



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104114169 A

(43) 申请公布日 2014. 10. 22

(21) 申请号 201280066423. 2

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2012. 12. 14

A61K 31/405 (2006. 01)

(30) 优先权数据

A61K 31/4439 (2006. 01)

61/576, 640 2011. 12. 16 US

A61K 31/47 (2006. 01)

A61K 31/4709 (2006. 01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

A61K 31/573 (2006. 01)

2014. 07. 08

A61K 39/395 (2006. 01)

(86) PCT国际申请的申请数据

A61P 1/04 (2006. 01)

PCT/GB2012/000904 2012. 12. 14

(87) PCT国际申请的公布数据

W02013/088109 EN 2013. 06. 20

(71) 申请人 阿托佩斯治疗有限公司

地址 英国伦敦

(72) 发明人 马克·安东尼·佩顿

埃里克·罗伊·佩蒂弗

(74) 专利代理机构 北京商专永信知识产权代理

事务所(普通合伙) 11400

代理人 郭玥 葛强

权利要求书8页 说明书44页 附图1页

(54) 发明名称

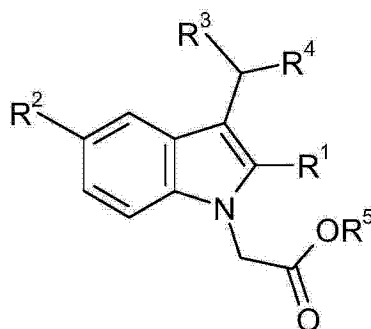
用于治疗嗜酸细胞性食管炎的 CRTH2 拮抗剂
和质子泵抑制剂的组合物

(57) 摘要

本申请公开了一种在个体中预防、治疗或改善嗜酸细胞性食管炎 (EoE) 的方法和组合物, 包括给予个体治疗有效量的至少一种 CRTH2 拮抗剂或其药学上可接受的盐和至少一种质子泵抑制剂 (PPI) 或其药学上可接受的盐。本申请还公开了一种组合物, 其包括至少一种 CRTH2 拮抗剂或其药学上可接受的盐和至少一种质子泵抑制剂或其药学上可接受的盐。

1. 一种药物组合物,所述药物组合物包括至少一种 CRTH2 拮抗剂或其药学上可接受的盐和至少一种质子泵抑制剂或其药学上可接受的盐。

2. 根据权利要求 1 所述的药物组合物,其中所述 CRTH2 拮抗剂是通式 (I) 所示的化合物:



(I)

其中

R^1 是 C_1 - C_6 烷基;

R^2 是卤素;

R^3 是芳基或杂芳基,其任选地被一个或多个选自下组的取代基取代:卤素、OH、CN、 R^6 、 COR^6 、 CH_2R^6 、 OR^6 、 SR^6 、 SO_2R^6 或 SO_2YR^6 ;

R^6 是 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_8 环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,其均可以任选地被一个或多个选自下组的取代基取代:卤素、OH、CN、 NO_2 、 C_1 - C_6 烷基或 $O(C_1-C_6 \text{ 烷基})$;以及

Y 是 NH 或者直链或支链 C_1 - C_4 亚烷基链;

R^4 是 H 或 C_1 - C_4 烷基;以及

R^5 是氢、 C_1 - C_6 烷基、芳基、 $(CH_2)_mOC(=O)C_1-C_6$ 烷基、 $((CH_2)_mO)_nCH_2CH_2X$ 、 $(CH_2)_mN(R^7)_2$ 或 $CH((CH_2)_mO(C=O)R^8)_2$;

m 是 1 或 2;

n 是 1-4;

X 是 OR^7 或 $N(R^7)_2$;

R^7 是氢或甲基;

R^8 是 C_1 - C_{18} 烷基;

或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或复合物。

3. 根据权利要求 2 所述的药物组合物,其中在通式 (I) 所示的化合物中, R^5 是氢。

4. 根据权利要求 3 所述的药物组合物,其中在通式 (I) 所示的化合物中, R^5 是 C_1 - C_6 烷基、芳基、 $(CH_2)_mOC(=O)C_1-C_6$ 烷基、 $((CH_2)_mO)_nCH_2CH_2X$ 、 $(CH_2)_mN(R^7)_2$ 或 $CH((CH_2)_mO(C=O)R^8)_2$ 。

5. 根据权利要求 2 至 4 中任意一项所述的药物组合物,其中在通式 (I) 所示的化合物中,独立地或以任意组合地:

R^1 是 C_1 - C_4 烷基;

R^2 是氟;

R^3 是可选被取代的并且是喹啉、喹喔啉、异喹啉、噻唑、苯基、萘、噻吩、吡咯或吡啶;以

及

R⁴ 是 H 或甲基。

6. 根据权利要求 2 所述的药物组合物、方法和用途,其中通式 (I) 所示的化合物是:

{3-[1-(4-氯-苯基)-乙基]-5-氟-2-甲基-吡啶-1-基}-乙酸;
{5-氟-2-甲基-3-[1-(4-三氟甲基-苯基)-乙基]-吡啶-1-基}-乙酸;
{3-[1-(4-叔丁基-苯基)-乙基]-5-氟-2-甲基-吡啶-1-基}-乙酸;
{5-氟-3-[1-(4-磺酰基-苯基)-乙基]-2-甲基-吡啶-1-基}-乙酸;
{5-氟-2-甲基-3-(1-萘基-2-基-乙基)-吡啶-1-基}-乙酸;
(5-氟-2-甲基-3-喹啉-2-基甲基-吡啶-1-基)-乙酸;
(5-氟-2-甲基-3-萘基-2-基甲基-吡啶-1-基)-乙酸;
{5-氟-3-(8-羟基喹啉-2-基甲基)-2-甲基-吡啶-1-基}-乙酸;
{5-氟-2-甲基-3-(喹啉-2-基甲基)-吡啶-1-基}-乙酸;
{5-氟-3-(4-甲氧基-苄基)-2-甲基-吡啶-1-基}-乙酸;
{5-氟-2-甲基-3-(1,3-噻唑-2-基甲基)-吡啶-1-基}-乙酸;
{3-(4-氯-苄基)-5-氟-2-甲基-吡啶-1-基}-乙酸;
{5-氟-2-甲基-3-(4-三氟甲基-苄基)-吡啶-1-基}-乙酸;
{5-氟-2-甲基-3-(4-叔丁基-苄基)-吡啶-1-基}-乙酸;
{5-氟-2-甲基-3-[(4-苯基苯基)甲基]-吡啶-1-基}-乙酸;
{5-氟-3-(4-磺酰基-苄基)-2-甲基-吡啶-1-基}-乙酸;
{5-氟-3-[(6-氟喹啉-2-基)甲基]-2-甲基吡啶-1-基}-乙酸;
(2-甲基-3-喹啉-2-基甲基-吡啶-1-基)-乙酸;
(5-氯-2-甲基-3-喹啉-2-基甲基-吡啶-1-基)-乙酸;
(3-[[1-(苯磺酰基)吡咯-2-基]甲基]-5-氟-2-甲基吡啶-1-基)-乙酸;
{5-氟-2-甲基-3-((1-[(4-甲基苯)磺酰基]吡咯-2-基)甲基)-吡啶-1-基}-乙酸;
{3-((1-[(2,4-二氟苯)磺酰基]吡咯-2-基)甲基)-5-氟-2-甲基吡啶-1-基}-乙酸;
(3-[[2-(苯磺酰基)苯基]甲基]-5-氟-2-甲基吡啶-1-基)-乙酸;
{3-((2-[(4-氯苯)磺酰基]苯基)甲基)-5-氟-2-甲基吡啶-1-基}-乙酸;
{5-氟-3-((2-[(4-氟苯)磺酰基]苯基)甲基)-2-甲基吡啶-1-基}-乙酸;
(3-[[2-(苯磺酰基)吡啶-3-基]甲基]-5-氟-2-甲基吡啶-1-基)-乙酸;
{5-氟-3-((2-[(4-氟苯)磺酰基]吡啶-3-基)甲基)-2-甲基吡啶-1-基}-乙酸;
{3-((2-[(4-氯苯)磺酰基]吡啶-3-基)甲基)-5-氟-2-甲基吡啶-1-基}-乙酸;
2-(3-(4-(苄磺酰基)苄基)-5-氟-2-甲基-吡啶-1-基)-乙酸;
2-(3-(4-(4-氯苄磺酰基)苄基)-5-氟-2-甲基-吡啶-1-基)-乙酸;
2-(3-(3-(苄磺酰基)苄基)-5-氟-2-甲基-吡啶-1-基)-乙酸;
2-(5-氟-3-(3-(4-氟苄磺酰基)苄基)-2-甲基-吡啶-1-基)-乙酸;
2-(3-(2-(苄磺酰基)苄基)-5-氟-2-甲基-吡啶-1-基)-乙酸;
2-(3-(4-(4-氟苄磺酰基)苄基)-5-氟-2-甲基-吡啶-1-基)-乙酸;

2-(3-(2-(环己基磺酰基)苄基)-5-氟-2-甲基-吡啶-1-基)-乙酸；
2-(5-氟-2-甲基-3-(2-(哌啶-1-基磺酰基)苄基)-吡啶-1-基)-乙酸；
2-(3-(2-(环戊基磺酰基)苄基)-5-氟-2-甲基-吡啶-1-基)-乙酸；
2-(5-氟-2-甲基-3-(3-(哌啶-1-基磺酰基)苄基)-吡啶-1-基)-乙酸；
2-(5-氟-2-甲基-3-(2-(吡咯-1-基磺酰基)苄基)-吡啶-1-基)-乙酸；
2-(3-(4-(环己基磺酰基)苄基)-5-氟-2-甲基-吡啶-1-基)-乙酸；
2-(3-(4-(环戊基磺酰基)苄基)-5-氟-2-甲基-吡啶-1-基)-乙酸；
2-(3-(2-(环丁基磺酰基)苄基)-5-氟-2-甲基-吡啶-1-基)-乙酸；
2-(5-氟-2-甲基-3-(3-(吡咯-1-基磺酰基)苄基)-吡啶-1-基)-乙酸；
2-(5-氟-2-甲基-3-(4-(哌啶-1-基磺酰基)苄基)-吡啶-1-基)-乙酸；
[5-氟-2-甲基-3-(2-苯氧基苄基)-吡啶-1-基]-乙酸；
[5-氟-2-甲基-3-(2-(4-甲氧基苯氧基)苄基)-吡啶-1-基]-乙酸；
[5-氟-2-甲基-3-(2-(4-甲基苯氧基)苄基)-吡啶-1-基]-乙酸；
[5-氟-2-甲基-3-(2-(2,4-二氯苯氧基)苄基)-吡啶-1-基]-乙酸；
[5-氟-2-甲基-3-(2-(4-氟苯氧基)苄基)-吡啶-1-基]-乙酸；
[5-氟-2-甲基-3-(2-(3,4-二氟苯氧基)苄基)-吡啶-1-基]-乙酸；
[5-氟-2-甲基-3-(2-(4-氰基苯氧基)苄基)-吡啶-1-基]-乙酸；
[5-氟-2-甲基-3-(2-(4-氯苯氧基)苄基)-吡啶-1-基]-乙酸；
[5-氟-2-甲基-3-(2-(2-氰基苯氧基)苄基)-吡啶-1-基]-乙酸；
(5-氟-2-甲基-3-{[2-(4-甲基苯氧基)吡啶-3-基]甲基}吡啶-1-基)-乙酸；
{5-氟-3-[(3-甲磺酰基萘-2-基)甲基]-2-甲基吡啶-1-基}-乙酸；
{5-氟-3-[(1-甲磺酰基萘-2-基)甲基]-2-甲基吡啶-1-基}-乙酸；
{5-氟-3-[(6-甲磺酰基萘-2-基)甲基]-2-甲基吡啶-1-基}-乙酸；
[5-氟-2-甲基-3-(喹啉-3-基甲基)吡啶-1-基]-乙酸；
[5-氟-2-甲基-3-(喹啉-6-基甲基)吡啶-1-基]-乙酸；
[5-氟-2-甲基-3-(喹啉-7-基甲基)吡啶-1-基]-乙酸；
{5-氟-3-[(6-甲磺酰基喹啉-2-基)甲基]-2-甲基吡啶-1-基}-乙酸；
{5-氟-3-[(4-甲磺酰基喹啉-2-基)甲基]-2-甲基吡啶-1-基}-乙酸；
(5-氟-2-甲基-3-{吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基甲基}吡啶-1-基)-乙酸；
(5-氟-3-{咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基甲基}-2-甲基吡啶-1-基)-乙酸；
(5-氟-2-甲基-3-{[2-(甲基磺酰基)苯基]甲基}吡啶-1-基)-乙酸；
(5-氟-2-甲基-3-{[3-(甲基磺酰基)苯基]甲基}吡啶-1-基)-乙酸；
(5-氟-2-甲基-3-{[4-(乙基磺酰基)苯基]甲基}吡啶-1-基)-乙酸；
(3-{[4-(乙基磺酰基)苯基]甲基}-5-氟-2-甲基吡啶-1-基)-乙酸；
(5-氟-2-甲基-3-{[4-(正丙基磺酰基)苯基]甲基}吡啶-1-基)-乙酸；
(5-氟-2-甲基-3-{[4-(异丙基磺酰基)苯基]甲基}吡啶-1-基)-乙酸；
(5-氟-2-甲基-3-{[4-(叔丁基磺酰基)苯基]甲基}吡啶-1-基)-乙酸；
(5-氟-2-甲基-3-{[4-(戊烷-3-基磺酰基)苯基]甲基}吡啶-1-基)-乙酸；
[3-({4-[(环丙基甲基)磺酰基]苯基}甲基)-5-氟-2-甲基吡啶-1-基]-乙酸；

{3-[(4,4-二甲基-2,3-二氢-1-苯并噻喃-6-基)甲基]-5-氟-2-甲基吡啶-1-基}-乙酸;

(3-{[2-(乙磺酰基)苯基]甲基}-5-氟-2-甲基吡啶-1-基)-乙酸;

(5-氟-2-甲基-3-{[2-(丙烷-1-磺酰基)苯基]甲基}吡啶-1-基)-乙酸;

(5-氟-2-甲基-3-{[2-(丙烷-2-磺酰基)苯基]甲基}吡啶-1-基)-乙酸;

(3-{[2-(丁烷-1-磺酰基)苯基]甲基}-5-氟-2-甲基吡啶-1-基)-乙酸;

(3-{[2-(丁烷-2-磺酰基)苯基]甲基}-5-氟-2-甲基吡啶-1-基)-乙酸;

(5-氟-2-甲基-3-{[2-(2-甲基丙烷-2-磺酰基)苯基]甲基}吡啶-1-基)-乙酸;

(5-氟-2-甲基-3-{[2-(戊烷-1-磺酰基)苯基]甲基}吡啶-1-基)-乙酸;

(3-{[2-(环丙基甲基)磺酰基苯基]甲基}-5-氟-2-甲基吡啶-1-基)-乙酸;

(5-氟-2-甲基-3-{[2-(丙基氨磺酰基)苯基]甲基}吡啶-1-基)-乙酸;

(3-{[2-(丁基氨磺酰基)苯基]甲基}-5-氟-2-甲基吡啶-1-基)-乙酸;

(5-氟-2-甲基-3-{[3-(丙基氨磺酰基)苯基]甲基}吡啶-1-基)-乙酸;

(3-{[3-(丁基氨磺酰基)苯基]甲基}-5-氟-2-甲基吡啶-1-基)-乙酸;

(5-氟-2-甲基-3-{[4-(三氟甲)磺酰基苯基]甲基}吡啶-1-基)-乙酸;

(3-{[4-(乙磺酰基)苯基]甲基}-5-氟-2-甲基吡啶-1-基)-乙酸;

(5-氟-2-甲基-3-{[4-(丙烷-1-磺酰基)苯基]甲基}吡啶-1-基)-乙酸;

(5-氟-2-甲基-3-{[4-(丙烷-2-磺酰基)苯基]甲基}吡啶-1-基)-乙酸;

(3-{[4-(丁烷-1-磺酰基)苯基]甲基}-5-氟-2-甲基吡啶-1-基)-乙酸;

(5-氟-2-甲基-3-{[4-(2-甲基丙烷-2-磺酰基)苯基]甲基}吡啶-1-基)-乙酸;

(5-氟-2-甲基-3-{[4-(戊烷-1-磺酰基)苯基]甲基}吡啶-1-基)-乙酸;

(5-氟-2-甲基-3-{[4-(戊烷-3-基磺酰基)苯基]甲基}吡啶-1-基)-乙酸;

[3-({4-[(环丙基甲基)磺酰基]苯基}甲基)-5-氟-2-甲基吡啶-1-基]-乙酸;

(5-氟-2-甲基-3-{[4-(丙基氨磺酰基)苯基]甲基}吡啶-1-基)-乙酸;

(3-{[4-(丁基氨磺酰基)苯基]甲基}-5-氟-2-甲基吡啶-1-基)-乙酸;

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

(5-氟-3-{[4-甲磺酰基-3-(三氟甲基)苯基]甲基}-2-甲基吡啶-1-基)-乙酸;

(5-氟-3-{[4-甲磺酰基-3-(三氟甲氧基)苯基]甲基}-2-甲基吡啶-1-基)-乙酸;

{5-氟-3-[(5-甲磺酰基噻吩-2-基)甲基]-2-甲基吡啶-1-基}-乙酸;

{3-[(4,4-二甲基-1,1-二氧-2,3-二氢-1 λ^6 -苯并噻吩-6-基)甲基]-5-氟-2-甲基吡啶-1-基}-乙酸;

[3-({1-[(4-氯苯)磺酰基]吡咯-2-基}甲基)-5-氟-2-甲基吡啶-1-基]-乙酸;

[5-氟-3-({1-[(4-氟苯)磺酰基]吡咯-2-基}甲基)-2-甲基吡啶-1-基]-乙酸;

[5-氟-3-({1-[(4-甲氧基苯)磺酰基]吡咯-2-基}甲基)-2-甲基吡啶-1-基]-乙酸;

{3-[1-(2,4-二氯-苯磺酰基)吡咯-2-基甲基]-5-氟-2-甲基-吡啶-1-基}-乙酸;

[5-氟-3-({1-[(4-甲磺酰基苯)磺酰基]吡咯-2-基}甲基)-2-甲基吡啶-1-基]-乙

酸；

[5-氟-2-甲基-3-[(2-苯基苯基)甲基]咪唑-1-基]-乙酸；

(3-[[1-(苯磺酰基)咪唑-2-基]甲基]-5-氟-2-甲基咪唑-1-基)-乙酸；

(3-[[2-(4-氯苯基)苯基]甲基]-5-氟-2-甲基咪唑-1-基)-乙酸；

(5-氟-2-甲基-3-[[2-(4-甲基苯基)苯基]甲基]咪唑-1-基)-乙酸；

[5-氟-2-甲基-3-[(3-苯氧基苯基)甲基]咪唑-1-基]-乙酸；

[5-氟-3-({4-[(4-氟苯基)羰基]-1-甲基吡咯-2-基}甲基)-2-甲基咪唑-1-基]-乙酸；

[5-氟-2-甲基-3-[(6-[[3-(三氟甲基)苯基]甲基]吡啶-3-基)甲基]咪唑-1-基]-乙酸；

[5-氟-2-甲基-3-[(3-苯氧基噻吩-2-基)甲基]咪唑-1-基]-乙酸；

(3-[[2-(苯磺酰基)-1,3-噻唑-5-基]甲基]-5-氟-2-甲基咪唑-1-基)-乙酸；

[3-[(1-苄基吡唑-4-基)甲基]-5-氟-2-甲基咪唑-1-基]-乙酸；

(3-[[5-(4-氯苯氧基)-1-甲基-3-(三氟甲基)吡唑-4-基]甲基]-5-氟-2-甲基咪唑-1-基)-乙酸；

[3-({5-[(4-氯苯)磺酰基]呋喃-2-基}甲基)-5-氟-2-甲基咪唑-1-基]-乙酸；

[3-({5-[(4-氯苯)磺酰基]噻吩-2-基}甲基)-5-氟-2-甲基咪唑-1-基]-乙酸；

[3-({3-[(4-氯苯)磺酰基]噻吩-2-基}甲基)-5-氟-2-甲基咪唑-1-基]-乙酸；

[3-[(2-苄基苯基)甲基]-5-氟-2-甲基咪唑-1-基]-乙酸；

或其药学上可接受的盐；

或者上述任意一项的 C_1-C_6 烷基、芳基、 $(CH_2)_mOC(=O)C_1-C_6$ 烷基、 $((CH_2)_mO)_nCH_2CH_2X$ 、 $(CH_2)_mN(R^7)_2$ 或 $CH((CH_2)_mO(C=O)R^8)_2$ 酯；其中

m 是 1 或 2；

n 是 1-4；

X 是 OR^7 或 $N(R^7)_2$ ；

R^7 是氢或甲基；以及

R^8 是 C_1-C_{18} 烷基。

7. 根据权利要求 6 所述的药物组合物，其中所述 CRTH2 拮抗剂是 (5-氟-2-甲基-3-噻啉-2-基甲基-咪唑-1-基)-乙酸；或其药学上可接受的盐。

8. 根据权利要求 6 所述的药物组合物，其中所述 CRTH2 拮抗剂是 (3-[[2-(苯磺酰基)吡啶-3-基]甲基]-5-氟-2-甲基咪唑-1-基)-乙酸；或

[5-氟-3-({2-[(4-氟苯)磺酰基]吡啶-3-基}甲基)-2-甲基咪唑-1-基]-乙酸；或其药学上可接受的盐。

9. 根据权利要求 1 至 8 任意一项所述的药物组合物，其中所述 PPI 选自下组：奥美拉唑、埃索美拉唑、兰索拉唑、右旋兰索拉唑、泮托拉唑和雷贝拉唑，或其药学上可接受的盐。

10. 根据权利要求 9 所述的药物组合物，其中：

(a) CRTH2 拮抗剂是 (5-氟-2-甲基-3-噻啉-2-基甲基-咪唑-1-基)-乙酸或其药学上可接受的盐，并且所述 PPI 选自下组：奥美拉唑、埃索美拉唑、兰索拉唑、右旋兰索拉唑、泮托拉唑和雷贝拉唑，或其药学上可接受的盐；或者

(b)CRTH2 拮抗剂是 [5- 氟 -3-(4- 甲磺酰基 - 苄基)-2- 甲基 - 吡啶 -1- 基]- 乙酸或其药学上可接受的盐,并且所述 PPI 选自下组:奥美拉唑、埃索美拉唑、兰索拉唑、右旋兰索拉唑、泮托拉唑和雷贝拉唑,或其药学上可接受的盐;或者

(c)CRTH2 拮抗剂是 (3-{[2-(苯磺酰基) 吡啶 -3- 基] 甲基 }-5- 氟 -2- 甲基吡啶 -1- 基)- 乙酸或其药学上可接受的盐,并且所述 PPI 选自下组:奥美拉唑、埃索美拉唑、兰索拉唑、右旋兰索拉唑、泮托拉唑和雷贝拉唑,或其药学上可接受的盐;或者

(d)CRTH2 拮抗剂是 [5- 氟 -3-({2-[(4- 氟苯) 磺酰基] 吡啶 -3- 基 } 甲基)-2- 甲基吡啶 -1- 基]- 乙酸或其药学上可接受的盐,并且所述 PPI 选自下组:奥美拉唑、埃索美拉唑、兰索拉唑、右旋兰索拉唑、泮托拉唑和雷贝拉唑,或其药学上可接受的盐;或者

(e)CRTH2 拮抗剂是 5-(乙酰氨基)-3-[(4- 氯苯基) 硫代]-2- 甲基 -1H- 吡啶 -1- 乙酸或其药学上可接受的盐,并且所述 PPI 选自下组:奥美拉唑、埃索美拉唑、兰索拉唑、右旋兰索拉唑、泮托拉唑和雷贝拉唑,或其药学上可接受的盐。

11. 根据权利要求 1 至 10 中任意一项所述的药物组合物,其进一步包括至少一种皮质类固醇,或者至少一种抗 -IL-3 抗体。

12. 根据权利要求 11 所述的药物组合物,其中所述皮质类固醇选自由氟替卡松、布地奈德、氢化可的松、地塞米松、甲泼尼龙和泼尼松龙组成的组。

13. 根据权利要求 1 至 12 中任意一项所述的药物组合物,其进一步包括孟鲁司特。

14. 一种产品用于预防、治疗或改善嗜酸细胞性食管炎 (EoE) 的方法的用途,所述产品包括至少一种 CRTH2 拮抗剂或其药学上可接受的盐以及至少一种质子泵抑制剂 (PPI) 或其药学上可接受的盐。

15. 根据权利要求 14 所述的产品用途,其中所述 CRTH2 拮抗剂与权利要求 2 至 8 中任意一项的定义相同。

16. 根据权利要求 14 或权利要求 15 所述的产品的用途,其中所述 PPI 选自下组:奥美拉唑、埃索美拉唑、兰索拉唑、右旋兰索拉唑、泮托拉唑和雷贝拉唑,或其药学上可接受的盐。

17. 根据权利要求 14 至 16 中任意一项所述的产品的用途,其中所述产品包括:

(a)CRTH2 拮抗剂是 (5- 氟 -2- 甲基 -3- 喹啉 -2- 基甲基 - 吡啶 -1- 基)- 乙酸或其药学上可接受的盐,并且所述 PPI 选自下组:奥美拉唑、埃索美拉唑、兰索拉唑、右旋兰索拉唑、泮托拉唑和雷贝拉唑,或其药学上可接受的盐;或者

(b)CRTH2 拮抗剂是 [5- 氟 -3-(4- 甲磺酰基 - 苄基)-2- 甲基 - 吡啶 -1- 基]- 乙酸或其药学上可接受的盐,并且所述 PPI 选自下组:奥美拉唑、埃索美拉唑、兰索拉唑、右旋兰索拉唑、泮托拉唑和雷贝拉唑,或其药学上可接受的盐;或者

(c)CRTH2 拮抗剂是 (3-{[2-(苯磺酰基) 吡啶 -3- 基] 甲基 }-5- 氟 -2- 甲基吡啶 -1- 基)- 乙酸或其药学上可接受的盐,并且所述 PPI 选自下组:奥美拉唑、埃索美拉唑、兰索拉唑、右旋兰索拉唑、泮托拉唑和雷贝拉唑,或其药学上可接受的盐;或者

(d)CRTH2 拮抗剂是 [5- 氟 -3-({2-[(4- 氟苯) 磺酰基] 吡啶 -3- 基 } 甲基)-2- 甲基吡啶 -1- 基]- 乙酸或其药学上可接受的盐,并且所述 PPI 选自下组:奥美拉唑、埃索美拉唑、兰索拉唑、右旋兰索拉唑、泮托拉唑和雷贝拉唑,或其药学上可接受的盐;或者

(e)CRTH2 拮抗剂是 5-(乙酰氨基)-3-[(4- 氯苯基) 硫代]-2- 甲基 -1H- 吡啶 -1- 乙

酸或其药学上可接受的盐,并且所述 PPI 选自下组:奥美拉唑、埃索美拉唑、兰索拉唑、右旋兰索拉唑、泮托拉唑和雷贝拉唑,或其药学上可接受的盐。

18. 根据权利要求 14 至 18 中任意一项所述的产品的用途,其中所述 CRTH2 拮抗剂和 PPI 同时、顺序或分别使用。

19. 一种在个体中预防、治疗或改善嗜酸细胞性食管炎 (EoE) 的方法,所述方法包括给予个体治疗有效量的至少一种 CRTH2 拮抗剂或其药学上可接受的盐和至少一种质子泵抑制剂 (PPI) 或其药学上可接受的盐。

20. 根据权利要求 19 所述的方法,其中所述 CRTH2 拮抗剂与权利要求 2 至 8 中任意一项的定义相同。

21. 根据权利要求 19 或权利要求 20 所述的方法,其中所述 PPI 选自下组:奥美拉唑、埃索美拉唑、兰索拉唑、右旋兰索拉唑、泮托拉唑和雷贝拉唑,或其药学上可接受的盐。

22. 根据权利要求 19 至 21 任意一项所述的方法,其中:

(a) CRTH2 拮抗剂是 (5-氟-2-甲基-3-喹啉-2-基甲基-吡啶-1-基)-乙酸或其药学上可接受的盐,并且所述 PPI 选自下组:奥美拉唑、埃索美拉唑、兰索拉唑、右旋兰索拉唑、泮托拉唑和雷贝拉唑,或其药学上可接受的盐;或者

(b) CRTH2 拮抗剂是 [5-氟-3-(4-甲磺酰基-苄基)-2-甲基-吡啶-1-基]-乙酸或其药学上可接受的盐,并且所述 PPI 选自下组:奥美拉唑、埃索美拉唑、兰索拉唑、右旋兰索拉唑、泮托拉唑和雷贝拉唑,或其药学上可接受的盐;或者

(c) CRTH2 拮抗剂是 (3-{[2-(苯磺酰基)吡啶-3-基]甲基}-5-氟-2-甲基吡啶-1-基)-乙酸或其药学上可接受的盐,并且所述 PPI 选自下组:奥美拉唑、埃索美拉唑、兰索拉唑、右旋兰索拉唑、泮托拉唑和雷贝拉唑,或其药学上可接受的盐;或者

(d) CRTH2 拮抗剂是 [5-氟-3-({2-[(4-氟苯)磺酰基]吡啶-3-基}甲基)-2-甲基吡啶-1-基]-乙酸或其药学上可接受的盐,并且所述 PPI 选自下组:奥美拉唑、埃索美拉唑、兰索拉唑、右旋兰索拉唑、泮托拉唑和雷贝拉唑,或其药学上可接受的盐;或者

(e) CRTH2 拮抗剂是 5-(乙酰氨基)-3-[(4-氯苯基)硫代]-2-甲基-1H-吡啶-1-乙酸或其药学上可接受的盐,并且所述 PPI 选自下组:奥美拉唑、埃索美拉唑、兰索拉唑、右旋兰索拉唑、泮托拉唑和雷贝拉唑,或其药学上可接受的盐。

23. CRTH2 拮抗剂和质子泵抑制剂 (PPI) 在制备用于预防、治疗或改善嗜酸细胞性食管炎 (EoE) 的药剂中的用途。

24. 根据权利要求 23 所述的用途,其中 CRTH2 拮抗剂与权利要求 2 至 8 中任意一项的定义相同。

25. 根据权利要求 23 或权利要求 24 所述的用途,其中所述 PPI 选自下组:奥美拉唑、埃索美拉唑、兰索拉唑、右旋兰索拉唑、泮托拉唑和雷贝拉唑,或其药学上可接受的盐。

26. 根据权利要求 23 至 25 任意一项所述的用途,其中:

(a) CRTH2 拮抗剂是 (5-氟-2-甲基-3-喹啉-2-基甲基-吡啶-1-基)-乙酸或其药学上可接受的盐,并且所述 PPI 选自下组:奥美拉唑、埃索美拉唑、兰索拉唑、右旋兰索拉唑、泮托拉唑和雷贝拉唑,或其药学上可接受的盐;或者

(b) CRTH2 拮抗剂是 [5-氟-3-(4-甲磺酰基-苄基)-2-甲基-吡啶-1-基]-乙酸或其药学上可接受的盐,并且所述 PPI 选自下组:奥美拉唑、埃索美拉唑、兰索拉唑、右旋兰索

拉唑、泮托拉唑和雷贝拉唑,或其药学上可接受的盐;或者

(c)CRTH2 拮抗剂是 (3-{{2-(苯磺酰基) 吡啶 -3-基 } 甲基 }-5- 氟 -2- 甲基 吡啶 -1-基)- 乙酸或其药学上可接受的盐,并且所述 PPI 选自下组:奥美拉唑、埃索美拉唑、兰索拉唑、右旋兰索拉唑、泮托拉唑和雷贝拉唑,或其药学上可接受的盐;或者

(d)CRTH2 拮抗剂是 [5- 氟 -3-({2-[(4- 氟苯) 磺酰基] 吡啶 -3-基 } 甲基)-2- 甲基 吡啶 -1-基]- 乙酸或其药学上可接受的盐,并且所述 PPI 选自下组:奥美拉唑、埃索美拉唑、兰索拉唑、右旋兰索拉唑、泮托拉唑和雷贝拉唑,或其药学上可接受的盐;或者

(e)CRTH2 拮抗剂是 5-(乙酰氨基)-3-[(4- 氯苯基) 硫代]-2- 甲基 -1H- 吡啶 -1- 乙酸或其药学上可接受的盐,并且所述 PPI 选自下组:奥美拉唑、埃索美拉唑、兰索拉唑、右旋兰索拉唑、泮托拉唑和雷贝拉唑,或其药学上可接受的盐。

27. 一种用于治疗嗜酸细胞性食管炎的试剂盒,包括:

(a) 至少一种 CRTH2 拮抗剂或其药学上可接受的盐;和

(b) 至少一种质子泵抑制剂或其药学上可接受的盐;

其中所述试剂盒包装在一个或多个适宜的容器中。

28. 一种根据权利要求 1 至 13 中任意一项所述的药物组合物或产品用于嗜酸细胞性食管炎 (EoE) 维持疗法的用途,其中所述药物组合物或产品包括至少一种 CRTH2 拮抗剂或其药学上可接受的盐和至少一种质子泵抑制剂或其药学上可接受的盐,其中所述维持疗法包括:

(a) 首先,在一段第一预定时间段内给予需要这种治疗的个体治疗有效量的皮质类固醇;和

(b) 接着,在一段第二预定时间段内给予所述个体治疗有效量的至少一种 CRTH2 拮抗剂或其药学上可接受的盐和至少一种质子泵抑制剂或其药学上可接受的盐。

29. 根据权利要求 28 所述的产品或药物组合物的用途,其中所述皮质类固醇是布地缩松。

30. 根据权利要求 28 或权利要求 29 所述的产品或药物组合物的用途,其中所述皮质类固醇每日给药两次。

31. 根据权利要求 28 至 30 中任意一项所述的产品或药物组合物的用途,其中 (b) 进一步包括以低于 (a) 中的给药剂量给予皮质类固醇。

用于治疗嗜酸细胞性食管炎的 CRTH2 拮抗剂和质子泵抑制剂的组合物

发明领域

[0001] 本发明提供了一种通过给予包括一种或多种 CRTH2 拮抗剂化合物和一种或多种质子泵抑制剂的组合物治疗嗜酸细胞性食管炎的方法。

背景技术

[0002] 嗜酸细胞性食管炎 (EoE) 的特征为具有与食管功能障碍相关的体征和症状 (Liacouras 等, J. Allergy Clin. Immunol. 128:3-20 (2011))。在成人中这些包括吞咽困难、胸痛、食物嵌塞和上腹疼痛 (Croese 等, Gastrointest. Endosc. 58:516-522 (2003); Furuta 和 Straumann, Aliment. Pharmacol. Ther. 24:173-182 (2006))。不同年龄儿童的临床表现不尽相同。婴儿经常出现喂养困难和生长迟缓, 而学龄儿童出现呕吐或疼痛的可能性更大 (Liacouras 等, 2011)。嗜酸性粒细胞在组织学上存在于食管的活检组织中。EoE 被认为是具有过敏性病因, 70% 的 EoE 患者当前或既往患有过敏性疾病或者对食物或其他过敏原的皮肤点刺测试呈阳性 (Blanchard 和 Rothenberg, Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am. 18:133-43 (2008))。EoE 的体征和症状通常对质子泵抑制剂 (PPI) 疗法具有抗性, 虽然一些患者对 PPI 产生了临床病理反应 (Molina-Infante 等, Clin. Gastroenterol. Hepatol. 9:110-117 (2011)) 并且将其描述为“PPI- 反应性食管嗜酸性粒细胞增多”, 可以将其与基于对 PPI 产生反应的嗜酸细胞性食管炎相鉴别 (Liacouras 等, 2011)。

[0003] 局部给予皮质类固醇 (治疗 EoE 的“标签外”用药), 可以非常有效的降低食管中的嗜酸性粒细胞负荷, 认为其是通过促进嗜酸性粒细胞的凋亡所介导的过程。双盲安慰剂对照的试验显示氟替卡松和布地奈德均能够在患有 EoE 的儿童和成人中有效地作为降低嗜酸性粒细胞负荷和减轻症状的诱导疗法 (Schaefer 等, Clin. Gastroenterol. Hepatol. 6:165-173 (2008); Konikoff 等, Gastroenterology 131:1381-1391 (2006); Dohil 等, Gastroenterology 139:418-429 (2010); Straumann 等, Gastroenterology 139:1526-1537 (2010))。

[0004] 尽管 PPI 在 EoE 患者中通常无效, 但是很多患者仍使用这些药物控制可能继发于远端 (下部) 食管的炎症损伤的胃酸反流。

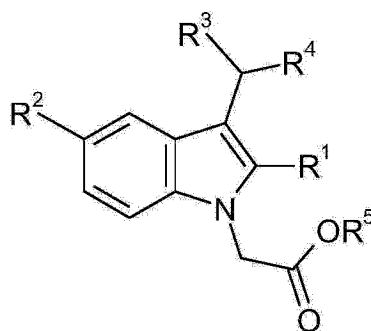
[0005] 发明简述

[0006] 本发明的一个方面提供了一种在个体中预防、治疗或改善嗜酸细胞性食管炎 (EoE) 的方法, 所述方法包括给予个体治疗有效量的至少一种 CRTH2 拮抗剂或其药学上可接受的盐和至少一种质子泵抑制剂 (PPI) 或其药学上可接受的盐。

[0007] 本发明的另一个方面是一种包括至少一种 CRTH2 拮抗剂或其药学上可接受的盐和至少一种质子泵抑制剂或其药学上可接受的盐的组合物。

[0008] 在一个实施方式中, 所述 CRTH2 拮抗剂是通式 (I) 所示的化合物:

[0009]



(I)

[0010] 其中

[0011] R^1 是 C_1 - C_6 烷基；

[0012] R^2 是卤素；

[0013] R^3 是芳基或杂芳基，其任选地被一个或多个选自下组的取代基取代：卤素、OH、CN、 R^6 、 COR^6 、 CH_2R^6 、 OR^6 、 SR^6 、 SO_2R^6 或 SO_2YR^6 ；

[0014] R^6 是 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_8 环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其均可以任选地被一个或多个选自下组的取代基取代：卤素、OH、CN、 NO_2 、 C_1 - C_6 烷基或 $O(C_1$ - C_6 烷基)；以及

[0015] Y 是 NH 或者直链或支链 C_1 - C_4 亚烷基链；

[0016] R^4 是 H 或 C_1 - C_4 烷基；以及

[0017] R^5 是氢、 C_1 - C_6 烷基、芳基、 $(CH_2)_mOC(=O)C_1$ - C_6 烷基、 $((CH_2)_mO)_nCH_2CH_2X$ 、 $(CH_2)_mN(R^7)_2$ 或 $CH((CH_2)_mO(C=O)R^8)_2$ ；

[0018] m 是 1 或 2；

[0019] n 是 1-4；

[0020] X 是 OR^7 或 $N(R^7)_2$ ；

[0021] R^7 是氢或甲基；

[0022] R^8 是 C_1 - C_{18} 烷基；

[0023] 或者其药理学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或复合物。

[0024] 在一个实施方式中， R^5 是氢。

[0025] 在另一个实施方式中， R^5 是 C_1 - C_6 烷基、芳基、 $(CH_2)_mOC(=O)C_1$ - C_6 烷基、 $((CH_2)_mO)_nCH_2CH_2X$ 、 $(CH_2)_mN(R^7)_2$ 或 $CH((CH_2)_mO(C=O)R^8)_2$ 。

[0026] 在另一个实施方式中，

[0027] R^1 是 C_1 - C_4 烷基；

[0028] R^2 是氟；

[0029] R^3 是可选被取代的并且是喹啉、喹喔啉、异喹啉、噻唑、苯基、萘、噻吩、吡咯或吡啶；以及

[0030] R^4 是 H 或甲基。

[0031] 在一个实施方式中，通式 (I) 所示的化合物是：

[0032] {3-[1-(4-氯-苯基)-乙基]-5-氟-2-甲基-咪唑-1-基}-乙酸；

[0033] {5-氟-2-甲基-3-[1-(4-三氟甲基-苯基)-乙基]-咪唑-1-基}-乙酸；

[0034] {3-[1-(4-叔丁基-苯基)-乙基]-5-氟-2-甲基-咪唑-1-基}-乙酸；

- [0035] {5-氟-3-[1-(4-甲磺酰基-苄基)-乙基]-2-甲基-吡啶-1-基}-乙酸；
- [0036] [5-氟-2-甲基-3-(1-萘基-2-基-乙基)-吡啶-1-基]-乙酸；
- [0037] (5-氟-2-甲基-3-喹啉-2-基甲基-吡啶-1-基)-乙酸；
- [0038] (5-氟-2-甲基-3-萘基-2-基甲基-吡啶-1-基)-乙酸；
- [0039] [5-氟-3-(8-羟基喹啉-2-基甲基)-2-甲基-吡啶-1-基]-乙酸；
- [0040] [5-氟-2-甲基-3-(喹啉-2-基甲基)吡啶-1-基]-乙酸；
- [0041] [5-氟-3-(4-甲氧基-苄基)-2-甲基-吡啶-1-基]-乙酸；
- [0042] [5-氟-2-甲基-3-(1,3-噻唑-2-基甲基)吡啶-1-基]-乙酸；
- [0043] [3-(4-氯-苄基)-5-氟-2-甲基-吡啶-1-基]-乙酸；
- [0044] [5-氟-2-甲基-3-(4-三氟甲基-苄基)-吡啶-1-基]-乙酸；
- [0045] [5-氟-2-甲基-3-(4-叔丁基-苄基)-吡啶-1-基]-乙酸；
- [0046] {5-氟-2-甲基-3-[(4-苄基苄基)甲基]吡啶-1-基}-乙酸；
- [0047] [5-氟-3-(4-甲磺酰基-苄基)-2-甲基-吡啶-1-基]-乙酸；
- [0048] {5-氟-3-[(6-氟喹啉-2-基)甲基]-2-甲基吡啶-1-基}-乙酸；
- [0049] (2-甲基-3-喹啉-2-基甲基-吡啶-1-基)-乙酸；
- [0050] (5-氯-2-甲基-3-喹啉-2-基甲基-吡啶-1-基)-乙酸；
- [0051] (3-[[1-(苄磺酰基)吡咯-2-基]甲基]-5-氟-2-甲基吡啶-1-基)-乙酸；
- [0052] [5-氟-2-甲基-3-({1-[(4-甲基苄)磺酰基]吡咯-2-基}甲基)吡啶-1-基]-乙酸；
- [0053] [3-({1-[(2,4-二氟苄)磺酰基]吡咯-2-基}甲基)-5-氟-2-甲基吡啶-1-基]-乙酸；
- [0054] (3-[[2-(苄磺酰基)苄基]甲基]-5-氟-2-甲基吡啶-1-基)-乙酸；
- [0055] [3-({2-[(4-氯苄)磺酰基]苄基}甲基)-5-氟-2-甲基吡啶-1-基]-乙酸；
- [0056] [5-氟-3-({2-[(4-氟苄)磺酰基]苄基}甲基)-2-甲基吡啶-1-基]-乙酸；
- [0057] (3-[[2-(苄磺酰基)吡啶-3-基]甲基]-5-氟-2-甲基吡啶-1-基)-乙酸；
- [0058] [5-氟-3-({2-[(4-氟苄)磺酰基]吡啶-3-基}甲基)-2-甲基吡啶-1-基]-乙酸；
- [0059] [3-({2-[(4-氯苄)磺酰基]吡啶-3-基}甲基)-5-氟-2-甲基吡啶-1-基]-乙酸；
- [0060] 2-(3-(4-(苄磺酰基)苄基)-5-氟-2-甲基-吡啶-1-基)-乙酸；
- [0061] 2-(3-(4-(4-氯苄磺酰基)苄基)-5-氟-2-甲基-吡啶-1-基)-乙酸；
- [0062] 2-(3-(3-(苄磺酰基)苄基)-5-氟-2-甲基-吡啶-1-基)-乙酸；
- [0063] 2-(5-氟-3-(3-(4-氟苄磺酰基)苄基)-2-甲基-吡啶-1-基)-乙酸；
- [0064] 2-(3-(2-(苄磺酰基)苄基)-5-氟-2-甲基-吡啶-1-基)-乙酸；
- [0065] 2-(3-(4-(4-氟苄磺酰基)苄基)-5-氟-2-甲基-吡啶-1-基)-乙酸；
- [0066] 2-(3-(2-(环己基磺酰基)苄基)-5-氟-2-甲基-吡啶-1-基)-乙酸；
- [0067] 2-(5-氟-2-甲基-3-(2-(哌啶-1-基磺酰基)苄基)-吡啶-1-基)-乙酸；
- [0068] 2-(3-(2-(环戊基磺酰基)苄基)-5-氟-2-甲基-吡啶-1-基)-乙酸；
- [0069] 2-(5-氟-2-甲基-3-(3-(哌啶-1-基磺酰基)苄基)-吡啶-1-基)-乙酸；

- [0070] 2-(5-氟-2-甲基-3-(2-(吡咯-1-基磺酰基)苄基)-吡啶-1-基)-乙酸;
- [0071] 2-(3-(4-(环己基磺酰基)苄基)-5-氟-2-甲基-吡啶-1-基)-乙酸;
- [0072] 2-(3-(4-(环戊基磺酰基)苄基)-5-氟-2-甲基-吡啶-1-基)-乙酸;
- [0073] 2-(3-(2-(环丁基磺酰基)苄基)-5-氟-2-甲基-吡啶-1-基)-乙酸;
- [0074] 2-(5-氟-2-甲基-3-(3-(吡咯-1-基磺酰基)苄基)-吡啶-1-基)-乙酸;
- [0075] 2-(5-氟-2-甲基-3-(4-(哌啶-1-基磺酰基)苄基)-吡啶-1-基)-乙酸;
- [0076] [5-氟-2-甲基-3-(2-苯氧基苄基)-吡啶-1-基]-乙酸;
- [0077] [5-氟-2-甲基-3-(2-(4-甲氧基苯氧基)苄基)-吡啶-1-基]-乙酸;
- [0078] [5-氟-2-甲基-3-(2-(4-甲基苯氧基)苄基)-吡啶-1-基]-乙酸;
- [0079] [5-氟-2-甲基-3-(2-(2,4-二氯苯氧基)苄基)-吡啶-1-基]-乙酸;
- [0080] [5-氟-2-甲基-3-(2-(4-氟苯氧基)苄基)-吡啶-1-基]-乙酸;
- [0081] [5-氟-2-甲基-3-(2-(3,4-二氟苯氧基)苄基)-吡啶-1-基]-乙酸;
- [0082] [5-氟-2-甲基-3-(2-(4-氰基苯氧基)苄基)-吡啶-1-基]-乙酸;
- [0083] [5-氟-2-甲基-3-(2-(4-氯苯氧基)苄基)-吡啶-1-基]-乙酸;
- [0084] [5-氟-2-甲基-3-(2-(2-氰基苯氧基)苄基)-吡啶-1-基]-乙酸;
- [0085] (5-氟-2-甲基-3-([2-(4-甲基苯氧基)吡啶-3-基]甲基)吡啶-1-基)-乙酸;
- [0086] {5-氟-3-[(3-甲磺酰基萘-2-基)甲基]-2-甲基吡啶-1-基}-乙酸;
- [0087] {5-氟-3-[(1-甲磺酰基萘-2-基)甲基]-2-甲基吡啶-1-基}-乙酸;
- [0088] {5-氟-3-[(6-甲磺酰基萘-2-基)甲基]-2-甲基吡啶-1-基}-乙酸;
- [0089] [5-氟-2-甲基-3-(喹啉-3-基甲基)吡啶-1-基]-乙酸;
- [0090] [5-氟-2-甲基-3-(喹啉-6-基甲基)吡啶-1-基]-乙酸;
- [0091] [5-氟-2-甲基-3-(喹啉-7-基甲基)吡啶-1-基]-乙酸;
- [0092] {5-氟-3-[(6-甲磺酰基喹啉-2-基)甲基]-2-甲基吡啶-1-基}-乙酸;
- [0093] {5-氟-3-[(4-甲磺酰基喹啉-2-基)甲基]-2-甲基吡啶-1-基}-乙酸;
- [0094] (5-氟-2-甲基-3-{吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基甲基}吡啶-1-基)-乙酸;
- [0095] (5-氟-3-{咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基甲基}-2-甲基吡啶-1-基)-乙酸;
- [0096] (5-氟-2-甲基-3-{[2-(甲磺酰基)苄基]甲基}吡啶-1-基)-乙酸;
- [0097] (5-氟-2-甲基-3-{[3-(甲磺酰基)苄基]甲基}吡啶-1-基)-乙酸;
- [0098] (5-氟-2-甲基-3-{[4-(乙基磺酰基)苄基]甲基}吡啶-1-基)-乙酸;
- [0099] (3-{[4-(乙基磺酰基)苄基]甲基}-5-氟-2-甲基吡啶-1-基)-乙酸;
- [0100] (5-氟-2-甲基-3-{[4-(正丙基磺酰基)苄基]甲基}吡啶-1-基)-乙酸;
- [0101] (5-氟-2-甲基-3-{[4-(异丙基磺酰基)苄基]甲基}吡啶-1-基)-乙酸;
- [0102] (5-氟-2-甲基-3-{[4-(叔丁基磺酰基)苄基]甲基}吡啶-1-基)-乙酸;
- [0103] (5-氟-2-甲基-3-{[4-(戊烷-3-基磺酰基)苄基]甲基}吡啶-1-基)-乙酸;
- [0104] [3-({4-[(环丙基甲基)磺酰基]苄基}甲基)-5-氟-2-甲基吡啶-1-基]-乙酸;
- [0105] {3-[(4,4-二甲基-2,3-二氢-1-苯并噻喃-6-基)甲基]-5-氟-2-甲基吡啶-1-基}-乙酸;

- [0106] (3-{[2-(乙磺酰基)苯基]甲基}-5-氟-2-甲基吡啶-1-基)-乙酸;
- [0107] (5-氟-2-甲基-3-{[2-(丙烷-1-磺酰基)苯基]甲基}吡啶-1-基)-乙酸;
- [0108] (5-氟-2-甲基-3-{[2-(丙烷-2-磺酰基)苯基]甲基}吡啶-1-基)-乙酸;
- [0109] (3-{[2-(丁烷-1-磺酰基)苯基]甲基}-5-氟-2-甲基吡啶-1-基)-乙酸;
- [0110] (3-{[2-(丁烷-2-磺酰基)苯基]甲基}-5-氟-2-甲基吡啶-1-基)-乙酸;
- [0111] (5-氟-2-甲基-3-{[2-(2-甲基丙烷-2-磺酰基)苯基]甲基}吡啶-1-基)-乙酸;
- [0112] (5-氟-2-甲基-3-{[2-(戊烷-1-磺酰基)苯基]甲基}吡啶-1-基)-乙酸;
- [0113] (3-{[2-(环丙基甲烷)磺酰基苯基]甲基}-5-氟-2-甲基吡啶-1-基)-乙酸;
- [0114] (5-氟-2-甲基-3-{[2-(丙基氨磺酰基)苯基]甲基}吡啶-1-基)-乙酸;
- [0115] (3-{[2-(丁基氨磺酰基)苯基]甲基}-5-氟-2-甲基吡啶-1-基)-乙酸;
- [0116] (5-氟-2-甲基-3-{[3-(丙基氨磺酰基)苯基]甲基}吡啶-1-基)-乙酸;
- [0117] (3-{[3-(丁基氨磺酰基)苯基]甲基}-5-氟-2-甲基吡啶-1-基)-乙酸;
- [0118] (5-氟-2-甲基-3-{[4-(三氟甲)磺酰基苯基]甲基}吡啶-1-基)-乙酸;
- [0119] (3-{[4-(乙磺酰基)苯基]甲基}-5-氟-2-甲基吡啶-1-基)-乙酸;
- [0120] (5-氟-2-甲基-3-{[4-(丙烷-1-磺酰基)苯基]甲基}吡啶-1-基)-乙酸;
- [0121] (5-氟-2-甲基-3-{[4-(丙烷-2-磺酰基)苯基]甲基}吡啶-1-基)-乙酸;
- [0122] (3-{[4-(丁烷-1-磺酰基)苯基]甲基}-5-氟-2-甲基吡啶-1-基)-乙酸;
- [0123] (5-氟-2-甲基-3-{[4-(2-甲基丙烷-2-磺酰基)苯基]甲基}吡啶-1-基)-乙酸;
- [0124] (5-氟-2-甲基-3-{[4-(戊烷-1-磺酰基)苯基]甲基}吡啶-1-基)-乙酸;
- [0125] (5-氟-2-甲基-3-{[4-(戊烷-3-基磺酰基)苯基]甲基}吡啶-1-基)-乙酸;
- [0126] [3-({4-[(环丙基甲基)磺酰基]苯基}甲基)-5-氟-2-甲基吡啶-1-基]-乙酸;
- [0127] (5-氟-2-甲基-3-{[4-(丙基氨磺酰基)苯基]甲基}吡啶-1-基)-乙酸;
- [0128] (3-{[4-(丁基氨磺酰基)苯基]甲基}-5-氟-2-甲基吡啶-1-基)-乙酸;
- [0129] (5-氟-2-甲基-3-{[4-(三氟甲氧基)苯基]甲基}吡啶-1-基)-乙酸;
- [0130] (5-氟-3-{[4-甲磺酰基-3-(三氟甲基)苯基]甲基}-2-甲基吡啶-1-基)-乙酸;
- [0131] (5-氟-3-{[4-甲磺酰基-3-(三氟甲氧基)苯基]甲基}-2-甲基吡啶-1-基)-乙酸;
- [0132] {5-氟-3-[(5-甲磺酰基噻吩-2-基)甲基]-2-甲基吡啶-1-基}-乙酸;
- [0133] {3-[(4,4-二甲基-1,1-二氧-2,3-二氢-1 λ 6-苯并噻吩-6-基)甲基]-5-氟-2-甲基吡啶-1-基}-乙酸;
- [0134] [3-({1-[(4-氯苯)磺酰基]吡咯-2-基}甲基)-5-氟-2-甲基吡啶-1-基]-乙酸;
- [0135] [5-氟-3-({1-[(4-氟苯)磺酰基]吡咯-2-基}甲基)-2-甲基吡啶-1-基]-乙酸;
- [0136] [5-氟-3-({1-[(4-甲氧基苯)磺酰基]吡咯-2-基}甲基)-2-甲基吡

咪-1-基]-乙酸；

[0137] {3-[1-(2,4-二氯-苯磺酰基)吡咯-2-基甲基]-5-氟-2-甲基-咪唑-1-基]-乙酸；

[0138] [5-氟-3-({1-[(4-甲磺酰基苯)磺酰基]吡咯-2-基}甲基)-2-甲基咪唑-1-基]-乙酸；

[0139] {5-氟-2-甲基-3-[(2-苯基苯基)甲基]咪唑-1-基]-乙酸；

[0140] (3-{[1-(苯磺酰基)咪唑-2-基]甲基}-5-氟-2-甲基咪唑-1-基)-乙酸；

[0141] (3-{[2-(4-氯苯基)苯基]甲基}-5-氟-2-甲基咪唑-1-基)-乙酸；

[0142] (5-氟-2-甲基-3-{[2-(4-甲基苯基)苯基]甲基}咪唑-1-基)-乙酸；

[0143] {5-氟-2-甲基-3-[(3-苯氧基苯基)甲基]咪唑-1-基}-乙酸；

[0144] [5-氟-3-({4-[(4-氟苯基)羰基]-1-甲基吡咯-2-基}甲基)-2-甲基咪唑-1-基]-乙酸；

[0145] {5-氟-2-甲基-3-[(6-{[3-(三氟甲基)苯基]甲基}吡啶-3-基)甲基]咪唑-1-基}-乙酸；

[0146] {5-氟-2-甲基-3-[(3-苯氧基噻吩-2-基)甲基]咪唑-1-基}-乙酸；

[0147] (3-{[2-(苯磺酰基)-1,3-噻唑-5-基]甲基}-5-氟-2-甲基咪唑-1-基)-乙酸；

[0148] {3-[(1-苄基吡唑-4-基)甲基]-5-氟-2-甲基咪唑-1-基}-乙酸；

[0149] (3-{[5-(4-氯苯氧基)-1-甲基-3-(三氟甲基)吡唑-4-基]甲基}-5-氟-2-甲基咪唑-1-基)-乙酸；

[0150] [3-({5-[(4-氯苯)磺酰基]呋喃-2-基}甲基)-5-氟-2-甲基咪唑-1-基]-乙酸；

[0151] [3-({5-[(4-氯苯)磺酰基]噻吩-2-基}甲基)-5-氟-2-甲基咪唑-1-基]-乙酸；

[0152] [3-({3-[(4-氯苯)磺酰基]噻吩-2-基}甲基)-5-氟-2-甲基咪唑-1-基]-乙酸；

[0153] {3-[(2-苄基苯基)甲基]-5-氟-2-甲基咪唑-1-基}-乙酸；或者上述任意一项的 C_1 - C_6 烷基、芳基、 $(CH_2)_mOC(=O)C_1-C_6$ 烷基、 $((CH_2)_mO)_nCH_2CH_2X$ 、 $(CH_2)_mN(R^7)_2$ 或

[0154] $CH((CH_2)_mO(C=O)R^8)_2$ 酯；

[0155] 其中

[0156] m 是 1 或 2；

[0157] n 是 1-4；

[0158] X 是 OR^7 或 $N(R^7)_2$ ；

[0159] R^7 是氢或甲基；以及

[0160] R^8 是 C_1 - C_{18} 烷基。

[0161] 在一个实施方式中，所述 PPI 选自下组：奥美拉唑、埃索美拉唑、兰索拉唑、右旋兰索拉唑、泮托拉唑和雷贝拉唑，或其药学上可接受的盐。

[0162] 在另一个实施方式中，CRTH2 拮抗剂是 (5-氟-2-甲基-3-噻唑-2-基甲基-咪唑-1-基)-乙酸或其药学上可接受的盐，并且所述 PPI 选自下组：奥美拉唑、埃索美拉唑、

兰索拉唑、右旋兰索拉唑、泮托拉唑和雷贝拉唑,或其药学上可接受的盐。

[0163] 在另一个实施方式中,CRTH2拮抗剂是[5-氟-3-(4-甲磺酰基-苄基)-2-甲基-咪唑-1-基]-乙酸或其药学上可接受的盐,并且所述PPI选自下组:奥美拉唑、埃索美拉唑、兰索拉唑、右旋兰索拉唑、泮托拉唑和雷贝拉唑,或其药学上可接受的盐。

[0164] 在另一个实施方式中,CRTH2拮抗剂是(3-[[2-(苯磺酰基)吡啶-3-基]甲基]-5-氟-2-甲基咪唑-1-基)-乙酸或其药学上可接受的盐,并且所述PPI选自下组:奥美拉唑、埃索美拉唑、兰索拉唑、右旋兰索拉唑、泮托拉唑和雷贝拉唑,或其药学上可接受的盐。

[0165] 在另一个实施方式中,CRTH2拮抗剂是[5-氟-3-({2-[(4-氟苯)磺酰基]吡啶-3-基}甲基)-2-甲基咪唑-1-基]-乙酸或其药学上可接受的盐,并且所述PPI选自下组:奥美拉唑、埃索美拉唑、兰索拉唑、右旋兰索拉唑、泮托拉唑和雷贝拉唑,或其药学上可接受的盐。

[0166] 在另一个实施方式中,CRTH2拮抗剂是5-(乙酰氨基)-3-[(4-氯苯基)硫代]-2-甲基-1H-咪唑-1-乙酸或其药学上可接受的盐,并且所述PPI选自下组:奥美拉唑、埃索美拉唑、兰索拉唑、右旋兰索拉唑、泮托拉唑和雷贝拉唑,或其药学上可接受的盐。

[0167] 在另一个实施方式中,至少一种CRTH2拮抗剂和至少一种质子泵抑制剂的作用是协同的。

[0168] 本发明的另一个方面是提供一种在个体中预防、治疗或改善嗜酸细胞性食管炎(EoE)的方法,所述方法包括给予个体治疗有效量的至少一种CRTH2拮抗剂和至少一种质子泵抑制剂(PPI)以及进一步给予至少一种皮质类固醇。在一个实施方式中,所述皮质类固醇选自由氢化可的松、地塞米松、甲泼尼龙和泼尼松龙组成的组。

[0169] 本发明的另一个方面是提供一种在个体中预防、治疗或改善嗜酸细胞性食管炎(EoE)的方法,所述方法包括给予个体治疗有效量的至少一种CRTH2拮抗剂和至少一种质子泵抑制剂(PPI)以及进一步给予抗-IL-3单克隆抗体。

[0170] 本发明的另一个方面是提供一种在个体中预防、治疗或改善嗜酸细胞性食管炎(EoE)的方法,所述方法包括给予个体治疗有效量的至少一种CRTH2拮抗剂和至少一种质子泵抑制剂(PPI)以及进一步给予孟鲁司特。

[0171] 本发明的另一个方面是一种用于治疗嗜酸细胞性食管炎的试剂盒,包括:(a)至少一种CRTH2拮抗剂;和(b)至少一种质子泵抑制剂;其中所述试剂盒包装在一个或多个适宜的容器中。在一个实施方式中,所述一个或多个适宜的容器是铝塑包装。

[0172] 本发明的另一个方面提供了一种嗜酸细胞性食管炎的维持疗法,包括:

[0173] (a) 首先,在一段第一预定时间段内给予需要这种治疗的个体治疗有效量的皮质类固醇;和

[0174] (b) 接着,在一段第二预定时间段内给予所述个体治疗有效量的至少一种CRTH2拮抗剂或其药学上可接受的盐和至少一种质子泵抑制剂或其药学上可接受的盐。

[0175] 附图简述

[0176] 图1是显示使用CRTH2拮抗剂(5-氟-2-甲基-3-喹啉-2-基甲基-咪唑-1-基)-乙酸治疗的患者与使用安慰剂的患者相比在近端和远端活检组织中食管嗜酸性粒细胞负荷变化%之间差异的柱状图。

[0177] 图 2 是比较接受 (5- 氟 -2- 甲基 -3- 喹啉 -2- 基甲基 - 咪唑 -1- 基) - 乙酸和埃索美拉唑、(5- 氟 -2- 甲基 -3- 喹啉 -2- 基甲基 - 咪唑 -1- 基) - 乙酸单独、埃索美拉唑单独或安慰剂治疗的患者食管嗜酸性粒细胞负荷变化%的柱状图。

[0178] 发明详述

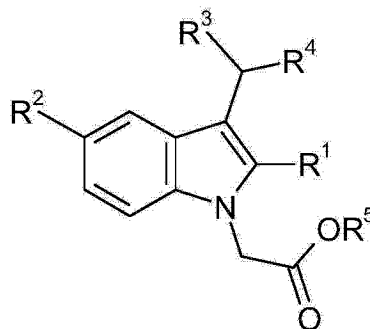
[0179] 本发明提供了一种用于在个体中预防、治疗或改善嗜酸细胞性食管炎 (EoE) 的方法和组合物,包括给予个体治疗有效量的至少一种 CRTH2 拮抗剂和至少一种质子泵抑制剂 (PPI)。本发明还提供了一种组合物,所述组合物包括用于在个体中预防、治疗或改善 EoE 的 CRTH2 拮抗剂和 / 或 PPI。

[0180] EoE 的特征为是一种由肥大细胞和 Th2 细胞以及嗜酸性粒细胞参与的过敏反应。在 EoE 组织中携带 IgE 的肥大细胞的数量增加并且对这种组织中肥大细胞转录组检测的结果显示存在肥大细胞的产物如羧肽酶 A3 和类胰蛋白酶 (Abonia 等, J. Allergy Clin. Immunol. 126:140-149 (2010))。Th2 细胞来源的细胞因子白介素 4、5 和 13 在 EoE 组织中也升高 (Blanchard 等, J. Allergy Clin. Immunol. 127:208-217 (2011))。由与食管组织中的抗原接触的活肥大细胞和 Th 细胞产生的因子可能对于促进组织嗜酸性粒细胞增多以及疾病病理学的其他方面是重要的。前列腺素 D2 (PGD2) 是一个这种产物,肥大细胞和 Th2 细胞对免疫活化产生应答后就产生高浓度的前列腺素 D2 (Pettipher, Br. J. Pharmacol. 153 Suppl. 1:S191-S199 (2008)) 并且其通过与 G 蛋白偶联受体 CRTH2 (在 Th2 细胞上表达的趋化受体 - 同源分子 - 也称为 DP2) 高亲和性的相互作用导致 Th2 细胞、嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞的活化 (Hirai 等, J. Exp. Med. 193:255-261 (2001))。Th2 细胞的肥大细胞依赖性活化促进的迁移和细胞因子产生的增强是由作用于 CRTH2 上的 PGD2 所介导的 (Gyles 等, Immunology 119:362-368 (2006); Xue 等, Clin. Exp. Immunol. 156:126-133 (2009))。Th2 细胞的旁分泌活化也被 CRTH2 拮抗剂所抑制 (Vinal 等, Immunology 121:577-584 (2007))。在动物模型上的研究表明 CRTH2 的遗传消融或给予 CRTH2 拮抗剂有效降低对过敏的气道和皮肤中的过敏原应答导致的嗜酸性粒细胞和淋巴细胞的累积以及 Th2 细胞因子的产生 (Pettipher, 2008)。

[0181] 因此,提出肥大细胞对食物过敏原或空气过敏原应答产生的 PGD2 将促进 EoE 中嗜酸性粒细胞的累积和疾病病理学。

[0182] 在一个实施方式中,CRTH2 拮抗剂在美国已公开的专利申请号 2011/0124683 中公开并且其如通式 (I) 所示:

[0183]



(I)

[0184] 其中

[0185] R^1 是 C_1-C_6 烷基；

[0186] R^2 是卤素；

[0187] R^3 是芳基或杂芳基，其任选地被一个或多个选自下组的取代基取代：卤素、OH、CN、 R^6 、 COR^6 、 CH_2R^6 、 OR^6 、 SR^6 、 SO_2R^6 或 SO_2YR^6 ；

[0188] R^6 是 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_8 环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其均可以任选地被一个或多个选自下组的取代基取代：卤素、OH、CN、 NO_2 、 C_1-C_6 烷基或 $O(C_1-C_6$ 烷基)；以及

[0189] Y 是 NH 或者直链或支链 C_1-C_4 亚烷基链；

[0190] R^4 是 H 或 C_1-C_4 烷基；以及

[0191] R^5 是氢、 C_1-C_6 烷基、芳基、 $(CH_2)_mOC(=O)C_1-C_6$ 烷基、 $((CH_2)_mO)_nCH_2CH_2X$ 、 $(CH_2)_mN(R^7)_2$ 或 $CH((CH_2)_mO(C=O)R^8)_2$ ；

[0192] m 是 1 或 2；

[0193] n 是 1-4；

[0194] X 是 OR^7 或 $N(R^7)_2$ ；

[0195] R^7 是氢或甲基；

[0196] R^8 是 C_1-C_{18} 烷基；

[0197] 或者其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或复合物。亦参见美国专利号 7,582,672、7,750,027、7,999,119 和 8,044,088 以及美国已公开的专利申请号 2009/0192195 和 2010/0022613。

[0198] 在本发明的一个实施方式中，通式 (I) 的化合物是 CRTH2 拮抗剂，其中 R^5 是氢。

[0199] 在本发明的一个替代实施方式中，通式 (I) 的化合物是 CRTH2 拮抗剂的前药并且 R^5 是 C_1-C_6 烷基、芳基、 $(CH_2)_mOC(=O)C_1-C_6$ 烷基、 $((CH_2)_mO)_nCH_2CH_2X$ 、 $(CH_2)_mN(R^7)_2$ 或 $CH((CH_2)_mO(C=O)R^8)_2$ ；其中

[0200] m 是 1 或 2；

[0201] n 是 1-4；

[0202] X 是 OR^7 或 $N(R^7)_2$ ；

[0203] R^7 是氢或甲基；以及

[0204] R^8 是 C_1-C_{18} 烷基。

[0205] 在一个实施方式中，通式 (I) 的化合物是独立地或以任意组合地；

[0206] R^1 是 C_1-C_4 烷基，特别地是甲基或乙基但更特别地是甲基；

[0207] R^2 是氟；

[0208] R^4 是 H 或甲基；以及

[0209] R^3 是喹啉、喹喔啉、异喹啉、噻唑、苯基、萘、噻吩、吡咯或吡啶，如上文所示其均是可选被取代的。

[0210] 在另一个实施方式中，式 (I) 中的 R^4 是 H。

[0211] 在一个实施方式中，式 (I) 中的 R^3 是可选被取代的喹啉、苯基、萘、噻吩、吡咯或吡啶。

[0212] 在另一个实施方式中，当 R^3 是喹啉或异喹啉时，其适宜地是未被取代的或被一个或多个卤素取代基取代，特别是氟。

- [0213] 在一个实施方式中,当 R^3 是吡啶基时,其是 3-吡啶基部分。
- [0214] 在另一个实施方式中,当 R^3 是苯基、萘、噻吩、吡咯或吡啶时,其可选地具有一个或多个取代基,所具有的特别适宜的取代基包括 OR^6 、 SO_2R^6 或 SO_2YR^6 ;其中 R^6 和 Y 如上所述。
- [0215] 在一个实施方式中,式 (I) 中的 R^6 是 C_1 - C_6 烷基、4 至 6 元环烷基、5 至 6 元杂环基或苯基,其均可以以如上文所定义的方式被取代。
- [0216] 在一个实施方式中, Y ,当存在时,是 CH_2 部分。
- [0217] 在另一个实施方式中,当 R^3 被 SO_2R^6 或 SO_2YR^6 取代时, R^6 基团通常是未被取代的或被一个或多个选自甲基或卤素特别是氯或氟的取代基取代。
- [0218] 在另一个实施方式中,当 R^3 被 OR^6 取代时, R^6 基团可以是未被取代的或被一个或多个选自卤素、氰基、 C_1 - C_4 烷基和 $O(C_1$ - C_4 烷基) 的取代基取代。
- [0219] 式 (I) 化合物特定的例子包括:
- [0220] {3-[1-(4-氯-苯基)-乙基]-5-氟-2-甲基-吡啶-1-基}-乙酸;
- [0221] {5-氟-2-甲基-3-[1-(4-三氟甲基-苯基)-乙基]-吡啶-1-基}-乙酸;
- [0222] {3-[1-(4-叔丁基-苯基)-乙基]-5-氟-2-甲基-吡啶-1-基}-乙酸;
- [0223] {5-氟-3-[1-(4-甲磺酰基-苯基)-乙基]-2-甲基-吡啶-1-基}-乙酸;
- [0224] [5-氟-2-甲基-3-(1-萘基-2-基-乙基)-吡啶-1-基]-乙酸;
- [0225] (5-氟-2-甲基-3-喹啉-2-基甲基-吡啶-1-基)-乙酸;
- [0226] (5-氟-2-甲基-3-萘基-2-基甲基-吡啶-1-基)-乙酸;
- [0227] [5-氟-3-(8-羟基喹啉-2-基甲基)-2-甲基-吡啶-1-基]-乙酸;
- [0228] [5-氟-2-甲基-3-(喹啉-2-基甲基)吡啶-1-基]-乙酸;
- [0229] [5-氟-3-(4-甲氧基-苄基)-2-甲基-吡啶-1-基]-乙酸;
- [0230] [5-氟-2-甲基-3-(1,3-噻唑-2-基甲基)吡啶-1-基]-乙酸;
- [0231] [3-(4-氯-苄基)-5-氟-2-甲基-吡啶-1-基]-乙酸;
- [0232] [5-氟-2-甲基-3-(4-三氟甲基-苄基)-吡啶-1-基]-乙酸;
- [0233] [5-氟-2-甲基-3-(4-叔丁基-苄基)-吡啶-1-基]-乙酸;
- [0234] {5-氟-2-甲基-3-[(4-苯基苯基)甲基]吡啶-1-基}-乙酸;
- [0235] [5-氟-3-(4-甲磺酰基-苄基)-2-甲基-吡啶-1-基]-乙酸;
- [0236] {5-氟-3-[(6-氟喹啉-2-基)甲基]-2-甲基吡啶-1-基}-乙酸;
- [0237] (2-甲基-3-喹啉-2-基甲基-吡啶-1-基)-乙酸;
- [0238] (5-氯-2-甲基-3-喹啉-2-基甲基-吡啶-1-基)-乙酸;
- [0239] (3-[[1-(苯磺酰基)吡咯-2-基]甲基]-5-氟-2-甲基吡啶-1-基)-乙酸;
- [0240] [5-氟-2-甲基-3-({1-[(4-甲基苯)磺酰基]吡咯-2-基}甲基)吡啶-1-基]-乙酸;
- [0241] [3-({1-[(2,4-二氟苯)磺酰基]吡咯-2-基}甲基)-5-氟-2-甲基吡啶-1-基]-乙酸;
- [0242] (3-[[2-(苯磺酰基)苯基]甲基]-5-氟-2-甲基吡啶-1-基)-乙酸;
- [0243] [3-({2-[(4-氯苯)磺酰基]苯基}甲基)-5-氟-2-甲基吡啶-1-基]-乙酸;
- [0244] [5-氟-3-({2-[(4-氟苯)磺酰基]苯基}甲基)-2-甲基吡啶-1-基]-乙酸;
- [0245] (3-[[2-(苯磺酰基)吡啶-3-基]甲基]-5-氟-2-甲基吡啶-1-基)-乙酸;

- [0246] [5-氟-3-({2-[(4-氟苯)磺酰基]吡啶-3-基}甲基)-2-甲基吡啶-1-基]-乙酸；
- [0247] [3-({2-[(4-氯苯)磺酰基]吡啶-3-基}甲基)-5-氟-2-甲基吡啶-1-基]-乙酸；
- [0248] 2-(3-(4-(苄磺酰基)苄基)-5-氟-2-甲基-吡啶-1-基)-乙酸；
- [0249] 2-(3-(4-(4-氯苄磺酰基)苄基)-5-氟-2-甲基-吡啶-1-基)-乙酸；
- [0250] 2-(3-(3-(苄磺酰基)苄基)-5-氟-2-甲基-吡啶-1-基)-乙酸；
- [0251] 2-(5-氟-3-(3-(4-氟苄磺酰基)苄基)-2-甲基-吡啶-1-基)-乙酸；
- [0252] 2-(3-(2-(苄磺酰基)苄基)-5-氟-2-甲基-吡啶-1-基)-乙酸；
- [0253] 2-(3-(4-(4-氟苄磺酰基)苄基)-5-氟-2-甲基-吡啶-1-基)-乙酸；
- [0254] 2-(3-(2-(环己基磺酰基)苄基)-5-氟-2-甲基-吡啶-1-基)-乙酸；
- [0255] 2-(5-氟-2-甲基-3-(2-(哌啶-1-基磺酰基)苄基)-吡啶-1-基)-乙酸；
- [0256] 2-(3-(2-(环戊基磺酰基)苄基)-5-氟-2-甲基-吡啶-1-基)-乙酸；
- [0257] 2-(5-氟-2-甲基-3-(3-(哌啶-1-基磺酰基)苄基)-吡啶-1-基)-乙酸；
- [0258] 2-(5-氟-2-甲基-3-(2-(吡咯-1-基磺酰基)苄基)-吡啶-1-基)-乙酸；
- [0259] 2-(3-(4-(环己基磺酰基)苄基)-5-氟-2-甲基-吡啶-1-基)-乙酸；
- [0260] 2-(3-(4-(环戊基磺酰基)苄基)-5-氟-2-甲基-吡啶-1-基)-乙酸；
- [0261] 2-(3-(2-(环丁基磺酰基)苄基)-5-氟-2-甲基-吡啶-1-基)-乙酸；
- [0262] 2-(5-氟-2-甲基-3-(3-(吡咯-1-基磺酰基)苄基)-吡啶-1-基)-乙酸；
- [0263] 2-(5-氟-2-甲基-3-(4-(哌啶-1-基磺酰基)苄基)-吡啶-1-基)-乙酸；
- [0264] [5-氟-2-甲基-3-(2-苯氧基苄基)-吡啶-1-基]-乙酸；
- [0265] [5-氟-2-甲基-3-(2-(4-甲氧基苯氧基)苄基)-吡啶-1-基]-乙酸；
- [0266] [5-氟-2-甲基-3-(2-(4-甲基苯氧基)苄基)-吡啶-1-基]-乙酸；
- [0267] [5-氟-2-甲基-3-(2-(2,4-二氯苯氧基)苄基)-吡啶-1-基]-乙酸；
- [0268] [5-氟-2-甲基-3-(2-(4-氟苯氧基)苄基)-吡啶-1-基]-乙酸；
- [0269] [5-氟-2-甲基-3-(2-(3,4-二氟苯氧基)苄基)-吡啶-1-基]-乙酸；
- [0270] [5-氟-2-甲基-3-(2-(4-氰基苯氧基)苄基)-吡啶-1-基]-乙酸；
- [0271] [5-氟-2-甲基-3-(2-(4-氯苯氧基)苄基)-吡啶-1-基]-乙酸；
- [0272] [5-氟-2-甲基-3-(2-(2-氰基苯氧基)苄基)-吡啶-1-基]-乙酸；
- [0273] (5-氟-2-甲基-3-([2-(4-甲基苯氧基)吡啶-3-基]甲基)吡啶-1-基)-乙酸；
- [0274] {5-氟-3-[(3-甲磺酰基萘-2-基)甲基]-2-甲基吡啶-1-基}-乙酸；
- [0275] {5-氟-3-[(1-甲磺酰基萘-2-基)甲基]-2-甲基吡啶-1-基}-乙酸；
- [0276] {5-氟-3-[(6-甲磺酰基萘-2-基)甲基]-2-甲基吡啶-1-基}-乙酸；
- [0277] [5-氟-2-甲基-3-(喹啉-3-基甲基)吡啶-1-基]-乙酸；
- [0278] [5-氟-2-甲基-3-(喹啉-6-基甲基)吡啶-1-基]-乙酸；
- [0279] [5-氟-2-甲基-3-(喹啉-7-基甲基)吡啶-1-基]-乙酸；
- [0280] {5-氟-3-[(6-甲磺酰基喹啉-2-基)甲基]-2-甲基吡啶-1-基}-乙酸；
- [0281] {5-氟-3-[(4-甲磺酰基喹啉-2-基)甲基]-2-甲基吡啶-1-基}-乙酸；

- [0282] (5-氟-2-甲基-3-{吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基甲基}吡啶-1-基)-乙酸;
- [0283] (5-氟-3-{咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基甲基}-2-甲基吡啶-1-基)-乙酸;
- [0284] (5-氟-2-甲基-3-{[2-(甲基磺酰基)苯基]甲基}吡啶-1-基)-乙酸;
- [0285] (5-氟-2-甲基-3-{[3-(甲基磺酰基)苯基]甲基}吡啶-1-基)-乙酸;
- [0286] (5-氟-2-甲基-3-{[4-(乙基磺酰基)苯基]甲基}吡啶-1-基)-乙酸;
- [0287] (3-{[4-(乙基磺酰基)苯基]甲基}-5-氟-2-甲基吡啶-1-基)-乙酸;
- [0288] (5-氟-2-甲基-3-{[4-(正丙基磺酰基)苯基]甲基}吡啶-1-基)-乙酸;
- [0289] (5-氟-2-甲基-3-{[4-(异丙基磺酰基)苯基]甲基}吡啶-1-基)-乙酸;
- [0290] (5-氟-2-甲基-3-{[4-(叔丁基磺酰基)苯基]甲基}吡啶-1-基)-乙酸;
- [0291] (5-氟-2-甲基-3-{[4-(戊烷-3-基磺酰基)苯基]甲基}吡啶-1-基)-乙酸;
- [0292] [3-({4-[(环丙基甲基)磺酰基]苯基}甲基)-5-氟-2-甲基吡啶-1-基]-乙酸;
- [0293] {3-[(4,4-二甲基-2,3-二氢-1-苯并噻喃-6-基)甲基]-5-氟-2-甲基吡啶-1-基}-乙酸;
- [0294] (3-{[2-(乙磺酰基)苯基]甲基}-5-氟-2-甲基吡啶-1-基)-乙酸;
- [0295] (5-氟-2-甲基-3-{[2-(丙烷-1-磺酰基)苯基]甲基}吡啶-1-基)-乙酸;
- [0296] (5-氟-2-甲基-3-{[2-(丙烷-2-磺酰基)苯基]甲基}吡啶-1-基)-乙酸;
- [0297] (3-{[2-(丁烷-1-磺酰基)苯基]甲基}-5-氟-2-甲基吡啶-1-基)-乙酸;
- [0298] (3-{[2-(丁烷-2-磺酰基)苯基]甲基}-5-氟-2-甲基吡啶-1-基)-乙酸;
- [0299] (5-氟-2-甲基-3-{[2-(2-甲基丙烷-2-磺酰基)苯基]甲基}吡啶-1-基)-乙酸;
- [0300] (5-氟-2-甲基-3-{[2-(戊烷-1-磺酰基)苯基]甲基}吡啶-1-基)-乙酸;
- [0301] (3-{[2-(环丙基甲烷)磺酰基苯基]甲基}-5-氟-2-甲基吡啶-1-基)-乙酸;
- [0302] (5-氟-2-甲基-3-{[2-(丙基氨磺酰基)苯基]甲基}吡啶-1-基)-乙酸;
- [0303] (3-{[2-(丁基氨磺酰基)苯基]甲基}-5-氟-2-甲基吡啶-1-基)-乙酸;
- [0304] (5-氟-2-甲基-3-{[3-(丙基氨磺酰基)苯基]甲基}吡啶-1-基)-乙酸;
- [0305] (3-{[3-(丁基氨磺酰基)苯基]甲基}-5-氟-2-甲基吡啶-1-基)-乙酸;
- [0306] (5-氟-2-甲基-3-{[4-(三氟甲)磺酰基苯基]甲基}吡啶-1-基)-乙酸;
- [0307] (3-{[4-(乙磺酰基)苯基]甲基}-5-氟-2-甲基吡啶-1-基)-乙酸;
- [0308] (5-氟-2-甲基-3-{[4-(丙烷-1-磺酰基)苯基]甲基}吡啶-1-基)-乙酸;
- [0309] (5-氟-2-甲基-3-{[4-(丙烷-2-磺酰基)苯基]甲基}吡啶-1-基)-乙酸;
- [0310] (3-{[4-(丁烷-1-磺酰基)苯基]甲基}-5-氟-2-甲基吡啶-1-基)-乙酸;
- [0311] (5-氟-2-甲基-3-{[4-(2-甲基丙烷-2-磺酰基)苯基]甲基}吡啶-1-基)-乙酸;
- [0312] (5-氟-2-甲基-3-{[4-(戊烷-1-磺酰基)苯基]甲基}吡啶-1-基)-乙酸;
- [0313] (5-氟-2-甲基-3-{[4-(戊烷-3-基磺酰基)苯基]甲基}吡啶-1-基)-乙酸;
- [0314] [3-({4-[(环丙基甲基)磺酰基]苯基}甲基)-5-氟-2-甲基吡啶-1-基]-乙酸;
- [0315] (5-氟-2-甲基-3-{[4-(丙基氨磺酰基)苯基]甲基}吡啶-1-基)-乙酸;

- [0316] (3-{{4-(丁基氨磺酰基)苯基}甲基}-5-氟-2-甲基吡啶-1-基)-乙酸;
- [0317] (5-氟-2-甲基-3-{{4-(三氟甲氧基)苯基}甲基}吡啶-1-基)-乙酸;
- [0318] (5-氟-3-{{4-甲磺酰基-3-(三氟甲基)苯基}甲基}-2-甲基吡啶-1-基)-乙酸;
- [0319] (5-氟-3-{{4-甲磺酰基-3-(三氟甲氧基)苯基}甲基}-2-甲基吡啶-1-基)-乙酸;
- [0320] {5-氟-3-[(5-甲磺酰基噻吩-2-基)甲基]-2-甲基吡啶-1-基}-乙酸;
- [0321] {3-[(4,4-二甲基-1,1-二氧-2,3-二氢-1 λ^6 -苯并噻吩-6-基)甲基]-5-氟-2-甲基吡啶-1-基}-乙酸;
- [0322] [3-({1-[(4-氯苯)磺酰基]吡咯-2-基}甲基)-5-氟-2-甲基吡啶-1-基]-乙酸;
- [0323] [5-氟-3-({1-[(4-氟苯)磺酰基]吡咯-2-基}甲基)-2-甲基吡啶-1-基]-乙酸;
- [0324] [5-氟-3-({1-[(4-甲氧基苯)磺酰基]吡咯-2-基}甲基)-2-甲基吡啶-1-基]-乙酸;
- [0325] {3-[1-(2,4-二氯-苯磺酰基)吡咯-2-基甲基]-5-氟-2-甲基-吡啶-1-基}-乙酸;
- [0326] [5-氟-3-({1-[(4-甲磺酰基苯)磺酰基]吡咯-2-基}甲基)-2-甲基吡啶-1-基]-乙酸;
- [0327] {5-氟-2-甲基-3-[(2-苯基苯基)甲基]吡啶-1-基}-乙酸;
- [0328] (3-{{1-(苯磺酰基)吡啶-2-基}甲基}-5-氟-2-甲基吡啶-1-基)-乙酸;
- [0329] (3-{{2-(4-氯苯基)苯基}甲基}-5-氟-2-甲基吡啶-1-基)-乙酸;
- [0330] (5-氟-2-甲基-3-{{2-(4-甲基苯基)苯基}甲基}吡啶-1-基)-乙酸;
- [0331] {5-氟-2-甲基-3-[(3-苯氧基苯基)甲基]吡啶-1-基}-乙酸;
- [0332] [5-氟-3-({4-[(4-氟苯基)羰基]-1-甲基吡咯-2-基}甲基)-2-甲基吡啶-1-基]-乙酸;
- [0333] {5-氟-2-甲基-3-[(6-{{3-(三氟甲基)苯基}甲基}吡啶-3-基)甲基]吡啶-1-基}-乙酸;
- [0334] {5-氟-2-甲基-3-[(3-苯氧基噻吩-2-基)甲基]吡啶-1-基}-乙酸;
- [0335] (3-{{2-(苯磺酰基)-1,3-噻唑-5-基}甲基}-5-氟-2-甲基吡啶-1-基)-乙酸;
- [0336] {3-[(1-苄基吡唑-4-基)甲基]-5-氟-2-甲基吡啶-1-基}-乙酸;
- [0337] (3-{{5-(4-氯苯氧基)-1-甲基-3-(三氟甲基)吡唑-4-基}甲基}-5-氟-2-甲基吡啶-1-基)-乙酸;
- [0338] [3-({5-[(4-氯苯)磺酰基]呋喃-2-基}甲基)-5-氟-2-甲基吡啶-1-基]-乙酸;
- [0339] [3-({5-[(4-氯苯)磺酰基]噻吩-2-基}甲基)-5-氟-2-甲基吡啶-1-基]-乙酸;
- [0340] [3-({3-[(4-氯苯)磺酰基]噻吩-2-基}甲基)-5-氟-2-甲基吡啶-1-基]-乙酸;

酸；

[0341] {3-[(2-苄基苯基)甲基]-5-氟-2-甲基咪唑-1-基}-乙酸；

[0342] 或者上述任意一项的 C_1-C_6 烷基、芳基、 $(CH_2)_mOC(=O)C_1-C_6$ 烷基、 $((CH_2)_mO)_nCH_2CH_2X$ 、 $(CH_2)_mN(R^7)_2$ 或 $CH((CH_2)_mO(C=O)R^8)_2$ 酯；其中

[0343] m 是 1 或 2；

[0344] n 是 1-4；

[0345] X 是 OR^7 或 $N(R^7)_2$ ；

[0346] R^7 是氢或甲基；以及

[0347] R^8 是 C_1-C_{18} 烷基。

[0348] 通式 (I) 的化合物其中 R^5 是氢具有作为 CRTH2 拮抗剂的活性。

[0349] 前药是在体内释放如通式 (I) 所示的活性母体药物的任意共价键合的化合物。前药的例子包括通式 (I) 所示的化合物，其中 R^5 是 C_1-C_6 烷基、芳基、 $(CH_2)_mOC(=O)C_1-C_6$ 烷基、 $((CH_2)_mO)_nCH_2CH_2X$ 、 $(CH_2)_mN(R^7)_2$ 或 $CH((CH_2)_mO(C=O)R^8)_2$ ；其中

[0350] m 是 1 或 2；

[0351] n 是 1-4；

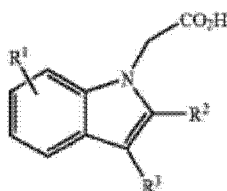
[0352] X 是 OR^7 或 $N(R^7)_2$ ；

[0353] R^7 是氢或甲基；以及

[0354] R^8 是 C_1-C_{18} 烷基。

[0355] 可以用于实施本发明的其他 CRTH2 拮抗剂包括在美国专利号 7,754,735 中所公开的具有式 (II) 的那些；

[0356]



(II)

[0357] 及其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中 R^1 是氢、卤素、CN、硝基、 SO_2R^4 、OH、 OR^4 、 SR^4 、 SOR^4 、 $SO_2NR^5R^6$ 、 $CONR^5R^6$ 、 NR^5R^6 、 $NR^9SO_2R^4$ 、 $NR^9CO_2R^4$ 、 NR^9COR^4 、杂芳基、芳基（任选地被氯或氟所取代）、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基或 C_1-C_6 烷基，后三种基团任选地被一个或多个独立地选自下组的取代基取代：卤素、 OR^8 和 NR^5R^6 、 $S(O)_xR^7$ ，其中 x 是 0、1 或 2； R^2 是氢、卤素、CN、 SO_2R^4 或 $CONR^5R^6$ 、 CH_2OH 、 CH_2OR^4 或 C_{1-7} 烷基，最后一种基团可以任选地被一个或多个独立地选自下组的取代基取代：卤原子、 OR^8 和 NR^5R^6 、 $S(O)_xR^7$ ，其中 x 是 0、1 或 2； R^3 是喹啉、1,2-苯并异噻唑、苯并 [b] 噻吩或咪唑，其均任选地被一个或多个独立地选自下组的取代基取代：氢、卤素、CN、硝基、OH、 SO_2R^4 、 OR^4 、 SR^4 、 SOR^4 、 $SO_2NR^5R^6$ 、 $CONR^5R^6$ 、 NR^5R^6 、 $NR^9SO_2R^4$ 、 $NR^9CO_2R^4$ 、 NR^9CO_2H 、 NR^9COR^4 、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_{1-6} 烷基，后三种基团任选地被一个或多个独立地选自下组的取代基取代：卤素、 OR^8 和 NR^5R^6 、 $S(O)_xR^7$ ，其中 x 是 0、1 或 2； R^4 表示芳基、杂芳基或 C_{1-6} 烷基，其均可以任选地被一个或多个独立地选自下组的取代基取代：卤原子、芳基、杂芳基、 OR^{10} 和 $NR^{11}R^{12}$ 、 $S(O)_xR^{13}$ （其中 $x = 0, 1$ 或 2 ）、 $CONR^{14}R^{15}$ 、 $NR^{14}COR^{15}$ 、 $SO_2NR^{14}R^{15}$ 、 $NR^{14}SO_2R^{15}$ ； R^5 和 R^6 独立地表示氢原子、 C_{1-6} 烷基、或芳基、或杂芳基，后三种基团可以任选地被一个或多个

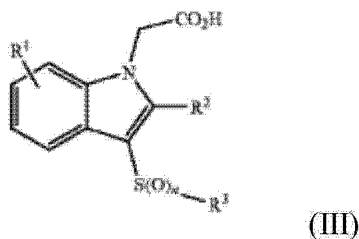
独立地选自下组的取代基取代：卤原子、芳基、OR⁸和NR¹⁴R¹⁵、CONR¹⁴R¹⁵、NR¹⁴COR¹⁵、SO₂NR¹⁴R¹⁵、NR¹⁴SO₂R¹⁵；或者R⁵和R⁶通过氮原子连接在一起能够形成3-8元饱和的杂环，其任选地含有一个或多个选自下组的原子：O、S(O)_x、NR¹⁶，其中x=0、1或2，以及其自身任选地被C₁₋₃烷基取代；R⁷和R¹³独立地表示C₁-C₆烷基、芳基或杂芳基，其均可以任选地被一个或多个卤原子取代；R⁸表示氢原子、C(O)R⁹、C₁-C₆烷基、芳基或杂芳基，其均可以任选地被卤原子或芳基取代；R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹⁴和R¹⁵各自独立地表示氢原子、C₁-C₆烷基、芳基或杂芳基，其均可以任选地被卤原子取代；以及R¹⁶是氢、C₁₋₄烷基、-COC₁-C₄烷基、COYC₁-C₄烷基，其中Y为O或NR⁷。

[0358] 式(II)化合物的例子包括3-(2-氯-4-喹啉基)-2,5-二甲基-1H-吡啶-1-乙酸；3-(2-氯-4-喹啉基)-2-甲基-1H-吡啶-1-乙酸；3-(2-氯-4-喹啉基)-1H-吡啶-1-乙酸；2-甲基-3-(4-喹啉基)-1H-吡啶-1-乙酸；3-(2-氯-4-喹啉基)-5-甲氧基-2-甲基-1H-吡啶-1-乙酸；3-(2-氯-4-喹啉基)-2,6-二甲基-1H-吡啶-1-乙酸；3-(2-氯-4-喹啉基)-2,4-二甲基-1H-吡啶-1-乙酸；2,5-二甲基-3-(7-甲基-4-喹啉基)-1H-吡啶-1-乙酸；2,5-二甲基-3-(8-甲基-4-喹啉基)-1H-吡啶-1-乙酸；3-(6-氟-4-喹啉基)-2,5-二甲基-1H-吡啶-1-乙酸；3-(6-甲氧基-4-喹啉基)-2,5-二甲基-1H-吡啶-1-乙酸；2,5-二甲基-3-(4-喹啉基)-1H-吡啶-1-乙酸；2,5-二甲基-3-[8-(三氟甲基)-4-喹啉基]-1H-吡啶-1-乙酸；3-(7-氯-4-喹啉基)-2,5-二甲基-6-(甲基磺酰基)-1H-吡啶-1-乙酸；3-(8-氟-4-喹啉基)-2,5-二甲基-1H-吡啶-1-乙酸；3-(2,8-二甲基-4-喹啉基)-2,5-二甲基-1H-吡啶-1-乙酸；2,5-二甲基-3-[7-(三氟甲基)-4-喹啉基]-1H-吡啶-1-乙酸；3-(8-溴-2-甲基-4-喹啉基)-2,5-二甲基-1H-吡啶-1-乙酸；3-(8-甲氧基-2-甲基-4-喹啉基)-2,5-二甲基-1H-吡啶-1-乙酸；3-(6,8-二甲基-4-喹啉基)-2,5-二甲基-1H-吡啶-1-乙酸；3-(8-氯-4-喹啉基)-2,5-二甲基-1H-吡啶-1-乙酸；3-(7-氯-4-喹啉基)-2-甲基-5-硝基-1H-吡啶-1-乙酸；5-氯-3-(7-氯-4-喹啉基)-2-甲基-1H-吡啶-1-乙酸；5-氯-2-甲基-3-(8-甲基-4-喹啉基)-1H-吡啶-1-乙酸；5-氯-3-(6-甲氧基-2-甲基-4-喹啉基)-2-甲基-1H-吡啶-1-乙酸；5-甲氧基-2-甲基-3-(8-甲基-4-喹啉基)-1H-吡啶-1-乙酸的钠盐；3-(7-氯-4-喹啉基)-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-1-乙酸；5-氟-2-甲基-3-[8-(三氟甲基)-4-喹啉基]-1H-吡啶-1-乙酸；5-氟-2-甲基-3-(8-甲基-4-喹啉基)-1H-吡啶-1-乙酸；2-甲基-3-(8-甲基-4-喹啉基)-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-1-乙酸；3-(8-硝基喹啉-4-基)-2,5-二甲基-1H-吡啶-1-乙酸；3-(8-氰基-4-喹啉基)-2,5-二甲基-1H-吡啶-1-乙酸；2,5-二甲基-3-[8-(甲基磺酰基)-4-喹啉基]-1H-吡啶-1-乙酸；3-[8-(二氟甲氧基)-4-喹啉基]-2,5-二甲基-1H-吡啶-1-乙酸；5-氨基-3-(7-氯-4-喹啉基)-2-甲基-1H-吡啶-1-乙酸；3-(7-氯-4-喹啉基)-2-甲基-5-[(甲基磺酰基)氨基]-1H-吡啶-1-乙酸；5-(乙酰氨基)-3-(7-氯-4-喹啉基)-2-甲基-1H-吡啶-1-乙酸；3-(7-氯-4-喹啉-4-基)-5-氟-2,4-二甲基-1H-吡啶-1-基]乙酸；5-氯-2-甲基-3-(8-喹啉基)-1H-吡啶-1-乙酸；5-氯-3-(7-氯-4-喹啉基)-2-(羟基甲基)-1H-吡啶-1-乙酸；5-氯-3-(7-氯-4-喹啉基)-2-(甲氧基甲基)-1H-吡啶-1-乙酸；2-[(乙酰氧基)甲基]-5-氯-3-(7-氯-4-喹啉基)-1H-吡啶-1-乙酸；5-氯-3-(7-氯-4-喹啉基)-2-[(甲基氨基)甲基]-1H-吡啶-

咪-1-乙酸;5-氯-3-(7-氯-4-喹啉基)-2-[(甲基巯基)甲基]-1H-咪咪-1-乙酸;
5-氯-3-(7-氯-4-喹啉基)-2-[(甲基磺酰基)甲基]-1H-咪咪-1-乙酸;3-(7-氯-4-喹
啉基)-4-甲氧基-2-甲基-1H-咪咪-1-乙酸;5-氯-2-甲基-3-[8-(三氟甲基)-4-喹
啉基]-1H-咪咪-1-乙酸;5-氰基-2-甲基-3-(8-甲基-4-喹啉基)-1H-咪咪-1-乙酸;
5-氰基-2-甲基-3-[8-(三氟甲基)-4-喹啉基]-1H-咪咪-1-乙酸;3-(7-氯-4-喹
啉基)-5-氰基-2-甲基-1H-咪咪-1-乙酸;3-(8-氯-4-喹啉基)-5-氰基-2-甲基-1H-咪
咪-1-乙酸;5-氰基-2-甲基-3-(2-甲基-4-喹啉基)-1H-咪咪-1-乙酸;3-(8-氯-4-喹
啉基)-5-氟-2-甲基-1H-咪咪-1-乙酸;5-氟-2-甲基-3-(7-甲基-4-喹啉基)-1H-咪
咪-1-乙酸;2-甲基-5-(三氟甲基)-3-[8-(三氟甲基)-4-喹啉基]-1H-咪咪-1-乙
酸;3-(8-氟-4-喹啉基)-2-甲基-5-(三氟甲基)-1H-咪咪-1-乙酸;3-(8-氯-4-喹
啉基)-2-甲基-5-(三氟甲基)-1H-咪咪-1-乙酸;3-(8-氯-4-喹啉基)-2-甲基-5-(甲
基磺酰基)-1H-咪咪-1-乙酸;2-甲基-3-(8-甲基-4-喹啉基)-5-(甲基磺酰基)-1H-咪
咪-1-乙酸;2-甲基-5-(甲基磺酰基)-3-[8-(三氟甲基)-4-喹啉基]-1H-咪咪-1-乙
酸;3-(7-氯-4-喹啉基)-2-甲基-5-(甲基磺酰基)-1H-咪咪-1-乙酸;5-氯-2-甲
基-3-[8-(甲基磺酰基)-4-喹啉基]-1H-咪咪-1-乙酸;和5-氟-2-甲基-3-[8-(甲
基磺酰基)-4-喹啉基]-1H-咪咪-1-乙酸。

[0359] 可以用于实施本发明的其他 CRTH2 拮抗剂包括在美国专利号 7,723,373 中公开的
具有式 (III) 的那些:

[0360]



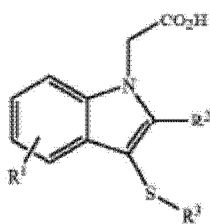
[0361] 及其药学上可接受的盐,其中:n表示1或2; R^1 是一个或多个独立地选自下组的
取代基:卤素、CN、硝基、 SO_2R^4 、 OR^4 、 SR^4 、 SOR^4 、 $SO_2NR^5R^6$ 、 $CONR^5R^6$ 、 NR^5R^6 、 $NR^9SO_2R^4$ 、 $NR^9CO_2R^4$ 、
 NR^9COR^4 、芳基、杂芳基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基或 C_{1-6} 烷基,后五种基团可以任选地被一个或
多个独立地选自下组的取代基取代:卤素、 OR^7 和 NR^8R^9 、 NR^8R^9 、 $S(O)_xR^7$,其中x是0、1或2; R^2
是氢、卤素、CN、 SO_2R^4 或 $CONR^5R^6$ 、 COR^4 或 C_{1-7} 烷基,后一种基团可以任选地被一个或多个独
立地选自下组的取代基取代:卤素原子、 OR^8 和 NR^5R^6 、 $S(O)_xR^7$,其中x是0、1或2; R^3 是芳基
或5-7元杂芳环,其含有一个或多个选自N、S和O的杂原子,其均任选地被一个或多个独立
地选自下组的取代基取代:卤素、CN、硝基、 SO_2R^4 、OH、 OR^4 、 SR^4 、 SOR^4 、 $SO_2NR^5R^6$ 、 $CONR^5R^6$ 、 NR^5R^6 、
 $NR^9SO_2R^4$ 、 $NR^9CO_2R^4$ 、 NR^9COR^4 、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_1-C_6 烷基,后三种基团可以任选地被一
个或多个独立地选自下组的取代基取代:卤原子、 OR^7 和 NR^8R^9 、 $S(O)_xR^7$,其中x是0、1或2;
 R^4 表示芳基、杂芳基或 C_1-C_6 烷基,其均可以任选地被一个或多个独立地选自下组的取代基
取代:卤原子、芳基、杂芳基、 OR^{10} 和 $NR^{11}R^{12}S(O)_xR^{13}$ (其中x=0、1或2)、 $CONR^{14}R^{15}$ 、 $NR^{14}COR^{15}$ 、
 $SO_2NR^{14}R^{15}$ 、 $NR^{14}SO_2R^{15}$ 、CN、硝基; R^5 和 R^6 独立地表示氢原子、 C_1-C_6 烷基、芳基或杂芳基,后三
种可以任选地被一个或多个独立地选自下组的取代基取代:卤原子、芳基、 OR^{13} 和 $NR^{14}R^{15}$ 、
 $CONR^{14}R^{15}$ 、 $NR^{14}COR^{15}$ 、 $SO_2NR^{14}R^{15}$ 、 $NR^{14}SO_2R^{15}$ 、CN、硝基;或者 R^5 和 R^6 通过氮原子连接在一起能

够形成 3-8 元饱和的杂环,其任选地含有一个或多个选自下组的原子:O、S(O)_x、NR¹⁶,其中 x 是 0、1 或 2,和环自身任选地被 C₁-C₃ 烷基取代;R⁷ 和 R¹³ 独立地表示 C₁-C₆ 烷基、芳基或杂芳基,其均可以任选地被卤素原子取代;R⁸ 表示氢原子、C(O)R⁹、C₁-C₆ 烷基(任选地被卤原子、芳基或杂芳基取代,芳基和杂芳基还可以任选地被一个或多个氟原子取代);芳基或杂芳基,其可以任选地被一个或多个卤素原子取代;R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹⁴、R¹⁵ 均独立地表示氢原子、C₁-C₆ 烷基、芳基或杂芳基(其均可以任选地被一个或多个杂原子取代);以及 R¹⁶ 是氢、C₁₋₄ 烷基、-C(O)C₁-C₄ 烷基、C(O)YC₁-C₄ 烷基,Y 是 O 或 NR⁷。

[0362] 具有式 (III) 的化合物的例子包括 3-[(4-氯苯基)磺酰基]-2,5-二甲基-1H-吡啶-1-乙酸;5-氯-3-[(4-氯苯基)磺酰基]-2-甲基-1H-吡啶-1-乙酸;6-氯-3-[(4-氯苯基)磺酰基]-2-甲基-1H-吡啶-1-乙酸;7-氯-3-[(4-氯苯基)磺酰基]-2-甲基-1H-吡啶-1-乙酸;5-氯-3-[(4-氯苯基)磺酰基]-4-氰基-2-甲基-1H-吡啶-1-乙酸;5-氯-3-[(4-氯苯基)磺酰基]-6-氰基-2-甲基-1H-吡啶-1-乙酸;3-[(4-氯苯基)磺酰基]-2,5-二甲基-1H-吡啶-1-乙酸;3-[(4-氯苯基)磺酰基]-4-(乙基磺酰基)-7-甲氧基-2-甲基-1H-吡啶-1-乙酸;3-[(4-氯苯基)磺酰基]-5-氰基-2-甲基-1H-吡啶-1-乙酸;3-[(4-氯苯基)磺酰基]-5-氰基-2-甲基-1H-吡啶-1-乙酸;5-氯-3-[(4-氯苯基)磺酰基]-2-甲基-1H-吡啶-1-乙酸;4-氯-3-[(4-氯苯基)磺酰基]-2-甲基-1H-吡啶-1-乙酸;3-[(4-甲氧基苯基)磺酰基]-2,5-二甲基-1H-吡啶-1-乙酸;3-[(3-甲氧基苯基)磺酰基]-2,5-二甲基-1H-吡啶-1-乙酸;3-[(2-氯苯基)磺酰基]-2,5-二甲基-1H-吡啶-1-乙酸;3-[(3-氯苯基)磺酰基]-2,5-二甲基-1H-吡啶-1-乙酸;3-[(4-氰基苯基)磺酰基]-2,5-二甲基-1H-吡啶-1-乙酸;3-[(2-甲基苯基)磺酰基]-2,5-二甲基-1H-吡啶-1-乙酸;3-[(2-乙基苯基)磺酰基]-2,5-二甲基-1H-吡啶-1-乙酸;3-[(4-氯苯基)磺酰基]-2-甲基-4-硝基-1H-吡啶-1-乙酸;4-(乙酰氨基)-3-[(4-氯苯基)磺酰基]-2-甲基-1H-吡啶-1-乙酸;3-[(4-氯苯基)磺酰基]-2-甲基-4-[(甲基磺酰基)氨基]-1H-吡啶-1-乙酸;3-[(4-氯苯基)磺酰基]-4-(乙基氨基)-2-甲基-1H-吡啶-1-乙酸;3-[(2,6-二氯苯基)磺酰基]-2,5-二甲基-1H-吡啶-1-乙酸;3-[(4-氯苯基)磺酰基]-2-甲基-4-苯基-1H-吡啶-1-乙酸,3-[(4-氯苯基)磺酰基]-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-1-乙酸,3-[(3-氯苯基)磺酰基]-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-1-乙酸,和 5-氟-2-甲基-3-[[4-(三氟甲基)苯基]磺酰基]-1H-吡啶-1-乙酸。

[0363] 可以用于实施本发明的其他 CRTH2 拮抗剂包括在美国专利号 7,687,535 中公开的具有式 (IV) 的那些:

[0364]



(IV)

[0365] 及其药学上可接受的盐,其中:R¹ 是一个或多个独立地选自下组的取代基:

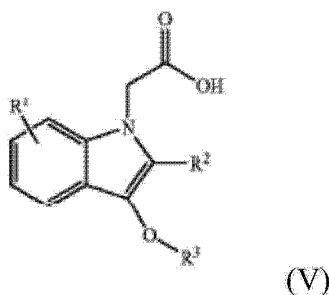
$\text{NR}^4\text{SO}_2\text{R}^5$ 、 $\text{NR}^4\text{CO}_2\text{R}^6$ 、 NR^4COR^6 、 $\text{NR}^4\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 NHSO_2R^5 、 NHCO_2R^6 、 NHCOR^6 、 NHCONR^4 、 $\text{NHSO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ 或杂芳基,后一种可以任选地被下述基团取代:卤素、 CN 、 OR^7 、 C_{1-3} 烷基(其可以任选地被卤原子取代); R^2 是氢、卤素、 CN 、 SO_2R^4 或 CONR^5R^6 、 CH_2OH 、 CH_2OR^4 或 C_{1-7} 烷基,后一种基团可以任选地被一个或多个独立地选自下组的取代基取代:卤原子、 OR^8 和 NR^5R^6 、 $\text{S}(\text{O})_x\text{R}^7$,其中 x 是 0、1 或 2; R^3 是芳基或杂芳基,其各自任选地被一个或多个独立地选自下组的取代基取代:氢、卤素、 CN 、 OH 、 SO_2R^4 、 OR^4 、 SR^4 、 SOR^4 、 $\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 CONR^5R^6 、 NR^5R^6 、 NHSO_2R^4 、 NHCOR^4 、 NHCO_2R^4 、 $\text{NR}^7\text{SO}_2\text{R}^4$ 、 $\text{NR}^7\text{CO}_2\text{R}^4$ 、 NR^7COR^4 、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_{1-6} 烷基,后三种基团任选地被一个或多个独立地选自下组的取代基取代:卤原子、 OR^8 和 NR^5R^6 、 $\text{S}(\text{O})_x\text{R}^7$,其中 x 是 0、1 或 2; R^4 表示芳基、杂芳基或 C_{1-6} 烷基,其均可以任选地被一个或多个独立地选自下组的取代基取代:卤原子、芳基、杂芳基、 OR^{10} 、 OH 、 $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{S}(\text{O})_x\text{R}^{13}$ (其中 x 是 0、1 或 2)、 $\text{CONR}^{14}\text{R}^{15}$ 、 $\text{NR}^{14}\text{COR}^{15}$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ 、 $\text{NR}^{14}\text{SO}_2\text{R}^{15}$ 、 CN 、硝基; R^5 和 R^6 独立地表示氢原子、 C_{1-6} 烷基、或芳基、或杂芳基,后三种基团可以任选地被一个或多个独立地选自下组的取代基取代:卤原子、芳基、 OR^8 和 $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ 、 $\text{CONR}^{14}\text{R}^{15}$ 、 $\text{NR}^{14}\text{COR}^{15}$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ 、 $\text{NR}^{14}\text{SO}_2\text{R}^{15}$; CN 、硝基、 C_{1-3} 烷基(其可以任选地被卤原子取代);或者 R^5 和 R^6 通过氮原子连接在一起能够形成 3-8 元饱和的杂环,其任选地含有一个或多个选自下组的原子:O、 $\text{S}(\text{O})_x$ 、 NR^{16} ,其中 x 是 0、1 或 2,和其自身任选地被 C_1-C_3 烷基取代; R^7 和 R^{13} 独立地表示 C_1-C_6 烷基、芳基或杂芳基,其均可以任选地被卤原子取代; R^8 表示氢原子、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ 、 C_1-C_6 烷基(任选地被卤原子或芳基取代)芳基或杂芳基(任选地被卤素取代); R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{14} 、 R^{15} 各自独立地表示氢原子、 C_1-C_6 烷基、芳基或杂芳基(其均可以任选地被卤原子取代);以及 R^{16} 是氢、 C_{1-4} 烷基、 COC_1-C_4 烷基或 COYC_1-C_4 烷基,其中 Y 是 O 或 NR^7 。

[0366] 具有式 (IV) 的化合物的例子包括 4-(乙酰氨基)-3-[(4-氯苯基)硫代]-2-甲基-1H-吡啶-1-乙酸;3-[(4-氯苯基)硫代]-2-甲基-4-[(甲基磺酰基)氨基]-1H-吡啶-1-乙酸;3-[(4-氯苯基)硫代]-2-甲基-4-(5-噻吩基)-1H-吡啶-1-乙酸;3-[(4-氯苯基)硫代]-2-甲基-4-吡嗪基-1H-吡啶-1-乙酸;3-[(2-氯苯基)硫代]-2-甲基-5-[(甲基磺酰基)氨基]-1H-吡啶-1-乙酸;3-[(3-氯苯基)硫代]-2-甲基-4-[(甲基磺酰基)氨基]-1H-吡啶-1-乙酸;3-[(4-氯苯基)硫代]-2-甲基-4-[(甲基磺酰基)氨基]-1H-吡啶-1-乙酸;3-[(3-甲氧基苯基)硫代]-2-甲基-4-[(甲基磺酰基)氨基]-1H-吡啶-1-乙酸;3-[(4-甲氧基苯基)硫代]-2-甲基-4-[(甲基磺酰基)氨基]-1H-吡啶-1-乙酸;3-[(2-三氟甲基苯基)硫代]-2-甲基-4-[(甲基磺酰基)氨基]-1H-吡啶-1-乙酸;3-[(8-喹啉基)硫代]-2-甲基-4-[(甲基磺酰基)氨基]-1H-吡啶-1-乙酸;3-[(2-(甲基乙基)苯基)硫代]-2-甲基-4-[(甲基磺酰基)氨基]-1H-吡啶-1-乙酸;5-(乙酰氨基)-3-[(4-氯苯基)硫代]-2-甲基-1H-吡啶-1-乙酸;4-(乙酰乙基氨基)-3-[(4-氯苯基)硫代]-2-甲基-1H-吡啶-1-乙酸;3-[(4-氯苯基)硫代]-4-[环丙基羰基]氨基]-2-甲基-1H-吡啶-1-乙酸;4-(苄基氨基)-3-[(4-氯苯基)硫代]-2-甲基-1H-吡啶-1-乙酸;4-(乙酰氨基)-3-[(3-氯苯基)硫代]-2-甲基-1H-吡啶-1-乙酸;3-[(4-氯苯基)硫代]-4-[[二甲基氨基]磺酰基]氨基]-2-甲基-1H-吡啶-1-乙酸;3-[(4-氯苯基)硫代]-2-甲基-4-[(1-甲基-1H-咪唑-4-基)磺酰基]氨基]-1H-吡啶-1-乙酸;3-[(4-氯苯基)硫代]-4-[[二甲基氨基]乙酰]氨基]-2-甲基-1H-吡啶-1-乙酸;4-(乙酰氨基)-2-甲基-3-[[4-(甲基磺酰基)苯

基]硫代]-1H-吡啶-1-乙酸;4-(乙酰氨基)-3-[(2-氯苯基)硫代]-2-甲基-1H-吡啶-1-乙酸;4-(乙酰氨基)-2-甲基-3-[[4-(乙基磺酰基)苯基]硫代]-1H-吡啶-1-乙酸;3-[(4-氯苯基)硫代]-4-[[[(乙基氨基)羰基]氨基]-2-甲基-1H-吡啶-1-乙酸;3-[[4-(甲基磺酰基)苯基]硫代]-4-(5-噻唑基)-1H-吡啶-1-乙酸;2-甲基-3-[[4-(甲基磺酰基)苯基]硫代]-4-(2-硫代苯基)-1H-吡啶-1-乙酸;4-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-2-甲基-3-[[4-(甲基磺酰基)苯基]硫代]-1H-吡啶-1-乙酸;4-(3-呋喃)-2-甲基-3-[[4-(甲基磺酰基)苯基]硫代]-1H-吡啶-1-乙酸;2-甲基-4-[(甲基磺酰基)氨基]-3-[[4-(甲基磺酰基)苯基]硫代]-1H-吡啶-1-乙酸,2-甲基-5-[(甲基磺酰基)氨基]-3-[[3-(甲基磺酰基)苯基]硫代]-1H-吡啶-1-乙酸,2-甲基-5-[(甲基磺酰基)氨基]-3-[[2-(甲基磺酰基)苯基]硫代]-1H-吡啶-1-乙酸,2-甲基-3-[[4-(甲基磺酰基)苯基]硫代]-5-(5-噻唑基)-1H-吡啶-1-乙酸,2-甲基-3-[[4-(甲基磺酰基)苯基]硫代]-5-(3-硫代苯基)-1H-吡啶-1-乙酸,5-(3,5-二甲基-4-异噁唑基)-2-甲基-3-[[4-(甲基磺酰基)苯基]硫代]-1H-吡啶-1-乙酸,2-甲基-3-[[4-(甲基磺酰基)苯基]硫代]-5-(3-吡啶基)-1H-吡啶-1-乙酸,2-甲基-3-[[4-(甲基磺酰基)苯基]硫代]-5-(1H-吡啶基)-1H-吡啶-1-乙酸,4-(乙酰氨基)-3-[(4-氰基苯基)硫代]-2-甲基-1H-吡啶-1-乙酸。

[0367] 可以用于实施本发明的其他 CRTH2 拮抗剂包括在美国专利号 7,709,521 中公开的具有式 (V) 的那些:

[0368]



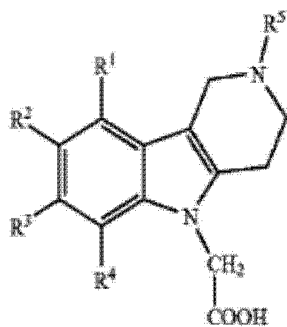
[0369] 及其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^1 是一个或多个选自下组的取代基: 氢、卤素、CN、硝基、 SO_2R^4 、OH、 OR^4 、 $S(O)_xR^4$ 、 $SO_2NR^5R^6$ 、 $CONR^5R^6$ 、 NR^5R^6 、 $NR^9SO_2R^4$ 、 $NR^9SO_2NR^5R^6$ 、 $NR^9CO_2R^4$ 、 NR^9COR^4 、芳基、杂芳基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基或 C_{1-6} 烷基,后五种基团任选地被一个或多个独立地选自下组的取代基取代: 卤素、CN、 $NR^9SO_2R^4$ 、 $NR^9CO_2R^4$ 、 NR^9COR^4 、 OR^8 和 NR^5R^6 、 $S(O)_xR^7$,其中 x 是 0、1 或 2; R^2 是氢、卤素、CN、 SO_2R^4 或 $CONR^5R^6$ 、 CH_2OH 、 CH_2OR^4 或 C_{1-7} 烷基,后一种基团任选地被一个或多个独立地选自下组的取代基取代: 卤原子、 OR^8 和 NR^5R^6 、 $S(O)_xR^7$,其中 x 是 0、1 或 2; R^3 是芳基或杂芳基,其均任选地被一个或多个独立地选自下组的取代基取代: 氢、卤素、CN、硝基、OH、 SO_2R^4 、 OR^4 、 SR^4 、 SOR^4 、 $SO_2NR^5R^6$ 、 $CONR^5R^6$ 、 NR^5R^6 、 $NHSO_2R^4$ 、 $NHCO_2R^4$ 、 $NHCOR^4$ 、 $NR^7SO_2R^4$ 、 $NR^7CO_2R^4$ 、 NR^7COR^4 、 NHC_{1-6} 烷基 NR^5R^6 、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_{1-6} 烷基,后三种基团任选地被一个或多个独立地选自下组的取代基取代: 卤原子、CN、 OR^8 和 NR^5R^6 、 $S(O)_xR^7$,其中 $x = 0、1$ 或 2; R^4 表示芳基、杂芳基或 C_{1-6} 烷基,其均可以任选地被一个或多个独立地选自下组的取代基取代: 卤原子、芳基、杂芳基、 OR^{10} 、OH、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $S(O)_xR^{13}$ (其中 $x = 0、1$ 或 2)、 $CONR^{14}R^{15}$ 、 $NR^{14}COR^{15}$ 、 $SO_2NR^{14}R^{15}$ 、 $NR^{14}SO_2R^{15}$ 、CN、硝基; R^5 和 R^6 独立地表示氢原子、 C_{1-6} 烷基、或芳基、或杂芳基,后三种基团可以任选地被一个或多个独立地选自下组的取代基取代: 卤原

子、芳基、 OR^8 和 $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ 、 $\text{CONR}^{14}\text{R}^{15}$ 、 $\text{NR}^{14}\text{COR}^{15}$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ 、 $\text{NR}^{14}\text{SO}_2\text{R}^{15}$ 、 CN 、硝基；或者 R^5 和 R^6 通过氮原子连接在一起能够形成 3-8 元饱和的杂环，其任选地含有一个或多个选自下组的原子： O 、 $\text{S}(\text{O})_x$ 、 NR^{16} ，其中 $x = 0, 1$ 或 2 ，和其自身任选地被 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基取代； R^7 和 R^{13} 独立地表示 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、芳基或杂芳基，其均可以任选地被卤原子取代； R^8 表示氢原子、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基（任选地被卤原子或芳基取代）芳基或杂芳基（任选地被卤素取代）； R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{14} 、 R^{15} 各自独立地表示氢原子、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、芳基或杂芳基（其均可以任选地被卤原子取代）；以及 R^{16} 是氢、 C_{1-4} 烷基、 $-\text{COC}_1\text{-C}_4$ 烷基、 $\text{COYC}_1\text{-C}_4$ 烷基，其中 Y 是 O 或 NR^7 。

[0370] 具有式 (V) 的化合物的例子包括 3-(4-氯苯氧基)-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-1-乙酸；5-氟-2-甲基-3-[4-(甲基磺酰基)苯氧基]-1H-吡啶-1-乙酸；3-(4-氯苯氧基)-2-甲基-4-[(甲基磺酰基)氨基]-1H-吡啶-1-乙酸；4-(乙酰氨基)-3-(4-氯苯氧基)-2-甲基-1H-吡啶-1-乙酸；3-(4-氯苯氧基)-2-甲基-5-(甲基磺酰基)-1H-吡啶-1-乙酸；3-(4-氯苯氧基)-2-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-1-乙酸；3-(4-氯苯氧基)-2-甲基-5-[(甲基磺酰基)氨基]-1H-吡啶-1-乙酸；3-(4-氯苯氧基)-5-[(乙基磺酰基)氨基]-2-甲基-1H-吡啶-1-乙酸；3-(4-羧基苯氧基)-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-1-乙酸；5-氟-2-甲基-3-[4-[(甲基氨基)羰基]苯氧基]-1H-吡啶-1-乙酸；3-[4-[(乙基氨基)羰基]苯氧基]-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-1-乙酸；5-氟-2-甲基-3-[4-[(1-甲基乙基)氨基]羰基]苯氧基]-1H-吡啶-1-乙酸；3-(4-羧基苯氧基)-5-氯-2-甲基-1H-吡啶-1-乙酸；5-氟-3-[4-(甲氧基羰基)苯氧基]-2-甲基-1H-吡啶-1-乙酸；5-氯-3-[4-(甲氧基羰基)苯氧基]-2-甲基-1H-吡啶-1-乙酸；5-氯-2-甲基-3-[4-[(甲基氨基)羰基]苯氧基]-1H-吡啶-1-乙酸；5-氯-3-[4-[(乙基氨基)羰基]苯氧基]-2-甲基-1H-吡啶-1-乙酸；5-氯-2-甲基-3-[4-[(1-甲基乙基)氨基]羰基]苯氧基]-1H-吡啶-1-乙酸钠；3-[4-[(2-氨基乙基)氨基]羰基]苯氧基]-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-1-乙酸；2,5-二甲基-3-[4-(甲基磺酰基)苯氧基]-1H-吡啶-1-乙酸；2-甲基-3-[4-(甲基磺酰基)苯氧基]-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-1-乙酸；5-氯- α ,2-二甲基-3-[4-(甲基磺酰基)苯氧基]-1H-吡啶-1-乙酸；5-氰基-2-甲基-3-[4-(甲基磺酰基)苯氧基]-1H-吡啶-1-乙酸；3-(4-氯苯氧基)-4-[(乙基磺酰基)氨基]-2-甲基-1H-吡啶-1-乙酸；3-(4-氯苯氧基)-4-[(二甲基氨基)磺酰基]氨基]-2-甲基-1H-吡啶-1-乙酸；3-(4-氯苯氧基)-2-甲基-4-吡嗪基-1H-吡啶-1-乙酸；3-(4-氯苯氧基)-2-甲基-4-[(1-甲基乙基)磺酰基]氨基]-1H-吡啶-1-乙酸；3-[4-[(二甲基氨基)磺酰基]苯氧基]-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-1-乙酸；3-[4-(乙基磺酰基)苯氧基]-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-1-乙酸；3-[4-(乙基磺酰基)苯氧基]-2-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-1-乙酸；3-(4-氰基苯氧基)-2-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡啶-1-乙酸；和 3-(4-氰基苯氧基)-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-1-乙酸。

[0371] 可以用于实施本发明的其他 CRTH2 拮抗剂包括在美国专利号 7,714,132 中公开的具有式 (VI) 的那些：

[0372]



(VI)

[0373] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 独立地表示氢、 C_1 - C_5 -烷基、 C_1 - C_5 -烷氧基、卤素、硝基、氰基或甲酰基；和 R^5 表示 C_0 - C_5 -烷基-羰基、 C_2 - C_5 -烯基-羰基、 C_1 - C_5 -烷氧基-羰基、 C_1 - C_5 -烷基-氨基甲酰基、芳基- C_1 - C_5 -烷基-羰基、芳基- C_1 - C_5 -烷基-氨基甲酰基、芳基- C_1 - C_5 -烷基-硫代氨基甲酰基、芳基- C_1 - C_5 -烷基-氨基甲酰基、芳基- C_1 - C_5 -烷基-硫代氨基甲酰基、环烷基-羰基、环烷基- C_1 - C_5 -烷基-羰基、环烷基- C_1 - C_5 -烷氧基-羰基、环烷基-氨基甲酰基、杂芳基- C_1 - C_5 -烷基-羰基、杂芳基- C_1 - C_5 -烷基-氨基甲酰基、杂芳基- C_1 - C_5 -烷氧基-羰基；条件是当 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 表示氢时， R^5 不是乙氧基-羰基或叔-丁氧基羰基；及其光学纯的对映体、对映体的混合物、外消旋体、光学纯的非对映异构体、非对映异构体的混合物、非对映异构体的外消旋体、非对映异构体外消旋体的混合物、内消旋体和盐。

[0374] 具有式 (VI) 的化合物的例子包括：(2-苄氧基羰基-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸；(2-丁氧基羰基-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸；(2-9H-氟-9-基甲氧基羰基-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸；(2-乙酰基-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸；(2-苯基乙酰基-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸；(2-苯甲酰基-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸；[2-(3,4,5-三甲氧基-苯甲酰基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；(2-环己基羰基-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸；[2-(4-甲氧基-苯甲酰基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；[2-(噻吩-2-羰基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；[2-(呋喃-2-羰基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；(2-环丙烷羰基-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸；[2-(萘-1-羰基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；[2-(2-甲氧基-苯甲酰基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；[2-(4-三氟甲基-苯甲酰基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；[2-(3,5-双-三氟甲基-苯甲酰基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；[2-(3-环戊基-丙酰基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；[2-(3-苯基-丙酰基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；[2-(联苯-4-羰基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；[2-(4-叔丁基-苯甲酰基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；[2-(4-三氟甲氧基-苯甲酰基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；[2-((E)-丁-2-烯酰基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸；

[2-(4-氯-苯甲酰基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸;[2-(3,5-二甲氧基-苯甲酰基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸;(2-二苯基乙酰基-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸;(2-己酰基-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸;[2-(3-氯-苯甲酰基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸;[2-(4-溴-苯甲酰基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸;[2-(吡啶-3-羰基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸;(2-苯甲酰基-8-甲氧基-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸;(2-苯甲酰基-7-甲基-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸;(2-苯甲酰基-8-溴-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸;(2-苯甲酰基-8-甲基-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸;[2-(吡嗪-2-羰基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸;[2-(2-溴-3-甲基-苯甲酰基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸;[2-(4'-乙基-联苯-4-羰基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸;[2-(2-溴-5-甲基-苯甲酰基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸;[2-(2-氯-6-甲基-吡啶-4-羰基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸;[2-(联苯-2-羰基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸;[2-(5-溴-呋喃-2-羰基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸;[2-(3-甲基-呋喃-2-羰基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸;[2-(2-甲基-呋喃-3-羰基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸;[2-(苯并[b]噻吩-2-羰基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸;[2-(5-氯-噻吩-2-羰基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸;[2-(呋喃-3-羰基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸;[2-(2-萘基-2-基-乙酰基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸;[2-(噻吩-3-羰基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸;[2-(2-萘基-1-基-乙酰基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸;外消旋体[2-(2-环己基-2-苯基-乙酰基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸;(2-苯基氮甲酰基-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸;(2-乙基氮甲酰基-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸;(2-苯乙基-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸钠;[2-(3-苯基-丙基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸钠;[2-(2-乙氧基-萘-1-羰基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸;[2-(3-甲基-噻吩-2-羰基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸;[2-(5-甲基-噻吩-2-羰基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸;和[2-(吡啶-4-羰基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸。

[0375] 在一个更加特定的实施方式中,通式(VI)的化合物是:[2-(萘-1-羰基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸;[2-(3-氯-苯甲酰基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸;[2-(4'-乙基-联苯-4-羰基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸;[2-(2-溴-3-甲基-苯甲酰基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸;(2-苯甲酰基-8-溴-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸;(2-苯甲酰基-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]

吡啶-5-基)-乙酸; [2-(4-溴-苯甲酰基)-1, 2, 3, 4-四氢-吡啶并[4, 3-b]吡啶-5-基]乙酸; 或者 [2-(呋喃-2-羰基)-1, 2, 3, 4-四氢-吡啶并[4, 3-b]吡啶-5-基]乙酸。

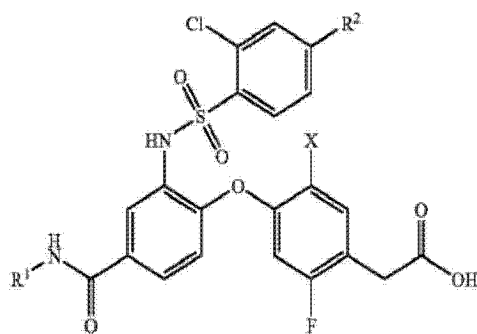
[0376] 在一个更加特定的实施方式中, 通式(VI)的化合物选自下组: 5-羧基甲基-7-氯-1, 3, 4, 5-四氢-吡啶并[4, 3-b]吡啶-2-叔丁基羧酸酯; 5-羧基甲基-8-氯-1, 3, 4, 5-四氢-吡啶并[4, 3-b]吡啶-2-叔丁基羧酸酯; 5-羧基甲基-6-氯-1, 3, 4, 5-四氢-吡啶并[4, 3-b]吡啶-2-叔丁基羧酸酯; 5-羧基甲基-7-甲基-1, 3, 4, 5-四氢-吡啶并[4, 3-b]吡啶-2-叔丁基羧酸酯; 5-羧基甲基-8-甲基-1, 3, 4, 5-四氢-吡啶并[4, 3-b]吡啶-2-叔丁基羧酸酯; 8-溴-5-羧基甲基-1, 3, 4, 5-四氢-吡啶并[4, 3-b]吡啶-2-叔丁基羧酸酯; 5-羧基甲基-8-氟-1, 3, 4, 5-四氢-吡啶并[4, 3-b]吡啶-2-叔丁基羧酸酯; [7-氯-2-(3-氯-苯甲酰基)-1, 2, 3, 4-四氢-吡啶并[4, 3-b]吡啶-5-基]-乙酸; [8-氯-2-(3-氯-苯甲酰基)-1, 2, 3, 4-四氢-吡啶并[4, 3-b]吡啶-5-基]-乙酸; [6-氯-2-(3-氯-苯甲酰基)-1, 2, 3, 4-四氢-吡啶并[4, 3-b]吡啶-5-基]-乙酸; [2-(3-氯-苯甲酰基)-7-甲基-1, 2, 3, 4-四氢-吡啶并[4, 3-b]吡啶-5-基]-乙酸; [2-(3-氯-苯甲酰基)-8-甲基-1, 2, 3, 4-四氢-吡啶并[4, 3-b]吡啶-5-基]-乙酸; [8-溴-2-(3-氯-苯甲酰基)-1, 2, 3, 4-四氢-吡啶并[4, 3-b]吡啶-5-基]-乙酸; [2-(3-氯-苯甲酰基)-8-氟-1, 2, 3, 4-四氢-吡啶并[4, 3-b]吡啶-5-基]-乙酸; [8-氯-2-(噻吩-2-羰基)-1, 2, 3, 4-四氢-吡啶并[4, 3-b]吡啶-5-基]-乙酸; [6-氯-2-(噻吩-2-羰基)-1, 2, 3, 4-四氢-吡啶并[4, 3-b]吡啶-5-基]-乙酸; [8-溴-2-(噻吩-2-羰基)-1, 2, 3, 4-四氢-吡啶并[4, 3-b]吡啶-5-基]-乙酸; [8-氟-2-(噻吩-2-羰基)-1, 2, 3, 4-四氢-吡啶并[4, 3-b]吡啶-5-基]-乙酸; [7-氯-2-(噻吩-2-羰基)-1, 2, 3, 4-四氢-吡啶并[4, 3-b]吡啶-5-基]-乙酸; [7-甲基-2-(噻吩-2-羰基)-1, 2, 3, 4-四氢-吡啶并[4, 3-b]吡啶-5-基]-乙酸; [8-甲基-2-(噻吩-2-羰基)-1, 2, 3, 4-四氢-吡啶并[4, 3-b]吡啶-5-基]-乙酸; [8-氟-2-(2-甲氧基-萘-1-羰基)-1, 2, 3, 4-四氢-吡啶并[4, 3-b]吡啶-5-基]-乙酸; [8-氟-2-(4-甲氧基-萘-1-羰基)-1, 2, 3, 4-四氢-吡啶并[4, 3-b]吡啶-5-基]-乙酸; [8-氯-2-(2-甲氧基-萘-1-羰基)-1, 2, 3, 4-四氢-吡啶并[4, 3-b]吡啶-5-基]-乙酸; [8-氯-2-(4-甲氧基-萘-1-羰基)-1, 2, 3, 4-四氢-吡啶并[4, 3-b]吡啶-5-基]-乙酸; [2-(2-甲氧基-萘-1-羰基)-8-甲基-1, 2, 3, 4-四氢-吡啶并[4, 3-b]吡啶-5-基]-乙酸; [2-(4-甲氧基-萘-1-羰基)-8-甲基-1, 2, 3, 4-四氢-吡啶并[4, 3-b]吡啶-5-基]-乙酸; [2-(2-甲氧基-萘-1-羰基)-7-甲基-1, 2, 3, 4-四氢-吡啶并[4, 3-b]吡啶-5-基]-乙酸; [2-(2-乙氧基-萘-1-羰基)-8-甲基-1, 2, 3, 4-四氢-吡啶并[4, 3-b]吡啶-5-基]-乙酸; [2-(2-乙氧基-萘-1-羰基)-7-甲基-1, 2, 3, 4-四氢-吡啶并[4, 3-b]吡啶-5-基]-乙酸; [2-(4-甲氧基-萘-1-羰基)-7-甲基-1, 2, 3, 4-四氢-吡啶并[4, 3-b]吡啶-5-基]-乙酸; [2-(2-氟-苯甲酰基)-1, 2, 3, 4-四氢-吡啶并[4, 3-b]吡啶-5-基]-乙酸; [2-(3-氟-苯甲酰基)-1, 2, 3, 4-四氢-吡啶并[4, 3-b]吡啶-5-基]-乙酸; [2-(3, 5-二氟-苯甲酰基)-1, 2, 3, 4-四氢-吡啶并[4, 3-b]吡啶-5-基]-乙酸; [2-(3, 4, 5-三氟-苯甲酰基)-1, 2, 3, 4-四氢-吡啶并[4, 3-b]吡啶-5-基]-乙酸; [2-(2, 3, 4, 5-四氟-苯甲酰基)-1, 2, 3, 4-四氢-吡啶并[4, 3-b]吡啶-5-基]-乙酸;

(2- 苯甲酰基 -8- 氟 -1, 2, 3, 4- 四氢 - 吡啶并 [4, 3-b] 咪唑 -5- 基) - 乙酸 ; (2- 苯甲酰基 -6- 氯 -1, 2, 3, 4- 四氢 - 吡啶并 [4, 3-b] 咪唑 -5- 基) - 乙酸 ; (2- 苯甲酰基 -8- 异丙基 -1, 2, 3, 4- 四氢 - 吡啶并 [4, 3-b] 咪唑 -5- 基) - 乙酸 ; (2- 苯甲酰基 -8- 氯 -1, 2, 3, 4- 四氢 - 吡啶并 [4, 3-b] 咪唑 -5- 基) - 乙酸 ; (2- 苯甲酰基 -7, 8- 二氯 -1, 2, 3, 4- 四氢 - 吡啶并 [4, 3-b] 咪唑 -5- 基) - 乙酸 ; (2- 苯甲酰基 -8- 三氟甲基 -1, 2, 3, 4- 四氢 - 吡啶并 [4, 3-b] 咪唑 -5- 基) - 乙酸 ; (2- 苯甲酰基 -8- 叔丁基 -1, 2, 3, 4- 四氢 - 吡啶并 [4, 3-b] 咪唑 -5- 基) - 乙酸 ; (2- 苯甲酰基 -7- 氯 -8- 甲基 -1, 2, 3, 4- 四氢 - 吡啶并 [4, 3-b] 咪唑 -5- 基) - 乙酸 ; 5(2- 苯甲酰基 -7, 8- 二甲基 -1, 2, 3, 4- 四氢 - 吡啶并 [4, 3-b] 咪唑 -5- 基) - 乙酸 ; (2- 苯甲酰基 -7- 氟 -1, 2, 3, 4- 四氢 - 吡啶并 [4, 3-b] 咪唑 -5- 基) - 乙酸 ; [7- 氯 -2-(2- 萘基 -1- 基 - 乙酰基) -1, 2, 3, 4- 四氢 - 吡啶并 [4, 3-b] 咪唑 -5- 基] - 乙酸 ; [8- 氯 -2-(2- 萘基 -1- 基 - 乙酰基) -1, 2, 3, 4- 四氢 - 吡啶并 [4, 3-b] 咪唑 -5- 基] - 乙酸 ; [7- 甲基 -2-(2- 萘基 -1- 基 - 乙酰基) -1, 2, 3, 4- 四氢 - 吡啶并 [4, 3-b] 咪唑 -5- 基] - 乙酸 ; [8- 溴 -2-(2- 萘基 -1- 基 - 乙酰基) -1, 2, 3, 4- 四氢 - 吡啶并 [4, 3-b] 咪唑 -5- 基] - 乙酸 ; [2-(4'- 乙基 - 联苯 -4- 羰基) -7- 甲基 -1, 2, 3, 4- 四氢 - 吡啶并 [4, 3-b] 咪唑 -5- 基] - 乙酸 ; [8- 溴 -2-(4'- 乙基 - 联苯 -4- 羰基) -1, 2, 3, 4- 四氢 - 吡啶并 [4, 3-b] 咪唑 -5- 基] - 乙酸 ; [2-(4'- 乙基 - 联苯 -4- 羰基) -8- 氟 -1, 2, 3, 4- 四氢 - 吡啶并 [4, 3-b] 咪唑 -5- 基] - 乙酸 ; [6- 氯 -2-(4'- 乙基 - 联苯 -4- 羰基) -1, 2, 3, 4- 四氢 - 吡啶并 [4, 3-b] 咪唑 -5- 基] - 乙酸 ; [7- 氯 -2-(4'- 乙基 - 联苯 -4- 羰基) -1, 2, 3, 4- 四氢 - 吡啶并 [4, 3-b] 咪唑 -5- 基] - 乙酸 ; [8- 氯 -2-(4'- 乙基 - 联苯 -4- 羰基) -1, 2, 3, 4- 四氢 - 吡啶并 [4, 3-b] 咪唑 -5- 基] - 乙酸 ; [2-(4'- 乙基 - 联苯 -4- 羰基) -8- 甲基 -1, 2, 3, 4- 四氢 - 吡啶并 [4, 3-b] 咪唑 -5- 基] - 乙酸 ; [8- 甲基 -2-(2- 萘基 -1- 基 - 乙酰基) -1, 2, 3, 4- 四氢 - 吡啶并 [4, 3-b] 咪唑 -5- 基] - 乙酸 ; [6- 氯 -2-(2- 萘基 -1- 基 - 乙酰基) -1, 2, 3, 4- 四氢 - 吡啶并 [4, 3-b] 咪唑 -5- 基] - 乙酸 ; [8- 氯 -2-(萘 -1- 羰基) -1, 2, 3, 4- 四氢 - 吡啶并 [4, 3-b] 咪唑 -5- 基] - 乙酸 ; [6- 氯 -2-(萘 -1- 羰基) -1, 2, 3, 4- 四氢 - 吡啶并 [4, 3-b] 咪唑 -5- 基] - 乙酸 ; [7- 甲基 -2-(萘 -1- 羰基) -1, 2, 3, 4- 四氢 - 吡啶并 [4, 3-b] 咪唑 -5- 基] - 乙酸 ; [8- 甲基 -2-(萘 -1- 羰基) -1, 2, 3, 4- 四氢 - 吡啶并 [4, 3-b] 咪唑 -5- 基] - 乙酸 ; [8- 溴 -2-(萘 -1- 羰基) -1, 2, 3, 4- 四氢 - 吡啶并 [4, 3-b] 咪唑 -5- 基] - 乙酸 ; [8- 氟 -2-(萘 -1- 羰基) -1, 2, 3, 4- 四氢 - 吡啶并 [4, 3-b] 咪唑 -5- 基] - 乙酸 ; [8- 氟 -2-(2- 萘基 -1- 基 - 乙酰基) -1, 2, 3, 4- 四氢 - 吡啶并 [4, 3-b] 咪唑 -5- 基] - 乙酸 ; [2-(2- 溴 -3- 甲基 - 苯甲酰基) -7- 氯 -1, 2, 3, 4- 四氢 - 吡啶并 [4, 3-b] 咪唑 -5- 基] - 乙酸 ; [2-(2- 溴 -3- 甲基 - 苯甲酰基) -8- 氯 -1, 2, 3, 4- 四氢 - 吡啶并 [4, 3-b] 咪唑 -5- 基] - 乙酸 ; [2-(2- 溴 -3- 甲基 - 苯甲酰基) -6- 氯 -1, 2, 3, 4- 四氢 - 吡啶并 [4, 3-b] 咪唑 -5- 基] - 乙酸 ; [2-(2- 溴 -3- 甲基 - 苯甲酰基) -7- 甲基 -1, 2, 3, 4- 四氢 - 吡啶并 [4, 3-b] 咪唑 -5- 基] - 乙酸 ; [2-(2- 溴 -3- 甲基 - 苯甲酰基) -8- 甲基 -1, 2, 3, 4- 四氢 - 吡啶并 [4, 3-b] 咪唑 -5- 基] - 乙酸 ; [8- 溴 -2-(2- 溴 -3- 甲基 - 苯甲酰基) -1, 2, 3, 4- 四氢 - 吡啶并 [4, 3-b] 咪唑 -5- 基] - 乙酸 ; [2-(2- 溴 -3- 甲基 - 苯甲酰基) -8- 氟 -1, 2, 3, 4- 四氢 - 吡啶并 [4, 3-b] 咪唑 -5- 基] - 乙酸 ; [8- 溴 -2-(2- 乙氧基 - 萘 -1- 羰基) -1, 2, 3, 4- 四氢 - 吡啶并 [4, 3-b] 咪唑 -5- 基] - 乙酸 ; [2-(2- 乙氧基 - 萘 -1- 羰基) -8- 氟 -1, 2, 3, 4- 四氢 - 吡啶并 [4, 3-b] 咪唑 -5- 基] - 乙酸 ; [8- 氯 -2-(2- 乙氧基 - 萘 -1- 羰基) -1, 2, 3, 4- 四

氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸;[2-(4-甲氧基-萘-1-羰基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸;[2-(5-溴-萘-1-羰基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸;[2-(4-甲基-萘-1-羰基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸;[2-(2-甲基-萘-1-羰基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸;[2-(联苯-3-羰基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸;[2-(4-氟-萘-1-羰基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸;[2-(2-甲氧基-萘-1-羰基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸;2-(9-氧杂-9H-芴-2-羰基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸;[2-(9H-芴-1-羰基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸;[2-(9H-芴-4-羰基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸;[2-(2,4,6-三氟-苯甲酰基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸;[2-(4-环己基-苯甲酰基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸;[2-(1H-吡啶-4-羰基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸;[2-(2-氟-苯基氨基甲酰基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸;[2-(3-氟-苯基氨基甲酰基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸;[2-(4-氟-苯基氨基甲酰基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸;(2-邻甲苯基氨基甲酰基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸;(2-间甲苯基氨基甲酰基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸;(2-对甲苯基氨基甲酰基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸;(2-苄基氨基甲酰基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸;(2-苄乙基氨基甲酰基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸;[2-(萘基-1-基氨基甲酰基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸;[2-(萘基-2-基氨基甲酰基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸;[2-(联苯-2-基氨基甲酰基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸;(2-环己基氨基甲酰基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸;[2-(2-氯-苯基氨基甲酰基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸;[2-(4-氟-苯基硫代氨基甲酰基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸;(2-苯基硫代氨基甲酰基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸;(2-苄基硫代氨基甲酰基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸;(2-环己基硫代氨基甲酰基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸;(2-苄基硫代氨基甲酰基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸;[2-(2-氯-苯基硫代氨基甲酰基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基]-乙酸;(2-对甲苯基硫代氨基甲酰基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸;(2-间甲苯基硫代氨基甲酰基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸;和(2-对甲苯基硫代氨基甲酰基)-1,2,3,4-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-5-基)-乙酸。

[0377] 可以用于实施本发明的其他 CRTH2 拮抗剂包括在美国专利申请公开号 2009/275659 中公开的具有式 (VII) 的那些:

[0378]



(VII)

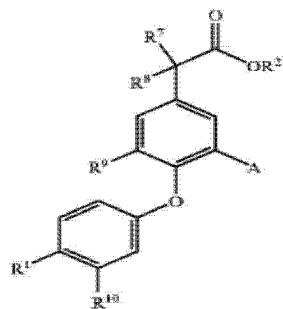
[0379] 及其盐,其中 R^1 是烷基或环烷基; R^2 是卤素、烷基、卤代烷基、烷氧基或环烷基;并且 X 是氯或氟。在特定实施方式中,式 (VII) 化合物是 [5-氯-4-(2-[(2-氯-4-环丙基苯基)磺酰基]氨基)-4-[(1,1-二甲基乙基)氨甲酰基]苯氧基]-2-氟苯基]乙酸。

[0380] 可以用于实施本发明的其他 CRTH2 拮抗剂包括在美国专利申请公开号 2011/0034558 中公开的那些。在特定实施方式中,化合物是 [2'-(3-苄基-1-乙基-脲基甲基)-6-甲氧基-4'-三氟甲基-联苯基-3-基]-乙酸及其药学上可接受的溶剂化物(包括水合物)、前药、代谢物和药学上可接受的盐。

[0381] 可以用于实施本发明的其他 CRTH2 拮抗剂包括在国际专利申请公开号 W02011/085033 中公开的那些。在特定实施方式中,化合物是 2-(3-(2-((叔丁基硫代)甲基)-4-(2,2-二甲基-丙酰基氨基)苯氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸及其药学上可接受的盐、溶剂化物、多晶形物、无定形相和代谢产物。

[0382] 可以用于实施本发明的其他 CRTH2 拮抗剂包括在美国专利公开号 2010/0173955 中公开的具有式 (VIII) 的那些:

[0383]



(VIII)

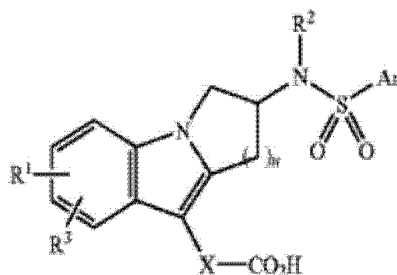
[0384] 或其盐,其中: R^1 是 $Ar^1-L^1-W-L^2$; L^2 是 $-(CR^cR^d)_m-$; W 是 $-CONR^{3a}-$ 或 $-NR^{3b}CO-$; R^{3a} 和 R^{3b} 均为 H 或甲基; L^1 是 $-(CR^aR^b)_n-$ 、 $-(CH=CH)-$ 或 $-O(CR^aR^b)$, 条件是当 W 是 $-NR^{3b}CO-$ 时 L^1 不是 $-(CH=CH)-$; n 和 m 独立地为 0、1 或 2; R^a 、 R^b 、 R^c 和 R^d 均独立地为 H、F、OH、甲基或环丙基,或者 R^a 和 R^b 或 R^c 和 R^d 通过碳连接在一起形成环丙基环; Ar^1 是苯基或萘基,其均是未被取代的或被一个或多个独立地选自下组的取代基取代: F、Cl、CN、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 SF_5 、甲基、乙基、环丙基、 t -丁基或 OMe,或者 Ar^1 是 1,2,3,4-四氢萘基,其是未被取代的或被甲氧基取代,条件是当 Ar^1 是萘基或 1,2,3,4-四氢萘基时, n 是 0; R^2 是 H、 C_1-C_6 烷基、氨基酸或二肽的残基、或 $CH(R^e)(CH_3)_qR^f$; q 是 1 至 6; R^e 是 H、甲基或乙基; R^f 是 NR^gR^h , 其中 R^g 和 R^h 各自独立地表示氢原子或 C_1-C_4 烷基,或者 R^g 和 R^h 通过氮原子连接在一起形成 5-6 元杂环,其任

选地含有选自 N 或 O 的另一个环杂原子,其中所述杂环任选地被一个或多个独立地选自下组的基团取代: C_1-C_6 烷基;A 是 CN、 CH_2NH_2 、 $CH_2NR^{4a}C(=O)R^5$ 、或 $CH_2NR^{4b}SO_2R^6$ 、Cl、OMe、(1-4C) 烷基、环丙基、H、F、Br、 $CH_2NH(1-4C \text{ 烷基})$ 、 $CH_2N(1-4C \text{ 烷基})_2$ 、噻吩基、或未被取代的或被 SO_2Me 取代的苯基; R^{4a} 和 R^{4b} 各自为 H 或甲基; R^5 是 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_3-C_6 环烷基、hetAr¹ 或 Ar²; R^6 是 C_1-C_6 烷基、 $NH(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $N(C_1-C_6 \text{ 烷基})_2$ 、Ar³ 或 hetAr²;hetAr¹ 是 6 元杂芳基,其是未被取代的或被一个或多个独立地选自下组的基团取代:卤原子和式 $-NR^5aR^{5b}$ 所示的基团,其中 R^{5a} 和 R^{5b} 各自独立地表示氢原子或 (1-4C) 烷基,或通过氮原子连接在一起形成吡咯烷基、哌啶基或吗啉基;hetAr² 是 5-6 元杂芳基,其是未被取代的或被一个或多个独立地选自 C_1-C_4 烷基的基团取代;Ar² 是苯基,其是未被取代的或被一个或多个独立地选自下组的基团取代:卤原子、CN、 SF_5 、环丙基、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷氧基和氟 C_1-C_4 烷基;Ar³ 的定义与 Ar² 相同; R^7 和 R^8 独立地为 H、甲基或 F; R^9 是 H 或甲基;以及 R^{10} 是 H 或 F。

[0385] 可以用于实施本发明的其他 CRTH2 拮抗剂包括在美国专利号 2011/0034482 中公开的那些。在特定实施方式中,化合物是 {4,6-双(二甲基-氨基)-2-(4-(4-(三氟-甲基)苯甲酰胺基)苄基)嘧啶-5-基} 乙酸及其药学上可接受的盐、水合物和溶剂化物。

[0386] 可以用于实施本发明的其他 CRTH2 拮抗剂包括在美国专利号 7,696,222 中公开的具有式 (IX) 的那些:

[0387]

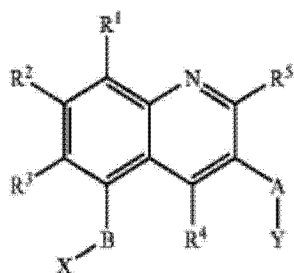


(IX)

[0388] 及其药学上可接受的盐,其中:n 是 1 或 2;Ar 是芳基或杂芳基,其各自任选地被 1 至 4 个独立地选自 R^c 的基团取代;X 选自 $-C(R^a)(R^b)-$ 、 $-C(R^a)(R^b)-C(R^a)(R^b)-$ 、 $-C(R^a)=C(R^a)-$ 、 $-OC(R^a)(R^b)-$ 和 $-SC(R^a)(R^b)-$;R¹ 选自 H、卤素和 C_{1-6} 烷基;R² 选自 H 和 C_{1-6} 烷基;R³ 选自 H、卤素、 C_{1-6} 烷基、O C_{1-6} 烷基、 SC_{1-6} 烷基、 $S(O)_n C_{1-6}$ 烷基、CN、芳基和杂芳基;R^a 和 R^b 独立地为 H、卤素、芳基、杂芳基、 C_{1-6} 烷基或卤代 C_{1-6} 烷基;或者 R^a 和 R^b 通过碳原子连接在一起形成 C_{3-6} 环烷基环;或者 R^a 和 R^b 与邻近的碳原子连接在一起形成 C_{3-6} 环烷基环;以及 R^c 选自卤素、CN、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基和卤代 C_{1-6} 烷基。在特定实施方式中,式 (IX) 化合物是 {7-[[4-氟苯基]磺酰基](甲基)氨基]-6,7,8,9-四氢吡啶并[1,2-a]吡啶-10-基} 乙酸或其药学上可接受的盐。

[0389] 可以用于实施本发明的其他 CRTH2 拮抗剂包括在美国专利号 7,858,640 中公开的具有式 (X) 的那些:

[0390]



(X)

[0391] 其中： R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 独立地为氢、 C_1 - C_6 烷基、完全或部分氟代的 C_1 - C_6 烷基、环丙基、卤素、 $-S(O)_nR^6$ 、 $-SO_2NR^7R^8$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-NR^7C(O)R^6$ 、 $-CO_2R^7$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-C(O)R^6$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 或基团 $-OR^9$ ；其中各 R^6 均独立地为 C_1 - C_6 烷基、完全或部分氟代的 C_1 - C_6 烷基、环烷基、芳基或杂芳基； R^7 、 R^8 独立地为 C_1 - C_6 烷基、完全或部分氟代的 C_1 - C_6 烷基、环烷基、环烷基- $(C_1$ - C_6 烷基)-、芳基、杂芳基或氢； R^9 是氢、 C_1 - C_6 烷基、完全或部分氟代的 C_1 - C_6 烷基、环烷基、环烷基- $(C_1$ - C_6 烷基)-或基团 $-SO_2R^6$ ；A 是 $-CHR^{10}$ -、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)_n-$ 、 $-O-$ 或 $-NR^{10}-$ ，其中 n 是 0-2 的整数并且 R^{10} 是氢、 C_1 - C_3 烷基或完全或部分氟代的 C_1 - C_3 烷基；B 是直接键或选自下组的二价基： $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CHR}^{11}-$ 、 $-\text{CR}^{11}\text{R}^{12}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHR}^{11}-$ 任一方向、 $-\text{CH}_2\text{CR}^{11}\text{R}^{12}-$ 任一方向、 $-\text{CHR}^{11}\text{CHR}^{12}-$ 任一方向和式 $-(\text{CR}^{11}\text{R}^{12})_p\text{-Z-}$ 所示的二价基，其中 Z 与带有 R^1 、 R^2 和 R^3 的环连接；其中 R^{11} 是 C_1 - C_3 烷基、环丙基或者完全或部分氟代的 C_1 - C_3 烷基； R^{12} 是甲基或者完全或部分氟代的甲基； p 独立地为 1 或 2；以及 Z 是 $-O-$ 、 $-NH-$ 或 $-S(O)_n-$ ，其中 n 是 0-2 的整数；X 是羧酸、四唑、3-羟基异恶唑、异羟肟酸、亚膦酸、膦酸、磷酸、磷酸胺或磺酸基、或者式 $C(=O)NHSO_2R^6$ 或 $SO_2NHC(=O)R^6$ 所示的基团；Y 是芳基、杂芳基、芳基-稠合-杂环烷基、杂芳基-稠合-环烷基、杂芳基-稠合-杂环烷基或芳基-稠合-环烷基。

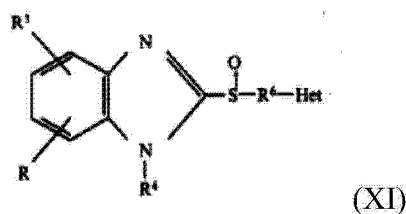
[0392] 在特定实施方式中，式 (X) 的化合物选自由下组的化合物组成的组：
 [8-氯-3-(4-氯苄基)-4-二氟甲氧基-2-乙基喹啉-5-基氧基]乙酸，[3-(4-氯苄基)-4-二氟甲氧基-2-乙基-8-氟喹啉-5-基氧基]乙酸，[3-(2,4-二氯苄基)-2-二氟甲氧基-8-氟-4-甲基喹啉-5-基氧基]乙酸，[4-二氟甲氧基-2-乙基-8-氟-3-(4-氟苄基)喹啉-5-基氧基]乙酸，[3-(2,4-二氟苄基)-4-二氟甲氧基-2-乙基-8-氟喹啉-5-基氧基]乙酸，[3-(2,4-二氯苄基)-4-二氟甲氧基-2-乙基-8-氟喹啉-5-基氧基]乙酸，[3-(4-氯-2-氟苄基)-2-二氟甲氧基-8-氟-4-甲基喹啉-5-基氧基]乙酸，[8-氯-3-(4-氯苄基)-2-二氟甲氧基-4-甲基喹啉-5-基氧基]乙酸，[3-(2-氯-4-氟苄基)-4-二氟甲氧基-2-乙基-8-氟喹啉-5-基氧基]乙酸，[3-(2-氯-4-氟苄基)-2-二氟甲氧基-8-氟-4-甲基喹啉-5-基氧基]乙酸，[8-氯-3-(4-氯-2-氟苄基)-4-二氟甲氧基-2-乙基喹啉-5-基氧基]乙酸，[3-(4-氯-2-氟苄基)-4-二氟甲氧基-2-乙基-8-氟喹啉-5-基氧基]乙酸，{4-二氟甲氧基-2-乙基-8-氟-3-[4-(吗啉-4-磺酰基)苄基]喹啉-5-基氧基}乙酸，{4-二氟甲氧基-2-乙基-8-氟-3-[4-(吡咯烷-1-羰基)苄基]喹啉-5-基氧基}乙酸，2-[3-(2,4-二氯苄基)-2-二氟甲氧基-8-氟-4-甲基喹啉-5-基氧基]丙酸，(S)-2-[3-(2,4-二氯苄基)-2-二氟甲氧基-8-氟-4-甲基喹啉-5-基氧基]丙酸，2-[8-氯-3-(4-氯苄基)-2-二氟甲氧基-4-甲基喹啉-5-基氧基]丙酸，{8-氯-4-二氟甲氧基-2-乙基-3-[4-(吡咯烷-1-羰基)苄基]-喹啉-5-基氧基}乙酸，{3-[2-氯-4-(吡咯烷-1-羰基)苄基]-4-二氟甲氧基-2-乙基-8-氟喹啉-5-基氧基}

基}乙酸, (S)-2-[3-[2-氯-4-(吡咯烷-1-羰基)苄基]-4-二氟甲氧基-2-乙基-8-氟喹啉-5-基氧基]丙酸, (S)-2-[3-(2,4-二氯苄基)-4-二氟甲氧基-2-乙基-8-氟喹啉-5-基氧基]丙酸, [3-(2-氯-4-环丁基氨甲酰基苄基)-4-二氟甲氧基-2-乙基-8-氟喹啉-5-基氧基]乙酸; 和 (S)-2-[3-(2-氯-4-环丁基氨甲酰基苄基)-4-二氟甲氧基-2-乙基-8-氟喹啉-5-基氧基]丙酸; 及其药学上可接受的盐和 N-氧化物。

[0393] 亦参见下述披露了 CRTH2 拮抗剂的公开的申请: WO-A-03/066046、WO-A-03/066047、WO-A-03/097042、WO-A-03/097598、WO-A-03/101981、WO-A-03/101961、WO-A-2004/007451、WO-A-2005/019171、WO-A-2005/054232、WO-A-2004/089884、WO-A-2004/089885、WO-A-2005/018529、WO-A-2006/005909、WO-A-2006/021759、WO-A-2007/039736、WO-A-2007/052023、WO-A-2006/075139、WO-A-2007/068894、WO-A-2007/138282、WO-A-2008/119917、WO-A-2008/113965、WO-A-2008/074966、WO-A-2008/078069、WO-A-2007/144625、WO-A-2007/028999、WO-A-2007/031747、WO-A-2006/136859、WO-A-2006/111560、WO-A-2005/094816、WO-A-2005/040112、WO-A-2005/040114、WO-A-2004/096777、WO-A-2005/123731、WO-A-2006/125784、WO-A-2007/045867、WO-A-2006/034419、WO-A-2006/036994、WO-A-2007/022501、WO-A-2004/106302、WO-A-2004/032848、WO-A-2005/100321、WO-A-2006/091674、WO-A-2004/058164、WO-A-2005/007094、WO-A-2007/036743、WO-A-2004/035543、WO-A-2007/062797、WO-A-2007/062773、WO-A-2007/062678、WO-A-2007/062677、WO-A-2005/116001、WO-A-2005/115382、WO-A-2005/115374、WO-A-2006/111560、WO-A-2006/037982、WO-A-2006/056752、WO-A-2007/039741、WO-A-2005/073234、WO-A-2005/105727、WO-A-2006/063763、WO-A-2006/125593 和 WO-A-2006/125596。

[0394] 在一个实施方式中, 质子泵抑制剂 (PPI) 已在美国专利号 4,045,563 中公开并且其具有式 (XI) 所示的结构

[0395]



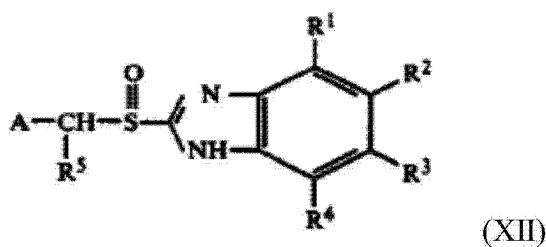
[0396] 其中 R 和 R³ 是相同的或不同的并且其选自下组: 在任意位置的氢、烷基、卤素、氰基、羧基、羧基-烷基、烷氧羰基、碳-烷氧基烷基、氨甲酰基、氨甲酰基氧基、羟基、烷氧基、羟基烷基、三氟甲基和酰基, R⁴ 选自下组: 氢、烷基、酰基、烷氧羰基、氨甲酰基、烷基氨甲酰基、二烷基氨甲酰基、烷基羰基甲基、烷氧基羰基甲基和烷基和烷基磺酰基, R⁶ 选自由具有 1 至 4 个碳原子的直链或支链烷基链组成的组, 从而在 S 和 Het 之间仅存在一个亚甲基, 并且 Het 选自由下述基团组成的组: 咪唑基、咪唑啉基、苯并咪唑基、噻唑基、噻唑啉基、喹啉基、哌啶基和吡啶基, 其可以进一步优选地在 3 至 5 位被低级烷基取代如甲基、乙基和丙基和/或具有卤素取代基如氯和溴, 及其药学上可接受的盐。

[0397] 具有式 (XI) 所示结构的化合物的例子包括 2-[2-吡啶基甲基亚磺酰基]-苯并咪唑、2-[2-吡啶基甲基亚磺酰基]-(4,6-二甲基)苯并咪唑、2-[2-吡啶基甲基亚磺酰基]-

酰基]-(5-乙基)苯并咪唑、2-[2-吡啶基甲基亚磺酰基]-(4-甲基,6-氯)苯并咪唑、2-[2-吡啶基甲基亚磺酰基]-(5-甲氧基)苯并咪唑、2-[2-吡啶基甲基亚磺酰基]-(5-羟基)苯并咪唑、2-[2-吡啶基甲基亚磺酰基]-(5-乙酰基)苯并咪唑、2-[2-吡啶基甲基亚磺酰基]-(5-羧基)苯并咪唑、2-[2-吡啶基甲基亚磺酰基]-(5-乙酯基)苯并咪唑、2-[2-(4-氯)吡啶基甲基亚磺酰基]苯并咪唑、2-[2-(5-甲基)吡啶基甲基亚磺酰基]苯并咪唑、2-[2-吡啶基甲基亚磺酰基]-N-甲基苯并咪唑、2-[2-吡啶基-(甲基)甲基亚磺酰基]苯并咪唑、2-[2-吡啶基甲基亚磺酰基]-(4-甲基)苯并咪唑、2-[2-吡啶基甲基亚磺酰基]-(N-乙酰基)苯并咪唑、2-[2-吡啶基甲基亚磺酰基]-(N-甲氧基羰基)苯并咪唑、2-[2-吡啶基甲基亚磺酰基]-(5-甲基)苯并咪唑、2-[2-吡啶基甲基亚磺酰基]-(5-氯)苯并咪唑、2-[2-吡啶基甲基亚磺酰基]-(5-异丙基)苯并咪唑、2-[2-吡啶基甲基亚磺酰基]-(5-t-丁基)苯并咪唑、2-[2-吡啶基甲基亚磺酰基]-(5-n-丙基)苯并咪唑、2-[2-吡啶基甲基亚磺酰基]-(N-氨甲酰基)苯并咪唑、2-[2-吡啶基甲基亚磺酰基]-(N-甲基氨甲酰基)苯并咪唑、2-[2-吡啶基甲基亚磺酰基]-(N-乙酰甲基)苯并咪唑、2-[2-吡啶基甲基亚磺酰基]-(N-乙氧基羰基甲基)苯并咪唑、2-[2-吡啶基甲基亚磺酰基]-(N-甲基磺酰基)苯并咪唑、2-[2-(4-甲基)吡啶基甲基亚磺酰基]-(5-甲基)苯并咪唑、2-[2-(5-甲基)吡啶基甲基亚磺酰基]-(5-甲基)苯并咪唑、2-[2-吡啶基甲基亚磺酰基]-(6-氯)苯并咪唑、2-[2-吡啶基-(乙基)甲基亚磺酰基]苯并咪唑、2-[2-吡啶基-(乙基)甲基亚磺酰基]-(5-氯)苯并咪唑、2-[2-吡啶基-(甲基)甲基亚磺酰基]-(5-乙基)苯并咪唑、2-[2-(3-甲基)吡啶基甲基亚磺酰基]苯并咪唑、2-[2-(5-乙基)吡啶基甲基亚磺酰基]-(5-甲基)苯并咪唑、2-[2-(5-乙基)吡啶基甲基亚磺酰基]苯并咪唑、2-[2-吡啶基-(乙基)甲基亚磺酰基]-(5-乙基)苯并咪唑、2-[2-吡啶基-(甲基)甲基亚磺酰基]-(5-甲基)苯并咪唑、2-[2-吡啶基-(甲基)甲基亚磺酰基]-(5-氰基)苯并咪唑、2-[2-吡啶基-(甲基)甲基亚磺酰基]-(5-三氟)苯并咪唑、2-[2-吡啶基-(乙基)甲基亚磺酰基]-(5-甲基)苯并咪唑、2-[2-吡啶基-(乙基)甲基亚磺酰基]-(5-氰基)苯并咪唑、2-[2-吡啶基-(乙基)甲基亚磺酰基]-(5-三氟)苯并咪唑、2-[2-吡啶基甲基亚磺酰基]-(4-氯)苯并咪唑、2-[2-吡啶基-(异丙基)甲基亚磺酰基]苯并咪唑、2-[2-吡啶基-(甲基)甲基亚磺酰基]-(5,6-二甲基)苯并咪唑以及2-[2-吡啶基-甲基亚磺酰基]-(5,6-二甲基)苯并咪唑。

[0398] 在另一个实施方式中,PPI 已在美国专利号 4,853,230 中公开并且其具有式 (XII) 所示的结构:

[0399]



[0400] 其中 A 任选地被杂环基取代, R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 是相同的或不同的并且选自氢、低级烷基、低级烷氧基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})$ -低级烷基或卤素并且 R^5 是 H 或低级烷基其中“低级”指 1-6

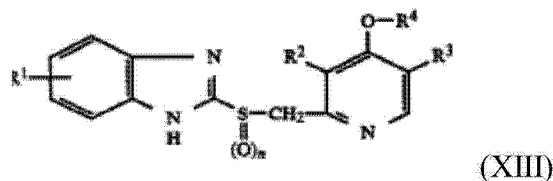
个碳原子,及其药学上可接受的盐。

[0401] 式 (XII) 化合物的例子包括 (RS)-6- 甲氧基 -2-((4- 甲氧基 -3, 5- 二甲基吡啶 -2- 基) 甲基亚磺酰基) -1H- 苯并 [d] 咪唑。

[0402] 在另一个实施方式中,如在美国专利号 5,714,504 中所公开的 PPI 是 5- 甲氧基 -2-[[(4- 甲氧基 -3, 5- 二甲基吡啶 -2- 基) 甲基] 亚磺酰基] -1H- 苯并 [d] 咪唑的 (S) 对映异构体或其碱性盐。

[0403] 在另一个实施方式中, PPI 已在美国专利号 4,628,098 中公开并且其具有式 (XIII) 所示的结构:

[0404]



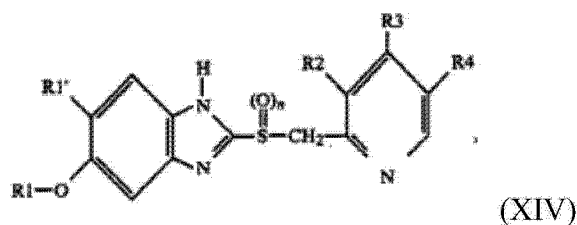
[0405] 及其药学上可接受的盐,其中 R¹ 是氢、甲氧基或三氟甲基, R² 和 R³ 独立地是氢或甲基, R⁴ 是 C₂₋₅ 氟代烷基并且 n 为 0 或 1,及其药学上可接受的盐。

[0406] 式 XIII 化合物的例子包括 2-[4-(2, 2, 2- 三氟乙氧基) - 吡啶 -2- 基] 甲基亚磺酰基苯并咪唑、2-[3- 甲基 -4-(2, 2, 2- 三氟乙氧基) - 吡啶 -2- 基] 甲基亚磺酰基苯并咪唑、2-[4-(2, 2, 2- 三氟乙氧基) -5- 甲基 - 吡啶 -2- 基] 甲基亚磺酰基苯并咪唑、2-[3- 甲基 -4-(2, 2, 2- 三氟乙氧基) -5- 甲基 - 吡啶 -2- 基] 甲基亚磺酰基苯并咪唑、2-[4-(2, 2, 3, 3, 3- 戊氟丙氧基) - 吡啶 -2- 基] 甲基亚磺酰基苯并咪唑、2-[4-(2, 2, 3, 3, 3- 戊氟丙氧基) -5- 甲基 - 吡啶 -2- 基] 甲基亚磺酰基苯并咪唑、2-[4-(2, 2, 3, 3, 3- 四氟丙氧基) - 吡啶 -2- 基] 甲基亚磺酰基苯并咪唑、2-[3- 甲基 -4-(2, 2, 3, 3, 3- 戊氟丙氧基) - 吡啶 -2- 基] 甲基亚磺酰基苯并咪唑、2-[3- 甲基 -4-(2, 2, 3, 3, 3- 四氟丙氧基) - 吡啶 -2- 基] 甲基亚磺酰基苯并咪唑、2-[5- 甲基 -4-(2, 2, 3, 3, 3- 四氟丙氧基) - 吡啶 -2- 基] 甲基亚磺酰基苯并咪唑、2-[3, 5- 二甲基 -4-(2, 2, 3, 3, 3- 戊氟丙氧基) - 吡啶 -2- 基] 甲基亚磺酰基苯并咪唑、2-[3- 甲基 -4-(2, 2, 2- 三氟乙氧基) - 吡啶 -2- 基] 甲基亚磺酰基 -5- 三氟甲基苯并咪唑、2-[3- 甲基 -4-(2, 2, 2- 三氟乙氧基) - 吡啶 -2- 基] 甲基亚磺酰基 -5- 甲氧基苯并咪唑、2-[4-(2, 2, 2- 三氟乙氧基) - 吡啶 -2- 基] - 甲基硫代苯并咪唑、2-[3- 甲基 -4-(2, 2, 2- 三氟乙氧基) - 吡啶 -2- 基] 甲基硫代苯并咪唑、2-[5- 甲基 -4-(2, 2, 2- 三氟乙氧基) - 吡啶 -2- 基] 甲基硫代苯并咪唑、2-[3, 5- 二甲基 -4-(2, 2, 2- 三氟乙氧基) - 吡啶 -2- 基] 甲基硫代苯并咪唑、2-[4-(2, 2, 3, 3, 3- 戊氟丙氧基) - 吡啶 -2- 基] 甲基硫代苯并咪唑、2-[5- 甲基 -4-(2, 2, 3, 3, 3- 戊氟丙氧基) - 吡啶 -2- 基] 甲基硫代苯并咪唑、2-[4-(2, 2, 3, 3, 3- 四氟丙氧基) - 吡啶 -2- 基] 甲基硫代苯并咪唑、2-[3- 甲基 -4-(2, 2, 3, 3, 3- 四氟丙氧基) - 吡啶 -2- 基] 甲基硫代苯并咪唑、2-[5- 甲基 -4-(2, 2, 3, 3, 3- 四氟丙氧基) - 吡啶 -2- 基] 甲基硫代苯并咪唑、2-[3- 甲基 -4-(2, 2, 3, 3, 3- 戊氟丙氧基) - 吡啶 -2- 基] 甲基硫代苯并咪唑、2-[3- 甲基 -4-(2, 2, 2- 三氟乙氧基) - 吡啶 -2- 基] - 甲基硫代 -5- 三氟甲基苯并咪唑、

2-[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-吡啶-2-基-甲基硫代-5-甲氧基苯并咪唑以及2-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)-吡啶-2-基]甲基硫代-5-甲氧基苯并咪唑,及其药学上可接受的盐。

[0407] 在另一个实施方式中,PPI 已在美国专利号 4,758,579 中公开并且其具有式 (XIV) 所示的结构:

[0408]



[0409] 及其药学上可接受的盐,其中 R1 表示 1-3C-烷基,其完全或大部分被氟或氯二氟甲基取代,R1' 表示氢(-H)、卤素、三氟甲基、1-3C-烷基或 1-3C-烷氧基,其任选地完全或大部分被氟取代,或者 R1 和 R1' 一起并且包括与 R1 成键的氧原子,表示 1-2C-亚烷基二氧化代基团,其任选地完全或部分被氟或氯三氟亚乙基二氧化代基团取代,R3 表示 1-3C-烷氧基,R2 和 R4 之一表示 1-3C-烷氧基并且另一个表示氢原子(H) 或 1-3C-烷基且 n 表示数字 0 或 1。

[0410] 式 (XIV) 化合物的例子包括 2-[(4,5-二甲氧基-3-甲基-2-吡啶基)甲基亚磺酰基]-5-三氟甲氧基-1H-苯并咪唑、2-[(4,5-二甲氧基-3-甲基-2-吡啶基)-甲基硫代]-5-三氟甲氧基-1H-苯并咪唑、2-[(4,5-二甲氧基-3-甲基-2-吡啶基)甲基亚磺酰基]-5-(1,1,2,2-四氟乙氧基)-1H-苯并咪唑、2-[(4,5-二甲氧基-3-甲基-2-吡啶基)甲基硫代]-5-(1,1,2,2-四氟乙氧基)-1H-苯并咪唑、2-[(4,5-二甲氧基-3-甲基-2-吡啶基)甲基亚磺酰基]-5-(2,2,2-三氟乙氧基)-1H-苯并咪唑、2-[(4,5-二甲氧基-3-甲基-2-吡啶基)-甲基硫代]-5-(2,2,2-三氟乙氧基)-1H-苯并咪唑、5-二氟甲氧基-2-[(4,5-二甲氧基-3-甲基-2-吡啶基)甲基亚磺酰基]-1H-苯并咪唑、5-二氟甲氧基-2-[(4,5-二甲氧基-3-甲基-2-吡啶基)甲基硫代]-1H-苯并咪唑、5-氯二氟甲氧基-2-[(4,5-二甲氧基-3-甲基-2-吡啶基)甲基亚磺酰基]-1H-苯并咪唑、5-氯二氟甲氧基-2-[(4,5-二甲氧基-3-甲基-2-吡啶基)甲基硫代]-1H-苯并咪唑、5,6-双(二氟甲氧基)-2-[(4,5-二甲氧基-3-甲基-2-吡啶基)甲基亚磺酰基]-1H-苯并咪唑、5,6-双(二氟甲氧基)-2-[(4,5-二甲氧基-3-甲基-2-吡啶基)甲基硫代]-1H-苯并咪唑、5-二氟甲氧基-6-甲氧基-2-[(4,5-二甲氧基-3-甲基-2-吡啶基)甲基亚磺酰基]-1H-苯并咪唑、5-二氟甲氧基-6-甲氧基-2-[(4,5-二甲氧基-3-甲基-2-吡啶基)-甲基硫代]-1H-苯并咪唑、2-[(4,5-二甲氧基-2-吡啶基)甲基亚磺酰基]-5-三氟甲氧基-1H-苯并咪唑、2-[(4,5-二甲氧基-2-吡啶基)甲基硫代]-5-三氟甲氧基-1H-苯并咪唑、2-[(4,5-二甲氧基-2-吡啶基)甲基亚磺酰基]-5-(1,1,2,2-四氟乙氧基)-1H-苯并咪唑、2-[(4,5-二甲氧基-2-吡啶基)甲基硫代]-5-(1,1,2,2-四氟乙氧基)-1H-苯并咪唑、2-[(4,5-二甲氧基-2-吡啶基)甲基亚磺酰基]-5-(2,2,2-三氟乙氧基)-1H-苯并咪唑、2-[(4,5-二甲氧基-2-吡啶基)甲基硫代]-5-(2,2,2-三氟乙氧基)-1H-苯并咪唑、5-二氟甲氧基-2-[(4,5-二甲氧基-2-吡啶基)甲基亚磺酰基]

基]-1H-苯并咪唑、5-二氟甲氧基-2-[(4,5-二甲氧基-2-吡啶基)甲基硫代]-1H-苯并咪唑、5-氯二氟甲氧基-2-[(4,5-二甲氧基-2-吡啶基)甲基亚磺酰基]-1H-苯并咪唑、5-氯二氟甲氧基-2-[(4,5-二甲氧基-2-吡啶基)甲基硫代]-1H-苯并咪唑、5,6-双(二氟甲氧基)-2-[(4,5-二甲氧基-2-吡啶基)甲基亚磺酰基]-1H-苯并咪唑、5,6-双(二氟甲氧基)-2-[(4,5-二甲氧基-2-吡啶基)甲基硫代]-1H-苯并咪唑、5-二氟甲氧基-6-甲氧基-2-[(4,5-二甲氧基-2-吡啶基)甲基亚磺酰基]-1H-苯并咪唑、5-二氟甲氧基-6-甲氧基-2-[4,5-二甲氧基-2-吡啶基)甲基硫代]-1H-苯并咪唑、2-[(3,4-二甲氧基-5-甲基-2-吡啶基)甲基亚磺酰基]-5-三氟甲氧基-1H-苯并咪唑、2-[(3,4-二甲氧基-5-甲基-2-吡啶基)甲基硫代]-5-三氟甲氧基-1H-苯并咪唑、2-[(3,4-二甲氧基-5-甲基-2-吡啶基)甲基亚磺酰基]-5-(1,1,2,2-四氟乙氧基)-1H-苯并咪唑、2-[(3,4-二甲氧基-5-甲基-2-吡啶基)甲基硫代]-5-(1,1,2,2-四氟乙氧基)-1H-苯并咪唑、2-[(3,4-二甲氧基-5-甲基-2-吡啶基)甲基亚磺酰基]-5-(2,2,2-三氟乙氧基)-1H-苯并咪唑、2-[(3,4-二甲氧基-5-甲基-2-吡啶基)-甲基硫代]-5-(2,2,2-三氟乙氧基)-1H-苯并咪唑、5-二氟甲氧基-2-[(3,4-二甲氧基-5-甲基-2-吡啶基)甲基亚磺酰基]-1H-苯并咪唑、5-二氟甲氧基-2-[(3,4-二甲氧基-5-甲基-2-吡啶基)甲基硫代]-1H-苯并咪唑、5-氯二氟甲氧基-2-[(3,4-二甲氧基-5-甲基-2-吡啶基)甲基亚磺酰基]-1H-苯并咪唑、5-氯二氟甲氧基-2-[(3,4-二甲氧基-5-甲基-2-吡啶基)甲基硫代]-1H-苯并咪唑、5,6-双(二氟甲氧基)-2-[(3,4-二甲氧基-5-甲基-2-吡啶基)甲基亚磺酰基]-1H-苯并咪唑、5,6-双(二氟甲氧基)-2-[(3,4-二甲氧基-5-甲基-2-吡啶基)甲基硫代]-1H-苯并咪唑、5-二氟甲氧基-6-甲氧基-2-[(3,4-二甲氧基-5-甲基-2-吡啶基)甲基亚磺酰基]-1H-苯并咪唑、5-二氟甲氧基-6-甲氧基-2-[(3,4-二甲氧基-5-甲基-2-吡啶基)甲基硫代]-1H-苯并咪唑、2-[(3,4-二甲氧基-2-吡啶基)甲基亚磺酰基]-5-三氟甲氧基-1H-苯并咪唑、2-[(3,4-二甲氧基-2-吡啶基)甲基硫代]-5-三氟甲氧基-1H-苯并咪唑、2-[(3,4-二甲氧基-2-吡啶基)甲基亚磺酰基]-5-(1,1,2,2-四氟乙氧基)-1H-苯并咪唑、2-[(3,4-二甲氧基-2-吡啶基)甲基硫代]-5-(1,1,2,2-四氟乙氧基)-1H-苯并咪唑、2-[(3,4-二甲氧基-2-吡啶基)甲基亚磺酰基]-5-(2,2,2-三氟乙氧基)-1H-苯并咪唑、2-[(3,4-二甲氧基-2-吡啶基)甲基硫代]-5-(2,2,2-三氟乙氧基)-1H-苯并咪唑、5-二氟甲氧基-2-[(3,4-二甲氧基-2-吡啶基)甲基亚磺酰基]-1H-苯并咪唑、5-二氟甲氧基-2-[(3,4-二甲氧基-2-吡啶基)甲基硫代]-1H-苯并咪唑、5-氯二氟甲氧基-2-[(3,4-二甲氧基-2-吡啶基)甲基亚磺酰基]-1H-苯并咪唑、5-氯二氟甲氧基-2-[(3,4-二甲氧基-2-吡啶基)甲基硫代]-1H-苯并咪唑、5,6-双(二氟甲氧基)-2-[(3,4-二甲氧基-2-吡啶基)甲基亚磺酰基]-1H-苯并咪唑、5,6-双(二氟甲氧基)-2-[(3,4-二甲氧基-2-吡啶基)甲基硫代]-1H-苯并咪唑、5-二氟甲氧基-6-甲氧基-2-[(3,4-二甲氧基-2-吡啶基)甲基亚磺酰基]-1H-苯并咪唑、5-二氟甲氧基-6-甲氧基-2-[(3,4-二甲氧基-2-吡啶基)甲基硫代]-1H-苯并咪唑、2,2-二氟-6-[(4,5-二甲氧基-2-吡啶基)甲基亚磺酰基]-5H-[1,3]-二氧代-[4,5-f]苯并咪唑、2,2-二氟-6-[(4,5-二甲氧基-2-吡啶基)甲基硫代]-5H-[1,3]-二氧代-[4,5-f]苯并咪唑、2,2-二氟-6-[(3-甲基-4,5-二甲氧基-2-吡啶基)甲基硫代]-5H-[1,3]-二氧代[4,5-f]苯并咪唑、2,2-二氟-6-[(3-甲基-4,5-二甲氧基-2-吡啶基)甲基亚磺酰基]

酰基]-5H-[1,3]-二氧代[4,5-f]苯并咪唑、6-[(4,5-二乙氧基-3-甲基-2-吡啶基)甲基硫代]-2,2-二氟-5H-[1,3]-二氧代[4,5-f]苯并咪唑、6-[(4,5-二乙氧基-3-甲基-2-吡啶基)甲基亚磺酰基]-2,2-二氟-5H-[1,3]-二氧代[4,5-f]苯并咪唑、6,6,7-三氟-6,7-二氢-2-[(4,5-二甲氧基-3-甲基-2-吡啶基)甲基硫代]-1H-[1,4]-二氧并[2,3-f]苯并咪唑、6,6,7-三氟-6,7-二氢-2-[(4,5-二甲氧基-3-甲基-2-吡啶基)甲基亚磺酰基]-1H-[1,4]-二氧并[2,3-f]苯并咪唑、6,6,7-三氟-6,7-二氢-2-[(4,5-二甲氧基-2-吡啶基)甲基硫代]-1H-[1,4]-二氧并-[2,3-f]苯并咪唑、6,6,7-三氟-6,7-二氢-2-[(4,5-二甲氧基-2-吡啶基)甲基亚磺酰基]-1H-[1,4]-二氧并[2,3-f]苯并咪唑、2-[(4,5-二乙氧基-2-吡啶基)甲基硫代]6,6,7-三氟-6,7-二氢-1H-[1,4]-二氧并[2,3-f]苯并咪唑、2-[(4,5-二乙氧基-2-吡啶基)甲基亚磺酰基]-6,6,7-三氟-6,7-二氢-1H-[1,4]-二氧并[2,3-f]苯并咪唑、2-[(4,5-二乙氧基-3-甲基-2-吡啶基)甲基硫代]-6,6,7-三氟-6,7-二氢-1H-[1,4]-二氧并[2,3-f]苯并咪唑、2-[(4,5-二乙氧基-3-甲基-2-吡啶基)甲基亚磺酰基]-6,6,7-三氟-6,7-二氢-1H-[1,4]-二氧并[2,3-f]苯并咪唑、6,6-二氟-6,7-二氢-2-[(4,5-二甲氧基-2-吡啶基)甲基硫代]-1H-[1,4]-二氧并[2,3-f]苯并咪唑、6,6-二氟-6,7-二氢-2-[(4,5-二甲氧基-2-吡啶基)甲基亚磺酰基]-1H-[1,4]-二氧并[2,3-f]苯并咪唑、6,6-二氟-6,7-二氢-2-[(4,5-二甲氧基-3-甲基-2-吡啶基)甲基硫代]-1H-[1,4]-二氧并[2,3-f]苯并咪唑、6,6-二氟-6,7-二氢-2-[(4,5-二甲氧基-3-甲基-2-吡啶基)甲基亚磺酰基]-1H-[1,4]-二氧并[2,3-f]苯并咪唑、6,6,7,7-四氟-6,7-二氢-2-[(4,5-二甲氧基-2-吡啶基)甲基硫代]-1H-[1,4]-二氧并[2,3-f]苯并咪唑、6,6,7,7-四氟-6,7-二氢-2-[(4,5-二甲氧基-2-吡啶基)甲基亚磺酰基]-1H-[1,4]-二氧并[2,3-f]苯并咪唑、6,6,7,7-四氟-6,7-二氢-2-[(4,5-二甲氧基-3-甲基-2-吡啶基)甲基硫代]-1H-[1,4]-二氧并[2,3-f]苯并咪唑、6,6,7,7-四氟-6,7-二氢-2-[(4,5-二甲氧基-3-甲基-2-吡啶基)甲基亚磺酰基]-1H-[1,4]-二氧并[2,3-f]苯并咪唑、6-氯-6,7,7-三氟-6,7-二氢-2-[(4,5-二甲氧基-3-甲基-2-吡啶基)甲基亚磺酰基]-1H-[1,4]-二氧并[2,3-f]苯并咪唑、6-氯-6,7,7-三氟-6,7-二氢-2-[(4,5-二甲氧基-3-甲基-2-吡啶基)甲基硫代]-1H-[1,4]-二氧并[2,3-f]苯并咪唑、6-氯-6,7,7-三氟-6,7-二氢-2-[(4,5-二甲氧基-2-吡啶基)甲基亚磺酰基]-1H-[1,4]-二氧并[2,3-f]苯并咪唑、6-氯-6,7,7-三氟-6,7-二氢-2-[(4,5-二甲氧基-2-吡啶基)甲基硫代]-1H-[1,4]-二氧并[2,3-f]苯并咪唑、2,2-二氟-6-[(3,4-二甲氧基-2-吡啶基)甲基亚磺酰基]-5H-[1,3]-二氧代[4,5-f]苯并咪唑、2,2-二氟-6-[(3,4-二甲氧基-2-吡啶基)甲基硫代]-5H-[1,3]-二氧代-[4,5-f]苯并咪唑、2,2-二氟-6-[(3,4-二甲氧基-5-甲基-2-吡啶基)甲基硫代]-5H-[1,3]-二氧代[4,5-f]苯并咪唑、2,2-二氟-6-[(3,4-二甲氧基-5-甲基-2-吡啶基)甲基亚磺酰基]-5H-[1,3]-二氧代[4,5-f]苯并咪唑、6-[(3,4-二乙氧基-5-甲基-2-吡啶基)甲基硫代]-2,2-二氟-5H-[1,3]-二氧代[4,5-f]苯并咪唑、6-[(3,4-二乙氧基-5-甲基-2-吡啶基)甲基亚磺酰基]-2,2-二氟-5H-[1,3]-二氧代[4,5-f]苯并咪唑、6,6,7-三氟-6,7-二氢-2-[(3,4-二甲氧基-5-甲基-2-吡啶基)甲基硫代]-1H-[1,4]-二氧并[2,3-f]苯并咪唑、6,6,7-三氟-6,7-二氢-2-[(3,4-二甲氧基-5-甲基-2-吡啶基)甲基亚磺酰基]-1H-[1,4]-二

氧并 [2, 3-f] 苯并咪唑、6, 6, 7- 三氟 -6, 7- 二氢 -2-[(3, 4- 二甲氧基 -2- 吡啶基) 甲基硫代]-1H-[1, 4]- 二氧并 [2, 3-f] 苯并咪唑、6, 6, 7- 三氟 -6, 7- 二氢 -2-[(3, 4- 二甲氧基 -2- 吡啶基) 甲基亚磺酰基]-1H-[1, 4]- 二氧并 [2, 3-f] 苯并咪唑、2-[(3, 4- 二乙氧基 -2- 吡啶基) 甲基硫代]-6, 6, 7- 三氟 -6, 7- 二氢 -1H-[1, 4]- 二氧并 [2, 3-f] 苯并咪唑、2-[(3, 4- 二乙氧基 -2- 吡啶基) 甲基亚磺酰基]-6, 6, 7- 三氟 -6, 7- 二氢 -1H-[1, 4]- 二氧并 [2, 3-f] 苯并咪唑、2-[(3, 4- 二乙氧基 -5- 甲基 -2- 吡啶基) 甲基硫代]-6, 6, 7- 三氟 -6, 7- 二氢 -1H-[1, 4]- 二氧并 [2, 3-f] 苯并咪唑、2-[(3, 4- 二乙氧基 -5- 甲基 -2- 吡啶基) 甲基亚磺酰基]-6, 6, 7- 三氟 -6, 7- 二氢 -1H-[1, 4]- 二氧并 [2, 3-f] 苯并咪唑、6, 6- 二氟 -6, 7- 二氢 -2-[(3, 4- 二甲氧基 -2- 吡啶基) 甲基硫代]-1H-[1, 4]- 二氧并 [2, 3-f] 苯并咪唑、6, 6- 二氟 -6, 7- 二氢 -2-[(3, 4- 二甲氧基 -2- 吡啶基) 甲基 - 亚磺酰基]-1H-[1, 4]- 二氧并 [2, 3-f] 苯并咪唑、6, 6- 二氟 -6, 7- 二氢 -2-[(3, 4- 二甲氧基 -5- 甲基 -2- 吡啶基) 甲基硫代]-1H-[1, 4]- 二氧并 [2, 3-f] 苯并咪唑、6, 6- 二氟 -6, 7- 二氢 -2-[(3, 4- 二甲氧基 -5- 甲基 -2- 吡啶基) 甲基亚磺酰基]-1H-[1, 4]- 二氧并 [2, 3-f] 苯并咪唑、6, 6, 7, 7- 四氟 -6, 7- 二氢 -2-[(3, 4- 二甲氧基 -2- 吡啶基) 甲基硫代]-1H-[1, 4]- 二氧并 [2, 3-f] 苯并咪唑、6, 6, 7, 7- 四氟 -6, 7- 二氢 -2-[(3, 4- 二甲氧基 -2- 吡啶基) 甲基亚磺酰基]-1H-[1, 4]- 二氧并 [2, 3-f] 苯并咪唑、6, 6, 7, 7- 四氟 -6, 7- 二氢 -2-[(3, 4- 二甲氧基 -5- 甲基 -2- 吡啶基) 甲基硫代]-1H-[1, 4]- 二氧并 [2, 3-f] 苯并咪唑、6, 6, 7, 7- 四氟 -6, 7- 二氢 -2-[(3, 4- 二甲氧基 -5- 甲基 -2- 吡啶基) 甲基亚磺酰基]-1H-[1, 4]- 二氧并 [2, 3-f] 苯并咪唑、6- 氯 -6, 7, 7- 三氟 -6, 7- 二氢 -2-[(3, 4- 二甲氧基 -5- 甲基 -2- 吡啶基) 甲基亚磺酰基]-1H-[1, 4]- 二氧并 [2, 3-f] 苯并咪唑、6- 氯 -6, 7, 7- 三氟 -6, 7- 二氢 -2-[(3, 4- 二甲氧基 -5- 甲基 -2- 吡啶基) 甲基硫代]-1H-[1, 4]- 二氧并 [2, 3-f] 苯并咪唑、6- 氯 -6, 7, 7- 三氟 -6, 7- 二氢 -2-[(3, 4- 二甲氧基 -2- 吡啶基) 甲基亚磺酰基]-1H-[1, 4]- 二氧并 [2, 3-f] 苯并咪唑、6- 氯 -6, 7, 7- 三氟 -6, 7- 二氢 -2-[(3, 4- 二甲氧基 -2- 吡啶基) 甲基硫代]-1H-[1, 4]- 二氧并 [2, 3-f] 苯并咪唑、6-[(4, 5- 二甲氧基 -3- 甲基 -2- 吡啶基) - 甲基硫代]-5H-[1, 3]- 二氧代 [4, 5-f] 苯并咪唑、6-[(4, 5- 二甲氧基 -3- 甲基 -2- 吡啶基) - 甲基亚磺酰基]-5H-[1, 3]- 二氧代 [4, 5-f] 苯并咪唑、6-[(4, 5- 二甲氧基 -2- 吡啶基) 甲基 - 亚磺酰基]-5H-[1, 3]- 二氧代 [4, 5-f] 苯并咪唑、6-[(3, 4- 二甲氧基 -2- 吡啶基) - 甲基硫代]-5H-[1, 3]- 二氧代 [4, 5-f] 苯并咪唑、6-[(3, 4- 二甲氧基 -2- 吡啶基) 甲基亚磺酰基]-5H-[1, 3]- 二氧代 [4, 5-f] 苯并咪唑、6-[(3, 4- 二甲氧基 -5- 甲基 -2- 吡啶基) 甲基硫代]-5H-[1, 3]- 二氧代 [4, 5-f] - 苯并咪唑、6-[(3, 4- 二甲氧基 -5- 甲基 -2- 吡啶基) 甲基亚磺酰基]-5H-[1, 3]- 二氧代 [4, 5-f] 苯并咪唑、6, 7- 二氢 -2-[(4, 5- 二甲氧基 -3- 甲基 -2- 吡啶基) 甲基硫代]-1H-[1, 4]- 二氧并 [2, 3-f] 苯并咪唑、6, 7- 二氢 -2-[(4, 5- 二甲氧基 -3- 甲基 -2- 吡啶基) 甲基亚磺酰基]-1H-[1, 4]- 二氧并 [2, 3-f] 苯并咪唑、6, 7- 二氢 -2-[(3, 4- 二甲氧基 -5- 甲基 -2- 吡啶基) 甲基硫代]-1H-[1, 4]- 二氧并 [2, 3-f] 苯并咪唑、6, 7- 二氢 -2-[(3, 4- 二甲氧基 -5- 甲基 -2- 吡啶基) 甲基亚磺酰基]-1H-[1, 4]- 二氧并 [2, 3-f] 苯并咪唑、6, 7- 二氢 -2-[(3, 4- 二甲氧基 -2- 吡啶基) 甲基硫代]-1H-[1, 4]- 二氧并 [2, 3-f] 苯并咪唑和 6, 7- 二氢 -2-[(4, 5- 二甲氧基 -2- 吡啶基) 甲基亚磺酰基]-1H-[1, 4]- 二氧并 [2, 3-f] 苯

并咪唑以及这些化合物药学上可接受的盐。

[0411] 在另一个实施方式中,如美国专利号 5,035,899 和 5,045,552 中所公开的 PPI 是 2-((4-(3-甲氧基丙基)-3-甲基吡啶-2-基)甲基亚磺酰基)-1H-苯并咪唑。

[0412] 在另一个实施方式中,如美国专利号 6,462,058 和 6,664,276 中所公开的 PPI 是 (R)-2-(((3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基)甲基)亚磺酰基)-1H-苯并咪唑。

[0413] 在本申请中使用的术语“约”指给定的数量加上或减去 1 至 10%。

[0414] 在本申请中使用的术语“个体”指动物并且包括例如哺乳动物如人以及兽医动物如绵羊、麋鹿、鹿、马、牛、猪、山羊、犬、猫、大鼠、小鼠和鸟。

[0415] 在一个实施方式中,烷基基团是“C₁-C₆ 烷基”基团,其指具有 1 至 6 个碳原子的直链或支链饱和烃链并且其任选地被一个或多个卤素取代基或一个或多个 C₃-C₇ 环烷基基团取代。例子包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、t-丁基、正己基、三氟甲基、2-氯乙基、亚甲基环丙基、亚甲基环丁基、亚甲基环戊基和亚甲基环己基。

[0416] 在一个实施方式中,“C₃-C₇ 环烷基”指饱和的 3 至 7 元碳环。这种基团的例子包括环丙基、环丁基、环戊基和环己基。

[0417] 在一个实施方式中,亚烷基是“C₁-C₄ 亚烷基”,其指具有 1 至 4 个碳原子的直链或支链饱和烃链。

[0418] “卤素”指氟、氯、溴或碘。

[0419] 在一个实施方式中,“芳基”指具有 5 至 14 个环碳原子并且包含至多 3 个环的芳香环。芳基的例子是苯和萘。

[0420] 在一个实施方式中,“杂芳基”指具有 5 至 14 个环原子、其中的至少一个是选自 N、O 和 S 的杂原子并且包含至多三个环并且具有芳香特征的环系。当杂芳基含有一个以上环时,并不是所有环的特征均必须是完全芳香的。不是完全芳香的环可以被一个或多个含氧基团取代。杂芳基的例子包括吡咯、噻吩、噻唑、吡啶、嘧啶、咪唑、苯并咪唑、四氢喹啉、吲哚、喹啉、异喹啉、喹啉、咪唑并[1,2-a]吡啶、吡唑并[1,5-a]吡啶、2,3-二氢-1-苯并硫代吡喃和 2,3-二氢-1-苯并硫代吡喃-1λ⁶-二酮。

[0421] 在一个实施方式中,“杂环基”指具有 4 至 8 个环原子、其中的至少一个是选自 N、O 和 S 的杂原子并且其可以任选地被一个或多个含氧基团取代的饱和的环系。杂环基的例子包括氮杂烷基、哌啶基;四氢呋喃,四氢吡喃基、二恶烷基、硫代吗啉基、1,1-二氧代-1λ⁶-硫代吗啉基、吗啉基、吡咯基、哌嗪基、氮杂环庚烷基、1,4-二氮杂环庚烷基、1,4-氧杂环庚烷基和氮杂环辛烷基。

[0422] 通式 (I) 的化合物适宜的药学上和兽医学上可接受的盐包括碱加成盐如钠、钾、钙、铝、锌、镁和其他金属盐以及胆碱、二乙醇胺、乙醇胺、乙二胺、葡甲胺以及其他本领域公知碱加成盐如 J. Med. Chem., 50, 6665-6672 (2007) 中概述的和/或本领域技术人员公知的。

[0423] 适宜的药学上或兽医学上可接受的盐还可以包括有机酸的盐,特别是羧酸,包括但不限于乙酸盐、三氟乙酸盐、乳酸盐、葡糖酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、马来酸盐、苹果酸盐、泛酸盐、己二酸盐、海藻酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、丁酸盐、二葡糖酸盐、环戊酸盐、葡庚酸盐、甘油磷酸盐、草酸盐、庚酸盐、己酸盐、富马酸盐、烟酸盐、扑酸盐、果胶酸盐、3-苯基丙酸盐、苦味酸盐、特戊酸盐、丙酸盐、酒石酸盐、乳糖酸盐、新戊酸盐、樟脑酸盐、十一烷酸盐和琥珀酸盐、有机磺酸盐如甲磺酸盐、乙磺酸盐、2-羟基乙磺酸盐、樟脑磺酸盐、2-萘磺

酸盐、苯磺酸盐、对氯苯磺酸盐和对甲苯磺酸盐；以及无机酸盐如盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硫酸盐、重硫酸盐、半硫酸盐、硫氰酸盐、过硫酸盐、磷酸盐和磺酸盐。非药理学上或兽医学上可接受的盐仍有价值作为中间体。

[0424] 如果在本申请所述的化合物中存在手性中心或其他形式的异构中心，则所有形式的这种异构体包括对映异构体和非对映异构体均旨在被本申请所涵盖。含有手性中心的化合物可以作为外消旋混合物使用、富含对映异构体的混合物或外消旋混合物均可以使用本领域公知的技术分离并且各对映异构体可以单独使用。

[0425] 术语“预防”是本领域公知的并且，当在食管炎中使用，与未给予组合物的个体相比，包括组合物的给予降低了个体食管炎的发生频率或延迟其症状发展。因此，在个体中预防食管炎包括例如减少吞咽食物的困难（吞咽困难）、烧心、胸痛、腹痛、恶心、呕吐、咳嗽和生长不良。

[0426] 术语“治疗”包括以逆转、减轻或阻止症状、临床体征和揭示食管炎的病理学的方式改善或稳定个体。

[0427] 在一个实施方式中，CRTH2 拮抗剂和 PPI 在同一药物制剂中。在另一个实施方式中，CRTH2 拮抗剂和 PPI 在不同的药物制剂中。

[0428] 术语“联合给药”指将 CRTH2 拮抗剂与 PPI 共同给药，其中所述给药可以是同时、顺序或分别给药。

[0429] 当 CRTH2 拮抗剂和 PPI 在不同的制剂中时，CRTH2 拮抗剂的给药可以在 PPI 的给药之前或之后进行，其间隔范围为分钟至小时。在一个实施方式中，CRTH2 拮抗剂和 PPI 可以在其中一个给药后约 1 分钟、约 5 分钟、约 10 分钟、约 30 分钟、约 60 分钟、约 2 小时、约 4 小时、约 6 小时、约 8 小时、约 10 小时、约 12 小时、约 18 小时或约 24 小时内给药。在另一个实施方式中，CRTH2 拮抗剂和 PPI 可以在一个给药后约 1 分钟、约 5 分钟、约 30 分钟或约 60 分钟内给药。

[0430] 在一个实施方式中，CRTH2 拮抗剂和 PPI 以相同的给药方案给予。在另一个实施方式中，CRTH2 拮抗剂和 PPI 以不同的给药方案给予。在一个实施方式中，CRTH2 拮抗剂可以每日给药两次而 PPI 可以每日给药 1 次。在另一个实施方式中，CRTH2 拮抗剂和 PPI 每日给药 1 次。

[0431] CRTH2 拮抗剂可以以本领域公知的剂量并且根据给药方案给药。剂量范围可以是约 0.01mg 至约 250mg 每天。在一个实施方式中，CRTH2 拮抗剂可以以 5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、210、220、230、240 或 250mg 每天的剂量单次或分剂量给药。在另一个实施方式中，所述剂量是 50、70 或 100mg 每日给药 1 次。在另一个实施方式中，所述剂量是 50、70 或 100mg 每日给药 2 次。在另一个实施方式中，使用在约 0.001mg 至约 10mg 每 kg 体重每天范围内的剂量水平。可以依据年龄、体重、待治疗个体的状况、他或她对药物的个体应答、所选择的药物制剂和给药途径、以及在实施这种给药时的给药时间段和间隔改变剂量。

[0432] PPI 可以以本领域公知的剂量并且根据给药方案给予。剂量范围可以是约 0.01mg 至约 60mg 每天。在一个实施方式中，PPI 可以以 5、10、15、20、30、40、50、60 或 70mg 每天的剂量单次或分剂量给药。在一个实施方式中，所述 PPI 是奥美拉唑并且剂量是 10、20 或 40mg 每天。在另一个实施方式中，所述 PPI 是兰索拉唑并且剂量是 15 或 30mg 每天。在另一个

实施方式中,所述 PPI 是雷贝拉唑并且剂量是 20mg 每天。在另一个实施方式中,所述 PPI 是泮托拉唑并且剂量是 20 或 40mg 每天。在另一个实施方式中,所述 PPI 是埃索美拉唑并且剂量是 20 或 40mg 每天。在另一个实施方式中,所述 PPI 是右旋兰索拉唑并且剂量是 30 或 60mg 每天。

[0433] 在一个实施方式中,如本申请所述的制剂在性质上可以是协同的,这意味着 CRTH2 拮抗剂和 PPI 合用的治疗效果高于其单独作用效果之和。

[0434] 在另一个实施方式中,如本申请所述的制剂在性质上可以是相加的,这意味着 CRTH2 拮抗剂和 PPI 合用的治疗效果高于各试剂单独的效果。

[0435] 在一个实施方式中,所述药物制剂包括 (5- 氟 -2- 甲基 -3- 喹啉 -2- 基甲基 - 吡啶 -1- 基) - 乙酸或其药学上可接受的盐和奥美拉唑或其药学上可接受的盐。在另一个实施方式中,所述药物制剂包括 (5- 氟 -2- 甲基 -3- 喹啉 -2- 基甲基 - 吡啶 -1- 基) - 乙酸或其药学上可接受的盐和兰索拉唑或其药学上可接受的盐。在另一个实施方式中,所述药物制剂包括 (5- 氟 -2- 甲基 -3- 喹啉 -2- 基甲基 - 吡啶 -1- 基) - 乙酸或其药学上可接受的盐和雷贝拉唑或其药学上可接受的盐。在另一个实施方式中,所述药物制剂包括 (5- 氟 -2- 甲基 -3- 喹啉 -2- 基甲基 - 吡啶 -1- 基) - 乙酸或其药学上可接受的盐和泮托拉唑或其药学上可接受的盐。在另一个实施方式中,所述药物制剂包括 (5- 氟 -2- 甲基 -3- 喹啉 -2- 基甲基 - 吡啶 -1- 基) - 乙酸或其药学上可接受的盐和埃索美拉唑或其药学上可接受的盐。在另一个实施方式中,所述药物制剂包括 (5- 氟 -2- 甲基 -3- 喹啉 -2- 基甲基 - 吡啶 -1- 基) - 乙酸或其药学上可接受的盐和右旋兰索拉唑或其药学上可接受的盐。

[0436] 在一个实施方式中,所述药物制剂包括 [5- 氟 -3-(4- 甲磺酰基 - 苄基) -2- 甲基 - 吡啶 -1- 基] - 乙酸或其药学上可接受的盐和奥美拉唑或其药学上可接受的盐。在另一个实施方式中,所述药物制剂包括 [5- 氟 -3-(4- 甲磺酰基 - 苄基) -2- 甲基 - 吡啶 -1- 基] - 乙酸或其药学上可接受的盐和兰索拉唑或其药学上可接受的盐。在另一个实施方式中,所述药物制剂包括 [5- 氟 -3-(4- 甲磺酰基 - 苄基) -2- 甲基 - 吡啶 -1- 基] - 乙酸或其药学上可接受的盐和雷贝拉唑或其药学上可接受的盐。在另一个实施方式中,所述药物制剂包括 [5- 氟 -3-(4- 甲磺酰基 - 苄基) -2- 甲基 - 吡啶 -1- 基] - 乙酸或其药学上可接受的盐和泮托拉唑或其药学上可接受的盐。在另一个实施方式中,所述药物制剂包括 [5- 氟 -3-(4- 甲磺酰基 - 苄基) -2- 甲基 - 吡啶 -1- 基] - 乙酸或其药学上可接受的盐和埃索美拉唑或其药学上可接受的盐。在另一个实施方式中,所述药物制剂包括 [5- 氟 -3-(4- 甲磺酰基 - 苄基) -2- 甲基 - 吡啶 -1- 基] - 乙酸或其药学上可接受的盐和右旋兰索拉唑或其药学上可接受的盐。

[0437] 在一个实施方式中,所述药物制剂包括 (3- {[2-(苯磺酰基) 吡啶 -3- 基] 甲基} -5- 氟 -2- 甲基吡啶 -1- 基) - 乙酸或其药学上可接受的盐和奥美拉唑或其药学上可接受的盐。在另一个实施方式中,所述药物制剂包括 (3- {[2-(苯磺酰基) 吡啶 -3- 基] 甲基} -5- 氟 -2- 甲基吡啶 -1- 基) - 乙酸或其药学上可接受的盐和兰索拉唑或其药学上可接受的盐。在另一个实施方式中,所述药物制剂包括 (3- {[2-(苯磺酰基) 吡啶 -3- 基] 甲基} -5- 氟 -2- 甲基吡啶 -1- 基) - 乙酸或其药学上可接受的盐和雷贝拉唑或其药学上可接受的盐。在另一个实施方式中,所述药物制剂包括 (3- {[2-(苯磺酰基) 吡啶 -3- 基] 甲基} -5- 氟 -2- 甲基吡啶 -1- 基) - 乙酸或其药学上可接受的盐和泮托拉唑或其药学上可接

受的盐。在另一个实施方式中,所述药物制剂包括(3-{[2-(苯磺酰基)吡啶-3-基]甲基}-5-氟-2-甲基咪唑-1-基)-乙酸或其药学上可接受的盐和埃索美拉唑或其药学上可接受的盐。在另一个实施方式中,所述药物制剂包括(3-{[2-(苯磺酰基)吡啶-3-基]甲基}-5-氟-2-甲基咪唑-1-基)-乙酸或其药学上可接受的盐和右旋兰索拉唑或其药学上可接受的盐。

[0438] 在一个实施方式中,所述药物制剂包括[5-氟-3-({2-[(4-氟苯基)磺酰基]吡啶-3-基}甲基)-2-甲基咪唑-1-基]-乙酸或其药学上可接受的盐和奥美拉唑或其药学上可接受的盐。在另一个实施方式中,所述药物制剂包括[5-氟-3-({2-[(4-氟苯基)磺酰基]吡啶-3-基}甲基)-2-甲基咪唑-1-基]-乙酸或其药学上可接受的盐和兰索拉唑或其药学上可接受的盐。在另一个实施方式中,所述药物制剂包括[5-氟-3-({2-[(4-氟苯基)磺酰基]吡啶-3-基}甲基)-2-甲基咪唑-1-基]-乙酸或其药学上可接受的盐和雷贝拉唑或其药学上可接受的盐。在另一个实施方式中,所述药物制剂包括[5-氟-3-({2-[(4-氟苯基)磺酰基]吡啶-3-基}甲基)-2-甲基咪唑-1-基]-乙酸或其药学上可接受的盐和泮托拉唑或其药学上可接受的盐。在另一个实施方式中,所述药物制剂包括[5-氟-3-({2-[(4-氟苯基)磺酰基]吡啶-3-基}甲基)-2-甲基咪唑-1-基]-乙酸或其药学上可接受的盐和埃索美拉唑或其药学上可接受的盐。在另一个实施方式中,所述药物制剂包括[5-氟-3-({2-[(4-氟苯基)磺酰基]吡啶-3-基}甲基)-2-甲基咪唑-1-基]-乙酸或其药学上可接受的盐和右旋兰索拉唑或其药学上可接受的盐。

[0439] 在一个实施方式中,所述药物制剂包括5-(乙酰氨基)-3-[(4-氯苯基)硫代]-2-甲基-1H-咪唑-1-乙酸或其药学上可接受的盐和奥美拉唑或其药学上可接受的盐。在另一个实施方式中,所述药物制剂包括5-(乙酰氨基)-3-[(4-氯苯基)硫代]-2-甲基-1H-咪唑-1-乙酸或其药学上可接受的盐和兰索拉唑或其药学上可接受的盐。在另一个实施方式中,所述药物制剂包括5-(乙酰氨基)-3-[(4-氯苯基)硫代]-2-甲基-1H-咪唑-1-乙酸或其药学上可接受的盐和雷贝拉唑或其药学上可接受的盐。在另一个实施方式中,所述药物制剂包括5-(乙酰氨基)-3-[(4-氯苯基)硫代]-2-甲基-1H-咪唑-1-乙酸或其药学上可接受的盐和泮托拉唑或其药学上可接受的盐。在另一个实施方式中,所述药物制剂包括5-(乙酰氨基)-3-[(4-氯苯基)硫代]-2-甲基-1H-咪唑-1-乙酸或其药学上可接受的盐和埃索美拉唑或其药学上可接受的盐。在另一个实施方式中,所述药物制剂包括5-(乙酰氨基)-3-[(4-氯苯基)硫代]-2-甲基-1H-咪唑-1-乙酸或其药学上可接受的盐和右旋兰索拉唑或其药学上可接受的盐。

[0440] 在一个实施方式中,所述药物制剂包括CRTH2拮抗剂和PPI而无皮质类固醇。在另一个实施方式中,所述药物制剂包括CRTH2拮抗剂、PPI和皮质类固醇。在一个实施方式中,所述皮质类固醇是氢化可的松、醋酸氢化可的松、醋酸可的松、特戊酸硫氢可的松、泼尼松龙、甲基泼尼松龙或泼尼松。在另一个实施方式中,所述皮质类固醇是曲安奈德、曲安奈德醇、莫米松、安西奈德、布地奈德、地奈德、氟轻松、醋酸氟轻松或哈西奈德。在另一个实施方式中,所述皮质类固醇是倍他米松、倍他米松磷酸钠、地塞米松、地塞米松磷酸钠或氟可龙。在另一个实施方式中,所述皮质类固醇是氢化可的松-17-戊酸酯、二丙酸阿氯米松、倍他米松戊酸酯、倍他米松二丙酸酯、泼尼卡酯、氯倍他松-17-丁酸酯、氯倍他索-17-丙酸酯、氟可龙己酸酯、氟可龙戊酸酯或氟泼尼定醋酸酯。在另一个实施方式中,所述皮质类固

醇是氢化可的松-17-丁酸酯、17-醋酸酯、17-丁酸丙酯或泼尼卡酯。

[0441] 在一个实施方式中,所述药物制剂包括 CRTH2 拮抗剂和 PPI 以及抗-IL-3 抗体。在一个实施方式中,抗-IL-3 抗体是单克隆抗体。在进一步的实施方式中,抗-IL-3 抗体是人源或人源化的单克隆抗体。抗-IL-3 抗体是公知的并且已在例如 Lokker 等, J. Immunol. 146:893-898(1991) 和 Finkelman 等, J. Immunol. 151:1235-1244(1993) 中给出了教导。

[0442] 在另一个实施方式中,所述药物制剂包括 CRTH2 拮抗剂和 PPI 以及孟鲁司特。

[0443] 在另一个实施方式中,本发明提供了一种用于治疗嗜酸细胞性食管炎的维持治疗方案。

[0444] 在一个实施方式中,本发明提供了一种嗜酸细胞性食管炎维持疗法的方法,包括:

[0445] (a) 首先,在一段第一预定时间段内给予需要这种治疗的个体治疗有效量的皮质类固醇;和

[0446] (b) 接着,在一段第二预定时间段内给予所述个体治疗有效量的至少一种 CRTH2 拮抗剂或其药学上可接受的盐和至少一种质子泵抑制剂或其药学上可接受的盐。

[0447] 本发明的方法包括首先在一段第一预定时间段内给予有需要其的个体治疗有效量的皮质类固醇。在一个实施方式中,所述皮质类固醇是氟替卡松。在另一个实施方式中,所述皮质类固醇是布地奈德。可以依据用于本发明的特定皮质类固醇的生产厂商的说明书给予皮质类固醇。在一个实施方式中,所述皮质类固醇每日给药 1 次。在另一个实施方式中,在一个实施方式中,所述皮质类固醇每日给药 2 次。第一预定时间段的持续时间可以由本领域技术人员确定。在本发明的一个实施方式中,第一预定时间段在 1 至 24 周之间、在 1 至 16 周之间、在 1 至 4 周之间和在 1 至 3 周之间。

[0448] 口服类固醇诱导临床缓解的剂量见表 1。缓解通常产生在治疗 1-3 周后。口服的粘稠布地奈德是一种特殊的类固醇。Straumann, A. 等, Clinical Gastroenterology and Hepatology 9:400-409(2011) 公开了一项双盲试验,与安慰剂相比将布地奈德的剂量降至每日两次每次 0.25mg 是否足以维持缓解。布地奈德与安慰剂相比更有效,但是其在抑制组织嗜酸性粒细胞增多方面仅部分有效。因此,需要一种新的疗法以满足患者在临床缓解方面的医疗需求。

[0449] 表 1

[0450]

	儿童(<10 岁)	青少年和成人
氟替卡松(来自 MDI)	88-440 μ g 每日两次	440-880 μ g 每日两次
布地奈德(口服的粘稠制剂)	0.5mg 每日两次	1mg 每日两次

[0451] 本发明的方法还包括接着在一段第二预定时间段内给予所述个体治疗有效量的至少一种 CRTH2 拮抗剂和至少一种 PPI。在一个实施方式中,所述至少一种 CRTH2 拮抗剂选自下组:(5-氟-2-甲基-3-喹啉-2-基甲基-吡啶-1-基)-乙酸或其药学上可接受的盐、[5-氟-3-(4-甲磺酰基-苄基)-2-甲基-吡啶-1-基]-乙酸或其药学上可接受

的盐、(3-{{2-(苯磺酰基) 吡啶 -3- 基 } 甲基 }-5- 氟 -2- 甲基咪唑 -1- 基)- 乙酸或其药学上可接受的盐、[5- 氟 -3-({2-[(4- 氟苯基磺酰基) 吡啶 -3- 基 } 甲基)-2- 甲基咪唑 -1- 基]- 乙酸或其药学上可接受的盐以及 5-(乙酰氨基)-3-[(4- 氯苯基) 硫代]-2- 甲基 -1H- 咪唑 -1- 乙酸。在一个实施方式中,所述 PPI 选自下组:奥美拉唑、埃索美拉唑、兰索拉唑、右旋兰索拉唑、泮托拉唑和雷贝拉唑,或其药学上可接受的盐。在一个实施方式中,至少一种 CRTH2 拮抗剂和至少一种 PPI 可以在皮质类固醇给药停止后 0 至 30 天时间段内开始给药。

[0452] 至少一种 CRTH2 拮抗剂和至少一种 PPI 可以在相同时间或不同时间给药。在一个实施方式中,至少一种 CRTH2 拮抗剂和至少一种 PPI 在皮质类固醇给药停止后立即给药。可以根据本发明使用的特定 CRTH2 拮抗剂的生产厂商的说明给予 CRTH2 拮抗剂。在一个实施方式中,所述 CRTH2 拮抗剂每日给药 1 次。可以根据本发明使用的特定 PPI 的生产厂商的说明给予 PPI。在一个实施方式中,所述 PPI 每日给药 1 次。在另一个实施方式中,所述 PPI 每日给药 2 次。

[0453] 第二预定时间段的持续时间可以由本领域技术人员确定。在本发明的一个实施方式中,第一预定时间段在 1 至 24 周之间、在 1 至 16 周之间、在 1 至 4 周之间和在 1 至 3 周之间。

[0454] 本发明的方法还包括接着在第二预定时间段内给予有需要的个体治疗有效量的至少一种 CRTH2 拮抗剂和至少一种 PPI 以及进一步给予皮质类固醇。在一个实施方式中,在一段第一预定时间段内皮质类固醇的剂量高于在一段第二预定时间段内皮质类固醇的剂量。

[0455] 包括 PPI 的药物制剂是已知的并且在此前的专利中已进行了描述。已知 PPI 对酸不稳定。因此,包含 PPI 的口服制剂可以包括肠溶包衣,其在胃内保持完整,在肠道中溶解。在一个实施方式中,药物制剂是肠溶性包衣片或颗粒形式,包括 (1) 包含 PPI 的核,(2) 在核上包覆的第一层和 (3) 在第一层上包覆的第二层,其是肠溶性包衣。所述核可以包括 PPI 和适宜的赋形剂如甘露醇或乳糖以及粘合剂如羟丙基纤维素或纤维素或聚乙烯吡咯烷酮。第一或中间层可以包括基本上不溶于水的成膜材料如乙基纤维素和聚乙酸乙烯酯以及任选地碱性材料如碱土金属氧化物或盐如氧化镁、硅酸酐、硅酸钙、氢氧化镁、碳酸镁、氢氧化铝、硬脂酸钙和硬脂酸镁。肠溶性包衣可以包括羟甲基纤维素钛酸酯、醋酸纤维素钛酸酯、甲基丙烯酸 / 甲基丙烯酸甲酯共聚物和聚乙酸乙烯酯。在一个实施方式中,PPI 和 CRTH2 拮抗剂存在于核中。在另一个实施方式中,PPI 和 CRTH2 拮抗剂不在核中,而是与肠溶性包衣片或颗粒混合。在另一个实施方式中,混合的肠溶性包衣片或颗粒在胶囊中。

[0456] CRTH2 拮抗剂和 PPI 还可以在药物制剂中给药,其可以是适于口服、直肠、鼻内、支气管(吸入)、局部(包括滴眼、口腔和舌下)、阴道或胃肠外(包括皮下、肌肉、静脉内和皮内)给药的制剂,并且可以以本领域公知的任意方法制备。

[0457] 所述制剂可以通过将上文所定义的活性剂与载体结合制备。在通常情况下,所述制剂可以通过将活性剂与液体载体或粉碎的固体载体或两者均匀且紧密地结合在一起制备,然后如有必要将产品成型。

[0458] 本发明口服给药的制剂可以以下述形式存在:离散单位如胶囊、囊剂、片剂,其可以是咀嚼片或锭剂,其均含有预定量的活性剂;如粉剂或颗粒;洒入食物中的细颗粒;如活

性剂在水性液体或非水性液体中的溶液或混悬液；或如水包油液体乳剂或油包水液体乳剂；或丸剂等。

[0459] 对于口服给药的组合物（例如片剂和胶囊）而言，术语“可接受的载体”包括溶剂如常规赋形剂如粘合剂，例如糖浆、阿拉伯胶、明胶、山梨醇、西黄蓍胶、聚乙烯吡咯酮（聚维酮）、甲基纤维素、乙基纤维素、羧基甲基纤维素钠、羟丙甲纤维素、蔗糖和淀粉；填充剂和载体例如玉米淀粉、明胶、乳糖、蔗糖、微晶纤维素、高岭土、甘露醇、磷酸氢钙、氯化钠和海藻酸；以及润滑剂如硬脂酸镁、硬脂酸钠和其他硬脂酸金属盐、硬脂酸甘油酯、硅氧烷液体、滑石粉、蜂蜡、油和胶体二氧化硅。还可以使用调味剂如薄荷、冬青油、樱桃调味剂等。加入着色剂使剂型容易辨别可能是可取的。还可以使用本领域公知的方法将片剂包衣。

[0460] 片剂可以任选地与一种或多种辅助成分通过压制或模制制备。压制片剂可以通过在适宜的机器中将自由流动的形式如粉末或颗粒的活性剂任选地与粘合剂、润滑剂、惰性稀释剂、防腐剂、表面活性剂或分散剂混合压制。模制片剂可以通过在适宜的机器中将被润湿的粉末状的化合物与惰性液体稀释剂的混合物模制生成。可以任选地将片剂包衣或刻字并且可以将其配制以提供活性剂的缓释或控释。

[0461] 其他适于口服给药的剂型包括糖锭，其在调味基质通常是蔗糖和阿拉伯胶或西黄蓍胶中包含活性剂；锭剂，其在惰性基质如明胶和甘油或者蔗糖和阿拉伯胶中包含活性剂；以及漱口剂，其在适宜的液态载体中包含活性剂。

[0462] 在一个实施方式中，CRTH2 拮抗剂和 PPI 可以是相同形式（例如均可以以片剂形式给药）而在另一个实施方式中，CRTH2 拮抗剂和 PPI 可以以不同形式给药（例如一种可以以片剂形式给予而另一种可以以口服混悬剂形式给药）。

[0463] 在一个实施方式中，本发明提供了一种包含载体的试剂盒，所述载体在封闭空间内具有至少一种 CRTH2 拮抗剂和至少一种 PPI。所述试剂盒含有说明书以便于给予 CRTH2 拮抗剂和 PPI。在一个实施方式中，所述载体指铝塑包装。在另一个实施方式中，所述试剂盒包括设计用于包含一种或多种 CRTH2 片剂、一种或多种 PPI 片剂的铝塑包装，以及给药说明书。示例性的铝塑包装是本领域公知的。

实施例

[0464] 至此已经对本发明进行了一般性的描述，通过参照下述实施例将会理解相同的情况，除非另有说明，在本申请中提供的实施例仅用于说明目的并且并非旨在进行限制。

[0465] 实施例 1

[0466] 在活动性嗜酸细胞性食管炎患者中进行的 8 周研究

[0467] 研究设计

[0468] 本研究为一项在活动性（ $\geq 20\text{eos/hpf}$ 伴有症状）、皮质类固醇依赖性和 / 或抗嗜酸细胞性食管炎（EoE）患者中进行的为期 8 周的（5- 氟 -2- 甲基 -3- 喹啉 -2- 基甲基 - 吡啶 -1- 基）- 乙酸（OC000459）的随机、双盲、安慰剂对照、单中心研究。本研究对每日两次给予 100mg OC000459 的患者和每日两次给予安慰剂的患者进行了比较。本研究共有 26 名患者，其中 14 名患者被给予 OC000459 和 12 名患者被给予安慰剂。通过临床上、内窥镜、组织学和生物标记物评估治疗前和治疗后的疾病活性。主要终点为食管嗜酸性粒细胞负荷降低。

[0469] 研究人群

[0470] 使用下述选择标准鉴定受试者：

[0471] 入选标准：

[0472] 1. 年龄为 18-75 岁的男性和女性。

[0473] 2. 此前已诊断出嗜酸性粒细胞性食管炎并筛选出有症状的。

[0474] 3. 在基线访视时通过在 8 个组织活检样本中平均嗜酸性粒细胞负荷 $\geq 20\text{eos/hpf}$ 显示出与嗜酸性粒细胞相关的组织炎症。

[0475] 4. 能够在诊所在监督下成功吞咽下安慰剂。

[0476] 5. 在基线期前至少 2 周内未使用过任何治疗 EoE 的药物（包括外用类固醇）并且在筛选前至少 90 天内未全身使用过类固醇。如果需要治疗继发的胃酸反流，可使用质子泵抑制剂。

[0477] 排除标准：

[0478] 1. 其他原因导致的食管炎（GERD、消化性溃疡和 / 或感染）。

[0479] 2. 其他原因导致的食管痛或全身性嗜酸性粒细胞增多（即嗜酸性粒细胞增多综合征、寄生虫感染、GERD）。

[0480] 3. 患者的 EoE 取决于季节性过敏原的水平并且参与研究的患者在过敏性季节发病。

[0481] 4. 有异常的胃或十二指肠嗜酸性粒细胞增多病史（例如 HES、Churg-Strauss 血管炎、EG 或寄生虫感染）。

[0482] 5. 在基线期访视前 4 周内和在试验期间使用过禁用的处方或非处方药物，包括维生素和草药疗法。

[0483] 结果

[0484] 在使用 OC000459 治疗活动性 EoE 8 周后，总平均嗜酸性粒细胞数由 114.7 降至 74.2eos/hpf，而使用安慰剂后，未观察到降低（由 102.8 降至 99.4eos/hpf）。然而，与远端食管相比药物在近端上食管的作用更显著。与安慰剂相比嗜酸性粒细胞负荷 % 变化的差异如图 1 所示。

[0485] 这些数据表明在上食管的嗜酸性粒细胞浸润可能由 CRTH2 介导，但是嗜酸性粒细胞在远端食管的累积是 CRTH2 耐受的。一种对其可能的解释是胃酸反流可能是导致远端食管嗜酸性粒细胞炎症的原因，这与在一些 EoE 患者中 PPI 降低嗜酸性粒细胞增多的报道一致（Molina-Infante 等，2011）。这些数据显示了在 EoE 中嗜酸性粒细胞累积的两个方面，由 CRTH2 介导的过敏机制和能够被 PPI 疗法减轻的胃酸反流依赖性过程。因此，建议将 CRTH2 拮抗剂与 PPI 联合使用在治疗 EoE 中将是有效的，其同时阻断了过敏和胃酸反流途径。

[0486] 有 3 名患者同时给予 OC000459 和埃索美拉唑，每日一次 20mg 或 40mg。如图 2 所示，与仅给予 OC000459 的患者相比这些患者显示出嗜酸性粒细胞负荷的显著降低。

[0487] 结论

[0488] 在 EoE 患者中 OC00459 降低近端而非远端食管的嗜酸性粒细胞负荷。当联用 PPI 以减轻胃酸反流时，总嗜酸性粒细胞负荷显著降低。因此，将 CRTH2 拮抗剂与 PPI 联用是控制 EoE 的食管炎症的有效方法，其与目前使用的外用皮质类固醇相比可能更加方便和安全。

[0489] 现在,已经对本发明进行了完整的描述,本领域的普通技术人员将理解在不影响本发明范围或其任意实施方式的情况下在条件、处方和其他参数广泛和等效的范围内可以实施相同的情况。本申请中引用的所有专利、专利申请和公开文件将通过引用全部整体并入。

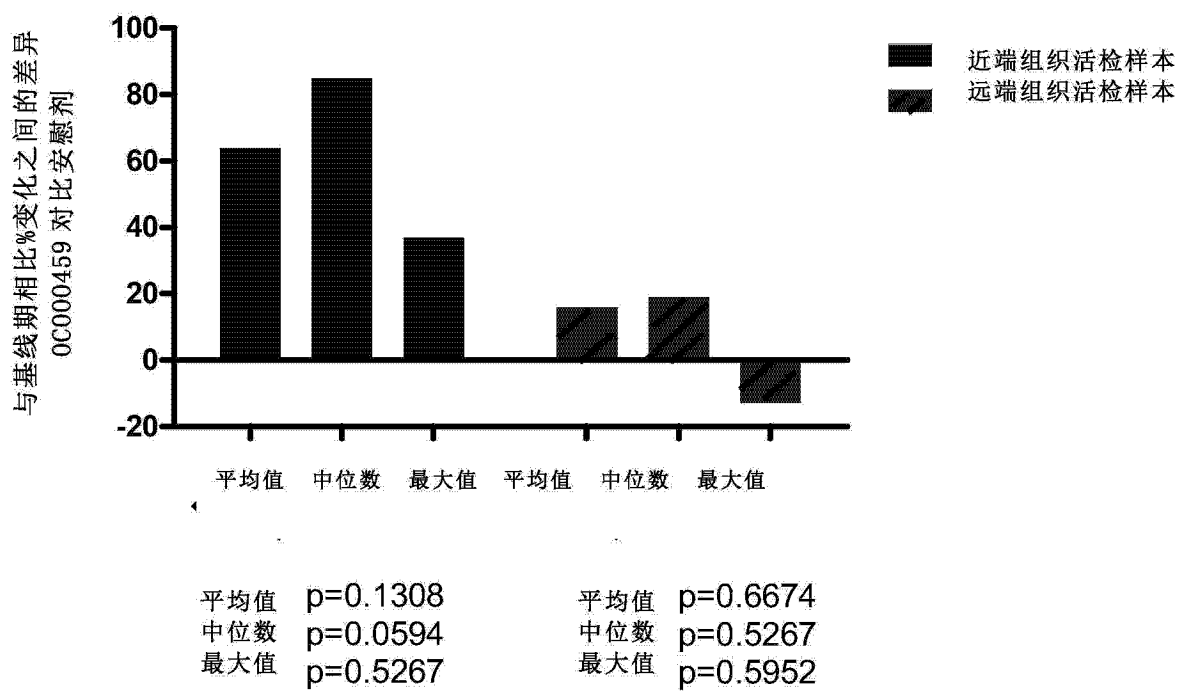


图 1

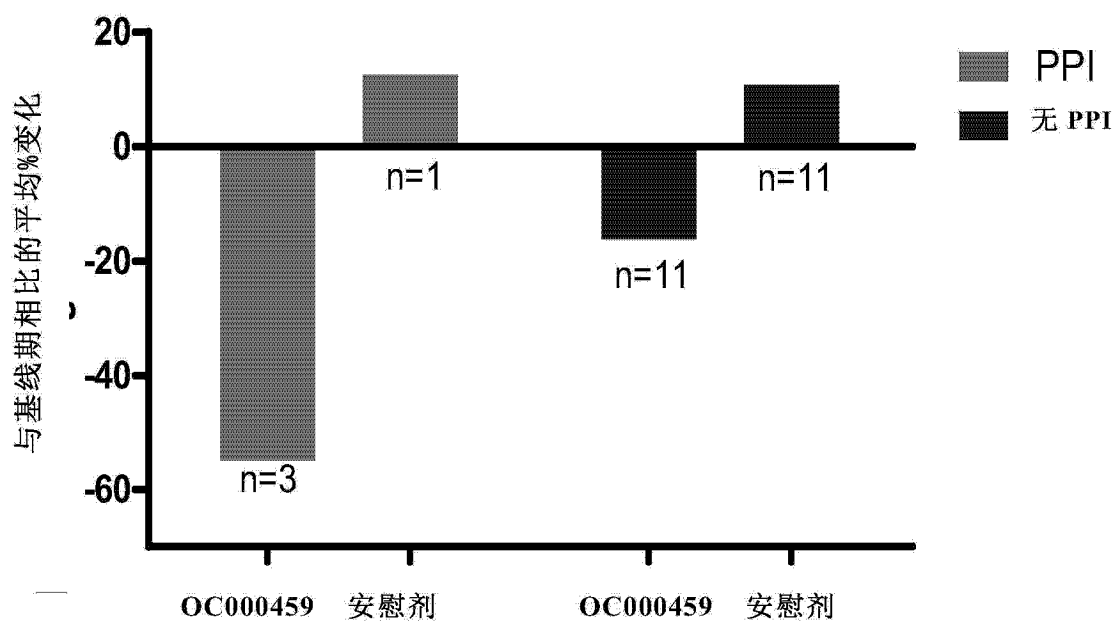


图 2