



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103221402 A

(43) 申请公布日 2013. 07. 24

- (21) 申请号 201180053924. 2 *C07D 403/10* (2006. 01)
- (22) 申请日 2011. 11. 07 *C07D 403/12* (2006. 01)
- (30) 优先权数据 *C07D 403/14* (2006. 01)
10190415. 9 2010. 11. 09 EP *C07D 405/14* (2006. 01)
- (85) PCT申请进入国家阶段日 *C07D 409/14* (2006. 01)
2013. 05. 08 *C07D 413/14* (2006. 01)
- (86) PCT申请的申请数据 *C07D 471/04* (2006. 01)
- PCT/EP2011/069496 2011. 11. 07 *C07D 491/107* (2006. 01)
- (87) PCT申请的公布数据 *A61K 31/4192* (2006. 01)
- W02012/062687 EN 2012. 05. 18 *A61K 31/4439* (2006. 01)
- (71) 申请人 霍夫曼 - 拉罗奇有限公司 *A61K 31/497* (2006. 01)
- 地址 瑞士巴塞尔 *A61P 25/00* (2006. 01)
- (72) 发明人 玛丽亚 - 克莱门西亚 · 埃纳德斯
- 马修 · C · 卢卡斯 安德鲁 · 托马斯
- (74) 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任
- 公司 11021
- 代理人 贺卫国 王旭
- (51) Int. Cl.
- C07D 401/12* (2006. 01)

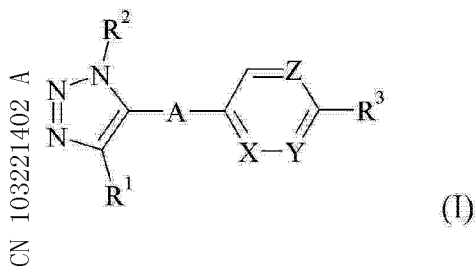
权利要求书8页 说明书67页

(54) 发明名称

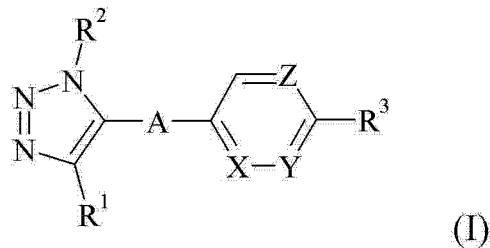
三唑衍生物及其用于神经障碍的用途

(57) 摘要

本发明涉及式 (I) 的新三唑化合物以及其药用盐和酯, 其中 A、X、Y、Z、R¹、R²和 R³如说明书中所描述。本发明的活性化合物对于 GABA A α 5 受体具有亲和性和选择性。此外, 本发明涉及式 (I) 的化合物的制备, 包含它们的药物组合物和它们作为药物的用途。



1. 式 (I) 的化合物及其药用盐和酯,



其中

A 是 $-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$ 或 $-\text{C}\equiv\text{C}-$;

X 是 N 或 CH;

Y 是 N 或 CR^9 ;

Z 是 N 或 CR^{10} ;

R^1 、 R^2 是烷基、任选地被一个卤素取代的芳基或任选地被一个卤素取代的杂芳基,其中 R^1 、 R^2 中的一个为烷基;

R^3 是卤素,氰基,卤代烷基, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^4$, 或 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$;

R^4 是 H,羟基,烷氧基或芳氧基;

R^5 是 H,烷基,卤代烷基,羟烷基,卤代羟烷基, $-(\text{CH}_2)_n-$ 环烷基, $-(\text{CH}_2)_n-$ 杂环烷基,或 $-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^7\text{R}^8$,其中环烷基和杂环烷基任选地被一个或多个卤素,烷基,卤代烷基,羟烷基,烷氧基,或氧代基取代;

R^6 是 H,烷基,或与 R^9 或 R^{10} 一起是亚烷基;

或者 R^5 和 R^6 与它们所连接的氮一起形成任选地被一个或多个氧代基取代的杂环烷基;

R^7 、 R^8 独立地是 H,烷基,或芳基;

R^9 、 R^{10} 是 H,或 R^9 、 R^{10} 中的一个与 R^6 一起是亚烷基;

n 是 0 至 6 的整数。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物及其药用盐和酯,其中

A 是 $-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$ 或 $-\text{C}\equiv\text{C}-$;

X 是 N 或 CH;

Y 是 N 或 CR^9 ;

Z 是 N 或 CR^{10} ;

R^1 、 R^2 是烷基,任选地被一个卤素取代的芳基或任选地被一个卤素取代的杂芳基,其中 R^1 、 R^2 中的一个为烷基;

R^3 是卤素, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^4$, 或 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$;

R^4 是烷氧基;

R^5 是烷基,卤代烷基,羟烷基,卤代羟烷基, $-(\text{CH}_2)_n-$ 环烷基, $-(\text{CH}_2)_n-$ 杂环烷基,或 $-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^7\text{R}^8$,其中杂环烷基任选地被一个或两个烷基或氧代基取代;

R^6 是 H,或与 R^9 或 R^{10} 一起是亚烷基;

或者 R^5 和 R^6 与它们所连接的氮一起形成任选地被一个或两个氧代基取代的杂环烷基;

- R^7 、 R^8 独立地是烷基；
 R^9 、 R^{10} 是 H，或者 R^9 、 R^{10} 中的一个与 R^6 一起是亚烷基；
 n 是 0 至 1 的整数。
3. 根据权利要求 1-2 中的任一项所述的化合物，其中 A 是 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 。
4. 根据权利要求 1-3 中的任一项所述的化合物，其中 X 是 N，Y 是 CR^9 并且 Z 是 CR^{10} ；或 X 是 CH，Y 是 N 并且 Z 是 CR^{10} ；或 X 是 N，Y 是 CR^9 并且 Z 是 N；或 X 是 N，Y 是 N 并且 Z 是 CR^{10} 。
5. 根据权利要求 1-4 中的任一项所述的化合物，其中 R^1 是烷基；并且 R^2 是芳基，或被一个卤素取代的芳基。
6. 根据权利要求 1-5 中的任一项所述的化合物，其中 R^1 是甲基；并且 R^2 是苯基，或被一个氟取代的苯基。
7. 根据权利要求 1-4 中的任一项所述的化合物，其中 R^2 是烷基；并且 R^1 是芳基，被一个卤素取代的芳基，杂芳基，或被一个卤素取代的杂芳基。
8. 根据权利要求 1-4 或 7 中的任一项所述的化合物，其中 R^2 是甲基；并且 R^1 是苯基，被一个氟取代的苯基，吡啶基，或被一个氟取代的吡啶基。
9. 根据权利要求 1-8 中的任一项所述的化合物，其中 R^3 是卤素， $-\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ ，或 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 。
10. 根据权利要求 1-9 中的任一项所述的化合物，其中 R^3 是 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 。
11. 根据权利要求 1-9 中的任一项所述的化合物，其中 R^3 是 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ ，并且 R^4 是烷氧基。
12. 根据权利要求 1-10 中的任一项所述的化合物，其中 R^5 是烷基，卤代烷基，羟烷基，卤代羟烷基，环烷基烷基，环烷基，杂环烷基，被烷基取代的杂环烷基，或 $\text{N}(\text{烷基})_2$ 。
13. 根据权利要求 1-10 和 12 中的任一项所述的化合物，其中 R^5 是异丙基，三氟-乙基，羟基-乙基，2-羟基-1,1-二甲基-乙基，3,3,3-三氟-2-羟基-丙基，环丙基-甲基，环丙基，甲基-氧杂环丁烷基，二氧代-四氢-噻吩基，四氢-吡喃基，吗啉基，或 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 。
14. 根据权利要求 1-10 和 12-13 中的任一项所述的化合物，其中 R^6 是 H。
15. 根据权利要求 1-10 中的任一项所述的化合物，其中 R^5 和 R^6 与它们所连接的氮一起形成任选地被一个或两个氧代基取代的杂环烷基。
16. 根据权利要求 1-10 中的任一项所述的化合物，其中 R^5 和 R^6 与它们所连接的氮一起形成二氧代-硫代吗啉基或 2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基。
17. 根据权利要求 1-16 中的任一项所述的化合物，其中 R^9 是 H。
18. 根据权利要求 1-16 中的任一项所述的化合物，其中 R^{10} 是 H。
19. 根据权利要求 1-13 和 17 中的任一项所述的化合物，其中 R^6 与 R^{10} 一起是亚烷基。
20. 根据权利要求 1-19 中的任一项所述的化合物，所述化合物选自：
- N-异丙基-6-(3-甲基-5-苯基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基)-烟酰胺；
6-(3-甲基-5-苯基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基)-N-(四氢-吡喃-4-基)-烟酰胺；
6-(3-甲基-5-苯基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基)-N-吗啉-4-基-烟酰胺；
N-环丙基-6-(3-甲基-5-苯基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基)-烟酰胺；
N-环丙基甲基-6-(3-甲基-5-苯基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基)-烟酰胺；
N-(1,1-二氧代-四氢-1,6-噻吩-3-基)-6-(3-甲基-5-苯基-3H-[1,2,3]三

唑-4-基甲氧基)-烟酰胺;

6-(3-甲基-5-苯基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基)-N-(2,2,2-三氟-乙基)-烟酰胺;

N-(2-羟基-乙基)-6-(3-甲基-5-苯基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基)-烟酰胺;

6-[5-(4-氟-苯基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-烟酸甲酯;

6-[5-(4-氟-苯基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-N-(四氢-吡喃-4-基)-烟酰胺;

6-[5-(4-氟-苯基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-N-异丙基-烟酰胺;

6-[5-(4-氟-苯基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-N-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)-烟酰胺;

6-[5-(4-氟-苯基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-N-(3-甲基-氧杂环丁烷-3-基)-烟酰胺;

6-[5-(4-氟-苯基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-N-吗啉-4-基-烟酰胺;

6-[5-(4-氟-苯基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-N-(3,3,3-三氟-2-羟基-丙基)-烟酰胺;

6-[5-(4-氟-苯基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-N-(2-羟基-乙基)-烟酰胺;

6-((4-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲氧基)-2-异丙基-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-3(2H)-酮;

6-((4-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲氧基)烟酸甲酯;

6-((4-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲氧基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)烟酰胺;

6-((4-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲氧基)-N-异丙基烟酰胺;

6-((4-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲氧基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)烟酰胺;

(1,1-二氧化-1,6-硫代吗啉-4-基)-{6-[5-(2-氟-苯基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-吡啶-3-基}-甲酮;

(6-((4-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲氧基)吡啶-3-基)(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)甲酮;

6-((4-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲氧基)-N-吗啉代烟酰胺;

6-(3-甲基-5-吡啶-2-基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基)-烟酸甲酯;

6-(3-甲基-5-吡啶-2-基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基)-N-(四氢-吡喃-4-基)-烟酰胺;

N-异丙基-6-(3-甲基-5-吡啶-2-基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基)-烟酰胺;

N-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)-6-(3-甲基-5-吡啶-2-基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基)-烟酰胺;

N-(2-羟基-乙基)-6-(3-甲基-5-吡啶-2-基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基)-烟酰胺;

N-(3-甲基-氧杂环丁烷-3-基)-6-(3-甲基-5-吡啶-2-基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基)-烟酰胺;

6-(3-甲基-5-吡啶-2-基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基)-N-吗啉-4-基-烟酰胺;

6-(3-甲基-5-吡啶-2-基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基)-烟酸N,N'-二甲基-酰胺;

6-(3-甲基-5-吡啶-2-基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基)-N-(3,3,3-三氟-2-羟基-丙基)-烟酰胺;

6-[5-(5-氟-吡啶-2-基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-烟酸甲酯;

6-[5-(5-氟-吡啶-2-基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-N-(四氢-吡喃-4-基)-烟酰胺;

6-[5-(5-氟-吡啶-2-基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-N-异丙基-烟酰胺;

6-[5-(5-氟-吡啶-2-基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-N-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)-烟酰胺;

6-[5-(5-氟-吡啶-2-基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-N-(3-甲基-氧杂环丁烷-3-基)-烟酰胺;

6-[5-(5-氟-吡啶-2-基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-N-吗啉-4-基-烟酰胺;

5-[5-(5-氟-吡啶-2-基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-吡啶-2-甲酸异丙基酰胺;

6-[5-(4-氟-苯基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-哒嗪-3-甲酸乙酯;

6-[5-(4-氟-苯基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-哒嗪-3-甲酸(四氢-吡喃-4-基)-酰胺;

6-[5-(4-氟-苯基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-哒嗪-3-甲酸异丙基酰胺;

6-[5-(4-氟-苯基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-哒嗪-3-甲酸(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)-酰胺;

6-[5-(4-氟-苯基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-哒嗪-3-甲酸吗啉-4-基酰胺;

3-氯-6-(3-甲基-5-吡啶-2-基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基)-哒嗪;

6-(3-甲基-5-吡啶-2-基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基)-哒嗪-3-甲酸乙酯;

6-(3-甲基-5-吡啶-2-基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基)-哒嗪-3-甲酸(四氢-吡喃-4-基)-酰胺;

6-(3-甲基-5-吡啶-2-基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基)-哒嗪-3-甲酸异丙基酰胺;

3-氯-6-[5-(5-氟-吡啶-2-基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-哒嗪;

6-[5-(5-氟-吡啶-2-基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-哒嗪-3-甲酸(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)-酰胺;

6-[5-(5-氟-吡啶-2-基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-吡嗪-3-甲酸吗啉-4-基酰胺；

5-[5-(4-氟-苯基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-吡嗪-2-甲酸异丙基酰胺；

5-[5-(4-氟-苯基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-吡嗪-2-甲酸(四氢-吡喃-4-基)-酰胺；

6-{(E)-2-[5-(4-氟-苯基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基]-乙烯基}-烟酸甲酯；

6-{(E)-2-[5-(4-氟-苯基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基]-乙烯基}-N-异丙基-烟酰胺；

6-{(E)-2-[5-(4-氟-苯基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基]-乙烯基}-N-(四氢-吡喃-4-基)-烟酰胺；

6-[5-(4-氟-苯基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基乙炔基]-N-异丙基-烟酰胺；

6-[5-(4-氟-苯基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基乙炔基]-N-(四氢-吡喃-4-基)-烟酰胺；

6-[3-(4-氟-苯基)-5-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-烟酸甲酯；

6-[3-(4-氟-苯基)-5-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-N-(四氢-吡喃-4-基)-烟酰胺；

6-[3-(4-氟-苯基)-5-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-N-异丙基-烟酰胺；

6-[3-(4-氟-苯基)-5-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-N-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)-烟酰胺；

6-[3-(4-氟-苯基)-5-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-N-吗啉-4-基-烟酰胺；

6-[3-(4-氟-苯基)-5-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-N-(3-甲基-氧杂环丁烷-3-基)-烟酰胺；

6-((1-(2-氟苯基)-4-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲氧基)烟酸甲酯；

6-((1-(2-氟苯基)-4-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲氧基)-N-异丙基烟酰胺；

6-((1-(2-氟苯基)-4-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲氧基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)烟酰胺；

6-((1-(2-氟苯基)-4-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲氧基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)烟酰胺；

6-((1-(2-氟苯基)-4-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲氧基)-N-吗啉代烟酰胺；

N-环丙基-6-((1-(2-氟苯基)-4-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲氧基)烟酰胺；

N-(环丙基甲基)-6-((1-(2-氟苯基)-4-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲氧基)烟酰胺；

3-氯-6-[3-(4-氟-苯基)-5-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-吡嗪；

6-[3-(4-氟-苯基)-5-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-吡嗪-3-甲酸乙酯；

6-[3-(4-氟-苯基)-5-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-吡嗪-3-甲酸异丙基酰胺；

6-[3-(4-氟-苯基)-5-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-吡嗪-3-甲酸吗啉-4-基酰胺；

6-[3-(4-氟-苯基)-5-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-吡嗪-3-甲酸(3-甲基-氧杂环丁烷-3-基)-酰胺；

6-[3-(4-氟-苯基)-5-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-吡嗪-3-甲酸(四氢-吡喃-4-基)-酰胺；

6-((1-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲氧基)-2-异丙基-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-3(2H)-酮；

5-[3-(4-氟-苯基)-5-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-吡嗪-2-甲酸(四氢-吡喃-4-基)-酰胺；

5-[3-(4-氟-苯基)-5-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-吡嗪-2-甲酸异丙基酰胺；

5-[3-(4-氟-苯基)-5-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-吡嗪-2-甲酸(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)-酰胺；

5-[3-(4-氟-苯基)-5-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-吡嗪-2-甲酸吗啉-4-基酰胺；

5-[3-(4-氟-苯基)-5-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-吡嗪-2-甲酸(3-甲基-氧杂环丁烷-3-基)-酰胺；和

它们的药用盐和酯。

21. 根据权利要求1-20中的任一项所述的化合物,所述化合物选自:N-环丙基-6-(3-甲基-5-苯基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基)-烟酰胺；

6-[5-(4-氟-苯基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-N-异丙基-烟酰胺；

6-[5-(4-氟-苯基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-N-吗啉-4-基-烟酰胺；

N-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)-6-(3-甲基-5-吡啶-2-基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基)-烟酰胺；

6-(3-甲基-5-吡啶-2-基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基)-烟酸N,N'-二甲基-酰胺；

6-[5-(5-氟-吡啶-2-基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-N-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)-烟酰胺；

6-[5-(5-氟-吡啶-2-基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-N-吗啉-4-基-烟酰胺；

6-[5-(4-氟-苯基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基乙炔基]-N-(四氢-吡喃-4-基)-烟酰胺；

6-[3-(4-氟-苯基)-5-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-N-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)-烟酰胺；

6-[3-(4-氟-苯基)-5-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-N-(3-甲基-氧杂环丁烷-3-基)-烟酰胺；

6-((1-(2-氟苯基)-4-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲氧基)-N-(四氢-2H-吡

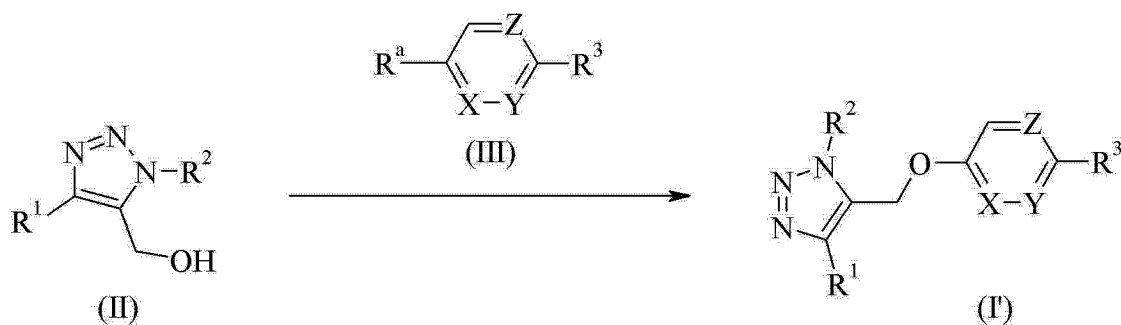
喃-4-基)烟酰胺;

6-((1-(2-氟苯基)-4-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲氧基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)烟酰胺;和

它们的药用盐和酯。

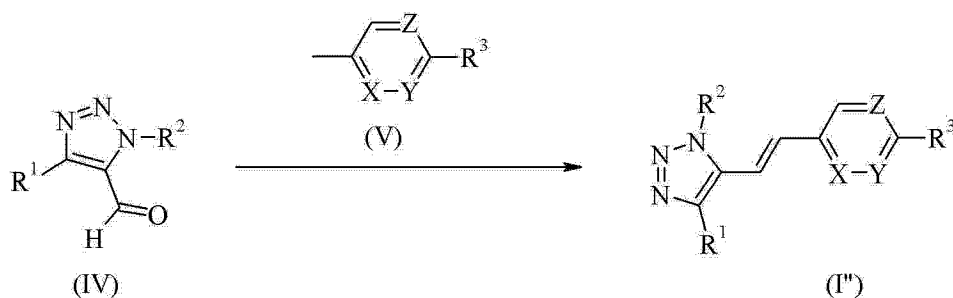
22. 一种用于制备根据权利要求 1-21 中的任一项所述的化合物的方法,所述方法包括:

a) 式 (II) 的化合物与式 (III) 的化合物的反应,其中 R^a 是氯或羟基,以给出式 (I') 的化合物,其中 A 是 $-\text{CH}_2-\text{O}-$,



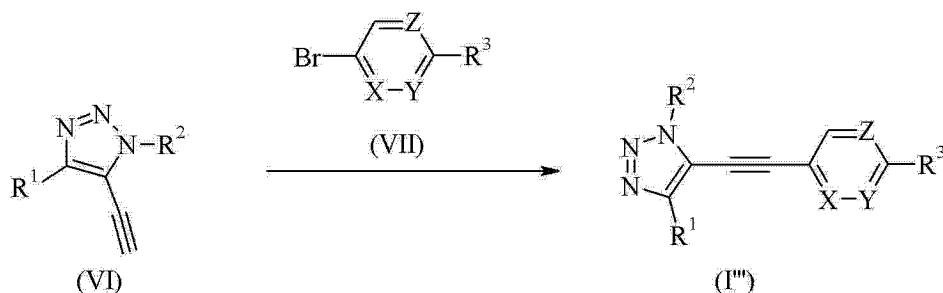
或者

b) 式 (IV) 的化合物与式 (V) 的化合物的反应,以给出式 (I'') 的化合物,其中 A 是 $-\text{CH}=\text{CH}-$,



或者

c) 式 (VI) 的化合物与式 (VII) 的化合物的反应,以给出式 (I''') 的化合物,其中 A 是 $-\text{CH}\equiv\text{CH}-$,



其中 X、Y、Z、 R^1 、 R^2 和 R^3 如权利要求 1 至 10 中的任一项所定义。

23. 根据权利要求 1-21 中的任一项所述的化合物,所述化合物可通过权利要求 22 所述的方法获得。

24. 药物组合物,所述药物组合物包含根据权利要求 1-21 中的任一项所述的化合物和药用载体和/或辅剂。

25. 根据权利要求 1-21 中的任一项所述的化合物,所述化合物用作治疗活性物质。

26. 根据权利要求 1-21 中的任一项所述的化合物,所述化合物用于治疗或预防急性和 / 或慢性神经障碍,认知性障碍,阿尔茨海默病,记忆缺失,精神分裂症,与精神分裂症相关的积极的、消极的和 / 或认知性症状,双相性精神障碍,孤独症,唐氏综合征, I 型神经纤维瘤病,睡眠障碍,昼夜节律紊乱,肌萎缩性侧索硬化 (ALS),由艾滋病引起的痴呆,精神病症,物质诱导的精神病症,焦虑症,泛化性焦虑症,惊恐性障碍,妄想性障碍,强迫症,急性应激障碍,药瘾症,运动障碍,帕金森病,多动腿综合征,认知缺陷症,多梗塞性痴呆,情绪症,抑郁症,神经精神病症,精神病,注意力缺乏 / 多动症,神经病疼痛,卒中和注意性障碍,或用作认知性增强剂。

27. 一种用于治疗或预防急性和 / 或慢性神经障碍,认知性障碍,阿尔茨海默病,记忆缺失,精神分裂症,与精神分裂症相关的积极的、消极的和 / 或认知性症状,双相性精神障碍,孤独症,唐氏综合征, I 型神经纤维瘤病,睡眠障碍,昼夜节律紊乱,肌萎缩性侧索硬化 (ALS),由艾滋病引起的痴呆,精神病症,物质诱导的精神病症,焦虑症,泛化性焦虑症,惊恐性障碍,妄想性障碍,强迫症,急性应激障碍,药瘾症,运动障碍,帕金森病,多动腿综合征,认知缺陷症,多梗塞性痴呆,情绪症,抑郁症,神经精神病症,精神病,注意力缺乏 / 多动症,神经病疼痛,卒中和注意性障碍,或用作认知性增强剂的方法,所述方法包括将根据权利要求 1-21 中的任一项所述的化合物向人类或动物给药。

28. 根据权利要求 1-21 中的任一项所述的化合物的用于制备药物的用途,所述药物可用于治疗或预防急性和 / 或慢性神经障碍,认知性障碍,阿尔茨海默病,记忆缺失,精神分裂症,与精神分裂症相关的积极的、消极的和 / 或认知性症状,双相性精神障碍,孤独症,唐氏综合征, I 型神经纤维瘤病,睡眠障碍,昼夜节律紊乱,肌萎缩性侧索硬化 (ALS),由艾滋病引起的痴呆,精神病症,物质诱导的精神病症,焦虑症,泛化性焦虑症,惊恐性障碍,妄想性障碍,强迫症,急性应激障碍,药瘾症,运动障碍,帕金森病,多动腿综合征,认知缺陷症,多梗塞性痴呆,情绪症,抑郁症,神经精神病症,精神病,注意力缺乏 / 多动症,神经病疼痛,卒中和注意性障碍,或用作认知性增强剂。

29. 根据权利要求 1-21 中的任一项所述的化合物用于治疗或预防急性和 / 或慢性神经障碍,认知性障碍,阿尔茨海默病,记忆缺失,精神分裂症,与精神分裂症相关的积极的、消极的和 / 或认知性症状,双相性精神障碍,孤独症,唐氏综合征, I 型神经纤维瘤病,睡眠障碍,昼夜节律紊乱,肌萎缩性侧索硬化 (ALS),由艾滋病引起的痴呆,精神病症,物质诱导的精神病症,焦虑症,泛化性焦虑症,惊恐性障碍,妄想性障碍,强迫症,急性应激障碍,药瘾症,运动障碍,帕金森病,多动腿综合征,认知缺陷症,多梗塞性痴呆,情绪症,抑郁症,神经精神病症,精神病,注意力缺乏 / 多动症,神经病疼痛,卒中和注意性障碍,或用作认知性增强剂的用途。

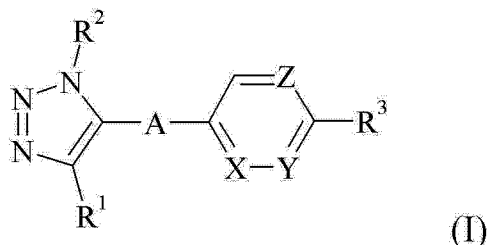
30. 如上所述的本发明。

三唑衍生物及其用于神经障碍的用途

[0001] 本发明涉及对 GABAA $\alpha 5$ 受体具有亲合性和选择性的三唑化合物、它们的制备、包含它们的药物组合物和它们作为药物的用途。

[0002] 本发明涉及式 (I) 的化合物和其药用盐和酯，

[0003]



[0004] 其中 A、X、Y、Z、R¹、R² 和 R³ 与下面和权利要求中的描述相同。

[0005] 主要抑制性神经递质即 γ -氨基丁酸 (GABA) 的受体分成两种主要类别：(1) GABAA 受体，其是配体门控离子通道超家族的成员，和 (2) GABAB 受体，其是 G-蛋白连接的受体家族的成员。GABA A 受体配合物是膜结合的杂五聚体蛋白聚合物，其主要由 α 、 β 和 γ 亚单位组成。目前已经克隆并且测序了 GABA A 受体的总共 21 个亚单位。三种类型的亚单位 (α 、 β 和 γ) 是构造重组 GABA A 受体所需要的，所述重组 GABA A 受体最接近地模拟从哺乳动物脑细胞中得到的天然 GABA A 受体的生物化学的、电生理学的和药理学的功能。有强有力的证据表明苯并二氮杂萘结合位点位于 α 和 γ 亚单位之间。在重组 GABA A 受体中， $\alpha 1 \beta 2 \gamma 2$ 模拟典型 I 型苯并二氮杂萘受体 (BzR) 亚型的许多作用，而 $\alpha 2 \beta 2 \gamma 2$ ， $\alpha 3 \beta 2 \gamma 2$ 和 $\alpha 5 \beta 2 \gamma 2$ 离子通道被称作 II 型 BzR (R. M. McKernan, P. J. Whiting, 在 Recombinant Cell Surface Receptors 中: Focal Point for Therapeutic Intervention, M. J. Browne (编辑) (1997) 第 8 章: 155-173, R. G. Landes Co., Austin, TX)。

[0006] 已经由 McNamara 和 Skelton (Psychobiology, 1993, 21: 101-108) 显示：苯并二氮杂萘受体逆激动剂 β -CCM 增强在 Morris 水迷宫 (watermaze) 中的空间学习力。但是， β -CCM 和其他常规苯并二氮杂萘受体逆激动剂是促惊厥药或惊厥药，这阻止了它们用作人的认知增强药。此外，这些化合物在 GABA A 受体亚单位内是非选择性的，而在 GABA A $\alpha 1$ 和 / 或 $\alpha 2$ 和 / 或 $\alpha 3$ 受体结合位点处相对没有活性的 GABAA $\alpha 5$ 受体部分或全部逆激动剂可以被用来提供药物，其可以用于在降低或没有促惊厥活性的情况下增强认知。还可以使用 GABAA $\alpha 5$ 逆激动剂，其在 GABAA $\alpha 1$ 和 / 或 $\alpha 2$ 和 / 或 $\alpha 3$ 受体结合位点处不是没有活性，但是其对于含 $\alpha 5$ 的亚单位是功能选择性的。然而，优选对于 GABAA $\alpha 5$ 亚单位是选择性并且在 GABAA $\alpha 1$ ， $\alpha 2$ 和 $\alpha 3$ 受体结合位点处相对没有活性的逆激动剂。

[0007] 已经发表了文献以建立 GABA A $\alpha 5$ 亚单位和中枢神经系统的各种疾病的治疗之间的联系 (Neuroscience Letts. (2005) 381: 108-13, Neuropsychobiology (2001) 43 (3): 141-44, Amer. J. Med. Genetics (2004) 131B: 51-9, Autism (2007) 11 (2): 135-47, Investigacion Clinica (2007) 48: 529-41, Nature Neuroscience (2007) 10: 411-13, Neuroscience Letts. (2008) 433: 22-7, Cell (2008) 135: 549-60)。

[0008] 本发明的目的在于式 I 化合物及它们的药用盐和酯,上述化合物的制备,含有它们的药物及其制备,以及上述化合物在治疗或预防涉及 GABAA α 5 受体的疾病中的应用。本发明的化合物优选是 GABAA α 5 的逆激动剂。

[0009] 本发明的化合物及它们的药用盐和酯对于 GABA A α 5 受体具有高亲和性和选择性,并且可以单独地或与其它药物组合地用作认知性增强剂或用于治疗或预防急性和 / 或慢性神经障碍 (acute and/or chronic neurological disorders), 认知性障碍 (cognitive disorders), 阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease), 记忆缺失 (memory deficits), 精神分裂症 (schizophrenia), 与精神分裂症相关的积极的、消极的和 / 或认知性症状 (positive, negative and/or cognitive symptoms associated with schizophrenia), 双相性精神障碍 (bipolar disorders), 孤独症 (autism), 唐氏综合征 (Down syndrome), I 型神经纤维瘤病 (neurofibromatosis type I), 睡眠障碍 (sleep disorders), 昼夜节律紊乱 (disorders of circadian rhythms), 肌萎缩性侧索硬化 (amyotrophic lateral sclerosis) (ALS), 由艾滋病引起的痴呆 (dementia caused by AIDS), 精神病症 (psychotic disorders), 物质诱导的精神病症 (substance-induced psychotic disorder), 焦虑症 (anxiety disorders), 泛化性焦虑症 (generalized anxiety disorder), 惊恐性障碍 (panic disorder), 妄想性障碍 (delusional disorder), 强迫症 (obsessive/compulsive disorders), 急性应激障碍 (acute stress disorder), 药瘾症 (drug addictions), 运动障碍 (movement disorders), 帕金森病 (Parkinson's disease), 多动腿综合征 (restless leg syndrome), 认知缺陷症 (cognition deficiency disorders), 多梗塞性痴呆 (multi-infarct dementia), 情绪症 (mood disorders), 抑郁症 (depression), 神经精神病症 (neuropsychiatric conditions), 精神病 (psychosis), 注意力缺乏 / 多动症 (attention-deficit/hyperactivity disorder), 神经病疼痛 (neuropathic pain), 卒中 (stroke) 和注意性障碍 (attentional disorders)。

[0010] 除非另外定义的,本文使用的所有技术和科学术语具有与本发明所属领域技术人员通常理解的相同的含义。虽然与本文描述的那些相似或等价的方法和材料也可以在本发明的实施和测试中使用,在下面将描述合适的方法和材料。

[0011] 除非另外指出,在本申请中使用的命名法基于 IUPAC 系统命名法。

[0012] 除非另外提及,在本文的结构式中的碳、氧、硫或氮原子上出现的任意开放的化合价表示氢的存在。

[0013] 不管所讨论的术语单独还是组合出现,本文所描述的定义适用。所预期的是本文描述的定义可以叠加以形成与化学相关的组合,例如“杂环烷基 - 芳基”,“卤代烷基 - 杂芳基”,“芳基 - 烷基 - 杂环烷基”,或“烷氧基 - 烷基”。组合的最后一个成员是以相反顺序被组合中的其他成员取代的基团。

[0014] 当给出取代基的数目时,术语“一个或多个”是指一个取代基至最高可能数目的取代基的范围,即一个氢被取代基的取代至所有氢被取代基的取代。

[0015] 术语“任选的”或“任选地”是指随后描述的事件或情形可以但不是必须发生,并且该描述包括事件或情形发生的情况,和它不发生的情况。

[0016] 术语“取代基”是指代替母体分子上的氢原子的原子或原子团。

[0017] 术语“取代的”是指特定基团带有一个或多个取代基。在任意基团可以带有多

取代基并且提供多个可能的取代基的情况下,取代基是独立选择的并且不需要相同。术语“未取代的”意指特定基团不带有取代基。术语“任选地取代的”意指特定基团是未取代的或被一个或多个取代基取代的,所述取代基独立地选自可能的取代基的组。当给出取代基的数目时,术语“一个或多个”意指一个取代基至最高可能数目的取代基,即一个氢被取代基的取代至所有的氢被取代基的取代。

[0018] 术语“该发明的一种或多种化合物”和“本发明的一种或多种化合物”是指式(I)的化合物和它们的立体异构体,互变异构体,溶剂化物,以及盐(例如,药用盐)。

[0019] 术语“药用酯”是指其中将羧基转化为酯的本发明的化合物的衍生物。烷基,羟烷基,烷氧基-烷基,氨基-烷基,环烷基-烷基,杂环烷基-烷基,杂芳基-烷基,以及芳基-烷基酯是合适的酯的实例。术语“药用酯”还包括其中羟基转化为与以下无机或有机酸的相应的酯的本发明的化合物的衍生物:如硝酸,硫酸,磷酸,柠檬酸,甲酸,马来酸,乙酸,琥珀酸,酒石酸,甲磺酸,或对甲苯磺酸,其对于活组织是非毒性的。

[0020] 术语“药用盐”是指不是生物学或其他方面不合需要的盐。药用盐包括酸和碱加合盐。

[0021] 术语“药用酸加合盐”是指与无机酸如盐酸,氢溴酸,硫酸,硝酸,碳酸,磷酸,以及选自以下各项的有机酸形成的那些药用盐:脂族、环脂族、芳族、芳脂族、杂环、羧酸和磺酸类的有机酸如甲酸,乙酸,丙酸,羟基乙酸,葡糖酸,乳酸,丙酮酸,草酸,苹果酸,马来酸,丙二酸,琥珀酸,富马酸,酒石酸,柠檬酸,天冬氨酸,抗坏血酸,谷氨酸,氨基葡萄糖,苯甲酸,肉桂酸,扁桃酸,扑酸,苯乙酸,甲磺酸,乙磺酸,对甲苯磺酸,以及水杨酸。

[0022] 术语“药用碱加合盐”是指与有机或无机碱形成的那些药用盐。可接受的无机碱的实例包括钠,钾,铵,钙,镁,铁,锌,铜,锰,以及铝盐。得自药用有机无毒碱的盐包括以下有机碱的盐:伯胺、仲胺和叔胺,取代的胺包括天然存在的取代的胺,环状胺和碱性离子交换树脂,如异丙胺,三甲胺,二乙胺,三乙胺,三丙胺,乙醇胺,2-二乙基氨基乙醇,三甲胺,二环己胺,赖氨酸,精氨酸,组氨酸,咖啡因,普鲁卡因,海巴明(hydrabamine),胆碱,甜菜碱,乙二胺,葡糖胺,甲基葡糖胺,可可碱(theobromine),嘌呤,腺嘌呤,腺嘌呤, N-乙基腺嘌呤,以及聚胺树脂。

[0023] 术语“溶剂化物”是指具有或者化学计量或者非化学计量的量的结合在结晶晶格中的溶剂的晶形。如果所结合的溶剂是水,所形成的溶剂化物是水合物。当所结合的溶剂是醇时,所形成的溶剂化物是醇化物。

[0024] 术语“立体异构体”是指拥有相同的分子连接关系和键多重度,但是在其原子在空间中的排列上不同的化合物。

[0025] 术语“卤代”,“卤素”和“卤化物”在本文可以互换使用并且是指氟,氯,溴,或碘。卤素的具体实例是氟和氯。

[0026] 术语“烷基”是指1至12个碳原子、尤其是1至7个碳原子的、更特别是1至4个碳原子的单价直链或支链饱和烃基,例如,甲基,乙基,丙基,异丙基,正丁基,异丁基,仲丁基,或叔丁基。烷基的具体实例是甲基,乙基,正丙基,异丙基和叔丁基,尤其是甲基和异丙基。

[0027] 术语“烷氧基”是指式 $-O-R'$ 的基团,其中 R' 是烷基。烷氧基部分的实例包括甲氧基,乙氧基,异丙氧基,和叔丁氧基。烷氧基的具体实例是甲氧基和乙氧基。

[0028] 术语“卤代烷基”是指其中烷基的至少一个氢原子被相同的或不同的卤素原子,尤其是氟原子代替的烷基。卤代烷基的实例包括单氟-、二氟-或三氟-甲基、-乙基或-丙基,例如 3,3,3-三氟丙基,2-氟乙基,2,2,2-三氟乙基,氟甲基,或三氟甲基。术语“全卤代烷基”是指其中烷基的所有氢原子被相同的或不同的卤素原子代替的烷基。

[0029] 术语“羟烷基”是指其中烷基的至少一个氢原子被羟基代替的烷基。羟烷基的实例包括羟甲基,2-羟基乙基,2-羟基丙基,3-羟基丙基,1-(羟甲基)-2-甲基丙基,2-羟基丁基,3-羟基丁基,4-羟基丁基,2,3-二羟基丙基,2-羟基-1-羟甲基乙基,2,3-二羟基丁基,3,4-二羟基丁基或 2-(羟甲基)-3-羟基丙基。羟烷基的具体实例是羟基-乙基和羟基-叔丁基,尤其是羟基-叔丁基。

[0030] 术语“卤代羟烷基”是指其中烷基的至少一个氢原子被卤素基团代替并且烷基的至少一个另外的氢原子被羟基代替的烷基。羟烷基的实例包括 3,3,3-三氟-2-羟基-丙基。

[0031] 术语“环烷基”是指 3 至 10 个环碳原子的单价饱和单环或双环烷基,尤其是 3 至 8 个环碳原子的单价饱和单环烷基。双环意指由具有两个共同碳原子的两个饱和碳环组成,即分隔两个环的桥是单键或者一个或两个碳原子的链。特别的环烷基是单环的。单环环烷基的实例是环丙基,环丁烷基,环戊基,环己基或环庚基。双环环烷基的实例是双环 [2.2.1] 庚烷基,双环 [2.2.2] 辛烷基或金刚烷基。环烷基的特别的实例包括环丙基。

[0032] 术语“环烷基烷基”是指其中烷基的至少一个氢原子被环烷基代替的烷基。环烷基烷基的实例包括环丙基甲基,环丙基乙基,环丁烷基丙基和环戊基丁基。环烷基的特别的实例包括环丙基甲基。

[0033] 术语“杂环烷基”是指 4 至 9 个环原子的单价饱和或部分不饱和的单环或双环体系,其包含 1、2 或 3 个选自 N、O 和 S 的环杂原子,剩余的环原子为碳。双环意指由具有两个共同环原子的两个环构成,即分隔两个环的桥是单键或者一个或两个环原子的链。单环饱和杂环烷基的实例是氮杂环丁烷基,吡咯烷基,四氢呋喃基,四氢-噻吩基,吡唑烷基,咪唑烷基,噁唑烷基,异噁唑烷基,噻唑烷基,哌啶基,四氢吡喃基,四氢噻喃基,哌嗪基,吗啉基,硫代吗啉基,1,1-二氧化-硫代吗啉-4-基,氮杂环庚基,二氮杂环庚基,高哌嗪基,或氧杂环庚基。双环饱和杂环烷基的实例是 8-氮杂-双环 [3.2.1] 辛基,奎宁环基,8-氧杂-3-氮杂-双环 [3.2.1] 辛基,9-氮杂-双环 [3.3.1] 壬基,3-氧杂-9-氮杂-双环 [3.3.1] 壬基,或 3-硫杂-9-氮杂-双环 [3.3.1] 壬基。部分不饱和杂环烷基的实例是二氢呋喃基,咪唑啉基,二氢-噁唑基,四氢-吡啶基,或二氢吡喃基。杂环烷基的具体实例包括氧杂环丁烷基,被甲基取代的氧杂环丁烷基,四氢-1,6-噻吩基,1,1-二氧化-四氢-1,6-噻吩基,四氢-吡喃基,吗啉基,硫代吗啉基,二氧化-硫代吗啉基,和 2-氧杂-6-氮杂螺 [3.3] 庚基。杂环烷基的具体实例包括被甲基取代的氧杂环丁烷基,四氢-吡喃基,以及吗啉基。

[0034] 术语“芳基”是指包含 6 至 10 个碳环原子的单价芳香性碳环单环或双环体系。芳基部分的实例包括苯基和萘基。芳基的特别的实例包括苯基。

[0035] 术语“芳氧基”是指式 $-O-R'$ 的基团,其中 R' 是芳基。芳氧基的实例是苯氧基。

[0036] 术语“杂芳基”是指 5 至 12 个环原子的单价芳香性杂环单环或二环体系,其包括选自 N、O 和 S 的 1、2、3 或 4 个杂原子,剩余环原子是碳。杂芳基部分的实例包括吡咯基,呋喃基,噻吩基,咪唑基,噁唑基,噻唑基,三唑基,噁二唑基,噻二唑基,四唑基,吡啶基,吡嗪

基,吡唑基,哒嗪基,嘧啶基,三嗪基,氮杂萘基,二氮杂萘基,异噻唑基,苯并呋喃基,异噻唑基,苯并噻吩基,吲哚基,异吲哚基,异苯并呋喃基,苯并咪唑基,苯并噻唑基,苯并异噻唑基,苯并噻唑基,苯并异噻唑基,苯并噻二唑基,苯并噻二唑基,苯并三唑基,嘌呤基,喹啉基,异喹啉基,喹唑啉基,喹噻啉基,呋唑基或吡啶基。杂芳基的特别实例包括吡啶基。

[0037] 术语“亚烷基”是指 1 至 7 个碳原子的直链饱和二价烃基或 3 至 7 个碳原子的二价支链饱和二价烃基。亚烷基的实例包括亚甲基、亚乙基、亚丙基、2-甲基亚丙基、亚丁基、2-乙基亚丁基、亚戊基、亚己基。亚烷基的特定的实例包括亚甲基。

[0038] 术语“氨基”是指式 $-NR'R''$ 的基团,其中 R' 和 R'' 独立地是氢,烷基,烷氧基,环烷基,杂环烷基,芳基或杂芳基。备选地, R' 和 R'' 与它们所连接的氮一起可以形成杂环烷基。术语“伯氨基”是指其中 R' 和 R'' 都是氢的基团。术语“仲氨基”是指其中 R' 是氢并且 R'' 不是氢的基团。术语“叔氨基”是指其中 R' 和 R'' 都不是氢的基团。特别的仲和叔胺是甲胺,乙胺,丙胺,异丙胺,苯胺,苄胺,二甲胺,二乙胺,二丙胺和二异丙胺。氨基的特别的实例包括二甲胺。

[0039] 术语“活性药物成分”(或“API”)是指具有特定生物活性的药物组合物中的化合物。

[0040] 术语“药用的”是指可用于制备药物组合物的材料的属性,所述组合物通常是安全的、无毒的,并且不是生物学或其他方面不合需要的,并且对于兽用以及人类药物用途是可接受的。

[0041] 术语“药用赋形剂”是指在配制药物产品中使用的不具有治疗活性并且是非毒性的任意成分,如崩解剂,粘合剂,填充剂,溶剂,缓冲剂,渗透剂,稳定剂,抗氧化剂,表面活性剂或润滑剂。

[0042] 术语“药物组合物”(或“组合物”)是指要按其需要给药至哺乳动物例如人类的包含与药用赋形剂一起的治疗有效量的活性药物成分的混合物或溶液。

[0043] 术语“抑制常数”(K_i)是指特定抑制剂于受体的绝对亲和力。它利用竞争结合测定进行测量并且等于如果没有竞争配体(例如放射配体)存在,特定抑制剂将占据 50% 的受体时的浓度。K_i 值可以对数地转化为 pK_i 值 ($-\log K_i$),其中较高的值指数地指示更大的效力。

[0044] 术语“治疗有效量”是指本发明的化合物的量,这样的量是当给予受治者时,(i) 治疗或预防特定疾病、状况或失调,(ii) 减弱、改善或消除特定疾病、状况或失调的一个或多个症状,或 (iii) 预防或延迟本文所描述的特定疾病、状况或失调的一个或多个症状的发作的量。治疗有效量将根据化合物、被治疗的疾病状态、严重性或被治疗的疾病、受治者的年龄和相对健康、给药途径和形式、主治医师或兽医从业者的判断、和其它因素而改变。

[0045] 术语疾病状态的“治疗”或“疗法”包括:(1) 预防疾病状态,也就是使疾病状态的临床症状不会在受治者中发展,所述的受治者可能与该疾病状态接触或易患有该疾病状态但还不曾经历或显现出疾病状态的症状;(2) 抑制疾病状态,即,阻止该疾病状态或其临床症状的发展;或(3) 缓解疾病状态,也就是引起疾病状态或其临床症状的暂时或永久消退。

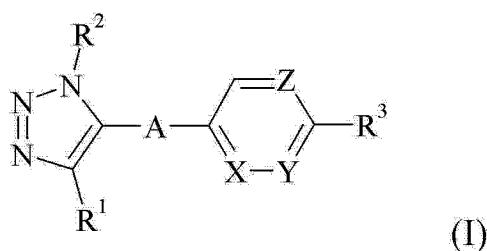
[0046] 术语“受治者”是指脊椎动物。在特定的实施方案中,脊椎动物是哺乳动物。哺乳动物包括人类,非人类灵长类如黑猩猩和其他猿和猴物种,农场动物如牛、马、绵羊、山羊和猪,家畜如兔、狗和猫,实验室动物,包括啮齿动物如大鼠、小鼠和豚鼠。在特定的实施方案

中,哺乳动物是人类。术语受治者不表示特定的年龄或性别。

[0047] 发明详述

[0048] 尤其是,本发明涉及式 (I) 的化合物及其药用盐和酯

[0049]



[0050] 其中

[0051] A 是 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 或 $-\text{C}\equiv\text{C}-$;

[0052] X 是 N 或 CH;

[0053] Y 是 N 或 CR^9 ;

[0054] Z 是 N 或 CR^{10} ;

[0055] R^1 、 R^2 是烷基,任选地被一个卤素取代的芳基或任选地被一个卤素取代的杂芳基,其中 R^1 、 R^2 中的一个为烷基;

[0056] R^3 是卤素,氰基,卤代烷基, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$;

[0057] R^4 是 H,羟基,烷氧基或芳氧基;

[0058] R^5 是 H,烷基,卤代烷基,羟烷基,卤代羟烷基, $-(\text{CH}_2)_n-$ 环烷基, $-(\text{CH}_2)_n-$ 杂环烷基,或 $-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^7\text{R}^8$,其中环烷基和杂环烷基任选地被一个或多个卤素,烷基,卤代烷基,羟烷基,烷氧基,或氧代基取代;

[0059] R^6 是 H,烷基,或与 R^9 或 R^{10} 一起是亚烷基;

[0060] 或者 R^5 和 R^6 与它们所连接的氮一起形成任选地被一个或多个氧代基取代的杂环烷基;

[0061] R^7 、 R^8 独立地是 H、烷基或芳基;

[0062] R^9 、 R^{10} 是 H,或者 R^9 、 R^{10} 中的一个与 R^6 一起是亚烷基;

[0063] n 是 0 至 6 的整数。

[0064] 本发明的特定的实施方案是式 (I) 的化合物及其药用盐和药用酯。

[0065] 本发明的特定的实施方案涉及式 (I) 的化合物及其药用盐和酯,其中

[0066] A 是 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 或 $-\text{C}\equiv\text{C}-$;

[0067] X 是 N 或 CH;

[0068] Y 是 N 或 CR^9 ;

[0069] Z 是 N 或 CR^{10} ;

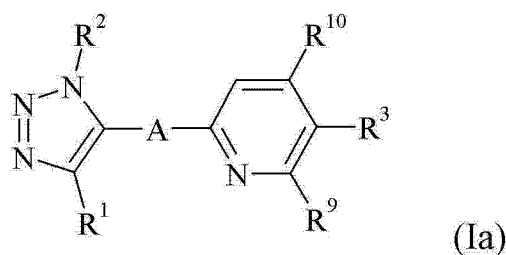
[0070] R^1 、 R^2 是烷基,任选地被一个卤素取代的芳基或任选地被一个卤素取代的杂芳基,其中 R^1 或 R^2 中的一个为烷基;

[0071] R^3 是卤素, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^4$, 或 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$;

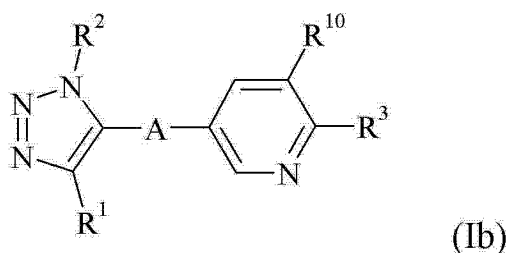
[0072] R^4 是烷氧基;

[0073] R^5 是烷基,卤代烷基,羟烷基,卤代羟烷基, $-(\text{CH}_2)_n-$ 环烷基, $-(\text{CH}_2)_n-$ 杂环烷基,或 $-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^7\text{R}^8$,其中杂环烷基任选地被一个或两个烷基或氧代基取代;

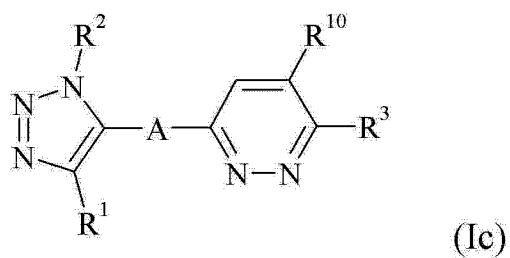
- [0074] R^6 是 H, 或与 R^9 、 R^{10} 一起是亚烷基；
- [0075] 或者 R^5 和 R^6 与它们所连接的氮一起形成任选地被一个或两个氧代基取代的杂环烷基；
- [0076] R^7 , R^8 独立地是烷基；
- [0077] R^9 、 R^{10} 是 H, 或者 R^9 、 R^{10} 中的一个与 R^6 一起是亚烷基；
- [0078] n 是 0 至 1 的整数。
- [0079] 此外, 应当理解的是涉及如本文公开的具体的残基 A, X, Y, Z, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 或 R^{10} 的每一个实施方案可以与涉及如本文所公开的另一个残基 A, X, Y, Z, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 或 R^{10} 相关的任意其他实施方案组合。
- [0080] 在本发明的特别的实施方案中, A 经由碳原子结合于三唑环。
- [0081] 在本发明的特别的实施方案中, A 是 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 。
- [0082] 在本发明的特别的实施方案中, X 或 Y 中的至少一个是 N。
- [0083] 在本发明的特别的实施方案中, X 是 N, Y 是 CR^9 并且 Z 是 CR^{10} ; 或者 X 是 CH, Y 是 N 并且 Z 是 CR^{10} ; 或者 X 是 N, Y 是 CR^9 并且 Z 是 N; 或者 X 是 N, Y 是 N 并且 Z 是 CR^{10} 。
- [0084] 在本发明的特别的实施方案中, X, Y 和 Z 与它们所连接的碳原子一起形成选自吡嗪基、哒嗪基和吡啶基的杂芳基, 更特别地吡嗪基和吡啶基。
- [0085] 本发明的特别的实施方案涉及式 (Ia) 的化合物
- [0086]



- [0087] 其中 A, R^1 , R^2 , R^3 , R^9 和 R^{10} 如上面所定义。
- [0088] 本发明的特别的实施方案涉及式 (Ib) 的化合物
- [0089]



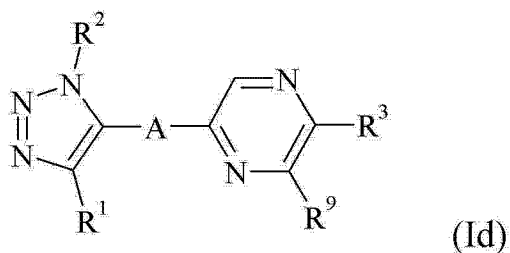
- [0090] 其中 A, R^1 , R^2 , R^3 和 R^{10} 如上面所定义。
- [0091] 本发明的特别的实施方案涉及式 (Ic) 的化合物
- [0092]



[0093] 其中 A, R¹, R², R³ 和 R¹⁰ 如上面所定义。

[0094] 本发明的特别的实施方案涉及式 (Id) 的化合物

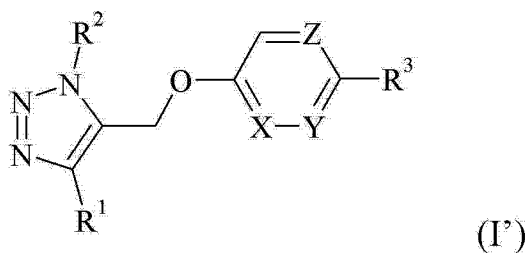
[0095]



[0096] 其中 A, R¹, R², R³ 和 R⁹ 如上面所定义。

[0097] 本发明的特别的实施方案涉及式 (I') 的化合物

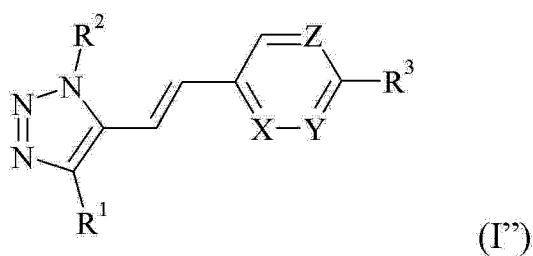
[0098]



[0099] 其中 X, Y, Z, R¹, R² 和 R³ 如上面所定义。

[0100] 本发明的特别的实施方案涉及式 (I'') 的化合物

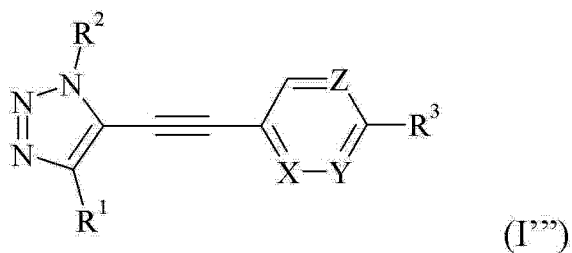
[0101]



[0102] 其中 X, Y, Z, R¹, R² 和 R³ 如上面所定义。

[0103] 本发明的特别的实施方案涉及式 (I''') 的化合物

[0104]



- [0105] 其中 X, Y, Z, R^1 , R^2 和 R^3 如上面所定义。
- [0106] 在本发明的特别的实施方案中, R^1 和 R^2 中的一个为烷基, 并且另一个是任选地被一个卤素取代的芳基或任选地被一个卤素取代的杂芳基。
- [0107] 在本发明的特别的实施方案中, R^1 和 R^2 中的一个为甲基, 乙基或丁基, 并且另一个是任选地被一个卤素取代的苯基, 或任选地被一个卤素取代的吡啶基。
- [0108] 在本发明的特别的实施方案中, R^1 和 R^2 中的一个为甲基, 并且另一个为苯基, 被一个氟取代的苯基, 吡啶基, 或被一个氟取代的吡啶基。
- [0109] 在本发明的特别的实施方案中, R^1 和 R^2 中的一个为甲基, 并且另一个为苯基, 在邻位或对位被一个氟取代的苯基, 吡啶基, 或被一个氟取代的吡啶基。
- [0110] 在本发明的特别的实施方案中, R^1 为烷基; 并且 R^2 为芳基, 或被一个卤素取代的芳基。
- [0111] 在本发明的特别的实施方案中, R^1 为甲基; 并且 R^2 为苯基, 或被一个氟取代的苯基, 最特别是在对位取代。
- [0112] 在本发明的特别的实施方案中, R^1 为甲基; 并且 R^2 为苯基, 2-氟-苯基, 或 4-氟-苯基。
- [0113] 在本发明的特别的实施方案中, R^2 为烷基; 并且 R^1 为芳基, 被一个卤素取代的芳基, 杂芳基, 或被一个卤素取代的杂芳基。
- [0114] 在本发明的特别的实施方案中, R^2 为甲基; 并且 R^1 为苯基, 被一个氟取代的苯基, 最特别是在对位被一个氟取代的苯基, 吡啶基, 或被一个氟取代的吡啶基。
- [0115] 在本发明的特别的实施方案中, R^2 为甲基; 并且 R^1 为苯基, 2-氟-苯基, 4-氟-苯基, 吡啶-2-基, 或 5-氟-吡啶-2-基。
- [0116] 在本发明的特别的实施方案中, R^3 为卤素, $-C(O)R^4$, 或 $-C(O)NR^5R^6$ 。
- [0117] 在本发明的特别的实施方案中, R^3 为 Cl, $-C(O)R^4$, 或 $-C(O)NR^5R^6$ 。
- [0118] 在本发明的特别的实施方案中, R^3 为 $-C(O)NR^5R^6$ 。
- [0119] 在本发明的特别的实施方案中, R^3 为 $-C(O)R^4$ 。
- [0120] 在本发明的特别的实施方案中, R^4 为未取代的烷氧基, 尤其是甲氧基或乙氧基。
- [0121] 在本发明的特别的实施方案中, R^3 为 $-C(O)R^4$ 并且 R^4 为烷氧基。
- [0122] 在本发明的特别的实施方案中, R^5 为烷基, 卤代烷基, 羟烷基, 卤代羟烷基, 环烷基烷基, 环烷基, 杂环烷基, 被烷基取代的杂环烷基, 或 NR^7R^8 。
- [0123] 在本发明的特别的实施方案中, R^5 为异丙基, 三氟-乙基, 羟基-乙基, 2-羟基-1, 1-二甲基-乙基, 3, 3, 3-三氟-2-羟基-丙基, 环丙基-甲基, 环丙基, 甲基-氧杂环丁烷基, 二氧代-四氢-噻吩基, 四氢-吡喃基, 吗啉基, 或 $N(CH_3)_2$ 。
- [0124] 在本发明的特别的实施方案中, R^6 为 H。
- [0125] 在本发明的特别的实施方案中, R^5 和 R^6 与它们所连接的氮一起形成任选地被一个或多个氧代基取代的杂环烷基。
- [0126] 在本发明的特别的实施方案中, R^5 和 R^6 与它们所连接的氮一起形成二氧代-硫代吗啉基和 2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基。
- [0127] 在本发明的特别的实施方案中, R^7 和 R^8 都是烷基, 尤其是甲基。
- [0128] 在本发明的特别的实施方案中, R^9 为 H。

[0129] 在本发明的特别的实施方案中, R^{10} 是 H。

[0130] 在本发明的特别的实施方案中, R^6 与 R^{10} 一起是亚烷基, 尤其是亚甲基。

[0131] 本发明的特别的实施方案涉及如在实例中作为单独的化合物以及其药用盐和药用酯描述的式 (I) 的化合物。此外, 如在下面描述的具体实例中找到的取代基, 独立地构成本发明的单独的特别实施方案。

[0132] 本发明的式 (I) 的特别化合物选自由以下化合物组成的组:

[0133] N-异丙基-6-(3-甲基-5-苯基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基)-烟酰胺;

[0134] 6-(3-甲基-5-苯基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基)-N-(四氢-吡喃-4-基)-烟酰胺;

[0135] 6-(3-甲基-5-苯基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基)-N-吗啉-4-基-烟酰胺;

[0136] N-环丙基-6-(3-甲基-5-苯基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基)-烟酰胺;

[0137] N-环丙基甲基-6-(3-甲基-5-苯基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基)-烟酰胺;

[0138] N-(1,1-二氧化-四氢-1,6-噻吩-3-基)-6-(3-甲基-5-苯基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基)-烟酰胺;

[0139] 6-(3-甲基-5-苯基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基)-N-(2,2,2-三氟-乙基)-烟酰胺;

[0140] N-(2-羟基-乙基)-6-(3-甲基-5-苯基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基)-烟酰胺;

[0141] 6-[5-(4-氟-苯基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-烟酸甲酯;

[0142] 6-[5-(4-氟-苯基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-N-(四氢-吡喃-4-基)-烟酰胺;

[0143] 6-[5-(4-氟-苯基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-N-异丙基-烟酰胺;

[0144] 6-[5-(4-氟-苯基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-N-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)-烟酰胺;

[0145] 6-[5-(4-氟-苯基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-N-(3-甲基-氧杂环丁烷-3-基)-烟酰胺;

[0146] 6-[5-(4-氟-苯基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-N-吗啉-4-基-烟酰胺;

[0147] 6-[5-(4-氟-苯基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-N-(3,3,3-三氟-2-羟基-丙基)-烟酰胺;

[0148] 6-[5-(4-氟-苯基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-N-(2-羟基-乙基)-烟酰胺;

[0149] 6-((4-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲氧基)-2-异丙基-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-3(2H)-酮;

[0150] 6-((4-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲氧基)烟酸甲酯;

[0151] 6-((4-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲氧基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)烟酰胺;

[0152] 6-((4-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲氧基)-N-异丙基烟酰胺

胺；

[0153] 6-((4-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲氧基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)烟酰胺；

[0154] (1,1-二氧化-1,6-硫代吗啉-4-基)-{6-[5-(2-氟-苯基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-吡啶-3-基}-甲酮；

[0155] (6-((4-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲氧基)吡啶-3-基)(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)甲酮；

[0156] 6-((4-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲氧基)-N-吗啉代烟酰胺；

[0157] 6-(3-甲基-5-吡啶-2-基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基)-烟酸甲酯；

[0158] 6-(3-甲基-5-吡啶-2-基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基)-N-(四氢-吡喃-4-基)-烟酰胺；

[0159] N-异丙基-6-(3-甲基-5-吡啶-2-基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基)-烟酰胺；

[0160] N-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)-6-(3-甲基-5-吡啶-2-基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基)-烟酰胺；

[0161] N-(2-羟基-乙基)-6-(3-甲基-5-吡啶-2-基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基)-烟酰胺；

[0162] N-(3-甲基-氧杂环丁烷-3-基)-6-(3-甲基-5-吡啶-2-基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基)-烟酰胺；

[0163] 6-(3-甲基-5-吡啶-2-基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基)-N-吗啉-4-基-烟酰胺；

[0164] 6-(3-甲基-5-吡啶-2-基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基)-烟酸N,N'-二甲基-酰肼；

[0165] 6-(3-甲基-5-吡啶-2-基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基)-N-(3,3,3-三氟-2-羟基-丙基)-烟酰胺；

[0166] 6-[5-(5-氟-吡啶-2-基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-烟酸甲酯；

[0167] 6-[5-(5-氟-吡啶-2-基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-N-(四氢-吡喃-4-基)-烟酰胺；

[0168] 6-[5-(5-氟-吡啶-2-基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-N-异丙基-烟酰胺；

[0169] 6-[5-(5-氟-吡啶-2-基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-N-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)-烟酰胺；

[0170] 6-[5-(5-氟-吡啶-2-基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-N-(3-甲基-氧杂环丁烷-3-基)-烟酰胺；

[0171] 6-[5-(5-氟-吡啶-2-基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-N-吗啉-4-基-烟酰胺；

[0172] 5-[5-(5-氟-吡啶-2-基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-吡啶-2-甲

酸异丙基酰胺；

[0173] 6-[5-(4-氟-苯基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-吡嗪-3-甲酸乙酯；

[0174] 6-[5-(4-氟-苯基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-吡嗪-3-甲酸(四氢-吡喃-4-基)-酰胺；

[0175] 6-[5-(4-氟-苯基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-吡嗪-3-甲酸异丙基酰胺；

[0176] 6-[5-(4-氟-苯基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-吡嗪-3-甲酸(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)-酰胺；

[0177] 6-[5-(4-氟-苯基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-吡嗪-3-甲酸吗啉-4-基酰胺；

[0178] 3-氯-6-(3-甲基-5-吡啶-2-基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基)-吡嗪；

[0179] 6-(3-甲基-5-吡啶-2-基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基)-吡嗪-3-甲酸乙酯；

[0180] 6-(3-甲基-5-吡啶-2-基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基)-吡嗪-3-甲酸(四氢-吡喃-4-基)-酰胺；

[0181] 6-(3-甲基-5-吡啶-2-基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基)-吡嗪-3-甲酸异丙基酰胺；

[0182] 3-氯-6-[5-(5-氟-吡啶-2-基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-吡嗪；

[0183] 6-[5-(5-氟-吡啶-2-基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-吡嗪-3-甲酸(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)-酰胺；

[0184] 6-[5-(5-氟-吡啶-2-基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-吡嗪-3-甲酸吗啉-4-基酰胺；

[0185] 5-[5-(4-氟-苯基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-吡嗪-2-甲酸异丙基酰胺；

[0186] 5-[5-(4-氟-苯基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-吡嗪-2-甲酸(四氢-吡喃-4-基)-酰胺；

[0187] 6-{(E)-2-[5-(4-氟-苯基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基]-乙烯基}-烟酸甲酯；

[0188] 6-{(E)-2-[5-(4-氟-苯基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基]-乙烯基}-N-异丙基-烟酰胺；

[0189] 6-{(E)-2-[5-(4-氟-苯基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基]-乙烯基}-N-(四氢-吡喃-4-基)-烟酰胺；

[0190] 6-[5-(4-氟-苯基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基乙炔基]-N-异丙基-烟酰胺；

[0191] 6-[5-(4-氟-苯基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基乙炔基]-N-(四氢-吡喃-4-基)-烟酰胺；

[0192] 6-[3-(4-氟-苯基)-5-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-烟酸甲酯；

[0193] 6-[3-(4-氟-苯基)-5-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-N-(四氢-吡喃-4-基)-烟酰胺；

[0194] 6-[3-(4-氟-苯基)-5-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-N-异丙基-烟酰胺；

[0195] 6-[3-(4-氟-苯基)-5-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-N-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)-烟酰胺；

[0196] 6-[3-(4-氟-苯基)-5-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-N-吗啉-4-基-烟酰胺；

[0197] 6-[3-(4-氟-苯基)-5-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-N-(3-甲基-氧杂环丁烷-3-基)-烟酰胺；

[0198] 6-((1-(2-氟苯基)-4-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲氧基)烟酸甲酯；

[0199] 6-((1-(2-氟苯基)-4-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲氧基)-N-异丙基烟酰胺；

[0200] 6-((1-(2-氟苯基)-4-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲氧基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)烟酰胺；

[0201] 6-((1-(2-氟苯基)-4-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲氧基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)烟酰胺；

[0202] 6-((1-(2-氟苯基)-4-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲氧基)-N-吗啉代烟酰胺；

[0203] N-环丙基-6-((1-(2-氟苯基)-4-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲氧基)烟酰胺；

[0204] N-(环丙基甲基)-6-((1-(2-氟苯基)-4-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲氧基)烟酰胺；

[0205] 3-氯-6-[3-(4-氟-苯基)-5-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-吡嗪；

[0206] 6-[3-(4-氟-苯基)-5-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-吡嗪-3-甲酸乙酯；

[0207] 6-[3-(4-氟-苯基)-5-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-吡嗪-3-甲酸异丙基酰胺；

[0208] 6-[3-(4-氟-苯基)-5-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-吡嗪-3-甲酸吗啉-4-基酰胺；

[0209] 6-[3-(4-氟-苯基)-5-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-吡嗪-3-甲酸(3-甲基-氧杂环丁烷-3-基)-酰胺；

[0210] 6-[3-(4-氟-苯基)-5-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-吡嗪-3-甲酸(四氢-吡喃-4-基)-酰胺；

[0211] 6-((1-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲氧基)-2-异丙基-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-3(2H)-酮；

[0212] 5-[3-(4-氟-苯基)-5-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-吡嗪-2-甲酸(四氢-吡喃-4-基)-酰胺；

[0213] 5-[3-(4-氟-苯基)-5-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-吡嗪-2-甲酸异

丙基酰胺；

[0214] 5-[3-(4-氟-苯基)-5-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-吡嗪-2-甲酸(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)-酰胺；

[0215] 5-[3-(4-氟-苯基)-5-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-吡嗪-2-甲酸吗啉-4-基酰胺；

[0216] 5-[3-(4-氟-苯基)-5-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-吡嗪-2-甲酸(3-甲基-氧杂环丁烷-3-基)-酰胺；和

[0217] 其药用盐和酯。

[0218] 本发明的式(I)的特别的化合物是选自由以下化合物组成的组的那些：N-环丙基-6-(3-甲基-5-苯基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基)-烟酰胺；

[0219] 6-[5-(4-氟-苯基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-N-异丙基-烟酰胺；

[0220] 6-[5-(4-氟-苯基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-N-吗啉-4-基-烟酰胺；

[0221] N-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)-6-(3-甲基-5-吡啶-2-基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基)-烟酰胺；

[0222] 6-(3-甲基-5-吡啶-2-基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基)-烟酸N,N'-二甲基-酰肼；

[0223] 6-[5-(5-氟-吡啶-2-基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-N-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)-烟酰胺；

[0224] 6-[5-(5-氟-吡啶-2-基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-N-吗啉-4-基-烟酰胺；

[0225] 6-[5-(4-氟-苯基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基乙炔基]-N-(四氢-吡喃-4-基)-烟酰胺；

[0226] 6-[3-(4-氟-苯基)-5-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-N-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)-烟酰胺；

[0227] 6-[3-(4-氟-苯基)-5-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-N-(3-甲基-氧杂环丁烷-3-基)-烟酰胺；

[0228] 6-((1-(2-氟苯基)-4-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲氧基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)烟酰胺；

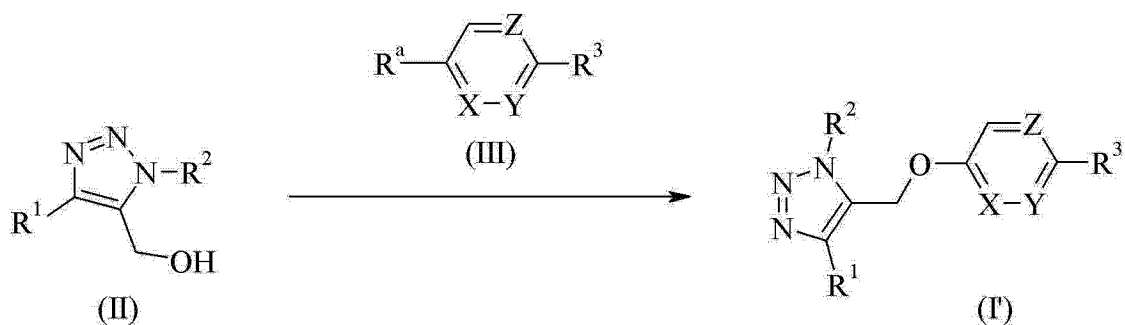
[0229] 6-((1-(2-氟苯基)-4-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲氧基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)烟酰胺；和

[0230] 其药用盐和酯。

[0231] 本发明还涉及用于制备如上定义的式(I)的化合物的方法,所述方法包括：

[0232] a) 使式(II)的化合物与式(III)的化合物反应,其中R^a是氯或羟基,以给出式(I')

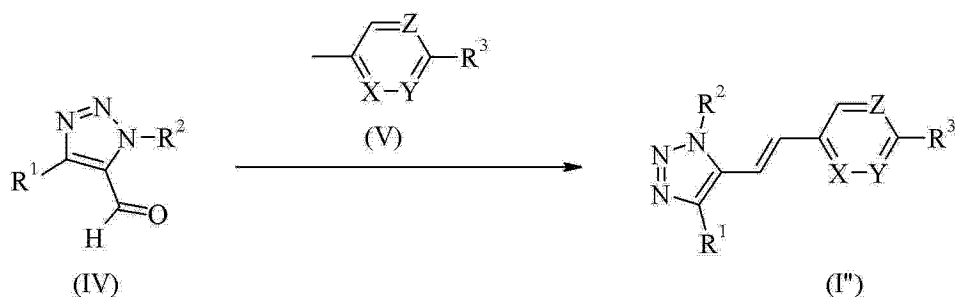
[0233]



[0234] 或者

[0235] b) 使式 (IV) 的化合物与式 (V) 的化合物反应以给出式 (I'') 的化合物, 其中 A 是 $-\text{CH}=\text{CH}-$

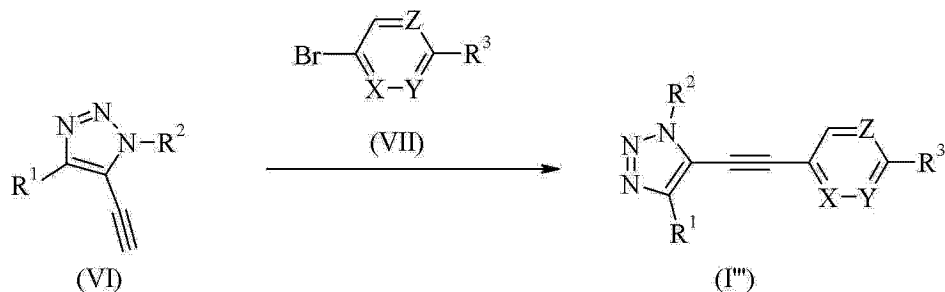
[0236]



[0237] 或者

[0238] c) 使式 (VI) 的化合物与式 (VII) 的化合物反应以给出式 (I''') 的化合物, 其中 A 是 $-\text{CH}\equiv\text{CH}-$

[0239]



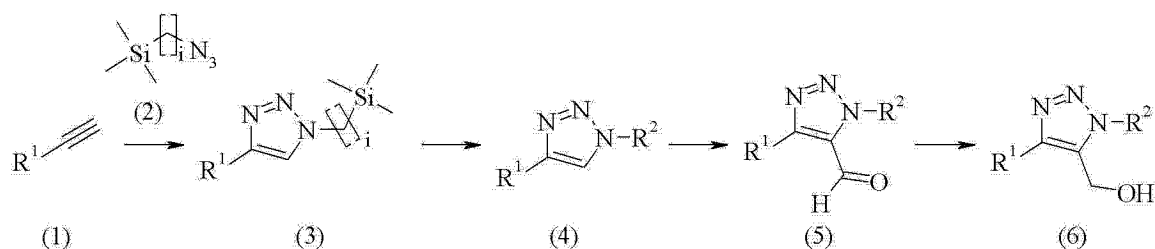
[0240] 其中 X, Y, Z, R¹, R² 和 R³ 如权利要求 1 至 10 中的任一项所定义。

[0241] 本发明还涉及可通过如上所述的方法获得的如上所定义的式 (I) 的化合物。

[0242] 除非另外提及, 式 (I) 的化合物可以按照下面描述的标准方法制备, 其中 A, X, Y, Z, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ 和 R⁶ 如上面和权利要求中所述。

[0243] 其中 A 是 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 并且 R² 是烷基的本发明的式 (I') 的化合物和它们的药用盐可以根据方案 1、2 和 3 制备。

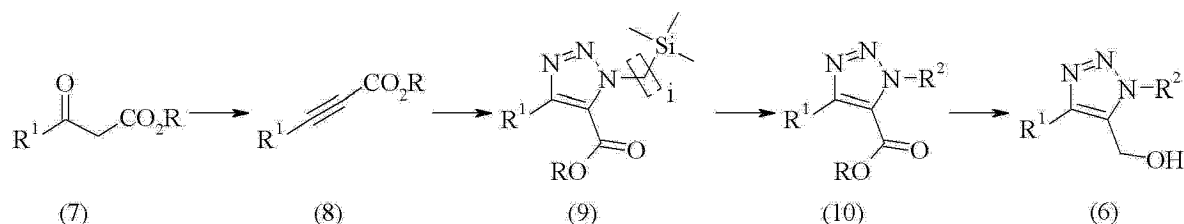
[0244]



[0245] 方案 1

[0246] 在第一步中,使式 (1) 的化合物与式 (2) 的化合物,其中 i 是 1 至 7 的整数,尤其是 1,在 Cu(I)I 的存在下在合适的溶剂如 DMF 中在碱如 DIPEA 的存在下反应,以给出式 (3) 的化合物,之后可以将其用 TBAF 在合适的溶剂如在水中的 THF 中处理,以给出式 (4) 的化合物。备选地,式 (1) 的化合物可以用 Cu(I)I 用叠氮化钠和式 IR^2 的化合物在抗坏血酸的存在下在活化条件如超声下处理,以给出式 (4) 的化合物。之后可以将式 (4) 的化合物用强碱如 BuLi 在合适的溶剂如 THF 中处理,并且之后与 DMF 反应,以给出式 (5) 的化合物。式 (5) 的化合物用还原剂如硼氢化钠在合适的溶剂如甲醇中的处理给出式 (6) 的化合物。

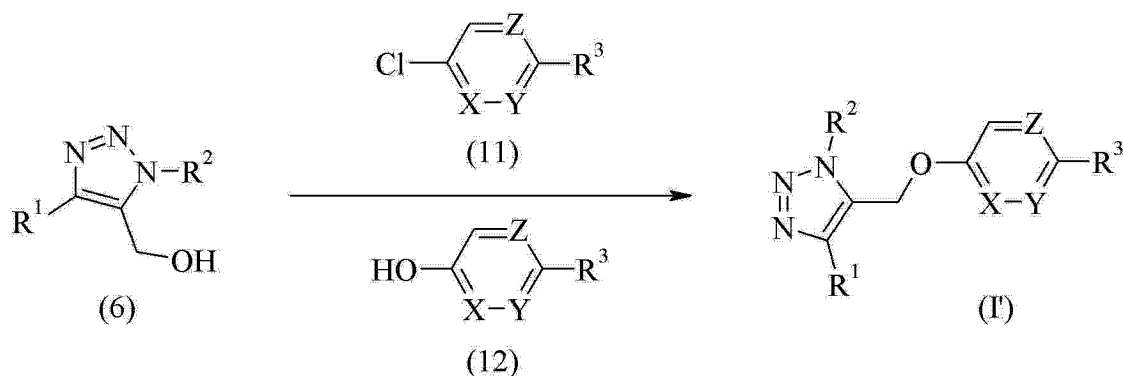
[0247]



[0248] 方案 2

[0249] 在另一个实例 (方案 2) 中,式 (7) 的化合物,其中 R 是烷基,可以与氧化三苯膦和 TiF_2O 在碱如三乙胺的存在下在合适的溶剂如 1,2-二氯乙烷中反应,以给出式 (8) 的化合物。备选地,可以将式 (1) 的化合物用强碱如 BuLi 在氯甲酸乙酯的存在下在合适的溶剂中处理,以给出式 (8) 的化合物。式 (8) 的化合物可以与式 (2) 的化合物,其中 i 是 1 至 7 的整数,尤其是 1,在合适的溶剂如苯中在加热下反应,以给出式 (9) 的化合物。可以将式 (9) 的化合物用 TBAF 在合适的溶剂如在水中的 THF 中处理以给出式 (10) 的化合物,可以将其用还原剂如氢化锂铝在合适的溶剂如 THF 中处理以给出式 (6) 的化合物,或用氯甲酸乙酯在硼氢化钠的存在下在合适的溶剂如 THF 或水中处理以给出式 (6) 的化合物。

[0250]

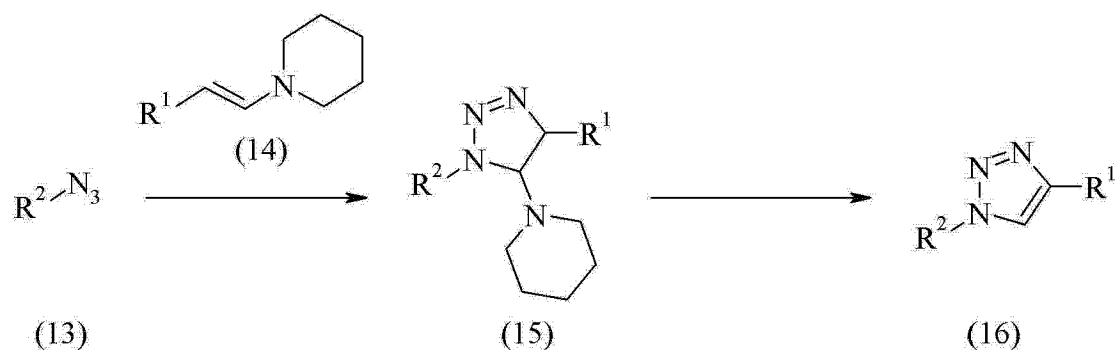


[0251] 方案 3

[0252] 根据方案 3,式 (6) 的化合物可以与式 (11) 的化合物在合适的碱,如氢化钠的存在下,在合适的溶剂,如 THF 中反应,或者备选地式 (6) 的化合物可以与式 (12) 的化合物在三苯膦和偶氮二甲酸二乙酯的存在下,在合适的溶剂,如 THF 中反应,以给出式 (I') 的化合物,其中 A 是 $\text{-CH}_2\text{-O-}$ 并且 R^2 是烷基。

[0253] 本发明的其中 A 是 $\text{-CH}_2\text{-O-}$ 并且 R^1 是烷基的式 (I') 的化合物和它们的药用盐可以根据方案 4 制备。

[0254]

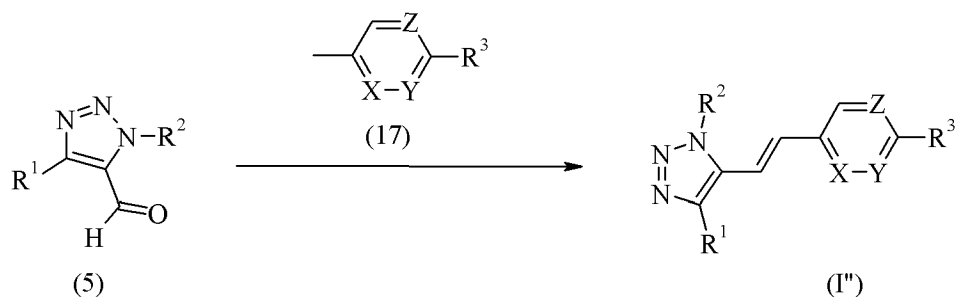


[0255] 方案 4

[0256] 式 (13) 的化合物可以用式 (14) 的化合物处理,以给出式 (15) 的化合物,式 (15) 的化合物当将其用碱如氢氧化钾在合适的溶剂如甲醇中处理时,给出式 (16) 的化合物。式 (16) 的化合物在它们随后的反应性上等价于式 (4) 的化合物,并且因此可以如上所述地操作,例如如在方案 1 中所述地操作。

[0257] 本发明的其中 A 是 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 并且 R^2 是烷基的式 (I'') 的化合物和它们的药用盐可以根据方案 5 制备。

[0258]



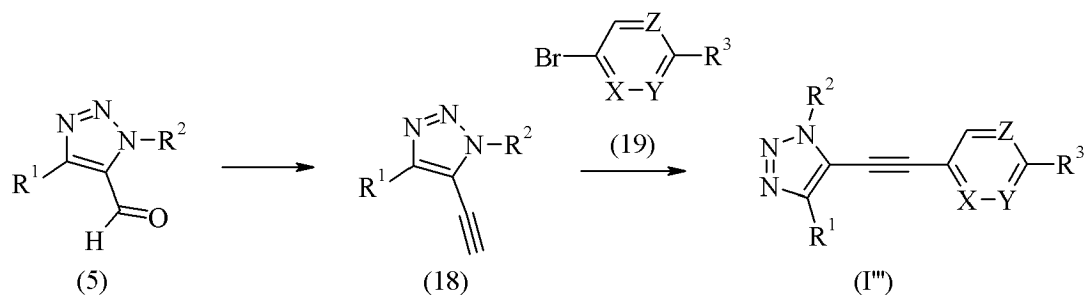
[0259] 方案 5

[0260] 式 (5) 的化合物可以用式 (17) 的化合物在乙酸酐的存在下在乙酸酐中在 120°C 加热处理,以给出式 (I'') 的化合物。

[0261] 本发明的其中 A 是 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 并且 R^1 是烷基的式 (I'') 的化合物和它们的药用盐可以根据方案 4、1 和 5 制备。式 (16) 的化合物在它们随后的反应性上等价于式 (4) 的化合物,并且因此可以如上所示地操作。

[0262] 本发明的其中 A 是 $-\text{CH}\equiv\text{CH}-$ 并且 R^2 是烷基的式 (I''') 的化合物和它们的药用盐可以根据方案 6 制备。

[0263]



[0264] 方案 6

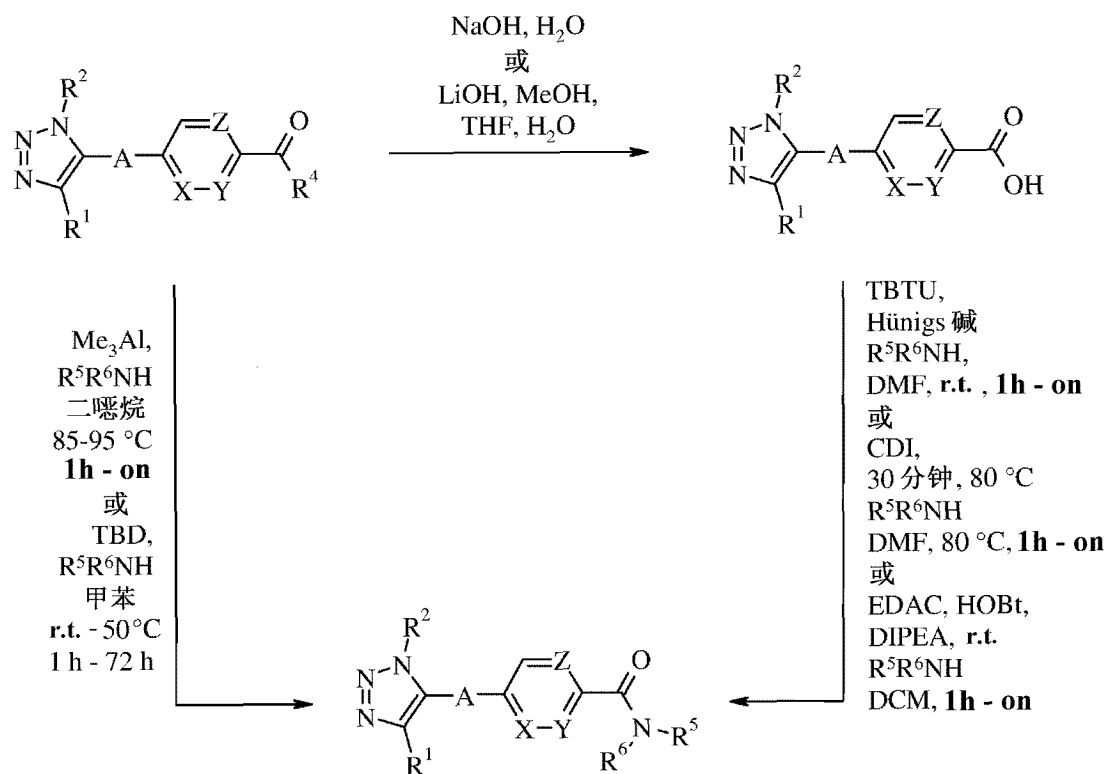
[0265] 式 (5) 的化合物可以用 Bestmann-Ohira 试剂处理,以给出式 (18) 的化合物,其之

后在 Songashira 反应条件下与式 (19) 的化合物反应,以给出式 (I'') 的化合物。

[0266] 本发明的其中 A 是 $-\text{CH} \equiv \text{CH}-$ 并且 R^1 是烷基的式 (I'') 的化合物和它们的药用盐可以根据方案 4、1 和 6 制备。式 (16) 的化合物在它们随后的反应性上等价于式 (4) 的化合物,并且因此可以如上所示地操作。

[0267] 根据方案 7,其中 $\text{R}^3 = -\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 的式 (I) 的化合物可以按照标准方法由其中 $\text{R}^3 = -\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 的式 (I) 的化合物制备。

[0268]



[0269] 方案 7

[0270] 在它们的制备未在实施例中描述的情况下,式 (I) 的化合物以及所有中间体产物可以根据相似的方法或根据上面给出的方法制备。原材料是可商购的,本领域中已知的或可以通过本领域中已知的或与其相似的方法制备。

[0271] 本发明还涉及当通过如上所述的方法制备时的如上定义的式 (I) 的化合物。

[0272] BuLi = 正丁基锂

[0273] CDI = 1,1'-羰基联咪唑

[0274] DCM = 二氯甲烷

[0275] DIPEA = N,N-二异丙基乙胺 (Hünigs 碱)

[0276] DMF = 二甲基甲酰胺

[0277] EDAC = 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐

[0278] HOBT = 羟基苯并三唑

[0279] hv = 高真空

[0280] on = 过夜

[0281] r. t. = 室温

[0282] TBD = 1,5,7-三氮杂双环[4.4.0]癸-5-烯

[0283] TBTU = 四氟硼酸 O-(苯并三唑 -1- 基)-N, N', N' - 四甲基脌鎓

[0284] Tf_2O = 三氟甲烷磺酸酐

[0285] THF = 四氢呋喃

[0286] 另一个实施方案提供包含本发明的化合物和治疗惰性载体, 稀释剂或赋形剂的药物组合物或药剂, 以及使用本发明的化合物制备这种组合物和药剂的方法。

[0287] 将组合物配制、定量, 并且以与优良医学实践一致的方式给药。在本文中要考虑的因素包括所治疗的具体疾病, 所治疗的具体哺乳动物, 个体患者的临床条件, 疾病的诱因, 药剂交付地点, 给药的方法, 给药的时序安排, 以及从业医生已知的其他因素。

[0288] 本发明的化合物可以通过任意合适的方式给药, 包括服, 局部 (包括口腔和舌下), 直肠, 阴道, 穿皮, 肠胃外, 皮下, 腹膜, 肺部, 皮内, 脑膜内和硬脑膜外和鼻内, 以及, 如果需要用于局部处理, 损伤内给药。肠胃外注射包括肌肉内, 静脉内, 动脉内, 腹膜内, 或皮下给药。

[0289] 本发明的化合物可以以任意方便的给药形式, 例如, 片剂, 粉末, 胶囊, 溶液, 分散液, 悬浮液, 糖浆, 喷雾剂, 栓剂, 凝胶, 乳浊液, 小片等给药。这种组合物可以包含药物制备中的传统组分, 例如, 稀释剂, 载体, pH 改性剂, 防腐剂, 增溶剂, 稳定剂, 润湿剂, 乳化剂, 甜味剂, 着色剂, 食用香料, 用于改变渗透压的盐, 缓冲剂, 掩蔽剂, 抗氧化剂, 以及其他活性剂。它们还可以包含其他治疗有价值物质。

[0290] 典型的制剂通过将本发明的化合物与载体或赋形剂混合制备。合适的载体和赋形剂是本领域技术人员已知的并且详细描述在, 例如, Ansel H. C. 等, *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems* (2004) Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia; Gennaro A. R. 等, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (2000) Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia; 以及 Rowe R. C., *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (2005) Pharmaceutical Press, Chicago。制剂还可以包括一种或多种缓冲剂、稳定剂、表面活性剂、润湿剂、润滑剂、乳化剂、悬浮剂、防腐剂、抗氧化剂、不透明剂、助流剂、加工助剂、着色剂、甜味剂、芳香剂、调味剂、稀释剂和其他已知添加剂以提供药物 (即, 本发明的化合物或其药物组合物) 的雅致外观或有助于药物产品 (即, 药品) 的制备。

[0291] 本发明的化合物可以给药的剂量可以在宽范围内变化并且将, 当然, 在每个具体的情况下适合于个体的需要。通常, 在口服给药的情况下, 每人约 0.1 至 1000mg 的通式 (I) 的化合物的每日剂量将是合适的, 虽然当需要时也可以超过以上上限。

[0292] 合适的口服剂型的实例是包含以下各项的片剂: 约 100mg 至 500mg 的本发明的化合物, 配合有约 90 至 30mg 无水乳糖, 约 5 至 40mg 交联羧甲基纤维素钠, 约 5 至 30mg 聚乙烯吡咯烷酮 (PVP) K30, 以及约 1 至 10mg 硬脂酸镁。将粉末化的成分首先混合在一起并且之后与 PVP 的溶液混合。可以将所得到的组合物干燥, 造粒, 与硬脂酸镁混合并且使用传统的设备压缩为片剂形式。

[0293] 气雾剂制剂的实例可以通过将本发明的化合物, 例如 10 至 100mg, 溶解在合适的缓冲溶液中, 例如磷酸盐缓冲溶液中, 如果需要, 加入渗透剂, 例如盐如氯化钠, 从而制备。可以将溶液, 例如, 使用 0.2 μm 过滤器过滤, 以移除杂质和污染物。

[0294] 如上所述, 本发明的新化合物和它们的药用盐和酯拥有有价值的药理学性质并且

被发现为是 GABAA α 5 受体的配体。本发明的化合物因此可以用于,单独地或与其他药物组合地,治疗或预防通过用于含有 α 5 亚单位的 GABA A 受体的配体调节的疾病。这些疾病包括,但是不限于急性和 / 或慢性神经障碍,认知性障碍,阿尔茨海默病,记忆缺失,精神分裂症,与精神分裂症相关的积极的、消极的和 / 或认知性症状,双相性精神障碍,孤独症,唐氏综合征, I 型神经纤维瘤病,睡眠障碍,昼夜节律紊乱,肌萎缩性侧索硬化 (ALS),由艾滋病引起的痴呆,精神病症,物质诱导的精神病症,焦虑症,泛化性焦虑症,惊恐性障碍,妄想性障碍,强迫症,急性应激障碍,药瘾症,运动障碍,帕金森病,多动腿综合征,认知缺陷症,多梗塞性痴呆,情绪症,抑郁症,神经精神病症,精神病,注意力缺乏 / 多动症,神经病疼痛,卒中,注意性障碍和需要认知增强。

[0295] 本发明因此还涉及包含如上定义的化合物和药用载体和 / 或辅剂的药物组合物。

[0296] 本发明同样包括如上所述的化合物,所述化合物用作治疗活性物质。

[0297] 本发明同样包括如上所述的化合物,所述化合物用作治疗活性物质,所述治疗活性物质用于治疗或预防与 GABAA α 5 受体相关的疾病。

[0298] 本发明同样包括如上所述的化合物,所述化合物用作治疗活性物质,所述治疗活性物质用于治疗或预防急性和 / 或慢性神经障碍,认知性障碍,阿尔茨海默病,记忆缺失,精神分裂症,与精神分裂症相关的积极的、消极的和 / 或认知性症状,双相性精神障碍,孤独症,唐氏综合征, I 型神经纤维瘤病,睡眠障碍,昼夜节律紊乱,肌萎缩性侧索硬化 (ALS),由艾滋病引起的痴呆,精神病症,物质诱导的精神病症,焦虑症,泛化性焦虑症,惊恐性障碍,妄想性障碍,强迫症,急性应激障碍,药瘾症,运动障碍,帕金森病,多动腿综合征,认知缺陷症,多梗塞性痴呆,情绪症,抑郁症,神经精神病症,精神病,注意力缺乏 / 多动症,神经病疼痛,卒中和注意性障碍,或用作认知性增强剂。

[0299] 本发明同样包括如上所述的化合物,所述化合物用于治疗或预防急性和 / 或慢性神经障碍,认知性障碍,阿尔茨海默病,记忆缺失,精神分裂症,与精神分裂症相关的积极的、消极的和 / 或认知性症状,双相性精神障碍,孤独症,唐氏综合征, I 型神经纤维瘤病,睡眠障碍,昼夜节律紊乱,肌萎缩性侧索硬化 (ALS),由艾滋病引起的痴呆,精神病症,物质诱导的精神病症,焦虑症,泛化性焦虑症,惊恐性障碍,妄想性障碍,强迫症,急性应激障碍,药瘾症,运动障碍,帕金森病,多动腿综合征,认知缺陷症,多梗塞性痴呆,情绪症,抑郁症,神经精神病症,精神病,注意力缺乏 / 多动症,神经病疼痛,卒中和注意性障碍,或用作认知性增强剂。

[0300] 在另一个实施方案中,本发明涉及用于治疗或预防与 GABAA α 5 受体相关的疾病的方法。

[0301] 在另一个实施方案中,本发明涉及用于治疗或预防急性和 / 或慢性神经障碍,认知性障碍,阿尔茨海默病,记忆缺失,精神分裂症,与精神分裂症相关的积极的、消极的和 / 或认知性症状,双相性精神障碍,孤独症,唐氏综合征, I 型神经纤维瘤病,睡眠障碍,昼夜节律紊乱,肌萎缩性侧索硬化 (ALS),由艾滋病引起的痴呆,精神病症,物质诱导的精神病症,焦虑症,泛化性焦虑症,惊恐性障碍,妄想性障碍,强迫症,急性应激障碍,药瘾症,运动障碍,帕金森病,多动腿综合征,认知缺陷症,多梗塞性痴呆,情绪症,抑郁症,神经精神病症,精神病,注意力缺乏 / 多动症,神经病疼痛,卒中和注意性障碍,或用于认知增强的方法,所述方法包括将如上定义的化合物给药至人或动物。

[0302] 本发明还包括如上定义的化合物用于与 GABA A α 5 受体相关的疾病的治疗或预防的用途。

[0303] 本发明还包括如上定义的化合物用于治疗或预防急性和 / 或慢性神经障碍, 认知性障碍, 阿尔茨海默病, 记忆缺失, 精神分裂症, 与精神分裂症相关的积极的、消极的和 / 或认知性症状, 双相性精神障碍, 孤独症, 唐氏综合征, I 型神经纤维瘤病, 睡眠障碍, 昼夜节律紊乱, 肌萎缩性侧索硬化 (ALS), 由艾滋病引起的痴呆, 精神病症, 物质诱导的精神病症, 焦虑症, 泛化性焦虑症, 惊恐性障碍, 妄想性障碍, 强迫症, 急性应激障碍, 药瘾症, 运动障碍, 帕金森病, 多动腿综合征, 认知缺陷症, 多梗塞性痴呆, 情绪症, 抑郁症, 神经精神病症, 精神病, 注意力缺乏 / 多动症, 神经病疼痛, 卒中和注意性障碍, 或用于认知增强的用途。

[0304] 本发明还涉及如上所述的化合物用于药物的制备的用途, 所述药物用于与 GABA A α 5 受体相关的疾病的治疗或预防, 尤其是用于治疗或预防急性和 / 或慢性神经障碍, 认知性障碍, 阿尔茨海默病, 记忆缺失, 精神分裂症, 与精神分裂症相关的积极的、消极的和 / 或认知性症状, 双相性精神障碍, 孤独症, 唐氏综合征, I 型神经纤维瘤病, 睡眠障碍, 昼夜节律紊乱, 肌萎缩性侧索硬化 (ALS), 由艾滋病引起的痴呆, 精神病症, 物质诱导的精神病症, 焦虑症, 泛化性焦虑症, 惊恐性障碍, 妄想性障碍, 强迫症, 急性应激障碍, 药瘾症, 运动障碍, 帕金森病, 多动腿综合征, 认知缺陷症, 多梗塞性痴呆, 情绪症, 抑郁症, 神经精神病症, 精神病, 注意力缺乏 / 多动症, 神经病疼痛, 卒中和注意性障碍, 或用于制备认知性增强剂。这种药物包含如上所述的化合物。

[0305] 更特别地, 本发明涉及如上所述的化合物用于治疗、预防和 / 或延迟由导致皮质和海马状突起中过量 GABAergic 抑制的神经发育缺陷引起的 CNS 状况的发展的用途, 其中 CNS 状况选自在唐氏综合征中, 在孤独症中, 在 I 型神经纤维瘤病中, 或在卒中之后的认知性障碍。

[0306] 认知性障碍, 阿尔茨海默病, 精神分裂症, 与精神分裂症相关的积极的、消极的和 / 或认知性症状, 唐氏综合征, 以及 I 型神经纤维瘤病的治疗或预防是本发明的特别的实施方案。

[0307] 本发明的特别的实施方案包括阿尔茨海默病的治疗或预防。

[0308] 本发明的特别的实施方案包括唐氏综合征的治疗或预防。

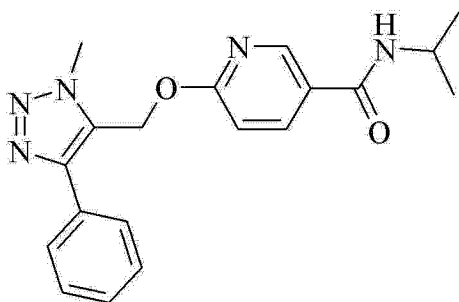
[0309] 本发明的特别的实施方案包括 I 型神经纤维瘤病的治疗或预防。

[0310] 通过参考以下实施例将更完整地理解本发明。然而, 它们不应当被解释为限制本发明的范围。

[0311] 实施例 1

[0312] N-异丙基-6-(3-甲基-5-苯基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基)-烟酰胺

[0313]



[0314] a) 4- 苯基 -1- 三甲基硅烷基甲基 -1H-[1,2,3] 三唑

[0315] 向碘化铜 (I) (19mg, 0.1mmol) 在 DMF (10mL) 中的悬浮液在室温加入 DIPEA (171 μ L, 1.00mmol) 和苯基乙炔 (110 μ L, 1.00mmol) 并且之后加入三甲基 (三偶氮甲基) 硅烷 (646mg, 5.00mmol)。将所得到的反应混合物在室温搅拌 18h。将混合物倒至水：盐水 (1 : 1) 中并且之后用乙酸乙酯萃取。之后将合并的有机萃取物用盐水洗涤, 在硫酸钠上干燥, 过滤并蒸发。通过色谱 (二氧化硅, 庚烷中 0 至 50% 乙酸乙酯) 提纯, 给出标题化合物 (179mg, 77%), 为黄色固体。MS :m/e = 231.0[M]⁺。

[0316] b) 1- 甲基 -4- 苯基 -1H-[1,2,3] 三唑

[0317] 方法 A : 将苯基乙炔 (549 μ L, 5.00mmol)、叠氮化钠 (325mg, 5.00mmol), 碘甲烷 (311 μ L, 5.00mmol)、碘化铜 (I) (190mg, 1.00mmol) 和抗坏血酸 (176mg, 1.00mmol) 在水 (12.5mL) 中的混合物在室温超声 6h。之后将混合物用乙酸乙酯 (25mL) 萃取并且将固体滤出。将滤液的水层用乙酸乙酯萃取并且将合并的有机萃取物用盐水洗涤, 在硫酸钠上干燥, 过滤并蒸发。通过色谱 (二氧化硅, 庚烷中 50 至 100% 乙酸乙酯) 提纯, 给出标题化合物 (118mg, 15%), 为白色固体。MS :m/e = 160.1[M+H]⁺。

[0318] 方法 B : 向 4- 苯基 -1- 三甲基硅烷基甲基 -1H-[1,2,3] 三唑 (153mg, 0.66mmol) 在 THF (11mL) 中的溶液加入水 (23 μ L, 1.32mmol) 并且之后在 0°C 滴加氟化四丁铵 (THF 中的 1M 溶液, 394 μ L, 0.79mmol)。将反应混合物在 0°C 搅拌 1h。将所得到的混合物倒至水中并且之后将 THF 蒸发。之后将水层用乙酸乙酯萃取并将合并的有机萃取物用盐水洗涤, 在硫酸钠上干燥, 过滤并蒸发。通过色谱 (二氧化硅, 庚烷中 0 至 100% 乙酸乙酯) 提纯, 给出标题化合物 (98mg, 93%), 为浅棕色固体。MS :m/e = 160.1[M+H]⁺。

[0319] c) 3- 甲基 -5- 苯基 -3H-[1,2,3] 三唑 -4- 甲醛

[0320] 向 1- 甲基 -4- 苯基 -1H-[1,2,3] 三唑 (165mg, 1.04mmol) 在 THF (5.2mL) 中的溶液在 -75°C 在氩下逐滴加入 n-BuLi (己烷中的 1.6M 溶液, 777 μ L, 1.24mmol)。将所得到的橙色溶液在 -75°C 搅拌 40 分钟, 之后在 -75°C 滴加 DMF (104 μ L, 1.35mmol), 并且使反应混合物在 1h 内升温至室温。之后将混合物倒入至饱和氯化铵溶液中, 并用乙酸乙酯萃取, 并将合并的有机萃取物用盐水洗涤, 在硫酸钠上干燥, 过滤并蒸发。通过色谱 (二氧化硅, 庚烷中 0 至 50% 乙酸乙酯) 提纯, 给出标题化合物 (131mg, 68%), 为白色固体。MS :m/e = 187.0[M]⁺。

[0321] d) (3- 甲基 -5- 苯基 -3H-[1,2,3] 三唑 -4- 基) - 甲醇

[0322] 方法 A : 向 3- 甲基 -5- 苯基 -3H-[1,2,3] 三唑 -4- 甲醛 (102mg, 0.545mmol) 在 MeOH (10mL) 中的溶液在氩下在室温加入硼氢化钠 (41mg, 1.09mmol), 并且使反应混合物在 1h 内升温至室温。之后将混合物倒入至饱和氯化铵溶液中, 并用乙酸乙酯萃取, 并将合并的有机萃取物用盐水洗涤, 在硫酸钠上干燥, 过滤并蒸发。通过色谱 (二氧化硅, 庚烷中 0 至 100% 乙酸乙酯) 提纯, 给出标题化合物 (85mg, 82%), 为白色固体。MS :m/e = 190.3[M+H]⁺。

[0323] e) 6-(3- 甲基 -5- 苯基 -3H-[1,2,3] 三唑 -4- 基甲氧基) - 烟酸甲酯

[0324] 将 (3- 甲基 -5- 苯基 -3H-[1,2,3] 三唑 -4- 基) - 甲醇 (189mg, 1.0mmol) 在 THF (3mL) 中的溶液在 0°C 滴加至 NaH (55%, 在油中, 48mg, 1.1mmol) 在 THF (1.5mL) 中的悬浮液, 并且之后将反应混合物在室温搅拌 30 分钟。之后在 0°C 滴加 6- 氯烟酸甲酯 (189mg, 1.1mmol) 在 THF (3mL) 中的溶液, 并且将反应混合物在室温搅拌 20h。之后将混合物倒入

至水中,用乙酸乙酯萃取并且将合并的有机萃取物用盐水洗涤,在硫酸钠上干燥,过滤并蒸发。通过色谱(二氧化硅,庚烷中 0 至 100% 乙酸乙酯)提纯,给出标题化合物(203mg, 63%),为灰白色固体。MS :m/e = 325. 2[M+H]⁺。

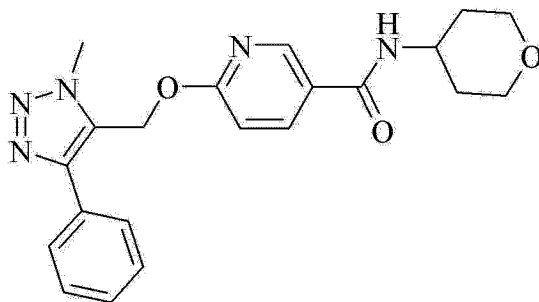
[0325] f) N-异丙基-6-(3-甲基-5-苯基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基)-烟酰胺

[0326] 向异丙胺(95 μL, 1.11mmol)在二噁烷(5.5mL)中的溶液滴加三甲基铝(庚烷中的 2M 溶液, 600 μL, 1.11mmol)。将所得到的溶液在室温搅拌 1h,之后加入 6-(3-甲基-5-苯基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基)-烟酸甲酯(90mg, 0.28mmol)在二噁烷(2.8mL)中的溶液并且将反应混合物在 90℃ 搅拌 5h。在冷却至室温之后,将混合物倒入至酒石酸 Na-K 溶液中,用乙酸乙酯萃取并将合并的有机萃取物用盐水洗涤,在硫酸钠上干燥,过滤并蒸发,以给出标题化合物(83mg, 85%),为白色固体。MS :m/e = 352. 3[M+H]⁺。

[0327] 实施例 2

[0328] 6-(3-甲基-5-苯基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基)-N-(四氢-吡喃-4-基)-烟酰胺

[0329]



[0330] a) 6-(3-甲基-5-苯基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基)-烟酸

[0331] 将氢氧化锂单水合物(40mg, 0.96mmol)在水(1.2mL)中的溶液滴加至 6-(3-甲基-5-苯基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基)-烟酸甲酯(156mg, 0.96mmol)在 THF(1.2mL)和 MeOH(0.3mL)中的悬浮液。之后将反应混合物在室温搅拌 2h。之后将反应混合物蒸发并将残留物溶解在水中,用 HCl(1N)酸化,并且将所得到的沉淀滤出,以给出标题产物(129mg, 86%),为白色固体。MS :m/e = 309. 4[M-H]⁻。

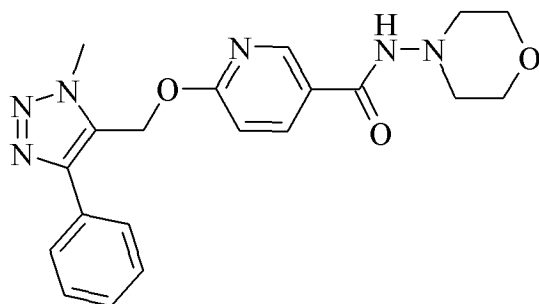
[0332] b) 6-(3-甲基-5-苯基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基)-N-(四氢-吡喃-4-基)-烟酰胺

[0333] 向 6-(3-甲基-5-苯基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基)-烟酸(155mg, 0.50mmol)和 TBTU(177mg, 0.55mmol)在 DMF(2.5mL)中的溶液加入 DIPEA(428 μL, 2.50mmol)。之后加入 4-氨基四氢吡喃(56mg, 0.55mmol),并且将混合物在室温在 Ar 下搅拌 1h。之后将混合物蒸发并通过色谱(二氧化硅,庚烷中的 0 至 100% 乙酸乙酯,之后二氯甲烷中的 5% 甲醇)提纯,给出标题化合物(43mg, 22%),在从乙酸乙酯/庚烷重结晶之后为白色固体。MS :m/e = 394. 1[M+H]⁺。

[0334] 实施例 3

[0335] 6-(3-甲基-5-苯基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基)-N-吗啉-4-基-烟酰胺

[0336]

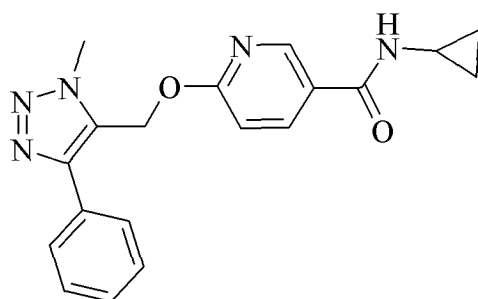


[0337] 如对于实施例 2b 所描述的,使用 N-氨基吗啉代替 4-氨基四氢吡喃,将 6-(3-甲基-5-苯基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基)-烟酸 (155mg, 0.5mmol) 转化为标题化合物 (165mg, 84%), 其作为白色固体获得。MS :m/e = 395. 2[M+H]⁺。

[0338] 实施例 4

[0339] N-环丙基-6-(3-甲基-5-苯基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基)-烟酰胺

[0340]

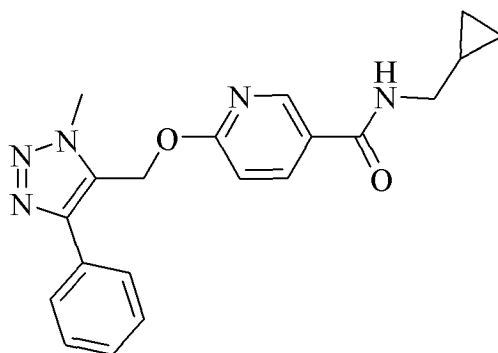


[0341] 如对于实施例 2b 所描述的,使用环丙胺代替 4-氨基四氢吡喃,将 6-(3-甲基-5-苯基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基)-烟酸 (155mg, 0.5mmol) 转化为标题化合物 (167mg, 96%), 其作为白色固体获得。MS :m/e = 350. 3[M+H]⁺。

[0342] 实施例 5

[0343] N-环丙基甲基-6-(3-甲基-5-苯基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基)-烟酰胺

[0344]

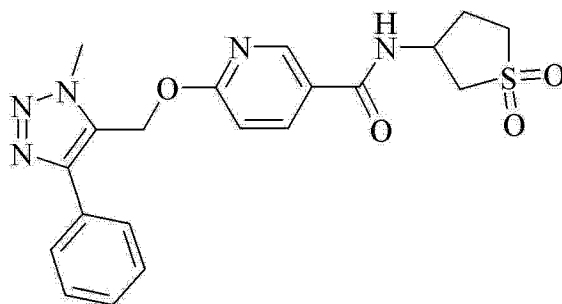


[0345] 如对于实施例 2b 所描述的,使用氨基甲基环丙烷代替 4-氨基四氢吡喃,将 6-(3-甲基-5-苯基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基)-烟酸 (155mg, 0.5mmol) 转化为标题化合物 (143mg, 79%), 其作为白色固体获得。MS :m/e = 364. 2[M+H]⁺。

[0346] 实施例 6

[0347] N-(1,1-二氧化-四氢-1,6-噻吩-3-基)-6-(3-甲基-5-苯基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基)-烟酰胺

[0348]

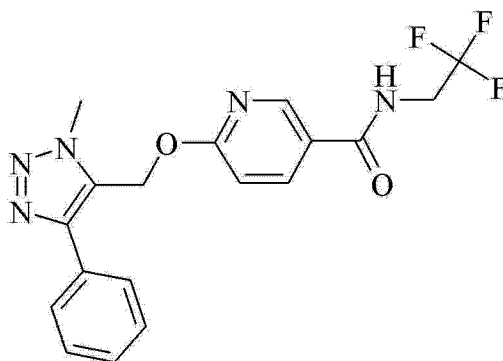


[0349] 如对于实施例 2b 所描述的,使用 1,1-二氧化四氢噻吩-3-胺代替 4-氨基四氢吡喃,将 6-(3-甲基-5-苯基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基)-烟酸 (155mg, 0.5mmol) 转化为标题化合物 (176mg, 82%), 其作为白色固体获得。MS :m/e = 428.2[M+H]⁺。

[0350] 实施例 7

[0351] 6-(3-甲基-5-苯基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基)-N-(2,2,2-三氟-乙基)-烟酰胺

[0352]

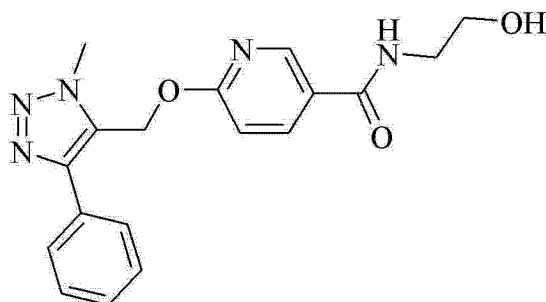


[0353] 如对于实施例 2b 所描述的,使用 2,2,2-三氟乙胺代替 4-氨基四氢吡喃,将 6-(3-甲基-5-苯基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基)-烟酸 (155mg, 0.5mmol) 转化为标题化合物 (127mg, 58%), 其在从乙酸乙酯进一步重结晶之后作为白色固体获得。MS :m/e = 392.1[M+H]⁺。

[0354] 实施例 8

[0355] N-(2-羟基-乙基)-6-(3-甲基-5-苯基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基)-烟酰胺

[0356]



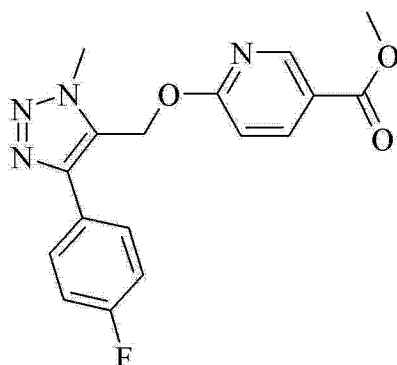
[0357] 如对于实施例 2b 所描述的,使用氨基乙醇代替 4-氨基四氢吡喃,将 6-(3-甲基-5-苯基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基)-烟酸 (155mg, 0.5mmol) 转化为标题化合物 (103mg, 58%), 其在从乙酸乙酯进一步重结晶之后作为白色固体获得。MS :m/e =

354.2[M+H]⁺。

[0358] 实施例 9

[0359] 6-[5-(4-氟-苯基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-烟酸甲酯

[0360]



[0361] a) (4-氟-苯基)-丙炔酸乙酯

[0362] 与 Synthesis Communications(1989)3:217-218 类似地制备。向氧化三苯膦 (3.77g, 14mmol) 在 1,2-二氯乙烷 (42mL) 中的溶液在 0℃ 逐滴加入三氟甲烷磺酸酐 (2.25mL, 14mmol), 并且将灰色悬浮物在 0℃ 搅拌 15 分钟。之后加入 3-(4-氟-苯基)-3-氧代-丙酸乙酯 (2.85g, 14mmol) 在 1,2-二氯乙烷 (14mL) 中的溶液, 之后在 0℃ 逐滴加入三乙胺 (3.78mL, 28mmol)。将棕色溶液回流 2.5h。在冷却之后, 将混合物倒至冰水上, 并将有机层分离并用盐水洗涤, 在硫酸钠上干燥, 过滤并蒸发。通过色谱 (二氧化硅, 庚烷中 0 至 20% 乙酸乙酯) 提纯, 给出标题化合物 (1.53g, 59%), 为黄色固体。MS :m/e = 193.2[M+H]⁺。

[0363] b) 5-(4-氟-苯基)-3-三甲基硅烷基甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-甲酸乙酯

[0364] 向 (4-氟-苯基)-丙炔酸乙酯 (1.45g, 7.55mmol) 在苯 (25mL) 中的溶液加入叠氮基甲基-三甲基-硅烷 (1.17g, 9.05mmol), 并且将反应混合物在氮下回流 72h。加入后继批次的叠氮基甲基-三甲基-硅烷 (0.29g, 2.26mmol) 并且继续回流 5h。之后将混合物蒸发并通过色谱 (二氧化硅, 庚烷中 0 至 50% 乙酸乙酯) 提纯, 给出标题化合物 (1.0g, 41%), 为黄色油。MS :m/e = 322.2[M+H]⁺。

[0365] c) [5-(4-氟-苯基)-3-三甲基硅烷基甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基]-甲醇

[0366] 向 5-(4-氟-苯基)-3-三甲基硅烷基甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-甲酸乙酯 (880mg, 2.74mmol) 在无水 THF (8.2mL) 中的溶液在 0℃ 逐份加入氢化锂铝 (119mg, 3.15mmol), 并且将反应混合物在 0℃ 搅拌 1h。之后加入水 (119μL) 和 NaOH (15%, 119μL), 之后加入水 (357μL)。之后将沉淀滤出并将滤液蒸发。通过色谱 (二氧化硅, 庚烷中 0 至 100% 乙酸乙酯) 提纯, 给出标题化合物 (649mg, 85%), 为白色固体。MS :m/e = 280.1[M+H]⁺。

[0367] d) [5-(4-氟-苯基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基]-甲醇

[0368] 向 [5-(4-氟-苯基)-3-三甲基硅烷基甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基]-甲醇 (616mg, 2.20mmol) 在 THF (37mL) 中的溶液加入水 (79μL, 4.41mmol), 并且之后在 0℃ 滴加氟化四丁铵 (THF 中的 1M 溶液, 2.65mL, 2.65mmol)。将反应混合物在 0℃ 搅拌 15 分钟。将所得到的混合物倒至水中, 并且之后将 THF 蒸发。之后将水层用乙酸乙酯萃取, 并将合并的有机萃取物用盐水洗涤, 在硫酸钠上干燥, 过滤并蒸发。通过色谱 (二氧化硅, 庚烷

中 0 至 100% 乙酸乙酯) 提纯, 给出标题化合物 (410mg, 90%), 为灰白色固体。MS :m/e = 208.0 [M+H]⁺。

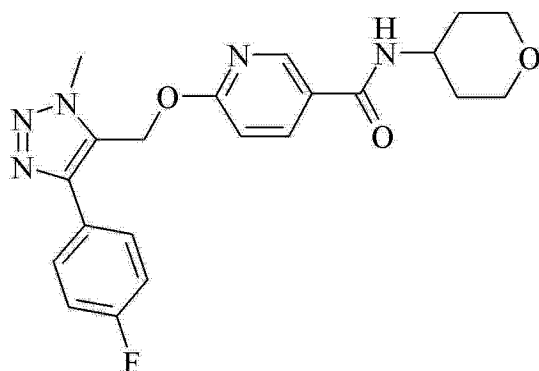
[0369] e) 6-[5-(4-氟-苯基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-烟酸甲酯

[0370] 将 [5-(4-氟-苯基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基]-甲醇 (380mg, 2.02mmol) 在 THF (5.5mL) 中的溶液在 0℃ 滴加至 NaH (55%, 在油中, 88mg, 2.02mmol) 在 THF (2.7mL) 中的悬浮液, 并且之后将反应混合物在室温搅拌 30 分钟。之后在 0℃ 滴加 6-氯烟酸甲酯 (346mg, 2.02mmol) 在 THF (5.5mL) 中的溶液, 并且将反应混合物在室温搅拌 16h。之后将混合物倒入至水中, 用乙酸乙酯萃取, 并将合并的有机萃取物用盐水洗涤, 在硫酸钠上干燥, 过滤并蒸发。通过色谱 (二氧化硅, 庚烷中 0 至 100% 乙酸乙酯) 提纯, 给出标题化合物 (449mg, 72%), 为白色固体。MS :m/e = 343.1 [M+H]⁺。

[0371] 实施例 10

[0372] 6-[5-(4-氟-苯基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-N-(四氢-吡喃-4-基)-烟酰胺

[0373]



[0374] a) 6-[5-(4-氟-苯基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-烟酸

[0375] 将氢氧化锂单水合物 (101mg, 2.41mmol) 在水 (3mL) 中的溶液滴加至 6-[5-(4-氟-苯基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-烟酸甲酯 (413mg, 1.21mmol) 在 THF (3mL) 和 MeOH (0.6mL) 中的悬浮液。之后将反应混合物在室温搅拌 1h。之后将反应混合物蒸发并将残留物溶解在水中, 用 HCl (1N) 酸化, 并且将所得到的沉淀滤出, 以给出标题产物 (380mg, 96%), 为白色固体。MS :m/e = 327.3 [M-H]⁻。

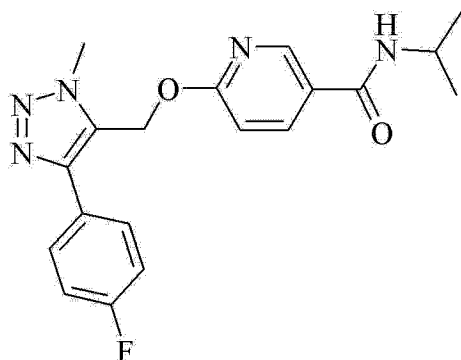
[0376] b) 6-[5-(4-氟-苯基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-N-异丙基-烟酰胺

[0377] 向 6-[5-(4-氟-苯基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-烟酸 (94mg, 0.29mmol) 和 TBTU (101mg, 0.32mmol) 在 DMF (1.5mL) 中的溶液加入 DIPEA (245 μL, 1.43mmol)。之后加入 4-氨基四氢吡喃 (56mg, 0.55mmol) 并且将混合物在室温在 Ar 下搅拌 1h。之后将混合物蒸发并通过色谱 (二氧化硅, 庚烷中 50 至 100% 乙酸乙酯) 提纯, 给出标题化合物 (82mg, 70%), 在从甲醇/水重结晶之后为白色固体。MS :m/e = 412.2 [M+H]⁺。

[0378] 实施例 11

[0379] 6-[5-(4-氟-苯基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-N-异丙基-烟酰胺

[0380]

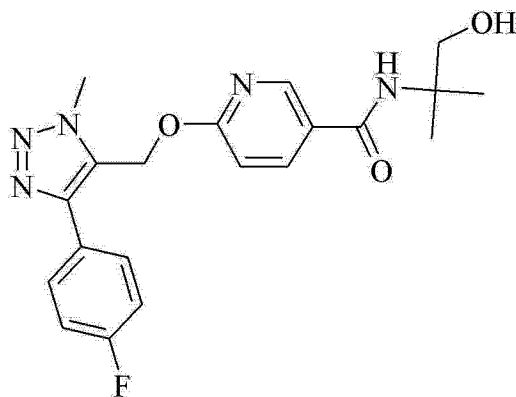


[0381] 如对于实施例 10b 所描述的,使用异丙胺代替 4-氨基四氢吡喃,将 6-[5-(4-氟-苯基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-烟酸 (94mg, 0.29mmol) 转化为标题化合物 (69mg, 65%), 其作为白色固体获得。MS :m/e = 370.2[M+H]⁺。

[0382] 实施例 12

[0383] 6-[5-(4-氟-苯基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-N-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)-烟酰胺

[0384]

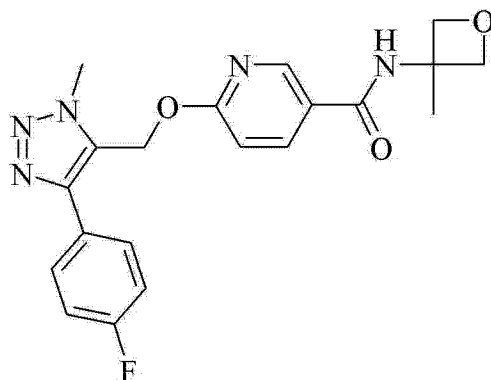


[0385] 如对于实施例 10b 所描述的,使用 2-氨基-2-甲基-1-丙醇代替 4-氨基四氢吡喃,将 6-[5-(4-氟-苯基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-烟酸 (94mg, 0.29mmol) 转化为标题化合物 (65mg, 57%), 其作为白色固体获得。MS :m/e = 400.3[M+H]⁺。

[0386] 实施例 13

[0387] 6-[5-(4-氟-苯基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-N-(3-甲基-氧杂环丁烷-3-基)-烟酰胺

[0388]



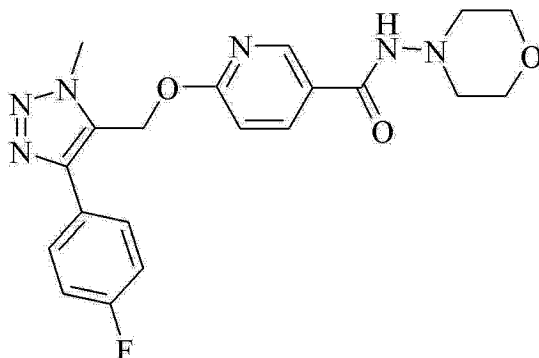
[0389] 如对于实施例 10b 所描述的,使用 3-甲基-氧杂环丁烷胺代替 4-氨基四氢吡喃,

将 6-[5-(4-氟-苯基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-烟酸 (68mg, 0.21mmol) 转化为标题化合物 (21mg, 26%), 其作为白色固体获得。MS :m/e = 398.2[M+H]⁺。

[0390] 实施例 14

[0391] 6-[5-(4-氟-苯基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-N-吗啉-4-基-烟酰胺

[0392]

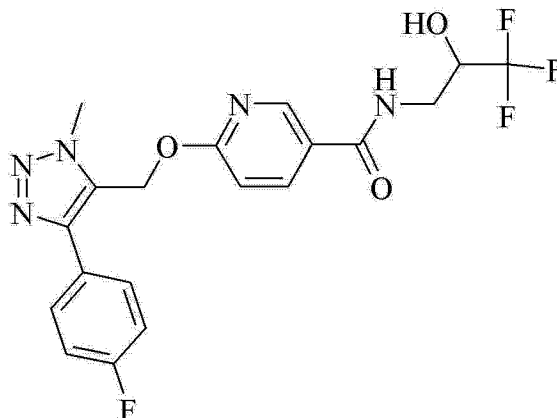


[0393] 如对于实施例 10b 所描述的, 使用 N-氨基吗啉代替 4-氨基四氢吡喃, 将 6-[5-(4-氟-苯基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-烟酸 (68mg, 0.21mmol) 转化为标题化合物 (65mg, 76%), 其作为白色固体获得。MS :m/e = 413.2[M+H]⁺。

[0394] 实施例 15

[0395] 6-[5-(4-氟-苯基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-N-(3,3,3-三氟-2-羟基-丙基)-烟酰胺

[0396]

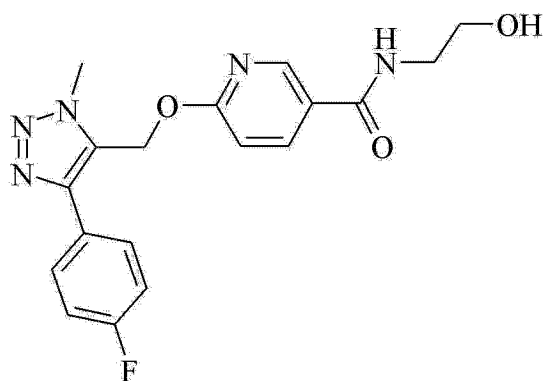


[0397] 如对于实施例 10b 所描述的, 使用 3-氨基-1,1,1-三氟-2-丙醇代替 4-氨基四氢吡喃, 将 6-[5-(4-氟-苯基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-烟酸 (68mg, 0.21mmol) 转化为标题化合物 (69mg, 76%), 其作为白色固体获得。MS :m/e = 440.3[M+H]⁺。

[0398] 实施例 16

[0399] 6-[5-(4-氟-苯基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-N-(2-羟基-乙基)-烟酰胺

[0400]

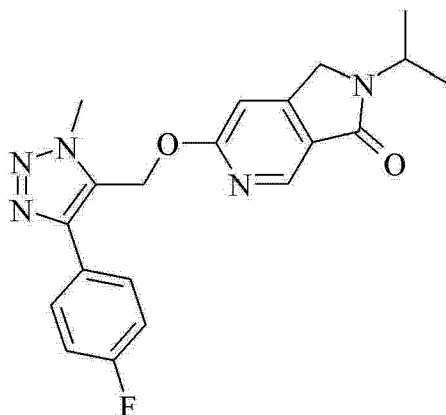


[0401] 如对于实施例 10b 所描述的,使用乙醇胺代替 4-氨基四氢吡喃,将 6-[5-(4-氟-苯基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-烟酸 (68mg, 0.21mmol) 转化为标题化合物 (55mg, 72%), 其作为灰白色固体获得。MS :m/e = 372.1 [M+H]⁺。

[0402] 实施例 17

[0403] 6-((4-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲氧基)-2-异丙基-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-3(2H)-酮

[0404]

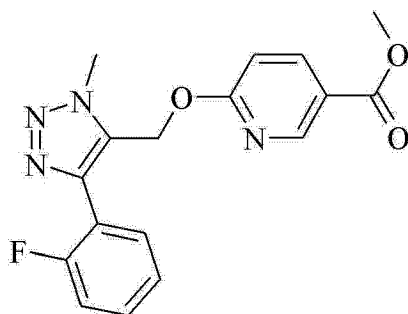


[0405] 向 [5-(4-氟-苯基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基]-甲醇 (251mg, 1.21mmol) 在 THF (30mL) 中的溶液在环境温度在氩氛下加入 6-羟基-2-异丙基-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-3(2H)-酮 (232mg, 1.21mmol) 和三苯膦 (413mg, 1.58mmol)。之后加入偶氮二甲酸二乙酯 (624 μL, 1.58mmol) 并且将反应混合物在室温搅拌 72h。浓缩并通过色谱 (二氧化硅, 庚烷中 20 至 50% 乙酸乙酯) 提纯, 给出标题化合物 (87mg, 19%), 为白色固体。MS :m/e = 382.2 [M+H]⁺。

[0406] 实施例 18

[0407] 6-((4-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲氧基)烟酸甲酯

[0408]



[0409] a) 4-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑

[0410] 如对于实施例 1a 的方法 A 所描述的,用 2-氟苯基乙炔代替苯基乙炔,给出标题化合物 (20.6g, 75%), 为灰白色固体。MS :m/e = 178.1 [M+H]⁺。

[0411] b) 4-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-甲醛

[0412] 向 4-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑 (1.44g, 8.1mmol) 在 THF (41mL) 中的溶液在 -75°C 在氩下逐滴加入 n-BuLi (己烷中的 1.6M 溶液, 6.10mL, 9.8mmol)。将所得到的橙色溶液在 -75°C 搅拌 1h, 之后在 -75°C 滴加 DMF (0.82mL, 10.6mmol), 并且使反应混合物在 1h 内升温至室温。之后将混合物倒入至饱和氯化铵溶液中, 并用乙酸乙酯萃取, 并将合并的有机萃取物用盐水洗涤, 在硫酸钠上干燥, 过滤并蒸发。通过色谱 (二氧化硅, 庚烷中 0 至 50% 乙酸乙酯) 提纯, 给出标题化合物 (1.45g, 87%), 为灰白色固体。MS :m/e = 206.0 [M]⁺。

[0413] c) (4-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基) 甲醇

[0414] 向 4-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-甲醛 (411mg, 2.0mmol) 在 MeOH (42mL) 中的溶液在氩下在室温加入硼氢化钠 (38mg, 1.00mmol), 并且使反应混合物在 0.5h 内升温至室温。之后将混合物倒入至饱和氯化铵溶液中, 并用乙酸乙酯萃取并将合并的有机萃取物用盐水洗涤, 在硫酸钠上干燥, 过滤并蒸发。通过色谱 (二氧化硅, 庚烷中 0 至 100% 乙酸乙酯) 提纯, 给出标题化合物 (360mg, 87%), 为白色固体。MS :m/e = 208.1 [M+H]⁺。

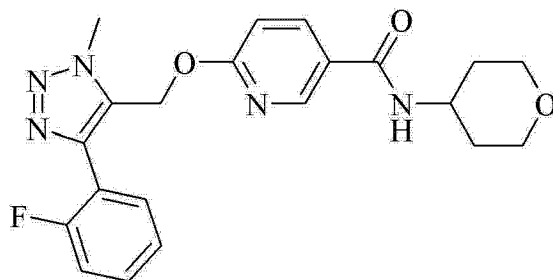
[0415] d) 6-((4-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基) 甲氧基) 烟酸甲酯

[0416] 将 (4-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基) 甲醇 (100mg, 0.48mmol) 在 THF (1.4mL) 中的溶液在 0°C 滴加至 NaH (60% 在油中, 21mg, 0.53mmol) 在 THF (0.7mL) 中的悬浮液, 并且之后将反应混合物在室温搅拌 30 分钟。之后在 0°C 滴加 6-氯烟酸甲酯 (91mg, 0.53mmol) 在 THF (1mL) 中的溶液, 并且将反应混合物在室温搅拌 16h。之后将混合物倒入至水中, 用乙酸乙酯萃取并将合并的有机萃取物用盐水洗涤, 在硫酸钠上干燥, 过滤并蒸发。通过色谱 (二氧化硅, 庚烷中 0 至 100% 乙酸乙酯) 提纯, 给出标题化合物 (110mg, 67%), 为无色胶。MS :m/e = 343.1 [M+H]⁺。

[0417] 实施例 19

[0418] 6-((4-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基) 甲氧基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基) 烟酰胺

[0419]



[0420] a) 6-((4-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基) 甲氧基) 烟酸

[0421] 将氢氧化锂单水合物 (23mg, 0.56mmol) 在水 (0.8mL) 中的溶液滴加至 6-((4-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基) 甲氧基) 烟酸甲酯 (95mg, 0.28mmol)

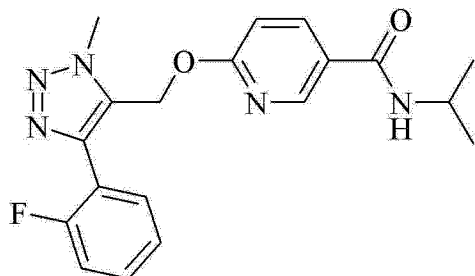
在 THF (0.8mL) 中的悬浮液。之后将反应混合物在室温搅拌 2h。之后将反应混合物蒸发并将残留物溶解在水中,用 HCl (1N) 酸化,并且将所得到的沉淀滤出,以给出标题产物 (68mg, 75%), 为白色固体。MS :m/e = 327.1 [M-H]⁻。

[0422] b) 6-((4-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲氧基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)烟酰胺

[0423] 向 6-((4-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲氧基)烟酸 (98mg, 0.3mmol) 和 TBTU (105mg, 0.33mmol) 在 DMF (1mL) 中的溶液加入 DIPEA (261 μL, 1.49mmol)。之后加入 4-氨基四氢吡喃 (34 μL, 0.33mmol) 并且将混合物在室温在 Ar 下搅拌 1h。之后将混合物蒸发并通过色谱 (二氧化硅, 庚烷中 50 至 100% 乙酸乙酯) 提纯, 给出标题化合物 (108mg, 88%), 在从乙酸乙酯 / 庚烷重结晶之后为白色固体。MS :m/e = 412.3 [M+H]⁺。

[0424] 实施例 20

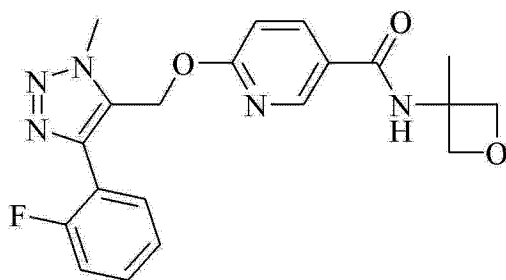
[0425] 6-((4-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲氧基)-N-异丙基烟酰胺
[0426]



[0427] 如对于实施例 19b 所描述的,使用异丙胺代替 4-氨基四氢吡喃,将 6-((4-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲氧基)烟酸 (98mg, 0.3mmol) 转化为标题化合物 (94mg, 85%), 其作为白色固体获得。MS :m/e = 370.1 [M+H]⁺。

[0428] 实施例 21

[0429] 6-((4-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲氧基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)烟酰胺
[0430]

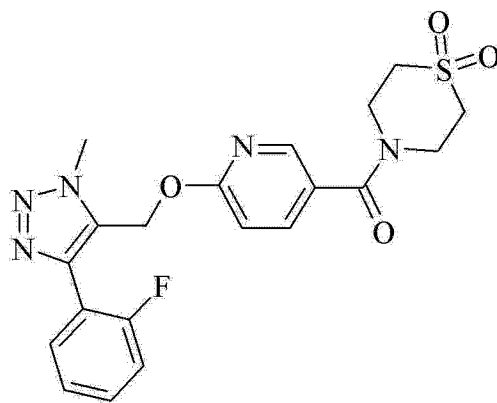


[0431] 如对于实施例 19b 所描述的,使用 3-甲基-3-氧杂环丁烷胺代替 4-氨基四氢吡喃,将 6-((4-(2-氟苯基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲氧基)烟酸 (98mg, 0.3mmol) 转化为标题化合物 (72mg, 61%), 其作为白色固体获得。MS :m/e = 398.2 [M+H]⁺。

[0432] 实施例 22

[0433] (1,1-二氧化代-1,6-硫代吗啉-4-基)-{6-[5-(2-氟-苯基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-吡啶-3-基}-甲酮

[0434]

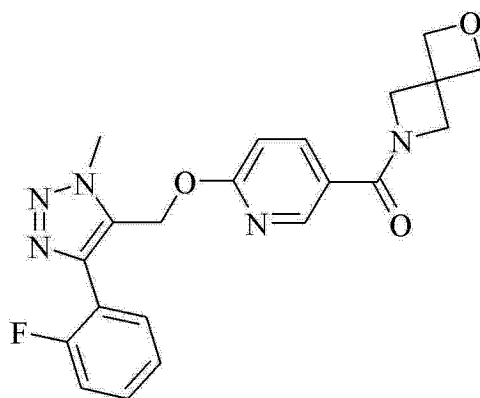


[0435] 如对于实施例 19b 所描述的,使用硫代吗啉 1,1- 二氧化物代替 4- 氨基四氢吡喃,将 6-((4-(2- 氟苯基)-1- 甲基-1H-1,2,3- 三唑-5- 基) 甲氧基) 烟酸 (98mg, 0.3mmol) 转化为标题化合物 (76mg, 57%), 其作为白色固体获得。MS :m/e = 446.3 [M+H]⁺。

[0436] 实施例 23

[0437] (6-((4-(2- 氟苯基)-1- 甲基-1H-1,2,3- 三唑-5- 基) 甲氧基) 吡啶-3- 基) (2- 氧杂-6- 氮杂螺 [3.3] 庚-6- 基) 甲酮

[0438]

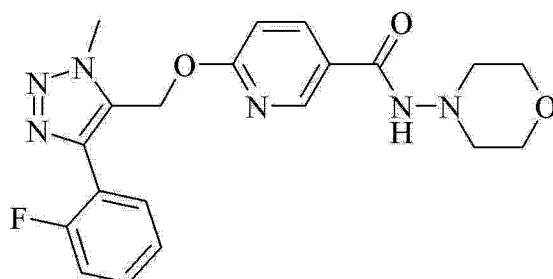


[0439] 如对于实施例 19b 所描述的,使用 2- 氧杂-6- 氮杂-螺 [3.3] 庚烷草酸盐代替 4- 氨基四氢吡喃,将 6-((4-(2- 氟苯基)-1- 甲基-1H-1,2,3- 三唑-5- 基) 甲氧基) 烟酸 (98mg, 0.3mmol) 转化为标题化合物 (77mg, 63%), 其作为白色泡沫获得。MS :m/e = 410.3 [M+H]⁺。

[0440] 实施例 24

[0441] 6-((4-(2- 氟苯基)-1- 甲基-1H-1,2,3- 三唑-5- 基) 甲氧基)-N- 吗啉代烟酰胺

[0442]



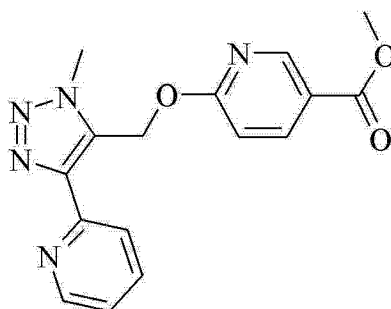
[0443] 如对于实施例 19b 所描述的,使用 4- 氨基吗啉代替 4- 氨基四氢吡喃,将 6-((4-(2- 氟苯基)-1- 甲基-1H-1,2,3- 三唑-5- 基) 甲氧基) 烟酸 (98mg, 0.3mmol) 转化

为标题化合物 (89mg, 72%), 其作为白色泡沫获得。MS :m/e = 413. 4[M+H]⁺。

[0444] 实施例 25

[0445] 6-(3- 甲基 -5- 吡啶 -2- 基 -3H-[1,2,3] 三唑 -4- 基甲氧基) - 烟酸甲酯

[0446]



[0447] a) 2- 乙炔基 - 吡啶

[0448] 将 2- 三甲基硅烷基乙炔基 - 吡啶 (3. 05g, 14mmol) 在 MeOH (8. 5mL) 中的溶液滴加至氢氧化钾溶液 (1N, 14mL), 并且将反应混合物在室温搅拌 1h, 并且之后用 HCl (3N, 8. 5mL) 酸化, 并将混合物浓缩。之后将残留物用水稀释, 并且用固体碳酸钠制成碱性, 用二乙醚萃取, 并将合并的有机萃取物用盐水洗涤, 在硫酸钠上干燥, 过滤并蒸发。通过色谱 (二氧化硅, 二乙基醚) 提纯, 给出标题化合物 (1. 3g, 75%), 为棕色液体。MS :m/e = 176. 0[M+H]⁺。

[0449] b) 吡啶 -2- 基 - 丙炔酸乙酯

[0450] 向 2- 乙炔基 - 吡啶 (309mg, 3mmol) 在 THF (6mL) 中的溶液在 -75℃ 滴加 BuLi (己烷中的 1. 6M 溶液, 1. 88mL, 3mmol), 并且将反应混合物在 -75℃ 搅拌 30 分钟, 之后在 -75℃ 滴加氯甲酸乙酯 (286 μ L, 3mmol), 并且将反应混合物在 -75℃ 搅拌 1h。之后将混合物倒入至冰水中, 并用乙酸乙酯萃取, 并且将合并的有机萃取物用盐水洗涤, 在硫酸钠上干燥, 过滤并蒸发。通过色谱 (二氧化硅, 庚烷中 0 至 50% 乙酸乙酯) 提纯, 给出标题化合物 (349mg, 66%), 为棕色固体。MS :m/e = 176. 2[M+H]⁺。

[0451] c) 5- 吡啶 -2- 基 -3- 三甲基硅烷基甲基 -3H-[1,2,3] 三唑 -4- 甲酸乙酯

[0452] 向吡啶 -2- 基 - 丙酸乙酯 (1. 25g, 7. 14mmol) 在苯 (22mL) 中的溶液加入叠氮基甲基 - 三甲基 - 硅烷 (1. 11g, 8. 56mmol), 并将反应混合物在氮下回流 72h。之后将混合物蒸发并通过色谱 [二氧化硅, 庚烷中 0 至 50% 乙酸乙酯, 之后 HPLC (Chiralpak AD, 庚烷中的乙醇)] 提纯, 给出标题化合物 (477mg, 23%), 为黄色油。MS :m/e = 305. 2[M+H]⁺。

[0453] d) (5- 吡啶 -2- 基 -3- 三甲基硅烷基甲基 -3H-[1,2,3] 三唑 -4- 基) - 甲醇

[0454] 向 5- 吡啶 -2- 基 -3- 三甲基硅烷基甲基 -3H-[1,2,3] 三唑 -4- 甲酸乙酯 (1. 67g, 5. 49mmol) 在无水 THF (17mL) 中的溶液在 0℃ 逐份加入氢化锂铝 (0. 24g, 6. 31mmol), 并反应混合物在 0℃ 搅拌 1h。之后加入水 (240 μ L) 和 NaOH (15%, 240 μ L), 接着加入水 (720 μ L)。之后将沉淀滤出并将滤液蒸发。通过色谱 (二氧化硅, 二氯甲烷中 0 至 10% 甲醇) 提纯, 给出标题化合物 (379mg, 26%), 为白色固体。MS :m/e = 263. 1[M+H]⁺。

[0455] e) (3- 甲基 -5- 吡啶 -2- 基 -3H-[1,2,3] 三唑 -4- 基) - 甲醇

[0456] 向 (5- 吡啶 -2- 基 -3- 三甲基硅烷基甲基 -3H-[1,2,3] 三唑 -4- 基) - 甲醇 (364mg, 1. 39mmol) 在 THF (23mL) 中的溶液加入水 (50 μ L, 2. 78mmol), 并且之后在 0℃ 滴加氟化四丁铵 (THF 中的 1M 溶液, 1. 66mL, 1. 66mmol)。将反应混合物在 0℃ 搅拌 15 分钟。将所得到的混合物倒至水中, 并且之后将 THF 蒸发。之后将水层用乙酸乙酯萃取并将合并的有机萃取

物用盐水洗涤,在硫酸钠上干燥,过滤并蒸发。通过色谱(二氧化硅,庚烷中 0 至 100% 乙酸乙酯)提纯,给出标题化合物(161mg, 61%),为灰白色固体。MS :m/e = 191.2[M+H]⁺。

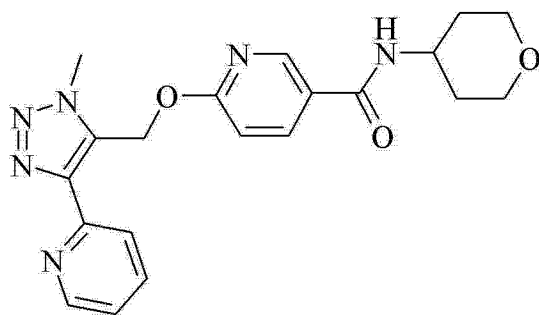
[0457] f) 6-(3-甲基-5-吡啶-2-基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基)-烟酸甲酯

[0458] 将(3-甲基-5-吡啶-2-基-3H-[1,2,3]三唑-4-基)-甲醇(158mg, 0.83mmol)在 THF(2.4mL)中的溶液在 0℃滴加 NaH(60%在油中, 40mg, 0.91mmol)在 THF(1.2mL)中的悬浮液,并且之后将反应混合物在室温搅拌 30 分钟。之后在 0℃滴加 6-氯烟酸甲酯(157mg, 0.91mmol)在 THF(2.4mL)中的溶液,并且将反应混合物在室温搅拌 18h。之后将混合物倒入至水中,用乙酸乙酯萃取并将合并的有机萃取物用盐水洗涤,在硫酸钠上干燥,过滤并蒸发。通过色谱(二氧化硅,庚烷中 0 至 100% 乙酸乙酯)提纯,给出标题化合物(209mg, 77%),为白色固体。MS :m/e = 326.1[M+H]⁺。

[0459] 实施例 26

[0460] 6-(3-甲基-5-吡啶-2-基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基)-N-(四氢-吡喃-4-基)-烟酰胺

[0461]



[0462] a) 6-(3-甲基-5-吡啶-2-基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基)-烟酸

[0463] 将氢氧化锂单水合物(51mg, 1.22mmol)在水(1.5mL)中的溶液滴加至 6-(3-甲基-5-吡啶-2-基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基)-烟酸甲酯(199mg, 0.61mmol)在 THF(1.5mL)和 MeOH(0.3mL)中的悬浮液。之后将反应混合物在室温搅拌 2h。之后将反应混合物蒸发并将残留物溶解在水中,用 HCl(1N)酸化,并且将所得到的沉淀滤出,以给出标题产物(162mg, 70%),为白色固体。MS :m/e = 310.3[M-H]⁻。

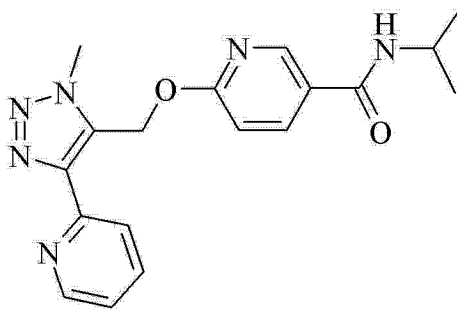
[0464] b) 6-(3-甲基-5-吡啶-2-基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基)-N-(四氢-吡喃-4-基)-烟酰胺

[0465] 向 6-(3-甲基-5-吡啶-2-基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基)-烟酸(76mg, 0.24mmol)和 TBTU(86mg, 0.27mmol)在 DMF(1.2mL)中的溶液加入 DIPEA(209 μL, 1.22mmol)。之后加入 4-氨基四氢吡喃(27mg, 0.27mmol)并且将混合物在室温在 Ar 下搅拌 1h。之后将混合物蒸发并通过色谱(二氧化硅,庚烷中 50 至 100% 乙酸乙酯)提纯,给出标题化合物(67mg, 70%),在从甲醇/水重结晶之后为白色固体。MS :m/e = 395.1[M+H]⁺。

[0466] 实施例 27

[0467] N-异丙基-6-(3-甲基-5-吡啶-2-基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基)-烟酰胺

[0468]

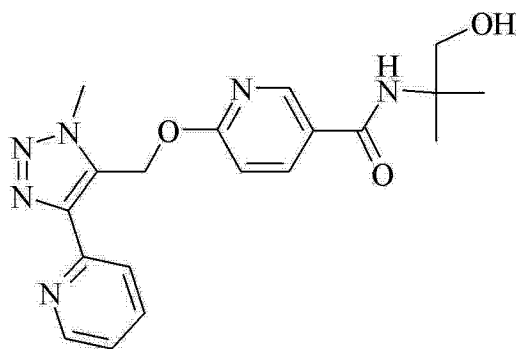


[0469] 如对于实施例 26b 所描述的,使用异丙胺代替 4-氨基四氢吡喃,将 6-(3-甲基-5-吡啶-2-基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基)-烟酸 (76mg, 0.24mmol) 转化为标题化合物 (61mg, 71%), 其作为白色固体获得。MS :m/e = 353. 2[M+H]⁺。

[0470] 实施例 28

[0471] N-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)-6-(3-甲基-5-吡啶-2-基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基)-烟酰胺

[0472]

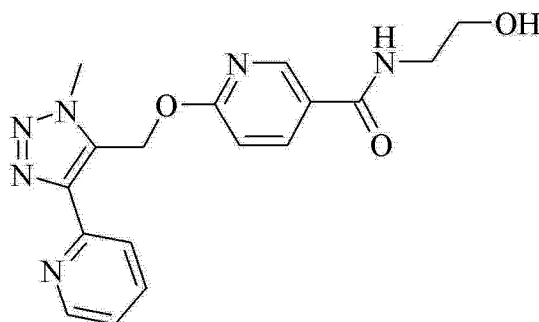


[0473] 如对于实施例 26b 所描述的,使用 2-氨基-2-甲基-1-丙醇代替 4-氨基四氢吡喃,将 6-(3-甲基-5-吡啶-2-基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基)-烟酸 (80mg, 0.26mmol) 转化为标题化合物 (78mg, 79%), 其作为白色固体获得。MS :m/e = 383. 2[M+H]⁺。

[0474] 实施例 29

[0475] N-(2-羟基-乙基)-6-(3-甲基-5-吡啶-2-基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基)-烟酰胺

[0476]

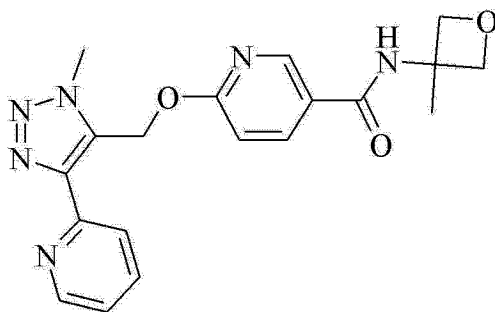


[0477] 如对于实施例 26b 所描述的,使用乙醇胺代替 4-氨基四氢吡喃,将 6-(3-甲基-5-吡啶-2-基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基)-烟酸 (80mg, 0.26mmol) 转化为标题化合物 (82mg, 90%), 其作为灰白色固体获得。MS :m/e = 355. 2[M+H]⁺。

[0478] 实施例 30

[0479] N-(3-甲基-氧杂环丁烷-3-基)-6-(3-甲基-5-吡啶-2-基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基)-烟酰胺

[0480]

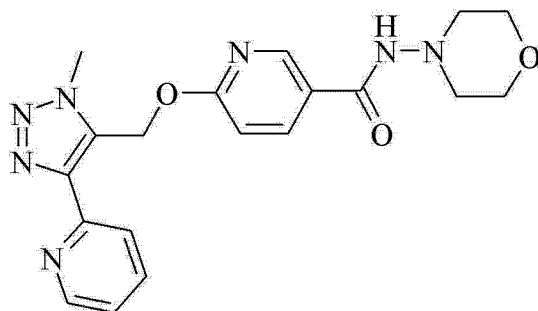


[0481] 如对于实施例 26b 所描述的,使用 3-甲基-3-氧杂环丁烷胺代替 4-氨基四氢吡喃,将 6-(3-甲基-5-吡啶-2-基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基)-烟酸 (80mg, 0.26mmol) 转化为标题化合物 (91mg, 93%), 其作为灰白色固体获得。MS :m/e = 381.2[M+H]⁺。

[0482] 实施例 31

[0483] 6-(3-甲基-5-吡啶-2-基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基)-N-吗啉-4-基-烟酰胺

[0484]



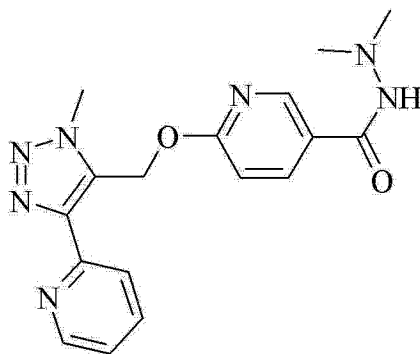
[0485] 如对于实施例 26b 所描述的,使用 N-氨基吗啉代替 4-氨基四氢吡喃,将 6-(3-甲基-5-吡啶-2-基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基)-烟酸 (75mg, 0.24mmol) 转化为标题化合物 (74mg, 78%), 其作为白色固体获得。MS :m/e = 396.3[M+H]⁺。

[0486] 实施例 32

[0487] 6-(3-甲基-5-吡啶-2-基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基)-烟酸 N,N'-二甲基-肼

[0488] 肼

[0489]

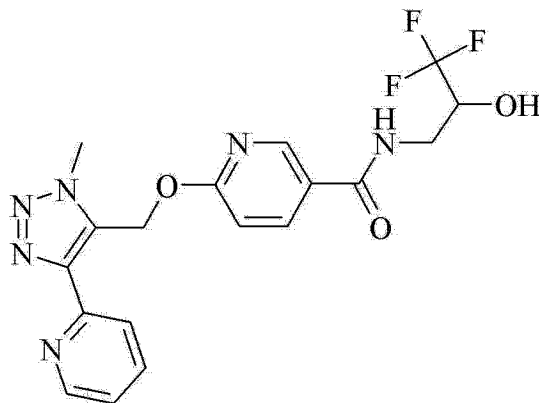


[0490] 如对于实施例 26b 所描述的,使用 N,N-二甲胂代替 4-氨基四氢吡喃,将 6-(3-甲基-5-吡啶-2-基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基)-烟酸 (75mg, 0.24mmol) 转化为标题化合物 (65mg, 76%), 其作为灰白色固体获得。MS :m/e = 396.3[M+H]⁺。

[0491] 实施例 33

[0492] 6-(3-甲基-5-吡啶-2-基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基)-N-(3,3,3-三氟-2-羟基-丙基)-烟酰胺

[0493]

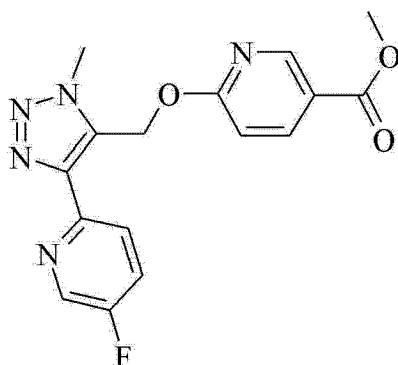


[0494] 如对于实施例 26b 所描述的,使用 3-氨基-1,1,1-三氟-2-丙醇代替 4-氨基四氢吡喃,将 6-(3-甲基-5-吡啶-2-基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基)-烟酸 (75mg, 0.24mmol) 转化为标题化合物 (63mg, 62%), 其作为白色固体获得。MS :m/e = 423.1[M+H]⁺。

[0495] 实施例 34

[0496] 6-[5-(5-氟-吡啶-2-基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-烟酸甲酯

[0497]



[0498] a) 2-乙炔基-5-氟-吡啶

[0499] 向 5-氟-2-甲酰基吡啶 (1.10g, 9.0mmol) 在 MeOH(38mL) 中的混合物加入碳酸钾 (2.44g, 0.018mmol), 之后加入 (1-二偶氮-2-氧代-丙基)-膦酸二甲酯 (2.03g, 11mmol) 在 MeOH(12mL) 中的溶液。将混合物在室温搅拌 90 分钟, 之后用二乙醚萃取。之后将有机层用碳酸氢钠溶液 (1M) 和盐水洗涤, 在硫酸钠上干燥, 过滤并蒸发, 以给出标题化合物 (1.01g, 78%), 为浅棕色液体。MS :m/e = 121.0[M]⁺。

[0500] b) (5-氟-吡啶-2-基)-丙炔酸乙酯

[0501] 如对于实施例 25b 所描述的,代替 2-乙炔基-吡啶,将 2-乙炔基-5-氟-吡啶 (990mg, 8.0mmol) 转化为标题化合物 (1.18g, 75%), 其作为淡黄色固体获得。MS :m/e = 194.1[M+H]⁺。

[0502] c) 5-(5-氟-吡啶-2-基)-3-三甲基硅烷基甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-甲酸乙酯

[0503] 如对于实施例 25c 所描述的,代替吡啶-2-基-丙炔酸乙酯,将(5-氟-吡啶-2-基)-丙酸乙酯(1.69g,9.0mmol)转化为标题化合物(776mg,28%),其作为淡黄色固体获得。MS:m/e = 323.1[M+H]⁺。

[0504] d) [5-(5-氟-吡啶-2-基)-3-三甲基硅烷基甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基]-甲醇

[0505] 向5-(5-氟-吡啶-2-基)-3-三甲基硅烷基甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-甲酸乙酯(530mg,1.64mmol)在甲苯(15mL)中的溶液在-7℃加入二氢-双(2-甲氧基乙氧基)铝酸钠(705 μL,2.47mmol),并且将反应混合物在室温搅拌16h。之后将混合物用冰和NaOH(1N,3.3mL)冷却,并用乙酸乙酯萃取并将合并的有机萃取物用盐水洗涤,在硫酸钠上干燥,过滤并蒸发,以给出标题化合物(440mg,84%),为淡棕色油。MS:m/e = 281.1[M+H]⁺。

[0506] e) [5-(5-氟-吡啶-2-基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基]-甲醇

[0507] 如对于实施例 25e 所描述的,代替(5-吡啶-2-基-3-三甲基硅烷基甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基)-甲醇,将[5-(5-氟-吡啶-2-基)-3-三甲基硅烷基甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基]-甲醇(421mg,1.5mmol)转化为标题化合物(257mg,82%),其作为白色固体获得。MS:m/e = 209.1[M+H]⁺。

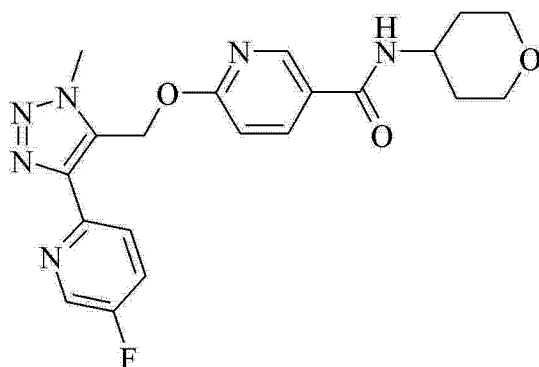
[0508] f) 6-[5-(5-氟-吡啶-2-基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-烟酸甲酯

[0509] 如对于实施例 25f 所描述的,代替(3-甲基-5-吡啶-2-基-3H-[1,2,3]三唑-4-基)-甲醇,将[5-(5-氟-吡啶-2-基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基]-甲醇(285mg,1.4mmol)转化为标题化合物(420mg,76%),其作为白色固体获得。MS:m/e = 344.0[M+H]⁺。

[0510] 实施例 35

[0511] 6-[5-(5-氟-吡啶-2-基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-N-(四氢-吡喃-4-基)-烟酰胺

[0512]



[0513] a) 6-[5-(5-氟-吡啶-2-基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-烟酸

[0514] 如对于实施例 26a 所描述的,代替6-(3-甲基-5-吡啶-2-基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基)-烟酸甲酯,将6-[5-(5-氟-吡啶-2-基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-烟酸甲酯(396mg,0.8mmol)转化为标题化合物(270mg,81%),其作为白色固体获得。MS:m/e = 328.3[M-H]⁻。

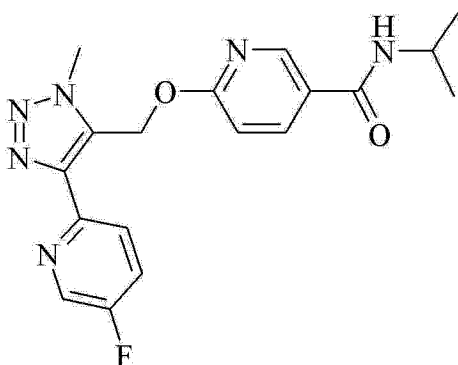
[0515] b) 6-[5-(5-氟-吡啶-2-基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-N-(4-氢-吡喃-4-基)-烟酰胺

[0516] 如对于实施例 26b 所描述的, 代替 6-(3-甲基-5-吡啶-2-基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基)-烟酸, 将 6-[5-(5-氟-吡啶-2-基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-烟酸 (82mg, 0.25mmol) 转化为标题化合物 (80mg, 78%), 其作为白色固体获得。MS :m/e = 413.4[M+H]⁺。

[0517] 实施例 36

[0518] 6-[5-(5-氟-吡啶-2-基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-N-异丙基-烟酰胺

[0519]

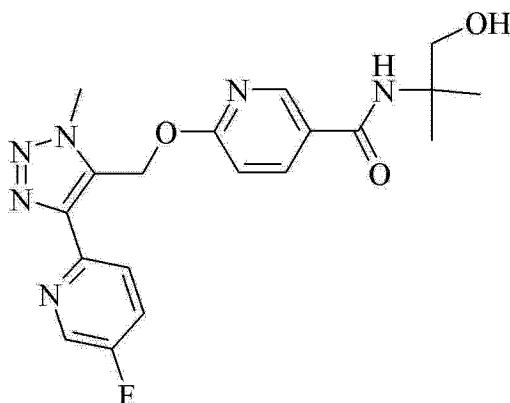


[0520] 如对于实施例 35b 所描述的, 使用异丙胺代替 4-氨基四氢吡喃, 将 6-[5-(5-氟-吡啶-2-基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-烟酸 (82mg, 0.25mmol) 转化为标题化合物 (38mg, 41%), 其作为白色固体获得。MS :m/e = 371.1[M+H]⁺。

[0521] 实施例 37

[0522] 6-[5-(5-氟-吡啶-2-基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-N-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)-烟酰胺

[0523]

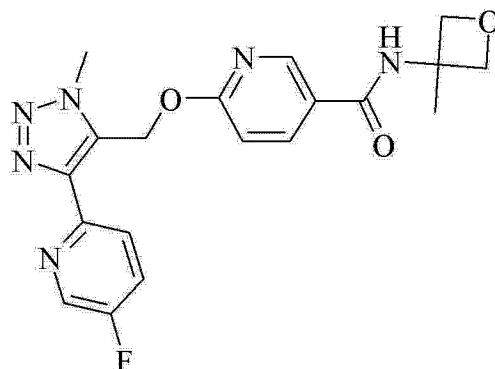


[0524] 如对于实施例 35b 所描述的, 使用 2-氨基-2-甲基-1-丙醇代替 4-氨基四氢吡喃, 将 6-[5-(5-氟-吡啶-2-基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-烟酸 (80mg, 0.24mmol) 转化为标题化合物 (94mg, 97%), 其作为白色固体获得。MS :m/e = 401.3[M+H]⁺。

[0525] 实施例 38

[0526] 6-[5-(5-氟-吡啶-2-基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-N-(3-甲基-氧杂环丁烷-3-基)-烟酰胺

[0527]

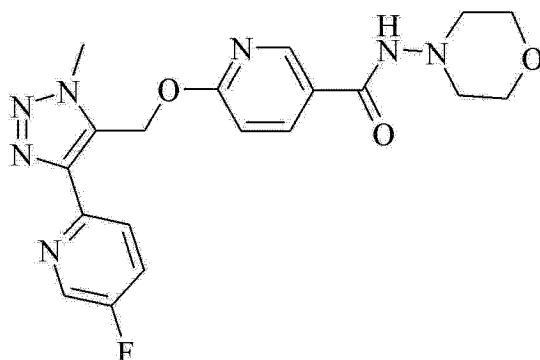


[0528] 如对于实施例 35b 所描述的, 使用 3-甲基-3-氧杂环丁烷胺代替 4-氨基四氢吡喃, 将 6-[5-(5-氟-吡啶-2-基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-烟酸 (80mg, 0.24mmol) 转化为标题化合物 (88mg, 91%), 其作为白色固体获得。MS :m/e = 399.2[M+H]⁺。

[0529] 实施例 39

[0530] 6-[5-(5-氟-吡啶-2-基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-N-吗啉-4-基-烟酰胺

[0531]

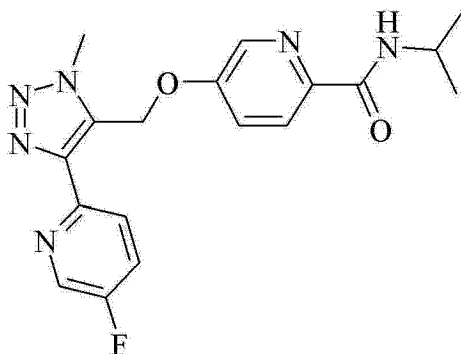


[0532] 如对于实施例 35b 所描述的, 使用 4-氨基吗啉代替 4-氨基四氢吡喃, 将 6-[5-(5-氟-吡啶-2-基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-烟酸 (80mg, 0.24mmol) 转化为标题化合物 (87mg, 87%), 其作为白色固体获得。MS :m/e = 414.4[M+H]⁺。

[0533] 实施例 40

[0534] 5-[5-(5-氟-吡啶-2-基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-吡啶-2-甲酸异丙基酰胺

[0535]



[0536] a) 5-[5-(5-氟-吡啶-2-基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-吡

啉-2-甲酸乙酯

[0537] 向 [5-(5-氟-吡啉-2-基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基]-甲醇 (416mg, 2.0mmol), 5-羟基-吡啉-2-甲酸乙酯 (362mg, 2.60mmol) 和三苯膦 (682mg, 2.6mmol) 在 THF (10mL) 中的溶液在 0℃ 逐滴加入偶氮二甲酸二乙酯 (甲苯中的 40% 溶液, 1.19mL, 2.6mmol)。之后将反应混合物在室温搅拌 1h 并且之后蒸发。通过色谱 (二氧化硅, 庚烷中 50 至 100% 乙酸乙酯) 提纯, 给出标题化合物 (386mg, 77%), 其在从乙酸乙酯重结晶之后为白色固体。MS :m/e = 358.3[M+H]⁺。

[0538] b) 5-[5-(5-氟-吡啉-2-基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-吡啉-2-甲酸

[0539] 将氢氧化锂单水合物 (59mg, 1.41mmol) 在水 (1.8mL) 中的溶液滴加至 5-[5-(5-氟-吡啉-2-基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-吡啉-2-甲酸乙酯 (252mg, 0.71mmol) 在 THF (1.8mL) 和 MeOH (0.4mL) 中的悬浮液。之后将反应混合物在室温搅拌 2h。之后将反应混合物蒸发并将残留物溶解在水中, 用 HCl (1N) 酸化, 并且将所得到的沉淀滤出, 以给出标题产物 (180mg, 78%), 在用乙酸乙酯研磨之后为白色固体。MS :m/e = 330.1[M+H]⁺。

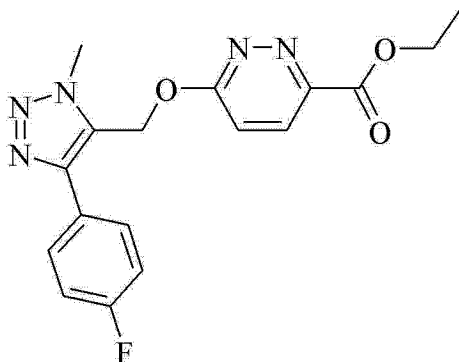
[0540] c) 5-[5-(5-氟-吡啉-2-基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-吡啉-2-甲酸异丙基酰胺

[0541] 向 5-[5-(5-氟-吡啉-2-基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-吡啉-2-甲酸 (82mg, 0.25mmol) 和 TBTU (88mg, 0.27mmol) 在 DMF (1.2mL) 中的溶液加入 DIPEA (213 μL, 1.25mmol)。之后加入异丙胺 (23 μL, 0.27mmol) 并且将混合物在室温在 Ar 下搅拌 1h。之后将混合物蒸发并通过色谱 (二氧化硅, 庚烷中 50 至 100% 乙酸乙酯) 提纯, 给出标题化合物 (57mg, 62%), 在从乙酸乙酯/庚烷重结晶之后为白色固体。MS :m/e = 371.1[M+H]⁺。

[0542] 实施例 41

[0543] 6-[5-(4-氟-苯基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-哒嗪-3-甲酸乙酯

[0544]



[0545] a) 3-氯-6-[5-(4-氟-苯基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-哒嗪

[0546] 向氯化钠 (55%, 93mg, 2.11mmol) 在 THF (3mL) 中的悬浮液在冰冷却下加入 (3-甲基-5-苯基-3H-[1,2,3]三唑-4-基)-甲醇 (400mg, 2.11mmol) 在 THF (5mL) 中的溶液。在加入完成之后, 允许混合物升温至室温并搅拌 30 分钟。再一次, 在冰冷却下, 加入 3,6-二

氯哒嗪 (357mg, 2.11mmol) 在 THF (5mL) 中的溶液并将反应混合物在室温搅拌 16h。之后将混合物倒入至冰水中并用乙酸乙酯萃取, 并将合并的有机萃取物用盐水洗涤, 在硫酸钠上干燥, 过滤并蒸发。通过色谱 (二氧化硅, 庚烷中 0 至 50% 乙酸乙酯) 提纯, 给出标题化合物 (580mg, 90%), 为白色固体。MS :m/e = 302.2[M+H]⁺。

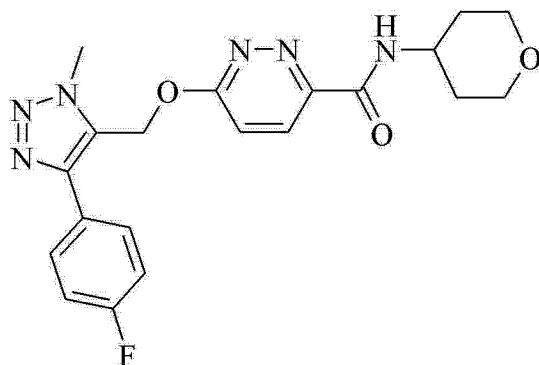
[0547] b) 6-[5-(4-氟-苯基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-哒嗪-3-甲酸乙酯

[0548] 向 3-氯-6-[5-(4-氟-苯基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-哒嗪 (558mg, 1.75mmol) 在乙醇 (8mL) 中的悬浮液加入碳酸钠 (185mg, 1.745mmol), 之后加入 1, 1'-双(二苯基膦基)二茂铁 (97mg, 0.18mmol) 和乙酸钯 (II) (40mg, 0.18mmol)。在短暂抽空之后将反应烧瓶用 Ar 填充三次。第四次将烧瓶用 CO 气体冲扫 (充气)。将混合物在 CO 氛下在 50℃ 搅拌过夜, 之后冷却至室温并在硅藻土 (dicalite) 上过滤并用 DCM 充分洗涤。之后将滤液蒸发。通过色谱 (二氧化硅, 庚烷中 0 至 50% 乙酸乙酯) 提纯, 给出标题化合物 (500mg, 80%), 为灰白色固体。MS :m/e = 358.2[M+H]⁺。

[0549] 实施例 42

[0550] 6-[5-(4-氟-苯基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-哒嗪-3-甲酸 (四氢-吡喃-4-基)-酰胺

[0551]



[0552] a) 6-[5-(4-氟-苯基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-哒嗪-3-甲酸

[0553] 将氢氧化锂单水合物 (111mg, 3.09mmol) 在水 (5mL) 中的溶液滴加至 6-[5-(4-氟-苯基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-哒嗪-3-甲酸乙酯 (471mg, 1.32mmol) 在 THF (5mL) 中的悬浮液。之后将反应混合物在室温搅拌 16h。之后将反应混合物蒸发并将残留物溶解在水中, 用 HCl (1N) 酸化, 并且将所得到的沉淀滤出, 以给出标题产物 (430mg, 99%), 在用乙酸乙酯研磨之后为白色固体。MS :m/e = 328.3[M-H]⁻。

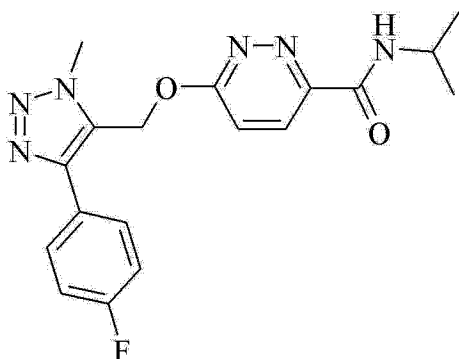
[0554] b) 6-[5-(4-氟-苯基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-哒嗪-3-甲酸 (四氢-吡喃-4-基)-酰胺

[0555] 向 6-[5-(4-氟-苯基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-哒嗪-3-甲酸 (67mg, 0.20mmol) 和 TBTU (72mg, 0.22mmol) 在 DMF (2mL) 中的溶液加入 DIPEA (175 μL, 1.0mmol)。之后加入 4-氨基四氢吡喃 (23mg, 0.22mmol) 并将混合物在室温在 Ar 下搅拌 16h。之后将混合物蒸发并通过色谱 (二氧化硅, 庚烷中 50 至 100% 乙酸乙酯) 提纯, 给出标题化合物 (62mg, 73%), 为灰白色固体。MS :m/e = 413.3[M+H]⁺。

[0556] 实施例 43

[0557] 6-[5-(4-氟-苯基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-吡嗪-3-甲酸异丙基酰胺

[0558]

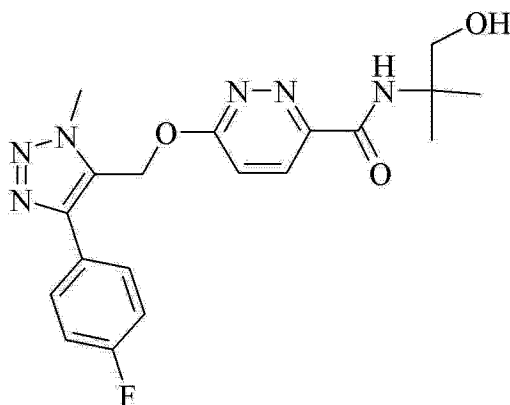


[0559] 如对于实施例 42b 所描述的,使用异丙胺代替 4-氨基四氢吡喃,将 6-[5-(4-氟-苯基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-吡嗪-3-甲酸 (67mg, 0.20mmol) 转化为标题化合物 (44mg, 58%), 其作为白色固体获得。MS :m/e = 371.1 [M+H]⁺。

[0560] 实施例 44

[0561] 6-[5-(4-氟-苯基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-吡嗪-3-甲酸 (2-羟基-1,1-二甲基-乙基)-酰胺

[0562]

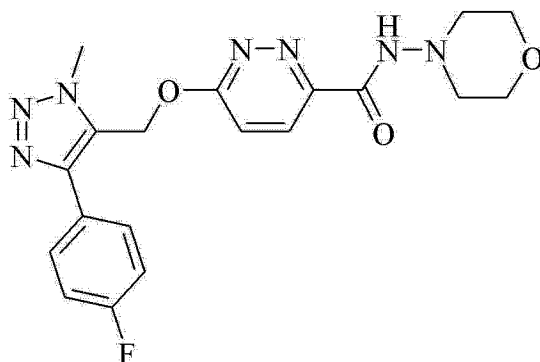


[0563] 如对于实施例 42b 所描述的,使用 2-氨基-2-甲基-1-丙醇代替 4-氨基四氢吡喃,将 6-[5-(4-氟-苯基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-吡嗪-3-甲酸 (67mg, 0.20mmol) 转化为标题化合物 (37mg, 40%), 其作为白色固体获得。MS :m/e = 401.3 [M+H]⁺。

[0564] 实施例 45

[0565] 6-[5-(4-氟-苯基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-吡嗪-3-甲酸吗啉-4-基酰胺

[0566]

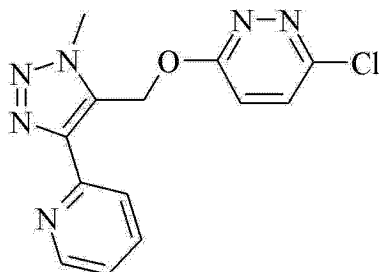


[0567] 如对于实施例 42b 所描述的,使用 4-氨基吗啉代替 4-氨基四氢吡喃,将 6-[5-(4-氟-苯基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-哒嗪-3-甲酸 (67mg, 0.20mmol) 转化为标题化合物 (25mg, 29%), 其作为白色固体获得。MS :m/e = 414.3[M+H]⁺。

[0568] 实施例 46

[0569] 3-氯-6-(3-甲基-5-吡啶-2-基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基)-哒嗪

[0570]

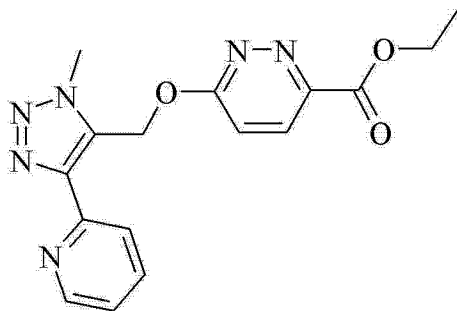


[0571] 向氢化钠 (55%, 92mg, 2.10mmol) 在 THF (3mL) 中的悬浮液在冰冷却下加入 (3-甲基-5-吡啶-2-基-3H-[1,2,3]三唑-4-基)-甲醇 (400mg, 2.103mmol) 在 THF (5mL) 中的溶液。之后允许混合物升温至室温并搅拌 30 分钟。再一次在冰冷却下加入 3,6-二氯哒嗪 (315mg, 2.10mmol) 在 THF (5mL) 中的溶液, 并将所得到的混合物在室温搅拌 16h。之后将混合物倒入至冰水中, 并用乙酸乙酯萃取, 并且将合并的有机萃取物用盐水洗涤, 在硫酸钠上干燥, 过滤并蒸发。通过色谱 (二氧化硅, 庚烷中 0 至 50% 乙酸乙酯) 提纯, 给出标题化合物 (630mg, 99%), 其作为白色固体获得。MS :m/e = 303.0[M+H]⁺。

[0572] 实施例 47

[0573] 6-(3-甲基-5-吡啶-2-基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基)-哒嗪-3-甲酸乙酯

[0574]



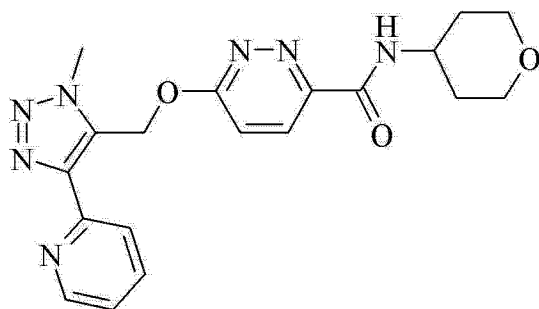
[0575] 向 3-氯-6-(3-甲基-5-吡啶-2-基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基)-哒嗪 (620mg, 2.05mmol) 在乙醇 (10mL) 中的悬浮液加入碳酸钠 (220mg, 2.05mmol) 之后加入 1, 1'-双(二苯基膦基)二茂铁 (115mg, 0.21mmol) 和乙酸钯 (II) (46mg, 0.21mmol)。在短

暂抽空之后将反应烧瓶用 Ar 填充三次。第四次将烧瓶用 CO 气体冲扫（充气）。将混合物在 CO 氛下在 50℃ 搅拌过夜，之后冷却至室温并在硅藻土 (dicalite) 上过滤并用 DCM 充分洗涤。之后将滤液蒸发。通过色谱（二氧化硅，庚烷中 0 至 50% 乙酸乙酯）提纯，给出标题化合物 (582mg, 84%)，为灰白色固体。MS :m/e = 341.1[M+H]⁺。

[0576] 实施例 48

[0577] 6-(3-甲基-5-吡啶-2-基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基)-哒嗪-3-甲酸(四氢-吡喃-4-基)-酰胺

[0578]



[0579] a) 6-(3-甲基-5-吡啶-2-基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基)-哒嗪-3-甲酸

[0580] 将氢氧化锂单水合物 (130mg, 3.06mmol) 在水 (5mL) 中的溶液滴加至 6-(3-甲基-5-吡啶-2-基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基)-哒嗪-3-甲酸乙酯 (521mg, 1.53mmol) 在 THF (5mL) 和 MeOH (0.5mL) 中的悬浮液。之后将反应混合物在室温搅拌 2h。之后将反应混合物蒸发并将残留物溶解在水中，用 HCl (1N) 酸化，并且将所得到的沉淀滤出，以给出标题产物 (320mg, 67%)，为白色固体。MS :m/e = 311.2[M-H]⁻。

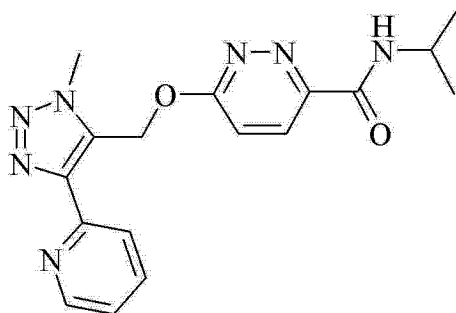
[0581] b) 6-(3-甲基-5-吡啶-2-基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基)-哒嗪-3-甲酸(四氢-吡喃-4-基)-酰胺

[0582] 向 6-(3-甲基-5-吡啶-2-基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基)-哒嗪-3-甲酸 (98mg, 0.31mmol) 和 TBTU (111mg, 0.35mmol) 在 DMF (2mL) 中的溶液加入 DIPEA (270 μL, 1.57mmol)。之后加入 4-氨基四氢吡喃 (35mg, 0.35mmol) 并且将混合物在室温在 Ar 下搅拌 16h。之后将混合物蒸发并通过色谱（二氧化硅，庚烷中 50 至 100% 乙酸乙酯）提纯，给出标题化合物 (101mg, 81%)，为灰白色固体。MS :m/e = 396.2[M+H]⁺。

[0583] 实施例 49

[0584] 6-(3-甲基-5-吡啶-2-基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基)-哒嗪-3-甲酸异丙基酰胺

[0585]



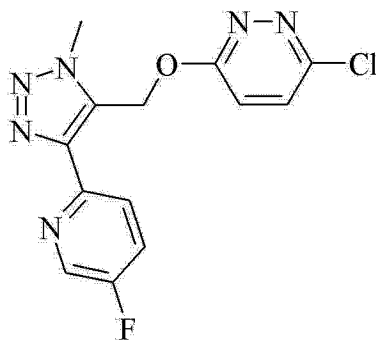
[0586] 如对于实施例 48b 所描述的，使用异丙胺代替 4-氨基四氢吡喃，将 6-(3-甲

基-5-吡啶-2-基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基)-哒嗪-3-甲酸 (98mg, 0.31mmol) 转化为标题化合物 (101mg, 91%), 其作为灰白色固体获得。MS :m/e = 354.2[M+H]⁺。

[0587] 实施例 50

[0588] 3-氯-6-[5-(5-氟-吡啶-2-基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-哒嗪

[0589]

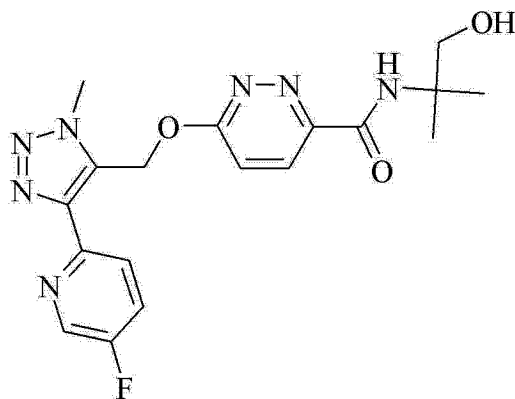


[0590] 如对于实施例 46 所描述的, 代替 (3-甲基-5-吡啶-2-基-3H-[1,2,3]三唑-4-基)-甲醇, 将 [5-(5-氟-吡啶-2-基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基]-甲醇 (400mg, 1.92mmol) 转化为标题化合物 (563mg, 91%), 其作为白色固体获得。MS :m/e = 321.1[M+H]⁺。

[0591] 实施例 51

[0592] 6-[5-(5-氟-吡啶-2-基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-哒嗪-3-甲酸 (2-羟基-1,1-二甲基-乙基)-酰胺

[0593]



[0594] a) 6-[5-(5-氟-吡啶-2-基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-哒嗪-3-甲酸乙酯

[0595] 如对于实施例 47 所描述的, 代替 3-氯-6-(3-甲基-5-吡啶-2-基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基)-哒嗪, 将 3-氯-6-[5-(5-氟-吡啶-2-基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-哒嗪 (532mg, 1.66mmol) 转化为标题化合物 (531mg, 89%), 其作为白色固体获得。MS :m/e = 359.1[M+H]⁺。

[0596] b) 6-[5-(5-氟-吡啶-2-基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-哒嗪-3-甲酸

[0597] 如对于实施例 48a 所描述的, 代替 6-(3-甲基-5-吡啶-2-基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基)-哒嗪-3-甲酸乙酯, 将 6-[5-(5-氟-吡啶-2-基)-3-甲基-3H-[1,2,

3] 三唑-4-基甲氧基]-吡嗪-3-甲酸乙酯 (500mg, 1.40mmol) 转化为标题化合物 (424mg, 92%), 为灰白色固体。MS :m/e = 329.1 [M-H]⁻。

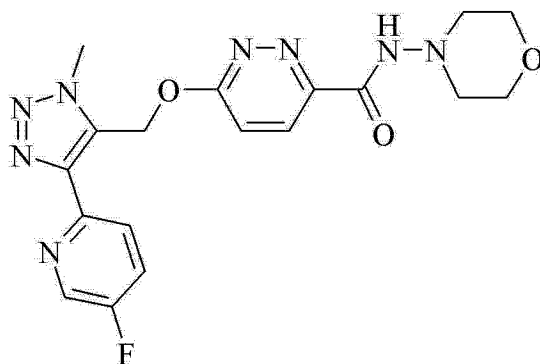
[0598] c) 6-[5-(5-氟-吡啶-2-基)-3-甲基-3H-[1,2,3] 三唑-4-基甲氧基]-吡嗪-3-甲酸 (2-羟基-1,1-二甲基-乙基)-酰胺

[0599] 向 6-[5-(5-氟-吡啶-2-基)-3-甲基-3H-[1,2,3] 三唑-4-基甲氧基]-吡嗪-3-甲酸 (50mg, 0.15mmol) 和 TBTU (54mg, 0.17mmol) 在 DMF (2mL) 中的溶液加入 DIPEA (130 μL, 0.76mmol)。之后加入 2-氨基-2-甲基-1-丙醇 (16 μL, 0.167mmol) 并且将混合物在室温在 Ar 下搅拌 1h。之后将混合物蒸发并通过色谱 (二氧化硅, 庚烷中 50 至 100% 乙酸乙酯) 提纯, 给出标题化合物 (56mg, 92%), 为白色泡沫。MS :m/e = 402.4 [M+H]⁺。

[0600] 实施例 52

[0601] 6-[5-(5-氟-吡啶-2-基)-3-甲基-3H-[1,2,3] 三唑-4-基甲氧基]-吡嗪-3-甲酸吗啉-4-基酰胺

[0602]

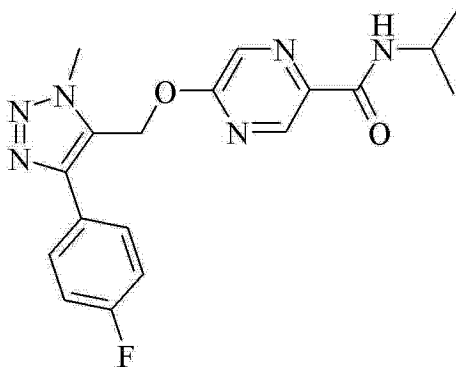


[0603] 如对于实施例 51c 所描述的, 使用 N-氨基吗啉代替 2-氨基-2-甲基-1-丙醇, 将 6-[5-(5-氟-吡啶-2-基)-3-甲基-3H-[1,2,3] 三唑-4-基甲氧基]-吡嗪-3-甲酸 (50mg, 0.15mmol) 转化为标题化合物 (35mg, 56%), 其作为淡黄色固体获得。MS :m/e = 415.3 [M+H]⁺。

[0604] 实施例 53

[0605] 5-[5-(4-氟-苯基)-3-甲基-3H-[1,2,3] 三唑-4-基甲氧基]-吡嗪-2-甲酸异丙基酰胺

[0606]



[0607] a) 5-[5-(4-氟-苯基)-3-甲基-3H-[1,2,3] 三唑-4-基甲氧基]-吡嗪-2-甲酸甲酯

[0608] 向 NaH (55%, 在油中, 131mg, 3.0mmol) 在 THF (3.9mL) 中的悬浮液在 0℃ 逐滴

加入 [5-(4-氟-苯基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基]-甲醇 (622mg, 3.0mmol) 在 THF (7.9mL) 中的溶液, 并且将反应混合物在室温搅拌 30 分钟。之后在 0℃ 滴加 5-氯吡嗪-2-甲酸甲酯 (569mg, 3.3mmol) 在 THF (7.9mL) 中的溶液, 并且将反应混合物在室温搅拌 16h。之后将混合物倒入至冰水中并用乙酸乙酯萃取, 并将合并的有机萃取物用盐水洗涤, 在硫酸钠上干燥, 过滤并蒸发。通过色谱 (二氧化硅, 庚烷中的 0 至 50% 乙酸乙酯, 之后二氯甲烷中的 0 至 5% 甲醇) 提纯, 给出标题化合物 (474mg, 46%), 为灰白色胶。MS :m/e = 344.1 [M+H]⁺。

[0609] b) 5-[5-(4-氟-苯基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-吡嗪-2-甲酸

[0610] 将氢氧化锂单水合物 (107mg, 2.55mmol) 在水 (3.2mL) 中的溶液滴加至 5-[5-(4-氟-苯基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-吡嗪-2-甲酸甲酯 (438mg, 1.27mmol) 在 THF (1.8mL) 中的悬浮液。之后将反应混合物在室温搅拌 1h 并且之后蒸发, 并将残留物溶解在水中, 用 HCl (1N) 酸化, 并且将所得到的沉淀滤出, 以给出标题产物 (403mg, 96%), 为白色固体。MS :m/e = 328.1 [M-H]⁻。

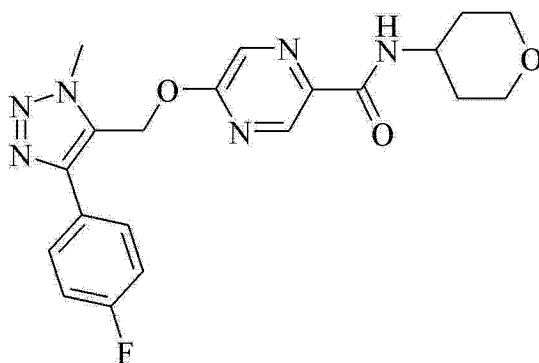
[0611] c) 5-[5-(4-氟-苯基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-吡嗪-2-甲酸异丙基酰胺

[0612] 向 5-[5-(4-氟-苯基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-吡嗪-2-甲酸 (96mg, 0.29mmol) 和 TBTU (103mg, 0.32mmol) 在 DMF (1.5mL) 中的溶液加入 DIPEA (250 μL, 1.46mmol)。之后加入异丙胺 (27 μL, 0.32mmol) 并且将混合物在室温在 Ar 下搅拌 1h。之后将混合物蒸发并通过色谱 (二氧化硅, 庚烷中 50 至 100% 乙酸乙酯) 提纯, 给出标题化合物 (53mg, 49%), 其在从乙酸乙酯/庚烷重结晶之后为白色固体。MS :m/e = 371.3 [M+H]⁺。

[0613] 实施例 54

[0614] 5-[5-(4-氟-苯基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-吡嗪-2-甲酸 (四氢-吡喃-4-基)-酰胺

[0615]

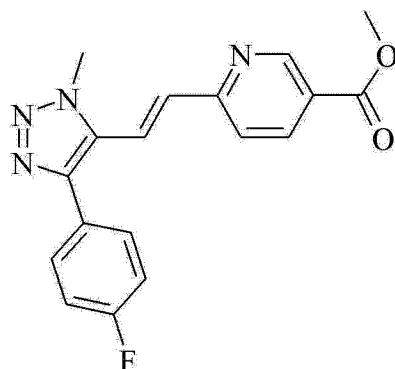


[0616] 如对于实施例 53c 所描述的, 使用 4-氨基四氢吡喃代替异丙胺, 将 5-[5-(4-氟-苯基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-吡嗪-2-甲酸 (96mg, 0.29mmol) 转化为标题化合物 (74mg, 62%), 其作为灰白色固体获得。MS :m/e = 413.4 [M+H]⁺。

[0617] 实施例 55

[0618] 6-{(E)-2-[5-(4-氟-苯基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基]-乙烯基}-烟酸甲酯

[0619]



[0620] a) 4-(4-氟-苯基)-1-三甲基硅烷基甲基-1H-[1,2,3]三唑

[0621] 向碘化铜(I) (1.14g, 20 摩尔%) 在 DMF (300mL) 中的悬浮液在室温加入 DIPEA (5.14mL, 6.0mmol) 和 4-氟苯基乙炔 (3.60g, 30mmol), 并且之后加入三甲基(三偶氮甲基)硅烷 (3.88g, 30.0mmol)。将所得到的反应混合物在室温搅拌 18h。将混合物倒至水: 盐水 (1 : 1) 中, 并且之后用乙酸乙酯萃取。之后将合并的有机萃取物用盐水洗涤, 在硫酸钠上干燥, 过滤并蒸发。通过色谱 (二氧化硅, 庚烷中 0 至 100% 乙酸乙酯) 提纯, 给出标题化合物 (5.96g, 80%), 为灰白色固体。MS : $m/e = 250.1 [M+H]^+$ 。

[0622] b) 4-(4-氟-苯基)-1-甲基-1H-[1,2,3]三唑

[0623] 向 4-(4-氟-苯基)-1-三甲基硅烷基甲基-1H-[1,2,3]三唑 (5.80g, 23mmol) 在 THF (85mL) 中的溶液加入水 (840 μ L, 47mmol), 并且之后在 0°C 滴加氟化四丁铵 (THF 中的 1M 溶液, 27.9mL, 28mmol)。将反应混合物在 0°C 搅拌 1h。将所得到的混合物倒至水中, 并且之后将 THF 蒸发。之后将水层用乙酸乙酯萃取, 并将合并的有机萃取物用盐水洗涤, 在硫酸钠上干燥, 过滤并蒸发。通过色谱 (二氧化硅, 庚烷中 50 至 100% 乙酸乙酯) 提纯, 给出标题化合物 (4.0g, 98%), 为灰白色固体。MS : $m/e = 178.1 [M+H]^+$ 。

[0624] c) 5-(4-氟-苯基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-甲醛

[0625] 向 4-(4-氟-苯基)-1-甲基-1H-[1,2,3]三唑 (709mg, 4.0mmol) 在 THF (20mL) 中的溶液在 -75°C 在氩下逐滴加入 n-BuLi (己烷中的 1.6M 溶液, 3.0mL, 4.8mmol)。将所得到的溶液在 -75°C 搅拌 1h, 之后在 -75°C 滴加 DMF (401 μ L, 5.2mmol), 并且使反应混合物在 1h 内升温至室温。之后将混合物倒入至饱和氯化铵溶液中, 并用乙酸乙酯萃取, 并将合并的有机萃取物用盐水洗涤, 在硫酸钠上干燥, 过滤并蒸发。通过色谱 (二氧化硅, 庚烷中 0 至 100% 乙酸乙酯) 提纯, 给出标题化合物 (773mg, 94%), 为白色固体。MS : $m/e = 206.2 [M]^+$ 。

[0626] d) 6-{(E)-2-[5-(4-氟-苯基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基]-乙烯基}-烟酸甲酯

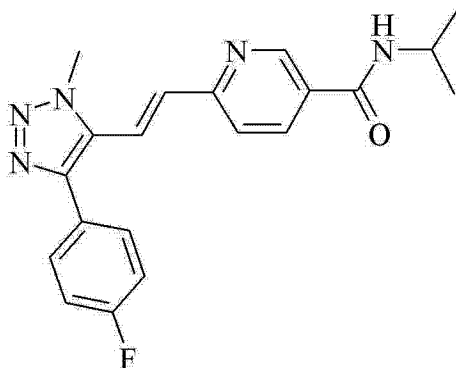
[0627] 向 5-(4-氟-苯基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-甲醛 (308mg, 1.5mmol) 在乙酸酐 (0.8mL) 和 AcOH (141 μ L) 中的溶液加入 6-甲基烟酸甲酯 (227mg, 1.5mmol), 并且将反应混合物在 120°C 加热 144h。之后将混合物倒入至水中, 加入氢氧化钠 (2N), 并且用乙酸乙酯萃取, 并将合并的有机萃取物用盐水洗涤, 在硫酸钠上干燥, 过滤并蒸发。通过色谱 (二氧化硅, 二氯甲烷中 0 至 10% 甲醇) 提纯, 给出标题化合物 (154mg, 30%), 为浅棕色固体。MS : $m/e = 339.1 [M+H]^+$ 。

[0628] 实施例 56

[0629] 6-{(E)-2-[5-(4-氟-苯基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基]-乙烯基}-N-异

丙基-烟酰胺

[0630]



[0631] a) 6-((E)-2-((5-(4-氟-苯基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基)-乙烯基)-烟酸

[0632] 将氢氧化锂单水合物 (34mg, 0.8mmol) 在水 (1.0mL) 中的溶液滴加至 6-((E)-2-((5-(4-氟-苯基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基)-乙烯基)-烟酸甲酯 (136mg, 0.4mmol) 在 THF (1.0mL) 和甲醇 (0.2mL) 中的悬浮液。之后将反应混合物在室温搅拌 1h 并且之后蒸发, 并将残留物溶解在水中, 用 HCl (1N) 酸化, 并且将所得到的沉淀滤出, 以给出标题产物 (114mg, 87%), 为白色固体。MS :m/e = 323.2[M-H]⁻。

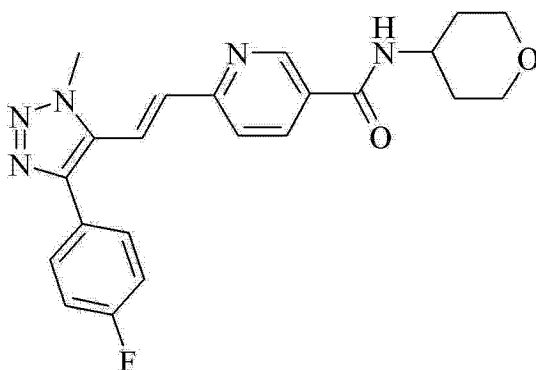
[0633] b) 6-((E)-2-((5-(4-氟-苯基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基)-乙烯基)-N-异丙基-烟酰胺

[0634] 向 6-((E)-2-((5-(4-氟-苯基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基)-乙烯基)-烟酸 (49mg, 0.15mmol) 和 TBTU (53mg, 0.17mmol) 在 DMF (0.8mL) 中的溶液加入 DIPEA (129 μL, 0.76mmol)。之后加入异丙胺 (14 μL, 0.17mmol) 并且将混合物在室温在 Ar 下搅拌 1h。之后将混合物蒸发并通过色谱 (二氧化硅, 二氯甲烷中 0 至 10% 甲醇) 提纯, 给出标题化合物 (45mg, 82%), 其在从甲醇 / 水重结晶之后为淡黄色固体。MS :m/e = 366.1[M+H]⁺。

[0635] 实施例 57

[0636] 6-((E)-2-((5-(4-氟-苯基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基)-乙烯基)-N-(四氢-吡喃-4-基)-烟酰胺

[0637]



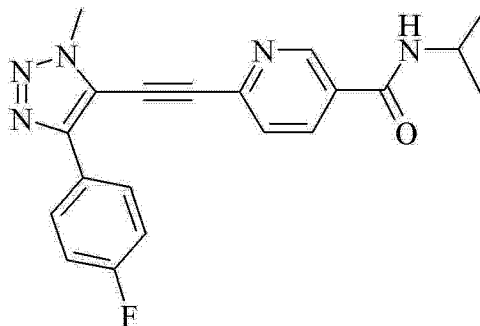
[0638] 如对于实施例 56b 所描述的, 使用 4-氨基四氢吡喃代替异丙胺, 将 6-((E)-2-((5-(4-氟-苯基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基)-乙烯基)-烟酸 (49mg, 0.15mmol) 转化为标题化合物 (45mg, 82%), 其作为淡黄色固体获得。MS :m/e =

366.1 [M+H]⁺。

[0639] 实施例 58

[0640] 6-[5-(4-氟-苯基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基乙炔基]-N-异丙基-烟酰胺

[0641]



[0642] a) 5-乙炔基-4-(4-氟-苯基)-1-甲基-1H-[1,2,3]三唑

[0643] 向 5-(4-氟-苯基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-甲醛 (616mg, 3.0mmol) 在 MeOH (13mL) 中的混合物加入碳酸钾 (829mg, 6.0mmol), 之后在室温加入 (1-二偶氮-2-氧代-丙基)-膦酸二甲酯 (634mg, 3.3mmol) 在 MeOH (4mL) 中的溶液, 并且将所得到的混合物搅拌 1h。之后将混合物倒入至碳酸钠溶液 (1M) 中, 并用乙酸乙酯萃取, 并将合并的有机萃取物用盐水洗涤, 在硫酸钠上干燥, 过滤并蒸发。通过色谱 (二氧化硅, 庚烷中 0 至 50% 乙酸乙酯) 提纯, 给出标题化合物 (556mg, 92%), 为浅红色固体。MS :m/e = 202.2 [M]⁺。

[0644] b) 6-[5-(4-氟-苯基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基乙炔基]-烟酸甲酯

[0645] 将 5-乙炔基-4-(4-氟-苯基)-1-甲基-1H-[1,2,3]三唑 (101mg, 0.5mmol)、6-溴烟酸甲酯 (130mg, 0.6mmol)、三乙胺 (174 μL, 1.25mmol) 和 PdCl₂(PPh₃)₂ (11mg, 0.3 摩尔%) 在 DMF (1mL) 中的混合物蒸发, 并用 Ar 冲扫五次。之后加入 CuI (2mg, 0.2 摩尔%) 并且将反应混合物在 90℃ 搅拌 30 分钟, 并且加入 DMF (1mL)。之后将混合物倒入至氢氧化钠溶液 (1M) 中, 并用乙酸乙酯萃取, 并将合并的有机萃取物用盐水洗涤, 在硫酸钠上干燥, 过滤并蒸发。通过色谱 (二氧化硅, 庚烷中 0 至 50% 乙酸乙酯) 提纯, 给出标题化合物 (133mg, 79%), 为淡黄色固体。MS :m/e = 337.1 [M]⁺。

[0646] c) 6-[5-(4-氟-苯基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基乙炔基]-烟酸

[0647] 将氢氧化锂单水合物 (30mg, 0.72mmol) 在水 (0.9mL) 中的溶液滴加至 6-[5-(4-氟-苯基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基乙炔基]-烟酸甲酯 (121mg, 0.36mmol) 在 THF (0.9mL) 和甲醇 (0.2mL) 中的悬浮液。之后将反应混合物在室温搅拌 18h, 并且之后蒸发, 并将残留物溶解在水中, 用 HCl (1N) 酸化, 并且将所得到的沉淀滤出, 以给出标题产物 (89mg, 77%), 其在用乙酸乙酯研磨之后为淡黄色固体。MS :m/e = 321.1 [M-H]⁻。

[0648] d) 6-[5-(4-氟-苯基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基乙炔基]-N-异丙基-烟酰胺

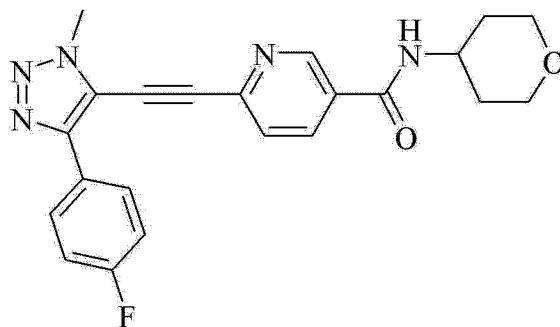
[0649] 向 6-[5-(4-氟-苯基)-3-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基乙炔基]-烟酸 (69mg, 0.21mmol) 和 TBTU (76mg, 0.24mmol) 在 DMF (1.0mL) 中的溶液加入 DIPEA (183 μL, 1.07mmol)。之后加入异丙胺 (20 μL, 0.24mmol), 并且将混合物在室温在 Ar 下搅拌 1h。之

后将混合物蒸发并通过色谱(二氧化硅,庚烷中 50 至 100% 乙酸乙酯)提纯,给出标题化合物(39mg, 50%),其在从乙酸乙酯/庚烷重结晶之后为淡黄色固体。MS :m/e = 364. 2[M+H]⁺。

[0650] 实施例 59

[0651] 6-[5-(4- 氟 - 苯基)-3- 甲基 -3H-[1,2,3] 三唑-4- 基乙炔基]-N-(四氢-吡喃-4-基)-烟酰胺

[0652]

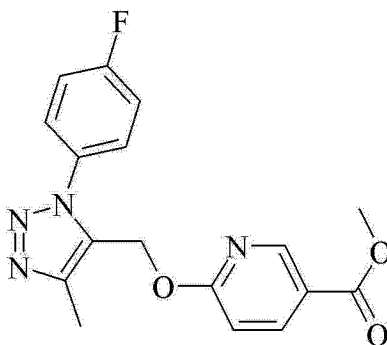


[0653] 如对于实施例 58d 所描述的,使用 4-氨基四氢吡喃代替异丙胺,将 6-[5-(4- 氟 - 苯基)-3- 甲基 -3H-[1,2,3] 三唑-4- 基乙炔基]-烟酸(69mg, 0. 21mmol) 转化为标题化合物(64mg, 74%),其作为淡黄色固体获得。MS :m/e = 406. 2[M+H]⁺。

[0654] 实施例 60

[0655] 6-[3-(4- 氟 - 苯基)-5- 甲基 -3H-[1,2,3] 三唑-4- 基甲氧基]-烟酸甲酯

[0656]



[0657] a) 1- 叠氮基 -4- 氟 - 苯

[0658] 与 J. Org. Chem. (1989) 54 :5938-5945 类似地制备。向硫酸(40mL)和三氟乙酸(200mL)的溶液逐滴加入 4- 氟苯胺(22. 1mL, 0. 23mol)。之后在 30 分钟内在 15-18℃加入冰冷冷却的亚硝酸钠(20. 6g, 0. 3mol)在水(200mL)中的溶液。之后将溶液搅拌 30 分钟,同时保持在冰浴中。在 30 分钟内滴加叠氮化钠(25. 42g, 0. 39mol)在水(150mL)中的溶液。将混合物发泡,并且温度升高到 10℃,同时用冰浴冷却。将反应混合物在没有冷却的情况下搅拌 1h,之后用二乙醚萃取。将合并的有机层用水洗涤两次。之后将合并的有机层用饱和碳酸钠水溶液(500mL)稀释,直至混合物成为碱性。将有机相分离并用盐水洗涤,再次用二乙醚萃取。将有机层在硫酸钠上干燥,并在 40℃蒸发,最小 50mbar(产物已经蒸馏),以给出标题产物(30. 42g, 96%),为棕色液体。

[0659] b) 1-[3-(4- 氟 - 苯基)-5- 甲基 -4,5- 二氢 -3H-[1,2,3] 三唑-4- 基]-哌啶

[0660] 与 EP 0 433 842 A2 类似地制备。将 1- 叠氮基 -4- 氟 - 苯(2. 80g, 20mmol)和 1-(1- 丙烯基)-哌啶(18%, 14. 2g, 20mmol)的混合物在冰冷冷却下搅拌(开始时缓慢放

热),并且在室温在没有光的情况下搅拌 144h。之后将己烷加入至棕色溶液,并且将所形成的固体滤出,用己烷洗涤并在高真空中干燥,以给出标题产物(1.1g),为浅粉色固体。之后将滤液蒸发并通过色谱(二氧化硅,庚烷中 10 至 50%乙酸乙酯)提纯,给出标题化合物(4.34g),为淡黄色固体。总产率(5.44g,98%)。MS :m/e = 263.1[M+H]⁺。

[0661] c) 1-(4-氟-苯基)-4-甲基-1H-[1,2,3]三唑

[0662] 与 EP 0 433 842 A2 类似地制备。将 1-[3-(4-氟-苯基)-5-甲基-4,5-二氢-3H-[1,2,3]三唑-4-基]-吡啶(1.15g,0.004mol)和氢氧化钾在 MeOH(2N,29.2mL,58mmol)中的混合物在回流下加热 6h,之后冷却至室温。之后将混合物倒入至水中,并用二乙醚萃取,并将合并的有机萃取物用盐水洗涤,在硫酸钠上干燥,过滤并蒸发,以给出标题产物(555mg),为白色固体。将滤液蒸发并通过色谱(二氧化硅,庚烷中 10 至 60%乙酸乙酯)提纯,给出标题化合物(41mg,79%),为灰白色固体。总产率(596mg,77%)。MS :m/e = 178.1[M+H]⁺。

[0663] d) 3-(4-氟-苯基)-5-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-甲醛

[0664] 向 1-(4-氟-苯基)-4-甲基-1H-[1,2,3]三唑(3.67g,21mmol)在 THF(110mL)中的溶液在 -75℃在氩下逐滴加入 n-BuLi(己烷中的 1.6M 溶液,15.53mL,25mmol)。将所得到的溶液在 -75℃搅拌 1h,之后在 -75℃滴加 DMF(2.1mL,27mmol),并且使反应混合物在 1h 内升温至室温。之后将混合物倒入至饱和氯化铵溶液中,并用乙酸乙酯萃取,并且将合并的有机萃取物用盐水洗涤,在硫酸钠上干燥,过滤并蒸发。通过色谱(二氧化硅,庚烷中 0 至 100%乙酸乙酯)提纯,给出标题化合物(3.85g,91%),为白色固体。MS :m/e = 206.2[M]⁺。

[0665] e) [3-(4-氟-苯基)-5-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基]-甲醇

[0666] 向 3-(4-氟-苯基)-5-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-甲醛(2.28g,11mmol)在 MeOH(180mL)中的溶液在 0℃加入硼氢化钠(210mg,6.0mmol),并且将所得到的混合物在 0℃搅拌 30 分钟,之后将混合物倒入至饱和氯化铵溶液中,并用乙酸乙酯萃取,并将合并的有机萃取物用盐水洗涤,在硫酸钠上干燥,过滤并蒸发,以给出标题化合物(2.05g,89%),为白色固体。MS :m/e = 208.2[M]⁺。

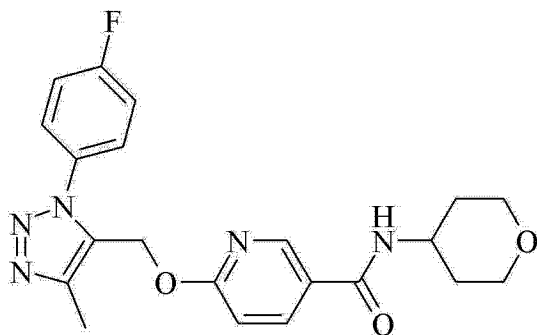
[0667] f) 6-[3-(4-氟-苯基)-5-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-烟酸甲酯

[0668] 将 [3-(4-氟-苯基)-5-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基]-甲醇(425mg,2.05mmol)在 THF(3mL)中的溶液在 0℃滴加至 NaH(55%,在油中,100mg,2.05mmol)在 THF(6mL)中的悬浮液,并且之后将反应混合物在室温搅拌 30 分钟。之后在 0℃滴加 6-氯烟酸甲酯(390mg,8.0mmol)在 THF(3mL)中的溶液,并且将反应混合物在室温搅拌 20h。之后将混合物倒入至水中,用乙酸乙酯萃取,并将合并的有机萃取物用盐水洗涤,在硫酸钠上干燥,过滤并蒸发。通过色谱(二氧化硅,庚烷中 10 至 50%乙酸乙酯)提纯,给出标题化合物(621mg,88%),为白色固体。MS :m/e = 343.3[M+H]⁺。

[0669] 实施例 61

[0670] 6-[3-(4-氟-苯基)-5-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-N-(四氢-吡喃-4-基)-烟酰胺

[0671]



[0672] a) 6-[3-(4-氟-苯基)-5-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-烟酸

[0673] 将氢氧化锂单水合物 (143mg, 3.39mmol) 在水 (5.8mL) 中的溶液滴加至 6-[3-(4-氟-苯基)-5-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-烟酸甲酯 (581mg, 1.7mmol) 在 THF (5.8mL) 和甲醇 (2mL) 中的悬浮液。之后将反应混合物在室温搅拌 30 分钟并且之后蒸发, 并将残留物溶解在水中, 用 HCl (1N) 酸化, 并且将所得到的沉淀滤出, 以给出标题产物 (538mg, 97%), 为白色固体。MS :m/e = 327.2[M-H]⁻。

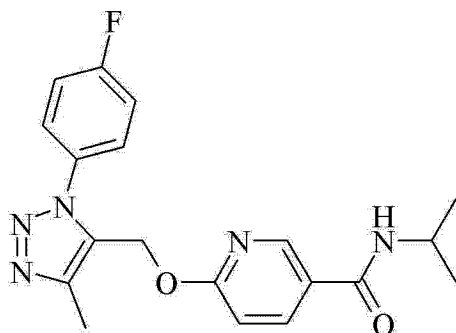
[0674] b) 6-[3-(4-氟-苯基)-5-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-N-(四氢-吡喃-4-基)-烟酰胺

[0675] 向 6-[3-(4-氟-苯基)-5-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-烟酸 (83mg, 0.25mmol) 和 TBTU (90mg, 0.28mmol) 在 DMF (3.0mL) 中的溶液加入 DIPEA (217 μL, 1.26mmol)。之后加入 4-氨基四氢吡喃 (28mg, 0.28mmol) 并且将混合物在室温在 Ar 下搅拌 30 分钟。之后将混合物蒸发, 并通过色谱 (二氧化硅, 庚烷中 50 至 100% 乙酸乙酯) 提纯, 给出标题化合物 (100mg, 96%), 为白色固体。MS :m/e = 412.3[M+H]⁺。

[0676] 实施例 62

[0677] 6-[3-(4-氟-苯基)-5-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-N-异丙基-烟酰胺

[0678]

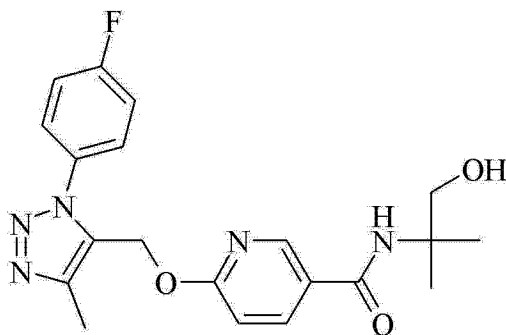


[0679] 如对于实施例 61b 所描述的, 使用异丙胺代替 4-氨基四氢吡喃, 将 6-[3-(4-氟-苯基)-5-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-烟酸 (83mg, 0.25mmol) 转化为标题化合物 (85mg, 91%), 其作为白色固体获得。MS :m/e = 370.2[M+H]⁺。

[0680] 实施例 63

[0681] 6-[3-(4-氟-苯基)-5-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-N-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)-烟酰胺

[0682]

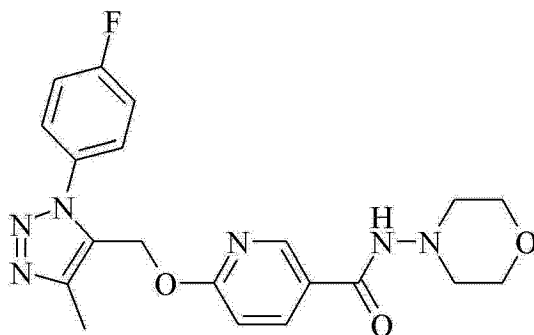


[0683] 如对于实施例 61b 所描述的,使用 2-氨基-2-甲基-1-丙醇代替 4-氨基四氢吡喃,将 6-[3-(4-氟-苯基)-5-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-烟酸 (83mg, 0.25mmol) 转化为标题化合物 (95mg, 94%), 为白色泡沫。MS :m/e = 400. 2[M+H]⁺。

[0684] 实施例 64

[0685] 6-[3-(4-氟-苯基)-5-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-N-吗啉-4-基-烟酰胺

[0686]

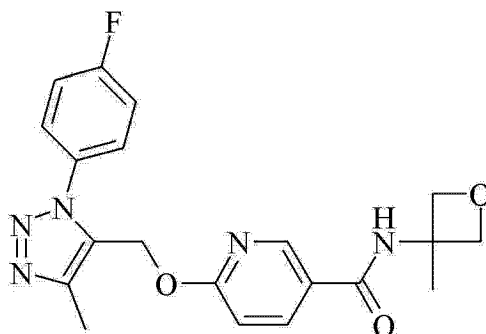


[0687] 如对于实施例 61b 所描述的,使用 4-氨基吗啉代替 4-氨基四氢吡喃,将 6-[3-(4-氟-苯基)-5-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-烟酸 (83mg, 0.25mmol) 转化为标题化合物 (81mg, 78%), 其作为白色固体获得。MS :m/e = 413. 3[M+H]⁺。

[0688] 实施例 65

[0689] 6-[3-(4-氟-苯基)-5-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-N-(3-甲基-氧杂环丁烷-3-基)-烟酰胺

[0690]

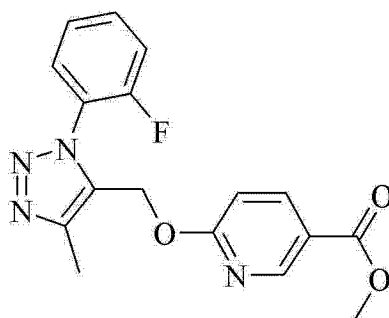


[0691] 如对于实施例 61b 所描述的,使用 3-甲基-3-氧杂环丁烷胺代替 4-氨基四氢吡喃,将 6-[3-(4-氟-苯基)-5-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-烟酸 (83mg, 0.25mmol) 转化为标题化合物 (91mg, 91%), 其作为白色固体获得。MS :m/e = 398. 2[M+H]⁺。

[0692] 实施例 66

[0693] 6-((1-(2-氟苯基)-4-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲氧基)烟酸甲酯

[0694]



[0695] a) 1-叠氮基-2-氟苯

[0696] 如对于实施例 60a 所描述的,代替 4-氟苯胺,将 2-氟苯胺 (5.0g, 45mmol) 转化为标题化合物 (6.28g, 99%), 其作为棕色液体获得。

[0697] b) 1-(1-(2-氟苯基)-4-甲基-4,5-二氢-1H-1,2,3-三唑-5-基)哌啶

[0698] 如对于实施例 60b 所描述的,代替 1-叠氮基-4-氟-苯,将 1-叠氮基-2-氟苯 (2.8g, 20mmol) 转化为标题化合物 (4.87g, 93%), 其作为棕色固体获得。MS :m/e = 263.2 [M+H]⁺。

[0699] c) 1-(2-氟苯基)-4-甲基-1H-1,2,3-三唑

[0700] 如对于实施例 60c 所描述的,代替 1-[3-(4-氟-苯基)-5-甲基-4,5-二氢-3H-[1,2,3]三唑-4-基]-哌啶,将 1-(1-(2-氟苯基)-4-甲基-4,5-二氢-1H-1,2,3-三唑-5-基)哌啶 (1.32g, 5.32mmol) 转化为标题化合物 (616mg, 65%), 为无色液体。MS :m/e = 178.1 [M+H]⁺。

[0701] d) 1-(2-氟苯基)-4-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-甲醛

[0702] 如对于实施例 60d 所描述的,代替 1-(4-氟-苯基)-4-甲基-1H-[1,2,3]三唑,将 1-(2-氟苯基)-4-甲基-1H-1,2,3-三唑 (1.63g, 9.2mmol) 转化为标题化合物 (1.45g, 77%), 为淡黄色油。MS :m/e = 206.1 [M+H]⁺。

[0703] e) (1-(2-氟苯基)-4-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲醇

[0704] 如对于实施例 60e 所描述的,代替 3-(4-氟-苯基)-5-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-甲醛,将 1-(2-氟苯基)-4-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-甲醛 (469mg, 2.19mmol) 转化为标题化合物 (339mg, 75%), 其作为白色固体获得。MS :m/e = 208.1 [M+H]⁺。

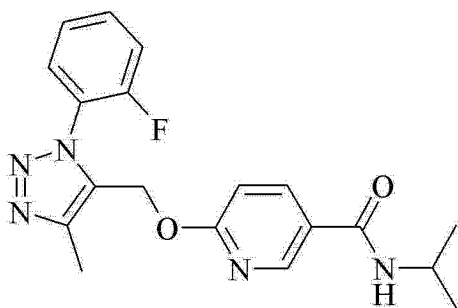
[0705] f) 6-((1-(2-氟苯基)-4-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲氧基)烟酸甲酯

[0706] 如对于实施例 60f 所描述的,代替 [3-(4-氟-苯基)-5-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基]-甲醇,将 (1-(2-氟苯基)-4-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲醇 (317mg, 1.53mmol) 转化为标题化合物 (195mg, 37%), 为无色胶。MS :m/e = 343.1 [M+H]⁺。

[0707] 实施例 67

[0708] 6-((1-(2-氟苯基)-4-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲氧基)-N-异丙基烟酰胺

[0709]



[0710] a) 6-((1-(2-氟苯基)-4-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲氧基)烟酸

[0711] 如对于实施例 61a 所描述的,代替 6-[3-(4-氟-苯基)-5-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-烟酸甲酯,将 6-((1-(2-氟苯基)-4-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲氧基)烟酸甲酯 (160mg, 0.47mmol) 转化为标题化合物 (132mg, 86%), 其作为白色固体获得。MS :m/e = 327.2[M-H]⁻。

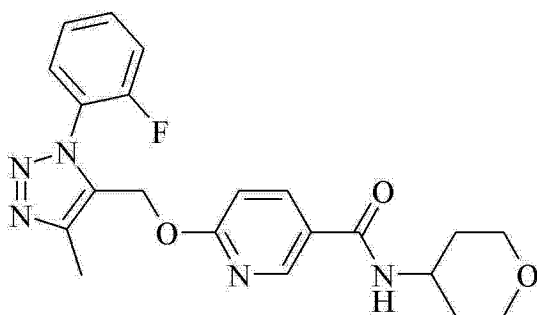
[0712] b) 6-((1-(2-氟苯基)-4-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲氧基)-N-异丙基烟酰胺

[0713] 如对于实施例 62 所描述的,代替 6-[3-(4-氟-苯基)-5-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-烟酸,将 6-((1-(2-氟苯基)-4-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲氧基)烟酸 (55mg, 0.17mmol) 转化为标题化合物 (48mg, 78%), 其作为白色泡沫获得。MS :m/e = 370.1[M+H]⁺。

[0714] 实施例 68

[0715] 6-((1-(2-氟苯基)-4-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲氧基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)烟酰胺

[0716]

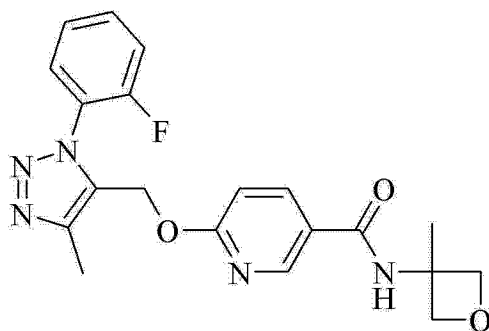


[0717] 如对于实施例 67 所描述的,使用 4-氨基四氢吡喃代替异丙胺,将 6-((1-(2-氟苯基)-4-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲氧基)烟酸 (55mg, 0.17mmol) 转化为标题化合物 (42mg, 61%), 其作为白色泡沫获得。MS :m/e = 412.2[M+H]⁺。

[0718] 实施例 69

[0719] 6-((1-(2-氟苯基)-4-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲氧基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)烟酰胺

[0720]

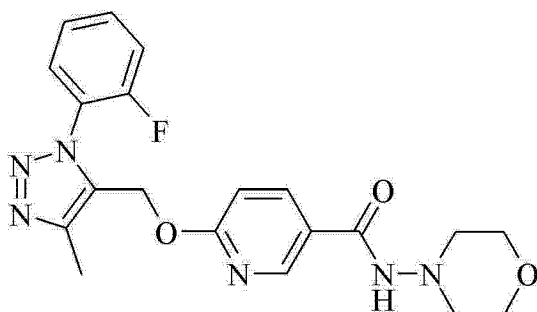


[0721] 如对于实施例 67 所描述的,使用 3-甲基氧杂环丁烷-3-胺代替异丙胺,将 6-((1-(2-氟苯基)-4-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲氧基)烟酸 (78mg, 0.24mmol) 转化为标题化合物 (20mg, 21%), 其作为灰白色泡沫获得。MS :m/e = 398.2[M+H]⁺。

[0722] 实施例 70

[0723] 6-((1-(2-氟苯基)-4-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲氧基)-N-吗啉代烟酰胺

[0724]

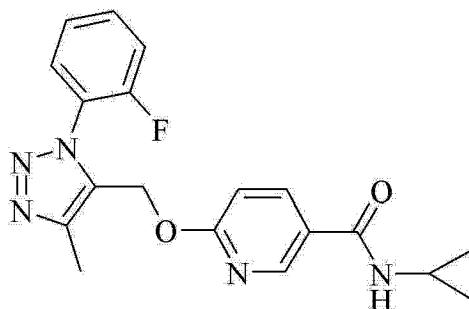


[0725] 如对于实施例 67 所描述的,使用 4-氨基吗啉代替异丙胺,将 6-((1-(2-氟苯基)-4-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲氧基)烟酸 (78mg, 0.24mmol) 转化为标题化合物 (65mg, 66%), 其作为灰白色泡沫获得。MS :m/e = 413.4[M+H]⁺。

[0726] 实施例 71

[0727] N-环丙基-6-((1-(2-氟苯基)-4-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲氧基)烟酰胺

[0728]

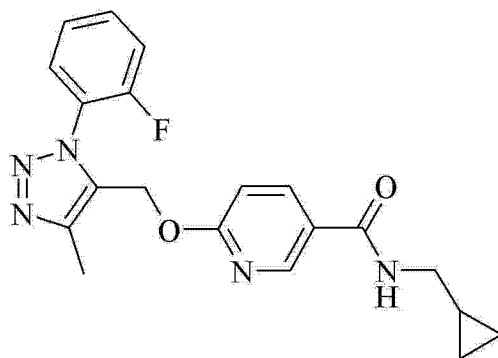


[0729] 如对于实施例 67 所描述的,使用环丙胺代替异丙胺,将 6-((1-(2-氟苯基)-4-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲氧基)烟酸 (78mg, 0.24mmol) 转化为标题化合物 (72mg, 83%), 其作为白色泡沫获得。MS :m/e = 368.2[M+H]⁺。

[0730] 实施例 72

[0731] N-(环丙基甲基)-6-((1-(2-氟苯基)-4-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲氧基)烟酰胺

[0732]

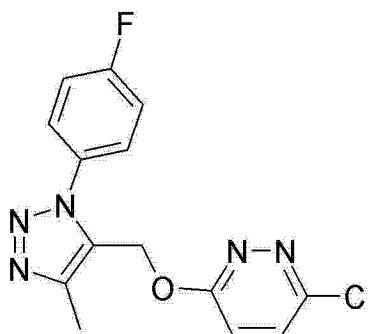


[0733] 如对于实施例 67 所描述的,使用环丙基甲胺代替异丙胺,将 6-((1-(2-氟苯基)-4-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲氧基)烟酸 (78mg, 0.24mmol) 转化为标题化合物 (54mg, 60%), 其作为白色胶获得。MS :m/e = 382.3 [M+H]⁺。

[0734] 实施例 73

[0735] 3-氯-6-[3-(4-氟-苯基)-5-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-哒嗪

[0736]

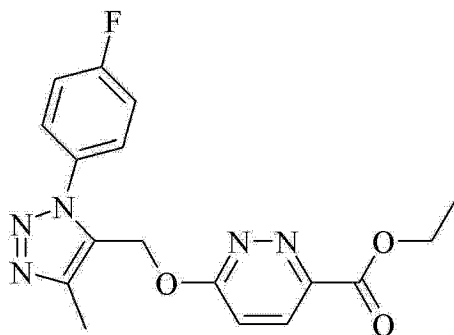


[0737] 向氢化钠 (55%, 106mg, 2.41mmol) 在 THF (4mL) 中的悬浮液在冰冷却下加入 [3-(4-氟-苯基)-5-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基]-甲醇 (500mg, 2.41mmol) 在 THF (6mL) 中的溶液。在加入完成之后,允许混合物升温至室温并搅拌 30 分钟。再一次在冰冷却下,加入 3,6-二氯哒嗪 (358mg, 2.41mmol) 在 THF (6mL) 中的溶液并将反应混合物在室温搅拌 16h。之后将混合物倒入至冰水中并用乙酸乙酯萃取,并且将合并的有机萃取物用盐水洗涤,在硫酸钠上干燥,过滤并蒸发。通过色谱 (二氧化硅,庚烷中 0 至 50% 乙酸乙酯) 提纯,给出标题化合物 (735mg, 95%), 为无色胶。MS :m/e = 3020.1 [M+H]⁺。

[0738] 实施例 74

[0739] 6-[3-(4-氟-苯基)-5-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-哒嗪-3-甲酸乙酯

[0740]

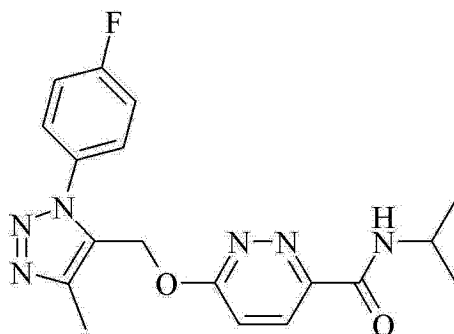


[0741] 向 3-氯-6-[3-(4-氟-苯基)-5-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-吡嗪 (696mg, 2.18mmol) 在乙醇 (11mL) 中的悬浮液加入碳酸钠 (231mg, 2.18mmol), 之后加入 1, 1'-双(二苯基膦基)二茂铁 (121mg, 0.22mmol) 和乙酸铯 (II) (49mg, 0.22mmol)。在短暂抽空之后将反应烧瓶用 Ar 填充三次。第四次将烧瓶用 CO 气体冲扫(充气)。将混合物在 CO 氛下在 50℃ 搅拌过夜, 之后冷却至室温并在硅藻土 (dicalite) 上过滤并用 DCM 充分洗涤。之后将滤液蒸发。通过色谱(二氧化硅, 庚烷中 0 至 50% 乙酸乙酯) 提纯, 给出标题化合物 (725mg, 93%), 为淡黄色胶。MS :m/e = 358.2[M+H]⁺。

[0742] 实施例 75

[0743] 6-[3-(4-氟-苯基)-5-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-吡嗪-3-甲酸异丙基酰胺

[0744]



[0745] a) 6-[3-(4-氟-苯基)-5-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-吡嗪-3-甲酸

[0746] 将氢氧化锂单水合物 (163mg, 3.88mmol) 在水 (7mL) 中的溶液滴加至 6-[3-(4-氟-苯基)-5-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-吡嗪-3-甲酸乙酯 (694mg, 1.94mmol) 在 THF (7mL) 中的悬浮液。之后将反应混合物在室温搅拌 30 分钟并且之后将其蒸发, 并将残留物溶解在水中, 用 HCl (1N) 酸化, 并且将所得到的沉淀滤出, 以给出标题产物 (635mg, 99%), 为白色固体。MS :m/e = 328.3[M-H]⁻。

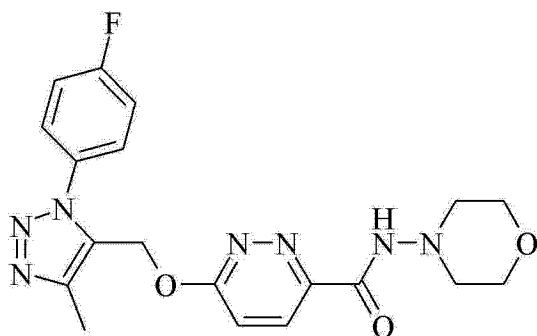
[0747] b) 6-[3-(4-氟-苯基)-5-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-吡嗪-3-甲酸异丙基酰胺

[0748] 向 6-[3-(4-氟-苯基)-5-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-吡嗪-3-甲酸 (85mg, 0.26mmol) 和 TBTU (92mg, 0.28mmol) 在 DMF (3.0mL) 中的溶液加入 DIPEA (221 μL, 1.29mmol)。之后加入异丙胺 (25 μL, 0.28mmol) 并且将混合物在室温在 Ar 下搅拌 30 分钟。之后将混合物蒸发, 并通过色谱(二氧化硅, 庚烷中 50 至 100% 乙酸乙酯) 提纯, 给出标题化合物 (84mg, 88%), 为淡黄色固体。MS :m/e = 371.1[M+H]⁺。

[0749] 实施例 76

[0750] 6-[3-(4-氟-苯基)-5-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-哒嗪-3-甲酸吗啉-4-基酰胺

[0751]

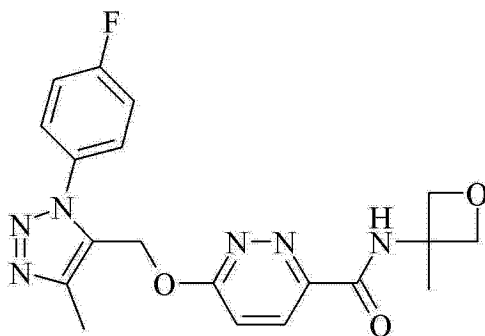


[0752] 如对于实施例 75b 所描述的,使用 4-氨基吗啉代替异丙胺,将 6-[3-(4-氟-苯基)-5-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-哒嗪-3-甲酸 (85mg, 0.26mmol) 转化为标题化合物 (76mg, 71%), 其作为白色固体获得。MS :m/e = 414.3[M+H]⁺。

[0753] 实施例 77

[0754] 6-[3-(4-氟-苯基)-5-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-哒嗪-3-甲酸 (3-甲基-氧杂环丁烷-3-基)-酰胺

[0755]

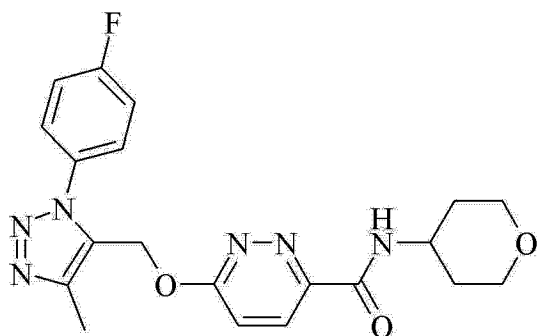


[0756] 如对于实施例 75b 所描述的,使用 3-甲基-3-氧杂环丁烷胺代替异丙胺,将 6-[3-(4-氟-苯基)-5-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-哒嗪-3-甲酸 (85mg, 0.26mmol) 转化为标题化合物 (96mg, 94%), 为淡黄色固体。MS :m/e = 399.2[M+H]⁺。

[0757] 实施例 78

[0758] 6-[3-(4-氟-苯基)-5-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-哒嗪-3-甲酸 (四氢-吡喃-4-基)-酰胺

[0759]



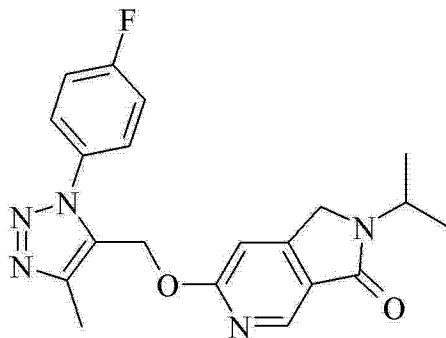
[0760] 如对于实施例 75b 所描述的,使用 4-氨基四氢吡喃代替异丙胺,将

6-[3-(4-氟-苯基)-5-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-吡嗪-3-甲酸 (85mg, 0.26mmol) 转化为标题化合物 (86mg, 81%), 其作为白色固体获得。MS :m/e = 413.3[M+H]⁺。

[0761] 实施例 79

[0762] 6-((1-(4-氟苯基)-4-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲氧基)-2-异丙基-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-3(2H)-酮

[0763]

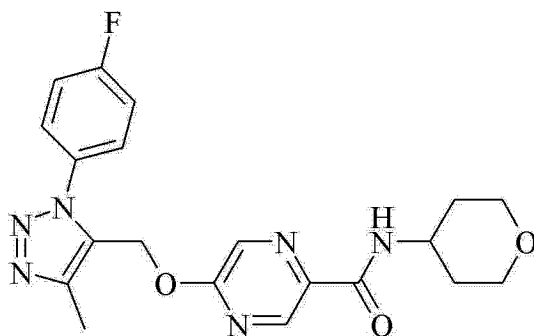


[0764] 向 [3-(4-氟-苯基)-5-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基]-甲醇 (251mg, 1.21mmol) 在 THF (30mL) 中的溶液在环境温度在氩氛下加入 6-羟基-2-异丙基-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-3(2H)-酮 (232mg, 1.21mmol) 和三苯膦 (413mg, 1.58mmol)。之后加入偶氮二甲酸二乙酯 (624 μL, 1.58mmol) 并将反应混合物在室温搅拌 72h。浓缩并通过色谱 (二氧化硅, 庚烷中 20 至 50% 乙酸乙酯) 提纯, 给出标题化合物 (141mg, 31%), 为白色固体。MS :m/e = 382.2[M+H]⁺。

[0765] 实施例 80

[0766] 5-[3-(4-氟-苯基)-5-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-吡嗪-2-甲酸 (四氢-吡喃-4-基)-酰胺

[0767]



[0768] a) 5-[3-(4-氟-苯基)-5-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-吡嗪-2-甲酸甲酯

[0769] 向 NaH (55%, 在油中, 116mg, 2.7mmol) 在 THF (4mL) 中的悬浮液在 0℃ 逐滴加入 [3-(4-氟-苯基)-5-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基]-甲醇 (500mg, 2.4mmol) 在 THF (6mL) 中的溶液, 并且将反应混合物在室温搅拌 30 分钟。之后在 0℃ 滴加 5-氯吡嗪-2-甲酸甲酯 (460mg, 2.65mmol) 在 THF (6mL) 中的溶液, 并且将反应混合物在室温搅拌 16h。之后将混合物倒入至冰水中并用乙酸乙酯萃取, 并将合并的有机萃取物用盐水洗涤, 在硫酸钠上干燥, 过滤并蒸发。通过色谱 (二氧化硅, 庚烷中 0 至 50% 乙酸乙酯, 之后二氯甲烷中的 0 至 5% 甲醇) 提纯, 给出标题化合物 (787mg, 95%), 为白色固体。MS :m/e = 344.3[M+H]⁺。

[0770] b) 5-[3-(4-氟-苯基)-5-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-吡嗪-2-甲酸

[0771] 将氢氧化锂单水合物 (180mg, 4.25mmol) 在水 (7.3mL) 中的溶液滴加至 5-[3-(4-氟-苯基)-5-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-吡嗪-2-甲酸甲酯 (730mg, 2.13mmol) 在 THF (7.3mL) 中的悬浮液。之后将反应混合物在室温搅拌 30 分钟并且之后蒸发, 并将残留物溶解在水中, 用 HCl (1N) 酸化, 并且将所得到的沉淀滤出, 以给出标题产物 (700mg, 100%), 为白色固体。MS :m/e = 330.1 [M-H]⁻。

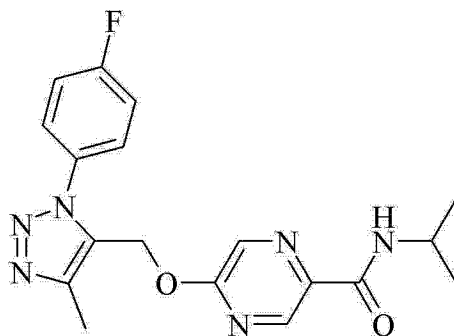
[0772] c) 5-[3-(4-氟-苯基)-5-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-吡嗪-2-甲酸 (四氢-吡喃-4-基)-酰胺

[0773] 向 5-[3-(4-氟-苯基)-5-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-吡嗪-2-甲酸 (83mg, 0.25mmol) 和 TBTU (90mg, 0.28mmol) 在 DMF (3.0mL) 中的溶液加入 DIPEA (216 μL, 1.26mmol)。之后加入 4-氨基四氢吡喃 (28mg, 0.28mmol) 并且将混合物在室温在 Ar 下搅拌 30 分钟。之后将混合物蒸发并通过色谱 (二氧化硅, 庚烷中 50 至 100% 乙酸乙酯) 提纯, 给出标题化合物 (92mg, 89%), 为白色固体。MS :m/e = 413.3 [M+H]⁺。

[0774] 实施例 81

[0775] 5-[3-(4-氟-苯基)-5-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-吡嗪-2-甲酸异丙基酰胺

[0776]

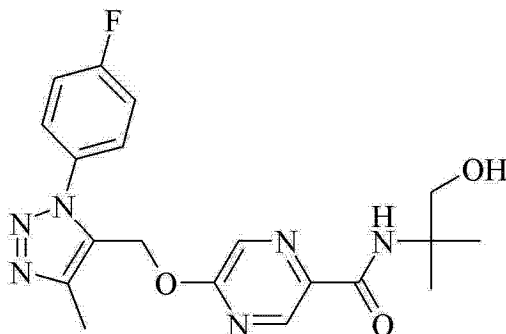


[0777] 如对于实施例 80c 所描述的, 使用异丙胺代替 4-氨基四氢吡喃, 将 5-[3-(4-氟-苯基)-5-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-吡嗪-2-甲酸 (83mg, 0.25mmol) 转化为标题化合物 (90mg, 96%), 其作为灰白色固体获得。MS :m/e = 371.1 [M+H]⁺。

[0778] 实施例 82

[0779] 5-[3-(4-氟-苯基)-5-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-吡嗪-2-甲酸 (2-羟基-1,1-二甲基-乙基)-酰胺

[0780]

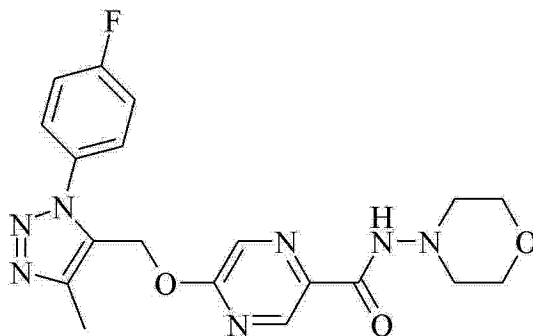


[0781] 如对于实施例 80c 所描述的,使用 2-氨基-2-甲基-1-丙醇代替 4-氨基四氢吡喃,将 5-[3-(4-氟-苯基)-5-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-吡嗪-2-甲酸(83mg, 0.25mmol) 转化为标题化合物(95mg,94%),其作为淡黄色胶获得。MS :m/e = 401.3[M+H]⁺。

[0782] 实施例 83

[0783] 5-[3-(4-氟-苯基)-5-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-吡嗪-2-甲酸吗啉-4-基酰胺

[0784]

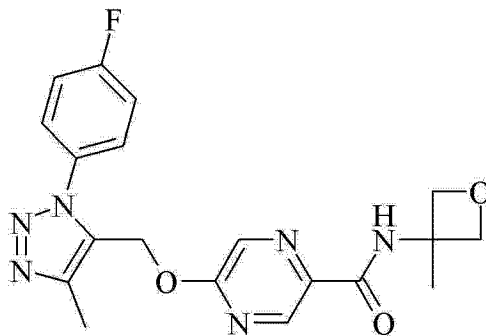


[0785] 如对于实施例 80c 所描述的,使用 4-氨基吗啉代替 4-氨基四氢吡喃,将 5-[3-(4-氟-苯基)-5-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-吡嗪-2-甲酸(83mg, 0.25mmol) 转化为标题化合物(62mg,60%),其作为白色固体获得。MS :m/e = 414.4[M+H]⁺。

[0786] 实施例 84

[0787] 5-[3-(4-氟-苯基)-5-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-吡嗪-2-甲酸(3-甲基-氧杂环丁烷-3-基)-酰胺

[0788]



[0789] 如对于实施例 80c 所描述的,使用 3-甲基-3-氧杂环丁烷胺代替 4-氨基四氢吡喃,将 5-[3-(4-氟-苯基)-5-甲基-3H-[1,2,3]三唑-4-基甲氧基]-吡嗪-2-甲酸(83mg,0.25mmol) 转化为标题化合物(63mg,63%),其作为灰白色固体获得。MS :m/e = 399.2[M+H]⁺。

[0790] 生化试验

[0791] 化合物结合于 GABA A 受体亚型的能力通过对于结合到表达组成 $\alpha 1 \beta 2/3 \gamma 2$, $\alpha 2 \beta 3 \gamma 2$, $\alpha 3 \beta 3 \gamma 2$ 和 $\alpha 5 \beta 3 \gamma 2$ 的大鼠(稳定转染的)或人(暂时转染的)受体的 HEK293 细胞的 [³H] 氟马西尼(85Ci/mmol;Roche) 的竞争而测定。

[0792] 膜制备

[0793] 将细胞团悬浮在 Krebs-tris 缓冲液(4.8mM KCl,1.2mM CaCl₂,1.2mM MgCl₂,120mM NaCl,15mM Tris;pH7.5;结合分析缓冲液)中,由 polytron 在冰上均化约 20sec,并且在

4℃离心 60min (50000g ;Sorvall, 转子 :SM24 = 20000rpm)。将细胞团再悬浮于 Krebs-tris 缓冲液中并且由 polytron 在冰上均化约 15sec。测量蛋白 (Bradford 法, Bio-Rad), 并且制备 1mL 的等分试样且将其于 -80℃贮存。

[0794] 放射性配体结合试验

[0795] 在含有 100mL 的细胞膜, 对于 $\alpha 1$, $\alpha 2$ 和 $\alpha 3$ 亚单位为 1nM 且对于 $\alpha 5$ 亚单位为 0.5nM 的浓度的 [^3H] 氟马西尼和在 10^{-10} 至 10^{-6}M 范围内的试验化合物的 200mL 容积 (96-孔板) 中进行放射性配体结合分析。非特异性结合由 10^{-5}M 地西洋定义并且典型表示小于 5% 的总结合。将分析物在 4℃温育至平衡 1 小时, 并且使用 Packard 收获器并且用冰冷的洗涤缓冲液 (50mM Tris ;pH7.5) 洗涤通过过滤收获到 GF/C uni-filters (Packard) 上。在干燥后, 将过滤器保留的放射性由液体闪烁计数检测。

[0796] 数据计算

[0797] K_i 值使用 Excel-Fit (Microsoft) 计算并且是两次测定的平均值。

[0798] 相应实施例的化合物在上述分析中试验, 并且发现具体的化合物对于从大鼠 GABA A 受体的 $\alpha 5$ 亚单位替换 [^3H] 氟马西尼具有 100nM 以下的 K_i 值。具体的实施方案包括具有 35nM 以下的 K_i 的化合物。在一个具体的实施方案中, 本发明的化合物相对于 $\alpha 1$, $\alpha 2$ 和 $\alpha 3$ 亚单位, 对于 $\alpha 5$ 亚单位具有结合选择性。

[0799] 通过以上描述的测量对表达人 (h) 受体的 HEK293 细胞的结合亲和性的试验获得的代表性试验结果在下面的表 1 中给出。

[0800]

实施 例	hK _i GABA A α 5 [nM]	实施 例	hK _i GABA A α 5 [nM]	实施 例	hK _i GABA A α 5 [nM]
1	21.3	29	58.2	57	12.8
2	40.9	30	9.3	58	36.7
3	53.2	31	8.5	59	5
4	4.4	32	5.9	60	33.5
5	55.8	33	17.6	61	35.2
6	25.8	34	9.4	62	43.7
7	21.9	35	9.6	63	3.1
8	59.8	36	14	64	55.3
9	42.1	37	1.7	65	5.4
10	28	38	16.4	66	58.4
11	5.6	39	2.2	67	38.2
12	46.6	40	27.4	68	4.3
13	41	41	44.5	69	4.9
14	5.1	42	53.4	70	28.9
15	13.1	43	22.2	71	27.6
16	34.2	44	8.9	72	28.3
17	8	45	21.4	73	36
18	57.3	46	48.3	74	41.5
19	14.4	47	28	75	20.8
20	16.7	48	48	76	35.2
21	9.4	49	28.4	77	33.4
22	80.1	50	21.5	78	37.5
23	68.2	51	51.7	79	32.1
24	18.7	52	53.1	80	47.7
25	25.4	53	26.3	81	32.5
26	18.2	54	19.3	82	11.1
27	18.2	55	48.8	83	13.6
28	5.8	56	40.6	84	7.1

[0801] 表 1 :代表性实施例的对表达人 (h) 受体的 HEK293 细胞的结合亲和性