

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580039759.X

[51] Int. Cl.

C07D 235/06 (2006.01)

A61K 31/4184 (2006.01)

[43] 公开日 2008 年 2 月 13 日

[11] 公开号 CN 101124207A

[22] 申请日 2005.9.21

[21] 申请号 200580039759.X

[30] 优先权

[32] 2004.9.21 [33] US [31] 60/611,296

[86] 国际申请 PCT/US2005/034028 2005.9.21

[87] 国际公布 WO2006/034418 英 2006.3.30

[85] 进入国家阶段日期 2007.5.21

[71] 申请人 阿特西斯公司

地址 美国俄亥俄州

共同申请人 尤谢夫·L·本纳尼

劳伦斯·N·塔梅

伊丽莎白·安·格利森

迈克尔·约瑟夫·罗巴奇

[72] 发明人 尤谢夫·L·本纳尼

劳伦斯·N·塔梅

伊丽莎白·安·格利森

迈克尔·约瑟夫·罗巴奇

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 庞立志 梁 谋

权利要求书 18 页 说明书 90 页

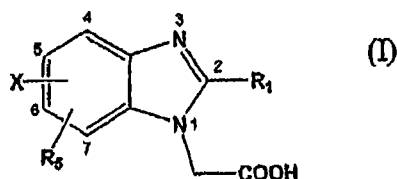
[54] 发明名称

显示出 CRTH2 受体拮抗作用的苯并咪唑乙酸
类和其用途

[57] 摘要

本发明涉及苯并咪唑乙酸化合物，其用作在 T 辅助 2 型细胞(CRTH2)受体上表达的趋化受体-同系分子的拮抗剂。本发明还涉及这些化合物抑制前列腺素 D₂ 和它的代谢物或某些凝血噁烷代谢物结合于 CRTH2 受体上的用途和治疗对该抑制敏感的病症的用途。

1. 具有通式 I 的化合物:



和它的药理学上可接受的盐和前药, 其中:

X 是 $\text{NR}_2\text{SO}_2\text{R}_3$, NR_2COR_4 , $\text{S}(\text{O})_n\text{R}_2$ 或 H;

n 是 0、1 或 2;

R_1 是 H 或取代或未被取代的 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 全卤烷基、 C_{2-10} 链烯基、 C_{2-10} 炔基或 C_{1-10} 烷基-O- C_{1-10} 烷基;

R_2 是 H 或取代或未被取代的 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 全卤烷基、 C_{2-10} 链烯基、 C_{2-10} 炔基、- C_{1-10} 烷基-O- C_{1-10} 烷基、- C_{3-10} 环烷基、- C_{1-10} 烷基- C_{3-10} 环烷基、- C_{1-10} 烷基-O-芳基、- C_{1-10} 烷基-O-杂芳基、 C_{1-10} 烷基芳基、 C_{1-10} 烷基杂芳基、芳基或杂芳基;

R_3 是 H 或取代或未被取代的 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 全卤烷基、 C_{2-10} 链烯基、 C_{2-10} 炔基、- C_{1-10} 烷基-O- C_{1-10} 烷基、- C_{3-10} 环烷基、- C_{1-10} 烷基- C_{3-10} 环烷基、- C_{1-10} 烷基-O-芳基、- C_{1-10} 烷基-O-杂芳基、 C_{1-10} 烷基芳基、 C_{1-10} 烷基杂芳基、芳基、杂芳基或 OR_2 ;

R_4 是 H 或取代或未被取代的 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 全卤烷基、 C_{2-10} 链烯基、 C_{2-10} 炔基、- C_{1-10} 烷基-O- C_{1-10} 烷基、- C_{3-10} 环烷基、- C_{1-10} 烷基- C_{3-10} 环烷基、- C_{1-10} 烷基-O-芳基、- C_{1-10} 烷基-O-杂芳基、 C_{1-10} 烷基芳基、 C_{1-10} 烷基杂芳基、芳基、杂芳基、 OR_2 或 NR_2R_2 ; 或

R_2 和 R_3 形成环; 或

R_2 和 R_4 形成环; 和

R_5 是 H, 卤素, 或取代或未被取代的 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 全卤烷基、 C_{2-10} 链烯基、 C_{2-10} 炔基或 OR_2 ; 或

R_5 与 R_2 、 R_3 或 R_4 一起形成稠合的饱和或不饱和环; 前提条件是: 当 X 是在 4 位上的 NR_2COR_4 时, R_4 不是芳基。

2. 权利要求 1 的化合物, 其中 X 是 $\text{NR}_2\text{SO}_2\text{R}_3$; 以及 R_1 , R_2 , R_3 ,

和 R₅ 如上所定义。

3. 权利要求 1 的化合物, 其中 X 是 NR₂COR₄; 以及 R₁, R₂, R₄ 和 R₅ 如上所定义; 前提条件是当 X 是在 4 位上的 NR₂COR₄ 时, R₄ 不是芳基。

4. 权利要求 1 的化合物, 其中该化合物选自:

{5-[苄基-(4-氟-苯磺酰基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸;

{5-[(4-氟-苯磺酰基)-(4-氟-苄基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸;

{5-[(4-氟-苯磺酰基)-(3-甲基-丁基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸;

{5-[(4-氟-苯磺酰基)-异丙基-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸;

{5-[(2,3-二氢-苯并[1,4]二噁烯-2-基甲基)-(4-氟-苯磺酰基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸;

{5-[乙酰基-(4-氟-苄基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸;

{5-[(2-氯-苄基)-(4-氟-苯磺酰基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸;

{5-[(3-氯-苄基)-(4-氟-苯磺酰基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸;

{5-[(4-氯-苄基)-(4-氟-苯磺酰基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸;

{5-[(2,3-二氯-苄基)-(4-氟-苯磺酰基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸;

{5-[[2-(4-氯-苯氧基)-乙基]-(4-氟-苯磺酰基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸;

{5-[(4-氟-苯磺酰基)-(3-苯基-丙基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸;

{5-[(4-氟-苯磺酰基)-(3-苯氧基-丙基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸;

{5-[(4-氟基-苄基)-(4-氟-苯磺酰基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸;

{5-[(4-三氟甲氧基-苄基)-(4-氟-苯磺酰基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸;

{5-[苯并噻唑-2-基-甲基-(4-氟-苯磺酰基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸;

{5-[丁-2-烯基-(4-氟-苯磺酰基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸;

{5-[苄基-(3-甲基-噻吩-2-羰基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸; 和

{5-[苄基-(噻吩-2-羰基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸。

5. 包括权利要求 1 的化合物和药物学上可接受的载体的药物组合物。

6. 抑制内源性配体结合于在细胞上的 CRTH-2 受体之上的方法, 该方法包括让该细胞与权利要求 1 的化合物接触。

7. 权利要求 7 的方法, 其中内源性配体是前列腺素 $D_2(PGD_2)$ 或它的代谢物。

8. 权利要求 7 的方法, 其中内源性配体是凝血噁烷代谢物。

9. 治疗、改善或防止动物的对抑制内源性配体结合于 CRTH-2 受体上敏感的病症的方法, 包括对该动物施用治疗有效量的权利要求 1 的化合物。

10. 权利要求 10 的方法, 其中病症特征在于 PGD_2 或它的代谢物的水平提高。

11. 权利要求 10 的方法, 其中内源性配体是凝血噁烷代谢物。

12. 权利要求 10 的方法, 其中病症是哮喘, 慢性阻塞性肺病, 支气管炎, 鼻炎, 鼻息肉病, 结节病, 农民肺, 纤维状肺, 特发性间质性肺炎, 囊性纤维化, 或咳嗽。

13. 权利要求 10 的方法, 其中该病症是关节炎, 强直性脊柱炎, 莱特尔氏病, 贝切特氏病, 舍格伦氏综合症, 或系统性硬化病。

14. 权利要求 10 的方法, 其中病症是牛皮癣, 皮炎, 特应性皮炎, 扁平苔癣, 天疱疮, 大疱性表皮松解, 荨麻疹, 皮肤血管炎, 血管炎病, 红斑, 皮肤嗜曙红细胞增多, 慢性皮肤溃疡, 葡萄膜炎, 角膜溃疡, 或结膜炎。

15. 权利要求 10 的方法, 其中病症是乳糜泻, 直肠炎, 胃肠炎, 肥大细胞增多症, 克隆病, 溃疡性结肠炎, 易激惹肠病, 或食物相关的变态反应。

16. 权利要求 10 的方法，其中病症是阿尔茨海默氏病，肌萎缩性侧索硬化，克-雅病，爱滋病痴呆复征，亨廷顿氏病，吉-巴综合征，多发性硬化症，脑脊髓炎，重症肌无力，热带痉挛性轻截瘫，CNS 创伤，偏头痛，或中风。

17. 权利要求 10 的方法，其中病症是动脉粥样硬化，爱滋病，红斑狼疮，桥本氏甲状腺炎，I 型糖尿病，肾病综合征，嗜曙红细胞增多性筋膜炎，高免疫球蛋白 E 综合症，麻风病，血小板减少性紫癜，手术后粘连，脓毒病，缺血性/再灌注损伤，肝炎，肾小球肾炎，或慢性肾衰竭。

18. 权利要求 10 的方法，其中病症是急性或慢性同种异体移植排斥。

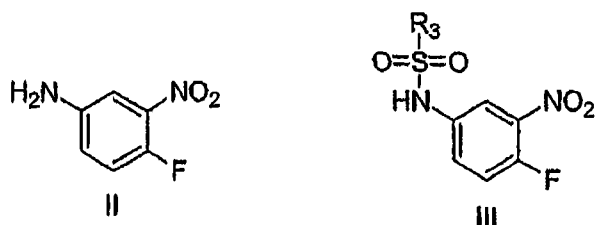
19. 权利要求 10 的方法，进一步包括施用附加的治疗剂。

20. 包括权利要求 1 的化合物和关于对动物施用该化合物的说明书的试剂盒。

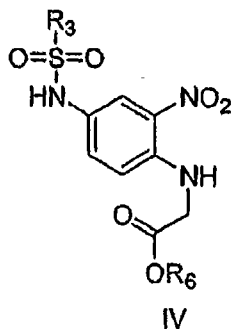
21. 权利要求 21 的试剂盒，进一步包括附加的治疗剂。

22. 制备具有通式 VI 或 VII 的化合物的方法，包括

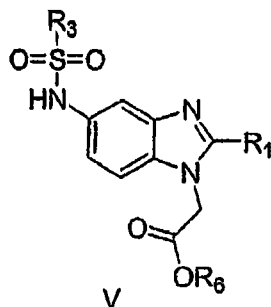
a) 让通式 II 的化合物与磺酰化物进行缩合，形成通式 III 化合物；



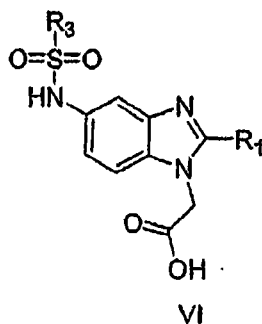
b) 让通式 III 的化合物与羧基保护的氨基酸进行缩合，形成通式 IV 化合物；



c) 将通式 IV 的化合物还原, 然后用醛 $R_1\text{CHO}$ 烷基化, 形成通式 V 的化合物; 和

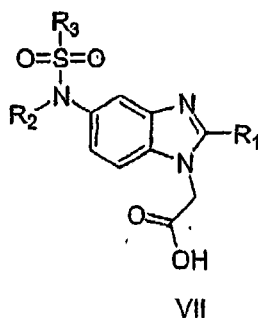


d) 将通式 V 的化合物去保护而形成通式 VI 的化合物;



或

e) 将通式 V 的化合物烷基化, 然后去保护而形成通式 VII 的化合物;



其中

R_1 是 H 或取代或未被取代的 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 全卤烷基、 C_{2-10} 链烯基、 C_{2-10} 炔基或 $-C_{1-10}$ 烷基- $O-C_{1-10}$ 烷基;

R_2 是 H 或取代或未被取代的 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 全卤烷基、 C_{2-10} 链烯基、 C_{2-10} 炔基、 $-C_{1-10}$ 烷基-O- C_{1-10} 烷基、 $-C_{3-10}$ 环烷基、 $-C_{1-10}$ 烷基- C_{3-10} 环烷基、 $-C_{1-10}$ 烷基-O-芳基、 $-C_{1-10}$ 烷基-O-杂芳基、 C_{1-10} 烷基芳基、 C_{1-10} 烷基杂芳基、芳基或杂芳基；

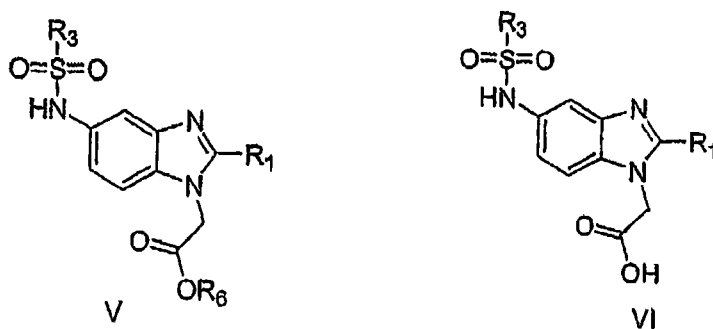
R_3 是 H 或取代或未被取代的 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 全卤烷基、 C_{2-10} 链烯基、 C_{2-10} 炔基、 $-C_{1-10}$ 烷基-O- C_{1-10} 烷基、 $-C_{3-10}$ 环烷基、 $-C_{1-10}$ 烷基- C_{3-10} 环烷基、 $-C_{1-10}$ 烷基-O-芳基、 $-C_{1-10}$ 烷基-O-杂芳基、 C_{1-10} 烷基芳基、 C_{1-10} 烷基杂芳基、芳基、杂芳基或 OR_2 ；

Q 是卤素；和

R_6 是羧基保护基团。

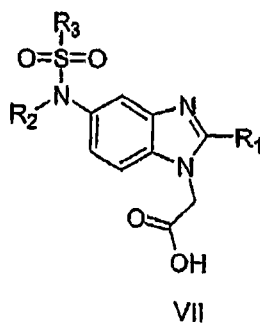
23. 制备具有通式 VI 或 VII 的化合物的方法，包括

a) 将通式 V 的化合物去保护而形成通式 VI 的化合物；



或

b) 将通式 V 的化合物烷基化，然后去保护而形成通式 VII 的化合物；



其中

R_1 是 H 或取代或未被取代的 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 全卤烷基、 C_{2-10} 链烯基、 C_{2-10} 炔基或 $-C_{1-10}$ 烷基- O - C_{1-10} 烷基；

R_2 是 H 或取代或未被取代的 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 全卤烷基、 C_{2-10} 链烯基、 C_{2-10} 炔基、 $-C_{1-10}$ 烷基- O - C_{1-10} 烷基、 $-C_{3-10}$ 环烷基、 $-C_{1-10}$ 烷基- C_{3-10} 环烷基、 $-C_{1-10}$ 烷基- O -芳基、 $-C_{1-10}$ 烷基- O -杂芳基、 C_{1-10} 烷基芳基、 C_{1-10} 烷基杂芳基、芳基或杂芳基；

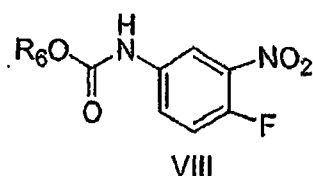
R_3 是 H 或取代或未被取代的 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 全卤烷基、 C_{2-10} 链烯基、 C_{2-10} 炔基、 $-C_{1-10}$ 烷基- O - C_{1-10} 烷基、 $-C_{3-10}$ 环烷基、 $-C_{1-10}$ 烷基- C_{3-10} 环烷基、 $-C_{1-10}$ 烷基- O -芳基、 $-C_{1-10}$ 烷基- O -杂芳基、 C_{1-10} 烷基芳基、 C_{1-10} 烷基杂芳基、芳基、杂芳基、或 OR_2 ；

Q 是卤素；和

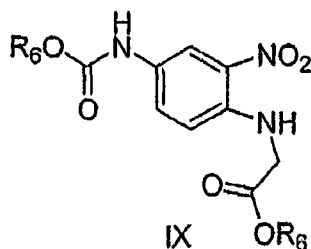
R_6 是羧基保护基团。

24. 制备通式 XIII、XIV 或 XV 的化合物的方法，包括

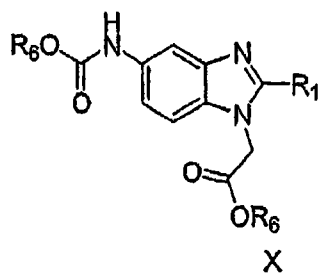
a) 用氨基保护基团保护通式 II 化合物以形成通式 VIII 化合物；



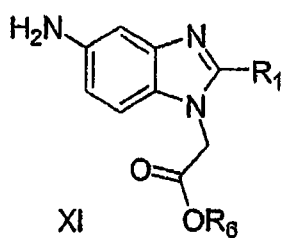
b) 让通式 VIII 的化合物与受保护的氨基酸进行缩合，形成通式 IX 化合物；



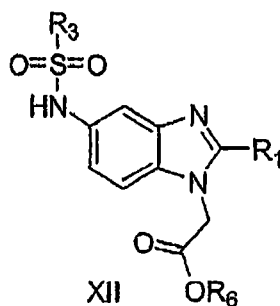
c) 将通式 IX 的化合物还原，然后用醛 R_1CHO 烷基化，形成通式 X 的化合物；



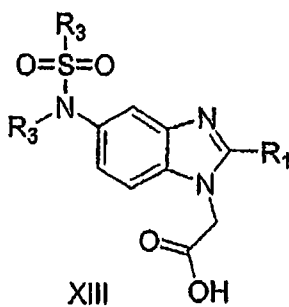
d) 将通式 X 的化合物去保护而形成通式 XI 的化合物;



e) 让通式 XI 的化合物与磺酰化物进行缩合, 形成通式 XII 化合物; 和

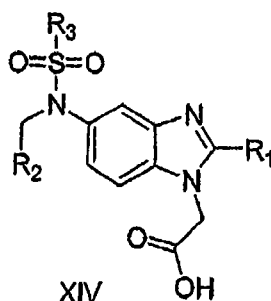


f) 用烷基卤化物将通式 XII 化合物烷基化和然后去保护, 形成通式 XIII 化合物;



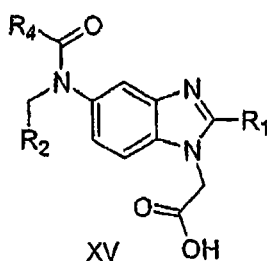
或

g) 用醛 R_2CHO 将通式 XI 化合物烷基化, 与磺酰化物进行缩合, 然后去保护, 形成通式 XIV 化合物;



或

h) 用醛 R_2CHO 将通式 XI 化合物烷基化, 随后与酰卤进行缩合, 然后去保护, 形成通式 XV 化合物;



其中

R_1 是 H 或取代或未被取代的 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 全卤烷基、 C_{2-10} 链烯基、 C_{2-10} 炔基或 $-C_{1-10}$ 烷基- $O-C_{1-10}$ 烷基;

R_2 是 H 或取代或未被取代的 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 全卤烷基、 C_{2-10} 链烯基、 C_{2-10} 炔基、 $-C_{1-10}$ 烷基- $O-C_{1-10}$ 烷基、 $-C_{3-10}$ 环烷基、 $-C_{1-10}$ 烷基- C_{3-10} 环烷基、 $-C_{1-10}$ 烷基- O -芳基、 $-C_{1-10}$ 烷基- O -杂芳基、 C_{1-10} 烷基芳基、 C_{1-10} 烷基杂芳基、芳基或杂芳基;

R_3 是 H 或取代或未被取代的 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 全卤烷基、 C_{2-10} 链烯基、 C_{2-10} 炔基、 $-C_{1-10}$ 烷基- $O-C_{1-10}$ 烷基、 $-C_{3-10}$ 环烷基、 $-C_{1-10}$ 烷基- C_{3-10} 环烷基、 $-C_{1-10}$ 烷基- O -芳基、 $-C_{1-10}$ 烷基- O -杂芳基、 C_{1-10} 烷基芳基、 C_{1-10} 烷基杂芳基、芳基、杂芳基或 OR_2 ;

R_4 是 H 或取代或未被取代的 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 全卤烷基、 C_{2-10} 链烯基、 C_{2-10} 炔基、 $-C_{1-10}$ 烷基- $O-C_{1-10}$ 烷基、 $-C_{3-10}$ 环烷基、 $-C_{1-10}$ 烷基-

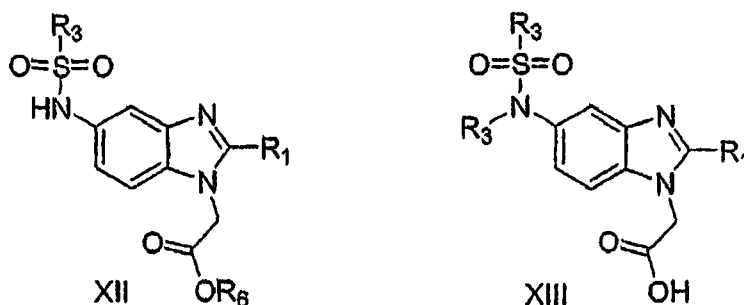
C_{3-10} 环烷基、 $-C_{1-10}$ 烷基-O-芳基、 $-C_{1-10}$ 烷基-O-杂芳基、 C_{1-10} 烷基芳基、 C_{1-10} 烷基杂芳基、芳基、杂芳基、 OR_2 或 NR_2R_2 ;

Q 是卤素; 和

R_6 是羧基保护基团。

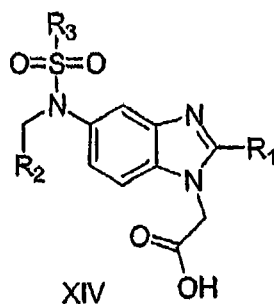
25. 制备通式 XIII、XIV 或 XV 的化合物的方法, 包括

a) 用烷基卤化物将通式 XII 化合物烷基化和然后去保护, 形成通式 XIII 化合物;



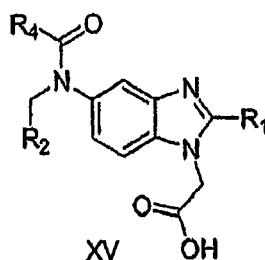
或

b) 用醛 R_2CHO 将通式 XI 化合物烷基化, 与磺酰化物进行缩合, 然后去保护, 形成通式 XIV 化合物;



或

c) 用醛 R_2CHO 将通式 XI 化合物烷基化, 随后与酰卤进行缩合, 然后去保护, 形成通式 XV 化合物;



其中

R_1 是 H 或取代或未被取代的 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 全卤烷基、 C_{2-10} 链烯基、 C_{2-10} 炔基或 $-C_{1-10}$ 烷基- O - C_{1-10} 烷基；

R_2 是 H 或取代或未被取代的 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 全卤烷基、 C_{2-10} 链烯基、 C_{2-10} 炔基、 $-C_{1-10}$ 烷基- O - C_{1-10} 烷基、 $-C_{3-10}$ 环烷基、 $-C_{1-10}$ 烷基- C_{3-10} 环烷基、 $-C_{1-10}$ 烷基- O -芳基、 $-C_{1-10}$ 烷基- O -杂芳基、 C_{1-10} 烷基芳基、 C_{1-10} 烷基杂芳基、芳基、或杂芳基；

R_3 是 H 或取代或未被取代的 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 全卤烷基、 C_{2-10} 链烯基、 C_{2-10} 炔基、 $-C_{1-10}$ 烷基- O - C_{1-10} 烷基、 $-C_{3-10}$ 环烷基、 $-C_{1-10}$ 烷基- C_{3-10} 环烷基、 $-C_{1-10}$ 烷基- O -芳基、 $-C_{1-10}$ 烷基- O -杂芳基、 C_{1-10} 烷基芳基、 C_{1-10} 烷基杂芳基、芳基、杂芳基或 OR_2 ；

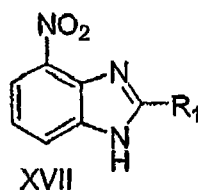
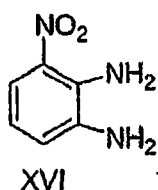
R_4 是 H 或取代或未被取代的 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 全卤烷基、 C_{2-10} 链烯基、 C_{2-10} 炔基、 $-C_{1-10}$ 烷基- O - C_{1-10} 烷基、 $-C_{3-10}$ 环烷基、 $-C_{1-10}$ 烷基- C_{3-10} 环烷基、 $-C_{1-10}$ 烷基- O -芳基、 $-C_{1-10}$ 烷基- O -杂芳基、 C_{1-10} 烷基芳基、 C_{1-10} 烷基杂芳基、芳基、杂芳基、 OR_2 或 NR_2R_2 ；

Q 是卤素；和

R_6 是羧基保护基团。

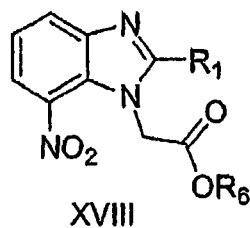
26. 制备具有通式 XX 或 XXI 的化合物的方法，包括

a) 让通式 XVI 的化合物与羧酸 R_1CO_2H 进行缩合，形成通式 XVII 化合物；

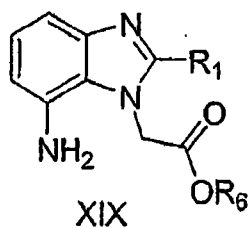


b) 用卤代乙酸烷基酯将通式 XVII 化合物烷基化，以形成通式

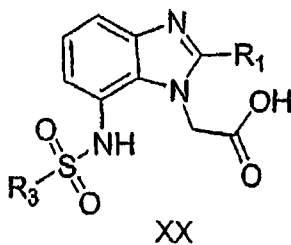
XVIII 的化合物;



c) 将通式 XVIII 的化合物还原而形成通式 XIX 的化合物;

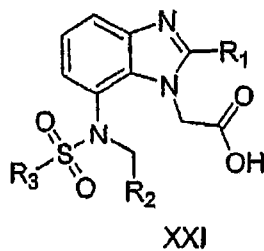


d) 让通式 XIX 的化合物与磺酰化物进行缩合, 然后去保护, 形成通式 XX 化合物;



或

e) 用醛 R₂CHO 将通式 XIX 化合物烷基化, 与磺酰化物进行缩合, 然后去保护, 形成通式 XXI 化合物;



其中

R_1 是 H 或取代或未被取代的 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 全卤烷基、 C_{2-10} 链烯基、 C_{2-10} 炔基或 $-C_{1-10}$ 烷基-O- C_{1-10} 烷基；

R_2 是 H 或取代或未被取代的 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 全卤烷基、 C_{2-10} 链烯基、 C_{2-10} 炔基、 $-C_{1-10}$ 烷基-O- C_{1-10} 烷基、 $-C_{3-10}$ 环烷基、 $-C_{1-10}$ 烷基- C_{3-10} 环烷基、 $-C_{1-10}$ 烷基-O-芳基、 $-C_{1-10}$ 烷基-O-杂芳基、 C_{1-10} 烷基芳基、 C_{1-10} 烷基杂芳基、芳基或杂芳基；

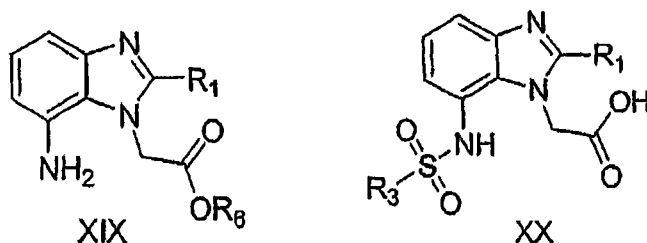
R_3 是 H 或取代或未被取代的 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 全卤烷基、 C_{2-10} 链烯基、 C_{2-10} 炔基、 $-C_{1-10}$ 烷基-O- C_{1-10} 烷基、 $-C_{3-10}$ 环烷基、 $-C_{1-10}$ 烷基- C_{3-10} 环烷基、 $-C_{1-10}$ 烷基-O-芳基、 $-C_{1-10}$ 烷基-O-杂芳基、 C_{1-10} 烷基芳基、 C_{1-10} 烷基杂芳基、芳基、杂芳基或 OR_2 ；

Q 是卤素；和

R_6 是羧基保护基团。

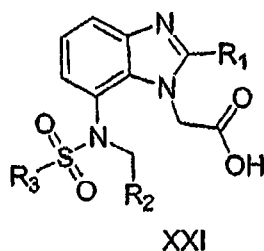
27. 制备具有通式 XX 或 XXI 的化合物的方法，包括

a) 让通式 XIX 的化合物与磺酰化物进行缩合，然后去保护，形成通式 XX 化合物；



或

b) 用醛 R_2CHO 将通式 XIX 化合物烷基化，与磺酰化物进行缩合，然后去保护，形成通式 XXI 化合物；



其中

R_1 是 H 或取代或未被取代的 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 全卤烷基、 C_{2-10} 链烯基、 C_{2-10} 炔基或 $-C_{1-10}$ 烷基-O- C_{1-10} 烷基；

R_2 是 H 或取代或未被取代的 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 全卤烷基、 C_{2-10} 链烯基、 C_{2-10} 炔基、 $-C_{1-10}$ 烷基-O- C_{1-10} 烷基、 $-C_{3-10}$ 环烷基、 $-C_{1-10}$ 烷基- C_{3-10} 环烷基、 $-C_{1-10}$ 烷基-O-芳基、 $-C_{1-10}$ 烷基-O-杂芳基、 C_{1-10} 烷基芳基、 C_{1-10} 烷基杂芳基、芳基或杂芳基；

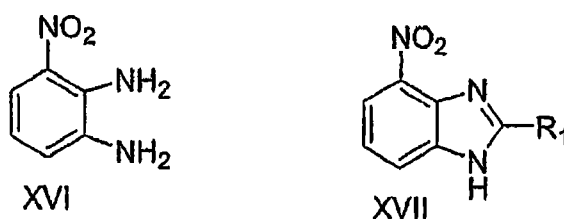
R_3 是 H 或取代或未被取代的 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 全卤烷基、 C_{2-10} 链烯基、 C_{2-10} 炔基、 $-C_{1-10}$ 烷基-O- C_{1-10} 烷基、 $-C_{3-10}$ 环烷基、 $-C_{1-10}$ 烷基- C_{3-10} 环烷基、 $-C_{1-10}$ 烷基-O-芳基、 $-C_{1-10}$ 烷基-O-杂芳基、 C_{1-10} 烷基芳基、 C_{1-10} 烷基杂芳基、芳基、杂芳基或 OR_2 ；

Q 是卤素；和

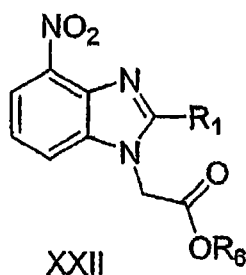
R_6 是羧基保护基团。

28. 制备通式 XXIV、XXV 或 XXVI 的化合物的方法，包括

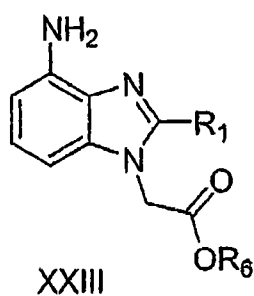
a) 让通式 XVI 的化合物与羧酸 R_1CO_2H 进行缩合，形成通式 XVII 化合物；



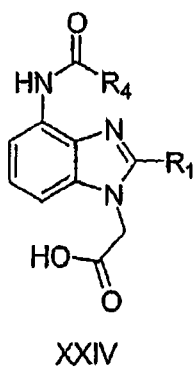
b) 用卤代乙酸烷基酯将通式 XVII 化合物烷基化，以形成通式 XXII 的化合物；



c) 将通式 XXII 的化合物还原而形成通式 XXIII 的化合物；

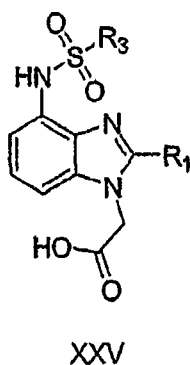


d) 让通式 XXIII 的化合物与酰卤进行缩合，然后去保护，形成通式 XXIV 化合物；



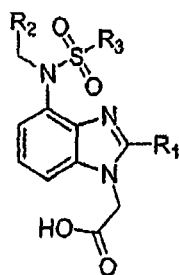
或

e) 让通式 XXIII 的化合物与磺酰化物进行缩合，然后去保护，形成通式 XXV 化合物；



或

f) 用醛 R_2CHO 将通式 XXIII 化合物烷基化，与磺酰化物进行缩合，然后去保护，形成通式 XXVI 化合物；



XXVI

其中

R_1 是 H 或取代或未被取代的 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 全卤烷基、 C_{2-10} 链烯基、 C_{2-10} 炔基或 $-C_{1-10}$ 烷基- O - C_{1-10} 烷基；

R_2 是 H 或取代或未被取代的 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 全卤烷基、 C_{2-10} 链烯基、 C_{2-10} 炔基、 $-C_{1-10}$ 烷基- O - C_{1-10} 烷基、 $-C_{3-10}$ 环烷基、 $-C_{1-10}$ 烷基- C_{3-10} 环烷基、 $-C_{1-10}$ 烷基- O -芳基、 $-C_{1-10}$ 烷基- O -杂芳基、 C_{1-10} 烷基芳基、 C_{1-10} 烷基杂芳基、芳基或杂芳基；

R_3 是 H 或取代或未被取代的 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 全卤烷基、 C_{2-10} 链烯基、 C_{2-10} 炔基、 $-C_{1-10}$ 烷基- O - C_{1-10} 烷基、 $-C_{3-10}$ 环烷基、 $-C_{1-10}$ 烷基- C_{3-10} 环烷基、 $-C_{1-10}$ 烷基- O -芳基、 $-C_{1-10}$ 烷基- O -杂芳基、 C_{1-10} 烷基芳基、 C_{1-10} 烷基杂芳基、芳基、杂芳基或 OR_2 ；

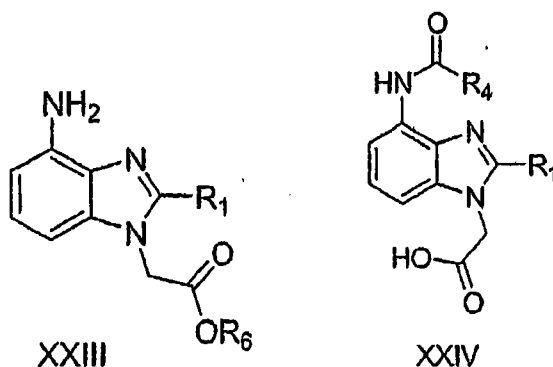
R_4 是 H 或取代或未被取代的 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 全卤烷基、 C_{2-10} 链烯基、 C_{2-10} 炔基、 $-C_{1-10}$ 烷基- O - C_{1-10} 烷基、 $-C_{3-10}$ 环烷基、 $-C_{1-10}$ 烷基- C_{3-10} 环烷基、 $-C_{1-10}$ 烷基- O -芳基、 $-C_{1-10}$ 烷基- O -杂芳基、 C_{1-10} 烷基芳基、 C_{1-10} 烷基杂芳基、芳基、杂芳基、 OR_2 或 NR_2R_2 ；

Q 是卤素；和

R_6 是羧基保护基团。

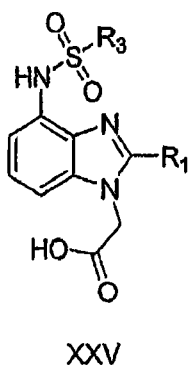
29. 制备通式 XXIV、XXV 或 XXVI 的化合物的方法，包括

a) 让通式 XXIII 的化合物与酰卤进行缩合，然后去保护，形成通式 XXIV 化合物；



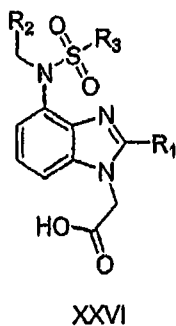
或

b) 让通式 XXIII 的化合物与磺酰化物进行缩合，然后去保护，形成通式 XXV 化合物；



或

c) 用醛 R_2CHO 将通式 XXIII 化合物烷基化，与磺酰化物进行缩合，然后去保护，形成通式 XXVI 化合物；



其中

R_1 是 H 或取代或未被取代的 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 全卤烷基、 C_{2-10} 链烯基、 C_{2-10} 炔基或 $-C_{1-10}$ 烷基-O- C_{1-10} 烷基；

R_2 是 H 或取代或未被取代的 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 全卤烷基、 C_{2-10} 链烯基、 C_{2-10} 炔基、 $-C_{1-10}$ 烷基-O- C_{1-10} 烷基、 $-C_{3-10}$ 环烷基、 $-C_{1-10}$ 烷基- C_{3-10} 环烷基、 $-C_{1-10}$ 烷基-O-芳基、 $-C_{1-10}$ 烷基-O-杂芳基、 C_{1-10} 烷基芳基、 C_{1-10} 烷基杂芳基、芳基或杂芳基；

R_3 是 H 或取代或未被取代的 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 全卤烷基、 C_{2-10} 链烯基、 C_{2-10} 炔基、 $-C_{1-10}$ 烷基-O- C_{1-10} 烷基、 $-C_{3-10}$ 环烷基、 $-C_{1-10}$ 烷基- C_{3-10} 环烷基、 $-C_{1-10}$ 烷基-O-芳基、 $-C_{1-10}$ 烷基-O-杂芳基、 C_{1-10} 烷基芳基、 C_{1-10} 烷基杂芳基、芳基、杂芳基或 OR_2 ；

R_4 是 H 或取代或未被取代的 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 全卤烷基、 C_{2-10} 链烯基、 C_{2-10} 炔基、 $-C_{1-10}$ 烷基-O- C_{1-10} 烷基、 $-C_{3-10}$ 环烷基、 $-C_{1-10}$ 烷基- C_{3-10} 环烷基、 $-C_{1-10}$ 烷基-O-芳基、 $-C_{1-10}$ 烷基-O-杂芳基、 C_{1-10} 烷基芳基、 C_{1-10} 烷基杂芳基、芳基、杂芳基、 OR_2 或 NR_2R_2 ；

Q 是卤素；和

R_6 是羧基保护基团。

显示出 CRTH2 受体拮抗作用的苯并咪唑乙酸类和其用途

本发明的背景

本发明的领域

本发明属于药物化学领域。尤其，本发明涉及苯并咪唑乙酸化合物，它用作在 T-Helper 2 型细胞(CRTH2)受体上表达的趋化受体-同系分子的拮抗剂。本发明还涉及这些化合物抑制前列腺素 D₂ 和它的代谢物结合于 CRTH2 受体上的用途和治疗对该抑制敏感的病症的用途。

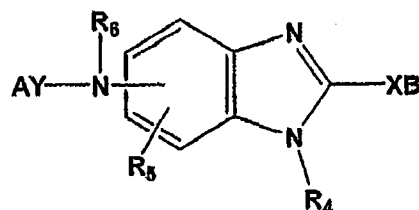
相关现有技术

该 CRTH2 受体结合前列腺素 D₂ (PGD₂)和它的代谢物。已经进行了努力来抑制 PGD₂ 结合于 CRTH2 受体上，以便治疗与 PGD₂ 的过量水平有关的病症和疾病。

升高的 PGD₂ 被认为是哮喘和特异性皮炎的起因。例如，PGD₂ 是由哮喘患者肺中的肥大细胞所释放的主要前列腺素类中的一种并且这一分子在哮喘患者的支气管流体中以高含量存在 (Liu 等人, Am. Rev. Respir. Dis. 142:126 (1990))。PGD₂ 对于哮喘的作用的证据是由调查前列腺素 D 合酶的过表达在转基因小鼠中的变应性哮喘的诱导上的作用的最新出版物所提供的 (Fujitani, J. Immunol. 168:443 (2002))。在变应原攻击后，这些动物在肺中具有提高的 PGD₂，并且 Th2 细胞和嗜酸性粒细胞的数量相对于非转基因动物而言大大地提高。这些结果与 PGD₂ 是在变应性哮喘过程中炎性细胞的募集中的初级趋化性试剂一致的。

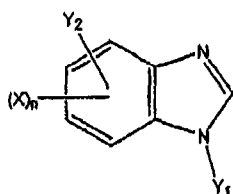
PGD₂ 能够结合于两种 G 蛋白偶联受体上，DP (Boie 等人, J. Biol. Chem. 270:18910 (1995))和 CRTH2 (Nagata 等人, J. Immunol. 162:1278 (1999); Hirai 等人, J. Exp. Med. 193:255 (2001))。后一种受体在以 Th2 细胞牵连为特征的诸如哮喘和特异性皮炎之类的疾病中起着特别重要的作用，因为响应于 PGD₂ 的 Th2 细胞趋化性好象是由 CRTH2 媒介的 (Hirai 等人, 以上)。另外，嗜酸性粒细胞，在哮喘患者肺中见到的主要炎性细胞类型，显示了对于 PGD₂ (Hirai 等人)和某些凝血噁烷代谢物的 CRTH2-媒介的趋化反应 (Bohm 等人, J. Biol. Chem. 279:7663 (2004))。

JP2000143635 和 JP2000095767 公开了属于新血管形成抑制剂的下列通式的化合物:



其中 A 是取代的或未被取代的苯基环; B 是取代的或未被取代的环状基团(cycllyl); R_4 和 R_6 是 H, 任选取代的 C_{1-6} 烷基, C_{2-6} 链烯基, C_{3-7} 环烷基, 任选取代的 C_{7-13} 芳烷基, 或 C_{2-7} 烷氧基羰基; R_5 是 H, 卤素, 任选取代的 C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷氧基, C_{2-7} 烷氧基羰基, 单或二(C_{1-6} 烷基)氨基, 或任选取代的氨基甲酰基; X 是直接的键, C_{1-6} 亚烷基, C_{2-6} 亚链烯基, C_{1-6} 亚烷基-氨基羰基, 或 C_{1-6} 亚烷基-氧基羰基氨基; Y 是 CO, SO_2 , $NHCO$, C_{1-6} 亚烷基羰基, C_{2-6} 链烯基羰基, 或 C_{1-6} 亚烷基。

JP62024244 公开了用作照相光敏材料的一部分的下列通式的化合物:



其中 Y_1 是 H, R_1 , COR_2 , 或 SO_2R_3 ; Y_2 是 H, NHR_4 , $NHCOR_5$, 或 $NHSO_2R_6$; R_1 , R_2 , R_3 , R_5 , 和 R_6 是脂肪族或芳族结构部分; R_4 是 H 或 R_1 ; Y_1 和 Y_2 不能同时是 H; 当 R_4 是 H 时, Y_1 不是 H; X 是卤素, 烷基, 芳基, 芳烷基, 烷氧基, OH, NO_2 , 或 CN; 和 n 是 0, 1, 或 2。

美国专利 No. 6,121,308 公开了用于治疗血栓形成性疾病的下列通式的化合物:



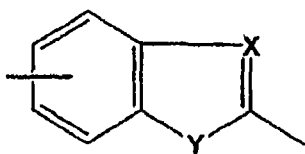
其中 B 表示任选被一个或两个 C_{1-3} 烷基取代的亚乙基, 其中连接于 Het 或 Ar 基团上的该亚乙基的亚甲基可以被氧或硫原子, 被亚磺酰基, 磺酰基, 羰基或 $-NR_1$ 基团所替代, 而 R_1 表示氢原子或 C_{1-6} -烷基;

B 也表示直链 C_{3-5} -亚烷基, 其中既不连接于 Het 基团又不连接于 Ar 基团上的亚甲基被 $-NR_1$ 基团替代, 其中 R_1 如以上所定义;

E 表示氰基或 $R_bNH-C(=NH)-$ 基团, 其中 R_b 表示氢原子, 羟基, C_{1-3} -烷基或可以在活体内劈裂的基团;

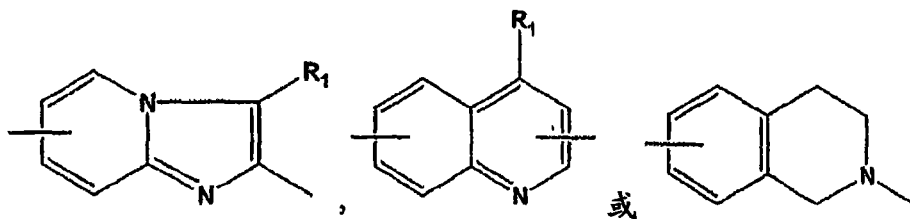
Ar 表示任选被氟, 氯或溴原子取代的, 或被三氟甲基, C_{1-3} -烷基或 C_{1-3} -烷氧基取代的亚苯基或亚萘基, 任选在碳骨架上被 C_{1-3} 烷基取代的亚噻吩基, 亚噻唑基, 亚吡啶基, 亚嘧啶基, 亚吡嗪基或亚哒嗪基;

Het 表示以下通式的二环杂环



其中 X 表示氮原子或任选被 C_{1-3} -烷基取代的次甲基和 Y 表示任选被 C_{1-5} -烷基或 C_{3-7} -环烷基取代的亚氨基, 氧或硫原子, 或 X 表示氮原子和 Y 表示被 C_{1-5} -烷基或 C_{3-7} -环烷基取代的亚氨基, 其中该烷基和环烷基取代基在各情况下被羧基或能够在活体内被转化成羧基的基团所取代, 其中另外在上述杂环的一个中无角度(non-angular)的次甲基可以被氮原子替代;

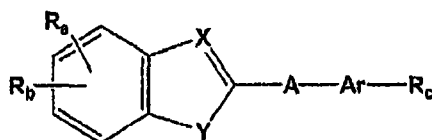
或 Het 表示以下结构式的基团



其中 R_1 如以上所定义, 和 R_a 表示苯基- C_{1-3} 烷氧基, 氨基, C_{1-3} -烷基氨基, 后者另外可以在氮原子上被苯基- C_{1-3} 烷基取代, R_3-CO-R_4N 或

$R_3-SO_2-R_4N$ 基团, 其中 R_3 表示 C_{1-5} -烷基, 苯基- C_{1-3} -烷基, C_{3-7} -环烷基, 苯基, 萘基, 吡啶基, 喹啉基, 异喹啉基, 四氢喹啉基或四氢异喹啉基团和 R_4 表示氢原子, C_{1-5} -烷基或苯基- C_{1-3} -烷基, 它们中的每一个在烷基结构部分中被一种在活体内可转化成羧基的基团, 被羧基或四唑基, 被氨基羧基或 C_{1-3} -烷基氨基羧基所取代, 这后两种基团中的每一个另外在氮原子上可以被一种在活体内可转化成羧基- C_{1-3} -烷基的基团所取代或者被羧基, 被在末端由二- $(C_{1-3}$ -烷基)-氨基取代的 C_{2-5} -烷基, 或被 C_{3-7} -环烷基所取代。

美国专利 No. 6,114,532 公开了用于治疗血栓形成性疾病的下列通式的化合物:



其中 A 表示氧或硫原子, 羧基, 亚磺酰基或磺酰基, 任选被 C_{1-3} -烷基取代的亚氨基或任选被羧基- C_{1-3} -烷基-或 C_{1-3} -烷氧基羧基- C_{1-3} -烷基单或二取代的亚甲基;

Ar 表示各自任选被氟, 氯或溴原子取代的, 或被三氟甲基, C_{1-3} -烷基或 C_{1-3} -烷氧基取代的亚苯基或亚萘基, 各自任选在碳骨架上被 C_{1-3} -烷基取代的亚噻吩基, 亚噻唑基, 亚吡啶基, 亚嘧啶基, 亚吡嗪基或亚哒嗪基;

X 表示氮原子或- R_1C =基团, 其中 R_1 表示氢, 氟, 氯, 溴或碘原子, C_{1-3} -烷基或 C_{1-3} -烷氧基; Y 表示氧或硫原子或- R_2N -基团, 其中 R_2 表示氢原子或 C_{1-5} -烷基, 被苯基(该苯基任选被羧基或 C_{1-3} -烷氧基羧基取代)取代的 C_{1-3} -烷基, 被羧基、 C_{1-3} -烷氧基羧基、羧基- C_{1-3} -烷氧基羧基、 C_{1-3} -烷氧基羧基- C_{1-3} -烷氧基羧基、羧基- C_{1-3} -烷基-氨基羧基或 C_{1-3} -烷氧基羧基- C_{1-3} -烷基氨基羧基取代的 C_{1-5} -烷基, 或正- C_{2-4} -烷基, 后者在末端被二- $(C_{1-3}$ -烷基)-氨基, 吡咯烷子基(pyrrolidino), 哌啶子基, 吗啉代, 哌嗪子基(piperazino)和 N- C_{1-3} -烷基-哌嗪子基取代, 其中上述环状基团可以另外被一个或两个 C_{1-3} -烷基取代;

R_a 表示氢原子或 C_{1-3} -烷基;

R_b 表示 R_3 -CO- C_{3-5} -亚环烷基, R_3 -SO₂- NR_4 , R_3 -CO- NR_4 , R_5NR_6 -CO, R_5NR_6 -SO₂-或 RNR_6 -CO- C_{3-5} -亚环烷基, 其中 R_3 表示 C_{1-6} -烷基-或 C_{5-7} -环烷基, 被 C_{5-7} -环烷基、苯基、 C_{1-3} -烷基氨基、二-(C_{1-3} -烷基)-氨基、羧基- C_{1-3} -烷基氨基、 C_{1-3} -烷氧基羰基氨基、苯基磺酰基氨基或四唑基取代的 C_{1-3} -烷基, 被羧基、 C_{1-3} -烷氧基羰基、羧基- C_{1-3} -烷氧基或 C_{1-3} -烷氧基-羰基- C_{1-3} -烷氧基取代的 C_{1-3} -烷基, 被咪唑基或苯并咪唑基取代的 C_{1-3} -烷基, 其中上述基团中的咪唑结构部分可以被一个或两个 C_{1-3} -烷基或被羧基- C_{1-3} -烷基或 C_{1-3} -烷氧基羰基- C_{1-3} -烷基取代, 任选被 C_{1-3} -烷基、 C_{1-3} -烷氧基、三氟甲基、羧基或 C_{1-3} -烷氧基羰基单或二取代的苯基, 其中该取代基可以是相同的或不同的, 被 3 个或 4 个甲基取代的苯基, 各自任选被 C_{1-3} -烷基取代的萘基、吡啶基、吡唑基、喹啉基或异喹啉基;

R_4 表示氢原子, C_{1-5} -烷基或 C_{5-7} -环烷基, 被羧基或被 C_{1-5} -烷氧基羰基取代的 C_{1-5} -烷基, 其中在 2 或 3 位上的烷氧基结构部分可以另外被羟基取代, 被氨基羰基、羟基氨基羰基、 C_{1-3} -烷基氨基-羰基、二-(C_{1-3} -烷基)-氨基羰基或 C_{5-7} -亚烷基-亚胺基羰基取代的 C_{1-3} -烷基, 其中 C_{6-7} -亚烷基亚胺基结构部分可以另外在 4 位上被二-(C_{1-3} -烷基)-氨基取代, 任选被苯基取代的 C_{1-3} -烷基, 它在烷基结构部分上被羧基- C_{1-3} -烷氧基羰基、 C_{1-3} -烷氧基羰基- C_{1-3} -烷氧基羰基、羧基- C_{1-3} -烷基氨基羰基、N-(C_{1-3} -烷基)-羧基- C_{1-3} -烷基氨基羰基、 C_{1-3} -烷氧基羰基- C_{1-3} -烷基氨基羰基、N-(C_{1-3} -烷基)- C_{1-3} -烷氧基羰基- C_{1-3} -烷基氨基羰基、吗啉代羰基或 4-(C_{1-3} -烷基)-哌嗪子基羰基取代, 被羧基- C_{1-3} -烷基氨基羰基、N-(C_{1-3} -烷基)-羧基- C_{1-3} -烷基氨基羰基、 C_{1-3} -烷氧基羰基- C_{1-3} -烷基氨基羰基或 N-(C_{1-3} -烷基)- C_{1-3} -烷氧基羰基- C_{1-3} -烷基氨基-羰基(它们另外在烷基氨基结构部分的碳原子上被羧基或 C_{1-3} -烷氧基羰基取代)取代的 C_{1-3} -烷基, 被二-(C_{1-3} -烷基)-氨基羰基(其中烷基结构部分可以另外在 2 或 3 位上被二-(C_{1-3} -烷基)-氨基取代)取代的 C_{1-3} -烷基, 被 4-(吗啉代羰基- C_{1-3} -烷基)-哌嗪子基羰基、N-(C_{1-3} -烷基)-吡咯烷基或 N-(C_{1-3} -烷基)-哌啶基取代的 C_{1-3} -烷基, 或在末端上被二-(C_{1-3} -烷基)-氨基、 C_{5-7} -亚烷基亚胺基或吗啉代取代的正 C_{2-4} -烷基;

R_5 表示 C_{1-5} -烷基或 C_{5-7} -环烷基, 在烷基结构部分上可以被羧基或 C_{1-3} -烷氧基羰基取代的苯基- C_{1-3} -烷基, 在 2、3 或 4 位上被羟基、 C_{1-3} -

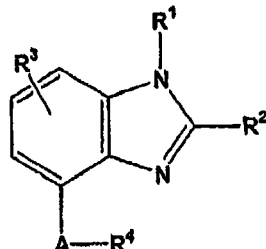
烷基氨基或二-(C₁₋₃-烷基)-氨基取代的正 C₂₋₄-烷基, 任选被 C₁₋₃-烷基、C₁₋₃-烷氧基、三氟甲基、羧基或 C₁₋₃-烷氧基羰基单或二取代(其中所述取代基可以是相同或不同的)的苯基, 被3或4个甲基取代的苯基, 萘基, 吡啶基, 喹啉基或异喹啉基;

R₆表示任选被羧基或 C₁₋₃-烷氧基羰基取代的 C₁₋₅-烷基, 在烷基结构部分上被 C₁₋₃-烷基氨基羰基、二-(C₁₋₃-烷基)-氨基羰基、羧基-C₁₋₃-烷基氨基羰基或 C₁₋₃-烷氧基羰基-C₁₋₃-烷基氨基羰基取代的 C₁₋₃-烷基, 或在2、3或4位上被羟基、C₁₋₃-烷基氨基或二-(C₁₋₃-烷基)-氨基取代的正 C₂₋₄-烷基, 或基团 R₅或 R₆中的一个表示氢原子, 其中这些基团中的另一个具有以上对于 R₅和 R₆所给出的意义, 或 R₅和 R₆与它们两者之间的氮原子一起表示任选被一个或两个 C₁₋₃-烷基取代的吡咯烷子基或哌啶子基, 后两者另外可以被羧基-C₁₋₃-烷基或 C₁₋₃-烷氧基-C₁₋₃-烷基取代或苯环可以经由两个相邻碳原子稠合到它们两者之上, 或 R_b表示氨基, C₁₋₃-烷基氨基或 C₅₋₇-环烷基-氨基, 它们可以在氮原子上被苯基氨基羰基、N-苯基-C₁₋₃-烷基氨基羰基、苯基磺酰基氨基-C₁₋₃-烷基羰基、C₁₋₃-烷氧基-羰基-C₁₋₃-烷基、N-(C₃₋₅-环烷基)-C₁₋₃-烷基氨基-羰基、N-(羟基羰基-C₁₋₃-烷基)-氨基羰基、N-(C₁₋₃-烷氧基羰基-C₁₋₃-烷基)-氨基羰基-C₃₋₅-环烷基氨基取代, 在4位上被二-(C₁₋₃-烷基)-氨基取代的哌啶子基, 在4位上被 C₁₋₃-烷基取代的哌嗪子基, 在2、3或4位上被二-(C₁₋₃-烷基)-氨基取代的 C₂₋₄-烷基磺酰基, 4-氧代-3,4-二氢-酞嗪基(phthalazinyl)-1-基或 4-氧代-2,3-二氮杂-螺[5.5]十一碳-1-烯-1-基, 被 C₅₋₇-亚环烷基亚胺基羰基取代的甲基, 其中甲基被羧基-C₁₋₃-烷基或 C₁₋₃-烷氧基-C₁₋₃-烷基取代, 被 C₃₋₅-环烷基或 C₃₋₅-烷基取代的羰基或甲基, 其中该环烷基结构部分可以另外被 C₁₋₃-烷基、羧基-C₁₋₃-烷基或 C₁₋₃-烷氧基羰基-C₁₋₃-烷基取代和该甲基结构部分被 C₁₋₃-烷氧基或 C₁₋₄-烷基氨基取代, C₅₋₇-环烷基-N-(羧基-C₁₋₃-烷氧基)-亚胺基亚甲基或 C₅₋₇-环烷基-N-(C₁₋₃-烷氧基羰基-C₁₋₃-烷氧基)-亚胺基亚甲基, 后两者另外可以在环烷基结构部分上被 C₁₋₃-烷基取代, 被 C₁₋₆-烷基或 C₅₋₇-环烷基和被羟基、C₁₋₃-烷氧基、羧基-C₁₋₃-烷氧基或 C₁₋₃-烷氧基羰基-C₁₋₃-烷氧基取代的氧磷基(phosphinyl), 在2位上亚甲基被羰基或磺酰基替代的哌啶子基, 任选被 C₁₋₅-烷基取代的四唑基, 任选被 C₁₋₃-烷基、C₁₋₃-烷氧基、三氟甲基、羧基或 C₁₋₃-烷氧基羰基取代的苯基或苯基磺酰基, 其中该

取代基可以是相同或不同的, 在硫原子上被 C₅₋₇-环烷基取代和可以另外在氮原子上被 C₂₋₄-链烷酰基、羧基-C₁₋₃-烷基、C₁₋₃-烷氧基羰基-C₁₋₃-烷基、羧基-C₂₋₄-链烷酰基或 C₁₋₃-烷氧基羰基-C₂₋₄-链烷酰基取代的磺酰亚氨基(sulphimidoyl), 在 1 位上被羧基-C₁₋₃-烷基或 C₁₋₃-烷氧基羰基-C₁₋₃-烷基(它另外可以被 C₁₋₅-烷基取代)取代的咪唑基, 在烷基结构部分上被 C₅₋₇-环烷基氨基羰基取代的 C₁₋₃-烷氧基羰基-C₁₋₃-烷基, 被 1-咪唑基取代的 C₁₋₃-烷基, 其中咪唑基结构部分可以另外被一个或两个 C₁₋₃-烷基取代, 或在 2 位上被已经由羧基-C₁₋₃-烷基或 C₁₋₃-烷氧基羰基-C₁₋₃-烷基取代的 1-苯并咪唑基取代, 或任选被 C₁₋₃-烷基取代的呋喃基-1-吡唑基; 和

R_c 表示氰基或脒基, 这些可以被羟基, 被一个或两个 C₁₋₃-烷基, 被一个或两个 C₁₋₈-烷氧基羰基或被在活体内能够劈裂的基团取代。

WO 97 / 10219 公开了能够用于治疗代谢性骨疾病的下列通式的化合物:



其中 R¹ 是酰基、低级链烯基或低级烷基, 它任选被选自芳基, 取代芳基, 杂环基团, 取代的杂环基团, 羟基, 取代羟基, 氰基, 卤素, 氨基, 取代氨基, 酰基, 巯基, 取代巯基, 羟基脒基, 取代羟基脒基, 和取代胍基中的取代基所取代, 和

R² 是氢, 低级烷基, 羟基(低级)烷基, 卤素(低级)烷基, 低级烷氧基, 低级烷硫基, 酰基, 或氰基, 或

R¹ 和 R² 连在一起形成低级亚烷基或低级亚链烯基, 它们中的每一个可以在链中包括 O, S, 或 N-R⁵, 其中 R⁵ 是氢或低级烷基,

R³ 是氢或卤素,

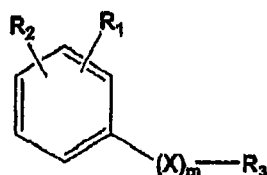
R⁴ 是杂环基团或芳基, 它们中的每一个可以被合适的取代基取代, 和

A 是

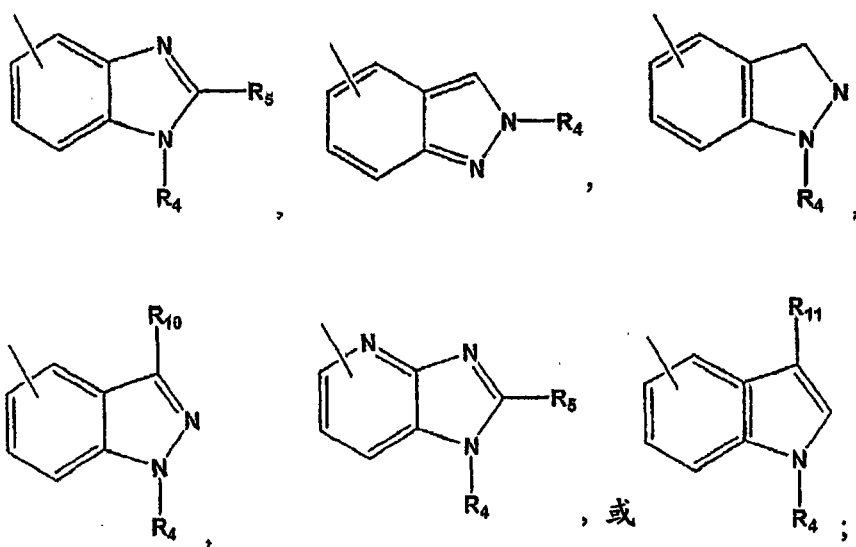


其中 R^9 是氢, 低级烷基, 或取代低级烷基, 和 R^{10} 是氢, 低级烷基, 或取代低级烷基。

美国专利 No. 5,612,360 公开了属于血管紧张素 II 受体拮抗剂的下列通式的化合物:

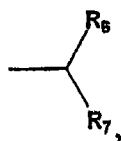


其中 R_1 是 CO_2H 、 SO_3H 、 PO_3H_2 、 $\text{CONHSO}_2\text{R}_8$ 或 5-四唑基;
 R_2 是 H, $-\text{OH}$, $-\text{OCOCH}_3$, 卤素, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基, 或 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷氧基;
 R_3 是



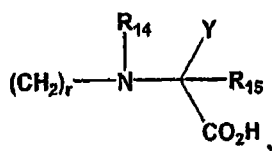
X 是 $-(\text{CH}_2)_m\text{CONH-}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{NHCO-}$, $-\text{CH}_2-$, $-\text{O-}$, $-\text{NH-}$, 或 $-(\text{CH}_2)_m\text{CO-}$;

R_4 是

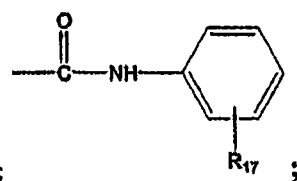
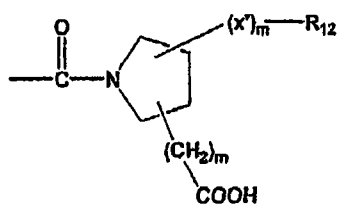
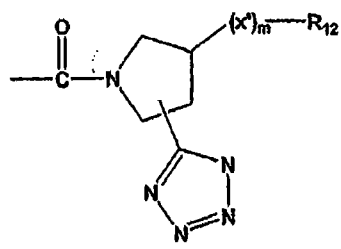
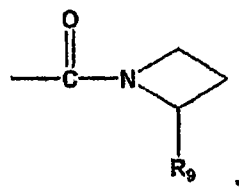
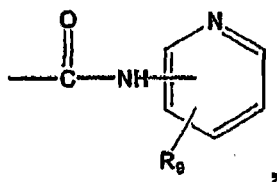
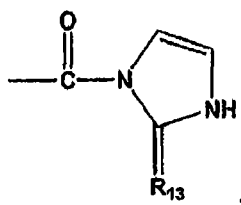
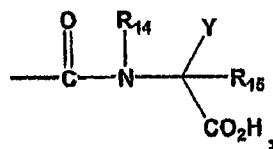
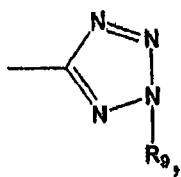
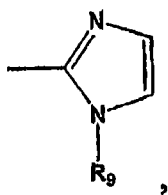


C_4 - C_9 直链烷基, 或 C_4 - C_9 直链三氟烷基, 前提条件是当 R_4 是 C_4 - C_9 直链烷基或三氟烷基时 R_3 必须是(a)或(d);

R_5 是 H, C_1 - C_5 烷基, C_1 - C_5 三氟烷基, $(CF_2)_nCF_3$, 苄基, $-(CH_2)_m N(C_1-C_3 \text{ 烷基})_2$, $-(CH_2)_m NH (C_1-C_3 \text{ 烷基})$, $-CH_2$ -1-吡咯烷, $-(CH_2)_n CO_2H$, 或



R_6 是 $(CH_2)_p R_1$, $-CONH (C_1-C_4 \text{ 烷基})$, $-CONH (C_1-C_4 \text{ 三氟烷基})$, $-COO (C_1-C_4 \text{ 烷基})$, $-COO (C_1-C_4 \text{ 三氟烷基})$, $-CONH$ (羟基- C_1 - C_4 烷基),



R_7 是 C_4 - C_9 直链烷基, C_4 - C_9 直链三氟烷基, C_4 - C_9 直链链烯基, 或 C_4 - C_9 直链三氟链烯基;

R_8 是苯基, 被 C_1 - C_4 烷基取代的苯基, C_1 - C_5 烷基, 或 C_1 - C_5 三氟烷基;

R_9 是 $(CH_2)_p R_1$, 或 C_1 - C_4 烷基;

R_{10} 是 H 或 C_1 - C_3 烷基;

R_{11} 是 H, C_1 - C_4 烷基, 卤素, 或 $-(CH_2)_r$ 苯基;

R_{12} 是 H, $-(CH_2)_p R_1$, C_1 - C_7 烷基, C_1 - C_7 三氟烷基, 卤素, 取代或未被取代的苯基, 3-吡啶基, 2-嘧啶基, 呋喃基, 噁唑基, 异噁唑基, 取代的或未被取代的稠合二环, 取代的或未被取代的稠合三环, 或当 m 是 0 时, 4,4-亚乙二氧基;

R_{13} 是 O 或 S,

R_{14} 是 H 或 CH_3 ,

R_{15} 是 H 或 $-(CH_2)_q R_{16}$,

R_{16} 是 OH, NH_2 或 CO_2H ,

R_{17} 是 H, OH, C_1 - C_4 烷氧基, CO_2H , SO_3H , PO_3H_2 , $CONHSO_2 R_8$, 或四唑基,

Y 是天然氨基酸的 R 基团;

X' 是 $-O-$, $-(CH_2)_p-$, 或 $-S-$,

m 独立地是 0 或 1;

n 独立地是 1, 2 或 3;

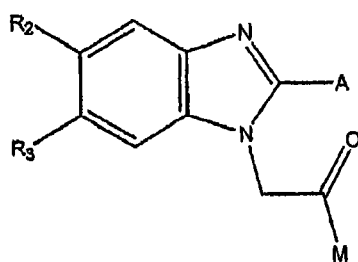
p 独立地是 0, 1, 2, 3 或 4;

q 独立地是 1, 2, 3 或 4;

r 独立地是 0, 1, 2 或 3;

前提条件是当 R_6 是 (I) 或 (m), 和 R_{12} 不是 H 时, (m) 的羧基或 (I) 的四唑基是在 2 位上; 和当 R_6 是 (I) 或 (m) 时, m 是 0, 和 R_{12} 是 H 时, (m) 的羧基或 (I) 的四唑基是在 2 或 3 位上。

美国专利 No. 3,590,047 公开了具有抗炎症性的、退热的和止痛的活性的下列通式的化合物:



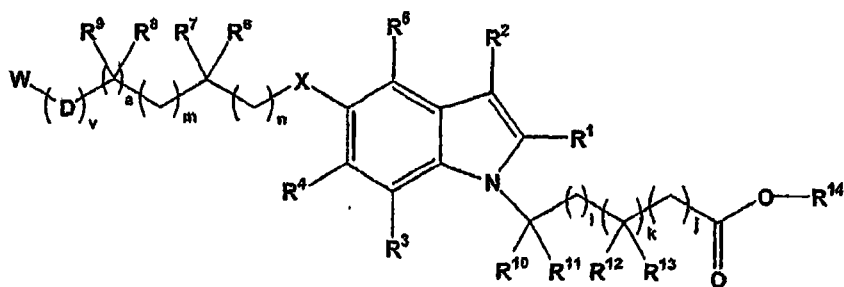
其中 A 是取代的或未被取代的芳烷基，杂芳烷基，芳酰基或杂芳酰基或它们的苯并衍生物；

R_2 是氢，羟基，低级烷基，低级烷氧基，硝基，氨基，低级烷基氨基，二(低级烷基)氨基，低级链烷酰基氨基，低级链烷酰基，双(羟基低级烷基)氨基，1-吡咯烷子基，4-甲基-1-哌嗪基，4-吗啉基，氰基，三氟甲基，卤素，二(低级烷基)氨基磺酰基，苯甲硫基，氨基低级烷基，三氟甲基硫基，苄氧基，低级链烯基，低级链烯氧基，1-氮杂环丙基，环丙基，环丙基(低级烷氧基)，和环丁基(低级烷氧基)；该低级链烯基和烷基含有至多六个碳原子；

R_3 是氢，卤素，三氟甲基，低级烷基，或低级烷氧基；

M 是 R_4 或 R_5 ， R_4 是氨基(前提条件是 A 不同时是苄基)，甲基氨基，乙基氨基，丙基氨基，丁基氨基，二甲基氨基，二乙基氨基，甲基乙基氨基，甲基丁基氨基，二丁基氨基，葡萄糖氨基，葡萄糖基氨基，烯丙基氨基，苄乙基氨基，N-乙基苄乙基氨基， β -羟乙基氨基，1-乙基-2-氨基乙基哌啶子基，四氢糠基氨基，1,2,5,6-四氢吡啶子基，吗啉代，N-甲基哌嗪子基，哌嗪子基，N-苄基哌嗪子基，哌啶子基，苄基氨基，苯胺基，环己基氨基，吡咯烷子基，N-羟乙基哌嗪子基， β -磺酸钠基乙基氨基，N,N-二甲基羧酰胺基甲基氨基，N,N-二乙基氨基乙基氨基，对-甲氧基苯胺基，和 1-甲基-2-氨基乙基吡咯烷子基， R_5 是羟基或羟氧基，多羟基低级烷基，多羟基环烷基，多烷氧基低级烷基，或环状低级烷基氨基低级烷基，后者来源于 N-(β -羟乙基)哌啶、N-(β -羟乙基)吡咯烷、N-(β -羟乙基)吗啉、N-甲基-2-羟甲基吡咯烷、N-甲基-2-羟甲基哌啶、N-乙基-3-羟基哌啶，3-羟基奎宁环和 N-(β -羟乙基)-N-甲基哌嗪。

WO 02 / 060438 公开了能够用作整联蛋白拮抗剂的下列通式的化合物：



其中 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , 和 R^5 独立地代表氢, 卤素, 烷基, 芳基, 芳烷基, 杂芳基, 或杂芳基烷基;

R^6 , R^7 , R^8 , 和 R^9 独立地代表氢, 烷基, 羟烷基, 氨基烷基, 单烷基氨基烷基, 二烷基氨基烷基, 羧基烷基, 芳基, 或芳烷基;

或 R^6 和 R^7 连在一起形成 $-(CH_2)_p-$, 其中 p 是 2-8, 而 R^8 和 R^9 如以上所定义; 或 R^8 和 R^9 连在一起形成 $-(CH_2)_q-$, 其中 q 是 2-8, 而 R^6 和 R^7 如以上所定义; 或 R^6 和 R^8 连在一起形成 $-(CH_2)_r-$, 而 r 是零(键), 1, 或 2, 而 R^7 和 R^9 如以上所定义;

X 代表氧, 硫, $-CH_2-$, $-NH-$, $-(C=O)NH-$, 或 $-NH(C=O)-$;

n 是 0 到 4;

m 是 0 到 4;

a 是 0 或 1;

D 代表氧;

V 是 0 或 1;

R^{10} , R^{11} , R^{12} 和 R^{13} 独立地代表: 氢; 羟基; 烷基; 烷氧基; 环烷基; 芳基, 任选被一个或多个卤素, 羟基, 氰基, 烷基, 芳基, 烷氧基, 卤代烷基, 芳基烷基, 芳基烷氧基, 芳氧基, 烷基磺酰基, 烷基亚磺酰基, 烷氧基芳基烷基, 单烷基氨基, 二烷基氨基, 氨基烷基, 单烷基氨基烷基, 二烷基氨基烷基, 链烷酰基取代; 单烷基氨基; 二烷基氨基; 氨基烷基; 单烷基氨基烷基; 二烷基氨基烷基; 链烷酰基; 具有 5-14 个环原子的杂芳基, 任选被一个或多个卤素, 羟基, 氰基, 烷基, 芳基, 烷氧基, 卤代烷基, 芳基烷基, 芳基烷氧基, 芳氧基, 烷基磺酰基, 烷基亚磺酰基, 烷氧基芳基烷基, 单烷基氨基, 二烷基氨基, 氨基烷基, 单烷基氨基烷基, 二烷基氨基烷基, 链烷酰基取代;

其中 Y 是 -N- 或 -CH-;

Z 是 -N- 或 -CH-;

R^{15} 是氢, 卤素, 烷基, 芳基, 或芳基烷基;

R^{16} 是氢, 烷基, 卤代烷基, 或卤素;

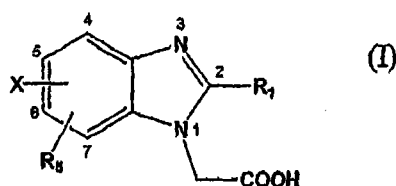
R^{19} 和 R^{20} 独立地是氢, 卤素, 或烷基;

R^{27} , R^{28} , R^{29} , R^{30} , 和 R^{31} 独立地是氢, 卤素, 烷基, 烷氧基或芳基; 和

o 和 p 独立地是 0, 1, 或 2.

本发明的概述

本发明涉及可用于抑制内源性配体结合于 CRTH2 受体上的苯并咪唑乙酸化合物。尤其, 本发明的化合物是人 CRTH2 受体(hCRTH2)的拮抗剂。在一个实施方案中, 该苯并咪唑乙酸是通式 I 的化合物:



和它的药物学上可接受的盐类和前药, 其中:

X 是 $NR_2SO_2R_3$, NR_2COR_4 , $S(O)_nR_4$ 或 H;

n 是 0, 1, 或 2;

R_1 是 H 或取代或未被取代的 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 全卤烷基(优选 CF_3)、 C_{2-10} 链烯基、 C_{2-10} 炔基、或 $-C_{1-10}$ 烷基- O - C_{1-10} 烷基;

R_2 是 H 或取代或未被取代的 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 全卤烷基(优选 CF_3)、 C_{2-10} 链烯基、 C_{2-10} 炔基、 $-C_{1-10}$ 烷基- O - C_{1-10} 烷基、 $-C_{3-10}$ 环烷基、 $-C_{1-10}$ 烷基- C_{3-10} 环烷基、 $-C_{1-10}$ 烷基- O -芳基、 $-C_{1-10}$ 烷基- O -杂芳基、 C_{1-10} 烷基芳基、 C_{1-10} 烷基杂芳基、芳基、或杂芳基;

R_3 是 H 或取代或未被取代的 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 全卤烷基(优选 CF_3)、 C_{2-10} 链烯基、 C_{2-10} 炔基、 $-C_{1-10}$ 烷基- O - C_{1-10} 烷基、 $-C_{3-10}$ 环烷基、 $-C_{1-10}$ 烷基- C_{3-10} 环烷基、 $-C_{1-10}$ 烷基- O -芳基、 $-C_{1-10}$ 烷基- O -杂芳基、 C_{1-10} 烷基芳基、 C_{1-10} 烷基杂芳基、芳基、杂芳基、或 OR_2 ;

R_4 是 H 或取代或未被取代的 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 全卤烷基(优选 CF_3)、

C_{2-10} 链烯基、 C_{2-10} 炔基、 $-C_{1-10}$ 烷基-O- C_{1-10} 烷基、 $-C_{3-10}$ 环烷基、 $-C_{1-10}$ 烷基- C_{3-10} 环烷基、 $-C_{1-10}$ 烷基-O-芳基、 $-C_{1-10}$ 烷基-O-杂芳基、 C_{1-10} 烷基芳基、 C_{1-10} 烷基杂芳基、芳基、杂芳基、 OR_2 或 NR_2R_2 ; 或

R_2 和 R_3 形成环; 或

R_2 和 R_4 形成环; 和

R_5 是 H, 卤素, 或取代或未被取代的 C_{1-10} 烷基, C_{1-10} 全卤烷基(优选 CF_3), C_{2-10} 链烯基, C_{2-10} 炔基, 或 OR_2 ; 或

R_5 与 R_2 , R_3 , 或 R_4 一起形成稠合的饱和或不饱和环。

在某些实施方案中通式 I 的化合物排除其中当 X 是在 4 位上的 NR_2COR_4 时 R_4 是芳基的化合物。

本发明涉及由通式 I 表示的化合物, 它是 CRTH2 的拮抗剂或逆激动剂。本发明涉及本发明的化合物在抑制内源性配体(包括 PGD_2 和它的代谢物和某些凝血噁烷代谢物)结合于 CRTH2 上的用途。该化合物可用于对抑制结合于 CRTH2 上的作用敏感的病症的治疗、改善或防止, 例如, 以提高的 PGD_2 或它的代谢物或某些凝血噁烷代谢物水平为特征的病症。这些病症包括, 但不限于, 呼吸道病症(例如, 哮喘, 慢性阻塞性肺病, 鼻炎), 骨和关节病症(例如, 关节炎, 舍格伦氏综合症), 皮肤和眼睛病症(例如, 牛皮癣, 皮炎, 葡萄膜炎, 结膜炎), 胃肠道病症(例如, 结肠炎, 乳糜泻, 克隆病), 中枢和周围神经系统病症(例如, 阿尔茨海默氏病, 多发性硬化症, 偏头痛, 中风), 其它组织的病症和系统性病症(例如, 动脉粥样硬化, 爱滋病, 脓毒病, 局部缺血性/再灌注损伤, 肝炎)和同种异体移植物的排斥。

本发明提供了阻断/拮抗在细胞上的 CRTH2 受体的方法, 包括让细胞与通式 I 的化合物接触。本发明还提供了治疗、改善或预防动物的对阻断/拮抗 CRTH-2 受体敏感的病症的方法, 包括对该动物施用治疗有效量的通式 I 的化合物。

本发明提供药物组合物, 它包括治疗有效量的通式 I 化合物以抑制配体结合于 CRTH2 受体上。组合物可以进一步包括其它治疗剂。

本发明进一步提供试剂盒, 它包括通式 I 的化合物和关于将该化合物施用于动物的说明书。该试剂盒可以任选含有其它治疗剂。

本发明还提供了制造通式 I 化合物的方法。

发明的详细说明

本发明涉及由通式 I 表示的化合物, 它们是 CRTH2 受体的拮抗剂或逆激动剂并且用作内源性配体结合于 CRTH2 受体上的抑制剂。通过抑制内源性配体如 PGD₂ 和它的代谢物的结合, 这些化合物至少部分地抑制所述内源性配体在动物体内的作用。因此, 本发明涉及抑制内源性配体结合于在细胞上的 CRTH2 受体之上的方法, 该方法包括让该细胞与通式 I 化合物接触。本发明进一步涉及治疗、改善或预防动物的对 CRTH2 受体的抑制作用敏感的病症的方法, 该方法包括对动物施用通式 I 化合物。此类病症包括以提高的 PGD₂ 或它的代谢物或某些凝血噁烷代谢物水平为特征的那些病症。

在这里使用的术语“CRTH2 受体”指 CRTH2 受体家族的任何已知成员(包括但不限于 hCRTH2)。

在这里使用的术语“提高的 PGD₂ 或它的代谢物或某些凝血噁烷代谢物水平”指与表达基础水平的 PGD₂ 或它的代谢物或凝血噁烷和代谢物的类似相应非病理细胞相比, 在细胞中这些分子的水平升高(例如, 异常水平)。

在这里使用的术语“其它治疗剂”指已经使用的, 目前使用的, 或已知可用于治疗、改善或防止由本发明包括的病症的任何治疗剂。例如, 用于治疗哮喘和鼻炎的试剂包括甾类, β 2-受体激动剂和白细胞三烯受体拮抗剂。

在这里使用的术语“前药”指母体“药物”分子的药理学非活性的衍生物, 它需要在目标生理系统内的生物转化(例如自发或酶催的)以便释放或将前药转化成活性药物。前药被设计来克服与稳定性、毒性、特异性缺乏、或有限的生物利用率有关的问题。举例性质的前药包括活性药物分子本身和化学掩蔽基团(例如, 可逆地抑制药物的活性的基团)。一些优选的前药是具有在代谢条件下可劈裂的基团的那些化合物的变型或衍生物。举例性的前药当它们在生理条件下经历溶剂分解或经历酶催降解或其它生物化学转化(例如磷酸化, 氢化, 脱氢, 糖基化作用)时在活体内或活体外变成药物学上活性的。前药化合物常常提供溶解度, 组织相容性或在哺乳动物生物体内延迟释放的诸多优点(参见, 例如 Bundgard, Design of Prodrugs, pp. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam (1985); 和 Silverman, The Organic Chemistry of Drug

Design and Drug Action, pp. 352-401, Academic Press, San Diego, CA (1992)). 常见的前药包括酸衍生物, 如由母体酸与合适醇(例如, 低级链烷醇)的反应制备的酯, 由母体酸化合物与胺的反应制备的酰胺, 或经过反应可形成酰化的碱衍生物(例如, 低级烷基酰胺)的碱性基团。

在这里使用的术语“药物学上可接受的盐类”指在目标动物(例如哺乳动物)中生理耐受的本发明化合物的任何盐(例如, 通过与酸或碱反应获得的)。本发明的化合物的盐可以从无机或有机酸和碱衍生。酸的例子包括, 但不限于, 盐酸, 氢溴酸, 硫酸, 硝酸, 高氯酸, 富马酸, 马来酸, 磷酸, 乙醇酸, 乳酸, 水杨酸, 琥珀酸, 对甲苯磺酸, 酒石酸, 乙酸, 柠檬酸, 甲磺酸, 乙磺酸, 甲酸, 苯甲酸, 丙二酸, 磺酸, 萘-2-磺酸, 苯磺酸, 等等。

碱的例子包括, 但不限于, 碱金属(例如, 钠)氢氧化物, 碱土金属(例如, 镁)氢氧化物, 氨, 以及通式 NW_4^+ 的化合物, 其中 W 是 C_{1-4} 烷基, 等等。

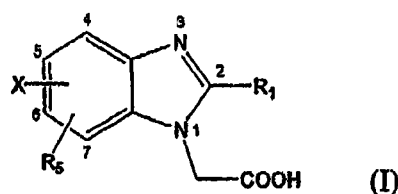
盐的例子包括, 但不限于: 乙酸盐, 己二酸盐, 藻酸盐, 天冬氨酸盐, 苯甲酸盐, 苯磺酸盐, 硫酸氢盐, 丁酸盐, 柠檬酸盐, 樟脑酸盐, 樟脑磺酸盐, 环戊烷丙酸盐, 二葡萄糖酸盐(digluconate), 十二烷基硫酸盐, 乙烷磺酸盐, 富马酸盐, 氟庚酸盐(flucoheptanoate), 甘油磷酸盐, 半硫酸盐, 庚酸盐, 己酸盐, 氯化物, 溴化物, 碘化物, 2-羟基乙烷磺酸盐, 乳酸盐, 马来酸盐, 甲磺酸盐, 2-萘磺酸盐, 烟酸盐, 草酸盐, 棕榈酸盐, 果胶酸盐, 过硫酸盐, 苯基丙酸盐, 苦味酸盐, 新戊酸盐, 丙酸盐, 琥珀酸盐, 酒石酸盐, 硫氰酸盐, 甲苯磺酸盐, 十一烷酸盐, 等等。盐的其它例子包括与合适阳离子如 Na^+ 、 NH_4^+ 和 NW_4^+ (其中 W 是 C_{1-4} 烷基)等等化合的本发明化合物的阴离子。对于治疗用途, 本发明的化合物的盐被认为是药物学上可接受的。然而, 非药物学上可接受的酸和碱的盐例如可以在药物学上可接受的化合物的制备或提纯中找到用途。

在这里使用的术语“治疗有效量”指足以导致一种或多种疾病症状的改善或防止病症的发展, 或引起病症的退行的治疗剂量。例如, 对于哮喘的治疗, 治疗有效量优选指治疗剂的一种用量, 它使峰值气流量提高至少 5%, 优选至少 10%, 至少 15%, 至少 20%, 至少 25%,

至少 30%，至少 35%，至少 40%，至少 45%，至少 50%，至少 55%，至少 60%，至少 65%，至少 70%，至少 75%，至少 80%，至少 85%，至少 90%，至少 95%，或至少 100%。

在这里使用的术语“防止”指在动物体内病理细胞(例如自身免疫 T 细胞)或病理症状(例如，收缩气道)的存在/发生的减少。该防止可以是完全的，例如，在动物体内病理细胞或病理症状的完全缺少。该防止也可以是部分的，使得在动物体内病理细胞或病理症状的发生低于在没有本发明的情况下发生的量。

本发明的化合物是具有通式 I 的化合物：



和它的药物学上可接受的盐类和前药，其中：

X 是 $\text{NR}_2\text{SO}_2\text{R}_3$, NR_2COR_4 , $\text{S}(\text{O})_n\text{R}_4$ 或 H；

n 是 0, 1, 或 2；

R_1 是 H 或取代或未被取代的 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 全卤烷基(优选 CF_3)、 C_{2-10} 链烯基、 C_{2-10} 炔基、或 $-\text{C}_{1-10}$ 烷基- $\text{O}-\text{C}_{1-10}$ 烷基；

R_2 是 H 或取代或未被取代的 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 全卤烷基(优选 CF_3)、 C_{2-10} 链烯基、 C_{2-10} 炔基、 $-\text{C}_{1-10}$ 烷基- $\text{O}-\text{C}_{1-10}$ 烷基、 $-\text{C}_{3-10}$ 环烷基、 $-\text{C}_{1-10}$ 烷基- C_{3-10} 环烷基、 $-\text{C}_{1-10}$ 烷基- $\text{O}-$ 芳基、 $-\text{C}_{1-10}$ 烷基- $\text{O}-$ 杂芳基、 C_{1-10} 烷基芳基、 C_{1-10} 烷基杂芳基、芳基、或杂芳基；

R_3 是 H 或取代或未被取代的 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 全卤烷基(优选 CF_3)、 C_{2-10} 链烯基、 C_{2-10} 炔基、 $-\text{C}_{1-10}$ 烷基- $\text{O}-\text{C}_{1-10}$ 烷基、 $-\text{C}_{3-10}$ 环烷基、 $-\text{C}_{1-10}$ 烷基- C_{3-10} 环烷基、 $-\text{C}_{1-10}$ 烷基- $\text{O}-$ 芳基、 $-\text{C}_{1-10}$ 烷基- $\text{O}-$ 杂芳基、 C_{1-10} 烷基芳基、 C_{1-10} 烷基杂芳基、芳基、杂芳基、或 OR_2 ；

R_4 是 H 或取代或未被取代的 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 全卤烷基(优选 CF_3)、 C_{2-10} 链烯基、 C_{2-10} 炔基、 $-\text{C}_{1-10}$ 烷基- $\text{O}-\text{C}_{1-10}$ 烷基、 $-\text{C}_{3-10}$ 环烷基、 $-\text{C}_{1-10}$ 烷基- C_{3-10} 环烷基、 $-\text{C}_{1-10}$ 烷基- $\text{O}-$ 芳基、 $-\text{C}_{1-10}$ 烷基- $\text{O}-$ 杂芳基、 C_{1-10} 烷基芳基、 C_{1-10} 烷基杂芳基、芳基、杂芳基、 OR_2 或 NR_2R_2 ；或

R_2 和 R_3 形成环；或

R_2 和 R_4 形成环; 和

R_5 是 H, 卤素, 或取代或未被取代的 C_{1-10} 烷基, C_{1-10} 全卤烷基(优选 CF_3), C_{2-10} 链烯基, C_{2-10} 炔基, 或 OR_2 ; 或

R_5 与 R_2 , R_3 , 或 R_4 一起形成稠合的饱和或不饱和环。

在某些实施方案中通式 I 的化合物排除其中当 X 是在 4 位上的 NR_2COR_4 时 R_4 是芳基的化合物。

在特殊的实施方案中, 本发明的化合物是具有通式 I 的化合物, 其中 X 是 $NR_2SO_2R_3$; 和 R_1 , R_2 , R_3 , 和 R_5 如上所定义。

在其它特殊的实施方案中, 本发明的化合物是具有通式 I 的化合物, 其中 X 是 NR_2COR_4 ; 以及 R_1 , R_2 , R_4 , 和 R_5 如上所定义。

有用的烷基包括直链或支化 C_{1-10} 烷基, 特别甲基, 乙基, 丙基, 异丙基, 叔丁基, 仲丁基, 3-戊基, 金刚烷基, 降冰片基, 和 3-己基。低级烷基是 C_{1-6} 烷基。

有用的链烯基包括直链或支化 C_{2-10} 链烯基, 特别乙烯基, 丙烯基, 异丙烯基, 丁烯基, 异丁烯基, 或己烯基。

有用的炔基包括直链或支化 C_{2-10} 炔基, 特别乙炔基, 丙炔基, 丁炔基, 异丁炔基, 和己炔基。

有用的环烷基是 C_{3-10} 环烷基或部分饱和的环烷基。典型的环烷基包括环丙基, 环丁基, 环戊基, 环己基, 环庚基, 环戊烯基, 环庚烯基, 和环辛烯基。

有用的芳基包括 C_{6-14} 芳基, 特别苯基, 萘基, 菲基, 蒽基, 茚基, 萵基, 联苯基, 亚联苯基(biphenylenyl), 和芴基。

有用的杂芳基包括噻唑基, 噁唑基, 噻吩基, 苯并[b]噻吩基, 萘并[2,3-b]噻吩基, 噻蒽基, 呋喃基, 吡喃基, 异苯并呋喃基, 苯并吡喃基, 咕吨基, phenoxanthenyl, 2H-吡咯基, 吡咯基, 咪唑基, 吡唑基, 吡啶基, 吡嗪基, 嘧啶基, 哒嗪基, 吲嗪基, 异吲嗪基, 3H-吲嗪基, 吲嗪基, 吲唑基, 嘌呤基, 4H-喹啉基, 异喹啉基, 喹啉基, 酞嗪基, 萘啶基, quinoxaliny, 噌啉基, 喋啶基, 卟啉基, β -卟啉基, 菲啶基, 吡啶基, 萘嵌间二氮杂苯基, 菲咯啉基, 吩嗪基, 异噻唑基, 吩噻嗪基, 异噻唑基, 呋喃基, 吩噻嗪基, 1,4-二氢喹喔啉-2,3-二酮, 7-氨基异香豆素, 吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮, 1,2-苯并异噻唑-3-基, 苯并咪唑基, 2-羟吲嗪基, 和 2-氧代苯并咪唑基。当该杂芳基含有在环中的氮原子,

该氮原子可以是 N-氧化物的形式，例如，吡啶基 N-氧化物，吡嗪基 N-氧化物，嘧啶基 N-氧化物，等等。

有用的饱和或部分饱和的杂环基团包括四氢呋喃基，吡喃基，哌啶基，哌嗪基，吡咯烷基，咪唑烷基，咪唑啉基，二氢吲哚基，异二氢吲哚基，奎宁环基，吗啉基，异苯并二氢吡喃基，苯并二氢吡喃基，吡唑烷基，吡唑啉基，tetronoyl 和 tetramoyl 基团。

任选的取代基包括一个或多个烷基；卤素；卤代烷基；环烷基；任选被一个或多个低级烷基，卤素，卤代烷基或杂芳基取代的芳基；任选被一个或多个低级烷基，卤代烷基，或杂芳基取代的芳氧基；芳烷基，任选被一个或多个低级烷基，卤代烷基和芳基取代的杂芳基；任选被一个或多个低级烷基，卤代烷基，和芳基取代的杂芳氧基；烷氧基；卤代烷氧基；烷氧基羰基；烷基氨基甲酸酯；烷硫基；芳硫基；氨基；氰基；酰氧基；任选被一个或多个低级烷基，卤代烷基和芳基取代的芳基酰氧基；任选被一个或多个低级烷基，卤素或卤代烷基取代的二苯基膦氧基；任选被一个或多个低级烷基，卤代烷基和芳基取代的杂环；任选被一个或多个低级烷基，卤代烷基，和芳基取代的杂环烷氧基；任选被一个或多个低级烷基，卤代烷基和芳基取代的部分不饱和杂环烷基；或任选被一个或多个低级烷基，卤代烷基和芳基取代的部分不饱和杂环烷基氧基。

有用的卤素或卤素基团包括氟，氯，溴和碘。

有用的芳基烷基或杂芳基烷基包括被上述 C₆₋₁₄ 芳基或杂芳基中的任何一个取代的上述 C₁₋₁₀ 烷基中的任何一个。有用的基团包括苄基，苯乙基和萘基甲基。

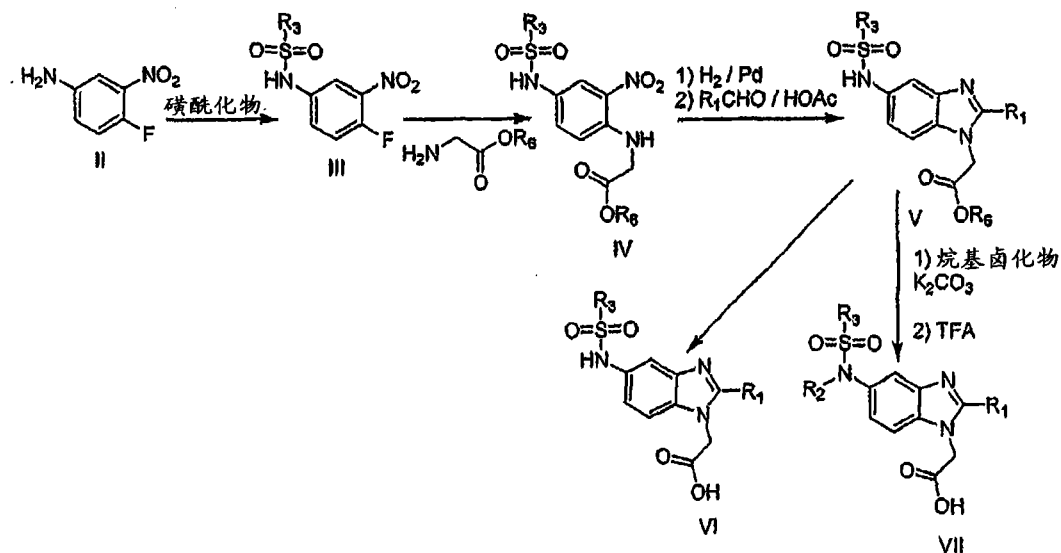
在短语“R₂ 和 R₃ 形成环”、“R₂ 和 R₄ 形成环”和“R₅ 与 R₂、R₃ 或 R₄ 形成稠合的饱和或不饱和环”中使用的术语“环”指任选取代的杂环或杂芳基环或任选取代的稠合杂环或杂芳基环。该杂环或杂芳基环可以稠合到任何任选取代的芳基，杂芳基，环烷基，或杂环基团，如以上列出的那些。

本发明的某些化合物可以作为立体异构体存在，其中包括旋光异构体。本发明包括全部立体异构体和此类立体异构体的外消旋混合物以及可根据本领域中技术人员已知的方法所分离的各种对映异构体。

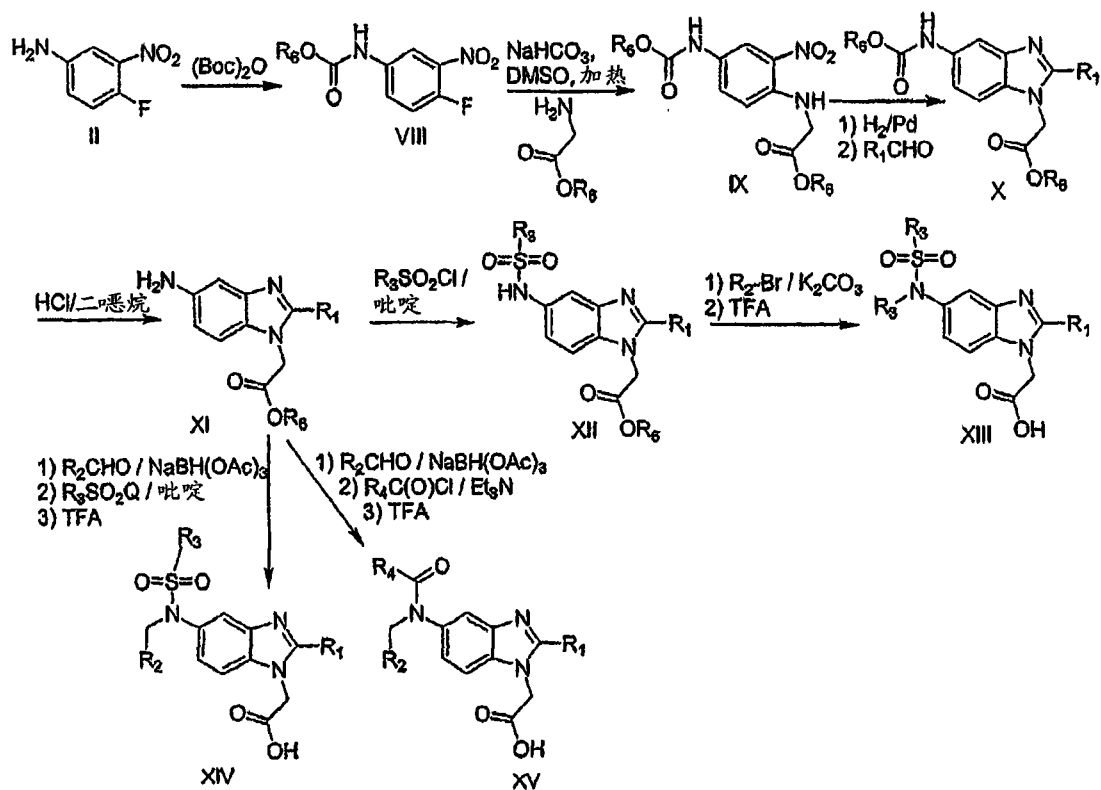
本发明的化合物可以使用本领域中技术人员已知的方法来制备。

在一个实施方案中，化合物可以通过下面一般合成路线 1-3 来制备。

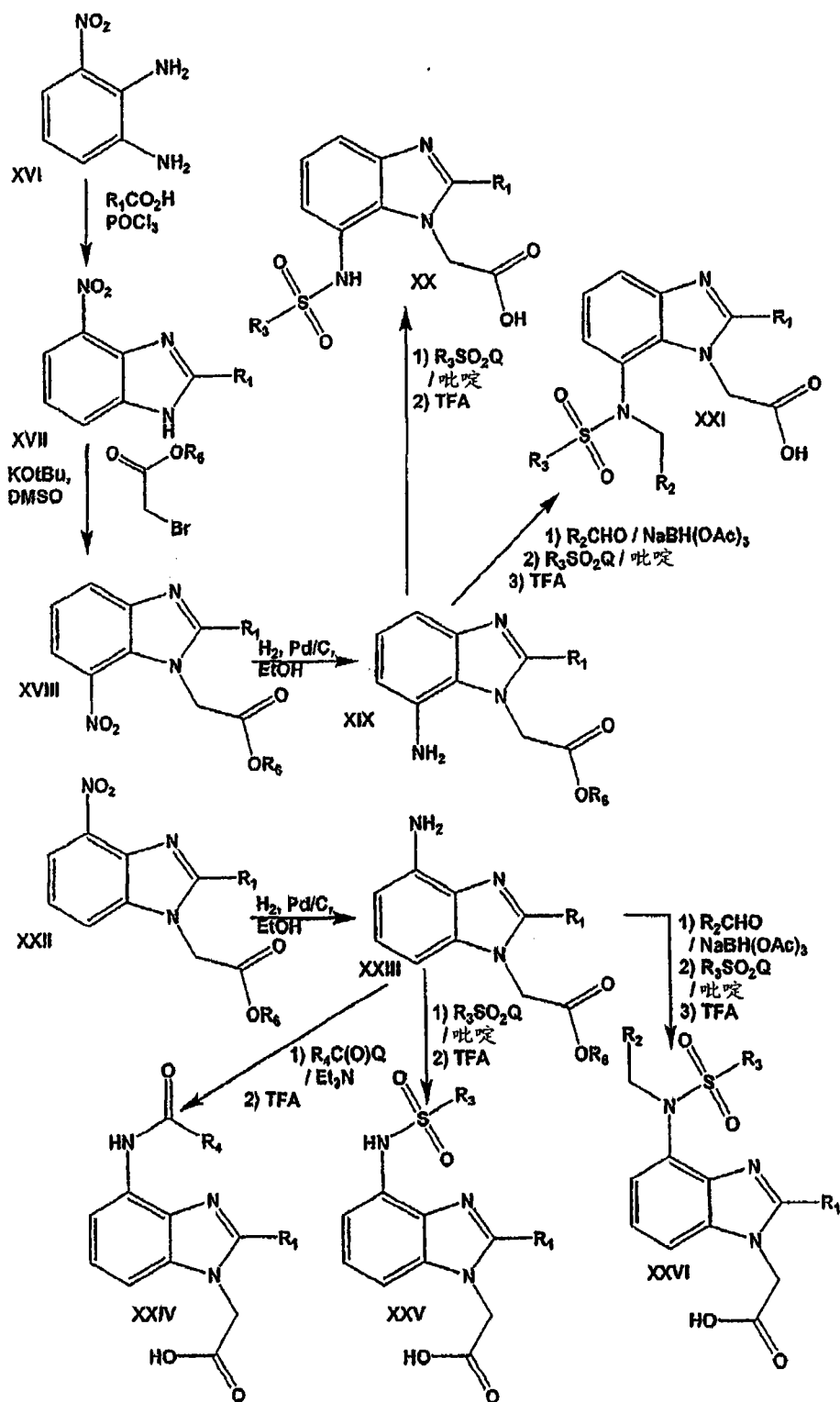
合成路线1:



合成路线2:



合成路线3:

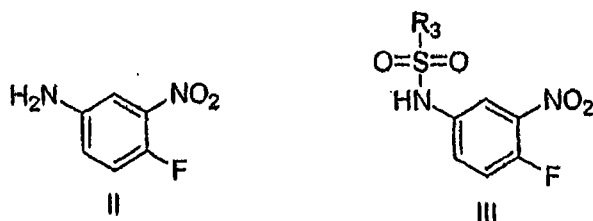


其中 R_6 是羧基保护基团(例如, 烷基, 优选叔丁基)。

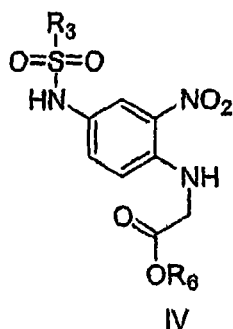
在一个实施方案中, 本发明涉及制备具有通式 VI 或 VII 的化合物的方法, 包括

a) 让通式 II 的化合物与磺酰化物(例如, R_3SO_2Q , 其中 Q 是卤素,

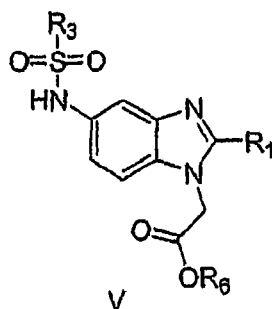
例如, 氯)在极性溶剂(例如, 二氯甲烷(DCM))中在环境温度下进行缩合, 形成通式 III 的化合物, 它然后被分离(例如, 萃取和重结晶);



b) 在具有通式 III 的化合物与羧基保护的氨基酸(例如, $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}_6$)在极性溶剂(例如, 二甲亚砜)中在碱(例如 NaHCO_3)存在下在升高的温度(例如, 约 65°C)下, 形成具有通式 IV 的化合物, 它然后被分离(例如, 萃取和浓缩);

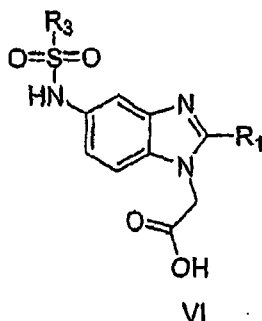


c) 通式 IV 的化合物在溶剂(例如, 醇溶剂如乙醇)中用加氢催化剂(例如, 3% Pd/C 在 H_2 气氛中)还原, 随后用醛 R_1CHO 在溶剂(例如, 醇溶剂如乙醇)中在酸(例如, 乙酸)存在下在升高的温度(例如, 约 70°C)下进行烷基化, 形成具有通式 V 的化合物, 它然后被分离(例如, 在减压下浓缩); 和



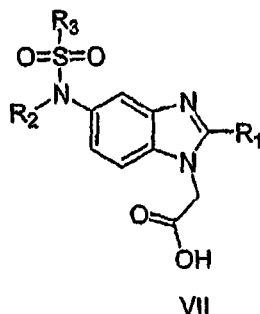
d) 通过添加酸(例如, 三氟乙酸)在环境温度下将通式 V 化合物去

保护而形成通式 VI 的化合物, 它然后被分离(例如, 浓缩和由制备液相层析法/质谱分析法提纯);



或

e) 将通式 V 的化合物烷基化, 例如, 用烷基卤化物(例如, 苄基溴)在溶剂(例如, 二甲基甲酰胺)中在碱(例如, K_2CO_3)存在下在环境温度下进行, 然后通过添加酸(例如, 三氟乙酸)在环境温度下进行去保护, 形成通式 VII 的化合物, 它然后被分离(例如, 浓缩和由制备液相层析法/质谱分析法提纯);



其中

R_1 是 H 或取代或未被取代的 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 全卤烷基(优选 CF_3)、 C_{2-10} 链烯基、 C_{2-10} 炔基、或 $-C_{1-10}$ 烷基- O - C_{1-10} 烷基;

R_2 是 H 或取代或未被取代的 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 全卤烷基(优选 CF_3)、 C_{2-10} 链烯基、 C_{2-10} 炔基、 $-C_{1-10}$ 烷基- O - C_{1-10} 烷基、 $-C_{3-10}$ 环烷基、 $-C_{1-10}$ 烷基- C_{3-10} 环烷基、 $-C_{1-10}$ 烷基- O -芳基、 $-C_{1-10}$ 烷基- O -杂芳基、 C_{1-10} 烷基芳基、 C_{1-10} 烷基杂芳基、芳基、或杂芳基;

R_3 是 H 或取代或未被取代的 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 全卤烷基(优选 CF_3)、 C_{2-10} 链烯基、 C_{2-10} 炔基、 $-C_{1-10}$ 烷基- O - C_{1-10} 烷基、 $-C_{3-10}$ 环烷基、 $-C_{1-10}$ 烷基- C_{3-10} 环烷基、 $-C_{1-10}$ 烷基- O -芳基、 $-C_{1-10}$ 烷基- O -杂芳基、 C_{1-10}

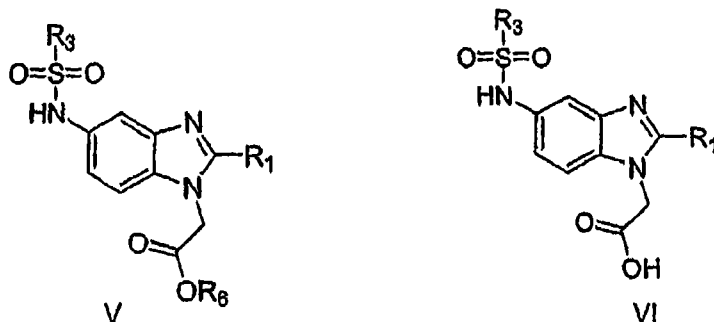
烷基芳基、C₁₋₁₀烷基杂芳基、芳基、杂芳基、或 OR₂;

Q 是卤素; 和

R₆ 是羧基保护基团(例如, 烷基, 优选叔丁基)。

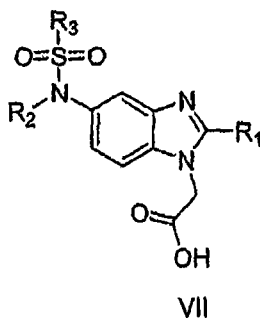
在一个实施方案中, 本发明涉及制备具有通式 VI 或 VII 的化合物的方法, 包括

a) 将通式 V 的化合物去保护而形成通式 VI 的化合物;



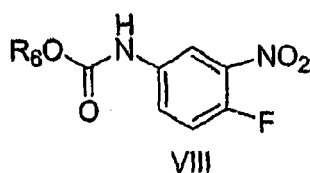
或

b) 将通式 V 的化合物烷基化, 然后去保护而形成通式 VII 的化合物。

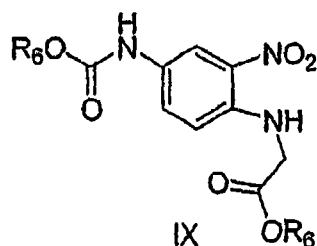


在一个实施方案中, 本发明涉及制备通式 XIII, XIV, 或 XV 的化合物的方法, 包括

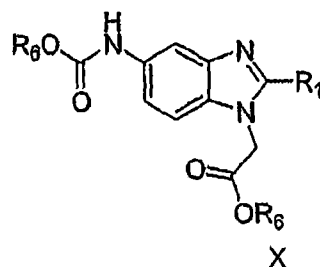
a) 用氨基保护基团(例如用(BOC)₂O)将通式 II 的化合物加以保护, 形成通式 VIII 的化合物;



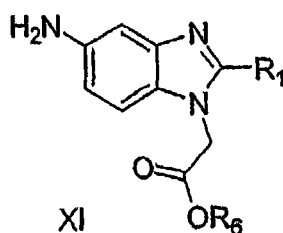
b) 将通式 VIII 的化合物与经保护的氨基酸(例如, $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}_6$)在极性溶剂(例如, 二甲亚砜)中在碱(例如, NaHCO_3)存在下, 在升高的温度(例如, 约 65°C)下进行缩合, 形成通式 IX 的化合物;



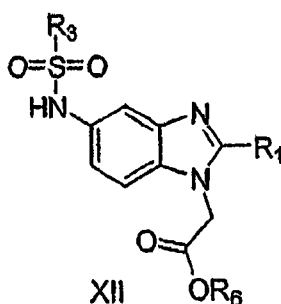
c) 使通式 IX 的化合物还原, 例如在溶剂(例如, 醇溶剂如乙醇)中用加氢催化剂(例如, 3% Pd/C 在 H_2 气氛中), 随后用醛 R_1CHO 在溶剂(例如, 醇溶剂如乙醇)中在升高的温度(例如, 约 70°C)下进行烷基化, 形成具有通式 X 的化合物, 它然后被分离(例如, 在减压下浓缩和在没有进一步提纯的情况下使用);



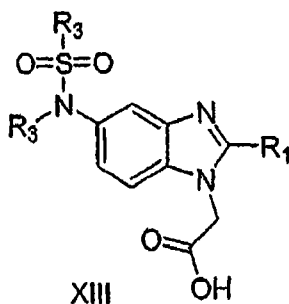
d) 将通式 X 的化合物在溶剂(例如, 二噁烷)中在酸(例如, HCl)存在下在环境温度下去保护, 形成通式 XI 的化合物;



e) 让通式 XI 的化合物与磺酰化物(例如, $\text{R}_3\text{SO}_2\text{Q}$)在非极性溶剂(例如, 吡啶)中在环境温度下缩合, 形成通式 XII 的化合物; 和

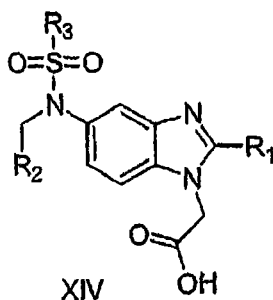


f) 用烷基卤化物在溶剂中在碱(例如 K_2CO_3)存在下在环境温度下、随后在升高的温度(例如约 $50^\circ C$)下将通式 XII 化合物烷基化, 然后通过添加酸(例如, 三氟乙酸)在环境温度下进行去保护, 形成通式 XIII 的化合物, 它然后被分离(例如, 浓缩和由制备液相层析法/质谱分析法提纯);



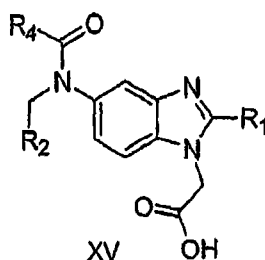
或

g) 用醛 R_2CHO 在溶剂中在还原剂(例如, $NaBH(OAc)_3$)存在下在环境温度下、随后在升高的温度(例如, 约 $50^\circ C$)下将通式 XI 化合物烷基化, 与磺酰化物(例如, R_3SO_2Q)在溶剂(例如, 吡啶)中在环境温度下进行缩合, 然后通过添加酸(例如, 三氟乙酸)在环境温度下进行去保护, 而形成通式 XIV 的化合物, 它然后被分离(例如, 浓缩和由制备液相层析法/质谱分析法提纯);



或

h) 用醛 R_2CHO 在溶剂中在还原剂(例如, $NaBH(OAc)_3$)存在下在环境温度下、随后在升高的温度(例如, 约 $50^\circ C$)下将通式 XI 化合物烷基化, 然后与酰卤(例如, $R_4C(O)Q$)在非极性溶剂(例如, 三乙胺)中在环境温度下进行缩合, 然后通过添加酸(例如, 三氟乙酸)在环境温度下进行去保护, 而形成通式 XV 的化合物, 它然后被分离(例如, 浓缩和由制备液相层析法/质谱分析法提纯);



其中

R_1 是 H 或取代或未被取代的 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 全卤烷基(优选 CF_3)、 C_{2-10} 链烯基、 C_{2-10} 炔基、或 $-C_{1-10}$ 烷基-O- C_{1-10} 烷基;

R_2 是 H 或取代或未被取代的 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 全卤烷基(优选 CF_3)、 C_{2-10} 链烯基、 C_{2-10} 炔基、 $-C_{1-10}$ 烷基-O- C_{1-10} 烷基、 $-C_{3-10}$ 环烷基、 $-C_{1-10}$ 烷基- C_{3-10} 环烷基、 $-C_{1-10}$ 烷基-O-芳基、 $-C_{1-10}$ 烷基-O-杂芳基、 C_{1-10} 烷基芳基、 C_{1-10} 烷基杂芳基、芳基、或杂芳基;

R_3 是 H 或取代或未被取代的 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 全卤烷基(优选 CF_3)、 C_{2-10} 链烯基、 C_{2-10} 炔基、 $-C_{1-10}$ 烷基-O- C_{1-10} 烷基、 $-C_{3-10}$ 环烷基、 $-C_{1-10}$ 烷基- C_{3-10} 环烷基、 $-C_{1-10}$ 烷基-O-芳基、 $-C_{1-10}$ 烷基-O-杂芳基、 C_{1-10} 烷基芳基、 C_{1-10} 烷基杂芳基、芳基、杂芳基、或 OR_2 ;

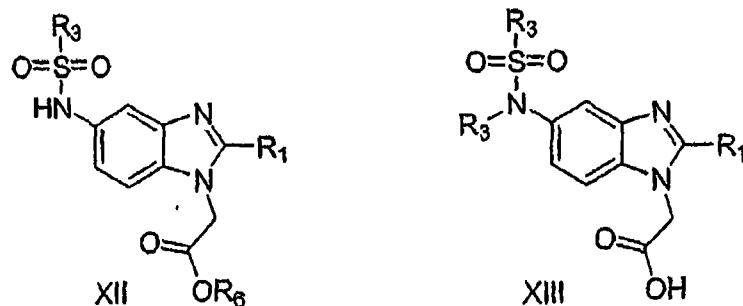
R_4 是 H 或取代或未被取代的 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 全卤烷基(优选 CF_3)、 C_{2-10} 链烯基、 C_{2-10} 炔基、 $-C_{1-10}$ 烷基-O- C_{1-10} 烷基、 $-C_{3-10}$ 环烷基、 $-C_{1-10}$ 烷基- C_{3-10} 环烷基、 $-C_{1-10}$ 烷基-O-芳基、 $-C_{1-10}$ 烷基-O-杂芳基、 C_{1-10} 烷基芳基、 C_{1-10} 烷基杂芳基、芳基、杂芳基、 OR_2 或 NR_2R_2 ;

Q 是卤素; 和

R_6 是羧基保护基团(例如, 烷基, 优选叔丁基)。

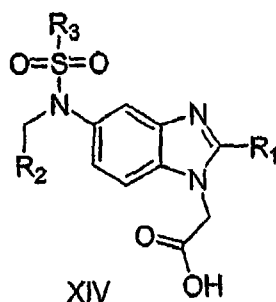
在一个实施方案中, 本发明涉及制备通式 XIII, XIV, 或 XV 的化合物的方法, 包括

a) 用烷基卤化物将通式 XII 化合物烷基化和然后去保护, 形成通式 XIII 化合物;



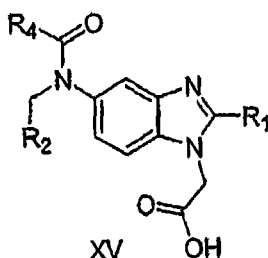
或

b) 用醛 R_2CHO 将通式 XI 化合物烷基化, 与磺酰化物进行缩合, 然后去保护, 形成通式 XIV 化合物;



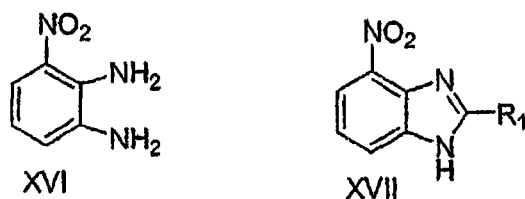
或

c) 用醛 R_2CHO 将通式 XI 化合物烷基化, 随后与酰卤进行缩合, 然后去保护, 形成通式 XV 化合物;

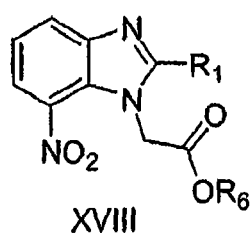


在一个实施方案中, 本发明涉及制备具有通式 XX 或 XXI 的化合物的方法, 包括

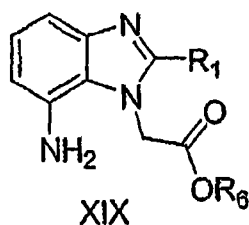
a) 让通式 XVI 的化合物与羧酸 R_1CO_2H 在缩合剂(例如 $POCl_3$)存在下进行缩合, 形成通式 XVII 的化合物;



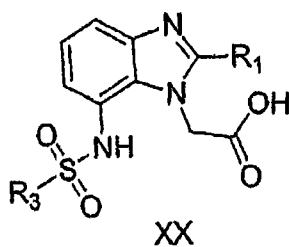
b) 让通式 XVII 的化合物与卤代乙酸烷基酯在极性溶剂(例如, 二甲亚砜)中在升高的温度(例如, 约 50-80℃)下进行缩合, 形成通式 XVIII 的化合物;



c) 将通式 XVIII 的化合物在溶剂(例如, 醇溶剂如乙醇)中用加氢催化剂(例如, 3% Pd/C 在 H₂ 气氛中)还原, 形成通式 XIX 的化合物;

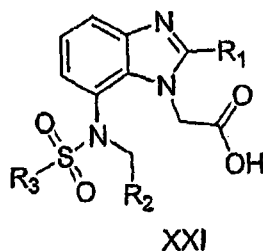


d) 让通式 XIX 化合物与磺酰化物(例如, R₃SO₂Q)在溶剂(例如, 吡啶)在环境温度下进行缩合, 然后通过添加酸(例如, 三氟乙酸)在环境温度下去保护而形成通式 XX 的化合物, 它然后被分离(例如, 浓缩和由制备液相层析法/质谱分析法提纯);



或

e) 用醛 R_2CHO 在溶剂中在还原剂(例如, $NaBH(OAc)_3$)存在下在环境温度下、随后在升高的温度(例如, 约 $50^\circ C$)下将通式 XIX 化合物烷基化, 与磺酰化物(例如, R_3SO_2Q)在溶剂(例如, 吡啶)中在环境温度下进行缩合, 然后通过添加酸(例如, 三氟乙酸)在环境温度下进行去保护, 而形成通式 XXI 的化合物, 它然后被分离(例如, 浓缩和由制备液相层析法/质谱分析法提纯);



其中

R_1 是 H 或取代或未被取代的 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 全卤烷基(优选 CF_3)、 C_{2-10} 链烯基、 C_{2-10} 炔基、或 $-C_{1-10}$ 烷基- O - C_{1-10} 烷基;

R_2 是 H 或取代或未被取代的 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 全卤烷基(优选 CF_3)、 C_{2-10} 链烯基、 C_{2-10} 炔基、 $-C_{1-10}$ 烷基- O - C_{1-10} 烷基、 $-C_{3-10}$ 环烷基、 $-C_{1-10}$ 烷基- C_{3-10} 环烷基、 $-C_{1-10}$ 烷基- O -芳基、 $-C_{1-10}$ 烷基- O -杂芳基、 C_{1-10} 烷基芳基、 C_{1-10} 烷基杂芳基、芳基、或杂芳基;

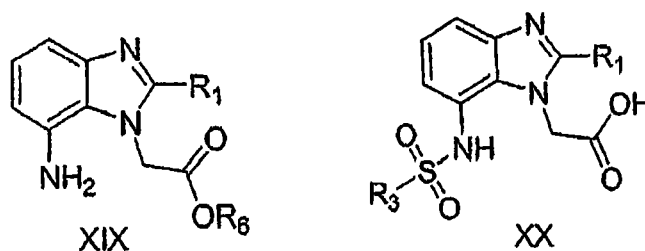
R_3 是 H 或取代或未被取代的 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 全卤烷基(优选 CF_3)、 C_{2-10} 链烯基、 C_{2-10} 炔基、 $-C_{1-10}$ 烷基- O - C_{1-10} 烷基、 $-C_{3-10}$ 环烷基、 $-C_{1-10}$ 烷基- C_{3-10} 环烷基、 $-C_{1-10}$ 烷基- O -芳基、 $-C_{1-10}$ 烷基- O -杂芳基、 C_{1-10} 烷基芳基、 C_{1-10} 烷基杂芳基、芳基、杂芳基、或 OR_2 ;

Q 是卤素; 和

R_6 是羧基保护基团(例如, 烷基, 优选叔丁基)。

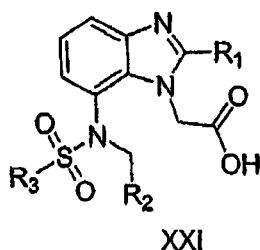
在一个实施方案中, 本发明涉及制备具有通式 XX 或 XXI 的化合物的方法, 包括

a) 让通式 XIX 的化合物与磺酰化物进行缩合, 然后去保护, 形成通式 XX 化合物;



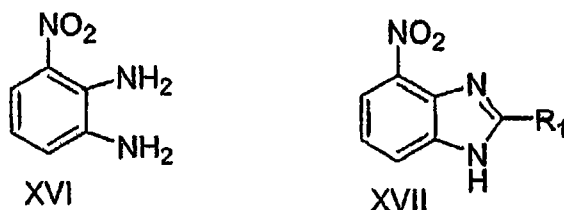
或

b) 用醛 R_2CHO 将通式 XIX 化合物烷基化, 与磺酰化物进行缩合, 然后去保护, 形成通式 XXI 化合物。

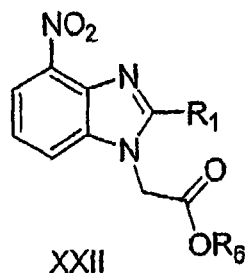


在一个实施方案中, 本发明涉及制备通式 XXIV, XXV, 或 XXVI 的化合物的方法, 包括

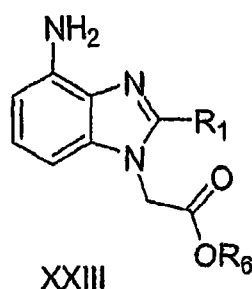
a) 让通式 XVI 的化合物与羧酸 R_1CO_2H 在缩合剂(例如 $POCl_3$)存在下缩合, 形成通式 XVII 的化合物;



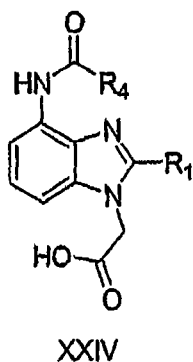
b) 用卤代乙酸烷基酯在极性溶剂(例如, 二甲亚砜)中在升高的温度(例如, 约 $65^\circ C$)下将通式 XVII 化合物烷基化, 形成通式 XXII 的化合物;



c) 将通式 XXII 的化合物在溶剂(例如, 醇溶剂如乙醇)中用加氢催化剂(例如, 3% Pd/C 在 H₂ 气氛中)还原, 形成通式 XXIII 的化合物;

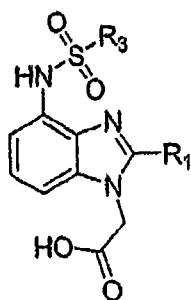


d) 让通式 XXIII 的化合物与酰卤(例如, R₄C(O)Cl)在非极性溶剂(例如, 三乙胺)中在环境温度下进行缩合, 然后通过添加酸(例如, 三氟乙酸)在环境温度下进行去保护, 形成通式 XXIV 的化合物, 它然后被分离(例如, 浓缩和由制备液相层析法/质谱分析法提纯);



或

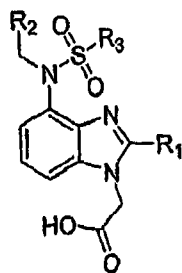
e) 让通式 XXIII 化合物与磺酰化物(例如, R₃SO₂Q)在溶剂(例如, 吡啶)在环境温度下进行缩合, 然后通过添加酸(例如, 三氟乙酸)在环境温度下去保护而形成通式 XXV 的化合物, 它然后被分离(例如, 浓缩和由制备液相层析法/质谱分析法提纯);



XXV

或

f) 用醛 R_2CHO 在溶剂中在还原剂(例如, $NaBH(OAc)_3$)存在下在环境温度下、随后在升高的温度(例如, 约 $50^\circ C$)下将通式 XXIII 化合物烷基化, 与磺酰化物(例如, R_3SO_2Q)在溶剂(例如, 吡啶)中在环境温度下进行缩合, 然后通过添加酸(例如, 三氟乙酸)在环境温度下进行去保护, 而形成通式 XXVI 的化合物, 它然后被分离(例如, 浓缩和由制备液相层析法/质谱分析法提纯);



XXVI

其中

R_1 是 H 或取代或未被取代的 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 全卤烷基(优选 CF_3)、 C_{2-10} 链烯基、 C_{2-10} 炔基、或 $-C_{1-10}$ 烷基-O- C_{1-10} 烷基;

R_2 是 H 或取代或未被取代的 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 全卤烷基(优选 CF_3)、 C_{2-10} 链烯基、 C_{2-10} 炔基、 $-C_{1-10}$ 烷基-O- C_{1-10} 烷基、 $-C_{3-10}$ 环烷基、 $-C_{1-10}$ 烷基- C_{3-10} 环烷基、 $-C_{1-10}$ 烷基-O-芳基、 $-C_{1-10}$ 烷基-O-杂芳基、 C_{1-10} 烷基芳基、 C_{1-10} 烷基杂芳基、芳基、或杂芳基;

R_3 是 H 或取代或未被取代的 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 全卤烷基(优选 CF_3)、 C_{2-10} 链烯基、 C_{2-10} 炔基、 $-C_{1-10}$ 烷基-O- C_{1-10} 烷基、 $-C_{3-10}$ 环烷基、 $-C_{1-10}$ 烷基- C_{3-10} 环烷基、 $-C_{1-10}$ 烷基-O-芳基、 $-C_{1-10}$ 烷基-O-杂芳基、 C_{1-10} 烷基芳基、 C_{1-10} 烷基杂芳基、芳基、杂芳基、或 OR_2 ;

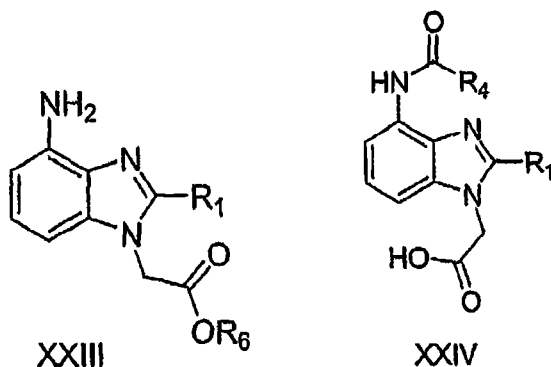
R_4 是 H 或取代或未被取代的 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 全卤烷基(优选 CF_3)、 C_{2-10} 链烯基、 C_{2-10} 炔基、 $-C_{1-10}$ 烷基-O- C_{1-10} 烷基、 $-C_{3-10}$ 环烷基、 $-C_{1-10}$ 烷基- C_{3-10} 环烷基、 $-C_{1-10}$ 烷基-O-芳基、 $-C_{1-10}$ 烷基-O-杂芳基、 C_{1-10} 烷基芳基、 C_{1-10} 烷基杂芳基、芳基、杂芳基、 OR_2 或 NR_2R_2 ;

Q 是卤素; 和

R_6 是羧基保护基团(例如, 烷基, 优选叔丁基)。

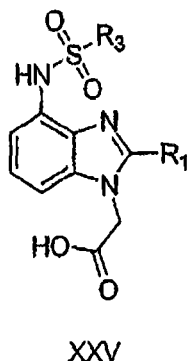
在一个实施方案中, 本发明涉及制备通式 XXIV, XXV, 或 XXVI 的化合物的方法, 包括

a) 让通式 XXIII 的化合物与酰卤进行缩合, 然后去保护, 形成通式 XXIV 化合物;



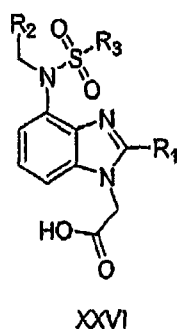
或

b) 让通式 XXIII 的化合物与磺酰化物进行缩合, 然后去保护, 形成通式 XXV 化合物;



或

c) 用醛 R_2CHO 将通式 XXIII 化合物烷基化, 与磺酰化物进行缩合, 然后去保护, 形成通式 XXVI 化合物;



本发明的重要方面是通式 I 化合物抑制 PGD_2 和它的代谢物结合于 CRTH2 受体上。因此，已考虑这些化合物抑制在含有 CRTH2 受体的细胞上的 PGD_2 或它的代谢物的作用。本发明的抑制剂能够用于阻断 CRTH2 受体的内源性配体在通过阻断 CRTH2 受体能够治疗、改善或防止的任何病症中的作用。因此，本发明提供了组合物和方法，它们瞄准以 PGD_2 或 CRTH2 受体的其它内源性配体水平升高为特征的动物。本发明还考虑治疗具有正常水平的 PGD_2 或 CRTH2 其它内源性配体的动物的方法，该动物受益于减少这些分子的影响至亚正常水平。

在一些实施方案中，本发明的组合物和方法可用于治疗在动物体内(例如，哺乳动物主体，包括但不限于，人和兽类动物)的病态细胞、组织、器官或病理学症状和/或疾病状态。在这方面，各种病症，疾病和病理症状可通过使用本发明的方法和组合物来治疗或预防。这些疾病和症状的非限制性列表包括，但不限于，呼吸道疾病，其中包括哮喘、慢性阻塞性肺病、支气管炎、鼻炎、鼻息肉病、结节病、农民肺、纤维状肺、特发性间质性肺炎、囊性纤维化和咳嗽；骨和关节的疾病，其中包括关节炎，强直性脊柱炎，莱特尔氏病，贝切特氏病，舍格伦氏综合症，和系统性硬化；皮肤和眼睛的疾病，其中包括牛皮癣，皮炎，特应性皮炎，扁平苔癣，天疱疮，大疱性表皮松解，荨麻疹，皮肤血管炎(angiodermas)，血管炎病，红斑，皮肤嗜曙红细胞增多，慢性皮肤溃疡，葡萄膜炎，角膜溃疡，和结膜炎；胃肠道疾病，其中包括乳糜泻，直肠炎，胃肠炎，肥大细胞增多症，克隆病，溃疡性结肠炎，易激惹肠病，和食物相关的变态反应；中枢和周围神经系统疾病，其中包括阿尔茨海默氏病，肌萎缩性侧索硬化，克-雅病，爱滋病痴呆复征，亨廷顿氏病，吉-巴综合征，多发性硬化症，脑脊髓炎，重症肌无力，热带痉挛性轻截瘫，CNS 创伤，偏头痛，和中风；其它组织的

疾病和系统病症，其中包括动脉粥样硬化，爱滋病，红斑狼疮，桥本氏甲状腺炎，I型糖尿病，肾病综合征，嗜曙红细胞增多性筋膜炎，高免疫球蛋白 E 综合症，麻风病，血小板减少性紫癜，手术后粘连，脓毒病，局部缺血性/再灌注损伤，肝炎，肾小球肾炎，和慢性肾衰竭；以及急性和慢性同种异体移植物排斥。

本发明的一些实施方案提供了施用有效量的通式 I 化合物和至少一种附加治疗剂的方法。附加治疗剂可以是已经使用的，目前使用的，或已知可用于治疗、改善或防止由本发明包括的病症的任何治疗剂。例如，附加治疗剂可以是抑制结合于 CRTH2 受体上的另一种化合物(例如，唛咪美辛)。在另一个实施方案中，附加治疗药物是对本发明的化合物具有互补作用的化合物。对于治疗剂的更详细说明，本领域中的那些技术人员参考指导性的手册，包括但不限于，the Physician's Desk Reference 和 Goodman and Gilman's "Pharmaceutical Basis of Therapeutics"，第十版，Eds. Hardman 等人，2002。本发明的化合物和一种或多种治疗剂的联合（联用）可具有加合效力或加合治疗作用。本发明还包括协同的联合，其中治疗效能大于加合效力。优选，此类联合还减少或避免不希望有的或不利的的影响。在某些实施方案中，由本发明包括的联合治疗将会提供相对于通式 I 化合物或任何治疗剂单独施用而言改进的总体治疗效果。在某些实施方案中，现有或实验性治疗剂的剂量将减少或不太经常地施用，这将提高患者的顺应性，因此改进了治疗和减少了不希望有的或不利的的影响。

有用的治疗剂的例子包括，但不限于，用于治疗哮喘和鼻炎的药物(甾类(例如，布地奈德)， β 2-受体激动剂(例如，阿布叔醇)，白细胞三烯受体拮抗剂(例如，孟鲁司特))，用于治疗自身免疫病的药物(糖皮质激素，环孢菌素，他克莫司，麦-考酚酸吗乙酯)，用于治疗神经系统病症的药物(抗胆碱酯酶，多巴胺，左旋多巴，血清素受体激动剂(例如，舒马曲坦)，金刚烷胺，多奈哌齐，利鲁唑)，用于治疗局部缺血/再灌注损伤的药物(硝酸甘油，硝苯地平)，和用于治疗胃肠机能紊乱的药物(新斯的明，甲氧氯普胺，柳氮磺吡啶)。

在本发明的一些实施方案中，通式 I 的化合物和一种或多种治疗剂以不同的周期，在不同的持续时间，以不同的浓度，通过不同的给药途径，等等，施用于动物。在一些实施方案中，该化合物在治疗剂之

前施用，例如在治疗剂的给药之前 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 12, 或 18 小时, 1, 2, 3, 4, 5, 或 6 天, 1, 2, 3, 或 4 星期施用。在一些实施方案中, 该化合物在治疗剂之后施用, 例如在治疗剂的给药之后 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 12, 或 18 小时, 1, 2, 3, 4, 5, 或 6 天, 1, 2, 3, 或 4 个星期施用。在一些实施方案中, 化合物和治疗剂是同时施用但按照不同的日程表, 例如, 化合物每日施用而治疗剂一周施用一次, 每两个星期一次, 每三个星期一次, 或每四个星期一次。在其它实施方案中, 化合物是一周施用一次, 而治疗剂是每日施用, 一周一次, 每两个星期一次, 每三个星期一次, 或每四个星期一次。

在本发明范围内的组合物包括其中本发明的化合物的含量可以有效地实现它的预定目的的全部组合物。尽管个体需要会变化, 但是各组分的有效量的最佳范围的测定是在本领域技术认员知识范围之内。典型地, 化合物以每天相对于需要治疗对 CRTH2 受体的抑制作用敏感的病症的动物的体重而言 0.0025 - 50 mg/kg 的剂量经过口服施用于动物(例如人)或以等效量的它的药物学上可接受的盐类施用。优选, 约 0.01 - 约 10 mg/kg 口服施用以治疗、改善或防止此类病症。对于肌肉注射, 该剂量一般是口服剂量的约一半。例如, 合适的肌肉注射剂量将是约 0.0025 - 约 25 mg/kg, 和最优选是约 0.01 - 约 5 mg/kg。

单位口服剂量可以包括约 0.01 到约 50 mg, 优选约 0.1 到约 10 mg 的化合物。可以将单位剂量以一个或多个药片或胶囊剂每日施用一次或多次, 各药片或胶囊剂含有约 0.1 到约 10 mg, 适宜地约 0.25 到 50 mg 的化合物。

在局部用的配制剂中, 化合物能够以约 0.01 - 100 mg/每克载体的浓度存在。在优选的实施方案中, 化合物是以约 0.07-1.0 mg/ml, 更优选, 约 0.1-0.5 mg/ml, 最优选, 约 0.4 mg/ml 的浓度存在。

除了作为原料化学品施用该化合物之外, 本发明的化合物可以作为含有合适的药物学上可接受的载体的一种药物制剂的一部分来施用, 该载体包括有利于将该化合物加工成能够在药物学上使用的制剂的赋形剂和助剂。优选, 该制剂, 尤其能够口服或局部施用并能够用于优选给药类型的那些制剂, 如药片, 糖衣丸, 缓释糖锭和胶囊剂, 漱口水和漱口剂, 凝胶剂, 液体悬浮液, 毛发漂洗液, 毛发凝胶剂, 洗发剂以及能够直肠给药的制剂, 如栓剂, 以及用于注射、局部或口

服途径给药的合适溶液剂，含有约 0.01 - 99 %，优选约 0.25 - 75% 的活性化合物，以及赋形剂。

本发明的药物组合物可被施用于可以从本发明的化合物受益的任何动物。在此类动物当中最重要的是哺乳动物，例如人，虽然本发明没有意图如此限定。其它动物包括兽类动物(母牛，绵羊，猪，马，狗，猫等)。

化合物和它的药物组合物可以通过实现它们的预定目的的任何方式施用。例如，给药途径可以是胃肠外，皮下，静脉内，肌内，腹膜内，透皮，口颊，鞘内，颅内，鼻内，或局部途径。替代地，或同时，给药可以经口服途径。施用的剂量将取决于接受者的年龄，健康状况和体重，同时发生的治疗的类型(如果有的话)，治疗的频率，和所需作用的性质。

本发明的药物制剂是按照本身已知的方式制造的，例如利用普通的混合作用，造粒，糖衣丸制造法，溶解，或冻干工艺。因此，口服用的药物制剂能够通过将活性化合物与固体赋形剂掺混，任选研磨所得混合物和加工粒料的混合物，在添加合适的助剂后(如果需要或必要的话)，获得药片或糖衣丸芯而最终获得。

合适赋形剂是，尤其，填料如糖，例如乳糖或蔗糖，甘露糖醇或山梨糖醇，纤维素制剂和/或磷酸钙类，例如磷酸三钙或磷酸氢钙，以及粘结剂如淀粉糊，例如使用玉米淀粉、小麦淀粉、大米淀粉、马铃薯淀粉，明胶，黄芪胶，甲基纤维素，羟丙基甲基纤维素，羧甲基纤维素钠，和/或聚乙烯基吡咯烷酮。如果需要，可以添加崩解剂，如上述淀粉以及羧甲基淀粉，交联的聚乙烯基吡咯烷酮，琼脂，或藻酸或它的盐，如藻酸钠。助剂尤其是流动调节剂和润滑剂，例如硅石，滑石，硬脂酸或它的盐，如硬脂酸镁或硬脂酸钙，和/或聚乙二醇。糖衣丸芯与合适的包衣一起提供，如果需要的话，该涂层是耐胃液的。为此目的，可以使用浓的糖溶液，它可以任选地含有阿拉伯树胶，滑石，聚乙烯基吡咯烷酮，聚乙二醇和/或二氧化钛，漆(lacquer)溶液和合适的有机溶剂或溶剂混合物。为了生产耐胃液的包衣，使用合适纤维素制剂如乙酰纤维素邻苯二甲酸酯或羟丙基甲基-纤维素邻苯二甲酸酯的溶液。染料或颜料可以被加到该药片或糖衣丸包衣，例如为了鉴别，或为了表征活性化合物剂量的结合。

能够口服的其它药物制剂包括由明胶制成的推入配合式(push-fit)胶囊剂, 以及由明胶和增塑剂如甘油或山梨糖醇制成的柔软、密封的胶囊剂。该推入配合式胶囊剂能够含有粒料形式的活性化合物, 后者可以与填料如乳糖, 粘结剂如淀粉, 和/或润滑剂如滑石或硬脂酸镁和任选的稳定剂进行混合。在软胶囊中, 活性化合物优选溶解或悬浮在合适液体如脂肪油或液体石蜡中。另外, 可以添加稳定剂。

能够直肠给药的可能的药物制剂包括例如栓剂, 它由一种或多种活性化合物与栓剂基底的组合组成。合适的栓剂基底是, 例如, 天然或合成的三酸甘油酯, 或链烷烃。另外, 也能够使用由活性化合物与基底的组合组成的明胶直肠给药用胶囊剂。可能的基底材料包括, 例如, 液体三酸甘油酯, 聚乙二醇, 或链烷烃。

肠胃外投药的合适配制剂包括水可溶形式的活性化合物的水溶液, 例如水溶性盐和碱性溶液。另外, 该活性化合物的悬浮液, 若合适的话油性注射悬浮液, 可以施用。合适亲油性的溶剂或媒介物包括脂肪油, 例如芝麻油, 或合成脂肪酸酯, 例如油酸乙酯或三酸甘油酯或聚乙二醇-400。水性注射悬浮液可以含有提高悬浮液粘度的物质, 其中包括例如羧甲基纤维素钠, 山梨糖醇, 和/或葡聚糖。任选, 该悬浮液还可含有稳定剂。

本发明的局部用组合物通过合适载体的选择优选被配制为油剂, 乳油, 洗液, 软膏等等。合适的载体包括植物油或矿物油, 白矿脂(白色软石蜡), 支链脂肪或油, 动物脂肪和高分子量醇(大于 C_{12})。优选的载体是活性成分可溶于其中的那些。也可以包括乳化剂, 稳定剂, 湿润剂和抗氧化剂, 以及赋予颜色的试剂或香料的试剂(如果需要的话)。另外, 透皮穿透增强剂能够用于这些局部配制剂中。此类增强剂的例子能够在美国专利 No 3,989,816 和 4,444,762 中找到。

乳油优选是从矿物油, 自乳化蜂蜡和水的混合物配制而成, 在该混合物中掺混了已溶于少量的油如杏仁油中的活性成分。此类乳油的典型实例是包括约 40 份的水, 约 20 份的蜂蜡, 约 40 份的矿物油和约 1 份的杏仁油的一种乳油。

通过将活性成分在植物油如杏仁油中的溶液与温热的软石蜡混合, 然后冷却该混合物, 可以配制软膏。该软膏的典型实例是包括约 30%杏仁油和约 70%白色软石蜡(按重量)的一种软膏。

可通过将活性成分溶解在合适的高分子量醇如丙二醇或聚乙二醇中来方便地制备洗液。

下列实施例是本发明的方法和组合物的举例说明性例子，但是非限制性的。通常在临床治疗中遇到的和对于本领域中的那些技术人员显而易见的各种条件和参数的其它合适改进和修改是在本发明的精神和范围之内。

一般的分析条件：

HPLC 分析和提纯是通过使用 Waters 2525 二元梯度泵，Waters 2767 样品管理器，Waters 2487 UV 检测器(220 和 254 nm)，和 Waters Micromass ZQ 电喷雾质谱检测器来进行。该 Micromass ZQ 被设定用于正负电离(锥体电压= 25 和 50，分别地)。

分析性 HPLC 分析过程是如下进行的：

Waters XTerra MS C18 50 × 4.6 mm 3.5 μm 柱

流动相：10 mM 乙酸铵缓冲剂(pH 5.75)和乙腈

乙腈：10 - 75%、3.5 分钟，75 - 99%、3.9 分钟，99%坚持至 4.2 分钟，99 - 10%、4.5 分钟，再平衡。

制备性 HPLC 是如下进行的：

Waters XTerra Prep MS C18 50 x 19 mm 5 μm 柱

流动相：10 mM 乙酸铵缓冲剂(pH 5.75)和乙腈

乙腈：10 - 99%、8 分钟，99%坚持至 9 分钟，99 - 10%、9.5 分钟，再平衡。

NMR 分析通过使用 Bruker BioSpin UltraShield NMR(300 MHz)来进行。

实施例 1

[5-(4-氟-苯磺酰基氨基)-2-丙基-苯并咪唑-1-基]-乙酸

a.) 4-氟-N-(4-氟-3-硝基-苯基)-苯磺酰胺：(反应路线 1)

将吡啶(500 μL, 6.19 mmol)添加到 4-氟-3-硝基-苯胺(1 g, 6.41 mmol)和 4-氟-苯磺酰氯(1.2 g, 6.19 mmol)在二氯甲烷(DCM)(20 mL)中的溶液中，反应在室温下搅拌一夜。反应物然后分配在水和 DCM 之间。有机层用水洗涤几次，然后浓缩。从乙醇/水中重结晶，得到 1.57 g 的副标题化合物，为褐色晶体。

b.) 4-(4-氟-苯磺酰基氨基)-2-硝基-苯基氨基]-乙酸叔丁基酯：

将在 10 mL DMSO 中的步骤 a.) 的产物(11.3 g, 36 mmol)添加到甘氨酸叔丁基酯盐酸盐(7.2 g, 43 mmol)和 NaHCO_3 (9.0 g, 108 mmol)在 10 mL DMSO 中的混合物中。反应物被加热至 65℃ 保持 5 小时, 冷却到室温, 然后分配在水和乙酸乙酯之间。有机层用水洗涤若干次, 然后浓缩得到 11.7 g 的副标题化合物, 为黄色固体。MS: ESI (-): 424 (M-H)。

c.) [[2-氨基-4-(4-氟-苯磺酰基氨基)-苯基氨基]-乙酸叔丁基酯:

步骤 b.) 的产物(1.0 g, 2.35 mmol)与 3% Pd/C(300 mg)在乙醇(10 mL)中在 H_2 (1 大气压)下搅拌 3.5 小时。反应经由硅藻土过滤, 然后浓缩至干燥, 得到副标题化合物, 为棕色油。MS: ESI (-): 394 (M-H)。

d.) [[5-(4-氟-苯磺酰基氨基)-2-丙基-苯并咪唑-1-基]-乙酸叔丁基酯:

将步骤 c.) 的产物(100 mg, 0.25 mmol)溶于乙醇(5 mL)中, 然后用乙酸(2 滴)处理, 然后用丁醛(35 μl , 0.39 mmol)处理。反应被加热至 70℃ 保持 18 小时。反应混合物被冷却到环境温度和减压下浓缩, 得到粗的副标题化合物, 后者无需进一步提纯就可使用。

e.) [5-(4-氟-苯磺酰基氨基)-2-丙基-苯并咪唑-1-基]-乙酸:

步骤 d.) 的产物用三氟乙酸(TFA)(2 mL)处理 2 小时, 浓缩, 然后由制备性 LCMS 提纯, 得到标题化合物。

^1H NMR (d_6 -DMSO) δ 10.01 (br s, 1H), 7.74 (dd, $J = 5.3$ Hz, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.35 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.19 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.87 (dd, $J = 1.8$ Hz, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.93 (s, 2H), 2.67 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.72 (六重峰, $J = 7.5$ Hz, 2H), 0.95 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H)。MS: ESI (-) : 390 (M-H)。

实施例 2

[5-(4-氟-苯磺酰基氨基)-2-(1-甲基-丁基)-苯并咪唑-1-基]-乙酸

a.) [[5-(4-氟-苯磺酰基氨基)-2-(1-甲基-丁基)-苯并咪唑-1-基]-乙酸叔丁基酯: (反应路线 1)

副标题化合物是通过实施例 1, 步骤 d.) 的方法, 通过使用 2-甲基戊醛来制备并且以没有提纯的粗品形式使用。

b.) [5-(4-氟-苯磺酰基氨基)-2-(1-甲基-丁基)-苯并咪唑-1-基]-乙酸:

标题化合物通过使用在实施例 1, 步骤 e.)中描述的方法, 采用步骤 a.)的产物来制备。MS: ESI (-): 418 (M-H)。

实施例 3

[[2-乙基-5-(4-氟-苯磺酰基氨基)-苯并咪唑-1-基]-乙酸

a.) [[2-乙基-5-(4-氟-苯磺酰基氨基)-苯并咪唑-1-基]-乙酸叔丁基酯: (反应路线 1)

副标题化合物是通过实施例 1, 步骤 d.)的方法, 采用丙醛来制备的并且以没有提纯的粗品形式使用。

b.) [[2-乙基-5-(4-氟-苯磺酰基氨基)-苯并咪唑-1-基]-乙酸:

标题化合物通过使用在实施例 1, 步骤 e.)中描述的方法, 采用步骤 a.)的产物来制备。MS: ESI (-): 376 (M-H)。

实施例 4

[2-(1,5-二甲基-己-4-烯基)-5-(4-氟-苯磺酰基氨基)-苯并咪唑-1-基]-乙酸

a.) [[2-(1,5-二甲基-己-4-烯基)-5-(4-氟-苯磺酰基氨基)-苯并咪唑-1-基]-乙酸叔丁基酯: (反应路线 1)

该副标题化合物是通过实施例 1, 步骤 d.)的方法, 采用 2,6-二甲基-5-庚烯-1-醛来制备的并且以没有提纯的粗品形式使用。

b.) [[2-(1,5-二甲基-己-4-烯基)-5-(4-氟-苯磺酰基氨基)-苯并咪唑-1-基]-乙酸:

标题化合物通过使用在实施例 1, 步骤 e.)中描述的方法, 采用步骤 a.)的产物来制备。MS: ESI (-): 458 (M-H)。

实施例 5

[[5-(4-氟-苯磺酰基氨基)-2-(2-甲基硫烷基-乙基)-苯并咪唑-1-基]-乙酸

a.) [[5-(4-氟-苯磺酰基氨基)-2-(2-甲基硫烷基-乙基)-苯并咪唑-1-基]-乙酸叔丁基酯: (反应路线 1)

副标题化合物是通过实施例 1, 步骤 d.)的方法, 采用 3-(甲硫基)丙醛来制备的并且以没有提纯的粗品形式使用。

b.) [[5-(4-氟-苯磺酰基氨基)-2-(2-甲基硫烷基-乙基)-苯并咪唑-1-基]-乙酸:

标题化合物通过使用在实施例 1, 步骤 e.)中描述的方法, 采用步

骤 a.)的产物来制备。MS: ESI (-): 422 (M-H)。

实施例 6

[[2-丁-1-烯基-5-(4-氟-苯磺酰基氨基)-苯并咪唑-1-基]-乙酸

a.)[2-丁-1-烯基-5-(4-氟-苯磺酰基氨基)-苯并咪唑-1-基]-乙酸叔丁基酯: (反应路线 1)

副标题化合物是通过实施例 1, 步骤 d.)的方法, 通过使用戊-2-烯醛来制备并且以没有提纯的粗品形式使用。

b.)[2-丁-1-烯基-5-(4-氟-苯磺酰基氨基)-苯并咪唑-1-基]-乙酸:

标题化合物通过使用在实施例 1, 步骤 e.)中描述的方法, 采用步骤 a.)的产物来制备。MS: ESI (-): 403 (M-H)。

实施例 7

[5-(4-氟-苯磺酰基氨基)-2-异丁基-苯并咪唑-1-基]-乙酸

a.)[5-(4-氟-苯磺酰基氨基)-2-异丁基-苯并咪唑-1-基]-乙酸叔丁基酯: (反应路线 1)

副标题化合物是通过实施例 1, 步骤 d.)的方法, 采用异戊醛来制备的并且以没有提纯的粗品形式使用。

b.) [[5-(4-氟-苯磺酰基氨基)-2-异丁基-苯并咪唑-1-基]-乙酸:

标题化合物通过使用在实施例 1, 步骤 e.)中描述的方法, 采用步骤 a.)的产物来制备。

$^1\text{H NMR}$ (d₆-DMSO) δ 10.03 (br s,

1H), 7.75 (dd, $J = 5.4$ Hz, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.35 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.88 (dd, $J = 1.8$ Hz, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.93 (s, 2H), 2.59 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.13 (六重峰, $J = 6.6$ Hz, 1H), 0.92 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H). MS: ESI (-) : 404 (M-H).

实施例 8

[5-(4-氟-苯磺酰基氨基)-2-(2,4,4-三甲基-戊基)-苯并咪唑-1-基]-乙酸

a.)[5-(4-氟-苯磺酰基氨基)-2-(2,4,4-三甲基-戊基)-苯并咪唑-1-基]-乙酸叔丁基酯: (反应路线 1)

副标题化合物是通过实施例 1, 步骤 d.)的方法, 通过使用 3,5,5-三甲基己醛来制备并且以没有提纯的粗品形式使用。

b.)[5-(4-氟-苯磺酰基氨基)-2-(2,4,4-三甲基-戊基)-苯并咪唑-1-基]-

乙酸:

标题化合物通过使用在实施例 1, 步骤 e.)中描述的方法, 采用步骤 a.)的产物来制备。MS: ESI (-): 460 (M-H)。

实施例 9

[[5-(4-氟-苯磺酰基氨基)-2-戊基-苯并咪唑-1-基]-乙酸

a.)[5-(4-氟-苯磺酰基氨基)-2-戊基-苯并咪唑-1-基]-乙酸叔丁基酯:
(反应路线 1)

副标题化合物是通过实施例 1, 步骤 d.)的方法, 采用己醛来制备的并且以没有提纯的粗品形式使用。

b.)[5-(4-氟-苯磺酰基氨基)-2-戊基-苯并咪唑-1-基]-乙酸:

标题化合物通过使用在实施例 1, 步骤 e.)中描述的方法, 采用步骤 a.)的产物来制备。MS: ESI (-): 418 (M-H)。

实施例 10

[2-(1-乙基-戊基)-5-(4-氟-苯磺酰基氨基)-苯并咪唑-1-基]-乙酸

a.)[2-(1-乙基-戊基)-5-(4-氟-苯磺酰基氨基)-苯并咪唑-1-基]-乙酸叔丁基酯: (反应路线 1)

副标题化合物是通过实施例 1, 步骤 d.)的方法, 采用 2-乙基己醛来制备的并且以没有提纯的粗品形式使用。

b.)[2-(1-乙基-戊基)-5-(4-氟-苯磺酰基氨基)-苯并咪唑-1-基]-乙酸:

标题化合物通过使用在实施例 1, 步骤 e.)中描述的方法, 采用步骤 a.)的产物来制备。

¹H NMR (d₆-DMSO) δ 10.08 (s, 1H), 7.88 (dd, *J* = 5.3 Hz, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.36 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 6.87 (dd, *J* = 1.8 Hz, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 2.80 (五重峰, *J* = 6.0 Hz, 1H), 1.56-1.75 (m, 4H), 1.01-1.24 (m, 4H), 0.77 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 0.72 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H). MS: ESI (-) : 446 (M-H).

实施例 11

[2-(2-烯丙基羧基氨基-乙基)-5-(4-氟-苯磺酰基氨基)-苯并咪唑-1-基]-乙酸

a.) (3,3-二乙氧基-丙基)-氨基甲酸烯丙酯: (反应路线 1)

将丁-3-烯酰氯(930 μL, 8.84 mmol)慢慢地添加到 3,3-二乙氧基-丙

胺(1.0 g, 6.80 mmol)和 NaHCO₃ (2 mL 的 0.6 M NaHCO₃ 水溶液)在 DCM (100 mL)中的快速搅拌混合物中。反应在室温下搅拌一夜, 然后被分配在水和 DCM 之间。有机层用水洗涤几次, 然后浓缩, 得到粗的副标题化合物, 后者无需进一步提纯就可使用。

b.)[2-(2-烯丙基氧基羰基氨基-乙基)-5-(4-氟-苯磺酰基氨基)-苯并咪唑-1-基]-乙酸叔丁基酯:

该副标题化合物是通过实施例 1, 步骤 d.)的方法, 采用(3,3-二乙氧基-丙基)-氨基甲酸烯丙酯来制备的并且以没有提纯的粗品形式使用。

c.)[2-(2-烯丙基氧基羰基氨基-乙基)-5-(4-氟-苯磺酰基氨基)-苯并咪唑-1-基]-乙酸:

标题化合物通过使用在实施例 1, 步骤 e.)中描述的方法, 采用步骤 b.)的产物来制备。MS: ESI (-): 475.5 (M-H)。

实施例 12

[2-丁基-5-(4-氟-苯磺酰基氨基)-苯并咪唑-1-基]-乙酸

a.)[2-丁基-5-(4-氟-苯磺酰基氨基)-苯并咪唑-1-基]-乙酸叔丁基酯:
(反应路线 1)

副标题化合物是通过实施例 1, 步骤 d.)的方法, 采用戊醛来制备的并且以没有提纯的粗品形式使用。

b.)[2-丁基-5-(4-氟-苯磺酰基氨基)-苯并咪唑-1-基]-乙酸:

标题化合物通过使用在实施例 1, 步骤 e.)中描述的方法, 采用步骤 a.)的产物来制备。

¹H NMR (d₆-DMSO) δ 10.01 (br s, 1H), 7.73 (dd, *J* = 5.4 Hz, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.28-7.37 (m, 3H), 7.18 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.86 (dd, *J* = 1.5 Hz, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.95 (s, 2H), 2.69 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.67 (五重峰, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.35 (六重峰, *J* = 7.5 Hz, 2H), 0.88 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H). MS: ESI (-) : 404 (M-H).

实施例 13

[5-(4-氟-苯磺酰基氨基)-2-异丙基-苯并咪唑-1-基]-乙酸

a.)[5-(4-氟-苯磺酰基氨基)-2-异丙基-苯并咪唑-1-基]-乙酸叔丁基酯: (反应路线 1)

副标题化合物是通过实施例 1, 步骤 d.)的方法, 采用异丁醛来制

备的并且以没有提纯的粗品形式使用。

b.)[5-(4-氟-苯磺酰基氨基)-2-异丙基-苯并咪唑-1-基]-乙酸:

标题化合物通过使用在实施例 1, 步骤 e.)中描述的方法, 采用步骤 a.)的产物来制备。MS: ESI (-): 390 (M-H).

实施例 14

{5-[苄基-(4-氟-苯磺酰基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸

a.){5-[苄基-(4-氟-苯磺酰基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸叔丁基酯: (反应路线 1)

将实施例 1, 步骤 d.)的产物(1.13 g, 2.53 mmol)溶于二甲基甲酰胺(DMF) (30 mL)中, 用 K_2CO_3 (524 mg, 3.79 mmol), 苄基溴(340 μ L, 2.78 mmol)处理, 然后在室温下搅拌一夜。反应混合物被分配在乙酸乙酯和水之间。有机层用水洗涤几次, 然后在减压下浓缩。这一化合物在用于后续步骤之前由色谱法(EtOAc/Hex)提纯。

b.){5-[苄基-(4-氟-苯磺酰基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸:

来自步骤 a.)的产物用 TFA 处理一小时, 然后浓缩。标题化合物由制备性 LCMS 提纯。

^1H

NMR (d6-DMSO) δ 7.75 (dd, $J = 5.1$ Hz, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.46 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.11-7.31 (m, 7H), 6.82 (dd, $J = 1.8$ Hz, $J = 8.7$ Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.84 (s, 2H), 3.13 (六重峰, $J = 6.9$ Hz, 1H), 1.57 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H). MS: ESI (-) : 480 (M-H).

实施例 15

{5-[苄基-(4-氟-苯磺酰基)-氨基]-2-丁基-苯并咪唑-1-基}-乙酸

a.){5-[苄基-(4-氟-苯磺酰基)-氨基]-2-丁基-苯并咪唑-1-基}-乙酸叔丁基酯: (反应路线 1)

将实施例 12, 步骤 a.)的产物(56 mg, 0.126 mmol)溶于 DMF (3 mL)中, 用 K_2CO_3 (26 mg, 0.189 mmol), 苄基溴(15 μ L, 0.126 mmol)处理, 然后在室温下搅拌一夜。添加附加的苄基溴(15 μ L, 0.126 mmol), 反应搅拌 72 小时。反应混合物被分配在乙酸乙酯和水之间。有机层用水洗涤几次和在减压下浓缩, 得到副标题化合物, 后者以没有提纯的粗品形式使用。

b.){5-[苄基-(4-氟-苯磺酰基)-氨基]-2-丁基-苯并咪唑-1-基}-乙酸:

标题化合物通过使用在实施例 1, 步骤 e.)中描述的方法, 采用步骤 a.)的产物来制备。MS: ESI (-): 494 (M-H)。

实施例 16

{5-[苄基-(4-氟-苯磺酰基)-氨基]-2-异丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸

a.){5-[苄基-(4-氟-苯磺酰基)-氨基]-2-异丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸: (反应路线 1)

该副标题化合物是通过实施例 15, 步骤 a.)的方法, 通过使用实施例 13, 步骤 a.)的产物制备的并且以没有提纯的粗品形式使用。

b.){5-[苄基-(4-氟-苯磺酰基)-氨基]-2-异丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸:

标题化合物通过使用在实施例 1, 步骤 e.)中描述的方法, 采用步骤 a.)的产物来制备。

$^1\text{H NMR}$ (d6-DMSO) δ 7.75 (dd, J = 5.1, 9.0 Hz, 2H), 7.46 (t, J = 8.7 2H), 7.11-7.31 (m, 7H), 6.82 (dd, J = 1.8, 8.7 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.84 (s, 2H), 3.13 (六重峰, J = 6.9 Hz, 1H) 1.57 (d, J = 6.9 Hz, 6H). MS: ESI (-) : 480.5 (M-H).

实施例 17

{2-丁基-5-[(4-氟-苯磺酰基)-甲基-氨基]-苯并咪唑-1-基}-乙酸

a.){2-丁基-5-[(4-氟-苯磺酰基)-甲基-氨基]-苯并咪唑-1-基}-乙酸叔丁基酯: (反应路线 1)

该副标题化合物是通过实施例 15, 步骤 a.)的方法, 通过使用实施例 12, 步骤 a.)的产物和甲基碘制备的并且以没有提纯的粗品形式使用。

b.){2-丁基-5-[(4-氟-苯磺酰基)-甲基-氨基]-苯并咪唑-1-基}-乙酸:

标题化合物通过使用在实施例 1, 步骤 e.)中描述的方法, 采用步骤 a.)的产物来制备。MS: ESI (-): 418 (M-H)。

实施例 18

{5-[乙氧基羰基甲基-(4-氟-苯磺酰基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸

a.){5-[乙氧基羰基甲基-(4-氟-苯磺酰基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸叔丁基酯: (反应路线 1)

将实施例 1, 步骤 d.)的产物(50 g, 0.111 mmol)溶于 DMF (1mL)中, 用 K_2CO_3 (23 mg, 0.167 mmol), 溴乙酸乙酯(25 μ L, 0.133 mmol)处理, 然后在室温下搅拌一夜。反应被加热至 50℃保持 2 小时, 然后添加更多 K_2CO_3 (23 mg, 0.167 mmol)和溴乙酸乙酯(25 μ L, 0.133 mmol), 反应被加热至 80℃保持三个小时。反应混合物被冷却到室温和被分配在乙酸乙酯和水之间。有机层用水洗涤几次和在减压下浓缩, 得到副标题化合物, 后者以没有提纯的粗品形式使用。

b.){5-[乙氧基羰基甲基-(4-氟-苯磺酰基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸:

标题化合物通过使用在实施例 1, 步骤 e.)中描述的方法, 采用步骤 a.)的产物来制备。

^1H NMR (MeOD) δ 7.75 (dd, J = 5.1 Hz, J = 8.7 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.16 (dd, J = 1.8 Hz, J = 8.7 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 2.94 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.58 (六重峰, J = 7.5 Hz, 2H), 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.08 (t, J = 7.5 Hz, 3H). MS: ESI (-) : 476.5 (M-H).

实施例 19

{5-[(4-氟-苯磺酰基)-(4-氟-苄基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸

a.){5-[(4-氟-苯磺酰基)-(4-氟-苄基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸叔丁基酯: (反应路线 1)

副标题化合物是通过实施例 18, 步骤 a.)的方法, 采用 4-氟苄基溴化物来制备的并且以没有提纯的粗品形式使用。

b.){5-[(4-氟-苯磺酰基)-(4-氟-苄基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸:

标题化合物通过使用在实施例 1, 步骤 e.)中描述的方法, 采用步骤 a.)的产物来制备。

^1H NMR (d_6 -DMSO) δ 7.72 (dd, J = 5.1 Hz, J = 8.7 Hz, 2H), 7.45 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 7.30 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.05 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 6.80 (dd, J = 1.8 Hz, J = 8.7 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.81 (s, 2H), 2.67 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.73 (六重峰, J = 7.5 Hz, 2H), 0.95 (t, J = 7.5 Hz, 3H). MS: ESI (-) : 498 (M-H).

实施例 20

{5-[(4-氟-苯磺酰基)-(3-甲基-丁基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸

a.) {5-[(4-氟-苯磺酰基)-(3-甲基-丁基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸叔丁基酯: (反应路线 1)

副标题化合物是通过实施例 18, 步骤 a.) 的方法, 采用 1-碘-3-甲基-丁烷来制备的并且以没有提纯的粗品形式使用。

b.) {5-[(4-氟-苯磺酰基)-(3-甲基-丁基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸:

标题化合物通过使用在实施例 1, 步骤 e.) 中描述的方法, 采用步骤 a.) 的产物来制备。MS: ESI (-): 460 (M-H)。

实施例 21

{5-[(4-氟-苯磺酰基)-异丙基-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸

a.) {5-[(4-氟-苯磺酰基)-异丙基-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸叔丁基酯: (反应路线 1)

副标题化合物是通过实施例 18, 步骤 a.) 的方法, 采用 2-碘丙烷来制备的并且以没有提纯的粗品形式使用。

b.) {5-[(4-氟-苯磺酰基)-异丙基-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸:

标题化合物通过使用在实施例 1, 步骤 e.) 中描述的方法, 采用步骤 a.) 的产物来制备。MS: ESI (-): 432 (M-H)。

实施例 22

{5-[(4-氟-苯磺酰基)-(2-甲基-噻唑-4-基甲基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸

a.) {5-[(4-氟-苯磺酰基)-(2-甲基-噻唑-4-基甲基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸叔丁基酯: (反应路线 1)

副标题化合物是通过实施例 18, 步骤 a.) 的方法, 采用 4-(氯甲基)-2-甲基-1,3-噻唑来制备的并且以没有提纯的粗品形式使用。

b.) {5-[(4-氟-苯磺酰基)-(2-甲基-噻唑-4-基甲基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸:

标题化合物通过使用在实施例 1, 步骤 e.) 中描述的方法, 采用步骤 a.) 的产物来制备。MS: ESI (-): 501 (M-H)。

实施例 23

{5-[(2,3-二氢-苯并[1,4]二噁烯-2-基甲基)-(4-氟-苯磺酰基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸

a.) {5-[(2,3-二氢-苯并[1,4]二噁烯-2-基甲基)-(4-氟-苯磺酰基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸叔丁基酯: (反应路线 1)

副标题化合物是通过实施例 18, 步骤 a.)的方法, 采用 2-溴甲基-1,4-苯并二噁烷来制备的并且以没有提纯的粗品形式使用。

b.) {5-[(2,3-二氢-苯并[1,4]二噁烯-2-基甲基)-(4-氟-苯磺酰基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸:

标题化合物通过使用在实施例 1, 步骤 e.)中描述的方法, 采用步骤 a.)的产物来制备。MS: ESI (-): 538 (M-H)。

实施例 24

{5-[(3,5-二甲基-异噁唑-4-基甲基)-(4-氟-苯磺酰基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸

a.) {5-[(3,5-二甲基-异噁唑-4-基甲基)-(4-氟-苯磺酰基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸叔丁基酯: (反应路线 1)

副标题化合物是通过实施例 18, 步骤 a.)的方法, 采用 4-(氯甲基)-3,5-二甲基异噁唑来制备的并且以没有提纯的粗品形式使用。

b.) {5-[(3,5-二甲基-异噁唑-4-基甲基)-(4-氟-苯磺酰基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸:

标题化合物通过使用在实施例 1, 步骤 e.)中描述的方法, 采用步骤 a.)的产物来制备。MS: ESI (-): 499 (M-H)。

实施例 25

(5-叔丁氧基羰基氨基-2-丙基-苯并咪唑-1-基)-乙酸

a.) (4-氟-3-硝基-苯基)-氨基甲酸叔丁基酯: (反应路线 2)

向 4-氟-3-硝基-苯胺(10 g, 0.064 mol)在干燥 THF (300 mL)中的搅拌溶液中添加重碳酸二叔丁酯(di-tert-butyl dicarbonate)(25 g, 0.192 mol), 反应被加热至 80℃保持 24 小时。添加附加的重碳酸二叔丁酯(7.0 g, 0.032 mol), 然后反应加热 24 小时。反应溶液然后浓缩, 在乙酸乙酯中稀释, 然后用水洗涤三次。粗产物由硅胶色谱法(EtOAc/Hex)提纯, 得到 8.0 g 的副标题化合物, 为黄色粉末。MS: ESI (-): 255 (M-H)。

b.) (4-叔丁氧基羰基氨基-2-硝基-苯基氨基)-乙酸叔丁基酯:

将步骤 a.)的产物(8.0 g, 32 mmol), 甘氨酸叔丁基酯盐酸盐(6.3 g, 38 mmol), 和 Na_2CO_3 (10 g, 96 mmol)在 DMF (75 mL)中加热至 65°C 保持一夜。反应在乙酸乙酯中稀释, 然后用水洗涤若干次。粗产物由硅胶色谱法(EtOAc/Hex)提纯, 得到副标题化合物, 为红色油。MS: ESI (+): 368 (M+H)。

c.)(2-氨基-4-叔丁氧基羰基氨基-苯基氨基)-乙酸叔丁基酯:

将步骤 b.)的产物(2.0 g, 5.45 mmol)与 3% Pd/C (200 mg)在乙醇(20 mL)中在 H_2 (1 大气压)下搅拌 90 分钟。反应经由硅藻土过滤, 然后浓缩至干燥, 得到副标题化合物, 为棕色油。这一化合物以没有提纯的粗品形式使用。MS: ESI (+): 338 (M+H)。

d.)(5-叔丁氧基羰基氨基-丙基-苯并咪唑-1-基)-乙酸叔丁基酯:

副标题化合物是通过实施例 1, 步骤 d.)的方法, 采用步骤 c.)的产物来制备的并且以没有提纯的粗品形式使用。MS: ESI (+): 390 (M+H)。

e.)(5-叔丁氧基羰基氨基-丙基-苯并咪唑-1-基)-乙酸:

将步骤 d.)的产物溶于 3 mL 乙醇中, 用 1 M NaOH (500 μL)处理, 并且被加热到 70°C 保持一小时。反应在 DCM 中稀释, 然后用水萃取。水层用 1 M HCl 酸化, 然后用 DCM 萃取。有机层用水洗涤, 浓缩和用制备性 LCMS 提纯, 得到标题化合物。MS: ESI (+): 334 (M+H)。

实施例 26

[2-丙基-5-(1,1,3-三氧代-1,3-二氢-1 λ^6 -苯并[d]异噻唑-2-基)-苯并咪唑-1-基]-乙酸

a.)(5-氨基-2-丙基-苯并咪唑-1-基)-乙酸叔丁基酯: (反应路线 2)

实施例 25, 步骤 d.)的产物(140 mg, 0.359 mmol)在 4 M 的 HCl 二噁烷溶液(1 mL)中在环境温度下搅拌一小时。反应被浓缩得到副标题化合物, 它以没有提纯的粗品形式使用。MS: ESI (+): 290 (M+H)。

b.)2-(1-叔丁氧基羰基甲基-2-丙基-1H-苯并咪唑-5-基氨基磺酰基)-苯甲酸甲酯:

步骤 a.)的产物(40 mg, 0.138 mmol)与 2-氯磺酰基-苯甲酸甲酯(32 mg, 0.138 mmol), 吡啶(200 μL , 2.481 mmol), 和 Et_3N (20 μL , 0.143 mmol)在 DCM (5 mL)中在环境温度下搅拌一夜。反应然后在 DCM 中稀释, 用水洗涤 3 次, 和浓缩, 得到副标题化合物, 以没有提纯的粗

品形式使用。MS: ESI (+): 488 (M+H)。

c.)[2-丙基-5-(1,1,3-三氧代-1,3-二氢-1 λ^6 -苯并[d]异噻唑-2-基)-苯并咪唑-1-基]-乙酸叔丁基酯:

步骤 b.)的产物(33 mg, 0.069 mmol)在甲醇(2 mL)中与 Et₃N (10 μ L, 0.069 mmol)一起在 65℃下搅拌两个小时, 没有变化。反应物浓缩到干燥和再溶解在甲苯(2 mL)中。将 Et₃N (10 μ L, 0.069 mmol)添加到该溶液中, 然后反应被加热至 110℃保持一夜。添加附加的 Et₃N (35 μ L, 0.242 mmol), 反应加热一夜以完成反应。反应然后被浓缩得到副标题化合物, 它以没有提纯的粗品形式使用。MS: ESI (+): 456 (M+H)。

d.)[2-丙基-5-(1,1,3-三氧代-1,3-二氢-1 λ^6 -苯并[d]异噻唑-2-基)-苯并咪唑-1-基]-乙酸:

标题化合物通过使用在实施例 1, 步骤 e.)中描述的方法, 采用步骤 c.)的产物来制备。

¹H NMR (CD₃OD) δ 8.17 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.98-8.09 (m, 2H), 7.72 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.34 (dd, *J* = 2.1 Hz, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.81 (s, 2H), 2.92 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.86-1.96 (m, 2H), 1.08 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). MS: ESI (-): 398 (M-H).

实施例 27

{5-[(3-氟-苯磺酰基)-(4-氟-苄基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸

a.)[5-(4-氟-苄基氨基)-2-丙基-苯并咪唑-1-基]-乙酸叔丁基酯: (反应路线 2)

将三乙酰氧基硼氢化钠(191 mg, 0.900 mmol)添加到实施例 26, 步骤 a.)的产物(500 mg, 1.73 mmol)和 4-氟-苯甲醛(73 μ L, 0.692 mmol)在 DCE (5 mL)中的溶液中, 然后反应在 N₂ 气氛中在环境温度下搅拌 72 小时。反应在乙酸乙酯中稀释, 用 H₂O 洗涤($\times$ 3)和浓缩, 得到粗产物形式的副标题化合物。在用于后续步骤之前, 这一化合物由硅胶色谱法提纯(EtOAc/Hex)(288mg, 42%)。MS: ESI (+): 398 (M+H)。

b.){5-[(3-氟-苯磺酰基)-(4-氟-苄基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸叔丁基酯:

将吡啶(200 μ L, 2.481 mmol)和 Et₃N (15 μ L, 0.104 mmol)添加到

步骤 a.)的产物 (40 mg, 0.100 mmol)和 3-氟-苯磺酰氯(13 μ L, 0.100 mmol)在 DCM (5 mL)中的溶液中, 然后反应在环境温度下搅拌一整夜。反应在 DCM 中稀释和用 H₂O 洗涤。有机层被浓缩得到副标题化合物, 它以没有提纯的粗品形式使用。

c.){5-[(3-氟-苯磺酰基)-(4-氟-苄基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸:

标题化合物通过使用在实施例 1, 步骤 e.)中描述的方法, 采用步骤 b.)的产物来制备。

¹H NMR (d₆-DMSO) δ 7.46-7.71

(m, 4H), 7.28-7.35 (m, 3H), 7.17 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 6.81 (dd, J = 1.5 Hz, J = 8.7 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.87 (s, 2H), 2.69 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 1.73 (六重峰, J = 7.2 Hz, 2H), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H). MS: ESI (-) : 498 (M-H).

实施例 28

{5-[(2-氟-苯磺酰基)-(4-氟-苄基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸

a.){5-[(2-氟-苯磺酰基)-(4-氟-苄基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸叔丁基酯: (反应路线 2)

副标题化合物是通过实施例 27, 步骤 b.)的方法, 采用 2-氟-苯磺酰氯来制备的并且以没有提纯的粗品形式使用。

b.){5-[(2-氟-苯磺酰基)-(4-氟-苄基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸:

标题化合物通过使用在实施例 1, 步骤 e.)中描述的方法, 采用步骤 a.)的产物来制备。

¹H NMR (d₆-DMSO) δ 7.76 (dd, J

= 6.6 Hz, J = 13.2 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 6.9 Hz, J = 15.3 Hz, 2H), 7.28-7.34 (m, 4H), 7.18 (s, 1H), 7.09 (t, J = 8.7 Hz, 3H), 6.81 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.80-4.89 (m, 2H), 2.67 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.71 (六重峰, J = 7.5 Hz, 2H), 0.94 (t, J = 7.5 Hz, 3H). MS: ESI (-) : 498 (M-H).

实施例 29

{5-[乙烷磺酰基-(4-氟-苄基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸

a.){5-[乙烷磺酰基-(4-氟-苄基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸叔丁基酯：(反应路线 2)

副标题化合物是通过实施例 27，步骤 b.)的方法，采用乙烷磺酰氯来制备的并且以没有提纯的粗品形式使用。

b.){5-[乙烷磺酰基-(4-氟-苄基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸：

标题化合物通过使用在实施例 1，步骤 e.)中描述的方法，采用步骤 a.)的产物来制备。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 7.46 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.18-7.36 (m, 4H), 6.94 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 4.91 (s, 2H), 4.71 (s, 2H), 3.18 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.83 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.40 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.04 (t, J = 7.2 Hz, 3H). MS: ESI (-) : 432 (M-H).

实施例 30

{5-[(4-氟-苄基)-(2-甲氧基-乙酰基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸

a.){5-[(4-氟-苄基)-(2-甲氧基-乙酰基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸叔丁基酯：(反应路线 2)

将 Et_3N (15 μL , 0.104 mmol)添加到实施例 27 步骤 a.)的产物 (40 mg, 0.100 mmol)和甲氧基-乙酰氯(10 μL , 0.100 mmol)在 DCM (5 mL)中的溶液中，然后反应在环境温度下搅拌一整夜。反应在 DCM 中稀释和用 H_2O 洗涤。有机层被浓缩得到副标题化合物，它以没有提纯的粗品形式使用。

b.){5-[(4-氟-苄基)-(2-甲氧基-乙酰基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸：

标题化合物通过使用在实施例 1，步骤 e.)中描述的方法，采用步骤 a.)的产物来制备。

$^1\text{H NMR}$ ($d_6\text{-DMSO}$) δ 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.21-7.29 (m, 4H), 7.09 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 6.88 (dd, J = 1.8 Hz, J = 8.4 Hz, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 2.69 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.75 (六重峰, J = 7.5 Hz, 2H), 0.96 (t, J = 7.2 Hz, 3H). MS: ESI (-) : 412 (M-H).

实施例 31

{5-[环丙烷羰基-(4-氟-苄基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸

a.){5-[环丙烷羰基-(4-氟-苄基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸叔丁基酯：(反应路线 2)

副标题化合物是通过实施例 30，步骤 a.)的方法，采用环丙烷碳酰氯来制备的并且以没有提纯的粗品形式使用。

b.){5-[环丙烷羰基-(4-氟-苄基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸：

标题化合物通过使用在实施例 1，步骤 e.)中描述的方法，采用步骤 a.)的产物来制备。

$^1\text{H NMR (CD}_3\text{OD)}$ δ 7.40 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.16-7.21 (m, 3H), 6.94-7.05 (m, 3H), 4.72 (s, 2H), 2.84 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.86 (六重峰, J = 7.8 Hz, 2H), 1.40 (七重峰, J = 4.5 Hz, 1H), 1.04 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.93-0.98 (m, 2H), 0.61-0.67 (m, 2H). MS: ESI (-) : 410 (M-H).

实施例 32

{5-[苯甲酰基-(4-氟-苄基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸

a.){5-[苯甲酰基-(4-氟-苄基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸叔丁基酯：(反应路线 2)

副标题化合物是通过实施例 30，步骤 a.)的方法，采用苯甲酰氯来制备的并且以没有提纯的粗品形式使用。

b.){5-[苯甲酰基-(4-氟-苄基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸：

标题化合物通过使用在实施例 1，步骤 e.)中描述的方法，采用步骤 a.)的产物来制备。

$^1\text{H NMR (d}_6\text{-DMSO)}$ δ 7.31-7.36 (m, 4H), 7.08-7.24 (m, 7H), 6.82 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.84 (s, 2H), 2.63 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.70 (六重峰, J = 7.2 Hz, 2H), 0.93 (t, J = 7.5 Hz, 3H). MS: ESI (-) : 444 (M-H).

实施例 33

{5-[乙酰基-(4-氟-苄基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸

a.){5-[乙酰基-(4-氟-苄基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸叔丁基酯：(反应路线 2)

副标题化合物是通过实施例 30，步骤 a.)的方法，采用乙酰氯来制备的并且以没有提纯的粗品形式使用。

b.){5-[乙酰基-(4-氟-苄基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸：

标题化合物通过使用在实施例 1，步骤 e.)中描述的方法，采用步骤 a.)的产物来制备。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 7.30 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.21-7.25 (m, 3H), 7.08 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.86 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 2.69 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.69-1.80 (m, 5H), 0.97 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). MS: ESI (-) : 382 (M-H).

实施例 34

{4-[苄基-(3-氟-苯磺酰基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸

a.)4-硝基-2-丙基-1H-苯并咪唑：(反应路线 3)

3-硝基-苯-1,2-二胺(1.0 g, 6.54 mmol)和丁醛(630 μL , 7.19 mmol)在 POCl_3 (10 mL)中在 85°C 下搅拌 3 小时。反应被冷却到环境温度和倾倒在冰上。所得混合物用 NH_4OH 碱化。沉淀物被过滤出来和用冰水洗涤，得到 1.17 g 的副标题化合物，它无需进一步提纯就使用。

b.)(7-硝基-2-丙基-苯并咪唑-1-基)-乙酸叔丁基酯(位置异构体 (Regioisomer)1)和(4-硝基-2-丙基-苯并咪唑-1-基)-乙酸叔丁基酯(位置异构体 2):

将叔丁醇钾(180 mg, 1.62 mmol)添加到步骤 a.)的产物(300 mg, 1.46 mmol)在 DMSO (3 mL)中的溶液中，然后在环境温度下搅拌 30 分钟。添加溴乙酸叔丁基酯(240 μL , 1.62 mmol)，然后反应在环境温度下搅拌一整夜。反应被倾倒在 H_2O (10 mL)中，然后用乙酸乙酯萃取。有机层用水洗涤几次，在 MgSO_4 上干燥，过滤和浓缩得到棕色油形式的粗产物，后者由硅胶色谱法使用乙酸乙酯/己烷梯度提纯(5-30%乙酸乙酯)得到位置异构体 1 (R_f (位置异构体 1): 0.60, TLC-1:1 / 己烷:乙酸乙酯)(0.087 g)和位置异构体 2 (R_f (位置异构体 2)-0.40, TLC-1:1 / 己烷:乙酸乙酯)(0.127 g)的该副标题化合物(0.214 g, 合计产率: 67 %). MS: ESI (+): 320 (M+H).

注意：区域异构化学归属是基于两种提纯异构体的催化还原，随后 TFA 去保护得到 2-丙基-6H-咪唑并[1,5,4-de]喹啉-5-酮(来自位置异构体 1)；MS: ESI(+): 216 (M+H)和(4-氨基-2-丙基-苯并咪唑-1-基)-乙酸(来自位置异构体 2)；MS: ESI(+): 234 (M+H)。

c.) (4-氨基-2-丙基-苯并咪唑-1-基)-乙酸叔丁基酯：

副标题化合物是通过实施例 1，步骤 c.)的方法，使用步骤 b.)的(4-硝基-2-丙基-苯并咪唑-1-基)-乙酸叔丁基酯(位置异构体 2)和 10% Pd/C 来制备，并且以没有提纯的粗产物形式使用。MS: ESI (+): 290 (M+H)。

d.)[4-(3-氟-苯磺酰基氨基)-2-丙基-苯并咪唑-1-基]-乙酸叔丁基酯：

副标题化合物是通过实施例 27，步骤 b.)的方法，采用步骤 c.)的产物来制备的并且以没有提纯的粗品形式使用。

e.){4-[苄基-(3-氟-苯磺酰基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸叔丁基酯：

将步骤 d.)的产物 (45 mg, 0.103 mmol)溶于 DMF (1 mL)中，用 K_2CO_3 (20 mg, 0.145 mmol)，苄基溴(25 μ L, 0.206 mmol)处理，然后在 80℃下搅拌 3.5 小时。反应混合物被分配在乙酸乙酯和水之间。有机层用水洗涤几次和在减压下浓缩，得到副标题化合物，后者以没有提纯的粗品形式使用。

f.){4-[苄基-(3-氟-苯磺酰基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸：

标题化合物通过使用在实施例 1，步骤 e.)中描述的方法，采用步骤 e.)的产物来制备。

^1H NMR (CD_3OD) δ 7.13-7.49 (m, 10H), 7.04 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 2.78 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 1.74 (六重峰, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.00 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H). MS: ESI (-) : 480 (M-H).

实施例 35

{4-[(3-氟-苯磺酰基)-(2-甲氧基-乙基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸

a.){4-[(3-氟-苯磺酰基)-(2-甲氧基-乙基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸叔丁基酯：(反应路线 3)

副标题化合物是通过实施例 34, 步骤 e.)的方法, 采用 1-溴-2-甲氧基-乙烷来制备的并且以没有提纯的粗品形式使用。

b.){4-[(3-氟-苯磺酰基)-(2-甲氧基-乙基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸:

标题化合物通过使用在实施例 1, 步骤 e.)中描述的方法, 采用步骤 a.)的产物来制备。

^1H NMR (CD_3OD) δ 7.44-7.47 (m, 4H), 7.28-7.42 (m, 2H), 7.15 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.11 (t, $J=5.7$ Hz, 2H), 3.39 (t, $J=5.7$ Hz, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.77 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 1.73 (六重峰, $J=7.5$ Hz, 2H), 0.99 (t, $J=7.2$ Hz, 3H). MS: ESI (-) : 448 (M-H).

实施例 36

{4-[(3-氟-苯磺酰基)-(3-甲基-丁基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸

a.){4-[(3-氟-苯磺酰基)-(3-甲基-丁基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸叔丁基酯: (反应路线 3)

副标题化合物是通过实施例 34, 步骤 e.)的方法, 采用 1-碘-3-甲基-丁烷来制备的并且以没有提纯的粗品形式使用。

b.){4-[(3-氟-苯磺酰基)-(3-甲基-丁基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸:

标题化合物通过使用在实施例 1, 步骤 e.)中描述的方法, 采用步骤 a.)的产物来制备。

^1H NMR (d_6 -DMSO) δ 7.64 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.42-7.53 (m, 3H), 7.37 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.12 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.94 (t, $J=6.9$ Hz, 2H), 2.60 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 1.55-1.70 (m, 3H), 1.17 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 0.88 (t, $J=7.5$ Hz, 3H), 0.75 (d, $J=6.6$ Hz, 6H). MS: ESI (-) : 460 (M-H).

实施例 37

{4-[(3-氟-苯磺酰基)-(4-氟-苄基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸

a.){4-[(3-氟-苯磺酰基)-(4-氟-苄基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-

乙酸叔丁基酯：(反应路线 3)

副标题化合物是通过实施例 34，步骤 e.)的方法，采用 1-溴甲基-4-氟-苯来制备的并且以没有提纯的粗品形式使用。

b.){4-[(3-氟-苯磺酰基)-(4-氟-苄基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸：

标题化合物通过使用在实施例 1，步骤 e.)中描述的方法，采用步骤 a.)的产物来制备。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 7.23-7.49 (m, 7H), 7.09 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.85-6.92 (m, 3H), 5.10 (s, 2H), 4.72 (s, 2H), 2.81 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.75 (六重峰, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.00 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).
MS: ESI (-) : 498 (M-H).

实施例 38

{4-[(3-氟-苯磺酰基)-异丙基-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸

a.){4-[(3-氟-苯磺酰基)-异丙基-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸叔丁基酯：(反应路线 3)

副标题化合物是通过实施例 34，步骤 e.)的方法，采用 2-碘-丙烷来制备的并且以没有提纯的粗品形式使用。

b.){4-[(3-氟-苯磺酰基)-异丙基-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸：

标题化合物通过使用在实施例 1，步骤 e.)中描述的方法，采用步骤 a.)的产物来制备。

$^1\text{H NMR}$ ($d_6\text{-DMSO}$) δ 8.46 (dt, $J = 1.8$ Hz, $J = 6.9$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.51-7.72 (m, 2H), 7.43 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.15 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.12 (五重峰, $J = 6.6$ Hz, 1H), 2.74 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.85 (六重峰, $J = 7.5$ Hz, 2H), 0.97-1.05 (m, 9H). MS: ESI (-) : 432 (M-H).

实施例 39

{4-[苄基-(4-氟-苯基甲烷磺酰基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸

a.)[4-(4-氟-苯基甲烷磺酰氨基)-2-丙基-苯并咪唑-1-基]-乙酸：(反应路线 3)

将吡啶(800 μ L, 9.92 mmol)和 Et_3N (90 μ L, 0.624 mmol)添加到实施例 34, 步骤 c.)的产物(75 mg, 0.260 mmol)和 4-氟-苯磺酰氯(94 mg, 0.452 mmol)在 DCM (10 mL)中的溶液, 然后反应在环境温度下搅拌三天。观察到不完全的反应。反应被浓缩, 溶于 DMF (2 mL)和吡啶(200 μ L, 2.48 mmol)中, 然后被加热到 80 $^{\circ}\text{C}$ 保持一夜。将附加的 4-氟-苯磺酰氯(20 mg, 0.096 mmol)添加到反应中, 加热继续进行 2 小时。反应在乙酸乙酯中稀释和用 H_2O 洗涤。有机层被浓缩得到副标题化合物, 它以没有提纯的粗品形式使用。

b.){4-[苄基-(4-氟-苯基甲烷磺酰基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸叔丁基酯:

副标题化合物是通过实施例 34, 步骤 e.)的方法, 采用步骤 a.)的产物来制备的并且以没有提纯的粗品形式使用。

c.){4-[苄基-(4-氟-苯基甲烷磺酰基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸:

标题化合物通过使用在实施例 1, 步骤 e.)中描述的方法, 采用步骤 b.)的产物来制备。

^1H NMR (CD_3OD) δ 7.55 (dd, $J = 5.4$ Hz, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.16-7.21 (m, 5H), 7.02-7.10 (m, 3H), 6.91 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.74 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 2.95 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 1.88-2.01 (m, 2H), 1.09 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H). MS: ESI (-) : 494 (M-H).

实施例 40

{7-[苄基-(4-氟-苯磺酰基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸

a.)(7-氨基-2-丙基-苯并咪唑-1-基)-乙酸叔丁基酯: (反应路线 3)

副标题化合物是通过实施例 1, 步骤 c.)的方法, 使用实施例 34, 步骤 b.)的(7-硝基-2-丙基-苯并咪唑-1-基)-乙酸叔丁基酯(位置异构体 1)和 10% Pd/C 来制备, 并且以没有提纯的粗产物形式使用。

b.)[7-(4-氟-苯磺酰基氨基)-2-丙基-苯并咪唑-1-基]-乙酸叔丁基酯:

将吡啶(53 μ L, 0.656 mmol)添加到步骤 a.)的产物 (189 mg, 0.656 mmol)和 4-氟-苯磺酰氯(127 mg, 0.656 mmol)在 DCM (20 mL)中的溶液中, 然后反应在环境温度下搅拌 72 小时。反应在 DCM 中稀释和用 H_2O

洗涤。有机层被浓缩得到副标题化合物，它以没有提纯的粗品形式使用。

c.){7-[苄基-(4-氟-苯磺酰基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸叔丁基酯：

副标题化合物是通过实施例 34，步骤 e.)的方法，采用步骤 b.)的产物来制备的并且以没有提纯的粗品形式使用。

d.){7-[苄基-(4-氟-苯磺酰基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸：

标题化合物通过使用在实施例 1，步骤 e.)中描述的方法，采用步骤 c.)的产物来制备。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 7.87 (dd, $J = 5.1$ Hz, $J = 9$ Hz, 1H), 7.71 (dd, $J = 5.1$ Hz, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.55 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.32 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.04-7.18 (m, 6H), 6.47 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 2.71 (oct., $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.81 (六重峰, $J = 7.5$ Hz, 2H), 0.99 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). MS: ESI (-) : 480 (M-H).

实施例 41

{5-[(2-氟-苄基)-(4-氟-苯磺酰基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸

a.) 4-氟-N-(4-氟-3-硝基-苯基)-苯磺酰胺 (反应路线 1)

将吡啶(500 μL , 6.19 mmol)添加到 4-氟-3-硝基-苯胺(1 g, 6.41 mmol)和 4-氟-苯磺酰氯(1.2 g, 6.19 mmol)在 DCM (20 mL)中的溶液中，然后反应在室温下搅拌一夜。反应物然后分配在水和 DCM 之间。有机层用水洗涤几次，然后浓缩。从乙醇/水中重结晶，得到 1.57 g 的副标题化合物，为褐色晶体。

b.)4-(4-氟-苯磺酰基氨基)-2-硝基-苯基氨基]-乙酸叔丁基酯。

将甘氨酸叔丁基酯盐酸盐(7.2 g, 43 mmol)和 NaHCO_3 (9.0 g, 108 mmol)添加到 4-氟-N-(4-氟-3-硝基-苯基)-苯磺酰胺(11.3 g, 36.0 mmol)在 DMSO (36 mL)中的溶液中。反应被加热至 65°C 保持 5 小时，冷却到室温，然后被分配在 H_2O 和 EtOAc 之间。有机层用 H_2O 洗涤几次，然后浓缩，获得 11.4 g (75 %产率)的副标题化合物，为黄色固体。对于 $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O}_6\text{S-H}$ 计算的 MS: 424，实测值: 424。

c.)[2-氨基-4-(4-氟-苯磺酰基氨基)-苯基氨基]-乙酸叔丁基酯。

将 4-(4-氟-苯磺酰基氨基)-2-硝基-苯基氨基]-乙酸叔丁基酯(11.4 g, 26.8 mmol)溶于 MeOH (135 mL)中, 然后用 N₂ 吹扫。添加钯/活性炭(3.4 g, 10wt%), 反应混合物用 H₂ 气球添加氢气。反应混合物在室温下搅拌 3 小时, 然后经由硅藻土垫片进行过滤。硅藻土用 MeOH 洗涤, 该滤液进行浓缩, 获得 12.5 g (定量产率)的副标题化合物。对于 C₁₈H₂₂FN₃O₄S-H 计算的 MS: 394, 实测值: 394。

d.)[5-(4-氟-苯磺酰基氨基)-2-丙基-苯并咪唑-1-基]-乙酸叔丁基酯。

将丁醛(3.8 mL, 41.8 mmol)和乙酸(1.4 mL)添加到[2-氨基-4-(4-氟-苯磺酰基氨基)-苯基氨基]-乙酸叔丁基酯(12.5 g, 26.8 mmol)在 EtOH (135 mL)中的溶液中, 然后在 70℃下搅拌一夜。反应混合物被冷却到环境温度和减压下浓缩, 得到粗的副标题化合物, 后者无需进一步提纯就可使用。对于 C₂₂H₂₆FN₃O₄S-H 计算的 MS: 446, 实测值: 446。

e.){5-[(2-氯-苄基)-(4-氟-苯磺酰基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸叔丁基酯。

将 2-氯苄基氯(0.27 mmol)和 K₂CO₃ (63 mg, 0.45 mmol)添加到[5-(4-氟-苯磺酰基氨基)-2-丙基-苯并咪唑-1-基]-乙酸叔丁基酯(40 mg, 0.09 mmol)在 CH₃CN (1 mL)中的溶液中, 然后在 80℃下搅拌一夜。反应混合物用 EtOAc 和 H₂O 稀释, 然后经由 Extrelut 柱进行过滤。该柱用 EtOAc 洗涤, 滤液被浓缩。粗产物在没有任何进一步提纯或表征的情况下被输送到下一个反应。

f.){5-[(2-氯-苄基)-(4-氟-苯磺酰基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸。

{5-[(2-氯-苄基)-(4-氟-苯磺酰基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸叔丁基酯用 TFA (2 mL)处理 2 小时, 浓缩, 和由制备性 LCMS 提纯, 得到标题化合物。

¹H NMR (d₆-DMSO) δ 7.72 (m, 2H), 7.48 (m, 3H), 7.30 (m, 3H), 7.21 (m, 2H), 6.81 (dd, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.87 (s, 2H), 2.67 (t, 2H), 1.72 (m, 2H), 0.94 (t, 3H)。对于 C₂₅H₂₃FCIN₃O₄S-H 计算的 MS : 514, 实测值: 514。

实施例 42

{5-[(3-氯-苄基)-(4-氟-苯磺酰基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙

酸

a.){5-[(3-氯-苄基)-(4-氟-苯磺酰基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸叔丁基酯(反应路线 1)

将3-氯苄基氯(0.27 mmol)和 K_2CO_3 (63 mg, 0.45 mmol) 添加到[5-(4-氟-苯磺酰基氨基)-2-丙基-苯并咪唑-1-基]-乙酸叔丁基酯(40 mg, 0.09 mmol)在 CH_3CN (1 mL)中的溶液中, 然后在 $80^\circ C$ 下搅拌一夜。反应混合物用 EtOAc 和 H_2O 稀释, 然后经由 Extrelut 柱进行过滤。该柱用 EtOAc 洗涤, 滤液被浓缩。粗产物在没有任何进一步提纯或表征的情况下被输送到下一个反应。

b.){5-[(3-氯-苄基)-(4-氟-苯磺酰基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸。

{5-[(3-氯-苄基)-(4-氟-苯磺酰基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸叔丁基酯用 TFA (2 mL)处理 2 小时, 浓缩, 和由制备性 LCMS 提纯, 得到标题化合物。

^1H NMR (d_6 -DMSO) δ 7.72 (m, 2H), 7.46 (m, 2H), 7.23 (m, 4H), 7.16 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.76 (dd, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 2.67 (t, 2H), 1.72 (m, 2H), 0.94 (t, 3H). 对于 $C_{25}H_{23}FCIN_3O_4S-H$ 计算的 MS : 514, 实测值: 514.

实施例 43

{5-[(4-氯-苄基)-(4-氟-苯磺酰基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸

a.){5-[(4-氯-苄基)-(4-氟-苯磺酰基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸叔丁基酯(反应路线 1)

将4-氯苄基氯(0.27 mmol)和 K_2CO_3 (63 mg, 0.45 mmol) 添加到[5-(4-氟-苯磺酰基氨基)-2-丙基-苯并咪唑-1-基]-乙酸叔丁基酯(40 mg, 0.09 mmol)在 CH_3CN (1 mL)中的溶液中, 然后在 $80^\circ C$ 下搅拌一夜。反应混合物用 EtOAc 和 H_2O 稀释, 然后经由 Extrelut 柱进行过滤。该柱用 EtOAc 洗涤, 滤液被浓缩。粗产物在没有任何进一步提纯或表征的情况下被输送到下一个反应。

b.){5-[(4-氯-苄基)-(4-氟-苯磺酰基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸。

{5-[(4-氯-苄基)-(4-氟-苯磺酰基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸叔丁基酯用 TFA (2 mL)处理 2 小时, 浓缩, 和由制备性 LCMS 提纯, 得到标题化合物。

^1H NMR (d_6 -DMSO) δ 7.72 (m, 2H), 7.48 (m, 2H), 7.31 (m, 4H), 7.18 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.72 (dd, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 2.67 (t, 2H), 1.72 (m, 2H), 0.94 (t, 3H). 对于 $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{FCIN}_3\text{O}_4\text{S-H}$ 计算的 MS : 514, 实测值: 514.

实施例 44

{5-[(2,3-二氯-苄基)-(4-氟-苯磺酰基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸

a.) {5-[(2,3-二氯-苄基)-(4-氟-苯磺酰基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸叔丁基酯(反应路线 1)

将 2,3-二氯苄基氯(0.27 mmol)和 K_2CO_3 (63 mg, 0.45 mmol)添加到 [5-(4-氟-苯磺酰基氨基)-2-丙基-苯并咪唑-1-基]-乙酸叔丁基酯(40 mg, 0.09 mmol)在 CH_3CN (1 mL)中的溶液中, 然后在 80°C 下搅拌一夜。反应混合物用 EtOAc 和 H_2O 稀释, 然后经由 Extrelut 柱进行过滤。该柱用 EtOAc 洗涤, 滤液被浓缩。粗产物在没有任何进一步提纯或表征的情况下被输送到下一个反应。

b.) {5-[(2,3-二氯-苄基)-(4-氟-苯磺酰基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸。

{5-[(2,3-二氯-苄基)-(4-氟-苯磺酰基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸叔丁基酯用 TFA (2 mL)处理 2 小时, 浓缩, 和由制备性 LCMS 提纯, 得到标题化合物。

^1H NMR (d_6 -DMSO) δ 7.72 (m, 2H), 7.48 (m, 4H), 7.22 (m, 3H), 6.79 (dd, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 2.67 (t, 2H), 1.72 (m, 2H), 0.94 (t, 3H). 对于 $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{FCl}_2\text{N}_3\text{O}_4\text{S-H}$ 计算的 MS 548, 实测值: 548.

实施例 45

{5-[(2-三氟甲基-苄基)-(4-氟-苯磺酰基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸

a.) {5-[(2-三氟甲基-苄基)-(4-氟-苯磺酰基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸叔丁基酯(反应路线 1)

1-基}-乙酸叔丁基酯(反应路线 1)

将 2-三氟甲基苄基溴(0.27 mmol)和 K_2CO_3 (63 mg, 0.45 mmol)添加到 [5-(4-氟-苯磺酰基氨基)-2-丙基-苯并咪唑-1-基]-乙酸叔丁基酯(40 mg, 0.09 mmol)在 CH_3CN (1 mL)中的溶液中,然后在 80℃下搅拌一夜。反应混合物用 EtOAc 和 H_2O 稀释,然后经由 Extrelut 柱进行过滤。该柱用 EtOAc 洗涤,滤液被浓缩。粗产物在没有任何进一步提纯或表征的情况下被输送到下一个反应。

b.){5-[(2-三氟甲基-苄基)-(4-氟-苯磺酰基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸。

{5-[(2-三氟甲基-苄基)-(4-氟-苯磺酰基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸叔丁基酯用 TFA (2 mL)处理 2 小时,浓缩,和由制备性 LCMS 提纯,得到标题化合物。

^1H NMR (d_6 -DMSO) δ 7.88 (d, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.62 (m, 2H), 7.44 (m, 3H), 7.32 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 6.86 (dd, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 2.67 (t, 2H), 1.72 (m, 2H), 0.96 (t, 3H).

对于 $C_{26}H_{23}F_4N_3O_4S-H$ 计算的 MS: 548, 实测值: 548.

实施例 46

{5-[(环己基)-(4-氟-苯磺酰基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸

a.){5-[(环己基)-(4-氟-苯磺酰基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸叔丁基酯(反应路线 1)

将环己基溴(0.27 mmol)和 K_2CO_3 (63 mg, 0.45 mmol)添加到 [5-(4-氟-苯磺酰基氨基)-2-丙基-苯并咪唑-1-基]-乙酸叔丁基酯(40 mg, 0.09 mmol)在 CH_3CN (1 mL)中的溶液中,然后在 80℃下搅拌一夜。反应混合物用 EtOAc 和 H_2O 稀释,然后经由 Extrelut 柱进行过滤。该柱用 EtOAc 洗涤,滤液被浓缩。粗产物在没有任何进一步提纯或表征的情况下被输送到下一个反应。

b.){5-[(环己基)-(4-氟-苯磺酰基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸。

{5-[(环己基)-(4-氟-苯磺酰基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸叔丁基酯用 TFA (2 mL)处理 2 小时,浓缩,和由制备性 LCMS 提纯,得到标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ 7.81 (m, 1H), 7.42 (m, 3H), 7.08 (d, 1H), 6.79 (dd, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.11 (m, 1H), 2.72 (t, 2H), 1.79 (m, 4H), 1.65 (m, 2H), 1.31 (m, 3H), 0.99 (m, 5H), 0.79 (m, 1H).

对于 $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{FN}_3\text{O}_4\text{S-H}$ 计算的 MS: 472, 实测值: 472.

实施例 47

{5-[[2-(4-氯-苯氧基)-乙基]-(4-氟-苯磺酰基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸

a.) {5-[[2-(4-氯-苯氧基)-乙基]-(4-氟-苯磺酰基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸叔丁基酯(反应路线 1)

将 4-氯苯基·2-溴乙基醚(0.27 mmol)和 K_2CO_3 (63 mg, 0.45 mmol) 添加到 [5-(4-氟-苯磺酰基氨基)-2-丙基-苯并咪唑-1-基]-乙酸叔丁基酯 (40 mg, 0.09 mmol) 在 CH_3CN (1 mL) 中的溶液中, 然后在 80°C 下搅拌一夜。反应混合物用 EtOAc 和 H_2O 稀释, 然后经由 Extrelut 柱进行过滤。该柱用 EtOAc 洗涤, 滤液被浓缩。粗产物在没有任何进一步提纯或表征的情况下被输送到下一个反应。

b.) {5-[[2-(4-氯-苯氧基)-乙基]-(4-氟-苯磺酰基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸。

{5-[[2-(4-氯-苯氧基)-乙基]-(4-氟-苯磺酰基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸叔丁基酯用 TFA (2 mL) 处理 2 小时, 浓缩, 和由制备性 LCMS 提纯, 得到标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ 7.71 (m, 2H), 7.41 (m, 2H), 7.28 (m, 3H), 7.11 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.82 (m, 2H), 4.66 (s, 2H), 3.98 (m, 4H), 2.71 (t, 2H), 1.72 (m, 2H), 0.99 (t, 3H).

对于 $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{FCIN}_3\text{O}_5\text{S-H}$ 计算的 MS: 544, 实测值: 544.

实施例 48

{5-[(4-氟-苯磺酰基)-(3-苯基-丙基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸

a.) {5-[(4-氟-苯磺酰基)-(3-苯基-丙基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸叔丁基酯(反应路线 1)

将 1-溴-3-苯基丙烷(0.27 mmol)和 K_2CO_3 (63 mg, 0.45 mmol) 添加到 [5-(4-氟-苯磺酰基氨基)-2-丙基-苯并咪唑-1-基]-乙酸叔丁基酯 (40 mg, 0.09 mmol) 在 CH_3CN (1 mL) 中的溶液中, 然后在 80°C 下搅拌一夜。

反应混合物用 EtOAc 和 H₂O 稀释，然后经由 Extrelut 柱进行过滤。该柱用 EtOAc 洗涤，滤液被浓缩。粗产物在没有任何进一步提纯或表征的情况下被输送到下一个反应。

b.){5-[(4-氟-苯磺酰基)-(3-苯基-丙基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸。

{5-[(4-氟-苯磺酰基)-(3-苯基-丙基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸叔丁基酯用 TFA (2 mL)处理 2 小时，浓缩，和由制备性 LCMS 提纯，得到标题化合物。

¹H NMR (d₆-DMSO) δ 7.62 (m, 2H), 7.41 (m, 2H), 7.25 (m, 3H), 7.11 (d, 3H), 6.82 (m, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.62 (t, 2H), 2.71 (t, 2H), 2.60 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 0.99 (t, 3H).

对于 C₂₇H₂₈FN₃O₄S-H 计算的 MS: 508, 实测值: 508.

实施例 49

{5-[(4-氟-苯磺酰基)-(3-苯氧基-丙基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸

a.){5-[(4-氟-苯磺酰基)-(3-苯氧基-丙基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸叔丁基酯(反应路线 1)

将 3-苯氧基丙基溴(0.27 mmol)和 K₂CO₃ (63 mg, 0.45 mmol)添加到 [5-(4-氟-苯磺酰基氨基)-2-丙基-苯并咪唑-1-基]-乙酸叔丁基酯(40 mg, 0.09 mmol)在 CH₃CN (1 mL)中的溶液中，然后在 80℃下搅拌一夜。反应混合物用 EtOAc 和 H₂O 稀释，然后经由 Extrelut 柱进行过滤。该柱用 EtOAc 洗涤，滤液被浓缩。粗产物在没有任何进一步提纯或表征的情况下被输送到下一个反应。

b.){5-[(4-氟-苯磺酰基)-(3-苯氧基-丙基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸。

{5-[(4-氟-苯磺酰基)-(3-苯氧基-丙基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸叔丁基酯用 TFA (2 mL)处理 2 小时，浓缩，和由制备性 LCMS 提纯，得到标题化合物。

¹H NMR (d₆-DMSO) δ 7.62 (m, 2H), 7.30 (m, 6H), 6.88 (m, 4H), 4.62 (s, 2H), 3.99 (t, 2H), 3.74 (t, 2H), 2.71 (m, 2H), 1.71 (m, 4H), 0.99 (t, 3H).

对于 C₂₇H₂₆FN₃O₅S-H 计算的 MS: 524, 实测值: 524.

实施例 50

{5-[(4-氟-苯磺酰基)-(3-氟-苄基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸

a.){5-[(4-氟-苯磺酰基)-(3-氟-苄基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸叔丁基酯(反应路线 1)

将 3-氟苄基溴(0.27 mmol)和 K_2CO_3 (63 mg, 0.45 mmol) 添加到 [5-(4-氟-苯磺酰基氨基)-2-丙基-苯并咪唑-1-基]-乙酸叔丁基酯(40 mg, 0.09 mmol) 在 CH_3CN (1 mL) 中的溶液中, 然后在 80℃ 下搅拌一夜。反应混合物用 EtOAc 和 H_2O 稀释, 然后经由 Extrelut 柱进行过滤。该柱用 EtOAc 洗涤, 滤液被浓缩。粗产物在没有任何进一步提纯或表征的情况下被输送到下一个反应。

b.){5-[(4-氟-苯磺酰基)-(3-氟-苄基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸。

{5-[(4-氟-苯磺酰基)-(3-氟-苄基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸叔丁基酯用 TFA (2 mL) 处理 2 小时, 浓缩, 和由制备性 LCMS 提纯, 得到标题化合物。对于 $C_{25}H_{23}F_2N_3O_4S-H$ 计算的 MS: 498, 实测值: 498。

实施例 51

{5-[(4-氟-苯磺酰基)-(3-三氟甲基-苄基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸

a.){5-[(4-氟-苯磺酰基)-(3-三氟甲基-苄基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸叔丁基酯(反应路线 1)

将 3-三氟甲基苄基溴(0.27 mmol)和 K_2CO_3 (63 mg, 0.45 mmol) 添加到 [5-(4-氟-苯磺酰基氨基)-2-丙基-苯并咪唑-1-基]-乙酸叔丁基酯(40 mg, 0.09 mmol) 在 CH_3CN (1 mL) 中的溶液中, 然后在 80℃ 下搅拌一夜。反应混合物用 EtOAc 和 H_2O 稀释, 然后经由 Extrelut 柱进行过滤。该柱用 EtOAc 洗涤, 滤液被浓缩。粗产物在没有任何进一步提纯或表征的情况下被输送到下一个反应。

b.){5-[(4-氟-苯磺酰基)-(3-三氟甲基-苄基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸。

{5-[(4-氟-苯磺酰基)-(3-三氟甲基-苄基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸叔丁基酯用 TFA (2 mL) 处理 2 小时, 浓缩, 和由制备性 LCMS

提纯，得到标题化合物。对于 $C_{26}H_{23}F_4N_3O_4S \cdot H$ 计算的 MS: 548，实测值: 548。

实施例 52

{5-[(4-氟基-苄基)-(4-氟-苯磺酰基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸

a.) {5-[(4-氟基-苄基)-(4-氟-苯磺酰基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸叔丁基酯(反应路线 1)

将 4-氟基苄基溴(0.27 mmol)和 K_2CO_3 (63 mg, 0.45 mmol) 添加到 [5-(4-氟-苯磺酰基氨基)-2-丙基-苯并咪唑-1-基]-乙酸叔丁基酯(40 mg, 0.09 mmol) 在 CH_3CN (1 mL) 中的溶液中，然后在 80℃ 下搅拌一夜。反应混合物用 EtOAc 和 H_2O 稀释，然后经由 Extrelut 柱进行过滤。该柱用 EtOAc 洗涤，滤液被浓缩。粗产物在没有任何进一步提纯或表征的情况下被输送到下一个反应。

b.) {5-[(4-氟基-苄基)-(4-氟-苯磺酰基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸。

{5-[(4-氟基-苄基)-(4-氟-苯磺酰基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸叔丁基酯用 TFA (2 mL) 处理 2 小时，浓缩，和由制备性 LCMS 提纯，得到标题化合物。

^1H NMR (d_6 -DMSO) δ 7.72 (m, 4H), 7.48 (m, 4H), 7.16 (m, 2H), 6.78 (m, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 2.65 (t, 2H), 1.71 (m, 2H), 0.95 (t, 3H).

对于 $C_{26}H_{23}FN_4O_4S \cdot H$ 计算的 MS: 507，实测值: 507。

实施例 53

{5-[(4-三氟甲氧基-苄基)-(4-氟-苯磺酰基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸

a.) {5-[(4-三氟甲氧基-苄基)-(4-氟-苯磺酰基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸叔丁基酯(反应路线 1)

将 4-三氟甲氧基苄基溴(0.27 mmol)和 K_2CO_3 (63 mg, 0.45 mmol) 添加到 [5-(4-氟-苯磺酰基氨基)-2-丙基-苯并咪唑-1-基]-乙酸叔丁基酯(40 mg, 0.09 mmol) 在 CH_3CN (1 mL) 中的溶液中，然后在 80℃ 下搅拌一夜。反应混合物用 EtOAc 和 H_2O 稀释，然后经由 Extrelut 柱进行过滤。该柱用 EtOAc 洗涤，滤液被浓缩。粗产物在没有任何进一步提纯

或表征的情况下被输送到下一个反应。

b.){5-[(4-三氟甲氧基-苄基)-(4-氟-苯磺酰基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸。

{5-[(4-三氟甲氧基-苄基)-(4-氟-苯磺酰基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸叔丁基酯用 TFA (2 mL)处理 2 小时, 浓缩, 和由制备性 LCMS 提纯, 得到标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 7.72 (m, 2H), 7.44 (m, 4H), 7.23 (m, 3H), 7.16 (d, 1H), 6.79 (m, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 2.68 (t, 2H), 1.72 (m, 2H), 0.95 (t, 3H).

对于 $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_5\text{S-H}$ 计算的 MS: 564, 实测值: 564.

实施例 54

{5-[(2-氟基-苄基)-(4-氟-苯磺酰基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸

a.){5-[(2-氟基-苄基)-(4-氟-苯磺酰基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸叔丁基酯(反应路线 1)

将 2-氟基苄基溴(0.27 mmol)和 K_2CO_3 (63 mg, 0.45 mmol)添加到 [5-(4-氟-苯磺酰基氨基)-2-丙基-苯并咪唑-1-基]-乙酸叔丁基酯(40 mg, 0.09 mmol)在 CH_3CN (1 mL)中的溶液中, 然后在 80°C 下搅拌一夜。反应混合物用 EtOAc 和 H_2O 稀释, 然后经由 Extrelut 柱进行过滤。该柱用 EtOAc 洗涤, 滤液被浓缩。粗产物在没有任何进一步提纯或表征的情况下被输送到下一个反应。

b.){5-[(2-氟基-苄基)-(4-氟-苯磺酰基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸。

{5-[(2-氟基-苄基)-(4-氟-苯磺酰基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸叔丁基酯用 TFA (2 mL)处理 2 小时, 浓缩, 和由制备性 LCMS 提纯, 得到标题化合物。对于 $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{FN}_4\text{O}_4\text{S+H}$ 计算的 MS: 507, 实测值: 507.

实施例 55

{5-[苯并噻唑-2-基甲基-(4-氟-苯磺酰基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸

a.){5-[苯并噻唑-2-基甲基-(4-氟-苯磺酰基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸叔丁基酯(反应路线 1)

将 2-溴甲基苯并噻唑(0.27 mmol)和 K_2CO_3 (63 mg, 0.45 mmol)添加到 [5-(4-氟-苯磺酰基氨基)-2-丙基-苯并咪唑-1-基]-乙酸叔丁基酯(40 mg, 0.09 mmol)在 CH_3CN (1 mL)中的溶液中,然后在 80℃下搅拌一夜。反应混合物用 EtOAc 和 H_2O 稀释,然后经由 Extrelut 柱进行过滤。该柱用 EtOAc 洗涤,滤液被浓缩。粗产物在没有任何进一步提纯或表征的情况下被输送到下一个反应。

b.){5-[苯并噻唑-2-基甲基-(4-氟-苯磺酰基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸。

{5-[苯并噻唑-2-基甲基-(4-氟-苯磺酰基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸叔丁基酯用 TFA (2 mL)处理 2 小时,浓缩,和由制备性 LCMS 提纯,得到标题化合物。

^1H NMR (d_6 -DMSO) δ 8.08 (m, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.79 (m, 2H), 7.45 (m, 4H), 7.25 (m, 2H), 6.91 (d, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 2.65 (t, 2H), 1.72 (m, 2H), 0.92 (t, 3H).

对于 $C_{26}H_{23}FN_4O_4S_2+H$ 计算的 MS: 539, 实测值: 539。

实施例 56

{5-[丁-2-烯基-(4-氟-苯磺酰基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸

a.){5-[丁-2-烯基-(4-氟-苯磺酰基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸叔丁基酯(反应路线 1)

将巴豆基溴(0.27 mmol)和 K_2CO_3 (63 mg, 0.45 mmol)添加到 [5-(4-氟-苯磺酰基氨基)-2-丙基-苯并咪唑-1-基]-乙酸叔丁基酯(40 mg, 0.09 mmol)在 CH_3CN (1 mL)中的溶液中,然后在 80℃下搅拌一夜。反应混合物用 EtOAc 和 H_2O 稀释,然后经由 Extrelut 柱进行过滤。该柱用 EtOAc 洗涤,滤液被浓缩。粗产物在没有任何进一步提纯或表征的情况下被输送到下一个反应。

b.){5-[丁-2-烯基-(4-氟-苯磺酰基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸。

{5-[丁-2-烯基-(4-氟-苯磺酰基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸叔丁基酯用 TFA (2 mL)处理 2 小时,浓缩,和由制备性 LCMS 提纯,得到标题化合物。对于 $C_{22}H_{24}FN_3O_4S-H$ 计算的 MS: 444, 实测值: 444。

实施例 57

[5-(乙酰基-苄基-氨基)-2-丙基-苯并咪唑-1-基]-乙酸

a.) (4-叔丁氧基羰基氨基-2-硝基-苯基氨基)-乙酸叔丁基酯(反应路线 2)

将甘氨酸叔丁基酯盐酸盐(4.1 g, 29.4 mmol)和 NaHCO_3 (5.1 g, 61.0 mmol) 添加到(4-氟-3-硝基-苯基)-氨基甲酸叔丁基酯(5.2 g, 20.3 mmol) 在 DMSO (16 mL) 中的溶液中。反应被加热至 65℃ 保持 5 小时, 冷却到室温, 然后被分配在 H_2O 和 EtOAc 之间。有机层用 H_2O 洗涤几次, 然后浓缩而获得副标题化合物。对于 $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_6 + \text{H}$ 计算的 MS: 368, 实测值: 368。

b.) (2-氨基-4-叔丁氧基羰基氨基-苯基氨基)-乙酸叔丁基酯。

将(4-叔丁氧基羰基氨基-2-硝基-苯基氨基)-乙酸叔丁基酯(10.8 g, 29.4 mmol) 溶于 MeOH (70 mL) 中, 然后用 N_2 吹扫。添加钯/活性炭(2.2 g, 10wt%), 反应混合物用 H_2 气球添加氢气。反应混合物在室温下搅拌 3 小时, 然后经由硅藻土垫片进行过滤。硅藻土用 MeOH 洗涤, 该滤液进行浓缩, 获得 2.1 g (22 %-两个步骤) 的副标题化合物。对于 $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4 + \text{H}$ 计算的 MS: 338, 实测值: 338。

c.) (5-叔丁氧基羰基氨基-2-丙基-苯并咪唑-1-基)-乙酸叔丁基酯。

将丁醛(0.65 mL, 9.0 mmol)和乙酸(7 滴)添加到(2-氨基-4-叔丁氧基羰基氨基-苯基氨基)-乙酸叔丁基酯(2.2 g, 6.5 mmol) 在 EtOH (100 mL) 中的溶液中, 然后在 70℃ 下搅拌一夜。反应混合物被冷却到环境温度和在减压下浓缩, 得到粗制的副标题化合物, 后者无需进一步提纯就可使用。对于 $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4 + \text{H}$ 计算的 MS: 390, 实测值: 390。

d.) (5-氨基-2-丙基-苯并咪唑-1-基)-乙酸叔丁基酯。

将 HCl (15 mL, 在二噁烷中 4.0 N 溶液) 添加到(5-叔丁氧基羰基-氨基-2-丙基-苯并咪唑-1-基)-乙酸叔丁基酯(1.9 g, 6.5 mmol) 中, 然后在室温下搅拌 2 小时。反应溶液经由旋转蒸发法浓缩, 然后放置在真空管上而获得副标题化合物, 它无需进一步提纯就可使用。对于 $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2 + \text{H}$ 计算的 MS: 290, 实测值: 290。

e.) (5-苄基氨基-2-丙基-苯并咪唑-1-基)-乙酸叔丁基酯。

将三乙酰氧基硼氢化钠(1.8 g, 8.4 mmol) 添加到苯甲醛(0.68 mL, 6.5 mmol) 和(5-氨基-2-丙基-苯并咪唑-1-基)-乙酸叔丁基酯(1.8 g, 6.5 mmol) 在 DCE (15 mL) 中的溶液中, 然后在室温下搅拌一夜。反应溶液用 H_2O 稀释。有机溶液用盐水洗涤, 在 MgSO_4 上干燥, 并且浓缩获得

该副标题化合物，它无需进一步提纯就可使用。对于 $C_{23}H_{29}N_3O_2+H$ 计算的 MS: 380, 实测值: 380。

f.)[5-(乙酰基-苄基-氨基)-2-丙基-苯并咪唑-1-基]-乙酸叔丁基酯。

将乙酰氯(25 μ L, 0.36 mmol)添加到(5-苄基氨基-2-丙基-苯并咪唑-1-基)-乙酸叔丁基酯(45 mg, 0.12 mmol), DIEA(41 μ L, 0.24 mmol)和 DMAP (15 mg, 0.12 mmol)在 CH_2Cl_2 (1 mL)中的溶液中, 然后在室温下搅拌一夜。反应溶液用 HCl 水溶液(1.0 M)稀释, 然后经由 Extrelut 柱进行过滤。Extrelut 柱用 CH_2Cl_2 洗涤, 该滤液进行浓缩, 获得该副标题化合物, 它无需进一步提纯就可使用。对于 $C_{25}H_{31}N_3O_3+H$ 计算的 MS: 422, 实测值: 422。

g.)[5-(乙酰基-苄基-氨基)-2-丙基-苯并咪唑-1-基]-乙酸。

[5-(乙酰基-苄基-氨基)-2-丙基-苯并咪唑-1-基]-乙酸叔丁基酯(0.12 mmol)用 TFA (2 mL)处理 2 小时, 浓缩, 然后由制备性 LCMS 提纯, 得到标题化合物。

^1H NMR (d_6 -DMSO) δ 7.72 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.23 (m, 6H), 5.28 (s, 2H), 4.91 (s, 2H), 2.95 (m, 2H), 1.81 (m, 3H), 1.24 (m, 2H), 0.99 (t, 3H)。

对于 $C_{21}H_{23}N_3O_3+H$ 计算的 MS: 366, 实测值: 366。

实施例 58

[5-(苄基-异丁酰-氨基)-2-丙基-苯并咪唑-1-基]-乙酸

a.)[5-(苄基-异丁酰基-氨基)-2-丙基-苯并咪唑-1-基]-乙酸叔丁基酯 (反应路线 2)

将异丁酰氯(38 μ L, 0.36 mmol)添加到(5-苄基氨基-2-丙基-苯并咪唑-1-基)-乙酸叔丁基酯(45 mg, 0.12 mmol), DIEA(41 μ L, 0.24 mmol)和 DMAP (15 mg, 0.12 mmol)在 CH_2Cl_2 (1 mL)中的溶液中, 然后在室温下搅拌一夜。反应溶液用 HCl 水溶液(1.0 M)稀释, 然后经由 Extrelut 柱进行过滤。Extrelut 柱用 CH_2Cl_2 洗涤, 该滤液进行浓缩, 获得该副标题化合物, 它无需进一步提纯就可使用。对于 $C_{27}H_{35}N_3O_3+H$ 计算的 MS: 450, 实测值: 450。

b.)[5-(苄基-异丁酰-氨基)-2-丙基-苯并咪唑-1-基]-乙酸。

[5-(苄基-异丁酰-氨基)-2-丙基-苯并咪唑-1-基]-乙酸叔丁基酯(0.12 mmol)用 TFA (2 mL)处理 2 小时, 浓缩, 然后由制备性 LCMS 提纯, 得到标题化合物。

^1H NMR (d_6 -DMSO) δ 7.55 (m, 1H), 7.25 (m, 6H), 7.03 (m, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.88 (s, 2H), 3.20 (m, 2H), 2.80 (m, 1H), 1.72 (m, 2H), 1.25 (m, 6H), 0.95 (t, 3H).

对于 $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3+\text{H}$ 计算的 MS: 394, 实测值: 394.

实施例 59

{5-[苄基-(3-甲基-丁酰基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸

a.) {5-[苄基-(3-甲基-丁酰基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸叔丁基酯(反应路线 2)

将 3-甲基-丁酰氯($44\ \mu\text{L}$, 0.36 mmol)添加到(5-苄基氨基-2-丙基-苯并咪唑-1-基)-乙酸叔丁基酯(45 mg, 0.12 mmol), DIEA($41\ \mu\text{L}$, 0.24 mmol)和 DMAP (15 mg, 0.12 mmol)在 CH_2Cl_2 (1 mL)中的溶液中, 然后在室温下搅拌一夜。反应溶液用 HCl 水溶液(1.0 M)稀释, 然后经由 Extrelut 柱进行过滤。Extrelut 柱用 CH_2Cl_2 洗涤, 该滤液进行浓缩, 获得该副标题化合物, 它无需进一步提纯就可使用。对于 $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_3+\text{H}$ 计算的 MS: 464, 实测值: 464.

b.) {5-[苄基-(3-甲基-丁酰基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸。

{5-[苄基-(3-甲基-丁酰基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸叔丁基酯(0.12 mmol)用 TFA (2 mL)处理 2 小时, 浓缩, 然后由制备性 LCMS 提纯, 得到标题化合物。

^1H NMR (d_6 -DMSO) δ 7.48 (d, 1H), 7.21 (m, 6H), 6.92 (m, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.89 (s, 2H), 2.72 (t, 2H), 2.00 (m, 3H), 1.71 (m, 2H), 0.99 (t, 3H), 0.79 (m, 6H).

对于 $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3+\text{H}$ 计算的 MS: 408, 实测值: 408.

实施例 60

[5-(苄基-环戊烷羰基-氨基)-2-丙基-苯并咪唑-1-基]-乙酸

a.) [5-(苄基-环戊烷羰基-氨基)-2-丙基-苯并咪唑-1-基]-乙酸叔丁基酯(反应路线 2)

将环戊烷碳酰氯($43\ \mu\text{L}$, 0.36 mmol)添加到(5-苄基氨基-2-丙基-苯并咪唑-1-基)-乙酸叔丁基酯(45 mg, 0.12 mmol), DIEA($41\ \mu\text{L}$, 0.24 mmol)和 DMAP (15 mg, 0.12 mmol)在 CH_2Cl_2 (1 mL)中的溶液中, 然后在室温下搅拌一夜。反应溶液用 HCl 水溶液(1.0 M)稀释, 然后经由 Extrelut 柱进行过滤。Extrelut 柱用 CH_2Cl_2 洗涤, 该滤液进行浓缩,

获得该副标题化合物,它无需进一步提纯就可使用。对于 $C_{29}H_{37}N_3O_3+H$ 计算的 MS: 476, 实测值: 476。

b.)[5-(苄基-环戊烷羰基-氨基)-2-丙基-苯并咪唑-1-基]-乙酸。

[5-(苄基-环戊烷羰基-氨基)-2-丙基-苯并咪唑-1-基]-乙酸叔丁基酯 (0.12 mmol) 用 TFA (2 mL) 处理 2 小时, 浓缩, 然后由制备性 LCMS 提纯, 得到标题化合物。

^1H NMR (d_6 -DMSO) δ 7.47 (d, 1H), 7.21 (m, 6H), 6.95 (m, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.87 (s, 2H), 2.73 (t, 2H), 1.71 (m, 9H), 1.33 (m, 2H), 0.99 (t, 3H).

对于 $C_{25}H_{29}N_3O_3+H$ 计算的 MS: 420, 实测值: 420。

实施例 61

[5-(苄基-环己烷羰基-氨基)-2-丙基-苯并咪唑-1-基]-乙酸

a.)[5-(苄基-环己烷羰基-氨基)-2-丙基-苯并咪唑-1-基]-乙酸叔丁基酯(反应路线 2)

将环己烷碳酰氯(48 μ L, 0.36 mmol)添加到(5-苄基氨基-2-丙基-苯并咪唑-1-基)-乙酸叔丁基酯(45 mg, 0.12 mmol), DIEA(41 μ L, 0.24 mmol)和 DMAP (15 mg, 0.12 mmol)在 CH_2Cl_2 (1 mL)中的溶液中, 然后在室温下搅拌一夜。反应溶液用 HCl 水溶液(1.0 M)稀释, 然后经由 Extrelut 柱进行过滤。Extrelut 柱用 CH_2Cl_2 洗涤, 该滤液进行浓缩, 获得该副标题化合物,它无需进一步提纯就可使用。对于 $C_{30}H_{39}N_3O_3+H$ 计算的 MS: 490, 实测值: 490。

b.)[5-(苄基-环己烷羰基-氨基)-2-丙基-苯并咪唑-1-基]-乙酸。

[5-(苄基-环己烷羰基-氨基)-2-丙基-苯并咪唑-1-基]-乙酸叔丁基酯 (0.12 mmol) 用 TFA (2 mL) 处理 2 小时, 浓缩, 然后由制备性 LCMS 提纯, 得到标题化合物。

^1H NMR (d_6 -DMSO) δ 7.50 (d, 1H), 7.21 (m, 6H), 6.95 (m, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.86 (s, 2H), 2.72 (t, 2H), 2.18 (m, 1H), 1.60 (m, 9H), 1.10 (m, 1H), 0.99 (t, 3H), 0.85 (m, 2H).

对于 $C_{26}H_{31}N_3O_3+H$ 计算的 MS: 434, 实测值: 434。

实施例 62

{5-[苄基-(3-氯-苯甲酰基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸

a.){5-[苄基-(3-氯-苯甲酰基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸叔

丁基酯(反应路线 2)

将 3-氯苯甲酰氯(46 μ L, 0.36 mmol)添加到(5-苄基氨基-1-丙基-苯并咪唑-1-基)-乙酸叔丁基酯(45 mg, 0.12 mmol), DIEA(41 μ L, 0.24 mmol)和 DMAP (15 mg, 0.12 mmol)在 CH_2Cl_2 (1 mL)中的溶液中, 然后在室温下搅拌一夜。反应溶液用 HCl 水溶液(1.0 M)稀释, 然后经由 Extrelut 柱进行过滤。Extrelut 柱用 CH_2Cl_2 洗涤, 该滤液进行浓缩, 获得该副标题化合物, 它无需进一步提纯就可使用。对于 $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{ClN}_3\text{O}_3+\text{H}$ 计算的 MS: 518, 实测值: 518。

b.){5-[苄基-(3-氯-苯甲酰基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸。

{5-[苄基-(3-氯-苯甲酰基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸叔丁基酯(0.12 mmol)用 TFA (2 mL)处理 2 小时, 浓缩, 然后由制备性 LCMS 提纯, 得到标题化合物。

^1H NMR (d_6 -DMSO) δ 7.89 (m, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.21 (m, 6H), 6.91 (m, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.91 (s, 2H), 2.65 (t, 2H), 1.71 (m, 2H), 0.92 (t, 3H)。

对于 $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_3+\text{H}$ 计算的 MS: 462, 实测值: 462。

实施例 63

{5-[苄基-(4-氯-苯甲酰基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸

a.){5-[苄基-(4-氯-苯甲酰基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸叔丁基酯(反应路线 2)

将 4-氯苯甲酰氯(46 μ L, 0.36 mmol)添加到(5-苄基氨基-2-丙基-苯并咪唑-1-基)-乙酸叔丁基酯(45 mg, 0.12 mmol), DIEA(41 μ L, 0.24 mmol)和 DMAP (15 mg, 0.12 mmol)在 CH_2Cl_2 (1 mL)中的溶液中, 然后在室温下搅拌一夜。反应溶液用 HCl 水溶液(1.0 M)稀释, 然后经由 Extrelut 柱进行过滤。Extrelut 柱用 CH_2Cl_2 洗涤, 该滤液进行浓缩, 获得该副标题化合物, 它无需进一步提纯就可使用。对于 $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{ClN}_3\text{O}_3+\text{H}$ 计算的 MS: 518, 实测值: 518。

b.){5-[苄基-(4-氯-苯甲酰基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸。

{5-[苄基-(4-氯-苯甲酰基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸叔丁基酯(0.12 mmol)用 TFA (2 mL)处理 2 小时, 浓缩, 然后由制备性 LCMS 提纯, 得到标题化合物。对于 $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_3+\text{H}$ 计算的 MS: 462, 实测值: 462。

实施例 64

{5-[苄基-(2-氟-苯甲酰基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸

a.){5-[苄基-(2-氟-苯甲酰基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸叔丁基酯(反应路线 2)

将 2-氟-苯甲酰氯(42 μ L, 0.36 mmol)添加到(5-苄基氨基-1-丙基-苯并咪唑-1-基)-乙酸叔丁基酯(45 mg, 0.12 mmol), DIEA(41 μ L, 0.24 mmol)和 DMAP (15 mg, 0.12 mmol)在 CH_2Cl_2 (1 mL)中的溶液中, 然后在室温下搅拌一夜。反应溶液用 HCl 水溶液(1.0 M)稀释, 然后经由 Extrelut 柱进行过滤。Extrelut 柱用 CH_2Cl_2 洗涤, 该滤液进行浓缩, 获得该副标题化合物, 它无需进一步提纯就可使用。对于 $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{FN}_3\text{O}_3+\text{H}$ 计算的 MS: 502, 实测值: 502。

b.){5-[苄基-(2-氟-苯甲酰基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸。

{5-[苄基-(2-氟-苯甲酰基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸叔丁基酯(0.12 mmol)用 TFA (2 mL)处理 2 小时, 浓缩, 和由制备性 LCMS 提纯, 得到标题化合物。对于 $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{FN}_3\text{O}_3+\text{H}$ 计算的 MS: 446, 实测值: 446。

实施例 65

{5-[苄基-(3-氟-苯甲酰基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸

a.){5-[苄基-(3-氟-苯甲酰基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸叔丁基酯(反应路线 2)

将 3-氟-苯甲酰氯(42 μ L, 0.36 mmol)添加到(5-苄基氨基-2-丙基-苯并咪唑-1-基)-乙酸叔丁基酯(45 mg, 0.12 mmol), DIEA(41 μ L, 0.24 mmol)和 DMAP (15 mg, 0.12 mmol)在 CH_2Cl_2 (1 mL)中的溶液中, 然后在室温下搅拌一夜。反应溶液用 HCl 水溶液(1.0 M)稀释, 然后经由 Extrelut 柱进行过滤。Extrelut 柱用 CH_2Cl_2 洗涤, 该滤液进行浓缩, 获得该副标题化合物, 它无需进一步提纯就可使用。对于 $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{FN}_3\text{O}_3+\text{H}$ 计算的 MS: 502, 实测值: 502。

b.){5-[苄基-(3-氟-苯甲酰基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸。

{5-[苄基-(3-氟-苯甲酰基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸叔丁基酯(0.12 mmol)用 TFA (2 mL)处理 2 小时, 浓缩, 和由制备性 LCMS 提纯, 得到标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ 7.79 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.21 (m, 6H), 7.02 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.99 (s, 2H), 2.68 (t, 2H), 1.71 (m, 2H), 0.95 (t, 3H).

对于 $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{FN}_3\text{O}_3 + \text{H}$ 计算的 MS: 446, 实测值: 446.

实施例 66

{5-[苄基-(4-氟-苯甲酰基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸

a.) {5-[苄基-(4-氟-苯甲酰基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸叔丁基酯(反应路线 2)

将 4-氟-苯甲酰氯(42 μL , 0.36 mmol)添加到(5-苄基氨基-2-丙基-苯并咪唑-1-基)-乙酸叔丁基酯(45 mg, 0.12 mmol), DIEA(41 μL , 0.24 mmol)和 DMAP (15 mg, 0.12 mmol)在 CH_2Cl_2 (1 mL)中的溶液中, 然后在室温下搅拌一夜。反应溶液用 HCl 水溶液(1.0 M)稀释, 然后经由 Extrelut 柱进行过滤。Extrelut 柱用 CH_2Cl_2 洗涤, 该滤液进行浓缩, 获得该副标题化合物, 它无需进一步提纯就可使用。对于 $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{FN}_3\text{O}_3 + \text{H}$ 计算的 MS: 502, 实测值: 502.

b.) {5-[苄基-(4-氟-苯甲酰基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸。

{5-[苄基-(4-氟-苯甲酰基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸叔丁基酯(0.12 mmol)用 TFA (2 mL)处理 2 小时, 浓缩, 和由制备性 LCMS 提纯, 得到标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ 8.02 (m, 1H), 7.29 (m, 7H), 7.01 (m, 3H), 6.87 (m, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.98 (s, 2H), 2.68 (t, 2H), 1.71 (m, 2H), 0.95 (t, 3H).

对于 $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{FN}_3\text{O}_3 + \text{H}$ 计算的 MS: 446, 实测值: 446.

实施例 67

{5-[苄基-(3,4-二氟-苯甲酰基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸

a.) {5-[苄基-(3,4-二氟-苯甲酰基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸叔丁基酯(反应路线 2)

将 3,4-二氟-苯甲酰氯(45 μL , 0.36 mmol)添加到(5-苄基氨基-2-丙基-苯并咪唑-1-基)-乙酸叔丁基酯(45 mg, 0.12 mmol), DIEA(41 μL , 0.24 mmol)和 DMAP (15 mg, 0.12 mmol)在 CH_2Cl_2 (1 mL)中的溶液中, 然后在室温下搅拌一夜。反应溶液用 HCl 水溶液(1.0 M)稀释, 然后经由 Extrelut 柱进行过滤。Extrelut 柱用 CH_2Cl_2 洗涤, 该滤液进行浓缩,

获得该副标题化合物，它无需进一步提纯就可使用。对于 $C_{30}H_{31}F_2N_3O_3+H$ 计算的 MS: 520, 实测值: 520。

b.){5-[苄基-(3,4-二氟-苯甲酰基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸。

{5-[苄基-(3,4-二氟-苯甲酰基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸叔丁基酯(0.12 mmol)用 TFA (2 mL)处理 2 小时，浓缩，和由制备性 LCMS 提纯，得到标题化合物。

^1H NMR (d_6 -DMSO) δ 7.48 (m, 1H), 7.26 (m, 7H), 7.12 (m, 2H), 6.81 (m, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 2.62 (t, 2H), 1.71 (m, 2H), 0.92 (t, 3H).

对于 $C_{26}H_{23}F_2N_3O_3+H$ 计算的 MS: 464, 实测值: 464。

实施例 68

{5-[苄基-(2,6-二氟-苯甲酰基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸

a.){5-[苄基-(2,6-二氟-苯甲酰基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸叔丁基酯(反应路线 2)

将 2,6-二氟-苯甲酰氯(45 μ L, 0.36 mmol)添加到(5-苄基氨基-2-丙基-苯并咪唑-1-基)-乙酸叔丁基酯(45 mg, 0.12 mmol), DIEA(41 μ L, 0.24 mmol)和 DMAP (15 mg, 0.12 mmol)在 CH_2Cl_2 (1 mL)中的溶液中，然后在室温下搅拌一夜。反应溶液用 HCl 水溶液(1.0 M)稀释，然后经由 Extrelut 柱进行过滤。Extrelut 柱用 CH_2Cl_2 洗涤，该滤液进行浓缩，获得该副标题化合物，它无需进一步提纯就可使用。对于 $C_{30}H_{31}F_2N_3O_3+H$ 计算的 MS: 520, 实测值: 520。

b.){5-[苄基-(2,6-二氟-苯甲酰基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸。

{5-[苄基-(2,6-二氟-苯甲酰基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸叔丁基酯(0.12 mmol)用 TFA (2 mL)处理 2 小时，浓缩，和由制备性 LCMS 提纯，得到标题化合物。

^1H NMR (d_6 -DMSO) δ 7.28 (m, 8H), 6.93 (m, 2H), 6.79 (m, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.58 (s, 2H), 2.61 (t, 2H), 1.69 (m, 2H), 0.92 (t, 3H).

对于 $C_{26}H_{23}F_2N_3O_3+H$ 计算的 MS: 464, 实测值: 464。

实施例 69

{5-[苄基-(3-甲基-噻吩-2-羰基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸

a.){5-[苄基-(3-甲基-噻吩-2-羰基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸叔丁基酯(反应路线 2)

将 3-甲基-噻吩-2-碳酰氯(41 μ L, 0.36 mmol)添加到(5-苄基氨基-2-丙基-苯并咪唑-1-基)-乙酸叔丁基酯(45 mg, 0.12 mmol), DIEA(41 μ L, 0.24 mmol)和 DMAP (15 mg, 0.12 mmol)在 CH_2Cl_2 (1 mL)中的溶液中,然后在室温下搅拌一夜。反应溶液用 HCl 水溶液(1.0 M)稀释,然后经由 Extrelut 柱进行过滤。Extrelut 柱用 CH_2Cl_2 洗涤,该滤液进行浓缩,获得该副标题化合物,它无需进一步提纯就可使用。对于 $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}+\text{H}$ 计算的 MS: 504, 实测值: 504。

b.){5-[苄基-(3-甲基-噻吩-2-羰基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸。

{5-[苄基-(3-甲基-噻吩-2-羰基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸叔丁基酯(0.12 mmol)用 TFA (2 mL)处理 2 小时,浓缩,然后由制备性 LCMS 提纯,得到标题化合物。

^1H NMR (d_6 -DMSO) δ 7.68 (d, 1H), 7.29 (m, 5H), 7.02 (m, 2H), 6.85 (d, 1H), 6.71 (d, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.75 (s, 2H), 2.65 (t, 2H), 1.71 (m, 2H), 0.92 (t, 3H)。

对于 $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}+\text{H}$ 计算的 MS: 448, 实测值: 448。

实施例 70

{5-[苄基-(噻吩-2-羰基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸

a.){5-[苄基-(噻吩-2-羰基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸叔丁基酯(反应路线 2)

将噻吩-2-碳酰氯(38 μ L, 0.36 mmol)添加到(5-苄基氨基-2-丙基-苯并咪唑-1-基)-乙酸叔丁基酯(45 mg, 0.12 mmol), DIEA(41 μ L, 0.24 mmol)和 DMAP (15 mg, 0.12 mmol)在 CH_2Cl_2 (1 mL)中的溶液中,然后在室温下搅拌一夜。反应溶液用 HCl 水溶液(1.0 M)稀释,然后经由 Extrelut 柱进行过滤。Extrelut 柱用 CH_2Cl_2 洗涤,该滤液进行浓缩,获得该副标题化合物,它无需进一步提纯就可使用。对于 $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}+\text{H}$ 计算的 MS: 490, 实测值: 490。

b.){5-[苄基-(噻吩-2-羰基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸。

{5-[苄基-(噻吩-2-羰基)-氨基]-2-丙基-苯并咪唑-1-基}-乙酸叔丁基酯(0.12 mmol)用 TFA (2 mL)处理 2 小时,浓缩,然后由制备性 LCMS

提纯，得到标题化合物。

^1H NMR (d_6 -DMSO) δ 7.58 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.28 (m, 6H), 6.92 (m, 1H), 6.83 (m, 1H), 6.61 (d, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.82 (s, 2H), 2.71 (t, 2H), 1.78 (m, 2H), 0.98 (t, 3H).

对于 $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}+\text{H}$ 计算的 MS: 434, 实测值: 434.

实施例 71

CRTH-2 结合分析

开发 CRTH2 结合分析是为了使用闪烁亲近测定法测量化合物抑制 PGD_2 结合于人 CRTH2 上的能力。

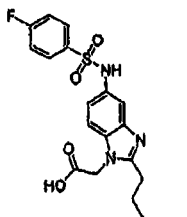
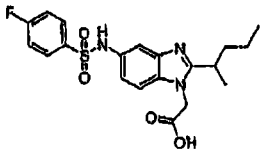
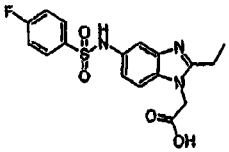
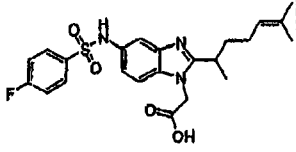
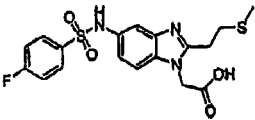
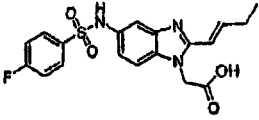
含有 hCRTH2 受体的膜是从 293EBNA-hCRTH2 细胞(稳定地表达人 CRTH2 的 293EBNA 细胞系)制备的。该细胞生长至汇合(confluency), 采集和用 PBS 洗涤。该细胞再悬浮在 10 mM Hepes pH 7.4, 1 mM EDTA 和蛋白酶抑制剂中, 并在冰上培养 30 min。细胞被均化和在 $1000 \times g$ 下离心处理 10 min。上层清液在 $100,000 \times g$ 下离心处理 30 分钟和该膜团粒然后被再悬浮在 10 mM Hepes pH 7.4 和 1 mM EDTA 中。膜制剂的蛋白质浓度是由布拉德福德(Bradford)分析法(Bio-Rad)测定的。

化合物抑制 PGD_2 与人 CRTH2 之间相互作用的能力是在七种化合物浓度下测定的。各化合物顺次地稀释在 DMSO 中, 然后稀释在 CRTH2 缓冲剂(10 mM Hepes pH 7.4, 1 mM EDTA, 10 mM MnCl_2)中达到最终需要浓度的 6 倍。将 $20 \mu\text{L}$ 的稀释的化合物转移到非表面结合 96-孔板(Corning)上。各浓度是一式三份。除试验化合物之外, 各板含有 12 个对照孔。这些孔中的六个含有 $20 \mu\text{L}$ 的 CRTH2 缓冲剂。这些孔用于测量总结合率。六个孔含有 $20 \mu\text{L}$ 的 CRTH2 缓冲剂加上 1.5 mM 吲哚美辛。这些孔用于测量非特异性的结合。接着, 将 293EBNA-hCRTH2 膜再悬浮在有甘油的 CRTH2 缓冲剂(10 mM Hepes pH 7.4, 1 mM EDTA, 10 mM MnCl_2 , 25%甘油)中, 以使最终浓度是大约 $20 \mu\text{g} / 100 \mu\text{L}$ 。将涂有聚赖氨酸的硅酸钇 SPA 珠粒(Amersham)添加到膜混合物中达到 $0.4 \text{ mg}/100 \mu\text{L}$ 的浓度和最终将 $^3\text{H}\text{-PGD}_2$ 添加到膜/SPA 珠粒混合物中达到 3.6 nM 浓度。将 $100 \mu\text{L}$ 的膜/SPA 珠粒/ $^3\text{H}\text{-PGD}_2$ 混合物添加到含有稀释化合物或对照物的非表面结合板的各个孔中。这些板在摇振的同时在室温下被培养 2 小时, 然后板在

Microbeta 闪烁计数器(Perkin Elmer)上计数, 1 min/每孔。

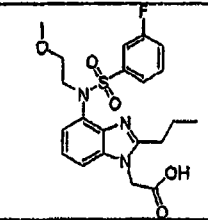
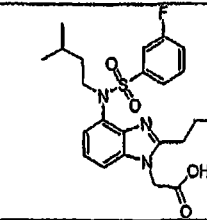
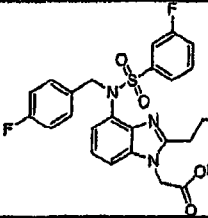
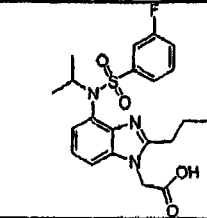
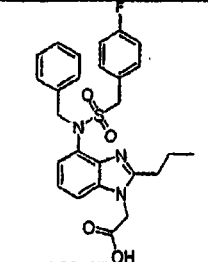
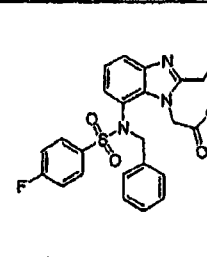
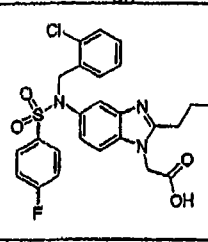
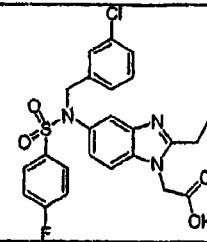
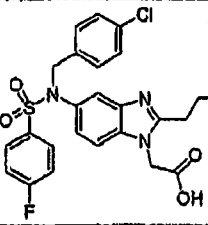
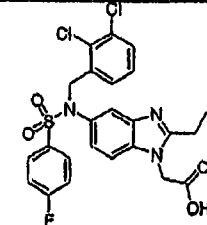
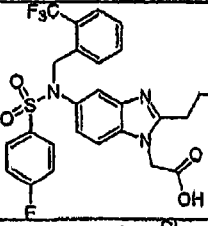
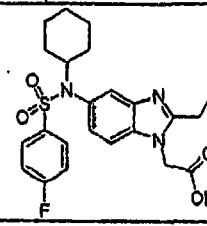
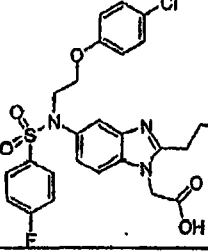
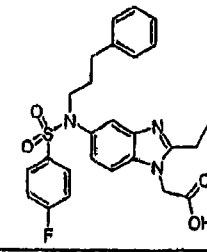
IC₅₀ 值是通过使用 Prism 4.0 软件, 由非线性回归法从实验结果测定的。该 IC₅₀ 值然后与 hCRTH2 的 K_d 和在实验中使用的 ³H-PGD₂ 浓度相结合使用来计算各化合物的 K_i。结果示于表 1 中。

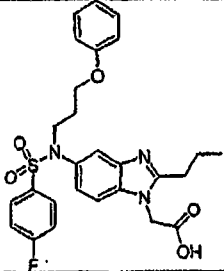
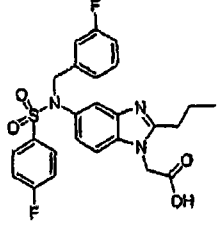
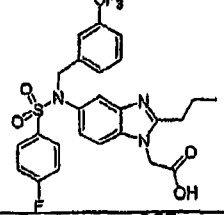
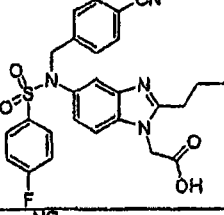
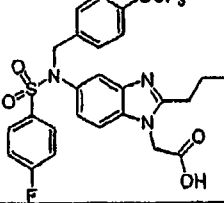
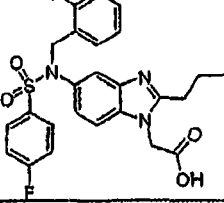
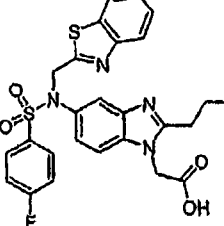
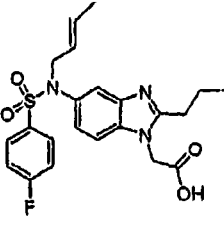
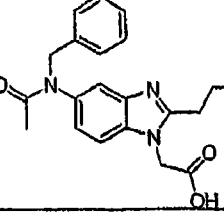
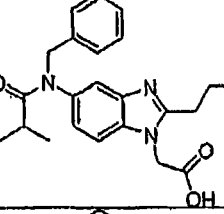
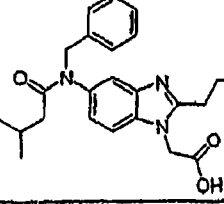
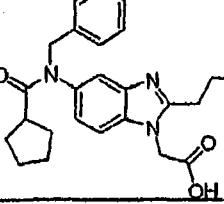
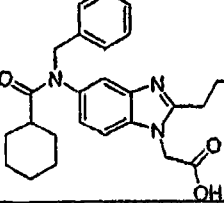
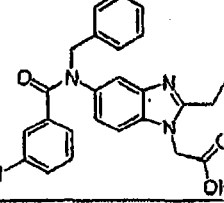
表 1.

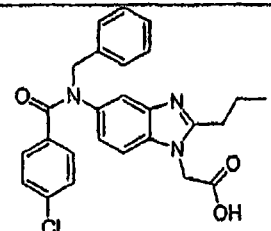
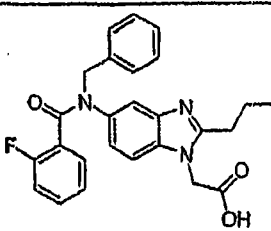
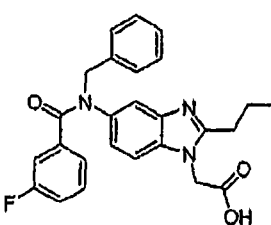
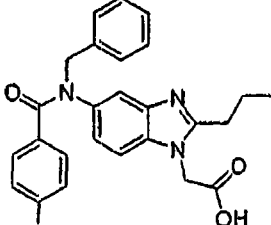
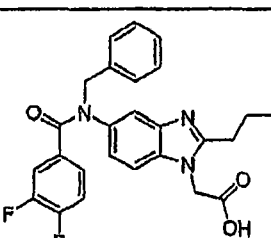
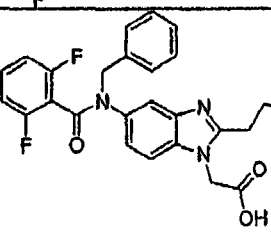
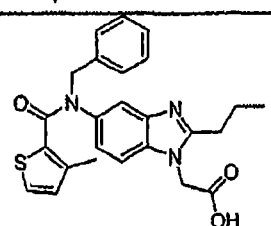
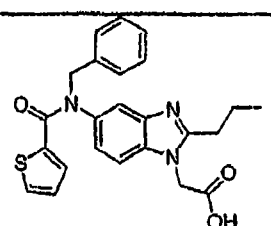
实施 例	化合物	K _i (μM)	实施 例	化合物	K _i (μM)
1		<1	2		<1
3		<1	4		<10
5		<10	6		<10

7		<10	8		>10
9		>10	10		>10
11		<10	12		<1
13		<1	14		<0.1
15		<1	16		<1
17		<1	18		<1
19		<0.1	20		<0.1

21		<0.1	22		<1
23		<0.1	24		<1
25		<10	26		<10
27		<1	28		<1
29		<1	30		<1
31		<1	32		<1
33		<0.1	34		<1

35		<10	36		<1
37		<1	38		<10
39		<1	40		>10
41		<0.1	42		<0.1
43		<0.1	44		<0.1
45		<1	46		<1
47		<0.1	48		<0.1

49		<0.1	50		<1
51		<1	52		<0.1
53		<0.1	54		<1
55		<0.1	56		<0.1
57		<10	58		>10
59		<10	60		<10
61		<10	62		<1

63		<1	64		>10
65		<10	66		<1
67		<1	68		<10
69		<0.1	70		<0.1

实施例 72

CRTH2 荧光成像分析

所公开的化合物用作 hCRTH2 受体的激动剂的能力是通过它们借助于结合于 CRTH2 受体上引起细胞内钙的增加的能力来测定的。也对于这些化合物用作 hCRTH2 受体的拮抗剂的能力进行测试,这是通过这些化合物阻断通常由 PGD₂ 结合于 CRTH2 受体上所引起的细胞内钙的增加的能力来测量的。

这些分析是对于已经在 37℃ 下在 5% CO₂ 中含有 10% FBS、3 μL/mL 嘌呤霉素和 1% 青霉素/链霉素/谷氨酰胺(PSG)的 DMEM 培养基中生长的 HEK 293EBNA-hCRTH2 细胞或对于已经在 37℃ 下在 5% CO₂ 中含有 10% FBS、500 μg/ml 潮霉素、200 nM 氨甲喋呤和 1% PSG 的 alphaMEM 培养基中生长的 HT1080-hCRTH2 细胞(稳定地表达人 CRTH2 的 HT1080 细胞系)进行的。

对于该分析, HEK 293EBNA-hCRTH2 细胞或 HT1080-hCRTH2

细胞生长至大约 90%汇合和然后用胰蛋白酶-EDTA 从板上强行脱除,再悬浮在 DMEM 培养基中,以 2×10^4 个细胞/每孔在 384 孔板上接种,然后在 37℃ 下培养一夜。通过除去生长培养基和用 30 μ L 的染料荷载 Ringer 缓冲剂(136 mM CsCl, 5.4 mM D-葡萄糖, 20 mM Hepes pH 7.4, 2.1 mM MgCl₂, 0.8 mM CaCl₂, 0.2% BSA, 其含有 1 x Calcium3Dye(Molecular Devices)和 2.5 mM 丙磺舒(Sigma))/每个孔来替代它而将这些细胞负载了钙感应染料。该细胞在 37℃ 下培养 1 小时以使染料进入细胞中。化合物在 DMSO 中连续稀释,然后用 Ringer 缓冲剂稀释到它们的最终浓度的 4 倍。化合物一式四份地被添加到 384 孔中。除试验化合物之外,几个孔含有 Ringer 缓冲剂与 DMSO。这些孔用作对照孔。10 μ L 通过荧光成像板读出器(Molecular Devices)从化合物/对照板上转移到含有负载了染料的细胞的板上。每 4 秒测量荧光,共 4 分钟。这些测量指示细胞内钙的水平。相对于仅仅含有缓冲剂的孔,荧光的提高指示了该化合物的激动剂作用。在各种化合物浓度下的测量允许对于这些化合物测定 EC₅₀。在用化合物的 4 分钟培养之后,将有 10 nM 或 500 nM PGD₂ 的 20 μ L Ringer 缓冲剂(对于分别在 HEK 293EBNA-hCRTH2 细胞和 HT1080-hCRTH2 细胞中的 PGD₂, 近似 EC₇₅)添加到孔中。由于 PGD₂ 对 CRTH2 拮抗作用,由化合物显示出的钙响应的抑制是通过相对于不含化合物的孔而言在荧光信号上的减少来反映的。荧光是在 PGD₂ 添加之前每 2 秒测量共 10 秒和在添加之后每 2 秒测量共 110 秒。在各种化合物浓度下的测量允许对于这些化合物测定 IC₅₀。EC₅₀ 和 IC₅₀ 值是通过使用 Prism 4.0 软件,由非线性回归法从实验结果测定的。结果示于表 2 中。

表 2。

实验编号	RAGE hCRTH2 IC ₅₀ (μ M)
43	0.051
46	0.375
47	0.022
49	0.047
70	0.007

现在完全地描述了本发明,但是本领域中的技术人员应当理解,在不影响本发明的范围或本发明的任何实施方案的前提下,本发明能够在条件、配方和其它参数的宽的和等同的范围内实施。在这里列举

的全部专利，专利申请和出版物以它们的全部内容被引入在这里供参考。