



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101072773 B

(45) 授权公告日 2011.01.19

(21) 申请号 200580041686.8

(22) 申请日 2005.12.12

(30) 优先权数据

0427381.9 2004.12.14 GB

(85) PCT申请进入国家阶段日

2007.06.05

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2005/013297 2005.12.12

(87) PCT申请的公布数据

W02006/063763 EN 2006.06.22

(73) 专利权人 诺瓦提斯公司

地址 瑞士巴塞尔

(72) 发明人 C·阿德科克 C·勒布朗

D·A·桑达姆 S·J·沃森

K·J·巴拉

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 黄革生 隋晓平

(51) Int. Cl.

C07D 407/04 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 207/34 (2006.01)

A61K 31/40 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

(56) 对比文件

US 5037847 A, 1991.08.06, 说明书第7栏第

40-43行.

EP 1466902 A1, 2004.10.13, 说明书第123页表29化合物236.

EP 0182737 A2, 1986.05.28, 说明书第22-26页表3化合物3.45-3.88和3.90-3.177.

WO 2004/089913 A1, 2004.10.21, 说明书第34页实施例11中的Step B.

Nazlaa Zaher et al. Pyrrolylbenzothiazole derivatives as aldose reductase inhibitors. Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry 17. 2002, 17(2), 131-135.

Chollet J F et al. Synthesis and phloem mobility of acidic derivatives of the fungicide fenpiclonil. Pest management science 60. 2004, 601063-1072.

Friedrich Boberg et al. Heterocyclen aus α -Nitroolefinen. X[1]. Verseifung von 3-Pyrrolcarbonsaureestern mit Acetessigsäure- und Malonsäurederivaten als Stickstoffsubstituenten. J. Heterocyclic Chem. 23. 1986, 23753-757.

Chollet J F et al. Acidic derivatives of the fungicide fenpiclonil: effect of adding a methyl group to the N-substituted chain on systemicity and fungicidal activity. Pest management science 61. 2004, 61377-382.

审查员 徐文亮

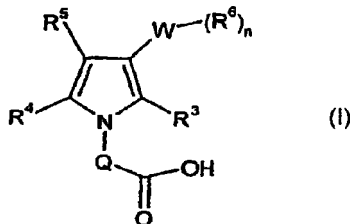
权利要求书 4页 说明书 39页

(54) 发明名称

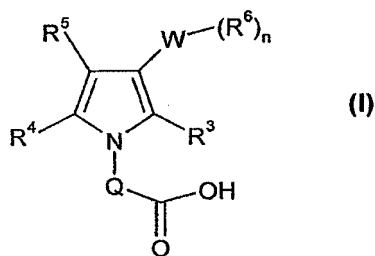
具有CRTH2受体拮抗活性的吡咯衍生物

(57) 摘要

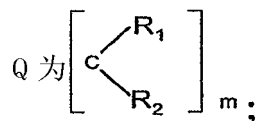
本发明涉及为CRTH2拮抗剂的游离形式或盐形式的式(I)化合物, 其中R³、R⁴、R⁵、R⁶、Q、W和n与说明书中定义相同, 本发明还涉及制备它们的方法以及它们作为药物的用途。



1. 游离形式或药学上可接受的盐形式的式 (I) 化合物：



其中



R^1 和 R^2 均为 H, 或 R^1 和 R^2 之一为 H, 另一个为 CH_3 ;

R^3 和 R^4 为 H;

R^5 为氰基;

R^6 选自 H、卤素、 C_1-C_8 - 卤代烷基、氰基、甲氧基、 C_6-C_{15} - 芳族碳环基团、 SO_2R^{6a} 、 $-SR^{6b}$ 和 $SO_2NR^{6c}R^{6d}$;

R^{6a} 和 R^{6b} 独立选自 C_1-C_8 - 烷基和 C_1-C_8 - 卤代烷基;

R^{6c} 和 R^{6d} 独立选自 H、 C_1-C_8 - 烷基、 C_1-C_8 - 羟基烷基、 C_1-C_8 - 氰基烷基、环丁基或环己基, 或者与它们所连接的氮原子一起形成 C_4-C_{10} - 杂环基, 该杂环基是未取代的或取代的, 所述取代基是卤素、氰基、氧代、羟基、羧基、硝基、 C_1-C_8 - 烷基、 C_1-C_8 - 氰基烷基、 C_1-C_8 - 烷基羰基、羟基- C_1-C_8 - 烷基、 C_1-C_8 - 卤代烷基、氨基- C_1-C_8 - 烷基、氨基(羟基)- C_1-C_8 - 烷基或任选被氨基羰基取代的 C_1-C_8 - 烷氧基;

W 选自苯基、吡啶基、苯并呋喃基和苯并[1,3]间二氧杂环戊烯基;

m 为 1; 且

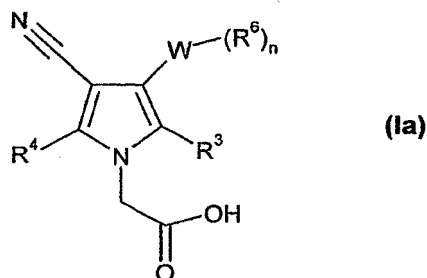
n 为 1-4 的整数,

前提是不包括下列化合物:

[3- 氰基-4-(2,3- 二氯- 苯基)- 吡咯-1- 基]- 乙酸; 和

N-(1- 羧基乙基)-3- 氰基-4-(2,3- 二氯- 苯基) 吡咯。

2. 根据权利要求 1 的游离形式或药学上可接受的盐形式的式 (I) 化合物, 其中所述化合物为式 (Ia) 化合物:



3. 根据权利要求 2 的游离形式或药学上可接受的盐形式的式 (I) 化合物, 其中

R^3 和 R^4 为 H；

R^6 选自 H、卤素、 C_1-C_8 - 卤代烷基、氰基、 SO_2R^{6a} 和 $-SR^{6b}$ ；

R^{6a} 和 R^{6b} 独立选自 C_1-C_4 - 烷基和 C_1-C_4 - 卤代烷基；

且

n 为选自 2-3 的整数。

4. 根据权利要求 1 的式 (I) 化合物, 该化合物选自：

[3-(3,5-二-三氟甲基-苯基)-4-氰基-吡咯-1-基]-乙酸；

[3-氰基-4-(3,5-二氯-苯基)-吡咯-1-基]-乙酸；

[3-氰基-4-(2,2-二氟-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)-吡咯-1-基]-乙酸；

(3-氰基-4-苯基-吡咯-1-基)乙酸；

(3-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-4-基-4-氰基-吡咯-1-基)-乙酸；

[3-(2-氯-苯基)-4-氰基-吡咯-1-基]-乙酸；

[3-(3-氯-苯基)-4-氰基-吡咯-1-基]-乙酸；

[3-(4-氯-苯基)-4-氰基-吡咯-1-基]-乙酸；

[3-氰基-4-(4-氟-苯基)-吡咯-1-基]-乙酸；

[3-氰基-4-(4-三氟甲基-苯基)-吡咯-1-基]-乙酸；

[3-氰基-4-(3-三氟甲基-苯基)-吡咯-1-基]-乙酸；

[3-氰基-4-(3-氰基-苯基)-吡咯-1-基]-乙酸；

[3-氰基-4-(3,5-二氟-苯基)-吡咯-1-基]-乙酸；

[3-氰基-4-(2,5-二氯-苯基)-吡咯-1-基]-乙酸；

[3-(3-氯-2-氟-苯基)-4-氰基-吡咯-1-基]-乙酸；

[3-(2-氯-5-三氟甲基-苯基)-4-氰基-吡咯-1-基]-乙酸；

[3-氰基-4-(2-氰基-苯基)-吡咯-1-基]-乙酸；

[3-氰基-4-(3-氟-苯基)-吡咯-1-基]-乙酸；

[3-氰基-4-(2,6-二氯-苯基)-吡咯-1-基]-乙酸；

[3-(2,5-二-三氟甲基-苯基)-4-氰基-吡咯-1-基]-乙酸；

[3-(2-氯-3-三氟甲基-苯基)-4-氰基-吡咯-1-基]-乙酸；

[3-氰基-4-(2-氟-3-三氟甲基-苯基)-吡咯-1-基]-乙酸；

[3-氰基-4-(2-三氟甲基-苯基)-吡咯-1-基]-乙酸；

[3-(3-氯-2-氟-5-三氟甲基-苯基)-4-氰基-吡咯-1-基]-乙酸；

[3-氰基-4-(3-氟-5-三氟甲基-苯基)-吡咯-1-基]-乙酸；

[3-氰基-4-(3-三氟甲硫烷基-苯基)-吡咯-1-基]-乙酸；

[3-氰基-4-(3-甲磺酰基-苯基)-吡咯-1-基]-乙酸；

[3-(3-氯-5-氰基-苯基)-4-氰基-吡咯-1-基]-乙酸；

[3-(3-氯-5-三氟甲基-苯基)-4-氰基-吡咯-1-基]-乙酸；

(3-氰基-4-吡啶-3-基-吡咯-1-基)-乙酸；

[3-氰基-4-(3,5-二甲氧基-苯基)-吡咯-1-基]-乙酸；

(3-苯并呋喃-2-基-4-氰基-吡咯-1-基)-乙酸；

[3-氰基-4-(3-碘-5-三氟甲基-苯基)-吡咯-1-基]-乙酸；

- [3- 氰基 -4-(3- 氰基 -5- 三氟甲基 - 苯基) - 吡咯 -1- 基] - 乙酸 ;
- [3- 氰基 -4-(3- 乙磺酰基 -5- 三氟甲基 - 苯基) - 吡咯 -1- 基] - 乙酸 ;
- {3- 氰基 -4-[3-(哌啶 -1- 磺酰基) -5- 三氟甲基 - 苯基] - 吡咯 -1- 基} - 乙酸 ;
- {3- 氰基 -4-[3-(乙基 - 甲基 - 氨磺酰基) -5- 三氟甲基 - 苯基] - 吡咯 -1- 基} - 乙酸 ;
- {3- 氰基 -4-[3-(吡咯烷 -1- 磺酰基) -5- 三氟甲基 - 苯基] - 吡咯 -1- 基} - 乙酸 ;
- [3- 氰基 -4-(3- 二乙基氨磺酰基 -5- 三氟甲基 - 苯基) - 吡咯 -1- 基] - 乙酸 ;
- (3- 氰基 -4-[3-[4-(2- 氰基 - 乙基) - 哌嗪 -1- 磺酰基] -5- 三氟甲基 - 苯基] - 吡咯 -1- 基) - 乙酸 ;
- [3-(3- 丁基氨磺酰基 -5- 三氟甲基 - 苯基) -4- 氰基 - 吡咯 -1- 基] - 乙酸 ;
- (3- 氰基 -4-[3-[2- 氰基 - 乙基) - 甲基 - 氨磺酰基] -5- 三氟甲基 - 苯基] - 吡咯 -1- 基) - 乙酸 ;
- {3- 氰基 -4-[3-(吗啉 -4- 磺酰基) -5- 三氟甲基 - 苯基] - 吡咯 -1- 基} - 乙酸 ;
- {3- 氰基 -4-[3-(2,2- 二甲基 - 丙基氨磺酰基) -5- 三氟甲基 - 苯基] - 吡咯 -1- 基} - 乙酸 ;
- {3-[3-(丁基 - 甲基 - 氨磺酰基) -5- 三氟甲基 - 苯基] -4- 氰基 - 吡咯 -1- 基} - 乙酸 ;
- [3- 氰基 -4-(3- 环丁基氨磺酰基 -5- 三氟甲基 - 苯基) - 吡咯 -1- 基] - 乙酸 ;
- [3- 氰基 -4-(3- 环己基氨磺酰基 -5- 三氟甲基 - 苯基) - 吡咯 -1- 基] - 乙酸 ;
- [3- 氰基 -4-(3- 三氟甲磺酰基 - 苯基) - 吡咯 -1- 基] - 乙酸 ;
- {3-[3- 氯 -5-(哌啶 -1- 磺酰基) - 苯基] -4- 氰基 - 吡咯 -1- 基} - 乙酸 ;
- {3-[3- 氯 -5-(吡咯烷 -1- 磺酰基) - 苯基] -4- 氰基 - 吡咯 -1- 基} - 乙酸 ;
- [3-(3- 丁基氨磺酰基 -5- 氯 - 苯基) -4- 氰基 - 吡咯 -1- 基] - 乙酸 ;
- {3-[3- 氯 -5-(吗啉 -4- 磺酰基) - 苯基] -4- 氰基 - 吡咯 -1- 基} - 乙酸 ;
- (3-{3- 氯 -5-[4-(2- 氰基 - 乙基) - 哌嗪 -1- 磺酰基] - 苯基} -4- 氰基 - 吡咯 -1- 基) - 乙酸 ;
- [3-(3- 氯 -5- 乙磺酰基 - 苯基) -4- 氰基 - 吡咯 -1- 基] - 乙酸 ;
- (3-{3- 氯 -5-[2- 羟基 - 乙基) - 甲基 - 氨磺酰基] - 苯基} -4- 氰基 - 吡咯 -1- 基) - 乙酸 ;
- {3-[3-(丁烷 -1- 磺酰基) -5- 三氟甲基 - 苯基] -4- 氰基 - 吡咯 -1- 基} - 乙酸 ;
- {3- 氰基 -4-[3-(丙烷 -1- 磺酰基) -5- 三氟甲基 - 苯基] - 吡咯 -1- 基} - 乙酸 ;
- (3-(3- 氯 -5- 二甲基氨磺酰基 - 苯基) - 氰基 - 吡咯 -1- 基) - 乙酸 ;
- [3- 氰基 -4-(3- 二甲基氨磺酰基 -5- 三氟甲基 - 苯基) - 吡咯 -1- 基] - 乙酸 ;
- {3- 氰基 -4-[3-(丙烷 -2- 磺酰基) -5- 三氟甲基 - 苯基] - 吡咯 -1- 基} - 乙酸 ;
- [3- 氰基 -4-(3- 甲磺酰基 -5- 三氟甲基 - 苯基) - 吡咯 -1- 基] - 乙酸 ; 和
- 2-[3-(3,5- 二 - 三氟甲基 - 苯基) -4- 氰基 - 吡咯 -1- 基] - 丙酸。
5. 化合物, 该化合物为 [3- 氰基 -4-(4' - 氟 -5- 三氟甲基 - 联苯 -3- 基) - 吡咯 -1- 基] - 乙酸。
6. 药物组合物, 该药物组合物包含根据权利要求 1-5 中任一项的化合物。

7. 根据权利要求 1-5 中任一项的化合物在制备用于治疗由 CRTh₂ 受体介导的疾病的药物中的用途。

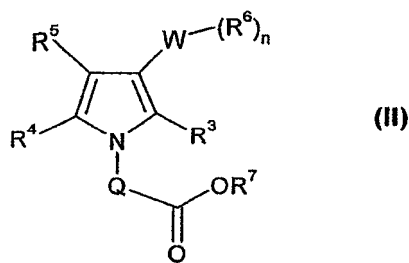
8. 根据权利要求 1-5 中任一项的化合物在制备用于治疗炎性或过敏性疾病的药物中的用途。

9. 根据权利要求 8 的用途, 其中所述炎性或过敏性疾病是炎性或阻塞性呼吸道疾病。

10. 根据权利要求 1-5 中任一项的化合物与抗炎药、支气管扩张药、抗组胺药或镇咳药的联合产品。

11. 制备权利要求 1 的游离形式或药学上可接受的盐形式的式 (I) 化合物的方法, 它包括下列步骤:

(i) 将式 (II) 化合物中的酯基团 $-\text{COOR}^7$ 裂解:



其中

R^7 为 C_1 - C_8 -烷基; 其它基团均如权利要求 1 所定义; 且

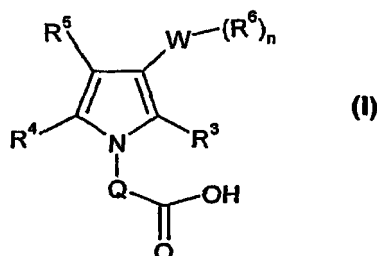
(ii) 回收游离形式或药学上可接受的盐形式的 (I) 化合物。

具有 CRTH2 受体拮抗活性的吡咯衍生物

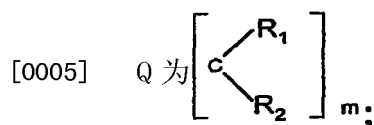
[0001] 本发明涉及有机化合物、它们的制备方法以及它们作为药物的用途。

[0002] 在第一方面,本发明提供游离形式或药学上可接受的盐形式的式 (I) 化合物:

[0003]



[0004] 其中



[0006] R^1 和 R^2 独立为 H、 $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-}$ 烷基,或者与它们所连接的碳原子一起形成二价 $\text{C}_3\text{-C}_8\text{-}$ 环脂族基团;

[0007] R^3 和 R^4 独立选自 H 和 $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-}$ 烷基;

[0008] R^5 选自 H、卤素、 $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-}$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-}$ 卤代烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_{15}\text{-}$ 碳环基团、硝基、氰基、 SO_2R^{5a} 、 SOR^{5b} 、 SR^{5c} 、 $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-}$ 烷基羰基、 $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-}$ 烷氧基羰基、 $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-}$ 烷氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-}$ 卤代烷氧基、羧基、羧基- $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-}$ 烷基、氨基、氨基 ($\text{C}_1\text{-C}_8\text{-}$ 烷基)、 $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-}$ 烷基氨基、二 ($\text{C}_1\text{-C}_8\text{-}$ 烷基) 氨基、 $\text{SO}_2\text{NR}^{5d}\text{R}^{5e}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{5f}\text{R}^{5g}$ 、 $\text{C}_6\text{-C}_{15}\text{-}$ 芳族碳环基团和具有一个或多个选自氧、氮和硫的杂原子的 4-10 元杂环基团;

[0009] R^{5a} 、 R^{5b} 和 R^{5c} 独立选自 $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-}$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-}$ 羟基烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-}$ 烷基氨基 ($\text{C}_1\text{-C}_8\text{-}$ 烷基)、二 ($\text{C}_1\text{-C}_8\text{-}$ 烷基) 氨基 ($\text{C}_1\text{-C}_8\text{-}$ 烷基)、 $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-}$ 氰基烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_{15}\text{-}$ 碳环基团、 $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-}$ 卤代烷基和具有一个或多个选自氧、氮和硫的杂原子的 4-10 元杂环基团;

[0010] R^{5d} 、 R^{5e} 、 R^{5f} 和 R^{5g} 独立为 H、 $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-}$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-}$ 羟基烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-}$ 烷基氨基 ($\text{C}_1\text{-C}_8\text{-}$ 烷基)、二 ($\text{C}_1\text{-C}_8\text{-}$ 烷基) 氨基 ($\text{C}_1\text{-C}_8\text{-}$ 烷基)、 $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-}$ 氰基烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_{15}\text{-}$ 碳环基团、 $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-}$ 卤代烷基、具有一个或多个选自氧、氮和硫的杂原子的 4-10 元杂环基团,或者与它们连接的氮原子一起形成 $\text{C}_4\text{-C}_{10}\text{-}$ 杂环基团;

[0011] R^6 选自 H、卤素、 $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-}$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-}$ 卤代烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_{15}\text{-}$ 碳环基团、硝基、氰基、 SO_2R^{6a} 、 $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-}$ 烷基羰基、 $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-}$ 烷氧基羰基、 $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-}$ 烷氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-}$ 卤代烷氧基、 $-\text{SR}^{6b}$ 、羧基、羧基- $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-}$ 烷基、氨基、氨基 ($\text{C}_1\text{-C}_8\text{-}$ 烷基)、 $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-}$ 烷基氨基 ($\text{C}_1\text{-C}_8\text{-}$ 烷基)、二 ($\text{C}_1\text{-C}_8\text{-}$ 烷基) 氨基 ($\text{C}_1\text{-C}_8\text{-}$ 烷基)、 $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-}$ 烷基氨基、二 ($\text{C}_1\text{-C}_8\text{-}$ 烷基) 氨基、 $\text{SO}_2\text{NR}^{6c}\text{R}^{6d}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{6e}\text{R}^{6f}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-}$ 羟基烷基、 $\text{NR}^{6g}\text{SO}_2\text{R}^{6h}$ 、 $\text{NR}^{6i}(\text{CO})\text{R}^{6j}$ 、 SOR^{6k} 、 $\text{C}_6\text{-C}_{15}\text{-}$ 芳族碳环基团和具有一个或多个选自氧、氮和硫的杂原子的 4-10 元杂环基团;

[0012] R^{6a} 、 R^{6k} 和 R^{6b} 独立选自 $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-}$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-}$ 羟基烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-}$ 烷基氨基 ($\text{C}_1\text{-C}_8\text{-}$ 烷基)、二 ($\text{C}_1\text{-C}_8\text{-}$ 烷基) 氨基 ($\text{C}_1\text{-C}_8\text{-}$ 烷基)、 $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-}$ 氰基烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_{15}\text{-}$ 碳环基团、 $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-}$ 卤代

烷基和具有一个或多个选自氧、氮和硫的杂原子的 4-10 元杂环基团；

[0013] R^{6c} 、 R^{6d} 、 R^{6e} 和 R^{6f} 独立为 H、 C_1-C_8 -烷基、 C_1-C_8 -羟基烷基、 C_1-C_8 -烷基氨基 (C_1-C_8 -烷基)、二 (C_1-C_8 -烷基) 氨基 (C_1-C_8 -烷基)、 C_1-C_8 -氰基烷基、 C_3-C_{15} -碳环基团、 C_1-C_8 -卤代烷基、具有一个或多个选自氧、氮和硫的杂原子的 4-10 元杂环基团, 或者与它们连接的氮原子一起形成 C_4-C_{10} -杂环基团；

[0014] R^{6g} 和 R^{6i} 独立为 H、 C_1-C_8 -烷基、 C_1-C_8 -羟基烷基、 C_1-C_8 -烷基氨基 (C_1-C_8 -烷基)、二 (C_1-C_8 -烷基) 氨基 (C_1-C_8 -烷基)、 C_1-C_8 -氰基烷基、 C_3-C_{15} -碳环基团、 C_1-C_8 -卤代烷基和具有一个或多个选自氧、氮和硫的杂原子的 4-10 元杂环基团；

[0015] R^{6h} 和 R^{6j} 独立选自 C_1-C_8 -烷基、 C_3-C_{15} -碳环基团、具有一个或多个选自氧、氮和硫的杂原子的 4-10 元杂环基团、 C_1-C_8 -羟基烷基、氨基 (C_1-C_8 -烷基)、 C_1-C_8 -烷基氨基 (C_1-C_8 -烷基)、二 (C_1-C_8 -烷基) 氨基 (C_1-C_8 -烷基) 和 C_1-C_8 -氰基烷基；

[0016] W 选自 C_3-C_{15} -碳环基团和具有一个或多个选自氧、氮和硫的杂原子的 4-10 元杂环基团；

[0017] m 为 1-3 的整数；且

[0018] n 为 1-4 的整数。

[0019] 在式 (I) 中, 下列定义优选独立、共同或组合应用；

[0020] (i) R^1 和 R^2 独立为 H 或 C_1-C_8 -烷基；

[0021] (ii) R^3 和 R^4 为 H 或 C_1-C_8 -烷基；

[0022] (iii) R^5 为氰基；

[0023] (iv) R^6 为 H、卤素、 C_1-C_8 -烷基、 C_1-C_8 -卤代烷基、氰基、 SO_2R^{6a} 或 $-SR^{6b}$ ；

[0024] (v) R^{6a} 和 R^{6b} 独立选自 C_1-C_8 -烷基、 C_3-C_{15} -碳环基团和 C_1-C_8 -卤代烷基；

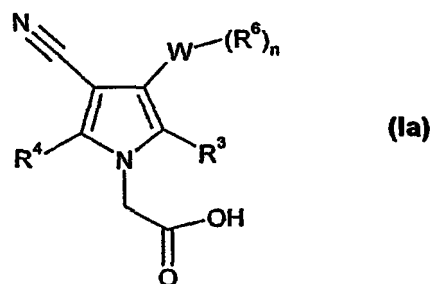
[0025] (vi) W 为 C_3-C_{10} -碳环基团或具有一个或多个环氧原子的 4-10 元杂环基团；

[0026] (vii) m 为 1；且

[0027] (viii) n 为选自 1-4 的整数。

[0028] 优选游离形式或药学上可接受的盐形式的式 (I) 化合物包括下列式 (Ia) 化合物：

[0029]



[0030] 其中 R^3 、 R^4 、 R^6 和 n 如上文所定义。

[0031] 更优选游离形式或药学上可接受的盐形式的式 (I) 化合物包括其中定义如下的那些式 (Ia) 化合物：

[0032] R^3 和 R^4 为 H；

[0033] R^6 选自 H、卤素、卤代烷基、氰基、 SO_2R^{6a} 和 $-SR^{6b}$ ；

[0034] R^{6a} 和 R^{6b} 独立选自 C_1-C_4 -烷基、 C_3-C_{10} -碳环基团和 C_1-C_4 -卤代烷基；

[0035] W 为 C_6-C_{10} -芳族碳环基团或具有芳环及一个或多个环氧原子的 6-10 元杂环基团；
且

[0036] n 为选自 2-3 的整数。

[0037] 在另一个实施方案中，本发明提供了任一前述实施方案中的游离形式或药学上可接受的盐形式的式 (I) 化合物的用途，用于生产治疗炎性或过敏性疾病、特别是炎性或阻塞性呼吸道疾病的药物。

[0038] 可以理解的是，本发明的任一或所有的实施方案都可以与任何其它实施方案联合使用从而形成本发明另外的实施方案。另外，实施方案中的任一要素可以与任一实施方案中的任何其它要素联合使用从而形成其它实施方案。

[0039] 定义

[0040] 本说明书中使用的术语具有下列含义：

[0041] 本文中所使用的“任选取代的”是指所述基团可以在一个或多个位置被后面所列出的基团中的任何一个或其任何的组合所取代。

[0042] “卤素”或“卤代”可以是氟、氯、溴或碘；优选为溴或氯或氟。

[0043] “ C_1-C_8 烷基”代表直链或支链 C_1-C_8 -烷基，它可以是例如甲基、乙基、正-丙基、异丙基、正-丁基、异丁基、仲-丁基、叔-丁基、直-或支链-戊基、直-或支链-己基、直-或支链-庚基或直-或支链-辛基。优选， C_1-C_8 -烷基为 C_1-C_4 烷基。

[0044] 本文所用“ C_3-C_{15} -碳环基团”代表具有 3-15 个环碳原子的碳环基团，例如，单环基团，包括环脂族，例如 C_3-C_8 -环烷基，如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基或环辛基；或芳族，例如苯基、亚苯基、苯三基、萘基、亚萘基或萘三基；或者双环基团，例如双环辛基、双环壬基（包括茛满基和茛基）和双环癸基（包括蒽基）。优选， C_3-C_{15} -碳环基团为 C_3-C_{10} -碳环基团，特别是 C_6-C_{10} -芳族碳环基团，例如，苯基、亚苯基、苯三基、萘基、亚萘基或萘三基。 C_3-C_{15} -碳环基团可以被 1-3 个取代基所取代或者是未取代的。优选的取代基包括卤素、氰基、氨基、硝基、羧基、 C_1-C_8 -烷基、 C_1-C_8 -卤代烷基、 C_1-C_8 -烷氧基、 C_1-C_8 -氰基烷基、 C_1-C_8 -烷基羰基、 C_1-C_8 -烷氧基羰基、 C_1-C_8 -卤代烷氧基、羧基- C_1-C_8 -烷基、 C_1-C_8 -烷基氨基、二（ C_1-C_8 -烷基氨基）、 C_1-C_8 -烷基磺酰基、 $-SO_2NH_2$ 、（ C_1-C_8 -烷基氨基）磺酰基、二（ C_1-C_8 -烷基）氨基磺酰基、氨基羰基、 C_1-C_8 -烷基氨基羰基和二（ C_1-C_8 -烷基）氨基羰基、 C_3-C_{10} -碳环基团和具有至少一个选自氮、氧和硫的环杂原子的 5-12 元杂环基团。

[0045] 本文所用“ C_6-C_{15} -芳族碳环基团”代表具有 6-15 个环碳原子的二价芳族基团，例如，亚苯基、亚萘基或亚蒽基。 C_6-C_{15} -芳族基团可以被 1-3 个取代基所取代或者是未取代的。优选的取代基包括卤素、氰基、氨基、硝基、羧基、 C_1-C_8 -烷基、卤代- C_1-C_8 -烷基、 C_1-C_8 -烷氧基、 C_1-C_8 -氰基烷基、 C_1-C_8 -烷基羰基、 C_1-C_8 -烷氧基羰基、 C_1-C_8 -卤代烷氧基、羧基- C_1-C_8 -烷基、 C_1-C_8 -烷基氨基、二（ C_1-C_8 -烷基氨基）、 C_1-C_8 -烷基磺酰基、 $-SO_2NH_2$ 、（ C_1-C_8 -烷基氨基）磺酰基、二（ C_1-C_8 -烷基）氨基磺酰基、氨基羰基、 C_1-C_8 -烷基氨基羰基和二（ C_1-C_8 -烷基）氨基羰基、 C_3-C_{15} -碳环基团和具有至少一个选自氮、氧和硫的环杂原子的 5-12 元杂环基团。

[0046] “二价 C_3-C_8 -环脂族”代表具有 3-8 个环碳原子的亚环烷基，例如，单环基团，如亚环丙基、亚环丁基、亚环戊基、亚环己基、亚环庚基或亚环辛基，它们中任一个均可以被一个

或多个（通常为 1 或 2 个） C_1-C_4 -烷基所取代；或双环基团，例如亚双环庚基或亚双环辛基。优选“ C_3-C_8 -亚环烷基”为 C_3-C_5 -亚环烷基，例如，亚环丙基、亚环丁基或亚环戊基。

[0047] “ C_1-C_8 -烷氧基”代表直链或支链 C_1-C_8 -烷氧基，它们可以是例如甲氧基、乙氧基、正-丙氧基、异丙氧基、正-丁氧基、异丁氧基、仲-丁氧基、叔-丁氧基、直-或支链-戊氧基、直-或支链-己氧基、直-或支链-庚氧基或直-或支链-辛氧基。优选， C_1-C_8 -烷氧基为 C_1-C_4 -烷氧基。

[0048] “ C_1-C_8 -卤代烷基”和“ C_1-C_8 -卤代烷氧基”代表被一个或多个卤素原子（优选 1、2 或 3 个卤素原子，优选氟、溴或氯原子）取代的如上文所定义的 C_1-C_8 -烷基和 C_1-C_8 -烷氧基。优选， C_1-C_8 -卤代烷基为被 1、2 或 3 个氟、溴或氯原子取代的 C_1-C_4 -烷基。优选， C_1-C_8 -卤代烷氧基为被 1、2 或 3 个氟、溴或氯原子取代的 C_1-C_4 -烷氧基。“ C_1-C_8 -羟基烷基”代表被至少一个羟基取代的如上文所定义的 C_1-C_8 -烷基。

[0049] “ C_1-C_8 -氰基烷基”代表被至少一个氰基取代的如上文所定义的 C_1-C_8 -烷基。

[0050] 本文所用“ C_1-C_8 -烷基磺酰基”代表与 $-SO_2-$ 连接的如上文所定义的 C_1-C_8 -烷基。优选， C_1-C_8 -烷基磺酰基为 C_1-C_4 -烷基磺酰基。

[0051] 本文所用“ C_1-C_8 -卤代烷基磺酰基”代表与 $-SO_2-$ 连接的如上文所定义的 C_1-C_8 -卤代烷基。优选， C_1-C_8 -卤代烷基磺酰基为 C_1-C_4 -卤代烷基磺酰基，特别是三氟甲磺酰基。

[0052] “氨基- C_1-C_8 -烷基”和“氨基- C_1-C_8 -烷氧基”分别代表通过氮原子与上文所定义的 C_1-C_8 -烷基连接的氨基（例如， $NH_2-(C_1-C_8)-$ ）或与上文所定义的 C_1-C_8 -烷氧基连接的氨基（例如， $NH_2-(C_1-C_8)-O-$ ）。优选，氨基- C_1-C_8 -烷基和氨基- C_1-C_8 -烷氧基分别为氨基- C_1-C_4 -烷基和氨基- C_1-C_4 -烷氧基。

[0053] “ C_1-C_8 -烷基氨基”和“二（ C_1-C_8 -烷基）氨基”代表分别被 1 或 2 个上文所定义的 C_1-C_8 -烷基取代的氨基，所述烷基可以是相同的或不同的。优选， C_1-C_8 -烷基氨基和二（ C_1-C_8 -烷基）氨基分别为 C_1-C_4 -烷基氨基和二（ C_1-C_4 -烷基）氨基。

[0054] “ C_1-C_8 -烷基氨基- C_1-C_8 -烷基”和“二（ C_1-C_8 -烷基）氨基- C_1-C_8 -烷基”代表分别被如上所定义的 C_1-C_8 -烷基氨基或二（ C_1-C_8 -烷基）氨基所取代的如上文所定义的 C_1-C_8 -烷基。优选， C_1-C_8 -烷基氨基- C_1-C_8 -烷基和二（ C_1-C_8 -烷基）氨基- C_1-C_8 -烷基分别为 C_1-C_4 -烷基氨基- C_1-C_4 -烷基和二（ C_1-C_4 -烷基）氨基- C_1-C_4 -烷基。

[0055] “氨基-（羟基）- C_1-C_8 -烷基”代表通过氮原子与 C_1-C_8 -烷基和羟基相连的氨基，所述羟基通过氧与同一个 C_1-C_8 -烷基相连。优选，氨基-（羟基）- C_1-C_8 -烷基为氨基-（羟基）- C_2-C_4 -烷基。

[0056] “羧基- C_1-C_8 -烷基”和“羧基- C_1-C_8 -烷氧基”分别代表通过碳原子与上文所定义的 C_1-C_8 -烷基或 C_1-C_8 -烷氧基相连的羧基。优选，羧基- C_1-C_8 -烷基和羧基- C_1-C_8 -烷氧基分别为羧基- C_1-C_4 -烷基和羧基- C_1-C_4 -烷氧基。

[0057] “ C_1-C_8 -烷基羰基”、“ C_1-C_8 -烷氧基羰基”和“ C_1-C_8 -卤代烷基羰基”分别代表通过碳原子与羰基相连的上文所定义的 C_1-C_8 -烷基、 C_1-C_8 -烷氧基或 C_1-C_8 -卤代烷基。“ C_1-C_8 -烷氧基羰基”代表其中烷氧基中的氧与羰基碳相连的上文所定义的 C_1-C_8 -烷氧基。优选， C_1-C_8 -烷基羰基、 C_1-C_8 -烷氧基羰基和 C_1-C_8 -卤代烷基羰基分别为 C_1-C_4 -烷基羰基、 C_1-C_4 -烷氧基羰基和 C_1-C_4 -卤代烷基羰基。

[0058] “ C_1-C_8 -烷基氨基”和“二（ C_1-C_8 -烷基）氨基”代表通过碳原子与氨基相连的上文

所定义的 C_1-C_8 -烷基。二 (C_1-C_8 -烷基) 氨基中的 C_1-C_8 -烷基可以是相同的或不同的。优选, C_1-C_8 -烷基氨基和二 (C_1-C_8 -烷基) 氨基分别为 C_1-C_4 -烷基氨基和二 (C_1-C_4 -烷基) 氨基。

[0059] “ C_1-C_8 -烷基氨基羰基”和“二 (C_1-C_8 -烷基) 氨基羰基”分别代表通过氮原子与羰基的碳原子相连的上文所定义的 C_1-C_8 -烷基氨基和二 (C_1-C_8 -烷基) 氨基。优选, C_1-C_8 -烷基氨基羰基和二 (C_1-C_8 -烷基)-氨基羰基分别为 C_1-C_4 -烷基氨基羰基和二 (C_1-C_8 -烷基)-氨基羰基。

[0060] 本文所用的含有至少一个选自氮、氧和硫的环杂原子的“4-10 元杂环基团”可以是单环或双环, 例如, 呋喃、四氢呋喃、吡咯、吡咯烷、吡唑、咪唑、三唑、异三唑、四唑、噁二唑、异噁唑、噁二唑、吡啶、噁唑、异噁唑、吡嗪、哒嗪、嘧啶、哌啶、哌嗪、吗啉、三嗪、噁三嗪、噻唑、喹啉、异喹啉、苯并噁吩、苯并噁唑、苯并异噁唑、苯并噻唑、苯并异噻唑、苯并呋喃、吲哚、吲唑、苯并间二氧杂环戊烯或苯并咪唑。优选的杂环基团包括哌嗪、吗啉、咪唑、异三唑、吡唑、吡啶、呋喃、噁唑、噁二唑、异噁唑、噻唑、四唑、苯并噁吩、苯并噁唑、苯并噻唑、苯并间二氧杂环戊烯和苯并呋喃。4-10 元杂环基团可以是未取代的或取代的。优选的取代基包括卤素、氰基、氧代、羟基、羧基、硝基、 C_1-C_8 -烷基、 C_1-C_8 -氰基烷基、 C_1-C_8 -烷基羰基、羟基- C_1-C_8 -烷基、 C_1-C_8 -卤代烷基、氨基- C_1-C_8 -烷基、氨基(羟基)- C_1-C_8 -烷基和 C_1-C_8 -烷氧基, 任选被氨基羰基取代。特别优选的取代基包括卤素、氧代、 C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_4 -烷基羰基、羟基- C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_4 -卤代烷基、氨基- C_1-C_4 -烷基和氨基(羟基)- C_1-C_4 -烷基。

[0061] 在本说明书和后面的权利要求书中, 除非文中另外说明, 词语“含有”或其变通说法“包括”、“包含”等可以理解为应包含所指定的整体或步骤或者整体或步骤的集合, 但并不排除任何其它整体或步骤或者整体或步骤的集合。

[0062] 式 (I) 所代表的许多化合物能够形成酸加成盐, 特别是药学上可接受的酸加成盐。式 (I) 化合物的药学上可接受的酸加成盐包括下列酸的加成盐: 无机酸, 例如, 氢卤酸, 如盐酸或氢溴酸; 硝酸; 硫酸; 磷酸; 和有机酸, 例如, 脂肪族单羧酸, 如甲酸、乙酸、二苯乙酸、三苯乙酸、辛酸、二氯乙酸、三氟乙酸、马尿酸、丙酸和丁酸; 脂肪族羧酸, 例如乳酸、柠檬酸、葡萄糖酸、扁桃酸、酒石酸或苹果酸; 二羧酸, 例如己二酸、天冬氨酸、富马酸、谷氨酸、马来酸、丙二酸、癸二酸或琥珀酸; 芳族羧酸, 例如苯甲酸、对-氯苯甲酸或烟酸; 芳族羧酸, 例如邻-羟基苯甲酸、对-羟基苯甲酸、1-羟基奈-2-甲酸或 3-羟基奈-2-甲酸; 和磺酸, 例如乙磺酸、乙烷-1,2-二磺酸、2-羟基乙磺酸、甲磺酸、(+)-樟脑-10-磺酸、苯磺酸、奈-2-磺酸、萘-1,5-二磺酸或对-甲苯磺酸。这些盐可以通过已知的盐形成方法自式 (I) 化合物制备。

[0063] 式 (I) 化合物也可以含有酸性基团 (例如羧基), 也能够与碱形成盐, 特别是药学上可接受的碱, 例如本领域中那些已知的碱; 适当的此类盐包括金属盐, 特别是碱金属或碱土金属盐, 例如钠、钾、镁、钙或锌盐; 或者与氨或药学上可接受的有机胺或杂环碱形成的盐, 所述碱例如苄胺 (Benethamine)、苄星 (benzathine)、二乙醇胺、乙醇胺、4-(2-羟基乙基) 吗啉、1-(2-羟基乙基) 吡咯烷、N-甲基葡萄糖胺、哌嗪、三乙醇胺或氨丁三醇。这些盐可以通过已知的盐形成方法自式 (I) 化合物制备。

[0064] 在这些化合物中, 当存在不对称碳原子或手性轴时, 化合物可以单一光学活性异构体的形式或其混合物的形式存在, 例如, 外消旋或非对映异构体混合物。本发明包括两种

单一光学活性的 R 和 S 异构体以及混合物,例如其外消旋或非对映异构体的混合物。

[0065] 特别优选的式 (I) 化合物包括在下面实施例中所述的那些化合物。

[0066] 因为前药已知能够提高许多药物的所需的性质,例如,溶解度、生物利用度、制造性能等,因而本发明化合物可以以前药的形式传递。所以,本发明意欲包含本发明化合物的前药、传递它们的方法以及含有它们的组合物。“前药”意欲包括任何共价结合的载体,当此类前药给予哺乳动物受试者时,所述载体能够在体内释放本发明的活性母体化合物。本发明的前药可以通过修饰化合物中存在的官能团而制备,所述修饰在常规处理中或在体内能够裂解为母体化合物。前药包括其中羧基、羟基、氨基或巯基与任何基团结合的本发明化合物,当本发明的前药给予哺乳动物受试者时,它能够分别裂解形成游离羧基、游离羟基、游离氨基或游离巯基。前药的实例包括但不限于本发明化合物中羧基官能团的酯衍生物、醇和胺官能团的乙酸酯、甲酸酯和苯甲酸酯衍生物。

[0067] “治疗有效量”包括单一的本发明化合物的量或者本发明的化合物的组合的量或者与其它活性成分组合使用的本发明化合物的量,所述量能够有效治疗本文所述的炎性疾病。

[0068] 文中使用的“治疗”、“处理”等包括在哺乳动物、特别是人类中对疾病进行治疗,包括

[0069] (a) 预防哺乳动物发生疾病状态,尤其是当此类哺乳动物倾向于发生疾病状态但还没有被诊断为具有该疾病时;

[0070] (b) 抑制疾病状态,即中止其进展;和/或

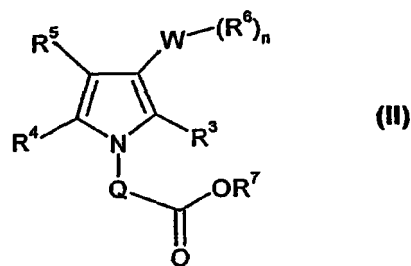
[0071] (c) 解除疾病状态,即使得疾病状态消退。

[0072] 本发明化合物的合成

[0073] 在另一个实施方案中,本发明提供了制备游离形式或药学上可接受的盐形式的式 (I) 化合物的方法,它包括下列步骤:

[0074] (i) 将式 (II) 化合物中的酯基团 $-COOR^7$ 裂解;

[0075]



[0076] 其中

[0077] R^7 为 C_1-C_8 -烷基;其它基团均如上文所定义;且

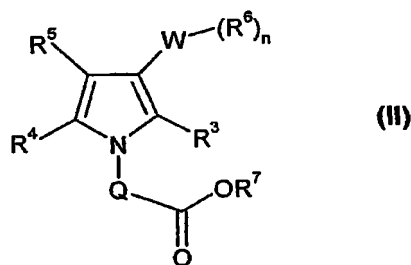
[0078] (ii) 回收游离形式或药学上可接受的盐形式的 (I) 化合物。

[0079] 采用已知的酯裂解方法或下面实施例中所述的相似方法进行该过程。

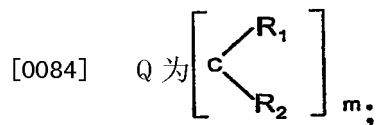
[0080] 用于该方法的原料以及用于制备这些原料的化合物可以是新的或已知的;它们可以根据已知的方法或下面实施例中所述的相似方法进行制备。

[0081] 本发明的另一个实施方案提供了游离形式或药学上可接受的盐形式的式 (II) 化合物:

[0082]



[0083] 其中



[0085] R^1 和 R^2 独立为 H、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ -烷基, 或者与它们所连接的碳原子一起形成二价 $\text{C}_3\text{-C}_8$ -环脂族基团;

[0086] R^3 和 R^4 独立选自 H 和 $\text{C}_1\text{-C}_8$ -烷基;

[0087] R^5 选自 H、卤素、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ -烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ -卤代烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_{15}$ -碳环基团、硝基、氰基、 SO_2R^{5a} 、 SOR^{5b} 、 SR^{5c} 、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ -烷基羰基、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ -烷氧基羰基、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ -烷氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ -卤代烷氧基、羧基、羧基- $\text{C}_1\text{-C}_8$ -烷基、氨基、氨基($\text{C}_1\text{-C}_8$ -烷基)、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ -烷基氨基、二($\text{C}_1\text{-C}_8$ -烷基)氨基、 $\text{SO}_2\text{NR}^{5d}\text{R}^{5e}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{5f}\text{R}^{5g}$ 、 $\text{C}_6\text{-C}_{15}$ -芳族碳环基团和具有一个或多个选自氧、氮和硫的杂原子的 4-10 元杂环基团;

[0088] R^{5a} 、 R^{5b} 和 R^{5c} 独立选自 $\text{C}_1\text{-C}_8$ -烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ -羟基烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ -烷基氨基($\text{C}_1\text{-C}_8$ -烷基)、二($\text{C}_1\text{-C}_8$ -烷基)氨基($\text{C}_1\text{-C}_8$ -烷基)、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ -氰基烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_{15}$ -碳环基团、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ -卤代烷基和具有一个或多个选自氧、氮和硫的杂原子的 4-10 元杂环基团;

[0089] R^{5d} 、 R^{5e} 、 R^{5f} 和 R^{5g} 独立为 H、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ -烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ -羟基烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ -烷基氨基($\text{C}_1\text{-C}_8$ -烷基)、二($\text{C}_1\text{-C}_8$ -烷基)氨基($\text{C}_1\text{-C}_8$ -烷基)、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ -氰基烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_{15}$ -碳环基团、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ -卤代烷基、具有一个或多个选自氧、氮和硫的杂原子的 4-10 元杂环基团, 或者与它们连接的氮原子一起形成 $\text{C}_4\text{-C}_{10}$ -杂环基团;

[0090] R^6 选自 H、卤素、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ -烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ -卤代烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_{15}$ -碳环基团、硝基、氰基、 SO_2R^{6a} 、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ -烷基羰基、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ -烷氧基羰基、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ -烷氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ -卤代烷氧基、 $-\text{SR}^{6b}$ 、羧基、羧基- $\text{C}_1\text{-C}_8$ -烷基、氨基、氨基($\text{C}_1\text{-C}_8$ -烷基)、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ -烷基氨基($\text{C}_1\text{-C}_8$ -烷基)、二($\text{C}_1\text{-C}_8$ -烷基)氨基($\text{C}_1\text{-C}_8$ -烷基)、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ -烷基氨基、二($\text{C}_1\text{-C}_8$ -烷基)氨基、 $\text{SO}_2\text{NR}^{6c}\text{R}^{6d}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{6e}\text{R}^{6f}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ -羟基烷基、 $\text{NR}^{6g}\text{SO}_2\text{R}^{6h}$ 、 $\text{NR}^{6i}(\text{CO})\text{R}^{6j}$ 、 SOR^{6k} 、 $\text{C}_6\text{-C}_{15}$ -芳族碳环基团和具有一个或多个选自氧、氮和硫的杂原子的 4-10 元杂环基团;

[0091] R^{6a} 、 R^{6k} 和 R^{6b} 独立选自 $\text{C}_1\text{-C}_8$ -烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ -羟基烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ -烷基氨基($\text{C}_1\text{-C}_8$ -烷基)、二($\text{C}_1\text{-C}_8$ -烷基)氨基($\text{C}_1\text{-C}_8$ -烷基)、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ -氰基烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_{15}$ -碳环基团、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ -卤代烷基和具有一个或多个选自氧、氮和硫的杂原子的 4-10 元杂环基团;

[0092] R^{6c} 、 R^{6d} 、 R^{6e} 和 R^{6f} 独立为 H、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ -烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ -羟基烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ -烷基氨基($\text{C}_1\text{-C}_8$ -烷基)、二($\text{C}_1\text{-C}_8$ -烷基)氨基($\text{C}_1\text{-C}_8$ -烷基)、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ -氰基烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_{15}$ -碳环基团、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ -卤代烷基、具有一个或多个选自氧、氮和硫的杂原子的 4-10 元杂环基团, 或者与它们连接的氮原子一起形成 $\text{C}_4\text{-C}_{10}$ -杂环基团;

[0093] R^{6g} 和 R^{6i} 独立为 H、 C_1-C_8 -烷基、 C_1-C_8 -羟基烷基、 C_1-C_8 -烷基氨基 (C_1-C_8 -烷基)、二 (C_1-C_8 -烷基) 氨基 (C_1-C_8 -烷基)、 C_1-C_8 -氰基烷基、 C_3-C_{15} -碳环基团、 C_1-C_8 -卤代烷基和具有一个或多个选自氧、氮和硫的杂原子的 4-10 元杂环基团；

[0094] R^{6h} 和 R^{6j} 独立选自 C_1-C_8 -烷基、 C_3-C_{15} -碳环基团、具有一个或多个选自氧、氮和硫的杂原子的 4-10 元杂环基团、 C_1-C_8 -羟基烷基、氨基 (C_1-C_8 -烷基)、 C_1-C_8 -烷基氨基 (C_1-C_8 -烷基)、二 (C_1-C_8 -烷基) 氨基 (C_1-C_8 -烷基) 和 C_1-C_8 -氰基烷基；

[0095] R^7 为 C_1-C_8 -烷基；

[0096] W 选自 C_6-C_{15} -芳族碳环基团和具有一个或多个选自氧、氮和硫的杂原子的 5-10 元杂环；

[0097] m 为选自 1-3 的整数；且

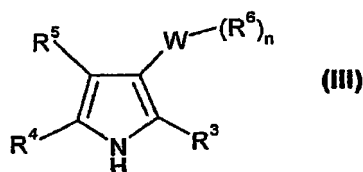
[0098] n 为选自 1-4 的整数。

[0099] 根据已知的方法或下面实施例或流程 1 中所述的相似方法，可以采用式 (II) 化合物制备式 (I) 化合物。

[0100] 式 (II) 化合物可以如下制备：

[0101] 使式 (III) 化合物：

[0102]



[0103] 其中所有的符号如上文所定义，

[0104] 与式 (IV) 化合物反应，

[0105]
$$X-Q-COOR^7 \quad (IV)$$

[0106] 其中

[0107] X 为卤素；且

[0108] R^7 如上文所定义。

[0109] 该反应可以采用已知的用于使胺与卤代烷基羧酸酯反应的方法进行，或者采用下面实施例中所述的相似方法进行。

[0110] 式 (I) 化合物可以采用例如下面所述的反应和技术制备。反应可以在溶剂中进行，该溶剂对采用的试剂和物质而言是适当的并可以适当的促进转化的完成。有机合成领域中技术人员应该理解，分子中存在的官能度应该与计划进行的转化相一致。所以，有时需要调整合成步骤的顺序或者选择特殊的方法流程以获得需要的本发明化合物。

[0111] 下列反应流程中显示的在合成的中间体和最终产物上的各种取代基可完全以阐明的形式存在，它们可以具有本领域技术人员所理解的适当的保护基团，或者以前体的形式存在，所述前体可以通过本领域技术人员熟知的方法加工为其最终形式。取代基也可以在合成流程中的各个阶段添加，或者在合成流程完成后添加。在许多情况下，可以采用常规使用的官能团处理方法使得一种中间体转化为另一种中间体，或者使得一种式 (I) 化合物转化为另一种式 (I) 化合物。此类处理方法的实例包括酯或酮向醇的转化；酯向酮的转化；酯、酸和酰胺的相互转化；醇和胺的烷基化、酰化和磺酰化以及其它转化。取代基也

可以采用常规应添加,例如烷基化、酰化、卤化或氧化。此类处理方法在本领域中是众所周知的,许多参考书总结了用于此类处理方法的流程和方法。对于许多官能团的处理方法以及其它有机合成领域中常规应用的转化,某些参考书给出了有机合成主要文献的实例和参考文献,例如 March 的 Organic Chemistry, 第 5 版, Wiley and Chichester, Eds. (2001); Comprehensive Organic Transformations, Larock, Ed., VCH (1989); Comprehensive Organic Functional Group Transformations, Katritzky 等系列编辑, Pergamon (1995); Comprehensive Organic Synthesis, Trost and Fleming, 系列编辑, Pergamon (1991); 和 Pavri 和 Trudell, J Org Chem, 62 卷, 第 8 章, 第 2649-2651 页 (1997)。

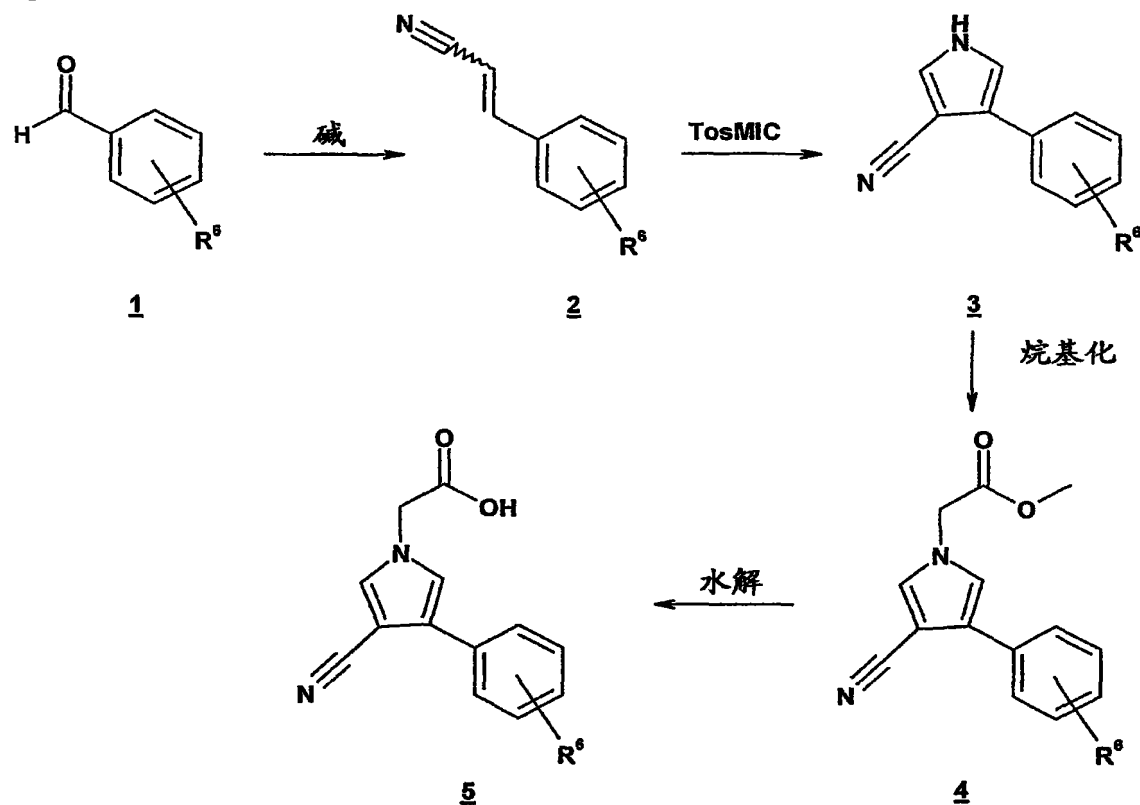
[0112] 通常, 本专利申请范围中所述的化合物可以通过流程 1 中所述的途径合成。

[0113] 流程 1 阐述了当腈取代基与吡咯的 3- 或 4- 位相连时的通用合成流程。例如, 在流程 1 中, 根据 March 第 5 版第 1233 页, 在无机碱例如氢化钠存在下, 可以通过使醛衍生物 1 与膦酸酯衍生物 (优选氰基甲基膦酸二乙酯) 反应制备肉桂腈衍生物 2。然后, 在碱 (如前面 Pavri 和 Trudell (1997) 中所述) 存在下, 使肉桂腈衍生物 2 与 (芳基磺酰基) 甲基异氰化物 (例如 (对-甲苯磺酰基) 甲基异氰化物) 反应得到吡咯衍生物 3。在强碱 (例如氢化钠) 存在下, 吡咯衍生物 3 可以采用烷基卤化物 (例如 2- 溴乙酸甲酯) 进行烷基化, 得到化合物 4。然后将化合物 4 水解得到化合物 5。

[0114]

流程 1

[0115]



[0116] 本发明通过下列实施例阐明。

[0117] 实施例

[0118] 通用条件

[0119] LCMS 在 Agilent 1100 LC 系统上进行记录, 采用 Waters Xterra MSC184.6×100 5 μ M 柱, 采用 5-95% 的 10mM 碳酸铵的乙腈水溶液洗脱 2.5 分钟, 采用负离子电喷雾技术, 或者采用 5-95% 水 +0.1% TFA 的乙腈溶液, 采用正离子电喷雾技术。[M+H]⁺ 和 [M-H]⁻ 是指单一同位素的分子量。

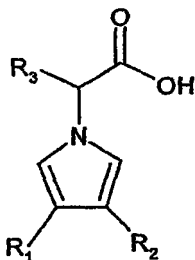
[0120] 缩写

[0121]

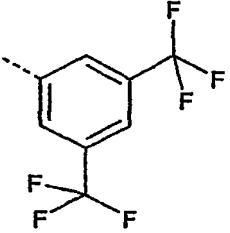
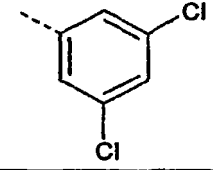
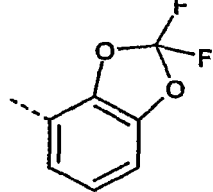
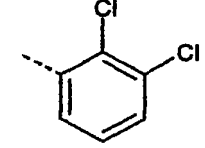
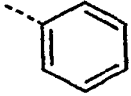
AcOH	乙酸	MeCN	乙腈
BH ₃	硼烷	MeOH	甲醇
CuCl ₂	氯化铜 (II)	MgSO ₄	硫酸镁
DCM	二氯甲烷	NaH	氢化钠
DIBAL-H	二-异-丁基氢化铝	NaOH	氢氧化钠
DMF	二甲基甲酰胺,	Na ₂ SO ₄	硫酸钠
DMSO	二甲基亚砷	PS-CDI	聚合物负载的 碳二亚胺
Et ₃ N	三乙胺	SO ₂	二氧化硫
EtOAc	乙酸乙酯	RT	室温
HCl	盐酸	<i>t</i> -BuOK	叔-丁醇钾
HOBt	1-羟基苯并三唑	THF	四氢呋喃
HPLC	高效液相	TosMIC	(对-甲苯磺酰基) 甲基异氰化物
LiOH	氢氧化锂		

[0122] 采用本文中所述的方法制备下列实施例的化合物。

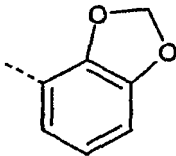
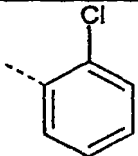
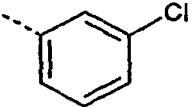
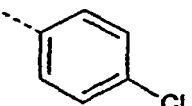
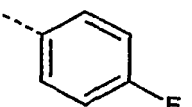
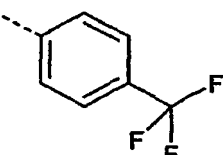
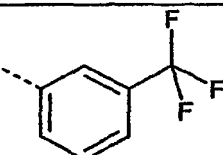
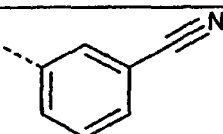
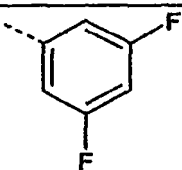
[0123]



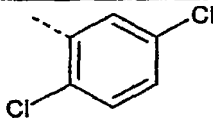
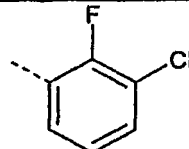
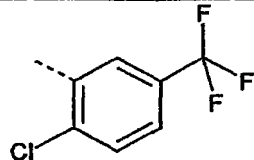
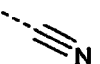
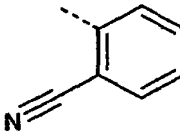
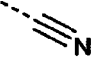
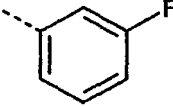
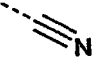
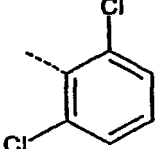
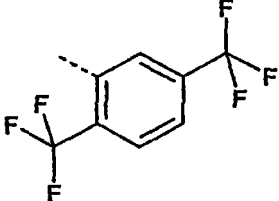
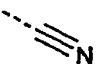
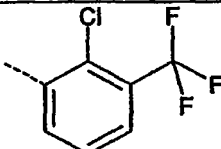
[0124] $R^3 = H$, 但在实施例 67 中, $R^3 = -CH_3$

实施例	R ₁	R ₂	[M+H] ⁺ / [M-H] ⁻
1			361
2			293/295
3			305
4			293
5			227

[0125]

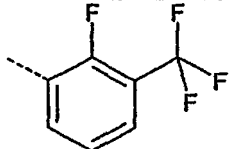
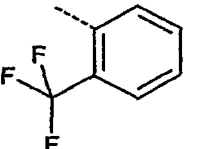
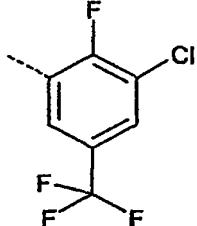
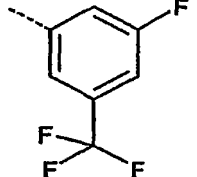
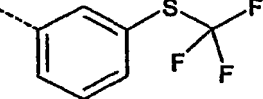
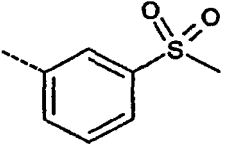
实施例	R ₁	R ₂	[M+H] ⁺ / [M-H] ⁻
6			271
7			261
8			259/261
9			259
10			245 [M+H] ⁺
11			293
12			293
13			250
14			261

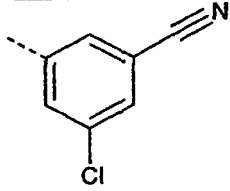
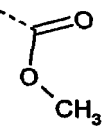
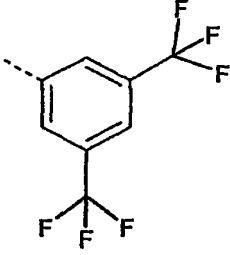
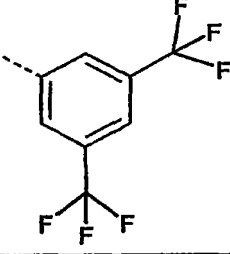
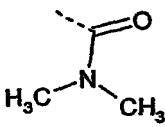
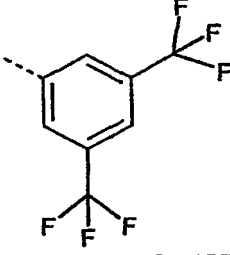
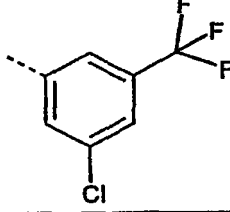
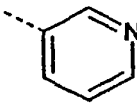
[0126]

实施例	R ₁	R ₂	[M+H] ⁺ / [M-H] ⁻
15			293/295
16			277
17			327
18			250
19			243
20			293/295
21			361
22			327

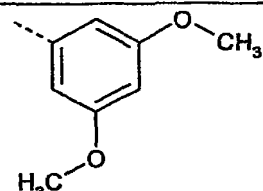
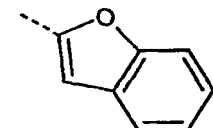
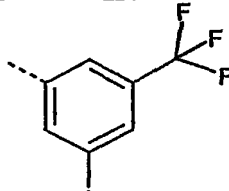
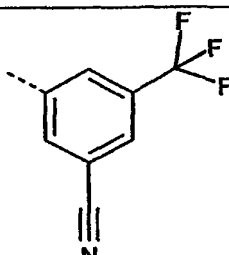
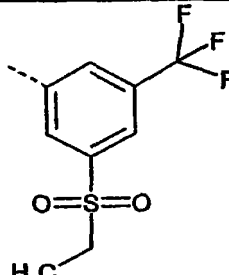
[0127]

[0128]

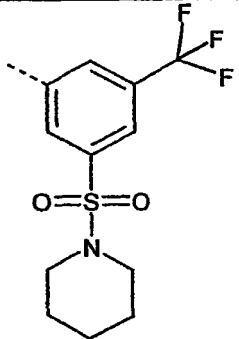
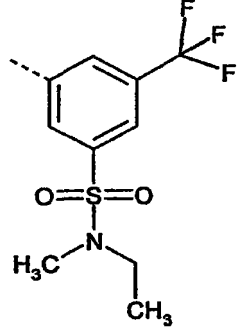
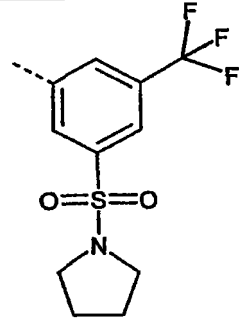
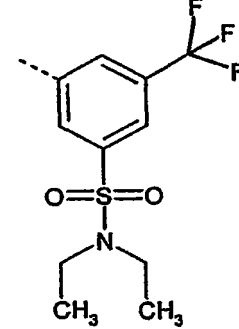
实施例	R ₁	R ₂	[M+H] ⁺ / [M-H] ⁻
23			311
24			293
25			345/347
26			311
27			325
28			303

实施例	R ₁	R ₂	[M+H] ⁺ / [M-H] ⁻
29			327 (MH+CH ₃ CN) ⁺
30			394
31			380
32			407
33			327/329
34			226

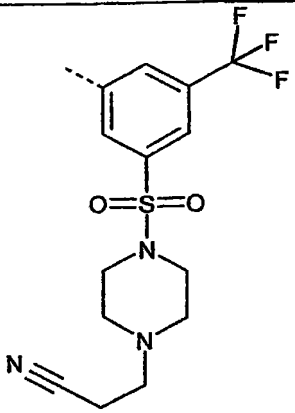
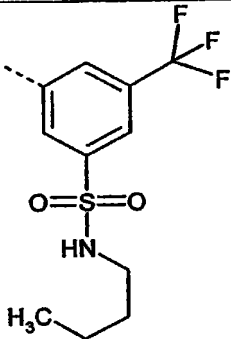
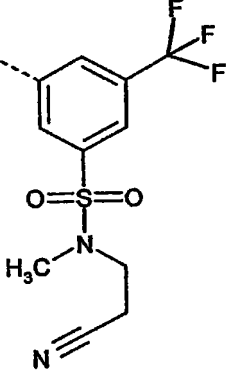
[0129]

实施例	R ₁	R ₂	[M+H] ⁺ / [M-H] ⁻
35			285
36			265
37			419
38			318
39			385

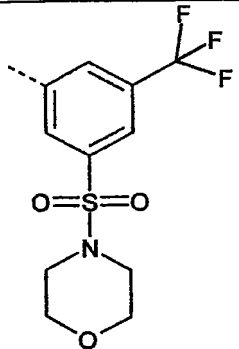
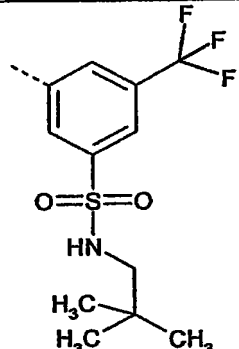
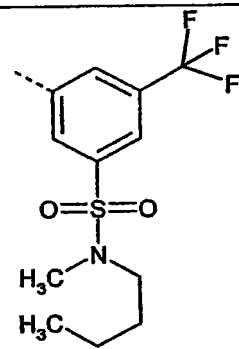
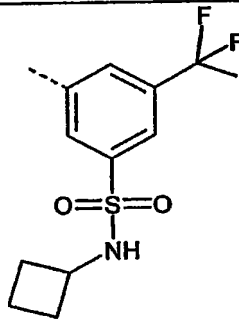
[0130]

实施例	R ₁	R ₂	[M+H] ⁺ / [M-H] ⁻
40			440
41			414
42			426
43			428

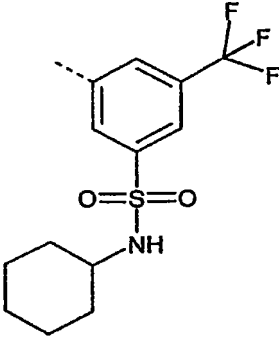
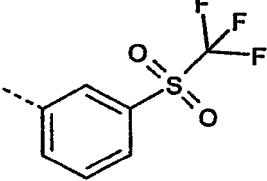
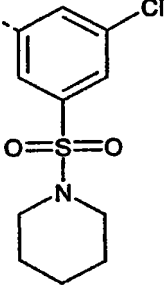
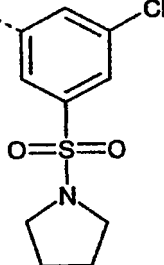
[0131]

实施例	R ₁	R ₂	[M+H] ⁺ / [M-H] ⁻
44			494
45			428
46			439

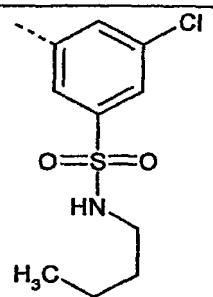
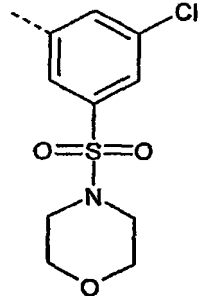
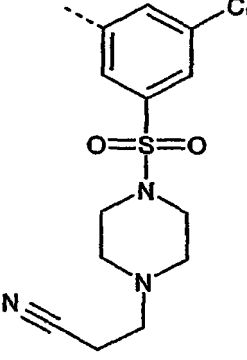
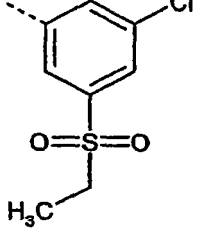
[0132]

实施例	R ₁	R ₂	[M+H] ⁺ / [M-H] ⁻
47			442
48			444
49			444
50			428

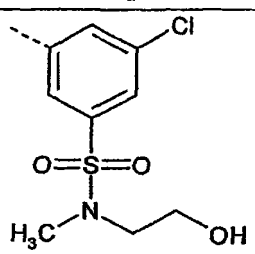
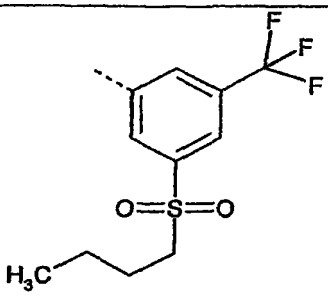
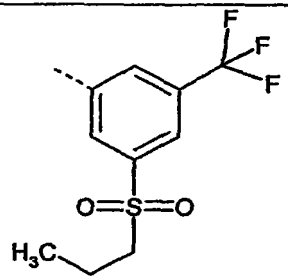
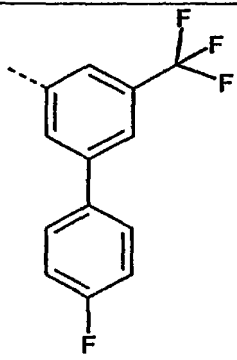
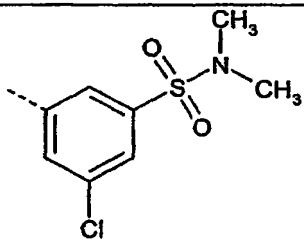
[0133]

实施例	R ₁	R ₂	[M+H] ⁺ / [M-H] ⁻
51			456
52			357
53			406
54			392

[0134]

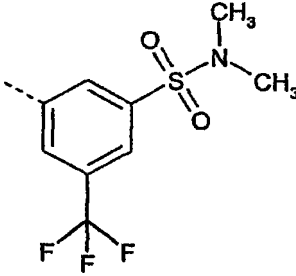
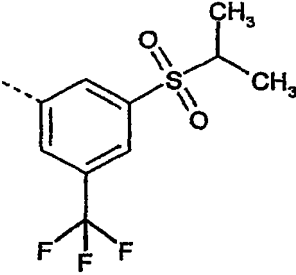
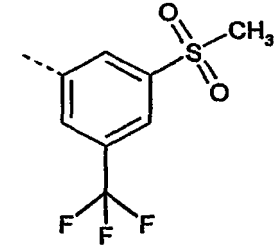
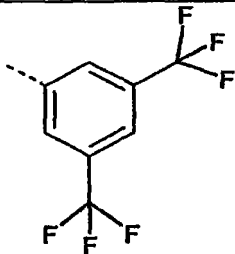
实施例	R ₁	R ₂	[M+H] ⁺ / [M-H] ⁻
55			394
56			408
57			462
58			353/355

[0135]

实施例	R ₁	R ₂	[M+H] ⁺ / [M-H] ⁻
59			398
60			413
61			399
62			387
63			366

[0136]

[0137]

实施例	R ₁	R ₂	[M+H] ⁺ / [M-H] ⁻
64			400
65			399
66			371
67			375

[0138] 实施例 1

[0139] [3-(3,5-二-三氟甲基-苯基)-4-氰基-吡咯-1-基]-乙酸的制备

[0140] a) 在惰性气体中,15-20 分钟内向冰冷并搅拌的 t-BuOK(0.471g,4.2mmol) 的 THF(20ml) 溶液中滴加得自商业的 3,5-二(三氟甲基)肉桂腈(0.795g,3mmol) 和 TosMIC(0.702g,3.6mmol) 在 THF(10ml) 中的混和溶液。加入完成 1 小时后,撤除冰浴,将红棕色悬浮液于室温下搅拌过夜。减压除去溶剂,将残留的固体在乙酸乙酯和水之间分配。水相用乙酸乙酯萃取,合并有机相,硫酸钠干燥并减压除去溶剂得到黑棕色胶状物。粗品产物经快速色谱纯化(3:1 的异己烷:EtOAc 洗脱),得到 4-(3,5-二-三氟甲基-苯基)-1H-吡咯-3-甲腈;[M+H]⁺305。

[0141] b) 在惰性环境中,向冰冷并搅拌的 NaH(60%矿物油分散液;19.7mg,0.494mmol) 的 DMF(3ml.) 悬浮液中加入 4-(3,5-二-三氟甲基-苯基)-1H-吡咯-3-甲腈(0.100g, 0.329mmol) 的 DMF 溶液。45 分钟后,加入 2-溴乙酸甲酯(37.4 μl,0.395mmol),将反应混

合物搅拌 1.5 小时。将混合物在水和 EtOAc 之间分配。有机层用水和盐水洗涤,然后经硫酸镁干燥。减压除去溶剂得到 [3-(3,5-二-三氟甲基-苯基)-4-氰基-吡咯-1-基]-乙酸甲酯,为淡橙色固体,无需进一步定性可以直接用于下一步骤。

[0142] c) 将 1M 的 NaOH(80 μ L, 0.08mmol) 水溶液滴加至 [3-(3,5-二-三氟甲基-苯基)-4-氰基-吡咯-1-基]-乙酸甲酯 (30mg, 0.08mmol) 的 1 : 1 THF : H₂O(4mL) 的溶液中。2 小时后,加入 DCM,将混合物搅拌 10 分钟。将水层分离,用 1M 的 HCl 酸化至 pH 为 1,用 DCM 萃取。有机层蒸发得到 [3-(3,5-二-三氟甲基-苯基)-4-氰基-吡咯-1-基]-乙酸,为灰白色固体, [M-H]⁻361.3。

[0143] 实施例 2

[0144] [3-氰基-4-(3,5-二氯-苯基)-吡咯-1-基]-乙酸的制备

[0145] a) 在惰性环境中,向冰冷并搅拌的 NaH(60%的矿物油分散液;0.23g, 6mmol) 的无水 THF (25mL) 的悬浮液中滴加 (氰基甲基)膦酸二乙酯 (0.94mL, 6mmol)。于 0°C 50 分钟后,10 分钟内于 0°C 加入 3,5-二氯苯甲醛 (0.875g, 5mmol) 的无水 THF (5mL) 溶液。将反应混合物于室温下搅拌过夜。减压除去溶剂,将残留物在 EtOAc 和水之间分配。水相用 EtOAc 萃取,合并有机相,用水、盐水洗涤,硫酸镁干燥并减压除去溶剂,得到 3-(3,5-二氯-苯基)-丙烯腈,为橙色固体,无需进一步定性可直接用于下一步骤。

[0146] b) 在惰性环境下,20-30 分钟内向冰冷并搅拌的 t-BuOK (0.673g, 6mmol) 的 THF (20mL) 溶液中滴加 3-(3,5-二氯-苯基)-丙烯腈 (0.99g, 5mmol) 和 TosMIC (1.17g, 6mmol) 在 THF (10mL) 中的混和液。加入完成后 1 小时,移除冰浴,将反应混合物于室温下搅拌过夜。减压除去溶剂,残留的固体在 EtOAc 和水之间分配。水相用 EtOAc 萃取,合并有机相,用水、盐水洗涤,硫酸镁干燥并减压除去溶剂,得到棕色固体。粗品产物经快速色谱纯化 (异己烷至 1 : 1 的异己烷 : EtOAc 梯度洗脱),得到 4-(3,5-二氯-苯基)-1H-吡咯-3-甲腈; [M-H]⁻235/237。

[0147] c) 在惰性环境中,向冰冷并搅拌的 NaH(60%的矿物油分散液;24.3mg, 0.633mmol) 的 DMF (3mL) 悬浮液中滴加 4-(3,5-二氯-苯基)-1H-吡咯-3-甲腈 (0.100g, 0.422mmol) 的 DMF (2mL) 溶液。45 分钟后,于 0°C 加入 2-溴乙酸甲酯 (48 μ L, 0.506mmol),将反应混合物于室温下搅拌过夜。混合物在水和 EtOAc 之间分配。有机层用水和盐水洗涤,然后经硫酸镁干燥。减压除去溶剂,得到 [3-氰基-4-(3,5-二氯-苯基)-吡咯-1-基]-乙酸甲酯,为橙色固体,无需进一步定性即可用于下一步骤。

[0148] d) 将 1M 的 LiOH (194 μ L, 0.194mmol) 于 0°C 滴加至 [3-氰基-4-(3,5-二氯-苯基)-吡咯-1-基]-乙酸甲酯 (60mg, 0.194mmol) 的 1 : 1 THF : H₂O (4mL) 的溶液中。将反应混合物于 0°C 搅拌 30 分钟,然后于室温下过夜。加入 DCM,分离水层,用 1M 的 HCl 酸化至 pH 1,用 DCM 萃取。蒸发有机相得到 [3-氰基-4-(3,5-二氯-苯基)-吡咯-1-基]-乙酸,为固体; [M-H]⁻293/295。

[0149] 实施例 3-27

[0150] 根据实施例 1 和 2 中所述的相似方法制备下列实施例的化合物:[3-氰基-4-(2,2-二氟-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)-吡咯-1-基]-乙酸;[3-氰基-4-(2,3-二氯-苯基)-吡咯-1-基]-乙酸;(3-氰基-4-苯基-吡咯-1-基)乙酸;(3-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-4-基-4-氰基-吡咯-1-基)-乙酸;[3-(2-氯-苯基)-4-氰基-吡

咯-1-基]-乙酸;[3-(3-氯-苯基)-4-氰基-吡咯-1-基]-乙酸;[3-(4-氯-苯基)-4-氰基-吡咯-1-基]-乙酸;[3-氰基-4-(4-氟-苯基)-吡咯-1-基]-乙酸;[3-氰基-4-(4-三氟甲基-苯基)-吡咯-1-基]-乙酸;[3-氰基-4-(3-三氟甲基-苯基)-吡咯-1-基]-乙酸;[3-氰基-4-(3-氰基-苯基)-吡咯-1-基]-乙酸;[3-氰基-4-(3,5-二氟-苯基)-吡咯-1-基]-乙酸;[3-氰基-4-(2,5-二氯-苯基)-吡咯-1-基]-乙酸;[3-(3-氯-2-氟-苯基)-4-氰基-吡咯-1-基]-乙酸;[3-(2-氯-5-三氟甲基-苯基)-4-氰基-吡咯-1-基]-乙酸;[3-氰基-4-(2-氰基-苯基)-吡咯-1-基]-乙酸;[3-氰基-4-(3-氟-苯基)-吡咯-1-基]-乙酸;[3-氰基-4-(2,6-二氯-苯基)-吡咯-1-基]-乙酸;[3-(2,5-二-三氟甲基-苯基)-4-氰基-吡咯-1-基]-乙酸;[3-(2-氯-3-三氟甲基-苯基)-4-氰基-吡咯-1-基]-乙酸;[3-氰基-4-(2-氟-3-三氟甲基-苯基)-吡咯-1-基]-乙酸;[3-氰基-4-(2-三氟甲基-苯基)-吡咯-1-基]-乙酸;[3-(3-氯-2-氟-5-三氟甲基-苯基)-4-氰基-吡咯-1-基]-乙酸;[3-氰基-4-(3-氟-5-三氟甲基-苯基)-吡咯-1-基]-乙酸和[3-氰基-4-(3-三氟甲硫烷基-苯基)-吡咯-1-基]-乙酸。

[0151] 实施例 28

[0152] [3-氰基-4-(3-甲磺酰基-苯基)-吡咯-1-基]-乙酸的制备

[0153] a) 在惰性环境中,10 分钟内向冰冷并搅拌的 1M BH_3 的 THF (25mL, 25mmol) 溶液中滴加 3-甲磺酰基苯甲酸 (2g, 10mmol) 的 THF (20mL) 溶液。将反应混合物于室温下搅拌过夜,然后冷却至 0°C,加入水 (2mL)。减压除去溶剂,残留物在 DCM 和 NaOH 之间分配。分离有机层,硫酸镁干燥并过滤。减压除去溶剂,得到 (3-甲磺酰基-苯基)-甲醇;[M-H]⁻185。

[0154] b) 于 -78 °C,5 分钟内向草酰氯 (1.05mL, 12mmol) 的 DCM (15mL) 溶液中加入 DMSO (1.9mL, 26.6mmol) 的 DCM (15mL) 溶液。将反应混合物搅拌 20 分钟,然后于 5 分钟内加入 (3-甲磺酰基-苯基)-甲醇 (0.992g, 5.33mmol) 的 DCM (20mL) 溶液。将反应混合物搅拌 15 分钟,然后于 5 分钟内加入 Et_3N (3.78mL, 27.2mmol)。移除冰浴,然后于室温下加入水 (30mL)。将反应混合物搅拌 10 分钟。分离有机层,硫酸镁干燥并过滤。减压除去溶剂,得到 3-甲磺酰基-苯甲醛,为浅橙色固体;[M-H]⁻183。

[0155] c) 于惰性环境中,向搅拌的 NaH (60% 的矿物油分散液;0.23g, 6mmol) 的无水 THF (25mL) 悬浮液中滴加 (氰基甲基)磷酸二乙酯 (0.94mL, 6mmol)。于 0°C 50 分钟后,在 10 分钟时间内于 0°C 滴加 3-甲磺酰基-苯甲醛 (0.918g, 5mmol) 的无水 THF (5mL) 溶液。将反应混合物于室温下搅拌过夜。减压除去溶剂,将残留物在 EtOAc 和水之间分配。水相用 EtOAc 萃取,合并有机相,用水、盐水洗涤,硫酸镁干燥并减压除去溶剂,得到 3-(3-甲磺酰基苯基)-丙烯腈,为橙色粘性固体;[M-H]⁻206。

[0156] d) 于惰性环境中,20-30 分钟内向冰冷并搅拌的 t-BuOK (0.673g, 6mmol) 的 THF (20mL) 溶液中滴加 3-(3-甲磺酰基苯基)-丙烯腈 (1g, 5mmol) 和 TosMIC (1.17g, 6mmol) 在 THF (10mL) 中的混和溶液。加入完成后 1 小时,移除冰浴,将反应混合物于室温下搅拌过夜。减压除去溶剂,将残留物在 EtOAc 和水之间分配。水相用 EtOAc 萃取,合并有机相,用水、盐水洗涤,硫酸镁干燥并减压除去溶剂,得到棕色油状物。粗品产物经快速色谱纯化 (采用自异己烷至 1 : 1 的异己烷 : EtOAc 梯度洗脱),得到 4-(3-甲磺酰基-苯基)-1H-吡咯-3-甲腈;[M-H]⁻245。

[0157] e) 于惰性环境中,向冰冷并搅拌的 NaH(60%矿物油分散液;48.8mg,1.22mmol) 的 DMF(3mL) 悬浮液中滴加 4-(3-甲磺酰基-苯基)-1H-吡咯-3-甲腈(0.2g,0.814mmol) 的 DMF(2mL) 溶液。于 0℃ 10 分钟并于室温下 50 分钟后,于 0℃ 加入 2-溴乙酸甲酯(92 μL, 0.976mmol),将反应混合物于室温下搅拌过夜。将混合物在水和 EtOAc 之间分配。有机层用水和盐水洗涤,然后经硫酸镁干燥。减压除去溶剂,得到黄色油状物,将其经快速色谱纯化(采用自异己烷至 7:3 异己烷:EtOAc 的梯度洗脱),得到 [3-氰基-4-(3-甲磺酰基-苯基)-吡咯-1-基]-乙酸甲酯;[M-H]⁻317。

[0158] f) 于 0℃,将 1M 的 LiOH(189 μL,0.189mmol) 水溶液滴加至 [3-氰基-4-(3-甲磺酰基-苯基)-吡咯-1-基]-乙酸甲酯(60mg,0.189mmol) 的 1:1THF:H₂O(4mL) 的溶液中。将反应混合物于 0℃ 搅拌 30 分钟,然后于室温下搅拌 5 小时。加入 DCM 并分离水层,用 1M HCl 调节至 pH 1,采用 DCM 萃取。蒸发有机相得到 [3-氰基-4-(3-甲磺酰基-苯基)-吡咯-1-基]-乙酸,为白色固体;[M-H]⁻303。

[0159] 实施例 29 [3-(3-氯-5-氰基-苯基)-4-氰基-吡咯-1-基]-乙酸的制备

[0160] a) 3-氯-5-(2-氰基-乙烯基)-苄腈:

[0161] 将包括得自商业的 3-氯-5-碘苄腈(1g,3.79mmol)、四丁基碘化铵(1.39g, 3.79mmol)、乙酸钡(II)(42.6mg,0.19mmol)、碳酸钾(1.57g,11.3mmol) 在 DMF(10mL) 中的反应混合液用丙烯腈(0.375mL,5.69mmol) 处理,在 Personal Chemistry Emrys™ Optimizer 微波反应器中于 100℃ 采用微波照射加热 5 小时。将混合物倒入水(100mL) 中并用 EtOAc(3×50mL) 萃取。合并的有机层用水(50mL)、盐水(50mL) 洗涤,硫酸镁干燥并真空浓缩。将得到的粗品产物经硅胶色谱纯化,采用异己烷/EtOAc(EtOAc 由 0 增加至 20%) 洗脱,得到目标化合物;[M-H]⁻

[0162] b) [3-(3-氯-5-氰基-苯基)-4-氰基-吡咯-1-基]-乙酸

[0163] 采用与实施例 1 相似的方法制备目标化合物,用 3-氯-5-(2-氰基-乙烯基)-苄腈代替 3,5-二(三氟甲基)肉桂腈;(MH+CH₃CN)⁺327。

[0164] 实施例 304-(3,5-二-三氟甲基-苯基)-1-羧基甲基-1H-吡咯-3-甲酸甲酯的制备

[0165] 采用与实施例 1 相似的方法制备目标化合物,用 3-(3,5-二-三氟甲基-苯基)-丙烯酸甲酯(根据 Bioorg Med Chem,第 12 卷,第 9 章,第 2021-2034 页(2004) 中制备)代替 3,5-二(三氟甲基)肉桂腈。

[0166] 实施例 314-(3,5-二-三氟甲基-苯基)-1-羧基甲基-1H-吡咯-3-甲酸的制备

[0167] 向 4-(3,5-二-三氟甲基-苯基)-1-羧基甲基-1H-吡咯-3-甲酸甲酯(实施例 30)(0.08g,0.02mmol) 的 MeOH(2mL) 溶液中加入 1M NaOH(1mL),将反应混合物在 Personal Chemistry Emrys™ Optimizer 微波反应器中于 60℃ 采用微波照射加热 30 分钟。于室温下再搅拌 2 天后,采用 1M HCl 将混合物的 pH 调节至 pH 5-6,将产物用 DCM(3×3mL) 萃取。合并有机部分,用水(10mL)、盐水(10mL) 洗涤,硫酸镁干燥并真空浓缩。将得到的粗品产物溶于 EtOAc 中,用异己烷研磨得到目标化合物,为白色固体;[M-H]⁻380。

[0168] 实施例 32 [3-(3,5-二-三氟甲基-苯基)-4-二甲基氨甲酰基-吡咯-1-基]-乙酸的制备

[0169] a) 3-(3,5-二-三氟甲基-苯基)-N,N-二甲基-丙烯酰胺:

[0170] 向得自商业的 (E)-3-(3,5-二-三氟甲基)肉桂酸 (1.04g, 3.65mmol) 的 MeCN (10mL) 溶液中加入 HOBt (0.56g, 3.65mmol), 然后加入 PS-CDI (5.85g 的 1.25mmol/g 树脂, 7.31mmol) 和 2M 二甲胺的 THF (1.82mL, 3.65mmol) 溶液。将反应混合物在 Personal Chemistry Emrys™ Optimizer 微波反应器中于 100℃ 采用微波照射加热 5 分钟, 然后过滤并采用 DCM (5mL)、MeOH (5mL)、DCM (5mL)、MeOH (5mL) 依次洗涤。过滤并真空浓缩, 将得到的粗品产物溶于 DCM (20mL) 中, 采用饱和的碳酸氢钠溶液 (20mL)、水 (20mL)、盐水 (20mL) 洗涤, 硫酸镁干燥并真空浓缩, 得到 3-(3,5-二-三氟甲基-苯基)-N,N-二甲基-丙烯酰胺; [M-H]⁻

[0171] b) [3-(3,5-二-三氟甲基-苯基)-4-二甲基氨甲酰基-吡咯-1-基]-乙酸

[0172] 采用与实施例 1 相似的方法制备目标化合物, 用 3-(3,5-二-三氟甲基-苯基)-N,N-二甲基-丙烯酰胺代替 3,5-二(三氟甲基)肉桂腈。

[0173] 实施例 33-36

[0174] 采用与实施例 2 所述相似的方法制备下列实施例的化合物:

[0175] [3-(3-氯-5-三氟甲基-苯基)-4-氰基-吡咯-1-基]-乙酸 (实施例 33),

[0176] (3-氰基-4-吡啶-3-基-吡咯-1-基)-乙酸 (实施例 34),

[0177] 3-氰基-4-(3,5-二甲氧基-苯基)-吡咯-1-基]-乙酸 (实施例 35), 和

[0178] (3-苯并呋喃-2-基-4-氰基-吡咯-1-基)-乙酸 (实施例 36)。

[0179] 实施例 37 [3-氰基-4-(3-碘-5-三氟甲基-苯基)-吡咯-1-基]-乙酸的制备

[0180] a) (3-碘-5-三氟甲基-苯基)-甲醇

[0181] 在氩气惰性环境中, 5 分钟内通过滴加 1.5M 的 DIBAL-H (4.44mL, 6.67mmol) 处理冷却的 (-78℃) 3-碘-5-三氟甲基-苯甲酸甲酯 (EP 612723) (1g, 3.03mmol) 的甲苯 (20mL) 溶液。将得到的浅黄色混合物于 -78℃ 搅拌 1 小时, 然后于室温下过夜。向反应混合物中加入 1M HCl (7mL), 形成白色沉淀。将混合物用水 (50mL) 稀释, 用 EtOAc (3×50mL) 萃取。合并有机部分, 用水 (50mL)、盐水 (50mL) 洗涤, 硫酸镁干燥并真空浓缩。将得到的灰白色结晶固体于室温下真空干燥得到目标化合物, 无需进一步纯化可直接用于下一步骤。

[0182] b) 3-碘-5-三氟甲基-苯甲醛

[0183] 在氩气惰性环境中, 向冷却 (-78℃) 并预先搅拌 40 分钟的草酰氯 (0.612mL, 7.02mmol) 的 DMSO (1.1mL, 15.6mmol) 和 DCM (5mL) 溶液中滴加冷却 (-78℃) 的 (3-碘-5-三氟甲基-苯基)-甲醇 (0.943g, 3.12mL) 的 DCM (5mL) 溶液。于约 -70℃ 搅拌 8 小时后, 将反应混合物用 Et₃N (2.23mL, 15.9mmol) 处理, 然后使其温热至室温并搅拌过夜。将混合物在水和 EtOAc 之间分配。有机层用水 (50mL) 和盐水 (50mL) 洗涤, 然后经硫酸镁干燥。真空除去溶剂得到目标化合物, 为油状物, 静置后结晶。

[0184] c) [3-氰基-4-(3-碘-5-三氟甲基-苯基)-吡咯-1-基]-乙酸

[0185] 采用与实施例 2 相似的方法制备目标化合物, 用 3-碘-5-三氟甲基-苯甲醛代替 3,5-二氯苯甲醛; [M-H]⁻ 419。

[0186] 实施例 38 [3-氰基-4-(3-氰基-5-三氟甲基-苯基)-吡咯-1-基]-乙酸的制备

[0187] a) [3-氰基-4-(3-碘-5-三氟甲基-苯基)-吡咯-1-基]-乙酸甲酯

[0188] 采用与 [3-氰基-4-(3,5-二氯-苯基)-吡咯-1-基]-乙酸甲酯 (实施例 2 中

的中间体)相似的方法制备目标化合物,但用 3-碘-5-三氟甲基-苯甲醛(中间体 37b)代替 3,5-二氯苯甲醛。

[0189] b) [3-氰基-4-(3-氰基-5-三氟甲基-苯基)-吡咯-1-基]-乙酸甲酯

[0190] 将 3-氰基-4-(3-碘-5-三氟甲基-苯基)-吡咯-1-基]-乙酸甲酯 (0.2g, 0.46mmol) 的 DMF (5mL) 溶液用氰化铜 (0.046g, 0.51mmol) 处理,然后用氰化钠的单晶 (single crystal) (约 4mg) 处理。在氩气惰性环境中于 105℃ 搅拌 2 天后,将反应混合物冷却至室温。采用质谱控制的制备 LC-MS (mass directed preparative LC-MS) 进行纯化,用乙腈/水洗脱得到目标化合物; [M-H]⁻ 332。

[0191] c) [3-氰基-4-(3-氰基-5-三氟甲基-苯基)-吡咯-1-基]-乙酸

[0192] 将 1M NaOH 水溶液 (66 μL, 0.066mmol) 滴加至冷却的 (0℃) [3-氰基-4-(3-氰基-5-三氟甲基-苯基)-吡咯-1-基]-乙酸甲酯 (22mg, 0.066mmol) 的 1 : 1 THF : H₂O (4mL) 的溶液中。于 0℃ 搅拌 5 分钟后,将反应混合物于室温下搅拌 20 分钟。加入 DCM (4mL) 后,将混合物再搅拌 5 分钟。分离水层,用 1M HCl 酸化至 pH 3-4 并用 DCM (2×3mL) 萃取。真空浓缩有机相,将得到的固体溶于 EtOAc (1mL) 并用异己烷研磨,得到目标化合物,为灰白色固体; [M-H]⁻ 318。

[0193] 实施例 39 [3-氰基-4-(3-乙磺酰基-5-三氟甲基-苯基)-吡咯-1-基]-乙酸的制备

[0194] a) [3-氰基-4-(3-硝基-5-三氟甲基-苯基)-吡咯-1-基]-乙酸甲酯

[0195] 根据 [3-氰基-4-(3-甲磺酰基-苯基)-吡咯-1-基]-乙酸甲酯 (中间体 28e) 相似的方法制备目标化合物,但用 3-硝基-5-三氟甲基-苯甲酸代替 3-甲磺酰基苯甲酸。

[0196] b) [3-(3-氨基-5-三氟甲基-苯基)-4-氰基-吡咯-1-基]-乙酸甲酯

[0197] 在氩气惰性环境中,将含有 [3-氰基-4-(3-硝基-5-三氟甲基-苯基)-吡咯-1-基]-乙酸甲酯 (0.897g, 2.54mmol) 和铁粉 (0.709g, 12.7mmol) 的无水乙醇 (3mL) 和 AcOH (5mL) 悬浮液于 135℃ 加热 1 小时。冷却至室温后,真空除去溶剂,将得到的粗品残留物在 EtOAc 和饱和的碳酸氢钠溶液之间分配。水相用 EtOAc 萃取,合并有机相,用饱和的碳酸氢钠溶液、盐水洗涤,硫酸镁干燥,真空除去溶剂得到棕色固体。粗品产物经硅胶快速色谱纯化,用 9 : 1 的异己烷 : EtOAc 洗脱得到目标产物; [M-H]⁻ 322。

[0198] c) [3-氰基-4-(3-碘-5-三氟甲基-苯基)-吡咯-1-基]-乙酸甲酯

[0199] 向冷却的 (0℃) [3-(3-氨基-5-三氟甲基-苯基)-4-氰基-吡咯-1-基]-乙酸甲酯 (0.396g, 1.22mmol) 的浓 HCl (10mL) 溶液中滴加亚硝酸钠 (0.089g, 1.29mmol) 的水 (0.5mL) 溶液进行处理。于 0℃ 搅拌 1 小时后,将反应混合物用碘化钾 (0.244g, 1.47mmol) 处理,然后于室温下搅拌过夜。将得到的溶液用 EtOAc (3×50mL) 萃取,合并的有机部分用 1M NaOH 处理使得 pH 调节至 pH 12。有机部分用水、盐水洗涤,硫酸镁干燥并真空除去溶剂得到目标产物; [M-H]⁻ 433。

[0200] d) [3-氰基-4-(3-乙磺酰基-5-三氟甲基-苯基)-吡咯-1-基]-乙酸

[0201] 在氩气惰性环境中,将 [3-氰基-4-(3-碘-5-三氟甲基-苯基)-吡咯-1-基]-乙酸甲酯 (0.263g, 0.606mmol) 的 DMSO (5mL) 溶液用乙烷亚磺酸钠 (根据 JMed Chem, 第 32 卷, 第 2436-2442 页 (1989) 制备) (0.282g, 2.43mmol) 和碘化铜 (I) (0.462g, 2.43mmol) 处理。将得到的悬浮液于 120℃ 加热过夜,然后冷却,将反应混合物用 2M NaOH (0.606mL,

0.606mmol) 处理。于室温下搅拌 2 天后,加入 2M NaOH(0.606mL,0.606mmol),然后加入水。加入 DCM 并分离水层,用 1M HCl 酸化至 pH 1,用 DCM 萃取。有机相用硫酸镁干燥并真空浓缩。采用质谱控制的制备 LC-MS 纯化,用 MeCN : 水洗脱得到固体,将其自 1 : 1EtOH : 水中重结晶,得到目标化合物;[M-H]⁻385。

[0202] 实施例 40 {3- 氰基 -4-[3-(哌啶 -1- 磺酰基)-5- 三氟甲基 - 苯基]- 吡咯 -1- 基 }- 乙酸的制备

[0203] a) [3-(3- 氯磺酰基 -5- 三氟甲基 - 苯基)-4- 氰基 - 吡咯 -1- 基]- 乙酸甲酯

[0204] 向冷却的 (0℃) [3-(3- 氨基 -5- 三氟甲基 - 苯基)-4- 氰基 - 吡咯 -1- 基]- 乙酸甲酯 (中间体 39b) (0.527g, 1.49mmol) 的 AcOH (15mL) 溶液和浓 HCl (5mL) 中滴加亚硝酸钠 (0.103g, 1.49mmol) 的水 (2mL) 溶液。于 0℃ 搅拌 1 小时后,将反应混合物加至搅拌的 SO₂/AcOH/CuCl₂/H₂O (50mL) 溶液 (该试剂的制备如下所述)。使反应混合物温热至室温并搅拌过夜。然后将反应混合物倒入水 (200mL) 中并用 EtOAc (3×75mL) 萃取。合并的有机层用水 (2×70mL) 洗涤,然后用盐水 (200mL) 洗涤,硫酸镁干燥。过滤后真空除去溶剂得到目标化合物。

[0205] SO₂/AcOH/CuCl₂/H₂O 的制备 :

[0206] 根据报道的方法 (E. E. Gilbert, Synthesis, 1-10, 第 6 页 (1969)), 将于室温下剧烈搅拌的冰 AcOH (100mL) 通过吹入 SO₂ 气体处理。获得饱和的溶液 (每 100mL 约 10g) 后,将该溶液用 CuCl₂ (4g) 的水 (5mL) 溶液处理。使得到的混合物静置获得绿色溶液。

[0207] b) {3- 氰基 -4-[3-(哌啶 -1- 磺酰基)-5- 三氟甲基 - 苯基]- 吡咯 -1- 基 }- 乙酸

[0208] 将 [3-(3- 氯磺酰基 -5- 三氟甲基 - 苯基)-4- 氰基 - 吡咯 -1- 基]- 乙酸甲酯 (0.166g, 0.408mmol) 的 THF (3mL) 用 哌啶 (0.042mL, 0.489mmol) 和 Et₃N (0.069mL, 0.489mmol) 处理。于室温下搅拌 4 小时后,加入 1M LiOH (0.408mL, 0.408mmol), 然后将反应混合物搅拌 2 天。加入水,将反应混合物置于相分离柱上,用 DCM 洗涤。将混合物用 1M HCl 酸化至 pH 1 并用 DCM 萃取。合并的有机部分真空浓缩,采用质谱控制的制备 LC-MS 纯化,用 MeCN : 水洗脱得到目标化合物;[M-H]⁻440。

[0209] 实施例 41-50

[0210] 根据实施例 40 所述的相似方法制备下列实施例的化合物 :

[0211] {3- 氰基 -4-[3-(乙基 - 甲基 - 氨磺酰基)-5- 三氟甲基 - 苯基]- 吡咯 -1- 基 }- 乙酸 (实施例 41),

[0212] {3- 氰基 -4-[3-(吡咯烷 -1- 磺酰基)-5- 三氟甲基 - 苯基]- 吡咯 -1- 基 }- 乙酸 (实施例 42),

[0213] [3- 氰基 -4-(3- 二乙基氨磺酰基 -5- 三氟甲基 - 苯基)- 吡咯 -1- 基]- 乙酸 (实施例 43),

[0214] (3- 氰基 -4- {3-[4-(2- 氰基 - 乙基)- 哌嗪 -1- 磺酰基]-5- 三氟甲基 - 苯基 }- 吡咯 -1- 基)- 乙酸 (实施例 44),

[0215] [3-(3- 丁基氨磺酰基 -5- 三氟甲基 - 苯基)-4- 氰基 - 吡咯 -1- 基]- 乙酸 (实施例 45),

[0216] 3- 氰基 -4- {3-[(2- 氰基 - 乙基)- 甲基 - 氨磺酰基]-5- 三氟甲基 - 苯基 }- 吡咯 -1- 基)- 乙酸 (实施例 46),

[0217] {3- 氰基 -4-[3-(吗啉 -4- 磺酰基)-5- 三氟甲基 - 苯基]- 吡咯 -1- 基 }- 乙酸 (实施例 47),

[0218] {3- 氰基 -4-[3-(2,2- 二甲基 - 丙基氨磺酰基)-5- 三氟甲基 - 苯基]- 吡咯 -1- 基 }- 乙酸 (实施例 48),

[0219] {3-[3-(丁基 - 甲基 - 氨磺酰基)-5- 三氟甲基 - 苯基]-4- 氰基 - 吡咯 -1- 基 }- 乙酸 (实施例 49),

[0220] [3- 氰基 -4-(3- 环丁基氨磺酰基 -5- 三氟甲基 - 苯基)- 吡咯 -1- 基]- 乙酸 (实施例 50), 和

[0221] [3- 氰基 -4-(3- 环己基氨磺酰基 -5- 三氟甲基 - 苯基)- 吡咯 -1- 基]- 乙酸 (实施例 51)。

[0222] 实施例 52[3- 氰基 -4-(3- 三氟甲磺酰基 - 苯基)- 吡咯 -1- 基]- 乙酸的制备

[0223] a) [3- 氰基 -4-(3- 三氟甲磺烷基 - 苯基)- 吡咯 -1- 基]- 乙酸甲酯

[0224] 根据 [3- 氰基 -4-(3,5- 二氯 - 苯基)- 吡咯 -1- 基]- 乙酸甲酯 (实施例 2c) 相似的方法制备目标化合物, 但用 3- 三氟甲磺烷基 - 苯甲醛代替 3,5- 二氯苯甲醛。

[0225] b) [3- 氰基 -4-(3- 三氟甲磺酰基 - 苯基)- 吡咯 -1- 基]- 乙酸甲酯

[0226] 向 [3- 氰基 -4-(3- 三氟甲磺烷基 - 苯基)- 吡咯 -1- 基]- 乙酸甲酯 (0.221g, 0.65mmol) 的 MeCN(2mL) 溶液中加入水 (2mL), 然后加入过碘酸钠 (0.417g, 1.95mmol) 和氯化钨 (III) 水合物 (6mg, 0.0325mmol)。将反应混合物于 10-15℃ 搅拌 30 分钟, 然后于室温下搅拌 4 小时。将混合物在水和 EtOAc 之间分配。有机层用盐水洗涤, 硫酸镁干燥并真空浓缩。得到的粗品产物经硅胶色谱纯化, 用异己烷 /EtOAc (EtOAc 自 0 增加至 20%) 洗脱得到目标化合物; [M-H]⁻371。

[0227] c) 3- 氰基 -4-(3- 三氟甲磺酰基 - 苯基)- 吡咯 -1- 基]- 乙酸

[0228] 将 1M NaOH 水溶液 (0.2mL, 0.193mmol) 滴加至冷却 (0℃) 的 [3- 氰基 -4-(3- 三氟甲磺酰基 - 苯基)- 吡咯 -1- 基]- 乙酸甲酯 (72mg, 0.193mmol) 的 1 : 1 THF : H₂O (4mL) 的溶液中。于室温下搅拌 10 分钟后, 加入 DCM (4mL), 然后将混合物搅拌 5 分钟。将水层分离, 用 1M HCl 酸化至 pH 3-4 并用 DCM 萃取。有机相真空浓缩, 残留物经质谱控制的制备 LC-MS 纯化, 用 MeCN : 水洗脱得到目标化合物; [M-H]⁻357。

[0229] 实施例 53 {3-[3- 氯 -5-(哌啶 -1- 磺酰基)- 苯基]-4- 氰基 - 吡咯 -1- 基 }- 乙酸的制备

[0230] a) [3-(3- 氯 -5- 硝基 - 苯基)-4- 氰基 - 吡咯 -1- 基]- 乙酸甲酯

[0231] 根据 [3- 氰基 -4-(3- 甲磺酰基 - 苯基)- 吡咯 -1- 基]- 乙酸甲酯 (中间体 28e) 相似的方法制备目标化合物, 但用 3- 氯 -5- 硝基 - 苯甲醛 (WO 2005/037196) 代替 3- 甲磺酰基苯甲醛。

[0232] b) [3-(3- 氨基 -5- 氯 - 苯基)-4- 氰基 - 吡咯 -1- 基]- 乙酸甲酯

[0233] 将 [3-(3- 氯 -5- 硝基 - 苯基)-4- 氰基 - 吡咯 -1- 基]- 乙酸甲酯 (0.16g, 0.5mmol) 的乙醇 (10mL) 悬浮液用氯化锡 (II) (0.56g, 2.5mmol) 处理, 然后于 70℃ 搅拌 1 小时。使反应混合物冷却至室温, 将其倒于冰 (ca. 20g) 上。通过加入 5% 碳酸氢钠将溶液的 pH 调节至 pH 7-8, 将得到的乳浊液过滤并用 EtOAc (3×50mL) 萃取。合并的有机部分用盐水 (50mL) 洗涤, 硫酸镁干燥并真空浓缩, 得到目标化合物, 为浅红色油状固体; [M-H]⁻288。

[0234] c) {3-[3-氯-5-(哌啶-1-磺酰基)-苯基]-4-氰基-吡咯-1-基}-乙酸

[0235] 根据 {3-氰基-4-[3-(哌啶-1-磺酰基)-5-三氟甲基-苯基]-吡咯-1-基}-乙酸 (实施例 40) 相似的方法制备目标化合物, 但用 [3-(3-氨基-5-氯-苯基)-4-氰基-吡咯-1-基]-乙酸甲酯代替 [3-(3-氨基-5-三氟甲基-苯基)-4-氰基-吡咯-1-基]-乙酸甲酯 (中间体 39b)。

[0236] 实施例 54-59

[0237] 根据实施例 53 所述相似的方法制备下列实施例的化合物:

[0238] {3-[3-氯-5-(吡咯烷-1-磺酰基)-苯基]-4-氰基-吡咯-1-基}-乙酸 (实施例 54),

[0239] 3-(3-丁基氨磺酰基-5-氯-苯基)-4-氰基-吡咯-1-基}-乙酸 (实施例 55),

[0240] {3-[3-氯-5-(吗啉-4-磺酰基)-苯基]-4-氰基-吡咯-1-基}-乙酸 (实施例 56),

[0241] (3-{3-氯-5-[4-(2-氰基-乙基)-哌嗪-1-磺酰基]-苯基}-4-氰基-吡咯-1-基)-乙酸 (实施例 57),

[0242] [3-(3-氯-5-乙磺酰基-苯基)-4-氰基-吡咯-1-基]-乙酸 (实施例 58), 和

[0243] (3-{3-氯-5-[(2-羟基-乙基)-甲基-氨磺酰基]-苯基}-4-氰基-吡咯-1-基)-乙酸 (实施例 59)。

[0244] 实施例 60 {3-[3-(丁烷-1-磺酰基)-5-三氟甲基-苯基]-4-氰基-吡咯-1-基}-乙酸的制备

[0245] a) {3-[3-(丁烷-1-磺酰基)-5-三氟甲基-苯基]-4-氰基-吡咯-1-基}-乙酸甲酯

[0246] 根据 [3-氰基-4-(3-乙磺酰基-5-三氟甲基-苯基)-吡咯-1-基]-乙酸 (实施例 39) 相似的方法制备目标化合物, 但用丁烷亚磺酸钠代替乙烷亚磺酸钠 (根据 J Med Chem, 第 32 卷, 第 2436-2442 页 (1989) 制备)。

[0247] b) {3-[3-(丁烷-1-磺酰基)-5-三氟甲基-苯基]-4-氰基-吡咯-1-基}-乙酸

[0248] 于 0 °C, 将 1M LiOH 水溶液 (270 μ L, 0.270mmol) 滴加至 {3-[3-(丁烷-1-磺酰基)-5-三氟甲基-苯基]-4-氰基-吡咯-1-基}-乙酸甲酯 (116mg, 0.270mmol) 的 1 : 1THF : H₂O (4mL) 的溶液中。将反应混合物于室温下搅拌 6 小时。加入 DCM 并分离水层, 将其用 1M HCl 酸化至 pH 1, 用 DCM 萃取。蒸发有机相得到黄色粗品固体, 将其自 1 : 1EtOH : 水中重结晶得到目标化合物, 为白色结晶固体; [M-H]⁻413。

[0249] 实施例 61 {3-氰基-4-[3-(丙烷-1-磺酰基)-5-三氟甲基-苯基]-吡咯-1-基}-乙酸的制备

[0250] 根据实施例 60 的相似方法制备目标化合物, 但用丙烷亚磺酸钠代替丁烷亚磺酸钠 (根据 J Med Chem, 第 32 卷, 第 2436-2442 页 (1989) 制备)。

[0251] 实施例 62 [3-氰基-4-(4'-氟-5-三氟甲基-联苯-3-基)-吡咯-1-基]-乙酸的制备

[0252] 于室温下, 将 [3-氰基-4-(3-碘-5-三氟甲基-苯基)-吡咯-1-基]-乙酸甲酯 (中间体 39d) (0.3g, 0.691mmol) 在二氧六环 (2mL) 中的脱气溶液用 4-氟苯基硼酸 (0.106g, 0.760mmol) 处理, 然后用碳酸钠 (0.146g, 1.38mmol)、四(三苯基膦)钯 (0.039g,

0.035mmol) 和水 (0.3mL) 处理。将反应混合物在 Personal Chemistry Emrys™ Optimizer 微波反应器中于 120℃ 采用微波照射加热 2 小时, 然后加入水和 2M NaOH(2mL)。分离水层并用 DCM 洗涤, 然后用 1M HCl 酸化至 pH 1。水层用 DCM 萃取, 有机部分用水和盐水洗涤, 然后经硫酸镁干燥。减压除去溶剂, 得到棕色油状物, 将其经快速色谱纯化, 用 2% MeOH/DCM 至 10% MeOH/DCM 洗脱得到棕色固体。产物自 EtOAc 重结晶得到目标化合物, 为浅粉红色固体; [M-H]⁻387。

[0253] 实施例 63 (3-(3-氯-5-二甲基氨磺酰基-苯基)-氰基-吡咯-1-基)-乙酸的制备

[0254] a) 3-氯-5-氯代磺酰基-苯甲酸甲酯:

[0255] 向冷却 (0℃) 的 3-氨基-5-氯-苯甲酸甲酯 (WO 2004/014382) (2.27g, 12.2mmol) 的 AcOH(50mL) 和浓 HCl (25mL) 中滴加亚硝酸钠 (0.843g, 12.2mmol) 的水 (2mL) 溶液。于 0℃ 搅拌 1 小时后, 将反应混合物加至搅拌的 SO₂/AcOH/CuCl₂/H₂O(100mL) 溶液 (该试剂的制备如本文中所述)。使反应混合物温热至室温并搅拌过夜。然后将反应混合物倒入水 (200mL) 中并用 EtOAc (2×200mL) 萃取。合并的有机层用水 (2×70mL) 洗涤, 然后用盐水 (200mL) 洗涤, 硫酸镁干燥。过滤后真空除去溶剂得到目标化合物。

[0256] b) 3-氯-5-二甲基氨磺酰基-苯甲酸甲酯

[0257] 在氩气惰性环境中, 将 3-氯-5-氯代磺酰基-苯甲酸甲酯 (0.48g, 1.78mmol) 的 THF(10mL) 悬浮液用 2M 二甲胺的 THF(1.07mL, 2.14mmol) 溶液处理, 然后用 Et₃N(0.3mL, 2.14mmol) 处理。于室温下搅拌 1.5 小时后, 真空除去溶剂, 将粗品产物溶于 EtOAc。有机部分用水 (50mL)、盐水 (50mL) 洗涤, 硫酸镁干燥并真空浓缩得到目标化合物, 为油性固体, 静置后结晶; [M+H]⁺278。

[0258] c) (3-(3-氯-5-二甲基氨磺酰基-苯基)-4-氰基-吡咯-1-基)-乙酸

[0259] 根据 [3-氰基-4-(3-碘-5-三氟甲基-苯基)-吡咯-1-基]-乙酸 (实施例 37) 相似的方法制备目标化合物, 但用 3-氯-5-二甲基氨磺酰基-苯甲酸甲酯代替 3-碘-5-三氟甲基-苯甲酸甲酯 (EP 612723)。

[0260] 实施例 64 [3-氰基-4-(3-二甲基氨磺酰基-5-三氟甲基-苯基)-吡咯-1-基]-乙酸的制备

[0261] 根据 (3-(3-氯-5-二甲基氨磺酰基-苯基)-4-氰基-吡咯-1-基)-乙酸 (实施例 63) 相似的方法制备目标化合物, 但用 3-氨基-5-三氟甲基-苯甲酸甲酯 (WO2004/014382) 代替 3-氨基-5-氯-苯甲酸甲酯 (WO 2004/014382)。

[0262] 实施例 65 {3-氰基-4-[3-(丙烷-2-磺酰基)-5-三氟甲基-苯基]-吡咯-1-基}-乙酸的制备

[0263] a) 3-氯磺酰基-5-三氟甲基-苯甲酸甲酯

[0264] 根据 3-氯-5-氯磺酰基-苯甲酸甲酯 (实施例 63a) 相似的方法制备目标化合物, 但用 3-氨基-5-三氟甲基-苯甲酸甲酯 (WO 2004/014382) 代替 3-氨基-5-氯-苯甲酸甲酯 (WO 2004/014382)。

[0265] b) 3-(丙烷-2-磺酰基)-5-三氟甲基-苯甲酸甲酯

[0266] 将 3-氯磺酰基-5-三氟甲基-苯甲酸甲酯 (1.31g, 4.34mmol) 的二氧六环 (30mL) 溶液用亚硫酸钠 (1.09g, 8.68mmol) 和碳酸氢钠 (0.73g, 8.68mmol) 处理, 于 80℃ 将其搅拌

2 小时。冷却至室温后,真空除去溶剂,在氩气惰性环境中将粗品残留物溶于 DMF (15mL)。于室温下,向得到的黄色悬浮液中滴加 2-碘丙烷 (0.87mL, 8.68mmol)。将反应混合物超声处理 5 分钟,然后于室温下搅拌过夜。向反应混合物中加入水 (70mL),水相用 EtOAc (3×50mL) 萃取。合并有机部分,用水、盐水洗涤,硫酸镁干燥并减压除去溶剂,得到橙色固体。粗品产物经硅胶色谱纯化 (采用自异己烷至 1 : 1 异己烷 : EtOAc 梯度洗脱) 得到目标化合物; $[M-H]^-$ 295/309。

[0267] c) {3-氰基-4-[3-(丙烷-2-磺酰基)-5-三氟甲基-苯基]-吡咯-1-基}-乙酸

[0268] 根据 (3-(3-氯-5-二甲基氨磺酰基-苯基)-4-氰基-吡咯-1-基)-乙酸 (实施例 63) 相似的方法制备目标化合物,但用 3-(丙烷-2-磺酰基)-5-三氟甲基-苯甲酸甲酯 (实施例 65b) 代替 3-氯-5-二甲基氨磺酰基-苯甲酸甲酯 (实施例 63b)。

[0269] 实施例 66 [3-氰基-4-(3-甲磺酰基-5-三氟甲基-苯基)-吡咯-1-基]-乙酸的制备

[0270] 根据 {3-氰基-4-[3-(丙烷-2-磺酰基)-5-三氟甲基-苯基]-吡咯-1-基}-乙酸 (实施例 65) 相似的方法制备目标化合物,但用碘甲烷代替 2-碘丙烷。

[0271] 实施例 67 2-[3-(3,5-二-三氟甲基-苯基)-4-氰基-吡咯-1-基]-丙酸的制备

[0272] 根据 [3-(3,5-二-三氟甲基-苯基)-4-氰基-吡咯-1-基]-乙酸 (实施例 1) 相似的方法制备目标化合物,但用 2-溴-丙酸乙酯代替 2-溴乙酸甲酯。

[0273] 药物用途和活性测定

[0274] 式 (I) 和 (Ia) 化合物及其药学上可接受的盐 (在下文中也可以称为“本发明的活性剂”) 可以用作药物。特别的是,所述化合物具有良好的 CRTh2 受体拮抗活性并且可以在下列实验中进行测试。

[0275] 过滤结合实验方案

[0276] 采用由表达人 CRTh2 的中国仓鼠卵巢细胞 (CHO. K1-CRTh2) 制备的细胞膜测定 CRTh2 拮抗剂的结合能力。为制备细胞膜,采用细胞裂解缓冲液 (Invitrogen) 收获在滚瓶中培养的 CHO. K1-CRTh2 细胞。通过离心 (167g, 5min) 使细胞沉淀。将细胞沉淀物在低渗缓冲液 (15mM Tris-OH, 2mM $MgCl_2$, 0.3mM EDTA, 1mM EGTA, 1×Complete™ 片剂) 中于 4℃ 培养 30 分钟。采用 Polytron® (IKA Ultra Turrax T25) 于 4℃ 将细胞匀化 5 次,每次 1 秒。将匀浆离心 (Beckman Optima™ TL Ultracentrifuge, 48000g, 于 4℃ 进行 30 分钟)。弃去上清液,将膜沉淀再悬浮于匀化缓冲液 (75mM Tris-OH, 12.5mM $MgCl_2$, 0.3mM EDTA, 1mM EGTA, 250mM 蔗糖, 1×Complete™ 片剂) 中。将膜制剂分为等份,于 80℃ 储存待用。采用 Bradford Protein Assay Dye (Bio Rad) 测定蛋白含量。

[0277] 在不存在未标记的 PGD_2 (完全结合) 和存在未标记的 PGD_2 (1 μ M) (非特异性结合) 的情况下,测定 $[^3H]$ - PGD_2 (157Ci/mmol) 与 CHO. K1-CRTh2 膜的结合。特异性结合被定义为在不存在过量的未标记 PGD_2 的情况下所测得的 $[^3H]$ - PGD_2 结合的 cpm (每分钟计数) 减去在过量的未标记 PGD_2 存在的情况下测得的 cpm 所得的值。活性 CRTh2 拮抗剂能够与 $[^3H]$ - PGD_2 竞争结合 CRTh2 受体,导致结合的 cpm 数量的减少。

[0278] 在 Greiner U 形底的 96 孔培养板中进行该实验,每孔的终体积为 100 μ L。将 CHO. K1-CRTh2 膜在实验缓冲液 (10mM HEPES-KOH (pH 7.4), 1mM EDTA 和 10mM $MnCl_2$) 中稀释,每

孔加入 10 μ g。将 [3 H]-PGD₂ 用实验缓冲液稀释并加入每一孔中,使得终浓度为 2.5nM。测定非特异性结合时,采用未标记的 PGD₂ (每孔的最终浓度为 1 μ M) 与 [3 H]-PGD₂ 竞争与 CRTh2 受体的结合。实验以一式三份进行,向各孔中加入如下试剂:

[0279] - 测定总结合时加入 25 μ L 实验缓冲液,或者

[0280] - 测定非特异性结合时加入 25 μ L PGD₂

[0281] -25 μ L [3 H]-PGD₂

[0282] -50 μ L 膜制剂

[0283] -25 μ L 实验化合物的 DMSO 溶液 / 实验缓冲液

[0284] 于室温下将培养板在摇动器上培养 1 小时,然后采用洗涤缓冲液 (10mM HEPES-KOH, pH 7.4) 收获 (Tomtec Harvester 9600) 于 GF/C 过滤板上。将上述板干燥 2 小时,然后加入 Micro-Scint 20™ (50 μ l), 用 TopSeal-S™ 密封,随后采用 Packard Top Count 仪器对所述板进行计数,然后用 3H 闪烁程序在 Packard Topcount 上进行读板 (1min/孔)。

[0285] 以对 CRTh2 拮抗剂的 Ki (抑制的解离常数) 值进行报道。采用 SigmaPlot™ 软件,应用 Cheng-Prusoff 方程得到 Ki 值。

[0286]
$$Ki = IC_{50}/1+[S]/Kd$$

[0287] 其中 S 表示放射配体的浓度, Kd 表示解离常数。

[0288] CRTH2 cAMP 功能测定

[0289] 该测定采用 CHO. K1-CRTh2 细胞进行。通过用 5 μ M 毛喉素 (一种腺苷酸环化酶激活剂) 刺激细胞在细胞中产生 cAMP。加入 PGD₂ 激活 CRTh2 受体,从而可减弱毛喉素诱导的 cAMP 的集聚。测定潜在的 CRTh2 拮抗剂抑制 PGD₂ 减弱毛喉素诱导的 CHO. K1-CRTh2 细胞中的 cAMP 集聚的能力。

[0290] 对于剂量-相应曲线上每个浓度值,在包含 DMSO (3% vol/vol) 的试验刺激缓冲液 (HBSS, 5mM HEPES, 10 μ M IBMX $\pm$ 0.1% 人血清白蛋白) 中制备试验化合物并且以 5 μ L/孔的量加至试验板 (384 孔白 optiplate 板) 中。

[0291] 在组织培养瓶中培养的 CHO. K1-CRTh2 用 PBS 洗涤并且用解离缓冲液收获。细胞用 PBS 洗涤并且再悬浮于刺激缓冲液中达到浓度 0.4×10^6 /ml 并且加入试验板中 (10 μ L/孔)。

[0292] 所述试验板在室温下于摇动器上培育 15 分钟。

[0293] 在试验刺激缓冲液中制备激动剂 (10nM 前列腺素 D2) 和 5 μ M 毛喉素的混合物并加入试验板中 (5 μ L/孔)。

[0294] 另外, cAMP 标准品用试验刺激缓冲液中连续稀释并加入所述试验板的单独的空孔中 (20 μ L/孔)。cAMP 标准品能够量化在 CHO. K1-CRTH2 细胞中产生的 cAMP。

[0295] 所述试验板在室温下于摇动器上培育 60 分钟。

[0296] 将细胞裂解缓冲液 (裂解缓冲液: Milli-Q H₂O, 5mM HEPES, 0.3% Tween-20, 0.1% 人血清白蛋白) 加至珠混合物 (包含 Alphascreen™ 抗-cAMP 接纳体珠 0.06 单位/ μ L, Alphascreen™ 链亲和素包被的供体珠 0.06 单位/ μ L, 生物素化的 cAMP 0.06 单位/ μ L, 10 μ M IBMX), 该混合物在加入试验板前 60 分钟在黑暗条件下制备。将形成的裂解混合物加入所述试验板的所有孔中 (40 μ L/孔)。

[0297] 所述试验板用 Topseal-S™ 密封并且在黑暗、室温下在摇动器上培育 45 分钟。然

后使用 Packard Fusion™ 仪器计数该板。

[0298] 利用所制备的 cAMP 标准曲线,将所得到的每分钟计数转化为 nMcAMP。然后利用 Prism™ 软件确定 IC₅₀ 值(抑制 50% 的 PGD₂- 介导的对毛喉素诱导的 cAMP 在 CHO. K1-CRTh2 细胞内积聚的弱化需要的 CRTh2 拮抗剂浓度)。

[0299] 以下实施例的化合物在过滤结合试验中通常具有低于 10 μM 的 K_i 值。例如,实施例 1、2、3、8、12、15、17、21、25、40、42、45、50、53 和 64 的化合物具有 0.010、0.034、0.244、0.163、0.172、0.144、0.089、0.096、0.040、0.002、0.006、0.006、0.004、0.002 和 0.042 μM 的 K_i 值。

[0300] 以下实施例的化合物在功能试验中通常具有低于 1 μM 的 IC₅₀ 值。例如,实施例 1、2、3、8、12、15、17、21、25、40、42、45、50、53 和 64 具有 0.028、0.057、0.846、0.255、0.069、0.282、0.161、0.147、0.025、0.012、0.017、0.016、0.009、0.046 和 0.014 μM 的 IC₅₀ 值。

[0301] 游离或盐形式的式 (I) 和 (Ia) 化合物是 G- 蛋白偶联受体 CRTh2 的拮抗剂,其中所述 CRTh2 在 Th2 细胞、嗜酸性粒细胞和嗜碱细胞中表达。PGD₂ 是 CRTh2 的天然配体。因此,抑制 CRTh2 与 PGD₂ 结合的拮抗剂适用于治疗过敏和炎性疾病。依照本发明的治疗可以是对症治疗也可以是对症预防性治疗。

[0302] 因此,本发明的活性剂适用于治疗炎性或阻塞性呼吸道疾病,因此,例如可以减少组织损伤、呼吸道发炎、支气管超敏、减少重构或延缓疾病恶化。本发明能够治疗的炎性或阻塞性呼吸道疾病包括任何种类或原因的哮喘,包括内在原因(非过敏)哮喘和外在原因(过敏性)哮喘两者、轻微哮喘、中度哮喘、严重哮喘、支气管哮喘、运动诱发的哮喘、职业性哮喘和细菌感染诱发的哮喘。哮喘的治疗还理解为对例如小于 4 或 5 岁、显示喘鸣症状和已经确诊或可能诊断为“喘鸣儿童”的患者,这是医学上现在主要关注一类患者,目前被认为是哮喘的初始或早期阶段(为方便起见,该种具体的哮喘疾病被称为“喘鸣儿童综合征(wheezy-infant syndrome)”)。

[0303] 哮喘治疗中的预防功效可以通过例如急性哮喘或支气管收缩等症状发作的频率或严重程度降低、肺功能的改善或呼吸道高反应性的改善而得到证实。这种功效可以进一步通过对其它对症疗法的需求的减少而得到证实,所述的其它对症疗法即用于或旨在用于在症状发生时限制症状发作或使其停止的疗法,例如抗炎剂(例如皮质类固醇)或支气管扩张药。预防哮喘的有益作用在倾向于“早间发作(morning dipping)”的个体中特别明显。“早间发作”是一种公认的哮喘综合征,在相当大比例的哮喘中非常常见且特征在于在例如约早上 4 至 6 点的几小时之间哮喘发作,即哮喘在通常离任何预先给予的对症哮喘疗法都相当远的时间点发作。

[0304] 本发明适于治疗的其它炎性或阻塞性呼吸道疾病和病症包括:急性肺损伤(ALI)、成人呼吸窘迫综合征(ARDS)、慢性阻塞性肺病、气管或肺疾病(COPD、COAD 或 COLD),其包括慢性支气管炎或与之相关的呼吸困难、肺气肿和其它药物治疗、特别是其它吸入药物治疗导致的呼吸道高反应性加剧。本发明还适用于治疗任何类型或起因的支气管炎,包括例如急性支气管炎、花生仁吸入性支气管炎、卡他性支气管炎、格鲁布性支气管炎、慢性支气管炎或结核性支气管炎。此外,本发明适用于治疗的其它炎性或阻塞性呼吸道疾病包括任何类型或起因的肺尘埃沉着病(无论是慢性的还是急性的,该疾病常伴随有呼吸道阻塞且因反复吸入尘埃引起,是一种炎性且通常为职业性的肺病),例如包括矽肺、炭肺、石

棉肺、石末肺、鸵鸟毛尘肺、肺铁末沉着病、硅肺、烟尘肺和棉尘肺。

[0305] 考虑到本发明的活性剂的抗炎活性、特别是与抑制嗜酸性粒细胞活化有关的抗炎活性,本发明的活性剂还适用于治疗与嗜酸性粒细胞有关的疾病,例如嗜酸性粒细胞增多,特别是与嗜酸性粒细胞有关的呼吸道疾病(例如包括嗜酸性粒细胞对肺组织的病态浸润),包括影响呼吸道和/或肺的嗜酸细胞过多症以及例如作为勒夫勒综合征、嗜酸细胞性肺炎、寄生虫(特别是后生动物)感染(包括热带嗜酸性粒细胞增多症)、支气管肺曲霉病、结节性多动脉炎(包括丘-施综合征)、嗜酸细胞肉芽肿的结果或与之同时发生的与嗜酸性粒细胞有关的呼吸道疾病和因药物反应引起的侵害呼吸道的与嗜酸性粒细胞有关的疾病。

[0306] 本发明的活性剂还可用于治疗炎症或过敏性皮肤病,例如银屑病、接触性皮炎、特应性皮炎、斑形脱发、多形红斑、疱疹样皮炎、硬皮病、白癜风、变应性血管炎、荨麻疹、大疱性类天疱疮、红斑狼疮、天疱疮、后天性大疱性表皮松解和其它炎症或过敏性皮肤病。

[0307] 本发明的活性剂还可用于治疗其它疾病或病症,特别是涉及炎性成分的疾病或病症,例如用于治疗眼睛的疾病和病症,诸如结膜炎、干燥性角膜结膜炎和春季结膜炎;侵害鼻部的疾病,包括过敏性鼻炎;涉及自身免疫反应或具有自身免疫成分或病原学的炎性疾病,包括自身免疫血液病学疾病(如溶血性贫血、再生障碍性贫血、纯红细胞性贫血和自发性血小板减少症)、系统性红斑狼疮、多发性软骨炎、系统性硬化病、韦格内氏肉芽肿病、皮肤肌炎、慢性活动性肝炎、重症肌无力、Steven-Johnson 综合征、自发性口炎性腹泻、自身免疫性炎性肠疾病(如溃疡性结肠炎和节段性回肠炎)、内分泌眼病、格雷夫斯病、结节病、肺泡炎、慢性过敏性肺炎、多发性硬化症、原发性胆汁性肝硬化、葡萄膜炎(前部和后部)、干燥性角膜结膜炎和春季性角膜结膜炎、间隙性肺纤维化、银屑病关节炎和肾小球肾炎(伴有或不伴有肾病综合征,例如包括自发性肾病综合征或微小病变性肾病)。

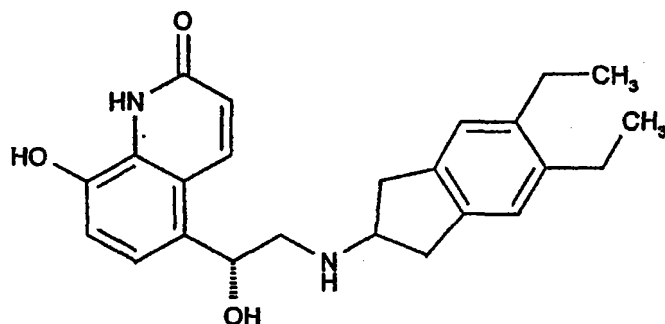
[0308] 其它可用本发明的活性剂治疗的疾病或病症包括脓毒性休克、类风湿性关节炎、骨关节炎、增殖性疾病如癌症、动脉粥样硬化、移植术后的同种异体移植排斥、中风、肥胖、再狭窄、糖尿病如 I 型糖尿病(少年糖尿病)和 II 型糖尿病、腹泻疾病、局部缺血/再灌注损伤、视网膜病如糖尿病性视网膜病或高氧压引起的视网膜病,和以眼内压升高或眼房水分泌为特征性疾病,如青光眼。

[0309] 本发明的活性剂在抑制例如炎性呼吸道疾病这样的炎性疾病中的功效可以例如如下列文献中所述,在呼吸道炎症或其它炎症的动物模型例如小鼠或大鼠模型中得到证明;Szarka 等人, J. Immunol. Methods (1997) 202 :49-57 ;Renzi 等人, Am. Rev. Respir. Dis. (1993) 148 :932-939 ;Tsuyuki 等, J. Clin. Invest. (1995) 96 :2924-2931 和 Cernadas 等人 (1999) Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 20 :1-8 以及 Williams 和 Galli, J Exp Med, 第 192 卷 455-462 页 (2000)。

[0310] 本发明的活性剂还可用作共同治疗剂与诸如抗炎剂、支气管扩张药或抗组胺药等其它药物联用,特别是在治疗诸如上文所述的那些阻塞性或炎性呼吸道疾病时,例如作为这类药物的治疗活性的增效剂或作为减少这类药物的所需给药量或潜在副作用的手段。可以将本发明的活性剂与其它药物混合成固定的药物组合物或可以在给予其它药物的同时、之前或之后单独给予。因此,本发明包括如前所述的本发明的活性剂与抗炎剂、支气管扩张药、抗组胺药或镇咳药的组合,所述本发明的活性剂和所述药物可以在相同或不同的药物组合物中。

[0311] 此类抗炎药物包括类固醇,特别是糖皮质类固醇,例如布地奈德(budesonide)、双丙酸倍氯米松(beclamethasone dipropionate)、丙酸氟替卡松(fluticasone propionate)、环索奈德(ciclesonide)或糠酸莫米松(mometasone furoate);或在下述文献中描述类固醇:WO 02/88167、WO 02/12266、WO 02/100879、WO 02/00679(特别是实施例3、11、14、17、19、26、34、37、39、51、60、67、72、73、90、99和101中的那些)、WO 03/035668、WO 03/048181、WO 03/062259、WO 03/064445和W003/072592、W004/039827、W004/066920;非类固醇糖皮质激素受体激动剂,例如在WO 00/00531、WO 02/10143、DE 10261874、WO 03/082280、WO 03/082787、WO 03/104195、WO 03/101932、WO 04/019935、W004/018429、WO 04/063163、WO 04/005229、WO 03/086294和W004/26248、WO 04/071389描述的那些;LTB₄拮抗剂,例如美国专利5,451,700描述的那些;LTD₄拮抗剂,例如孟鲁司特(montelukast)和zafirlukast;PDE4抑制剂,例如西洛司特(cilomilast)(Ariflo[®] GlaxoSmithKline)、罗氟司特(Roflumilast)(Byk Gulden)、V-11294A(Napp)、BAY19-8004(Bayer)、SCH-351591(Schering-Plough)、阿罗洛尔(AlmirallProdesfarma)、PD189659(Parke-Davis)、AWD-12-281(Asta Medica)、CDC-801(Celgene)、SelC1D(TM) CC-10004(Celgene)、KW-4490(KyowaHakko Kogyo)、WO 03/104204、WO 03/104205、WO 04/000814、W004/000839和WO 04/005258(Merck),以及WO 98/18796和WO 03/39544中描述的那些;A_{2a}激动剂,例如EP 1052264、EP 1241176、EP 409595A2、WO 94/17090、WO 96/02543、WO 96/02553、WO 98/28319、WO 99/24449、WO 99/24450、WO 99/24451、WO 99/38877、WO 99/41267、WO 99/67263、WO 99/67264、WO 99/67265、WO 99/67266、WO 00/23457、WO 00/77018、WO 00/78774、WO 01/23399、WO 01/27130、WO 01/27131、WO 01/60835、WO 01/94368、WO 02/00676、WO 02/22630、WO 02/96462和W003/086408中描述的那些;A_{2b}拮抗剂,例如在WO 02/42298中描述的那些;和(β)-2-肾上腺素受体激动剂,例如沙丁胺醇(舒喘宁)、间羟异丙肾上腺素(metaproterenol)、间羟叔丁肾上腺素(terbutaline)、沙美特罗(salmeterol)、非诺特罗(fenoterol)、丙卡特罗(procaterol),尤其是福莫特罗(formoterol)及其可药用盐,以及WO 00/75114的式(I)化合物(游离或盐或溶剂合物形式),在此引入上述文献的内容作为参考,优选其实施例化合物,特别是下式化合物

[0312]



[0313] 及其可药用盐,以及WO 04/16601的式(I)化合物(游离或盐或溶剂合物形式)。其它的β-2-肾上腺素受体激动剂包括这样的化合物,例如在JP05025045、WO 93/18007、WO 99/64035、U.S. Patent No. 2002/0055651、WO 01/42193、WO 01/83462、WO 02/66422、WO 02/70490、WO 02/76933、WO 03/024439、WO 03/072539、WO 03/042160、WO 03/091204、

WO03/042164、WO 03/099764、WO 04/016578、WO 04/022547、WO 04/032921、WO 04/037773、WO 04/037807、WO 04/039762、WO 04/039766、WO04/045618、WO 04/046083、WO 04/033412、WO 04/037768、WO 04/037773 和 EP 1440966 中描述的那些。

[0314] 这样的支气管舒张性药物包括抗胆碱能或抗毒蕈碱剂,特别是异丙托溴胺 (ipratropium bromide)、氧托溴铵 (oxitropium bromide)、tiotropium 盐和 CHF 4226 (Chiesi),而且还包括在 WO 04/096800、WO 01/04118、WO 02/51841、WO 02/53564、WO 03/00840、WO 03/87094、WO 04/05285、WO 02/00652、WO 03/53966、EP 0424021、U. S. Patent No. 5, 171, 744、U. S. Patent No. 3, 714, 357 和 WO 03/33495 中描述的那些。

[0315] 这样的联合治疗的抗组胺剂包括盐酸西替利嗪片、对乙酰氨基酚、富马酸氯马斯汀、普鲁米近、氯雷他定、地氯雷他定、苯海拉明和盐酸非索非那定。

[0316] 本发明的活性剂与类固醇、 β -2 激动剂、PDE4 抑制剂或 LTD4 拮抗剂的组合可用于例如治疗 COPD,特别是哮喘。本发明的活性剂与抗胆碱能或抗毒蕈碱剂、PDE4 抑制剂、多巴胺受体激动剂或 LTB4 拮抗剂的组合可用于例如治疗哮喘,特别是 COPD。

[0317] 本发明的活性剂与抗炎药的其它有用的组合为与趋化因子受体例如 CCR-1、CCR-2、CCR-3、CCR-4、CCR-5、CCR-6、CCR-7、CCR-8、CCR-9、CCR-10、CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4 和 CXCR5 的拮抗剂组合的那些;特别合适的拮抗剂为 CCR-3 拮抗剂,例如在 WO2002/026723 中描述的那些,尤其是 4-{3-[(S)-4-(3,4-二氯苄基)-吗啉-2-基甲基]-脲基甲基}-苯甲酰胺和在 WO 2003/077907、WO 2003/007939 和 WO2002/102775 中描述的那些。

[0318] 同样特别有用的是 CCR-5 拮抗剂,例如 Schering-Plough 拮抗剂 SC-351125、SCH-55700 和 SCH-D;Takeda 拮抗剂,例如氯化 N-[[4-[[[6,7-二氢-2-(4-甲基苯基)-5H-苯并-环庚烯-8-基]羰基]氨基]苯基]-甲基]四氢-N,N-二甲基-2H-吡喃-4-铵 (TAK-770);和 CCR-5 拮抗剂,描述于 US6166037、WO 00/66558 和 WO 00/66559 中的那些。

[0319] 本发明的活性剂可以通过任何适宜的途径给药,例如:以如片剂或胶囊的形式口服给药;胃肠外给药,例如静脉内给药;通过吸入给药,以例如治疗炎性或阻塞性呼吸道疾病;鼻内给药,以例如治疗过敏性鼻炎;对皮肤局部施用,以例如治疗特应性皮炎;或经直肠给药,以例如治疗炎症性肠疾病。

[0320] 本发明还提供了包含游离形式或药学上可接受的盐形式的式 I 化合物且任选地还包含可药用稀释剂或载体的药物组合物。该组合物可以含有共同治疗剂,例如如上文所述的抗炎剂、支气管扩张药或抗组胺药。该组合物可以使用盖仑制剂领域中公知的常用稀释剂或赋形剂和技术来制备。因此,口服剂型可以包括片剂和胶囊。局部给药用制剂可以采用霜剂、软膏、凝胶或例如贴剂这样的经皮递送系统的形式。吸入用组合物可以包括气溶胶或其它可雾化制剂或干粉制剂。

[0321] 本发明也提供根据上述任意一个实施方案的游离形式或药学上可接受的盐形式的本发明的化合物用途,用于制备治疗预防炎性或过敏性病症的药物,特别是炎性或阻塞性呼吸道疾病。

[0322] 本发明还提供治疗或预防炎性或过敏性病症的方法,该方法包括给需要的患者服用治疗有效量的游离形式或药学上可接受的盐形式的本发明的化合物。

[0323] 当组合物包含气溶胶制剂时,其优选包含例如氢-氟烷烃(HFA)抛射剂如HFA134a或HFA227或其混合物,并可包含一种或多种现有技术中公知的助溶剂,如乙醇(至多20wt%),和/或一种或多种表面活性剂如油酸或脱水山梨糖醇三油酸酯,和/或一种或多种填充剂如乳糖。当组合物包含干粉制剂时,其优选包含例如粒径至高为10微米的式I化合物,并任选地包含具有所需粒径分布的稀释剂或载体,如乳糖,以及用于防止产品性能由于潮湿而变坏的化合物。当组合物包含喷雾制剂时,其优选包含例如溶解或悬浮于载体中的式I化合物,所述载体包含水、助溶剂如乙醇或丙二醇和稳定剂,其可以是表面活性剂。

[0324] 本发明包括:

[0325] (a) 可吸入形式的本发明的活性剂,例如气溶胶或其它可雾化组合物或可吸入颗粒的形式,例如微粉化的形式;

[0326] (b) 包含可吸入形式的本发明活性剂的可吸入药物;

[0327] (c) 包含可吸入形式的本发明活性剂和吸入装置的药物产品;和

[0328] (d) 含有可吸入形式的本发明活性剂的吸入装置。

[0329] 用于实施本发明的本发明活性剂的剂量当然取决于例如所治疗的特定疾病、所期望的效果和给药方式。通常,口服给药时的适宜日剂量为0.01-100mg/kg。