

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.



[12] 发明专利说明书

C07D 403/12 (2006.01)

A61K 31/4155 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

专利号 ZL 200580007531.2

[45] 授权公告日 2009 年 3 月 11 日

[11] 授权公告号 CN 100467463C

[22] 申请日 2005.2.28

[21] 申请号 200580007531.2

[30] 优先权

[32] 2004. 3. 9 [33] EP [31] 04100958.0

[86] 国际申请 PCT/EP2005/002074 2005.2.28

[87] 国际公布 WO2005/085235 英 2005.9.15

[85] 进入国家阶段日期 2006.9.8

[73] 专利权人 霍夫曼 - 拉罗奇有限公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 J·阿克曼 J·埃比 A·宾格尼
U·格雷格 G·伊尔特 B·库茵
H-P·马克 M·梅尔 P·墨尔
M·B·赖特

[56] 参考文献

WO 03074051A1 2003.9.12

审查员 王晓东

[74] 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任公
司

代理人 柳春琦

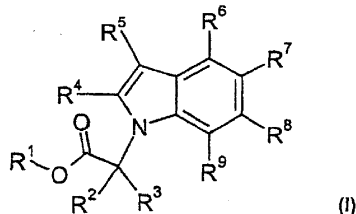
权利要求书 8 页 说明书 69 页

[54] 发明名称

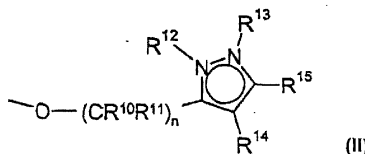
作为 PPAR 活化剂的吡唑基咪唑基衍生物

[57] 摘要

本发明涉及式(I)化合物, 其中 R^6 、 R^7 或 R^8 之一是(II), 并且 R^1 到 R^{15} 和 n 如说明书中所定义, 以及其所有对映异构体及药用盐和/或酯。本发明还涉及含有这样的化合物的药物组合物, 它们的制备方法以及用于治疗 and/或预防由 PPAR δ 和/或 PPAR α 激动剂调节的疾病的用途。

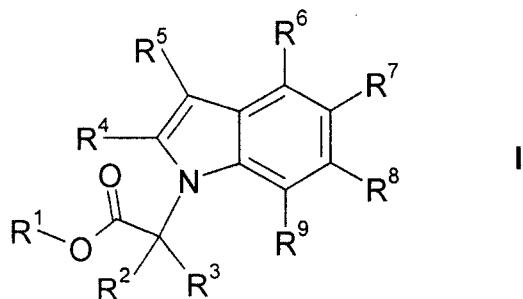


(I)



(II)

1. 式 I 的化合物:



其中

R^1 是氢或 C_{1-7} -烷基;

R^2 和 R^3 彼此独立地是氢、 C_{1-7} -烷基或 C_{1-7} -烷氧基;

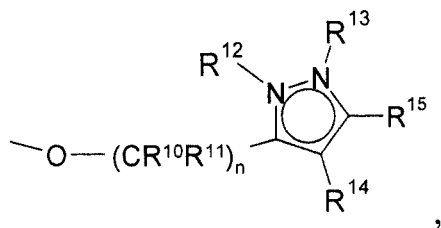
R^4 和 R^5 彼此独立地是氢、 C_{1-7} -烷基、

C_{3-7} -环烷基、卤素、 C_{1-7} -烷氧基- C_{1-7} -烷基、 C_{2-7} -链烯基、 C_{2-7} -炔基、氟代- C_{1-7} -烷基、氰基- C_{1-7} -烷基或氰基;

R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^9 彼此独立地是氢、 C_{1-7} -烷基、

C_{3-7} -环烷基、卤素、 C_{1-7} -烷氧基- C_{1-7} -烷基、 C_{2-7} -链烯基、 C_{2-7} -炔基、氟代- C_{1-7} -烷基、氰基- C_{1-7} -烷基或氰基;

并且 R^6 、 R^7 和 R^8 中的一个



其中

R^{10} 是氢、 C_{1-7} -烷基、 C_{3-7} -环烷基或氟代- C_{1-7} -烷基;

R^{11} 是氢、 C_{1-7} -烷基或 C_{1-7} -烷氧基- C_{1-7} -烷基;

R^{12} 或 R^{13} 中的一个为氢、 C_{1-7} -烷基、 C_{3-7} -环烷基、 C_{2-7} -烷氧基- C_{1-7} -烷基、 C_{2-7} -链烯基、 C_{2-7} -炔基或氟代- C_{1-7} -烷基；和另一个是孤电子对；

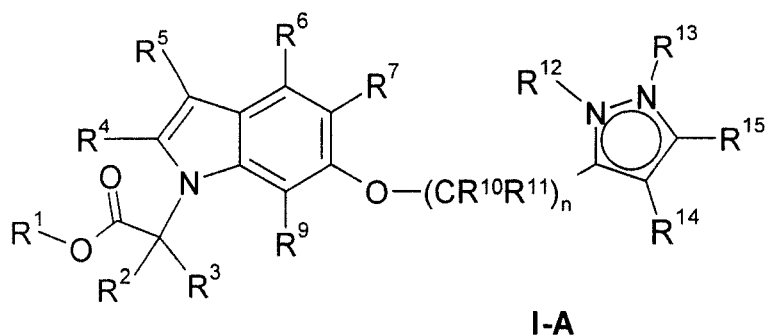
R^{14} 是氢、 C_{1-7} -烷基、 C_{3-7} -环烷基、卤素、 C_{1-7} -烷氧基- C_{1-7} -烷基、 C_{2-7} -链烯基、 C_{2-7} -炔基或氟代- C_{1-7} -烷基；

R^{15} 是芳基或杂芳基；并且

n 是 1、2 或 3；或

或其药用盐。

2. 根据权利要求 1 的式 I 化合物，其具有式 I-A：



其中

R^1 至 R^5 、 R^{10} 至 R^{15} 和 n 如权利要求 1 所定义；

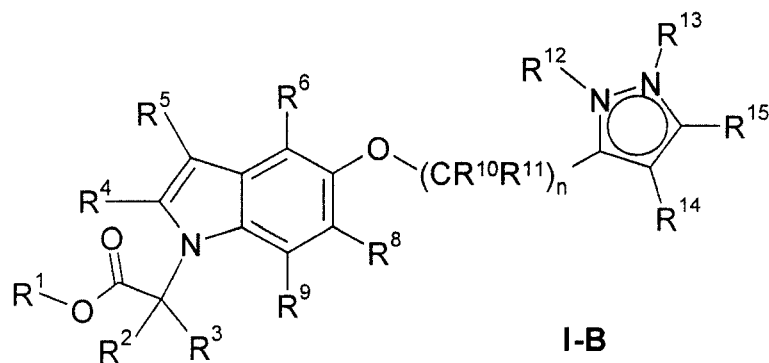
R^6 、 R^7 和 R^9 彼此独立地为氢、 C_{1-7} -烷基、

C_{3-7} -环烷基、卤素、 C_{1-7} -烷氧基- C_{1-7} -烷基、 C_{2-7} -链烯基、 C_{2-7} -炔基、氟代- C_{1-7} -烷基、氰基- C_{1-7} -烷基或氰基；

或其药用盐。

3. 根据权利要求 2 的式 I 化合物，其中所述化合物具有式 I-A 的结构，且 R^6 、 R^7 和 R^9 是氢。

4. 根据权利要求 1 的式 I 化合物，其具有式 I-B：



其中

R^1 至 R^5 、 R^{10} 至 R^{15} 和 n 如权利要求 1 所定义；

R^6 、 R^8 和 R^9 彼此独立地是氢、 C_{1-7} -烷基、

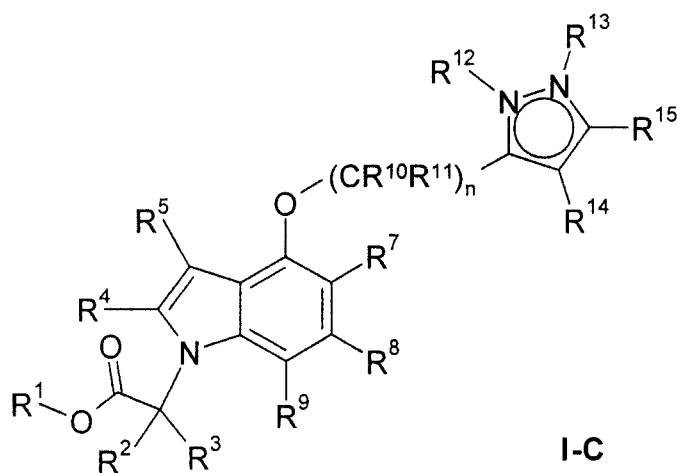
C_{3-7} -环烷基、卤素、 C_{1-7} -烷氧基- C_{1-7} -烷基、 C_{2-7} -链烯基、 C_{2-7} -炔基、

氟代- C_{1-7} -烷基、氰基- C_{1-7} -烷基或氰基；

或其药用盐。

5. 根据权利要求 4 的式 I 化合物，其中所述化合物具有式 I-B 的结构，且 R^6 、 R^8 和 R^9 是氢。

6. 根据权利要求 1 的式 I 化合物，其具有式 I-C：



其中

R^1 至 R^5 、 R^{10} 至 R^{15} 和 n 如权利要求 1 所定义；

R^7 、 R^8 和 R^9 彼此独立地是氢、 C_{1-7} -烷基、 C_{3-7} -环烷基、卤素、 C_{1-7} -烷氧基- C_{1-7} -烷基、 C_{2-7} -链烯基、 C_{2-7} -炔基、氟代- C_{1-7} -烷基、氰基- C_{1-7} -烷基或氰基；或其药用盐。

7. 根据权利要求 6 的式 I 化合物，其中所述化合物具有式 I-C 的结构，且 R^7 、 R^8 和 R^9 是氢。

8. 根据权利要求 1 至 7 中任何一项的式 I 化合物，其中 R^1 是氢。

9. 根据权利要求 1 至 7 中任何一项的式 I 化合物，其中 R^2 和 R^3 彼此独立地是氢或甲基。

10. 根据权利要求 1 至 7 中任何一项的式 I 化合物，其中 R^2 或 R^3 中的至少一个是甲基。

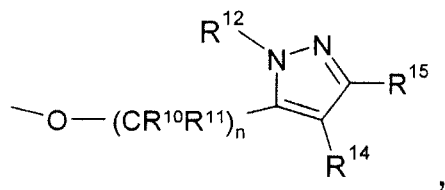
11. 根据权利要求 1 至 7 中任何一项的式 I 化合物，其中 R^4 是氢。

12. 根据权利要求 1 至 7 中任何一项的式 I 化合物，其中 R^5 是氢、 C_{1-7} -烷基或卤素。

13. 根据权利要求 1 至 7 中任何一项的式 I 化合物，其中 n 是 1 或 2。

14. 根据权利要求 1 至 7 中任何一项的式 I 化合物，其中 n 是 3。

15. 根据权利要求 1 至 7 中任何一项的式 I 化合物，其中 R^6 、 R^7 和 R^8 中的一个



并且 R^{10} 至 R^{12} 、 R^{14} 、 R^{15} 和 n 如权利要求 1 所定义。

16. 根据权利要求 15 的式 I 化合物, 其中 R^{12} 是 C_{1-7} -烷基或氟代- C_{1-7} -烷基。

17. 根据权利要求 1 至 7 中任何一项的式 I 化合物, 其中 R^{15} 是未取代的苯基或被选自 C_{1-7} -烷基、 C_{1-7} -烷氧基、卤素、氟代- C_{1-7} -烷基、氟代- C_{1-7} -烷氧基和氰基中的一个至三个基团所取代的苯基。

18. 根据权利要求 1 至 7 中任何一项的式 I 化合物, 其中 R^{15} 是被卤素、氟代- C_{1-7} -烷基或氟代- C_{1-7} -烷氧基取代的苯基。

19. 根据权利要求 1 的式 I 化合物, 该化合物选自:

{6-[2-甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸、
 (5-{2-[2-甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-乙氧基}-吡啶-1-基)-乙酸、
 {6-[2,4-二甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸、
 {6-[2-甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸、
 {6-[2-(2,2,2-三氟-乙基)-5-(4-三氟甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸、
 (6-{2-[2-甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-乙氧基}-吡啶-1-基)-乙酸、
 (6-{3-[2-甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-丙氧基}-吡啶-1-基)-乙酸、

{6-[2-二氟甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸, 和

(6-{3-[2-甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-丙氧基}-吡啶-1-基)-乙酸。

20. 根据权利要求 1 的式 I 化合物, 该化合物选自:

{6-[2-甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸,

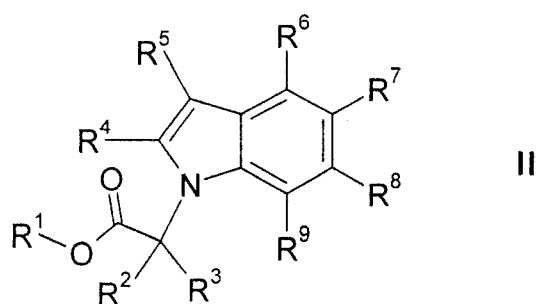
{6-[2-(2,2,2-三氟-乙基)-5-(4-三氟甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸,

(6-{3-[2-甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-丙氧基}-吡啶-1-基)-乙酸, 和

(6-{3-[2-甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-丙氧基}-吡啶-1-基)-乙酸。

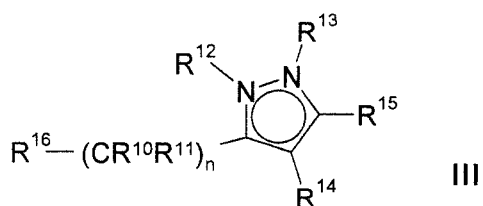
21. 一种制备根据权利要求 1 至 20 中任何一项的化合物的方法, 该方法包括:

a)使式 II 的化合物

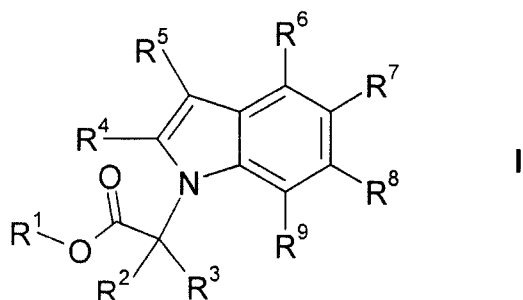


其中 R^1 是 C_{1-7} -烷基、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 如权利要求 1 中所定义, 和 R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^9 选自氢、 C_{1-7} -烷基、 C_{3-7} -环烷基、卤素、 C_{1-7} -烷氧基- C_{1-7} -烷基、 C_{2-7} -链烯基、 C_{2-7} -炔基、氟代- C_{1-7} -烷基、氰基- C_{1-7} -烷基和氰基, 条件是 R^6 、 R^7 或 R^8 中的一个为 -OH、

与式 III 的化合物反应,

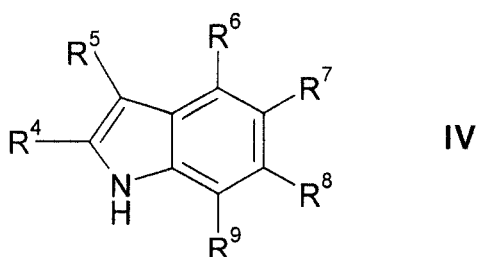


其中 X、Y、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 和 n 如权利要求 1 所定义，并且 R^{16} 是 -OH、-Cl、-Br、或 -I，得到式 I 的化合物：

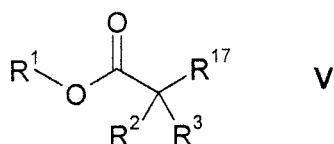


其中 R^1 是 C_{1-7} -烷基和 R^2 至 R^9 如权利要求 1 所定义，并且任选地水解酯基，得到式 I 的化合物，其中 R^1 是氢；或，备选地，

b)使式 IV 的化合物

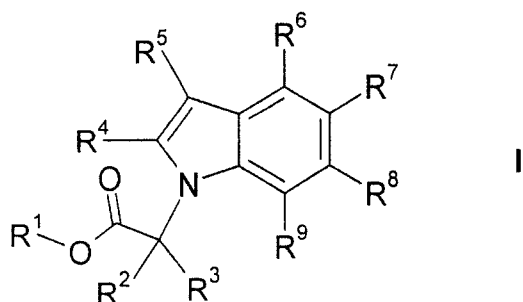


其中 R^4 至 R^9 如权利要求 1 中所定义，与式 V 的化合物反应，



其中 R^1 是 C_{1-7} -烷基、 R^2 和 R^3 如权利要求 1 所定义，并且 R^{17} 是卤素或三氟甲磺酸酯，

得到式 I 的化合物



其中 R^1 是 C_{1-7} -烷基，并且 R^2 至 R^9 如权利要求 1 所定义，并且任选地水解酯基，得到式 I 的化合物，其中 R^1 是氢。

22. 用于治疗 and/或预防由 $PPAR\delta$ 和/或 $PPAR\alpha$ 激动剂调节的疾病的药物组合物，其包含根据权利要求 1 至 20 中任何一项的化合物以及药用载体和/或辅剂。

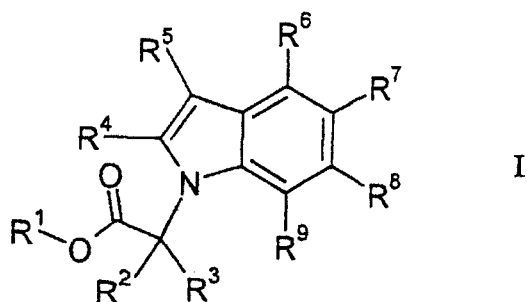
23. 根据权利要求 1 至 20 中任何一项的化合物用于制备用于治疗 and/或预防由 $PPAR\delta$ 和/或 $PPAR\alpha$ 激动剂调节的疾病的药物的用途。

24. 根据权利要求 23 的用途，其用于治疗 and/或预防糖尿病、非胰岛素依赖性糖尿病、提高的脂质和胆甾醇水平、动脉粥样硬化疾病、代谢综合征、肥胖、升高的血压、内皮功能紊乱、促凝血状态、脂血异常、多囊卵巢综合征、炎性疾病、或增殖疾病。

25. 根据权利要求 23 的用途，其用于治疗 and/或预防低 HDL 胆甾醇水平，高 LDL 胆甾醇水平，高甘油三酯水平，或代谢综合征。

作为 PPAR 活化剂的吡唑基吲哚基衍生物

本发明涉及新型的式 I 的吲哚基衍生物：



以及其所有对映异构体及药用盐以及酯，其中

R^1 是氢或 C_{1-7} -烷基；

R^2 和 R^3 彼此独立地是氢， C_{1-7} -烷基或 C_{1-7} -烷氧基；

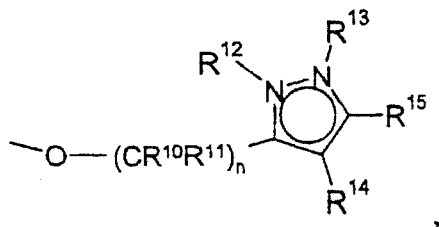
R^4 和 R^5 彼此独立地是氢， C_{1-7} -烷基，

C_{3-7} -环烷基，卤素， C_{1-7} -烷氧基- C_{1-7} -烷基， C_{2-7} -链烯基， C_{2-7} -炔基，氟代- C_{1-7} -烷基，氰基- C_{1-7} -烷基或氰基；

R^6 ， R^7 ， R^8 和 R^9 彼此独立地是氢， C_{1-7} -烷基，

C_{3-7} -环烷基，卤素， C_{1-7} -烷氧基- C_{1-7} -烷基， C_{2-7} -链烯基， C_{2-7} -炔基，氟代- C_{1-7} -烷基，氰基- C_{1-7} -烷基或氰基；

并且 R^6 ， R^7 和 R^8 中的一个



其中

R^{10} 是氢、 C_{1-7} -烷基、 C_{3-7} -环烷基，或氟代- C_{1-7} -烷基；

R^{11} 是氢、 C_{1-7} -烷基，或 C_{1-7} -烷氧基- C_{1-7} -烷基；

R^{12} 或 R^{13} 中的一个为氢、 C_{1-7} -烷基、 C_{3-7} -环烷基、 C_{2-7} -烷氧基- C_{1-7} -烷基、 C_{2-7} -链烯基、 C_{2-7} -炔基，或氟代- C_{1-7} -烷基；和另一个为孤电子对；

R^{14} 是氢、 C_{1-7} -烷基、 C_{3-7} -环烷基、卤素、 C_{1-7} -烷氧基- C_{1-7} -烷基、 C_{2-7} -链烯基、 C_{2-7} -炔基，或氟代- C_{1-7} -烷基；

R^{15} 是芳基或杂芳基；并且

n 是 1、2 或 3。

已经发现式 I 化合物可用作脂质调节剂和胰岛素敏化剂。特别地，式 I 化合物是 PPAR 活化剂。

过氧化物酶体增生剂活化的受体(PPARs)是核激素受体超家族的成员。PPARs 是调节基因表达和控制多条代谢途径的配体-活化的转录因子。据描述有三种亚型，即 PPAR α 、PPAR δ (也已知为 PPAR β)和 PPAR γ 。PPAR δ 是普遍表达的。PPAR α 主要表达在肝、肾和心中。至少有两种主要的 PPAR γ 同工型。PPAR γ 1 在大多数组织中表达，是较长的同工型，而 PPAR γ 2 几乎只在脂肪组织中表达。PPARs 调节多种生理响应，包括调节葡萄糖-和脂质体内稳态和代谢、能量平衡、细胞分化、炎症和心血管事件。

接近半数患有冠心病的患者的血浆 HDL 胆固醇浓度低。HDL 的防动脉粥样硬化功能(atheroprotective function)是在大约在 25 年前被首次强调的，并且刺激了影响 HDL 水平的基因和环境因子的探索。HDL 的保护作用来自其在称作反相胆固醇运输过程中所起的作用。HDL 介导了从外周组织，包括动脉壁的动脉粥样硬化病灶的细胞中的清除胆固醇。HDL 然后将其胆固醇传递给肝和胆固醇代谢器官，用以转化成胆汁并排出。Framingham 的研究数据显示，HDL-C 水平是独立于 LDL-C 水平的冠心病风险的前兆。在 HDL-C 小于 35mg/dl 的 20 岁及 20 岁以上美国人中经过年龄调整过的估计发病率为 16% (男性)和 5.7% (女性)。目前通过各种制剂形式的烟酸治疗实现了 HDL-C 相当大的提高。但是，其相对大的副

作用限制了该方法的治疗潜力。

在 US 的一千四百万确诊的 II 型糖尿病患者中，多达 90%超重或者肥胖，并且高比例的 II 型糖尿病患者脂蛋白浓度异常。总胆固醇 > 240 mg/dl 的发病率在男性糖尿病患者中为 37%，女性为 44%。LDL-C > 160 mg/dl 时，各自的比率分别为 31%和 44%，而 HDL-C < 35 mg/dl 时分别为 28%和 11%。糖尿病是患者控制血液中葡萄糖水平的能力因为对胰岛素作用的响应被部分削弱而降低的疾病。II 型糖尿病(T2D)也称作非胰岛素依赖型糖尿病(NIDDM)，在发展中国家有 80-90%的糖尿病患者受其折磨。在 T2D 中，郎格罕氏胰岛持续产生胰岛素。但是，胰岛素作用的靶器官，主要是肌肉、肝和脂肪组织，却对胰岛素刺激表现出极度的抗性。机体通过产生非生理性的高水平胰岛素持续进行补偿，但是由于胰腺胰岛素生产能力的耗尽和丧失，胰岛素水平在疾病的晚期最终降低。因此，T2D 是和多种共发病(comorbidities)相关的心血管-代谢综合征，所述共发病包括胰岛素抗性、血脂异常、高血压、内皮功能紊乱和炎性动脉粥样硬化。

最早的血脂异常和糖尿病治疗通常包括低脂肪和低葡萄糖饮食、锻炼和减轻体重。但是，顺从性可能是温和的，并且随着疾病的进展，多种代谢不足的治疗变得必需起来，所用药物例如，用于血脂异常的脂质调节剂，如 statins 和抑制素，以及用于胰岛素抗性的低血糖药，例如磺酰脲类或二甲双胍。最近提出了新的一类有希望的药物，该药物使患者对其自身的胰岛素重新敏感(胰岛素敏化剂)，从而使血液葡萄糖和甘油三酯水平恢复正常，在许多情况下，消除或减小对外源性胰岛素的需求。吡格列酮(Actos™)和罗西格列酮(Avandia™)属于噻唑烷二酮(TZD)类 PPAR γ -激动剂，并且在这类物质中首先在几个国家被批准用于 NIDDM。但是，这些化合物，副作用大，包括少有但却严重的肝毒性(如使用曲格列酮时所见的)。它们还增加了患者的体重。因此，迫切需要更安全且副作用影响较低的新的更加有效的药物。最近的研究提供了以下证据：PPAR δ 的促效将导致化合物具有提高的治疗潜力，即这种化合物将改善脂质分布，对 HDL-C 升高具有优于目前治疗的效果，并且对胰岛素水平的正常化有额外的积极效果(Oliver 等; Proc Nat Acad Sci USA 2001; 98: 5306-11)。最近的观察还显出除了其已知的降低甘油三酯作用外，还对胰

胰岛素敏化有独立的 PPAR α 介导的效果(Guerre-Millo 等; J Biol Chem 2000; 275: 16638-16642)。因此, 选择性 PPAR δ 激动剂、选择性 PPAR δ 激动剂或者 PPAR α/δ 激动剂可以在没有诸如在使用纯 PPAR γ 激动剂时看到的体重增加的副作用情况下, 显示优良的治疗效力。

本发明的新型化合物超越了本领域已知的化合物, 因为它们结合到并且选择性地活化 PPAR δ 或者将 PPAR δ 和 PPAR α 同时且非常有效地共同活化, 并且具有极大改善的药代动力学性质。因此, 这些化合物在对 PPAR γ 几乎没有影响的情况下, 结合了 PPAR δ 和 PPAR α 活化的抗血脂异常和抗升血糖(anti-glycemic)效果。因而, HDL 胆固醇增加, 甘油三酯下降(=改善的脂质分布), 并且血浆葡萄糖和胰岛素降低(=胰岛素敏化)。另外, 这种化合物还可以降低 LDL 胆固醇、降低血压和抵消炎症性动脉粥样硬化。此外, 这种化合物还可以用于治疗诸如类风湿性关节炎、骨关节炎和牛皮癣的炎症疾病。由于 PPAR δ -选择性激动剂以及 PPAR δ 和 α 共激动剂针对的是血脂异常和 T2D 疾病综合征合在一起的多个方面, 据期这些化合物与本领域已知的化合物相比, 具有提高的治疗潜力。

本发明的化合物还显示出比已知化合物改善的药理学性质。

除非另有说明, 列出下列定义来举例说明和定义用于描述本发明的各种术语的含义和范围。

单独或和其它基团组合的术语“烷基”是指 1 到 20 个碳原子、优选 1 到 16 个碳原子、更优选 1 到 10 个碳原子的支链或直链一价饱和脂族烃基。

单独或和其它基团组合的术语“低级烷基”或“C₁₋₇-烷基”是指 1 到 7 个碳原子、优选 1 到 4 个碳原子的支链或直链一价烷基。该术语进一步示例为诸如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基的基团, 以及本文具体示例的基团。

术语“卤素”是指氟、氯、溴和碘。

术语“氟代-低级烷基”或“氟代-C₁₋₇-烷基”是指被氟单-或多取代的低级烷基。氟代-低级烷基的实例为, 例如-CF₃、-CH₂CF₃ 和-CH(CF₃)₂ 以及本文具体示例的基团。

术语“烷氧基”是指基团 $R'-O-$ ，其中 R' 是烷基。术语“低级烷氧基”或“ C_{1-7} -烷氧基”是指基团 $R'-O-$ ，其中 R' 是低级烷基。低级烷氧基的实例为，例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基和己氧基。优选的是本文具体示例的低级烷氧基。

术语“低级氟代烷氧基”或“氟代- C_{1-7} -烷氧基”是指被氟单-或多取代的如上所定义的低级烷氧基。低级氟代烷氧基的实例为，例如 $-OCF_3$ 和 $-OCH_2CF_3$ 。

单独或组合的术语“低级链烯基”或“ C_{2-7} -链烯基”表示直链或支链烃残基，该烃残基包含烯键和至多 7 个、优选至多 6 个、特别优选至多 4 个碳原子。链烯基的实例为乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、异丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基和异丁烯基。优选实例是 2-丙烯基。

单独或组合的术语“低级炔基”或“ C_{2-7} -炔基”表示直链或支链烃残基，该烃残基包含三键和至多 7 个、优选至多 6 个、特别优选至多 4 个碳原子。炔基的实例为乙炔基、1-丙炔基或 2-丙炔基。

术语“环烷基”或“ C_{3-7} -环烷基”表示含有 3 到 7 个碳原子的饱和碳环基，例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基或环庚基。

术语“芳基”涉及苯基或萘基，优选苯基，该基团可以被以下基团任选单-或多取代，特别是单-或二取代：卤素、羟基、 CN 、 CF_3 、 NO_2 、 NH_2 、 $N(H, \text{低级烷基})$ 、 $N(\text{低级烷基})_2$ 、羧基、氨基羰基、低级烷基、低级氟代烷基、低级烷氧基、低级氟代烷氧基、芳基和/或芳氧基。优选的取代基是卤素、 CF_3 、 OCF_3 、低级烷基和/或低级烷氧基。优选的是具体示例的芳基。

术语“杂芳基”是指可含有 1、2 或 3 个选自氮、氧和/或硫的原子的芳族 5-或 6-元环，例如呋喃基、吡啶基、1,2-、1,3-和 1,4-二噁基、噻吩基、异噻唑基、噻唑基、咪唑基或吡咯基。术语“杂芳基”还指包含两个 5-或 6-元环的双环芳族基团，其中一个或两个环可以含有 1、2 或 3 个选自氮、氧或硫的原子，例如吲哚或喹啉，或者部分氢化的双环芳族基团，例如二氢吲哚基。杂芳基可以具有如先前和术语“芳基”相关的描述中所述的取代模式。优选的杂芳基为，例如噻吩基和呋喃基，这些基团可以任选如上所述地被取代，取代基优选为卤素、 CF_3 、低级烷基和/或低级烷氧基。

“孤电子对”是在原子，特别是氮原子外壳中不用于结合的电子对。

术语“保护基”是指例如酰基、烷氧羰基、芳氧羰基、甲硅烷基或亚胺-衍生物的基团，这些基团用于临时封闭官能团的反应性。公知的保护基为，例如可用于保护氨基的叔丁氧羰基、苄氧羰基、苄基甲氧羰基或二苯亚甲基，或可用于保护羧基的低级烷基-、 β -三甲代甲硅烷基乙基-和 β -三氯乙基-酯。

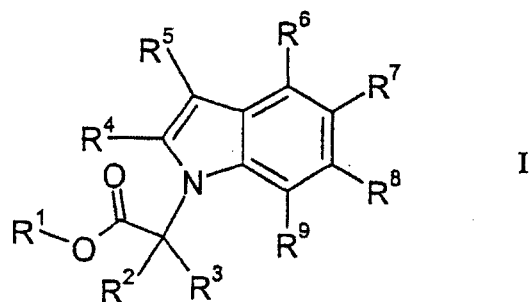
“异构体”是具有相同分子式但是特性或原子结合顺序或原子空间排列不同的化合物。原子空间排列不同的异构体称作“立体异构体”。彼此不成镜像的立体异构体称作“非对映异构体”，而镜像不重叠的立体异构体称作“对映异构体”，或者有时称作光学异构体。结合四个不全同取代基的碳原子称作“手性中心”。

术语“药用盐”包括式(I)化合物和药用碱的盐，如碱金属盐，例如 Na-和 K-盐，碱土金属盐，例如 Ca-和 Mg-盐，以及铵或取代铵盐，例如三甲基铵盐。术语“药用盐”同样涉及这样的盐。

还可以将式(I)化合物溶剂化，例如水合。溶剂化可以在制造过程中实现，或者可以作为例如初始的无水式(I)化合物吸湿性的结果而发生(水合)。术语药用盐也包括药用溶剂化物。

术语“药用酯”包括式(I)化合物的衍生物，其中已经将羧基转化成酯。低级烷基、羟基-低级烷基、低级烷氧基-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-低级烷基和芳烷基酯是合适的酯的实例。甲基、乙基、丙基、丁基和苄基酯是优选的酯。甲酯和乙酯是特别优选的。术语“药用酯”还包括这样的式(I)化合物，其中已经用对活体无毒的无机或有机酸，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、对甲苯磺酸等，将羟基转化成相应的酯。

具体而言，本发明涉及式(I)化合物：



其中

R^1 是氢或 C_{1-7} -烷基；

R^2 和 R^3 彼此独立地是氢、 C_{1-7} -烷基或 C_{1-7} -烷氧基；

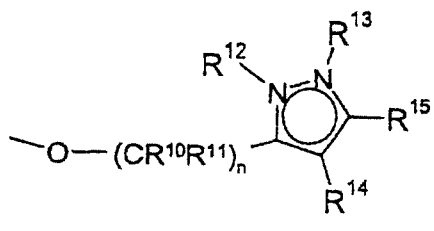
R^4 和 R^5 彼此独立地是氢、 C_{1-7} -烷基、

C_{3-7} -环烷基、卤素、 C_{1-7} -烷氧基- C_{1-7} -烷基、 C_{2-7} -链烯基、 C_{2-7} -炔基、氟代- C_{1-7} -烷基、氰基- C_{1-7} -烷基或氰基；

R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^9 彼此独立地是氢、 C_{1-7} -烷基、

C_{3-7} -环烷基、卤素、 C_{1-7} -烷氧基- C_{1-7} -烷基、 C_{2-7} -链烯基、 C_{2-7} -炔基、氟代- C_{1-7} -烷基、氰基- C_{1-7} -烷基或氰基；

并且 R^6 、 R^7 和 R^8 中的一个



其中

R^{10} 是氢、 C_{1-7} -烷基、 C_{3-7} -环烷基或氟代- C_{1-7} -烷基；

R^{11} 是氢、 C_{1-7} -烷基或 C_{1-7} -烷氧基- C_{1-7} -烷基；

R^{12} 或 R^{13} 中的一个 是氢、 C_{1-7} -烷基、 C_{3-7} -环烷基、 C_{2-7} -烷氧基- C_{1-7} -烷基、 C_{2-7} -链烯基、 C_{2-7} -炔基或氟代- C_{1-7} -烷基；和另一个是孤电子对；

R^{14} 是氢、 C_{1-7} -烷基、 C_{3-7} -环烷基、卤素、 C_{1-7} -烷氧基- C_{1-7} -烷基、 C_{2-7} -

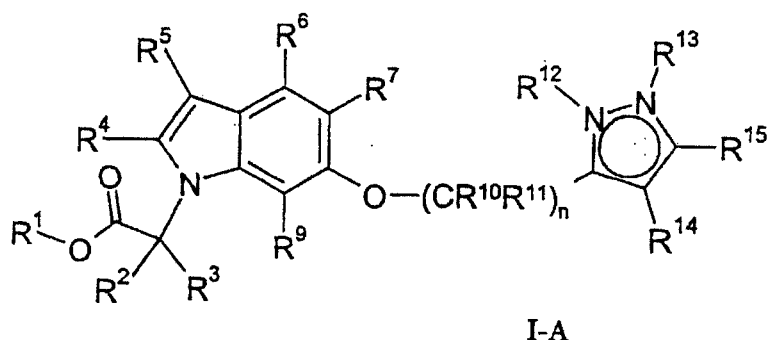
链烯基、 C_{2-7} -炔基或氟代- C_{1-7} -烷基；

R^{15} 是芳基或杂芳基；

n 是 1、2 或 3； 和

其所有对映异构体及药用盐和/或酯。

优选的本发明的式I化合物是式I-A的化合物：



其中

R^1 至 R^5 、 R^{10} 至 R^{15} 和 n 如上所定义；

R^6 、 R^7 和 R^9 彼此独立地是氢、 C_{1-7} -烷基、

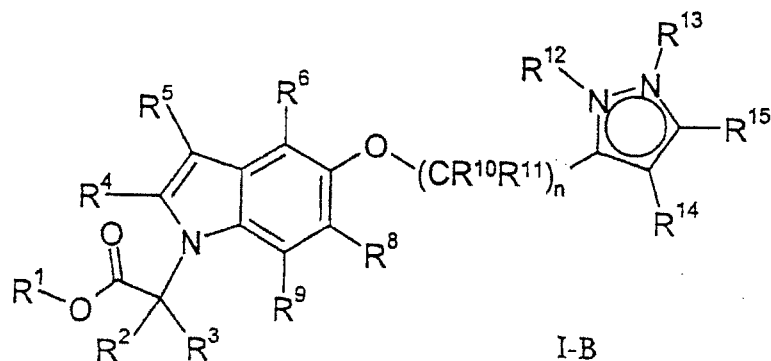
C_{3-7} -环烷基、卤素、 C_{1-7} -烷氧基- C_{1-7} -烷基、 C_{2-7} -链烯基、 C_{2-7} -炔基、

氟代- C_{1-7} -烷基、氰基- C_{1-7} -烷基或氰基； 和

其所有对映异构体及药用盐和/或酯。

更优选的是根据本发明式 I-A 的那些化合物，其中 R^6 、 R^7 和 R^9 是氢。

还优选的是式I化合物，其具有式I-B：



其中

R^1 至 R^5 、 R^{10} 至 R^{15} 和 n 如上所定义；

R^6 、 R^8 和 R^9 彼此独立地是氢、 C_{1-7} -烷基、

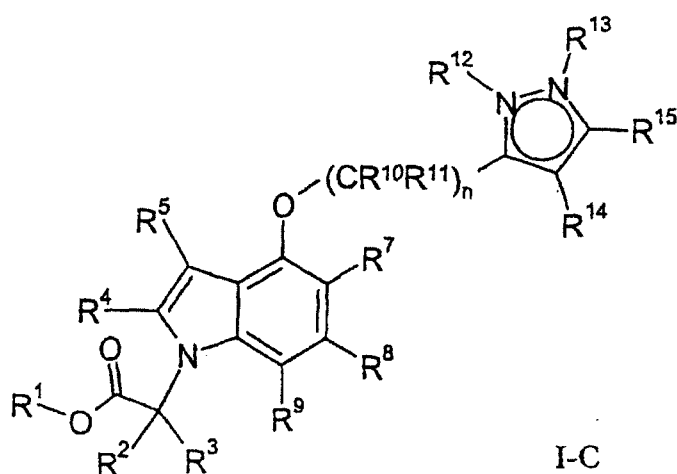
C_{3-7} -环烷基、卤素、 C_{1-7} -烷氧基- C_{1-7} -烷基、 C_{2-7} -链烯基、 C_{2-7} -炔基、

氟代- C_{1-7} -烷基、氰基- C_{1-7} -烷基或氰基；和

其所有对映异构体及药用盐和/或酯。

特别优选的是式 I-B 的化合物，其中 R^6 、 R^8 和 R^9 是氢。

进一步优选的式 I 化合物具有式 I-C，



其中

R^1 至 R^5 、 R^{10} 至 R^{15} 和 n 如上所定义；

R^7 、 R^8 和 R^9 彼此独立地是氢、 C_{1-7} -烷基、

C_{3-7} -环烷基、卤素、 C_{1-7} -烷氧基- C_{1-7} -烷基、 C_{2-7} -链烯基、 C_{2-7} -炔基、

氟代- C_{1-7} -烷基、氰基- C_{1-7} -烷基或氰基；和

其所有对映异构体及药用盐和/或酯。

更优选的是式 I-C 的那些化合物，其中 R^7 、 R^8 和 R^9 是氢。

此外，优选式 I 化合物，其中 R^1 是氢。

还优选式 I 化合物，其中 R^2 和 R^3 彼此独立地是氢或甲基。

还优选的是式 I 化合物，其中 R^2 和 R^3 中的至少一个甲基。

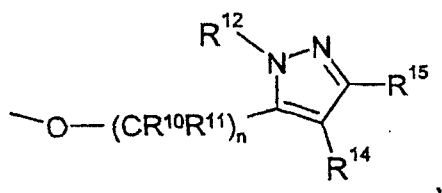
进一步优选的是式 I 化合物，其中 R^4 是氢。

还优选式 I 化合物，其中 R^5 是氢、 C_{1-7} -烷基或卤素。

整数 n 是 1、2 或 3。优选的是式 I 化合物，其中 n 是 1。进一步优选的是式 I 化合物，其中 n 是 2。

还优选的是式 I 化合物，其中 n 是 3。

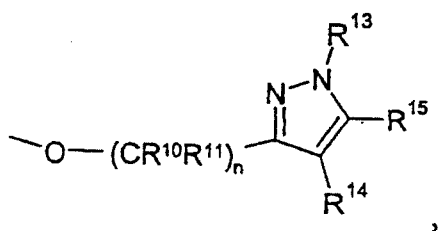
进一步优选的化合物是式 I 的那些化合物，其中 R^6 、 R^7 和 R^8 中的一个



并且 R^{10} 至 R^{12} ， R^{14} ， R^{15} 和 n 如上所定义。

特别优选的是那些化合物，其中 R^{12} 是 C_{1-7} -烷基或氟代- C_{1-7} -烷基。

还优选的是式 I 化合物，其中 R^6 、 R^7 和 R^8 中的一个



并且 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{13} 至 R^{15} 和 n 如上所定义。

优选式 I 化合物，其中 R^{15} 是芳基。更优选的是式 I 的那些化合物，其中 R^{15} 是未取代的苯基或被选自 C_{1-7} -烷基、 C_{1-7} -烷氧基、卤素、氟代- C_{1-7} -烷基、氟代- C_{1-7} -烷氧基和氰基中的一个至三个取代基所取代的苯基，其中特别优选那些化合物，其中 R^{15} 是被卤素、氟代- C_{1-7} -烷基或氟代- C_{1-7} -烷氧基取代的苯基。

优选的式 I 化合物的实例是下列化合物：

- {6-[5-(4-三氟甲基-苯基)-1H-吡唑-3-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸、
- {6-[5-(4-氯-苯基)-2,4-二甲基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸、
- {6-[2-甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸、
- {6-[5-(4-氯-苯基)-4-乙基-2-甲基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸、

{6-[5-(4-氯-苯基)-2-甲基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸、
{5-[5-(4-氯-苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸、
{6-[2-乙基-5-(4-三氟甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸、
{6-[4-溴-2-甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸、
(5-{2-[2-甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-乙氧基}-吡啶-1-基)-乙酸、
{6-[2,4-二甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸、
{6-[2-甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸、
{5-[2-甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸、
{6-[2-(2,2,2-三氟-乙基)-5-(4-三氟甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸、
{4-甲基-6-[2-甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸叔丁酯、
{6-[2-(2,2,2-三氟-乙基)-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸、
{6-[1-甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-1H-吡唑-3-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸、
{6-[5-(3,4-二氯-苯基)-2-甲基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸、
{6-[5-(4-氟代-3-三氟甲基-苯基)-2-甲基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸、
(6-{2-[2-甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-乙氧基}-吡啶-1-基)-乙酸、
(6-{3-[2-甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-丙氧基}-吡啶-1-基)-乙酸、
(6-{2-[2-(2,2,2-三氟-乙基)-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-乙氧基}-吡啶-1-基)-乙酸、

[rac]-2-{6-[2-(2,2,2-三氟-乙基)-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-吡啶-1-基}-丙酸、

{6-[2-二氟甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸、

[rac]-2-{6-[2-甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-吡啶-1-基}-丙酸、

(6-{3-[2-甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-丙氧基}-吡啶-1-基)-乙酸。

本发明特别优选的式 I 化合物是下列化合物：

{6-[2-甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸、

(5-{2-[2-甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-乙氧基}-吡啶-1-基)-乙酸、

{6-[2,4-二甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸、

{6-[2-甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸、

{6-[2-(2,2,2-三氟-乙基)-5-(4-三氟甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸、

(6-{2-[2-甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-乙氧基}-吡啶-1-基)-乙酸、

(6-{3-[2-甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-丙氧基}-吡啶-1-基)-乙酸、

{6-[2-二氟甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸、

(6-{3-[2-甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-丙氧基}-吡啶-1-基)-乙酸。

同样特别优选的是本发明的下列式 I 化合物：

{6-[2-甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸、

{6-[2-(2,2,2-三氟-乙基)-5-(4-三氟甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-吡啶-1-

基}-乙酸、

(6-{3-[2-甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-丙氧基}-吡啶-1-基)-乙酸、

(6-{3-[2-甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-丙氧基}-吡啶-1-基)-乙酸。

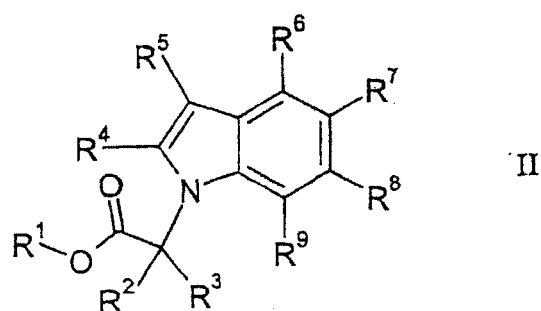
此外，式I化合物的药用盐和式I化合物的药用酯也各自构成本发明的优选实施方案。

式I化合物可以含有一个或多个不对称碳原子，并且其存在形式可以是光学纯对映异构体、例如外消旋体的对映异构体混合物、光学纯非对映异构体、非对映异构体混合物、非对映异构体的外消旋体或非对映异构体的外消旋体的混合物。可以通过例如外消旋体的拆分，通过不对称合成或不对称色谱法(使用手性吸附剂或洗脱剂的色谱法)，获得光学活性形式的化合物。本发明包括所有这些形式。

应当理解，可以将本发明通式I化合物在官能团处衍生，得到能够在体内转化回母体化合物的衍生物。能够在体内产生通式I的母体化合物的生理可接受且易代谢的衍生物也在本发明的范围内。

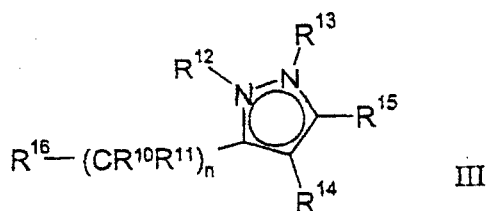
本发明的再一方面是用于制造如上定义的式(I)化合物的方法，该方法包括

a)使式II的化合物

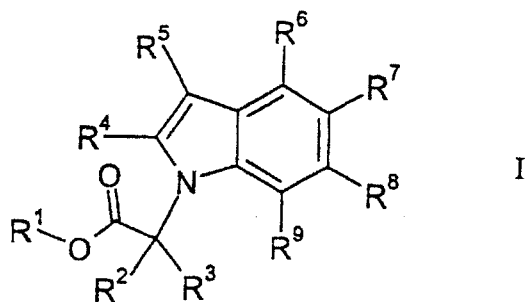


其中R¹是C₁₋₇-烷基、R²、R³、R⁴和R⁵如权利要求1中所定义，并且R⁶、R⁷、R⁸和R⁹选自氢、C₁₋₇-烷基、C₃₋₇-环烷基、卤素、C₁₋₇-烷氧基-C₁₋₇-烷基、C₂₋₇-

链烯基、 C_{2-7} -炔基、氟代- C_{1-7} -烷基、氰基- C_{1-7} -烷基和氰基，条件是 R^6 、 R^7 或 R^8 中的一个是-OH，
与式III的化合物反应，

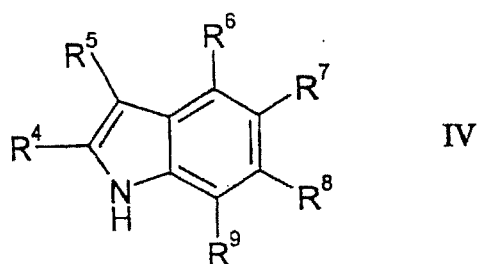


其中X、Y、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 和n是如权利要求1所定义，并且 R^{16} 是-OH、-Cl、-Br、-I或另一离去基团，得到式I化合物：

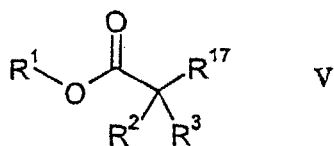


其中 R^1 是 C_{1-7} -烷基和 R^2 至 R^9 是如权利要求1所定义，
并且任选地水解酯基，得到式I的化合物，其中 R^1 是氢；
或，备选地，

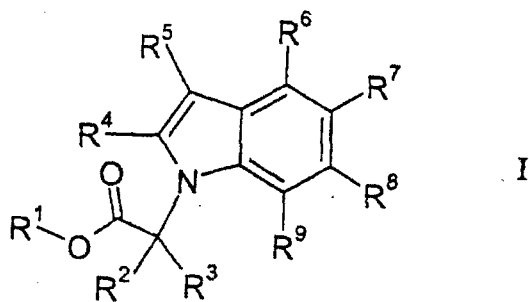
b)使式IV的化合物



其中 R^4 至 R^9 如权利要求1中所定义，
与式 V 的化合物反应



其中 R^1 是 C_{1-7} -烷基， R^2 和 R^3 如权利要求1所定义，并且 R^{17} 是卤素、三氟甲磺酸酯或另一离去基团，
得到式 I 的化合物，



其中 R^1 是 C_{1-7} -烷基和 R^2 至 R^9 如权利要求1所定义，
并且任选地水解酯基，得到式 I 的化合物，其中 R^1 是氢。

如上所述，本发明的式(I)化合物可以用作治疗和/或预防由 PPAR δ 和/或 PPAR α 激动剂调节的疾病的药物。这样的疾病的实例为糖尿病，特别是非胰岛素依赖性糖尿病；提高的脂质和胆甾醇水平，特别是低 HDL-胆甾醇、高 LDL-胆甾醇或高甘油三酯水平；动脉粥样硬化疾病；代谢综合征(综合征 X)；升高的血压；内皮功能紊乱；促凝血状态(procoagulant state)；血脂异常；多囊卵巢综合征；炎症疾病(例如局限性回肠炎、炎性肠病、结肠炎、胰腺炎、胆汁郁积/肝的纤维化、类风湿性关节炎、骨关节炎、牛皮癣和其它皮肤病，以及具有炎症成分的疾病，例如阿尔茨海默氏病或削弱/可改善的认知功能)；以及增殖疾病(癌症，例如脂肉瘤、

结肠癌、前列腺癌、胰癌和乳腺癌)。作为治疗低 HDL 甾醇水平、高 LDL 胆甾醇水平、高甘油三酯水平和代谢综合征(综合征 X)的药物的用途是优选的。

因此,本发明还涉及包含如上定义的化合物和药用载体和/或辅剂的药物组合物。

此外,本发明涉及如上定义的化合物,这些化合物用作治疗活性物质,特别是用作治疗和/或预防由 PPAR δ 和/或 PPAR α 激动剂调节的疾病的治疗活性物质。这样的疾病的实例为糖尿病,特别是非胰岛素依赖性糖尿病;提高的脂质和胆甾醇水平,特别是低 HDL-胆甾醇、高 LDL-胆甾醇或高甘油三酯水平;动脉粥样硬化疾病;代谢综合征(综合征 X);升高的血压;内皮功能紊乱;促凝血状态;血脂异常;多囊卵巢综合征;诸如类风湿性关节炎、骨关节炎、牛皮癣和其它皮肤病的炎性疾病;以及增殖疾病。

在另一实施方案中,本发明涉及治疗和/或预防由 PPAR δ 和/或 PPAR α 激动剂调节的疾病的方法,该方法包括将式(I)化合物向人或动物给药。这样的疾病的优选实例为糖尿病,特别是非胰岛素依赖性糖尿病;提高的脂质和胆甾醇水平,特别是低 HDL-胆甾醇、高 LDL-胆甾醇或高甘油三酯水平;动脉粥样硬化疾病;代谢综合征(综合征 X);升高的血压;内皮功能紊乱;促凝血状态;血脂异常;多囊卵巢综合征;诸如类风湿性关节炎、骨关节炎、牛皮癣和其它皮肤病的炎性疾病;以及增殖疾病。

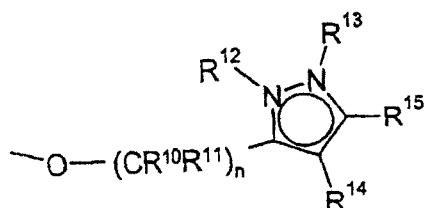
本发明还涉及如上定义的化合物用于治疗 and/或预防由 PPAR δ 和/或 PPAR α 激动剂调节的疾病的用途。这样的疾病的优选实例为糖尿病,特别是非胰岛素依赖性糖尿病;提高的脂质和胆甾醇水平,特别是低 HDL-胆甾醇、高 LDL-胆甾醇或高甘油三酯水平;动脉粥样硬化疾病;代谢综合征(综合征 X);升高的血压;内皮功能紊乱;促凝血状态;血脂异常;多囊卵巢综合征;诸如类风湿性关节炎、骨关节炎、牛皮癣和其它皮肤病的炎性疾病;以及增殖疾病。

另外,本发明涉及如上定义的化合物用于制备药物的用途,所述药物用于治疗 and/或预防由 PPAR δ 和/或 PPAR α 激动剂调节的疾病。这样的疾病的优选实例为糖尿病,特别是非胰岛素依赖性糖尿病;提高的脂质

和胆甾醇水平，特别是低 HDL-胆甾醇、高 LDL-胆甾醇或高甘油三酯水平；动脉粥样硬化疾病；代谢综合征(综合征 X)；升高的血压；内皮功能紊乱；促凝血状态；血脂异常；多囊卵巢综合征；诸如类风湿性关节炎、骨关节炎、牛皮癣和其它皮肤病的炎性疾病；以及增殖疾病。这样的药物包含如上定义的化合物。

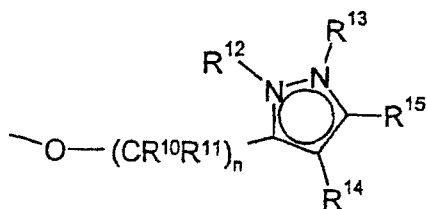
可以用下面给出的方法、实施例中给出的方法或者类似方法，制备式(I)化合物。各个反应步骤的合适的反应条件是本领域技术人员已知的。原料或者是可商购的，或者是可以通过下面所给方法的类似方法、文中或实施例中所引参考文献中所述的方法，或者通过本领域已知的方法制备。

式(I)化合物(方案 1 中的化合物 7 和 8)可以按照方案 1 中为 R^8 等于如下基团所述的方法合成，

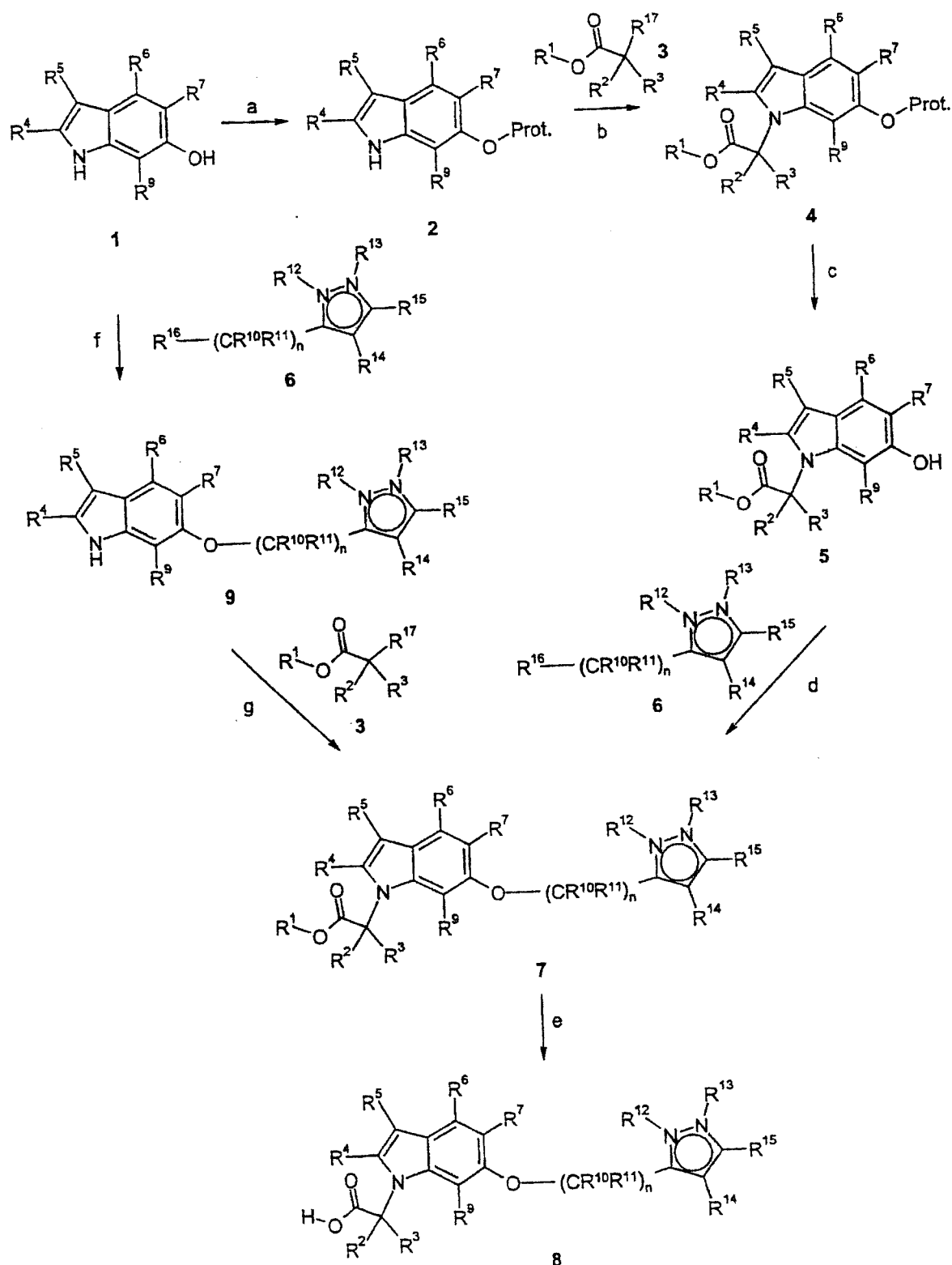


其中 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 和 n 具有如此前所定义的含义。

可以采用相同的反应顺序来合成式(I)化合物，其中 R^6 或 R^7 等于



方案 1



6-羟基吲哚 1 和区域异构的 4-和 5-羟基吲哚是可商购的、已知的或者可以用本领域已知方法合成的。化合物 1 的羟基官能团可以用文献中所述的方法加以保护，例如在咪唑存在下，优选在室温下，在如 N,N-二

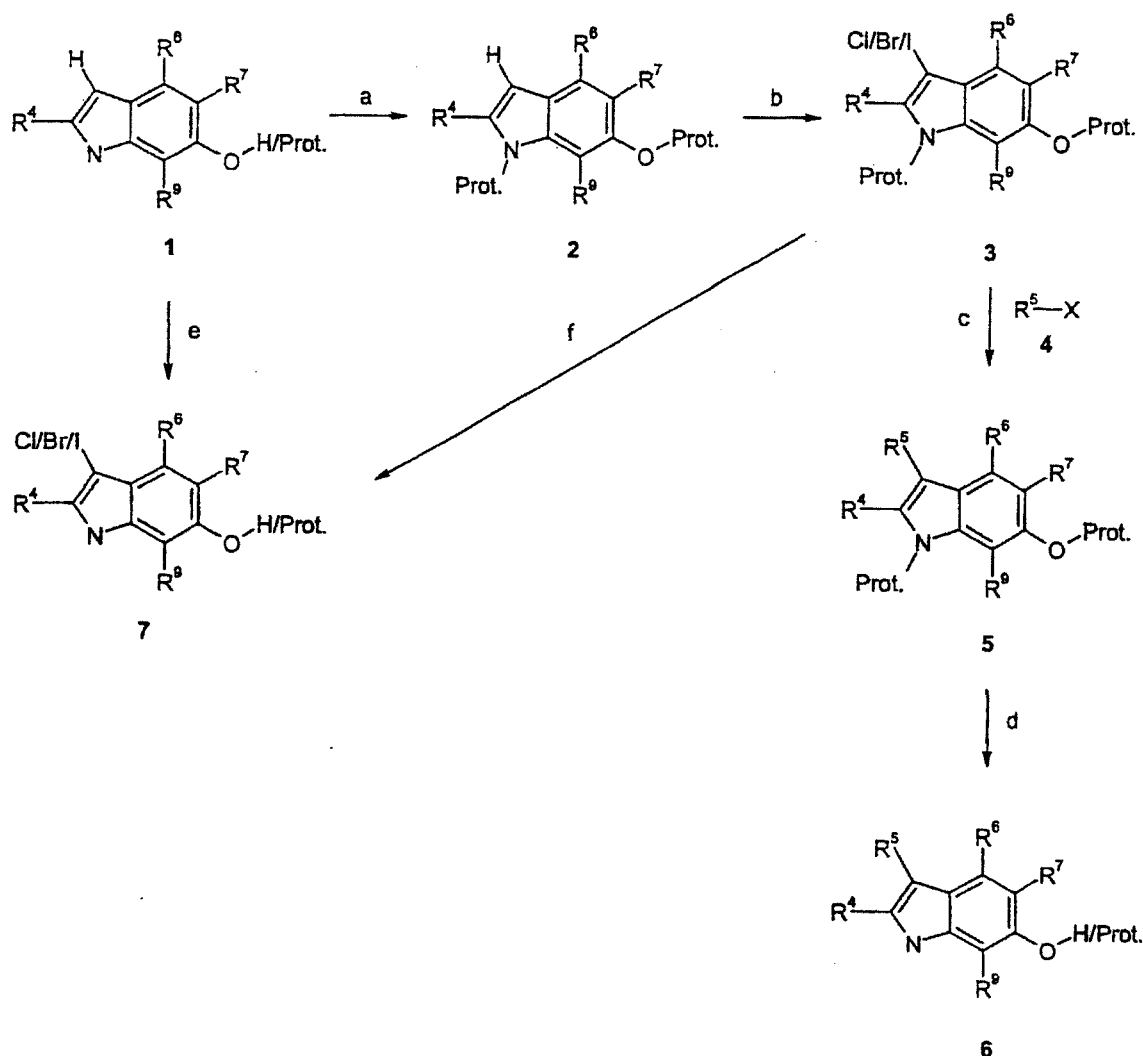
甲基甲酰胺的溶剂中，将它们用叔丁基二甲基甲硅烷基氯进行处理，获得相应的叔丁基二甲基甲硅烷基醚 2 (步骤 a)。中间体 2 用羧酸酯 3 的 N-烷基化，其中 R^{17} 可以等于例如氯、溴、三氟甲磺酸酯或另一离去基团，得到吲哚 4，并且可以用标准技术：例如在 K_2CO_3 或 Cs_2CO_3 存在下，在如乙腈或丙酮的溶剂中，在 $10^\circ C$ 和溶剂回流温度之间的温度下，或者在氢化钠存在下，在 $-10^\circ C$ 和 $50^\circ C$ 之间的温度下，在如 N,N-二甲基甲酰胺的溶剂中，进行所述的 N-烷基化(步骤 b)。酯衍生物 3 是可商购的或可以用本领域已知的方法合成。吲哚 4 的去保护方法是文献中所述的方法，例如倘若保护基是甲硅烷基醚，则在 $-15^\circ C$ 和环境温度之间的温度下，在如四氢呋喃的溶剂中，用氟化四丁铵进行处理，得到羟基吲哚 5 (步骤 c)。按照公知的程序，将吡唑化合物 6 (如方案 3-6 略述的制备)和羟基吲哚 5 缩合：如果 R^{16} 表示羟基，例如通过 *Mitsunobu* 反应，用三苯膦和二叔丁基-、二异丙基-或二乙基-偶氮二羧酸酯作为试剂，或者通过使用三丁基膦和 N,N,N',N'-四甲基偶氮二甲酰胺；这步转换优选在如甲苯、二氯甲烷或四氢呋喃的溶剂中，在环境温度下进行。备选地，如果 R^{16} 表示卤化物、甲磺酸酯或甲苯磺酸酯部分，则可以在如 N,N-二甲基甲酰胺、乙腈、丙酮或甲基-乙基酮的溶剂中，在如碳酸铯或碳酸钾的弱碱存在下，在从室温至 $140^\circ C$ 的温度下，优选在约 $50^\circ C$ 下，将吡唑化合物 6 和羟基吲哚 5 反应，得到醚化合物 7 (步骤 d)。可以将这些化合物任选按照标准程序进行水解，例如在如四氢呋喃/乙醇/水的极性溶剂混合液中，用如 LiOH 或 NaOH 的碱金属氢氧化物进行处理，得到羧酸 8 (步骤 e)。如果吡唑化合物 6 (如方案 3-6 所述制备)和/或羟基吲哚 5 含有手性中心，获得的醚化合物 7 和羧酸 8 是非对映异构体或对映异构体的混合物，该混合物可以用本领域公知的方法分离，例如(手性) HPLC 色谱法或结晶法。

备选地，可以通过以下途径合成羧酸酯 7：将吡唑 6 和羟基吲哚 1 在步骤 d 给出的条件下的区域选择性缩合(步骤 f)，随后如步骤 b 中酯 4 的合成所述的，用烷基化试剂 3 将获得的醚 9 烷基化(步骤 g)。

6-羟基吲哚 1 (方案 1)和 O-保护的 6-羟基吲哚 2 (方案 1)以及其区域异构的 4-和 5-羟基吲哚类似物是已知的或者可以用本领域已知的方法合成。对于 I 中 R^8 等于羟基或保护羟基的情况，方案 2 中给出了这些关键

中间体(方案2中的化合物6和7)可能的合成方法的实例。类似的关键中间体,其中 R^6 或 R^7 等于羟基或带有保护基的羟基,可以采用相同的反应顺序来合成。

方案2



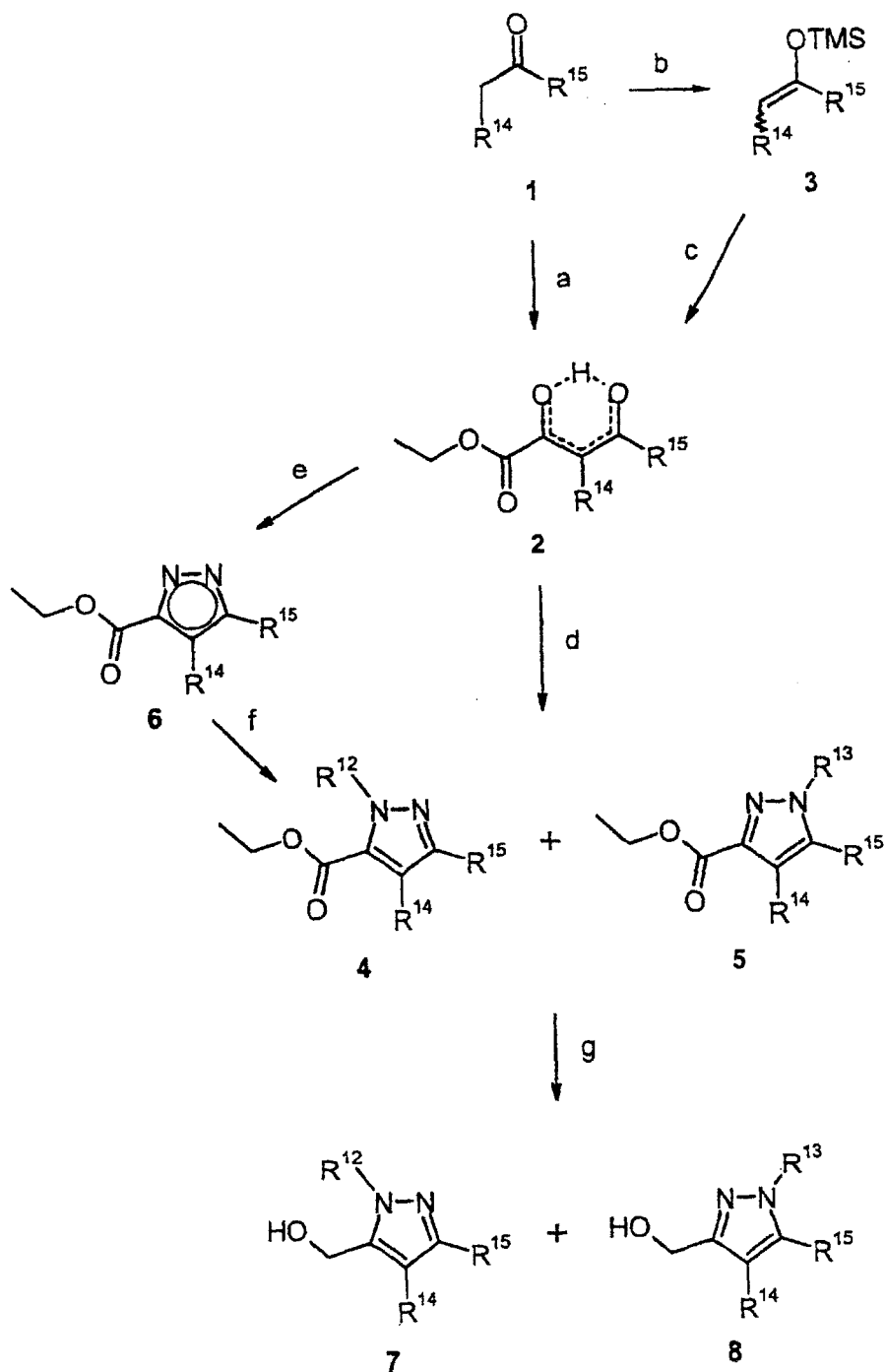
可以在标准条件下在吲哚1的氮原子处引入保护基,例如用如正丁基锂的碱,优选在 -78°C 下进行脱质子,随后在 -78°C 和环境温度之间的温度下,在如四氢呋喃的溶剂中加入例如叔丁基二甲基甲硅烷基氯(步骤a)。保护的吲哚2的卤化,例如通过在 -78°C 和环境温度之间的温度下,在如四氢呋喃的溶剂中和N-溴代琥珀酰亚胺反应,得到3-卤代吲哚3(步骤b)。化合物3--在优选叔丁基锂,在 -78°C 下,在如四氢呋喃的溶剂中进行卤素金属交换后--可以和烷基化试剂4,其中X是例如氯、溴或碘

原子, 优选和烷基碘, 在-78°C 和环境温度之间的温度下, 在如四氢呋喃的溶剂中, 进行反应, 形成在 3 位上带有取代基的吲哚 5 (步骤 c)。化合物 5 的 N-去保护或 N-和 O-同时去保护, 得到结构单元 6, 该步反应可以用文献所述的方法进行, 例如如果保护基是甲硅烷基醚和/或甲硅烷基化吲哚, 在-15°C 和环境温度之间的温度下, 在如四氢呋喃的溶剂中, 用氟化四丁铵进行处理(步骤 d)。

在 3 位上带有氯、溴或碘取代基的结构单元 7 可以通过在羟基官能团上任选带有保护基的吲哚 1 的卤化反应来合成, 例如通过在如二氯甲烷或氯仿的溶剂中, 在-15°C 和溶剂回流温度之间的温度下, 和 N-氯代琥珀酰亚胺反应(步骤 e)。备选地, 可以通过如步骤 d 所述的吲哚 3 的 N-去保护或 N-和 O-去保护来获得相同的卤代吲哚 7 (步骤 f)。

吡啶 6 (方案 1)是可商购的, 已知的或者可以用本领域已知的方法合成。方案 3-6 中给出了这些关键中间体的可能合成方法的代表性实例。

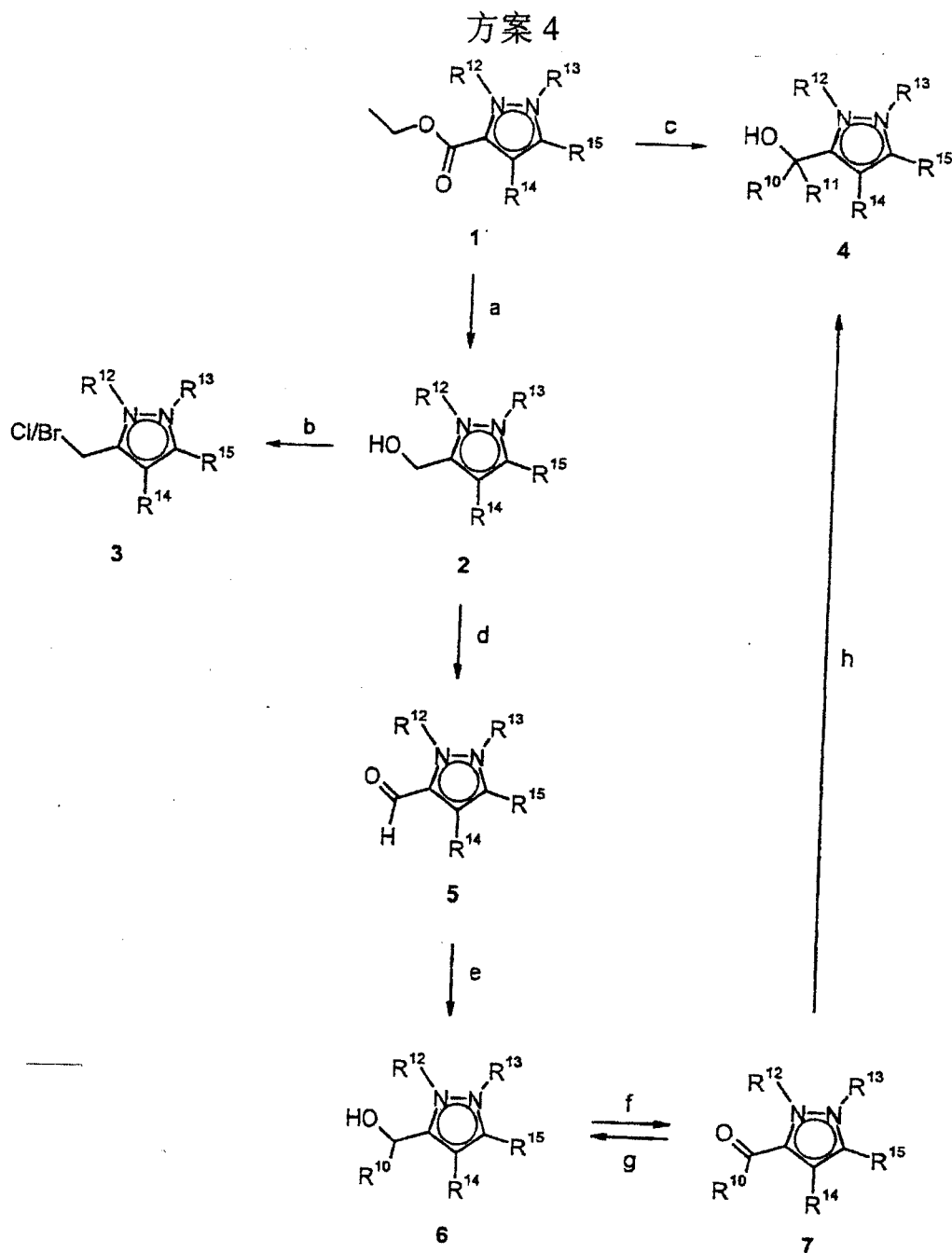
方案 3



取代的苯乙酮和杂芳基酮 1 是可商购的、已知的或者可以用本领域已知方法合成的。化合物 1 用草酸酯衍生物的酰化可以在标准条件下进行，例如，在碱如乙醇钠的存在下，在 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 和 $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ 之间的温度下，在溶剂如乙醇中，用草酸二乙酯酰化，或在 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 和环境温度之间的温度下，在溶剂如醚中，用六甲基二硅叠氮化锂酰化，在随后的酸化后，生

成游离的丙酮酸乙酯 2 (步骤 a)。备选地, 可以通过下面的方法合成丙酮酸酯 2: i) 将酮 1 转变成为相应的甲硅烷基烯醇醚, 例如通过在碱如三乙胺的存在下, 在 0 °C 和 40 °C 之间的温度下, 在溶剂如乙腈中, 用三甲基甲硅烷基氯处理(步骤 b); ii) 原位生成金属烯醇醚, 例如, 在 0 °C 和 50 °C 之间的温度下, 在溶剂如甲苯或二氯甲烷中, 用氯化锌, 接着用酰化剂试剂如乙基草酰氯的酰化(步骤 c)。例如环境温度和溶剂的回流温度之间的温度下, 在溶剂如乙醇中, 可以通过与单取代的胍 $H_2NNHR^{12/13}$ 的缩合而将丙酮酸酯 2 转变成为区域异构的吡唑 4 和 5, 所述的单取代的胍 $H_2NNHR^{12/13}$ 是可商购的、已知的或者可以用本领域已知方法合成的(步骤 d)。备选地, 可以通过下面的方法合成吡唑 4 和 5: i) 使丙酮酸酯 2 与胍优选在回流温度下, 在乙醇中反应(步骤 e); ii) 在标准的条件下, 例如在碱如氢氧化钾的存在下, 在 -78 °C 和溶剂如乙醇的回流温度之间的温度下, 通过用烷基卤的烷基化, 将得到的吡唑 6 转变成为区域异构体 4 和 5 (步骤 f)。区域异构的吡唑 4 和 5 可以容易地通过本领域中公知的技术来分离, 例如, 通过硅胶柱色谱来分离。可以通过本领域中公知的方法来进行酯 4 和 5 的还原, 例如, 在 0 °C 和溶剂如四氢呋喃或二乙醚的回流温度之间的温度下, 用氢化铝锂来进行(步骤 g)。

醇化合物 7 和 8 相当于或可以转变为通式 6 的化合物(方案 1), 例如, 在二氯甲烷中, 在碱如三乙胺的存在下, 优选在 -20 °C 和室温之间的温度下, 通过用甲磺酰氯的处理, 或例如, 在溶剂如四氢呋喃中, 优选在室温和溶剂的回流温度之间的温度下, 与四氯化碳或四溴化碳和三苯膦的反应。

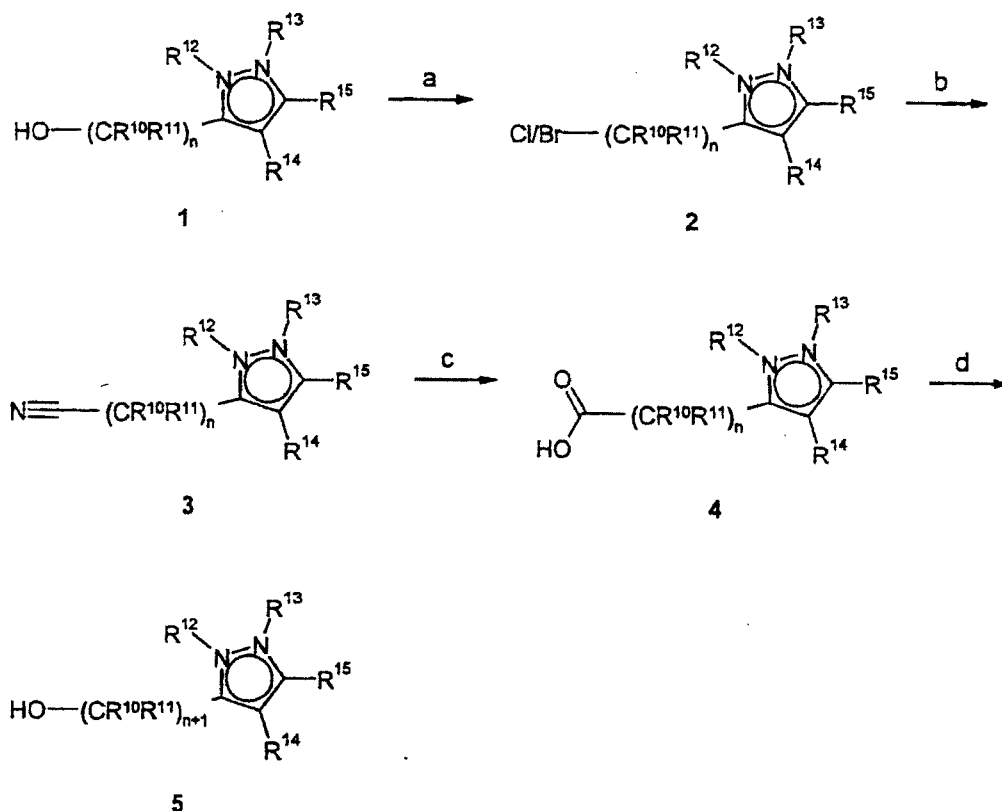


吡唑酯 1(方案 3 中的化合物 4、5 和 6)的还原, 优选使用氢化铝锂, 在如醚或四氢呋喃的溶剂中, 优选在 0°C 至室温下进行, 得到伯醇 2 (步骤 a), 醇 2 可以直接原样使用, 或者可以通过以下方法转化成相应的卤代物 3, 例如在 2,6-二甲基吡啶存在下, 优选在-20°C 至二氯甲烷回流温度下, 用甲磺酰氯的二氯甲烷溶液进行处理; 在如二氯甲烷或氯仿的溶剂中, 优选在-20°C 和+50°C 之间的温度下, 用亚硫酸二氯进行处理; 或者在如四氢呋喃的溶剂中, 在 0°C 和四氢呋喃的回流温度之间的温度下, 用四溴甲烷和三苯膦进行处理(步骤 b)。还可以通过和烷基有机金属试剂

反应将酯 1 进一步转化成 $R^{10} = R^{11}$ 的叔醇 4: 优选使用烷基格氏化合物, 在如四氢呋喃或醚的溶液中, 优选在 -15°C 和溶剂回流温度之间的温度下反应(步骤 c)。 R^{10} 不等于 R^{11} 的醇 4 可以用顺序程序制备: i) 皂化成酸; ii) 任选在 Cu(I) 盐存在下, 在醚或四氢呋喃中, 用 $R^{10}\text{Li}$ 处理, 得到烷基酮- COR^{10} ; iii) 随后在醚或四氢呋喃中和 $R^{11}\text{Li}$ 或氢化铝锂反应(步骤 c)。可以通过本领域已知的方法将伯醇 2 氧化成醛 5, 例如优选在室温和二氯甲烷回流温度之间的温度下, 用氯铬酸吡啶鎓的二氯甲烷溶液进行处理, 或者在如二氯甲烷的溶剂中, 优选在室温下, 用二氧化锰进行处理(步骤 d)。可以优选在酯 1 向叔醇 4 的转化中给出的条件下, 通过和烷基有机金属化合物的反应, 将这些醛 5 转化成相应的仲醇 6 (步骤 e)。可以用本领域已知的方法从仲醇 6 获得酮 7, 例如用如琼斯试剂的 Cr(VI) 试剂进行处理(Jones 等, *J. Chem. Soc.* 1953, 2548.) (步骤 f)。可以通过下面的处理将这些酮 7 还原回相应的对映选择形式的仲醇 6, 得到(R)-或(S)-醇 6, 例如按照 Corey 等的方法(E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, *J. Am. Chem. Soc.* 1987, 109, 5551-5553), 在四氢呋喃中, 优选在 -78°C 和环境温度之间的温度下, 用硼烷-二甲硫配合物和作为手性催化剂的(S)-或(R)-2-甲基-CBS-噁唑硼烷(oxazaborolidine)进行处理, 或者按照 Brown 等的方法(P. V. Ramachandran, B. Gong, A. V. Teodorovic, H. C. Brown, *Tetrahedron: Asymmetry* 1994, 5, 1061-1074), 用(+)-或(-)-B-氯代二异松蒎基硼烷(DIP-Cl)进行处理(步骤 g)。可以优选在步骤 c 中酯 1 向叔醇 4 的转化中给出的条件下, 通过和烷基有机金属化合物的反应, 将这些酮 7 转化成相应的叔醇 4 (步骤 h)。如果醇化合物 2、4 或 6 含有一个或多个手性中心并且不是光学纯的, 则可以任选通过本领域公知的方法, 例如采用手性 HPLC 柱的色谱法, 将其分离成光学纯对映体, 或者用光学纯的酸将其衍生成酯, 所述的酯可以通过传统 HPLC 色谱分离, 然后转化回最初的醇。

醇化合物 2、4 和 6, 以及卤代化合物 3, 相当于或者可以转化成通式 6 的化合物(方案 1), 转化方法如: 在如三乙胺的碱存在下, 优选在 -20°C 和室温之间的温度下, 用甲磺酰氯的二氯甲烷溶液进行处理, 或者在如四氢呋喃的溶剂中, 优选在室温和溶剂回流温度之间的温度下, 与四氯化碳或四溴化碳和三苯膦反应。

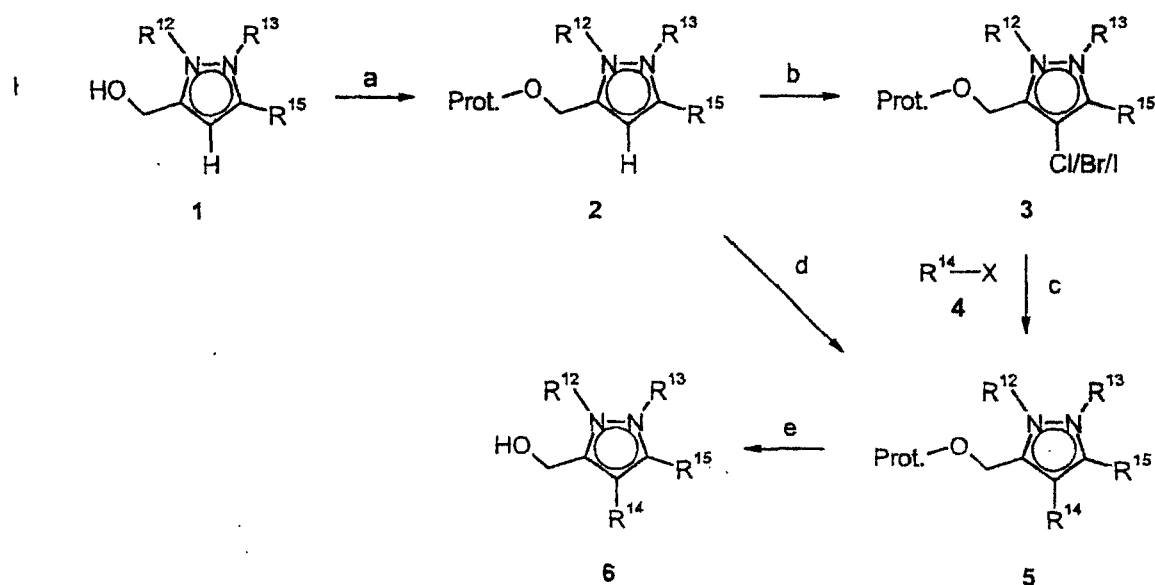
方案 5



可以用本领域公知的方法，将链长为 n 个碳原子的吡唑烷醇 1 转化成链长为 $n+1$ 个碳原子的类似物：例如，将伯醇官能团转化成合适的离去基团，如卤代物(步骤 a)，与氰化物离子反应(步骤 b)，皂化(步骤 c)，然后用例如二硼烷的四氢呋喃溶液将形成的酸(化合物 4)还原成伯醇 5 (步骤 d)。为了引入不同于氢的取代基 R^{10} 和/或 R^{11} ，可以将该延长反应过程中的氰基中间体 3，在如醚或四氢呋喃的溶剂中，在 0°C 和溶剂回流温度之间的温度下，与烷基格氏试剂 R^{10}MgX 反应，形成相应的 R^{10}CO -烷基酮，该化合物在用烷基锂试剂 R^{11}Li 或氢化铝锂在如醚或四氢呋喃的溶剂中处理后，得到醇 5。 R^{10}CO -烷基酮可以通过以下方法还原：例如优选在 -15°C 至 40°C 的温度下，用硼氢化钠的醇溶液处理。该反应还可以以对映体选择性方式进行，得到(R)-或(S)-醇 5，例如按照 Corey 等人的方法(E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, *J. Am. Chem. Soc.* 1987, 109, 5551-5553)，在四氢呋喃中，优选在 -78°C 和环境温度之间的温度下，用硼烷-二甲硫配合物

和作为手性催化剂的(S)-或(R)-2-甲基-CBS-噁唑硼烷进行处理,或者按照 Brown 等的方法(P. V. Ramachandran, B. Gong, A. V. Teodorovic, H. C. Brown, *Tetrahedron: Asymmetry* 1994, 5, 1061-1074), 用(+)-或(-)-B-氯代二异松蒎基硼烷(DIP-Cl)进行处理。备选地,对于含有一个或多个手性中心的醇化合物 5,可以任选通过本领域公知的方法,例如采用手性 HPLC 柱的色谱法,将其分离成光学纯对映体,或者用光学纯的酸将其衍生成酯,所述的酯可以通过传统 HPLC 色谱分离,然后转化回最初的醇。醇化合物 5 相当于或者可以转化成通式 6 的化合物(方案 1),转化方法如:在如三乙胺的碱存在下,优选在-20°C 和室温之间的温度下,用甲磺酰氯的二氯甲烷溶液进行处理,或者在如四氢呋喃的溶剂中,优选在室温和溶剂回流温度之间的温度下,与四氯化碳或四溴化碳和三苯膦反应。

方案 6



醇 1 (方案 1 中 R¹⁴ = H 和 R¹⁶ = OH 的化合物 6, 方案 3 中 R¹⁴ = H 的化合物 7 和 8, 方案 4 中 R¹⁴ = H 的化合物 2、4 和 6, 方案 5 中 R¹⁴ = H 的化合物 1 和 5) 可以由文献中已知的方法进行保护, 保护方法例如在咪唑的存在下, 优选在室温下, 在溶剂如 N,N-二甲基甲酰胺中, 用叔丁基二甲基甲硅烷基氯处理它们, 得到相应的叔丁基二甲基甲硅烷基醚 2 (步

骤 a)。保护的吡唑 2，优选在 0 °C 和环境温度之间的温度下，在溶剂如二氯甲烷中，与溴反应而卤化，得到 4-卤代吡唑 3 (步骤 b)。化合物 3 可以在卤素金属交换之后，优选与叔丁基锂、在 -78 °C、在溶剂如四氢呋喃中进行卤素金属交换之后在 -78 °C 和环境温度之间的温度下，在溶剂如四氢呋喃中，与烷基化试剂 4 反应，其中 X 是例如氯、溴或碘原子，优选与烷基碘反应，形成在 4 位带有取代基的吡唑 5 (步骤 c)。备选地，可以用过渡金属催化反应将 4-卤代吡唑 3 转变为化合物 5，例如，转变方法包括：在 Pd(0) 催化剂如 $[Pd_2(dba)_3]$ 和三苯基砷的存在下，在 0 °C 和溶剂的回流温度之间的温度下，在溶剂如二噁烷中，用锡烷(X 是三烷基甲锡烷基)进行处理。还可以通过下面的方法将残基 R^{14} 引入： i) 通过本领域公知的方法甲酰化吡唑 2，例如优选在 0 °C 和 100 °C 之间的温度下，用氧氯化磷和 N,N-二甲基甲酰胺处理； ii) 随后，在碘化锌的存在下，在 -78 °C 和溶剂的回流温度之间的温度下，在溶剂如二乙醚中，通过用氰基硼氢化钠进行还原，将中间体甲酰基吡唑转变为 4-取代的吡唑 5 (步骤 d)。如果保护基团是甲硅烷基醚，可以通过文献中所述的方法进行化合物 5 的 O-去保护，得到结构单元 6，例如在 -15 °C 和环境温度之间的温度下，在溶剂如四氢呋喃中，用氟化四丁铵进行处理(步骤 e)。醇化合物 7 和 8 相当于或可以转变为通式 6 的化合物(方案 1)，例如，在二氯甲烷中，在碱如三乙胺的存在下，优选在 -20 °C 和室温之间的温度下，通过用甲磺酰氯的处理，或例如，在溶剂如四氢呋喃中，优选在室温和溶剂的回流温度之间的温度下，与四氯化碳或四溴化碳和三苯膦的反应。

进行如下测试是为了确定式(I)化合物的活性。

在以下文献中可以找到所进行的试验的背景信息：Nichols JS 等，"Development of a scintillation proximity assay for peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligand binding domain", (1998) Anal. Biochem. 257: 112-119。

通过 RT-PCR，分别从克隆到质粒载体并且经过 DNA 序列验证的人脂肪和小鼠肝 cRNA 获得人 PPAR δ 和 PPAR α 以及小鼠 PPAR γ 的全长 cDNA 克隆。构建细菌和哺乳动物表达载体，以得到融合到 PPAR δ (aa 139

至 442)、PPAR γ (aa 174 至 476)和 PPAR α (aa 167 至 469)的配体结合结构域(LBD)的谷胱甘肽-s-转移酶(GST)和 Gal4 DNA 结合结构域蛋白。为了达到这一目的,通过 PCR 从全长克隆中将编码 LBDs 的克隆序列部分放大,然后亚克隆到质粒载体中。最后的克隆用 DNA 序列分析验证。

GST-LBD 融合蛋白的诱导、表达和纯化是在 *E. coli* 株 BL21 (pLysS) 细胞中用标准方法进行的(参考: Current Protocols in Molecular Biology, Wiley Press, Ausubel 等编辑)。

放射性配体结合分析

在 HNM10 (50mM Hepes, pH7.4, 10mM NaCl, 5mM MgCl₂, 0.15mg/ml 不含脂肪酸的 BSA 和 15mM DTT)中分析 PPAR δ 受体结合。对于每个 96 孔反应,通过振荡,将 500ng 当量的 GST-PPAR δ -LBD 融合蛋白和放射性配体,例如 20000dpm {2-甲基-4-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基-二曲硫甲硫基(ditritiomethylsulfanyl)]-苯氧基}-乙酸,结合到 10 μ g SPA 珠上(PharmaciaAmersham),最终体积为 50 μ l。将得到的浆液在 RT 下温育 1 小时,并在 1300g 下离心 2 分钟。除去含有未结合蛋白的上清液,将含有受体覆盖的珠的半干片再次悬浮在 50 μ l HNM 中。加入放射性配体,并将反应物在 RT 下温育 1 小时,测定在测试化合物存在下进行的闪烁近似计数。所有的结合分析都是在 96 孔板上进行的,并且结合的配体的数量是用 OptiPlates (Packard)在 Packard TopCount 上测量的。在 10⁻¹⁰M 到 10⁻⁴M 的浓度范围内测量剂量响应曲线,重复三次。

在 TKE50 (50mM Tris-HCl, pH8, 50mM KCl, 2mM EDTA, 0.1mg/ml 不含脂肪酸的 BSA 和 10mM DTT)中分析 PPAR α 受体结合。对于每个 96 孔反应,通过振荡,将 140ng 当量的 GST-PPAR α -LBD 融合蛋白结合到 10 μ g SPA 珠上(PharmaciaAmersham),最终体积为 50 μ l。将得到的浆液在 RT 下温育 1h,并在 1300g 下离心 2 分钟。除去含有未结合蛋白的上清液,将含有受体覆盖的珠的半干片溶解在 50 μ l TKE 中。为了进行放射性配体结合,例如加入 50 μ l 的 10000dpm 2(S)-(2-苯甲酰基-苯氨基)-3-{4-[1,1-二曲硫-2-(5-甲基-2-苯基-噻唑-4-基)-乙氧基]-苯基}-丙酸或 2,3-二曲硫-2(S)-甲氧基-3-{4-[2-(5-甲基-2-苯基-噻唑-4-基)-乙氧基]-苯并[b]噻吩-7-基}-丙

酸, 将反应物在 RT 下温育 1h, 进行闪烁近似计数。所有的结合分析都是在 96 孔板上进行的, 并且结合的配体的数量是用 OptiPlates (Packard) 在 Packard TopCount 上测量的。非特异性结合是在 10^{-4} M 未标记化合物存在下测定的。在 10^{-10} M 到 10^{-4} M 的浓度范围内测量剂量响应曲线, 重复三次。

在 TKE50 (50mM Tris-HCl, pH8, 50mM KCl, 2mM EDTA, 0.1mg/ml 不含脂肪酸的 BSA 和 10mM DTT) 中分析 PPAR γ 受体结合。对于每个 96 孔反应, 通过振荡, 将 140ng 当量的 GST-PPAR γ -LBD 融合蛋白结合到 10 μ g SPA 珠上(PharmaciaAmersham), 最终体积为 50 μ l。将得到的浆液在 RT 下温育 1h, 并在 1300g 下离心 2 分钟。除去含有未结合蛋白的上清液, 将含有受体覆盖的珠的半干片溶解在 50 μ l TKE 中。为了进行放射性配体结合, 例如, 加入 50 μ l 的 10000dpm 2(S)-(2-苯甲酰基-苯氨基)-3-{4-[1,1-二曲硫-2-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基)-乙氧基]-苯基}-丙酸, 将反应物在 RT 下温育 1h, 进行闪烁近似计数。所有的结合分析都是在 96 孔板上进行的, 并且结合的配体的数量是用 OptiPlates (Packard) 在 Packard TopCount 上测量的。非特异性结合是在 10^{-4} M 未标记化合物存在下测定的。在 10^{-10} M 到 10^{-4} M 的浓度范围内测量剂量响应曲线, 重复三次。

荧光素酶转录受体基因分析

将新生仓鼠肾细胞(BHK21 ATCC CCL10)在 37°C 下, 95% O₂ : 5% CO₂ 气氛下, 在含有 10% FBS 的 DMEM 培养液中生长。将细胞以 10⁵ 细胞/孔的密度接种到 6 孔板上, 然后用 pFA-PPAR δ -LBD, pFA-PPAR γ -LBD 或 pFA-PPAR α -LBD 表达质粒加报道质粒进行批转染。用 Eugene 6 试剂 (Roche Molecular Biochemicals) 按照建议的草案完成转染。转染 6 小时后, 通过胰酶消化收集细胞, 并以 10⁴ 细胞/孔的密度接种到 96 孔板上。在让细胞附着 24 小时后, 除去培养液, 换上 100 μ l 含有测试物或对照配体的不含酚红的培养液(最终的 DMSO 浓度: 0.1%)。在将细胞和上述物质温育 24 小时后, 弃去 50 μ l 上清液, 然后加入 50 μ l Luciferase Constant-Light Reagent (Roche Molecular Biochemicals) 以溶解细胞, 并且开始荧光素酶反应。荧光素酶的发光是在 Packard TopCount 上测量的。测试化合物存在

下的转录激活是以超过该物质不存在时温育的细胞的激活倍数(fold-activation)表示的。 EC_{50} 值是使用 XLfit 程序(ID Business Solutions Ltd. UK)计算的。

本发明化合物(R^1 是氢)的游离酸对于PPAR δ 显示出的 IC_{50} 值为0.1nM到10 μ M, 优选1nM到500nM, 和/或对于PPAR α , IC_{50} 值为1nM到10 μ M, 优选10nM到5 μ M。其中 R^1 不是氢的化合物在体内转化成 R^1 是氢的化合物。下表1显示了一些选出的本发明化合物的测量值。

表1

	PPAR α IC_{50} (μ mol/l)	PPAR γ IC_{50} (μ mol/l)	PPAR δ IC_{50} (μ mol/l)
实施例2	10	10	0.140
实施例8	2.57	10	0.004
实施例20	0.013	10	0.043

可以将式(I)化合物和它们的药用盐和酯用作药物, 例如以药物制剂形式用于经肠的、肠胃外或局部给药。它们可以这样给药, 例如经口给药, 其形式如片剂、包衣片剂、糖锭剂、硬和软明胶胶囊、溶液剂、乳剂或悬浮剂; 直肠给药, 如以栓剂形式; 肠胃外给药, 如以注射液或输液形式; 或者局部给药, 如以软膏剂、乳膏剂或油形式。

药物制剂的制备可以用本领域技术人员熟悉的方式进行的, 将所述的式(I)化合物和它们的药用盐和酯和合适的、无毒的、惰性的、治疗相容的固体或液体载体材料以及如果需要, 与普通的药物辅剂一起制成盖伦氏给药形式。

合适的载体材料不仅有无机载体材料, 而且有有机载体材料。因此, 可以使用例如乳糖、玉米淀粉或其衍生物、滑石、硬脂酸或其盐作为用于片剂、包衣片剂、糖锭剂和硬明胶胶囊的载体材料。软明胶胶囊的合适载体材料为, 例如植物油、蜡、脂肪以及半固体和液体多元醇(但是, 根据活性成分的性质, 在软明胶胶囊的情况下不需要载体)。制造溶液或糖浆的合适载体材料为, 例如水、多元醇、蔗糖, 转化糖等。注射液的合适载体材料为, 例如水, 醇类, 多元醇, 甘油和植物油。栓剂的合适

载体材料为，例如天然或硬化油、蜡、脂肪和半液体或液体多元醇。局部制剂的合适载体材料为甘油酯类、半合成和合成甘油酯类、氢化油、液态蜡、液体石蜡、液态脂肪醇、甾醇、聚乙二醇和纤维素衍生物。

可考虑使用常用的稳定剂、防腐剂、湿润剂和乳化剂、稠度改善剂、增香剂、用于改变渗透压的盐、缓冲物质、增溶剂、着色剂以及掩蔽剂和抗氧化剂作为药物辅剂。

根据所要控制的疾病、患者的年龄和个体状况以及给药方式，式(I)化合物的剂量可以在宽的限度内变化，当然，在每个具体病例中将和个体需求相适合。对于成年患者，可考虑的每日剂量为约 1mg 到约 1000mg，特别是约 1mg 到约 100mg。根据剂量，将日剂量分成几个剂量单位给药是方便的。

药物制剂通常包含约 0.1-500mg、优选 0.5-100mg 的式(I)化合物。

如下实施例起到更详细地说明本发明的作用，而不是以任何方式限制其范围。

实施例

缩写词：

AcOEt = 乙酸乙酯，DMF = N,N-二甲基甲酰胺，DMPU = 1,3-二甲基-3,4,5,6-四氢-2(1H)-嘧啶酮，LDA = 二异丙基氨基化锂，MeOH = 甲醇，quant. = 定量，RT = 室温，THF = 四氢呋喃。

实施例1

a) [5-(4-三氟甲基-苯基)-1H-吡唑-3-基]-甲醇

在氩气氛下，在环境温度下，5 分钟内将 5-(4-三氟甲基-苯基)-1H-吡唑-3-羧酸乙酯 (160 mg, 0.56 mmol; PCT Int. Appl. (2003), WO 2004000785 A2)的四氢呋喃(2.5 ml)溶液加入到氢化铝锂 (43 mg, 1.13 mmol)在四氢呋喃(2.5 ml)中的悬浮液中。将混合物加热回流 12 小时，冷却至 0 °C，并且小心地用水(2 ml)和 10 %NaOH 水溶液 (0.5 ml)处理。将反应混合物用硅藻土过滤，加入冰水/乙酸乙酯 1/1，分层。将水层用乙酸乙酯萃取多于一次，将合并的有机层用冰水/盐水 1/1 洗涤，并且用硫酸钠干燥。减压除

去溶剂, 得到 81 mg (0.33 mmol, 59 %)的标题化合物, 为白色固体。

MS: 243.1 (M+H)⁺。

b] 3-氯甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-1H-吡唑

在 0 °C 下, 在氩气氛下, 向[5-(4-三氟甲基-苯基)-1H-吡唑-3-基]-甲醇 (40 mg, 0.17 mmol)的氯仿(4 ml)溶液中, 加入亚硫酸二氯 (0.34 ml, 4.7 mmol)。将溶液于 40 °C 搅拌 2 小时, 并且于 60 °C 搅拌 10 分钟。将混合物倾倒入冰水/ NaHCO₃ 水溶液 1/1 上, 用二氯甲烷萃取两次, 并且将合并的萃取物用硫酸钠干燥, 减压蒸发溶剂, 得到 43 mg (0.165 mmol, 97 %)的标题化合物, 为白色晶体。

c] [6-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-吡啶-1-基]-乙酸叔丁酯

在氩气氛下, 向 6-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-1H-吡啶 (13 g, 52.5 mmol)和碳酸铯 (18.8 g, 57.8 mmol)在 DMF (130 ml)中的冰冷却的溶液中, 加入溴代-乙酸叔丁酯 (8.5 ml, 57.8 mmol)。将混合物自然地温热至室温, 搅拌 14 小时, 倾倒入 2 N HCl/冰水 1/1 上, 并且用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层用水洗涤, 用硫酸钠干燥。减压除去溶剂, 并且由柱色谱(硅胶, 庚烷/AcOEt)纯化剩余物, 得到 14.3 g (39.6 mmol, 75 %)的标题化合物, 为黄色油。

MS: 362.4 (M+H)⁺。

d] (6-羟基-吡啶-1-基)-乙酸叔丁酯

向[6-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-吡啶-1-基]-乙酸叔丁酯 (4.2 g, 11.6 mmol)在 THF (24 ml)中的冰冷却的溶液中, 于 15 分钟内加入 1 M 氟化四丁铵的 THF (11.6 ml, 11.6 mmol)溶液。在环境温度下, 将反应混合物搅拌 1 小时, 倾倒入 1 N HCl/冰水 1/1 中, 并且用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层用盐水/冰水 1/1 洗涤, 并且用硫酸钠干燥。减压除去溶剂, 得到 3.4 g (quant.)的标题化合物, 为褐色油, 其不进一步纯化而用于下一步骤。

MS: 265.5 (M+NH₄)⁺, 248.4 (M+H)⁺。

e] {6-[5-(4-三氟甲基-苯基)-1H-吡唑-3-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸叔丁酯

将(6-羟基-吡啶-1-基)-乙酸叔丁酯 (37 mg, 0.15 mmol), 3-氯甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-1H-吡唑 (43 mg, 0.16 mmol)、碳酸铯(54 mg, 0.16 mmol)和痕量碘化钾的混合物悬浮在 N,N-二甲基甲酰胺 (4 ml)中。将悬浮液在环境温度下搅拌 14 小时, 并且于 80 °C 搅拌 4 小时。减压蒸发溶剂, 并且将剩余物溶解于 1 N HCl/冰水 1/1 和乙酸乙酯中。分层, 并且用乙酸乙酯萃取水层两次。将合并的有机层用盐水洗涤两次, 并且用硫酸钠干燥。减压除去溶剂, 并且将剩余物由柱色谱 (硅胶, 庚烷/AcOEt)纯化, 得到 5 mg (10 μ mol, 7 %)的标题化合物, 为橙色油。

f] {6-[5-(4-三氟甲基-苯基)-1H-吡唑-3-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸叔丁酯

向 {6-[5-(4-三氟甲基-苯基)-1H-吡唑-3-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸叔丁酯 (5 mg, 10 μ mol)的 THF/甲醇 2/1 (750 μ l)溶液中, 加入 1 N LiOH 水溶液(600 μ l)。将反应混合物于环境温度搅拌 14 小时, 并且减压浓缩。将剩余物溶解于 1 N HCl/冰水 1/1 和乙酸乙酯中, 分层, 并且将水层用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用冰水/盐水 1/1 洗涤, 用硫酸钠干燥, 并且真空蒸发溶剂, 得到标题化合物(3 mg, 7 μ mol, 68 %), 为褐色晶体。

MS: 412.2 (M-H)⁻。

实施例 2

a] 5-(4-氯-苯基)-2,4-二甲基-2H-吡唑-3-羧酸乙酯和 5-(4-氯-苯基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-3-羧酸乙酯

将 5-(4-氯-苯基)-4-甲基-1H-吡唑-3-羧酸乙酯 (58 mg, 0.22 mmol; PCT Int. Appl. (1997), WO 9721682 A1)加入至 KOH (15 mg, 0.27 mmol)的无水酒精(1.6 ml)溶液中。将溶液于环境温度搅拌 15 分钟。加入甲基碘 (30 μ l, 0.44 mmol), 并且将反应溶液加热回流 2 小时。减压除去溶剂, 并且将剩余物溶解于盐水/冰水 1/1 和乙酸乙酯中。分层, 并且将水层用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤, 并且用硫酸钠干燥。减压

除去溶剂，并且剩余物由柱色谱(硅胶，庚烷/AcOEt)纯化，得到 29 mg (0.1 mmol, 47 %) 5-(4-氯-苯基)-2,4-二甲基-2H-吡唑-3-羧酸乙酯，为无色晶体，和 22 mg (0.08 mmol, 36 %) 5-(4-氯-苯基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-3-羧酸乙酯，为无色晶体。

5-(4-氯-苯基)-2,4-二甲基-2H-吡唑-3-羧酸乙酯: MS: 279.0 (M+H)⁺。

5-(4-氯-苯基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-3-羧酸乙酯: MS: 279.0 (M+H)⁺。

b) [5-(4-氯-苯基)-2,4-二甲基-2H-吡唑-3-基]-甲醇

类似于对于实施例 1 a)所述的程序，将 5-(4-氯-苯基)-2,4-二甲基-2H-吡唑-3-羧酸乙酯用氢化铝锂还原，得到[5-(4-氯-苯基)-2,4-二甲基-2H-吡唑-3-基]-甲醇，为无色晶体。

MS: 236.9 (M+H)⁺。

c) 5-氯甲基-3-(4-氯-苯基)-1,4-二甲基-1H-吡唑

类似于对于实施例 1 b)所述的程序，使[5-(4-氯-苯基)-2,4-二甲基-2H-吡唑-3-基]-甲醇与亚硫酸二氯在 0 °C 反应 20 分钟，得到 5-氯甲基-3-(4-氯-苯基)-1,4-二甲基-1H-吡唑，为黄色油。

MS: 255.1 (M+H)⁺。

d) [6-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-吡啶-1-基]-乙酸乙酯

在氩气氛下，向 6-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-1H-吡啶 (1 g, 4.04 mmol)和碳酸铯(1.45 g, 4.45 mmol)在 DMF (10 ml)中的冰冷却溶液中，加入溴代-乙酸乙酯 (490 μ l, 4.45 mmol)。使混合物自然温热至室温，搅拌 14 小时，倾倒在 1 N HCl/冰水 1/1 上，并且用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层用水洗涤，并且用硫酸钠干燥。减压除去溶剂，并且剩余物用柱色谱(硅胶，庚烷/AcOEt)纯化，得到 1.2 g (3.6 mmol, 89 %)的标题化合物，为黄色油。

MS: 334.3 (M+H)⁺。

e] (6-羟基-吲哚-1-基)-乙酸乙酯

向[6-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-吲哚-1-基]-乙酸乙酯 (1.15 g, 3.45 mmol)在 THF (11.5 ml)中的冰冷却溶液中, 在 15 分钟内加入 1 M 的氟化四丁铵的 THF (3.45 ml, 3.45 mmol)溶液。将反应混合物于环境温度搅拌 1 小时, 倾倒在 1 N HCl/冰水 1/1 上, 并且用乙酸乙酯萃取两次。合并的有机层用盐水/冰水 1/1 洗涤, 并且用硫酸钠干燥。减压除去溶剂, 并且剩余物由柱色谱(硅胶, 庚烷/AcOEt)纯化, 得到 590 mg (2.7 mmol, 78 %) 的标题化合物, 为无色晶体。

MS: 219.0 (M)⁺, 146.0。

f] {6-[5-(4-氯-苯基)-2,4-二甲基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-吲哚-1-基}-乙酸乙酯

类似于对于实施例 1 e]所述的程序, 在丙酮中的碳酸铯和碘化钾的存在下, (6-羟基-吲哚-1-基)-乙酸乙酯 与 5-氯甲基-3-(4-氯-苯基)-1,4-二甲基-1H-吡唑反应, 得到{6-[5-(4-氯-苯基)-2,4-二甲基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-吲哚-1-基}-乙酸乙酯, 为黄色晶体。

MS: 438.1 (M+H)⁺。

g] {6-[5-(4-氯-苯基)-2,4-二甲基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-吲哚-1-基}-乙酸

类似于对于实施例 1 f]所述的程序, 将{6-[5-(4-氯-苯基)-2,4-二甲基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-吲哚-1-基}-乙酸乙酯用 LiOH 处理, 得到{6-[5-(4-氯-苯基)-2,4-二甲基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-吲哚-1-基}-乙酸, 为无色晶体。

MS: 410.3 (M+H)⁺。

实施例 3

a] 2-甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-2H-吡唑-3-羧酸乙酯和 1-甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-1H-吡唑-3-羧酸乙酯

类似于对于实施例 2 a]所述的程序, 在氢氧化钾存在下, 5-(4-三氟甲基-苯基)-1H-吡唑-3-羧酸乙酯 (PCT Int. Appl. (2003), WO 2004000785 A2) 与甲基碘反应, 得到 2-甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-2H-吡唑-3-羧酸乙酯和 1-甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-1H-吡唑-3-羧酸乙酯, 二者都为无色晶体。

2-甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-2H-吡唑-3-羧酸乙酯: MS: 299.2 (M+H)⁺。

1-甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-2H-吡唑-3-羧酸乙酯: MS: 299.2 (M+H)⁺。

b] [2-甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲醇

类似于对于实施例 1 a]所述的程序, 将 2-甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-2H-吡唑-3-羧酸乙酯用氢化铝锂还原, 得到[2-甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲醇, 为白色晶体。

MS: 243.1 (M+H)⁺。

c] {6-[2-甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸乙酯

向 (6-羟基-吡啶-1-基)-乙酸乙酯 (35 mg, 160 μmol; 实施例 2 e)、[2-甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲醇 (41 mg, 160 μmol)和三丁基磷(50 μl, 19 μmol)在四氢呋喃(3.5 ml)中的冰冷却溶液中, 加入 N,N,N',N'-四甲基偶氮二甲酰胺(33 mg, 19 μmol)。移走冷却浴, 并且继续搅拌 14 小时。将剩余物用硅藻土过滤, 并且减压除去溶剂, 得到褐色油, 其由柱色谱(硅胶, 庚烷/AcOEt)纯化, 得到 22 mg (50 μmol, 30 %)的标题化合物, 为无色油。

MS: 458.3 (M+H)⁺。

d] {6-[2-甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-吡啶-1-基}-

乙酸

类似于对于实施例 1 f)所述的程序, 将{6-[2-甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-咪唑-1-基}-乙酸乙酯用 LiOH 处理, 得到{6-[2-甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-咪唑-1-基}-乙酸, 为褐色晶体。

MS: 428.5 (M-H)⁻。

实施例 4

a) 3-(4-氯-苯甲酰基)-2-氧代-戊酸乙酯

在无水条件下, 在氩气氛下, 将叔丁醇钾(292 mg, 2.6 mmol)的乙醚(100 ml)溶液冷却至-78 °C 并且搅拌 10 分钟。通过注射器加入商购的 2 M LDA 的庚烷/THF/乙基苯(13 ml, 26 mmol)溶液, 并且将混合物搅拌 15 分钟。搅拌下滴加 4-氯丁酰苯 (5 g, 26 mmol)的乙醚(35 ml)溶液, 历时 30 分钟。在另一个 30 分钟之后, 以一份加入草酸二乙酯 (3.53 ml, 26 mmol)。移走冷却浴, 并且将反应物在达到环境温度后搅拌 2.5 小时。在放置 3 天后, 过滤出沉淀的褐色固体。将固体在 1 M HCl 和乙酸乙酯之间分配。将水层用乙酸乙酯萃取两次, 将合并的萃取液用盐水洗涤, 并且用硫酸钠干燥。蒸发固体得到 740 mg (4.6 mmol, 18 %)的标题化合物, 为橙色油。

b) 5-(4-氯-苯基)-4-乙基-1H-吡唑-3-羧酸乙酯

在氩气氛下, 将在环境温度下的一水合肼(0.13 ml, 3 mmol) 加入到 3-(4-氯-苯甲酰基)-2-氧代-戊酸乙酯 (740 mg, 3 mmol)的乙醇(4 ml)溶液中。将该溶液在回流温度下搅拌 8 小时, 减压除去溶剂, 并且使剩余物在 1 M HCl/冰水和乙酸乙酯之间分配。将水层用乙酸乙酯萃取两次, 将合并的萃取液用盐水洗涤(3 次), 并且用硫酸钠干燥。减压除去溶剂, 得到橙色油, 其经柱色谱(硅胶, 庚烷/AcOEt)纯化, 得到 355 mg (1.27 mmol, 49 %)的标题化合物, 为黄色晶体。

MS: 278.1 (M+H)⁺。

c] 5-(4-氯-苯基)-4-乙基-2-甲基-2H-吡唑-3-羧酸乙酯和 5-(4-氯-苯基)-4-乙基-1-甲基-1H-吡唑-3-羧酸乙酯

类似于对于实施例 2 a]所述的程序, 5-(4-氯-苯基)-4-乙基-1H-吡唑-3-羧酸乙酯与甲基碘在氢氧化钾存在下反应, 得到 5-(4-氯-苯基)-4-乙基-2-甲基-2H-吡唑-3-羧酸乙酯, 为黄色晶体, 和 5-(4-氯-苯基)-4-乙基-1-甲基-1H-吡唑-3-羧酸乙酯, 为黄色油。

5-(4-氯-苯基)-4-乙基-2-甲基-2H-吡唑-3-羧酸乙酯: MS: 293.0 (M+H)⁺。

5-(4-氯-苯基)-4-乙基-1-甲基-1H-吡唑-3-羧酸乙酯: MS: 332.3 (M+K)⁺。

d] [5-(4-氯-苯基)-4-乙基-2-甲基-2H-吡唑-3-基]-甲醇

类似于对于实施例 1 a]所述的程序, 将 5-(4-氯-苯基)-4-乙基-2-甲基-2H-吡唑-3-羧酸乙酯用氢化铝锂还原, 得到[5-(4-氯-苯基)-4-乙基-2-甲基-2H-吡唑-3-基]-甲醇, 为无色晶体。

MS: 251.0 (M+H)⁺。

e] {6-[5-(4-氯-苯基)-4-乙基-2-甲基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸叔丁酯

类似于对于实施例 3 c]所述的程序, 在 N,N,N',N'-四甲基偶氮二甲酰胺和三丁基磷的存在下, (6-羟基-吡啶-1-基)-乙酸叔丁酯 (实施例 1 d])与 [5-(4-氯-苯基)-4-乙基-2-甲基-2H-吡唑-3-基]-甲醇反应, 得到{6-[5-(4-氯-苯基)-4-乙基-2-甲基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸叔丁酯, 为无色油。

MS: 480.3 (M+H)⁺。

f] {6-[5-(4-氯-苯基)-4-乙基-2-甲基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸

类似于对于实施例 1 f]所述的程序, 将{6-[5-(4-氯-苯基)-4-乙基-2-甲基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸叔丁酯用 LiOH 处理, 得到{6-

[5-(4-氯-苯基)-4-乙基-2-甲基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸，为褐色晶体。

MS: 422.1 (M-H)⁻。

实施例 5

a) 5-(4-氯-苯基)-2-甲基-2H-吡唑-3-羧酸乙酯和 5-(4-氯-苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-羧酸乙酯

类似于对于实施例 2 a)所述的程序，使 5-(4-氯-苯基)-1H-吡唑-3-羧酸乙酯 (T. van Herk 等, *J. Med. Chem.* 2003, 46, 3945-3951)与甲基碘在氢氧化钾存在下反应，得到 5-(4-氯-苯基)-2-甲基-2H-吡唑-3-羧酸乙酯，为无色晶体，和 5-(4-氯-苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-羧酸乙酯，为无色油。

5-(4-氯-苯基)-2-甲基-2H-吡唑-3-羧酸乙酯: MS: 265.0 (M+H)⁺。

5-(4-氯-苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-羧酸乙酯: MS: 265.0 (M+H)⁺。

b) [5-(4-氯-苯基)-2-甲基-2H-吡唑-3-基]-甲醇

类似于对于实施例 1 a)所述的程序，5-(4-氯-苯基)-2-甲基-2H-吡唑-3-羧酸乙酯用氢化铝锂还原，得到[5-(4-氯-苯基)-2-甲基-2H-吡唑-3-基]-甲醇，为无色晶体。

MS: 223.2 (M+H)⁺。

c) {6-[5-(4-氯-苯基)-2-甲基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸叔丁酯

类似于对于实施例 3 c)所述的程序，在 N,N,N',N'-四甲基偶氮二甲酰胺和三丁基膦存在下，(6-羟基-吡啶-1-基)-乙酸叔丁酯 (实施例 1 d))与[5-(4-氯-苯基)-2-甲基-2H-吡唑-3-基]-甲醇反应，得到{6-[5-(4-氯-苯基)-2-甲基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸叔丁酯，为无色油。

MS: 452.3 (M+H)⁺。

d) {6-[5-(4-氯-苯基)-2-甲基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸

类似于对于实施例 1 f)所述的程序，{6-[5-(4-氯-苯基)-2-甲基-2H-吡

唑-3-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸叔丁酯用 LiOH 处理, 得到{6-[5-(4-氯-苯基)-2-甲基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸, 为灰白色晶体。

MS: 394.1 (M-H)⁻。

实施例 6

a) [5-(4-氯-苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]-甲醇

类似于对于实施例 1 a)所述的程序, 5-(4-氯-苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-羧酸乙酯用氢化铝锂还原, 得到[5-(4-氯-苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]-甲醇, 为白色固体。

b) {5-[5-(4-氯-苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸叔丁酯

类似于对于实施例 3 c)所述的程序, 在 N,N,N',N'-四甲基偶氮二甲酰胺和三丁基磷存在下, (6-羟基-吡啶-1-基)-乙酸叔丁酯 (实施例 1 d))与[5-(4-氯-苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]-甲醇反应, 得到{5-[5-(4-氯-苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸叔丁酯, 为无色晶体。

MS: 452.3 (M+H)⁺。

c) {5-[5-(4-氯-苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸

类似于对于实施例 1 f)所述的程序, 将{5-[5-(4-氯-苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸叔丁酯用 LiOH 处理, 得到{5-[5-(4-氯-苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸, 为无色晶体。

MS: 396.1 (M+H)⁺。

实施例 7

a) 2-乙基-5-(4-三氟甲基-苯基)-2H-吡唑-3-羧酸乙酯

类似于对于实施例 2 a)所述的程序, 5-(4-三氟甲基-苯基)-1H-吡唑-3-羧酸乙酯 (PCT Int. Appl. (2003), WO 2004000785 A2)与乙基碘在氢氧化钾存在下反应, 得到 2-乙基-5-(4-三氟甲基-苯基)-2H-吡唑-3-羧酸乙酯, 为无色晶体。

b) [2-乙基-5-(4-三氟甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲醇

类似于对于实施例 1 a)所述的程序, 将 2-乙基-5-(4-三氟甲基-苯基)-2H-吡唑-3-羧酸乙酯用氢化铝锂还原, 得到[2-乙基-5-(4-三氟甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲醇, 为无色晶体。

MS: 271.1 (M+H)⁺。

c) {6-[2-乙基-5-(4-三氟甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸叔丁酯

类似于对于实施例 3 c)所述的程序, 在 N,N,N',N'-四甲基偶氮二甲酰胺和三丁基磷存在下, (6-羟基-吡啶-1-基)-乙酸叔丁酯 (实施例 1 d))与[2-乙基-5-(4-三氟甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲醇反应, 得到{6-[2-乙基-5-(4-三氟甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸叔丁酯, 为无色油。

MS: 500.4 (M+H)⁺。

d) {6-[2-乙基-5-(4-三氟甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸

类似于对于实施例 1 f)所述的程序, 将{6-[2-乙基-5-(4-三氟甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸叔丁酯用 LiOH 处理, 得到{6-[2-乙基-5-(4-三氟甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸, 为黄色晶体。

MS: 442.3 (M-H)⁻。

实施例 8**a) 5-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基甲基)-1-甲基-3-(4-三氟甲基-苯基)-1H-吡唑**

在氩气氛下, 将叔丁基氯二甲基硅烷(32 mg, 0.21 mmol)加入到[2-甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲醇 (50 mg, 0.2 mmol; 实施例 3 b))和咪唑(15 mg, 0.22 mmol)在 DMF (0.5 ml)中的冰冷却的溶液中。在环境

温度下搅拌 14 小时后, 将混合物用冰水 (5 ml) 淬灭, 并且用乙酸乙酯萃取两次。将合并的萃取液用冰水和盐水洗涤, 并且用硫酸钠干燥。减压除去溶剂, 得到黄色晶体, 其由柱色谱(硅胶, 庚烷/AcOEt)纯化, 得到 55 mg (0.15 mmol, 76 %)的标题化合物, 为无色晶体。

MS: 371.3 (M+H)⁺。

b] 4-溴-5-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基甲基)-1-甲基-3-(4-三氟甲基-苯基)-1H-吡唑

于 0 °, 氩气氛下, 在 10 分钟内, 将 5-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基甲基)-1-甲基-3-(4-三氟甲基-苯基)-1H-吡唑 (162 mg, 437 μmol)的二氯甲烷 (1.7 ml)溶液加入到溴(20 μl, 480 μmol)和碳酸钠(93 mg, 880 μmol)在二氯甲烷(4.3 ml)中的混合物中。在 0 至 5 °C 搅拌 1 小时, 然后于环境温度搅拌 1 小时后, 将混合物用水(5 ml)淬灭, 并且用二氯甲烷萃取两次。将合并的萃取液用 NaHSO₃ 饱和水溶液和盐水/冰水 1/1 洗涤, 并且用硫酸钠干燥。减压除去溶剂, 得到灰白色晶体, 其经柱色谱(硅胶, 庚烷/AcOEt)纯化, 得到 90 mg (0.2 mmol, 46 %)的标题化合物, 为无色晶体。

c] [4-溴-2-甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲醇

类似于对于实施例 2 e]所述的程序, 4-溴-5-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基甲基)-1-甲基-3-(4-三氟甲基-苯基)-1H-吡唑用在 THF 中的氟化三丁铵处理, 得到[4-溴-2-甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲醇, 为黄色油。

MS: 335.1 (M+H)⁺。

d] {6-[4-溴-2-甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸乙酯

类似于对于实施例 3 c]所述的程序, 在 N,N,N',N'-四甲基偶氮二甲酰胺和三丁基磷存在下, (6-羟基-吡啶-1-基)-乙酸乙酯 (实施例 2 e])与[4-溴-2-甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲醇反应, 得到{6-[4-溴-2-甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸乙酯, 为无

色晶体。

MS: 536.3 (M+H)⁺。

e] {6-[4-溴-2-甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸

类似于对于实施例 1 f]所述的程序, 将{6-[4-溴-2-甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸乙酯用 LiOH 处理, 得到{6-[4-溴-2-甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸, 为无色晶体。

MS: 508.2 (M-H)⁻。

实施例 9

a] 5-氯甲基-1-甲基-3-(4-三氟甲基-苯基)-1H-吡唑

类似于对于实施例 1 b]所述的程序, [2-甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲醇 (实施例 3 b))与在氯仿中的亚硫酸二氯反应, 得到 5-氯甲基-1-甲基-3-(4-三氟甲基-苯基)-1H-吡唑, 为黄色油。

b] [2-甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-乙腈

将氰化四丁铵(1.96 g, 7 mmol)加入到 5-氯甲基-1-甲基-3-(4-三氟甲基-苯基)-1H-吡唑 (1.54 g, 6 mmol)的乙腈 (35 ml)溶液中。将溶液于环境温度搅拌 16 小时, 加入饱和碳酸氢钠水溶液/冰水 1/1 和乙酸乙酯, 并且分层。将水层用乙酸乙酯萃取, 合并的有机层用冰水/盐水 1/1 洗涤, 用硫酸钠干燥, 并且真空蒸发溶剂, 得到橙色油, 其由柱色谱(硅胶, 正庚烷/AcOEt)纯化, 得到 267 mg (1 mmol, 18 %)的标题化合物, 为黄色晶体。

MS: 266.0 (M+H)⁺。

c] [2-甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-乙酸

将[2-甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-乙腈 (267 mg, 1 mmol)、氢氧化钠(403 mg, 10 mmol), 水(4 ml)和乙醇(4 ml)的混合物于 85 °C 强力搅拌 14 小时。将反应混合物倾倒在碎冰和 HCl 水溶液上, 并且

用乙酸乙酯萃取三次。合并的萃取液用水和盐水洗涤，用无水硫酸钠干燥。减压蒸发溶剂，得到 286 mg (1 mmol, quant.)的标题化合物，为灰白色晶体。

MS: 283.1 (M-H)⁻。

d) 2-[2-甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-乙醇

于 0 °C，将 [2-甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-乙酸 (286 mg, 1 mmol)的四氢呋喃(4 ml)溶液用 1 M 的 BH₃*THF 的四氢呋喃(2.5 ml, 3 mmol)溶液处理。移走冷却浴，并且将反应混合物于环境温度搅拌 16 小时。小心地用 MeOH 和冰水淬灭，用 AcOEt 进行两倍萃取，用冰水/盐水 1/1 洗涤，硫酸镁干燥，并且蒸发溶剂，得到粗产物，其在 MeOH 中回流 30 分钟，定量地释放出游离醇。真空蒸发溶剂，得到 273 mg (1 mmol, quant.)的标题化合物，为无色晶体。

MS: 271.1 (M+H)⁺。

e) (6-{2-[2-甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-乙氧基}-吡啶-1-基)-乙酸乙酯

类似于对于实施例 3 c)所述的程序，在偶氮二甲酸二叔丁酯和三苯膦存在下，(6-羟基-吡啶-1-基)-乙酸乙酯 (实施例 2 e))与 2-[2-甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-乙醇反应，得到(6-{2-[2-甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-乙氧基}-吡啶-1-基)-乙酸乙酯，为无色晶体。

MS: 472.1 (M+H)⁺。

f) (6-{2-[2-甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-乙氧基}-吡啶-1-基)-乙酸

类似于在实施例 1 f)中所述的程序，将(6-{2-[2-甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-乙氧基}-吡啶-1-基)-乙酸乙酯用 LiOH 处理，得到(6-{2-[2-甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-乙氧基}-吡啶-1-基)-乙酸，为黄色晶体。

MS: 442.4 (M-H)⁻。

实施例 10

a] 5-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基甲基)-1,4-二甲基-3-(4-三氟甲基-苯基)-1H-吡唑

于-78 °C, 在氩气氛下, 将 1.5 M 叔丁基锂的戊烷(0.5 ml, 748 μmol) 溶液滴加到 4-溴-5-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基甲基)-1-甲基-3-(4-三氟甲基-苯基)-1H-吡唑 (280 mg, 623 μmol ; 实施例 8 b)]的 THF (2 ml)溶液中。15 分钟后, 于-78 °C 加入甲基碘 (177 mg, 1.2 mmol)。将反应混合物于-78 °C 搅拌另外的 30 分钟, 然后于 RT 搅拌 2 小时。在用饱和 NaHCO_3 水溶液淬灭后, 将反应混合物在叔丁基甲基醚和水之间分配。将醚相用硫酸钠干燥, 并且真空浓缩, 得到 240 mg (620 μmol , quant.) 5-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基甲基)-1,4-二甲基-3-(4-三氟甲基-苯基)-1H-吡唑, 为黄色油, 其没有经过进一步纯化而用于下一步骤。

b] [2,4-二甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲醇

类似于对于实施例 2 e)]所述的程序, 将 5-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基甲基)-1,4-二甲基-3-(4-三氟甲基-苯基)-1H-吡唑用在 THF 中的氟化四丁铵处理, 得到[2,4-二甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲醇, 为黄色油。

MS: 271.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

c] {6-[2,4-二甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸乙酯

类似于对于实施例 3 c)]所述的程序, 在 N,N,N',N' -四甲基偶氮二甲酰胺和三丁基磷存在下, (6-羟基-吡啶-1-基)-乙酸乙酯 (实施例 2 e)]与[2,4-二甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲醇反应, 得到{6-[2,4-二甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸乙酯 为黄色油。

d] {6-[2,4-二甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-吡啶-1-

基}-乙酸

类似于对于实施例 1 f)所述的程序, 将{6-[2,4-二甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸乙酯用 LiOH 处理, 得到{6-[2,4-二甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸, 为黄色固体。

MS: 442.2 (M-H)⁻。

实施例 11

a) (Z)-2-羟基-4-氧代-4-(4-三氟甲氧基-苯基)-丁-2-烯酸乙酯

在氩气氛下, 在 20 分钟内将 1-(4-三氟甲氧基-苯基)-乙酮 (5 g, 24 mmol)和草酸二乙酯(3.25 ml, 24 mmol)的乙醇(5 ml)溶液加入至金属钠(552 mg, 24 mmol)在乙醇(15 ml)中的冰冷却溶液中。移走冷却浴, 并且在达到环境温度后, 将反应搅拌 30 分钟。在放置 14 小时后, 过滤沉淀的黄色固体。将该固体在 1 M HCl/冰水 1/1 和叔丁基甲基醚之间分配。将水层用叔丁基甲基醚萃取两次, 将合并的萃取液用盐水/冰水 1/1 洗涤, 并且用硫酸钠干燥。蒸发固体得到 7.2 g (23.8 mmol, 99 %)的标题化合物, 为橙色晶体。

MS: 305.0 (M+H)⁺。

b) 5-(4-三氟甲氧基-苯基)-1H-吡唑-3-羧酸乙酯

类似于对于实施例 4 b)所述的程序, 使(Z)-2-羟基-4-氧代-4-(4-三氟甲氧基-苯基)-丁-2-烯酸乙酯与一水合肼在乙醇中于回流条件下反应, 得到 5-(4-三氟甲氧基-苯基)-1H-吡唑-3-羧酸乙酯, 为黄色晶体。

MS: 301.0 (M+H)⁺。

c) 2-甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-羧酸乙酯和 1-甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-1H-吡唑-3-羧酸乙酯

类似于对于实施例 2 a)所述的程序, 在氢氧化钾存在下, 使 5-(4-三氟甲氧基-苯基)-1H-吡唑-3-羧酸乙酯与甲基碘反应, 得到为白色晶体的 2-甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-羧酸乙酯和为黄色油状物的 1-甲

基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-1H-吡唑-3-羧酸乙酯。

2-甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-羧酸乙酯: MS: 315.0 (M+H)⁺。

d) [2-甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲醇

类似于对于实施例 1 a)所述的程序, 用氢化铝锂还原 2-甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-羧酸乙酯, 得到[2-甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲醇, 为白色晶体。

MS: 273.1 (M+H)⁺。

e) {6-[2-甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸乙酯

类似于对于实施例 3 c)所述的程序, 在 N,N,N',N'-四甲基偶氮二甲酰胺和三丁基磷存在下, 将(6-羟基-吡啶-1-基)-乙酸乙酯 (实施例 2 e)) 与[2-甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲醇反应, 得到{6-[2-甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸乙酯, 为黄色晶体。

MS: 474.0 (M+H)⁺。

f) {6-[2-甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸

类似于对于实施例 1 f)所述的程序, 用 LiOH 处理{6-[2-甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸乙酯, 得到{6-[2-甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸 为灰白色晶体。

MS: 495.3 (M+H)⁺。

实施例 12

a) 5-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-1H-吡啶

将 5-羟基-吡啶 (5 g, 38 mmol), 叔丁基二甲基甲硅烷基氯(6.13 g, 39.4

mmol)和咪唑(5.37 g, 68.1 mmol)在 DMF (50 ml)中的溶液在 RT 下搅拌 20 小时。加入乙醚, 并且将混合物用 1N HCl 和水洗涤。将有机层用硫酸钠干燥和减压浓缩, 得到 9.4 g (38 mmol, quant.) 5-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-1H-吡啶。

MS: 248.1 (M+H)⁺。

b) [5-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-吡啶-1-基]-乙酸乙酯

将 5-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-1H-吡啶 (9.2 g, 37.2 mmol)、溴乙酸乙酯(4.79 ml, 40.9 mmol)和碳酸铯(36.4 g, 111.5 mmol)在 DMF (140 ml)中的悬浮液于 RT 搅拌 3 小时。加入乙醚, 并且将混合物用 1N HCl 和水洗涤, 并且用硫酸钠干燥。将醚相减压浓缩, 得到 12.9 g (quant.) [5-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-吡啶-1-基]-乙酸乙酯, 其没有经过进一步纯化而用于下一步骤。

MS: 334.1 (M+H)⁺。

c) (5-羟基-吡啶-1-基)-乙酸乙酯

向[5-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-吡啶-1-基]-乙酸乙酯 (12.9 g, 38.7 mmol)在 THF (130 ml)中的冰冷却溶液中, 加入氟化四丁铵水合物(12.5 g, 38.7 mmol)。将反应混合物于 RT 搅拌 1 小时, 用乙醚稀释, 并且用 1N HCl 和水洗涤。减压蒸发溶剂, 得到 7.07 g (32.2 mmol, 83 %) (5-羟基-吡啶-1-基)-乙酸乙酯。

MS: 220.1 (M+H)⁺。

d) {5-[2-甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡啶-3-基]甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸乙酯

类似于对于实施例 3 c)所述的程序, 在 N,N,N',N'-四甲基偶氮二甲酰胺和三丁基膦存在下, (5-羟基-吡啶-1-基)-乙酸乙酯与[2-甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡啶-3-基]-甲醇反应, 得到{5-[2-甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡啶-3-基]甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸乙酯, 为无色油。

MS: 474.0 (M+H)⁺。

e] {5-[2-甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸

类似于对于实施例 1 f]所述的程序, 将{5-[2-甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸乙酯用 LiOH 处理, 得到{5-[2-甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸, 为黄色泡沫。

MS: 446.0 (M+H)⁺。

实施例 13

a] 2-(2,2,2-三氟-乙基)-5-(4-三氟甲基-苯基)-2H-吡唑-3-羧酸乙酯

在氩气氛下, 将氢化钠(55 %在矿物油中的分散液, 203 mg, 5 mmol)加入到 5-(4-三氟甲基-苯基)-1H-吡唑-3-羧酸乙酯 (1 g, 4 mmol; PCT Int. Appl. (2003), WO 2004000785 A2)在 DMF (60 ml)中的冰冷却的溶液中。将溶液于 0 °C 搅拌 10 分钟, 并且于环境温度搅拌 40 分钟。加入三氟甲磺酸三氟乙酯 (1.07 g, 5 mmol), 并且将混合物于环境温度搅拌 3 小时。将溶液冷却至 0 °C, 加入 1 N HCl/冰水 1/2 和二氯甲烷。将水层用二氯甲烷萃取两次, 并且合并的萃取液用盐水/冰水 1/1 洗涤, 并且用硫酸钠干燥。减压蒸发溶剂, 得到黄色晶体, 其由柱色谱(硅胶, 正庚烷/AcOEt)纯化, 得到 833 mg (2.27 mmol, 65 %)的标题化合物, 为无色晶体。

b] [2-(2,2,2-三氟-乙基)-5-(4-三氟甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲醇

类似于对于实施例 1 a]所述的程序, 将 2-(2,2,2-三氟-乙基)-5-(4-三氟甲基-苯基)-2H-吡唑-3-羧酸乙酯用氢化铝锂还原, 得到[2-(2,2,2-三氟-乙基)-5-(4-三氟甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲醇, 为无色晶体。

MS: 324.0 (M)⁺。

c] {6-[2-(2,2,2-三氟-乙基)-5-(4-三氟甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸乙酯

类似于对于实施例 3 c]所述的程序, 在 N,N,N',N'-四甲基偶氮二甲酰

胺和三丁基磷存在下, (6-羟基-吲哚-1-基)-乙酸乙酯 (实施例 2 e))与[2-(2,2,2-三氟-乙基)-5-(4-三氟甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲醇反应, 得到{6-[2-(2,2,2-三氟-乙基)-5-(4-三氟甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-吲哚-1-基}-乙酸乙酯, 为无色油。

MS: 526.0 (M+H)⁺。

d) {6-[2-(2,2,2-三氟-乙基)-5-(4-三氟甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-吲哚-1-基}-乙酸

类似于对于实施例 1 f)所述的程序, 将{6-[2-(2,2,2-三氟-乙基)-5-(4-三氟甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-吲哚-1-基}-乙酸乙酯用 LiOH 处理, 得到{6-[2-(2,2,2-三氟-乙基)-5-(4-三氟甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-吲哚-1-基}-乙酸, 为灰白色晶体。

MS: 498.3 (M+H)⁺。

实施例 14

a) 6-苄氧基-4-甲基-1H-吲哚-2-羧酸

将 2 M 的氢氧化钾的乙醇(0.48 ml, 0.97 mmol)溶液加入至 6-苄氧基-4-甲基-1H-吲哚-2-羧酸乙酯 (100 mg, 0.32 mmol; PCT Int. Appl. (2001), WO 2001044186 A1)的乙醇(1 ml)溶液中。将混合物加热回流 1.5 小时, 用 1 N HCl 酸化, 并且用乙酸乙酯萃取两次。将合并的萃取液用盐水洗涤, 并且用硫酸钠干燥。减压蒸发溶剂得到 90 mg (0.32 mmol, 99 %)的标题化合物, 为黄色晶体。

b) 6-苄氧基-4-甲基-1H-吲哚

将 6-苄氧基-4-甲基-1H-吲哚-2-羧酸 (28 mg, 0.95 mmol)和亚铬酸铜 (19 mg, 0.06 mmol)在喹啉 (1.4 ml)中的悬浮液于 230 °C (浴温)加热 1.5 小时。将混合物倾倒在 2 N HCl/冰水 1/1 上, 并且用乙酸乙酯萃取三次。将合并的萃取液用 NaHCO₃ 饱和水溶液和盐水洗涤, 并且用硫酸钠干燥。减压蒸发溶剂, 得到黑色油, 其由柱色谱(硅胶, 正庚烷/AcOEt)纯化, 得到 90 mg (0.32 mmol, 34 %)的标题化合物, 为褐色油。

MS: 252.4 (M+H)⁺。

c] (6-苄氧基-4-甲基-吡啶-1-基)-乙酸叔丁酯

类似于实施例 1 c]中所述的程序，在 DMF 中的碳酸铯存在下，6-苄氧基-4-甲基-1H-吡啶与溴代-乙酸叔丁酯反应，得到(6-苄氧基-4-甲基-吡啶-1-基)-乙酸叔丁酯，为黄色油。

MS: 352.1 (M+H)⁺。

d] (6-羟基-4-甲基-吡啶-1-基)-乙酸叔丁酯

在环境温度下，将(6-苄氧基-4-甲基-吡啶-1-基)-乙酸叔丁酯 (140 mg, 0.4 mmol)的乙醇(14 ml)溶液用 10 %钯/炭氢化 3 小时。过滤掉催化剂，减压蒸发溶剂，得到 100 mg (0.38 mmol, 96 %)的标题化合物，为褐色油，其没有经过进一步纯化而用于下一步骤。

MS: 279.3 (M+NH₄)⁺。

e] {4-甲基-6-[2-甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡啶-3-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸叔丁酯

类似于对于实施例 3 c]所述的程序，在 N,N,N',N'-四甲基偶氮二甲酰胺和三丁基膦存在下，(6-羟基-4-甲基-吡啶-1-基)-乙酸叔丁酯与[2-甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡啶-3-基]-甲醇反应，得到{4-甲基-6-[2-甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡啶-3-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸叔丁酯，为无色液体。

MS: 516.5 (M+H)⁺。

f] {4-甲基-6-[2-甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡啶-3-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸

类似于对于实施例 1 f]所述的程序，将{4-甲基-6-[2-甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡啶-3-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸叔丁酯用 LiOH 处理，得到{4-甲基-6-[2-甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡啶-3-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸，为无色晶体。

MS: 460.4 (M+H)⁺。

实施例 15

a] 2-(2,2,2-三氟-乙基)-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-羧酸乙酯

类似于对于实施例 13 a]所述的程序, 5-(4-三氟甲氧基-苯基)-1H-吡唑-3-羧酸乙酯 (实施例 11 b])与三氟甲磺酸三氟乙酯反应, 得到 2-(2,2,2-三氟-乙基)-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-羧酸乙酯, 为无色固体。

MS: 382.1 (M)⁺。

b] [2-(2,2,2-三氟-乙基)-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲醇

类似于对于实施例 1 a]所述的程序, 将 2-(2,2,2-三氟-乙基)-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-羧酸乙酯用氢化铝锂还原, 得到[2-(2,2,2-三氟-乙基)-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲醇, 为无色固体。

MS: 341.0 (M+H)⁺。

c] {6-[2-(2,2,2-三氟-乙基)-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸乙酯

类似于对于实施例 3 c]所述的程序, 在 N,N,N',N'-四甲基偶氮二甲酰胺和三丁基磷存在下, (6-羟基-吡啶-1-基)-乙酸乙酯 (实施例 2 e])与[2-(2,2,2-三氟-乙基)-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲醇反应, 得到{6-[2-(2,2,2-三氟-乙基)-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸乙酯, 为黄色油。

MS: 542.2 (M+H)⁺。

d] {6-[2-(2,2,2-三氟-乙基)-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸

类似于对于实施例 1 f]所述的程序, 将{6-[2-(2,2,2-三氟-乙基)-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸乙酯用 LiOH 处理, 得到{6-[2-(2,2,2-三氟-乙基)-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸, 为褐色油。

MS: 514.2 (M+H)⁺。

实施例 16

a) [1-甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-1H-吡唑-3-基]-甲醇

类似于对于实施例 1 a)所述的程序, 将 1-甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-1H-吡唑-3-羧酸乙酯 (实施例 11 c))用氢化铝锂还原, 得到[1-甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-1H-吡唑-3-基]-甲醇, 为褐色固体。

MS: 273.0 (M+H)⁺。

b) {6-[1-甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-1H-吡唑-3-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸乙酯

类似于对于实施例 3 c)所述的程序, 在 N,N,N',N'-四甲基偶氮二甲酰胺和三丁基磷存在下, (6-羟基-吡啶-1-基)-乙酸乙酯 (实施例 2 e))与[1-甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-1H-吡唑-3-基]-甲醇反应, 得到{6-[1-甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-1H-吡唑-3-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸乙酯, 为无色固体。

MS: 474.4 (M+H)⁺。

c) {6-[1-甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-1H-吡唑-3-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸

类似于对于实施例 1 f)所述的程序, 将{6-[1-甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-1H-吡唑-3-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸乙酯用 LiOH 处理, 得到{6-[1-甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-1H-吡唑-3-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸, 为无色固体。

MS: 446.0 (M+H)⁺。

实施例 17

a) (Z)-4-(3,4-二氯-苯基)-2-羟基-4-氧代-丁-2-烯酸乙酯

类似于对于实施例 11 a)所述的程序, 1-(3,4-二氯-苯基)-乙酮与草酸二乙酯在金属钠存在下反应, 得到(Z)-4-(3,4-二氯-苯基)-2-羟基-4-氧代-丁

-2-烯酸乙酯，为灰白色固体。

MS: 289.0 (M+H)⁺。

b) 5-(3,4-二氯-苯基)-2-甲基-2H-吡唑-3-羧酸乙酯和 5-(3,4-二氯-苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-羧酸乙酯

类似于对于实施例 14 b)所述的程序，在回流条件下，(Z)-4-(3,4-二氯-苯基)-2-羟基-4-氧代-丁-2-烯酸乙酯与在乙醇中的甲基胍反应，得到为无色晶体的 5-(3,4-二氯-苯基)-2-甲基-2H-吡唑-3-羧酸乙酯，和为无色晶体的 5-(3,4-二氯-苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-羧酸乙酯。

5-(3,4-二氯-苯基)-2-甲基-2H-吡唑-3-羧酸乙酯: MS: 299.1 (M+H)⁺。

c) [5-(3,4-二氯-苯基)-2-甲基-2H-吡唑-3-基]-甲醇

类似于对于实施例 1 a)所述的程序，将 5-(3,4-二氯-苯基)-2-甲基-2H-吡唑-3-羧酸乙酯用氢化铝锂还原，得到[5-(3,4-二氯-苯基)-2-甲基-2H-吡唑-3-基]-甲醇，为白色固体。

MS: 256.0 (M)⁺。

d) {6-[5-(3,4-二氯-苯基)-2-甲基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸乙酯

类似于对于实施例 3 c)所述的程序，在 N,N,N',N'-四甲基偶氮二甲酰胺和三丁基膦存在下，(6-羟基-吡啶-1-基)-乙酸乙酯 (实施例 2 e))与[5-(3,4-二氯-苯基)-2-甲基-2H-吡唑-3-基]-甲醇反应，得到{6-[5-(3,4-二氯-苯基)-2-甲基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸乙酯，为无色油。

MS: 458.2 (M+H)⁺。

e) {6-[5-(3,4-二氯-苯基)-2-甲基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸乙酯

类似于对于实施例 1 f)所述的程序，将{6-[5-(3,4-二氯-苯基)-2-甲基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸乙酯用 LiOH 处理，得到{6-[5-(3,4-二氯-苯基)-2-甲基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸乙酯，为褐色晶

体。

MS: 430.4 (M+H)⁺。

实施例 18

a) (Z)-4-(4-氟代-3-三氟甲基-苯基)-2-羟基-4-氧代-丁-2-烯酸乙酯

类似于对于实施例 11 a)所述的程序, 1-(4-氟代-3-三氟甲基-苯基)-乙酮与草酸二乙酯在金属钠存在下反应, 得到(Z)-4-(4-氟代-3-三氟甲基-苯基)-2-羟基-4-氧代-丁-2-烯酸乙酯, 为无色晶体。

MS: 307.1 (M+H)⁺。

b) 5-(4-氟代-3-三氟甲基-苯基)-2-甲基-2H-吡唑-3-羧酸乙酯和 5-(4-氟代-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-羧酸乙酯

类似于对于实施例 14 b)所述的程序, 在回流条件下, (Z)-4-(4-氟代-3-三氟甲基-苯基)-2-羟基-4-氧代-丁-2-烯酸乙酯与在乙醇中的甲基胼反应, 得到为无色晶体的 5-(4-氟代-3-三氟甲基-苯基)-2-甲基-2H-吡唑-3-羧酸乙酯, 和为无色晶体的 5-(4-氟代-3-三氟甲基-苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-羧酸乙酯。

5-(4-氟代-3-三氟甲基-苯基)-2-甲基-2H-吡唑-3-羧酸乙酯: MS: 317.0 (M+H)⁺。

c) [5-(4-氟代-3-三氟甲基-苯基)-2-甲基-2H-吡唑-3-基]-甲醇

类似于对于实施例 1 a)所述的程序, 将 5-(4-氟代-3-三氟甲基-苯基)-2-甲基-2H-吡唑-3-羧酸乙酯用氢化铝锂还原, 得到[5-(4-氟代-3-三氟甲基-苯基)-2-甲基-2H-吡唑-3-基]-甲醇, 为白色固体。

MS: 275.3 (M+H)⁺。

d) {6-[5-(4-氟代-3-三氟甲基-苯基)-2-甲基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸乙酯

类似于对于实施例 3 c)所述的程序, 在 N,N,N',N'-四甲基偶氮二甲酰胺和三丁基磷存在下, (6-羟基-吡啶-1-基)-乙酸乙酯 (实施例 2 e))与[5-(4-

氟代-3-三氟甲基-苯基)-2-甲基-2H-吡唑-3-基]-甲醇反应,得到{6-[5-(4-氟代-3-三氟甲基-苯基)-2-甲基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸乙酯,为白色固体。

MS: 476.0 (M+H)⁺。

e] {6-[5-(4-氟代-3-三氟甲基-苯基)-2-甲基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸

类似于对于实施例 1 f]所述的程序,将{6-[5-(4-氟代-3-三氟甲基-苯基)-2-甲基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸乙酯用 LiOH 处理,得到{6-[5-(4-氟代-3-三氟甲基-苯基)-2-甲基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸,为褐色固体。

MS: 448.1 (M+H)⁺。

实施例 19

a] 5-氯甲基-1-甲基-3-(4-三氟甲氧基-苯基)-1H-吡唑

类似于对于实施例 1 b]所述的程序,[2-甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲醇(实施例 11 d])与在氯仿中的亚硫酸二氯反应,得到 5-氯甲基-1-甲基-3-(4-三氟甲氧基-苯基)-1H-吡唑,为无色油。

MS: 291.0 (M+H)⁺。

b] [2-甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-乙腈

类似于对于实施例 9 b]所述的程序,5-氯甲基-1-甲基-3-(4-三氟甲氧基-苯基)-1H-吡唑与乙腈中的氰化四丁铵反应,得到[2-甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-乙腈,为黄色固体。

MS: 300.4 (M+NH₄)⁺。

c] [2-甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-乙酸

类似于对于实施例 9 c]所述的程序,在 85 °C,将[2-甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-乙腈在水/乙醇 1/1 中的氢氧化钠处理,得到[2-甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-乙酸,为灰白色固体。

MS: 301.0 (M+H)⁺。

d] 2-[2-甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-乙醇

类似于对于实施例 9 c]所述的程序, [2-甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-乙酸用 1 M 的 BH₃*THF 的四氢呋喃溶液还原, 得到 2-[2-甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-乙醇, 为无色晶体。

MS: 287.0 (M+H)⁺。

e] (6-{2-[2-甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-乙氧基}-吡啶-1-基)-乙酸乙酯

类似于对于实施例 3 c]所述的程序, 在偶氮二羧酸二叔丁酯和三苯膦存在下, (6-羟基-吡啶-1-基)-乙酸乙酯 (实施例 2 e])与 2-[2-甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-乙醇反应, 得到(6-{2-[2-甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-乙氧基}-吡啶-1-基)-乙酸乙酯, 为无色晶体。

MS: 488.1 (M+H)⁺。

f] (6-{2-[2-甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-乙氧基}-吡啶-1-基)-乙酸

类似于在实施例 1 f]中所述的程序, 将(6-{2-[2-甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-乙氧基}-吡啶-1-基)-乙酸乙酯用 LiOH 处理, 得到(6-{2-[2-甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-乙氧基}-吡啶-1-基)-乙酸, 为无色晶体。

MS: 460.4 (M+H)⁺。

实施例 20

a] 5-碘甲基-1-甲基-3-(4-三氟甲氧基-苯基)-1H-吡唑

在回流条件下, 将 5-氯甲基-1-甲基-3-(4-三氟甲氧基-苯基)-1H-吡唑 (3.2 g, 11 mmol; 实施例 19 a])和碘化钠(8.25 g, 55 mmol)在丙酮(56 ml)中的悬浮液加热 30 分钟。加入叔丁基甲基醚, 过滤掉固体, 并且在减压下使滤出液干燥。将剩余物溶解于叔丁基甲基醚中, 用冰水/盐水 1/1 洗

涤，并且用叔丁基甲基醚萃取水层两次。将合并的萃取液用硫代硫酸钠水溶液和盐水洗涤，并且用硫酸钠干燥。减压除去溶剂，得到标题化合物，为黄色油，其没有经过进一步纯化而用于下一步骤。

b) 3-[2-甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-丙酸乙酯

将二异丙基氨基化锂 (16.5 ml 的 2 M 的在四氢呋喃/庚烷/乙基苯中的溶液, 33 mmol) 的四氢呋喃(25 ml)溶液冷却至 -78 °C。在 30 分钟内，加入乙酸乙酯 (3.77 ml, 38 mmol) 的四氢呋喃(10 ml)溶液。将溶液于 -78 °C 搅拌 45 分钟，在 20 分钟内加入 DMPU (6.63 ml, 55 mmol)，并且将混合物于 -78 °C 保持另外 30 分钟。在 20 分钟内，加入 5-碘甲基-1-甲基-3-(4-三氟甲氧基-苯基)-1H-吡唑 (4.2 g, 11 mmol) 的四氢呋喃(25 ml)溶液。将该溶液于 -78 °C 搅拌 40 分钟，移走冷却浴，并且继续搅拌 1 小时。将反应混合物倾倒在 NH₄Cl 水溶液/冰水上，并且用乙酸乙酯萃取两次。将合并的萃取液用冰水/盐水洗涤三次，并且用硫酸钠干燥。减压除去溶剂，得到橙色油，其经柱色谱(硅胶，庚烷/AcOEt)纯化，得到 1.5 g (4.4 mmol, 40 %) 的标题化合物，为黄色油。

MS: 343.1 (M+H)⁺。

c) 3-[2-甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-丙-1-醇

类似于对于实施例 1 a) 所述的程序，将 3-[2-甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-丙酸乙酯用在乙醚中的氢化铝锂还原，得到 3-[2-甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-丙-1-醇，为黄色油。

MS: 300.2 (M)⁺。

d) (6-{3-[2-甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-丙氧基}-吡啶-1-基)-乙酸乙酯

类似于对于实施例 3 c) 所述的程序，在 N,N,N',N'-四甲基偶氮二甲酰胺和三丁基磷存在下，(6-羟基-吡啶-1-基)-乙酸乙酯 (实施例 2 e)) 与 3-[2-甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-丙-1-醇反应，得到(6-{3-[2-甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-丙氧基}-吡啶-1-基)-乙酸乙酯，

为无色油。

MS: 502.5 (M+H)⁺。

e] (6-{3-[2-甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-丙氧基}-吡啶-1-基)-乙酸

类似于对于实施例 1 f]所述的程序, 将(6-{3-[2-甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-丙氧基}-吡啶-1-基)-乙酸乙酯用 LiOH 处理, 得到(6-{3-[2-甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-丙氧基}-吡啶-1-基)-乙酸乙酯, 为黄色泡沫。

MS: 472.1 (M-H)⁻。

实施例 21

a] 5-氯甲基-1-(2,2,2-三氟-乙基)-3-(4-三氟甲氧基-苯基)-1H-吡唑

类似于对于实施例 1 b]所述的程序, [2-(2,2,2-三氟-乙基)-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲醇 (实施例 15 b])与在氯仿中的亚硫酸二氯反应, 得到 5-氯甲基-1-(2,2,2-三氟-乙基)-3-(4-三氟甲氧基-苯基)-1H-吡唑, 为无色油。

MS: 359.0 (M+H)⁺。

b] [2-(2,2,2-三氟-乙基)-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-乙腈

类似于对于实施例 9 b]所述的程序, 5-氯甲基-1-(2,2,2-三氟-乙基)-3-(4-三氟甲氧基-苯基)-1H-吡唑与在乙腈中的氰化四丁铵反应, 得到[2-(2,2,2-三氟-乙基)-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-乙腈, 为黄色油。

MS: 350.3 (M+NH₄)⁺。

c] [2-(2,2,2-三氟-乙基)-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-乙酸

类似于对于实施例 9 c]所述的程序, 在 85 °C, 将[2-(2,2,2-三氟-乙基)-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-乙腈在水/乙醇 1/1 中的氢氧化钠处理, 得到[2-(2,2,2-三氟-乙基)-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-乙酸, 为褐色晶体。

MS: 369.1 (M+H)⁺。

d) 2-[2-(2,2,2-三氟-乙基)-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-乙醇

类似于对于实施例 9 c)所述的程序, [2-(2,2,2-三氟-乙基)-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-乙酸用 1 M 的 $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ 的四氢呋喃溶液还原, 得到 2-[2-(2,2,2-三氟-乙基)-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-乙醇, 为无色油。

MS: 355.3 (M+H)⁺。

e) (6-{2-[2-(2,2,2-三氟-乙基)-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-乙氧基}-吡啶-1-基)-乙酸乙酯

类似于对于实施例 3 c)所述的程序, 在偶氮二羧酸二叔丁酯和三苯膦存在下, (6-羟基-吡啶-1-基)-乙酸乙酯 (实施例 2 e))与 2-[2-(2,2,2-三氟-乙基)-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-乙醇反应, 得到(6-{2-[2-(2,2,2-三氟-乙基)-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-乙氧基}-吡啶-1-基)-乙酸乙酯, 为无色油。

MS: 556.3 (M+H)⁺。

f) (6-{2-[2-(2,2,2-三氟-乙基)-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-乙氧基}-吡啶-1-基)-乙酸

类似于在实施例 1 f)中所述的程序, 将(6-{2-[2-(2,2,2-三氟-乙基)-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-乙氧基}-吡啶-1-基)-乙酸乙酯用 LiOH 处理, 得到(6-{2-[2-(2,2,2-三氟-乙基)-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-乙氧基}-吡啶-1-基)-乙酸, 为灰白色固体。

MS: 528.0 (M+H)⁺。

实施例 22

a) [rac]-2-{6-[2-(2,2,2-三氟-乙基)-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-吡啶-1-基}-丙酸乙酯

类似于对于实施例 3 c)所述的程序, 在 N,N,N',N'-四甲基偶氮二甲酰胺和三丁基膦存在下, [rac]-2-(6-羟基-吡啶-1-基)-丙酸乙酯 (J. E. D.

Barton, D. Cartwright, C. J. Mathews, Brit. UK Pat. Appl. (1992), GB 2253848 A1)与[2-(2,2,2-三氟-乙基)-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲醇(实施例 15 b))反应,得到[*rac*]-2-{6-[2-(2,2,2-三氟-乙基)-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-吡啶-1-基}-丙酸乙酯,为无色油。

MS: 556.5 (M+H)⁺。

b) [*rac*]-2-{6-[2-(2,2,2-三氟-乙基)-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-吡啶-1-基}-丙酸

类似于在实施例 1 f)中所述的程序,将[*rac*]-2-{6-[2-(2,2,2-三氟-乙基)-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-吡啶-1-基}-丙酸乙酯用LiOH处理,得到[*rac*]-2-{6-[2-(2,2,2-三氟-乙基)-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-吡啶-1-基}-丙酸,为无色泡沫。

MS: 528.3 (M+H)⁺。

实施例 23

a) 2-二氟甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-羧酸乙酯和 1-二氟甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-1H-吡唑-3-羧酸乙酯

在 90 °C, 将氯二氟甲烷(28.6 g, 331 mmol)引入到 5-(4-三氟甲氧基-苯基)-1H-吡唑-3-羧酸乙酯 (2 g, 7 mmol; 实施例 11 b))和无水碳酸钾(2.76 g, 20 mmol)在无水 N,N-二甲基甲酰胺 (120 ml)的悬浮液中 2 小时。冷却后,将混合物倾倒在冰水 (400 ml)中,并且用二氯甲烷萃取四次。将合并的萃取液用冰水/盐水洗涤两次,并且用硫酸钠干燥。减压除去溶剂,得到黄色固体,其由柱色谱(硅胶,庚烷/AcOEt)纯化,得到 281 mg (0.8 mmol, 12 %) 2-二氟甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-羧酸乙酯,为白色固体,和 1.29 g (3.7 mmol, 55 %) 1-二氟甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-1H-吡唑-3-羧酸乙酯,为白色固体。

2-二氟甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-羧酸乙酯: MS: 351.3 (M+H)⁺。

1-二氟甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-1H-吡唑-3-羧酸乙酯: MS: 351.3 (M+H)⁺。

b) [2-二氟甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲醇

类似于对于实施例 1 a)所述的程序, 将 2-二氟甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-羧酸乙酯用氢化铝锂还原, 得到[2-二氟甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲醇, 为白色固体。

MS: 309.4 (M+H)⁺。

c) {6-[2-二氟甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸乙酯

类似于对于实施例 3 c)所述的程序, 在 N,N,N',N'-四甲基偶氮二甲酰胺和三丁基膦存在下, (6-羟基-吡啶-1-基)-乙酸乙酯 (实施例 2 e))与[2-二氟甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲醇反应, 得到{6-[2-二氟甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸乙酯, 为白色固体。

MS: 510.6 (M+H)⁺。

d) {6-[2-二氟甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸

类似于在实施例 1 f)中所述的程序, 将{6-[2-二氟甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸乙酯用 LiOH 处理, 得到{6-[2-二氟甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸, 为无色晶体。

MS: 482.5 (M+H)⁺。

实施例 24

a) [rac]-2-{6-[2-甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-吡啶-1-基}-丙酸乙酯

类似于对于实施例 3 c)所述的程序, 在 N,N,N',N'-四甲基偶氮二甲酰胺和三丁基膦存在下, [rac]-2-(6-羟基-吡啶-1-基)-丙酸乙酯 (J. E. D. Barton, D. Cartwright, C. J. Mathews, Brit. UK Pat. Appl. (1992), GB 2253848

A1)与[2-甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲醇 (实施例 11 d)) 反应,得到[*rac*]-2-{6-[2-甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-*咪*唑-1-基}-丙酸乙酯,为无色油。

MS: 488.5 (M+H)⁺。

b) [*rac*]-2-{6-[2-甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-*咪*唑-1-基}-丙酸

类似于在实施例 1 f)中所述的程序,将[*rac*]-2-{6-[2-甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-*咪*唑-1-基}-丙酸乙酯用 LiOH 处理,得到[*rac*]-2-{6-[2-甲基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-*咪*唑-1-基}-丙酸,为灰白色晶体。

MS: 460.4 (M+H)⁺。

实施例 25

a) 5-碘甲基-1-甲基-3-(4-三氟甲基-苯基)-1H-吡唑

类似于实施例 20 a)中所述的程序,将 5-氯甲基-1-甲基-3-(4-三氟甲基-苯基)-1H-吡唑 (实施例 9 a))用丙酮中的碘化钠处理,得到 5-碘甲基-1-甲基-3-(4-三氟甲基-苯基)-1H-吡唑,为黄色固体,其没有经过进一步纯化而用于下一步骤。

b) 3-[2-甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-丙酸乙酯

类似于实施例 20 b) 中所述的程序,在二异丙基氨基化锂和 DMPU 存在下,5-碘甲基-1-甲基-3-(4-三氟甲基-苯基)-1H-吡唑与乙酸乙酯反应,得到 3-[2-甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-丙酸乙酯,为黄色固体。

MS: 327.3 (M+H)⁺。

c) 3-[2-甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-丙-1-醇

类似于对于实施例 1 a)所述的程序,将 3-[2-甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-丙酸乙酯用在乙醚中的氢化铝锂还原,得到 3-[2-甲基-

5-(4-三氟甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-丙-1-醇，为黄色油。

MS: 285.1 (M+H)⁺。

d] (6-{3-[2-甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-丙氧基}-吡啶-1-基)-乙酸乙酯

类似于对于实施例 3 c]所述的程序，在 N,N,N',N'-四甲基偶氮二甲酰胺和三丁基磷存在下，(6-羟基-吡啶-1-基)-乙酸乙酯 (实施例 2 e])与 3-[2-甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-丙-1-醇反应，得到(6-{3-[2-甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-丙氧基}-吡啶-1-基)-乙酸乙酯，为无色油。

MS: 486.5 (M+H)⁺。

e] (6-{3-[2-甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-丙氧基}-吡啶-1-基)-乙酸

类似于对于实施例 1 f]所述的程序，将(6-{3-[2-甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-丙氧基}-吡啶-1-基)-乙酸乙酯用 LiOH 处理，得到(6-{3-[2-甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-丙氧基}-吡啶-1-基)-乙酸，为无色晶体。

MS: 458.5 (M+H)⁺。

实施例 A

可以按照常规方式制造含有如下成分的薄膜包衣片剂：

<u>成分</u>	<u>每片</u>	
核：		
式(I)化合物	10.0mg	200.0mg
微晶纤维素	23.5mg	43.5mg
含水乳糖	60.0mg	70.0mg
聚乙烯基吡咯烷酮 K30	12.5mg	15.0mg
淀粉羟乙酸钠	12.5mg	17.0mg
硬脂酸镁	1.5mg	4.5mg
(核重)	120.0mg	350.0mg
薄膜包衣：		
羟丙基甲基纤维素	3.5mg	7.0mg
聚乙二醇 6000	0.8mg	1.6mg
滑石	1.3mg	2.6mg
氧化铁(iron oxyde) (黄)	0.8mg	1.6mg
二氧化钛	0.8mg	1.6mg

将活性成分过筛并与微晶纤维素混合，并且该混合物用聚乙烯基吡咯烷酮水溶液造粒。将所述颗粒与淀粉羟乙酸钠和硬脂酸镁混合并压缩，得到分别重 120 或 350mg 的核。将所述核用上述薄膜包衣的水溶液/悬浮液涂覆。

实施例 B

可以按照常规方式制造含有如下成分的胶囊剂：

<u>成分</u>	<u>每个胶囊</u>
式(I)化合物	25.0mg
乳糖	150.0mg
玉米淀粉	20.0mg
滑石	5.0mg

将所述组分过筛并混合，然后装入 2 号胶囊中。

实施例 C

注射液可以具有如下组成：

式(I)化合物	3.0mg
明胶	150.0mg
苯酚	4.7mg
碳酸钠	使最终 pH 为 7.0
注射液用水	补足 1.0ml

实施例 D

可以按照常规方式制造含有如下成分的软明胶胶囊：

胶囊内容物

式(I)化合物	5.0mg
黄蜡	8.0mg
氢化大豆油	8.0mg
部分氢化的植物油	34.0mg
大豆油	110.0mg
胶囊内容物重量	165.0mg

明胶胶囊

明胶	75.0mg
甘油 85%	32.0mg
Karion 83	8.0mg (干物质)
二氧化钛	0.4mg
氧化铁黄	1.1mg

将活性成分溶解在其它成分的温热熔融体中，并将该混合物装入合适大小的软明胶胶囊中。将填充后的软明胶胶囊按照通常的程序进行处理。

实施例 E

可以按照常规方式制造含有如下成分的小药囊：

式(I)化合物	50.0mg
乳糖，细粉	1015.0mg
微晶纤维素(AVICEL PH 102)	1400.0mg
羧甲基纤维素钠	14.0mg
聚乙烯基吡咯烷酮 K30	10.0mg
硬脂酸镁	10.0mg
香味添加剂	1.0mg

将活性成分与乳糖、微晶纤维素和羧甲基纤维素钠混合，并用聚乙烯基吡咯烷酮和水的混合液将其造粒。将所述颗粒与硬脂酸镁和香味添加剂混合，并装入小药囊中。