



## (12)发明专利

(10)授权公告号 CN 106854207 B

(45)授权公告日 2019.10.29

(21)申请号 201510900083.4

A61K 31/502(2006.01)

(22)申请日 2015.12.08

A61P 25/28(2006.01)

(65)同一申请的已公布的文献号

A61P 9/10(2006.01)

申请公布号 CN 106854207 A

A61P 29/00(2006.01)

(43)申请公布日 2017.06.16

## (56)对比文件

W0 9850385 A1,1998.12.11,

(73)专利权人 上海赛默罗生物科技有限公司

W0 0242305 A1,2002.05.30,

地址 201321 上海市浦东新区上海国际医

US 2005043982 A1,2004.03.04,

学园区浦东新区半夏路100弄26号楼

CN 1871008 A,2006.11.29,

专利权人 上海赛默罗德生物科技有限公司

Alec D. Lebsack,等. Identification and

(72)发明人 李帅 孙勇

synthesis of [1,2,4]triazolo[3,4-a]

(74)专利代理机构 上海专利商标事务所有限公

phthalazine derivatives as high-affinity

司 31100

ligands to the  $\alpha 2 \delta -1$  subunit of

代理人 樊云飞

voltage.《Bioorganic &amp; Medicinal Chemistry

Letters》.2004,第14卷第2463-2467页.

(51)Int.Cl.

审查员 吕世华

C07D 487/04(2006.01)

权利要求书13页 说明书64页

A61K 31/5377(2006.01)

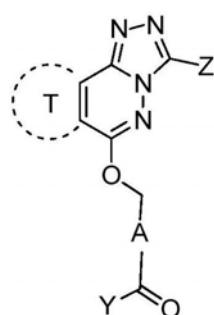
## (54)发明名称

咁嗪类衍生物、其制备方法、药物组合物和用途

## (57)摘要

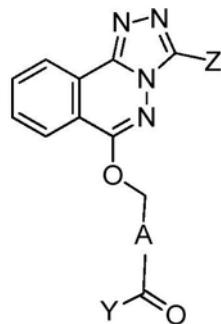
本发明提供一种通式(I)所示的化合物、其顺反异构体、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、或其药学上可以接受的盐和酯,其制备方法,含有该化合物的药物组合物以及所述化合物作为 $\alpha$ 5-GABA<sub>A</sub>受体调节剂的用途,其中T、Z、A、Y如说明书中所定义。

CN 106854207 B



通式 I

1. 一种化合物, 其具有以下通式II, 其对映异构体或其药学上可以接受的盐,



II

其中

Z表示氧杂二氮唑、呋喃基、噻吩基或异噁唑基, 所述异噁唑基被一个或多个选自以下的取代基任选取代:H,C1-6烷基或羟基C1-6烷基;

A表示亚苯基、亚吡啶基、亚异噁唑基; 任选地被1、2或3个独立选自以下的取代基取代: 卤素、氰基、C1-6烷基;

Y为-NY1Y2或-NH-NY3Y4;

Y1是H,C1-6烷基或被1-5个取代基取代的C1-6烷基; 所述取代基单独地选自: 氨基, 羟基, C1-6烷氧基, (C1-6烷基, C1-6烷基) N-, (C1-6烷基, H) N-和C1-6烷基-S(0)2-;

Y2选自C1-6烷基; 被1-5个取代基取代的C1-6烷基, 所述取代基单独地选自: 氨基, 羟基, C1-6烷氧基, C3-7环烷基, (C1-6烷基, C1-6烷基) N-, (C1-6烷基, H) N-和C1-6烷基-S(0)2-;

含有1-3个选自N、O或S的杂原子的C5-C6杂芳基, 被C1-6烷基取代的含有1-3个选自N、O或S的杂原子的C5-C6杂芳基;

C3-6环烷基, 被1-4个取代基取代的C3-6环烷基, 所述取代基单独地选自: 氨基, 羟基, 羟基-C1-6烷基, C1-6烷氧基, C1-6烷氧基-C1-6烷基, C1-6烷基, (C1-6烷基, C1-6烷基) N-, (C1-6烷基, H) N-和C1-6烷基-S(0)2-;

含有1-3个选自N、O或S的杂原子的C4-C6-杂环烷基, 被1-4个取代基取代的含有1-3个选自N、O或S的杂原子的C4-C6杂环烷基, 所述取代基单独地选自: 氨基, 羟基, 羟基-C1-6烷基, C1-6烷氧基, C1-6烷氧基-C1-6烷基, C1-6烷基和C1-6烷基-S(0)2-;

或者Y1、Y2与它们所连接的N原子一起形成4-6元杂环烷基, 所述杂环烷基除了含有氮原子外, 还含有零个、一个或多个选自O和S的杂原子, 并且所述S原子可以为其氧化物形式;

Y3, Y4相互独立选自: 氢、C1-C6烷基、S02-C1-C6烷基, 或者Y3和Y4与它们所连接的氮原子一起形成杂环基, 所述杂环基选自哌啶基、吗啉基、二氧硫代吗啉基和一氧硫代吗啉基。

2. 如权利要求1所述的化合物, 其特征在于,

Z表示氧杂二氮唑、呋喃基、噻吩基或异噁唑基, 所述异噁唑基被一个或多个选自以下的取代基任选取代:H,C1-6烷基或羟基C1-6烷基;

A表示亚苯基、亚吡啶基、亚异噁唑基; 任选地被1、2或3个独立选自以下的取代基取代: 卤素、氰基、C1-6烷基;

Y为-NY1Y2或-NH-NY3Y4;

Y1是H或C1-6烷基；

Y2选自C1-6烷基；被1-5个取代基取代的C1-6烷基，所述取代基单独地选自：氨基，羟基，C1-6烷氧基；

含有1-3个选自N、O或S的杂原子的C5-C6杂芳基，被烷基取代的含有1-3个选自N、O或S的杂原子的C5-C6杂芳基，

C4-6环烷基，被1-4个取代基取代的C3-6环烷基，所述取代基单独地选自：羟基；

含有1-3个选自N、O或S的杂原子的C4-C6-杂环烷基，被1-4个取代基取代的含有1-3个选自N、O或S的杂原子的C4-C6杂环烷基；

或Y1和Y2与它们所连接的氮原子一起形成吗啉基、哌啶基、一氧化-硫代吗啉基和二氧化-硫代吗啉基；

Y3和Y4相互独立选自：氢、甲基和-SO<sub>2</sub>-甲基，Y3和Y4与它们所连接的氮原子一起形成杂环基，选自吗啉基、哌啶基和二氧化-硫代吗啉-基。

3. 如权利要求1所述的化合物，其特征在于，

Z表示氧杂二氮唑、呋喃基、噻吩基或异噁唑基，所述异噁唑基被一个或多个选自以下的取代基任选取代：H，C1-6烷基或羟基C1-6烷基；

A表示亚苯基、亚吡啶基、亚异噁唑基；任选地被1、2或3个独立选自以下的取代基取代：卤素、氰基、C1-6烷基；

Y为-NY<sub>1</sub>Y<sub>2</sub>或-NH-NY<sub>3</sub>Y<sub>4</sub>；

Y1是H或C1-6烷基；

Y2选自C1-6烷基；被1-5个取代基取代的C1-6烷基，所述取代基单独地选自：羟基，C1-6烷氧基；

含有1-3个选自N、O或S的杂原子的C5-C6杂芳基，被烷基取代的含有1-3个选自N、O或S的杂原子的C5-C6杂芳基，

C4-6环烷基，被1-4个取代基取代的C3-6环烷基，所述取代基单独地选自：羟基；

含有1-3个选自N、O或S的杂原子的C4-C6-杂环烷基，被1-4个取代基取代的含有1-3个选自N、O或S的杂原子的C4-C6杂环烷基；

或Y1和Y2与它们所连接的氮原子一起形成吗啉基和哌啶基；

Y3和Y4相互独立选自：氢、甲基和SO<sub>2</sub>-甲基，Y3和Y4与它们所连接的氮原子一起形成杂环基，选自吗啉-4-基、哌啶-1-基和1,1-二氧化-硫代吗啉-4-基。

4. 如权利要求1所述的化合物，其特征在于，

Z表示氧杂二氮唑、呋喃基、噻吩基或异噁唑基，所述异噁唑基被一个或多个选自以下的取代基任选取代：H，C1-6烷基或羟基C1-6烷基；

A表示亚苯基、亚吡啶基、亚异噁唑基；任选地被1、2或3个独立选自以下的取代基取代：卤素、氰基、C1-6烷基；

Y为-NY<sub>1</sub>Y<sub>2</sub>或-NH-NY<sub>3</sub>Y<sub>4</sub>；

Y1是H或甲基；

Y2选自C1-6烷基；被1-5个取代基取代的C1-6烷基，所述取代基单独地选自：羟基，C1-6烷氧基；

Y3和Y4相互独立选自：氢和甲基，Y3和Y4与它们所连接的氮原子一起形成杂环基，选自

吗啉-4-基、哌啶-1-基和1,1-二氧化代-硫代吗啉-4-基。

5. 如权利要求1所述的化合物,其特征在于,

Z表示氧杂二氮唑、呋喃基、噻吩基或异噁唑基,所述异噁唑基被一个或多个选自以下的取代基任选取代: H, C1-6烷基或羟基C1-6烷基;

A表示亚苯基、亚吡啶基、亚异噁唑基;任选地被1、2或3个独立选自以下的取代基取代: 卤素、氰基、C1-6烷基;

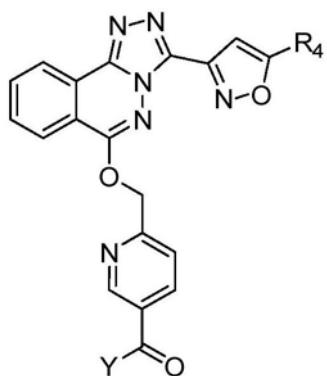
Y为-NY1Y2或-NH-NY3Y4;

Y1是H或甲基;

Y2选自甲基、乙基、甲氧基乙基或羟基丙基;

Y3和Y4相互独立选自: 氢和甲基, Y3和Y4与它们所连接的氮原子一起形成杂环基, 选自吗啉-4-基、哌啶-1-基和1,1-二氧化代-硫代吗啉-4-基。

6. 如权利要求1所述的化合物,其具有以下通式III:



III

其中

R4为C1-C4烷基、羟基取代的C1-C4烷基;

Y为-NY1Y2或-NH-NY3Y4;

Y1是H, C1-6烷基或被1-5个取代基取代的C1-6烷基; 所述取代基单独地选自: 氨基, 羟基, C1-6烷氧基, (C1-6烷基, C1-6烷基) N-, (C1-6烷基, H) N-和C1-6烷基-S(0)2-;

Y2选自C1-6烷基; 被1-5个取代基取代的C1-6烷基, 所述取代基单独地选自: 氨基, 羟基, C1-6烷氧基, C3-7环烷基, (C1-6烷基, C1-6烷基) N-, (C1-6烷基, H) N-和C1-6烷基-S(0)2-;

含有1-3个选自N、O或S的杂原子的C5-C6杂芳基, 被C1-6烷基取代的含有1-3个选自N、O或S的杂原子的C5-C6杂芳基,

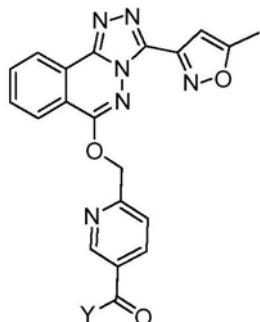
C3-6环烷基, 被1-4个取代基取代的C3-6环烷基, 所述取代基单独地选自: 氨基, 羟基-C1-6烷基, C1-6烷氧基, C1-6烷氧基-C1-6烷基, C1-6烷基, (C1-6烷基, C1-6烷基) N-, (C1-6烷基, H) N-和C1-6烷基-S(0)2-;

含有1-3个选自N、O或S的杂原子的C4-C6-杂环烷基, 被1-4个取代基取代的含有1-3个选自N、O或S的杂原子的C4-C6杂环烷基, 所述取代基单独地选自: 氨基, 羟基, 羟基-C1-6烷基, C1-6烷氧基, C1-6烷氧基-C1-6烷基, C1-6烷基和C1-6烷基-S(0)2-;

或者Y1、Y2与它们所连接的N原子一起形成4-6元杂环烷基, 所述杂环烷基除了含有氮原子外, 还含有零个、一个或多个选自O和S的杂原子, 并且所述S原子可以为其氧化物形式;

Y3, Y4相互独立选自:氢、C1-C6烷基、SO<sub>2</sub>-C1-C6烷基,或者Y3和Y4与它们所连接的氮原子一起形成杂环基,选自哌啶基、吗啉基、二氧硫代吗啉基和一氧硫代吗啉基。

7. 如权利要求1所述的化合物,其具有以下通式IV:



Y为-NY1Y2或-NH-NY3Y4；

Y1是H,C1-6烷基或被1-5个取代基取代的C1-6烷基;所述取代基独立地选自:氨基,羟基,C1-6烷氧基,(C1-6烷基,C1-6烷基)N-, (C1-6烷基,H)N-和C1-6烷基-S(0)2-;

Y2选自C1-6烷基;被1-5个取代基取代的C1-6烷基,所述取代基独立地选自:氨基,羟基,C1-6烷氧基,C3-7环烷基,(C1-6烷基,C1-6烷基)N-, (C1-6烷基,H)N-和C1-6烷基-S(0)2-;

含有1-3个选自N、O或S的杂原子的C5-C6杂芳基,被C1-6烷基取代的含有1-3个选自N、O或S的杂原子的C5-C6杂芳基,

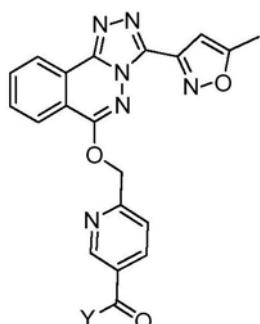
C3-6环烷基,被1-4个取代基取代的C3-6环烷基,所述取代基独立地选自:氨基,羟基,羟基-C1-6烷基,C1-6烷氧基,C1-6烷氧基-C1-6烷基,C1-6烷基,(C1-6烷基,C1-6烷基)N-,  
(C1-6烷基,H)N-和C1-6烷基-S(0)2-;

含有1-3个选自N、O或S的杂原子的C4-C6-杂环烷基,被1-4个取代基取代的含有1-3个选自N、O或S的杂原子的C4-C6杂环烷基,所述取代基独立地选自:氨基,羟基,羟基-C1-6烷基,C1-6烷氧基,C1-6烷氧基-C1-6烷基,C1-6烷基和C1-6烷基-S(0)2-;

或者Y1、Y2与它们所连接的N原子一起形成4-6元杂环烷基,所述杂环烷基除了含有氮原子外,还含有零个、一个或多个选自O和S的杂原子,并且所述S原子可以为其氧化物形式;

Y3, Y4相互独立选自:氢、C1-C6烷基、S0<sub>2</sub>-C1-C6烷基,或者Y3和Y4与它们所连接的氮原子一起形成杂环基,选自哌啶基、吗啉基、二氧硫代吗啉基和一氧硫代吗啉基。

8. 如权利要求1所述的化合物,其具有以下通式IV:



Y为-NY1Y2或-NH-NY3Y4：

Y1是H, C1-6烷基或被1-5个取代基取代的C1-6烷基;所述取代基独立地选自:氨基,羟

基,C1-6烷氧基,(C1-6烷基,C1-6烷基)N-, (C1-6烷基,H)N-和C1-6烷基-S(0)2-;

Y2选自C1-6烷基;被1-5个取代基取代的C1-6烷基,所述取代基独立地选自:氨基,羟基,C1-6烷氧基;

含有1-3个选自N、O或S的杂原子的C5-C6杂芳基,被C1-6烷基取代的含有1-3个选自N、O或S的杂原子的C5-C6杂芳基,

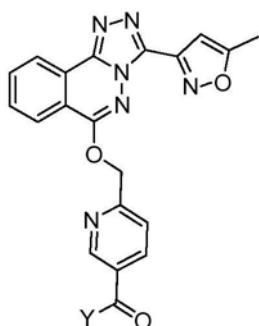
C4-6环烷基,被1-4个取代基取代的C3-6环烷基,所述取代基独立地选自:羟基;

含有1-3个选自N、O或S的杂原子的C4-C6-杂环烷基,被1-4个取代基取代的含有1-3个选自N、O或S的杂原子的C4-C6杂环烷基;

或Y1和Y2与它们所连接的氮原子一起形成吗啉基、哌啶基、一氧化-硫代吗啉基和二氧化-硫代吗啉基;

Y3和Y4相互独立选自:氢、甲基和SO2-甲基,Y3和Y4与它们所连接的氮原子一起形成杂环基,选自吗啉基、哌啶基和二氧化-硫代吗啉基。

9. 如权利要求1所述的化合物,其具有以下通式IV:



Y为-NY1Y2或-NH-NY3Y4;

Y1是H或C1-6烷基;

Y2选自C1-6烷基;被1-5个取代基取代的C1-6烷基,所述取代基单独地选自:羟基,C1-6烷氧基;

含有1-3个选自N、O或S的杂原子的C5-C6杂芳基,被C1-6烷基取代的含有1-3个选自N、O或S的杂原子的C5-C6杂芳基,

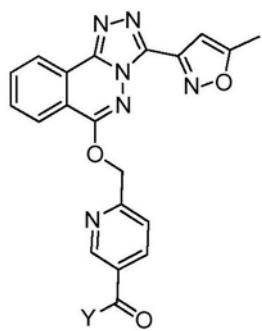
C4-6环烷基,被1-4个取代基取代的C3-6环烷基,所述取代基单独地选自:羟基;

含有1-3个选自N、O或S的杂原子的C4-C6-杂环烷基,被1-4个取代基取代的含有1-3个选自N、O或S的杂原子的C4-C6杂环烷基;

或Y1和Y2与它们所连接的氮原子一起形成吗啉基和哌啶基;

Y3和Y4相互独立选自:氢、甲基和SO2-甲基,Y3和Y4与它们所连接的氮原子一起形成杂环基,选自吗啉-4-基、哌啶-1-基和1,1-二氧化-硫代吗啉-4-基。

10. 如权利要求1所述的化合物,其具有以下通式IV:



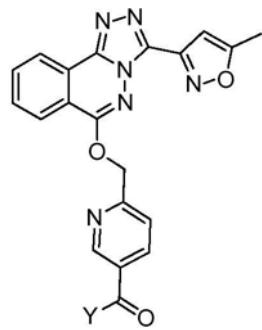
Y为-NY<sub>1</sub>Y<sub>2</sub>或-NH-NY<sub>3</sub>Y<sub>4</sub>；

Y<sub>1</sub>是H或甲基；

Y<sub>2</sub>选自C1-6烷基；被1-5个取代基取代的C1-6烷基，所述取代基单独地选自：羟基，C1-6烷氧基；

Y<sub>3</sub>和Y<sub>4</sub>相互独立选自：氢和甲基，Y<sub>3</sub>和Y<sub>4</sub>与它们所连接的氮原子一起形成杂环基，选自吗啉-4-基、哌啶-1-基和1,1-二氧化代-硫代吗啉-4-基。

11. 如权利要求1所述的化合物，其具有以下通式IV：



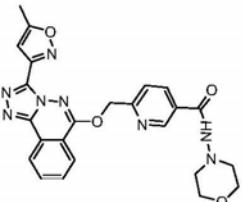
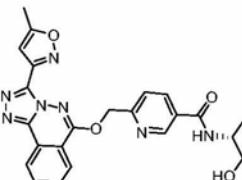
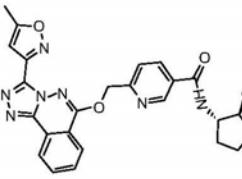
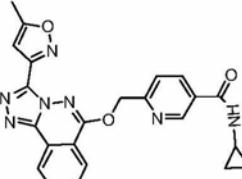
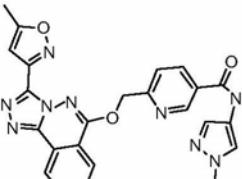
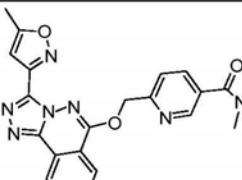
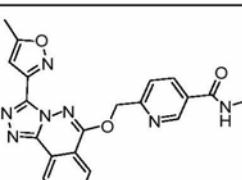
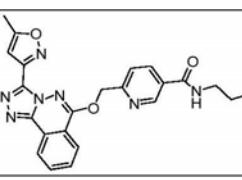
Y为-NY<sub>1</sub>Y<sub>2</sub>或-NH-NY<sub>3</sub>Y<sub>4</sub>；

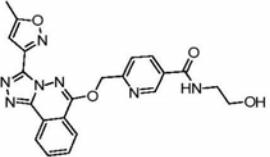
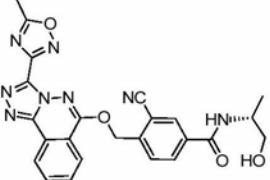
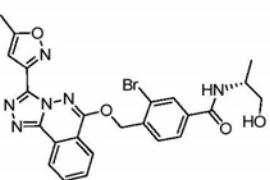
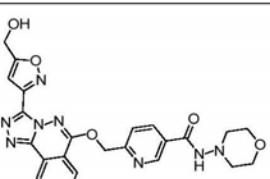
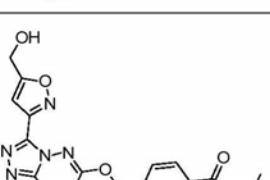
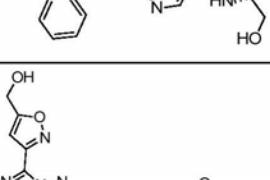
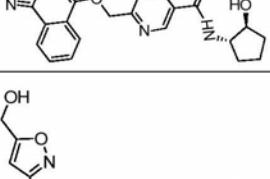
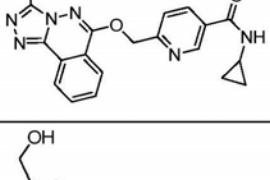
Y<sub>1</sub>是H或甲基；

Y<sub>2</sub>选自选自甲基、乙基、2-甲氧基乙基或羟基丙基；

Y<sub>3</sub>和Y<sub>4</sub>相互独立选自：氢和甲基，与它们所连接的氮原子一起形成杂环基，选自吗啉-4-基、哌啶-1-基和1,1-二氧化代-硫代吗啉-4-基。

12. 权利要求1-2中任一项所述的化合物，其独立地选自：

编号	结构式	化学名称
01		6-((3-(5-甲基异噁唑-3-基)-[1,2,4]三氮唑[3,4-a]酰嗪-6-氧)亚甲基)-N-吗啡啉烟酰胺
02		(R)-N-((1-羟基正丙醇-2-基)-6-((3-(5-甲基异噁唑-3-基)-[1,2,4]三氮唑[3,4-a]酰嗪-6-氧)亚甲基)烟酰胺
03		N-((1S, 2S)-2-羟基环戊基)-6-((3-(5-甲基异噁唑-3-基)-[1,2,4]三氮唑[3,4-a]酰嗪-6-氧)亚甲基)烟酰胺
04		N-环丙基-6-((3-(5-甲基异噁唑-3-基)-[1,2,4]三氮唑[3,4-a]酰嗪-6-氧)亚甲基)烟酰胺
05		N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-((3-(5-甲基异噁唑-3-基)-[1,2,4]三氮唑[3,4-a]酰嗪-6-氧)亚甲基)烟酰胺
06		N, N-(二甲基)-6-((3-(5-甲基异噁唑-3-基)-[1,2,4]三氮唑[3,4-a]酰嗪-6-氧)亚甲基)烟酰胺
07		N-乙基-6-((3-(5-甲基异噁唑-3-基)-[1,2,4]三氮唑[3,4-a]酰嗪-6-氧)亚甲基)烟酰胺
08		N-(2-甲氧基乙基)-6-((3-(5-甲基异噁唑-3-基)-[1,2,4]三氮唑[3,4-a]酰嗪-6-氧)亚甲基)烟酰胺

09		N- (2-羟乙基) -6- ((3- (5-甲基异噁唑-3-基) -[1, 2, 4]三氮唑[3, 4-a]酞嗪-6-氧) 亚甲基) 烟酰胺
10		(R)-3-氨基-N (1-羟基丙烷-2-基) -4-[(3- (5-甲基-1,2,4-三氮唑[3,4-a]酞嗪-6-氧杂甲基)-苯甲酰胺
11		(R)-3-溴-N- (1-羟基丙烷-2-基) -4- ((3- (5-甲基异噁唑-3-基) -[1,2,4]三氮唑[3,4-a]酞嗪-6-氧) 亚甲基) 苯甲酰胺
12		6-[3- (5- (羟甲基) 异噁唑-3- ) -[1,2, 4]三氮唑[3,4-a]酞嗪-6-氧) 亚甲基]-N-吗啉-4-烟酰胺
13		N-[(R)-1-羟基丙醇-2-基]-6-[(3- (5- (羟甲基) 异噁唑-3-基) -[1,2,4]三氮唑[3,4-a]酞嗪-6-氧) 亚甲基]烟酰胺
14		N- ((1S, 2S) -2-羟基环戊基) -6- ((3- (5- (羟甲基) 异噁唑-3-基) -[1,2,4]三氮唑[3,4-a]酞嗪-6-氧) 亚甲基) 烟酰胺
15		N-环丙基-6-[(3- (5- (羟甲基) 异噁唑-3-基) -[1,2,4]三氮唑[3,4-a]酞嗪-6-氧) 亚甲基]烟酰胺
16		N- (1-甲基-1H-吡唑-4-基) -6-[(3- (5- (羟甲基) 异噁唑-3-基) -[1,2,4]三氮唑[3,4-a]酞嗪-6-氧) 亚甲基]烟酰胺

17		6-[3-[5-(羟甲基)异噁唑-3-基]-[1,2,4]三氮唑[3,4-a]酞嗪-6-氧甲基]N-异丙基烟酰胺
18		N-(2-羟乙基)-6-[3-[5-(羟甲基)异噁唑-3-基]-[1,2,4]三氮唑[3,4-a]酞嗪-6-氧)亚甲基]烟酰胺
19		(6-[3-[5-(羟甲基)异噁唑-3-基]-[1,2,4]三氮唑[3,4-a]酞嗪-6-氧)亚甲基]N-(1, 1-二氧化硫代吗啉-4-基)烟酰胺
20		(6-[3-[5-(羟甲基)异噁唑-3-基]-[1,2,4]三氮唑[3,4-a]酞嗪-6-氧)亚甲基]N-吗啉烟酰胺
21		6-[3-[5-(羟甲基)异噁唑-3-基]-[1,2,4]三氮唑[3,4-a]酞嗪-6-氧)亚甲基]-N-(2, 2, 2-三氟乙基)烟酰胺
22		N-(2-甲氧基乙基)-6-[3-[5-(羟甲基)异噁唑-3-基]-[1,2,4]三氮唑[3,4-a]酞嗪-6-氧)亚甲基]烟酰胺
23		N-(四氢吡喃-4-基)-6-[3-[5-(羟甲基)异噁唑-3-基]-[1,2,4]三氮唑[3,4-a]酞嗪-6-氧)亚甲基]烟酰胺
24		N, N-二甲基-6-[3-[5-(羟甲基)异噁唑-3-基]-[1,2,4]三氮唑[3,4-a]酞嗪-6-氧)亚甲基]烟酰胺

25		N-乙基-6-{3-[5 (羟甲基) 异噁唑-3-基]-[1,2,4]三氮唑[3,4-a]酞嗪-6-氧) 亚甲基}烟酰胺
26		N-(4-氢呋喃-3-基)-6-{3-[5 (羟甲基) 异噁唑-3-基]-[1,2,4]三氮唑[3,4-a]酞嗪-6-氧) 亚甲基}烟酰胺
27		N-环丁基-6-{3-[5 (羟甲基) 异噁唑-3-基]-[1,2,4]三氮唑[3,4-a]酞嗪-6-氧) 亚甲基}烟酰胺
28		氮杂环丁基-1-基- (6-{3-[5 (羟甲基) 异噁唑-3-基]-[1,2,4]三氮唑[3,4-a]酞嗪-6-氧) 亚甲基}-3-烟酰胺
29		(6-{3-[5 (羟甲基) 异噁唑-3-基]-[1,2,4]三氮唑[3,4-a]酞嗪-6-氧) 亚甲基}N- (1-一氧硫代吗啉-4-基) 烟酰胺
30		6-{3-[5 (羟甲基) 异噁唑-3-基]-[1,2,4]三氮唑[3,4-a]酞嗪-6-氧) 亚甲基}烟酰肼
31		N-哌啶-1-基-6-{3-[5 (羟甲基) 异噁唑-3-基]-[1,2,4]三氮唑[3,4-a]酞嗪-6-氧) 亚甲基}烟酰胺
32		6-{3-[5 (羟甲基) 异噁唑-3-基]-[1,2,4]三氮唑[3,4-a]酞嗪-6-氧) 亚甲基}烟酸甲磺酰肼

33		N- (1, 1-二氧硫代吗啉-4-基) -6-{3-[5 (羟甲基) 异噁唑-3-基]-[1,2,4]三氮唑[3,4-a]酞嗪-6-氧甲基}烟酰胺
34		3-氰基- (R) -N- (2-羟基-1-甲基-乙基) -4-{3-[5- (羟甲基) -异噁唑-3-基]-[1,2,4]三氮唑[3, 4-a]酞嗪-6-氧甲基}-苯甲酰胺
35		3-氰基-N- (1S, 2S) -2-羟基环戊基) -4-{3-[5- (羟甲基) -异噁唑-3-基]-[1,2,4]三氮唑[3, 4-a]酞嗪-6-氧) 亚甲基}-苯甲酰胺
36		(R) -N- (1-羟基-2-丙基) - (6-{3-[5-甲基-1,2,4-氧杂二氮唑-3-] -[1,2,4]三氮唑[3,4-a]酞嗪-6-氧) 亚甲基}烟酰胺
37		(R) -N- (1-羟基-2-丙基) -3- (((3- (5-甲基异噁唑-3) -[1,2,4]三唑并[3,4]酞嗪-6-氧) 亚甲基)-异噁唑-5-酰胺
38		R-6-((3-呋喃-3-基-[1,2,4]三唑并[3,4-a]酞嗪-6-基氧) 亚甲基)-N-(1-羟基丙基-2-)-烟酰胺
39		R-6-((3-噻吩-3-基-[1,2,4]三唑并[3,4-a]酞嗪-6-基氧) 亚甲基)-N-(1-羟基丙基-2-)-烟酰胺
40		R-6-(((3-(5-羟甲基-3-异噁唑)-[1,2,4]三氮唑并[3,4]酞嗪-6-氧) 亚甲基)-N-(1-羟基丙基-2-)-2-甲基烟酰胺

13. 权利要求1-2中任一项所述的化合物,其独立地选自:

编号	结构式	化学名称
----	-----	------

01		6-((3-(5-甲基异噁唑-3-基)-[1,2,4]三氮唑[3,4-a]酞嗪-6-氧) 亚甲基) -N-吗啡啉烟酰胺
06		N, N-(二甲基)-6-((3-(5-甲基异噁唑-3-基)-[1,2,4]三氮唑[3,4-a]酞嗪-6-氧) 亚甲基) 烟酰胺
07		N-乙基-6-((3-(5-甲基异噁唑-3-基)-[1,2,4]三氮唑[3,4-a]酞嗪-6-氧) 亚甲基) 烟酰胺
08		N-(2-甲氧基乙基)-6-((3-(5-甲基异噁唑-3-基)-[1,2,4]三氮唑[3,4-a]酞嗪-6-氧) 亚甲基) 烟酰胺

14. 一种组合物,其包含如权利要求1-13中任一项所述的化合物或其药学上可以接受的盐。

15. 如权利要求1-13中任一项所述的化合物或权利要求14所述的组合物在制备药物中的用途。

16. 如权利要求1-13中任一项所述的化合物或如权利要求14所述的组合物在制备治疗或预防与 $\alpha$ 5-GABA<sub>A</sub>受体有关的疾病的药物中的用途。

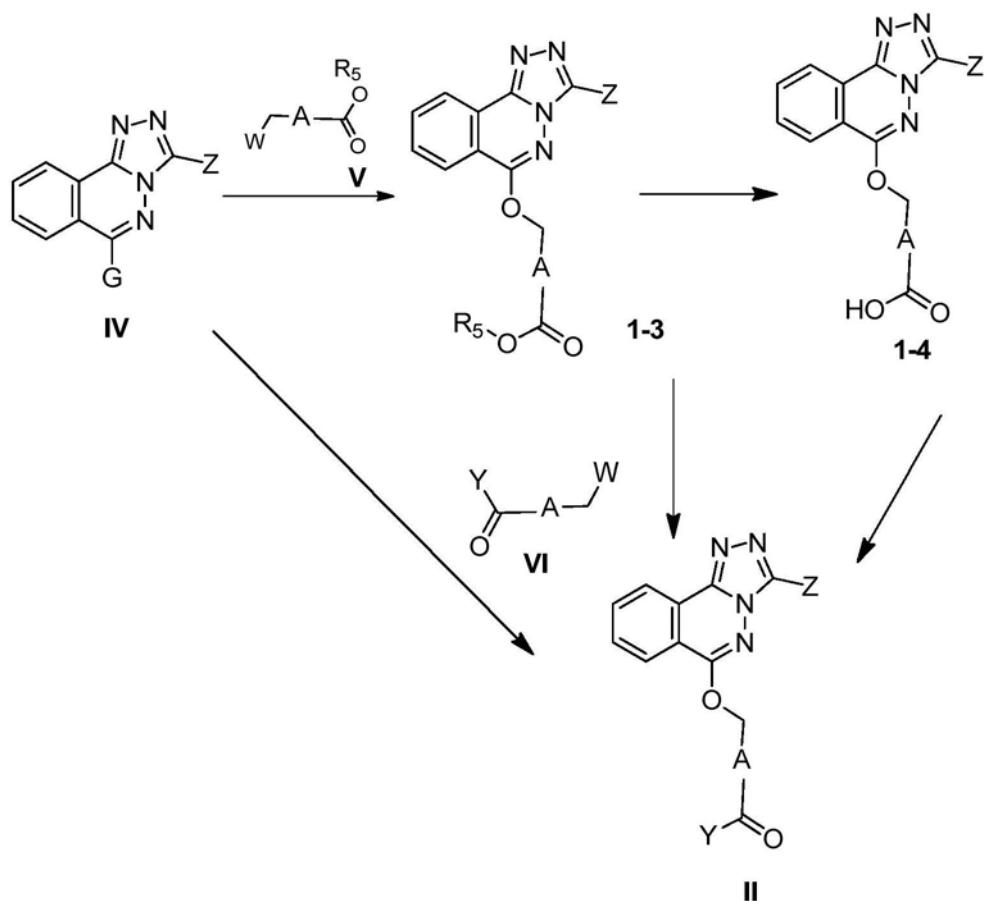
17. 如权利要求1-13中任一项所述的化合物或如权利要求14所述的组合物在制备治疗或预防下列疾病的药物中的用途:疼痛、阿尔茨海默氏病、多梗塞性痴呆和中风。

18. 如权利要求17所述的用途,其特征在于,所述的疼痛是神经病理性疼痛、炎性疼痛和癌性痛。

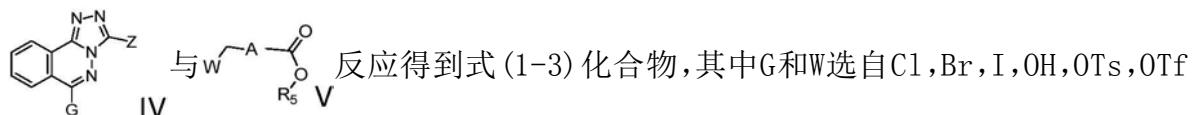
19. 如权利要求17所述的用途,其特征在于,所述的疼痛选自:头痛,面部痛,颈痛,肩痛,背痛,胸痛,腹痛,腰痛,下肢痛,肌肉与骨骼疼痛,血管疼痛,痛风,关节炎疼痛,内脏疼痛,感染性疾病导致的疼痛,多骨疼痛,镰刀细胞贫血、自身免疫性疾病、多发性硬化或炎症有关的疼痛,损伤或手术引起的慢性疼痛,伤害感受性疼痛,疼痛性糖尿病,三叉神经痛,腰部或子宫颈神经根病痛,舌咽神经痛,自主神经反射性疼痛,反射性交感神经营养不良、神经根撕脱、癌症、化学损伤、毒素、营养缺乏、病毒或细菌感染、退行性骨关节病有关的疼痛。

20. 如权利要求19所述的用途,其特征在于,所述感染性疾病选自AIDS和带状疱疹后神经痛。

21. 如权利要求1-13中任一项所述的化合物的制备方法,该方法选自以下中的任一种:

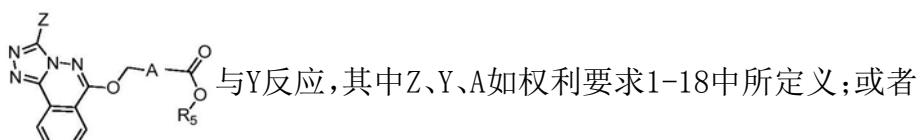


a) 使式 (IV) 化合物

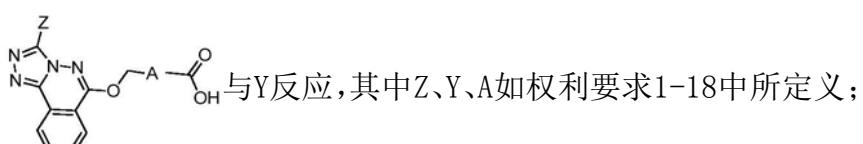


和 OM<sub>s</sub>, R<sub>5</sub> 是烷基, 甲基, 乙基, 叔丁基和苯基, 其中 Z, Y, A 如权利要求 1-18 中所定义;

然后使式 (1-3) 化合物



b) 使式 (1-4) 的化合物:



c) 将式 (1-3) 的化合物皂化为式 (1-4) 化合物, 随后与 Y 反应, 其中, 其中 Z, Y, A 如权利要求 1-18 中所定义; 或

d) 式

化合物与式

化合物的反应。

## 吠嗪类衍生物、其制备方法、药物组合物和用途

### 技术领域：

[0001] 本发明涉及对 $\alpha 5$ -GABA<sub>A</sub>受体具有调节功能的吠嗪类衍生物、它们的制备、含有它们的药物组合物和它们作为药物的应用。

### 背景技术：

[0002]  $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)是哺乳动物中枢神经系统中重要的抑制性神经递质,有两类GABA受体存在于自然界中,一类是GABA<sub>A</sub>受体,该类受体为配体门控离子通道超家族的成员,另一类是GABA<sub>B</sub>受体,该类受体是为G蛋白偶联受体超家族的成员。哺乳动物中的GABA<sub>A</sub>受体亚基被发现的有 $\alpha 1$ -6、 $\beta 1$ -4、 $\gamma 1$ -3、 $\delta$ 、 $\varepsilon$ 、 $\theta$ 和 $\rho 1$ -2等亚基,其中 $\alpha$ 亚基、 $\beta$ 亚基和 $\gamma$ 亚基对形成一个完整的功能型GABA<sub>A</sub>受体是必不可少的,而 $\alpha$ 亚基对苯二氮与GABA<sub>A</sub>受体的结合是至关重要的。

[0003] 含 $\alpha 5$ 的GABA<sub>A</sub>受体( $\alpha 5$ -GABA<sub>A</sub>受体)在哺乳动物大脑的GABA<sub>A</sub>受体中所占的比例小于5%,在大脑皮层中表达水平非常低,但在大脑海马组织中的GABA<sub>A</sub>受体中所占比例大于20%,其他大脑区域几乎不表达。考虑到 $\alpha 5$ -GABA<sub>A</sub>受体的在大脑海马组织中特异性分布和功能研究,包括罗氏在内的许多制药公司从事于 $\alpha 5$ -GABA<sub>A</sub>受体配体的研究,陆续有大量的化合物合成出来,特别是针对大脑海马组织的含 $\alpha 5$ 亚基的GABA<sub>A</sub>受体的反向激动剂,其中 $\alpha 5$ IA和MRK-016在动物疾病模型和人体试验中显示出良好的治疗认知类疾病的效果,特别是治疗阿尔茨海默氏病。普遍认为 $\alpha 5$ 亚基的GABA<sub>A</sub>受体的反向激动剂可以用来治疗认知类疾病,特别是治疗阿尔茨海默氏病。专利申请US 20110224278 A1披露含 $\alpha 5$ 亚基的GABA<sub>A</sub>受体的反向激动剂可用于治疗多梗塞性痴呆和中风相关疾病。

[0004] 近十年的研究证明(Zlokovic et al. Nat Rev Neurosci.; 12 (12): 723-738)在许多疾病状态下,尤其是神经退行性疾病、阿尔茨海默氏病和中风等,血脑屏障被破坏,即使那些原本无法进入大脑的物质也可以发挥相应的药理作用,因此原本无法跨过血脑屏障的 $\alpha 5$ 亚基的GABA<sub>A</sub>受体的反向激动剂也可用于治疗阿尔茨海默氏病和中风。

[0005] 2002年张旭实验室报道 $\alpha 5$ -GABA<sub>A</sub>受体也主要表达在小神经元,并且在神经切断模型中表达升高(Xiao HS et al., Identification of gene expression profile of dorsal root ganglion in the rat peripheral axotomy model of neuropathic pain." Proc Natl Acad Sci U S A. 2002年6月11日; 99 (12), 专利申请CN103239720A披露 $\alpha 5$ -GABA<sub>A</sub>受体在外周神经系统表达,在神经部分损伤模型中表达升高非常明显,并且 $\alpha 5$ -GABA<sub>A</sub>受体的反向激动剂通过选择性地结合于外周神经系统的 $\alpha 5$ -GABA<sub>A</sub>受体,发挥抑制各类疼痛的作用,动物实验模型数据显示,反向激动剂的反向激动效果越强,其抑制疼痛的效果越好。

[0006] 检测一个化合物是否是针对包含 $\alpha 5$ 亚基的GABA<sub>A</sub>受体的反向激动剂或者拮抗剂,这方面的研究工作已经做了很多,例如在国际申请专利W0 92/22652和W0 94/13799中,用GABA<sub>A</sub>受体的 $\alpha 5$ 、 $\beta 3$ 和 $\gamma 2$ 组合来检测某一个化合物是否与该受体相结合;在进行药物筛选的过程中,通常用Goeders等(Goeders N E and Kuhar M J (1985) Benzodiazepine

binding in vivo with [<sup>3</sup>H]Ro 15-1788. Life Sci 37:345-355) 所述的方法。检测一个能与GABA<sub>A</sub>受体α5亚基结合的配体是拮抗剂、激动剂还是反向激动剂,在这一方面的研究也很多,可以参照Wafford等(Wafford K A, Whiting P J and Kemp J A (1993) Differences in affinity and efficacy of benzodiazepine receptor ligands on recombinant GABA<sub>A</sub> receptor subtypes. Mol. Pharmacol 43:240-244) 所述的方法。

[0007] 筛选药物是否进入血脑屏障的办法比较广泛,在文献(Jones et al., Pharmacokinetics and metabolism studies on (3-tert-butyl-7-(5-methylisoxazol-3-yl)-2-(1-methyl-1H-1,2,4-triazol-5-ylmethoxy) pyrazolo[1,5-d][1,2,4]triazine, a functionally selective GABA<sub>A</sub>α5 inverse agonist for cognitive dysfunction. Bioorg Med Chem Lett. 2006 Feb 15; 16(4): 872-5) 中报道可以检测化合物抑制(<sup>3</sup>H)Ro-15-1788(α5GABA<sub>A</sub>受体标记的特异性反向激动剂)在大脑中的结合,MRK016可以有效地抑制(<sup>3</sup>H)Ro-15-1788在中枢的结合,而MRK016-M3却几乎不能显著的抑制(<sup>3</sup>H)Ro-15-1788在中枢的结合。也可以通过检测药物在不同组织的方法检测,例如检测药物在大脑和血浆中的分布比例来确定药物是否可以有效进入血脑屏障。

[0008] 以往的研究发现使用药物或基因方法抑制或者降低α5GABA<sub>A</sub>受体介导的突出外抑制效果可以改善认知和学习能力,但同时会导致轻微焦虑样行为。(Brickley, S.G. & Mody, I. Extrasynaptic GABA<sub>A</sub> receptors: their function in the CNS and implications for disease. Neuron 73, 23-34 (2012).; Harris, D. et al. Selective influence on contextual memory: physiochemical properties associated with selectivity of benzodiazepine ligands at GABA<sub>A</sub> receptors containing the alpha5subunit. J. Med. Chem. 51, 3788-3803 (2008).; Savic', M. M. et al. PWZ-029, a compound with moderate inverse agonist functional selectivity at GABA<sub>A</sub> receptors containing α5subunits, improves passive, but not active, avoidance learning in rats. Brain Res. 1208, 150-159 (2008); Clément, Y. et al. Gabra5-gene haplotype block associated with behavioral properties of the full agonist benzodiazepine chlordiazepoxide. Behav. Brain Res. 233, 474-482 (2012)). 研究发现恐惧和焦虑特质与Gabra5mRNA的降低相关。(Heldt, S. A. & Ressler, K. J. Training-induced changes in the expression of GABA<sub>A</sub> associated genes in the amygdala after the acquisition and extinction of Pavlovian fear. Eur. J. Neurosci. 26, 3631-3644 (2007).; Tasan, R. O. et al. Altered GABA transmission in a mouse model of increased trait anxiety. Neuroscience 183, 71-80 (2011).)。Paolo Botta等披露了α5GABA<sub>A</sub>受体参与焦虑和恐惧的机制。在脑区域特异性的敲除α5GABA<sub>A</sub>受体表达会导致动物产生恐惧和焦虑行为。由此,过往披露的α5GABA<sub>A</sub>反向激动剂进入大脑会产生恐惧和焦虑的副作用,不可能直接应用于医药领域,必须对其进行改造。

## 发明内容

[0009] 本发明的一个目的在于提供通式(I), (II)、(III)或(IV)所示的化合物、其顺反异构体、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、或其药学上可以接受的盐和酯。

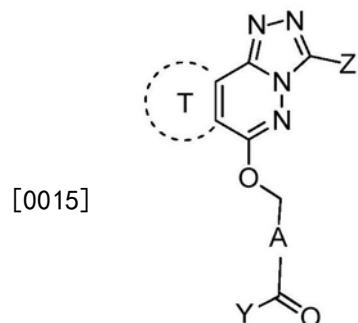
[0010] 本发明的另一个目的在于提供通式(I),(II)、(III)或(IV)所示化合物的制备方法。

[0011] 本发明的另一个目的在于提供通式(I),(II)、(III)或(IV)所示化合物作为 $\alpha$ 5-GABA<sub>A</sub>受体调节剂的用途,从而在制备用于预防、治疗或改善与 $\alpha$ 5-GABA<sub>A</sub>受体有关的疾病的药物中的应用,所述疾病如认知疾病、阿尔茨海默氏病、记忆障碍、唐氏综合征、肌萎缩侧索硬化症(ALS)、药物成瘾、下肢不宁综合征、认知不足、多梗塞性痴呆、疼痛、中风和注意缺陷,或者在制备缓解疼痛药物中的用途。

[0012] 本发明的另一个目的在于提供一种药物组合物,其包含一种或多种有效治疗剂量的通式(I),(II)、(III)或(IV)所示化合物或其药学上可以接受的盐,以及药学上可以接受的载体和/或辅助剂。

[0013] 本发明的另一个目的在于提供一种预防、治疗或改善与 $\alpha$ 5-GABA<sub>A</sub>受体有关的疾病的方法,包括给予本发明所述的通式(I),(II)、(III)或(IV)所示化合物或其药学上可以接受的盐或本发明所述的组合物。

[0014] 在本发明的第一方面,提供式I所示的化合物,其顺反异构体、对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、水合物、或其药学上可以接受的盐和酯,



式 I

[0016] T表示C3-7环烷基,C4-7环烯基,C6-8二环烷基,C6-10芳基,C3-7杂环烷基;优选地T表示苯基;

[0017] Z表示含有1、2或3个独立选自氧、氮和硫的杂原子的5元杂芳环;所述5元杂芳环被一个或多个选自以下的取代基任选取代:羟基,卤素,-R1,-OR1,-OC(0)R1,-NR2R3,CN,氰基(C1-6)烷基-或R2;优选地,Z表示含有1、2或3个独立选自氧、氮和硫的杂原子的5元杂芳环,其中最多有1个杂原子为氧或硫,并且当1个杂原子为氮原子时,至少也存在1个氧或硫原子,所述5元杂芳环被一个或多个选自以下的取代基任选取代:C1-C4烷基、羟基、卤素、羟基或氨基取代的C1-C4烷基、C2-C4链烯基、C2-C4炔基、C1-C4烷氧基;更优选地Z表示含有1或2个独立选自氧、氮和硫的杂原子的5元杂芳环,并且最多有1个杂原子为氧或硫,而且当1个杂原子为氮原子时,也存在1个氧原子或1个硫原子;优选地Z表示含有2个独立选自氧、氮和硫的杂原子的5元杂芳环,并且一个杂原子为氧或硫,另一个原子为氮;所述5元杂芳环被一个或多个选自以下的取代基任选取代:C1-6烷基或羟基C1-6烷基;优选地Z表示氧杂二氮唑、呋喃基、噻吩基或异噁唑基,所述氧杂二氮唑、呋喃基、噻吩基或异噁唑基被一个或多个选自以下的取代基任选取代:C1-6烷基或羟基C1-6烷基;

[0018] R1表示C1-6烷基,C2-6链烯基,C2-6炔基,C3-6环烷基,C3-6环烷基(C1-6)烷基,氰

基(C1-6)烷基,羟基或氨基取代的C1-6烷基,且R1任选为一、二或三氟代的;

[0019] R2或R3独立地为氢,C1-6烷基,C2-6链烯基,C2-6炔基,C3-6环烷基或CF<sub>3</sub>,或R2和R3与它们共同连接的氮原子一起形成4-7元杂脂肪环,该杂脂肪环含有所述氮原子和一个任选自O、N和S的其它杂原子,所述杂脂肪环任选被一个或多个R1基团任选取代;

[0020] A为-NR<sub>2</sub>-;或A为含有1、2、3或4个独立选自氧、氮和硫的杂原子的5元杂亚芳基且杂原子中最多有1个为氧或硫;或为含有1、2或3个氮原子的6元杂亚芳基,或所述5或6元杂亚芳基还任选地稠合于苯环或吡啶环上,所述5或6元杂亚芳基任选被Rx和/或Ry和/或Rz取代,其中Rx为卤素、-R1、-OR1、-OC(0)R1、-C(0)OR1、-NR2R3、-NR2C(0)R3、-OH、-CN,Ry为卤素、-R1、-OR1、-OC(0)R1、-NR2R3、-NR2C(0)R3、或CN,Rz为-R1、-OR1或-OC(0)R1,前提是当A为吡啶衍生物时,该吡啶环任选为N-氧化物形式;或A为被1、2或3个独立选自以下的基团任选取代的亚苯基:卤素、氰基、C1-6烷基、C2-6链烯基、C2-6炔基和C3-6环烷基;优选地A表示含有1、2或3个独立选自氧、氮和硫的杂原子的5元杂亚芳基且杂原子中最多有1个为氧或硫,或含有1、2或3个氮原子的6元杂亚芳基或亚苯基;所述5元杂亚芳基、6元杂亚芳基和亚苯基任选地被选自以下的取代基取代:卤素、氰基、C1-6烷基;优选地A表示亚苯基、亚吡啶基、亚异噁唑基;任选地被1、2或3个独立选自以下的取代基取代:卤素、氰基、C1-6烷基;

[0021] Y为-NY<sub>1</sub>Y<sub>2</sub>或-NH-NY<sub>3</sub>Y<sub>4</sub>;

[0022] Y<sub>1</sub>选自:H;C1-6烷基;被1-5个取代基取代的C1-6烷基,所述取代基独立地选自:氨基,卤素,卤代-C1-6烷氧基,羟基,C1-6烷氧基,(C1-6烷基,C1-6烷基)N-,(C1-6烷基,H)N-,硝基和C1-6烷基-S(0)2-;

[0023] Y<sub>2</sub>选自:H;C1-6烷基;被1-5个取代基取代的C1-6烷基,所述取代基独立地选自:氨基,卤素,卤代-C1-6烷氧基,羟基,C1-6烷氧基,环烷基,(C1-6烷基,C1-6烷基)N-,(C1-6烷基,H)N-,硝基和C1-6烷基-S(0)2-;杂芳基,或被1-4个取代基取代的杂芳基,所述杂芳基的取代基独立地选自:乙酰胺基,乙酰基,乙酰基氨基,酰氨基,氨基,羧基,氰基,卤素,卤代-C1-6烷氧基,卤代-C1-6烷基,羟基,羟基-C1-6烷基,C1-6烷氧基,C1-6烷氧基-C1-6烷基,C1-6烷基,(C1-6烷基,C1-6烷基)N-,(C1-6烷基,H)N-,硝基和C1-6烷基-S(0)2-;环烷基,或被1-4个取代基取代的环烷基,所述的取代基单独地选自:乙酰胺基,乙酰基,乙酰基氨基,酰氨基,氨基,羧基,氰基,卤素,卤代-C1-6烷氧基,卤代-C1-6烷基,羟基,羟基-C1-6烷基,C1-6烷氧基,C1-6烷氧基-C1-6烷基,C1-6烷基,(C1-6烷基,C1-6烷基)N-,(C1-6烷基,H)N-,硝基和C1-6烷基-S(0)2-;杂环烷基,或被1-4个取代基取代的杂环烷基,所述取代基单独地选自:乙酰胺基,乙酰基,乙酰基氨基,酰氨基,氨基,羧基,氰基,卤素,卤代-C1-6烷氧基,卤代-C1-6烷基,羟基,羟基-C1-6烷基,C1-6烷氧基,C1-6烷氧基-C1-6烷基,C1-6烷基,(C1-6烷基,C1-6烷基)N-,(C1-6烷基,H)N-,硝基和C1-6烷基-S(0)2-;

[0024] Y<sub>2</sub>优选地为C1-6烷基;被1-5个取代基取代的C1-6烷基,所述取代基单独地选自:氨基,卤素,卤代-C1-6烷氧基,羟基,C1-6烷氧基,C3-C6环烷基,(C1-6烷基,C1-6烷基)N-,(C1-6烷基,H)N-,硝基和C1-6烷基-S(0)2-;

[0025] 含有1-3个选自N、O或S的杂原子的C3-C7杂芳基,被1-4个取代基取代的含有1-3个选自N、O或S的杂原子的C3-C7杂芳基,所述C3-C7杂芳基的取代基独立地选自:乙酰胺基,乙酰基,乙酰基氨基,酰氨基,氨基,羧基,氰基,卤素,卤代-C1-6烷氧基,卤代-C1-6烷基,羟基,羟基-C1-6烷基,C1-6烷氧基,C1-6烷氧基-C1-6烷基,C1-6烷基,(C1-6烷基,C1-6烷基)

N-, (C1-6烷基, H) N-, 硝基和C1-6烷基-S(0)2-;

[0026] C3-67环烷基, 被1-4个取代基取代的C3-7环烷基, 所述取代基单独地选自: 乙酰胺基, 乙酰基, 乙酰基氨基, 酰氨基, 氨基, 羧基, 氰基, 卤素, 卤代-C1-6烷氧基, 卤代-C1-6烷基, 羟基, 羟基-C1-6烷基, C1-6烷氧基, C1-6烷氧基-C1-6烷基, C1-6烷基, (C1-6烷基, C1-6烷基) N-, (C1-6烷基, H) N-, 硝基和C1-6烷基-S(0)2-;

[0027] 含有1-3个选自N、O或S的杂原子的C3-C7-杂环烷基, 被1-4个取代基取代的含有1-3个选自N、O或S的杂原子的C3-C7杂环烷基, 所述取代基单独地选自: 乙酰胺基, 乙酰基, 乙酰基氨基, 酰氨基, 氨基, 羧基, 氰基, 卤素, 卤代-C1-6烷氧基, 卤代-C1-6烷基, 羟基, 羟基-C1-6烷基, C1-6烷氧基, C1-6烷氧基-C1-6烷基, C1-6烷基, 硝基和C1-6烷基-S(0)2-;

[0028] 优选地Y2为C1-6烷基; 被羟基或卤素或C1-6烷氧基取代的C1-6烷基; 吡咯基; C3-6环烷基; 羟基取代的C3-6环烷基; 被C1-6烷基任选取代的吡唑基; 四氢呋喃基、四氢吡喃基;

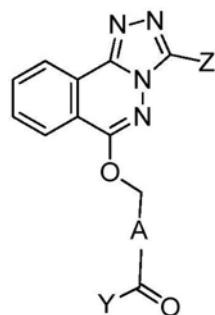
[0029] 或者Y1、Y2与它们所连接的N原子一起形成4-6元杂环烷基, 所述杂环烷基除了含有氮原子外, 还含有零个、一个或多个选自O和S的杂原子, 并且所述S原子可以为其氧化物形式;

[0030] 优选地Y1、Y2与它们所连接的N原子一起形成氮杂环丁基、吗啉基、哌啶基、吡咯烷基、二氧硫代吗啉基、一氧硫代吗啉基; Y1、Y2与它们所连接的N原子一起形成选自氮杂环丁-1-基、吗啉-4-基、哌啶-1-基、吡咯烷-1-基、1-氧代-硫代吗啉-4-基和1,1-二氧代-硫代吗啉-4-基;

[0031] Y3, Y4相互独立选自: 氢、C1-C6烷基、SO<sub>2</sub>-C1-C6烷基、环烷基和杂环基, 任选被1-4个独立选自下列基团的取代基取代: 卤素、氰基、羟基、C1-C6烷基和C1-C6烷氧基, 或者其中Y3, Y4与它们所连接的氮原子一起形成杂环基, 该杂环基任选被1-4个独立选自下列基团的取代基取代: 卤素、氰基、羟基、氧代、C1-C6烷基和C1-C6烷氧基;

[0032] 优选地Y3, Y4相互独立选自: 氢、C1-C6烷基、SO<sub>2</sub>-C1-C6烷基、C3-7环烷基和C3-7杂环基, 任选被1-4个独立选自下列基团的取代基取代: 卤素、氰基、羟基、C1-C6烷基和C1-C6烷氧基, 或者其中Y3, Y4与它们所连接的氮原子一起形成C3-C7杂环基, 更优选地, 所述C3-C7杂环基为哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、二氧硫代吗啉基、一氧硫代吗啉基和吡咯烷基, 所述哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、二氧硫代吗啉基一氧硫代吗啉基和吡咯烷基任选被1-4个独立选自下列基团的取代基取代: 卤素、氰基、羟基、氧代、C1-6烷基和C1-6烷氧基, 更优选地Y3, Y4相互独立选自: 氢、C1-C6烷基和SO<sub>2</sub>-C1-C6烷基, Y3和Y4与它们所连接的氮原子一起形成吗啉-4-基、哌啶-1-基、吡咯烷-1-基和1,1-二氧代-硫代吗啉-4-基。

[0033] 本发明还提供具有以下通式II的化合物:



II

[0035] 其中

[0036] Z表示含有1、2或3个独立选自氧、氮和硫的杂原子的5元杂芳环,其中最多有1个杂原子为氧或硫,并且当1个杂原子为氮原子时,至少也存在1个氧或硫原子,所述5元杂芳环被一个或多个选自以下的取代基任选取代:C1-C4烷基、羟基、卤素、羟基或氨基取代的C1-C4烷基、C2-C4链烯基、C2-C4炔基、C1-C4烷氧基;

[0037] A为含有1、2或3个独立选自氧、氮和硫的杂原子的5元杂亚芳基且杂原子中最多有1个为氧或硫,或含有1、2或3个氮原子的6元杂亚芳基或亚苯基;所述5元杂亚芳基、6元杂亚芳基和亚苯基任选地被选自以下的取代基取代:卤素、氰基、C1-6烷基;

[0038] Y为-NY1Y2或-NH-NY3Y4;

[0039] Y1是H,C1-6烷基或被1-5个取代基取代的C1-6烷基;所述取代基单独地选自:氨基,羟基,C1-6烷氧基,(C1-6烷基,C1-6烷基)N-, (C1-6烷基,H)N-和C1-6烷基-S(0)2-;

[0040] Y2选自C1-6烷基;被1-5个取代基取代的C1-6烷基,所述取代基单独地选自:氨基,羟基,C1-6烷氧基,环烷基,(C1-6烷基,C1-6烷基)N-, (C1-6烷基,H)N-和C1-6烷基-S(0)2-;

[0041] 含有1-3个选自N、O或S的杂原子的C5-C6杂芳基,被C1-6烷基取代的含有1-3个选自N、O或S的杂原子的C5-C6杂芳基,

[0042] C3-6环烷基,被1-4个取代基取代的C3-6环烷基,所述取代基单独地选自:氨基,羟基,羟基-C1-6烷基,C1-6烷氧基,C1-6烷氧基-C1-6烷基,C1-6烷基,(C1-6烷基,C1-6烷基)N-, (C1-6烷基,H)N-和C1-6烷基-S(0)2-;

[0043] 含有1-3个选自N、O或S的杂原子的C4-C6-杂环烷基,被1-4个取代基取代的含有1-3个选自N、O或S的杂原子的C4-C6杂环烷基,所述取代基单独地选自:氨基,羟基,羟基-C1-6烷基,C1-6烷氧基,C1-6烷氧基-C1-6烷基,C1-6烷基和C1-6烷基-S(0)2-;

[0044] 或者Y1、Y2与它们所连接的N原子一起形成4-6元杂环烷基,所述杂环烷基除了含有氮原子外,还含有零个、一个或多个选自O和S的杂原子,并且所述S原子可以为其氧化物形式;

[0045] Y3,Y4相互独立选自:氢、C1-C6烷基、SO<sub>2</sub>-C1-C6烷基,或者Y3和Y4与它们所连接的氮原子一起形成杂环基,所述杂环基选自哌啶基、吗啉基、二氧硫代吗啉基和一氧硫代吗啉基。

[0046] 在一优选的实施方式中,通式I或II中的Z表示含有2个独立选自氧、氮和硫的杂原子的5元杂芳环,并且一个杂原子为氧或硫,另一个原子为氮;所述5元杂芳环被一个或多个选自以下的取代基任选取代:C1-6烷基或羟基C1-6烷基。

[0047] 在一优选的实施方式中,通式I或II中的Z表示氧杂二氮唑、呋喃基、噻吩基或异噁唑基,所述异噁唑基被一个或多个选自以下的取代基任选取代:H,C1-6烷基或羟基C1-6烷基。

[0048] 在一优选的实施方式中,通式I或II中的A表示亚苯基、亚吡啶基、亚异噁唑基;任选地被1、2或3个独立选自以下的取代基取代:卤素、氰基、C1-6烷基。

[0049] 在一优选的实施方式中,通式I或II中的Z表示氧杂二氮唑、呋喃基、噻吩基或异噁唑基,所述异噁唑基被一个或多个选自以下的取代基任选取代:H,C1-6烷基或羟基C1-6烷基;A表示亚苯基、亚吡啶基、亚异噁唑基;任选地被1、2或3个独立选自以下的取代基取代:卤素、氰基、C1-6烷基。

[0050] 在一优选的实施方式中,通式I或II中的Z表示氧杂二氮唑、呋喃基、噻吩基或异噁唑基,所述异噁唑基被一个或多个选自以下的取代基任选取代:H,C1-6烷基或羟基C1-6烷基;A表示亚苯基、亚吡啶基、亚异噁唑基;任选地被1、2或3个独立选自以下的取代基取代:卤素、氰基、C1-6烷基;Y为-NY1Y2或-NH-NY3Y4;Y1是H或C1-6烷基;

[0051] Y2选自C1-6烷基;被1-5个取代基取代的C1-6烷基,所述取代基单独地选自:氨基,羟基,C1-6烷氧基;

[0052] 含有1-3个选自N、O或S的杂原子的C5-C6杂芳基,被C1-6烷基取代的含有1-3个选自N、O或S的杂原子的C5-C6杂芳基,

[0053] C4-6环烷基,被1-4个取代基取代的C3-6环烷基,所述取代基单独地选自:羟基;

[0054] 含有1-3个选自N、O或S的杂原子的C4-C6-杂环烷基,被1-4个取代基取代的含有1-3个选自N、O或S的杂原子的C4-C6杂环烷基;

[0055] 或Y1和Y2与它们所连接的氮原子一起形成吗啉基、哌啶基、一氧化-硫代吗啉基和二氧化-硫代吗啉基;

[0056] Y3和Y4相互独立选自:氢、甲基和SO2-甲基,Y3和Y4与它们所连接的氮原子一起形成杂环基,选自吗啉基、哌啶基和二氧化-硫代吗啉-基。

[0057] 在一优选的实施方式中,通式I或II中的Z表示氧杂二氮唑、呋喃基、噻吩基或异噁唑基,所述异噁唑基被一个或多个选自以下的取代基任选取代:H,C1-6烷基或羟基C1-6烷基;

[0058] A表示亚苯基、亚吡啶基、亚异噁唑基;任选地被1、2或3个独立选自以下的取代基取代:卤素、氰基、C1-6烷基;

[0059] Y为-NY1Y2或-NH-NY3Y4;

[0060] Y1是H或C1-6烷基;

[0061] Y2选自C1-6烷基;被1-5个取代基取代的C1-6烷基,所述取代基单独地选自:羟基,C1-6烷氧基;

[0062] 含有1-3个选自N、O或S的杂原子的C5-C6杂芳基,被C1-6烷基取代的含有1-3个选自N、O或S的杂原子的C5-C6杂芳基,

[0063] C4-6环烷基,被1-4个取代基取代的C3-6环烷基,所述取代基单独地选自:羟基;

[0064] 含有1-3个选自N、O或S的杂原子的C4-C6-杂环烷基,被1-4个取代基取代的含有1-3个选自N、O或S的杂原子的C4-C6杂环烷基;

[0065] 或Y1和Y2与它们所连接的氮原子一起形成吗啉基和哌啶基;

[0066] Y3和Y4相互独立选自:氢、甲基和SO2-甲基,Y3和Y4与它们所连接的氮原子一起形成杂环基,选自吗啉-4-基、哌啶-1-基和1,1-二氧化-硫代吗啉-4-基。

[0067] 在一优选的实施方式中,通式I或II中的Z表示氧杂二氮唑、呋喃基、噻吩基或异噁唑基,所述异噁唑基被一个或多个选自以下的取代基任选取代:H,C1-6烷基或羟基C1-6烷基。

[0068] A表示亚苯基、亚吡啶基、亚异噁唑基;任选地被1、2或3个独立选自以下的取代基取代:卤素、氰基、C1-6烷基。

[0069] Y为-NY1Y2或-NH-NY3Y4;

[0070] Y1是H或甲基;

[0071] Y2选自C1-6烷基;被1-5个取代基取代的C1-6烷基,所述取代基单独地选自:羟基,C1-6烷氧基;

[0072] Y3和Y4相互独立选自:氢和甲基,Y3和Y4与它们所连接的氮原子一起形成杂环基,选自吗啉-4-基、哌啶-1-基和1,1-二氧代-硫代吗啉-4-基。

[0073] 在一优选的实施方式中,通式I或II中,Z表示氧杂二氮唑、呋喃基、噻吩基或异噁唑基,所述异噁唑基被一个或多个选自以下的取代基任选取代:H,C1-6烷基或羟基C1-6烷基;

[0074] A表示亚苯基、亚吡啶基、亚异噁唑基;任选地被1、2或3个独立选自以下的取代基取代:卤素、氰基、C1-6烷基;

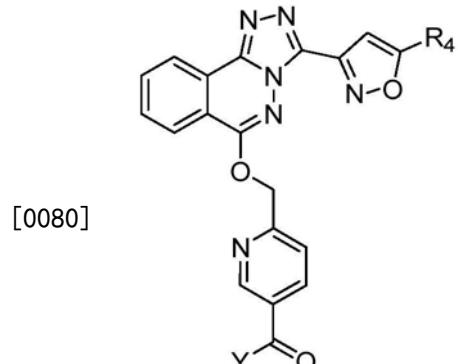
[0075] Y为-NY1Y2或-NH-NY3Y4;

[0076] Y1是H或甲基;

[0077] Y2选自甲基、乙基、甲氧基乙基或羟基丙基;

[0078] Y3和Y4相互独立选自:氢和甲基,Y3和Y4与它们所连接的氮原子一起形成杂环基,选自吗啉-4-基、哌啶-1-基和1,1-二氧代-硫代吗啉-4-基。

[0079] 本发明还提供具有以下通式III的化合物:



III

[0081] 其中

[0082] R4为C1-C4烷基、羟基取代的C1-C4烷基;

[0083] Y为-NY1Y2或-NH-NY3Y4;

[0084] Y1是H,C1-6烷基或被1-5个取代基取代的C1-6烷基;所述取代基单独地选自:氨基,羟基,C1-6烷氧基,(C1-6烷基,C1-6烷基)N-,(C1-6烷基,H)N-和C1-6烷基-S(0)2-;

[0085] Y2选自C1-6烷基;被1-5个取代基取代的C1-6烷基,所述取代基单独地选自:氨基,羟基,C1-6烷氧基,环烷基,(C1-6烷基,C1-6烷基)N-,(C1-6烷基,H)N-和C1-6烷基-S(0)2-;

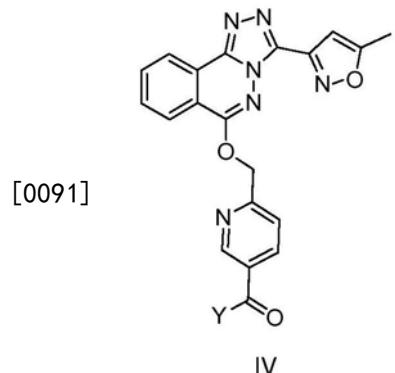
[0086] 含有1-3个选自N、O或S的杂原子的C5-C6杂芳基,被C1-6烷基取代的含有1-3个选自N、O或S的杂原子的C5-C6杂芳基C3-6环烷基,被1-4个取代基取代的C3-6环烷基,所述取代基单独地选自:氨基,羟基,羟基-C1-6烷基,C1-6烷氧基,C1-6烷氧基-C1-6烷基,C1-6烷基,(C1-6烷基,C1-6烷基)N-,(C1-6烷基,H)N-和C1-6烷基-S(0)2-;

[0087] 含有1-3个选自N、O或S的杂原子的C4-C6-杂环烷基,被1-4个取代基取代的含有1-3个选自N、O或S的杂原子的C4-C6杂环烷基,所述取代基单独地选自:氨基,羟基,羟基-C1-6烷基,C1-6烷氧基,C1-6烷氧基-C1-6烷基,C1-6烷基和C1-6烷基-S(0)2-;

[0088] 或者Y1、Y2与它们所连接的N原子一起形成4-6元杂环烷基,所述杂环烷基除了含有氮原子外,还含有零个、一个或多个选自O和S的杂原子,并且所述S原子可以为其氧化物形式。

[0089] Y3, Y4相互独立选自:氢、C1-C6烷基、SO<sub>2</sub>-C1-C6烷基,或者Y3和Y4与它们所连接的氮原子一起形成杂环基,选自哌啶基、吗啉基、二氧硫代吗啉基和一氧硫代吗啉基。

[0090] 本发明还提供具有以下通式IV的化合物



[0092] Y为-NY1Y2或-NH-NY3Y4；

[0093] Y1是H,C1-6烷基或被1-5个取代基取代的C1-6烷基;所述取代基独立地选自:氨基,羟基,C1-6烷氨基,(C1-6烷基,C1-6烷基)N-, (C1-6烷基,H)N-和C1-6烷基-S(0)2-;

[0094] Y2选自C1-6烷基；被1-5个取代基取代的C1-6烷基，所述取代基独立地选自：氨基，羟基，C1-6烷氨基，环烷基，(C1-6烷基，C1-6烷基)N-，(C1-6烷基，H)N-和C1-6烷基-S(0)2-。

[0095] 含有1-3个选自N、O或S的杂原子的C5-C6杂芳基,被C1-6烷基取代的含有1-3个选自N、O或S的杂原子的C5-C6杂芳基。

[0096] C3-6环烷基,被1-4个取代基取代的C3-6环烷基,所述取代基独立地选自:氨基,羟基,羟基-C1-6烷基,C1-6烷氧基,C1-6烷氧基-C1-6烷基,C1-6烷基,(C1-6烷基,C1-6烷基)N-, (C1-6烷基.H)N-和C1-6烷基-S(0)2-:

[0097] 含有1-3个选自N、O或S的杂原子的C4-C6-杂环烷基,被1-4个取代基取代的含有1-3个选自N、O或S的杂原子的C4-C6杂环烷基,所述取代基独立地选自:氨基,羟基,羟基-C1-6烷基,C1-6烷氨基,C1-6烷氨基-C1-6烷基,C1-6烷基和C1-6烷基-S(0)2-;

[0098] 或者Y1、Y2与它们所连接的N原子一起形成4-6元杂环烷基,所述杂环烷基除了含有氮原子外,还含有零个、一个或多个选自O和S的杂原子,并且所述S原子可以为其氧化物形式;

[0099] Y3, Y4相互独立选自:氢、C1-C6烷基、SO<sub>2</sub>-C1-C6烷基,或者Y3和Y4与它们所连接的氮原子一起形成杂环基,选自哌啶基、吗啉基、二氧硫代吗啉基和一氧硫代吗啉基。

[0100] 在一优选的实施方式中,通式IV的化合物中,Y为-NY<sub>1</sub>Y<sub>2</sub>或-NH-NY<sub>3</sub>Y<sub>4</sub>;

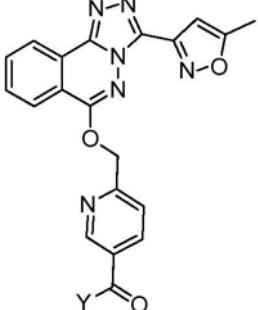
[0101] Y1是H, C1-6烷基或被1-5个取代基取代的C1-6烷基;所述取代基独立地选自:氨基,羟基,C1-6烷氨基,(C1-6烷基,C1-6烷基)N-, (C1-6烷基,H)N-和C1-6烷基-S(0)2-;

[0102] Y2选自C1-6烷基；被1-5个取代基取代的C1-6烷基，所述取代基独立地选自：氨基，羟基，C1-6烷氨基；

[0103] 含有1-3个选自N、O或S的杂原子的C5-C6杂芳基,被C1-6烷基取代的含有1-3个选自N、O或S的杂原子的C5-C6杂芳基,

- [0104] C4-6环烷基,被1-4个取代基取代的C3-6环烷基,所述取代基独立地选自:羟基;
  - [0105] 含有1-3个选自N、O或S的杂原子的C4-C6-杂环烷基,被1-4个取代基取代的含有1-3个选自N、O或S的杂原子的C4-C6杂环烷基;
  - [0106] 或Y1和Y2与它们所连接的氮原子一起形成吗啉基、哌啶基、一氧化-硫代吗啉基和二氧化-硫代吗啉基;
  - [0107] Y3和Y4相互独立选自:氢、甲基和SO2-甲基,Y3和Y4与它们所连接的氮原子一起形成杂环基,选自吗啉基、哌啶基和二氧化-硫代吗啉基。
  - [0108] 在一优选的实施方式中,所述化合物具有以下通式IV:

[0108] 在一优选的实施方式中,所述化合物具有以下通式IV:

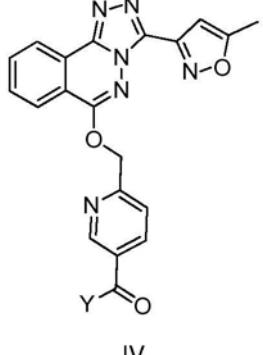


[0109]

IV

- [0110] Y为-NY1Y2或-NH-NY3Y4；
  - [0111] Y1是H或C1-6烷基；
  - [0112] Y2选自C1-6烷基；被1-5个取代基取代的C1-6烷基，所述取代基单独地选自：羟基，C1-6烷氧基；
  - [0113] 含有1-3个选自N、O或S的杂原子的C5-C6杂芳基，被C1-6烷基取代的含有1-3个选自N、O或S的杂原子的C5-C6杂芳基，
  - [0114] C4-6环烷基，被1-4个取代基取代的C3-6环烷基，所述取代基单独地选自：羟基；
  - [0115] 含有1-3个选自N、O或S的杂原子的C4-C6-杂环烷基，被1-4个取代基取代的含有1-3个选自N、O或S的杂原子的C4-C6杂环烷基；
  - [0116] 或Y1和Y2与它们所连接的氮原子一起形成吗啉基和哌啶基；
  - [0117] Y3和Y4相互独立选自：氢、甲基和SO<sub>2</sub>-甲基，Y3和Y4与它们所连接的氮原子一起形成杂环基，选自吗啉-4-基、哌啶-1-基和1,1-二氧化代-硫代吗啉-4-基。

[0118] 在一优选的实施方式中,所述化合物具有以下通式IV:



[0119]

IV

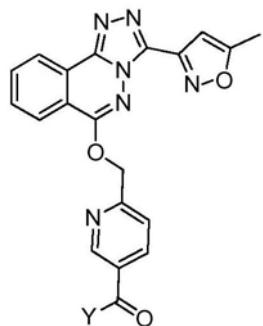
- [0120] Y为-NY1Y2或-NH-NY3Y4；

[0121] Y1是H或甲基；

[0122] Y2选自C1-6烷基;被1-5个取代基取代的C1-6烷基,所述取代基单独地选自:羟基,C1-6烷氨基;

[0123] Y3和Y4相互独立选自:氢和甲基,Y3和Y4与它们所连接的氮原子一起形成杂环基,选自吗啉-4-基、哌啶-1-基和1,1-二氧代-硫代吗啉-4-基。

[0124] 在一优选的实施方式中,所述化合物具有以下通式IV:



[0125]

IV

[0126] Y为-NY1Y2或-NH-NY3Y4；

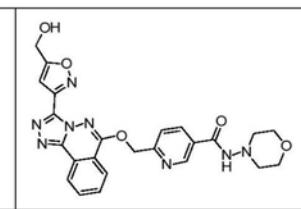
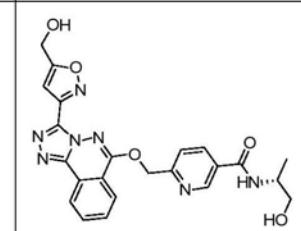
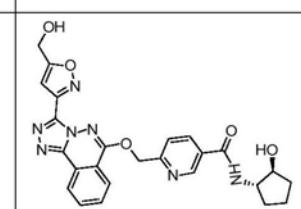
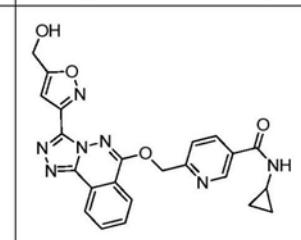
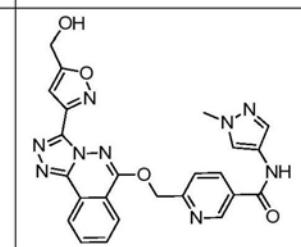
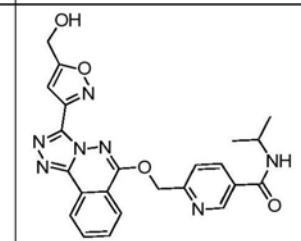
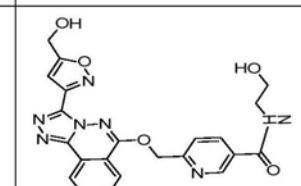
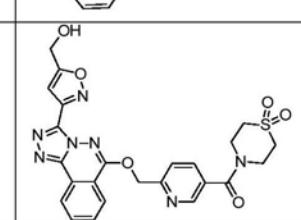
[0127] Y1是H或甲基:

[0128] Y2选自选自甲基、乙基、2-甲氧基乙基或羟基丙基；

[0129] Y3和Y4相互独立选自:氢和甲基,与它们所连接的氮原子一起形成杂环基,,选自吗啉-4-基、哌啶-1-基和1,1-二氯代-硫代吗啉-4-基。

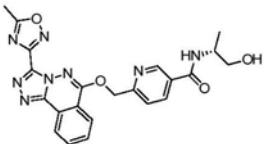
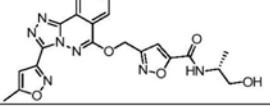
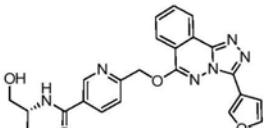
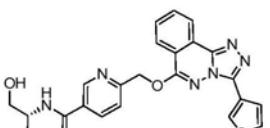
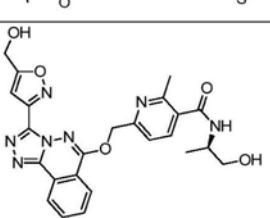
[0130] 在一优选的实施方式中，所述通式I的化合物选自以下化合物：

03		N-((1S, 2S)-2-羟基环戊基)-6-((3-(5-甲基异噁唑-3-基)-[1,2,4]三氮唑[3,4-a]酰嗪-6-氧)亚甲基)烟酰胺
04		N-环丙基-6-((3-(5-甲基异噁唑-3-基)-[1,2,4]三氮唑[3,4-a]酰嗪-6-氧)亚甲基)烟酰胺
05		N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-((3-(5-甲基异噁唑-3-基)-[1,2,4]三氮唑[3,4-a]酰嗪-6-氧)亚甲基)烟酰胺
06		N, N-(二甲基)-6-((3-(5-甲基异噁唑-3-基)-[1,2,4]三氮唑[3,4-a]酰嗪-6-氧)亚甲基)烟酰胺
[0132]		N-乙基-6-((3-(5-甲基异噁唑-3-基)-[1,2,4]三氮唑[3,4-a]酰嗪-6-氧)亚甲基)烟酰胺
08		N-(2-甲氧基乙基)-6-((3-(5-甲基异噁唑-3-基)-[1,2,4]三氮唑[3,4-a]酰嗪-6-氧)亚甲基)烟酰胺
09		N-(2-羟乙基)-6-((3-(5-甲基异噁唑-3-基)-[1,2,4]三氮唑[3,4-a]酰嗪-6-氧)亚甲基)烟酰胺
10		(R)-3-氰基-N(1-羟基丙烷-2-基)-4-((3-(5-甲基-1,2,4-三氮唑[3,4-a]酰嗪-6-氧)亚甲基)-苯甲酰胺
11		(R)-3-溴-N-(1-羟基丙烷-2-基)-4-((3-(5-甲基异噁唑-3-基)-[1,2,4]三氮唑[3,4-a]酰嗪-6-氧)亚甲基)苯甲酰胺

12		6-[3-(5-(羟甲基)异噁唑-3-基)-[1,2,4]三氮唑[3,4-a]酰嗪-6-氧(亚甲基)]-N-吗啉-4-烟酰胺
13		N-[(R)-1-羟基丙醇-2-基]-6-[3-(5-(羟甲基)异噁唑-3-基)-[1,2,4]三氮唑[3,4-a]酰嗪-6-氧(亚甲基)]烟酰胺
14		N-((1S, 2S) -2-羟基环戊基)-6-((3-(5-(羟甲基)异噁唑-3-基)-[1,2,4]三氮唑[3,4-a]酰嗪-6-氧(亚甲基)]烟酰胺
15		N-环丙基-6-[3-(5-(羟甲基)异噁唑-3-基)-[1,2,4]三氮唑[3,4-a]酰嗪-6-氧(亚甲基)]烟酰胺
[0133]		N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-[3-(5-(羟甲基)异噁唑-3-基)-[1,2,4]三氮唑[3,4-a]酰嗪-6-氧(亚甲基)]烟酰胺
17		6-[3-(5-(羟甲基)异噁唑-3-基)-[1,2,4]三氮唑[3,4-a]酰嗪-6-氧甲基]N-异丙基烟酰胺
18		N-(2-羟乙基)-6-[3-(5-(羟甲基)异噁唑-3-基)-[1,2,4]三氮唑[3,4-a]酰嗪-6-氧(亚甲基)]烟酰胺
19		(6-[3-(5-(羟甲基)异噁唑-3-基)-[1,2,4]三氮唑[3,4-a]酰嗪-6-氧(亚甲基)]烟酰胺)-N-(1, 1-二氧硫代吗啉-4-基)

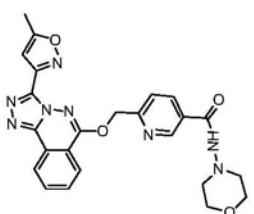
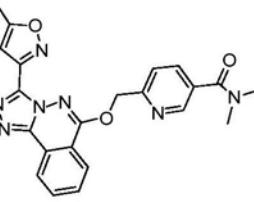
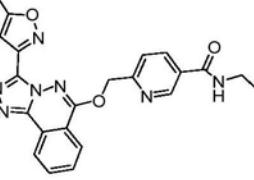
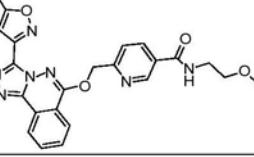
20		(6-[3-[5-(羟甲基)异噁唑-3-基]-[1,2,4]三氮唑[3,4-a]酰嗪-6-氧)亚甲基}N-吗啉烟酰胺	
21		6-[3-[5-(羟甲基)异噁唑-3-基]-[1,2,4]三氮唑[3,4-a]酰嗪-6-氧)亚甲基}-N-(2, 2, 2-三氟乙基)烟酰胺	
22		N-(2-甲氧基乙基)-6-[3-[5-(羟甲基)异噁唑-3-基]-[1,2,4]三氮唑[3,4-a]酰嗪-6-氧)亚甲基}烟酰胺	
23		N-(四氢吡喃-4-基)-6-[3-[5-(羟甲基)异噁唑-3-基]-[1,2,4]三氮唑[3,4-a]酰嗪-6-氧)亚甲基}烟酰胺	
[0134]	24		N, N-二甲基-6-[3-[5-(羟甲基)异噁唑-3-基]-[1,2,4]三氮唑[3,4-a]酰嗪-6-氧)亚甲基}烟酰胺
	25		N-乙基-6-[3-[5-(羟甲基)异噁唑-3-基]-[1,2,4]三氮唑[3,4-a]酰嗪-6-氧)亚甲基}烟酰胺
	26		N-(四氢呋喃-3-基)-6-[3-[5-(羟甲基)异噁唑-3-基]-[1,2,4]三氮唑[3,4-a]酰嗪-6-氧)亚甲基}烟酰胺
27		N-环丁基-6-[3-[5-(羟甲基)异噁唑-3-基]-[1,2,4]三氮唑[3,4-a]酰嗪-6-氧)亚甲基}烟酰胺	

28		氮杂环丁基-1-基- (6-{3-[5-(羟甲基)异噁唑-3-基]-[1,2,4]三氮唑[3,4-a]酰嗪-6-氧) 亚甲基}-3-烟酰胺
29		(6-{3-[5-(羟甲基)异噁唑-3-基]-[1,2,4]三氮唑[3,4-a]酰嗪-6-氧) 亚甲基}N-(1-一氧硫代吗啉-4-基)烟酰胺
30		6-{3-[5-(羟甲基)异噁唑-3-基]-[1,2,4]三氮唑[3,4-a]酰嗪-6-氧) 亚甲基}烟酰胺
31		N-哌啶-1-基-6-{3-[5-(羟甲基)异噁唑-3-基]-[1,2,4]三氮唑[3,4-a]酰嗪-6-氧) 亚甲基}烟酰胺
[0135]		
32		6-{3-[5-(羟甲基)异噁唑-3-基]-[1,2,4]三氮唑[3,4-a]酰嗪-6-氧) 亚甲基}烟酸甲磺酰胺
33		N-(1, 1-二氧硫代吗啉-4-基) -6-{3-[5-(羟甲基)异噁唑-3-基]-[1,2,4]三氮唑[3,4-a]酰嗪-6-氧甲基}烟酰胺
34		3-氰基- (R) -N- (2-羟基-1-甲基-乙基) -4-{3-[5-(羟甲基)异噁唑-3-基]-[1,2,4]三氮唑[3, 4-a]酰嗪-6-氧甲基}-苯甲酰胺
35		3-氰基-N- (1S, 2S) -2-羟基环戊基) -4-{3-[5-(羟甲基)异噁唑-3-基]-[1,2,4]三氮唑[3, 4-a]酰嗪-6-氧) 亚甲基}-苯甲酰胺

[0136]	36		(R)-N-(1-羟基-2-丙基)-[6-{3-[5-甲基-1,2,4-氧杂二氮唑-3-]-[1,2,4]三氮唑[3,4-a]酰嗪-6-氧} 亚甲基]烟酰胺
	37		(R)-N-(1-羟基-2-丙基)-3-(((3-(5-甲基异噁唑-3-)-[1,2,4]三唑并[3,4]酰嗪-6-氧) 亚甲基)-异噁唑-5-酰胺
	38		R-6-(((3-呋喃-3-基)-[1,2,4]三唑并[3,4-a]酰嗪-6-基氧) 亚甲基)-N-(1-羟基丙基-2-)-烟酰胺
	39		R-6-(((3-噻吩-3-基)-[1,2,4]三唑并[3,4-a]酰嗪-6-基氧) 亚甲基)-N-(1-羟基丙基-2-)-烟酰胺
	40		R-6-(((3-(5-羟甲基-3-异噁唑)-[1,2,4]三氮唑并[3,4]酰嗪-6-氧) 亚甲基)-N-(1-羟基丙基-2-)-2-甲基烟酰胺

[0137] 在一优选的实施方式中,所述通式I的化合物选自以下化合物:

[0138]

编号	结构式	化学名称
01		6-(((3-(5-甲基异噁唑-3-基)-[1,2,4]三氮唑[3,4-a]酰嗪-6-氧) 亚甲基)-N-吗啡啉烟酰胺
06		N, N-(二甲基)-6-(((3-(5-甲基异噁唑-3-基)-[1,2,4]三氮唑[3,4-a]酰嗪-6-氧) 亚甲基) 烟酰胺
07		N-乙基-6-(((3-(5-甲基异噁唑-3-基)-[1,2,4]三氮唑[3,4-a]酰嗪-6-氧) 亚甲基) 烟酰胺
08		N-(2-甲氧基乙基)-6-(((3-(5-甲基异噁唑-3-基)-[1,2,4]三氮唑[3,4-a]酰嗪-6-氧) 亚甲基) 烟酰胺

[0139] 本发明还提供一种组合物,其包含如上文所述的化合物或其药学上可以接受的盐。

[0140] 本发明还提供如上所述的化合物或组合物在制备药物中的用途。

[0141] 本发明还提供一种治疗或预防疾病的方法,包括向患者施用有效剂量的如上所述的化合物或组合物。

[0142] 本发明还提供本文所述的化合物或组合物在制备治疗或预防与 $\alpha 5$ -GABA<sub>A</sub>受体有关的疾病的药物中的用途。

[0143] 本发明还提供一种治疗或预防与 $\alpha 5$ -GABA<sub>A</sub>受体有关的疾病的方法,其特征在于向患者施用有效剂量的如权利要求1-18中任一项所述的化合物或如权利要求19所述的组合物。

[0144] 本发明还提供本文所述的化合物或组合物在制备治疗或预防下列疾病的药物中的用途:疼痛、阿尔茨海默氏病、多梗塞性痴呆和中风。

[0145] 在一优选的实施方式中,所述的疼痛是神经病理性疼痛、炎性疼痛和癌性痛。

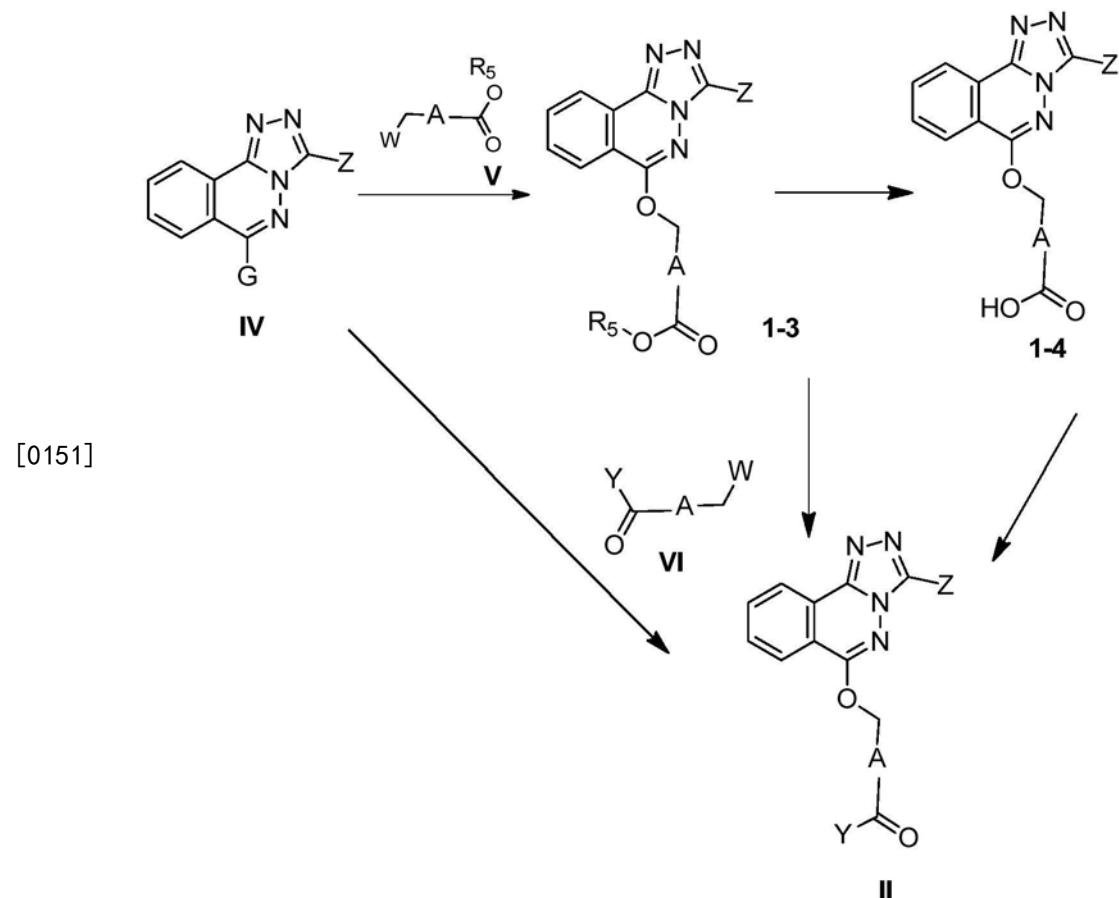
[0146] 在一优选的实施方式中,所述的疼痛选自:头痛,面部痛,颈痛,肩痛,背痛,胸痛,腹痛,背部痛,腰痛,下肢痛,肌肉与骨骼疼痛,血管疼痛,痛风,关节炎疼痛,内脏疼痛,感染性疾病(如AIDS和带状疱疹后神经痛)导致的疼痛,多骨疼痛,镰刀细胞贫血、自身免疫性疾病、多发性硬化或炎症有关的疼痛,损伤或手术引起的慢性疼痛,伤害感受性疼痛,疼痛性糖尿病,三叉神经痛,腰部或子宫颈神经根病痛,舌咽神经痛,自主神经反射性疼痛,反射性交感神经营养不良、神经根撕脱、癌症、化学损伤、毒素、营养缺乏、病毒或细菌感染、退行性骨关节病有关的疼痛。

[0147] 本发明还提供一种治疗或预防疼痛、阿尔茨海默氏病、多梗塞性痴呆和中风的方法,其特征在于向患者施用有效剂量的如本文所述的化合物或组合物。

[0148] 在一优选的实施方式中,所述的疼痛是神经病理性疼痛、炎性疼痛和癌性痛。

[0149] 在一优选的实施方式中,所述的疼痛选自:头痛,面部痛,颈痛,肩痛,背痛,胸痛,腹痛,背部痛,腰痛,下肢痛,肌肉与骨骼疼痛,血管疼痛,痛风,关节炎疼痛,内脏疼痛,感染性疾病(如AIDS和带状疱疹后神经痛)导致的疼痛,多骨疼痛,镰刀细胞贫血、自身免疫性疾病、多发性硬化或炎症有关的疼痛,损伤或手术引起的慢性疼痛,伤害感受性疼痛,疼痛性糖尿病,三叉神经痛,腰部或子宫颈神经根病痛,舌咽神经痛,自主神经反射性疼痛,反射性交感神经营养不良、神经根撕脱、癌症、化学损伤、毒素、营养缺乏、病毒或细菌感染、退行性骨关节病有关的疼痛。

[0150] 本发明还涉及生产上文定义的式 (II) 化合物的方法,该方法包括:



[0151] [0152] a) 使式 (IV) 化合物

[0153] [0154] 0Ts, 0Tf 和 0Ms, R5 是烷基, 甲基, 乙基, 叔丁基和苄基; 其中 Z、Y、A 如上文所定义; 然后使式 (1-3) 化合物

[0155] [0156] b) 使式 (1-4) 的化合物:

[0157] [0158] c) 将式 (1-3) 的化合物皂化为式 (1-4) 化合物, 随后与 Y 反应, 其中, 其中 Z、Y、A 如上文所定义; 或

[0159] d) 式 IV 化合物与式 VI 化合物的反应。

[0160] 在本发明中的通式 I 的化合物中, T 表示 C3-7 环烷基, C4-7 环烯基, C6-8 二环烷基,

C6-10芳基,C3-7杂环烷基;优选地T表示苯基。

[0161] 在本发明中的通式I、II的化合物中,Z表示含有1、2或3个独立选自氧、氮和硫的杂原子的5元杂芳环;所述5元杂芳环被一个或多个选自以下的取代基任选取代:羟基,卤素,-R1,-OR1,-OC(0)R1,-NR2R3,CN,氰基(C1-6)烷基-或R2;其中R1表示C1-6烷基,C2-6链烯基,C2-6炔基,C3-6环烷基,C3-6环烷基(C1-6)烷基,氰基(C1-6)烷基,羟基或氨基取代的C1-6烷基,且R1任选为一、二或三氟代的;R2或R3独立地为氢,C1-6烷基,C2-6链烯基,C2-6炔基,C3-6环烷基或CF<sub>3</sub>,或R2和R3与它们共同连接的氮原子一起形成4-7元杂脂肪环,该脂肪环含有所述氮原子和一个任选自O、N和S的其它杂原子,所述环任选被一个或多个R1基团任选取代;优选地,Z表示含有1、2或3个独立选自氧、氮和硫的杂原子的5元杂芳环,其中最多有1个杂原子为氧或硫,并且当1个杂原子为氮原子时,至少也存在1个氧或硫原子,所述5元杂芳环被一个或多个选自以下的取代基任选取代:C1-C4烷基、羟基、卤素、羟基或氨基取代的C1-C4烷基、C2-C4链烯基、C2-C4炔基、C1-C4烷氧基;更优选地Z表示含有1或2个独立选自氧、氮和硫的杂原子的5元杂芳环,并且最多有1个杂原子为氧或硫,而且当1个杂原子为氮原子时,也存在1个氧原子或1个硫原子;优选地Z表示含有2个独立选自氧、氮和硫的杂原子的5元杂芳环,并且一个杂原子为氧或硫,另一个原子为氮;所述5元杂芳环被一个或多个选自以下的取代基任选取代:C1-6烷基或羟基C1-6烷基;优选地Z表示氧杂二氮唑、呋喃基、噻吩基或异噁唑基,所述氧杂二氮唑、呋喃基、噻吩基或异噁唑基被一个或多个选自以下的取代基任选取代:C1-6烷基或羟基C1-6烷基;更优选地,Z表示氧杂二氮唑、呋喃基、噻吩基或异噁唑基,所述氧杂二氮唑、呋喃基、噻吩基或异噁唑基被一个或多个选自以下的取代基任选取代:甲基或羟基甲基。

[0162] 在本发明中的通式I、II的化合物中,A为-NR2-;或A为含有1、2、3或4个独立选自氧、氮和硫的杂原子的5元杂亚芳基且杂原子中最多有1个为氧或硫,或为含有1、2或3个氮原子的6元杂亚芳基,或所述5或6元杂亚芳基还任选地稠合于苯环或吡啶环上,所述5或6元杂亚芳基任选被Rx和/或Ry和/或Rz取代,其中Rx为卤素,-R1,-OR1,-OC(0)R1,-C(0)OR1,-NR2R3,-NR2C(0)R3,-OH,-CN,Ry为卤素,-R1,-OR1,-OC(0)R1,-NR2R3,-NR2C(0)R3,或CN,Rz为-R1,-OR1或-OC(0)R1,前提是当A为吡啶衍生物时,该吡啶环任选为N-氧化物形式;或A为被1、2或3个独立选自以下的基团任选取代的亚苯基:卤素、氰基、C1-6烷基、C2-6链烯基、C2-6炔基和C3-6环烷基;优选地A表示含有1、2或3个独立选自氧、氮和硫的杂原子的5元杂亚芳基且杂原子中最多有1个为氧或硫,或含有1、2或3个氮原子的6元杂亚芳基或亚苯基;所述5元杂亚芳基、6元杂亚芳基和亚苯基任选地被选自以下的取代基取代:卤素、氰基、C1-6烷基;更优选地A表示亚苯基、亚吡啶基、亚异噁唑基;任选地被1、2或3个独立选自以下的取代基取代:卤素、氰基、C1-6烷基;

[0163] 在本发明中的通式I、II、III和IV的化合物中,Y为-NY<sub>1</sub>Y<sub>2</sub>或-NH-NY<sub>3</sub>Y<sub>4</sub>;

[0164] Y<sub>1</sub>选自:H;C1-6烷基;被1-5个取代基取代的C1-6烷基,所述取代基独立地选自:氨基,卤素,卤代-C1-6烷氧基,羟基,C1-6烷氧基,(C1-6烷基,C1-6烷基)N-, (C1-6烷基,H)N-,硝基和C1-6烷基-S(0)2-;优选地,Y<sub>1</sub>是H,C1-6烷基或被1-5个取代基取代的C1-6烷基;所述取代基单独地选自:氨基,羟基,C1-6烷氧基,(C1-6烷基,C1-6烷基)N-, (C1-6烷基,H)N-和C1-6烷基-S(0)2-;更优选地,Y<sub>1</sub>是H或C1-6烷基;更优选地,Y<sub>1</sub>是H或甲基;

[0165] Y<sub>2</sub>选自:H;C1-6烷基;被1-5个取代基取代的C1-6烷基,所述取代基独立地选自:氨基,

基,卤素,卤代-C1-6烷氧基,羟基,C1-6烷氧基,环烷基,(C1-6烷基,C1-6烷基)N-, (C1-6烷基,H)N-, 硝基和C1-6烷基-S(0)2-; 杂芳基,或被1-4个取代基取代的杂芳基,所述杂芳基的取代基独立地选自: 乙酰胺基,乙酰基,乙酰基氨基,酰氨基,氨基,羧基,氰基,卤素,卤代-C1-6烷氧基,卤代-C1-6烷基,羟基,羟基-C1-6烷基,C1-6烷氧基,C1-6烷氧基-C1-6烷基,C1-6烷基,(C1-6烷基,C1-6烷基)N-, (C1-6烷基,H)N-, 硝基和C1-6烷基-S(0)2-; 环烷基,或被1-4个取代基取代的环烷基,所述的取代基单独地选自: 乙酰胺基,乙酰基,乙酰基氨基,酰氨基,氨基,羧基,氰基,卤素,卤代-C1-6烷氧基,卤代-C1-6烷基,羟基,羟基-C1-6烷基,C1-6烷氧基,C1-6烷基,(C1-6烷基,C1-6烷基)N-, (C1-6烷基,H)N-, 硝基和C1-6烷基-S(0)2-; 杂环烷基,或被1-4个取代基取代的杂环烷基,所述取代基单独地选自: 乙酰胺基,乙酰基,乙酰基氨基,酰氨基,氨基,羧基,氰基,卤素,卤代-C1-6烷氧基,卤代-C1-6烷基,羟基,羟基-C1-6烷基,C1-6烷氧基,C1-6烷氧基-C1-6烷基,C1-6烷基,(C1-6烷基,C1-6烷基)N-, (C1-6烷基,H)N-, 硝基和C1-6烷基-S(0)2-;

[0166] Y2优选地为C1-6烷基; 被1-5个取代基取代的C1-6烷基,所述取代基单独地选自: 氨基,卤素,卤代-C1-6烷氧基,羟基,C1-6烷氧基,C3-C6环烷基,(C1-6烷基,C1-6烷基)N-, (C1-6烷基,H)N-, 硝基和C1-6烷基-S(0)2-;

[0167] 含有1-3个选自N、O或S的杂原子的C3-C7杂芳基,被1-4个取代基取代的含有1-3个选自N、O或S的杂原子的C3-C7杂芳基,所述C3-C7杂芳基的取代基独立地选自: 乙酰胺基,乙酰基,乙酰基氨基,酰氨基,氨基,羧基,氰基,卤素,卤代-C1-6烷氧基,卤代-C1-6烷基,羟基,羟基-C1-6烷基,C1-6烷氧基,C1-6烷氧基-C1-6烷基,C1-6烷基,(C1-6烷基,C1-6烷基)N-, (C1-6烷基,H)N-, 硝基和C1-6烷基-S(0)2-;

[0168] C3-67环烷基,被1-4个取代基取代的C3-7环烷基,所述取代基单独地选自: 乙酰胺基,乙酰基,乙酰基氨基,酰氨基,氨基,羧基,氰基,卤素,卤代-C1-6烷氧基,卤代-C1-6烷基,羟基,羟基-C1-6烷基,C1-6烷氧基,C1-6烷氧基-C1-6烷基,C1-6烷基,(C1-6烷基,C1-6烷基)N-, (C1-6烷基,H)N-, 硝基和C1-6烷基-S(0)2-;

[0169] 含有1-3个选自N、O或S的杂原子的C3-C7-杂环烷基,被1-4个取代基取代的含有1-3个选自N、O或S的杂原子的C3-C7杂环烷基,所述取代基单独地选自: 乙酰胺基,乙酰基,乙酰基氨基,酰氨基,氨基,羧基,氰基,卤素,卤代-C1-6烷氧基,卤代-C1-6烷基,羟基,羟基-C1-6烷基,C1-6烷氧基,C1-6烷氧基-C1-6烷基,C1-6烷基,硝基和C1-6烷基-S(0)2-;

[0170] 优选地,Y2选自C1-6烷基; 被1-5个取代基取代的C1-6烷基,所述取代基单独地选自: 氨基,羟基,C1-6烷氧基,环烷基,(C1-6烷基,C1-6烷基)N-, (C1-6烷基,H)N-和C1-6烷基-S(0)2-;

[0171] 含有1-3个选自N、O或S的杂原子的C5-C6杂芳基,被C1-6烷基取代的含有1-3个选自N、O或S的杂原子的C5-C6杂芳基,

[0172] C3-6环烷基,被1-4个取代基取代的C3-6环烷基,所述取代基单独地选自: 氨基,羟基,羟基-C1-6烷基,C1-6烷氧基,C1-6烷氧基-C1-6烷基,C1-6烷基,(C1-6烷基,C1-6烷基)N-, (C1-6烷基,H)N-和C1-6烷基-S(0)2-;

[0173] 含有1-3个选自N、O或S的杂原子的C4-C6-杂环烷基,被1-4个取代基取代的含有1-3个选自N、O或S的杂原子的C4-C6杂环烷基,所述取代基单独地选自: 氨基,羟基,羟基-C1-6烷基,C1-6烷氧基,C1-6烷氧基-C1-6烷基,C1-6烷基和C1-6烷基-S(0)2-;

[0174] 更优选地, Y2选自C1-6烷基; 被1-5个取代基取代的C1-6烷基, 所述取代基单独地选自: 氨基, 羟基, C1-6烷氧基;

[0175] 含有1-3个选自N、O或S的杂原子的C5-C6杂芳基, 被烷基取代的含有1-3个选自N、O或S的杂原子的C5-C6杂芳基,

[0176] C4-6环烷基, 被1-4个取代基取代的C3-6环烷基, 所述取代基单独地选自: 羟基;

[0177] 含有1-3个选自N、O或S的杂原子的C4-C6-杂环烷基, 被1-4个取代基取代的含有1-3个选自N、O或S的杂原子的C4-C6杂环烷基;

[0178] 优选地Y2为C1-6烷基; 被羟基或卤素或C1-6烷氧基取代的C1-6烷基; 吡咯基; C3-6环烷基; 羟基取代的C3-6环烷基; 被C1-6烷基任选取代的吡唑基; 四氢呋喃基、四氢吡喃基;

[0179] 优选地, Y2选自C1-6烷基; 被1-5个取代基取代的C1-6烷基, 所述取代基单独地选自: 羟基, C1-6烷氧基;

[0180] 最优选地, Y2选自甲基、乙基、甲氧基乙基或羟基丙基。

[0181] 或者Y1、Y2与它们所连接的N原子一起形成4-6元杂环烷基, 所述杂环烷基除了含有氮原子外, 还含有零个、一个或多个选自O和S的杂原子, 并且所述S原子可以为其氧化物形式;

[0182] 优选地Y1、Y2与它们所连接的N原子一起形成氮杂环丁基、吗啉基、哌啶基、吡咯烷基、二氧硫代吗啉基、一氧硫代吗啉基; Y1、Y2与它们所连接的N原子一起形成选自氮杂环丁-1-基、吗啉-4-基、哌啶-1-基、吡咯烷-1-基、1-氧代-硫代吗啉-4-基和1,1-二氧代-硫代吗啉-4-基;

[0183] Y3, Y4相互独立选自: 氢、C1-C6烷基、SO<sub>2</sub>-C1-C6烷基、环烷基和杂环基, 任选被1-4个独立选自下列基团的取代基取代: 卤素、氰基、羟基、C1-C6烷基和C1-C6烷氧基, 或者其中Y3, Y4与它们所连接的氮原子一起形成杂环基, 该杂环基任选被1-4个独立选自下列基团的取代基取代: 卤素、氰基、羟基、C1-C6烷基和C1-C6烷氧基;

[0184] 优选地Y3, Y4相互独立选自: 氢、C1-C6烷基、SO<sub>2</sub>-C1-C6烷基、C3-7环烷基和C3-7杂环基, 任选被1-4个独立选自下列基团的取代基取代: 卤素、氰基、羟基、C1-C6烷基和C1-C6烷氧基, 优选地, Y3, Y4相互独立选自: 氢、C1-C6烷基、SO<sub>2</sub>-C1-C6烷基。

[0185] 或者其中Y3, Y4与它们所连接的氮原子一起形成C3-C7杂环基, 更优选地, 所述C3-C7杂环基为哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、二氧硫代吗啉基、一氧硫代吗啉基和吡咯烷基, 所述哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、二氧硫代吗啉基一氧硫代吗啉基和吡咯烷基任选被1-4个独立选自下列基团的取代基取代: 卤素、氰基、羟基、C1-C6烷基和C1-C6烷氧基,

[0186] 更优选地, Y3, Y4相互独立选自: 氢、C1-C6烷基和SO<sub>2</sub>-C1-C6烷基, Y3和Y4与它们所连接的氮原子一起形成吗啉-4-基、哌啶-1-基、吡咯烷-1-基和1,1-二氧代-硫代吗啉-4-基。

[0187] 更优选地, Y3和Y4相互独立选自: 氢、甲基和SO<sub>2</sub>-甲基, Y3和Y4与它们所连接的氮原子一起形成杂环基, 选自吗啉基、哌啶基和二氧代-硫代吗啉-4-基。

[0188] 优选地, Y3和Y4相互独立选自: 氢、甲基和SO<sub>2</sub>-甲基, Y3和Y4与它们所连接的氮原子一起形成杂环基, 选自吗啉-4-基、哌啶-1-基和1,1-二氧代-硫代吗啉-4-基。

[0189] 更优选地, Y3和Y4相互独立选自: 氢和甲基, Y3和Y4与它们所连接的氮原子一起形成杂环基, 选自吗啉-4-基、哌啶-1-基和1,1-二氧代-硫代吗啉-4-基。

## 具体实施方式

[0190] 除特别指明外,下列定义用于说明和定义在本文中用于描述本发明时使用的各种术语的意义和范围。

[0191] 无论是单独出现还是组合出现,一般术语的下列定义均适用。

[0192] 本申请中使用的命名规则是基于AutoNomTM 2000,用于产生IUPAC系统命名的Beilstein Institute计算机化的系统。在本文中给出的化学结构是采用ChemDraw版本12得到的。在本文中给出的结构中的碳、氧、硫或氮原子上出现的任何开放价键表明存在氢原子。

[0193] 除特别说明外,术语“取代的”是指指定的基团或部分可以具有1、2、3、4、5或6个取代基。当基团上可以具有多个取代基并且给出了多种可能的取代基时,所述取代基独立选择,不必是相同的。

[0194] 术语“未取代的”是指指定的基团上不具有取代基。

[0195] 术语“任选取代的”是指指定的基团是未取代的或者是被一个或多个独立选自可能的取代基的取代基所取代的。

[0196] 当指明取代基的数目时,术语“一个或多个”是指一个取代至取代的最多可能的数目,即取代一个氢至所有的氢均被取代基取代。除特别指明外,优选1、2、3、4或5个取代基。

[0197] 术语“卤素”是指氟、氯、溴和碘,优选氟。

[0198] 本文所用的术语“低级烷基”是指含有1-6个碳原子的直链或支链烷基,可以与本文中所述的C1-6烷基互换,的C1-6烷基的例子例如甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基以及下文中特别示例的那些基团。特别优选的“低级烷基”为甲基和正丁基。

[0199] 术语“低级烷氧基”指基团-0-R,其中R为如上文所定义的低级烷基。

[0200] 术语“环烷基”是指单价饱和的环状烃基,优选具有3-7个环碳原子、更优选3-6个碳原子的单价饱和的环状烃基,例如环丙基、环丁基、环戊基或环己基,以及下文中特别示例的那些基团。

[0201] 术语“杂环基”是指具有杂原子的饱和或部分不饱和的单环或多环基团,优选含有1个、2个或3个选自N、O或S的环杂原子的单价3-7元饱和或部分不饱和的单环环。优选含有1个或2个环杂原子。优选含有1个或2个选自N、O或S的环杂原子的4-6元杂环基。S可任选被两个氧代基团取代。杂环基的示例为吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、四氢噻吩基、四氢吡啶基、四氢吡咯基、氮杂环丁烷基、噻唑烷基、唑烷基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、1,1-二氧代-硫代吗啉-4-基、哌嗪基、氮杂环庚烷基、二氮杂环庚烷基、氧氮杂环庚烷基或二氢-唑基、以及下文中特别示例的那些基团。优选的杂环基为吗啉-4-基、哌啶-1-基、吡咯烷-1-基、硫代吗啉-4-基和1,1-二氧代-硫代吗啉-4-基,特别优选的杂环基为吗啉-4-基、吡咯烷-1-基和1,1-二氧代-硫代吗啉-4-基。

[0202] 术语“芳基”是指含有6-14个、优选6-10碳原子并具有至少一个芳环或其中至少一个环为芳环的多稠合环的单价芳族碳环环系。芳基的示例为苯基、萘基、联苯基或茚满基,以及下文中特别示例的那些基团。优选的芳基为苯基,芳基也可以被取代,如下文和权利要求中所定义。

[0203] 术语“杂芳基”是含有杂原子的芳香基团,优选含有1个、2个或3个选自氮、氧和/或

硫的原子的芳族5-6元单环或9-10元双环,例如呋喃基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、噻吩基、异唑基、噁唑基、二唑基、咪唑基、吡咯基、吡唑基、三唑基、四唑基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、苯并咪唑基、吲哚基、吲唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并唑基、苯并异唑基、喹啉基或异喹啉基,以及下文中特别示例的那些基团。杂芳基也可以为取代的,如下文和权利要求中所定义。优选的杂芳基为5-氟-吡啶-2-基。

[0204] 术语“被卤素取代的低级烷基”是指被卤素单或多取代的低级烷基。被卤素取代的低级烷基的示例为例如CFH<sub>2</sub>、CF<sub>2</sub>H、CF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>、(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH或CF<sub>2</sub>H-CF<sub>2</sub>,以及下文中特别示例的那些基团。

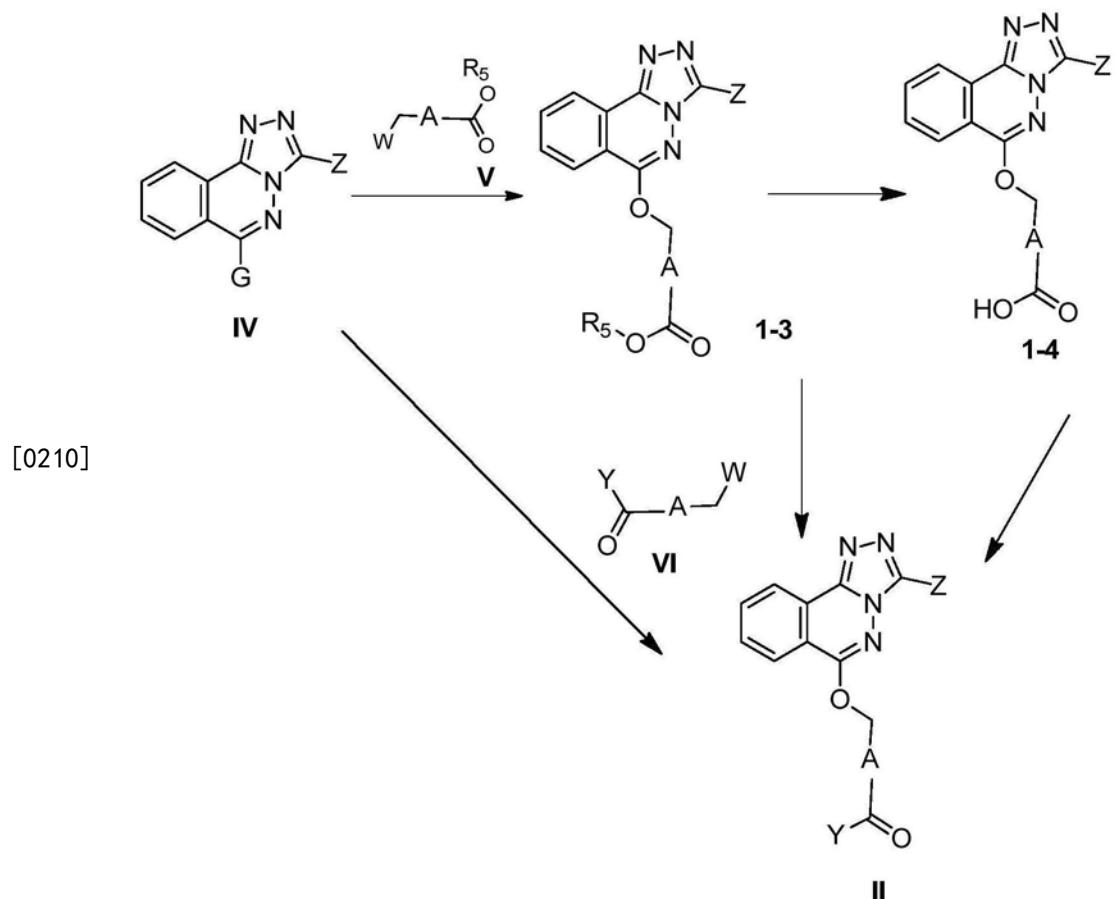
[0205] 术语“被羟基取代的低级烷基”是指其中至少一个烷基中的氢原子被羟基取代的如上文所定义的低级烷基。被羟基取代的低级烷基的示例包括但不限于被一或多个羟基、特别是一个、两个或三个羟基、优选一个或两个羟基取代的甲基、乙基、丙基、异丙基、异丁基、仲-丁基、叔-丁基、戊基或正己基。

[0206] 式(I)、(II)、(III)和IV)的化合物可以形成药学上可接受的酸加成盐。此类药学上可接受的盐的示例为式(I)、(II)、(III)和IV)化合物与生理学上相容的无机酸或有机酸形成的盐,无机酸为例如盐酸、硫酸、亚硫酸或磷酸;有机酸为例如甲烷磺酸、p-甲苯磺酸、乙酸、乳酸、三氟乙酸、柠檬酸、富马酸、马来酸、酒石酸、琥珀酸或水杨酸。术语“药学上可接受的盐”是指此类盐。含有酸性基团例如COOH的式(I)化合物还可以与碱形成盐。此类盐的示例为碱金属、碱土金属和铵盐,例如Na-、K-、Ca-和三甲基铵盐。术语“药学上可接受的盐”也指此类盐。

[0207] 术语“药学上可接受的酯”包括式(I)、(II)、(III)和IV)化合物的衍生物,其中羧基被转化为酯。低级烷基、被羟基取代的低级烷基、被低级烷氧基取代的低级烷基、氨基-低级烷基、单-或二低级烷基-氨基-低级烷基、吗啉代-低级烷基、吡咯烷子基-低级烷基、哌啶子基-低级烷基、哌嗪子基-低级烷基、低级烷基-哌嗪子基-低级烷基和芳基-低级-烷基酯是适当的酯的示例。优选甲基、乙基、丙基、丁基和苄基酯。术语“药学上可接受的酯”还包括式(I)化合物的衍生物,其中羟基被无机或有机酸转化为相应的酯,无机或有机酸为例如硝酸、硫酸、磷酸、柠檬酸、甲酸、马来酸、乙酸、琥珀酸、酒石酸、甲磺酸、p-甲苯磺酸等,这些酸对生物体是无毒的。

[0208] 制备方法

[0209] 本发明还涉及生产上文定义的式(II)化合物的方法,该方法包括:



[0210] [0211] 本发明还涉及生产上文定义的式 (II) 化合物的方法, 该方法包括:

[0212] a) 使式 (IV) 化合物

[0213] [0214] 本发明还涉及生产上文定义的式 (II) 化合物的方法, 该方法包括:

[0215] a) 使式 (IV) 化合物与  $W-A-C(=O)OR_5$  反应, 其中 G 和 W 为任选的 Cl, Br, I, OH, OTs, OTf 和 OMs 等; R5 是烷基, 甲基, 乙基, 叔丁基和苄基, 然后

[0216] b) 使式 (1-3) 化合物

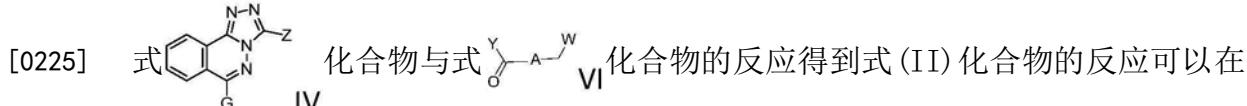
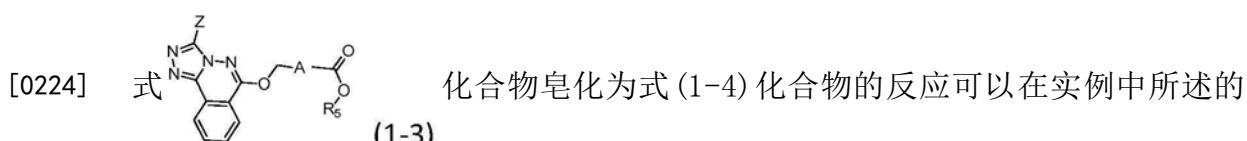
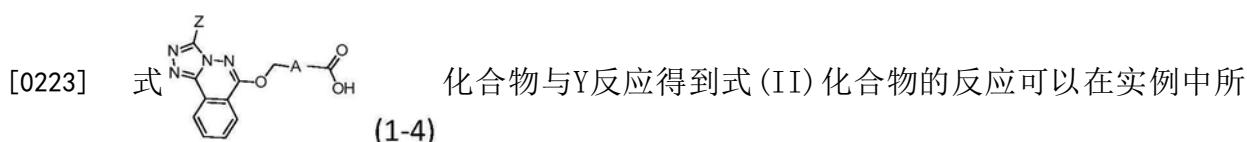
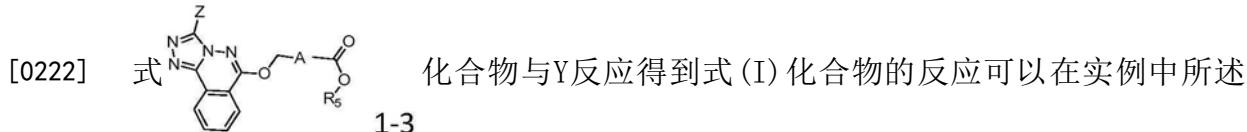
[0217] [0218] 本发明还涉及生产上文定义的式 (II) 化合物的方法, 该方法包括:

[0219] b) 使式 (1-3) 化合物与  $Y-C(=O)-A-W$  反应; 或

[0220] c) 将式 (1-3) 的化合物皂化为式 (1-4) 化合物, 随后与 Y 反应; 或

[0221] d) 式  $IV$  化合物与式  $Y-C(=O)-A-W$  化合物的反应,

[0222] 其中 Z, Y, A 如上文所定义。



[0226] 本发明还涉及如上所述的式(II)化合物, 是通过如上所述的方法制备的。

[0227] 本发明的式(II)化合物及其药学上可接受的盐可以通过下列方法制备。

[0228] 如果没有在实施例中描述其制备方法,那么式 (II) 化合物及其中间体产物可以根据类似的方法或者根据前述方法制备。本领域已知的原料可以得自商业,或者可以根据本领域已知的方法或已知方法的类似方法制备。

[0229] 可以理解,本发明的通式 (II) 化合物可以在官能团上衍生,从而得到能够在体内再转化为母体化合物的衍生物。

[0230] 如果没有在实施例中描述其制备方法,那么式 (II) 化合物及其中间体产物可以根据类似的方法或者根据前述方法制备。本领域已知的原料可以得自商业,或者可以根据本领域已知的方法或已知方法的类似方法制备。

[0231] 可以理解,本发明的通式 (II) 化合物可以在官能团上衍生,从而得到能够在体内再转化为母体化合物的衍生物。

[0232] 如上所述,本发明的新化合物及其药学上可接受的盐和酯具有重要的药理学性质,为 $\alpha 5$ GABA<sub>A</sub>受体反向激动剂。因此,本发明化合物可以单独使用或与其他药物组合使用,用于治疗或预防由含有 $\alpha 5$ 亚单位的GABA<sub>A</sub>受体配体介导的疾病。这些疾病包括但不限于疼痛、阿尔茨海默氏病、多梗塞性痴呆和中风。

[0233] 因此,本发明还涉及药用组合物,该药用组合物包括如上文所定义的化合物和药学上可接受的载体和/或辅助剂。

[0234] 同样,本发明还包括如上所述的化合物,用作制备治疗或预防与 $\alpha 5$ GABA<sub>A</sub>受体有关的疾病的药物,尤其是治疗或预防下列疾病:疼痛、阿尔茨海默氏病、多梗塞性痴呆和中风。

[0235] 优选治疗或预防疼痛。

[0236] 特别优选治疗或预防神经病理性痛、炎性疼痛和癌性痛。

[0237] 如本文所用,“癌性痛”是指恶性肿瘤在其发展过程中出现的疼痛,癌性痛发生目前认为有三种机制,即:癌症发展直接造成的疼痛、癌症治疗后造成的疼痛和癌症患者并发疼痛性疾病。

[0238] 如本文所用,“神经病理性痛”是由神经系统原发性损害和功能障碍所激发或引起的疼痛。

[0239] 如本文所用,“炎性疼痛”是局部急性炎症或是慢性炎症刺激神经所致的疼痛。

[0240] 如本文所用,“治疗”也包括预防性给药,一旦所述病症建立后缓解或消除所述病症。

[0241] 如本文所用,“患者”定义为任何温血动物,例如不限于小鼠、豚鼠、狗、马或人,所述患者最好是人。

[0242] 如本文所用,“急性疼痛”定义为由皮肤、身体结构或内脏的损伤和/或疾病发生的有害刺激而引起的疼痛,或由不产生实际组织损害的肌肉或内脏的异常功能而引起的疼痛。

[0243] 如本文所用,“慢性疼痛”定义为持续超出急性疾病通常的病程或损伤治愈的合理时间,或与引起持续疼痛的慢性病理过程有关,或疼痛以一定间隔复发数月或数年,如果在应该已经达到治愈后或超过通常的治疗过程后仍存在疼痛,则认为是慢性疼痛。在疼痛需要经过的时间长度取决于疼痛的性质和与疼痛有关的治疗过程,如果疼痛超过通常的治疗过程,则疼痛是慢性的。慢性疼痛包括但不限于头痛、面部痛、颈痛、肩痛、胸痛、腹痛、背部痛、腰痛、下肢痛、肌与骨骼疼痛、与躯体病样精神障碍有关的疼痛、内脏痛、疼痛性糖尿病

性神经病、血管疼痛、痛风、关节炎性疼痛、癌症疼痛、自主神经反射性疼痛、感染性疾病(如艾滋病和带状疱疹)导致的疼痛、自身免疫性疾病(风湿)导致的疼痛、急慢性炎症导致的疼痛、手术后疼痛和烧伤后疼痛。

[0244] 本发明揭示的药物能有效地治疗如上定义的慢性疼痛,而且本发明揭示的药物可用于治疗伴随其他病症的痛敏,包括痛觉过敏、异常性疼痛、痛觉增强和疼痛记忆增强,该发明将改善对其疼痛的治疗。

[0245] 如本文所用,“头痛”可分为原发性头痛和继发性头痛,原发性头痛包括紧张性头痛、偏头痛和丛集性头痛,而继发性头痛是由于其他疾病引起的。头面部的痛敏感组织发生病变或受到刺激时,可引起各种头痛,这些痛敏感组织包括分布于头皮、面部、口腔及咽喉等,由于它们主要是头部的肌肉或血管,含有丰富的神经纤维,对疼痛比较敏感,所以当这些组织受到伤害时可引起头痛。

[0246] 如本文所用,“面部痛”包括但不限于三叉神经痛、非典型面痛、面神经麻痹和面肌痉挛。

[0247] 如本文所用,“三叉神经痛”是一种独特的慢性疼痛性疾病,又称痛性抽搐,是指在三叉神经分布区域出现短暂的、阵发性的和反复发作的电击样剧烈性疼痛,或伴有同侧面肌痉挛。三叉神经痛分为原发性和继发性两种类型,原发性三叉神经痛是指临幊上未发现神经系统体征,检查未发现器质性病变;继发性三叉神经痛是指在临幊上有神经系统体征,检查发现有器质性病变,如肿瘤和炎症等。

[0248] 如本文所用,“非典型面痛”是指由多种病因引起的疼痛。表现为持续性烧灼样疼痛、无间歇性、与特殊的动作或触发刺激无关,疼痛多为双侧、疼痛常常超出三叉神经的分布范围甚至累及颈部皮肤。病因可由鼻窦炎、恶性肿瘤、颌及颅底感染等原因刺激或损伤三叉神经而引起疼痛。

[0249] 如本文所用,“颈痛、背痛、肩痛”是指由于急慢性肌肉劳损及骨关节的退行性变和外伤等导致的疼痛。引起颈、肩及上肢疼痛的常见疾病有颈肩肌筋膜炎、项韧带炎、颈椎病、肩周炎、胸廓出口综合症、肱骨外上髁炎等,或由自身免疫性疾病引起的疼痛常见于类风湿性关节炎、强直性脊柱炎和风湿性关节炎等疾病,其他可能引起颈痛、背痛、肩痛的疾病还有颈、肩部的肿瘤、神经炎、动静脉疾病和各种感染以及胸、腹腔脏器病变引起的牵涉痛等。

[0250] 如本文所用,“胸、腹及背部痛”指由于胸腹部内脏、胸腹壁组织的疾病导致的疼痛,包括但不限于肋间神经痛、肋间软骨炎、心绞痛、腹痛(急性腹部内脏痛)和腰背部肌筋膜综合征。

[0251] 如本文所用,“腰、下肢痛”是指下腰、腰骶、骶髂、髋、臀及下肢痛。腰和下肢痛往往并不是独立的疾病,而是多种疾病的共有特征,临床表现多样,病因十分复杂,以退行性和损伤为多,包括但不限于腰椎间盘突出、急性腰扭伤、坐骨神经痛、骨质疏松症、第三腰椎横突综合症、梨状肌综合症、膝关节骨性关节炎、尾痛症和足跟痛等涉及的疼痛。

[0252] 如本文所用,“肌与骨骼疼痛”包括但不限于肌筋膜疼痛、创伤引发的疼痛和慢性区域性疼痛综合症。

[0253] 如本文所用,“疼痛性糖尿病”是指糖尿病并发的神经损伤而引起的疼痛,糖尿病中的神经损伤至少部分是由于血流减少和高血糖引起的。某些糖尿病患者不发生神经病变,而其他患者早期就发生该疾病,糖尿病性神经病痛可以分为涉及一个或者多个病灶部

位的单神经病和全身性多神经病,所述多神经病可以是扩散和对称的,通常主要涉及感觉方式(Merrit's Textbook of Neurology,第9版,LPRowland LP编辑)。糖尿病性神经病的表现可以包括植物神经功能障碍,导致包括心脏、平滑肌和腺体在内的调节障碍,引起低血压、腹泻、便秘和性无能。糖尿病神经病往往分阶段发展,早期在神经末梢区,植物神经病或感觉神经病的时发生在足部,脑神经病时发生在面部和眼周围,出现间歇性疼痛和麻刺感,在随后的阶段中,疼痛更强和经常发生,最后,当某一区域痛觉丧失时,发生为无痛性神经病,由于没有疼痛作为损伤的指示,大大增加了发生严重组织损伤的风险。

[0254] 如本文所用,“内脏疼痛”包括但不限于刺激性肠综合征(IBS),伴有或不伴有慢性疲劳综合征(CFS)、炎性肠病(IBD)和间质性膀胱炎的疼痛。

[0255] 如本文所用,“血管疼痛”是由以下一种或多种因素产生的疼痛。第一,组织的灌注不当。引起暂时或连续的局部缺血,诸如在运动期间发生肢体肌肉中的局部缺血;第二,迟发性变化。例如在皮肤或腹部内脏中的溃疡或坏疽;第三,大血管口径的突然或加速变化。例如动脉瘤发生的变化;第四,主动脉破裂。结果是血液溢出,刺激腹膜或胸膜壁层中的伤害感受纤维;第五,由于动脉内注射严重刺激动脉内皮而引起的强痉挛;第六,静脉血回流的损害,结果是迅速扩张筋膜隔室的大量水肿(Bonica等,The Management of Pain,第一卷(第二版),Philadelphia;Lea&Febiger,1990)。实例包括但不限于闭塞性动脉硬化、闭塞性血栓脉管炎、急性动脉闭合、栓塞、先天性动静脉瘤、血管痉挛性疾病、Raynaud病、手足发绀、急性静脉闭合、血栓静脉炎、静脉曲张和淋巴水肿。

[0256] 如本文所用,“自主神经反射性疼痛”是指由“反射性交感神经萎缩征”导致的疼痛。反射性交感神经萎缩征是指机体遭受急慢性损伤后,有剧烈的自发疼痛,对触觉和痛觉过敏,可伴有浮肿和血行障碍,随后可出现皮肤及肌肉骨骼的营养障碍和萎缩等症状。

[0257] 如本文所用,“术后疼痛”是指机体对疾病本身和手术造成的组织损伤的一种复杂的生理反应,它表现为心理和行为上的一种不愉快的经历。

[0258] 如本文所用,“关节炎性疼痛”包括但不限于骨关节炎、类风湿性关节炎、关节强直性脊椎炎、牛皮癣性关节病、痛风、假痛风、传染性关节炎、腱炎、粘液囊炎、骨损害和关节软组织炎症等疾病导致的疼痛。

[0259] 如本文所用,“带状疱疹后的神经痛”是指带状疱疹的皮疹愈合后,在原来皮疹区的皮下长期存在的剧烈疼痛。

[0260] 如本文所用,“伤害感受性疼痛”是由刺激伤害性感受器传入的组织损害过程引起的疼痛,或是由伤害性感受器延长的兴奋引起的疼痛。由伤害感受器延长的兴奋引起的疼痛可以是由于伤害感受器的持久有害刺激或其敏化或这两者共同引起,或它们可以由这些因素引起,并由其持久性、各种反射机制和其他因素而延长。

[0261] 药物组合物

[0262] 本发明提供含治疗有效量的 $\alpha$ 5-GABA<sub>A</sub>反向激动剂的药物组合物的用途。尽管用于本发明治疗的 $\alpha$ 5-GABA<sub>A</sub>反向激动剂可以原料化合物的形式给药,但优选将活性成分,任选地以生理上可接受的盐的形式,与一种或多种添加剂、赋形剂、载体、缓冲剂、稀释剂和/或其它常规的药物辅料一起混合成药物组合物。

[0263] 在优选的实施方案中,本发明提供含 $\alpha$ 5-GABA<sub>A</sub>反向激动剂的药物组合物,其中 $\alpha$ 5-GABA<sub>A</sub>反向激动剂与一种或多种药学上可接受的载体、和任选地与其它本领域已知的或使

用的治疗性的和/或预防性的组份混合。该载体必须是“可接受的”，即与制剂中的其它成分相容且不会对其接受者有害。

[0264] 用于本发明的药物组合物可以是那些适合于经口、直肠、支气管、鼻腔、肺、局部(包括颊内和舌下)、经皮、阴道或肠胃外(包括皮肤、皮下、肌内、腹腔内的、静脉内、动脉内、脑内、眼内注射或输注)给药的组合物,或那些以适合于吸入或喷洒给药的形式,包括粉末和液体气雾剂给药、或缓释系统给药的药物组合物。合适的缓释系统的例子包括含本发明化合物的固体疏水性聚合物的半渗透基质,其中基质可以是成形的制品形式,例如膜或微囊。

[0265] 因此可将用于本发明的化合物与常规的添加剂、或稀释剂一起制成药物组合物及其单位剂量的形式。诸如此类的形式包括固体(尤其是片剂、填充胶囊、粉末以及丸剂的形式)、和液体(尤其是水溶液或非水溶液、混悬液、乳剂、酏剂)、和填充上述形式的胶囊、所有口服给药的形式、直肠给药的栓剂、以及肠胃外给药的无菌可注射的溶液。诸如此类药物组合物及其单位剂量形式可包括常规比例的常规成分、含或不含另外的活性化合物或成分,这类单位剂量形式可含与所需的每日应用剂量范围相当的任何合适的有效量的活性成分。

[0266] 用于本发明的化合物可以各种的口服的和胃肠外的剂型给药。对本说领域的技术人员来说下述的剂型可含作为活性成分的本发明的化合物或其药学上可接受的盐。

[0267] 为将用于本发明的化合物制成药物组合物,药学上可接受的载体可以是固体或者液体。固体形式的制剂包括粉末、片剂、丸剂、胶囊、扁囊剂、栓剂、以及可分散的颗粒剂。固体载体可以是一种或多种还起稀释剂、调味剂、增溶剂、润滑剂、悬浮剂、粘合剂、防腐剂、片剂崩解剂、或囊化材料作用的物质。

[0268] 粉末中,载体为细分的固体,它与细分的活性成分混合。

[0269] 片剂中,活性成分与具有必要的粘合性能的载体以适当的比例混合并压缩成所需的形状和大小。

[0270] 粉末和片剂优选地含5%或10%到约70%的活性化合物。合适的载体为碳酸镁、硬脂酸镁、滑石粉、糖、乳糖、果胶、糊精、淀粉、明胶、西黄蓍胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、低熔点的蜡、可可脂等等。术语“制剂”包括含与作为载体的囊化材料配制的活性化合物,囊化材料提供囊,其中含或不含载体的活性成分被载体包围,这样与其结合在一起。同样地,制剂包括扁囊剂和锭剂(lozenges)。片剂、散剂、胶囊、丸剂、扁囊剂和锭剂可以用作适合于口服给药的固体形式。

[0271] 为制备栓剂,首先将低熔点的蜡,如脂肪酸甘油酯或可可脂的混合物熔化,然后通过搅拌将活性成分均匀地分散于其中。然后将该熔化的均匀混合物倒入适当大小模具中,让其冷却并由此固化。

[0272] 适合于阴道给药的组合物可以阴道栓剂、棉塞、乳膏剂、凝胶剂、糊剂、泡沫或喷雾剂的形式存在,组合物除含活性成分外还含本领域已知的合适的载体。

[0273] 液体制剂包括溶液、混悬液和乳剂,例如,水溶液或水-丙二醇溶液。例如,肠胃外注射液体制剂可以配制成为水-聚乙二醇的溶液。

[0274] 因此用于本发明的化合物可配制成为用于肠胃外给药(例如注射,如快速浓注或连续输注)的制剂,和可以与添加的防腐剂一起以单位剂量的形式存在于安瓿、预填充的注射器、小体积的输液袋中或多剂量容器中。该组合物可采取油性或水性载体的混悬液、溶液或

乳剂的形式，并可含制剂成分，如悬浮剂、稳定剂和/或分散剂。另外，活性成分可以是粉末的形式，可由灭菌的固体无菌分离或由溶液冻干获得，用于临用前与合适的载体如无菌的、无热原的水重建。

[0275] 适合于口服给药的水溶液可通过将活性成分溶解于水中和加入所需的着色剂、调味剂、稳定剂和增稠剂来制备。

[0276] 适合于口服给药的水悬浮液可通过将细分的活性成分分散于含粘性物质，如天然的或合成的树胶、树脂、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、或其它公知的悬浮剂的水中而制备。

[0277] 还包括为在临用前不久转化为用于口服给药的液体制剂而设计的固体制剂。这类液体制剂包括溶液、混悬液和乳剂。除活性成分之外，这类制剂可含着色剂、调味剂、稳定剂、缓冲剂、人造的和天然的甜味剂、分散剂增稠剂、增溶剂等。

[0278] 为了局部施用到表皮，可将本发明的化合物配制成软膏剂、乳膏剂或洗剂或透皮贴剂。例如，软膏剂和乳膏剂可用水性或油性基质外加合适的增稠剂和/或胶凝剂配制而成。洗剂可用水性或油性基质配制而成，且通常还含一种或多种乳化剂、稳定剂、分散剂、悬浮剂、增稠剂或着色剂。

[0279] 适合于口腔局部给药的组合物包括在调味基质通常为蔗糖和金合欢胶或西黄蓍胶中含有活性成分的锭剂 (lozenges)；在惰性的基质如明胶和甘油或蔗糖和金合欢胶中含活性成分的锭剂 (pastilles)；以及在合适的液体载体中含活性成分的漱口药。

[0280] 可将溶液或混悬液用常规方法例如用滴管、吸管或喷雾器直接应用到鼻腔。该组合物可以是单剂量或多剂量的形式。

[0281] 呼吸道给药也可以通过气雾剂实现，其中活性成分与合适的推进剂一起装在加压的包装中，合适的推进剂包括氟氯化碳 (CFC) 例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷或二氯四氟乙烷，二氧化碳或其它合适的气体。气雾剂还可适当地含表面活性剂，如卵磷脂。药物的剂量可通过量阀控制。

[0282] 另外活性成分可以是干粉的形式，例如化合物与合适粉末基质如乳糖、淀粉、淀粉衍生物如羟丙基甲基纤维素和聚乙烯吡咯烷酮 (PVP) 的粉末混合物。粉末载体可方便地在鼻腔内形成凝胶。粉末组合物可以单位剂量的形式存在，例如存在于胶囊或药筒 (如明胶的胶囊或药筒) 中，或存在于粉末可经吸入器给药的泡罩包装中。

[0283] 在用于呼吸道给药的组合物 (包括鼻内用的组合物) 中，通常化合物具有小的粒度，例如为5微米或更小数量级的粒度。这样的粒度可以用本领域已知的方法，例如通过微粉化获得。

[0284] 需要时，可以应用适于活性成分缓释的组合物。

[0285] 药物制剂优选为单位剂量形式。这类形式中，制剂被细分成合适量活性成分的单位剂量。单位剂量形式可以是封装的制剂，其中密封包装中含分离的大量制剂，如封装的片剂、胶囊和装入小瓶或安瓿中的粉末。此外，单位剂量形式可以是胶囊、片剂、扁囊剂或锭剂 (lozenge) 本身，或可以是任何封装形式的适量上述胶囊、片剂等。

[0286] 用于口服给药的片剂或胶囊和用于静脉给药的液体以及连续的输液为优选的组合物。

[0287] 关于制剂和给药技术的更详细的资料可以在Remington's Pharmaceutical Sciences (雷明顿药物科学) (Maack Publishing Co., Easton, PA) 的最新的版本上见到。

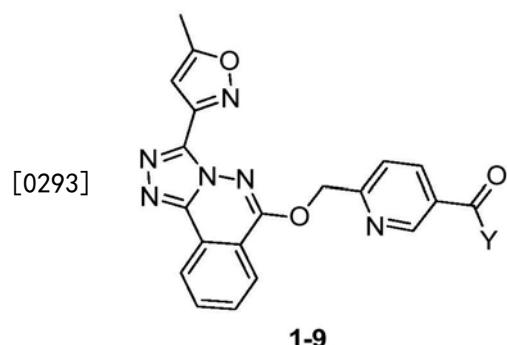
[0288] 单位剂量制剂中活性组份的量可根据具体的应用和活性组份的效力而变化,可调节自0.01mg至约0.1g。例如,在医药用途中,该药物可以0.01至约100mg的胶囊每天给药三次,必要时该组合物还可以含其他相容的治疗剂。

[0289] 治疗方法

[0290] 在治疗用途中,用于本发明的化合物以起始剂量每天0.001mg/kg至10mg/kg体重。但是,这些剂量可以根据患者的需求、被治疗病症的严重性以及使用的化合物而变化,一般来说,开始以小于该化合物最佳剂量的较小剂量治疗,此后,小量增加此剂量达到最佳效果,方便起见,如果需要可将总日剂量再细分为一天内分次给药。

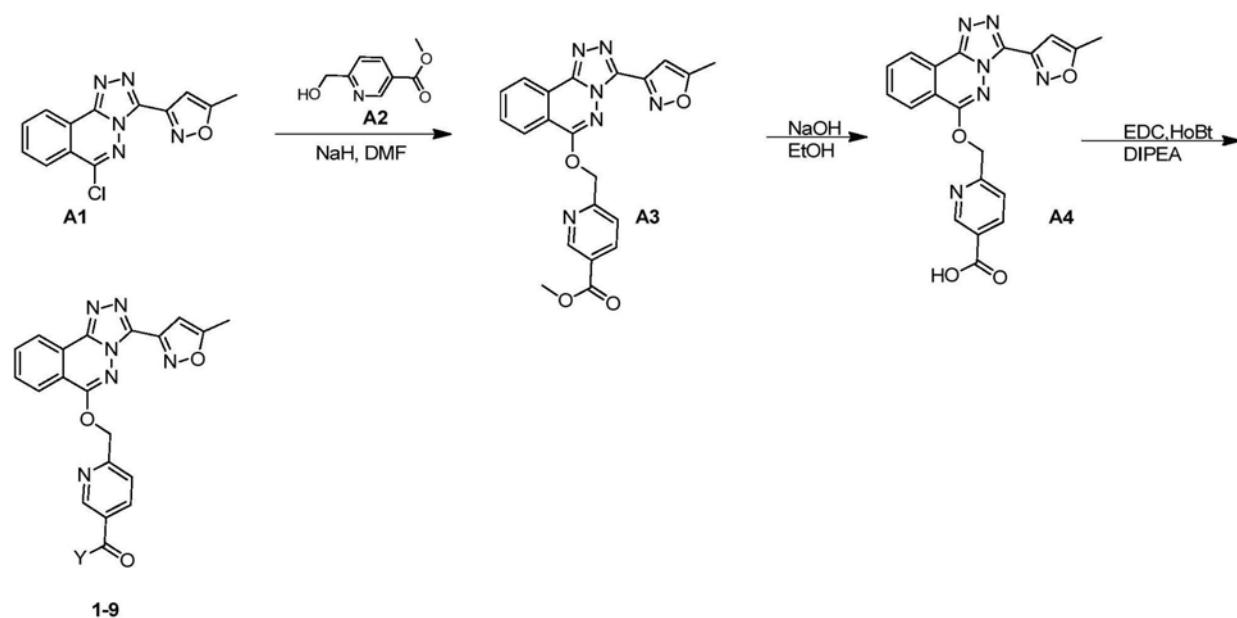
[0291] 本发明的药物组合物还可同时与其它治疗疼痛、阿尔茨海默氏病、多梗塞性痴呆和中风的药物联合使用,包括但不限于吗啡、加巴喷丁等。因此,本发明提供了一种用于治疗疼痛、阿尔茨海默氏病、多梗塞性痴呆和中风的药物的药物,该药物不仅有效,而且没有明显的副作用,本发明的另一个目的是提供一种对于特殊病人群体,如老人、患有肝或肾功能衰退、或心脏血管性疾病的病人,具有高度安全性的药物。

[0292] 实施例:

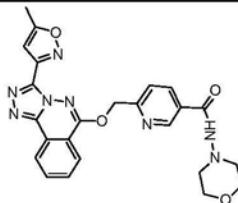
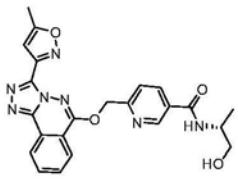
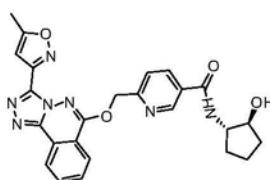
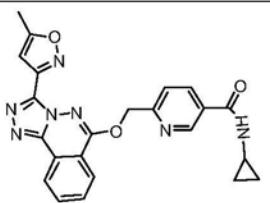


[0294] 合成路线1

[0295]



[0296]

编号	结构式	收率
01		29.7%
02		20.5%
03		65.8%
04		50%

[0297]	05		44.3%
	06		70%
	07		75%
	08		63%
	09		48%

[0298] 实验操作:

[0299] 步骤1

[0300] 6-[3-(5-甲基-异噁唑-3-基)-[1,2,4]三氮唑[3,4-a]酞嗪-6-氧)亚甲基]-烟酸甲酯(A3)

[0301] 在150mL的DMF中加入原料A2(原料的制备参考Leslie J. Street, Francine Sternfeld, et al. J. Med. Chem. 2004, 47, 3642-3657) (1.75g, 10.5mmol), 氩气保护下降温至0摄氏度, 然后再加入氢化钠(400mg, 1.9eq), 并在此温度下搅拌15分钟。然后把化合物A1(制备参考Sternfeld, Francine; Carling, Robert W, et al. J. Med. Chem. , 2004, 47, 2176-2179) (1.5g, 5.2mmol) 加入到反应液中, 室温下搅拌1.5小时。TLC(展开剂为二氯甲烷: 甲醇=20:1, R<sub>f</sub>=0.3) 显示原料反应完全。在反应混合物中加入30mL的冰水, 并用2N的柠檬酸调节pH值为5~6, 浓缩掉大部分的溶剂DMF, 残余物分散在300mL乙酸乙酯和300mL水中。分出有机层用水(200mL×3次)洗。最后用盐水(50mL)洗, 用无水硫酸钠干燥和浓缩。残余物经柱层析(淋洗剂为二氯甲烷)得到产物1.19g, 产率54.2%。

[0302] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 9.24 (d, 1H), 8.71~8.69 (d, 1H), 8.36~8.32 (m, 2H), 7.98 (t, 1H), 7.87~7.85 (t, 2H), 6.79 (s, 1H), 5.82 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.58 (s, 3H).

[0303] 步骤2

[0304] 6-[3-(5-甲基-异噁唑-3-基)-[1,2,4]三氮唑[3,4-a]酞嗪-6-氧)亚甲基]-烟酸

## 甲酯(A4)

[0305] 在室温下将化合物A3 1.8g, 4.3mmol)溶在乙醇(20mL)中, 加入氢氧化钠水溶液(2.5N, 2.5mL)后搅拌1小时。TLC(展开剂为二氯甲烷:甲醇=10:1, Rf=0.2)显示原料反应完全。用柠檬酸(2N)调节pH值为5~6, 过滤, 滤液用乙醇(5mL)洗一次, 再用二氯甲烷(8mL)洗一次。然后将滤饼加入到10mL二氯甲烷中搅拌1小时, 抽滤, 滤饼用二氯甲烷2mL洗一次。干燥, 得到产物粗品(550mg, 31.6%)。

[0306] 步骤3

## 实施例1

[0308] 6-((3-(5-甲基异噁唑-3-基)-[1,2,4]三氮唑[3,4-a]酞嗪-6-氧)亚甲基)-N-吗啡啉烟酰胺(01)

[0309] 将化合物A4(100mg, 0.248mmol)、HOBt(68mg, 0.496mmol)和EDCI(95mg, 0.496mmol)依次加入到5mL的DMF中, 于室温和氩气保护下搅拌10分钟。4-氨基吗啉(CAS: 4319-49-7)(30.6mg, 0.3mmol)和N,N-二异丙基乙胺(130mg, 0.992mmol)依次加入到混合物中, 然后室温搅拌12小时。TLC(展开剂为二氯甲烷:甲醇=10:1, Rf=0.4)显示原料反应完全。加入25mL二氯甲烷到反应液中, 然后将反应液倒入30mL水中, 用2N的柠檬酸调节pH值为5~6。分出有机层, 再用水(20mL×2)洗, 有机层用无水硫酸钠干燥, 浓缩, 残余物经制备板纯化得到产物(36mg, 29.7%)外观为白色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d6) δ: 9.76 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.61~8.60 (d, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.38~8.36 (m, 2H), 8.23~7.85 (m, 2H), 6.93 (s, 1H), 5.78 (s, 2H), 3.68 (s, 4H), 2.90 (s, 4H), 2.58 (s, 3H); LC-MS:m/z (ES+) for C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>N<sub>8</sub>O<sub>4</sub> 487.15 [M+1]<sup>+</sup>。

## 实施例2

[0311] (R)-N-(1-羟基正丙醇-2-基)-6-((3-(5-甲基异噁唑-3-基)-[1,2,4]三氮唑[3,4-a]酞嗪-6-氧)亚甲基)烟酰胺(02)

[0312] 实验操作如实施例1所述: 原料是化合物A4和D-氨基丙醇(CAS: 35320-23-1)得到产物(02)(35mg, 20.5%)外观为白色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d6) δ: 9.06~9.05 (d, 1H), 8.60~8.58 (d, 1H), 8.37~8.35 (d, 2H), 8.27 (d, 1H), 8.13 (t, 1H), 8.00 (t, 1H), 7.87~7.85 (d, 1H), 6.93 (s, 1H), 5.77 (s, 2H), 4.77~4.74 (t, 1H), 4.05~4.02 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.37 (m, 1H), 3.33 (s, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.01~1.99 (m, 1H), 1.15~1.13 (d, 3H); LC-MS:m/z (ES+) for C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub> 460.14 [M+1]<sup>+</sup>。

## 实施例3

[0314] N-((1S,2S)-2-羟基环戊基)-6-((3-(5-甲基异噁唑-3-基)-[1,2,4]三氮唑[3,4-a]酞嗪-6-氧)亚甲基)烟酰胺(03)

[0315] 实验操作如实施例1所述: 原料是化合物A4和反式-(1S,2S)-2-氨基-环戊醇盐酸盐(CAS: 68327-04-8)得到产物(75mg, 65.8%)外观为白色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d6) δ: 9.04 (d, 1H), 8.60~8.58 (d, 1H), 8.48~8.46 (d, 1H), 8.38~8.36 (d, 1H), 8.28~8.25 (d, 1H), 8.15~8.12 (t, 1H), 8.02~8.00 (t, 1H), 7.87~7.85 (d, 1H), 6.93 (s, 1H), 5.78 (s, 2H), 4.81~4.80 (d, 1H), 4.02~3.99 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.02~1.99 (m, 2H), 1.87~1.46 (m, 4H); LC-MS:m/z (ES+) for C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub> 486.19 [M+1]<sup>+</sup>。

## 实施例4

[0317] N-环丙基-6-((3-(5-甲基异噁唑-3-基)-[1,2,4]三氮唑[3,4-a]酞嗪-6-氧)亚甲基)烟酰胺(04)

[0318] 实验操作如实施例1所述:原料是化合物A4和环丙胺(CAS:765-30-0)得到产物(54mg,50%)外观为白色固体。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz,DMSO-d6)  $\delta$ :9.02~9.01(d,1H),8.69~8.68(d,1H),8.59~8.57(d,1H),8.37~8.35(d,1H),8.25~8.23(d,1H),8.13~8.11(t,1H),8.01~7.99(t,1H),7.86~7.84(d,1H),6.93(d,1H),5.76(d,2H),2.87~2.86(m,1H),2.57(s,3H),0.73~0.71(m,2H),0.59~0.58(m,2H);LC-MS:m/z (ES+) for  $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_7\text{O}_3$  442.15[M+1]<sup>+</sup>。

[0319] 实施例5

[0320] N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-((3-(5-甲基异噁唑-3-基)-[1,2,4]三氮唑[3,4-a]酞嗪-6-氧)亚甲基)烟酰胺(05)

[0321] 实验操作如实施例1所述:原料是化合物A4和1-甲基-4-氨基吡唑(CAS:69843-13-6)得到产物(53mg,44.3%)外观为白色固体。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz,DMSO-d6)  $\delta$ :10.67(s,1H),9.15(s,1H),8.61~8.59(d,1H),8.40~8.36(t,2H),8.16~8.12(t,1H),8.04~8.01(m,2H),7.93~7.91(d,1H),7.58(d,1H),6.95(s,1H),5.80(s,2H),3.83(s,3H),2.59(s,3H);LC-MS:m/z (ES+) for  $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{N}_9\text{O}_3$  482.13[M+1]<sup>+</sup>。

[0322] 实施例6

[0323] N,N-(二甲基)-6-((3-(5-甲基异噁唑-3-基)-[1,2,4]三氮唑[3,4-a]酞嗪-6-氧)亚甲基)烟酰胺(06)

[0324] 实验操作如实施例1所述:原料是化合物A4和二甲胺盐酸盐,(CAS:506-59-2)得到产物(60mg,70%)外观为白色固体。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz,DMSO-d6)  $\delta$ :8.67(s,1H),8.57(d,1H  $J$ =8.0),8.35(d,1H  $J$ =8.0),8.11(t,1H  $J$ =7.6),7.99~7.93(m,2H),7.81(d,1H  $J$ =8.0),6.91(s,1H),5.74(s,2H),3.00(s,3H),2.92(s,3H),2.57(s,3H)。LC-MS:m/z (ES+) for  $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_7\text{O}_3$  430.12[M+1]<sup>+</sup>。

[0325] 实施例7 N-乙基-6-((3-(5-甲基异噁唑-3-基)-[1,2,4]三氮唑[3,4-a]酞嗪-6-氧)亚甲基)烟酰胺(07)

[0326] 实验操作如实施例1所述:原料是化合物A4和乙胺盐酸盐(CAS:557-66-4)得到产物(105mg,75%)外观为白色固体。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz,DMSO-d6)  $\delta$ :9.03(d,1H  $J$ =1.6),8.72(t,1H  $J$ =5.2),8.58(d,1H  $J$ =8.0),8.37(d,1H  $J$ =8.0),8.26~8.24(m,1H),8.12(t,1H  $J$ =7.2),7.99(t,1H  $J$ =7.2),7.86(d,1H  $J$ =8.0),6.91(s,1H),5.75(s,2H),3.38~3.25(m,2H),2.56(s,3H),1.13(t,3H  $J$ =7.2)。LC-MS:m/z (ES+) for  $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_7\text{O}_3$  430.0[M+1]<sup>+</sup>。

[0327] 实施例8

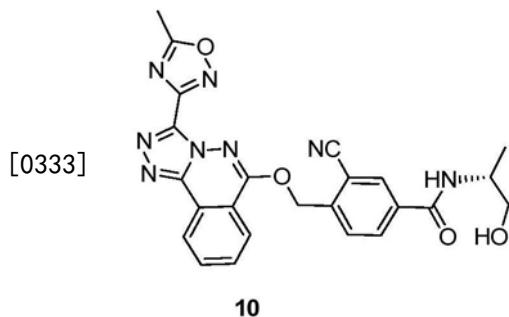
[0328] N-(2-甲氧基乙基)-6-((3-(5-甲基异噁唑-3-基)-[1,2,4]三氮唑[3,4-a]酞嗪-6-氧)亚甲基)烟酰胺(08)

[0329] 实验操作如实施例1所述:原料是化合物A4和2-甲氧基乙胺(CAS:109-85-3)得到产物(42mg,63%)外观为白色固体。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz,DMSO-d6)  $\delta$ :9.03(s,1H),8.80(t,1H  $J$ =4.4),8.55(d,1H  $J$ =8.0),8.34(d,1H  $J$ =8.0),8.28~8.25(m,1H),8.10(t,1H  $J$ =7.2),7.97(t,1H  $J$ =7.6),7.84(d,1H  $J$ =8.4),6.87(s,1H),5.73(s,2H),3.50~3.30(m,4H),3.26(s,3H),2.55(s,3H)。LC-MS:m/z (ES+) for  $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_7\text{O}_4$  460.11[M+1]<sup>+</sup>。

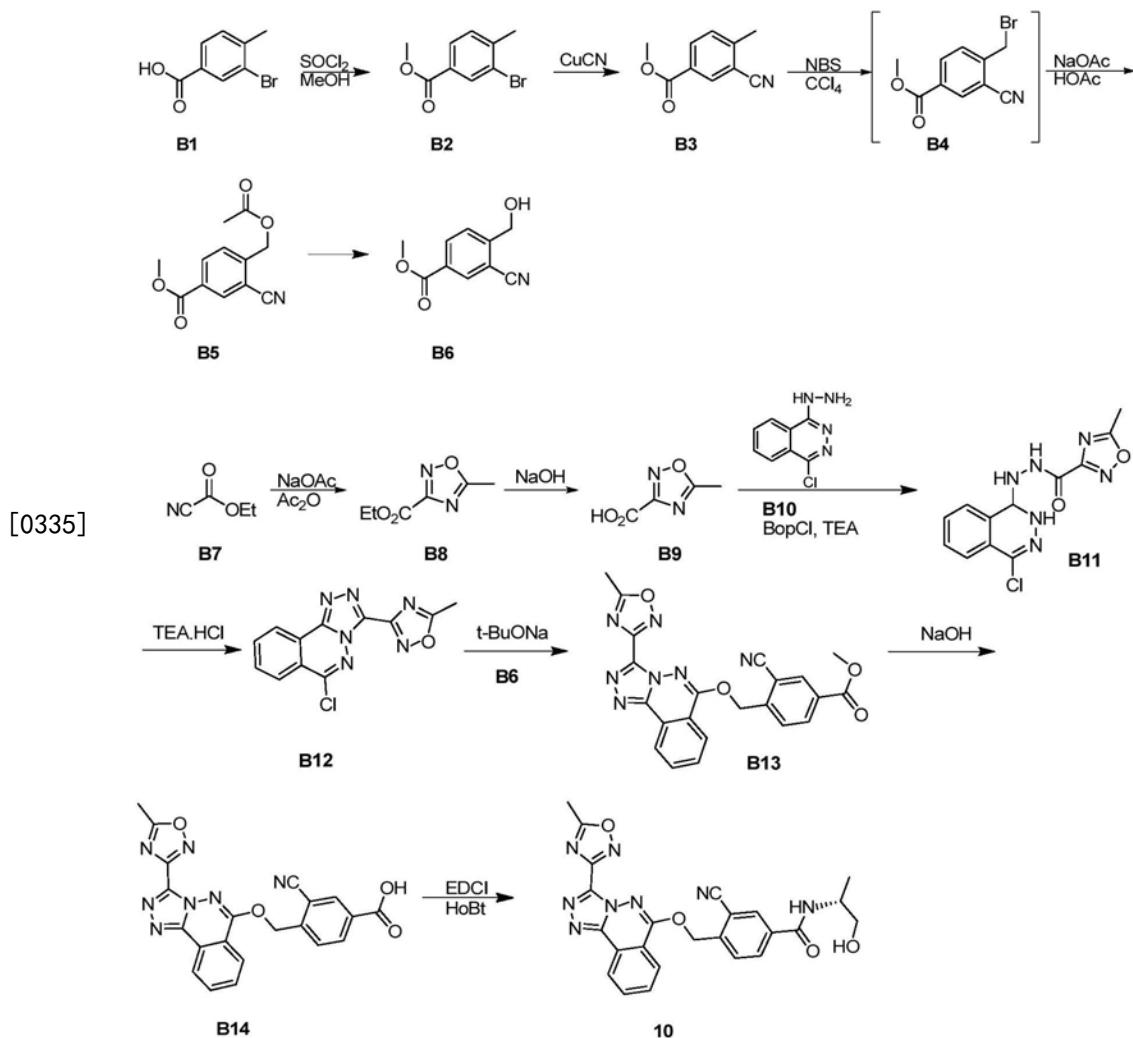
## [0330] 实施例9

[0331] N-(2-羟乙基)-6-((3-(5-甲基异噁唑-3-基)-[1,2,4]三氮唑[3,4-a]酞嗪-6-氧)亚甲基)烟酰胺(09)

[0332] 实验操作如实施例1所述:原料是化合物A4和乙醇胺(CAS:141-43-5)得到产物(42mg,63%)外观为白色固体。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO-d6)  $\delta$ : 9.04 (s, 1H), 8.72 (t, 1H  $J$ =5.2), 8.57 (d, 1H  $J$ =7.6), 8.36 (d, 1H  $J$ =7.6), 8.28~8.24 (m, 1H), 8.11 (t, 1H  $J$ =7.6), 7.96 (t, 1H  $J$ =7.6), 7.85 (d, 1H  $J$ =8.4), 6.90 (s, 1H), 5.75 (s, 2H), 4.80 (t, 1H  $J$ =5.2), 3.55~3.48 (m, 2H), 3.31~3.38 (m, 2H), 2.56 (s, 3H)。LC-MS: m/z (ES+) for  $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_7\text{O}_4$  446.02  $[\text{M}+1]^+$ 。



## [0334] 合成路线2



[0336] 实验过程:

[0337] 步骤1

[0338] 3-溴-4-甲基苯甲酸甲酯(B2)

[0339] 将4.5g的3-溴-4甲基苯甲酸(B1)溶解在50毫升的甲醇中冰浴搅拌的条件下滴加7.47g的氯化亚砜,滴加完毕,自然升到室温,再回流1小时,TLC板(石油醚:乙酸乙酯=2:1, Rf=0.9)显示原料反应完全,减压蒸干溶剂,得到黄色的液体(4.6g,产率96%),不用纯化直接投下一步反应。

[0340] 步骤2

[0341] 3-氰基-4-甲基苯甲酸甲酯(B3)

[0342] 室温下将化合物B2(2.4g)和氰化亚铜(3.0g)分别加入到50毫升的DMF中氩气保护,混合物被升温到140度反应16小时。TLC板(石油醚:乙酸乙酯=2:1, Rf=0.5)显示原料反应完全,反应混合物被倒入150毫升的水中,用150毫升的二氯甲烷萃取,有机相用100毫升的水洗三次,再用100毫升盐水洗,无水硫酸钠干燥浓缩溶剂,用层析柱分离纯化得到目标物B3 1.4g,产率76.3%。

[0343] 步骤3

[0344] 4-溴甲基-3-氰基苯甲酸甲酯(B4)

[0345] 常温下将溴代丁二酰亚胺(1.56g)和过氧化苯酰甲(40mg)分别加入到化合物B3(1.4g)的四氯化碳(35毫升)溶液中,反应混合物被加热回流3天,TLC板(石油醚:乙酸乙酯=5:1, Rf=0.7)显示原料反应完全,反应液降至室温,加40毫升水淬灭反应,接着加入40毫升10%的碳酸氢钠水溶液,分液,有机相用无水硫酸钠干燥,减压旋干溶剂得黄色液体,粗品1.5g,产率95%。

[0346] 步骤4&5

[0347] 3-氰基-4-羟甲基苯甲酸甲酯(B6)

[0348] 室温下将乙酸钠(3.3g)加入到化合物B4(2.03g)的乙酸溶液中,反应混合物被加热回流16小时,TLC板(石油醚:乙酸乙酯=3:1, Rf=0.4)显示原料反应完全,反应液冷却到室温加入100毫升水和80毫升的乙酸乙酯淬灭反应,分液,有机相用10%的碳酸氢钠水溶液洗,无水硫酸钠干燥,减压蒸干,得到粗品B5为黄色液体,将粗品溶解在60毫升的甲醇中,加入4.24g的碳酸钠室温搅拌1小时,TLC板(石油醚:乙酸乙酯=3:1, Rf=0.01)显示原料反应完全,反应混合物被过滤,滤饼用少量的甲醇洗,滤液减压蒸干,用层析柱分离用(石油醚:乙酸乙酯=2:1)淋洗得到白色固体B6 0.6g,产率39%。

[0349] 步骤6

[0350] 5-甲基-[1,2,4]氧杂二氮唑-3-甲酸乙酯(B8)

[0351] 将乙酰氯(18g)加入到乙酸(10.5g)中室温搅拌,得到乙酸酐,备用。将盐酸羟胺(8.6g),乙酸(48毫升),氰基甲酸乙酯B7(10g)分别被加入到100毫升的反应瓶中,室温搅拌,再分批加入乙酸钠(10.1g)约15分钟加完,反应混合物在18~28度搅拌2小时,反应混合物被冷却到15度,将乙酸酐缓慢滴加到上述反应液中,约20分钟加完,加完后温度升到约26度,反应混合物被继续搅拌15分钟,再升温到99度,反应12小时,反应液被冷却到室温,减压蒸干乙酸,加入100毫升乙酸乙酯和20毫升的水,再加入37毫升的30%的碳酸钾水溶液,调pH值为7,分液,水相在用30毫升\*2的乙酸乙酯萃取,合并有机相用20毫升的水洗,无水硫酸

钠干燥,旋干得到白色固体B8 15g,产率95%。

[0352] 步骤7

[0353] 5-甲基-[1,2,4]氧杂二氮唑-3-甲酸 (B9)

[0354] 室温下将62毫升2摩尔/升的氢氧化钠溶液滴加到B8 (20g) 的100毫升乙醇溶液中,室温搅拌1小时,TLC板(石油醚:乙酸乙酯=2:1,Rf=0.5)显示原料反应完全,反应混合物用饱和氯化铵淬灭,减压蒸干溶剂,加甲醇搅拌溶解,过滤,再减压蒸干甲醇,得到白色固体B9 8g,产率49%。

[0355] 步骤8

[0356] 5-甲基-(1,2,4)-氧杂二氮唑-3-羧酸-N'-(4-氯-1,2-二氢-酞嗪-1-基)-肼 (B11)

[0357] 将B9 (789mg) 和三乙胺 (1.56g) 溶解在100毫升的二氯甲烷中,降温至零度,加入双(2-氧化-3-噁唑烷基)次磷酰氯 (1.57g),氩气保护下搅拌,零度下搅拌20分钟,加入(4-氯-1,2-二氢-酞嗪-1-基)-肼B10 (制备参考文献J.Med.Chem., 2004, 47, 2176-2179) (1g),反应混合物保持零度搅拌1小时,自然升至室温搅拌过夜,TLC板(二氯甲烷:甲醇=10:1,Rf=0.5)显示原料反应完全,反应混合物被过滤,滤液用15毫升的水洗,无水硫酸钠干燥,旋干,柱层析得到产物300毫克,产率19%。

[0358] 步骤9

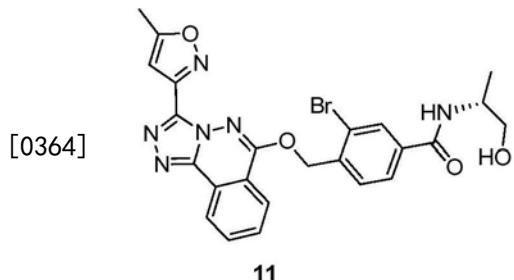
[0359] 6-氯-3-(5-甲基-[1,2,4]氧杂二氮唑-3-基)-[1,2,4]三氮唑[3,4-a]酞嗪 (B12)

[0360] 化合物B11 (800毫克) 和三乙胺盐酸盐 (69毫克) 被加入到100毫升的二甲苯中搅拌加热回流30分钟,TLC板(二氯甲烷:甲醇=20:1,Rf=0.7)显示原料反应完全,冷却到室温,反应混合物用10毫升的水洗,水相用20毫升的乙酸乙酯萃取两次,合并有机相,无水硫酸钠干燥,浓缩后柱层析分离(石油醚:乙酸乙酯=2:1)淋洗得到黄色固体B12 580毫克。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ: 8.82 (d, 1H J=8.0), 8.35 (d, 1H J=8.4), 8.13~8.06 (m, 1H), 8.02~7.94 (m, 1H), 2.79 (s, 3H)。

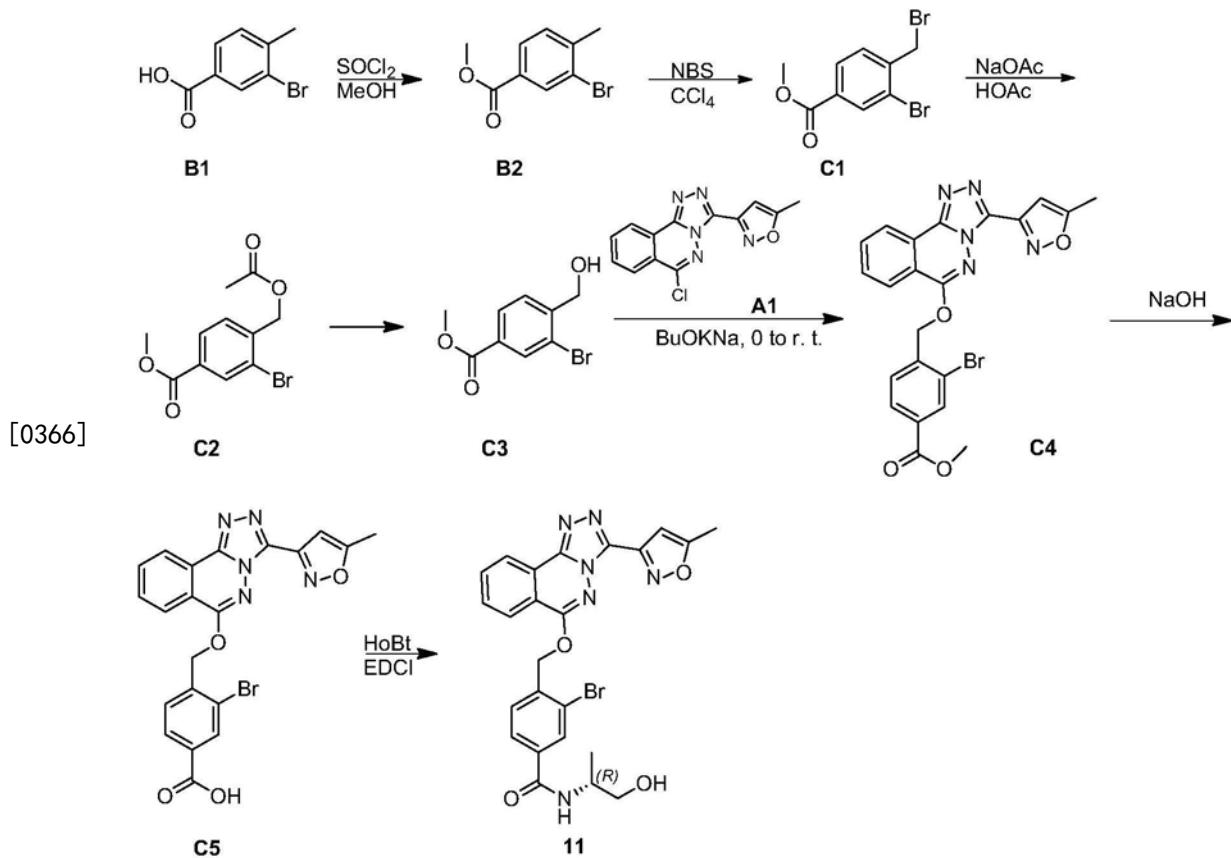
[0361] 实施例10

[0362] (R)-3-氰基-N(1-羟基丙烷-2-基)-4-[3-(5-甲基-[1,2,4]氧杂二氮唑-3-基)-[1,2,4]三氮唑[3,4-a]酞嗪-6-氧杂甲基]-苯甲酰胺 (10)

[0363] 实验操作如实施例1所述:将B13 (由B12制备B13的方法参见A3) 皂化反应后与D-氨基丙醇 (CAS:35320-23-1) 缩合反应得到产物白色固体40毫克,产率33%。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ: 8.57 (d, 1H J=8.0), 8.42~8.33 (m, 2H), 8.28 (d, 2H J=8.0), 8.19~7.98 (m, 4H), 5.83 (s, 2H), 4.80~4.70 (m, 1H), 4.06~3.96 (m, 1H), 3.48~3.41 (m, 1H), 3.37~3.31 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 1.11 (d, 3H J=6.4); LC-MS:m/z (ES+) for C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>N<sub>8</sub>O<sub>4</sub> 485.27 [M+1]<sup>+</sup>。



[0365] 合成路线3



[0367] 实验步骤:

[0368] 3-溴-4-(溴甲基)苯甲酸甲酯(C1)

[0369] 将原料B2(3.6g,15.7mmol)(制备见合成路线2)溶解在四氯化碳(40mL)中,室温下加入NBS(3.2g,18mmol)和催化量AIBN。加完后升温至回流反应14小时。TLC板(展开剂为石油醚:乙酸乙酯=10:1,Rf=0.5)显示原料反应了大约2/3。补加0.2当量的NBS,然后再回流3小时。反应没有变化。冷至室温,用40mL水洗涤反应液,接着用40mL的10%的碳酸氢钠水溶液洗涤,最后用无水硫酸钠干燥有机层,蒸干,得到5.3g的粗品产物,产率125%,外观为黄色液体。

[0370] 4-(乙酰氧甲基)-3-溴-苯甲酸甲酯(C2)

[0371] 室温下,将C1(4.5g,14.6mmol)加入到乙酸(20mL)中,再加入无水乙酸钠(6g,73mmol),反应混合物加热至回流,反应14小时。TLC板(展开剂为石油醚:乙酸乙酯=10:1,Rf=0.3)显示原料反应完全。反应液冷至室温,加入200mL水和150mL的乙酸乙酯,有机层用10%的碳酸氢钠水溶液洗一次。用无水硫酸钠干燥,蒸干得到C2(粗品,5.3g,产率为125%),外观为黄色液体。粗品不做纯化,直接投下一步反应。

[0372] 3-溴-4-(羟甲基)苯甲酸甲酯(C3)

[0373] 将上步的粗品C2(粗品,5.3g,14.6mmol)加入到20mL的甲醇中,加入无水碳酸钠(7.7g,73mmol),室温搅拌1小时。TLC板(展开剂为石油醚:乙酸乙酯=10:1,Rf=0.1)显示原料反应完全。过滤,滤饼用甲醇洗。合并滤液,浓缩,得到产物的粗品。将粗品过柱层析纯化得到产物(1.5g,41.9%),外观为白色固体。

[0374] 3-溴-4-((3-(5-甲基异噁唑-3-基)-[1,2,4]三氮唑[3,4-a]酞嗪-6-氧基)亚甲基)苯甲酸甲酯(C4)

[0375] 将原料A1 (155mg, 0.55mmol) 和C3 (200mg, 0.82mmol) 加入到四氢呋喃 (60mL) 中, 0 摄氏度和氮气保护下在10分钟里分批加入叔丁醇钾 (92mg, 0.82mmol)。加完后, 反应液在0 摄氏度下反应0.5小时, 然后升至室温反应1小时。TLC板 (展开剂为二氯甲烷: 甲醇=20:1, Rf=0.4) 显示原料反应完全。反应也直接蒸干得到产物粗品。不做纯化, 直接投下一步反应。

[0376] 3-溴-4-((3-(5-甲基异噁唑-3-基)-[1,2,4]三氮唑[3,4-a]酞嗪-6-氧基)亚甲基)苯甲酸 (C5)

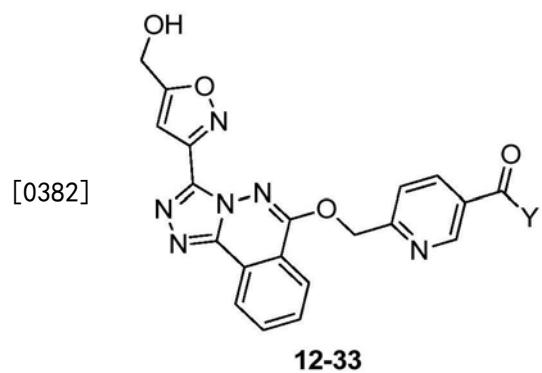
[0377] 将上一步的产物C4 (粗品, 268mg, 0.55mmol) 加入到20mL的乙醇中, 再加入10%的氢氧化钠水溶液 (5mL), 室温下搅拌0.5小时。TLC板 (展开剂为二氯甲烷: 甲醇=20:1, Rf=0.2) 显示原料反应完全。将反应液浓缩以除去乙醇。残余物加入20mL的水, 用乙酸乙酯 (30mL×2) 萃取杂质。将水相用柠檬酸调节pH值至4, 浓缩干后经柱层析纯化得到产物120mg, 产率46.1%, 外观为黄色固体。

[0378] 实施例11

[0379] (R)-3-溴-N-(1-羟基丙烷-2-基)-4-((3-(5-甲基异噁唑-3-基)-[1,2,4]三氮唑[3,4-a]酞嗪-6-氧)亚甲基)苯甲酰胺 (11)

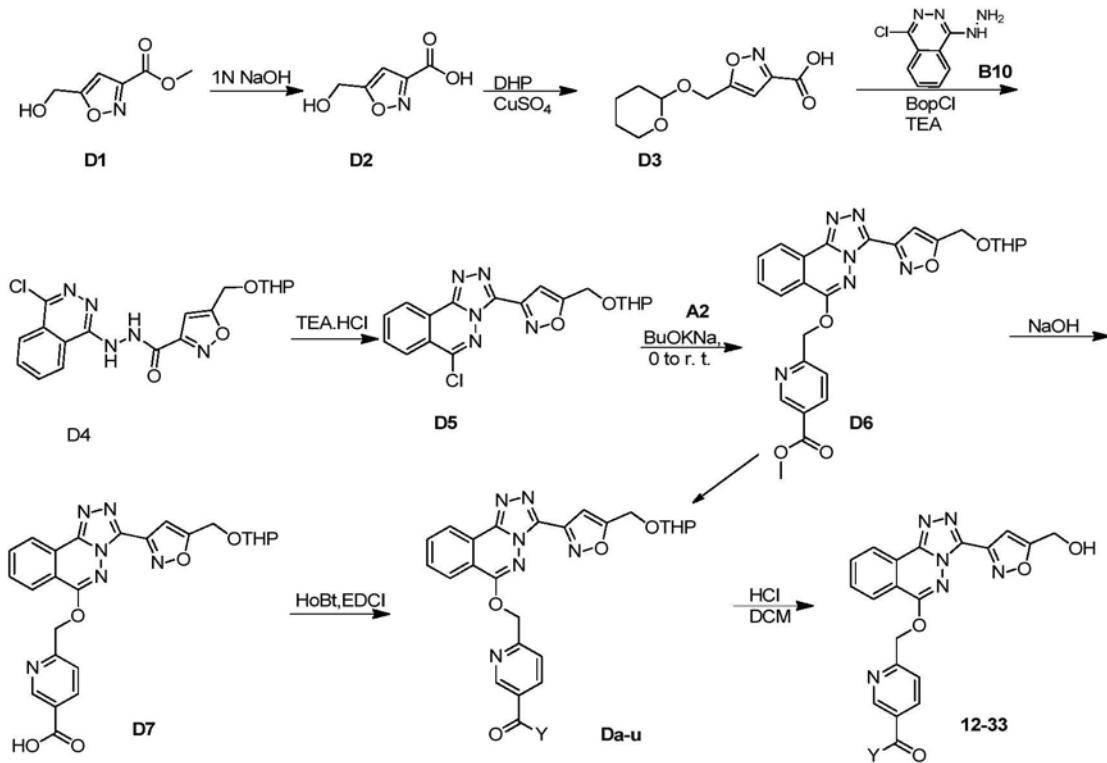
[0380] 在3mL的DMF中依次加入原料C5 (50mg, 0.1mmol)、HOt (18mg, 0.13mmol) 和EDCI (26mg, 0.13mmol), 室温和氮气保护下搅拌10分钟。将(R)-2-氨基正丙醇 (10mg, 0.13mmol) 和N,N-二异丙基乙胺 (40mg, 0.3mmol) 加到反应液中。混合物室温搅拌12小时。TLC板 (展开剂: 二氯甲烷: 甲醇=10:1, Rf=0.4) 显示原料反应完全。蒸除反应液中的大部分DMF, 残余物加入二氯甲烷 (10mL) 和水 (10mL), 并用盐酸调节pH值=5~6, 有机层用水 (5mL×2次) 洗涤。用无水硫酸钠干燥有机层, 浓缩, 残余物通过制备板纯化得到产物 (10mg, 产率: 17.8%), 外观为黄色固体。

[0381]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO-d6)  $\delta$ : 8.59~8.57 (d, 1H), 8.31~8.26 (m, 2H), 8.21 (s, 1H), 8.14~8.10 (t, 1H), 7.99~7.95 (t, 1H), 7.90~7.87 (t, 2H), 6.99 (s, 1H), 5.74 (s, 2H), 4.75~4.72 (t, 1H), 4.04~3.97 (m, 1H), 3.46~3.42 (m, 1H), 3.37~3.30 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 1.13~1.11 (d, 3H); LC-MS: m/z (ES+) for  $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{BrN}_6\text{O}_4$  537.12 [M+1] $^+$ 。



[0383] 合成路线4

[0384]



[0385] 实验步骤:

[0386] 5-(羟甲基)异噁唑-3-羧酸 (D2)

[0387] D1 (1g, 6.4mmol) 加入到10mL的1N的氢氧化钠水溶液中, 室温下搅拌1.5小时。TLC板(展开剂:石油醚:乙酸乙酯=2:1, R<sub>f</sub>=0.01)显示原料反应完全。加入饱和食盐水20mL, 用稀盐酸调节pH值为2, 每次用60mL的乙酸乙酯萃取水相, 共萃取8次。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥有机相, 浓缩蒸干, 得到产物D2 (0.8g, 产率:90%), 外观为白色固体。

[0388] 5-((四氢化-2H-吡喃-2-氧基)甲基)异噁唑-3-羧酸 (D3)

[0389] 将原料D2 (14g, 98mmol) 和3,4-二氢-2H-吡喃 (DHP, 9g, 107mmol) 加入到200mL的乙腈中, 再加入五水硫酸铜 (1.2g, 4.9mmol), 室温下搅拌1h。TLC板(展开剂:二氯甲烷:甲醇=10:1, R<sub>f</sub>=0.4)显示原料反应完全。将混合物过滤, 滤液用无水硫酸钠干燥, 浓缩得到粗产品。粗品不做纯化, 直接投下一步。

[0390] N'-(4-氯代酰嗪-1-基)-5-((四氢-2H-吡喃-2-氧)甲基)异噁唑-3-碳酰肼 (D4)

[0391] 将上一步的粗品 (9.1g, 40mmol) 和三乙胺 (12.4g, 123mmol) 后加入到900mL的二氯甲烷中, 氮气保护下, 于0度下再加入双(2-氧-3-噁唑烷基)磷酰氯 (BOP-C1, 10.2g, 40mmol)。混合物在0度下搅拌20分钟后, 将B10 (6g, 30.8mmol) 加入反应液中。混合物在0度搅拌1小时后, 让其自然升至室温, 继续搅拌过夜。TLC板(展开剂:二氯甲烷:甲醇=20:1, R<sub>f</sub>=0.5)显示原料反应完全。将反应液倒入500mL的水中, 搅拌后分液, 有机层用水洗两次, 每次加水500mL。用无水硫酸钠干燥有机层, 浓缩得到粗品, 不需要做进一步纯化, 将粗品直接投下一步反应。

[0392] 3-(6-氯-[1,2,4]三氮唑[3,4-a]酰嗪-3-基)-5-((四氢-2H-吡喃-2-氧基)甲基)异噁唑 (D5)

[0393] 将上一步的粗品D4 (20g, 49mmol) 和三乙胺盐酸盐 (2g, 15mmol) 加入到750mL的二

甲苯中,搅拌加热回流0.5小时。TLC板(展开剂:二氯甲烷:甲醇=20:1,Rf=0.7)显示原料反应完全。冷至室温,反应液用500mL的水洗一次。水层用乙酸乙酯(200mL×2次)萃取。合并有机层,用无水硫酸钠干燥,浓缩后将粗品过层析柱纯化得到纯产物8g,外观为黄色固体。还有粗品4g,外观为红色固体。

[0394] 6-((3-(5((四氢-2H-吡喃-2-氧)甲基)异噁唑-3-基)-[1,2,4]三氮唑[3,4-a]酞嗪-6-氧)甲基)烟酸甲酯(D6)

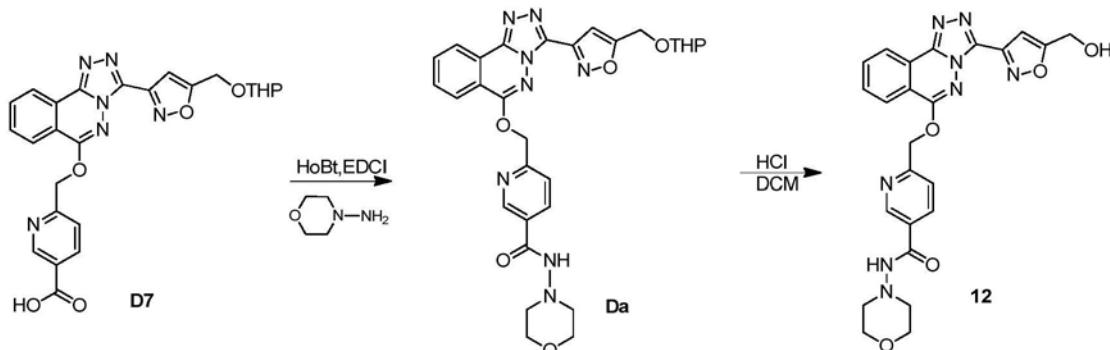
[0395] 将原料D5(2g,5.2mmol)和6-羟甲基烟酸甲酯(1.73g,10.4mmol)加入到四氢呋喃(400mL)中,氮气保护下,降温至0度,在10分钟内分批加入叔丁醇钾(1.16g,10.4mmol),反应混合物在0度下搅拌半小时,然后升至室温,再搅拌1小时。TLC板(展开剂:二氯甲烷:甲醇=20:1,Rf=0.3)显示原料反应完全。蒸除溶剂,残余物不做进一步纯化,直接投下一步。

[0396] 6-((3-(5((四氢-2H-吡喃-2-氧)甲基)异噁唑-3-基)-[1,2,4]三氮唑[3,4-a]酞嗪-6-氧)甲基)烟酸(D7)

[0397] 将上一步的粗品直接加入30mL的乙醇,再加入10%的氢氧化钠水溶液8mL,室温下搅拌0.5小时。TLC板(展开剂:二氯甲烷:甲醇=20:1,Rf=0.1)显示原料反应完全。将反应液浓缩除去乙醇,残余物加入20mL的水,用乙酸乙酯(30mL×2次)萃取杂质。水相用稀盐酸调pH值=4,有大量固体析出。抽滤,滤饼用5mL冰水洗一次。抽干滤饼得到D7(1.5g,产率:46.1%),外观为黄色固体。

[0398] 实施例12

[0399]



[0400] 6-[3-(5-羟甲基-异噁唑-3-)-[1,2,4]三氮唑[3,4-a]酞嗪-6-氧)亚甲基]-N-吗啉-4-烟酰胺(12)

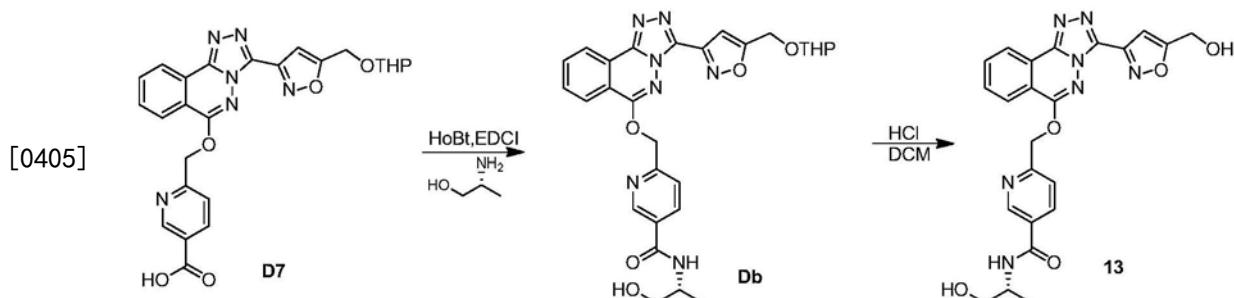
[0401] 在5mL的DMF中依次加入原料D7(105mg)、1-羟基苯并三唑(54mg)和1-乙基(3-二甲基氨基丙基)碳酰二亚胺盐酸盐(76.7mg),室温和氮气保护下搅拌10分钟。将4-氨基吗啉(49mg)(CAS:4319-49-7)和N,N-二异丙基乙胺(130mg)加到反应液中。混合物室温搅拌60小时。TLC板(展开剂:二氯甲烷:甲醇=20:1,Rf=0.3)显示原料反应完全。反应混合物加入二氯甲烷(25mL)和水(30mL),有机层用水(20mL×2次)洗涤。用无水硫酸钠干燥有机层,浓缩,残余物通过硅胶柱层析纯化得到产物(76.4mg,产率:65%),外观为白色固体N-吗啉-4-基-6-{3-[5(四氢吡喃-2-氧杂甲基)异噁唑-3-基]-[1,2,4]三氮唑[3,4-a]酞嗪-6-氧甲基}烟酰胺(Da)。

[0402] 将Da(76.4mg)加入到5mLDCM中,加入一滴盐酸,然后混合物在室温下搅拌16小时。TLC板(展开剂:二氯甲烷:甲醇=10:1,Rf=0.3)显示原料反应完全。将反应液过滤,滤饼用

DCM (5mL×2次) 洗。到产物12 48mg, 产率73.3%, 外观为白色固体。

[0403]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO-d6)  $\delta$ : 9.73 (s, 1H), 8.96 (d, 1H  $J=1.6$ ), 8.58 (d, 1H  $J=8.0$ ), 8.35 (d, 1H  $J=8.0$ ), 8.22~8.19 (m, 1H), 8.16~8.11 (m, 1H), 8.03~7.98 (m, 1H), 7.86 (d, 1H  $J=8.0$ ), 7.11 (s, 1H), 5.85 (t, 1H  $J=6.0$ ), 5.76 (s, 2H), 4.72 (d, 2H  $J=6.0$ ), 3.8~3.65 (m, 4H), 2.94~2.87 (m, 4H); LC-MS: m/z (ES+) for  $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_8\text{O}_5$  503.25 [M+1]<sup>+</sup>。

[0404] 实施例13

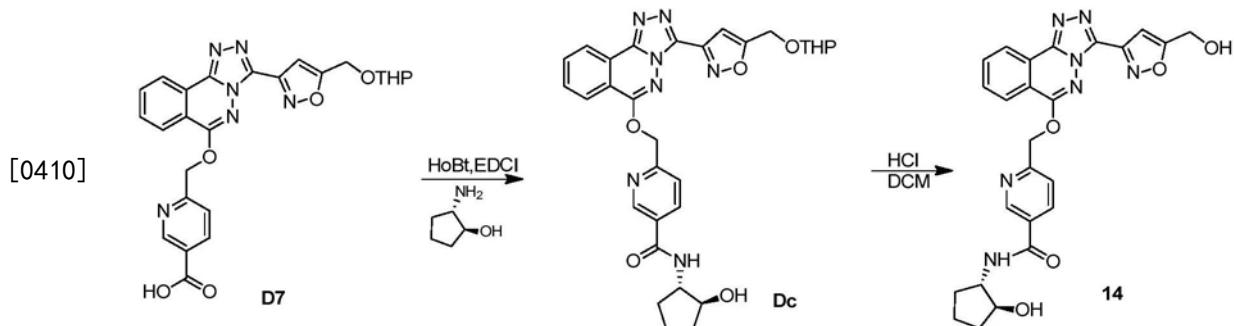


[0406] N-[(R)-1-羟基丙醇-2-基]-6-{3-[5(羟甲基)异噁唑-3-基]-[1,2,4]三氮唑[3,4-a]噁唑-6-氧)亚甲基}烟酰胺(13)

[0407] 实验操作参见实施例12, 中间体D7和(R)-2-氨基正丙醇缩合反应得到Db, 然后THP脱保护后得到目标化合物78mg, 产率100%, 外观为淡黄色固体。

[0408]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO-d6)  $\delta$ : 9.07 (d, 1H  $J=1.6$ ), 8.61~8.53 (m, 2H), 8.40~8.30 (m, 2H), 8.16~8.10 (m, 1H), 8.05~7.95 (m, 1H), 7.84 (d, 1H  $J=8.4$ ), 7.13 (s, 1H), 5.76 (s, 2H), 4.73 (s, 2H), 4.05~3.97 (m, 1H), 3.50~3.42 (m, 2H), 1.12 (d, 3H  $J=6.4$ ); LC-MS: m/z (ES+) for  $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_7\text{O}_5$  476.17 [M+1]<sup>+</sup>。

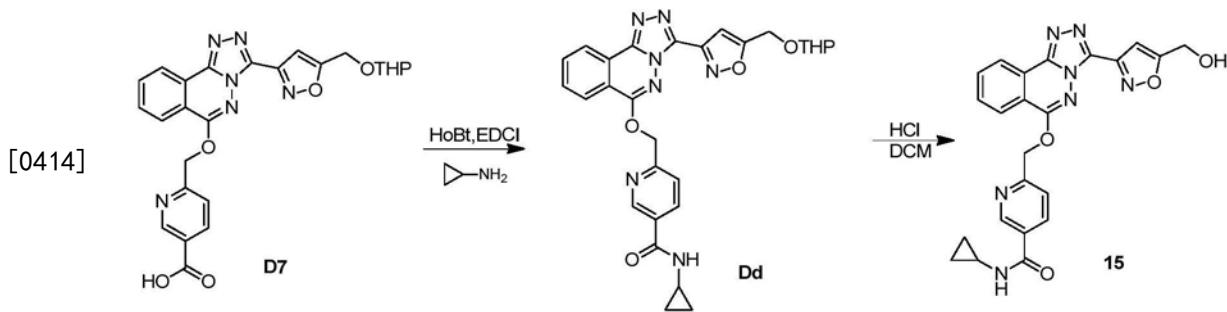
[0409] 实施例12



[0411] N-((1S,2S)-2-羟基环戊基)-6-((3-(5-(羟甲基)异噁唑-3-基)-[1,2,4]三氮唑[3,4-a]噁唑-6-氧)亚甲基)烟酰胺(14)

[0412] 实验操作参见实施例12, 中间体D7和反式-(1S,2S)-2-氨基-环戊醇盐酸盐 (CAS: 68327-04-8) 缩合反应得到Dc, 然后THP脱保护后得到目标产物20mg, 产率46.9%, 外观为黄色固体。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO-d6)  $\delta$ : 9.02 (d, 1H), 8.60~8.58 (d, 1H), 8.47~8.45 (d, 1H), 8.37~8.35 (d, 1H), 8.27~8.24 (m, 1H), 8.15~8.11 (t, 1H), 8.02~7.98 (t, 1H), 7.87~7.85 (d, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.76 (s, 2H), 4.73 (s, 2H), 4.01~3.97 (m, 2H), 2.01~1.82 (m, 3H), 1.68~1.62 (m, 2H), 1.49~1.45 (m, 2H); LC-MS: m/z (ES+) for  $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{O}_5$  502.19 [M+1]<sup>+</sup>。

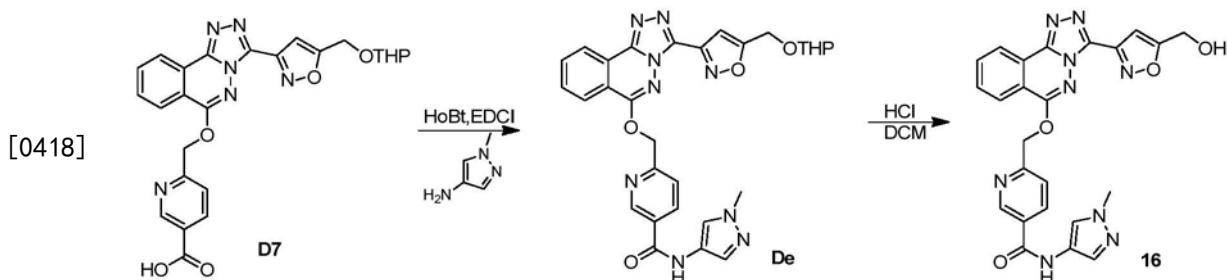
[0413] 实施例13



[0415] N-环丙基-6-{3-[5(羟甲基)异噁唑-3-基]-[1,2,4]三氮唑[3,4-a]酞嗪-6-氧}亚甲基)烟酰胺(15)

[0416] 实验操作参见实施例12,中间体D7和环丙胺(CAS:765-30-0)缩合反应得Dd然后THP脱保护后得到目标产物38mg,产率50.8%,外观为白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ: 9.00 (d, 1H J=1.2), 8.65 (d, 1H J=4.0), 8.57 (d, 1H J=8.0), 8.35 (d, 1H J=8.0), 8.25~8.22 (m, 1H), 8.15~8.10 (m, 1H), 8.02~7.97 (m, 1H), 7.85 (d, 1H J=8.0), 7.11 (s, 1H), 5.85 (t, 1H J=6.0), 5.76 (s, 2H), 4.72 (d, 2H J=6.0), 2.90~2.80 (m, 1H), 0.75~0.69 (m, 2H), 0.61~0.56 (m, 2H); LC-MS:m/z (ES+) for C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub> 458.21 [M+1]<sup>+</sup>。

[0417] 实施例14

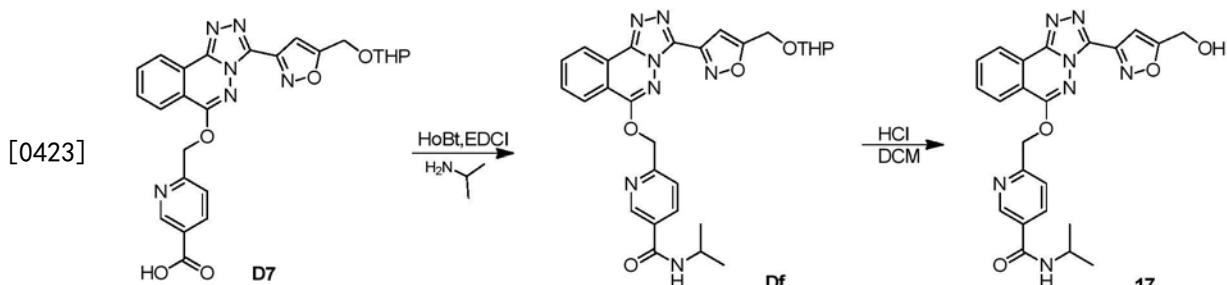


[0419] N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-{3-[5(羟甲基)异噁唑-3-基]-[1,2,4]三氮唑[3,4-a]酞嗪-6-氧}亚甲基)烟酰胺(16)

[0420] 实验操作参见实施例12,中间体D7和1-甲基-1H-吡唑-4-胺(CAS:69843-13-6)缩合反应得De然后THP脱保护后得到目标产物41mg,产率88%,外观为类白色固体。

[0421] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ: 10.70 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.58 (d, 1H J=7.6), 8.37 (d, 2H J=6.8), 8.13 (t, 1H J=6.4), 8.06~7.91 (m, 3H), 7.58 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.88 (t, 1H J=6.0), 5.79 (s, 2H), 4.73 (d, 2H J=6.0), 3.82 (s, 3H); LC-MS:m/z (ES+) for C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>N<sub>9</sub>O<sub>4</sub> 498.27 [M+1]<sup>+</sup>。

[0422] 实施例15

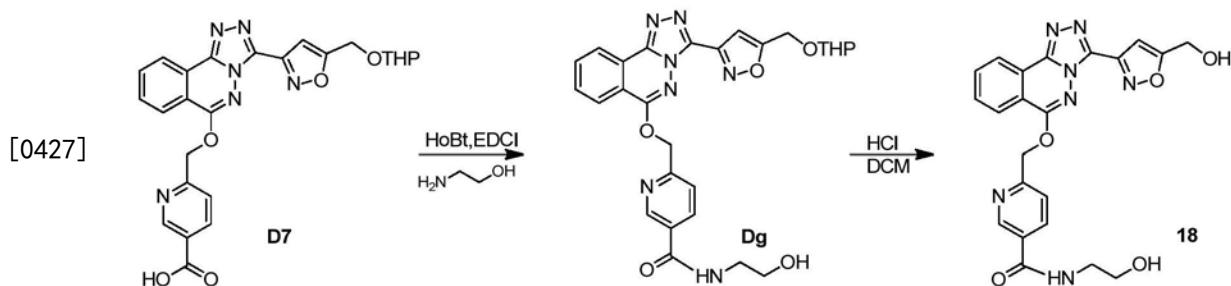


[0424] 6-{3-[5(羟甲基)异噁唑-3-基]-[1,2,4]三氮唑[3,4-a]酞嗪-6-氧甲基}N-异丙基烟酰胺

## 基烟酰胺(17)

[0425] 实验操作参见实施例12,中间体D7和异丙胺(CAS:75-31-0)缩合反应得Df然后THP脱保护后得到目标产物66mg,产率90%,外观为白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ: 9.03 (d, 1H J=1.6), 8.60 (d, 1H J=7.6), 8.45 (d, 1H J=7.6), 8.35 (d, 1H J=8.0), 8.28~8.24 (m, 1H), 8.16~8.10 (m, 1H), 8.03~7.98 (m, 1H), 7.85 (d, 1H J=8.0), 7.13 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 5.76 (s, 2H), 4.73 (s, 2H), 4.16~4.05 (m, 1H), 1.16 (d, 6H J=6.4); LC-MS:m/z (ES+) for C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub> 460.27 [M+1]<sup>+</sup>。

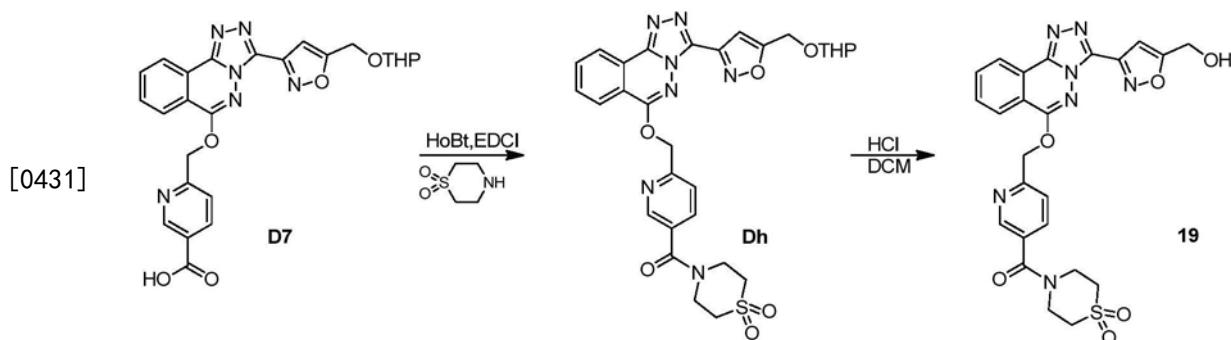
## [0426] 实施例16



[0428] N-(2-羟乙基)-6-{3-[5(羟甲基)异噁唑-3-基]-[1,2,4]三氮唑[3,4-a]酞嗪-6-氧)亚甲基}烟酰胺(18)

[0429] 实验操作参见实施例12,中间体D7和乙醇胺(CAS:141-43-5)缩合反应得Dg然后THP脱保护后得到目标产物66mg,产率90%,外观为白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ: 9.04 (d, 1H J=1.6), 8.70 (t, 1H J=5.6), 8.58 (d, 1H J=8.0), 8.37 (d, 1H J=7.6), 8.30~8.26 (m, 1H), 8.16~8.10 (m, 1H), 8.03~7.98 (m, 1H), 7.86 (d, 1H J=8.4), 7.13 (s, 1H), 5.86 (t, 1H J=6.4), 5.76 (s, 2H), 4.78~4.72 (m, 3H), 3.55~3.45 (m, 2H), 3.38~3.32 (m, 2H); LC-MS:m/z (ES+) for C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>N<sub>7</sub>O<sub>5</sub> 462.25 [M+1]<sup>+</sup>。

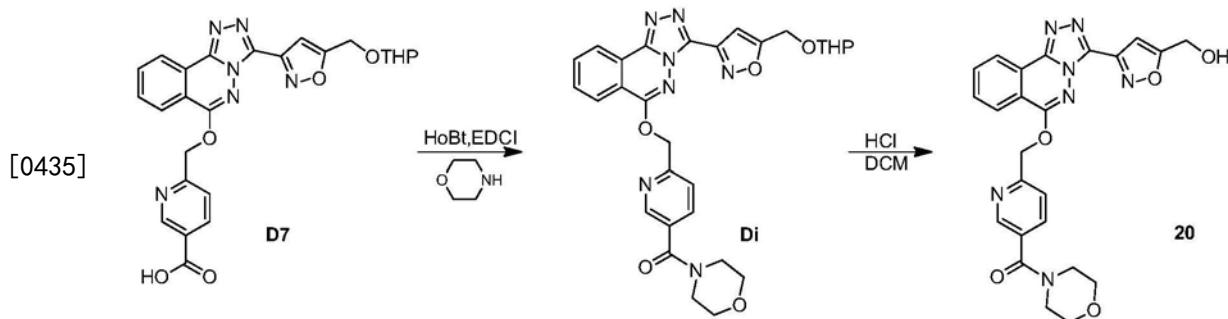
## [0430] 实施例17



[0432] (6-{3-[5(羟甲基)异噁唑-3-基]-[1,2,4]三氮唑[3,4-a]酞嗪-6-氧)亚甲基)N-(1,1-二氧化硫代吗啉-4-基)烟酰胺(19)

[0433] 实验操作参见实施例12,中间体D7和硫代吗啉1,1-二氧化物盐酸盐(CAS:59801-62-6)缩合反应得Dh然后THP脱保护后得到目标产物58mg,产率83.9%,外观为白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ: 8.75 (d, 1H J=1.2), 8.58 (d, 1H J=8.0), 8.36 (d, 1H J=8.4), 8.13 (t, 1H J=7.6), 8.05~7.97 (m, 2H), 7.85 (d, 1H J=8.0), 7.12 (s, 1H), 5.85 (t, 1H J=6.0), 5.75 (s, 2H), 4.73 (d, 2H J=6.0), 4.12~3.95 (m, 2H), 3.82~3.65 (m, 2H), 3.22~3.35 (m, 4H); LC-MS:m/z (ES+) for C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>N<sub>7</sub>O<sub>6</sub>S 536.24 [M+1]<sup>+</sup>。

## [0434] 实施例18

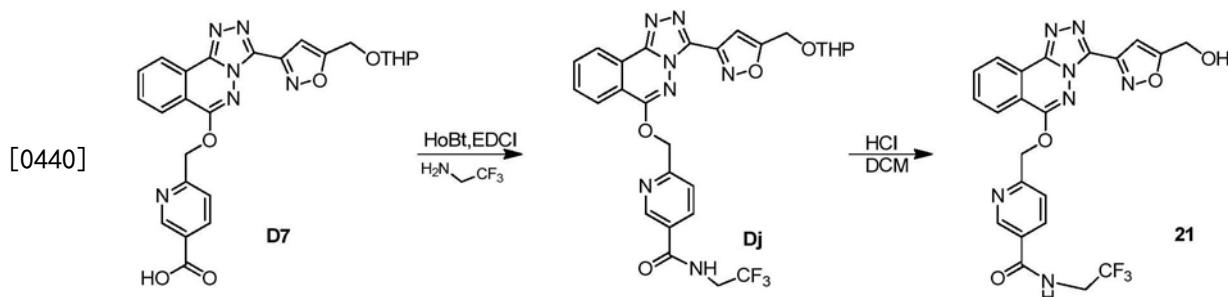


[0436] (6-{3-[5(羟甲基)异噁唑-3-基]-[1,2,4]三氮唑[3,4-a]酞嗪-6-氧)亚甲基)N-吗啉烟酰胺(20)

[0437] 实验操作参见实施例12,中间体D7和吗啉(CAS:110-91-8)缩合反应得Di然后THP脱保护后得到目标产物70mg,产率90.5%,外观为白色固体。

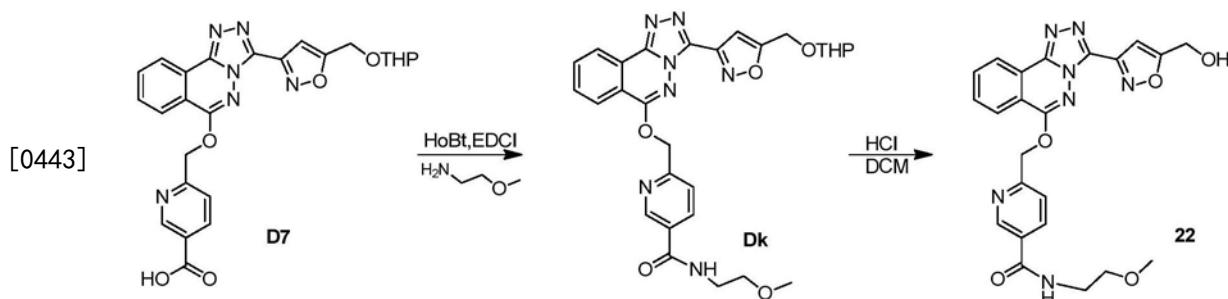
[0438]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO-d6)  $\delta$ : 8.67 (d, 1H  $J=1.6$ ), 8.60 (d, 1H  $J=3.6$ ), 8.36 (d, 1H  $J=8.0$ ), 8.13 (t, 1H  $J=7.2$ ), 8.02~7.92 (m, 2H), 7.82 (d, 1H  $J=8.0$ ), 7.11 (s, 1H), 5.85 (t, 1H  $J=6.0$ ), 5.75 (s, 2H), 4.72 (d, 2H  $J=6.0$ ), 3.70~3.5 (m, 6H), 3.35~3.25 (m, 2H); LC-MS:m/z (ES+) for  $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_7\text{O}_5$  488.26 [ $\text{M}+1$ ] $^+$ 。

## [0439] 实施例19



[0441] 6-{3-[5(羟甲基)异噁唑-3-基]-[1,2,4]三氮唑[3,4-a]酞嗪-6-氧)亚甲基}-N-(2,2,2-三氟乙基)烟酰胺(21)

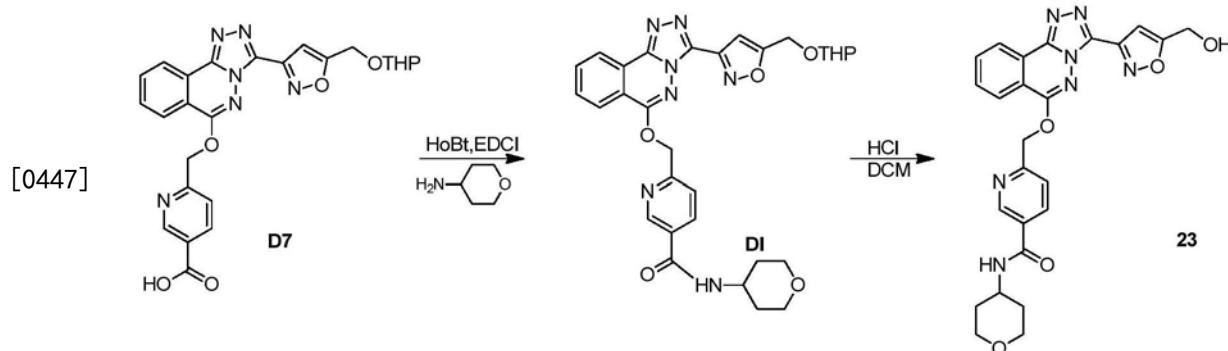
[0442] 实验操作参见实施例12,中间体D7和2,2,2-三氟乙胺盐酸盐(CAS:373-88-6)缩合反应得Dj然后THP脱保护后得到目标产物57mg,产率88%,外观为白色固体。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO-d6)  $\delta$ : 9.34 (t, 1H  $J=6.0$ ), 9.08 (d, 1H  $J=1.6$ ), 8.56 (d, 1H  $J=8.0$ ), 8.38~8.30 (m, 2H), 8.12 (t, 1H,  $J=7.6$ ), 7.99 (t, 1H  $J=8.0$ ), 7.92 (d, 2H,  $J=8$ ), 7.11 (s, 1H), 5.86 (t, 1H  $J=6.0$ ), 5.77 (s, 2H), 4.72 (d, 2H  $J=6.0$ ), 4.20~4.08 (m, 2H); LC-MS:m/z (ES+) for  $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_7\text{O}_4$  500.20 [ $\text{M}+1$ ] $^+$ 。实施例20



[0444] N-(2-甲氧基乙基)-6-{3-[5(羟甲基)异噁唑-3-基]-[1,2,4]三氮唑[3,4-a]酞嗪-6-氧)亚甲基}烟酰胺(22)

[0445] 实验操作参见实施例12,中间体D7和2-甲氧基乙胺(CAS:109-85-3)缩合反应得Dk然后THP脱保护后得到目标产物57mg,产率85%,外观为白色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d6)  $\delta$ :9.04(d,1H  $J$ =1.6),8.78(t,1H  $J$ =4.8),8.58(d,1H  $J$ =8.0),8.36(d,1H  $J$ =8.0),8.30~8.26(m,1H),8.16~8.10(m,1H),8.03~7.98(m,1H),7.86(d,1H  $J$ =8.0),7.12(s,1H),5.86(t,1H  $J$ =6.4),5.76(s,2H),4.72(d,2H  $J$ =6.0),3.50~3.40(m,4H),3.26(s,3H);LC-MS:m/z (ES+) for C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>N<sub>7</sub>O<sub>5</sub> 476.26[M+1]<sup>+</sup>。

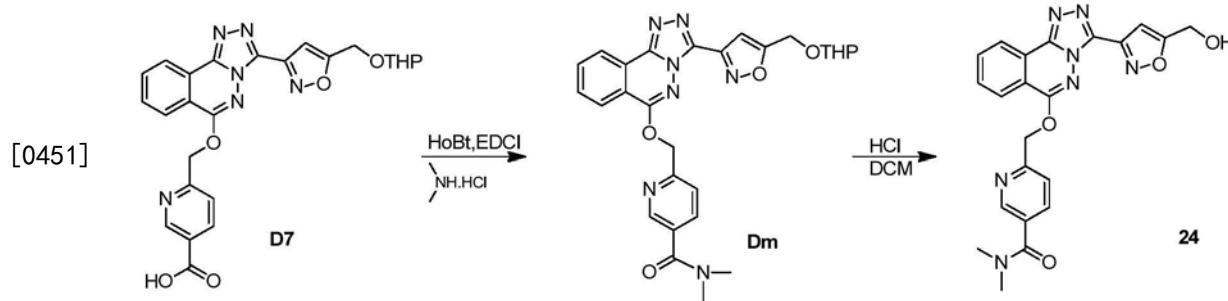
[0446] 实施例23



[0448] N-(四氢吡喃-4-基)-6-{3-[5(羟甲基)异噁唑-3-基]-[1,2,4]三氮唑[3,4-a]酞嗪-6-氧)亚甲基}烟酰胺(23)

[0449] 实验操作参见实施例12,中间体D7和4-氨基四氢吡喃盐酸(CAS:33024-60-1)缩合反应得D1然后THP脱保护后得到目标产物51.7mg,产率63.8%,外观为白色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d6)  $\delta$ :9.03(s,1H),8.58(d,1H  $J$ =7.6),8.53(d,1H  $J$ =7.6),8.35(d,1H  $J$ =8.0),8.28~8.25(m,1H),8.16~8.10(m,1H),8.03~7.98(m,1H),7.85(d,1H  $J$ =8.0),7.12(s,1H),5.86(t,1H  $J$ =5.6),5.76(s,2H),4.72(d,2H  $J$ =6.0),4.07~3.83(m,4H),1.82~1.75(m,2H),1.62~1.52(m,2H);LC-MS:m/z (ES+) for C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>N<sub>7</sub>O<sub>5</sub> 502.26[M+1]<sup>+</sup>。

[0450] 实施例24

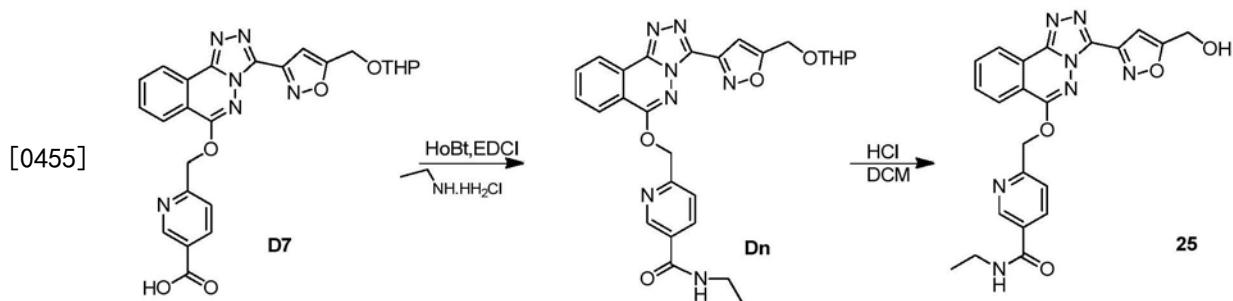


[0452] N,N-二甲基-6-{3-[5(羟甲基)异噁唑-3-基]-[1,2,4]三氮唑[3,4-a]酞嗪-6-氧)亚甲基}烟酰胺(24)

[0453] 实验操作参见实施例12,中间体D7和盐酸二甲胺(CAS:506-59-2)缩合反应得Dm然后THP脱保护后得到目标产物74mg,产率96%,外观为白色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d6)  $\delta$ :8.67(d,1H  $J$ =1.6),8.58(d,1H  $J$ =8.0),8.36(d,1H  $J$ =8.0),8.16~8.11(m,1H),8.02~7.92(m,2H),7.81(d,1H  $J$ =8.0),7.12(s,1H),5.85(t,1H  $J$ =6.0),5.75(s,2H),4.72(d,

2H  $J=6.0$ ), 3.00 (s, 3H), 2.92 (s, 3H); LC-MS: m/z (ES+) for  $C_{22}H_{19}N_7O_4$  446.28  $[M+1]^+$ 。

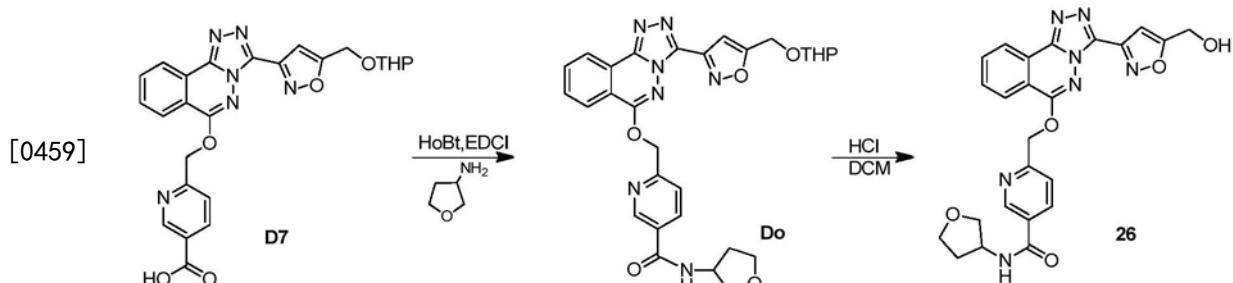
[0454] 实施例25



[0456] N-乙基-6-{3-[5(羟甲基)异噁唑-3-基]-[1,2,4]三氮唑[3,4-a]酞嗪-6-氧)亚甲基}烟酰胺(25)

[0457] 实验操作参见实施例12,中间体D7和乙胺盐酸盐(CAS:557-66-4)缩合反应得Dn然后THP脱保护后得到目标产物80mg,产率92%,外观为白色固体。 $^1H$  NMR (400MHz, DMSO-d6)  $\delta$ : 9.03 (d, 1H  $J=1.6$ ), 8.70 (t, 1H  $J=5.2$ ), 8.59 (d, 1H  $J=8.0$ ), 8.38 (d, 1H  $J=8.4$ ), 8.27~8.24 (m, 1H), 8.13 (t, 1H  $J=7.6$ ), 7.99 (t, 1H  $J=7.6$ ), 7.87 (d, 1H  $J=8.4$ ), 7.12 (s, 1H), 5.86 (t, 1H  $J=6.0$ ), 5.76 (s, 2H), 4.74 (d, 2H  $J=6.0$ ), 3.38~3.25 (m, 2H), 1.13 (t, 3H  $J=7.2$ )。LC-MS: m/z (ES+) for  $C_{22}H_{19}N_7O_4$  446.00  $[M+1]^+$ 。

[0458] 实施例26

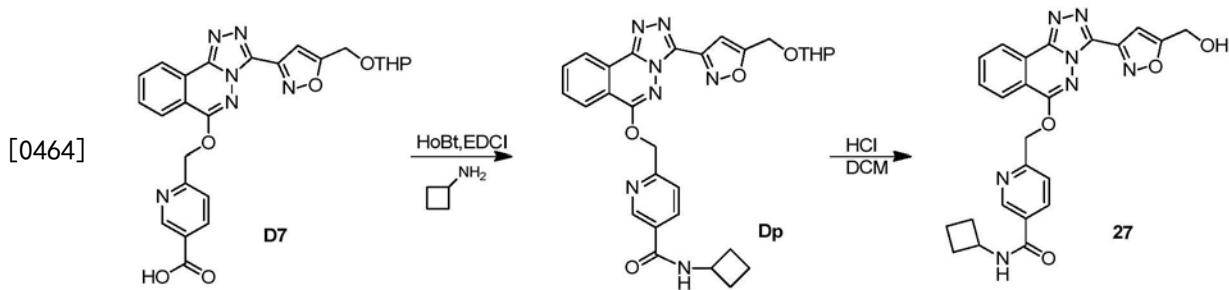


[0460] N-(四氢呋喃-3-基)-6-{3-[5(羟甲基)异噁唑-3-基]-[1,2,4]三氮唑[3,4-a]酞嗪-6-氧)亚甲基}烟酰胺(26)

[0461] 实验操作参见实施例12,中间体D7和3-氨基四氢呋喃盐酸盐(CAS:204512-94-7)缩合反应得Do然后THP脱保护后得到目标产物79mg,产率92%,外观为灰白色固体。

[0462]  $^1H$  NMR (400MHz, DMSO-d6)  $\delta$ : 9.04 (d, 1H  $J=1.6$ ), 8.76 (d, 1H  $J=6.4$ ), 8.57 (d, 1H  $J=8.0$ ), 8.35 (d, 1H  $J=8.0$ ), 8.30~8.26 (m, 1H), 8.16~8.10 (m, 1H), 8.02~7.97 (m, 1H), 7.86 (d, 1H  $J=8.4$ ), 7.12 (s, 1H), 5.86 (t, 1H  $J=6.4$ ), 5.76 (s, 2H), 4.72 (d, 2H  $J=6.0$ ), 4.50~4.30 (m, 1H), 3.90~3.80 (m, 2H), 3.76~3.68 (m, 1H), 3.62~3.57 (m, 1H), 2.22~2.12 (m, 1H), 1.95~1.90 (m, 1H); LC-MS: m/z (ES+) for  $C_{24}H_{21}N_7O_5$  488.32  $[M+1]^+$ 。

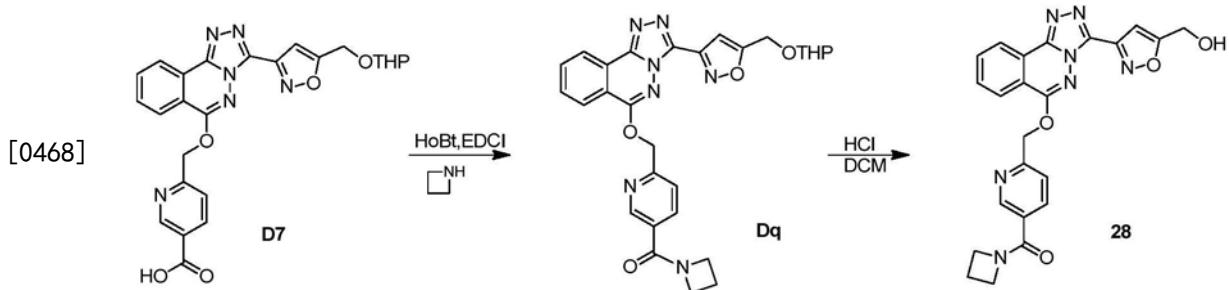
[0463] 实施例27



[0465] N-环丁基-6-{3-[5(羟甲基)异噁唑-3-基]-[1,2,4]三氮唑[3,4-a]酞嗪-6-氧}亚甲基}烟酰胺(27)

[0466] 实验操作参见实施例12,中间体D7和环丁基胺(CAS:2516-34-9)缩合反应得Dp然后THP脱保护后得到目标产物61mg,产率90%,外观为灰白色固体。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO-d6)  $\delta$ : 9.02 (d, 1H  $J=1.6$ ) , 8.82 (d, 1H  $J=6.4$ ) , 8.58 (d, 1H  $J=7.6$ ) , 8.36 (d, 1H  $J=8.0$ ) , 8.28~8.24 (m, 1H) , 8.16~8.10 (m, 1H) , 8.02~7.98 (m, 1H) , 7.86 (d, 1H  $J=8.4$ ) , 7.12 (s, 1H) , 5.86 (t, 1H  $J=6.4$ ) , 5.76 (s, 2H) , 4.72 (d, 2H  $J=6.0$ ) , 4.46~4.38 (m, 1H) , 2.27~2.18 (m, 2H) , 2.10~2.03 (m, 2H) , 1.73~1.65 (m, 2H) ; LC-MS: m/z (ES+) for  $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_7\text{O}_4$  472.33 [M+1]<sup>+</sup>。

## [0467] 实施例28

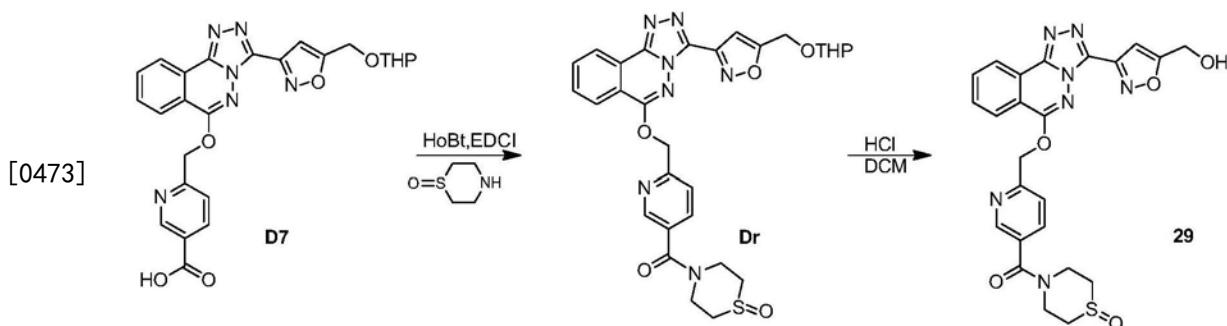


[0469] 氮杂环丁基-1-基-(6-{3-[5(羟甲基)异噁唑-3-基]-[1,2,4]三氮唑[3,4-a]酞嗪-6-氧)亚甲基}-3-烟酰胺(28)

[0470] 实验操作参见实施例12,中间体D7和杂氮环丁烷(CAS:503-29-7)缩合反应得Dq然后THP脱保护后得到产物54mg,产率88%,外观为白色固体。

[0471]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO-d6)  $\delta$ : 8.84 (d, 1H  $J=1.6$ ), 8.58 (d, 1H  $J=7.6$ ), 8.36 (d, 1H  $J=8.0$ ), 8.16~8.05 (m, 2H), 8.02~7.98 (m, 1H), 7.83 (d, 1H  $J=8.0$ ), 7.11 (s, 1H), 5.86 (t, 1H  $J=6.4$ ), 5.76 (s, 2H), 4.72 (d, 2H  $J=6.0$ ), 4.33 (t, 2H  $J=7.6$ ), 4.07 (t, 2H  $J=7.6$ ), 2.32~2.23 (m, 2H); LC-MS: m/z (ES+) for  $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_7\text{O}_4$  458.29  $[\text{M}+1]^+$ 。

## [0472] 实施例29



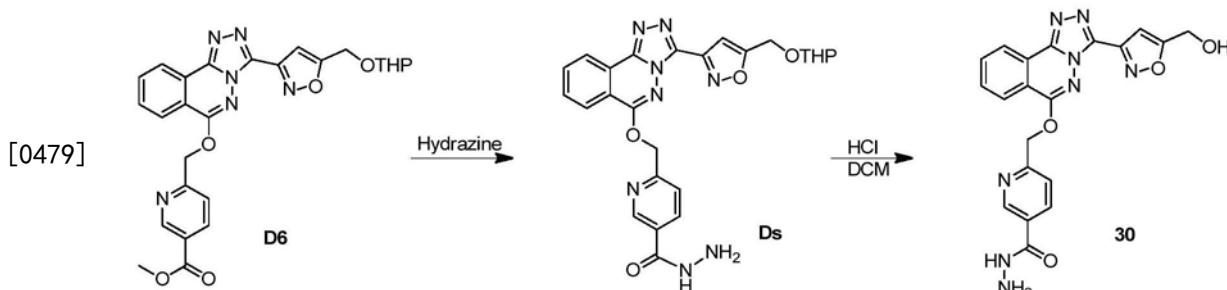
[0474] (6-{3-[5(羟甲基)异噁唑-3-基]-[1,2,4]三氮唑[3,4-a]酞嗪-6-氧}亚甲基)N-(1-一氧硫代吗啉-4-基)烟酰胺(29)

[0475] 实验操作参见实施例12:1-一氧硫代吗啉-4-氨基q的原料(合成参考文献Biodegradation,1998,9,(6) 433-442)与D7缩合反应得到产物75mg,产率90%,外观为白色固体。

[0476]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO-d6)  $\delta$ : 8.71 (d, 1H  $J=1.6$ ), 8.55 (d, 1H  $J=8.0$ ), 8.33 (d, 1H  $J=8.0$ ), 8.13~8.08 (m, 1H), 8.00~7.95 (m, 2H), 7.85 (d, 1H  $J=8.0$ ), 7.11 (s, 1H), 5.89 (t, 1H  $J=6.0$ ), 5.74 (s, 2H), 4.74 (d, 2H,  $J=5.6$ ), 4.45~4.33 (m, 1H), 3.95~3.45 (m, 3H), 3.08~2.93 (m, 2H), 2.92~2.62 (m, 2H); LC-MS: m/z (ES+) for  $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_7\text{O}_5\text{S}$  520.21 [M+1]<sup>+</sup>。

[0477] 实施例30

[0478] 6-{3-[5(羟甲基)异噁唑-3-基]-[1,2,4]三氮唑[3,4-a]酞嗪-6-氧}亚甲基烟酰肼(30)



[0480] N'-(6-{3-[5(四氢-2H-吡喃-2-氧甲基)异噁唑-3-基]-[1,2,4]三氮唑[3,4-a]酞嗪-6-氧甲基}-吡啶-3-羧基)-烟酰肼(Ds)

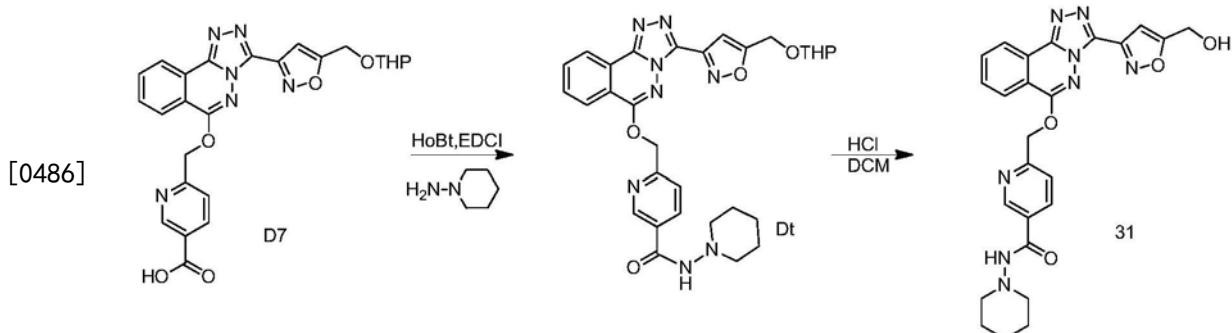
[0481] 3mL的水合肼的15mL的乙醇溶液中加入原料D6(375mg)室温搅拌5h。反应液过滤。乙醇和少量水洗涤滤饼,滤饼干燥后得到白色固体。直接进行下一步反应没有经过进一步纯化。

[0482] 6-{3-[5(羟甲基)异噁唑-3-基]-[1,2,4]三氮唑[3,4-a]酞嗪-6-氧甲基}烟酰肼(30)

[0483] 将Ds(280mg)加入到25mL的二氯甲烷中,加入浓盐酸(100mg),然后混合物在室温下搅拌16小时。TLC板(展开剂:二氯甲烷:甲醇=10:1,  $R_f=0.4$ )显示原料反应完全。将反应液过滤,滤饼柱层析纯化得到产物180mg,产率91.7%,外观为白色固体。

[0484]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO-d6)  $\delta$ : 11.86 (m, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.59 (d, 1H  $J=7.6$ ), 8.42~8.35 (m, 2H), 8.14 (t, 1H  $J=7.6$ ), 8.01 (t, 1H  $J=7.6$ ), 7.94 (d, 1H  $J=8.4$ ), 7.10 (s, 1H), 5.80 (s, 2H), 4.73 (s, 2H); LC-MS: m/z (ES+) for  $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_8\text{O}_4$  433.24 [M+1]<sup>+</sup>。

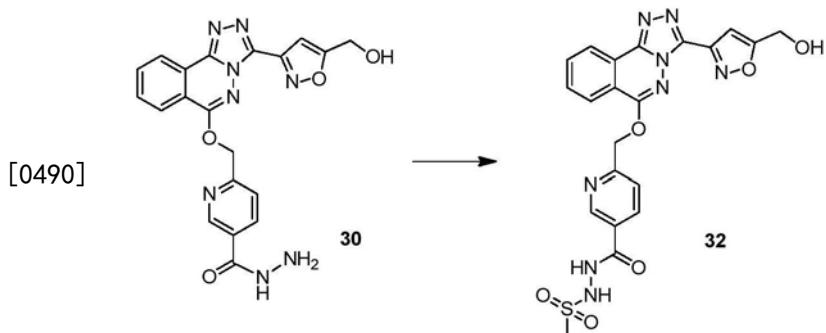
### [0485] 实施例31



[0487] N-哌啶-1-基-6-{3-[5(羟甲基)异噁唑-3-基]-[1,2,4]三氮唑[3,4-a]酞嗪-6-氧)亚甲基}烟酰胺(31)

[0488] 实验操作参见实施例12,中间体D7和N-氨基哌啶盐酸盐(CAS:63234-70-8)缩合反应得Dt然后THP脱保护后得到产物42mg,产率70%,外观为白色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)δ:9.59(s,1H)8.95(d,1H J=1.6),8.58(d,1H J=7.6),8.35(d,1H J=8.0),8.21~8.10(m,2H),8.03~7.97(m,1H),7.84(d,1H J=8.0),7.11(s,1H),5.76(s,2H),4.73(s,2H),2.83(t,4H J=5.2),1.63~1.56(m,4H),1.40~1.33(m,2H);LC-MS:m/z(ES+) for C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>N<sub>8</sub>O<sub>4</sub> 501.36[M+1]<sup>+</sup>。

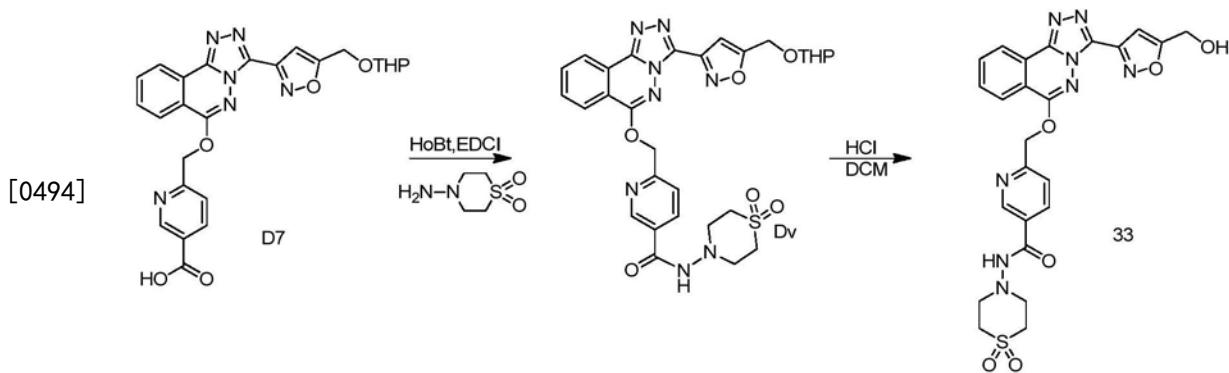
### [0489] 实施例32



[0491] 6-{3-[5(羟甲基)异噁唑-3-基]-[1,2,4]三氮唑[3,4-a]酞嗪-6-氧)亚甲基}烟酸甲磺酰肼(32)

[0492] 将30 (60mg) 加入到2mL吡啶中,滴加甲黄酰氯 (21.3mg) ,然后混合物在室温下搅拌16小时。TLC板(展开剂:二氯甲烷:甲醇=10:1,Rf=0.4)显示原料反应完全。将反应液浓缩,柱层析纯化得到产物4mg,产率5.6%,外观为白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ: 10.98 (s, 1H) 9.72 (s, 1H) 9.07 (d, 1H J=1.6) , 8.57 (d, 1H J=8.0) , 8.37 (d, 1H J=8.0) , 8.33~8.30 (m, 1H) , 8.16~8.11 (m, 1H) , 8.03~7.98 (m, 1H) , 7.90 (d, 1H J=8.4) , 7.12 (s, 1H) , 5.87 (t, 1H J=6.0) , 5.78 (s, 2H) , 4.72 (d, 2H J=5.6) , 3.03 (s, 3H) ;LC-MS:m/z (ES+) for C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>N<sub>8</sub>O<sub>6</sub>S 511.26 [M+1]<sup>+</sup>。

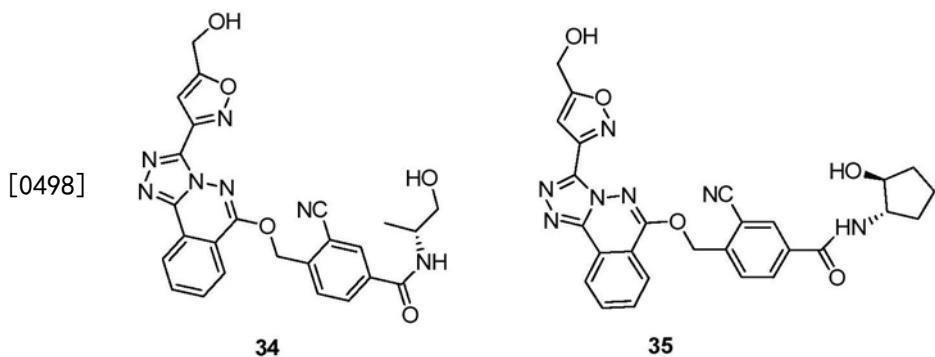
### [0493] 实施例33



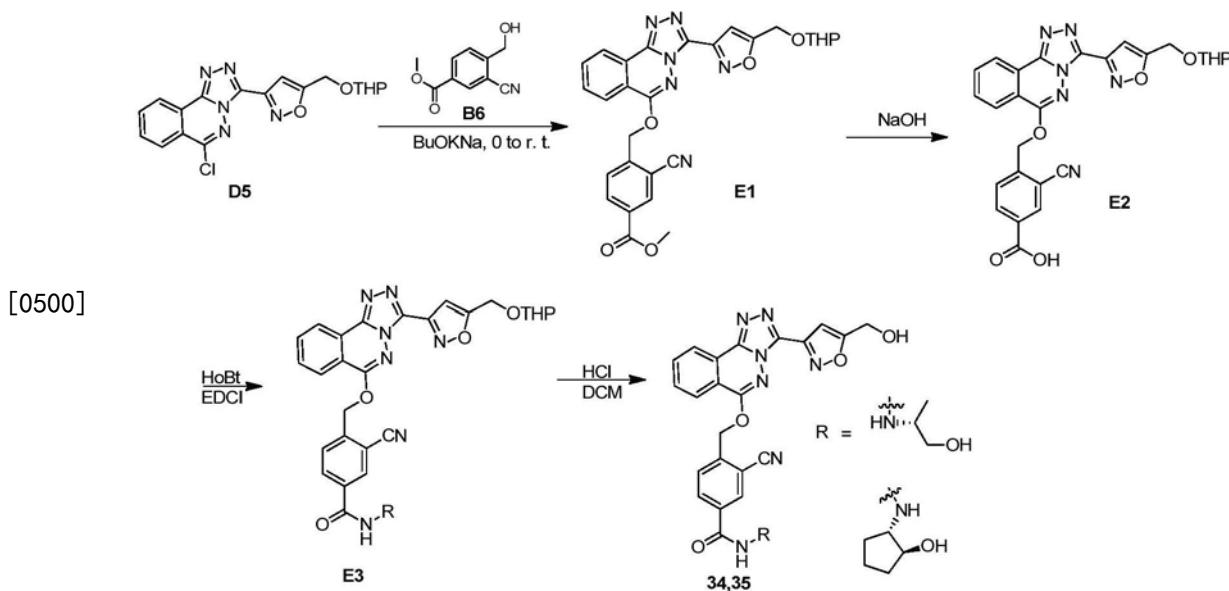
[0495] N-(1,1-二氧化硫代吗啉-4-基)-6-{3-[5(羟甲基)异噁唑-3-基]-[1,2,4]三氮唑[3,4-a]嘌呤-6-氧甲基}烟酰胺(33)

[0496] 实验操作参见实施例12,中间体D7和4-氨基硫代吗啉-1,1-二氧化物(CAS:26494-76-8)缩合反应得Dv然后THP脱保护后得到产物30mg,产率69%,外观为白色固体。

[0497]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO-d6)  $\delta$ : 10.08 (s, 1H) 8.99 (s, 1H) 8.58 (d, 1H  $J$ =8.0), 8.37–8.35 (d, 1H  $J$ =8.0), 8.22 (d, 1H  $J$ =8.0), 8.16–8.10 (m, 1H), 8.03–7.98 (m, 1H), 7.86 (d, 1H  $J$ =8.4), 7.11 (s, 1H), 5.88 (t, 1H  $J$ =6.0), 5.76 (s, 2H), 4.72 (d, 2H  $J$ =5.6), 3.44–3.39 (m, 4H), 3.30–3.25 (m, 4H); LC-MS: m/z (ES+) for  $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_8\text{O}_6\text{S}$  551.33 [M+1] $^+$ 。



### [0499] 合成路线5



### [0501] 实验过程:

[0502] 3-氰基-4-{3-[5-(四氢-2H-吡喃-2-氧甲基)-异噁唑-3-基]-[1,2,4]三氮唑[3,4-a]酞嗪-6-氧甲基}-苯甲酸甲酯(E1)

[0503] 氩气保护下,D5(400毫克)和B6(400毫克)的无水四氢呋喃溶液被分批加入叔丁醇钠(200毫克)保持零度,约10分钟加完。反应混合物零度搅拌30分钟,自然升到室温再搅拌1小时,TLC板(二氯甲烷:甲醇=20:1,Rf=0.5)显示原料反应完全,反应混合物被浓缩干,直接投下一步反应。

[0504] 3-氰基-4-{3-[5-(四氢-2H-吡喃-2-氧甲基)-异噁唑-3-基]-[1,2,4]三氮唑[3,4-a]酞嗪-6-氧甲基}-苯甲酸(E2)

[0505] 向上一步的旋干得残渣中加入10毫升的乙醇,在加入10%的氢氧化钠约4毫升,室温搅拌30分钟,TLC板(二氯甲烷:甲醇=20:1,Rf=0.1)显示原料反应完全,反应混合物中乙醇被浓缩干,加入20毫升水,乙酸乙酯30毫升萃取两次,水相加入饱和氯化铵,有固体析出,过滤,滤饼用水洗,干燥得到白色固体140毫克,产率25.7%。

[0506] 实施例34

[0507] 3-氰基-N-(R)(2-羟基-1-甲基-乙基)-4-{3-[5-(羟甲基)-异噁唑-3-基]-[1,2,4]三氮唑[3,4-a]酞嗪-6-氧甲基}-苯甲酰胺(34)

[0508] 实验操作参见实施例10:原料是化合物E3和D-氨基丙醇(CAS:35320-23-1)得到产物42mg,产率81.8%,外观为白色固体。

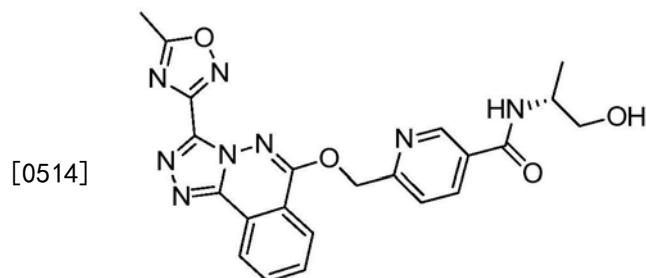
[0509]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO-d6)  $\delta$ : 8.58 (d, 1H  $J=7.6$ ), 8.42~8.36 (m, 2H), 8.27 (d, 1H  $J=8.0$ ), 8.18 (m, 1H), 8.01~7.96 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 5.90~5.80 (m, 3H), 4.80~4.70 (m, 3H), 4.05~3.97 (t, 1H), 3.49~3.42 (m, 1H), 3.39~3.32 (m, 1H), 1.12 (d, 3H  $J=6.8$ ) ; LC-MS:m/z (ES+) for  $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{N}_7\text{O}_5$  500.31 [M+1]<sup>+</sup>。

[0510] 实施例35

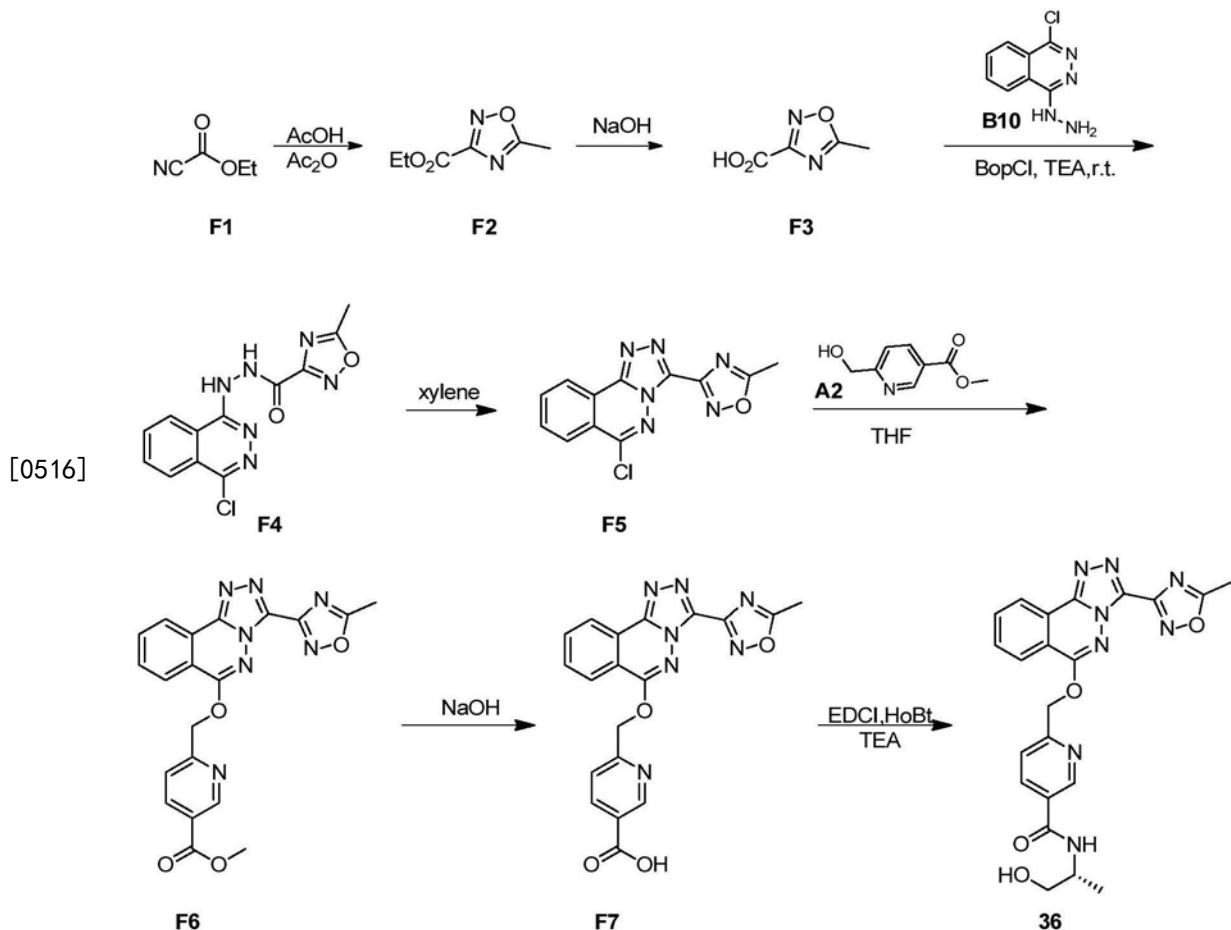
[0511] 3-氰基-N-((1S,2S)-2-羟基环戊基2-羟基-环戊基)-4-{3-[5-(羟甲基)-异噁唑-3-基]-[1,2,4]三氮唑[3,4-a]酞嗪-6-氧)亚甲基}-苯甲酰胺(35)

[0512] 实验操作参见实施例12:原料是化合物E3和反式-(1S,2S)-2-氨基-环戊醇盐酸盐(CAS:68327-04-8)得到产物44mg,产率78.5%,外观为白色固体。

[0513]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO-d6)  $\delta$ : 8.58 (d, 1H  $J=8.0$ ), 8.45 (d, 1H  $J=6.4$ ), 8.39 (d, 1H  $J=1.6$ ), 8.27 (d, 1H  $J=8.0$ ), 8.17 (m, 1H), 8.04 (d, 1H  $J=8.0$ ), 8.01~7.96 (m, 1H) 7.19 (s, 1H), 5.90~5.80 (m, 3H), 4.81~4.73 (m, 3H), 4.03~3.96 (t, 2H), 2.04~1.96 (m, 1H), 1.89~1.81 (m, 1H), 1.70~1.62 (m, 2H), 1.52~1.44 (m, 2H) ; LC-MS:m/z (ES+) for  $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{O}_5$  526.31 [M+1]<sup>+</sup>。



[0515] 合成路线6



### [0517] 实验过程:

[0518] 步骤1

[0519] 5-甲基-[1,2,4]氧杂二氮唑-3-甲酸乙酯(F2)

[0520] 将乙酰氯(18g)加入到乙酸(10.5g)中室温搅拌,得到乙酸酐,备用。将盐酸羟胺(8.6g),乙酸(48毫升),氰基甲酸乙酯F1(10g)分别被加入到100毫升的反应瓶中,室温搅拌,再分批加入乙酸钠(10.1g)约15分钟加完,反应混合物在18~28度搅拌2小时,反应混合物被冷却到15度,将乙酸酐缓慢滴加到上述反应液中,约20分钟加完,加完是温度升到约26度,反应混合物被继续搅拌15分钟,再升温到99度,反应12小时,反应液被冷却到室温,减压蒸干乙酸,加入100毫升乙酸乙酯和20毫升的水,再加入37毫升的30%的碳酸钾水溶液,调pH值为7,分液,水相在用30毫升\*2的乙酸乙酯萃取,合并有机相用20毫升的水洗,无水硫酸钠干燥,旋干得到白色固体F2约15g,产率95%。步骤2

[0521] 5-甲基-[1,2,4]氧杂二氮唑-3-甲酸 (F3)

[0522] 室温下将62毫升2摩尔/升的氢氧化钠溶液滴加到F2 (20g) 的100毫升乙醇溶液中, 室温搅拌1小时, TLC板 (石油醚:乙酸乙酯=2:1,  $R_f = 0.5$ ) 显示原料反应完全, 反应混合物用饱和氯化铵淬灭, 减压蒸干溶剂, 加甲醇搅拌溶解, 过滤, 再减压蒸干甲醇, 得到白色固体F3约8g), 产率49%。

[0523] 步骤3

[0524] 5-甲基-(1,2,4)-氧杂二氮唑-3-羧酸-N'-(4-氯-1,2-二氢-酞嗪-1-基)-肼(F4)

[0525] 将F3 (789mg) 和三乙胺 (1.56g) 溶解在100毫升的二氯甲烷中, 降温至零度, 加入双

(2-氧代-3-噁唑烷基)次磷酰氯(1.57g),氩气保护下搅拌,零度下搅拌20分钟,加入(4-氯-1,2-二氢-酞嗪-1-基)-肼(1g),反应混合物保持零度搅拌1小时,自然升至室温搅拌过夜,TLC板(二氯甲烷:甲醇=10:1,Rf=0.5)显示原料反应完全,反应混合物被过滤,滤液用15毫升的水洗,无水硫酸钠干燥,旋干,过柱得到产物300毫克,产率19%。

[0526] 步骤4

[0527] 6-氯-3-(5-甲基-[1,2,4]氧杂二氮唑-3-基)-[1,2,4]三氮唑[3,4-a]酞嗪(F5)

[0528] F4(800毫克)和三乙胺盐酸盐(69毫克)被加入到100毫升的二甲苯中搅拌加热回流30分钟,TLC板(二氯甲烷:甲醇=20:1,Rf=0.7)显示原料反应完全,冷却到室温,反应混合物用10毫升的水洗,水相用20毫升的乙酸乙酯萃取两次,合并有机相,无水硫酸钠干燥,浓缩过柱用(石油醚:乙酸乙酯=2:1)淋洗得到黄色固体F5约580毫克。

[0529]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO-d6)  $\delta$ : 8.82 (d, 1H,  $J$ =8.0), 8.35 (d, 1H,  $J$ =8.4), 8.13~8.06 (m, 1H), 8.02~7.94 (m, 1H), 2.79 (s, 3H)。

[0530] 步骤5

[0531] 6-{3-[5-甲基-异噁唑-3-基]-[1,2,4]三氮唑[3,4-a]酞嗪-6-氧甲基}烟酸甲酯(F6)

[0532] 氩气保护下,F5(286毫克)和6-羟甲基烟酸甲酯A2(334毫克)的无水四氢呋喃溶液被分批加入叔丁醇钠(192毫克)保持零度,约10分钟加完。反应混合物零度搅拌30分钟,自然升至室温再搅拌1小时,TLC板(二氯甲烷:甲醇=20:1,Rf=0.5)显示原料反应完全,反应混合物被浓缩干,直接投下一步反应。

[0533] 步骤6

[0534] 6-{3-[5-甲基-异噁唑-3-基]-[1,2,4]三氮唑[3,4-a]酞嗪-6-氧甲基}烟酸(F7)

[0535] 向上一步的旋干得残渣中加入10毫升的乙醇,在加入10%的氢氧化钠约1.6毫升,室温搅拌30分钟,TLC板(二氯甲烷:甲醇=20:1,Rf=0.01)显示原料反应完全,反应混合物中乙醇被浓缩干,加入饱和氯化铵,有固体析出,过滤,滤饼用水洗,干燥得到类白色固体240毫克,产率60%。

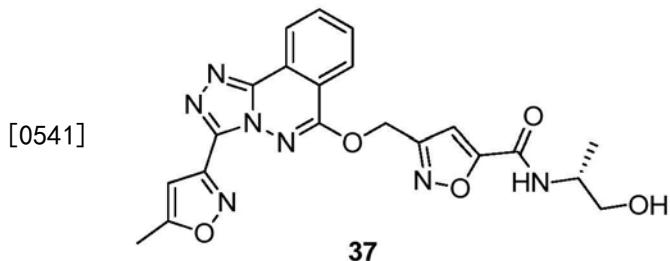
[0536] 步骤7

[0537] 实施例36

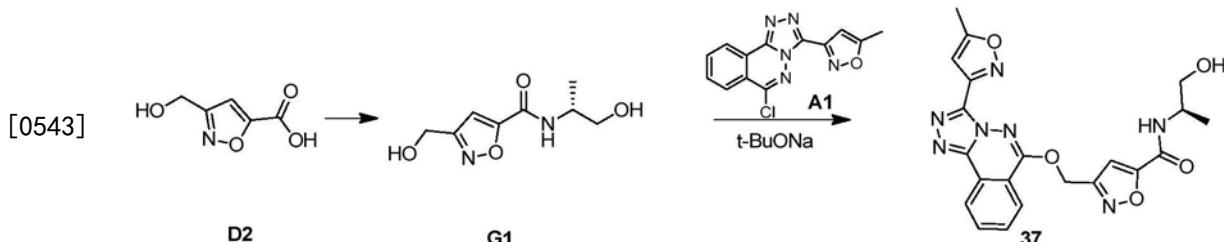
[0538] (R)-N-(1-羟基-2-丙基)-(6-{3-[5-甲基-1,2,4-氧杂二氮唑-3-]}-[1,2,4]三氮唑[3,4-a]酞嗪-6-氧)亚甲基)烟酰胺(36)

[0539] 将1-羟基苯并三唑(81mg),1-乙基(3-二甲基氨基丙基)碳酰二亚胺盐酸盐(115mg),F7(120mg)分别溶解到5毫升的DMF中氩气保护下室温搅拌10分钟,(R)-2-氨基丙醇(45mg)和N,N'-二异丙基乙胺(155mg)被加入到反应混合物中,室温搅拌过夜,TLC板(二氯甲烷:甲醇=20:1,Rf=0.3)显示原料反应完全,反应混合物被加入25毫升的二氯甲烷和30毫升的水,分液,有机相水洗二次,无水硫酸钠干燥,浓缩过柱,得到白色固体54毫克,产率44.9%。

[0540]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO-d6)  $\delta$ : 9.01 (d, 1H,  $J$ =1.2), 8.63~8.56 (m, 1H), 8.38~8.33 (m, 2H), 8.24~8.28 (m, 1H), 8.17~8.11 (m, 1H), 8.05~7.95 (m, 1H), 7.89 (d, 1H,  $J$ =8.0), 5.72 (s, 2H), 4.74 (t, 2H,  $J$ =6.0), 4.08~3.98 (m, 1H), 3.49~3.42 (m, 1H), 3.38~3.32 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 1.12 (d, 3H,  $J$ =6.8); LC-MS:m/z (ES+) for  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_8\text{O}_4$  461.30 [M+1]<sup>+</sup>。



[0542] 合成路线7



[0544] 实验步骤:

[0545] Step 1

[0546] 3-羟甲基异噁唑-5-羧酸(2-羟基-1-甲乙基)-酰胺(G1)

[0547] 在50mL单口瓶中加入HOEt (878mg, 6.5mmol), EDCI (500mg, 6.5mmol), D2 (715mg, 5mmol) 和DMF (30mL), 搅拌溶解, 氩气保护下加入R-2-氨基丙醇和DIPEA, 常温搅拌过夜, TLC显示反应完毕, 加入THF溶解, 饱和氯化钠水溶液洗涤两次, 无水硫酸钠干燥, 减压蒸干得600毫克黄色油状物, 收率60%。

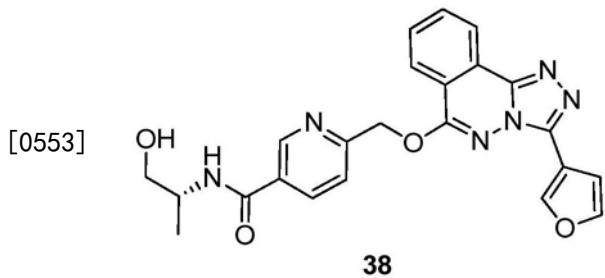
[0548] Step2

[0549] 实施例37

[0550] (R)-N-(1-羟基-2-丙基)-3-((3-(5-甲基异噁唑-3)-[1,2,4]三唑并[3,4]酞嗪-6-氧)亚甲基)-异噁唑-5-酰胺(37)

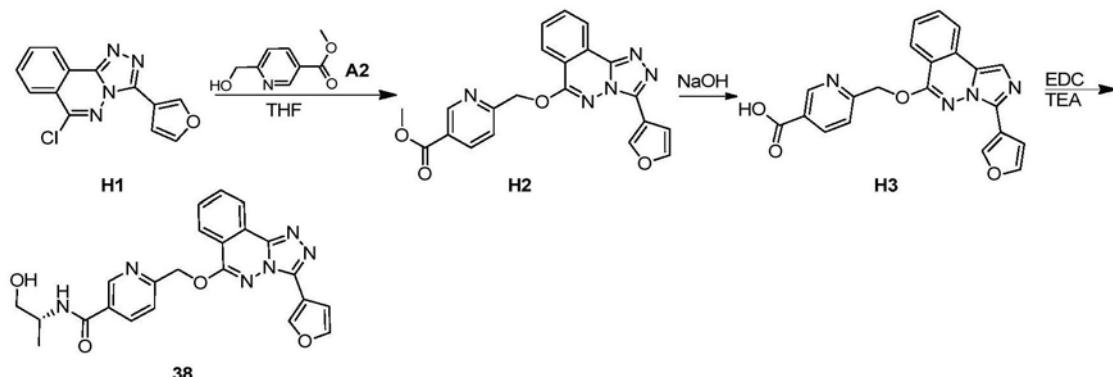
[0551] 在100mL三口瓶中加入G1 (105mg, 0.53mmol), A1 (100mg, 0.35mmol) 和THF (50mL), 氩气保护下搅拌溶解, 冰浴冷却至0度, 加入t-BuONa (51mg, 1.5eq), 加毕搅拌自然升温反应1.5小时, TLC (DCM:MeOH=20:1, Rf=0.4) 显示反应完毕。反应混合液倒到30毫升水溶液中, 二氯甲烷萃取 (50mL×2), 有机层合并, 水洗, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后过硅胶柱纯化得32毫克白色固体, 收率22%。

[0552]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO-d6)  $\delta$ : 8.58 (d,  $J$ =7.6Hz, 1H), 8.46 (d,  $J$ =8.0Hz, 1H), 8.27 (d,  $J$ =8.0Hz, 1H), 8.12 (t,  $J$ =7.2Hz, 1H), 7.98 (t, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.87 (s, 2H), 4.78 (t,  $J$ =5.6Hz, 1H), 4.02~3.98 (m, 1H), 3.44~3.41 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 1.12 (d,  $J$ =6.8Hz, 3H); LC-MS: m/z (ES+) for  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_7\text{O}_5$  450.24 [M+1] $^+$ 。



[0554] 合成路线8

[0555]



[0556] 实验过程:

[0557] 6-(3-呋喃-3-基-1,2,4-三唑并[3,4-a]酞嗪-6-基氧亚甲基)-烟酸甲酯 (H2)

[0558] 将H1 (812毫克) (制备参考US6313125) 和6-羟甲基烟酸甲酯 (812毫克) 溶于无水四氢呋喃, 随后在0℃氩气保护下十分钟内分批加入叔丁醇钠 (576毫克)。反应液在0℃下搅拌半小时, 然后升至室温搅拌1小时。TLC (二氯甲烷:甲醇=20:1, Rf=0.5) 显示原料反应完全。反应液浓缩干燥, 并直接用于下一步反应。

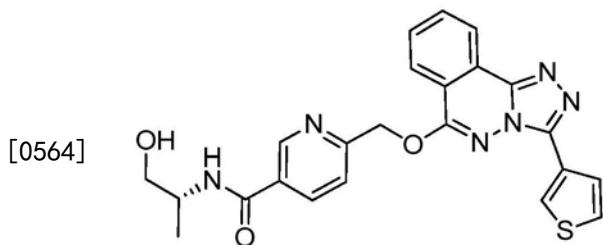
[0559] 6-(3-呋喃-3-基-1,2,4-三唑并[3,4-a]酞嗪-6-基氧亚甲基)-烟酸 (H3)

[0560] 将上步H2溶于乙醇 (10毫升), 随后在室温下加入10%氢氧化钠水溶液 (4.8毫升)。反应液室温下搅拌半小时。TLC (二氯甲烷:甲醇=20:1, Rf=0.1) 显示原料反应完全。反应液浓缩, 加入20毫升水溶解, 并用乙酸乙酯洗涤 (30毫升×2)。水相用饱和氯化铵溶液淬灭。有大量固体析出, 过滤, 滤饼用5毫升水洗涤, 真空干燥得到灰白色固体H3 (500毫克, 43%)。实施例38

[0561] R-6-(((3-呋喃-3-基-1,2,4-三唑并[3,4-a]酞嗪-6-基氧)亚甲基)-N-(1-羟基丙基-2)-烟酰胺 (38)

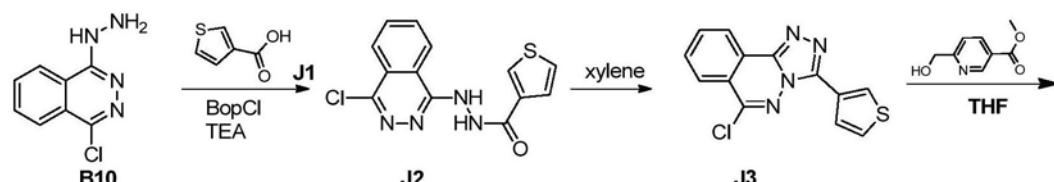
[0562] 将1-羟基苯并三唑 (81毫克, 0.6毫摩尔), 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (115毫克, 0.6毫摩尔), 和H3 (116毫克, 0.3毫摩尔) 溶于N,N-二甲基甲酰胺 (5毫升), 在室温、氩气保护下搅拌10分钟。(R)-2-氨基丙醇 (45毫克) 和N,N-二异丙基乙胺 (155毫克) 依次加入。反应液室温下搅拌16小时。TLC (二氯甲烷:甲醇=20:1, Rf=0.3) 显示原料反应完全。反应液中加入二氯甲烷 (25毫升) 和水 (30毫升)。有机相用水洗涤 (20毫升×2), 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 柱层析得到白色固体 (23.8毫克, 17.8%)。

[0563]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO-d6)  $\delta$ : 9.04 (d, 1H,  $J=1.6$ ), 8.61 (s, 1H), 8.52 (d, 1H,  $J=8.0$ ), 8.34 (d, 2H,  $J=8.0$ ), 8.28~8.24 (m, 1H), 8.09 (t, 1H,  $J=7.6$ ), 7.99~7.92 (m, 2H), 7.79 (d, 1H,  $J=8.0$ ), 7.19 (d, 1H,  $J=1.2$ ), 5.83 (s, 2H), 4.74 (t, 1H,  $J=5.6$ ), 4.06~3.98 (m, 1H), 3.49~3.42 (m, 1H), 3.38~3.35 (m, 1H), 1.12 (d, 3H,  $J=6.8$ ) ; LC-MS: m/z (ES+) for  $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_4$  445.30 [M+1]<sup>+</sup>。

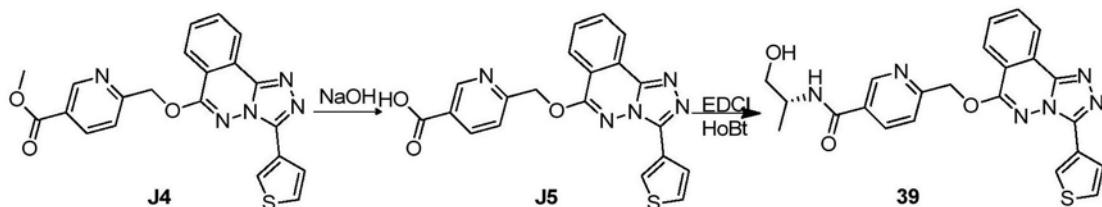


39

### [0565] 合成路线9



[0566]



[0567] 合成步骤:

[0568] 嘻吩-3-羧酸N'-(4-氯-酞嗪-1-基)-肼 (J2)

[0569] 将B10(640毫克,5毫摩尔)和三乙胺(1.58克,15毫摩尔)溶于40毫升二氯甲烷,随后在0℃氩气保护下一次性加入双(2-氧-3噁唑烷基)磷酸氯(BOP-Cl,1.53克,6毫摩尔)。混合物室温下搅拌20分钟。然后再加入J1(970毫克,4.98毫摩尔),反应液在0℃下搅拌1小时,随后室温下过夜。TLC(二氯甲烷:甲醇=10:1,Rf=0.5)显示原料反应完全。过滤,并用15毫升水洗涤,干燥得到产物(0.9克,59%)。

[0570] 6-氯-3-噻吩-3-基-[1,2,4]三唑并[3,4-a]酞嗪(13)

[0571] 将J2(900毫克,2.95毫摩尔)和三乙胺盐酸盐(69毫克,0.5毫摩尔)置于100毫升二甲苯中,搅拌,加热回流0.5小时。TLC(二氯甲烷:甲醇=20:1,R<sub>f</sub>=0.7)显示大部分原料反应完全。冷却至室温,加10毫升水稀释,水相用乙酸乙酯萃取(20毫升\*2)。合并有机相,无水硫酸钠干燥。浓缩得到粗产品,柱层析得到800毫克黄色固体。

[0572] 6-(3-噻吩-3-基-[1,2,4]三唑并[3,4-a]酞嗪-6-基氧亚甲基)-烟酸甲酯(14)

[0573] 将J3(717毫克)和6-羟甲基烟酸甲酯溶于无水四氢呋喃(100毫升),在0℃氩气保护下,10分钟内分批加入t-NaOBu(576毫克)。混合物在0℃下继续搅拌0.5小时,然后升至室温反应1小时。TLC(二氯甲烷:甲醇=20:1,Rf=0.5)显示原料反应完全。除去溶剂得到粗产品直接用于下一步反应。

[0574] 6-(3-噻吩-3-基-[1,2,4]三唑并[3,4-a]酞嗪-6-基氧亚甲基)-烟酸(J5)

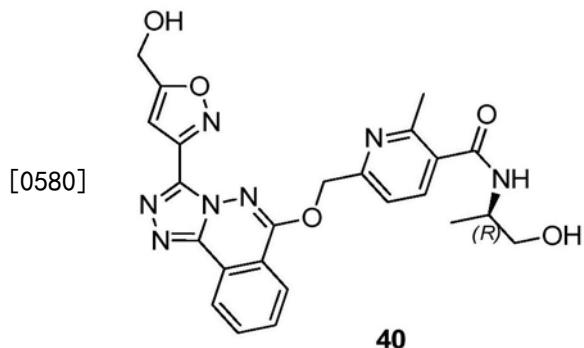
[0575] 将上一步产物J4溶于10毫升乙醇中,随后加入4毫升10%氢氧化钠水溶液,室温下搅拌0.5小时。TLC(二氯甲烷:甲醇=20:1,  $R_f=0.1$ )显示原料反应完全。除去溶剂乙醇,加入20毫升水,并用乙酸乙酯萃取(30毫升\*2)。水层用饱和氯化铵水溶液淬灭。有大量固体析出,过滤,滤饼用5毫升水洗涤,真空干燥得到灰白色固体J5(500毫克,51.7%)。

[0576] 实施例39

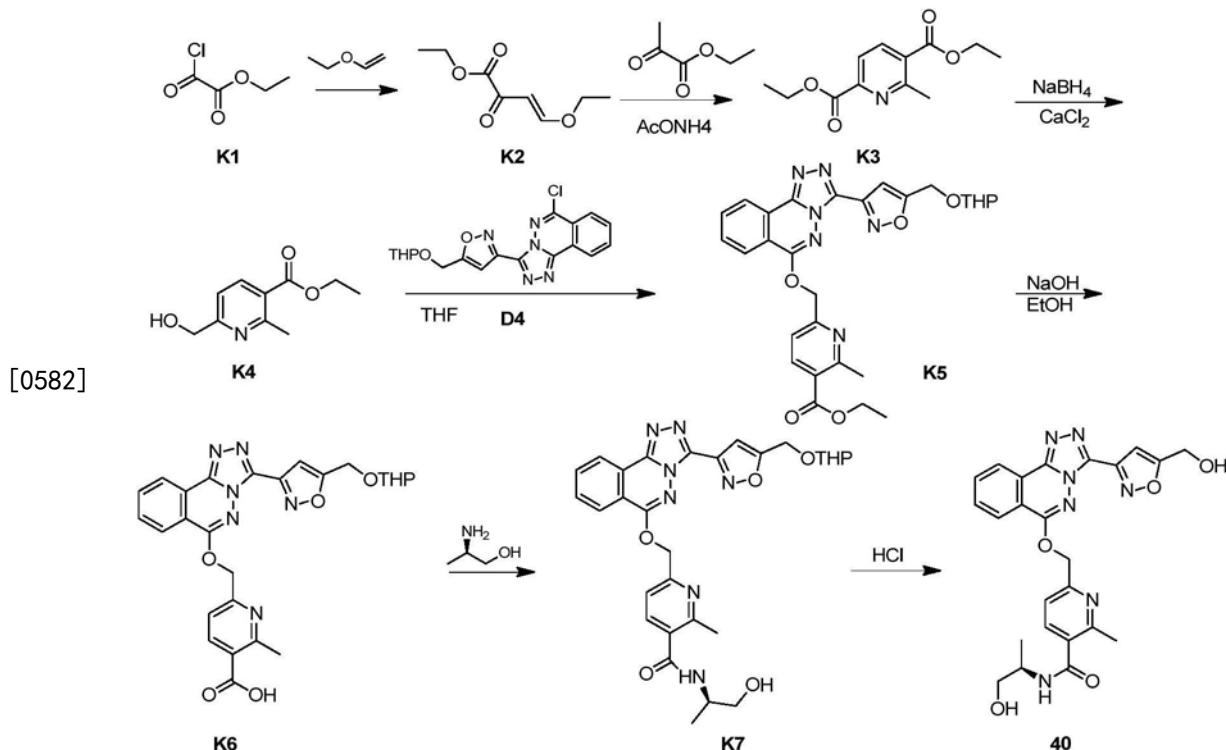
[0577] R-6-(((3-噻吩-3-基-[1,2,4]三唑并[3,4-a]酞嗪-6-基氧)亚甲基)-N-(1-羟基丙基-2)-烟酰胺(39)

[0578] 将1-羟基苯并三唑(81毫克,0.6毫摩尔),1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(115毫克,0.6毫摩尔),和J5(121毫克,0.3毫摩尔)溶于N,N-二甲基甲酰胺(5毫升),在室温、氩气保护下搅拌10分钟。(R)-2-氨基丙醇(45毫克)和N,N-二异丙基乙胺(155毫克)依次加入。反应液室温下搅拌16小时。TLC(二氯甲烷:甲醇=20:1,R<sub>f</sub>=0.3)显示原料反应完全。反应液中加入二氯甲烷(25毫升)和水(30毫升)。有机相用水洗涤(20毫升\*2),无水硫酸钠干燥,浓缩,柱层析得到白色固体(36毫克,26%)。

[0579] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ:9.04(d,1H J=1.6),8.55~8.52(m,2H),8.37~8.33(m,2H),8.29~8.25(m,1H),8.12~8.06(m,1H),7.98~7.93(m,1H),7.93~7.87(m,1H),7.84~7.77(m,2H),5.82(s,2H),4.75(t,1H J=5.6),4.06~3.99(m,1H),3.49~3.42(m,1H),3.38~3.35(m,1H)1.12(d,3H J=6.8);LC-MS:m/z(ES+) for C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S 461.30[M+1]<sup>+</sup>。



[0581] 合成路线10



[0583] 实验过程:

[0584] 4-乙氧基-2-氧代-3-丁烯酸乙酯 (K2)

[0585] 室温下,在乙烯基乙醚(14.4g, 200mmol)、TEA(12g, 120mmol)和Pd(AcO)<sub>2</sub>(3mL)的混合物中滴加草酰氯单乙酯(5.5g, 40mmol),滴毕搅拌过夜,TLC检测反应完毕,反应混合物过滤,滤饼用MTBE(50mL)洗涤,滤液减压浓缩得产物7.3黄色油状物,收率100%。

[0586] 6-甲基吡啶-2,5-二羧酸二乙酯 (K3)

[0587] 在反应瓶中加入K2(1.7g, 10mmol),丙酮酸乙酯(1.2g, 10mmol),AcONH<sub>4</sub>(1.2g, 15mmol)和AcOH,搅拌均匀后回流反应过夜,TLC检测反应完毕,反应混合物减压浓缩,残留物过硅胶柱纯化(PE:EA=100:1-2:1)得1.0克黑色油状物,收率42%。

[0588] 6-羟甲基-2-甲基烟酸乙酯 (K4)

[0589] 0度下,在K3(1g, 4mmol),CaCl<sub>2</sub>(0.88g, 6mmol),EtOH(50mL)和THF(50mL)的混合物中分批加入NaBH<sub>4</sub>(0.228g, 8mmol),加毕常温搅拌过夜,TLC检测反应完毕,反应混合物倒入冰水中,乙酸乙酯萃取(100mL×3),有机层合并,饱和氯化钠水溶液洗涤,无水硫酸钠干燥,减压浓缩,过硅胶柱纯化得300毫克淡黄色固体,收率38%。

[0590] 2-甲基-6-{3-[5-(四氢吡喃-2-氧甲基)-3-异噁唑]-[1,2,4]三氮唑并[3,4]酞嗪-6-氧甲基}-烟酸甲酯 (K5)

[0591] 把D4(193mg, 0.5mmol)和K4(98mg, 0.5mmol)溶于THF(20mL)中,氮气保护,室温下加入t-BuONa(70mg, 0.75mmol),搅拌反应1.5小时,TLC(DCM:MeOH=20:1, R<sub>f</sub>=0.4)显示反应完毕,反应液直接用于下一步。

[0592] 2-甲基-6-{3-[5-(四氢吡喃-2-氧甲基)-3-异噁唑]-[1,2,4]三氮唑并[3,4]酞嗪-6-氧甲基}-烟酸 (K6)

[0593] 室温下,在上一步反应液中加入10%NaOH(0.5mL),搅拌半小时,TLC(PE:EtOAc=2:1, R<sub>f</sub>=0.01)显示反应完毕,减压蒸去四氢呋喃,加入2mL水溶解,乙酸乙酯洗涤,水层用柠檬酸调pH=4,析出固体,过滤,水洗,干燥得50毫克黄色固体,收率19%。

[0594] N-(2-羟基-1-甲乙基)-2-甲基-6-{3-[5-(四氢吡喃-2-氧甲基)-3-异噁唑]-[1,2,4]三氮唑并[3,4]酞嗪-6-氧甲基}-烟酰胺 (K7)

[0595] 在25mL单口瓶中加入HOEt(18mg, 0.13mmol),EDCI(26mg, 0.13mmol),K6(50mg, 0.1mmol)和DMF(3mL),搅拌溶解,氩气保护下加入R-2-氨基丙醇和DIPEA,常温搅拌过夜,TLC显示反应完毕,加入25毫升二氯甲烷稀释,水洗三次,无水硫酸钠干燥,减压蒸干,制备硅胶板纯化得25毫克黄色固体,收率42%。

[0596] 实施例40

[0597] R-6-(((3-(5-羟甲基-3-异噁唑)-[1,2,4]三氮唑并[3,4]酞嗪-6-氧)亚甲基)-N-(1-羟基丙基-2)-2-甲基烟酰胺 (40)

[0598] 在K7(25mg, 0.04mmol)的DCM(5mL)溶液中加入con.HCl(0.1mL),常温搅拌3小时,TLC显示反应完毕,反应混合液调pH=8-9,减压浓缩,制备硅胶板纯化得8毫克白色固体,收率42%。

[0599] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8.60 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.34 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.21 (d, J=8.0Hz, 2H), 8.15 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.01 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.78 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 5.87 (t, J=6.4Hz, 1H), 5.69 (s, 2H), 4.76-4.73 (m, 3H), 4.02-3.95 (m, 1H), 3.46-3.36 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.01-2.00 (m, 1H), 1.11 (d, J=6.4Hz, 3H); LC-MS:m/z (ES+)

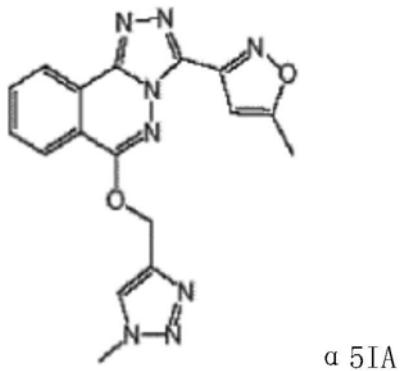
for  $C_{24}H_{23}N_7O_5$  490.29  $[M+1]^+$ 。

[0600] 生物学实验方法:

[0601] 近期的研究结果表明, GABA<sub>A</sub>受体介导了至少2种抑制模式, 时相型 (tonic inhibition) 和紧张型抑制 (phasic inhibition)。当GABA以毫摩尔级浓度增加时, GABA<sub>A</sub>受体迅速去敏化, 对GABA低亲和力, 形成时相型抑制。当GABA以几百纳摩尔至几十微摩尔的浓度激活GABA<sub>A</sub>受体时, 高亲和力突触外的GABA<sub>A</sub>受体介导了紧张型抑制, 调节神经兴奋性和信号传递。(Farrant M et al. (2005) Variations on an inhibitory theme: phasic and tonic activation of GABA (A) receptors. *Nat Rev Neurosci* 6:215-229Y)。Yeung JY et al披露低浓度的GABA更易激活 $\alpha$ 5-GABA<sub>A</sub>受体 (Yeung JY et al (2003) . Tonically activated GABA<sub>A</sub> receptors in hippocampal neurons are high-affinity, low-conductance sensors for extracellular GABA. *Mol Pharmacol*;63:2-8)。K.Y.LEE, 报道在培养24小时的分离的DRG细胞上检测到了低浓度GABA激活的持续的高亲和力的GABA<sub>A</sub>电流, 20 $\mu$ MGABA激活的高亲和力的GABA<sub>A</sub>电流达约100pA/pF。(Lee KY et al. Upregulation of high-affinity GABA (A) receptors in cultured rat dorsal root ganglion neurons. *Neuroscience* 208 (2012) 133-142)。2013年I.Lecker等披露 $\alpha$ 5-GABA<sub>A</sub>受体反向激动剂L-655,708剂量依赖性的抑制低浓度GABA (5, 50和500nM) 引起的电流, 当GABA浓度增至1 $\mu$ M时, 最高浓度的L-655,708仅能抑制15%的电流, 当GABA浓度继续增加时, L-655,708对GABA引起的电流没有抑制作用。(I.Lecker et al (2013) . Potentiation of GABA<sub>A</sub> receptor activity by volatile anaesthetics is reduced by $\alpha$ 5-GABA<sub>A</sub> receptor-preferring inverse agonists. *British Journal of Anaesthesia* 110 (S1):i73-i81)。

[0602]  $\alpha$ 5IA (US6200975B1) 是具有代表性的5-GABA<sub>A</sub>受体的反向激动剂。

[0603]



[0604] 1. 细胞水平筛选

[0605] 本发明人通过电生理的方法检测待测物质的反向激动效率。具体方法如下所示:

[0606] 1) 将GABA<sub>A</sub>受体的不同亚基表达在细胞系中, 包括人肾上皮细胞系293细胞系或L (tk-) 细胞系中。将所述细胞培养于培养基中, 将该种细胞作为用于筛选抑制疼痛的药物的细胞模型。一个 $\alpha$ 亚基、 $\beta$ 亚基和 $\gamma$  亚基对形成一个完整的功能型GABA<sub>A</sub>受体是必不可少的。在该实施例中, 本发明人建立了以下细胞模型: (a) 用 $\alpha$ 5亚基 (蛋白序列见GenBank登录号 NM\_001165037.1)、 $\beta$ 3亚基 (蛋白序列见GenBank登录号 NM\_021912.4) 和 $\gamma$  2亚基 (蛋白序列见GenBank登录号:NM\_198904.2) 同时表达在293细胞系中, 组成含 $\alpha$ 5-GABA<sub>A</sub>受体; 均能形成具有完整功能的GABA<sub>A</sub>受体。

[0607] 2) 细胞为绿色荧光蛋白 (GFP) 标记的表达 $\alpha$ 5 $\beta$ 2 $\gamma$  3-GABA<sub>A</sub>受体的293细胞稳转株。

293细胞培养在10cm培养皿上,待细胞长到80%~90%进行传代。传代时,先吸走培养基,然后将3mL DMEM培养基(Gibco<sup>TM</sup>)加入培养皿中,将培养皿轻微摇晃,再吸去DMEM。加入3mL胰酶(Trypsin-EDTA 0.05%,Gibco<sup>TM</sup>),在室温消化3分钟。然后加入3mL完全培养基(DMEM+10%horse serum(Gibco<sup>TM</sup>))将培养皿底面的细胞吹散,转移至15mL离心管(Corning),200g离心3分钟。弃上清,加入4mL完全培养基,轻轻吹打,将细胞重悬起来备用。如进行细胞传代,将细胞悬液按1:5或1:10的比例稀释。如制备电生理用细胞,将细胞悬液按照1:12的比例稀释后,加入放置有预先用Poly-D-Lysine处理过的玻片的24孔盘(Corning)中,待细胞贴壁后进行试验。电生理用细胞培养时间不超过24小时。

[0608] 3) 药物浓度设定:药物筛选使用的药物终浓度均为100nM,GABA浓度范围为0.05~0.1μM。剂量-反向激动效率(%)试验使用的药物终浓度为1nM,10nM,50nM,100nM和1000nM。电生理试验采用全细胞膜片钳技术,该方法可参照文献(I.Lecker,Y.Yin,D.S.Wang and B.A.Orser,(2013) Potentiation of GABA<sub>A</sub> receptor activity by volatile anaesthetics is reduced by α5-GABA<sub>A</sub> receptor-preferring inverse agonists, British Journal of Anaesthesia 110(S1):i73-i81)报道的方法。电生理用细胞外液成分如下:15mM NaCl,5mM KCl,2.5mM CaCl<sub>2</sub>,1mM MgCl<sub>2</sub>,10mM HEPES和10mM glucose(pH 7.4);电生理用电极内液配方如下:140mM KCl,5mM EGTA,10mM HEPES(pH 7.4)。信号采集使用EPC 10放大器以及PatchMaster软件(HEKA)。记录电极使用硼硅酸盐(borosilicate)玻璃拉制,电极电阻为5~6MΩ。胞外给药采用OCTAFLOWII<sup>TM</sup>系统。记录时,选取GFP阳性且单个独立生长的细胞。记录过程中,细胞膜电位被钳制在-60mV。试验时,先在胞外施加约20秒的细胞外液。待基线稳定后,将胞外液切换至GABA。此时,可以检测到GABA引起的电流。大约20~40秒,待电流稳定后,将胞外液切换至相应的药物溶液,检测药物的效果。最后,将溶液切换至细胞外液,待基线回复到给药前水平终止试验。只有基线能够回复的数据才会做后续分析。将GABA按照0.05~0.01μM的终浓度稀释在细胞外液中。然后,将药物按照所需浓度稀释到含有GABA的细胞外液中。

[0609] 4) 实验结果的分析采用PatchMaster软件。分析时,分别测量加药前GABA电流(I<sub>pre</sub>)和加药后GABA电流(I<sub>post</sub>),药物效果由以下公式计算得到:反向激动效率(%)=(I<sub>post</sub>-I<sub>pre</sub>)\*100/I<sub>pre</sub>.N为试验次数。

[0610] 5) 化合物的筛选结果:

化合物	反向激动效率 (%)	N	化合物反向激动效率/ α5IA 反向激动效率
01	-57. 99389	1	2. 57179
02	-52. 15548		2. 31288
03	-41. 3058		1. 83174
06	-36		1. 59645
07	-24. 8		1. 09978
08	-34		1. 50776
10	-47. 75859		2. 1179
11	-39. 21993		1. 73924
12	-33. 0		1. 46341
16	-32. 00046		1. 41909
17	-40.		1. 77384
18	-49. 01532		2. 17363
19	-29. 0		1. 28603
20	-42. 10972		1. 86739
22	-27. 93319		1. 23872
24	-30. 19802		1. 33916
26	-51. 5		2. 28381
27	-43. 17402		1. 91459
30	-30. 457		1. 35064
33	-34. 0	2	1. 50776
34	-33. 295		1. 4765
36	-38. 27404		1. 6973
37	-30		1. 33038
38	-39. 01163		1. 73001
39	-32. 62113	1	1. 44661
40	-46. 16142	1	2. 04707

[0613] 6) 化合物α5IA, 06和07的剂量-反向激动效率(%)结果:

浓度 (nM)	log M <sup>2</sup>	反向激动效率 (%)								
		α5IA (N=2)			07 (N=3~4)			06 (N=2~3)		
[0614]	1 <sup>2</sup>	-9 <sup>2</sup>	-4.2 <sup>2</sup>	-3.0 <sup>2</sup>	-10.3 <sup>2</sup>	-5.8 <sup>2</sup>	-8.4 <sup>2</sup>	-11.8 <sup>2</sup>	-10.0 <sup>2</sup>	-12.5 <sup>2</sup>
	10 <sup>2</sup>	-8 <sup>2</sup>	-9.4 <sup>2</sup>	-12.3 <sup>2</sup>	-25.5 <sup>2</sup>	-32.6 <sup>2</sup>	-34.4 <sup>2</sup>	-26.3 <sup>2</sup>	-15.4 <sup>2</sup>	-16.0 <sup>2</sup>
	50 <sup>2</sup>	-7.3 <sup>2</sup>	-22.1 <sup>2</sup>	-16 <sup>2</sup>	-40.0 <sup>2</sup>	-24.2 <sup>2</sup>	-30.3 <sup>2</sup>	-42.5 <sup>2</sup>	-17.1 <sup>2</sup>	-24.0 <sup>2</sup>
	100 <sup>2</sup>	-7 <sup>2</sup>	-19.0 <sup>2</sup>	-26.1 <sup>2</sup>	-45.8 <sup>2</sup>	-32.6 <sup>2</sup>	-33.3 <sup>2</sup>	-32.3 <sup>2</sup>	-26.0 <sup>2</sup>	-22.5 <sup>2</sup>
	1000 <sup>2</sup>	-6 <sup>2</sup>	-20.7 <sup>2</sup>	-22.6 <sup>2</sup>	-39.1 <sup>2</sup>	-42.9 <sup>2</sup>	-40.3 <sup>2</sup>	-28.0 <sup>2</sup>	-35.7 <sup>2</sup>	-32.3 <sup>2</sup>

[0615] 2. 药物组织分布:

[0616] 通过比较大鼠血浆和脑组织中的化合物浓度水平来计算血脑组织分布比。实验法动物被分成2组,血浆组和脑组织组,每组各3只。检测化合物以10mg/kg的药物剂量分别溶解于50%PEG400,动物口服给药。服药后1小时,取血清和脑样品,并用LC-MS/MS-AJ(Triple Quad 5500)检测。用程序Phoenix WinNonlin处理数据获得结果如下:

[0617]

化合物	大脑/血清ratio
07	<1%
08	<1%

[0618] 由以上结果可以发现,本发明的化合物生物学效果明显优于以往的α5-GABA<sub>A</sub>受体反向激动剂,且由于本发明的化合物不进入大脑,不会产生以往α5-GABA<sub>A</sub>受体反向激动剂可能产生的恐惧和焦虑的副作用。