

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200480032871.6

[51] Int. Cl.

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

[45] 授权公告日 2009 年 7 月 8 日

[11] 授权公告号 CN 100509802C

[22] 申请日 2004.10.28

[21] 申请号 200480032871.6

[30] 优先权

[32] 2003.11.5 [33] EP [31] 03104083.5

[86] 国际申请 PCT/EP2004/012197 2004.10.28

[87] 国际公布 WO2005/049606 英 2005.6.2

[85] 进入国家阶段日期 2006.5.8

[73] 专利权人 霍夫曼-拉罗奇有限公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 J·阿克曼 J·埃比 A·宾杰利

U·格雷特尔 G·伊尔特

B·库恩 H-P·梅尔基

M·迈尔 P·莫尔 M·B·赖特

[56] 参考文献

WO03074051 A1 2003.9.12

审查员 王少华

[74] 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任公司

代理人 程金山

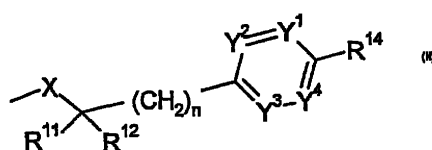
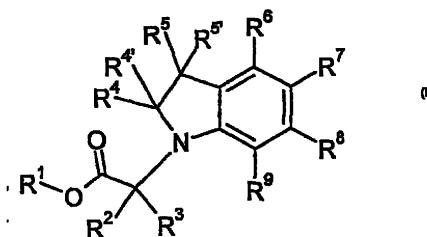
权利要求书 8 页 说明书 67 页

[54] 发明名称

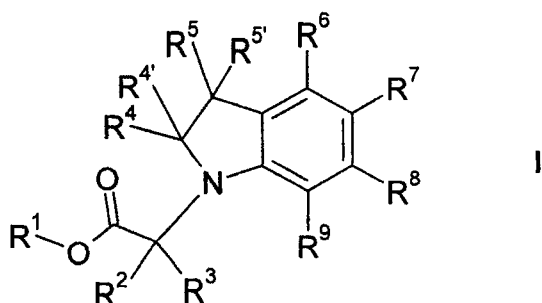
作为 PPAR 激活剂的杂芳基衍生物

[57] 摘要

本发明涉及式 (I) 化合物以及所有对映异构体及其可药用盐/或酯, 其中 R^6 、 R^7 和 R^8 之一是式 (II), Y^1 至 Y^4 、 R^1 至 R^{14} 和 n 如说明书中所定义。本发明还涉及含有这样的化合物的药物组合物, 它们的制备方法以及用于治疗/或预防由 PPAR δ 和/或 PPAR α 激动剂调节的疾病的用途。



1、式 I 化合物:



其中

R^1 为氢或 C_{1-7} -烷基;

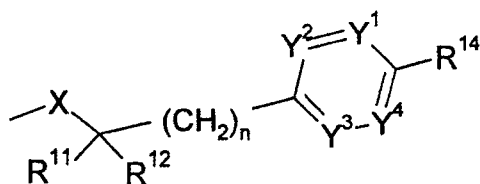
R^2 和 R^3 彼此独立地为氢或 C_{1-7} -烷基;

R^4 和 R^5 彼此独立地为氢, C_{1-7} -烷基, C_{3-7} -环烷基, 卤素, C_{1-7} -烷氧基- C_{1-7} -烷基, C_{2-7} -链烯基, C_{2-7} -炔基或氟代- C_{1-7} -烷基;

R^4 和 R^5 一起形成双键,

或 R^4 和 R^5 为氢;

R^6 、 R^7 和 R^8 之一为



R^6 、 R^7 和 R^8 中的另两个和 R^9 彼此独立地为氢, C_{1-7} -烷基, C_{3-7} -环烷基, 卤素, C_{1-7} -烷氧基- C_{1-7} -烷基, C_{2-7} -链烯基, C_{2-7} -炔基, 氟代- C_{1-7} -烷基, 氰基- C_{1-7} -烷基或氰基;

其中

X 为 S, O, NR^{10} ,

R^{10} 为氢, C_{1-7} -烷基, C_{3-7} -环烷基, 氟代- C_{1-7} -烷基;

R^{11} 和 R^{12} 彼此独立地为氢, C_{1-7} -烷基, C_{3-7} -环烷基, 氟代- C_{1-7} -烷基或氟;

Y^1 , Y^2 , Y^3 和 Y^4 为 N 或 $C-R^{13}$, 且 Y^1 , Y^2 , Y^3 和 Y^4 中的一个或两个为 N, 其余的为 $C-R^{13}$;

R^{13} 在每种情形下彼此独立, 选自氢, C_{1-7} -烷基, C_{3-7} -环烷基, C_{3-7} -环烷基- C_{1-7} -烷基, 氟代- C_{1-7} -烷基, C_{1-7} -烷氧基- C_{1-7} -烷基, 羟基- C_{1-7} -烷基, C_{1-7} -烷硫基- C_{1-7} -烷基, 羧基- C_{1-7} -烷氧基- C_{1-7} -烷基, 羧基, 羧基- C_{1-7} -烷基, 一-或二- C_{1-7} -烷基-氨基- C_{1-7} -烷基, C_{1-7} -烷酰基- C_{1-7} -烷基, C_{2-7} -链烯基, 和 C_{2-7} -炔基;

R^{14} 为吡啶基或未取代的苯基或被一至三个选自下组的取代基所取代的苯基: C_{1-7} -烷基, C_{1-7} -烷氧基, 卤素, 氟代- C_{1-7} -烷基, 氟代- C_{1-7} -烷氧基和氰基;

n 为 0, 1 或 2;

或其可药用盐。

2. 根据权利要求 1 的式 I 化合物, 其中

R^1 为氢或 C_{1-7} -烷基;

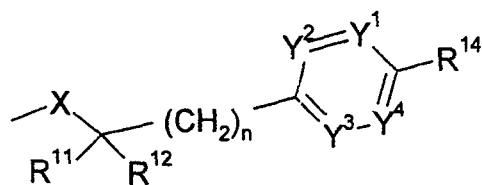
R^2 和 R^3 彼此独立地为氢或 C_{1-7} -烷基;

R^4 和 R^5 彼此独立地为氢, C_{1-7} -烷基, C_{3-7} -环烷基, 卤素, C_{1-7} -烷氧基- C_{1-7} -烷基, C_{2-7} -链烯基, C_{2-7} -炔基或氟代- C_{1-7} -烷基;

$R^{4'}$ 和 $R^{5'}$ 一起形成双键,

或 $R^{4'}$ 和 $R^{5'}$ 为氢;

R^6 、 R^7 和 R^8 之一为



R^6 , R^7 和 R^8 中的另两个和 R^9 彼此独立地为氢, C_{1-7} -烷基, C_{3-7} -环烷基, 卤素, C_{1-7} -烷氧基- C_{1-7} -烷基, C_{2-7} -链烯基, C_{2-7} -炔基, 氟代- C_{1-7} -烷基, 氰基- C_{1-7} -烷基或氰基;

其中

X 为 S, O, NR^{10} ,

R^{10} 为氢, C_{1-7} -烷基, C_{3-7} -环烷基, 氟代- C_{1-7} -烷基;

R^{11} 和 R^{12} 彼此独立地为氢, C_{1-7} -烷基, C_{3-7} -环烷基, 氟代- C_{1-7} -烷基或氟;

Y^1 , Y^2 , Y^3 和 Y^4 为 N 或 $C-R^{13}$, 且 Y^1 , Y^2 , Y^3 和 Y^4 中的一个或两个为 N, 其余的为 $C-R^{13}$;

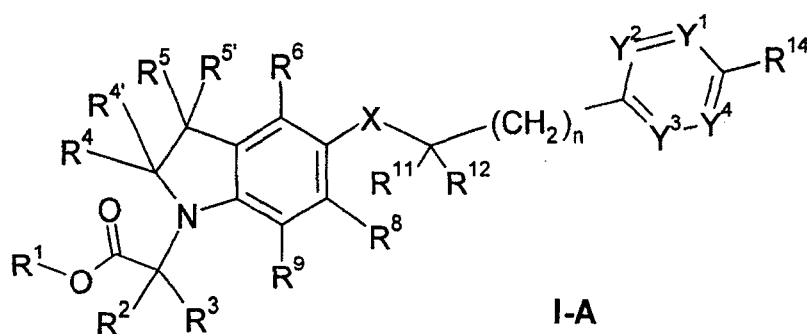
R^{13} 在每种情形下彼此独立, 选自氢, C_{1-7} -烷基, C_{3-7} -环烷基, 氟代- C_{1-7} -烷基, C_{1-7} -烷氧基- C_{1-7} -烷基, 羟基- C_{1-7} -烷基, C_{1-7} -烷硫基- C_{1-7} -烷基, 羧基- C_{1-7} -烷氧基- C_{1-7} -烷基, 羧基, 羧基- C_{1-7} -烷基, 一-或二- C_{1-7} -烷基-氨基- C_{1-7} -烷基, C_{1-7} -烷酰基- C_{1-7} -烷基, C_{2-7} -链烯基, 和 C_{2-7} -炔基;

R^{14} 为吡啶基或未取代的苯基或被一至三个选自下组的取代基所取代的苯基: C_{1-7} -烷基, C_{1-7} -烷氧基, 卤素, 氟代- C_{1-7} -烷基, 氟代- C_{1-7} -烷氧基和氰基;

n 为 0, 1 或 2;

或其可药用盐。

3. 根据权利要求 1 或 2 的式 I 化合物, 其具有下式结构:



其中

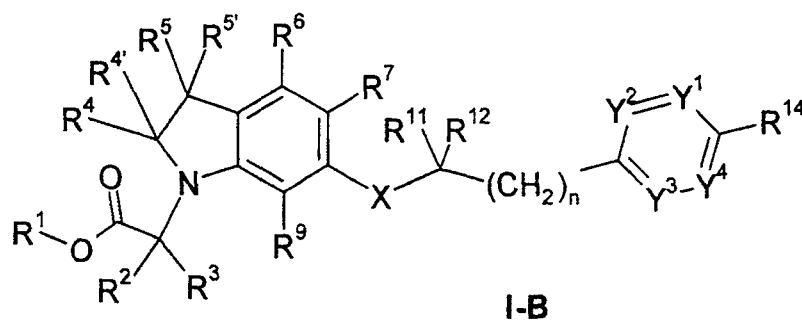
X, Y^1 至 $Y^4, R^1, R^2, R^3, R^4, R^4', R^5, R^5', R^{11}, R^{12}, R^{14}$ 和 n 如权利要求 1 或 2 所定义;

R^6, R^8 和 R^9 彼此独立地为氢, C_{1-7} -烷基, C_{3-7} -环烷基, 卤素, C_{1-7} -烷氧基- C_{1-7} -烷基, C_{2-7} -链烯基, C_{2-7} -炔基, 氟代- C_{1-7} -烷基, 氰基- C_{1-7} -烷基或氰基;

或其可药用盐。

4. 根据权利要求 3 的式 I 化合物, 其中 R^6, R^8 和 R^9 为氢。

5. 根据权利要求 1 或 2 的式 I 化合物, 其具有下式结构:



其中

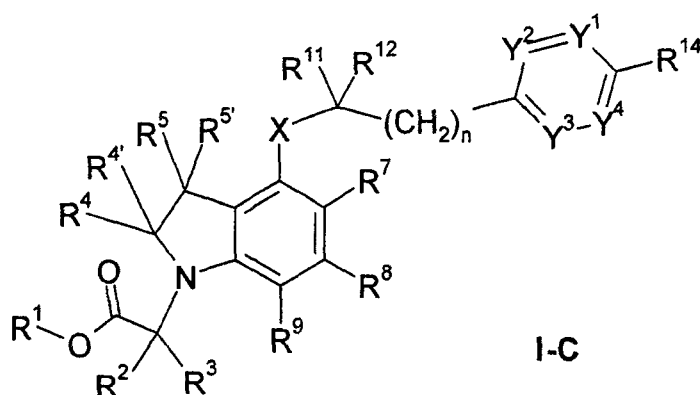
X, Y¹ 至 Y⁴, R¹, R², R³, R⁴, R^{4'}, R⁵, R^{5'}, R¹¹, R¹², R¹⁴ 和 n 如权利要求 1 或 2 所定义;

R⁶, R⁷ 和 R⁹ 彼此独立地为氢, C₁₋₇-烷基, C₃₋₇-环烷基, 卤素, C₁₋₇-烷氧基-C₁₋₇-烷基, C₂₋₇-链烯基, C₂₋₇-炔基, 氟代-C₁₋₇-烷基, 氰基-C₁₋₇-烷基或氰基;

或其可药用盐。

6. 根据权利要求 5 的式 I 化合物, 其中 R⁶, R⁷ 和 R⁹ 为氢。

7. 根据权利要求 1 或 2 的式 I 化合物, 其具有下式结构:



其中

X, Y¹ 至 Y⁴, R¹, R², R³, R⁴, R^{4'}, R⁵, R^{5'}, R¹¹, R¹², R¹⁴ 和 n 如权利要求 1 或 2 所定义;

R⁷, R⁸ 和 R⁹ 彼此独立地为氢, C₁₋₇-烷基, C₃₋₇-环烷基, 卤素, C₁₋₇-烷氧基-C₁₋₇-烷基, C₂₋₇-链烯基, C₂₋₇-炔基, 氟代-C₁₋₇-烷基, 氰基-C₁₋₇-烷基或氰基;

或其可药用盐。

8. 根据权利要求 7 的式 I 化合物, 其中 R⁷, R⁸ 和 R⁹ 为氢。

9. 根据权利要求 1 或 2 的式 I 化合物, 其中 R¹ 为氢。

10. 根据权利要求 1 或 2 的式 I 化合物, 其中 R² 和 R³ 彼此独立地为氢或甲基。

11. 根据权利要求 1 或 2 的式 I 化合物, 其中 R^{4'} 和 R^{5'} 一起形成双键。

12. 根据权利要求 1 或 2 的式 I 化合物, 其中 R⁴ 和 R⁵ 为氢。

13. 根据权利要求 1 或 2 的式 I 化合物, 其中 X 为 O。

14. 根据权利要求1或2的式I化合物, 其中X为 NR^{10} , 和 R^{10} 为氢, C_{1-7} -烷基, C_{3-7} -环烷基或氟代- C_{1-7} -烷基。

15. 根据权利要求14的式I化合物, 其中 R^{10} 为 C_{1-7} -烷基。

16. 根据权利要求1或2的式I化合物, 其中X为S。

17. 根据权利要求1或2的式I化合物, 其中 R^{11} 和 R^{12} 为氢。

18. 根据权利要求1或2的式I化合物, 其中 R^{14} 为被卤素、氟代- C_{1-7} -烷氧基或氟代- C_{1-7} -烷基所取代的苯基。

19. 根据权利要求18的式I化合物, 其中 R^{14} 为4-三氟-甲基苯基。

20. 根据权利要求1或2的式I化合物, 其中 Y^1 为N, Y^2 、 Y^3 和 Y^4 为 C-R^{13} , 或者其中 Y^1 和 Y^4 为N, Y^2 和 Y^3 为 C-R^{13} 。

21. 根据权利要求20的式I化合物, 其中 R^{13} 中的至少一个为 C_{1-7} -烷基, C_{3-7} -环烷基, 氟代- C_{1-7} -烷基或 C_{1-7} -烷氧基- C_{1-7} -烷基。

22. 根据权利要求1的式I化合物, 其选自下组:

{5-[4-(2-甲氧基-乙基)-2-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-5-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸;

{5-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-5-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸;

{5-[4-环丙基-2-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-5-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸;

(5-{甲基-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-5-基甲基]-氨基}-吡啶-1-基)-乙酸;

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

{6-[2-甲基-6-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-基甲氧基]-2,3-二氢-吡啶-1-基}-乙酸;

{6-[4-环丙基-2-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-5-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸;

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

{6-[6-(4-三氟甲氧基-苯基)-吡啶-3-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸;

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

(4-{2-[2-甲基-6-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-基]-乙氧基}-吡啶-1-基)-乙

酸;

{6-[4-(2-甲氧基-乙基)-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-嘧啶-5-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸;

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

{6-[4-(2-甲氧基-乙基)-6-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-5-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸;

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

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

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

{6-[2-环丙基甲基-6-(4-三氟甲氧基-苯基)-4-三氟甲基-吡啶-3-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸;

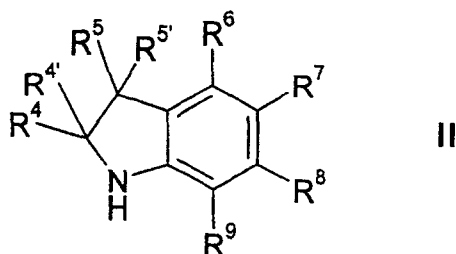
(6-{2-[4-环丙基-2-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-5-基]-乙氧基}-吡啶-1-基)-乙酸;

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

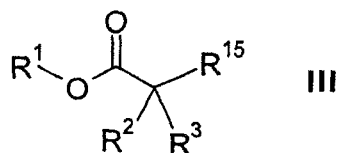
{6-[2-环丙基-6-(4-三氟甲氧基-苯基)-4-三氟甲基-吡啶-3-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸。

23. 制备根据权利要求1至22中任一项的化合物方法, 该方法包括

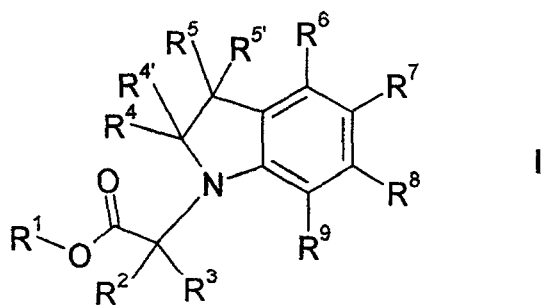
a) 将下式的化合物



其中 R^4 至 R^9 如权利要求 1 中所定义,
与下式的化合物反应



其中 R^1 为 C_{1-7} -烷基, R^2 和 R^3 如权利要求1中所定义, 以及 R^{15} 为离去基, 得到下式的化合物

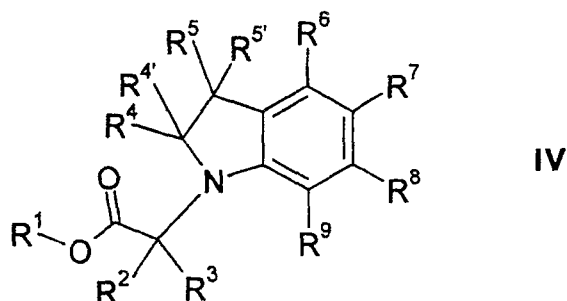


其中 R^1 为 C_{1-7} -烷基和 R^2 至 R^9 如权利要求1中所定义, 以及任选地水解酯基, 以获得其中 R^1 为氢的式I化合物。

24. 根据权利要求23的方法, 其中所述离去基为卤素或三氟甲磺酸酯。

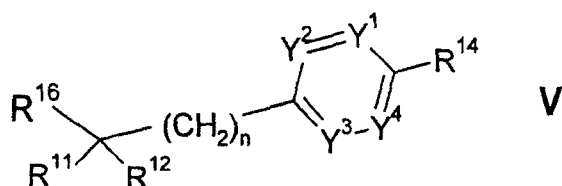
25. 制备根据权利要求1至22中任一项的化合物方法, 该方法包括

b) 将下式的化合物



其中 R^1 为 C_{1-7} -烷基, R^2 至 R^5 如权利要求1中所定义, 以及 R^6 , R^7 , R^8 和 R^9 独立地选自氢, C_{1-7} -烷基, C_{3-7} -环烷基, 卤素, C_{1-7} -烷氧基- C_{1-7} -烷基, C_{2-7} -链烯基, C_{2-7} -炔基, 氟代- C_{1-7} -烷基, 氰基- C_{1-7} -烷基, 和氰基, 以及 R^6 , R^7 或 R^8 之一为-OH, -SH或-NHR¹⁰, 其中 R^{10} 为氢, C_{1-7} -烷基, C_{3-7} -环烷基或氟代- C_{1-7} -烷基,

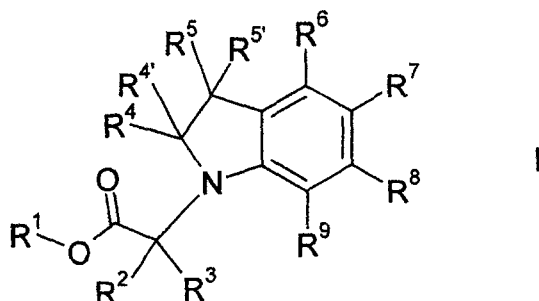
与下式的化合物反应



其中

$Y^1, Y^2, Y^3, Y^4, R^{11}, R^{12}, R^{14}$ 和 n 如权利要求 1 中所定义, 以及 R^{16} 为离去基,

得到下式的化合物



其中 R^1 为 C_{1-7} -烷基和 R^2 至 R^9 如权利要求 1 中所定义,

以及任选地水解酯基, 以获得其中 R^1 为氢的式 I 化合物。

26. 根据权利要求 25 的方法, 其中所述离去基为 $-OH$, $-Cl$, $-Br$, 或 $-I$ 。

27. 药物组合物, 其包含根据权利要求 1 至 22 中任何一项的化合物以及药物可接受的载体和/或辅料。

28. 根据权利要求 1 至 22 中任何一项的化合物在制备用于治疗 and/或预防由 $PPAR\delta$ 和/或 $PPAR\alpha$ 激动剂调节的疾病的药物中的用途。

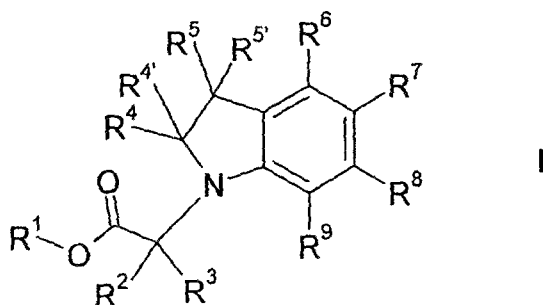
29. 根据权利要求 28 的用途, 其用于治疗 and/或预防糖尿病, 非胰岛素依赖型糖尿病, 提高的脂类和胆固醇水平, 动脉粥样硬化疾病, 代谢综合征, 肥胖, 升高的血压, 内皮功能障碍, 促凝血状态, 异常脂肪血症, 多囊卵巢综合征, 炎症疾病, 以及增殖性疾病。

30. 根据权利要求 28 的用途, 其用于治疗 and/或预防低 HDL 胆固醇水平, 高 LDL 胆固醇水平, 高甘油三酯水平, 以及代谢综合征。

作为 PPAR 激活剂的杂芳基衍生物

技术领域

本发明涉及下式的新型吲哚基或二氢吲哚基衍生物：



其中

R^1 为氢或 C_{1-7} -烷基；

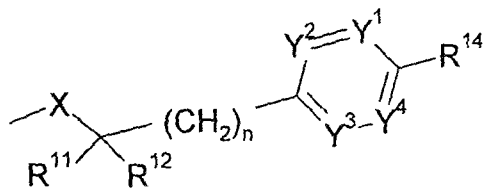
R^2 和 R^3 彼此独立地为氢或 C_{1-7} -烷基；

R^4 和 R^5 彼此独立地为氢， C_{1-7} -烷基， C_{3-7} -环烷基，卤素， C_{1-7} -烷氧基- C_{1-7} -烷基， C_{2-7} -链烯基， C_{2-7} -炔基或氟代- C_{1-7} -烷基；

$R^{4'}$ 和 $R^{5'}$ 一起形成双键或 $R^{4'}$ 和 $R^{5'}$ 为氢；

R^6 , R^7 , R^8 和 R^9 彼此独立地为氢， C_{1-7} -烷基， C_{3-7} -环烷基，卤素， C_{1-7} -烷氧基- C_{1-7} -烷基， C_{2-7} -链烯基， C_{2-7} -炔基，氟代- C_{1-7} -烷基，氰基- C_{1-7} -烷基或氰基；

以及 R^6 、 R^7 和 R^8 之一为



其中

X 为 S, O, NR^{10} ，

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

R^{11} 和 R^{12} 彼此独立地为氢， C_{1-7} -烷基， C_{3-7} -环烷基，氟代- C_{1-7} -烷基或氟；

Y^1 , Y^2 , Y^3 和 Y^4 为 N 或 $C-R^{13}$ ，且 Y^1 , Y^2 , Y^3 和 Y^4 中的一个或两个为 N，

其余的为 C-R¹³;

R¹³ 在每种情形下彼此独立, 选自氢, C₁₋₇-烷基, C₃₋₇-环烷基, C₃₋₇-环烷基-C₁₋₇-烷基, 氟代-C₁₋₇-烷基, C₁₋₇-烷氧基-C₁₋₇-烷基, 羟基-C₁₋₇-烷基, C₁₋₇-烷硫基-C₁₋₇-烷基, 羧基-C₁₋₇-烷氧基-C₁₋₇-烷基, 羧基, 羧基-C₁₋₇-烷基, 一-或二-C₁₋₇-烷基-氨基-C₁₋₇-烷基, C₁₋₇-烷酰基-C₁₋₇-烷基, C₂₋₇-链烯基, 和 C₂₋₇-炔基(alkynyl);

R¹⁴ 为芳基或杂芳基;

n 为 0, 1 或 2;

及其可药用盐和/或酯。

已经发现式 I 化合物可用作脂类调节剂和胰岛素敏化剂。特别地, 式 I 化合物是 PPAR 激活剂。

背景技术

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

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

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

一线异常脂肪血症和糖尿病治疗通常包括低脂肪和低葡萄糖饮食、锻炼和减轻体重。但是, 顺应性可能是温和的, 并且随着疾病的进展, 多种代谢缺陷的治疗变得必需起来, 所用药物例如, 用于异常脂肪血症的脂类调节剂, 如 statins 和 fibrate, 以及用于胰岛素抗性的降血糖药, 例如磺酰脲类或二甲双胍。最近提出了新的一类有希望的药物, 该药物使患者对其自身的胰岛素重新敏感(胰岛素敏化剂), 从而使血液葡萄糖和甘油三酯水平恢复正常, 在许多情况下, 消除或减小对外源性胰岛素的需求。吡格列酮(ActosTM)和罗西格列酮(AvandiaTM)属于噻唑烷二酮(TZD)类 PPAR γ -激动剂, 并且在这类物质中首先在几个国家被批准用于 NIDDM。但是, 这些化合物, 副作用大, 包括少有但却严重的肝毒性(如使用曲格列酮时所见的)。它们还增加了患者的体重。因此, 迫切需要更安全且副作用影响较低的新的更加有效的药物。最近的研究提供了以下证据: PPAR δ 的激动将导致化合物具有提高的治疗潜力, 即这种化合物将改善脂类分布, 对 HDL-C 升高具有优于目前治疗的效果, 并且对胰岛素水平的正常化有额外的积极效果(Oliver 等; Proc Nat Acad Sci USA 2001; 98: 5306-11)。最近的观察还显示除了其已知的降低甘油三酯作用外, 还对胰岛素敏化有独立的 PPAR α 介导的效果(Guerre-Millo 等; J Biol Chem 2000; 275: 16638-16642)。因此,

选择性 PPAR δ 激动剂或者具有附加 PPAR α 活性的 PPAR δ 激动剂可以在没有诸如在使用 PPAR γ 激动剂时看到的体重增加的副作用情况下, 显示优良的疗效。

发明内容

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

与已知的化合物相比, 本发明的化合物进一步显示出改善的药理学性质。

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

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

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

术语“卤素”是指氟、氯、溴和碘。

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

术语“烷氧基”是指基团 R'-O-, 其中 R'是烷基。术语“低级烷氧基”或“C₁₋₇-烷氧基”是指基团 R'-O-, 其中 R'是低级烷基。低级烷氧基的实

例如，例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基和己氧基。优选的是本文具体示例的低级烷氧基。

术语“烷硫基”是指基团 $R'-S-$ ，其中 R' 为烷基。术语“低级-烷硫基”或“ C_{1-7} -烷硫基”是指基团 $R'-S-$ ，其中 R' 为低级-烷基。 C_{1-7} -烷硫基基团的实例例如为甲硫基或乙硫基。优选的是本文具体示例的低级-烷硫基。

术语“一-或二- C_{1-7} -烷基-氨基”是指被 C_{1-7} -烷基一-或二-取代的氨基基团。一- C_{1-7} -烷基-氨基例如包括甲基氨基或乙基氨基。术语“二- C_{1-7} -烷基-氨基”例如包括二甲基氨基，二乙基氨基或乙基甲基氨基。优选的是本文具体示例的一-或二- C_{1-7} -烷基氨基。

术语“羧基-低级烷基”或“羧基- C_{1-7} -烷基”是指被羧基($-COOH$)一-或多取代的低级烷基。羧基-低级烷基基团的实例例如为 $-CH_2-COOH$ (羧基甲基)， $-(CH_2)_2-COOH$ (羧基乙基)，以及本文具体示例的基团。

术语“烷酰基”是指基团 $R'-CO-$ ，其中 R' 为烷基。术语“低级-烷酰基”或“ C_{1-7} -烷酰基”是指基团 $R'-O-$ ，其中 R' 为低级-烷基。低级-烷酰基基团的实例例如为乙酰基(ethanoyl)(乙酰基(acetyl))或丙酰基。优选的是本文具体示例的低级-烷氧基。

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

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

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

术语“芳基”涉及苯基或萘基，优选苯基，该基团可以被以下基团任选一-或多取代，特别是一-或二取代：卤素、羟基、 CN 、 CF_3 、 NO_2 、 NH_2 、 $N(H, \text{低级烷基})$ 、 $N(\text{低级烷基})_2$ 、羧基、氨基羰基、低级烷基、低级氟代烷基、低级烷氧基、低级氟代烷氧基、芳基和/或芳氧基。优选的取代基是卤素、 CF_3 、低级烷基、和/或低级烷氧基。优选的是具体示例的芳基。

术语“杂芳基”是指可含有 1、2 或 3 个选自氮、氧和/或硫的原子的芳香族 5-或 6-元环，例如呋喃基、吡啶基、1,2-、1,3-和 1,4-二嗪基、噻吩基、异噻唑基、噻唑基、咪唑基或吡咯基。术语“杂芳基”还指包含两个 5-或 6-元环的双环芳香族基团，其中一个或两个环可以含有 1、2 或 3 个选自氮、氧或硫的原子，例如吲哚或喹啉，或者部分氢化的双环芳香族基团，例如二氢吲哚基。杂芳基可以具有如先前和术语“芳基”相关的描述中所述的取代模式。优选的杂芳基为，例如噻吩基和呋喃基，这些基团可以任选如上所述地被取代，取代基优选为卤素、CF₃、低级烷基和/或低级烷氧基。

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

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

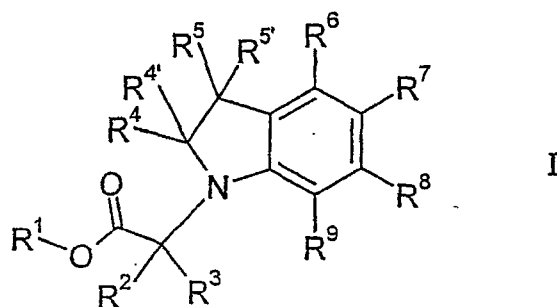
术语“可药用盐”包括式(I)化合物和可药用碱的盐，如碱金属盐，例如 Na-和 K-盐，碱土金属盐，例如 Ca-和 Mg-盐，以及铵或取代铵盐，例如三甲基铵盐。术语“可药用盐”同样涉及这样的盐。

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

术语“可药用酯”包括式(I)化合物的衍生物，其中已经将羧基转化成酯。低级烷基、羟基-低级烷基、低级烷氧基-低级烷基、氨基-低级烷基、单-或二-低级烷基-氨基-低级烷基、吗啉代-低级烷基、吡咯烷子基-低级烷基、哌啶子基-低级烷基、哌嗪子基-低级烷基、低级烷基-哌嗪子基-低级烷基和芳烷基酯是合适的酯的实例。甲基、乙基、丙基、丁基和苄基酯是优

选的酯。甲酯和乙酯是特别优选的。术语“可药用酯”还包括这样的式(I)化合物，其中已经用对活体无毒的无机或有机酸，如硝酸、硫酸、磷酸、柠檬酸、甲酸、马来酸、乙酸、琥珀酸、酒石酸、甲磺酸、对甲苯磺酸等，将羟基转化成相应的酯。

具体而言，本发明涉及下式的化合物：



其中

R^1 为氢或 C_{1-7} -烷基；

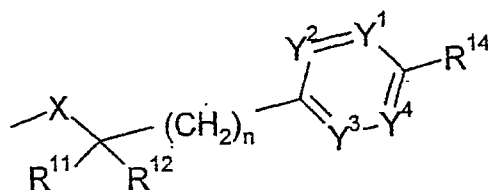
R^2 和 R^3 彼此独立地为氢或 C_{1-7} -烷基；

R^4 和 R^5 彼此独立地为氢， C_{1-7} -烷基， C_{3-7} -环烷基，卤素， C_{1-7} -烷氧基- C_{1-7} -烷基， C_{2-7} -链烯基， C_{2-7} -炔基或氟代- C_{1-7} -烷基；

$R^{4'}$ 和 $R^{5'}$ 一起形成双键或 $R^{4'}$ 和 $R^{5'}$ 为氢；

R^6 , R^7 , R^8 和 R^9 彼此独立地为氢， C_{1-7} -烷基， C_{3-7} -环烷基，卤素， C_{1-7} -烷氧基- C_{1-7} -烷基， C_{2-7} -链烯基， C_{2-7} -炔基，氟代- C_{1-7} -烷基，氰基- C_{1-7} -烷基或氰基；

以及 R^6 、 R^7 和 R^8 之一为



其中

X 为 S, O, NR^{10} ，

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

R^{11} 和 R^{12} 彼此独立地为氢， C_{1-7} -烷基， C_{3-7} -环烷基，氟代- C_{1-7} -烷基或氟；

Y^1, Y^2, Y^3 和 Y^4 为 N 或 $C-R^{13}$, 且 Y^1, Y^2, Y^3 和 Y^4 中的一个或两个为 N, 其余的为 $C-R^{13}$;

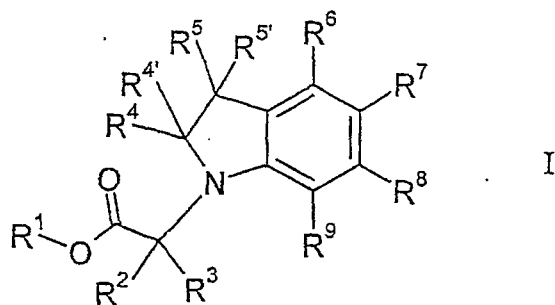
R^{13} 在每种情形下彼此独立, 选自氢, C_{1-7} -烷基, C_{3-7} -环烷基, C_{3-7} -环烷基- C_{1-7} -烷基, 氟代- C_{1-7} -烷基, C_{1-7} -烷氧基- C_{1-7} -烷基, 羟基- C_{1-7} -烷基, C_{1-7} -烷硫基- C_{1-7} -烷基, 羧基- C_{1-7} -烷氧基- C_{1-7} -烷基, 羧基, 羧基- C_{1-7} -烷基, 一-或二- C_{1-7} -烷基-氨基- C_{1-7} -烷基, C_{1-7} -烷酰基- C_{1-7} -烷基, C_{2-7} -链烯基, 和 C_{2-7} -炔基;

R^{14} 为芳基或杂芳基;

n 为 0, 1 或 2;

及其可药用盐和/或酯。

优选地, 本发明涉及下式的化合物:



其中

R^1 为氢或 C_{1-7} -烷基;

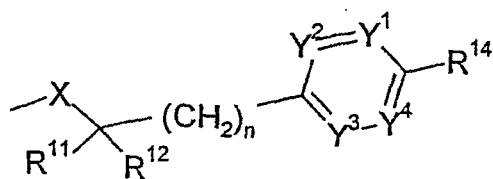
R^2 和 R^3 彼此独立地为氢或 C_{1-7} -烷基;

R^4 和 R^5 彼此独立地为氢, C_{1-7} -烷基, C_{3-7} -环烷基, 卤素, C_{1-7} -烷氧基- C_{1-7} -烷基, C_{2-7} -链烯基, C_{2-7} -炔基或氟代- C_{1-7} -烷基;

$R^{4'}$ 和 $R^{5'}$ 一起形成双键或 $R^{4'}$ 和 $R^{5'}$ 为氢;

R^6, R^7, R^8 和 R^9 彼此独立地为氢, C_{1-7} -烷基, C_{3-7} -环烷基, 卤素, C_{1-7} -烷氧基- C_{1-7} -烷基, C_{2-7} -链烯基, C_{2-7} -炔基, 氟代- C_{1-7} -烷基, 氰基- C_{1-7} -烷基或氰基;

以及 R^6, R^7 和 R^8 之一为



其中

X 为 S, O, NR¹⁰,

R¹⁰ 为氢, C₁₋₇-烷基, C₃₋₇-环烷基, 氟代-C₁₋₇-烷基;

R¹¹ 和 R¹² 彼此独立地为氢, C₁₋₇-烷基, C₃₋₇-环烷基, 氟代-C₁₋₇-烷基或氟;

Y¹, Y², Y³ 和 Y⁴ 为 N 或 C-R¹³, 且 Y¹, Y², Y³ 和 Y⁴ 中的一个或两个为 N, 其余的为 C-R¹³;

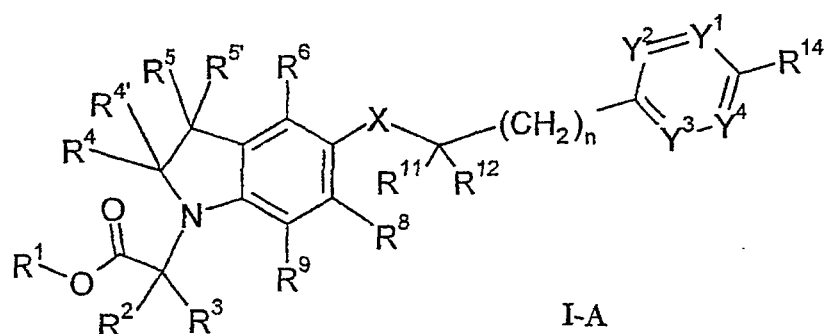
R¹³ 在每种情形下彼此独立, 选自氢, C₁₋₇-烷基, C₃₋₇-环烷基, 氟代-C₁₋₇-烷基, C₁₋₇-烷氧基-C₁₋₇-烷基, 羟基-C₁₋₇-烷基, C₁₋₇-烷硫基-C₁₋₇-烷基, 羧基-C₁₋₇-烷氧基-C₁₋₇-烷基, 羧基, 羧基-C₁₋₇-烷基, 一-或二-C₁₋₇-烷基-氨基-C₁₋₇-烷基, C₁₋₇-烷酰基-C₁₋₇-烷基, C₂₋₇-链烯基, 和 C₂₋₇-炔基;

R¹⁴ 为芳基或杂芳基;

n 为 0, 1 或 2;

以及所有对映异构体及其可药用盐和/或酯。

本发明优选的式 I 化合物为下式的化合物:



I-A

其中

X, Y¹ 至 Y⁴, R¹, R², R³, R⁴, R^{4'}, R⁵, R^{5'}, R¹¹, R¹², R¹⁴ 和 n 如本文此前所定义;

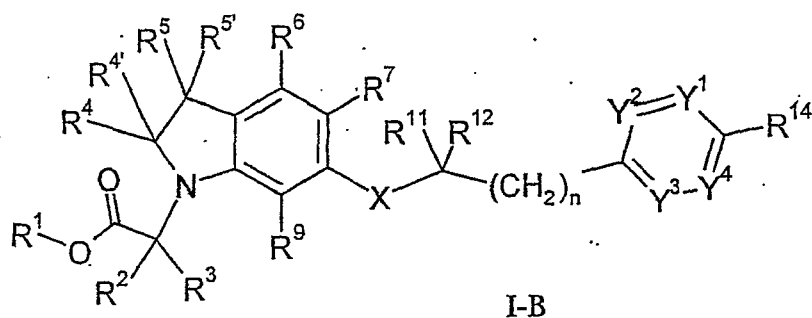
R⁶, R⁸ 和 R⁹ 彼此独立地为氢, C₁₋₇-烷基, C₃₋₇-环烷基, 卤素, C₁₋₇-烷氧

基- C_{1-7} -烷基, C_{2-7} -链烯基, C_{2-7} -炔基, 氟代- C_{1-7} -烷基, 氰基- C_{1-7} -烷基或氰基;

以及所有对映异构体及其可药用盐和/或酯。

特别优选的为其中 R^6 、 R^8 和 R^9 为氢的式 I-A 化合物。

还优选的为本发明的具有下式结构的式 I 化合物:



其中

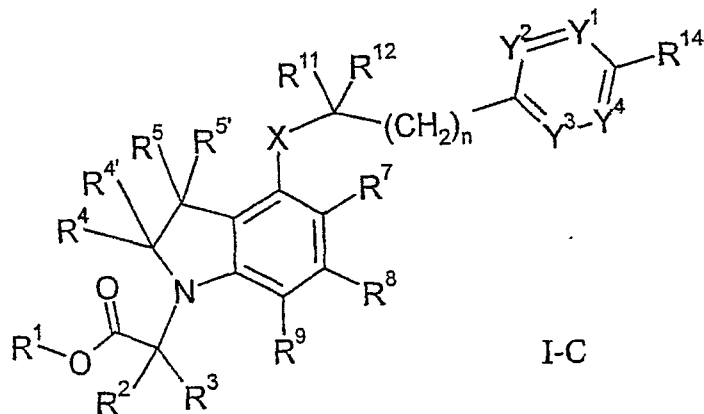
X , Y^1 至 Y^4 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^4' , R^5 , R^5' , R^{11} , R^{12} , R^{14} 和 n 如本文此前所定义;

R^6 , R^7 和 R^9 彼此独立地为氢, C_{1-7} -烷基, C_{3-7} -环烷基, 卤素, C_{1-7} -烷氧基- C_{1-7} -烷基, C_{2-7} -链烯基, C_{2-7} -炔基, 氟代- C_{1-7} -烷基, 氰基- C_{1-7} -烷基或氰基;

以及所有对映异构体及其可药用盐和/或酯。

特别优选的为其中 R^6 、 R^7 和 R^9 为氢的式 I-B 化合物。

此外, 优选的为本发明的具有下式结构的式 I 化合物:



其中

X, Y¹ 至 Y⁴, R¹, R², R³, R⁴, R^{4'}, R⁵, R^{5'}, R¹¹, R¹², R¹⁴ 和 n 如本文此前所定义;

R⁷, R⁸ 和 R⁹ 彼此独立地为氢, C₁₋₇-烷基, C₃₋₇-环烷基, 卤素, C₁₋₇-烷氧基-C₁₋₇-烷基, C₂₋₇-链烯基, C₂₋₇-炔基, 氟代-C₁₋₇-烷基, 氰基-C₁₋₇-烷基或氰基;

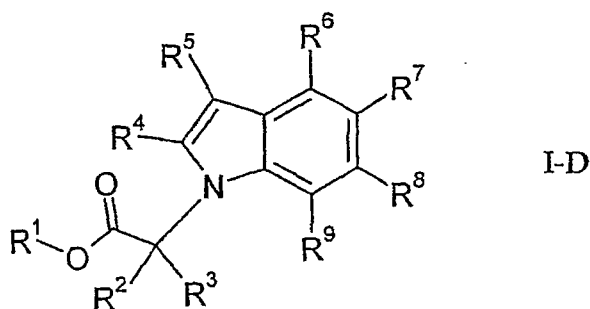
以及所有对映异构体及其可药用盐和/或酯。

更优选的为其中 R⁷, R⁸ 和 R⁹ 为氢的式 I-C 化合物。

尤其优选的是按照本发明的其中 R¹ 为氢的式 I 化合物。

按照本发明的式 I 的进一步优选的化合物是这样的化合物, 其中 R² 和 R³ 彼此独立地为氢或甲基。

按照本发明的优选的式 I 化合物是这样的化合物, 其中 R^{4'} 和 R^{5'} 一起形成双键。这些化合物具有下式结构:



其中 R¹ 至 R⁹ 如本文此前所定义。

还优选的有按照本发明的式 I 化合物, 其中 R⁴ 和 R⁵ 为氢。

并且, 优选按照本发明的式 I 化合物, 其中 X 为 O。

还优选的有按照本发明的式 I 化合物, 其中 X 为 NR¹⁰, 和 R¹⁰ 为氢, C₁₋₇-烷基, C₃₋₇-环烷基或氟代-C₁₋₇-烷基, 其中更优选 R¹⁰ 为 C₁₋₇-烷基的式 I 化合物。

进一步优选的式 I 化合物为其中 X 为 S 的那些。

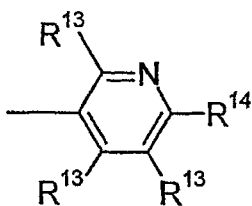
还优选的是按照本发明的式 I 化合物, 其中 R¹¹ 和 R¹² 为氢。

整数 n 为 0, 1 或 2。优选的式 I 化合物为其中 n 为 0 或 1 的那些。

Y¹, Y², Y³ 和 Y⁴ 表示 N 或 C-R¹³, 条件是 Y¹, Y², Y³ 和 Y⁴ 中的一个或两个为 N, 其余的为 C-R¹³。R¹³ 在每种情形下彼此独立, 选自氢, C₁₋₇-烷基,

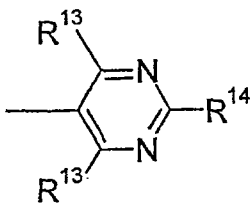
C₃₋₇-环烷基, 氟代-C₁₋₇-烷基, C₁₋₇-烷氧基-C₁₋₇-烷基, 羟基-C₁₋₇-烷基, C₁₋₇-烷硫基-C₁₋₇-烷基, 羧基-C₁₋₇-烷氧基-C₁₋₇-烷基, 羧基, 羧基-C₁₋₇-烷基, 一-或二-C₁₋₇-烷基-氨基-C₁₋₇-烷基, 和 C₁₋₇-烷酰基-C₁₋₇-烷基。

本发明的优选的化合物例如为那些, 其中 Y¹, Y², Y³ 和 Y⁴ 中的一个为 N, 其余的为 C-R¹³, 由此表示含有吡啶基的化合物。特别优选的为那些式 I 化合物, 其中 Y¹ 为 N, Y²、Y³ 和 Y⁴ 为 C-R¹³, 例如含有以下基团的式 I 化合物:

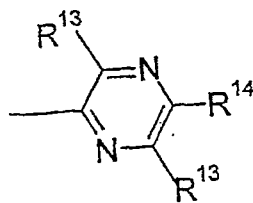


本发明进一步优选的化合物为那些, 其中 Y¹, Y², Y³ 和 Y⁴ 中的两个为 N, 其余的为 C-R¹³, 由此表示含有吡嗪基、或嘧啶基、或哒嗪基的化合物。

特别优选的为式 I 化合物, 其中 Y¹ 和 Y⁴ 为 N, Y² 和 Y³ 为 C-R¹³, 例如含有嘧啶基的式 I 化合物:



还优选的为式 I 化合物, 其中 Y¹ 和 Y³ 为 N, Y² 和 Y⁴ 为 C-R¹³, 例如含有吡嗪基的式 I 化合物:



R¹³ 优选独立地选自氢, C₁₋₇-烷基, 氟代-C₁₋₇-烷基, C₃₋₇-环烷基和 C₁₋₇-烷氧基-C₁₋₇-烷基。尤其优选的为式 I 化合物, 其中至少一个 R¹³ 基团为 C₁₋₇-烷基, 氟代-C₁₋₇-烷基, C₃₋₇-环烷基或 C₁₋₇-烷氧基-C₁₋₇-烷基。

特别优选的为按照本发明的式 I 化合物, 其中 Y¹ 为 N, Y²、Y³ 和 Y⁴ 为 C-R¹³, 或者其中 Y¹ 和 Y⁴ 为 N, Y² 和 Y³ 为 C-R¹³, 其中更优选那些化合

物,其中R¹³中的至少一个为C₁₋₇-烷基,C₃₋₇-环烷基,氟代-C₁₋₇-烷基或C₁₋₇-烷氧基-C₁₋₇-烷基。

优选本发明的式I化合物,其中其中R¹⁴为芳基。更优选的为那些式I化合物,其中R¹⁴为未取代的苯基或被一至三个选自下组的取代基所取代的苯基:C₁₋₇-烷基,C₁₋₇-烷氧基,卤素,氟代-C₁₋₇-烷基,氟代-C₁₋₇-烷氧基和氰基,其中特别优选那些化合物,其中R¹⁴为被卤素、氟代-C₁₋₇-烷氧基或氟代-C₁₋₇-烷基所取代的苯基。尤其优选为那些化合物,其中R¹⁴为4-三氟-甲基苯基。还优选为那些化合物,其中R¹⁴为4-三氟甲氧基苯基。

本发明的特别优选的式I化合物为下列各项:

{5-[4-(2-甲氧基-乙基)-2-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-5-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸;

{5-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-5-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸;

{5-[4-环丙基-2-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-5-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸;

(5-{甲基-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-5-基甲基]-氨基}-吡啶-1-基)-乙酸;

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

{6-[2-甲基-6-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-基甲氧基]-2,3-二氢-吡啶-1-基}-乙酸;

{6-[4-环丙基-2-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-5-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸;

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

{6-[6-(4-三氟甲氧基-苯基)-吡啶-3-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸;

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

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

{6-[4-(2-甲氧基-乙基)-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-嘧啶-5-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸;

{6-[4-三氟甲基-6-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙

酸;

{6-[4-(2-甲氧基-乙基)-6-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-5-基甲氧基]-
吡啶-1-基}-乙酸;

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

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

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

{6-[2-环丙基甲基-6-(4-三氟甲氧基-苯基)-4-三氟甲基-吡啶-3-基甲氧
基]-吡啶-1-基}-乙酸;

(6-{2-[4-环丙基-2-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-5-基]-乙氧基}-吡啶-1-基)-
乙酸;

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

{6-[2-环丙基-6-(4-三氟甲氧基-苯基)-4-三氟甲基-吡啶-3-基甲氧基]-吡
啶-1-基}-乙酸。

本发明的特别优选的化合物包括下列各项:

{5-[4-(2-甲氧基-乙基)-2-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-5-基甲氧基]-吡啶-1-
基}-乙酸;

(5-{甲基-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-5-基甲基]-氨基}-吡啶-1-
基)-乙酸;

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

{6-[4-(2-甲氧基-乙基)-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-嘧啶-5-基甲氧基]-吡
啶-1-基}-乙酸;

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

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

(6-{2-[4-环丙基-2-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-5-基]-乙氧基}-吡啶-1-基)-

乙酸;

{6-[6-(4-三氟甲氧基-苯基)-2-三氟甲基-吡啶-3-基甲氧基]-咪唑-1-基}-
乙酸; 和

{6-[2-环丙基-6-(4-三氟甲氧基-苯基)-4-三氟甲基-吡啶-3-基甲氧基]-咪
唑-1-基}-乙酸。

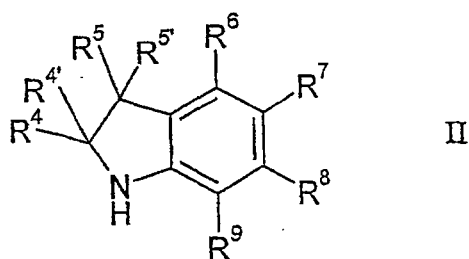
此外, 式I化合物的可药用盐和式I化合物的可药用酯也各自构成本发明的优选实施方案。

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

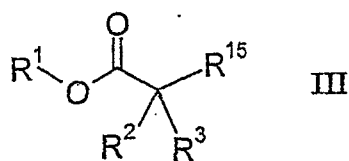
应当理解, 可以将本发明通式 I 化合物在官能团处衍生, 得到能够在体内转化回母体化合物的衍生物。能够在体内产生通式 I 的母体化合物的生理可接受且易代谢的衍生物也在本发明的范围内。

本发明的再一方面是用于制备如上定义的式I化合物的方法, 该方法包括:

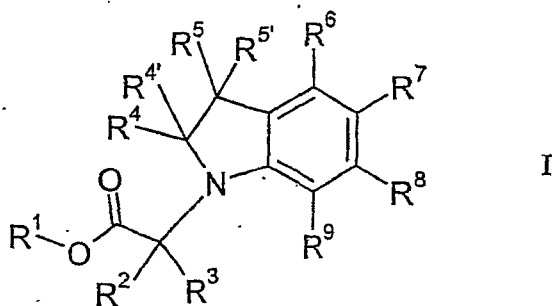
a) 将下式的化合物



其中 R^4 至 R^9 如本文此前所定义,
与下式的化合物反应

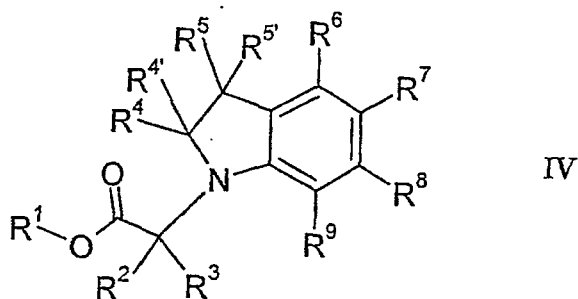


其中 R^1 为 C_{1-7} -烷基, R^2 和 R^3 如本文此前中所定义, 以及 R^{15} 为卤素, 三氟甲磺酸酯或另一种离去基,
得到下式的化合物



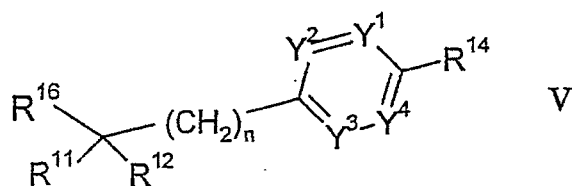
其中 R^1 为 C_{1-7} -烷基和 R^2 至 R^9 如本文此前所定义,
以及任选地水解酯基, 以获得其中 R^1 为氢的式I化合物;
或者, 备选地,

b) 将下式的化合物



其中 R^1 为 C_{1-7} -烷基, R^2 至 $R^{5'}$ 如本文此前所定义; 以及 R^6 , R^7 , R^8 和 R^9 独立地选自氢, C_{1-7} -烷基, C_{3-7} -环烷基, 卤素, C_{1-7} -烷氧基- C_{1-7} -烷基, C_{2-7} -链烯基, C_{2-7} -炔基, 氟代- C_{1-7} -烷基, 氰基- C_{1-7} -烷基, 和氰基, 以及 R^6 , R^7 或 R^8 之一为-OH, -SH或-NHR¹⁰, 其中 R^{10} 为氢, C_{1-7} -烷基, C_{3-7} -环烷基或氟代- C_{1-7} -烷基,

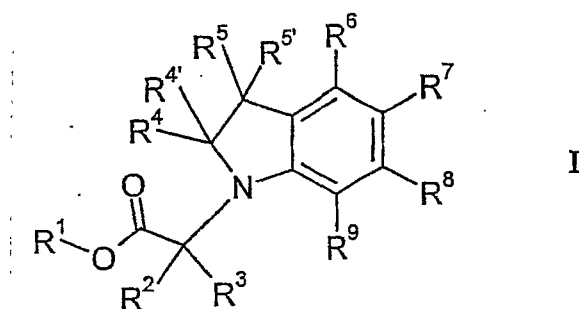
与下式的化合物反应



其中

$Y^1, Y^2, Y^3, Y^4, R^{11}, R^{12}, R^{14}$ 和 n 如本文此前所定义, 以及 R^{16} 为 $-OH, -Cl, -Br, -I$ 或另一种离去基,

得到下式的化合物



其中 R^1 为 C_{1-7} -烷基和 R^2 至 R^9 如本文此前所定义,

以及任选地水解酯基, 以获得其中 R^1 为氢的式 I 化合物。

如上所述, 本发明的式 I 化合物可以用作治疗和/或预防由 $PPAR\delta$ 和/或 $PPAR\alpha$ 激动剂调节的疾病的药物。这样的疾病的实例为糖尿病, 特别是非胰岛素依赖型糖尿病; 提高的脂类和胆固醇水平, 特别是低 HDL-胆固醇、高 LDL-胆固醇或高甘油三酯水平; 动脉粥样硬化疾病; 代谢综合征(X 综合征); 肥胖症; 升高的血压; 内皮功能障碍(endothelial dysfunction); 促凝血状态(procoagulant state); 异常脂肪血症(dyslipidemia); 多囊卵巢综合征; 炎症性疾病(例如局限性回肠炎、炎症肠病、结肠炎、胰腺炎、胆汁郁积/肝纤维化、类风湿性关节炎、骨关节炎、银屑病和其它皮肤病, 以及含有炎症成分的疾病, 例如阿尔茨海默氏病或削弱/可改善的认知功能); 以及增殖性疾病(癌症, 例如脂肉瘤、结肠癌、前列腺癌、胰癌和乳腺癌)。作为治疗低 HDL 胆固醇水平、高 LDL 胆固醇水平、高甘油三酯水平和代谢综合征(X 综合征)的药物的用途是优选的。

因此, 本发明还涉及包含如上定义的化合物和药用载体和/或辅料的药物组合物。

此外, 本发明涉及如上定义的化合物, 这些化合物用作治疗活性物质, 特别是用作治疗和/或预防由 $PPAR\delta$ 和/或 $PPAR\alpha$ 激动剂调节的疾病的治

疗活性物质。这样的疾病的实例为糖尿病，特别是非胰岛素依赖型糖尿病；提高的脂类和胆固醇水平，特别是低 HDL-胆固醇、高 LDL-胆固醇或高甘油三酯水平；动脉粥样硬化疾病；代谢综合征(X 综合征)；肥胖；升高的血压；内皮功能障碍；促凝血状态；异常脂肪血症；多囊卵巢综合征；诸如类风湿性关节炎、骨关节炎、银屑病和其它皮肤病的炎性疾病；以及增殖性疾病。

在另一个实施方案中，本发明涉及治疗和/或预防由 PPAR δ 和/或 PPAR α 激动剂调节的疾病的方法，该方法包括对人或动物给药式(I)化合物。这样的疾病的优选实例为糖尿病，特别是非胰岛素依赖型糖尿病；提高的脂类和胆固醇水平，特别是低 HDL-胆固醇、高 LDL-胆固醇或高甘油三酯水平；动脉粥样硬化疾病；代谢综合征(X 综合征)；肥胖；升高的血压；内皮功能障碍；促凝血状态；异常脂肪血症；多囊卵巢综合征；诸如类风湿性关节炎、骨关节炎、银屑病和其它皮肤病的炎性疾病；以及增殖性疾病。

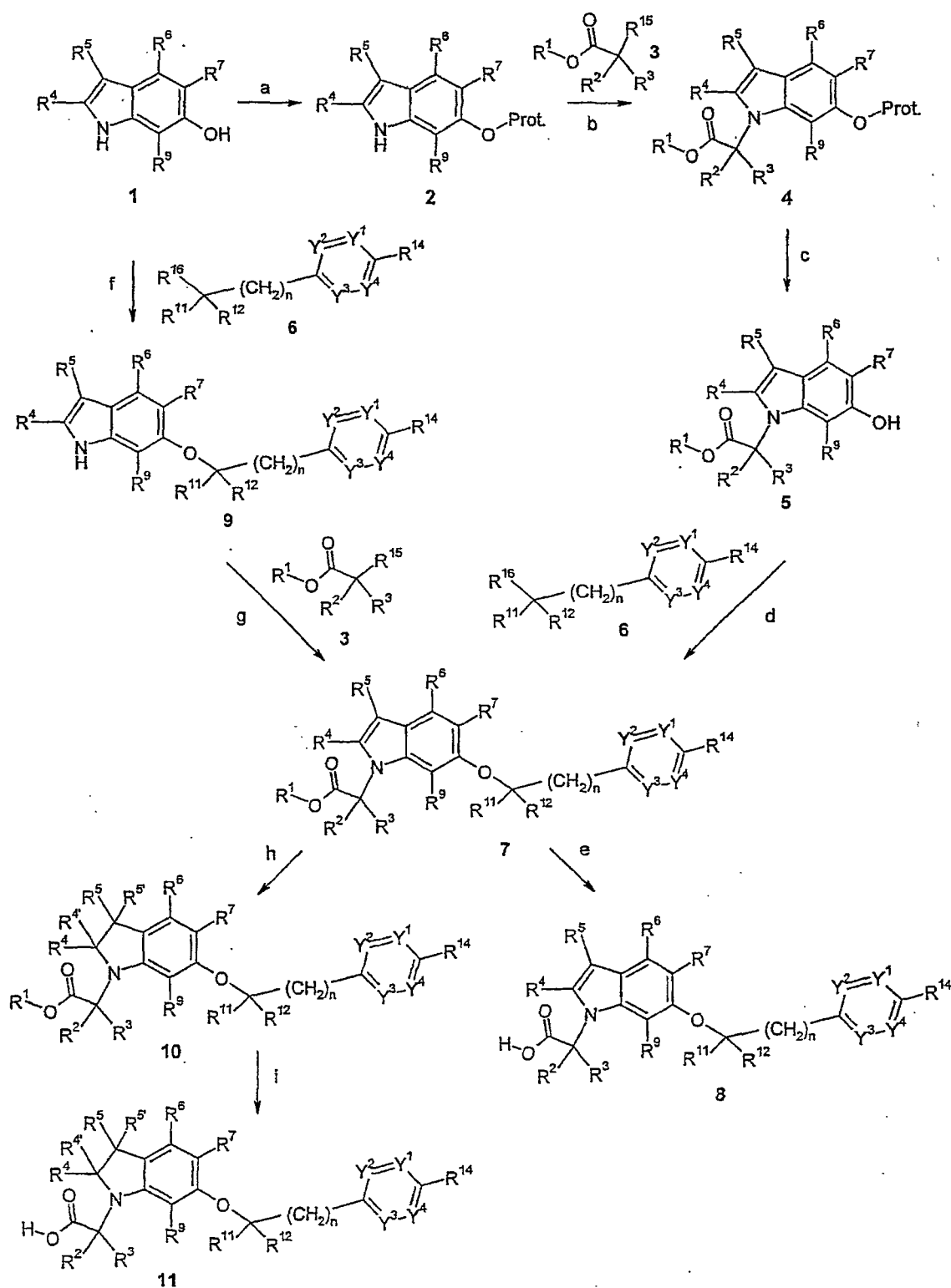
本发明还涉及如上定义的化合物用于治疗 and/或预防由 PPAR δ 和/或 PPAR α 激动剂调节的疾病的用途。这样的疾病的优选实例为糖尿病，特别是非胰岛素依赖型糖尿病；提高的脂类和胆固醇水平，特别是低 HDL-胆固醇、高 LDL-胆固醇或高甘油三酯水平；动脉粥样硬化疾病；代谢综合征(X 综合征)；肥胖；升高的血压；内皮功能障碍；促凝血状态；异常脂肪血症；多囊卵巢综合征；诸如类风湿性关节炎、骨关节炎、银屑病和其它皮肤病的炎性疾病；以及增殖性疾病。

另外，本发明涉及如上定义的化合物用于制备药物的用途，所述药物用于治疗 and/或预防由 PPAR δ 和/或 PPAR α 激动剂调节的疾病。这样的疾病的优选实例为糖尿病，特别是非胰岛素依赖型糖尿病；提高的脂类和胆固醇水平，特别是低 HDL-胆固醇、高 LDL-胆固醇或高甘油三酯水平；动脉粥样硬化疾病；代谢综合征(X 综合征)；肥胖；升高的血压；内皮功能障碍；促凝血状态；异常脂肪血症；多囊卵巢综合征；诸如类风湿性关节炎、骨关节炎、银屑病和其它皮肤病的炎性疾病；以及增殖性疾病。这样的药物包含如上定义的化合物。

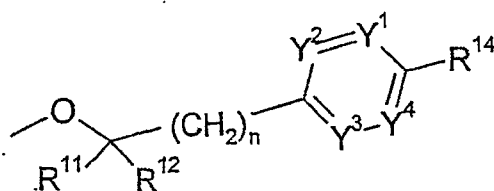
可以用下面给出的方法、实施例中给出的方法或者类似方法，制备式

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

反应路线1

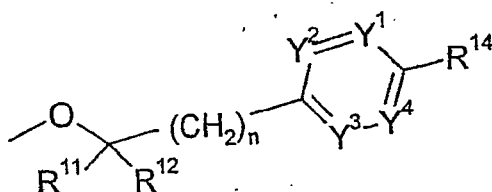


可以按照反应路线 1 描述的方法合成式 I 化合物, 其中 X 为氧 (反应路线 1 中的化合物 7, 8, 10 和 11), 即 R^8 为



其中 Y^1 至 Y^4 , R^{11} , R^{12} , R^{14} 和 n 具有本文此前所定义的含义。

相同的反应路线可以用于合成式 I 化合物, 其中 R^6 或 R^7 为



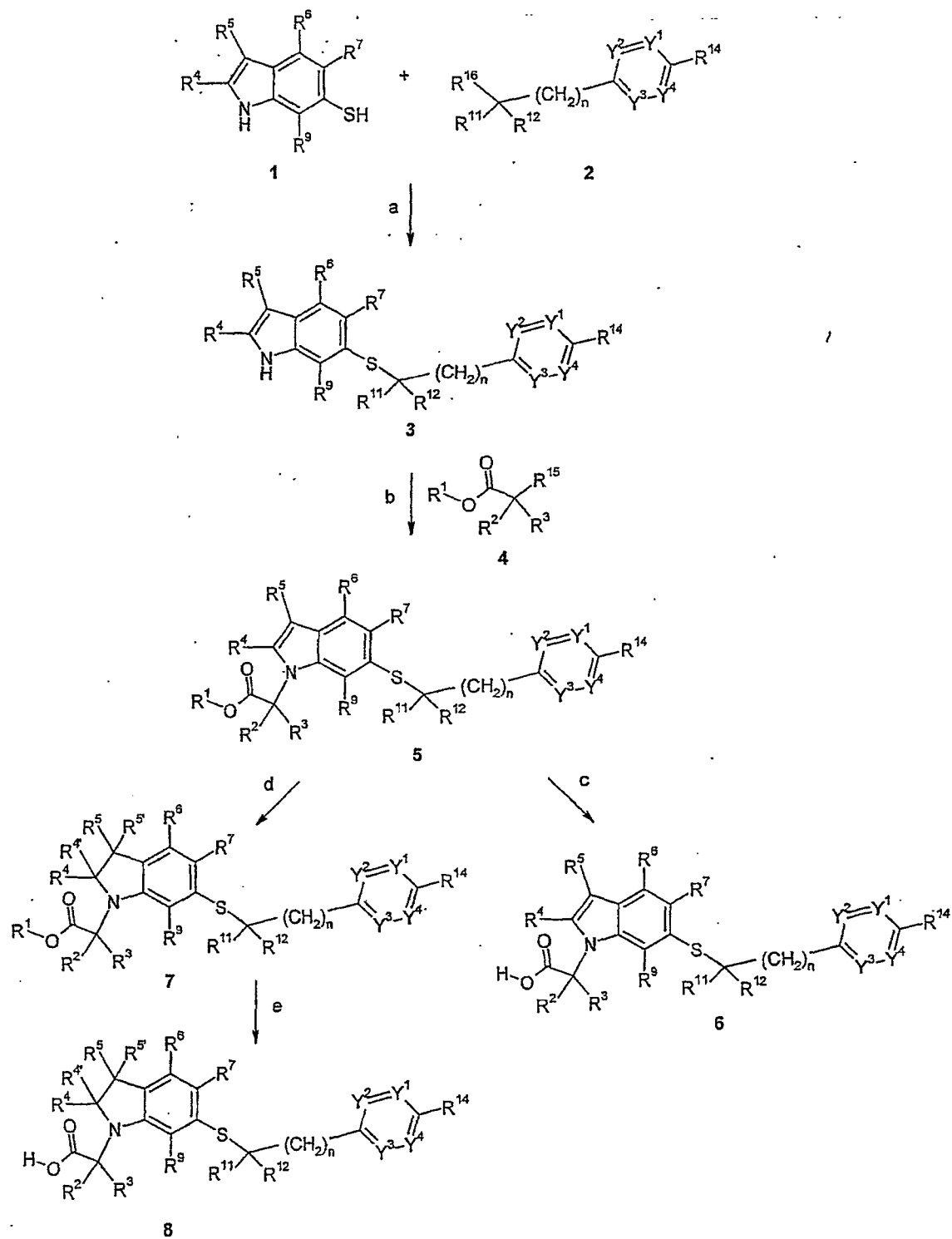
6-羟基吡啶 **1** 及其区域异构体(regioisomeric)4-和 5-羟基吡啶为商业可获得的, 已知的, 或通过本领域已知的方法合成。通过文献中描述的方法可以保护化合物 **1** 的羟基官能团, 例如在咪唑存在下、优选在室温下、在溶剂如 N,N-二甲基甲酰胺中, 用叔-丁基二甲基甲硅烷基氯处理它们, 得到相应的叔-丁基二甲基甲硅烷基醚 **2** (步骤 a)。通过羧酸酯 **3** 进行中间体 **2** 的 N-烷基化, 其中 R^{15} 可以等于例如氯、溴、三氟甲磺酸酯或另一种离去基, 得到吡啶 **4**, 且其可以通过标准技术进行, 例如在 K_2CO_3 或 Cs_2CO_3 存在下、在 $10^\circ C$ 至溶剂的回流温度下、在溶剂如乙腈或丙酮中, 或者在氢化钠存在下、在 $-10^\circ C$ 至 $50^\circ C$ 的温度下、在溶剂如 N,N-二甲基甲酰胺中 (步骤 b)。酯衍生物 **3** 为商业可获得的, 或通过本领域已知的方法合成。通过文献描述的方法进行吡啶 **4** 的脱保护, 例如在 $-15^\circ C$ 至环境温度下、在溶剂如四氢呋喃中用四丁基氟化铵处理, 条件是保护基为甲硅烷基醚, 得到羟基吡啶 **5** (步骤 c)。杂环化合物 **6** (如反应路线 5-8 中所总结的进行制备) 与羟基吡啶 **5** 按照本领域公知的方法进行缩合: 如果 R^{16} 表示羟基, 例如通过 *Mitsunobu*-反应, 用三苯膦和二-叔丁基-、二异丙基-或二乙基-偶氮二羧酸酯作为反应试剂, 或通过应用三丁基膦和 N,N,N',N'-四甲基偶

氮二甲酰胺；该转化优选在溶剂如甲苯，二氯甲烷或四氢呋喃中、环境温度下进行。备选地，如果 R^{16} 表示卤化物、甲磺酸酯或甲苯磺酸酯部分，杂环化合物 **6** 可以与羟基吲哚 **5** 在溶剂如 N,N-二甲基甲酰胺、乙腈、丙酮或甲基-乙基酮中、弱碱如碳酸铯或碳酸钾存在下、在室温至 140°C 、优选大约 50°C 的温度下反应，得到醚化合物 **7** (步骤 d)。可以将它们任选地按照标准方法进行水解，例如通过在极性溶剂混合物如四氢呋喃/乙醇/水中用碱金属类氢氧化物如 LiOH 或 NaOH 处理，得到羧酸 **8** (步骤 e)。

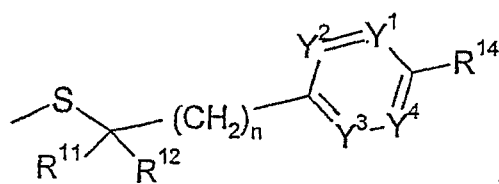
2,3-二氢吲哚化合物**10**可以通过吲哚**7**的部分还原来合成，例如通过优选在环境温度下、在溶剂如乙酸或溶剂混合物如乙酸/二氯甲烷中用氰基硼氢化钠处理吲哚**7** (步骤h)。在步骤e给出的条件下，可以任选地水解二氢吲哚酯 **10**，得到羧酸 **11** (步骤i)。如果杂环化合物**6** (如反应路线5-8中所总结的进行制备)和/或羟基吲哚 **5**含有手性中心，获得作为非对映异构体或对映异构体混合物形式的酯化合物**7**和**10**和羧酸**8**和**11**，其可以通过本领域已知的方法进行分离，例如(手性) HPLC色谱或结晶。通过旋光纯的胺如例如 (R)或(S)-1-苯基-乙基胺、(R)或(S)-1-萘-1-基-乙基胺、番木鳖碱、奎宁或奎尼丁结晶成非对映异构体盐，或通过应用手性吸附剂或手性洗脱剂的特定色谱方法进行对映体分离，可以将外消旋化合物分离成其对映体。

羧酸酯 **7** 可以备选地通过在步骤 d 给出的条件下杂环化合物 **6** 与羟基吲哚 **1** 进行区域选择性缩合来合成(步骤 f)，随后如步骤 b 中酯 **4** 的所述，将得到的醚 **9** 与烷基化试剂 **3** 进行烷基化。

反应路线 2

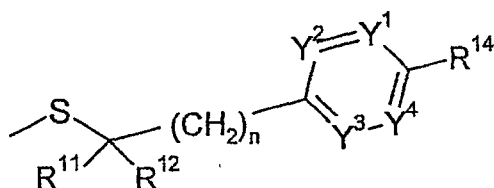


可以按照反应路线 2 描述的方法合成式(I)化合物, 其中 X 为硫 (反应路线 2 中的化合物 5, 6, 7 和 8), 即 R^8 为



其中 Y^1 至 Y^4 , R^{11} , R^{12} , R^{14} 和 n 具有本文此前所定义的含义。

相同的反应路线可以用于合成式(I)化合物, 其中 R^6 或 R^7 为

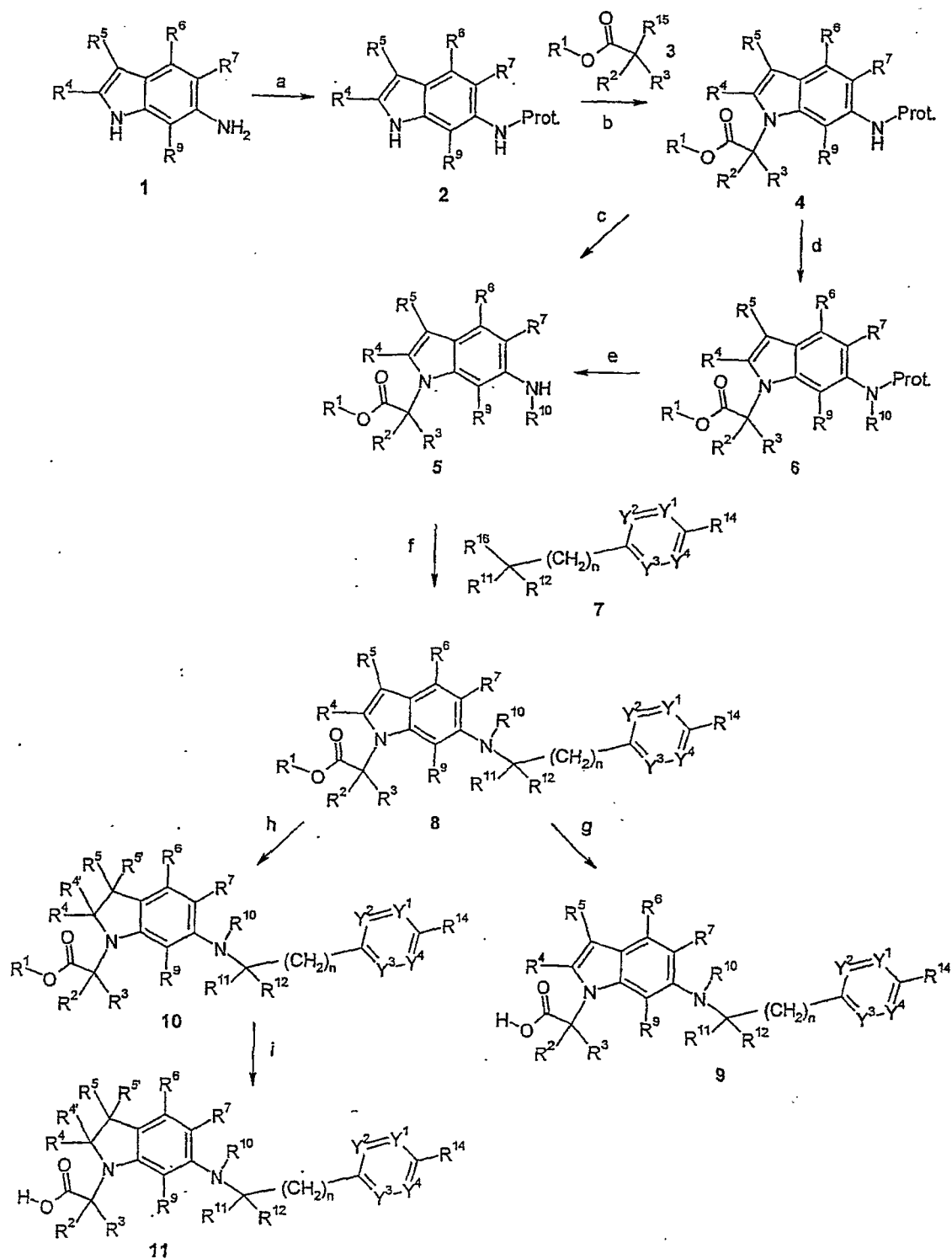


6-巯基吡啶 **1** 及其区域异构体 4-和 5-巯基吡啶为已知的, 或通过本领域已知的方法合成(比较例如 M. Matsumoto, N. Watanabe, 杂环 (*Heterocycles*) **1987**, 26, 913-916), 或通过本领域已知的方法用硫醇官能团置换羟基从类似的 N-保护的羟基吡啶制备, 如例如类似于 J. Labelled Compounds & Radiopharmaceuticals 43(7), 683-691, 2000 描述的三步骤制备: i) 将芳香羟基转化成三氟甲磺酸酯 (三氟甲磺酸酐, 三乙胺, 二氯甲烷, 在低温、优选-30°C 的温度下); ii) 在溶剂混合物如甲苯和四氢呋喃中、60°C 至 150°C 的温度范围内, 用三异丙基硅烷硫醇盐, 四(三苯膦)-钯(0) 处理三氟甲磺酸酯; iii) 在甲醇中、优选大约 0°C 下, 用氯化氢处理该甲硅烷基硫化物, 释放出芳香 SH 部分。

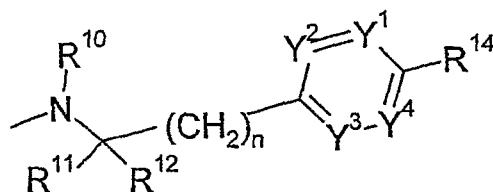
巯基吡啶 **1** 与杂环化合物 **2** 的烷基化(步骤a)可以按照类似于羟基吡啶 **1** 与杂环化合物 **6** 的反应进行(反应路线 1, 步骤f)。随后按照其中X为氧的类似化合物的合成所描述的方法(反应路线 1, 步骤 g, e, h和i), 可以完成硫醚 **3** 与亲电子试剂 **4** 的反应(步骤b)和得到的酯 **5** 向羧酸 **6** (步骤c)或2,3-二氢吡啶衍生物 **7** 和 **8** (步骤 d和e)的转化。如果杂环化合物 **2** (如反应路线5-8 中所总结的进行制备)和/或亲电子试剂 **4** 和/或巯基吡啶 **1** 含有手性中心, 获得作为非对映异构体或对映异构体混合物形式的酯化合物 **5** 和 **7** 和羧酸 **6** 和 **8**, 其可以通过本领域已知的方法进行分离, 例如(手性) HPLC 色谱或结晶。通过旋光纯的胺如例如 (R)或(S)-1-苯基-乙基胺、(R)或(S)-1-萘-1-基-

乙基胺、番木鳖碱、奎宁或奎尼丁结晶成非对映异构体盐，或通过应用手性吸附剂或手性洗脱剂的特定色谱方法进行对映体分离，可以将外消旋化合物分离成其对映体。

反应路线 3

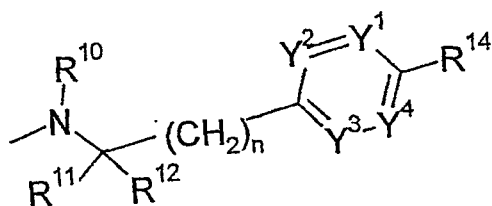


可以按照反应路线 3 描述的方法合成式 I 化合物, 其中 X 为 NR^{10} (反应路线 3 中的化合物 8, 9, 10 和 11), 即 R^8 为



其中 Y^1 至 Y^4 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{14} 和 n 具有本文此前所定义的含义。

相同的反应路线可以用于合成式 I 化合物, 其中 R^6 或 R^7 为



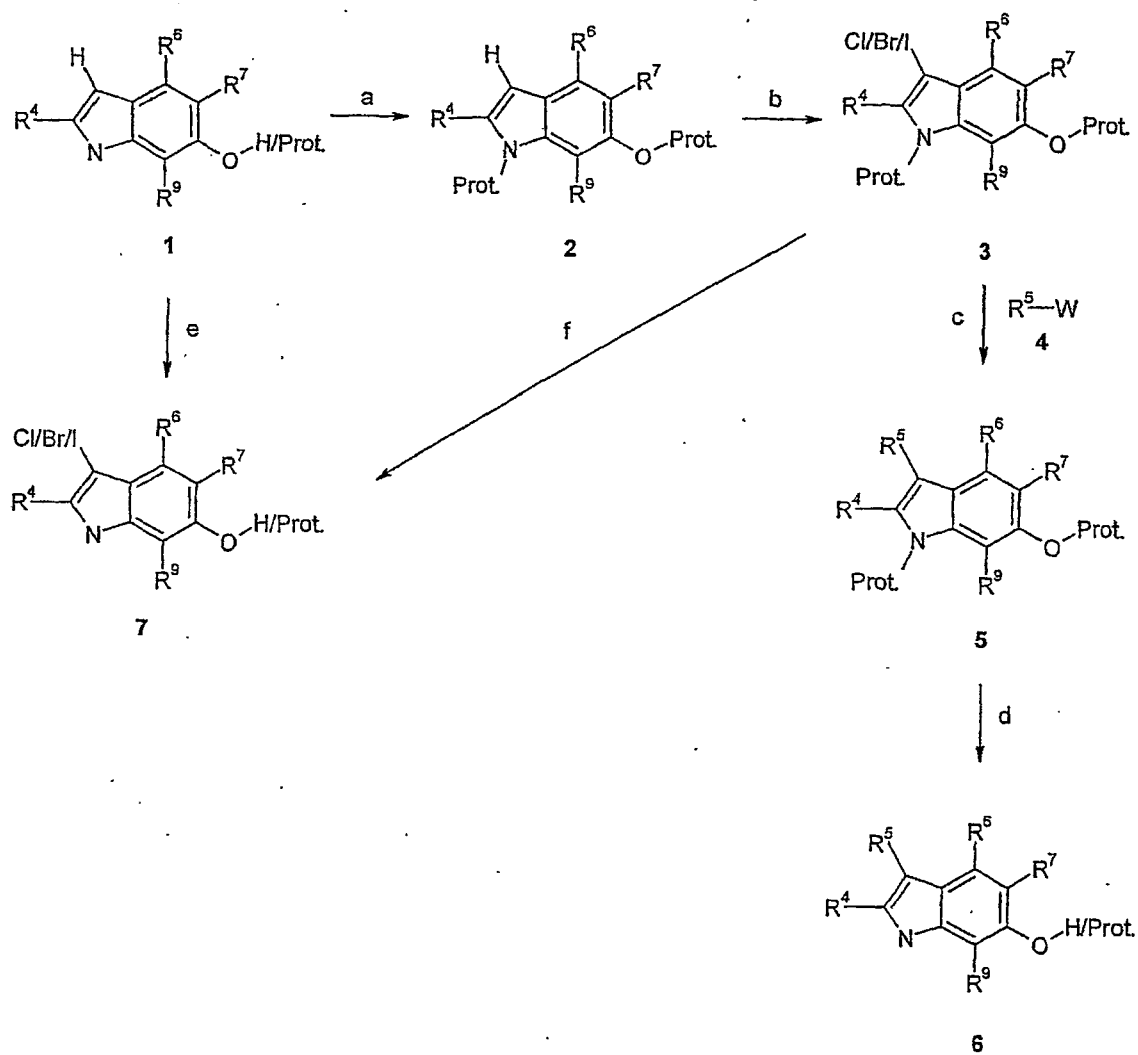
6-氨基吡啶 **1** 及其区域异构体 4-和 5-氨基吡啶为商业可获得的, 已知的, 或通过本领域已知的方法合成, 例如从类似的羟基吡啶合成。在该中间体中, 任选带有一个或多个保护性官能基, 例如通过 Tetrahedron Letters 43(42), 7617-7619(2002)中描述的下列三步骤, 该芳香羟基可以被氨基置换: i) 将羟基吡啶部分转化成三氟甲磺酸酯 (三氟甲磺酸酐, 2,6-二甲基吡啶, 4-二甲基氨基吡啶, 二氯甲烷, 0°C 至室温; ii) 在 Schlenk 管中、大约 120°C 的温度下, 用二苯甲酮亚胺、二-铍-三(二亚苄基丙酮)复合物、S-(-)-2,2'-二(二苯膦基)-1,1'-联萘、碳酸铯、甲苯处理三氟甲磺酸酯; iii) 在湿的(wet)四氢呋喃中、优选在室温下, 用催化量的盐酸处理, 释放出芳族 NH_2 部分。化合物 **1** 的氨基官能团可以通过文献描述的方法进行保护, 例如通过任选在碱如例如三乙胺存在下、优选在环境温度下、在溶剂如甲醇、四氢呋喃或二氯甲烷中用二碳酸二-叔丁基酯处理, 得到吡啶 **2** (步骤 a)。用羧酸酯 **3** 对中间体 **2** 的 1 位上氮进行烷基化, 其中 R^{15} 可以是例如氯、溴三氟甲磺酸酯或另一种离去基, 得到吡啶 **4**, 且其可以通过标准技术进行; 例如在 K_2CO_3 或 Cs_2CO_3 存在下、 10°C 至溶剂的回流温度下、在溶剂如乙腈、丙酮或 N,N-二甲基甲酰胺中进行 (步骤 b)。在标准条件下除去保护基, 例如通过优选在 0°C 至环境温度下, 应用在二氯甲烷中的三氟

乙酸或在二噁烷中的盐酸，得到其中 R^{10} 为氢的胺 **5** (步骤 c)。通过应用氢化钠和反应性的烷基卤化物/甲磺酸酯或三氟甲磺酸酯，可以任选在中间体 **4** 的 6 位上的氮原子上进行烷基化，得到化合物 **6** (步骤 d)，其可以如步骤 c 所描述进行脱保护，得到 $R^{10} \neq$ 氢的胺 **5** (步骤 e)。在 N,N-二甲基甲酰胺、二甲基亚砜、二甲基乙酰胺或四氢呋喃中、 0°C 至 140°C 的温度下，应用氢化钠或碳酸钠、碳酸钾或碳酸铯，与活化的杂环 **7** (R^{16} 例如为卤化物或甲磺酸酯) 反应，得到化合物 **8** (步骤 f)。备选地，通过 0°C 下，通过用在二氯甲烷中的三氟甲磺酸酐/2,6-二-叔丁基吡啶处理，可以将 $R^{16} = \text{OH}$ 的杂环 **7** 在原位转化为相应的三氟甲磺酸酯。然后，在硝基甲烷中、环境温度至 60°C 的温度下，在作为碱的 2,6-二-叔丁基吡啶存在下，该三氟甲磺酸酯为与胺 **5** 反应，得到化合物 **8** [按照 Belostotskii, Anatoly M., Hassner, A., *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35(28), 5075-6 的方法] (步骤 f)。并且，步骤 d 和 f 可以调换以合成 $R^{10} \neq$ 氢的化合物 **8**，步骤 f 和 c 可以调换以合成 R^{10} 为氢的化合物 **8**。在环境温度至 65°C 下，应用 NaH_2PO_3 水溶液和甲醛，可以将仲胺 **8** ($R^{10} = \text{H}$) 还原性地甲基化 [Loibner, H., Pruckner, A., Stuetz, A., *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 2535-2536]，得到 $R^{10} = \text{Me}$ 的化合物 **8**。接着用在四氢呋喃/EtOH 或另一种合适的溶剂中的 LiOH、NaOH 或 KOH 水溶液进行水解，产生游离酸形式的化合物 **9** (步骤 g)。通过吲哚的部分还原可以合成 2,3-二氢吲哚化合物 **10**，例如在溶剂如乙酸或溶剂混合物如乙酸/二氯甲烷中、优选在环境温度下用氰基硼氢化钠处理它们 (步骤 h)。在步骤 g 给出的条件下，可以任选水解二氢吲哚酯 **10**，得到羧酸 **11** (步骤 i)。如果杂环化合物 **7** (如反应路线 5-8 中所总结的进行制备) 和/或氨基吲哚 **5** 含有手性中心，获得作为非对映异构体或对映异构体混合物形式的酯化合物 **8** 和 **10** 和羧酸 **9** 和 **11**，其可以通过本领域已知的方法进行分离，例如(手性) HPLC 色谱或结晶。通过旋光纯的胺如例如 (R) 或 (S)-1-苯基-乙基胺、(R) 或 (S)-1-萘-1-基-乙基胺、番木鳖碱、奎宁或奎尼丁结晶成非对映异构体盐，或通过应用手性吸附剂或手性洗脱剂的特定色谱方法进行对映体分离，可以将外消旋化合物分离成其对映体。

6-羟基吲哚 **1** (反应路线 1) 和 O-保护 6-羟基吲哚 **2** (反应路线 1) 及其区域异构体 4-和 5-羟基吲哚类似物是已知的，或通过本领域已知的方法合

成。对于 **1** 中的 R^8 为羟基或保护的羟基，这些关键中间体(在反应路线 4 中的化合物 **6** 和 **7**)的可能的合成的实例在反应路线 4 中给出。应用近似的反应路线可以合成 R^6 或 R^7 为羟基或带有保护基的羟基的类似的关键中间体。

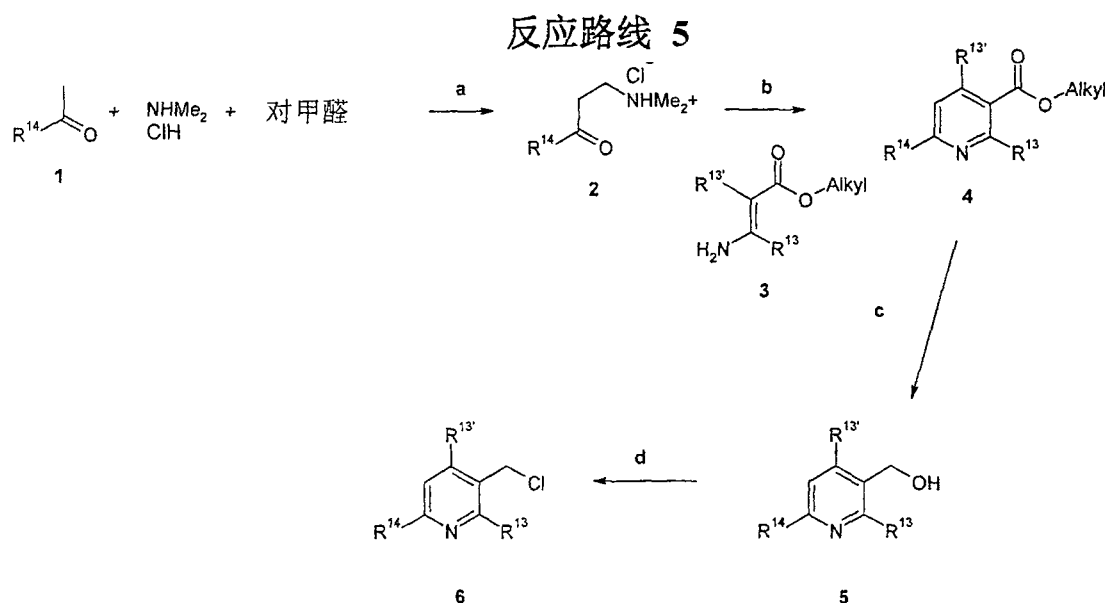
反应路线 4



在标准条件下,可以引入吡啶 **1** 的氮原子处的保护基,例如通过优选在 -78°C 下用碱如 *n*-丁基锂脱保护,随后在溶剂如四氢呋喃中、 -78°C 至环境温度下,加入例如叔-丁基二甲基甲硅烷基氯(步骤 a)。例如通过在溶剂如四氢呋喃中、 -78°C 至环境温度下,与 *N*-溴代琥珀酰亚胺反应,卤化保护的吡啶 **2**, 得到 3-卤代吡啶 **3** (步骤 b)。在溶剂如四氢呋喃中、 -78°C 下,优选叔-丁基锂进行化合物 **3** 的卤素金属置换;在溶剂如四氢呋喃中、 -78°C 至环境温度下,化合物 **3** 与烷基化试剂 **4** 反应,其中 W 为氯、溴或碘原子,优选与烷基碘化物反应,形成在 3 位带有取代基的吡啶 **5** (步骤 c)。如果保护基为甲硅烷基醚和/或甲硅烷基化的吡啶,通过文献描述的方法,例如通过在溶剂如四氢呋喃中、 -15°C 至环境温度下,用四丁基氟化铵处理,可以进行化合物 **5** 的 *N*-脱保护或 *N*-和 *O*-同时脱保护,得到结构单元 **6**(步骤 d)。

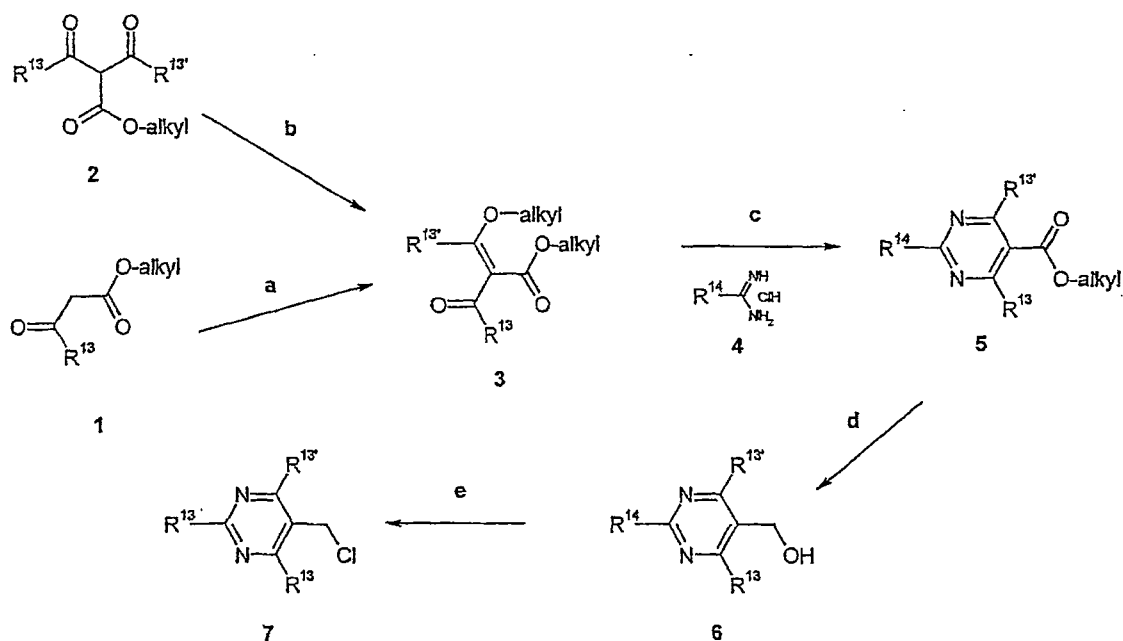
通过卤化任选在羟基官能基处带有保护基的吡啶 **1**, 可以合成在 3 位带有氯、溴、或碘取代基的结构单元 **7**, 例如在溶剂如二氯甲烷或氯仿中、 -15°C 至溶剂的回流温度下,与 *N*-氯代琥珀酰亚胺反应(步骤 e)。备选地,如步骤 d 中所描述,通过吡啶 **3** 的 *N*-脱保护或 *N*-和 *O*-脱保护,可以获得相同的卤代-吡啶 **7**(步骤 f)。

杂环化合物 **6** (反应路线 1), 与化合物 **2** (反应路线 2)和化合物 **7** (反应路线 3)相同,为已知的,或可以通过本领域已知的方法合成。反应路线 5 至 8 给出了用于合成那些关键中间体的实例。



吡啶**5**和**6**可以从酮**1**合成(反应路线 5)。酮**1**与对甲醛和二甲基胺盐酸盐的混合物在溶剂如乙醇中、在酸如37% HCl存在下加热回流2至10小时,得到氨基-酮 **2** (步骤a)。化合物**2**与3-氨基-巴豆酸酯 **3**在乙酸中、回流温度下反应2至8小时,得到酯**4** (步骤b)。可以在-30°C至室温的温度下、在溶剂如四氢呋喃中,用二异丁基氢化铝溶液(在甲苯中)还原酯**4** 30分钟至3小时,得到醇**5**(步骤c)。在0°C至室温下,醇**5**与亚硫酸二氯在二氯甲烷中反应5分钟至1小时,获得氯化物**6**(步骤d)。

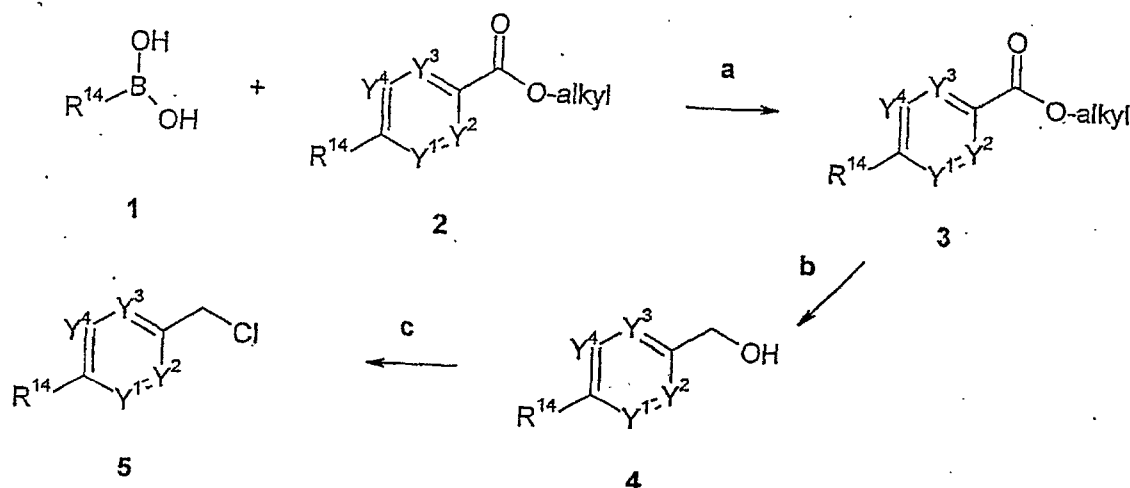
反应路线 6



氯甲基嘧啶**7**和嘧啶甲醇化合物**6**的合成描述在反应路线 6中。3-氧代-酯**1**与邻甲酸三乙酯在乙酸酐中室温至回流温度下反应1至8小时,得到3-乙氧基-丙烯酸酯**3**的E/Z混合物(步骤a)。在碳酸铯存在下,二酮-酯**2**与三氟甲磺酸甲酯在乙腈中反应,得到O-甲基化产物**3** (步骤b) [S. W. McCombie 等Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 13 (2003) 567-571], 由此得到取代的烯醇醚(enolethers) **3** ($R^{13'}$ 不为H)。在室温、叔丁醇碱存在下,与盐酸脒**4**在乙醇中反应,得到酯**5** (步骤c)。可以在-30°C至室温的温度下、在溶剂如四氢呋喃中,用二异丁基氢化铝溶液(在甲苯中)还原酯**5** 30分钟至3小时,得到醇**6**。在0°C至室温下,醇**6**与亚硫酸二氯在二氯甲烷中反应5分

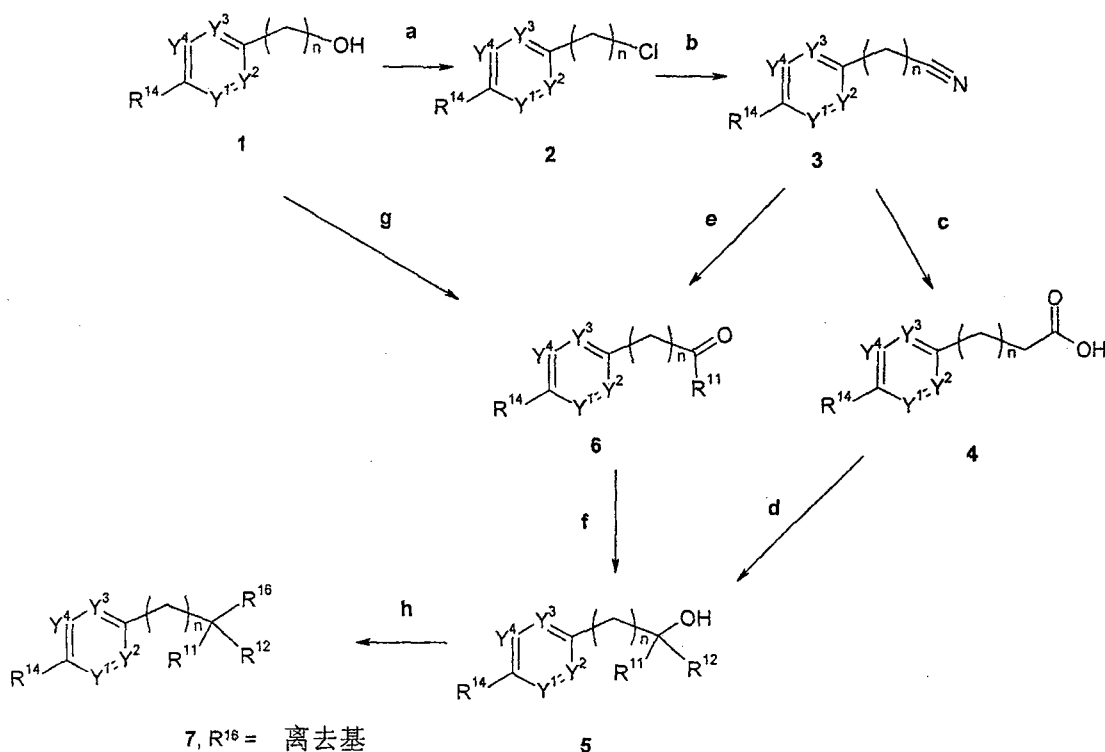
钟至1小时, 获得氯化物7 (步骤e)。

反应路线 7



醇4和氯化物5的一般性合成描述在反应路线 7。在甲苯、二甲氧基乙烷、乙醇或N,N-二甲基甲酰胺中的 $Pd(PPh_3)_4$ 或 $PdCl_2(dppf)$ [(1,1'-二(二苯膦)二茂铁)-二氯化钯(II)· CH_2Cl_2 (1:1)]存在下, 应用碳酸铯、碳酸钾或氟化铯, 在室温至90°C的温度下, 硼酸1和6-卤代-吡嗪-3-羧酸酯2、5-卤代-吡嗪-2-羧酸酯2、6-卤代-烟酸酯 2、5-卤代-吡啶-2-羧酸酯2、2-卤代-嘧啶-5-羧酸酯2或5-卤代-嘧啶-2-羧酸酯 2进行Suzuki-偶合2至8小时, 得到酯3 (步骤a)。酯2或可商业获得, 或可以按照本领域技术人员已知的方法制备。可以在-30°C至室温的温度下、在溶剂如四氢呋喃中, 用二异丁基氢化铝溶液(在甲苯中)还原酯3 30分钟至3小时, 得到醇4 (步骤b)。在0°C至室温下, 醇4与亚硫酸二氯在二氯甲烷中反应5分钟至1小时, 获得氯化物5 (步骤c)。

反应路线 8



反应路线8中的醇1（包含链长n等于1或2）可以通过本领域已知的方法转化成链长n+1个碳原子的类似物，例如通过将伯醇1转化成适合的离去基团，例如卤化物2(步骤a)，随后通过与氰化物反应形成腈3(步骤b)和皂化得到酸4(步骤c)。酸4可以进一步转化成伯醇5(R¹¹=H, R¹²=H)，例如通过应用在四氢呋喃中的乙硼烷(步骤d)。任选地，通过重复醇1至5所描述的合成，该醇5可以伸长至链长n+1个碳原子。为了引入R¹¹和/或R¹²不为氢的取代基，氰基中间体3可以与烷基格利雅试剂R¹¹MgX在溶剂如醚或四氢呋喃中、0°C至溶剂回流的温度下反应，形成相应的R¹¹CO-烷基酮6(步骤e)，或与二异丁基氢化铝反应，形成相应的醛6(R¹¹=H)。在溶剂如醚或四氢呋喃中用烷基锂试剂R¹²Li处理化合物6，得到醇5(步骤f)；优选在-15°C至40°C的温度下，在溶剂如四氢呋喃或醚中用氢化铝锂或在溶剂如乙醇或甲醇中用硼氢化钠处理化合物6，得到其中R¹²=H的醇5(步骤f)。该含有手性中心的醇化合物5可以任选通过本领域已知方法分离成旋光纯的对映体，例如手性HPLC柱色谱或通过与旋光纯的酸衍生化形成酯，其可以通过常规HPLC色谱分离，并然后可以转化回对映体纯的醇5。还可以以对映选择

性的方式进行酮6向反应路线 8中的相应的仲醇5的还原,得到(R)-或(S)-醇5,例如按照Corey等(E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5551-5553)的方法,通过在四氢呋喃中、优选在-78°C至环境温度的温度下,(S)-或(R)-2-甲基-CBS-oxazaborolidine作为手性催化剂,用硼烷-二甲基硫化物复合物处理,或者按照Brown等(P. V. Ramachandran, B. Gong, A. V. Teodorovic, H. C. Brown, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 1061-1074)的方法,通过用(+)-或(-)-B-氯代diisopinocampheyl-硼烷(DIP-Cl)处理。醛6 ($R^{11}=H$, $n=0$)也可以通过本领域已知的方法从伯醇1合成,例如在二氯甲烷中、优选在室温至二氯甲烷的回流温度下,用氯代铬酸吡啶鎓盐处理,或者通过在溶剂如二氯甲烷中、优选在室温的温度下用二氧化锰处理(步骤g)。优选在如上所讨论的条件下,通过与烷基有机金属化合物反应,可以将这些醛 6转化成相应的仲醇5。最后,反应路线 8中醇5可以转化为式7的化合物,例如通过在碱如三乙胺存在下、优选-20°C至室温的温度下,在二氯甲烷中用甲磺酰氯处理,或者在0°C至室温下在二氯甲烷用亚硫酸二氯处理,或者通过在溶剂如四氢呋喃中、优选在室温至溶剂的回流温度下与四氯化碳或四溴化碳和三苯膦反应,或者通过在二氯甲烷中、-30 °C至室温的温度下,用三氟甲磺酸酐、2,6-二甲基吡啶和4-二甲基氨基吡啶处理;由此得到式7化合物,其分别为甲磺酸酯,三氟甲磺酸酯,氯化物或溴化物(步骤h)。

进行如下测试是为了确定式(I)化合物的活性。

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

通过 RT-PCR, 分别从人脂肪和小鼠肝 cRNA 获得人 PPAR δ 和 PPAR α 以及小鼠 PPAR γ 的全长 cDNA 克隆, 克隆到质粒载体并且通过 DNA 测序验证。构建细菌和哺乳动物表达载体, 以得到融合到 PPAR δ (aa 139 至 442)、PPAR γ (aa 174 至 476)和 PPAR α (aa 167 至 469)的配体结合结构域(LBD)的谷胱甘肽-s-转移酶(GST)和 Gal4 DNA 结合结构域蛋白。为了达到这一目

的,通过 PCR 从全长克隆中将编码 LBDs 的克隆序列部分扩增,然后亚克隆到质粒载体中。最后的克隆用 DNA 序列分析验证。

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

放射性配体结合分析

在 HNM10 (50 mM Hepes, pH 7.4, 10 mM NaCl, 5 mM MgCl₂, 0.15 mg/ml 不含脂肪酸的 BSA 和 15 mM DTT)中分析 PPAR δ 受体结合。对于每个 96 孔反应,通过振荡,将 500 ng 当量的 GST-PPAR δ -LBD 融合蛋白和放射性配体,例如 20000 dpm {2-甲基-4-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-基-二氟甲硫基(ditritiomethylsulfanyl)]-苯氧基}-乙酸,结合到 10 μ g SPA 珠上(PharmaciaAmersham),最终体积为 50 μ l。将得到的浆液在 RT 下温育 1h,并在 1300g 下离心 2 分钟。除去含有未结合蛋白的上清液,将含有受体包被的珠粒的半干沉淀再次悬浮在 50 μ l HNM 中。加入放射性配体,并将反应物在 RT 下温育 1h,测定在测试化合物存在下进行的闪烁亲近计数。所有的结合分析都是在 96 孔板上进行的,并且结合的配体的量是用 OptiPlates (Packard)在 Packard TopCount 上测量的。在 10^{-10} M 到 10^{-4} M 的浓度范围内测量剂量响应曲线,重复三次。

在 TKE50 (50 mM Tris-HCl, pH 8, 50 mM KCl, 2 mM EDTA, 0.1 mg/ml 不含脂肪酸的 BSA 和 10 mM DTT)中分析 PPAR α 受体结合。对于每个 96 孔反应,通过振荡,将 140 ng 当量的 GST-PPAR α -LBD 融合蛋白结合到 10 μ g SPA 珠上(PharmaciaAmersham),最终体积为 50 μ l。将得到的浆液在 RT 下温育 1h,并在 1300g 下离心 2 分钟。除去含有未结合蛋白的上清液,将含有受体包被的珠粒的半干沉淀溶解在 50 μ l TKE 中。为了进行放射性配体结合,例如加入 50 μ l 的 10000 dpm 2(S)-(2-苯甲酰基-苯氨基)-3-{4-[1,1-二氟-2-(5-甲基-2-苯基-噻唑-4-基)-乙氧基]-苯基}-丙酸或 2,3-二氟-2(S)-甲氧基-3-{4-[2-(5-甲基-2-苯基-噻唑-4-基)-乙氧基]-苯并[b]噻吩-7-基}-丙酸,将反应物在 RT 下温育 1h,进行闪烁亲近计数。所有的结合分析都是在 96 孔板上进行的,并且结合的配体的量是用 OptiPlates

(Packard)在 Packard TopCount 上测量的。非特异性结合是在 10^{-4} M 未标记化合物存在下测定的。在 10^{-10} M 到 10^{-4} M 的浓度范围内测量剂量响应曲线，重复三次。

在 TKE50 (50 mM Tris-HCl, pH 8, 50 mM KCl, 2 mM EDTA, 0.1 mg/ml 不含脂肪酸的 BSA 和 10 mM DTT)中分析 PPAR γ 受体结合。对于每个 96 孔反应，通过振荡，将 140 ng 当量的 GST-PPAR γ -LBD 融合蛋白结合到 10 μ g SPA 珠上(PharmaciaAmersham)，最终体积为 50 μ l。将得到的浆液在 RT 下温育 1h，并在 1300g 下离心 2 分钟。除去含有未结合蛋白的上清液，将含有受体包被的珠粒的半干沉淀溶解在 50 μ l TKE 中。为了进行放射性配体结合，例如，加入 50 μ l 的 10000 dpm 2(S)-(2-苯甲酰基-苯氨基)-3-{4-[1,1-二氟-2-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基)-乙氧基]-苯基}-丙酸，将反应物在 RT 下温育 1h，进行闪烁亲近计数。所有的结合分析都是在 96 孔板上进行的，并且结合的配体的数量是用 OptiPlates (Packard)在 Packard TopCount 上测量的。非特异性结合是在 10^{-4} M 未标记化合物存在下测定的。在 10^{-10} M 到 10^{-4} M 的浓度范围内测量剂量响应曲线，重复三次。

荧光素酶转录受体基因分析

将新生仓鼠肾细胞(BHK21 ATCC CCL10)在 37°C 下, 95% O₂ : 5% CO₂ 气氛下，在含有 10% FBS 的 DMEM 培养基中生长。将细胞以 10^5 细胞/孔的密度接种到 6 孔板上，然后用 pFA-PPAR δ -LBD, pFA-PPAR γ -LBD 或 pFA-PPAR α -LBD 表达质粒加报道质粒进行批转染。用 Fugene 6 试剂(Roche Molecular Biochemicals)按照建议的方案完成转染。转染 6 小时后，通过胰酶消化收集细胞，并以 10^4 细胞/孔的密度接种到 96 孔板上。在让细胞附着 24 小时后，除去培养液，换上 100 μ l 含有测试物或对照配体的不含酚红的培养液(最终的 DMSO 浓度: 0.1%)。在将细胞和上述物质温育 24 小时后，抛弃 50 μ l 上清液，然后加入 50 μ l Luciferase Constant-Light Reagent (Roche Molecular Biochemicals)以溶解细胞，并且开始荧光素酶反应。荧光素酶的发光是在 Packard TopCount 上测量的。测试化合物存在下的转录激活是以超过该物质不存在时温育的细胞的激活倍数(fold-activation)表示的。EC₅₀ 值是使用 XLfit 程序(ID Business Solutions Ltd. UK)计算的。

本发明化合物的游离酸(R^1 是氢)对于PPAR δ 显示出的 IC_{50} 值为0.5 nM到10 μ M, 优选1 nM到100 nM, 而对于PPAR α , IC_{50} 值为1 nM到10 μ M, 优选10 nM到5 μ M。其中 R^1 不是氢的化合物在体内转化成 R^1 是氢的化合物。下表显示了一些选出的本发明化合物的测量值。

	PPAR α IC_{50} (μ mol/l)	PPAR γ IC_{50} (μ mol/l)	PPAR δ IC_{50} (μ mol/l)
实施例 2	1.32	>10	0.083
实施例 6	1.58	>10	0.017
实施例 7	0.211	>10	0.001

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

药物制剂的制备可以用本领域技术人员熟悉的方式进行的, 将所述的式(I)化合物和它们的药用盐和酯和合适的、无毒的、惰性的、治疗相容的固体或液体载体材料以及如果需要, 与普通的药物辅料一起制成盖仑给药形式。

合适的载体材料不仅有无机载体材料, 而且有有机载体材料。因此, 可以使用例如乳糖、玉米淀粉或其衍生物、滑石、硬脂酸或其盐作为用于片剂、包衣片剂、糖锭剂和硬明胶胶囊的载体材料。软明胶胶囊的合适载体材料为, 例如植物油、蜡、脂肪以及半固体和液体多元醇(但是, 根据活性成分的性质, 在软明胶胶囊的情况下不需要载体)。制造溶液或糖浆的合适载体材料为, 例如水、多元醇、蔗糖, 转化糖等。注射液的合适载体材料为, 例如水, 醇类, 多元醇, 甘油和植物油。栓剂的合适载体材料为, 例如天然或硬化油、蜡、脂肪和半液体或液体多元醇。局部制剂的合适载体材料为甘油酯类、半合成和合成甘油酯类、氢化油、液态蜡、液体石蜡、液态脂肪醇、甾醇、聚乙二醇和纤维素衍生物。

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

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

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

如下实施例起到更详细地说明本发明的作用，而不是以任何方式限制其范围。

具体实施方式

实施例

缩写词：

AcOEt = 乙酸乙酯, AcOH = 乙酸, DIBALH = 二异丁基氢化铝, DMF = N,N-二甲基甲酰胺, EtOH = 乙醇, eq. = 当量, HPLC = 高效液相色谱, min. = 分钟, mp. = 熔点, quant. = 定量, RT = 室温, sat. = 饱和的, THF = 四氢呋喃。

实施例 1

{5-[4-(2-甲氧基-乙基)-2-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-5-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸

a) 5-(叔-丁基-二甲基-硅烷基氧基)-1H-吡啶

将 5 g (37.55 mmol) 5-羟基-吡啶, 6.13 g (39.4 mmol) 叔-丁基二甲基甲硅烷基氯和 5.37 g (68.1 mmol) 咪唑在 50 ml DMF 中的溶液在室温下搅拌 20 小时。将反应混合物置于乙醚中, 用 1N HCl 和水洗涤, 然后在减压下浓缩醚溶液, 得到 9.4 g (定量) 纯化的 5-(叔-丁基-二甲基-硅烷基氧基)-1H-吡啶。

MS: 248.1 (M+H)⁺.

b) [5-(叔-丁基-二甲基-硅烷基氧基)-吡啶-1-基]-乙酸乙酯

向 9.2 g (37.18 mmol) 5-(叔-丁基-二甲基-硅烷基氧基)-1H-吡啶和 4.79 ml (40.9 mmol) 溴代乙酸乙酯的 140 ml DMF 溶液中加入 36.35 g (111.5 mmol) 碳酸铯。在室温下搅拌混合物 3 小时, 置于醚中, 然后用 1N HCl 和水洗涤。在减压下浓缩醚相, 得到 12.93 g (定量) 几乎纯的 [5-(叔-丁基-二甲基-硅烷基氧基)-吡啶-1-基]-乙酸乙酯。

MS: 334.1 (M+H)⁺.

c) (5-羟基-吡啶-1-基)-乙酸乙酯

向 12.9 g (38.7 mmol) [5-(叔-丁基-二甲基-硅烷基氧基)-吡啶-1-基]-乙酸乙酯在 130 ml THF 的冰冷却的溶液中, 加入 12.45 g (38.7 mmol) 四丁基氟化铵水合物。将反应混合物在室温下搅拌 1 小时, 置于乙醚中, 并用 1N HCl 和水洗涤。在减压下蒸发溶剂, 得到 7.07 g (83%) 纯的 (5-羟基-吡啶-1-基)-乙酸乙酯。

MS: 220.1 (M+H)⁺.

d) 2-[1-乙氧基-亚甲-(E,Z)-基]-5-甲氧基-3-氧代-戊酸乙酯

将 5.5 g (34.33 mmol) 5-甲氧基-3-氧代-戊酸甲酯和 11.42 ml (68.67 mmol) 邻甲酸三乙酯在 50 ml 乙酸酐中的溶液在 150°C 下回流 5 小时。在 90°C、减压下浓缩反应混合物, 得到 7.5 g 纯的 2-[1-乙氧基-亚甲-(E,Z)-基]-5-甲氧基-3-氧代-戊酸乙酯。

MS: 231.2 (M+H)⁺.

e) 4-(2-甲氧基-乙基)-2-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-5-羧酸乙酯

向 6.02 g (23.1 mmol) 4-三氟甲基-苯甲脒盐酸盐在 50 ml 乙醇的溶液中, 加入 2.29 g (23.1 mmol) 叔丁醇钠和 5 g (23.1 mmol) 2-[1-乙氧基-亚甲-(E,Z)-基]-5-甲氧基-3-氧代-戊酸乙酯。在室温下搅拌混合物过夜, 并在回流温度下搅拌 1 小时。在减压下蒸发溶剂后, 将残渣置于乙醚中, 并用 1N HCl 和水洗涤。通过 AcOEt/庚烷 1:3 的硅胶色谱纯化粗制的产物, 得到 5.9 g 纯的 4-(2-甲氧基-乙基)-2-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-5-羧酸乙酯。

MS: 355.0 (M+H)⁺.

f) [4-(2-甲氧基-乙基)-2-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-5-基]-甲醇

在 -70°C 下, 向 4 g (11.29 mmol) 4-(2-甲氧基-乙基)-2-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-5-羧酸乙酯在 60 ml THF 的干冰冷冻的溶液中, 逐滴加入 28.22 ml

(33.87 mmol) 1.2M DIBALH 在甲苯中的溶液。在-70°C 下搅拌反应混合物 1 小时,然后将反应温度升温至室温,并在室温下进一步搅拌反应 2 小时。向反应溶液中逐滴加入 100 ml 1N HCl 后,将其在乙醚和水中分配,在减压下浓缩醚溶液后,提供 3.58 g 纯的[4-(2-甲氧基-乙基)-2-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-5-基]-甲醇。

MS: 313.0 (M+H)⁺.

g] 5-氯甲基-4-(2-甲氧基-乙基)-2-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶

将 3.23 g (10.34 mmol) [4-(2-甲氧基-乙基)-2-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-5-基]-甲醇和 0.788 ml (10.86 mmol) 亚硫酸二氯在 30 ml 二氯甲烷中的溶液在室温下搅拌 1 小时。将反应混合物置于乙醚中,并用碳酸氢钠溶液和水洗涤。在减压下浓缩醚相,得到 3.42 g 纯的 5-氯甲基-4-(2-甲氧基-乙基)-2-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶。

h] {5-[4-(2-甲氧基-乙基)-2-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-5-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸乙酯

向 300 mg (0.91 mmol) 5-氯甲基-4-(2-甲氧基-乙基)-2-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶和 199 mg (0.91 mmol) (5-羟基-吡啶-1-基)-乙酸乙酯在 5 ml DMF 的溶液中,加入 443 mg (136 mmol) 碳酸铯。将反应混合物在室温下搅拌 3 小时,然后置于乙醚中,用 1N HCl 和水洗涤。用 AcOEt/庚烷 1:4 的色谱纯化粗产物,得到 152 mg 纯的{5-[4-(2-甲氧基-乙基)-2-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-5-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸乙酯。

MS: 514.3 (M+H)⁺.

i] {5-[4-(2-甲氧基-乙基)-2-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-5-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸

将 147 mg (0.29 mmol) {5-[4-(2-甲氧基-乙基)-2-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-5-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸乙酯和 0.9 ml 1N 氢氧化锂溶液在 1.5 ml THF 中的溶液在室温下搅拌过夜。在乙醚、1N HCl 和水中分配反应混合物。在乙醚/庚烷 1:9 混悬残渣,过滤掉得到的结晶,得到 118 mg 纯的{5-[4-(2-甲氧基-乙基)-2-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-5-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸。

MS: 484.2 (M-H)⁻.

实施例 2

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

a) 2-[1-乙氧基-亚甲-(E,Z)-基]-3-氧代-丁酸乙酯

将 5 g (38.42 mmol) 3-氧代-丁酸乙酯、12.78 ml (76.84 mmol) 邻甲酸三乙酯在 80 ml 乙酸酐中的溶液在 150°C 下煮沸 2.5 小时。在 90°C、减压下浓缩反应混合物，提供 6.84 g 几乎纯的 2-[1-乙氧基-亚甲-(E,Z)-基]-3-氧代-丁酸乙酯。

MS: 186.9 (M+H)⁺.

b) 4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-5-羧酸乙酯

向 2 g (7.67 mmol) 4-三氟甲基-苯甲脒盐酸盐的 30 ml 乙醇中，加入 0.76 g (7.67 mmol) 叔丁醇钠和 1.43 g (7.67 mmol) 2-[1-乙氧基-亚甲-(E,Z)-基]-3-氧代-丁酸乙酯。在室温下搅拌反应过夜，并在回流下搅拌 1 小时。在减压下除去溶剂后，将残渣置于乙醚中并用 1N HCl 和水洗涤。通过 AcOEt/庚烷 1:3 的硅胶色谱纯化粗产物，提供 1.7 g 纯的 4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-5-羧酸乙酯。

MS: 311.0 (M+H)⁺.

c) [4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-5-基]-甲醇

在 -70°C 下，向 1.66 g (5.35 mmol) 4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-5-羧酸乙酯在 20 ml THF 的干冰冷冻的溶液中，逐滴加入 12.35 ml (16.05 mmol) 1.2M DIBALH 在甲苯中的溶液。在 -70°C 下搅拌反应混合物 1 小时，并在升温至室温，在该温度下搅拌反应 2 小时。逐滴加入 50 ml 1N HCl 溶液，然后在乙醚和水中分配反应混合物。在减压下浓缩醚溶液，提供 1.42 g 纯的[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-5-基]-甲醇。

MS: 269.2 (M+H)⁺.

d) 5-氯甲基-4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶

将 1.33 g (4.96 mmol) [4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-5-基]-甲醇和 0.72 ml (9.92 mmol) 亚硫酸二氯在 30 ml 二氯甲烷中的溶液在室温下搅拌 1 小时。在减压下浓缩反应混合物，得到 1.44 g 纯的 5-氯甲基-4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶。

MS: 287.1 (M+H)⁺.

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

向 300 mg (0.94 mmol) 5-氯甲基-4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶和 206 mg (0.94 mmol) (5-羟基-吡啶-1-基)-乙酸乙酯 (实施例 1 c)) 在 3 ml DMF 的溶液中, 加入 375 mg (1.15 mmol) 碳酸铯。在室温下搅拌反应混合物 3 小时, 然后在乙醚和水之间分配。通过 AcOEt/庚烷 1.2 的硅胶色谱纯化粗产物, 得到 194 mg 纯的 {5-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-5-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸乙酯。

MS: 470.2 (M+H)⁺.

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

将 175 mg (0.37 mmol) {5-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-5-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸乙酯和 0.75 ml 1N 氢氧化锂溶液在 2 ml THF 中、室温下搅拌 2 小时。将反应混合物置于乙醚中并用 1N HCl 和水洗涤。在乙醚/庚烷 1:19 混悬粗产物并过滤掉结晶, 得到 135 mg 纯的 {5-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-5-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸。

MS: 440.1 (M-H)⁻.

实施例 3

{5-[4-环丙基-2-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-5-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸

a) (E,Z)-2-环丙基羰基-3-乙氧基-丙烯酸甲酯

将 10 g (70.34 mmol) 3-环丙基-3-氧代-丙酸甲酯, 23.4 ml (140.68 mmol) 邻甲酸三乙酯在 100 ml 乙酸酐中的溶液在 150°C 下回流 5 小时。在 95°C、减压下浓缩反应混合物, 得到 14.35 g 粗制的 (E,Z)-2-环丙基羰基-3-乙氧基-丙烯酸甲酯。

MS: 199.3 (M+H)⁺.

b) 4-环丙基-2-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-5-羧酸乙酯

向 4.74 g (18.19 mmol) 4-三氟甲基-苯甲脒盐酸盐在 50 ml 乙醇的溶液中, 加入 1.82 g (18.19 mmol) 叔丁醇钠。2 分钟后, 加入 3.61 g 粗制的 (E,Z)-2-环丙基羰基-3-乙氧基-丙烯酸甲酯, 并在室温下搅拌反应混合物过夜。在减压下除去乙醇, 然后将残渣置于乙醚中, 并用 1N HCl 和水洗涤。

在减压下浓缩醚溶液,并通过 AcOEt/庚烷 1:3 的硅胶色谱纯化粗产物,得到 4.25 g 纯的 4-环丙基-2-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-5-羧酸乙酯。

MS: 337.1 (M+H)⁺

c) [4-环丙基-2-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-5-基]-甲醇

在 10 分钟内,将在甲苯中的 31.6 ml (37.9 mmol) 1.2 M DIBALH 溶液逐滴加入到 4.25 g (12.64 mmol) 4-环丙基-2-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-5-羧酸乙酯在 50 ml THF 中的干冰冷却的溶液(-50°C)中。在-50°C 下搅拌反应混合物 30 分钟,在升温至室温后,在室温下搅拌 1 小时。将反应混合物置于乙醚中并用 1N HCl 和水洗涤。在减压下除去溶剂,得到 3.72 g 纯的 [4-环丙基-2-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-5-基]-甲醇。

MS: 295.1 (M+H)⁺.

d) 5-氯甲基-4-环丙基-2-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶

将 1.9 g (6.456 mmol) [4-环丙基-2-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-5-基]-甲醇和 0.515 ml (7.1 mmol) 亚硫酸二氯在 20 ml 二氯甲烷中的混合物在室温下搅拌 1 小时。将反应混合物置于乙醚中,并用碳酸氢钠溶液和水洗涤。在减压下浓缩醚相,得到 1.97 g 纯的 5-氯甲基-4-环丙基-2-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶。

MS: 313.1 (M+H)⁺.

e) {5-[4-环丙基-2-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-5-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸

类似于实施例 1 h)中描述的方法,在碳酸铯存在下,5-氯甲基-4-环丙基-2-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶与(5-羟基-吡啶-1-基)-乙酸乙酯(实施例 1 c))反应,得到{5-[4-环丙基-2-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-5-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸乙酯,其随后按照类似于实施例 1 i)中描述的方法用氢氧化锂处理,得到{5-[4-环丙基-2-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-5-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸。

MS: 468.5 (M+H)⁺.

实施例 4

(5-{甲基-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-5-基甲基]-氨基}-吡啶-1-基)-乙酸

a) (1H-吡啶-5-基)-氨基甲酸叔-丁基酯

将 5-氨基吡啶 (2 g, 15.2 mmol)和二碳酸二-叔丁基酯 (3.49 g, 15.2 mmol)在二氯甲烷 (20 ml)中的溶液在环境温度下搅拌过夜。在减压下浓缩反应混合物,得到粗制的(1H-吡啶-5-基)-氨基甲酸叔-丁基酯 (3.47 g),其未经进一步纯化用于下一步。

MS: 250.3 ($M+NH_4$)⁺.

b) (5-叔-丁氧基羰基氨基-吡啶-1-基)-乙酸乙酯

将碳酸铯 (7.17 g, 22 mmol)加入到 1H-吡啶-5-基)-氨基甲酸叔-丁基酯 (3.39 g, 14.6 mmol)和溴-乙酸乙酯 (2.38 ml, 20.3 mmol)在 N,N-二甲基甲酰胺(30 ml)的溶液中。在环境温度下搅拌反应混合物过夜,置于二乙醚中,并用 1N HCl 和水洗涤。通过 AcOEt/庚烷 1:3 的硅胶色谱纯化粗制的产物,得到(5-叔-丁氧基羰基氨基-吡啶-1-基)-乙酸乙酯 (1.6 g, 5.03 mmol, 34 %).

MS: 319.4 ($M+H$)⁺.

c) [5-(叔-丁氧基羰基-甲基-氨基)-吡啶-1-基]-乙酸甲酯和[5-(叔-丁氧基羰基-甲基-氨基)-吡啶-1-基]-乙酸乙酯

向(5-叔-丁氧基羰基氨基-吡啶-1-基)-乙酸乙酯 (1.6 g, 5.03 mmol)和甲基碘 (0.41 ml, 6.53 mmol)在 N,N-二甲基甲酰胺中的冰冷却的溶液中,加入氢化钠 (55 %在油中, 241 mg, 5.52 mmol)。在环境温度下搅拌反应混合物过夜。加入第二部分甲基碘(0.41 ml, 6.53 mmol)和氢化钠 (55 % 在油中, 241 mg, 5.52 mmol)。搅拌反应混合物另外 4 小时,置于二乙醚中,并用水洗涤。在减压下浓缩醚相,提供[5-(叔-丁氧基羰基-甲基-氨基)-吡啶-1-基]-乙酸甲基-和乙酯 (1.7 g)的~1:1 的混合物。

MS: 319.3 ($M+H$)⁺, 333.5 ($M+H$)⁺.

d) (5-甲基氨基-吡啶-1-基)-乙酸甲酯盐酸盐和(5-甲基氨基-吡啶-1-基)-乙酸乙酯盐酸盐

将[5-(叔-丁氧基羰基-甲基-氨基)-吡啶-1-基]-乙酸甲基-和乙酯 (1.7 g)的~1:1 的混合物和 4N HCl (10 ml)在二噁烷中的溶液在环境温度下搅拌 30 分钟。在减压下浓缩反应混合物。用二乙醚研制残渣,并在真空下干燥,得到(5-甲基氨基-吡啶-1-基)-乙酸甲基-和乙基-酯及其盐酸盐 (1.29 g)的混合物,其为棕色泡沫。

MS: 219.3 (M+H)⁺, 233.1 (M+H)⁺.

e] (5-{甲基-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-5-基甲基]-氨基}-吡啶-1-基)-乙酸甲酯

向 320 mg (1.12 mmol) 5-氯甲基-4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶和 300 mg (1.12 mmol) (5-甲基氨基-吡啶-1-基)-乙酸甲基-和乙酯盐酸盐在 4 ml DMF 中的溶液中, 加入 107 mg (2.2 mmol) 氢化钠 (55 %在油中)。在室温下搅拌反应混合物 3 小时, 并在 10 %硫酸氢钾溶液和水之间分配。通过 AcOEt/庚烷 1.2 的硅胶色谱纯化粗制的产物, 得到 70 mg 纯的(5-{甲基-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-5-基甲基]-氨基}-吡啶-1-基)-乙酸甲酯。MS: 469 (M+H)⁺.

f] (5-{甲基-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-5-基甲基]-氨基}-吡啶-1-基)-乙酸

将 70 mg (0.15 mmol) (5-{甲基-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-5-基甲基]-氨基}-吡啶-1-基)-乙酸甲酯和 0.3 ml 1N 氢氧化锂溶液在 0.5 ml THF 中、室温下搅拌 2 小时。向反应混合物中加入 0.6 ml 1N HCl, 然后将混合物置于 AcOEt 中, 并用水洗涤。在乙醚/庚烷 1:19 中混悬粗制的产物。过滤得到的结晶, 得到 47 mg 纯的(5-{甲基-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-5-基甲基]-氨基}-吡啶-1-基)-乙酸。

MS: 453.2 (M-H)⁻.

实施例 5

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

a] [6-(叔-丁基-二甲基-硅烷基氧基)-吡啶-1-基]-乙酸叔-丁基酯

类似于实施例 1 b]中描述的方法, 在碳酸铯存在下, 6-(叔-丁基-二甲基-硅烷基氧基)-1H-吡啶与溴-乙酸叔-丁基酯反应, 得到[6-(叔-丁基-二甲基-硅烷基氧基)-吡啶-1-基]-乙酸叔-丁基酯, 其为无色液体。

MS: 362.4 (M+H)⁺.

b] (6-羟基-吡啶-1-基)-乙酸叔-丁基酯

类似于实施例 1c]中描述的方法, 用四丁基氟化铵水合物处理[6-(叔-丁基-二甲基-硅烷基氧基)-吡啶-1-基]-乙酸叔-丁基酯, 得到(6-羟基-吡啶-1-

基)-乙酸叔-丁基酯, 其为浅黄色油。

MS: 265.5 ($M+NH_4$)⁺, 248.4 ($M+H$)⁺.

c] 3-二甲基氨基-1-(4-三氟甲基-苯基)-丙-1-酮盐酸盐

将 4-(三氟甲基)乙酰苯 (4.97 g, 26.4 mmol)、对甲醛 (1.586 g, 2 eq.)、二甲基胺盐酸盐 (3.23 g, 1.5 eq.) 在 7 ml EtOH 中混合在一起, 用 0.08 ml 37 % HCl 处理, 并加热回流 5 小时。冷却至环境温度, 过滤, 用少量冷乙醇洗涤, 得到 4.59 g 题述化合物, 其为白色结晶, mp. 128-142°C (dec.)。

MS: 246.3 ($M+H$)⁺.

d] 2-甲基-6-(4-三氟甲基-苯基)-烟酸甲酯

将 4.59 g (16.3 mmol) 上述制备的 3-二甲基氨基-1-(4-三氟甲基-苯基)-丙-1-酮盐酸盐和 1.86 g (1.0 eq.) 3-氨基巴豆酸甲酯溶解在 50 ml AcOH 中, 并加热回流 4 小时。冷却后, 在真空下蒸发溶剂的大部分, 将残渣溶解在 AcOEt 中, 并用水和盐水洗涤。通过硫酸钠干燥, 蒸发溶剂且快速色谱 (SiO₂, 己烷/AcOEt=8/2) 纯化, 最终得到 2.40 g 题述化合物, 其为淡黄色蜡状固体。

MS: 296.1 ($M+H$)⁺.

e] [2-甲基-6-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-基]-甲醇

将在 7 ml abs. THF 中的 1.0 g (3.39 mmol) 2-甲基-6-(4-三氟甲基-苯基)-烟酸甲酯冷却至 0°C, 并与 7.06 ml DIBAL-H 溶液 (1.2 M 在甲苯中, 2.5 eq.) 反应 1 小时。用冰/NH₄Cl 小心淬灭, 用 AcOEt 进行双重萃取, 用盐水洗涤, 通过硫酸钠干燥, 并蒸发溶剂, 留下粗产物, 其通过快速色谱 (SiO₂, 己烷/AcOEt=7/3) 纯化, 得到 0.875 g 题述化合物, 其为灰白色固体, mp. 76-78°C。MS: 268.1 ($M+H$)⁺.

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

在氩气氛下, 向 (6-羟基-吡啶-1-基)-乙酸叔-丁基酯 (70 mg, 0.28 mmol), [2-甲基-6-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-基]-甲醇 (76 mg, 0.28 mmol) 和三丁基膦 (110 μ l, 0.42 mmol) 在四氢呋喃 (4 ml) 的冰冷却的溶液中, 加入 N,N,N',N'-四甲基偶氮二甲酰胺 (73 mg, 0.42 mmol)。除去冷却浴, 持续搅拌 14 小时。通过硅藻土过滤, 并在减压下蒸发溶剂, 得到黄色油, 其通

过柱色谱(硅胶, 庚烷/AcOEt)纯化, 得到 105 mg (0.21 mmol, 75 %)题述化合物, 其为白色结晶。

MS: 497.3 (M+H)⁺.

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

向{6-[2-甲基-6-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-基甲氧基]-吲哚-1-基}-乙酸叔-丁基酯 (20 mg, 0.04 μmol)在 THF/甲醇 2/1 (3 ml)的溶液中, 加入 1 N LiOH 水溶液(1 ml)。在环境温度下搅拌反应混合物 14 小时, 在冰冷却下用 1 N HCl 水溶液中和, 并在减压下浓缩。将残渣溶解于 1 N HCl/冰水 1/1 和乙酸乙酯中, 进行相分离, 并用乙酸乙酯萃取水层, 用冰水/盐水 1/1 洗涤合并的有机层, 通过硫酸钠干燥, 并在真空下浓缩溶剂, 得到白色固体状题述化合物(18 mg, 0.04 μmol, 定量)。

MS: 439.3 (M-H)⁻.

实施例 6

{6-[2-甲基-6-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-基甲氧基]-2,3-二氢-吲哚-1-基}-乙酸

a] [6-(叔-丁基-二甲基-硅烷基氧基)-吲哚-1-基]-乙酸乙酯

在氩气氛下, 向 6-(叔-丁基-二甲基-硅烷基氧基)-1H-吲哚 (1 g, 4.04 mmol)和碳酸铯 (1.45 g, 4.45 mmol)在 DMF (10 ml) 的冰冷却的溶液中, 加入溴-乙酸乙酯 (490 μl, 4.45 mmol)。将混合物自然升温至室温, 搅拌 14 小时, 倒入 1 N HCl/冰水 1/1 中, 并用乙酸乙酯萃取两次。用水洗涤合并的有机层, 并通过硫酸钠干燥。在减压下除去溶剂, 通过柱色谱(硅胶, 庚烷/AcOEt)纯化残渣, 得到 1.2 g (3.6 mmol, 89 %)题述化合物, 其为黄色油。

MS: 334.3 (M+H)⁺.

b] (6-羟基-吲哚-1-基)-乙酸乙酯

在 15 分钟内, 向 [6-(叔-丁基-二甲基-硅烷基氧基)-吲哚-1-基]-乙酸乙酯 (1.15 g, 3.45 mmol)在 THF (11.5 ml)的冰冷却的溶液中, 加入 1 M 四丁基氟化铵在 THF (3.45 ml, 3.45 mmol)中的溶液。在环境温度下搅拌反应混合物 1 小时, 倒入 1 N HCl/冰水 1/1 中, 并用乙酸乙酯萃取两次。用盐水/冰水 1/1 洗涤合并的有机层, 并通过硫酸钠干燥。在减压下除去溶剂, 并

通过柱色谱(硅胶, 庚烷/AcOEt)纯化残渣, 得到 590 mg (2.7 mmol, 78 %) 题述化合物, 其为无色结晶。

MS: 219.0 (M)⁺, 146.0.

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

类似于实施例 5 f) 中描述的方法, 在三丁基膦和 N,N,N',N'-四甲基偶氮二甲酰胺存在下, (6-羟基-吡啶-1-基)-乙酸乙酯与[2-甲基-6-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-基]-甲醇 (实施例 5 e)) 反应, 得到{6-[2-甲基-6-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸乙酯, 其为无色结晶。

MS: 497.3 (M+H)⁺.

d) {6-[2-甲基-6-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-基甲氧基]-2,3-二氢-吡啶-1-基}-乙酸乙酯

向{6-[2-甲基-6-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸乙酯 (17 mg, 0.036 μmol) 在乙酸 (0.5 ml) 的 10°C 冷却的溶液中, 加入氰基硼氢化钠 (14 mg, 0.22 μmol)。将反应混合物自然升温至环境温度, 搅拌 4 小时, 并倒入冰水/盐水/AcOEt 1/1/2 中。进行相分离, 用乙酸乙酯萃取水层。用饱和碳酸氢钠溶液/盐水 1/1 和盐水/冰水 1/1 洗涤合并的有机层, 并通过硫酸钠干燥。在减压下除去溶剂, 得到 17 mg (0.036 μmol, 定量) 题述化合物, 其为无色结晶。

MS: 471.1 (M+H)⁺.

e) {6-[2-甲基-6-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-基甲氧基]-2,3-二氢-吡啶-1-基}-乙酸

类似于实施例 5 g) 中描述的方法, 用 LiOH 处理{6-[2-甲基-6-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-基甲氧基]-2,3-二氢-吡啶-1-基}-乙酸乙酯, 得到{6-[2-甲基-6-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-基甲氧基]-2,3-二氢-吡啶-1-基}-乙酸, 其为无色结晶。

MS: 443.0 (M+H)⁺.

实施例 7

{6-[4-环丙基-2-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-5-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸

a) {6-[4-环丙基-2-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-5-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸乙

酯

将(6-羟基-吡啶-1-基)-乙酸乙酯 (实施例 6 b); 50 mg, 0.23 μmol), 5-氯甲基-4-环丙基-2-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶(实施例 3 d); 78 mg, 0.25 μmol), 碳酸铯 (82 mg, 0.25 μmol)和痕量碘化钾的混合物混悬在丙酮 (5 ml)中。在环境温度下搅拌混悬液 72 小时, 在减压下蒸发溶剂, 并将残渣溶解于 1 N HCl/冰水 1/1 和乙酸乙酯中。进行相分离, 用乙酸乙酯萃取水相。用盐水/冰水 1/1 洗涤合并的有机层两次, 并通过硫酸钠干燥。在减压下除去溶剂, 通过柱色谱(硅胶, 庚烷/AcOEt)纯化残渣, 得到 71 mg (0.14 μmol , 63 %)题述化合物, 其为无色结晶。

MS: 496.0 (M+H)⁺.

b) {6-[4-环丙基-2-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-5-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸

类似于实施例 5 g)中描述的方法, 用 LiOH 处理{6-[4-环丙基-2-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-5-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸乙酯, 得到{6-[4-环丙基-2-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-5-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸, 其为无色结晶。

MS: 466.0 (M-H)⁻.

实施例 8

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

a) 3-氯甲基-2-甲基-6-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶

在 0°C 下、0.5 小时内, 向[2-甲基-6-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-基]-甲醇 (26.7 g; 100 mmol; 实施例 5 e)在二氯甲烷 (100 ml)的混悬液中, 加入 10.9 ml (150 mmol)亚硫酸二氯。在环境温度下持续搅拌 1 小时。其后, 加入冰水, 并剧烈搅拌混合物。然后, 进行相分离, 用 100 ml 二氯甲烷萃取水相。用水、碳酸氢钠水溶液、盐水洗涤合并的有机相, 并用无水硫酸钠干燥。蒸发后, 得到 27.9 g (97.6 %) 3-氯甲基-2-甲基-6-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶, 其为淡棕色固体。

MS: 285.0 (M)⁺.

b) [2-甲基-6-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-基]-乙腈

将 27.2 g 3-氯甲基-2-甲基-6-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶 (95.2 mmol)溶解于 100 ml 二甲基亚砜中, 加入 5.9 g 氰化钠 (120 mmol), 并在室温下搅拌

混合物 18 小时。然后，将反应混合物倒入冰和水的混合物中，随后用三份 400 ml 叔-丁基甲基醚萃取。用水洗涤合并的有机相，然后用盐水洗涤合并的有机相，并通过无水硫酸钠干燥。蒸发溶剂后，得到 25.2 g (95.8 %，理论上的) [2-甲基-6-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-基]-乙腈，其为浅黄色固体。

MS: 276.1 (M)⁺.

c] [2-甲基-6-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-基]-乙酸

将 25 g (90 mmol) 上述制备的 [2-甲基-6-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-基]-乙腈, 20 g 氢氧化钠 (500 mmol), 60 ml 水和 250 ml 丙醇的混合物在 100°C 下剧烈搅拌。2 小时后完成水解。然后将反应混合物蒸发至干燥，并将残渣溶解在 70 ml 水中；然后加入 60 ml 冷的 8 N HCl 水溶液，并用三份 250 ml 乙酸乙酯萃取该化合物；用水和盐水洗涤合并的有机相，通过无水硫酸钠干燥并蒸发。得到 25.1 g (93.9 %) [2-甲基-6-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-基]-乙酸，其为浅黄色固体。

MS: 296.0 (M+H)⁺.

d] [2-甲基-6-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-基]-乙酸甲酯

将 2.55 g (8.63 mmol) [2-甲基-6-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-基]-乙酸在 25 ml 甲醇中的溶液冷却至 -10°C；加入 1.88 ml (25.9 mmol) 亚硫酸二氯。然后在环境温度下搅拌反应混合物 2 小时。随后，用冰水搅拌溶液，用三份 50 ml 叔-丁基甲基醚萃取。用水、碳酸氢钠水溶液、盐水洗涤合并的有机层，并通过无水硫酸钠干燥。蒸发溶剂后，得到 2.6 g (97.3 %) 题述化合物，其为淡棕色固体。

MS: 309.1 (M)⁺.

e] 2-[2-甲基-6-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-基]-乙醇

在氩气氛下、15 分钟内，将在 15 ml 无水四氢呋喃中的 2.6 g (8.40 mmol) [2-甲基-6-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-基]-乙酸甲酯加入到 0.38 g (10 mmol) 氢化铝锂在 5 ml 四氢呋喃的搅拌的混悬液中。该反应为放热的。随后，在室温下搅拌混合物 1 小时。然后，向反应混合物中逐滴加入 1 ml 乙酸乙酯，随后在氩气氛下、搅拌和冷却的条件下一滴一滴加入水，直到气体停止冒出。用 50 ml 乙酸乙酯稀释反应混合物，通过无水硫酸钠干燥

并过滤。在真空下蒸发滤液，并用二氯甲烷和叔-丁基甲基醚 (4:1 vol./vol.) 的混合物作为洗脱剂的硅胶色谱纯化残渣。得到 1.88 g (79.5 %，在理论上) 2-[2-甲基-6-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-基]-乙醇，其为白色固体。

MS: 281.1 (M)⁺.

f) (6-{2-[2-甲基-6-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-基]-乙氧基}-吡啶-1-基)-乙酸叔-丁基酯

类似于实施例 5 f) 中描述的方法，在二-叔丁基偶氮二羧酸酯和三苯膦(在四氢呋喃中)存在下，(6-羟基-吡啶-1-基)-乙酸叔-丁基酯 (实施例 5 b)) 与 2-[2-甲基-6-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-基]-乙醇反应，得到(5-{2-[2-甲基-6-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-基]-乙氧基}-吡啶-1-基)-乙酸叔-丁基酯，其为无色液体。

MS: 511.3 (M+H)⁺.

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

类似于实施例 5 g) 中描述的方法，用 LiOH 处理(5-{2-[2-甲基-6-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-基]-乙氧基}-吡啶-1-基)-乙酸叔-丁基酯，得到(5-{2-[2-甲基-6-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-基]-乙氧基}-吡啶-1-基)-乙酸，其为淡棕色固体。

MS: 453.5 (M-H)⁻.

实施例 9

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

a) [6-(4-三氟甲氧基-苯基)-吡啶-3-基]-甲醇

将 6-(4-三氟甲氧基-苯基)-吡啶-3-甲醛 (2.0 g, 7.48 mmol) 溶解于 EtOH (37 ml) 中，并在 0°C 下用 NaBH₄ (0.28 g, 7.48 mmol) 处理。10 分钟后，除去冷却浴，并在环境温度下持续搅拌。倒入碎冰中，用 AcOEt 进行双重萃取，用水洗涤，通过硫酸钠干燥，并蒸发溶剂，得到 2.08 g (7.7 mmol, 定量) 题述化合物，其为灰白色固体。 mp. 57-58°C.

MS: 269.1 (M)⁺.

b) 5-氯甲基-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-吡啶

将[6-(4-三氟甲氧基-苯基)-吡啶-3-基]-甲醇 (0.40 g, 1.49 mmol) 溶解于

CH₂Cl₂ (7.2 ml)中, 并在 0°C 下用 SOCl₂ (0.22 ml, 2 eq.)逐滴处理。将反应混合物保持在 0°C 5 分钟, 在室温下 30 分钟。倒入碎冰/ NaHCO₃ 上, 用 AcOEt 进行双重萃取, 用水洗涤, 通过硫酸钠干燥, 并蒸发溶剂, 得到 0.419 g (1.46 mmol, 98 %)题述化合物, 其为灰白色固体。 mp. 34-36°C. MS: 288.1, 290.1 (M+H)⁺.

c] {6-[6-(4-三氟甲氧基-苯基)-吡啶-3-基甲氧基]-吲哚-1-基}-乙酸叔-丁基酯

类似于实施例 7 a]中描述的方法, 在碳酸铯和碘化钾存在下, 应用乙腈作为溶剂, (6-羟基-吲哚-1-基)-乙酸叔-丁基酯 (实施例 5 b])与 5-氯甲基-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-吡啶反应, 得到题述化合物, 其为无色结晶。

d] {6-[6-(4-三氟甲氧基-苯基)-吡啶-3-基甲氧基]-吲哚-1-基}-乙酸

类似于实施例 5 g] 中描述的方法, 用 LiOH 处理 {6-[6-(4-三氟甲氧基-苯基)-吡啶-3-基甲氧基]-吲哚-1-基}-乙酸叔-丁基酯, 得到黄色结晶状的题述化合物。

MS: 441.4 (M-H)⁻.

实施例 10

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

a] [2-甲基-6-(3-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-基]-甲醇

类似于实施例 5 c]至 5 e]的方法制备, 除了用 3-(三氟甲基)乙酰苯代替 4-(三氟甲基)乙酰苯开始整个的反应过程, 得到题述化合物, 其为 mp. 73-75°C 的白色结晶。

b] {6-[2-甲基-6-(3-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-基甲氧基]-吲哚-1-基}-乙酸乙酯

类似于实施例 5 f] 中描述的方法, 在三丁基磷和 N,N,N',N'-四甲基偶氮二甲酰胺存在下, (6-羟基-吲哚-1-基)-乙酸乙酯 (实施例 6 b])与[2-甲基-6-(3-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-基]-甲醇反应, 得到题述化合物, 其为无色结晶。

MS: 469.1 (M+H)⁺.

c] {6-[2-甲基-6-(3-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-基甲氧基]-吲哚-1-基}-乙酸

类似于实施例 5 g] 中描述的方法, 用 LiOH 处理{6-[2-甲基-6-(3-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-基甲氧基]-吲哚-1-基}-乙酸乙酯, 得到题述化合物, 其

为灰白色结晶。

MS: 439.4 (M-H)⁻.

实施例 11

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

a) [4-(叔-丁基-二甲基-硅烷基氧基)-吡啶-1-基]-乙酸乙酯

类似于实施例 6 a) 中描述的方法, 在碳酸铯存在下, 4-(叔-丁基-二甲基-硅烷基氧基)-1H-吡啶 (EP 206225 A2)与溴-乙酸乙酯反应, 得到题述化合物, 其为黄色油。

b) (4-羟基-吡啶-1-基)-乙酸乙酯

类似于实施例 6 b) 中描述的方法, 用四丁基氟化铵水合物处理[4-(叔-丁基-二甲基-硅烷基氧基)-吡啶-1-基]-乙酸乙酯, 得到(4-羟基-吡啶-1-基)-乙酸乙酯, 其为黄色油。

MS: 220.4 (M+H)⁺.

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

类似于实施例 5 f)中描述的的方法, 在二-叔丁基偶氮二羧酸酯和三苯膦(在四氢呋喃中)存在下, (4-羟基-吡啶-1-基)-乙酸乙酯与 2-[2-甲基-6-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-基]-乙醇 (实施例 8 e))反应, 得到题述化合物, 其为白色固体。

MS: 483.3 (M+H)⁺.

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

类似于实施例 5 g) 中描述的的方法, 用 LiOH 处理(4-{2-[2-甲基-6-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-基]-乙氧基}-吡啶-1-基)-乙酸乙酯, 得到题述化合物, 其为白色固体。

MS: 453.2 (M-H)⁻.

实施例 12

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

a) (E,Z)-2-[1-乙氧基-亚甲基]-5-甲氧基-3-氧代-戊酸甲酯

将 5-甲氧基-3-氧代戊酸甲酯 (21.96 g, 116.5 mmol) 和邻甲酸三乙酯 (35.3 ml, 233.1 mmol) 在乙酸酐 (240 ml) 中的溶液在回流条件下加热 2.5 小时。在减压、50°C 下浓缩反应混合物，得到 29.06 g (134 mmol, 定量) 粗制的 (E,Z)-2-[1-乙氧基-亚甲基]-5-甲氧基-3-氧代-戊酸甲酯。

MS: 217.2 (M+H)⁺.

b) 4-(2-甲氧基-乙基)-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-嘧啶-5-羧酸甲酯和 4-(2-甲氧基-乙基)-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-嘧啶-5-羧酸乙酯

将叔丁醇钠 (7.61 g, 96.1 mmol) 加入到 6-(三氟甲基)吡啶-3-苯甲脒 HCl (16.24 g, 72 mmol) 在乙醇 (200 ml) 的溶液中。5 分钟后，加入粗制的 (E,Z)-2-[1-乙氧基-亚甲基]-5-甲氧基-3-氧代-戊酸甲酯 (15.57 g, 72 mmol) 的乙醇 (70 ml) 溶液。在 90°C 下搅拌混合物过夜。在减压下部分地除去乙醇，用乙醚稀释残渣，并用 1N HCl 和水洗涤。在减压下浓缩醚溶液，并通过二氯甲烷/乙醚 99:1 至 95:5 的硅胶快速色谱纯化粗制的产物，得到 18.36 g 4-(2-甲氧基-乙基)-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-嘧啶-5-羧酸甲酯和 4-(2-甲氧基-乙基)-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-嘧啶-5-羧酸乙酯的混合物。

MS: 342.2 和 356.3 (M+H)⁺.

c) [4-(2-甲氧基-乙基)-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-嘧啶-5-基]-甲醇

在 20 分钟内，将 1.2 M DIBALH 的甲苯 (50 ml, 60 mmol) 溶液滴加到 4-(2-甲氧基-乙基)-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-嘧啶-5-羧酸甲酯和 4-(2-甲氧基-乙基)-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-嘧啶-5-羧酸乙酯 (6.83 g, 20 mmol) 在 THF (100 ml) 中的干冰冷却的溶液 (-30°C) 中。将反应混合物升温至 0°C，在该温度下搅拌 1 小时，除去冷却浴，在环境温度下持续搅拌 1 小时。将混合物冷却至 0°C，用 KHSO₄ 水溶液 (10%) 中和，并用乙醚萃取三次。用 NaCl 水溶液 (10%) 洗涤合并的萃取液，干燥 (Na₂SO₄) 并在减压下除去溶剂。结晶粗产物 (二氯甲烷/乙醚, 0°C)，得到 6.72 g (21.4 mmol, 定量) [4-(2-甲氧基-乙基)-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-嘧啶-5-基]-甲醇。

MS: 314.2 (M+H)⁺.

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

类似于实施例 5 f]中描述的方法,在三丁基膦和 N,N,N',N'-四甲基偶氮二甲酰胺存在下,将(6-羟基-吲哚-1-基)-乙酸乙酯(实施例 6 b])与[4-(2-甲氧基-乙基)-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-嘧啶-5-基]-甲醇反应,得到题述化合物,其为黄色固体。

MS: 515.3 (M+H)⁺.

e] {6-[4-(2-甲氧基-乙基)-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-嘧啶-5-基甲氧基]-吲哚-1-基}-乙酸

类似于实施例 5 g]中描述的方法,用 LiOH 处理{6-[4-(2-甲氧基-乙基)-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-嘧啶-5-基甲氧基]-吲哚-1-基}-乙酸乙酯,得到题述化合物,其为黄色固体。

MS: 485.3 (M-H)⁻.

实施例 13

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

a] 4-三氟甲基-6-(4-三氟甲基-苯基)-烟酸甲酯 [按照 K. Inada 和 N. Miyaura, Tetrahedron (2000), 56, 8661-8664 的方法]

向二(三苯膦)钯(II)氯化物 (0.84 g, 1.2 mmol)、6-氯-4-(三氟甲基)烟酸甲酯(9.58 g, 40 mmol)和 4-(三氟甲基)苯硼酸(10.1 g, 52 mmol)在脱气的甲苯 (200 ml)的溶液中,加入 2 M K₃PO₄ 水溶液(40 ml)。在 80°C 下搅拌混悬液 16 小时。将反应混合物冷却至室温,加入冰水,并用二乙醚萃取混合物三次。用 10 % NaCl 水溶液洗涤有机相,干燥(Na₂SO₄)并蒸发。通过硅胶快速色谱 (二氯甲烷/庚烷 2:1 至 1:1)纯化,得到 9.91 g (28.3 mmol, 71 %)题述化合物,其为灰白色粉末。

MS: 348.9 (M)⁺.

b] [4-三氟甲基-6-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-基]-甲醇

在 15 分钟内,将 1.2 M DIBALH 的甲苯(25 ml, 30 mmol)溶液滴加到 5-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-2-羧酸甲酯 (3.49 g, 10 mmol)在 THF (50 ml)中的干冰冷却的溶液(-30°C)中。在-30°C 下搅拌反应混合物 1.3 小时,在 0°C 下搅拌 1 小时。用 10 % KHSO₄ 水溶液中和混合物,并用乙醚萃取三次。用 10 % NaCl 水溶液洗涤合并的有机层,并通过硫酸钠干燥。在减压下除

去溶剂, 得到 3.21 g (10 mmol, 定量) 纯的[4-三氟甲基-6-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-基]-甲醇, 其为淡黄色粉末。

MS: 321.0 (M)⁺.

c] 5-氯甲基-4-三氟甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶

类似于实施例 1 g] 中描述的方法, 将[4-三氟甲基-6-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-基]-甲醇与亚硫酸二氯反应。得到题述化合物, 其为灰白色结晶。

MS: 339.0 (M, 1Cl)⁺.

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

类似于实施例 7 a] 中描述的方法, 在碳酸铯和碘化钾存在下, 应用乙腈作为溶剂, (6-羟基-吡啶-1-基)-乙酸乙酯 (实施例 6 b]) 与 5-氯甲基-4-三氟甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶反应, 得到题述化合物, 其为白色固体。

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

类似于实施例 5 g] 中描述的方法, 用 LiOH 处理{6-[4-三氟甲基-6-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸乙酯得到题述化合物, 其为灰白色固体。

MS: 495.3 (M-H)⁻.

实施例 14

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

a] 2-乙酰基-5-甲氧基-3-氧代-戊酸甲酯

在 3 分钟内, 将吡啶 (5.3 ml, 65.92 mmol) 滴加到 5-甲氧基-3-氧代-戊酸甲酯 (5.28 g, 32.96 mmol) 和无水氯化镁 (3.14 g, 32.96 mmol) 在二氯甲烷 (50 ml) 的冰冷却的溶液中。在 3 分钟内加入乙酸酐 (3.27 ml, 34.6 mmol)。在室温下搅拌反应混合物过夜, 且在减压下部分除去溶剂后, 将其在乙醚和 1 N HCl/水中分配。在减压下浓缩醚溶液, 得到 5.87 g (29 mmol, 88 %) 2-乙酰基-5-甲氧基-3-氧代-戊酸甲酯。

MS: 203.3 (M+H)⁺.

b] 5-甲氧基-2-[1-甲氧基-亚乙-(E,Z)-基]-3-氧代-戊酸甲酯

用碳酸铯 (9.46 g, 29 mmol)处理 2-乙酰基-5-甲氧基-3-氧代-戊酸甲酯 (5.87 g, 29.02 mmol)在乙腈 (50 ml)中的冰冷却的溶液。除去冰浴后, 加入 三氟-甲磺酸甲酯 (3.28 ml, 29 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 2 小时, 在减压下浓缩, 用乙醚稀释, 并用水洗涤。在减压下浓缩醚相, 得到 6 g (27.7 mmol, 96 %) 粗制的 5-甲氧基-2-[1-甲氧基-亚乙-(E,Z)-基]-3-氧代-戊酸甲酯。

MS: 217.3 (M+H)⁺.

c] 4-(2-甲氧基-乙基)-6-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-5-羧酸甲酯

用叔丁醇钠 (2.67 g, 27.5 mmol)处理 4-三氟甲基-苯甲脒盐酸盐 (7.23 g, 27.5 mmol)的乙醇 (30 ml)溶液, 4 分钟后, 加入 5-甲氧基-2-[1-甲氧基-亚乙-(E,Z)-基]-3-氧代-戊酸甲酯 (6 g, 27.7 mmol)的乙醇 (30 ml)溶液。在环境温度下搅拌反应混合物过夜, 置于乙醚中, 并用 1 N HCl 和水洗涤。通过 AcOEt/庚烷 1:3 的硅胶色谱纯化粗制的产物, 得到 4.9 g (13.8 mmol, 50 %)纯的 4-(2-甲氧基-乙基)-6-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-5-羧酸甲酯。

MS: 355.4 (M+H)⁺.

d] [4-(2-甲氧基-乙基)-6-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-5-基]-甲醇

将 1.2 M DIBALH 的甲苯 (34.6 ml, 41.5 mmol) 溶液逐滴加到 4-(2-甲氧基-乙基)-6-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-5-羧酸甲酯 (4.9 g, 13.8 mmol) 在四氢呋喃 (50 ml) 中的干冰冷却的溶液中。在 -70°C 下搅拌反应混合物 15 分钟, 除去干冰浴, 使反应温度升温至室温。在室温下搅拌反应混合物 2 小时。在冰冷却下, 小心加入 6 N HCl 水溶液 (10 ml)。4 分钟后, 加入乙醚, 进行相分离, 并用水洗涤有机层, 通过硫酸钠干燥, 并在减压下浓缩, 得到 4.67 g (14.3 mmol, 定量) 结晶状的 [4-(2-甲氧基-乙基)-6-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-5-基]-甲醇。

MS: 327.1 (M+H)⁺.

e] 5-氯甲基-4-(2-甲氧基-乙基)-6-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶

用亚硫酸二氯 (0.57 ml, 7.85 mmol)处理 [4-(2-甲氧基-乙基)-6-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-5-基]-甲醇 (2.47 g, 7.48 mmol)的二氯甲烷 (25

ml)溶液。在室温下搅拌 2 小时后,在乙醚和水之间分配混合物。在减压下浓缩醚相,得到 2.42 g (7 mmol, 94 %) 5-氯甲基-4-(2-甲氧基-乙基)-6-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶。

MS: 345.3 (M+H)⁺.

f] {6-[4-(2-甲氧基-乙基)-6-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-5-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸乙酯

类似于实施例 7 a]中描述的方法,在碳酸铯和碘化钾存在下,应用乙腈作为溶剂,(6-羟基-吡啶-1-基)-乙酸乙酯(实施例 6 b])与 5-氯甲基-4-(2-甲氧基-乙基)-6-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶反应,得到题述化合物,其为无色结晶。

MS: 528.3 (M+H)⁺.

g] {6-[4-(2-甲氧基-乙基)-6-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-5-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸

类似于实施例 5 g] 中描述的方法,用 LiOH 处理{6-[4-(2-甲氧基-乙基)-6-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-5-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸乙酯,得到题述化合物,其为无色固体。

MS: 498.0 (M-H)⁻.

实施例 15

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

a] 2-甲基-4-三氟甲基-6-(4-三氟甲基-苯基)-烟酸乙酯

在氩气氛下,向(Z)-4,4,4-三氟-3-羟基-1-(4-三氟甲基-苯基)-丁-2-烯-1-酮 (4.7 g, 17 mmol; D. Barrett, P. D. Bentley, T. R. Perrior, *Synthetic Commun.* 1996, 26, 3401-3406)的乙腈 (50 ml)溶液中加入 3-氨基巴豆酸乙酯(4.27 g, 33 mmol)。将混合物加热回流 12 小时。在减压下除去溶剂,通过柱色谱(硅胶, *n*-庚烷/乙酸乙酯)纯化残渣,得到 2.2 g (5.8 mmol, 35 %)题述化合物,其为黄色结晶。

MS: 378.3 (M+H)⁺.

b] [2-甲基-4-三氟甲基-6-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-基]-甲醇

在氩气氛、环境温度下，将 2-甲基-4-三氟甲基-6-(4-三氟甲基-苯基)-烟酸乙酯 (200 mg, 0.5 mmol) 在二乙醚 (3 ml) 中的溶液在 5 分钟内加入到氢化铝锂 (40 mg, 1 mmol) 在二乙醚 (6 ml) 的混悬液中。在回流下搅拌混合物 12 小时，冷却至 0°C，并用冰水 (6 ml) 和 10 % NaOH 水溶液 (3 ml) 小心处理。通过硅藻土过滤反应混合物，加入 *t*-丁基甲基醚，并进行相分离。用 *t*-丁基甲基醚萃取水相一次以上，用冰水/盐水 1/1 洗涤合并的有机层，并通过硫酸钠干燥。在减压下除去溶剂，得到棕色油，其通过柱色谱(硅胶, 庚烷/AcOEt)纯化，得到 80 mg (240 μmol, 45 %) 题述化合物，其为黄色结晶。MS: 336.2 (M+H)⁺.

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

类似于实施例 5 f] 中描述的方法，在三丁基膦和 N,N,N',N'-四甲基偶氮二甲酰胺存在下，(6-羟基-吡啶-1-基)-乙酸乙酯 (实施例 6 b]) 与 [2-甲基-4-三氟甲基-6-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-基]-甲醇反应，得到题述化合物，其为无色固体。

MS: 537.3 (M+H)⁺.

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

类似于实施例 5 g] 中描述的方法，用 LiOH 处理 {6-[2-甲基-4-三氟甲基-6-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸乙酯，得到题述化合物，其为无色固体。

MS: 507.2 (M-H)⁻.

实施例 16

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

a] (Z)-4,4,4-三氟-3-羟基-1-(4-三氟甲氧基-苯基)-丁-2-烯-1-酮

在氩气氛下，向叔丁醇钾 (3.3 g, 29 mmol) 和 1-(4-三氟甲氧基-苯基)-乙酮 (3.9 ml, 24 mmol) 的甲苯 (50 ml) 混悬液中，在 10°C 下逐滴加入三氟乙酸乙酯 (3.4 ml, 29 mmol)。在环境温度下搅拌混悬液 14 小时。用 10 %

H₂SO₄ 调节混合物的 pH 值至 6, 用 *t*-丁基甲基醚萃取溶液两次, 并用盐水/冰水 1/1 洗涤合并的萃取液。通过硫酸钠干燥有机层, 在减压下浓缩, 并通过柱色谱(硅胶, *n*-庚烷/乙酸乙酯)纯化残渣, 得到 2.9 g (9.7 mmol, 40 %) 题述化合物, 其为橙色油。

MS: 319.2 (M+NH₄)⁺.

b] 2-甲基-6-(4-三氟甲氧基-苯基)-4-三氟甲基-烟酸乙酯

在氩气氛下, 向(Z)-4,4,4-三氟-3-羟基-1-(4-三氟甲氧基-苯基)-丁-2-烯-1-酮 (2.9 g, 10 mmol) 的乙腈 (35 ml) 溶液中, 加入 3-氨基巴豆酸乙酯 (2.5 g, 19 mmol)。将混合物加热回流 12 小时。在减压下除去溶剂, 并通过柱色谱(硅胶, *n*-庚烷/乙酸乙酯)纯化残渣, 得到 1.9 g (4.8 mmol, 50 %) 题述化合物, 其为黄色油。

MS: 394.0 (M+H)⁺.

c] [2-甲基-6-(4-三氟甲氧基-苯基)-4-三氟甲基-吡啶-3-基]-甲醇

在氩气氛、环境温度下, 将 2-甲基-6-(4-三氟甲氧基-苯基)-4-三氟甲基-烟酸乙酯 (400 mg, 1 mmol) 在二乙醚 (6 ml) 中的溶液在 5 分钟内加入到氢化铝锂 (77 mg, 2 mmol) 在二乙醚 (12 ml) 的混悬液中。在回流下搅拌混合物 12 小时, 冷却至 0°C, 并用冰水 (12 ml) 和 10 % NaOH 水溶液 (6 ml) 小心处理。通过硅藻土过滤反应混合物, 加入 *t*-丁基甲基醚, 并进行相分离。用 *t*-丁基甲基醚萃取水相一次以上, 用冰水/盐水 1/1 洗涤合并的有机层, 并通过硫酸钠干燥。在减压下除去溶剂, 得到橙色油, 其通过柱色谱(硅胶, 庚烷/AcOEt)纯化, 得到 140 mg (400 μmol, 39 %) 题述化合物, 其为无色结晶。

MS: 352.3 (M+H)⁺.

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

类似于实施例 5 f] 中描述的方法, 在三丁基膦和 N,N,N',N'-四甲基偶氮二甲酰胺存在下, (6-羟基-吡啶-1-基)-乙酸乙酯 (实施例 6 b]) 与 [2-甲基-6-(4-三氟甲氧基-苯基)-4-三氟甲基-吡啶-3-基]-甲醇反应, 得到题述化合物, 其为无色固体。

MS: 553.2 (M+H)⁺.

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

类似于实施例 5 g] 中描述的方法,用 LiOH 处理 {6-[2-甲基-6-(4-三氟甲氧基-苯基)-4-三氟甲基-吡啶-3-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸乙酯,得到题述化合物,其为无色固体。

MS: 525.0 (M+H)⁺.

实施例 17

{6-[6-(4-三氟甲氧基-苯基)-4-三氟甲基-吡啶-3-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸
a] 6-(4-三氟甲氧基-苯基)-4-三氟甲基-烟酸甲酯

类似于实施例 13 a] 中描述的方法,在二(三苯膦)钯(II)氯化物和 2M K₃PO₄ 水溶液存在下,4-(三氟甲氧基)苯基硼酸与 6-氯-4-(三氟甲基)烟酸甲酯反应,得到题述化合物,其为黄色结晶。

MS: 366.0 (M+H)⁺.

b] [6-(4-三氟甲氧基-苯基)-4-三氟甲基-吡啶-3-基]-甲醇

类似于实施例 16 c] 中描述的方法,在回流条件下,用在四氢呋喃中的氢化铝锂处理 6-(4-三氟甲氧基-苯基)-4-三氟甲基-烟酸甲酯 12 小时,得到题述化合物,其为黄色油。

MS: 338.0 (M+H)⁺.

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

类似于实施例 5 f] 中描述的方法,在三丁基膦和 N,N,N',N'-四甲基偶氮二甲酰胺存在下,(6-羟基-吡啶-1-基)-乙酸乙酯 (实施例 6 b])与[6-(4-三氟甲氧基-苯基)-4-三氟甲基-吡啶-3-基]-甲醇反应,得到题述化合物,其为无色泡沫。

MS: 539.3 (M+H)⁺.

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

类似于实施例 5 g] 中描述的方法,用 LiOH 处理 {6-[6-(4-三氟甲氧基-苯基)-4-三氟甲基-吡啶-3-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸乙酯,得到题述化合

物，其为黄色固体。

MS: 511.4 (M+H)⁺.

实施例 18

{6-[2-环丙基甲基-6-(4-三氟甲氧基-苯基)-4-三氟甲基-吡啶-3-基甲氧基]-咪唑-1-基}-乙酸

a) 2-环丙基-乙酰亚胺酸(acetimidic acid)甲酯盐酸盐

将甲醇 (4.9 ml, 120 mmol)加入到环丙基乙腈 (11.2 ml, 120 mmol)在二乙醚 (60 ml)的溶液中。将该溶液冷却至 4°C，向该溶液中鼓入 HCl 气体 3 小时。在环境温度下搅拌该混合物 14 小时，并在减压下除去溶剂。用戊烷和二乙醚洗涤残渣，得到 10.3 g (69 mmol, 58 %)无色结晶的题述化合物，其未经进一步纯化用于下一步。

b) 5-(1-氨基-2-环丙基-亚乙基)-2,2-二甲基-[1,3]二噁烷-4,6-二酮

将在氯仿 (7 ml)中的2-环丙基-乙酰亚胺酸甲酯盐酸盐 (1 g, 7 mmol)、2,2-二甲基-[1,3]二噁烷-4,6-二酮 (963 mg, 7 mmol)和三乙胺 (1.07 ml, 8 mmol)在回流条件下加热14小时。用二氯甲烷稀释混合物，用盐水/冰水 1/1 洗至中性，并通过硫酸钠干燥有机层。在减压下除去溶剂，并通过快速色谱 (硅胶，庚烷/AcOEt)纯化残渣，得到128 mg (0.6 mmol, 9 %)题述化合物，其为黄色结晶。

c) 3-氨基-4-环丙基-丁-2-烯酸乙酯

将 5-(1-氨基-2-环丙基-亚乙基)-2,2-二甲基-[1,3]二噁烷-4,6-二酮 (397 mg, 2 mmol)加入到钠(45 mg, 2 mmol)在乙醇 (3 ml)的溶液中。加热回流反应混合物 14 小时，用二氯甲烷稀释，并倒入冰水/盐水 1/1 中。通过硫酸钠干燥有机层，在减压下除去溶剂，得到 231 mg (1.4 mmol, 77 %)题述化合物，其为橙色油。

MS: 170.3 (M+H)⁺.

d) 2-环丙基甲基-6-(4-三氟甲氧基-苯基)-4-三氟甲基-烟酸乙酯

将3-氨基-4-环丙基-丁-2-烯酸乙酯 (231 mg, 1.4 mmol)加入到 (Z)-4,4,4-三氟-3-羟基-1-(4-三氟甲氧基-苯基)-丁-2-烯-1-酮 (819 mg, 2.7

mmol; 实施例 16 a)]的乙腈 (2.7 ml)溶液中。在回流条件下加热混合物12小时,在减压下除去溶剂,并通过快速色谱 (硅胶,庚烷/AcOEt)纯化残渣,得到242 mg (0.56 mmol, 41 %)题述化合物,其为黄色油。

MS: 434.3 (M+H)⁺.

e) [2-环丙基甲基-6-(4-三氟甲氧基-苯基)-4-三氟甲基-吡啶-3-基]-甲醇

类似于实施例 16 c)中描述的方法,用氢化铝锂处理 2-环丙基甲基-6-(4-三氟甲氧基-苯基)-4-三氟甲基-烟酸乙酯,得到题述化合物,其为无色结晶。

MS: 392.3 (M+H)⁺.

f) {6-[2-环丙基甲基-6-(4-三氟甲氧基-苯基)-4-三氟甲基-吡啶-3-基甲氧基]-吲哚-1-基}-乙酸乙酯

类似于实施例 5 f)中描述的方法,在三丁基膦和 N,N,N',N'-四甲基偶氮二甲酰胺存在下,(6-羟基-吲哚-1-基)-乙酸乙酯 (实施例 6 b))与[2-环丙基甲基-6-(4-三氟甲氧基-苯基)-4-三氟甲基-吡啶-3-基]-甲醇反应,得到题述化合物,其为无色固体。

MS: 593.3 (M+H)⁺.

g) {6-[2-环丙基甲基-6-(4-三氟甲氧基-苯基)-4-三氟甲基-吡啶-3-基甲氧基]-吲哚-1-基}-乙酸

类似于实施例 5 g)中描述的方法,用 LiOH 处理{6-[2-环丙基甲基-6-(4-三氟甲氧基-苯基)-4-三氟甲基-吡啶-3-基甲氧基]-吲哚-1-基}-乙酸乙酯,得到题述化合物,其为棕色固体。

MS: 565.5 (M+H)⁺.

实施例 19

(6-{2-[4-环丙基-2-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-5-基]-乙氧基}-吲哚-1-基)-乙酸

a) [4-环丙基-2-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-5-基]-乙腈

类似于实施例 8 b)中描述的方法,5-氯甲基-4-环丙基-2-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶(实施例 3 d))与氰化钠反应,得到题述化合物,其为白色结晶。

MS: 304.2 (M+H)⁺.

b) [4-环丙基-2-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-5-基]-乙酸

类似于实施例 8 c]中描述的方法,用氢氧化钠处理[4-环丙基-2-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-5-基]-乙腈,得到题述化合物,其为白色结晶。

MS: 643.2 (2M-H)⁺.

c] [4-环丙基-2-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-5-基]-乙酸甲酯

类似于实施例 8 d]中描述的方法,将[4-环丙基-2-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-5-基]-乙酸与甲醇酯化,得到题述化合物,其为黄色固体。

MS: 336.0 (M)⁺.

d] 2-[4-环丙基-2-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-5-基]-乙醇

类似于实施例 1 f]中描述的方法, [4-环丙基-2-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-5-基]-乙酸甲酯与 DIBAL-H 反应,得到题述化合物,其为黄色固体。

MS: 309.1 (M+H)⁺.

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

类似于实施例 5 f]中描述的方法,在四氢呋喃中、偶氮二羧酸二-叔丁基酯和三苯膦存在下, (6-羟基-吡啶-1-基)-乙酸乙酯 (实施例 6 b))与 2-[4-环丙基-2-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-5-基]-乙醇反应,得到题述化合物,其为无色液体。

MS: 510.5 (M+H)⁺.

f] (6-{2-[4-环丙基-2-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-5-基]-乙氧基}-吡啶-1-基)-乙酸

类似于实施例 5 g]中描述的方法,用 LiOH 处理(6-{2-[4-环丙基-2-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-5-基]-乙氧基}-吡啶-1-基)-乙酸乙酯,得到题述化合物,其为黄色固体。

MS: 482.5 (M+H)⁺.

实施例 20

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

a] (E)-3-二甲基氨基-1-(4-三氟甲氧基-苯基)-丙烯酮

(按照 Gammill, R. B., Synthesis (1979), (11), 901-903 中描述的方法)

将 1-(4-三氟甲氧基-苯基)-乙酮 (20.4 g, 100 mmol)在二甲基甲酰胺

二甲基乙缩醛(20 ml, 150 mmol)中的溶液加热至 100°C 24 小时。在减压下除去溶剂, 并从乙醚/n-戊烷中结晶粗制的产物, 得到 23.1 g (89 mmol, 89 %) 题述化合物, 其为黄色固体。

MS: 260.1 (M+H)⁺.

b) 6-(4-三氟甲氧基-苯基)-2-三氟甲基-烟酸乙酯 (按照 Al-Saleh, B.; Abdelkhalik, M. M.; Eltoukhy, A. M.; Elnagdi, M. H., Journal of Heterocyclic Chemistry (2002), 39(5), 1035-1038中描述的方法)

将(E)-3-二甲基氨基-1-(4-三氟甲氧基-苯基)-丙烯酮 (1 g, 3.9 mmol)、4,4,4-三氟-3-氧代丁酸乙酯 (880 mg, 4.6 mmol)和乙酸铵 (387 mg, 5 mmol) 在乙酸 (3.9 ml)中的混合物在回流条件下加热 1 小时。在减压下除去溶剂, 将残渣分配在 NaHCO₃ 饱和水溶液/冰水和乙酸乙酯分配。用乙酸乙酯萃取水层两次, 用盐水洗涤合并的萃取液, 并通过硫酸钠干燥。在减压下除去溶剂, 并通过快速色谱 (SiO₂, n-庚烷/AcOEt)纯化残渣, 得到 68 mg (0.18 mmol, 5 %)题述化合物, 其为黄色油。

MS: 338.0 (M+H)⁺.

c) [6-(4-三氟甲氧基-苯基)-2-三氟甲基-吡啶-3-基]-甲醇

类似于实施例 16 c)中描述的方法, 用氢化铝锂处理 6-(4-三氟甲氧基-苯基)-2-三氟甲基-烟酸乙酯, 得到题述化合物, 其为无色结晶。

MS: 338.0 (M+H)⁺.

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

类似于实施例 5 f)中描述的方法, 在四氢呋喃中、三丁基膦和 N,N,N',N'-四甲基偶氮二甲酰胺存在下, (6-羟基-吡啶-1-基)-乙酸乙酯 (实施例 6 b))与[6-(4-三氟甲氧基-苯基)-2-三氟甲基-吡啶-3-基]-甲醇反应, 得到题述化合物, 其为无色结晶。

MS: 539.3 (M+H)⁺.

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

类似于实施例 5 g)中描述的方法, 用 LiOH 处理{6-[6-(4-三氟甲氧基-苯基)-2-三氟甲基-吡啶-3-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸乙酯, 得到题述化合

物，其为无色固体。

MS: 511.4 (M+H)⁺.

实施例 21

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

a) 2-环丙基-6-(4-三氟甲氧基-苯基)-4-三氟甲基-烟酸乙酯

类似于实施例 18 d)中描述的方法, 3-氨基-3-环丙基-丙烯酸乙酯 (J. P. Célérier, E. Deloisy, P. Kapron, G. Lhommet, P. Maitte, *Synthesis* **1981**, 130-133)与(Z)-4,4,4-三氟-3-羟基-1-(4-三氟甲氧基-苯基)-丁-2-烯-1-酮 (实施例 16 a))反应, 得到题述化合物, 其为无色油。

MS: 420.3 (M+H)⁺.

b) [2-环丙基-6-(4-三氟甲氧基-苯基)-4-三氟甲基-吡啶-3-基]-甲醇

类似于实施例 16 c)中描述的方法, 用氢化铝锂处理 2-环丙基-6-(4-三氟甲氧基-苯基)-4-三氟甲基-烟酸乙酯, 得到题述化合物, 其为无色结晶。

MS: 378.3 (M+H)⁺.

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

类似于实施例 5 f)中描述的方法, 在四氢呋喃中、三丁基膦和 N,N,N',N'-四甲基偶氮二甲酰胺存在下, (6-羟基-吡啶-1-基)-乙酸乙酯 (实施例 6 b))与[2-环丙基-6-(4-三氟甲氧基-苯基)-4-三氟甲基-吡啶-3-基]-甲醇反应, 得到题述化合物, 其为无色固体。

MS: 579.3 (M+H)⁺.

d) {6-[2-环丙基-6-(4-三氟甲氧基-苯基)-4-三氟甲基-吡啶-3-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸

类似于实施例 5 g)中描述的方法, 用 LiOH 处理{6-[2-环丙基-6-(4-三氟甲氧基-苯基)-4-三氟甲基-吡啶-3-基甲氧基]-吡啶-1-基}-乙酸乙酯, 得到题述化合物, 其为粉红色固体。

MS: 551.0 (M+H)⁺.

实施例 A

可以按照常规方式制造含有如下成分的薄膜包衣片剂：

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

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

实施例 B

可以按照常规方式制造含有如下成分的胶囊剂：

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

将所述组分过筛并混合，然后装入 2 号胶囊中。

实施例 C

注射液可以具有如下组成：

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

实施例 D

可以按照常规方式制造含有如下成分的软明胶胶囊：

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

明胶胶囊

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

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

实施例 E

可以按照常规方式制造含有如下成分的小药囊：

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

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