



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 1880304 B

(45) 授权公告日 2010.11.24

(21) 申请号 200610094114.2

A61K 31/4439(2006.01)

(22) 申请日 2002.05.24

A61P 3/06(2006.01)

(30) 优先权数据

60/301,644 2001.06.28 US

(56) 对比文件

WO 0005201 A1, 2000.02.03, 全文.

EP 1099701 A, 2001.05.16, 全文.

(62) 分案原申请数据

02813021.9 2002.05.24

US 5731340 A, 1998.03.24, 权利要求 5、10,

说明书第 2 栏, 实施例 60.

(73) 专利权人 辉瑞产品公司

地址 美国康涅狄格州

审查员 徐奇

(72) 发明人 彼得·伯蒂纳托 艾伦·E·布利兹

布赖恩·S·布朗克 程恒淼

希普·休亚坦 李靖

克利夫·P·马森

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

代理人 张平元 赵仁临

(51) Int. Cl.

C07D 209/42(2006.01)

C07D 307/85(2006.01)

C07D 401/12(2006.01)

C07D 403/12(2006.01)

A61K 31/343(2006.01)

A61K 31/404(2006.01)

权利要求书 2 页 说明书 65 页 附图 6 页

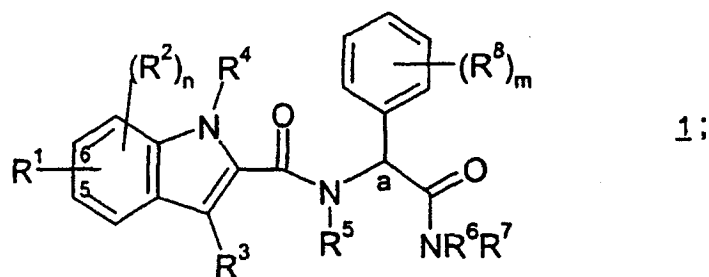
(54) 发明名称

三酰胺取代的吡啶、苯并呋喃及苯并噻吩

(57) 摘要

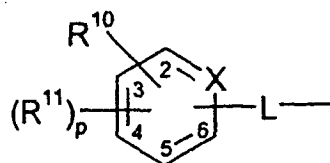
本发明涉及式 1 的三酰胺 MTP/Apo B 抑制剂, 其中 R¹-R⁸如说明书中定义, 并且还涉及其药物组合物和用途, 以及制备该化合物的方法。本发明的化合物用于治疗肥胖症和类脂疾病。

1. 具有式 1 结构的化合物或其药学上可接受的盐：



其中：

R¹ 取代在式 1 的 5 位或 6 位上，并具有下面的结构：



m 是整数 0；

n 是整数 0；

p 是整数 0 或 1；

L 是 -C(O)N(R⁹)- 且 L 连接在 R¹ 的 2 位上并且连接在式 1 的 5 位上；

X 是 C(R^c)；

R²、R⁸、R¹¹、R¹²、R¹³ 相互独立地选自卤素、氰基、硝基、叠氮基、氨基、羟基、(C₁-C₆) 烷基、(C₂-C₆) 烷氧基、甲氧基、(C₁-C₆) 烷氧基 (C₁-C₆) 烷基、单-、二-或三-卤代 (C₂-C₆) 烷基、全氟 (C₂-C₄) 烷基、三氟甲基、三氟甲基 (C₁-C₅) 烷基、单-、二-或三-卤代 (C₂-C₆) 烷氧基、三氟甲基 (C₁-C₅) 烷氧基、(C₁-C₆) 烷硫基、羟基 (C₁-C₆) 烷基、(C₃-C₈) 环烷基 (CR^aR^b)_q-、(C₂-C₆) 链烯基、(C₂-C₆) 炔基、(C₁-C₆) 烷基氨基-、二 (C₁-C₆) 烷基氨基、氨基 (C₁-C₆) 烷基-、-(CR^aR^b)_qNR^aR¹⁴、-C(O)NR^aR¹⁴、-NR¹⁴C(O)R¹⁵、-NR¹⁴OR¹⁵、-CH=NOR¹⁵、-NR¹⁴C(O)OR¹⁵、-NR¹⁴S(O)_jR¹⁵、-C(O)R¹⁵、-C(S)R¹⁵、-C(O)OR¹⁵、-OC(O)R¹⁵、-SO₂NR^aR¹⁴、-S(O)_jR¹⁵ 或 -(CR^aR^b)_qS(O)_jR¹⁵；

每个 R^a 和 R^b 独立地是 H 或 (C₁-C₆) 烷基；

R^c 是 H 或 R¹¹；

每个 q 独立地是 0-6 的整数；

每个 j 独立地是 0、1 或 2；

R³ 是 H、卤素、(C₁-C₆) 烷基或单-、二-或三-卤代 (C₁-C₆) 烷基；

R⁴ 是 H、(C₁-C₆) 烷基；

每个 r 独立地是 2-5 的整数；

每个 t 独立地是 1-6 的整数；

每个 R⁵、R⁶ 和 R⁹ 独立是 H、(C₁-C₆) 烷基、(C₃-C₈) 环烷基、-C(O)R¹⁵、-C(S)R¹⁵、-(CR^aR^b)_tO(C₁-C₆ 烷基)、-(CR^aR^b)_tS(C₁-C₆ 烷基)、-(CR^aR^b)_rC(O)R¹⁵、-(CR^aR^b)_rR¹⁵ 或 -SO₂R¹⁵；

R⁷ 是吡啶基、苯基 -Z¹- 或吡啶基 -Z¹-，其中苯基或吡啶基部分任选被 1-5 个独立选择的 R¹² 取代；

Z¹ 是 -SO₂- 或 -(CR^aR^b)_v-；

v 独立地是 1-6 的整数；

R^{10} 是苯基，其任选被 1-5 个独立选择的 R^{13} 取代且连接在 R^1 的 3 位上；

每个 R^{14} 独立地是 H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_8) 环烷基、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(S)R^{15}$ 、 $-(CR^aR^b)_tO(C_1-C_6)$ 烷基)、 $-(CR^aR^b)_tS(C_1-C_6)$ 烷基)、 $-(CR^aR^b)_rC(O)R^{15}$ 、 $-(CR^aR^b)_tR^{15}$ 或 $-SO_2R^{15}$ ；

每个 R^{15} 独立地是 H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_8) 环烷基、三氟甲基、三氟甲基 (C_1-C_5) 烷基，其中前述 R^{15} 基团中的烷基独立地任选被 1-3 个取代基取代，所述取代基独立地选自 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、氨基、羟基、卤素、氰基、硝基、三氟甲基和三氟甲氧基。

2. 权利要求 1 的化合物，其中 R^7 是苯基 $-Z^1$ ，其中苯基部分任选被 1-5 个独立选择的 R^{12} 取代，其中 Z^1 是 $-(CR^aR^b)_v-$ ，其中 R^{12} 、 R^a 、 R^b 和 v 如权利要求 1 所述。

3. 权利要求 2 的化合物，其中 R^5 、 R^6 和 R^9 相互独立地选自 H、 (C_1-C_6) 烷基、 $-(CR^aR^b)_tO(C_1-C_6)$ 烷基) 或 $-(CR^aR^b)_tR^{15}$ ；

其中每个 R^{12} 独立地选自卤素、羟基、 (C_1-C_6) 烷基、甲氧基、 (C_2-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_6) 烷氧基 (C_1-C_6) 烷基、单-、二-或三-卤代 (C_2-C_6) 烷基、三氟甲基、三氟甲基 (C_1-C_5) 烷基、单-、二-或三-卤代 (C_2-C_6) 烷氧基、三氟甲基 (C_1-C_5) 烷氧基、 (C_1-C_6) 烷硫基和羟基 (C_1-C_6) 烷基；以及

其中每个 R^{13} 独立地选自卤素、羟基、氨基、氰基、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 链烯基、甲氧基、 (C_2-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_6) 烷氧基 (C_1-C_6) 烷基、单-、二-或三-卤代 (C_2-C_6) 烷基、三氟甲基、三氟甲基 (C_1-C_5) 烷基、单-、二-或三-卤代 (C_2-C_6) 烷氧基、三氟甲基 (C_1-C_5) 烷氧基、 (C_1-C_6) 烷硫基、羟基 (C_1-C_6) 烷基、 $-C(O)OR^{15}$ 和 $-NR^{14}C(O)R^{15}$ ；其中 R^{14} 是 H 或 (C_1-C_6) 烷基；和其中 R^{15} 是 H 或 (C_1-C_6) 烷基。

4. 权利要求 3 的化合物，其中 R^{10} 是连接在 R^1 的 3 位上的苯基，其中 R^{10} 的苯基部分任选被一个 R^{13} 取代。

5. 权利要求 4 的化合物，其中 Z^1 是 $-CH_2-$ 。

6. 一种药物组合物，其包括治疗有效量的权利要求 1-5 任何一项的化合物、其药学上可接受的盐，以及药学上可接受的载体或稀释剂。

7. 权利要求 1-5 任何一项的化合物在制备用于治疗需要治疗的动物肥胖症的药物中的用途。

三酰胺取代的吲哚、苯并呋喃及苯并噻吩

[0001] 本发明专利申请是申请日为 2002 年 5 月 24 日,申请号为:“02813021.9”、发明名称为:“作为微粒体甘油三酯转移蛋白(MTP)和/或载脂蛋白B(APO B)分泌抑制剂的三酰胺取代的吲哚、苯并呋喃及苯并噻吩”的发明专利申请的分案申请。

[0002] 发明领域

[0003] 本发明涉及三酰胺取代的杂二环化合物。这些化合物是微粒体甘油三酯转移蛋白(MTP)和/或载脂蛋白B(APO B)分泌抑制剂,它们用于治疗肥胖症及其相关疾病。这些化合物还用于预防和治疗动脉粥样硬化及其临床后遗症,用于降低血脂,以及用于预防和治疗相关的疾病。本发明还涉及包括这些化合物的药物组合物,以及用所述的化合物治疗肥胖症、动脉粥样硬化及相关的疾病和/或病症的方法,所述的化合物可以单独使用,也可以与其它药物一起使用,所述的其它药物包括降脂药。另外,本发明还涉及用于制备本发明化合物的方法和中间体。

[0004] 发明背景

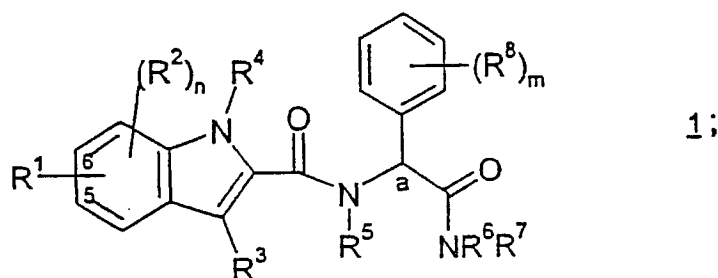
[0005] 微粒体甘油三酯转移蛋白可促进甘油三酯、胆固醇酯和磷脂的转运,它在含 Apo B 的脂蛋白的装配中被认为是公认的介质,其中含 Apo B 的脂蛋白是促进动脉粥样硬化病变的生物分子。具体地说,人们已经想到,MTP 的亚细胞(微粒体部分的腔)和组织分布(肝脏和肠)在血脂蛋白的装配中起作用,因为这些部位是血脂蛋白装配的地方。MTP 可促进甘油三酯在细胞膜之间转运的能力与这种想法是一致的,并且暗示了 MTP 可以促进甘油三酯从其在内质网膜中的合成部位到在内质网腔中的新生脂蛋白微粒的转运。

[0006] 因此,抑制 MTP 和/或抑制 Apo B 分泌的化合物可用于治疗动脉粥样硬化及相关病症。这样的化合物也可用于治疗其它疾病或病症,其中通过抑制 MTP 和/或 Apo B 分泌物,可降低血液中胆固醇和甘油三酯的水平。这样的病症可以包括,例如,高胆固醇血症、高甘油三酯血症、胰腺炎和肥胖症;以及与胰腺炎、肥胖症和糖尿病有关的高胆固醇血症、高甘油三酯血症和高血脂症。关于详细的讨论,请参见例如,Wetterau et al., Science, 258, 999-1001, (1992)、Wetterau et al., Biochem. Biophys. Acta., 875, 610-617 (1986)、欧洲专利申请公开 No. 0 584 446 A2 和 No. 0 643 057 A1, 其中后者公开了一些可用作 MTP 抑制剂的化合物。MTP 抑制剂的其它例子可以在,例如, US 5, 712, 279、5, 741, 804、5, 968, 950、6, 066, 653 和 6, 121, 283; PCT 国际专利申请公开 WO 96/40640、WO 97/43257、WO 98/27979、WO 99/33800 和 WO 00/05201; 以及欧洲专利申请公开 EP 584, 446 和 EP 643, 057 中发现。

[0007] 发明概述

[0008] 本发明涉及式 I 的化合物或其药学上可接受的盐:

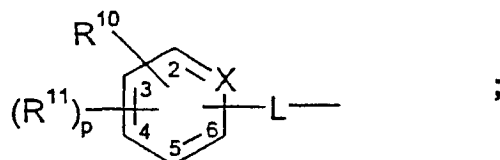
[0009]



[0010] 其中：

[0011] R^1 是式 1 中 5 位或 6 位上的取代基，其具有下面的结构：

[0012]



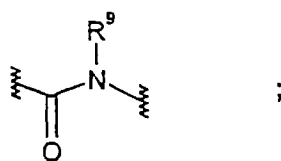
[0013] m 是 0-5 的整数；

[0014] n 是 0-3 的整数；

[0015] p 是 0-3 的整数；

[0016] L 是 $-C(O)N(R^9)-$ ，即 L 具有如下结构：

[0017]



[0018] X 是 N 或 $C(R^c)$ ；

[0019] R^2 、 R^8 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{16} 相互独立地选自卤素、氰基、硝基、叠氮基、氨基、羟基、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烷氧基、甲氧基、 (C_1-C_6) 烷氧基 (C_1-C_6) 烷基、单-、二-或三-卤代 (C_2-C_6) 烷基、全氟 (C_2-C_4) 烷基、三氟甲基、三氟甲基 (C_1-C_5) 烷基、单-、二-或三-卤代 (C_2-C_6) 烷氧基、三氟甲基 (C_1-C_5) 烷氧基、 (C_1-C_6) 烷硫基、羟基 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_8) 环烷基 $(CR^aR^b)_q-$ 、 (C_2-C_6) 链烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_1-C_6) 烷基氨基-、 (C_1-C_6) 二烷基氨基-、氨基 (C_1-C_6) 烷基-、 $-(CR^aR^b)_qNR^aR^{14}$ 、 $-C(O)NR^aR^{14}$ 、 $-NR^{14}C(O)R^{15}$ 、 $-NR^{14}OR^{15}$ 、 $-CH=NOR^{15}$ 、 $-NR^{14}C(O)OR^{15}$ 、 $-NR^{14}S(O)_jR^{15}$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(S)R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{15}$ 、 $-OC(O)R^{15}$ 、 $-SO_2NR^aR^{14}$ 、 $-S(O)_jR^{15}$ 或 $-(CR^aR^b)_qS(O)_jR^{15}$ ；

[0020] 每个 R^a 和 R^b 独立地是 H 或 (C_1-C_6) 烷基；

[0021] R^c 是 H 或 R^{11} ；

[0022] 每个 q 独立地是 0-6 的整数；

[0023] 每个 j 独立地是 0、1 或 2；

[0024] R^3 是 H 、卤素、 (C_1-C_6) 烷基或单-、二-或三-卤代 (C_1-C_6) 烷基；

[0025] R^4 是 H 、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_8) 环烷基、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(S)R^{15}$ 、 $-(CR^aR^b)_tO(C_1-C_6)$ 烷基)、 $-(CR^aR^b)_tS(C_1-C_6)$ 烷基)、 $-(CR^aR^b)_rC(O)R^{15}$ 、 $-(CR^aR^b)_rR^{15}$ 、 $-SO_2R^{15}$ 或 $-(CR^aR^b)_q$ 苯基，其中苯基部分任选被 1-5 个独立选择的 R^{16} 取代；

[0026] 每个 r 独立地是 2-5 的整数；

[0027] 每个 t 独立地是 1-6 的整数；

[0028] 每个 R^5 、 R^6 和 R^9 独立地是 H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_8) 环烷基、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(S)R^{15}$ 、 $-(CR^aR^b)_tO(C_1-C_6)$ 烷基)、 $-(CR^aR^b)_tS(C_1-C_6)$ 烷基)、 $-(CR^aR^b)_rC(O)R^{15}$ 、 $-(CR^aR^b)_rR^{15}$ 或 $-SO_2R^{15}$ ；

[0029] R^7 是苯基、吡啶基、苯基- Z^1 -或吡啶基- Z^1 -, 其中苯基或吡啶基部分任选被 1-5 个独立选择的 R^{12} 取代；

[0030] Z^1 是 $-SO_2-$ 或 $-(CR^aR^b)_v-$ ；

[0031] v 独立地是 1-6 的整数；

[0032] R^{10} 是苯基、吡啶基、苯基- Z^2 -或吡啶基- Z^2 -, 其中苯基或吡啶基部分任选被 1-5 个独立选择的 R^{13} 取代；

[0033] Z^2 是 $-S(O)_j-$ 、 $-O-$ 、 $-(CR^aR^b)_w-$ 或 $-(O)_k(CR^aR^b)_w(O)_k(CR^aR^b)_q-$ ；

[0034] w 独立地是 1-6 的整数；

[0035] 每个 k 独立地是 0 或 1；

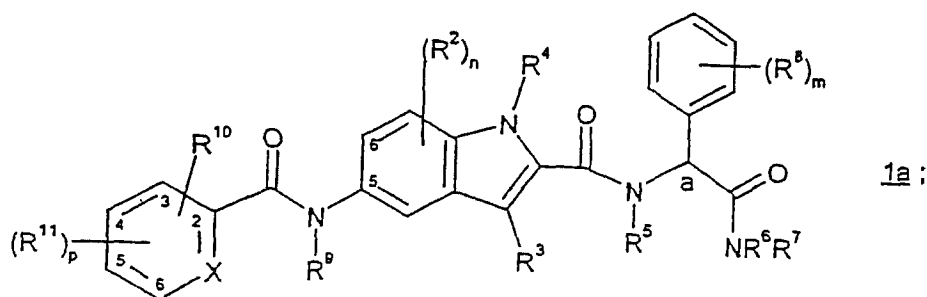
[0036] 每个 R^{14} 独立地是 H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_8) 环烷基、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(S)R^{15}$ 、 $-(CR^aR^b)_tO(C_1-C_6)$ 烷基)、 $-(CR^aR^b)_tS(C_1-C_6)$ 烷基)、 $-(CR^aR^b)_rC(O)R^{15}$ 、 $-(CR^aR^b)_rR^{15}$ 或 $-SO_2R^{15}$ ；

[0037] 每个 R^{15} 独立地是 H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_8) 环烷基、三氟甲基、三氟甲基 (C_1-C_5) 烷基, 其中前述 R^{15} 基团中的烷基部分独立地任选被 1-3 个取代基取代, 所述取代基独立地选自 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、氨基、羟基、卤素、氰基、硝基、三氟甲基和三氟甲氧基；

[0038] 以及其中, 上述任一“烷基”、“链烯基”或“炔基”部分包含 CH_3 (甲基)、 CH_2 (亚甲基) 或 CH (次甲基), 所述的不被卤素、SO 或 SO_2 取代或者与 N、O 或 S 原子相连的甲基、亚甲基或次甲基任选带有 (bear) 选自卤素、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 和 $-NR^aR^b$ 的取代基。

[0039] 在本发明的一个实施方案中, L 在 R^1 的 2 位上并且 R^1 在式 1 的 5 位上, 即, 式 1 的化合物具有式 1a 的结构：

[0040]



[0041] 在本发明的另一个实施方案中, L 在 R^1 的 2 位上并且在式 1 的 5 位上并且 R^{10} 在 3' 位上。

[0042] 在本发明的另一个实施方案中, L 在 R^1 的 3 位上并且在式 1 的 5 位上。在本发明的另一个实施方案中, L 在 R^1 的 3 位上并且式 1 的 5 位上并且 X 是 N。在本发明的另一个实施方案中, L 在 R^1 的 3 位上并且在式 1 的 5 位上、X 是 N 并且 R^{10} 在 R^1 的 2 位上。在本发明的其它实施方案中, L 在 R^1 的 3、4、5 或 6 位上, 并且 L 在式 1 的 5 或 6 位上。

[0043] 在本发明的另一个实施方案中, X 是 $C(R^c)$ 。

[0044] 在本发明的另一个实施方案中, X 是 $C(R^c)$, m 是 0, n 是 0, 以及 p 是 0 或 1。

[0045] 在本发明的另一个实施方案中, X 是 $C(R^c)$, m 是 0, n 是 0, 以及 p 是 0 或 1, 以及 R^{10}

是位于 R^1 的 3 位上的苯基 $-Z^2-$, 其中 R^{10} 的苯基部分任选被 1-5 个独立选择的 R^{13} 取代。

[0046] 在本发明的另一个实施方案中, X 是 $C(R^c)$, m 是 0, n 是 0, 以及 p 是 0 或 1, 以及 R^{10} 是位于 R^1 的 3 位上的苯基, 其中 R^{10} 的苯基部分任选被 1-5 个独立选择的 R^{13} 取代。

[0047] 在本发明的另一个实施方案中, R^7 是苯基 $-Z^1$, 其中苯基部分任选被 1-5 个独立选择的 R^{12} 取代。在本发明的一个优选实施方案中, Z^1 是 $-(CR^aR^b)_v-$, 并且在本发明的一个更优选的实施方案中, Z^1 是亚甲基, 即 $-CH_2-$ 。

[0048] 在另一个实施方案中, R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^9 相互独立地选自 H、 (C_1-C_6) 烷基、 $-(CR^aR^b)_qO(C_1-C_6)$ 烷基) 或 $-(CR^aR^b)_rR^{15}$ 。

[0049] 在另一个实施方案中, 每个 R^{12} 独立地选自卤素、羟基、 (C_1-C_6) 烷基、甲氧基、 (C_2-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_6) 烷氧基 (C_1-C_6) 烷基、单-、二-或三-卤代 (C_2-C_6) 烷基、三氟甲基、三氟甲基 (C_1-C_5) 烷基、单-、二-或三-卤代 (C_2-C_6) 烷氧基、三氟甲基 (C_1-C_5) 烷氧基、 (C_1-C_6) 烷硫基和羟基 (C_1-C_6) 烷基。

[0050] 在另一个实施方案中, 每个 R^{13} 独立地选自卤素、羟基、氨基、氰基、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 链烯基、甲氧基、 (C_2-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_6) 烷氧基 (C_1-C_6) 烷基、单-、二-或三-卤代 (C_2-C_6) 烷基、三氟甲基、三氟甲基 (C_1-C_5) 烷基、单-、二-或三-卤代 (C_2-C_6) 烷氧基、三氟甲基 (C_1-C_5) 烷氧基、 (C_1-C_6) 烷硫基、羟基 (C_1-C_6) 烷基、 $-C(O)OR^{15}$ 和 $-NR^{14}C(O)R^{15}$; 其中 R^{14} 是 H 或 (C_1-C_6) 烷基; 其中 R^{15} 是 H 或 (C_1-C_6) 烷基。

[0051] 在本发明的另一个实施方案中, R^{10} 是位于 R^1 的 3 位上的苯基, 其中 R^{10} 的苯基部分任选被一个 R^{13} 取代。在一个优选的实施方案中, R^{10} 和 R^1 都是苯基, 从而 R^{10} 和 R^1 连在一起形成 1,1'-联苯基, 其中 R^{10} 包括联苯基的 1'-6' 位置, R^{13} 在联苯基的 4' 位被取代。

[0052] 在本发明的另一个实施方案中, R^4 是 H、 (C_1-C_6) 烷基或 $-(CR^aR^b)_qO(C_1-C_6)$ 烷基)。

[0053] 在本发明的另一个实施方案中, 式 1 中用“a”标示的碳原子是“(S)”构型。在本发明的一个优选实施方案中, R^{13} 是三氟甲基。

[0054] 在本发明的一个优选实施方案中, R^3 是 H、卤素或 (C_1-C_6) 烷基。

[0055] 在本发明的一个优选实施方案中, R^6 是甲基。

[0056] 在本发明的一个特别优选实施方案中, 式 1 的化合物是 (S)-1-乙基-5-[(4'-三氟甲基-联苯基-2-羰基)-氨基]-1H-吡啶-2-羧酸 {2-[苄基(甲基)氨基]-2-氧代-1-苯基乙基} 酰胺。

[0057] 在本发明的一个特别优选实施方案中, 式 1 的化合物是 (S)-N-{2-[苄基(甲基)氨基]-2-氧代-1-苯基乙基}-1-甲基-5-[(4'-三氟甲基)-1,1'-联苯基]-2-酰胺基]-1H-吡啶-2-甲酰胺。

[0058] 在本发明的另一个更优选实施方案中, R^3 是氯。

[0059] 在本发明的另一个特别优选实施方案中, 式 1 的化合物选自:

[0060] 3-氯-5-[(4'-三氟甲基-联苯基-2-羰基)-氨基]-1H-吡啶-2-羧酸 {2-[苄基(甲基)氨基]-2-氧代-1-苯基乙基} 酰胺;

[0061] 3-氯-1-甲基-5-[(4'-三氟甲基-联苯基-2-羰基)-氨基]-1H-吡啶-2-羧酸 {2-[苄基(甲基)氨基]-2-氧代-1-苯基乙基} 酰胺;

[0062] 4'-三氟甲基-联苯基-2-羧酸 {2-([[(苄基-甲基-氨基甲酰基)-苄基-甲基]-甲基-氨基]-甲基)-3-氯-1-甲基-1H-吡啶-5-基}-酰胺, 另外, 它也称

为:3-氯-1-甲基-5-[(4'-三氟甲基-联苯基-2-羰基)-氨基]-1H-吡啶-2-羧酸 {N-[2-(苄基(甲基)氨基)-2-氧代-1-苯基乙基]甲基}酰胺;

[0063] 3-氯-1-甲基-5-[甲基-(4'-三氟甲基-联苯基-2-羰基)-氨基]-1H-吡啶-2-羧酸 {2-[苄基(甲基)氨基]-2-氧代-1-苯基乙基}酰胺;以及

[0064] 3-氯-1-乙基-5-[(4'-三氟甲基-联苯基-2-羰基)-氨基]-1H-吡啶-2-羧酸 {2-[苄基(甲基)氨基]-2-氧代-1-苯基乙基}酰胺。

[0065] 在本发明的另一个实施方案中,X是C(R^c),m是0,n是0,以及p是0或1,以及R¹⁰是3'位上的苯基-Z²-,其中R¹⁰的苯基部分任选被1-5个独立选择的R¹³取代并且Z²是O或S。

[0066] 本发明的在另一个实施方案中,R⁷是苯基-Z¹,其中苯基部分任选被1-5个独立选择的R¹²取代并且Z¹是O或S。

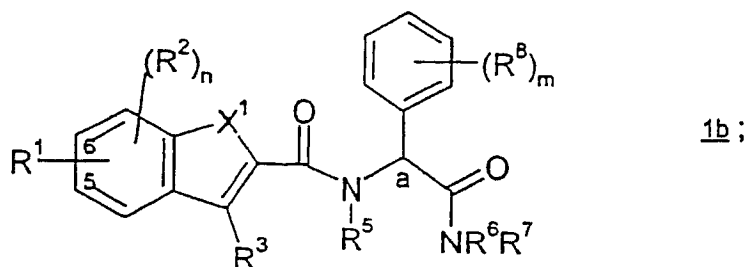
[0067] 在本发明的另一个实施方案中,R⁷是吡啶基-Z¹,其中吡啶基部分任选被1-5个独立选择的R¹²取代。在它的一个优选实施方案中,Z¹是-(CH₂)_n。

[0068] 在本发明的另一个实施方案中,X是N,并且R¹⁰是苯基,所述的苯基部分任选被1-5个独立选择的R¹³取代。

[0069] 在本发明的另一个实施方案中,X是N,并且R¹⁰是苯基,所述的苯基部分任选被1-5个独立选择的R¹³取代,以及R⁷是苯基-Z¹,其中苯基部分任选被1-5个独立选择的R¹²取代。

[0070] 本发明还涉及式1b的化合物或其药学上可接受的盐:

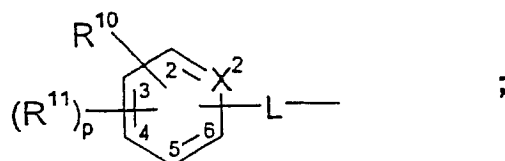
[0071]



[0072] 其中:

[0073] R¹是式1b的5位或6位上的取代基,其具有下面的结构:

[0074]



[0075] 或当R⁷是任选被1-5个独立选择的R¹²取代的苯基、吡啶基、苯基-Z¹-或吡啶基-Z¹-时,R¹是(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₈)环烷基、(C₅-C₁₀)二环烷基、-(CR^aR^b)_tO(C₁-C₆烷基)、-(CR^aR^b)_tS(C₁-C₆烷基)、-(CR^aR^b)_tC(O)R¹⁵、-(CR^aR^b)_tR¹⁵、-SO₂R¹⁵、(C₄-C₁₀)杂环基、(C₅-C₁₀)杂芳基、芳基或-(CR^aR^b)_q-芳基,其中环烷基、杂环基、杂芳基或芳基部分任选被1-5个独立选择的R¹⁶取代;

[0076] m是0-5的整数;

[0077] n是0-3的整数;

[0078] p是0-3的整数;

- [0079] L 是如上面描述的 $-C(O)N(R^9)-$;
- [0080] X^1 是 $N(R^4)$ 、S 或 O ;
- [0081] X^2 是 N 或 $C(R^c)$;
- [0082] R^2 、 R^8 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{16} 彼此独立地选自卤素、氰基、硝基、叠氮基、氨基、羟基、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烷氧基、甲氧基、 (C_1-C_6) 烷氧基 (C_1-C_6) 烷基、单 -、二 - 或三 - 卤代 (C_2-C_6) 烷基、全氟 (C_2-C_4) 烷基、三氟甲基、三氟甲基 (C_1-C_5) 烷基、单 -、二 - 或三 - 卤代 (C_2-C_6) 烷氧基、三氟甲基 (C_1-C_5) 烷氧基、 (C_1-C_6) 烷硫基、羟基 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_8) 环烷基 $(CR^aR^b)_q-$ 、 (C_2-C_6) 链烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_1-C_6) 烷基氨基 -、二 (C_1-C_6) 烷基氨基、氨基 (C_1-C_6) 烷基 -、 $-(CR^aR^b)_qNR^aR^{14}$ 、 $-C(O)NR^aR^{14}$ 、 $-NR^{14}C(O)R^{15}$ 、 $-NR^{14}OR^{15}$ 、 $-CH=NOR^{15}$ 、 $-NR^{14}C(O)OR^{15}$ 、 $-NR^{14}S(O)_jR^{15}$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(S)R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{15}$ 、 $-OC(O)R^{15}$ 、 $-SO_2NR^aR^{14}$ 、 $-S(O)_jR^{15}$ 或 $-(CR^aR^b)_qS(O)_jR^{15}$;
- [0083] 每个 R^a 和 R^b 独立地是 H 或 (C_1-C_6) 烷基 ;
- [0084] R^c 是 H 或 R^{11} ;
- [0085] 每个 q 独立地是 0-6 的整数 ;
- [0086] 每个 j 独立地是 0、1 或 2 ;
- [0087] R^3 是 H、卤素、 (C_1-C_6) 烷基或单 -、二 - 或三 - 卤代 (C_1-C_6) 烷基 ;
- [0088] R^4 是 H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_8) 环烷基、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(S)R^{15}$ 、 $-(CR^aR^b)_tO(C_1-C_6)$ 烷基)、 $-(CR^aR^b)_tS(C_1-C_6)$ 烷基)、 $-(CR^aR^b)_rC(O)R^{15}$ 、 $-(CR^aR^b)_rR^{15}$ 、 $-SO_2R^{15}$ 或 $-(CR^aR^b)_q$ 苯基, 其中苯基部分任选被 1-5 个独立选择的 R^{16} 取代 ;
- [0089] 每个 r 独立地是 2-5 的整数 ;
- [0090] 每个 t 独立地是 1-6 的整数 ;
- [0091] R^5 和 R^9 相互独立是 H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_8) 环烷基、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(S)R^{15}$ 、 $-(CR^aR^b)_tO(C_1-C_6)$ 烷基)、 $-(CR^aR^b)_tS(C_1-C_6)$ 烷基)、 $-(CR^aR^b)_rC(O)R^{15}$ 、 $-(CR^aR^b)_rR^{15}$ 或 $-SO_2R^{15}$;
- [0092] R^6 是 H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_8) 环烷基、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(S)R^{15}$ 、 $-(CR^aR^b)_qO(C_1-C_6)$ 烷基)、 $-(CR^aR^b)_qS(C_1-C_6)$ 烷基)、 $-(CR^aR^b)_rC(O)R^{15}$ 、 $-(CR^aR^b)_rR^{15}$ 或 $-SO_2R^{15}$;
- [0093] y 是 0-5 的整数 ;
- [0094] R^7 是 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 链烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 $-(CR^aR^b)_qO(C_1-C_6)$ 烷基)、 $-(CR^aR^b)_qS(C_1-C_6)$ 烷基)、 (C_3-C_8) 环烷基、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(S)R^{15}$ 、 $-(CR^aR^b)_rC(O)R^{15}$ 、 $-(CR^aR^b)_rC(S)R^{15}$ 、 $-(CR^aR^b)_rR^{15}$ 或 $-SO_2R^{15}$;
- [0095] 或者 R^7 是苯基、吡啶基、苯基 $-Z^1-$ 或吡啶基 $-Z^1-$, 其任选被 1-5 个独立选择的 R^{12} 取代 ;
- [0096] 或者 R^6 和 R^7 与它们相连的氮原子一起构成 (C_4-C_{10}) 杂环基, 其中所述的杂环基部分是单环的 ;
- [0097] 其中前述 R^6 和 R^7 基团中的烷基、环烷基和杂环基部分任选被 1-3 个取代基取代, 所述的取代基选自卤素、氰基、硝基、三氟甲基、三氟甲氧基、叠氮基、 $-OR^{15}$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{15}$ 、 $-OC(O)R^{15}$ 、 $-NR^{14}C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)NR^aR^{14}$ 、 $-NR^aR^{14}$ 、 $-NR^{14}OR^{15}$ 、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 链烯基和 (C_2-C_6) 炔基 ; 以及
- [0098] R^{10} 是苯基、吡啶基、苯基 $-Z^2-$ 或吡啶基 $-Z^2-$, 其中苯基或吡啶基部分任选被 1-5 个独立选择的 R^{13} 取代 ;

- [0099] Z^2 是 $-S(O)_j-$ 、 $-O-$ 、 $-(CR^aR^b)_w-$ 或 $-(O)_k(CR^aR^b)_w(O)_k(CR^aR^b)_q-$ ；
- [0100] w 独立地是 1-6 的整数；
- [0101] 每个 k 独立地是 0 或 1；
- [0102] 或者 R^{10} 是 OR^{17} ，其中 R^{17} 是 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基 (C_1-C_6) 烷基、单-、二-或三-卤代 (C_2-C_6) 烷基、全氟 (C_2-C_4) 烷基、三氟甲基 (C_1-C_5) 烷基、羟基 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_8) 环烷基 $(CR^aR^b)_q-$ 、 (C_2-C_6) 链烯基或 (C_2-C_6) 炔基；
- [0103] 每个 R^{14} 独立地是 H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_8) 环烷基、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(S)R^{15}$ 、 $-(CR^aR^b)_tO(C_1-C_6)$ 烷基)、 $-(CR^aR^b)_tS(C_1-C_6)$ 烷基)、 $-(CR^aR^b)_rC(O)R^{15}$ 、 $-(CR^aR^b)_tR^{15}$ 或 $-SO_2R^{15}$ ；
- [0104] 每个 R^{15} 独立地是 H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_8) 环烷基、三氟甲基、三氟甲基 (C_1-C_5) 烷基，其中前述 R^{15} 基团中的烷基部分独立地任选被 1-3 个取代基取代，所述取代基独立地选自 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、氨基、羟基、卤素、氰基、硝基、三氟甲基和三氟甲氧基；
- [0105] 以及其中，上述任一“烷基”、“链烯基”或“炔基”部分包含 CH_3 （甲基）、 CH_2 （亚甲基）或 CH （次甲基），所述的不被卤素、SO 或 SO_2 取代或者与 N、O 或 S 原子相连的甲基、亚甲基或次甲基任选带有 (bear) 选自卤素、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 和 $-NR^aR^b$ 的取代基。
- [0106] 在本发明的一个实施方案中， X^2 是 $C(R^c)$ 。
- [0107] 在本发明的另一个实施方案中， X^2 是 $C(R^c)$ ，L 在 R^1 的 2 位上并在式 1b 的 5 位上。
- [0108] 在本发明的另一个实施方案中， X^2 是 $C(R^c)$ ，L 在 R^1 的 2 位上并在式 1b 的 5 位上， R^{10} 是 OR^{17} 并且 R^7 是苯基 $-Z^1-$ ，其中所述苯基部分任选被 1-5 个独立选择的 R^{12} 取代。在一个优选的实施方案中， Z^1 是 $-(CR^aR^b)_t-$ 。
- [0109] 在本发明的另一个实施方案中， X^2 是 $C(R^c)$ ，L 在 R^1 的 2 位上并在式 1b 的 5 位上，以及 R^{10} 是位于 R^1 的 3 位上的苯基，其中 R^{10} 苯基部分任选被 1-5 个独立选择的 R^{13} 取代。在本发明的一个优选实施方案中，式 1b 中的 R^6 是 H 或 (C_1-C_4) 烷基。
- [0110] 在本发明的另一个优选实施方案中，式 1b 中用“a”标示的碳原子是“(S)”绝对构型。
- [0111] 在本发明的另一个实施方案中，式 1b 中的 R^{13} 是 H 或三氟甲基。
- [0112] 在本发明的另一个优选实施方案中，式 1b 中的 R^3 是 H、卤素或 (C_1-C_6) 烷基。
- [0113] 在本发明的另一个优选实施方案中，式 1b 中的 R^7 是 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 链烯基或 (C_2-C_6) 炔基。
- [0114] 在本发明的一个特别优选实施方案中，化合物选自：
- [0115] 3-氯-1-甲基-5-[(4'-三氟甲基-联苯基-2-羰基)-氨基]-1H-吡啶-2-羧酸 [2-氧代-1-苯基-2-(丙-2-炔基氨基)乙基]酰胺；
- [0116] 3-氯-1-甲基-5-[(4'-三氟甲基-联苯基-2-羰基)-氨基]-1H-吡啶-2-羧酸 [2-(异丙基氨基-2-氧代-1-苯基乙基)乙基]酰胺；
- [0117] 3-氯-1-甲基-5-[(4'-三氟甲基-联苯基-2-羰基)-氨基]-1H-吡啶-2-羧酸 [2-氧代-1-苯基-2-(丙基氨基)乙基]酰胺；
- [0118] 3-氯-1-甲基-5-[甲基-(4'-三氟甲基-联苯基-2-羰基)-氨基]-1H-吡啶-2-羧酸 [2-(乙基氨基)-2-氧代-1-苯基乙基]酰胺；
- [0119] 3-氯-1-甲基-5-[甲基-(4'-三氟甲基-联苯基-2-羰基)-氨基]-1H-吡啶-2-羧酸 [2-(异丙基氨基-2-氧代-1-苯基乙基)乙基]酰胺；

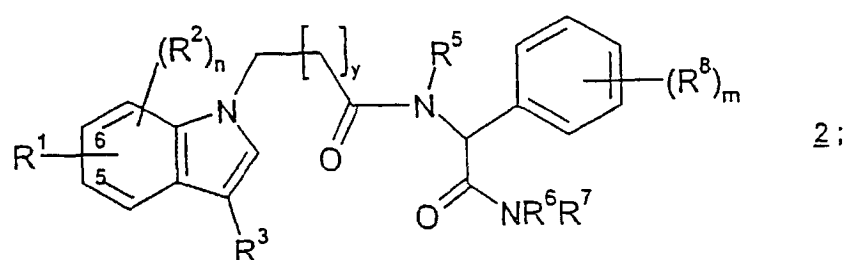
[0120] 5-[(联苯基-2-羰基)-氨基]-3-氯-1-甲基-1H-吡啶-2-羧酸[2-氧代-1-苯基-2-(丙基氨基)乙基]酰胺;以及

[0121] 5-[(联苯基-2-羰基)-氨基]-3-氯-1-甲基-1H-吡啶-2-羧酸[2-(异丙基氨基)-2-氧代-1-苯基乙基]酰胺。

[0122] 在本发明的一个实施方案中,式 1b 中的 R^6 和 R^7 与它们相连的氮原子一起构成 (C_4-C_{10}) 杂环基,其中所述的杂环基任选独立地被 1 或 2 个取代基取代,所述的取代基选自 (C_1-C_6) 烷基、(C_2-C_6) 链烯基、(C_2-C_6) 炔基和三氟甲基。在一个它的优选实施方案中,杂环基选自吡咯烷基、哌啶基、吗啉代和硫代吗啉代。在一个它的特别优选实施方案中,杂环基是吡咯烷基或吗啉代。

[0123] 本发明还涉及式 2 的化合物或其药学上可接受的盐:

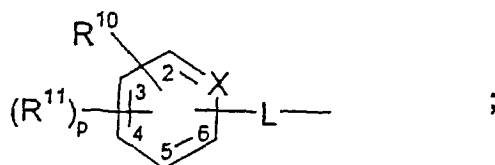
[0124]



[0125] 其中:

[0126] R^1 是式 1 的 5 位或 6 位上的取代基,其具有下面的结构:

[0127]



[0128] m 是 0-5 的整数;

[0129] n 是 0-3 的整数;

[0130] p 是 0-3 的整数;

[0131] L 是 $-C(O)N(R^9)-$;

[0132] X 是 N 或 $C(R^c)$;

[0133] R^2 、 R^8 、 R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 相互独立地选自卤素、氰基、硝基、叠氮基、氨基、羟基、(C_1-C_6) 烷基、(C_2-C_6) 烷氧基、甲氧基、(C_1-C_6) 烷氧基 (C_1-C_6) 烷基、单-、二-或三-卤代 (C_2-C_6) 烷基、全氟 (C_2-C_4) 烷基、三氟甲基、三氟甲基 (C_1-C_5) 烷基、单-、二-或三-卤代 (C_2-C_6) 烷氧基、三氟甲基 (C_1-C_5) 烷氧基、(C_1-C_6) 烷硫基、羟基 (C_1-C_6) 烷基、(C_3-C_8) 环烷基 (CR^aR^b)_q-、(C_2-C_6) 链烯基、(C_2-C_6) 炔基、(C_1-C_6) 烷基氨基-、二 (C_1-C_6) 烷基氨基、氨基 (C_1-C_6) 烷基-、- (CR^aR^b)_q NR^aR^{14} 、- $C(O)NR^aR^{14}$ 、- $NR^{14}C(O)R^{15}$ 、- $NR^{14}OR^{15}$ 、- $CH = NOR^{15}$ 、- $NR^{14}C(O)OR^{15}$ 、- $NR^{14}S(O)_jR^{15}$ 、- $C(O)R^{15}$ 、- $C(S)R^{15}$ 、- $C(O)OR^{15}$ 、- $OC(O)R^{15}$ 、- $SO_2NR^aR^{14}$ 、- $S(O)_jR^{15}$ 或 - (CR^aR^b)_q $S(O)_jR^{15}$;

[0134] 每个 R^a 和 R^b 独立地是 H 或 (C_1-C_6) 烷基;

[0135] R^c 是 H 或 R^{11} ;

[0136] 每个 q 独立地是 0-6 的整数;

- [0137] 每个 j 独立地是 0、1 或 2；
- [0138] R^3 是 H、卤素、 (C_1-C_6) 烷基或单 -、二 - 或三 - 卤代 (C_1-C_6) 烷基；
- [0139] 每个 r 独立地是 2-5 的整数；
- [0140] 每个 t 独立地是 1-6 的整数；
- [0141] R^5 和 R^9 相互独立是 H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_8) 环烷基、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(S)R^{15}$ 、 $-(CR^aR^b)_tO(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-(CR^aR^b)_tS(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-(CR^aR^b)_rC(O)R^{15}$ 、 $-(CR^aR^b)_rR^{15}$ 或 $-SO_2R^{15}$ ；
- [0142] R^6 是 H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_8) 环烷基、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(S)R^{15}$ 、 $-(CR^aR^b)_qO(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-(CR^aR^b)_qS(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-(CR^aR^b)_rC(O)R^{15}$ 、 $-(CR^aR^b)_rR^{15}$ 或 $-SO_2R^{15}$ ；
- [0143] y 是 0-5 的整数；
- [0144] R^7 是 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 链烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 $-(CR^aR^b)_qO(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-(CR^aR^b)_qS(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 (C_3-C_8) 环烷基、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(S)R^{15}$ 、 $-(CR^aR^b)_rC(O)R^{15}$ 、 $-(CR^aR^b)_rC(S)R^{15}$ 、 $-(CR^aR^b)_rR^{15}$ 或 $-SO_2R^{15}$ ；
- [0145] 或者 R^7 是苯基、吡啶基、苯基 $-Z^1-$ 或吡啶基 $-Z^1-$ ，其任选地被 1-5 个独立选择的 R^{12} 取代；
- [0146] 或者 R^6 和 R^7 与它们相连的氮原子一起构成 (C_4-C_{10}) 杂环基，其中所述的杂环基部分是单环的；
- [0147] 其中前述 R^6 和 R^7 基团中的烷基、环烷基和杂环基部分任选被 1-3 个取代基取代，所述的取代基选自卤素、氰基、硝基、三氟甲基、三氟甲氧基、叠氮基、 $-OR^{15}$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{15}$ 、 $-OC(O)R^{15}$ 、 $-NR^{14}C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)NR^aR^{14}$ 、 $-NR^aR^{14}$ 、 $-NR^{14}OR^{15}$ 、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 链烯基和 (C_2-C_6) 炔基；以及
- [0148] R^{10} 是苯基、吡啶基、苯基 $-Z^2-$ 或吡啶基 $-Z^2-$ ，其中苯基或吡啶基部分任选被 1-5 个独立选择的 R^{13} 取代；
- [0149] Z^2 是 $-S(O)_j-$ 、 $-O-$ 、 $-(CR^aR^b)_w-$ 或 $-(O)_k(CR^aR^b)_w(O)_k(CR^aR^b)_q-$ ；
- [0150] w 独立地是 1-6 的整数；
- [0151] 每个 k 独立地是 0 或 1；
- [0152] 或者 R^{10} 是 OR^{17} ，其中 R^{17} 是 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基 (C_1-C_6) 烷基、单 -、二 - 或三 - 卤代 (C_2-C_6) 烷基、全氟 (C_2-C_4) 烷基、三氟甲基 (C_1-C_5) 烷基、羟基 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_8) 环烷基 $(CR^aR^b)_q-$ 、 (C_2-C_6) 链烯基或 (C_2-C_6) 炔基；
- [0153] 每个 R^{14} 独立地是 H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_8) 环烷基、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(S)R^{15}$ 、 $-(CR^aR^b)_tO(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-(CR^aR^b)_tS(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-(CR^aR^b)_rC(O)R^{15}$ 、 $-(CR^aR^b)_rR^{15}$ 或 $-SO_2R^{15}$ ；
- [0154] 每个 R^{15} 独立地是 H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_8) 环烷基、三氟甲基、三氟甲氧基 (C_1-C_5) 烷基，其中前述 R^{15} 基团中的烷基独立地任选被 1-3 个取代基取代，所述取代基独立地选自 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、氨基、羟基、卤素、氰基、硝基、三氟甲基和三氟甲氧基。
- [0155] 以及其中，上述任一“烷基”、“链烯基”或“炔基”部分包含 CH_3 （甲基）、 CH_2 （亚甲基）或 CH （次甲基），所述的不被卤素、SO 或 SO_2 取代或者与 N、O 或 S 原子相连的甲基、亚甲基或次甲基任选带有 (bear) 选自卤素、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 和 $-NR^aR^b$ 的取代基。
- [0156] 在本发明的一个实施方案中，式 2 中的 X 是 $C(R^c)$ 。
- [0157] 在本发明的另一个实施方案中，在式 2 中，L 在 R^1 的 2 位上、 R^1 在式 2 的 5 位上。
- [0158] 在本发明的另一个实施方案中，其中 y 是 1 或 2。

[0159] 在本发明的另一个实施方案中,式 2 中的 R^{10} 是位于 R^1 的 3 位上的苯基,其中 R^{10} 的苯基部分任选被 1-5 个独立选择的 R^{13} 取代。

[0160] 在本发明的另一个实施方案中,式 2 中的 R^7 是苯基 $-Z^1-$,其中所述苯基部分任选被 1-5 个独立选择的 R^{12} 取代。在一个它的优选实施方案中, Z^1 是 $-(CR^aR^b)_t-$ 。

[0161] 在本发明的另一个实施方案中,式 2 中的 R^6 是 H 或 (C_1-C_4) 烷基。

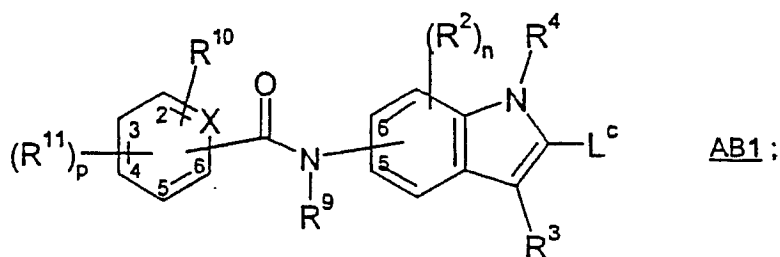
[0162] 在本发明的另一个实施方案中,式 2 中用“a”标示的碳原子是“(S)”绝对构型。

[0163] 在一个本发明的优选实施方案中,式 2 中的 R^{13} 是三氟甲基。

[0164] 在一个本发明的优选实施方案中,式 2 中的 R^3 是 H、卤素或 (C_1-C_6) 烷基。

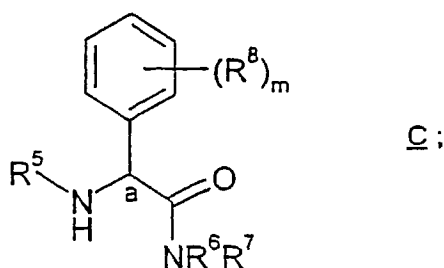
[0165] 本发明还涉及一种制备式 1 化合物的方法,其包括在式 AB1 化合物

[0166]



[0167] 和式 C 化合物之间形成一个酰胺键:

[0168]



[0169] 其中

[0170] m 是 0-5 的整数; n 是 0-3 的整数; p 是 0-3 的整数;

[0171] 上述 $-C(O)N(R^9)-$ 中的酰胺氮原子连接于吡啶的 5 位或 6 位上;

[0172] X 是 N 或 $C(R^c)$,其中 R^c 是 H 或 R^{11} ;

[0173] R^2 、 R^8 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{16} 相互独立地选自卤素、氰基、硝基、叠氮基、氨基、羟基、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_2-C_6) 烷氧基、甲氧基、 (C_1-C_6) 烷氧基 (C_1-C_6) 烷基、单-、二-或三-卤代 (C_2-C_6) 烷基、全氟 (C_2-C_4) 烷基、三氟甲基、三氟甲基 (C_1-C_5) 烷基、单-、二-或三-卤代 (C_2-C_6) 烷氧基、三氟甲基 (C_1-C_5) 烷氧基、 (C_1-C_6) 烷硫基、羟基 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_8) 环烷基 $(CR^aR^b)_q-$ 、 (C_2-C_6) 链烯基、 (C_2-C_6) 炔基、 (C_1-C_6) 烷基氨基-、二 (C_1-C_6) 烷基氨基、氨基 (C_1-C_6) 烷基-、 $-(CR^aR^b)_qNR^aR^{14}$ 、 $-C(O)NR^aR^{14}$ 、 $-NR^{14}C(O)R^{15}$ 、 $-NR^{14}OR^{15}$ 、 $-CH=NOR^{15}$ 、 $-NR^{14}C(O)OR^{15}$ 、 $-NR^{14}S(O)_jR^{15}$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(S)R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{15}$ 、 $-OC(O)R^{15}$ 、 $-SO_2NR^aR^{14}$ 、 $-S(O)_jR^{15}$ 或 $-(CR^aR^b)_qS(O)_jR^{15}$;

[0174] 每个 R^a 和 R^b 独立地是 H 或 (C_1-C_6) 烷基;

[0175] 每个 q 独立地是 0-6 的整数;每个 j 独立地是 0、1 或 2;

[0176] R^3 是 H、卤素、 (C_1-C_6) 烷基或单-、二-或三-卤代 (C_1-C_6) 烷基;

[0177] R^4 是 H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_8) 环烷基、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(S)R^{15}$ 、 $-(CR^aR^b)_tO(C_1-C_6)$ 烷

基)、 $-(\text{CR}^a\text{R}^b)_t\text{S}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{ 烷基})$ 、 $-(\text{CR}^a\text{R}^b)_r\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $-(\text{CR}^a\text{R}^b)_r\text{R}^{15}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{15}$ 或 $-(\text{CR}^a\text{R}^b)_q$ - 苯基,其中苯基部分任选被 1-5 个独立选择的 R^{16} 取代;

[0178] 每个 r 独立地是 2-5 的整数;每个 t 独立地是 1-6 的整数;

[0179] 每个 R^5 、 R^6 和 R^9 相互独立是 H 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $(\text{C}_3\text{-C}_8)$ 环烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{R}^{15}$ 、 $-(\text{CR}^a\text{R}^b)_t\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{ 烷基})$ 、 $-(\text{CR}^a\text{R}^b)_t\text{S}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{ 烷基})$ 、 $-(\text{CR}^a\text{R}^b)_r\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $-(\text{CR}^a\text{R}^b)_r\text{R}^{15}$ 或 $-\text{SO}_2\text{R}^{15}$;

[0180] R^7 是苯基、吡啶基、苯基 $-\text{Z}^1-$ 或吡啶基 $-\text{Z}^1-$,其中苯基或吡啶基部分任选被 1-5 个独立选择的 R^{12} 取代;

[0181] Z^1 是 $-\text{SO}_2-$ 或 $-(\text{CR}^a\text{R}^b)_v-$;

[0182] v 独立地是 1-6 的整数;

[0183] R^{10} 是苯基、吡啶基、苯基 $-\text{Z}^2-$ 或吡啶基 $-\text{Z}^2-$,其中苯基或吡啶基部分任选被 1-5 个独立选择的 R^{13} 取代;

[0184] Z^2 是 $-\text{S}(\text{O})_j-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-(\text{CR}^a\text{R}^b)_w-$ 或 $-(\text{O})_k(\text{CR}^a\text{R}^b)_w(\text{O})_k(\text{CR}^a\text{R}^b)_q-$;

[0185] w 独立地是 1-6 的整数;

[0186] 每个 k 独立地是 0 或 1;

[0187] 每个 R^{14} 独立地是 H 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $(\text{C}_3\text{-C}_8)$ 环烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{R}^{15}$ 、 $-(\text{CR}^a\text{R}^b)_t\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{ 烷基})$ 、 $-(\text{CR}^a\text{R}^b)_t\text{S}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{ 烷基})$ 、 $-(\text{CR}^a\text{R}^b)_r\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $-(\text{CR}^a\text{R}^b)_r\text{R}^{15}$ 或 $-\text{SO}_2\text{R}^{15}$;

[0188] 每个 R^{15} 独立地是 H 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $(\text{C}_3\text{-C}_8)$ 环烷基、三氟甲基、三氟甲基 $(\text{C}_1\text{-C}_5)$ 烷基,其中 R^{15} 基团中的烷基部分独立地任选被 1-3 个取代基取代,所述取代基独立地选自 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基、氨基、羟基、卤素、氰基、硝基、三氟甲基和三氟甲氧基;

[0189] 上述任一“烷基”、“链烯基”或“炔基”部分包含 CH_3 (甲基)、 CH_2 (亚甲基)或 CH (次甲基),所述的甲基、亚甲基或次甲基不被卤素、 SO 或 SO_2 取代,或者与 N 、 O 或 S 原子相连,但是所述的甲基、亚甲基或次甲基上任选带有选自卤素、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{SR}^a$ 和 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ 的取代基;

[0190] 以及 L^c 是选自 (i) 羧酸或其盐;(ii) 羧酸的活化型;或 (iii) 醛。

[0191] 在一个实施方案中,使用本领域公知的方法任选对羧酸进行就地活化。上述方法在这里被称为“方法 I”。方法 I 用于并且提供了制备式 1 化合物的每一个实施方案、优选实施方案、更优选实施方案和特别优选实施方案,为了简便起见,省去了对式 1 的详细描述的重复部分。形成酰胺键的方法在本领域是公知的,这里提供一些例子。

[0192] 在一个实施方案中,胺 C 可以是任何与随后的方法选项相容的酸的盐,以及任选可以是一种溶液,该溶液的溶剂是类似相容的溶剂或溶剂的混合物。

[0193] 在一个实施方案中,羧酸(或其盐)AB1 和胺 C(或其盐)的使用形式任选包括溶剂化物和水合物。

[0194] 在方法 I 的一个实施方案中,通过下面方法可以在 AB1 和 C 之间形成酰胺键:在一种合适的非水溶剂中混合 AB1、C 和 PyBroP(约 1eq),接着加入二异丙基乙基胺(2-3eq)。在一个优选的实施方案中,合适的溶剂是二氯甲烷或 DMF。在方法 I 的一个更优选的实施方案中,溶剂是二氯甲烷。在另一个优选实施方案中,方法 I 还包括在室温下搅拌或搅动所得混合物约 30 分钟-24 小时。在另一个优选实施方案中,方法 I 还包括除去溶剂以及通过 TLC 或快速色谱法(flash chromatogram),使用乙酸乙酯/己烷作为洗脱液,纯化产物。

[0195] 在方法 I 的另一个实施方法中,AB1 和 C 之间的酰胺键,其中 L^c 是一种醛,优选是

C(O)H, 通过下面方法形成 (这里称为“醛法”), 该方法包括: (a) 在一种酸存在下, 优选乙酸存在下, 以及在一种合适的溶剂中, 优选在二氯甲烷中, AB1 醛和 C 反应, 接着 (b) 向其中加入 $\text{NaB}(\text{OAc})_3\text{H}$ 和氯仿。在醛法的一个优选实施方案中, 式 1 的化合物优选通过快速色谱法, 使用甲醇 / 氯仿作为洗脱液从有机层中纯化。在醛法的一种更优选的实施方案中, AB1 醛通过下面形成: (i) 在一种合适的溶剂中, 将式 AB1 的化合物, 其中 L° 是羧酸, 优选是 $-\text{COOH}$, 与 N , 0- 二甲基羟胺盐酸盐和 PyBroP 混合; 接着 (ii) 向其中加入二异丙基乙胺; 以及 (iii) 在一种合适的溶剂中, 用 DIBAL 处理所得的 N , 0- 二甲基羟胺, 得到相应的醛。在醛法的一种优选实施方案中, 步骤 (i) 的合适的溶剂是二氯甲烷。在醛法的另一种优选的实施方案中, 步骤 (iii) 的合适溶剂是 THF。

[0196] 在方法 I 的一种优选实施方案中, 使用碳二亚胺的方法称为“方法 IC”, AB1 和 C 之间的酰胺键, 其中 L° 是羧酸, 按如下方法形成: (a) 在一种合适的非水溶剂中, 将 AB1 与一种碳二亚胺和催化剂例如 1- 羟基苯并三唑水合物 (“HOBT”) 混合, (b) 向步骤 (a) 的混合物中加入三乙胺和 C。在方法 IC 的一种更加优选的实施方案中, 碳二亚胺是 EDC, 即 1-[3-(二甲基氨基) 丙基]-3- 乙基碳二亚胺盐酸化物, 在方法 IC 的一种尤其优选的实施方案中, 溶剂是二氯甲烷。在另一种实施方案中, 方法 IC 还包括至少第二次加入三乙胺。在另一个实施方案中, 方法 IC 还包括至少第二次加入三乙胺, 并且任选进一步加入碳二亚胺。在方法 IC 的另一种实施方案中, 步骤 (a) 中使用酸 AB1 的盐。盐优选是钠盐, 即 L° 是 $-\text{C}(\text{O})\text{O}^-\text{Na}^+$, 盐更优选是钾盐, 即 L° 是 $-\text{C}(\text{O})\text{O}^-\text{K}^+$, 盐特别优选是带 2.5 摩尔结晶水的钾盐, 即 L° 是 $-\text{C}(\text{O})\text{O}^-\text{K}^+ \cdot 2.5$ 摩尔结晶水的水合物。在其进一步的实施方案中, 在步骤 (a) 中与其它成分混合之前, 首先用酸的水溶液处理酸式盐 AB1; 在该实施方案中, 用酸的水溶液处理使得游离酸以固体形式沉淀出来, 收集起来用于步骤 (a) 中。在酸处理步骤的一种优选实施方案中, 加热下用酸的水溶液处理酸式盐 AB1, 将其 pH 调节到约 3- 约 4 之间。在一种更加优选的实施方案中, 在步骤 (a) 之前, 用一种惰性无机酸处理酸式盐, 最优选用浓盐酸水溶液处理酸式盐, 或者用惰性有机酸, 优选无水的, 最优选甲磺酸处理酸式盐。在一种更进一步的实施方案中, 式 1 的化合物通过下面的方法纯化: (a) 在饱和碳酸氢钠水溶液中洗涤, (b) 在酸的水溶液中, 优选盐酸水溶液中洗涤, 以及 (c) 用水洗涤, 得到在非水溶剂中的纯净的式 1 化合物。在一种更进一步的实施方案中, 通过蒸馏, 用乙酸戊酯、戊醇、甲醇或乙腈与二异丙基醚的混合物, 优选用丙-2- 醇和叔丁基甲醚的混合物代替非水溶剂, 并将溶液冷却以沉淀式 1 化合物的固体形式, 例如多晶型物。式 1 的化合物在丙-2- 醇和叔丁基甲醚的混合物中的溶液优选用需要的固体形态接种晶体, 以加速理想固体形态的析出。

[0197] 在上述方法的另一个实施方案中, AB1 和 C 之间的酰胺键通过下面反应形成: (a) 酸与 1,1'- 羰基二咪唑反应得到酰基咪唑烷, 即, 例如得到 $\text{L}^\circ = -\text{C}(\text{O})(1-\text{C}_3\text{H}_3\text{N}_2)$, 和 (b) AB1 的咪唑烷 (imidazolidine) 与 C 反应, 优选在合适的碱存在下进行反应。在该实施方案中, 观察到在 (S)- 苯基甘氨酸衍生物中的手性中心 “a” 一些外消旋作用, 因此, 如果需要保留立体化学, 比起上述描述的其它实施方案, 使用咪唑烷反应不是优选的。本发明优选的方法是保留苯基甘氨酸基团的立体化学。

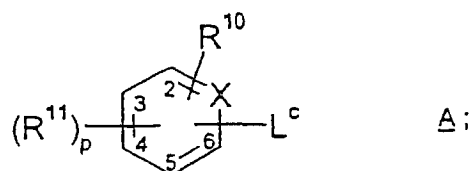
[0198] 在方法 I 和 IC 的每种实施方案的优选实施方案中, R^5 是氢, R^6 是氢, R^7 是苄基, m 、 n 和 p 都是 0, 以及在式 C 中标示 “a” 的碳原子是 (S) 构型。在方法 I 的另一个优选实施方案中, AB1 和 C 之间的酰胺键如实施例 45 中步骤 (g) 中描述的方法形成。

[0199] 在方法 IC 的一个优选实施方案中, R^4 是甲基, R^5 是氢, R^6 是甲基, R^7 是苄基, m 是 0, 以及在式 C 中标示“a”的碳原子是 (S) 构型, 并且 AB1 和 C 之间的酰胺键如实施例 44 中步骤 (f) 中描述的方法形成。

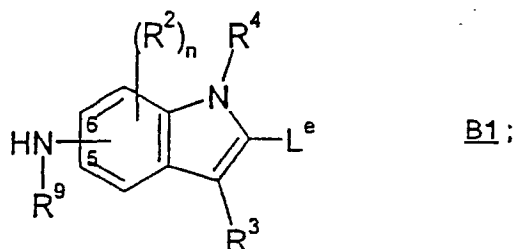
[0200] 本发明形成酰胺键的方法的其它实施方案描述在实施例中, 应该明白, 下面实施例中描述的每一个方法都包括在本发明方法的范围内。

[0201] 在上述方法的进一步实施方案中, 化合物 AB1 通过下面的方法制得, 其包括在式 A 化合物和式 B1 化合物之间形成酰胺键,

[0202]



[0203]



[0204] 其中, L^c 是羧酸, L^e 是羧酸 (C_1-C_6) 烷基酯, R^2-R^{11} 如上面所定义。

[0205] 在一个实施方案中, A 和 B1 之间的酰胺键通过下面方法形成, 包括:

[0206] (a) 在有机溶剂中, 例如 DMF 中, 将 A 和 B1 与合适的碱例如 DIEA, 碳二亚胺例如 EDC. HCl 和催化剂, 例如 HOBT, 混合, 接着 (b) 蒸馏除去挥发性组分, (c) 将有机溶剂和稀酸的水溶液分开, (d) 通过蒸馏, 用一种非溶剂例如叔丁基甲醚、二异丙基醚或丙-1-醇代替溶剂, 以及 (e) 过滤分离产物 AB1-e。

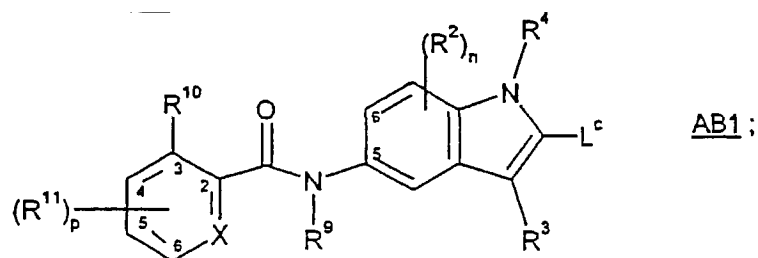
[0207] 在另一个实施方案中, A 和 B1 间的酰胺键通过下面方法形成, 包括:

[0208] (a) 在一种相容的溶剂中, 例如甲苯、乙腈或 1,2-二氯乙烷中, 在催化剂存在下, 将 A 与氯化剂, 例如草酰氯或优选亚硫酰氯混合以制备酰基氯, 即 A, 其中 $L^c = -C(O)Cl$, (b) 任选通过蒸馏除去过量的反应试剂, (c) 在合适碱存在下, 例如 DIEA, 在相容的溶剂中, 例如 DCE、甲苯、乙酸乙酯、乙腈和它们的混合物, 将酰基氯与 B1 混合, 接着 (d) 用前面实施方案中描述的方法从反应混合物中分离产物 AB1-e, 或者优选从反应混合物中过滤得到粗产物, 然后在合适的非溶剂中重新将粗产品变为浆液, 非溶剂优选为丙-2-醇和水的混合物, 然后再次过滤。

[0209] 上述实施方案的优选特点是在制备酰基氯时使用了催化剂, 酰基氯即为 A, 其中 $L^c = -C(O)Cl$, 避免了相应的对称羧酸酐的形成。优选的催化剂是叔胺, 例如 DMF 和 DMAC, 或吡啶化合物, 例如吡啶或 DMAP 或它们的混合物。更优选的催化剂是叔苯甲酰胺, 例如 N,N-二甲基苯甲酰胺。尤其优选的催化剂是 N-烷基内酰胺, 例如 N-甲基吡咯烷酮。通过铁盐和通过四烷基脲, 例如四甲基脲进行催化是本领域公知的方法。

[0210] 本发明还涉及式 AB1 的化合物

[0211]

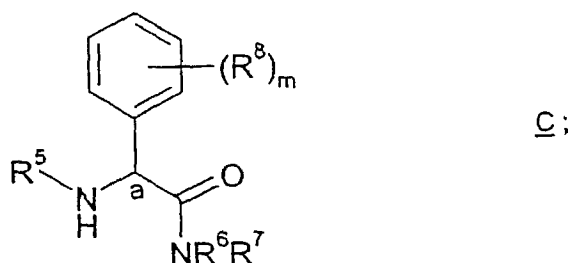


[0212] 其中 R^3 是 H、卤素或 (C_1-C_6) 烷基, R^4 和 R^9 相互独立地是 H 或 (C_1-C_6) 烷基; m 、 n 和 p 都是 0, R^{10} 是任选被 1-5 个 R^{13} 基团取代的苯基, L^c 是羧酸或其盐。在一个优选的实施方案中, L^c 是 $COOH$ 。在另一个优选的实施方案中, L^c 是羧酸盐, L^c 优选是羧酸的钠盐, 即 $-COO^-Na^+$, 更优选是羧酸的钾盐, 即 $-COO^-K^+$, L^c 特别优选是带 2.5mol 结晶水的钾盐, 即 $-COO^-K^+$ 带 2.5mol 结晶水的水合物。在式 AB1 化合物的一个优选实施方案中, R^3 是 H 或卤素、 R^4 是甲基、乙基或丙基; m 、 n 和 p 都是 0, 以及 R^{10} 是任选被 1-2 个 R^{13} 基团取代的苯基。在它的另一个更优选的实施方案中, R^3 是 H, R^4 是甲基。在它的另一个更优选的实施方案中, R^3 是 H, R^4 是甲基, 以及 R^{10} 是任选被一个 R^{13} 基团取代的苯基。在一个特别优选的实施方案中, R^3 是 H, R^4 是甲基, R^{10} 是任选被一个三氟甲基取代的苯基。在一个它的特别优选的实施方案中, 三氟甲基在联苯基的 4' 位上, 联苯基在 R^{10} 和苯基之间形成。

[0213] 本发明还涉及式 AB1-e 化合物, 其中 R^2-R^{11} 如上述化合物 AB1 中定义, L^c 是羧酸酯。在一个实施方案中, 酯是烷基酯, 优选 (C_1-C_6) 烷基酯, 或其被烷基取代的变体。在一个优选的实施方案中, L^c 是羧酸乙酯, 即 $-C(O)OCH_2CH_3$ 。在另一个优选实施方案中, L^c 是羧酸甲酯, 即 $-C(O)OCH_3$ 。

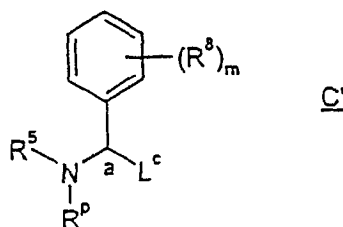
[0214] 本发明还涉及制备式 C 化合物或其立体异构体的方法

[0215]



[0216] 其包括式 HNR^6R^7 的胺和式 C' 的化合物反应

[0217]



[0218] 其中 R^p 是 H 或保护基。

[0219] 在一种实施方案中, 保护基是叔丁氧羰基 (“BOC”)。在另一个实施方案中, 该方法包括: 在一种合适的溶剂中, 将 C' 与一种催化剂例如 HOBt 和一种碳二亚胺混合, 然后加入胺 HNR^6R^7 。在一种优选的实施方案中, 碳二亚胺是 N,N' -二环己基碳二亚胺。在另一种优选的实施方案中, 碳二亚胺是 EDC。在另一种优选的实施方案中, 合适的溶剂是二氯甲烷。

在一种优选的实施方案中,在进一步处理前,将 C' 、胺 HNR^6R^7 、HOBt 和碳二亚胺的混合物搅拌约 30 分钟至 24 小时。在一种实施方案中,进一步处理包括含水的后处理以提供式 C 的化合物。在一种优选的实施方案中,胺 HNR^6R^7 是 N- 甲基苄胺,即 R^6 是甲基和 R^7 是苄基。在另一个优选实施方案中, R^p 是 BOC,胺是 N- 甲基苄胺,以及在其一个更加优选实施方案中,在二氯甲烷中将所得式 C 化合物,((RS)-2-[苄基 (甲基) 氨基]-2- 氧代 -1- 苄基乙基氨基甲酸叔丁酯)用三氟乙酸和三乙基硅烷处理,接着进行含水的后处理,得到 (RS)-N- 苄基 -N- 甲基 -2- 苄基甘氨酸酰胺。在一个特别优选的实施方案中, R^p 是 BOC,以及胺是 N- 甲基苄胺,在它的一个更加优选的实施方案中,用在丙 -2- 醇中的浓盐酸处理所得光学富集的式 C 化合物,((S)-2-[苄基 (甲基) 氨基]-2- 氧代 -1- 苄基乙基氨基甲酸叔丁酯),接着从丙 -2- 醇和叔丁基甲醚的混合物中有利地析出 (S)-N- 苄基 -N- 甲基 -2- 苄基甘氨酸酰胺盐酸盐一水合物,增加了有用的光学富集度。

[0220] 苄基甘氨酸酰胺的盐可以通过下面方法制备,例如在一种合适的溶剂中,例如乙酸乙酯中,用二 (邻甲苯酰基)-L- 酒石酸处理一种胺,以制得二 (邻甲苯酰基)-L- 酒石酸盐,例如 (RS)-N- 苄基 -N- 甲基 -2- 苄基甘氨酸酰胺。苄基甘氨酸酰胺的酒石酸盐可以断开,得到胺,其可以以盐酸盐的形式纯化。

[0221] 在另一个实施方案中,式 C 的外消旋化合物可以通过用下面方法进行拆分:用光学富集的手性酸成盐,以选择性地从合适的溶剂中,例如甲醇和乙醇中,析出其中对映体中的一个。其中光学富集的手性酸的许多例子是本领域公知的。这样的光学富集手性酸可以是天然存在的,或者是合成的。析出的盐可以是水合物或溶剂化物。

[0222] 在一个优选的实施方案中,在 20°C,在甲醇中用二 (邻甲苯酰基)-L- 酒石酸处理 (RS)-N- 苄基 -N- 甲基 -2- 苄基甘氨酸酰胺。过滤析出的盐,并用甲醇洗涤,然后干燥,得到 92.7% d. e (手性 HPLC) 的 (S)-N- 苄基 -N- 甲基 -2- 苄基甘氨酸酰胺二 (邻甲苯酰基)-L- 酒石酸盐。将该物质在热的甲醇中重新变为淤浆,然后过滤,洗涤,干燥,得到 99% d. e. 的 (S)-N- 苄基 -N- 甲基 -2- 苄基甘氨酸酰胺二 (邻苯甲酰基)-L- 酒石酸盐 (37% 总收率)。

[0223] 前面描述的实施方案中制得的非对映异构富集的盐可以断开得到光学富集的游离胺 C ,例如 (S)-N- 苄基 -N- 甲基 -2- 苄基甘氨酸酰胺,其自身可以通过结晶进行纯化,或者在一种合适的溶剂下与一种手性酸形成盐,通过结晶进行纯化,例如从丙 -2- 醇和叔丁基甲醚的混合物中析出 (S)-N- 苄基 -N- 甲基 -2- 苄基甘氨酸酰胺盐酸盐。

[0224] 在另一个实施方案中,式 C 的外消旋化合物可以通过用光学富集的手性酸,例如,如上述制得的 (RS)-N- 苄基 -N- 甲基 -2- 苄基甘氨酸酰胺二 (o- 苯甲酰基)-L- 酒石酸盐,从合适的溶剂中对它的盐进行选择性的重结晶以进行拆分,以得到非对应异构体富集的盐,例如 (S)-N- 苄基 -N- 甲基 -2- 苄基甘氨酸酰胺二 (邻苯甲酰基)-L- 酒石酸盐。破坏这些盐以释放光学富集的式 C 的游离胺,式 C 的游离胺可以有利地作为盐酸盐分离,例如 (S)-N- 苄基 -N- 甲基 -2- 苄基甘氨酸酰胺盐酸盐。

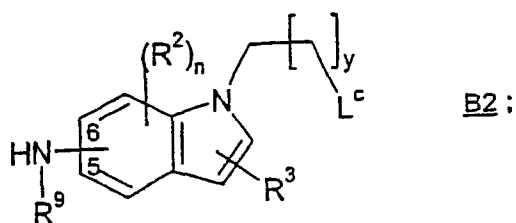
[0225] 在另一个实施方案中,其中优选光学富集的化合物 C ,化合物 C 的不需要的对映异构体可以通过外消旋作用再循环。在一个更加优选的实施方案中,通过在催化量的羰基化合物存在下,例如催化量的 2- 氯苯甲醛存在下,进行回流,将外消旋作用应用于上述拆分的母液,因此可以在最初的乙醇母液中以约 50% 收率分离非对映异构体富集的盐的第二次

收成, 该非对映异构体富集的盐包括需要的式 C 的对映异构体, 例如 92% d. e 的 (S)-N- 苄基 -N- 甲基 -2- 苯基甘氨酸酰胺二 (邻苯甲酰基) -L- 酒石酸盐。在一个尤其优选的实施方案中, 在拆分期间, 在一种合适的溶剂中, 催化外消旋作用在合适温度和浓度下现场进行。在分离第一次收成之前; 这种“动态拆分”使得第一次收成的收率大于通过传统盐拆分得到的 50% 收率, 动态拆分是本领域公知的, 但是并不繁琐, 并且是高度底物依赖的。

[0226] 在另一个制备式 C 的光学富集的化合物的实施方案中, 使用本领域公知的方法, 将纯手性氨基酸, 例如 (S)-L-2- 苯基甘氨酸, 转变为相应的 N- 羧基酸酐, 例如 (S)-4- 苯基 -1,3- 噁唑烷 -2,5- 二酮, 然后将其与胺, 例如 N- 甲基苄胺混合。然后将所得混合物进行含水的后处理, 得到光学富集的氨基酰胺, 例如 (S)-N- 苄基 -N- 甲基 -2- 苯基甘氨酸酰胺, 其自身可以被纯化或可以以合适的盐形式进行纯化。

[0227] 本发明还涉及制备式 2 化合物的方法, 其包括: (a) 在式 A 化合物和式 B2 化合物之间形成酰胺键:

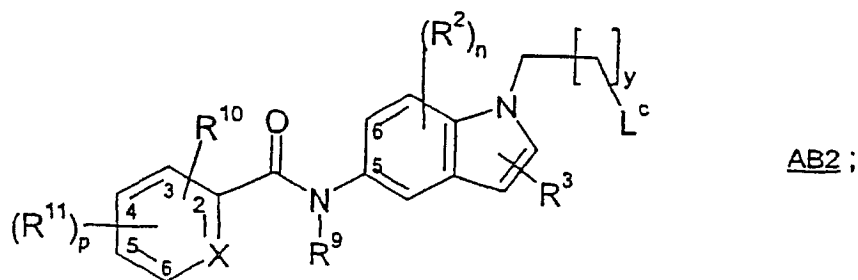
[0228]



[0229] 和 (b) 在步骤 (a) 的产物和式 C 化合物之间形成酰胺键; 其中 R^2 、 R^3 、 R^9 、 L^c 、 y 和 A 和 C 如上述定义。

[0230] 本发明还涉及制备式 2 化合物的方法, 其包括在式 AB2 化合物和式 C 化合物之间形成酰胺键;

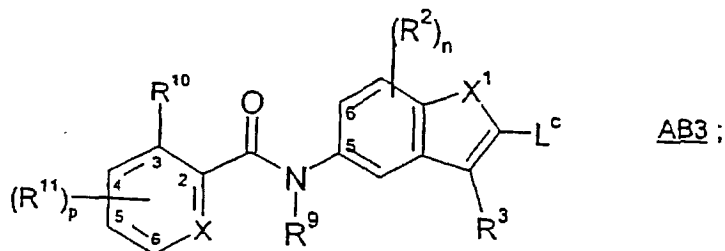
[0231]



[0232] 其中 R^2 、 R^3 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 和 y 如上述定义。

[0233] 本发明还涉及制备式 1b 化合物的方法, 其中 X^1 是 S 或 O, 其包括: (a) 在式 AB3 化合物和式 C 化合物之间形成酰胺键, 其中 X^1 是 S 或 O;

[0234]



[0235] 和 (b) 在步骤 (a) 的产物和式 C 的化合物之间形成酰胺键; 其中式 A 化合物和式

C 化合物如上定义。

[0236] 本发明还涉及制备式 1b 化合物的方法, 其中 X^1 是 S 或 O, 其包括: (a) 在式 B3 化合物和式 C 化合物之间形成酰胺键; 和 (b) 在步骤 (a) 的产物和式 A 化合物之间形成酰胺键; 其中式 A、B3 和 C 如上定义。

[0237] 因该理解, 本发明公开的化合物的制备方法, 包括制备式 1、1b 和 2 化合物的方法以及它们的各种不同的实施方案和合成前体或中间体的方法, 仅仅是用于说明本发明, 而不是对本发明构成限制。

[0238] 本发明的化合物用作 MTP/Apo B 抑制剂。

[0239] 术语“式 1 化合物”、“式 1b 化合物”、“式 2 化合物”等包括如这里定义的式 1 (或式 1b 或 2, 各自地) 以及这些化合物的所有实施方案、优选实施方案、更优选实施方案以及特别优选实施方案, 包括有具体名称的或实施例中公开的化合物, 这些化合物每个都是通式定义的化合物的特别优选的实施方案。关于“本发明的化合物”是指上述定义的式 1、式 1b 或式 2 中的任何化合物。因此, 与本发明的组合物、方法的任何实施方案、优选实施方案、更优选实施方案或特别优选实施方案有关的, 以及与本发明化合物的盐、多晶型物、溶剂化物、水合物、前体药物和同位素标记的衍生物有关的实施方案有关的“本发明的化合物”是指上述定义的任何式 1 化合物 (或 1b 或 2, 各自地), 即任何实施方案、优选实施方案、更优选实施方案或特别优选实施方案的化合物, 尤其是有具体名称的或实施例中公开的化合物。

[0240] 本发明还涉及本发明化合物的盐、多晶型物、溶剂化物和水合物, 以及每一个本发明化合物的合成前体的盐、多晶型物、溶剂化物和水合物。本发明还涉及式 1 化合物的多晶型物, 其中 R^1 - R^8 如上定义, 其与图 1、3、4 和 5 任何一张 X-射线粉末衍射图基本上相同。由此理解, 在衍射图产生过程中, 一定水平的噪音是固有的, 即根据本领域公知的方法, 峰密度偏离背景。在一种优选的实施方案中, 化合物是 (S)-N-{2-[苄基(甲基)氨基]-2-氧代-1-苯基乙基}-1-甲基-5-[4'-(三氟甲基)[1,1'-联苯基]-2-酰胺基]-1H-吡啶-2-甲酰胺, 其 X-射线粉末衍射图与图 1 中表示的基本一致。在一种更优选的实施方案中, 化合物的 X-射线粉末衍射图中的 $2-\theta$ 值处的峰与在图 1 所示的 X-射线粉末衍射图中 $2-\theta$ 值处的峰, 至少十个最高密度峰基本相同。

[0241] 在一种实施方案中, 本发明的化合物式 1 化合物的多晶型物, 其差示扫描量热法 (DSC) 图形与图 2 所示的基本上相同。在一种优选实施方案中, 化合物是 (S)-N-{2-[苄基(甲基)氨基]-2-氧代-1-苯基乙基}-1-甲基-5-[4'-(三氟甲基)[1,1'-联苯基]-2-酰胺基]-1H-吡啶-2-甲酰胺。在一种更优选的实施方案中, 该化合物表现出热吸收开始温度、峰值温度、特征形状与图 2 显示的基本上相同。

[0242] 这里使用的术语“药学上可接受的盐”, 除非另有所述, 包括可以在本发明的化合物中存在的酸性或碱性基团的盐。例如药学上可接受的盐包括羧酸基团的钠盐、钙盐和钾盐, 以及氨基基团的盐酸盐。其它氨基基团的药学上可接受的盐是氢溴酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、磷酸氢盐、磷酸二氢盐、醋酸盐、琥珀酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、乳酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐和对甲苯磺酸盐。这些盐的制备将在下面描述。

[0243] 本身是碱性的本发明化合物能够与各种无机或有机酸形成各种盐。可以用于制备本发明碱性化合物的药学上可接受的酸加成盐的酸是那些能形成非毒性酸加成盐的酸,

即包含药学上可接受的阴离子的盐,例如盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硝酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、酸式磷酸盐、异烟酸盐、乙酸盐、乳酸盐、水杨酸盐、柠檬酸盐、酸式柠檬酸盐、酒石酸盐、泛酸盐、酒石酸氢盐、抗坏血酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、龙胆酸盐(gentisic acid)、富马酸盐、葡萄糖酸盐、糖酸盐(glucaronate)、糖二酸盐、甲酸盐、苯甲酸盐、谷氨酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯甲磺酸盐、对甲苯磺酸盐和双羟萘酸盐(pamoate)(即,1,1'-亚甲基-双-(2-羟基-3-萘甲酸盐))。

[0244] 本身是酸性的本发明化合物能够与各种药学上可接受的阳离子形成碱式盐。这样的盐的例子包括碱金属或碱土金属盐,特别是钠盐和钾盐。本发明还包括含有本发明化合物的药物组合物、以及通过给药本发明化合物治疗增生性疾病或异常细胞生长的方法,本发明化合物的前体药物。具有游离氨基、酰胺基、羟基或羧基的本发明化合物可以转化为前体药物。前体药物包括化合物,其中氨基酸残基或两个或多个(例如,两个、三个或四个)氨基酸残基的多肽链通过酰胺或酯键与本发明化合物的游离氨基、羟基或羧基共价连接。氨基酸残基包括,但不限于20个天然氨基酸,其通常用三个字母表示,氨基酸残基还包括4-羟脯氨酸、羟赖氨酸、demosine、isodemosine、3-甲基组氨酸、正缬氨酸、 β -丙氨酸、 γ -氨基丁酸、瓜氨酸、高半胱氨酸(homocysteine)、高丝氨酸、鸟氨酸和甲硫氨酸。也可以包括其它类型的前体药物。例如,游离羧基可以衍生为酰胺或烷基酯的。游离羟基可以使用包括下列(但不限于)下列的基团进行衍生:磷酸酯、二甲基氨基乙酸酯和磷酸基氧甲基氧羰基,这些在Advanced Drug Delivery Reviews,1996,19,115中有述。还包括羟基和氨基的氨基甲酸盐前体药物,如羟基的碳酸酯前体药物、磺酸酯和硫酸酯。同样包括作为(酰氧基)甲基和(酰氧基)乙醚的羟基衍生作用,其中酰基可以是烷基酯,任选被包括,但不限于醚、胺和羧酸官能团的基团取代,或者其中酰基是一种如上所述的氨基酸酯。

[0245] 这种类型的前体药物描述在J. Med. Chem. 1996,39,10中。游离胺还可以衍生为酰胺、磺酰胺或磷酰胺。所有这些前体药物部分可以引入基团,这些基团包括,但不限于,醚、胺和羧酸官能团。

[0246] 在某些与其它降脂药的联合治疗中,降脂药例如下面描述的那些,例如HMG CoA还原酶抑制剂、HMG CoA合成酶抑制剂、ACAT抑制剂、角鲨烯合成酶抑制剂等等,本发明的化合物可以进一步包括一种前体药物,该前体药物包括与一种可水解的抗癌药连接的式1化合物。例如,用于该目的的特别有用的二酯连接(键),即前体药物是 $A^1-C(O)O-L^1-O(O)C-A^2$ 形式,其中 A^1 和 A^2 是两种药物, L^1 是连接基团例如亚甲基或其它(C_1-C_6)亚烷基(单独或进一步包括苯基或苄基)。两种药物可以是本发明的化合物,或是一种如本文所述的可以用于治疗例如肥胖症的药物。例如参见美国专利4,342,772-青霉素与内酰胺酶抑制剂用二酯连接。因此,具有可用的羧酸基团的本发明的化合物提供方便的制备本发明的化合物的组合前体药物的方法。通常,胃肠道的酸性条件,或定位在其细胞中的酶,引起前体药物的水解,释放两种药物。

[0247] 本发明的某些化合物具有不对称中心,因此存在不同的对映体形式。本发明化合物的所有光学的异构体和立体异构体以及其混合物被认为是在本发明的范围之内。本发明的化合物包括外消旋体、一种或多种对映体形式,一种或多种非对映体形式、或它们的混合物的用途。本发明的一些化合物可以以互变异构体,例如包括酮-烯醇互变异构体的形式存在。本发明涉及所有这些互变异构体和其混合物的用途。

[0248] 此外,一些化合物可以显现出多晶型现象。应该可以理解,本发明包括任何的和所有的外消旋的、光学活性的、多晶型的和立体异构化的形式或其混合物,这些形式具有对治疗在上文标注的病症有用的特征,本领域中已知如何制备光学活性形式(例如,通过用重结晶技术对消旋体形式的拆分,通过从光学活性的原料合成、通过手性合成、或使用手性固定相进行色谱分离),并且知道如何通过此后描述的标准测试方法,确定本文所述病症的功效。

[0249] 本发明还涉及同位素标记化合物,其与式 1、式 1b 和式 2 中叙述的相同,除了一个或多个原子被具有原子质量或质量数不同于通常的原子质量或质量数的原子替代。可引入本发明的化合物中的同位素的例子包括氢、碳、氮、氧、磷、氟、和氯的同位素,例如 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 和 ^{36}Cl 。含前述同位素和 / 或其它原子的同位素的本发明的化合物以及所述化合物的药学上可接受的盐同样在本发明的范围之内。某些同位素标记的本发明的化合物,例如引入放射性同位素 ^3H 和 ^{14}C 的那些化合物,被用在药物中和 / 或基质组织分布分析。特别优选氚,即 ^3H ,和碳 14,即 ^{14}C 放射性同位素,因为其易于制备和检测。另外,用较重的同位素例如氘,即 ^2H ,取代,可以得到由于更大的代谢稳定性带来的治疗优点,例如增加体内半衰期或减少剂量,因此在某些情况下是优选的。本发明同位素标记的化合物可以按照下面方案和 / 或实施例中公开的方案,用易得的同位素标记的试剂代替非同位素标记的试剂进行制备。

[0250] 在本发明说明书通篇和权利要求书中都使用了下列选择的官能团的定义及其实施例,它们用来说明本发明而非限制本发明。

[0251] 术语“烷基”是指直链或支链饱和烃基。一些烷基的例子是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基和己基。

[0252] 术语“环烷基”是指直链和支链饱和烃基,包括至少一个环或环状结构,除非另作说明,是单环的。环烷基的一些例子包括环丙基、环丁基、环戊基和环己基。环烯基的一些例子包括环丙烯基、环丁烯基、环戊烯基、环己烯基和环庚烯基。

[0253] 术语“二环烷基”表示直链和支链饱和烃基,任选包含一个或多个双键或三键,包括至少两个环或环状结构,该环状结构可以包含一个或多个共用的碳原子,即,包括桥二环和螺二环基。二环烷基优选包含 5 至 12 成环单元(元),更优选包含 6 至 10 元。优选,二环烷基的每个环包含 3 至 6 元。二环烷基的例子是螺[4.5]癸基。在本文中,术语“桥”当指任何双环时,指的是两个环共享至少两个共同的原子;在本领域中,共享的原子是已知的“桥头”原子。相反,螺二环基是指二个环仅共享一个桥头原子的二环基。二环烷基的其它一些例子是降冰片烷基、降冰片烯基、二环[3.1.0]己基。根据它们与其它基团的连接或根据它们的取代基,二环烷基可以是任何可以得到的构象,例如,顺式、反式、内式、外式。

[0254] 术语“链烯基”表示至少两个碳的直链和支链不饱和烃基。链烯基的一些例子是乙烯基、丙烯基和异丁烯基。

[0255] 术语“炔基”表示在两个碳原子之间至少包含一个三键的直链和支链烃基。炔基的一些例子是乙炔基、丙炔基、例如丙炔-1-基和丙炔-2-基和丙炔-3-基。

[0256] 术语“烷氧基”表示通过氧原子连接的直链或支链烃基。烷氧基的一些例子是甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、戊氧基、己氧基和庚氧基。

[0257] 术语“酰基”表示通过羰基连接的直链或支链烃基部分。酰基的一些例子是乙酰

基、丙酰基、丁酰基和异丁酰基。

[0258] 术语“卤素”或“卤”，除非另外说明，表示氟、氯、溴和碘基。

[0259] 术语“卤代烷基”，除非另有所述，表示一个或多个碳原子被一个或多个卤素基团取代的烷基。优选，卤代烷基包括 1 至 3 卤素基团，例如包括二氯甲基的烃或单卤素取代的烃。

[0260] 术语“全氟代”，当与特定的烃基一起使用时，表示包括一个取代基，其中该取代基上的单个氢原子被氟原子取代，优选，其中该取代基上的所有氢原子被氟原子取代。全氟基的一些例子是三氟甲基（全氟甲基）、五氟乙基（全氟乙基）和七氟丙基（全氟丙基）。

[0261] 术语“烷氧基羰基”表示一种通过羰基连接的烷氧基。烷氧基羰基的一些例子是甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基、异丙氧基羰基和丁氧基羰基。

[0262] 术语“烷硫基 (alkylthio)”表示一种通过硫原子连接的烷基。烷硫基的一些例子是甲硫基、乙硫基、丙硫基、异丙硫基、丁硫基、异丁硫基、戊硫基和己硫基。

[0263] 术语“烷基氨基”表示一种通过氮原子连接的烷基，其中氮未被取代的。例如，基团是烷基-NH-。烷基氨基的一些例子是甲基氨基、乙基氨基、丙基氨基、异丙基氨基、丁基氨基和异丁基氨基。

[0264] 术语“二烷基氨基”表示一种烷基氨基，其中氮原子被两个独立的烷基 R^a 和 R^b 取代，即 $-N(R^aR^b)$ 。二烷基氨基的一些例子是二甲基氨基、二乙基氨基、二丙基氨基和二异丙基氨基以及 N- 甲基 -N' - 乙基氨基、N- 乙基 -N' - 丙基氨基和 N- 丙基 -N' - 异丙基氨基。

[0265] 酰氧基的例子包括乙酰氧基、丙酰氧基、丁酰氧基，以及还包括这样的基团，即其中引入环状取代基例如苯甲酰氧基。

[0266] 这里使用的术语“卤代烷氧基”，除非另有所述，表示 -O- 卤代烷基，其中“卤代烷基”如上定义。卤代烷氧基的一个例子是三氟甲氧基。

[0267] 这里使用的术语“芳基”，除非另有所述，表示芳烃除去一个氢后的有机基团，例如苯基或萘基。芳基最优选是苯基。应当理解，萘基可以在任何位置键合，即萘-1-基、萘-2-基、萘-3-基、萘-4-基。

[0268] 在此使用的“杂环基”和“杂环的”，除非另有所述，表示包含一个或多个选自 O、S 和 N 的杂原子的非芳香（饱和或不饱和的）单环和多环基团，其中杂环基的每个环具有 3 至 8 个原子。优选地，本发明的杂环基团是单环的或二环的杂环基团。

[0269] 单环的杂环基团包括仅具有 4 个原子的环；优选地，单环的杂环基团包含 4 至 8 元，更优选包含 4 至 6 元，最优选包含 5 或 6 元。4- 元杂环基团的例子是氮杂环丁烷基（来源于氮杂环丁烷），5- 元杂环基团的例子是咪唑烷基，6- 元杂环基团的例子是哌啶基。单环的杂环基团的其它例子是吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢吡喃基、四氢噻喃基、吗啉代、硫代吗啉代、噻噁烷基 (thioxanyl)、哌嗪基、1,2,3,6- 四氢吡啶基、吡咯啉基、2H- 吡喃基、4H- 吡喃基、1,4- 二噁烷基、1,3- 二氧戊环基、1,4- 二噻烷基、吡唑啉基、吡唑烷基、二氢吡喃基、二氢噻吩基、二氢呋喃基和咪唑啉基。单环的杂环基团的其它例子包括氮杂环庚烷和氮杂环辛烷。单环的杂环基团优选是氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基和吗啉代。在此，单环的杂环基团可以称为“杂单环基”。

[0270] 二环的杂环基团在此可以称为“杂双环”或“杂双环基”，在此使用的两者都指包含

两个环的杂环基团,并包括稠合双环基、桥双环基和螺双环基。杂双环基团优选为 5 至 12 元的杂双环,更优选为 6 至 10 元的杂双环。优选地,杂双环基团的每个环为 3 至 6 元。杂双环的一个例子是 1,4- 二氧螺 [4.5] 癸基。杂双环基团的其它一些例子包括氮杂双环己基例如 3- 氮杂双环 [3.1.0] 己基、氮杂双环庚基例如 2- 氮杂双环 [2.2.1] 庚基和氮杂双环辛基。

[0271] 在此使用的“杂芳基”,除非另有所述,表示包含一个或多个选自 O、S 和 N 的杂原子并含有 5-12 个原子的芳香杂环基团,其中杂芳基的每个环含有 3 至 8 个原子。本发明的杂芳基,除非另有所述,可以包含一个或更多个环,例如,他们可以是单环或多环的,例如双环,只要有多环基团中至少一个环是芳香的。优选,本发明的杂芳基是单环的或二环的杂芳基。优选,杂芳基的每个环包含一个或两个杂原子。单环杂芳基优选包含 5 至 8 元,更优选包含 5 或 6 元。优选地,单环杂芳基包含两个杂原子,其中杂原子为两个氮原子、一个氮原子和一个氧原子、或者一个氮原子和一个硫原子。单环杂芳基的一些例子是吡啶基、咪唑基、嘧啶基、吡唑基、三唑基、吡嗪基、四唑基、呋喃基、硫代苯基(下文称为“噻吩基”)、异噻唑基、噻唑基、噁唑基、异噻唑基、吡咯基、噁二唑基、噻二唑基以及呋喃基(furazanyl)(即 2,5- 二氮杂-呋喃基)。单环杂芳基优选是噻吩基、呋喃基和吡啶基。单环杂芳基更优选是噻吩-2-基、呋喃-2-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基,即分别通过 2- 或 3- 碳连接。特别优选的单环杂芳基是吡啶基。本申请使用的术语“吡啶基”,除非另作说明,表示 2- 吡啶基、3- 吡啶基或 4- 吡啶基,即通过任何可得碳原子连接的吡啶基。

[0272] 多环杂芳基优选是二环杂芳基,二环杂芳基优选含有 9 或 10 元。杂芳基的一些例子是喹啉基、异喹啉基、吲哚基、3H- 吲哚基、二氢吲哚基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、噌啉基、吲唑基、中氮茛基、2,3- 二氮杂萘基、哒嗪基、三嗪基、异吲哚基、嘌呤基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并恶唑基、蝶啶基、苯丙噻二嗪、苯并噻嗪基、2H-1- 苯并吡喃基、苯并二氢吡喃基、苯并恶唑基、喹啉基、喹喔啉基、1,5- 二氮杂萘基和呋喃并吡啶基(furopyridinyl)。

[0273] 上述杂环和杂芳基可以是 C- 连接的或 N- 连接的,如果可能的话。例如,吡咯基可以是吡咯-1-基(N-连接的)或吡咯-3-基(C-连接的)。本发明的杂环基还包括被一个或多个含氧部分取代的环系。

[0274] 用于本发明的动词“治疗”,除非另有所述,是指逆转、减轻、抑制疾病或病症的过程,或预防这样的疾病或病症。这里使用的名词“治疗”是指治疗的行为,其中的治疗如上面所定义。

[0275] 本发明还涉及一种药物组合物,所述的药物组合物包括式¹的化合物和一种药学上可接受的载体。例如,药物组合物可以以片剂、胶囊、丸剂、粉末、缓释剂、溶液、悬浮液的形式口服给药;药物组合物也可以以无菌液、悬浮液或乳液的形式肠胃外注射给药;药物组合物也可以以软膏或霜膏的形式局部给药;药物组合物也可以以栓剂的形式直肠给药。药物组合物可以做成单位剂型,其适于精确剂量的单一给药。药物组合物包括常规的药物载体或赋形剂和作为活性成分的本发明的化合物。另外,药物组合物可以包括其它医学或药制剂、载体、助剂等等。

[0276] 合适的药物载体包括惰性稀释剂或填料、水和各种有机溶剂。如果需要,本药物组合物可以含有其它的成分,例如调味剂、粘合剂、赋形剂等等。因此对于口服给药,片剂可

以包含各种赋形剂,例如可以使用柠檬酸和各种崩解剂例如淀粉、褐藻酸和某些复杂的硅酸盐和粘合剂例如蔗糖、明胶和阿拉伯胶。另外,经常在片剂中使用润滑剂例如硬脂酸镁、十二烷基硫酸钠和滑石粉。固体组合物一个相似类型也可以使用软的和硬的填充胶囊。优选的材料包括乳糖或奶糖和高分子量的聚乙二醇。当希望通过口服给予本发明活性化合物时,水悬浮液或酞剂可以与各种增甜剂或调味剂、色素或染料以及,如果需要,乳化剂或悬浮剂,以及稀释剂例如水、乙醇、丙二醇、甘油或其组合结合给药。

[0277] 示范性的肠胃外给药形式包括活性化合物在无菌水溶液中的溶液或悬浮液,例如,丙二醇或右旋糖水溶液。如果需要,这样的剂型可以适当地缓冲。视情况而定,本发明的含水组合物可以包括其它药学上可接受的溶质,包括添加剂及其它药物。合适的添加剂是本领域熟知的那些,包括但不限于,抗氧化剂、抗菌药物、表面活性剂、螯合剂、糖、以及防腐剂。本发明的含水组合物可以通过注射给药,其中注射可以是肌肉注射、静脉注射或皮下注射,优选皮下注射。能被使用的剂量从约 $0.5 \mu\text{g/Kg/天}$ 至约 $10 \mu\text{g/Kg/天}$,优选从约 $1 \mu\text{g/Kg/白天}$ 至 $5 \mu\text{g/Kg/天}$ 。

[0278] 用特定数量的活性化合物制备各种药物组合物的方法对本领域熟练技术人员来说是公知的,或者是显然的。例如,参见 Remington: Practice of Pharmacy, Lippincott Williams and Wilkins, Baltimore MD, 20th ed. 2000。

[0279] 在给药的预定途径和标准药物操作方面,本发明的化合物可以单独给药,但常常与本领域公知的合适的药物赋形剂、稀释剂或载体一起给药。如果合适的话,可以加入辅助剂,所述的辅助剂包括防腐剂、抗氧化剂、调味剂、或着色剂。本发明的化合物可以配制成合适的药物组合物,以提供直接的、延迟的、改性的、持久的、脉冲的或控制的释放,取决于具体给药途径以及释放分布的特异性,与治疗需要相对应。

[0280] 本发明的化合物可以按以下路线给药,例如,但不限于,本领域公知的口服(包括口腔、舌下等等)形式。在这种情况下,“口服”是指口服给药方式,其中动物的口服使用量是明文规定的,例如在食物或饮料中,直接放入口腔中,或者是自由选择使用量。在本发明中,术语“动物”是指动物界拥有适应性机能的温血动物以及包括哺乳动物和鸟,优选同伴动物(companion animals)和家畜以及人类。同伴动物的例子是犬,例如,家犬,猫科,例如,猫和马;家畜的一些例子是猪、牛、羊等等。优选,动物是哺乳动物。哺乳动物更优选是同伴动物或家畜。

[0281] 典型的口服的固体形式可以包括片剂、粉剂、多微粒制剂(颗粒)、胶囊、咀嚼剂、锭剂、膜剂、贴片等等。典型的口服液体(包括半固体和胶质)形式可以包括溶液、酞剂、凝胶剂、喷雾剂、液体填充的咀嚼剂等等。也可以使用其它口服给药形式,其中活性剂悬浮在液体或半固体载体相中,例如悬浮液。

[0282] 本发明的化合物的优选口服固体、液体和悬浮液形式是在剂量方面,给药于动物时具有灵活性的那些,其中给药的方法是容易的,剂量可以根据治疗的需要精确地和灵活地控制。这样的形式的例子包括片剂、溶液(和其在此描述的类似的形式)和悬浮液。在这些实施例中,用于口服的剂量可以容易地控制。特别是对于溶液和悬浮液而言,在控制剂量上,应用合适的计量系统(即校准的注射器等等),能提供高灵活性,便于根据不同大小的动物,或根据不同动物物种或种类,改变剂量要求。另外,在所述的形式中使用调味剂/口感剂和/或质地增强剂可以促进动物接受和顺从,其中当长期地给予动物时,特别有利。

[0283] 本发明的化合物还可以通过肠胃外给药。术语肠胃外给药是指给药路线不通过口腔。优选对于本发明的化合物,肠胃外给药可以包括局部和经皮、直肠、阴道、鼻腔、吸入和注射给药(需要通过针和无针方法渗透皮肤屏障的给药方式,包括植入物和储层)。根据标准药物和兽医实践,这些给药途径的配方可以以常规的方式制备,在此描述说明的例子。

[0284] 本发明的化合物的特别优选的组合物包括口服固体形式,下面提供的实施例,优选片剂、粉剂或粒剂,其中一般地包括活性剂或优选与助剂/赋形剂结合。

[0285] 在本发明的一种实施方案中,药物组合物包括本发明的化合物,在此称为活性剂,通常量小于配方的 50% (按重量计算),优选小于 10%,更优选约 2.5% 按重量计算,和一种药学上可接受的载体。在一种优选实施方案中,配方的主要部分包括填料、稀释剂、崩解剂、润滑剂和任选的调味剂。这些赋形剂的组成在本领域是公知的。在本发明的一种实施方案中,优选的填料/稀释剂包括两种或多种下列组分的混合物:微晶纤维素、甘露糖醇、乳糖(所有类型)、淀粉和磷酸二钙。在组合物的优选实施方案中,填料/稀释剂混合物通常包含小于配方的 98%,优选小于 95%,例如 93.5% (按重量计算)。在一种优选实施方案中,崩解剂包括 Ac-di-sol, Explotab™ 淀粉和十二烷基硫酸钠(SLS)-又名润湿剂。在一种更优选的实施方案中,填料/稀释剂混合物的量通常占组合物重量的小于 10%,优选小于 5%;在特别优选的实施方案中,量约为 3%。在一个特别优选的实施方案中,润滑剂是硬脂酸镁。在其优选的实施方案中,硬脂酸镁以小于约 5% 的配方的量存在,优选小于约 3%,更优选约 1%。优选,润滑剂包括小于 60% 的配方,优选小于 40%,最优选约 10% 至约 20%。本发明化合物特别优选的片剂配方的实施方案列于表 10 中。

[0286] 本发明的组合物包括片剂。在一种优选实施方案中,片剂通过选自直接压片或湿、干或熔融造粒、熔融凝结方法和挤出的方法制备。在另一个实施方案中,本发明的组合物的片剂核部分可以是单层或多层的,用本领域公知的合适包衣材料进行包衣。

[0287] 本发明化合物的口服液形式优选是溶液,其中活性化合物是充分溶解的。在一种实施方案中,溶液包含活性化合物和药学上有先例的适于口服的溶剂。在一种优选实施方案中,溶剂是一种对本发明的化合物显现出良好溶解度的溶剂。在一种更优选的实施方案中,溶剂选自聚乙二醇、聚丙二醇、食用油和基于甘油基和甘油酯的体系。在一种更优选的实施方案中,基于甘油基和甘油酯的体系包括试剂,所述的试剂选自 Captex 355 EP、Crodamol GTC/C 或 Labrafac CC、甘油三醋酸酯、Capmul CMC、Migyols(812,829,840)、Labrafil M1944CS、Peceol 和 Maisine 35-1。这些试剂的确切组成和商业来源列于表 11 中。这些溶剂通常占配方的主要部分,即大于 50% (按重量计算),优选大于 80%,例如 95%,更优选大于 99%。在一种优选实施方案中,溶液进一步包含辅助剂或添加剂。在一种优选的实施方案中,添加剂或辅助剂是一种掩味剂、可口剂、调味剂、抗氧化剂、稳定剂、质地改性剂、粘度调节剂或增溶剂。

[0288] 另一个实施方案是制备本发明化合物的优选口服液形式的方法(参见药物组合物部分),其中在适宜温度范围内,各个优选组分以一种有利于溶解速度的方式任选通过机械搅拌或超声波搅拌混合。

[0289] 本发明的化合物抑制或减少 Apo B 分泌,可能通过抑制 MTP,虽然涉及其它机理也是可能的。本发明化合物可用于治疗任何 Apo B、血清胆固醇和/或甘油三酯水平升高的疾病状态或病症。因此,本发明的组合物可用于治疗病症,包括动脉粥样硬化、胰腺炎、肥胖

症、高胆固醇血症、高甘油三酯血症、高脂质血症和糖尿病。

[0290] 因此,本发明提供药物组合物,所述的药物组合物包含一种治疗上有效量的本发明的化合物,所述的本发明的化合物包括其立体异构体、药学上可接受的盐和溶剂化物,以及一种药学上可接受的载体或稀释剂。

[0291] 本发明还涉及一种在需要的动物中抑制或降低 Apo B 分泌的方法,其中包含给予 Apo B 分泌抑制或降低量的本发明的化合物或本发明化合物的立体异构体、药学上可接受的盐或溶剂化物。本发明进一步提供一种治疗病症的方法,所述的病症选自动脉粥样硬化、胰腺炎、肥胖症、高胆固醇血症、高甘油三酯血症、高脂质血症和糖尿病,其中包含给予需要这种治疗的动物治疗有效量的式 1 (或 1b 或 2) 的化合物或其立体异构体、药学上可接受的盐或溶剂化物。上文描述的病症的一种优选的更小类是动脉粥样硬化、肥胖症、高胆固醇血症、高甘油三酯血症、高脂质血症和糖尿病。

[0292] 一方面,本发明涉及治疗糖尿病,包括葡萄糖耐量降低、胰岛素抗性、胰岛素依赖型糖尿病 (类型 I) 和非胰岛素依赖型糖尿病 (NIDDM 或类型 II)。还包括治疗糖尿病的糖尿病并发症,例如神经病、肾病、视网膜病或白内障。

[0293] 糖尿病可以通过给予具有糖尿病 (类型 I 或类型 II)、胰岛素抗性、葡萄糖耐量降低或任何糖尿病并发症例如神经病、肾病、视网膜病或白内障的动物治疗有效量的本发明的化合物。还可以考虑,糖尿病通过给予本发明的化合物和其它用于治疗糖尿病的药剂进行治疗。糖尿病优选是类型 II 糖尿病。更优选地,动物是猫科动物;尤其优选地,猫科动物是家猫。

[0294] 因此,本发明进一步涉及治疗需要治疗的动物的类型 II 糖尿病的方法,其中包含给予动物治疗有效量的式 1 的化合物或其立体异构体、药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0295] 因此,本发明还提供治疗需要治疗的动物的类型 II 糖尿病的方法,其中包含给予动物治疗有效量的式 1 的化合物或其立体异构体、药学上可接受的盐或溶剂化物,以及一种或多种另外的能治疗动物的类型 II 糖尿病的药剂。

[0296] 可用于治疗糖尿病的代表性药剂包括胰岛素和胰岛素类似物 (例如 LysPro 胰岛素);GLP-1 (7-37) (胰岛素调理素) 和 GLP-1 (7-36)-NH₂;磺酰脲 (sulfonylureas) 和类似物;氯磺丙脲 (chlorpropamide)、优降糖 (glibenclamide)、甲苯磺丁脲 (tolbutamide)、甲磺吡啶脲 (tolazamide)、乙酰苯磺酰环己脲 (acetohexamide)、Glypizide[®]、格列美脲 (glimepiride)、瑞格列奈 (repaglinide)、氯茴苯酸 (meglitinide);双胍 (biguanides)、二甲双胍 (metformin)、苯乙双胍 (phenformin)、丁双胍 (buformin); α - 拮抗剂和咪唑啉:咪唑利唑 (midaglizole)、伊格列啉 (isaglidole)、德格列啉 (deriglidole)、咪唑克生 (idazoxan)、依法克生 (efaroxan)、氟洛克生 (fluparoxan);其它胰岛素促泌剂:利诺格列 (linoglriride)、A-4166;格列酮类化合物:环格列酮 (ciglitazone)、吡格列酮 (pioglitazone)、恩格列酮 (englitazone)、曲格列酮 (troglitazone)、达格列酮 (darglitazone)、BRL49653;脂肪酸氧化抑制剂:氯莫克舍 (clomoxir)、乙莫克舍 (etomoxir); α - 葡萄糖苷酶抑制剂:阿卡波糖 (acarbose)、米格列醇 (miglitol)、乙格列酯 (emiglitate)、伏格列波糖 (voglibose)、MDL-25,637、卡格列波糖 (camiglibose)、MDL-73,945; β 激动剂:BRL 35135、BRL 37344、Ro 16-8714、ICI D7114、CL 316,243;磷酸二酯酶抑制剂:L-386,398;降脂药:苯氟雷司 (benfluorex);减肥药:苯氟拉明

(fenfluramine) 和奥利司他 (orlistat); 钒酸盐和钒复合物 (Naglivan[®]) 和过氧钒复合物 (peroxovanadium); 糊精拮抗剂 (amylin antagonist); 高血糖素拮抗剂 (glucagon antagonist); 葡萄糖异生抑制剂 (gluconeogenesis inhibitors); 促生长素抑制素类似物; 降脂药 (antilipolytic agent); 烟酸、阿西莫司 (acipimox)、WAG 994; 糖原磷酸化酶抑制剂 (glycogen phosphorylase inhibitors) 例如公开在 WO 96/39385 和 W096/39384 中。也可以考虑与本发明的化合物结合是普兰林肽 (pramlintide) 醋酸盐 (Symlin[™]) 和那格列奈 (nateglinide)。可以给予如上所述的任何药剂的组合。

[0297] 本发明还涉及一种治疗哺乳动物肥胖症的方法, 其中包含给予需要这种治疗的动物有效量的肠 -MTP- 选择性化合物, 其中抑制肠脂肪吸收的化合物的 ED₂₅ 至少比降低血清甘油三酯的化合物的 ED₂₅ 小 5 倍。在一个实施方案中, 抑制肠脂肪吸收的化合物的 ED₂₅ 至少比降低血清甘油三酯的化合物的 ED₂₅ 小 10 倍。

[0298] 在另一个实施方案中, 抑制肠脂肪吸收的化合物的 ED₂₅ 至少比降低血清甘油三酯的化合物的 ED₂₅ 小 50 倍。

[0299] 在另一个实施方案中, 肠 -MTP- 选择性化合物是式 1、1b 或 2 的化合物, 或者是式 1、1b 或 2 化合物的一个实施方案、优选实施方案、更优选实施方案、或特别优选实施方案。

[0300] 在本发明中, 术语“选择性”是指: 与相同化合物在第二次测定中的作用相比, 化合物在第一次测定中具有更大作用。在本发明的上述实施方案中, 第一次测定是测定本发明化合物抑制肠脂肪吸收的能力, 第二次测定是用于测定本发明化合物降低血清甘油三酯的能力。在一种优选实施方案中, 通过在肠脂肪吸收测定中测定化合物的 ED₂₅, 来测定化合物抑制肠脂肪吸收的能力, 从而化合物具有更大作用的结果是观察到更低的 ED₂₅ 绝对 (数字的) 值。在另一种优选实施方案中, 通过在血清甘油三酯测定中测定化合物的 ED₂₅, 来测定化合物降低血清甘油三酯的能力。再次, 在化合物血清甘油三酯降低测定中的更大作用导致观察到更低的 ED₂₅ 绝对 (数字的) 值。下文分别提供每种测试的示范例, 但是应该明白, 任何能测定化合物抑制肠脂肪吸收有效性的试验或测定化合物降低血清甘油三酯有效性的试验都包括在本发明的范围之内。

[0301] 在一种特别优选的实施方案中, 肠 -MTP- 选择性化合物是式 1b 化合物, 其中、X¹ 是 N(R⁴) 或 O, X² 是 C(H); m、n 和 p 都是 0; R³ 是 H 或 Cl; R⁴ 是 CH₃; R⁵ 和 R⁹ 都是 H; R¹⁰ 是在 4' 位被 CF₃ 取代的苯基 (具有碳原子编号 1' -6'), 或 R¹⁰ 是 (C₁-C₆) 烷氧基; R⁶ 是 H 或甲基, 以及 R⁷ 是 (C₁-C₆) 烷基或苄基, 其中苄基任选被 (C₁-C₆) 烷基或 (C₁-C₆) 烷氧基取代。

[0302] 本发明的化合物可以与其它药物制剂, 包括其它降脂药一起使用。这样的药剂例如包括胆固醇生物合成抑制剂和胆固醇吸收抑制剂, 特别是 HMG-CoA 还原酶抑制剂和 HMG-CoA 合成酶抑制剂; HMG-CoA 还原酶基因表达抑制剂; CETP 抑制剂; 胆汁酸螯合剂; 贝特类 (fibrates); 胆固醇吸收抑制剂; ACAT 抑制剂; 角鲨烯合成酶抑制剂; 离子交换树脂; 抗氧化剂和烟酸。在联合治疗中, 可以通过常规方法给予动物 (例如人) 本发明的化合物和其它药物。

[0303] 本发明提供一种治疗动脉粥样硬化; 胰腺炎; 中度至高度甘油三酯血症; 高血糖的方法, (1) 通过 MTP 抑制引起饮食中的脂肪吸收降低, (2) 通过 MTP 抑制降低甘油三酯, 或 (3) 通过 MTP 抑制减少游离脂肪酸的吸收; 在一种需要治疗的动物中, 其中包含给予动物治疗有效量的式 1、1b 或 2 的化合物。

[0304] 本发明还提供一种药物组合物,包含:a)一种治疗有效量的第一化合物,其中所述的第一化合物是权利要求1的化合物或其立体异构体、药学上可接受的盐或水合物;b)一种治疗有效量的第二化合物,其中所述的第二化合物选自胆固醇吸收抑制剂、CETP 抑制剂、HMG-CoA 还原酶抑制剂、HMG-CoA 合成酶抑制剂、HMG-CoA 还原酶基因表达抑制剂、烟酸、抗氧化剂、ACAT 抑制剂或角鲨烯合成酶抑制剂;和c)一种药学上可接受的载体或稀释剂。在本发明的一种优选实施方案中,所述的第二化合物选自洛伐他汀、辛伐他汀、帕伐他汀、氟伐他汀、阿伐他汀或利伐他汀。在本发明的一种更优选实施方案中,所述的第二化合物是阿伐他汀。

[0305] 具体的胆固醇吸收抑制剂和胆固醇生物合成抑制剂将在下文中进行详细描述。其它的胆固醇吸收抑制剂是本领域技术人员公知的,例如描述在 PCT WO 94/00480 中的那些。

[0306] 在本发明的联合治疗方面,可以使用任何的 HMG-CoA 还原酶抑制剂作为第二化合物。术语 HMG-CoA 还原酶抑制剂是指能抑制羟甲基戊二酰 - 辅酶 A 在 HMG-CoA 还原酶催化下生物转化为甲羟戊酸的化合物。本领域技术人员可以很容易地根据标准试验测定这样的抑制。(例如,酶学方法,1981 ;71 :455-509,其内容在此引入作为参考)。下文中描述并参考了许多这样的化合物。US4, 231, 938(其内容在此引入作为参考)公开了某些属于曲霉属 (*Aspergillus*) 的微生物培养后分离得到的化合物,例如洛伐他汀。此外,美国专利 No. 4, 444, 784(其内容在此引入作为参考)公开了上述化合物的合成衍生物,例如辛伐他汀。另外,US4, 739, 073(其内容在此引入作为参考)公开了某些取代的吲哚化合物,例如氟伐地汀。另外,US4, 346, 227(其内容在此引入作为参考)公开了 ML-236B 衍生物,例如帕伐他汀。另外,EP 491, 226 教导了某些吡啶基二羟基庚烯酸类化合物,例如利伐他汀。此外,US4, 647, 576(其内容在此引入作为参考)公开了某些 6-[2-(取代的吡咯 -1-基)烷基]-吡喃 -2-酮例如阿伐他汀。其它的 HMG-CoA 还原酶抑制剂是本领域技术人员公知的。

[0307] 任何 HMG-CoA 合成酶抑制剂都可以用作本发明联合治疗的第二化合物。术语 HMG-CoA 合成酶抑制剂是指能抑制由乙酰基 - 辅酶 A 和乙酰乙酰基 - 辅酶 A 在酶 HMG-CoA 合成酶的催化下生物合成羟甲基戊二酰 - 辅酶 A 的化合物。这样的抑制作用本领域的技术人员可以很容易地根据标准测试(例如,酶学方法,1985 ;110 :19-26 其内容在此引用作为参考)来确定。已经公开了各种这类化合物,下列文献作为参考。US5, 120, 729(其内容引入本文作为参考)公开了一类 β - 内酰胺衍生物。US5, 064, 856(其内容引入本文作为参考)公开了一类螺 - 内酯衍生物,是通过培育微生物 MF5253 来制备的。US4, 847, 271(其公开内容引入本文作为参考)公开了一类氧杂环丁烷 (oxetane) 化合物,例如 11-(3-羟基甲基 -4-氧代 -2-氧杂环丁基 (oxetayl) -3,5,7-三甲基 -2,4-十一碳二烯酸衍生物。其它的 HMG-CoA 合成酶抑制剂对本领域的技术人员而言是公知的。

[0308] 任何能降低 HMG-CoA 还原酶基因表达的化合物都可以用作本发明组合疗法的第二化合物。这些药物可以是能阻止 DNA 转录的 HMG-CoA 还原酶转录抑制剂,或是能预防 HMG-CoA 还原酶经 mRNA 编码转译成蛋白质的转译抑制剂。

[0309] 这样的抑制剂既可以直接影响转录或转译,也可以被在胆固醇生物合成级联中的一种或多种酶生物转化成具有上述功能的化合物,或者可以导致具有上述活性的异戊二

烯代谢物的聚集。本领域的熟练技术人员可以很容易地根据标准测试（例如，酶学方法，1985；110：9-19）来确定这种调节。已经公开了几类这种化合物，下列文献作为参考，但其它的 HGM-CoA 还原酶基因表达抑制剂对本领域的熟练技术人员而言是公知的。美国专利（其公开内容引入本文作为参考）公开了一类 15- 取代的羊毛甾醇衍生物。E. I. Mercer 讨论了其它能抑制 HGM-CoA 还原酶生物合成的氧化甾醇 (Prog. Up. Res., 1993；32：357-416)。

[0310] 任何具有 CETP 抑制剂活性的化合物都可以用作本发明组合疗法中的第二化合物。术语 CETP 抑制剂是指这样的化合物，它能抑制胆固醇酯转移蛋白介导的各种胆固醇酯和甘油三酯从高密度的脂蛋白 (HDL) 转运到低密度的脂蛋白 (LDL) 和非常低密度的脂蛋白 (VLDL)。已经公开了各种这类化合物，下列文献作为参考，但其它的 CETP 抑制剂对本领域的熟练技术人员而言是公知的。US5, 512, 548（其公开内容引入本文作为参考）公开了具有 CETP 抑制剂活性的某些多肽衍生物，而某些抑制 CETP 的玫瑰酮内酯衍生物和含磷酸酯的胆固醇酯类分别公开在 J. Antibiot., 1996；49(8)：815-816, and Bioorg. Med. Chem. Lett；1996；6：195 1-1954。

[0311] 任何 ACAT 抑制剂都可以用作本发明组合疗法中的第二化合物。术语 ACAT 抑制剂是指这样的化合物，它能通过酶酰基 CoA：胆固醇酰基转移酶抑制所食用的胆固醇的胞内酯化。这样的抑制作用本领域的熟练技术人员可以很容易地根据标准测试来确定，例如 Heider 等人在 Journal of Lipid Research., 1983；24：1127 中描述的方法。已经公开了这种这类化合物。下列文献作为参考，但其它的 ACAT 抑制剂对本领域的熟练技术人员而言是公知的。

[0312] US5, 510, 379（其公开内容引入本文作为参考）公开了某些羧基磺酸酯，而 WO 96/26948 和 WO 96/10559 都公开了具有 ACAT 抑制剂活性的尿素衍生物。

[0313] 任何具有角鲨烯合成酶抑制剂活性的化合物都可以用作本发明组合疗法中的第二化合物。术语角鲨烯合成酶抑制剂是指这样的化合物，它能抑制焦磷酸法呢酯 (farnesylpyrophosphate) 的两个分子缩合成角鲨烯，此反应是通过角鲨烯合成酶来催化的。这样的抑制作用本领域的熟练技术人员可以很容易地根据标准方法（（酶学方法 1969；15：393-454 和酶学方法 1985；110：359-373，其内容在此引用作为参考）来确定。有关角鲨烯合成酶抑制剂的综述已经公开 (Curr. Op. Ther. Patents (1993) 861-4)。欧洲专利申请公开 No. 0 567 026 A1 公开了作为角鲨烯合成酶抑制剂的某些 4,1- 苯并氧杂庚因 (benzoxazepine) 衍生物及其在治疗高胆固醇血症和用作杀真菌剂方面的用途。欧洲专利申请公开 No. 0 645 378 A1 公开了用作角鲨烯合成酶抑制剂的某些七-或八-元杂环及其在治疗和预防高胆固醇血症和真菌感染方面的用途。欧洲专利申请公开 No. 0 645 377 A1 公开了用作角鲨烯合成酶抑制剂的某些苯并噁嗪衍生物，可用于治疗高胆固醇血症或冠状动脉硬化。欧洲专利申请公开 No. 0 611 749 A1 公开了某些取代的酰胺酸衍生物，可用于治疗动脉硬化。欧洲专利申请公开 No. 0 705 607 A2 公开了某些七-或八-元稠合杂环化合物，可用作抗高甘油三酯血症药物。PCT 专利申请 W096/09827 公开了某些胆固醇吸收抑制剂和胆固醇生物合成抑制剂的组合方案，所述抑制剂包括苯并氧杂庚因衍生物和苯并硫杂庚因衍生物。欧洲专利申请公开 No. 0 071 725 A1 公开了制备某些光学活性化合物方法，所述化合物包括苯并氧杂庚因衍生物，这些化合物具有降低血浆胆固醇和甘油三酯的活性。

[0314] 本发明还提供治疗动物肥胖症的方法，其包括给予肥胖动物本发明的化合物联合

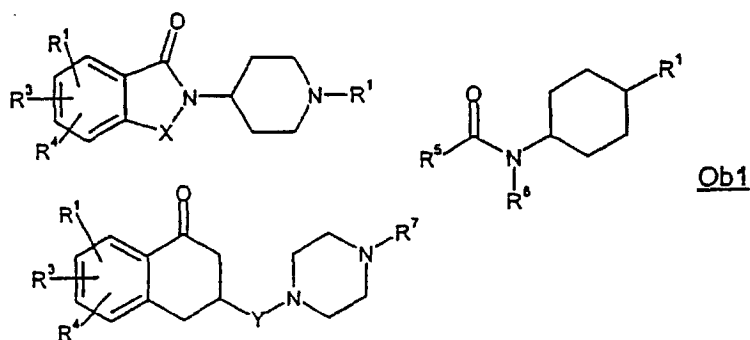
其它减肥药。

[0315] 其它减肥药优选选自： β_3 -肾上腺素能受体激动剂、缩胆囊素(Cholecystokinin)-A(CCK-A)激动剂、一元胺再摄取抑制剂(例如西布茶明(sibutramine))、拟交感神经药(sympathomimetic agent)、血清素源性药物(serotonergic agent)(例如苯氟拉明(fenfluramine)或右旋酚氟拉明(dexfenfluramine))、多巴胺激动剂(例如溴麦角环肽(bromocriptine))、促黑素细胞激素受体激动剂(melanocyte-stimulating hormone receptor agonist)或模拟的促黑素细胞激素受体类似物(mimetic, a melanocyte-stimulating hormone receptor agonist)、大麻素受体拮抗剂(cannabinoid receptor antagonist)、黑色素浓缩激素拮抗剂(melanin concentrating hormone antagonist)、莱普廷(leptin)、莱普廷类似物、莱普廷受体激动剂、加拉宁拮抗剂(galanin antagonist)、脂肪酶抑制剂(例如奥利司他(orlistat))、韩蛙皮素激动剂(bombesin agonist)、神经肽-Y拮抗剂例如NPY-1或NPY-5、拟甲状腺药物(thyromimetic agent)、脱氢异雄甾酮(dehydroepiandrosterone)或其类似物、糖皮质激素受体激动剂或拮抗剂、木蝴蝶苷(orexin)受体拮抗剂、尿皮质素结合蛋白拮抗剂(urocortin binding protein antagonist)、胰高血糖素样肽(glucagon-like peptide)-1受体激动剂和睫状神经营养因子(ciliary neurotrophic factor)例如Axokine或人类刺鼠-相关蛋白质(human agouti-related protein, AGRP)拮抗剂。对本领域的熟练技术人员而言,其它减肥药是公知的或是显然的。

[0316] 特别优选的减肥药包括选自下面的那些:西布茶明、苯氟拉明、右旋酚氟拉明、溴麦角环肽、苯丁胺、麻黄素、莱普廷、苯丙醇胺、假麻黄碱、{4-[2-(2-[6-氨基吡啶-3-基]-2(R)-羟基乙基氨基)乙氧基]苯基}乙酸、{4-[2-(2-[6-氨基吡啶-3-基]-2(R)-羟基乙基氨基)乙氧基]苯基}苯甲酸、{4-[2-(2-[6-氨基吡啶-3-基]-2(R)-羟基乙基氨基)乙氧基]苯基}丙酸和{4-[2-(2-[6-氨基吡啶-3-基]-2(R)-羟基乙基氨基)乙氧基]苯氧基}乙酸。

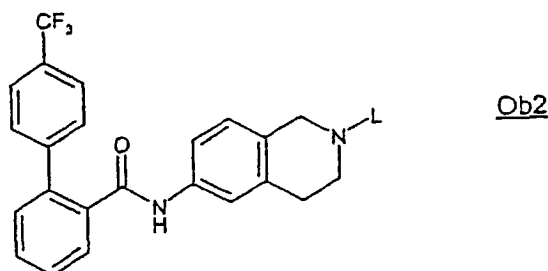
[0317] 在一种优选实施方案中,其它的减肥药是选自(i)BMS-197636,亦称9-[4-[4-(2,3-二氢-1-氧代-1H-异吲哚-2-基)-1-哌啶基]丁基]-N-丙基-9H-芴-9-甲酰胺;(ii)BMS-200150,亦称2-[1-(3,3-二苯基丙基)-4-哌啶基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮,和(iii)BMS201038,也称为9-[4-(4-[2-(4-三氟甲基苯基)苯甲酰基氨基]哌啶-1-基)丁基]-N-2,2,2-三氟乙基)-9H-芴-9-甲酰胺;以及(i)、(ii)和(iii)的药学上可接受的盐。在另一个实施方案中,减肥药选自欧洲专利申请公开Nos. 0 584 446 A2和0 643 057 A1中公开的药剂,其中后者公开了某些式Ob1的化合物,

[0318]



[0319] 其中具有作为 MTP 抑制剂的用途,其中列于式 Ob1 中的取代基如 EP 0643 057 A1 中定义。在另一个实施方案中,减肥药选自欧洲专利申请公开 Nos. 1 099 439 A2 中公开的 药物,其中公开了式 Ob2 的某些化合物,

[0320]



[0321] 其中在式 Ob2 中的 L 如 EP 1 099 439 A2 中定义。

[0322] 那些在 1 099 439 A2 中公开的优选化合物选自 4'-三氟甲基-联苯基-2-羧酸-(2-丁基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-酰胺和 4'-三氟甲基-联苯基-2-羧酸-(2-(2-乙酰基氨基乙基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)-酰胺。

[0323] 制备上述药剂的方法是公知的,例如苯丁胺可以按照 US2,408,435 中描述的方法制备;西布茶明可以按照 US4,929,629 中描述的方法制备;奥利司他可以按照 US4,598,089 中描述的方法制备;苯氟拉明和右旋酚氟拉明可以按照 US3,198,834 中描述的方法制备;溴麦角环肽可以按照 US3,752,814 和 US3,752,888 中描述的方法制备;上述列出的取代的氨基吡啶可以按照 PCT 国际申请 WO 96/35671 中描述的方法制备;这些文献的内容在此引入作为参考。

[0324] 本领域熟练技术人员应该理解,本发明的某些化合物可以含有一个非对称取代的碳原子,因此可以以光学活性和外消旋的形式存在和/或被分离。此外,一些化合物可以具有多晶形态。应该理解,本发明的化合物包括任何和全部的外消旋、光学活性、多晶形态和立体异构形式,或者它们的混合物形式,这些形式的化合物具有治疗以上所述病症的功能,如何制备光学活性形式的化合物(例如,通过重结晶技术拆分外消旋体、从光学活性的起始原料合成、手性合成或用手性固定相进行色谱分离等),以及如何通过下文中描述的标准试验测定治疗上述病症的功效,在本领域是众所周知的。

[0325] 通过说明书的详细描述和下面的实施例,本发明将变得更加明白,本发明的实施例用来解释本发明,而不是对本发明构成限制。这里使用的术语“式 1 化合物”、“式 2 化合物”,例如“包含式 1 化合物的药物组合物...”,除了化合物一般性的描述外,包括实施方案、优选实施方案、更优选实施方案、特别优选实施方案中的所有化合物,以及下面描述的每一个实施例中的化合物。

[0326] 附图简述

[0327] 图 1 表示实施例 44 中描述的标题化合物的优选形态 A 的样品的 X-射线粉末衍射图。样品的详细制备条件在实施例 44 中描述。X-射线粉末衍射图形在西门子 D5000, Cu 阳极,可变狭缝,范围 2-55,步长 0.02 以及环境温度下得到。

[0328] 图 2 表示通过差示扫描量热法得到的实施例 44 中描述的标题化合物的优选形态 A 的热分析结果。峰值温度 144.068°C;峰高 3.8001mW;峰面积 108.368mJ;Delta H 37.485J/g;开始温度 133.524°C。在 40°C 下保持一分钟后,然后以 20°C / 分钟的速度从 40.00°C 加

热到 200.00°C,在氮气流下进行分析。样品量是 2.891mg。

[0329] 图 3 表示实施例 44 中描述的标题化合物的优选形态 B 的样品的 X-射线粉末衍射图。样品的详细制备条件在实施例 44 中描述。X-射线粉末衍射图形在西门子 D5000, Cu 阳极, 可变狭缝, 范围 2-55, 步长 0.02 以及环境温度下得到。

[0330] 图 4 表示实施例 44 中描述的标题化合物的优选形态 G 的样品的 X-射线粉末衍射图。样品的详细制备条件在实施例 44 中描述。X-射线粉末衍射图形在西门子 D5000, Cu 阳极, 可变狭缝, 范围 2-55, 步长 0.02 以及环境温度下得到。

[0331] 图 5 表示实施例 44 中描述的标题化合物的优选形态 F 的样品的 X-射线粉末衍射图。样品的详细制备条件在实施例 44 中描述。X-射线粉末衍射图形在西门子 D5000, Cu 阳极, 可变狭缝, 范围 2-55, 步长 0.02 以及环境温度下得到。

[0332] 图 6 表示实施例 44 步骤 (d) 方案 C 中制备的中间化合物 1-甲基-5-[4'-(三氟甲基)[1,1'-联苯基]-2-酰胺基]-1H-吡啶-2-羧酸钾盐 2.6 水合物样品的 X-射线粉末衍射图。样品的详细制备条件在实施例 44 中描述。X-射线粉末衍射图形在西门子 D5000, Cu 阳极, 可变狭缝, 范围 2-55, 步长 0.02 以及环境温度下得到。

[0333] 发明详述

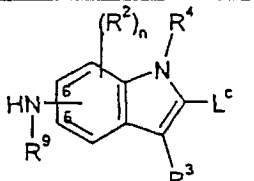
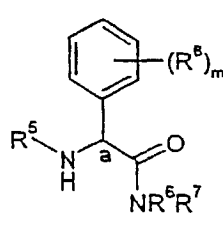
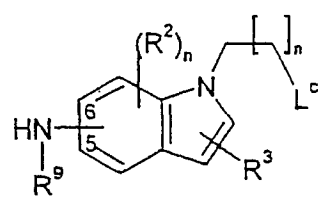
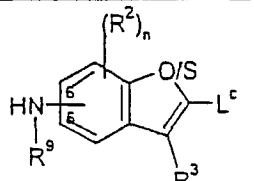
[0334] 下面的实施例说明本发明的组合物和方法。应该理解, 本发明并不受下面提供的实施例的具体内容的限制。

[0335] 在下面讨论中, 本发明使用某些通用的化学和程序上的缩写和简称, 包括 Me (甲基); Et (乙基); EtOAc (乙酸乙酯); Bn (苄基); THF (四氢呋喃); DMF (二甲基甲酰胺); BOC (叔丁氧羰基, 一种保护基); DMAP (1,1'-二甲基氨基吡啶); Ms (甲磺酰基, mesyl); DIEA (二异丙基乙胺); TFA (三氟乙酸); DIBAL (二异丁基氢化铝); PyBroP (溴-三-吡咯烷基-磷六氟磷酸); DEAD (偶氮二羧酸二乙酯); Ac (乙酰基); eq. (当量); RP (反相); HPLC (高效液相色谱); TLC (薄层色谱)。除非另作说明, 在下面描述中的“水”是指去离子水 (也称为“软化水”) 或更高纯度的水, 例如去离子蒸馏水或去离子多次蒸馏水。所有的材料优选至少是 USP 级。

[0336] 式 1、2 和 3 化合物最方便按照化学领域熟练技术人员公知的类似化合物的制备方法来合成。上面详细定义的式 1、2 和 3 化合物的示范性制备方法是本发明的进一步的特征, 并且在下面的步骤中进一步说明, 其中, 除非另有规定, 一般基团的定义如前面定义。本发明化合物制备方法的实施例通过下面的方案 1-3 及其说明提供。在下面的方案中, 除非另有所述, 取代基 R^1 - R^{15} 、 R^a - R^c 、L、X、 Z^1 和 Z^2 如上定义。

[0337] 式 1、2 和 3 化合物通常通过列于表 1 中的基团 A、B 和 C 之间形成酰胺键制备。其中在式 1 化合物中, B 是 B1; 在式 2 化合物中, B 是 B2; 在式 3 化合物中, B 是 B3; 其中 L^c 是羧酸或下面进一步描述的羧酸的活化型, 并且酰胺键各自在 A 的 L^c 基团和氨基基团 $-NHR^9$ 、以及在 B 的 L^c 基团和 C 的胺 $-NHR^5$ 之间形成。本领域熟练技术人员应该理解, 形成酰胺键有许多公知方法, 通常, 哪一个酰胺键首先形成并不重要。同样, 本领域熟练技术人员应该明白, 基团 A、B 和 C 或者是商业上可以得到的, 或者是使用公知的材料和方法很容易就可以制备的。例如, 包含基团 A 的化合物, 其中 X 是 C(R^c) 并且 R^{10} 是苯基, 是商业上可以得到的, 例如 2-联苯基羧酸、4'-(甲基)-2-联苯基羧酸和 4'-(三氟甲基)-2-联苯基羧酸。另外, 许多吡啶基-苯基化合物 (X 是 N 并且 R^{10} 是苯基) 和联吡啶化合物 (X 是 N 并且 R^{10} 是

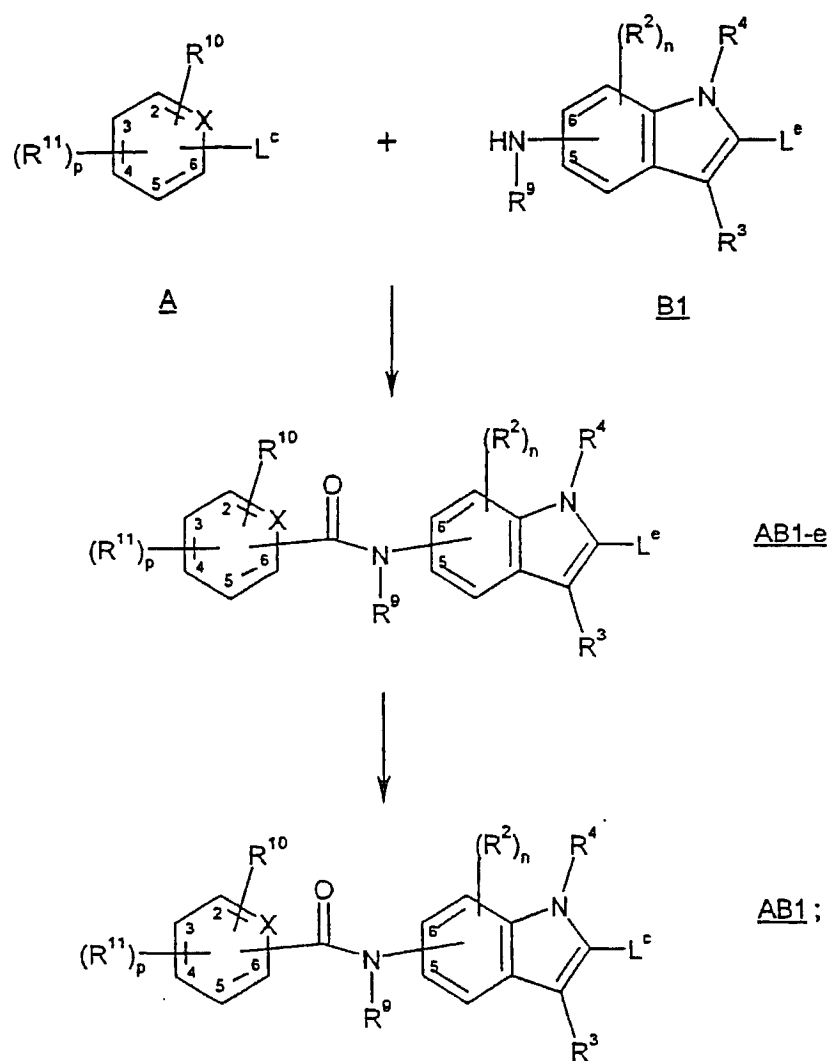
吡啶基)也可以很容易地得到。通过下面描述的方法和步骤,基团 B 的化合物可以很容易地从商业上可得到的吡啶 (B1、B2)、苯并 [b] 呋喃 (B3) 或苯并 [b] 噻吩 (B3) 按照本文中描述的方法和步骤制得。基团 C 的化合物很容易地从商业上可得到的苯基甘氨酸制备,其中氨基甲酰基部分 $\underline{C}(O)NR^6R^7$ 在苯基甘氨酸的羧酸基团和胺 NR^6R^7 之间形成。形成这些基团和在它们之间形成酰胺键的示范性步骤将在下面详细给出。使用上述描述的合成前体,这些方案提供制备式 1、2 和 3 化合物各种方法的实施例。

表 1		
<u>A</u>	<u>B</u>	<u>C</u>
[0338]	 <u>"B1"</u>	
	 <u>"B2"</u>	
	 <u>"B3"</u>	

[0339] 方案 1

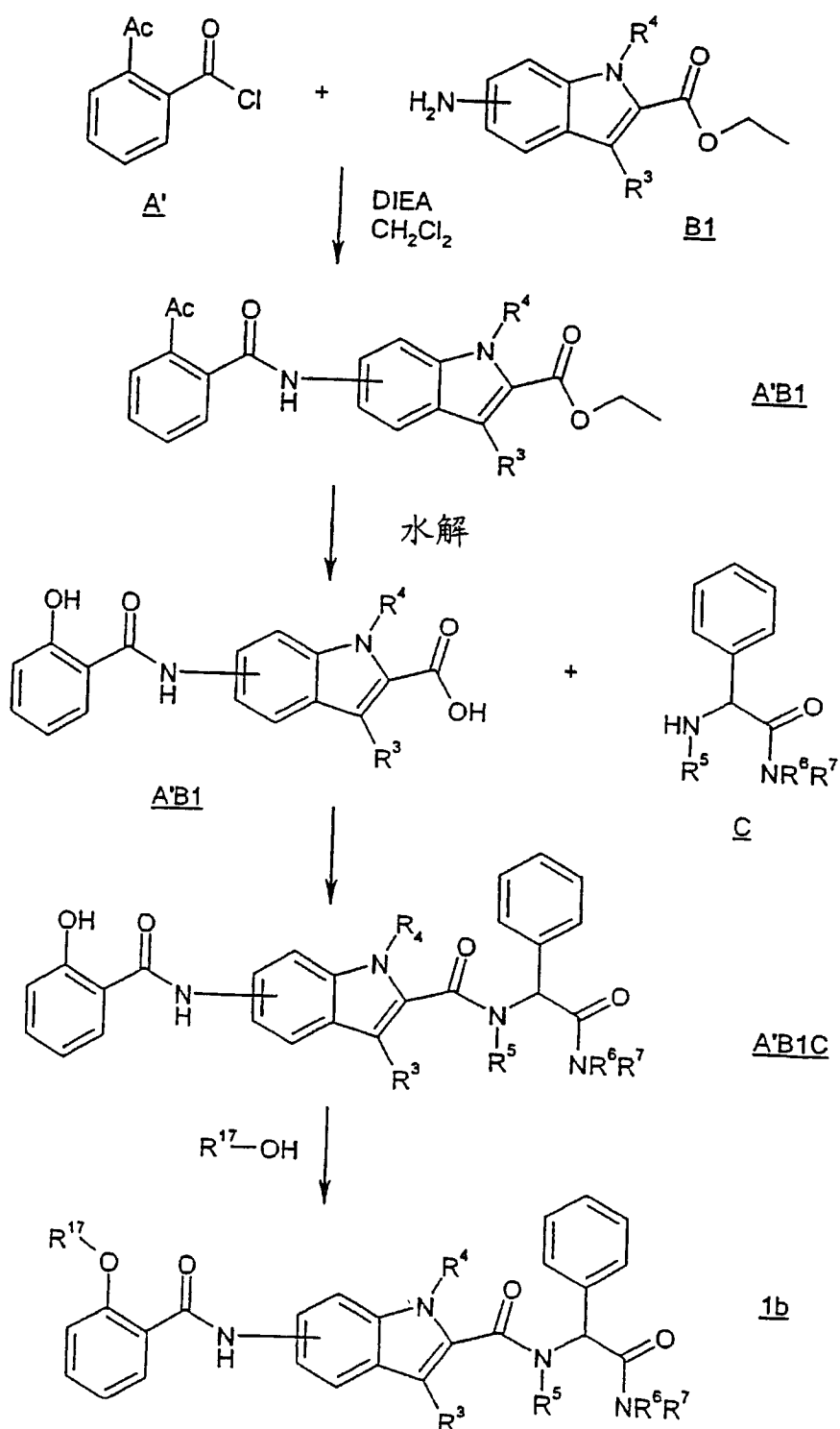
[0340]





[0343] 方案 3

[0344]



[0345] 方案1说明制备式**1**化合物的方法,其中包括式**AB1**化合物与式**C**的胺反应,或者式**A**化合物与式**B1C**的胺反应,其中**L^o**是羧酸,优选是活化羧酸。在这两种情况下,通过形成酰胺键制得式**1**化合物。

[0346] 式**A**和式**AB1**化合物的活化羧酸很容易通过常规方法制备,例如,其中**-L^o**是 -COOH ,通过游离酸和碳二亚胺反应,碳二亚胺的例子包括1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(“EDC”)或1,1'-羰基二咪唑(“CDI”)。如果使用EDC,如US5,416,193中公开的那样,优选是聚合物结合(polymer-bound)是有利的。优选地,酰胺键反应可以在一种合适的碱存在下进行。用于偶合反应中的合适碱的一个例子是聚合物结合胺,例如聚

合物结合吗啉代-聚苯乙烯。反应优选在醇存在下进行,醇例如 C_1 - C_4 醇,例如甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、正丁醇或叔丁醇。或者羧酸可以通过将其转化为相应的酰基氯进行活化,例如在催化量的 DMF 存在下,在二氯甲烷中用草酰氯进行处理。化合物 A、C、AB1 和 B1C 以及它们的合成前体和中间体可以很容易地使用公知的形成酰胺键的方法制备以及使用这里公开的方法制备。

[0347] 另一个在 AB1 和 C 之间形成酰胺键的方法,其中 L° 是羧酸,是在二氯甲烷中将 AB1、C 和 PyBroP (约 1eq) 混合,接着加入二异丙基乙胺 (2-3eq),并在室温下搅拌 30 分钟至 24 小时。蒸发除去溶剂,产物用 TLC 或快速色谱法并使用乙酸乙酯/己烷作为洗脱剂进行提纯。

[0348] 另一个在 AB1 和 C 之间形成酰胺键的方法,其中 L° 是羧酸,是首先在二氯甲烷中将酸 (AB1) 和 N, O-二甲基羟胺盐酸盐和 PyBroP 混合,接着加入二异丙基乙胺并搅拌几个小时。所得的酸的 N, O-二甲基羟胺用快速色谱法进行提纯,然后用在 THF 中的 DIBAL 处理,得到相应的醛 (即 L° 是 $C(O)H$)。然后将 AB1 醛悬浮在含有 C 和乙酸的二氯甲烷中,搅拌约 30 分钟后,加入 $NaB(OAc)_3H$ 和氯仿,例如通过快速色谱法并使用甲醇/氯仿作为洗脱剂,对有机层中的式 1 化合物进行提纯。

[0349] 在使用 A 基团的库方面,方案 1 中说明的方法是有利的,其包括式 A 化合物与式 B1C 的胺反应,即方案 1 中的苯基羧酸或吡啶基羧酸,或其它羧酸。在这样情况中,通过 A 或其它酸与 B1C、EDC 和 DMAP 在二氯甲烷中的混合物反应,该反应优选在室温下进行,接着加入 N, N'-二甲基亚乙基二胺,然后对式 1 化合物进行提纯,可以在式 B1C 和 A 基团或其它羧酸之间制备式 1、式 1b 或式 2 化合物。

[0350] 方案 2 说明一种制备式 AB1 化合物的方法。在方案 2 中,式 A 化合物与式 B1 的 5-氨基-或 6-氨基-吡啶反应形成化合物 AB1-e,其中 L° 是羧酸酯,接着水解 L° 形成化合物 AB,其中化合物 AB 带有羧酸基团 L° ,羧酸基团 L° 如上所述并且可直接用于方案 1 的方法中或者以活化酸的形式用于方案 1 的方法中。基团 L° 可以有利地是 $-COOR^d$,其中 R^d 是取代或未取代的 (C_1 - C_6) 烷基, R^d 优选是甲基或乙基, R^d 更优选是乙基。其中 $-L^\circ$ 例如是 $-COCl$,即酰基氯,A 和 B1 之间的反应可以在二氯甲烷或吡啶中进行,或者可以在一种优选实施方案中进行,例如实施例 44 中所述的方法中进行。可以通过任何常规方法,例如通过将氢氧化锂水溶液加入到化合物在 THF 和甲醇的溶液中,或者可以在一种优选实施方案中,例如实施例 44 中所述的方法,AB1-e 可以水解 (或其它脱保护) 形成 AB1,其中化合物 AB1 具有过滤性质是有利的,例如其中 L° 是 $-COOH$,并且在高温下进行酸化,其中 L° 优选是带 2.5mol 结晶水的 $-COO^-K^+$ 。

[0351] 制备式 1 化合物的另一个实施方案表示在方案 3 中,其中 R^{10} 是式 $-OR^{17}$ 。在这种方法中,酰胺键在 A' B1 和 C 之间形成,其中除了 R^{10} 例如是乙酰基或硫代酸酯外,例如乙酰基水杨酰氯外,A' 类似于基团 R^1 。在该方法中,式 A' B1 化合物按照类似于方案 2 中所示的方法制备,通过将约 1 当量的 A' 加入到包含 1 当量 B1 (酯的形式,即“ L° ”在 2 位) 和 2 当量二异丙基乙胺在二氯乙烷中的混合物中,接着水解 A' B1 的酯基团 L° ,以得到羧酸基团 L° ,以及 (优选作为同样步骤的一部分) 水解 A' 的乙酰基基团以制得醇。然后,如上所述,在 PyBroP 存在下,将醇/酸 A' B1 与 C 反应,得到羟基取代的化合物 A' B1C,通过与醇 $R^{17}OH$ 反应,将羟基转化为 OR^{17} 。

[0352] 式 A 化合物是公知的, 并且很容易地从商业上购得, 或者很容易地从商业上可得到的联苯基、联吡啶基或苯基吡啶基化合物制备得到, 这些化合物至少具有一个羧酸基或者具有至少一个易衍生为羧酸基的取代基。合适基团 A 的例子以及制备它们的方法, 例如可以在 US6, 121, 283 中找到, 其中这里整个引入作为参考。式 A 特别优选的基团是 4'-(三氟甲基)-2-联苯基羧酸, 它是商业上可以购得的; 其它 A 基团是商业上可以得到的或者很容易通过本领域公知的方法, 从商业上可以得到的类似物制备。

[0353] 式 B1 的化合物很容易地从公知的或商业上可得的吡啶, 例如 5-硝基或 6-硝基-吡啶-2-羧酸乙酯 (“吡啶酯”) 制备。为了制备基团 B1, 其中 R^4 是烷基或烷氧基烷基, 可以将吡啶酯在一种合适的溶剂中, 例如 DMF, 用约 1 当量的氢化钠处理, 接着向其中加入摩尔数稍微过量的烷基碘或烷氧基烷基碘, 例如甲基碘、碘甲基甲醚、乙基碘、2-碘丙烷等等, 然后用酸将反应熄灭, 例如 HCl, 合适的分离以得到烷基或烷氧基烷基吡啶酯。或者, 烷基化剂可以是烷基磺酸酯, 例如甲苯磺酸甲酯, 碱可以是无机碱, 例如碳酸钾, 通过合适的分离, 例如描述在实施例 44 中的那些, 得到产物。在另一个实施方案中, 基团 B1, 其中 R^4 是烷基或烷氧基烷基, $L^c = R^4$, 可以通过将商业上可得的 5-硝基或 6-硝基-吡啶-2-羧酸暴露于类似的条件下, 改变反应物之间的化学计量关系, 制得。

[0354] 独立地, 或者在吡啶酯烷基化之后, 化合物 B1, 其中 R^3 是卤素, 即 R^3 是氯、溴或碘, 可以按如下方法制备: 在一种合适的溶剂中, 例如 THF 中, 通过用 N-卤素琥珀酰亚胺处理吡啶酯, 接着中和并进行分离。

[0355] 在进行卤化和/或烷基化(或烷氧基烷基化)后, 将所得吡啶酯的 5-硝基或 6-硝基基团(即 R^3 是 H 或卤素并且 R^4 独立地是 H、烷基或烷氧基烷基)用例如水合肼和阮内镍在一种合适的溶剂中, 例如甲醇中进行还原, 得到 5-氨基-或 6-氨基-吡啶酯。或者, 硝基可以在基于钯的催化剂存在下, 例如钯/碳催化剂存在下进行催化氢化。或者, 硝基可以在基于钯的催化剂和非气相氢源存在下, 例如甲酸的胺盐例如甲酸铵存在下, 进行催化转移氢化反应, 接着进行如实施例 44 中描述的那样的合适的分离。5-氨基-或 6-氨基-吡啶酯 B1 与强酸例如盐酸成盐可以有利地分离。或者 5-氨基-或 6-氨基-吡啶酯可以留在溶液中以直接用于下面的反应步骤。

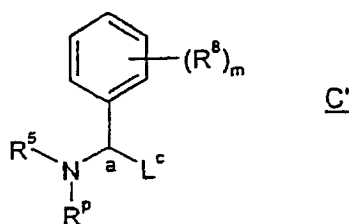
[0356] 然后, 可以如方案 2 中描述的那样, 5-氨基-或 6-氨基-吡啶酯与式 A 化合物反应形成化合物 AB1-e, 其中 R^9 是 H。优选在羧酸酯水解成相应的 2-羧酸或水解成方案 1 中使用的式 B1 化合物的活化酸形式之前, AB1-e 的酰胺氮原子任选被烷基化, 例如使用自由基甲基化反应以制备 $R^9 = \text{甲基}$ 的化合物。

[0357] 式 B2 化合物很容易地从公知的或商业上可得到的吡啶, 例如 5-硝基或 6-硝基-吡啶-1-乙酸制备。然后, 通过使用上述描述的在 B1 与 A(或 A') 之间和在 B1 和 C 之间形成连接, 在 A、B2 和 C 之间形成酰胺键, 可以很容易地制备式 2 化合物。

[0358] 式 B3 的化合物也可以很容易地从公知的或商业上可得的吡啶, 例如 5-硝基或 6-硝基-苯并呋喃-2-羧酸制备。使用常规方法, 首先将酸酯化, 然后将硝基还原成胺, 并通过使用连接 B1 与 A(或 A') 和 C 的方法, 很容易地制得在 A、B3 和 C 之间的酰胺键。

[0359] 化合物 C 按照上述描述的那些类似方法, 可以很容易地制备, 通过在苯基甘氨酸类似物例如

[0360]



[0361] 和式 HNR^6R^7 的胺之间形成酰胺键, 其中 R^p 是 H 或保护基, 例如叔丁氧基羰基 (“BOC”)。上文已经描述了各种制备式 **C** 化合物的实施方案, 下面将提供说明性的例子。

[0362] 一种制备式 **C** 化合物方法的例子, 其中例如 R^7 是苄基以及 R^6 是甲基, 包括在二氯甲烷中将商业上可得的 (S)-N-叔丁氧羰基-2-苄基甘氨酸、1-羟基苯并三唑水合物和 N, N'-二环己基碳二亚胺混合, 搅拌后, 在搅拌下缓慢地加入在二氯甲烷中的 N-甲基苄基胺, 所有的过程都在 0-5°C 下进行。将所得的淤浆温热至室温过夜, 然后过滤, 固体用二氯甲烷洗涤。将合并的滤液优选用弱碱水溶液、然后用弱酸水溶液进一步洗涤, 最后用水洗涤, 得到苄基甘氨酸酰胺的二氯甲烷溶液, 其中苄基甘氨酸氨基 (参见表 1, **C** 的 NHR^5) 是叔丁氧羰基保护的。在提纯后, 苄基甘氨酸酰胺进行脱保护, 例如通过加入浓盐酸进行脱保护, 接着加入叔丁基甲醚并进行接种晶体, 析出产物的一水合物晶体形式, 接着用叔丁基甲醚洗涤, 干燥, 得到光学纯度比 N-保护的前体更高的产物 **C**。产物 **C** 的优选固体形式通过 XRD 进行表征 (X-射线衍射), 数据列于下表 12 中。

[0363] 表 12 表示中间体化合物 (S)-N-苄基-N-甲基-2-苄基甘氨酸酰胺盐酸一水合物的 X-射线粉末衍射图的 $2-\theta$ 值, 该中间化合物描述在实施例 44 的步骤 (e) 中。数据使用单晶 X-射线衍射的原始数据进行模拟得到。

[0364] 从单晶结构计算 $2-\theta$ 角和相对强度, 使用 Cerius 2 [版 4.2 Mat.Sci.] 的“衍射-晶体”模型 [修订号 99.0102]。

[0365] 相关的模拟参数是:

[0366] 波长 = 1.54178 Å

[0367] 偏振因子 = 0.5

[0368] 微晶大小 = $500 \times 500 \times 500$ Å

[0369] 洛伦兹尖峰形状

[0370]

表 12			
$2-\theta$ 角 ($^\circ$)	强度 (%)	$2-\theta$ 角 ($^\circ$)	强度 (%)
5.673	100.00	25.654	9.48
11.359	8.38	25.699	2.71
12.848	23.61	25.767	5.84
13.354	8.19	25.862	2.18

表 12			
13.930	8.67	26.425	2.02
14.091	3.57	26.665	3.22
15.374	3.21	26.894	2.36
15.750	3.88	27.054	4.25
16.668	16.53	27.556	7.66
17.501	5.36	27.983	2.97
17.691	6.87	28.071	7.04
17.790	5.31	28.547	5.53
18.073	2.47	28.763	3.60
18.886	2.17	28.771	3.31
19.361	42.54	29.351	10.87
19.363	26.18	29.578	5.76
19.575	3.55	29.983	8.44
19.633	2.40	30.830	8.48
19.922	3.34	31.115	9.03
20.103	15.17	31.746	4.06
20.216	2.38	31.807	3.79
21.352	5.08	32.401	2.28

[0371]

21.417	6.47	32.540	3.47
22.022	5.00	33.326	2.08
22.750	14.75	33.802	2.28
22.817	6.19	36.240	3.98
22.832	2.63	37.491	2.71
23.948	6.50	38.312	2.03
23.954	5.24	38.360	4.67
24.322	2.66	39.406	2.45
24.399	3.20	39.752	3.11
24.471	5.84	40.510	2.81
24.681	2.98	43.483	2.17
24.761	21.22		

[0372] 在另一个制备式 C 化合物的方法实施例中,其中 R⁶ 是甲基以及 R⁷ 是苄基,在二氯甲烷中将商业上可购得的或使用本领域公知的方法从 (RS)-2- 苄基甘氨酸制得的 (RS)-N- 叔丁氧基羰基 -2- 苄基甘氨酸与 1- 羟基苯并三唑水合物、商业上可购得的 N- 甲基苄胺和 N-[3-(二甲基氨基) 丙基 -N'- 乙基碳二亚胺盐酸化物混合,所得混合物搅拌约 24 小时。将所得混合物进行类似上面的含水的后处理,得到 ((RS)-2-[苄基 (甲基) 氨基]-2- 氧代 -1- 苄基乙基氨基甲酸叔丁酯,其可以用三氟乙酸和三乙基硅烷在二氯甲烷中的溶液处理,接着进行含水的后处理,得到 (RS)-N- 苄基 -N- 甲基 -2- 苄基甘氨酸酰胺。

[0373] 例如,苄基甘氨酸酰胺的盐可以按如下制备:在一种合适的溶剂中,用二 (o- 苯甲酰基) -L- 酒石酸处理酰胺,例如 ((RS)-N- 苄基 -N- 甲基 -2- 苄基甘氨酸酰胺),得到二 (o- 苯甲酰基) -L- 酒石酸盐) 盐。苄基甘氨酸酰胺的酒石酸盐可以分解为酰胺,其可以作为盐酸盐纯化。

[0374] 在另一个制备式 C 化合物的方法的实施方案中,使用本领域公知的方法将商业上可购得的 (RS)-DL-2- 苄基甘氨酸转化为 (RS)-4- 苄基 -1,3- 噁唑烷 -2,5- 二酮,其类似上面的实施例,然后与商业上可购得的 N- 甲基苄胺混合。然后所得混合物进行含水的后处理,得到苄基甘氨酸酰胺,其可以以盐酸盐的形式纯化。

[0375] 在另一个实施方案中,式 C 的外消旋化合物可以按如下拆分:与光学富集手性酸成盐,将对映体之一从合适的溶剂中,例如从甲醇和乙醇中选择性沉淀,这样的例子本领域

是很多的。这样的光学富集手性酸可以是天然存在的或是人工合成的。沉淀的盐可以是水合物或溶剂化物。这些盐分解释放出光学富集的式 C 的游离酰胺,其可以自身被纯化或以一种合适的盐形式使用合适的溶剂纯化。

[0376] 在一种优选实施方案中,在 20℃,在甲醇(167mL)中,将(RS)-N-苄基-N-甲基-2-苯基甘氨酸酰胺(10.0g)用二(邻苯甲酰基)-L-酒石酸(15.2g)处理。过滤沉淀的盐,并用甲醇洗涤,干燥,得到 92.7% d. e. (手性 HPLC) 的(S)-N-苄基-N-甲基-2-苯基甘氨酸酰胺二(邻苯甲酰基)-L-酒石酸盐(11.73g, 46.6%)。在热的甲醇(8.8ml)中,将该物质(1.00g)重新变为淤浆,过滤,洗涤,干燥,得到 99% d. e. 的(S)-N-苄基-N-甲基-2-苯基甘氨酸酰胺二(邻苯甲酰基)-L-酒石酸盐(0.79g, 79%的回收率)。上面形成的酒石酸盐可以分解得到式 C 的游离胺,即(S)-N-苄基-N-甲基-2-苯基甘氨酸酰胺,其可以有利地与手性酸在合适溶剂存在下形成一种盐进行纯化,例如从丙-2-醇和叔丁基甲醚的混合物中沉淀(S)-N-苄基-N-甲基-2-苯基甘氨酸酰胺盐酸化物。

[0377] 在另一个实施方案中,式 C 的外消旋化合物可以通过下面拆分:将其与光学富集手性酸成盐,例如上述制备的(RS)-N-苄基-N-甲基-2-苯基甘氨酸酰胺二(邻苯甲酰基)-L-酒石酸盐,从合适溶剂中选择性重结晶,得到非对映富集盐,例如(S)-N-苄基-N-甲基-2-苯基甘氨酸酰胺二(邻苯甲酰基)-L-酒石酸盐。该盐可分解为光学富集的式 C 的游离胺,其可以有利地作为盐酸盐分离,例如(S)-N-苄基-N-甲基-2-苯基甘氨酸酰胺盐酸化物。

[0378] 在另一个实施方案中,其中优选是光学富集的化合物 C,不需要的化合物 C 的对映体可以通过外消旋作用再循环。在一种更优选的实施方案中,外消旋作用运用于前面实施方案中描述的拆分子液,通过(a)光学上改变溶剂的性质和(b)在催化量的羰基化合物存在下,例如在 2-氯苯甲醛存在下进行回流,因此可以在最初的乙醇的母液中以约 50%的溶质收率分离含需要的化合物 C 的对映体的非对映富集盐的第二收成,例如 92% d. e. 的(S)-N-苄基-N-甲基-2-苯基甘氨酸酰胺二(邻苯甲酰基)-L-酒石酸盐。在一种尤其优选的实施方案中,在分离产品的第一收成之前,在拆分期间,在一种合适的溶剂中,催化的外消旋作用在合适的温度和合适的浓度下就地进行,这种“动态的拆分”可以使产物的第一收成显著大于 50%,50%是传统盐拆分可以达到的最大值。动态拆分在本领域是已知的,但是适合的条件通常高度依赖底物。

[0379] 在另一个制备式 C 的光学富集化合物的方法的实施方案中,使用本领域公知的方法将商业上可购得的纯手性(S)-L-2-苯基甘氨酸转化为(S)-4-苯基-1,3-噁唑烷-2,5-二酮,然后其可以与商业上可购得的 N-甲基苄胺混合。然后将所得混合物进行含水的后处理,得到苯基甘氨酸酰胺,例如 43% e. e. 的(S)-N-苄基-N-甲基-2-苯基甘氨酸酰胺,收率 49%,其可以作为盐酸盐或二(o-苯甲酰基)-L-酒石酸盐的形式纯化。

[0380] 生物测试

[0381] 通过下面方案测定 apo B 分泌 /MTP 抑制剂的选择性。

[0382] 抑制脂肪吸收

[0383] 用重量在 18-20 克之间的健康雌性 CF1 小鼠(Charles River)作为试验对象。按 10 只一组在标准的笼子中饲养,在测试之前,让它们适应环境 1 周。测试之前,将小鼠在分开的过程房间(procedure room)中禁食过夜。每个试验组通常为 5 只小鼠。

[0384] 测试化合物优选以装在玻璃小瓶中的粉末形式提供。通过口服管饲由 Miglyol 812(20%)、Cremaphor(5%)、水(75%)组成的乳剂,给予剂量溶液(0.10ml/25g 体重)。首先将合适体积的 Miglyol 加入到测试化合物中,并将小瓶涡旋约 1 分钟,接着向其中加入合适体积的 Cremaphor,按前面一样将小瓶再次涡旋。然后向其中加入合适体积的水,通过涡旋和简单的超声波处理,形成乳剂。

[0385] 仓鼠流食(Hamster liquid diet)(Bioserve F0739)(剂量体积 0.5ml/25g 体重)通过下面制备:将(每 10mL 需要)2.5 克流食粉、10mL 水和 5 微居里甘油-³H-三油酸酯(Amersham TRA191)加入到实验室混合器中。然后将该混合物在高速下混合约 1 分钟。使用前将流食在 4℃下保存。

[0386] 样品管称重(Falcon 15ml 聚丙烯锥形管),然后向每个管中加入 3 毫升 2.5N KOH。

[0387] 禁食过夜后,每只小鼠给予测试化合物(参见上述体积),接着立即给予流食。每个测试都包括阳性对照组(已知有效的 MTP 抑制剂)和阴性对照组(赋形剂)。为了测定最初丸剂的活性,每 30 只小鼠假服用一闪烁管。

[0388] 给药两小时后,让小鼠吸入二氧化碳使其无痛苦死亡,剖开腹腔,取出小肠,将其放入 KOH 锥形管中,然后将每个管称重。

[0389] 然后将含肠的锥形管放在 75℃水中水浴 1.5-2 小时。接着皂化,将管进行涡旋,将 200 μL 皂化物(saponate)放入 20mL 液体闪烁管中。样品加入 200 μL 30% (w/w) 的过氧化氢进行脱色 30 分钟。每个样品加入 200 μL 3N 的 HCl 进行中和。然后加入 10 毫升 Ready Safe[®] (Beckman) 液体闪烁液,样品在 Beckman Coulter LS 6500 闪烁体系中进行计数。

[0390] 按如下进行计算:

[0391] - 皂化物的重量 = 管的重量 (KOH+ 肠) - 空管的重量

[0392] - 皂化物份数 (fraction) = 0.22 / 皂化物重量 (皂化物密度 = 1.1g/mL; 因此等份 (aliquot) 重量等于 0.22g)。

[0393] - 整个肠的总 DPM = 样品的 DPM / 皂化物分数。

[0394] - 最初丸剂 DPM 按假给药闪烁管的平均计数计算。

[0395] - 从肠中回收的部分 (百分比回收) = 总的 DPM / 药丸计数。

[0396] - 从每个测试组中回收的百分比 = 从每只小鼠中回收的百分比的平均值。

[0397] 结果解释:

[0398] 为了比较测试化合物的效力,计算肠脂肪吸收的 ED₂₅。将赋形剂对照组中回收的甘油三酯(未吸收的百分比和留在肠中的百分比)的百分比(平均值)调节到 0%,将化合物对照组的回收百分比(平均)调节到 100%。从测试化合物得到的回收率值进行同样的计算,得到调节过的回收百分比(测试样品的回收百分比% - 赋形剂对照组的回收百分比% / (阳性对照组的回收百分比% - 赋形剂对照组的回收百分比%))。然后,以化合物浓度对调节过的回收百分比进行绘图,以计算 ED₂₅。

[0399] 血液中甘油三酯的降低

[0400] 用重量在 18-20 克之间的健康雌性 CF1 小鼠(Charles River)作为试验对象。按 10 只一组在标准的笼子中饲养,在测试之前,让它们适应环境 1 周。测试之前,将小鼠在分开的过程房间中禁食过夜。每个试验组通常为 10 只小鼠。

[0401] 测试化合物优选以装在玻璃小瓶中的粉末形式提供。通过口服管饲由 Miglyol

812(40%)、Cremaphor(10%)、水(50%)组成的乳剂,给予剂量溶液(0.250ml/25g体重)。首先将合适体积的 Miglyol 加入到测试化合物中,将小瓶涡旋约 1 分钟,接着向其中加入合适体积的 Cremaphor,按前面一样将小瓶再次涡旋。然后向其中加入合适体积的水,通过涡旋和简单的超声波处理,形成乳剂。

[0402] 禁食过夜后,每只小鼠给予测试化合物(参见上述体积),给药 1 小时后,让小鼠呼吸二氧化碳使其无痛苦死亡,收集血液,以进行甘油三酯的测定。

[0403] 血清中甘油三酯的值用比色终点试验(Wako Triglyceride E kit # 432-4021)on a Spectra Max 250 plate reader with Softmax Pro software 进行测定。所有的样品都重复测定两次。

[0404] 为了比较甘油三酯的值,计算对照物的变化百分比。将测试化合物组的甘油三酯的平均值除以赋形剂组的甘油三酯的平均值,然后乘以 100,然后用 100%减去得到的数值。然后用化合物浓度与对照百分比变化绘图,计算 ED_{25} 值。

[0405] 甘油三酯降低的 ED_{25} 和抑制肠脂肪吸收的 ED_{25} 的相对值用以比较测试化合物的选择性。

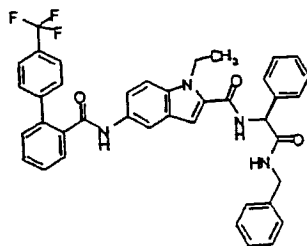
[0406] 除非另有说明,下面的制备和实施例中所指的 HPLC 的一般条件如下:使用 Phenomenex Luna™ C-8 柱(3.0×250mm),柱子在 45 分钟内用 90% A10% B 至 100% B 的洗脱液进行梯度洗脱,其中溶剂 A 是 0.1% 甲酸的水溶液,溶剂 B 是乙腈。柱子在 Agilent 1100 MSD 系统上运行。

[0407] 实施例

[0408] 实施例 1

[0409] (S)-1-乙基-5-[(4'-三氟甲基-联苯基-2-羰基)-氨基]-1H-吡啶-2-羧酸{2-[苄基(甲基)氨基]-2-氧代-1-苯基乙基}酰胺:

[0410]



[0411] (a) 1-乙基-5-硝基-1H-吡啶-2-羧酸乙酯

[0412] 将 5-硝基-1H-吡啶-2-羧酸乙酯(5g, 21.3mmol)溶解在 DMF(50mL)中。然后将反应混合物冷却至 0°C。在 10 分钟内,将氢化钠(1.02g, 25.5mmol, 60%的矿物油溶液)分批加入到上述溶液中。混合物在室温下搅拌 30 分钟。然后将乙基碘(6.5g, 42mmol)加入到上述溶液中,并将反应混合物搅拌过夜。将乙醇(30mL)加入到反应混合物中,然后将混合物倒入冷水(800mL)中。过滤收集粗产物(5g),并将该粗产物直接用于下一步反应中,无需进一步纯化。

[0413] (b) 5-氨基-1-乙基-1H-吡啶-2-羧酸乙酯

[0414] 将步骤(a)的 1-乙基-5-硝基-1H-吡啶-2-羧酸乙酯(5g, 19.1mmol)溶解在乙醇/正丙醇(100mL, 1/1)中。然后将氢氧化钡(1.14g)和甲酸铵(3.92g, 62.2mmol)分别加入到上述溶液中。混合物加热回流 2 小时。反应混合物冷却至室温,通过硅藻土

(Celite) 过滤除去催化剂。减压下除去溶剂。将粗产物溶解在二氯甲烷 (300mL) 中,并用 NaHCO_3 (150ml $\times$ 2) 洗涤。收集有机层,干燥 (Na_2SO_4),蒸发,得到粗产物。该粗产物用色谱进行提纯,得到需要的产物 (4g, 90%)。

[0415] (c) 1-乙基-5-[(4'-三氟甲基-联苯基-2-羰基)-氨基]-1H-吡啶-2-羧酸乙酯

[0416] 将 4'-三氟甲基-联苯基-2-羧酸 (5.04g, 18.95mmol) 和 1-乙基-5-硝基-1H-吡啶-2-羧酸乙酯 (4.00g, 17.23mmol) 溶解在 DCM (100mL) 中。然后将 DIEA (8g, 61.8mmol) 加入到上述混合物中,混合物在室温下搅拌 5 分钟。将 PyBroP (9.63g, 20.67mmol) 一次加入到上述溶液中。反应混合物再搅拌 3 小时。滤出沉淀物,并用冷的 DCM 洗涤,得到标题化合物 (4.5g, 54.4%)。

[0417] (d) 1-乙基-5-[(4'-三氟甲基-联苯基-2-羰基)-氨基]-1H-吡啶-2-羧酸

[0418] 将 1-乙基-5-[(4'-三氟甲基-联苯基-2-羰基)-氨基]-1H-吡啶-2-羧酸乙酯 (4.5g, 9.37mmol) 加入到甲醇/水 (110mL, 10/1) 中。然后将氢氧化锂一水合物 (1.5g, 35.7mmol) 加入到上述混合物中。所得的混合物加热回流过夜。减压除去溶剂,并将残余物溶解在水 (500mL) 中。所得溶液用 6N HCL 酸化至 pH 为 2。过滤收集固体,并将该固体在真空中干燥,得到标题化合物 (4.0g, 94.5%)。

[0419] (e) (S)-(苄基氨基甲酰基-苯基-甲基)-氨基甲酸叔丁酯

[0420] 将 (S)-叔丁氧羰基氨基-苯基-乙酸 (1.00g, 4mmol) 溶解在 DCM (15mL) 中。然后将苄胺 (0.428g, 4mmol) 和 DIEA (0.65g, 5mmol) 加入到上述混合物中。所得的混合物在室温下搅拌几分钟。然后将 PyBroP (2.10g, 4.5mmol) 一次加入到上述溶液中,然后将反应混合物搅拌过夜。用 DCM (150mL) 稀释反应混合物,然后用 NaHCO_3 (50mL $\times$ 2, 饱和) 洗涤。收集有机层,并在 Na_2SO_4 中进行干燥,减压除去溶剂。粗产物用色谱进行提纯,得到需要的产物 (0.85g, 62%)。

[0421] (f) (S)-2-氨基-N-苄基-2-苯基-乙酰胺盐酸化物

[0422] 将 (S)-(苄基氨基甲酰基-苯基-甲基)-氨基甲酸叔丁酯 (0.85g, 2.50mmol) 溶解在 HCL/二氧杂环己烷 (10mL, 4.0M) 中。混合物在室温下搅拌过夜。减压下除去挥发性物质,得到定量收率的产物。

[0423] (g) (S)-1-乙基-5-[(4'-三氟甲基-联苯基-2-羰基)-氨基]-1H-吡啶-2-羧酸 [2-(苄基氨基)-2-氧代-1-苯基乙基] 酰胺

[0424] 将 1-乙基-5-[(4'-三氟甲基-联苯基-2-羰基)-氨基]-1H-吡啶-2-羧酸 (0.05g, 0.11mmol) 和 (S)-2-氨基-N-苄基-2-苯基-乙酰胺盐酸化物 (0.031g, 0.11mmol) 在 DCM (3mL) 中混合,然后将 DIEA (1.1mL) 加入到上述混合物中。将 PyBroP (0.077g, 0.17mmol) 一次加入到上述混合物中。所得混合物搅拌过夜。然后,将粗混合物用 HPLC 进行提纯,得到需要的产物 (52.7mg)。HPLC 停留时间为 16.892 分钟;分子量 (计算值) 674.7; MS (实测值) 675.2。

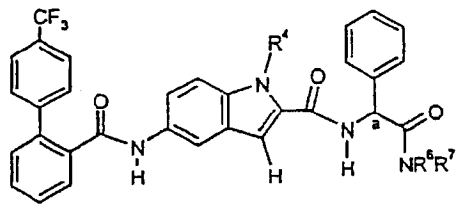
[0425] 实施例 2-24 按上述实施例类似的方法制备,在每一个实施例 2-24 中,A 基团包含与 B1 的 5-氨基连接的 (4'-三氟甲基)-联苯基-2-羰基。

[0426] 在实施例 6、11 和 16 中, R^6 和 R^7 与它们相连的氮原子一起形成下表列出的杂环基。在实施例 14 中,吡啶氮的苄基化按实施例 1 步骤 (a) 中类似的方法进行。所有需要的

胺 HNR^6R^7 都是商业上可以买到的或者很容易地通过本领域公知的方法制得。

[0427] 表 2

[0428]

						
实施例	R^4	R^6	R^7	分子量 (计算值)	MS (实测值)	HPLC (min)
2	甲基	H	4-甲氧基-苄基	690.729	691.2	15.98
3	丙基	甲基	苄基	702.783	703.2	20.797
4	丙基	H	丁基	654.739	655.2	18.478
5	丙基	甲基	丁基	668.766	669.2	21.237
6	丙基	吗啉-4-基		668.722	669.2	16.102

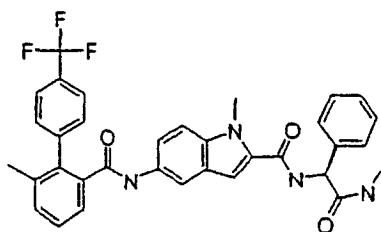
[0429]

7	H	乙基	乙基	612.658	613.2	15.158
8	乙基	H	异丙基甲基	640.712	641.2	17.318
9	乙基	甲基	苄基	688.756	689.2	19.712
10	乙基	甲基	丙基	640.712	641.2	18.505
11	乙基	吡咯烷-1-基		638.696	639.2	16.558
12	H	H	丙基	598.63	599.2	13.357
13	H	H	环丙基甲基	610.642	611.2	13.741
14	苄基	H	异丙基甲基	702.783	703.2	19.25
15	丙基	H	苄基	688.756	689.2	24.897
16	H	吡咯烷-1-基		610.642	611.2	13.337
17	H	甲基	吡啶-3-基甲基	661.69	662.2	5.671
18	甲基	甲基	吡啶-3-基甲基	675.717	676.2	7.099
19	苄基	甲基	吡啶-3-基甲基	751.816	752.2	16.229
20	乙基	H	3-甲基-苄基	688.756	689.2	18.511
21	苄基	H	3-甲基-苄基	750.828	751.2	20.242
22	苄基	H	2-苄基-丙-2-基	764.855	765.2	21.217
23	苄基	H	4-甲基-苄基	750.828	751.2	20.209
24	甲基	H	4-氟-苄基	678.693	679.2	16.585

[0430] 实施例 25

[0431] 1-甲基-5-[(6-甲基-4'-三氟甲基-联苯基-2-羰基)-氨基]-1H-吡啶-2-羧酸(2-甲基氨基-2-氧代-1-苄基乙基)酰胺:

[0432]



[0433] (a) 根据本领域公知的方法制备 6-甲基-4'-三氟甲基-联苯基-2-羧酸甲酯(例如参见 WO 00/05201)。

[0434] (b) 6-甲基-4'-三氟甲基-联苯基-2-羧酸。

[0435] 将 6-甲基-4'-三氟甲基-联苯基-2-羧酸甲酯 (3.5g, 11.90mmol) 溶解在甲醇/水 (60mL, 5/1) 中。将氢氧化锂一水合物 (0.75g, 17.8mmol) 加入到上述溶液中。所得混合物加热回流过夜。减压除去溶剂, 将残余物溶解在水 (150mL) 中。溶液用 HCL (6N) 酸

化至 pH 约为 2。过滤收集固体,并在真空下进行干燥,得到需要的产物 (2.5g, 75%)。MS : 280.2。¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 2.01 (s, 3H), 7.40 (m, 3H), 7.49 (d, 1H, J = 7.3Hz), 7.65 (d, 1H, J = 7.3Hz), 7.75 (d, 2H, 8.3Hz)。

[0436] (c) 按照实施例 1 步骤 (c) 的类似方法制备 1-甲基-5-[(6-甲基-4'-三氟甲基-联苯基-2-羰基)-氨基]-1H-吡啶-2-羧酸乙酯。

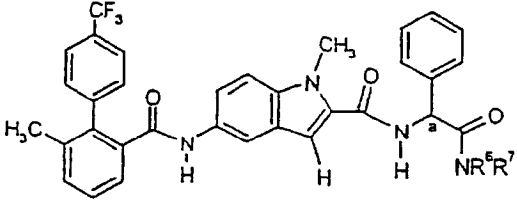
[0437] (d) 按照实施例 1 步骤 (d) 的类似方法制备 1-甲基-5-[(6-甲基-4'-三氟甲基-联苯基-2-羰基)-氨基]-1H-吡啶-2-羧酸。

[0438] (e) 按照实施例 1 步骤 (g) 的类似方法制备 1-甲基-5-[(6-甲基-4'-三氟甲基-联苯基-2-羰基)-氨基]-1H-吡啶-2-羧酸 (2-甲基氨基-2-氧代-1-苯基乙基) 酰胺。

[0439] 按照实施例 25 的类似方法制备表 3 中的化合物。在实施例 28 和 29 中, R⁶ 和 R⁷ 与它们相连的氮原子一起形成下列表中的杂环基。

[0440] 表 3

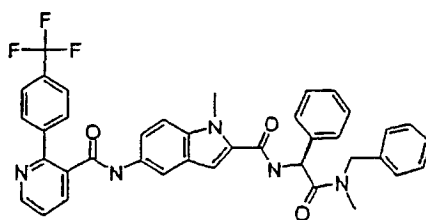
[0441]

						
实施例	R ⁴	R ⁶	R ⁷	分子量 (计算值)	MS (实测值)	HPLC (min)
26	甲基	甲基	苄基	688.756	689.9	19.563
27	甲基	H	环丙基甲基	638.696	639.8	16.245
28	甲基	吗啉-1-基		654.695	655.7	14.74
29	甲基	吡咯烷-1-基		638.696	639.4	16.269
30	甲基	H	丙基	626.685	627.8	15.959
31	甲基	甲基	吡啶-3-基甲基	689.744	690.7	7.821
32	甲基	H	4-甲氧基-苄基	704.756	705.9	16.961
33	甲基	H	4-羧酸甲酯	732.766	733.9	16.564
34	甲基	H	丙烯-3-基	624.6689	625.8	15.356
35	甲基	H	甲基	598.63	599.3	13.269

[0442] 实施例 36

[0443] 1-甲基-5-{[2-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-羰基]-氨基}-1H-吡啶-2-羧酸 {2-[苄基(甲基)氨基]-2-氧代-1-苯基乙基} 酰胺

[0444]



[0445] (a) 根据文献 (W000/05201) 描述的方法制备 2-(4-三氟甲基-苯基)-烟酸甲酯。

[0446] (b) 按照实施例 25 制备 6-甲基-4'-三氟甲基-联苯基-2-羧酸的相似方法制备 2-(4-三氟甲基-苯基)-烟酸。

[0447] (c) 按照实施例 1 步骤 (c) 中的类似方法制备 1-甲基-5-{[2-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-羰基]-氨基}-1H-吡啶-2-羧酸乙酯。

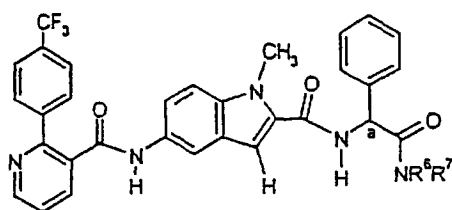
[0448] (d) 按照实施例 1 步骤 (d) 中的类似方法制备 1-甲基-5-{[2-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-羰基]-氨基}-1H-吡啶-2-羧酸。

[0449] (e) 按照实施例 1 步骤 (g) 中的类似方法制备 1-甲基-5-{[2-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-羰基]-氨基}-1H-吡啶-2-羧酸 {2-[苄基(甲基)氨基]-2-氧代-1-苯基乙基} 酰胺。

[0450] 按实施例 36 的类似方法制备表 4 中的化合物。在实施例 40 和 41 中, R⁶ 和 R⁷ 与它们相连的氮原子一起构成下列表中的杂环基。

[0451] 表 4

[0452]



实施例	R ⁴	R ⁶	R ⁷	分子量 (计算值)	MS (实测值)	HPLC (min)
37	甲基	乙基	乙基			
38	甲基	H	环丙基甲基	625.65	626.8	11.50
39	甲基	H	苄基	661.69	662.8	12.95
40	甲基	吗啉-4-基		641.65	642.5	9.72
41	甲基	吡咯烷-1-基		625.65	626.5	11.44
42	甲基	甲基	吡啶-3-基	676.70	677.5	3.72
43	甲基	H	4-羧酸甲酯	719.73	720.8	12.10

[0453] 实施例 44

[0454] 除非另有说明,该实施例步骤 (c)、(d)、(e) 和 (f) 中的 HPLC 操作条件如下:使用 Jones Genesis C-18 300 4 μ 柱 (150mm, part No.FM15960E),柱子在 12 分钟内用 95% A 5% B 至 10% A 90% B 洗脱液进行梯度洗脱,其中溶剂 A 是 0.1%三氟乙酸的水溶液,溶剂 B 是 0.1%三氟乙酸的乙腈溶液,流速 1.5ml/min。柱子在 Hewlett Packard 1100 系统上运行。

[0455] (S)-N-{2-[苄基(甲基)氨基]-2-氧代-1-苯基乙基}-1-甲基-5-[4'-(三氟甲基)[1,1'-联苯基]-2-酰胺基]-1H-吡啶-2-甲酰胺

[0456] (a) 按照本领域公知的方法,将 5-硝基-1H-吡啶-2-羧酸乙酯进行甲基化反应,制得 1-甲基-5-硝基-1H-吡啶-2-羧酸乙酯(例如参见 E. F. V. Scriven 等人, J. C. S., P. T. 1, (1979)p. 53-59)。例如,甲基化反应可以用任何合适的亲电甲基化试剂,即 H₃C-LG, 其中 LG 是离去基团,以及试剂(base)例如硫酸二甲酯、甲基碘(实施例 45,步骤(a))或甲苯磺酸甲酯,与碱例如氢化钠、叔丁醇钾或碳酸钾的结合。下面的反应优选使用甲苯磺酸甲酯和碳酸钾。

[0457] 回流下,将对甲苯磺酸甲酯(367.3g)在乙腈(630mL)中的溶液加入到商业上可以购买到的 5-硝基-1H-吡啶-2-羧酸乙酯(420g)和碳酸钾(272.6g)在乙腈(3360mL)中的混合物中,然后将所得混合物回流 18 小时。然后在 3 个小时内将混合物冷却至 20℃。在 3 个小时内向其中加入水(4200mL)。产物粒化,过滤,用 50/50 软化水和乙腈的混合物(630mL)洗涤,接着用软化水(420mL)洗涤,然后用乙醇(420mL)洗涤,干燥,得到产物 1-甲基-5-硝基-1H-吡啶-2-羧酸乙酯(436-1g,96%)。

[0458] (b) 5-氨基-1-甲基-1H-吡啶-2-羧酸乙酯

[0459] 方案 A。在 25-35℃之间,于 3 小时内将甲酸铵(541.5g)在软化水(840mL)中的溶液加入到步骤(a)的或市场上购得的 1-甲基-5-硝基-1H-吡啶-2-羧酸乙酯(420g)和 10%钨碳催化剂(50%湿)(42g)在乙醇(4200mL)中的混合物中。混合物在 20℃搅拌 18 小时,然后过滤,用乙醇(2100mL)洗涤固体。将滤液和洗涤液合并,然后在约 20℃下,在真空中将其浓缩至 840mL。所得淤浆在 5℃粒化,过滤,用冷乙醇(420mL)洗涤,干燥,得到产物 5-氨基-1-甲基-1H-吡啶-2-羧酸乙酯(316.5g,86%)。

[0460] 优选方案 B。在 30℃,在 3 巴的压力下,将步骤(a)的或市场上购得的 1-甲基-5-硝基-1H-吡啶-2-羧酸乙酯(150.0g)和 10%钨碳催化剂(50%湿)(15.0g)在乙酸乙酯(1800mL)中的混合物氢化反应 8 小时。然后过滤混合物,用乙酸乙酯(300mL)洗涤固体。将滤液和洗涤液合并,然后回流下将其进行部分共沸蒸馏干燥,将其浓缩至 800mL,得到产物:5-氨基-1-甲基-1H-吡啶-2-羧酸乙酯的酸乙酯溶液。

[0461] 通过本领域公知的方法,也可以很容易得到 5-氨基-1-甲基-1H-吡啶-2-羧酸乙酯的酸式盐。例如,用在丙-2-醇中的盐酸处理胺的乙酸乙酯溶液,可以很容易地制得相应的盐酸盐。

[0462] (c) 1-甲基-5-[4'-(三氟甲基)[1,1'-联苯基]-2-酰胺基]-1H-吡啶-2-羧酸乙酯

[0463] 方案 A。在 55-60℃之间,于 2 小时内将市场上可购得的 4'-(三氟甲基)[1,1'-联苯基]-2-羧酸(133g)、亚硫酸氯(89g)和催化量的 N,N-二甲基苯甲酰胺(2.3g)

在甲苯 (665mL) 中混合,将混合物在 80℃加热 1 小时。用甲苯进行常压共蒸馏,以除去过量的试剂 (共除去 600ml 甲苯馏出物),得到 4'-(三氟甲基)[1,1'-联苯基]-2-碳酰氯,在 18-29℃的温度范围内将 4'-(三氟甲基)[1,1'-联苯基]-2-碳酰氯与前面步骤中得到的 5-氨基-1-甲基-1H-吡啶-2-羧酸乙酯 (109g)、乙酸乙酯 (4660ml) 和 N,N-二异丙基乙胺 (131mL) 混合。将所得淤浆冷却,过滤,用丙-2-醇 (330ml) 洗涤粗产物固体。粗产物在 70/30 的软化水和丙-2-醇 (2×1500mL) 中成淤浆两次,过滤固体,用丙-2-醇 (400mL) 洗涤并干燥,得到标题化合物,1-甲基-5-[4'-(三氟甲基)[1,1'-联苯基]-2-酰胺基]-1H-吡啶-2-羧酸乙酯 (167g, 71.8%)。

[0464] 优选方案 B。回流下,将商业上可购得的 4'-(三氟甲基)[1,1'-联苯基]-2-羧酸 (150.0g) 在甲苯 (975mL) 和乙腈 (1275mL) 中的溶液加入到亚硫酰氯 (100.4g) 和 N-甲基吡咯烷酮 (3.7g) 在甲苯 (750mL) 中的溶液中。所得混合物加热回流 18 小时,然后蒸掉乙腈和过量的亚硫酰氯,将混合物体积缩小至 900mL。然后另外加入甲苯 (2250mL),再次浓缩,得到中间体酰基氯 (4'-(三氟甲基)[1,1'-联苯基]-2-碳酰氯) 的溶液 (900mL)。然后该溶液用乙酸乙酯 (2620mL) 稀释,并加入 N,N-二异丙基乙胺 (109.5g)。在 20-25℃的温度范围内,分两批向其中加入步骤 (b) 的 5-氨基-1-甲基-1H-吡啶-2-羧酸乙酯 (1.07 摩尔当量) 的乙酸乙酯溶液 (溶液体积 800mL),在加入一批后,用产品 (1-甲基-5-[4'-(三氟甲基)[1,1'-联苯基]-2-酰胺基]-1H-吡啶-2-羧酸乙酯) 接种晶体。粗产物粒化过夜,过滤,用丙-2-醇 (450mL) 洗涤。粗产物用 70/25 的软化水和丙-2-醇的混合物 (2×180mL) 成淤浆两次,过滤固体,用丙-2-醇 (450mL) 洗涤并干燥,得到产物 (1-甲基-5-[4'-(三氟甲基)[1,1'-联苯基]-2-酰胺基]-1H-吡啶-2-羧酸乙酯) (196g, 74.5%)。分子量 (计算值) 466.46, MS: 467.1 (MH⁺)。¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1.31 (t, 3H, J = 7.2Hz), 3.97 (s, 3H), 4.30 (q, 2H, J = 7.2Hz), 7.12 (s, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.46-7.74 (复合 (complex), 9H), 7.93 (s, 1H), 10.22 (s, 1H)。HPLC 停留时间 11.10 分钟。

[0465] (d) 方案 A。1-甲基-5-[4'-(三氟甲基)[1,1'-联苯基]-2-酰胺基]-1H-吡啶-2-羧酸钠盐水合物。

[0466] 在乙醇 (280mL) 中将上面步骤中得到的 1-甲基-5-[4'-(三氟甲基)[1,1'-联苯基]-2-酰胺基]-1H-吡啶-2-羧酸乙酯 (46.7g) 和氢氧化钠水溶液 (8.0g 在 140ml) 混合,并回流反应 1 小时。将该溶液冷却,粒化过夜,过滤所得淤浆,用乙醇和水的混合物洗涤产物,然后将产物干燥,得到标题化合物,1-甲基-5-[4'-(三氟甲基)[1,1'-联苯基]-2-酰胺基]-1H-吡啶-2-羧酸钠盐水合物 (36.3g, 79% 的自身 (as-is) 收率)。母体酸的无水分子量 (计算值) 438.41, MS: 439.2 (MH⁺), 437.0 (M⁻)。¹H NMR (DMSO-d₆): δ 4.00 (s, 3H), 6.55 (s, 1H), 7.12-7.75 (复合, 11H), 10.04 (s, 1H)。HPLC 停留时间 9.30 分钟。

[0467] 方案 B。1-甲基-5-[4'-(三氟甲基)[1,1'-联苯基]-2-酰胺基]-1H-吡啶-2-羧酸半水合物。

[0468] 回流下的乙醇 (13mL) 和水 (1.3mL) 中,将前面方案中的 1-甲基-5-[4'-(三氟甲基)[1,1'-联苯基]-2-酰胺基]-1H-吡啶-2-羧酸钠盐水合物 (0.62g) 和盐酸水溶液 (2molar) 混合。将混合物冷却,粒化过夜,在冰中冷却,然后过滤所得淤浆,干燥产品,得到标题化合物,1-甲基-5-[4'-(三氟甲基)[1,1'-联苯基]-2-酰胺基]-1H-吡啶-2-羧酸水合物 (0.5g, 83%, 含 2% 重量的水)。无水分子量 (计算值) 438.41, MS: 439.35 (MH⁺),

437.20 (M⁺)。¹H NMR(DMSO-d₆) : δ 3.97 (s, 3H), 7.13 (s, 1H), 7.30–7.75 (复合, 10H), 7.92 (s, 1H), 10.21 (s, 1H)。HPLC 停留时间 9.29 分钟。

[0469] 优选方案 C。1-甲基-5-[4'-(三氟甲基)[1,1'-联苯基]-2-酰胺基]-1H-吡啶-2-羧酸钾盐 2.6 水合物。

[0470] 在 60℃ 下, 在 15 分钟内, 将氢氧化钾 (54.1g) 在水 (600mL) 中的溶液加入到前面步骤中得到的 1-甲基-5-[4'-(三氟甲基)[1,1'-联苯基]-2-酰胺基]-1H-吡啶-2-羧酸乙酯 (300g) 在丙-2-醇 (4500mL) 中的悬浮液中, 然后将所得混合物加热回流 1 小时。溶液用产物 (1-甲基-5-[4'-(三氟甲基)[1,1'-联苯基]-2-酰胺基]-1H-吡啶-2-羧酸钾盐) 进行接种晶体, 混合物在 60–70℃ 粒化 2 小时。将混合物慢慢冷却至 0–5℃, 过滤收集产物钾盐, 用冷的 90/10 的丙-2-醇和软化水的混合物 (510mL 总体积) 洗涤。干燥产物固体, 得到 1-甲基-5-[4'-(三氟甲基)[1,1'-联苯基]-2-酰胺基]-1H-吡啶-2-羧酸钾盐 2.6 水合物 (287.4g, 85% 对 9.1% 重量的水做修正)。母体酸的无水分子量 (计算值) 438.41, MS : 439.3 (MH⁺), 437.3 (M⁺)。¹H NMR(DMSO-d₆) : δ 3.99 (s, 3H), 6.53 (s, 1H), 7.12–7.76 (复合, 11H), 10.05 (宽), HPLC 停留时间 9.30 分钟。产物的优选固体形式用图 7 中所示的 pXRD (X-射线粉末衍射) 表征。

[0471] (e) (S)-N-苄基-N-甲基-2-苯基甘氨酸酰胺盐酸盐一水合物

[0472] 在 0–5℃ 的温度范围内, 将 (S)-N-叔丁氧羰基-2-苯基甘氨酸 (250g) 和 1-羟基苯并三唑水合物 (136.2g) 和 N, N'-二环己基碳二亚胺 (205.1g) 在二氯甲烷 (3000mL) 中混合, 所得混合物搅拌 15 分钟。保持温度 0–5℃, 缓慢加入 N-甲基苄胺 (128.1mL) 在二氯甲烷 (835mL) 中的溶液。所得淤浆过夜温热至室温, 过滤, 用二氯甲烷 (500mL) 洗涤副产物固体。合并的滤液用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤两次 (2×1500mL), 然后用 50% 的碳酸氢钠水溶液洗涤两次 (2×1500mL), 用 2.5% 柠檬酸水溶液 (1500mL) 洗涤一次, 接着用软化水 (1500mL) 洗涤一次, 得到 (S)-2-[苄基(甲基)氨基]-2-氧代-1-苯基乙基氨基甲酸叔丁酯的二氯甲烷溶液。用手性 HPLC 分析, 显示在该阶段存在 2% 的非对映体 (wrong enantiomer) ((R)-2-[苄基(甲基)氨基]-2-氧代-1-苯基乙基氨基甲酸叔丁酯)。

[0473] 在 20–25℃ 的温度范围内, 通过蒸馏将溶剂用丙-2-醇 (2400mL) 替换。将溶液冷却至 0–5℃, 保持该温度下向其中加入浓盐酸 (1000mL)。所得溶液过夜温热至室温, 用另外的丙-2-醇 (8000mL) 在 50–60℃ 进行共蒸馏, 以除去过量试剂副产物和水, 得到产物的浓缩液。保持温度在 50–60℃ 的范围内, 向其中加入叔丁基甲醚 (1875mL) 以析出产物, 然后进行接种晶体。将所得淤浆冷却至 20℃, 过滤固体, 固体用叔丁基甲醚 (500mL) 洗涤, 干燥, 得到产物 (S)-N-苄基-N-甲基-2-苯基甘氨酸酰胺盐酸化物一水合物 (190.8g, 62%, 对 6.35% 重量的水做修正)。手性 CE 分析显示在该阶段存在 0.2% 的非对映体 ((R)-N-苄基-N-甲基-2-苯基甘氨酸酰胺盐酸一水合物)。母体胺的无水分子量 (计算值) 254.33, MS : 255.4 (MH⁺)。¹H NMR(DMSO-d₆) : major/minor rotomers δ 3.298 (s, 3H), 4.46/4.55 (m = 2xddd, 2H), 5.55/5.57 (2xs, 1H), 6.93–7.57 (复合, 10H), 8.70 (s 宽, 3H), HPLC 停留时间 5.87 分钟。

[0474] 产物的优选固体形式用图 6 所示的 XRD (X-射线衍射) 数据表征。

[0475] (f) (S)-N-{2-[苄基(甲基)氨基]-2-氧代-1-苯基乙基}-1-甲基-5-[4'-(三氟甲基)[1,1'-联苯基]-2-酰胺基]-1H-吡啶-2-甲酰胺

[0476] 在 0-5℃, 将步骤 (d) 方案 A 中得到的 1-甲基-5-[4'-(三氟甲基)[1,1'-联苯基]-2-酰胺基]-1H-吡啶-2-羧酸钠盐 (16.0g)、甲磺酸 (2.24mL)、1-羟基苯并三唑水合物 (5.32g) 和 N-[3-(二甲基氨基)丙基]-N'-乙基碳二亚胺盐酸化物 (8.66g) 在二氯甲烷 (384mL) 中混合, 然后将混合物搅拌 1 小时。向其中加入三乙胺 (4.78mL), 保持 0-5℃, 缓慢加入步骤 (e) 中得到的 (S)-N-苄基-N-甲基-2-苯基甘氨酸酰胺盐酸化物 (11.1g) 在二氯甲烷 (48mL) 中的淤浆。将所得淤浆温热至室温过夜。在 0℃ 下, 向其中再加入三乙胺 (2.4mL)。约两小时后, 混合物用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤两次 (2×200mL), 用 0.5M 盐酸水溶液洗涤一次 (200mL), 然后用软化水洗涤一次 (200mL), 用碳酸氢钠水溶液将 pH 调节到 6, 得到 (S)-N-{2-[苄基(甲基)氨基]-2-氧代-1-苯基乙基}-1-甲基-5-[4'-(三氟甲基)[1,1'-联苯基]-2-酰胺基]-1H-吡啶-2-甲酰胺的二氯甲烷溶液。

[0477] 使用标题化合物的二氯甲烷溶液, 通过蒸馏用丙-2-醇 (32mL) 进行溶剂替换, 用叔丁基甲醚 (170mL) 稀释温热的溶液, 然后将其冷却, 并接种晶体。收集最初的三批产物 (77%)。这些与它们在二氯甲烷 (75mL) 中的母液混合, 得到一种溶液。通过蒸馏用丙-2-醇 (32mL) 再次进行溶剂替换, 用叔丁基甲醚 (160mL) 稀释温热的溶液, 冷却至室温, 浓缩至一半的体积, 并粒化过夜。过滤所得淤浆, 滤饼用 1:1 的丙-2-醇和叔丁基甲醚的混合物洗涤, 然后在真空中干燥, 得到形态 A 的产物 (S)-N-{2-[苄基(甲基)氨基]-2-氧代-1-苯基乙基}-1-甲基-5-[4'-(三氟甲基)[1,1'-联苯基]-2-酰胺基]-1H-吡啶-2-甲酰胺 (16.3g, 69.5%)。MS: 675.1 (MH⁺)。¹H NMR (DMSO-d₆): major/minor rotomers δ 2.89/2.78 (s, 3H), 3.94/3.90 (s, 3H), 4.57 (m = 2xddd, 2H), 6.07/6.13 (d, 1H, J = 7.4/7.4Hz), 7.11-7.76 (复合, 21H), 7.86 (s, 1H), 8.79/8.84 (d, 1H, J = 7.4/7.7Hz), 10.20 (s, 1H)。分子量 (计算值) 674.73; MS 675.2。HPLC 停留时间 17.948 分钟, 使用实施例 1 前面指出的标准条件。

[0478] 产物的优选固体形态 A 用图 1 中所示的 pXRD (X-射线粉末衍射) 图和图 2 中所示的 DSC (差示扫描量热法) 扫描图进行表征。

[0479] 或者并优选地, 标题化合物按如下制备: 在 0℃, 将甲磺酸 (34.0g) 在二氯甲烷 (85mL) 中的溶液加入到步骤 (d) 方案 C 中得到的 1-甲基-5-[4'-(三氟甲基)[1,1'-联苯基]-2-酰胺基]-1H-吡啶-2-羧酸钾盐水合物 (170g) 和 1-羟基苯并三唑水合物 (54.6g) 在二氯甲烷 (3400mL) 中的混合物中。然后在 30 分钟内向其中加入 N-[3-(二甲基氨基)丙基]-N'-乙基碳二亚胺盐酸化物 (88.4g) 在二氯甲烷 (680mL) 中的溶液, 所得混合物在 0℃ 搅拌 1 小时。在 10 分钟内, 向其中加入三乙胺 (53.9g) 在二氯甲烷 (170mL) 中的溶液, 然后向其中加入步骤 (e) 中得到的 (S)-N-苄基-N-甲基-2-苯基甘氨酸酰胺盐酸化物水合物 (120.6g) 在二氯甲烷 (680mL) 中的溶液, 所得混合物在 0℃ 搅拌 30 分钟, 然后在 16 小时内使其温热至 20℃。混合物用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤两次 (2×2040mL), 用 0.25M 盐酸水溶液洗涤一次 (2040mL), 用软化水洗涤一次 (2040mL)。减压下将所得产物溶液浓缩至 595mL, 浓缩物与在丙-2-醇 (595mL) 中的酸性离子交换树脂 (240g) 混合。将混合物搅拌 2 小时, 然后过滤, 固体用 50/50 的丙-2-醇和二氯甲烷的混合物 (170mL) 洗涤, 浓缩至体积 595mL。将溶液用丙-2-醇 (510mL) 稀释, 然后再浓缩至体积 595mL, 然后用叔丁基甲醚稀释至 (1700mL)。将所得溶液冷却至 20℃ 并接种晶体, 将混合物搅拌 18 小时, 然后减压下将其浓缩至 920mL。在 20℃ 再粒化 48 小时, 过滤所得淤浆, 用冷的丙-2-醇 (340mL) 洗

涤。干燥产物固体,得到形态 A 的产物 (S)-N-{2-[苄基 (甲基) 氨基]-2- 氧代 -1- 苄基乙基 }-1- 甲基 -5-[4' -(三氟甲基) [1,1' - 联苯基]-2- 酰胺基]-1H- 吡啶 -2- 甲酰胺 (192g, 80%)。HPLC 停留时间 11.50 分钟,使用该实施例中指明的条件 (在上面标明)。

[0480] 供选固体形态 B 的标题化合物按如下制备:将按任何描述的方法制备的标题化合物 (150.7g) 溶解在乙腈 (350mL) 中,过滤。另外的标题化合物 (30.8g) 作为晶种加入其中,用二异丙基醚 (3300mL) 稀释所得混合物,并在 20-25°C 粒化 48 小时。过滤固体,并用二异丙基醚洗涤,干燥,得到形态 B 的产物 (163.5g, 90%)。形态 B 用图 3 中所示的 pXRD (X- 射线粉末衍射) 图进行表征。

[0481] 供选固体形态 G 的标题化合物按如下制备:在升温下,将按任何描述的方法制备的标题化合物 (13.5g) 溶解在乙醇 (100mL) 中,将所得溶液冷却,并在 20-25°C 粒化 48 小时。另外加入乙醇 (150mL),所得混合物在 20-25°C 粒化 48 小时。在将混合物分为两部分之前,一部分进行过滤,固体用乙醇洗涤。一部分固体在环境温度和压力下干燥,得到形态 G 的产物 (1.1g)。形态 G 用图 4 中所示的 pXRD (X- 射线粉末衍射) 图表征。

[0482] 供选固体形态 G 的标题化合物按如下制备:在升温下,将按任何描述的方法制备的标题化合物 (13.5g) 溶解在乙醇 (100mL) 中,将所得溶液冷却,并在 20-25°C 粒化 48 小时。另外加入乙醇 (150mL),所得混合物在 20-25°C 粒化 48 小时。在将混合物分为两部分之前,一部分进行过滤,固体用乙醇洗涤。一部分固体在 50°C 和减压下干燥,得到形态 F 的产物 (1.2g)。形态 F 用图 5 中所示的 pXRD (X- 射线粉末衍射) 图表征。

[0483] 标题化合物的供选固体形态 F 可以按如下制备:将按任何描述的方法制备的形态 G 的标题化合物在 50°C 和减压下干燥,得到形态 F 的产物 (1.195g)。形态 F 用图 5 中所示的 pXRD (X- 射线粉末衍射) 图表征。

[0484] 实施例 45

[0485] 式 1 化合物,其中 R³ 是卤素,优选是氯,按如下方法制备:

[0486] (a) 1N- 甲基 -5- 硝基吡啶 -2- 羧酸乙酯。

[0487] 分几批向 5- 硝基吡啶 -2- 羧酸乙酯 (30.45g, 130mmol) 在 DMF (200mL) 中的溶液中加入 60% NaH (6.4g, 160mmol), 在氮气氛围下,混合物在室温下搅拌 30 分钟。然后向其中缓慢加入甲基碘 (15.56mL, 250mmol), 混合物再继续搅拌 2 小时。用 0.5N HCL 溶液 (400mL) 熄灭反应混合物,用 2 : 1 的乙酸乙酯 / 苯溶液 (600mL) 萃取反应混合物。有机层分别用水 (500mL)、盐水 (500mL) 洗涤, MgSO₄ 干燥,在真空中浓缩,得到 26.7g 标题化合物。

[0488] (b) 3- 氯 -1N- 甲基 -5- 硝基吡啶 -2- 羧酸乙酯。

[0489] 将步骤 (a) 的产物 (24.8g, 100mmol) 溶解在 THF (500mL), 接着加入 N- 氯代琥珀酰亚胺 (20g, 150mmol), 在氮气氛围下,反应混合物在室温下搅拌 60 小时。反应溶液在真空中浓缩,残余物溶于乙酸乙酯 (750mL) 中。有机层用 0.5N NaOH 溶液 (4×750mL) 洗涤,接着用盐水 (750mL) 洗涤,干燥 (MgSO₄),在真空中浓缩,得到粗产物,其用乙醇进行重结晶,得到 13g 标题化合物。

[0490] (c) 3- 氯 -1N- 甲基 -5- 氨基 - 吡啶 -2- 羧酸乙酯。

[0491] 向水合肼 (10.8mL, 222mmol) 和阮内镍 (6g) 在甲醇 (200mL) 中的回流混合物中缓慢加入步骤 (b) 的产品 (12.6g), 并继续回流 6 小时。将混合物冷却至室温后,通过硅藻土过滤除去阮内镍,真空除去溶剂,得到粗产物。将残余物溶解在甲苯 (100mL) 中,并在真空

中浓缩。将残余物再次溶解在甲苯 (100mL) 中,并在真空中浓缩,将残余物悬浮在二乙醚中,过滤收集产物,得到 11.3g 标题化合物。

[0492] (d) 3-氯-1-甲基-5-[(4'-三氟甲基-联苯基-2-羰基)-氨基]-1H-吡啶-2-羧酸乙酯

[0493] 在二氯甲烷中,在催化量的 DMF 存在下,用草酰氯处理 4'-三氟甲基-2-联苯基羧酸,使其转化为相应的酰基氯。将步骤 (c) 的产物 (10.1g, 40mmol) 加入到酰基氯 (10.8g, 38mmol) 和吡啶 (3.27mL, 40mmol) 在二氯甲烷 (200mL) 中的溶液中。反应混合物在室温下搅拌 1 小时。反应溶液用 600mL 二氯甲烷稀释,用 0.1N HCL 溶液 (2×500mL) 和盐水 (500mL) 洗涤,然后干燥 (MgSO₄)。在真空中蒸发除去溶剂,得到粗产物,粗产物用乙酸乙酯/异辛烷进行重结晶,得到 13.8g 标题化合物。

[0494] (e) 3-氯-1-甲基-5-[(4'-三氟甲基-联苯基-2-羰基)-氨基]-1H-吡啶-2-羧酸

[0495] 步骤 (d) 的产物可以按如下水解:将化合物 (5.51g) 溶解在 THF (120mL) 和甲醇 (40mL) 中。搅拌下向其中加入 LiOH (1.32g) 于水 (40mL) 中的溶液。反应混合物在室温下搅拌过夜。然后向反应混合物中加入 1N HCL 溶液 (60mL),用乙酸乙酯 (250mL) 萃取水相,有机层用盐水 (200mL) 洗涤,干燥 (MgSO₄)。在真空中蒸发除去溶剂,得到粗产物,粗产物用 1:1 的乙酸乙酯/乙醚重结晶,得到 4.4g 标题化合物。

[0496] (f) 3-氯-1-甲基-5-[甲基-(4'-三氟甲基-联苯基-2-羰基)-氨基]-1H-吡啶-2-羧酸

[0497] 作为步骤 (e) 的替代方案,步骤 (d) 的产物,其中 R⁹ 是氢,任选可以通过本领域公知的方法进行烷基化。例如,为了制备 R⁹ 为甲基的化合物,在 KOH、K₂CO₃ 和 BU₄NHSO₄ 存在下,在一种合适的溶剂中例如甲苯中,用 Me₂SO₄ 处理步骤 (d) 的产物,将其加热至 70℃ 并搅拌约 30 分钟。将其冷却至室温后,用 1 N HCL 稀释反应混合物并搅拌 10 分钟。然后向其中加入乙酸乙酯 (100mL),有机层用盐水洗涤,然后干燥 (MgSO₄)、在真空中除去溶剂,进行合适的纯化后,例如用 1:2 的乙酸乙酯/异辛烷进行重结晶后,得到 R⁹ 是甲基的产物。

[0498] 然后,所得吡啶酯可以如步骤 (e) 中那样进行水解,例如按以下进行水解:将化合物溶解在 3:1 的 THF:甲醇中,搅拌下加入 LiOH 在水中的溶液,反应混合物在室温下搅拌过夜。然后向反应混合物中加入 1N HCL 溶液,水层用乙酸乙酯 (约 2 倍的体积) 萃取。有机层用盐水洗涤,干燥 (MgSO₄)。在真空中蒸发除去溶剂,得到粗产物,粗产物用 1:1 的乙酸乙酯/醚进行重结晶,得到式 AB1 的吡啶羧酸。

[0499] 步骤 (e) 和 (f) 的产物,即式 AB1 的化合物,可以通过本领域公知的方法与式 C 的化合物形成酰胺键,这样的例子描述在下面步骤 (g) 中。

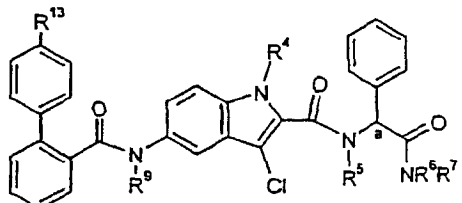
[0500] (g) 3-氯-1-甲基-5-[(4'-三氟甲基-联苯基-2-羰基)-氨基]-1H-吡啶-2-羧酸 [2-(异丙基氨基)-2-氧代-1-苯基乙基] 酰胺

[0501] 将步骤 (e) 制得的产物 (292.5mg, 0.619mmol)、(S)-N-异丙基-2-苯基甘氨酸酰胺盐酸盐 (182.1mg, 0.797mmol)、PyBroP (415.8mg, 0.865mmol) 悬浮在无水二氯甲烷中 (6mL),接着向其中加入 DIEA (0.36mL, 2.07mmol)。反应混合物在室温下搅拌 3.5 小时。产物用快速色谱法,使用 30:70 的己烷:乙酸乙酯作为洗脱液,进行纯化,得到 345.5mg 标题化合物。

[0502] 实施例 46-65 按照上面实施例 45 类似的方法制备, 实施例 65b-f 按照下面实施例 65a 类似的方法制备。

[0503] 表 5

[0504]

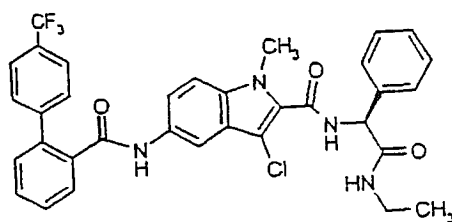
									
实 施 例	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁹	R ¹³	分子量 (理论值)	MS (实测值)	HPLC (min)
46	甲基	H	甲基	苄基	H	三氟甲基	709.17	709.2	20.185
47	甲基	H	H	丙炔-3-基	H	三氟甲基	643.07	643.2	15.244
48	甲基	H	H	异丙基	H	三氟甲基	647.10	647.2	16.567

[0505]

49	甲基	H	甲基	吡啶-3-基	H	三氟甲基	710.16	710.2	8.513
50	甲基	H	H	丙基	H	三氟甲基	647.10	647.2	16.67
51	甲基	H	乙基	苄基	H	三氟甲基	723.20	723.2	21.392
52	甲基	H	甲基	3-氯-苄基	H	三氟甲基	743.61	744.2	20.578
53	甲基	H	甲基	苄基	甲基	三氟甲基	723.20	723.2	21.202
54	甲基	H	H	乙基	甲基	三氟甲基	647.10	647.2	15.615
55	甲基	H	H	异丙基	甲基	三氟甲基	661.1	661.2	17.161
56	甲基	H	甲基	吡啶-3-基	甲基	三氟甲基	724.18	724.2	9.154
57	H	H	甲基	苄基	H	三氟甲基	695.14	695.2	19.131
58	乙基	H	甲基	苄基	H	三氟甲基	723.20	723.2	21.172
59	乙基	H	H	4-甲氧基-苄基	H	三氟甲基	739.20	739.2	18.345
60	甲基	甲基	甲基	苄基	H	三氟甲基	709.22	709.2	8.966
61	甲氧基 甲基	H	甲基	苄基	H	三氟甲基	739.20	739.2	19.677
62	甲基	H	H	丙基	H	H	579.10	579.2	14.388
63	甲基	H	H	异丙基	H	H	579.10	579.2	14.327
64	甲基	H	甲基	吡啶-2-基	H	H	642.16	642.2	11.303
65	甲基	H	甲基	吡啶-3-基	H	H	642.16	642.2	6.322
65b	甲基	H	甲基	乙基	H	三氟甲基	633.12	633.2	4.318
65c	甲基	H	H	4-甲基-苄基	H	三氟甲基	695.19	695.2	11.147
65d	甲基	H	H	丙基	H	三氟甲基	633.12	633.2	6.923
65e	甲基	H	乙基	乙基	H	三氟甲基	647.15	647.2	5.071
65f	甲基	H	H	甲基	H	三氟甲基	605.06	605.2	5.433

[0506] 实施例 65a : 3-氯-1-甲基-5-[(4'-三氟甲基-联苯基-2-羰基)-氨基]-1H-吡啶-2-羧酸 [2-(乙基氨基)-2-氧代-1-苯基乙基] 酰胺

[0507]



[0508] (a) 将 3-氯-1-甲基-5-[(4'-三氟甲基-联苯基-2-羰基)-氨基]-1H-吡

咪-2-羧酸 (3.41g, 6.6mmol)、N,O-二甲基羟胺盐酸盐 (0.938g, 9.4mmol)、PyBroP (4.50g, 9.4mmol) 悬浮在二氯甲烷 (60ml) 中, 接着加入二异丙基乙胺, 所得反应混合物在室温下搅拌几小时。反应液浓缩至约 25ml, 然后直接用快速色谱法, 使用 30 : 70 的乙酸乙酯 / 己烷作为洗脱液进行纯化, 得到 2.86g 标题化合物。

[0509] (b) 4'-三氟甲基-联苯基-2-羧酸 (3-氯-2-甲酰基-1-甲基-1H-咪唑-5-基)-酰胺:

[0510] 在 -78℃ 下, 向步骤 (a) 的产物 (1.56g, 3.02mmol) 在 THF (25ml) 中的溶液中加入 DIBAL 在 THF (1.0M, 12ml), 将反应混合物在 -78℃ 下搅拌 6 小时。反应混合物用 NaHSO₄ (0.25M, 86ml) 和乙酸乙酯 (115ml) 稀释, 水层用乙酸乙酯 (2×100ml) 萃取。合并有机层, 然后将有机层进行干燥 (MgSO₄)。在真空中进行浓缩至约 30ml。产物用快速色谱法, 使用 1 : 1 的乙酸乙酯 / 己烷作为洗脱液进行纯化, 得到 0.706g 标题化合物。

[0511] (c) 3-氯-1-甲基-5-[(4'-三氟甲基-联苯基-2-羧基)-氨基]-1H-咪唑-2-羧酸 [2-(乙基氨基)-2-氧代-1-苯基乙基] 酰胺

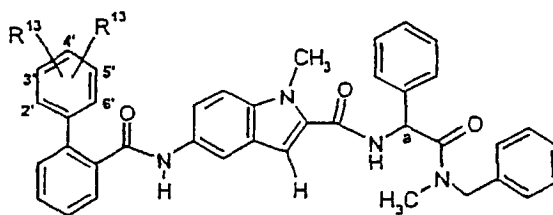
[0512] 将步骤 (b) 制得的产物 (407.5mg, 0.892mmol)、(S)-N-乙基-2-苯基甘氨酸酰胺盐酸盐 (316.3mg, 1.47mmol) 和乙酸 (10 滴) 悬浮在二氯甲烷 (25mL) 中, 反应混合物在室温搅拌 20min。然后加入 NaB(OAc)₃H (2.1eq), 反应混合物在 50℃ 搅拌 5.5 小时。然后加入饱和 NaHCO₃ (8mL) 和氯仿 (12mL), 有机层用水 (6mL) 洗涤, 在真空中浓缩。产物用快速色谱法, 使用 30 : 70 的己烷 / 乙酸乙酯作为洗脱液进行纯化, 得到 441.4mg 标题化合物。

[0513] 实施例 66-85

[0514] 根据下面的方法, 使式 B1C 化合物和取代的联苯基“A”基团连接成酰胺键, 以形成表 6 中的化合物:

[0515] 将含化合物 B1C (20.4mg, 0.0478mmol)、EDC (19.6mg, 0.102mmol) 和 DMAP (2.47mg, 0.020mmol) 在二氯甲烷 (0.8ml) 中的储备溶液加入到 1.8mL 含酸 (1.2eq) 的反应瓶中, 所得混合物在室温摇动过夜。然后向反应混合物中加入 0.5ml 的 N,N-二甲基亚乙基二胺, 然后将反应混合物摇动 18 小时。产物用硅胶色谱, 使用二氯甲烷 / 乙酸乙酯进行纯化。收率在约 70% 至约 95% 的范围内。

[0516] 表 6



[0517]

实施例	R ¹³	其它 R ¹³ (如果存在)	分子量
66	3'-氟	5'-氟	642.712
67	2'-氟	4'-氟	642.712
68	3'-三氟甲基	5'-三氟甲基	742.728
69	4'-氟	-	641.176
70	3'-甲基	-	620.758
71	3'-羧酸	-	650.741
72	3'-氟	4'-氟	659.166
73	4'-甲氧基	-	652.822
74	3'-氨基	-	621.746
75	3'-甲氧基	-	636.757
76	3'-羧甲基	-	648.768
77	3'-氨基甲酰基 甲基	-	663.783
78	4'-乙烯基	-	632.769
79	2'-甲氧基	4'-甲氧基	666.7841
80	4'-羟基甲基	-	636.757
81	2'-甲氧基	5'-氟	671.202
82	4'-氟基	-	631.741
83	4-叔丁基	-	662.839
84	3'-甲氧基	4'-甲氧基	666.7841
85	3'-氟	4'-氟	642.712

[0518] 实施例 86 : (S)-5-(2-丁氧基-苯甲酰氨基)-1-甲基-1H-吡啶-2-羧酸 [2-[苄基(甲基)氨基]-2-氧代-1-苯基乙基]-酰胺

[0519] (a) 5-(2-乙酰氧基-苯甲酰氨基)-1-甲基-1H-吡啶-2-羧酸乙酯

[0520] 在 0℃, 于 30 分钟内, 向 5-氨基-1-甲基-吡啶-2-羧酸乙酯 (12.86g, 58.92mM) 和二异丙基乙胺 (20.5mL, 117.84mM) 在二氯甲烷中的溶液中加入乙酰水杨酰氯在二氯甲

烷中的溶液。加完后,移去冷却浴,混合物温热至室温,在室温下搅拌 2 小时。混合物转移到分液漏斗中,溶液用 1N HCL(150mL) 和 NaHCO_3 水溶液洗涤。有机部分用 MgSO_4 干燥,过滤。减压下除去溶剂,得到标题化合物。

[0521] (b) 5-(2-羟基-苯甲酰氨基)-1-甲基-1H-吡啶-2-羧酸

[0522] 将步骤 (a) 的产物 (2.0g, 5.26mM) 溶解在 THF (30mL)、甲醇 (10mL) 和水 (10mL) 中。混合物用氢氧化锂 (882mg, 21.04mM) 处理,混合物在室温下搅拌 3 小时。将混合物浓缩至 15mL,然后用 1N HCL 调节 pH 至约 3.0。将混合物用乙酸乙酯 (25mL) 萃取三次,合并乙酸乙酯部分,在 MgSO_4 上干燥,过滤,浓缩,得到标题化合物。

[0523] (c) (S)-5-(2-羟基-苯甲酰氨基)-1-甲基-1H-吡啶-2-羧酸 {2-[苄基(甲基)氨基]-2-氧代-1-苯基乙基}-酰胺

[0524] 将步骤 (b) 的产物 (1.36g, 4.38mM)、PyBrOP (2.45g, 5.26mM) 和 (S)-N-苄基-N-甲基-2-苯基甘氨酸酰胺 (1.91g, 6.57mM) 放在一个 50mL 圆底烧瓶中。向其中加入 DMF (20mL),然后将混合物冷却至 0°C、然后用二异丙基乙胺 (3mL, 17.52mM) 处理。加完后,除去冷却浴,反应混合物在室温搅拌 16 小时。混合物用乙酸乙酯 (120mL) 稀释,混合物分别用 1N HCL (20mL), 水 (20mL) 和盐水 (20mL) 洗涤。乙酸乙酯部分用 MgSO_4 干燥,过滤,浓缩。残余物用硅胶快速色谱法,使用 5% 二乙醚在二氯甲烷中的溶液作为洗脱液,进行纯化。

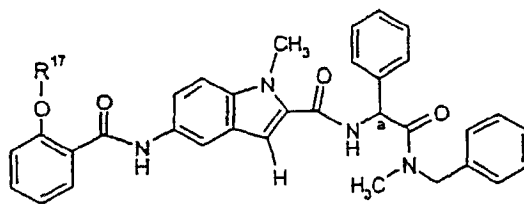
[0525] (d) (S)-5-(2-丁氧基-苯甲酰氨基)-1-甲基-1H-吡啶-2-羧酸 {2-[苄基(甲基)氨基]-2-氧代-1-苯基乙基}-酰胺

[0526] 在 0°C,向步骤 (c) 的产物 (120mg, 0.22mM)、三苯基膦 (68mg, 0.26mM) 和醇 (0.29mM) 在 THF (2mL) 中的溶液中加入 DEAD (41uL, 0.26mM)。移走冷却浴,反应混合物在室温搅拌 16 小时。混合物浓缩至约 200uL,然后将其放在铺好的 TLC 板 (硅胶 60F254, 1.0mm, 20cm×2cm) 上。板用 5% 二乙醚在二氯甲烷中的溶液进行洗脱。从板上刮去相应于产物的带。用乙酸乙酯将产物从硅胶上洗出,将乙酸乙基浓缩,得到标题化合物。分子量 (计算值), 602.74 ;MS, 603 ;HPLC 停留时间 19.7 分钟。

[0527] 列于表 7 中的实施例 87-98 按实施例 86 的类似方法制备。

[0528] 表 7

[0529]

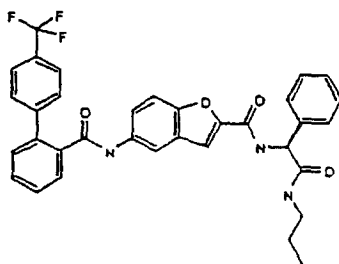


实施例	R ¹⁷	分子量(计算值)	MS	HPLC(min)
87	2-丙基	588.71	589	18.0
88	4-三氟甲基丁基	656.71	657	18.0
89	2-甲基丙基	602.74	603	19.7
90	2-甲基丁基	616.77	617	21.1
91	2-乙基丁基	630.79	631	22.3
92	烯丙基	586.7	587	17.1
93	环戊基	614.75	615	20.0
94	甲基环己基	642.8	643	22.7
95	甲基环丙基	600.72	601	18.5
96	2-苯氧基乙基	666.78	667	18.8
97	2-乙氧基乙基	618.74	619	16.7
98	H	546.63	547	15.3

[0530] 实施例 99

[0531] 5-[(4'-三氟甲基-联苯基-2-羰基)-氨基]-苯并咪唑-2-羧酸[2-氧代-1-苯基-2-(丙基氨基)乙基]酰胺

[0532]



[0533] (a) 5-硝基苯并咪唑-2-羧酸甲酯

[0534] 将 5-硝基苯并咪唑-2-羧酸 (10g) 溶解在甲醇 (200mL) 和氯仿 (100mL) 中, 将混合物冷却至 0°C。搅拌下吹入 HCL 气体, 直到溶液饱和。反应混合物在室温下搅拌过夜, 形成白色固体。过滤收集沉淀物, 得到 9.5g 标题化合物。

[0535] (b) 5-氨基苯并咪唑-2-羧酸甲酯

[0536] 将步骤 (a) 的产物 (6.9g) 溶解在 THF (200mL) 中, 接着加入 10% Pd/C (1g), 所得反应混合物在 50psi 的氢气下氢化反应 2 小时。硅藻土过滤除去催化剂, 真空下除去溶剂,

得到 5.9g 标题化合物。

[0537] (c) 5-[(4'-三氟甲基-联苯基-2-羰基)-氨基]-苯并呋喃-2-羧酸甲酯

[0538] 将 4'-三氟甲基-2-联苯基羧酸 (9.14g) 溶解在二氯甲烷中,接着加入草酰氯 (4.49mL)。搅拌下加入 DMF (0.5mL),并继续搅拌 1 小时。在真空下除去溶剂和过量的草酰氯,将残余物溶解在二氯甲烷中,接着加入步骤 (b) 的产物 (5.8g) 和吡啶 (7.36mL)。反应溶液在室温下搅拌过夜。反应混合物在真空中浓缩,将残余物溶解在乙酸乙酯 (500mL) 中,然后用饱和 NaHCO₃ 水溶液 (2×50mL)、水 (50mL)、1N HCL 溶液 (2×50mL) 和盐水 (50mL) 洗涤。用 MgSO₄ 干燥,在真空中除去溶剂,得到粗产物,该粗产物用乙酸乙酯/己烷进行重结晶,得到 8.4g 标题化合物。

[0539] (d) 5-[(4'-三氟甲基-联苯基-2-羰基)-氨基]-苯并呋喃-2-羧酸

[0540] 将步骤 (c) 得到的产物 (8.1g) 溶解在 THF (100mL) 和甲醇 (100mL) 中。搅拌下加入 LiOH (2g) 在水 (100mL) 中的溶液。反应混合物在室温下搅拌 30 分钟。然后反应溶液在真空中浓缩,用 1N HCL 溶液酸化。产物用醚 (2×300mL) 萃取,合并的有机层用盐水 (2×50mL) 洗涤,然后用 MgSO₄ 干燥。然后有机层在真空中浓缩,得到粗产物,该粗产物用乙酸乙酯/己烷进行重结晶,得到 7.1g 标题化合物。

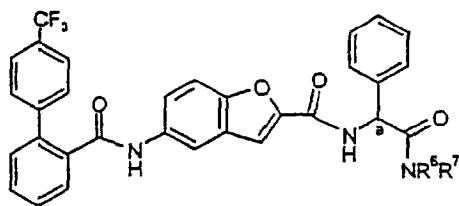
[0541] (e) 5-[(4'-三氟甲基-联苯基-2-羰基)-氨基]-苯并呋喃-2-羧酸 [2-氧代-1-苯基-2-(丙基氨基)乙基]酰胺

[0542] 将步骤 (d) 的产物 (100mg, 0.235mmol)、(S)-N-丙基-2-苯基甘氨酸酰胺盐酸盐 (1eq.) 和 PyBrop (1.1eq.) 溶解在二氯甲烷 (2mL) 中,接着加入二异丙基乙胺 (3eq.), 反应混合物在室温下搅拌 2 小时。蒸发除去溶剂,产物用铺好的 TLC,使用 2:1 的乙酸乙酯/己烷作为洗脱液进行纯化,产率是 79mg。

[0543] 实施例 100-112 按照实施例 99 的类似方法制备。在实施例 102、103 和 108 中,R⁶ 和 R⁷ 与它们相邻的碳原子一起形成下列表中的杂环基。

[0544] 表 8

[0545]

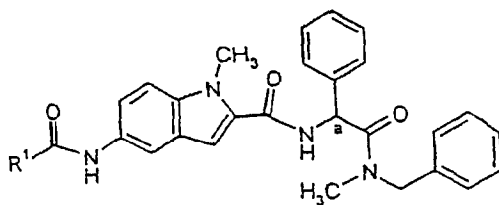


实施例	R ⁶	R ⁷	分子量 (计算值)	MS (实测值)	HPLC (min)
100	H	环丙基甲基	611.626	612.2	15.311
101	H	环丙基	597.599	598.2	13.539
102	哌啶-1-基		625.653	626.2	17.696
103	吗啉-4-基		627.626	628.2	13.755
104	H	环戊基	625.653	626.2	16.677
105	H	3-氟-苄基	665.65	666.2	16.705
106	H	2-甲基-丁-1-基	627.6689	628.2	17.825
107	甲基	甲基	585.588	586.2	14.26
108	氮杂环丁烷基		597.599	598.2	13.51
109	H	4-甲氧基-苄基	677.686	678.2	16.075
110	H	3,4-二氟-苄基	683.6409	684.2	16.955
111	H	2,3-二氟-苄基	683.6409	684.2	16.961
112	H	2-氟-4-三氟甲基-苄基	733.6489	733.2	18.899

[0546] 表 9 提供了按照上述描述的方法,特别是按照实施例 66-85 描述的方法,制备本发明其它化合物的实施例。

[0547] 表 9

[0548]



[0549]

实施例	R ¹	分子量 (计算值)	MS (实测值)	HPLC (min)
113	异丙基甲基	524.668	525.2	14.958
114	2-甲氧基-苯基	560.658	561.2	15.07
115	2-甲基-5-氯-苯基	579.104	579.2	16.683
116	1-羟基-环丙-1-基	552.679	553.2	13.013
117	2-甲基-4-氯-苯基	579.104	579.2	16.651
118	(降冰片-2-基)-甲基	562.718	563.2	17.288
119	环丁基	508.625	509.2	11.734
120	苯氧基-乙基-甲基	588.712	589.2	17.118
121	5-溴-呋喃-2-基	599.489	600.2	14.651
122	1-苯基-环戊-1-基	598.751	599.2	18.913
123	萘-1-基	580.692	581.2	15.995
124	3-氯-噻吩-2-基	571.102	571.2	15.847
125	全氟乙基	572.539	573.2	16.771
126	2-(吡咯-1-基)-苯基	595.707	596.2	15.497
127	异喹啉-1-基	581.68	582.2	16.432

[0550] 药物组合物

[0551] 本发明化合物的口服固体形式,它的例子上面已经提供,优选为片剂、粉末或颗粒,其通常仅含活性剂,或者优选与辅料/赋形剂一起使用,以提高活性成分的加工性能。

[0552] 对于片剂,活性剂通常小于配方的 50% (重量),优选小于 10%,例如为配方重量的 2.5%。配方的主要部分包括填料、稀释剂、崩解剂、润滑剂以及任选的甜味剂。这些赋形剂的组成是本领域公知的。根据本发明,优选的填料/稀释剂包括两种或多种下列组分的混合物:微晶纤维素、甘露醇、乳糖(所有类型)、淀粉和磷酸二钙。填料/稀释剂的混合物通常小于配方的 98%,优选小于 95%,例如为配方的 93.5%。优选的崩解剂包括 Ac-di-sol、Explotab™、淀粉和十二烷基硫酸钠(SLS)-作为润湿剂是公知的。当这些试剂存在时,其含量通常小于配方的 10%,优选小于 5%,例如为配方的 3%。优选的润滑剂是硬脂酸镁。当这种试剂存在时,其含量通常小于配方的 5%,优选小于 3%,例如含量为配方的 1%。当这些试剂存在时,其含量小于配方的 60%,优选小于 40%,例如 10-20%。本发明化合物片剂配方更详细的例子列于表 10 中。

[0553] 表 10 中的例子可以根据标准的制备片剂的方法制备,例如直接压片、或者湿法、干法或熔化造粒、熔化凝结法(melt congealing process)和挤出法(extrusion)。片剂核可以是单层或多层的,并可以用本领域公知的合适的涂层包衣。

[0554] 表 10 式 1 化合物的片剂配方的例子,下面所有配方中式 1 化合物的含量为 2.5%。

[0555]

填料 / 稀释剂	崩解剂 / 润湿剂	甜味剂	润滑剂
微晶纤维素 / 甘露醇 1 : 2 (93.5%)	Ac-Di-Sol 3%	—	硬脂酸镁 1%
甘露醇 / Dcp 2 : 1 (93.5%)	Ac-Di-Sol 3%	—	硬脂酸镁 1%
甘露醇 / Dcp 2 : 1 (93.5%)	Ac-Di-Sol 3%	—	硬脂酸镁 1%
甘露醇 / Fast Flo 乳糖 1 : 2 (93.5%)	Ac-Di-Sol 3%	—	硬脂酸镁 1%
微晶纤维素 / 甘露醇 1 : 2 (73.5%)	Ac-Di-Sol 3%	(啤) 酒酵母 20%	硬脂酸镁 1%
甘露醇 / Dcp 2 : 1 (73.5%)	Ac-Di-Sol 3%	(啤) 酒酵母 20%	硬脂酸镁 1%
微晶纤维素 / 甘露醇 1 : 2 (92.5%)	Ac-Di-Sol 3% +SlS 1%	—	硬脂酸镁 1%
微晶纤维素 / 甘露醇 1 : 2 (72.5%)	Ac-Di-Sol 3% +SlS 1%	(啤) 酒酵母 20%	硬脂酸镁 1%
微晶纤维素 / 甘露醇 1 : 2 (92.5%)	Explotab 4%	—	硬脂酸镁 1%
微晶纤维素 / 甘露醇 1 : 2 (93.5%)	Ac-Di-Sol 3%	—	十八烷基富 马酸钠 1%
甘露醇 / Dcp 2 : 1 (62.5%)	Ac-Di-Sol 3% SlS = 1%	酵母提取物 10% (啤) 酒酵母 20%	硬脂酸镁 1%

[0556] 本发明化合物的口服液体形式优选是溶液,其中活性化合物是完全溶解的。溶剂的例子包括所有药学上有先例的、适合口服给药的溶剂,溶剂优选是那些对本发明的化合物具有良好溶解度的溶剂,即聚乙二醇、聚丙二醇、食用油以及基于甘油基和甘油酯的体系。基于甘油基和甘油酯的体系可以优选包括下面的试剂(和其类似的化学品),例如: Captex 355 EP、Crodamol GTC/C 或 Labrafac CC、triacetin、Capmul CMC、Migyols(812、829、840)、Labrafil M1944CS、Peceol 和 Maisine 35-1。这些试剂的确切组成和商业来源列于表 11 中。这些溶剂通常占配方的主要部分,即大于 50%,优选大于 80%,例如 95%,更优选大于 99%。该溶剂中也可以包括辅剂和添加剂,这些辅剂和添加剂主要作为掩味剂、适口剂和调味剂、抗氧化剂、稳定剂、组织和粘膜调节剂以及增溶剂使用。

[0557] 表 11 一些基于甘油基和甘油酯体系的商标、化学组成和商业来源

[0558]

商标	化学组成	商业来源
Triacetin	三乙酸甘油酯	Abitec
Capmul CMC	辛酸 / 癸酸甘油酯	Abitec
Miglyol 812	癸酸 / 琥珀酸甘油三酯	Condea
Miglyol 829	aprylate/ 癸酸 / 琥珀酸甘油三酯	Condea
Miglyol 840	二辛酸 / 二癸酸丙二醇酯	Condea
Labrafil M 1944CS	油酰聚二乙醇 -6- 甘油酯	Gattefosse
Maisine 35-1	Glyceryl monolinoate	Gattefosse
Peceol	甘油单油酸酯	Gattefosse
Captex 355 EP	中链甘油三酯	Abitec
Crodamol GTC/C	中链甘油三酯	Croda
Labrafac CC	中链甘油三酯	Gattefosse

[0559] 本发明活性化合物优选的口服溶液包含多达 1% 重量的活性组分, 该活性组分溶解在中链甘油三酯油欧洲药典 (Pharm. Eur.) 或类似溶剂中 (参见表 11)。

[0560] 一种更优选的溶液包含本发明实施例 44 的活性化合物 (S)-N-{2-[苄基(甲基)氨基]-2-氧代-1-苯基乙基}-1-甲基-5-[4'-(三氟甲基)[1,1'-联苯基]-2-酰胺基]-1H-吡啶-2-甲酰胺, 其中链甘油三酯油欧洲药典中的浓度为 0.6mg/mL。

[0561] 一种特别优选的溶液包含本发明实施例 44 的活性化合物 (S)-N-(2-[苄基(甲基)氨基]-2-氧代-1-苯基乙基)-1-甲基-5-[4'-(三氟甲基)[1,1'-联苯基]-2-酰胺基]-1H-吡啶-2-甲酰胺, 其在 Captex 355 EP、Crodamol GTC/C 或 LabrafacCC 中的浓度为 0.6mg/mL。

[0562] 一种尤其优选的溶液包含本发明实施例 44 的活性化合物 (S)-N-{2-[苄基(甲基)氨基]-2-氧代-1-苯基乙基}-1-甲基-5-[4'-(三氟甲基)[1,1'-联苯基]-2-酰胺基]-1H-吡啶-2-甲酰胺, 其在 Captex 355 EP 或 Crodamol GTC/C 中的浓度为 0.5mg/mL。

[0563] 上述优选溶液可以按如下方法制备: 在某一温度下, 以一种有利于溶解速度的方式, 用机械搅拌或超声波搅拌的方法将组分混合。

[0564] 一种更优选的方法包括：在温度达到 70℃ 时，用机械搅拌的方法将组分混合，然后过滤以保证溶液澄清。

[0565] 一种特别优选的方法包括：在机械搅拌下，将本发明实施例 44 的活性组分 (S)-N-{2-[苄基 (甲基) 氨基]-2- 氧代 -1- 苯基乙基 }-1- 甲基 -5-[4' -(三氟甲基) [1,1'- 联苯基]-2- 酰胺基]-1H- 吡啶 -2- 甲酰胺加入到预热至 70℃ 的 Captex355 EP、Crodamol GTC/C 或 Labrafac CC 中，冷却，然后过滤以保证溶液澄清。

[0566] 一种尤其优选的方法包括：在机械搅拌下，将本发明实施例 44 的活性组分 (S)-N-{2-[苄基 (甲基) 氨基]-2- 氧代 -1- 苯基乙基 }-1- 甲基 -5-[4' -(三氟甲基) [1,1'- 联苯基]-2- 酰胺基]-1H- 吡啶 -2- 甲酰胺加入到预热至 50℃ -70℃ 的 Captex 355 EP、Crodamol GTC/C 中，冷却，然后过滤以保证溶液澄清。

[0567] 这些具体实施方案是用来说明本发明的个别方面，而不是用来限制本发明的范围，功能上等价的方法和组合物也包括在本发明的范围内。的确，除了那些列出的和描述的之外，根据前述的说明和实施例，本领域熟练技术人员可以很容易地对本发明作出各种修改。但这样的修改同样落入本发明所附的权利要求的范围内。

[0568] 为了全部目的，在此引用的所有参考文献全部引入作为参考。

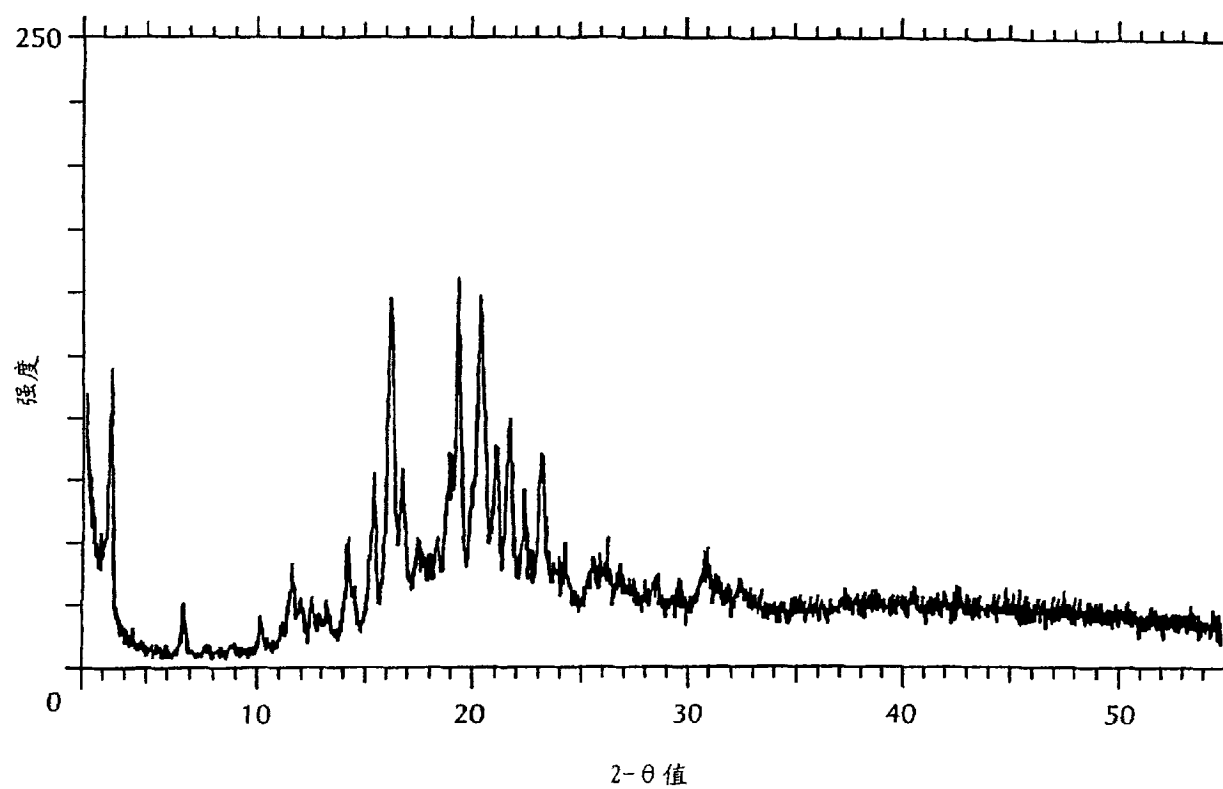


图 1

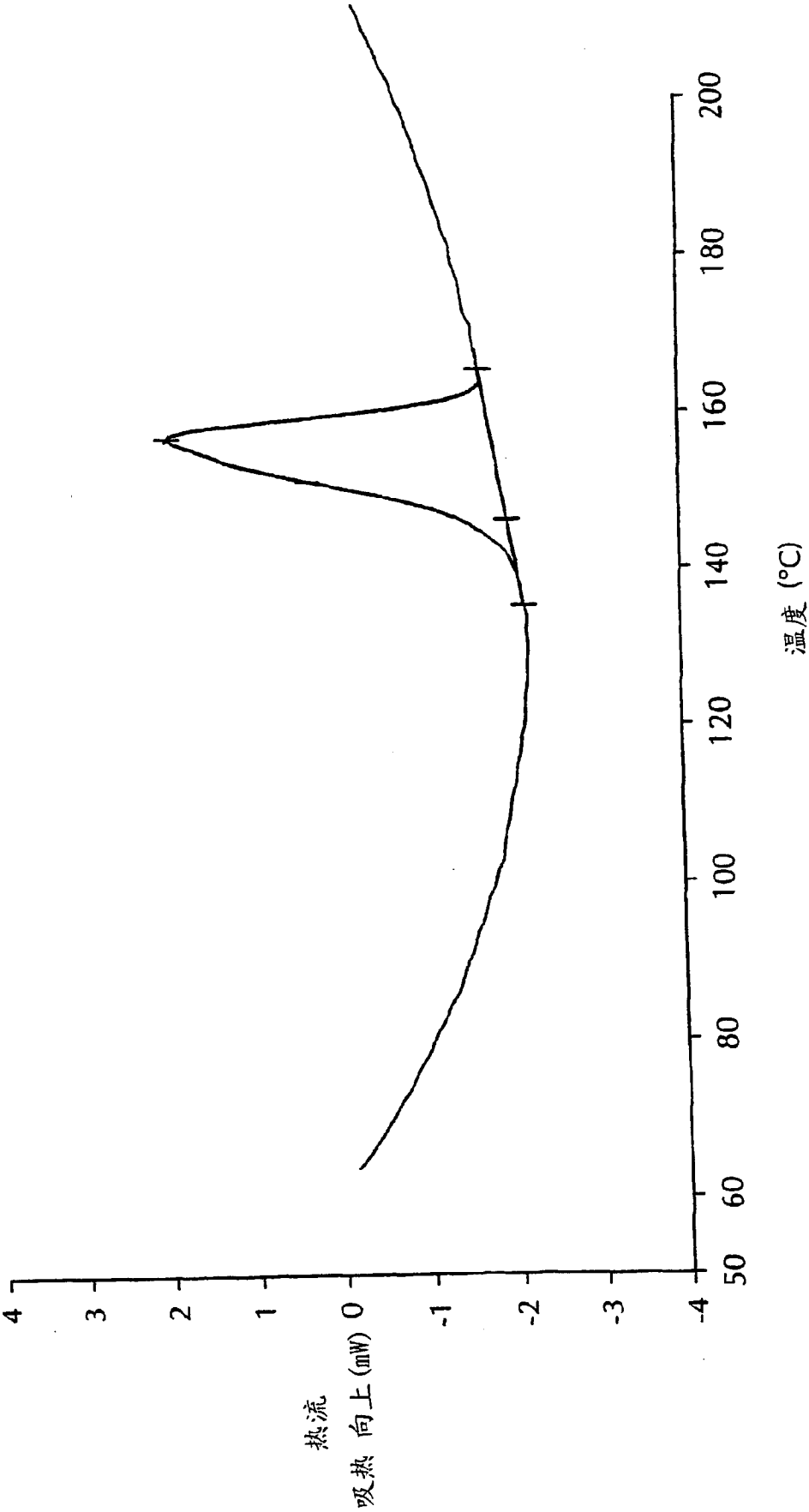


图 2

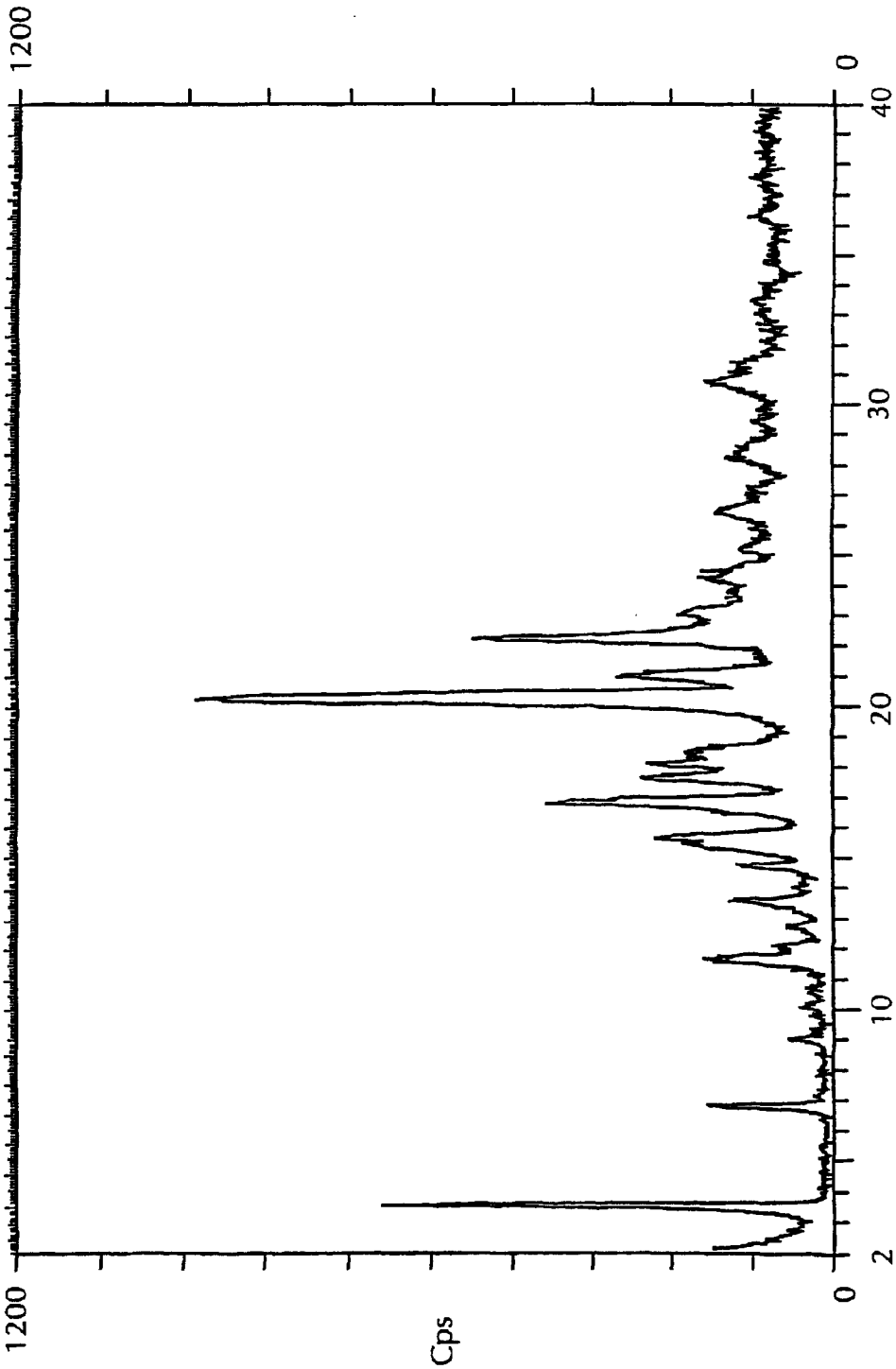
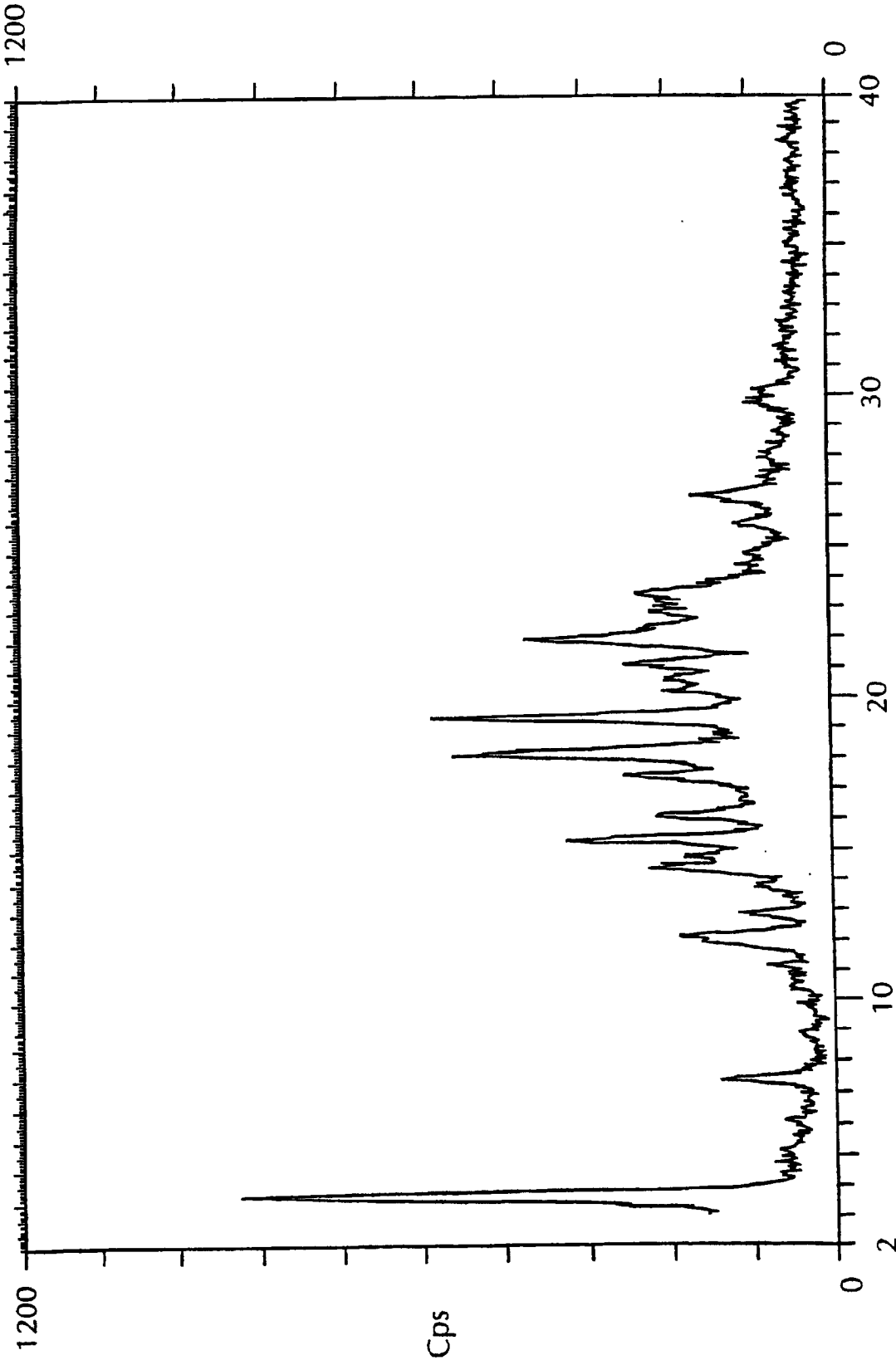
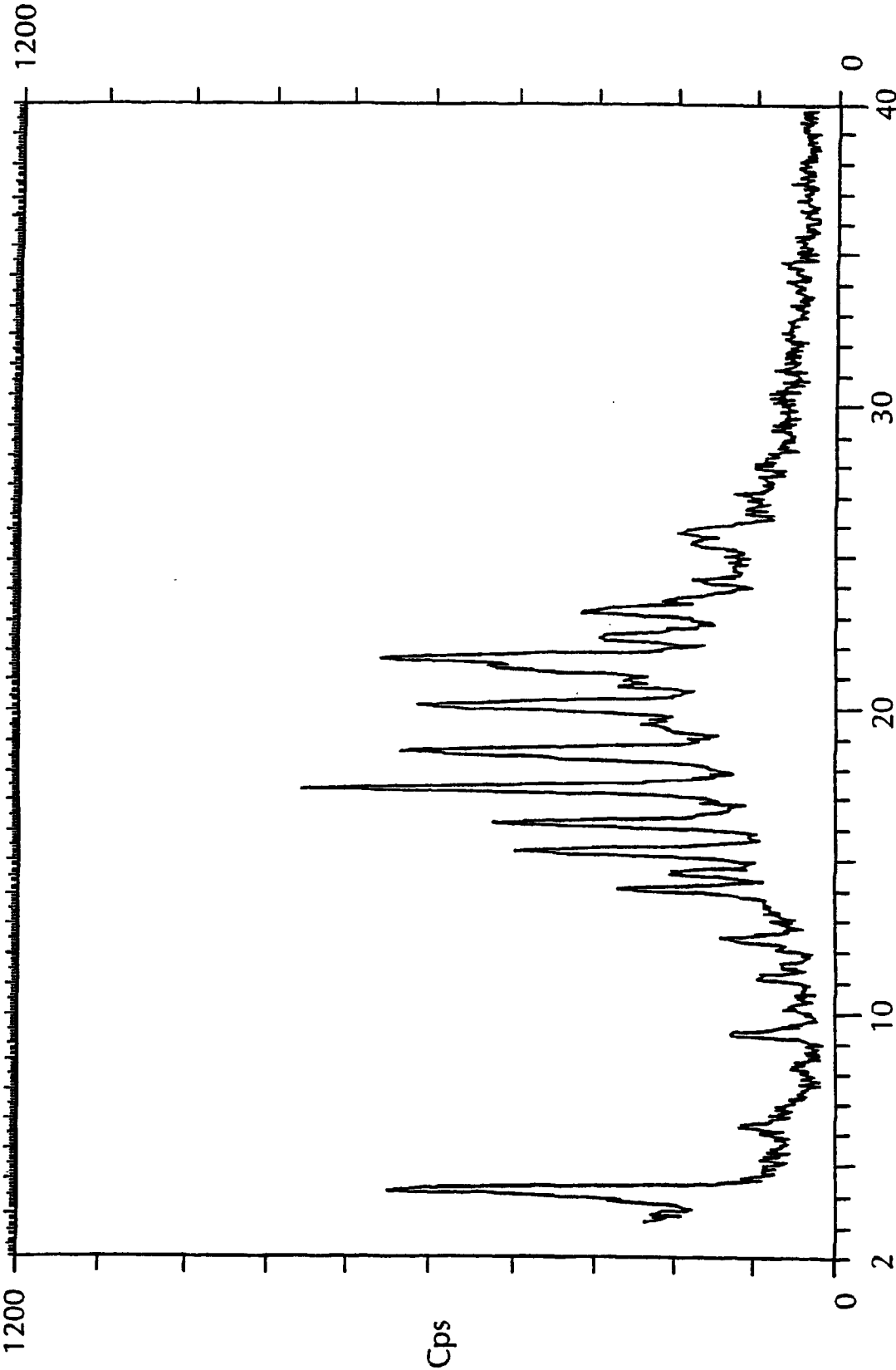


图 3



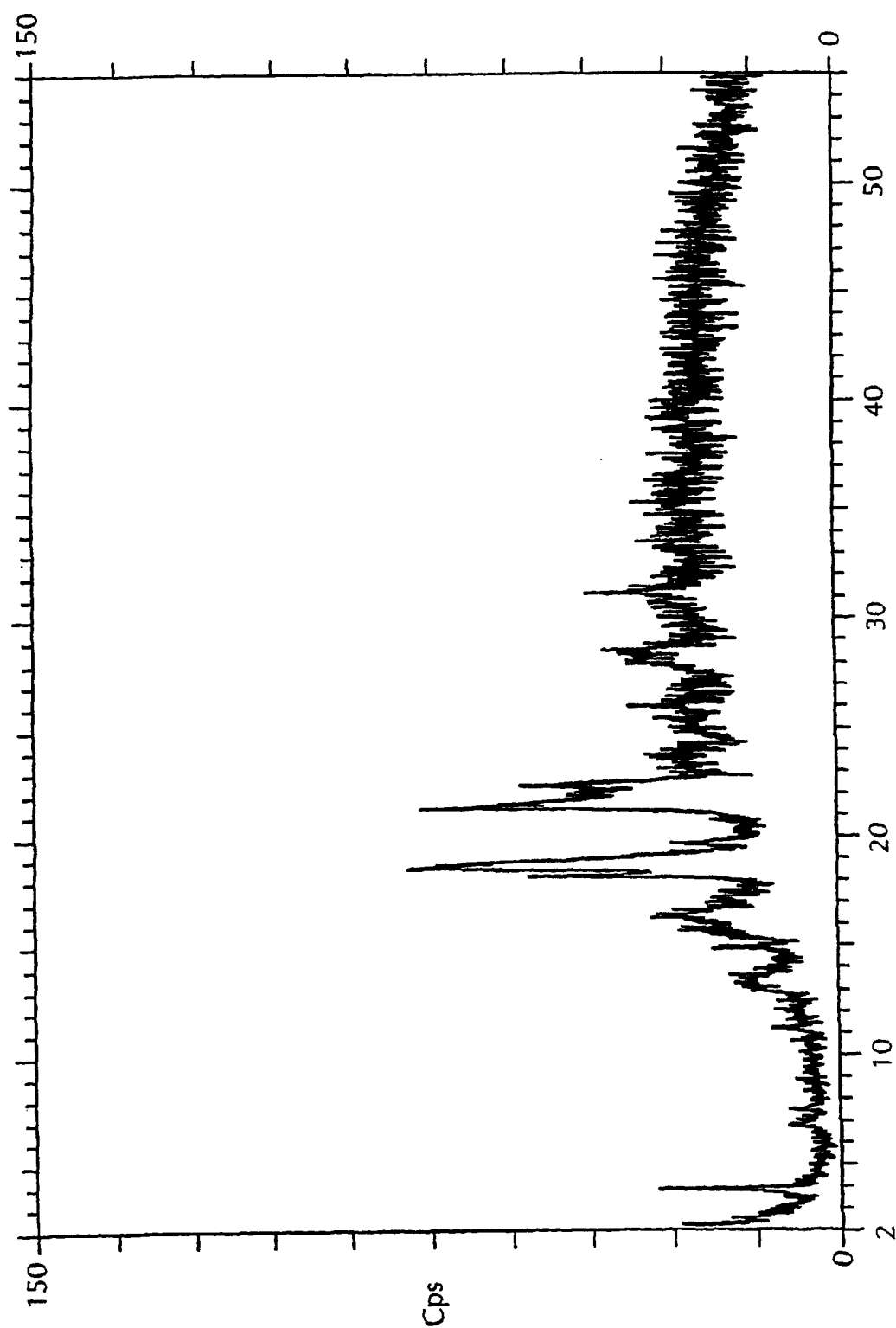
2 θ -值

图 4



2θ-值

图 5



2θ-值

图 6