤氧化酶抑制活性的化合物。

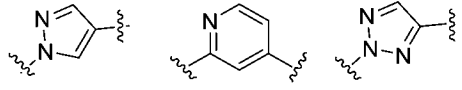
【0011】 本發明的另一目的是提供上述化合物在醫藥領域的用途。

【0012】 本發明的目的可以通過以下措施達到：

【0013】 通式（I）所示的化合物或其藥學上可接受的鹽，



其中，R為C<sub>1-6</sub>烷基、取代的C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>環烷基、取代的C<sub>3-6</sub>環烷基、C<sub>3-6</sub>雜環烷基或取代的C<sub>3-6</sub>雜環烷基；其中R所涉及各基團中的取代基選自氬、腈基、硝基、鹵素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>3-6</sub>環烷基或C<sub>3-6</sub>雜環烷基中的一種或多種；

Ar 為取代或非取代的以下基團：，Ar 基團中的取代基選自氫、羥基、鹵素、C<sub>1-4</sub>烷基或C<sub>1-4</sub>烷氧基中的一種或多種；

Y 為 O 或 NR<sub>3</sub>，

R<sup>1</sup> 為連接鍵或者取代或非取代的 C<sub>1-6</sub>亞烷基或者取代或非取代的 C<sub>2-12</sub>亞烯基，R<sup>1</sup>基團中的取代基選自氫、羥基、胺基、腈基、鹵素、C<sub>1-4</sub>烷基或C<sub>1-4</sub>烷氧基中的一種或多種；

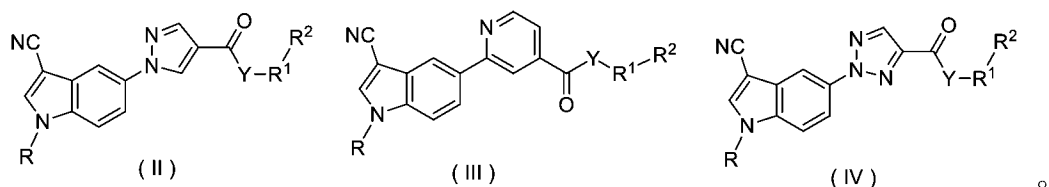
R<sup>2</sup> 為氫、硝基氧基、羧基或者取代或非取代的下列基團：二氧雜環戊烯-2-酮基、C<sub>4-12</sub>稠雜芳環基、C<sub>4-16</sub>稠雜芳環基吡啶基羰基氧基、C<sub>4-16</sub>稠雜芳環基吡啶基羰基氧基、C<sub>4-16</sub>稠雜芳環基三氮唑基羰基氧基、C<sub>2-6</sub>酯基、吡啶基、苯基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>2-20</sub>烯基、C<sub>2-20</sub>炔基、C<sub>2-8</sub>烷基羰基氧基或C<sub>2-8</sub>烷氧基羰基氧基，R<sup>2</sup>基團中的取代基選自氫、羥基、胺基、腈基、鹵素、C<sub>1-6</sub>烷基、鹵代C<sub>1-6</sub>烷基、硝基氧基取代的C<sub>1-6</sub>烷基或C<sub>1-6</sub>烷氧基中的一種或多種；

R<sup>3</sup> 為氫或C<sub>1-6</sub>烷基。

【0014】 在一種實施例中，Ar 為取代或非取代的以下基團：



【0015】 在一種實施例中，化合物選自通式 (II)、(III) 或 (IV) 所示的化合物，



【0016】 在一種實施例中，Y為O或NH。

【0017】 在一種實施例中，R為C<sub>3-6</sub>烷基、取代的C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>環烷基、取代的C<sub>3-6</sub>環烷基、C<sub>3-6</sub>雜環烷基或取代的C<sub>3-6</sub>雜環烷基；其中R所涉及各基團中的取代基選自氬、腈基、硝基、鹵素、C<sub>1-5</sub>烷基、C<sub>1-5</sub>烷氧基或C<sub>3-6</sub>環烷基中的一種或多種。

【0018】 在一種實施例中，R為C<sub>3-6</sub>烷基、取代的C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>環烷基、取代的C<sub>3-6</sub>環烷基、四氫呋喃、取代的四氫呋喃、四氫噻吩、取代的四氫噻吩、四氫吡咯或取代的四氫吡咯；其中R所涉及各基團中的取代基選自氬、腈基、硝基、鹵素、C<sub>1-5</sub>烷基、C<sub>1-5</sub>烷氧基或C<sub>3-6</sub>環烷基中的一種或多種。

【0019】 在一種實施例中，R為C<sub>3-6</sub>烷基、取代的C<sub>1-3</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>環烷基或者取代的C<sub>3-6</sub>環烷基，R基團中的取代基選自氬、鹵素或C<sub>3-6</sub>環烷基。

【0020】 在一種實施例中，R為C<sub>3-6</sub>烷基或者C<sub>3-6</sub>環烷基。

【0021】 在一種實施例中，R為正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、環丙基、環丁基或環戊基。

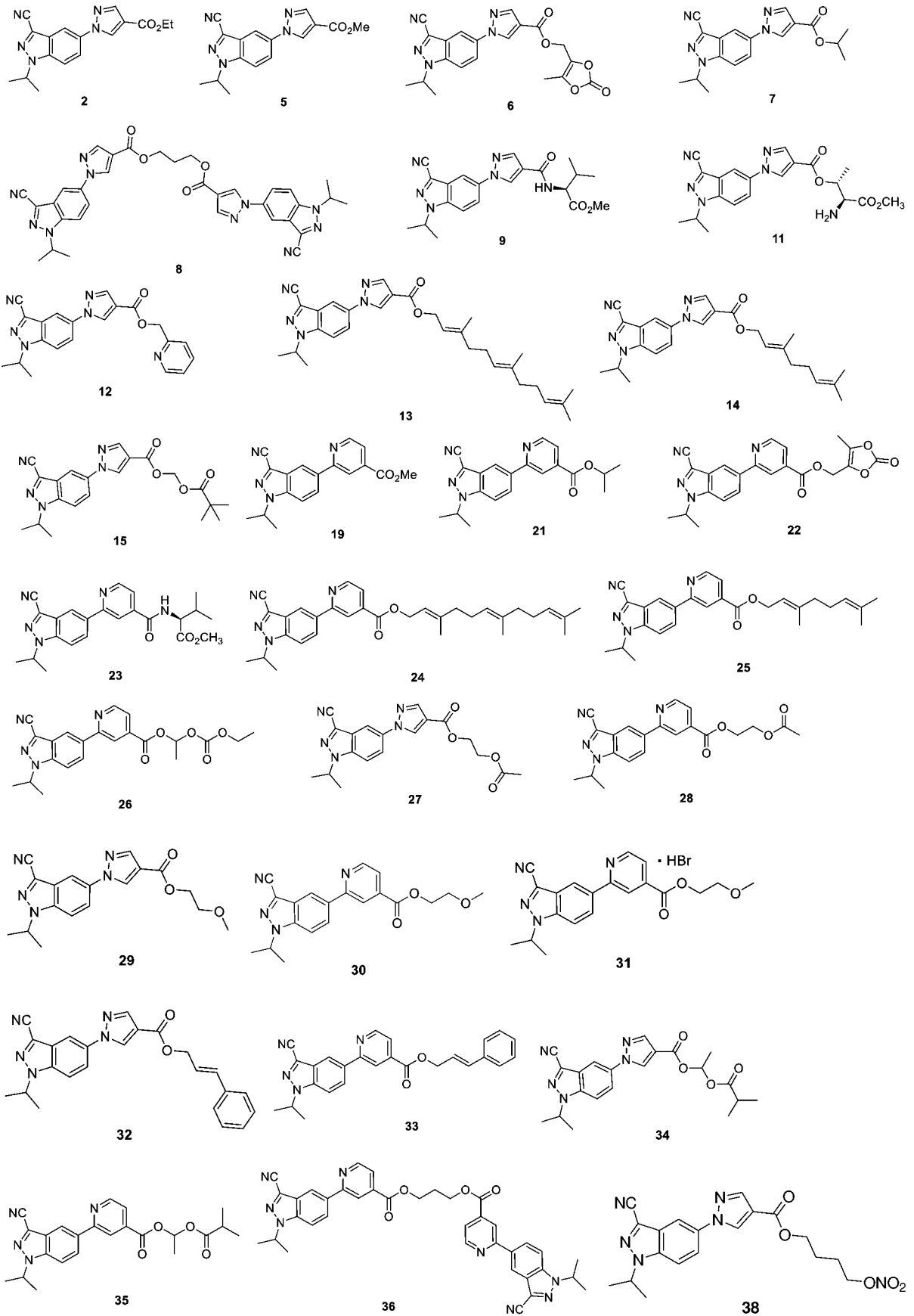
【0022】 在一實施例中，R<sup>1</sup>為連接鍵或者取代或非取代的C<sub>1-4</sub>亞烷基或者取代或非取代的C<sub>4-12</sub>亞烯基，R<sup>1</sup>基團中的取代基選自氬、胺基、腈基、鹵素或C<sub>1-4</sub>烷氧基中的一種或多種。

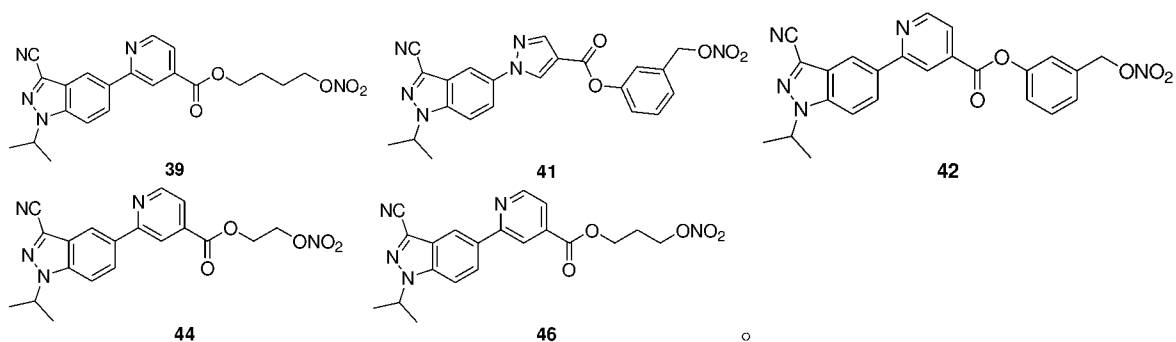
【0023】 在一種實施例中， $R^2$ 為氫、硝基氧基、羧基或者取代或非取代的下述基團：二氧雜環戊烯-2-酮基、吡啶基、喹啉基、異喹啉基、吡啶基、苯並呋喃基、嘌呤基、吡啶基吡啶基羰基氧基、喹啉基吡啶基羰基氧基、異喹啉基吡啶基羰基氧基、吡啶基吡啶基羰基氧基、苯並呋喃基吡啶基羰基氧基、嘌呤基吡啶基羰基氧基、吡啶基吡啶基羰基氧基、喹啉基吡啶基羰基氧基、異喹啉基吡啶基羰基氧基、吡啶基吡啶基羰基氧基、苯並呋喃基吡啶基羰基氧基、嘌呤基吡啶基羰基氧基、吡啶基三氮唑基羰基氧基、喹啉基三氮唑基羰基氧基、異喹啉基三氮唑基羰基氧基、吡啶基三氮唑基羰基氧基、苯並呋喃基三氮唑基羰基氧基、嘌呤基三氮唑基羰基氧基、 $C_{2-6}$ 酯基、吡啶基、苯基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{6-20}$ 烯基、 $C_{6-20}$ 炔基、 $C_{2-8}$ 烷基羰基氧基或 $C_{2-8}$ 烷氧基羰基氧基， $R^2$ 基團中的取代基選自氫、羥基、胺基、腈基、鹵素、 $C_{1-6}$ 烷基、鹵代 $C_{1-6}$ 烷基、硝基氧基取代的 $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{1-6}$ 烷氧基中的一種或多種。

【0024】 在一種實施例中， $R^2$ 為氫、硝基氧基、羧基或者取代或非取代的下述基團：二氧雜環戊烯-2-酮基、吡啶基吡啶基羰基氧基、吡啶基吡啶基羰基氧基、吡啶基三氮唑基羰基氧基、吡啶基吡啶基羰基氧基、吡啶基吡啶基羰基氧基、吡啶基三氮唑基羰基氧基、 $C_{2-6}$ 酯基、吡啶基、苯基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{6-20}$ 烯基、 $C_{2-8}$ 烷基羰基氧基或 $C_{2-8}$ 烷氧基羰基氧基， $R^2$ 基團中的取代基選自氫、羥基、胺基、腈基、鹵素、 $C_{1-6}$ 烷基、硝基氧基取代的 $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{1-6}$ 烷氧基中的一種或多種。

【0025】 在一種實施例中， $R^3$ 為氫、甲基、乙基、正丙基、異丙基或丁基。

【0026】 在一種實施例中，本發明的化合物選自：





【0027】 本發明還包括一種藥物組合物，它以本申請中所涉及的化合物或其藥學上可接受的鹽為活性物質，輔以藥學上可接受的輔料。

【0028】 本發明的化合物或其藥學上可接受的鹽可以應用在製備黃嘌呤氧化酶抑制劑藥物方面，特別是應用在製備抗痛風藥物或抗高尿酸血症藥物方面。

【0029】 本發明中所指出的各基團，如無其他明確限定，均具有以下含義：

【0030】 「H」，即氫，是指氕（ $1\text{H}$ ），它是氫元素的主要穩定同位素。

【0031】 「D」，或「氘」，是指氫的一種穩定形態同位素，也被稱為重氫，其元素符號為D。

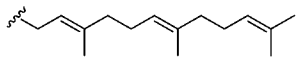
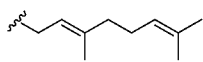
【0032】 「鹵素」，是指氟原子、氯原子、溴原子或碘原子。

【0033】 「羥基」，是指-OH基團。


【0034】 「胺基」，是指-NH<sub>2</sub>基團。



【0035】 「烷基」，是指含有1-10個碳原子的飽和的脂烴基，包括直鏈和支鏈基團（本說明書中提到的數字範圍，例如「1-10」，是指該基團，此時為烷基，可以含1個碳原子、2個碳原子、3個碳原子等，直至包括10個碳原子）。含1-4個碳原子的烷基稱為低級烷基。當低級烷


基沒有取代基時，稱其為未取代的低級烷基。烷基可以選用C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-5</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>烷基、C<sub>1-2</sub>烷基、C<sub>2-3</sub>烷基、C<sub>2-4</sub>烷基等。具體的烷基包括但不限於甲基、乙基、丙基、2-丙基、正丁基、異丁基或叔丁基等。烷基可以是取代的或未取代的。



【0036】 「烯基」，是指含有2-30個碳原子的具有一個或多個「C=C」的烴基，包括直鏈和支鏈基團（本說明書中提到的數字範圍，例如「2-10」，是指該基團，此時為烯基，可以含2個碳原子、3個碳原子等，直至包括10個碳原子）。烯基可以選用C<sub>2-20</sub>烯基、C<sub>2-18</sub>烯基、C<sub>2-16</sub>烯基、C<sub>2-14</sub>烯基、C<sub>2-12</sub>烯基、C<sub>4-14</sub>烯基、C<sub>4-12</sub>烯基等。具體的烯基包括但不限於乙烯基、丙烯基、烯丙基、丁烯基、異丁烯基、叔丁烯基、  等。

【0037】 「烷氧基」表示-O-（未取代的烷基）和-O-（未取代的環烷基）基團，其進一步表示-O-（未取代的烷基）。其中的烷基可以選用C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-5</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>烷基、C<sub>1-2</sub>烷基、C<sub>2-3</sub>烷基、C<sub>2-4</sub>烷基等。代表性實施例包括但不限於甲氧基、乙氧基、丙氧基、環丙氧基等。

【0038】 「二氧雜環戊烯-2-酮基」為  基團。

【0039】 「吡唑基」，是指   中的任意一種。

【0040】 「三氮唑基」，包括1,2,3-三氮唑基，其中「1,2,3-三氮唑基」，是指  。

【0041】 「吡啶基」，是指   中的任意一種。

第 11 頁，共 48 頁(發明說明書)

【0042】 「稠雜芳環基」，是指含有兩個或多個稠和環以及雜原子的芳香基團，包括但不限於吡啶基、喹啉基、異喹啉基、吲哚基、苯並呋喃基、嘌呤基、吡啶基等。

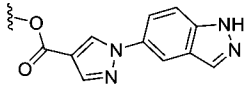
【0043】 「羧基」，是指-COOH基團。

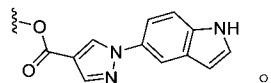
【0044】 「酯基」，是指「-C(=O)-O-烷基」基團，其中的烷基可以選用C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-5</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>烷基、C<sub>1-2</sub>烷基、C<sub>2-3</sub>烷基、C<sub>2-4</sub>烷基等。代表性實施例包括但不限於甲酸甲酯基、甲酸乙酯基、甲酸正丙酯基、甲酸異丙酯基等。取代的酯基是指酯基中的氫被一個取代基所取代，或者酯基中的多個氫分別被相同或不同的取代基所取代。

【0045】 「雜環烷基」，是指含有3-10個環原子的飽和的環狀基團，它的環原子中含有一個或多個選自N、O、S的雜原子。本說明書中提到的數字範圍，例如「3-6」，是指此時為雜環烷基的該基團，可以含3個碳原子、4個碳原子、5個碳原子等，直至包括6個碳原子作為環原子。雜環烷基可以選用C<sub>3-8</sub>雜環烷基、C<sub>3-6</sub>雜環烷基、C<sub>3-5</sub>雜環烷基、C<sub>3-4</sub>雜環烷基、C<sub>3-9</sub>雜環烷基、C<sub>4-6</sub>雜環烷基等。具體的烷基包括但不限於四氫呋喃、四氫吡咯、四氫噻吩、1,4-二氧六環、氧代螺[3,3]庚烷基、氧代螺[4,4]壬烷基、氧代螺[5,5]十一烷基、氧代螺[6,6]十三烷基、氧代二環[1,1,1]戊烷基、氧代二環[2,2,2]辛烷基、氧代二環[3,2,1]辛烷基、氮代螺[3,3]庚烷基、氮代螺[4,4]壬烷基、氮代螺[5,5]十一烷基、氮代螺[6,6]十三烷基、氮代二環[1,1,1]戊烷基、氮代二環[2,2,2]辛烷基或氮代二環[3,2,1]辛烷基等。雜環烷基可以是取代的或未取代的。

【0046】 「C<sub>4-16</sub>稠雜芳環基吡啶基羰基氧基」，是指含有4-16個碳

原子的-O-C(=O)-吡啶基-稠雜芳環基基團，一種具體的例子包括但不限

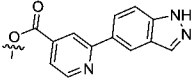
於：吡啶基吡啶基羰基氧基 、吡啶基吡啶基羰基氧基

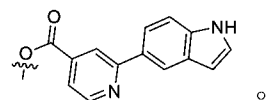


【0047】 「C<sub>2-8</sub> 烷氧基羰基氧基」，是指含有2-8個碳原子的-O-C(=O)-O-烷基基團。

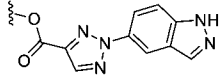
【0048】 「C<sub>2-8</sub> 烷基羰基氧基」，是指含有2-8個碳原子的-O-C(=O)-烷基基團。

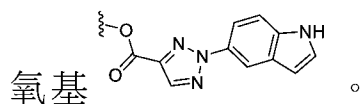
【0049】 「C<sub>4-16</sub> 稠雜芳環基吡啶基羰基氧基」，是指含有4-16個碳原子的-O-C(=O)-吡啶基-稠雜芳環基基團，一種具體的例子包括但不限

於：吡啶基吡啶基羰基氧基 、吡啶基吡啶基羰基氧基



【0050】 「C<sub>4-16</sub> 稠雜芳環基三氮唑基羰基氧基」，是指含有4-16個碳原子的-O-C(=O)-三氮唑基-稠雜芳環基基團，一種具體的例子包括但

不限於：吡啶基三氮唑基羰基氧基 、吡啶基三氮唑基羰基



【0051】 「連接鍵」，是指其兩端的基團直接通過共價鍵相連。以基團片段Y-R<sup>1</sup>-R<sup>2</sup>為例，當R<sup>1</sup>為連接鍵時，該基團片段即為Y-R<sup>2</sup>。

【0052】 「硝基氧基」，是指-ONO<sub>2</sub>基團。

【0053】 「藥學上可接受的鹽」是包含通式(I)的化合物與有機酸

或無機酸形成的鹽，表示保留母體化合物的生物有效性和性質的那些鹽。這類鹽包括但不限於：

**【0054】** (1) 與酸成鹽，通過母體化合物的游離鹼與無機酸或有機酸的反應而得，無機酸例如（但不限於）鹽酸、氫溴酸、硝酸、磷酸、偏磷酸、硫酸、亞硫酸和高氯酸等，有機酸例如（但不限於）乙酸、丙酸、丙烯酸、草酸、(D)或(L)蘋果酸、富馬酸、馬來酸、羥基苯甲酸、 $\gamma$ -羥基丁酸、甲氧基苯甲酸、鄰苯二甲酸、甲磺酸、乙磺酸、萘-1-磺酸、萘-2-磺酸、對甲苯磺酸、水楊酸、酒石酸、檸檬酸、乳酸、扁桃酸、琥珀酸或丙二酸等。

**【0055】** (2) 存在於母體化合物中的酸性質子被金屬離子代替或者與有機鹼配位化合所生成的鹽，金屬離子例如鹼金屬離子、鹼土金屬離子或鋁離子，有機鹼例如乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、氨丁三醇、N-甲基葡糖胺等。

**【0056】** 「藥用組合物」指的是在此描述的一種或多種化合物或者它們的藥學上可接受的鹽和前藥與其它的化學成分，例如藥學上可接受的載體和賦形劑的混合物。藥用組合物的目的是促進化合物對生物體的給藥。

**【0057】** 本發明進一步要求保護包括上面所述的任一化合物、其藥學上可接受的鹽或其易水解的前藥與其它藥用活性成分的藥物組合物。

**【0058】** 本發明也包括上述任一化合物、其藥學上可接受的鹽，可以用本領域已知的方式配製成臨床上或藥學上可接受的任一劑型。用於口服給藥時，可製成常規的固體製劑，如片劑、膠囊劑、丸劑、顆粒劑

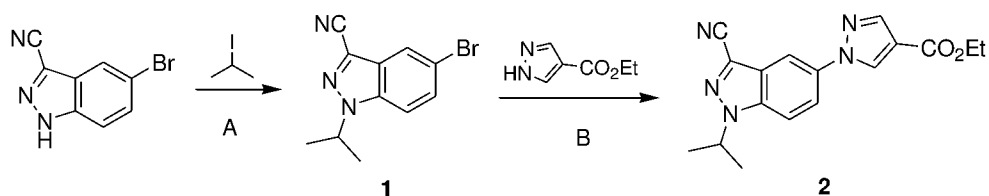
等；也可製成口服液體製劑，如口服溶液劑、口服混懸劑、糖漿劑等。製成口服製劑時，可以加入適宜的填充劑、黏合劑、崩解劑、潤滑劑等。用於腸胃外給藥時，可以製成注射劑，包括注射液、注射用無菌粉末與注射用濃溶液。製成注射劑時，可採用現有製藥領域中常規方法生產，配製注射劑時，可以不加入附加劑，也可以根據藥物的性質加入適宜的附加劑。

**【0059】** 本發明提供的化合物能夠顯著降低高尿酸血症大鼠模型的血清尿酸水平，在抗痛風藥物、抗高尿酸血症藥物等方面具有潛在的應用價值。因為非布司他存在嚴重的心臟猝死、嚴重的腎臟毒性和肝臟毒性，本發明提供的化合物可能在降低藥物毒性方面具有一定的優勢，擁有良好的藥物開發前景。

#### 【實施方式】

**【0060】** 以下結合實施例對本發明做進一步說明，但是本發明的保護範圍並不侷限於以下各實施例。

#### **【0061】 實施例1：1-(3-腈基-1-異丙基-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶-4-甲酸乙酯（2）的合成**

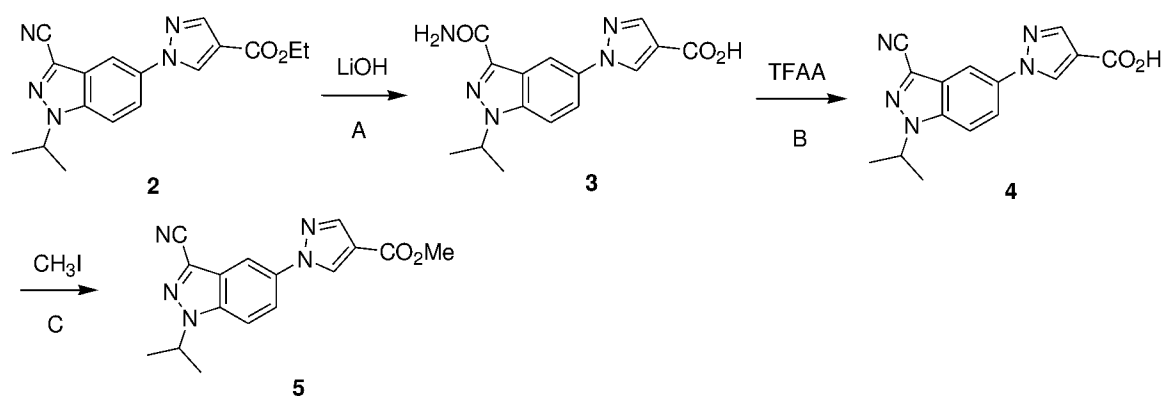


**【0062】** 步驟A：將含有5-溴-1H-吡啶-3-甲腈（3.0 g，13.5 mmol）、碘代異丙烷（9.19 g，54.1 mmol）、碳酸鉀（8.80 g，27.0 mmol）和DMF（50 mL）的混合物在80°C攪拌1.5小時。冷卻到室溫，

過濾除去不溶物。加入水 (200 mL)，用乙酸乙酯 (80 mL×3) 萃取，合併的有機相依次用水 (50 mL×2) 和飽和食鹽水 (50 mL) 洗滌，無水硫酸鈉乾燥。減壓蒸除溶劑，產物經管柱層析純化 (200 ~ 300目矽膠，乙酸乙酯：石油醚 = 1:50 ~ 1:30洗脫)，得5-溴-1-異丙基-1H-吡啶-3-甲腈 (**1**) (2.10 g)。收率為58.9%。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7.95 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 1.2, 8.8 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.93-4.87 (m, 1H), 1.61 (d, J = 6.4 Hz, 6H)。

**【0063】 步驟 B：**將含有1H-吡啶-4-甲酸乙酯 (1.06 g, 7.56 mmol)、化合物**1** (1.0 g, 3.79 mmol)、碳酸鉀 (833 mg, 6.04 mmol)、碘化亞銅 (1.05 g, 5.51 mmol)、(1S,2S)-1,2-二胺基環己烷 (432 mg, 3.78 mmol) 和DMF (20 mL) 的混合物在氮氣下110°C攪拌過夜。冷卻到室溫，加入水 (80 mL)，用乙酸乙酯 (40 mL×3) 萃取，合併的有機相用飽和食鹽水 (30 mL×3) 洗滌，無水硫酸鈉乾燥。減壓蒸除溶劑，產物經管柱層析純化 (200 ~ 300目矽膠，乙酸乙酯：石油醚 = 1:15 ~ 1:4洗脫)，得1-(3-腈基-1-異丙基-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶-4-甲酸乙酯 (**2**) (500 mg)。收率為40.8%。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 9.31 (s, 1H), 8.47 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.23-8.16 (m, 3H), 5.29-5.22 (m, 1H), 4.29 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.54 (d, J = 7.2 Hz, 6H), 1.33 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。MS (ESI, m/z): 324.1 [M+H]<sup>+</sup>。

**【0064】 實施例2：1-(3-腈基-1-異丙基-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶-4-甲酸甲酯 (**5**) 的合成**



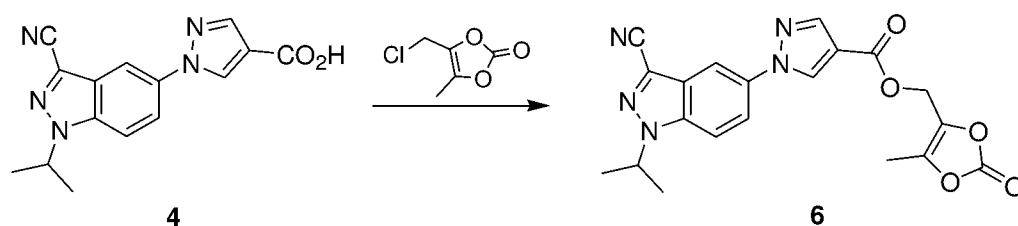
【0065】 步驟A：將含有化合物**2**（500 mg，1.55 mmol）、水合氫氧化鋰（623 mg，14.8 mmol）、水（1.5 mL）、甲醇（1.5 mL）和THF（1.5 mL）的混合物在20°C攪拌2小時。減壓蒸除部分溶劑，加入水（8 mL），用6 M鹽酸調節pH值至1~2。過濾，濾餅用乙腈再結晶，得1-(3-胺基甲醯基-1-異丙基-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶-4-甲酸(**3**)（300 mg）。收率為61.8%。MS (ESI, m/z)：313.9 [M+H]<sup>+</sup>。

【0066】 步驟B：在冰水浴下，向化合物**3**（300 mg，0.958 mmol）的二氯甲烷（5 mL）溶液中加入三氟乙酸酐（906 mg，4.31 mmol）和三乙胺（873 mg，8.63 mmol），加完後，所得混合物在室溫下攪拌過夜。加入飽和食鹽水（20 mL），用二氯甲烷（20 mL×2）萃取，合併的有機相用飽和食鹽水（20 mL×2）洗滌，無水硫酸鈉乾燥。減壓蒸除溶劑，然後用製備HPLC純化，得1-(3-脞基-1-異丙基-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶-4-甲酸(**4**)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 9.10 (s, 1H), 8.39 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.21-8.12 (m, 2H), 8.05 (s, 1H), 5.22 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 1.53 (d, J = 6.4 Hz, 6H)。MS (ESI, m/z)：296.2 [M+H]<sup>+</sup>。

【0067】 步驟C：將含有化合物**4**（250 mg，0.847 mmol）、碘甲

烷 (192 mg, 1.35 mmol)、碳酸鉀 (235 mg, 1.70 mmol) 和DMF (5 mL) 的混合物在室溫下攪拌過夜。加入水 (20 mL), 過濾。濾餅經管柱層析純化 (200 ~ 300目矽膠, 二氯甲烷: 石油醚 = 1:1洗脫), 得1-(3-腈基-1-異丙基-1H-吡唑-5-基)-1H-吡唑-4-甲酸甲酯 (5)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 9.34 (s, 1H), 8.46 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.23-8.16 (m, 3H), 5.28-5.22 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 1.54 (d, J = 7.2 Hz, 6H)。MS (ESI, m/z): 310.1 [M+H]<sup>+</sup>。

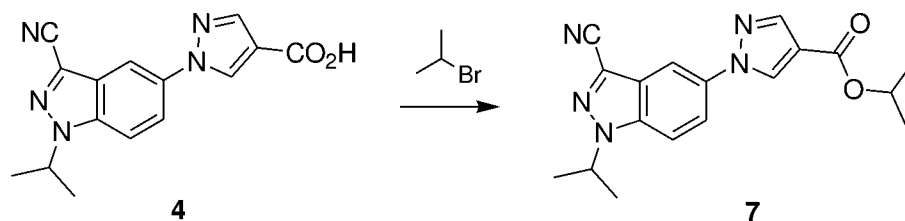
**【0068】 實施例3：1-(3-腈基-1-異丙基-1H-吡唑-5-基)-1H-吡唑-4-甲酸(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲酯 (6) 的合成**



**【0069】** 將含有化合物4 (150 mg, 0.508 mmol)、4-氯甲基-5-甲基-1,3-二氧雜環戊烯-2-酮 (91 mg, 0.613 mmol)、碳酸鉀 (140 mg, 1.01 mmol)、碘化鉀 (110 mg, 0.663 mmol) 和DMF (5 mL) 的混合物在室溫下攪拌3小時。加入水 (20 mL), 過濾。濾餅經管柱層析純化 (200 ~ 300目矽膠, 二氯甲烷洗脫), 得1-(3-腈基-1-異丙基-1H-吡唑-5-基)-1H-吡唑-4-甲酸(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲酯 (6)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 9.47 (s, 1H), 8.58 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.34-8.25 (m, 3H), 5.38-5.31 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.63 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。MS (ESI, m/z): 408.1 [M+H]<sup>+</sup>。

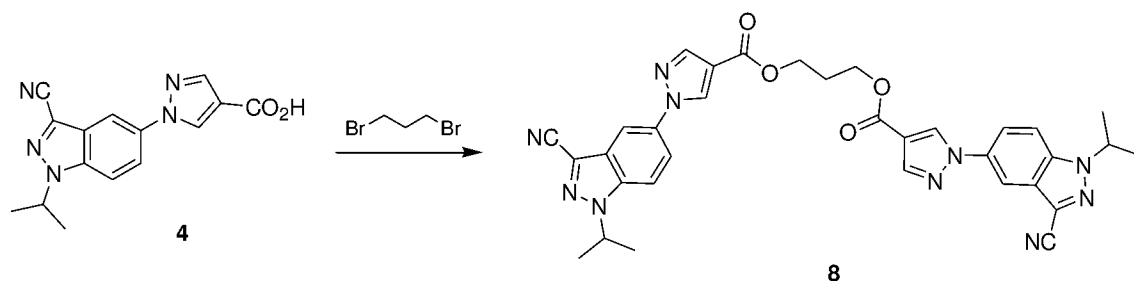
【0070】 實施例4：1-(3-腈基-1-異丙基-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶

-4-甲酸異丙酯 (7) 的合成



【0071】 將含有化合物4 (250 mg, 0.847 mmol)、溴代異丙烷 (325 mg, 2.64 mmol)、碳酸鉀 (235 mg, 1.70 mmol)、碘化鉀 (190 mg, 1.14 mmol) 和DMF (5 mL) 的混合物在30°C攪拌48小時。加入水 (20 mL)，過濾。濾餅經管柱層析純化 (200 ~ 300目矽膠，二氯甲烷：石油醚 = 1:1洗脫)，得1-(3-腈基-1-異丙基-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶-4-甲酸異丙酯 (7) (190 mg)。收率為66.5%。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 9.28 (s, 1H), 8.47 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.24-8.16 (m, 3H), 5.29-5.22 (m, 1H), 5.16-5.10 (m, 1H), 1.54 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 1.32 (d, J = 6.4 Hz, 6H)。MS (ESI, m/z): 338.1 [M+H]<sup>+</sup>。

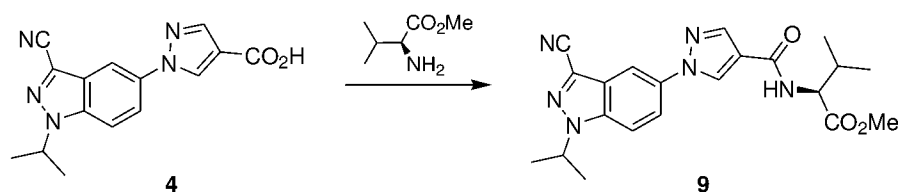
【0072】 實施例5：雙[1-(3-腈基-1-異丙基-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶-4-甲酸]丙-1,3-二酯 (8) 的合成



【0073】 將含有化合物4 (200 mg, 0.677 mmol)、1,3-二溴丙烷 (68 mg, 0.337 mmol)、碳酸鉀 (187 mg, 1.35 mmol)、碘化鉀 (146 mg, 0.880 mmol) 和DMF (5 mL) 的混合物在30°C攪拌48小時。加

入水 (20 mL)，過濾。濾餅經管柱層析純化 (200 ~ 300目矽膠，二氯甲烷：石油醚 = 1:1洗脫)，得雙[1-(3-腈基-1-異丙基-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶-4-甲酸]丙-1,3-二酯 (8) (146 mg)。收率為68.4%。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 9.20 (s, 2H), 8.24 (s, 2H), 8.12-8.05 (m, 6H), 5.23-5.16 (m, 2H), 4.45 (t, J = 6.0 Hz, 4H), 2.18 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.53 (d, J = 6.4 Hz, 12H)。MS (ESI, m/z): 631.1 [M+H]<sup>+</sup>。

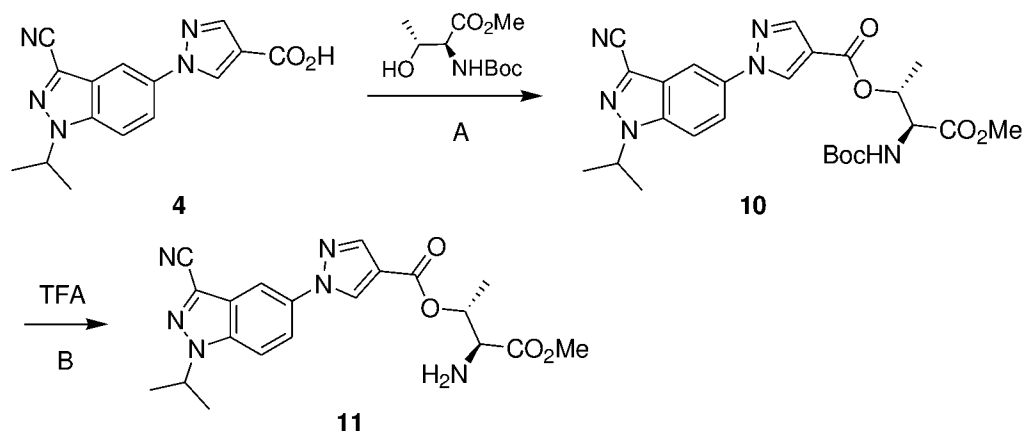
**【0074】 實施例6：[1-(3-腈基-1-異丙基-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶-4-羧基]-L-纈胺酸甲酯 (9) 的合成**



**【0075】** 將含有化合物4 (200 mg, 0.677 mmol)、L-纈胺酸甲酯鹽酸鹽 (136 mg, 0.811 mmol)、二異丙基乙基胺 (219 mg, 1.69 mmol)、HBTU (385 mg, 1.02 mmol) 和DMF (5 mL) 的混合物在室溫下攪拌過夜。加入水 (20 mL)，用乙酸乙酯 (30 mL×2) 萃取，合併的有機相用飽和食鹽水 (15 mL×3) 洗滌，無水硫酸鈉乾燥。減壓蒸除溶劑，產物經管柱層析純化 (200 ~ 300目矽膠，石油醚：乙酸乙酯：三乙胺 = 100:10:1洗脫)，得[1-(3-腈基-1-異丙基-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶-4-羧基]-L-纈胺酸甲酯 (9) (268 mg)。收率為96.9%。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 9.23 (s, 1H), 8.34-8.29 (m, 3H), 8.20-8.14 (m, 2H), 5.27-5.24 (m, 1H), 4.38-4.34 (m, 1H), 3.67 (s, 3H),

2.18-2.13 (m, 1H), 1.55 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 0.99 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.94 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。MS (ESI, m/z): 409.2 [M+H]<sup>+</sup>。

**【0076】 實施例7：1-(3-腈基-1-異丙基-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶-4-甲酸[(2R,3S)-3-胺基-4-甲氧基-4-氧代丁-2-基]酯 (11) 的合成**

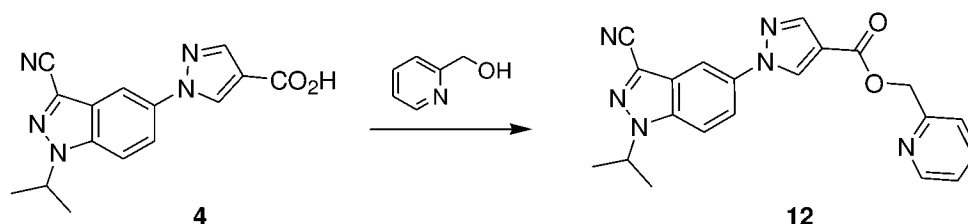


**【0077】 步驟A：**將含有化合物**4** (200 mg, 0.677 mmol)、Boc-L-蘇胺酸甲酯 (189 mg, 0.810 mmol)、DCC (210 mg, 1.02 mmol) 和二氯甲烷 (5 mL) 的混合物在室溫下攪拌過夜。過濾除去不溶物，濾餅用二氯甲烷 (5 mL) 淋洗。減壓蒸除溶劑，產物經管柱層析純化 (200 ~ 300 目矽膠，石油醚：乙酸乙酯：三乙胺 = 100:4:1 洗脫)，得1-(3-腈基-1-異丙基-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶-4-甲酸[(2R,3S)-3-(Boc-胺基)-4-甲氧基-4-氧代丁-2-基]酯 (**10**) (340 mg)。收率為99.8%。

**【0078】 步驟B：**將化合物**10** (340 mg, 0.666 mmol) 和三氟乙酸 (0.3 mL) 的二氯甲烷 (5 mL) 溶液在室溫下攪拌過夜。加入水 (20 mL)，用飽和碳酸氫鈉溶液調節pH值至7 ~ 8。用二氯甲烷 (20 mL×2) 萃取，合併的有機相用飽和食鹽水 (10 mL×2) 洗滌，無水硫酸鈉乾燥。減壓蒸除溶劑，所得產物用乙酸乙酯/石油醚再結晶，得1-(3-腈基-1-異丙基-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶-4-甲酸[(2R,3S)-3-胺基-4-甲氧基-4-氧

代丁-2-基]酯 (11)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 9.32 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.23-8.18 (m, 3H), 5.32-5.23 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.55 (s, 1H), 2.06 (s, 2H), 1.54 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 1.35 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。MS (ESI, m/z): 411.1 [M+H]<sup>+</sup>。

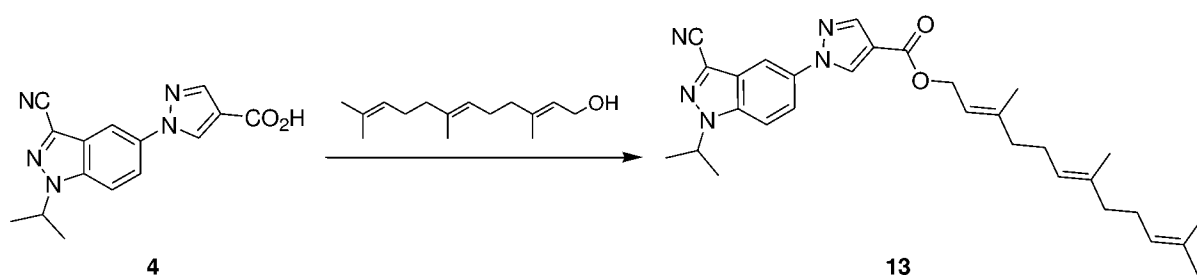
**【0079】 實施例8：1-(3-腈基-1-異丙基-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶-4-甲酸(吡啶-2-基)甲酯 (12) 的合成**



**【0080】** 將含有化合物4 (190 mg, 0.643 mmol)、吡啶-2-甲醇 (84 mg, 0.770 mmol)、DCC (210 mg, 0.969 mmol)、DMAP (2 mg, 0.0163 mmol) 和二氯甲烷 (5 mL) 的混合物在室溫下攪拌過夜。過濾除去不溶物，濾餅用二氯甲烷 (5 mL) 淋洗。減壓蒸除溶劑，產物經管柱層析純化 (200 ~ 300 目矽膠，二氯甲烷：三乙胺 = 100:1 洗脫)，得 1-(3-腈基-1-異丙基-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶-4-甲酸(吡啶-2-基)甲酯 (12) (75 mg)。收率為 30.2%。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 9.42 (s, 1H), 8.58 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.23 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.88-7.85 (m, 1H), 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.39-7.36 (m, 1H), 5.40 (s, 2H), 5.29-5.23 (m, 1H), 1.54 (d, J = 6.4 Hz, 6H)。MS (ESI, m/z): 387.1 [M+H]<sup>+</sup>。

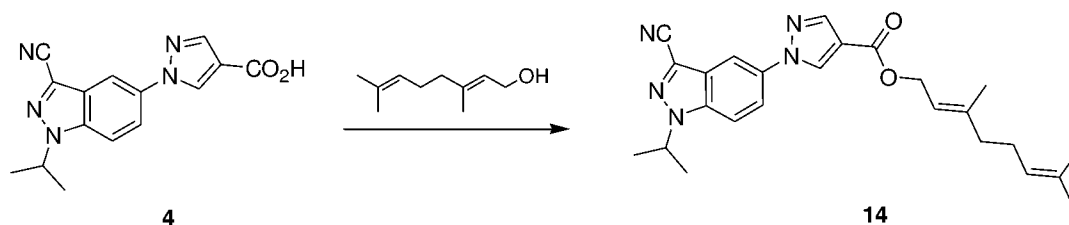
**【0081】 實施例9：1-(3-腈基-1-異丙基-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶**

### -4-甲酸(3,7,11-三甲基十二烷基-2,6,10-三烯-1-基)酯 (13) 的合成



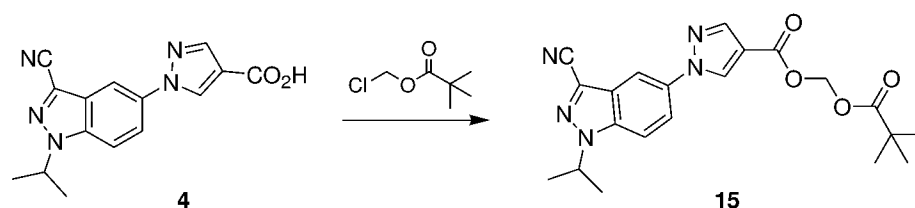
【0082】 以化合物**4**和3,7,11-三甲基十二烷基-2,6,10-三烯-1-醇為原料，合成化合物**13**的實驗操作參見實施例8。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 9.29 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.23-8.15 (m, 3H), 5.44-5.40 (m, 1H), 5.29-5.22 (m, 1H), 5.10-5.00 (m, 2H), 4.79-4.74 (m, 2H), 2.11-1.89 (m, 8H), 1.83-1.74 (m, 6H), 1.58-1.52 (m, 12H)。MS (ESI, m/z): 500.3 [M+H]<sup>+</sup>。

### 【0083】 實施例10：1-(3-腈基-1-異丙基-1H-吡唑-5-基)-1H-吡唑-4-甲酸(3,7-二甲基辛烷-2,6-二烯-1-基)酯 (14) 的合成



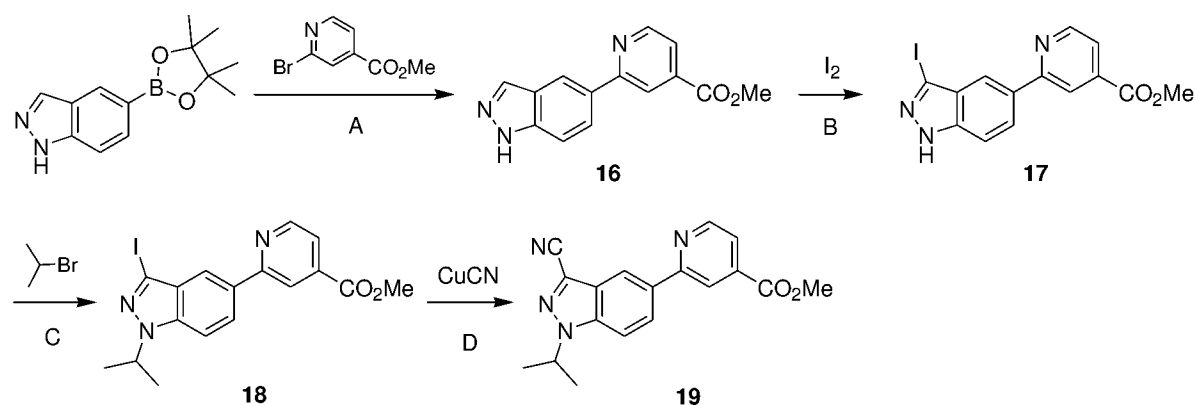
【0084】 以化合物**4**和3,7-二甲基辛烷-2,6-二烯-1-醇為原料，合成化合物**14**的實驗操作參見實施例8。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 9.31 (s, 1H), 8.47 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.23-8.16 (m, 3H), 5.44-5.41 (m, 1H), 5.28-5.23 (m, 1H), 5.22-5.07 (m, 1H), 4.78 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.10-2.03 (m, 4H), 1.74 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.53 (s, 3H)。MS (ESI, m/z): 432.2 [M+H]<sup>+</sup>。

**【0085】 實施例11：1-(3-腈基-1-異丙基-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶-4-甲酸(新戊醯氧基)甲酯 (15) 的合成**



**【0086】** 將含有化合物**4** (120 mg, 0.406 mmol)、新戊酸氯甲酯 (74 mg, 0.491 mmol)、碳酸鉀 (113 mg, 0.818 mmol)、碘化鉀 (88 mg, 0.530 mmol) 和DMF (5 mL) 的混合物在室溫下攪拌48小時。加入水 (20 mL)，用乙酸乙酯 (20 mL×2) 萃取，合併的有機相用飽和食鹽水 (20 mL×2) 洗滌，無水硫酸鈉乾燥。減壓蒸除溶劑，產物經管柱層析純化 (200 ~ 300目矽膠，二氯甲烷：石油醚 = 1:1洗脫)，得1-(3-腈基-1-異丙基-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶-4-甲酸(新戊醯氧基)甲酯 (**15**)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 9.41 (s, 1H), 8.50 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.26-8.17 (m, 3H), 5.94 (s, 2H), 5.29-5.22 (m, 1H), 1.54 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 1.17 (s, 9H)。MS (ESI, m/z): 410.1 [M+H]<sup>+</sup>。

**【0087】 實施例12：2-(3-腈基-1-異丙基-1H-吡啶-5-基)異煙鹼酸甲酯 (19) 的合成**



**【0088】** 步驟A：向含有5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二雜氧戊硼烷-2-基)-1H-吲唑（8.40 g，34.4 mmol）、2-溴吡啶-4-甲酸甲酯（9.0 g，41.7 mmol）、碳酸鉀（12.0 g，87.0 mmol）、二氧六環（100 mL）和水（20 mL）的混合物中加入[1,1'-雙(二苯基膦)茂鐵]二氯化鈣（1.20 g，1.47 mmol），加完後，所得混合物在氮氣下80°C攪拌3小時。冷卻到室溫，過濾，濾餅用少量乙酸乙酯淋洗。減壓蒸除大部分溶劑，加入乙酸乙酯（500 mL），用飽和食鹽水（100 mL）洗滌，無水硫酸鈉乾燥。減壓蒸除溶劑，產物經管柱層析純化（200 ~ 300目矽膠，乙酸乙酯：二氯甲烷 = 1:15洗脫），得2-(1H-吲唑-5-基)異煙鹼酸甲酯（**16**）。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 13.25 (s, 1H), 8.90 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.23-8.19 (m, 2H), 7.79 (dd, J = 1.2, 4.8 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H)。MS (ESI, m/z) : 254.1 [M+H]<sup>+</sup>。

**【0089】** 步驟B：向化合物**16**（2.75 g，10.9 mmol）的DMF（30 mL）溶液中加入碳酸銫（7.08 g，21.7 mmol）和碘（5.50 g，21.7 mmol），加完後，所得混合物在室溫下攪拌2小時。加入水（120 mL）和2M硫代硫酸鈉溶液（20 mL）。過濾，濾餅用乙酸乙酯（300 mL）溶解，過

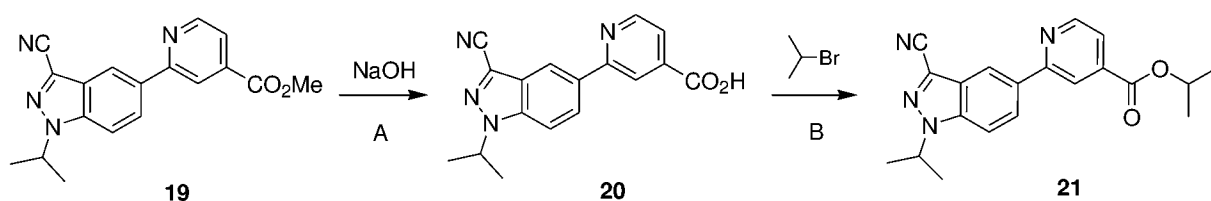
濾除去不溶物，然後用無水硫酸鈉乾燥。減壓蒸除溶劑，得2-(3-碘-1H-吡啶-5-基)異煙鹼酸甲酯 (**17**) (3.90 g)。收率為94.5%。

【0090】 步驟C：將含有化合物**17** (3.90 g, 10.3 mmol)、碳酸鉀 (1.70 g, 12.3 mmol)、溴代異丙烷 (1.90 g, 15.4 mmol)、碘化鉀 (340 mg, 2.05 mmol) 和DMF (40 mL) 的混合物在60°C攪拌過夜。冷卻到室溫，加入水 (160 mL)，用乙酸乙酯 (100 mL×2) 萃取，合併的有機相依次用水 (40 mL×2) 和飽和食鹽水 (40 mL) 洗滌，無水硫酸鈉乾燥。減壓蒸除溶劑，產物經管柱層析純化 (200 ~ 300目矽膠，乙酸乙酯：石油醚 = 1:10洗脫)，得2-(3-碘-1-異丙基-1H-吡啶-5-基)異煙鹼酸甲酯 (**18**) (3.81 g)。收率為87.8%。

【0091】 步驟D：將含有化合物**18** (3.81 g, 9.04 mmol)、氰化亞銅 (1.14 g, 12.7 mmol) 和DMF (30 mL) 的混合物在120°C攪拌過夜。冷卻到室溫，加入乙酸乙酯 (100 mL) 和水 (100 mL)，過濾除去不溶物。分層，水層用乙酸乙酯 (100 mL×2) 萃取，合併的有機相依次用水 (40 mL×2) 和飽和食鹽水 (40 mL) 洗滌，無水硫酸鈉乾燥。減壓蒸除溶劑，產物經管柱層析純化 (200 ~ 300目矽膠，乙酸乙酯：石油醚 = 1:12 ~ 1:2洗脫)，得2-(3-腈基-1-異丙基-1H-吡啶-5-基)異煙鹼酸甲酯 (**19**) (1.0 g)。收率為34.5%。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 8.92 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.41 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.29-5.22 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 1.55 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。MS (ESI, m/z): 321.1 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0092】 實施例13：2-(3-腈基-1-異丙基-1H-吡啶-5-基)異煙鹼酸

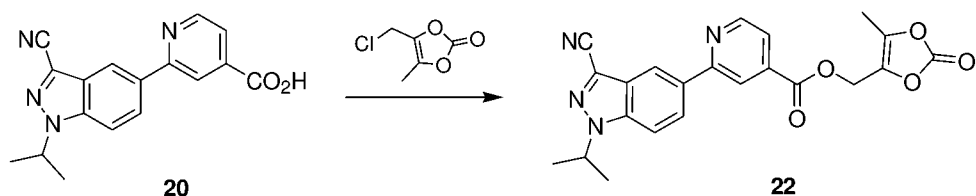
## 異丙酯 (21) 的合成



【0093】 步驟A：將含有化合物**19** (1.0 g, 3.12 mmol)、2 M氫氧化鈉溶液 (15 mL)、甲醇 (5 mL) 和THF (5 mL) 的混合物在室溫下攪拌30分鐘。加入水 (20 mL)，用乙酸乙酯 (50 mL) 萃取，產物在水相。水相用2M檸檬酸溶液調節pH值至5 ~ 6。過濾，得2-(3-腈基-1-異丙基-1H-吡啶-5-基)異煙鹼酸 (**20**) (688 mg)。收率為72.0%。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 8.88 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.40 (dd, J = 1.6, 9.2 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.30-5.23 (m, 1H), 1.58 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。MS (ESI, m/z): 307.3 [M+H]<sup>+</sup>。

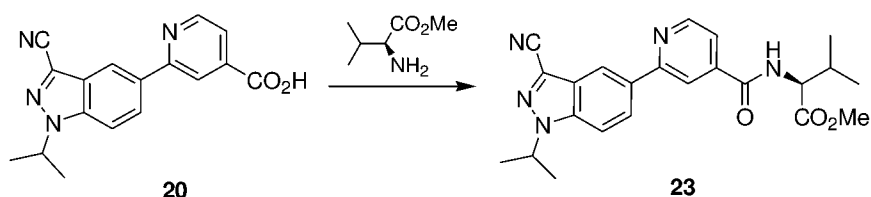
【0094】 步驟B的實驗操作參見實施例4，得2-(3-腈基-1-異丙基-1H-吡啶-5-基)異煙鹼酸異丙酯 (**21**)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 8.91 (dd, J = 0.8, 4.8 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.41 (dd, J = 1.6, 8.8 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 1.6, 4.8 Hz, 1H), 5.29-5.20 (m, 2H), 1.56 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 1.39 (d, J = 6.4 Hz, 6H)。MS (ESI, m/z): 349.1 [M+H]<sup>+</sup>。

【0095】 實施例14：2-(3-腈基-1-異丙基-1H-吡啶-5-基)異煙鹼酸 (5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲酯 (**22**) 的合成



【0096】 以化合物**20**和4-氯甲基-5-甲基-1,3-二氧雜環戊烯-2-酮為原料，合成化合物**22**的實驗操作參見實施例3。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 8.93 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.40 (dd, J = 1.6, 9.2 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 1.6, 9.2 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 5.29-5.22 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.55 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。MS (ESI, m/z): 419.1 [M+H]<sup>+</sup>。

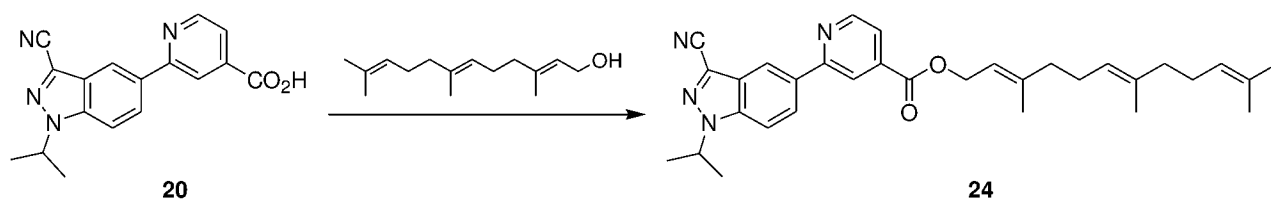
【0097】 實施例15：[2-(3-腈基-1-異丙基-1H-吡啶-5-基)吡啶-4-羰基]-L-纈胺酸甲酯 (**23**) 的合成



【0098】 以化合物**20**和L-纈胺酸甲酯鹽酸鹽為原料，合成化合物**23**的實驗操作參見實施例6。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 9.10 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.85 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.42 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.28-5.23 (m, 1H), 4.42-4.38 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.26-2.21 (m, 1H), 1.56 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.03 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.98 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。MS (ESI, m/z): 539.0 [M+DMSO+ACN+H]<sup>+</sup>。

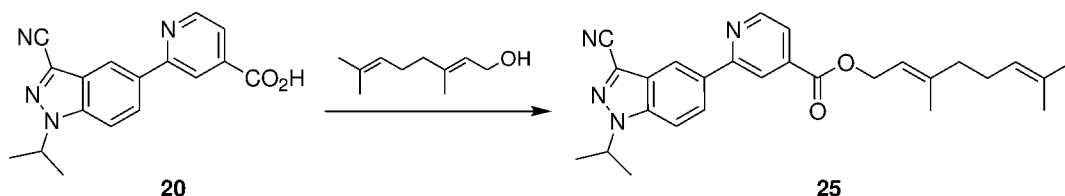
【0099】 實施例16：2-(3-腈基-1-異丙基-1H-吡啶-5-基)異煙鹼酸

## (3,7,11-三甲基十二烷基-2,6,10-三烯-1-基)酯 (24) 的合成



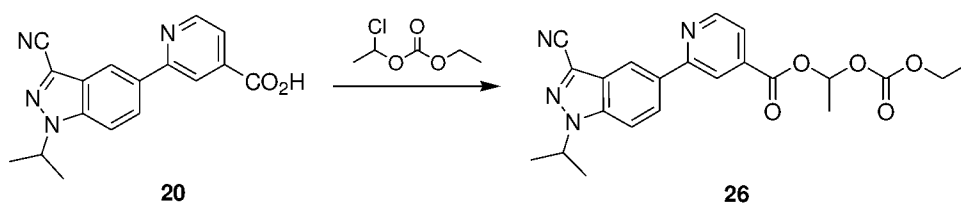
【0100】 以化合物**20**和3,7,11-三甲基十二烷基-2,6,10-三烯-1-醇為原料，合成化合物**24**的實驗操作參見實施例8。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 8.90 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.38 (dd, J = 1.6, 9.2 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 1.6, 5.2 Hz, 1H), 5.49-5.46 (m, 1H), 5.29-5.22 (m, 1H), 5.11-5.07 (m, 2H), 4.92-4.87 (m, 2H), 2.12-1.88 (m, 8H), 1.89-1.77 (m, 6H), 1.64-1.52 (m, 12H)。MS (ESI, m/z): 511.3 [M+H]<sup>+</sup>。

【0101】 實施例17：2-(3-腈基-1-異丙基-1H-吡唑-5-基)異煙酸(3,7-二甲基辛烷-2,6-二烯-1-基)酯 (25) 的合成



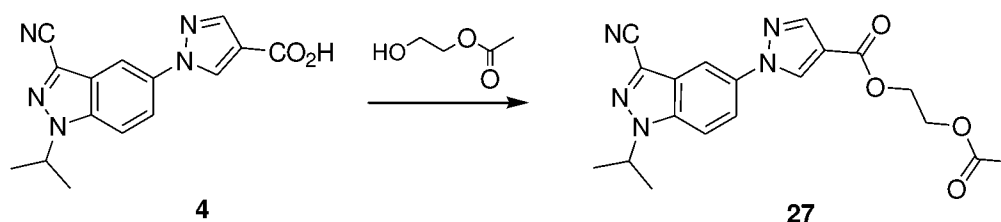
【0102】 以化合物**20**和3,7-二甲基辛烷-2,6-二烯-1-醇為原料，合成化合物**25**的實驗操作參見實施例8。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 8.90 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.38 (dd, J = 1.6, 9.2 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 1.6, 5.2 Hz, 1H), 5.49-5.47 (m, 1H), 5.26-5.24 (m, 1H), 5.08-5.07 (m, 1H), 4.92-4.90 (m, 2H), 2.09-2.04 (m, 4H), 1.77-1.57 (m, 15H)。MS (ESI, m/z): 443.2 [M+H]<sup>+</sup>。

**【0103】 實施例18：2-(3-腈基-1-異丙基-1H-吡啶-5-基)異煙鹼酸 {1-[(乙氧基羰基)氧基]}乙酯 (26) 的合成**



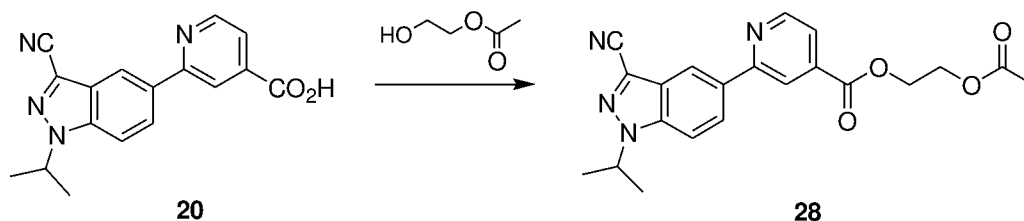
**【0104】** 將含有化合物**20** (100 mg, 0.326 mmol)、碳酸鉀 (90 mg, 0.651 mmol)、1-氯乙基乙基碳酸酯 (75 mg, 0.492 mmol)、碘化鉀 (70 mg, 0.422 mmol) 和DMF (3 mL) 的混合物在40°C攪拌過夜。加入水 (20 mL)，用乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取，合併的有機相依次用水 (15 mL×2) 和飽和食鹽水 (15 mL) 洗滌，無水硫酸鈉乾燥。減壓蒸除溶劑，產物經管柱層析純化 (200 ~ 300目矽膠，石油醚:二氯甲烷:三乙胺 = 400:100:1洗脫)，得2-(3-腈基-1-異丙基-1H-吡啶-5-基)異煙鹼酸{1-[(乙氧基羰基)氧基]}乙酯 (**26**)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 8.94 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.40 (dd, J = 1.6, 8.8 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 1.6, 5.2 Hz, 1H), 6.96 (q, J = 5.2 Hz, 1H), 5.29-5.22 (m, 1H), 4.19 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 1.65 (d, J = 5.2 Hz, 3H), 1.56 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.24 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。MS (ESI, m/z): 423.1 [M+H]<sup>+</sup>。

**【0105】 實施例19：1-(3-腈基-1-異丙基-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶-4-甲酸(2-乙醯氧基)乙酯 (27) 的合成**



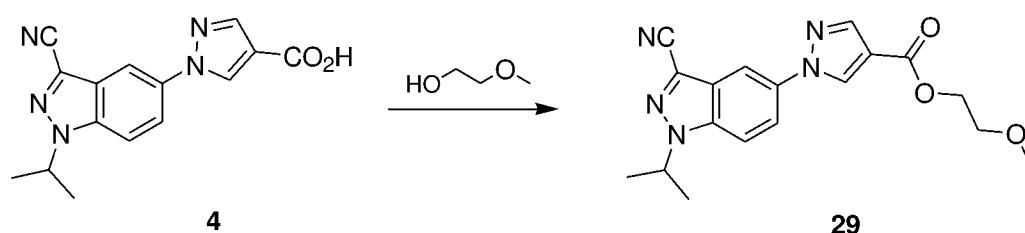
【0106】 以化合物**4**和乙二醇單乙酸酯為原料，合成化合物**27**的實驗操作參見實施例8。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 9.34 (s, 1H), 8.48 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.24-8.16 (m, 3H), 5.29-5.23 (m, 1H), 4.47-4.45 (m, 2H), 4.35-4.33 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.55 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H)。MS (ESI, *m/z*): 382.5 [M+H]<sup>+</sup>。

【0107】 實施例**20**：2-(3-腈基-1-異丙基-1H-吡啶-5-基)異煙鹼酸(2-乙醯氧基)乙酯 (**28**) 的合成



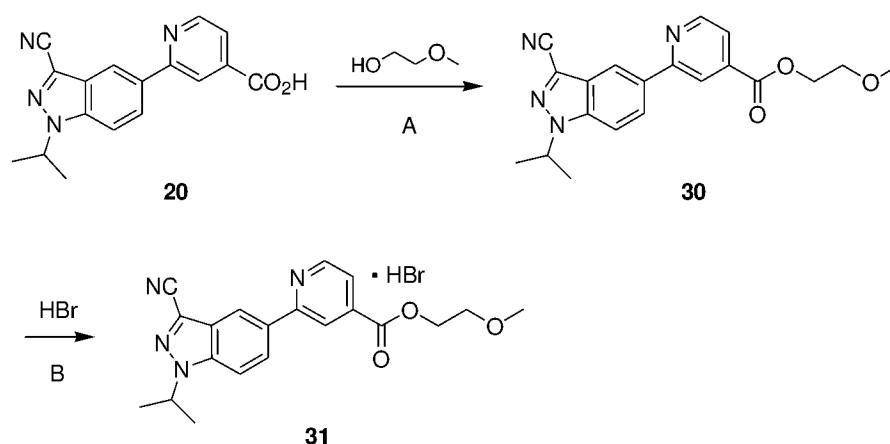
【0108】 以化合物**20**和乙二醇單乙酸酯為原料，合成化合物**28**的實驗操作參見實施例8。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 8.93 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.38 (dd, *J* = 1.6, 8.8 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.83 (dd, *J* = 1.6, 5.2 Hz, 1H), 5.29-5.22 (m, 1H), 4.59-4.56 (m, 2H), 4.44-4.41 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.56 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H)。MS (ESI, *m/z*): 393.1 [M+H]<sup>+</sup>。

【0109】 實施例**21**：1-(3-腈基-1-異丙基-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶-4-甲酸(2-甲氧基)乙酯 (**29**) 的合成



【0110】 以化合物**4**和乙二醇單甲醚為原料，合成化合物**29**的實驗操作參見實施例8。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 9.33 (s, 1H), 8.49 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.24-8.16 (m, 3H), 5.29-5.22 (m, 1H), 4.38 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.65 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 1.54 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。MS (ESI, m/z) : 354.1 [M+H]<sup>+</sup>。

【0111】 實施例22：2-(3-腈基-1-異丙基-1H-吡啶-5-基)異煙鹼酸(2-甲氧基)乙酯(**30**)和2-(3-腈基-1-異丙基-1H-吡啶-5-基)異煙鹼酸(2-甲氧基)乙酯氫溴酸鹽(**31**)的合成

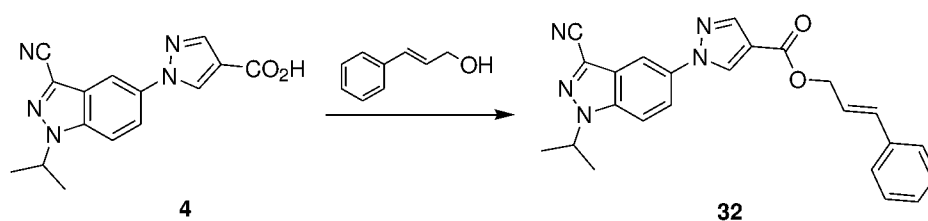


【0112】 步驟A：以化合物**20**和乙二醇單甲醚為原料，合成化合物**30**的實驗操作參見實施例8。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 8.93 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.39 (dd, J = 1.6, 9.2 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 1.6, 5.2 Hz, 1H), 5.29-5.23 (m, 1H), 4.51 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.72 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.33 (s, 3H), 1.55 (d, J = 6.4 Hz, 6H)。MS (ESI, m/z) :

365.1 [M+H]<sup>+</sup>。

【0113】 步驟B：將溴化氫通入到化合物**30**（48 mg，0.132 mmol）的二氯甲烷（10 mL）溶液中使溶液呈強酸性，然後蒸除二氯甲烷，用乙酸乙酯/石油醚再結晶，得2-(3-腈基-1-異丙基-1H-吡啶-5-基)異煙鹼酸(2-甲氧基)乙酯氫溴酸鹽（**31**）。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 8.93 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.39 (dd, J = 1.6, 8.8 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 1.6, 5.2 Hz, 1H), 5.29-5.23 (m, 1H), 4.52-4.50 (m, 2H), 3.74-3.71 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 1.55 (d, J = 6.4 Hz, 6H)。MS (ESI, m/z) : 365.1 [M+H]<sup>+</sup>。

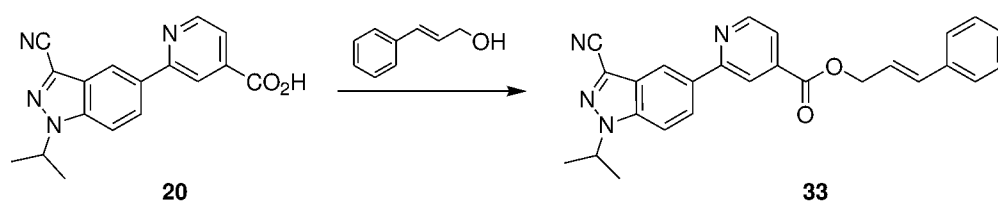
【0114】 實施例23：1-(3-腈基-1-異丙基-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶-4-甲酸肉桂酯（**32**）的合成



【0115】 以化合物**4**和肉桂醇為原料，合成化合物**32**的實驗操作參見實施例8。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 9.38 (s, 1H), 8.49 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.26-8.17 (m, 3H), 7.52-7.50 (m, 2H), 7.39-7.29 (m, 3H), 6.81 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.54-6.46 (m, 1H), 5.29-5.22 (m, 1H), 4.95 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 1.54 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。MS (ESI, m/z) : 412.1 [M+H]<sup>+</sup>。

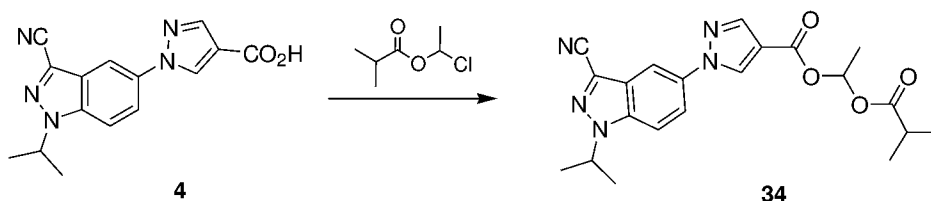
【0116】 實施例24：2-(3-腈基-1-異丙基-1H-吡啶-5-基)異煙鹼酸

## 肉桂酯 (33) 的合成



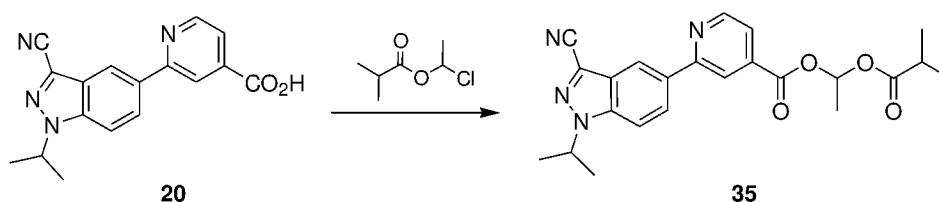
【0117】以化合物**20**和肉桂醇為原料，合成化合物**33**的實驗操作參見實施例8。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 8.93 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.39 (dd, J = 1.6, 8.8 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 1.6, 4.8 Hz, 1H), 7.54-7.52 (m, 2H), 7.39-7.30 (m, 3H), 6.86 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 6.60-6.52 (m, 1H), 5.29-5.22 (m, 1H), 5.08 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 1.55 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。MS (ESI, m/z): 423.1 [M+H]<sup>+</sup>。

【0118】實施例25：1-(3-腈基-1-異丙基-1H-吡唑-5-基)-1H-吡唑-4-甲酸(1-異丁醯氧基)乙酯 (34) 的合成



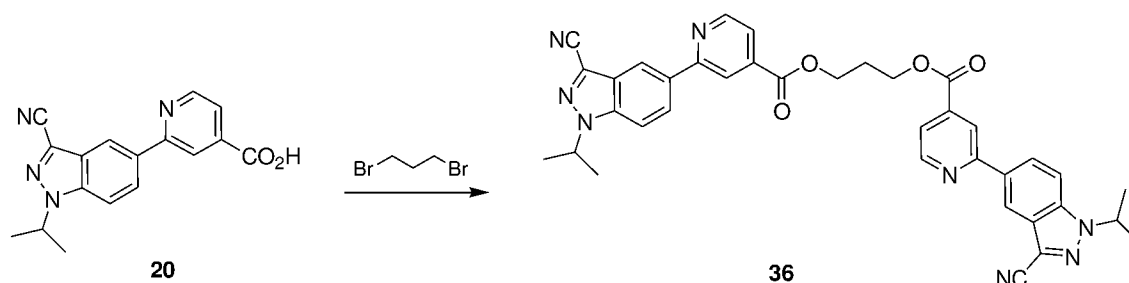
【0119】以化合物**4**和1-氯乙基異丁酸酯為原料，合成化合物**34**的實驗操作參見實施例18。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 9.36 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.23-8.16 (m, 3H), 6.98 (q, J = 5.6 Hz, 1H), 5.29-5.22 (m, 1H), 2.62-2.55 (m, 1H), 1.57-1.54 (m, 9H), 1.12-1.10 (m, 6H)。MS (ESI, m/z): 410.1 [M+H]<sup>+</sup>。

【0120】實施例26：2-(3-腈基-1-異丙基-1H-吡唑-5-基)異煙酸(1-異丁醯氧基)乙酯 (35) 的合成



【0121】 以化合物**20**和1-氯乙基異丁酸酯為原料，合成化合物**35**的實驗操作參見實施例18。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 8.94 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.39 (dd, J = 1.6, 9.2 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 1.2, 4.8 Hz, 1H), 7.04 (q, J = 5.2 Hz, 1H), 5.29 -5.22 (m, 1H), 2.65-2.58 (m, 1H), 1.63 (d, J = 5.2 Hz, 3H), 1.56 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 1.12 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。MS (ESI, m/z): 421.2 [M+H]<sup>+</sup>。

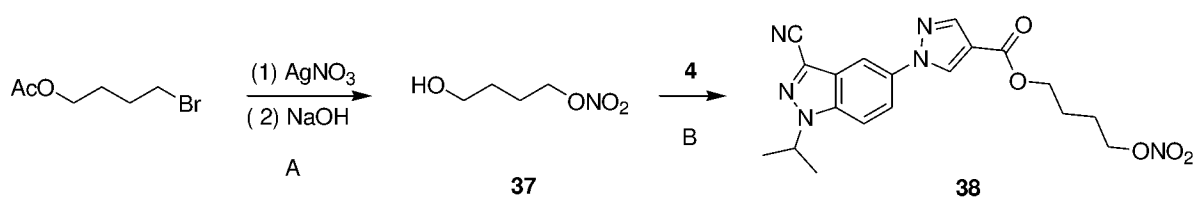
【0122】 實施例27：雙[2-(3-腈基-1-異丙基-1H-吡啶-5-基)異煙鹼酸]丙-1,3-二酯 (36) 的合成



【0123】 以化合物**20**和1,3-二溴丙烷為原料，合成化合物**36**的實驗操作參見實施例5。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 8.72 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.32-8.31 (m, 4H), 8.17 (dd, J = 1.2, 8.8 Hz, 2H), 7.98 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 5.22-5.15 (m, 2H), 4.62 (t, J = 6.0 Hz, 4H), 2.33 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.53 (d, J = 6.4 Hz, 12H)。MS (ESI, m/z): 653.2 [M+H]<sup>+</sup>。

【0124】 實施例28：1-(3-腈基-1-異丙基-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶

## -4-甲酸[4-(硝基氧基)]丁酯 (38) 的合成

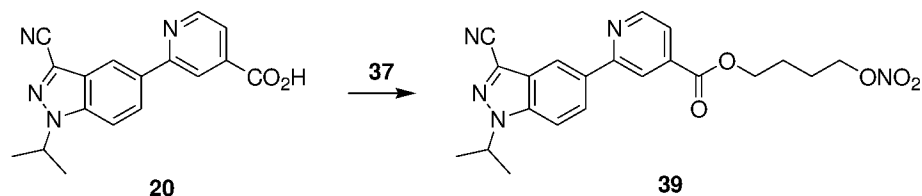


【0125】 步驟A：將含有4-溴丁基乙酸酯（1.0 g，5.13 mmol）、硝酸銀（1.30 g，7.65 mmol）和乙腈（15 mL）的混合物在避光下回流攪拌過夜。冷卻到室溫，過濾除去不溶物。加入水（60 mL），用乙酸乙酯（30 mL×3）萃取，合併的有機相用飽和食鹽水（20 mL）洗滌，無水硫酸鈉乾燥。減壓蒸除溶劑，然後向剩餘物中加入2M氫氧化鈉溶液（2.5 mL）和甲醇（5 mL）。加完後，所得混合物在室溫下攪拌2小時。加入水（20 mL），用乙酸乙酯（20 mL×2）萃取，合併的有機相用飽和食鹽水（10 mL）洗滌，無水硫酸鈉乾燥。減壓蒸除溶劑，產物經管柱層析純化（200 ~ 300目矽膠，石油醚：乙酸乙酯=5:1洗脫），得4-羥基丁基硝酸酯（37）（400 mg）。收率為57.5%。

【0126】 步驟B：將含有化合物4（80 mg，0.272 mmol）、化合物37（40 mg，0.296 mmol）、DCC（84 mg，0.407 mmol）、DMAP（4 mg，0.0327 mmol）和二氯甲烷（5 mL）的混合物在室溫下攪拌過夜。過濾除去不溶物。減壓蒸除溶劑，產物經管柱層析純化（200 ~ 300目矽膠，石油醚：乙酸乙酯=10:1 ~ 10:3洗脫），得1-(3-腈基-1-異丙基-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶-4-甲酸[4-(硝基氧基)]丁酯（38）。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 9.31 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.23-8.16 (m, 3H), 5.29-5.22 (m, 1H), 4.61 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.29 (t, J = 6.0

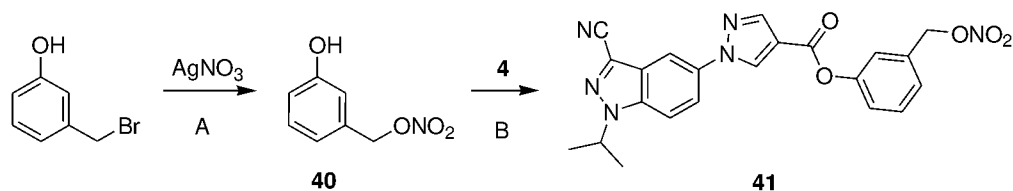
Hz, 2H), 1.87-1.80 (m, 4H), 1.54 (d, J = 6.4 Hz, 6H)。MS (ESI, m/z): 413.3 [M+H]<sup>+</sup>。

**【0127】 實施例29：2-(3-腈基-1-異丙基-1H-吡唑-5-基)異煙酸 [4-(硝基氧基)]丁酯 (39) 的合成**



**【0128】** 以化合物**20**和化合物**37**為原料，合成化合物**39**的實驗操作參見實施例28中的步驟B。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 8.91 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.38 (dd, J = 1.6, 9.2 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 1.2, 4.8 Hz, 1H), 5.29 -5.22 (m, 1H), 4.62 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.42 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.89-1.86 (m, 4H), 1.56 (d, J = 6.4 Hz, 6H)。MS (ESI, m/z): 424.0 [M+H]<sup>+</sup>。

**【0129】 實施例30：1-(3-腈基-1-異丙基-1H-吡唑-5-基)-1H-吡唑-4-甲酸[3-(硝基氧基)甲基]苯酯 (41) 的合成**

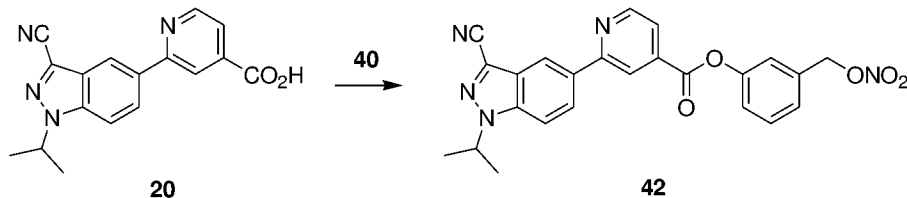


**【0130】** 步驟A：將含有間羥基苄基溴 (500 mg, 2.67 mmol)、硝酸銀 (500 mg, 2.94 mmol) 和乙腈 (5 mL) 的混合物在冰水浴下避光攪拌5小時。過濾除去不溶物。加入水 (20 mL)，用乙酸乙酯 (20 mL×2) 萃取，合併的有機相用飽和食鹽水 (10 mL) 洗滌，無水硫酸

鈉乾燥。減壓蒸除溶劑，產物經管柱層析純化（200 ~ 300目矽膠，石油醚：乙酸乙酯 = 35:1洗脫），得3-羥基苄基硝酸酯（**40**）（230 mg）。收率為50.9%。

【0131】 步驟B的實驗操作參見實施例28中的步驟B，得1-(3-腈基-1-異丙基-1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶-4-甲酸[3-(硝基氧基)甲基]苯酯（**42**）。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 9.58 (s, 1H), 8.53 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.28-8.19 (m, 2H), 7.57-7.53 (m, 1H), 7.44-7.42 (m, 2H), 7.37-7.35 (m, 1H), 5.64 (s, 2H), 5.30-5.23 (m, 1H), 1.55 (d, J = 6.4 Hz, 6H)。MS (ESI, m/z): 447.0 [M+H]<sup>+</sup>。

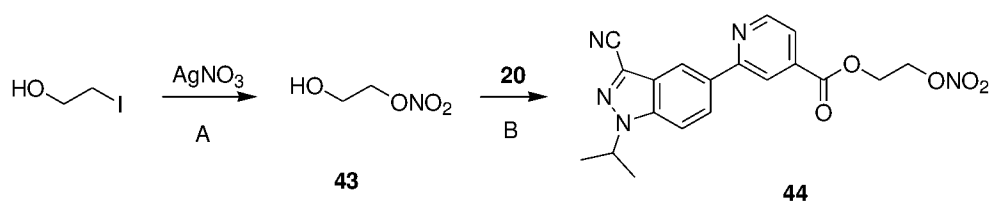
【0132】 實施例31：2-(3-腈基-1-異丙基-1H-吡啶-5-基)異煙酸[3-(硝基氧基)甲基]苯酯（**42**）的合成



【0133】 以化合物**20**和化合物**40**為原料，合成化合物**42**的實驗操作參見實施例28中的步驟B。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 9.00 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.73 (s, 2H), 8.46 (dd, J = 1.6, 8.8 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 1.6, 5.2 Hz, 1H), 7.61-7.57 (m, 1H), 7.53-7.52 (m, 1H), 7.48-7.45 (m, 2H), 5.66 (s, 2H), 5.30-5.23 (m, 1H), 1.56 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。MS (ESI, m/z): 457.9 [M+H]<sup>+</sup>。

【0134】 實施例32：2-(3-腈基-1-異丙基-1H-吡啶-5-基)異煙酸

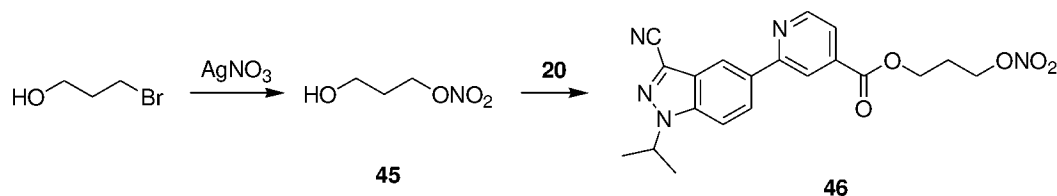
## [2-(硝基氧基)]乙酯 (44) 的合成



【0135】 以2-碘乙醇和化合物**20**為原料，合成化合物**44**的實驗操作參見實施例28。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 8.91 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.37 (dd, J = 1.6, 8.8 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 1.2, 4.8 Hz, 1H), 5.27-5.20 (m, 1H), 4.94-4.92 (m, 2H), 4.69-4.67 (m, 2H), 1.53 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。MS (ESI, m/z): 396.0 [M+H]<sup>+</sup>。

【0136】 實施例33：2-(3-腈基-1-異丙基-1H-吡唑-5-基)異煙酸

## [3-(硝基氧基)]丙酯 (46) 的合成



【0137】 以3-溴-1-丙醇和化合物**20**為原料，合成化合物**46**的實驗操作參見實施例28。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 8.91 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.38 (dd, J = 1.6, 8.8 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 1.2, 4.8 Hz, 1H), 5.28-5.18 (m, 1H), 4.56 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.43 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.91-1.87 (m, 2H), 1.54 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。MS (ESI, m/z): 468.5 [M+ACN+Na]<sup>+</sup>。

【0138】 實施例34：化合物**22**對治療大鼠高尿酸血症的實驗研究

**【0139】 1.實驗材料****【0140】 (1)受試藥物**

**【0141】** 化合物**22**為淺黃色粉末，臨用前採用0.5% CMC-Na研磨，配成相應濃度的混懸液供灌胃。

**【0142】** 非布司他，購自Sigma，臨用前採用0.5% CMC-Na研磨，配成相應濃度的混懸液供灌胃。

**【0143】 (2)動物及飼養****【0144】 a.動物種屬和來源**

**【0145】** SD大鼠，SPF級，36隻，雄性，體重180-200 g，購自上海斯萊克實驗動物有限責任公司，生產許可證號：SCXK（京）2019-0010，品質合格證號：110324221100913432。

**【0146】 b.飼養條件**

**【0147】** 大鼠均飼養於獨立送風籠具中，空氣潔淨度10000級，實驗室溫度 $26\pm 2^{\circ}\text{C}$ ；相對濕度60%~80%；每小時空氣交換次數：10-15次/小時；光照周期：12（日）/12（夜）小時，每籠3隻。

**【0148】** 飼料：鼠全價顆粒飼料，購自江蘇省協同醫藥生物工程有限責任公司，其品質符合GB14924.1-2001《實驗動物配合飼料通用品質標準》。

**【0149】** 墊料：滅菌顆粒墊料，購自江蘇省協同醫藥生物工程有限責任公司。

**【0150】** 飲水：飲用純化水，經酸化後自由飲用。

**【0151】 (3)主要儀器設備**

【0152】 Varioskan LUX 多功能微孔板讀數儀購自美國Thermo；BS210S精密電子天平（0.1mg~10g）購自德國賽多利斯；FEJ-200電子天平（0.1~200g）購自福州富日衡之寶電子有限公司；Pacific TII+Genpure XCAD PLUS UV/TOC/UF 純水超純水系統購自美國Thermo。

#### 【0153】 (4)主要試劑

【0154】 尿酸檢測試劑盒（磷鎢酸還原法），批號：20220305，購自南京建成生物工程研究所；氧嗪酸鉀，貨號00164，批號GR4VI-RK，購自日本東京化成工業株式會社（TCI）；羧甲基纖維素鈉（CMC-Na），批號20170810，化學純，購自國藥集團化學試劑有限公司。

#### 【0155】 2.實驗方法

##### 【0156】 (1)分組

【0157】 SD大鼠36隻，雄性，適應一周後，體重約為200-230g。按體重分層隨機分為6組，每組6只，分別為：（1）正常組（0.5% CMC-Na），（2）模型組（0.5% CMC-Na），（3）非布司他1 mg/kg，（4）非布司他2 mg/kg，（5）化合物22，1.45 mg/kg，（6）化合物22，2.9 mg/kg。各組藥物配成相應濃度混懸液，給藥體積均為0.5mL/100g。

##### 【0158】 (2)模型建立、給藥方案與及檢測指標

【0159】 各組大鼠購入適應飼養完畢，禁食12小時，分別用氧嗪酸鉀按300 mg/kg劑量ip造模，造模後0.5小時各受試藥物組分別灌胃給藥1次。分別於氧嗪酸鉀注射前以及氧嗪酸鉀注射後1小時、3小時、5小時

經眼眶後靜脈叢採血，3500 rpm離心10 min，取血清30  $\mu$ L測定各時間點尿酸水平。

### 【0160】 (3)數據處理與統計方法

【0161】 各試驗計量數據均以（平均數） $\pm$ s標準差）表示，組間比較採用ANOVA-Dunnett T檢驗考察顯著性，以 $P<0.05$ 作為顯著性指標， $P<0.01$ 作為極顯著性指標。

### 【0162】 3.實驗結果

【0163】 結果見表1。與溶劑組相比，氧嗪酸鉀模型組在造模後1小時、3小時、5小時血清尿酸水平顯著升高（ $P<0.05$ ）。與同時間點模型組相比，非布司他1 mg/kg及2 mg/kg均可顯著降低造模後1小時、3小時、5小時的血清尿酸水平（ $P<0.01$ ）。與相同時間點模型組相比，化合物22的1.45 mg/kg組可顯著降低造模後1小時的血清尿酸水平（ $P<0.05$ ）。化合物22的2.9 mg/kg組可顯著降低造模後1、5 h的血清尿酸水平（ $P<0.05$ ）。

【0164】 表1. 給藥後對氧嗪酸鉀誘發的高尿酸血症大鼠血清尿酸水平的影響（ $\bar{x}\pm s$ ）

組別	劑量 (mg/kg)	動物數 量	尿酸 ( $\mu$ mol/L)			
			0小時	1小時	3小時	5小時
正常組	—	6	54.6 $\pm$ 12.4	84.6 $\pm$ 5.5	65.2 $\pm$ 13.3	75.0 $\pm$ 5.4
模型組	—	6	56.7 $\pm$ 8.6	115.4 $\pm$ 17.9 <sup>##</sup>	88.8 $\pm$ 20.8 <sup>#</sup>	85.4 $\pm$ 11.4 <sup>#</sup>
非布司他	1	6	52.6 $\pm$ 8.4	78.0 $\pm$ 17.5 <sup>**</sup>	63.3 $\pm$ 13.8 <sup>**</sup>	59.0 $\pm$ 9.8 <sup>**</sup>
	2	6	52.4 $\pm$ 9.7	40.6 $\pm$ 10.6 <sup>**</sup>	50.1 $\pm$ 10.7 <sup>**</sup>	61.4 $\pm$ 7.1 <sup>**</sup>
化合物 22	1.45	6	64.0 $\pm$ 13.1	88.1 $\pm$ 17.8 <sup>*</sup>	86.5 $\pm$ 11.5	78.1 $\pm$ 11.1
	2.90	6	66.4 $\pm$ 7.0	88.3 $\pm$ 11.9 <sup>*</sup>	77.1 $\pm$ 13.2	70.9 $\pm$ 6.3 <sup>*</sup>

注：#P<0.05、## P<0.01，與同時時間點溶劑組比較；\*P<0.05、\*\*P<0.01，與同時時間點模型組比較。

## 【0165】 實施例35：化合物13、38和41對治療大鼠高尿酸血症的實驗研究

### 【0166】 1.實驗材料

#### 【0167】 (1)受試藥物

【0168】 化合物13為淺黃色粉末，化合物38和41為類白色粉末，臨用前採用0.5% CMC-Na研磨，配成0.4 mg/mL的混懸液供灌胃。

【0169】 非布司他，購自Sigma，臨用前採用0.5% CMC-Na研磨，配成0.4 mg/mL的混懸液供灌胃。

#### 【0170】 (2)動物及飼養

##### 【0171】 a.動物種屬和來源

【0172】 SD大鼠，SPF級，36隻，雄性，體重180-200 g，購自上海斯萊克實驗動物有限責任公司，生產許可證號：SCXK（京）2019-0010，品質合格證號：110324221100913432。

##### 【0173】 b.飼養條件

【0174】 大鼠均飼養於獨立送風籠具中，空氣潔淨度10000級，實驗室溫度 $26\pm 2^{\circ}\text{C}$ ；相對濕度60%~80%；每小時空氣交換次數：10-15次/小時；光照周期：12（日）/12（夜）小時，每籠3隻。

【0175】 飼料：鼠全價顆粒飼料，購自江蘇省協同醫藥生物工程有限責任公司，其品質符合GB14924.1-2001《實驗動物配合飼料通用品質標準》。

【0176】 墊料：滅菌顆粒墊料，購自江蘇省協同醫藥生物工程有限責任公司。

【0177】 飲水：飲用純化水，經酸化後自由飲用。

【0178】 (3)主要儀器設備

【0179】 Varioskan LUX 多功能微孔板讀數儀購自美國Thermo；BS210S精密電子天平（0.1mg~10g）購自德國賽多利斯；FEJ-200電子天平（0.1~200g）購自福州富日衡之寶電子有限公司；Pacific TII+Genpure XCAD PLUS UV/TOC/UF 純水超純水系統購自美國Thermo。

【0180】 (4)主要試劑

【0181】 尿酸檢測試劑盒（磷鎢酸還原法），批號：20230224，購自南京建成生物工程研究所；氧嗪酸鉀，貨號00164，批號T6GKM-TA，購自日本東京化成工業株式會社（TCI）；羧甲基纖維素鈉（CMC-Na），批號20170810，化學純，購自國藥集團化學試劑有限公司。

【0182】 2.實驗方法

【0183】 (1)分組

【0184】 SD大鼠36隻，雄性，適應一週後，體重約為220-240 g。按體重分層隨機分為6組，每組6隻，分別為：（1）正常組（0.5% CMC-Na），（2）模型組（0.5% CMC-Na），（3）非布司他2 mg/kg，（4）化合物13，2 mg/kg，（5）化合物38，2 mg/kg（6）化合物41，2 mg/kg。各組藥物配成相應濃度混懸液，給藥體積均為0.5mL/100g。

【0185】 (2)模型建立、給藥方案與及檢測指標

【0186】 各組大鼠購入適應飼養完畢，禁食12小時，分別用氧嗪酸鉀按300 mg/kg劑量ip造模，造模後0.5小時各受試藥物組分別灌胃給藥1次。連續給藥3天，第3天分別於氧嗪酸鉀注射前以及氧嗪酸鉀注射後1小時、3小時、5小時經眼眶後靜脈叢採血，3500 rpm離心10 min，取血清30  $\mu$ L測定各時間點尿酸水平。

### 【0187】 (3)數據處理與統計方法

【0188】 各試驗計量數據均以（平均數） $\pm$ s標準差）表示，組間比較採用ANOVA-Dunnett T檢驗考察顯著性，以 $P<0.05$ 作為顯著性指標， $P<0.01$ 作為極顯著性指標。

### 【0189】 3.實驗結果

【0190】 結果見表2。與溶劑組相比，氧嗪酸鉀模型組在造模後1小時、3小時、5小時血清尿酸水平顯著升高（ $P<0.05$ ）。與同時間點模型組相比，非布司他組可顯著降低造模後1小時、3小時、5小時的血清尿酸水平（ $P<0.01$ ）。與相同時間點模型組相比，化合物**13**可顯著降低造模後1小時、3小時和5小時的血清尿酸水平（ $P<0.01$ 或 $P<0.05$ ）。化合物**38**可顯著降低造模後1小時、3小時、5小時的血清尿酸水平（ $P<0.01$ 或 $P<0.05$ ）。化合物**41**可顯著降低造模後3小時、5小時的血清尿酸水平（ $P<0.01$ ）。

【0191】 表2. 給藥後對氧嗪酸鉀誘發的高尿酸血症大鼠血清尿酸水平的影響（ $\bar{x} \pm s$ ）

組別	劑量 (mg/kg)	動物數 量	尿酸（ $\mu$ mol/L）			
			0小時	1小時	3小時	5小時

正常組	—	6	46.8±6.0	52.0±9.1	55.7±6.4	56.0±9.4
模型組	—	6	49.3±12.3	86.6±11.1 <sup>##</sup>	120.8±20.2 <sup>##</sup>	107.2±27.2 <sup>##</sup>
非布司他	2	6	39.2±6.2	34.4±7.1 <sup>**</sup>	31.2±7.6 <sup>**</sup>	24.7±4.7 <sup>**</sup>
化合物 13	2	6	40.7±4.4	42.1±10.6 <sup>**</sup>	66.0±10.7 <sup>**</sup>	75.0±7.1 <sup>*</sup>
化合物 38	2	6	51.7±5.9	67.5±19.3 <sup>*</sup>	69.0±24.7 <sup>**</sup>	51.7±6.7 <sup>**</sup>
化合物 41	2	6	50.6±7.3	74.1±16.5	72.2±20.2 <sup>**</sup>	55.4±14.9 <sup>**</sup>

注：## P<0.01，與同時時間點溶劑組比較；\*P<0.05、\*\*P<0.01，與同時時間點模型組比較。

### 【0192】 實施例36：化合物的SD大鼠體內藥物代謝動力學實驗

#### 【0193】 1.實驗材料

##### 【0194】 (1)受試藥物

【0195】 化合物儲備液配製：分別稱取適量化合物固體粉末，加入一定量的DMSO，渦旋超音波，得10 mg/mL的儲備液。

【0196】 用於灌胃的試驗化合物配製：分別移取適量化合物儲備液，加入一定量Solutol HS15溶液，渦旋1分鐘，再加入一定量生理鹽水，充分混合均勻，得1 mg/mL的溶液。

【0197】 用於靜脈注射的試驗化合物配製：分別移取適量化合物儲備液，加入一定量Solutol HS15溶液，渦旋1分鐘，再加入一定量生理鹽水，充分混合均勻，得0.5 mg/mL的溶液。

##### 【0198】 (2)實驗動物

【0199】 SD大鼠，雄性，SPF級，6-8周齡。購自JH Laboratory Animal Co. LTD。許可證號：SCXK (SH) 2017-0012、SCXK (SH) 2022-0009，合格證編號：20170012022154、20220009005149。

#### 【0200】 2.實驗方法

**【0201】 (1)給藥劑量及方式**

**【0202】** 試驗動物在灌胃給藥前禁食過夜，給藥4小時後再給予食物，期間自由飲水。每個試驗化合物均設2個組別，分別為靜脈給藥組合口服給藥組，具體給藥劑量及方式見下表3。

**【0203】 表3. 化合物對SD大鼠的給藥劑量和方式**

組別	給藥劑量 (mg/kg)	給藥體積 (mL/kg)	濃度 (mg/mL)	給藥途徑
靜脈給藥組	1	2	0.5	靜脈注射
口服給藥組	10	10	1	口服

**【0204】 (2)實驗操作**

**【0205】** 分別於給藥前和給藥後5分鐘(僅靜脈給藥組)、15分鐘、30分鐘、1小時、2小時、4小時、8小時和24小時，採集SD大鼠頸靜脈血樣(150 µL/樣本)，並置於含有抗凝劑肝素鈉的離心管中，4℃，2000 g離心5分鐘分離血漿。採用LC/MS/MS對血漿樣品進行分析，檢測血漿樣本中各受試化合物的濃度。

**【0206】 (3)藥物代謝動力學分析**

**【0207】** 非房室模型相關參數由WinNonlin® Professional軟體計算獲得。

**【0208】 3.實驗結果**

**【0209】** 依據上述方法獲得的各受試化合物的SD大鼠藥物代謝動力學參數如表4所示。本發明的各化合物的藥物代謝動力學相關參數良好，生物利用度高。

**【0210】 表4. 口服或靜脈注射給予各化合物的SD大鼠藥物代謝動力學參數**

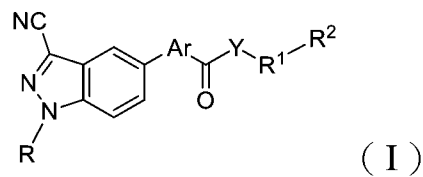
灌胃給藥 – 10 mg/kg					
化合物編號	$t_{1/2}$ (h)	$T_{max}$ (h)	$C_{max}$ (ng/mL)	$AUC_{INF}$ (hr*ng/mL)	$MRT_{INF}$ (h)
2	2.91	0.667	4777	30130	4.78
5	3.78	1.17	6750	25136	3.17
7	3.27	0.500	2920	12920	3.84
19	2.33	0.667	6170	25295	2.86
26	2.52	0.917	5523	30972	3.57
28	2.93	2.17	3147	15774	3.55
31	2.75	2.00	4310	20872	3.39
39	3.03	0.500	3897	18301	3.90
42	2.91	1.58	1513	8637	4.12
靜脈注射給藥 – 1 mg/kg					
化合物編號	$t_{1/2}$ (h)	$T_{max}$ (h)	$C_{max}$ (ng/mL)	$AUC_{INF}$ (hr*ng/mL)	$MRT_{INF}$ (h)
2	6.12	0.139	843	1402	5.05
5	7.45	0.250	554	1487	8.38
7	8.60	0.194	338	674	7.65
19	8.78	0.250	518	776	6.46
26	7.11	0.083	1967	1294	2.47
28	8.21	0.083	712	947	4.31
31	9.03	0.083	904	1011	4.75
39	9.92	0.083	714	886	7.16
42	6.44	0.083	2.82	767	3.37

## 【符號說明】

【0211】 無

## 【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種通式 (I) 所示的化合物或其藥學上可接受的鹽，



其中，R 為 C<sub>1-6</sub> 烷基、取代的 C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>3-6</sub> 環烷基、取代的 C<sub>3-6</sub> 環烷基、C<sub>3-6</sub> 雜環烷基或取代的 C<sub>3-6</sub> 雜環烷基；其中 R 所涉及各基團中的取代基選自氫、腈基、硝基、鹵素、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>3-6</sub> 環烷基或 C<sub>3-6</sub> 雜環烷基中的一種或多種；

Ar 為取代或非取代的以下基團：

Ar 基團中的取代基選自氫、羥基、鹵素、C<sub>1-4</sub> 烷基或 C<sub>1-4</sub> 烷氧基中的一種或多種；

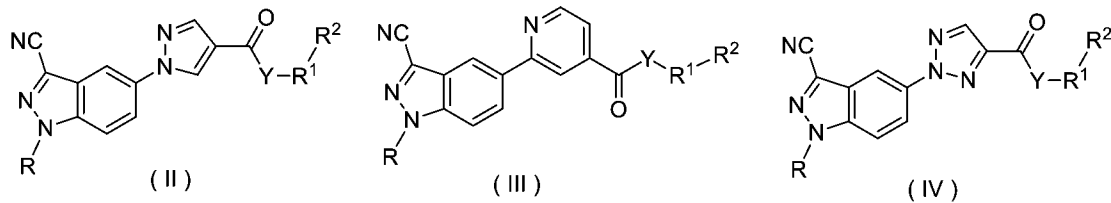
Y 為 O 或 NR<sup>3</sup>，

R<sup>1</sup> 為取代或非取代的 C<sub>1-6</sub> 亞烷基或者取代或非取代的 C<sub>2-12</sub> 亞烯基，R<sup>1</sup> 基團中的取代基選自氫、羥基、胺基、腈基、鹵素、C<sub>1-4</sub> 烷基或 C<sub>1-4</sub> 烷氧基中的一種或多種；

R<sup>2</sup> 為氫、羧基或者取代或非取代的下列基團：二氧雜環戊烯-2-酮基、C<sub>4-12</sub> 稠雜芳環基、C<sub>4-16</sub> 稠雜芳環基吡啶基羰基氧基、C<sub>4-16</sub> 稠雜芳環基吡啶基羰基氧基、C<sub>4-16</sub> 稠雜芳環基三氮唑基羰基氧基、C<sub>2-6</sub> 酯基、吡啶基、苯基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>2-20</sub> 烯基、C<sub>2-20</sub> 炔基、C<sub>2-8</sub> 烷基羰基氧基或 C<sub>2-8</sub> 烷氧基羰基氧基，R<sup>2</sup> 基團中的取代基選自氫、羥基、胺基、腈基、鹵素、C<sub>1-6</sub> 烷基或 C<sub>1-6</sub> 烷氧基中的一種或多種；以及

$R^3$  為氫或  $C_{1-6}$  烷基。

【請求項2】如請求項1所述的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中化合物選自通式 (II)、(III) 或 (IV) 所示的化合物，



【請求項3】如請求項1所述的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中 Y 為 O 或 NH，R 為  $C_{3-6}$  烷基、取代的  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-6}$  環烷基、取代的  $C_{3-6}$  環烷基、 $C_{3-6}$  雜環烷基或取代的  $C_{3-6}$  雜環烷基；其中 R 所涉及各基團中的取代基選自氫、腓基、硝基、鹵素、 $C_{1-5}$  烷基、 $C_{1-5}$  烷氧基或  $C_{3-6}$  環烷基中的一種或多種。

【請求項4】如請求項1所述的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中 R 為  $C_{3-6}$  烷基、取代的  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-6}$  環烷基、取代的  $C_{3-6}$  環烷基、四氫呋喃、取代的四氫呋喃、四氫噁吩、取代的四氫噁吩、四氫吡咯或取代的四氫吡咯；其中 R 所涉及各基團中的取代基選自氫、腓基、硝基、鹵素、 $C_{1-5}$  烷基、 $C_{1-5}$  烷氧基或  $C_{3-6}$  環烷基中的一種或多種。

【請求項5】如請求項1所述的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中  $R^1$  為連接鍵或者取代或非取代的  $C_{1-4}$  亞烷基或者取代或非取代的  $C_{4-12}$  亞烯基， $R^1$  基團中的取代基選自氫、胺基、腓基、鹵素或  $C_{1-4}$  烷氧基中的一種或多種。

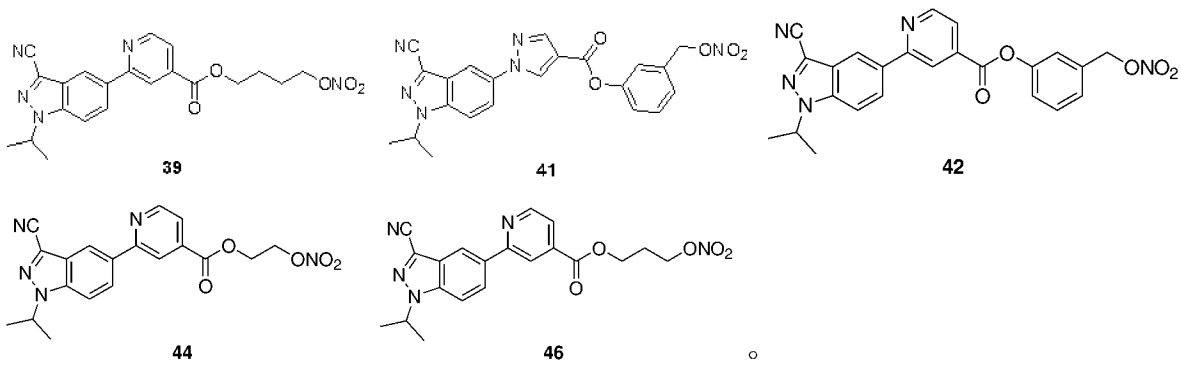
【請求項6】如請求項1所述的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中  $R^2$  為氫、硝基氧基、羧基或者取代或非取代的下列基團：二氧雜環戊烯-2-

酮基、吲唑基、喹啉基、異喹啉基、吲哚基、苯並呋喃基、嘌呤基、吲唑基吡啶基羰基氧基、喹啉基吡啶基羰基氧基、異喹啉基吡啶基羰基氧基、吲哚基吡啶基羰基氧基、苯並呋喃基吡啶基羰基氧基、嘌呤基吡啶基羰基氧基、吲唑基吡啶基羰基氧基、喹啉基吡啶基羰基氧基、異喹啉基吡啶基羰基氧基、吲哚基吡啶基羰基氧基、苯並呋喃基吡啶基羰基氧基、嘌呤基吡啶基羰基氧基、吲唑基三氮唑基羰基氧基、喹啉基三氮唑基羰基氧基、異喹啉基三氮唑基羰基氧基、吲哚基三氮唑基羰基氧基、苯並呋喃基三氮唑基羰基氧基、嘌呤基三氮唑基羰基氧基、 $C_{2-6}$ 酯基、吡啶基、苯基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{6-20}$ 烯基、 $C_{6-20}$ 炔基、 $C_{2-8}$ 烷基羰基氧基或 $C_{2-8}$ 烷氧基羰基氧基， $R^2$ 基團中的取代基選自氫、羥基、胺基、腓基、鹵素、 $C_{1-6}$ 烷基、鹵代 $C_{1-6}$ 烷基、硝基氧基取代的 $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{1-6}$ 烷氧基中的一種或多種。

【請求項7】如請求項5所述的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中 $R^2$ 為氫、硝基氧基、羧基或者取代或非取代的下述基團：二氧雜環戊烯-2-酮基、吲唑基吡啶基羰基氧基、吲唑基吡啶基羰基氧基、吲唑基三氮唑基羰基氧基、吲哚基吡啶基羰基氧基、吲哚基吡啶基羰基氧基、吲哚基三氮唑基羰基氧基、 $C_{2-6}$ 酯基、吡啶基、苯基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{6-20}$ 烯基、 $C_{2-8}$ 烷基羰基氧基或 $C_{2-8}$ 烷氧基羰基氧基， $R^2$ 基團中的取代基選自氫、羥基、胺基、腓基、鹵素、 $C_{1-6}$ 烷基、硝基氧基取代的 $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{1-6}$ 烷氧基中的一種或多種。

【請求項8】一種如下所示的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中化合物選自：





【請求項9】一種藥物組合物，它以請求項1或8所述的化合物或其藥學上可接受的鹽為活性物質，輔以藥學上可接受的輔料。

【請求項10】一種如請求項1或8所述的化合物或其藥學上可接受的鹽在製備抗痛風藥物或抗高尿酸血症藥物方面的用途。