

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200680009788.6

[51] Int. Cl.

C07D 209/12 (2006.01)

C07D 209/18 (2006.01)

C07D 209/22 (2006.01)

C07D 209/24 (2006.01)

C07D 413/06 (2006.01)

A61K 31/404 (2006.01)

[43] 公开日 2008 年 3 月 19 日

[11] 公开号 CN 101146770A

[51] Int. Cl. (续)

A61K 31/405 (2006.01)

A61K 31/4245 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

[22] 申请日 2006.1.25

[21] 申请号 200680009788.6

[30] 优先权

[32] 2005.1.26 [33] US [31] 60/647,307

[86] 国际申请 PCT/US2006/002736 2006.1.25

[87] 国际公布 WO2006/081343 英 2006.8.3

[85] 进入国家阶段日期 2007.9.25

[71] 申请人 安万特药物公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 K·J·哈里斯 H-J·朗

R·M·马修 S·J·希姆朔克

T·R·尼杜扎克 S·杰克逊

Z·杨 K·J·博尔多

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 黄革生 林柏楠

权利要求书 18 页 说明书 112 页

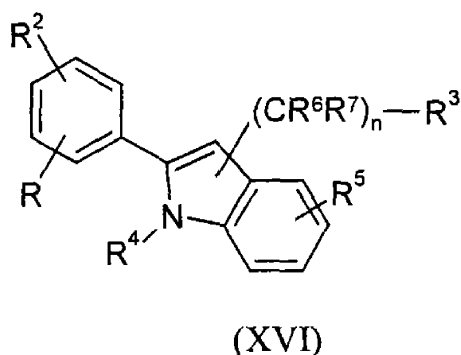
[54] 发明名称

作为前列腺素 D₂ 受体拮抗剂的 2-苯基吲哚类

[57] 摘要

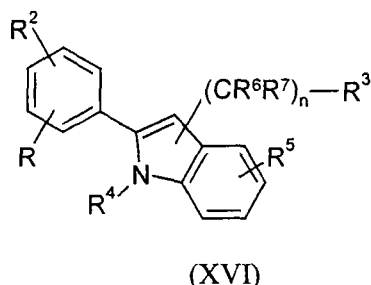
本发明涉及式 (XVI) 的化合物: 其中 R、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷ 和 n 如本文所定义, 或其可药用盐、水合物, 或溶剂合物, 其可药用前药, 或该前药的可药用盐、水合物或溶剂合物, 包含与可药用载体混合的药物有效量的一种或数种式 (XVI) 的化合物的药物组合物, 通过给患者施用药学有效量的式 (XVI) 化合物, 为患者治疗由 PGD₂ 介导的障碍的方法, 此处的障碍包括但不限于过敏性疾病 (如过敏性鼻炎、过敏性结膜炎、特应性皮炎、支气管哮喘和食物过敏)、全身性肥大细胞增生症、伴随系统性肥大细胞活化的各种障碍、过敏性休克、支气管收缩、支气管炎、荨麻疹、湿疹、伴随瘙痒的各种疾病 (如特应性皮炎和荨麻疹)、以伴随瘙痒的行为 (如搔痒和拍打) 继发引起的各种疾病 (如白内

障、视网膜脱离、炎症、感染和睡眠障碍)、炎症、慢性阻塞性肺病、缺血性再灌注损伤、脑血管意外、慢性风湿性关节炎、胸膜炎、溃疡性结肠炎等等。



(XVI)

1. 式(XVI)的化合物或其可药用盐、水合物, 或溶剂合物, 其可药用前药, 或该前药的可药用盐、水合物或溶剂合物:



其中:

R 是 R^1SO_2- 、 R^1SO- 、 R^1S- 、 R^1CO- 、 $R^8-C(=O)-NH-$ 、或 R^8-SO_2-NH- ;
 R^1 是烷基、链烯基, 或炔基, 其中每一基团均可任选地被一个或多个脂肪族取代基取代;

环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、杂环烯基, 或多环烷芳基, 其中每一基团均可任选地被一个或多个环基取代基取代; 或

$-NR'R''$, 当 R 是 R^1SO_2- 或 R^1CO- 时;

R' 是氢、

芳基、杂芳基、环烷基、环烯基、杂环基、杂环烯基, 或多环烷芳基, 其中每一基团均可任选地被一个或多个环基取代基取代; 或

烷基、链烯基或炔基, 其中每一基团均可任选地被一个或多个脂肪族取代基取代;

R'' 是氢、烷基、链烯基或炔基;

R^2 是氢、卤代基、烷基、链烯基、炔基、卤代烷基、卤代烯基、卤代炔基、烷氧基、烯氧基或炔氧基;

R^3 是酰基、氰基、羧基、酸性生物电子等排体、 $-C(O)-NY^1Y^2$,

- 芳酰基或杂芳酰基, 其中每一基团均可任选地被一个或多个环基取代基取代,
- 烷基、链烯基或炔基, 其中每一基团均可任选地被一个或多个脂肪族取代基取代, 或
- 烷氧基、烯氧基或炔氧基, 其中每一基团均可任选地被一个或多个脂肪族取代基取代;
- Y^1 和 Y^2 彼此独立地是氢、烷基磺酰基、芳基磺酰基、芳基氨基、杂芳基磺酰基、杂芳基氨基, 或
- 烷基、链烯基或炔基, 其中每一基团均可任选地被一个或多个脂肪族取代基取代;
- R^4 是氢、酰基、芳酰基、杂芳基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、芳基烷基磺酰基、杂芳基磺酰基、杂芳基烷基磺酰基、 $-C(O)-NY^4Y^5$ 、 $-C(O)-O-Y^6$,
- 烷基、链烯基或炔基, 其中每一基团均可任选地被芳基、杂芳基、羧基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、芳酰基、杂芳酰基或酰基取代基取代; 或
- (C_2-C_6) -烷基、链烯基或炔基, 其中每一基团均可被卤代基、羧基、烷氧基、氨基、烷基氨基或二烷基氨基取代基取代;
- Y^4 和 Y^5 彼此独立地是氢、烷基、链烯基或炔基;
- Y^6 是烷基、链烯基或炔基;
- R^5 是氢、卤代基、羧基、氰基、硝基、羧基、烷基、链烯基、炔基、卤代烷基、卤代烯基、卤代炔基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、卤代烷氧基、卤代烯氧基或卤代炔氧基;
- R^6 和 R^7 彼此独立地是氢、烷基、链烯基或炔基;
- R^8 是烷基、链烯基, 或炔基, 其中每一基团均可任选地被一个或多个脂肪族取代基取代; 或
- 芳基、杂芳基、环烷基、环烯基、杂环基、杂环烯基, 或多环烷基, 其中每一基团均可任选地被一个或多个环基取代基取代;

且

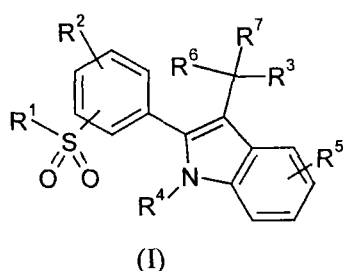
n 是 1 至 6, 或当 R^3 是羧基、酸性生物电子等排体或 $-C(O)-NY^1Y^2$ 时为 0;

条件是当 R^1 是氨基时, R^4 是氢且 n 是 1 至 6。

2. 根据权利要求 1 的化合物, 其中 n 是 1 至 3, 或当 R^3 是羧基、酸性生物电子等排体或 $-C(O)-NY^1Y^2$ 时为 0; 或其可药用盐、水合物, 或溶剂合物, 其可药用前药, 或该前药的可药用盐、水合物或溶剂合物。

3. 根据权利要求 1 的化合物, 其中 n 是 1 至 3, 或当 R^3 是羧基、酸性生物电子等排体或 $-C(O)-NY^1Y^2$ 时为 0; 或其可药用盐、水合物, 或溶剂合物, 其可药用前药, 或该前药的可药用盐、水合物或溶剂合物。

4. 根据权利要求 1 的化合物, 其中该化合物是式(I)的化合物:



或其可药用盐、水合物, 或溶剂合物, 其可药用前药, 或该前药的可药用盐、水合物或溶剂合物。

5. 根据权利要求 4 的化合物, 其中:

R 为 R^1SO_2- 、 R^1SO- 、 R^1S- 、 $R^8-C(=O)-NH-$ 或 R^8-SO_2-NH- ;

R^1 为烷基、链烯基或炔基, 其均可任选地被一个或多个脂族基团取代基取代,

芳基、杂芳基、或杂环基, 其均可任选地被一个或多个环基团取代基取代, 或

$-NR'R''$, 当 R 为 R^1SO_2- 时;

R' 为氢、

芳基、杂芳基、环烷基、杂环基、芳基环烷基、或环烷基芳基, 其均可任选地被一个或多个环基团取代基取代, 或

烷基、链烯基或炔基，其均可任选地被一个或多个脂族基团取代基取代；

R'' 为氢、烷基；

R^2 为氢、卤素、烷基、链烯基、炔基、卤代烷基、或烷氧基；

R^3 为酰基、氰基、羧基、酸性生物电子等排体、 $-C(O)-NY^1Y^2$ 、

烷基，其可任选地被一个或多个脂族基团取代基取代，或

烷氧基，其可任选地被一个或多个脂族基团取代基取代，

Y^1 和 Y^2 彼此独立地为氢、烷基磺酰基、芳基磺酰基、芳基氨基、

杂芳基磺酰基、杂芳基氨基，或

烷基，其可任选地被一个或多个脂族取代基团取代；

R^4 为氢、酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、芳基烷基磺酰基、杂芳基

磺酰基、杂芳基烷基磺酰基、 $-C(O)-NY^4Y^5$ 、 $-C(O)-O-Y^6$ ，

烷基、链烯基或炔基，其均可任选地被羧基、烷氧基羰基或酰基

取代，或

(C_2-C_6) -烷基、链烯基或炔基，其均可任选地被羟基、烷氧基、氨

基、烷基氨基或二烷基氨基取代；

Y^4 和 Y^5 彼此独立地为氢或烷基；

Y^6 为烷基；

R^5 为氢、卤素、羧基、氰基、硝基、羟基、烷基、链烯基、炔基、卤

代烷基、卤代烯基、卤代炔基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、卤代

烷氧基、卤代烯氧基或卤代炔氧基；

R^6 和 R^7 彼此独立地为氢或烷基；并且

R^8 为烷基，其可任选地被一个或多个脂族基团取代基所取代，或

芳基、杂芳基、环烷基、杂环基、芳基环烷基、环烷基芳基、杂

芳基环烷基或环烷基杂芳基，其均可任选地被一个或多个环

基团取代基所取代；

或其可药用盐、水合物，或溶剂合物，其可药用前药，或该前药的可药用盐、水合物或溶剂合物。

6.根据权利要求4的化合物,其中:

R 为 R^1SO_2- 、 $R^8-C(=O)-NH-$ 或 R^8-SO_2-NH- ;

R^1 为烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环基、或 $-NR'R''$;

R' 为氢、环烷基、杂环基、芳基环烷基、环烷基芳基、杂芳基环烷基、环烷基杂芳基、芳基或杂芳基,其均可任选地被烷基、卤素或卤代烷基取代,或

烷基,其可任选地被环烷基、芳基、或杂芳基取代,其中环烷基、芳基或杂芳基可任选地被烷基、卤素或卤代烷基取代;

R'' 为氢或烷基;

R^2 为氢、卤素、烷基、卤代烷基、或烷氧基;

R^3 为酰基、氰基、羧基、酸性生物电子等排体、 $-C(O)-NY^1Y^2$ 、

烷基,其可任选地被羟基、烷氧基、氨基、烷基氨基或二烷基氨基取代,或

烷氧基,其可任选地被羟基、烷氧基、氨基、烷基氨基或二烷基氨基取代,

Y^1 和 Y^2 彼此独立地为氢、烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基、芳基氨基、杂芳基氨基、或

烷基,其可任选地被羧基或烷氧基羰基取代;

R^4 为氢、酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、芳基烷基磺酰基、杂芳基烷基、杂芳基磺酰基、杂芳基烷基磺酰基、芳基烷基、 $-C(O)-NY^4Y^5$ 、 $-C(O)-O-Y^6$ 、烷基,其可任选地被羧基、烷氧基羰基或酰基取代,或

(C_2-C_6) -烷基,其可被羟基、烷氧基、氨基、烷基氨基或二烷基氨基取代;

Y^4 和 Y^5 彼此独立地为氢或烷基;

Y^6 为烷基;

R^5 为氢、卤素、羧基、氰基、硝基、羟基、烷基、卤代烷基、烷氧基、

卤代烷氧基;

R^6 和 R^7 彼此独立地为氢或烷基; 并且

R^8 为烷基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环基、芳基环烷基或环烷基芳基;

或其可药用盐、水合物, 或溶剂合物, 其可药用前药, 或该前药的可药用盐、水合物或溶剂合物。

7. 根据权利要求 4 的化合物, 其中:

R 为 R^1SO_2- 、 $R^8-C(=O)-NH-$ 或 R^8-SO_2-NH- ;

R^1 为烷基、芳基、芳基烷基、杂环基、或 $-NR'R''$;

R' 为氢、环烷基、杂环基、芳基环烷基、环烷基芳基、

芳基, 其可任选地被烷基、卤素或卤代烷基取代, 或

烷基, 其可任选地被环烷基或芳基取代, 其中芳基任选地被烷基、卤素或卤代烷基取代;

R'' 为氢或烷基;

R^2 为氢、卤素、烷基、卤代烷基或烷氧基;

R^3 为酰基、氰基、羧基、酸性生物电子等排体、 $-C(O)-NY^1Y^2$ 、

烷基, 其可任选地被羟基、烷氧基、氨基、烷基氨基或二烷基氨基取代, 或

烷氧基, 其可任选地被羟基、烷氧基、氨基、烷基氨基或二烷基氨基取代,

Y^1 和 Y^2 彼此独立地为氢、烷基磺酰基、芳基磺酰基、芳基氨基或

烷基, 其可任选地被羧基或烷氧基羰基取代;

R^4 为氢、酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、芳基烷基磺酰基、芳基烷基、 $-C(O)-NY^4Y^5$ 、 $-C(O)-O-Y^6$ 、

烷基, 其可任选地被羧基、烷氧基羰基或酰基取代, 或

(C_2-C_6) -烷基, 其可任选地被羟基、烷氧基、氨基、烷基氨基或二烷基氨基取代;

Y^4 和 Y^5 彼此独立地为氢或烷基;

Y^6 为烷基;

R^5 为氢、卤素、羧基、氰基、硝基、羟基、烷基、卤代烷基、烷氧基、
卤代烷氧基;

R^6 和 R^7 彼此独立地为氢或烷基; 并且

R^8 为芳基、环烷基、杂环基、芳基环烷基、或环烷基芳基;

或其可药用盐、水合物, 或溶剂合物, 其可药用前药, 或该前药的可药用盐、水合物或溶剂合物。

8. 根据权利要求 4 的化合物, 其中 R 是 R^1SO_2- , 或其可药用盐、水合物, 或溶剂合物, 其可药用前药, 或该前药的可药用盐、水合物或溶剂合物。

9. 根据权利要求 4 的化合物, 其中 R 是 R^1SO_2- , 且 R^1 是 $-NR'R''$, 或其可药用盐、水合物, 或溶剂合物, 其可药用前药, 或该前药的可药用盐、水合物或溶剂合物。

10. 根据权利要求 4 的化合物, 其中

R 是 R^1SO_2- ;

R^1 是 $-NR'R''$;

R' 是 环烷基、杂环基、芳基环烷基或环烷基芳基; 且

R'' 是 氢或烷基;

或其可药用盐、水合物, 或溶剂合物, 其可药用前药, 或该前药的可药用盐、水合物或溶剂合物。

11. 根据权利要求 4 的化合物, 其中 R 是 R^1SO_2- 、 R^1 是 $-NR'R''$ 、 R' 是环烷基且 R'' 是氢或烷基, 或其可药用盐、水合物, 或溶剂合物, 其可药用前药, 或该前药的可药用盐、水合物或溶剂合物。

12. 根据权利要求 4 的化合物, 其中 R 是 R^8-SO_2-NH- , 或其可药用盐、水合物, 或溶剂合物, 其可药用前药, 或该前药的可药用盐、水合物或溶剂合物。

13. 根据权利要求 4 的化合物, 其中 R^2 是卤代基, 或其可药用盐、

水合物，或溶剂合物，其可药用前药，或该前药的可药用盐、水合物或溶剂合物。

14. 根据权利要求4的化合物，其中 R^2 是氯，或其可药用盐、水合物，或溶剂合物，其可药用前药，或该前药的可药用盐、水合物或溶剂合物。

15. 根据权利要求4的化合物，其中 R^2 是烷基、烷氧基或卤代烷基，或其可药用盐、水合物，或溶剂合物，其可药用前药，或该前药的可药用盐、水合物或溶剂合物。

16. 根据权利要求4的化合物，其中 R^2 是甲基、甲氧基或 $-CF_3$ ，或其可药用盐、水合物，或溶剂合物，其可药用前药，或该前药的可药用盐、水合物或溶剂合物。

17. 根据权利要求4的化合物，其中 R^3 是 $-C(O)-NY^1Y^2$ 、羧基、酸性生物电子等排体，或被羟基取代的烷基，或其可药用盐、水合物，或溶剂合物，其可药用前药，或该前药的可药用盐、水合物或溶剂合物。

18. 根据权利要求4的化合物，其中 R^3 是 $-COOH$ ，或其可药用盐、水合物，或溶剂合物，其可药用前药，或该前药的可药用盐、水合物或溶剂合物。

19. 根据权利要求4的化合物，其中 R^4 是氢、烷基或芳基烷基，或其可药用盐、水合物，或溶剂合物，其可药用前药，或该前药的可药用盐、水合物或溶剂合物。

20. 根据权利要求4的化合物，其中 R^4 是氢，或其可药用盐、水合物，或溶剂合物，其可药用前药，或该前药的可药用盐、水合物或溶剂合物。

21. 根据权利要求4的化合物，其中 R^5 是氢、烷基、烷氧基、羟基、卤代基或卤代烷氧基，或其可药用盐、水合物，或溶剂合物，其可药用前药，或该前药的可药用盐、水合物或溶剂合物。

22. 根据权利要求4的化合物，其中 R^6 和 R^7 均为氢，或其可药用盐、水合物，或溶剂合物，其可药用前药，或该前药的可药用盐、水合物或溶

剂合物。

23. 根据权利要求4的化合物，其中：

R 是 R^1SO_2- ；

R^1 是 $-NR'R''$ ；

R^2 是卤代基；

R^3 是 $-C(O)-NY^1Y^2$ 、羧基、酸性生物电子等排体，或被羟基取代的烷基；

R^4 是氢、烷基或芳基烷基；

R^5 是氢、烷基、烷氧基、羟基、卤代基或卤代烷氧基；且

R^6 和 R^7 均为氢；

或其可药用盐、水合物，或溶剂合物，其可药用前药，或该前药的可药用盐、水合物或溶剂合物。

24. 根据权利要求4的化合物，其中：

R 是 R^1SO_2- ；

R^1 是 $-NR'R''$ ；

R' 是 环烷基、杂环基、芳基环烷基、环烷基芳基，或
任选地被环烷基或芳基取代的烷基，其中的芳基任选地被卤代
烷基取代；

R'' 是氢或烷基；

R^2 是卤代基；

R^3 是 $-C(O)-NY^1Y^2$ 、羧基，或酸性生物电子等排体；

Y^1 和 Y^2 彼此独立地是氢、烷基磺酰基、芳基磺酰基，或被羧基或烷
氧基羰基取代的烷基；

R^4 是氢、烷基或芳基烷基；

R^5 是氢、烷基、烷氧基、羟基、卤代基或卤代烷氧基；且

R^6 和 R^7 均为氢；

或其可药用盐、水合物，或溶剂合物，其可药用前药，或该前药的可药用盐、水合物或溶剂合物。

25. 根据权利要求4的化合物，其中：

R 是 R^1SO_2- ;

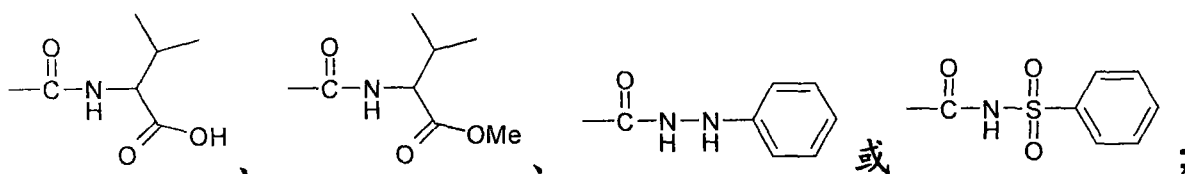
R^1 是哌啶基或 $-NR'R''$;

R' 是氢、环庚烷基、环庚烷基-亚甲基、环己烷基、环己烷基-亚甲基、环己烷基-亚乙基、环戊烷基、二环[2.2.1]庚烷基、茚满基、苯基、四氢吡喃基、三环[3.3.1.1^{3,7}]癸基-亚甲基、甲基、异丙基、异戊基、正己基、苄基，或 4-三氟甲基-苄基；

R'' 是氢或甲基；

R^2 是氯；

R^3 是羧基、 $-\text{CH}_2\text{-OH}$ 、 $-\text{C(O)-NH}_2$ 、 $-\text{C(=O)-NH-SO}_2\text{-CH}_3$ 、5-氧代-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基、



R^4 是氢、甲基或苄基；

R^5 是氢、氯、羟基、甲基、异丙基、叔丁基、甲氧基或三氟甲氧基；且

R^6 和 R^7 均为氢；

或其可药用盐、水合物，或溶剂合物，其可药用前药，或该前药的可药用盐、水合物或溶剂合物。

26. 根据权利要求 4 的化合物，其中：

R 是 R^1SO_2- ;

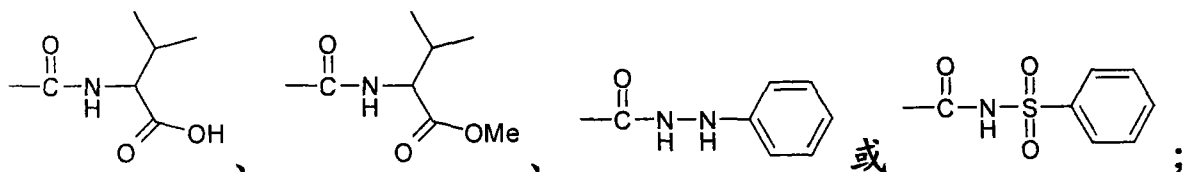
R^1 是 $-NR'R''$;

R' 是环庚基、环庚基-亚甲基、环己基、环己基-亚甲基、环己基亚乙基、环戊烷基、二环[2.2.1]庚基、茚满基、四氢吡喃基、三环[3.3.1.1^{3,7}]癸基-亚甲基、异丙基、异戊基、正己基、苄基，或 4-三氟甲基-苄基；

R'' 是氢或甲基；

R^2 是氯；

R^3 是羧基、 $-C(O)-NH_2$ 、5-氧代-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基、



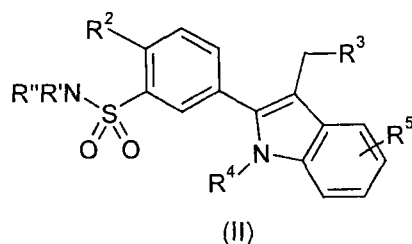
R^4 是氢、甲基或苄基；

R^5 是氢、氯、羟基、甲基、异丙基、叔丁基、甲氧基或三氟甲氧基；且

R^6 和 R^7 均为氢；

或其可药用盐、水合物，或溶剂合物，其可药用前药，或该前药的可药用盐、水合物或溶剂合物。

27. 根据权利要求 4 的化合物，其中该化合物为式(II)：



或其可药用盐、水合物，或溶剂合物，其可药用前药，或该前药的可药用盐、水合物或溶剂合物。

28. 根据权利要求 27 的化合物，其中 R' 是环烷基、杂环基、芳基环烷基或环烷基芳基，且 R'' 是氢或烷基，或其可药用盐、水合物，或溶剂合物，其可药用前药，或该前药的可药用盐、水合物或溶剂合物。

29. 根据权利要求 27 的化合物，其中 R' 是环烷基，且 R'' 是氢或烷基，或其可药用盐、水合物，或溶剂合物，其可药用前药，或该前药的可药用盐、水合物或溶剂合物。

30. 根据权利要求 27 的化合物，其中 R^2 是卤代基，或其可药用盐、水合物，或溶剂合物，其可药用前药，或该前药的可药用盐、水合物或溶剂合物。

31. 根据权利要求 27 的化合物, 其中 R^2 是氯, 或其可药用盐、水合物, 或溶剂合物, 其可药用前药, 或该前药的可药用盐、水合物或溶剂合物。

32. 根据权利要求 27 的化合物, 其中 R^2 是烷基、烷氧基或卤代烷基, 或其可药用盐、水合物, 或溶剂合物, 其可药用前药, 或该前药的可药用盐、水合物或溶剂合物。

33. 根据权利要求 27 的化合物, 其中 R^2 是甲基、甲氧基或 $-CF_3$, 或其可药用盐、水合物, 或溶剂合物, 其可药用前药, 或该前药的可药用盐、水合物或溶剂合物。

34. 根据权利要求 27 的化合物, 其中 R^3 是 $-C(O)-NY^1Y^2$ 、羧基、酸性生物电子等排体、被羟基取代的烷基, 或其可药用盐、水合物, 或溶剂合物, 其可药用前药, 或该前药的可药用盐、水合物或溶剂合物。

35. 根据权利要求 27 的化合物, 其中 R^3 是 $-COOH$, 或其可药用盐、水合物, 或溶剂合物, 其可药用前药, 或该前药的可药用盐、水合物或溶剂合物。

36. 根据权利要求 27 的化合物, 其中 R^4 是氢、烷基或芳基烷基, 或其可药用盐、水合物, 或溶剂合物, 其可药用前药, 或该前药的可药用盐、水合物或溶剂合物。

37. 根据权利要求 27 的化合物, 其中 R^4 是氢, 或其可药用盐、水合物, 或溶剂合物, 其可药用前药, 或该前药的可药用盐、水合物或溶剂合物。

38. 根据权利要求 27 的化合物, 其中 R^5 是氢、烷基、烷氧基、羟基、卤代基或卤代烷氧基, 或其可药用盐、水合物, 或溶剂合物, 其可药用前药, 或该前药的可药用盐、水合物或溶剂合物。

39. 根据权利要求 27 的化合物, 其中:

R' 是环烷基、杂环基、芳基环烷基、环烷基芳基, 或

任选地被环烷基或芳基取代的烷基, 其中的芳基任选地被卤代烷基取代;

R''是氢或烷基;

R²是卤代基;

R³是-C(O)-NY¹Y²、羧基、酸性生物电子等排体,被羟基取代的烷基;

R⁴是氢、烷基或芳基烷基;且

R⁵是氢、烷基、烷氧基、羟基、卤代基或卤代烷氧基,

或其可药用盐、水合物,或溶剂合物,其可药用前药,或该前药的可药用盐、水合物或溶剂合物。

40. 根据权利要求27的化合物,其中:

R'是环烷基、杂环基、芳基环烷基或环烷基芳基,或烷基,或被环烷基取代的烷基;

R''是氢或烷基;

R²是卤代基;

R³是-C(O)-NY¹Y²、羧基,或酸性生物电子等排体;

Y¹和Y²彼此独立地是氢、烷基磺酰基、芳基磺酰基,或被羧基或烷氧基羰基取代的烷基;

R⁴是氢、烷基或芳基烷基;且

R⁵是氢、烷基、烷氧基、羟基、卤代基或卤代烷氧基,

或其可药用盐、水合物,或溶剂合物,其可药用前药,或该前药的可药用盐、水合物或溶剂合物。

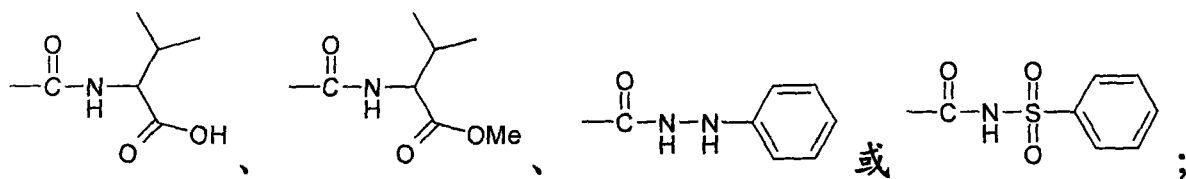
41. 根据权利要求27的化合物,其中:

R'是 氢、环庚基、环庚基-亚甲基、环己基、环己基-亚甲基、环己基-亚乙基、环戊基、二环[2.2.1]庚基、茚满基、苯基、四氢吡喃基、三环[3.3.1.1^{3,7}]癸基-亚甲基、甲基、异丙基、异戊基、正己基、苄基或4-三氟甲基-苄基;

R''是氢或甲基;

R²是氯;

R³是羧基、-CH₂-OH、-C(O)-NH₂、-C(=O)-NH-SO₂-CH₃、5-氧代-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基,



R^4 是氢、甲基或苄基；且

R^5 是氢、氯、羟基、甲基、异丙基、叔丁基、甲氧基或三氟甲氧基，或其可药用盐、水合物，或溶剂合物，其可药用前药，或该前药的可药用盐、水合物或溶剂合物。

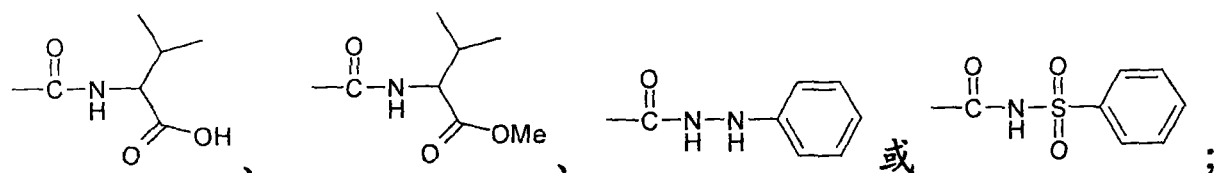
42. 根据权利要求 27 的化合物，其中

R' 是环庚基、环庚基-亚甲基、环己基、环己基-亚甲基、环己基-亚乙基、环戊基、二环[2.2.1]庚基、茚满基、四氢吡喃基、三环[3.3.1.1^{3,7}]癸基-亚甲基、异丙基、异戊基、正己基、苄基或 4-三氟甲基苄基；

R'' 是氢或甲基；

R^2 是氯；

R^3 是羧基、 $-C(O)-NH_2$ 、5-氧代-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基，



R^4 是氢、甲基或苄基；且

R^5 是氢、氯、羟基、甲基、异丙基、叔丁基、甲氧基或三氟甲氧基，或其可药用盐、水合物，或溶剂合物，其可药用前药，或该前药的可药用盐、水合物或溶剂合物。

43. 根据权利要求 1 的如下化合物或其可药用酯类前药：

[2-(4-氯-3-环己基氨磺酰基-苄基)-1H-吡啶-3-基]-乙酸；

{2-[3-(二环[2.2.1]庚-2-基氨磺酰基)-4-氯-苄基]-1H-吡啶-3-基}-乙酸；

[2-(4-氯-3-己基氨磺酰基-苄基)-1H-吡啶-3-基]-乙酸；

{2-[4-氯-3-(茚满-2-基氨磺酰基)-苯基]-1H-吡啶-3-基}-乙酸;
{2-[4-氯-3-环戊基氨磺酰基-苯基]-1H-吡啶-3-基}-乙酸;
{2-[4-氯-3-(2,2-二甲基-丙基氨磺酰基)-苯基]-1H-吡啶-3-基}-乙酸;
{2-[4-氯-3-异丙基氨磺酰基-苯基]-1H-吡啶-3-基}-乙酸;
{2-[4-氯-3-(2-环己基-乙基氨磺酰基)-苯基]-1H-吡啶-3-基}-乙酸;
{2-[4-氯-3-苯基氨磺酰基-苯基]-1H-吡啶-3-基}-乙酸;
{2-[4-氯-3-(环己基甲基-氨磺酰基)-苯基]-1H-吡啶-3-基}-乙酸;
{2-[4-氯-3-(1-乙基-丙基氨磺酰基)-苯基]-1H-吡啶-3-基}-乙酸;
{2-[4-氯-3-(环庚基甲基-氨磺酰基)-苯基]-1H-吡啶-3-基}-乙酸;
(2-{4-氯-3-[(三环[3.3.1.1^{3,7}]-7]癸-1-基甲基)-氨磺酰基]-苯基}-1H-吡啶-3-基)-
乙酸;
{2-[4-氯-3-环庚基氨磺酰基-苯基]-1H-吡啶-3-基}-乙酸;
{2-[4-氯-3-(四氢-吡喃-4-基氨磺酰基)-苯基]-1H-吡啶-3-基}-乙酸;
{2-[4-氯-3-(哌啶-1-磺酰基)-苯基]-1H-吡啶-3-基}-乙酸;
{2-[4-氯-3-甲基氨磺酰基-苯基]-1H-吡啶-3-基}-乙酸;
{2-[4-氯-3-氨磺酰基-苯基]-1H-吡啶-3-基}-乙酸;
{5-叔丁基-2-[4-氯-3-环己基氨磺酰基-苯基]-1H-吡啶-3-基}-乙酸;
{2-[4-氯-3-环己基氨磺酰基-苯基]-5-甲基-1H-吡啶-3-基}-乙酸;
{2-[4-氯-3-环己基氨磺酰基-苯基]-5-异丙基-1H-吡啶-3-基}-乙酸;
{2-[4-氯-3-环己基氨磺酰基-苯基]-5-三氟甲氧基-1H-吡啶-3-基}-乙酸;
{2-[3-苄基氨磺酰基-4-氯-苯基]-1H-吡啶-3-基}-乙酸;
{2-[4-氯-3-(环己基-甲基-氨磺酰基)-苯基]-1H-吡啶-3-基}-乙酸;
{2-[4-氯-3-(4-三氟甲基-苄基氨磺酰基)-苯基]-1H-吡啶-3-基}-乙酸;
{2-[4-氯-3-环己基氨磺酰基-苯基]-1-甲基-1H-吡啶-3-基}-乙酸;
{1-苄基-2-[4-氯-3-环己基氨磺酰基-苯基]-1H-吡啶-3-基}-乙酸;
{2-[4-氯-3-(哌啶-1-磺酰基)-苯基]-1-甲基-1H-吡啶-3-基}-乙酸;
(S)-2-{2-[2-[4-氯-3-环己基氨磺酰基-苯基]-1H-吡啶-3-基]-乙酰基氨基}-3-
甲基丁酸;

(S)-2-{2-[2-(4-氯-3-环己基氨磺酰基-苯基)-1H-吡啶-3-基]-乙酰胺基}-3-甲基丁酸;

[2-(4-氯-3-环己基氨磺酰基-苯基)-1H-吡啶-3-基]-乙酸 2-二甲基氨基-乙酯;
2-氯-N-环己基-5-[3-(5-氧代-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基甲基)-1H-吡啶-2-基]-苯磺酰胺;

5-[3-(2-苯磺酰基氨基-2-氧代-乙基)-1H-吡啶-2-基]-2-氯-N-环己基苯磺酰胺;

2-[2-(4-氯-3-环己基氨磺酰基-苯基)-1H-吡啶-3-基]-乙酰胺;

2-[2-(4-氯-3-环己基氨磺酰基-苯基)-1-甲基-1H-吡啶-3-基]-乙酰胺;

[2-(4-氯-3-环己基氨磺酰基-苯基)-1H-吡啶-3-基]-乙酸甲酯;

2-氯-N-环己基-5-[3-(2-羟基-乙基)-1-甲基-1H-吡啶-2-基]-苯磺酰胺;

[2-(4-氯-3-环己基氨磺酰基-苯基)-5-甲氧基-1H-吡啶-3-基]-乙酸;

[5-氯-2-(4-氯-3-环己基氨磺酰基-苯基)-1H-吡啶-3-基]-乙酸;

[2-(4-氯-3-环己基氨磺酰基-苯基)-5-羟基-1H-吡啶-3-基]-乙酸;

[6-氯-2-(4-氯-3-环己基氨磺酰基-苯基)-1H-吡啶-3-基]-乙酸;

{2-[3-(环己基-甲基-氨磺酰基)-苯基]-1H-吡啶-3-基}-乙酸;

[2-(3-环己基氨磺酰基-苯基)-1H-吡啶-3-基]-乙酸;

2-[2-(3-环己基氨磺酰基-苯基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸;

[2-(4-环己基氨磺酰基-苯基)-1H-吡啶-3-基]-乙酸;

[2-(3-环己基氨磺酰基-4-甲氧基-苯基)-1H-吡啶-3-基]-乙酸;

[2-(3-氯-4-环己基氨磺酰基-苯基)-1H-吡啶-3-基]-乙酸;

[2-(3-环己基氨磺酰基-4-甲基-苯基)-1H-吡啶-3-基]-乙酸;

[2-(3-环己基氨磺酰基-5-三氟甲基-苯基)-1H-吡啶-3-基]-乙酸甲酯;

[2-(3-环己基氨磺酰基-5-三氟甲基-苯基)-1H-吡啶-3-基]-乙酸;

[2-(3-苯磺酰基氨基-4-氯苯基)-1H-吡啶-3-基]-乙酸;

{2-[4-氯-3-(环己基甲酰基-氨基)-苯基]-1H-吡啶-3-基}-乙酸,

2-(4-氯-3-环己基氨磺酰基-苯基)-1H-吡啶-3-甲酸; 或

2-(4-氯-3-环己基氨磺酰基-苯基)-1H-吡啶-6-甲酸;

或其可药用盐、水合物，或溶剂合物。

44. 药物组合物，其包含与可药用载体混合的药物有效量的根据权利要求 1 的化合物，或其可药用盐、水合物、或溶剂合物、其可药用前药、或前药的可药用盐、水合物或溶剂合物。

45. 药物组合物，其包含与可药用载体混合的药物有效量的根据权利要求 4 的化合物，或其可药用盐、水合物、或溶剂合物、其可药用前药、或前药的可药用盐、水合物或溶剂合物。

46. 在需要其的患者中治疗过敏性疾病、系统性肥大细胞增生症、伴有系统性肥大细胞活化的障碍、过敏性休克、支气管收缩、支气管炎、风疹、湿疹、伴有瘙痒的疾病、继发于伴有瘙痒行为而产生的疾病、炎症、慢性阻塞性肺病、缺血再灌注损伤、脑血管意外、慢性类风湿性关节炎、胸膜炎或溃疡性结肠炎的方法，该方法包括给患者施用药学有效量的根据权利要求 1 的化合物，或其可药用盐、水合物、或溶剂合物、其可药用前药、或前药的可药用盐、水合物或溶剂合物。

47. 根据权利要求 43 的方法，其中继发于伴有瘙痒行为而产生的疾病是白内障、视网膜脱离、炎症、感染和睡眠障碍。

48. 在需要其的患者中治疗过敏性鼻炎、过敏性结膜炎、特应性皮炎、支气管哮喘、食物过敏、系统性肥大细胞增生症、伴有系统性肥大细胞活化的障碍、过敏性休克、支气管收缩、支气管炎、风疹、湿疹、特应性皮炎、风疹、炎症、慢性阻塞性肺病、缺血再灌注损伤、脑血管意外、慢性类风湿性关节炎、胸膜炎或溃疡性结肠炎的方法，该方法包括给患者施用药学有效量的根据权利要求 1 的化合物，或其可药用盐、水合物、或溶剂合物、其可药用前药、或前药的可药用盐、水合物或溶剂合物。

49. 在需要其的患者中治疗患有变应性疾病患者的方法，其包括给患者施用药学有效量的根据权利要求 1 的化合物，或其可药用盐、水合物、或溶剂合物、其可药用前药、或前药的可药用盐、水合物或溶剂合物。

50. 在需要其的患者中治疗支气管哮喘的方法，其包括给患者施用药学有效量的根据权利要求 1 的化合物，或其可药用盐、水合物、或溶剂合

物、其可药用前药、或前药的可药用盐、水合物或溶剂合物。

51. 在需要其的患者中治疗过敏性鼻炎的方法，其包括给患者施用药学有效量的根据权利要求 1 的化合物，或其可药用盐、水合物、或其溶剂合物、其可药用前药、或前药的可药用盐、水合物或溶剂合物。

52. 在需要其的患者中治疗过敏性皮炎的方法，其包括给患者施用药学有效量的根据权利要求 1 的化合物，或其可药用盐、水合物、或溶剂合物、其可药用前药、或前药的可药用盐、水合物或溶剂合物。

53. 在需要其的患者中治疗过敏性结膜炎的方法，其包括给患者施用药学有效量的根据权利要求 1 的化合物，或其可药用盐、水合物、或其溶剂合物、其可药用前药、或前药的可药用盐、水合物或溶剂合物。

54. 在需要其的患者中治疗慢性阻塞性肺病的方法，其包括给患者施用药学有效量的根据权利要求 1 的化合物，或其可药用盐、水合物、或溶剂合物、其可药用前药、或前药的可药用盐、水合物或溶剂合物。

55. 药物组合物，其包含与可药用载体混合的药学有效量的根据权利要求 1 的化合物和选自抗组胺药、白三烯拮抗剂、 β 激动剂、PDE4 抑制剂、TP 拮抗剂和 CrTh2 拮抗剂的化合物。

56. 根据权利要求 51 的药物组合物，其中抗组胺药为非索非那定、氯雷他定或西替利嗪，白三烯拮抗剂为孟鲁司特或扎鲁司特， β 激动剂为舒喘宁、沙丁胺醇或特布他林，PDE4 抑制剂为罗氟司特或西洛司特，TP 拮抗剂为雷马曲班，并且 CrTh2 拮抗剂为雷马曲班。

作为前列腺素 D2 受体拮抗剂的 2-苯基吲哚类

本申请要求于 2005 年 1 月 26 日递交的第 60/647,307 号美国临时专利申请所要求的权益。

发明领域

本发明涉及 2-苯基吲哚类化合物、它们的制备、含有这些化合物的药物组合物，以及它们在治疗可通过抑制前列腺素 D2 受体而调节的疾病状态的药物用途。

发明背景

对过敏性鼻炎、支气管哮喘、过敏性结膜炎及特应性皮炎患者进行局部变应原激发后结果显示，在鼻腔及支气管的灌洗液、眼泪及皮肤腔液中，前列腺素 D2 “(PGD2)” 水平迅速升高。PGD2 有许多致炎作用，比如增加结膜和皮肤的血管渗透性，增加鼻腔气道阻力、气道收缩以及嗜酸细胞对结膜和气管的浸润。

PGD2 是花生四烯酸的主要环氧化酶产物，是在免疫激发条件下从肥大细胞中产生的。[Lewis, RA, Soter NA, Diamond PT, Austen KF, Oates JA, Roberts LJ II, prostaglandin D2 generation after activation of rat and human mast cells with anti-IgE (用抗 IgE 药物激活大鼠及人类肥大细胞后前列腺素 D2 的产生), *J. Immunol* 129, 1627-1631, 1982]。激活的肥大细胞是 PGD2 的主要来源，是在病症如哮喘、过敏性鼻炎、过敏性结膜炎、过敏性皮炎和其他疾病中促进过敏反应的关键因素之一。[Brightling CE, Bradding P, Pavord ID, Wardlaw AJ, New Insights into the role of the mast cell in asthma (肥大细胞在哮喘中的作用新解), *Clin Exp Allergy* 33,

550-556, 2003]。

PGD2 的许多作用是通过其对 D 类前列腺素 (DP) 受体的作用而介导的, D 类前列腺素受体是在上皮细胞及平滑肌上表达的一种 G 蛋白耦合性受体。

长期以来, 在哮喘研究方面, 呼吸上皮细胞被认为是推动疾病发展的炎性细胞因子和趋化因子的主要来源 [Holgate S, Lackie P, Wilson S, Roche W, Davies D, Bronchial Epithelium as a key Regulator of Airway Allergen Sensitization and Remodeling in Asthma (支气管上皮细胞作为哮喘中气道变应原致敏及重建的关键调节因子), *Am J Respir Crit Care Med.* 162, 113-117, 2000]。在哮喘的实验小鼠模式中, 受到抗原激发时, DP 受体在气道上皮细胞上大幅上调 [Matsuoka T, Hirata M, Tanaka H, Takahashi Y, Murata T, Kabashima K, Sugimoto Y, Kobayashi T, Ushikubi F, Aze Y, Eguchi N, Urade Y, Yoshida N, Kimura K, Mizoguchi A, Honda Y, Nagai H, Narumiya S, prostaglandin D2 as a mediator of allergic Asthma (前列腺素 D2 作为过敏性哮喘的一种介体), *Science* 287, 2013-2017, 2000]。气道高反应性和慢性炎症是人类哮喘的两个基本特征; 在基因剔除的小鼠中, 由于缺乏 DP 受体, 所以气道高反应性和慢性炎症都显著减少 [Matsuoka T, Hirata M, Tanaka H, Takahashi Y, Murata T, Kabashima K, Sugimoto Y, Kobayashi T, Ushikubi F, Aze Y, Eguchi N, Urade Y, Yoshida N, Kimura K, Mizoguchi A, Honda Y, Nagai H, Narumiya S, Prostaglandin D2 as a mediator of allergic Asthma (前列腺素 D2 作为过敏性哮喘的一种介体), *Science* 287, 2013-2017, 2000]。

DP 受体还被认为与人类的过敏性鼻炎有关; 过敏性鼻炎是一种常见的过敏性疾病, 以打喷嚏、瘙痒、鼻漏及鼻塞等症状为特征。对鼻子局部施用 PGD2 可引起鼻塞的剂量依赖性增加 [Doyle WJ, Boehm S, Skoner DP, Physiologic responses to intranasal dose-response challenges with histamine, methacholine, bradykinin, and prostaglandin in adult volunteers with and without nasal allergy (有鼻过敏症和无鼻过敏症的成

人志愿者对组织胺、乙酰甲基胆碱、缓激肽和前列腺素鼻内剂量-反应激发的生理性反应), *J Allergy Clin Immunol.* 86(6 Pt 1), 924-35, 1990]。

在豚鼠的实验性哮喘模型中, DP 受体拮抗剂已显示能减少气道炎症。[Arimura A, Yasui K, Kishino J, Asanuma F, Hasegawa H, Kakudo S, Ohtani M, Arita H (2001), Prevention of allergic inflammation by a novel prostaglandin receptor antagonist (新前列腺素受体拮抗剂 S-5751 对过敏性炎症的预防作用), *J Pharmacol Exp Ther.* 298(2), 411-9, 2001]。因此, PGD₂ 似乎作用于 DP 受体, 并在诱发过敏性哮喘的某些关键特征中起着重要作用。

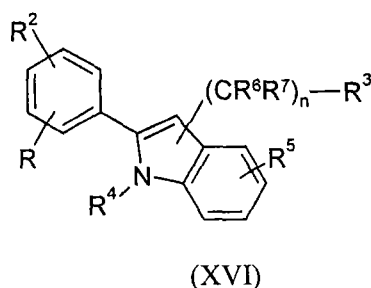
DP 拮抗剂已显示能在多种物种中有效缓解过敏性鼻炎症状, 更具体的是, 已显示能抑制由抗原引发的鼻塞, 这是过敏性鼻炎最明显的症状[Jones, T. R., Savoie, C., Robichaud, A., Sturino, C., Scheigetz, J., Lachance, N., Roy, B., Boyd, M., Abraham, W., Studies with a DP receptor antagonist in sheep and guinea pig models of allergic rhinitis (一种 DP 受体拮抗剂在过敏性鼻炎的绵羊及豚鼠模型中的研究), *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* 167, A218, 2003; 以及 Arimura A, Yasui K, Kishino J, Asanuma F, Hasegawa H, Kakudo S, Ohtani M, Arita H, Prevention of allergic inflammation by a novel prostaglandin receptor antagonist (新前列腺素受体拮抗剂 S-5751 对变应性炎症的预防)。 *J Pharmacol Exp Ther.* 298(2), 411-9, 2001]。

DP 拮抗剂在过敏性结膜炎和过敏性皮炎的实验模型中也是有效的 [Arimura A, Yasui K, Kishino J, Asanuma F, Hasegawa H, Kakudo S, Ohtani M, Arita H, Prevention of allergic inflammation by a novel prostaglandin receptor antagonist, S-5751 (新前列腺素受体拮抗剂 S-5751 对变应性炎症的预防作用)。 *J Pharmacol Exp Ther.* 298(2), 411-9, 2001; 以及 Torisu K, Kobayashi K, Iwahashi M, Nakai Y, Onoda T, Nagase T, Sugimoto I, Okada Y, Matsumoto R, Nanbu F, Ohuchida S, Nakai H, Toda M, Discovery of a new class of potent, selective, and orally active prostaglandin D₂ receptor antagonist (一种新型强效、选择性及口服有效

的前列腺素 D₂ 受体拮抗剂的发现), *Bioorg. & Med. Chem.* 12, 5361-5378, 2004]。

发明概述

本发明涉及式(XVI)的化合物或其可药用盐、水合物,或溶剂合物,其可药用前药,或该前药的可药用盐、水合物或溶剂合物:



其中:

R 是 R¹SO₂-、R¹SO-、R¹S-、R¹CO-、R⁸-C(=O)-NH-、或 R⁸-SO₂-NH-;

R¹ 是烷基、链烯基,或炔基,其中每一基团均可任选地被一个或多个脂肪族取代基取代;

环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、杂环烯基,或多环烷芳基,其中每一基团均可任选地被一个或多个环基团取代基取代;或

-NR'R'' (当 R 是 R¹SO₂-或 R¹CO-时);

R' 是氢、

芳基、杂芳基、环烷基、环烯基、杂环基、杂环烯基,或多环烷芳基,其中每一基团均可任选地被一个或多个环基团取代基取代;或

烷基、链烯基或炔基,其中每一基团均可任选地被一个或多个脂肪族取代基取代;

R'' 是氢、烷基、链烯基或炔基;

R² 是氢、卤代基、烷基、链烯基、炔基、卤代烷基、卤代烯基、卤代炔基、烷氧基、烯氧基或炔氧基;

R³ 是酰基、氰基、羧基、酸性生物电子等排体、-C(O)-NY¹Y²;

芳酰基或杂芳酰基, 其中每一基团均可任选地被一个或多个环基团取代基取代;

烷基、链烯基或炔基, 其中每一基团均可任选地被一个或多个脂肪族基团取代基取代; 或

烷氧基、烯氧基或炔氧基, 其中每一基团均可任选地被一个或多个脂肪族取代基取代;

Y^1 和 Y^2 分别是氢、烷基磺酰基、芳基磺酰基、芳基氨基、杂芳基磺酰基、杂芳基氨基; 或

烷基、链烯基或炔基, 其中每一基团均可任选地被一个或多个脂肪族取代基基团取代;

R^4 是氢、酰基、芳酰基、杂芳基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、芳基烷基磺酰基、杂芳基磺酰基、杂芳基烷基磺酰基、 $-C(O)-NY^4Y^5$ 、 $-C(O)-O-Y^6$; 烷基、链烯基或炔基, 其中每一基团均可任选地被芳基、杂芳基、羧基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、芳酰基、杂芳酰基或酰基取代; 或

(C_2-C_6) -烷基、链烯基或炔基, 其中每一基团均可被卤代基、羟基、烷氧基、氨基、烷基氨基或二烷基氨基取代;

Y^4 和 Y^5 彼此独立地是氢、烷基、链烯基或炔基;

Y^6 是烷基、链烯基或炔基;

R^5 是氢、卤代基、羧基、氰基、硝基、羟基、烷基、链烯基、炔基、卤代烷基、卤代烯基、卤代炔基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、卤代烷氧基、卤代烯氧基或卤代炔氧基;

R^6 和 R^7 彼此独立地是氢、烷基、链烯基或炔基;

R^8 是烷基、链烯基, 或炔基, 其中每一基团均可任选地被一个或多个脂肪族取代基取代; 或

芳基、杂芳基、环烷基、环烯基、杂环基、杂环烯基, 或多环烷芳基, 其中每一基团均可任选地被一个或多个环基团取代基取代; 且

n 是 1 至 6, 或当 R^3 是羧基、酸性生物电子等排体或 $-C(O)-NY^1Y^2$ 时为 0;

其条件是当 R^1 是氨基时, R^4 是氢且 n 是 1 至 6。

本发明的另一方面是一种药用的组合物, 其包括与可药用的载体相混合的一种或多种根据式(XVI)的药学有效量的化合物, 或其可药用盐、水合物、或溶剂合物、其可药用前药、或前药的可药用盐、水合物或溶剂合物。

本发明的另一方面是通过向患有 PGD2 介导的障碍的患者施用药学有效量的式(XVI)化合物、或其可药用盐、水合物、或溶剂合物、或其可药用前药、或前药的可药用盐、水合物或溶剂合物而治疗所述患者的方法, 所述障碍包括但不限于过敏性疾病(如过敏性鼻炎、过敏性结膜炎、特应性皮炎、支气管哮喘和食物过敏)、系统性肥大细胞增生症、伴有系统性肥大细胞活化的障碍、过敏性休克、支气管收缩、支气管炎、风疹、湿疹、伴有瘙痒的疾病(如特应性皮炎和风疹)、继发于伴有瘙痒行为(如抓挠和拍打)而产生的疾病(如白内障、视网膜脱离、炎症、感染和睡眠障碍)、炎症、慢性阻塞性肺病、缺血再灌注损伤、脑血管意外、慢性类风湿性关节炎、胸膜炎、溃疡性结肠炎等。

发明详述

术语的定义

如上文所用以及贯穿本发明之说明, 除非另外注明, 下列术语应被理解为具有以下含义:

“酸性生物电子等排体”意指在化学和物理方面类似于羧基、显示出十分相似生物特性的基团[参阅 Lipinski, *Annual Reports in Medicinal Chemistry*, “Bioisosterism In Drug Design” (药物设计中的生物电子等排性) 21, 283 (1986); Yun, Hwahak Sekye, “Application of Bioisosterism To New Drug Design” (生物电子等排性在新药设计中的应用) 33, 576-579, (1933); Zhao, *Huaxue Tongbao*, “Bioisosteric Replacement and Development Of Lead Compounds In Drug Design” (药物设计中先导化合物的生物电子等排置换和进展) 34-38, (1995); Graham, *Theochem*, “Theoretical Studies Applied To Drug Design ab initio Electronic

Distributions In Bioisosteres” (从生物电子等排体中电子分布开始的应用于药物设计的理论研究) 343, 105-109, (1995)]. 示例性的酸性生物电子等排体包括-C(O)-NHOH、-C(O)-CH₂OH、-C(O)-CH₂SH、-C(O)-NH-CN、磺基、膦酰基、烷基磺酰基氨基甲酰基、四唑基、芳基磺酰基氨基甲酰基、N-甲氧基氨基甲酰基、杂芳基磺酰基氨基甲酰基、3-羟基-3-环丁烯-1,2-二酮、3,5-二氧化-1,2,4-噁二唑烷基、5-氧代-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基, 或羟基杂芳基如 3-羟基异噁唑基、3-羟基-1-甲基吡唑基等等。

“酰基”意指 H-CO-或(脂族基或环基)-CO-。优选的酰基包括含有低级烷基的低级烷酰基。示例性的酰基包括甲酰基、乙酰基、丙酰基、2-甲基丙酰基、丁酰基、棕榈酰基、丙烯酰基、丙炔酰基, 以及环己基甲酰基。

“脂肪族基”意指烷基、链烯基或炔基。

“脂肪族取代基”包括酰基、卤代基、硝基、氰基、羟基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、卤代烷氧基、卤代烯氧基、卤代炔氧基、芳氧基、杂芳氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、羧基、烷氧基羰基、芳氧基羰基、杂芳氧基羰基、芳基烷氧基羰基、杂芳基烷氧基羰基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、芳酰基、杂芳酰基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、杂环烯基, 或多环烷芳基, 其中芳氧基、杂芳氧基、芳氧基羰基、杂芳氧基羰基、芳基烷氧基羰基、杂芳基烷氧基羰基、芳基氨基、杂芳基氨基、芳酰基、杂芳酰基、环烷基、环烯基、芳基, 杂芳基、杂环基、杂环烯基, 或多环烷芳基分别任选地被一个或多个环基取代基取代。

“链烯基”意指含有碳碳双键及 2 至约 15 个碳原子的直链或支链脂肪烃基。优选的链烯基含有 2 至约 12 个碳原子。更为优选的烯基含有 2 至约 4 个碳原子。“支链的”意指一个或多个低级烷基如与一直链链烯基链相连的甲基、乙基或丙基。“低级链烯基”意指该链含有约 2 至 4 个碳原子, 可为直链或支链。示例性的链烯基包括乙烯基、丙烯基、正丁烯基、异丁烯基、3-甲基丁烯-2-基、正戊烯基、庚烯基、辛烯基、环己基丁烯基, 以及癸烯基。

“烯氧基”意指链烯基-O-基团，其中的链烯基如本文所述。示例性的烯氧基包括丙烯氧基、3-丁烯氧基等等。

“烷氧基”意指烷基-O-。示例性的烷氧基包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基和庚氧基。

“烷氧基羰基”意指烷基-O-CO-。示例性的烷氧基羰基包括甲氧基羰基、乙氧基羰基和叔丁氧基羰基。

“烷基”意指含有 1 至约 20 个碳原子的直链或支链脂肪烃。优选的烷基含有 1 至约 12 个碳原子。更为优选的是低级烷基。“支链的”意指一个或多个低级烷基如与一直链的烷基链相连的甲基、乙基或丙基。“低级烷基”意指该烷基链含有 1 至约 4 个碳原子，可为直链或支链。

“烷基氨基”意指烷基-NH-。优选的烷基氨基是(C₁-C₆)-烷基氨基。示例性的烷基氨基包括甲基氨基和乙基氨基。

“亚烷基”意指含有 1 至约 15 个碳原子的直链或支链的二价烃。优选的亚烷基是含有 1 至约 6 个碳原子的低级亚烷基。示例性的亚烷基包括亚甲基、亚乙基、亚丙基和亚丁基。

“烷基磺酰基”意指烷基-SO₂-。优选的烷基磺酰基是(C₁-C₆)-烷基磺酰基。示例性的烷基磺酰基包括 CH₃-SO₂-和 CH₃CH₂-SO₂-。

“烷硫基”意指烷基-S-。示例性的烷硫基包括 CH₃-S-。

“炔基”意指直链或支链的含有一碳碳三键及 2 至约 15 个碳原子的脂肪烃。优选的炔基含有 2 至约 12 个碳原子。更为优选的炔基含有 2 至约 6 个碳原子。“支链的”意指一个或多个低级烷基如与直链炔基链相连的甲基、乙基或丙基。“低级炔基”意指该炔基含有 2 至约 4 碳原子，可为直链或支链。示例性的炔基包括乙炔基、丙炔基、正丁炔基、2-丁炔基、3-甲基丁炔基、正戊炔基、庚炔基、辛炔基，以及癸炔基。

“炔氧基”意指炔基-O-基，其中的炔基如本文所述。示例性的炔氧基包括 2-丙炔氧基、3-丁炔氧基等等。

“芳酰基”意指芳基-CO-。示例性的芳酰基包括苯甲酰基，以及 1-萘甲酰基和 2-萘甲酰基。

“芳基”意指含有约 6 至 14 个碳原子的芳族单环或多环体系。优选的芳基含有约 6 至 10 个碳原子。示例性的芳基包括苯基和萘基。

“芳基烷氧基”意指芳基烷基-O-。示例性的芳基烷氧基包括苄氧基和 1-萘甲氧基或 2-萘甲氧基。

“芳基烷氧基羰基”意指芳基烷基-O-CO-。示例性的芳基烷氧基羰基包括苯氧基羰基和萘氧基羰基。

“芳基烷基”意指芳基-烷基-。优选的芳基烷基含有一个(C₁-C₆)-烷基部分。示例性的芳基烷基包括苄基、2-苯乙基和萘甲基。

“芳基烷基磺酰基”意指芳基-烷基-SO₂-。优选的芳基烷基磺酰基含有一个(C₁-C₆)-烷基部分。示例性的芳基烷基磺酰基包括苄基磺酰基。

“芳基烷基硫基”意指芳基烷基-S-。示例性的芳基烷基硫基包括苄基硫基。

“芳基氨基”意指芳基-NH-。示例性的芳基氨基包括苯基氨基。

“芳基环烯基”意指稠合的芳基和环烯基。优选的芳基环烯基中的芳基是苯基且该环烯基由约 5 至 7 个环原子组成。芳基环烯基是通过该环烯基上有能力进行结合的任何原子而结合的。示例性的芳基环烯基包括 1,2-二氢亚萘基和茚基。

“芳基环烷基”意指稠合的芳基和环烷基。优选的芳基环烷基中的芳基是苯基且该环烷基由约 5 至 6 个环原子组成。芳基环烷基是通过该环烷基上有能力进行结合的任何原子而结合的。示例性的芳基环烷基包括 1,2,3,4-四氢亚萘基。

“芳基杂环烯基”意指稠合的芳基和杂环烯基。优选的芳基杂环烯基中的芳基是苯基且该杂环烯基由约 5 至 6 个环原子组成。芳基杂环烯基是通过该杂环烯基上有能力进行结合的任何原子而结合的。氮杂、氧杂或硫代等名称作为芳基杂环烯基的杂环烯基部分的前缀表明，至少有一个氮、氧或硫原子分别作为环原子存在。芳基杂环烯基的氮原子可以是碱性氮原子。芳基杂环烯基的杂环烯基部分的氮或硫原子也可被任选地氧化为对应的 N-氧化物、S-氧化物或 S,S-二氧化物。示例性的芳基杂环烯基包括 3H-二

氢吡啶基、1H-2-氧代喹啉基、2H-1-氧代异喹啉基、1,2-二氢喹啉基、3,4-二氢喹啉基、1,2-二氢异喹啉基, 以及 3,4-二氢异喹啉基。

“芳基杂环基”意指稠合的芳基和杂环基。优选的杂环基芳基中的芳基是苯基且该杂环基由约 5 至 6 个环原子组成。芳基杂环基是通过该杂环基上有能力进行结合的任何原子而结合的。氮杂、氧杂或硫代等名称作为芳基杂环基的杂环基部分的前缀表明, 至少有一个氮、氧或硫原子分别作为环原子存在。芳基杂环基的氮原子可以是碱性氮原子。芳基杂环基的杂环基部分的氮或硫原子也可被任选地氧化为对应的 N-氧化物、S-氧化物或 S,S-二氧化物。示例性的芳基杂环基包括二氢吡啶基、1,2,3,4-四氢异喹啉基、1,2,3,4-四氢喹啉基、1H-2,3-二氢异吡啶-2-基、2,3-二氢苯并[f]异吡啶-2-基, 以及 1,2,3,4-四氢苯并[g]-异喹啉-2-基。

“芳氧基”意指芳基-O-。示例性的芳氧基包括苯氧基和萘氧基。

“芳基氧基羰基”意指芳基-O-CO-。示例性的芳基氧基羰基包括苯氧基羰基和萘氧基羰基。

“芳基磺酰基”意指芳基-SO₂-。示例性的芳基磺酰基包括苯基磺酰基和萘基磺酰基。

“芳基硫基”意指芳基-S-。示例性的芳基硫基包括苯基硫代和萘基硫代。

“本发明的化合物”及其相当的表达, 意为包括如上所述的式(XVI)化合物, 该表达还可包括其前药、可药用盐以及溶剂合物, 例如水合物, 视上下文而定。类似地, 视上下文而定, 当提及中间体时, 无论是否就其本身提出专利权要求, 均意为包括它们的盐和溶剂合物。

“环烯基”意指含有约 3 至 10 个碳原子优选含有约 5 至 10 个碳原子且至少含有一个碳碳双键的非芳族单环或多环体系。这类环状体系优选的环含有约 5 至 6 个环原子; 而且这类优选的环的大小仍被称为是“低级的”。示例性的单环环烯基包括环戊烯基、环己烯基和环庚烯基。示例性的多环烯基是降冰片烯基。

“环烯基芳基”意指稠合的芳基和环烯基。优选的环烯基芳基其中的芳

基是苯基且该环烯基由约 5 至 6 个环原子组成。环烯基芳基是通过该芳基上有能力进行结合的任何原子而结合的。示例性的环烯基芳基包括 1,2-二氢亚萘基和茛基。

“环烯基杂芳基”意指稠合的杂芳基和环烯基。优选的环烯基杂芳基其中的杂芳基由约 5 至 6 个环原子组成，而且该环烯基由约 5 至 6 个环原子组成。环烯基杂芳基是通过该杂芳基上有能力进行结合的任何原子而结合的。氮杂、氧杂或硫代等名称作为环烯基杂芳基的杂芳基部分的前缀表明，至少有一个氮、氧或硫原子分别作为环原子存在。环烯基杂芳基的氮原子可以是一个碱性氮原子。环烯基杂芳基的杂芳基部分的氮原子也可被任选地氧化为对应的 N-氧化物。示例性的环烯基杂芳基包括 5,6-二氢喹啉基、5,6-二氢异喹啉基、5,6-二氢喹喔啉基、5,6-二氢喹唑啉基、4,5-二氢-1H-苯并咪唑基，以及 4,5-二氢苯并噁唑基。

“环烷基”意指含有约 3 至 10 个碳原子的非芳族单环或多环饱和环状体系，优选地含有约 5 至 10 个碳原子。优选的环状体系含有约 5 至 7 个环原子；而且这类优选的环状体系仍被称为是“低级的”。示例性的单环烷基包括环戊基、环己基和环庚基。示例性的多环环烷基包括 1-萘烷基、降冰片烷基和金刚烷-(1-或 2-)基。

“环烷基芳基”意指稠合的芳基和环烷基。优选的环烷基芳基中的芳基是苯基且该环烷基由约 5 至 6 个环原子组成。环烷基芳基是通过该环烷基上有能力进行结合的任何原子而结合的。示例性的环烷基芳基包括 1,2,3,4-四氢-亚萘基。

“亚环烷基”意指含有约 4 至 8 个碳原子的二价环烷基。优选的亚环烷基含有约 5 至 7 个环原子；而且这类优选的环状体系仍被称为是“低级的”。亚环烷基上的键合点包括 1,1-、1,2-、1,3-或 1,4-键合模式，而且当适用时键合点之间的立体化学关系是顺式或反式。示例性的单环亚环烷基包括 (1,1-、1,2-或 1,3-)亚环己基和(1,1-或 1,2-)亚环戊基。

“环烷基杂芳基”意指稠合的杂芳基和环烷基。优选的环烷基杂芳基中的杂芳基由约 5 至 6 个环原子组成，而且该环烷基由约 5 至 6 个环原子组

成。环烷基杂芳基是通过该杂芳基有能力进行结合的任何原子而结合的。氮杂、氧杂或硫代等名称作为稠合的环烷基杂芳基的杂芳基部分的前缀表明，至少有一个氮、氧或硫原子分别作为环原子存在。环烷基杂芳基的氮原子可以是碱性氮原子。环烷基杂芳基的杂芳基部分的氮原子也可被任选地氧化为对应的 N-氧化物。示例性的环烷基杂芳基包括 5,6,7,8-四氢喹啉基、5,6,7,8-四氢异喹啉基、5,6,7,8-四氢喹喔啉基、5,6,7,8-四氢喹唑啉基、4,5,6,7-四氢-1H-苯并咪唑基，以及 4,5,6,7-四氢苯并噁唑基。

“环基”意指环烷基、环烯基、杂环基或杂环烯基。

“二烷基氨基”意指(烷基)₂-N-。优选的二烷基氨基是(C₁-C₆烷基)₂-N-。示例性的二烷基氨基包括二甲基氨基、二乙基氨基和甲基乙基氨基。

“卤代”或“卤素”意指氟、氯、溴，或碘。优选的是氟或氯。

“卤代烷氧基”意指被一至三个卤代基取代的烷氧基。优选被一至三个卤素取代的低级烷氧基。最优选被一个卤素取代的低级烷氧基。

“卤代烯氧基”意指被一至三个卤代基取代的烯氧基。优选被一至三个卤素取代的低级烯氧基。最优选被一个卤素取代的低级烯氧基。

“卤代炔氧基”意指被一至三个卤代基取代的炔氧基。优选被一至三个卤素取代的低级炔氧基。最优选被一个卤素取代的低级炔氧基。

“卤代链烯基”意指被一至三个卤代基取代的链烯基。优选被一至三个卤素取代的低级链烯基。最优选被一个卤素取代的低级链烯基。

“卤代烷基”意指被一至三个卤代基取代的烷基。优选的卤代烷基是被一至三个卤素取代的低级烷基。最为优选的卤代烷基是被一个卤素取代的低级烷基。

“卤代炔基”意指被一至三个卤代基取代的炔基。优选的卤代炔基是被一至三个卤素取代的低级炔基。最为优选的卤代炔基是被一个卤素取代的低级炔基。

“杂芳酰基”意指杂芳基-CO-。示例性的杂芳酰基包括噻吩酰基、烟酰基、吡咯-2-酰基，以及吡啶酰基。

“杂芳基”意指含有约 5 至 14 个碳原子的芳族单环或多环体系，其中

环状体系内一个或多个环原子不是碳而是杂元素，例如氮、氧或硫。优选地是含有约 5 至 10 个碳原子的芳族环状体系，而且含有 1 至 3 个杂原子。最为优选的是含有约 5 至 6 个环原子的环状体系。氮杂、氧杂或硫代等名称作为杂芳基部分的前缀表明，至少有一个氮、氧或硫原子分别作为环原子存在。杂芳基的氮原子可以是碱性氮原子，而且可被任选地氧化为对应的 N-氧化物。当杂芳基被羟基取代时，它还包括其对应的互变异构体。示例性的杂芳基包括吡嗪基、噻吩基、异噻唑基、噁唑基、吡唑基、呋喃基、吡咯基、1,2,4-噻二唑基、哒嗪基、喹啉基、2,3-萘啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶、咪唑并[2,1-b]噻唑基、苯并呋喃基、氮杂吲哚基、苯并咪唑基、苯并噻吩基、噻吩并吡啶基、噻吩并嘧啶基、吡咯并吡啶基、咪唑并吡啶基、苯并氮杂吲哚基、1,2,4-三嗪基、苯并噻唑基、咪唑基、吲哚基、中氮茛、异噁唑基、异喹啉基、异噻唑基、噁二唑基、吡嗪基、哒嗪基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、喹唑啉基、喹啉基、1,3,4-噻二唑基、噻唑基、噻吩基，以及三唑基。

“杂芳基烷基”意指杂芳基烷基-。优选的杂芳基烷基含有(C₁-C₄)-烷基部分。示例性的杂芳基烷基包括四唑-5-基甲基。

“杂芳基烷氧基”意指杂芳基-烷基-O-。

“杂芳基烷氧基羰基”意指杂芳基烷基-O-CO-。

“杂芳基烷基磺酰基”意指杂芳基烷基-SO₂-。优选的杂芳基烷基磺酰基含有(C₁-C₆)-烷基部分。

“杂芳基烷基硫基”意指杂芳基烷基-S-。优选的杂芳基烷基硫基含有(C₁-C₆)-烷基部分。

“杂芳基氨基”意指杂芳基-NH-。

“杂芳基环烯基”意指稠合的杂芳基和环烯基。优选的杂芳基环烯基其中的杂芳基由约 5 至 6 个环原子组成，而且该环烯基由约 5 至 6 个环原子组成。杂芳基环烯基是通过该环烯基上有能力进行结合的任何原子而结合的。氮杂、氧杂或硫代等名称作为杂芳基环烯基的杂芳基部分的前缀表明，至少有一个氮、氧或硫原子分别作为环原子存在。杂芳基环烯基的氮原子

可以是碱性氮原子。杂芳基环烯基的杂芳基部分的氮原子也可被任选地氧化为对应的 N-氧化物。示例性的杂芳基环烯基包括 5,6-二氢喹啉基、5,6-二氢异喹啉基、5,6-二氢喹喔啉基、5,6-二氢喹唑啉基、4,5-二氢-1H-苯并咪唑基, 以及 4,5-二氢苯并噁唑基。

“杂芳基环烷基”意指稠合的杂芳基和环烷基。优选的杂芳基环烷基其中杂芳基由约 5 至 6 个环原子组成, 而且该环烷基由约 5 至 6 个环原子组成。杂芳基环烷基是通过该环烷基上有能力进行结合的任何原子而结合的。氮杂、氧杂或硫代等名称作为稠合的杂芳基环烷基的杂芳基部分的前缀表明, 至少有一个氮、氧或硫原子分别作为环原子存在。杂芳基环烷基的氮原子可以是碱性氮原子。杂芳基环烷基的杂芳基部分的氮原子也可被任选地氧化为对应的 N-氧化物。示例性的杂芳基环烷基包括 5,6,7,8-四氢喹啉基、5,6,7,8-四氢异喹啉基、5,6,7,8-四氢喹喔啉基、5,6,7,8-四氢喹唑啉基、4,5,6,7-四氢-1H-苯并咪唑基, 以及 4,5,6,7-四氢苯并噁唑基。

“杂芳基杂环烯基”意指稠合的杂芳基和杂环烯基。优选的杂芳基杂环烯基其中杂芳基由约 5 至 6 个环原子组成, 而且杂环烯基由约 5 至 6 个环原子组成。杂芳基杂环烯基是通过该杂环烯基上有能力进行结合的任何原子而结合的。氮杂、氧杂或硫代等名称作为杂芳基杂环烯基的杂芳基或杂环烯基部分的前缀表明, 至少有一个氮、氧或硫原子分别作为环原子存在。杂芳基氮杂环烯基的氮原子可以是碱性氮原子。杂芳基杂环基的杂芳基部分的氮或硫原子也可被任选地氧化为对应的 N-氧化物。杂芳基杂环基的杂芳基或杂环基部分的氮或硫原子也可被任选地氧化为对应的 N-氧化物、S-氧化物或 S,S-二氧化物。示例性的杂芳基杂环烯基包括 7,8-二氢[1,7]萘啶基、1,2-二氢[2,7]-萘啶基、6,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶基、1,2-二氢-1,5-萘啶基、1,2-二氢-1,6-萘啶基、1,2-二氢-1,7-萘啶基、1,2-二氢-1,8-萘啶基, 以及 1,2-二氢-2,6-萘啶基。

“杂芳基杂环基”意指稠合的杂芳基和杂环基。优选的杂芳基杂环基其中杂芳基由约 5 至 6 个环原子组成, 而且杂环基由约 5 至 6 个环原子组成。杂芳基杂环基是通过该杂环基上有能力进行结合的任何原子而结合的。氮

杂、氧杂或硫代等名称作为稠合的杂芳基杂环基的杂芳基或杂环基部分的前缀表明，至少有一个氮、氧或硫原子分别作为环原子存在。稠合的杂芳基杂环基的氮原子可以是碱性氮原子。杂芳基杂环基的杂芳基或杂环基部分的氮或硫原子也可被任选地氧化为对应的 N-氧化物，杂芳基杂环基的杂芳基或杂环基部分的氮或硫原子也可被任选地氧化为对应的 N-氧化物、S-氧化物或 S,S-二氧化物。示例性的杂芳基杂环基包括 2,3-二氢-1H-吡咯[3,4-b]喹啉-2-基、1,2,3,4-四氢苯并[b][1,7]萘啶-2-基、1,2,3,4-四氢苯并[b][1,6]萘啶-2-基、1,2,3,4-四氢-9H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2-基、1,2,3,4-四氢-9H-吡啶并[4,3-b]吡啶-2-基、2,3-二氢-1H-吡咯并[3,4-b]吡啶-2-基、1H-2,3,4,5-四氢氮杂萘并[3,4-b]吡啶-2-基、1H-2,3,4,5-四氢氮杂萘并[4,3-b]吡啶-3-基、1H-2,3,4,5-四氢氮杂萘并[4,5-b]吡啶-2-基、5,6,7,8-四氢[1,7]萘啶基、1,2,3,4-四氢[2,7]萘啶基、2,3-二氢[1,4]二噁烯并[2,3-b]吡啶基、2,3-二氢-[1,4]二噁烯并[2,3-b]吡啶基、3,4-二氢-2H-1-氧杂[4,6]二氮杂萘基、4,5,6,7-四氢-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶基、6,7-二氢[5,8]二氮杂萘基、1,2,3,4-四氢[1,5]-萘啶基、1,2,3,4-四氢[1,6]萘啶基、1,2,3,4-四氢[1,7]萘啶基、1,2,3,4-四氢[1,8]萘啶基，以及 1,2,3,4-四氢[2,6]萘啶基。

“杂芳基氧基”意指杂芳基-O-。示例性的杂芳基氧基包括吡啶基氧基。

“杂环烯基”意指含有约 3 至 10 个碳原子的非芳族单环或多环烃环状体系，其中该环状体系的一个或多个环原子不是碳而是杂元素，例如氮、氧或硫原子，而且至少含有一个碳碳双键或碳氮双键。优选地是含有约 5 至 10 个碳原子和 1 至 3 个杂原子的非芳族环状体系。最为优选的是含有约 5 至 6 个环原子的环状体系；而且这类优选的环仍被称为是“低级的”。氮杂、氧杂或硫代等名称作为杂环烯基部分的前缀表明，至少有一个氮、氧或硫原子分别作为环原子存在。杂环烯基的氮原子可以是碱性氮原子。杂环烯基的氮或硫原子也可被任选地氧化为对应的 N-氧化物、S-氧化物或 S,S-二氧化物。示例性的单环氮杂环烯基包括 1,2,3,4-四氢氢化吡啶基、1,2-二氢吡啶基、1,4-二氢吡啶基、1,2,3,6-四氢吡啶基、1,4,5,6-四氢嘧啶基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、2-咪唑啉基、以及 2-吡唑啉基。示例性的氧杂环烯基

包括 3,4-二氢-2H-吡喃基、二氢呋喃基,以及氟化二氢呋喃基。示例性的多环氧杂环烯基是 7-氧杂双环[2.2.1]庚烯基。示例性的单环硫代杂环烯基包括二氢硫代苯基和二氢硫代吡喃基。

“杂环烯基芳基”意指稠合的芳基和杂环烯基。优选的杂环烯基芳基其中的芳基是苯基且该杂环烯基由约 5 至 6 个环原子组成。杂环烯基芳基是通过该芳基上有能力进行结合的任何原子而结合的。氮杂、氧杂或硫代等名称作为稠合的杂环烯基芳基的杂环烯基部分的前缀表明,至少有一个氮、氧或硫原子分别作为环原子存在。杂环烯基芳基的氮原子可以是碱性氮原子。杂环烯基芳基的杂环烯基部分的氮或硫原子也可被任选地氧化为对应的 N-氧化物、S-氧化物或 S,S-二氧化物。示例性的杂环烯基芳基包括 3H-二氢吲哚基、1H-2-氧代喹啉基、2H-1-氧代异喹啉基、1,2-二氢喹啉基、3,4-二氢喹啉基、1,2-二氢异喹啉基,以及 3,4-二氢异喹啉基。

“杂环烯基杂芳基”意指稠合的杂芳基和杂环烯基。优选的杂环烯基杂芳基其中杂芳基由约 5 至 6 个环原子组成,而且该杂环烯基由约 5 至 6 个环原子组成。杂环烯基杂芳基是通过该杂芳基上有能力进行结合的任何原子而结合的。氮杂、氧杂或硫代等名称作为杂环烯基杂芳基的杂芳基或杂环烯基部分的前缀表明,至少有一个氮、氧或硫原子分别作为环原子存在。氮杂环烯基杂芳基的氮原子可以是碱性氮原子。杂环烯基杂芳基的杂芳基的氮或硫原子也可被任选地氧化为对应的 N-氧化物,杂环烯基杂芳基的杂芳基或杂环烯基部分的氮或硫原子也可被任选地氧化为对应的 N-氧化物、S-氧化物或 S,S-二氧化物。示例性的杂环烯基杂芳基包括 7,8-二氢[1,7]萘啶基、1,2-二氢[2,7]-萘啶基、6,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶基、1,2-二氢-1,5-萘啶基、1,2-二氢-1,6-萘啶基、1,2-二氢-1,7-萘啶基,1,2-二氢-1,8-萘啶基和 1,2-二氢-2,6-萘啶基。

“杂环基”意指含有约 3 至 10 个碳原子非芳族饱和单环或多环体系,其中环状体系的一个或多个环原子不是碳而是杂元素,例如氮、氧或硫。优选地,该环状体系含有约 5 至 10 个碳原子和 1 至 3 个杂原子。这类环状体系优选的环含有约 5 至 6 个环原子;而且这类优选的环仍被称为是“低

级的”。氮杂、氧杂或硫代等名称作为杂环基部分的前缀表明，至少有一个氮、氧或硫原子分别作为环原子存在。杂环基的氮原子可以是碱性氮原子。杂环基的氮或硫原子也可被任选地氧化为对应的 N-氧化物、S-氧化物或 S,S-二氧化物。示例性的单环杂环基包括哌啶基、吡咯烷基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、噻唑烷基、1,3-二氧戊环基、1,4-二噁烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基，以及四氢噻喃基。

“杂环基芳基”意指稠合的芳基和杂环基。优选的杂环基芳基其中的芳基是苯基且该杂环基由约 5 至 6 个环原子组成。杂环基芳基是通过该芳基上有能力进行结合的任何原子而结合的。氮杂、氧杂或硫代等名称作为杂环基芳基的杂环基部分的前缀表明，至少有一个氮、氧或硫原子分别作为环原子存在。杂环基芳基的氮原子可以是碱性氮原子。杂环基芳基的杂环基部分的氮或硫原子也可被任选地氧化为对应的 N-氧化物、S-氧化物或 S,S-二氧化物。示例性的杂环基芳基包括二氢吲哚基、1,2,3,4-四氢异喹啉基、1,2,3,4-四氢喹啉基、1H-2,3-二氢异吲哚-2-基、2,3-二氢苯并[f]异吲哚-2-基，以及 1,2,3,4-四氢苯并[g]-异喹啉-2-基。

“杂环基杂芳基”意指稠合的杂芳基和杂环基。优选的杂环基杂芳基其中杂芳基由约 5 至 6 个环原子组成，而且该杂环基由约 5 至 6 个环原子组成。杂环基杂芳基是通过该杂环基上有能力进行结合的任何原子而结合的。氮杂、氧杂或硫代等名称作为杂环基杂芳基的杂芳基或杂环基部分的前缀表明，至少有一个氮、氧或硫原子分别作为环原子存在。杂环基杂芳基的氮原子可以是碱性氮原子。杂环基杂芳基的杂芳基部分的氮或硫原子也可被任选地氧化为对应的 N-氧化物，杂环基杂芳基的杂芳基或杂环基部分的氮或硫原子也可被任选地氧化为对应的 N-氧化物、S-氧化物或 S,S-二氧化物。示例性的杂环基杂芳基包括 2,3-二氢-1H-吡咯[3,4-b]喹啉-2-基、1,2,3,4-四氢苯并[b][1,7]萘啶-2-基、1,2,3,4-四氢苯并[b][1,6]萘啶-2-基、1,2,3,4-四氢-9H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基、1,2,3,4-四氢-9H-吡啶并[4,3-b]吲哚-2-基、2,3-二氢-1H-吡咯并[3,4-b]吲哚-2-基、1H-2,3,4,5-四氢氮杂茛并[3,4-b]吲哚-2-基、1H-2,3,4,5-四氢氮杂茛并[4,3-b]吲哚-3-基、1H-2,3,4,5-

四氢氮杂革并[4,5-b]吡啶-2-基、5,6,7,8-四氢[1,7]萘啶基、1,2,3,4-四氢[2,7]萘啶基、2,3-二氢[1,4]二烯并[2,3-b]吡啶基、2,3-二氢-[1,4]二噁烯并[2,3-b]吡啶基、3,4-二氢-2H-1-氧杂[4,6]二氮杂萘基、4,5,6,7-四氢-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶基、6,7-二氢[5,8]二氮杂萘基、1,2,3,4-四氢[1,5]-萘啶基、1,2,3,4-四氢[1,6]萘啶基、1,2,3,4-四氢[1,7]萘啶基、1,2,3,4-四氢[1,8]萘啶基,以及1,2,3,4-四氢[2,6]萘啶基。

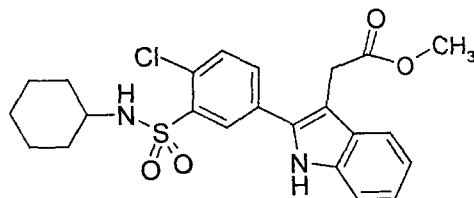
“多环烷芳基”意指一种多环体系,它含有与至少一个非芳族环稠合的至少一个芳族环,可以是饱和的,也可以是不饱和的,而且该环状体系还可含有一个或多个杂原子,例如氮、氧或硫。示例性的多环烷芳基包括芳基环烯基、芳基环烷基、芳基杂环烯基、芳基杂环基、环烯基芳基、环烷基芳基、环烯基杂芳基、环烷基杂芳基、杂芳基环烯基、杂芳基环烷基、杂芳基杂环烯基、杂芳基杂环基、杂环烯基芳基、杂环烯基杂芳基、杂环基芳基,以及杂环基杂芳基。优选的多环烷芳基是含有与一个非芳族环稠合的一个芳族环的双环,而且该环状体系还可含有一个或多个杂原子,例如氮、氧或硫。

“患者”包括人类和其它哺乳动物。

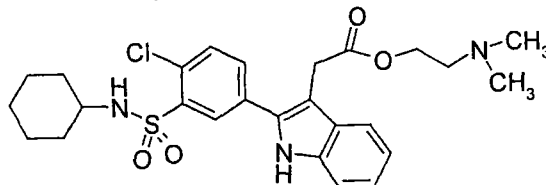
本文所述的“可药用前药”,系指本发明的化合物的这样一些前药:在合理的医学判断范围内,对于那些易出现过度的毒性、刺激和过敏性反应的患者,它们适合于与身体组织接触的用途,且具有一个合理的益处/风险比;而且,它们在本发明的化合物的预期用途方面是有效的。“前药”系指在体内转化而生成本发明的式(XVI)化合物,或该化合物的可药用盐、水合物或溶剂合物。这种转化可通过各种各样的机理发生,例如在血液中水解。含有能以代谢方式裂解的基团之化合物的优点在于,由于该以代谢方式裂解的基团之存在,提高了母体化合物的溶解性和/或吸收速率,故可显示出更高的生物利用度,因此,这类化合物可用作前药。以下文献提供了详尽的讨论: Design of Prodrugs (前药的设计), H. Bundgaard, ed., Elsevier (1985); Methods in Enzymology (酶化学方法), K. Widder 等人, Ed., Academic Press, 42, 309-396 (1985); A Textbook of Drug Design and

Development (药物设计和研发教科书), Krogsgaard-Larsen 和 H. Bundgaard, ed., Chapter 5; "Design and Applications of Prodrugs" (前药的设计和應用) 113-191 (1991); Advanced Drug Delivery Reviews (先进给药方式评述), H. Bundgaard, 8, 1-38, (1992); J. Pharm. Sci., 77, 285 (1988); Chem. Pharm. Bull., N. Nakaya 等人, 32, 692 (1984); Pro-drugs as Novel Delivery Systems (用作新型给药系统的前药), T. Higuchi 和 V. Stella, 14 A.C.S. Symposium Series, 以及 Bioreversible Carriers in Drug Design (药物设计中的生物可逆性载体), E.B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987; J. Med. Chem., Vol. 47, No. 10, 1-12 (2004); 以上均作为参考文献引述在此。

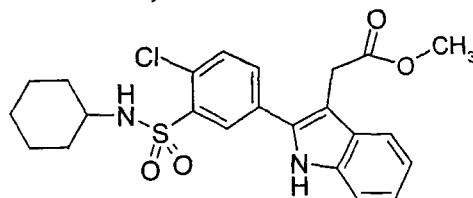
本发明化合物的前药的实例是酯类前药。“酯类前药”意指可在体内以代谢方式(例如水解)转化为式(XVI)化合物的化合物。例如含有羧基的式(XVI)化合物的酯可在体内经水解而转化为相应的式(XVI)化合物, 例如甲酯前药、乙酯前药或 2-二甲基氨基-乙酯前药。示例性的酯类前药如下:



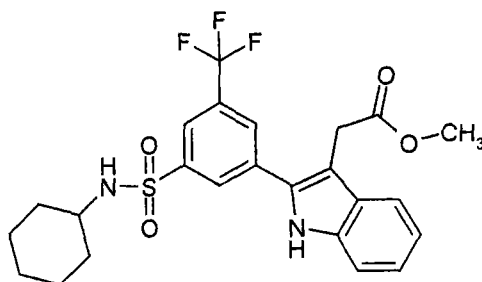
[2-(4-氯-3-环己基氨磺酰基-苯基)-1H-吲哚-3-基]-乙酸甲酯;



[2-(4-氯-3-环己基氨磺酰基-苯基)-1H-吲哚-3-基]-乙酸 2-二甲基氨基-乙酯;



[2-(4-氯-3-环己基氨磺酰基-苯基)-1H-吲哚-3-基]-乙酸甲酯; 和



[2-(3-环己基氨磺酰基-5-三氟甲基-苯基)-1H-吲哚-3-基]-乙酸甲酯。

“可药用盐”系指本发明化合物的无毒性无机和有机酸加成盐以及碱加成盐。这类盐可在化合物最终分离和纯化期间原位制备。

“药学有效量”系指根据本发明有效的化合物的量，其产生本文所述的所需治疗作用，如变应性减轻或炎症减轻的作用。

“环基团取代基”包括烷基、链烯基、炔基、卤代烷基、卤代烯基、卤代炔基、芳基烷基、杂芳基烷基、酰基、卤素、硝基、氰基、羧基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、卤代烷氧基、卤代烯氧基、卤代炔氧基、芳氧基、杂芳氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、羧基、烷氧基羰基、芳氧基羰基、杂芳氧基羰基、芳烷基氧基羰基、杂芳烷基氧基羰基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、芳酰基、杂芳酰基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、杂环烯基、或多环烷芳基。

“溶剂合物”意指本发明化合物与一个或多个溶剂分子的物理性缔合。这种物理性缔合包括氢键键合。在某些情况下，例如当结晶固体的晶格内含有一个或多个溶剂分子时，溶剂合物可以被分离。“溶剂合物”包括溶液相和不溶性溶剂合物。代表性溶剂合物包括水合物、乙醇合物和甲醇合物。

本发明的某些化合物是碱性的，这些化合物的游离碱形式或可药用酸加成盐形式是有用的。

酸加成盐是更便于使用的形式；实际上，使用盐形式在本质上相当于使用游离碱的形式。可用于制备酸加成盐的酸优选包括那些当与游离碱结合时形成可药用盐的酸，即在盐的药用剂量下该盐的阴离子对患者无毒性，使得游离碱内在的有益抑制作用不会因阴离子的副作用而受到损害。尽管

所述碱性化合物的可药用盐是优选的，但所有的酸加成盐均可用作游离碱形式的来源，即使是某种特定的盐本身只是需要作为中间产品，例如当仅仅是出于纯化和鉴别的目的而制备该盐时，或当使用该盐作为中间体以离子交换方法制备可药用盐时。具体而言，酸加成盐可通过使游离碱形式的纯化化合物与适当的有机或无机酸分别反应并分离所形成的盐来制备。属于本发明范围内的可药用盐包括从无机酸和有机酸衍生的各种盐。示例性的酸加成盐包括氢溴酸盐、盐酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、硝酸盐、乙酸盐、草酸盐、戊酸盐、油酸盐、棕榈酸盐、奎尼酸盐、硬脂酸盐、月桂酸盐、硼酸盐、苯甲酸盐、乳酸盐、磷酸盐、甲苯磺酸盐、柠檬酸盐、马来酸盐、富马酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、茶甲酸盐、甲磺酸盐、葡庚酸盐、乳糖酸盐、氨基磺酸盐、丙二酸盐、水杨酸盐、丙酸盐、亚甲基-双- β -羟基萘甲酸盐、龙胆酸盐、羟乙基磺酸盐、二对甲苯酰基酒石酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、环己基氨基磺酸盐和月桂基磺酸盐。参阅例如 S.M. Berge 等人, “Pharmaceutical Salts” (药用盐类) *J. Pharm. Sci.*, **66**, 1-19(1977), 此文作为参考文献引述在此。

当本发明化合物被酸性基团取代时，可形成碱加成盐，而且该盐是更便于使用的形式；实际上，使用盐形式在本质上相当于使用游离酸形式。可用于制备碱加成盐的碱优选包括那些当与游离酸结合时形成可药用盐的碱，即在盐的药用剂量下该盐的阳离子对患者无毒性，使得该游离碱内在的有益抑制作用不会因阳离子的副作用而受到损害。碱加成盐也可通过使酸形式的纯化化合物与从碱金属盐和碱土金属盐衍生的适当的有机碱或无机碱分别反应并分离所形成的盐来制备。碱加成盐包括可药用的金属盐和胺盐。适当的金属盐包括钠、钾、钙、钡、锌、镁以及铝盐。钠和钾盐为优选的。适当的无机碱加成盐从金属碱制备，该金属碱包括氢化钠、氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钙、氢氧化铝、氢氧化锂、氢氧化镁、氢氧化锌等。适当的胺碱加成盐从具有足够的碱性以形成稳定盐的胺制备，优选包括那些因它们的低毒性和医学用途可接受性而经常使用于医药化学中的那些。氨、乙二胺、N-甲基葡糖胺、赖氨酸、精氨酸、鸟氨酸、胆碱、N,N'-

二苄基乙二胺、氯普鲁卡因、二乙醇胺、普鲁卡因、N-苄基苯乙基胺、二乙基胺、哌嗪、三(羟基甲基)-氨基甲烷、四甲基氢氧化铵、三乙基胺、二苄基胺、二苯羟甲胺、二氢松香胺、N-乙基哌啶、苄胺、四甲基铵、四乙基铵、甲基胺、二甲基胺、三甲基胺、乙基胺、碱性氨基酸如赖氨酸和精氨酸，以及二环己基胺。

本发明化合物的盐不但其本身可用作活性化合物，它们也可用于化合物的纯化目的，例如，通过本领域技术人员众所周知的技术，利用盐和母体化合物、副产物和/或原料之间的溶解性差别纯化化合物。

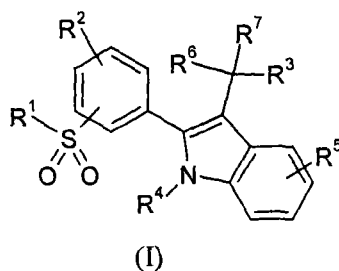
应该理解，本发明化合物可含有不对称中心。这些不对称中心可以独立地是R构型或S构型。对于本领域技术人员显而易见的是，本发明的某些化合物也可显示几何异构现象。应该理解，本发明包括上述式(XVI)化合物的单个几何异构体和立体异构体及其混合物，包括外消旋混合物。这些异构体可通过应用或改进已知方法例如色谱技术和重结晶技术从它们的混合物中分离，或它们从它们的中间体的适当异构体来分离制备。另外，在式(XVI)化合物的互变异构体是可能的情况下，本发明包括该化合物的所有互变异构形式。

本发明特别的实施方案

本发明的一个特别的实施方案是式(XVI)的化合物，其中n为从1到3，或当R³为羧基、酸性生物电子等排体、或-C(O)-NY¹Y²、或其可药用盐、水合物、或溶剂合物、其可药用前药、或前药的可药用盐、水合物或溶剂合物时，n为0。

本发明的一个特别的实施方案是式(XVI)的化合物，其中n为1，或其可药用盐、水合物、或溶剂合物、其可药用前药、或前药的可药用盐、水合物或溶剂合物。

本发明另一个特别的实施方案是式(XVI)的化合物，其中该化合物为式(I)：



或其可药用盐、水合物、或溶剂合物、其可药用前药、或前药的可药用盐、水合物或溶剂合物。

本发明的另一个特别的实施方案为式(I)的化合物，或其可药用盐、水合物、或溶剂合物、其可药用前药、或前药的可药用盐、水合物或溶剂合物，其中：

R 为 R^1SO_2- 、 R^1SO- 、 R^1S- 、 $R^8-C(=O)-NH-$ 或 R^8-SO_2-NH- ；

R^1 为烷基、链烯基或炔基，其均可任选地被一个或多个脂族基团取代基取代，

芳基、杂芳基、或杂环基，其均可任选地被一个或多个环基团取代基取代，或

$-NR'R''$ ，当 R 为 R^1SO_2- 时；

R' 为氢、

芳基、杂芳基、环烷基、杂环基、芳基环烷基、或环烷基芳基，其均可任选地被一个或多个环基团取代基取代，或烷基、链烯基或炔基，其均可任选地被一个或多个脂族基团取代基取代；

R'' 为氢、烷基；

R^2 为氢、卤素、烷基、链烯基、炔基、卤代烷基、或烷氧基；

R^3 为酰基、氰基、羧基、酸性生物电子等排体、 $-C(O)-NY^1Y^2$ 、烷基，其均可任选地被一个或多个脂族基团取代基取代，或烷氧基，其可任选地被一个或多个脂族基团取代基取代，

Y^1 和 Y^2 彼此独立地为氢、烷基磺酰基、芳基磺酰基、芳基氨基、

杂芳基磺酰基、杂芳基氨基，或

烷基，其可任选地被一个或多个脂族取代基团取代。

R^4 为氢、酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、芳基烷基磺酰基、杂芳基磺酰基、杂芳基烷基磺酰基、 $-C(O)-NY^4Y^5$ 、 $-C(O)-O-Y^6$ ，烷基、链烯基或炔基，其均可任选地被羧基、烷氧基羰基、或酰基取代，或

(C_2-C_6) -烷基、链烯基或炔基，其均可任选地被羟基、烷氧基、氨基、烷基氨基或二烷基氨基取代；

Y^4 和 Y^5 彼此独立地为氢或烷基；

Y^6 为烷基；

R^5 为氢、卤素、羧基、氰基、硝基、羟基、烷基、链烯基、炔基、卤代烷基、卤代烯基、卤代炔基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、卤代烷氧基、卤代烯氧基或卤代炔氧基；

R^6 和 R^7 彼此独立地为氢或烷基；并且

R^8 为烷基，其可任选地被一个或多个脂族基团取代基所取代，或芳基、杂芳基、环烷基、杂环基、芳基环烷基、环烷基芳基、杂芳基环烷基或环烷基杂芳基，其均可任选地被一个或多个环基团取代基所取代；

条件是当 R^1 为氨基时， R^4 为氢。

本发明另一个特别的实施方案为式(I)的化合物，或其可药用盐、水合物、或溶剂合物、其可药用前药、或前药的可药用盐、水合物或溶剂合物，其中：

R 为 R^1SO_2- 、 $R^8-C(=O)-NH-$ 或 R^8-SO_2-NH- ；

R^1 为烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环基、或 $-NR'R''$ ；

R' 为氢、环烷基、杂环基、芳基环烷基、环烷基芳基、杂芳基环烷基、环烷基杂芳基、芳基或杂芳基，其均可任选地被烷基、卤素或卤代烷基取代，或

烷基，其可任选地被环烷基、芳基、或杂芳基取代，其中环

烷基、芳基或杂芳基可任选地被烷基、卤素或卤代烷基取代；

R'' 为氢或烷基；

R^2 为氢、卤素、烷基、卤代烷基、或烷氧基；

R^3 为酰基、氰基、羧基、酸性生物电子等排体、 $-C(O)-NY^1Y^2$ 、

烷基，其均可任选地被羟基、烷氧基、氨基、烷基氨基或二烷基氨基取代，或

烷氧基，其可任选地被羟基、烷氧基、氨基、烷基氨基或二烷基氨基取代，

Y^1 和 Y^2 彼此独立地为氢、烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基、芳基氨基、杂芳基氨基、或

烷基，其可任选地被羧基或烷氧基羰基取代；

R^4 为氢、酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、芳基烷基磺酰基、杂芳基烷基、杂芳基磺酰基、杂芳基烷基磺酰基、芳基烷基、 $-C(O)-NY^4Y^5$ 、 $-C(O)-O-Y^6$ 、烷基，其可任选地被羧基、烷氧基羰基或酰基取代，或

(C_2-C_6) -烷基，其可被羟基、烷氧基、氨基、烷基氨基或二烷基氨基取代；

Y^4 和 Y^5 彼此独立地为氢或烷基；

Y^6 为烷基；

R^5 为氢、卤素、羧基、氰基、硝基、羟基、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基；

R^6 和 R^7 彼此独立地为氢或烷基；并且

R^8 为芳基、杂芳基、环烷基、杂环基、芳基环烷基或环烷基芳基；

条件是当 R^1 为氨基时， R^4 为氢。

本发明另一个特别的实施方案为式(I)的化合物，或其可药用盐、水合物、或溶剂合物、其可药用前药、或前药的可药用盐、水合物或溶剂合物，其中：

R 为 R^1SO_2- 、 $R^8-C(=O)-NH-$ 或 R^8-SO_2-NH- ;

R^1 为烷基、芳基、芳基烷基、杂环基、或 $-NR'R''$;

R' 为氢、环烷基、杂环基、芳基环烷基、环烷基芳基、芳基，其可任选地被烷基、卤素或卤代烷基取代，或烷基，其可任选地被环烷基或芳基取代，其中芳基任选地被烷基、卤素或卤代烷基取代;

R'' 为氢或烷基;

R^2 为氢、卤素、烷基、卤代烷基或烷氧基;

R^3 为酰基、氰基、羧基、酸性生物电子等排体、 $-C(O)-NY^1Y^2$ 、

烷基，其可任选地被羟基、烷氧基、氨基、烷基氨基或二烷基氨基取代，或

烷氧基，其可任选地被羟基、烷氧基、氨基、烷基氨基或二烷基氨基取代，

Y^1 和 Y^2 彼此独立地为氢、烷基磺酰基、芳基磺酰基、芳基氨基或

烷基，其可任选地被羧基或烷氧基羰基取代;

R^4 为氢、酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、芳基烷基磺酰基、芳基烷基、 $-C(O)-NY^4Y^5$ 、 $-C(O)-O-Y^6$ 、

烷基，其可任选地被羧基、烷氧基羰基或酰基取代，或

(C_2-C_6) -烷基，其可任选地被羟基、烷氧基、氨基、烷基氨基或二烷基氨基取代;

Y^4 和 Y^5 彼此独立地为氢或烷基;

Y^6 为烷基;

R^5 为氢、卤素、羧基、氰基、硝基、羟基、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基;

R^6 和 R^7 彼此独立地为氢或烷基; 并且

R^8 为烷基、芳基、环烷基、杂环基、芳基环烷基、或环烷基芳基;

条件是当 R^1 为氨基时， R^4 为氢。

本发明另一个特别的实施方案为式(I)的化合物, 其中 R 为 R^1SO_2- , 或其可药用盐、水合物、或溶剂合物、其可药用前药、或前药的可药用盐、水合物或溶剂合物。

本发明另一个特别的实施方案为式(I)的化合物, 其中 R 为 R^1SO_2- , 并且 R^1 为 $-NR'R''$, 或其可药用盐、水合物、或溶剂合物、其可药用前药、或前药的可药用盐、水合物或溶剂合物。

本发明另一个特别的实施方案为式(I)的化合物, 其中:

R 为 R^1SO_2- ;

R^1 为 $-NR'R''$;

R' 为环烷基、杂环基、芳基环烷基或环烷基芳基; 并且

R'' 为氢或烷基;

或其可药用盐、水合物、或溶剂合物、其可药用前药、或前药的可药用盐、水合物或溶剂合物。

本发明另一个特别的实施方案为式(I)的化合物, 其中: R 为 R^1SO_2- , R^1 为 $-NR'R''$, R' 为环烷基, 而 R'' 为氢或烷基, 或其可药用盐、水合物、或溶剂合物、其可药用前药、或前药的可药用盐、水合物或溶剂合物。

本发明另一个特别的实施方案为式(I)的化合物, 其中 R 为 R^8-SO_2-NH- , 或其可药用盐、水合物、或溶剂合物、其可药用前药、或前药的可药用盐、水合物或溶剂合物。

本发明另一个特别的实施方案为式(I)的化合物, 其中 R^2 为卤素, 或其可药用盐、水合物、或溶剂合物、其可药用前药、或前药的可药用盐、水合物或溶剂合物。

本发明另一个特别的实施方案为式(I)的化合物, 其中 R^2 为氯, 或其可药用盐、水合物、或溶剂合物、其可药用前药、或前药的可药用盐、水合物或溶剂合物。

本发明另一个特别的实施方案为式(I)的化合物, 其中 R^2 为烷基、烷氧基或卤代烷基, 或其可药用盐、水合物、或溶剂合物、其可药用前药、

或前药的可药用盐、水合物或溶剂合物。

本发明另一个特别的实施方案为式(I)的化合物, 其中 R^2 为甲基、甲氧基或 $-CF_3$, 或其可药用盐、水合物、或溶剂合物、其可药用前药、或前药的可药用盐、水合物或溶剂合物。

本发明另一个特别的实施方案为式(I)的化合物, 其中 R^3 为 $-C(O)-NY^1Y^2$ 、羧基、酸性生物电子等排体; 或被羟基取代的烷基; 或其可药用盐、水合物、或溶剂合物、其可药用前药、或前药的可药用盐、水合物或溶剂合物。

本发明另一个特别的实施方案为式(I)的化合物, 其中 R^3 为 $-COOH$, 或其可药用盐、水合物、或溶剂合物、其可药用前药、或前药的可药用盐、水合物或溶剂合物。

本发明另一个特别的实施方案为式(I)的化合物, 其中 R^4 为氢、烷基或芳烷基, 或其可药用盐、水合物、或溶剂合物、其可药用前药、或前药的可药用盐、水合物或溶剂合物。

本发明另一个特别的实施方案为式(I)的化合物, 其中 R^4 为氢, 或其可药用盐、水合物、或溶剂合物、其可药用前药、或前药的可药用盐、水合物或溶剂合物。

本发明另一个特别的实施方案为式(I)的化合物, 其中 R^5 为氢、烷基、烷氧基、羟基、卤素或卤代烷氧基, 或其可药用盐、水合物、或溶剂合物、其可药用前药、或前药的可药用盐、水合物或溶剂合物。

本发明另一个特别的实施方案为式(I)的化合物, 其中 R^6 和 R^7 均为氢, 或其可药用盐、水合物、或溶剂合物、其可药用前药、或前药的可药用盐、水合物或溶剂合物。

本发明另一个特别的实施方案为式(I)的化合物, 其中:

R 为 R^1SO_2- ;

R^1 为 $-NR'R''$;

R^2 为卤素;

R^3 为 $-C(O)-NY^1Y^2$ 、羧基、酸性生物电子等排体; 或被羟基取代的烷

基;

R^4 为氢、烷基或芳烷基;

R^5 为氢、烷基、烷氧基、羟基、卤素或卤代烷氧基; 并且

R^6 和 R^7 均为氢;

或其可药用盐、水合物、或溶剂合物、其可药用前药、或前药的可药用盐、水合物或溶剂合物。

本发明另一个特别的实施方案为式(I)的化合物, 其中:

R 为 R^1SO_2- ;

R^1 为 $-NR'R''$;

R' 为环烷基、杂环基、芳基环烷基、环烷基芳基、或

烷基, 其可任选地被环烷基或芳基取代, 其中芳基可任选地被卤代烷基取代;

R'' 为氢或烷基;

R^2 为卤素;

R^3 为 $-C(O)-NY^1Y^2$ 、羧基、酸性生物电子等排体;

Y^1 和 Y^2 彼此独立地为氢、烷基磺酰基、芳基磺酰基、或被羧基或烷氧基羰基取代的烷基;

R^4 为氢、烷基或芳基烷基;

R^5 为氢、烷基、烷氧基、羟基、卤素或卤代烷氧基; 并且

R^6 和 R^7 均为氢;

或其可药用盐、水合物、或溶剂合物、其可药用前药、或前药的可药用盐、水合物或溶剂合物。

本发明另一个特别的实施方案为式(I)的化合物, 其中:

R 为 R^1SO_2- ;

R^1 为哌啶基、或 $-NR'R''$;

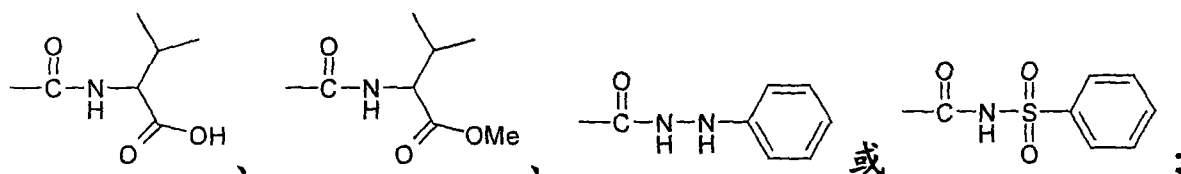
R' 为氢、环庚烷、环庚烷-亚甲基、环己烷、环己烷-亚甲基、环己烷-亚乙基、环戊烷、二环[2.2.1]庚烷、茛满基、苯基、四氢吡喃基、三环[3.3.1.1^{3,7}]癸烷-亚甲基、甲基、异丙基、异

戊基、正己基、苄基、或 4-三氟甲基-苄基；

R'' 为氢或烷基；

R^2 为氯；

R^3 为羧基、 $-\text{CH}_2\text{-OH}$ 、 $-\text{C(O)-NH}_2$ 、 $-\text{C(=O)-NH-SO}_2\text{-CH}_3$ 、5-氧代-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基、



R^4 为氢、甲基或苄基；

R^5 为氢、氯、羟基、甲基、异丙基、叔丁基、甲氧基或三氟甲氧基；
并且

R^6 和 R^7 均为氢；

或其可药用盐、水合物、或溶剂合物、其可药用前药、或前药的可药用盐、水合物或溶剂合物。

本发明另一个特别的实施方案为式(I)的化合物，其中：

R 为 $R^1\text{SO}_2-$ ；

R^1 为 $-\text{NR}'\text{R}''$ ；

R' 为环庚烷、环庚烷-亚甲基、环己烷、环己烷-亚甲基、环己烷-亚乙基、环戊烷、二环[2.2.1]庚烷、茚满基、

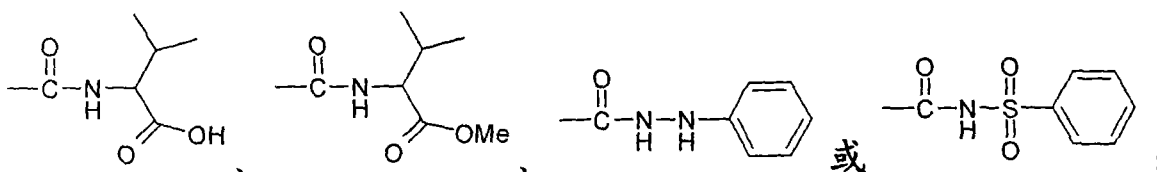
四氢吡喃基、

三环[3.3.1.1^{3,7}]癸烷-亚甲基、异丙基、正己基、苄基、或 4-三氟甲基-苄基；

R'' 为氢或甲基；

R^2 为氯；

R^3 为羧基、 $-\text{C(O)-NH}_2$ 、5-氧代-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基、



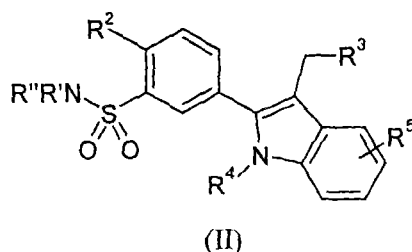
R^4 为氢、甲基或苄基;

R^5 为氢、氯、羟基、甲基、异丙基、叔丁基、甲氧基或三氟甲氧基;
并且

R^6 和 R^7 均为氢;

或其可药用盐、水合物、或溶剂合物、其可药用前药、或前药的可药用盐、水合物或溶剂合物。

本发明另一个特别的实施方案为式(I)的化合物, 其中该化合物为式(II):



或其可药用盐、水合物、或溶剂合物、其可药用前药、或前药的可药用盐、水合物或溶剂合物。

本发明另一个特别的实施方案为式(II)的化合物, 其中 R' 为环烷基、杂环基、芳基环烷基或环烷基芳基, 并且 R'' 为氢或烷基; 或其可药用盐、水合物、或溶剂合物、其可药用前药、或前药的可药用盐、水合物或溶剂合物。

本发明另一个特别的实施方案为式(II)的化合物, 其中 R' 为环烷基, 并且 R'' 为氢或烷基; 或其可药用盐、水合物、或溶剂合物、其可药用前药、或前药的可药用盐、水合物或溶剂合物。

本发明另一个特别的实施方案为式(II)的化合物, 其中 R^2 为卤素, 或其可药用盐、水合物、或溶剂合物、其可药用前药、或前药的可药用盐、水合物或溶剂合物。

本发明另一个特别的实施方案为式(II)的化合物, 其中 R^2 为氯, 或其可药用盐、水合物、或溶剂合物、其可药用前药、或前药的可药用盐、水合物或溶剂合物。

本发明另一个特别的实施方案为式(II)的化合物, 其中 R^2 为烷基、烷

氧基或卤代烷基, 或其可药用盐、水合物、或溶剂合物、其可药用前药、或前药的可药用盐、水合物或溶剂合物。

本发明另一个特别的实施方案为式(II)的化合物, 其中 R^2 为甲基、甲氧基或 $-CF_3$, 或其可药用盐、水合物、或溶剂合物、其可药用前药、或前药的可药用盐、水合物或溶剂合物。

本发明另一个特别的实施方案为式(II)的化合物, 其中 R^3 为 $-C(O)-NY^1Y^2$ 、羧基、酸性生物电子等排体; 或被羟基取代的烷基; 或其可药用盐、水合物、或溶剂合物、其可药用前药、或前药的可药用盐、水合物或溶剂合物。

本发明另一个特别的实施方案为式(II)的化合物, 其中 R^3 为 $-COOH$, 或其可药用盐、水合物、或溶剂合物、其可药用前药、或前药的可药用盐、水合物或溶剂合物。

本发明另一个特别的实施方案为式(II)的化合物, 其中 R^4 为氢、烷基或芳烷基, 或其可药用盐、水合物、或溶剂合物、其可药用前药、或前药的可药用盐、水合物或溶剂合物。

本发明另一个特别的实施方案为式(II)的化合物, 其中 R^4 为氢, 或其可药用盐、水合物、或溶剂合物、其可药用前药、或前药的可药用盐、水合物或溶剂合物。

本发明另一个特别的实施方案为式(II)的化合物, 其中 R^5 为氢、烷基、烷氧基、羟基、卤素或卤代烷氧基, 或其可药用盐、水合物、或溶剂合物、其可药用前药、或前药的可药用盐、水合物或溶剂合物。

本发明另一个特别的实施方案为式(II)的化合物, 其中:

R' 为环烷基、杂环基、芳基环烷基、环烷基芳基、或

烷基, 任选地被环烷基或芳基取代, 其中芳基任选地被卤代烷基取代;

R'' 为氢或烷基;

R^2 为卤素;

R^3 为 $-C(O)-NY^1Y^2$ 、羧基、酸性生物电子等排体; 或被羟基取代的烷

基;

R^4 为氢、烷基或芳烷基; 并且

R^5 为氢、烷基、烷氧基、羟基、卤素或卤代烷氧基,

或其可药用盐、水合物、或溶剂合物、其可药用前药、或前药的可药用盐、水合物或溶剂合物。

本发明另一个特别的实施方案为式(II)的化合物, 其中:

R' 为环烷基、杂环基、芳基环烷基或环烷基芳基、或烷基或被环烷基取代的烷基;

R'' 为氢或烷基;

R^2 为卤素;

R^3 为 $-C(O)-NY^1Y^2$ 、羧基、酸性生物电子等排体;

Y^1 和 Y^2 彼此独立地为氢、烷基磺酰基、芳基磺酰基、或被羧基或烷氧基羰基取代的烷基;

R^4 为氢、烷基或芳烷基; 并且

R^5 为氢、烷基、烷氧基、羟基、卤素或卤代烷氧基,

或其可药用盐、水合物、或溶剂合物、其可药用前药、或前药的可药用盐、水合物或溶剂合物。

本发明另一个特别的实施方案为式(II)的化合物, 其中:

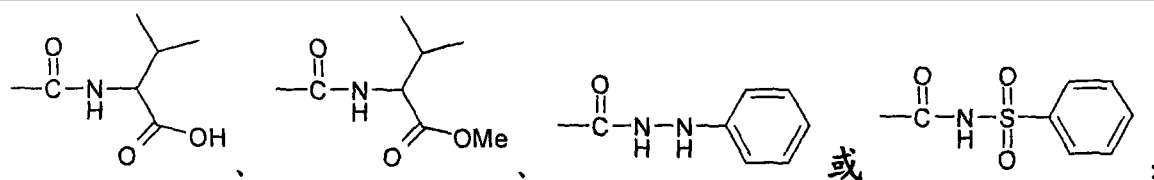
R' 为氢、环庚烷、环庚烷-亚甲基、环己烷、环己烷-亚甲基、环己烷-亚乙基、环戊烷、二环[2.2.1]庚烷、茚满基、苯基、

四氢吡喃基、三环[3.3.1.1^{3,7}]癸烷-亚甲基、甲基、异丙基、异戊基、正己基、苄基、或 4-三氟甲基-苄基;

R'' 为氢或甲基;

R^2 为氯;

R^3 为羧基、 $-\text{CH}_2\text{-OH}$ 、 $-\text{C(O)-NH}_2$ 、 $-\text{C(=O)-NH-SO}_2\text{-CH}_3$ 、5-氧代-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基、



R^4 为氢、甲基或苄基；并且

R^5 为氢、氯、羟基、甲基、异丙基、叔丁基、甲氧基或三氟甲氧基；或其可药用盐、水合物、或溶剂合物、其可药用前药、或前药的可药用盐、水合物或溶剂合物。

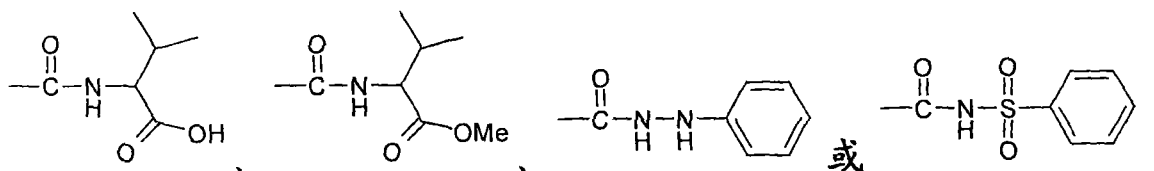
本发明另一个特别的实施方案为式(II)的化合物，其中：

R' 为环庚烷、环庚烷-亚甲基、环己烷、环己烷-亚甲基、环己烷-亚乙基、环戊烷、二环[2.2.1]庚烷、茚满基、四氢吡喃基、三环[3.3.1.1^{3,7}]癸烷-亚甲基、异丙基、异戊基、正己基、苄基、或 4-三氟甲基-苄基；

R'' 为氢或甲基；

R^2 为氯；

R^3 为羧基、 $-C(O)-NH_2$ 、5-氧-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基、



R^4 为氢、甲基或苄基；并且

R^5 为氢、氯、羟基、甲基、异丙基、叔丁基、甲氧基或三氟甲氧基，或其可药用盐、水合物、或溶剂合物、其可药用前药、或前药的可药用盐、水合物或溶剂合物。

本发明另一个特别的实施方案为式(XVI)的化合物，或其可药用酯前药，其为

[2-(4-氯-3-环己基氨磺酰基-苄基)-1H-吡啶-3-基]-乙酸，实施例 1(a)；

{2-[3-(二环[2.2.1]庚-2-基氨磺酰基)-4-氯-苄基]-1H-吡啶-3-基}-乙酸，实施例 1(b)；

[2-(4-氯-3-己基氨磺酰基-苄基)-1H-吡啶-3-基]-乙酸，实施例 1(c)；

{2-[4-氯-3-(茚满-2-基氨磺酰基)-苯基]-1H-吡啶-3-基}-乙酸, 实施例 1(d);

[2-(4-氯-3-环戊基氨磺酰基-苯基)-1H-吡啶-3-基]-乙酸, 实施例 1(e);

{2-[4-氯-3-(2,2-二甲基-丙基氨磺酰基)-苯基]-1H-吡啶-3-基}-乙酸, 实施例 1(f);

[2-(4-氯-3-异丙基氨磺酰基-苯基)-1H-吡啶-3-基]-乙酸, 实施例 1(g);

{2-[4-氯-3-(2-环己基-乙基氨磺酰基-苯基)-1H-吡啶-3-基}-乙酸, 实施例 1(h);

[2-(4-氯-3-苯基氨磺酰基-苯基)-1H-吡啶-3-基]-乙酸, 实施例 1(i);

{2-[4-氯-3-(环己基甲基-氨磺酰基)-苯基]-1H-吡啶-3-基}-乙酸, 实施例 1(j);

{2-[4-氯-3-(1-乙基-丙基氨磺酰基)-苯基]-1H-吡啶-3-基}-乙酸, 实施例 1(k);

{2-[4-氯-3-(环己基甲基-氨磺酰基)-苯基]-1H-吡啶-3-基}-乙酸, 实施例 1(l);

(2-{4-氯-3-[(三环[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-氨磺酰基]-苯基}-1H-吡啶-3-基)-乙酸, 实施例 1(m);

[2-(4-氯-3-环庚基氨磺酰基-苯基)-1H-吡啶-3-基]-乙酸, 实施例 1(n);

{2-[4-氯-3-(四氢-吡喃-4-基氨磺酰基)-苯基]-1H-吡啶-3-基}-乙酸, 实施例 1(o);

{2-[4-氯-3-(哌啶-1-磺酰基)-苯基]-1H-吡啶-3-基}-乙酸, 实施例 1(p);

[2-(4-氯-3-甲基氨磺酰基-苯基)-1H-吡啶-3-基]-乙酸, 实施例 1(q);

[2-(4-氯-3-氨磺酰基-苯基)-1H-吡啶-3-基]-乙酸, 实施例 1(r);

[5-叔-丁基-2-(4-氯-3-环己基氨磺酰基-苯基)-1H-吡啶-3-基]-乙酸, 实施例 1(s);

[2-(4-氯-3-环己基氨磺酰基-苯基)-5-甲基-1H-吡啶-3-基]-乙酸, 实施例 1(t);

[2-(4-氯-3-环己基氨磺酰基-苯基)-5-异丙基-1H-吡啶-3-基]-乙酸, 实施例 1(u);

[2-(4-氯-3-环己基氨磺酰基-苯基)-5-三氟甲氧基-1H-吡啶-3-基]-乙酸, 实施例 1(v);

[2-(3-苄基氨磺酰基-4-氯-苯基)-1H-吡啶-3-基]-乙酸, 实施例 1(w);

{2-[4-氯-3-(环己基-甲基-氨磺酰基)-苯基]-1H-吡啶-3-基}-乙酸, 实施例 1(x);

{2-[4-氯-3-(三氟甲基-苄基氨磺酰基)-苯基]-1H-吡啶-3-基}-乙酸, 实施例 1(y);

[2-(4-氯-3-环己基氨磺酰基-苯基)-1-甲基-1H-吡啶-3-基]-乙酸, 实施例 2(a);

[1-苄基-2-(4-氯-3-环己基氨磺酰基-苯基)-1H-吡啶-3-基]-乙酸, 实施例 2(b);

{2-[4-氯-3-(吡啶-1-磺酰基)-苯基]-1-甲基-1H-吡啶-3-基}-乙酸, 实施例 2(c);

(s)-2-{2-[2-(4-氯-3-环己基氨磺酰基-苯基)-1H-吡啶-3-基]-乙酰氨基}-3-甲基-丁酸, 实施例 3(a);

(s)-2-{2-[2-(4-氯-3-环己基氨磺酰基-苯基)-1H-吡啶-3-基]-乙酰氨基}-3-甲基-丁酸, 实施例 3(b);

[2-(4-氯-3-环己基氨磺酰基-苯基)-1H-吡啶-3-基]-乙酸 2-二甲基氨基-乙酯, 实施例 4;

2-氯-N-环己基-5-[3-(5-氧代-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基甲基)-1H-吡啶-2-基]-苯磺酰胺, 实施例 5;

5-[3-(2-苯磺酰基氨基-2-氧代-乙基)-1H-吡啶-2-基]-2-氯-N-环己基苯磺酰胺, 实施例 6;

2-[2-(4-氯-3-环己基氨磺酰基-苯基)-1H-吡啶-3-基]乙酰胺, 实施例 7(a);

2-[2-(4-氯-3-环己基氨磺酰基-苯基)-1-甲基-1H-吡啶-3-基]-乙酰胺, 实施例 7(b);

[2-(4-氯-3-环己基氨磺酰基-苯基)-1H-吡啶-3-基]乙酸甲酯, 实施例 8;

2-氯-N-环己基-5-[3-(2-羟基-乙基)-1-甲基-1H-吡啶-2-基]-苯磺酰胺, 实施例 9;

[2-(4-氯-3-环己基氨磺酰基-苯基)-5-甲氧基-1H-吡啶-3-基]-乙酸, 实施例 10(a);

[5-氯-2-(4-氯-3-环己基氨磺酰基-苯基)]-1H-吡啶-3-基]-乙酸, 实施例 10(b);

[2-(4-氯-3-环己基氨磺酰基-苯基)-5-羟基-1H-吡啶-3-基]-乙酸, 实施例 10(c);

[6-氯-2-(4-氯-3-环己基氨磺酰基-苯基)]-1H-吡啶-3-基]-乙酸, 实施例 10(d);

{2-[3-(环己基-甲基-氨磺酰基)-苯基]-1H-吡啶-3-基}-乙酸, 实施例 10(e);

[2-(3-环己基氨磺酰基-苯基)-1H-吡啶-3-基]-乙酸, 实施例 10(f);
2-[2-(3-环己基氨磺酰基-苯基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸, 实施例 10(g);
[2-(4-环己基氨磺酰基-苯基)-1H-吡啶-3-基]-乙酸, 实施例 10(h);
[2-(3-环己基氨磺酰基-4-甲氧基-苯基)-1H-吡啶-3-基]-乙酸, 实施例 10(i);
[2-(3-氯-4-环己基氨磺酰基-苯基)-1H-吡啶-3-基]-乙酸, 实施例 10(j);
[2-(3-环己基氨磺酰基-4-甲基-苯基)-1H-吡啶-3-基]-乙酸, 实施例 10(k);
[2-(3-环己基氨磺酰基-5-三氟甲基-苯基)-1H-吡啶-3-基]-乙酸甲酯, 实施例 11;
[2-(3-环己基氨磺酰基-5-三氟甲基-苯基)-1H-吡啶-3-基]-乙酸, 实施例 12;
[2-(3-苯磺酰氨基-4-氯苯基)-1H-吡啶-3-基]-乙酸, 实施例 13;
{2-[4-氯-3-(环己烷羰基-氨基)-苯基]-1H-吡啶-3-基}-乙酸, 实施例 14;
2-(4-氯-3-环己烷氨磺酰基-苯基)-1H-吡啶-3-甲酸, 实施例 15; 或
2-(4-氯-3-环己烷氨磺酰基-苯基)-1H-吡啶-6-甲酸, 实施例 16;
或其可药用酯前药。

应该理解, 本发明涵盖所指的特别实施方案的所有适当的组合。

本发明的化合物以及用于其制备的中间体和原料按照 IUPAC 命名规则命名, 其中特征性基团作为主要基团引述的优先次序递减如下: 酸、酯、酰胺等。但是, 应该理解, 对于同时以结构式和命名法名称提及的特定化合物, 如果结构式和命名法名称互相不一致, 则以结构式为准。

本发明的化合物显示前列腺素D2受体拮抗剂活性, 是有用的药理学活性剂。因此, 它们被纳入药物组合物中并用于治疗患有某些医学障碍的患者。

根据文献中和下文药理学试验部分所述的试验, 而且据信该试验结果与人和其它哺乳动物的药理学活性相关, 本发明范围内的化合物是前列腺素D2受体的拮抗剂。因此, 在另一实施方案中, 本发明提供了本发明的化合物和含有本发明化合物的药物组合物, 用于治疗患有或易患可通过施用PGD2拮抗剂而改善的病症的患者。例如, 本发明的化合物因此可用于治疗各种由PGD2介导的障碍, 包括但不限于过敏性疾病(如过敏性鼻炎、过

敏性结膜炎、特应性皮炎、支气管哮喘和食物过敏)、系统性肥大细胞增生症、伴有系统性肥大细胞活化的障碍、过敏性休克、支气管收缩、支气管炎、风疹、湿疹、伴有瘙痒的疾病(如特应性皮炎和风疹)、继发于伴有瘙痒行为(如抓挠和拍打)而产生的疾病(如白内障、视网膜脱离、炎症、感染和睡眠障碍)、炎症、慢性阻塞性肺病、缺血再灌注损伤、脑血管意外、慢性类风湿性关节炎、胸膜炎、溃疡性结肠炎等。

本发明的化合物还可用于涉及组合疗法的治疗,所述组合疗法具有:

- (i)抗组胺药,如非索非那定、氯雷他定和西替利嗪,用于治疗过敏性鼻炎;
- (ii)白三烯拮抗剂,如孟鲁司特和扎鲁司特,用于治疗过敏性鼻炎、COPD、过敏性皮炎、过敏性结膜炎等—请特别参考 WO 01/78697 A2 的权利要求;
- (iii) β 激动剂,如舒喘宁(albuterol)、沙丁胺醇(salbuteral)和特布他林,用于治疗哮喘、COPD、过敏性皮炎、过敏性结膜炎等;
- (iv)抗组胺药,如非索非那定、氯雷他定和西替利嗪、用于治疗哮喘、COPD、过敏性皮炎、过敏性结膜炎等;
- (v)PDE4(磷酸二酯酶 4)抑制剂,如罗氟司特(roflumilast)和西洛司特(cilomilast),用于治疗哮喘、COPD、过敏性皮炎、过敏性结膜炎等;或
- (vi) TP(血栓烷 A2 受体)或 CrTh2(在 Th2 细胞上表达的化学引诱物受体-同源分子)拮抗剂,如雷马曲班(Ramatrobran)(BAY-u3405),用于治疗 COPD、过敏性皮炎、过敏性结膜炎等。

本发明治疗方法的一个特定实施方案是过敏性鼻炎的治疗。

本发明治疗方法的另一特定实施方案是支气管哮喘的治疗。

依照本发明的另一特征,本发明提供治疗患有或易患可通过施用前列腺素D2受体拮抗剂而改善的病症、例如如上文所述的病症的人或动物患者的方法,其包括向所述患者施用有效量的本发明化合物或含有本发明化合物的组合物。“有效量”旨在描述本发明化合物作为前列腺素D2受体拮抗剂从而产生所需治疗效果的有效的量。

本文中提及的治疗应被理解为包括预防性治疗和既定病症的治疗。

本发明在其范围内还包括包含至少一种本发明化合物以及可药用载体

的药物组合物。

实际上,本发明的化合物可以以可药用的剂型、通过局部或全身施用方式施用于人和其它动物,包括口服、吸入、直肠、鼻、口腔、舌下、阴道、结肠、胃肠外(包括皮下、肌内、静脉内、皮内、鞘内和硬膜外)、脑池内(intracisternal)以及腹膜内施用。应该理解,优选的途径可随接受者的身体状况而变化。

“可药用的剂型”系指本发明化合物的剂型,包括例如片剂、糖衣丸、粉剂、酏剂、糖浆剂、包括悬浮液的液体制剂、喷雾剂、吸入片剂、锭剂、乳剂、溶液剂、颗粒剂、胶囊剂和栓剂,以及用于注射的液体制剂,包括脂质体制剂。技术和配方通常可见于雷氏药学大全(Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, PA, 最新版)。

本发明的一个具体方面提供了以药物组合物形式施用的本发明化合物。依照本发明的药物组合物包含本发明化合物和可药用的载体。

取决于施用方式和剂型的性质,可药用的载体包括至少一种选自下组的组分:可药用的载体、稀释剂、包衣料、佐剂、赋形剂或媒介,如防腐剂、填充剂、崩解剂、润湿剂、乳化剂、乳液稳定剂、悬浮剂、等渗剂、甜味剂、调味剂、芳香剂、着色剂、抗菌剂、抗真菌剂、其它治疗剂、润滑剂、吸附延缓或促进剂以及分散剂。

示例性的悬浮剂包括乙氧基化异硬脂醇、聚氧乙烯山梨糖醇酯和失水山梨糖醇酯、微晶纤维素、偏氢氧化铝(aluminum metahydroxide)、膨润土、琼脂和黄芪胶,或这些物质的混合物。

示例性的用于预防微生物作用的抗菌剂和抗真菌剂包括对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸等。

示例性的等渗剂包括糖、氯化钠等。

示例性的用于延缓吸收的吸收延缓剂包括单硬脂酸铝和明胶。

示例性的用于增加吸收的吸收促进剂包括二甲基亚砷和相关类似物。

示例性的稀释剂、溶剂、媒介、增溶剂、乳化剂和乳液稳定剂包括水、氯仿、蔗糖、乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、四氢糠醇、

苯甲酸苄基酯、多元醇、丙二醇、1,3-丁二醇、甘油、聚乙二醇、二甲基甲酰胺、Tween® 60、Span® 60、鲸蜡醇/硬脂醇混合物、肉豆蔻醇、单硬脂酸甘油酯和月桂烷基硫酸钠、失水山梨糖醇脂肪酸酯、植物油(如棉籽油、花生油、玉米胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)以及可注射有机酯如油酸乙酯等,或这些物质的适当混合物。

示例性的赋形剂包括乳糖(lactose/milk sugar)、柠檬酸钠、碳酸钙和磷酸二钙。

示例性的崩解剂包括淀粉、藻酸以及某些复合硅酸盐类。

示例性的润滑剂包括硬脂酸镁、月桂基硫酸钠、滑石粉,以及高分子量聚乙二醇。

可药用的载体的选择通常取决于活性化合物的化学性质如溶解性、具体施用方式和制药过程中须遵守的规定。

适合于口服施用的本发明药物组合物可制成离散单元,如固体剂型,如各自含有预定量活性成分的胶囊、扁囊剂或片剂,或粉末或颗粒;液体剂型如水性液体或非水性液体中的溶液或悬液,或者水包油乳液或油包水乳液。活性成分也可制成大丸剂、药糖剂或糊剂。

“固体剂型”意指本发明化合物的剂型是固态形式,例如胶囊、片剂、丸剂、粉末、糖衣丸或颗粒。这种固体剂型中,本发明的化合物与至少一种常用的惰性赋形剂(或载体)混合,如柠檬酸钠或磷酸二钙或(a)填充剂或扩充剂,例如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和硅酸,(b)粘合剂,例如羧甲基纤维素、藻酸盐类、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯树胶,(c)保湿剂,例如甘油,(d)崩解剂,例如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、藻酸、某些复合硅酸盐类和 Na_2CO_3 , (e)溶液阻滞剂,例如石蜡,(f)吸收促进剂,例如季铵化合物,(g)润湿剂,例如鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯,(h)吸附剂,例如高岭土和膨润土,(i)润滑剂,例如滑石粉、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠,(j)遮光剂,(k)缓冲剂,以及可在肠道某一部分以延迟方式释放本发明化合物的试剂。

片剂可以通过压制或模制制备,任选含有一种或多种辅助成分。压制片剂可通过将活性成分以自由流动形式形式如粉末或颗粒、任选地与粘合剂、润滑剂、惰性稀释剂、防腐剂、表面活性剂或分散剂混合、于适当的机器中压制而成。可以使用赋形剂如乳糖、柠檬酸钠、碳酸钙、磷酸二钙,和崩解剂如淀粉、藻酸以及复合硅酸盐类,与润滑剂如硬脂酸镁、月桂基硫酸钠及滑石粉联合。用惰性液体稀释剂润湿的粉状化合物的混合物可在适当的机器中模制而成模制片剂。片剂可任选地被包衣或刻痕,并可配制成使所含活性成分得以缓慢或受控释放。

固体组合物也可作为软胶囊和硬明胶胶囊的填充剂,使用乳糖及高分子量聚乙二醇等作为赋形剂。

如果需要并为了更有效的分布,化合物可用微胶囊密封或附着于缓释或靶向给药体系,例如生物兼容的、可生物降解的聚合物基质(如d,l-丙交酯-乙交酯共聚物)、脂质体和微球,并通过一种被称为皮下或肌肉贮库的技术进行皮下注射或肌肉注射,以提供化合物在两周或更长时间内的缓慢释放。化合物可以经灭菌,例如用截留细菌的滤器过滤,或将除菌剂加入无菌固体药物组合物,可在使用时将其溶于无菌水或其它无菌注射介质。

“液体剂型”意指欲给患者施用的活性化合物为液体形式,例如可药用的乳液、溶液、悬液、糖浆剂和酏剂。除活性化合物之外,液体剂型可含有本领域中常用的惰性稀释剂,例如溶剂、增溶剂和乳化剂。

当使用水性悬液时,它们可含有乳化剂或促进悬浮的试剂。

适合于局部施用的药物组合物意指适合于局部施用于患者形式的制剂。制剂可制成本领域内众所周知的局部用软膏、油膏、粉剂、喷雾剂和吸入剂、凝胶剂(水基或醇基)、乳膏;或者,加入基质于贴片中敷用,使得化合物可经由皮肤障碍控制性释放。当配制成软膏时,活性成分可与石蜡或水混溶性软膏基质一起使用。或者,活性成分可以用水包油乳膏基质配制成乳膏。适合于局部施用于眼部的制剂包括滴眼剂,其中活性成分溶解或悬浮于适当的载体中,尤其是活性成分的水性溶剂。适合于局部施用于口腔的制剂包括锭剂,其在调味基质、通常是蔗糖和阿拉伯胶或黄芪胶

中含有活性成分；软锭剂，其在惰性基质如明胶和甘油或蔗糖和阿拉伯胶中含有活性成分；以及漱口剂，其在适当液体载体中含有活性成分。

乳液药物组合物的油相可以以已知方式由已知成分组成。虽然该相可仅包含乳化剂，但它最好包含至少一种乳化剂与脂肪或油或与脂肪和油两者的混合物。在一个具体实施方案中，同时包括亲水乳化剂与作为稳定剂的亲脂乳化剂。一种或多种乳化剂单独或与一种或多种稳定剂一起构成乳化蜡，与油和脂肪一起的方式则构成乳化软膏基质，后者形成乳膏制剂的油性分散相。

如果需要，乳膏基质的水相可包括例如至少30% w/w的多元醇，即具有两个或多个羟基的醇，如丙二醇、丁-1,3-二醇、甘露醇、山梨糖醇、甘油和聚乙二醇(包括PEG 400)及其混合物。局部制剂可合乎需要地包括增强活性成分吸收或促进活性成分穿透皮肤或其它受影响部位的化合物。

适合于药物组合物的油类或脂肪的选择基于能否获得所需性质。因此，乳膏应优选是非油脂、不着色及容易洗去的产品，并具有适当的稠度以避免从软管或其它容器中渗漏出来。可以使用直链或支链、一元或二元的烷基酯如二豆蔻酸异丙酯、油酸癸酯、棕榈酸异丙酯、硬脂酸丁酯、棕榈酸2-乙基己酯或被称为Crodamol CAP的支链酯混合物。取决于所需的性质，可以单独或结合使用这些物质。或者，可使用高熔点脂类如白色软石蜡和/或液体石蜡或其它矿物油。

适合于直肠或阴道施用的药物组合物意指呈适合于经直肠或经阴道施用于患者的形式并含有至少一种本发明化合物的制剂。栓剂是这种制剂的具体形式，可通过将本发明化合物与适当的无刺激性赋形剂或载体如可可脂、聚乙二醇或栓剂用蜡混合来制备，其在常温下是固体但在体温时为液体，因此在直肠或阴道腔中融化并释放活性组分。

通过注射施用的药物组合物可经由肌肉、静脉内、腹腔内和/或皮下注射施用。本发明的组合物可配制在液体溶液中，尤其是生理上兼容的缓冲液如Hank溶液或Ringer溶液中。此外，组合物可配制成固态形式并在使用之前重新溶解或悬浮。冻干的形式也包括在内。该制剂是无菌的，且包括

乳液、悬液、水性与非水性注射溶液，可含有悬浮剂和增稠剂以及抗氧化剂、缓冲液、抑菌剂以及使制剂与预期接受者的血液等渗并具有适当调节的pH值的溶质。

适合于经鼻或吸入施用的本发明的药物组合物意指适合于经鼻或吸入施用于患者形式的组合物。该组合物可含有粉末状载体，其粒径为例如1至500微米(包括20至500微米，以5微米为增量，例如30微米、35微米等)。例如作为鼻喷剂或滴剂施用的、其中载体为液体的适当组合物包括活性成分的水溶液或油溶液。适合于以气雾剂施用的组合物可按照传统方法制备，并可与其它治疗剂一起给药。计量吸入器可用于施用用于吸入治疗的本发明组合物。

本发明组合物中一种或多种活性成分的实际剂量水平可以改变，以便确定一种或多种活性成分的有效量，以使得患者对特定组合物和施用方法产生所需治疗反应。因此，为任何特定患者选择的剂量水平取决于各种因素，包括所需治疗作用、施用途径、所需治疗持续时间、疾病的病因和严重性、患者的病情、体重、性别、饮食和年龄、每种活性成分的类型和效价、吸收、代谢和/或排泄的速率及其它因素。

单次或分次施用于患者的本发明化合物的日总剂量可以是例如约0.001至约100mg/kg体重、优选0.01至10mg/kg/天。例如，成人剂量通常为：每天吸入约0.01至约100、优选约0.01至约10mg/kg体重；每天口服施用约0.01至约100、优选0.1至70、更尤其0.5至10mg/kg体重；每天静脉内施用约0.01至约50、优选0.01至10mg/kg体重。组合物中活性组分的百分比可以改变，但它仍应构成一定的比例，以获得适当的剂量。单位剂量组合物的含量可以是每日剂量的一部分，由若干单位剂量组成每日剂量。显然，若干单位剂量形式可以几乎同时施用。为了获得理想的治疗作用，可以根据需要而尽量频繁地施用某一剂量。某些患者可能会对较高或较低的剂量迅速地作出反应，也可能会发现低得多的维持剂量已足够。对于另一些患者，按照每个具体患者的生理要求，可能有必要进行每日1至4剂的长期治疗。自不待言，对于另一些患者，将有必要每日开具不超过一剂或两剂的处方。

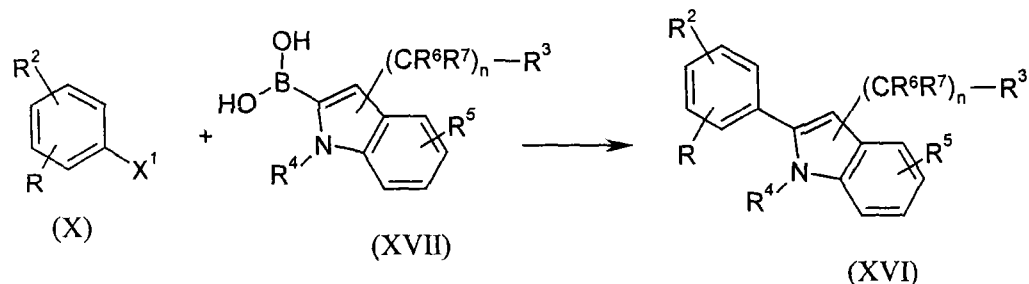
制剂可用药剂学领域中众所周知的任何方法制备成单位剂量形式。这些方法包括将活性成分与由一种或多种辅助成分构成的载体相结合的步骤。通常，制剂的制备是将活性组分与液体载体或细碎的固体载体或这两者一起均匀和密切地结合，然后若有必要，使产品成形。

制剂可置于单位剂量或多剂量容器内，例如密封的安瓿剂和带弹性胶塞的管形瓶，并可在冷冻干燥(冻干)条件下保存，只需在临使用前加入无菌液体载体如注射用水。实时准备的注射溶液和悬液可从前述类型的无菌粉末、颗粒和片剂制备。

本发明的化合物可通过应用或改进已知的方法来制备，所谓已知方法是指此前使用的方法或文献中述及的方法，例如 R.C. Larock 在 *Comprehensive Organic Transformations*(VCH publishers, 1989)中所述的那些方法。

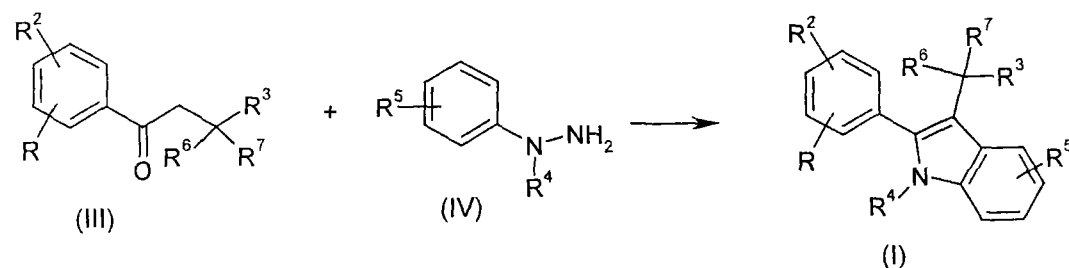
在下文所述的反应中，可能有必要保护终产物中所需的反应性官能团，例如羟基、氨基、亚氨基、硫代或羧基，以避免它们参加不希望发生的反应。可以按照标准做法使用传统的保护基，例如参见：T.W. Greene 和 P. G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*(有机合成中的保护基团)，第3版，John Wiley & Sons, Inc., 1999。适当的胺保护基包括磺酰基(例如甲苯磺酰基)、酰基(例如苄氧羰基或叔丁氧羰基)以及芳基烷基(例如苄基)，它们可酌情通过水解或氢解除去。其它适当的胺保护基包括可通过碱性催化水解而除去的三氟乙酰基 $[-C(=O)CF_3]$ ，或固相树脂结合的苄基，例如 Merrifield 树脂结合的 2,6-二甲氧基苄基(Ellman linker)或 2,6-二甲氧基-4-[2-(聚苯乙烯甲氧基)乙氧基]苄基，它们可通过酸性催化水解、例如用三氟乙酸而除去。

式(XVI)的化合物，其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 和 n 如本文所定义，可以用式(X)的相应化合物的 Suzuki 偶合反应制备，其中 X^1 为溴或氯，特别是溴，用式(XVII)的相应硼酸得到相应的式(XVI)化合物。



Suzuki 偶合反应, 可以常规地例如在 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$ 和 CsF 存在的条件下, 在惰性试剂中如二噁烷和水(10:1)的混合物中在 80°C 进行。

式(I)的化合物, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 如本文所定义, 可以用相应的式(III)化合物和相应的式(IV)化合物用 Fischer 吲哚反应制备。

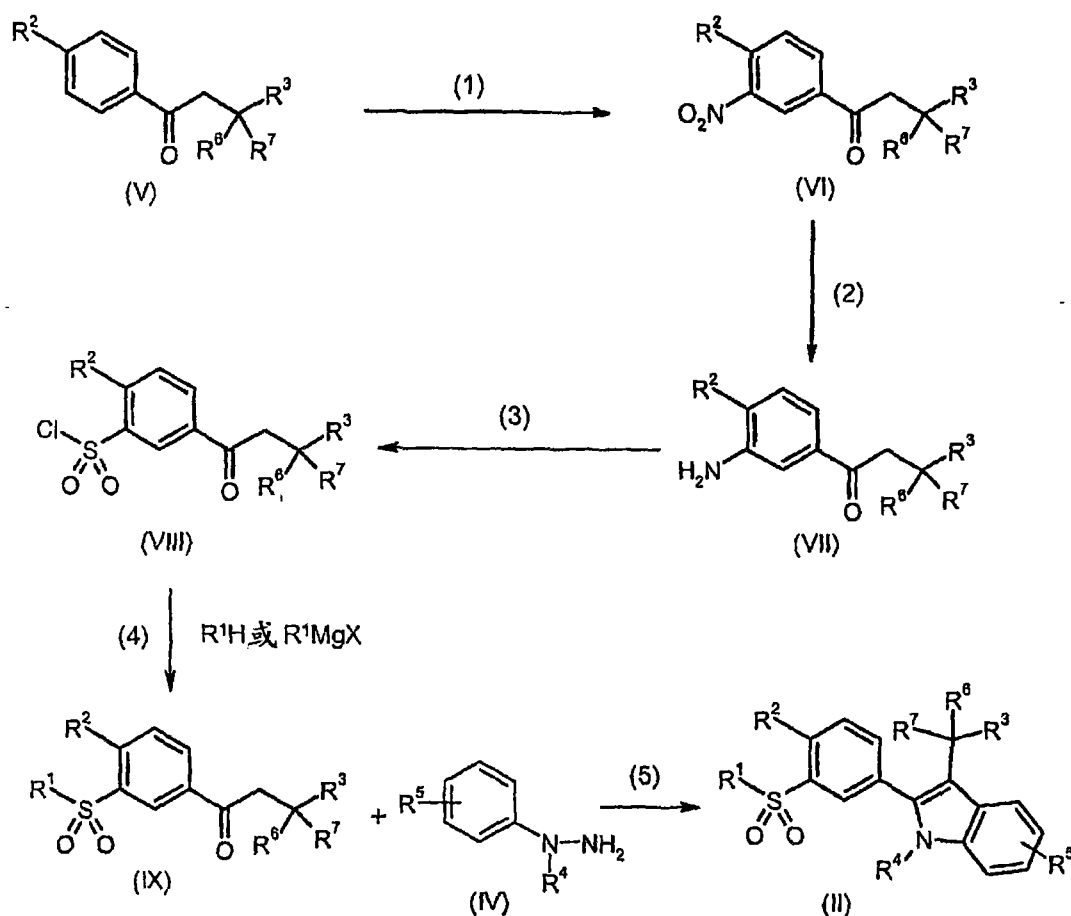


偶合反应可以常规地例如在对甲苯磺酸和氯化锌存在时, 在惰性溶剂如冰醋酸中, 在大约 150°C 到大约 180°C 在微波炉中进行。偶合反应也可以常规地例如在氢氧化钾或氢氧化钠存在时, 在惰性溶剂如水和冰醋酸中, 在大约 100°C 的温度下进行。偶合反应也可以常规地进行, 例如在 N -羟基苯并三唑一水合物、1,3-二异丙基碳二亚胺和 4-二甲基氨基吡啶存在时, 在惰性溶剂如 DCM 和 DMF 中, 在室温左右, 用来自 Nova Biochem 的 HMBA-AM 树脂处理式(III)化合物, 接着在氯化锌存在下, 在惰性溶剂如冰醋酸中, 在大约 80°C 的温度下, 用式(IV)的化合物处理负载的 HMBA-AM 树脂。

式(II)的化合物, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 如本文所定义, 可以如方案 I 所示制备, 通过(1)将式(V)的相应化合物和硝酸反应得到相应的式(VI)化合物, (2)还原式(VI)的化合物以提供相应的式(VII)化合

物, (3) 通过 Meerwein 反应转化式 (VII) 的化合物为相应的式 (VIII) 化合物, (4) 将式 (VIII) 的化合物与 R^1H (其中 R^1 为 $-NR'R''$) 或 R^1MgX (其中 R^1 为烷基、芳基、或芳基烷基, 并且 X 为卤素, 特别是氯和溴) 反应以提供相应的式 (IX) 化合物, 并且 (5) 将式 (IX) 的化合物与相应的式 (IV) 化合物进行偶合。

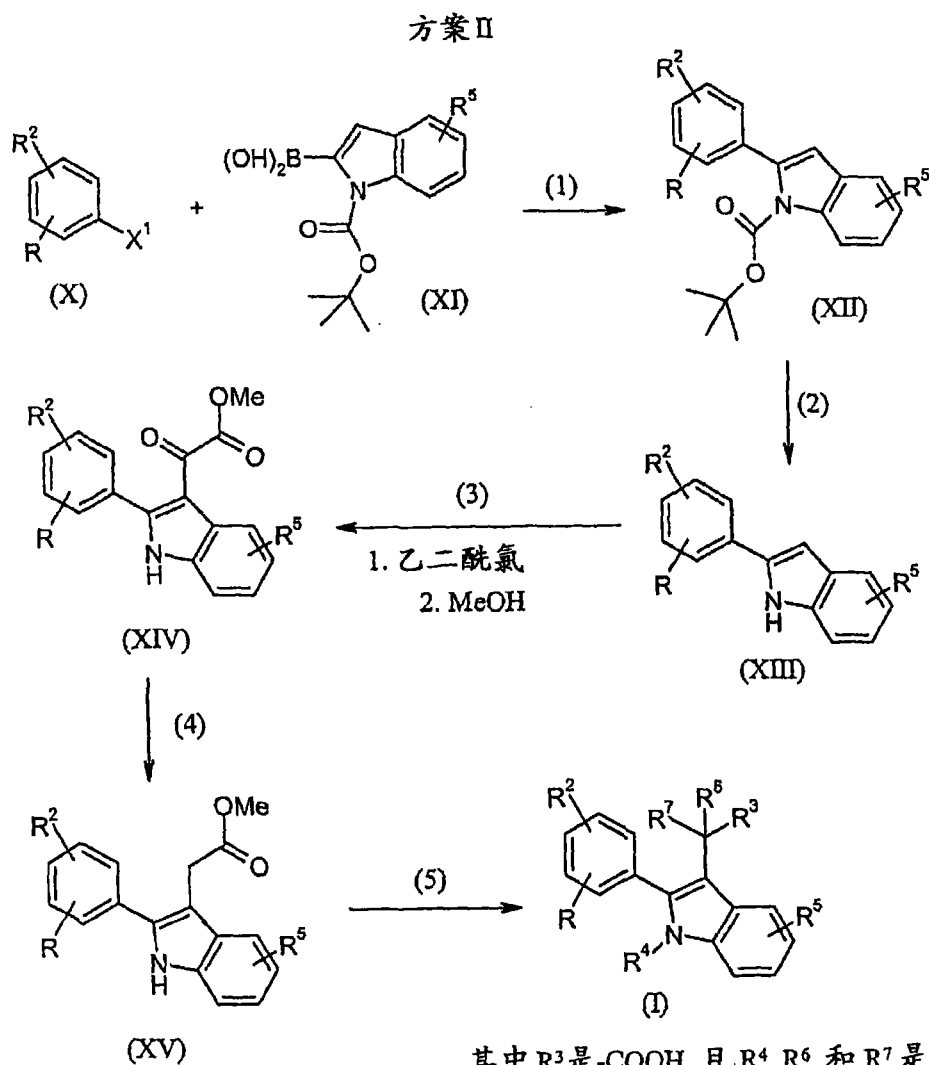
方案 I:



第一步反应可以常规地例如在温度大约 $-7^{\circ}C$ 到 $0^{\circ}C$ 下进行。第二步反应可以常规地例如在亚硫酸氢钠和盐酸存在时, 在惰性溶剂如水中, 在温度大约为 $100^{\circ}C$ – $105^{\circ}C$ 下进行。第三步反应可以常规地如下进行, 例如在盐酸存在时, 在惰性溶剂如 THF 或 DMF 中, 在温度大约为 $-10^{\circ}C$ – $0^{\circ}C$ 时通过首先将式 (IX) 的化合物和亚硝酸钠或亚硝酸钾进行反应, 并且然后在温度为 $0^{\circ}C$ 到室温时向反应混合物中加入氯化铜 (II) 和用二氧化硫饱和的冰醋酸。第四步反应可以常规地例如在惰性溶剂如 THF 和醚 (当使用 R^1MgX 时)、

或 MeOH 和 DCM(当使用 R^1H 时)中, 在温度大约为 $0^{\circ}C$ 到室温时进行。
 第五步反应可以常规地在如上所述的制备式(I)化合物的条件下进行。

式(I)化合物, 其中 R 、 R^2 和 R^5 如本文所定义, R^3 为羧基, 且 R^4 、 R^6 和 R^7 均为氢, 可以如方案 II 所示, 由相应的式(X)化合物, 其中 X^1 为溴或氯, 优选溴, 与式(XI)的相应硼酸通过(1)的 Suzuki 偶合反应以提供相应的式(XII)化合物, (2)将式(XII)化合物去保护以提供相应的式(XIII)化合物, (3)将式(XIII)化合物首先与乙二酰氯, 然后与 MeOH 反应以提供相应的式(XIV)化合物, (4)还原式(XIV)的化合物以提供相应的式(XV)化合物, 和(5)水解式(XV)化合物以提供式(I)化合物, 其中 R^3 为 $-COOH$ 。



第一步(Suzuki 偶合反应)可以常规地例如在 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$ 和 CsF 存在时,在惰性溶剂如二噁烷和水的混合物(10:1)中,在温度大约 80°C 下进行。第二步脱保护可以常规地例如在惰性溶剂如 DCM 中,在室温下通过用 TFA 处理式(XII)化合物而进行。第三步反应可以常规地在惰性溶剂如 DCM 中,在室温下进行。第四步还原可以常规地例如在 TFA 中通过将式(XIV)化合物与三乙基甲硅烷反应而进行。第五步水解可以常规地例如在水/有机溶剂混合物存在下,用有机溶剂如二噁烷、THF 或 MeOH 在大约环境温度到大约回流的温度下,通过碱性水解作用进行,所用碱如碱金属氢氧化物,例如氢氧化锂,或碱金属碳酸盐,例如碳酸钾。酯水解也可以使用无机酸如盐酸,在水/惰性有机溶剂混合物存在下,用有机溶剂如二噁烷或 THF,在大约 50°C 到大约 80°C 的温度下,通过酸水解作用进行。

本发明的化合物也可以用本发明的其它化合物的互变进行制备。

因此,例如,式(I)的化合物,其中 R^3 为 $-\text{C}(\text{O})-\text{NY}^1\text{Y}^2$,可以通过将式(I)化合物,其中 R^3 为羧基,与式 NHY^1Y^2 的胺偶合,用标准肽偶合方法提供酰胺键。实例包括(i)在 HBTU 和 DIEA 存在时在室温下在 DCM 中的偶合。

作为互变方法的另一个实例,式(XVI)化合物的酯前药可以通过将式(XVI)的化合物,其中 R^3 为羧基,与式 Y^3OH 的醇(其中 Y^3 为烷基或被氨基取代的烷基,烷基氨基或二烷基氨基)的偶合进行制备,用标准偶合方法得到酯键。实例包括(i)在 HBTU 存在时,并任选 DIEA 存在时,在 DCM 中在室温下偶合。

作为互变方法的另一个实例,式(XVI)化合物,其中 R^3 为 $-\text{CH}_2\text{OH}$,可以通过将相应的式(XVI)化合物通过还原而得到,其中 R^3 为羧基。该还原可以常规地在惰性溶剂如 THF 中、在大约 0°C 到大约回流的温度下,通过氢化铝锂反应的方法进行。

作为互变方法的另一个实例,式(XVI)化合物,其中 R^3 为 5-氧代-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基,可以在 HBTU 和 DIEA 存在时,在惰性溶剂如 DCM 中,在大约室温的温度下,通过将相应的式(XIV)化合物,其中 R^3

为羧基，与胍进行反应，然后在惰性溶剂如 1,4-二噁烷存在时，在回流温度下，用 CDI 处理得到的胍而制备。

依照本发明的另一特征，本发明化合物的酸加成盐可通过应用或改进已知方法、通过游离碱与适当的酸的反应来制备。例如，本发明化合物的酸加成盐可通过以下任一步骤制备：将游离碱溶于含有适当酸的水或醇的水溶液或其它适当溶剂并通过蒸发该溶液而分离该盐；或者使游离碱与酸在有机溶剂中反应，在此情况下可直接分离该盐或可通过浓缩该溶液而获得该盐。

本发明化合物的酸加成盐可通过应用或改进已知方法从盐再生。例如，通过用碱如碳酸氢钠水溶液或氨水溶液处理，本发明的母体化合物可从它们的酸加成盐再生。

本发明的化合物可通过应用或改进已知方法从它们的碱加成盐再生。例如，通过用酸如盐酸处理，本发明的母体化合物可从它们的碱加成盐再生。

在本发明的方法过程中，本发明化合物可以以溶剂合物(例如水合物)的形式方便地制备或形成。本发明化合物的水合物可通过使用有机溶剂如二噁烷、四氢呋喃或甲醇从水/有机溶剂混合物中重结晶而方便地制备。

依照本发明的另一特征，本发明化合物的碱加成盐可通过应用或改进已知方法、通过游离酸与适当的碱的反应来制备。例如，本发明化合物的碱加成盐可通过以下任一步骤制备：将游离酸溶于含有适当碱的水或醇的水溶液或其它适当溶剂并通过蒸发该溶液而分离该盐；或者使游离酸与碱在有机溶剂中反应，在此情况下可直接分离该盐或可通过浓缩该溶液而获得该盐。

原料和中间体可通过应用或改进已知方法制备。

本发明的化合物，它们的方法或制备和它们的生物活性通过下述实施例的实施将变得更加清楚，实施例仅作为例证给出，但不应被看作限制本发明的范围。本发明的化合物可以通过例如下述的分析方法进行鉴定。

使用以下方法之一进行高压液相色谱-质谱(LCMS)实验,以确定保留时间(R_T)和相关的质量离子。

质谱(MS)用Micromass LCT质谱仪进行记录。该方法为正电子喷射离子化作用,扫描质量 m/z 从100到1000。液相色谱在Hewlett Packard 1100 Series Binary Pump&Degasser上完成;固定相:Phenomenex Synergi 2 μ Hydro-RP 20 X 4.0mm柱,流动相:A=0.1% 甲酸(FA)水溶液,B=0.1% FA 乙腈溶液。用CTC Analytical PAL System进样5 μ L体积。流速为1 mL/minute。梯度为3分钟内10%B到90%B和2分钟内90%B到100%B。辅助检测器为:Hewlett Packard 1100 Series UV 检测器,波长=220 nm和Sedere SEDEX 75 Evaporative Light Scattering(ELS)检测器,检测温度=46°C, N_2 压力=4 bar。

在以下实施例和制备法中,以及其余的应用中,所用术语具有以下含义:“kg”指千克,“g”指克,“mg”指毫克,“ μ g”指微克,“mol”指摩尔,“mmol”指毫摩尔,“M”指摩尔,“mM”指毫摩尔,“ μ M”指微摩尔,“nM”指纳摩尔,“L”指升,“mL”或“ml”指毫升,“ μ L”指微升,“°C”指摄氏温度,“mp”或“m.p.”指熔点,“bp”或“b.p.”指沸点,“mm of Hg”指以毫米汞柱计的压力,“cm”指厘米,“nm”指纳米,“abs.”指绝对的,“conc.”指浓缩的,“c”指以 g/ml 计的浓度,“rt”指室温,“TLC”指薄层色谱,“HPLC”指高效液相色谱,

“i.p.”指腹腔内,“i.v.”指静脉内,“s”=单峰,“d”=双峰;“t”=三重峰;“q”=四重峰;“m”=多重峰,“dd”=双重双峰;“br”=宽峰,“LC”=液相色谱,“MS”=质谱法,“ESI/MS”=电喷雾电离/质谱法,“ R_T ”=保留时间,“M”=分子离子,“PSI”=磅/平方英寸,“DMSO”=二甲基亚砷,“DMF”=二甲基甲酰胺,“CDI”=1,1'-羰基二咪唑,“DCM”或“ CH_2Cl_2 ”=二氯甲烷,“HCl”=盐酸,“SPA”=闪烁亲近测定法,

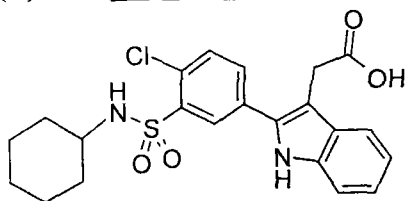
“ATTC”=美国菌种保藏中心,“FBS”=胎牛血清,“MEM”=最低基本培养基,“CPM”=每分钟计数,“EtOAc”=乙酸乙酯,“PBS”=磷酸盐缓冲盐水,“TMD”=跨膜结构域,“IBMX”=3-异丁基-1-甲基黄嘌呤

吟, “cAMP” = 环腺苷单磷酸盐, “IUPAC” = 国际纯粹和应用化学协会, “MHz” = 兆赫, “PEG” = 聚乙二醇, “MeOH” = 甲醇, “N” = 当量浓度, “THF” = 四氢呋喃, “h” = 小时, “min” = 分钟, “MeNH₂” = 甲基胺, “N₂” = 氮气, “iPrOH” = 异丙醇, “O.D.” = 外径, “MeCN” 或 “CH₃CN” = 乙腈, “Et₂O” = 乙醚, “TFA” = 三氟乙酸, “Prep LC” = 制备型 “快速” 液相色谱, “SPE” = 固相萃取, “LAH” = 氢化铝锂, “pmol” = 皮摩尔, “heptane” = 正庚烷, “HMBA-AM” 树脂 = 4-羟基甲基苯甲酸氨基甲基树脂, “PdCl₂(dppf)₂” = 1,1'-二(二苯基膦)二茂铁-钯(II)二氯化物, “HBTU” = 2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸盐, “DIEA” = 二异丙基乙基胺, “CsF” = 氟化铯, “MeI” = 碘代甲烷, “~” = 大约。

实施例

实施例 1:

(a) 2-(4-氯-3-环己基氨基磺酰基-苯基)-1H-吲哚-3-基]-乙酸



方法 A:

步骤 1. 将发烟硝酸(1.5 L)在冰/盐浴中冷却至约-5°C。在一段 30 分钟的时间内, 将 4-(4-氯苯基)-4-氧代丁酸(150 g)分批加入到机械搅拌的溶液中, 并于约-5°C 至约-7°C 的温度下将反应混合物搅拌 3.5 小时。将反应混合物倒入碎冰/水(3 L)中并于室温下搅拌过夜。将固体物质过滤, 用水洗涤直至洗涤液呈中性, 风干, 并于约 85°C 在真空烘箱中最终烘干, 即得 4-(4-氯-3-硝基-苯基)-4-氧代丁酸 为一固体(159.1 g)。

步骤 2. 在一段 40 分钟的时间内, 将亚硫酸氢钠溶液 (393 g, 在 800 mL 水中) 于 100 - 105°C 加入到机械搅拌中的 4-(4-氯-3-硝基-苯基)-4-氧代丁酸 (150 g) 在水 (900 mL) 和浓 HCl (12 mL) 中的悬浮液中。加入之后, 回流加热 1 小时, 并添加 4 N HCl (100 mL) 将 pH 调节至 ~2。将该混合物再回流加热另外的 30 分钟, 冷却至室温并过滤, 即得固体状的 4-(3-氨基-4-氯苯基)-4-氧代丁酸 (79.3 g)。LCMS: $R_T = 2.39$ 分钟, MS: 228 (M+H); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- D_6) δ 2.51 (t, J=6 Hz, 2H) 3.11 (t, J=6 Hz, 2H) 5.58 (s, 2H), 7.1 (dd, J=6.2 Hz, J=2 Hz, 1H) 7.29 (d, J=8 Hz, 1H) 7.36 (d, J=2 Hz, 1H) 12.08 (宽峰 s, 1 H)。

步骤 3: 将 4-(3-氨基-4-氯-苯基)-4-氧代丁酸 (16.2 g) 的 DMF (20 mL) 溶液加入浓 HCl (35 mL) 和冰 (150 g) 的混合物中。在一段 5 分钟的时间内于 -5°C 至 -10°C 的温度下, 通过浸在溶液液面下的移液管添加亚硝酸钠 (5.25 g) 的水溶液 (18 mL)。将该反应混合物升温至 0°C 并搅拌 15 min。于室温下将此溶液缓慢地加入到氯化铜二水合物 (5.58 g) 与冰醋酸 (175 mL) 的混合物, 该混合物事先用二氧化硫气体饱和。于室温下将所得溶液搅拌 45 分钟, 添加水 (500 mL) 并搅拌该溶液 1 小时。将烧瓶冷却至 10°C, 滤出固体并用水洗涤, 即得固体状的 4-(4-氯-3-氯磺酰基苯基)-4-氧代丁酸 [12.94 g, 中间体 (1)]。LCMS: $R_T = 2.68$ 分钟, MS: 310 (M+H); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 2.56 (t, J=6 Hz, 2H) 3.19 (t, J=6 Hz, 2H) 7.51 (d, J=8 Hz, 1H) 7.87 (dd, J=6 Hz, J=2 Hz, 1H) 8.39 (d, J=2 Hz, 1H) 12.66 (宽峰 s, 1 H)。

步骤 4: 将 4-(4-氯-3-氯磺酰基-苯基)-4-氧代丁酸 (2 g) 于 0°C 加入到搅拌中的环己胺 (1.56 g) 在 DCM: MeOH 混合物 (1: 1, 50 mL) 中的溶液中。将该反应混合物升温至室温并搅拌 20 小时。用 2 N HCl 水溶液 (pH ~ 2) 酸化该反应混合物并用二氯甲烷萃取两次。将合并后的有机层用水洗涤, 用硫酸钠干燥并在真空中蒸发, 即得 4-(4-氯-3-环己基氯磺酰基-苯基)-4-氧代丁

酸, 为淡棕色粘性油状物(1.7 g)。LCMS: $R_T = 2.9$ 分钟, MS: 374 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ 0.8 - 1.8 (m, 10H) 2.61 (t, $J=6$ Hz, 2H) 3.04 (m, 1H) 3.3 (m, 2H) 7.8 (d, $J=8$ Hz, 1H) 8.06 (d, $J=8$ Hz, 1H) 8.2 (d, $J=8$ Hz, 1H) 8.46 (s, 1H) 12.2 (宽峰 s, 1 H)。

步骤 5: 将苯基肼(165 mg)加入到一微波容器中的 4-(4-氯-3-环己基氨磺酰基-苯基)-4-氧代丁酸(0.56 g)、氯化锌(205 mg)、对甲苯磺酸一水合物(285 mg)在冰醋酸(8 mL)中的混合物中。将此容器加盖后在微波炉中于 180°C 加热 40 分钟。将该反应混合物用 EtOAc 稀释, 转移至一锥形瓶内, 并加入 2 N HCl 水溶液(~ 50 mL)。将有机层分离并用 EtOAc 萃取水层。将合并后的有机层用水洗涤、用硫酸钠干燥并浓缩。以快速柱色谱法在硅胶上纯化残留物, 用 30% 至 100% EtOAc 的庚烷溶液洗脱。将所得产物在硅胶柱上再次色谱分离, 用 0% 至 30% MeOH 的 DCM 溶液洗脱, 即得固体状的 2-(4-氯-3-环己基氨磺酰基-苯基)-1H-吡啶-3-基]-乙酸(81mg)。LCMS: $R_T = 3.05$ 分钟, MS: 447 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ 0.8 - 1.7 (m, 10H) 3.05 (m, 1H) 3.74 (s, 2H) 7.05 (t, $J=7$ Hz, 1H) 7.15 (t, $J=7.0$ Hz, 1H) 7.41 (d, $J=8.2$ Hz, 1H) 7.56 (d, $J=8$ Hz, 1H) 7.8 (d, $J=8.3$ Hz, 1H) 7.9 (m, 2H) 8.27 (d, $J=2$ Hz, 1H) 11.56 (s, 1H) 12.39 (宽峰 s, 1 H)。IC₅₀ = 2.2 nM。

方法 B:

步骤 1: 将 4-(4-氯-3-环己基氨磺酰基-苯基)-4-氧代丁酸[2 g, 中间体 (1)]、HBTU (2.5 g) 和 DIEA (1.4 g) 在 DCM (50 mL) 中的混合物于室温下搅拌 16 小时, 并加入无水 MeOH (2 mL)。于室温下搅拌该混合物 24 小时, 并用 DCM (~ 100 mL) 稀释。用 2 N HCl 水溶液、水洗涤该溶液, 用硫酸钠干燥, 并在真空中浓缩。以短硅胶柱色谱法纯化粗产物, 用 10% 至 40% EtOAc 的庚烷溶液洗脱, 即得油状的 4-(4-氯-3-环己基氨磺酰基-苯基)-4-氧代丁酸甲酯(1 g)。MS: 388 (M+H)。

步骤 2: 将微波容器中的 4-(4-氯-3-环己基氨磺酰基-苯基)-4-氧代丁酸甲酯(500 mg)、苯基胍盐酸盐(225 mg)、对甲苯磺酸一水合物(250 mg)在冰醋酸(3 mL)中的混合物, 加盖后在微波炉中于 150°C 加热 20 分钟。加入氯化锌(180 mg)并将所得混合物在微波炉中于 160°C 加热 20 分钟。将该反应混合物用 EtOAc 稀释, 转移至一锥形瓶内, 并加入 2 N HCl 水溶液(~ 50 mL)。将有机层分离。用 EtOAc 萃取水层。将合并后的有机层用水洗涤、用硫酸钠干燥并在真空中蒸发。以快速硅胶柱色谱法(用 30-70% EtOAc 的庚烷溶液洗脱)结合制备型 HPLC 分离法(流动相乙腈-水与 0.1% TFA; 10 分钟内梯度 10-100%)反复纯化残留物, 即得2-(4-氯-3-环己基氨磺酰基-苯基)-1H-吲哚-3-基]-乙酸(110 mg)。

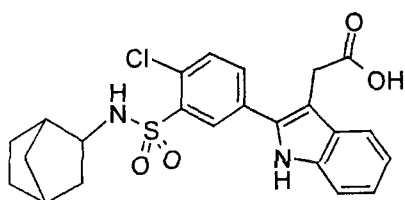
方法 C:

步骤 1: 将 Nova Biochem 的 HMBA-AM 树脂(5 g, 1 mmol/g)在无水 DCM-DMF 混合物(9: 1) (75 mL)中溶胀 10 分钟。加入溶于无水 DCM-DMF 混合物(9: 1) (25 mL)的 4-(4-氯-3-环己基氨磺酰基-苯基)-4-氧代丁酸(5.6 g), 再加入 N-羟基苯并三唑一水合物(2.6 g)、1,3-二异丙基碳二亚胺(1.9 g)和 4-二甲基氨基吡啶(0.2 g)。于室温下振摇该混合物 20 小时。将树脂滤出并相继用 DMF、DMF-水(3: 1)、THF、DCM、MeOH 和 Et₂O 各洗涤三次。将树脂在真空中干燥 20 小时。

步骤 2: 将获自步骤 1 的载有 4-(4-氯-3-环己基氨磺酰基-苯基)-4-氧代丁酸的 HMBA-AM 树脂(3 g)在冰醋酸(60 mL)中溶胀 10 分钟, 再加入苯基胍盐酸盐(1.5 g)和氯化锌(1.4 g)。于 80°C 振摇该混合物 20 小时。将树脂滤出并相继用 DMF、DMF-水(3: 1)、THF、MeOH 和 DCM 各洗涤三次。将该树脂在真空中干燥 1 小时, 并用 0.5 M 甲醇钠的 MeOH 溶液(12 mL)处理 1 小时。加入水(6 mL), 并搅拌该混合物 30 分钟。将该混合物沥干, 并用 MeOH 洗涤该树脂。用 2 N HCl 水溶液(pH ~ 2)酸化合并后的滤液并用 EtOAc 萃取。将有机层用硫酸钠干燥并在真空中浓缩。以快速硅胶柱色谱

法纯化残留物，用 30% 至 100% EtOAc 的庚烷溶液洗脱，即得固体状的 2-(4-氯-3-环己基氨基磺酰基-苯基)-1H-吡啶-3-基]-乙酸 (50 mg)。

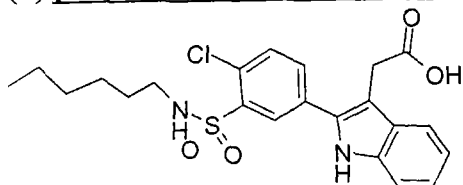
(b) 2-[3-(二环[2.2.1]庚-2-基氨基磺酰基)-4-氯-苯基]-1H-吡啶-3-基]-乙酸



步骤 1: 以类似于实施例 1(a)方法 A 之步骤 4 的方式进行操作，但用(+/-)内-2-降冰片胺盐酸盐(1.4 g)和 DIEA (3.4 mL)代替环己胺，制得固体状的 4-[3-(二环[2.2.1]庚-2-基氨基磺酰基)-4-氯-苯基]-4-氧代丁酸 (1.9 g)。LCMS: $R_T = 2.42$ 分钟，MS: 386 (M+H); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- D_6) δ 0.8 - 2.1 (m, 10H) 2.61 (t, J=6 Hz, 2H) 3.29 (t, J=6 Hz, 2H) 3.06 (m, 1H) 7.82 (d, J=8 Hz, 1H) 8.18 (m, 2H) 8.43 (d, J=2 Hz, 1H) 12.2 (宽峰 s, 1 H)。

步骤 2: 以类似于实施例 1(a)方法 A 之步骤 5 的方式进行操作，但用 4-[3-(二环[2.2.1]庚-2-基氨基磺酰基)-4-氯-苯基]-4-氧代丁酸(0.58 g)代替 4-(4-氯-3-环己基氨基磺酰基-苯基)-4-氧代丁酸，制得 2-[3-(二环[2.2.1]庚-2-基氨基磺酰基)-4-氯-苯基]-1H-吡啶-3-基]-乙酸 (93 mg)。LCMS: $R_T = 3.12$ 分钟，MS: 459 (M+H); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 0.8 - 2.2 (m, 10H) 3.6 (m, 1H) 3.84 (s, 2H) 7.1 (t, J=7.50 Hz, 1H) 7.2 (t, J=7.5 Hz, 1H) 7.42 (d, J=8 Hz, 1H) 7.61 (d, J=7.8 Hz, 1H) 7.71 (d, J=8.2 Hz, 1H) 7.90 (dd, J=6.0, 2.3 Hz, 1H) 8.39 (d, J=2 Hz, 1 H)。IC₅₀ = 3 nM。

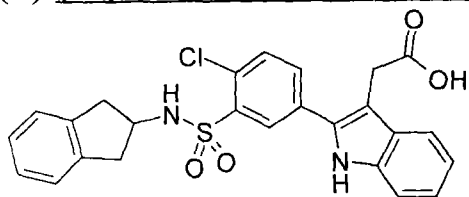
(c) 2-(4-氯-3-己基氨基磺酰基-苯基)-1H-吡啶-3-基]-乙酸



步骤1: 以类似于实施例1(a)方法A之步骤4的方式进行操作, 但用N-己胺(1.62 g)代替环己胺, 制得4-(4-氯-3-己基氨磺酰基-苯基)-4-氧代丁酸(1.8 g)。LCMS: $R_T = 2.57$ 分钟, MS: 376 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ 0.8 (t, $J=7$ Hz, 3H) 1 - 1.4 (m, 8H) 2.61 (t, $J=6$ Hz, 2H) 2.85 (m, 2H) 3.29 (t, $J=6$ Hz, 2H) 7.82 (d, $J=8$ Hz, 1H) 8.04 (t, $J=5$ Hz, 1H) 8.2 (dd, $J=6$ Hz, $J=2$ Hz, 1H) 8.42 (d, $J=2$ Hz, 1H) 12.2 (宽峰 s, 1 H)。

步骤2: 以类似于实施例1(a)方法A之步骤5的方式进行操作, 但用4-(4-氯-3-己基氨磺酰基-苯基)-4-氧代丁酸(0.56 g)代替4-(4-氯-3-环己基氨磺酰基-苯基)-4-氧代丁酸, 制得[2-(4-氯-3-己基氨磺酰基-苯基)-1H-吡啶-3-基]-乙酸(54 mg)。LCMS: $R_T = 3.21$ 分钟, MS: 449 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 0.87 (t, $J=7.5$ Hz, 3H) 1.3 (m, 6H) 1.48 (m, 2H) 3 (t, $J=7$ Hz, 2H) 3.82 (s, 2H) 7.06 (t, $J=7$ Hz, 1H) 7.17 (t, $J=7.5$ Hz, 1H) 7.42 (d, $J=8$ Hz, 1H) 7.62 (d, $J=8$ Hz, 1H) 7.72 (d, $J=8$ Hz, 1H) 7.93 (dd, $J=6, 2$ Hz, 1H) 8.39 (d, $J=2.3$ Hz, 1 H)。IC₅₀ = 31 nM。

(d) {2-[4-氯-3-(茚满-2-基氨磺酰基)-苯基]-1H-吡啶-3-基}-乙酸

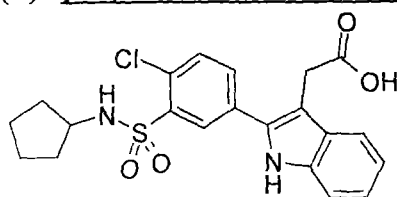


步骤1: 以类似于实施例1(a)方法A之步骤4的方式进行操作, 但用2-氨基茚满(2.14 g)代替环己胺, 制得4-[4-氯-3-(茚满-2-基氨磺酰基)-苯基]-4-氧代丁酸(2.1 g)。LCMS: $R_T = 2.45$ 分钟, MS: 408 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ 2.6 (t, $J=6$ Hz, 2H) 2.84 (m, 2H) 2.95 (m, 2H) 3.3 (m, 2H) 4.03 (m, 1H) 7.1 (m, 4H) 7.86 (d, $J=8$ Hz, 1H) 8.22 (dd, $J=6$ Hz, $J=2$ Hz, 1H) 8.5 (m, 2H) 12.2 (宽峰 s, 1 H)。

步骤2: 以类似于实施例1(a)方法A之步骤5的方式进行操作, 但用4-[4-

氯-3-(茚满-2-基氨磺酰基)-苯基]-4-氧代丁酸(0.61 g)代替 4-(4-氯-3-环己基氨磺酰基-苯基)-4-氧代丁酸, 制得 2-[4-氯-3-(茚满-2-基氨磺酰基)-苯基]-1H-吲哚-3-基}-乙酸(66 mg)。LCMS: $R_T = 3.11$ 分钟, MS: 481 (M+H); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 2.88 (m, 2H), 3.05 (m, 2H) 3.86 (s, 2H) 4.15 (m, 1H) 7 - 7.22 (m, 6H) 7.41 (d, $J=8$ Hz, 1H) 7.62 (d, $J=8$ Hz, 1H) 7.75 (d, $J=8$ Hz, 1H) 8 (d, $J=2$ Hz, 1H) 8.44 (d, $J=2$ Hz, 1H)。IC₅₀ = 9.6 nM。

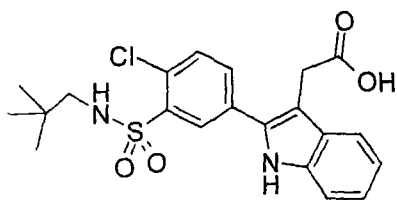
(c) 2-[4-氯-3-环戊基氨磺酰基-苯基]-1H-吲哚-3-基}-乙酸



步骤 1: 以类似于实施例 1(a)方法 A 之步骤 4 的方式进行操作, 但用环戊胺(1.37 g)代替环己胺, 制得 4-(4-氯-3-环戊基氨磺酰基苯基)-4-氧代丁酸(1.6 g)。LCMS: $R_T = 2.25$ 分钟, MS: 360 (M+H); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.2 - 1.7 (m, 8H) 2.6 (t, $J=6$ Hz, 2H) 3.29 (t, $J=6$ Hz, 2H) 3.5 (m, 1H) 7.82 (d, $J=8$ Hz, 1H) 8.08 (d, $J=8$ Hz, 1H) 8.2 (dd, $J=6$ Hz, $J=2$ Hz, 1H) 8.46 (d, $J=2$ Hz, 1H) 12.2 (宽峰 s, 1 H)。

步骤 2: 以类似于实施例 2(a)方法 A 之步骤 5 的方式进行操作, 但用 4-(4-氯-3-环戊基氨磺酰基-苯基)-4-氧代丁酸(0.55 g)代替 4-(4-氯-3-环己基氨磺酰基-苯基)-4-氧代丁酸, 制得 2-[4-氯-3-(环戊基氨磺酰基)-苯基]-1H-吲哚-3-基}-乙酸(48 mg)。LCMS: $R_T = 2.96$ 分钟, MS: 433 (M+H); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 0.8 - 1.8 (m, 8H) 3.7 (m, 1H) 3.85 (s, 2H) 7.09 (t, $J=8$ Hz, 1H) 7.19 (t, $J=7$ Hz, 1H) 7.42 (d, $J=8$ Hz, 1H) 7.62 (d, $J=8$ Hz, 1H) 7.73 (d, $J=8$ Hz, 1H) 7.93 (dd, $J=6$ Hz, $J=2$ Hz, 1H) 8.42 (d, $J=2$ Hz, 1H)。

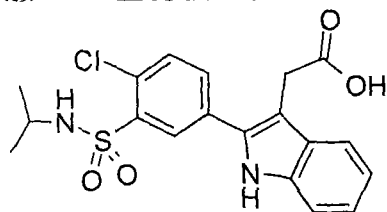
(f) 2-[4-氯-3-(2,2-二甲基-丙基氨磺酰基)-苯基]-1H-吲哚-3-基}-乙酸



步骤 1: 以类似于实施例 1(a)方法 A 之步骤 4 的方式进行操作, 但用新戊胺(1.4 g)代替环己胺, 制得 4-[4-氯-3-(2,2-二甲基丙基氨磺酰基)-苯基]-4-氧代丁酸(1.8 g)。LCMS: $R_T = 2.37$ 分钟, MS: 362 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ 0.82 (m, 9H) 2.61 (t, $J=6$ Hz, 2H) 2.69(d, $J=8$ Hz, 2H) 3.29 (t, $J=6$ Hz, 2H) 7.82 (d, $J=8$ Hz, 1H) 8 (t, $J=6$ Hz, 1H) 8.2 (dd, $J=6$ Hz, $J=2$ Hz, 1H) 8.41 (d, $J=2$ Hz, 1H) 12.2 (宽峰 s, 1H)。

步骤 2: 以类似于实施例 2(a)方法 A 之步骤 5 的方式进行操作, 但用 4-[4-氯-3-(2,2-二甲基-丙基氨磺酰基)-苯基]-4-氧代丁酸(0.55 g)代替 4-(4-氯-3-环己基氨磺酰基-苯基)-4-氧代丁酸, 制得 {2-[4-氯-3-(2,2-二甲基-丙基氨磺酰基)-苯基]-1H-吲哚-3-基}-乙酸(15 mg)。LCMS: $R_T = 3.06$ 分钟, MS: 435 (M+H)。

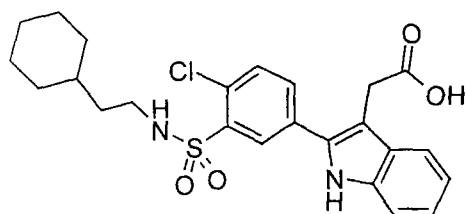
(g) {2-[4-氯-3-异丙基氨磺酰基-苯基]-1H-吲哚-3-基}-乙酸



步骤 1: 以类似于实施例 1(a)方法 A 之步骤 4 的方式进行操作, 但用异丙胺(0.95 g)代替环己胺, 制得 4-(4-氯-3-异丙基氨磺酰基-苯基)-4-氧代丁酸(1.4 g)。LCMS: $R_T = 2.02$ 分钟, MS: 334 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ 1.01 (d, $J=6.4$ Hz, 6H) 2.61 (t, $J=6$ Hz, 2H) 3.29 (t, $J=6$ Hz, 2H) 3.36 (m, 1H) 7.83 (d, $J=8$ Hz, 1H) 8.01 (d, $J=8$ Hz, 1H) 8.2 (dd, $J=6$ Hz, $J=2$ Hz, 1H) 8.46 (d, $J=2$ Hz, 1H) 12.2 (宽峰 s, 1H)。

步骤 2: 以类似于实施例 1(a)方法 A 之步骤 5 的方式进行操作, 但用 4-(4-氯-3-异丙基氨磺酰基-苯基)-4-氧代丁酸(0.5 g)代替 4-(4-氯-3-环己基氨磺酰基-苯基)-4-氧代丁酸, 制得 2-[4-氯-3-异丙基氨磺酰基-苯基]-1H-吡啶-3-基]-乙酸(64 mg)。LCMS: $R_T = 2.81$ 分钟, MS: 407 (M+H); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 1.12 (d, $J=6.5$ Hz, 6H) 3.53 (m, 1H) 3.85 (s, 2H) 7.09 (t, $J=7.3$ Hz, 1H) 7.19 (t, $J=7.4$ Hz, 1H) 7.43 (d, $J=8$ Hz, 1H) 7.62 (d, $J=8$ Hz, 1H) 7.72 (d, $J=8.2$ Hz, 1H) 7.95 (dd, $J=6.2$ Hz, $J=2$ Hz, 1H) 8.41 (d, $J=2.3$ Hz, 1H)。IC₅₀ = 49 nM。

(h) {2-[4-氯-3-(2-环己基-乙基氨磺酰基)-苯基]-1H-吡啶-3-基}-乙酸

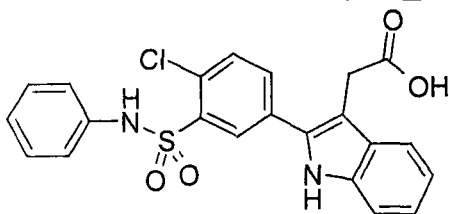


步骤 1: 以类似于实施例 1(a)方法 A 之步骤 4 的方式进行操作, 但用 2-环己基-乙胺盐酸盐(0.79 g)和 DIEA (1.7 mL)代替环己胺, 并使用 4-(4-氯-3-氯磺酰基-苯基)-4-氧代丁酸[1 g, 中间体 (1)], 制得 4-[4-氯-3-(2-环己基-乙基氨磺酰基)-苯基]-4-氧代丁酸(1.1 g)。LCMS: $R_T = 2.70$ 分钟, MS: 402 (M+H); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0.6 - 1.8 (m, 13H) 2.5-3.7 (m 系列, 6H) 7.85 (d, $J=8$ Hz, 1H) 8.05 (d, $J=6$ Hz, 1H) 8.2 (d, $J=7$ Hz, 1H) 8.42 (d, $J=2$ Hz, 1H) 12.2 (宽峰 s, 1H)。

步骤 2: 以类似于实施例 1(a)方法 A 之步骤 5 的方式进行操作, 但用 4-[4-氯-3-(2-环己基-乙基氨磺酰基)-苯基]-4-氧代丁酸(0.6 g)代替 4-(4-氯-3-环己基氨磺酰基-苯基)-4-氧代丁酸, 制得 {2-[4-氯-3-(2-环己基-乙基氨磺酰基)-苯基]-1H-吡啶-3-基}-乙酸(74 mg)。LCMS: $R_T = 3.31$ 分钟, MS: 475 (M+H); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 0.7 - 1.8 (m, 13H) 3.04 (m, 2H) 3.87 (s, 2H) 7.08 (t, $J=7.2$ Hz, 1H) 7.17 (t, $J=7.5$ Hz, 1H) 7.42 (d, $J=8$ Hz, 1H)

7.62 (d, J=8 Hz, 1H) 7.73 (d, J=8.2 Hz, 1H) 7.92 (dd, J=6.3 Hz, J=2 Hz, 1H) 8.40 (d, J=2 Hz, 1H). IC₅₀ = 35 nM.

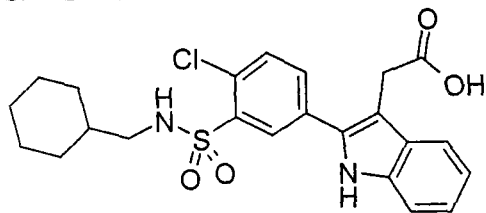
(i) [2-(4-氯-3-苯基氨磺酰基-苯基)-1H-吲哚-3-基]-乙酸



步骤 1: 以类似于实施例 1(a)方法 A 之步骤 4 的方式进行操作, 但用苯胺 (1.5 g)代替环己胺, 制得 4-(4-氯-3-苯基氨磺酰基-苯基)-4-氧代丁酸 (1.8 g). LCMS: R_T = 2.2 分钟, MS: 368 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ 2.59 (t, J=6 Hz, 2H) 3.25 (t, J=6 Hz, 2H) 7.01 (t, J=7.4 Hz, 1H) 7.11(d, J=8.5 Hz, 2H) 7.22 (t, J=8 Hz, 2H) 7.8 (d, J=8 Hz, 1H) 8.18 (dd, J=6 Hz, J=2 Hz 1 H), 8.47 (d, J=2 Hz, 1H) 10.75 (s, 1H).

步骤 2: 以类似于实施例 1(a)方法 A 之步骤 5 的方式进行操作, 但用 4-(4-氯-3-苯基氨磺酰基-苯基)-4-氧代丁酸 (0.55 g)代替 4-(4-氯-3-环己基氨磺酰基-苯基)-4-氧代丁酸, 制得 [2-(4-氯-3-苯基氨磺酰基-苯基)-1H-吲哚-3-基]-乙酸 (155 mg). LCMS: R_T = 2.9 分钟, MS: 441 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 3.7 (s, 2H) 7.05 (m, 2H) 7.19 (m, 5H) 7.4 (d, J=8.2 Hz, 1H) 7.62 (m, 2H) 7.85 (dd, J=6.2, 2 Hz, 1H) 8.4 (d, J=2 Hz, 1 H). IC₅₀ = 18 nM.

(j) [2-[4-氯-3-(环己基甲基-氨磺酰基)-苯基]-1H-吲哚-3-基]-乙酸

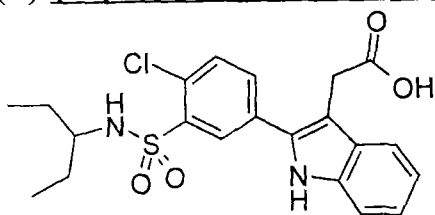


步骤 1: 以类似于实施例 2(a)方法 A 之步骤 4 的方式进行操作, 但用氨基甲基环己烷 (1.82 g)代替环己胺, 制得 4-[4-氯-3-(环己基甲基-氨磺酰基)-苯基]-4-氧代丁酸

基]-4-氧代丁酸(1.6 g)。MS: 388 (M+H)。

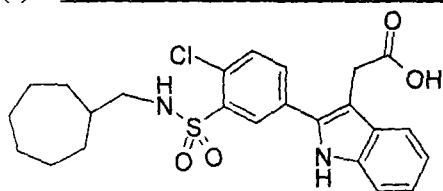
步骤 2: 以类似于实施例 1(a)方法 A 之步骤 5 的方式进行操作, 但用 4-[4-氯-3-(环己基甲基-氨磺酰基)-苯基]-4-氧代丁酸(0.58 g)代替 4-(4-氯-3-环己基氨磺酰基-苯基)-4-氧代丁酸, 制得{2-[4-氯-3-(环己基甲基-氨磺酰基)-苯基]-1H-吡啶-3-基}-乙酸(94 mg)。LCMS: $R_T = 3.2$ 分钟, MS: 461 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 0.8 - 1.8 (m, 11H) 2.82 (d, $J=7$ Hz, 2H) 3.85 (s, 2H) 7.09 (t, $J=7$ Hz, 1H) 7.18 (t, $J=7.5$ Hz, 1H) 7.42 (d, $J=8.3$ Hz, 1H) 7.62 (d, $J=8$ Hz, 1H) 7.72 (d, $J=8.2$ Hz, 1H) 7.92 (dd, $J=6.3, 2$ Hz, 1H) 8.37 (d, $J=1.7$ Hz, 1 H)。

(k) {2-[4-氯-3-(1-乙基-丙基氨磺酰基)-苯基]-1H-吡啶-3-基}-乙酸



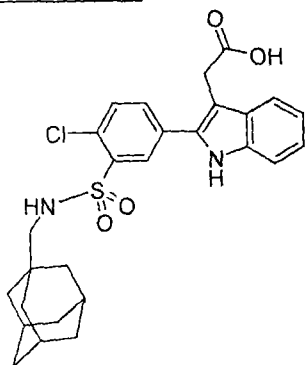
步骤 1: 以类似于实施例 1(a)方法 A 之步骤 4 的方式进行操作, 但用 3-氨基戊烷(1.4 g)代替环己胺, 制得 4-[4-氯-3-(1-乙基-丙基氨磺酰基)-苯基]-4-氧代丁酸(1.6 g)。MS: 362 (M+H)。

步骤 2: 以类似于实施例 1(a)方法 A 之步骤 5 的方式进行操作, 但用 4-[4-氯-3-(1-乙基-丙基氨磺酰基)-苯基]-4-氧代丁酸(0.545 g)代替 4-(4-氯-3-环己基氨磺酰基-苯基)-4-氧代丁酸, 制得{2-[4-氯-3-(1-乙基-丙基氨磺酰基)-苯基]-1H-吡啶-3-基}-乙酸(29 mg)。LCMS: $R_T = 3.17$ 分钟, MS: 435 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0.71 (t, $J=7.5$ Hz, 6H) 1.34 (m, 4H) 3.02 (m, 1H) 3.6 (s, 2H) 7 (t, $J=7.2$ Hz, 1H) 7.15 (t, $J=7.2$ Hz, 1H) 7.39 (d, $J=8$ Hz, 1H) 7.58 (d, $J=8$ Hz, 1H) 7.75 (d, $J=8.3$ Hz, 1H) 7.83(d, $J=8.4$ Hz, 1H) 8.03 (d, $J=7.2$ Hz, 1H) 8.27 (d, $J=2$ Hz, 1H) 11.48 (s, 1H)。

(l) {2-[4-氯-3-(环庚基甲基-氨磺酰基)-苯基]-1H-吲哚-3-基}-乙酸

步骤 1: 以类似于实施例 1(a)方法 A 之步骤 4 的方式进行操作, 但用环庚基甲胺(2 g)代替环己胺, 制得 4-[4-氯-3-(环庚基甲基-氨磺酰基)-苯基]-4-氧代丁酸(1.9 g)。MS: 402 (M+H)。

步骤 2: 以类似于实施例 1(a)方法 A 之步骤 5 的方式进行操作, 但用 4-[4-氯-3-(环庚基甲基-氨磺酰基)-苯基]-4-氧代丁酸(600 mg)代替 4-(4-氯-3-环己基氨磺酰基-苯基)-4-氧代丁酸, 制得 {2-[4-氯-3-(环庚基甲基-氨磺酰基)-苯基]-1H-吲哚-3-基}-乙酸(161 mg)。LCMS: $R_T = 3.43$ 分钟, MS: 475(M+H); ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 1 -1.8(m, 13H) 2.8 (d, $J=7$ Hz, 2H) 3.8 (s, 2H) 7.05 (t, $J=7$ Hz, 1H) 7.15 (t, $J=7$ Hz, 1H) 7.39 (d, $J=8.3$ Hz, 1H) 7.58 (d, $J=8$ Hz, 1H) 7.68 (d, $J=8.2$ Hz, 1H) 7.88(dd, $J=6.2$ Hz, $J=2$ Hz, 1H) 8.34 (d, $J=2.2$ Hz, 1H)。

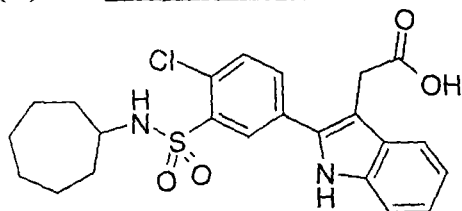
(m) (2-{4-氯-3-[(三环[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-氨磺酰基]-苯基}-1H-吲哚-3-基)-乙酸

步骤 1: 以类似于实施例 1(a)方法 A 之步骤 4 的方式进行操作, 但用 1-金刚烷甲胺(1.32 g)代替环己胺, 并使用 4-(4-氯-3-氯磺酰基-苯基)-4-氧代丁酸 [1 g, 中间体(1)], 以二氯乙烷-乙醇的 1: 1 混合物(50 mL)作为溶剂, 反应

温度为 60°C, 制得 4-{3-[(金刚烷-1-基甲基)-氨磺酰基]-4-氯-苯基}-4-氧代丁酸(0.67 g)。MS: 440 (M+H)。

步骤2: 以类似于实施例 1(a)方法 A 之步骤5的方式进行操作, 但用 4-{3-[(金刚烷-1-基甲基)-氨磺酰基]-4-氯-苯基}-4-氧代丁酸(660 mg)代替 4-(4-氯-3-环己基氨磺酰基-苯基)-4-氧代丁酸, 制得(2-{4-氯-3-[(三环[3.3.1.1^{3,7}]癸-1-基甲基)-氨磺酰基]-苯基}-1H-吲哚-3-基)-乙酸(68 mg)。LCMS: $R_T = 3.64$ 分钟, MS: 513 (M+H); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- D_6) δ 1.2 -1.9 (m, 15H) 2.6 (d, $J=6.2$ Hz, 2H) 3.72 (s, 2H) 7.03 (t, $J=8$ Hz, 1H) 7.13 (t, $J=7$ Hz, 1H) 7.4 (d, $J=8$ Hz, 1H) 7.5 (d, $J=7.7$ Hz, 1H) 7.8 (m, 2H) 7.9 (d, $J=8.2$ Hz, 1H) 8.21 (d, $J=2$ Hz, 1H) 11.5 (s, 1H) 12.4 (宽峰 s, 1 H)。IC₅₀ = 8.6 nM。

(n) [2-(4-氯-3-环庚基氨磺酰基-苯基)-1H-吲哚-3-基]-乙酸

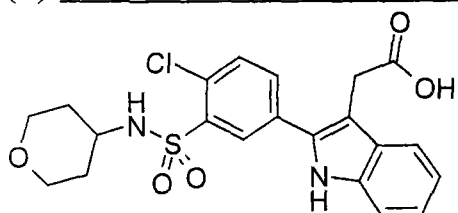


步骤 1: 以类似于实施例 1(a)方法 A 之步骤 4 的方式进行操作, 但用环庚胺(0.45 g)代替环己胺, 并使用 4-(4-氯-3-氯磺酰基-苯基)-4-氧代丁酸[0.5 g, 中间体(1)], 制得 4-[4-氯-3-(环庚基氨磺酰基)-苯基]-4-氧代丁酸(0.51 g)。MS: 388 (M+H)。

步骤 2: 以类似于实施例 1(a)方法 A 之步骤5的方式进行操作, 但用 4-[4-氯-3-(环庚基氨磺酰基)-苯基]-4-氧代丁酸(500 mg)代替 4-(4-氯-3-环己基氨磺酰基-苯基)-4-氧代丁酸, 并使用氯化锌(180 mg)、对甲苯磺酸一水合物(250 mg)、苯基胍(140 mg)和冰醋酸(4 mL), 制得固体状的[2-(4-氯-3-环庚基氨磺酰基-苯基)-1H-吲哚-3-基]-乙酸(94 mg)。LCMS: $R_T = 3.27$ 分钟, MS: 461(M+H); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- D_6) δ 1.1 - 1.8 (m, 12H) 3.25

(m, 1H) 3.72 (s, 2H) 7.03 (t, J=7 Hz, 1H) 7.15 (t, J=7.0Hz, 1H) 7.39 (d, J=8 Hz, 1H) 7.54 (d, J=7.8 Hz, 1H) 7.78 (d, J=8.5 Hz, 1H) 7.9 (m, 2H) 8.25 (d, J=2.3 Hz, 1H) 11.54 (s, 1H) 12.38 (宽峰 s, 1 H)。

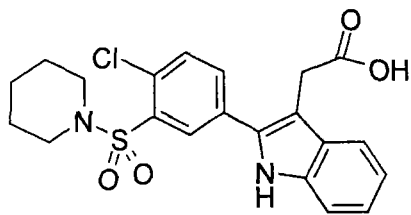
(o) {2-[4-氯-3-(四氢-吡喃-4-基氨基磺酰基)-苯基]-1H-吲哚-3-基}-乙酸



步骤 1: 以类似于实施例 1(a)方法 A 之步骤 4 的方式进行操作, 但用四氢-吡喃-4-基胺(0.4 g)代替环己胺, 并使用 4-(4-氯-3-氯磺酰基-苯基)-4-氧代丁酸[0.5 g, 中间体(1)], 制得 4-[4-氯-3-(四氢-吡喃-4-基氨基磺酰基)-苯基]-4-氧代丁酸(0.52 g)。MS: 376 (M+H)。

步骤 2: 以类似于实施例 1(a)方法 A 之步骤 5 的方式进行操作, 但用 4-[4-氯-3-(四氢-吡喃-4-基氨基磺酰基)-苯基]-4-氧代丁酸(500 mg)代替 4-(4-氯-3-环己基氨基磺酰基-苯基)-4-氧代丁酸, 并使用氯化锌(180 mg)、对甲苯磺酸一水合物(250 mg)、苯基胍(140 mg)和冰醋酸(4 mL), 制得粉末状的 2-[4-氯-3-(四氢-吡喃-4-基氨基磺酰基)-苯基]-1H-吲哚-3-基}-乙酸(140 mg)。LCMS: $R_T = 2.69$ 分钟, MS: 449 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ 1.5 (m, 4H) 3.18 (m, 3H) 3.7 (m, 4H) 7.03 (t, J=7 Hz, 1H) 7.15 (t, J=7Hz, 1H) 7.39 (d, J=8.3 Hz, 1H) 7.54 (d, J=7.8 Hz, 1H) 7.78 (d, J=8.3 Hz, 1H) 7.9 (dd, J=6.3, 2.3 Hz, 1H) 8.08 (d, J=8 Hz, 1H) 8.26 (d, J=8 Hz, 1H) 11.54 (s, 1H) 12.38 (宽峰 s, 1 H)。IC₅₀ = 52 nM。

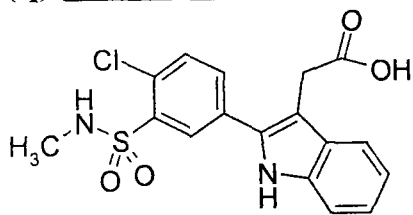
(p) {2-[4-氯-3-(哌啶-1-磺酰基)-苯基]-1H-吲哚-3-基}-乙酸



步骤 1: 以类似于实施例 1(a)方法 A 之步骤 4 的方式进行操作, 但用哌啶 (2.1 g)代替环己胺, 制得固体状的 4-[4-氯-3-(哌啶-1-磺酰基)-苯基]-4-氧代丁酸 (0.95 g)。LCMS: $R_T = 2.73$ 分钟, MS: 360 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ 1.5 (m, 6H) 2.6 (t, $J=6$ Hz, 2H) 3.3 (m, 6H) 7.87 (d, $J=8$ Hz, 1H) 8.23 (dd, $J=6$ Hz, $J=2$ Hz 1H) 8.4 (d, $J=2$ Hz, 1H) 12.19 (宽峰 s, 1 H)。

步骤 2: 以类似于实施例 1(a)方法 A 之步骤 5 的方式进行操作, 但用 {2-[4-氯-3-(哌啶-1-磺酰基)-苯基]-1H-吲哚-3-基}-乙酸 (360 mg) 代替 4-(4-氯-3-环己基氨基磺酰基-苯基)-4-氧代丁酸, 并使用氯化锌 (140 mg)、对甲苯磺酸一水合物 (190 mg)、苯基胍 (110 mg) 和冰醋酸 (3 mL), 反应温度为 160°C , 制得 {2-[4-氯-3-(哌啶-1-磺酰基)-苯基]-1H-吲哚-3-基}-乙酸 (14 mg)。LCMS: $R_T = 3.42$ 分钟, MS: 433 (M+H)。IC₅₀ = 678 nM。

(q) [2-(4-氯-3-甲基氨基磺酰基-苯基)-1H-吲哚-3-基]-乙酸

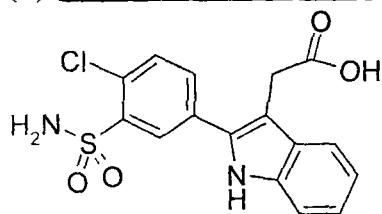


步骤 1: 以类似于实施例 1(a)方法 A 之步骤 4 的方式进行操作, 但用 1 M 甲胺的 THF (25 mL) 溶液代替环己胺, 制得 4-(4-氯-3-甲基氨基磺酰基-苯基)-4-氧代丁酸 (1.4 g)。LCMS: $R_T = 2.01$ 分钟, MS: 306 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ 2.6 (t, $J=6$ Hz, 2H) 3.3 (m, 5H) 7.85 (m, 2H) 8.21 (dd, $J=6.3$ Hz, $J=2$ Hz, 1H) 8.4 (d, $J=2$ Hz, 1H) 12.19 (宽峰 s, 1 H)。

步骤 2: 以类似于实施例 1(a)方法 A 之步骤 5 的方式进行操作, 但用 4-(4-

氯-3-甲基氨磺酰基-苯基)-4-氧代丁酸(300 mg)代替 4-(4-氯-3-环己基氨磺酰基-苯基)-4-氧代丁酸, 并使用氯化锌(140 mg)、对甲苯磺酸一水合物(190 mg)、苯基胍(110 mg)和冰醋酸(3 mL), 制得2-(4-氯-3-甲基氨磺酰基-苯基)-1H-吲哚-3-基]-乙酸(28 mg)。LCMS: $R_T = 2.64$ 分钟, MS: 379 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ 2.61 (t, $J=6$ Hz, 2H) 3.28 (t, $J=6.5$ Hz, 2H) 7.8 (m, 3H) 8.18 (dd, $J=6$ Hz, $J=2$ Hz 1H) 8.47 (d, $J=2$ Hz, 1H) 12.2 (宽峰 s, 1H)。

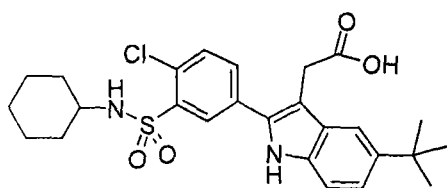
(r) 2-(4-氯-3-氨磺酰基-苯基)-1H-吲哚-3-基]-乙酸



步骤 1: 将 4-(4-氯-3-氨磺酰基-苯基)-4-氧代丁酸[2 g, 中间体(1)]于 0°C 加入 7N 氨的 MeOH 溶液(100 mL)。再加入一些无水 MeOH (100 mL), 并于室温下搅拌该反应混合物 20 小时。在真空中浓缩该混合物。将残留物溶于 EtOAc (~200 mL), 用 2 N HCl 水溶液(~100mL)和水洗涤, 用硫酸钠干燥并在真空中浓缩, 得到 4-(4-氯-3-氨磺酰基-苯基)-4-氧代丁酸(1.2 g)。LCMS: $R_T = 2.48$ 分钟, MS: 313 (M+Na)。

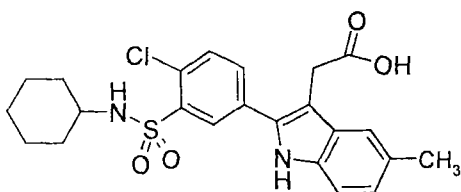
步骤 2: 以类似于实施例 2(a)方法 A 之步骤 5 的方式进行操作, 但用 4-(4-氯-3-氨磺酰基-苯基)-4-氧代丁酸(300 mg)代替 4-(4-氯-3-环己基氨磺酰基-苯基)-4-氧代丁酸, 并使用氯化锌(140 mg)、对甲苯磺酸一水合物(190 mg)、苯基胍(110 mg)和冰醋酸(2 mL), 反应温度为 160°C , 制得固体状的2-(4-氯-3-氨磺酰基-苯基)-1H-吲哚-3-基]-乙酸(8 mg)。LCMS: $R_T = 2.47$ 分钟, MS: 365 (M+H)。

(s) 2-(5-叔丁基-2-(4-氯-3-环己基氨磺酰基-苯基)-1H-吲哚-3-基]-乙酸



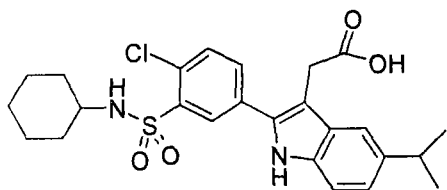
以类似于实施例 1(a)方法 A 之步骤 5 的方式进行操作, 但用(4-叔丁基-苯基)-胍(0.33 g)代替苯基胍, 并使用 4-(4-氯-3-环己基氨磺酰基-苯基)-4-氧代丁酸(0.6 g)、氯化锌(0.22 g)和对甲苯磺酸(0.31 g), 制得[5-叔丁基-2-(4-氯-3-环己基氨磺酰基-苯基)-1H-吲哚-3-基]-乙酸(107 mg)。LCMS: $R_T = 3.6$ 分钟, MS: 503 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 0.8 – 1.8 (m, 19H) 3.1 (m, 1H) 3.8 (s, 2H) 7.3 (d, $J=8$ Hz, 2H) 7.59 (s, 1H) 7.67 d, $J=8.3$ Hz, 1H) 7.88 (dd, $J=6$ Hz, $J=2.2$ Hz, 1H) 8.36 (d, $J=2.2$ Hz, 1H)。IC₅₀ = 4 nM。

(t) [2-(4-氯-3-环己基氨磺酰基-苯基)-5-甲基-1H-吲哚-3-基]-乙酸



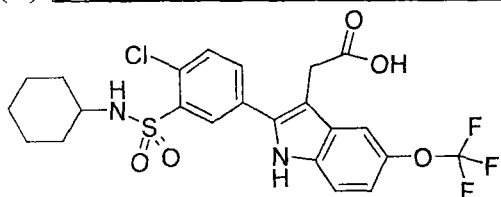
以类似于实施例 1(a)方法 A 之步骤 5 的方式进行操作, 但用对甲苯基-胍盐酸盐(0.26 g)代替苯基胍, 并使用 4-(4-氯-3-环己基氨磺酰基-苯基)-4-氧代丁酸(0.6 g)、氯化锌(0.22 g)和对甲苯磺酸(0.31 g), 制得[2-(4-氯-3-环己基氨磺酰基-苯基)-5-甲基-1H-吲哚-3-基]-乙酸(36 mg)。LCMS: $R_T = 2.82$ 分钟, MS: 461 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 0.8 – 1.8 (m, 10H) 2.42 (s, 3H) 3.1 (m, 1H) 3.77 (s, 2H) 6.98 (dd, $J=7$ Hz, $J=1.5$ Hz, 1H) 7.27 (d, $J=8.5$ Hz, 1H) 7.36 (s, 1H) 7.66 (d, $J=8.3$ Hz, 1H) 7.87 (dd, $J=6.3$ Hz, $J=2.2$ Hz, 1H) 8.35 (d, $J=2.2$ Hz, 1H)。

(u) [2-(4-氯-3-环己基氨磺酰基-苯基)-5-异丙基-1H-吲哚-3-基]-乙酸



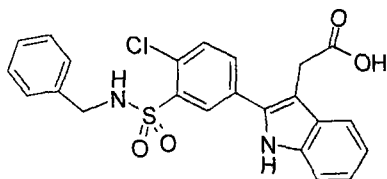
以类似于实施例 1(a)方法 A 之步骤 5 的方式进行操作, 但用(4-异丙基-苯基)-胂(0.25 g)代替苯基胂, 并使用 4-(4-氯-3-环己基氨磺酰基-苯基)-4-氧代丁酸(0.6 g)、氯化锌(0.22 g)和对甲苯磺酸(0.31 g), 制得[2-(4-氯-3-环己基氨磺酰基-苯基)-5-异丙基-1H-吲哚-3-基]-乙酸(43 mg)。LCMS: $R_T = 3.51$ 分钟, MS: 489 (M+H); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 0.8 – 1.8 (m, 16H) 2.97-3.2 (m, 2H) 3.8 (s, 2H) 7.08 (dd, $J=7$ Hz, $J=1.5$ Hz, 1H) 7.3 (d, $J=8.2$ Hz, 1H) 7.42 (s, 1H) 7.66 (d, $J=8.2$ Hz, 1H) 7.89 (dd, $J=6$ Hz, $J=2.2$ Hz, 1H) 8.35 (d, $J=2.2$ Hz, 1H)。

(v) [2-(4-氯-3-环己基氨磺酰基-苯基)-5-三氟甲氧基-1H-吲哚-3-基]-乙酸



以类似于实施例 1(a)方法 A 之步骤 5 的方式进行操作, 但用(4-三氟甲氧基-苯基)-胂(0.25 g)代替苯基胂, 并使用 4-(4-氯-3-环己基氨磺酰基-苯基)-4-氧代丁酸(0.5 g)、对甲苯磺酸(0.26 g)、氯化锌(0.18 g)和冰醋酸(4 mL), 制得固体状的[2-(4-氯-3-环己基氨磺酰基-苯基)-5-三氟甲氧基-1H-吲哚-3-基]-乙酸(41 mg)。LCMS: $R_T = 3.38$ 分钟, MS: 531 (M+H); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0.8 - 1.7 m, 10H) 3.04 (m, 1H) 3.76 (s, 2H) 7.14 (d, $J=7.5$ Hz, 1H) 7.49 (d, $J=8.7$ Hz, 1H) 7.54 (s, 1H) 7.82 (d, $J=8.2$ Hz, 1H) 7.9 (dd, $J=6$ Hz, $J=2$ Hz, 1H) 7.95 (d, $J=8$ Hz, 1H) 8.26 (d, $J=2$ Hz, 1H) 11.86 (s, 1H) 12.46 (宽峰 s, 1 H)。IC₅₀ = 4.2 nM。

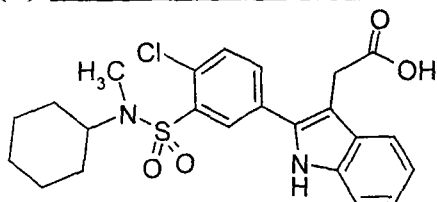
(w) [2-(3-苄基氨磺酰基-4-氯-苯基)-1H-吲哚-3-基]-乙酸



步骤 1: 以类似于实施例 1(a)方法 A 之步骤 4 的方式进行操作, 但用苄胺 (1.73 g)代替环己胺, 制得 4-(3-苄基氨磺酰基-4-氯-苯基)-4-氧代丁酸 (1.9 g)。LCMS: $R_T = 2.14$ 分钟, MS: 382 (M+H); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- D_6) δ 2.6 (t, J=6 Hz, 2H), 3.24 (t, J=6 Hz, 2H), 4.14 (d, J= 6Hz, 2H), 7.15 (m, 5H), 7.71 (d, J=8 Hz, 1H), 8.1 (dd, J=6.0, 2 Hz, 1H), 8.31 (d, J=2 Hz, 1H), 8.62 (t, J=6 Hz, 1H), 12.2 (宽峰 s, 1 H)。

步骤 2: 以类似于实施例 1(a)方法 A 之步骤 5 的方式进行操作, 但用 4-(3-苄基氨磺酰基-4-氯-苯基)-4-氧代丁酸 (0.5 g)代替 4-(4-氯-3-环己基氨磺酰基-苯基)-4-氧代丁酸, 并使用氯化锌 (180 mg)、对甲苯磺酸一水合物 (250 mg)、苯基胍 (150 mg)、冰醋酸 (8 mL), 以制备型 HPLC 分离法纯化 (流动相: 乙腈-水与 0.1% TFA; 10 分钟内梯度 10-100%), 制得 [2-(3-苄基氨磺酰基-4-氯-苯基)-1H-吡啶-3-基]-乙酸 (90 mg)。LCMS: $R_T = 2.58$ 分钟, MS: 455 (M+H); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 3.79 (s, 2H) 4.21 (s, 2H) 7-7.25 (m, 7H) 7.39 (d, J=8 Hz, 1H) 7.58 (表观 m, 2H) 7.8 (dd, J=6 Hz, J=2.2 Hz, 1 H) 8.24 (d, J=2.1 Hz, 1H)。

(x) {2-[4-氯-3-(环己基-甲基-氨磺酰基)-苯基]-1H-吡啶-3-基}-乙酸

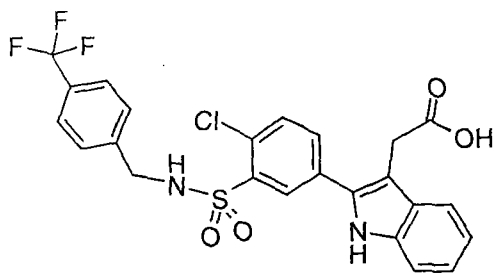


步骤 1: 以类似于实施例 1(a)方法 A 之步骤 4 的方式进行操作, 但用环己基-甲基-胺 (1.8 g)代替环己胺, 制得 4-[4-氯-3-(环己基-甲基-氨磺酰基)-苯基]-4-氧代丁酸 (1.96 g)。LCMS: $R_T = 2.57$ 分钟, MS: 386 (M+H); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- D_6) δ 0.9 -1.8 (m, 10H), 2.6 (t, J=6 Hz, 2H), 2.8 (s, 3H),

3.3 (t, J=6 Hz, 2H), 3.59 (m, 1H), 7.87 (d, J=8 Hz, 1H), 8.23 (dd, J=6, 2 Hz, 1H), 8.46 (d, J=2 Hz, 1H), 12.2 (宽峰 s, 1 H)。

步骤 2: 以类似于实施例 1(a)方法 A 之步骤 5 的方式进行操作, 但用 4-[4-氯-3-(环己基-甲基-氨磺酰基)-苯基]-4-氧代丁酸(0.5 g)代替 4-(4-氯-3-环己基氨磺酰基-苯基)-4-氧代丁酸, 并使用氯化锌(180 mg)、对甲苯磺酸一水合物(250 mg)、苯基胍(150 mg)、冰醋酸(8 mL), 以制备型 HPLC 分离法纯化(流动相: 乙腈-水与 0.1% TFA; 10 分钟内梯度 10-100%), 制得 2-[4-氯-3-(环己基-甲基-氨磺酰基)-苯基]-1H-吡啶-3-基]-乙酸(95 mg)。LCMS: $R_T = 2.9$ 分钟, MS: 461 (M+H); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 1-1.8 (m, 10H), 2.9 (s, 3H), 3.7 (m, 1H), 3.82 (s, 2H), 7.08 (t, J=7 Hz, 1H), 7.18 (t, J=8 Hz, 1H), 7.4 (d, J=8 Hz, 1H), 7.6 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.7 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.89 (dd, J=6.0, 2.2 Hz, 1H), 8.4 (d, J=2.2 Hz, 1 H)。IC₅₀ = 346 nM。

(y) 2-[4-氯-3-(4-三氟甲基-苄基氨磺酰基)-苯基]-1H-吡啶-3-基]-乙酸



步骤 1: 以类似于实施例 1(a)方法 A 之步骤 4 的方式进行操作, 但用 4-三氟甲基-苄胺(2.8 g)代替环己胺, 制得 4-[4-氯-3-(4-三氟甲基-苄基氨磺酰基)-苯基]-4-氧代丁酸(2.2 g)。LCMS: $R_T = 2.54$ 分钟, MS: 432 (M+H); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2.6 (t, J=6 Hz, 2H), 3.23 (t, J=6Hz, 2H), 4.24 (宽峰 s, 2 H), 7.42 (d, J=8 Hz, 2H), 7.55 (d, J=8Hz, 2H), 7.7 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.1 (dd, J=6.4 Hz, J=2 Hz, 1 H), 8.3 (d, J=2Hz, 1H), 12.2 (宽峰 s, 1 H)。

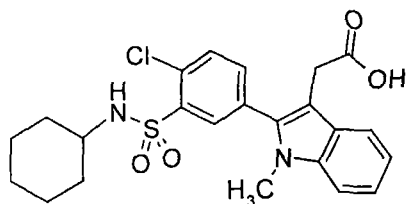
步骤 2: 以类似于实施例 1(a)方法 A 之步骤 5 的方式进行操作, 但用 4-[4-

氯-3-(4-三氟甲基-苄基氨磺酰基)-苄基]-4-氧代丁酸(0.56 g)代替 4-(4-氯-3-环己基氨磺酰基-苄基)-4-氧代丁酸, 并使用氯化锌(180 mg)、对甲苯磺酸一水合物(250 mg)、苄基胍(150 mg)、冰醋酸(8 mL), 以制备型 HPLC 分离法纯化(流动相: 乙腈-水与 0.1% TFA; 10 分钟内梯度 10-100%), 制得2-[4-氯-3-(4-三氟甲基-苄基氨磺酰基)-苄基]-1H-吡啶-3-基]-乙酸(170 mg)。

LCMS: $R_T = 2.7$ 分钟, MS: 523 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 3.8 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 7.07 (t, $J=7$ Hz, 1H), 7.17 (t, $J=7$ Hz, 1H), 7.44 (m, 5H), 7.58 (t, $J=8$ Hz, 2H), 7.84 (dd, $J=6$ Hz, $J=2.2$ Hz, 1 H), 8.32 (d, $J=2.2$ Hz, 1H). $\text{IC}_{50} = 19$ nM。

实施例 2:

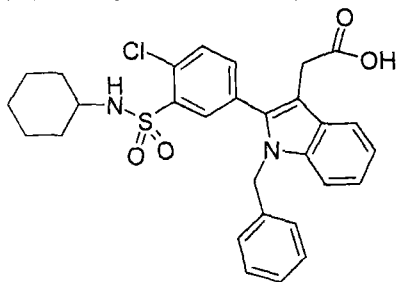
(a) 2-[4-氯-3-环己基氨磺酰基苄基]-1-甲基-1H-吡啶-3-基]-乙酸



将 1-甲基-1-苄基胍(500 mg)加入到 4-(4-氯-3-环己基氨磺酰基-苄基)-4-氧代丁酸[1.5 g, 见实施例 1(a), 方法 A 之步骤 4]、氯化锌(550 mg)、对甲苯磺酸一水合物(770 mg)在叔丁醇(100 mL)中的混合物中。将该混合物回流加热 20 小时, 冷却至室温, 倒入 2 N HCl 水溶液(~200 mL)并用 EtOAc 萃取两次。将合并后的有机层用水洗涤两次, 用硫酸钠干燥并蒸发。将残留物从 MeOH 中结晶出来, 得到固体状的2-[4-氯-3-环己基氨磺酰基-苄基]-1-甲基-1H-吡啶-3-基]-乙酸(1.4 g)。LCMS: $R_T = 3.25$ 分钟, MS: 461 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0.8 - 1.7 (m, 10H) 3.04 (m, 1H)

3.51 (s, 2H) 3.61 (s, 3H) 7.1 (t, $J=7.4$ Hz, 1H) 7.3 (t, $J=7$ Hz, 1H) 7.49 (d, $J=8.3$ Hz, 1H) 7.56 (d, $J=8$ Hz, 1H) 7.74 (dd, $J=6$ Hz, $J=2.2$ Hz, 1H) 7.82 (d, $J=8$ Hz, 1H) 7.95 (d, $J=8$ Hz, 1H) 8.03 (d, $J=2.1$ Hz, 1H) 12.28 (宽峰 s, 1 H)。 $IC_{50} = 52$ nM。

(b) [1-苄基-2-(4-氯-3-环己基氨磺酰基-苯基)-1H-吡啶-3-基]-乙酸

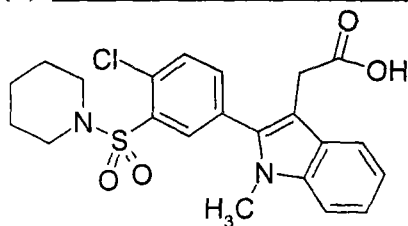


方法 A:

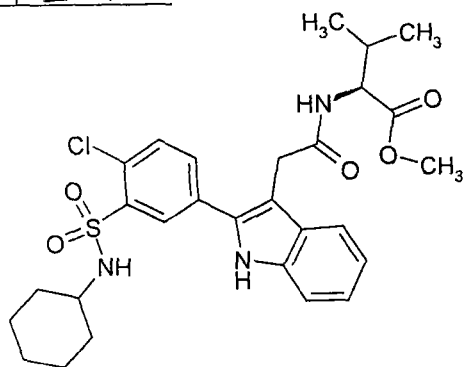
以类似于实施例 2(a)的方式进行操作,但用 N-苄基-N-苯基胍盐酸盐 (5.6 g)代替 1-甲基-1-苯基胍,使用 4-(4-氯-3-环己基氨磺酰基-苯基)-4-氧代丁酸(6 g)、氯化锌(3.3 g)、对甲苯磺酸一水合物(4.6 g)和叔丁醇(200 mL),并以硅胶快速柱色谱法纯化,用 20-60% EtOAc 的庚烷溶液洗脱而不采用重结晶,制得[1-苄基-2-(4-氯-3-环己基氨磺酰基-苯基)-1H-吡啶-3-基]-乙酸 (7 g)。LCMS: $R_T = 3.64$ 分钟, 537 (M+H); 1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 0.8 - 1.7 (m 系列, 10H) 2.9 (m, 1H) 3.54 (s, 2H) 5.33 (s, 2H) 6.82 (d, $J=7$ Hz, 2H) 7.16 (m, 6H) 7.43 (d, $J=8$ Hz, 1H) 7.61 (d, $J=8$ Hz, 1H) 7.77 (d, $J=8$ Hz, 1H) 7.93 (d, $J=8.1$ Hz, 1H) 8 (d, $J=2$ Hz, 1H) 12.3 (宽峰 s, 1 H)。 $IC_{50} = 42$ nM。

方法 B:

以类似于实施例 1(a)方法 A 之步骤 5 的方式进行操作,但用 N-苄基-N-苯基胍盐酸盐(0.61 g)代替苯基胍,使用 4-(4-氯-3-环己基氨磺酰基-苯基)-4-氧代丁酸(0.75 g)、对甲苯磺酸(0.48 g)、氯化锌(0.34 g)和冰醋酸(4 mL),反应温度为 $160^\circ C$,制得[1-苄基-2-(4-氯-3-环己基氨磺酰基-苯基)-1H-吡啶-3-基]-乙酸(410 mg)。

(c) {2-[4-氯-3-(哌啶-1-磺酰基)-苯基]-1-甲基-1H-吲哚-3-基}-乙酸

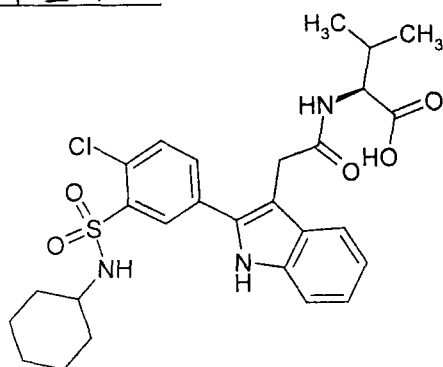
以类似于实施例 1(a)方法 A 之步骤 5 的方式进行操作, 但用 4-[4-氯-3-(哌啶-1-磺酰基)-苯基]-4-氧代丁酸[0.36 g, 见实施例 1(p), 步骤 1]代替 4-(4-氯-3-环己基氨磺酰基-苯基)-4-氧代丁酸, 用 N-甲基-N-苯基-胍(0.125 g)代替苯基胍, 使用对甲苯磺酸(0.19 g)、氯化锌(0.14 g)和冰醋酸(2 mL), 反应温度为 160°C, 制得{2-[4-氯-3-(哌啶-1-磺酰基)-苯基]-1-甲基-1H-吲哚-3-基}-乙酸(24 mg)。LCMS: $R_T = 3.27$ 分钟, MS: 447 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.6 (m, 6H) 3.3 (m, 4H) 3.63 (s, 3H) 3.67 (s, 2H) 7.15-7.4 (m, 3H) 7.63 (m, 3H) 8.13 (s, 1H)。

实施例 3:(a) (S)-2-{2-[2-(4-氯-3-环己基氨磺酰基-苯基)-1H-吲哚-3-基]-乙酰氨基}-3-甲基-丁酸

将[2-(4-氯-3-环己基氨磺酰基-苯基)-1H-吲哚-3-基]-乙酸[200 mg, 实施例 1(a)]、HBTU (200 mg)和 DIEA (130 mg)在 DCM (20 mL)中的混合物于室温下搅拌 16 小时, 再添加(S)-2-氨基-3-甲基-丁酸甲酯(168 mg)。于室温下搅拌 6 小时之后, 用 DCM 稀释该反应混合物, 用 2 N HCl 水溶液和水洗涤, 用硫酸钠干燥, 并在真空中浓缩。以短硅胶柱色谱法纯化残留物,

用 50 – 100% EtOAc 的庚烷溶液和 5% MeOH 的 EtOAc 溶液洗脱, 得到 (S)-2-{2-[2-(4-氯-3-环己基氨磺酰基-苯基)-1H-吡啶-3-基]-乙酰氨基}-3-甲基-丁酸甲酯(140 mg)。LCMS: $R_T = 2.97$ 分钟, MS: 560 (M+H)。IC₅₀ = 160 nM。

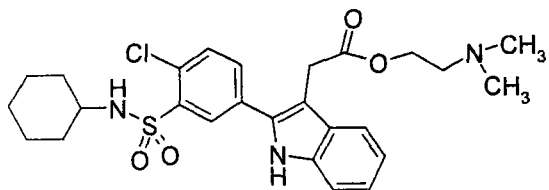
(b) (S)-2-{2-[2-(4-氯-3-环己基氨磺酰基-苯基)-1H-吡啶-3-基]-乙酰氨基}-3-甲基-丁酸



将(S)-2-{2-[2-(4-氯-3-环己基氨磺酰基-苯基)-1H-吡啶-3-基]-乙酰氨基}-3-甲基-丁酸甲酯[120 mg, 实施例 3(a)]、氢氧化锂(100 mg)在 MeOH (20 mL)和水(10 mL)中的混合物于 70°C 加热 6 小时, 冷却至室温, 用 EtOAc 稀释, 用 2 N HCl 水溶液和水洗涤, 用硫酸钠干燥, 并在真空中浓缩。以短硅胶柱色谱法纯化残留物, 用 0-20% MeOH 的 DCM 溶液洗脱, 得到固体状的 (S)-2-{2-[2-(4-氯-3-环己基氨磺酰基-苯基)-1H-吡啶-3-基]-乙酰氨基}-3-甲基-丁酸(55 mg)。LCMS: $R_T = 2.69$ 分钟, MS: 546 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0.7 -1.7 (m, 16H) 2.06 (m, 1H) 3.04 (m, 1H) 3.64 (d, J=15.5 Hz, 1H) 3.8 (d, J=15.3 Hz, 1H) 4.08 (m, 1H) 7 (t, J=7.7 Hz, 1H) 7.13 (t, J=8 Hz, 1H) 7.38 (d, J=8.2 Hz, 1H) 7.66 (d, J=8 Hz, 1H) 7.73 (d, J=8.3 Hz, 1H) 7.9 (d, J=8 Hz, 1H) 8 (宽峰 s, 1H) 8.14 (dd, J=6.2 Hz, J=2 Hz, 1H) 8.32 (d, J=2 Hz, 1H) 11.49 (s, 1 H)。

实施例 4:

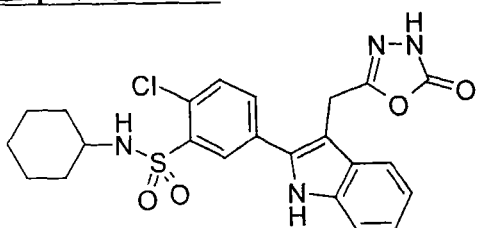
[2-(4-氯-3-环己基氨磺酰基-苯基)-1H-吡啶-3-基]-乙酸 2-二甲基氨基-乙酯



将[2-(4-氯-3-环己基氨磺酰基-苯基)-1H-吲哚-3-基]-乙酸[200 mg, 实施例 1(a)]、HBTU (200 mg)、和 DIEA(130 mg)在 DCM(20 mL)中的混合物于室温下搅拌 16 小时, 再添加 2-二甲基氨基-乙醇(90 mg)。于室温下搅拌 6 小时之后, 用 DCM 稀释该反应混合物, 用 2 N HCl 水溶液和水洗涤, 用硫酸钠干燥, 并在真空中浓缩。以短硅胶柱色谱法纯化残留物, 用 50 至 100% EtOAc 的庚烷溶液和 5% MeOH 的 EtOAc 溶液洗脱, 得到[2-(4-氯-3-环己基氨磺酰基-苯基)-1H-吲哚-3-基]-乙酸 2-二甲基氨基-乙酯(140 mg)。LCMS: $R_T = 2.24$ 分钟, MS: 518 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ 0.8 -1.7 (m, 10H) 2.1 (s, 6H) 2.44 (m, 2H) 3.04 (m, 1H) 3.84 (s, 2H) 4.1 (t, J=6 Hz, 2H) 7.04 (t, J=7 Hz, 1H) 7.16 (t, J=7 Hz, 1H) 7.4 (d, J=8 Hz, 1H) 7.56 (d, J=8 Hz, 1H) 7.77 (d, J=8.3 Hz, 1H) 7.87 (dd, J=6 Hz, J=2.3 Hz, 1H) 7.95 (d, J=8.2 Hz, 1H) 8.23 (d, J=2.2 Hz, 1H) 11.59 (s, 1 H)。

实施例 5:

2-氯-N-环己基-5-[3-(5-氧代-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基甲基)-1H-吲哚-2-基]-苯磺酰胺

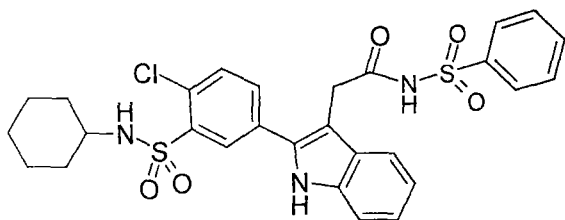


将[2-(4-氯-3-环己基氨磺酰基-苯基)-1H-吲哚-3-基]-乙酸[300 mg, 实施例 1(a)]、HBTU (300 mg)和 DIEA (210 mg)在 DCM (30 mL)中的混合物于室温下搅拌 4 小时, 再添加水合肼(350 mg)。于室温下搅拌 20 小时之后, 用 DCM 稀释该反应混合物, 用 2 N HCl 水溶液和水洗涤, 用硫酸钠干燥, 并在真空中浓缩。将残留物溶于 1,4-二噁烷并加入 CDI (450 mg)。于回流

温度加热该反应混合物 6 小时，冷却至室温并静置过夜。用 EtOAc 稀释该反应混合物，用 2 N HCl 水溶液和水洗涤，用硫酸钠干燥，并在真空中浓缩。以短硅胶柱色谱法纯化残留物，用 50-75% EtOAc 的庚烷溶液洗脱，即得 2-氯-N-环己基-5-[3-(5-氧代-4, 5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基甲基)-1H-吡啶-2-基]-苯磺酰胺 (70 mg)。LCMS: $R_T = 3.17$ 分钟，MS: 487 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ 0.8 -1.7 (m, 10H) 3.04 (m, 1H) 4.13 (s, 2H) 7.08 (t, J=7.2 Hz, 1H) 7.2 (t, J=7.5 Hz, 1H) 7.44 (d, J=8 Hz, 1H) 7.58 (d, J=8 Hz, 1H) 7.81 (d, J=8.3 Hz, 1H) 7.87 (dd, J=6.2 Hz, J=2 Hz, 1H) 7.95 (d, J=8 Hz, 1H) 8.23 (d, J=2.1 Hz, 1H) 11.7 (s, 1H) 12.1 (宽峰 s, 1H)。IC₅₀ = 33 nM。

实施例 6:

5-[3-(2-苯磺酰基氨基-2-氧代-乙基)-1H-吡啶-2-基]-2-氯-N-环己基苯磺酰胺

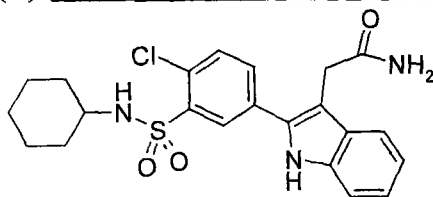


将[2-(4-氯-3-环己基氨磺酰基-苯基)-1H-吡啶-3-基]-乙酸[300 mg, 实施例 1(a)]、HBTU (256 mg)和 DIEA (DIEA, 180 mg)在 DCM (30 mL)中的混合物于室温下搅拌 16 小时，并在真空中浓缩。将残留物与甲苯一起共沸蒸馏两次并用于下一步反应(中间体 A)。于 0°C 在苯磺酰胺(550 mg)与甲苯 (30 mL)的混合物中逐滴加入三甲基铝(2N 甲苯溶液, 1.8 mL)。当气体停止逸出时，将该悬浮液回流加热 2 小时，并加入溶于甲苯和无水 THF (1: 1, 20 mL)混合物的中间体 A。回流加热生成的混合物 4 小时。用水淬灭该反应混合物，用 2 N HCl 水溶液酸化，并用 EtOAc 萃取两次。将合并后的有机层用水洗涤，用硫酸钠干燥，并在真空中浓缩。以硅胶柱色谱法纯化残留物，用 50-80% EtOAc 的庚烷溶液洗脱，即得固体状的 5-[3-(2-苯磺酰基氨基-2-氧代-乙基)-1H-吡啶-2-基]-2-氯-N-环己基-苯磺酰胺 (130 mg)。

LCMS: $R_T = 2.87$ 分钟, MS: 586 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ 0.8 – 1.8 (m, 10H) 3 (m, 1H) 3.76 (s, 2H) 6.95 (t, $J=8$ Hz, 1H) 7.1 (t, $J=8$ Hz, 1H) 7.36 (m, 5H) 7.5-7.9 (m 系列, 5H) 8.1 (d, $J=2$ Hz, 1H) 11.5 (s, 1H) 12.4 (宽峰 s, 1 H)。 $\text{IC}_{50} = 5$ nM。

实施例 7:

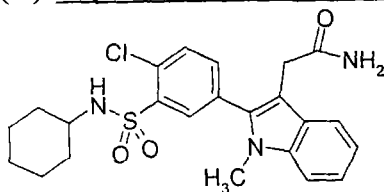
(a) 2-[2-(4-氯-3-环己基氨磺酰基-苯基)-1H-吲哚-3-基]-乙酰胺



步骤 1: 将[2-(4-氯-3-环己基氨磺酰基-苯基)-1H-吲哚-3-基]-乙酸[55 mg, 实施例 1(a)]和二异丙基碳二亚胺(30 mg)加入到在无水 DMF (1 mL)中溶胀的四氟酚树脂(TFP, 50 mg, 1 mmol/g)。将该混合物于室温下振摇 20 小时, 分别用 DMF (2 mL)、THF (2 mL)和 DCM (2 mL)洗涤该树脂两次, 并在真空中干燥。

步骤 2: 将上述步骤 1 所得树脂(30 mg)置于无水 DCM (0.5 mL)中溶胀, 并加入 7 N 氨的 MeOH 溶液(2 mL)。将悬浮液置于室温下 20 小时, 滤出树脂, 用 MeOH (2 mL)洗涤两次, 并将合并后的滤液和洗涤液在真空中浓缩。以短硅胶柱色谱法纯化残留物, 用 20-60% EtOAc 的庚烷溶液洗脱, 即得 2-[2-(4-氯-3-环己基氨磺酰基-苯基)-1H-吲哚-3-基]-乙酰胺(2 mg)。LCMS: $R_T = 2.92$ 分钟, MS: 446 (M+H)。 $\text{IC}_{50} = 132$ nM。

(b) 2-[2-(4-氯-3-环己基氨磺酰基-苯基)-1-甲基-1H-吲哚-3-基]-乙酰胺

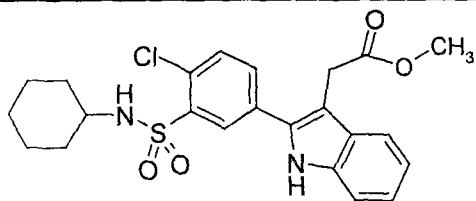


以类似于实施例 7(a)的方式进行操作, 但在步骤 1 用[2-(4-氯-3-环己基

氨磺酰基-苯基)-1-甲基-1H-吡啶-3-基]-乙酸[0.55 g, 实施例 2(a)]代替[2-(4-氯-3-环己基氨磺酰基-苯基)-1H-吡啶-3-基]-乙酸, 制得固体状的 2-[2-(4-氯-3-环己基氨磺酰基-苯基)-1-甲基-1H-吡啶-3-基]-乙酰胺(7 mg)。LCMS: $R_T = 3.07$ 分钟, MS: 460 (M+H)。

实施例 8:

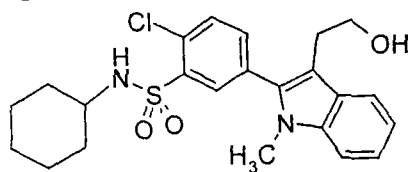
2-(4-氯-3-环己基氨磺酰基-苯基)-1H-吡啶-3-基]-乙酸甲酯



将[2-(4-氯-3-环己基氨磺酰基-苯基)-1H-吡啶-3-基]-乙酸[200 mg, 实施例 1(a)]和 HBTU (255 mg)在 DCM (50 mL)中的混合物于室温下搅拌 16 小时, 再加入无水 MeOH (1mL)。于室温下搅拌 22 小时之后, 用 DCM 稀释该反应混合物, 用水洗涤, 用硫酸钠干燥, 并在真空中浓缩。以短硅胶柱色谱法纯化残留物, 用 25 - 40% EtOAc 的庚烷溶液洗脱, 即得固体状的 2-(4-氯-3-环己基氨磺酰基-苯基)-1H-吡啶-3-基]-乙酸甲酯(80 mg)。LCMS: $R_T = 3.39$ 分钟, MS: 461 (M+H); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1 - 1.9 (m, 10H) 3.2 (m, 1H) 3.73 (s, 3H) 3.83 (s, 2H) 4.97 (d, $J=7.8$ Hz, 1H) 7.2 (m, 2H) 7.40 (d, $J=7.8$ Hz, 1H) 7.62 (d, $J=8.2$ Hz, 1H) 7.68 (d, $J=7.8$ Hz, 1H) 7.91 (dd, $J=6.3$ Hz, $J=2$ Hz, 1H) 8.3 (s, 1H) 8.35 (d, $J=2$ Hz, 1H)。

实施例 9:

2-氯-N-环己基-5-[3-(2-羟基-乙基)-1-甲基-1H-吡啶-2-基]-苯磺酰胺

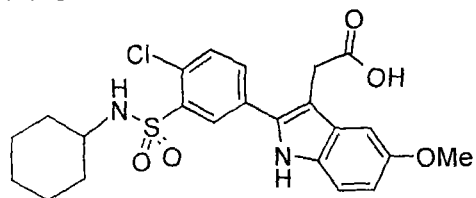


将 1 M 氢化锂铝的 THF (0.25 mL)溶液加入到冷却至 0°C 的溶于无水 THF (5 mL)的[2-(4-氯-3-环己基氨磺酰基-苯基)-1-甲基-1H-吡啶-3-基]-乙

酸[100 mg, 实施例 2(a)], 搅拌该混合物 30 分钟并升温至室温。用无水 MeOH 淬灭该混合物的反应, 用 1 N HCl 水溶液(5 mL)稀释, 并用 EtOAc 萃取。将有机层用硫酸钠干燥并在真空中浓缩。将残留物在一预充填硅胶柱上色谱分离, 用 EtOAc 洗脱, 即得 2-氯-N-环己基-5-[3-(2-羟基-乙基)-1-甲基-1H-吲哚-2-基]-苯磺酰胺(12 mg)。LCMS: $R_T = 3.37$ 分钟, MS: 447 (M+H)。IC₅₀ = 8713 nM。

实施例 10:

(a) [2-(4-氯-3-环己基氨磺酰基-苯基)-5-甲氧基-1H-吲哚-3-基]-乙酸



方法 A:

将温热(80°C)的 4-(4-氯-3-环己基氨磺酰基-苯基)-4-氧代丁酸[1.86 g, 见实施例 1(a), 步骤 4]和氢氧化钾(0.294 g)的水溶液(20 mL)加入到 4-甲氧基苯基胍盐酸盐(1 g)和氢氧化钾(0.322 g)的水溶液(20 mL)中。回流该混合物 4 小时, 于室温下静置 20 小时后蒸发。将残留物溶于冰醋酸(60 mL)并回流 1 小时。加入约 150 mL 水, 并于室温下搅拌该混合物 1 小时, 再滤出固体沉淀。将固体溶于 EtOAc, 用炭处理所得溶液后再过滤。将滤液在真空中浓缩并用二异丙基醚使残留物结晶。将所得物质在市售的 ISOLUTE®快速硅胶柱(德国 Separtis GmbH 可供)上进行中压液相色谱分离(MPLC), 用 EtOAc: 正庚烷: DCM: MeOH: 28-30%氨水溶液(体积比: 10: 5: 5: 5: 1)的混合物洗脱, 即得[2-(4-氯-3-环己基氨磺酰基-苯基)-5-甲氧基-1H-吲哚-3-基]-乙酸(3.5 mg)。LCMS: $R_T = 3.07$ 分钟, MS: 477 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) δ 0.8 - 1.7 (m, 10H) 3.04 (m, 1H) 3.7 (s, 2H) 3.78 (s, 3H) 6.84 (d, J=8 Hz, 1H) 7.02 (s, 1H) 7.28 (d, J=7.5 Hz, 1H) 7.78 (d, J=7.5 Hz, 1H) 7.9 (m, 2H) 8.22 (s, 1H) 11.4 (s, 1H) 12.1 (宽峰 s, 1H)。IC₅₀ = 3 nM。

方法 B:

步骤 1. 在 N_2 下, 将 2-氯硝基苯(53 g, 0.34 mol)、铁(1.5 g)和溴(23 mL, 0.45 mol)的混合物于回流条件下搅拌 20 小时。将反应浓缩并以快速色谱法在硅胶上纯化残留物, 用 10% EtOAc-庚烷洗脱。将适当级分浓缩、过滤、用乙醇淋洗, 并干燥。将固体产物在乙醇中重结晶, 即得 5-溴-2-氯硝基苯 (37.9 g)。将母液于 $0^\circ C$ 静置过夜后, 分离并干燥第二批产物, 即得又一部份 5-溴-2-氯硝基苯 (7 g)。MS: 235 (M+H); 熔点 $65-67^\circ C$ 。

步骤 2. 将 5-溴-2-氯硝基苯(10.3 g, 43.6 mmol)的 EtOAc (200 mL)溶液于 55 psi H_2 压下在雷内镍(6 g, 50% H_2O 溶液)上氢化 5 小时。将该混合物通过硅藻土床过滤并用 EtOAc 淋洗。用 HCl 乙醚溶液(60 mL, 1 M 乙醚溶液)在 N_2 下处理滤液。将所得悬浮液搅拌 1 小时并添加 Et_2O (100-200 mL)。将混合物过滤, 即得固体状的 5-溴-2-氯苯胺盐酸盐 (4.85 g)。MS: 205 (M+H); 熔点 $152-155^\circ C$ 。

步骤 3. 将 5-溴-2-氯苯胺盐酸盐(41.4 g, 0.17 mol)在 CH_3CN (380 mL)中的悬浮液冷却至 $5^\circ C$, 并在 10 分钟期间加入浓 HCl (277 mL)。将该悬浮液冷却至 $-5^\circ C$, 并在 10-15 分钟期间逐滴添加 $NaNO_2$ (14.2 g, 0.21 mol)的 H_2O 溶液(40 mL)。再搅拌混合物 5 分钟并于 $0^\circ C$ 加入 30% (w/w) SO_2 的 HOAc 溶液(435 mL), 再加入二氯化铜(II)二水合物(15.3 g, 0.09 mol)的 H_2O 溶液(40 mL)。于室温下搅拌该反应 1.5 小时。将反应混合物过滤并干燥固体, 即得 5-溴-2-氯苯磺酰基氯 (18.4 g)。于 $0^\circ C$ 静置滤液 18 小时。收集沉淀并干燥, 即得又一部份 5-溴-2-氯苯磺酰基氯 (9.6 g)。MS: 288 (M+H)。

步骤 4. 在一反应烧瓶内加入环己胺(15 mL, 131 mmol)、DIEA (30 mL, 172 mmol)和 CH_2Cl_2 (150 mL)。在 N_2 下将该混合物冷却至 $-5^\circ C$, 并在 45 分钟期间逐滴加入 5-溴-2-氯苯磺酰基氯(25 g, 86.2 mmol)的 CH_2Cl_2 溶液

(200 mL)。于室温下搅拌该混合物 20 小时，冷却至 -10°C 并加入 2 N HCl (150 mL)。用 2 N HCl (2 x 150 mL) 和 H_2O (150 mL) 洗涤有机层，干燥 (Na_2SO_4) 并浓缩，即得固体状的 5-溴-2-氯-N-环己基苯磺酰胺 30 g (99%)。MS: 351 (M+H)。

步骤 5. 在 N_2 下，于室温下将 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$ (162 mg) 加入到 1-(叔丁氧基羰基)-5-甲氧基-1H-吡啶-2-基硼酸(867 mg)、5-溴-2-氯-N-环己基苯磺酰胺[700 mg, 中间体(2)]和 CsF (420 mg) 在二噁烷- H_2O (20 mL, 10: 1) 中的溶液中。将反应加热至 80°C 并搅拌 2 小时。在真空中浓缩该反应混合物。将残留物溶于 EtOAc 并通过短硅胶柱过滤。在真空中浓缩滤液并以快速色谱法在硅胶上纯化残留物，用 5% 至 50% EtOAc 的庚烷溶液洗脱，即得固体状的 2-(4-氯-3-环己基氨基磺酰基-苯基)-5-甲氧基吡啶-1-甲酸叔丁酯 (650 mg)。LCMS: $R_T = 3.61$ 分钟，MS: 519 (M+H)。

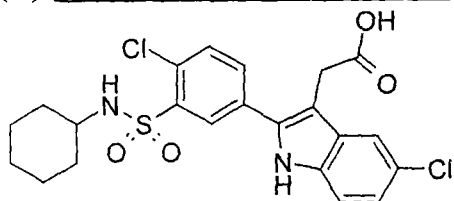
步骤 6. 将 TFA (3 mL) 加入到 2-(4-氯-3-环己基氨基磺酰基-苯基)-5-甲氧基-吡啶-1-甲酸叔丁酯(640 mg) 的 DCM 溶液(6 mL) 中。将该反应混合物于室温下搅拌过夜。在真空中浓缩该混合物。将残留物溶于 EtOAc 并用 1 N NaHCO_3 洗涤。将有机层分离，用 MgSO_4 干燥并浓缩，即得固体状的 2-氯-N-环己基-5-(5-甲氧基-1H-吡啶-2-基)-苯磺酰胺 (496 mg)。LCMS: $R_T = 3.17$ 分钟，MS: 419 (M+H)。

步骤 7. 将草酰氯(0.15 mL)于室温下缓慢地加入到 2-氯-N-环己基-5-(5-甲氧基-1H-吡啶-2-基)-苯磺酰胺(480 mg) 的 DCM 溶液(11 mL) 中。搅拌 3 小时后，加入 MeOH (3 mL) 并搅拌 15 分钟。浓缩该混合物。以快速色谱法在硅胶上纯化残留物，用 10% 至 50% EtOAc 的庚烷溶液洗脱，即得固体状的 [2-(4-氯-3-环己基氨基磺酰基-苯基)-5-甲氧基-1H-吡啶-3-基]-氧代乙酸甲酯 (390 mg)。LCMS: $R_T = 2.8$ 分钟，MS: 505 (M+H)。

步骤 8. 将三乙基硅烷(0.24 mL)于室温下缓慢地加入到[2-(4-氯-3-环己基氨基磺酰基-苯基)-5-甲氧基-1H-吡啶-3-基]-氧代乙酸甲酯(380 mg)的 TFA (4 mL)溶液中。搅拌 5 小时后, 在真空中除去挥发物。将残留物溶于 EtOAc 并用 1 N NaHCO₃ 洗涤。将有机层分离, 用 MgSO₄ 干燥并浓缩。以快速色谱法在硅胶上纯化残留物, 用 5% 至 40% EtOAc 的庚烷溶液洗脱, 即得固体状的[2-(4-氯-3-环己基氨基磺酰基-苯基)-5-甲氧基-1H-吡啶-3-基]-乙酸甲酯(123 mg)。LCMS: R_T = 3.07 分钟, MS: 491 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.16-1.29 (m, 5H), 1.49-1.8 (m, 5H), 3.2 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.79 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 5.1 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H)。

步骤 9. 将氢氧化锂一水合物(5 mg)加入到[2-(4-氯-3-环己基氨基磺酰基-苯基)-5-甲氧基-1H-吡啶-3-基]-乙酸甲酯(30 mg)在 MeOH/H₂O (1: 1, 0.6 mL) 中的溶液中。于 70°C 搅拌该反应混合物 3 小时。加入 EtOAc (15 mL)并用 1 N HCl (10 mL)洗涤该溶液。将有机层分离, 用 MgSO₄ 干燥并浓缩, 即得固体状的[2-(4-氯-3-环己基氨基磺酰基-苯基)-5-甲氧基-1H-吡啶-3-基]-乙酸(25 mg)。LCMS: R_T = 2.85 分钟, MS: 477 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 1.23-1.3 (m, 5H), 1.51-1.74 (m, 5H), 3.06-3.16 (m, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 6.83 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 1.8 Hz, 1H)。

(b) [5-氯-2-(4-氯-3-环己基氨基磺酰基-苯基)-1H-吡啶-3-基]-乙酸



步骤 1. 以类似于实施例 10(a)方法 B 之步骤 5 的方式进行操作, 但用 1-(叔

丁氧基羰基)-5-氯-1H-吡啶-2-基硼酸(700 mg)代替 1-(叔丁氧基羰基)-5-甲氧基-1H-吡啶-2-基硼酸, 并使用 5-溴-2-氯-N-环己基-苯磺酰胺(631 mg), 制得固体状的 5-氯-2-(4-氯-3-环己基氨基磺酰基-苯基)-吡啶-1-甲酸叔丁酯 (557 mg)。

步骤 2. 以类似于实施例 10(a)方法 B 之步骤 6 的方式进行操作, 但用 5-氯-2-(4-氯-3-环己基氨基磺酰基-苯基)-吡啶-1-甲酸叔丁酯(557 mg)代替 2-(4-氯-3-环己基氨基磺酰基-苯基)-5-甲氧基吡啶-1-甲酸叔丁酯, 制得固体状的 2-氯-5-(5-氯-1H-吡啶-2-基)-N-环己基-苯磺酰胺(370 mg)。

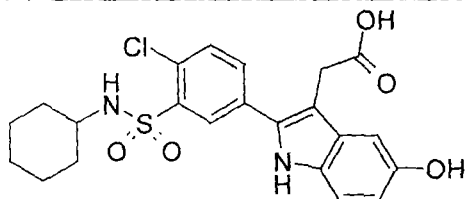
步骤 3. 以类似于实施例 10(a)方法 B 之步骤 7 的方式进行操作, 但用 2-氯-5-(5-氯-1H-吡啶-2-基)-N-环己基-苯磺酰胺(370 mg)代替 2-氯-N-环己基-5-(5-甲氧基-1H-吡啶-2-基)-苯磺酰胺, 制得固体状的 [5-氯-2-(4-氯-3-环己基氨基磺酰基-苯基)-1H-吡啶-3-基]-氧代乙酸甲酯(200 mg)。LCMS: $R_T = 3.04$ 分钟, MS: 509 (M+H)。

步骤 4. 以类似于实施例 10(a)方法 B 之步骤 8 的方式进行操作, 但用 [5-氯-2-(4-氯-3-环己基氨基磺酰基-苯基)-1H-吡啶-3-基]-氧代乙酸甲酯(170 mg)代替 [2-(4-氯-3-环己基氨基磺酰基-苯基)-5-甲氧基-1H-吡啶-3-基]-氧代乙酸甲酯, 制得固体状的 [5-氯-2-(4-氯-3-环己基氨基磺酰基-苯基)-1H-吡啶-3-基]-乙酸甲酯(80 mg)。LCMS: $R_T = 3.39$ 分钟, MS: 495 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 1.23-1.3 (m, 5H), 1.51-1.74 (m, 5H), 3.06-3.16 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.81 (s, 2H), 7.14 (dd, $J = 8.7, 2.1$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.86 (dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 1H), 8.35 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H)。

步骤 5. 以类似于实施例 10(a)方法 B 之步骤 9 的方式进行操作, 但用 [5-氯-2-(4-氯-3-环己基氨基磺酰基-苯基)-1H-吡啶-3-基]-乙酸甲酯(75 mg)代替

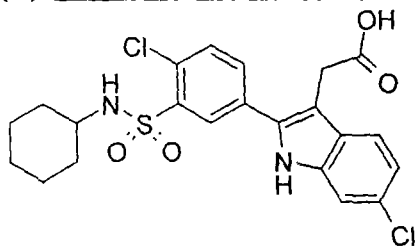
[2-(4-氯-3-环己基氨磺酰基-苯基)-5-甲氧基-1H-吡啶-3-基]-乙酸甲酯, 制得固体状的[5-氯-2-(4-氯-3-环己基氨磺酰基-苯基)-1H-吡啶-3-基]-乙酸(70 mg)。LCMS: $R_T = 2.85$ 分钟, MS: 481 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 1.09-1.33 (m, 5H), 1.51-1.74 (m, 5H), 3.07-3.16 (m, 1H), 3.79 (s, 2H), 7.13 (dd, $J = 8.4, 1.8$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.89 (dd, $J = 8.1, 2.1$ Hz, 1H), 8.37 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H)。

(c) [2-(4-氯-3-环己基氨磺酰基-苯基)-5-羟基-1H-吡啶-3-基]-乙酸



将三溴化硼(0.335 mL, 1M DCM 溶液)加入到溶于 DCM (2 mL)的[2-(4-氯-3-环己基氨磺酰基-苯基)-5-甲氧基-1H-吡啶-3-基]-乙酸[80 mg, 实施例 10(a)]溶液中。于室温下搅拌该反应 18 小时。加入 EtOAc (10 mL)和 1 N NaHCO_3 (10 mL)。将有机层分离, 用 MgSO_4 干燥并浓缩, 即得固体状的[2-(4-氯-3-环己基氨磺酰基-苯基)-5-羟基-1H-吡啶-3-基]-乙酸(8 mg)。LCMS: $R_T = 2.1$ 分钟, MS: 463 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 1.09-1.35 (m, 5H), 1.51-1.74 (m, 5H), 3.07-3.16 (m, 1H), 3.76 (brs, 2H), 6.74 (dd, $J = 8.7, 1.8$ Hz, 1H), 6.97 (m, 1H), 7.23 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 8.36 (m, 1H)。 $\text{IC}_{50} = 4.2$ nM。

(d) [6-氯-2-(4-氯-3-环己基氨磺酰基-苯基)-1H-吡啶-3-基]-乙酸



步骤 1. 将缩二碳酸二叔丁酯(15.8 g)加入到溶于 DCM (330 mL)的 6-氯吡

咪唑(10 g)和 4-(二甲基氨基)吡啶(0.91 g)的溶液中。于室温下搅拌所得的混合物 4 小时。用 1 N HCl (100 mL)和 1 N NaHCO₃ (100 mL)洗涤反应混合物。将有机层分离，用 MgSO₄ 干燥并浓缩。将粗产物从庚烷/乙醚中重结晶，即得 6-氯-咪唑-1-甲酸叔丁酯(14.9 g)。

步骤 2. 在 N₂ 下，将硼酸三异丙酯(2.74 mL)加入到溶于干燥 THF (10 mL) 的 6-氯-咪唑-1-甲酸叔丁酯(2 g)的溶液中。将混合物在冰浴中冷却至 0°C。在一小时中加入二异丙胺锂(4.97 mL, 2 M)。于 0°C 搅拌该反应物 30 分钟。加入 2 N HCl (10 mL)。用 EtOAc 萃取获得的混合物。将有机层干燥、过滤和浓缩。以快速色谱法在硅胶上纯化残留物，用 5% 至 60% EtOAc 的庚烷溶液洗脱，即得固体状的 1-(叔丁氧基羰基)-6-氯-1H-咪唑-2-基硼酸(1 g)。

步骤 3. 以类似于实施例 10(a)方法 B 之步骤 5 的方式进行操作，但用 1-(叔丁氧基羰基)-6-氯-1H-咪唑-2-基硼酸(502 mg)代替 1-(叔丁氧基羰基)-5-甲氧基-1H-咪唑-2-基硼酸，并使用 5-溴-2-氯-N-环己基-苯磺酰胺[500 mg, 中间体(2)]，制得固体状的 6-氯-2-(4-氯-3-环己基氨基磺酰基-苯基)-咪唑-1-甲酸叔丁酯(429 mg)。

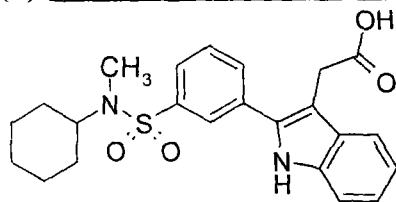
步骤 4. 以类似于实施例 10(a)方法 B 之步骤 6 的方式进行操作，但用 6-氯-2-(4-氯-3-环己基氨基磺酰基-苯基)-咪唑-1-甲酸叔丁酯(557 mg)代替 2-(4-氯-3-环己基氨基磺酰基-苯基)-5-甲氧基-咪唑-1-甲酸叔丁酯，制得固体状的 2-氯-5-(6-氯-1H-咪唑-2-基)-N-环己基-苯磺酰胺(480 mg)。

步骤 5. 以类似于实施例 10(a)方法 B 之步骤 7 的方式进行操作，但用 2-氯-5-(6-氯-1H-咪唑-2-基)-N-环己基-苯磺酰胺(480 mg)代替 2-氯-N-环己基-5-(5-甲氧基-1H-咪唑-2-基)-苯磺酰胺，制得固体状的 [6-氯-2-(4-氯-3-环己基氨基磺酰基-苯基)-1H-咪唑-3-基]-氧代乙酸甲酯(210 mg)。LCMS: R_T = 2.77 分钟，MS: 509 (M+H)。

步骤 6. 以类似于实施例 10(a)方法 B 之步骤 8 的方式进行操作, 但用[6-氯-2-(4-氯-3-环己基氨磺酰基-苯基)-1H-吡啶-3-基]-氧代乙酸甲酯(200 mg)代替[2-(4-氯-3-环己基氨磺酰基-苯基)-5-甲氧基-1H-吡啶-3-基]-氧代乙酸甲酯, 制得固体状的[6-氯-2-(4-氯-3-环己基氨磺酰基-苯基)-1H-吡啶-3-基]-乙酸甲酯(189 mg)。

步骤 7. 以类似于实施例 10(a)方法 B 之步骤 9 的方式进行操作, 但用[6-氯-2-(4-氯-3-环己基氨磺酰基-苯基)-1H-吡啶-3-基]-乙酸甲酯(189 mg)代替[2-(4-氯-3-环己基氨磺酰基-苯基)-5-甲氧基-1H-吡啶-3-基]-乙酸甲酯, 制得固体状的[6-氯-2-(4-氯-3-环己基氨磺酰基-苯基)-1H-吡啶-3-基]-乙酸(151 mg)。LCMS: $R_T = 2.83$ 分钟, MS: 481 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 1.09-1.35 (m, 5H), 1.51-1.74 (m, 5H), 3.11 (m, 1H), 3.81 (brs, 2H), 7.05 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 8.37 (m, 1H), 11.17 (brs, 1H)。IC₅₀ = 1 nM。

(c) [2-[3-(环己基-甲基-氨磺酰基)-苯基]-1H-吡啶-3-基]-乙酸



步骤 1. 将 3-溴-苯磺酰基氯(2.82 mL)于 0°C 缓慢地加入到环己基-甲基-胺(3 mL)和 DIEA (5.1 mL)的 DCM (40 mL)溶液中。任生成的混合物升温至室温并搅拌过夜。用 1 N HCl (20 mL)洗涤该反应混合物。将有机层分离, 用 MgSO_4 干燥并浓缩。将残留物与庚烷一起研磨, 制得固体状的 3-溴-N-环己基-N-甲基-苯磺酰胺(6 g)。LCMS: $R_T = 3.54$ 分钟, MS: 332 (M+H)。

步骤 2. 以类似于实施例 10(a)方法 B 之步骤 5 的方式进行操作, 但用 1-(叔丁氧基羰基)吡啶-2-硼酸(1.64 g)代替 1-(叔丁氧基羰基)-5-甲氧基-1H-吡啶

-2-基硼酸, 并使用 3-溴-N-环己基-N-甲基-苯磺酰胺(1.04 g), 制得固体状的 2-[3-(环己基-甲基-氨磺酰基)-苯基]-吡啶-1-甲酸叔丁酯(1.46 g)。LCMS: $R_T = 3.69$ 分钟, MS: 469 (M+H)。

步骤 3. 以类似于实施例 10(a)方法 B 之步骤 6 的方式进行操作, 但用 2-[3-(环己基-甲基-氨磺酰基)-苯基]-吡啶-1-甲酸叔丁酯(1.45 g)代替 2-(4-氯-3-环己基氨磺酰基-苯基)-5-甲氧基-吡啶-1-甲酸叔丁酯, 制得固体状的 N-环己基-3-(1H-吡啶-2-基)-N-甲基苯磺酰胺(1.06 g)。LCMS: $R_T = 3.25$ 分钟, MS: 369 (M+H)。

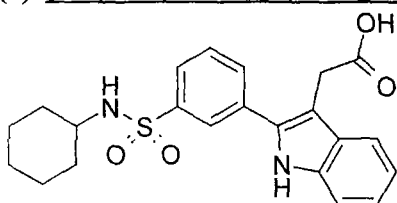
步骤 4. 以类似于实施例 10(a)方法 B 之步骤 7 的方式进行操作, 但用 N-环己基-3-(1H-吡啶-2-基)-N-甲基苯磺酰胺(1.06 g)代替 2-氯-N-环己基-5-(5-甲氧基-1H-吡啶-2-基)-苯磺酰胺, 制得固体状的 {2-[3-(环己基-甲基-氨磺酰基)-苯基]-1H-吡啶-3-基}-氧代乙酸甲酯(910 mg)。LCMS: $R_T = 3.35$ 分钟, MS: 455 (M+H)。

步骤 5. 以类似于实施例 10(a)方法 B 之步骤 8 的方式进行操作, 但用 {2-[3-(环己基-甲基-氨磺酰基)-苯基]-1H-吡啶-3-基}-氧代乙酸甲酯(300 mg)代替 [2-(4-氯-3-环己基氨磺酰基-苯基)-5-甲氧基-1H-吡啶-3-基]-氧代乙酸甲酯, 制得固体状的 {2-[3-(环己基-甲基-氨磺酰基)-苯基]-1H-吡啶-3-基}-乙酸甲酯(190 mg)。LCMS: $R_T = 3.59$ 分钟, MS: 441 (M+H)。

步骤 6. 以类似于实施例 10(a)方法 B 之步骤 9 的方式进行操作, 但用 {2-[3-(环己基-甲基-氨磺酰基)-苯基]-1H-吡啶-3-基}-乙酸甲酯(157 mg)代替 [2-(4-氯-3-环己基氨磺酰基-苯基)-5-甲氧基-1H-吡啶-3-基]-乙酸甲酯, 制得固体状的 {2-[3-(环己基-甲基-氨磺酰基)-苯基]-1H-吡啶-3-基}-乙酸(147 mg)。LCMS: $R_T = 2.74$ 分钟, MS: 427 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.23-1.4 (m, 5H), 1.52-1.62 (m, 3H), 1.72-1.75 (m, 2H), 2.8 (s, 3H),

3.78-3.85 (m, 1H), 3.88 (s, 2H), 7.18-7.31 (m, 2H), 7.42 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.6-7.71 (m, 2H), 7.82-7.89 (m, 2H), 8.09 (m, 1H), 8.35 (brs, 1H). $IC_{50} = 346$ nM.

(f) 2-(3-环己基氨磺酰基-苯基)-1H-吲哚-3-基]-乙酸



步骤 1. 将 3-溴-苯磺酰基氯(5 g)于 0°C 缓慢地加入到环己胺(3.4 mL)和 DIEA (6.6 mL)的 DCM (100 mL)溶液中。任生成的混合物升温至室温并搅拌 20 小时。用 2 N HCl 水溶液(~ 50 mL)酸化该反应混合物。将有机层分离,用水、盐水洗涤,用硫酸钠干燥并在真空中蒸发,即得固体状的 3-溴-N-环己基-苯磺酰胺(5.1 g)。LCMS: $R_T = 2.94$ 分钟, MS: 318 (M+H)。

步骤 2. 以类似于实施例 10(a)方法 B 之步骤 5 的方式进行操作,但用 1-(叔丁氧基羰基)吲哚-2-硼酸(1.64 g)代替 1-(叔丁氧基羰基)-5-甲氧基-1H-吲哚-2-基硼酸并使用 3-溴-N-环己基-苯磺酰胺(1 g),制得白色固体状的 2-(3-环己基氨磺酰基-苯基)-吲哚-1-甲酸叔丁酯(1.13 g)。

步骤 3. 以类似于实施例 10(a)方法 B 之步骤 6 的方式进行操作,但用 2-(3-环己基氨磺酰基-苯基)-吲哚-1-甲酸叔丁酯(1.06 g)代替 2-(4-氯-3-环己基氨磺酰基-苯基)-5-甲氧基-吲哚-1-甲酸叔丁酯,制得固体状的 N-环己基-3-(1H-吲哚-2-基)-苯磺酰胺(700 mg)。LCMS: $R_T = 3.45$ 分钟, MS: 355 (M+H);

步骤 4. 以类似于实施例 10(a)方法 B 之步骤 7 的方式进行操作,但用 N-环己基-3-(1H-吲哚-2-基)-苯磺酰胺(700 mg)代替 2-氯-N-环己基-5-(5-甲氧基

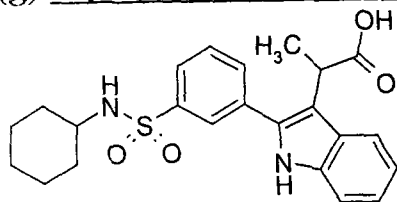
基-1H-吡啶-2-基)-苯磺酰胺, 制得固体状的[2-(3-环己基氨基磺酰基-苯基)-1H-吡啶-3-基]-氧代乙酸甲酯(730 mg)。

步骤 5. 以类似于实施例 10(a)方法 B 之步骤 8 的方式进行操作, 但用[2-(3-环己基氨基磺酰基-苯基)-1H-吡啶-3-基]-氧代乙酸甲酯(700 mg)代替[2-(4-氯-3-环己基氨基磺酰基-苯基)-5-甲氧基-1H-吡啶-3-基]-氧代乙酸甲酯, 制得固体状的[2-(3-环己基氨基磺酰基-苯基)-1H-吡啶-3-基]-乙酸甲酯(550 mg)。

LCMS: $R_T = 3.32$ 分钟, MS: 427 (M+H)。

步骤 6. 以类似于实施例 10(a)方法 B 之步骤 9 的方式进行操作, 但用[2-(3-环己基氨基磺酰基-苯基)-1H-吡啶-3-基]-乙酸甲酯(120 mg)代替[2-(4-氯-3-环己基氨基磺酰基-苯基)-5-甲氧基-1H-吡啶-3-基]-乙酸甲酯, 制得固体状的[2-(3-环己基氨基磺酰基-苯基)-1H-吡啶-3-基]-乙酸(105 mg)。LCMS: $R_T = 2.54$ 分钟, MS: 413 (M+H)。 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 1.13-1.27 (m, 5H), 1.51-1.75 (m, 5H), 3.13 (m, 1H), 3.85 (s, 2H), 7.06 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.16 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.4 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.6 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.66 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 10.92 (brs, 1H)。IC₅₀ = 106 nM。

(g) 2-[2-(3-环己基氨基磺酰基-苯基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸



步骤 1. 将缩二碳酸二叔丁酯(450 mg)加入到溶于 DCM (5 mL)的[2-(3-环己基氨基磺酰基-苯基)-1H-吡啶-3-基]-乙酸甲酯(400 mg)三乙胺(0.3 mL)和 4-(二甲基氨基)吡啶(23 mg)的溶液中。于室温下搅拌该反应 1.5 小时。用 1 N HCl (5 mL)和 1 N NaHCO_3 (5 mL)洗涤该反应混合物。将有机层分离, 用 MgSO_4 干燥并浓缩, 得到 2-[3-(N-叔丁氧基羰基)-环己基氨基磺酰基-苯

基]-3-甲氧基羰基甲基-吡啶-1-甲酸叔丁酯(600 mg)。LCMS: $R_T = 3.32$ 分钟, MS: 427 (M+H)。

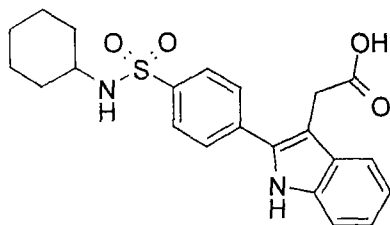
步骤 2. 将 NaH (113 mg) 于 0°C 分批加入到溶于 DMF (5 mL) 的 2-[3-(N-叔丁氧基羰基)-环己基氨磺酰基-苯基]-3-甲氧基羰基甲基-吡啶-1-甲酸叔丁酯 (590 mg) 的溶液中。于 0°C 搅拌该混合物 15 分钟并于 0°C 加入 MeI。任该反应混合物升温至室温并搅拌 3 小时。加入饱和 NH_4Cl (10 mL) 淬灭反应。用 EtOAc (20 mL) 萃取该混合物。用水洗涤 (3 x 10 mL) 有机层, 用 MgSO_4 干燥并浓缩。以快速色谱法在硅胶上纯化残留物, 用 10% 至 45% EtOAc 的庚烷溶液洗脱, 即得固体状的 2-[3-(N-叔丁氧基羰基)-环己基氨磺酰基苯基]-3-(1-甲氧基羰基-乙基)-吡啶-1-甲酸叔丁酯(445 mg)。LCMS: $R_T = 3.82$ 分钟, MS: 649 (M+Na)。

步骤 3. 将 TFA (1 mL) 加入到溶于 DCM (6 mL) 的 2-[3-(N-叔丁氧基羰基)-环己基氨磺酰基-苯基]-3-(1-甲氧基羰基-乙基)-吡啶-1-甲酸叔丁酯 (100 mg) 的溶液中。于室温下搅拌该反应混合物过夜。在真空中浓缩该混合物。将残留物溶于 EtOAc 并用 1 N NaHCO_3 洗涤。将有机层分离, 用 MgSO_4 干燥并浓缩。以快速色谱法在硅胶上纯化残留物, 用 10% 至 50% EtOAc 的庚烷溶液洗脱, 即得固体状的 2-[2-(3-环己基氨磺酰基-苯基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸甲酯(65 mg)。LCMS: $R_T = 3.94$ 分钟, MS: 663 (M+Na)。

步骤 4. 以类似于实施例 10(a) 方法 B 之步骤 9 的方式进行操作, 但用 2-[2-(3-环己基氨磺酰基-苯基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸甲酯 (65 mg) 代替 [2-(4-氯-3-环己基氨磺酰基-苯基)-5-甲氧基-1H-吡啶-3-基]-乙酸甲酯, 制得固体状的 2-[2-(3-环己基氨磺酰基-苯基)-1H-吡啶-3-基]-丙酸(41 mg)。LCMS: $R_T = 3.02$ 分钟, MS: 427 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.08-1.27 (m, 5H), 1.39-1.79 (m, 5H), 1.61 (s, 3H), 3.21 (m, 1H), 4.99 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.13 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.22 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H),

7.55 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.81 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.87 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.44 (brs, 1H)。

(h) [2-(4-环己基氨基磺酰基-苯基)-1H-吡啶-3-基]-乙酸



步骤 1. 将 4-溴-苯磺酰基氯(20 g)于 0°C 缓慢地加入到环己胺(14 mL)和 DIEA (26 mL)的 DCM (300 mL)溶液中。任生成的混合物升温至室温并搅拌 20 小时。用 2 N HCl 水溶液(~ 150 mL)酸化该反应混合物。将有机层分离, 用水、盐水洗涤, 用硫酸钠干燥并在真空中蒸发, 即得固体状的 4-溴-N-环己基-苯磺酰胺(19 g)。LCMS: $R_T = 2.94$ 分钟, MS: 318 (M+H)。

步骤 2. 以类似于实施例 10(a)方法 B 之步骤 5 的方式进行操作, 但用 1-(叔丁氧基羰基)吡啶-2-硼酸 (1.64 g)代替 1-(叔丁氧基羰基)-5-甲氧基-1H-吡啶-2-基硼酸, 并使用 4-溴-N-环己基-苯磺酰胺(1 g), 制得固体状的 2-(4-环己基氨基磺酰基-苯基)-吡啶-1-甲酸叔丁酯(1.38 g)。LCMS: $R_T = 3.97$ 分钟, MS: 455 (M+H)。

步骤 3. 以类似于实施例 10(a)方法 B 之步骤 6 的方式进行操作, 但用 2-(4-环己基氨基磺酰基-苯基)-吡啶-1-甲酸叔丁酯(1.38 g)代替 2-(4-氯-3-环己基氨基磺酰基-苯基)-5-甲氧基-吡啶-1-甲酸叔丁酯, 制得固体状的 N-环己基-4-(1H-吡啶-2-基)-苯磺酰胺(1.02 g)。

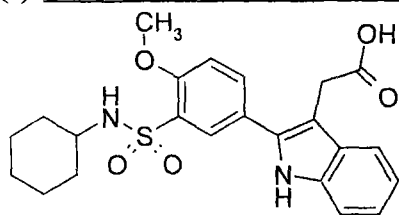
步骤 4. 以类似于实施例 10(a)方法 B 之步骤 7 的方式进行操作, 但用 N-环己基-4-(1H-吡啶-2-基)-苯磺酰胺(1 g)代替 2-氯-N-环己基-5-(5-甲氧基-1H-吡啶-2-基)-苯磺酰胺, 制得固体状的 [2-(4-环己基氨基磺酰基-苯基)-1H-

吲哚-3-基]-氧代乙酸甲酯(121 mg)。

步骤 5. 以类似于实施例 10(a)方法 B 之步骤 8 的方式进行操作, 但用[2-(4-环己基氨磺酰基-苯基)-1H-吲哚-3-基]-氧代乙酸甲酯(121 mg)代替[2-(4-氯-3-环己基氨磺酰基-苯基)-5-甲氧基-1H-吲哚-3-基]-氧代乙酸甲酯, 制得固体状的[2-(4-环己基氨磺酰基-苯基)-1H-吲哚-3-基]-乙酸甲酯(102 mg)。

步骤 6. 以类似于实施例 10(a)方法 B 之步骤 9 的方式进行操作, 但用[2-(4-环己基氨磺酰基-苯基)-1H-吲哚-3-基]-乙酸甲酯(120 mg)代替[2-(4-氯-3-环己基氨磺酰基-苯基)-5-甲氧基-1H-吲哚-3-基]-乙酸甲酯, 制得固体状的[2-(4-环己基氨磺酰基-苯基)-1H-吲哚-3-基]-乙酸(60 mg)。 LCMS: $R_T = 2.5$ 分钟, MS: 413 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 1.17-1.27 (m, 5H), 1.51-1.74 (m, 5H), 3.07 (m, 1H), 3.85 (s, 2H), 7.04 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.16 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.95 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 10.86 (s, 1H). $\text{IC}_{50} = 1162$ nM.

(i) [2-(3-环己基氨磺酰基-4-甲氧基-苯基)-1H-吲哚-3-基]-乙酸



步骤 1. 将 5-溴-2-甲氧基苯磺酰基氯(10 g)于 0°C 缓慢地加入环己胺(6 mL)和 DIEA (12 mL)的 DCM (200 mL)溶液。任获得的混合物升温至室温并搅拌 20 小时。用 2 N HCl 水溶液(~ 100 mL)酸化该反应混合物。将有机层分离, 用水、盐水洗涤, 用硫酸钠干燥并在真空中蒸发, 即得固体状的 5-溴-N-环己基-2-甲氧基-苯磺酰胺(9.8 g)。 LCMS: $R_T = 2.84$ 分钟, MS: 348 (M+H).

步骤 2. 以类似于实施例 10(a)方法 B 之步骤 5 的方式进行操作, 但用 1-(叔丁氧基羰基)吡啶-2-硼酸(1.64 g)代替 1-(叔丁氧基羰基)-5-甲氧基-1H-吡啶-2-基硼酸, 并使用 5-溴-N-环己基-2-甲氧基苯磺酰胺(1.09 g), 制得固体状的 2-(3-环己基氨基磺酰基-4-甲氧基-苯基)-吡啶-1-甲酸叔丁酯(1.48 g). LCMS: $R_T = 3.99$ 分钟, MS: 485 (M+H).

步骤 3. 以类似于实施例 10(a)方法 B 之步骤 6 的方式进行操作, 但用 2-(3-环己基氨基磺酰基-4-甲氧基-苯基)-吡啶-1-甲酸叔丁酯(1.48 g)代替 2-(4-氯-3-环己基氨基磺酰基-苯基)-5-甲氧基-吡啶-1-甲酸叔丁酯, 制得固体状的 N-环己基-5-(1H-吡啶-2-基)-2-甲氧基-苯磺酰胺(1.17 g).

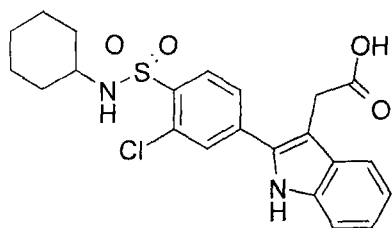
步骤 4. 以类似于实施例 10(a)方法 B 之步骤 7 的方式进行操作, 但用 N-环己基-5-(1H-吡啶-2-基)-2-甲氧基-苯磺酰胺(500 mg)代替 2-氯-N-环己基-5-(5-甲氧基-1H-吡啶-2-基)-苯磺酰胺, 制得固体状的 [2-(3-环己基氨基磺酰基-4-甲氧基-苯基)-1H-吡啶-3-基]-氧代乙酸甲酯(413 mg).

步骤 5. 以类似于实施例 10(a)方法 B 之步骤 8 的方式进行操作, 但用 [2-(3-环己基氨基磺酰基-4-甲氧基-苯基)-1H-吡啶-3-基]-氧代乙酸甲酯(310 mg)代替 [2-(4-氯-3-环己基氨基磺酰基-苯基)-5-甲氧基-1H-吡啶-3-基]-氧代乙酸甲酯, 制得固体状的 [2-(3-环己基氨基磺酰基-4-甲氧基-苯基)-1H-吡啶-3-基]-乙酸甲酯(312 mg).

步骤 6. 以类似于实施例 10(a)方法 B 之步骤 9 的方式进行操作, 但用 [2-(3-环己基氨基磺酰基-4-甲氧基-苯基)-1H-吡啶-3-基]-乙酸甲酯(312 mg)代替 [2-(4-氯-3-环己基氨基磺酰基-苯基)-5-甲氧基-1H-吡啶-3-基]-乙酸甲酯, 制得固体状的 [2-(3-环己基氨基磺酰基-4-甲氧基-苯基)-1H-吡啶-3-基]-乙酸(19 mg). LCMS: $R_T = 2.54$ 分钟, MS: 443 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 1.15-1.37 (m, 5H), 1.5-1.74 (m, 5H), 3.08 (m, 1H), 3.78 (brs, 2H), 4 (s, 3H),

7.03 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.12 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.17 (s, 1H). $IC_{50} = 63$ nM.

(j) [2-(3-氯-4-环己基氨磺酰基-苯基)-1H-吲哚-3-基]-乙酸



步骤 1. 以类似于实施例 10(e)之步骤 1 的方式进行操作,但用环己胺(2.06 g)代替环己基-甲基-胺并使用 4-溴-2-氯-苯磺酰基氯(5.3 g),制得 4-溴-2-氯-N-环己基-苯磺酰胺(6.4 g)。 LCMS: $R_T = 3.02$ 分钟, MS: 352 (M+H)。

步骤 2. 以类似于实施例 10(a)方法 B 之步骤 5 的方式进行操作,但用 1-(叔丁氧基羰基)吲哚-2-硼酸(1.26 g)代替 1-(叔丁氧基羰基)-5-甲氧基-1H-吲哚-2-基硼酸,并使用 4-溴-2-氯-N-环己基-苯磺酰胺(1 g),制得固体状的 2-(3-氯-4-环己基氨磺酰基-苯基)-吲哚-1-甲酸叔丁酯(1.14 g)。

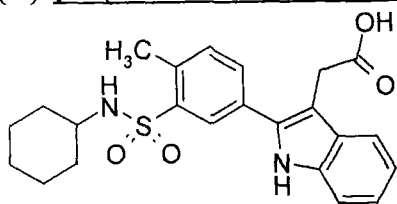
步骤 3. 以类似于实施例 10(a)方法 B 之步骤 6 的方式进行操作,但用 2-(3-氯-4-环己基氨磺酰基-苯基)-吲哚-1-甲酸叔丁酯(1.14 g)代替 2-(4-氯-3-环己基氨磺酰基-苯基)-5-甲氧基吲哚-1-甲酸叔丁酯,制得固体状的 2-氯-N-环己基-4-(1H-吲哚-2-基)苯磺酰胺(901 mg)。

步骤 4. 以类似于实施例 10(a)方法 B 之步骤 7 的方式进行操作,但用 2-氯-N-环己基-4-(1H-吲哚-2-基)苯磺酰胺(500 mg)代替 2-氯-N-环己基-5-(5-甲氧基-1H-吲哚-2-基)-苯磺酰胺,制得固体状的 [2-(3-氯-4-环己基氨磺酰基-苯基)-1H-吲哚-3-基]-氧代乙酸甲酯(600 mg)。

步骤 5. 以类似于实施例 10(a)方法 B 之步骤 8 的方式进行操作, 但用[2-(3-氯-4-环己基氨磺酰基-苯基)-1H-吡啶-3-基]-氧代乙酸甲酯(500 mg)代替[2-(4-氯-3-环己基氨磺酰基-苯基)-5-甲氧基-1H-吡啶-3-基]-氧代乙酸甲酯, 制得固体状的[2-(3-氯-4-环己基氨磺酰基-苯基)-1H-吡啶-3-基]-乙酸甲酯(310 mg)。LCMS: $R_T = 3.50$ 分钟, MS: 461 (M+H)。

步骤 6. 以类似于实施例 10(a)方法 B 之步骤 9 的方式进行操作, 但用[2-(3-氯-4-环己基氨磺酰基-苯基)-1H-吡啶-3-基]-乙酸甲酯(277 mg)代替[2-(4-氯-3-环己基氨磺酰基-苯基)-5-甲氧基-1H-吡啶-3-基]-乙酸甲酯, 制得白色固体状的[2-(3-氯-4-环己基氨磺酰基-苯基)-1H-吡啶-3-基]-乙酸(158 mg)。LCMS: $R_T = 2.54$ 分钟, MS: 447 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.15-1.37 (m, 5H), 1.5-1.79 (m, 5H), 3.19 (m, 1H), 3.88 (s, 2H), 5.1 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.19 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.28 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.68 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.80 (s, 1H), 8.12 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.60 (s, 1H)。IC₅₀ = 1222 nM。

(k) [2-(3-环己基氨磺酰基-4-甲基-苯基)-1H-吡啶-3-基]-乙酸



步骤 1. 将氯磺酸(7.3 mL)于 0°C 缓慢地加入到 4-溴甲苯(3 g)的 DCM (29 mL)溶液中。将生成的混合物于 0°C 搅拌 4 小时, 并倒在碎冰(500 mL)上。用 DCM (250 mL)萃取该混合物。将有机层分离, 用 MgSO_4 干燥并浓缩, 即得油状物的 5-溴-2-甲基苯磺酰基氯(2.65 g)。

步骤 2. 以类似于实施例 10(e)之步骤 1 的方式进行操作, 但用环己胺(1.17 g)代替环己基-甲基-胺并使用 5-溴-2-甲基-苯磺酰基氯(2.65 g), 制得晶体状的 5-溴-2-甲基-N-环己基-苯磺酰胺(2.7 g)。LCMS: $R_t = 2.97$ 分钟, MS: 332

(M+H).

步骤 3. 以类似于实施例 10(a)方法 B 之步骤 5 的方式进行操作, 但用 1-(叔丁氧基羰基)吲哚-2-硼酸(668 mg)代替 1-(叔丁氧基羰基)-5-甲氧基-1H-吲哚-2-基硼酸, 并使用 5-溴-2-甲基-N-环己基苯磺酰胺(500 mg), 制得固体状的 2-(3-环己基氨磺酰基-4-甲基-苯基)-吲哚-1-甲酸叔丁酯 (361 mg).

步骤 4. 以类似于实施例 10(a)方法 B 之步骤 6 的方式进行操作, 但用 2-(3-环己基氨磺酰基-4-甲基-苯基)-吲哚-1-甲酸叔丁酯(360 mg)代替 2-(4-氯-3-环己基氨磺酰基-苯基)-5-甲氧基-吲哚-1-甲酸叔丁酯, 制得固体状的 N-环己基-5-(1H-吲哚-2-基)-2-甲基-苯磺酰胺(280 mg).

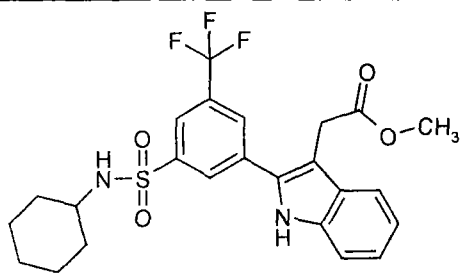
步骤 5. 以类似于实施例 10(a)方法 B 之步骤 7 的方式进行操作, 但用 N-环己基-5-(1H-吲哚-2-基)-2-甲基-苯磺酰胺(280 mg)代替 2-氯-N-环己基-5-(5-甲氧基-1H-吲哚-2-基)-苯磺酰胺, 制得固体状的 [2-(3-环己基氨磺酰基-4-甲基-苯基)-1H-吲哚-3-基]-氧代乙酸甲酯(230 mg). LCMS: $R_T = 2.8$ 分钟, MS: 455 (M+H).

步骤 6. 以类似于实施例 10(a)方法 B 之步骤 8 的方式进行操作, 但用 [2-(3-环己基氨磺酰基-4-甲基-苯基)-1H-吲哚-3-基]-氧代乙酸甲酯(210 mg)代替 [2-(4-氯-3-环己基氨磺酰基-苯基)-5-甲氧基-1H-吲哚-3-基]-氧代乙酸甲酯, 制得固体状的 [2-(3-环己基氨磺酰基-4-甲基-苯基)-1H-吲哚-3-基]-乙酸甲酯 (162 mg). LCMS: $R_t = 3.3$ 分钟, MS: 441 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.09-1.28 (m, 5H), 1.5-1.62 (m, 3H), 1.78-1.81 (m, 2H), 2.7 (s, 3H), 3.2 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.83 (s, 2H), 4.56 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.15-7.28 (m, 2H), 7.42 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.68 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.81 (dd, $J = 7.8, 1.8$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.34(s, 1H).

步骤 7. 以类似于实施例 10(a)方法 B 之步骤 9 的方式进行操作, 但用 [2-(3-环己基氨磺酰基-4-甲基-苯基)-1H-吡啶-3-基]-乙酸甲酯(150 mg)代替 [2-(4-氯-3-环己基氨磺酰基-苯基)-5-甲氧基-1H-吡啶-3-基]-乙酸甲酯, 制得米色固体状的 [2-(3-环己基氨磺酰基-4-甲基-苯基)-1H-吡啶-3-基]-乙酸(133 mg)。LCMS: $R_t = 2.94$ 分钟, MS: 427 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 1.11-1.28 (m, 5H), 1.5-1.54 (m, 2H), 1.64-1.7 (m, 3H), 2.69 (brs, 3H), 3.08 (m, 1H), 3.84 (brs, 2H), 7.05 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.15 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.28 (s, 1H)。IC₅₀ = 2 nM。

实施例 11:

[2-(3-环己基氨磺酰基-5-三氟甲基-苯基)-1H-吡啶-3-基]-乙酸甲酯



步骤 1. 将 3-溴-5-(三氟甲基)苯磺酰基氯(2 g)溶于无水乙腈(50 mL)。加入碳酸钾(0.85 g)并将该溶液冷却至 0°C。于 0°C 逐滴加入环己基胺(0.61 g)的无水乙腈溶液(5 mL)。任反应混合物升温至室温并搅拌 18 小时。过滤该反应混合物。在减压条件下蒸发滤液。将残留物在 EtOAc 和 10% HCl 水溶液之间分配并分层。用饱和 10% NaHCO_3 溶液和盐水洗涤有机层。将有机层干燥(MgSO_4)、过滤、并蒸发至干。在硅胶上色谱分离该粗产物, 用庚烷和 10% EtOAc/庚烷洗脱。将含有级分的产物合并后在减压条件下蒸发。将残留物与庚烷一起研磨并过滤所得固体, 用庚烷洗涤并在真空中干燥, 即得 3-溴-N-环己基-5-三氟甲基-苯磺酰胺(1.72 g)。LCMS: $R_t = 3.09$ 分钟, MS: 384 (M-H)。

步骤 2. 将 3-溴-N-环己基-5-三氟甲基-苯磺酰胺(0.5 g)、1-N-Boc-2-吡啶硼

酸(0.67 g)和 CsF (0.39 g)悬浮在二噁烷: 水(10: 1, 22 mL)中。用 N₂ 清洗该悬浮液并加入 PdCl₂(dppf)₂ (105 mg)。将该溶液加热至 80°C 并达 5 小时。在减压条件下蒸发该混合物。用 EtOAc/庚烷处理残留物、过滤并用庚烷洗涤。在减压条件下蒸发滤液并在硅胶上色谱分离残留物, 用 3-4% EtOAc/庚烷洗脱, 即得褐色固体状的 2-(3-环己基氨磺酰基-5-三氟甲基-苯基)-吲哚-1-甲酸叔丁酯(0.61 g)。LCMS: R_T = 3.64 分钟; MS: 523 (M+H)。

步骤 3. 将 2-(3-环己基氨磺酰基-5-三氟甲基-苯基)-吲哚-1-甲酸叔丁酯(0.58 g)溶于 TFA (8 mL)并于室温下搅拌 1 小时。在减压条件下除去 TFA 并将残留物与庚烷一起研磨。将所得沉淀过滤、洗涤并在真空中干燥。在 EtOAc 和饱和 NaHCO₃ 之间分配该粗产物并分层。用饱和 NaHCO₃、水和盐水洗涤有机层。将有机层干燥(MgSO₄)、过滤, 并在减压条件下蒸发。在 DCM/庚烷中重结晶该产物, 即得固体状的 N-环己基-3-(1H-吲哚-2-基)-5-三氟甲基-苯磺酰胺(0.35 g)。LCMS: R_T = 3.29 分钟, MS: 423 (M+H)。

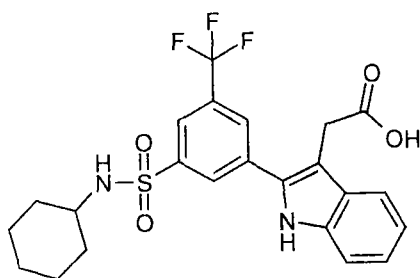
步骤 4. 将 N-环己基-3-(1H-吲哚-2-基)-5-三氟甲基-苯磺酰胺(0.3 g)悬浮在无水 Et₂O (25 mL)中。于室温下逐滴添加草酰氯(0.14 g)的 Et₂O 溶液(1 mL), 并搅拌该混合物 7 小时。加入 MeOH (2 mL), 搅拌反应混合物 10 分钟, 并在减压条件下蒸发。将残留物在 EtOAc 和饱和 NaHCO₃ 之间分配并分层。用饱和 NaHCO₃ 洗涤有机层。将有机层干燥(MgSO₄)、过滤并在减压条件下蒸发。在硅胶上色谱分离粗产物, 用 15% EtOAc/庚烷洗脱, 即得固体状的 [2-(3-环己基氨磺酰基-5-三氟甲基-苯基)-1H-吲哚-3-基]-氧代乙酸甲酯(0.35 g)。LCMS: R_T = 3.19 分钟, MS: 509 (M+H)。

步骤 5. 将 [2-(3-环己基氨磺酰基-5-三氟甲基-苯基)-1H-吲哚-3-基]-氧代乙酸甲酯(0.32 g)溶于 TFA (6 mL)中。添加三乙基硅烷(0.15 g)并于室温下搅拌该溶液 7 小时。将反应混合物蒸发并将残留物溶于 EtOAc。用饱和 NaHCO₃、水和盐水洗涤有机层。将有机层干燥(MgSO₄)、过滤, 并在减

压条件下蒸发。在硅胶上色谱分离粗产物，用 15% EtOAc/庚烷洗脱。在 DCM/庚烷中重结晶该产物，即得固体状的[2-(3-环己基氨磺酰基-5-三氟甲基-苯基)-1H-吲哚-3-基]-乙酸甲酯(0.17 g)。LCMS: $R_T = 4.27$ 分钟，MS: 495 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.08-1.83 (m, 10H), 3.28 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 4.77 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz), 7.19-7.3 (m, 2H), 7.42 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 7.73 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 8.13 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.44 (m, 2H)。

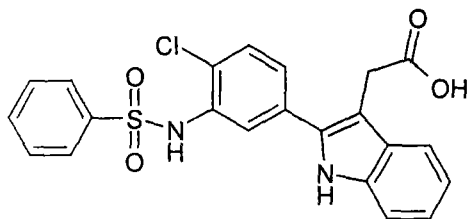
实施例 12:

[2-(3-环己基氨磺酰基-5-三氟甲基-苯基)-1H-吲哚-3-基]-乙酸



将[2-(3-环己基氨磺酰基-5-三氟甲基苯基)-1H-吲哚-3-基]-乙酸甲酯 (144 mg, 见实施例 11) 悬浮在 MeOH: H_2O (1: 1) (6 mL) 中。加入氢氧化锂一水合物 (24 mg)，将悬浮液加热至 80°C 达 4 小时，并于室温下搅拌过夜。在减压条件下除去溶剂。将残留物在 EtOAc 和 10% HCl 水溶液之间分配并分层。再用一些 10% HCl 和盐水洗涤有机层、干燥 (MgSO_4)、过滤并蒸发。将残留物在 EtOAc/庚烷中重结晶，即得[2-(3-环己基氨磺酰基-5-三氟甲基-苯基)-1H-吲哚-3-基]-乙酸 (89 mg)。LCMS: $R_T = 2.59$ 分钟，MS: 481 (M+H); (^1H NMR, CD_3OD) δ 1.1-1.78 (m, 10H), 3.19 (m, 1H), 3.87 (s, 2H), 7.10 (t, 1H, $J = 7.7$ Hz), 7.21 (t, 1H, $J = 7.2$ Hz), 7.43 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7.64 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 8.11 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 11.16 (s, 1H)。 $\text{IC}_{50} = 232$ nM。

实施例 13:

2-(3-苯磺酰基氨基-4-氯苯基)-1H-吲哚-3-基]-乙酸

步骤 1. 将 5-溴-2-氯-苯胺(0.48 g)溶于吡啶(6 mL)并将该溶液冷却至 0°C。逐滴添加苯磺酰基氯(0.41 g)的 DCM(2 mL)溶液。于 0°C 搅拌该溶液 30 分钟，再于室温下搅拌 2 小时。在减压条件下除去吡啶并将残留物溶于 EtOAc。用 10% HCl 水溶液、饱和 NaHCO₃ 和盐水洗涤有机层。将有机层干燥(MgSO₄)、过滤并蒸发，在 EtOAc/庚烷中重结晶粗产物，即得固体状的 N-(5-溴-2-氯-苯基)-苯磺酰胺(0.62 g)。LCMS: R_T = 3.06 分钟，MS: 346 (M+H)。

步骤 2. 将 N-(5-溴-2-氯-苯基)-苯磺酰胺(0.61 g)、1-N-boc-2-吲哚硼酸(0.92 g)和 CsF(0.54 g)悬浮在二噁烷: 水(10: 1) (22 mL)中，用 N₂ 清洗该溶液。加入 PdCl₂(dppf)₂ (145 mg)并将该混合物加热至 80°C 达 3 小时。在减压条件下浓缩该反应混合物并使残留物通过一硅胶柱，用 EtOAc 洗脱。将 EtOAc 滤液蒸发至干并用 EtOAc/庚烷处理残留物。过滤沉淀物，用庚烷洗涤并干燥。以色谱法在硅胶上纯化产物，用庚烷和 4-20 % EtOAc/庚烷洗脱，即得固体状的 2-(3-苯磺酰基氨基-4-氯-苯基)-吲哚-1-甲酸叔丁酯(0.72 g)。LCMS: R_T = 3.39 分钟，MS: 483 (M+H)。

步骤 3. 将 2-(3-苯磺酰基氨基-4-氯-苯基)-吲哚-1-甲酸叔丁酯(0.6 g)溶于 TFA(6 mL)并于室温下搅拌 1 小时。在减压条件下除去 TFA 并将残留物溶于 EtOAc。先后用饱和 NaHCO₃ 水溶液、水和盐水洗涤该溶液，干燥(MgSO₄)、过滤并浓缩。在硅胶上色谱分离残留物，用 DCM 洗脱。将含有级分的产物蒸发。将所得残留物在 EtOAc/庚烷中重结晶，即得固体状的 N-[2-氯-5-(1H-吲哚-2-基)-苯基]-苯磺酰胺(430 mg)。LCMS: R_T = 2.94 分

钟, MS: 383 (M+H)。

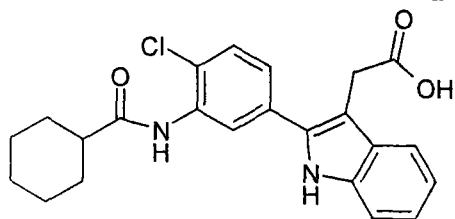
步骤 4. 将 N-[2-氯-5-(1H-吡啶-2-基)-苯基]-苯磺酰胺(0.4 g)悬浮在无水 Et₂O (25 mL)中, 并于室温下逐滴加入草酰氯(0.2 g)。将所得悬浮液搅拌 10 小时。加入 MeOH (5 mL)并搅拌该溶液 10 分钟。在减压条件下浓缩该混合物。将残留物在 DCM/庚烷中重结晶, 即得粉末状的[2-(3-苯磺酰基氨基-4-氯苯基)-1H-吡啶-3-基]-氧代乙酸甲酯(379 mg)。LCMS: R_T = 2.65 分钟, MS: 469 (M+H)。

步骤 5. 将[2-(3-苯磺酰基氨基-4-氯苯基)-1H-吡啶-3-基]-氧代乙酸甲酯(120 mg)溶于 TFA (2 mL)。添加三乙基硅烷(59 mg)并于室温下搅拌该溶液 6 小时。浓缩该反应混合物, 将残留物溶于 EtOAc, 并用饱和 NaHCO₃ 水溶液洗涤。将有机层干燥(MgSO₄)、过滤并在减压条件下蒸发。在硅胶上色谱分离粗产物, 用 10-15 % EtOAc/庚烷洗脱, 即得固体状的[2-(3-苯磺酰基氨基-4-氯苯基)-1H-吡啶-3-基]-乙酸甲酯(41 mg)。LCMS: R_T = 2.92 分钟, MS: 455 (M+H)。

步骤 6. 将[2-(3-苯磺酰基氨基-4-氯苯基)-1H-吡啶-3-基]-乙酸甲酯(40 mg)溶于 MeOH: 水(1: 1) (2 mL)中。加入氢氧化锂一水合物(7.4 mg)并将该混合物加热至 80°C 达 6 小时。在减压条件下除去 MeOH, 并将残留物在 EtOAc 和 10 % HCl 水溶液之间分配。用 10% HCl 水溶液洗涤 EtOAc 层, 干燥(MgSO₄)、过滤并浓缩。用 Et₂O/庚烷处理残留物, 即得固体状的[2-(3-苯磺酰基氨基-4-氯苯基)-1H-吡啶-3-基]-乙酸(38 mg)。LCMS: R_T = 2.47 分钟, MS: 441 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 3.83 (s, 2H), 7.05 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 7.15 (t, 1H, J = 7 Hz), 7.47 (m, 7H), 7.78 (d, 2H, J = 7.3 Hz), 7.9 (d, 1H, J = 2.1 Hz)。IC₅₀ = 39 nM。

实施例 14:

{2-[4-氯-3-(环己基羧基-氨基)-苯基]-1H-吡啶-3-基}-乙酸



步骤 1. 以类似于实施例 13 之步骤 1 的方式进行操作, 但用环己烷碳酰氯 (0.5 g) 代替苯磺酰基氯, 制得粉末状的 环己基甲酸(5-溴-2-氯-苯基)-酰胺 (420 mg)。LCMS: $R_T = 3.51$ 分钟, MS: 316 (M+H)。

步骤 2. 以类似于实施例 13 之步骤 2 的方式进行操作, 但用环己基甲酸(5-溴-2-氯-苯基)-酰胺 (400 mg) 代替 N-(5-溴-2-氯-苯基)-苯磺酰胺, 制得油状物的 2-[4-氯-3-(环己基羧基氨基)-苯基]-吡啶-1-甲酸叔丁酯 (410 mg)。LCMS: $R_T = 3.74$ 分钟, MS: 453 (M+H)。

步骤 3. 以类似于实施例 13 之步骤 3 的方式进行操作, 但用 2-[4-氯-3-(环己基羧基氨基)-苯基]-吡啶-1-甲酸叔丁酯 (400 mg) 代替 2-(3-苯磺酰基氨基-4-氯-苯基)-吡啶-1-甲酸叔丁酯, 制得 环己基甲酸[2-氯-5-(1H-吡啶-2-基)-苯基]-酰胺 (230 mg)。LCMS: $R_T = 3.57$ 分钟, MS: 353 (M+H)。

步骤 4. 以类似于实施例 13 之步骤 4 的方式进行操作, 但用环己基甲酸[2-氯-5-(1H-吡啶-2-基)-苯基]-酰胺 (200 mg) 代替 N-[2-氯-5-(1H-吡啶-2-基)-苯基]-苯磺酰胺, 制得 {2-[4-氯-3-(环己基羧基-氨基)-苯基]-1H-吡啶-3-基}-氧代乙酸甲酯 (200 mg)。

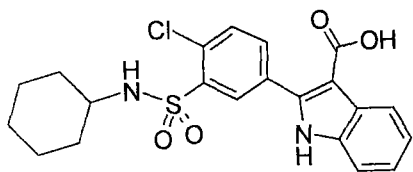
步骤 5. 以类似于实施例 13 之步骤 5 的方式进行操作, 但用 {2-[4-氯-3-(环己基羧基-氨基)-苯基]-1H-吡啶-3-基}-氧代乙酸甲酯 (180 mg) 代替 [2-(3-苯磺酰基氨基-4-氯-苯基)-1H-吡啶-3-基]-氧代乙酸甲酯, 制得 {2-[4-氯-3-(环己基羧基-氨基)-苯基]-1H-吡啶-3-基}-乙酸甲酯 (156 mg)。LCMS: $R_T = 3.12$

分钟, MS: 425 (M+H).

步骤 6. 以类似于实施例 13 之步骤 6 的方式进行操作, 但用{2-[4-氯-3-(环己基羰基-氨基)-苯基]-1H-吡啶-3-基}-乙酸甲酯(150 mg)代替[2-(3-苯磺酰基氨基-4-氯苯基)-1H-吡啶-3-基]-乙酸甲酯, 制得2-[4-氯-3-(环己基羰基-氨基)-苯基]-1H-吡啶-3-基}-乙酸(35 mg)。LCMS: $R_T = 2.86$ 分钟, MS: 411 (M+H); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 1.27-1.99 (m, 10H), 2.51 (m, 1H), 3.84 (s, 2H), 7.04 (t, 1H, $J = 7.2$ Hz), 7.14 (t, 1H, $J = 6.9$ Hz), 7.37 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7.57 (m, 3H), 7.99 (s, 1H), 10.81 (s, 1H)。IC₅₀ = 5856 nM。

实施例 15:

2-(4-氯-3-环己基氨磺酰基-苯基)-1H-吡啶-3-甲酸

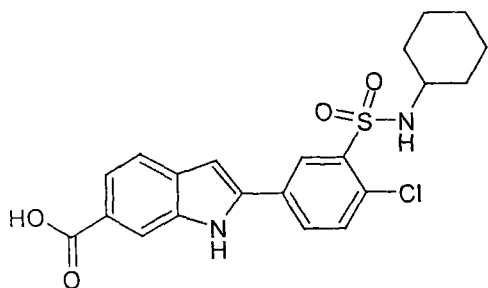


步骤 1: 在 2-氯-N-环己基-5-(1H-吡啶-2-基)-苯磺酰胺(500 mg)的 1,2-二氯乙烷溶液(20 mL)中加入无水 DMF (145 mg), 再加入磷酰氯(364 mg)。将该反应混合物加热至 90°C 达 6 小时, 任其冷却至室温。将该混合物用冰水(10 mL)稀释并与 1 M 乙酸钠水溶液(5 mL)一起搅拌 1 小时。将该混合物用 DCM 萃取、用水和盐水洗涤, 用硫酸钠干燥并浓缩。以制备型 HPLC 分离法(流动相: 乙腈-水与 0.1% TFA; 10 分钟内梯度 10-100%)纯化粗产物, 即得2-氯-N-环己基-5-(3-甲酰基-1H-吡啶-2-基)-苯磺酰胺(350 mg)。LCMS: $R_T = 2.83$ 分钟, MS: 417 (M+H)。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0.8-1.8 (m, 10 H), 3.08 (m, 1H), 7.3 (m, 2H), 7.55 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 8.05 (m, 2H), 8.22 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 8.32 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 9.98 (s, 1H), 12.65 (s, 1H)。

步骤 2: 在溶于 1,4-二噁烷(10 mL)和水(5 mL)的 2-氯-N-环己基-5-(3-甲酰基-1H-吲哚-2-基)-苯磺酰胺(200 mg)中, 加入无水亚氯酸钠(75 mg), 再加入氨基磺酸(350 mg)。搅拌该反应混合物 1 小时。缓慢地加入饱和碳酸氢钠水溶液(3 mL)并搅拌 10 分钟。浓缩该混合物。将残留物用 EtOAc (50 mL) 稀释、用 2N HCl (25 mL) 水溶液和水洗涤, 用硫酸钠干燥并浓缩。以制备型 HPLC 分离法(流动相: 乙腈-水与 0.1% TFA; 10 分钟内梯度 10-100%) 纯化粗产物, 即得 2-(4-氯-3-环己基氨磺酰基-苯基)-1H-吲哚-3-甲酸(5 mg)。LCMS: $R_T = 2.6$ 分钟, MS: 433 (M+H)。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ 0.8-1.8 (m, 10 H), 3.06 (m, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.47 (d, $J=7$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.92 (m, 2H), 8.09 (d, $J=7$ Hz, 1H), 8.3 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 12.15 (宽峰 s, 1H), 12.25 (s, 1H)。IC₅₀ = 741 nM。

实施例 16:

2-(4-氯-3-环己基氨磺酰基-苯基)-1H-吲哚-6-甲酸



步骤 1. 以类似于实施例 10(a)方法 B 之步骤 5 的方式进行操作, 但用 1-(叔丁氧基羰基)-6-甲氧基羰基-吲哚-2-基硼酸(150 mg)代替 1-(叔丁氧基羰基)-5-甲氧基-1H-吲哚-2-基硼酸, 并使用 5-溴-2-氯-N-环己基-苯磺酰胺(128 mg), 制得固体状的 2-(4-氯-3-环己基氨磺酰基-苯基)-吲哚-1,6-二甲酸 1-叔丁酯 6-甲酯(90 mg)。

步骤 2. 以类似于实施例 10(a)方法 B 之步骤 6 的方式进行操作, 但用 2-(4-氯-3-环己基氨磺酰基-苯基)-吲哚-1,6-二甲酸 1-叔丁酯 6-甲酯(90 mg)代替 2-(4-氯-3-环己基氨磺酰基-苯基)-5-甲氧基-吲哚-1-甲酸叔丁酯, 制得固体状的 2-(4-氯-3-环己基氨磺酰基-苯基)-1H-吲哚-6-甲酸甲酯(69 mg)。

步骤 3. 以类似于实施例 10(a)方法 B 之步骤 9 的方式进行操作, 但用 2-(4-氯-3-环己基氨磺酰基-苯基)-1H-吲哚-6-甲酸甲酯(64 mg)代替[2-(4-氯-3-环己基氨磺酰基-苯基)-5-甲氧基-1H-吲哚-3-基]-乙酸甲酯, 制得固体状的 2-(4-氯-3-环己基氨磺酰基-苯基)-1H-吲哚-6-甲酸(45 mg)。LCMS: $R_T = 4.75$ 分钟, MS: 433.11 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6) δ 1.1-1.63 (m, 10H), 3.07 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.67 (s, 2H), 7.79 (m, 1H), 8.02-8.14 (m, 3H), 8.50 (s, 1H), 12.20 (s, 1H), 12.61 (s, 1H)。IC₅₀ = 510 nM。

药理学试验

在人类 DP 功能分析中, 评估了本发明的化合物的抑制作用。采用了 cAMP 分析, 并使用表达内源性 DP 受体的人类细胞系 LS174T。此方案与以前所叙述的方案类似 [Wright DH, Ford-Hutchinson AW, Chadee K, Metters KM, The human prostanoid DP receptor stimulates mucin secretion in LS174T cells (人类前列腺素 DP 受体在 LS174T 细胞内刺激粘蛋白分泌), *Br J Pharmacol.* 131(8): 1537-45 (2000)]。

人类 LS174 T 细胞内 SPA cAMP 研究方案

材料

- PGD2 (Cayman 化学 目录号 12010)
- IBMX (Sigma 目录号 5879)
- cAMP SPA 直接筛选分析系统(Amersham 代号 RPA 559)
- 96 孔细胞培养板(Wallac 目录号 1450-516)
- Wallac 1450 Microplate Trilux 闪烁计数器(PerkinElmer)

- 培养板密封剂
- Eppendorf 管
- Dulbecco 磷酸盐缓冲盐水(PBS) (Invitrogen 目录号 14040-133)
- 蒸馏水
- 涡流器
- 磁性搅拌器和搅拌块

试剂制备:

所有试剂在重新组合之前均应与室温平衡。

1X 分析缓冲液

将瓶内的内容物转移至一 500 mL 量筒, 用蒸馏水反复淋洗。用蒸馏水将最终体积调节至 500 mL 并充分混合。

溶解试剂 1 与 2

将溶解试剂 1 和 2 分别溶于 200 mL 分析缓冲液。在室温下放置 20 分钟使其溶解。

SPA 抗兔微珠

在该瓶内加入 30 mL 溶解缓冲液 2。缓缓地振摇该瓶 5 分钟。

抗血清

在每个小瓶内加入 15 mL 溶解缓冲液 2, 并缓缓地混合直至内容物完全溶解。

示踪剂(I^{125} -cAMP)

在每个小瓶内加入 14 mL 溶解缓冲液 2, 并缓缓地混合直至内容物完全溶解。

免疫试剂的制备

- 1) 在瓶内加入等量的示踪剂、抗血清和 SPA 抗兔试剂，确保所制备混合物能满足所需数量的培养孔(150 μ L/孔)。
- 2) 充分地混合。
- 3) 此免疫试剂溶液应在每次分析前即时制备，而且不得再次利用。

标准液

- 1) 加入 1 mL 溶解缓冲液 1，并缓缓地混合直至内容物完全溶解。
- 2) 最终溶液中 cAMP 的浓度为 512 pmol/mL。
- 3) 取 7 支聚丙烯管或聚苯乙烯管并标以 0.2 pmol、0.4 pmol、0.8 pmol、1.6 pmol、3.2 pmol、6.4 pmol 以及 12.8 pmol。
- 4) 吸取 500 μ L 溶解缓冲液 1 移入所有各管。
- 5) 吸取 500 μ L 标准储备液(512 pmol/mL)移入 12.8 pmol 管，并充分混合。从 12.8 pmol 管转移 500 μ L 至 6.4 pmol 管，并充分混合。在其余管中相继重复这一双倍稀释操作。
- 6) 取每种连续稀释液 50 μ L 一式两份配以标准储备液将生成 8 种标准浓度的 cAMP，其浓度范围为 0.2-25.6 pmol。

化合物稀释缓冲液

取 50 μ L 的 1 mM IBMX 加入 100 mL PBS 内，使最终浓度为 100 μ M，并于 30°C 以声波处理 20 分钟。

PGD2 制备

取 1 mg PGD2 (FW, 352.5)溶解于 284 μ L DMSO，以制备 10 mM 储备液并储存于 20°C。在每次分析前，应即时制备。取 3 μ L 10 mM 储备液加入到 20 mL DMSO 中，充分混合，并取 10 mL 转移至 40 mL PBS 内。

化合物的稀释

化合物的稀释是在 Biomex 2000 (Beckman)上进行的, 采用方法 1_cAMP DP 11 点。

从 10 mM 储备化合物培养板分别转移每种化合物 5 μ L 至 96 孔培养板的各孔内, 如下表所示。

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	1											
B	2											
C	3											
D	4											
E	5											
F	6											
G	7											
H	对照											

除了第 7 列注入 28 μ L DMSO 以外, 培养板其余孔内均注入 45 μ L DMSO。完全吸尽第 1 列, 并将 12 μ L 平行地转移至第 7 列。以转移 5 μ L 至 45 μ L DMSO 的方式, 从第 1 列至第 6 列以及从第 7 列至第 11 列进行 1: 10 连续稀释, 以制备以下浓度:

第一块培养板	最终浓度
第 12 列	0
第 11 列	0.03 μ M
第 10 列	0.3 μ M
第 9 列	3 μ M
第 8 列	0.03 mM
第 7 列	0.3 mM
第 6 列	0.01 μ M

第 5 列	0.1 μ M
第 4 列	1 μ M
第 3 列	0.01 mM
第 2 列	0.1 mM
第 1 列	1 mM

将 247.5 μ L 化合物稀释缓冲液注入一块新的 96 孔培养板。从上述培养板将 2.5 μ L 连续稀释的化合物转移至这一新的培养板(1: 100 稀释比), 如下表所示:

第一块培养板	第二块培养板	最终浓度
第 12 列	第 1 列	0
第 6 列	第 2 列	0.1 nM
第 11 列	第 3 列	0.3 nM
第 5 列	第 4 列	1 nM
第 10 列	第 5 列	3 nM
第 4 列	第 6 列	0.01 μ M
第 9 列	第 7 列	0.03 μ M
第 3 列	第 8 列	0.1 μ M
第 8 列	第 9 列	0.3 μ M
第 2 列	第 10 列	1 μ M
第 7 列	第 11 列	3 μ M
第 1 列	第 12 列	10 μ M

细胞生长

1. LS174 T 总是在 MEM (ATCC 目录号 30-2003)、10% FBS (ATCC 目录号 30-2020)以及 2 mM L-谷氨酰胺中于 37°C 和 5% CO₂ 的条件下生长。
2. 在 37°C 水浴中加热 0.05%胰蛋白和 Versine (Invitrogen 目录号 25300-054)。
3. 除去细胞的生长培养基。在 T165 烧瓶中用 4 mL 胰蛋白洗涤细胞两次, 然后在 37°C 和 5% CO₂ 的条件下培养 3 分钟。

4. 加入 10 mL 培养基并完全吸尽，以分离细胞并进行细胞计数。
5. 使细胞密度增至 2.25×10^5 细胞/mL，并于分析前一天在 96 孔培养板上接种 200 μ L 细胞/孔(45,000 细胞/孔)。

分析步骤

第 1 天

在 96 孔培养板上于 200 μ L 培养基内接种 45,000 细胞/孔。将该细胞培养板在 37°C、5% CO₂ 以及 95%湿度的条件下培养过夜。

第 2 天

1. 进行化合物稀释。
2. 制备分析缓冲液、溶解缓冲液 1 和 2、PGD₂ 以及标准液。
3. 采用 Zymark Sciclone-ALH/FD 方案 cAMP DP，从细胞中吸取培养基并加入 100 μ L 化合物溶液。
4. 在 37°C、5% CO₂ 以及 95% 湿度的条件下培养细胞 15 分钟。
5. 采用 Zymark 方案 cAMP DP PGD₂，在每孔内加入 5 μ L 300 nM PGD₂ (20X 15 nM 最终浓度)，并在 37°C、5% CO₂ 以及 95% 湿度的条件下再培养细胞 15 分钟。
6. 采用 Zymark 方案 cAMP DP 溶解，从细胞中吸取培养基并加入 50 μ L 溶解缓冲液 1，并在室温下培养，同时振摇 30 分钟。
7. 在所有孔内加入 150 μ L 免疫试剂（总体积为 200 μ L/孔）。
8. 密封该培养板并振摇 2 分钟，在 Wallac 微量滴定盘 μ 闪烁计数器的腔内放置 16 小时。

第 3 天

在 1450 Trilux 闪烁计数器内统计 [¹²⁵I] cAMP 的量达 2 分钟。

数据处理

建立 cAMP 相对于 CPM 的标准曲线。

表 1. 标准液典型分析数据

cAMP (pmol/mL)	CPM		平均 CPM
0.2	5725	5769	5530
0.4	5367	5259	6317
0.8	4695	4796	6507
1.6	4251	4178	6581
3.2	3434	3429	6601
6.4	2758	2716	6711
12.8	2094	2054	6680
25.6	1531	1573	6653

从 cAMP 相对于 CPM 的标准曲线算出每份未知试样的 cAMP 浓度 (pmol/mL)。使用以下公式计算抑制率%:

$$\text{抑制率}\% = \frac{(\text{对照物}pmol - \text{试样}pmol) \times 100}{\text{对照物}pmol (\text{细胞} + \text{仅}PGD2)}$$

结果

在人类 LS174 T 细胞的 SPA cAMP 分析中, 本发明范围内之化合物在大约 1 纳摩尔至大约 10 微摩尔的浓度范围内导致了 50%抑制率。在人类 LS174 T 细胞的 SPA cAMP 分析中, 本发明范围内优选的化合物在大约 1

纳摩尔至大约 500 纳摩尔的浓度范围内导致了 50%抑制率。在人类 LS174 T 细胞的 SPA cAMP 分析中,本发明范围内更为优选的化合物在大约 1 纳摩尔至大约 100 纳摩尔的浓度范围内导致了 50%抑制率。

本发明也可以其它特定形式实施而不背离其精神或基本属性。