



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102557971 B

(45) 授权公告日 2015.06.17

(21) 申请号 201210033516.7

(22) 申请日 2005.07.06

(30) 优先权数据

0415320.1 2004.07.08 GB

(62) 分案原申请数据

200580030192.X 2005.07.06

(73) 专利权人 阿斯利康(瑞典)有限公司

地址 瑞典南泰利耶

(72) 发明人 罗杰.V. 邦纳特 斯蒂芬. 汤姆

阿尼尔. 帕特尔 蒂莫西.J. 卢克

(74) 专利代理机构 北京市嘉元知识产权代理事
务所(特殊普通合伙) 11484

代理人 张永新

(51) Int. Cl.

C07C 229/18(2006.01)

C07C 255/54(2006.01)

(续)

(56) 对比文件

US 3954764 A, 1976.05.04, 全文.

WO 9911605 A1, 1999.03.11, 全文.

WO 2004048314 A1, 2004.06.10, 全文.

David A. Walsh 等. Antiinflammatory
Activity of N-(2-Benzoylphenyl)alanine
Derivatives. 《J. Med. Chem. 》. 1984, 第 27 卷 (第
10 期), 第 1317-1321 页.Vaclav BARTL 等. THIOXANTHENE
DERIVATIVES OF PHARMACOLOGICAL
INTEREST: 1, 2, 4-TRICHLORO AND
2, 4, 5, 6-TETRACHLORO DERIVATIVES
OF 9-(3-DIMETHYLAMINOPROPYLIDENE)
THIOXANTHENE. 《Collection CzechoslovakChern. Commun. 》. 1984, 第 49 卷 (第 10 期), 第
2295-2308 页.Ryozo Maeda 等. Studies on
the Synthesis and Analgesic and
Anti-inflammatory Activities of
2-Thiazolyamino- and 2-Thiazolyloxy-
arylacetic Acid Derivatives. 《Chem. Pharm.
Bull. 》. 1983, 第 31 卷 (第 10 期), 第 3424-3445
页.Helen H. Ong 等. Synthesis and Analgesic
Activity of Some Spiro[dibenz[b, f]
oxepin-10, 4-piperidine Derivatives.
《Journal of Medicinal Chemistry 》. 1979, 第 22
卷 (第 7 期), 第 834-839 页.K. Sindelar 等. Synthesis of 3-chloro-
5-(4-methylpiperizino)-6, 7-5H-dibenzo"b,
g thiocin, an eight-membered ring homologue
of the neuroleptic agent octoclotheptin.
《Collection of Czechoslovak Chemical
Communications 》. 1980, 第 45 卷 (第 2 期), 第
491-503 页.M. Sindler-Kulyk 等. Synthesis of new
3-(phenoxyphenyl)sydnone. 《Journal of
Heterocyclic Chemistry 》. 1992, 第 29 卷 (第 4
期), 第 1013-1015 页.David C. Atkinson 等. Substituted
(2-Phenoxyphenyl)acetic Acids with
Antiinflammatory Activity. 《Journal of
Medicinal chemistry 》. 1983, 第 26 卷 (第 10
期), 第 1353-1360 页. (续)

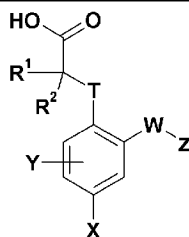
审查员 王化邦

权利要求书3页 说明书55页

(54) 发明名称

用于治疗呼吸系统疾病的取代酸

(57) 摘要

本发明涉及式 I 的取代酸, 其中 T、W、
X、Y、Z、R¹和 R²如权利要求书所定义, 它们
是可用于治疗哮喘和鼻炎的药物化合物; 含
有它们的药物组合物; 和它们的制备方法。

(I)

[接上页]

(51) Int. Cl.

C07C 311/08(2006.01)

C07C 317/22(2006.01)

C07C 317/36(2006.01)

C07C 323/62(2006.01)

C07C 323/65(2006.01)

C07D 213/30(2006.01)

C07D 239/26(2006.01)

C07D 271/06(2006.01)

A61K 31/192(2006.01)

A61K 31/4245(2006.01)

A61K 31/4402(2006.01)

A61K 31/505(2006.01)

A61P 11/02(2006.01)

A61P 11/06(2006.01)

(56) 对比文件

M. Janczewski 等. Effect of molecular structure on optical properties of sulfoxide systems o-Phenoxyphenylsulphonylacetic acid and some of their derives part II. 《Polish Journal of Chemistry》. 1964, 第 62 卷 (第 1 期), 第 91-105 页.

G. R. Clemo 等. Strychnine and brucine part II. 《Journal of the Chemical Society》. 1924, 第 125 卷第 1751-1804 页.

Peter Moser 等. Synthesis and Quantitative Structure-Activity Relationships of Diclofenac Analogues. 《J. Med. Chem》. 1990, 第 33 卷 (第 9 期), 第 2358-2368 页.

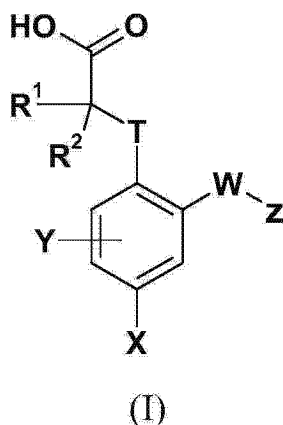
Karel SINDELAR 等. FLUORINATED TRICYCLIC NEUROLEPTICS WITH PROLONGED ACTION: 3-FLUORO-8-TRIF. LUOROMETHYL DERIVATIVES OF 10-(4-METHYLPIPERAZINO)- AND 10-[4-(2-HYDROXYETHYL)PIPERAZINO]-10, 11-DIHYDRODIBENZO [b, f]THIEPIN. 《Collection Czechoslovak Chern. Commun.》. 1981, 第 46 卷 (第 1 期), 第 118-140 页.

David C. Atkinson 等. Substituted (2-Phenoxyphenyl)acetic Acids with Antiinflammatory Activity. 《J. Med. Chem》. 1983, 第 26 卷 (第 10 期), 第 1361-1364 页.

Vojtech KMONICEK 等. 2-(TERT. AMINO)-11-(4-METHYLPIPERAZINO)DIBENZO[b, f]THIEPINS AND THEIR 10, 11-DIHYDRO DERIVATIVES

SYNTHESIS AND NEUROLEPTIC ACTIVITY. 《Collection Czechoslovak Chem. Commun.》. 1987, 第 52 卷 (第 3 期), 第 792-803 页.

1. 式 (I) 化合物、其药学上可接受的盐：



其中：

T 是 S、CR¹R²或 NR¹³；

W 是 O、S 或 NH；

X 是三氟甲基或卤素；

Y 选自氢；

Z 是苯基，任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基独立选自：氢、卤素、CN、SO₂R⁹、NHSO₂R⁹、NR⁹SO₂R⁹、杂芳基和 C₁₋₆烷基，所述 C₁₋₆烷基被一个或多个选自卤素的取代基取代；

R¹和 R²独立地是氢或 C₁₋₃烷基；

R⁹表示 C₁₋₆烷基；以及

R¹³表示氢原子。

2. 权利要求 1 的化合物、其药学上可接受的盐，所述化合物选自：

N-(4-氯-2-苯氧基苯基)甘氨酸；

3-[2-(3-氰基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯基]丙酸；

3-[2-[2-氯-4-(甲磺酰基)苯氧基]-4-(三氟甲基)苯基]丙酸；

3-[2-[2-氯-4-(乙磺酰基)苯氧基]-4-(三氟甲基)苯基]丙酸；

[(4-氯-2-{[2-氯-4-(乙磺酰基)苯基]硫基}苯基)硫基]乙酸；

N-{4-氯-2-[2-氯-4-(乙磺酰基)苯氧基]苯基}甘氨酸；

[(4-氯-2-[2-氯-4-(乙磺酰基)苯氧基]苯基)硫基]乙酸；

3-{2-[2-氯-4-(甲磺酰基)苯氧基]-4-氟苯基}丙酸；

4-氯-2-[2-氯-4-(甲磺酰基)苯氧基]-α-甲基-苯丙酸；

N-[2-[2-氯-4-(甲磺酰基)苯氧基]-4-氟苯基]-甘氨酸；

N-[2-[2-氯-4-(乙磺酰基)苯氧基]-4-氟苯基]-甘氨酸；

N-[2-[2-氯-4-(甲磺酰基)苯氧基]-4-氟苯基]-2-甲基-丙氨酸；

N-[2-[2-氯-4-(甲磺酰基)苯氧基]-4-氟苯基]-D-丙氨酸；

N-[4-氯-2-[2-氯-4-(甲磺酰基)苯氧基]苯基]-甘氨酸；

[[4-氯-2-[2-氯-4-(甲磺酰基)苯氧基]苯基]硫基]-乙酸；

N-[2-[2-氯-4-(乙磺酰基)苯氧基]-4-氟苯基]-D-丙氨酸；

N-[4-氯-2-[2-氯-4-(甲磺酰基)苯氧基]苯基]-D-丙氨酸；

N-[4-氯-2-[2-氯-4-(甲磺酰基)苯氧基]苯基]-N-甲基-甘氨酸；
2-[2-氯-4-(乙磺酰基)苯氧基]-4-氟-苯丙酸；
2-[4-(甲磺酰基)-3-(三氟甲基)苯氧基]-4-氟-苯丙酸；
2-[4-(乙磺酰基)-3-(三氟甲基)苯氧基]-4-氟-苯丙酸；
N-[4-氯-2-[4-(乙磺酰基)苯基]硫基]苯基]-甘氨酸；；
N-[4-氯-2-[4-(乙磺酰基)苯基]硫基]苯基]-D-丙氨酸；
N-[4-氯-2-[4-(乙磺酰基)-3-(三氟甲基)苯氧基]苯基]-甘氨酸；
N-[4-氯-2-[4-(乙磺酰基)-3-(三氟甲基)苯氧基]苯基]-D-丙氨酸；
N-[2-[2-氯-4-(乙磺酰基)苯氧基]-4-(三氟甲基)苯基]-甘氨酸；
N-[2-[4-(乙磺酰基)-3-(三氟甲基)苯氧基]-4-(三氟甲基)苯基]-甘氨酸；
N-[4-氯-2-(2-氯-4-氰基苯氧基)苯基]-甘氨酸；
N-[2-(4-溴-2-氯苯氧基)-4-氯苯基]-甘氨酸；
N-[4-氯-2-[2-氯-4-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯氧基]苯基]-甘氨酸；
N-[4-氯-2-[2-氯-4-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯氧基]苯基]-甘氨酸；
N-[4-氯-2-[2-氯-4-(5-嘧啶基)苯氧基]苯基]-甘氨酸；
N-[4-氯-2-[2-氯-4-(2-吡啶基)苯氧基]苯基]-甘氨酸；
4-氯-2-[2-氯-4-(乙磺酰基)苯氧基]-苯丙酸；
4-氯-2-[2-氰基-4-(乙磺酰基)苯氧基]-苯丙酸；
N-(4-氯-2-{2-氯-4-[(乙磺酰基)氨基]苯氧基}苯基)甘氨酸；
N-{4-氯-2-[3-氯-4-(三氟甲基)苯氧基]苯基}甘氨酸；
N-{4-氯-2-[4-氰基-2-(三氟甲基)苯氧基]苯基}甘氨酸；
N-{4-氯-2-[2-氰基-4-(三氟甲基)苯氧基]苯基}甘氨酸；
N-{4-氯-2-[4-[(甲磺酰基)氨基]-2-(三氟甲基)苯氧基]苯基}甘氨酸；
N-{4-氯-2-[4-[甲基(甲磺酰基)氨基]-2-(三氟甲基)苯氧基]苯基}甘氨酸；
4-氯-2-[4-(乙磺酰基)-2-(三氟甲基)苯氧基]-苯丙酸；
4-氯-2-[4-(甲磺酰基)-2-(三氟甲基)苯氧基]-苯丙酸；
4-氟-2-[4-(甲磺酰基)-2-(三氟甲基)苯氧基]-苯丙酸；
2-[4-(乙磺酰基)-2-(三氟甲基)苯氧基]-4-氟-苯丙酸；
2-[2-氰基-4-(乙磺酰基)苯氧基]-4-氟-苯丙酸；
2-[2-氰基-4-(甲磺酰基)苯氧基]-4-氟-苯丙酸；
4-氯-2-[[2-氯-4-(甲磺酰基)苯基]氨基]-苯丙酸；
4-氯-2-[[2-氯-4-(乙磺酰基)苯基]氨基]-苯丙酸；
4-氯-2-[[2-(三氟甲基)-4-(甲磺酰基)苯基]氨基]-苯丙酸；
4-氯-2-[[2-(三氟甲基)-4-(乙磺酰基)苯基]氨基]-苯丙酸；
4-氯-2-[[4-(甲磺酰基)-2-(三氟甲基)苯基]硫基]-苯丙酸；和
4-氯-2-[2-氟-4-(甲磺酰基)苯氧基]-苯丙酸。

3. 化合物 4-氯-2-[2-氯-4-(甲磺酰基)苯氧基]-苯丙酸或其药学上可接受的盐。

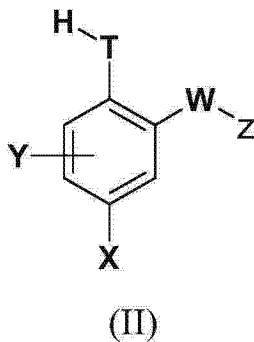
4. 药物组合物, 包含权利要求 1 的式 (I) 化合物、其药学上可接受的盐, 以及药学上可接受的助剂、稀释剂或载体。

5. 权利要求 1 的式 (I) 化合物、其药学上可接受的盐在制备用于治疗由前列腺素 D2 介导的疾病的药物中的应用。

6. 权利要求 5 所述的应用, 其中所述疾病是哮喘或鼻炎。

7. 制备权利要求 1 的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐的方法, 包括: 使式 (II) 化合物与式 (III) 化合物反应,

式 (II) 化合物:



其中 T = S 或 NR^{13} , W、X、Y 和 Z 是如式 (I) 所定义的,

式 (III) 化合物:



其中 R^1 和 R^2 是如式 (I) 所定义的, R^{14} 是 H 或 C_1 - C_{10} 烷基, L 是离去基团; 任选地之后以任意顺序:

- 除去任何保护基团
- 将酯基团 R^{14} 水解为相应的酸
- 将硫化物氧化为亚砷或砷
- 生成药学上可接受的盐。

用于治疗呼吸系统疾病的取代酸

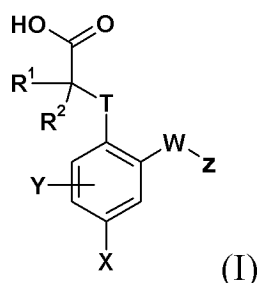
[0001] 本申请是中国发明专利申请(申请日:2005年7月6日;申请号:200580030192.X;发明名称:用于治疗呼吸系统疾病的取代酸)的分案申请。

[0002] 本发明涉及取代的酸,它们是用于治疗呼吸系统疾病的药物化合物;含有它们的药物组合物;和它们的制备方法。

[0003] EPA 1 170 594 公开了鉴定可用于治疗由前列腺素 D2 介导的疾病状态的化合物,前列腺素 D2 是孤儿受体 CRTH2 的配体。GB 1356834 公开了一系列化合物,据说具备抗炎、止痛和退热活性。已经发现,某些酸对于 CRTH2 受体是活性的,因此预期可用于治疗各种呼吸疾病,包括哮喘和 COPD。

[0004] 因此,在第一方面,本发明提供式 (I) 化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂化物:

[0005]



[0006] 其中:

[0007] T 是键、 $S(O)_n$ (其中 n 是 0、1 或 2)、 CR^1R^2 或 NR^{13} ;

[0008] W 是 O、 $S(O)_n$ (其中 n 是 0、1 或 2)、 NR^{13} 、 CR^1OR^2 或 CR^1R^2 ;

[0009] X 是氢、卤素、氰基、硝基、 $S(O)_nR^6$ 、 OR^{12} 或者任选被一个或多个卤原子取代的 C_{1-6} 烷基;

[0010] Y 选自氢、卤素、CN、硝基、 SO_2R^3 、 OR^4 、 SR^4 、 SOR^3 、 $SO_2NR^4R^5$ 、 $CONR^4R^5$ 、 NR^4R^5 、 $NR^6SO_2R^3$ 、 $NR^6CO_2R^6$ 、 NR^6COR^3 、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_7 环烷基或 C_{1-6} 烷基,后四种基团任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基独立选自:卤素、 OR^6 和 NR^6R^7 、 $S(O)_nR^6$,其中 n 是 0、1 或 2;

[0011] Z 是芳基或杂芳基,任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基独立选自:氢、卤素、CN、OH、SH、硝基、 CO_2R^6 、 SO_2R^9 、 OR^9 、 SR^9 、 SOR^9 、 $SO_2NR^{10}R^{11}$ 、 $CONR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}R^{11}$ 、 $NHSO_2R^9$ 、 $NR^9SO_2R^9$ 、 $NR^6CO_2R^6$ 、 $NHCOR^9$ 、 NR^9COR^9 、 $NR^6CONR^4R^5$ 、 $NR^6SO_2NR^4R^5$ 、芳基、杂芳基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_7 环烷基或 C_{1-6} 烷基,后四种基团任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基独立选自:卤素、 C_3-C_7 环烷基、 OR^6 、 NR^6R^7 、 $S(O)_nR^6$ (其中 n 是 0、1 或 2)、 $CONR^6R^7$ 、 NR^6COR^7 、 $SO_2NR^6R^7$ 和 $NR^6SO_2R^7$;

[0012] R^1 和 R^2 独立地表示氢原子、卤素、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_7 环烷基或 C_{1-6} 烷基,后四种基团任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基独立选自:卤素、 C_3-C_7 环烷基、 NR^6R^7 、 OR^6 、 $S(O)_nR^6$ (其中 n 是 0、1 或 2);

[0013] 或者

[0014] R^1 和 R^2 一起可以形成 3-8 元环,其任选地含有一个或多个选自 O、S、 NR^6 的杂原子,

并且本身任选地被一个或多个 C_1 - C_3 烷基或卤素取代；

[0015] R^3 表示 C_3 - C_7 环烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 炔基，所有它们都可以任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基独立选自：卤素、 C_3 - C_7 环烷基、 OR^6 和 NR^6R^7 、 $S(O)_nR^6$ (其中 $n = 0, 1$ 或 2)、 $CONR^6R^7$ 、 NR^6COR^7 、 $SO_2NR^6R^7$ 和 $NR^6SO_2R^7$ ；

[0016] R^4 和 R^5 独立地表示氢、 C_3 - C_7 环烷基或 C_{1-6} 烷基，后两种基团任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基独立选自：卤素、 C_3 - C_7 环烷基、 OR^6 和 NR^6R^7 、 $S(O)_nR^6$ (其中 $n = 0, 1$ 或 2)、 $CONR^6R^7$ 、 NR^6COR^7 、 $SO_2NR^6R^7$ 和 $NR^6SO_2R^7$ ；

[0017] 或者

[0018] R^4 和 R^5 与它们所连接的氮原子一起可以形成 3-8 元饱和杂环，其任选地含有一个或多个选自 O 、 $S(O)_n$ (其中 $n = 0, 1$ 或 2)、 NR^8 的杂原子，并且本身任选地被卤素或 C_{1-3} 烷基取代；

[0019] R^6 和 R^7 独立地表示氢原子或 C_1 - C_6 烷基；

[0020] R^8 是氢、 C_{1-4} 烷基、 $-COC_1-C_4$ 烷基、 $CO_2C_1-C_4$ 烷基或 $CONR^6C_1-C_4$ 烷基；

[0021] R^9 表示芳基、杂芳基、 C_3 - C_7 环烷基或 C_{1-6} 烷基，后两种基团可以任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基独立选自：卤素、 C_3 - C_7 环烷基、芳基、杂芳基、 OR^6 和 NR^6R^7 、 $S(O)_nR^6$ (其中 $n = 0, 1$ 或 2)、 $CONR^6R^7$ 、 NR^6COR^7 、 $SO_2NR^6R^7$ 和 $NR^6SO_2R^7$ ；

[0022] R^{10} 和 R^{11} 独立地表示芳基或杂芳基、氢、 C_3 - C_7 环烷基或 C_{1-6} 烷基，后两种基团任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基独立选自：卤素、 C_3 - C_7 环烷基、芳基、杂芳基、 OR^6 和 NR^6R^7 、 $S(O)_nR^6$ (其中 $n = 0, 1$ 或 2)、 $CONR^6R^7$ 、 NR^6COR^7 、 $SO_2NR^6R^7$ 和 $NR^6SO_2R^7$ ；

[0023] 或者

[0024] R^{10} 和 R^{11} 与它们所连接的氮原子一起可以形成 3-8 元饱和杂环，其任选地含有一个或多个选自 O 、 $S(O)_n$ (其中 $n = 0, 1$ 或 2)、 NR^8 的杂原子，并且本身任选地被卤素或 C_1 - C_3 烷基取代；

[0025] R^{12} 表示氢原子或者任选被一个或多个卤原子取代的 C_{1-6} 烷基；以及

[0026] R^{13} 表示氢原子、任选被一个或多个卤原子取代的 C_{1-6} 烷基、 C_3 - C_7 环烷基、 SO_2R^6 或 COC_1-C_4 烷基，

[0027] 条件是

[0028] • 当 T 是碳或键时，基团 Z 上的取代基不是 $NR^{10}R^{11}$ ，其中 $R^{10}R^{11}$ 独立地是氢、芳基或烷基，和

[0029] • 化合物 2-[(4-羧基苯基)氨基]-4,5-二羟基-苯丙酸和 4-氯-2-[(4-氯苯基)硫基]-苯乙酸排除在外。

[0030] 芳基的实例包括苯基和萘基。

[0031] 杂芳基被定义为 5-7 元芳族环，或者可以是 6,6- 或 6,5- 稠合的二环，其任选地含有一个或多个选自 N 、 S 、 O 的杂原子。二环可以通过碳或氮连接，并且可以通过 5 或 6 元环连接，并且可以是完全饱和或部分饱和的。

[0032] 实例包括吡啶、嘧啶、噻唑、噁唑、吡唑、咪唑、呋喃、异噻唑、吡咯、异噻唑和莰 (azulene)、萘基、茛、喹啉、异喹啉、吲哚、吲嗪、苯并 [b] 呋喃、苯并 [b] 噻吩、1H-吲唑、苯并咪唑、苯并噻唑、苯并噁唑、嘌呤、4H-喹啉、噌啉、酞嗪、喹啉、喹喔啉、1,8-萘啶、蝶啶和喹诺酮。

[0033] 芳基或杂芳基可以任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基独立选自:氢、卤素、CN、OH、SH、硝基、 CO_2R^6 、 SO_2R^9 、 OR^9 、 SR^9 、 SOR^9 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $\text{CONR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 NHSO_2R^9 、 $\text{NR}^9\text{SO}_2\text{R}^9$ 、 $\text{NR}^6\text{CO}_2\text{R}^6$ 、 NHCOR^9 、 NR^9COR^9 、 $\text{NR}^6\text{CONR}^4\text{R}^5$ 、 $\text{NR}^6\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$ 、芳基、杂芳基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、 $\text{C}_3\text{-C}_7$ 环烷基或 C_{1-6} 烷基,后四种基团任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基独立选自:卤素、 $\text{C}_3\text{-C}_7$ 环烷基、 OR^6 、 NR^6R^7 、 $\text{S}(\text{O})_n\text{R}^6$ (其中n是0、1或2)、 CONR^6R^7 、 NR^6COR^7 、 $\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 和 $\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^7$ 。

[0034] 在本说明书的上下文中,除非另有指示,烷基或烯基或者取代基中的烷基或烯基部分(moiety)可以是直链或支链的。

[0035] 关于 R^4 、 R^5 、 R^{10} 和 R^{11} 所定义的杂环表示饱和的杂环,实例包括吗啉、氮杂环丁烷、吡咯烷、哌啶和哌嗪。

[0036] 优选地,X是三氟甲基或卤素,特别是氯和氟。

[0037] 优选地,Y是氢或 C_{1-6} 烷基,例如甲基。更优选地,Y是氢。

[0038] 优选地,Z是苯基,任选地如上定义被取代。所有Z基团的优选取代基包括本文例举的那些取代基,特别是杂芳基、芳基、卤素、 SO_2R^9 、 CF_3 和CN。更优选地,取代基是卤素、 SO_2R^9 (其中 R^9 是甲基或乙基)、 CF_3 或CN。最优选地,Z是被两个取代基取代的苯基,其中一个取代基是 SO_2R^9 ,其中 R^9 是甲基或乙基,另一个取代基是卤素,优选氯、氟或 CF_3 。

[0039] 优选地, R^1 和 R^2 独立地是氢或 C_{1-3} 烷基。更优选地, R^1 和 R^2 独立地是氢或甲基。最优选地, R^1 和 R^2 都是氢。

[0040] 优选地,W是O、 $\text{S}(\text{O})_n$ (其中n是0、1或2)、 NR^{13} 、 CR^1R^2 。更优选地,W是O、S、NH或 CH_2 。最优选地,W是O、S或NH。进而更优选地,W是O。

[0041] 优选地,T是键、S、 CR^1R^2 或 NR^{13} 。更优选地,T是键、S、 CR^1R^2 ,其中 R^1 、 R^2 独立地是氢或甲基,或者T是NH基团。

[0042] 最优选地,T是键、 CH_2 或NH。

[0043] 优选的本发明化合物包括:

[0044] N-(4-氯-2-苯氧基苯基)甘氨酸;

[0045] 3-[2-(3-氰基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯基]丙酸;

[0046] 3-[2-[2-氯-4-(甲磺酰基)苯氧基]-4-(三氟甲基)苯基]丙酸;

[0047] 3-[2-[2-氯-4-(乙磺酰基)苯氧基]-4-(三氟甲基)苯基]丙酸;

[0048] [(4-氯-2-{[2-氯-4-(乙磺酰基)苯基]硫基}苯基)硫基]乙酸;

[0049] N-{4-氯-2-[2-氯-4-(乙磺酰基)苯氧基]苯基}甘氨酸;

[0050] ({4-氯-2-[2-氯-4-(乙磺酰基)苯氧基]苯基}硫基)乙酸;

[0051] 3-{2-[2-氯-4-(甲磺酰基)苯氧基]-4-氟苯基}丙酸;

[0052] {2-[2-氯-4-(甲磺酰基)苯氧基]-4-氟苯基}乙酸;

[0053] 4-氯-2-[2-氯-4-(甲磺酰基)苯氧基]- α -甲基-苯丙酸;

[0054] N-[2-[2-氯-4-(甲磺酰基)苯氧基]-4-氟苯基]-甘氨酸;

[0055] N-[2-[2-氯-4-(乙磺酰基)苯氧基]-4-氟苯基]-甘氨酸;

[0056] N-[2-[2-氯-4-(甲磺酰基)苯氧基]-4-氟苯基]-2-甲基-丙氨酸;

[0057] N-[2-[2-氯-4-(甲磺酰基)苯氧基]-4-氟苯基]-D-丙氨酸;

[0058] N-[4-氯-2-[2-氯-4-(甲磺酰基)苯氧基]苯基]-甘氨酸;

- [0059] [[4-氯-2-[2-氯-4-(甲磺酰基)苯氧基]苯基]硫基]-乙酸；
- [0060] N-[2-[2-氯-4-(乙磺酰基)苯氧基]-4-氟苯基]-D-丙氨酸；
- [0061] N-[4-氯-2-[2-氯-4-(甲磺酰基)苯氧基]苯基]-D-丙氨酸；
- [0062] N-[4-氯-2-[2-氯-4-(甲磺酰基)苯氧基]苯基]-N-甲基-甘氨酸；
- [0063] 2-[2-氯-4-(乙磺酰基)苯氧基]-4-氟-苯丙酸；
- [0064] 2-[4-(甲磺酰基)-3-(三氟甲基)苯氧基]-4-氟-苯丙酸；
- [0065] 2-[4-(乙磺酰基)-3-(三氟甲基)苯氧基]-4-氟-苯丙酸；
- [0066] N-[4-氯-2-[4-(乙磺酰基)苯基]硫基]苯基]-甘氨酸；；
- [0067] N-[4-氯-2-[4-(乙磺酰基)苯基]硫基]苯基]-D-丙氨酸；
- [0068] N-[4-氯-2-[4-(乙磺酰基)-3-(三氟甲基)苯氧基]苯基]-甘氨酸；
- [0069] N-[4-氯-2-[4-(乙磺酰基)-3-(三氟甲基)苯氧基]苯基]-D-丙氨酸；
- [0070] N-[2-[2-氯-4-(乙磺酰基)苯氧基]-4-(三氟甲基)苯基]-甘氨酸；
- [0071] N-[2-[4-(乙磺酰基)-3-(三氟甲基)苯氧基]-4-(三氟甲基)苯基]-甘氨酸；
- [0072] N-[4-氯-2-(2-氯-4-氰基苯氧基)苯基]-甘氨酸；
- [0073] N-[2-(4-溴-2-氯苯氧基)-4-氯苯基]-甘氨酸；
- [0074] N-[4-氯-2-[2-氯-4-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯氧基]苯基]-甘氨酸；
- [0075] N-[4-氯-2-[2-氯-4-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯氧基]苯基]-甘氨酸；
- [0076] N-[4-氯-2-[2-氯-4-(5-嘧啶基)苯氧基]苯基]-甘氨酸；
- [0077] N-[4-氯-2-[2-氯-4-(2-吡啶基)苯氧基]苯基]-甘氨酸；
- [0078] 4-氯-2-[2-氯-4-(乙磺酰基)苯氧基]-苯丙酸；
- [0079] 4-氯-2-[2-氰基-4-(乙磺酰基)苯氧基]-苯丙酸；
- [0080] N-(4-氯-2-{2-氯-4-[(乙磺酰基)氨基]苯氧基}苯基)甘氨酸；
- [0081] N-{4-氯-2-[3-氯-4-(三氟甲基)苯氧基]苯基}甘氨酸；
- [0082] N-{4-氯-2-[4-氰基-2-(三氟甲基)苯氧基]苯基}甘氨酸；
- [0083] N-{4-氯-2-[2-氰基-4-(三氟甲基)苯氧基]苯基}甘氨酸；
- [0084] N-{4-氯-2-[4-[(甲磺酰基)氨基]-2-(三氟甲基)苯氧基]苯基}甘氨酸；
- [0085] N-{4-氯-2-[4-[甲基(甲磺酰基)氨基]-2-(三氟甲基)苯氧基]苯基}甘氨酸；
- [0086] 4-氯-2-[4-(乙磺酰基)-2-(三氟甲基)苯氧基]-苯丙酸；
- [0087] 4-氯-2-[4-(甲磺酰基)-2-(三氟甲基)苯氧基]-苯丙酸；
- [0088] 4-氟-2-[4-(甲磺酰基)-2-(三氟甲基)苯氧基]-苯丙酸；
- [0089] 2-[4-(乙磺酰基)-2-(三氟甲基)苯氧基]-4-氟-苯丙酸；
- [0090] 2-[2-氰基-4-(乙磺酰基)苯氧基]-4-氟-苯丙酸；
- [0091] 2-[2-氰基-4-(甲磺酰基)苯氧基]-4-氟-苯丙酸；
- [0092] 4-氯-2-[[2-氯-4-(甲磺酰基)苯基]氨基]-苯丙酸；
- [0093] 4-氯-2-[[2-氯-4-(乙磺酰基)苯基]氨基]-苯丙酸；
- [0094] 4-氯-2-[[2-(三氟甲基)-4-(甲磺酰基)苯基]氨基]-苯丙酸；

[0095] 4-氯-2-[[2-(三氟甲基)-4-(乙磺酰基)苯基]氨基]-苯丙酸;

[0096] 4-氯-2-[4-(甲磺酰基)-2-(三氟甲基)苯氧基]-苯乙酸;

[0097] 4-氯-2-[[4-(甲磺酰基)-2-(三氟甲基)苯基]硫基]-苯丙酸;

[0098] 4-氯-2-[2-氟-4-(甲磺酰基)苯氧基]-苯丙酸;和

[0099] 4-氯-2-[2-氯-4-(甲磺酰基)苯氧基]-苯丙酸,

[0100] 及其药学上可接受的盐。

[0101] 某些式 (I) 化合物能够以立体异构形式存在。应当理解的是,本发明涵盖式 (I) 化合物的所有几何与旋光异构体及其混合物,包括外消旋物。互变体及其混合物也构成本发明的一个方面。

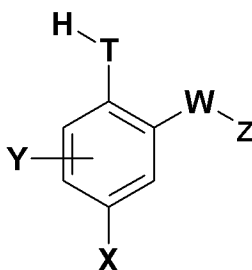
[0102] 上式 (I) 化合物可以转化为其药学上可接受的盐或溶剂化物,优选碱加成盐,例如钠、钾、钙、铝、锂、镁、锌、苄星青 (benzathine)、氯普鲁卡因 (chlorprocaine)、胆碱、二乙醇胺、乙醇胺、乙二胺、葡甲胺、氨丁三醇 (tromethamine)、叔丁胺和普鲁卡因,或者酸加成盐,例如盐酸盐、氢溴酸盐、磷酸盐、乙酸盐、富马酸盐、马来酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、草酸盐、甲磺酸盐或对-甲苯磺酸盐。

[0103] 本领域技术人员将理解的是,在本发明的方法中,起始试剂或中间体化合物中的某些官能团可能需要由受保护基团保护起来。因而,式 (I) 化合物的制备可包括在适当的阶段脱除一个或多个保护基团。官能团的保护和去保护详细描述在以下文献中: 'Protective Groups in Organic Chemistry', edited by J.W.F. McOmie, Plenum Press (1973) 和 'Protective Groups in Organic Synthesis', 3rd edition, T.W. Greene & P.G. M. Wuts, Wiley-Interscience (1999)。

[0104] 式 (I) 化合物可以如下制备:使式 (II) 化合物与式 (III) 化合物反应,

[0105] 其中式 (II) 化合物为

[0106]



(II)

[0107] 其中 $T = S$ 或 NR^{13} , W、X、Y 和 Z 是如式 (I) 所定义的或其受保护的衍生物,

[0108] 式 (III) 化合物为:

[0109] $L-CR^1R^2CO^2R^{14}$ (III)

[0110] 其中 R^1 和 R^2 是如式 (I) 所定义的或其受保护的衍生物, R^{14} 是 H 或 C_1-C_{10} 烷基, L 是离去基团,任选地之后以任意顺序:

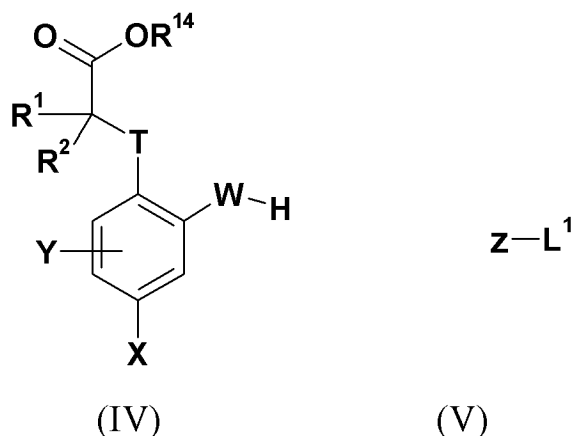
- [0111] • 除去任何保护基团
- [0112] • 将酯基团 R^{14} 水解为相应的酸
- [0113] • 将硫化物氧化为亚砷或砷
- [0114] • 生成药学上可接受的盐。

[0115] 反应可以在适合的溶剂(例如乙醇)中,使用碱(例如乙酸钠、碳酸钠等)来进行。适合的基团 R^{14} 包括 C_{1-6} 烷基,例如甲基、乙基或叔丁基。适合的 L 是离去基团,例如三氟甲磺酸根或卤素,特别是氯或溴。L 也可以是羟基,以便可以使用例如三苯膦和偶氮二羧酸二乙酯,与化合物 (II) 进行 Mitsunobu 反应。

[0116] 酯基团 R^{14} 的水解可以利用常规操作进行,例如用氢氧化钠水溶液处理甲基酯和乙基酯,以及用酸(例如三氟乙酸)处理叔丁基酯。

[0117] 式 (I) 化合物可以如下制备:使式 (IV) 化合物与式 (V) 化合物反应:

[0118]

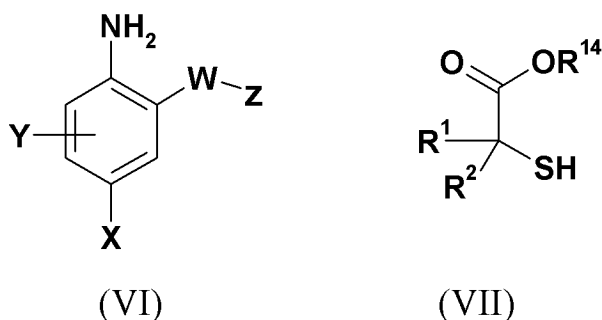


[0119] 其中 R^1 、 R^2 、X、Y 和 Z 是如式 (I) 所定义的或其受保护的衍生物, $W = S$ 、 NR^{13} 或 O。 L^1 是卤素、活化的醇,例如三氟甲磺酸酯或者烷基砒或亚砒。

[0120] 反应可以在适合的溶剂(例如 1-甲基-2-吡咯烷酮),使用碱(例如碳酸钾)来进行,优选地在高温下进行。

[0121] 其中 $T = S$ 的式 (I) 化合物可以如下制备:使式 (VI) 化合物与重氮化剂和式 (VII) 化合物反应,接着除去任何保护基团:

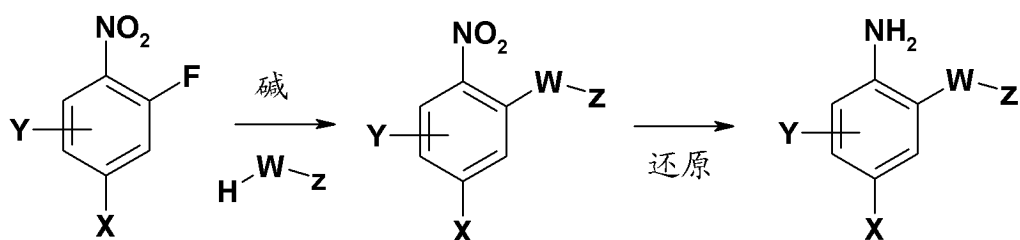
[0122]



[0123] 反应可以在适合的溶剂(例如乙腈)中进行,使用亚硝酸异戊酯生成重氮盐(diazonium),然后与巯基乙酸乙酯反应,优选地在高温下进行反应。

[0124] 式 (VI) 化合物可以利用通用途径 A 制备:

[0125]

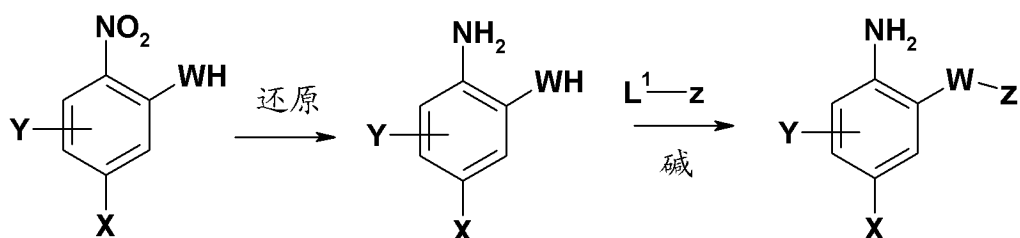


[0126] 途径 A (VI)

[0127] 其中 $\text{W} = \text{O}$ 、 S 或 NR^{13} , X 、 Y 和 Z 是如式 (I) 所定义的或其受保护的衍生物。第一步可以在适合的溶剂 (例如 DMF) 中, 使用碱 (例如碳酸钾) 来进行, 优选地在高温下进行。然后, 可以使用适合的还原剂 (例如铁的乙酸溶液) 或者利用氢化作用将硝基还原为苯胺。

[0128] 这些步骤可以以相反的顺序进行, 如途径 A(i) 所述:

[0129]

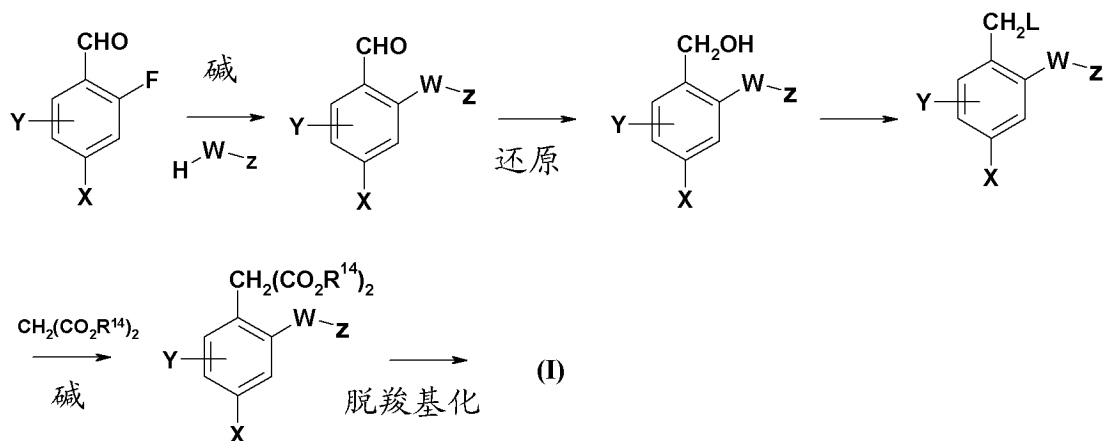


[0130] 途径 A(i)

[0131] 其中 L^1 是离去基团, $\text{W} = \text{O}$ 、 S 或 NR^{13} , X 、 Y 和 Z 是如式 (I) 所定义的或其受保护的衍生物。首先, 利用适合的还原剂 (例如铁的乙酸溶液) 或者利用氢化作用, 将硝基还原为苯胺。第二步引入基团 'Z', 这可以在适合的溶剂 (例如 DMF) 中, 使用碱 (例如碳酸钾) 来进行, 优选地在高温下进行。

[0132] 其中 $\text{T} = \text{CR}^1\text{R}^2$ 的式 (I) 化合物可以利用通用途径 B 制备:

[0133]

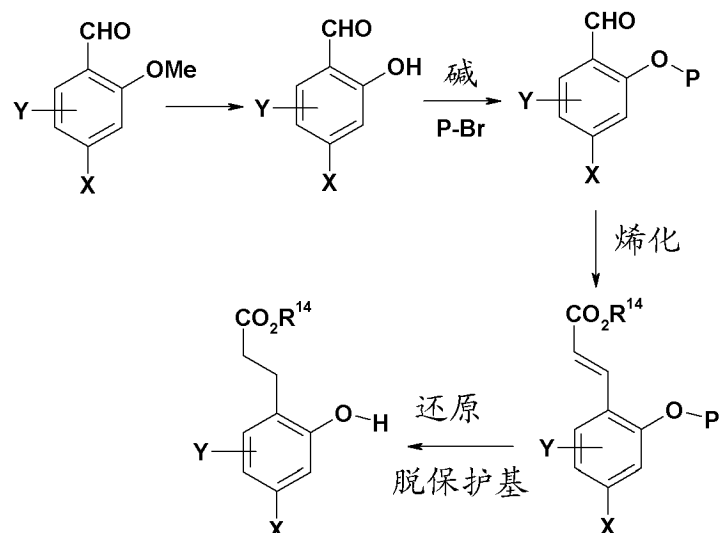


[0134] 途径 B

[0135] 其中 L 是离去基团, $\text{W} = \text{O}$ 、 S 或 NR^{13} , X 、 Y 和 Z 是如式 (I) 所定义的或其受保护的衍生物。第一步可以在适合的溶剂 (例如 DMF) 中, 使用碱 (例如碳酸钾) 来进行, 优选地在高温下进行。然后, 可以使用适合的还原剂 (例如硼氢化钠的乙醇溶液) 将甲酰基还原为醇。可以使用甲磺酰氯和三乙胺将醇转化为离去基团 (例如甲磺酸酯), 再用丙二酸二烷基酯的阴离子置换。在高温下, 可以使用氯化钠的 DMSO/ 水溶液对二酯进行脱羧基化。

[0136] 其中 $\text{T} = \text{CR}^1\text{R}^2$ 和 $\text{W} = \text{O}$ 的某些式 (IV) 化合物可以利用通用途径 B(i) 制备:

[0137]

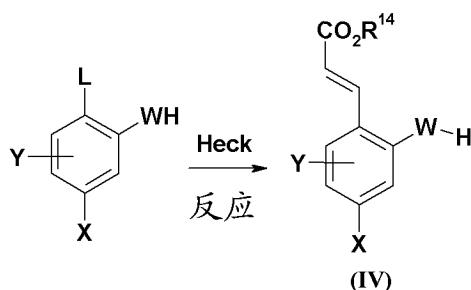


[0138] 途径 B(i)

[0139] 其中 X、Y 和 Z 是如式 (I) 所定义的或其受保护的衍生物, P 是保护基团, 例如苄基。第一步可以在适合的溶剂 (例如 DMF) 中, 使用脱烷基化剂 (例如氯化锂) 来进行, 优选地在高温进行。然后, 可以使用适合的保护试剂 (例如苄基溴 (bromobenzyl)) 保护醇基团。可以在适合的碱 (例如氢氧化钠) 存在下, 与磷酸酯基团反应, 利用 Horner-Wadsworth Emmons 工艺将甲酰基转化为烯烃。利用适合的还原方法 (例如氢化作用), 在一个步骤中还原相应的烯烃和除去保护基团。

[0140] 其中 $T = CR^1R^2$ 的有些式 (IV) 化合物可以借助通用方法 B(ii) 制备:

[0141]

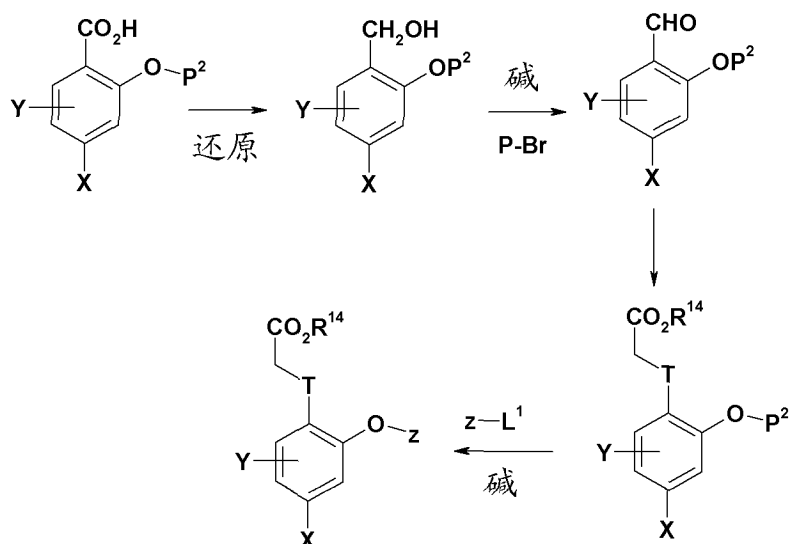


[0142] 途径 B(ii)

[0143] 其中 L 是离去基团, W、X、Y 和 Z 是如式 (I) 所定义的或其受保护的衍生物。第一反应可以使用适合的烯烃, 使用钯催化剂, 在适合的溶剂 (例如 DMF) 中进行。

[0144] 其中 $T = CR^1R^2$ 和 W 是 O 的有些式 (I) 化合物可以借助通用方法 B(iii) 制备:

[0145]

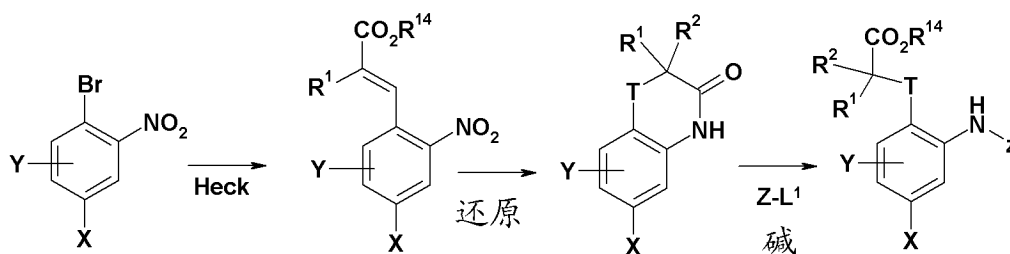


[0146] 途径 B(iii)

[0147] 其中 X、Y 和 Z 是如式 (I) 所定义的或其受保护的衍生物, P^2 可以是氢、甲基或醇保护基团。第一步可以使用适合的还原剂 (例如硼烷), 在溶剂 (例如 THF) 中, 在高温进行。然后, 在适合的氧化剂 (例如二氧化锰) 的存在下, 将醇转化为醛。与三乙胺和甲酸反应, 然后与麦德鲁姆酸 (Meldrum's acid) 反应, 生成丙酸, 在适合的溶剂 (例如 DMF) 中, 在高温进行反应。如途径 A(i) 所述引入基团 Z。可以在利用途径 B(i) 所述方法或已知文献工艺的顺序中的任意阶段除去保护基团 P^2 或者当 P^2 是烷基时。步骤顺序也可以以相反顺序进行, 例如在顺序中引入基团 Z 可以作为第一步。

[0148] 其中 $T = CR^1R^2$ 和 $W = N$ 的式 (I) 化合物可以利用通用途径 B(iv) 制备:

[0149]

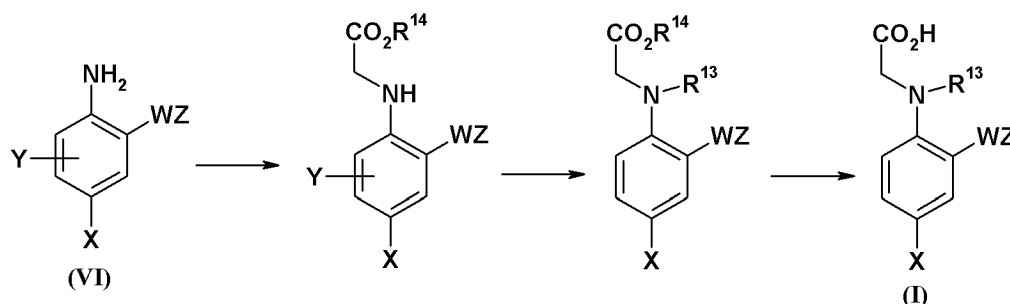


[0150] 途径 B(iv)

[0151] 其中 L^1 是离去基团 (如 (V) 定义), X、Y 和 Z 是如式 (I) 所定义的或其受保护的衍生物。第一步是 Heck 反应, 如途径 B(ii) 所述。然后使用适合的试剂 (例如披钨碳) 还原产物。然后在碱 (例如氢化钠) 的存在下, 引入基团 Z。

[0152] 其中 $T = NR^{13}$ 的式 (I) 化合物可以利用通用途径 C 制备:

[0153]



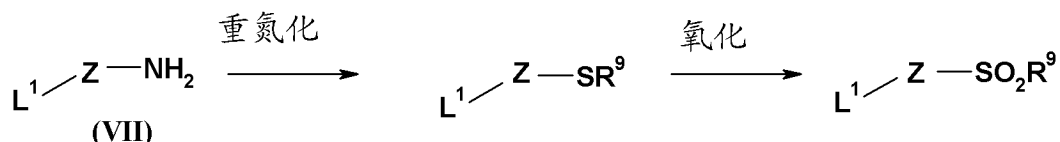
[0154] 途径 C

[0155] 其中 X、Y 和 Z 是如式 (I) 所定义的或其受保护的衍生物。

[0156] 如前文所述,对化合物 (VI) 进行烷基化。可以在碱 (例如碳酸氢钠) 的存在下,在高温,用硫酸二甲酯烷基化氮原子,得到式 (II) 化合物。可以用适合的碱 (例如氢氧化物) 对酯去保护,得到式 (I) 化合物。基团 (VI) 可以如途径 A 所述制备。

[0157] 其中取代基 = SO_2R^9 的基团 Z-L^1 可以借助通用途径 D 制备:

[0158]

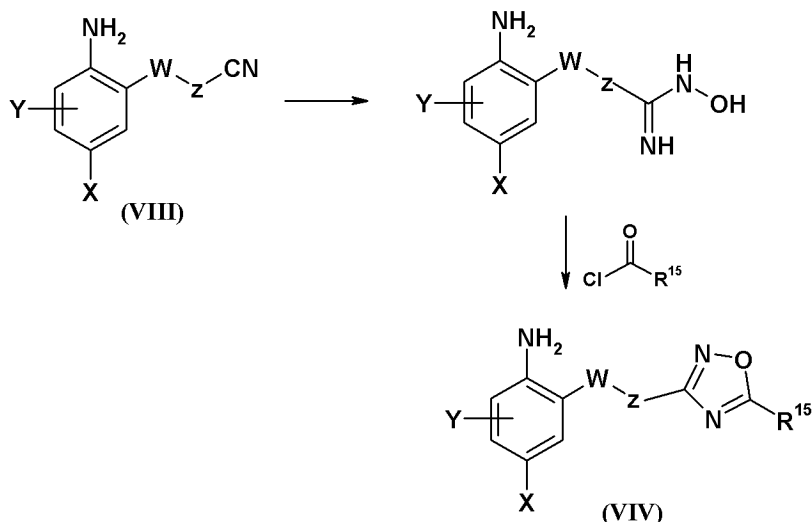


[0159] 途径 D

[0160] 其中 L^1 = 如 (V) 定义的离去基团, R^9 和 Z 是如式 (I) 所定义的或其受保护的衍生物。将式 (VII) 化合物用试剂 (例如亚硝酸异戊酯) 重氮化,然后与 $\text{R}^9\text{S-SR}^9$ 反应,优选地在高温反应。然后使用试剂 (例如过硫酸氢钾制剂 (oxone) 或间-氯过苯甲酸),在氯代溶剂 (例如二氯甲烷等) 中氧化产物。式 (VII) 化合物是可商购的,或者利用文献工艺可以为本领域技术人员所制备。

[0161] 其中基团 Z 具有取代基 = 芳基或杂芳基的式 (VI) 化合物可以借助通用途径 D(i) 或 D(ii) 制备:

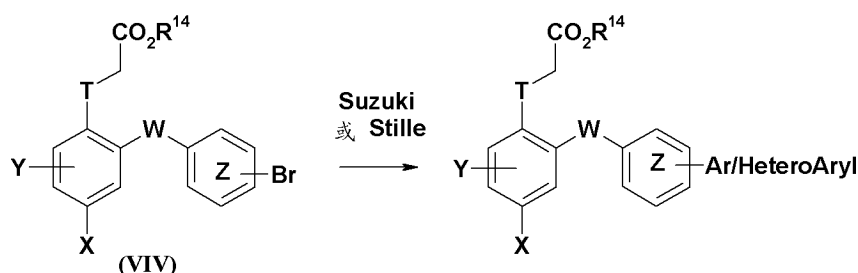
[0162]



[0163] 途径 D(i)

[0164] 其中 W、X、Y、Z 和 R^{14} 是如式 (I) 和 (II) 所定义的或其受保护的衍生物, R^{15} 是烷基。式 (VIII) 化合物可以借助途径 A 中如式 (VI) 化合物所述方法制备。在高温,用羟胺和适合的碱 (例如碳酸盐) 处理式 (VIII) 化合物。在碱 (例如吡啶) 的存在下用酰氯处理所得产物,得到式 (IV) 化合物中的所需杂环:

[0165]



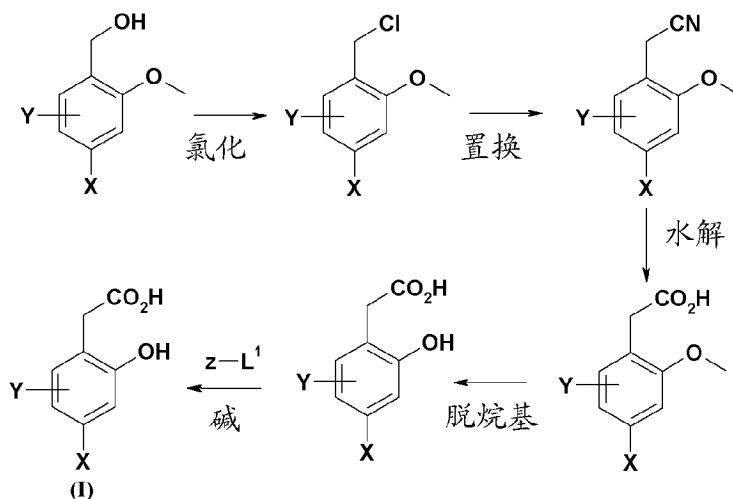
[0166] 途径 D(ii)

[0167] 其中 Ar 为芳基, HeteroAryl 为杂芳基,

[0168] 其中 T、W、X、Y、Z 和 R^{14} 是如式 (I) 所定义的或其受保护的衍生物。式 (VIV) 化合物可以与代硼酸 (boronic acid) 或有机锡反应, 该反应使用适合的催化剂 (例如 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$), 在碱 (例如氟化铯) 的存在下, 在高温, 在溶剂 (例如二噁烷) 中进行。

[0169] 其中 T 是键的式 (I) 化合物可以借助通用方法 E 制备:

[0170]



[0171] 途径 E

[0172] 其中 X、Y 和 Z 是如式 (I) 所定义的或其受保护的衍生物, L^1 = 如 (V) 定义的离去基团。第一步可以使用氯代剂 (例如亚硫酸氯), 在适合的溶剂 (例如二氯甲烷) 中进行。这可以使用适合的试剂 (例如氰化钠) 转化为腈, 在极性溶剂 (例如 DMF) 中, 在高温进行。使用强碱 (例如氢氧化物, 适宜为氢氧化钾) 可以生成酸基团。利用适合的脱烷基化条件可以裂解醚基团, 例如在氢溴酸与乙酸的混合物中加热。如途径 A(I) 所述引入基团 $Z-L^1$ 。

[0173] 另一方面, 本发明提供用于治疗的式 (I) 化合物、其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0174] 式 (I) 化合物具有药物活性, 特别是 CRTh2 受体活性调节剂, 可以用于人类和非人类动物由过量或失调的 PGD_2 及其代谢产物产生所恶化或导致的病症/疾病的处置 (治疗或预防)。这类病症/疾病的实例包括:

[0175] 1. 呼吸道: 气道阻塞性疾病, 包括: 哮喘, 包括支气管哮喘、过敏性哮喘、内源性哮喘、外源性哮喘、运动诱发哮喘、药物诱发哮喘 (包括阿司匹林和 NSAID- 诱发的) 和粉尘诱发哮喘, 间歇性的和持续性的, 所有都是严重度的; 和其它原因的气道高反应性; 慢性阻塞性肺病 (COPD); 支气管炎, 包括传染性支气管炎和嗜酸性支气管炎; 肺气肿; 支气管扩张; 囊性纤维化; 结节病; 农民肺和相关疾病; 超敏感性肺炎; 肺纤维化, 包括隐源性纤维化

肺泡炎、特发性间质性肺炎、并发抗肿瘤治疗和慢性感染的纤维化,包括结核病和喂鸽者病和其它真菌感染;肺移植并发症;肺脉管系统血管炎和血栓形成疾病;和肺动脉高压;镇咳活性,包括治疗与气道炎症和分泌情况相关的久嗽和医源性咳嗽;急性和慢性鼻炎,包括药物性鼻炎和血管舒缩性鼻炎;全年性鼻炎和季节性过敏性鼻炎,包括神经性鼻炎(花粉症);鼻息肉病;急性病毒感染,包括感冒和因呼吸道合胞病毒、流行性感冒、冠形病毒(包括 SARS)和腺病毒引起的感染;

[0176] 2. 骨和关节:与骨关节炎/骨关节病相关或包括它们的关节炎,既包括原发性的又包括继发性的,例如先天性髋关节发育不良;颈和腰脊椎炎和腰背痛部和颈痛;类风湿性关节炎和斯蒂尔病(Still's disease);血清阴性脊柱关节病,包括强直性脊柱炎、牛皮癣性关节炎、反应性关节炎和未分化脊柱关节病(undifferentiated spondarthropathy);脓毒性关节炎和其它感染相关的关节病(arthropathies)和骨疾病,诸如结核病,包括波特病(Potts' disease)和蓬塞综合征(Poncet's syndrome);急性和慢性晶体诱发的滑膜炎,包括尿酸盐贮积病、焦磷酸钙沉积病与钙磷灰石相关的腱、粘液囊和滑液炎症;贝切特病(Behçet's disease);原发性和继发性斯耶格伦综合征(Sjogren's syndrome);全身性硬化和局限性硬皮病;系统性红斑狼疮、混合型结缔组织病和未分化结缔组织病;炎性肌病,包括皮肌炎和多肌炎;风湿性多肌病;幼年型关节炎(juvenile arthritis),包括无论何种关节分布的原发性炎性关节炎和相关综合征以及风湿热及其全身并发症;血管炎(vasculitide),包括巨细胞性动脉炎、高安动脉炎(Takayasu's arteritis)、丘-施综合征(hurg-Strauss syndrome)、结节性多动脉炎、微观多动脉炎,和与病毒感染、超敏反应、冷球蛋白和异蛋白相关的血管炎;腰背痛;家族性地中海热、穆-韦综合征(Muckle-Wells syndrome)和家族性爱尔兰热(Familial Hibernian Fever)、菊池病(kikuchi);药物诱发的关节痛、腱炎(tendonititides)和肌病;

[0177] 3. 由于损伤[例如运动创伤]或疾病引起的疼痛和结缔组织再造的肌骨骼病症:关节炎(例如类风湿性关节炎,骨关节炎,痛风或晶体关节病),其它关节病(例如椎间盘退化或颞下颌的关节退化),骨再造疾病(例如骨质疏松症,变形性骨炎或骨坏死),多软骨炎,硬皮病,混合结缔组织病症,脊椎关节病或牙周病(例如牙周炎);

[0178] 4. 皮肤:牛皮癣、特应性皮炎、接触性皮炎或其它湿疹性皮肤病和迟发型超敏反应;植物性皮炎和光照性皮炎;脂溢性皮炎、疱疹样皮炎、扁平苔癣、萎缩性硬化性苔癣、坏疽性脓皮症、皮肤结节病、盘状红斑狼疮、天疱疮、类天疱疮、大疱性表皮松解、荨麻疹、血管性水肿、血管炎、中毒性红斑、表皮嗜曙红细胞增多、斑秃、男性型秃发症、斯威特综合征(Sweet's syndrome)、韦-克综合征(Weber-Christian syndrome)、多形性红斑;蜂窝组织炎,包括传染性的和非传染性的;脂膜炎;皮肤淋巴瘤;非黑素瘤皮肤癌和其它发育不良性损害;药物诱发的疾病,包括固定性药疹;

[0179] 5. 眼:睑炎;结膜炎,包括多年性和春季变应性结膜炎;虹膜炎;前色素层炎和后色素层炎;脉络膜炎;自身免疫性疾病;影响视网膜的变性或炎性疾病;眼炎,包括交感性眼炎;结节病;感染,包括病毒、真菌和细菌感染;

[0180] 6. 胃肠道:舌炎、龈炎、牙周炎;食管炎,包括返流;嗜酸细胞性胃肠炎、肥大细胞增多症、克罗恩病、结肠炎,包括溃疡性结肠炎、直肠炎、肛门瘙痒;腹部疾病、肠易激综合征和可以具有远离肠作用的食物相关变态反应(例如偏头痛、鼻炎或湿疹);

[0181] 7. 腹部：肝炎，包括自身免疫性、酒精性和病毒性肝炎；肝纤维化和肝硬化；胆囊炎；胰腺炎，包括急性胰腺炎和慢性胰腺炎；

[0182] 8. 生殖泌尿系统：肾炎，包括间质性肾炎和肾小球肾炎；肾病综合征；膀胱炎，包括急性和慢性（间质性）膀胱炎和杭纳溃疡（Hunner's ulcer）；急性和慢性尿道炎、前列腺炎、附睾炎、卵巢炎和输卵管炎；女阴阴道炎；佩罗尼病（Peyronie's disease）；勃起功能障碍（男性和女性）；

[0183] 9. 同种异体移植物排斥：急性和慢性同种异体移植物排斥，例如在肾、心脏、肝、肺、骨髓、皮肤或角膜移植后或输血后的急性和慢性同种异体移植物排斥；或慢性移植物抗宿主病；

[0184] 10. CNS：阿尔茨海默病和其它痴呆疾病，包括 CJD 和 nvCJD；淀粉样变性病；多发性硬化和其它脱髓鞘综合征；脑动脉粥样硬化和血管炎（vasculitis）；颞动脉炎；重症肌无力；急性和慢性疼痛（急性、间歇性或持续性的，无论是来源于中枢的还是外周的），包括内脏痛、头痛、偏头痛、三叉神经痛、不典型面痛、关节和骨痛、因癌症和肿瘤侵入引起的疼痛、神经性疼痛综合征，包括糖尿病、疱疹后和与 HIV- 相关的神经病变；神经类肉瘤病；恶性、感染性和自身免疫过程的中枢和外周神经系统并发症；

[0185] 11. 其它自身免疫性疾病和变态反应性疾病，包括桥本甲状腺炎（Hashimoto's thyroiditis）、格雷夫斯病（Graves' disease）、阿狄森病（Addison's disease）、糖尿病、特发性血小板减少性紫癜、嗜酸性细胞性筋膜炎、高-IgE 综合征、抗磷脂综合征；

[0186] 12. 其它具有炎性或免疫性成分的疾病，包括获得性免疫缺陷综合征（AIDS）、麻风病、恶性皮肤网状细胞增多综合征（ezary syndrome）和瘤外综合征；

[0187] 13. 心血管：动脉粥样硬化、影响冠状动脉和外周循环的心包炎；心肌炎、炎性和自身免疫性心肌病，包括心肌结节病；局部缺血性再灌注损伤；心内膜炎、心瓣炎和主动脉炎，包括传染性的（例如梅毒性的）；血管炎；近静脉和外周静脉疾病，包括静脉炎和血栓形成，包括深部静脉血栓形成和静脉曲张并发症；

[0188] 14. 肿瘤：治疗常见癌症，包括前列腺、乳腺、肺、卵巢、胰腺、肠和结肠、胃、皮肤和脑肿瘤和侵害骨髓（包括白血病）和淋巴组织增生系统的恶性肿瘤，诸如霍杰金淋巴瘤（Hodgkin's lymphoma）和非霍杰金淋巴瘤（non-Hodgkin's lymphoma）；包括预防和治疗转移性疾病和肿瘤复发以及瘤外综合征；和

[0189] 15. 胃肠道：腹部疾病、直肠炎、嗜酸性肠胃炎、肥大细胞病、克罗恩病、溃疡性结肠炎、过敏性肠疾病（irritable bowel disorder）、肠易激综合征（irritable bowel syndrome）、非炎性腹泻或具有远离肠的效应的食物相关的过敏症，例如，偏头痛、鼻炎以及湿疹；

[0190] 16. 与 PGD₂或其代谢产物水平升高有关的疾病。

[0191] 因而，本发明提供用于治疗的、如上所定义的式（I）化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0192] 优选地，本发明化合物用于治疗其中趋化因子受体属于 CRTh2 受体亚族的疾病。

[0193] 可以用本发明化合物治疗的具体病症是哮喘、鼻炎和其他其中 PGD₂ 或其代谢产物水平升高的疾病。本发明的化合物优选地用于治疗哮喘。

[0194] 另一方面，本发明提供如上所定义的式（I）化合物或者其药学上可接受的盐或溶

剂化物在制备用于治疗的药物中的用途。

[0195] 本发明进一步涉及联合治疗,其中将本发明化合物或其药学上可接受的盐或者包含本发明化合物的药物组合物或制剂与另一种或多种治疗剂同时或依序地或者作为组合制剂给药,以用于治疗一种或多种所列举的病症。

[0196] 特别地,就炎性疾病的治疗而言,例如(但不限于)类风湿性关节炎、骨关节炎、哮喘、过敏性鼻炎、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、牛皮癣和炎症性肠病,本发明化合物可以与下列成分组合:

[0197] 非甾族抗炎剂(以下称为NSAIDs),包括非选择性的环氧合酶COX-1/COX-2抑制剂,不论局部或全身应用(例如吡罗昔康,双氯芬酸,丙酸例如萘普生,氟比洛芬,非诺洛芬,酮洛芬和布洛芬,芬那酸例如甲芬那酸,消炎痛(Indomethacin),舒林酸,阿扎丙酮(azapropazone),吡唑酮例如保泰松,水杨酸盐例如阿斯匹林);选择性COX-2抑制剂(例如美洛昔康,塞来考昔,罗非考昔,伐地考昔,鲁马考昔(lumaprocoxib),帕来考昔和依托考昔);环氧合酶抑制一氧化氮供体(CINODs);糖皮质类固醇(无论通过局部、口服、肌内、静脉内或关节内的路径给药);甲氨蝶呤,来氟米特;羟氯喹,d-青霉胺,金诺芬或其它肠胃外的或口服的黄金制剂;镇痛药;双醋瑞因(diacerein);关节内疗法例如透明质酸衍生物;和营养增补剂例如葡萄糖胺。

[0198] 本发明更进一步涉及本发明的化合物或其药学上可接受的盐与下列细胞因子或细胞因子功能激动剂或拮抗剂(包括作用于细胞因子信号传导途径例如SOCS系统调节剂的药物)的组合包括 α -、 β -和 γ -干扰素;胰岛素类生长因子I型(IGF-1);白介素(IL)包括IL1至17,和白介素拮抗剂或抑制剂例如阿那白滞素;肿瘤坏死因子 α (TNF- α)抑制剂例如抗肿瘤坏死因子单克隆抗体(例如英夫利昔单抗(infliximab));阿达木单抗(adalimumab),和CDP-870)和TNF受体拮抗剂包括免疫球蛋白分子(例如依那西普)和低分子量药物例如己酮可可碱(pentoxifylline)。

[0199] 另外,本发明涉及本发明化合物或其药学上可接受的盐与靶向B-淋巴细胞(例如CD20(利妥昔单抗(rituximab))、MRA-aIL16R)和T-淋巴细胞(CTLA4-Ig、HuMax IL-15)的单克隆抗体的组合。

[0200] 本发明进一步涉及本发明化合物或其药学上可接受的盐与下列趋化因子受体功能调节剂的组合,例如CCR1、CCR2、CCR2A、CCR2B、CCR3、CCR4、CCR5、CCR6、CCR7、CCR8、CCR9、CCR10和CCR11(C-C家族);CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4和CXCR5(C-X-C家族);和CX₃CR1(C-X₃-C家族)的拮抗剂。

[0201] 本发明更进一步涉及本发明化合物或其药学上可接受的盐与下列抑制剂的组合:基质金属蛋白酶抑制剂,即溶基质蛋白酶(stromelysins)、胶原酶和明胶酶以及蛋白聚糖酶(aggrecanase)的抑制剂;特别是胶原酶-1(MMP-1),胶原酶-2(MMP-8),胶原酶-3(MMP-13),溶基质蛋白酶-1(MMP-3),溶基质蛋白酶-2(MMP-10)和溶基质蛋白酶-3(MMP-11)和MMP-9和MMP-12,包括多西环素等。

[0202] 本发明更进一步涉及本发明的化合物或其药学上可接受的盐与下列药物组合:白细胞三烯生物合成抑制剂,5-脂肪氧合酶(5-LO)抑制剂或5-脂肪氧合酶活化蛋白(FLAP)拮抗剂例如:弃留通;ABT-761;芬留顿;替泊沙林;Abbott-79175;Abbott-85761;N-(5-取代的)-噻吩-2-烷基磺酰胺;2,6-二-叔丁基酚胺;甲氧基四氢吡喃例如Zeneca ZD-2138;

化合物 SB-210661 ;吡啶基 - 取代的 2- 氰基萘化合物例如 L-739,010 ;2- 氰基喹啉化合物例如 L-746,530 ;吡啶和喹啉化合物例如 MK-591, MK-886, 和 B AY x 1005。

[0203] 本发明更进一步涉及本发明化合物或其药学可接受的盐与选自下列的白细胞三烯 (LT)B₄、LTC₄、LTD₄、和 LTE₄ 的受体拮抗剂的组合 : 吩噻嗪 -3- 酮例如 L-651, 392 ;脒基化合物例如 CGS-25019c ; 苯并噁胺 (benzoxalamine) 例如昂唑司特 ; 苯甲脒 (benzenecarboximidamides) 例如 BIIL 284/260 ; 化合物例如扎鲁司特、阿鲁司特、孟鲁司特、普仑司特、维鲁司特 (MK-679)、RG-12525、Ro-245913、伊拉司特 (CGP 45715A) 和 BAYx 7195。

[0204] 本发明更进一步涉及本发明化合物或其药学上可接受的盐与下列药物的组合 : 磷酸二酯酶 (PDE) 抑制剂例如甲基黄嘌呤 (methyl xanthanines) 包括茶碱和氨茶碱 ; 和选择性的 PDE 同工酶抑制剂, 包括 PDE4 抑制剂和同工型 PDE4D 的抑制剂, 和 PDE5 的抑制剂。

[0205] 本发明更进一步涉及本发明化合物或其药学上可接受的盐与下列药物的组合 : 组胺 1 型受体拮抗剂, 例如西替立嗪, 氯雷他定, 地氯雷他定, 非索非那定, 阿伐斯汀, 特非那定, 阿司咪唑, 氮卓斯汀, 左卡巴斯汀, 扑尔敏, 普鲁米近, 赛克力嗪 (cyclizine), 和咪唑斯汀 ; 口服、局部或胃肠外施用。

[0206] 本发明更进一步涉及本发明化合物或其药学上可接受的盐与质子泵抑制剂 (例如奥美拉唑) 或胃保护组胺 II 型受体拮抗剂的组合。

[0207] 本发明进一步涉及本发明化合物或其药学上可接受的盐与组胺 4 型受体拮抗剂的组合。

[0208] 本发明更进一步涉及本发明化合物或其药学上可接受的盐与下列药物的组合 : α -1/ α -2 肾上腺素受体激动剂, 血管收缩剂, 拟交感神经药物, 例如丙己君 (propylhexedrine), 去氧肾上腺素, 苯丙醇胺, 麻黄碱, 假麻黄碱, 盐酸萘甲唑啉, 盐酸羟甲唑啉, 盐酸四氢唑啉, 盐酸木甲唑啉, 盐酸曲马唑啉和盐酸乙基去甲肾上腺素。

[0209] 本发明进一步涉及本发明化合物或其药学上可接受的盐与下列药物的组合 : 抗胆碱能药物, 包括毒蕈碱性受体 (M₁, M₂ 和 M₃) 拮抗剂, 例如阿托品, 东莨菪碱 (hyoscyne), 格隆铵 (glycopyrrrolate), 异丙托溴胺, 噻托溴铵, 氧托溴铵, 哌仑西平和替仑西平。

[0210] 本发明更进一步涉及本发明化合物或其药学上可接受的盐与下列药物的组合 : β - 肾上腺素受体激动剂 (包括 β 受体亚型 1-4) 例如异丙肾上腺素, 柳丁氨醇 (salbutamol), 福莫特罗, 沙美特罗, 特布他林 (terbutaline), 间羟异丙肾上腺素, 甲磺酸比托特罗, 和吡布特罗, 包括其手性对映体。

[0211] 本发明更进一步涉及本发明的化合物或其药学上可接受的盐与色酮包括色甘酸二钠和奈多罗米钠的组合。

[0212] 本发明更进一步涉及该本发明的化合物或其药学上可接受的盐与下列药物的组合 : 糖皮质激素, 例如氟尼缩松, 曲安奈德, 二丙酸倍氯米松, 布地奈德, 丙酸氟替卡松, 环索奈德, 和糠酸莫美松。

[0213] 本发明更进一步涉及本发明的化合物或其药学上可接受的盐与调节核激素受体例如 PPARs 的药物的组合。

[0214] 本发明更进一步涉及本发明的化合物或其药学上可接受的盐与下列药物的组合 : 免疫球蛋白 (Ig) 或 Ig 制剂或拮抗剂或抗体调节 Ig 功能例如抗 IgE (例如奥马珠单抗) 。

[0215] 本发明更进一步涉及本发明的化合物或其药学上可接受的盐与其它系统的或局部施用的抗炎剂包括沙利度胺 (thalidomide) 和衍生物、类视黄醇、地蒽酚 (dithranol) 和卡泊三醇 (calcipotriol) 的组合。

[0216] 本发明更进一步涉及本发明的化合物或其药学上可接受的盐与下列药物的组合：氨基水杨酸盐和磺胺吡啶例如柳氮磺吡啶, 美沙拉嗪, 巴柳氮, 和奥沙拉秦 ; 和免疫调节药物例如硫代嘌呤 (thiopurines), 和皮质甾类例如布地奈德。

[0217] 本发明更进一步涉及本发明的化合物或其药学上可接受的盐与下列药物的组合：抗菌剂, 包括青霉素衍生物, 四环素, 大环内酯, β -内酰胺, 氟喹诺酮, 甲硝唑, 和吸入用氨基糖苷类 ; 和抗病毒药, 包括阿昔洛韦, 泛昔洛韦, 伐昔洛韦, 更昔洛韦, 西多福韦 ; 金刚烷胺, 金刚乙胺 ; 病毒唑 ; 扎那米韦 (zanamavir) 和特敏服 (oseltamavir) ; 蛋白酶抑制剂, 例如茚地那韦, 奈非那韦, 利托那韦, 和沙奎那韦 ; 核苷逆转录酶抑制剂, 例如去羟肌苷, 拉夫米定, 司他夫定 (stavudine), 扎西他滨, 齐多夫定 ; 非核苷逆转录酶抑制剂, 例如奈韦拉平 (nevirapine) 或依法韦仑 (efavirenz)。

[0218] 本发明更进一步涉及本发明的化合物或其药学上可接受的盐与下列药物的组合：心血管药物, 例如钙通道阻断剂, β -肾上腺素受体阻断剂, 血管紧张素-转化酶 (ACE) 抑制剂, 血管紧张素-2 受体拮抗剂 ; 脂类降低药物, 例如抑制素或贝特类 (fibrates) ; 血细胞形态调节剂, 例如配妥西菲林 ; 溶栓剂, 和抗凝血剂, 包括血小板聚集抑制剂。

[0219] 本发明更进一步涉及本发明的化合物或其药学上可接受的盐与下列药物的组合 : CNS 药物, 例如抗抑郁药 (例如舍曲林), 抗帕金森氏病的药物 (例如丙炔苯丙胺, 左旋多巴, 罗匹尼罗, 普拉克索, MAOB 抑制剂例如司兰吉兰 (selegine) 和雷沙吉兰, comP 抑制剂例如托卡朋 (tasmar), A-2 抑制剂, 多巴胺再摄取抑制剂, NMDA 拮抗剂, 烟碱激动剂, 多巴胺激动剂和神经元一氧化氮合酶的抑制剂 (inhibitors of neuronal nitric oxide synthase)), 和抗阿尔茨海默药物例如多奈哌齐 (donepezil), 利凡斯的明, 他克林, COX-2 抑制剂, 丙戊茶碱或美曲膦酯。

[0220] 本发明更进一步涉及与治疗急性和慢性疼痛的药物的组合, 包括中枢和外周作用止痛剂, 例如阿片样物质类似物或衍生物, 卡马西平, 苯妥英, 丙戊酸钠, 阿米替林 (amitryptiline) 及其它抗抑郁药, 扑热息痛和非甾族抗炎剂。

[0221] 本发明更进一步涉及本发明的化合物与胃肠外或局部施用 (包括吸入) 的局部麻醉剂例如利诺卡因 (lignocaine) 或类似物的组合。

[0222] 本发明的化合物或其药学上可接受的盐也可以与抗骨质疏松症药物包括激素药物例如雷诺昔芬, 或双膦酸盐 (biphosphonate) 例如阿伦膦酸盐 (alendronate) 的组合中使用。

[0223] 本发明更进一步涉及本发明的化合物或其药学上可接受的盐与下列药物的组合 : (i) 类胰蛋白酶抑制剂 ; (ii) 血小板活化因子 (PAF) 拮抗剂 ; (iii) 白介素转换酶 (ICE) 抑制剂 ; (iv) IMPDH 抑制剂 ; (v) 粘附分子抑制剂包括 VLA-4 拮抗剂 ; (vi) 组织蛋白酶 ; (vii) 激酶抑制剂, 包括酪氨酸激酶抑制剂 (例如 Btk, Itk, Jak3MAP, 抑制剂的例子可以包括吉非替尼 (Gefitinib), 甲磺酸伊马替尼), 丝氨酸 / 苏氨酸激酶抑制剂 (例如, MAP 激酶例如 p38、JNK、蛋白激酶 A、B 和 C 和 IKK 的抑制剂), 和涉及细胞周期调节的激酶 (例如, 细胞周期蛋白依赖性激酶) 的抑制剂 ; (viii) 葡萄糖-6 磷酸脱氢酶抑制剂 ; (ix) 激肽-B₁-和 B₂-受

体拮抗体；(x) 抗痛风剂，例如，秋水仙碱；(xi) 黄嘌呤氧化酶抑制剂，例如，别嘌呤醇；(xii) 排尿酸剂，例如丙磺舒或磺吡酮或苯溴马隆；(xiii) 生长激素促分泌剂；(xiv) 转化生长因子 (TGF)；(xv) 血小板衍生生长因子 (PDGF)；(xvi) 成纤维细胞生长因子，例如基本成纤维细胞生长因子 (bFGF)；(xvii) 粒细胞巨噬细胞集落刺激因子 (GM-CSF)；(xviii) 辣椒素油 (capsaicin cream)；(xix) 速激肽 NK₁ 或 NK₃ 受体拮抗剂，例如选自 NKP-608C、SB-233412 (他奈坦) 或 D-4418；(xx) 弹性蛋白酶抑制剂，选自 UT-77 和 ZD-0892；(xxi) TNF α 转化酶抑制剂 (TACE)；(xxii) 诱导的一氧化氮合成酶抑制剂 (iNOS) 或 (xxiii) TH2 细胞上表达的化学引诱物受体同源分子 (CRTH2 拮抗剂)；(xxiv) P38 的抑制剂；(xxv) 调节 Toll 类受体 (TLR) 功能的药物，和 (xxvi) 调节嘌呤能受体活性的药物，例如 P2X7；或 (xxvii) 转录因子活化的抑制剂，例如 NF κ B、API 和 STATS。

[0224] 本发明的化合物或其药学上可接受的盐还可以在与治疗癌症的现有治疗剂的组合中使用。在组合中使用的合适药物包括：

[0225] (i) 如用于医学肿瘤学的抗增殖 / 抗肿瘤药及其组合，例如烷基化剂（如顺铂、卡铂、环磷酰胺、氮芥、美法仑、苯丁酸氮芥、白消安和亚硝基脲）；抗代谢物（例如抗叶酸剂，如氟代嘧啶如 5- 氟尿嘧啶和替加氟、雷替曲塞、甲氨喋呤、阿糖胞苷、羟基脲、吉西他滨和紫杉醇；抗肿瘤抗生素（例如蒽环类抗生素，如阿霉素、博来霉素、多柔比星、柔红霉素、表柔比星、伊达比星、丝裂霉素 -C、更生霉素和光辉霉素）；抗有丝分裂剂（例如长春花属生物碱类，如长春新碱、长春花碱、长春地辛和长春瑞滨，以及紫杉烷类，如紫杉醇和多西他赛）；和拓扑异构酶抑制剂（例如表鬼臼毒素类，如依托泊苷和替尼泊苷、安沙可林、拓扑替康和喜树碱类）；

[0226] (ii) 细胞生长抑制剂如抗雌激素药（例如他莫昔芬、托瑞米芬、雷洛昔芬、屈洛昔芬和 iodoxyfene）、雌激素受体负调节剂（如氟维司群）、抗雄激素药（例如比卡鲁胺、氟他胺、尼鲁米特和醋酸环丙氯地孕酮）、LHRH 拮抗剂或 LHRH 激动剂（例如戈舍瑞林、亮丙瑞林和布舍瑞林）、孕激素类（如醋酸甲地孕酮）、芳香酶抑制剂（例如阿纳托唑、来曲唑、伏氯唑 (vorazole) 和依西美坦）和 5 α - 还原酶抑制剂如非那雄胺；

[0227] (iii) 抑制癌细胞入侵的药物（例如金属蛋白酶抑制剂如马立马司他和尿激酶纤维蛋白溶酶原激活剂受体功能的抑制剂）；

[0228] (iv) 生长因子功能抑制剂，例如诸如下述的抑制剂：生长因子抗体（例如抗 -erbb2 抗体曲妥单抗和抗 -erbb1 抗体西妥昔单抗 [C225]）、法尼基转移酶抑制剂、酪氨酸激酶抑制剂和丝氨酸 / 苏氨酸激酶抑制剂，表皮生长因子家族的抑制剂（例如 EGFR 家族酪氨酸激酶抑制剂，如 N-(3- 氯 -4- 氟苯基)-7- 甲氧基 -6-(3- 吗啉代丙氧基) 喹唑啉 -4- 胺（吉非替尼，AZD1839）、N-(3- 乙炔基苯基)-6,7- 二 (2- 甲氧基乙氧基) 喹唑啉 -4- 胺 (erlotinib, OSI-774) 和 6- 丙烯酰基氨基 -N-(3- 氯 -4- 氟苯基)-7-(3- 吗啉代丙氧基) 喹唑啉 -4- 胺 (CI 1033))，例如血小板衍生的生长因子家族的抑制剂和例如肝细胞生长因子家族的抑制剂；

[0229] (v) 抗血管生成剂，例如那些抑制血管内皮生长因子作用的药物，（例如抗 - 血管内皮生长因子抗体贝伐单抗，例如在国际专利申请 WO 97/22596、WO 97/30035、WO 97/32856 或 WO 98/13354 中公开的那些化合物）或者以其它机制起作用的化合物（例如利诺胺、整联蛋白 α v β 3 功能的抑制剂和血管生长抑素）；

[0230] (vi) 脉管损坏剂如考布他汀 A4 和国际专利申请 WO 99/02166、WO 00/40529、WO 00/41669、WO 01/92224、WO 02/04434 或 WO 02/08213 中公开的化合物；

[0231] (vii) 反义治疗剂，例如定向于上面列出靶点的那些物质如 ISIS 2503、抗-ras 反义物；

[0232] (viii) 基因治疗方法中使用的药剂，例如以下方法中使用的药剂：代替异常基因如异常 p53 或异常 BRCA1 或 BRCA2 的方法、GDEPT（基因定向的酶前药治疗）方法例如那些使用胞嘧啶脱氨酶、胸苷激酶或细菌硝基还原酶的方法和增加患者对化学治疗或放射治疗耐受性的方法例如多元抗药性基因治疗；或者

[0233] (ix) 用在免疫治疗方法中的药物，包括例如在体外和体内增加患者肿瘤细胞免疫原性的方法，如用细胞因子如白介素 2、白介素 4 或粒细胞巨噬细胞集落刺激因子转染、减少 T- 细胞无反应性的方法、使用转染的免疫细胞如转染了细胞因子的树突细胞的方法、使用细胞因子转染的肿瘤细胞系的方法和使用抗独特型抗体的方法。

[0234] 另一方面，本发明提供如上所定义的式 (I) 化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂化物在制备用于治疗其中 CRTh2 受体活性的调节是有益的人类疾病或病症的药物中的用途。

[0235] 在本说明书的上下文中，术语“治疗”也包括“预防”，另有相反具体指示除外。术语“治疗性”或“治疗上”也应作相应地解释。

[0236] 本发明进一步提供治疗由 PGD2 或其代谢产物介导的疾病的方法，其中类前列腺素与其受体（尤其 CRTh2）结合，该方法包含对患者给药治疗有效量的如上所定义的式 (I) 化合物或者其药学上可接受的盐、溶剂化物或前体药物。

[0237] 本发明也提供在患有炎性疾病、尤其牛皮癣或者面临所述疾病危险的患者中治疗所述疾病的方法，包含对该患者给药治疗有效量的如上所定义的式 (I) 化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0238] 就上述治疗应用而言，给药剂量当然将因所采用的化合物、给药方式、所需治疗和所示病症而异。

[0239] 式 (I) 化合物、其前体药物和药学上可接受的盐与溶剂化物可以单独使用，但是一般将以药物组合物的形式给药，其中结合有式 (I) 化合物 / 盐 / 溶剂化物（活性成分）与药学上可接受的助剂、稀释剂或载体。依赖于给药的方式，药物组合物将优选地包含 0.05 至 99% w（重量百分比）、更优选 0.05 至 80% w、进而更优选 0.10 至 70% w、进而更优选 0.10 至 50% w 的活性成分，所有重量百分比都基于全体组合物而言。

[0240] 本发明也提供药物组合物，包含如上所定义的式 (I) 化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂化物，结合有药学上可接受的助剂、稀释剂或载体。

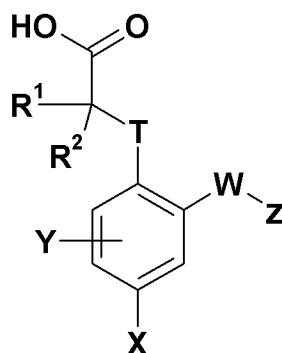
[0241] 药物组合物可以以溶液剂、混悬剂、七氟烷烃气雾剂和干粉制剂的形式局部给药（例如至肺和 / 或气道或者皮肤），或者全身给药，例如以片剂、胶囊剂、糖浆剂、粉剂或颗粒剂的形式口服给药，或者以溶液剂或混悬剂的形式肠胃外给药，或者皮下给药，或者以栓剂的形式直肠给药，或者透皮给药。

[0242] 优选地，本发明化合物是口服给药的。

[0243] 具体而言，本发明涉及以下方面：

[0244] 1. 式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐：

[0245]



(I)

[0246] 其中：

[0247] T 是键、 $S(O)_n$ (其中 n 是 0、1 或 2)、 CR^1R^2 或 NR^{13} ；[0248] W 是 O、 $S(O)_n$ (其中 n 是 0、1 或 2)、 NR^{13} 、 CR^1OR^2 或 CR^1R^2 ；[0249] X 是氢、卤素、氰基、硝基、 $S(O)_nR^6$ 、 OR^{12} 或者任选被一个或多个卤原子取代的 C_{1-6} 烷基；[0250] Y 选自氢、卤素、CN、硝基、 SO_2R^3 、 OR^4 、 SR^4 、 SOR^3 、 $SO_2NR^4R^5$ 、 $CONR^4R^5$ 、 NR^4R^5 、 $NR^6SO_2R^3$ 、 $NR^6CO_2R^6$ 、 NR^6COR^3 、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_7 环烷基或 C_{1-6} 烷基，后四种基团任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基独立选自：卤素、 OR^6 和 NR^6R^7 、 $S(O)_nR^6$ ，其中 n 是 0、1 或 2；[0251] Z 是芳基或杂芳基，任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基独立选自：氢、卤素、CN、OH、SH、硝基、 CO_2R^6 、 SO_2R^9 、 OR^9 、 SR^9 、 SOR^9 、 $SO_2NR^{10}R^{11}$ 、 $CONR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}R^{11}$ 、 $NHSO_2R^9$ 、 $NR^9SO_2R^9$ 、 $NR^6CO_2R^6$ 、 $NHCOR^9$ 、 NR^9COR^9 、 $NR^6CONR^4R^5$ 、 $NR^6SO_2NR^4R^5$ 、芳基、杂芳基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_7 环烷基或 C_{1-6} 烷基，后四种基团任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基独立选自：卤素、 C_3-C_7 环烷基、 OR^6 、 NR^6R^7 、 $S(O)_nR^6$ (其中 n 是 0、1 或 2)、 $CONR^6R^7$ 、 NR^6COR^7 、 $SO_2NR^6R^7$ 和 $NR^6SO_2R^7$ ；[0252] R^1 和 R^2 独立地表示氢原子、卤素、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_7 环烷基或 C_{1-6} 烷基，后四种基团任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基独立选自：卤素、 C_3-C_7 环烷基、 NR^6R^7 、 OR^6 、 $S(O)_nR^6$ (其中 n 是 0、1 或 2)；

[0253] 或者

[0254] R^1 和 R^2 一起可以形成 3-8 元环，其任选地含有一个或多个选自 O、S、 NR^6 的杂原子，并且本身任选地被一个或多个 C_1-C_3 烷基或卤素取代；[0255] R^3 表示 C_3-C_7 环烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_2-C_6 烯基或 C_2-C_6 炔基，它们均任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基独立选自：卤素、 C_3-C_7 环烷基、 OR^6 和 NR^6R^7 、 $S(O)_nR^6$ (其中 $n = 0$ 、1 或 2)、 $CONR^6R^7$ 、 NR^6COR^7 、 $SO_2NR^6R^7$ 和 $NR^6SO_2R^7$ ；[0256] R^4 和 R^5 独立地表示氢、 C_3-C_7 环烷基或 C_{1-6} 烷基，后两种基团任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基独立选自：卤素、 C_3-C_7 环烷基、 OR^6 和 NR^6R^7 、 $S(O)_nR^6$ (其中 $n = 0$ 、1 或 2)、 $CONR^6R^7$ 、 NR^6COR^7 、 $SO_2NR^6R^7$ 和 $NR^6SO_2R^7$ ；

[0257] 或者

[0258] R^4 和 R^5 与它们所连接的氮原子一起可以形成 3-8 元饱和杂环，其任选地含有一个或多个选自 O、 $S(O)_n$ (其中 $n = 0$ 、1 或 2)、 NR^8 的杂原子，并且本身任选地被卤素或 C_{1-3} 烷基

取代；

[0259] R^6 和 R^7 独立地表示氢原子或 C_{1-6} 烷基；

[0260] R^8 是氢、 C_{1-4} 烷基、 $-COC_{1-4}$ 烷基、 CO_2C_{1-4} 烷基或 $CONR^6C_{1-4}$ 烷基；

[0261] R^9 表示芳基、杂芳基、 C_3-C_7 环烷基或 C_{1-6} 烷基，后两种基团任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基独立选自：卤素、 C_3-C_7 环烷基、芳基、杂芳基、 OR^6 和 NR^6R^7 、 $S(O)_nR^6$ （其中 $n = 0, 1$ 或 2 ）、 $CONR^6R^7$ 、 NR^6COR^7 、 $SO_2NR^6R^7$ 和 $NR^6SO_2R^7$ ；

[0262] R^{10} 和 R^{11} 独立地表示芳基或杂芳基、氢、 C_3-C_7 环烷基或 C_{1-6} 烷基，后两种基团任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基独立选自：卤素、 C_3-C_7 环烷基、芳基、杂芳基、 OR^6 和 NR^6R^7 、 $S(O)_nR^6$ （其中 $n = 0, 1$ 或 2 ）、 $CONR^6R^7$ 、 NR^6COR^7 、 $SO_2NR^6R^7$ 和 $NR^6SO_2R^7$ ；

[0263] 或者

[0264] R^{10} 和 R^{11} 与它们所连接的氮原子一起可以形成3-8元饱和杂环，其任选地含有一个或多个选自 O 、 $S(O)_n$ （其中 $n = 0, 1$ 或 2 ）、 NR^8 的杂原子，并且本身任选地被卤素或 C_{1-3} 烷基取代；

[0265] R^{12} 表示氢原子或者任选被一个或多个卤原子取代的 C_{1-6} 烷基；

[0266] R^{13} 表示氢原子、任选被一个或多个卤原子取代的 C_{1-6} 烷基、 C_3-C_7 环烷基、 SO_2R^6 或 COC_{1-4} 烷基，

[0267] 条件是

[0268] • 当 T 是碳或键时，基团 Z 上的取代基不是 $NR^{10}R^{11}$ ，其中 $R^{10}R^{11}$ 独立地是氢、芳基或烷基，和

[0269] • 化合物2-[(4-羧基苯基)氨基]-4,5-二羟基-苯丙酸和4-氯-2-[(4-氯苯基)硫基]-苯乙酸排除在外。

[0270] 2. 项1的化合物或其药学上可接受的盐，其中 X 是三氟甲基或卤素。

[0271] 3. 项1或2的化合物或其药学上可接受的盐，其中 Y 是氢或 C_{1-6} 烷基。

[0272] 4. 项1至3中任一项的化合物或其药学上可接受的盐，其中 Z 是苯基，任选地如项1所定义地被取代。

[0273] 5. 项1至4中任一项的化合物或其药学上可接受的盐，其中 R^1 和 R^2 独立地是氢或 C_{1-3} 烷基。

[0274] 6. 项1至5中任一项的化合物或其药学上可接受的盐，其中 W 是 O 、 S 、 NH 或者 CH_2 。

[0275] 7. 项1至5中任一项的化合物或其药学上可接受的盐，其中 T 是键、 S 、 CR^1R^2 或 NR^{13} 。

[0276] 8. 项1的化合物或其药学上可接受的盐，所述化合物选自：

[0277] N -(4-氯-2-苯氧基苯基)甘氨酸；

[0278] 3-[2-(3-氰基苯氧基)-4-(三氟甲基)苯基]丙酸；

[0279] 3-[2-[2-氯-4-(甲磺酰基)苯氧基]-4-(三氟甲基)苯基]丙酸；

[0280] 3-[2-[2-氯-4-(乙磺酰基)苯氧基]-4-(三氟甲基)苯基]丙酸；

[0281] [(4-氯-2-{[2-氯-4-(乙磺酰基)苯基]硫基}苯基)硫基]乙酸；

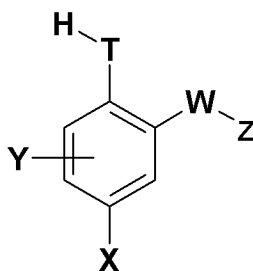
[0282] N -{4-氯-2-[2-氯-4-(乙磺酰基)苯氧基]苯基}甘氨酸；

[0283] ({4-氯-2-[2-氯-4-(乙磺酰基)苯氧基]苯基}硫基)乙酸；

[0284] 3-{2-[2-氯-4-(甲磺酰基)苯氧基]-4-氟苯基}丙酸；

- [0285] {2-[2-氯-4-(甲磺酰基)苯氧基]-4-氟苯基}乙酸；
- [0286] 4-氯-2-[2-氯-4-(甲磺酰基)苯氧基]- -甲基-苯丙酸；
- [0287] N-[2-[2-氯-4-(甲磺酰基)苯氧基]-4-氟苯基]-甘氨酸；
- [0288] N-[2-[2-氯-4-(乙磺酰基)苯氧基]-4-氟苯基]-甘氨酸；
- [0289] N-[2-[2-氯-4-(甲磺酰基)苯氧基]-4-氟苯基]-2-甲基-丙氨酸；
- [0290] N-[2-[2-氯-4-(甲磺酰基)苯氧基]-4-氟苯基]-D-丙氨酸；
- [0291] N-[4-氯-2-[2-氯-4-(甲磺酰基)苯氧基]苯基]-甘氨酸；
- [0292] [[4-氯-2-[2-氯-4-(甲磺酰基)苯氧基]苯基]硫基]-乙酸；
- [0293] N-[2-[2-氯-4-(乙磺酰基)苯氧基]-4-氟苯基]-D-丙氨酸；
- [0294] N-[4-氯-2-[2-氯-4-(甲磺酰基)苯氧基]苯基]-D-丙氨酸；
- [0295] N-[4-氯-2-[2-氯-4-(甲磺酰基)苯氧基]苯基]-N-甲基-甘氨酸；
- [0296] 2-[2-氯-4-(乙磺酰基)苯氧基]-4-氟-苯丙酸；
- [0297] 2-[4-(甲磺酰基)-3-(三氟甲基)苯氧基]-4-氟-苯丙酸；
- [0298] 2-[4-(乙磺酰基)-3-(三氟甲基)苯氧基]-4-氟-苯丙酸；
- [0299] N-[4-氯-2-[[4-(乙磺酰基)苯基]硫基]苯基]-甘氨酸；；
- [0300] N-[4-氯-2-[[4-(乙磺酰基)苯基]硫基]苯基]-D-丙氨酸；
- [0301] N-[4-氯-2-[4-(乙磺酰基)-3-(三氟甲基)苯氧基]苯基]-甘氨酸；
- [0302] N-[4-氯-2-[4-(乙磺酰基)-3-(三氟甲基)苯氧基]苯基]-D-丙氨酸；
- [0303] N-[2-[2-氯-4-(乙磺酰基)苯氧基]-4-(三氟甲基)苯基]-甘氨酸；
- [0304] N-[2-[4-(乙磺酰基)-3-(三氟甲基)苯氧基]-4-(三氟甲基)苯基]-甘氨酸；
- [0305] N-[4-氯-2-(2-氯-4-氰基苯氧基)苯基]-甘氨酸；
- [0306] N-[2-(4-溴-2-氯苯氧基)-4-氯苯基]-甘氨酸；
- [0307] N-[4-氯-2-[2-氯-4-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯氧基]苯基]-甘氨酸；
- [0308] N-[4-氯-2-[2-氯-4-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯氧基]苯基]-甘氨酸；
- [0309] N-[4-氯-2-[2-氯-4-(5-嘧啶基)苯氧基]苯基]-甘氨酸；
- [0310] N-[4-氯-2-[2-氯-4-(2-吡啶基)苯氧基]苯基]-甘氨酸；
- [0311] 4-氯-2-[2-氯-4-(乙磺酰基)苯氧基]-苯丙酸；
- [0312] 4-氯-2-[2-氰基-4-(乙磺酰基)苯氧基]-苯丙酸；
- [0313] N-(4-氯-2-{2-氯-4-[(乙磺酰基)氨基]苯氧基}苯基)甘氨酸；
- [0314] N-{4-氯-2-[3-氯-4-(三氟甲基)苯氧基]苯基}甘氨酸；
- [0315] N-{4-氯-2-[4-氰基-2-(三氟甲基)苯氧基]苯基}甘氨酸；
- [0316] N-{4-氯-2-[2-氰基-4-(三氟甲基)苯氧基]苯基}甘氨酸；
- [0317] N-{4-氯-2-[4-[(甲磺酰基)氨基]-2-(三氟甲基)苯氧基]苯基}甘氨酸；
- [0318] N-{4-氯-2-[4-[甲基(甲磺酰基)氨基]-2-(三氟甲基)苯氧基]苯基}甘氨酸；
- [0319] 4-氯-2-[4-(乙磺酰基)-2-(三氟甲基)苯氧基]-苯丙酸；
- [0320] 4-氯-2-[4-(甲磺酰基)-2-(三氟甲基)苯氧基]-苯丙酸；

- [0321] 4-氟-2-[4-(甲磺酰基)-2-(三氟甲基)苯氧基]-苯丙酸；
 [0322] 2-[4-(乙磺酰基)-2-(三氟甲基)苯氧基]-4-氟-苯丙酸；
 [0323] 2-[2-氰基-4-(乙磺酰基)苯氧基]-4-氟-苯丙酸；
 [0324] 2-[2-氰基-4-(甲磺酰基)苯氧基]-4-氟-苯丙酸；
 [0325] 4-氯-2-[[2-氯-4-(甲磺酰基)苯基]氨基]-苯丙酸；
 [0326] 4-氯-2-[[2-氯-4-(乙磺酰基)苯基]氨基]-苯丙酸；
 [0327] 4-氯-2-[[2-(三氟甲基)-4-(甲磺酰基)苯基]氨基]-苯丙酸；
 [0328] 4-氯-2-[[2-(三氟甲基)-4-(乙磺酰基)苯基]氨基]-苯丙酸；
 [0329] 4-氯-2-[4-(甲磺酰基)-2-(三氟甲基)苯氧基]-苯乙酸；
 [0330] 4-氯-2-[[4-(甲磺酰基)-2-(三氟甲基)苯基]巯基]-苯丙酸；
 [0331] 4-氯-2-[2-氟-4-(甲磺酰基)苯氧基]-苯丙酸；和
 [0332] 4-氯-2-[2-氯-4-(甲磺酰基)苯氧基]-苯丙酸。
 [0333] 9. 项 1 至 8 中任一项的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐，其用于治疗。
 [0334] 10. 治疗由前列腺素 D2 介导的疾病的方法，包含对患者给药治疗有效量的项 1 至 8 所定义的式 (I) 化合物或药学上可接受的盐。
 [0335] 11. 项 10 的治疗方法，其中所述疾病是哮喘或鼻炎。
 [0336] 12. 制备式 (I) 化合物的方法，包括：使式 (II) 化合物与式 (III) 化合物反应，式 (II) 化合物：
 [0337]



(II)

- [0338] 其中 $T = S$ 或 NR^{13} , W 、 X 、 Y 和 Z 是如式 (I) 所定义的或其受保护的衍生物，
 [0339] 式 (III) 化合物：
 [0340] $L-CR^1R^2CO_2R^{14}$ (III)
 [0341] 其中 R^1 和 R^2 是如式 (I) 所定义的或其受保护的衍生物， R^{14} 是 H 或 C_1-C_{10} 烷基， L 是离去基团；任选地之后以任意顺序：
 [0342] • 除去任何保护基团
 [0343] • 将酯基团 R^{14} 水解为相应的酸
 [0344] • 将硫化物氧化为亚砷或砷
 [0345] 生成药学上可接受的盐。
 [0346] 下面通过下述非限制性实施例对本发明进行示例性说明，另有规定除外：
 [0347] (i) 当给出时，引用 1H NMR 数据，并且以主要诊断质子的 δ 值形式，以相对于作为内标的四甲基硅烷 (TMS) 的百万分之一 (ppm) 的形式表示；
 [0348] (ii) 质谱 (MS)：一般仅报道指示母体质量的离子，除非另有规定，所引用的质量

离子为带正电的质量离子 $-(M+H)^+$;

[0349] (iii) 实施例和方法的标题化合物利用来自 Advanced Chemical Development Inc, Canada 的 ACD/name (6.0 版) 来命名;

[0350] (iv) 除非另有规定, 利用 Symmetry、NovaPak 或 Ex-Terra 反相二氧化硅柱进行反相 HPLC;

[0351] (v) 溶剂用 $MgSO_4$ 或 Na_2SO_4 干燥;

[0352] (vi) 使用下列缩写:

[0353] EtOAc 乙酸乙酯

[0354] DCM 二氯甲烷

[0355] h 小时

[0356] HPLC 高效液相色谱

[0357] NMP N-甲基吡咯烷

[0358] DMF N,N-二甲基甲酰胺

[0359] THF 四氢呋喃

[0360] mcpba 3-氯过苯甲酸 (Aldrich 77% max)

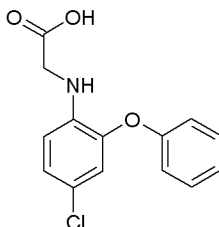
[0361] $Pd(dppf)Cl_2$ [1,1'-双(二苯膦基)二茂铁] 二氯化钯 (II), 与二氯甲烷的配合物

[0362] RT 室温

[0363] 实施例 1

[0364] N-(4-氯-2-苯氧基苯基)甘氨酸

[0365]



[0366] (i) 4-氯-2-苯氧基苯胺

[0367] 在 RT, 将 2-氟-4-氯-硝基苯 (0.50g)、苯酚 (0.27g) 和碳酸钾 (0.40g) 在无水 DMSO (10ml) 中搅拌 2h。将混合物用水稀释, 用二乙醚萃取, 干燥, 减压蒸发, 得到黄色油状物 (0.90g)。将该油溶于冰乙酸 (20ml), 用还原铁粉 (0.90g) 处理。将混合物在 RT 剧烈搅拌 2h, 通过硅藻土过滤, 用 DCM 洗涤, 减压蒸发滤液, 收率 0.9g。

[0368] MS:ESI(+ve) 220 (M+1)

[0369] (ii) N-(4-氯-2-苯氧基苯基)甘氨酸

[0370] 将步骤 (i) 的产物 (0.9g)、溴乙酸叔丁酯 (0.8ml) 与乙酸钠 (0.5g) 在乙醇 (20ml) 中的混合物回流加热 20h, 冷却, 减压蒸发。将残余物溶于乙酸乙酯, 用水洗涤, 干燥, 减压蒸发, 得到橙色油状物 (1.4g)。将该油状物溶于三氟乙酸 / DCM 1 : 1 (20ml), RT 搅拌 24h, 然后减压蒸发。残余物经过反相 HPLC 纯化, 收率 0.149g。

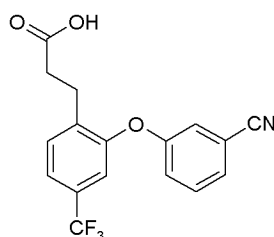
[0371] 1H NMR DMSO- d_6 : δ 7.40-7.36 (2H, m), 7.15-7.11 (1H, m), 7.06-6.96 (3H, m), 6.76 (1H, s), 6.63-6.61 (1H, d), 5.56 (1H, m), 3.86 (2H, s).

[0372] MS :APCI (-ve) 276 (M-1)

[0373] 实施例 2

[0374] 3-[2-(3- 氰基苯氧基)-4-(三氟甲基) 苯基] 丙酸

[0375]



[0376] (i) 3-[2- 甲酰基 -5-(三氟甲基) 苯氧基] 苄腈

[0377] 将 4-(1,1,1- 三氟甲基)-2- 氟 - 苯甲醛 (2.5g)、碳酸钾 (1.79g) 与 3- 氰基苯酚 (1.54g) 在 DMF (20ml) 中的混合物在 110℃ 加热 2h, 然后冷却。加入水 (200ml), 将混合物用乙酸乙酯萃取, 干燥, 减压蒸发。残余物经过二氧化硅色谱纯化, 用异己烷 / 二乙醚 2 : 1 洗脱, 得到无色油状物, 收率 2.0g。

[0378] MS :ESI (-ve) 290 (M-1)

[0379] (ii) 3-[2-(羟甲基)-5-(三氟甲基) 苯氧基] 苄腈

[0380] 将步骤 (i) 的产物 (2.0g) 溶于无水乙醇 (20ml), 然后加入硼氢化钠 (0.15g)。将混合物在 RT 搅拌过夜, 然后减压蒸发, 得到白色固体。使固体在 2M 盐酸与乙酸乙酯之间分配, 将有机层干燥, 减压蒸发, 收率 0.70g。

[0381] ¹H NMR CDCl₃: δ 7.73-7.66 (1H, m), 7.52-7.39 (3H, m), 7.23-7.18 (2H, m), 7.11-7.08 (1H, m), 4.81-4.79 (2H, s), 1.91 (1H, bs)。

[0382] (iii) 2-(3- 氰基苯氧基)-4-(三氟甲基) 苄基甲磺酸酯

[0383] 在 -20℃, 将三乙胺 (0.33ml)、接着甲磺酰氯 (0.185ml) 加入到步骤 (ii) 的产物 (0.7g) 的 DCM (20ml) 溶液中。将混合物在 0℃ 搅拌 1h, 然后用二氯甲烷稀释, 用水洗涤, 干燥, 减压蒸发, 收率 0.97g。

[0384] MS :ESI (-ve) 278 (M-OMs)

[0385] (iv) [2-(3- 氰基苯氧基)-4-(三氟甲基) 苄基] 丙二酸二乙基酯

[0386] 在 0℃, 将氢化钠 (60% wt. 油分散体, 0.105g) 加入到丙二酸二乙酯 (0.40ml) 的无水 THF (20ml) 溶液中。将混合物在 RT 搅拌 30min, 冷却至 0℃, 然后加入步骤 (iii) 的产物 (0.97g) 的 THF (10ml) 溶液。将混合物在 RT 搅拌过夜, 加入水, 混合物用二乙醚萃取。将有机层干燥, 减压蒸发, 得到油状物, 经过二氧化硅色谱纯化, 用异己烷 / 二乙醚 2 : 1 洗脱。收率 0.6g。

[0387] MS :ESI (-ve) 434 (M-1)

[0388] (v) 3-[2-(3- 氰基苯氧基)-4-(三氟甲基) 苯基] 丙酸

[0389] 将氯化钠 (0.1g) 加入到步骤 (iv) 的产物 (0.6g) 的 DMSO (5ml) 与水 (1ml) 溶液中, 然后在 120℃ 加热 12 小时。将混合物冷却, 在 2M 氢氧化钠与二乙醚之间分配。将水层用 2M 盐酸酸化, 用乙酸乙酯萃取, 将有机层干燥, 减压蒸发。残余物经过反相 HPLC 纯化。收率 0.108g。

[0390] ¹H NMR :DMSO-d₆ : δ 7.35-7.32 (1H, m), 7.65-7.54 (5H, m), 7.25-7.24 (1H, s),

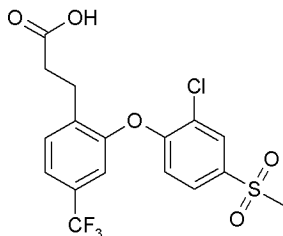
2. 89-2. 85 (2H, t), 2. 59-2. 51 (2H, t).

[0391] MS :ESI (-ve) 334 (M-1)

[0392] 实施例 3

[0393] 3-[2-[2- 氯 -4-(甲磺酰基) 苯氧基]-4-(三氟甲基) 苯基] 丙酸

[0394]



[0395] (i) 2- 甲氧基 -4-(三氟甲基) 苯甲醛

[0396] 将甲醇钠溶液 (25% wt 甲醇溶液, 50ml) 加入到 (4-(1,1,1-三氟甲基)-2- 氟 - 苯甲醛 (5.0g) 的甲醇 (50ml) 溶液中, 将混合物回流加热 2h。加入水 (200ml), 混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层干燥, 减压蒸发, 得到残余物, 经过二氧化硅色谱纯化, 用异己烷 / 二乙醚 3 : 1 洗脱, 收率 3.18g。

[0397] ^1H NMR CDCl_3 : δ 7.94-7.92 (1H, d), 7.31-7.22 (2H, m), 4.00 (3H, s).

[0398] (ii) 2- 羟基 -4-(三氟甲基) 苯甲醛

[0399] 将步骤 (i) 的产物 (3.18g) 与氯化锂 (1.96g) 在 DMF (30ml) 中的混合物在 150°C 加热 5h。使混合物在二乙醚与 2M 盐酸之间分配, 将有机层干燥, 减压蒸发溶剂。残余物经过二氧化硅色谱纯化, 用异己烷 / 二乙醚 3 : 1 洗脱, 收率 2.30g。

[0400] MS :ESI (-ve) 189 (M-1)

[0401] (iii) 2-(苄氧基)-4-(三氟甲基) 苯甲醛

[0402] 将步骤 (ii) 的产物 (2.3g)、苄基溴 (1.44ml) 与碳酸钾 (1.67g) 在 DMF (20ml) 中的混合物在 RT 搅拌 2h。使混合物在二乙醚与水之间分配, 将有机层干燥, 减压蒸发溶剂。残余物经过二氧化硅色谱纯化, 用 40/60 石油醚 / 二乙醚 4 : 1 洗脱, 收率 2.83g。

[0403] ^1H NMR CDCl_3 : δ 10.56-10.55 (1H, s), 7.97-7.96 (1H, d), 7.47-7.25 (7H, m), 5.23 (2H, s).

[0404] (iv) (2E)-3-[2-(苄氧基)-4-(三氟甲基) 苯基] 丙烯酸叔丁基酯

[0405] 在 0°C, 将氢化钠 (60% wt 油分散体, 0.406g) 加入到叔丁基 -P,P- 二甲基磷酰乙酸酯 (2.27g) 的无水 DMF (20ml) 溶液中。将混合物在 RT 搅拌 30min, 冷却至 0°C, 然后加入步骤 (iii) 的产物 (2.83g)。16h 后使混合物在二乙醚与水之间分配, 将有机层干燥, 减压蒸发溶剂。残余物经过二氧化硅色谱纯化, 用异己烷 / 二乙醚 4 : 1 洗脱, 收率 3.25g。

[0406] ^1H NMR CDCl_3 : δ 7.98-7.93 (1H, d), 7.63-7.18 (8H, m), 6.52-6.46 (1H, d), 5.18 (2H, s), 1.52 (9H, s).

[0407] (v) 3-[2- 羟基 -4-(三氟甲基) 苯基] 丙酸叔丁基酯

[0408] 将步骤 (iv) 的产物 (3.25g) 与 10% 披钨碳 (0.325g) 在乙醇 (40ml) 中的混合物在 3.0 巴压力下氢化过夜。将混合物通过硅藻土过滤, 在减压下浓缩滤液, 得到白色固体 (2.22g)。

[0409] MS :ESI (-ve) 289 (M-1)

[0410] (vi) 3-氯-4-氟苯基甲基硫

[0411] 将碘代甲烷 (1.15ml) 加入到搅拌着的 3-氯-4-氟-苯硫酚 (3.0g) 与碳酸钾 (2.48g) 在 DMF (20ml) 中的混合物中, 放置过夜。将反应用水稀释, 用二乙醚萃取, 将有机层干燥, 减压蒸发, 收率 4.3g。

[0412] ^1H NMR CDCl_3 : δ 7.31–7.14 (2H, m), 7.13–7.03 (1H, m), 3.23–3.21 (3H, s).

[0413] (vii) 3-氯-4-氟苯基甲基砒

[0414] 将 3-氯过苯甲酸 (70% 纯度, 10.75g) 加入到步骤 (vi) 的产物 (4.3g) 的 DCM (100ml) 溶液中, 在 RT 搅拌 2h。使混合物在 DCM/ 焦亚硫酸钠水溶液之间分配, 将有机层用碳酸氢钠水溶液、水洗涤, 干燥, 减压蒸发。收率 4.0g。

[0415] ^1H NMR CDCl_3 : δ 8.06–8.03 (1H, m), 7.89–7.84 (1H, m), 7.38–7.32 (1H, m), 3.08 (3H, s).

[0416] (viii) 3-[2-[2-氯-4-(甲磺酰基)苯氧基]-4-(三氟甲基)苯基]丙酸

[0417] 将步骤 (v) 的产物 (0.6g)、步骤 (vii) 的产物 (0.43g) 与碳酸钾 (0.285g) 在 NMP (10ml) 中的混合物在 70°C 加热 4h。使混合物在二乙醚与水之间分配, 将有机层干燥, 减压蒸发溶剂。将残余物溶于 50% DCM/ 三氟乙酸 (20ml), 在 RT 搅拌 2h。减压蒸发溶剂, 残余物经过 RPHPLC 纯化, 收率 0.175g。

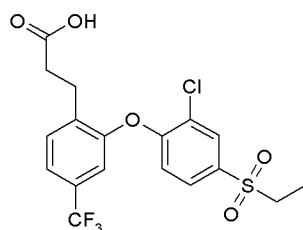
[0418] ^1H NMR $\text{DMSO}-d_6$: δ 8.17–8.16 (1H, s), 7.87–7.84 (1H, d), 7.69–7.61 (2H, m), 7.40 (1H, s), 7.08–7.06 (1H, d), 3.28 (3H, s), 2.87–2.82 (2H, t), 2.62–2.57 (2H, t).

[0419] MS:ESI (-ve) 421 (M-1)

[0420] 实施例 4

[0421] 3-[2-[2-氯-4-(乙磺酰基)苯氧基]-4-(三氟甲基)苯基]丙酸

[0422]



[0423] (i) 3-氯-4-氟苯基乙基砒

[0424] 使用碘代乙烷, 借助实施例 3 步骤 (vi)–(vii) 的方法制备小标题化合物。

[0425] ^1H NMR CDCl_3 : δ 8.01–7.98 (1H, d), 7.84–7.79 (1H, m), 7.37–7.31 (1H, m), 3.17–3.09 (2H, q), 1.33–1.26 (3H, t).

[0426] (ii) 3-[2-[2-氯-4-(乙磺酰基)苯氧基]-4-(三氟甲基)苯基]丙酸

[0427] 使用步骤 (i) 的产物, 借助实施例 3 的方法制备标题化合物。

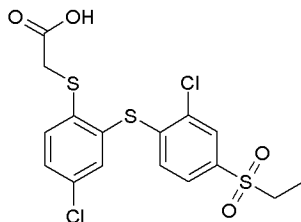
[0428] ^1H NMR $\text{DMSO}-d_6$: δ 8.07–8.00 (1H, d), 7.81–7.77 (1H, d), 7.698–7.56 (2H, m), 7.40 (1H, bm), 7.01–6.98 (1H, d), 3.39–3.32 (2H, q), 2.77–2.72 (2H, t), 2.26–2.21 (2H, t), 1.14–1.09 (3H, t).

[0429] MS:ESI (-ve) 435 (M-1)

[0430] 实施例 5

[0431] [(4-氯-2-{[2-氯-4-(乙磺酰基)苯基]硫基}苯基)硫基]乙酸

[0432]



[0433] (i) 2-氯-4-(乙磺酰基)苯硫酚

[0434] 将硫化钠 (0.252g) 加入到实施例 4 步骤 (i) 的产物 (1.0g) 的无水 DMF (10ml) 溶液中, 在 RT 搅拌 2h。将混合物用 2M 氢氧化钠溶液稀释, 用二乙醚萃取。将水层用 2M 盐酸酸化, 用乙酸乙酯萃取, 干燥, 减压蒸发, 粗收率 1.60g。

[0435] MS:ESI(-ve) 235 (M-1)

[0436] (ii) 4-氯-2-{[2-氯-4-(乙磺酰基)苯基]硫基}-1-硝基苯

[0437] 将步骤 (i) 的产物 (1.60g)、碳酸钾 (0.934g) 与 2-氟-4-氯-硝基苯 (1.18g) 在 DMF (20ml) 中的混合物在 RT 搅拌过夜。加入水 (200ml), 混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层干燥, 减压蒸发, 残余物经过二氧化硅色谱纯化, 用异己烷/二乙醚 4:1 洗脱, 收率 0.80g。

[0438] $^1\text{H NMR}$ CDCl_3 : δ 8.23-8.21 (1H, d), 8.11-8.10 (1H, s), 7.90-7.84 (2H, m), 7.34-7.31 (1H, d), 6.76-6.75 (1H, d), 3.10 (2H, q), 1.37-1.26 (3H, t).

[0439] (iii) 4-氯-2-{[2-氯-4-(乙磺酰基)苯基]硫基}苯胺

[0440] 将步骤 (ii) 的产物 (0.80g) 与还原铁粉 (0.80g) 在冰乙酸 (30ml) 中的混合物在 RT 剧烈搅拌 2h。将混合物通过硅藻土过滤, 减压蒸发滤液, 得到褐色油状物, 用 2M NaOH 中和, 用乙酸乙酯萃取。将有机层干燥, 减压蒸发, 残余物经过二氧化硅色谱纯化, 用异己烷/乙酸乙酯 2:1 洗脱, 收率 0.70g。

[0441] $^1\text{H NMR}$ CDCl_3 : δ 7.88-7.87 (1H, m), 7.58-7.54 (1H, m), 7.44-7.43 (1H, m), 7.33-7.28 (1H, m), 6.82-6.75 (2H, m), 4.30 (2H, s), 3.12-3.05 (2H, q), 1.32-1.18 (3H, t).

[0442] MS:ESI(-ve) 360 (M-1)

[0443] (iv) [(4-氯-2-{[2-氯-4-(乙磺酰基)苯基]硫基}苯基)硫基]乙酸乙基酯

[0444] 将硫基乙酸乙酯 (0.11ml)、接着亚硝酸异戊酯 (0.16ml) 加入到步骤 (iii) 的产物 (0.35g) 的无水乙腈 (20ml) 溶液中, 在 60°C 加热 10h。将混合物用水稀释, 用二乙醚萃取, 将有机层干燥, 减压蒸发。残余物经过二氧化硅色谱纯化, 用异己烷/二乙醚 1:1 洗脱, 收率 0.10g。

[0445] MS:ESI(+ve) 465 (M+1)

[0446] (v) [(4-氯-2-{[2-氯-4-(乙磺酰基)苯基]硫基}苯基)硫基]乙酸

[0447] 将步骤 (iv) 的产物 (0.10g)、氢氧化钠 (0.018g) 在甲醇 (5ml) 与水 (5ml) 中的混合物在 RT 搅拌 1h。使混合物在 2M 盐酸/乙酸乙酯之间分配, 分离有机层, 干燥, 减压蒸发。残余物经过反相 HPLC 纯化。收率 0.012g。

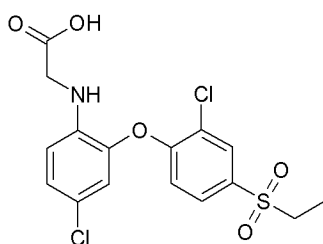
[0448] $^1\text{H NMR}$ $\text{DMSO}-d_6$: δ 7.97 (1H, s), 7.71-7.63 (3H, m), 7.50-7.48 (1H, d), 6.81-6.79 (1H, d), 3.80 (2H, s), 3.40-3.31 (2H, q), 1.11-1.07 (3H, t).

[0449] MS:ESI(-ve) 435/437 (M-1)

[0450] 实施例 6

[0451] N-{4-氯-2-[2-氯-4-(乙磺酰基)苯氧基]苯基}甘氨酸

[0452]



[0453] (i) 2-氯-4-(乙磺酰基)苯酚

[0454] 将实施例 4 步骤 (i) 的产物 (1.0g) 的无水 NMP (20ml) 溶液用 2-丁炔-1-醇 (0.63ml) 和叔丁醇钠 (0.864g) 处理,将混合物在 80℃ 搅拌 2h。使混合物在水 / 乙酸乙酯之间分配,分离有机层,干燥,减压蒸发,收率 1.06g。

[0455] MS:ESI(-ve) 219 (M-1)

[0456] (ii) 4-氯-2-[2-氯-4-(乙磺酰基)苯氧基]-1-硝基苯

[0457] 使用步骤 (i) 的产物,借助实施例 5 步骤 (ii) 的方法制备小标题化合物。收率 1.0g。

[0458] ¹H NMR CDCl₃: δ 8.08-8.05 (2H, m), 7.82-7.78 (1H, d), 7.38-7.26 (1H, d), 7.08-7.04 (2H, d), 3.19-3.12 (2H, q), 1.35-1.30 (3H, t).

[0459] (iii) 4-氯-2-[2-氯-4-(乙磺酰基)苯氧基]苯胺

[0460] 使用步骤 (ii) 的产物,借助实施例 5 步骤 (iii) 的方法制备小标题化合物。收率 0.95g。

[0461] MS:ESI(-ve) 344/346 (M-1)

[0462] (iv) N-{4-氯-2-[2-氯-4-(乙磺酰基)苯氧基]苯基}甘氨酸乙基酯

[0463] 将步骤 (iii) 的产物 (0.95g)、溴乙酸乙酯 (0.145ml) 与乙酸钠 (0.160g) 在无水乙醇 (30ml) 中的混合物回流加热 24h。加入另外 5 当量溴乙酸乙酯,加热另外 48h。使混合物在水 / 乙酸乙酯之间分配,分离有机层,干燥,减压蒸发。残余物经过二氧化硅色谱纯化,用异己烷 / 二乙醚 1 : 1 洗脱,收率 0.44g。

[0464] MS:ESI(+ve) 431 (M+1)

[0465] (v) N-{4-氯-2-[2-氯-4-(乙磺酰基)苯氧基]苯基}甘氨酸

[0466] 使用步骤 (iv) 的产物,借助实施例 5 步骤 (v) 的方法制备标题化合物。收率 0.181g。

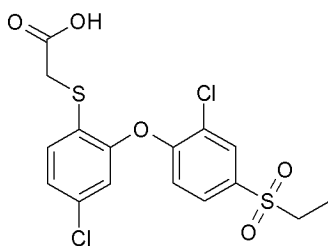
[0467] ¹H NMR DMSO-d₆: δ 8.04 (1H, s), 7.78-7.75 (1H, d), 7.15-7.13 (1H, d), 7.05 (1H, s), 6.98-6.96 (1H, d), 6.65-6.63 (1H, d), 5.40 (1H, bs), 3.40-3.31 (4H, m), 1.13-1.07 (3H, t).

[0468] MS:ESI(-ve) 402/404 (M-1)

[0469] 实施例 7

[0470] ({4-氯-2-[2-氯-4-(乙磺酰基)苯氧基]苯基}硫基)乙酸

[0471]



[0472] (i) ({4-氯-2-[2-氯-4-(乙磺酰基)苯氧基]苯基}硫基)乙酸乙基酯

[0473] 使用实施例6步骤(iii)的产物,借助实施例5步骤(iv)的方法制备小标题化合物。收率0.4g。

[0474] MS:ESI(+ve) 467 (M+NH₄)

[0475] (ii) ({4-氯-2-[2-氯-4-(乙磺酰基)苯氧基]苯基}硫基)乙酸

[0476] 使用步骤(i)的产物,借助实施例5步骤(v)的方法制备标题化合物。收率0.02g。

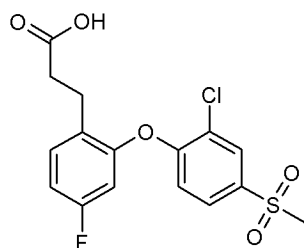
[0477] ¹H NMR DMSO-d₆: δ 8.07 (1H, s), 7.79-7.76 (1H, d), 7.54-7.47 (1H, d), 7.41-7.33 (2H, m), 7.00-6.97 (1H, d), 3.77 (2H, s), 3.50-3.23 (2H, q), 1.23-1.05 (3H, t).

[0478] MS:ESI(-ve) 419/421 (M-1)

[0479] 实施例8

[0480] 3-{2-[2-氯-4-(甲磺酰基)苯氧基]-4-氟苯基}丙酸

[0481]



[0482] 使用4-氟-2-甲氧基苯甲醛,借助实施例3的方法制备标题化合物。收率0.137g。

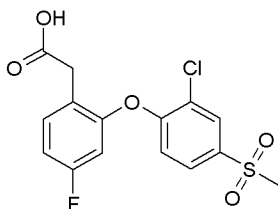
[0483] ¹H NMR DMSO-d₆: δ 8.15-8.14 (1H, s), 7.86-7.83 (1H, d), 7.48-7.44 (1H, m), 7.13-7.07 (2H, m), 6.99-6.96 (1H, d), 3.27 (3H, s), 2.76-2.72 (2H, t), 2.54-2.49 (2H, t).

[0484] MS:ESI(-ve) 371 (M-1)

[0485] 实施例9

[0486] {2-[2-氯-4-(甲磺酰基)苯氧基]-4-氟苯基}乙酸

[0487]



[0488] (i) 4-氟-2-羟基苯甲醛

[0489] 使用4-氟-2-甲氧基苯甲醛,借助实施例3步骤(ii)的方法制备小标题化合物。收率3.0g。

[0490] ¹H NMR CDCl₃: δ 11.83 (1H, s), 9.83 (1H, s), 7.58-7.53 (1H, m), 6.75-6.65 (2H, m).

[0491] (ii) 2-(苯氧基)-4-氟苯甲醛

[0492] 将步骤 (i) 的产物 (3.0g)、碳酸钾 (4.42g) 与苄基溴 (3.90ml) 在 DMF (40ml) 中的混合物在 90℃ 加热 14h。使混合物在水 / 乙酸乙酯之间分配, 分离有机层, 干燥, 减压蒸发。残余物经过二氧化硅色谱纯化, 用异己烷 / 二乙醚 5 : 1 洗脱, 收率 6.3g。

[0493] (iii) [2-(苄氧基)-4-氟苯基] 甲醇

[0494] 将硼氢化钠 (0.223g) 加入到步骤 (ii) 的产物 (1.07g) 的无水乙醇 (30ml) 溶液中, 将混合物在 RT 搅拌过夜。使混合物在 2M 盐酸 / 乙酸乙酯之间分配, 分离有机层, 干燥, 减压蒸发, 收率 1.08g。

[0495] MS :ESI (-ve) 231 (M-1)

[0496] (iv) 苄基 2-(氯甲基)-5-氟苯基醚

[0497] 将步骤 (iii) 的产物 (1.06g)、甲磺酰氯 (0.351ml) 与三乙胺 (0.636ml) 在 DCM (20ml) 中的混合物在 RT 搅拌 2h。使混合物在水 / DCM 之间分配, 分离有机层, 干燥, 减压蒸发。残余物经过二氧化硅色谱纯化, 用异己烷 / DCM 1 : 1 洗脱, 收率 0.7g。

[0498] $^1\text{H NMR}$ CDCl_3 : δ 7.47-7.25 (6H, m), 6.69-6.62 (2H, m), 5.11 (2H, s), 4.59 (2H, s).

[0499] (v) [2-(苄氧基)-4-氟苯基] 乙酸

[0500] 将步骤 (iv) 的产物 (0.7g) 与氰化钠 (0.162g) 在 DMSO (20ml) 中的混合物在 60℃ 加热 2h。加入 2M 氢氧化钠 (10ml), 将混合物在 100℃ 加热 6h, 然后在 RT 搅拌 2h。使混合物在 2M 盐酸 / 乙酸乙酯之间分配, 分离有机层, 干燥, 减压蒸发, 收率 0.68g。

[0501] MS :ESI (-ve) 259 (M-1)

[0502] (vi) (4-氟-2-羟基苯基) 乙酸

[0503] 借助实施例 3 步骤 (v) 的方法制备小标题化合物。收率 0.34g。

[0504] MS :ESI (-ve) 169 (M-1)

[0505] (vii) {2-[2-氯-4-(甲磺酰基)苯氧基]-4-氟苯基} 乙酸

[0506] 将氢化钠 (60% wt 油分散体, 0.176g) 加入到步骤 (vi) 的产物 (0.34g) 的无水 DMF (10ml) 溶液中, 在 RT 搅拌 1h, 然后加入实施例 3 步骤 (vii) 的产物 (0.416g)。将混合物在 80℃ 加热 1h, 然后在 2M 盐酸 / 乙酸乙酯之间分配。将有机层干燥, 减压蒸发, 残余物经过反相 HPLC 纯化。收率 0.064g。

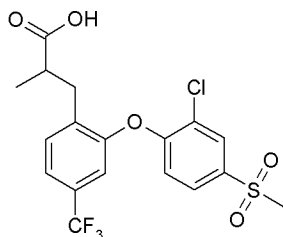
[0507] $^1\text{H NMR}$ $\text{DMSO}-d_6$: δ 8.10 (1H, s), 7.82-7.80 (1H, d), 7.48-7.44 (1H, m), 7.11-7.08 (2H, m), 6.97-6.94 (1H, d), 3.41-3.35 (2H, s), 3.26 (3H, s).

[0508] MS :ESI (-ve) 357 (M-1)

[0509] 实施例 10

[0510] 4-氯-2-[2-氯-4-(甲磺酰基)苯氧基]- α -甲基-苯丙酸

[0511]



[0512] i) (2E)-3-(4-氯-2-甲氧基苯基)-2-甲基-, 乙基酯, 2-丙烯酸

[0513] 使用乙基-P,P-二甲基磷酰乙酸酯和实施例 3 步骤 i) 的产物, 借助实施例 3 步骤

iv) 的方法制备小标题化合物。收率 1.85g。

[0514] ^1H NMR CDCl_3 : δ 7.75–7.10 (4H, m), 4.31–4.25 (2H, q), 3.90 (3H, s), 2.03–2.02 (3H, s), 1.37–1.33 (3H, t).

[0515] ii) (2E)-3-(4-氯-2-羟基苯基)-2-甲基-2-丙烯酸, 乙基酯

[0516] 使用步骤 i) 的产物, 借助实施例 3 步骤 ii) 的方法制备小标题化合物。收率 1.80g。

[0517] MS:ESI(-ve) 273 (M-1)

[0518] iii) (2E)-3-[4-氯-2-[2-氯-4-(甲磺酰基)苯氧基]苯基]-2-甲基-2-丙烯酸

[0519] 使用步骤 ii) 的产物, 借助实施例 3 步骤 viii) 的方法制备小标题化合物。收率 0.35g。

[0520] ^1H NMR $\text{DMSO}-d_6$: δ 12.74 (1H, bs), (1H, m), 7.49 (6H, m), 7.12–7.10 (1H, d), 3.27–3.26 (3H, s), 1.94 (3H, s).

[0521] iv) 4-氯-2-[2-氯-4-(甲磺酰基)苯氧基]- α -甲基-苯丙酸

[0522] 使用步骤 iii) 的产物, 借助实施例 3 步骤 v) 的方法制备标题化合物。

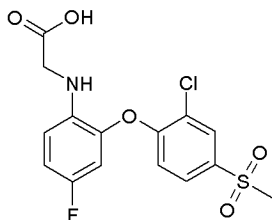
[0523] ^1H NMR $\text{DMSO}-d_6$: δ 8.10 (1H, s), 7.82–7.80 (1H, d), 7.48–7.44 (1H, m), 7.11–7.08 (2H, m), 6.97–6.94 (1H, d), 3.41–3.35 (2H, s), 3.26 (3H, s).

[0524] MS:ESI(-ve) 435 (M-1)

[0525] 实施例 11

[0526] N-[2-[2-氯-4-(甲磺酰基)苯氧基]-4-氟苯基]-甘氨酸

[0527]



[0528] i) 2-氨基-5-氟-苯酚

[0529] 使用 2-硝基-5-氟苯酚, 借助实施例 3 步骤 v) 的方法制备小标题化合物。收率 1.74g。

[0530] MS:ESI(-ve) 126 (M-1)

[0531] ii) 2-[2-氯-4-(甲磺酰基)苯氧基]-4-氟-苯胺

[0532] 使用步骤 i) 的产物, 借助实施例 3 步骤 viii) 的方法制备小标题化合物。收率 1.00g。

[0533] ^1H NMR CDCl_3 : δ 8.05–7.73 (2H, m), 6.95–6.67 (4H, m), 3.48–3.47 (2H, bs), 3.06 (3H, s).

[0534] MS:ESI(-ve) 314 (M-1)

[0535] iii) N-[2-[2-氯-4-(甲磺酰基)苯氧基]-4-氟苯基]-甘氨酸

[0536] 使用步骤 ii) 的产物, 借助实施例 6 步骤 iv-v) 的方法制备标题化合物。

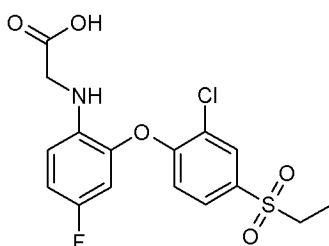
[0537] ^1H NMR $\text{DMSO}-d_6$: δ 8.10–6.62 (6H, m), 5.20 (1H, bs), 3.47 (2H, s), 3.25 (3H, s).

[0538] MS :ESI (-ve) 372 (M-1)

[0539] 实施例 12

[0540] N-[2-[2-氯-4-(乙磺酰基)苯氧基]-4-氟苯基]-甘氨酸

[0541]



[0542] i) 2-[2-氯-4-(乙磺酰基)苯氧基]-4-氟-苯胺

[0543] 使用实施例 4 步骤 i) 的产物,借助实施例 11 步骤 ii) 的方法制备小标题化合物。
收率 0.7g。

[0544] MS :ESI (+ve) 330 (M+1)

[0545] ii) N-[2-[2-氯-4-(乙磺酰基)苯氧基]-4-氟苯基]-甘氨酸

[0546] 使用步骤 i) 的产物,借助实施例 6 步骤 iv) 的方法制备标题化合物。

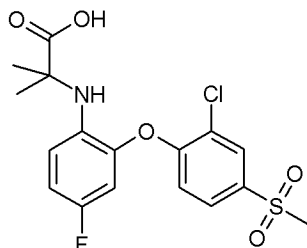
[0547] ^1H NMR DMSO- d_6 : δ 8.04-8.02 (1h, s), 7.78-7.74 (1H, d), 7.02-6.86 (3H, m), 6.69-6.65 (1H, m), (2H, m), 3.72 (2H, s), 3.41-3.30 (2H, q), 1.13-1.06 (3H, t).

[0548] MS :ESI (-ve) 386 (M-1)

[0549] 实施例 13

[0550] N-[2-[2-氯-4-(甲磺酰基)苯氧基]-4-氟苯基]-2-甲基-丙氨酸

[0551]



[0552] 使用实施例 11 步骤 ii) 的产物 (0.50g) 制备标题化合物,将其溶于无水丙酮 (30ml),用三氯甲基丙醇 (0.75g) 处理。将混合物冷却至 0℃,然后加入碎的氢氧化钠 (0.183g),在室温搅拌 1 小时。将这种过程再重复两次,在室温搅拌过夜。混合物用醚萃取 (弃去)。将水层酸化,用乙酸乙酯萃取,干燥,在减压下浓缩成油状物。残余物经过反相 HPLC 纯化,得到白色固体。

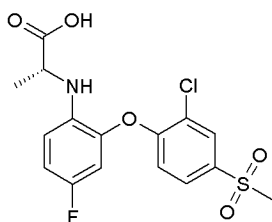
[0553] ^1H NMR DMSO- d_6 : δ 8.11-8.10 (1h, s), 7.84-7.80 (1H, d), 7.01-6.89 (3H, m), 6.72-6.67 (1H, m), 3.31 (3H, s), 1.41 (6H, s).

[0554] MS :ESI (-ve) 400 (M-1)

[0555] 实施例 14

[0556] N-[2-[2-氯-4-(甲磺酰基)苯氧基]-4-氟苯基]-D-丙氨酸

[0557]



[0558] i) N-[2-[2-氯-4-(甲磺酰基)苯氧基]-4-氟苯基]-D-丙氨酸, 乙基酯

[0559] 使用实施例 11 步骤 ii) 的产物 (0.44g) 制备小标题化合物: 将其溶于无水 DCM (20ml), 用 2,6-二甲基吡啶 (0.162ml)、接着乙基-o-三氟甲磺酰基-D-乳酸酯 (0.285ml) 处理。将混合物在室温搅拌过夜。在减压下将混合物浓缩至油状物。残余物经过色谱纯化, 用醚/异己烷 1:1 洗脱, 收率 0.6g。

[0560] MS:ESI (-ve) 414 (M-1)

[0561] ii) N-[2-[2-氯-4-(甲磺酰基)苯氧基]-4-氟苯基]-D-丙氨酸

[0562] 使用步骤 i) 的产物, 借助实施例 5 步骤 v) 的方法制备标题化合物。

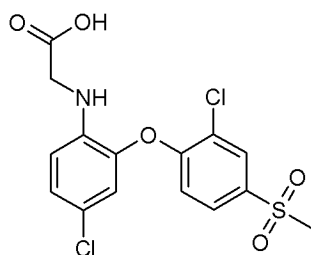
[0563] ^1H NMR DMSO- d_6 : δ 8.11-8.10 (1H, s), 7.83-7.79 (1H, d), 7.03-6.74 (4H, m), 4.14-4.07 (1H, q), 3.26 (3H, s), 1.35-1.26 (3H, d).

[0564] MS:ESI (-ve) 386 (M-1)

[0565] 实施例 15

[0566] N-[4-氯-2-[2-氯-4-(甲磺酰基)苯氧基]苯基]-甘氨酸

[0567]



[0568] i) 4-氯-2-[2-氯-4-(甲磺酰基)苯氧基]-苯胺

[0569] 使用 4-氯-2-羟基苯胺和实施例 3 步骤 vii) 的产物, 借助实施例 3 步骤 viii) 的方法制备小标题化合物。收率 3.0g。

[0570] MS:ESI (-ve) 330 (M-1)

[0571] ii) N-[4-氯-2-[2-氯-4-(甲磺酰基)苯氧基]苯基]-甘氨酸, 乙基酯

[0572] 使用步骤 i) 的产物, 借助实施例 6 步骤 iv) 的方法制备小标题化合物。收率 0.6g。

[0573] MS:ESI (+ve) 418 (M+1)

[0574] iii) N-[4-氯-2-[2-氯-4-(甲磺酰基)苯氧基]苯基]-甘氨酸

[0575] 使用步骤 ii) 的产物, 借助实施例 5 步骤 v) 的方法制备标题化合物。

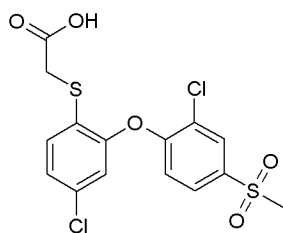
[0576] ^1H NMR DMSO- d_6 : δ 8.11-8.10 (1H, s), 7.82-7.79 (1H, d), 7.16-6.94 (3H, m), 6.67-6.64 (1H, d), 5.49 (1H, m), 3.51 (2H, s), 3.25 (3H, s).

[0577] MS:ESI (-ve) 388 (M-1)

[0578] 实施例 16

[0579] [[4-氯-2-[2-氯-4-(甲磺酰基)苯氧基]苯基]硫基]-乙酸

[0580]



[0581] i) [[4-氯-2-[2-氯-4-(甲磺酰基)苯氧基]苯基]硫基]-乙酸,乙基酯

[0582] 将巯基乙酸乙酯 (0.11ml)、接着亚硝酸异戊酯 (0.16ml) 加入到实施例 15 步骤 (i) 的产物 (0.5g) 的无水乙腈 (20ml) 溶液中,在 60℃加热 10h。将混合物用水稀释,用二乙醚萃取,将有机层干燥,减压蒸发。残余物经过二氧化硅色谱纯化,用二氯甲烷洗脱,收率 0.60g。

[0583] MS:ESI(+ve) 435 (M+1)

[0584] ii) [[4-氯-2-[2-氯-4-(甲磺酰基)苯氧基]苯基]硫基]-乙酸

[0585] 使用步骤 i) 的产物,借助实施例 5 步骤 v) 的方法制备标题化合物。

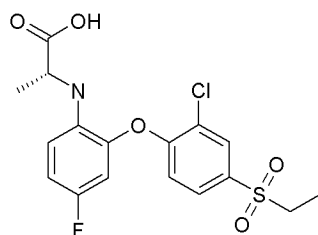
[0586] ¹H NMR DMSO-d₆: δ 8.13-8.12 (1H, s), 7.84-7.80 (1H, d), 7.50-7.29 (3H, m), 6.99-6.96 (1H, d), 3.75 (2H, s), 3.27 (3H, s).

[0587] MS:ESI(-ve) 405 (M-1)

[0588] 实施例 17

[0589] N-[2-[2-氯-4-(乙磺酰基)苯氧基]-4-氟苯基]-D-丙氨酸

[0590]



[0591] i) N-[2-[2-氯-4-(乙磺酰基)苯氧基]-4-氟苯基]-D-丙氨酸,甲基酯

[0592] 使用实施例 15 步骤 i) 的产物,借助实施例 14 步骤 i) 的方法制备小标题化合物。收率 0.5g。

[0593] MS:ESI(-ve) 416 (M-1)

[0594] ii) N-[2-[2-氯-4-(乙磺酰基)苯氧基]-4-氟苯基]-D-丙氨酸

[0595] 使用步骤 i) 的产物,借助实施例 5 步骤 v) 的方法制备标题化合物。

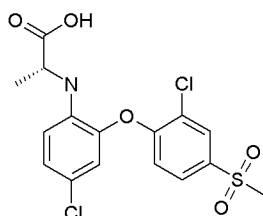
[0596] ¹H NMR DMSO-d₆: δ 8.04-8.03 (1H, s), 7.77-7.75 (1H, d), 6.98-6.91 (3H, m), 6.69-6.65 (1H, m), 5.40 (1H, m), 3.52-3.50 (1H, q), 3.40-3.30 (2H, q), 1.20-1.18 (3H, d), 1.13-1.07 (3H, t).

[0597] MS:ESI(-ve) 400 (M-1)

[0598] 实施例 18

[0599] N-[4-氯-2-[2-氯-4-(甲磺酰基)苯氧基]苯基]-D-丙氨酸

[0600]



[0601] i) N-[4-氯-2-[2-氯-4-(甲磺酰基)苯氧基]苯基]-D-丙氨酸, 甲基酯

[0602] 使用实施例 12 步骤 i) 的产物, 借助实施例 14 步骤 i) 的方法制备小标题化合物。收率 0.6g。

[0603] MS:ESI(+ve) 418 (M+1)

[0604] ii) N-[4-氯-2-[2-氯-4-(甲磺酰基)苯氧基]苯基]-D-丙氨酸

[0605] 使用步骤 i) 的产物, 借助实施例 5 步骤 v) 的方法制备标题化合物。

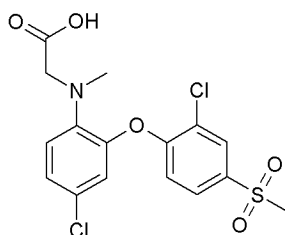
[0606] ^1H NMR DMSO- d_6 : δ 8.11-8.10 (1H, s), 7.83-7.80 (1H, d), 7.16-7.14 (1H, d), 7.01-6.97 (2H, m), 6.77-6.74 (1H, d), 5.40 (1H, m), 4.13-4.11 (1H, q), 3.40-3.30 (3H, s), 1.36-1.35 (3H, d).

[0607] MS:ESI(-ve) 402 (M-1)

[0608] 实施例 19

[0609] N-[4-氯-2-[2-氯-4-(甲磺酰基)苯氧基]苯基]-N-甲基-甘氨酸

[0610]



[0611] i) N-[4-氯-2-[2-氯-4-(甲磺酰基)苯氧基]苯基]-N-甲基-甘氨酸, 乙基酯

[0612] 使用实施例 15 步骤 ii) 的产物 (0.70g), 将其溶于硫酸二甲酯 (3ml), 制备小标题化合物。加入碳酸氢钠 (0.355g), 加热至 90℃ 达 2 小时。将混合物用水稀释, 用乙酸乙酯萃取, 干燥, 在减压下浓缩, 得到油状物。残余物经过二氧化硅色谱纯化, 用二乙醚洗脱, 收率 0.70g。

[0613] MS:ESI(+ve) 432 (M+1)

[0614] ii) N-[4-氯-2-[2-氯-4-(甲磺酰基)苯氧基]苯基]-N-甲基-甘氨酸

[0615] 使用步骤 i) 的产物, 借助实施例 5 步骤 v) 的方法制备标题化合物。

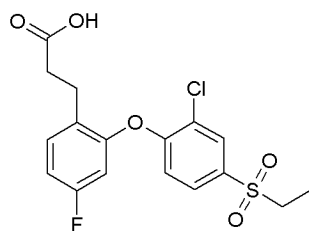
[0616] ^1H NMR DMSO- d_6 : δ 8.07 (1H, s), 7.77-7.74 (1H, d), 7.22-7.02 (3H, m), 6.82-6.80 (1H, d), 3.69 (2H, s), 3.24 (3H, s), 2.80 (3H, s).

[0617] MS:ESI(-ve) 402 (M-1)

[0618] 实施例 20

[0619] 2-[2-氯-4-(乙磺酰基)苯氧基]-4-氟-苯丙酸

[0620]



[0621] i) 4-氟-2-羟基-苯丙酸

[0622] 使用 4-氟-2-甲氧基苯甲醛, 借助实施例 3 步骤 ii-v) 的方法制备小标题化合物。收率 1.90g。

[0623] MS:ESI(-ve) 211 (M-1)

[0624] ii) 2-[2-氯-4-(乙磺酰基)苯氧基]-4-氟-苯丙酸, 乙基酯

[0625] 使用步骤 i) 的产物和实施例 4 步骤 i) 的产物, 借助实施例 3 步骤 viii) 的方法制备小标题化合物。收率 0.45g。

[0626] MS:ESI(+ve) 432 (M+NH₄)

[0627] iii) 2-[2-氯-4-(乙磺酰基)苯氧基]-4-氟-苯丙酸

[0628] 使用步骤 ii) 的产物, 借助实施例 5 步骤 v) 的方法制备标题化合物。

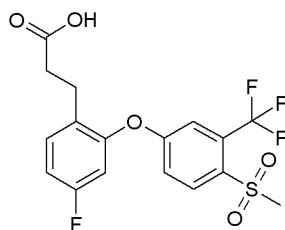
[0629] ¹H NMR DMSO-d₆: δ 8.05-8.04 (1H, s), 7.79-7.76 (1H, m), 7.47-7.43 (1H, m), 7.08-6.96 (3H, m), 3.37-3.35 (2H, q), 2.63-2.59 (2H, t), 2.07-2.03 (2H, t), 1.13-1.10 (3H, t).

[0630] MS:ESI(-ve) 385 (M-1)

[0631] 实施例 21

[0632] 2-[4-(甲磺酰基)-3-(三氟甲基)苯氧基]-4-氟-苯丙酸

[0633]



[0634] i) 2-[4-(甲磺酰基)-3-(三氟甲基)苯氧基]-4-氟-苯丙酸, 乙基酯

[0635] 使用 4-溴-1-(甲磺酰基)-2-三氟甲基苯和实施例 20 步骤 i) 的产物, 借助实施例 3 步骤 viii) 的方法制备小标题化合物。收率 0.60g。

[0636] MS:ESI(+ve) 452 (M+NH₄)

[0637] ii) 2-[4-(甲磺酰基)-3-(三氟甲基)苯氧基]-4-氟-苯丙酸

[0638] 使用步骤 i) 的产物, 借助实施例 5 步骤 v) 的方法制备标题化合物。

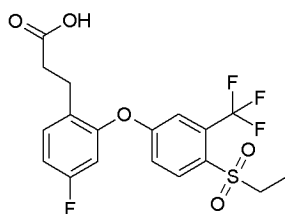
[0639] ¹H NMR DMSO-d₆: δ 8.20-8.17 (1H, d), 7.54-7.45 (2H, m), 7.28-7.25 (1H, d), 7.12-7.05 (2H, m), 3.27 (3H, s), 2.62-2.55 (2H, t), 2.05-1.99 (3H, t).

[0640] MS:ESI(-ve) 405 (M-1)

[0641] 实施例 22

[0642] 2-[4-(乙磺酰基)-3-(三氟甲基)苯氧基]-4-氟-苯丙酸

[0643]



[0644] i) 4-溴-1-(乙磺酰基)-2-(三氟甲基)-苯

[0645] 使用 4- 溴 -1-(乙硫基)-2- 三氟甲基苯, 借助实施例 3 步骤 vii) 的方法制备小标题化合物。收率 0.97g。

[0646] ^1H NMR CDCl_3 : δ 8.13-7.89 (3H, m), 3.31-3.24 (2H, q), 1.34-1.29 (3H, t).

[0647] ii) 3-{2-[4-(乙磺酰基)-3-(三氟甲基)苯氧基]-4-氟苯基}丙酸

[0648] 使用步骤 i) 的产物,借助实施例 21 的方法制备标题化合物。

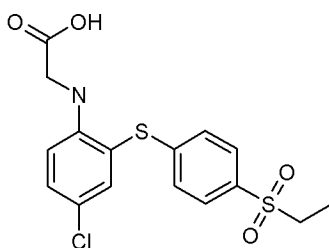
[0649] ¹H NMR DMSO-d₆ : δ 8.20–8.17 (1H, d), 7.54–7.45 (2H, m), 7.28–7.25 (1H, d), 7.07–7.02 (2H, m), 3.35–3.32 (2H, q), 2.60–2.54 (2H, t), 2.04–2.00 (2H, t), 1.17–1.14 (3H, t).

[0650] MS :ESI (-ve) 405 (M-1)

[0651] 实施例 23

[0652] N-[4-氯-2-[[4-(乙磺酰基)苯基]硫基]苯基]-甘氨酸

[0653]



[0654] i) N-[4-氯-2-[[4-(乙磺酰基)苯基]硫基]苯基]-甘氨酸,乙基酯

[0655] 使用实施例5步骤iii)的产物,借助实施例6步骤iv)的方法制备小标题化合物。收率 0.30g。

[0656] MS :ESI (+ve) 448 (M+H)

[0657] ii) N-[4-氯-2-[[4-(乙磺酰基)苯基]硫基]苯基]-甘氨酸

[0658] 使用步骤 i) 的产物,借助实施例 5 步骤 v) 的方法制备标题化合物。

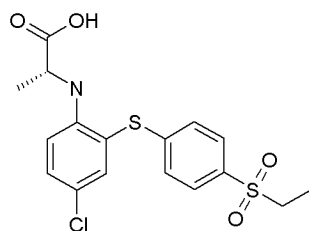
[0659] ¹H NMR DMSO-d₆ : δ 12.65 (1H, s), 7.936–7.93 (1H, s), 7.66–7.41 (3H, m), 6.80–6.71 (2H, m), 6.06–6.02 (1H, t), 3.90–3.88 (2H, d), 3.39–3.35 (2H, q), 1.10–1.05 (3H, t).

[0660] MS :ESI (-ve) 418 (M-1)

[0661] 实施例 24

[0662] N-[4-氯-2-[[4-(乙磺酰基)苯基]硫基]苯基]-D-丙氨酸

[0663]



[0664] 使用实施例 5 步骤 iii) 的产物,借助实施例 14 步骤 i-ii) 的方法制备标题化合物。

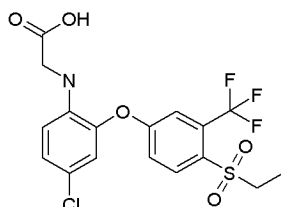
[0665] ^1H NMR DMSO- d_6 : δ 7.94-7.93 (1H, s), 7.68-7.64 (1H, d), 7.51-7.42 (2H, m), 6.80-6.75 (2H, m), 5.78-5.76 (1H, d), 4.07-4.05 (1H, q), 3.41-3.27 (2H, q), 1.27-1.24 (3H, d), 1.16-1.05 (3H, t).

[0666] MS:ESI (-ve) 432 (M-1)

[0667] 实施例 25

[0668] N-[4-氯-2-[4-(乙磺酰基)-3-(三氟甲基)苯氧基]苯基]-甘氨酸

[0669]



[0670] i) 4-氯-2-[4-(乙磺酰基)-3-(三氟甲基)苯氧基]-苯胺

[0671] 使用实施例 22 步骤 i) 的产物和 2-氨基-5-氯苯酚,借助实施例 3 步骤 viii) 的方法制备小标题化合物。收率 1.0g。

[0672] MS:ESI (-ve) 378 (M-1)

[0673] ii) N-[4-氯-2-[4-(乙磺酰基)-3-(三氟甲基)苯氧基]苯基]-甘氨酸

[0674] 使用步骤 i) 的产物,借助实施例 15 步骤 ii-iii) 的方法制备标题化合物。

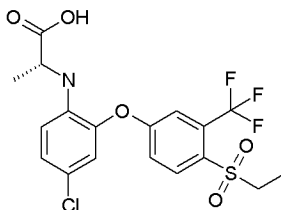
[0675] ^1H NMR DMSO- d_6 : δ 8.14-8.11 (1H, d), 7.58-7.57 (1H, m), 7.29-7.14 (3H, m), 6.69-6.66 (1H, d), 5.67 (1H, m), 3.61 (2H, s), 3.39-3.28 (2H, q), 1.23-1.15 (3H, t).

[0676] MS:ESI (-ve) 436 (M-1)

[0677] 实施例 26

[0678] N-[4-氯-2-[4-(乙磺酰基)-3-(三氟甲基)苯氧基]苯基]-D-丙氨酸

[0679]



[0680] 使用实施例 25 步骤 i) 的产物,借助实施例 14 步骤 i-ii) 的方法制备标题化合物。

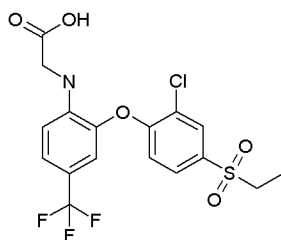
[0681] ^1H NMR DMSO- d_6 : δ 8.14-8.11 (1H, d), 7.589-7.58 (1H, m), 7.29-7.16 (3H, m), 6.76-6.73 (1H, d), 5.62 (1H, m), 4.11-4.09 (1H, m), 3.36-3.28 (2H, q), 1.34-1.32 (3H, d), 1.18-1.13 (3H, t).

[0682] MS :ESI (-ve) 450 (M-1)

[0683] 实施例 27

[0684] N-[2-[2- 氯 -4-(乙磺酰基) 苯氧基]-4-(三氟甲基) 苯基]- 甘氨酸

[0685]



[0686] i) 2- 硝基 -5-(三氟甲基)- 苯酚

[0687] 使用 3-(1,1,1- 三氟甲基) 苯酚 (5.0g), 将其冷却至 0℃, 滴加 65% 硝酸 (6ml), 制备小标题化合物。加入后, 将混合物在 0℃ 保持 1 小时。用饱和乙酸钠溶液稀释, 用乙酸乙酯萃取, 干燥, 在减压下浓缩, 得到油状物。收率 3.67g。

[0688] MS :ESI (+ve) 206 (M+1)

[0689] ii) 2- 氨基 -5-(三氟甲基)- 苯酚

[0690] 使用步骤 i) 的产物, 借助实施例 3 步骤 v) 的方法制备小标题化合物。收率 1.50g。

[0691] MS :ESI (+ve) 186 (M+1)

[0692] iii) N-[2-[2- 氯 -4-(乙磺酰基) 苯氧基]-4-(三氟甲基) 苯基]- 甘氨酸

[0693] 使用步骤 ii) 的产物, 借助实施例 12 步骤 i-ii) 的方法制备标题化合物。

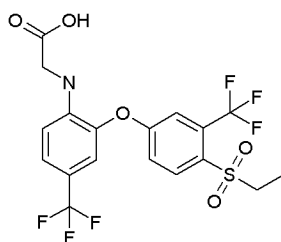
[0694] ¹H NMR DMSO-d₆ : δ 12.84(1H, bs), 8.027-8.02(1H, s), 7.78-7.74(1H, m), 7.34-7.30(2H, m), 6.97-6.94(1H, m), 6.78-6.75(1H, d), 5.78-5.76(1H, t), 3.98-3.96(2H, d), 3.36-3.29(2H, q), 1.16-1.08(3H, t).

[0695] MS :ESI (-ve) 436 (M-1)

[0696] 实施例 28

[0697] N-[2-[4-(乙磺酰基)-3-(三氟甲基) 苯氧基]-4-(三氟甲基) 苯基]- 甘氨酸

[0698]



[0699] 使用实施例 27 步骤 ii) 的产物, 借助实施例 25 步骤 i-ii) 的方法制备标题化合物。

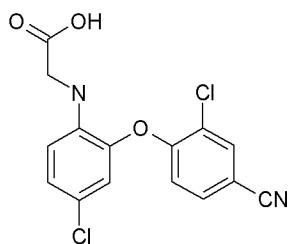
[0700] ¹H NMR DMSO-d₆ : δ 8.13-8.10(1H, d), 7.54-7.24(4H, m), 6.79-6.76(1H, d), 5.78-5.76(1H, t), 3.99-3.97(2H, d), 3.35-3.27(2H, q), 1.17-1.12(3H, t).

[0701] MS :ESI (-ve) 436 (M-1)

[0702] 实施例 29

[0703] N-[4- 氯 -2-(2- 氯 -4- 氰基苯氧基) 苯基]- 甘氨酸

[0704]



[0705] i) 4-(2-氨基-5-氯苯氧基)-3-氯-苄腈

[0706] 使用 2-氨基-5-氯苯酚和 3-氯-4-氟苄腈, 借助实施例 3 步骤 viii) 的方法制备小标题化合物。收率 2.70g。

[0707] ^1H NMR CDCl_3 : δ 7.76–7.75 (1H, s), 7.49–7.46 (1H, d), 7.07–6.77 (4H, m), 3.79 (2H, s).

[0708] ii) N-[4-氯-2-(2-氯-4-氰基苯氧基)苯基]-甘氨酸, 乙基酯

[0709] 使用步骤 i) 的产物, 借助实施例 1 步骤 ii) 的方法制备小标题化合物。收率 1.65g。

[0710] MS:ESI (-ve) 363 (M-1)

[0711] iii) N-[4-氯-2-(2-氯-4-氰基苯氧基)苯基]-甘氨酸

[0712] 使用步骤 ii) 的产物, 借助实施例 5 步骤 v) 的方法制备标题化合物。

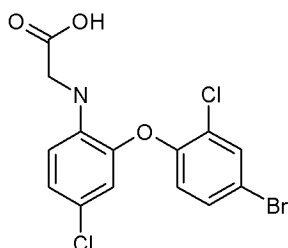
[0713] ^1H NMR DMSO-d_6 : δ 8.197–8.19 (1H, s), 7.76–7.73 (1H, d), 7.16–7.13 (1H, d), 7.04–7.03 (1H, s), 6.88–6.85 (1H, d), 6.70–6.67 (1H, d), 5.78–5.70 (1H, m), 3.84 (2H, s).

[0714] MS:ESI (-ve) 335 (M-1)

[0715] 实施例 30

[0716] N-[2-(4-溴-2-氯苯氧基)-4-氯苯基]-甘氨酸

[0717]



[0718] i) 2-(4-溴-2-氯苯氧基)-4-氯-苯胺

[0719] 使用 2-氨基-5-氯苯酚和 3-氯-4-氟溴苯, 借助实施例 3 步骤 viii) 的方法制备小标题化合物。收率 2.05g。

[0720] ^1H NMR CDCl_3 : δ 7.61–7.60 (1H, s), 7.37–7.25 (1H, m), 7.05–6.93 (1H, m), 6.83–6.71 (3H, m), 3.85 (2H, s).

[0721] ii) N-[2-(4-溴-2-氯苯氧基)-4-氯苯基]-甘氨酸, 乙基酯

[0722] 使用步骤 i) 的产物, 借助实施例 1 步骤 ii) 的方法制备小标题化合物。收率 2.50g。

[0723] MS:ESI (+ve) 420 (M+1)

[0724] iii) N-[2-(4-溴-2-氯苯氧基)-4-氯苯基]-甘氨酸

[0725] 使用步骤 ii) 的产物, 借助实施例 5 步骤 v) 的方法制备标题化合物。

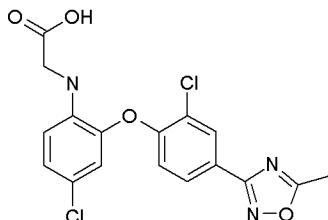
[0726] ^1H NMR DMSO-d_6 : δ 7.86–7.85 (1H, s), 7.52–7.48 (1H, d), 7.08–7.04 (1H, d),

6.89-6.86 (1H, d), 6.78-6.77 (1H, s), 6.66-6.63 (1H, d), 5.64 (1H, m), 3.86 (2H, s).

[0727] MS:ESI (-ve) 391 (M-1)

[0728] 实施例 31

[0729] N-[4-氯-2-[2-氯-4-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯氧基]苯基]-甘氨酸
[0730]



[0731] i) 4-(2-氨基-5-氯苯氧基)-3-氯-N-羟基-苯甲脒 (carboximidamide)

[0732] 使用实施例 29 步骤 i) 的产物 (0.60g) 制备小标题化合物, 将其溶于乙醇 (20ml), 用盐酸羟胺 (0.30g)、接着碳酸钾 (0.60g) 处理。将混合物在 90°C 加热 2 小时, 冷却, 滤出固体。在减压下浓缩滤液, 得到红色油状物。收率 0.94g。

[0733] MS:ESI (+ve) 312 (M+1)

[0734] ii) N-[4-氯-2-[2-氯-4-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯氧基]苯基]-乙酰胺

[0735] 使用步骤 i) 的产物 (0.94g) 制备小标题化合物, 将其溶于吡啶 (10ml), 在 0°C 用乙酰氯 (0.22ml) 处理。然后使其升温至室温。将混合物回流加热 3 小时, 用 2M HCl 稀释, 用乙酸乙酯萃取, 干燥, 在减压下浓缩成油状物。残余物经过二氧化硅色谱纯化, 用二乙醚/异己烷 3:1 洗脱, 收率 0.50g。

[0736] ¹H NMR CDCl₃: δ 8.43-8.40 (1H, d), 8.25-8.23 (1H, s), 8.02-7.97 (1H, d), 7.67-7.56 (1H, bs), 7.21-7.11 (2H, d), 6.81-6.75 (1H, s), 2.68-2.67 (3H, s), 2.21-2.18 (3H, s).

[0737] iii) 4-氯-2-[2-氯-4-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯氧基]-苯胺

[0738] 使用步骤 ii) 的产物 (0.50g) 制备小标题化合物, 将其溶于 2M HCl (10ml) 和乙醇 (10ml)。将混合物回流加热 3 小时, 在减压下浓缩至固体。收率 0.45g。

[0739] MS:ESI (+ve) 335 (M+1)

[0740] iv) N-[4-氯-2-[2-氯-4-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯氧基]苯基]-甘氨酸

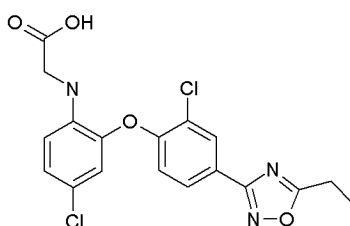
[0741] 使用步骤 iii) 的产物, 借助实施例 6 步骤 iv-v) 的方法制备标题化合物。

[0742] ¹H NMR DMSO-d₆: δ 8.09 (1H, s), 7.92-7.89 (1H, d), 7.14-7.10 (1H, d), 7.01-6.95 (2H, m), 6.70-6.67 (1H, d), 5.67 (1H, bs), 3.87 (2H, s), 2.66 (3H, s).

[0743] MS:ESI (-ve) 392 (M-1)

[0744] 实施例 32

[0745] N-[4-氯-2-[2-氯-4-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯氧基]苯基]-甘氨酸
[0746]



[0747] i) N-[4-氯-2-[2-氯-4-[(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯氧基]苯基]-甘氨酸, 乙基酯

[0748] 使用实施例 29 步骤 ii) 的产物, 借助实施例 31 步骤 i) 的方法制备小标题化合物。收率 0.60g。

[0749] MS:ESI(+ve) 398 (M+1)

[0750] ii) N-[4-氯-2-[2-氯-4-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯氧基]苯基]-甘氨酸, 乙基酯

[0751] 使用步骤 i) 的产物, 借助实施例 31 步骤 ii) 的方法制备小标题化合物。收率 0.60g。

[0752] MS:ESI(+ve) 436 (M+1)

[0753] iii) N-[4-氯-2-[2-氯-4-(5-乙基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯氧基]苯基]-甘氨酸

[0754] 使用步骤 ii) 的产物, 借助实施例 5 步骤 v) 的方法制备标题化合物。

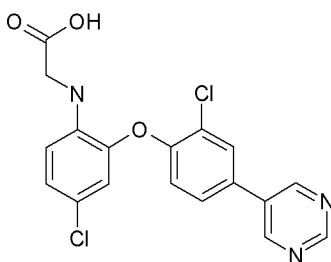
[0755] ^1H NMR DMSO- d_6 : δ 8.10 (1H, s), 7.93–7.89 (1H, d), 7.14–7.10 (1H, d), 7.01–6.95 (2H, m), 6.70–6.67 (1H, d), 5.68 (1H, bm), 3.87 (2H, s), 3.05–2.98 (2H, q), 1.26–1.24 (3H, t).

[0756] MS:ESI(-ve) 408 (M-1)

[0757] 实施例 33

[0758] N-[4-氯-2-[2-氯-4-(5-嘧啶基)苯氧基]苯基]-甘氨酸

[0759]



[0760] i) N-[4-氯-2-[2-氯-4-(5-嘧啶基)苯氧基]苯基]-甘氨酸, 乙基酯使用实施例 30 步骤 ii) 的产物 (0.20g) 制备小标题化合物, 将其溶于无水二噁烷 (10ml)。加入氟化铯 (0.15g), 接着嘧啶-5-代硼酸 (pyrimidine-5-boronic acid) (0.058g) 和 (二苯膦基二茂铁) 二氯化钯 (0.017g), 将混合物在 80°C 加热 10 小时。将混合物用 2M HCl 稀释, 用乙酸乙酯萃取, 干燥, 在减压下浓缩, 得到油状物。收率 0.20g。

[0761] MS:ESI(+ve) 417 (M+1)

[0762] ii) N-[4-氯-2-[2-氯-4-(5-嘧啶基)苯氧基]苯基]-甘氨酸

[0763] 使用步骤 i) 的产物, 借助实施例 5 步骤 v) 的方法制备标题化合物。

[0764] ^1H NMR DMSO- d_6 : δ 9.19–9.17 (3H, m), 8.12–8.11 (1H, m), 7.79–7.75 (1H, m),

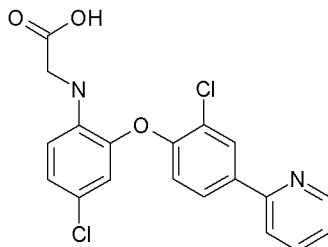
7.10-7.04 (2H, m), 6.80-6.79 (1H, m), 6.68-6.65 (1H, d), 5.70 (1H, bm), 3.89 (2H, s).

[0765] MS:ESI (-ve) 388 (M-1)

[0766] 实施例 34

[0767] N-[4-氯-2-[2-氯-4-(2-吡啶基)苯氧基]苯基]-甘氨酸

[0768]



[0769] i) N-[4-氯-2-[2-氯-4-(2-吡啶基)苯氧基]苯基]-甘氨酸, 乙基酯使用实施例 30 步骤 ii) 的产物 (0.20g) 制备小标题化合物, 将其溶于无水二噁烷 (10ml)。加入 2-吡啶基三丁基锡 (0.181g) 和四(三苯膦)钯 (0) (0.028g), 将混合物在 80℃ 加热 16 小时。将混合物用水稀释, 用乙酸乙酯萃取, 干燥, 在减压下浓缩, 得到油状物。收率 0.20g。

[0770] MS:ESI (+ve) 402 (M+1)

[0771] ii) N-[4-氯-2-[2-氯-4-(2-吡啶基)苯氧基]苯基]-甘氨酸

[0772] 使用步骤 i) 的产物, 借助实施例 5 步骤 v) 的方法制备标题化合物。

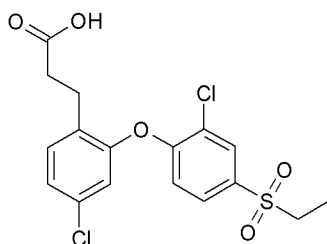
[0773] ¹H NMR DMSO-d₆: δ 8.67-8.65 (1H, m), 8.30-8.27 (1H, s), 8.05-7.99 (2H, m), 7.91-7.87 (1H, m), 7.38-7.35 (1H, m), 7.09-6.94 (2H, m), 6.78 (1H, s), 6.67-6.65 (1H, d), 5.75 (1H, bm), 3.87 (2H, s).

[0774] MS:ESI (-ve) 386 (M-1)

[0775] 实施例 35

[0776] 4-氯-2-[2-氯-4-(乙磺酰基)苯氧基]-苯丙酸

[0777]



[0778] i) 4-氯-2-羟基-苯甲醛

[0779] 使用 5-氯-2-羟基-苯甲酚 (从 Vargha. et. al Acta. Chim. Acad. Hung., 4, 1954, 345-360 的方法制备) (5g) 制备小标题化合物, 将其溶于 DCM (200ml), 加入氧化锰 (IV) (10g)。将混合物在室温搅拌 16 小时。将混合物通过硅藻土过滤, 在减压下浓缩滤液, 得到褐色固体。收率 3.48g。

[0780] MS:ESI (-ve) 155 (M-1)

[0781] ii) 4-氯-2-羟基-苯丙酸

[0782] 使用步骤 i) 的产物 (3.48g) 制备小标题化合物, 20 分钟后将其加入到三乙胺 (10ml) 与甲酸 (7ml) 的 DMF (30ml) 溶液中。加入麦德鲁姆酸 (3.22g), 将混合物加热至 100℃ 达 4 小时。将溶液用 2M NaOH 碱化, 用醚萃取 (弃去)。将水层用 2M HCl 酸化, 用乙

酸乙酯萃取,干燥,在减压下浓缩,得到油状物。残余物经过二氧化硅色谱纯化,用二乙醚/异己烷 1 : 5 洗脱,收率 0.40g。

[0783] ^1H NMR CDCl_3 : δ 12.07 (1H, s), 9.88 (1H, s), 7.07 (1H, d), 6.80 (1H, s), 6.75 (1H, d), 2.71 (2H, t), 2.45 (2H, t).

[0784] iii) 4-氯-2-[2-氯-4-(乙磺酰基)苯氧基]-苯丙酸

[0785] 使用步骤 ii) 的产物和实施例 4 步骤 i) 的产物,借助实施例 3 步骤 viii) 的方法制备标题化合物。

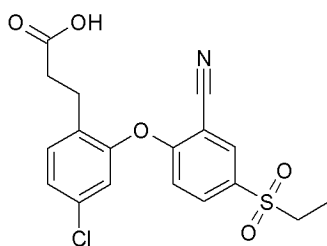
[0786] ^1H NMR $\text{DMSO}-d_6$: δ 8.06-8.05 (1H, s), 7.80-7.77 (1H, d), 7.47-7.44 (1H, d), 7.28-7.25 (1H, d), 7.14-7.13 (1H, s), 7.01-6.99 (1H, d), 3.53-3.32 (2H, q), 2.68-2.64 (2H, t), 2.16-2.12 (2H, t), 1.30-1.22 (3H, t).

[0787] MS:ESI(-ve) 401 (M-1)

[0788] 实施例 36

[0789] 4-氯-2-[2-氰基-4-(乙磺酰基)苯氧基]-苯丙酸

[0790]



[0791] i) 2-氯-5-(甲硫基)-苄腈

[0792] 使用 2-氯-5-硝基苄腈,借助实施例 5 步骤 iii) 的方法制备小标题化合物。收率 6.70g。

[0793] ^1H NMR CDCl_3 : δ 7.26-7.24 (1H, d), 6.91-6.90 (1H, m), 6.81-6.77 (1H, d), 3.95-3.80 (2H, bs).

[0794] ii) 2-氯-5-(乙硫基)-苄腈

[0795] 使用步骤 i) 的产物和二乙基二硫化物 (diethyldisulfide),借助实施例 5 步骤 iv) 的方法制备小标题化合物。收率 2.50g。

[0796] iii) 2-氯-5-(乙磺酰基)-苄腈

[0797] 使用步骤 ii) 的产物,借助实施例 3 步骤 vii) 的方法制备小标题化合物。收率 2.10g。

[0798] ^1H NMR CDCl_3 : δ 8.21 (1H, s), 8.06-8.04 (1H, d), 7.76-7.74 (1H, d), 3.18-3.13 (2H, q), 1.34-1.30 (3H, t).

[0799] iv) 4-氯-2-[2-氰基-4-(乙磺酰基)苯氧基]-苯丙酸

[0800] 使用步骤 iii) 的产物和实施例 35 步骤 ii) 的产物,借助实施例 3 步骤 viii) 的方法制备标题化合物。

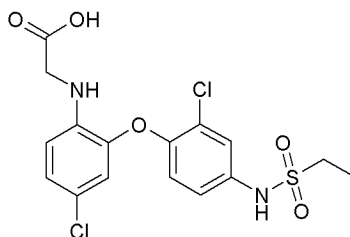
[0801] ^1H NMR $\text{DMSO}-d_6$: δ 8.43 (1H, s), 8.09-8.06 (1H, d), 7.50-7.35 (3H, m), 7.05-7.03 (1H, d), 3.41-3.334 (2H, q), 2.75-2.72 (2H, t), 2.54-2.48 (2H, t), 1.17-1.07 (3H, t).

[0802] MS:ESI(-ve) 392 (M-1)

[0803] 实施例 37

[0804] N-(4-氯-2-{2-氯-4-[(乙磺酰基)氨基]苯氧基}苯基)甘氨酸

[0805]



[0806] (i) 4-氯-2-(2-氯-4-硝基苯氧基)苯胺

[0807] 将 2-氨基-5-氯苯酚 (1.0g)、2-氯-1-氟-4-硝基苯 (1.5g) 与碳酸钾 (2.8g) 在无水 DMF (20ml) 中的混合物在室温搅拌 1h, 然后在 60℃ 加热 2h。使混合物在水 / 乙酸乙酯之间分配, 分离有机层, 用水洗涤, 干燥, 减压蒸发。残余物经过二氧化硅色谱纯化, 用 10% 乙酸乙酯 / 异己烷洗脱, 收率 1.96g。

[0808] MS :ESI (+ve) 299/301

[0809] (ii) N-[4-氯-2-(2-氯-4-硝基苯氧基)苯基]甘氨酸乙基酯

[0810] 将步骤 (i) 的产物 (0.3g)、溴乙酸乙酯 (0.22ml) 与乙酸钠 (0.164g) 在无水乙醇 (5ml) 中的混合物回流加热 7h。加入溴乙酸乙酯 (0.5ml) 和乙酸钠 (0.34g), 再加热 16h。减压蒸发溶剂, 残余物经过二氧化硅色谱纯化, 用 5-7% 乙酸乙酯 / 异己烷洗脱, 收率 0.212g。

[0811] ^1H NMR CDCl_3 : δ 8.39 (1H, s), 8.07 (1H, d), 7.13 (1H, d), 6.94-6.92 (2H, m), 6.60 (1H, d), 4.63 (1H, brs), 4.22 (2H, q), 3.90 (2H, s), 1.28 (3H, t)

[0812] (iii) N-[2-(4-氨基-2-氯苯氧基)-4-氯苯基]甘氨酸乙基酯

[0813] 将步骤 (ii) 的产物 (0.2g) 与 $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (0.04g) 在乙醇 (4ml) 中的混合物在 1 巴下氢化 5h, 然后过滤。减压蒸发滤液, 残余物经过二氧化硅色谱纯化, 用 20% 乙酸乙酯 / 异己烷洗脱, 收率 0.13g。

[0814] ^1H NMR CDCl_3 : δ 6.92-6.88 (2H, m), 6.79 (1H, s), 6.57 (1H, d), 6.51-6.46 (2H, m), 4.25 (2H, q), 3.96 (2H, s), 1.29 (3H, t)

[0815] (iv) N-(4-氯-2-{2-氯-4-[(乙磺酰基)氨基]苯氧基}苯基)甘氨酸

[0816] 将乙磺酰氯 (0.1ml) 加入到步骤 (iii) 的产物 (0.11g) 与吡啶 (0.5ml) 在 DCM (4ml) 中的混合物中。在室温搅拌 4h 后, 使混合物在二乙醚 / 2M HCl 之间分配。分离有机层, 干燥, 减压蒸发。将残余物溶于甲醇 (5ml), 然后加入 2M NaOH, 在室温搅拌 20h。在减压下除去溶剂, 使残余物在乙酸乙酯 / 1M HCl 之间分配。分离有机层, 用水洗涤, 干燥, 减压蒸发。残余物经过二氧化硅色谱纯化, 用 80% 乙酸乙酯 / 异己烷洗脱, 收率 0.025g。

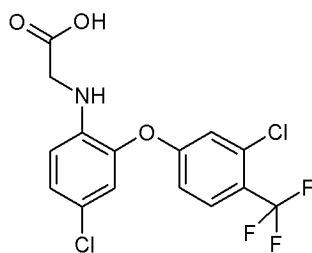
[0817] MS :APCI (-ve) 417/9

[0818] ^1H NMR $\text{DMSO}-d_6$: δ 9.95 (1H, s), 7.38 (1H, d), 7.18 (1H, dd), 7.05-6.98 (2H, m), 6.62-6.58 (2H, m), 3.89 (2H, s), 3.14 (2H, q), 1.21 (3H, t)

[0819] 实施例 38

[0820] N-{4-氯-2-[3-氯-4-(三氟甲基)苯氧基]苯基}甘氨酸

[0821]



[0822] (i) 4-氯-2-[3-氯-4-(三氟甲基)苯氧基]苯胺

[0823] 使用 2-氯-4-氟三氟甲苯, 借助实施例 37 步骤 (i) 的方法制备小标题化合物。收率 0.663g。

[0824] MS:ESI(-ve) 320/322

[0825] (ii) N-{4-氯-2-[3-氯-4-(三氟甲基)苯氧基]苯基}甘氨酸乙基酯

[0826] 使用步骤 (i) 的产物, 借助实施例 37 步骤 (ii) 的方法制备小标题化合物。收率 0.51g。

[0827] MS:ESI(-ve) 406/8

[0828] (iii) N-{4-氯-2-[3-氯-4-(三氟甲基)苯氧基]苯基}甘氨酸

[0829] 将步骤 (ii) 的产物 (0.5g)、甲醇 (5ml)、水 (4ml) 与 2M NaOH(2ml) 的混合物在室温搅拌 4h, 然后在乙酸乙酯/2M HCl 之间分配。分离有机层, 用水洗涤, 干燥, 减压蒸发。将残余物用二乙醚/异己烷研制, 过滤, 收率 0.1g。

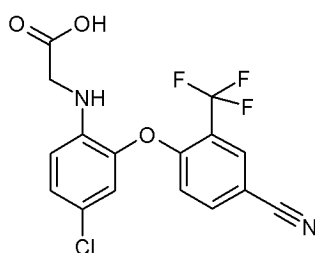
[0830] MS:ESI(-ve) 378/380

[0831] ^1H NMR DMSO- d_6 : δ 12.62 (1H, s), 7.82 (1H, d), 7.26 (1H, s), 7.17-7.13 (2H, m), 6.99 (1H, d), 6.70 (1H, d), 5.77 (1H, brs), 3.84 (2H, s)

[0832] 实施例 39

[0833] N-{4-氯-2-[4-氰基-2-(三氟甲基)苯氧基]苯基}甘氨酸

[0834]



[0835] 借助实施例 38 的方法制备标题化合物。

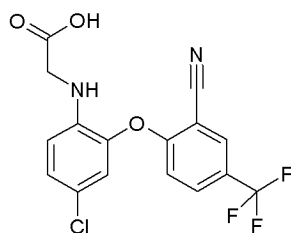
[0836] MS:APCI(-ve) 369

[0837] ^1H NMR DMSO- d_6 : δ 12.69 (1H, s), 8.35 (1H, s), 8.06 (1H, d), 7.19 (1H, d), 7.07 (1H, s), 6.98 (1H, d), 6.74 (1H, d), 5.53 (1H, s), 3.87 (2H, s)

[0838] 实施例 40

[0839] N-{4-氯-2-[2-氰基-4-(三氟甲基)苯氧基]苯基}甘氨酸

[0840]



[0841] 借助实施例 38 的方法制备标题化合物。

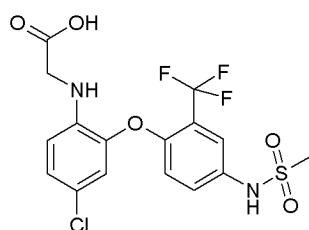
[0842] MS :APCI (-ve) 369

[0843] ^1H NMR DMSO- d_6 : δ 12.62 (1H, s), 8.40 (1H, s), 7.94 (1H, d), 7.25 (1H, s), 7.20 (1H, d), 6.85 (1H, d), 6.71 (1H, d), 6.00 (1H, brs), 3.84 (2H, s)

[0844] 实施例 41

[0845] N-{4-氯-2-[4-[(甲磺酰基)氨基]-2-(三氟甲基)苯氧基]苯基}甘氨酸

[0846]



[0847] (i) 4-氯-2-[4-硝基-2-(三氟甲基)苯氧基]苯胺

[0848] 使用 2-氯-5-硝基三氟甲苯, 借助实施例 37 步骤 (i) 的方法制备小标题化合物。收率 1.77g。

[0849] MS :ESI (-ve) 331/3

[0850] (ii) N-{4-氯-2-[4-硝基-2-(三氟甲基)苯氧基]苯基}甘氨酸乙基酯

[0851] 借助实施例 37 步骤 (ii) 的方法制备小标题化合物。收率 1.44g。

[0852] MS :ESI (+ve) 419/421

[0853] (iii) N-{4-氯-2-[4-[(甲磺酰基)氨基]-2-(三氟甲基)苯氧基]苯基}甘氨酸乙基酯

[0854] 将步骤 (ii) 的产物 (1.4g) 与 PtO_2 (0.25g) 在乙酸乙酯 (30ml) 中的混合物在 2 巴下氢化 6h, 然后过滤。减压蒸发滤液, 将残余物溶于 DCM (20ml)。加入吡啶 (5ml), 然后加入甲磺酰氯 (1ml), 在室温搅拌 4h。使混合物在 DCM/2MHC1 之间分配。分离有机层, 用水洗涤, 干燥, 减压蒸发。残余物经过二氧化硅色谱纯化, 用 30% 乙酸乙酯 / 异己烷洗脱, 收率 0.64g。

[0855] MS :APCI (-ve) 467/9

[0856] (iv) N-{4-氯-2-[4-[(甲磺酰基)氨基]-2-(三氟甲基)苯氧基]苯基}甘氨酸

[0857] 使用步骤 (iii) 的产物, 借助实施例 38 步骤 (iii) 的方法制备标题化合物。收率 0.042g。

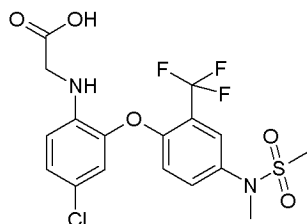
[0858] MS :APCI (-ve) 437

[0859] ^1H NMR DMSO- d_6 : δ 9.94 (1H, s), 7.56 (1H, s), 7.45 (1H, d), 7.08 (1H, d), 7.00 (1H, d), 6.78 (1H, s), 6.67 (1H, d), 5.48 (1H, brs), 3.89 (2H, s), 3.03 (3H, s)

[0860] 实施例 42

[0861] N-{4-氯-2-[4-[甲基(甲磺酰基)氨基]-2-(三氟甲基)苯氧基]苯基}甘氨酸

[0862]



[0863] 将实施例 41 步骤 (iii) 化合物 (0.43g)、碳酸钾 (1g) 与甲基碘 (0.4ml) 在 DMF (8ml) 中的混合物在室温搅拌 72h, 然后在乙酸乙酯/水之间分配。分离有机层, 用水洗涤, 干燥, 减压蒸发。将残余物溶于甲醇 (8ml), 然后加入 2M NaOH (4ml), 在室温搅拌 4h。在减压下除去溶剂, 使残余物在乙酸乙酯/2M HCl 之间分配。分离有机层, 用水洗涤, 干燥, 减压蒸发。残余物经过 RPHPLC 纯化, 收率 0.092g。

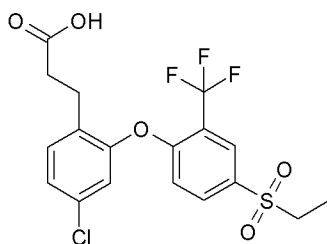
[0864] MS :APCI (-ve) 451

[0865] ^1H NMR CDCl_3 : δ 12.70 (1H, s), 7.76 (1H, s), 7.64 (1H, d), 7.13 (1H, d), 6.95 (1H, d), 6.90 (1H, s), 6.71 (1H, d), 5.51 (1H, s), 3.89 (2H, s), 3.26 (3H, s), 2.99 (3H, s)

[0866] 实施例 43

[0867] 4-氯-2-[4-(乙磺酰基)-2-(三氟甲基)苯氧基]-苯丙酸

[0868]



[0869] i) 4-(乙磺酰基)-1-氟-2-(三氟甲基)-苯

[0870] 使用 4-氟-3-(1,1,1-三氟甲基)苯胺, 借助实施例 36 步骤 ii-iii) 的方法制备小标题化合物。收率 1.90g。

[0871] ^1H NMR CDCl_3 : δ 8.21-8.11 (2H, m), 7.46-7.40 (1H, m), 3.19-3.12 (2H, q), 1.34-1.28 (3H, t).

[0872] ii) 4-氯-2-[4-(乙磺酰基)-2-(三氟甲基)苯氧基]-苯丙酸

[0873] 使用步骤 i) 的产物和实施例 35 步骤 ii) 的产物, 借助实施例 3 步骤 viii) 的方法制备标题化合物。

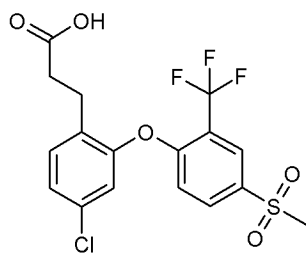
[0874] ^1H NMR DMSO-d_6 : δ 8.18 (1H, s), 8.10 (1H, dd), 7.48 (1H, d), 7.36 (1H, dd), 7.31 (1H, s), 7.10 (1H, d), 3.38 (2H, q), 2.89 (2H, t), 2.51 (2H, t), 1.13 (3H, t).

[0875] MS :ESI (-ve) 435 (M-1)

[0876] 实施例 44

[0877] 4-氯-2-[4-(甲磺酰基)-2-(三氟甲基)苯氧基]-苯丙酸

[0878]



[0879] i) 1-氟-4-(甲磺酰基)-2-(三氟甲基)-苯

[0880] 使用 4-氟-3-(1,1,1-三氟甲基)苯胺和二甲基二硫化物,借助实施例 36 步骤 ii-iii) 的方法制备小标题化合物。收率 2.0g。

[0881] ^1H NMR CDCl_3 : δ 8.26–8.15 (2H, m), 7.46–7.40 (1H, m), 3.06 (3H, s).

[0882] ii) 4-氯-2-[4-(甲磺酰基)-2-(三氟甲基)苯氧基]-苯丙酸

[0883] 使用步骤 i) 的产物和实施例 35 步骤 ii) 的产物,借助实施例 3 步骤 viii) 的方法制备标题化合物。

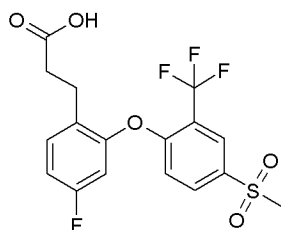
[0884] ¹H NMR DMSO-d₆ : δ 12.17 (1H, s), 8.25 (1H, m), 8.16–8.13 (1H, d), 7.49–7.47 (1H, d), 7.38–7.35 (1H, d), 7.28 (1H, s), 7.11–7.09 (1H, d), 3.30 (3H, s), 2.75–2.67 (2H, t), 2.52–2.47 (2H, t).

[0885] MS :ESI (-ve) 421 (M-1)

[0886] 实施例 45

[0887] 4-氟-2-[4-(甲磺酰基)-2-(三氟甲基)苯氧基]-苯丙酸

[0888]



[0889] i) 3-(4- 氟 -2- 羟基苯基)-(2E)-2- 丙烯酸 1,1- 二甲基乙基酯

[0890] 使用 2-溴-5-氟苯酚 (5.0g)、丙烯酸叔丁酯 (3.83ml)、三乙胺 (7.25ml)、(二苯膦基二茂铁) 二氯化钯 (1.0g) 在无水 DMF 中的混合物制备小标题化合物。将混合物加热至 100℃ 达 5 小时。将混合物用水稀释, 用乙酸乙酯萃取, 干燥, 在减压下浓缩, 得到油状物。收率 2.98g。

[0891] MS :ESI (-ve) 237 (M-1)

[0892] ii) 4-氟-2-羟基-苯丙酸-1,1-二甲基乙基酯

[0893] 将步骤(i)的产物(2.98g)与5%披铂碳(0.30g)在乙酸乙酯(30ml)中的混合物在3.50巴压力下氢化过夜。将混合物通过硅藻土过滤,在减压下浓缩滤液,得到油(1.17g)。

[0894] ¹H NMR CDCl₃: δ 8.05 (1H, s), 7.26–7.13 (1H, m), 7.01–6.96 (1H, m), 3.06 (1H, s), 2.81–2.77 (2H, t), 2.63–2.59 (2H, t), 1.42 (9H, s).

[0895] iii) 4- 氟 -2-[4-(甲磺酰基)-2-(三氟甲基) 苯氧基]- 苯丙酸

[0896] 使用步骤 ii) 的产物和实施例 44 步骤 i) 的产物,借助实施例 3 步骤 viii) 的方法制备标题化合物。

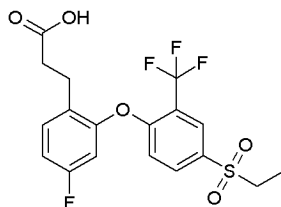
[0897] ^1H NMR DMSO- d_6 : δ 12.15 (1H, s), 8.25 (1H, s), 8.16-8.13 (1H, d), 7.51-7.47 (1H, m), 7.18-7.09 (3H, m), 3.28 (3H, s), 2.74-2.67 (2H, t), 2.52-2.45 (2H, t).

[0898] MS:ESI (-ve) 405 (M-1)

[0899] 实施例 46

[0900] 2-[4-(乙磺酰基)-2-(三氟甲基)苯氧基]-4-氟-苯丙酸

[0901]



[0902] 使用实施例 43 步骤 i) 的产物, 借助实施例 45 的方法制备标题化合物。

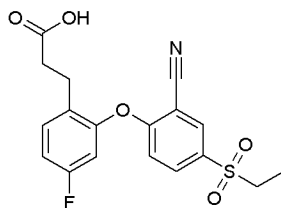
[0903] ^1H NMR DMSO- d_6 : δ 8.19-8.18 (1H, s), 8.12-8.09 (1H, d), 7.51-7.48 (1H, t), 7.18-7.11 (3H, m), 3.42-3.37 (2H, q), 2.74-2.70 (2H, t), 2.51-2.45 (2H, t), 1.17-1.11 (3H, s).

[0904] MS:ESI (-ve) 419 (M-1)

[0905] 实施例 47

[0906] 2-[2-氰基-4-(乙磺酰基)苯氧基]-4-氟-苯丙酸

[0907]



[0908] 使用实施例 36 步骤 i) 的产物, 借助实施例 45 的方法制备标题化合物。

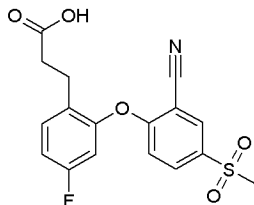
[0909] ^1H NMR DMSO- d_6 : δ 8.44-8.43 (1H, s), 8.09-8.06 (1H, d), 7.52-7.48 (1H, t), 7.26-7.15 (2H, m), 7.07-7.05 (1H, d), 3.41-3.34 (2H, q), 2.75-2.71 (2H, t), 2.52-2.47 (2H, t), 1.14-1.07 (3H, s).

[0910] MS:ESI (-ve) 376 (M-1)

[0911] 实施例 48

[0912] 2-[2-氰基-4-(甲磺酰基)苯氧基]-4-氟-苯丙酸

[0913]



[0914] i) 2-氯-5-(甲磺酰基)-苄腈。

[0915] 使用二甲基二硫化物, 借助实施例 36 步骤 i-iii) 的方法制备小标题化合物。收率 2.0g。

[0916] ^1H NMR CDCl_3 : δ 8.26 (1H, s), 8.11-8.08 (1H, d), 7.77-.775 (1H, d), 3.10 (3H, s).

[0917] ii) 2-[2-氰基-4-(甲磺酰基)苯氧基]-4-氟-苯丙酸.

[0918] 使用步骤 i) 的产物, 借助实施例 45 的方法制备标题化合物。

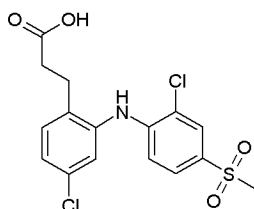
[0919] ^1H NMR DMSO- d_6 : δ 8.49 (1H, s), 8.13-8.10 (1H, d), 7.52-7.47 (1H, t), 7.23-7.14 (2H, m), 7.04-7.01 (1H, d), 3.28 (3H, s), 2.72-2.67 (2H, t), 2.42-2.37 (2H, t).

[0920] MS:ESI(-ve) 362 (M-1)

[0921] 实施例 49

[0922] 4-氯-2-[[2-氯-4-(甲磺酰基)苯基]氨基]-苯丙酸

[0923]



[0924] i) 3-(4-氯-2-硝基苯基)-(2E)-2-丙烯酸乙基酯

[0925] 在 87°C, 将 1-溴-4-氯-2-硝基苯 (5g)、三乙胺 (4.42ml)、丙烯酸乙酯 (22.9ml)、乙酸钯 (II) (0.048g) 和三苯膦 (0.111g) 在 DMF (30ml) 中回流 10h。加入甲苯, 混合物用 2M 盐酸和水洗涤。将有机层干燥, 在减压下浓缩至褐色油状物, 用异己烷研制, 得到浅褐色固体。收率 4.95g。

[0926] ^1H NMR CDCl_3 : δ 8.07-8.02 (2H, m), 7.68-7.47 (2H, m), 6.39-6.33 (1H, d), 4.33-4.26 (2H, q), 1.37-1.32 (3H, t)

[0927] ii) 7-氯-3,4-二氢-2(1H)-喹啉酮

[0928] 将步骤 (i) 的产物 (4.95g)、5% 披铂碳 (0.400g) 与几滴 2M 盐酸在乙酸乙酯 (30ml) 中的混合物在 3 巴压力下氢化。通过硅藻土过滤除去催化剂, 减压蒸发滤液至褐色固体, 用二乙醚研制, 得到粉红色固体。收率 1.28g。

[0929] ^1H NMR DMSO- d_6 : δ 10.17 (1H, s), 7.20-7.18 (1H, d), 6.96-6.93 (1H, d), 6.87 (1H, s), 2.87-2.84 (2H, t), 2.47-2.44 (2H, t)

[0930] iii) 4-氯-2-[[2-氯-4-(甲磺酰基)苯基]氨基]-苯丙酸

[0931] 将步骤 (ii) 的产物 (0.174g) 与氢化钠 (60% wt 油分散体, 0.039g) 的 DMF (10ml) 溶液在 50°C 搅拌 1 小时。加入实施例 3 步骤 (vi)-(vii) 的产物 (0.200g), 将混合物在 90°C 回流 3 小时。使混合物在 2M 氢氧化钠与二乙醚之间分配。将水层用 2M 盐酸酸化, 用乙酸乙酯萃取, 将有机层干燥, 在减压下浓缩, 得到油状物。残余物利用 RP 制备型 HPLC 纯化。收率 0.061g。

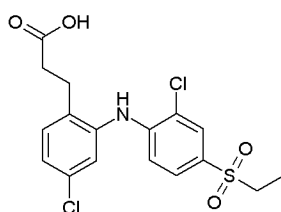
[0932] ^1H NMR DMSO- d_6 : δ 8.34 (1H, s), 7.86 (1H, s), 7.62-7.59 (1H, d), 7.42-7.40 (1H, d), 7.32-7.27 (2H, m), 6.64-6.62 (1H, d), 3.17 (3H, s), 2.74-2.69 (2H, t), 2.54-2.50 (2H, t)

[0933] MS:ESI(-ve) 386 (M-1)

[0934] 实施例 50

[0935] 4-氯-2-[[2-氯-4-(乙磺酰基)苯基]氨基]-苯丙酸

[0936]



[0937] 将实施例 49 步骤 (iii) 的产物 (0.163g)、实施例 4 步骤 (i) 的产物 (0.200g) 与碳酸铯 (0.239g) 的 NMP (10ml) 溶液在 100℃ 回流 3 小时。使混合物在 2M 氢氧化钠与二乙醚之间分配。将水层用 2M 盐酸酸化, 用乙酸乙酯萃取, 将有机层干燥, 在减压下浓缩, 得到油状物。残余物利用 RP 制备型 HPLC 纯化。收率 0.044g。

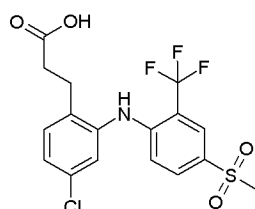
[0938] ^1H NMR DMSO- d_6 : δ 8.40 (1H, s), 7.79 (1H, s), 7.58–7.54 (1H, d), 7.42–7.39 (1H, d), 7.32–7.29 (2H, m), 6.65–6.62 (1H, d), 3.31–3.20 (4H, m), 2.73–2.69 (2H, t), 1.21–1.07 (3H, q)

[0939] MS:ESI (–ve) 400 (M–1)

[0940] 实施例 51

[0941] 4-氯-2-[[2-(三氟甲基)-4-(甲磺酰基)苯基]氨基]-苯丙酸

[0942]



[0943] 使用实施例 44 步骤 i) 的产物, 借助实施例 49 的方法制备标题化合物。

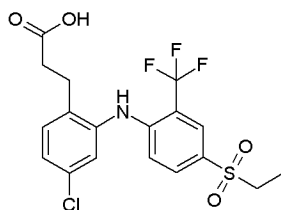
[0944] ^1H NMR DMSO- d_6 : δ 12.40 (1H, s), 8.28 (1H, s), 7.97 (1H, m), 7.84–7.82 (1H, d), 7.45–7.31 (3H, m), 6.64–6.62 (1H, d), 3.18 (3H, s), 2.70–2.67 (2H, t), 2.54–2.50 (2H, t)

[0945] MS:ESI (–ve) 420 (M–1)

[0946] 实施例 52

[0947] 4-氯-2-[[2-(三氟甲基)-4-(乙磺酰基)苯基]氨基]-苯丙酸

[0948]



[0949] 使用实施例 43 步骤 i) 的产物, 借助实施例 49 的方法制备标题化合物。

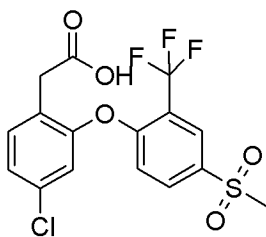
[0950] ^1H NMR DMSO- d_6 : δ 8.54 (1H, bs), 7.90 (1H, s), 7.79–7.77 (1H, d), 7.44–7.32 (3H, m), 6.67–6.65 (1H, d), 3.28–3.22 (2H, q), 2.68–2.65 (2H, t), 2.51–2.47 (2H, t), 1.11–1.08 (3H, t).

[0951] MS:ESI (–ve) 434 (M–1)

[0952] 实施例 53

[0953] 4-氯-2-[4-(甲磺酰基)-2-(三氟甲基)苯氧基]-苯乙酸

[0954]



[0955] i) 4-氯-2-甲氧基-苯乙酸

[0956] 将 4-氯-2-甲氧基-苄基醇 (4g) 与亚硫酸氯 (10ml) 的二氯甲烷 (30ml) 溶液回流 1h。在减压下浓缩溶液,使残余物在二乙醚与水之间分配。将有机层干燥,减压蒸发。在室温,将这种残余物与氰化钠 (1g) 在 DMF (20ml) 中搅拌 3h。使混合物在二乙醚与水之间分配,将有机层干燥,减压蒸发。向残余物加入氢氧化钾溶液,将混合物回流加热 24h。使混合物在二乙醚与水之间分配,将水层用 2M 盐酸酸化,用乙酸乙酯萃取。将有机层干燥,减压蒸发。将残余物用二乙醚和异己烷研制。收率 1.4g。

[0957] $^1\text{H NMR}$ CDCl_3 : δ 7.11 (1H, d), 6.92 (1H, d), 6.87 (1H, s), 3.82 (3H, s), 3.62 (2H, s)

[0958] ii) 4-氯-2-羟基-苯乙酸

[0959] 将 4-氯-2-甲氧基-苯乙酸 (1.4g)、HBr (25ml)、乙酸 (5ml) 回流 48h,然后减压蒸发。使残余物与甲苯共沸,用二乙醚和异己烷研制。收率 0.56g。

[0960] $^1\text{H NMR}$ CDCl_3 : δ 7.12 (1H, d), 6.81-6.76 (2H, m), 3.45 (2H, s)

[0961] iii) 4-氯-2-[4-(甲磺酰基)-2-(三氟甲基)苯氧基]-苯乙酸

[0962] 将步骤 (ii) 的产物 (0.125g)、实施例 44 步骤 (i) 的产物 (0.150g) 与碳酸铯 (0.437g) 的 NMP (10ml) 溶液在 80℃ 搅拌 10h。使混合物在 2M 氢氧化钠与二乙醚之间分配。将水层用 2M 盐酸酸化,用乙酸乙酯萃取,将有机层干燥,减压蒸发。残余物利用 RP 制备型 HPLC 纯化。收率 0.025g。

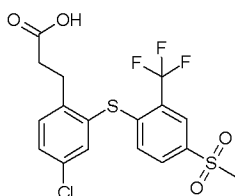
[0963] $^1\text{H NMR}$ $\text{DMSO}-d_6$: δ 12.39 (1H, br. s), 8.23 (1H, s), 8.16-8.14 (1H, d), 7.52-7.50 (1H, d), 7.39-7.37 (1H, d), 7.31 (1H, s), 7.14-7.12 (1H, d), 3.58 (2H, s), 3.30 (3H, s)

[0964] MS: ESI (-ve) 407 (M-1)

[0965] 实施例 54

[0966] 4-氯-2-[4-(甲磺酰基)-2-(三氟甲基)苯基]硫基]-苯丙酸

[0967]



[0968] i) 4-氯-2-(甲硫基)-苯甲醛

[0969] 使用 2-氯-4-氟苯甲醛 (1.16g) 在无水 DMF (20ml) 中的混合物制备小标题化合物。将混合物用硫代甲醇钠 (0.52g) 处理,加热至 50℃ 达 2 小时。将混合物用水稀释,用乙酸乙酯萃取,干燥,在减压下浓缩,得到固体。残余物经过二氧化硅色谱纯化,用异己烷/二乙醚 2:1 洗脱,得到白色固体,收率 0.70g。

[0970] $^1\text{H NMR}$ CDCl_3 : δ 10.19 (1H, s), 7.74-7.72 (1H, d), 7.28-7.23 (2H, m),

2. 50-2. 49 (3H, s).

[0971] ii) 3-[4- 氯 -2-(甲磺基) 苯基]-(2E)-2- 丙烯酸乙基酯

[0972] 使用步骤 i) 的产物, 借助实施例 3 步骤 iv) 的方法制备小标题化合物。收率 0. 95g。

[0973] MS :ESI (+ve) 257 (M+1)

[0974] iii) 4- 氯 -2- 巯基 - 苯丙酸。

[0975] 使用步骤 ii) 的产物 (0. 7g) 制备小标题化合物, 将其溶于 DCM (30ml), 冷却至 0℃, 然后加入 70% m-CPBA (0. 46g)。将混合物在 0℃ 保持 2 小时, 用碳酸氢钠溶液洗涤, 干燥, 在减压下浓缩成油状物。将该油溶于 DCM (10ml), 冷却至 0℃, 然后加入三氟乙酸酐 (0. 40ml)。将混合物在室温搅拌过夜。在减压下浓缩混合物至油状物, 溶于乙醇 (10ml)。加入三乙胺 (10ml), 将混合物在室温搅拌 1 小时。在减压下浓缩混合物至油状物, 溶于二乙醚, 用氢氧化钠水溶液洗涤。将水层用 2M HCl 酸化, 用乙酸乙酯萃取, 干燥, 在减压下浓缩, 得到白色固体。收率 0. 26g。

[0976] ¹H NMR DMSO-d₆ : δ 7. 35-7. 11 (3H, m), 5. 69 (1H, s), 2. 80-2. 74 (2H, t), 2. 54-2. 50 (2H, t)。

[0977] MS :ESI (-ve) 215 (M-1)

[0978] iv) 4- 氯 -2-[[4-(甲磺酰基)-2-(三氟甲基) 苯基] 巯基]- 苯丙酸。

[0979] 将氢化钠 (60% wt 油分散体, 0. 063g) 加入到步骤 (iii) 的产物 (0. 180g) 的无水 DMF (10ml) 溶液中, 在 RT 搅拌 1h, 然后加入实施例 44 步骤 (i) 的产物 (0. 188g)。将混合物在 80℃ 加热 1h, 然后在 2M 盐酸 / 乙酸乙酯之间分配。将有机层干燥, 在减压下浓缩, 得到油状物。残余物经过反相 HPLC 纯化。

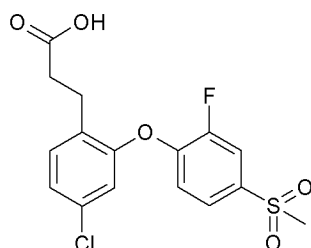
[0980] ¹H NMR DMSO-d₆ : δ 8. 20-8. 19 (1H, s), 8. 03-8. 00 (1H, d), 7. 63-7. 54 (3H, m), 7. 08-7. 05 (1H, d), 3. 16 (3H, s), 2. 90-2. 86 (2H, t), 2. 49-2. 47 (2H, t)。

[0981] MS :ESI (-ve) 437 (M-1)

[0982] 实施例 55

[0983] 4- 氯 -2-[2- 氟 -4-(甲磺酰基) 苯氧基]- 苯丙酸

[0984]



[0985] 使用 3,4- 二氟苯基甲基砒和实施例 35 步骤 ii) 的产物, 借助实施例 35 步骤 iii) 的方法制备标题化合物。

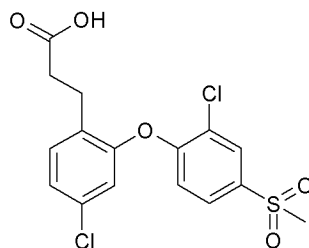
[0986] ¹H NMR DMSO-d₆ : δ 8. 00-7. 97 (1H, d), 7. 75-7. 72 (1H, d), 7. 44-7. 42 (1H, d), 7. 29-7. 26 (1H, d), 7. 19-7. 12 (2H, m), 3. 26 (3H, s), 2. 80-2. 69 (2H, t), 2. 50-2. 45 (2H, t)。

[0987] MS :ESI (-ve) 371 (M-1)

[0988] 实施例 56

[0989] 4- 氯 -2-[2- 氯 -4-(甲磺酰基) 苯氧基]- 苯丙酸

[0990]



[0991] 使用实施例 3 步骤 vii) 的产物和实施例 35 步骤 ii) 的产物,借助实施例 35 步骤 iii) 的方法制备标题化合物。

[0992] ^1H NMR DMSO- d_6 : δ 8.14 (1H, s), 7.86–7.83 (1H, d), 7.46–7.44 (1H, d), 7.32–7.29 (1H, d), 7.13–7.07 (2H, m), 3.33–3.27 (5H, m), 2.75–2.73 (2H, t).

[0993] MS:ESI (–ve) 386 (M–1)

[0994] 药理学数据

[0995] 配体结合测定法

[0996] [^3H]PGD₂购自 Perkin Elmer Life Sciences,其比活性为 100–210Ci/mmol。所有其它化学药品为分析级别。

[0997] 表达 rhCRTh2/G α 16 的 HEK 细胞通常供养在 DMEM 中,DMEM 含有 10% 胎牛血清 (HyClone)、1mg/ml 遗传霉素、2mM L- 谷氨酰胺和 1% 非必需的氨基酸。对于膜的制备,使粘连转染的 HEK 细胞在两层的组织培养工厂 (Fisher, 目录号 TKT-170-070E) 生长至融合。在培养的最后 18 小时中,加入 500mM 丁酸钠诱导受体表达的最大水平。粘连细胞用磷酸盐缓冲溶液 (PBS, 每细胞工厂 50ml) 洗涤一次,并每细胞工厂加入 50ml 的冰冷却的膜均化缓冲溶液 [20mM HEPES (pH 7.4)、0.1mM 二硫苏糖醇、1mM EDTA、0.1mM 苯基甲基磺酰氟和 100 $\mu\text{g/ml}$ 杆菌肽] 使脱离。在 4°C 以 220xg 离心 10 分钟,以沉积细胞,重新悬浮在一半原始体积的新鲜膜均化缓冲溶液中,并用 Polytron 均浆器进行破坏 2x 20 秒,一直将试管保持在冰中。未破裂的细胞通过在 4°C 以 220xg 离心 10 分钟而除去,而膜级分在 4°C 以 90000xg 离心分离 30 分钟而沉积。将最后的沉淀重新悬浮在每细胞工厂 4ml 膜片均化缓冲溶液中,并测量蛋白质含量。膜以合适的等分试样的形式贮存在 –80°C 温度。

[0998] 所有测定都是在 Corning 透明白底 96 孔 NBS 板 (Fisher) 中进行的。在测定之前,将含有 CRTh2 的 HEK 细胞膜涂在 SPA PVT WGA 珠粒 (Amersham) 上。为涂覆,将膜与珠粒在 4°C 培育过夜,同时恒速搅拌,比例通常为 25 μg 膜蛋白每 mg 珠粒 (最佳涂覆浓度取决于每批膜)。离心 (4°C 以 800xg 离心 7 分钟) 使珠粒沉积,用测定缓冲液 (50mM HEPES pH 7.4, 含有 5mM 氯化镁) 洗涤一次,最后重新悬浮在测定缓冲液中,珠粒浓度为 10mg/ml。

[0999] 每一测定含有 20 μl 6.25nM [^3H]PGD₂、20 μl 膜饱和 SPA 珠粒,两者均在测定缓冲液中,以及 10 μl 化合物溶液或 13,14- 二氢 –15- 酮基前列腺素 D₂ (DK-PGD₂, 用于非特异性结合测定, Cayman chemical company)。将化合物和 DK-PGD₂ 溶于 DMSO 中,并在相同溶剂中稀释至 100X 所需的最终浓度。加入测定缓冲液,得到 DMSO 的最终浓度为 10% (化合物浓度现在为 10X 所需的最终浓度),这是加入到测定板中的溶液。将测定板在室温培育 2 小时,在 Wallac Microbeta 液体闪烁计数器上计数 (1 分钟每孔)。

[1000] 式 (I) 化合物具有小于 (<) 10 μM 的 IC₅₀ 值。具体而言,实施例 5 的 pIC₅₀ = 8.6, 实施例 7 的 pIC₅₀ = 9.1, 实施例 37 的 pIC₅₀ = 8.6。