

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



# [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200480008576.7

[51] Int. Cl.

*A61K 31/185 (2006.01)*

*A61K 31/415 (2006.01)*

*A61K 31/433 (2006.01)*

*A61P 19/00 (2006.01)*

*A61P 9/02 (2006.01)*

*A61P 1/04 (2006.01)*

[43] 公开日 2006 年 11 月 8 日

[11] 公开号 CN 1859903A

[51] Int. Cl. (续)

*A61P 27/06 (2006.01)*

[22] 申请日 2004.2.23

[21] 申请号 200480008576.7

[30] 优先权

[32] 2003.3.4 [33] US [31] 60/451,889

[86] 国际申请 PCT/IB2004/000553 2004.2.23

[87] 国际公布 WO2004/078169 英 2004.9.16

[85] 进入国家阶段日期 2005.9.28

[71] 申请人 辉瑞产品公司

地址 美国康涅狄格州

[72] 发明人 A·A·康斯坦 P·R·科沙里

D·B·麦克林 V·M·帕拉尔卡

D·C·罗曼 D·D·汤普森

T·M·莱特

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商  
标事务所

代理人 程 泳

权利要求书 6 页 说明书 139 页

[54] 发明名称

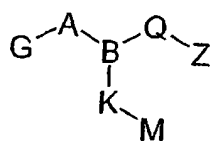
EP<sub>2</sub>选择性受体激动剂在药物治疗中的应用

[57] 摘要

本发明涉及使用 EP<sub>2</sub> 选择性受体激动剂治疗肺动脉高血压、促进关节融合、促进腱和韧带修复、减少继发性骨折发生、治疗无血管坏死、促进软骨修复、在肢体移植后促进骨愈合、促进肝再生、促进创伤愈合、减少胃溃疡发生、治疗高血压、促进牙釉质或指甲或趾甲生长、治疗青光眼、治疗眼压过高、和修复由转移性骨病引起的损害的方法。

1. 一种治疗肺动脉高血压、促进关节融合、促进腱和韧带修复、减少继发性骨折发生、治疗无血管坏死、促进软骨修复、在肢体移植后促进骨愈合、促进肝再生、促进创伤愈合、减少胃溃疡发生、治疗高血压、促进牙釉质或指甲或趾甲生长、治疗青光眼、治疗眼压过高、或修复由转移性骨病引起的损害的方法，该方法包括向需要的患者给予其治疗有效量的  $EP_2$  选择性受体激动剂。

2. 一种治疗肺动脉高血压、促进关节融合、促进腱和韧带修复、减少继发性骨折发生、治疗无血管坏死、促进软骨修复、在肢体移植后促进骨愈合、促进肝再生、促进创伤愈合、减少胃溃疡发生、治疗高血压、促进牙釉质或指甲或趾甲生长、治疗青光眼、治疗眼压过高、或修复由转移性骨病引起的损害的方法，该方法包括向需要的患者给予其治疗有效量的式 I 化合物



式 I

或其前体药物、或其药学可接受的盐，其中

A 是  $SO_2$  或  $CO$ ;

G 是  $Ar$ 、 $Ar^1-V-Ar^2$ 、 $Ar-(C_1-C_6)$  亚烷基、 $Ar-CONH-(C_1-C_6)$  亚烷基、 $R^1R^2$ -氨基、氧  $(C_1-C_6)$  亚烷基、 $Ar$  取代的氨基、或  $Ar(C_1-C_4)$  亚烷基和  $R^{11}$  取代的氨基，其中  $R^{11}$  是 H 或  $(C_1-C_8)$  烷基， $R^1$  和  $R^2$  可分别形成且独立选自 H 和  $(C_1-C_8)$  烷基、或  $R^1$  和  $R^2$  与氨基的氮原子共同形成 5-或 6-元氮杂环烷基，所述氮杂环烷基任选含有氧原子且任选被最多 2 个氧代、羟基、 $(C_1-C_4)$  烷基、氟或氯独立单-、二-、或三-取代；

B 是 N 或 CH;

Q 是

- $(C_2-C_6)$ 亚烷基-W- $(C_1-C_3)$ 亚烷基-, 所述亚烷基各自被最多 4 个独立选自氟或 $(C_1-C_4)$ 烷基的取代基任选取代,

- $(C_4-C_8)$ 亚烷基, 所述亚烷基被最多 4 个独立选自氟或 $(C_1-C_4)$ 烷基的取代基任选取代,

-X- $(C_1-C_5)$ 亚烷基, 所述亚烷基被最多 4 个独立选自氟或 $(C_1-C_4)$ 烷基的取代基任选取代,

- $(C_1-C_5)$ 亚烷基-X-, 所述亚烷基被最多 4 个独立选自氟或 $(C_1-C_4)$ 烷基的取代基任选取代,

- $(C_1-C_3)$ 亚烷基-X- $(C_1-C_3)$ 亚烷基-, 所述亚烷基各自被最多 4 个独立选自氟或 $(C_1-C_4)$ 烷基的取代基任选取代,

- $(C_2-C_4)$ 亚烷基-W-X- $(C_0-C_3)$ 亚烷基-, 所述亚烷基各自被最多 4 个独立选自氟或 $(C_1-C_4)$ 烷基的取代基任选取代,

- $(C_0-C_4)$ 亚烷基-X-W- $(C_1-C_3)$ 亚烷基-, 所述亚烷基各自被最多 4 个独立选自氟或 $(C_1-C_4)$ 烷基的取代基任选取代,

- $(C_2-C_5)$ 亚烷基-W-X-W- $(C_1-C_3)$ 亚烷基-, 其中出现的 2 个 W 彼此独立, 所述亚烷基各自被最多 4 个独立选自氟或 $(C_1-C_4)$ 烷基的取代基任选取代,

- $(C_1-C_4)$ 亚烷基-亚乙烯基- $(C_1-C_4)$ 亚烷基-, 所述亚烷基和所述亚乙烯基各自被最多 4 个独立选自氟或 $(C_1-C_4)$ 烷基的取代基任选取代,

- $(C_1-C_4)$ 亚烷基-亚乙烯基- $(C_0-C_2)$ 亚烷基-X- $(C_0-C_5)$ 亚烷基-, 所述亚烷基和所述亚乙烯基各自被最多 4 个独立选自氟或 $(C_1-C_4)$ 烷基的取代基任选取代,

- $(C_1-C_4)$ 亚烷基-亚乙烯基- $(C_0-C_2)$ 亚烷基-X-W- $(C_1-C_3)$ 亚烷基-, 所述亚烷基和所述亚乙烯基各自被最多 4 个独立选自氟或 $(C_1-C_4)$ 烷基的取代基任选取代,

- $(C_1-C_4)$ 亚烷基-亚乙烯基- $(C_1-C_4)$ 亚烷基, 所述亚烷基和所述亚乙烯基各自被最多 4 个独立选自氟或 $(C_1-C_4)$ 烷基的取代基任选取代,

- $(C_1-C_4)$ 亚烷基-亚乙烯基-X- $(C_0-C_3)$ 亚烷基, 所述亚烷基和所述亚乙烯基各自被最多 4 个独立选自氟或 $(C_1-C_4)$ 烷基的取代基任选取代

代,

Z 是羧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧羰基、四唑基、1,2,4-噁二唑基、5-氧代-1,2,4-噁二唑基、5-氧代-1,2,4-噻二唑基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷磺酰基氨基甲酰基或苯磺酰基氨基甲酰基;

K 是键、(C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>)亚烷基、硫代(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)亚烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)亚烷基硫代(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)亚烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)亚烷基氧(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)亚烷基或氧(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)亚烷基,所述(C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>)亚烷基任选单-不饱和且其中,当K不是键时,K独立被氯、氟、羟基或甲基任选单-、二-或三-取代;

M 是-Ar<sup>3</sup>、-Ar<sup>4</sup>-V<sup>1</sup>-Ar<sup>5</sup>、-Ar<sup>4</sup>-S-Ar<sup>5</sup>、-Ar<sup>4</sup>-SO-Ar<sup>5</sup>、-Ar<sup>4</sup>-SO<sub>2</sub>-Ar<sup>5</sup>或-Ar<sup>4</sup>-O-Ar<sup>5</sup>;

Ar 是任选具有独立选自氧、硫和氮的1-4个杂原子的部分饱和或完全不饱和的5-8元环,或任选具有独立选自氮、硫和氧的1-4个杂原子、独立形成的、由2个稠合的独立地部分饱和、完全饱和或完全不饱和的5-6元环组成的二环,或任选具有独立选自氮、硫和氧的1-4个杂原子、由3个稠合的独立地部分饱和、完全饱和或完全不饱和的5或6元环组成的三环,所述部分或完全饱和的环、二环或三环任选具有在碳上取代的1或2个氧代基团或在硫上取代的1或2个氧代基团;或Ar是具有独立选自氧、硫和氮的1或2个杂原子的完全饱和的5-7元环;

Ar<sup>1</sup>和Ar<sup>2</sup>各自独立是任选具有独立选自氧、硫和氮的1-4个杂原子的部分饱和、完全饱和或完全不饱和的5-8元环,或任选具有独立地选自氮、硫和氧的1-4个杂原子、独立形成的、由2个稠合的独立地部分饱和、完全饱和或完全不饱和的5或6元环组成的二环,或任选具有独立选自氮、硫和氧的1-4个杂原子、由3个稠合的独立地部分饱和、完全饱和或完全不饱和的5或6元环组成的三环,所述部分或完全饱和的环、二环或三环任选具有在碳上取代的1或2个氧代基团或在硫上取代的1或2个氧代基团;

所述Ar、Ar<sup>1</sup>和Ar<sup>2</sup>部分在碳或氮上被任选取代,如果该部分是单环的,则在1个环上被任选取代,如果该部分是二环的,则在1个或

2 个环上被任选取代, 如果该部分是三环的, 则在 1 个、2 个或 3 个环上被任选取代, 每个部分被独立选自  $R^3$ 、 $R^4$  和  $R^5$  的最多 3 个取代基取代, 其中  $R^3$ 、 $R^4$  和  $R^5$  独立是羟基、硝基、卤素、羧基、 $(C_1-C_7)$  烷氧基、 $(C_1-C_4)$  烷氧基  $(C_1-C_4)$  烷基、 $(C_1-C_4)$  烷氧羰基、 $(C_1-C_7)$  烷基、 $(C_2-C_7)$  烯基、 $(C_2-C_7)$  炔基、 $(C_3-C_7)$  环烷基、 $(C_3-C_7)$  环烷基  $(C_1-C_4)$  烷基、 $(C_3-C_7)$  环烷基  $(C_1-C_4)$  烷酰基、甲酰基、 $(C_1-C_8)$  烷酰基、 $(C_1-C_6)$  烷酰基  $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_1-C_4)$  烷酰氨基、 $(C_1-C_4)$  烷氧羰基氨基、羟基磺酰基、氨基羰基氨基或单-N-、二-N, N-、二-N, N'-或三-N, N, N'- $(C_1-C_4)$  烷基取代的氨基羰基氨基、亚磺酰氨基、 $(C_1-C_4)$  烷基亚磺酰氨基、氨基、单-N-或二-N, N- $(C_1-C_4)$  烷氨基、氨基甲酰基、单-N-或二-N, N- $(C_1-C_4)$  烷基氨基甲酰基、氰基、巯基、 $(C_1-C_6)$  烷基硫代、 $(C_1-C_6)$  烷基亚磺酰基、 $(C_1-C_4)$  烷基磺酰基或单-N-或二-N, N- $(C_1-C_4)$  烷氨基亚磺酰基;

$Ar^3$ 、 $Ar^4$  和  $Ar^5$  各自独立是任选具有独立选自氧、硫和氮的 1-4 个杂原子的部分饱和、完全饱和或完全不饱和的 5-8 元环, 或任选具有独立选自氮、硫和氧的 1-4 个杂原子、独立形成的、由 2 个稠合的独立地部分饱和、完全饱和或完全不饱和的 5 或 6 元环组成的二环, 或任选具有独立选自氮、硫和氧的 1-4 个杂原子、由 3 个稠合的独立地部分饱和、完全饱和或完全不饱和的 5 或 6 元环组成的三环, 所述部分或完全饱和的环、二环或三环任选具有在碳上取代的 1 或 2 个氧代基团或在硫上取代的 1 或 2 个氧代基团; 所述  $Ar^3$ 、 $Ar^4$  和  $Ar^5$  部分在碳或氮上被任选取代, 如果该部分是单环的, 则在 1 个环上被任选取代, 如果该部分是二环的, 则在 1 个或 2 个环上被任选取代, 如果该部分是三环的, 则在 1 个、2 个或 3 个环上被任选取代, 每个部分被独立选自  $R^{31}$ 、 $R^{41}$  和  $R^{51}$  的最多 3 个取代基取代, 其中  $R^{31}$ 、 $R^{41}$  和  $R^{51}$  独立是羟基、硝基、卤素、羧基、 $(C_1-C_7)$  烷氧基、 $(C_1-C_4)$  烷氧基  $(C_1-C_4)$  烷基、 $(C_1-C_4)$  烷氧羰基、 $(C_1-C_7)$  烷基、 $(C_2-C_7)$  烯基、 $(C_2-C_7)$  炔基、 $(C_3-C_7)$  环烷基、 $(C_3-C_7)$  环烷基  $(C_1-C_4)$  烷基、 $(C_3-C_7)$  环烷基  $(C_1-C_4)$  烷酰基、甲酰基、 $(C_1-C_8)$  烷酰基、 $(C_1-C_6)$  烷酰基  $(C_1-C_6)$  烷基、 $(C_1-C_4)$  烷酰氨基、 $(C_1-C_4)$  烷氧羰基氨基、羟基磺酰基、氨基羰基氨基或单-N-、二-N, N-

二-N, N'-或三-N, N, N'-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基取代的氨基羰基氨基、亚磺酰氨基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基亚磺酰氨基、氨基、单-N-或二-N, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷氨基、氨基甲酰基、单-N-或二-N, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基氨基甲酰基、氰基、巯基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基硫代、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基亚硫酰基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基磺酰基或单-N-或二-N, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷氨基亚硫酰基;

W是氧、硫代、亚磺基、磺酰基、氨基磺酰基-、-单-N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)亚烷基氨基磺酰基-、磺酰氨基、N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)亚烷基磺酰氨基、酰胺基、N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)亚烷基酰胺基、酰胺氧基(carboxamidooxy)、N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)亚烷基酰胺氧基、氨基甲酰基、-单-N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)亚烷基氨基甲酰基、氨基甲酰氧基、或-单-N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)亚烷基氨基甲酰氧基,其中所述W烷基任选在碳上被1-3个氟取代;

X是任选具有独立选自氧、氮和硫的1或2个杂原子的5或6元芳环;所述环任选被卤素、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、羟基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷氧基、或氨基甲酰基独立单-、二-或三-取代;

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>31</sup>、R<sup>41</sup>和R<sup>51</sup>,当含有烷基、亚烷基、亚烯基或亚炔基部分时,任选在碳上被卤素或羟基独立单-、二-或三-取代;且

V和V<sup>1</sup>各自独立是键、硫代(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)亚烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)亚烷基硫代、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)亚烷基氧、氧(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)亚烷基或(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)亚烷基,其任选被羟基或氟独立单-或二-取代;

条件是:

a.当K是(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)亚烷基且M是Ar<sup>3</sup>且Ar<sup>3</sup>是环戊-1-基、环己-1-基、环庚-1-基或环辛-1-基时,那么所述(C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>)环烷基取代基在其中一个位置上没有被羟基取代;且

b.当K是键;G是苯基、苄基、取代苯基或取代苄基时;Q是(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)亚烷基;且M是Ar<sup>3</sup>或Ar<sup>4</sup>-Ar<sup>5</sup>,那么A是磺酰基。

3.一种治疗肺动脉高血压、促进关节融合、促进腱和韧带修复、减少继发性骨折发生、治疗无血管坏死、促进软骨修复、在肢体移植

后促进骨愈合、促进肝再生、促进创伤愈合、减少胃溃疡发生、治疗高血压、促进牙釉质或指甲或趾甲生长、治疗青光眼、治疗眼压过高或修复由转移性骨病引起的损害的方法，该方法包括向需要的患者给予其治疗有效量的(3-(((4-叔-丁基-苄基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基)-甲基)-苯氧基)-乙酸或其药学可接受的盐。

4. 根据权利要求 1-3 任何一项所述的方法，其中该方法治疗高血压或治疗肺动脉高血压。

5. 根据权利要求 1-3 任何一项所述的方法，其中该方法促进关节融合。

6. 根据权利要求 1-3 任何一项所述的方法，其中该方法促进腱和韧带修复或促进软骨修复。

7. 根据权利要求 1-3 任何一项所述的方法，其中该方法减少继发性骨折发生。

8. 根据权利要求 1-3 任何一项所述的方法，其中该方法治疗无血管坏死。

9. 根据权利要求 1-3 任何一项所述的方法，其中该方法在肢体移植后促进骨愈合。

10. 根据权利要求 1-3 任何一项所述的方法，其中该方法促进肝再生。

11. 根据权利要求 1-3 任何一项所述的方法，其中该方法促进创伤愈合。

12. 根据权利要求 1-3 任何一项所述的方法，其中该方法减少胃溃疡发生。

13. 根据权利要求 1-3 任何一项所述的方法，其中该方法促进牙釉质、指甲或趾甲生长。

14. 根据权利要求 1-3 任何一项所述的方法，其中该方法治疗青光眼或治疗眼压过高。

15. 根据权利要求 1-3 任何一项所述的方法，其中该方法修复由转移性骨病引起的损害。

## EP<sub>2</sub> 选择性受体激动剂在药物治疗中的应用

### 发明领域

本发明涉及使用 EP<sub>2</sub> 选择性受体激动剂治疗肺动脉高血压、促进关节融合、促进腱和韧带修复、减少继发性骨折发生、治疗无血管坏死、促进软骨修复、在肢体移植后促进骨愈合、促进肝再生、促进创伤愈合、减少胃溃疡发生、治疗高血压、促进牙釉质或指甲或趾甲生长、治疗青光眼、治疗眼压过高、和修复由转移性骨病引起的损害的方法。

### 发明背景

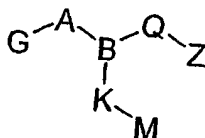
已知前列腺素受体配体化合物可用于治疗各种疾病如骨质疏松症。各种天然前列腺素如 PGE、PGD 和 PDF 与骨骼代谢有关。已经报道过当全身或局部给药时，PGE<sub>2</sub> 可在骨质疏松症动物模型中刺激骨形成、增加骨质量和骨强度。然而，存在着与 PGE<sub>2</sub> 有关的严重副作用，如腹泻、胃肠出血、进食减少、脱水、体重减轻和身体活动性降低。因此，正是由于这些副作用，还没有发现在人类中广泛使用 PGE<sub>2</sub>。近来，已经克隆了 4 种不同亚型的 PGE<sub>2</sub> 受体。将这 4 种亚型称作 EP<sub>1</sub>、EP<sub>2</sub>、EP<sub>3</sub> 和 EP<sub>4</sub>，且通过目前进行的研究可更好地了解受体亚型的药理学。

本发明提供使用 EP<sub>2</sub> 选择性受体激动剂治疗肺动脉高血压、促进关节融合、促进腱和韧带修复、减少继发性骨折发生、治疗无血管坏死、促进软骨修复、在肢体移植后促进骨愈合、促进肝再生、促进创伤愈合、减少胃溃疡发生、治疗高血压、促进牙釉质或指甲或趾甲生长、治疗青光眼、治疗眼压过高、和修复由转移性骨病引起的损害的方法。某些 EP<sub>2</sub> 选择性受体激动剂在本领域中是已知的。见，例如，美国专利号 US 6,498,172。

### 发明概述

本发明提供治疗肺动脉高血压、促进关节融合、促进腱和韧带修复、减少继发性骨折发生、治疗无血管坏死、促进软骨修复、在四肢移植后促进骨愈合、促进肝再生、促进创伤愈合、减少胃溃疡发生、治疗高血压、促进牙釉质或指甲或趾甲生长、治疗青光眼、治疗眼压过高、和修复由转移性骨病引起的损害的方法，该方法包括向需要的患者给予其治疗有效量的 EP<sub>2</sub> 选择性受体激动剂。

本发明还提供这种方法，其中 EP<sub>2</sub> 选择性受体激动剂是式 I 的化合物



式 I

或其前体药物、或其药学可接受的盐，其中

A 是 SO<sub>2</sub> 或 CO;

G 是 Ar、Ar<sup>1</sup>-V-Ar<sup>2</sup>、Ar-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 亚烷基、Ar-CONH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 亚烷基、R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>-氨基、氧 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 亚烷基、Ar 取代的氨基、或 Ar (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 亚烷基和 R<sup>11</sup> 取代的氨基，其中 R<sup>11</sup> 是 H 或 (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) 烷基，R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 可分别形成且独立选自 H 和 (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) 烷基、或 R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 与氨基的氮原子共同形成 5-或 6-元氮杂环烷基，所述氮杂环烷基任选含有氧原子且任选被最多 2 个取代、羟基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、氟或氯独立单-、二-、或三-取代；

B 是 N 或 CH;

Q 是

-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 亚烷基-W-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 亚烷基-，所述亚烷基各自被最多 4 个独立选自氟或 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基的取代基任选取代，

-(C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>) 亚烷基，所述亚烷基被最多 4 个独立选自氟或 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基的取代基任选取代，

-X-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)亚烷基, 所述亚烷基被最多 4 个独立选自氟或(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基的取代基任选取代,

-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)亚烷基-X-, 所述亚烷基被最多 4 个独立选自氟或(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基的取代基任选取代,

-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)亚烷基-X-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)亚烷基-, 所述亚烷基各自被最多 4 个独立选自氟或(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基的取代基任选取代,

-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)亚烷基-W-X-(C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)亚烷基-, 所述亚烷基各自被最多 4 个独立选自氟或(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基的取代基任选取代,

-(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>)亚烷基-X-W-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)亚烷基-, 所述亚烷基各自被最多 4 个独立选自氟或(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基的取代基任选取代,

-(C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>)亚烷基-W-X-W-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)亚烷基-, 其中出现的 2 个 W 彼此独立, 所述亚烷基各自被最多 4 个独立选自氟或(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基的取代基任选取代,

-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)亚烷基-亚乙烯基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)亚烷基-, 所述亚烷基和所述亚乙烯基各自被最多 4 个独立选自氟或(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基的取代基任选取代,

-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)亚烷基-亚乙烯基-(C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>)亚烷基-X-(C<sub>0</sub>-C<sub>5</sub>)亚烷基-, 所述亚烷基和所述亚乙烯基各自被最多 4 个独立选自氟或(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基的取代基任选取代,

-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)亚烷基-亚乙烯基-(C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub>)亚烷基-X-W-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)亚烷基-, 所述亚烷基和所述亚乙烯基各自被最多 4 个独立选自氟或(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基的取代基任选取代,

-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)亚烷基-亚乙烯基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)亚烷基, 所述亚烷基和所述亚乙烯基各自被最多 4 个独立选自氟或(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基的取代基任选取代,

-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)亚烷基-亚乙烯基-X-(C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>)亚烷基, 所述亚烷基和所述亚乙烯基各自被最多 4 个独立选自氟或(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基的取代基任选取代,

Z 是羧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧羰基、四唑基、1,2,4-噁二唑基、5-氧代-1,2,4-噁二唑基、5-氧代-1,2,4-噻二唑基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷磺酰基氨基甲酰基或苯磺酰基氨基甲酰基;

K 是键、 $(C_1-C_9)$  亚烷基、硫代  $(C_1-C_4)$  亚烷基、 $(C_1-C_4)$  亚烷基硫代  $(C_1-C_4)$  亚烷基、 $(C_1-C_4)$  亚烷基氧  $(C_1-C_4)$  亚烷基或氧  $(C_1-C_4)$  亚烷基，所述  $(C_1-C_9)$  亚烷基任选单-不饱和且其中，当 K 不是键时，K 独立被氯、氟、羟基或甲基任选单-、二-或三-取代；

M 是  $-Ar^3$ 、 $-Ar^4-V^1-Ar^5$ 、 $-Ar^4-S-Ar^5$ 、 $-Ar^4-SO-Ar^5$ 、 $-Ar^4-SO_2-Ar^5$  或  $-Ar^4-O-Ar^5$ ；

Ar 是任选具有独立选自氧、硫和氮的 1-4 个杂原子的部分饱和或完全不饱和的 5-8 元环，或任选具有独立选自氮、硫和氧的 1-4 个杂原子、独立形成的、由 2 个稠合的独立地部分饱和、完全饱和或完全不饱和的 5-6 元环组成的二环，或任选具有独立选自氮、硫和氧的 1-4 个杂原子、由 3 个稠合的独立地部分饱和、完全饱和或完全不饱和的 5 或 6 元环组成的三环，所述部分或完全饱和的环、二环或三环任选具有在碳上取代的 1 或 2 个氧代基团或在硫上取代的 1 或 2 个氧代基团；或 Ar 是具有独立选自氧、硫和氮的 1 或 2 个杂原子的完全饱和的 5-7 元环；

$Ar^1$  和  $Ar^2$  各自独立是任选具有独立选自氧、硫和氮的 1-4 个杂原子的部分饱和、完全饱和或完全不饱和的 5-8 元环，或任选具有独立选自氮、硫和氧的 1-4 个杂原子、独立形成的、由 2 个稠合的独立地部分饱和、完全饱和或完全不饱和的 5 或 6 元环组成的二环，或任选具有独立选自氮、硫和氧的 1-4 个杂原子、由 3 个稠合的独立地部分饱和、完全饱和或完全不饱和的 5 或 6 元环组成的三环，所述部分或完全饱和的环、二环或三环任选具有在碳上取代的 1 或 2 个氧代基团或在硫上取代的 1 或 2 个氧代基团；

所述 Ar、 $Ar^1$  和  $Ar^2$  部分在碳或氮上被任选取代，如果该部分是单环的，则在 1 个环上被任选取代，如果该部分是二环的，则在 1 个或 2 个环上被任选取代，如果该部分是三环的，则在 1 个、2 个或 3 个环上被任选取代，每个部分被独立选自  $R^3$ 、 $R^4$  和  $R^5$  的最多 3 个取代基取代，其中  $R^3$ 、 $R^4$  和  $R^5$  独立是羟基、硝基、卤素、羧基、 $(C_1-C_7)$  烷氧基、 $(C_1-C_4)$  烷氧基  $(C_1-C_4)$  烷基、 $(C_1-C_4)$  烷氧羰基、 $(C_1-C_7)$  烷基、 $(C_2-C_7)$  烯

基、(C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>)炔基、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)环烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)环烷基(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)环烷基(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷酰基、甲酰基、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)烷酰基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷酰基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷酰氨基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷氧羰基氨基、羟基磺酰基、氨基羰基氨基或单-N-、二-N, N-、二-N, N'-或三-N, N, N'-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基取代的氨基羰基氨基、亚磺酰氨基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基亚磺酰氨基、氨基、单-N-或-二-N, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷氨基、氨基甲酰基、单-N-或二-N, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基氨基甲酰基、氰基、巯基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基硫代、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基亚硫酰基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基磺酰基或单-N-或-二-N, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷氨基亚硫酰基;

Ar<sup>3</sup>、Ar<sup>4</sup>和Ar<sup>5</sup>各自独立是任选具有独立选自氧、硫和氮的1-4个杂原子的部分饱和、完全饱和或完全不饱和的5-8元环,或任选具有独立选自氮、硫和氧的1-4个杂原子、独立形成的、由2个稠合的独立地部分饱和、完全饱和或完全不饱和的5或6元环组成的二环,或任选具有独立选自氮、硫和氧的1-4个杂原子、由3个稠合的独立地部分饱和、完全饱和或完全不饱和的5或6元环组成的三环,所述部分或完全饱和的环、二环或三环任选具有在碳上取代的1或2个氧代基团或在硫上取代的1或2个氧代基团;所述Ar<sup>3</sup>、Ar<sup>4</sup>和Ar<sup>5</sup>部分在碳或氮上被任选取代,如果该部分是单环的,则在1个环上被任选取代,如果该部分是二环的,则在1个或2个环上被任选取代,如果该部分是三环的,则在1个、2个或3个环上被任选取代,每个部分被独立选自R<sup>31</sup>、R<sup>41</sup>和R<sup>51</sup>的最多3个取代基取代,其中R<sup>31</sup>、R<sup>41</sup>和R<sup>51</sup>独立是羟基、硝基、卤素、羧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)烷氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷氧基(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷氧羰基、(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)烷基、(C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>)烯基、(C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>)炔基、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)环烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)环烷基(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)环烷基(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷酰基、甲酰基、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)烷酰基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷酰基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷酰氨基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷氧羰基氨基、羟基磺酰基、氨基羰基氨基或单-N-、二-N, N-、二-N, N'-或三-N, N, N'-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基取代的氨基羰基氨基、亚磺酰氨基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基亚磺酰氨基、氨基、单-N-或-二-N, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷氨基、氨基甲酰基、单-N-或二-N, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基氨基甲酰基、氰基、巯基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基硫代、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基亚硫酰基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基磺酰基或单-N-或-二

-N, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷氨基亚硫酰基;

W 是氧、硫代、亚磺基、磺酰基、氨基磺酰基-、-单-N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 亚烷基氨基磺酰基-、磺酰氨基、N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 亚烷基磺酰氨基、酰胺基、N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 亚烷基酰胺基、酰胺氧 (carboxamidooxy)、N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 亚烷基酰胺氧、氨基甲酰基、-单-N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 亚烷基氨基甲酰基、氨基甲酰氧基、或-单-N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 亚烷基氨基甲酰氧基, 其中所述 W 烷基任选在碳上被 1-3 个氟取代;

X 是任选具有独立选自氧、氮和硫的 1 或 2 个杂原子的 5 或 6 元芳环; 所述环任选被卤素、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、羟基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷氧基、或氨基甲酰基独立单-、二-或三-取代;

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>31</sup>、R<sup>41</sup> 和 R<sup>51</sup>, 当含有烷基、亚烷基、亚烯基或亚炔基部分时, 任选在碳上被卤素或羟基独立单-、二-或三-取代; 且

V 和 V<sup>1</sup> 各自独立是键、硫代 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 亚烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 亚烷基硫代、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 亚烷基氧、氧 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 亚烷基或 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 亚烷基, 其任选被羟基或氟独立单-或二-取代;

条件是:

a. 当 K 是 (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) 亚烷基且 M 是 Ar<sup>3</sup> 且 Ar<sup>3</sup> 是环戊-1-基、环己-1-基、环庚-1-基或环辛-1-基时, 那么所述 (C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>) 环烷基取代基在其中一个位置上没有被羟基取代; 且

b. 当 K 是键; G 是苯基、苄基、取代苯基或取代苄基时; Q 是 (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) 亚烷基; 且 M 是 Ar<sup>3</sup> 或 Ar<sup>4</sup>-Ar<sup>5</sup>, 那么 A 是磺酰基。

本发明还提供治疗肺动脉高血压、促进关节融合、促进腱和韧带修复、减少继发性骨折发生、治疗无血管坏死、促进软骨修复、在四肢移植后促进骨愈合、促进肝再生、促进创伤愈合、减少胃溃疡发生、治疗高血压、促进牙釉质或指甲或趾甲生长、治疗青光眼、治疗眼压过高、和修复由转移性骨病引起的损害的方法, 该方法包括向需要的患者给予其治疗有效量的 (3-(((4-叔-丁基-苄基)-(吡啶-3-磺酰基)-

氨基)-甲基)-苯氧基)-乙酸或其药学可接受的盐。

### 发明详述

EP<sub>2</sub> 选择性受体激动剂的例子在美国专利号 US 6, 498, 172 中列出。可用于本发明方法中的优选 EP<sub>2</sub> 选择性受体激动剂是如上面限定的式 I 化合物。

被称作 A 组的优选化合物组包括如上所示具有式 I 的那些化合物、其前体药物和所述化合物和所述前体药物的药学可接受的盐，其中 B 是 N；Z 是羧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧羰基或四唑基；Ar 是苯基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、异噁唑基、异噻唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、2H-吡咯基、3H-吡咯基、吡咯基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、吡咯烷基、1,3-二氧戊环基 (1,3-dioxolanyl)、2H-咪唑基、2-咪唑啉基、咪唑烷基、2-吡唑啉基、吡唑烷基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、2H-吡喃基、4H-吡喃基、吡啶基、哌啶基、1,4-二噁烷基、吗啉基、1,4-二噻烷基、硫代吗啉基、哌嗪基、1,3,5-三嗪基、1,2,4-三嗪基、氮杂基、氧杂基 (oxepinyl)、硫杂基 (thiepinyl)、环戊烯基、环己烯基、苯并(b)噻吩基、苯并噁唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、喹啉基、异喹啉基、2,3-二氮杂萘基、喹唑啉基、喹喔啉基、萘基、四氢化萘基、十氢化萘基、2H-1-苯并吡喃基和 1,4-苯并二噁烷；Ar<sup>1</sup>、Ar<sup>2</sup>、Ar<sup>3</sup>、Ar<sup>4</sup> 和 Ar<sup>5</sup> 各自独立是环戊基、环己基、环庚基、环辛基、苯基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、异噁唑基、异噻唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、2H-吡咯基、3H-吡咯基、吡咯基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、吡咯烷基、1,3-二氧戊环基、2H-咪唑基、2-咪唑啉基、咪唑烷基、2-吡唑啉基、吡唑烷基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、2H-吡喃基、4H-吡喃基、吡啶基、哌啶基、1,4-二噁烷基、吗啉基、1,4-二噻烷基、硫代吗啉基、哌嗪基、1,3,5-

三嗪基、1,2,4-三嗪基、氮杂基、氧杂基、硫杂基、1,2,4-二氮杂基、环戊烯基、环己烯基、环庚烯基、环辛烯基、环辛二烯基、吲哚基、吲哚基、异吲哚基、3H-吲哚基、1H-异吲哚基、二氢吲哚基、环五(b)吡啶基、吡喃并(3,4-b)吡咯基、苯并呋喃基、异苯并呋喃基、苯并(b)噻吩基、苯并(c)噻吩基、1H-吲唑基、indoxaziny1、苯并噁唑基、anthranily1、苯并咪唑基、苯并噻唑基、嘌呤基、4H-喹啉基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、2,3-二氮杂萘基、喹唑啉基、喹喔啉基、1,8-naphthyridiny1二氮杂萘基、蝶啶基、茛基、异茛基、萘基、四氢化萘基、十氢化萘基、2H-1-苯并吡喃基、1,4-苯并二噁烷、吡啶并(3,4-b)-吡啶基、吡啶并(3,2-b)-吡啶基、吡啶并(4,3-b)-吡啶基、2H-1,3-苯并噁嗪基、2H-1,4-苯并噁嗪基、1H-2,3-苯并噁嗪基、4H-3,1-苯并噁嗪基、2H-1,2-苯并噁嗪基和4H-1,4-苯并噁嗪基；且X是四氢呋喃基、苯基、噻唑基、噻吩基、吡啶基、吡唑基、呋喃基或嘧啶基，其中X任选被氟、氯、甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、三氟甲基或甲基独立单-、二-或三-取代；其中所述各Ar、Ar<sup>1</sup>和Ar<sup>2</sup>基团在碳或氮上被最多3个独立选自R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>和R<sup>5</sup>的取代基任选取代；所述各Ar、Ar<sup>1</sup>和Ar<sup>2</sup>基团在碳或硫上独立被1个或2个氧代基团任选取代；所述各Ar<sup>3</sup>、Ar<sup>4</sup>和Ar<sup>5</sup>基团在碳或氮上独立被最多三个R<sup>31</sup>、R<sup>41</sup>和R<sup>51</sup>基团任选取代且所述各Ar<sup>3</sup>、Ar<sup>4</sup>和Ar<sup>5</sup>在碳或硫上独立被1个或2个氧代基团任选取代。

被称作B组的在A组内的化合物组包括如下化合物、其前体药物和所述化合物和所述前体药物的药学可接受的盐，其中A是CO；G是氧(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)亚烷基；Q是

-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)亚烷基-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)亚烷基-

-(C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>)亚烷基-，所述-(C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>)亚烷基-任选被最多4个独立选自氟或(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基的取代基任选取代，

-X-(C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>)亚烷基-

-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)亚烷基-X-

-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)亚烷基-X-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)亚烷基-

-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) 亚烷基-0-X-(C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>) 亚烷基-, 或

-(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>) 亚烷基-X-0-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 亚烷基-; 且 X 是苯基、噻吩基、呋喃基或噻唑基, 其中 X 被氯、氟、甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、三氟甲基或甲基任选单-、二-或三-取代。

A 组内优选的另一化合物组, 被称作 C 组, 包括如下化合物、其前体药物和所述化合物和所述前体药物药学可接受的盐, 其中 A 是 CO; G 是 Ar; Q 是

-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 亚烷基-0-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 亚烷基-,

-(C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>) 亚烷基-, 所述-(C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>) 亚烷基-任选被最多 4 个独立选自氟或 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基的取代基任选取代,

-X-(C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>) 亚烷基-,

-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) 亚烷基-X-,

-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 亚烷基-X-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 亚烷基-,

-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) 亚烷基-0-X-(C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>) 亚烷基-, 或

-(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>) 亚烷基-X-0-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 亚烷基-; 且 X 是苯基、噻吩基、呋喃基或噻唑基, 其中 X 被氯、氟、甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、三氟甲基或甲基任选单-、二-或三-取代。

A 组内优选的另一化合物组, 被称作 D 组, 包括如下化合物、其前体药物和所述化合物和所述前体药物药学可接受的盐, 其中 A 是 CO; G 是 R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>-氨基或 Ar 取代的氨基、或 Ar (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 亚烷基和 R<sup>11</sup>取代的氨基, 其中 R<sup>11</sup> 是 H; Q 是

-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 亚烷基-0-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 亚烷基-,

-(C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>) 亚烷基-, 所述-(C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>) 亚烷基-任选被最多 4 个独立选自氟或 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基的取代基任选取代,

-X-(C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>) 亚烷基-,

-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) 亚烷基-X-,

-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 亚烷基-X-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 亚烷基-,

-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) 亚烷基-0-X-(C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>) 亚烷基-, 或

-(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>) 亚烷基-X-0-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 亚烷基-; 且 X 是苯基、噻吩基、呋

喃基或噻唑基, 其中 X 被氯、氟、甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、三氟甲基或甲基任选单-、二-或三-取代; 且

其中  $R^1$  和  $R^2$  可分别形成且独立选自 H 和  $(C_1-C_8)$  烷基, 或  $R^1$  和  $R^2$  共同形成 5-或 6-元氮杂环烷基, 所述氮杂环烷基任选含有氧原子。

A 组内优选的另一化合物组, 被称作 E 组, 包括如下化合物、其前体药物和所述化合物和所述前体药物药学可接受的盐, 其中 A 是  $SO_2$ ; G 是  $R^1R^2$ -氨基或 Ar 和  $R^{11}$  取代的氨基; Q 是

- $(C_2-C_6)$  亚烷基-0- $(C_1-C_3)$  亚烷基-,

- $(C_4-C_8)$  亚烷基-, 所述- $(C_4-C_8)$  亚烷基-任选被最多 4 个独立选自氟或  $(C_1-C_4)$  烷基的取代基任选取代,

-X- $(C_2-C_5)$  亚烷基-,

- $(C_1-C_5)$  亚烷基-X-,

- $(C_1-C_3)$  亚烷基-X- $(C_1-C_3)$  亚烷基-,

- $(C_2-C_4)$  亚烷基-0-X- $(C_0-C_3)$  亚烷基-, 或

- $(C_0-C_4)$  亚烷基-X-0- $(C_1-C_3)$  亚烷基-; 且 X 是苯基、噻吩基、呋喃基或噻唑基, 其中 X 被氯、氟、甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、三氟甲基或甲基任选单-、二-或三-取代; 且

其中  $R^1$  和  $R^2$  可分别形成且独立选自 H 和  $(C_1-C_8)$  烷基, 或  $R^1$  和  $R^2$  共同形成 5-或 6-元氮杂环烷基, 所述氮杂环烷基任选含有氧原子。

A 组内优选的另一化合物组, 被称作 F 组, 包括如下化合物、其前体药物和所述化合物和所述前体药物药学可接受的盐, 其中 A 是  $SO_2$ ; G 是 Ar、Ar  $(C_1-C_2)$  亚烷基或  $Ar^1-V-Ar^2$ ; Q 是

- $(C_2-C_6)$  亚烷基-0- $(C_1-C_3)$  亚烷基-,

- $(C_4-C_8)$  亚烷基-, 所述- $(C_4-C_8)$  亚烷基-任选被最多 4 个独立选自氟或  $(C_1-C_4)$  烷基的取代基任选取代,

-X- $(C_2-C_5)$  亚烷基-,

- $(C_1-C_5)$  亚烷基-X-,

- $(C_1-C_3)$  亚烷基-X- $(C_1-C_3)$  亚烷基-,

- $(C_2-C_4)$  亚烷基-0-X- $(C_0-C_3)$  亚烷基-, 或

- $(C_0-C_4)$ 亚烷基-X-O- $(C_1-C_3)$ 亚烷基-; 且 X 是苯基、噻吩基、呋喃基或噻唑基, 其中 X 被氯、氟、甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、三氟甲基或甲基任选单-、二-或三-取代。

F 组内特别优选的化合物组, 被称作 FA 组, 包括如下化合物、其前体药物和所述化合物和所述前体药物药学可接受的盐, 其中 G 是 Ar 或  $Ar-(C_1-C_2)$ -亚烷基; Ar 是苯基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、异噁唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、异噻唑基、1, 2, 3-三唑基、1, 2, 4-三唑基或 1, 3, 4-噻二唑基, 其中所述各 Ar 基团在碳或氮上被  $R^1$ 、 $R^2$  或  $R^3$  任选取代;  $Ar^4$  是环戊基、环己基、环庚基、环辛基、苯基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、异噁唑基、异噻唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吡咯烷基、1, 2, 3-三唑基、1, 2, 4-三唑基、吡喃基、硫代吗啉基、哌嗪基、1, 3, 5-三嗪基、1, 2, 4-三嗪基、1, 2, 3-三嗪基、氮杂基、氧杂基或硫杂基, 其中所述各  $Ar^4$  基团在碳或氮上被  $R^{31}$ 、 $R^{41}$  或  $R^{51}$  任选单-、二-或三-取代;  $Ar^5$  是环戊基、环己基、环庚基、环辛基、苯基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、异噁唑基、异噻唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吡咯烷基、1, 2, 3-三唑基、1, 2, 4-三唑基、吡喃基、1, 4-二噁烷基、硫代吗啉基、哌嗪基、1, 3, 5-三嗪基、1, 2, 4-三嗪基、1, 2, 3-三嗪基、氮杂基、氧杂基或硫杂基, 其中所述各  $Ar^5$  基团在碳或氮上被  $R^{31}$ 、 $R^{41}$  或  $R^{51}$  任选单-、二-或三-取代; Q 是- $(C_5-C_7)$ -亚烷基-、- $(C_1-C_2)$ -亚烷基-X- $(C_1-C_2)$ -亚烷基-、- $(C_1-C_2)$ -X-O- $(C_1-C_2)$ -亚烷基-、- $(C_2-C_4)$ -亚烷基-噻吩基-、- $(C_2-C_4)$ -亚烷基-呋喃基-或- $(C_2-C_4)$ -亚烷基-噻唑基-; X 是苯基、吡啶基、嘧啶基或噻吩基; 且所述 X 基团被氯、氟、甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、三氟甲基或甲基任选单-、二-或三-取代; 所述- $(C_2-C_4)$ -亚烷基-呋喃基-或- $(C_2-C_4)$ -亚烷基-噻唑基-具有 2, 5-取代模式, 例如



FA 组内的优选化合物组，被称作 FB 组，包括如下化合物、其前体药物和所述化合物和所述前体药物药学可接受的盐，其中 K 是亚甲基，M 是 Ar<sup>4</sup>-Ar<sup>5</sup>、Ar<sup>4</sup>-O-Ar<sup>5</sup> 或 Ar<sup>4</sup>-S-Ar<sup>5</sup>，且 Ar 是苯基、吡啶基、吡唑基、咪唑基、嘧啶基、噻吩基或噻唑基，其中 Ar 在碳或氮上被 R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup> 或 R<sup>5</sup> 任选单-、二-或三-取代。

FB 组内的优选化合物组，被称作 FC 组，包括如下化合物、其前体药物和所述化合物和所述前体药物药学可接受的盐，其中 M 是 Ar<sup>4</sup>-Ar<sup>5</sup>，Ar 是苯基、吡啶基或咪唑基；Ar<sup>4</sup> 是苯基、呋喃基或吡啶基；且 Ar<sup>5</sup> 是环戊基、环己基、环庚基、苯基、吡啶基、咪唑基、嘧啶基、噻吩基、吡嗪基、吡嗪基、咪唑基、吡唑基或噻唑基，其中 Ar、Ar<sup>4</sup> 和 Ar<sup>5</sup> 在碳或氮上独立被氯、氟、甲基、甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基或三氟甲氧基任选单-、二-或三-取代。

FC 组内特别优选的化合物组，被称作 FD 组，包括如下化合物、其前体药物和所述化合物和所述前体药物药学可接受的盐，其中 Q 是 -(C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>) 亚烷基-。

FC 组内另一特别优选的化合物组，被称作 FE 组，包括如下化合物、其前体药物和所述化合物和所述前体药物药学可接受的盐，其中 Q 是 CH<sub>2</sub>-X-CH<sub>2</sub>-且 X 是被氯、氟、甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、三氟甲基或甲基任选单-或二-取代的间亚苯基。

FE 组内的优选化合物组是如下化合物、其药学可接受的盐和前体药物，选自 {3-(((吡啶-3-磺酰基)-(4-嘧啶-5-基-苄基)-氨基)-甲基)-苯基)-乙酸；(3-(((5-苯基-呋喃-2-基甲基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基)-甲基)-苯基)-乙酸；(3-(((吡啶-3-磺酰基)-(4-嘧啶-2-基-苄基)-氨基)-甲基)-苯基)-乙酸；(3-(((吡啶-3-磺酰基)-(4-噻唑-2-基-苄基)-氨基)-甲基)-苯基)-乙酸；和 (3-(((4-吡嗪-2-基-苄基)-氨基)-甲基)-苯基)-乙酸；

基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基)-甲基)-苯基)-乙酸。

FE 组内特别优选的化合物是下列化合物, 其中 Ar 是吡啶-3-基; Z 是羧基; M 是  $Ar^4-Ar^5$ , 其中  $Ar^4$  是呋喃环且  $Ar^5$  是苯基, 其中所述苯基部分在所述呋喃环的 5-位上被取代; 且 Q 是  $-CH_2-X-CH_2-$ , 其中 X 是间亚苯基。

FE 组内另一特别优选的化合物是下列化合物, 其中 Ar 是吡啶-3-基; Z 是羧基; M 是  $Ar^4-Ar^5$ , 其中  $Ar^4$  是苯基且  $Ar^5$  是嘧啶-2-基, 且所述嘧啶-2-基部分在所述苯环的 4-位上被取代; 且 Q 是  $-CH_2-X-CH_2-$ , 其中 X 是间亚苯基。

FE 组内另一特别优选的化合物是下列化合物, 其中 Ar 是吡啶-3-基; Z 是羧基; M 是  $Ar^4-Ar^5$ , 其中  $Ar^4$  是苯基且  $Ar^5$  是噻唑-2-基, 且所述噻唑-2-基部分在所述苯环的 4-位上被取代; 且 Q 是  $-CH_2-X-CH_2-$ , 其中 X 是间亚苯基。

FE 组内另一特别优选的化合物是下列化合物, 其中 Ar 是吡啶-3-基; Z 是羧基; M 是  $Ar^4-Ar^5$ , 其中  $Ar^4$  是苯基且  $Ar^5$  是嘧啶-5-基, 且所述嘧啶-5-基部分在所述苯环的 4-位上被取代; 且 Q 是  $-CH_2-X-CH_2-$ , 其中 X 是间亚苯基。

FE 组内另一特别优选的化合物是下列化合物, 其中 Ar 是吡啶-3-基; Z 是羧基; M 是  $Ar^4-Ar^5$ , 其中  $Ar^4$  是苯基且  $Ar^5$  是吡嗪-2-基, 且所述吡嗪-2-基部分在所述苯环的 4-位上被取代; 且 Q 是  $-CH_2-X-CH_2-$ , 其中 X 是间亚苯基。

FC 组内的优选化合物组, 被称作 G 组, 包括那些化合物、其前体药物和所述化合物和所述前体药物的药学可接受的盐, 其中 Q 是  $-(C_2-C_4)$ -亚烷基-噻吩基-、 $-(C_2-C_4)$ -亚烷基-呋喃基-或  $-(C_2-C_4)$ -亚烷基-噻唑基-。

G 组内特别优选的化合物是 5-(3-((吡啶-3-磺酰基)-(4-噻唑-2-基-苄基)-氨基)-丙基)-噻吩-2-羧酸。

G 组内特别优选的化合物是下列化合物、其前体药物及所述化合物和所述前体药物的药学可接受的盐, 其中 Q 是正-丙烯基

(propylenyl); X 是噻吩基; Z 是羧基; Ar 是 3-吡啶基; Ar<sup>4</sup> 是苯基; 且 Ar<sup>5</sup> 是 2-噻唑基; 所述 2-噻唑基在所述苯基的 4-位上被取代。

FC 组内另一特别优选的化合物组, 被称作 H 组, 包括下列化合物、其前体药物及所述化合物和所述前体药物的药学可接受的盐, 其中 Q 是 -CH<sub>2</sub>-X-O-CH<sub>2</sub>-; Ar<sup>4</sup> 是苯基或吡啶基; 所述苯基和吡啶基被氯、氟、甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、三氟甲基和甲基任选取代; 且 X 是间亚苯基。

H 组内的优选化合物是 (3-(((4-环己基-苄基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基)-甲基)-苯氧基)-乙酸; (3-(((吡啶-3-磺酰基)-(4-吡啶-2-基-苄基)-氨基)-甲基)-苯氧基)-乙酸; (3-(((吡啶-3-磺酰基)-(4-吡啶-3-基-苄基)-氨基)-甲基)-苯氧基)-乙酸; (3-(((吡啶-3-磺酰基)-(4-吡啶-4-基-苄基)-氨基)-甲基)-苯氧基)-乙酸; 和 (3-(((吡啶-3-磺酰基)-(4-噻唑-2-基-苄基)-氨基)-甲基)-苯氧基)-乙酸。

H 组内特别优选的化合物是下列化合物、其前体药物及所述化合物和所述前体药物的药学可接受的盐, 其中 Ar 是吡啶-3-基; Z 是羧基; Ar<sup>4</sup> 是苯基; Ar<sup>5</sup> 是环己基; 且所述环己基部分在所述苯环的 4-位上被取代。

H 组内另一特别优选的化合物是下列化合物, 其中 Ar 是吡啶-3-基; Z 是羧基; Ar<sup>4</sup> 是苯基; Ar<sup>5</sup> 是噻唑-2-基; 且所述噻唑-2-基部分在所述苯环的 4-位上被取代。

H 组内另一特别优选的化合物是下列化合物, 其中 Ar 是吡啶-3-基; Z 是羧基; Ar<sup>4</sup> 是苯基; Ar<sup>5</sup> 是 2-吡啶基; 且所述 2-吡啶基部分在所述苯环的 4-位上被取代。

H 组内另一特别优选的化合物是下列化合物, 其中 Ar 是吡啶-3-基; Z 是羧基; Ar<sup>4</sup> 是苯基; Ar<sup>5</sup> 是 3-吡啶基; 且所述 3-吡啶基部分在所述苯环的 4-位上被取代。

H 组内另一特别优选的化合物是下列化合物, 其中 Ar 是吡啶-3-基; Z 是羧基; Ar<sup>4</sup> 是苯基; Ar<sup>5</sup> 是 4-吡啶基; 且所述 4-吡啶基部分在所述苯环的 4-位上被取代。

FA 组内的优选化合物组, 被称作 I 组, 包括如下化合物、其前体药物及所述化合物和所述前体药物的药学可接受的盐, 其中 K 是亚甲基, G 是 Ar; Ar 是苯基、吡嗪基、吡唑基、吡嗪基、吡啶基、咪唑基、嘧啶基、噻吩基或噻唑基, Ar 被  $R^3$ 、 $R^4$  或  $R^5$  任选单-、二-或三-取代, 且 M 是  $Ar^3$ , 其中所述  $Ar^3$  是环戊基、环己基、苯基、噻吩基、吡嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吡啶基、苯并呋喃基、苯并(b)噻吩基、苯并噻唑基、苯并噻唑基、喹啉基、异喹啉基、萘基、四氢化萘基、2H-1-苯并吡喃基或 1,4-苯并二噁烷且被  $R^{31}$ 、氯、氟、甲基、甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲基或三氟甲氧基任选单-、二-或三-取代。

I 组内特别优选的化合物是 (3-((2,3-二氢-苯并[1,4]2 氧(dioxin)-6-基甲基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基)-甲基)-苯基)-乙酸; 和 (3-((苯并呋喃-2-基甲基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基)-甲基)-苯基)-乙酸。

I 组内特别优选的化合物是下列化合物、其前体药物及所述化合物和所述前体药物的药学可接受的盐, 其中 Ar 是吡啶-3-基; Z 是羧基; M 是 6-(1,4-苯并二噁烷); 且 Q 是  $-CH_2-X-CH_2-$ , 其中 X 是间亚苯基。

I 组内另一特别优选的化合物是下列化合物, 其中 Ar 是吡啶-3-基; Z 是羧基; M 是 2-苯并呋喃基; 且 Q 是  $-CH_2-X-CH_2-$ , 其中 X 是间亚苯基。

I 组内另一特别优选的化合物组, 被称作 J 组, 包括如下化合物、其前体药物及所述化合物和所述前体药物的药学可接受的盐, 其中 Ar 是苯基、吡啶基或咪唑基, 所述苯基、吡啶基和咪唑基独立被氯、氟、甲基、甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲基或三氟甲氧基任选取代;  $Ar^3$  是被  $R^{31}$  取代的苯基; 其中  $R^{31}$  是  $(C_1-C_7)$  烷基、单-N-或二-N, N- $(C_1-C_4)$  烷胺、或  $(C_1-C_6)$  烷氧基, 所述  $(C_1-C_7)$  烷基或  $(C_1-C_5)$  烷氧基独立被羟基或氟任选单-、二-或三-取代; 且  $Ar^3$  进一步被氯、氟、甲基、甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基或三氟甲基任选单-或二-取代。

J 组内的优选化合物组, 被称作 K 组, 包括那些化合物、其前体

药物及所述化合物和所述前体药物的药学可接受的盐，其中 Q 是  $-(C_5-C_7)$  亚烷基-。

J 组内的另一优选化合物组，被称作 L 组，包括那些化合物、其前体药物及所述化合物和所述前体药物的药学可接受的盐，其中 Q 是  $-\text{CH}_2-\text{X}-\text{CH}_2-$  且 X 是被氯、氟、甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、三氟甲基或甲基任选单-、二-或三-取代的苯基。

L 组内特别优选的化合物是 (3-(((4-丁基-苄基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基)-甲基)-苯基)-乙酸；(3-((苯磺酰基-(4-丁基-苄基)-氨基)-甲基)-苯基)-乙酸；(3-(((4-丁基-苄基)-(1-甲基-1H-咪唑-4-磺酰基)-氨基)-甲基)-苯基)-乙酸；和 (3-(((4-二甲氨基-苄基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基)-甲基)-苯基)-乙酸。

L 组内特别优选的化合物是下列化合物、其前体药物及所述化合物和所述前体药物的药学可接受的盐，其中 Ar 是吡啶-3-基；Z 是羧基；M 是 4-位被正-丁基取代的苯基；且 Q 是  $-\text{CH}_2-\text{X}-\text{O}-\text{CH}_2-$ ，其中 X 是间亚苯基。

L 组内另一特别优选的化合物是下列化合物、其前体药物及所述化合物和所述前体药物的药学可接受的盐，其中 Ar 是苯基；Z 是羧基；M 是 4-位被正-丁基取代的苯基；且 Q 是  $-\text{CH}_2-\text{X}-\text{CH}_2-$ ，其中 X 是间亚苯基。

L 组内另一特别优选的化合物是下列化合物、其前体药物及所述化合物和所述前体药物的药学可接受的盐，其中 Ar 是 4-(1-甲基-咪唑基)；Z 是羧基；M 是 4-位被正-丁基取代的苯基；且 Q 是  $-\text{CH}_2-\text{X}-\text{CH}_2-$ ，其中 X 是间亚苯基。

L 组内另一特别优选的化合物是下列化合物、其前体药物及所述化合物和所述前体药物的药学可接受的盐，其中 Ar 是吡啶-3-基；Z 是羧基；M 是 4-位被二甲氨基取代的苯基；且 Q 是  $-\text{CH}_2-\text{X}-\text{CH}_2-$ ，其中 X 是间亚苯基。

J 组内的另一组优选化合物包括那些化合物、其前体药物及所述化合物和所述前体药物的药学可接受的盐，其中 Q 是  $-(C_2-C_4)$  亚烷基-

噻吩基、 $-(C_2-C_4)$ 亚烷基-呋喃基或 $-(C_2-C_4)$ 亚烷基-噻唑基。

J组内的优选化合物组，被称作M组，包括那些化合物、其前体药物及所述化合物和所述前体药物的药学可接受的盐，其中Q是 $-(C_1-C_2)-X-O-(C_1-C_2)$ 亚烷基-且X是间亚苯基，所述X被氯、氟、甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、三氟甲基或甲基任选单-、二-或三-取代。

M组内特别优选的化合物是(3-(((4-二甲氨基-苄基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基)-甲基)-苯氧基)-乙酸和(3-(((4-叔-丁基-苄基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基)-甲基)-苯氧基)-乙酸。

M组内特别优选的化合物是下列化合物、其前体药物及所述化合物和所述前体药物的药学可接受的盐，其中Ar是吡啶-3-基；Z是羧基；M是4-位被二甲氨基取代的苯基；且Q是 $-\text{CH}_2-\text{X}-\text{O}-\text{CH}_2-$ ，其中X是间亚苯基。

M组内另一特别优选的化合物是下列化合物、其前体药物及所述化合物和所述前体药物的药学可接受的盐，其中Ar是吡啶-3-基；Z是羧基；M是4-位被叔-丁基取代的苯基；且Q是 $-\text{CH}_2-\text{X}-\text{O}-\text{CH}_2-$ ，其中X是间亚苯基。

M组内另一特别优选的化合物是下列化合物、其前体药物及所述化合物和所述前体药物的药学可接受的盐，其中G是Ar；K是 $(C_2-C_4)$ 亚烷基或正-亚丙烯基；Ar是苯基、吡唑基、吡嗪基、吡啶基、咪唑基、嘧啶基、噻吩基或噻唑基，其中Ar被 $R^3$ 、 $R^4$ 或 $R^5$ 任选单-、二-或三-取代；且M是 $\text{Ar}^3$ ，被氯、氟、甲基、甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基和三氟甲基任选单-、二-或三-取代。

N组内特别优选的化合物是反式-(3-(((3-(3,5-二氯-苯基)-烯丙基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基)-甲基)-苯基)-乙酸。

N组内特别优选的化合物是下列化合物、其前体药物及所述化合物和所述前体药物的药学可接受的盐，其中K是反式-正-亚丙烯基，所述M基团与正-亚丙烯基的1-位相连，且所述N原子与正-亚丙烯基的3-位相连；Ar是吡啶-3-基；M是被氯3,5-二取代的苯基；Z是羧

基；且 Q 是  $-\text{CH}_2-\text{X}-\text{CH}_2-$ ，其中 X 是间亚苯基。

N 组内的优选化合物组，被称作 O 组，包括那些化合物、其前体药物及所述化合物和所述前体药物的药学可接受的盐，其中  $\text{Ar}^3$  是被氟、氯、甲基、甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基或三氟甲基任选取代的苯基。

O 组内的优选化合物组，被称作 P 组，包括那些化合物、其前体药物及所述化合物和所述前体药物的药学可接受的盐，其中 Q 是  $-(\text{C}_5-\text{C}_7)$  亚烷基-

O 组内的另一化合物组，被称作 Q 组，包括那些化合物、其前体药物及所述化合物和所述前体药物的药学可接受的盐，其中 Q 是  $-\text{CH}_2-\text{X}-\text{CH}_2-$  且 X 是间亚苯基。

O 组内的另一化合物组，被称作 R 组，包括那些化合物、其前体药物及所述化合物和所述前体药物的药学可接受的盐，其中 Q 是  $-(\text{C}_2-\text{C}_4)$  亚烷基-X- 且 X 是呋喃基、噻吩基或噻唑基。

O 组内的另一化合物组，被称作 S 组，包括那些化合物、其前体药物及所述化合物和所述前体药物的药学可接受的盐，其中 Q 是  $-(\text{C}_1-\text{C}_2)-\text{X}-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_2)$  亚烷基- 且 X 是间亚苯基。

FA 组的另一优选化合物组，被称作 T 组，包括那些化合物、其前体药物及所述化合物和所述前体药物的药学可接受的盐，其中 G 是 Ar；K 是硫代亚乙基或氧亚乙基，Ar 是苯基、吡唑基、哒嗪基、吡嗪基、吡啶基、咪唑基、嘧啶基、噻吩基或噻唑基，其中 Ar 被最多 3 个  $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$  或  $\text{R}^5$  任选取代；且 M 是  $\text{Ar}^3$ ，被氟、氯、甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基或三氟甲基任选单-、二-或三-取代。

T 组内的优选化合物组，被称作 U 组，包括那些化合物、其前体药物及所述化合物和所述前体药物的药学可接受的盐，其中  $\text{Ar}^3$  是苯基。

U 组内的优选化合物组，被称作 V 组，包括那些化合物、其前体药物及所述化合物和所述前体药物的药学可接受的盐，其中 Q 是  $-(\text{C}_5-\text{C}_7)$  亚烷基-

U 组内的另一优选化合物组,被称作 W 组,包括那些化合物、其前体药物及所述化合物和所述前体药物的药学可接受的盐,其中 Q 是  $-\text{CH}_2-\text{X}-\text{CH}_2-$  且 X 是间亚苯基。

U 组内的另一优选化合物组,被称作 X 组,包括那些化合物、其前体药物及所述化合物和所述前体药物的药学可接受的盐,其中 Q 是  $-(\text{C}_2-\text{C}_4)$  亚烷基-X-且 X 是呋喃基、噻吩基或噻唑基。

U 组内的另一组优选化合物,被称作 Y 组,包括那些化合物、其前体药物及所述化合物和所述前体药物的药学可接受的盐,其中 Q 是  $-(\text{C}_1-\text{C}_2)-\text{X}-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_2)$  亚烷基-且 X 是间亚苯基。

Y 组内特别优选的化合物是 (3-(((2-(3,5-二氯-苯氧基)-乙基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基)-甲基)-苯氧基)-乙酸。

Y 组内特别优选的化合物是下列化合物、其前体药物及所述化合物和所述前体药物的药学可接受的盐,其中 K 是乙烯氧基;所述 M 基团与乙烯氧基的氧原子相连且所述 N 原子与乙烯氧基的 2-位相连;Ar 是吡啶-3-基;M 是被氯 3,5-二取代的苯基;Z 是羧基且 Q 是  $-\text{CH}_2-\text{X}-\text{O}-\text{CH}_2-$  其中 X 是第二个苯环且所述  $\text{CH}_2$  和  $\text{OCH}_2$  取代基以间位取代模式位于所述第二个苯环上。

另一优选的化合物组,被称作 Z 组,包括式 I 的那些化合物、其前体药物及所述化合物和所述前体药物的药学可接受的盐,其中 B 是 CH。

Z 组内的优选化合物组包括那些化合物、其前体药物及所述化合物和所述前体药物的药学可接受的盐,其中 A 是 CO; G 是 Ar, K 是亚甲基(methylenyl)、丙烯基(propylenyl)、丙炔基(propenylenyl)或氧亚乙基(oxyethylenyl); M 是  $\text{Ar}^3$  或  $\text{Ar}^4-\text{Ar}^5$ ;  $\text{Ar}^3$  是苯基或吡啶基;  $\text{Ar}^4$  是苯基、噻吩基、吡啶基或呋喃基;  $\text{Ar}^5$  是  $(\text{C}_5-\text{C}_7)$  环烷基、苯基、吡啶基、咪唑基、嘧啶基、噻吩基、哒嗪基、吡嗪基、咪唑基、吡唑基或噻唑基; Ar 是苯基、吡唑基、哒嗪基、吡嗪基、吡啶基、咪唑基、嘧啶基、噻吩基或噻唑基,其中 Ar、 $\text{Ar}^3$ 、 $\text{Ar}^4$  和  $\text{Ar}^5$  独立被最多 3 个氯、氟、甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基或三氟甲基任选取代。

Z 组内另一特别优选的化合物组包括那些化合物、其前体药物及所述化合物和所述前体药物的药学可接受的盐,其中 A 是 CO; G 是 Ar, K 是亚甲基 (methylenyl)、丙烯基 (propylenyl)、丙炔基 (propenylenyl) 或氧亚乙基 (oxyethylenyl); M 是 Ar<sup>3</sup> 或 Ar<sup>4</sup>-Ar<sup>5</sup>; Ar<sup>3</sup> 是苯基或吡啶基; Ar<sup>4</sup> 是苯基、噻吩基、吡啶基或呋喃基; Ar<sup>5</sup> 是 (C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>) 环烷基、苯基、吡啶基、咪唑基、嘧啶基、噻吩基、哒嗪基、吡嗪基、咪唑基、吡唑基或噻唑基; Ar 是苯基、吡唑基、哒嗪基、吡嗪基、吡啶基、咪唑基、嘧啶基、噻吩基或噻唑基,其中 Ar、Ar<sup>3</sup>、Ar<sup>4</sup> 和 Ar<sup>5</sup> 独立被最多 3 个氯、氟、甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基或三氟甲基任选取代。任选具有独立选自氧、氮和硫的 1 或 2 个杂原子的代表性 5-6 元芳环(即, X 环)是苯基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、异噁唑基、异噻唑基、吡啶基、哒嗪基 (pyridiazinyl)、嘧啶基和吡嗪基。

任选具有独立选自氧、硫和氮的 1-4 个杂原子的代表性部分饱和、完全饱和或完全不饱和的 5-8 元环(即, Ar、Ar<sup>1</sup> 和 Ar<sup>2</sup>)是环戊基、环己基、环庚基、环辛基和苯基。其它代表性 5 元环是呋喃基、噻吩基、2H-吡咯基、3H-吡咯基、吡咯基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、吡咯烷基、1,3-二氧戊环基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、2H-咪唑基、2-咪唑啉基、咪唑烷基、吡唑基、2-吡唑啉基、吡唑烷基、异噁唑基、异噻唑基、1,2-dithioly1、1,3-dithioly1、3H-1,2-oxathioly1、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,3,4-噻二唑基、1,2,3,4-噁三唑基、1,2,3,5-噁三唑基、3H-1,2,3-二噁唑基、1,2,4-二噁唑基、1,3,2-二噁唑基、1,3,4-二噁唑基、5H-1,2,5-噁噻唑基和 1,3-oxathioly1。

其它代表性 6 元环是 2H-吡喃基、4H-吡喃基、吡啶基、哌啶基、1,2-dioxinyl、1,3-dioxinyl、1,4-二噁烷基、吗啉基、1,4-二噻烷基、硫代吗啉基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、哌嗪基、1,3,5-三嗪基、1,2,4-三嗪基、1,2,3-三嗪基、1,3,5-三噻烷基、4H-1,2-噁嗪基、

2H-1, 3-噁嗪基、6H-1, 3-噁嗪基、6H-1, 2-噁嗪基、1, 4-噁嗪基、2H-1, 2-噁嗪基、4H-1, 4-噁嗪基、1, 2, 5-噁噻嗪基、1, 4-噁嗪基、邻-异噁嗪基、对-异噁嗪基、1, 2, 5-噁噻嗪基、1, 2, 6-噁噻嗪基、1, 4, 2-噁二嗪基和 1, 3, 5, 2- 噁二嗪基。

其它代表性 7 元环是氮杂基、氧杂基 (oxepinyl)、硫杂基 (thiepinyl) 和 1, 2, 4-二氮杂基。

其它代表性 8 元环是环辛烷基、环辛烯基和环辛二烯基。

任选具有独立选自氮、硫和氧的 1-4 个杂原子、独立形成的、由 2 个稠合的独立地部分饱和、完全饱和或完全不饱和的 5 和/或 6 元环组成的代表性二环是吡嗪基、吡啶基、异吡啶基、3H-吡啶基、1H-异吡啶基、二氢吡啶基、环五 (b) 吡啶基、吡喃并 (3, 4-b) 吡咯基、苯并呋喃基、异苯并呋喃基、苯并 (b) 噻吩基、苯并 (c) 噻吩基、1H-吡唑基、indoxazinyl、苯并噁唑基、anthranilyl、苯并咪唑基、苯并噻唑基、嘌呤基、4H-喹嗪基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、2, 3-二氮杂萘基、喹唑啉基、喹喔啉基、1, 8-naphthyridinyl 二氮杂萘基、蝶啶基、茛基、异茛基、萘基、四氢化萘基、十氢化萘基、2H-1-苯并吡喃基、1, 4-苯并二噁烷、吡啶并 (3, 4-b)-吡啶基、吡啶并 (3, 2-b)-吡啶基、吡啶并 (4, 3-b)-吡啶基、2H-1, 3-苯并噁嗪基、2H-1, 4-苯并噁嗪基、1H-2, 3-苯并噁嗪基、4H-3, 1-苯并噁嗪基、2H-1, 2-苯并噁嗪基和 4H-1, 4-苯并噁嗪基。

任选具有独立选自氮、硫和氧的 1-4 个杂原子、独立形成的、由 3 个稠合的独立地部分饱和、完全饱和或完全不饱和的 5 和/或 6 元环组成的代表性三环是 indacenyl、biphenylenyl、acenaphthylenyl、茛基、phenalenyl、菲基、蒽基、naphthothienyl、噻蒽基、咕吨基、phenoxathiinyl、吡唑基、carbolinyl、菲啶基、吡啶基、吡啶基、菲咯啉基、吩嗪基、吩噻嗪基和吩噁嗪基。应了解这些环的完全饱和及所有部分不饱和的形式均落在本发明的范围内。此外，还应了解杂环中任何位置，包括桥头位置上的氮作为杂原子均可被取代。此外，还应了解杂环内任何非-桥头位置上的硫和氧作为杂原子均可被取代。

亚烷基是指饱和烃（直链或支链），其中除去各末端碳的氢原子。这种基团的例子（假设指定长度包括特定例子）是亚甲基、亚乙基、亚丙基、亚丁基、亚戊基、亚己基和亚庚基。

亚烯基是指一个双键形式的、含单不饱和现象的烃，其中所述烃是直链或支链的，且其中除去各末端碳的氢原子。这种基团的例子（假设指定长度包括特定例子）是亚乙烯基（或亚乙烯基）、亚丙烯基、亚丁烯基、亚戊烯基、亚己烯基和亚庚烯基。

亚炔基是指一个三键形式的、含二-不饱和现象的烃，其中所述烃是直链或支链的，且其中除去各末端碳的氢原子。这种基团的例子（假设指定长度包括特定例子）是亚乙炔基、亚丙炔基、亚丁炔基、亚戊炔基、亚己炔基和亚庚炔基。

卤素是指氯、溴、碘或氟。

烷基是指直链饱和烃或支链饱和烃。这种烷基的例子（假设指定长度包括特定例子）是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲-丁基、叔丁基、戊基、异戊基、新戊基、叔戊基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、己基、异己基、庚基和辛基。

烷氧基是指通过氧键合的直链饱和烷基或支链饱和烷基。这种基团的例子（假设指定长度包括特定例子）是甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、异戊氧基、新戊氧基、叔戊氧基、己氧基、异己氧基、庚氧基和辛氧基。

此处所用术语单-N-或二-N, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>x</sub>) 烷基... 是指当它是二-N, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>x</sub>) 烷基... 时，独立形成的(C<sub>1</sub>-C<sub>x</sub>) 烷基部分(x 是指整数且当存在 2 个(C<sub>1</sub>-C<sub>x</sub>) 烷基时独立形成，例如，甲基乙基氨基落在二-N, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>x</sub>) 烷基的范围内)。

除非另有说明，上面限定的“M”部分被任选取代（例如，亚属或从属权利要求中的取代基如 R<sup>1</sup> 的列表不是指 M 总被 R<sup>1</sup> 部分取代，除非说明 M 部分被 R<sup>1</sup> 取代）。然而，在式 I 的化合物中，当 K 是键且 M 是苯基时，所述苯基被 1-3 个取代基取代。此外，在式 I 的化合物中，当 Ar 或 Ar<sup>1</sup> 是完全饱和的 5-8 元环时，所述环是未被取代的。

应了解如果碳环或杂环部分可被键合或以其它方式，通过不同的环原子且不指明具体的连接点而与指定底物连接时，那么是指所有可能的点，无论是通过碳原子还是，例如，三价氮原子。例如，术语“吡啶基”是指 2-、3-或 4-吡啶基，术语“噻吩基”是指 2-或 3-噻吩基等。

式 I 特别优选的化合物是 (3-(((4-叔-丁基-苄基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基)-甲基)-苯氧基)-乙酸，或其药学可接受的盐或前体药物、或前体药物的盐、特别优选的盐是钠盐。

可用于本发明中的其它 EP<sub>2</sub> 选择性受体激动剂包括在美国专利号 US 6,288,120；和 6,124,314；及 PCT 公开的专利申请 WO 98/58911 (PCT/IB98/00866) 中公开的前列腺素受体激动剂。在 US 6,288,120 中公开的优选 EP<sub>2</sub> 化合物是 7-[(4-丁基-苄基)-甲磺酰基-氨基]-庚酸或其药学可接受的盐或前体药物、或前体药物的盐。7-[(4-丁基-苄基)-甲磺酰基-氨基]-庚酸的优选盐是一钠盐。

可用于本发明中的其它 EP<sub>2</sub> 选择性受体激动剂包括在下列文献中公开的化合物：Burk, Robert M.; Holoboski, Mark; Posner, Mari F., 作为 EP<sub>2</sub> 受体激动剂的前列腺素 E<sub>2</sub> 类似物的制备-美国专利申请号 US 2002187961; Burk, Robert M.; Holoboski, Mark; Posner, Mari F., 作为 EP<sub>2</sub> 受体激动剂的前列腺素 E<sub>2</sub> 类似物的制备-美国专利 US 6,376,533; Duckworth, N.; Marshal, K.; Clayton, J.K., 前列腺素 EP<sub>2</sub> 受体激动剂丁环前列素对从怀孕和未怀孕妇女中分离出来的人子宫肌层的作用的研究, Journal of Endocrinology (2002), 172 (2), 263-269; Tani, Kousuke; Naganawa, Atsushi; Ishida, Akiharu; Egashira, Hiromu; Odagaki, Yoshihiko; Miyazaki, Toru; Hasegawa, Tomoyuki; Kawanaka, Yasufumi; Nakai, Hisao; Ohuchida, Shuichi; Toda, Masaaki. 高度选择性 EP<sub>2</sub>-受体激动剂的合成, Synlett (2002), (2), 239-242; Tani, Kousuke; Naganawa, Atsushi; Ishida, Akiharu; Egashira, Hiromu; Sagawa, Kenji; Harada, Hiroyuki; Ogawa, Mikio; Maruyama, Takayuki; Ohuchida, Shuichi; Nakai, Hisao; Kondo,

Kigen; Toda, Masaaki. 高度选择性 EP<sub>2</sub>-受体激动剂的研究, Part 2. 16-羟基-17,17-三亚甲基 9b-氯 PGF 衍生物的鉴定, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*(2002), 10(4), 1107-1114; Tani, Kousuke; Naganawa, Atsushi ; Ishida, Akiharu ; Sagawa, Kenji ; Harada, Hiroyuki; Ogawa, Mikio; Maruyama, Takayuki; Ohuchida, Shuichi; Nakai, Hisao; Kondo, Kigen; Toda, Masaaki, 高度选择性 EP<sub>2</sub>-受体激动剂的研究, Part 1. 16-羟基-17,17-三亚甲基 PGE<sub>2</sub> 衍生物的鉴定, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* (2002), 10(4), 1093-1106; Michelet, Jean-Francois; Mahe, Yann; Bernard, Bruno, EP-2 和/或 EP-4 前列腺素受体的非-前列腺激动剂作为化妆剂用于减少或停止脱发的用途-欧洲专利申请 EP 1175891 A1; Tani, K.; Naganawa, A.; Ishida, A.; Egashira, H.; Sagawa, K.; Harada, H.; Ogawa, M.; Maruyama, T.; Ohuchida, S.; Nakai, H.; Kondo, K.; Toda, M., 高度选择性 EP<sub>2</sub>-受体激动剂的设计及合成, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* (2001), 11(15), 2025-2028; Crider, J. Y.; Sharif, N. A., EP<sub>2</sub>和 EP<sub>4</sub>前列腺素受体在无限增殖化人小梁网和未着色的睫状上皮细胞中的功能药理学证据, *International Journal of Environmental Studies* (2000), 58(1), 35-46; Crider, J. Y.; Sharif, N. , A. EP<sub>2</sub>和 EP<sub>4</sub>前列腺素受体在无限增殖化人小梁网和未着色的睫状上皮细胞中的功能药理学证据, *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*(2001), 17(1), 35-46; Klimko, Peter G.; Sharif, Najam A.; Griffin, Brenda W. 用于治疗青光眼的前列腺素 E 激动剂, -WO 0038667 A2; Woodward, David F., 作为神经保护剂用于研究的 EP<sub>2</sub>受体激动剂-US 5877211; Regan, John W.; Gil, Daniel W.; Woodward, David F., 药理学限定为 EP<sub>2</sub>亚型的新的人前列腺素受体的克隆-US 5716835; Woodward, David F. 作为降低眼内压药剂的 EP<sub>2</sub>-受体激动剂-US 5698598; Woodward, David F. 作为降低眼内压药剂的 EP<sub>2</sub>-受体激动剂-WO 9519964; Woodward, D. F.; Bogardus, A. M.; Donello, J. E.; Fairbairn, C. E.; Gil, D.

W.; Kedzie, K. M.; Burke, J. A.; Kharlamb, A.; Runde, E. 等人, 前列腺素 E<sub>2</sub> 受体的分子表征和降眼压性质, *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*(1995), 11(3), 447-54; Nials, Anthony T.; Vardey, Christopher J.; Denyer, Lois H.; Thomas, Malcolm; Sparrow, Susan J.; Shepherd, Gillian D.; Coleman, Robert A., AH13205, 一种选择性前列腺素 EP<sub>2</sub>-受体激动剂, *Cardiovascular Drug Reviews*(1993), 11(2), 165-79; 和 Woodward, D. F.; Protzman, C. E.; Krauss, A. H. P.; Williams, L.S., 作为选择性前列腺素 EP<sub>2</sub>-受体激动剂的 19(R)-OH 前列腺素 E<sub>2</sub> 的鉴定, *Prostaglandins*(1993), 46(4), 371-83。

本发明的方法可用于治疗肺动脉高血压。肺动脉高血压, 也被称作原发性肺动脉高血压, 是一种原因不明的疾病, 其涉及中等和小肺动脉且通常在检测后 2-5 年, 导致右心室衰竭或致命的晕厥。常存在内膜增生和随后出现的血管腔狭窄。中间肥大和增生的区域、不可逆的丛状损害、和坏死性动脉炎(丛原性动脉病)在进一步发展的病例中出现。本领域技术人员熟悉患有肺动脉高血压患者的鉴定。

本发明还可用于促进关节融合。关节融合的例子包括腕和踝及其它关节中骨的融合。在关节融合中, 使 2 块或更多块骨融合在一起。

本发明的方法还可用于促进腱和/或韧带修复。该修复包括加强腱或韧带或可包括腱和/或韧带受损部分的重构。腱和韧带修复的另一方面是加强或修复腱或韧带与骨的连接。

本发明的方法还可用于减少继发性骨折的发生。继发性骨折是一种在原发性骨折之后发生的骨折。一旦骨折发生, 本发明的方法可用于防止另一次骨折的发生或降低任何继发性骨折的程度或复杂性。例如, 如果患者髌部骨折, 本发明的方法可用于帮助避免或改善发生于髌部第一次骨折同侧或另一侧上的第二次髌部骨折的程度。由继发性骨折引起的损害的预防或改善对于继发性骨折危险提高的病例, 如对化疗有反应的病例也很重要。且, 脊柱继发性骨折的预防和脊柱稳定也很重要。

本发明还提供治疗无血管坏死的方法。无血管坏死的特征在于因血液供给受损引起的骨中细胞死亡。髌部、股骨和肩部是通常受影响的骨。许多病症均与无血管坏死有关，包括股骨颈骨折、髌部脱臼、减压病、镰状细胞疾病、放疗、高歇氏病、和高剂量皮质类固醇治疗。与无血管坏死有关的其它病症包括全身性红斑狼疮、肾移植、红细胞增多症、库兴氏综合征、糖尿病、动脉粥样硬化、细胞毒性化疗、酒精滥用、脂肪肝、牛皮癣、胰腺炎、胰腺癌和痛风。因此，与无血管坏死有关的病症的存在可成为一种指示，从而应用本发明的方法来预防或改善患者中无血管坏死的发生。

本发明还用于促进软骨修复、在四肢移植后促进骨愈合、促进肝再生、促进创伤愈合、减少胃溃疡发生、治疗高血压、促进牙釉质或指甲或趾甲生长、治疗青光眼、治疗眼压过高、和修复由转移性骨病引起的损害，这些病症是本领域技术人员熟知的。患有这类病症的患者可由本领域技术人员很容易地鉴定。

本发明方法中的术语“促进”等是指使方法更容易或提高方法的速度。例如，促进骨融合是指与没有  $EP_2$  选择性受体激动剂存在相比，有  $EP_2$  选择性受体激动剂存在可使过程更容易，从而更迅速完成或进行。

优选剂量是约 0.001-100mg/kg/天的  $EP_2$  选择性受体激动剂，如式 I 的化合物。特别优选的剂量是约 0.01-10mg/kg/天的  $EP_2$  选择性受体激动剂，如式 I 的化合物。

本发明还涉及含有  $EP_2$  选择性受体激动剂，如式 I 的化合物，和载体、溶剂、稀释剂等药物组合物。

本发明另一方面涉及  $EP_2$  选择性受体激动剂，如式 I 的化合物与其它治疗有效的化合物的组合。

在其中一个实施方案中，本发明的组合包含治疗有效量的第一种化合物，所述第一种化合物是  $EP_2$  选择性受体激动剂，如式 I 的化合物；和治疗有效量的第二种化合物，该第二种化合物是抗-再吸收剂，如雌激素激动剂/拮抗剂或双膦酸酯。雌激素激动剂/拮抗剂也被称作

选择性雌激素受体调节剂 (SERM)。

值得注意的是，在此处讨论化合物时，可将该化合物以治疗可接受的盐、前体药物、或前体药物的盐的形式给予患者。所有这种变化均包括在本发明中。

本发明另一方面是一种试剂盒，包含：

a. 第一单位剂量形式的  $EP_2$  选择性受体激动剂，如式 I 的化合物，及药学可接受的载体或稀释剂；

b. 第二单位剂量形式的抗-再吸收剂，及药学可接受的载体或稀释剂；和

c. 容器。

本发明另一方面涉及包含  $EP_2$  选择性受体激动剂，如式 I 的化合物，和另一种骨合成代谢剂（虽然另外一种骨合成代谢剂可以是另一种  $EP_2$  选择性受体激动剂，如不同的式 I 化合物）的药物组合物和试剂盒。这种组合物包括治疗有效量的第一种化合物，所述第一种化合物是  $EP_2$  选择性受体激动剂，如式 I 的化合物；和治疗有效量的第二种化合物，所述第二种化合物是另一种骨合成代谢剂。

第一种化合物与第二种化合物可在同一剂量形式或不同剂量形式中同时给药。可选择性地，该第一种化合物和第二种化合物可在不同时间给药。此外，本发明的组合可包括不止 2 种化合物。例如，可给予患者 2 种  $EP_2$  选择性受体激动剂和抗-再吸收或骨合成代谢化合物。

本发明另一方面是一种试剂盒，包含：

a. 第一单位剂量形式的  $EP_2$  选择性受体激动剂，如式 I 的化合物；

b. 第二单位剂量形式的第二种化合物，所述第二种化合物是另一种骨合成代谢剂；和

c. 容器。

优选的骨合成代谢剂包括 IGF-1、前列腺素、前列腺素激动剂/拮抗剂、氟化钠、甲状旁腺激素 (PTH)、甲状旁腺激素的活性片段、甲状旁腺激素相关肽和甲状旁腺激素相关肽的活性片段及类似物、生长激素或生长激素促分泌剂及其药学可接受的盐或前体药物或前体药物的

盐。

本发明涉及活性成分的组合，其可分别给药，本发明还涉及将各药物组合物组合在试剂盒形式中。该试剂盒包括2种分开的药物组合物： $EP_2$ 选择性受体激动剂，如式I的化合物，和上述第二种化合物。该试剂盒包括用于容纳各组合物的容器，如分开的瓶子或分开的箔包，然而，各组合物也可容纳于单一的、未分开的容器中。通常，试剂盒包括给予各组分的说明。当优选以不同的给药形式（例如，口服和非肠道），以不同的给药间隔给予各组分时，或当组合中各组分的滴定由处方医师预期时，试剂盒形式是特别有益的。

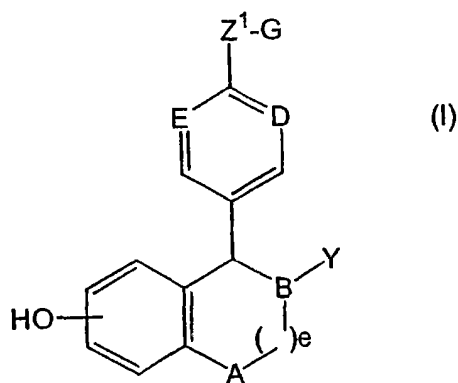
这种试剂盒的例子是所谓的泡状包装。泡状包装是包装工业熟知的且广泛用于包装药物单位剂量形式（片、胶囊等）。泡状包装通常由相对较硬材料制成的薄片组成，并覆盖由优选透明塑料材料制成的箔。在包装过程中，凹进处在塑料箔中形成。凹进处的大小和形状适于所包装的片或胶囊。接下来，将片或胶囊放在凹进处中，并将由相对较硬的材料制成的薄片与塑料箔密封在箔的表面上，其与形成凹进处的方向相对。结果，片或胶囊被密封在塑料箔与薄片之间的凹进处中。优选薄片的强度应是可通过向凹进处施加压力，由此在凹进处的薄片上形成一个开口，而手工将片或胶囊从泡状包装中取出来。然后经由所述开口取出片或胶囊。

还可在试剂盒上提供一种记忆辅助物，例如，片或胶囊旁的数字形式，由此数字与治疗方案的天数相对应，应按规定摄取剂量形式。这种记忆辅助物的另一个例子是印在卡片上的日程表，例如，如下“第一周，星期一、星期二...等...第二周，星期一、星期二...”等。记忆辅助物的其它变化也是显而易见的。“每日剂量”可以是在规定那天摄取单一的片或胶囊或若干片或胶囊。且，式I化合物、其前体药物或所述化合物或所述前体药物的药学可接受的盐的每日剂量可由1片或1个胶囊组成，而第二种化合物的每日剂量可由若干片或若干个胶囊组成，反之亦然。记忆辅助物应反映这一点。

在本发明另一具体实施方案中，提供一种分配器，其被设计用于

每次以它们的预期使用顺序分配每日剂量。优选，该分配器装有记忆辅助物，从而进一步促进顺应该治疗方案。这种记忆辅助物的例子是机械计数器，其可指示已经分配的每日剂量数。这种记忆辅助物的另一个例子是与液晶显示器连接的电池微型芯片记忆或可听提示信号其，例如，当要摄取下一个剂量时，读出和/或提示已经摄取的最后每日剂量。

本发明优选的雌激素激动剂/拮抗剂包括美国专利号 US 5,552,412 中描述的化合物。那些化合物由下面给出的、此处称作式 (I) 的化学式描述：



其中

A 选自  $\text{CH}_2$  和  $\text{NR}$ ;

B、D 和 E 独立选自 CH 和 N;

Y 是

(a) 苯基，被独立选自  $\text{R}^4$  的 1-3 个取代基任选取代;

(b) 萘基，被独立选自  $\text{R}^4$  的 1-3 个取代基任选取代;

(c)  $\text{C}_3$ - $\text{C}_8$  环烷基，被独立选自  $\text{R}^4$  的 1-2 个取代基任选取代;

(d)  $\text{C}_3$ - $\text{C}_8$  环烯基，被独立选自  $\text{R}^4$  的 1-2 个取代基任选取代;

(e) 含有选自  $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^2-$  和  $-\text{S}(\text{O})_n-$  的最多 2 个杂原子的 5 元杂环，被独立选自  $\text{R}^4$  的 1-3 个取代基任选取代;

(f) 含有选自  $-O-$ 、 $-NR^2-$  和  $-S(O)_n-$  的最多 2 个杂原子的 6 元杂环, 被独立选自  $R^4$  的 1-3 个取代基任选取代; 或

(g) 由与苯环稠合的 5 或 6 元杂环组成的二环系统, 所述杂环含有选自  $-O-$ 、 $-NR^2-$  和  $-S(O)_n-$  的最多 2 个杂原子, 被独立选自  $R^4$  的 1-3 个取代基任选取代;

$Z^1$  是

(a)  $-(CH_2)_pW(CH_2)_q-$ ;

(b)  $-O(CH_2)_pCR^5R^6-$ ;

(c)  $-O(CH_2)_pW(CH_2)_q-$ ;

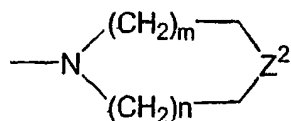
(d)  $-OCHR^2CHR^3-$ ; 或

(e)  $-SCHR^2CHR^3-$ ;

G 是

(a)  $-NR^7R^8$ ;

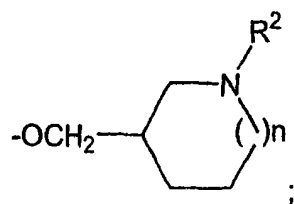
(b)



其中  $n$  是 0、1 或 2;  $m$  是 1、2 或 3;  $Z^2$  是  $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、或  $-CH_2-$ ; 任选在相邻碳原子上与 1 个或 2 个苯环稠合且, 任选在碳上被 1-3 个取代基独立取代且, 在氮上任选独立具有选自  $R^4$  的化学适宜的取代基; 或

(c) 含 5-12 个碳原子的二环胺, 桥连或稠合且被独立选自  $R^4$  的 1-3 个取代基任选取代; 或

$Z^1$  和 G 组合, 可以是



W 是

(a)  $-\text{CH}_2-$ ;

(b)  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ;

(c)  $-\text{O}-$ ;

(d)  $-\text{NR}^2-$ ;

(e)  $-\text{S}(\text{O})_n-$ ;

(f)  $\text{—}\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}\text{—}$ ;

(g)  $-\text{CR}^2(\text{OH})-$ ;

(h)  $-\text{CONR}^2-$ ;

(i)  $-\text{NR}^2\text{CO}-$ ;

(j)  或

(k)  $-\text{C}\equiv\text{C}-$ ;

R 是氢或  $\text{C}_1-\text{C}_6$  烷基;

$\text{R}^2$  和  $\text{R}^3$  独立是

(a) 氢; 或

(b)  $\text{C}_1-\text{C}_4$  烷基;

$\text{R}^4$  是

(a) 氢;

(b) 卤素;

(c)  $\text{C}_1-\text{C}_6$  烷基;

(d)  $\text{C}_1-\text{C}_4$  烷氧基;

(e)  $\text{C}_1-\text{C}_4$  酰氧基;

(f)  $\text{C}_1-\text{C}_4$  烷基硫代;

(g)  $\text{C}_1-\text{C}_4$  烷基亚硫酰基;

(h)  $\text{C}_1-\text{C}_4$  烷基磺酰基 ;

- (i) 羟基 ( $C_1-C_4$ ) 烷基;
- (j) 芳基 ( $C_1-C_4$ ) 烷基;
- (k)  $-CO_2H$ ;
- (l)  $-CN$ ;
- (m)  $-CONHOR$ ;
- (n)  $-SO_2NHR$ ;
- (o)  $-NH_2$ ;
- (p)  $C_1-C_4$  烷氨基;
- (q)  $C_1-C_4$  二烷氨基 ;
- (r)  $-NHSO_2R$ ;
- (s)  $-NO_2$ ;
- (t) -芳基; 或
- (u)  $-OH$ ;

$R^5$  和  $R^6$  独立是  $C_1-C_8$  烷基或共同形成  $C_3-C_{10}$  碳环;

$R^7$  和  $R^8$  独立是

- (a) 苯基;
- (b)  $C_3-C_{10}$  碳环, 饱和或不饱和的;
- (c) 含选自  $-O-$ 、 $-N-$ 和 $-S-$ 的最多 2 个杂原子的  $C_3-C_{10}$  杂环;
- (d)  $H$ ;
- (e)  $C_1-C_6$  烷基; 或
- (f) 与  $R^5$  和  $R^6$  形成含氮的 3-8 元环;

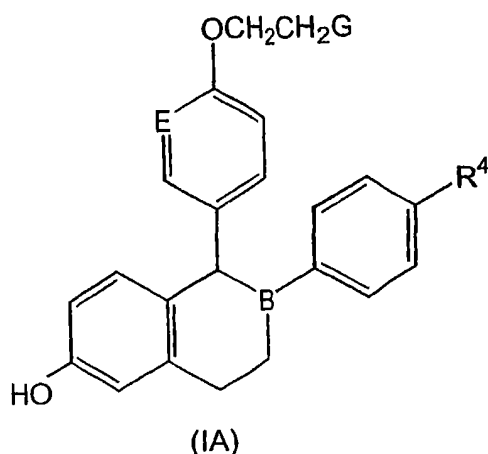
呈直链或环形的  $R^7$  和  $R^8$  可被独立选自  $C_1-C_6$  烷基、卤素、烷氧基、羟基和羧基的最多 3 个取代基任选取代;

$R^7$  和  $R^8$  形成的环可与苯环任选稠合:

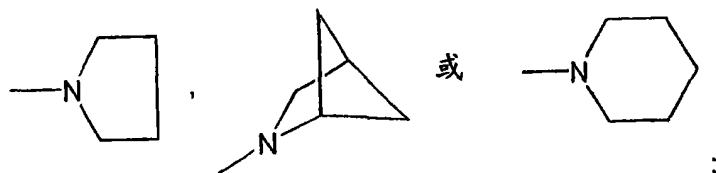
- e 是 0、1 或 2;
- m 是 1、2 或 3;
- n 是 0、1 或 2;
- p 是 0、1、2 或 3;
- q 是 0、1、2 或 3;

及其旋光异构体和几何异构体;其无毒的药学可接受的酸加成盐、N-氧化物、酯、季铵盐和前体药物。

其它优选的雌激素激动剂/拮抗剂在美国专利号 US 5,552,412 中公开并由此处称作式 (IA) 的化学式描述:



其中  $G$  是



R<sup>4</sup> 是 H、OH、F 或 Cl；且 B 和 E 独立选自 CH 和 N，及其旋光异构体和几何异构体；其无毒的药学可接受的酸加成盐、N-氧化物、酯、季铵盐和前体药物。

用于本发明方法的特别优选的雌激素激动剂/拮抗剂是:

顺式-6-(4-氟-苯基)-5-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-5,6,7,8-四氢-萘-2-醇;

(-)-顺式-6-苯基-5-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-5,6,7,8-四氢-萘-2-醇;

顺式-6-苯基-5-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-5,6,7,8-四氢-萘-2-醇;

顺式-1-[6'-吡咯烷乙氧基-3'-吡啶基]-2-苯基-6-羟基

-1, 2, 3, 4-四氢萘;

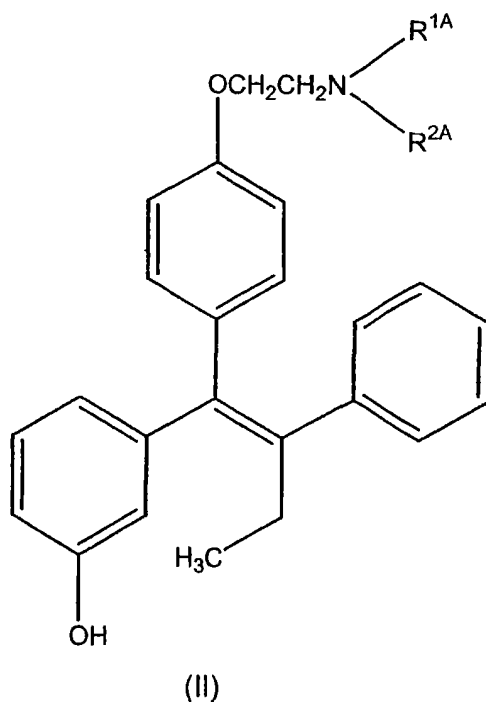
1-(4'-吡咯烷乙氧基苯基)-2-(4''-氟苯基)-6-羟基-1, 2, 3, 4-四氢异喹啉;

顺式-6-(4-羟基苯基)-5-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-5, 6, 7, 8-四氢-萘-2-醇;

1-(4'-吡咯烷乙氧基苯基)-2-苯基-6-羟基-1, 2, 3, 4-四氢异喹啉及其药学可接受的盐。

(-)-顺式-6-苯基-5-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-5, 6, 7, 8-四氢-萘-2-醇的特别优选的盐是D-酒石酸盐。

其它优选的雌激素激动剂/拮抗剂在美国专利号 US 5, 047, 431 中公开。这些化合物的结构由此处称作式(II)的化学式描述:



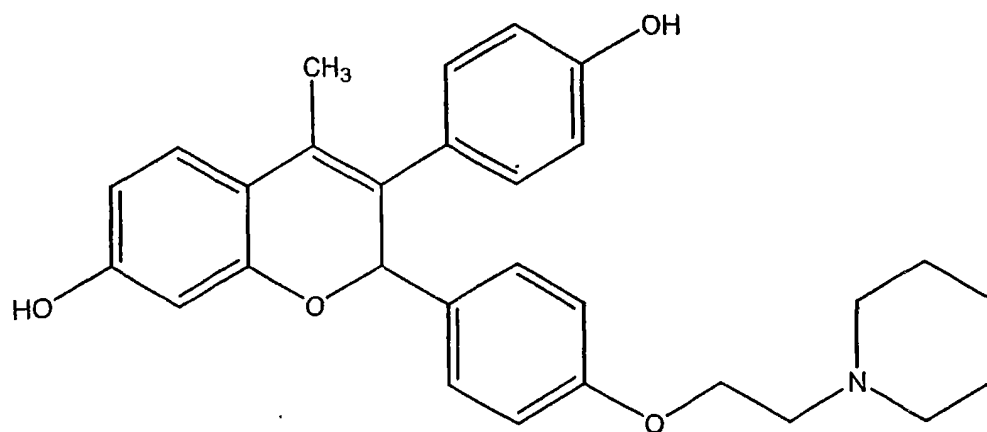
其中

$R^{1A}$  和  $R^{2A}$  可以相同或不同且是 H、甲基、乙基或苄基; 及其旋光异构体和几何异构体; 其无毒的药学可接受的酸加成盐、N-氧化物、酯、

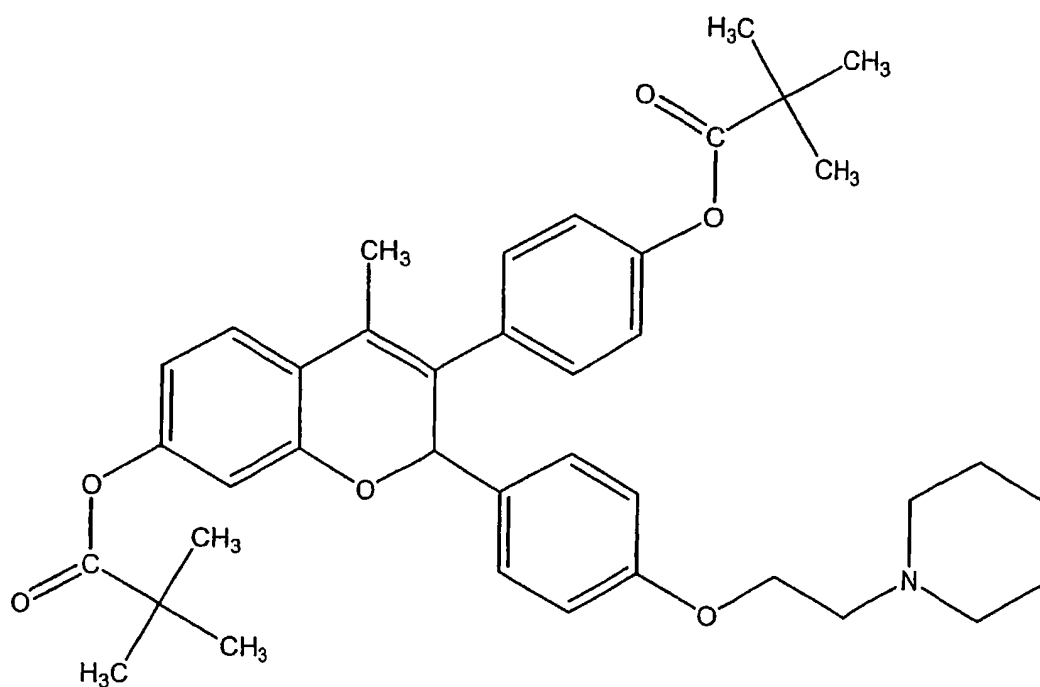
季铵盐和前体药物。

其它优选的雌激素激动剂/拮抗剂是在美国专利号 US 4,536,516 中公开的化合物；4-羟基他莫昔芬(即，其中 2-苯基部分在 4 位具有羟基的他莫昔芬)及其它化合物在美国专利号 US 4,623,660 中公开；雷洛昔芬：(methanone, [6-羟基-2-(4-羟基苯基)苯并[b]噻吩-3-基][4-[2-(1-哌啶基)乙氧基]苯基]-, 盐酸盐)及其它化合物在美国专利号 US 4,418,068; 5,393,763; 5,457,117; 5,478,847 和 5,641,790 中公开；托瑞米芬：(乙胺, 2-[4-(4-氯-1,2-二苯基-1-丁烯基)苯氧基]-N,N-二甲基-, (Z)-, 2-羟基-1,2,3-丙三羧酸盐(1:1)及其它化合物在美国专利号 US 4,696,949 和 4,996,225 中公开；苯并二氢吡喃：1-[2-[[4-(-甲氧基-2,2-二甲基-3-苯基-苯并二氢吡喃-4-基)-苯氧基]-乙基]-吡咯烷及其它化合物在美国专利号 US 3,822,287 中公开；艾多昔芬：吡咯烷, 1-[-[4-[[1-(4-碘苯基)-2-苯基-1-丁烯基]苯氧基]乙基]及其它化合物在美国专利号 US 4,839,155; 6-(4-羟基-苯基)-5-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苄基]-萘-2-醇及其它化合物在美国专利号 US 5,484,795 中公开；且{4-[2-(2-氮杂-双环[2.2.1]庚-2-基)-乙氧基]-苯基}-[6-羟基-2-(4-羟基-苯基)-苯并[b]噻吩-3-基]-methanone 及其它化合物在公开的国际专利申请 WO 95/10513 中公开。其它优选的化合物包括 GW5638 和 GW7604, 其合成在 Willson 等人, *J. Med. Chem.*, 1994; 37:1550-1552 中描述。

其它优选的雌激素激动剂/拮抗剂包括 EM-652(如此处式(III)所示)和 EM-800(如此处式(IV)所示)。EM-652 和 EM-800 的合成及各种对映异构体的活性在 Gauthier 等人, *J. Med. Chem.*, 1997; 40: 2117-2122 中描述。



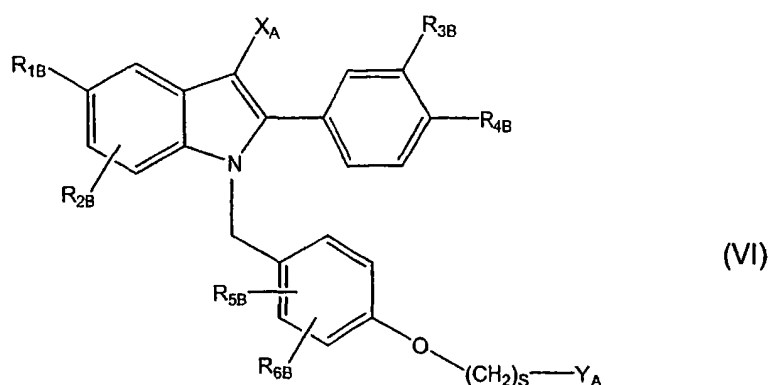
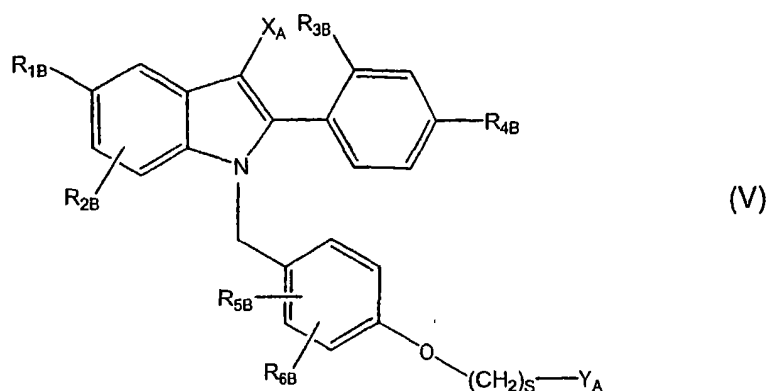
(III)



(IV)

其它优选的雌激素激动剂/拮抗剂包括TSE 424及其它化合物在美国专利号 US 5, 998, 402、US 5, 985, 910、US 5, 780, 497、US 5, 880, 137、

和欧洲专利申请 EP 0802183 A1 中公开, 包括由下面式 V 和 VI 所示的化合物:



其中:

$R_{1B}$  选自 H、OH 或其  $C_1-C_{12}$  酯 (直链或支链) 或  $C_1-C_{12}$  (直链或支链或环状) 烷基醚、或卤素; 或  $C_1-C_4$  卤代醚, 包括三氟甲醚和三氯甲醚。

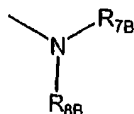
$R_{2B}$ 、 $R_{3B}$ 、 $R_{4B}$ 、 $R_{5B}$  和  $R_{6B}$  独立选自 H、OH 或其  $C_1-C_{12}$  酯 (直链或支链) 或  $C_1-C_{12}$  烷基醚 (直链或支链或环状)、或卤素; 或  $C_1-C_4$  卤代醚, 包括三氟甲醚和三氯甲醚、氰基、 $C_1-C_6$  烷基 (直链或支链)、或三氟甲基。

$X_A$  选自 H、 $C_1-C_6$  烷基、氰基、硝基、三氟甲基、和卤素;

$s$  是 2 或 3;

$Y_A$  选自:

a) 下列部分



其中  $R_{7B}$  和  $R_{8B}$  独立选自被 CN、 $C_1-C_6$  烷基（直链或支链）、 $C_1-C_6$  烷氧基（直链或支链）、卤素、 $-OH$ 、 $-CF_3$  或  $-OCF_3$  任选取代的 H、 $C_1-C_6$  烷基、或苯基；

b) 含有选自  $O-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(C_1-C_4 \text{ 烷基})-$ 、 $-N=$ 、和  $-S(O)_u-$  的最多 2 个杂原子的 5-元饱和、不饱和或部分不饱和的杂环，其中  $u$  是 0-2 的整数，任选被独立选自氢、羟基、卤素、 $C_1-C_4$  烷基、三卤甲基、 $C_1-C_4$  烷氧基、三卤甲氧基、 $C_1-C_4$  酰氧基、 $C_1-C_4$  烷基硫代、 $C_1-C_4$  烷基亚硫酰基、 $C_1-C_4$  烷基磺酰基、羟基 ( $C_1-C_4$ ) 烷基、 $-CO_2H$ 、 $-CN$ 、 $-CONHR$ 、 $-NH_2$ 、 $C_1-C_4$  烷基氨基、二 ( $C_1-C_4$ ) 烷基氨基、 $-NHSO_2R_{1B}$ 、 $-NHCOR_{1B}$ 、 $-NO_2$  和被 1-3 ( $C_1-C_4$ ) 烷基任选取代的苯基的 1-3 个取代基取代；

c) 含有选自  $O-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(C_1-C_4 \text{ 烷基})-$ 、 $-N=$ 、和  $-S(O)_u-$  的最多 2 个杂原子的 6-元饱和、不饱和或部分不饱和的杂环，其中  $u$  是 0-2 的整数，任选被独立选自氢、羟基、卤素、 $C_1-C_4$  烷基、三卤甲基、 $C_1-C_4$  烷氧基、三卤甲氧基、 $C_1-C_4$  酰氧基、 $C_1-C_4$  烷基硫代、 $C_1-C_4$  烷基亚硫酰基、 $C_1-C_4$  烷基磺酰基、羟基 ( $C_1-C_4$ ) 烷基、 $-CO_2H$ 、 $-CN$ 、 $-CONHR_{1B}$ 、 $-NH_2$ 、 $C_1-C_4$  烷基氨基、二 ( $C_1-C_4$ ) 烷基氨基、 $-NHSO_2R_{1B}$ 、 $-NHCOR_{1B}$ 、 $-NO_2$  和被 1-3 ( $C_1-C_4$ ) 烷基任选取代的苯基的 1-3 个取代基取代；

d) 含有选自  $O-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(C_1-C_4 \text{ 烷基})-$ 、 $-N=$ 、和  $-S(O)_u-$  的最多 2 个杂原子的 7-元饱和、不饱和或部分不饱和的杂环，其中  $u$  是 0-2 的整数，任选被独立选自氢、羟基、卤素、 $C_1-C_4$  烷基、三卤甲基、 $C_1-C_4$  烷氧基、三卤甲氧基、 $C_1-C_4$  酰氧基、 $C_1-C_4$  烷基硫代、 $C_1-C_4$  烷基亚硫酰基、 $C_1-C_4$  烷基磺酰基、羟基 ( $C_1-C_4$ ) 烷基、 $-CO_2H$ 、 $-CN$ 、 $-CONHR_{1B}$ 、 $-NH_2$ 、 $C_1-C_4$  烷基氨基、二 ( $C_1-C_4$ ) 烷基氨基、 $-NHSO_2R_{1B}$ 、 $-NHCOR_{1B}$ 、 $-NO_2$  和被 1-3 ( $C_1-C_4$ ) 烷基任选取代的苯基的 1-3 个取代基取代；或

e) 含有 6-12 个桥连或稠合的碳原子且含有选自  $O-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(C_1-C_4$

烷基)-、-N=、和-S(O)<sub>u</sub>-的最多 2 个杂原子的二环杂环, 其中 u 是 0-2 的整数, 任选被独立选自氢、羟基、卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、三卤甲基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基、三卤甲氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>酰氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基硫代、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基亚硫酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基磺酰基、羟基 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、-CO<sub>2</sub>H、-CN、-CONHR<sub>1B</sub>、-NH<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氨基、二 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷氨基、-NHSO<sub>2</sub>R<sub>1B</sub>、-NHCOR<sub>1B</sub>、-NO<sub>2</sub> 和被 1-3 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基任选取代的苯基的 1-3 个取代基取代; 及其旋光异构体和几何异构体; 其无毒的药学可接受的酸加成盐、N-氧化物、酯、季铵盐和前体药物。

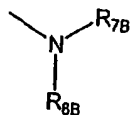
本发明的优选化合物是上面具有结构 V 或 VI 的那些, 其中:

R<sub>1B</sub> 选自 H、OH 或其 C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> 酯或烷基醚、和卤素;

R<sub>2B</sub>、R<sub>3B</sub>、R<sub>4B</sub>、R<sub>5B</sub> 和 R<sub>6B</sub> 独立选自 H、OH 或其 C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> 酯或烷基醚、卤素、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、或三卤甲基, 优选三氟甲基, 条件是 R<sub>1B</sub> 是 H, R<sub>2B</sub> 不是 OH;

X<sub>A</sub> 选自 H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、氰基、硝基、三氟甲基、和卤素;

Y<sub>A</sub> 是下列部分:

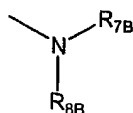


R<sub>7B</sub> 和 R<sub>8B</sub> 独立选自 H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、或利用 -(CH<sub>2</sub>)<sub>w</sub>-连接, 其中 w 是 2-6 的整数, 以形成环, 该环被选自氢、羟基、卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基、三卤甲基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷氧基、三卤甲氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基硫代、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基亚硫酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基磺酰基、羟基 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、-CO<sub>2</sub>H、-CN、-CONH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基)、-NH<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷氨基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 二烷氨基、-NHSO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基)、-CO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基)、和-NO<sub>2</sub> 的最多 3 个取代基任选取代; 及其旋光异构体和几何异构体; 其无毒的药学可接受的酸加成盐、N-氧化物、酯、季铵盐和前体药物。

上面提到的由连接在一起的 R<sub>7B</sub> 和 R<sub>8B</sub> 形成的环, 可包括, 但不限于, 环乙亚胺、氮杂环丁烷、吡咯烷、哌啶、六亚甲基胺和七亚甲基

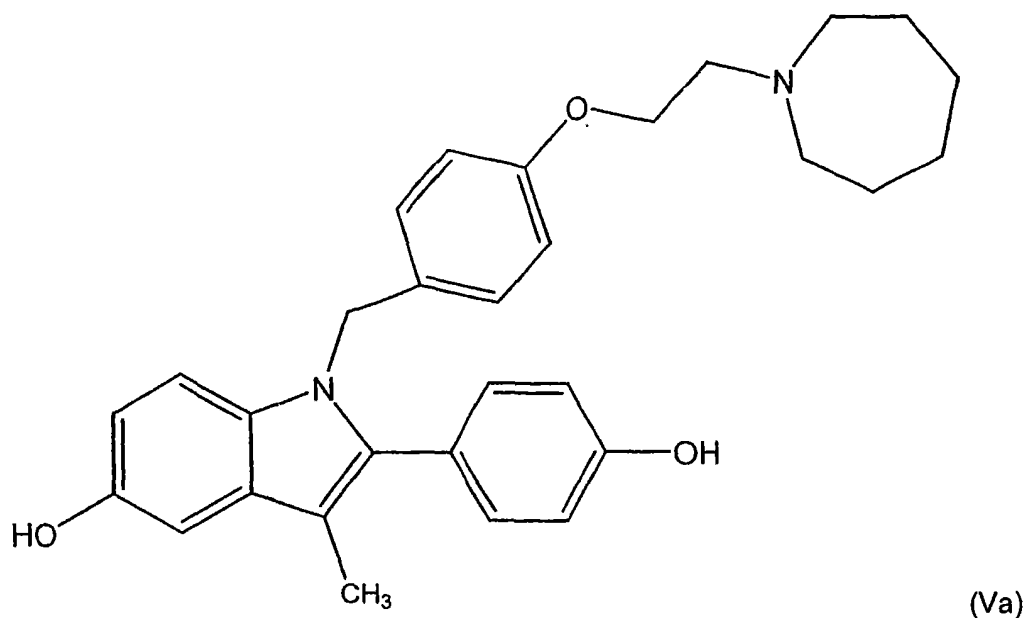
胺环。

上面结构式 V 和 VI 的优选化合物是下列那些, 其中  $R_{1B}$  是 OH;  $R_{2B}$ - $R_{6B}$  是如上面所限定的;  $X_A$  选自 Cl、 $NO_2$ 、CN、 $CF_3$ 、或  $CH_3$ ;  $Y_A$  是下列部分



且  $R_{7B}$  和  $R_{8B}$  连接在一起成为  $-(CH_2)_t-$ , 其中  $t$  是 4-6 的整数, 形成被选自氢、羟基、卤素、 $C_1$ - $C_4$  烷基、三卤甲基、 $C_1$ - $C_4$  烷氧基、三卤甲氧基、 $C_1$ - $C_4$  烷基硫代、 $C_1$ - $C_4$  烷基亚硫酰基、 $C_1$ - $C_4$  烷基磺酰基、羟基 ( $C_1$ - $C_4$ ) 烷基、 $-CO_2H$ 、 $-CN$ 、 $-CONH(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 、 $-NH_2$ 、 $C_1$ - $C_4$  烷氨基、二 ( $C_1$ - $C_4$ ) 烷氨基、 $-NHSO_2(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 、 $-NHCO(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 、和  $-NO_2$  的多达 3 个取代基任选取代的环; 及其旋光异构体和几何异构体; 其无毒的药学可接受的酸加成盐、N-氧化物、酯、季铵盐和前体药物。

另一优选化合物是由下列式 (Va) 描述的 TSE-424:



可用于本发明组合方面的其它雌激素激动剂/拮抗剂是 arzoxifene, 其在美国专利号 US 5,723,474 中公开。

EP<sub>2</sub> 选择性受体激动剂与雌激素激动剂/拮抗剂的特别优选的组合是 (3-(((4-叔-丁基-苄基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基)-甲基)-苯氧基)-乙酸和 (-)-顺式-6-苯基-5-(4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基)-5,6,7,8-四氢-萘-2-醇。在更优选的组合中, (3-(((4-叔-丁基-苄基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基)-甲基)-苯氧基)-乙酸是钠盐的形式, 且 (-)-顺式-6-苯基-5-(4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基)-5,6,7,8-四氢-萘-2-醇是 D-酒石酸盐的形式。

优选的双膦酸酯包括替鲁膦酸 (tiludronic acid)、阿仑膦酸 (alendronic acid)、佐乐膦酸 (zoledronic acid)、伊班膦酸 (ibandronic acid)、瑞思膦酸 (risedronic acid)、羟乙膦酸、克罗膦酸 (clodronic acid) 和帕米膦酸 (pamidronic acid) 及它们药学可接受的盐或前体药物或前体药物的盐。

应认识到可由本发明的化合物形成前体药物和药学可接受的盐。所有如此形成的这类前体药物和药学可接受的盐均落在本发明的范围内。雌激素激动剂/拮抗剂特别优选的盐形式包括雷洛昔芬盐酸盐、他莫昔芬柠檬酸盐、托瑞米芬柠檬酸盐和 lasofoxifene 酒石酸盐。

本领域技术人员应认识到抗-再吸收剂如孕激素、聚膦酸酯、双膦酸酯、雌激素激动剂/拮抗剂、雌激素/孕激素组合、Premarin® (结合雌激素)、雌酮、雌三醇或 17 $\alpha$ -或 17 $\beta$ -乙炔雌二醇可与 EP<sub>2</sub> 选择性受体激动剂联合用于本发明方法中。

代表性孕激素可从商业来源获得且包括: 阿尔孕酮、烯丙孕素、阿马地酮酯、阿那孕酮酯、醋酸氯地孕酮、烯孕醇、乙酰氯地孕酮、醋氧氯甲孕酮、代马孕酮酯、炔雌醇、二甲炔酮、去氢孕酮、去氢氯炔诺酮、双醋炔诺醇、etonogestrel、醋酸氟羟孕酮、孕氯酮、孕二烯酮、羟孕酮己酸酯、孕三烯酮、氟溴孕酮、长效黄体酮、左旋甲炔诺酮、炔雌烯醇、美罗孕酮、醋酸甲羟孕酮、醋酸美仑孕酮、双醋甲异炔诺醇、炔诺酮、醋酸炔诺酮、异炔诺酮、炔诺肟酯、诺甲醋孕酮、

炔诺孕酮、氧格斯酮酯、孕酮、醋炔醚、坤孕酮和替孕醇。

优选的孕激素是甲羟孕酮、炔诺酮和异炔诺酮。

代表性聚膦酸酯包括在美国专利 US 3,683,080 中公开的聚膦酸酯类型。优选的聚膦酸酯是成对的二膦酸酯(也称作双-膦酸酯)。替鲁膦酸二钠是特别优选的聚膦酸酯。伊班膦酸是特别优选的聚膦酸酯。阿仑膦酸酯是特别优选的聚膦酸酯。佐乐膦酸是特别优选的聚膦酸酯。其它优选的聚膦酸酯是 6-氨基-1-羟基-亚己基-双膦酸和 1-羟基-3(甲基戊基氨基)-亚丙基-双膦酸。聚膦酸酯可以酸、或可溶性碱金属盐或碱土金属盐的形式给药。还包括聚膦酸酯的可水解酯。具体的例子包括乙基-1-羟基-1,1-二膦酸、甲基二膦酸、戊基-1-羟基-1,1-二膦酸、甲基二氯二膦酸、甲基羟基二膦酸、乙基-1-氨基-1,1-二膦酸、乙基-2-氨基-1,1-二膦酸、丙基-3-氨基-1-羟基-1,1-二膦酸、丙基-N,N-二甲基-3-氨基-1-羟基-1,1-二膦酸、丙基-3,3-二甲基-3-氨基-1-羟基-1,1-二膦酸、苯基氨基甲基二膦酸、N,N-二甲基氨基甲基二膦酸、N(2-羟基乙基)氨基甲基二膦酸、丁基-4-氨基-1-羟基-1,1-二膦酸、戊基-5-氨基-1-羟基-1,1-二膦酸、己基-6-氨基-1-羟基-1,1-二膦酸及其药学可接受的酯和盐。

任何前列腺素均可与  $EP_2$  选择性受体激动剂联合用于本发明方法中。术语前列腺素是指天然前列腺素  $PGD_1$ 、 $PGD_2$ 、 $PGE_2$ 、 $PGE_1$  和  $PGF_2$  的类似化合物。这些化合物结合前列腺素受体。这种结合可通过本领域的标准测定法很容易地测定(例如, An S. 等人, 前列腺素  $E_2$  的人受体的  $EP_2$  亚型的克隆和表达, Biochemical and Biophysical Research Communications, 1993, 197(1):263-270)。

前列腺素是与碱性化合物前列腺烷酸有关的脂环化合物。碱性前列腺素的碳原子是从羧碳原子通过环戊基到相邻侧链上的末端碳原子顺序编号的。通常, 相邻侧链为反方向。环戊基部分 C-9 上氧代基团的存在可表示 E 类的前列腺素, 而  $PGE_2$  在  $C_{13}$ - $C_{14}$  包含反式不饱和双键并在  $C_5$ - $C_6$  位包含顺式双键。

下面描述并引用各种前列腺素。然而, 其它前列腺素也是本领域

熟知的。代表性前列腺素在美国专利 US 4,171,331 和 3,927,197 中公开。

Norrdin 等人, 前列腺素在体内骨中的作用, Prostaglandins Leukotriene Essential Fatty Acids 41, 139-150, 1990 是骨合成代谢前列腺素的评论。

任何前列腺素激动剂/拮抗剂均可用作本发明特定方面中的第二种化合物。术语前列腺素激动剂/拮抗剂是指结合前列腺素受体的化合物 (An S. 等人, 前列腺素  $E_2$  的人受体的  $EP_2$  亚型的克隆和表达, Biochemical and Biophysical Research Communications, 1993, 197(1):263-270) 并模拟前列腺素的体内作用。这种作用可通过本领域的标准测定法很容易地测定。Eriksen E.F. 等人, Bone Histomorphometry, Raven Press, New York, 1994, 1-74 页; Grier S.J. 等人, 双-能量 X-射线吸光分析在动物中的应用, Inv. Radiol., 1996, 31(1):50-62; Wahner H.W. 和 Fogelman I., 骨质疏松的评价: 临床实践中的双能量 X-射线吸光分析, Martin Dunitz Ltd., London 1994, 1-296 页。这些化合物在下面描述并引用。然而, 其它前列腺素激动剂/拮抗剂是本领域技术人员熟知的。代表性前列腺素激动剂/拮抗剂描述如下: 美国专利 US 3,932,389 公开了 2-脱羧基-2-(四唑-5-基)-11-脱氧-15-取代- $\omega$ -五去甲前列腺素; 美国专利 US 4,018,892 公开了 16-芳基-13,14-二氢-PGE<sub>2</sub> 对-二苯基酯; 美国专利 US 4,219,483 和 4,132,847 公开了 2,3,6-取代-4-吡喃酮; 美国专利 US 4,000,309 和 3,982,016 公开了 16-芳基-13,14-二氢-PGE<sub>2</sub> 对-二苯基酯; 美国专利 US 4,621,100 公开了取代环戊烷; 美国专利 US 5,216,183 公开了环戊酮。

氟化钠在本发明某些方面中可被用作第二种化合物。术语氟化钠是指所有形式的氟化钠 (例如, 缓释氟化钠、持续释放的氟化钠)。持续释放的氟化钠在美国专利 US 4,904,478 中公开。氟化钠的活性可由生物学领域的技术人员很容易地测定 (例如, 见, Eriksen E.F. 等人, Bone Histomorphometry, Raven Press, New York, 1994, 1-74

页; Grier S. J. 等人, 双-能量 X-射线吸光分析在动物中的应用, *Inv. Radiol.*, 1996, 31(1): 50-62; Wahner H. W. 和 Fogelman I., 骨质疏松的评价: 临床实践中的双能量 X-射线吸光分析, Martin Dunitz Ltd., London 1994, 1-296 页)。

任何甲状旁腺激素 (PTH) 均可被用作本发明某些方面中的第二种化合物。术语甲状旁腺激素是指可刺激骨形成且增加骨质量的甲状旁腺激素或其代谢物及其结构类似物。还包括甲状旁腺激素相关肽和甲状旁腺激素相关肽的活性片段和类似物(见 PCT 公开号 WO 94/01460)。这些化合物在下面描述和引用。然而, 其它甲状旁腺激素也是本领域技术人员熟知的。代表性甲状旁腺激素在下列参考文献中公开。

“椎骨骨质疏松的人甲状旁腺激素肽治疗”, *Osteoporosis Int.*, 3, (Supp 1): 199-203。

“使用附加激素替代疗法的骨质疏松症的 PTH 1-34 治疗: Biochemical, Kinetic and Histological Responses” *Osteoporosis Int.* 1: 162-170。

任何生长激素或生长激素促分泌剂均可被用作本发明某些方面中的第二种化合物。术语生长激素促分泌剂是指刺激生长激素释放或模拟生长激素作用的化合物(例如, 增加骨形成, 从而增加骨质量)。这种作用可通过本领域技术人员熟知的标准测定法测定。这些化合物在下列公开的 PCT 专利申请中公开: WO 95/14666; WO95/13069; WO 94/19367; WO94/13696; 和 WO 95/34311。然而, 其它生长激素或生长激素促分泌剂也是本领域技术人员已知的。

特别优选的生长激素促分泌剂是 N-[1(R)-[1, 2-二氢-1-甲磺酰基螺[3H-吡啶-3, 4'-吡啶]-1'-基)羰基]-2-(苯基甲氧基)乙基]-2-氨基-2-甲基丙酰胺: MK-677。

其它优选的生长激素促分泌剂包括

2-氨基-N-(2-(3a-(R)-苄基-2-甲基-3-氧代-2, 3, 3a, 4, 6, 7-六氢-吡啶并-[4, 3-c]吡啶-5-基)-1-(R)-苄氧基甲基-2-氧代-乙基)-异丁酰胺或其 L-酒石酸盐;

2-氨基-N-(1-(R)-苄氧基甲基-2-(3a-(R)-(4-氟-苄基)-2-甲基-3-氧代-2,3,3a,4,6,7-六氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基)-2-氧代-乙基)异丁酰胺;

2-氨基-N-(2-(3a-(R)-苄基-3-氧代-2,3,3a,4,6,7-六氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基)-1-(R)苄氧基甲基-2-氧代-乙基)异丁酰胺; 和

2-氨基-N-(1-(2,4-二氟-苄氧基甲基)-2-氧代-2-(3-氧代-3a-吡啶-2-基甲基-2-(2,2,2-三氟-乙基)-2,3,3a,4,6,7-六氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基)-乙基)-2-甲基-丙酰胺。

此处所用术语“治疗”包括预防性(例如,预防性)、缓和性和治愈性治疗。

“药学可接受的”是指必须与制剂的其它成分相容且对其受体无害的载体、稀释剂、赋形剂和/或盐或前体药物。

术语“前体药物”是指被体内转化,从而产生本发明化合物的化合物。转化可通过各种机理发生,如在血液中水解。前体药物使用的讨论由 T. Higuchi 和 W. Stella, “作为新的释放系统的前体药物” Vol. 14, A. C. S. Symposium Series, 和 Bioreversible Carriers, Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987 提供。

例如,当本发明化合物含有羧酸官能团时,前体药物可包括酯,该酯是通过用基团如(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)烷基、(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)烷酰氧基甲基、具有4-9个碳原子的1-(烷酰氧基)乙基、具有5-10个碳原子的1-甲基-1-(烷酰氧基)-乙基、具有3-6个碳原子的烷氧基羧氧基甲基、具有4-7个碳原子的1-(烷氧基羧氧基)乙基、具有5-8个碳原子的1-甲基-1-(烷氧基羧氧基)乙基、具有3-9个碳原子的N-(烷氧基羧基)氨基甲基、具有4-10个碳原子的1-(N-(烷氧基羧基)氨基)乙基、3-苯并[c]呋喃酮基、4-巴豆酸内酯基(crotonolactonyl)、γ-丁内酯基-4-基、二-N,N-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)烷氨基(C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)烷基(如-二甲基氨基乙基)、氨基甲酰基-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)烷基、N,N-二(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)烷氨基甲酰基-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)烷基和哌啶子基-、吡咯烷基-(pyrrolidino-)或吗啉代(C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)烷基取代酸基团的氢原

子而形成。

同样,本发明的化合物包括醇官能团时,前体药物可通过用基团如  $(C_1-C_6)$  烷酰氧基甲基、1-(( $C_1-C_6$ ) 烷酰氧基) 乙基、1-甲基-1-(( $C_1-C_6$ ) 烷酰氧基) 乙基、 $(C_1-C_6)$  烷氧基羰氧基甲基、N- $(C_1-C_6)$  烷氧基羰基氨基甲基、琥珀酰基 (succinoyl)、 $(C_1-C_6)$  烷酰基、 $\alpha$ -氨基  $(C_1-C_4)$  烷酰基、芳酰基和  $\alpha$ -氨基酰基、或  $\alpha$ -氨基酰基- $\alpha$ -氨基酰基取代醇基团的氢原子形成,其中各  $\alpha$ -氨基酰基独立选自天然存在的 L-氨基酸、 $P(O)(OH)_2$ 、 $-P(O)(O(C_1-C_6) \text{ 烷基})_2$  或葡基(该基团是通过除去碳水化合物半缩醛形式的羟基而形成)。

当本发明的化合物包含胺官能团时,前体药物可通过用基团如  $R^X$ -羰基、 $R^XO$ -羰基、 $NR^XR^{X1}$ -羰基取代胺基团中的氢原子形成,其中  $R^X$  和  $R^{X1}$  各自独立是  $(C_1-C_{10})$  烷基、 $(C_3-C_7)$  环烷基、苄基,或  $R^X$ -羰基是天然的  $\alpha$ -氨基酰基或天然的  $\alpha$ -氨基酰基-天然的  $\alpha$ -氨基酰基、 $-C(OH)C(O)OY^X$ , 其中  $Y^X$  是 H、 $(C_1-C_6)$  烷基或苄基)、 $-C(OY^{X0})Y^{X1}$ , 其中  $Y^{X0}$  是  $(C_1-C_4)$  烷基且  $Y^{X1}$  是  $(C_1-C_6)$  烷基、羧基  $(C_1-C_6)$  烷基、氨基  $(C_1-C_4)$  烷基或单-N-或二-N, N- $(C_1-C_6)$  烷氨基烷基、 $-C(Y^{X2})Y^{X3}$  其中  $Y^{X2}$  是 H 或甲基且  $Y^{X3}$  是单-N-或二-N, N- $(C_1-C_6)$  烷氨基、吗啉代、哌啶-1-基或吡咯烷-1-基。

短语“药学可接受的盐”是指含阴离子的无毒阴离子盐,如(但不限于)氯化物、溴化物、碘化物、硫酸盐、酸式硫酸盐、磷酸盐、乙酸盐、马来酸盐、延胡索酸盐、草酸盐、乳酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、葡萄糖酸盐、甲磺酸盐和 4-甲苯-磺酸盐。该术语还指无毒的阳离子盐,如(但不限于)钠、钾、钙、镁、铵或质子化的 benzathine (N, N'-二苄基乙二胺)、胆碱、乙醇胺、二乙醇胺、乙二胺、meglamine (N-甲基-葡糖胺)、benethamine (N-苄基苯乙胺)、哌嗪或氨丁三醇 (2-氨基-2-羟甲基-1, 3-丙二醇)。

此处所用短语“反应惰性溶剂”和“惰性溶剂”是指不与起始物质、试剂、中间体或产物以不利地影响所需产物产率的方式相互反应的溶剂。

应认识到本发明的化合物可以放射性标记的形式存在,即,所述化合物可含有一种或多种原子,该原子含有的原子质量或质量数不同于通常天然发现的原子质量或质量数。氢、碳、磷、氟和氯的放射性同位素分别包括  $^3\text{H}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{32}\text{P}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{18}\text{F}$  和  $^{36}\text{Cl}$ 。含有那些放射性同位素和/或其它原子的其它放射性同位素的本发明化合物落在本发明的范围内。含氚,即,  $^3\text{H}$ , 和碳-14,即,  $^{14}\text{C}$  放射性同位素对于方便制备和检测是特别优选的。本发明放射性标记的化合物通常可通过本领域技术人员熟知的方法制备。方便地,这种放射性标记的化合物可通过上述流程和/或下面实施例和制备中的过程制备,其中用很容易得到的放射性标记试剂替换未-放射性标记的试剂。

本领域普通技术人员应认识到本发明某些化合物具有至少一个不对称碳原子且因此为对映异构体和非对映异构体。根据已知的方法,例如色谱法和/或分级结晶,基于本身的物理化学差异,可将非对映混合物分离成它们各自的非对映异构体。对映异构体可通过与适宜的旋光化合物(例如,醇)反应,将对映混合物转化成非对映混合物,分离非对映异构体并将各非对映异构体转化(例如,水解,包括化学水解法和微生物脂酶水解法,例如,酶催化的水解)成相应纯的对映异构体而分离。所有这种异构体,包括非对映异构体、对映异构体及其混合物都被认为是本发明的一部分。且,本发明某些化合物是阻转异构体(例如,取代联芳)且被认为是本发明的一部分。

此外,当本发明化合物,包括式 I 的化合物、抗-再吸收剂、骨合成代谢剂、前列腺素激动剂/拮抗剂、甲状旁腺激素、生长激素和生长激素促分泌剂形成水合物或溶剂化物时,它们也落在本发明的范围内。

本发明化合物的给药可以是全身和/或局部释放本发明化合物的任何方法。这些方法包括口服途径、非肠道、十二指肠内途径等。通常,本发明化合物是口服给药的,但也可利用非肠道给药(例如,静脉内、肌内、透皮、皮下、直肠或髓内),例如,其中口服给药对于不能吞咽药物的对象或患者是不适宜的。

本发明的化合物还可在适宜的载体或稀释剂中,任选与上述一种

或多种合成代谢剂或抗-再吸收剂组合，局部用于患者体内或表面部位。

当然，所给予化合物的量和时间取决于所治疗的受治疗者、痛苦的严重程度、给药方式和处方医师的判断。因此，由于患者与患者之间的可变性，此处给出的剂量只是指导，且医师可滴定药物的剂量从而获得医师认为适于患者的治疗。在考虑所需治疗程度时，医师必须平衡各种因素，如患者年龄、先前存在的疾病、以及其它疾病的存在（例如，心血管疾病）。

通常，上述本发明所用合成代谢剂的有效剂量是 0.001-100mg/kg/天、优选 0.01-50mg/kg/天。

下列段落提供各种抗-再吸收剂的优选剂量范围。

通常，抗-再吸收剂的有效剂量是约 0.001mg/kg/天-约 20mg/kg/天。

通常，孕激素的有效剂量是约 0.1-10mg/天；优选剂量是约 0.25-5mg/天。

通常，聚磷酸酯的有效剂量是用标准测定法，通过其作为骨再吸收抑制剂的效能测定的。

某些聚磷酸酯的每日给药范围是约 0.001mg/kg/天-约 20mg/kg/天。

通常，就本发明的治疗，例如，本发明骨再吸收的治疗而言，本发明雌激素激动剂/拮抗剂的有效剂量是 0.01-200mg/kg/天，优选 0.5-100mg/kg/天。

具体而言，雷洛昔芬的有效剂量是 0.1-100mg/kg/天，优选 0.1-10mg/kg/天。

具体而言，他莫昔芬的有效剂量是 0.1-100mg/kg/天，优选 0.1-5mg/kg/天。

具体而言，2-(4-甲氧基-苯基)-3-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯氧基]-苯并[b]苯硫-6-醇的有效剂量是 0.001-1mg/kg/天。

具体而言，顺式-6-(4-氟-苯基)-5-(4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-

苯基)-5, 6, 7, 8-四氢-萘基-2-醇;

(-)-顺式-6-苯基-5-(4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基)-5, 6, 7, 8-四氢-萘-2-醇;

顺式-6-苯基-5-(4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基)-5, 6, 7, 8-四氢-萘-2-醇;

顺式-1-(6'-吡咯烷乙氧基-3'-吡啶基)-2-苯基-6-羟基-1, 2, 3, 4-四氢萘;

1-(4'-吡咯烷乙氧基苯基)-2-(4''-氟气苯基)-6-羟基-1, 2, 3, 4-四氢萘;

顺式-6-(4-羟基苯基)-5-(4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基)-5, 6, 7, 8-四氢-萘-2-醇; 或

1-(4'-吡咯烷乙氧基苯基)-2-苯基-6-羟基-1, 2, 3, 4-四氢异喹啉的有效剂量是 0.0001-100mg/kg/天, 优选 0.001-10mg/kg/天。

本发明的化合物通常是以含有至少一种本发明化合物以及药学可接受的载体或稀释剂的药物组合物形式给药的。因此, 本发明的化合物可单独给药或以任何常规的口服、非肠道、直肠或透皮给药形式一起给药。

就口服给药而言, 药物组合物可以采用溶液、混悬液、片剂、丸剂、胶囊剂、粉剂等形式。含各种赋形剂如柠檬酸钠、碳酸钙和磷酸钙的片剂连同各种崩解剂如淀粉, 且优选马铃薯或木薯淀粉和某些络合硅酸盐, 以及粘合剂如聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖、明胶和阿拉伯胶一起使用。此外, 润滑剂如硬脂酸镁、十二烷基硫酸钠和滑石粉常用于压片。相似类型的固体成分也可用作软胶囊和硬胶囊中的填充剂; 在这一点上, 优选材料还包括乳糖或奶糖以及高分子量聚乙二醇。当需要含水混悬液和/或酞剂进行口服给药时, 本发明的化合物可与各种甜味剂、调味剂、着色剂、乳化剂和/或悬浮剂, 以及稀释剂如水、乙醇、丙二醇、甘油及其各种组合混合。

就非肠道给药而言, 可使用芝麻油或花生油溶液或含水丙二醇, 以及相应水溶性盐的无菌水溶液。这种水溶液可被适当缓冲, 如果需

要，且首先使用足量生理盐水或葡萄糖液体稀释剂使其等渗。这些水溶液特别适于静脉内、肌内、皮下和腹膜内注射的目的。在这一点上，所用的无菌含水介质所有均可通过本领域技术人员熟知的标准技术很容易获得。

就透皮（例如，局部）给药而言，制备稀释的无菌、含水或部分含水溶液（通常为约 0.1-5% 浓度），或者与上述非肠道溶液相似。

制备含有特定量活性成分的各种药物组合物的方法对本领域技术人员而言是已知的，或根据本说明书是显而易见的。制备药物组合物的方法的例子见 Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa. , 19th Edition (1995)。

本发明的药物组合物可含有 0.1%-95%、优选 1%-70% 的本发明化合物。无论如何，给药的组合物或制剂所含的本发明化合物的量可有效治疗所治疗的受治疗者的疾病/病症。

本发明还可使用可注射的、可流动的组合物给药，从而通过形成可生物降解的固体或凝胶库、基质或植入物而在注射的局部位置持续释放。这种给药系统的例子是将 EP<sub>2</sub> 选择性受体激动剂化合物溶于基于缓慢释放的、可生物降解的聚合物的释放系统中。

基于聚合物的递送系统含有 EP<sub>2</sub> 选择性受体激动剂化合物、和任选的任何其它治疗有效的化合物，它们溶于或分散于可生物降解的、热塑性聚合物溶液或有机溶剂的分散液中。注射可流动的组合物后，有机溶剂从注射部位扩散，引起聚合物沉淀或胶凝；由此将化合物夹在持续释放库中。之后，随着聚合基质的腐蚀，化合物扩散释放。聚合基质通过水解缓慢腐蚀且最终从给药位置消失。聚合物的分子量和浓度可控制化合物的体内释放以及基质的降解速率。

基于聚合物的递送系统提供 EP<sub>2</sub> 选择性受体激动剂化合物的体内持续释放，从而在患者需要时，使其突然发作减到最小或降低。由于化合物的局部作用（例如，刺激），化合物的大量突然发作可导致较差的局部耐受性，应当将起效的化合物量减到最小。该给药方法的优点在于使最初的突然发作减到最小或降低，但在单次局部注射后，仍然可

以有效水平释放化合物一段时间。

聚合物系统是通过使可流动的组合物与胶凝介质接触，从而使该组合物凝固或胶凝在固体、微孔聚合基质或胶凝聚合基质中而制备的。可流动的组合物含有热塑性聚合物或共聚物以及适宜的溶剂。聚合物或共聚物，其形成基质体，基本上是不溶的，优选基本完全不溶于水和体液中。基质体的不溶性可使它作为  $EP_2$  选择性受体激动剂化合物控释的单一位置发挥作用。聚合物或共聚物在动物，例如哺乳动物体内还是生物相容的和可生物降解的和/或可生物腐蚀的。生物降解可使患者代谢聚合物基质，从而它可被患者排泄出来而无需进一步手术除去它。因为可流动的组合物和聚合物系统是生物相容的，插入过程和体内聚合物系统的存在不会引起植入位置较大的组织刺激或坏死。本发明的组合物是以可流动组合物的形式直接给药到肌体组织中的。

用于掺入到控释聚合物系统的固体基质中的适宜热塑性聚合物是固体、药物相容且通过细胞作用和/或体液作用可生物降解的。适宜热塑性聚合物的例子包括二醇和二羧酸或羟基羧酸的聚酯，如聚交酯、聚乙醇酸交酯及其共聚物。更优选聚合物是共聚物、聚-乳酸-共-乙醇酸(缩写 PLGH)，其在水解后，产生乳酸和乙醇酸。该共聚物释放的突然发作可通过加入聚乙二醇(PEG)，从而形成 PEG-封端的 PLGH 而被进一步减到最小。

用于本发明的优选物质是聚交酯、聚乙醇酸交酯及其共聚物。这些聚合物可有利地、部分用于聚合物系统中，这是因为它们显示出极佳的生物相容性。它们产生较小的，如果有的话，组织刺激作用、炎症、坏死或毒性。在有水存在的条件下，这些聚合物分别产生乳酸和乙醇酸，它们很容易被肌体代谢。聚交酯还可掺入乙交酯单体，从而提高所得聚合物的降解。也可使用这些聚合物是因为它们可有效控制  $EP_2$  选择性受体激动剂化合物自聚合物系统的释放速率，且因为它们导致  $EP_2$  选择性受体激动剂化合物在给药部位的局部停留。

热塑性聚合物在组合物有机溶剂中的溶解性或混溶性根据结晶度、亲水性、氢键键合的能力和聚合物的分子量而改变。所以，调节

溶剂中聚合物的分子量和浓度，从而获得所需混溶性，以及所需的、掺入的 EP<sub>2</sub> 选择性受体激动剂化合物的释放速率。

热塑性聚合物、溶剂和 EP<sub>2</sub> 选择性受体激动剂化合物组成的可流动组合物是稳定的可流动物质。优选生产溶于有机溶剂中的 EP<sub>2</sub> 选择性受体激动剂化合物的均匀溶液。热塑性聚合物充分溶于有机溶剂中。将可流动组合物放在肌体中后，溶剂消散且聚合物将固化或胶凝，从而形成固体或凝胶聚合基质内含有 EP<sub>2</sub> 选择性受体激动剂化合物的聚合物系统。

已经发现只要已经将可流动组合物用作中间体，所用聚合物的分子量显著影响 EP<sub>2</sub> 选择性受体激动剂化合物的释放速率以及聚合物自该部位的降解率。

就用于本发明中的某些优选聚合物而言，调节聚合物或共聚物的分子量在约 0.2-约 0.4 的比浓对数浓度(I.V., 分升/g)范围内，用于有效持续释放促进骨生长的化合物。掺入的促进骨生长化合物的典型释放速率为约 0.2 (约 8,000-约 16,000 分子量)或约 0.3 (约 23,000-约 45,000 分子量)的 I.V., 但可根据组合物的具体组分而改变。就绝大多数系统而言，优选调节聚合物的分子量至约 0.2 I.V., 用于有效持续释放 EP<sub>2</sub> 选择性受体激动剂化合物。分子量的测量单位是道尔顿。

就聚(DL-交酯)或交酯-共-乙交酯聚合物系统而言，所需分子量范围是约 0.2-约 0.4 I.V., 最优选约 0.2 I.V.。聚合物的分子量可通过任何一种方法而改变。方法的选择通常根据聚合物组合物的类型来决定。所用优选聚合物可商业获得。

用于本发明的十分优选的热塑性聚合物是下列：乳酸和乙醇酸比例为 1:1，比浓对数粘度约 0.2dl/g 的 PLGH 共聚物(从 Boehringer Ingelheim 商业获得，Copolymer RESOMER<sup>®</sup> RG 502 H)(约 12,000 分子量)；乳酸和乙醇酸比例为 1:1，比浓对数粘度约 0.3dl/g 的 PLGH 共聚物(从 Boehringer Ingelheim 商业获得，Copolymer RESOMER<sup>®</sup> RG 503 H)(约 37,000 分子量)；乳酸和乙醇酸比例为 1:1，比浓对数粘度约 0.4dl/g 的 PLGH 共聚物(从 Boehringer Ingelheim 商业获得，

Copolymer RESOMER<sup>®</sup> RG 504 H) (约 47,000 分子量); 和乳酸和乙醇酸比例为 1:1, 比浓对数粘度约 0.79d1/g 的聚乙二醇 (PEG) 封端的共聚物 (从 Boehringer Ingelheim 商业获得, PLG-PEG) (约 52,000 分子量)。

通过适当选择聚合物分子量和粘度, 可将 EP<sub>2</sub> 选择性受体激动剂化合物自聚合物系统的释放速率和释放程度从非常快改变至非常慢。例如, 根据本发明, 可减慢 (3-(((4-叔-丁基-苄基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基)-甲基)-苯氧基)-乙酸钠的释放速率, 从而使化合物在约 7 天内基本完全释放。根据本发明, 使用更大粘度的聚合物, 可将时间增加至约 14 天。所需的 EP<sub>2</sub> 选择性受体激动剂化合物的释放速率取决于若干因素, 如所治疗动物的种类以及所治疗的具体病症。

还可改变系统中聚合物的浓度, 从而调节掺入的 EP<sub>2</sub> 选择性受体激动剂化合物的释放速率。已经发现越大稀释聚合物浓度, 则 EP<sub>2</sub> 选择性受体激动剂化合物越容易释放。这种作用可与其它方法联合使用, 从而根据需要, 更有效控制掺入的 EP<sub>2</sub> 选择性受体激动剂化合物的释放。例如, 通过调节聚合物和 EP<sub>2</sub> 选择性受体激动剂化合物的浓度, 如果需要, 可获得更宽范围的释放速率。

本发明热塑性组合物中所用的溶剂优选是药学可接受的、生物相容的, 并在肌体中原位消散, 因此可将它们分成在水中具有较高溶解性至不溶于水。优选, 它们引起相对较小, 如果有的话, 注射和植入部位的组织刺激作用或坏死。优选, 溶剂可具有至少最小程度的水溶解性。当有机溶剂是水不溶性或在水中溶解度极小时, 溶剂将从可流动的聚合物组合物中缓慢分散。结果是植入物在其生命过程中可含有变动量的残留溶剂。特别优选, 有机溶剂具有中度至高度的水溶解性, 这样它将很容易从聚合组合物中分散到体液中。最优选, 溶剂从聚合组合物迅速分散, 快速形成固体植入物。与溶剂分散相伴, 热塑性聚合物凝固或凝胶成固体聚合物系统。优选, 随着热塑性聚合物凝聚, 溶剂分散引起在聚合物系统内形成孔。结果, 含有热塑性聚合物、溶剂和 EP<sub>2</sub> 选择性受体激动剂化合物的可流动组合物将形成多孔固体聚合物系统。且, 当溶剂是高度水溶性的或是水不溶性的时, 溶剂分散

可导致固体多孔植入物的形成，或如果某些溶剂与植入物一起停留，则结果可能是形成孔较少或没有孔的凝胶植入物。

适宜溶剂包括满足前述标准的那些液体有机化合物。用于本发明的优选溶剂是 N-甲基-2-吡咯烷酮 (NMP)，至少部分由于它的溶解能力及其生物相容性。

根据聚合物和溶剂的相容性和适宜的溶解度选择热塑性聚合物可流动组合物的溶剂。低分子量的热塑性聚合物较之高分子量聚合物通常更容易溶于溶剂中。结果，溶于各种溶剂中的热塑性聚合物的浓度根据聚合物类型及其分子量的不同而不同。相反，高分子量热塑性聚合物较之非常低分子量的热塑性聚合物，倾向于更快速凝固、凝胶或固化。此外，高分子量聚合物较之低分子量物质倾向于产生更高的溶液粘度。因此，就有利的注射效率而言，除了有利的释放速率外，还要控制溶剂中聚合物的分子量和聚合物的浓度。

从可流动组合物形成聚合物系统后，EP<sub>2</sub> 选择性受体激动剂掺入到聚合物基质中。掺入到可流动组合物中，原位形成聚合物系统后，EP<sub>2</sub> 选择性受体激动剂化合物将通过扩散和聚合物降解机理从基质释放到相邻组织或体液中。这些机理的操作还可影响 EP<sub>2</sub> 选择性受体激动剂以可控速率释放到周围。例如，聚合物基质可被配制成在有效量和/或大量 EP<sub>2</sub> 选择性受体激动剂化合物从基质释放后降解。因此，例如，除了别的之外，可通过 EP<sub>2</sub> 选择性受体激动剂化合物在水中的溶解度、促进骨生长化合物在基质内的分布、或聚合物基质的大小、形状、孔隙率、溶解度和可生物降解性来改变 EP<sub>2</sub> 选择性受体激动剂自基质的释放。EP<sub>2</sub> 选择性受体激动剂化合物自基质的释放可通过改变聚合物分子量，相对于其固有速率而控制，从而提供所需释放持续时间和速率。

例如，EP<sub>2</sub> 选择性受体激动剂化合物 (3-(((4-叔-丁基-苄基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基)-甲基)-苯氧基)-乙酸的优选给药形式是钠盐的冻干粉针，其在给药前用 PLGH 的 NMP 溶液重构。由一个注射器（注射器 A）中为冻干化合物，第二个注射器（注射器 B）中为 PLGH 的 NMP 溶液组成的给药形式被称作 A/B 重构系统。给药前，将两个注射器的

内含物混合在一起，立即释放在部位上或部位附近。重构后，将内含物转移到刻度给药注射器中用于释放。给药形式可以是溶液且使化合物与 PLGH 的 NMP 溶液以所需强度，例如，5 和 50mgA/ml (mgA/ml 是指等价于化合物钠盐形式的游离酸) 分散。给药形式为非肠道(例如，皮下、肌肉或骨髓内)持续释放注射，用于局部给药。缓释聚合物基质中的化合物(库注射)被设计在部位上或部位附近给药，而不是静脉内给药。为了提供给药形式的适宜储藏期限，可使用上述两个-注射器系统(A/B)，优选使用化合物的钠盐形式。单相制剂，优选化合物的游离酸形式，是优选的可选择性制剂。以化合物和聚合物稳定性为基础，优选通过化合物的无菌过滤和聚合物溶液的辐照来制造稳定的无菌产品。在其中一个实施方案中，可制造给药形式并装在单独的铝袋中，一个袋中为填充有化合物冻干形式的注射器，另一个袋中为聚合物溶液。用于冷冻干燥本发明促进骨生长化合物，从而制备药物组合物和试剂盒的释放容器、系统和方法在已公开的国际专利申请 WO 01/73363 中描述。

#### 实施例 A

为了获得 5 和 50mgA/ml 强度的给药形式，分别使用冻干粉和聚合物注射器的下列组合 A) 和 B)：

A) 5mgA/ml (重构后) 的 (3-(((4-叔-丁基-苄基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基)-甲基)-苯氧基)-乙酸钠制剂：

药物注射器 A：在 1.25ml 没有刻度的阳注射器中含有 4mgA 钠盐的冻干粉；和

载体注射器 B：在 1.25ml 没有刻度的阴注射器中含有 0.8ml 50% RG502H/50% NMP 溶液。

B) 50mgA/ml (重构后) 的 (3-(((4-叔-丁基-苄基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基)-甲基)-苯氧基)-乙酸钠制剂：

药物注射器 A：在 1.25ml 没有刻度的阳(粗) B-D 注射器中含有 40mgA 钠盐的冻干粉；和

载体注射器 B: 在 1.25ml 没有刻度的阴(细)注射器中含有 0.8ml 50% RG502H/50% NMP 溶液。

MgA 是指与化合物钠盐形式等价的游离酸;

这些实施例中所用的百分比是基于所示成分的重量;

RG502H 是乳酸与乙醇酸比例为 1:1, 比浓对数粘度为 0.2dl/gm 的 PLGH 共聚物, 其是商业获得的, 如从 Boehringer Ingelheim 获得的 Copolymer RESOMER® RG 502 H。

### 实施例 1

50% RG502H/50% NMP 与 5mgA/ml 的 (3-(((4-叔-丁基-苄基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基)-甲基)-苯氧基)-乙酸钠, 混合 A/B(高压消毒的聚合物溶液, 冻干的化合物)

### 实施例 2

50% RG502H/50% NMP 与 10mgA/ml 的 (3-(((4-叔-丁基-苄基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基)-甲基)-苯氧基)-乙酸钠, 混合 A/B(辐照的聚合物溶液, 冻干的化合物)

### 实施例 3

50% RG502H/50% NMP 与 50mgA/ml 的 (3-(((4-叔-丁基-苄基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基)-甲基)-苯氧基)-乙酸钠, 混合 A/B(辐照的聚合物溶液, 冻干的化合物)

### 实施例 4

47% RG502H/3% PLG-PEG/50% NMP 与 50mgA/ml 的 (3-(((4-叔-丁基-苄基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基)-甲基)-苯氧基)-乙酸钠, 单相

### 实施例 5

47% RG502H/50% NMP 与 50mgA/ml 的 (3-(((4-叔-丁基-苄基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基)-甲基)-苯氧基)-乙酸钠, 单相

### 实施例 6

45% RG504H/55% NMP 与 50mgA/ml 的 (3-(((4-叔-丁基-苄基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基)-甲基)-苯氧基)-乙酸钠, 单相

### 实施例 7

37% RG503H/63% NMP 与 50mgA/ml 的 (3-(((4-叔-丁基-苄基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基)-甲基)-苯氧基)-乙酸钠, 混合 A/B(高压消毒的聚合物溶液, 冻干的化合物)

### 实施例 8

37% RG503H/63% NMP 与 50mgA/ml 的 (3-(((4-叔-丁基-苄基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基)-甲基)-苯氧基)-乙酸钠, 混合 A/B(辐照的聚合物溶液, 冻干的化合物)

### 实施例 9

50% RG502H/50% NMP 与 5mgA/ml 的 (3-(((4-叔-丁基-苄基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基)-甲基)-苯氧基)-乙酸, 单相

上述聚合物基质释放系统的其它举例说明可在 2001 年 11 月 30 日提交的美国临时专利申请号 US 60/337,255 中找到。

在优选给药系统中, 注射器 A 含有 (3-(((4-叔-丁基-苄基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基)-甲基)-苯氧基)-乙酸钠, 将其制成 4mg/注射器或 40mg/注射器。注射器 B 含有 Resomer 502H、50:50 Poly(D,L 交酯-共-乙交酯)、(50,50 PLGH) 和 N-甲基-2-吡咯烷酮(NMP)。

使用上述 A/B 注射器系统的剂量可广泛变化且除了别的因素外, 由所治疗的疾病决定。优选剂量范围包括 0.5mgA 至多达 100mgA。在含 50mgA/ml 的注射器中, 优选剂量包括 0.1ml、0.2ml、0.6ml 和 2ml。在含 5mgA/ml 的注射器中, 优选剂量包括 0.1ml、0.2ml、0.3ml、0.6 和 2ml。

EP<sub>2</sub> 选择性受体激动剂的其它给药方法包括通过注射到特定部位或利用导管释放到该部位的局部给药。其它例子可在 2001 年 11 月 30 日提交的美国临时专利申请号 US 60/335,156 中找到。

### 一般实验过程

一般而言, 本发明的化合物可通过化学领域已知的方法, 特别是考虑到此处的说明来制备。提供用于制造本发明化合物的特定方法作

为本发明的其它特征，并通过下列反应流程举例说明。其它方法在实验部分描述。

某些取代（例如，羧基）最好是按照合成顺序，通过在稍后的点转化另一官能团（例如，羧基取代可通过转化，例如，羟基或羧醛而制备）而制备。

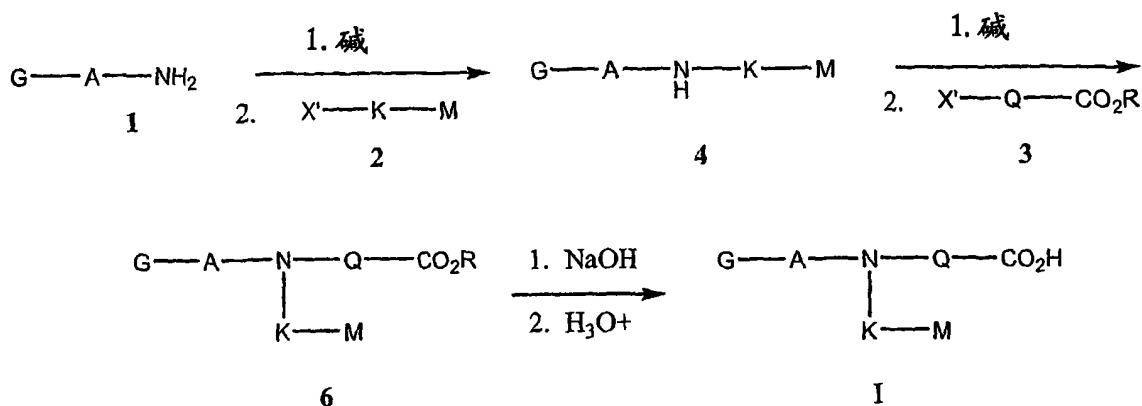
其中 B 是氮的式 I 化合物可使用流程 1-5 所述的方法制备。这些方法包括 (a) 用两种适宜的烷基化试剂，通常是烷基卤或烷基磺酸酯使氮磺酰或酰胺顺序烷基化；(b) 用烷基卤或烷基磺酸酯将氮磺酰或酰胺烷基化；或 (c) 醛的氨基化，接着与酰化试剂如酰氯、氯甲酸酯、异氰酸酯或氯羰基酰胺；或磺酰化试剂，如磺酰氯反应。当进行顺序烷基化时，其中一种烷基化试剂含有 Q-Z 部分，其中如果需要，Z 部分被适当保护，且另一烷基化试剂含有 K-M 部分，其中适当保护任何需要保护的官能团。烷基化的顺序，即，是首先还是其次加入含 Q-Z 的烷基化试剂，将取决于亲电性侧链的反应性。当进行还原性氨基化时，可将 Q-Z 部分与胺试剂或醛试剂接触，这取决于是否易于制备试剂和试剂在还原性氨基化反应中的反应性。还原性氨基化反应后，使用适当的酰化试剂或磺酰氯进行酰化或磺酰化且，如果需要，将产物水解。起始物质，包括胺、醛和烷基化试剂是使用本领域技术人员熟知的方法制备的。它们制备的特定优选方法在此处描述。

例如，其中 B 是 N 的式 I 化合物是按照下面流程 1 和 2 提出的方法制备的。一般而言，顺序包括用两种适宜的烷基卤或烷基磺酸酯将适当的式 1 氮磺酰或式 1 酰胺顺序烷基化。流程 1 和 2 不同之处仅在于加入两种烷基化试剂的顺序不同。烷基化顺序通常根据亲电侧链的反应性来选择。通常优选使反应性较低的亲电侧链首先反应。这样可减少发生在第一烷基化步骤中的二烷基化，由此产生更多单烷基化物质，从而进行下一步烷基化。在流程 1 和 2 中，其中一种烷基化试剂含有羧酸或羧酸等排物，如果需要，用适当保护基团适当保护。此外，在流程 1 和 2 中，式 3 的羧酸前体是羧酸酯，其中 R 是适宜的羧酸保护基团。通常，保护基团或者是直链低级烷基，优选甲基或乙基，或

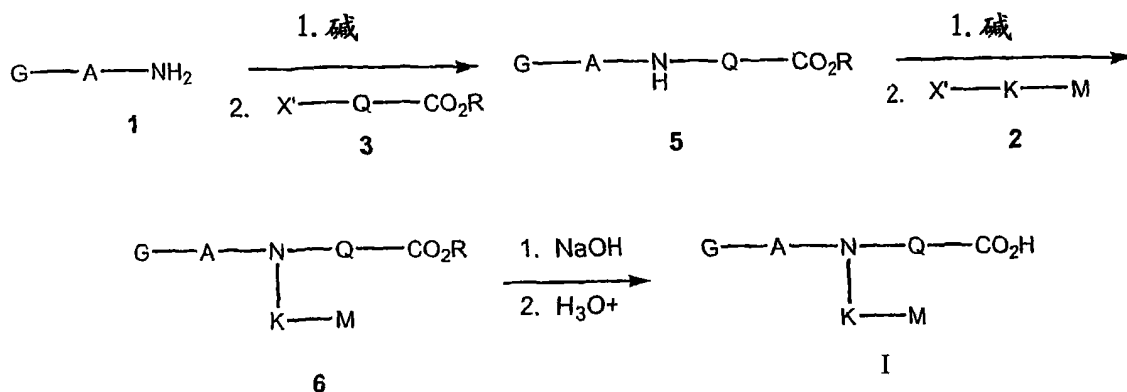
叔-丁基或苯基。可通过适当改进本领域技术人员熟知方法的流程 1 和 2 而使用其它酸等排物(例如, 见, 流程 6, 其给出四唑的制备)。典型的烷基化试剂是一级、二级、苄型或烯丙型卤化物和磺酸酯且优选烷基溴或烷基碘。

用强碱如氢化钠、二异丙基酰胺锂、双(三甲基甲硅烷基)酰胺锂、双(三甲基甲硅烷基)酰胺钾、叔-丁氧钾等, 在惰性溶剂如二甲基甲酰胺、四氢呋喃或 N,N-二甲基甲酰胺/苯中, 在约-78℃-约 100℃的温度下, 将式 I 的氨磺酰或酰胺转化成其阴离子。在约 0℃-约 100℃的温度下, 用式 2 或 3 的适宜烷基卤或式 2 或 3 的适宜烷基磺酸酯将所得阴离子烷基化, 其中 X' 是烷基化试剂的卤化物或磺酸酯部分, 产生式 4 或 5 的相应的单-烷基化化合物。在某些情况下, 获得不同量由酰胺或氨磺酰的二烷基化产生的副产物, 且可使用色谱技术, 优选闪烁色谱除去 (W.C. Still, M. Kahn, A. Mitra, J. Org. Chem. 43, 2923, 1978)。第一次烷基化完成后, 使用适宜的碱如氢化钠、双(三甲基甲硅烷基)酰胺锂、二异丙基酰胺锂、双(三甲基甲硅烷基)酰胺钾、叔-丁氧钾、或碳酸钾等, 在惰性溶剂如 N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、N,N-二甲基甲酰胺/苯、或丙酮中, 在约-78℃-约 100℃的温度下, 将式 4 或 5 的化合物转化成阴离子。用式 3 或 2 的适宜的第二种烷基卤或式 3 或 2 的烷基磺酸酯将阴离子烷基化, 提供相应二烷基化的式 6 化合物。当 R 是甲基或乙基时, 用稀释的适宜碱性溶液将式 6 的酯水解成式 I 的相应羧酸。该水解优选使用氢氧化钠或氢氧化钾的含水甲醇或乙醇溶液、氢氧化锂的含水醇溶液或含水四氢呋喃溶液, 在约 0℃-约 80℃的温度下进行。可选择性地, 水解可通过使用本领域技术人员熟知的方法进行, 例如, 在“有机合成中的保护基团”, 第二版, T.W. Greene 和 P.G.M. Wuts, John Wiley and Sons, Inc., 1991 中描述的方法。

## 流程 1



## 流程 2



其中 B 是 N 的式 I 化合物还可按照流程 3-4 所述从胺制备。通常，式 9 和 10 的适宜胺起始物质是商业得到的或可使用本领域技术人员熟知的方法制备(见，“氨基、亚硝基和硝基化合物及它们衍生物的化学过程” Ed. S. Patai, J. Wiley, New York, 1982)。例如，胺起始物质是从式 7 或 8 的相应腈制备的。所述腈是从商业来源获得的或可使用本领域技术人员熟知的方法制备(见, Rappaport, “氰基的化学过程” Interscience, New York, 1970 or Patai and Rappaport, “官能团的化学过程” pt. 2, Wiley, New York, 1983)。式 7 或 8 的腈

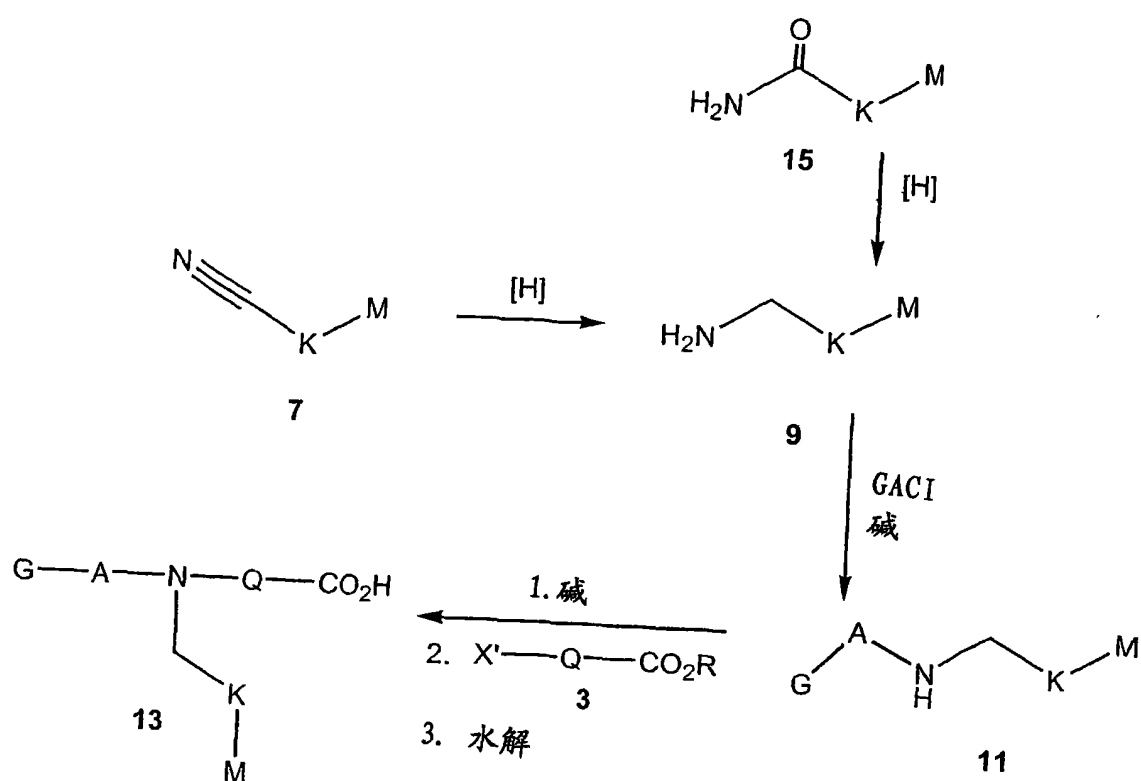
是用还原剂如硼烷-四氢呋喃络合物、硼烷-二甲硫醚络合物或氢化铝锂，在惰性溶剂如四氢呋喃或二乙醚中，在约-78℃-约 60℃的温度下还原的。可选择性地，在通常为 0-50psi 的氢气下、有阮内镍或铂或钨催化剂存在的条件下、在质子溶剂如甲醇或乙醇中，在约 0℃-约 50℃的温度下，使腈氢化。还可加入等量酸，如氯化氢，从而完成还原。通过用磺酰氯磺酰化，使由此获得的式 9 或 10 的胺转化成式 11 或 12 的氨磺酰，或通过用适宜的酰氯酰化，使所述胺转化成式 11 或 12 的酰胺。磺酰化反应和酰化反应通常都是在有弱碱，如三乙胺、吡啶、或 4-甲基吗啉存在的条件下，在惰性溶剂如二氯甲烷或二乙醚中，在约-20℃-约 50℃的温度下进行的。可选择性地，式 9 或 10 的胺与羧酸的偶联通常是在惰性溶剂如二氯甲烷或 N,N-二甲基甲酰胺中，利用偶联试剂如 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (EDC) 或 1,3-二环己基碳二亚胺 (DCC) 中，在有 1-羟基苯并三唑水合物 (HOBt) 存在的条件下进行的，产生式 11 或 12 的化合物。当胺以盐酸盐或其它盐的形式存在时，优选向反应混合物中加入一个当量的适宜碱如三乙胺。可选择性地，偶联可使用偶联试剂如苯并三唑-1-氧基-三(二甲氨基)-六氟磷酸磷 (BOP)，在惰性溶剂如甲醇中进行。这类偶联反应通常在约-30℃-约 80℃、优选 0℃-约 25℃的温度下进行。有关偶联肽所用的其它条件的讨论见 Houben-Weyl, Vol. XV, part 11, E. Wunsch, Ed., George Thieme Verlag, 1974, Stuttgart. 流程 1 和 2 所述的式 11 或 12 化合物的烷基化和如果需要，脱保护，可提供相应的酸式 13 和 14 化合物。式 11 和 12 的化合物是按照与上述流程 1 和 2 中式 1、4 和 5 化合物的烷基化类似的方式烷基化的。如果需要，使烷基化产物脱保护，提供式 13 和 14 的化合物。

式 9 和 10 的胺也是通过还原式 15 和 16 的适宜酰胺制备的。这种还原是使用试剂如硼烷-四氢呋喃络合物、硼烷-二甲硫醚络合物或氢化二异丁基铝，在惰性溶剂如四氢呋喃或二乙醚中，在约-78℃-约 60℃的温度下进行的。

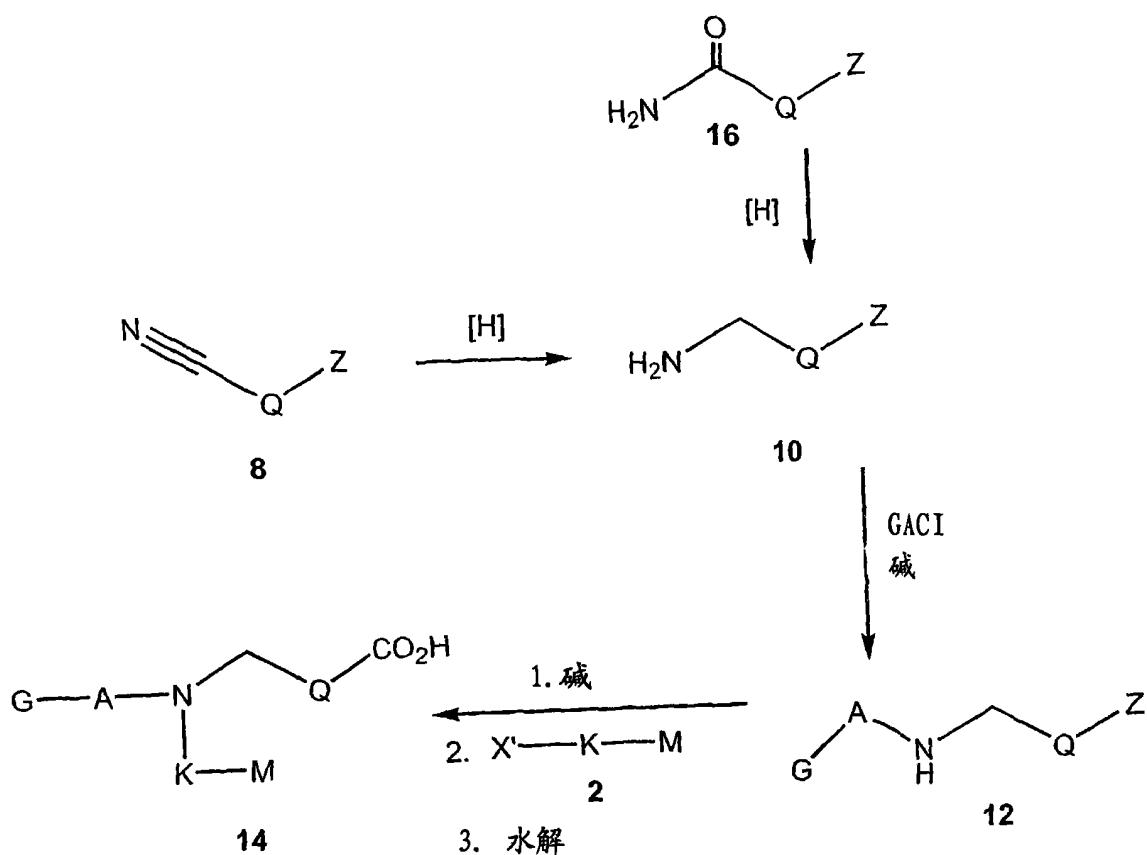
式 9 和 10 的胺也可通过使用还原试剂如锌/HCl，在有阮内镍、钨、

或铂催化剂以及其它试剂存在的条件下氢化，使硝基还原，而从相应的硝基前体获得，如 P. N. Rylander 在“氢化方法” Academic Press, New York, 1985 中所述。

### 流程 3



## 流程 4



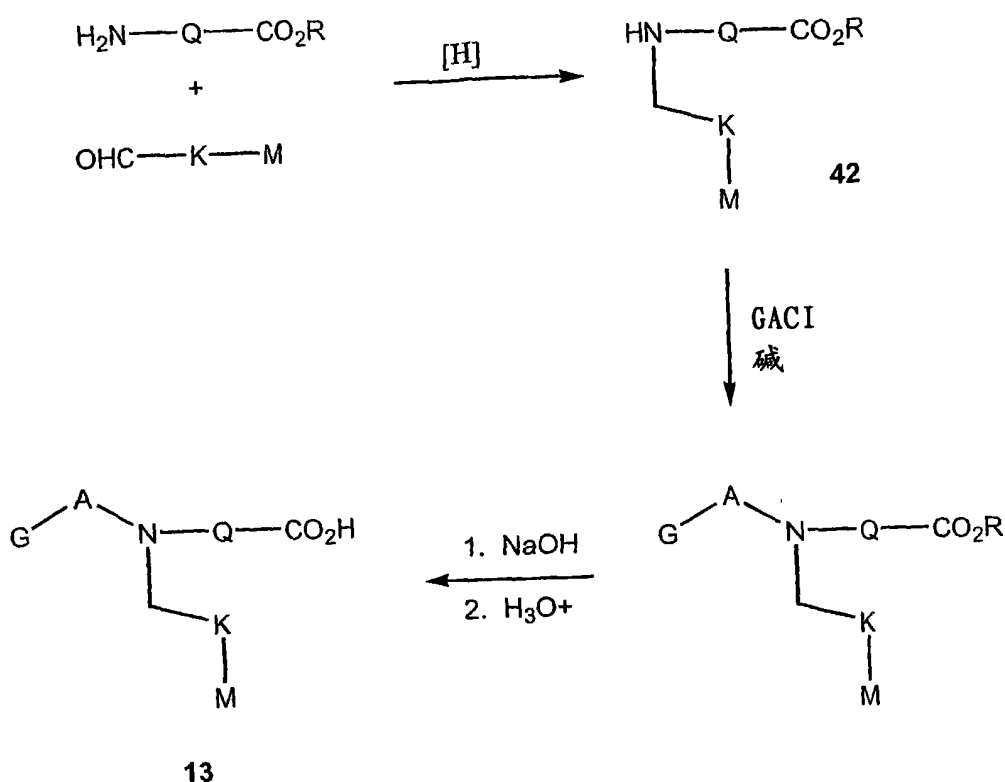
上述合成所用的胺和烷基化试剂是按照下面标题为制备的部分中所述制备的。

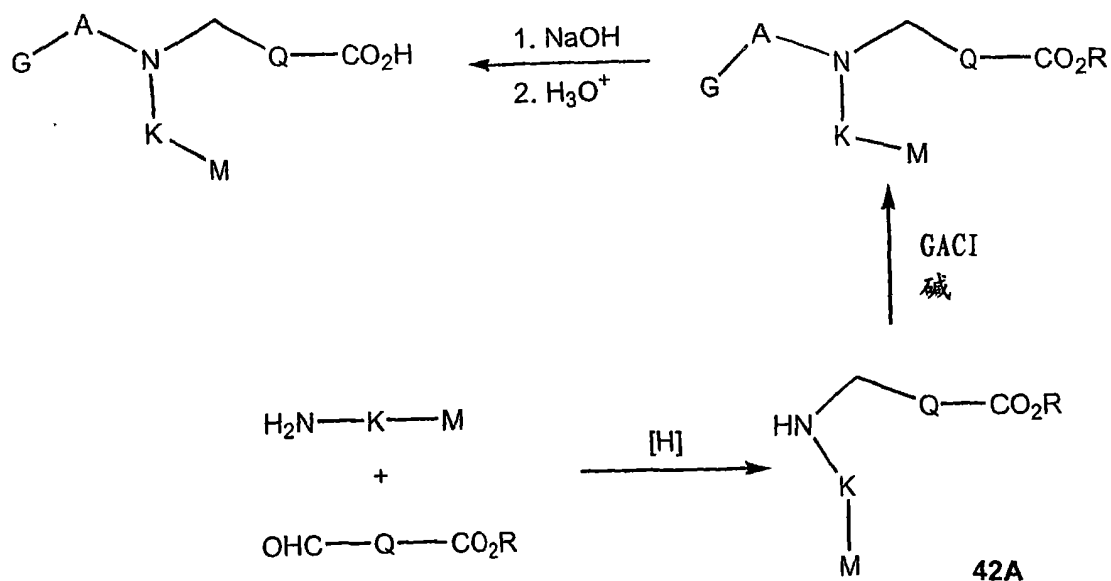
可选择性地，其中 B 是 N 的式 I 化合物是通过用胺将含有适当保护的酸性官能度的醛还原氨基化而制备的。该顺序在流程 5 中给出。可选择性地，胺可含有适当保护的酸性官能度。

还原性氨基化通常在 6-8 的 pH 下进行，使用还原试剂如氰基氢硼化钠或三乙酰氧基氢硼化钠。反应通常是在质子溶剂如甲醇或乙醇中，在约  $-78^\circ\text{C}$  - 约  $40^\circ\text{C}$  的温度下进行的。（例如，见 A. Abdel-Magid, C. Maryanoff, K. Carson, Tetrahedron Lett. 39, 31, 5595-5598, 1990）还原性氨基化反应还可使用异丙氧化钛和氰基氢硼化钠进行（R. J. Mattson 等人, J. Org. Chem. 1990, 55, 2552-4）或通过在脱水条件下预先形成亚胺，接着还原而进行。如流程 3 和 4 所示，通过与酰基氯、磺酰氯、或羧酸偶联，将所得式 42 和 42A 的胺转化成所需酰胺或

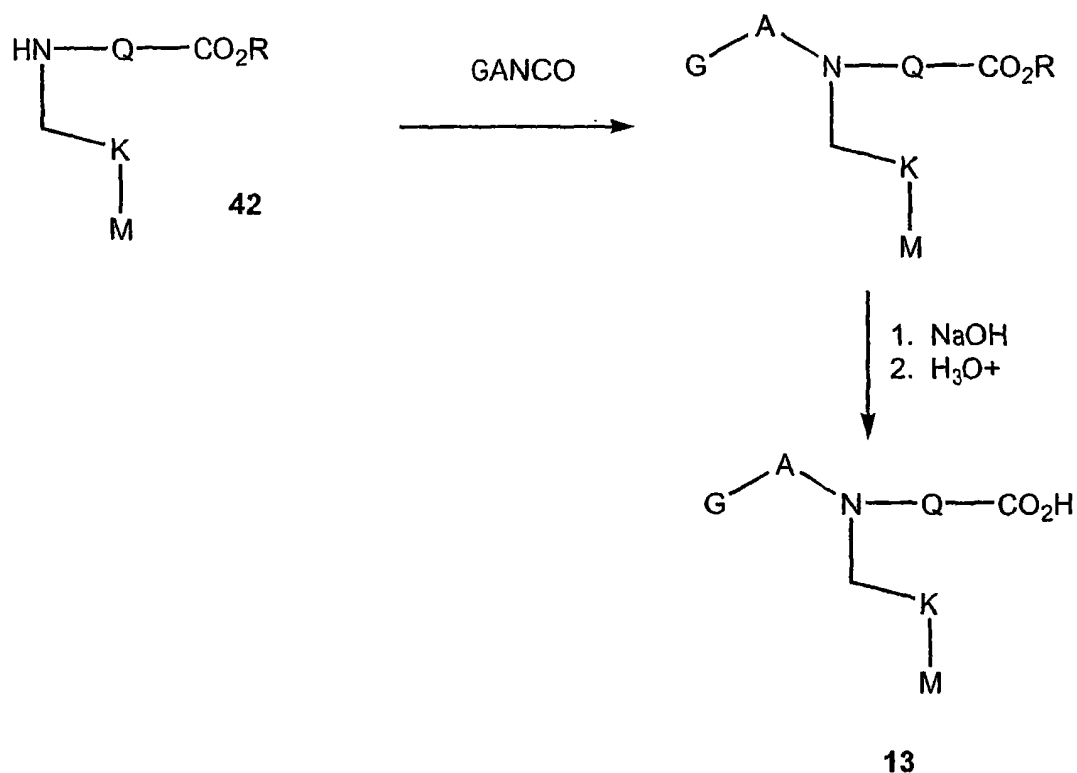
氨磺酰。如果需要,可通过用氯甲酸酯处理而使式 42 或 42A 的胺中间体转化成尿烷或用氯羰基酰胺处理而转化成四取代脲。这些反应是在有弱碱如三乙胺、吡啶、或 4-甲基吗啉存在的条件下,在惰性溶剂如二氯甲烷或二乙醚中,在约 $-20^{\circ}\text{C}$ -约 $50^{\circ}\text{C}$ 的温度下进行的。式 42 或 42A 的胺向三取代脲的转化是通过用异氰酸盐在惰性溶剂如二氯甲烷或二乙醚中,在 $-20^{\circ}\text{C}$ - $50^{\circ}\text{C}$ 的温度下处理而完成的(例如,见流程 5A)。在胺以盐酸盐形式存在的情况下,优选向反应物中加入等量的适宜碱如三乙胺。如果需要,所得氨磺酰或酰胺的水解可提供相应的酸。

### 流程 5





## 流程 5A

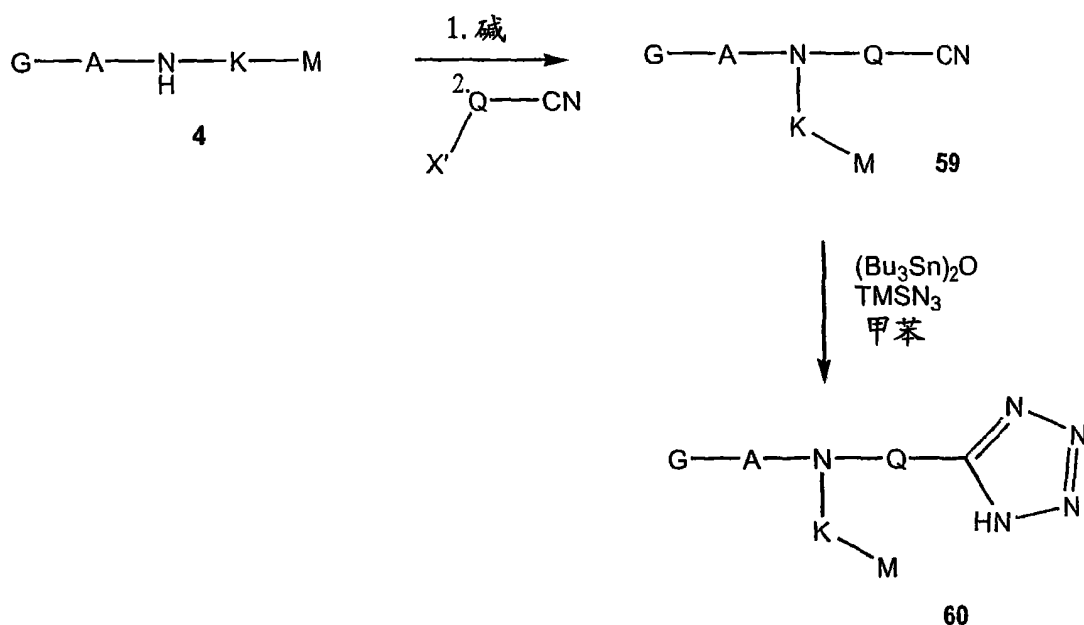


上述流程 5 所用醛是按照下面标题为制备的部分中所述制备的。

其中 B 是 N 且 Z 是四唑基的式 I 化合物是按照流程 6 所示制备的。  
用适宜的烷基卤或磺酸酯（其中 X' 是卤化物或磺酸酯），优选一级、

二级、苄型、烯丙型烷基溴、碘或磺酸酯将式 4 的氮磺酰或酰胺烷基化，其含有腈，从而提供式 59 的腈。该烷基化是通过用碱如氢化钠、双(三甲基甲硅烷基)酰胺锂、双(三甲基甲硅烷基)酰胺钾、叔-丁氧钾、或碳酸钾，在惰性溶剂如二甲基甲酰胺、二甲基甲酰胺/苯、或丙酮中处理式 59 的氮磺酰或酰胺，接着使所得阴离子与适宜的烷基化试剂反应而实现。烷基化在约-78℃-约 100℃的温度下进行。将所得式 59 的腈转化成式 60 的四唑的优选方法是用二丁锡氧化物和三甲基甲硅烷基叠氮化物在回流甲苯中处理烷基化腈(S. J. Wittenberger 和 B. G. Donner, J. Org. Chem. 1993, 58, 4139-4141, 1993)。关于四唑可选择性制备的评论见 R. N. Butler, Tetrazoles, In Comprehensive Heterocyclic Chemistry; Potts, K. T. Ed.; Pergamon Press: Oxford, 1984, Vol. 5, pp 791-838。

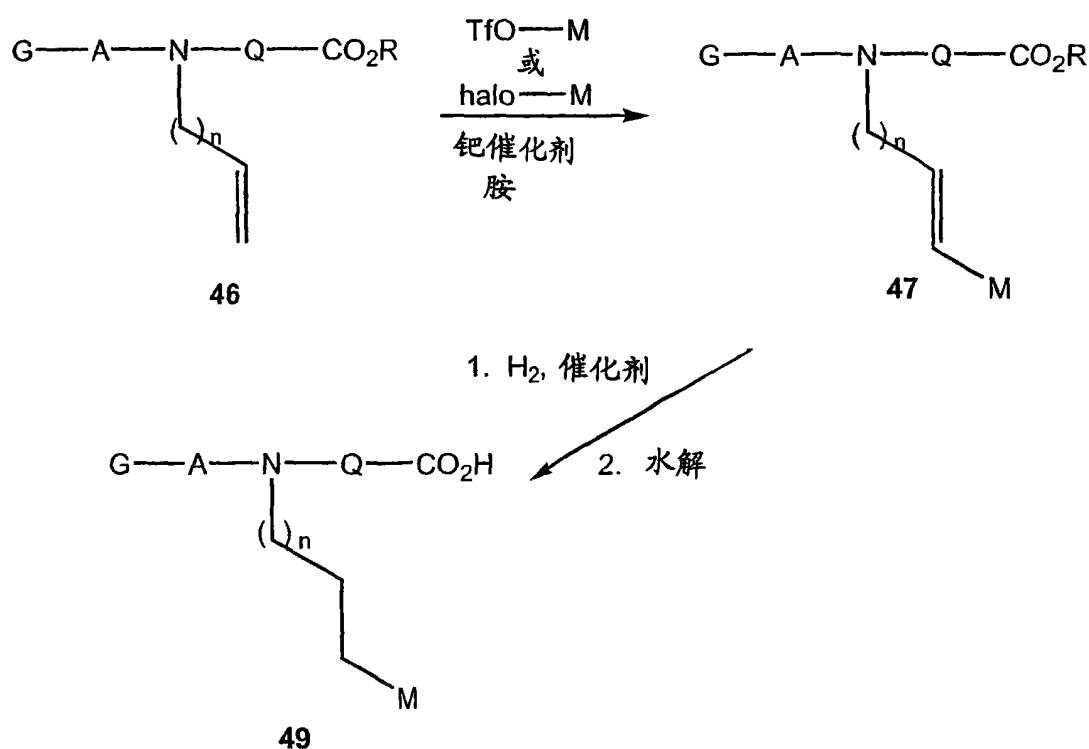
流程 6



可选择性地，其中 B 是 N 的某些式 I 化合物是按照流程 7 所示制

备的。因此，式 46 的酯是使用上面流程 1 和 2 所述的过程制备的。随后该中间体与芳基卤（优选芳基溴或芳基碘）、芳基 triflate、或含有溴乙烯、碘乙烯、或 triflate 的环系统的 Heck 偶联是使用钯催化剂，如乙酸钯或四（三苯基膦）钯(0)，在有三烷基胺，如三乙胺存在的条件下进行的。在某些情况下，可向反应物中加入添加剂如三芳基膦或三芳基胂。该反应通常是在惰性溶剂如二甲基甲酰胺或乙腈中，在约 0℃-约 150℃ 的温度下进行的（见 R. F. Heck in Comp. Org. Syn., Vol. 4, Ch. 4.3, p. 833 或 Daves 和 Hallberg, Chem. Rev. 1989, 89, 1433）。如果需要，可将式 47 的化合物水解为相应的酸。可选择性地，式 47 的化合物可被氢化且，如果需要，进一步被水解为相应的式 49 的酸。氢化优选在 0-50psi 的氢气下，在有钯或铂催化剂存在的条件下，在醇溶剂如乙醇或甲醇中，在约 0℃-约 50℃ 的温度下进行。在 M 代表部分饱和的环系统的情况下，氢化将产生完全饱和的环系统。

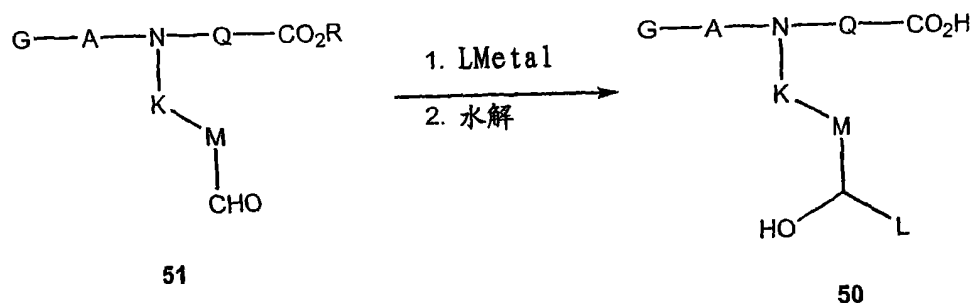
### 流程 7



可选择性地，其中 B 是 N 的某些式 I 化合物是按照流程 8 所述制

备的。式 51 的化合物是按照流程 1 和 2 所述, 用式 2 的亲电试剂将式 5 的化合物烷基化而制备, 在式 2 化合物的 M 环上包含适当的官能度。M 环上的至少一个取代基必须适于随后转化成醛。例如, M 环上含有受保护醇的式 2 亲电试剂可被烷基化, 然后被脱保护并被氧化成醛, 使用本领域技术人员熟知的试剂, 产生式 51 的化合物。可选择性方法是用其中 M 含有乙烯基的式 2 亲电试剂烷基化。烷基化后, 双键氧化断裂, 提供所需的式 51 醛。氧化断裂是通过用催化性四氧化锇和 N-甲基吗啉将双键转化成 1, 2-二醇, 接着使用过碘酸钠氧化断裂成醛实现的。可选择性地, 经由臭氧分解氧化断裂, 接着使用试剂如二甲硫醚、三苯基膦、锌/乙酸、或硫脲还原, 可产生所需式 51 的醛。在约-78℃-约 80℃ 的温度下, 在惰性溶剂如二乙醚或四氢呋喃中加入 LMetal, 其中 LMetal 是任何有机金属试剂如有机锂或格氏试剂, 接着如上所述将酯水解, 可提供所需式 50 的化合物。

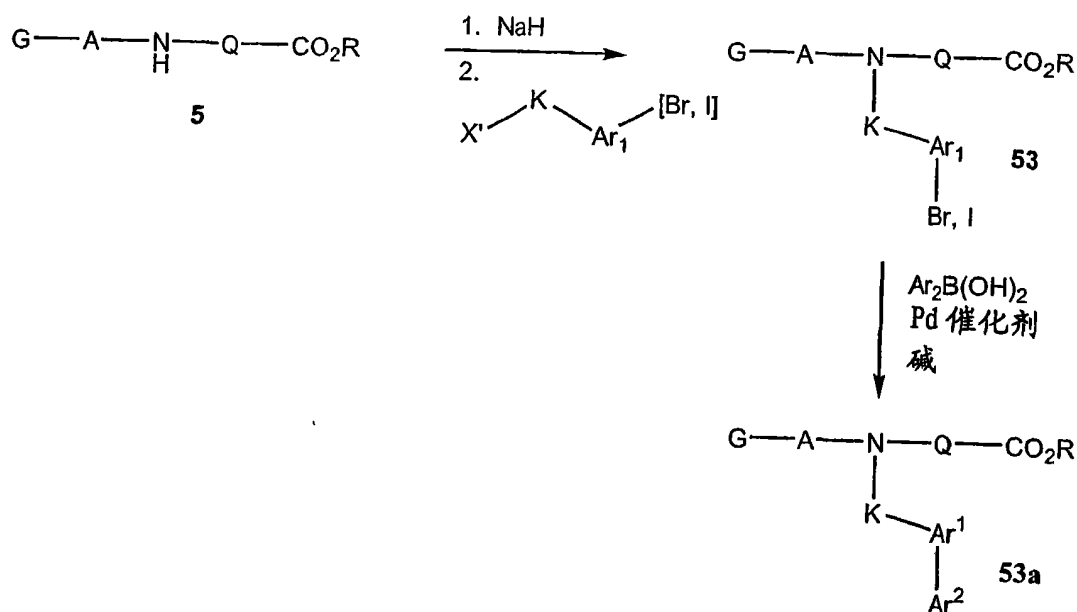
流程 8



可选择性地, 其中 B 是 N 的某些式 I 化合物是按照流程 9 所述制备的。使用流程 1 和 2 所述条件将式 5 的适宜氨磺酰或酰胺烷基化。烷基化试剂是亲电试剂, 其含有芳香溴化物或碘化物或含有溴乙烯或碘乙烯的环系统 ( $\text{Ar}^1$ ), 可提供式 53 的化合物。由此获得的式 53 化合物与芳基硼酸的 Suzuki-型偶联 ( $\text{Ar}^2$ ) 提供式 53a 的化合物。Suzuki 反应的评论见 A. R. Martin 和 Y. Yang in *Acta Chem. Scand.* 1993, 47, 221。偶联反应是使用约 2 个当量的碱, 如碳酸钠、碳酸钾、氢氧化钠、氢氧化铯或磷酸钾, 在有钯催化剂, 如四(三苯基膦)钯(0)、乙酸钯、氯化钯、三(二亚苄基丙酮)二钯(0)或[1, 4-双(二苯基膦)丁烷]钯(0)进行的。该反应可在含水醇溶剂如甲醇或乙醇中进行; 或在其它含水

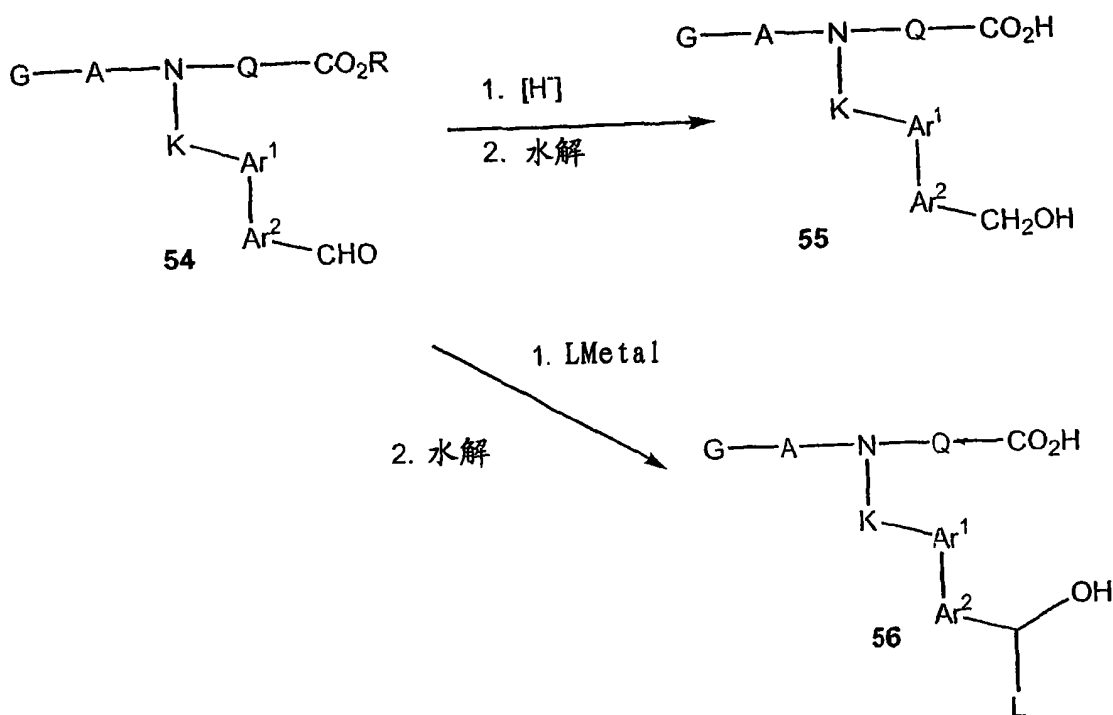
溶剂如含水四氢呋喃、含水丙酮、含水乙二醇二甲醚、或含水苯中，在约 0℃-约 120℃ 的温度下进行。当  $Ar^1$  是部分饱和的环时，提供饱和环系统的环的还原可，如果需要，在该点进行。这种转化是通过在有催化剂如钯或铂存在的条件下，在醇溶剂（乙醇或甲醇）和/或乙酸乙酯中将部分饱和的环氢化获得的。式 53 或 53a 化合物的酯水解，如果需要，提供相应的酸。所得酸可在环系统 ( $Ar^1$  或  $Ar^2$ ) 上含有官能团，其可使用本领域技术人员熟知的方法加以改进。这种改进的实施例在流程 10 中表示。

### 流程 9



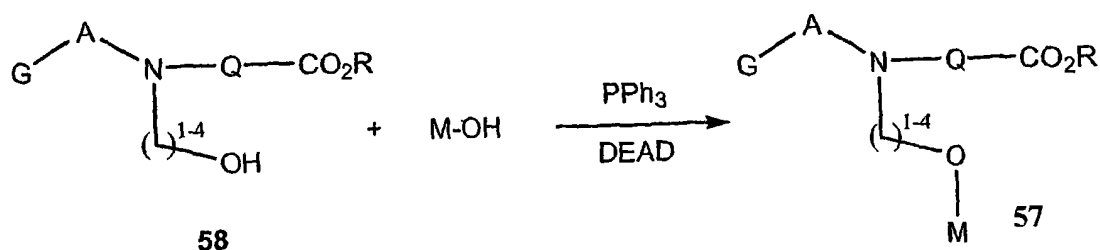
含有醛官能团的式 54 化合物是使用流程 8 和 9 所述方法制备的。流程 10 中，在惰性溶剂如二乙醚或四氢呋喃中，在约 -78℃-约 80℃ 的温度下，用适宜的有机金属试剂 (LMetal)，如有机锂或格氏试剂处理式 54 的化合物，接着将酯水解，提供式 56 的化合物。可选择性地，将醛还原，接着水解，可提供式 55 的化合物。

## 流程 10



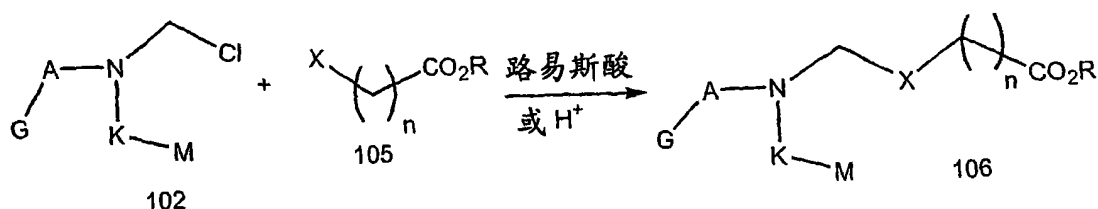
可选择性地, 其中 B 是 N 的某些式 I 化合物是按照流程 11 所述制备的。式 58 的起始醇是按照本领域技术人员熟知的方法制备的, 例如, 使用流程 1 和 2 所述的方法。本领域普通技术人员应认识到在合成这些醇中的一些时可能需要保护基团。使用 Mitsunobu 偶联条件 (评论见 O. Mitsunobu, *Synthesis*, 1, 1981) 使中间体 58 与各种芳基醇偶联 (M 是如上面所限定的)。通常, 偶联是通过在约 0°C-约 80°C 的温度下, 在惰性溶剂如二氯甲烷或四氢呋喃中加入偶联试剂如三苯基膦和二乙基偶氮二羧酸酯或二异丙基偶氮二羧酸酯进行的。如果需要, 随后水解产生相应的酸。

## 流程 11



可选择性地, 其中 B 是 N 的某些式 I 化合物是按照流程 12 所述制备的。在有路易斯酸如四氯化钛或无机酸如盐酸存在的条件下, 将式 102 的化合物加入到式 105 的化合物 (其中 X 是如上面式 I 化合物中所定义的) 中。如果需要, 可通过水解或脱保护将式 106 的酯转化为相应的酸。

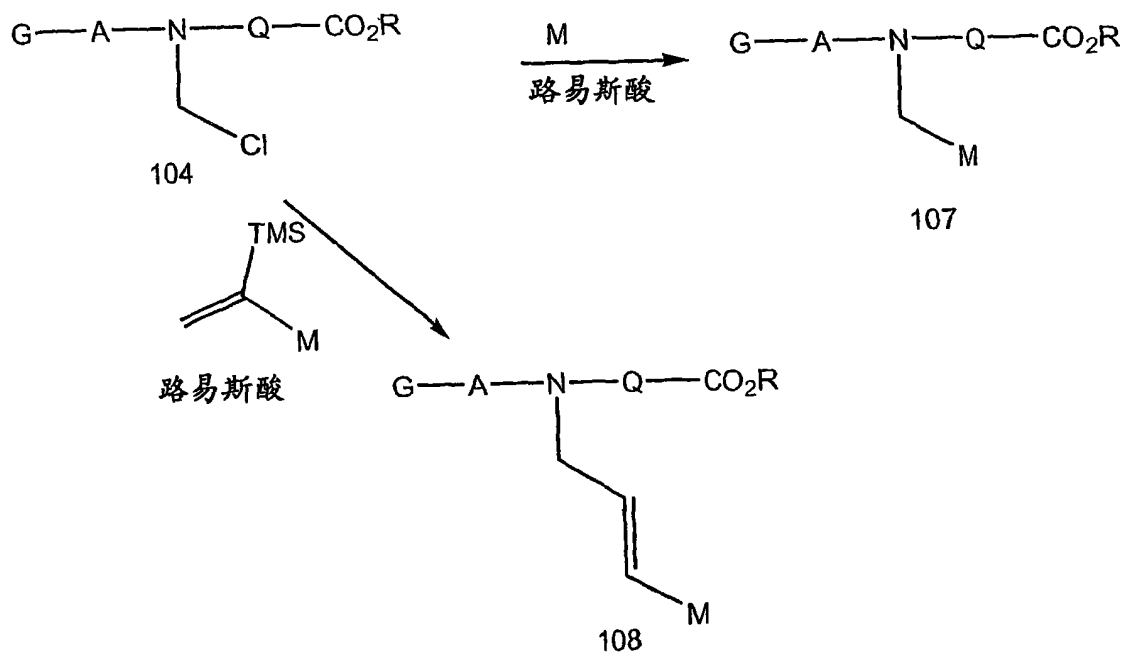
## 流程 12



可选择性地, 其中 B 是 N 的某些式 I 化合物是按照流程 13 所述制备的。在有路易斯酸如四氯化钛或无机酸如盐酸存在的条件下, 在惰性溶剂如氯仿中, 在约 0℃-约 80℃ 的温度下, 用适当取代的芳香环, M, 如 4-乙氧基苯或噻吩处理式 104 的氯甲基化合物, 产生式 107 的化合物, 其可随后如上面所述被水解或脱保护, 产生相应的羧酸。可选择性地, 可在惰性溶剂如二氯甲烷中, 在约 -50℃-约 50℃ 的温度下, 用路易斯酸如四氯化钛和适当取代的乙烯基硅烷处理式 104 的氯甲基化合物, 产生式 108 的化合物。如果需要, 随后可如上面所述将式 108

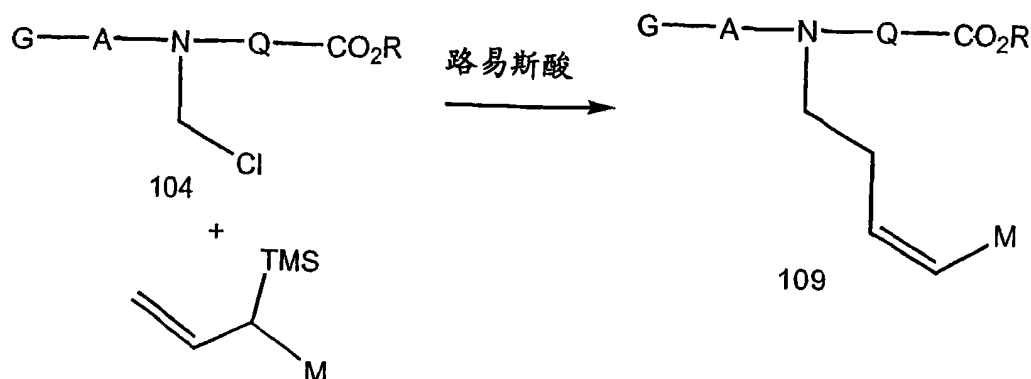
的化合物水解或脱保护，产生相应的酸。如果需要，可使用流程 7 所述条件进行双键的还原。

### 流程 13



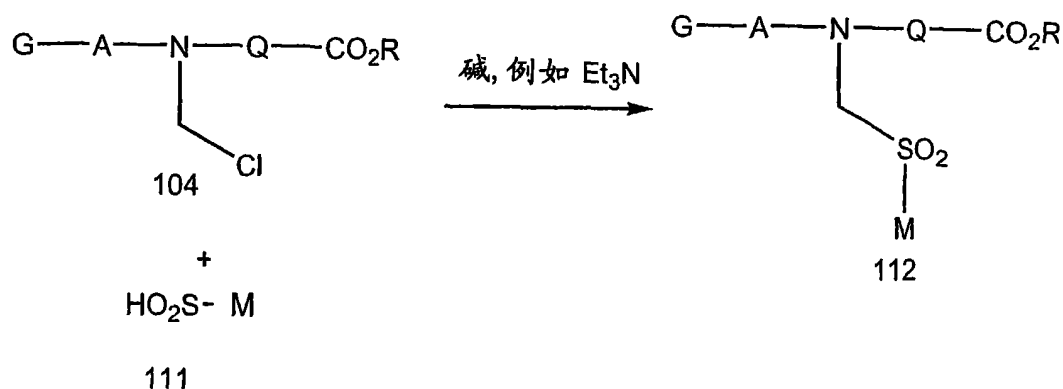
可选择性地，其中 B 是 N 的某些式 I 化合物是按照流程 14 所述制备的。在惰性溶剂如氯仿中，在约 0℃-约 80℃ 的温度下，用路易斯酸如四氯化钛和适当取代的乙烯基硅烷处理式 104 的氯甲基化合物，产生式 109 的化合物，其可随后如上面所述被水解或脱保护，产生相应的羧酸。

## 流程 14



可选择性地, 其中 B 是 N 的某些式 I 化合物是按照流程 15 所述制备的。在有碱如三乙胺存在的条件下, 在惰性溶剂如氯仿中, 在约  $-30^{\circ}\text{C}$ -约  $50^{\circ}\text{C}$  的温度下, 用式 111 的亚磺酸处理式 104 的氯甲基化合物, 产生式 112 的化合物, 其可随后如上面所述被水解或脱保护, 产生相应的酸。

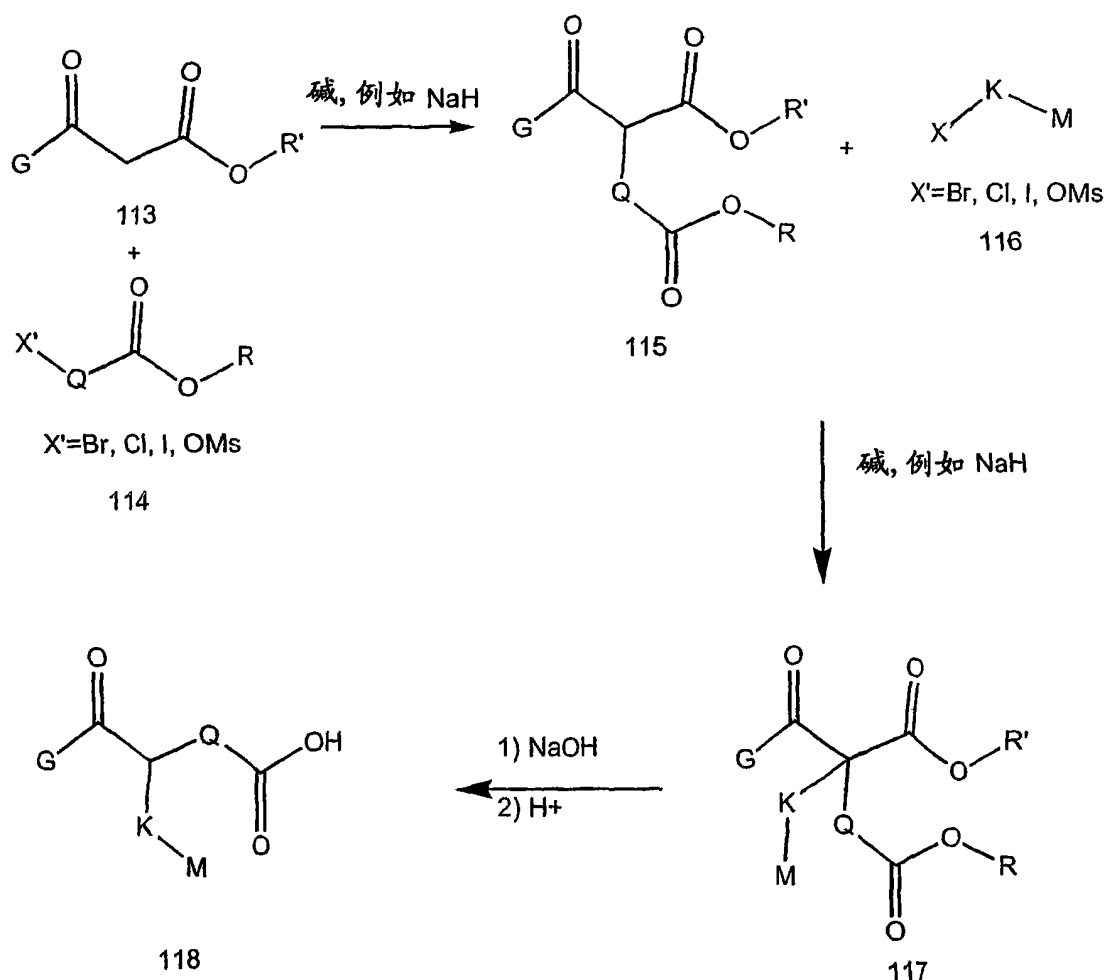
## 流程 15



其中 B 是 C(H) 且 Q、G、M 和 K 如本发明概述所述的式 I 化合物是按照流程 16 所述制备的。用式 114 化合物将式 113 的  $\beta$ -酮酯顺序烷基化, 产生式 115 化合物, 接着用式 116 化合物烷基化, 产生式 117 化合物 (J. Med. Chem. 26, 1993, p335-41)。烷基化可在约  $-78^{\circ}\text{C}$ -约

80°C 的温度下, 使用适当的碱如氢氧化钠、LDA、或碳酸钾, 在适宜的溶剂如 DMF、THF、醚或苯中进行。通过使用碱的水溶液如氢氧化钠将酯水解, 接着进行酸性猝灭, 如使用盐酸水溶液进行脱羧, 使所得式 117 二取代的酮酯被水解和脱羧, 产生相应的式 118 化合物。

### 流程 16

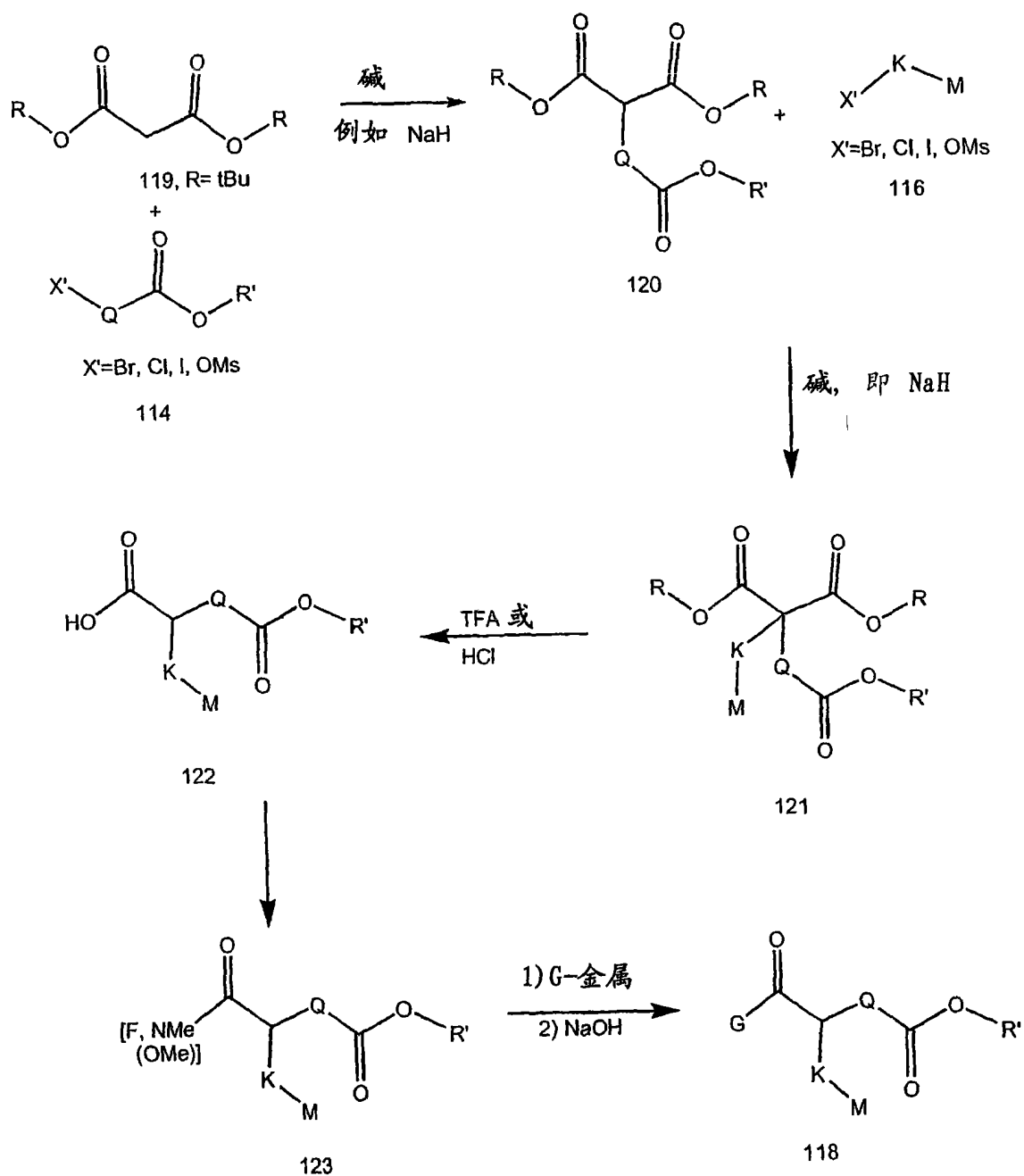


可选择性地, 其中 B 是 C(H) 且 G、Q、M 和 K 如本发明概述所述的式 I 化合物是按照流程 17 所述制备的。式 119 丙二酸盐衍生物的顺序

烷基化提供式 121 的二烷基化的化合物。在约-20℃-约 50℃的温度下，用强酸如 TFA 或 HCl 的乙醇溶液处理，使酯基团脱保护，产生式 122 的脱羧产物。在约-78℃-约 50℃的温度下，在惰性溶剂中，使用亚硫酸氯或草酰氯将酸转化成酰基氯，或在约-30℃-约 50℃的温度下，在惰性溶剂中，在有适当的偶联剂如 DCC 或 DEC 存在的条件下，使用甲氧基甲胺将酸转化成 Weinreb 酰胺可提供式 123 的化合物。式 123 化合物对各种有机金属种类，例如，格氏试剂和有机镉试剂的加入而言是适宜的底物，末端酯水解后，提供式 118 的酮-酸化合物。

可选择性地，式 118 化合物可使用前面流程 7-11 所述方法制备，其中在与链烷醇片段连接后，其中一个侧链或两个侧链被进一步官能化。

## 流程 17

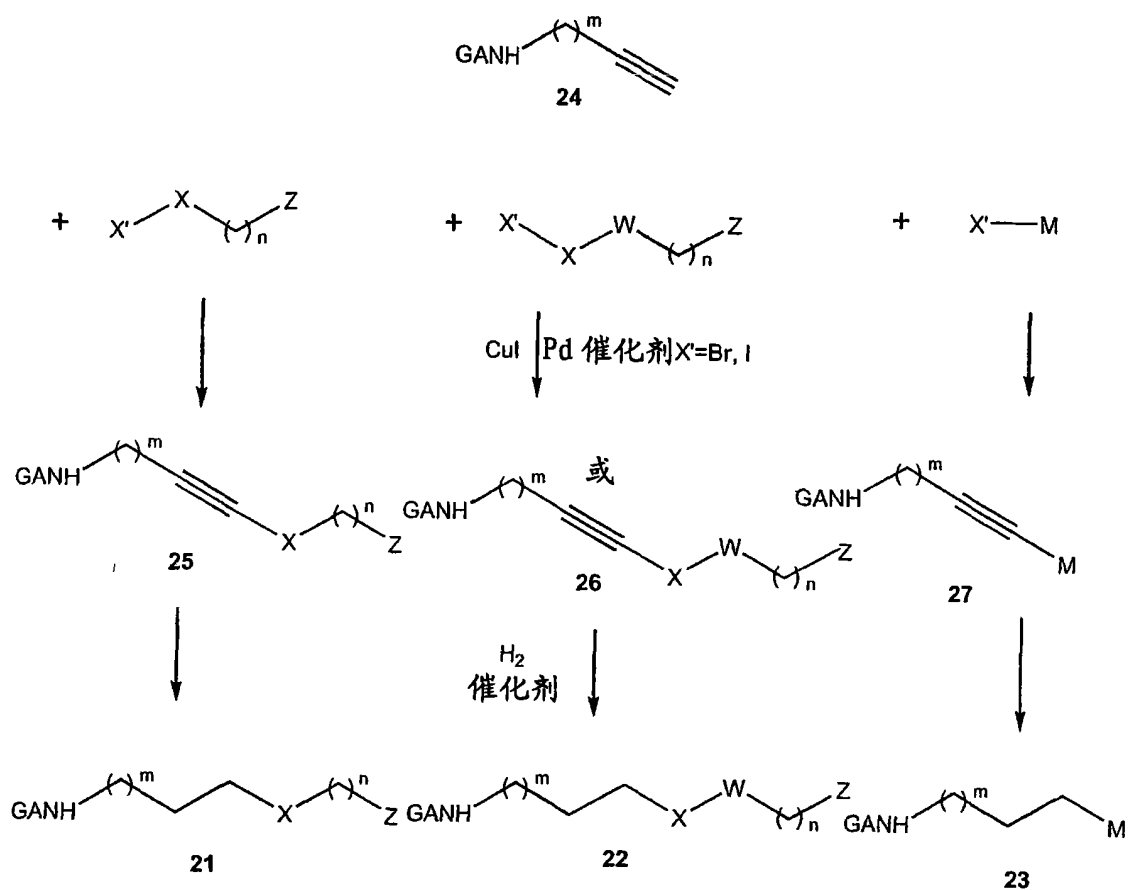


## 制备

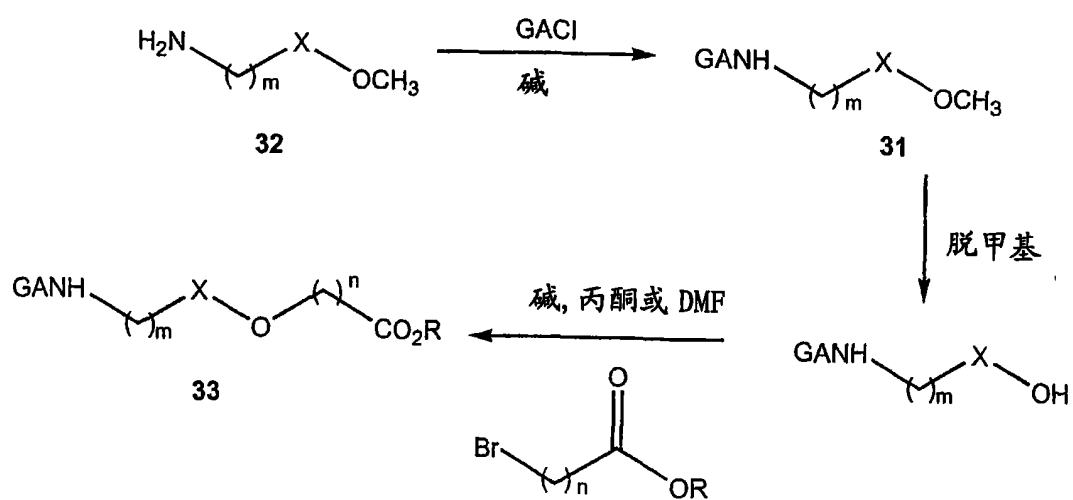
### 胺、酰胺和氨磺酰

其中 W 和 Z 如上面发明概述所述且 X 和 M 是芳香或饱和环系统的、由式 21、22 和 23 描述的某些酰胺或氨磺酰是按照流程 18 所示制备的。式 25、26 和 27 的炔基酰胺或氨磺酰是通过将式 24 的炔基氨磺酰或炔基酰胺与芳香的或卤乙烯，优选芳香的或溴乙烯或碘乙烯偶联制备，其中 W 和 Z 如上面所限定且 X 和 M 代表芳香环或部分饱和的环系统。偶联通常是在约 0℃-约 100℃ 的温度下，在惰性溶剂如乙腈中，在有碘化铜、钯催化剂，如氯化钯、双(三苯基膦)钯二氯化物、或四(三苯基膦)钯(0)，和胺如三乙胺、二异丙胺、或丁胺存在的条件下进行的。在约 0℃-约 50℃ 的温度下，在溶剂如甲醇、乙醇、和/或乙酸乙酯中，在有钯或铂催化剂存在的条件下，经由氢化使式 25、26 和 27 的炔转化成式 21、22 或 23 的相应烷。在 M 代表部分饱和的环系统时，氢化可将 M 转化成完全饱和的环系统。可选择性地，使用林德乐催化剂(Pd-CaCO<sub>3</sub>-PbO)或其它适宜的催化剂将炔转化成顺式-烯。流程 1 和 2 所述烷基化和脱保护产生相应的式 I 化合物。

## 流程 18

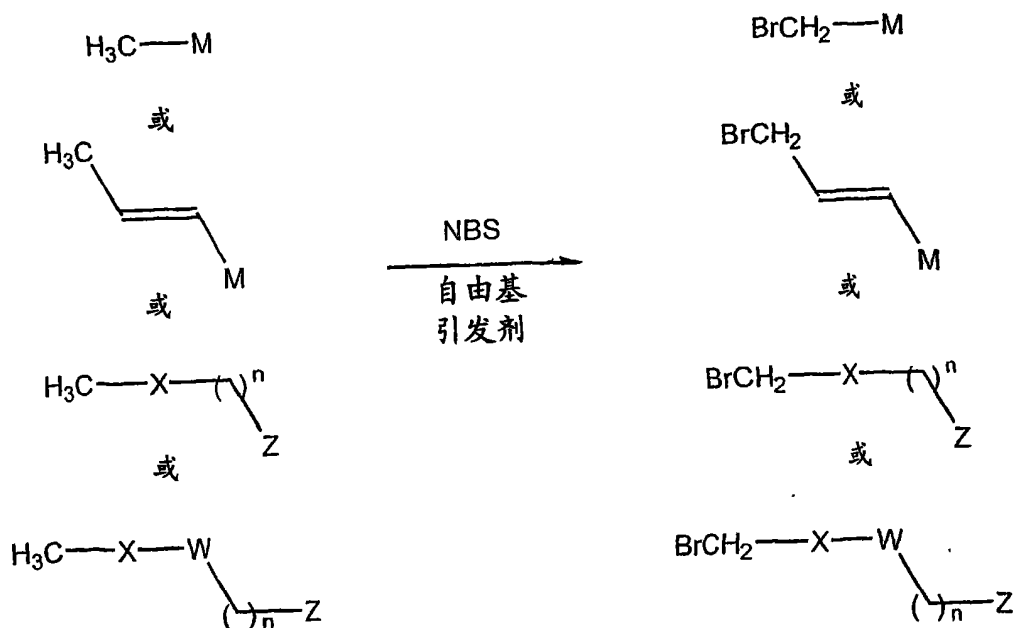


## 流程 19



式 33 的化合物是从式 32 的适宜胺（例如，甲氧基芳基烷胺）制备的。式 32 的胺是商业得到或由本领域技术人员熟知的方法制备的（例如，见流程 4）。使用例如流程 3 和 4 的方法，将式 32 的胺转化成式 31 的氮磺酰或酰胺。用试剂如三溴化硼、吡啶鎓盐酸盐、溴化氢/乙酸，或 *Protecting Groups in Organic Synthesis, Second Edition*, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, JohnWiley and Sons, Inc., 1991 中所述的其它试剂将所得式 31 的芳香甲醚脱保护。在约 0℃-约 100℃ 的温度下，在惰性溶剂如二甲基甲酰胺或丙酮中，使用温和的碱如碳酸钾，将溴烷基酯烷基化，产生式 33 的酰胺或氮磺酰。

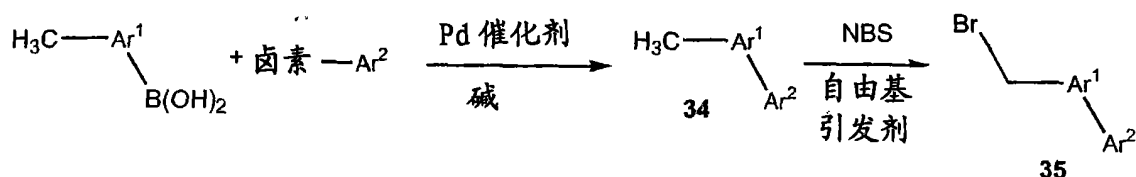
### 流程 20



### 烷基化试剂

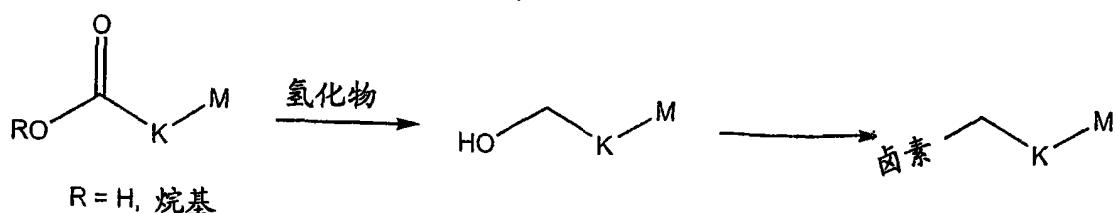
现有很多用于合成上述过程所用烷基化试剂的方法且为本领域技术人员所知(见“碳-卤素键的化学过程” Ed. S. Patai, J. Wiley, New York, 1973 和“卤化物、拟-卤化物、和叠氮化物的化学过程” Eds. S. Patai and Z. Rappaport, J. Wiley, New York, 1983)。一些实施例在流程 20-24 中表示。如流程 20 所示, 甲苯基或烯丙型底物可经由卤化而被转化成苄型或烯丙型溴化物, 其中 M、X、W 和 Z 如上面发明概述中所述。该反应通常是在有自由基引发剂如 2,2'-偶氮二异丁腈(AIBN)或过氧化物, 优选过氧化苯甲酰存在的条件下, 使用 N-溴代琥珀酰亚胺(NBS)进行的。可选择性地, 反应可用光引发。反应是在约 50℃-约 100℃ 的温度下, 在惰性溶剂如四氯化碳或氯仿中进行的。

#### 流程 21



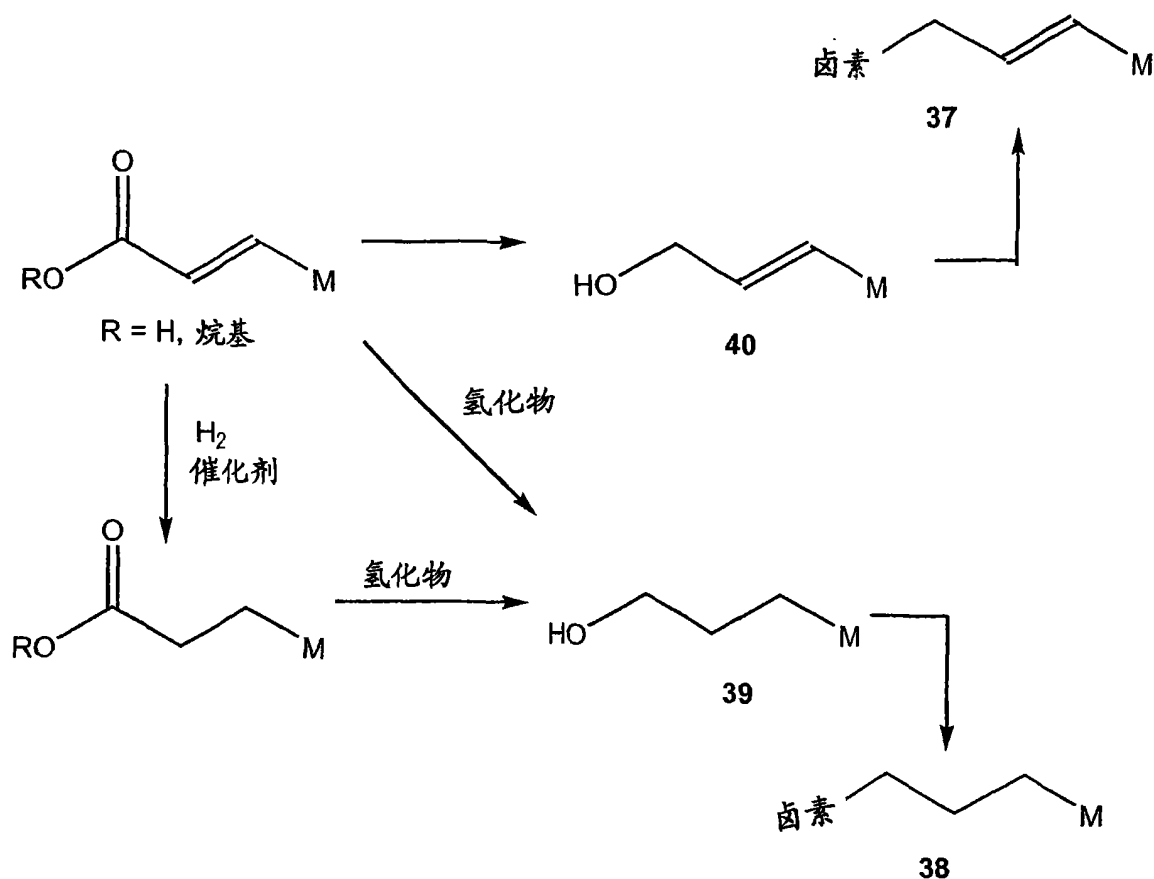
流程 21 表示用于制备式 I 化合物的烷基化试剂的合成, 其中 M 代表联芳或芳环基。使用流程 9 所述条件进行的、芳基碘或溴或含溴乙烯或碘乙烯的环系统( $\text{Ar}^2$ )与甲基芳基硼酸( $\text{Ar}^1$ )的 Suzuki-型偶联提供式 34 的化合物。当使用溴乙烯或碘乙烯时, 式 34 的化合物可被还原, 产生完全饱和的环。还原是在质子溶剂如甲醇或乙醇中; 或在四氢呋喃或乙酸乙酯中, 在有钯或铂催化剂存在的条件下, 通过氢化进行的。使用流程 20 所述试剂和条件进行的甲基卤化提供式 35 的烷基化试剂。

#### 流程 22



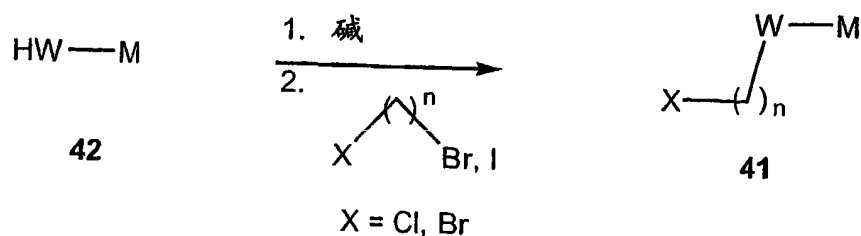
接近烷基卤的其它常用方法是醇或醇衍生物的卤化。醇是从商业来源获得的或可使用本领域技术人员熟知的方法制备。例如，流程 22 提供使用试剂如，但不限于，硼氢化钠、氢化铝锂、硼烷-四氢呋喃络合物、硼烷-二甲硫醚络合物等将羧酸或酯还原成相应的醇。相应的烷基卤通常是使用试剂如氯化氢、亚硫酸氯、五氯化磷、氯氧化磷、或三苯基膦/四氯化碳从醇制备的。制备烷基溴时，通常用试剂如溴化氢、三溴化磷、三苯基膦/溴、或羰基二咪唑/烯丙基溴处理醇 (Kamijo, T., Harada, H., Iizuka, K. Chem. Pharm. Bull. 1983, 38, 4189)。为了接近烷基碘，适宜的醇通常与试剂如三苯基膦/碘/咪唑或碘化氢反应。可选择性地，通过在溶剂如丙酮或甲乙酮中，与无机盐如溴化钠、溴化锂、碘化钠或碘化钾反应，烷基氯可转化成反应性更大的烷基溴或烷基碘。烷基磺酸酯还可被用作亲电试剂或可被转化成烷基卤。烷基磺酸酯是在惰性溶剂如二氯甲烷或二乙醚中，使用温和碱如三乙胺或吡啶和磺酰氯，从相应的醇制备的。如果需要，转化成卤化物是通过用无机卤化物（碘化钠、溴化钠、碘化钾、溴化钾、氯化锂、溴化锂等）或卤化四丁铵处理烷基磺酸酯进行的。

## 流程 23



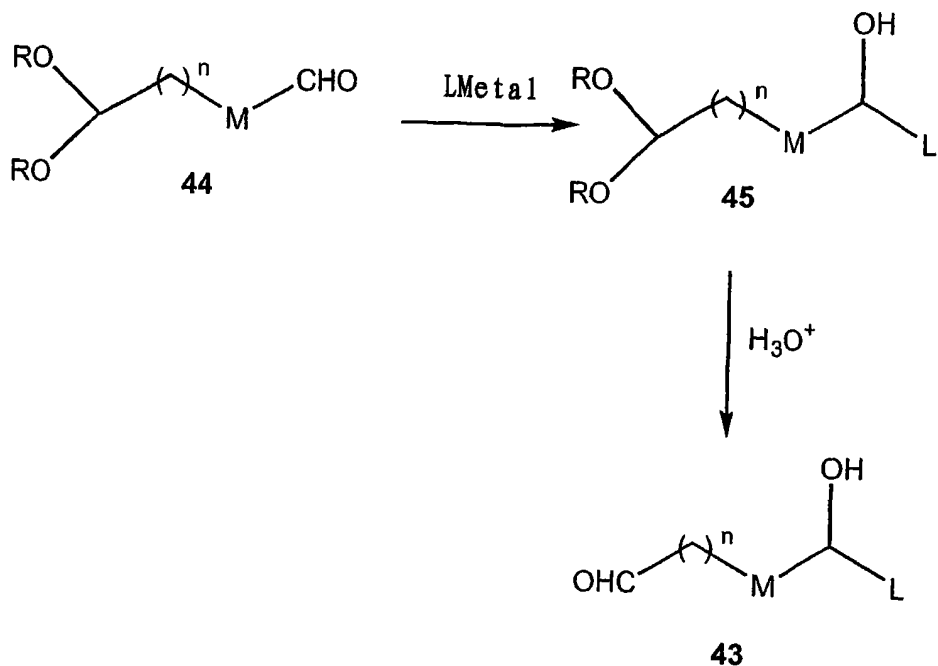
肉桂酸或酯通常是从商业来源获得，且可如下被转化成式 37 或 38 的烷基化试剂(见流程 23)。通常在质子溶剂（例如甲醇或乙醇）、四氢呋喃或乙酸乙酯中，在有钯或铂催化剂存在的条件下，通过氢化还原肉桂酸或酯的衍生物。如流程 22 所述还原并转化成烷基卤或磺酸酯可提供式 38 的化合物。适当的时候，在惰性溶剂如四氢呋喃和二乙醚中，通过用试剂如氢化铝锂处理那些肉桂酸或酯，可使肉桂酸或酯直接转化成式 39 的醇。可选择性地，使用试剂如氢化铝锂/氯化铝、二异丁铝氢化物或硼氢化锂，可将肉桂酸或酯还原成式 40 的烯丙醇。如流程 22 所述转化成烯丙基卤化物或磺酸酯可提供式 37 的化合物。

## 流程 24



其中 W 和 M 如上面发明概述所述的式 41 烷基化试剂的制备在流程 24 中给出。式 42 的化合物可用各种碱烷基化。碱的选择取决于 W 和 M 的性质。某些优选的碱包括, 但不限于, 氢氧化钠、氢化钠、二异丙基酰胺锂、双(三甲基甲硅烷基)酰胺锂、双(三甲基甲硅烷基)酰胺钾和叔-丁氧钾。用其中一种二烷基卤处理所得阴离子可产生所需式 41 的烷基化试剂。制备其中 W 是氧且 M 是芳环的化合物时, 优选通过加入二卤代烷, 例如, 二溴代烷, 与氢氧化钠形成醇盐阴离子。反应通常在约 75°C-约 125°C 的温度下, 在水中进行。

## 流程 25



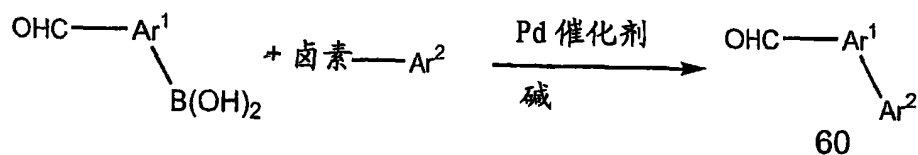
用于流程 5 所述方法的醛从商业得到或使用本领域技术人员熟知的方法从可得到的中间体制备(一般参考文献见“羰基的化学过程”Ed. S. Patai, Interscience, New York (1966-70))。流程 25 证实了用于制备式 43 羟基醛的代表性方法,其中流程 5 的 M 含有羟基取代的烷基。在惰性溶剂如四氢呋喃或二乙醚中,用有机金属试剂(LMetal),优选金属锂或格氏试剂处理二醛,其中一个醛被保护为式 44 的乙缩醛,其中 OR 基团是用于乙缩醛保护基团中的常规取代基,提供式 45 的化合物。随后,乙缩醛在温和的酸性条件下水解,例如稀盐酸、Amberlyst-15®树脂、硅胶、或“有机合成中的保护基团” Second Edition, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, JohnWiley and Sons, Inc., 1991 中所述其它试剂,提供所需式 43 的羟基醛。

用于流程 5 所述方法中的醛可使用流程 26-28 所述方法制备。例如,如流程 26 所示,可使用流程 9 描述的 Suzuki 方案,将含有醛的芳基硼酸与芳基溴、芳基碘、或含有溴乙烯或碘乙烯的环系统偶联,提供式 60 的醛。

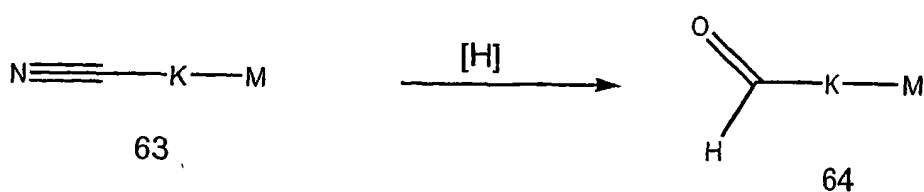
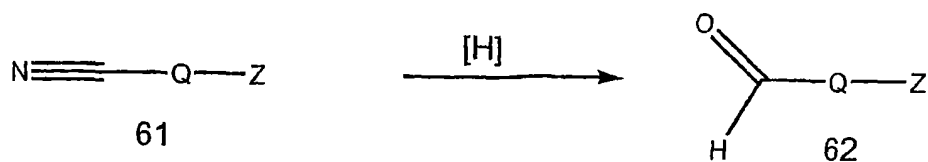
流程 27 描述式 62 醛的制备,其含有适当保护的酸部分且可用于制备流程 5 所述式 42 的化合物。式 61 腓的选择性还原(见制备中的流程 3-4)提供式 62 的醛。这种还原的优选方法包括在有酸如甲酸存在的条件下,用铝-镍(Raney)合金加热腓。用于制备式 42 化合物(流程 5)的式 64 的醛可通过用各种还原剂如氢化二异丁基铝、氯化锡(II)/氯化氢、或三乙氧基铝氢化锂处理而从式 63 的起始腓制备。

制备式 65 丙醛的方法在流程 28 中描述且按照 Kang(J. Org. Chem. 1996, 61,2604)和 Jeffery (J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1984, 19,1287)所述过程。芳基碘或溴在有适当钯催化剂,优选乙酸钯存在的条件下与烯丙醇偶联。反应是在适宜的极性、惰性溶剂,优选二甲基甲酰胺中进行的,加入碱,如碳酸氢钠、和铵盐,如氯化四丁铵,提供式 65 的丙醛。

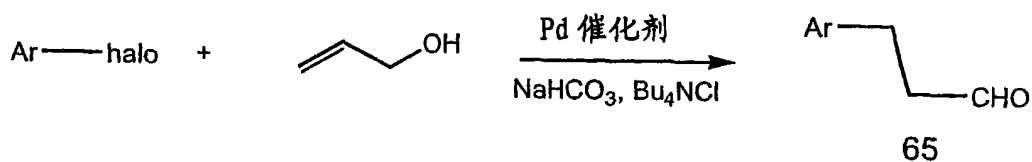
## 流程 26



## 流程 27



## 流程 28

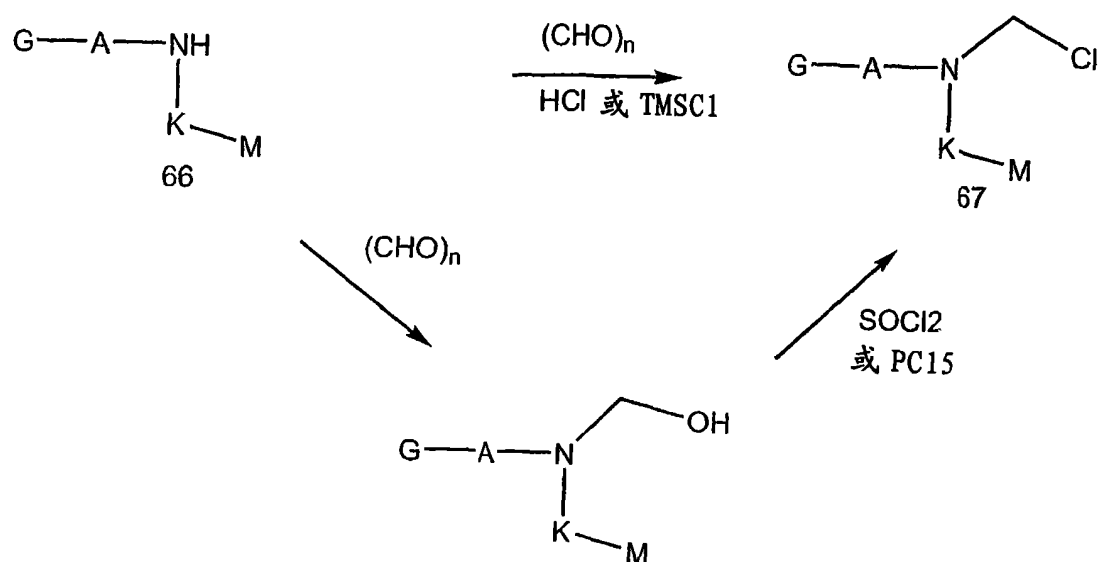


## 氯甲基中间体

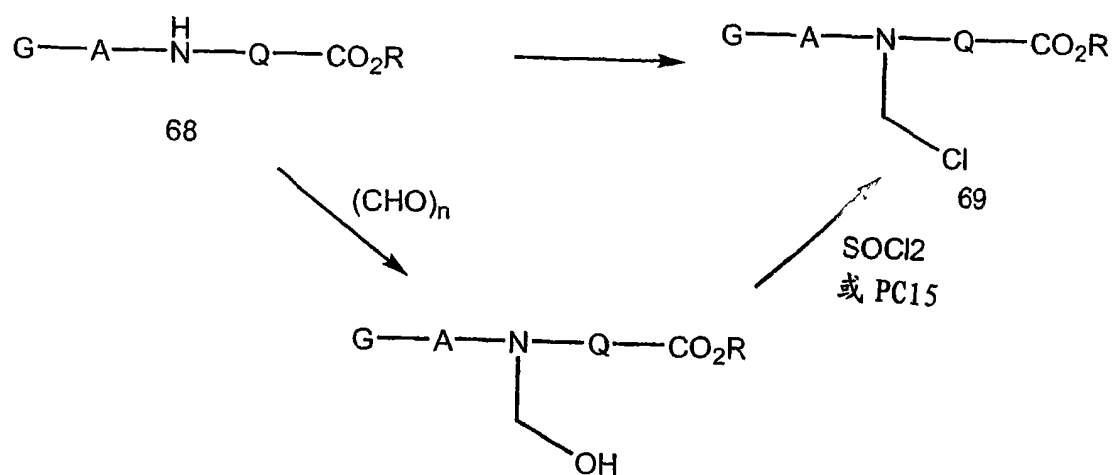
中间体氯甲基化合物可按照流程 29 和 30 所述制备。一般来说，在约 0℃-约 60℃ 的温度下，在含有适宜催化剂如 HCl、氯化锌或三甲基甲硅烷基氯化物的惰性有机溶剂如二氯甲烷或氯仿中，用甲醛等价

物如低聚甲醛处理适当的式 66 或 68 的氨磺酰或酰胺，分别产生式 67 和 69 的氯甲基衍生物。

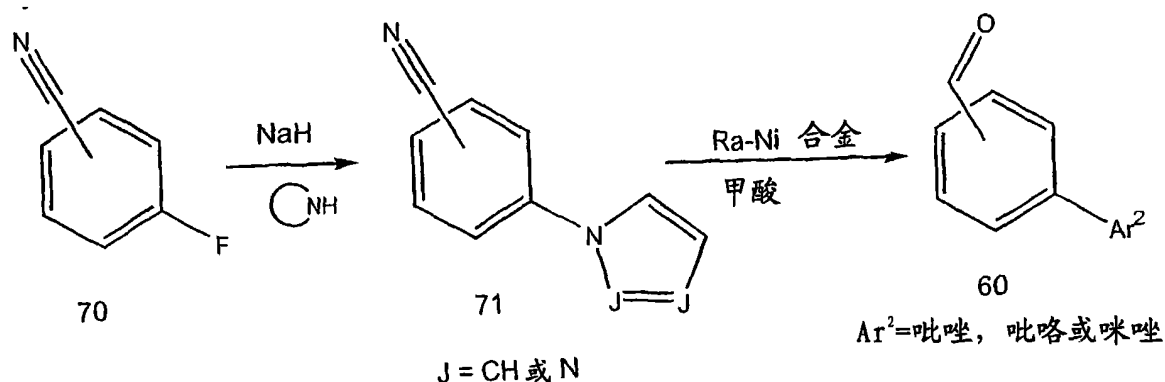
### 流程 29



### 流程 30



流程 31 给出式 69 联芳醛的合成。在适宜的溶剂，优选 DMF 中，用亲核基团如吡唑或咪唑加热式 70 的氟苄腈，进行氟基团的置换，产生式 71 的中间体。所需式 60 的联芳醛是通过在甲酸中，通过用兰尼氏合金氢化而还原腈或通过用氢化物源如氢化二异丁基铝还原而获得。



本申请中给出的实施例及合成过程用于举例说明本发明的特定实施方案，而不是以任何方式限制说明书或权利要求的范围。本申请中的所有文献均引入此处作为参考。

### 实施例 1

#### 7-((4-丁基-苄基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基)-庚酸

##### 步骤 A: 还原性氨基化

7-(4-丁基-苄氨基)-庚酸甲酯. 室温搅拌制备 1 中制备的 7-氨基-庚酸甲酯盐酸盐 (1.12g、5.9mmol)、4-丁基-苯甲醛 (0.915g、5.65mmol) 和三乙胺 (0.83mL、5.98mmol) 溶于 20mL MeOH 的溶液 3 小时。冷却至 0℃ 后，加入 NaBH<sub>4</sub> (0.342g、9.04mmol) 并室温搅拌反应物 15 分钟。用 1: 1 NaHCO<sub>3</sub>: H<sub>2</sub>O 猝灭混合物并真空除去 MeOH。用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 稀释所得残余物并用水和盐水洗涤有机溶液，在 MgSO<sub>4</sub> 上干燥，过滤并真空浓缩，得到步骤 A 的标题化合物 (1.4g)。

<sup>1</sup>H NMR (400

MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.08-7.38 (m, 4H), 3.62 (s, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.52-2.66 (m, 4H), 2.25 (t, 2H), 1.53-1.63 (m, 6H), 1.25-1.40 (m, 6H), 0.85 (t, 3H); MS 306 (M+1).

### 步骤 B: 酰胺形成

7-((4-丁基-苄基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基)-庚酸甲酯. 室温搅拌实施例 1 步骤 A 制备的 7-(4-丁基-苄氨基)-庚酸甲酯 (0.10g、0.33mmol)、N,N-二异丙基乙胺 (0.85g、0.66mmol) 和制备 2 中制备的吡啶-3-磺酰氯盐酸盐 (0.070g、0.33mmol) 溶于 3mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 的溶液过夜。用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 稀释混合物并用水和盐水洗涤有机溶液, 在 MgSO<sub>4</sub> 上干燥, 过滤并真空浓缩。通过闪烁色谱在硅胶上纯化产物 (10% EtOAc/己烷-30% EtOAc/己烷), 得到步骤 B 的标题化合物。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.01 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.23 (m, 4H), 4.30 (s, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.08 (t, 2H), 2.55 (t, 2H), 2.19 (t, 2H), 1.10-1.58 (m, 12H), 0.87 (t, 3H); MS 447 (M+1).

### 步骤 C: 酯水解

7-((4-丁基-苄基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基)-庚酸. 室温搅拌实施例 1 步骤 B 制备的 7-((4-丁基-苄基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基)-庚酸甲酯 (0.040g、0.158mmol) 溶于 2mL MeOH 和 0.5mL 2N NaOH 的溶液过夜。用 2N HCl 猝灭混合物并用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 稀释。用 1N HCl 和水洗涤有机层, 在 MgSO<sub>4</sub> 上干燥, 过滤并真空浓缩。通过闪烁色谱在硅胶上纯化产物 (2%MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-5%MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), 得到标题化合物 (42mg)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.09 (s, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.09 (m, 4H), 4.32 (s, 2H), 3.12 (s, 2H), 2.55 (t, 2H), 2.25 (t, 2H), 1.12-1.58 (m, 12H), 0.88 (t, 3H); MS 431 (M-1).

### 实施例 1a-1an

实施例 1a-1an 是按照与实施例 1 方法类似的方式, 从适当的起始物质制备的, 其中如所示那样, 反应时间、温度和试剂有所改变。

### 实施例 1a

#### 7-(苯磺酰基-(4-丁基-苄基)-氨基)-庚酸

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.83 (d, 2H), 7.51-7.59 (m, 3H), 7.11 (m, 4H), 4.28 (s, 2H), 3.07 (t, 2H), 2.57 (t, 2H), 2.24 (t, 2H), 1.51-1.59 (m, 2H), 1.44-1.49 (m, 2H), 1.27-1.35 (m, 4H), 1.08-1.15 (m, 4H), 0.91 (t, 3H); MS 430 (M-1).

### 实施例 1b

#### (3-(((1-甲基-1H-吡啶-3-基甲基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基)-甲基)-苯基)-乙酸

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.93 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.01-7.37 (m, 9H), 6.77 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.52 (s, 2H); MS 448 (M-1).

### 实施例 1c

#### (3-(((5-苯基-咪唑-2-基甲基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基)-甲基)-苯基)-乙酸

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.02 (d, 1H), 7.22-7.34 (m, 12H), 6.42 (d, 1H), 6.17 (d, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.60 (s, 2H); MS 461 (M-1).

### 实施例 1d

#### (3-(((5-苄基-吡啶-2-基甲基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基)-甲基)-苯基)-乙酸

步骤 A: 室温反应 3.5 小时。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.97 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.04-7.34 (m, 10H), 4.54 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.50 (s, 2H); MS 486 (M-1).

### 实施例 1e

#### 3-(((4-苯乙基硫烷基-苄基)-(吡啶-3-磺酰基-氨基)-甲基)-苯基)- 乙酸

步骤 A: 室温反应 4 小时。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.00

(d, 1H), 7.50 (bs, 1H), 6.90-7.38 (m, 15H), 4.31 (s, 4H), 3.49 (s, 2H), 3.11 (t, 2H),  
2.87 (t, 2H); MS 531 (M-1).

### 实施例 1f

#### (3-(((3-羟基-4-丙氧基-苄基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基)-甲基)-苯 基)-乙酸

步骤 A: 室温反应 3.5 小时。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$

8.95 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.13-7.23 (m, 2H), 6.94-7.00 (m,  
2H), 6.55-6.68 (m, 3H), 4.55 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.95 (t, 2H), 3.52 (s, 2H), 1.78 (m,  
2H), 0.99 (t, 3H).

### 实施例 1g

#### (3-(((4-戊基-苄基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基)-甲基)-苯基)-乙酸

步骤 A: 室温反应 3.5 小时。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$

8.98 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.14-7.26 (m, 2H), 6.95-7.05 (m,  
6H), 4.35 (s, 4H), 3.54 (s, 2H), 2.54 (t, 2H), 1.56 (m, 2H), 1.29 (m, 4H), 0.88 (t, 3H);  
MS 465 (M-1).

### 实施例 1h

#### (3-(((4-甲基氨磺酰基-苄基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基)-甲基)-苯 基)-乙酸

步骤 A: 室温反应 3.5 小时。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$

9.06 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.53-7.64 (m, 3H), 6.91-7.26 (m, 6H), 4.39 (s,  
2H), 4.35 (s, 2H), 3.50 (s, 2H), 2.63 (s, 3H); MS 488 (M-1).

### 实施例 1i

#### (3-(((4-异丙氧基-苄基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基)-甲基)-苯基)-乙酸

步骤 A: 室温反应 3.5 小时。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$

8.97 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 6.94-7.25 (m, 6H), 6.72 (m, 2H), 4.48 (m, 1H), 4.32 (m, 4H), 3.52 (s, 2H), 1.29 (t, 6H); MS 453 (M-1).

### 实施例 1j

#### (3-(((4-氯-苯硫-2-基甲基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基)-甲基)-苯基)-乙酸

步骤 A: 室温反应 3.5 小时。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$

9.01 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.20-7.29 (m, 2H), 7.12 (d, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.60 (s, 2H); MS 435 (M-1).

### 实施例 1k

#### (3-(((4-丁基-苄基)-(4-硝基-苯磺酰基)-氨基)-甲基)-苯基)-乙酸

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.23 (m, 2H), 7.85 (m, 2H), 7.15-7.25 (m, 2H), 6.95-7.02 (m, 6H), 4.32 (m, 4H), 3.53 (s, 2H), 2.52 (m, 2H), 1.51 (m, 2H), 1.30 (m, 2H), 0.89 (t, 3H); MS 495 (M-1).

### 实施例 1l

#### (3-(((4-丁基-苄基)-(4-氟基-苯磺酰基)-氨基)-甲基)-苯基)-乙酸

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.21 (d, 1H), 7.67-7.84 (m, 3H), 6.89-7.24 (m, 8H), 4.46 (s, 1H), 4.38 (s, 1H), 4.32 (m, 2H), 3.54 (s, 1H), 3.38 (s, 1H), 2.55 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.33 (m, 2H), 1.29 (s, 1H), 0.89 (t, 3H); MS 475 (M-1).

### 实施例 1m

(3-(((4-丁基-苄基)-(3-氟-苯磺酰基)-氨基)-甲基)-苯基)-乙酸

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.58 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 6.92-7.24 (m, 10H), 4.29 (m, 4H), 3.52 (d, 2H), 2.52 (d, 2H), 1.52 (m, 2H), 1.29 (m, 2H), 0.90 (m, 3H); MS 468 (M-1).

### 实施例 1n

(3-(((4-丁基-苄基)-(5-吡啶-2-基-噁吩-3-磺酰基)-氨基)-甲基)-苯基)-乙酸

步骤 B: 用三乙胺替代 N, N-二异丙基乙胺。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.81 (m, 2H), 7.17-7.27 (m, 6H), 6.94-7.16 (m, 6H), 4.29 (d, 4H), 3.55 (s, 2H), 2.54 (m, 2H), 1.54 (m, 2H), 1.31 (m, 2H), 0.91 (t, 3H); MS 533 (M-1).

### 实施例 1o

(3-(((4-丁基-苄基)-(甲苯-4-磺酰基)-氨基)-甲基)-苯基)-乙酸

步骤 B: 用三乙胺替代 N, N-二异丙基乙胺。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.71 (d, 2H), 7.24-7.29 (m, 2H), 7.11-7.19 (m, 2H), 6.87-7.01 (m, 2H), 4.26(d, 4H), 3.52 (s, 2H), 2.55 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.54 (m, 2H), 1.32 (m, 2H), 0.91 (t, 3H); MS 464 (M-1).

### 实施例 1p

(3-(((2, 3-二氢-苯并[1, 4]dioxin-6-基甲基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基)-甲基)-苯基)-乙酸

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.98 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.14-7.26 (m, 2H), 7.02 (d, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.72 (d, 1H), 6.59 (m, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.25 (s, 2H), 4.20 (s, 4H), 3.55 (s, 2H); MS 453 (M-1).

实施例 1q(3-((苯并呋喃-2-基甲基-(吡啶-3-磺酰基)-氨基)-甲基)-苯基)-乙  
酸

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.05 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.11-7.42 (m, 9H), 6.44 (s, 1H), 4.45 (s, 1H), 4.39 (s, 1H), 3.59 (s, 1H); MS 435 (M-1).

实施例 1r(3-(((4-丁基-苄基)-(1-甲基-1H-咪唑-4-磺酰基)-氨基)-甲基)-苯  
基)-乙酸

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.58 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.99-7.26 (m, 8H), 4.33 (d, 4H), 3.65 (s, 3H), 3.52 (s, 2H), 2.54 (t, 2H), 1.54 (m, 2H), 1.32 (m, 2H), 0.91 (t, 3H); MS 454 (M-1).

实施例 1s(3-(((4-咪唑-1-基-苄基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基)-甲基)-苯基)-乙  
酸

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 9.45 (m, 1H), 9.44 (s, 1H), 9.03 (m, 1H), 8.91 (d, 1H), 8.19 (t, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.61 (d, 2H), 7.53 (d, 2H), 7.11 (m, 4H), 4.70 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 3.33 (s, 2H); MS 461 (M-1).

实施例 1t(3-(((吡啶-3-磺酰基)-(4-嘧啶-2-基-苄基)-氨基)-甲基)-苯基)-乙  
酸

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.10 (s, 1H), 8.80 (m, 3H), 8.14 (d, 1H), 8.02 (d, 2H), 7.47 (m, 1H), 7.06-7.25 (m, 6H), 6.83 (s, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.41 (s, 2H); MS 473 (M-1).

实施例 1u

(3-(((吡啶-3-磺酰基)-(4-噻唑-2-基-苄基)-氨基)-甲基)-苯基)-  
乙酸

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.11 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.87 (s, 2H),  
7.63 (d, 2H), 7.51 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.07-7.27 (m, 6H), 6.83 (s, 1H), 4.37 (s, 2H),  
4.33 (s, 2H), 3.41 (s, 2H).

实施例 1v

(3-(((1-甲基-1H-咪唑-4-磺酰基)-(4-噻唑-2-基-苄基)-氨基)-甲  
基)-苯基)-乙酸

步骤 B: 用三乙胺替代 N, N-二异丙基乙胺。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,

$\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.85 (s, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.07-7.25 (m, 6H),  
6.88 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.38 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.40 (s, 2H); MS 483 (M-1).

实施例 1w

(3-(((4-二甲氨基-苄基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基]-甲基)-苯基)-乙  
酸

步骤 A: 室温反应 4 小时。步骤 B: 用三乙胺替代 N, N-二异丙基乙胺。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.09 (d, 1H), 7.09-7.16  
(m, 2H), 6.93-6.99 (m, 7H), 6.65 (d, 2H), 5.36 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 2.89  
(s, 6H); MS 438 (M-1).

实施例 1x

(3-(((4-环己基-苄基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基)-甲基)-苯氧基)-乙  
酸

步骤 B: 用三乙胺替代 N, N-二异丙基乙胺。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,

CDCl<sub>3</sub>) δ 8.95 (s, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.17 (t, 1H), 7.13 (d, 2H), 7.08 (d, 2H), 6.81 (d, 1H), 6.73 (d, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.34 (s, 4H), 2.43 (m, 1H), 1.81 (d, 4H), 1.37 (t, 4H), 1.23 (m, 1H); MS 495 (M+1), 493 (M-1).

实施例 1y

(3-(((2-(3,5-二氯-苯氧基)-乙基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基)-甲基)-苯氧基)-乙酸

步骤 B: 用三乙胺替代 N,N-二异丙基乙胺。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,

CDCl<sub>3</sub>) δ 9.07 (s, 1H), 8.78 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 6.82-6.91 (m, 4H), 6.53 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.91 (t, 2H), 3.54 (t, 2H); MS 511 (M+1), 509 (M-1).

实施例 1z

(3-(((4-二甲基氨基-苄基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基)-甲基)-苯氧基)-乙酸

步骤 B: 用三乙胺替代 N,N-二异丙基乙胺。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,

CDCl<sub>3</sub>) δ 8.91 (s, 1H), 8.79 (m, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.16 (t, 1H), 6.94 (d, 2H), 6.81 (d, 2H), 6.64 (d, 2H), 6.49 (s, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.28 (s, 4H), 2.91 (s, 6H); MS 456 (M+1), 454 (M-1).

实施例 1aa

(3-(((4-叔-丁基-苄基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基)-甲基)-苯氧基)-乙酸

步骤 B: 用三乙胺替代 N,N-二异丙基乙胺。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,

CDCl<sub>3</sub>) δ 8.95 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.15 (t, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.81 (d, 1H), 6.72 (d, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.35 (s, 4H), 1.27 (s, 9H); MS 469 (M+1), 467 (M-1).

实施例 1ab

(3-(((3-(3-氯-苯基)-丙基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基)-甲基)-苯氧基)-乙酸

基)-乙酸

步骤 B: 用三乙胺替代 N,N-二异丙基乙胺。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,

CDCl<sub>3</sub>) δ 8.98 (s, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.21 (m, 2H), 6.91 (s, 1H), 6.86 (m, 3H), 6.78 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.15 (t, 2H), 2.43 (t, 2H), 1.68 (m, 2H); MS 475 (M+1), 473 (M-1).

实施例 1ac

(3-(((4-叔-丁基-苄基)-(1-甲基-1H-咪唑-4-磺酰基)-氨基)-甲基)-苯氧基)-乙酸

步骤 B: 用三乙胺替代 N,N-二异丙基乙胺。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,

CDCl<sub>3</sub>) δ 7.66 (s, 1H), 7.08-7.31 (m, 6H), 6.70-6.78 (m, 3H), 4.54 (s, 2H), 4.35 (s, 4H), 3.68 (s, 3H), 1.27 (s, 9H); MS 469.9 (M-1).

实施例 1ad

(3-(((4-环己基-苄基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基)-甲基)-苯基)-乙酸

步骤 B: 用三乙胺替代 N,N-二异丙基乙胺。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,

CDCl<sub>3</sub>) δ 8.98 (bs, 1H), 8.75 (bs, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.39 (bs, 1H), 6.97-7.25 (m, 8H), 4.36 (d, 4H), 3.54 (s, 2H), 2.44 (s, 1H), 1.72-1.82 (m, 4H), 1.24-1.36 (m, 5H); MS 476.9 (M-1).

实施例 1ae

(3-(((1-甲基-1H-咪唑-4-磺酰基)-(4-苯氧基-苄基)-氨基)-甲基)-苯基)-乙酸

步骤 B: 用三乙胺替代 N,N-二异丙基乙胺。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,

CDCl<sub>3</sub>) δ 7.52 (s, 1H), 7.06-7.37 (m, 10H), 6.94 (d, 2H), 6.83 (d, 2H), 4.38 (s, 4H), 3.71 (s, 3H), 1.72-1.82 (m, 4H), 3.56 (s, 2H); MS 490 (M-1).

实施例 1af(3-(((4-苯氧基-苄基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基)-甲基)-苯基)-乙酸

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.00 (bs, 1H), 8.76 (bs, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.41 (t, 1H), 7.35 (m, 1H), 6.86-7.32 (m, 10H), 6.84 (d, 2H), 4.37 (d, 4H), 3.54 (s, 2H); MS 487 (M-1).

实施例 1ag(3-(((4-(2-氧代-吡咯烷-1-基)-苄基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基)-甲基)-苯基)-乙酸

步骤 B: 用三乙胺替代 N, N-二异丙基乙胺。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.06 (bs, 1H), 8.80 (bs, 1H), 8.14 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 6.96-7.26 (m, 7H), 4.28 (m, 4H), 3.78 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 2.59 (m, 2H), 2.11 (m, 2H); MS 478 (M-1).

实施例 1ah(3-((苯并[1,3]dioxol-5-基甲基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基)-甲基)-苯基)-乙酸

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.98 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.14-7.20 (m, 2H), 7.00 (d, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.64 (t, 2H), 6.55 (d, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.54 (s, 2H); MS 439 (M-1).

实施例 1ai(3-(((1-甲基-1H-咪唑-4-磺酰基)-(4-嘧啶-5-基-苄基)-氨基)-甲基)-苯基)-乙酸

步骤 B: 用三乙胺替代 N, N-二异丙基乙胺。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.18 (s, 1H), 8.91 (s, 2H), 7.05-7.54 (m, 11H), 4.49 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.55 (s, 2H); MS 476 (M-1).

实施例 1aj

(3-(((吡啶-3-磺酰基)-(4-嘧啶-5-基-苄基)-氨基)-甲基)-苯基)-乙  
酸

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9.17 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.57 (m, 4H),  
7.45 (d, 2H), 7.05-7.16 (m, 5H), 4.48 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.45 (s, 2H).

实施例 1ak

(3-(((4-吡嗪-2-基-苄基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基)-甲基)-苯基)-乙  
酸

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.18 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.83 (d, 1H), 8.68 (s, 1H),  
8.57 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.96 (d, 2H), 7.60 (m, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.15 (m, 2H), 7.05  
(m, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.41 (s, 2H).

实施例 1al

(3-(((1-甲基-1H-咪唑-4-磺酰基)-(4-嘧啶-2-基-苄基)-氨基)-甲  
基)-苯基)-乙酸

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.78 (d, 2H), 7.94 (d, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.44 (s, 1H),  
7.22-7.03 (m, 6H), 6.87 (s, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.38 (s, 2H);  
MS 476 (M-1).

实施例 1am

(3-(((4-丁基-苄基)-苯基甲磺酰基)-氨基)-甲基)-苯基)-乙酸

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.31-6.96 (m, 13H), 4.13 (s, 2H), 4.05 (s, 2H), 4.03 (s,  
2H), 3.62 (s, 2H), 2.60 (t, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.33 (m, 2H), 0.91 (t, 3H); MS 464 (M-1).

实施例 1an

5-3-((吡啶-3-磺酰基)-(4-噻唑-2-基-苄基)-氨基)-丙基)-噻吩-2-  
羧酸

步骤 A: 用 N,N-二异丙基乙胺替代三乙胺。

<sup>1</sup>H NMR (400

MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.18 (d, 1H), 8.82 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.73-7.20 (m, 8H), 6.60 (d, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.22 (t, 2H), 2.70 (t, 2H), 1.85-1.70 (m, 2H).

## 实施例 2

(3-(((2-(3-氯-苯氧基)-乙基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基)-甲基)-苯基)-乙酸

### 步骤 A: 烷基化

(3-(((2-(3-氯-苯氧基)-乙基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基)-甲基)-苯基)-乙酸甲酯. 0℃, 向氢化钠(60%, 溶于矿物油中, 0.016g、0.3996mmol)溶于 2mL DMF 的溶液中加入(3-((吡啶-3-磺酰基氨基)-甲基)-苯基)-乙酸甲酯(源于制备 14, 0.096g、0.333mmol)并室温搅拌反应物 30 分钟。冷却至 0℃后, 加入 1-(2-溴-乙氧基)-3-氯-苯(源于制备 29, 0.094g、0.399mmol)并室温搅拌反应物过夜。真空除去 DMF。用 EtOAc 稀释残余物并用水和盐水洗涤有机溶液, 在 MgSO<sub>4</sub>上干燥, 过滤并真空浓缩。通过闪烁色谱在硅胶上纯化产物(0.5%MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-2% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), 得到步骤 A 的标题化合物(0.025g)。MS 475 (M+1)

### 步骤 B: 酯水解

(3-(((2-(3-氯-苯氧基)-乙基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基)-甲基)-苯基)-乙酸. 室温搅拌实施例 2 步骤 A 的化合物(0.025g、0.053mmol)溶于 2mL MeOH 和 0.5mL 2N NaOH 的溶液过夜。用 2N HCl 猝灭混合物并用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 稀释。用 1N HCl 和水洗涤有机层, 在 MgSO<sub>4</sub>上干燥并真空浓缩。通过闪烁色谱在硅胶上纯化该产物(2%MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-5%MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), 得到标题化合物(20mg)。<sup>1</sup>H NMR

(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.05 (s, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.08-7.27

(m, 5H), 6.89 (d, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.55 (d, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.95 (t, 2H), 3.59 (s, 4H); MS 495 (M-2).

实施例 2a-2c

实施例 2a-2c 是按照与实施例 2 的方法相似的方式,从适宜的起始物质制备的。

实施例 2a

反式-(3-(((3-(3,5-二氯-苯基)-烯丙基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基)-甲基)-苯基)-乙酸

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.08 (bs, 1H), 8.81 (bs, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.48 (bs, 1H), 7.12-7.28 (m, 4H), 6.98 (s, 2H), 6.19 (d, 1H), 5.86 (m, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.93 (d, 2H), 3.58 (s, 2H).

实施例 2b

(3-(((2-(3,5-二氯-苯氧基)-乙基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基)-甲基)-苯基)-乙酸

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.96 (bs, 1H), 8.70 (bs, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.24-7.09 (m, 4H), 6.86 (s, 1H), 6.47 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 3.86 (m, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.31 (m, 2H).

实施例 2c

(3-(((4-(1-羟基-己基)-苄基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基)-甲基)-苯基)-乙酸

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.91 (bs, 1H), 8.72 (bs, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.40 (bs, 1H), 7.16-6.99 (m, 7H), 6.81 (s, 1H), 4.57 (t, 1H), 4.29 (s, 4H), 3.43 (m, 2H), 1.70 (m, 1H), 1.61 (m, 1H), 1.32-1.16 (m, 8H), 0.82 (t, 3H).

实施例 3

5-(3-((2-苄基硫烷基)-乙基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基)-丙基)-噻吩-2-羧酸

步骤 A: 还原性氨基化

5-(3-(2-苄基硫烷基-乙氨基)-丙基)-噻吩-2-羧酸叔-丁酯. 步骤 A 是按照与实施例步骤 A 的方法类似的方式进行的。

步骤 B: 酰胺形成

5-(3-((2-苄基硫烷基-乙基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基)-丙基)-噻吩-2-羧酸叔-丁酯. 步骤 B 是按照与实施例 1 步骤 B 的方法类似的方式进行的, 区别在于使用三乙胺替代 N,N-二异丙基乙胺。

步骤 C: 酯水解

5-(3-((2-苄基硫烷基-乙基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基)-丙基)-噻吩-2-羧酸·TFA. 将实施例 3 步骤 B 制备的 5-(3-((2-苄基硫烷基-乙基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基)-丙基)-噻吩-2-羧酸叔-丁酯 (0.038g) 溶于 1mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 的溶液冷却至 0 °C, 并加入 1mL TFA. 将混合物温热至室温并搅拌 1 小时. 蒸发掉 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 和 TFA, 与加入的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 共沸, 得到标题化合物 (46.3mg). MS 475 (M-1)

实施例 3a-3i 是按照与实施例 3 的方法类似的方式, 从适宜的起始物质制备的, 其中对其进行了改变。

实施例 3a

5-(3-((2-(3-氯-苄基硫烷基)-乙基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基)-丙基)-噻吩-2-羧酸

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.93 (s, 1H), 8.78 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.19-7.28 (m, 3H), 6.87 (s, 1H), 3.16-3.35 (m, 6H), 2.87 (t, 2H), 1.89 (t, 2H); MS 497,499 (M+).

实施例 3b

(3-((吡啶-3-磺酰基)-(4-噻唑-2-基-苄基)-氨基)-甲基)-苯氧基)-乙酸·2TFA

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.40 (bs, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.28 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.78 (m, 2H), 7.68 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.24 (m, 3H), 7.12 (t, 1H), 6.77 (m, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.34 (s, 2H); MS 494 (M-1).

实施例 3c

(3-(((吡啶-3-磺酰基)-(4-嘧啶-2-基-苄基)-氨基)-甲基)-苯氧基)-  
乙酸·2HCl

通过在 2 个当量的 1N HCl 中搅拌,接着除去水并真空干燥,可将 TFA 盐转化成 HCl 盐。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9.00

(d, 2H), 8.78 (d, 1H), 8.25 (d, 2H), 8.08 (t, 1H), 7.60 (t, 1H), 7.42 (m, 3H), 7.11 (m, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.72 (m, 3H), 4.65 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.49 (s, 2H).

实施例 3d

(3-(((1-甲基-1H-咪唑-4-磺酰基)-(4-噻唑-2-基-苄基)-氨基)-甲  
基)-苯氧基)-乙酸·2TFA

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.93 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.76 (d, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.09 (t, 1H), 6.75 (d, 2H), 6.68 (s, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 3.76 (s, 3H); MS 498 (M+).

实施例 3e

(3-(((吡啶-3-磺酰基)-(4-吡啶-2-基-苄基)-氨基)-甲基)-苯氧基)-  
乙酸·HCl

在步骤 A 中没有使用三乙胺。通过在 2 个当量的 1N HCl 中搅拌,接着除去水并真空干燥,可将 TFA 盐转化成 HCl 盐。MS 490 (M+1)、488 (M-1)

实施例 3f

(3-(((1-甲基-1H-咪唑-4-磺酰基)-(4-吡啶-2-基-苄基)-氨基)-甲  
基)-苯氧基)-乙酸·HCl

在步骤 A 中没有使用三乙胺。通过在 2 个当量的 1N HCl 中搅拌,接着除去水并真空干燥,可将 TFA 盐转化成 HCl 盐。MS 493 (M+1)、491 (M-1)

实施例 3g

(3-(((吡啶-3-磺酰基)-(4-吡啶-3-基-苄基)-氨基)-甲基)-苯氧基)-  
乙酸·HCl

在步骤 A 中没有使用三乙胺。通过在 2 个当量的 1N HCl 中搅拌，接着除去水并真空干燥，可将 TFA 盐转化成 HCl 盐。MS 490 (M+1)、488 (M-1)

实施例 3h

(3-(((1-甲基-1H-咪唑-4-磺酰基)-(4-吡啶-3-基-苄基)-氨基)-甲  
基)-苯氧基)-乙酸·HCl

在步骤 A 中没有使用三乙胺。通过在 2 个当量的 1N HCl 中搅拌，接着除去水并真空干燥，可将 TFA 盐转化成 HCl 盐。MS 493 (M+1)、491 (M-1)

实施例 3i

(3-(((吡啶-3-磺酰基)-(4-吡啶-4-基-苄基)-氨基)-甲基)-苯氧基)-  
乙酸·HCl

在步骤 A 中没有使用三乙胺。通过在 2 个当量的 1N HCl 中搅拌，接着除去水并真空干燥，可将 TFA 盐转化成 HCl 盐。MS 490 (M+1)、488 (M-1)

实施例 4

5-(3-((3-(3-氯-苯基)-丙基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基)-丙基)-噻吩  
-2-羧酸

步骤 A: 氨磺酰的形成

5-(3-((3-(3-氯-苯基)-丙基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基)-丙基)-噻吩  
-2-羧酸甲酯。室温搅拌 5-(3-(3-(3-氯-苯基)-丙基氨基)-丙基)-噻吩-2-羧酸甲酯(源于制备 8, 0.0855g、0.243mmol)、三乙胺(0.0541g、0.534mmol)和吡啶-3-磺酰氯盐酸盐(源于制备 2, 0.0572g、0.267mmol)在 0℃ 混合于 10mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中的溶液过夜。用水、饱和 NaHCO<sub>3</sub> 和盐水洗涤有机溶液，在 MgSO<sub>4</sub> 上干燥，过滤并真空浓缩，得到油状的步骤 A 标题化合物。MS 494 (M+1)

步骤 B: 酯水解

5-(3-((3-(3-氯-苯基)-丙基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基)-丙基)-噻吩-2-羧酸。室温搅拌实施例 4 步骤 B 制备的 5-(3-((3-(3-氯-苯基)-丙基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基)-丙基)-噻吩-2-羧酸甲酯 (0.119g、0.241mmol) 溶于 5mL EtOH 和 0.72mL 1N NaOH 的溶液过夜。调节反应化合物至 pH 6.2 并分层。用水洗涤有机溶液，在  $\text{MgSO}_4$  上干燥，过滤并真空浓缩，得到标题化合物 (16mg)。

$^1\text{H}$  NMR (400

MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.00 (d, 1H, J=8), 7.70 (d, 1H, J=4), 7.30-7.60 (m, 6H), 6.75 (d, 1H, J=4), 3.20 (m, 4H), 2.95 (t, 2H, J=7), 2.60 (t, 2H, J=7), 1.70-2.00 (m, 4H); MS 478 (M+1), 476 (M-1).

#### 实施例 4a-4h

实施例 4a-4h 是按照与实施例 4 方法类似的方式从适宜的起始物质制备的。

#### 实施例 4a

5-(3-((3-(3-氯-苯基)-丙基)-(4-甲氧基-苯磺酰基)-氨基)-丙基)-噻吩-2-羧酸

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.70 (d, 1H, J=7), 7.00-7.40 (m, 8H), 6.80 (d, 1H, J=4), 3.89 (s, 3H), 3.10 (m, 4H), 2.95 (t, 2H, J=7), 2.50 (t, 2H, J=7), 1.70-2.00 (m, 2H); MS 508 (M+1), 506 (M-1).

#### 实施例 4b

5-(3-((苯并[1,2,5]噻二唑-4-磺酰基)-(3-(3-氯-苯基)-丙基)-氨基)-丙基)-噻吩-2-羧酸

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.00-7.70 (m, 8H), 6.70 (d, 1H, J=4), 3.05 (m, 4H), 2.90 (t, 2H, J=7), 2.54 (t, 2H, J=7), 1.72-1.92 (m, 2H); MS 536 (M+), 535 (M-1).

实施例 4c5-(3-(苯磺酰基-(3-(3-氯-苯基)-丙基)-氨基)-丙基)-噻吩-2-羧酸

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.70-7.92 (m, 11H), 3.26 (m, 4H), 3.05 (m, 4H), 2.73 (m, 2H), 2.50 (m, 2H), 1.70 (m, 2H); MS 578(M+1), 576 (M-1).

实施例 4d5-(3-((3-(3-氯-苯基)-丙基)-苯甲磺酰基-氨基)-丙基)-噻吩-2-羧酸

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.50 (d, 1H, J=4), 7.00-7.40 (m, 9H), 6.85 (d, 1H, J=4), 3.00 (m, 4H), 2.60 (m, 2H), 2.40 (m, 2H), 1.60-1.80 (m, 2H); MS 490 (M-1).

实施例 4e5-(3-((3-(3-氯-苯基)-丙基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基)-丙基)-呋喃-2-羧酸

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.00 (m, 1H), 8.70 (m, 1H), 8.00 (d, 1H, J=6), 7.50 (m, 1H), 6.80-7.04 (m, 6H), 3.20 (m, 4H), 2.78 (m, 2H), 2.50 (m, 2H), 1.62-2.00 (m, 4H); MS 463 (M+1), 461 (M-1).

实施例 4f5-(3-((3-(3-氯-苯基)-丙基)-(萘-2-磺酰基)-氨基)-丙基)-噻吩-2-羧酸

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.40 (d, 1H, J=2), 7.00-8.00 (m, 11H), 6.80 (d, 1H, J=4), 3.20 (m, 4H), 2.82 (t, 2H, J=7), 2.60 (t, 2H, J=7), 1.80-2.00 (m, 2H); MS 528.9 (M+1).

实施例 4g5-(3-((3-(3-氯-苯基)-丙基)-(萘-1-磺酰基)-氨基)-丙基)-噻吩-2-羧酸

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.60 (d, 1H,  $J=5$ ), 6.95-8.22 (m, 11H), 6.70 (d, 1H,  $J=4$ ), 3.20 (m, 4H), 2.40 (t, 2H,  $J=7$ ), 1.72-1.95 (m, 4H); MS 528.9 (M+1).

实施例 4h5-(3-((2-乙酰氨基-4-甲基-噻唑-5-磺酰基)-(3-(3-氯-苯基)-丙基)-氨基)-丙基)-噻吩-2-羧酸

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.61 (d, 1H,  $J=4$ ), 7.00-7.30 (m, 4H), 3.60 (d, 1H,  $J=3.8$ ), 2.80 (t, 2H,  $J=7.0$ ), 2.60 (t, 2H,  $J=6.8$ ), 2.40 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.70-2.00 (m, 4H); MS 556 (M+1), 554 (M-1).

实施例 55-(3-((3-(3-氯-苯基)-丙基)-(吡啶-3-羧基)-氨基)-丙基)-噻吩-2-羧酸步骤 A: 酰胺的形成

5-(3-((3-(3-氯-苯基)-丙基)-(吡啶-3-羧基)-氨基)-丙基)-噻吩-2-羧酸甲酯. 室温搅拌 5-(3-(3-(3-氯-苯基)-丙基氨基)-丙基)-噻吩-2-羧酸甲酯(源于制备 8, 0.075g、0.213mmol)、DCC(0.0483g、0.234mmol)和烟酸(0.0289g、0.234mmol)溶于 10mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  的溶液过夜。将混合物过滤并真空浓缩滤液。将残余物溶于 15mL EtOAc 中, 过滤除去不溶物。依次用水、盐水洗涤有机溶液, 在  $\text{MgSO}_4$  上干燥, 过滤并真空浓缩, 得到油状步骤 A 的标题化合物(113mg)。MS 457 (M+)

步骤 B: 酯水解

步骤 B 是按照与实施例 4 步骤 B 方法相似的方式进行的。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.60 (d, 1H,  $J=8$ ), 6.80-7.70 (m, 8H), 6.60 (d, 1H,  $J=4$ ), 3.25 (m, 4H), 2.80 (m, 2H), 2.45 (m, 2H), 1.60-2.05 (m, 4H); MS 443 ( $M+1$ ), 441 ( $M-1$ ).

### 实施例 5a-5b

实施例 5a-5b 是按照与实施例 5 方法相似的方式, 从适宜起始物质制备的。

#### 实施例 5a

5-(3-((3-(3-氯-苯基)-丙基)-(吡啶-2-基-乙酰基)-氨基)-丙基)-噻吩-2-羧酸

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.60 (m, 1H), 7.00-7.80 (m, 8H), 6.60 (m, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.32 (m, 4H), 2.72 (m, 2H), 2.50 (m, 2H), 1.70-2.00 (m, 4H); MS 457 ( $M+1$ ), 455 ( $M-1$ ).

#### 实施例 5b

5-(3-((3-(3-氯-苯基)-丙基)-(吡啶-3-基-乙酰基)-氨基)-丙基)-噻吩-2-羧酸

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.60-7.80 (m, 2H), 7.00-7.50 (m, 7H), 6.70 (d, 1H,  $J=4$ ), 3.60 (s, 2H), 3.10-3.40 (m, 4H), 2.80 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 1.70-2.00 (m, 4H); MS 457 ( $M+1$ ), 455 ( $M-1$ ).

### 实施例 6

5-(3-((2-氯-苯磺酰基)-(3-(3-氯-苯基)-丙基)-氨基)-丙基)-噻吩-2-羧酸

#### 步骤 A: 酰胺的形成

5-(3-((2-氯-苯磺酰基)-(3-(3-氯-苯基)-丙基)-氨基)-丙基)-噻吩-2-羧酸叔-丁酯. 制备 5-(3-(3-(3-氯-苯基)-丙基氨基)-丙基)-噻

吩-2-羧酸叔-丁酯(源于制备 9, 0.10g、0.254mmol)溶于 10mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  的原液, 并将 1mL 溶液(0.010g、0.0254mmol)加入到 1 个英钱小瓶中。向其中加入三乙胺(0.78mL、0.056mmol)和 2-氯-苯磺酰氯(0.0059g、0.028mmol)。室温搅拌反应物过夜并用 2mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  稀释。用 3mL 5.5% HCl 水溶液 (2X) 和 3mL 饱和碳酸氢盐溶液 (2X) 洗涤有机溶液。用  $\text{MgSO}_4$  干燥有机层并浓缩, 产生步骤 A 的标题化合物 (10mg)。

#### 步骤 B: 酯水解

5-(3-((2-氯-苯磺酰基)-(3-(3-氯-苯基)-丙基)-氨基)-丙基)-噻吩-2-羧酸。将实施例 6 步骤 A 制备的 5-(3-((2-氯-苯磺酰基)-(3-(3-氯-苯基)-丙基)-氨基)-丙基)-噻吩-2-羧酸叔-丁酯 (0.010g、0.010mmol) 溶于 4N HCl 的溶液溶于 1,4-二噁烷 (3mL) 中, 并室温搅拌反应物过夜。反应到 HCl (g) 起泡, 通过薄层色谱确定完全反应。真空浓缩反应混合物。所得有机残余物与  $\text{CCl}_4$  共沸, 得到粉末 (5mg)。

$^1\text{H}$  NMR (400

MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.00 (d, 1H, J=4), 7.00-7.72 (m, 8H), 6.75 (d, 1H, J=4), 3.20-3.40 (m, 4H), 2.81 (m, 2H), 2.52 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.20 (m, 2H); MS 509.9 (M-1).

#### 实施例 6a-6j

实施例 6a-6j 是按照与实施例 6 方法类似的方式, 从适宜的起始物质制备的。

#### 实施例 6a

5-(3-((3-(3-氯-苯基)-丙基)-(2,5-二甲基-苯磺酰基)-氨基)-丙基)-噻吩-2-羧酸

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.70 (d, 1H, J=7), 7.00-7.40 (m, 7H), 6.80 (d, 1H, J=4), 3.32 (m, 4H), 2.50 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.84 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.22 (m, 2H); MS 506.1 (M+1), 504.1 (M-1).

#### 实施例 6b

5-(3-((3-氯-苯基)-丙基)-(2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-喹唑啉-6-

磺酰基)-氨基)-丙基)-噻吩-2-羧酸

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.80-7.92 (m, 9H), 3.20 (m, 4H), 2.80 (m, 2H), 1.75-2.00 (m, 4H), 1.20 (m, 2H); MS 594.0 (M-1+Cl).

实施例 6c

5-(3-((4-(2-羧基-苯甲酰基氨基)-丁烷-1-磺酰基)-(3-(3-氯-苯基)-丙基)-氨基)-丙基)-噻吩-2-羧酸

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.70 (d, 1H, J=6), 7.62 (d, 1H, J=4), 7.55 (d, 1H, J=8), 7.45-7.20 (m, 6H), 6.80-6.90 (m, 10H), 3.22 (m, 4H), 2.70 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 1.80-2.00 (m, 4H), 1.22 (m, 2H); MS 620.1 (M-1).

实施例 6d

5-(3-((3-(3-氯-苯基)-丙基)-(4-(3,5-二氧代-4,5-二氢-3H-[1,2,4]三嗪-2-基)-苯磺酰基)-氨基)-丙基)-噻吩-2-羧酸

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.60-7.92 (m, 4H), 6.80 (m, 7H), 3.22 (m, 4H), 2.80 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.22 (m, 2H); MS 587.1 (M-1).

实施例 6e

5-(3-((3-(3-氯-苯基)-丙基)-(2-甲氧基羰基-苯磺酰基)-氨基)-丙基)-噻吩-2-羧酸

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.75 (d, 1H, J=4), 7.00-7.70 (m, 8H), 6.85 (d, 1H, J=4), 3.90 (s, 3H), 3.31 (m, 4H), 2.70 (m, 2H), 2.50 (m, 2H), 1.82-2.00 (m, 4H), 1.20 (m, 2H); MS 534.1 (M-1).

### 实施例 6f

#### 5-(3-((4-溴-苯磺酰基)-(3-(3-氯-苯基)-丙基)-氨基)-丙基)-噻吩-2-羧酸

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.75 (d, 1H,  $J=4$ ), 7.00-7.70 (m, 8H), 6.80 (d, 1H,  $J=4$ ), 3.10 (m, 4H), 2.86 (m, 2H), 2.55 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.80 (m, 2H); MS 557.9 (M+1), 555.9 (M-1).

### 实施例 6g

#### 5-(3-((3-(3-氯-苯基)-丙基)-4-(1,1-二甲基-丙基)-苯磺酰基-氨基)-丙基)-噻吩-2-羧酸

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.95 (d, 1H,  $J=4$ ), 7.00-7.80 (m, 8H), 6.80 (d, 1H,  $J=4$ ), 3.20 (m, 4H), 2.80 (m, 2H), 2.50 (m, 2H), 1.30 (s, 3H), 1.70-1.90 (m, 4H), 1.55 (m, 2H), 0.60 (t, 3H,  $J=7$ ); MS 548 (M+1).

### 实施例 6h

#### 5-(3-((3-(3-氯-苯基)-丙基)-(3,5-二甲基-异噁唑-4-磺酰基)-氨基)-丙基)-噻吩-2-羧酸

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.95-7.40 (m, 4H), 6.80 (d, 1H,  $J=8$ ), 6.75 (d, 1H,  $J=8$ ), 2.91 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.40 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.72-1.92 (m, 4H), 1.20 (m, 2H); MS 495 (M-1).

### 实施例 6i

#### 5-(3-((3-(3-氯-苯基)-丙基)-(2,5-二甲氧基-苯磺酰基)-氨基)-丙基)-噻吩-2-羧酸

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.70 (d, 1H,  $J=4$ ), 7.00-7.50 (m, 7H), 6.80 (d, 1H,  $J=4$ ), 4.00 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.25 (m, 4H), 2.85 (m, 2H), 2.52 (m, 2H), 1.70-2.00 (m, 2H); MS 538.1 (M+1), 536.1 (M-1).

### 实施例 6j

#### 5-(3-((3-(3-氯-苯基)-丙基)-(2-氟-苯磺酰基)-氨基)-丙基)-噻吩-2-羧酸

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.00-8.00 (m, 9H), 6.80 (d, 1H,  $J=7.2$ ), 3.30 (m, 4H), 2.85 (m, 2H), 2.55 (m, 2H), 1.70-2.00 (m, 4H), 1.20 (m, 2H); MS 494.1 (M-1).

### 实施例 7

#### 5-(3-(1-(3-(3-氯-苯基)-丙基)-3-乙基-脲基)-丙基)-噻吩-2-羧酸

##### 步骤 A: 异氰酸酯加成

5-3-(1-(3-(3-氯-苯基)-丙基)-3-乙基-脲基)-丙基)-噻吩-2-羧酸叔-丁酯. 制备 5-(3-(3-(3-氯-苯基)-丙基氨基)-丙基)-噻吩-2-羧酸叔-丁酯(源于制备 9, 0.10g、0.254mmol)溶于 10mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  的原液, 并向 1 英钱小瓶中加入 1mL (0.010g、0.0254mmol)。加入三乙胺 (0.7mL、0.051mmol) 和异氰酸乙酯 (0.004g、0.051mmol) 并室温搅拌混合物过夜。用 2mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  稀释溶液。依次用 3mL 5.5% HCl 水溶液 (2X)、3mL 饱和碳酸氢盐溶液 (2X) 洗涤有机溶液。用  $\text{MgSO}_4$  干燥有机层并浓缩, 得到步骤 A 的标题化合物 (10mg)。

##### 步骤 B: 酯水解

步骤 B 是按照与实施例 6 步骤 B 相似的方式进行的。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.70 (d, 1H,  $J=4$ ), 7.00-7.40 (m, 4H), 6.80 (d, 1H,  $J=4$ ), 3.20 (m, 6H), 2.80 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 1.80-2.00 (m, 4H), 1.05 (t, 3H,  $J=7$ ); MS 409.1 (M+1), 407.1 (M-1).

### 实施例 7a-7j

实施例 7a-7j 是按照与实施例 7 方法类似的方式,从适宜的起始物质制备的。

#### 实施例 7a

#### 5-(3-(1-(3-(3-氯-苯基)-丙基)-3-异丙基-脲基)-丙基)-噻吩-2-羧酸

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.70 (d, 1H,  $J=4$ ), 7.00-7.40 (m, 4H), 6.80 (d, 1H,  $J=4$ ), 3.20 (m, 4H), 2.85 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 1.75-2.00 (m, 4H), 1.05 (d, 6H,  $J=7$ ); MS 423.1 (M+1), 421.1 (M-1).

#### 实施例 7b

#### 5-(3-(1-(3-(3-氯-苯基)-丙基)-3-苯基-脲基)-丙基)-噻吩-2-羧酸

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.75 (d, 1H,  $J=7$ ), 7.00-7.50 (m, 9H), 6.80 (d, 1H,  $J=4$ ), 3.20 (m, 4H), 2.90 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 1.80-2.00 (m, 4H); MS 457.1 (M+1), 455.2 (M-1).

#### 实施例 7c

#### 5-(3-(1-(3-(3-氯-苯基)-丙基)-3-(3,4-二氯-苯基)-脲基)-丙基)-噻吩-2-羧酸

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.80-7.60 (m, 9H), 3.20 (m, 4H), 2.90 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 1.86-2.00 (m, 4H); MS 527.0 (M+1), 525.0 (M-1).

#### 实施例 7d

#### 5-(3-(1-(3-(3-氯-苯基)-丙基)-3-丙基-脲基)-丙基)-噻吩-2-羧酸

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.70 (d, 1H,  $J=4$ ), 7.00-7.30 (m, 4H), 6.80 (d, 1H,  $J=4$ ), 3.20-3.30 (m, 5H), 2.95 (t, 2H,  $J=7$ ), 2.60 (t, 2H,  $J=7$ ), 1.70-2.00 (m, 4H), 0.95 (t, 3H,  $J=7$ ); MS 423 (M+1), 421 (M-1).

#### 实施例 7e

#### 5-(3-(3-(4-氯-苯基)-1-(3-(3-氯-苯基)-丙基)-脲基)-丙基)-噻吩-2-羧酸

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.70 (d, 1H,  $J=4$ ), 7.00-7.30 (m, 8H), 6.80 (d, 1H,  $J=4$ ), 3.22 (m, 4H), 2.90 (m, 2H), 2.65 (m, 2H), 1.69-2.02 (m, 4H); MS 491(M+1), 489 (M-1).

#### 实施例 7f

#### 5-(3-(1-(3-3-氯-苯基)-丙基)-3-(2,3-二氯-丙基)-脲基)-丙基)-噻吩-2-羧酸

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.70 (bs, 1H), 7.00-7.30 (m, 7H), 6.80 (bs, 1H), 3.20 (m, 4H), 2.80 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 1.75-2.00 (m, 4H); MS 527 (M+1), 525.1 (M-1).

#### 实施例 7g

#### 5-(3-(1-(3-(3-氯-苯基)-丙基)-3-(3,5-二氯-苯基)-脲基)-丙基)-噻吩-2-羧酸

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.70 (d, 1H,  $J=4$ ), 7.00-7.30 (m, 7H), 6.80 (d, 1H,  $J=4$ ), 3.20 (m, 4H), 2.80 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 1.70-2.00 (m, 4H); MS 527.1 (M+1), 525.1 (M-1).

### 实施例 7h

#### 5-(3-(1-(3-(3-氯-苯基)-丙基)-3-(2,6-二氟-苯基)-脲基)-丙基)-噻吩-2-羧酸

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.70 (d, 1H,  $J=4$ ), 7.00-7.30 (m, 7H), 6.80 (d, 1H,  $J=4$ ), 3.20 (m, 4H), 2.86 (m, 2H), 2.65 (m, 2H), 1.73-1.95 (m, 4H); MS 493.1 ( $M+1$ ), 491.1 ( $M-1$ ).

### 实施例 7i

#### 5-(3-(1-(3-(3-氯-苯基)-丙基)-3-(4-氟-苯基)-脲基)-丙基)-噻吩-2-羧酸

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.70 (bs, 1H), 7.00-7.60 (m, 8H), 6.80 (bs, 1H), 3.30 (m, 4H), 2.90 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 1.80-2.00 (m, 4H); MS 475.1 ( $M+1$ ), 473.1 ( $M-1$ ).

### 实施例 7j

#### 5-(3-(3-丁基)-1-(3-(3-氯-苯基))-丙基)-脲基)-丙基)-噻吩-2-羧酸

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.70 (bs, 1H), 7.00-7.20 (m, 4H), 6.80 (bs, 1H), 3.20 (m, 6H), 2.90 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 1.70-2.00 (m, 4H), 0.95 (t, 3H,  $J=6.8$ ); MS 437.2 ( $M+1$ ), 435.2 ( $M-1$ ).

### 实施例 8

#### 5-(3-((3-(3-氯-苯基)-丙基)-(吡咯烷-1-羧基)-氨基)-丙基)-噻吩-2-羧酸

#### 步骤 A: 酰胺的形成

5-(3-(1-(3-(3-氯-苯基)-丙基)-3-乙基-脲基)-丙基)-噻吩-2-羧酸叔-丁酯. 制备 5-(3-(3-(3-氯-苯基)-丙基氨基)-丙基)-噻吩-2-羧酸叔-丁酯(源于制备 9, 0.10g、0.254mmol)溶于 10mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  的原液

并将 1mL (0.010g, 0.0254mmol) 加入到 1 英钱小瓶中。加入三乙胺 (0.7mL, 0.051mmol) 和异氰酸乙酯 (0.004g, 0.051mmol) 并室温搅拌反应物过夜。用 2mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  稀释反应物并依次用 3mL 5.5% HCl 水溶液 (2X)、3mL 饱和碳酸氢盐溶液 (2X) 洗涤有机溶液。用  $\text{MgSO}_4$  干燥有机层并浓缩, 得到步骤 A 的标题化合物 (10mg)。

#### 步骤 B: 酯水解

步骤 B 是按照与实施例步骤 B 方法相似的方式进行的。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.70 (d, 1H,  $J=4$ ), 7.00-7.40 (m, 4H), 6.80 (d, 1H,  $J=4$ ), 3.20 (m, 8H), 2.80 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 1.70-2.00 (m, 8H), 1.20 (m, 4H); MS 435.1 (M+1), 433.2 (M-1).

#### 实施例 8a-8c

实施例 8a-8c 是按照与实施例 8 方法类似的方式, 从适宜起始物质制备的。

#### 实施例 8a

5-(3-((3-(3-氯-苯基)-丙基)-(吗啉-4-羰基)-氨基)-丙基)-噻吩-2-羧酸

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.65 (d, 1H,  $J=4$ ), 7.00-7.40 (m, 4H), 6.80 (d, 1H,  $J=4$ ), 3.60 (m, 4H), 3.00-3.20 (m, 8H), 2.80 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 1.70-2.00 (m, 4H); MS 451.1 (M+1), 449.2 (M-1).

#### 实施例 8b

5-(3-((3-(3-氯-苯基)-丙基)-异丙氧基羰基-氨基)-丙基)-噻吩-2-羧酸

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.70 (d, 1H,  $J=4$ ), 7.00-7.30 (m, 4H), 6.80 (d, 1H,  $J=4$ ), 3.20 (m, 4H), 2.80 (t, 2H,  $J=6.7$ ), 2.60 (t, 2H,  $J=6.7$ ), 1.80-2.00 (m, 4H), 1.01 (d, 6H); MS 424 (M+1), 422 (M-1).

实施例 8c5-(3-((3-(3-氯-苯基)-丙基)-丙氧基羰基-氨基)-丙基)-噻吩-2-羧酸

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.70 (bs, 1H), 7.00-7.30 (m, 4H), 6.80 (bs, 1H), 4.00 (t, 2H,  $J=6.8$ ), 3.30 (m, 4H), 2.80 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 1.40-2.00 (m, 6H), 0.90 (t, 3H,  $J=7$ ); MS 424 (M+1), 422.2 (M-1).

实施例 9(3-(((4-丁基-苄基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基)-甲基)-苯基)-乙酸步骤 A: 还原性氨基化

(3-((4-丁基-苄氨基)-甲基)-苯基)-乙酸甲酯. 将 4-丁基-苄胺 (源于制备 15, 0.918g, 6mmol) 溶于 MeOH 的溶液加入到 4N HCl 的二噁烷溶液中 (0.75mL, 3mmol), 接着加入 (3-甲酰基-苯基)-乙酸甲酯 (源于制备 13, 0.534g, 3.0mmol)。加入  $\text{NaCNBH}_3$  (0.194mL, 3mmol) 并室温搅拌反应物过夜。用 EtOAc 稀释混合物并加入 2N NaOH。在  $\text{MgSO}_4$  上干燥有机溶液, 过滤并真空浓缩。通过闪烁色谱纯化产物 (50% 己烷、50% EtOAc、0.1%  $\text{Et}_3\text{N}$ ), 得到步骤 A 的标题化合物。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.08-7.38 (m, 8H), 3.75 (s, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 2.61 (t, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.37 (m, 2H), 0.92 (t, 3H); MS 326 (M+1).

步骤 B: 酰胺的形成

(3-(((4-丁基-苄基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基)-甲基)-苯基)-乙酸甲酯. 步骤 B 是按照与实施例 1 方法类似的方式进行的, 提供标题化合物。

步骤 C: 酯水解

(3-(((4-丁基-苄基)-(吡啶-3-磺酰基)-氨基)-甲基)-苯基)-乙酸. 步骤 C 是按照与实施例 1 步骤 C 方法类似的方式进行的, 提供标题化

合物。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.99 (bs, 1H), 8.74 (bs, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.36 (bs, 1H), 7.20-7.25 (m, 2H), 6.95-7.19 (m, 6H), 4.33 (s, 4H), 3.3-3.54 (s, 2H), 2.54 (m, 2H), 1.54 (m, 2H), 1.32 (m, 2H), 0.91 (t, 3H).

### 实施例 9a-9d

实施例 9a-9d 是按照与实施例 9 方法类似的方式,从适宜起始物质制备的。

#### 实施例 9a

(3-((苯磺酰基-(4-丁基-苄基)-氨基)-甲基)-苯基)-乙酸

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.83 (d, 2H), 7.46-7.58 (m, 3H), 7.24 (s, 1H), 7.14 (m, 2H), 6.86-6.98 (m, 5H), 4.29 (d, 4H), 3.51 (s, 2H), 2.52 (t, 2H), 1.53 (m, 2H), 1.30 (m, 2H), 0.90 (t, 2H); MS 450 (M-1).

#### 实施例 9b

(3-((4-丁基-苄基)-(噻吩-2-磺酰基)-氨基)-甲基)-苯基)-乙酸

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.53 (m, 2H), 7.16 (m, 2H), 6.89-7.14 (m, 7H), 4.27 (d, 4H), 3.52 (s, 2H), 2.49 (t, 2H), 1.51 (m, 2H), 1.29 (m, 2H), 0.88 (t, 2H); MS 456 (M-1).

#### 实施例 9c

(3-(((4-乙酰氨基-苯磺酰基)-(4-丁基-苄基)-氨基)-甲基)-苯基)-  
乙酸

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.69 (m, 2H), 7.49 (d, 2H), 7.06-7.23 (m, 6H), 6.91 (d, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.30 (d, 4H), 3.44 (s, 2H), 2.54 (t, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.54 (m, 2H), 1.29 (m, 2H), 0.89 (t, 2H); MS 507(M-1).

实施例 9d

(3-(((苯并[1,2,5]噁二唑-4-磺酰基)-(4-丁基-苄基)-氨基)-甲基)-  
苯基)-乙酸

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.94 (d, 1H), 7.88 (d, 2H), 7.36 (t, 1H), 7.07 (s, 2H),  
6.90-6.96 (m, 6H), 5.3 (d, 4H), 3.46 (s, 2H), 2.46 (t, 2H), 1.47 (m, 2H), 1.26 (m, 2H),  
0.88 (t, 2H); MS 4.92 (M-1).

实施例 10

(3-(((1-甲基-1H-咪唑-4-磺酰基)-(4-嘧啶-2-基-苄基)-氨基)-甲  
基)-苯氧基)-乙酸·HCl

步骤 A: 还原性氨基化

(3-((4-嘧啶-2-基-苄氨基)-甲基)-苯氧基)-乙酸叔-丁酯. 步骤 A 是  
按照与实施例 1 步骤 A 方法相似的方式进行的。

步骤 B: 酰胺的形成

(3-(((1-甲基-1H-咪唑-4-磺酰基)-(4-嘧啶-2-基-苄基)-氨基)-甲  
基)-苯氧基)-乙酸叔-丁酯. 步骤 B 是按照与实施例步骤 B 方法相似  
的方式进行的, 其中使用三乙胺替代 N,N-二异丙基乙胺作为碱。

步骤 C: 酯水解

(3-(((1-甲基-1H-咪唑-4-磺酰基)-(4-嘧啶-2-基-苄基)-氨基)-甲  
基)-苯氧基)-乙酸·HCl. 将实施例 10 步骤 B 制备的 (3-(((1-甲基-1H-  
咪唑-4-磺酰基)-(4-嘧啶-2-基-苄基)-氨基)-甲基)-苯氧基)-乙酸叔  
-丁酯 (0.094g, 0.17mmol) 溶于 1N HCl 的溶液溶于二乙醚中搅拌 20  
分钟, 形成沉淀。向混合物中加入 1mL 水和 1mL 二噁烷搅拌 3 小时。  
真空除去溶剂, 与乙醇共沸, 得到固体标题化合物 (54mg)。

$^1\text{H}$  NMR (400  
MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9.09 (m, 2H), 8.95 (bs, 1H), 8.24 (d, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.71 (s, 1H),  
7.44 (d, 2H), 7.13 (m, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.54  
(s, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.92 (s, 3H); MS 494 (M+1).

### 制备 1

7-氨基-庚酸甲酯盐酸盐. 回流加热 7-氨基-庚酸 (3.0g、21.0mmol) 溶于 25mL MeOH 和 2.4mL 浓 HCl 的溶液 4 小时, 室温搅拌 60 小时。真空浓缩混合物, 得到标题化合物 (3.3g)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  3.62 (s, 3H), 2.89 (m, 2H), 2.31 (t, 2H), 1.62 (m, 4H), 1.37 (m, 4H).

### 制备 2

吡啶-3-磺酰氯盐酸盐. 标题化合物是使用 Karaman, R. 及合作者, J. Am. Chem. Soc. 114, 12, 1992, 4889-4898 所述方法制备的。

### 制备 3

3-(3-氯-苯基)-丙醛. 50℃ 搅拌 1-氯-3-碘苯 (9.63g、40.38mmol)、烯丙醇 (5.86g、100.96mmol)、碳酸氢钠 (8.48g、100.96mmol)、氯化四丁铵 (11.22g、40.38mmol) 和  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (317mg、1.413mmol) 溶于 25mL DMF 的溶液 16 小时。冷却混合物至室温, 用水稀释, 并用 EtOAc 洗涤水溶液。依次用水、盐水洗涤有机溶液, 在  $\text{MgSO}_4$  上干燥, 过滤并真空浓缩。通过闪烁色谱在硅胶上 (9:1 己烷:EtOAc) 纯化产物, 得到油状标题化合物 (5.04g)。

### 制备 4

#### 5-(3-氧代-丙基)-噻吩-2-羧酸叔-丁酯

#### 步骤 A: 酯形成

5-溴-噻吩-2-羧酸叔-丁酯. 向无水  $\text{MgSO}_4$  (11.60g、96.4mmol) 溶于 100 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  的溶液中加入浓  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (1.45mL、24.1mmol), 搅拌混合物 15 分钟, 接着加入 5-溴-噻吩-2-羧酸 (5.0g、24.1mmol)。搅拌 1 分钟后, 加入叔-丁醇 (11.6g、20mmol), 室温搅拌反应物 16 小时。用饱和  $\text{NaHCO}_3$  猝灭反应。分层, 并用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取水层, 在  $\text{MgSO}_4$  上干燥混合的有机层。浓缩有机溶液, 得到澄明的油, 其是通过中压色谱 (3%EtOAc 的己烷溶液) 纯化的, 得到步骤 A 的标题化合物 (4.97g)。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.45 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 1.54 (s, 9H).

### 步骤 B: 醛形成

5-(3-氧代-丙基)-噻吩-2-羧酸叔-丁酯. 向制备 4 步骤 A 方法制备的 5-溴-噻吩-2-羧酸叔-丁酯 (0.50g, 1.89mmol) 溶于 5mL DMF 的溶液中加入烯丙醇 (0.51mL, 7.57mmol)、 $\text{NaHCO}_3$  (0.397g, 4.72mmol)、氯化叔丁铵 (0.525g, 1.89mmol) 和乙酸钨 (0.021g, 0.094mmol)。将反应物放在加热至 65℃ 的油浴中, 并加热至 90℃ 2 小时。用 EtOAc 和 25mL 水稀释混合物, 并通过 Celite® 过滤除去固体。分层, 用水 (4x) 洗涤有机溶液, 在  $\text{MgSO}_4$  上干燥, 并浓缩成深黄色的油, 其是通过中压色谱 (7:1 己烷: EtOAc) 纯化的, 得到标题化合物 (0.190g)。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.80 (s, 1H), 7.51 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 3.14 (t, 2H), 2.86 (t, 2H), 1.54 (s, 9H).

### 制备 5

#### 5-(3-氨基-丙基)-噻吩-2-羧酸甲酯

##### 步骤 A

5-(3-叔-丁氧羰基氨基-丙-1-炔基)-噻吩-2-羧酸甲酯. 回流加热丙-2-炔基-氨基甲酸叔-丁酯 (源于制备 41, 1.67g, 0.011mmol)、5-溴-噻吩-2-羧酸甲酯 (2.50g, 0.011mmol)、四三苯基磷 (0) 钨 (0.622g, 0.0538mmol)、CuI (0.102g, 0.538mmol) 和三乙胺 (1.57mL, 0.011mmol) 溶于 50mL 乙腈的混合物 16 小时。将反应物冷却至室温, 用 75mL EtOAc 稀释, 用 5.5% HCl、水和盐水洗涤, 在  $\text{MgSO}_4$  上干燥, 过滤并真空浓缩成油。通过闪烁色谱 (9:1-4:1 己烷: EtOAc) 纯化产物, 得到油状步骤 A 的标题化合物 (2.06g)。MS 313 ( $M+18$ )

##### 步骤 B

5-(3-叔-丁氧羰基氨基-丙基)-噻吩-2-羧酸甲酯. 以 50psi  $\text{H}_2$  在 Parr 摇动器上氢化制备 5 步骤 A 制备的 5-(3-叔-丁氧羰基氨基-丙-1-炔基)-噻吩-2-羧酸甲酯 (2.06g) 和 10% Pd/C (1.03g) 溶于 50mL MeOH 的

溶液 16 小时。通过 Celite®、借助于 MeOH 过滤反应物，真空浓缩滤液，得到固体的步骤 B 标题化合物 (1.93g)。MS 317 (M+18)

#### 步骤 C

5-(3-氨基-丙基)-噻吩-2-羧酸甲酯。将制备 5 步骤 B 制备的 5-(3-叔-丁氧羰基氨基-丙基)-噻吩-2-羧酸甲酯 (0.118g、0.5mmol) 溶于 50mL MeOH 的溶液冷却至 0℃，并用 HCl (g) 饱和。室温搅拌反应物 90 分钟。将溶液浓缩成固体，其在 EtOAc 和饱和 NaHCO<sub>3</sub> 之间分配。分层，并用盐水洗涤混合有机层，在 MgSO<sub>4</sub> 上干燥，过滤并真空浓缩，得到油状标题化合物 (399mg)。MS 200 (M+1)

#### 制备 6

5-(3-氨基-丙基)-呋喃-2-羧酸甲酯盐酸盐。制备 6 的化合物是按照与制备 5 方法类似的方式，从适宜的起始物质制备的，区别在于：(1) 步骤 B 中进行的氢化进行了 5.5 小时；和 (2) 在步骤 C 中，室温搅拌反应物 16 小时，并真空浓缩提供盐酸盐形式的标题化合物。

#### 制备 7

#### 5-(3-氨基-丙基)-噻吩-2-羧酸叔-丁酯

#### 步骤 A

丙-2-炔基-氨基甲酸苄酯。在 0.5 小时内，向炔丙胺 (6.4g、71.2mmol) 溶于吡啶 (100mL) 的溶液中加入苄氯甲酸酯 (13.37g、78.2mmol) 溶于 100mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 的溶液。搅拌反应物 16 小时并真空除去挥发性物质。将残余物溶于 EtOAc 中，并用水 (2x) 洗涤有机溶液。依次用稀 HCl 水溶液、饱和 NaHCO<sub>3</sub> 洗涤有机溶液。在 MgSO<sub>4</sub> 上干燥有机溶液，过滤，真空浓缩，得到步骤 A 的标题化合物 (4.43g)。

#### 步骤 B

5-(3-苄氧羰基氨基-丙-1-炔基)-噻吩-2-羧酸叔-丁酯。步骤 B 的标题化合物是按照与制备 5 步骤 A 所用方法类似的方式，从适宜的起始物质制备的。

#### 步骤 C

5-(3-氨基-丙基)-噻吩-2-羧酸叔-丁酯。向制备 7 步骤 B 制备的

5-(3-苄氧羰基氨基-丙-1-炔基)-噻吩-2-羧酸叔-丁酯 (1.0g、2.69mmol) 溶于 15mL MeOH 和 2.69mL 1 N HCl(aq) 的溶液中加入 Pd(OH)<sub>2</sub>。以 45psi H<sub>2</sub> 在 Parr 摇动器上氢化该混合物 16 小时。用 Celite® 替代催化剂过滤混合物，并振摇反应物 6 小时。用 Celite® 过滤混合物并真空浓缩。用 CCl<sub>4</sub> 膨胀残余物并用 Et<sub>2</sub>O 研磨。分离得到固体产物 (360mg)。

#### 制备 8

5-(3-(3-(3-氯-苯基)-丙氨基)-丙基)-噻吩-2-羧酸甲酯。室温搅拌 5-(3-氨基-丙基)-噻吩-2-羧酸甲酯 (源于制备 5 步骤 C, 0.118g、0.5mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (0.071g、0.55mmol) 溶于 10mL MeOH 的溶液 30 分钟，并加入 3-(3-氯-苯基)-丙醛 (源于制备 3, 0.093g、0.55mmol)。搅拌混合物 90 分钟。将反应物冷却至 0℃，加入 NaBH<sub>4</sub> (30.3mg、0.801mmol) 并搅拌混合物 30 分钟。用 1:1 NaHCO<sub>3</sub>: H<sub>2</sub>O 猝灭反应并用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 洗涤。用盐水洗涤 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 萃取物，在 MgSO<sub>4</sub> 上干燥，过滤，并真空浓缩，得到油状标题化合物 (171mg)。MS 352 (M+1)

#### 制备 9-10

制备 9 和 10 的化合物是按照与制备 8 的方法类似的方式，从适宜的起始物质制备的。

#### 制备 9

5-(3-(3-(3-氯-苯基)-丙氨基)-丙基)-噻吩-2-羧酸叔-丁酯

#### 制备 10

5-(3-(3-(3-氯-苯基)-丙氨基)-丙基)-呋喃-2-羧酸甲酯  
MS 336 (M+1)

#### 制备 11

(3-甲酰基-苯氧基)-乙酸甲酯。将 (3-甲酰基-苯氧基)-乙酸 (3.6g、20.0mmol)、碳酸钾 (3.30g、23.9mmol) 和碘甲烷 (1.86g、30.0mmol) 溶于 25mL DMF 的溶液加热至 110℃ 2 小时，并室温搅拌 16 小时。用水稀释混合物并用 EtOAc 萃取水溶液。用水洗涤有机溶液，在 MgSO<sub>4</sub> 上干燥，过滤并真空浓缩。通过硅胶色谱 (4:1 己烷: EtOAc) 纯化产物，

得到浅黄色油状标题化合物 (3.4g)。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.94 (s, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.23 (m, 1H), 4.68 (s, 2H), 3.79 (s, 3H).

### 制备 12

#### 3-(3-氯-苯基)-丙胺

##### 步骤 A

3-(3-氯-苯基)-丙烯酰胺。回流加热 3-(3-氯-苯基)-丙烯酸 (Aldrich, 15.0g、82.15mmol) 溶于 50mL 亚硫酸氯的溶液 30 分钟。通过大气压下蒸馏除去过量的亚硫酸氯。残余物与苯真空共沸，得到 17.288 橙色油。将油溶于 25mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中，并在  $-78^\circ\text{C}$  将溶液缓慢加入到液体  $\text{NH}_3$  (20mL、80.07mmol) 的  $\text{CHCl}_3$  (50mL) 溶液中。将所得混悬液温热至室温，并真空浓缩，得到灰色固体的步骤 A 标题化合物 (19.38g)。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.57 (s, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.36 (m, 1H), 6.64 (d, 1H); MS 182 (M+1), 180 (M-1).

##### 步骤 B

3-(3-氯-苯基)-丙胺。  $0^\circ\text{C}$ ，将  $\text{LiAlH}_4$  溶于 THF (6.0mL) 的 1.0M 溶液滴加到制备 12 步骤 A 制备的 3-(3-氯-苯基)-丙烯酰胺 (1.0g、5.51mmol) 溶于 30mL THF 的溶液中。将反应物温热至室温并搅拌 5 小时。再加入 4mL 1M  $\text{LiAlH}_4$  并搅拌反应物 18 小时。再加入 2mL 1M  $\text{LiAlH}_4$  并搅拌反应物 24 小时。通过滴加水而猝灭反应混合物。真空浓缩该混合物以除去 THF，并用水稀释。用 EtOAc 萃取水溶液。用水洗涤有机溶液，在  $\text{MgSO}_4$  上干燥，过滤并真空浓缩。将残余物溶于  $\text{CHCl}_3$  中并用 1M HCl 洗涤有机溶液。用 1M NaOH 将水溶液碱化至 pH 11，并在  $\text{CHCl}_3$  中萃取产物。在  $\text{MgSO}_4$  上干燥有机溶液，过滤并真空浓缩，得到黄色油状标题化合物。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.20-7.22 (m, 3H), 7.16 (m, 1H), 2.74 (t, 2H), 2.61 (t, 2H), 1.74 (m, 2H); MS 170 (M+1).

### 制备 13

#### (3-甲酰基-苯基)-乙酸甲酯

##### 步骤 A

(3-氰基-苯基)-乙酸甲酯. 使氮气在 (3-溴-苯基)-乙酸甲酯 (22.85g、99.78mmol)、 $\text{Zn}(\text{CN})_2$  (7.25g、61.75mmol) 和 DMF (100mL) 混合物中起泡约 5 分钟, 接着加入四三苯基磷(0) 钯 (4.60g、3.98mmol)。80℃ 加热该混合物 3 小时并冷却至室温。加入 2N  $\text{NH}_4\text{OH}$  水溶液并在 EtOAc (3x) 中萃取产物。依次用 2N  $\text{NH}_4\text{OH}$  (2x)、盐水 (2x) 洗涤有机溶液。干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 有机溶液, 过滤并真空浓缩。通过闪烁色谱 (6:1 己烷: EtOAc) 纯化, 提供油状步骤 A 的化合物 (15.19g)。

$^1\text{H}$

NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.57-7.41 (m, 4H), 3.706 (s, 3H), 3.703 (s, 2H).

##### 步骤 B

(3-甲酰基-苯基)-乙酸甲酯. 回流加热制备 13 步骤 A 制备的 (3-氰基-苯基)-乙酸甲酯 (1.56g、8.91mmol)、铝-镍合金 (1.63g) 和 75% 甲酸 (25mL) 的混合物 1.75 小时。将混合物冷却至室温并通过 Celite<sup>®</sup>, 借助于沸腾的 EtOH, 过滤除去固体。加水, 并用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x) 洗涤水溶液。将饱和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液小心加入到有机溶液中, 直到 pH 约为 8-9。用盐水洗涤有机溶液, 在  $\text{MgSO}_4$  上干燥, 并浓缩。通过闪烁色谱 (5:1 己烷: EtOAc) 纯化, 提供澄明且无色油状的标题化合物 (870mg)。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.98 (s, 1H), 7.77 (m, 2H), 7.55-7.46 (m, 2H), 3.68 (s, 5H).

### 制备 14

(3-((吡啶-3-磺酰氨基)-甲基)-苯基)-乙酸甲酯. 向 (3-氨基甲基-

苯基)-乙酸甲酯盐酸盐(源于制备 18, 0.56g)和二异丙胺(2.2mL)溶于 10mL 二氯甲烷的溶液中加入吡啶-3-磺酰氯(源于制备 2, 0.601g、2.83mmol), 并室温搅拌反应物 16 小时。加入 1N HCl 水溶液, 并用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  洗涤溶液。用饱和  $\text{NaHCO}_3$  洗涤有机溶液, 在  $\text{MgSO}_4$  上干燥, 过滤并真空浓缩, 得到标题化合物。通过闪烁色谱在硅胶(2:1 己烷: EtOAc)上纯化, 得到白色固体的标题化合物。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.91 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.05-7.24 (m, 4H), 5.87 (bs, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.52 (s, 2H).

### 制备 15

#### 方法 A

4-丁基苄胺. 将 4-丁基苄腈(3.63g、22.8mmol)溶于 THF(10mL)的溶液放在带有 Vigreux 柱和短-颈蒸馏头的三颈圆底烧瓶中。加热溶液回流并在 15 分钟内滴加  $\text{BH}_3$ -二甲硫醚络合物(2.0M, 溶于 THF 中, 15mL、30mmol)。在 1 小时内将反应混合物中的二甲硫醚蒸馏掉, 并将溶液冷却至室温。通过加液漏斗缓慢加入 HCl(6N、25mL)水溶液, 并回流加热混合物 30 分钟。将反应物冷却至  $0^\circ\text{C}$ , 分批加入 NaOH(7.0g)。用 EtOAc(3x)洗涤水溶液并干燥( $\text{MgSO}_4$ )有机溶液, 过滤, 浓缩, 提供方法 A 的标题化合物(4.01g)。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.34 (m, 2H), 7.24 (m, 2H), 4.04 (s, 2H), 2.62 (t, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.34 (m, 2H), 0.92 (t, 3H).

#### 方法 B

4-丁基苄胺盐酸盐. 在有 10% 披钨碳(6.09g)存在的条件下, 以 50 psi 在 Parr 摇动器上氢化 4-丁基苄腈(30.09g)溶于 EtOH(380mL)和 HCl(4N, 溶于二噁烷中, 50mL、200mmol)的溶液。通过 Celite® 过滤除去催化剂, 真空浓缩该溶液。将残余物混悬于  $\text{Et}_2\text{O}$  中, 过滤提供黄白色固体的 4-丁基苄胺盐酸盐(32.47g)。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.33 (d, 2H), 7.22 (d, 2H), 4.04 (s, 2H), 2.60 (t, 2H), 1.56 (m, 2H), 1.31 (m, 2H), 0.89 (t, 3H).

制备 16-18 的化合物是按照与制备 15 方法相似的方式, 使用适宜的起始物质制备的。

#### 制备 16

2-(3,5-二氯-苯氧基)-乙胺. 标题化合物是按照制备 15 的方法 A 制备的。

#### 制备 17

2-(3-氯-苯氧基)-乙胺. 标题化合物是按照制备 15 的方法 A 制备的。

#### 制备 18

(3-氨基甲基-苯基)-乙酸甲酯盐酸盐. 标题化合物是使用制备 15 方法 B 所述过程, 从 (3-氨基-苯基)-乙酸甲酯 (源于制备 13, 步骤 A) 制备的, 区别在于氢化是在 MeOH 中进行的。过滤除去催化剂并真空浓缩有机溶液。将所得固体在 EtOAc 中搅拌并过滤, 提供白色固体的标题化合物。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.42-7.32 (m, 4H), 4.09 (s, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.67 (s, 3H); MS 180 (M+1).

#### 制备 19

反式-1-(3-溴-丙烯基)-3,5-二氯-苯

#### 步骤 A

1-(3,5-二氯-苯基)-丙-2-烯-1-醇. 将 3,5-二氯苯甲醛 (7.5g, 43mmol) 溶于 THF (75mL) 的溶液冷却至 0℃, 并滴加乙烯基溴化镁 (1M, 溶于 THF 中, 48mL, 48mmol)。将反应物温热至室温并搅拌 16 小时。加入 HCl 水溶液 (1N) 和 EtOAc。用 EtOAc 洗涤水溶液并干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 有机溶液, 过滤并浓缩。在没有进一步纯化的情况下, 将残余物用于下一步中。

### 步骤 B

将步骤 A 制备的残余物溶于 Et<sub>2</sub>O 中, 并将 HBr 气缓慢通入溶液中约 15 分钟。室温搅拌反应物 24 小时并加入水和 EtOAc。用 EtOAc 萃取水溶液并干燥 (MgSO<sub>4</sub>) 有机溶液, 过滤, 浓缩。通过闪烁色谱 (己烷) 纯化, 提供制备 19 的标题化合物 (6.91g)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.24 (s, 3H),  
6.53 (d, 1H), 6.40 (m, 1H), 4.10 (m, 2H).

### 制备 20

#### (3-氨基甲基-苯氧基)-乙酸叔-丁酯

#### 步骤 A

(3-甲酰基-苯氧基)-乙酸叔-丁酯。向 3-羟基苯甲醛 (5.00g、40.9mmol) 溶于 DMF (40mL) 的溶液中加入 1M 叔-丁氧钾溶于叔-丁醇的溶液 (40.9mL、40.9mmol)。搅拌反应物 2 分钟并加入溴乙酸叔丁酯 (6.61mL、40.9mmol)。搅拌反应物 1 小时并用 200mL 水猝灭。在 EtOAc 中萃取产物并用水洗涤有机溶液, 在 MgSO<sub>4</sub> 上干燥, 过滤并真空浓缩。通过闪烁色谱在硅胶上纯化 (9:1 己烷:EtOAc), 得到澄明油状的步骤 A 标题化合物 (3.53g)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.94 (s, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.21 (m, 1H), 4.56 (s, 2H), 1.45 (s, 9H).

### 步骤 B

(3-(羟基亚氨基-甲基)-苯氧基)-乙酸叔-丁酯。向制备 20 步骤 A 制备的 (3-甲酰基-苯氧基)-乙酸叔-丁酯 (2.05g、8.68mmol) 溶于 MeOH (30mL) 的溶液中加入 NH<sub>2</sub>OH·HCl (0.66g、9.54mmol) 和吡啶 (3.5mL、43.4mmol), 搅拌反应物 2 小时。真空除去 MeOH 并用 EtOAc 和 1N HCl 稀释残余物。分层并用 EtOAc 洗涤水溶液。在 MgSO<sub>4</sub> 上干燥混合有机层, 过滤, 真空浓缩, 得到步骤 B 的标题化合物 (1.99g)。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.07 (s, 1H),  
7.23-7.28 (m, 2H), 7.12 (m, 1H), 6.93 (d, 1H), 4.51 (s, 2H), 1.46 (s, 9H).

### 步骤 C

(3-氨基甲基-苯氧基)-乙酸叔-丁酯. 向制备 20 步骤 B 制备的 (3-(羟基亚氨基-甲基)-苯氧基)-乙酸叔-丁酯 (2.25g、5.96mmol) 溶于 EtOH (10mL) 的溶液中加入阮内镍 (约 1g, 依次用水、EtOH 洗涤) 溶于 100mL EtOH 的溶液。还需要 EtOH (90mL) 用于转移。加入氨水 (10mL), 并在 45 psi 的  $\text{H}_2$  下振摇该混合物 4 小时。通过 Celite® 过滤除去催化剂, 将溶液浓缩成澄明的油。通过闪烁色谱在硅胶上纯化 (96.5/3.5/0.1-9/1/0.1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ ), 得到黄色油状的标题化合物。  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.23 (m, 1H), 6.92

(m, 2H), 6.72 (d, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 1.96 (m, 2H), 1.46 (s, 9H); MS 238 (M+1).

### 制备 21

#### 4-嘧啶-2-基-苯甲醛

室温搅拌 2-溴嘧啶 (1.00g、6.3mmol) 和四三苯基磷 (0) 钯 (0.218g、0.189mmol) 溶于乙二醇二甲醚 (30mL) 的溶液 10 分钟。加入 4-甲酰基苯硼酸 (1.14g、7.61mmol) 和碳酸氢钠 (1.58g、18.9mmol) 溶于 15mL 水的溶液, 并将反应物回流加热 16 小时。用水和  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  稀释混合物。分层, 并用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  洗涤水溶液。在  $\text{MgSO}_4$  上干燥混合有机层, 过滤并真空浓缩。通过闪烁色谱在硅胶上纯化残余物 (10%-30% 己烷溶于 EtOAc 中), 得到标题化合物 (0.979g)。

$^1\text{H}$   
NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.11 (s, 1H), 8.83 (s, 2H), 8.82 (s, 1H), 7.98 (s, 2H), 7.23 (s, 2H).

### 制备 22-27

制备 22-27 是按照与制备 21 方法相似的方式, 从适宜的起始物质

制备的。

制备 22

4-吡啶-2-基-苯甲醛

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.09 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.16 (s, 2H), 7.95 (s, 2H), 7.79 (s, 2H), 7.29 (m, 1H); MS 184 (M+1).

制备 23

4-吡啶-3-基-苯甲醛

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.04 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.97 (s, 2H), 7.91 (m, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.39 (m, 1H); MS 184 (M+1).

制备 24

4-吡啶-4-基-苯甲醛

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.03 (s, 1H), 8.70 (s, 2H), 7.99 (s, 2H), 7.79 (s, 2H), 7.52 (s, 2H); MS 184 (M+1).

制备 25

4-噻唑-2-基-苯甲醛

MS 189 (M+)

制备 26

4-嘧啶-5-基-苯甲醛

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.03 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 9.00 (s, 2H), 8.03 (m, 2H), 7.76 (m, 2H).

### 制备 27

#### 4-吡嗪-2-基-苯甲醛

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.03 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.21 (d, 2H), 8.03 (d, 2H).

### 制备 28

1-(2-溴-乙氧基)-3,5-二氯-苯. 向 NaOH (2.45g、61.3mmol) 的水 (20mL) 溶液中加入 3,5-二氯苯酚 (5g、30.7mmol)。回流加热该溶液 1 小时并冷却至室温。加入 1,2-二溴乙烷 (11.52g、61.3mmol) 并回流加热该反应物 24 小时。用 EtOAc 稀释冷却的溶液并顺序用 HCl (1N, 1x)、水 (1x) 和盐水 (1x) 洗涤有机溶液。干燥有机溶液 ( $\text{MgSO}_4$ )，过滤，并浓缩。通过闪烁色谱纯化 (己烷-5% EtOAc 的己烷溶液)，提供标题化合物 (3.79g)。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.98 (m, 1H), 6.82 (m, 2H), 4.25 (t, 2H), 3.61 (t, 2H).

### 制备 29

1-(2-溴-乙氧基)-3-氯苯. 制备 29 的化合物是按照与制备 28 的方法类似的方式，从适宜的起始物质制备的。

### 制备 30

#### 4-[(1-乙酰氧基)-己基]-苄基溴

##### 步骤 A: 格氏反应和保护

4-((1-乙酰氧基)-己基)-甲苯.  $0^\circ\text{C}$  下，将戊基溴化镁 (2.0M, 溶于  $\text{Et}_2\text{O}$  中, 25mL、50mmol) 缓慢加入到对-甲苯基苯甲醛 (5.0mL、42.4mmol) 溶于 THF (50mL) 的溶液中。将反应物温热至室温并搅拌 3 小时。加入 1N HCl 水溶液并用 EtOAc 萃取水溶液。用盐水洗涤有机溶液，在  $\text{MgSO}_4$  上干燥，过滤并浓缩。将残余物溶于吡啶 (35mL) 中，加入  $\text{Ac}_2\text{O}$  (10mL)。搅拌反应物 24 小时，并用水稀释。在 EtOAc (3x) 中萃取产物并依次用

1N HCl、盐水洗涤有机溶液，在  $\text{MgSO}_4$  上干燥，过滤并浓缩。通过闪烁色谱纯化产物 (10% EtOAc/己烷) 得到 4-((1-乙酰氧基)-己基)-甲苯 (2.082g)。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.12-7.28 (m, 4H), 5.69 (t, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.88 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.27 (m, 6H), 0.86 (m, 3H); MS 252 (M+18).

### 步骤 B: 苺型溴化

回流加热制备 30 步骤 A 制备的 4-[(1-乙酰氧基)-己基]-甲苯 (2.082g、8.89mmol)、N-溴代琥珀酰亚胺 (1.58g、8.89mmol)、和催化的 2,2'-偶氮二异丁腈溶于四氯化碳 (30mL) 的混合物 2 小时。将反应物冷却并用  $\text{NaHCO}_3$  (饱和) 水溶液洗涤，在  $\text{MgSO}_4$  上干燥，过滤并浓缩。通过闪烁色谱纯化产物 (5% EtOAc/己烷)，得到制备 30 的标题化合物 (2.67g)。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.34-7.40 (m, 4H), 5.70 (t, 1H), 4.47 (s, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.86 (m, 1H), 1.73 (m, 1H), 1.27 (m, 6H), 0.85 (m, 3H).

### 制备 31

1-甲基-1H-吲哚-2-carbaldehyde. 标题化合物是使用 Comins 及合作者在 J. Org. Chem., 52, 1, 104-9, 1987 中所述的方法制备的。

### 制备 32

5-苯基-咪唑-2-carbaldehyde. 标题化合物是使用 D'Auria 及合作者在 Heterocycles, 24, 6, 1575-1578, 1986 中描述的方法制备的。

### 制备 33

4-苯乙基硫烷基-苯甲醛. 标题化合物是使用 Clark 及合作者在 EP 332331 中描述的方法制备的。

### 制备 34

3-羟基-4-丙氧基-苯甲醛. 标题化合物是使用 Beke 在 Acta Chim. Acad. Sci. Hung., 14, 325-8, 1958 中描述的方法制备的。

### 制备 35

4-甲酰基-N-甲基-苯氧磺酰. 标题化合物是使用 Koetschet 在 *Helv. Chim. Acta.* , 12, 682, 1929 中描述的方法制备的。

### 制备 36

4-氯-噻吩-2-carbaldehyde. 标题化合物可使用 Raggon 及合作者在 *Org. Prep. Proced. Int.*; EN, 27, 2, 233-6, 1995 中描述的方法制备。

### 制备 37

4-环己基-苄胺. 标题化合物可使用 Meglio 及合作者在 *Farmaco Ed. Sci.*; IT ; 35, 3, 191-202, 1980 中描述的方法制备的。

### 制备 38

4-咪唑-1-基-苯甲醛. 标题化合物可使用 Sircar 及合作者在 *J. Med. Chem.* 30, 6, 1023-9, 1987 中描述的方法制备。

### 制备 39

4-(2-氧代-吡咯烷-1-基)-苯甲醛. 标题化合物可使用 Kukalenko 在 *Chem. Heterocycl. Compd. (Engl. Trans.)*, 8, 43, 1972 中描述的方法制备。

### 制备 40

2-(3-氯-苯基硫烷基)-乙胺. 标题化合物可使用 Elz 及合作者在 *Fed. Rep. Ger. Sci. Pharm.* , 56, 4, 229-234, 1988 中描述的方法制备。

### 制备 41

丙-2-炔基-氨基甲酸叔-丁酯. 标题化合物可使用 J. Chem. Soc. *PerkinTrans. I*, 1985, 2201-2208 中描述的方法制备。

除非另有说明, 所有反应都是在惰性气体如氮气(N<sub>2</sub>)下进行的。

NMR 光谱是在约 23℃ 下, 在 Varian XL-300 (Varian Co., Palo Alto, California), 一种 Bruker AM-300 光谱计 (Bruker Co., Billerica, Massachusetts) 或 Varian Unity 400 上记录的, 其中质子为 300 或 400MHz, 碳核为 75.4MHz。化学位移是根据三乙胺以份/百万磁场表示的。峰形表示如下: s, 单峰; d, 双峰; t, 三峰; q, 四峰; m, 多峰; bs=宽单峰。当用若干滴 D<sub>2</sub>O 在同一溶剂中振摇样品时, 被指定为可交

换的共振不出现在单独的 NMR 实验中。大气压化学电离 (APCI) 质谱是在 II 型 Fisons Platform 光谱计上获得的。化学电离质谱是在 Hewlett-Packard 5989 设备 (Hewlett-Packard Co., Palo Alto, California) (氨水电离, PBMS) 上获得的。描述含氯或含溴的离子强度时, 观察到预期的强度比(含  $^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$  的离子约 3:1) 含  $^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$  的离子约 1:1), 并仅给出较低质量离子的强度。

柱色谱是使用 Baker Silica Gel (40 $\mu\text{m}$ ) (J. T. Baker, Phillipsburg, N. J.) 或 Silica Gel 60 (EM Sciences, Gibbstown, N. J.) 在较低的氮气压力下, 在玻璃柱中进行的。使用 Chromatotron<sup>®</sup> (7924T 型, Harrison Research) 进行径向色谱。在 Flash 40 Biotage System (Biotage Inc, Dyax Corp., Charlottesville, Virginia) 上进行中压色谱。除非另有说明, 所用试剂是从商业来源获得的。二甲基甲酰胺、2-丙醇、乙腈、甲醇、四氢呋喃、和二氯甲烷, 当用作反应试剂时, 是无水级的, 由 Aldrich Chemical Company (Milwaukee, Wisconsin) 提供。术语“浓缩”和“蒸发”是指在水泵压下, 在旋转蒸发器上, 以低于 45 $^{\circ}\text{C}$  的浴温度除去溶剂。在“0-20 $^{\circ}\text{C}$ ”或“0-25 $^{\circ}\text{C}$ ”进行的反应是最初在绝缘冰浴中冷却容器, 然后在若干小时内温热至室温进行的。缩写词“min”和“h”分别代表“分钟”和“小时”。DTT 是指二硫苏糖醇。DMSO 是指二甲基亚砷。EDTA 是指乙二胺四乙酸。

用于制备此处所述化合物的某些制备方法可能需要保护远距离的官能度(例如, 式 I 前体中的伯胺、仲胺、羧基)。这种保护的需要根据远距离官能度的性质和制备方法的条件而改变。这种保护的需要可由本领域技术人员很容易地确定。这种保护/脱保护方法的使用也在本领域之内。保护基团和它们使用的概述见 T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, 1991。

### 生物学测定法

cAMP 在稳定过量表达重组人 EP<sub>2</sub> 和 EP<sub>4</sub> 受体的 293-S 细胞系中升高的

### 测定

代表人  $EP_2$  和  $EP_4$  受体完整可读框的 cDNA 是使用基于已公开序列的寡核苷酸引物 (1, 2), 并使用初级人肾细胞 ( $EP_2$ ) 或初级人肺细胞 ( $EP_4$ ) 作为模板, 通过逆转录酶聚合酶链反应产生的。cDNA 被克隆到 pcDNA3 的多个克隆位点中 (Invitrogen Corporation, 3985B Sorrento Valley Blvd., San Diego, CA 92121) 并用于通过磷酸钙共-沉淀转染 293-S 人胚胎肾细胞。G418-抗性集落扩展, 并测试特异性 [ $^3H$ ]  $PGE_2$  结合。通过 Scatchard 分析描述可证实高水平特异性 [ $^3H$ ]  $PGE_2$  结合的转染子, 从而测定  $PGE_2$  的  $B_{max}$  和  $K_d$ s。就  $PGE_2(EP_2)$  而言, 为化学物筛选所选择的系具有约 338,400 受体/细胞, 且  $K_d=12nM$ , 就  $PGE_2(EP_4)$  而言, 具有约 256,400 受体/细胞, 且  $K_d=2.9nM$ 。两个受体在亲代 293-S 细胞中的组成型表达可忽略不计。在补充有胎牛血清 (10% 终浓度) 和 G418 (700 $\mu g/ml$  终浓度) 的 RPMI 中维持细胞。

293-S/ $EP_2$  和 293-S/ $EP_4$  系中的 cAMP 反应是通过用力捣, 从培养烧瓶中的 1ml  $Ca^{++}$  和  $Mg^{++}$  不足的 PBS 中分离细胞, 加入没有血清的 RPMI 至  $1 \times 10^6$  个细胞/ml 终浓度, 加 3-异丁基-1-甲基黄嘌呤 (IBMX) 至 1mM 终浓度测定的。将 1 毫升细胞混悬液立即等分到各 2ml 的螺旋盖微量离心管中, 培养 10 分钟, 无遮盖, 37 $^{\circ}C$ 、5% $CO_2$ 、95% 相对适度。然后以 1:100 的稀释度将所试验的化合物加入到细胞中, 这样 DMSO 或乙醇终浓度达到 1%。加入化合物后, 立即盖上试管, 翻转混合 2 次, 并在 37 $^{\circ}C$  培养 12 分钟。然后通过 100 $^{\circ}C$  培养 10 分钟而溶解样品, 立即在冰上冷却 5 分钟。1000Xg 离心 5 分钟, 使细胞碎片成为颗粒状物, 并将澄明的溶解产物转移到新试管中。在 cAMP RIA 测定缓冲液 (包括在试剂盒中) 中 1:10 稀释澄明的溶解产物后, 使用商业获得的 cAMP 放射免疫测定试剂盒 RIA (NEK-033, DuPont/VNEN Research Products, 549 Albany St., Boston, MA 02118) 测定 cAMP 浓度。通常, 以 1 个对数增量的 6-8 种浓度的试验化合物处理细胞。EC<sub>50</sub> 计算是根据剂量反应曲线的线性部分, 使用线性回归分析, 在计算器上进行的。

### 参考文献

1. Regan, J. W. Bailey, T. J. Pepper, D. J. Pierce, K. L. Bogardus, A. M. Donello, J. E. Fairbairn, C. E. Kedzie, K. M. Woodward, D. F. 和 Gil, D. W. 1994, 具有药理学限定的 EP2 亚型特征的新的人前列腺素受体的克隆, Mol. Pharmacology 46: 213-220
2. Bastien, L., Sawyer, N., Grygorczyk, R., Metters, K., 和 Adam, M. 1994, 人前列腺素 E2 受体 EP2 亚型的克隆、功能表达、和特征描述, J. Biol. Chem. Vol 269, 16 : 11873-11877

### 与前列腺素 E<sub>2</sub>受体结合的测定

#### 膜制备:

所有操作都是在 4℃ 进行的。采集表达前列腺素 E<sub>2</sub> 1 型 (EP<sub>1</sub>)、2 型 (EP<sub>2</sub>)、3 型 (EP<sub>3</sub>) 或 4 型 (EP<sub>4</sub>) 受体的转染细胞并以 2 百万个细胞/ml 混悬于缓冲液 A [50mM Tris-HCl (pH 7.4)、10mM MgCl<sub>2</sub>、1mM EDTA、1mM Pefabloc 肽 (Boehringer Mannheim Corp., Indianapolis, IN)、10μM Phosphoramidon 肽 (Sigma, St. Louis, MO)、1μM 胃蛋白酶抑制剂 A 肽 (Sigma, St. Louis, MO)、10μM 弹性蛋白酶抑制剂 (Sigma, St. Louis, MO)、100μM 抗疼痛肽 (Sigma, St. Louis, MO)] 中。以 2 次 15 秒脉冲用 Branson Sonifier (Model & 250, Branson Ultrasonics Corporation, Danbury, CT) 超声溶解细胞。100xg 离心 10 分钟除去未溶解的细胞和碎片。然后以 45,000xg 离心 30 分钟采集膜。将颗粒状的膜再次混悬至 3-10mg 蛋白/ml, 蛋白浓度是通过 Bradford 方法测定的 [Bradford, M., Anal. Biochem., 72, 248 (1976)]。然后 -80℃ 冷冻储存再次混悬的膜直到使用。

#### 结合测定

将上述制备的冷冻膜融化并在上述缓冲液 A 中稀释至 1mg 蛋白/ml。将 1 个体积的膜制品与 0.05 个体积的试验化合物或缓冲液和 1 个体积的 3nM <sup>3</sup>H-前列腺素 E<sub>2</sub> (# TRK 431, Amersham, Arlington Heights, IL) 混合于缓冲液 A 中。25℃ 培养混合物 (205μL 总体积) 1 小时。然后通

过 GF/C 型玻璃纤维滤器 (# 1205-401, Wallac, Gaithersburg, MD) 过滤, 使用 Tomtec 采集器 (Model Mach1/96, Tomtec, Orange, CT) 回收膜。利用滤器截留具有结合的  $^3\text{H}$ -前列腺素  $\text{E}_2$  的膜, 而通过滤器的缓冲液和未结合的  $^3\text{H}$ -前列腺素  $\text{E}_2$  无用。然后用 3ml [50mM Tris-HCl (pH 7.4)、10mM  $\text{MgCl}_2$ 、1mM EDTA] 洗涤各样品 3 次。在微波炉中加热干燥滤器。为了测定与膜结合的  $^3\text{H}$ -前列腺素的量, 将干燥的滤器放在具有闪烁流体的塑料包中, 并在 LKB 1205  $\beta$  平板计数器中计数 (Wallac, Gaithersburg, MD)。根据替代 50% 特异性结合的  $^3\text{H}$ -前列腺素  $\text{E}_2$  所需的试验化合物浓度测定  $\text{IC}_{50}$ 。

全长  $\text{EP}_1$  受体是按照 Funk 等人在 *Journal of Biological Chemistry*, 1993, 268, 26767-26772 中公开的制备的。全长  $\text{EP}_2$  受体是按照 Regan 等人在 *Molecular Pharmacology*, 1994, 46, 213-220 中公开的制备的。全长  $\text{EP}_3$  受体是按照 Regan 等人在 *British Journal of Pharmacology*, 1994, 112, 377-385 中公开的制备的。全长  $\text{EP}_4$  受体是按照 Bastien, *Journal of Biological Chemistry*, 1994, 269, 11873-11877 中公开的制备的。这些全长受体用于制备表达  $\text{EP}_1$ 、 $\text{EP}_2$ 、 $\text{EP}_3$ 、 $\text{EP}_4$  受体的 293S 细胞。

表达人  $\text{EP}_1$ 、 $\text{EP}_2$ 、 $\text{EP}_3$ 、 $\text{EP}_4$  前列腺素  $\text{E}_2$  受体的 293S 细胞是按照本领域技术人员熟知的方法生产的。通常与已公开的全长受体的 5' 和 3' 末端相对应的 PCR (聚合酶链反应) 引物是按照上面公开的熟知方法制备的并用于 RT-PCR 反应中, 该反应中使用来源于人肾 ( $\text{EP}_1$ )、人肺 ( $\text{EP}_2$ )、人肺 ( $\text{EP}_3$ ) 或人淋巴细胞 ( $\text{EP}_4$ ) 的总 RNA 作为来源。PCR 产物是通过 TA 悬垂方法被克隆到 pCR2.1 (Invitrogen, Carlsbad, CA) 中的, 克隆的受体的同一性是通过 DNA 测序加以证实的。

通过电穿孔, 用克隆受体将 293S 细胞 (Mayo, Dept. of Biochemistry, Northwestern Univ.) 转染到 pcDNA3 中, 表达受体的稳定细胞系是在用 G418 选择转染细胞后建立的。

表达最大多数受体的克隆细胞系是使用未标记的  $\text{PGE}_2$  作为竞争者, 根据全细胞  $^3\text{H}$ - $\text{PGE}_2$  结合测定法选择的。

| 实施例号 | EP <sub>2</sub> (nM) |  | 实施例号 | EP <sub>2</sub> (nM) |
|------|----------------------|--|------|----------------------|
| 1    | 395                  |  | 1al  | 17                   |
| 1a   | 2200                 |  | 1an  | 94                   |
| 1b   | 160                  |  | 2    | 45                   |
| 1c   | 24                   |  | 2a   | 37                   |
| 1d   | 885                  |  | 2b   | 385                  |
| 1e   | 760                  |  | 3    | 650                  |
| 1f   | 52                   |  | 3a   | 440                  |
| 1g   | 109                  |  | 3b   | 7.83                 |
| 1h   | 745                  |  | 4    | 225                  |
| 1i   | 72                   |  | 4a   | 795                  |
| 1j   | 385                  |  | 4b   | 440                  |
| 1k   | 1755                 |  | 4c   | 885                  |
| 1l   | 600                  |  | 4d   | 175                  |
| 1m   | 245                  |  | 4e   | 410                  |
| 1n   | 140                  |  | 4f   | 705                  |
| 1o   | 550                  |  | 4g   | 720                  |
| 1p   | 44                   |  | 4h   | 210                  |
| 1q   | 39                   |  | 5    | 980                  |
| 1r   | 308                  |  | 5a   | 355                  |
| 1s   | 165                  |  | 5b   | 640                  |
| 1t   | 8                    |  | 6    | 315                  |
| 1u   | 7                    |  | 6a   | 325                  |
| 1v   | 9                    |  | 6c   | 300                  |
| 1w   | 24                   |  | 6d   | 170                  |
| 1x   | 160                  |  | 6e   | 325                  |
| 1y   | 13                   |  | 6f   | 490                  |
| 1z   | 19                   |  | 6g   | 350                  |
| 1aa  | 335                  |  | 6h   | 140                  |
| 1ab  | 110                  |  | 6i   | 270                  |
| 1ac  | 335                  |  | 6j   | 375                  |
| 1ad  | 195                  |  | 7a   | 400                  |
| 1ae  | 121                  |  | 7b   | 140                  |
| 1af  | 106.5                |  | 7c   | 260                  |
| 1ag  | 169                  |  | 7d   | 52                   |
| 1ah  | 180.5                |  | 7f   | 344                  |
| 1ai  | 125                  |  | 7g   | 412                  |
| 1aj  | 25.5                 |  | 7h   | 172                  |
| 1ak  | 6.19                 |  | 8    | 71                   |

| 实施例号 | EP <sub>1</sub> (nM) |  | 实施例号 | EP <sub>2</sub> (nM) |
|------|----------------------|--|------|----------------------|
| 8a   | 180                  |  | 12i  | 16                   |
| 8b   | 266                  |  | 12k  | 31                   |
| 9    | 17                   |  | 12m  | 38                   |
| 9a   | 84.5                 |  | 12n  | 10                   |
| 9b   | 94.5                 |  | 12o  | 10                   |
| 9c   | 490                  |  | 12p  | 29                   |
| 9d   | 202.5                |  | 12q  | 10                   |
| 11a  | 8.2                  |  | 12r  | 10                   |
| 11b  | 12.75                |  | 12s  | 10                   |
| 11c  | 13.2                 |  | 12t  | 57                   |
| 11d  | 45                   |  | 12u  | 63                   |
| 11e  | 6.3                  |  | 12v  | 10                   |
| 11f  | 25.68                |  | 12w  | 47                   |
| 11g  | 25.04                |  | 12x  | 10                   |
| 11h  | 7.5                  |  | 12y  | 55                   |
| 11i  | 89                   |  | 12z  | 200                  |
| 11m  | 10                   |  | 13a  | 10                   |
| 11n  | 10                   |  | 13b  | 22                   |
| 11o  | 10                   |  | 13c  | 10                   |
| 11p  | 10                   |  | 13d  | 10                   |
| 11q  | 10                   |  | 13e  | 10                   |
| 11r  | 10                   |  | 13f  | 10                   |
| 11s  | 10                   |  | 13g  | 340                  |
| 11t  | 10                   |  | 13h  | 10                   |
| 11u  | 10.5                 |  | 13i  | 10.4                 |
| 11v  | 10                   |  | 13j  | 26                   |
| 11w  | 36.5                 |  | 13k  | 99                   |
| 11x  | 63.5                 |  | 13l  | 47.5                 |
| 11y  | 10                   |  | 13m  | 155                  |
| 11z  | 13                   |  | 13o  | 10                   |
| 12a  | 65                   |  | 13r  | 10                   |
| 12b  | 14.3                 |  | 13s  | 10                   |
| 12c  | 25                   |  | 13t  | 230                  |
| 12d  | 515                  |  | 13u  | 7.99                 |
| 12e  | 118.5                |  | 13v  | 25.83                |
| 12f  | 10                   |  | 13w  | 12                   |
| 12g  | 10                   |  | 13x  | 15.5                 |
| 12h  | 10                   |  | 13y  | 10                   |

---

| 实施例号 | EP <sub>2</sub> (nM) |
|------|----------------------|
| 13z  | 24.5                 |
| 14a  | 13.5                 |
| 14b  | 10                   |
| 14c  | 68                   |
| 14d  | 10                   |
| 14e  | 13                   |
| 15a  | 10                   |
| 15b  | 10                   |
| 15c  | 35                   |
| 15d  | 10                   |
| 15e  | 39                   |
| 15f  | 10                   |
| 15g  | 10                   |
| 16a  | 110                  |
| 16b  | 215                  |