



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101952256 B

(45) 授权公告日 2016. 03. 16

(21) 申请号 200980105556. 4

(22) 申请日 2009. 03. 05

(30) 优先权数据

08425139. 6 2008. 03. 07 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2010. 08. 18

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2009/052590 2009. 03. 05

(87) PCT国际申请的公布数据

W02009/109618 EN 2009. 09. 11

(73) 专利权人 方济各安吉利克化学联合股份有
限公司

地址 意大利罗马

(72) 发明人 A · 古格里尔蒙提 G · 弗尔洛蒂

G · 曼加诺 N · 卡佐尔拉

B · 加洛法罗

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专
利商标事务所 11038

代理人 李华英

(51) Int. Cl.

C07D 231/56(2006. 01)

A61K 31/415(2006. 01)

A61P 13/00(2006. 01)

A61P 25/00(2006. 01)

A61P 29/00(2006. 01)

(56) 对比文件

EP 0510748 A1, 1992. 10. 28,

WO 9904770 A2, 1999. 02. 04,

CN 1044810 A, 1990. 08. 22,

CN 1088201 A, 1994. 06. 22,

审查员 胡振

权利要求书2页 说明书29页

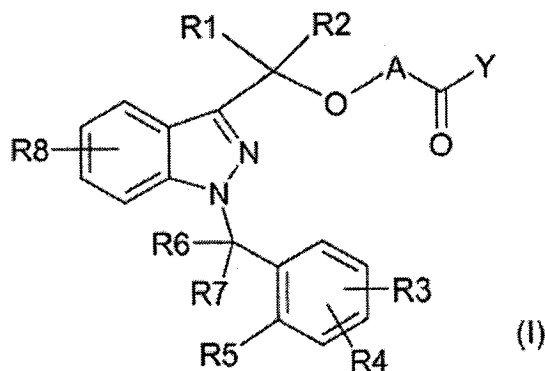
(54) 发明名称

1- 苄基 -3- 羟基甲基吡啶生物及其在治疗
基于 MCP-1、CX3CR1 和 p40 表达的疾病中的用途

(57) 摘要

本发明涉及根据权利要求所描述的式 (I) 的
新 1- 苄基 -3- 羟基甲基吡啶生物, 以及包含所
述衍生物和药学可接受的赋形剂的药物组合物。
此外, 本发明涉及 1- 苄基 -3- 羟基甲基吡啶衍
生物用于制备在治疗基于 MCP-1、CX3CR1 和 p40 表
达的疾病中表现出活性的药物组合物中的用途, 和
它们在用于治疗或预防基于 MCP-1、CX3CR1 和 p40
表达的疾病的方法中的用途。

1. 式 (I) 的化合物



其中：

A 是基团 $C(CH_3)_2$ ，

Y 是 $N(R_{11})(R_{12})$ 、 $N(R_{13})O(R_{14})$ 、 $N(R_{13})N(R_{14})(R_{15})$ ，

其中

R_{11} 是氢、具有 1 个碳原子的烷基基团或 R_{11} 与 R_{12} 共同形成 6 元杂环，

R_{12} 是氢、具有 1 个碳原子的烷基基团或 R_{12} 与 R_{11} 共同形成 6 元杂环，

R_{13} 和 R_{15} 可以相同或互不相同地是氢或具有 1 至 3 个碳原子的烷基基团，

R_{14} 是氢、具有 1 个碳原子的烷基基团或 $CON(R')(R'')$ ，其中 R' 和 R'' 表示为氢，

R_1 和 R_2 是氢，

R_3 、 R_4 和 R_8 是氢，

R_5 是氢，

R_6 和 R_7 是氢。

2. 药物组合物，所述药物组合物包含根据权利要求 1 的式 (I) 的化合物，或其药学可接受的盐，以及至少一种药学可接受的赋形剂。

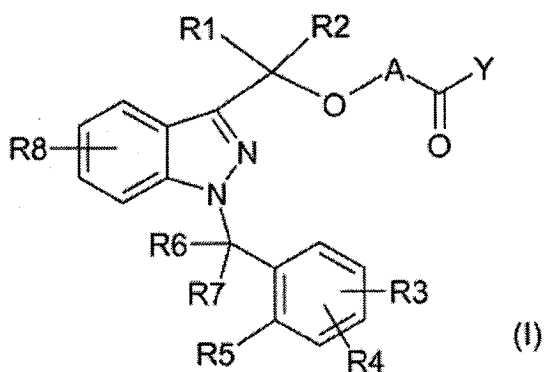
3. 根据权利要求 2 的药物组合物，所述药物组合物的特征在于所述药学可接受的盐是与生理学可接受的有机或无机的酸或者碱形成的加盐。

4. 根据权利要求 3 的药物组合物，所述药物组合物特征在于所述生理学可接受的酸选自盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、硝酸、乙酸、抗坏血酸、苯甲酸、柠檬酸、富马酸、乳酸、马来酸、甲磺酸、草酸、对甲苯磺酸、苯磺酸、琥珀酸、鞣酸和酒石酸。

5. 根据权利要求 3 的药物组合物，所述药物组合物的特征在于所述生理学可接受的碱选自氢氧化铵、氢氧化钙、碳酸镁、碳酸氢钠、碳酸氢钾、精氨酸、甜菜碱、咖啡因、胆碱、N，N-二苄基乙二胺、二乙胺、2-二乙基氨基乙醇、2-二甲基氨基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基吗啉、N-乙基哌啶、N-甲基葡萄糖胺、葡萄糖胺、氨基葡萄糖、组氨酸、N-(2-羟基乙基)哌啶、N-(2-羟基乙基)吡咯烷、异丙胺、赖氨酸、甲基葡萄糖胺、吗啉、哌嗪、哌啶、可可碱、三乙胺、三甲胺、三丙胺和氨丁三醇。

6. 根据权利要求 2 至 5 任一项的药物组合物，所述药物组合物的特征在于所述药学可接受的赋形剂选自助流剂、粘合剂、崩解剂、填充剂、稀释剂、矫味剂、着色剂、流化剂、润滑剂、防腐剂、湿润剂、吸收剂和增甜剂。

7. 式 (I) 的化合物在制备用于治疗基于 CX3CR1 和 p40 表达的疾病的药物组合物中的用途，



其中：

A 是基团 $C(CH_3)_2$ ，

Y 是 $N(R_{11})(R_{12})$ 、 $N(R_{13})O(R_{14})$ 、 $N(R_{13})N(R_{14})(R_{15})$ ，

其中

R_{11} 是氢、具有 1 个碳原子的烷基基团或 R_{11} 与 R_{12} 共同形成 6 元杂环，

R_{12} 是氢、具有 1 个碳原子的烷基基团或 R_{12} 与 R_{11} 共同形成 6 元杂环，

R_{13} 和 R_{15} 可以相同或互不相同地是氢或具有 1 至 3 个碳原子的烷基基团，

R_{14} 是氢、具有 1 个碳原子的烷基基团或 $CON(R')(R'')$ ，其中 R' 和 R'' 相同或互不相同地表示为氢，

R_1 和 R_2 是氢，

R_3 、 R_4 和 R_8 是氢，

R_5 是氢，

R_6 和 R_7 是氢，

其中所述基于 CX3CR1 表达的疾病选自类风湿性关节炎、狼疮肾炎、糖尿病肾病、局限性回肠炎、溃疡性结肠炎、冠状动脉障碍、再狭窄、心肌梗塞和绞痛，且所述基于 p40 表达的疾病选自类风湿性关节炎、银屑病、肾小球肾炎、糖尿病、红斑狼疮、局限性回肠炎和肿瘤。

1- 苄基 -3- 羟基甲基吡啶衍生物及其在治疗基于 MCP-1、CX3CR1 和 p40 表达的疾病中的用途

技术领域

[0001] 本发明涉及 1- 苄基 -3- 羟基甲基吡啶衍生物, 包含所述衍生物的药物组合物, 和它们在治疗基于 MCP-1、CX3CR1 和 p40 表达的疾病中的用途。

[0002] 特别是, 本发明涉及根据下文式 (I) 的新 1- 苄基 -3- 羟基甲基吡啶衍生物, 以及包含所述衍生物和药学可接受的赋形剂的药物组合物。此外, 本发明涉及 1- 苄基 -3- 羟基甲基吡啶衍生物用于制备在治疗基于 MCP-1、CX3CR1 和 p40 表达的疾病中表现出活性的药物组合物中的用途, 和它们在用于治疗或预防基于 MCP-1、CX3CR1 和 p40 表达的疾病的方法中的用途。

背景技术

[0003] 众所周知, MCP-1 (单核细胞趋化蛋白-1) 是属于趋化因子 β 亚科的蛋白质。MCP-1 对单核细胞有强大的趋化作用, 并且对 T 淋巴细胞、肥大细胞和嗜碱性粒细胞也发挥作用 (Rollins B. J., Chemokines, Blood 1997 ;90 :909-928 ;M. Baggiolini, Chemokines and leukocyte traffic, Nature 1998 ;392 :565-568)。

[0004] 其它属于 β 亚科的趋化因子是, 例如, MCP-2 (单核细胞趋化蛋白-2)、MCP-3、MCP-4、MIP-1 α 和 MIP-1 β 、RANTES。

[0005] β 亚科不同于 α 亚科的是, 在结构中, β 亚科的前两个半胱氨酸是邻近的, 而 α 亚科的前两个半胱氨酸被一个插入的氨基酸分离。

[0006] MCP-1 由多种类型的细胞 (白细胞、血小板、成纤维细胞、内皮细胞和平滑肌细胞) 产生。

[0007] 在所有已知的趋化因子中, MCP-1 显示出对单核细胞和巨噬细胞的最高的特异性, 对所述细胞它不仅构成了趋化因子也构成了活性 刺激物, 因此诱导了产生很多炎症因子 (超氧化物、花生四烯酸和衍生物、细胞因子 / 趋化因子) 和放大吞噬细胞活性的过程。

[0008] 一般而言, 趋化因子的分泌, 特别是 MCP-1 的分泌, 通常由多种促炎因子诱导, 例如白细胞介素-1 (IL-1)、白细胞介素-2 (IL-2)、TNF α (肿瘤坏死因子 α), 干扰素- γ 和细菌脂多糖 (LPS)。

[0009] 通过阻断趋化因子 / 趋化因子受体系统来预防炎症应答代表了药物介入的主要靶标之一 (Gerard C. 和 Rollins B. J., Chemokines and disease. Nature Immunol. 2001 ; 2 :108-115)。

[0010] 诸多证据暗示, MCP-1 在炎症性过程中发挥重要作用, 并且其已经被表明是多种病理状态 (pathology) 中的新的且有效的靶标。

[0011] 已经从患有关节和肾脏炎性疾病 (类风湿性关节炎、狼疮肾炎、糖尿病肾病和移植后的排斥) 的患者病例中得到了 MCP-1 的病理生理学的显著影响的证据。

[0012] 但是, 最近已表明 MCP-1 属于涉及下述疾病的因素 : CNS 的炎症性病理状态 (多发性硬化、阿尔茨海默病、HIV- 相关的痴呆) 以及存在和不存在显而易见的炎性成分的

其它病理状态和病况,包括特应性皮炎、结肠炎、间质性肺病理状态(interstitial lung pathology)、再狭窄、动脉粥样硬化、外科手术(例如血管成形术、动脉切除术、移植、器官和/或组织置换术(replacement)、假体植入(prosthesis implant))后的并发症、癌症(腺瘤、癌和转移瘤(metastases))和甚至代谢疾病,例如胰岛素抵抗和肥胖症。

[0013] 此外,尽管存在趋化因子系统涉及控制和战胜病毒感染的事实,但最近的研究已证明,在宿主-病原体相互作用的情况下某些趋化因子,特别是 MCP-1,其应答可能具有有害的作用。特别是,已表明 MCP-1 属于在由 α 病毒介导的病理状态中对器官和组织损伤产生影响的趋化因子,所述病理状态的特征在于关节和肌肉中的单核细胞/巨噬细胞浸润(Mahalingam S. 等, Chemokines and viruses: friends or foes? Trends in Microbiology 2003;11:383-391; Rulli N. 等, Ross River Virus: molecular and cellular aspects of disease pathogenesis 2005; 107:329-342)。

[0014] 单核细胞是巨噬细胞和树突细胞的主要前体,并且作为炎症性过程的介质发挥重要作用。CX3CR1 及其配体 CX3CL1(趋化因子 CX3),代表了在调节单核细胞的迁移和粘着性中的关键因子。CX3CR1 在单核细胞中表达,而 CX3CL1 是内皮细胞中的跨膜趋化因子。在人类和动物模型中的遗传学研究已经证明了 CX3CR1 和 CX3CL1 在炎症性疾病的病理生理学中的重要作用。事实上有诸多证据暗示 CX3CR1 及其配体在炎症性疾病的发病机制和进展中的重要作用,所述炎症性疾病包括关节、肾脏、胃肠道和血管炎症性疾病(例如类风湿性关节炎、狼疮肾炎、糖尿病肾病、局限性回肠炎(Crohn's disease)、溃疡性结肠炎、再狭窄和动脉粥样硬化)。

[0015] CX3CR1 在 T 细胞中的表达是过调节的(over-regulated),其被认为在患有类风湿性关节炎的患者的滑膜中蓄积。此外, CX3CL1 在这些患者滑膜中的内皮细胞和成纤维细胞中的表达是过调节的。因此, CX3CR1/CX3CL1 系统在控制细胞的类型和滑膜的浸润方式中发挥重要作用,并且其对类风湿性关节炎的发病机制产生影响(Nanki T. 等, "Migration of CX3CR1-positive T cells producing type 1 cytokines and cytotoxic molecules into the synovium of patients with rheumatoid arthritis", Arthritis & Rheumatism(2002), vol. 46, No. 11, pp. 2878-2883)。

[0016] 在患有肾损伤的患者中,大部分浸润肾脏的炎症白细胞表达 CX3CR1,特别是在涉及最常见的炎症肾病理状态和肾移植排斥中的两种主要细胞类型, T 细胞和单核细胞上表达 CX3CR1(Segerer S. 等, Expression of the fractalkine receptor(CX3CR1) in human kidney diseases, Kidney International(2002) 62, pp. 488-495)。

[0017] 在炎症肠病(IBD)中也已经暗示有 CX3CR1/CX3CL1 系统的参与。实际上,在患者患有 IBD(例如局限性回肠炎、溃疡性结肠炎)的情况下,已证明在循环水平和黏膜内由肠毛细血管系统产生的 CX3CL1 显著增加并且 CX3CR1-阳性细胞显著增加(Sans M. 等, "Enhanced recruitment of CX3CR1+T cells by mucosal endothelial cell-derived fractalkine in inflammatory bowel diseases", Gastroenterology 2007, vol. 132, No. 1, pp. 139-153)。

[0018] 更为有趣的是,已证明 CX3CR1/CX3CL1 系统在血管损伤,特别是在病理状态,例如动脉粥样硬化和再狭窄时发挥关键作用。已表明 CX3CR1 是单核细胞在血管壁中浸润和蓄积过程的关键因子,并且人群中 CX3CR1 的多态性与减少动脉粥样硬化、冠状动脉障

碍 (coronary disorder) 和再狭窄的患病率相关 (Liu P. 等, "Cross-talk among Smad, MAPK and integrin signalling pathways enhances adventitial fibroblast functions activated by transforming growth factor-1 and inhibited by Gax" *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2008; McDermott D. H. 等, "Chemokine receptor mutant CX3CR1-M280 has impaired adhesive function and correlates with protection from cardiovascular diseases in humans", *J. Clin. Invest.* 2003; Niessner A. 等, *Thrombosis and Haemostasis* 2005)。

[0019] IL-12 和 IL-23 是促炎异源二聚体细胞因子小家族的成员。这两种细胞因子均具有共同的亚单位 p40, 该亚单位与 p35 亚单位共价键合以产生 IL-12 的成熟形式或与 p19 亚单位共价键合以产生 IL-23 的成熟形式。IL-12 的受体由亚单位 IL-12R β 1 和 IL-12R β 2 组成, 而 IL-23 的受体由亚单位 IL-12R β 1 和 IL-23R 组成。

[0020] IL-12 和 IL-23 主要在活化的树突细胞和吞噬细胞中表达。这两种细胞因子的受体在 T 细胞、NK 细胞和 NK T 细胞中表达, 但是低水平的 IL-23 受体复合物也存在于单核细胞、巨噬细胞和树突细胞中。

[0021] 尽管存在这些相似性, 已有大量证据暗示 IL-12 和 IL-23 控制不同的免疫回路。实际上, IL-12 控制能够产生 γ -干扰素 (IFN- γ) 的 Th1 细胞的生长, 并且增强细胞毒性、抗微生物和抗肿瘤应答, 而 IL-23 调节导致能产生 IL-17 的 CD4⁺ 细胞增殖的回路。对 IL-23 依赖性过程的诱导导致多种类型的炎性细胞, 例如 Th-17 的活动化, 并且已证明这种诱导对于由免疫应答介导的多种炎症性病理状态的发病机制是决定性的。

[0022] 与 p40 表达相关的病理状态的典型实例是关节器官的慢性炎性疾病 (例如类风湿性关节炎)、皮肤器官的慢性炎性疾病 (例如银屑病) 和胃肠道器官的慢性炎性疾病 (例如局限性回肠炎)。但是, IL-23 在促进肿瘤发生率和肿瘤生长中也发挥作用。实际上, IL-23 调节肿瘤微环境、刺激血管发生和炎症介质的产生中的一系列回路。

[0023] 银屑病是影响世界上 3% 人口的慢性炎性皮肤病 (Koo J. *Dermatol. Clin.* 1996; 14:485-96; Schon M. P. 等, *N. Engl. J. Med.* 2005; 352:1899-912)。已经把 1-型异常的免疫应答与银屑病的发病机制联系起来, 并且诱导这种应答的细胞因子, 例如 IL-12 和 IL-23, 可能代表了适合的治疗目标。共有 p40 亚单位的 IL-12 和 IL-23 在银屑病斑块中的表达显著增加, 并且临床前研究已证明这些细胞因子在银屑病的发病机制中的作用。最近, 对患有银屑病的患者的抗 IL-12 和 IL-23 的单克隆抗体的治疗已被证明有效改善这种疾病的进展和严重程度的征象, 并且随后加强了 IL-12 和 IL-23 在银屑病的病理生理学中的作用。

[0024] 局限性回肠炎是一种消化器官的慢性炎症性病理状态, 并且可能影响消化器官的任何区域 - 从口到肛门。它通常患及回肠的末段和大肠的界限分明的区域。它经常与全身性自身免疫障碍, 例如口腔溃疡和风湿性关节炎相关。局限性回肠炎在欧洲影响超过 500000 人, 在美国影响超过 600000 人。

[0025] 局限性回肠炎是一种与 Th1 细胞 - 介导的细胞因子的过度活性相关的病理状态。IL-12 在由 Th1 细胞介导的炎症应答的引发中是关键性的细胞因子。局限性回肠炎的特征在于通过肠组织中的抗原递呈细胞 (cells presenting the antigen) 增加 IL-12 的产生, 以及通过淋巴细胞和肠巨噬细胞增加 γ -干扰素 (IFN- γ) 和 TNF α 的产生。这些细胞因子诱导和支持炎症性过程及肠内壁的增厚, 所述炎症性过程及肠内壁的增厚是病理学的特征

性征象。临床前和临床证据已证明对 IL-12 的抑制有效控制了肠内炎症的模型中和 / 或在患有局限性回肠炎的患者中的炎症应答。

[0026] 目前癌症和炎症之间的关系是确定的事实。许多形式的肿瘤起源于炎症的位置,并且炎症介质经常在肿瘤中产生。

[0027] 已经鉴定 IL-23 是与癌症相关的细胞因子,特别是,与正常的邻近组织相比,在人类样本中 IL-23 是显著高表达的。此外,IL-23 在正常的邻近组织中不存在显著表达暗示 IL-23 在肿瘤中的过调节,这种过调节增强了其在肿瘤发生中的作用。

[0028] 欧洲专利 EP-B-0 382 276 描述了诸多被赋予止痛活性的 1- 苄基 -3- 羟基甲基吡啶衍生物。依次地,欧洲专利 EP-B-0 510 748 在另一方面描述了这些衍生物用于制备药物组合物的用途,所述药物组合物在治疗自身免疫疾病中具有活性。最后,欧洲专利 EP-B-1 005 332 描述了这些衍生物用于制备药物组合物的用途,所述药用组合物在治疗从 MCP-1 的产生而衍生的疾病中具有活性。2- 甲基 -2- {[1-(苄基甲基)-1H- 吡啶 -3- 基] 甲氧基 } 丙酸被认为能以剂量 - 依赖的方式抑制 MCP-1 和 TNF- α 的产生,所述 MCP-1 和 TNF- α 由 LPS 和白色念珠菌在体外单核细胞中诱导,而相同的化合物在细胞因子 IL-1 和 IL-6、趋化因子 IL-8、MIP-1 α 和 RANTES 的产生中未显示出作用 (Sironi M. 等,“A small synthetic molecule capable of preferentially inhibiting the production of the CC chemokine monocyte chemotactic protein-1”,European Cytokine Network. Vol.10, No. 3,437-41, September 1999)。

[0029] 欧洲专利申请 EP-A-1 185 528 涉及三嗪衍生物在抑制 IL-12 的产生中的用途。欧洲专利申请 EP-A-1 188 438 和 EP-A-1 199 074 涉及 PDE4 酶的抑制剂,例如咯利普兰、Ariflo 和二氮杂 **革**- 吡啶衍生物,在治疗和预防与 IL-12 过量产生相关的疾病中的用途。欧洲专利申请 EP-A-1 369 119 涉及分子量在 600000 和 3000000 道尔顿之间的透明质烷在控制和抑制 IL-12 的表达中的用途。欧洲专利申请 EP-A-1 458687 涉及嘧啶衍生物在治疗涉及 IL-12 的过度产生的疾病中的用途。欧洲专利申请 EP-A-1 819 341 涉及含氮杂环化合物,例如吡啶、嘧啶 和三嗪衍生物,在抑制 IL-12(或其它细胞因子,例如刺激 IL-12 产生的 IL-23 和 IL-27) 的产生中的用途。欧洲专利申请 EP-A-1 827 447 涉及嘧啶衍生物在治疗涉及 IL-12、IL-23 和 IL-27 的过度产生的疾病中的用途。

[0030] 欧洲专利申请 EP-A-1 869 055、EP-A-1 869 056 和 EP-A-1 675 862 描述了能够起 CX3CR1 受体拮抗剂作用的 1,3- 噻唑并 -4,5- 嘧啶衍生物。

[0031] 尽管迄今为止活性不断发展,但依然认为存在对有效治疗基于 MCP-1、CX3CR1 和 p40 表达的疾病的新药物组合物和化合物的需求。

[0032] 申请人已意想不到地发现了具有药理学活性的新 1- 苄基 -3- 羟基甲基吡啶衍生物。

[0033] 申请人已意想不到地发现,本发明式 (I) 的新 1- 苄基 -3- 羟基甲基吡啶衍生物能够减少趋化因子 MCP-1 的产生。

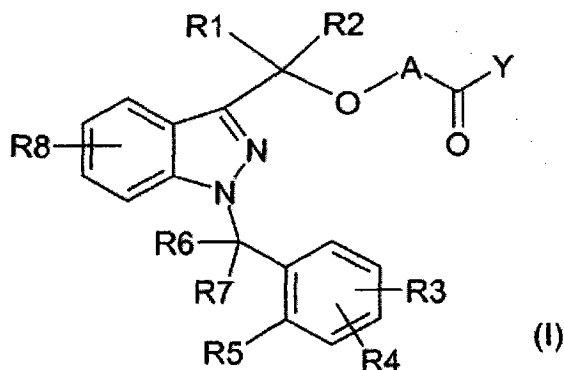
[0034] 更令人意想不到的是,申请人已发现,本发明式 (I) 的新 1- 苄基 -3- 羟基甲基吡啶衍生物能够减少趋化因子 MCP-1 的表达。

[0035] 甚至更令人意想不到的是,申请人已发现,本发明式 (I) 的 1- 苄基 -3- 羟基甲基吡啶衍生物能够减少亚单位 p40 和受体 CX3CR1 的表达,所述亚单位 p40 涉及细胞因子

IL-12 和 IL-23 的产生。

[0036] 因此,第一方面,本发明由式 (I) 的化合物组成,

[0037]



[0038] 其中：

[0039] A 可以是 $-X_1-$ 或 $-X_1-OC(R_9)(R_{10})-$, 其中

[0040] X_1 可以是具有 1 至 5 个碳原子的烷基基团,其任选被一个或多个 具有 1 至 5 个碳原子的烷基基团或一个或多个具有 1 至 3 个碳原子的烷氧基基团取代,

[0041] 并且

[0042] R_9 和 R_{10} 可以相同或互不相同,可以是氢、具有 1 至 5 个碳原子的烷基基团或具有 1 至 3 个碳原子的烷氧基基团,

[0043] Y 可以是 $N(R_{11})(R_{12})$ 、 $N(R_{13})O(R_{14})$ 、 $N(R_{13})N(R_{14})(R_{15})$ 、 $N(R_{13})-X_2-N(R_{14})(R_{15})$ 、 $N(R_{13})-X_2-CO-X_3$, 其中

[0044] R_{11} 可以是氢、具有 1 至 5 个碳原子的烷基基团、具有 1 至 3 个碳原子的烷氧基基团,或 R_{11} 与 R_{12} 共同形成 4 至 7 元杂环,

[0045] R_{12} 可以是氢、具有 1 至 5 个碳原子的烷基基团、具有 1 至 3 个碳原子的烷氧基基团、芳基基团、杂芳基基团、烷基芳基基团、烷基杂芳基基团、 COR' 、 $COOR'$ 、 $CON(R')(R'')$, 其中 R' 和 R'' 可以相同或互不相同,表示为氢和具有 1 至 5 个碳原子的烷基基团,或 R_{12} 与 R_{11} 共同形成 4 至 7 元杂环,

[0046] R_{13} 和 R_{15} 可以相同或不相同,可以是氢、具有 1 至 5 个碳原子的烷基基团或具有 1 至 3 个碳原子的烷氧基基团,

[0047] R_{14} 可以是氢、具有 1 至 5 个碳原子的烷基基团、芳基基团、杂芳基基团、烷基芳基基团、烷基杂芳基基团、 COR' 、 $COOR'$ 、 $CON(R')(R'')$, 其中 R' 和 R'' 可以相同或互不相同,表示为氢和具有 1 至 5 个碳原子的烷基基团,

[0048] X_2 可以是具有 1 至 5 个碳原子的烷基基团,其任选被一个或多个具有 1 至 5 个碳原子的烷基基团或一个或多个具有 1 至 3 个碳原子的烷氧基基团取代,

[0049] X_3 可以是 OH 、 NH_2 、 $NHOH$ 或 $NHNH_2$,

[0050] R_1 和 R_2 可以相同或互不相同,可以是氢、具有 1 至 5 个碳原子的烷基基团或具有 1 至 3 个碳原子的烷氧基基团,

[0051] R_3 、 R_4 和 R_8 可以相同或互不相同,可以是氢、具有 1 至 5 个碳原子的烷基基团、具有 1 至 3 个碳原子的烷氧基基团、卤素原子、 $-OH$ 、 $-N(R')(R'')$ 、 $-N(R')COR''$ 、 $-CN$ 、 $-CONR'R''$ 、 $-SO_2NR'R''$ 、 $-SO_2R'$ 、硝基和三氟甲基;其中 R' 和 R'' 可以相同或互不相同,表

示为氢和具有 1 至 5 个碳原子的烷基基团,

[0052] R_5 可以是氢、具有 1 至 5 个碳原子的烷基基团、具有 1 至 3 个碳原子的烷氧基基团、卤素原子、 $-OH$ 、 $-N(R')(R'')$ 、 $-N(R')COR''$ 、硝基和三氟甲基, 或 R_5 与 R_6 和 R_7 中的一个共同形成具有 5 或 6 个碳原子的环; 其中 R' 和 R'' 可以相同或互不相同, 表示为氢和具有 1 至 5 个碳原子的烷基基团,

[0053] R_6 和 R_7 可以相同或互不相同, 可以是氢、具有 1 至 5 个碳原子的烷基基团, 或共同形成基团 $C=O$, 或 R_6 和 R_7 中的一个与 R_5 共同形成具有 5 或 6 个碳原子的环。

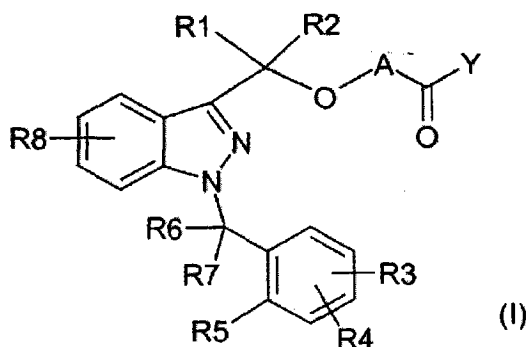
[0054] 第二方面, 本发明涉及包含根据式 (I) 的新 1-苄基-3-羟基甲基吲唑衍生物或其药学可接受的盐和至少一种药学可接受的赋形剂的药物组合物。

[0055] 上述 MCP-1、CX3CR1 和 p40 的过调节和 / 或表达的增加, 最后因此引起 IL-12 和 / 或 IL-23 表达 / 产生, 从而导致病理状态和 / 或疾病的发展, 经常在本领域中以术语“过表达”被提及。为本发明的目的, 术语“表达”意欲包括本领域已知的过表达。

[0056] 令人惊奇的是, 申请人已发现, 新 1-苄基-3-羟基甲基吲唑衍生物可以用于制备药物组合物, 所述药物组合物在基于趋化因子 MCP-1 表达、亚单位 p40 表达、从而细胞因子 IL-12 和 IL-23 表达以及受体 CX3CR1 表达的疾病的情况下具有活性。

[0057] 因此, 在另外的方面, 本发明涉及式 (I) 的化合物在制备用于治疗基于 MCP-1、CX3CR1 和 p40 表达的疾病的药物组合物中的用途,

[0058]



[0059] 其中:

[0060] A 可以是 $-X_1-$ 或 $-X_1-OC(R_9)(R_{10})-$, 其中

[0061] X_1 可以是具有 1 至 5 个碳原子的烷基基团, 其任选被一个或多个具有 1 至 5 个碳原子的烷基基团或一个或多个具有 1 至 3 个碳原子的烷氧基基团取代,

[0062] 并且

[0063] R_9 和 R_{10} 可以相同或互不相同, 可以是氢、具有 1 至 5 个碳原子的烷基基团或具有 1 至 3 个碳原子的烷氧基基团,

[0064] Y 可以是 $N(R_{11})(R_{12})$ 、 $N(R_{13})O(R_{14})$ 、 $N(R_{13})N(R_{14})(R_{15})$ 、 $N(R_{13})-X_2-N(R_{14})(R_{15})$ 、 $N(R_{13})-X_2-CO-X_3$, 其中

[0065] R_{11} 可以是氢、具有 1 至 5 个碳原子的烷基基团、具有 1 至 3 个碳原子的烷氧基基团, 或 R_{11} 与 R_{12} 共同形成 4 至 7 元杂环,

[0066] R_{12} 可以是氢、具有 1 至 5 个碳原子的烷基基团、具有 1 至 3 个碳原子的烷氧基基团、芳基基团、杂芳基基团、烷基芳基基团、烷基杂芳基基团、 COR' 、 $COOR'$ 、 $CON(R')(R'')$, 其中 R' 和 R'' 可以相同或互不相同, 表示为氢和具有 1 至 5 个碳原子的烷基基团, 或 R_{12} 与

R_{11} 共同形成 4 至 7 元杂环,

[0067] R_{13} 和 R_{15} 可以相同或互不相同,可以是氢、具有 1 至 5 个碳原子的烷基基团或具有 1 至 3 个碳原子的烷氧基基团,

[0068] R_{14} 可以是氢、具有 1 至 5 个碳原子的烷基基团、芳基基团、杂芳基基团、烷基芳基基团、烷基杂芳基基团、 COR' 、 $COOR'$ 、 $CON(R')(R'')$,其中 R' 和 R'' 可以相同或互不相同,表示为氢和具有 1 至 5 个碳原子的烷基基团,

[0069] X_2 可以是具有 1 至 5 个碳原子的烷基基团,其任选被一个或多个具有 1 至 5 个碳原子的烷基基团或一个或多个具有 1 至 3 个碳原子的烷氧基基团取代,

[0070] X_3 可以是 OH 、 NH_2 、 $NHOH$ 或 $NHNH_2$,

[0071] R_1 和 R_2 可以相同或互不相同,可以是氢、具有 1 至 5 个碳原子的烷基基团或具有 1 至 3 个碳原子的烷氧基基团,

[0072] R_3 、 R_4 和 R_8 可以相同或互不相同,可以是氢、具有 1 至 5 个碳原子的烷基基团、具有 1 至 3 个碳原子的烷氧基基团、卤素原子、 $-OH$ 、 $-N(R')(R'')$ 、 $-N(R')COR''$ 、 $-CN$ 、 $-CONR'R''$ 、 $-SO_2NR'R''$ 、 $-SO_2R'$ 、硝基和三氟甲基;其中 R' 和 R'' 可以相同或互不相同,表示为氢和具有 1 至 5 个碳原子的烷基基团,

[0073] R_5 可以是氢、具有 1 至 5 个碳原子的烷基基团、具有 1 至 3 个碳原子的烷氧基基团、卤素原子、 $-OH$ 、 $-N(R')(R'')$ 、 $-N(R')COR''$ 、硝基和三氟甲基,或 R_5 与 R_6 和 R_7 中的一个共同形成具有 5 或 6 个碳原子的环;其中 R' 和 R'' 可以相同或互不相同,表示为氢和具有 1 至 5 个碳原子的烷基基团,并且

[0074] R_6 和 R_7 可以相同或互不相同,可以是氢、具有 1 至 5 个碳原子的烷基基团,或共同形成基团 $C=O$,或 R_6 和 R_7 中的一个与 R_5 共同形成具有 5 或 6 个碳原子的环。

[0075] 此外,在其它方面,本发明涉及用于治疗或预防基于 MCP-1、CX3CR1 和 p40 表达的疾病的方法,所述方法的特征在于对此需要的人给予有效量的先前描述的式 (I) 的化合物。

[0076] 发明详述

[0077] 优选地,在先前描述的式 (I) 中,残基 A 表示为基团 X_1 或 $X_1-OC(R_9)(R_{10})$,其中 X_1 是具有 1 至 3 个碳原子的烷基基团,其任选被一个或多个具有 1 至 3 个碳原子的烷基基团或者一个或多个具有 1 或 2 个碳原子的烷氧基基团取代,并且 R_9 和 R_{10} 可以相同或互不相同,所述 R_9 和 R_{10} 是氢、具有 1 至 3 个碳原子的烷基基团或具有 1 或 2 个碳原子的烷氧基基团。

[0078] 更优选地,残基 A 表示为基团 X_1 或 $X_1-OC(R_9)(R_{10})$,其中 X_1 是基团 CH_2 ,基团 CH_2CH_2 或基团 $C(CH_3)_2$,并且 R_9 和 R_{10} 可以相同或互不相同,所述 R_9 和 R_{10} 是氢或 CH_3 基团。

[0079] 有利地,残基 A 选自基团 CH_2 、基团 CH_2CH_2 、基团 $C(CH_3)_2$ 、基团 $CH_2CH_2OCH_2$ 、基团 $CH_2CH_2OC(CH_3)_2$ 和基团 $CH_2CH_2CH_2OC(CH_3)_2$ 。

[0080] 优选地,在前述式 (I) 中,残基 Y 表示为基团 $N(R_{11})(R_{12})$ 、 $N(R_{13})N(R_{14})(R_{15})$ 、 $N(R_{13})-X_2-N(R_{14})(R_{15})$ 或 $N(R_{13})-X_2-CO-X_3$ 。

[0081] 更优选地,在前述式 (I) 中,残基 Y 表示为基团 $N(R_{11})(R_{12})$ 、 $N(R_{13})N(R_{14})(R_{15})$ 或 $N(R_{13})-X_2-N(R_{14})(R_{15})$ 。

[0082] 有利地, R_{11} 表示为氢原子、具有 1 至 3 个碳原子的烷基基团、具有 1 或 2 个碳原子的烷氧基基团,或 R_{11} 与 R_{12} 共同形成 5 或 6 元杂环。

[0083] 更优选地, R_{11} 表示为氢原子和具有 1 至 3 个碳原子的烷基基团, 或 R_{11} 与 R_{12} 共同形成 5 或 6 元杂环。

[0084] 有利地, R_{12} 表示为氢原子、具有 1 至 3 个碳原子的烷基基团、具有 1 或 2 个碳原子的烷氧基基团、杂芳基基团、烷基芳基基团、烷基杂芳基基团和 $CON(R')(R'')$, 其中 R' 和 R'' 可以相同或互不相同, 表示为氢和具有 1 至 3 个碳原子的烷基基团, 或 R_{12} 与 R_{11} 共同形成 5 或 6 元杂环。

[0085] 更优选地, R_{12} 表示为氢原子、具有 1 或 2 个碳原子的烷基基团、具有 1 或 2 个碳原子的烷氧基基团、杂芳基基团、 $CON(R')(R'')$, 其中 R' 和 R'' 可以相同或互不相同, 表示为氢和具有 1 至 3 个碳原子的烷基基团, 或 R_{12} 与 R_{11} 共同形成 5 或 6 元杂环。

[0086] 优选地, R_{13} 和 R_{15} 可以相同或互不相同, 表示为氢原子、具有 1 至 3 个碳原子的烷基基团或具有 1 或 2 个碳原子的烷氧基基团。

[0087] 更优选地, R_{13} 和 R_{15} 可以相同或互不相同, 表示为氢原子、具有 1 或 2 个碳原子的烷基基团或具有 1 或 2 个碳原子的烷氧基基团。

[0088] 优选地, R_{14} 表示为氢原子、具有 1 至 3 个碳原子的烷基基团, 芳基基团、杂芳基基团、烷基芳基基团、烷基杂芳基基团、 COR' 、 $COOR'$ 、 $CON(R')(R'')$, 其中 R' 和 R'' 可以相同或互不相同, 表示为氢和具有 1 至 3 个碳原子的烷基基团。

[0089] 更优选地, R_{14} 表示为氢原子、具有 1 或 2 个碳原子的烷基基团、芳基基团或 $CON(R')(R'')$, 其中 R' 和 R'' 可以相同或互不相同, 表示为氢和具有 1 至 3 个碳原子的烷基基团。

[0090] 有利地, X_2 表示为具有 1 至 3 个碳原子的烷基基团, 其任选被一个或多个具有 1 至 3 个碳原子的烷基基团或一个或多个具有 1 或 2 个碳原子的烷氧基基团取代。

[0091] 有利地, X_3 表示为基团 OH 、 NH_2 、 $NHOH$ 或 $NHNH_2$ 。

[0092] 优选地, R_1 和 R_2 可以相同或互不相同, 表示为氢原子、具有 1 至 3 个碳原子的烷基基团或具有 1 或 2 个碳原子的烷氧基基团。

[0093] 优选地, R_3 、 R_4 和 R_8 可以相同或互不相同, 表示为氢原子、具有 1 至 3 个碳原子的烷基基团、具有 1 或 2 个碳原子的烷氧基基团、 Br 、 Cl 或 F 原子、 OH 基团、硝基基团、三氟甲基基团或基团 $N(R')(R'')$ 或 $N(R')COR''$ 、 $-CN$ 、 $-CONR'R''$ 、 $-SO_2NR'R''$ 、 $-SO_2R'$, 其中 R' 和 R'' 可以相同或互不相同, 表示为氢原子和具有 1 至 3 个碳原子的烷基基团。

[0094] 有利地, R_5 表示为氢原子、具有 1 至 3 个碳原子的烷基基团、具有 1 或 2 个碳原子的烷氧基基团、卤素原子、 OH 基团, 或 R_5 与 R_6 和 R_7 中的一个共同形成具有 5 或 6 个碳原子的环。

[0095] 优选地, R_6 和 R_7 可以相同或互不相同, 表示为氢原子、具有 1 至 3 个碳原子的烷基基团, 或共同形成基团 $C=O$, 或 R_6 和 R_7 中的一个与 R_5 共同形成具有 5 或 6 个碳原子的环。

[0096] 至于某些取代基, 本发明式 (I) 的化合物可以是不对称碳原子, 并且可以是立体异构体和对映异构体的形式。

[0097] 取决于取代基的性质, 式 (I) 的化合物可以与生理学可接受的有机或无机的酸或者碱形成加成盐。

[0098] 合适的生理学可接受的无机酸的典型实例是盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸和硝酸。

[0099] 合适的生理学可接受的有机酸的典型实例是乙酸、抗坏血酸、苯甲酸、柠檬酸、富

马酸、乳酸、马来酸、甲磺酸、草酸、对甲苯磺酸、苯磺酸、琥珀酸、鞣酸和酒石酸。

[0100] 合适的生理学可接受的无机碱 (mineral base) 的典型实例是铵、钙、镁、钠和钾的氢氧化物、碳酸盐和碳酸氢盐,例如氢氧化铵、氢氧化钙、碳酸镁、碳酸氢钠和碳酸氢钾。

[0101] 合适的生理学可接受的有机碱的典型实例是:精氨酸、甜菜碱、咖啡因、胆碱、N,N-二苄基乙二胺、二乙胺、2-二乙基氨基乙醇、2-二甲基氨基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基吗啉、N-乙基哌啶、N-甲基葡萄糖胺、葡萄糖胺、氨基葡萄糖、组氨酸、N-(2-羟基乙基)哌啶、N-(2-羟基乙基)吡咯烷、异丙胺、赖氨酸、甲基葡萄糖胺、吗啉、哌嗪、哌啶、可可碱、三乙胺、三甲胺、三丙胺和氨丁三醇。

[0102] 取决于取代基的性质,式(I)的化合物可以与生理学可接受的有机的酸或者碱形成酯。

[0103] 本发明的化合物也包括在权利要求所描述的表示为式(I)的化合物的前药、立体异构体、对映异构体和药学可接受的盐或酯。式(I)的化合物的前药是基本上无活性形式的物质,当其被给予生物时,代谢为式(I)的化合物。

[0104] 术语“药学可接受的”和“生理学可接受的”意欲定义为任何适合被制备为给予生物的药物组合物的物质,而没有任何具体的限制。

[0105] 本发明式(I)的化合物可以用于制备药物组合物,所述药物组合物在治疗基于趋化因子 MCP-1、细胞因子 p40、亚单位 p40(涉及细胞因子 IL-12 和 IL-23 的产生)和受体 CX3CR1 表达的疾病(或病理状态)中具有活性。

[0106] 优选地,与 MCP-1 和 CX3CR1 表达相关的病理状态是关节疾病、肾脏病、心血管疾病、代谢综合征、肥胖症、糖尿病、胰岛素抵抗和癌症。

[0107] 特别是,与 MCP-1 表达相关的病理状态是类风湿性关节炎、由病毒感染引起的关节炎、银屑病关节炎、关节病、狼疮肾炎、糖尿病肾病、肾小球肾炎、多囊性肾病、间质性肺病、纤维化、多发性硬化、阿尔茨海默病、HIV-相关的痴呆、特应性皮炎、银屑病、血管炎、再狭窄、动脉粥样硬化、心肌梗塞、绞痛(angina)、急性冠状动脉疾病(acute coronary disease)、腺瘤、癌和转移瘤、代谢疾病和外科手术后的并发症,所述外科手术例如,血管成形术、动脉切除术、循环恢复技术(circulation recovery technique)、移植、器官置换术、组织置换术和假体植入。

[0108] 特别是,与 CX3CR1 的表达相关的病理状态是类风湿性关节炎、狼疮肾炎、糖尿病肾病、局限性回肠炎、溃疡性结肠炎、冠状动脉障碍、再狭窄、动脉粥样硬化、心肌梗塞、绞痛和外科手术后的并发症,所述外科手术例如,血管成形术、动脉切除术和循环恢复技术。

[0109] 优选地,与 p40 表达相关,并因而与 IL-12 和 IL-23 表达相关的病理状态是自身免疫疾病,例如慢性退行性炎性疾病和癌症。

[0110] 特别是,与 p40 表达相关的病理状态是类风湿性关节炎、银屑病、肾小球肾炎、糖尿病、红斑狼疮、糖尿病、局限性回肠炎和肿瘤,所述肿瘤例如,结肠癌、乳腺癌、肺癌和前列腺癌、皮肤和 CNS 瘤形成(neoplasia)。

[0111] 优选地,本发明的药物组合物在合适的剂型中制备,所述剂型包含有效剂量的至少一种式(I)的化合物,或其药学可接受的盐、酯或前药,以及至少一种药学可接受的赋形剂。

[0112] 在现有技术中已知的药学可接受的赋形剂的实例是,例如,助流剂、粘合剂、崩解

剂、填充剂、稀释剂、矫味剂、着色剂、流化剂、润滑剂、防腐剂、湿润剂、吸收剂和增甜剂。

[0113] 药学可接受的赋形剂的有用的实例是糖类例如乳糖、葡萄糖或蔗糖，淀粉例如玉米淀粉和马铃薯淀粉，纤维素及其衍生物例如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和醋酸纤维素，黄蓍树胶，麦芽，明胶，滑石，可可脂，蜡类，油类例如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油，二醇类例如丙二醇，多元醇例如甘油、山梨糖醇、甘露醇和聚乙二醇，酯类例如油酸乙酯和月桂酸乙酯，琼脂等。

[0114] 合适的剂型的实例是用于口服给药的片剂、胶囊、包衣片剂、颗粒剂、溶液和糖浆剂；用于经皮给药的含药膏、溶液、糊剂、乳膏和软膏；用于直肠给药的栓剂和用于注射或气溶胶给药的无菌溶液。

[0115] 其它合适的剂型是用于口服或注射途径的持续-释放的形式和基于脂质体的形式。

[0116] 剂型也可以包含其它常规成分，例如：防腐剂、稳定剂、表面活性剂、缓冲剂、渗透压调节剂、乳化剂、增甜剂、着色剂、矫味剂等。

[0117] 当需要特定的治疗时，本发明的药物组合物可以包含其它药理学活性成分，所述活性成分的同时给药是有用的。

[0118] 在本发明的药物组合物中，式 (I) 的化合物或其药学可接受的盐、酯或前药的量可以作为已知因素的函数在广泛范围内变化，所述已知因素例如被治疗的病理状态的类型、疾病的严重性、患者的体重、剂型、所选择的给药途径、每日给药的次数和所选的式 (I) 的化合物的效力。但是，最佳量可以由本领域的技术人员简单和常规测定。

[0119] 典型地，在本发明的药物组合物中，式 (I) 的化合物或其药学可接受的盐、酯或前药的量将保证为 0.001-100mg/kg/ 天的给药水平。优选地，给药水平为 0.05-50mg/kg/ 天和更优选地为 0.1-10mg/kg/ 天。

[0120] 本发明的药物组合物的剂型可以根据药物化学家众所周知的技术制备，包括混合、制粒、压缩、溶解、灭菌等。

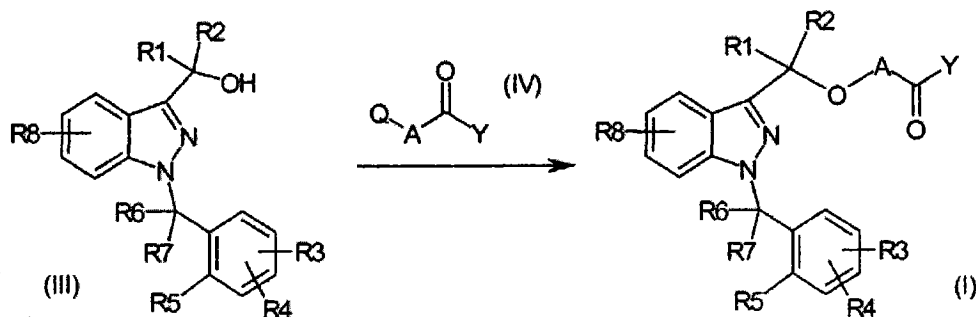
[0121] 通过采用“实时”RT-PCR 的基因表达分析技术和通过由免疫酶测试的蛋白质产量分析在体外人单核细胞中证明了本发明的化合物对 MCP-1 和 CX3CR1 的活性。正如那些本领域的技术人员已知的，上述实验模型被认为适用于检验涉及 MCP-1 表达和产生以及 CX3CR1 表达的化合物的活性。因此，上述模型被认为可以预见在人类中治疗病理状态的活性，所述病理状态的特征在于在单核细胞和巨噬细胞中 MCP-1 的表达和产生、CX3CR1 的表达以及出现强烈浸润的炎症性病况。

[0122] 在体外人单核细胞中通过由“实时”RT-PCR 的基因表达分析技术证明了本发明的化合物对 p40 的活性。正如那些本领域技术人员已知的，上述实验模型适用于检验涉及 p40 表达的化合物的活性，并且被认为可以预见在人类中治疗特征在于 p40 表达的病理状态的活性。

[0123] 通式 (I) 的化合物的制备可以根据下列操作之一进行。

[0124] 方法 A：

[0125]

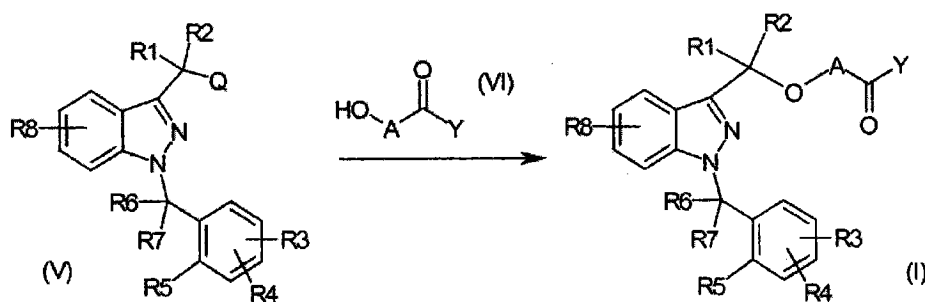


[0126] 在方法 A 中,通式 (III) 的化合物与式 (IV) 的化合物反应。取代基 R_1 至 R_8 、A 和 Y 具有对式 (I) 的化合物先前给予的含义,并且 Q 表示选自卤素、 CH_3SO_3^- 和对 $-\text{CH}_3\text{PhSO}_3^-$ 的离去基团。

[0127] 根据常规技术进行方法 A。例如,式 (III) 的醇分别与其中 Q 是优选选自氯原子、溴原子和甲烷磺酰基基团的离去基团的式 (IV) 的衍生物反应。在合适的溶剂中合适的碱存在的情况下进行反应。优选的可以使用的碱是 NaH、丁基锂和二异丙氨基锂,而适于这种类型反应的溶剂优选为极性疏质子溶剂,例如四氢呋喃、乙醚或 1,4- 二氧杂环己烷。反应温度优选在室温和所用溶剂的回流温度之间。这种类型的反应可以持续几个小时到几天。

[0128] 方法 B:

[0129]

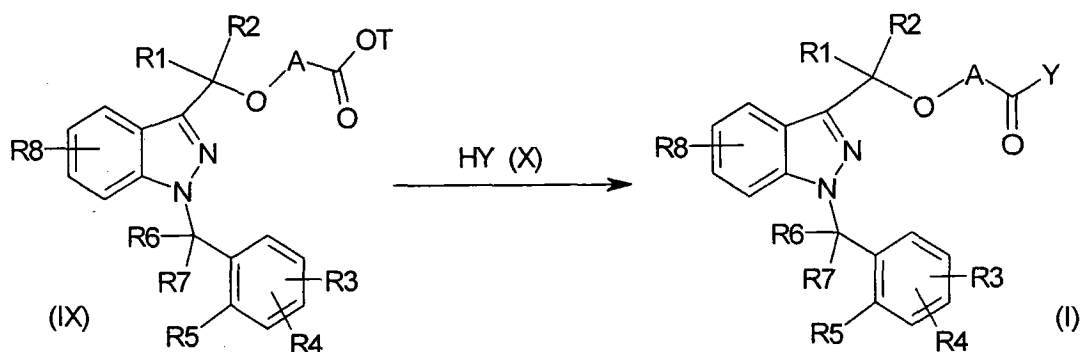


[0130] 在方法 B 中,通式 (v) 的化合物与式 (VI) 的化合物反应。取代基 R_1 至 R_8 、A 和 Y 具有对式 (I) 的化合物先前给予的含义,并且 Q 表示选自卤素、 CH_3SO_3^- 和对 $-\text{CH}_3\text{PhSO}_3^-$ 的离去基团。

[0131] 根据常规技术进行方法 B。例如,式 (VI) 的醇分别与其中 Q 是优选选自氯原子、溴原子和甲烷磺酰基基团的离去基团的式 (V) 的衍生物反应。在合适的溶剂中合适的碱存在的情况下进行反应。优选的可以使用的碱是 NaH、丁基锂和二异丙氨基锂,而适于这种类型反应的溶剂优选为极性疏质子溶剂,例如四氢呋喃、乙醚或 1,4- 二氧杂环己烷。反应温度优选在室温和所用溶剂的回流温度之间。这种类型的反应可以持续几个小时到几天。

[0132] 方法 C:

[0133]



[0134] 在方法 C 中,通式 (IX) 的产品与通式 (X) 的产品反应。取代基 R_1 至 R_8 、A 和 Y 具有对式 (I) 的化合物先前给予的含义,并且 T 可以是氢或烷基基团。

[0135] 根据常规技术进行方法 C。

[0136] 当 T 是氢时,该方法涉及使用活化羧酸的合适试剂例如亚硫酰氯,和疏质子溶剂。优选地,所用溶剂是甲苯、四氢呋喃和二氯甲烷。反应可以在碱的存在下进行,所述碱可以是有机碱,例如三乙胺或二异丙基乙胺,也可以是无机碱,例如甲醇钠。优选地,反应在 0°C 和所用溶剂的回流温度之间的温度下进行。反应时间的通常范围为 1 至 24 小时。

[0137] 当 T 是烷基基团时,该方法涉及使用合适的无机碱,例如甲醇钠或 NaOH,和过量的通式 (X) 的胺。反应通常可以使用合适的疏质子溶剂来进行,所述疏质子溶剂优选甲苯或二氧杂环己烷或相同的活性胺 (X) (若其物理状态允许的话)。反应优选在高于室温的温度下进行,时间范围为几小时至几天。

[0138] 下述实施例意欲阐述本发明,然而没有以任何方式限制本发明。

[0139] 制备实施例

[0140] 使用先前描述的制备方法制备下文列举在表 A 中的式 (I) 的化合物。

[0141] 表 A

[0142]

No.	A	Y	基团 R							
			1	2	3	4	5	6	7	8
9	$C(CH_3)_2$	NH_2	H	H	H	H	H	H	H	H
10	"	NHOH	"	"	"	"	"	"	"	"
11	"	NHNH ₂	"	"	"	"	"	"	"	"
12	"	NHNHCONH ₂	"	"	"	"	"	"	"	"
13	"	$NH(CH_2)_2N(CH_3)_2$	"	"	"	"	"	"	"	"
14	"	NH-(2-吡啶)	"	"	"	"	"	"	"	"
15	"	NH-[1-(4-CH ₃)- 哌嗪]	"	"	"	"	"	"	"	"
26	"	NHCH ₂ COOH	"	"	"	"	"	"	"	"
27	"	NH-NH-Ph	"	"	"	"	"	"	"	"
28	"	N-吗啉	"	"	"	"	"	"	"	"
29	"	NH_2	"	"	"	"	"	"	"	5-OCH ₃
30	"	"	"	"	对-C1	"	"	"	"	H
31	"	"	"	"	对-C1	间-C1	"	"	"	"
32	"	NHOH	"	"	H	H	"	"	"	5-CN
33	"	"	"	"	对-OCH ₃	"	"	"	"	5-CN
34	"	"	"	"	H	"	"	CO	"	H
35	"	"	"	"	"	"	(CH ₂) ₃	"	H	H
36	CH ₂	"	"	"	对-OCH ₃	"	H	H	"	"
37	"	NH_2	"	"	H	"	"	"	"	5-CONH ₂
38	$C(CH_3)_2CH_2OC(CH_3)_2$	"	"	"	"	"	"	"	"	H
39	$C(CH_3)_2CH_2OCH_2$	"	"	"	"	"	"	"	"	"
40	"	NHOH	"	"	"	"	"	"	"	"
41	"	"	"	"	对-OCH ₃	"	"	"	"	"
42	$CH_2CH_2OC(CH_3)_2$	"	"	"	H	"	"	"	"	"
43	$CH_2CH_2CH_2OC(CH_3)_2$	"	"	"	"	"	"	"	"	"
44	$CH_2CH_2CH_2OCH_2$	"	"	"	"	"	"	"	"	"
45	"	NH_2	"	"	"	"	"	"	"	"
46	$CH_2CH_2OCH_2$	"	"	"	"	"	"	"	"	"
47	"	NHOH	"	"	"	"	"	"	"	"
48	"	NHNH ₂	"	"	"	"	"	"	"	"

[0143] 本文下文给出了大部分表 A 的化合物的制备细节。剩余的化合物利用类似技术使用合适的起始产物和反应物来制备。

[0144] 化合物 9 的制备

[0145] 2-[(1-苄基-1H-吡唑-3-基)甲氧基]-2-甲基丙酰胺

[0146] 9a) 2-[(1-苄基-1H-吡唑-3-基)甲氧基]-2-甲基丙酸甲酯

[0147] 2-[(1-苄基-1H-吡唑-3-基)甲氧基]-2-甲基丙酸 (20g ; 0.062mol) [按照专利申请 EP 382 276 的描述制备] 在甲醇 (300ml) 中的悬浮液在 0℃ 用气态 HCl 处理 4 小时。然后将混合物倒入水 (500ml) 中, 产物用乙醚 (3×250ml) 萃取。合并的有机相用 5% 碳酸氢钠溶液 (2×100ml) 洗涤, 然后用水 (50ml) 洗涤。在减压下蒸去溶剂, 通过从己烷中结晶, 纯化粗制残余物。

[0148] 得到了 18.5g 的 2-[(1-苄基-1H-吡唑-3-基)甲氧基]-2-甲基丙酸甲酯。

[0149] m. p. = 66° -67°C

[0150] ¹H-NMR(CDCl₃, δ ppm) : 1.56 (s, 6H), 3.77 (s, 3H), 4.87 (s, 2H), 5.54 (s, 2H), 7.0-7.4 (m, 8H), 8.03 (d, J = 7.61Hz, 1H)。

[0151] 9b) 2-[(1-苄基-1H-吡唑-3-基)甲氧基]-2-甲基丙酰胺

[0152] 在室温下搅拌的 2-[(1-苄基-1H-吡唑-3-基)甲氧基]-2-甲基丙酸甲酯 (15g ; 0.044mol) 在甲醇 (250ml) 中的溶液用气态 NH₃ 处理 48 小时。然后在减压下蒸去溶剂, 通过从乙酸乙酯中结晶, 纯化粗制残余物。

[0153] 得到了 7.3g 的 2-[(1-苄基-1H-吡唑-3-基)甲氧基]-2-甲基丙酰胺。

[0154] m. p. = 111° -112°C

[0155] ¹H-NMR(CDCl₃, δ ppm) : 1.58 (s, 6H), 4.88 (s, 2H), 5.57 (s, 2H), 5.64 (bs, 1H), 6.94 (bs, 1H), 7.08-7.43 (m, 8H), 7.77 (d, J = 8.04Hz, 1H)。

[0156] 化合物 10 的制备

[0157] 2-[(1-苄基-1H-吡唑-3-基)甲氧基]-N-羟基-2-甲基丙酰胺

[0158] 10a) 2-[(1-苄基-1H-吡唑-3-基)甲氧基]-2-甲基丙酸甲酯

[0159] 2-[(1-苄基-1H-吡唑-3-基)甲氧基]-2-甲基丙酸 (20g ; 0.062mol) 在甲醇 (300ml) 中的悬浮液在 0℃ 下用气态 HCl 处理 4 小时。然后将混合物倒入水 (500ml) 中, 产物用乙醚 (3×250ml) 萃取。合并的有机相用 5% 碳酸氢钠溶液 (2×100ml) 洗涤, 然后用水 (50ml) 洗涤。在减压下蒸去溶剂, 通过从己烷中结晶, 纯化粗制残余物。

[0160] 因此得到了 18.5g 的 2-[(1-苄基-1H-吡唑-3-基)甲氧基]-2-甲基丙酸甲酯。

[0161] m. p. = 66° -67°C

[0162] ¹H-NMR(CDCl₃, δ ppm) : 1.56 (s, 6H), 3.77 (s, 3H), 4.87 (s, 2H), 5.54 (s, 2H), 7.0-7.4 (m, 8H), 8.03 (d, J = 7.61Hz, 1H)。

[0163] 10b) 2-[(1-苄基-1H-吡唑-3-基)甲氧基]-N-羟基-2-甲基丙酰胺

[0164] 将 KOH (9.7g, 0.173mol) 在甲醇 (25ml) 中的溶液在室温下加入到盐酸羟胺 (8.0g, 0.115mol) 在甲醇 (45ml) 中的溶液中。将所得混合物在 0℃ 下搅拌 30 分钟, 然后过滤, 将溶液加入到甲基 2-[(1-苄基-1H-吡唑-3-基)甲氧基]-2-甲基丙酸 (19g, 0.057mol) 在甲醇 (30ml) 和 CHCl₃ (15ml) 中的溶液中。将混合物在室温下搅拌 72 小时。通过在减压下浓缩溶剂和用乙醚 (3×50ml) 洗涤在水 (100ml) 中溶解的残余物停止反应。用 2N HCl 酸化水相, 用乙醚 (3×100ml) 萃取产物。然后在减压下浓缩有机相, 通过从 1/1 的己烷 / 乙酸乙酯的混合物中重结晶 (double crystallization), 纯化所得的粗制残余物。

[0165] 得到了 6g 的 2-[(1-苄基-1H-吡唑-3-基)甲氧基]-N-羟基-2-甲基丙酰胺。

[0166] m. p. = 115° -116°C

[0167] ¹H-NMR(CDCl₃, δ ppm): 1.58(s, 6H), 4.87(s, 2H), 5.57(s, 2H), 7.12-7.41(m, 8H), 8.10(bs, 1H), 7.72(d, J = 8.09Hz, 1H), 10.05(bs, 1H)。

[0168] 化合物 11 的制备

[0169] 2-[(1-苄基-1H-吡唑-3-基)甲氧基]-2-甲基丙酰胺

[0170] 将在 80°C 下搅拌的 1M 水合肼 (100ml, 0.100mol) 的溶液分批加入到 2-[(1-苄基-1H-吡唑-3-基)甲氧基]-2-甲基丙酸甲酯 (20g, 0.060mol) 中。一旦加入完成, 将混合物在相同温度下搅拌 30 分钟, 然后在 120°C 加热 2 小时。通过用水 (600ml) 稀释混合物和用乙醚 (4×200ml) 萃取产物停止反应。然后用 2N HCl (4×200ml) 萃取合并的有机相。然后用 10N 的 NaOH 使酸相达到碱性 pH, 再用乙醚 (4×200ml) 萃取。在减压下浓缩合并的有机相, 通过从 1/1 的己烷/乙酸乙酯的混合物中结晶, 纯化粗制残余物。

[0171] 得到了 16g 的 2-[(1-苄基-1H-吡唑-3-基)甲氧基]-2-甲基丙酰胺。

[0172] m. p. = 92° -93°C

[0173] ¹H-NMR(DMSO-d₆, δ ppm): 1.41(s, 6H), 4.30(s, 2H), 4.73(s, 2H), 5.62(s, 2H), 7.15(ddd, J = 8.00; 6.98; 0.80Hz, 1H), 7.20-7.34(m, 5H), 7.38(ddd, J = 8.37; 6.98; 1.17Hz, 1H), 7.66(d, J = 8.48Hz, 1H), 7.90(dt, J = 8.11; 0.91Hz, 1H), 8.84(s, 1H)。

[0174] 化合物 12 的制备

[0175] 2-{2-[(1-苄基-1H-吡唑-3-基)甲氧基]-2-甲基丙酰基}肼-甲酰胺

[0176] 向在室温下搅拌的 2-[(1-苄基-1H-吡唑-3-基)甲氧基]-2-甲基丙酰胺 (7.0g, 0.021mol) 在水 (100ml) 和 3N HCl (15ml) 中的溶液中缓慢加入 KOCN (1.8g, 0.022mol) 在水 (30ml) 中的溶液。将混合物在相同温度下搅拌 30 分钟, 然后通过过滤出因此形成的固体停止反应。从 95° 乙醇中结晶分离的固体。

[0177] 得到了 6.0g 的 2-{2-[(1-苄基-1H-吡唑-3-基)甲氧基]-2-甲基丙酰基}肼-甲酰胺。

[0178] m. p. = 174° -175°C

[0179] ¹H-NMR(DMSO-d₆, δ ppm): 1.43(s, 6H), 4.80(s, 2H), 5.62(s, 2H), 5.90(s, 2H), 7.14(t, J = 7.45Hz, 1H), 7.20-7.43(m, 6H), 7.66(d, J = 8.48Hz, 1H), 7.77(s, 1H), 7.96(d, J = 8.04Hz, 1H), 9.37(s, 1H)。

[0180] 化合物 13 的制备

[0181] 2-[(1-苄基-1H-吡唑-3-基)甲氧基]-N-[2-(二甲基氨基)乙基]-2-甲基丙酰胺的盐酸化物

[0182] 向在室温下搅拌的按照 EP 382 276 的描述制备的 2-[(1-苄基-1H-吡唑-3-基)甲氧基]-2-甲基丙酸 (19.5g, 0.060mol) 在甲苯 (150ml) 中的溶液中加入三乙胺 (8.4ml, 0.060mol)。然后将混合物冷却至 0°C, 加入氯甲酸乙酯 (7.0ml, 0.073mol) 在甲苯 (30ml) 中的溶液。一旦加入完成, 将混合物在相同温度下搅拌 30 分钟, 然后加入溶解在甲苯 (30ml) 中的 N,N'-二甲基乙烷-1,2-二胺 (7.0ml, 0.064mol)。一旦加入完成, 将混合物在室温下搅拌 24 小时。然后用乙醚 (500ml) 稀释混合物并用 1N HCl (4×150ml) 萃取。用乙醚 (3×50ml) 洗涤合并的酸性水相, 然后用 10N 的 NaOH 使其达到碱性 pH, 并再用乙醚 (4×150ml) 萃取。

然后用水 (2×50ml) 和饱和 NaCl 溶液 (2×50ml) 洗涤有机相。用无水 Na₂SO₄干燥溶液, 然后在减压下蒸去溶剂。

[0183] 将所得残余物溶解于乙酸乙酯 (150ml) 中, 在室温下用 HCl 的乙醇溶液 (大约 5N) 处理。滤出因此形成的固体, 并通过从 9/1 的乙酸乙酯 / 乙醇的混合物中结晶将其纯化。

[0184] 得到了 12.1g 的 2-[(1-苄基-1H-吡啶-3-基)甲氧基]-N-[2-(二甲氨基)乙基]-2-甲基丙酰胺的盐酸化物。

[0185] m. p. = 136° -137°C

[0186] ¹H-NMR(CDCl₃, δ ppm): 1.54(s, 6H), 2.75(d, J = 4.76Hz, 6H), 3.01-3.13(m, 2H), 3.69(q, J = 6.46Hz, 2H), 4.87(s, 2H), 5.61(s, 2H), 7.13-7.41(m, 8H), 7.69(t, J = 5.85Hz, 1H), 7.80(d, J = 8.05Hz, 1H), 12.68(bs, 1H)。

[0187] 化合物 14 的制备

[0188] 2-[(1-苄基-1H-吡啶-3-基)甲氧基]-2-甲基-N-吡啶(pyrid)-2-基丙酰胺

[0189] 在室温下将 8g (0.024mol) 2-[(1-苄基-1H-吡啶-3-基)甲氧基]-2-甲基丙酸用 30% 甲醇钠 (4.33ml, 0.024mol) 处理 5 分钟。然后在减压下蒸去溶剂, 将所得残余物悬浮在甲苯 (160ml) 中, 接着在室温下向其中加入 2-氨基吡啶 (6.8g, 0.072mol)。向在室温下搅拌的该混合物中缓慢加入亚硫酸氯 (2.1ml, 0.029mol) 在甲苯 (40ml) 中的溶液。一旦加入完成, 将混合物搅拌 24 小时。然后滤出产生的固体并在减压下蒸去溶剂。通过从异丙醇中结晶, 纯化所得的粗制残余物。

[0190] 得到了 3g 的 2-[(1-苄基-1H-吡啶-3-基)甲氧基]-2-甲基-N-吡啶-2-基丙酰胺。

[0191] m. p. = 121° -122°C

[0192] ¹H-NMR(CDCl₃, δ ppm): 1.65(s, 6H), 4.97(s, 2H), 5.60(s, 2H), 6.98-7.04(m, 1H), 7.15(ddd, J = 8.04; 5.77; 2.12Hz, 1H), 7.20-7.37(m, 7H), 7.64-7.73(m, 1H), 7.84(d, J = 8.18Hz, 1H), 8.22-8.27(m, 2H), 9.32(bs, 1H)。

[0193] 化合物 15 的制备

[0194] 1-苄基-3-{[1,1-二甲基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-氧代乙氧基]甲基}-1H-吡啶

[0195] 在室温下将 50ml 的 1-甲基哌嗪 (0.452mol) 用 30% 甲醇钠 (9ml, 0.045mol) 在甲醇 (5ml) 中的甲醇溶液进行处理。向在室温下搅拌的该溶液中加入甲基 2-[(1-苄基-1H-吡啶-3-基)甲氧基]-2-甲基丙酸 (15g, 0.045mol)。将混合物回流搅拌 18 小时。通过将混合物倒入水 (500ml) 中和用乙醚 (3×150ml) 萃取产物停止反应。用 3N HCl (3×100ml) 萃取合并的有机相。然后用 10N 的 NaOH 使酸相达到碱性 pH, 并用乙醚 (3×150ml) 萃取。在减压下浓缩合并的有机相。通过从 1/3 的己烷 / 乙酸乙酯的混合物中结晶, 纯化所得的残余物。

[0196] 因此得到了 6g 的 1-苄基-3-{[1,1-二甲基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-氧代乙氧基]甲基}-1H-吡啶。

[0197] m. p. = 97° -98°C

[0198] ¹H-NMR(CDCl₃, δ ppm): 1.60(s, 6H), 2.21(s, 3H), 2.24-2.47(m, 4H), 3.47-4.16(m, 4H), 4.82(s, 2H), 5.56(s, 2H), 7.09-7.38(m, 8H), 7.76(d, J = 8.18Hz, 1H)。

[0199] 化合物 26 的制备

[0200] N-{2-[(1-苄基-1H-吡唑-3-基)甲氧基]-2-甲基丙酰基}甘氨酸

[0201] 将 4.17g 甘氨酸乙酯 (0.040mol) 用 30% 甲醇钠在甲醇 (0.46ml) 中的溶液在室温下处理,然后在减压下蒸去溶剂。在室温下边搅拌边将所得残余物加入到 2-[(1-苄基-1H-吡唑-3-基)甲氧基]-2-甲基丙酸 (10g,0.04mol) 在二氯甲烷 (DCM) (100ml) 中的溶液中。然后将混合物冷却至 0°C,将 N,N'-二环己基碳二亚胺 (6.73g,0.033mol) 在 DCM (25ml) 中的溶液加入到其中。将混合物在室温下搅拌 24 小时。

[0202] 通过滤出因此形成的固体并在减压下浓缩溶剂停止反应。使用 1/1 的己烷/乙酸乙酯的混合物作为洗脱剂,通过在硅胶上的快速色谱,纯化粗制残余物。

[0203] 将所得产物悬浮在水 (100ml) 中并将 NaOH (1.28g,0.032mol) 加入到其中。将混合物在 50°C 下搅拌 16 小时,然后冷却并用浓 HCl 酸化。通过从乙醇中结晶,纯化因此得到的固体。

[0204] 得到了 5.2g 的 N-{2-[(1-苄基-1H-吡唑-3-基)甲氧基]-2-甲基丙酰基}甘氨酸。

[0205] m. p. = 157° -158°C

[0206] ¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm) :1.55 (s,6H),3.95 (d, J = 5.74Hz,2H),4.89 (s,2H),5.52 (s,2H),7.0-7.4 (m,8H),7.6 (bt,1H),7.77 (d, J = 7.82Hz,1H),10.38 (bs,1H)。

[0207] 化合物 27 的制备

[0208] 2-[(1-苄基-1H-吡唑-3-基)甲氧基]-2-甲基-N'-苯基丙酰肼

[0209] 将 24g 的 2-[(1-苄基-1H-吡唑-3-基)甲氧基]-2-甲基丙酸 (0.074mol) 用 30% 甲醇钠在甲醇 (13ml,0.074mol) 中的溶液在室温下处理 10 分钟,然后在减压下蒸去溶剂,将残余物悬浮在甲苯 (240ml) 中,并将苯肼 (29.1ml,0.296mol) 加入到其中。将亚硫酸氯 (6.3ml,0.088mol) 在甲苯 (50ml) 中的溶液缓慢加入到在相同温度下持续搅拌的所述混合物中。一旦加入完成,将混合物搅拌 24 小时。

[0210] 然后滤出形成的固体并在减压下蒸去溶剂。将粗制残余物用己烷 (3×100ml) 和 10/1 的己烷/乙酸乙酯的混合物 (30ml) 洗涤。

[0211] 通过从异丙醇中连续结晶,纯化所得的粗制残余物。

[0212] 得到了 11g 的 2-[(1-苄基-1H-吡唑-3-基)甲氧基]-2-甲基-N'-苯基丙酰肼。

[0213] m. p. = 124° -125°C

[0214] ¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm) :1.61 (s,2H),4.94 (s,2H),5.53 (s,2H),6.10 (bd, J = 4.70Hz,1H),6.7-7.0 (m,3H),7.1-7.4 (m,13H),7.78 (dt, J₁, J₂ = 7.78 ;1.19Hz,1H),8.99 (bd, J = 4.70Hz,1H)。

[0215] 化合物 28 的制备

[0216] 1-苄基-3-[(1,1-二甲基-2-吗啉-4-基(i1)-2-氧代乙氧基)甲基]-1H-吡唑

[0217] 将 72g (0.222mol) 2-[(1-苄基-1H-吡唑-3-基)甲氧基]-2-甲基丙酸用 30% 甲醇钠 (39ml ;0.222mol) 的甲醇溶液在室温下处理 10 分钟,然后在减压下蒸去溶剂,将所得残余物悬浮于无水甲苯 (750ml) 中。将吗啉 (77.6ml ;0.888mol) 加入到在室温下搅拌的所述悬浮液中,接着缓慢加入亚硫酸氯 (19.3ml ;0.266mol) 在甲苯 (150ml) 中的溶液。将混

合物搅拌 24 小时,然后通过滤出因此形成的固体停止反应。在减压下浓缩溶液,通过从异丙醇中结晶,纯化所得粗制残余物。

[0218] 因此得到了 14g 的 1-苄基-3-[(1,1-二甲基-2-吗啉-4-基-2-氧代乙氧基)甲基]-1H-吡啶。

[0219] m. p. = 135° -137°C

[0220] ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ ppm) :1.47 (s, 6H), 3.1-4.0 (2bs, 8H), 4.73 (s, 2H), 5.83 (s, 2H), 7.0-7.9 (m, 9H)。

[0221] 化合物 29 的制备

[0222] 2-[(1-苄基-5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)甲氧基]-2-甲基丙酰胺

[0223] 29a) 1-苄基-5-甲氧基-1H-吡啶-3-甲酸苄基酯

[0224] 将 5-甲氧基-1H-吡啶-3-甲酸 (21.5g ;0.11mol) 和 60% NaH (10.5g ;0.44mol) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (DMF) (200ml) 中的悬浮液在 70°C 搅拌 1 小时。然后将苄基氯 (32.9g ;0.26mol) 缓慢加入到悬浮液中,将混合物在 70°C 下搅拌 4 小时。通过冷却混合物至室温并将混合物倒入水和冰中停止反应。用乙酸乙酯 (3×250ml) 萃取产物。在减压下浓缩合并的有机相。通过连续从 95° 乙醇中结晶,纯化因此得到的粗制残余物,得到了 18g 的熔点为 107-109°C 的 1-苄基-5-甲氧基-1H-吡啶-3-甲酸苄基酯。

[0225] ¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm) :3.78 (s, 3H), 5.51 (s, 2H), 6.9-7.6 (m, 13H)。

[0226] 29b) (1-苄基-5-甲氧基-1H-吡啶-3-基) 甲醇

[0227] 将 LiAlH₄ (3.8g ;0.1mol) 缓慢加入到在室温下搅拌的 1-苄基-5-甲氧基-1H-吡啶-3-甲酸苄基酯 (17.7g ;0.05mol)、乙醚 (100ml) 和四氢呋喃 (THF) (170ml) 的溶液中。一旦加入完成,将悬浮液回流搅拌 24 小时。通过加入水 (40ml) 和 5N NaOH (10ml) 破坏过量的 LiAlH₄以停止反应。分离出有机相并在减压下蒸去溶剂。通过从 95° 乙醇中结晶,纯化所得的粗制残余物,得到 14g 的熔点为 97-98°C 的 (1-苄基-5-甲氧基-1H-吡啶-3-基) 甲醇。

[0228] ¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm) :3.3 (bs, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.92 (s, 2H), 5.47 (s, 2H), 6.9-7.5 (m, 8H)。

[0229] 29c) 1-苄基-3-(氯甲基)-5-甲氧基-1H-吡啶

[0230] 将亚硫酸氯 (15.8g ;0.13mol) 缓慢加入到在室温下搅拌的 (1-苄基-5-甲氧基-1H-吡啶-3-基) 甲醇 (18g ;0.07mol) 在氯仿 (200ml) 中的溶液中。一旦加入完成,将溶液回流 24 小时。然后通过冷却混合物至室温和在减压下蒸去溶剂停止反应。然后将残余物在甲苯中溶解数次并在减压下浓缩。通过从己烷中结晶,纯化所得的粗制残余物,得到 9.5g 的熔点为 78-80°C 的 1-苄基-3-(氯甲基)-5-甲氧基-1H-吡啶。

[0231] ¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm) :3.85 (s, 3H), 4.97 (s, 2H), 5.51 (s, 2H), 6.9-7.4 (m, 8H)。

[0232] 29d) 2-[(1-苄基-5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)甲氧基]-2-甲基丙酸

[0233] 将 60% NaH (0.36g ;0.015mol) 缓慢加入到在室温下搅拌的在 DMF (30ml) 中含有 1-苄基-3-(氯甲基)-5-甲氧基-1H-吡啶 (2.95g ;0.01mol) 和 3-羟基-3-甲基丁酸乙酯 (1.98g ;0.015mol) 的溶液中。然后将混合物在 40°C 加热 24 小时。通过冷却悬浮液至室温并加入水 (200ml) 停止反应。在减压下蒸去溶剂,将残余物用在水 (6ml) 和 95° 乙醇 (6ml) 中的 NaOH (0.84g ;0.021mol) 回流处理 6 小时。然后将混合物冷却至室温并用水

(50ml) 稀释。用乙醚 (2×20ml) 洗涤碱相,然后用浓 HCl 酸化并用乙醚 (3×30ml) 萃取。

[0234] 在减压下浓缩合并的有机相,通过从 10/1 的己烷 / 乙酸乙酯的混合物中结晶,纯化所得的粗制残余物,得到 0.8g 的熔点为 128-130℃ 的 2-[(1-苄基-5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)甲氧基]-2-甲基丙酸。

[0235] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm) : 1.44 (s, 6H), 3.77 (s, 3H), 4.69 (s, 2H), 5.55 (s, 2H), 7.02 (dd, $J = 9.15$; 2.38Hz, 1H), 7.17-7.33 (m, 5H), 7.41 (d, $J = 2.38$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 9.15$ Hz, 1H), 12.79 (s, 1H)。

[0236] 29e) 2-[(1-苄基-5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)甲氧基]-2-甲基丙酰胺

[0237] 通过化合物 9 的制备中所描述的操作,使用 2-[(1-苄基-5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)甲氧基]-2-甲基丙酸作为起始反应物制备产物。

[0238] 化合物 30 的制备

[0239] 2-[[1-(4-氯苄基)-1H-吡啶-3-基]甲氧基]-2-甲基丙酰胺

[0240] 30a) [1-(4-氯苄基)-1H-吡啶-3-基] 甲醇

[0241] 将 1-苄基-3-羟基甲基吡啶 (10g ; 0.07mol) 加入到 60% NaH (2.7g ; 0.07mol) 在甲苯 (200ml) 中的悬浮液中。使混合物达到沸点并回流搅拌 1 小时。然后加入 4-氯苄基氯 (14.4g ; 0.09mol)。然后将混合物回流搅拌 4 小时。通过冷却混合物至室温和加入水 (50ml) 停止反应。分离出有机相并分别用 2N HCl (50ml) 和水 (5×50ml) 洗涤。在减压下蒸去溶剂。使用 3/1 的己烷 / 乙酸乙酯的混合物作为洗脱剂,通过在硅胶上的快速色谱,纯化因此得到的粗制残余物。将所得产物从 5/1 的己烷 / 乙酸乙酯的混合物中结晶,得到了 4.4g 的 [1-(4-氯苄基)-1H-吡啶-3-基] 甲醇。

[0242] m. p. = 102° -104°C

[0243] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, δ ppm) : 3.5 (bs, 1H), 5.01 (s, 2H), 5.37 (s, 2H), 6.8-7.5 (m, 7H), 7.81 (d, $J = 7.82$ Hz, 1H)。

[0244] 30b) 2-[[1-(4-氯苄基)-1H-吡啶-3-基]甲氧基]-2-甲基丙酸

[0245] 将 [1-(4-氯苄基)-1H-吡啶-3-基] 甲醇 (9.1g ; 0.03mol) 加入到 NaOH (15.6g ; 0.39mol) 在丙酮 (50ml) 中的悬浮液中。将氯仿 (7.2ml ; 0.09mol) 和丙酮 (7.2ml ; 0.1mol) 的溶液缓慢加入到该混合物中。加入引起溶剂混合物的回流。一旦加入完成,将混合物回流 1 小时。通过冷却混合物至室温和在减压下蒸去溶剂停止反应。将所得粗制残余物在甲苯 (100ml) 和水 (50ml) 中溶解。从有机相中分离水相,然后用甲苯 (2×50ml) 洗涤。用水 (3×50ml) 萃取合并的有机相。用己烷 (2×30ml) 洗涤合并的含水相,然后用 2N HCl 酸化并在室温下搅拌。滤出因此得到的固体并先从 5/1 的水 / 乙酸的混合物中结晶,然后从甲苯中结晶,得到 4.0g 的 2-[[1-(4-氯苄基)-1H-吡啶-3-基]甲氧基]-2-甲基丙酸。

[0246] m. p. = 186° -188°C。

[0247] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, δ ppm) : 1.61 (s, 6H), 4.91 (s, 2H), 5.54 (s, 2H), 7.0-7.5 (m, 7H), 8.07 (s, 1H), 10.3 (bs, 1H)。

[0248] 30c) 2-[[1-(4-氯苄基)-1H-吡啶-3-基]甲氧基]-2-甲基丙酰胺

[0249] 通过在化合物 9 的制备中所描述的步骤,使用 2-[[1-(4-氯苄基)-1H-吡啶-3-基]甲氧基]-2-甲基丙酸作为起始反应物制备产物。

[0250] 化合物 31 的制备

[0251] 2-{[1-(3,4-二氯苄基)-1H-吡唑-3-基]甲氧基}-2-甲基丙酰胺

[0252] 31a) [1-(3,4-二氯苄基)-1H-吡唑-3-基]甲醇

[0253] 通过在实施例 30a) 中所描述的方法,使用 3,4-氯苄基氯作为反应物得到了产物。通过从 1/1 的己烷/乙酸乙酯的混合物中结晶,纯化所得产物。

[0254] m. p. = 118° -120°C

[0255] ¹H-NMR(CDCl₃, δ ppm): 3.1-3.3(m, 1H), 4.9-5.2(m, 2H), 5.38(s, 2H), 6.89(dd, J₁, J₂ = 8.27; 2.05Hz, 1H), 7.1-7.5(m, 5H), 7.82(dt, J₁, J₂ = 8.01; 0.93, 1H)。

[0256] 31b) 2-{[1-(3,4-二氯苄基)-1H-吡唑-3-基]甲氧基}-2-甲基丙酸

[0257] 通过在实施例 30b) 中所描述的方法,使用 [1-(3,4-二氯苄基)-1H-吡唑-3-基] 甲醇作为起始反应物得到了产物。通过从甲苯中结晶纯化所得产物。

[0258] m. p. = 174° -176°C

[0259] ¹H-NMR(DMSO-d₆, δ ppm): 1.44(s, 6H), 4.76(s, 2H), 5.64(s, 2H), 7.12-7.22(m, 2H), 7.41(t, J = 7.68Hz, 1H), 7.54(d, J = 2.01Hz, 1H), 7.58(d, J = 8.42Hz, 1H), 7.72(d, J = 8.42Hz, 1H), 7.95(d, J = 8.05Hz, 1H), 12.81(bs, 1H)。

[0260] 31c) 2-{[1-(3,4-二氯苄基)-1H-吡唑-3-基]甲氧基}-2-甲基丙酰胺

[0261] 通过在化合 9 的制备中所描述的操作,使用 2-{[1-(3,4-二氯苄基)-1H-吡唑-3-基]甲氧基}-2-甲基丙酸作为起始反应物制备产物。

[0262] 化合物 34 的制备

[0263] 2-[(1-苯甲酰基-1H-吡唑-3-基)甲氧基]-N-羟基-2-甲基丙酰胺

[0264] 34a) (1-三苯甲基吡唑-3-基)甲醇

[0265] 将三乙胺 (300ml; 2.16mol) 和三苯基氯甲烷 (400g; 1.4mol) 加入到在室温下搅拌的在氯仿 (2L) 中含有 1H-吡唑-3-甲酸异丁酯 (280g; 1.28mol) 的溶液中。将溶液在室温下搅拌 4 天,然后加入水 (500ml)。分离出有机相并在减压下浓缩。在下列步骤中无需进一步纯化,使用所得的粗制残余物。

[0266] 将 LiAlH₄ (18g; 0.48mol) 在 THF (100ml) 中的悬浮液缓慢加入到在室温下搅拌的粗制 1-三苯甲基吡唑-3-甲酸异丁酯 (180g; 0.39mol) THF (1L) 中的溶液。一旦加入完成,将混合物在室温下搅拌 30 分钟,然后通过冷却混合物至 0°C 和接连加入水 (40ml)、2N NaOH (40ml) 和水 (60ml) 停止反应。滤出因此形成的固体,在减压下浓缩溶液。通过从 1/1 的己烷/乙酸乙酯的混合物中结晶,纯化所得的粗制残余物。得到了 120g 的 (1-三苯甲基吡唑-3-基) 甲醇。

[0267] m. p. = 192° -193°C

[0268] ¹H-NMR(CDCl₃; δ ppm): 2.51(t, J = 6.98Hz, 1H), 4.90(d, J = 6.98Hz, 2H), 6.2-6.5(m, 1H), 6.9-7.4(m, 17H), 7.6-7.8(m, 1H)。

[0269] 34b) 2-(1-三苯甲基吡唑-3-基甲氧基)-2-甲基丙酸

[0270] 将 NaOH (76g; 1.9mol) 加入到在室温下搅拌的 (1-三苯甲基吡唑-3-基) 甲醇 (78g; 0.20mol)、丙酮 (260ml) 和水 (0.5ml) 的悬浮液中,并缓慢加入 1/1 的氯仿/丙酮混合物 (100ml)。反应是放热的,并调节加入速率以保持反应温度接近沸点。在加入完成 30 分钟后,通过冷却混合物至室温并在减压下蒸去溶剂停止反应。将残余物溶解在水 (500ml) 中并用乙醚 (3×100ml) 洗涤。然后用浓 HCl 酸化水相,产物用甲苯 (3×250ml) 萃取。在

减压下浓缩合并的有机相,通过从 3/7 的己烷 / 乙酸乙酯的混合物中结晶,纯化所得的粗制残余物,得到 22g 的 2-(1- 三苯甲基吡唑 -3- 基甲氧基)-2- 甲基丙酸。

[0271] m. p. = 179° -180°C .

[0272] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) :1.53 (s, 6H) , 4.88 (s, 2H) , 6.3-6.5 (m, 1H) , 6.9-7.5 (m, 17H) , 7.8-8.0 (m, 1H) , 9.3 (bs, 1H) 。

[0273] 34c) 2-(1H- 吡唑 -3- 基甲氧基)-2- 甲基丙酸

[0274] 将对甲苯磺酸 (PTSA) (50g ;0.29mol) 加入到在室温下搅拌的 2-(1- 三苯甲基吡唑 -3- 基甲氧基)-2- 甲基丙酸 (83g ;0.174mol) 在二氯甲烷 (DCM) (900ml) 中的溶液中。在室温下将混合物搅拌 30 分钟,然后倒入到 5N NaOH(400ml) 中。分离出有机相并用水 (300ml) 洗涤。用浓 HCl 酸化合并的水相,然后用乙酸乙酯 (5×300ml) 萃取。在减压下蒸发合并的有机相,通过从 1/1 的己烷 / 乙酸乙酯的混合物中结晶,纯化所得粗制残余物。

[0275] 得到了 42g 的 2-(1H- 吡唑 -3- 基甲氧基)-2- 甲基丙酸。

[0276] m. p. = 135° -137°C 。

[0277] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , δ ppm) :1.46 (s, 6H) , 4.77 (s, 2H) , 7.0-7.6 (m, 3H) , 7.94 (d, J = 7.88Hz, 1H) 。

[0278] 34d) 2-[(1- 苯甲酰基 -1H- 吡唑 -3- 基) 甲氧基]-2- 甲基丙酸

[0279] 将 K_2CO_3 (6.8g ;0.049mol) 加入到在室温下搅拌的 2-(1H- 吡唑 -3- 基甲氧基)-2- 甲基丙酸 (6g ;0.026mol) 在丙酮 (50ml) 中的溶液中,然后缓慢加入苯甲酰氯 (5ml ;0.043mol) 在丙酮 (30ml) 中的溶液。将混合物在室温下搅拌 24 小时,然后倒入水 (1L) 中。然后用 5N 的 NaOH 使溶液达到碱性 pH,并用乙醚 (3×150ml) 洗涤。然后用浓 HCl 酸化碱相并用乙醚 (3×300ml) 萃取。在减压下浓缩合并的有机相,通过从 1/1 的己烷 / 乙酸乙酯的混合物中结晶,纯化所得的粗制残余物。得到了 2g 的 2-[(1- 苯甲酰基 -1H- 吡唑 -3- 基) 甲氧基]-2- 甲基丙酸。

[0280] m. p. = 132° -135°C 。

[0281] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) :1.61 (s, 6H) , 4.93 (s, 2H) , 7.41 (t, J = 7.60Hz, 1H) , 7.46-7.66 (m, 4H) , 8.02-8.09 (m, 3H) , 8.68 (bs, 1H) , 8.53 (d, J = 8.42Hz, 1H) 。

[0282] 34e) 2-[(1- 苯甲酰基 -1H- 吡唑 -3- 基) 甲氧基]-N- 羟基 -2- 甲基丙酰胺

[0283] 通过在化合物 10 的制备中所描述的操作,使用 2-[(1- 苯甲酰基 -1H- 吡唑 -3- 基) 甲氧基]-2- 甲基丙酸作为起始反应物制备产物。

[0284] 因此得到了 0.34g 的 2-[(1- 苯甲酰基 -1H- 吡唑 -3- 基) 甲氧基]-N- 羟基 -2- 甲基丙酰胺。

[0285] 化合物 35 的制备

[0286] 2-[[1-(1,2,3,4- 四氢化萘 -1- 基)-1H- 吡唑 -3- 基] 甲氧基]-N- 羟基 -2- 甲基丙酰胺

[0287] 35a) 2- 甲基 -2-[[1-(1,2,3,4- 四氢化萘 -1- 基)-1H- 吡唑 -3- 基] 甲氧基]- 丙酸

[0288] 将 60% NaH(10g ;0.25mol) 加入到 2- 甲基 -2-[(1H- 吡唑 -3- 基) 甲氧基] 丙酸 (26g ;0.093mol) 在 DMF (200ml) 中的溶液中,并将混合物在 60°C 下搅拌 10 分钟。然后将 1- 氯 -1,2,3,4- 四氢化萘 (0.217mol) 加入到混合物中,将整体在 60°C 下搅拌 18 小时。通过

将混合物倒入水 (1L) 中,接着用 5N HCl 酸化和用乙醚 (3×250ml) 萃取产物停止反应。将所得残余物溶解于 95° 乙醇 (100ml) 中,并用 1N NaOH (200ml) 回流处理 2 小时。然后将溶液冷却至室温并用乙醚 (3×200ml) 洗涤。然后用浓 HCl 酸化碱相并用乙酸乙酯 (3×300ml) 萃取。在减压下浓缩合并的有机相,通过从乙酸乙酯中结晶纯化所得的粗制残余物。

[0289] 因此得到了 31g 的 2-甲基-2-{[1-(1,2,3,4-四氢化萘-1-基)-1H-吡啶-3-基]甲氧基}-丙酸。

[0290] m. p. = 132° -134°C

[0291] ¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm): 1.60 (d, J = 2.15Hz, 6H), 1.84-2.02 (m, 1H), 2.03-2.18 (m, 1H), 2.23-2.46 (m, 2H), 2.90 (dt, J = 16.50 ;4.85Hz, 1H), 2.98-3.12 (m, 1H), 4.95 (s, 2H), 5.92 (dd, J = 8.83 ;6.52Hz, 1H), 6.71 (d, J = 7.76Hz, 1H), 6.93-7.05 (m, 2H), 7.08-7.32 (m, 4H), 7.85 (d, J = 8.09Hz, 1H)。

[0292] 35b) 2-{[1-(1,2,3,4-四氢化萘-1-基)-1H-吡啶-3-基]甲氧基}-N-羟基-2-甲基丙酰胺。

[0293] 使用与在化合物 10 的制备中所描述的相同的操作,使用 2-甲基-2-{[1-(1,2,3,4-四氢化萘-1-基)-1H-吡啶-3-基]甲氧基}-丙酸作为原料得到了产物。

[0294] 化合物 36 的制备

[0295] {[1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡啶-3-基]甲氧基}-N-羟基乙酰胺

[0296] 36a) [1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡啶-3-基]甲醇

[0297] 将 1-苄基-3-羟基甲基吡啶 (10g ;0.07mol) 加入到 60% NaH (2.7g ;0.07mol) 在甲苯 (200ml) 中的悬浮液中。使混合物达到沸点并回流搅拌 1 小时。然后加入 4-甲氧基苄基氯 (14g ;0.09mol)。然后将混合物回流搅拌 4 小时。通过冷却混合物至室温并加入水 (50ml) 停止反应。分离出有机相并分别用 2N HCl (50ml) 和水 (5×50ml) 洗涤。在减压下蒸去溶剂。使用 3/2 的己烷 / 乙酸乙酯的混合物作为洗脱剂,通过在硅胶上的快速色谱,纯化因此得到的粗制残余物。从 5/1 的己烷 / 乙酸乙酯的混合物中结晶所得产物,得到 5.1g 的熔点为 95-97°C 的 [1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡啶-3-基]甲醇。

[0298] ¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm): 3.43 (t, J = 6.9Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 4.98 (d, J = 6.9Hz, 2H), 5.36 (s, 2H), 6.5-6.8 (m, 2H), 6.9-7.4 (m, 7H), 7.80 (d, J = 7.86Hz, 1H)。

[0299] 36b) {[1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡啶-3-基]甲氧基}乙酸

[0300] 将在 THF 中含有 [1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡啶-3-基]甲醇 (6g ;0.022mol)、溴乙酸 (4g ;0.03mol) 和 50% NaH (3g ;0.066mol) (170ml) 的悬浮液回流搅拌 72 小时。然后通过用含水和冰的悬浮液 (300ml) 稀释并用乙醚 (3×150ml) 洗涤水相停止反应。将水相用浓 HCl 酸化。滤出因此形成的固体并通过从异丙醇中结晶来纯化。因此得到了 4.5g 的 {[1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡啶-3-基]甲氧基}乙酸。

[0301] 36c) {[1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡啶-3-基]甲氧基}-N-羟基乙酰胺

[0302] 用在化合物 10 的制备中所描述的方法,使用 {[1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡啶-3-基]甲氧基}乙酸作为原料得到产物。

[0303] 化合物 39 的制备

[0304] {2-[(1-苄基-1H-吡啶-3-基)甲氧基]-2-甲基丙氧基}乙酰胺

[0305] 39a) 2-[(1-苄基-1H-吡啶-3-基)甲氧基]-2-甲基丙烷-1-醇

[0306] 将根据描述于 EP 0382276 的方法制备的 2-[(1-苄基-1H-吡唑-3-基)甲氧基]-2-甲基丙酸甲酯 (20g ;0.06mol) 在乙醚 (200ml) 和 THF (50ml) 中的溶液缓慢加入到在室温下搅拌的 LiAlH_4 (4.48g ;0.118mol) 在乙醚 (100ml) 中的悬浮液中。一旦加入完成, 将混合物在室温下搅拌 30 分钟, 然后通过加入 10N NaOH (20ml) 和水 (40ml) 结束反应。在减压下蒸去溶剂, 通过在 0.01mmHg 在 190℃ 下蒸馏, 纯化油状残余物。从异丙醇中结晶因此得到的固体产物。

[0307] 因此得到了 11g 的 2-[(1-苄基-1H-吡唑-3-基)甲氧基]-2-甲基丙烷-1-醇。

[0308] m. p. = 52° -53°C

[0309] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 1.34 (s, 6H), 2.50 (bs, 1H), 3.51 (s, 2H), 4.87 (s, 2H), 5.55 (s, 2H), 7.14 (ddd, J = 8.04 ; 6.21 ; 1.68Hz, 1H), 7.17-7.38 (m, 7H), 7.78 (dt, J = 8.08 ; 1.00Hz, 1H)。

[0310] 39b) {2-[(1-苄基-1H-吡唑-3-基)甲氧基]-2-甲基丙氧基}乙酸

[0311] 将 60% 氢化钠 (1.6g, 0.04mol) 加入到在室温下搅拌的 2-[(1-苄基-1H-吡唑-3-基)甲氧基]-2-甲基丙烷-1-醇 (11.0g, 0.04mol) 在无水四氢呋喃 (THF) (100ml) 中的溶液中。将混合物在沸点下加热 2 小时, 然后冷却至室温, 将溴乙酸乙酯 (7.4g, 0.044mol) 在 THF 中 (7ml) 的溶液缓慢加入到其中。一旦加入完成, 将混合物回流另外的 2 小时。通过冷却至室温和在减压下蒸去溶剂停止反应。将残余物溶解于 2N NaOH (100ml) 中并用乙醚 (3×150ml) 萃取产物。在减压下浓缩合并的有机相。

[0312] 将粗制残余物溶解于 NaOH (1.9g, 0.045mol) 在 1/1 的水 / 乙醇混合物 (160ml) 的溶液中。然后将混合物回流搅拌 2 小时。通过在减压下浓缩溶剂停止反应, 将残余物溶解于水 (100ml) 中并用乙醚 (3×50ml) 洗涤。然后用浓 HCl 酸化碱相, 滤出形成的固体。通过从 1/2 的己烷 / 乙酸乙酯的混合物中重结晶来纯化产物。因此得到了 4.6g 的 {2-[(1-苄基-1H-吡唑-3-基)甲氧基]-2-甲基丙氧基}乙酸。

[0313] 39c) {2-[(1-苄基-1H-吡唑-3-基)甲氧基]-2-甲基丙氧基}乙酰胺

[0314] 通过在化合物 9 的制备中所描述的操作, 使用 {2-[(1-苄基-1H-吡唑-3-基)甲氧基]-2-甲基丙氧基}乙酸作为起始反应物制备产物。

[0315] 化合物 40 的制备

[0316] {2-[(1-苄基-1H-吡唑-3-基)甲氧基]-2-甲基丙氧基}-N-羟基-乙酰胺

[0317] 通过在化合物 10 的制备中所描述的操作, 使用 {2-[(1-苄基-1H-吡唑-3-基)甲氧基]-2-甲基丙氧基}乙酸作为起始反应物制备产物。

[0318] 化合物 41 的制备

[0319] (2-[[1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-3-基]甲氧基]-2-甲基丙氧基)-N-羟基-乙酰胺

[0320] 41a) [1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-3-基]甲醇

[0321] 将 1-苄基-3-羟基甲基吡唑 (10g ;0.07mol) 加入到 60% NaH (2.7g ;0.07mol) 在甲苯 (200ml) 中的悬浮液中。使混合物达到沸点并回流搅拌 1 小时。然后加入 4-甲氧基苄基氯 (14g ;0.09mol)。然后将混合物回流搅拌 4 小时。通过冷却混合物至室温 and 加入水 (50ml) 停止反应。分离出有机相并分别用 2N HCl (50ml) 和水 (5×50ml) 洗涤。在减压下蒸去溶剂。使用 3/2 的己烷 / 乙酸乙酯的混合物作为洗脱剂, 通过在硅胶上的快速色谱, 纯

化因此得到的粗制残余物。从 5/1 的己烷 / 乙酸乙酯的混合物中结晶所得产物,得到 5.1g 的熔点为 95-97℃的 [1-(4- 甲氧基苄基)-1H- 吡啶-3- 基] 甲醇。

[0322] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 3.43 (t, $J = 6.9\text{Hz}$, 1H), 3.67 (s, 3H), 4.98 (d, $J = 6.9\text{Hz}$, 2H), 5.36 (s, 2H), 6.5-6.8 (m, 2H), 6.9-7.4 (m, 7H), 7.80 (d, $J = 7.86\text{Hz}$, 1H)。

[0323] 41b) 2-{[1-(4- 甲氧基苄基)-1H- 吡啶-3- 基] 甲氧基}-2- 甲基丙酸

[0324] 将 [1-(4- 甲氧基苄基)-1H- 吡啶-3- 基] 甲醇 (8.7g ;0.03mol) 加入到 NaOH (15.6g ;0.39mol) 在丙酮 (50ml) 中的悬浮液中。将氯仿 (7.2ml ;0.09mol) 和丙酮 (7.2ml ;0.1mol) 的溶液缓慢加入到该混合物中。加入引起溶剂混合物的回流。一旦加入完成,将混合物回流 1 小时。通过冷却混合物至室温和在减压下蒸去溶剂停止反应。将所得粗制残余物溶解于甲苯 (100ml) 和水 (50ml) 中。从有机相中分离水相,然后用甲苯 (2×50ml) 洗涤。用水 (3×50ml) 萃取合并的有机相。用己烷 (2×30ml) 洗涤合并的水相,然后用 2N HCl 酸化并在室温下搅拌。滤出因此得到的固体,先从 5/1 的水 / 乙酸的混合物中结晶,然后从甲苯中结晶,得到 4.8g 的熔点为 169-171℃的 2-{[1-(4- 甲氧基苄基)-1H- 吡啶-3- 基] 甲氧基}-2- 甲基丙酸。

[0325] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , δ ppm) : 1.44 (s, 6H), 3.69 (s, 3H), 4.74 (s, 2H), 5.52 (s, 2H), 6.82-6.90 (m, 2H), 7.13 (t, $J = 7.50\text{Hz}$, 1H), 7.18-7.26 (m, 2H), 7.36 (t, $J = 7.23\text{Hz}$, 1H), 7.66 (d, $J = 8.42\text{Hz}$, 1H), 7.92 (dd, $J = 8.14 ; 1.01\text{Hz}$, 1H), 12.76 (s, 1H)。

[0326] 41c) 2-{[1-(4- 甲氧基苄基)-1H- 吡啶-3- 基] 甲氧基}-2- 甲基丙烷-1- 醇

[0327] 根据在化合物 39a 的制备中所描述的方法,使用 2-{[1-(4- 甲氧基苄基)-1H- 吡啶-3- 基] 甲氧基}-2- 甲基丙酸作为原料得到了产物。

[0328] 41d) (2-{[1-(4- 甲氧基苄基)-1H- 吡啶-3- 基] 甲氧基}-2- 甲基丙氧基) 乙酸

[0329] 根据在化合物 39b 的制备中所描述的方法,使用 2-{[1-(4- 甲氧基苄基)-1H- 吡啶-3- 基] 甲氧基}-2- 甲基丙烷-1- 醇作为原料得到了产物。

[0330] 41e) (2-{[1-(4- 甲氧基苄基)-1H- 吡啶-3- 基] 甲氧基}-2- 甲基丙氧基)-N- 羟基- 乙酰胺

[0331] 根据在化合物 10 的制备中所描述的方法,使用 (2-{[1-(4- 甲氧基苄基)-1H- 吡啶-3- 基] 甲氧基}-2- 甲基丙氧基) 乙酸作为原料得到了产物。

[0332] 化合物 42 的制备

[0333] 2-{2-[(1- 苄基-1H- 吡啶-3- 基) 甲氧基] 乙氧基}-N- 羟基-2- 甲基丙酰胺

[0334] 42a) 2-[(1- 苄基-1H- 吡啶-3- 基) 甲氧基] 乙醇

[0335] 将根据 EP 0 382 276 的描述制备的 1- 苄基-3- 氯甲基吡啶 (17.6g ;0.07mol) 加入到在室温下搅拌的 NaOH (2.8g ;0.07mol) 在乙二醇 (150ml) 中的溶液中。将溶液在 130℃ 下加热 4 小时,然后冷却至室温并在减压下蒸去溶剂。将残余物溶解于水 (100ml) 中,将产物用乙酸乙酯萃取 (3×100ml)。在减压下浓缩合并的有机相,通过从大约 1/1 的己烷 / 乙酸乙酯的混合物中结晶,纯化所得的粗制残余物。

[0336] 因此得到了 13.8g 的 2-[(1- 苄基-1H- 吡啶-3- 基) 甲氧基] 乙醇。

[0337] m. p. = 67° -69℃

[0338] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 2.15 (bs, 1H), 3.61-3.82 (m, 4H), 4.97 (s, 2H), 5.57 (s, 2H), 7.11-7.38 (m, 8H), 7.81 (dt, $J = 8.15 ; 0.97\text{Hz}$, 1H)。

[0339] 42b) 2-{2-[(1-苄基-1H-吡唑-3-基)甲氧基]乙氧基}-2-甲基丙酸

[0340] 将 1/1 的氯仿/丙酮混合物 (80ml) 缓慢加入到在室温下搅拌的 2-[(1-苄基-1H-吡唑-3-基)甲氧基]乙醇 (35g, 0.124mol) 和 NaOH (63g, 1.57mol) 在丙酮 (180ml) 和水 (1ml) 中的混合物中。在加入期间, 温度升至回流点。一旦加入完成, 在减压下蒸去溶剂, 将残余物溶解于水 (100ml) 中并用乙醚 (3×50ml) 洗涤。用冰醋酸酸化水相, 然后用乙醚 (3×150ml) 萃取。在减压下浓缩合并的有机相。通过从 1/1 的己烷/乙酸乙酯的混合物中结晶, 纯化所得的粗制残余物。

[0341] 得到了 12.4g 的 2-{2-[(1-苄基-1H-吡唑-3-基)甲氧基]乙氧基}-2-甲基丙酸。

[0342] m. p. = 94° -95°C

[0343] ¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm) : 1.43 (s, 6H), 3.56-3.63 (m, 2H), 3.65-3.71 (m, 2H), 5.03 (s, 2H), 5.58 (s, 2H), 7.13-7.39 (m, 8H), 7.83 (dt, J = 8.05 ; 0.82Hz, 1H), 9.60 (bs, 1H)。

[0344] 42c) 2-{2-[(1-苄基-1H-吡唑-3-基)甲氧基]乙氧基}-N-羟基-2-甲基丙酰胺

[0345] 根据在化合物 34e) 的制备中所描述的方法, 使用 2-{2-[(1-苄基-1H-吡唑-3-基)甲氧基]乙氧基}-2-甲基丙酸作为原料得到了产物。

[0346] 化合物 43 的制备

[0347] 2-{3-[(1-苄基-1H-吡唑-3-基)甲氧基]丙氧基}-N-羟基-2-甲基丙酰胺

[0348] 43a) 3-[(1-苄基-1H-吡唑-3-基)甲氧基]丙烷-1-醇

[0349] 将根据 EP 0 382 276 (17.6g ; 0.07mol) 的描述制备的 1-苄基-3-氯甲基吡唑加入到在室温下搅拌的 NaOH (2.8g ; 0.07mol) 在 1,3-丙二醇 (150ml) 中的溶液中。将溶液在 130°C 加热 4 小时, 然后冷却至室温, 在减压下蒸去溶剂。将残余物溶解于水 (100ml) 中, 将产物用乙酸乙酯 (3×100ml) 萃取。在减压下浓缩合并的有机相, 使用大约 1/1 的己烷/乙酸乙酯的混合物作为洗脱剂, 通过在硅胶上的快速色谱, 纯化所得的粗制残余物。

[0350] 因此得到了 10.5g 的 3-[(1-苄基-1H-吡唑-3-基)甲氧基]丙烷-1-醇。

[0351] ¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm) : 1.85 (q, J = 5.83Hz, 2H), 2.75 (bs, 1H), 3.71 (t, J = 7.74Hz, 4H), 4.91 (s, 2H), 5.55 (s, 2H), 7.0-7.4 (m, 8H), 7.80 (d, J = 7.77Hz, 1H)。

[0352] 43b) 2-{3-[(1-苄基-1H-吡唑-3-基)甲氧基]丙氧基}-2-甲基-丙酸

[0353] 通过在实施例 42b) 中所描述的方法, 使用 3-[(1-苄基-1H-吡唑-3-基)甲氧基]丙烷-1-醇作为原料得到了产物。通过从 7/3 的己烷/乙酸乙酯的混合物中重结晶来纯化产物。

[0354] m. p. = 57° -59°C

[0355] ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ ppm) : 1.25 (s, 6H), 1.72 (五重峰, J = 6.40Hz, 2H), 3.37 (t, J = 6.40Hz, 2H), 3.53 (t, J = 6.40Hz, 2H), 4.77 (s, 2H), 5.62 (s, 2H), 7.14 (ddd, J = 8.00 ; 7.00 ; 0.73Hz, 1H), 7.19-7.33 (m, 5H), 7.38 (ddd, J = 8.37 ; 7.00 ; 0.91Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.42Hz, 1H), 7.79 (dt, J = 8.05 ; 0.91Hz, 1H), 12.46 (s, 1H)。

[0356] 43c) 2-{3-[(1-苄基-1H-吡唑-3-基)甲氧基]丙氧基}-N-羟基-2-甲基丙酰胺

[0357] 根据在化合物 10 的制备中所描述的方法, 使用 2-{3-[(1-苄基-1H-吡唑-3-基)

甲氧基]丙氧基}-2-甲基丙酸作为原料得到了产物。

[0358] 化合物 46 的制备

[0359] {2-[(1-苄基-1H-吡唑-3-基)甲氧基]乙氧基}乙酰胺

[0360] 46a) 2-[(1-苄基-1H-吡唑-3-基)甲氧基]乙醇

[0361] 将根据 EP 0 382 276 的描述制备的 1-苄基-3-氯甲基吡唑 (17.6g; 0.07mol) 加入到在室温下搅拌的 NaOH (2.8g; 0.07mol) 在乙二醇 (150ml) 中的溶液中。将溶液在 130°C 加热 4 小时, 然后冷却至室温并在减压下蒸去溶剂。将残余物溶解于水 (100ml) 中, 将产物用乙酸乙酯 (3×100ml) 萃取。在减压下浓缩合并的有机相, 通过从大约 1/1 的己烷/乙酸乙酯的混合物中结晶, 纯化所得的粗制残余物。

[0362] 因此得到了 13.8g 的 2-[(1-苄基-1H-吡唑-3-基)甲氧基]乙醇。

[0363] m. p. = 67° -69°C

[0364] ¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm) : 2.15 (bs, 1H), 3.61-3.82 (m, 4H), 4.97 (s, 2H), 5.57 (s, 2H), 7.11-7.38 (m, 8H), 7.81 (dt, J = 8.15; 0.97Hz, 1H)。

[0365] 46b) {2-[(1-苄基-1H-吡唑-3-基)甲氧基]乙氧基}乙酸

[0366] 将 60% 氢化钠 (1.6g, 0.04mol) 加入到在室温下搅拌的 2-[(1-苄基-1H-吡唑-3-基)甲氧基]乙醇 (11.28g, 0.04mol) 在无水的四氢呋喃 (THF) (100ml) 中的溶液中。将混合物在沸点下加热 2 小时, 然后冷却至室温, 将溴乙酸乙酯 (7.4g, 0.044mol) 在 THF (7ml) 中的溶液缓慢加入到其中。一旦加入完成, 将混合物回流另外的 2 小时。通过冷却至室温和在减压下蒸去溶剂停止反应。将残余物溶解于 2N NaOH (100ml) 中, 将产物用乙醚 (3×150ml) 萃取。在减压下浓缩合并的有机相。

[0367] 将粗制残余物溶解于 NaOH (1.9g, 0.045mol) 在 1/1 的水/乙醇混合物 (160ml) 的溶液中。然后将混合物回流搅拌 2 小时。通过在减压下浓缩溶剂停止反应, 将残余物溶解于水 (100ml) 中并用乙醚 (3×50ml) 洗涤。然后用浓 HCl 酸化碱相, 滤出形成的固体。通过从 1/3 的己烷/乙酸乙酯的混合物中重结晶来纯化产物。

[0368] 得到了 5.8g 的 {2-[(1-苄基-1H-吡唑-3-基)甲氧基]乙氧基}乙酸。

[0369] m. p. = 101° -103°C

[0370] ¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm) : 3.66-3.79 (m, 4H), 4.13 (s, 2H), 5.01 (s, 2H), 5.58 (s, 2H), 7.66 (bs, 1H), 7.14-7.40 (m, 8H), 7.84 (dt, J = 8.11; 0.99Hz, 1H)。

[0371] 46c) {2-[(1-苄基-1H-吡唑-3-基)甲氧基]乙氧基}乙酰胺

[0372] 根据在化合物 9 的制备中所描述的方法, 使用 {2-[(1-苄基-1H-吡唑-3-基)甲氧基]乙氧基}乙酸作为原料得到了产物。

[0373] 化合物 47 的制备

[0374] {2-[(1-苄基-1H-吡唑-3-基)甲氧基]乙氧基}-N-羟基-乙酰胺

[0375] 根据在化合物 10 的制备中所描述的方法, 使用 {2-[(1-苄基-1H-吡唑-3-基)甲氧基]乙氧基}乙酸作为原料得到了产物。

[0376] 化合物 48 的制备

[0377] {2-[(1-苄基-1H-吡唑-3-基)甲氧基]乙氧基}-乙酰胺

[0378] 将 {2-[(1-苄基-1H-吡唑-3-基)甲氧基]乙氧基}乙酸 (19g; 0.06mol) 在甲醇 (300ml) 中的悬浮液在 0°C 用气态 HCl 处理 4 小时。然后将混合物倒入水 (500ml) 中, 将

产物用乙醚 (3×250ml) 萃取。用 5% 碳酸氢钠溶液 (2×100ml) 洗涤合并的有机相, 然后用水 (50ml) 洗涤。在减压下蒸去溶剂, 通过从己烷中结晶纯化粗制残余物。因此得到了 16g 的 2-[(1- 苄基 -1H- 吡唑 -3- 基) 甲氧基] - 乙酸甲酯。

[0379] 将 2-[(1- 苄基 -1H- 吡唑 -3- 基) 甲氧基] - 乙酸甲酯 (19g, 0.06mol) 分批加入到在 80℃ 搅拌的 1M 水合肼 (100ml, 0.100mol) 的溶液中。一旦加入完成, 将混合物在相同温度搅拌 30 分钟, 然后在 120℃ 加热 2 小时。通过用水 (600ml) 稀释混合物和用乙醚 (4×200ml) 萃取产物停止反应。然后用 2N HCl (4×200ml) 萃取合并的有机相。然后用 10N 的 NaOH 使酸相达到碱性 pH, 再用乙醚 (4×200ml) 萃取。在减压下浓缩合并的有机相, 通过从 1/1 的己烷 / 乙酸乙酯的混合物中结晶, 纯化粗制残余物。

[0380] 因此得到了 15g 的 2-[(1- 苄基 -1H- 吡唑 -3- 基) 甲氧基] - 乙酰肼。

[0381] 实施例 1

[0382] MCP-1 在人单核细胞系中的基因表达的分析

[0383] 评价了化合物抑制通过脂多糖 (LPS) - 刺激的 MonoMac6 细胞表达 MCP-1 的能力。细胞以 50000 细胞 / 孔的浓度种于 96 孔板中。在列于表 1 的最大溶解浓度 (在 30-300 μM 的范围中) 下检测化合物并温育 1 小时。然后用 LPS (100ng/ml) 刺激细胞 4 小时。

[0384] 使用 RNeasy mini 试剂盒 (Qiagen) 从细胞粒状沉淀 (pellet) 中提取总 RNA, 采用 TaqMan 逆转录反应物合成试剂盒 (Applied Biosystems) 对总 RNA 进行逆转录, 并将所得的 cDNA 用于实时 PCR 反应。使用 ABI Prism 7000 序列检测系统 (Applied Biosystems), 通过应用下列温度分布曲线 (profile): 50℃ 2 分钟, 95℃ 10 分钟, 并且在 95℃ 15 秒和 60℃ 1 分钟进行 45 个循环, 在 96 孔板中获得扩增。将一组专用于人 MCP-1 的引物和探针 (Applied Biosystems, RefSeq NM_002982.3) 用于扩增。为了标准化的目的, 将一组 β- 肌动蛋白的引物和探针用于单独的孔中作为样本内标。一旦反应进行, 使用 ABI Prism 7000 SDS 软件, 通过计算各样品的阈值循环数 (Ct) 并随后采用 ΔΔCt 方法进行相对定量来分析荧光数据。

[0385] 下文表 1 中整理了表示为抑制百分比的所得结果。

[0386] 表 1

[0387]

No.	%抑制率	[μ M]
9	99	300
10	61	150
11	68	150
12	20	300
13	72	75
14	49	30
15	40	75

[0388] 由得到并列于表 1 中的结果所示, 化合物显著抑制在人单核细胞系中 LPS- 诱导的 MCP-1 的表达, 并显示特异性 mRNA 水平在 20% 和 99% 之间减少。

[0389] 实施例 2

[0390] 在人单核细胞系中 MCP-1 产量的测量

[0391] 评价了化合物抑制通过脂多糖 (LPS) - 刺激的 MonoMac6 细胞表达蛋白 MCP-1 的能力。细胞以 50000 细胞 / 孔的浓度种于 96 孔板中。在列于表 2 的最大溶解浓度 (在

30–300 μM 的范围中) 下检测化合物并温育 1 小时。然后用 LPS(100ng/ml) 刺激细胞 20 小时。

[0392] 适当地用缓冲液稀释, 使用商业试剂盒 (ELISA MCP-1/JE, R&DSYSTEMS) 通过免疫酶测试 (ELISA) 测量在上清液中 MCP-1 产生的量。

[0393] 下文表 2 中整理了表示为抑制百分比的所得结果。

[0394] 表 2

[0395]

No.	%抑制率	[μM]
9	98	300
10	91	150
11	79	150
12	48	300
13	74	75
14	70	30
15	59	75
27	82	30

[0396] 由得到并列于表 2 中的结果所示, 化合物能够显著抑制在人单核细胞系中 LPS- 诱导的 MCP-1 的表达, 并显示所产生的蛋白水平在 48% 和 98% 之间减少。

[0397] 实施例 3

[0398] CX3CR1 在人单核细胞系中的基因表达分析

[0399] 评价了化合物抑制通过脂多糖 (LPS) - 刺激的 MonoMac6 细胞表达 CX3CR1 的能力。细胞以 50000 细胞 / 孔的浓度种于 96 孔板中。在列于表 3 的最大溶解浓度 (在 30–300 μM 的范围中) 下检测化合物并温育 1 小时。然后用 LPS(100ng/ml) 刺激细胞 20 小时。

[0400] 使用 RNeasy mini 试剂盒 (Qiagen) 从细胞粒状沉淀中提取总 RNA, 采用 TaqMan 逆转录反应物合成试剂盒 (Applied Biosystems) 对总 RNA 进行逆转录, 并将所得的 cDNA 用于实时 PCR 反应。使用 ABI Prism 7000 序列检测系统 (Applied Biosystems), 通过应用下列温度分布曲线: 50°C 2 分钟, 95°C 10 分钟, 并且在 95°C 15 秒和 60°C 1 分钟进行 45 个循环, 在 96 孔板中获得扩增。将一组专用于人 CX3CR1 的引物和探针 (Applied Biosystems, RefSeq NM_001337.3) 用于扩增。为了标准化的目的, 将一组 β -肌动蛋白的引物和探针用于单独的孔中作为样本内标。一旦反应进行, 使用 ABI Prism 7000 SDS 软件, 通过计算各样品的阈值循环数 (Ct) 并随后采用 $\Delta\Delta\text{Ct}$ 方法进行相对定量来分析荧光数据。

[0401] 下文表 3 中整理了表示为抑制百分比的所得结果。

[0402] 表 3

[0403]

No.	%抑制率	[μM]
9	99	300
10	95	150
11	90	150
12	83	300
13	100	75
14	44	30
15	89	75

[0404] 由得到且列于表 3 中的结果所示, 化合物能够显著抑制在人单核细胞系中

LPS- 诱导的 CX3CR1 的表达, 并显示特异性 mRNA 水平在 44% 和 100% 之间减少。

[0405] 实施例 4

[0406] p40 在人单核细胞系中的基因表达分析

[0407] 评价了化合物抑制通过脂多糖 (LPS)- 刺激的 MonoMac6 细胞表达 p40 的能力。细胞以 50000 细胞 / 孔的浓度种于 96 孔板中。在列于表 4 的最大溶解浓度 (在 30-300 μ M 的范围中) 下检测化合物并温育 1 小时。然后用 LPS (100ng/ml) 刺激细胞 4 小时。

[0408] 使用 RNeasy mini 试剂盒 (Qiagen) 从细胞粒状沉淀中提取总 RNA, 采用 TaqMan 逆转录反应物合成试剂盒 (Applied Biosystems) 对总 RNA 进行逆转录, 并将所得的 cDNA 用于实时 PCR 反应。使用 ABI Prism 7000 序列检测系统 (Applied Biosystems), 通过应用下列温度分布曲线 :50 $^{\circ}$ C 2 分钟, 95 $^{\circ}$ C 10 分钟, 并且在 95 $^{\circ}$ C 15 秒和 60 $^{\circ}$ C 1 分钟进行 45 个循环, 在 96 孔板中进行扩增。将一组专用于人 p40 的引物和探针 (Applied Biosystems, RefSeq NM_002187. 2) 用于扩增。为了标准化的目的, 将一组 β - 肌动蛋白的引物和探针用于单独的孔中作为样本内标。一旦反应进行, 使用 ABI Prism 7000 SDS 软件, 通过计算各样品的阈值循环数 (Ct) 并随后采用 $\Delta \Delta$ Ct 方法进行相对定量来分析荧光数据。

[0409] 下文表 4 中整理了表示为抑制百分比的所得结果。

[0410] 表 4

[0411]

No.	%抑制率	[μ M]
9	96	300
10	54	150
11	44	150
13	59	75
14	27	30
15	33	75

[0412] 由得到且列于表 4 中的结果所示, 化合物能够显著抑制在人单核细胞系中 LPS- 诱导的 p40 的表达, 并显示特异性 mRNA 水平在 33% 和 96% 之间减少。