



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 114026068 A

(43) 申请公布日 2022. 02. 08

(21) 申请号 202080047042.4
 (22) 申请日 2020.06.26
 (30) 优先权数据
 2019-122077 2019.06.28 JP
 (85) PCT国际申请进入国家阶段日
 2021.12.27
 (86) PCT国际申请的申请数据
 PCT/JP2020/025187 2020.06.26
 (87) PCT国际申请的公布数据
 WO2020/262603 JA 2020.12.30
 (71) 申请人 小野药品工业株式会社
 地址 日本大阪府
 (72) 发明人 渡边晃生 吉田笃史 广冈康男
 麦可.G.杨 李宁
 (74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所
 11105
 代理人 张涛
 (51) Int.Cl.
 C07D 207/34 (2006.01)
 C07D 401/12 (2006.01)
 C07C 235/56 (2006.01)
 C07D 231/12 (2006.01)
 C07D 241/18 (2006.01)
 C07D 213/647 (2006.01)
 C07D 487/04 (2006.01)
 C07D 213/61 (2006.01)
 C07D 231/14 (2006.01)

C07C 311/29 (2006.01)
 A61K 31/40 (2006.01)
 A61K 31/4439 (2006.01)
 A61K 31/167 (2006.01)
 A61K 31/519 (2006.01)
 A61K 31/44 (2006.01)
 A61K 31/4965 (2006.01)
 A61K 31/415 (2006.01)
 A61K 31/18 (2006.01)
 A61P 35/00 (2006.01)
 A61P 35/02 (2006.01)
 A61P 15/00 (2006.01)
 A61P 29/00 (2006.01)
 A61P 25/04 (2006.01)
 A61P 25/06 (2006.01)
 A61P 13/10 (2006.01)
 A61P 25/28 (2006.01)
 A61P 25/16 (2006.01)
 A61P 19/02 (2006.01)
 A61P 19/06 (2006.01)
 A61P 37/08 (2006.01)
 A61P 9/12 (2006.01)
 A61P 25/00 (2006.01)
 A61P 9/10 (2006.01)
 A61P 13/12 (2006.01)
 A61P 37/06 (2006.01)
 A61P 17/10 (2006.01)
 A61P 13/08 (2006.01)
 A61P 11/06 (2006.01)

权利要求书9页 说明书80页 附图1页

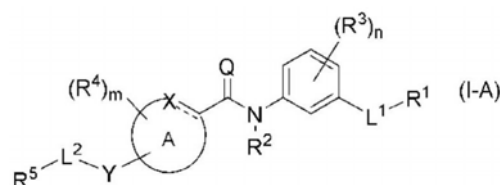
(54) 发明名称

EP2拮抗剂

(57) 摘要

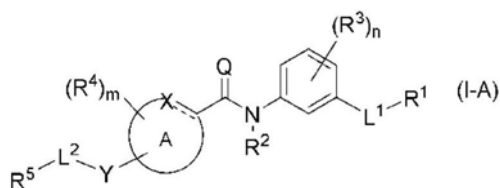
提供一种在EP₂受体的活化引起的疾病的预防和/或治疗中,以对EP₂受体具有拮抗活性的化合物作为有效成分的药剂。通式 (I-A) (式中,全部的符号表示与说明书记载的符号相同的意思) 所表示的化合物或其在药学上允许的盐在EP₂受

体的活化引起的疾病的预防和/或治疗中,作为针对EP₂受体具有强力的拮抗活性的药剂成分而发挥效果。



1. 一种化合物或其在药学上允许的盐,其中,所述化合物由下述通式(I-A)表示,
通式(I-A):

[化学式1]



式中,

L^1 表示 $-(CR^{38}R^{39})-(CR^{40}R^{41})-$,

R^{38} 、 R^{39} 、 R^{40} 和 R^{41} 分别独立地表示(1)氢原子、(2)卤素原子或(3)C1-4烷基,

R^{38} 、 R^{39} 、 R^{40} 和 R^{41} 中的C1-4烷基可以分别独立地取代有卤素原子,

选自 R^{38} 、 R^{39} 、 R^{40} 和 R^{41} 的2个取代基为C1-4烷基时,其可以与键合的碳原子一起形成C3-6饱和碳环,

L^2 表示(1)键合臂、(2)C1-8亚烷基、(3)C2-8亚烯基或(4)C2-8亚炔基,该C1-8亚烷基、C2-8亚烯基、和C2-8亚炔基中的1~2个碳原子任选被氧原子或任选被氧化的硫原子替换,该C1-8亚烷基、C2-8亚烯基、和C2-8亚炔基上可以取代有1~8个卤素原子,

Y表示(1)键合臂、(2)氧原子或(3)任选被氧化的硫原子,

R^1 表示(1) $COOR^{10}$ 、(2) SO_3H 、(3) SO_2NHR^{11} 、(4) $CONHSO_2R^{12}$ 、(5) SO_2NHCOR^{13} 、(6) $CONR^{14}R^{15}$ 、(7) 四唑基或(8) 羟肟酸,

R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 和 R^{15} 分别独立地表示(1)氢原子或(2)C1-4烷基,

R^2 表示(1)氢原子或(2)C1-4烷基,

R^3 表示(1)卤素原子、(2)C1-6烷基、(3)C2-6烯基、(4)C2-6炔基、(5)C1-6烷氧基、(6)3-6元环基、(7)(3-6元环基)-O-或(8)(3-6元环基)-(C1-4亚烷基)-,

R^3 中的(2)~(8)上可以取代有1~9个 R^{16} ,

R^3 为多个时,多个 R^3 可以相同也可以不同,

R^{16} 表示(1)卤素原子、(2)C1-4烷基、(3)C1-4烷氧基、(4)C2-6酰基、(5)C3-6环烷基、(6)羟基或(7) $-NR^{17}R^{18}$,

R^{16} 为多个时,多个 R^{16} 可以相同也可以不同,

R^{17} 和 R^{18} 分别独立地表示(1)氢原子或(2)C1-4烷基,

R^4 表示(1)卤素原子、(2)C1-6烷基、(3)C2-6烯基、(4)C2-6炔基、(5)C1-6烷氧基、(6)3-6元环基、(7)(3-6元环基)-O-或(8)(3-6元环基)-(C1-4亚烷基)-,

R^4 中的(2)~(8)上可以取代有1~9个 R^{19} ,

R^4 为多个时,多个 R^4 可以相同也可以不同,

R^{19} 表示(1)卤素原子、(2)C1-4烷基、(3)C1-4烷氧基、(4)C2-6酰基、(5)C3-6环烷基、(6)羟基或(7) $-NR^{20}R^{21}$,

R^{20} 和 R^{21} 分别独立地表示(1)氢原子或(2)C1-4烷基,

R^{19} 为多个时,多个 R^{19} 可以相同也可以不同,

R^5 表示(1)氢原子、(2)C3-10碳环或(3)3-10元杂环,该C3-10碳环和3-10元杂环上可以取代有1~5个 R^{22} ,

但是, L^2 为键合臂时, R^5 不是氢原子,

R^{22} 表示 (1) C1-6 烷基、(2) C2-6 烯基、(3) C2-6 炔基、(4) C3-6 环烷基、(5) C1-6 烷氧基、(6) C3-6 环烷氧基、(7) C2-6 酰基、(8) C2-6 酰氧基、(9) C1-6 烷硫基、(10) C3-6 环烷硫基、(11) C1-6 烷基亚磺酰基、(12) C3-6 环烷基亚磺酰基、(13) C1-6 烷基磺酰基、(14) C3-6 环烷基磺酰基、(15) C1-6 烷氧羰基、(16) 5-6 元环基、(17) (5-6 元环基) - (C1-4 亚烷基) -、(18) (5-6 元环基) - (C1-4 亚烷基) - O - 基、(19) (5-6 元环基) - C1-4 酰基、(20) 卤素原子、(21) 羟基、(22) 硝基、(23) 氰基、(24) $-NR^{23}R^{24}$ 、(25) $-CONR^{25}R^{26}$ 或 (26) $-SO_2NR^{27}R^{28}$,

R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 和 R^{28} 分别独立地表示 (1) 氢原子、(2) C1-6 烷基、(3) C2-6 酰基或 (4) C1-6 烷基磺酰基,

R^{22} 中 (1) ~ (19) 的基团上可以取代有 1~9 个 R^{29} ,

R^{22} 为多个时, 多个 R^{22} 可以相同也可以不同,

R^{29} 表示 (1) C1-4 烷基、(2) C1-4 烷氧基、(3) C2-6 酰基、(4) C3-6 环烷基、(5) 羟基、(6) $-NR^{30}R^{31}$ 或 (7) 卤素原子,

R^{30} 和 R^{31} 分别独立地表示 (1) 氢原子或 (2) C1-4 烷基,

R^{29} 为多个时, 多个 R^{29} 可以相同也可以不同,

Q 表示 (1) 氧原子或 (2) 硫原子,

X 表示 (1) CR^6 或 (2) NR^7 ,

R^6 表示 (1) 卤素原子、(2) C1-6 烷基、(3) C2-6 烯基、(4) C2-6 炔基、(5) C1-6 烷氧基、(6) 3-6 元环基、(7) (3-6 元环基) - O - 或 (8) (3-6 元环基) - (C1-4 亚烷基) - ,

R^6 中的 (2) ~ (8) 上可以取代有 1~9 个 R^{32} ,

R^{32} 表示 (1) 卤素原子、(2) C1-4 烷基、(3) C1-4 烷氧基、(4) C2-6 酰基、(5) C3-6 环烷基、(6) 羟基或 (7) $-NR^{33}R^{34}$,

R^{33} 和 R^{34} 分别独立地表示 (1) 氢原子或 (2) C1-4 烷基,

R^{32} 为多个时, 多个 R^{32} 可以相同也可以不同,

R^7 表示 (1) C1-6 烷基、(2) C2-6 烯基、(3) C2-6 炔基、(4) 3-6 元环基或 (5) (3-6 元环基) - (C1-4 亚烷基) - ,

R^7 上可以取代有 1~9 个 R^{35} ,

R^{35} 表示 (1) 卤素原子、(2) C1-4 烷基、(3) C1-4 烷氧基、(4) C2-6 酰基、(5) C3-6 环烷基、(6) 羟基或 (7) $-NR^{36}R^{37}$,

R^{36} 和 R^{37} 分别独立地表示 (1) 氢原子或 (2) C1-4 烷基,

R^{35} 为多个时, 多个 R^{35} 可以相同也可以不同,

环 A 表示 (1) 苯环或 (2) 5-6 元含氮芳香族杂环,

环 A 中的

[化学式 2]

==

表示单键或双键,

n 表示 1~4 的整数,

m 表示 0~3 的整数,

其中, 3-[3-[(2,6-二甲氧基苯甲酰基)氨基]-4-丙氧基苯基]丙酸、

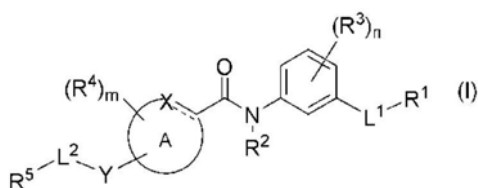
3-[5-({[1-叔丁基-5-(4-氟苯基-1H-吡唑-4-基)羰基]氨基-2-氯苯基}丙酸甲酯、
3-[5-({[1-叔丁基-5-(4-氟苯基-1H-吡唑-4-基)羰基]氨基-2-氯苯基}丙酸、
 α -乙基-3-[N-(1'-苯基-5'-甲基-1',2',3'-三唑羰基)]氨基-2,4,6-三碘氢化肉桂
酸、和

α -乙基-3-{N-(1'-(4"-碘苯基)-5'-甲基-1,2,3-三唑羰基)}氨基-2,4,6-三碘氢化肉桂酸除外。

2.如权利要求1所述的化合物或其在药学上允许的盐,其中,所述化合物由下述通式(I)表示,

通式(I):

[化学式3]

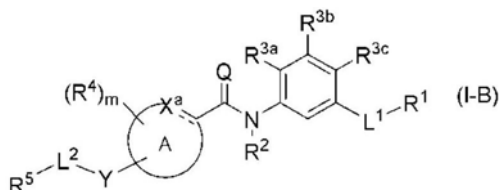


式中,所有符号表示与权利要求1所述的符号相同的意思。

3.如权利要求1所述的化合物或其在药学上允许的盐,其中,所述化合物由下述通式(I-B)表示,

通式(I-B):

[化学式4]



式中, X^a 表示 CR^{6a} 或 NR^{7a} ,

R^{6a} 表示(1)卤素原子、(2)C1-6烷基、(3)C2-6烯基、(4)C2-6炔基、(5)C1-6烷氧基、(6)(3-6元环基)-O-或(7)(3-6元环基)-(C1-4亚烷基)-,

R^{6a} 中的(2)~(7)上可以取代有1~9个 R^{32} ,

R^{7a} 表示(1)C1-6烷基、(2)C2-6烯基、(3)C2-6炔基、(4)3-6元环基或(5)(3-6元环基)-(C1-4亚烷基)-,

R^{7a} 上可以取代有1~9个 R^{35} ,

R^{3a} 、 R^{3b} 和 R^{3c} 分别独立地表示(1)氢原子、(2)卤素原子、(3)C1-6烷基、(4)C2-6烯基、(5)C2-6炔基、(6)C1-6烷氧基、(7)3-6元环基、(8)(3-6元环基)-O-或(9)(3-6元环基)-(C1-4亚烷基)-,

R^{3a} 、 R^{3b} 和 R^{3c} 中的(3)~(9)上可以取代有1~9个 R^{16} ,

其中, R^{3a} 、 R^{3b} 和 R^{3c} 中至少一个表示氢原子以外的取代基,

与权利要求1所述的符号相同的符号表示与权利要求1所述的符号相同的意思,

其中,3-[3-[(2,6-二甲氧基苯甲酰基)氨基]-4-丙氧基苯基]丙酸除外。

4.如权利要求1或2所述的化合物或其在药学上允许的盐,其中,所述化合物由下述通

氟甲基)苯基]环丙烷羧酸、

(2) rel-(1R,2S)-2-[3-[(1-[(2S)-2-丁基]-5-(3-苯基丙基)-1H-吡咯-2-基]羰基)氨基]-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸、

(3) rel-(1R,2S)-2-[3-[(1-[(2S)-2-丁基]-5-(3-苯基丙基)-1H-吡咯-2-基]羰基)氨基]-5-甲基苯基]环丙烷羧酸、

(4) rel-(1R,2R)-2-[3-[(1-[(2S)-2-丁基]-5-(3-苯基丙基)-1H-吡咯-2-基]羰基)氨基]-5-甲基苯基]环丙烷羧酸、

(5) rel-(1R,2S)-2-[5-[(1-[(2S)-2-丁基]-5-(3-苯基丙基)-1H-吡咯-2-基]羰基)氨基]-2-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸、

(6) rel-(1R,2R)-2-[5-[(1-[(2S)-2-丁基]-5-(3-苯基丙基)-1H-吡咯-2-基]羰基)氨基]-2-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸、

(7) (1S,2R)-2-[3-[(1-异丙基-5-(3-苯基丙基)-1H-吡咯-2-基]羰基)氨基]-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸、

(8) (1R,2R)-2-[3-[(1-异丙基-5-(3-苯基丙基)-1H-吡咯-2-基]羰基)氨基]-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸、

(9) (1R,2S)-2-[3-[(1-[(2S)-2-丁基]-5-(3-苯基丙基)-1H-吡咯-2-基]羰基)氨基]-4-甲氧基苯基]环丙烷羧酸、

(10) (1S,2R)-2-[3-[(1-[(2S)-2-丁基]-5-(3-苯基丙基)-1H-吡咯-2-基]羰基)氨基]-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸、

(11) (1R,2S)-2-[3-[(1-[(2S)-2-丁基]-5-(3-苯基丙基)-1H-吡咯-2-基]羰基)氨基]-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸、

(12) (1R,2S)-2-[3-[(1-[(2S)-2-丁基]-5-(3-苯基丙基)-1H-吡咯-2-基]羰基)氨基]-4-氯苯基]环丙烷羧酸、

(13) (1R,2S)-2-[3-[(5-[2-(苄氧基)乙基]-1-[(2S)-2-丁基]-1H-吡咯-2-基]羰基)氨基]-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸、

(14) rel-(1R,2S)-2-[3-[(1-[(2S)-2-丁基]-5-{2-[(2-氟-4-吡啶基)氧基]乙基}-1H-吡咯-2-基]羰基)氨基]-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸、

(15) (1R,2S)-2-[3-[(1-[(2S)-2-丁基]-5-{2-[(2-氯-6-氟-4-吡啶基)氧基]乙基}-1H-吡咯-2-基]羰基)氨基]-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸、

(16) (1R,2S)-2-[3-[(1-[(2S)-2-丁基]-5-[2-(2-氯-3,5-二氟苯氧基)乙基]-1H-吡咯-2-基]羰基)氨基]-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸、

(17) (1R,2S)-2-[3-[(1-[(2S)-2-丁基]-5-[2-(2,4-二氟苯氧基)乙基]-1H-吡咯-2-基]羰基)氨基]-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸、

(18) (1R,2S)-2-[3-[(1-[(2S)-2-丁基]-5-{2-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)氧基]乙基}-1H-吡咯-2-基]羰基)氨基]-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸、

(19) rel-(1R,2S)-2-[3-[[2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲酰基]氨基]-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸、

(20) (1R,2S)-2-[3-[[2,6-二甲基-4-(3-苯基丙基)苯甲酰基]氨基]-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸、

(21) (1R,2S) -2-[3-({4-[2-(2,4-二氟苯基)乙氧基]-2,6-二甲基苯甲酰基}氨基)-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸、

(22) rel-(1R,2S) -2-(2,3-二氯-5-{[2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲酰基]氨基}-4-氟苯基)环丙烷羧酸、

(23) rel-(1R,2R) -2-(2,3-二氯-5-{[2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲酰基]氨基}-4-氟苯基)环丙烷羧酸、

(24) (1R,2S) -2-[2-氯-5-{[2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲酰基]氨基}-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸、

(25) (1R,2S) -2-(4-氯-3-{[2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲酰基]氨基}苯基)环丙烷羧酸、

(26) rel-(1R,2S) -2-(2,3-二氯-5-{[2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲酰基]氨基}苯基)环丙烷羧酸、

(27) rel-(1R,2R) -2-(2,3-二氯-5-{[2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲酰基]氨基}苯基)环丙烷羧酸、

(28) (1R,2S) -2-[3-{[2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲酰基]氨基}-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸、

(29) (1S,2R) -2-[3-{[2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲酰基]氨基}-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸、

(30) (1R,2S) -2-[3-({2,6-二甲基-4-[2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)乙氧基]苯甲酰基}氨基)-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸、

(31) (1R,2S) -2-[3-{[4-(2-环丙基乙氧基)-2,6-二甲基苯甲酰基]氨基}-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸、

(32) (1R,2S) -2-{3-[2,6-二甲基-4-丙氧基苯甲酰基]氨基}-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸、

(33) (1R,2S) -2-[3-{[4-(己氧基)-2,6-二甲基苯甲酰基]氨基}-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸、

(34) (1R,2S) -2-[3-{[4-(苄氧基)-2,6-二甲基苯甲酰基]氨基}-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸、

(35) (1R,2S) -2-[3-{[4-(2-甲氧基乙氧基)-2,6-二甲基苯甲酰基]氨基}-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸、

(36) (1R,2S) -2-[3-({2,6-二甲基-4-[2-(四氢-2H-吡喃-2-基)乙氧基]苯甲酰基}氨基)-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸、

(37) (1R,2S) -2-[3-({4-[2-(2-呋喃基)乙氧基]-2,6-二甲基苯甲酰基}氨基)-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸、

(38) (1R,2S) -2-[3-({4-[2-(2-氯苯基)乙氧基]-2,6-二甲基苯甲酰基}氨基)-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸、

(39) (1R,2S) -2-[3-({4-[2-(3-氯苯基)乙氧基]-2,6-二甲基苯甲酰基}氨基)-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸、

(40) (1R,2S) -2-[3-({4-[2-(1H-咪唑-1-基)乙氧基]-2,6-二甲基苯甲酰基}氨基)-4-

(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸、

(41) (1R,2S) -2-[3-({4-[2-(2,6-二氟苯基)乙氧基]-2,6-二甲基苯甲酰基}氨基)-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸、

(42) (1R,2S) -2-[3-({4-[2-(3,5-二氟苯基)乙氧基]-2,6-二甲基苯甲酰基}氨基)-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸、

(43) (1R,2S) -2-[3-({4-[(6-氯-2-吡嗪基)氧基]-2,6-二甲基苯甲酰基}氨基)-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸、

(44) (1R,2S) -2-[3-{{4-(6-氟-3-吡啶基)-2,6-二甲基苯甲酰基}氨基}-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸、

(45) (1R,2S) -2-[3-({4-[2-(4-羟基苯基)乙氧基]-2,6-二甲基苯甲酰基}氨基)-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸、

(46) 3-[3-{{2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲酰基}氨基}-4-(三氟甲基)苯基]丙酸、

(47) 3-[3-{{2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲酰基}氨基}-4-(三氟甲基)苯基]丁酸、

(48) 3-[3-{{2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲酰基}氨基}-4-(三氟甲基)苯基]-2-甲基丙酸、

(49) (1R,2S) -2-[3-{{2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲酰基}氨基}-4-(三氟甲基)苯基]环丁烷羧酸、或

(50) (1R,2R) -2-[3-{{2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲酰基}氨基}-4-(三氟甲基)苯基]-1-甲基环丙烷羧酸。

10. 如权利要求1所述的化合物或其在药学上允许的盐,其中,所述化合物为:

(1) (1R,2S) -2-[3-{{2-甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲酰基}氨基}-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸、

(2) (1R,2S) -2-[3-{{2-氯-4-(2-苯基乙氧基)苯甲酰基}氨基}-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸、

(3) (1R,2S) -2-[3-{{4-(2-苯基乙氧基)-2-(三氟甲基)苯甲酰基}氨基}-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸、

(4) (1R,2S) -2-[3-{{4-(1H-吡啶-5-基甲氧基)-2,6-二甲基苯甲酰基}氨基}-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸、

(5) (1R,2S) -2-[3-{{2,6-二甲基-4-(1,2,3,4-四氢-1-萘甲氧基)苯甲酰基}氨基}-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸、

(6) (1R,2S) -2-[3-({2,6-二甲基-4-[2-(3-吡啶基)乙氧基]苯甲酰基}氨基)-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸、

(7) (1R,2S) -2-[3-({2,6-二甲基-4-[2-(4-吡啶基)乙氧基]苯甲酰基}氨基)-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸、

(8) (1R,2S) -2-[3-({2,6-二甲基-4-[2-(2-吡啶基)乙氧基]苯甲酰基}氨基)-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸、

(9) (1R,2S) -2-[3-({4-[2-(2-氯-1H-咪唑-1-基)乙氧基]-2,6-二甲基苯甲酰基}氨基)-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸、

基)-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸、

(10) (1R,2S)-2-[3-({4-[2-(2-氟苯基)乙氧基]-2,6-二甲基苯甲酰基}氨基)-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸、

(11) (1R,2S)-2-[3-({4-[2-(3-氟苯基)乙氧基]-2,6-二甲基苯甲酰基}氨基)-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸、

(12) (1R,2S)-2-[3-({4-[2-(4-氟苯基)乙氧基]-2,6-二甲基苯甲酰基}氨基)-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸、

(13) (1R,2S)-2-[3-{[2,6-二甲基-4-(3,3,3-三氟丙氧基)苯甲酰基]氨基}-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸、

(14) (1R,2S)-2-[3-{[2,6-二甲基-4-(3,3,3-三氟-2-甲基丙氧基)苯甲酰基]氨基}-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸、

(15) (1R,2S)-2-{3-[2,6-二甲基-4-{[6-(三氟甲基)-2-吡啶基]氧基}苯甲酰基]氨基}-4-(三氟甲基)苯基}环丙烷羧酸、

(16) (1R,2S)-2-[3-{[2,6-二甲基-4-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基氧基)苯甲酰基]氨基}-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸、

(17) rel-(1R,2S)-2-(3-{[2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲酰基]氨基}-4-甲基苯基)环丙烷羧酸、

(18) (1R,2S)-2-[3-{[4-(苄氧基)-2-异丙基苯甲酰基]氨基}-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸、

(19) (1R,2S)-2-[3-{[2-异丙基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲酰基]氨基}-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸、

(20) (1R,2S)-2-[3-{[2-异丙基-4-(3-苯基丙氧基)苯甲酰基]氨基}-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸、

(21) (1R,2S)-2-[3-{[3-(苄氧基)-2-异丙基苯甲酰基]氨基}-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸、

(22) (1R,2S)-2-[3-{[2-异丙基-3-(2-苯基乙氧基)苯甲酰基]氨基}-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸、

(23) (1R,2S)-2-[3-{[2-异丙基-3-(3-苯基丙氧基)苯甲酰基]氨基}-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸、

(24) (1R,2S)-2-[4-(三氟甲基)-3-{[2,3,5-三甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲酰基]氨基}苯基]环丙烷羧酸、

(25) (1R,2S)-2-[3-({[3-异丙基-1-(3-苯基丙基)-1H-吡唑-4-基]羰基}氨基)-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸、

(26) (1R,2S)-2-[3-({[5-异丙基-1-(3-苯基丙基)-1H-吡唑-4-基]羰基}氨基)-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸、

(27) (1R,2S)-2-[3-({[2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯基]硫代羰基}氨基)-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸、

(28) (1R,2S)-2-[3-({[4-(2-环丙基乙氧基)-2,6-二甲基苯基]硫代羰基}氨基)-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸、

(29) (1R,2S) -2-[3-([2-仲丁基-1-(3-苯基丙基)-1H-吡咯-3-基]羰基)氨基)-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸、

(30) (1R,2S) -2-[3-([2-异丙基-1-(3-苯基丙基)-1H-吡咯-3-基]羰基)氨基)-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸、或

(31) (1R,2S) -2-[3-([2-(2-甲基-2-丙基)-1-(3-苯基丙基)-1H-吡咯-3-基]羰基)氨基)-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸。

11. 一种药物组合物,其含有权利要求1~10中任一项所述的化合物或其在药学上允许的盐作为有效成分,并含有药学上允许的载体。

12. 如权利要求11所述的药物组合物,其为EP₂受体拮抗剂。

13. 如权利要求11或12所述的药物组合物,其为EP₂受体的活化引起的疾病的治疗和/或预防剂。

14. 如权利要求13所述的药物组合物,其中,

EP₂受体的活化引起的疾病为:子宫内膜症、子宫肌瘤、月经过多、腺肌病、月经困难症、慢性骨盆疼痛综合征、癌、炎症性疼痛、神经源性疼痛、头痛、偏头痛、术后的疼痛、间质性膀胱炎、平滑肌瘤、过敏性大肠综合征、阿尔茨海默病、帕金森病、肌肉萎缩性侧索硬化症、多发性硬化症、类风湿、骨关节炎、痛风、过敏性疾病、高血压、脑损伤、缺血、脑卒中、肾疾病、移植排斥反应、动脉粥样硬化症、缺血性心脏病、寻常性痤疮、哮喘、前列腺炎、肾小球肾炎、结节病、血管炎或自身免疫性疾病。

15. 如权利要求13或14所述的药物组合物,其中,

EP₂受体的活化引起的疾病为癌,癌为乳腺癌、卵巢癌、大肠癌、肺癌、前列腺癌、头颈部癌、淋巴瘤、葡萄膜恶性黑色素瘤、胸腺瘤、间皮瘤、食道癌、胃癌、十二指肠癌、肝细胞癌、胆管癌、胆囊癌、胰脏癌、肾细胞癌、肾盂·输尿管癌、膀胱癌、阴茎癌、精巢癌、子宫癌、阴道癌、外阴癌、皮肤癌、恶性骨肿瘤、软部肉瘤、软骨肉瘤、白血病、骨髓增生异常综合征、脑肿瘤或多发性骨髓瘤。

16. 如权利要求11~15中任一项所述的药物组合物,其以与选自烷化剂、代谢拮抗剂、抗癌性抗生素、植物性制剂、激素剂、铂化合物、拓扑异构酶抑制剂、激酶抑制剂、抗CD20抗体、抗HER2抗体、抗EGFR抗体、抗VEGF抗体、蛋白酶体抑制剂、HDAC抑制剂和免疫调整药中的至少1种以上组合的方式进行给药。

17. 一种EP₂受体的活化引起的疾病的预防和/或治疗方法,其是对需要进行EP₂受体的活化引起的疾病的预防和/或治疗的患者施用权利要求1~10中任一项所述的化合物或其在药学上允许的盐。

18. 如权利要求1~10中任一项所述的化合物或其在药学上允许的盐,其用于EP₂受体的活化引起的疾病的预防和/或治疗。

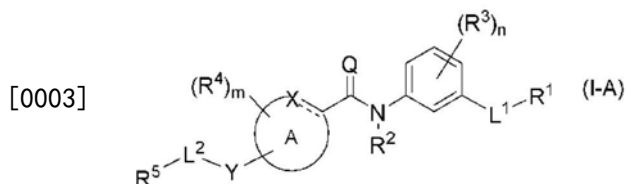
19. 权利要求1~10中任一项所述的化合物或其在药学上允许的盐的用途,其用于EP₂受体的活化引起的疾病的预防和/或治疗剂的制造。

EP2拮抗剂

技术领域

[0001] 本发明涉及具有EP₂受体拮抗活性的化合物或其在药学上允许的盐、以及含有它们作为有效成分的药物。更详细而言,涉及通式(I-A)所表示的化合物或其在药学上允许的盐(在下文中,称为本发明化合物)以及含有它们作为有效成分的药物,

[0002] [化学式1]



[0004] (式中,全部的符号表示与下述相同的意思)。

背景技术

[0005] 众所周知,前列腺素E₂ (PGE₂) 是花生四烯酸级联反应中的代谢产物,其具有细胞保护作用、子宫收缩作用、降低疼痛阈值的作用、促进消化道的蠕动运动的作用、唤醒作用、抑制胃酸分泌的作用、降血压的作用、利尿作用等。

[0006] PGE₂受体中存在各自具有不同作用的亚型,被称为EP₁受体、EP₂受体、EP₃受体、EP₄受体(非专利文献1)。

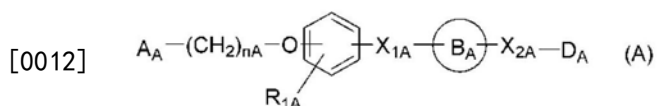
[0007] 已知在这些亚型中,EP₂受体与cAMP的信号有关,从而参与气管、回肠的环状肌的松弛、各种血管的扩张。此外,还已知EP₂受体与PI3K、Akt或GSK-3β的表达、IL-1β、IL-6、IL-12、IL-23、IL-27有关。并且,EP₂受体被认为与以下有关:抑制巨噬细胞产生MCP-1;抑制淋巴细胞产生TNF-α、IL-2和IFN-γ;以及增强IL-10的产生所引起的抗炎症、血管扩张、血管新生、弹性纤维形成的抑制、MMP-9表达的控制。另外,EP₂受体还被认为与介由骨髓(骨髓性)来源的免疫抑制细胞(Myeloid Derived Suppressor Cells)、控制性T细胞和自然杀伤细胞的癌免疫控制有关。

[0008] 综上所述,已知EP₂受体与抗炎症作用、神经保护作用、抗肿瘤效果有关,因此可以认为与EP₂受体强结合、具有拮抗作用的化合物对于EP₂受体的活化所引起的疾病,例如,子宫内膜症、子宫肌瘤、月经过多、腺肌病、月经困难症、慢性骨盆疼痛综合征、癌、炎症性疼痛、神经源性疼痛、头痛、偏头痛、术后的疼痛、间质性膀胱炎、平滑肌瘤、过敏性大肠综合征、阿尔茨海默病、帕金森病、肌肉萎缩性侧索硬化症、多发性硬化症、类风湿、骨关节炎、痛风、过敏性疾病、高血压、脑损伤、缺血、脑卒中、肾疾病、移植排斥反应、动脉粥样硬化症、缺血性心脏病、寻常性痤疮、哮喘、前列腺炎、肾小球肾炎、结节病、血管炎、以及自身免疫性疾病等的预防和/或治疗具有效果(非专利文献2-4)。

[0009] 另一方面,专利文献1中记载了下述通式(A)所表示的化合物可被用于SRS-A相关的疾病,例如过敏性疾病、缺血性心脏病或炎症等的治疗。

[0010] 通式(A)为:

[0011] [化学式2]



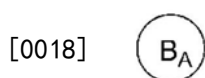
[0013] (式中, A_A 表示氢原子、苯基或苯氧基;

[0014] n_A 表示3到10的整数;

[0015] R_{1A} 表示氢原子或低级烷氧基;

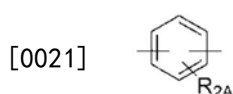
[0016] X_{1A} 表示 $-CO-Y_{2A}-$ (Y_{2A} 为 $-NH-$ 等) 等;

[0017] [化学式3]



[0019] 表示

[0020] [化学式4]



[0022] 等, R_{2A} 表示氢原子、卤素、低级卤代烷基等,

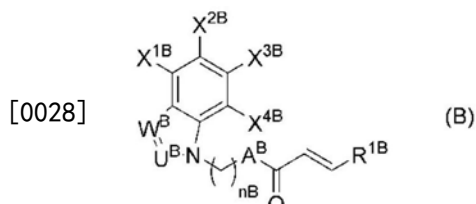
[0023] X_{2A} 表示 $-Y_{3A}-Y_{4A}-$, Y_{3A} 表示单键等, Y_{4A} 表示包含1~6个碳原子的亚烷基等;

[0024] D_A 表示羧基、低级烷氧羰基等(基团的定义只摘取了一部分))。

[0025] 此外,作为EP₂拮抗剂,已知有例如,专利文献2中记载的下述通式(B)所表示的化合物、专利文献3中记载的下述通式(C)所表示的化合物等。

[0026] 通式(B)为:

[0027] [化学式5]



[0029] (式中, A^B 表示 NR^{5B} 等;

[0030] U^B 表示 CX^{5B} 或 N ;

[0031] W^B 表示 CX^{6B} 或 N ;

[0032] n^B 表示1、2、3或4;

[0033] R^{1B} 表示碳环、芳基、杂环等;

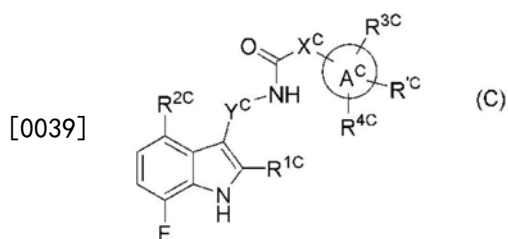
[0034] X^{1B} 、 X^{2B} 、 X^{3B} 、 X^{4B} 分别可以相同或不同地表示氢原子、烷基、卤素等;

[0035] R^{5B} 表示氢原子或烷基等;

[0036] X^{5B} 、 X^{6B} 分别可以相同或不同地表示氢原子或烷基等(基团的定义只摘取了一部分))。

[0037] 通式(C)为:

[0038] [化学式6]



[0040] (式中, A^c表示任选被取代的C5~12的杂芳基;

[0041] R'^c表示-S(O)_p-C1~C6烷基等,p为0~2;

[0042] R^{1c}表示氢原子或C1~C6烷基等;

[0043] R^{2c}、R^{3c}、R^{4c}分别表示氢原子或卤素等;

[0044] X^c表示-C=C-等;

[0045] Y^c表示-(CH₂)_n-, n为2或3(基团的定义只摘取了一部分))。

[0046] 专利文献4中记载了, 3-[5-({[1-叔丁基-5-(4-氟苯基-1H-吡唑-4-基]羰基}氨基-2-氯苯基]丙酸甲酯、和3-[5-({[1-叔丁基-5-(4-氟苯基-1H-吡唑-4-基]羰基}氨基-2-氯苯基]丙酸。

[0047] 但是, 无论是哪一篇现有技术文献, 对于本发明化合物都没有任何的公开或暗示。

[0048] 现有技术文献

[0049] 专利文献

[0050] 专利文献1: 国际公开第1986/005779号小册

[0051] 专利文献2: 国际公开第2012/177618号小册

[0052] 专利文献3: 国际公开第2008/152097号小册

[0053] 专利文献4: 国际公开第2007/052843号小册

[0054] 非专利文献

[0055] 非专利文献1: Journal of Lipid Mediators and Cell Signalling, 第12卷, 379-391页, 1995年

[0056] 非专利文献2: Journal of the Medicinal Chemistry, 第57卷, 4454-4465页, 2014年

[0057] 非专利文献3: Trends in Pharmacological Science, 第34卷, 413-423页, 2013年

[0058] 非专利文献4: International Journal of molecular medicine 第42卷1202-1214页, 2018年

发明内容

[0059] 本发明所解决的技术问题

[0060] 本发明的问题是找出具有强力的针对EP₂受体的拮抗活性、作为EP₂受体的活化引起的疾病的预防和/或治疗药有效的化合物。

[0061] 解决技术问题的技术手段

[0062] 本发明者为解决所述问题进行了深入研究, 结果发现了下述的通式(I)所表示的化合物能够解决所述问题, 进而完成了本发明。

[0063] 即, 本发明如下:

[0064] [1] 一种化合物或其在药学上允许的盐, 其中, 所述化合物由下述通式(I-A)表示,

[0092] R^{22} 表示(1) C1-6烷基、(2) C2-6烯基、(3) C2-6炔基、(4) C3-6环烷基、(5) C1-6烷氧基、(6) C3-6环烷氧基、(7) C2-6酰基、(8) C2-6酰氧基、(9) C1-6烷硫基、(10) C3-6环烷硫基、(11) C1-6烷基亚磺酰基、(12) C3-6环烷基亚磺酰基、(13) C1-6烷基磺酰基、(14) C3-6环烷基磺酰基、(15) C1-6烷氧羰基、(16) 5-6元环基、(17) (5-6元环基) - (C1-4亚烷基) -、(18) (5-6元环基) - (C1-4亚烷基) -O-基、(19) (5-6元环基) -C1-4酰基、(20) 卤素原子、(21) 羟基、(22) 硝基、(23) 氰基、(24) $-NR^{23}R^{24}$ 、(25) $-CONR^{25}R^{26}$ 或(26) $-SO_2NR^{27}R^{28}$ ，

[0093] R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 和 R^{28} 分别独立地表示(1) 氢原子、(2) C1-6烷基、(3) C2-6酰基或(4) C1-6烷基磺酰基，

[0094] R^{22} 中(1)～(19)的基团上可以取代有1～9个 R^{29} ，

[0095] R^{22} 为多个时，多个 R^{22} 可以相同也可以不同，

[0096] R^{29} 表示(1) C1-4烷基、(2) C1-4烷氧基、(3) C2-6酰基、(4) C3-6环烷基、(5) 羟基、(6) $-NR^{30}R^{31}$ 或(7) 卤素原子，

[0097] R^{30} 和 R^{31} 分别独立地表示(1) 氢原子或(2) C1-4烷基，

[0098] R^{29} 为多个时，多个 R^{29} 可以相同也可以不同，

[0099] Q表示(1) 氧原子或(2) 硫原子，

[0100] X表示(1) CR^6 或(2) NR^7 ，

[0101] R^6 表示(1) 卤素原子、(2) C1-6烷基、(3) C2-6烯基、(4) C2-6炔基、(5) C1-6烷氧基、(6) 3-6元环基、(7) (3-6元环基) -O-或(8) (3-6元环基) - (C1-4亚烷基) -，

[0102] R^6 中的(2)～(8)上可以取代有1～9个 R^{32} ，

[0103] R^{32} 表示(1) 卤素原子、(2) C1-4烷基、(3) C1-4烷氧基、(4) C2-6酰基、(5) C3-6环烷基、(6) 羟基或(7) $-NR^{33}R^{34}$ ，

[0104] R^{33} 和 R^{34} 分别独立地表示(1) 氢原子或(2) C1-4烷基，

[0105] R^{32} 为多个时，多个 R^{32} 可以相同也可以不同，

[0106] R^7 表示(1) C1-6烷基、(2) C2-6烯基、(3) C2-6炔基、(4) 3-6元环基或(5) (3-6元环基) - (C1-4亚烷基) -，

[0107] R^7 上可以取代有1～9个 R^{35} ，

[0108] R^{35} 表示(1) 卤素原子、(2) C1-4烷基、(3) C1-4烷氧基、(4) C2-6酰基、(5) C3-6环烷基、(6) 羟基或(7) $-NR^{36}R^{37}$ ，

[0109] R^{36} 和 R^{37} 分别独立地表示(1) 氢原子或(2) C1-4烷基，

[0110] R^{35} 为多个时，多个 R^{35} 可以相同也可以不同，

[0111] 环A表示(1) 苯环或(2) 5-6元含氮芳香族杂环，

[0112] 环A中的

[0113] [化学式8]

[0114] $\equiv$

[0115] 表示单键或双键，

[0116] n表示1～4的整数，

[0117] m表示0～3的整数，

[0118] 其中，3-[3-[(2,6-二甲氧基苯甲酰基) 氨基]-4-丙氧基苯基]丙酸、

[0119] 3-[5-({[1-叔丁基-5-(4-氟苯基-1H-吡唑-4-基) 羰基} 氨基-2-氯苯基] 丙酸甲

酯、

[0120] 3-[5-({[1-叔丁基-5-(4-氟苯基-1H-吡唑-4-基)羰基]氨基-2-氯苯基]丙酸、

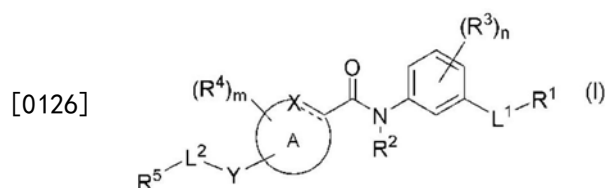
[0121] α -乙基-3-[N-(1'-苯基-5'-甲基-1',2',3'-三唑羰基)]氨基-2,4,6-三碘氢化肉桂酸、和

[0122] α -乙基-3-{N-(1'-(4"-碘苯基)-5'-甲基-1,2,3-三唑羰基)}氨基-2,4,6-三碘氢化肉桂酸除外)。

[0123] [2]如所述[1]所述的化合物或其在药学上允许的盐,其中,所述化合物由下述通式(I)表示,

[0124] 通式(I):

[0125] [化学式9]

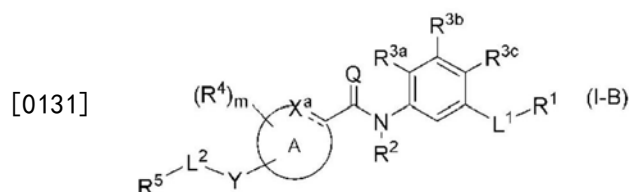


[0127] (式中,全部的符号表示与所述[1]所述的符号相同的意思)。

[0128] [3]如所述[1]所述的化合物或其在药学上允许的盐,其中,所述化合物由下述通式(I-B)表示,

[0129] 通式(I-B):

[0130] [化学式10]



[0132] (式中, X^a 表示 CR^{6a} 或 NR^{7a} ,

[0133] R^{6a} 表示(1)卤素原子、(2)C1-6烷基、(3)C2-6烯基、(4)C2-6炔基、(5)C1-6烷氧基、(6)(3-6元环基)-O-或(7)(3-6元环基)-(C1-4亚烷基)-,

[0134] R^{6a} 中的(2)~(7)上可以取代有1~9个 R^{32} ,

[0135] R^{7a} 表示(1)C1-6烷基、(2)C2-6烯基、(3)C2-6炔基、(4)3-6元环基或(5)(3-6元环基)-(C1-4亚烷基)-,

[0136] R^{7a} 上可以取代有1~9个 R^{35} ,

[0137] R^{3a} 、 R^{3b} 和 R^{3c} 分别独立地表示(1)氢原子、(2)卤素原子、(3)C1-6烷基、(4)C2-6烯基、(5)C2-6炔基、(6)C1-6烷氧基、(7)3-6元环基、(8)(3-6元环基)-O-或(9)(3-6元环基)-(C1-4亚烷基)-,

[0138] R^{3a} 、 R^{3b} 和 R^{3c} 中的(3)~(9)上可以取代有1~9个 R^{16} ,

[0139] 其中, R^{3a} 、 R^{3b} 和 R^{3c} 中至少一个表示氢原子以外的取代基,

[0140] 与上述[1]所述的符号相同的符号表示与上述[1]所述的符号相同的意思,

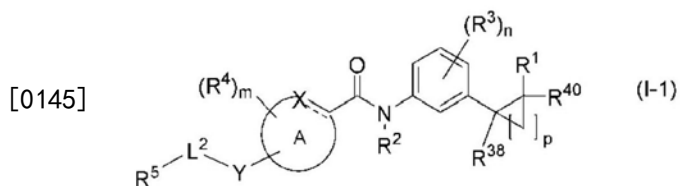
[0141] 其中,3-[3-[(2,6-二甲氧基苯甲酰基)氨基]-4-丙氧基苯基]丙酸除外)。

[0142] [4]如所述[1]或[2]所述的化合物或其在药学上允许的盐,其中,所述化合物由下

述通式 (I-1) 表示,

[0143] 通式 (I-1):

[0144] [化学式11]

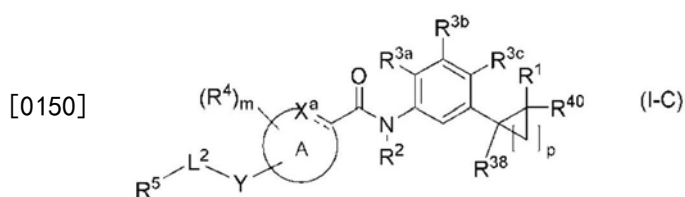


[0146] (式中, p表示1~4的整数,其它的符号表示与前述[1]所述的符号相同的意思)。

[0147] [5]如所述[1]~[4]中任一项所述的化合物或其在药学上允许的盐,其中,所述化合物由下述通式 (I-C) 表示,

[0148] 通式 (I-C):

[0149] [化学式12]



[0151] (式中, X^a表示CR^{6a}或NR^{7a},

[0152] R^{6a}表示 (1) 卤素原子、(2) C1-6烷基、(3) C2-6烯基、(4) C2-6炔基、(5) C1-6烷氧基、(6) (3-6元环基) -O-或 (7) (3-6元环基) - (C1-4亚烷基) - ,

[0153] R^{6a}中的 (2) ~ (7) 上可以取代有1~9个R³²,

[0154] R^{7a}表示 (1) C1-6烷基、(2) C2-6烯基、(3) C2-6炔基、(4) 3-6元环基或 (5) (3-6元环基) - (C1-4亚烷基) - ,

[0155] R^{7a}上可以取代有1~9个R³⁵,

[0156] R^{3a}、R^{3b}和R^{3c}分别独立地表示 (1) 氢原子、(2) 卤素原子、(3) C1-6烷基、(4) C2-6烯基、(5) C2-6炔基、(6) C1-6烷氧基、(7) 3-6元环基、(8) (3-6元环基) -O-或 (9) (3-6元环基) - (C1-4亚烷基) - ,

[0157] R^{3a}、R^{3b}和R^{3c}中的 (3) ~ (9) 上可以取代有1~9个R¹⁶,

[0158] 其中, R^{3a}、R^{3b}和R^{3c}中至少一个表示氢原子以外的取代基,

[0159] p表示1~4的整数,

[0160] 与前述[1]所述的符号相同的符号表示与前述[1]所述的符号相同的意思)。

[0161] [6]如所述[1]~[5]中任一项所述的化合物或其在药学上允许的盐,其中,

[0162] 环A为苯环或5元含氮芳香族杂环,

[0163] [7]如所述[1]~[6]中任一项所述的化合物或其在药学上允许的盐,其中,

[0164] L²为C1-8亚烷基、C2-8亚烯基或C2-8亚炔基,该C1-8亚烷基、C2-8亚烯基、和C2-8亚炔基中的1~2个碳原子任选被氧原子替换,该C1-8亚烷基、C2-8亚烯基、和C2-8亚炔基上可以取代有1~8个卤素原子,

[0165] [8]如所述[1]~[7]中任一项所述的化合物或其在药学上允许的盐,其中,

[0166] R⁵表示C3-6碳环或3-6元杂环,该C3-6碳环和3-6元杂环上可以取代有1~5个R²²,

- [0167] [9]如所述[1]~[8]中任一项所述的化合物或其在药学上允许的盐,其中,
- [0168] 环A为苯环或吡咯环,
- [0169] [10]如所述[1]~[9]中任一项所述的化合物或其在药学上允许的盐,其中,
- [0170] 环A为吡咯环,Y为键合臂,
- [0171] [11]如所述[1]~[9]中任一项所述的化合物或其在药学上允许的盐,其中,
- [0172] 环A为苯环,Y为氧原子,
- [0173] [12]如所述[1]所述的化合物或其在药学上允许的盐,其中,所述化合物选自:
- [0174] (1) rel-(1R,2S)-2-[3-({[1-仲丁基-5-(3-苯基丙基)-1H-吡咯-2-羰基]氨基)-4-(三氟甲基)苯基}环丙烷羧酸、
- [0175] (2) rel-(1R,2S)-2-{3-[(1-[(2S)-2-丁基]-5-(3-苯基丙基)-1H-吡咯-2-基]羰基)氨基]-4-(三氟甲基)苯基}环丙烷羧酸、
- [0176] (3) rel-(1R,2S)-2-{3-[(1-[(2S)-2-丁基]-5-(3-苯基丙基)-1H-吡咯-2-基]羰基)氨基]-5-甲基苯基}环丙烷羧酸、
- [0177] (4) rel-(1R,2R)-2-{3-[(1-[(2S)-2-丁基]-5-(3-苯基丙基)-1H-吡咯-2-基]羰基)氨基]-5-甲基苯基}环丙烷羧酸、
- [0178] (5) rel-(1R,2S)-2-{5-[(1-[(2S)-2-丁基]-5-(3-苯基丙基)-1H-吡咯-2-基]羰基)氨基]-2-(三氟甲基)苯基}环丙烷羧酸、
- [0179] (6) rel-(1R,2R)-2-{5-[(1-[(2S)-2-丁基]-5-(3-苯基丙基)-1H-吡咯-2-基]羰基)氨基]-2-(三氟甲基)苯基}环丙烷羧酸、
- [0180] (7) (1S,2R)-2-[3-({[1-异丙基-5-(3-苯基丙基)-1H-吡咯-2-基]羰基}氨基)-4-(三氟甲基)苯基}环丙烷羧酸、
- [0181] (8) (1R,2R)-2-[3-({[1-异丙基-5-(3-苯基丙基)-1H-吡咯-2-基]羰基}氨基)-4-(三氟甲基)苯基}环丙烷羧酸、
- [0182] (9) (1R,2S)-2-{3-[(1-[(2S)-2-丁基]-5-(3-苯基丙基)-1H-吡咯-2-基]羰基)氨基]-4-甲氧基苯基}环丙烷羧酸、
- [0183] (10) (1S,2R)-2-{3-[(1-[(2S)-2-丁基]-5-(3-苯基丙基)-1H-吡咯-2-基]羰基)氨基]-4-(三氟甲基)苯基}环丙烷羧酸、
- [0184] (11) (1R,2S)-2-{3-[(1-[(2S)-2-丁基]-5-(3-苯基丙基)-1H-吡咯-2-基]羰基)氨基]-4-(三氟甲基)苯基}环丙烷羧酸、
- [0185] (12) (1R,2S)-2-{3-[(1-[(2S)-2-丁基]-5-(3-苯基丙基)-1H-吡咯-2-基]羰基)氨基]-4-氯苯基}环丙烷羧酸、
- [0186] (13) (1R,2S)-2-{3-[(5-[2-(苄氧基)乙基]-1-[(2S)-2-丁基]-1H-吡咯-2-基]羰基)氨基]-4-(三氟甲基)苯基}环丙烷羧酸、
- [0187] (14) rel-(1R,2S)-2-[3-{[(1-[(2S)-2-丁基]-5-{2-[(2-氟-4-吡啶基)氧基]乙基}-1H-吡咯-2-基]羰基}氨基]-4-(三氟甲基)苯基}环丙烷羧酸、
- [0188] (15) (1R,2S)-2-[3-{[(1-[(2S)-2-丁基]-5-{2-[(2-氯-6-氟-4-吡啶基)氧基]乙基}-1H-吡咯-2-基]羰基}氨基]-4-(三氟甲基)苯基}环丙烷羧酸、
- [0189] (16) (1R,2S)-2-{3-[(1-[(2S)-2-丁基]-5-[2-(2-氯-3,5-二氟苯氧基)乙基]-1H-吡咯-2-基]羰基)氨基]-4-(三氟甲基)苯基}环丙烷羧酸、

- [0190] (17) (1R,2S)-2-[3-[(1-[(2S)-2-丁基]-5-[2-(2,4-二氟苯氧基)乙基]-1H-吡咯-2-基]羰基]氨基]-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸、
- [0191] (18) (1R,2S)-2-[3-[(1-[(2S)-2-丁基]-5-[2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)氧基]乙基]-1H-吡咯-2-基]羰基]氨基]-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸、
- [0192] (19) rel-(1R,2S)-2-[3-{[2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲酰基]氨基}-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸、
- [0193] (20) (1R,2S)-2-[3-{[2,6-二甲基-4-(3-苯基丙基)苯甲酰基]氨基}-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸、
- [0194] (21) (1R,2S)-2-[3-({4-[2-(2,4-二氟苯基)乙氧基]-2,6-二甲基苯甲酰基]氨基}-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸、
- [0195] (22) rel-(1R,2S)-2-(2,3-二氯-5-{[2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲酰基]氨基}-4-氟苯基)环丙烷羧酸、
- [0196] (23) rel-(1R,2R)-2-(2,3-二氯-5-{[2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲酰基]氨基}-4-氟苯基)环丙烷羧酸、
- [0197] (24) (1R,2S)-2-[2-氯-5-{[2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲酰基]氨基}-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸、
- [0198] (25) (1R,2S)-2-(4-氯-3-{[2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲酰基]氨基}苯基)环丙烷羧酸、
- [0199] (26) rel-(1R,2S)-2-(2,3-二氯-5-{[2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲酰基]氨基}苯基)环丙烷羧酸、
- [0200] (27) rel-(1R,2R)-2-(2,3-二氯-5-{[2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲酰基]氨基}苯基)环丙烷羧酸、
- [0201] (28) (1R,2S)-2-[3-{[2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲酰基]氨基}-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸、
- [0202] (29) (1S,2R)-2-[3-{[2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲酰基]氨基}-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸、
- [0203] (30) (1R,2S)-2-[3-({2,6-二甲基-4-[2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)乙氧基]苯甲酰基]氨基)-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸、
- [0204] (31) (1R,2S)-2-[3-{[4-(2-环丙基乙氧基)-2,6-二甲基苯甲酰基]氨基}-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸、
- [0205] (32) (1R,2S)-2-[3-[(2,6-二甲基-4-丙氧基苯甲酰基)氨基]-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸、
- [0206] (33) (1R,2S)-2-[3-{[4-(己氧基)-2,6-二甲基苯甲酰基]氨基}-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸、
- [0207] (34) (1R,2S)-2-[3-{[4-(苄氧基)-2,6-二甲基苯甲酰基]氨基}-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸、
- [0208] (35) (1R,2S)-2-[3-{[4-(2-甲氧基乙氧基)-2,6-二甲基苯甲酰基]氨基}-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸、
- [0209] (36) (1R,2S)-2-[3-({2,6-二甲基-4-[2-(四氢-2H-吡喃-2-基)乙氧基]苯甲酰基]氨基)-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸、

基}氨基)-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸、

[0210] (37) (1R,2S)-2-[3-({4-[2-(2-呋喃基)乙氧基]-2,6-二甲基苯甲酰基}氨基)-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸、

[0211] (38) (1R,2S)-2-[3-({4-[2-(2-氯苯基)乙氧基]-2,6-二甲基苯甲酰基}氨基)-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸、

[0212] (39) (1R,2S)-2-[3-({4-[2-(3-氯苯基)乙氧基]-2,6-二甲基苯甲酰基}氨基)-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸、

[0213] (40) (1R,2S)-2-[3-({4-[2-(1H-咪唑-1-基)乙氧基]-2,6-二甲基苯甲酰基}氨基)-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸、

[0214] (41) (1R,2S)-2-[3-({4-[2-(2,6-二氟苯基)乙氧基]-2,6-二甲基苯甲酰基}氨基)-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸、

[0215] (42) (1R,2S)-2-[3-({4-[2-(3,5-二氟苯基)乙氧基]-2,6-二甲基苯甲酰基}氨基)-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸、

[0216] (43) (1R,2S)-2-[3-({4-[(6-氯-2-吡嗪基)氧基]-2,6-二甲基苯甲酰基}氨基)-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸、

[0217] (44) (1R,2S)-2-[3-{{4-(6-氟-3-吡啶基)-2,6-二甲基苯甲酰基}氨基}-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸、

[0218] (45) (1R,2S)-2-[3-({4-[2-(4-羟基苯基)乙氧基]-2,6-二甲基苯甲酰基}氨基)-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸、

[0219] (46) 3-[3-{{2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲酰基}氨基}-4-(三氟甲基)苯基]丙酸、

[0220] (47) 3-[3-{{2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲酰基}氨基}-4-(三氟甲基)苯基]丁酸、

[0221] (48) 3-[3-{{2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲酰基}氨基}-4-(三氟甲基)苯基]-2-甲基丙酸、

[0222] (49) (1R,2S)-2-[3-{{2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲酰基}氨基}-4-(三氟甲基)苯基]环丁烷羧酸、或

[0223] (50) (1R,2R)-2-[3-{{2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲酰基}氨基}-4-(三氟甲基)苯基]-1-甲基环丙烷羧酸、

[0224] [13]如所述[1]所述的化合物或其在药学上允许的盐,其中,所述化合物选自:

[0225] (1) (1R,2S)-2-[3-{{2-甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲酰基}氨基}-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸、

[0226] (2) (1R,2S)-2-[3-{{2-氯-4-(2-苯基乙氧基)苯甲酰基}氨基}-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸、

[0227] (3) (1R,2S)-2-[3-{{4-(2-苯基乙氧基)-2-(三氟甲基)苯甲酰基}氨基}-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸、

[0228] (4) (1R,2S)-2-[3-{{4-(1H-吡唑-5-基甲氧基)-2,6-二甲基苯甲酰基}氨基}-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸、

[0229] (5) (1R,2S)-2-[3-{{2,6-二甲基-4-(1,2,3,4-四氢-1-萘甲氧基)苯甲酰基}氨基

基}-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸、

[0230] (6) (1R,2S)-2-[3-({2,6-二甲基-4-[2-(3-吡啶基)乙氧基]苯甲酰基}氨基)-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸、

[0231] (7) (1R,2S)-2-[3-({2,6-二甲基-4-[2-(4-吡啶基)乙氧基]苯甲酰基}氨基)-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸、

[0232] (8) (1R,2S)-2-[3-({2,6-二甲基-4-[2-(2-吡啶基)乙氧基]苯甲酰基}氨基)-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸、

[0233] (9) (1R,2S)-2-[3-({4-[2-(2-氯-1H-咪唑-1-基)乙氧基]-2,6-二甲基苯甲酰基}氨基)-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸、

[0234] (10) (1R,2S)-2-[3-({4-[2-(2-氟苯基)乙氧基]-2,6-二甲基苯甲酰基}氨基)-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸、

[0235] (11) (1R,2S)-2-[3-({4-[2-(3-氟苯基)乙氧基]-2,6-二甲基苯甲酰基}氨基)-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸、

[0236] (12) (1R,2S)-2-[3-({4-[2-(4-氟苯基)乙氧基]-2,6-二甲基苯甲酰基}氨基)-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸、

[0237] (13) (1R,2S)-2-[3-({2,6-二甲基-4-(3,3,3-三氟丙氧基)苯甲酰基}氨基)-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸、

[0238] (14) (1R,2S)-2-[3-({2,6-二甲基-4-(3,3,3-三氟-2-甲基丙氧基)苯甲酰基}氨基)-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸、

[0239] (15) (1R,2S)-2-[3-[(2,6-二甲基-4-{{6-(三氟甲基)-2-吡啶基}氧基}苯甲酰基}氨基)-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸、

[0240] (16) (1R,2S)-2-[3-({2,6-二甲基-4-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基氧基)苯甲酰基}氨基)-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸、

[0241] (17) rel-(1R,2S)-2-(3-({2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲酰基}氨基)-4-甲基苯基)环丙烷羧酸、

[0242] (18) (1R,2S)-2-[3-({4-(苄氧基)-2-异丙基苯甲酰基}氨基)-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸、

[0243] (19) (1R,2S)-2-[3-({2-异丙基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲酰基}氨基)-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸、

[0244] (20) (1R,2S)-2-[3-({2-异丙基-4-(3-苯基丙氧基)苯甲酰基}氨基)-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸、

[0245] (21) (1R,2S)-2-[3-({3-(苄氧基)-2-异丙基苯甲酰基}氨基)-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸、

[0246] (22) (1R,2S)-2-[3-({2-异丙基-3-(2-苯基乙氧基)苯甲酰基}氨基)-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸、

[0247] (23) (1R,2S)-2-[3-({2-异丙基-3-(3-苯基丙氧基)苯甲酰基}氨基)-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸、

[0248] (24) (1R,2S)-2-[4-(三氟甲基)-3-({2,3,5-三甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲酰基}氨基)苯基]环丙烷羧酸、

[0249] (25) (1R,2S) -2-[3-({[3-异丙基-1-(3-苯基丙基)-1H-吡唑-4-基]羰基}氨基)-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸、

[0250] (26) (1R,2S) -2-[3-({[5-异丙基-1-(3-苯基丙基)-1H-吡唑-4-基]羰基}氨基)-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸、

[0251] (27) (1R,2S) -2-[3-({[2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯基]硫代羰基}氨基)-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸、

[0252] (28) (1R,2S) -2-[3-({[4-(2-环丙基乙氧基)-2,6-二甲基苯基]硫代羰基}氨基)-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸、

[0253] (29) (1R,2S) -2-[3-({[2-仲丁基-1-(3-苯基丙基)-1H-吡咯-3-基]羰基}氨基)-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸、

[0254] (30) (1R,2S) -2-[3-({[2-异丙基-1-(3-苯基丙基)-1H-吡咯-3-基]羰基}氨基)-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸、或

[0255] (31) (1R,2S) -2-[3-({[2-(2-甲基-2-丙基)-1-(3-苯基丙基)-1H-吡咯-3-基]羰基}氨基)-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸、

[0256] [14]一种药物组合物,其含有所述[1]~[13]中任一项所述的化合物或其在药学上允许的盐作为有效成分,并含有药学上允许的载体,

[0257] [15]如所述[14]所述的药物组合物,其为EP₂受体拮抗剂,

[0258] [16]如所述[14]或[15]所述的药物组合物,其为EP₂受体的活化引起的疾病的治疗和/或预防剂,

[0259] [17]如所述[16]所述的药物组合物,其中,

[0260] EP₂受体的活化引起的疾病为:子宫内膜症、子宫肌瘤、月经过多、腺肌病、月经困难症、慢性骨盆疼痛综合征、癌、炎症性疼痛、神经源性疼痛、头痛、偏头痛、术后的疼痛、间质性膀胱炎、平滑肌瘤、过敏性大肠综合征、阿尔茨海默病、帕金森病、肌肉萎缩性侧索硬化症、多发性硬化症、类风湿、骨关节炎、痛风、过敏性疾病、高血压、脑损伤、缺血、脑卒中、肾疾病、移植排斥反应、动脉粥样硬化症、缺血性心脏病、寻常性痤疮、哮喘、前列腺炎、肾小球肾炎、结节病、血管炎或自身免疫性疾病,

[0261] [18]如所述[16]或[17]所述的药物组合物,其中,

[0262] EP₂受体的活化引起的疾病为癌,癌为乳腺癌、卵巢癌、大肠癌、肺癌、前列腺癌、头颈部癌、淋巴瘤、葡萄膜恶性黑色素瘤、胸腺瘤、间皮瘤、食道癌、胃癌、十二指肠癌、肝细胞癌、胆管癌、胆囊癌、胰脏癌、肾细胞癌、肾盂·输尿管癌、膀胱癌、阴茎癌、精巢癌、子宫癌、阴道癌、外阴癌、皮肤癌(例如,恶性黑色素瘤等)、恶性骨肿瘤、软部肉瘤、软骨肉瘤、白血病、骨髓增生异常综合征、脑肿瘤或多发性骨髓瘤,

[0263] [19]如所述[14]~[18]中任一项所述的药物组合物,其以与选自烷化剂、代谢拮抗剂、抗癌性抗生素、植物性制剂、激素剂、铂化合物、拓扑异构酶抑制剂、激酶抑制剂、抗CD20抗体、抗HER2抗体、抗EGFR抗体、抗VEGF抗体、蛋白酶体抑制剂、HDAC抑制剂和免疫调整药中的至少1种以上组合的方式进行给药,

[0264] [20]一种EP₂受体的活化引起的疾病的预防和/或治疗方法,其是对需要EP₂受体的活化引起的疾病的预防和/或治疗的患者施用所述[1]~[13]中任一项所述的化合物或其在药学上允许的盐或所述[14]或[15]所述的组合物,

[0265] [21]如所述[1]～[13]中任一项所述的化合物或其在药学上允许的盐,其用于EP₂受体的活化引起的疾病的预防和/或治疗,

[0266] [22]一种如所述[1]～[13]中任一项所述的化合物或其在药学上允许的盐的用途,其用于EP₂受体的活化引起的疾病的预防和/或治疗剂的制造。

[0267] 发明的效果

[0268] 本发明化合物具有强力的针对EP₂受体的拮抗活性,并且具备良好的药代动力学特性(例如,溶解度和肝微粒体稳定性),因此能够用作EP₂受体的活化引起的疾病的预防和/或治疗药。

附图说明

[0269] [图1]表示小鼠大肠癌细胞株CT26的同源移植模型中的本发明化合物的抗肿瘤效果的图。

[0270] 本发明的具体实施方式

[0271] 以下,将对本发明详细地进行说明。

[0272] 在本说明书中,卤素原子是指氟、氯、溴、和碘原子。

[0273] 在本说明书中,C1-4烷基是指甲基、乙基、丙基、丁基和它们的异构体。

[0274] 在本说明书中,C1-6烷基是指甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基和它们的异构体。

[0275] 在本说明书中,C2-6烯基是指例如具有1～2个双键的C2-6烯基,具体而言,有乙烯基、丙烯基、丁烯基、丁二烯基、戊烯基、戊二烯基、己烯基、己二烯基和它们的异构体等。

[0276] 在本说明书中,C2-6炔基是指例如具有1～2个三键的C2-6炔基,具体而言,有乙炔基、丙炔基、丁炔基、丁二炔基、戊炔基、戊二炔基、己炔基、己二炔基和它们的异构体等。

[0277] 在本说明书中,C1-4亚烷基是指亚甲基、亚乙基、亚丙基、亚丁基和它们的异构体。

[0278] 在本说明书中,C1-8亚烷基是指亚甲基、亚乙基、亚丙基、亚丁基、亚戊基、亚己基、亚庚基、亚辛基和它们的异构体。

[0279] 在本说明书中,C2-8亚烯基是指,例如,具有1～2个双键的C2-6亚烯基,有亚乙烯基、亚丙烯基、亚丁烯基、亚丁二烯基、亚戊烯基、亚戊二烯基、亚己烯基、亚己二烯基、亚庚烯基、亚庚二烯基、亚辛烯基、亚辛二烯基和它们的异构体。

[0280] 在本说明书中,C2-8亚炔基是指,例如,具有1～2个三键的C2-8亚炔基,具体而言,有亚乙炔基、亚丙炔基、亚丁炔基、亚丁二炔基、亚戊炔基、亚戊二炔基、亚己炔基、亚己二炔基、亚庚炔基、亚庚二炔基、亚辛炔基、亚辛二炔基和它们的异构体等。

[0281] 在本说明书中,C1-4烷氧基是指甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基和它们的异构体。

[0282] 在本说明书中,C1-6烷氧基是指甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基和它们的异构体。

[0283] 在本说明书中,C1-6烷硫基是指甲硫基、乙硫基、丙硫基、丁硫基、戊硫基、己硫基和它们的异构体。

[0284] 在本说明书中,C1-6烷基亚磺酰基是指甲基亚磺酰基、乙基亚磺酰基、丙基亚磺酰基、丁基亚磺酰基、戊基亚磺酰基、己基亚磺酰基和它们的异构体。

[0285] 在本说明书中,C1-6烷基磺酰基是指甲基磺酰基、乙基磺酰基、丙基磺酰基、丁基磺酰基、戊基磺酰基、己基磺酰基和它们的异构体。

[0286] 在本说明书中,C3-6环烷基是指环丙基、环丁基、环戊基和环己基。

[0287] 在本说明书中,C3-6环烷氧基是指环丙基氧基、环丁基氧基、环戊基氧基和环己基氧基。

[0288] 在本说明书中,C3-6环烷硫基是指环丙硫基、环丁硫基、环戊硫基和环己硫基。

[0289] 在本说明书中,C3-6环烷基亚磺酰基是指环丙基亚磺酰基、环丁基亚磺酰基、环戊基亚磺酰基和环己基亚磺酰基。

[0290] 在本说明书中,C3-6环烷基磺酰基是指环丙基磺酰基、环丁基磺酰基、环戊基磺酰基和环己基磺酰基。

[0291] 在本说明书中,C1-6烷氧羰基是指甲氧羰基、乙氧羰基、丙氧羰基、丁氧羰基、戊氧羰基、己氧羰基和它们的异构体。

[0292] 在本说明书中,C1-4酰基是指甲酰基、乙酰基、丙酰基、丁酰基和它们的异构体。

[0293] 在本说明书中,C2-6酰基是指乙酰基、丙酰基、丁酰基、戊酰基、己酰基和它们的异构体。

[0294] 在本说明书中,C2-6酰氧基是指乙酰氧基、丙酰氧基、丁酰氧基、戊酰氧基、己酰氧基和它们的异构体。

[0295] 在本说明书中,C3-6饱和碳环是指例如,环丙烷、环丁烷、环戊烷和环己烷环。

[0296] 在本说明书中,5元含氮芳香族杂环是指包含1个以上的氮原子的5元的芳香族杂环,具体而言,有吡咯、咪唑、三唑、吡唑、噁唑、异噁唑、噻唑和异噻唑环等。

[0297] 在本说明书中,5-6元含氮芳香族杂环是指包含1个以上的氮原子的5元或6元的芳香族杂环,具体而言,有吡咯、咪唑、三唑、吡唑、吡啶、吡嗪、嘧啶、哒嗪、噁唑、异噁唑、噻唑和异噻唑环等。

[0298] 在本说明书中,5-6元环基表示C5-6碳环和5-6元杂环。

[0299] 作为C5-6碳环,例如,环戊烷、环己烷、环戊烯、环己烯、环戊二烯、环己二烯、苯等。

[0300] 作为5-6元杂环,例如,吡咯、咪唑、三唑、四唑、吡唑、吡啶、吡嗪、嘧啶、哒嗪、呋喃、吡喃、噻吩、噻喃、噁唑、异噁唑、噻唑、异噻唑、呋喃、噁二唑、噁二唑、噻二唑、噻二唑、吡咯啉、四氢吡咯、咪唑啉、咪唑烷、三唑啉、三唑烷、四唑啉、四唑烷、吡唑啉、吡唑烷、二氢吡啶、四氢吡啶、哌啶、二氢吡嗪、四氢吡嗪、哌嗪、二氢嘧啶、四氢嘧啶、全氢嘧啶、二氢哒嗪、四氢哒嗪、全氢哒嗪、二氢呋喃、四氢呋喃、二氢吡喃、四氢吡喃、二氢噻吩、四氢噻吩、二氢噻喃、四氢噻喃、二氢噁唑、四氢噁唑(噁唑烷)、二氢异噁唑、四氢异噁唑(异噁唑烷)、二氢噻唑、四氢噻唑(噻唑烷)、二氢异噻唑、四氢异噻唑(异噻唑烷)、二氢呋喃、四氢呋喃、二氢噁二唑、四氢噁二唑(噁二唑烷)、二氢噁二唑、四氢噁二唑、二氢噁二唑、四氢噁二唑、二氢噻二唑、四氢噻二唑(噻二唑烷)、二氢噻二唑、四氢噻二唑、二氢噻二唑、四氢噻二唑、吗啉、硫代吗啉、噻噁烷、二氧戊环、二噁烷、二硫戊环和二噻烷环。

[0301] 在本说明书中,3-6元环基表示C3-6碳环和3-6元杂环。

[0302] C3-6碳环是指环丙烷、环丁烷、环戊烷、环己烷、环丁烯、环戊烯、环己烯、环丁二烯、环戊二烯、环己二烯和苯环等。

[0303] 3-6元杂环是指氮丙啶、氮杂环丁烷、环氧乙烷、氧杂环丁烷、环硫乙烷、硫杂环丁烷和所述5-6元杂环等。

[0304] 在本说明书中,C3-10碳环是指例如,环丙烷、环丁烷、环戊烷、环己烷、环庚烷、环

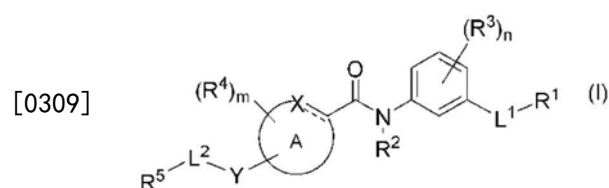
辛烷、环壬烷、环癸烷、环丁烯、环戊烯、环己烯、环庚烯、环辛烯、环壬烯、环癸烯、环丁二烯、环戊二烯、环己二烯、环庚二烯、环辛二烯、苯、戊搭烯、全氢戊搭烯、莰、全氢莰、茛、全氢茛、茛满、萘、二氢萘、四氢萘和全氢萘环等。

[0305] 在本说明书中,3-10元杂环是指例如,所述5-6元杂环和氮丙啶、氮杂环丁烷、环氧乙烷、氧杂环丁烷、环硫乙烷、硫杂环丁烷、氮杂卓、二氮杂卓、氧杂卓、硫杂卓、氧氮杂卓、氧二氮杂卓、硫氮杂卓、硫二氮杂卓、吡啶、异吡啶、中氮茛、苯并咪唑、异苯并咪唑、苯并噻吩、异苯并噻吩、二硫杂萘、吡唑、喹啉、异喹啉、喹啉、嘌呤、酞嗪、蝶啶、萘啶、喹啉、喹啉、噻啉、苯并噻啉、苯并噻啉、苯并咪唑、色烯、苯并咪唑、苯并噻二唑、苯并三唑、二氢氮杂卓、四氢氮杂卓、全氢氮杂卓、二氢二氮杂卓、四氢二氮杂卓、全氢二氮杂卓、双氢氧杂卓、四氢氧杂卓、全氢氧杂卓、二氢硫杂卓、四氢硫杂卓、全氢硫杂卓、二氢氧氮杂卓、四氢氧氮杂卓、全氢氧氮杂卓、二氢氧二氮杂卓、四氢氧二氮杂卓、全氢氧二氮杂卓、二氢硫氮杂卓、四氢硫氮杂卓、全氢硫氮杂卓、二氢硫二氮杂卓、四氢硫二氮杂卓、全氢硫二氮杂卓、吡啶、异吡啶、二氢苯并咪唑、全氢苯并咪唑、二氢异苯并咪唑、全氢异苯并咪唑、二氢苯并噻吩、全氢苯并噻吩、二氢异苯并噻吩、全氢异苯并噻吩、二氢吡唑、全氢吡唑、二氢喹啉、四氢喹啉、全氢喹啉、二氢异喹啉、四氢异喹啉、全氢异喹啉、二氢酞嗪、四氢酞嗪、全氢酞嗪、二氢萘啶、四氢萘啶、全氢萘啶、二氢喹啉、四氢喹啉、全氢喹啉、二氢喹啉、四氢喹啉、全氢喹啉、二氢噻啉、四氢噻啉、全氢噻啉、苯并噻啉、二氢苯并噻啉、二氢苯并噻啉、吡啶并咪唑、二氢苯并噻啉、全氢苯并噻啉、二氢苯并噻啉、全氢苯并噻啉、二氢苯并咪唑、全氢苯并咪唑、二噻茂、苯并二噻茂、色满、苯并二硫戊环、苯并二噻烷、氮杂螺[4.4]壬烷、氧杂螺[4.4]壬烷、二氧杂螺[4.4]壬烷、氮杂螺[4.5]癸烷、硫螺[4.5]癸烷、二硫螺[4.5]癸烷、二氧杂螺[4.5]癸烷、氧杂螺[4.5]癸烷、氮杂双环[3.2.1]辛烷、氧杂双环[3.2.1]辛烷环等。

[0306] 在本发明中,作为通式(I-A)所表示的化合物,优选为通式(I)所表示的化合物或其在药学上允许的盐,

[0307] 通式(I):

[0308] [化学式13]

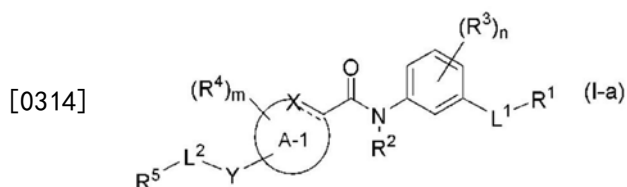


[0310] (式中,全部的符号表示与上述相同的意思)。

[0311] 在本发明中,作为通式(I-A)所表示的化合物,优选为通式(I-a)所表示的化合物或其在药学上允许的盐,

[0312] 通式(I-a):

[0313] [化学式14]

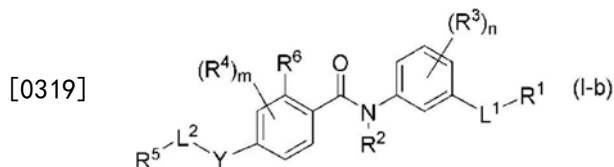


[0315] (式中,环A-1表示苯环或5元含氮芳香族杂环,其它的符号表示与上述相同的意思)。

[0316] 在本发明中,作为通式(I-A)所表示的化合物优选的其他形式,有通式(I-b)所表示的化合物或其在药学上允许的盐,

[0317] 通式(I-b):

[0318] [化学式15]

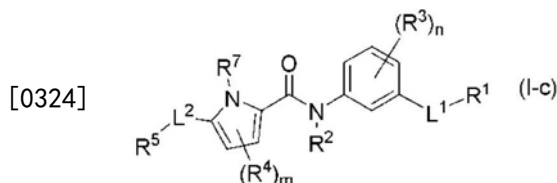


[0320] (式中,全部的符号表示与上述相同的意思)。

[0321] 在本发明中,作为通式(I-A)所表示的化合物优选的其他形式,有通式(I-c)所表示的化合物或其在药学上允许的盐,

[0322] 通式(I-c):

[0323] [化学式16]

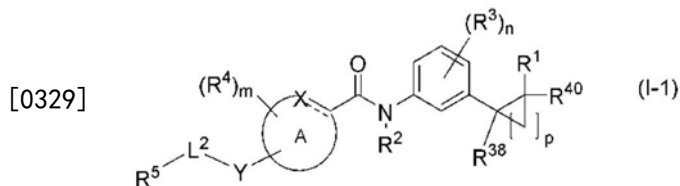


[0325] (式中,全部的符号表示与上述相同的意思)。

[0326] 在本发明中,作为通式(I-A)所表示的化合物,更优选为通式(I-1)所表示的化合物或其在药学上允许的盐,

[0327] 通式(I-1):

[0328] [化学式17]



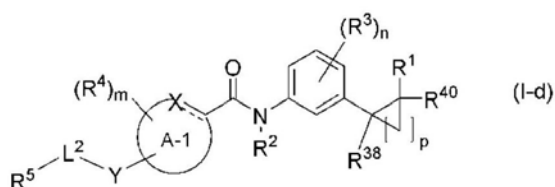
[0330] (式中,全部的符号表示与上述相同的意思)。

[0331] 在本发明中,作为通式(I-A)所表示的化合物更优选的其他形式,有通式(I-d)所表示的化合物或其在药学上允许的盐,

[0332] 通式(I-d):

[0333] [化学式18]

[0334]



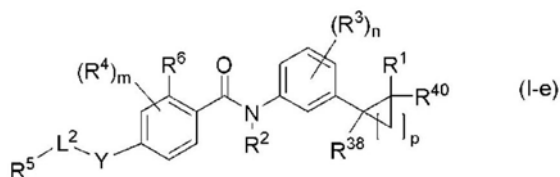
[0335] (式中,全部的符号表示与上述相同的意思)。

[0336] 在本发明中,作为通式(I-A)所表示的化合物更优选的其他形式,有通式(I-e)所表示的化合物或其在药学上允许的盐,

[0337] 通式 (I-e) :

[0338] [化学式19]

[0339]



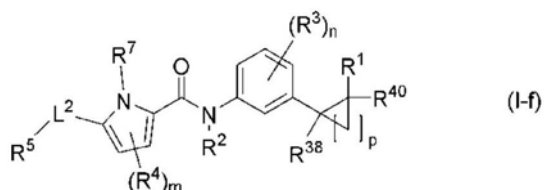
[0340] (式中,全部的符号表示与上述相同的意思)。

[0341] 在本发明中,作为通式(I-A)所表示的化合物更优选的其他形式,有通式(I-f)所表示的化合物或其在药学上允许的盐,

[0342] 通式 (I-f) :

[0343] [化学式20]

[0344]



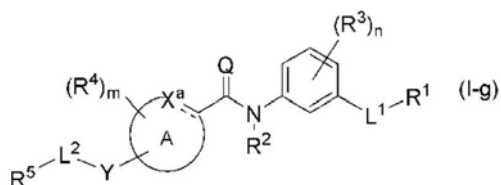
[0345] (式中,全部的符号表示与上述相同的意思)。

[0346] 在本发明中,作为通式(I-A)所表示的化合物优选的其他形式,有通式(I-g)所表示的化合物或其在药学上允许的盐,

[0347] 通式 (I-g) :

[0348] [化学式21]

[0349]



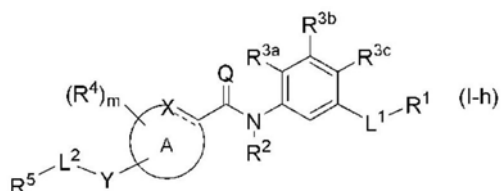
[0350] (式中,全部的符号表示与上述相同的意思)。

[0351] 在本发明中,作为通式(I-A)所表示的化合物优选的其他形式,有通式(I-h)所表示的化合物或其在药学上允许的盐,

[0352] 通式 (I-h) :

[0353] [化学式22]

[0354]



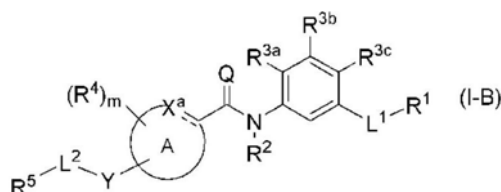
[0355] (式中,全部的符号表示与上述相同的意思)。

[0356] 在本发明中,作为通式 (I-A) 所表示的化合物优选的其他形式,有通式 (I-B) 所表示的化合物或其在药学上允许的盐,

[0357] 通式 (I-B) :

[0358] [化学式23]

[0359]



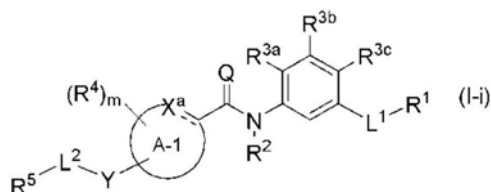
[0360] (式中,全部的符号表示与上述相同的意思)。

[0361] 在本发明中,作为通式 (I-A) 所表示的化合物优选的其他形式,有通式 (I-i) 所表示的化合物或其在药学上允许的盐,

[0362] 通式 (I-i) :

[0363] [化学式24]

[0364]



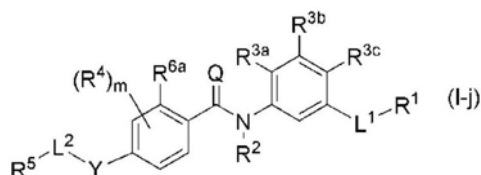
[0365] (式中,全部的符号表示与上述相同的意思)。

[0366] 在本发明中,作为通式 (I-A) 所表示的化合物优选的其他形式,有通式 (I-j) 所表示的化合物或其在药学上允许的盐,

[0367] 通式 (I-j) :

[0368] [化学式25]

[0369]



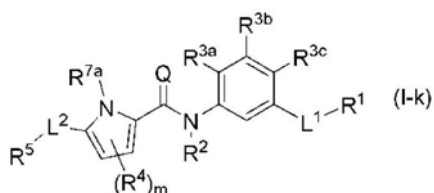
[0370] (式中,全部的符号表示与上述相同的意思)。

[0371] 在本发明中,作为通式 (I-A) 所表示的化合物优选的其他形式,有通式 (I-k) 所表示的化合物或其在药学上允许的盐,

[0372] 通式 (I-k) :

[0373] [化学式26]

[0374]



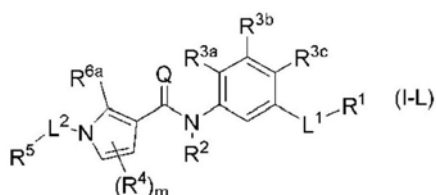
[0375] (式中,全部的符号表示与上述相同的意思)。

[0376] 在本发明中,作为通式 (I-A) 所表示的化合物优选的其他形式,有通式 (I-L) 所表示的化合物或其在药学上允许的盐,

[0377] 通式 (I-L) :

[0378] [化学式27]

[0379]



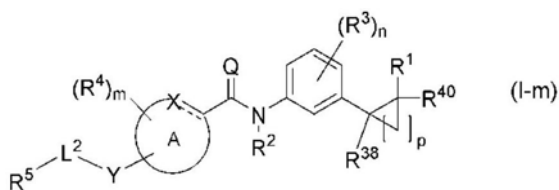
[0380] (式中,全部的符号表示与上述相同的意思)。

[0381] 在本发明中,作为通式 (I-A) 所表示的化合物,更优选为通式 (I-m) 所表示的化合物或其在药学上允许的盐,

[0382] 通式 (I-m) :

[0383] [化学式28]

[0384]



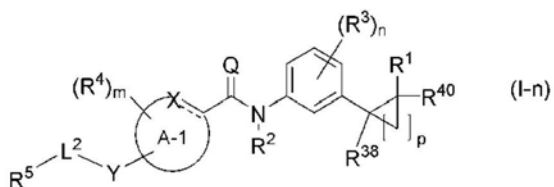
[0385] (式中,全部的符号表示与上述相同的意思)。

[0386] 在本发明中,作为通式 (I-A) 所表示的化合物,更优选为通式 (I-n) 所表示的化合物或其在药学上允许的盐,

[0387] 通式 (I-n) :

[0388] [化学式29]

[0389]



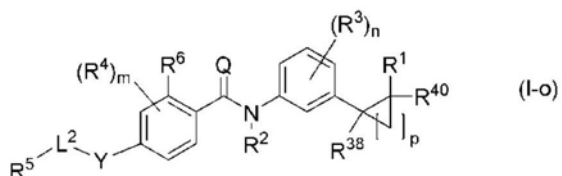
[0390] (式中,全部的符号表示与上述相同的意思)。

[0391] 在本发明中,作为通式 (I-A) 所表示的化合物,更优选为通式 (I-o) 所表示的化合物或其在药学上允许的盐,

[0392] 通式 (I-o) :

[0393] [化学式30]

[0394]



(I-o)

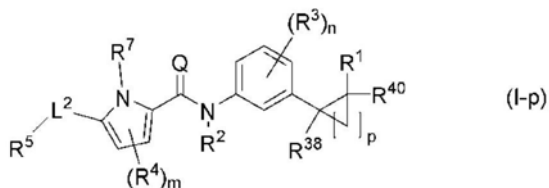
[0395] (式中,全部的符号表示与上述相同的意思)。

[0396] 在本发明中,作为通式 (I-A) 所表示的化合物,更优选为通式 (I-p) 所表示的化合物或其在药学上允许的盐,

[0397] 通式 (I-p) :

[0398] [化学式31]

[0399]



(I-p)

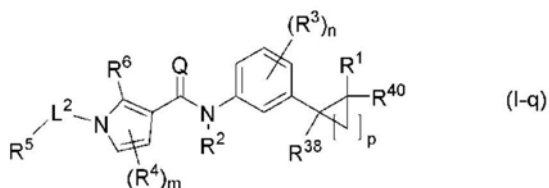
[0400] (式中,全部的符号表示与上述相同的意思)。

[0401] 在本发明中,作为通式 (I-A) 所表示的化合物,更优选为通式 (I-q) 所表示的化合物或其在药学上允许的盐,

[0402] 通式 (I-q) :

[0403] [化学式32]

[0404]



(I-q)

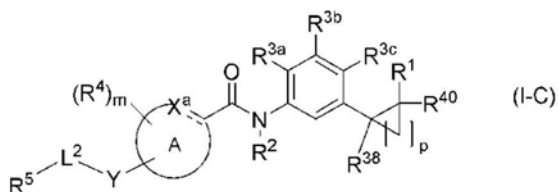
[0405] (式中,全部的符号表示与上述相同的意思)。

[0406] 在本发明中,作为通式 (I-A) 所表示的化合物,进一步优选为通式 (I-C) 所表示的化合物或其在药学上允许的盐,

[0407] 通式 (I-C) :

[0408] [化学式33]

[0409]



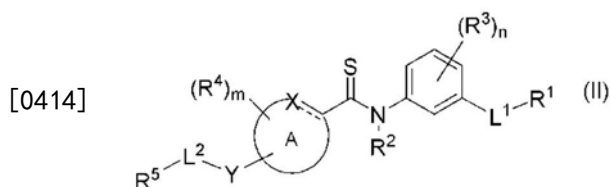
(I-C)

[0410] (式中,全部的符号表示与上述相同的意思)。

[0411] 在本发明中,作为通式 (I-A) 所表示的化合物,优选为通式 (II) 所表示的化合物或其在药学上允许的盐,

[0412] 通式 (II) :

[0413] [化学式34]



[0415] (式中,全部的符号表示与上述相同的意思)。

[0416] 在本发明中, R^1 优选为 COOR^{10} 或 $\text{CONR}^{14}\text{R}^{15}$,更优选为 COOR^{10} ,进一步优选为 COOH 。

[0417] 在本发明中, R^{10} 优选为氢原子。

[0418] 在本发明中, R^2 优选为氢原子。

[0419] 在本发明中, R^3 优选为卤素原子、任选被卤代的C1-6烷基或任选被卤代的C1-6烷氧基,更优选为氟原子、氯原子、溴原子、甲基、甲氧基或三氟甲基,最优选为三氟甲基。

[0420] 在本发明中, R^{3a} 、 R^{3b} 和 R^{3c} 中至少一个表示氢原子以外的取代基。就 R^{3a} 、 R^{3b} 和 R^{3c} 的组合而言, R^{3b} 为氢原子以外的取代基,则 R^{3a} 和/或 R^{3c} 可以为氢原子; R^{3c} 为氢原子以外的取代基,则 R^{3a} 和/或 R^{3b} 可以为氢原子; R^{3a} 和 R^{3b} 为氢原子以外的取代基,则 R^{3c} 可以为氢原子; R^{3a} 和 R^{3c} 为氢原子以外的取代基,则 R^{3b} 可以为氢原子; R^{3b} 和 R^{3c} 为氢原子以外的取代基,则 R^{3a} 可以为氢原子。 $R^{3a} \sim R^{3c}$ 可以为氢原子以外的取代基,但优选 R^{3a} 为氢原子以外的取代基, R^{3b} 和/或 R^{3c} 为氢原子。更优选 R^{3a} 为氢原子以外的取代基, R^{3b} 和 R^{3c} 为氢原子。该氢原子以外的取代基优选为卤素原子、任选被卤代的C1-6烷基或任选被卤代的C1-6烷氧基,更优选为氟原子、氯原子、溴原子、甲基、甲氧基或三氟甲基,最优选为三氟甲基。

[0421] 在本发明中, R^4 优选为卤素原子、C1-6烷基或C1-6烷氧基,更优选为C1-6烷基,进一步优选为甲基。

[0422] 在本发明中, R^5 优选为氢原子、C3-6碳环或3-6元杂环、更优选为C3-6碳环或3-6元杂环或更优选为氢原子、环丙烷、苯或5-6元杂环,更优选为环丙烷、苯、咪唑、吡唑、吡啶、呋喃或四氢吡喃环,最优选为苯环。 R^5 上可以取代有1~5个 R^{22} 。

[0423] 在本发明中, R^{22} 优选为卤素原子、羟基或C1-6烷基,更优选为氟原子、氯原子、羟基或甲基。

[0424] 在本发明中, R^6 优选为卤素原子或任选被卤代的C1-6烷基,更优选为C1-6烷基,进一步优选为甲基或异丙基,特别优选为甲基。

[0425] 在本发明中, R^{6a} 优选为卤素原子或任选被卤代的C1-6烷基,更优选为C1-6烷基,进一步优选为甲基或异丙基,特别优选为甲基。

[0426] 在本发明中, R^7 优选为C1-6烷基或3-6元环基,更优选为异丙基、2-丁基、3-戊基或环丙基,更优选为异丙基、3-戊基或2-丁基,进一步优选为2-丁基。需要说明的是,环A中的

[0427] [化学式35]

[0428] ==

[0429] 为双键时, R^7 不存在。

[0430] 在本发明中, R^{7a} 优选为C1-6烷基或3-6元环基,更优选为异丙基、2-丁基、3-戊基或环丙基,更优选为异丙基、3-戊基或2-丁基,进一步优选为2-丁基。需要说明的是,环A中的

[0431] [化学式36]

[0432] ==

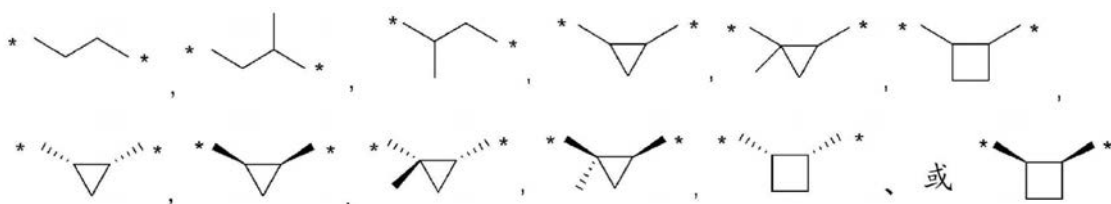
[0433] 为双键时, R^{7a} 不存在。

[0434] 在本发明中, R^{38} 、 R^{39} 、 R^{40} 、 R^{41} 优选分别独立地为氢原子或C1-4烷基。

[0435] 在本发明中, Q优选为氧原子。

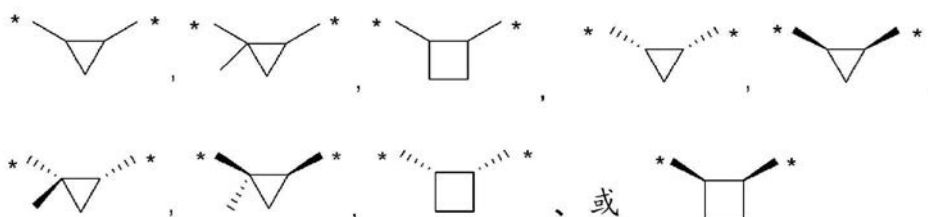
[0436] 在本发明中, L^1 优选为:

[0437] [化学式37]



[0439] (式中,*表示与苯环或 R^1 的键合位置,键合的方向哪边都可以),更优选为:

[0440] [化学式38]



[0442] (式中,*表示与苯环或 R^1 的键合位置,键合的方向哪边都可以)。此外,在本发明中, L^1 优选为C3-6饱和碳环。

[0443] 在本发明中, 环A优选为苯环或5元含氮芳香族杂环,更优选为苯、吡咯或吡啶环,特别优选为苯或吡咯环。

[0444] 在本发明中, Y优选为键合臂或氧原子。

[0445] 在本发明中, 作为环A以及Y的组合, 优选为: 环A为苯环、Y为氧原子的组合; 环A为5元含氮芳香族杂环(更优选为吡咯或吡啶环, 特别优选为吡咯环)、Y为键合臂的组合。

[0446] 在本发明中, L^2 优选为键合臂或1个碳原子任选被氧原子替换的C1-8亚烷基, 更优选为1个碳原子任选被氧原子替换的C1-8亚烷基, 进一步优选为乙烯、丙烯、 $-OCH_2CH_2-$ 或 $-CH_2OCH_2CH_2-$ 。

[0447] 在本发明中, 环A-1优选为苯、吡咯或吡啶环, 更优选为苯或吡咯环。

[0448] 在本发明中, p优选为1或2, 更优选为1。

[0449] 在本发明中, m优选为0、1或2, 更优选为0或1。

[0450] 在本发明中, n优选为1、2或3, 更优选为1。

[0451] 在本发明中, 在所述的通式(I-A)、通式(I)、通式(I-1)、通式(I-a)、通式(I-b)、通式(I-c)、通式(I-d)、通式(I-e)、通式(I-f)、通式(I-g)、通式(I-h)、通式(I-i)、通式(I-j)、通式(I-k)、通式(I-L)、通式(I-m)、通式(I-n)、通式(I-o)、通式(I-p)、通式(I-q)、通式(I-B)、通式(I-C)或通式(II)中, 相互独立地, L^2 优选为键合臂或可以含有1个氧原子的C1-8亚烷基, 更优选为可以含有1个氧原子的C1-8亚烷基, 进一步优选为乙烯、丙烯、 $-OCH_2CH_2-$ 或 $-CH_2OCH_2CH_2-$, R^5 优选为C3-6碳环或3-6元杂环, 该C3-6碳环和3-6元杂环上可以取代有1~5个 R^{22} , R^1 优选为COOH, R^2 优选为氢原子。

[0452] 在本发明中, 通式(I-A) 优选为所述 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、Q、环A、 L^1 、 L^2 、X、Y、n和m的各个优选定义的组合。

[0453] 在本发明中,通式(I)优选为所述 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、环A、 L^1 、 L^2 、X、Y、n和m的各个优选定义的组合。

[0454] 在本发明中,通式(I-1)优选为所述 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^{38} 、 R^{40} 、环A、 L^2 、X、Y、p、n和m的各个优选定义的组合。

[0455] 在本发明中,通式(I-a)优选为所述 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、环A-1、 L^1 、 L^2 、X、Y、n和m的各个优选定义的组合。

[0456] 在本发明中,通式(I-b)优选为所述 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 L^1 、 L^2 、Y、n和m的各个优选定义的组合。

[0457] 在本发明中,通式(I-c)优选为所述 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^7 、 L^1 、 L^2 、n和m的各个优选定义的组合。

[0458] 在本发明中,通式(I-d)优选为所述 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^{38} 、 R^{40} 、环A-1、 L^2 、X、Y、p、n和m的各个优选定义的组合。

[0459] 在本发明中,通式(I-e)优选为所述 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^{38} 、 R^{40} 、 L^2 、Y、p、n和m的各个优选定义的组合。

[0460] 在本发明中,通式(I-f)优选为所述 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^7 、 R^{38} 、 R^{40} 、 L^2 、p、n和m的各个优选定义的组合。

[0461] 在本发明中,通式(I-g)优选为所述 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、Q、环A、 L^1 、 L^2 、 X^a 、Y、n和m的各个优选定义的组合。

[0462] 在本发明中,通式(I-h)优选为所述 R^1 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^4 、 R^5 、Q、环A、 L^1 、 L^2 、X、Y和m的各个优选定义的组合。

[0463] 在本发明中,通式(I-i)优选为所述 R^1 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^4 、 R^5 、Q、环A-1、 L^1 、 L^2 、 X^a 、Y和m的各个优选定义的组合。

[0464] 在本发明中,通式(I-j)优选为所述 R^1 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^4 、 R^5 、 R^{6a} 、Q、 L^1 、 L^2 、Y和m的各个优选定义的组合。

[0465] 在本发明中,通式(I-k)优选为所述 R^1 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^4 、 R^5 、 R^{7a} 、Q、 L^1 、 L^2 和m的各个优选定义的组合。

[0466] 在本发明中,通式(I-L)优选为所述 R^1 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^4 、 R^5 、 R^{6a} 、Q、 L^1 、 L^2 和m的各个优选定义的组合。

[0467] 在本发明中,通式(I-m)优选为所述 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^{38} 、 R^{40} 、Q、环A、 L^2 、X、Y、p、n和m的各个优选定义的组合。

[0468] 在本发明中,通式(I-n)优选为所述 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^{38} 、 R^{40} 、Q、环A-1、 L^2 、X、Y、p、n和m的各个优选定义的组合。

[0469] 在本发明中,通式(I-o)优选为所述 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^{38} 、 R^{40} 、Q、 L^2 、Y、p、n和m的各个优选定义的组合。

[0470] 在本发明中,通式(I-p)优选为所述 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^7 、 R^{38} 、 R^{40} 、Q、 L^2 、p、n和m的各个优选定义的组合。

[0471] 在本发明中,通式(I-q)优选为所述 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^{38} 、 R^{40} 、Q、 L^2 、p、n和m的各个优选定义的组合。

[0472] 在本发明中,通式(I-B)优选为所述 R^1 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^4 、 R^5 、Q、环A、 L^1 、 L^2 、 X^a 、Y和m

的各个优选定义的组合。

[0473] 在本发明中,通式(I-C)优选为所述 R^1 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^4 、 R^5 、 R^{38} 、 R^{40} 、环A、 L^2 、 X^a 、Y、p和m的各个优选定义的组合。

[0474] 在本发明中,通式(II)优选为所述 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、环A、 L^1 、 L^2 、X、Y、n和m的各个优选定义的组合。

[0475] 在本发明中,作为通式(I-A)的其他形式,最优选为下述实施例所述的实施例化合物或其在药学上允许的盐。

[0476] 在本发明中,除非有特别说明,否则包含全部的异构体。例如,烷基、烷氧基和亚烷基等中包含直链的基团和支链的基团。并且,双键、环、稠环的异构体(E、Z、顺、反异构体)、存在不对称碳等而成的异构体(R、S体、 α 、 β 体、对映体、非对映体)、具有旋光性的光学活性体(D、L、d、l体)、色谱分离出的极性体(高极性体、低极性体)、平衡化合物、旋转异构体、它们的任意比例的混合物、外消旋混合物也全部包含在本发明中。此外,互变异性造成的异构体也全部包含在本发明中。

[0477] 在本发明中,除非有特别说明,则以下是对本领域技术人员而言公知的符号:

[0478] [化学式39]

[0479] 

[0480] 表示向纸面的内侧(即 α -构型)键合,

[0481] [化学式40]

[0482] 

[0483] 表示向纸面的外侧(即 β -构型)键合,

[0484] [化学式41]

[0485] 

[0486] 表示 α -构型和 β -构型的任意的混合物。

[0487] [盐]

[0488] 通式(I-A)所表示的化合物通过公知的方法转化为盐。

[0489] 盐是药学上允许的盐。

[0490] 盐优选为水溶性的盐。

[0491] 作为药学上允许的盐,例如,可以举出酸加成盐、碱金属盐、碱土金属盐、铵盐或胺盐等。

[0492] 作为酸加成盐,例如,可以举出盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硫酸盐、磷酸盐、硝酸盐这样的无机酸盐或乙酸盐、乳酸盐、酒石酸盐、苯甲酸盐、柠檬酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、三氟乙酸盐、苯磺酸盐、甲苯磺酸盐、羟乙磺酸盐、葡萄糖醛酸盐或葡萄糖酸盐这样的有机酸盐。

[0493] 作为碱金属盐,例如,可以举出钾盐和钠盐等。

[0494] 作为碱土金属盐,例如,可以举出钙盐和镁盐等。

[0495] 作为铵盐,例如,可以举出四甲基铵盐等。

[0496] 作为胺盐,例如,可以举出三乙胺盐、甲胺盐、二甲胺盐、环戊胺盐、苄胺盐、苯乙胺盐、哌啶盐、单乙醇胺盐、二乙醇胺盐、三(羟基甲基)氨基甲烷盐、赖氨酸盐、精氨酸盐和N-

甲基-D-葡糖胺盐等。

[0497] 此外,本发明化合物可以通过任意的的方法转化为N-氧化物。N-氧化物是指通式(I-A)所表示的化合物的氮原子被氧化而得的化合物。

[0498] 通式(I-A)所表示的化合物和其盐可以以非溶剂化的形态存在,也可以以与水、乙醇等药学上允许的溶剂溶剂化的形态存在。溶剂化物优选为水合物。通式(I-A)所表示的化合物和其盐可以转化为溶剂化物。

[0499] 通式(I-A)所表示的化合物可以与适当的共结晶形成剂形成共结晶。作为共结晶,优选是与药学上允许的共结晶形成剂形成的、药学上允许的共结晶。共结晶典型地被定义为2种以上的不同分子通过与离子键不同的分子间相互作用而形成的结晶。此外,共结晶可以是中性分子和盐的复合体。共结晶可以通过公知的方法,例如,通过熔融结晶、从溶剂中的再结晶或与成分一同进行物理粉碎来进行调制。就适当的共结晶形成剂而言,包括W02006/007448所述的共结晶形成剂。

[0500] 在本发明中,关于本发明化合物的表达全部包含通式(I-A)所表示的化合物、其盐、其N-氧化物、其溶剂化物(例如,水合物)或其共结晶或通式(I-A)所表示的化合物的盐的N-氧化物、其溶剂化物(例如,水合物)或其共结晶。

[0501] [前体药物]

[0502] 通式(I-A)所表示的化合物的前体药物是指通过与活体内的酶、胃酸等的反应而转化为通式(I-A)所表示的化合物的化合物。作为通式(I-A)所表示的化合物的前体药物,例如,如果通式(I-A)所表示的化合物具有氨基,则可以举出:该氨基被酰化、烷基化、磷酸化而得的化合物(例如,通式(I-A)所表示的化合物的氨基被二十烷酰化、丙氨酰化、戊基氨基羰基化、(5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)甲氧基羰基化、四氢呋喃基化、吡咯烷甲基化、新戊酰氧基甲基化、乙酰氧基甲基化、叔丁基化而得的化合物等);如果通式(I-A)所表示的化合物具有羟基,则可以举出:该羟基被酰化、烷基化、磷酸化、硼酸酯化而得的化合物(例如,通式(I-A)所表示的化合物的羟基被乙酰化、棕榈酰化、丙酰化、新戊酰化、琥珀酰化、富马酰化、丙氨酰化、二甲基氨基甲基羰基化而得到的化合物等);如果通式(I-A)所表示的化合物具有羧基,则可以举出:该羧基被酯化、酰胺化而得的化合物(例如,通式(I-A)所表示的化合物的羧基被乙基酯化、苯基酯化、羧基甲基酯化、二甲基氨基甲基酯化、新戊酰氧基甲基酯化、1-{(乙氧基羰基)氧基}乙基酯化、邻苯二甲酸酯化、(5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)甲基酯化、1-{[(环己氧基)羰基]氧基}乙基酯化、甲基酰胺化而得的化合物等)等。这些的化合物本身可以通过公知的方法制造。此外,通式(I-A)所表示的化合物的前体药物可以是水合物和非水合物中的任一者。此外,如广川书店1990年刊“医药品的开发”第7卷“分子设计”163~198页所记载的,通式(I-A)所表示的化合物的前体药物可以是在生理性条件下转化为通式(I-A)所表示的化合物的化合物。

[0503] 并且,构成通式(I-A)所表示的化合物的各原子可以被其同位元素(例如, ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{16}N 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{18}F 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 、 ^{77}Br 、 ^{125}I 等)等取代。

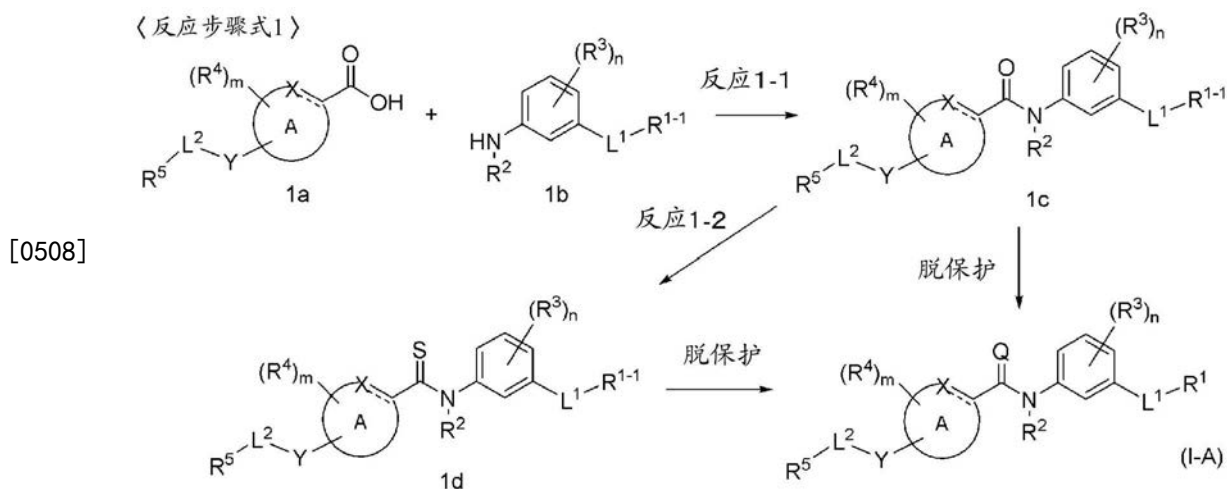
[0504] [本发明化合物的制造方法]

[0505] 本发明化合物可以通过公知的方法制造,例如,将以下所示的方法、参照它们的方法、Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 3rd Edition (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 2018) 中记载的方

法或实施例中所示的方法等进行适当的改良、组合而制造。起始原料可以使用盐。进行各反应的顺序可以根据导入的保护基、反应条件而适宜变换。

[0506] 通式 (I-A) 所表示的本发明的化合物可以通过反应步骤式1制造。

[0507] [化学式42]



[0509] (在反应步骤式1中, R^{1-1} 表示任选被保护的 R^1 , 其它的符号表示与上述相同的意思)。

[0510] 在反应步骤式1中, 反应1-1为酰胺化反应。酰胺化反应是公知的, 例如, 可以举出:

[0511] (1) 使用酰卤化物的方法,

[0512] (2) 使用混合酸酐的方法,

[0513] (3) 使用缩合剂的方法,

[0514] 等。以下将对这些方法具体说明,

[0515] (1) 就使用酰卤化物的方法而言, 例如, 如下进行: 使羧酸在有机溶剂(氯仿、二氯甲烷、二乙基醚、四氢呋喃等)中或无溶剂的状态下, 与酰卤化物化剂(草酰氯、亚硫酰氯等)在 -20°C ~ 回流温度下反应, 使得到的酰卤化物在碱(吡啶、三乙胺、二甲基苯胺、二甲基氨基吡啶、二异丙基乙胺等)的存在下, 在胺和有机溶剂(氯仿、二氯甲烷、二乙基醚、四氢呋喃等)中, 在 $0 \sim 40^{\circ}\text{C}$ 的温度下进行反应。此外, 也可以通过在有机溶剂(二噁烷、四氢呋喃等)中, 使用碱水溶液(小苏打水或氢氧化钠溶液等), 使得到的酰卤化物与胺在 $0 \sim 40^{\circ}\text{C}$ 下反应来进行。

[0516] (2) 就使用混合酸酐的方法而言, 例如, 如下进行: 使羧酸在有机溶剂(氯仿、二氯甲烷、二乙基醚、四氢呋喃等)中或无溶剂的状态下, 在碱(吡啶、三乙胺、二甲基苯胺、二甲基氨基吡啶、二异丙基乙胺等)的存在下, 与酰卤化物(新戊酰氯、甲苯磺酰氯、甲磺酰氯等)或酸衍生物(氯甲酸乙酯、氯甲酸异丁酯等), 在 $0 \sim 40^{\circ}\text{C}$ 下反应, 使得到的混合酸酐在有机溶剂(氯仿、二氯甲烷、二乙基醚、四氢呋喃等)中, 与胺在 $0 \sim 40^{\circ}\text{C}$ 下反应。

[0517] (3) 就使用缩合剂的方法而言, 例如, 如下进行: 使羧酸和胺在有机溶剂(氯仿、二氯甲烷、二甲基甲酰胺、二乙基醚、四氢呋喃等)中或无溶剂的状态下, 在碱(吡啶、三乙胺、二甲基苯胺、二甲基氨基吡啶等)存在或不存在的条件下, 使用缩合剂(1,3-二环己基碳二亚胺(DCC)、1-乙基-3-[3-(二甲基氨基)丙基]碳二亚胺(EDC)、1,1'-羰基二咪唑(CDI)、2-氯-1-甲基吡啶鎓碘、1-丙基膦酸环状酸酐(1-propanephosphonic acid cyclic

anhydride, PPA) 等), 在使用或不使用1-羟基苯并三唑 (HOBt) 的条件下, 在0~40℃下反应。

[0518] 以上(1)、(2)和(3)的反应都优选在不活泼气体(氩、氮等)的氛围下, 以无水条件进行。

[0519] 在反应步骤式1中, 反应1-2为硫化反应。硫化反应是公知的, 可以通过使通式1c所表示的化合物在有机溶剂(例如, 四氢呋喃、甲苯、苯、乙腈、二氯甲烷、吡啶等)中, 在碱(碳酸氢钠等)存在或不存在的条件下, 在硫化试剂(例如, 劳森试剂(2,4-双(4-甲氧苯基)-1,3,2,4-二硫二磷杂环丁烷(dithiadiphosphetane)-2,4-二硫化物)、十硫化四磷、五硫化二磷、硫化氢、硫黄等)和磷试剂(例如, 三氯氧磷等)存在或不存在的条件下, 在室温~回流温度下反应而制造。

[0520] 在反应步骤式1中, 可以通过根据需要对通式1c或1d所表示的化合物施加脱保护反应, 而制造通式(I-A)所表示的化合物。

[0521] 作为羧基的保护基, 例如, 可以举出: 甲基、乙基、叔丁基、三氯乙基、苄基(Bn)、苯甲酰甲基、对甲氧基苄、三苯甲基、2-氯三苯甲基等。

[0522] 作为氨基或四唑基的保护基, 例如, 可以举出: 苄氧羰基、叔丁氧羰基、烯丙氧羰基(Alloc)、1-甲基-1-(4-联苯基)乙氧基羰基(Bpoc)、三氟乙酰基、9-苄甲氧羰基、苄(Bn)基、对甲氧基苄基、苄氧基甲基(BOM)、2-(三甲基硅基)乙氧基甲基(SEM)等。

[0523] 作为羟基或羧基的保护基, 例如, 可以举出: 甲基、三苯甲基、甲氧基甲基(MOM)、1-乙氧基乙基(EE)、甲氧基乙氧基甲基(MEM)、2-四氢吡喃(THP)、三甲基硅基(TMS)、三乙基硅基(TES)、叔丁基二甲基硅基(TBDMS)、叔丁基二苯基硅基(TBDPS)、乙酰基(Ac)、新戊酰基、苯甲酰基、苄基(Bn)、对甲氧基苄基、烯丙氧羰基(Alloc)、2,2,2-三氯乙氧基羰基(Troc)等。

[0524] 脱保护反应是公知的, 可以通过以下的方法进行。例如,

[0525] (1) 利用碱水解的脱保护反应、

[0526] (2) 酸性条件下的脱保护反应、

[0527] (3) 利用氢解的脱保护反应、

[0528] (4) 甲硅烷基的脱保护反应、

[0529] (5) 使用金属的脱保护反应、

[0530] (6) 使用金属络合物的脱保护反应等。

[0531] 以下将对这些方法进行具体的说明,

[0532] (1) 利用碱水解的脱保护反应, 例如在有机溶剂(例如, 甲醇、四氢呋喃、二噁烷等)中, 使用碱金属的氢氧化物(例如, 氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化锂等)、碱土金属的氢氧化物(例如, 氢氧化钡、氢氧化钙等)或碳酸盐(例如, 碳酸钠、碳酸钾等)或其水溶液或这些的混合物, 在0~40℃下进行。

[0533] (2) 酸条件下的脱保护反应, 例如在有机溶剂(例如, 二氯甲烷、氯仿、二噁烷、乙酸乙酯、甲醇、异丙醇、四氢呋喃、苯甲醚等)中, 在有机酸(例如, 乙酸、三氟乙酸、甲磺酸、对甲基苯磺酸等)或无机酸(例如, 盐酸、硫酸等)或这些的混合物(例如, 溴化氢/乙酸等)中, 在2,2,2-三氟乙醇存在或不存在的条件下, 在0~100℃下进行。

[0534] (3) 利用氢解的脱保护反应, 例如在溶剂(例如, 醚类(例如, 四氢呋喃、二噁烷、二甲氧基乙烷、二乙醚等)、醇类(例如, 甲醇、乙醇等)、苯类(例如, 苯、甲苯等)、酮类(例如, 丙

酮、甲基乙基酮等)、腈类(例如,乙腈等)、酰胺类(例如,N,N-二甲基甲酰胺等)、水、乙酸乙酯、乙酸或这些中2种以上的混合溶剂等)中,在催化剂(例如,钯-碳、钯黑、氢氧化钯-碳、氧化钯、雷尼镍等)的存在下,在常压或加压下的氢氛围下或甲酸铵存在下,在0~200℃下进行。

[0535] (4) 甲硅烷基的脱保护反应,例如在可与水混合的有机溶剂(例如,四氢呋喃、乙腈等)中,使用四丁基氟化铵,在0~40℃下进行。此外,例如,在有机酸(例如,乙酸、三氟乙酸、甲磺酸、对甲基苯磺酸等)或无机酸(例如,盐酸、硫酸等)或这些的混合物(例如,溴化氢/乙酸等)中,在-10~100℃下进行。

[0536] (5) 使用金属的脱保护反应,例如在酸性溶剂(例如,乙酸、pH4.2~7.2的缓冲液或它们的溶液和四氢呋喃等有机溶剂的混合液)中,在粉末锌的存在下,如有需要可在施加超音波的同时,在0~40℃下进行。

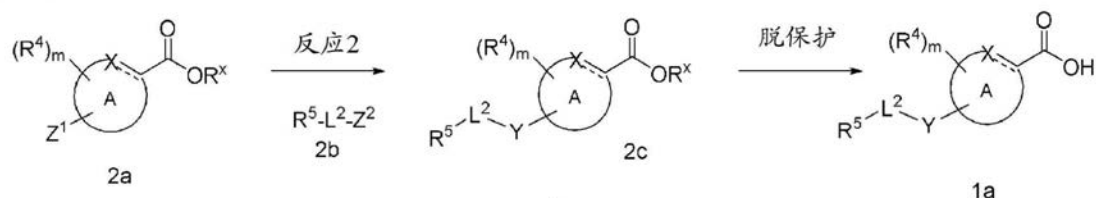
[0537] (6) 使用金属络合物的脱保护反应,例如在有机溶剂(例如,二氯甲烷、N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、乙酸乙酯、乙腈、二噁烷、乙醇等)、水或它们的混合溶剂中,在TRAP试剂(例如,氢化三丁基锡、三乙基硅烷、双甲酮、吗啉、二乙胺、四氢吡咯等)、有机酸(例如,乙酸、甲酸、2-乙基己酸等)和/或有机酸盐(例如,2-乙基己酸钠、2-乙基己酸钾等)的存在下,在膦类试剂(例如,三苯基膦等)存在或不存在的条件下,使用金属络合物(例如,四三苯基膦钯(0)、二氯化双(三苯基膦)钯(II)、乙酸钯(II)、氯化三(三苯基膦)钯(I)等),在0~40℃下进行。

[0538] 此外,除了上述之外,例如还可以通过T.W.Greene,Protective Groups in Organic Synthesis,Wiley,NewYork,5th Edition,2014中记载的方法,进行脱保护反应。

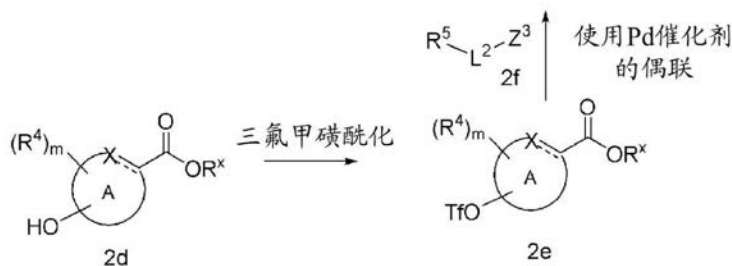
[0539] 通式1a所表示的羧酸的代表例可以通过反应步骤2制造。

[0540] [化学式43]

〈反应步骤2〉



[0541]



[0542] (反应步骤2中, R^x 表示羧酸的保护基, Z^1 表示羟基或硫醇基, Z^2 表示卤素原子或羟基, Z^3 表示 $H_2C=CH-$ 基、羟基、氨基、硼酸基、硼酸酯基、三烷基锡基、三烷基硅烷基或卤化锌基,其它的符号表示与上述相同的意思)。

[0543] 在反应步骤2中,反应2是公知的, Z^2 为卤素原子时,可以通过卤代反应制造通式2c所表示的化合物。

[0544] 卤代反应是公知的,例如通过在有机溶剂(二甲基甲酰胺、二甲基亚砷、氯仿、二氯

甲烷、二乙基醚、四氢呋喃、甲基叔丁基醚等)中,在碱金属的氢氧化物(氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化锂等)、碱土金属的氢氧化物(氢氧化钡、氢氧化钙等)或碳酸盐(碳酸钠、碳酸钾等)或其水溶液或这些的混合物的存在下,在0~100℃下反应而进行。

[0545] 在反应步骤式2中, Z^1 为羟基或硫醇基、 Z^2 为羟基时,可以通过光延反应制造通式2c所表示的化合物。

[0546] 光延反应是公知的,例如,通过在有机溶剂(二氯甲烷、二乙基醚、四氢呋喃、乙腈、苯、甲苯等)中,在偶氮化合物(偶氮二羧酸二乙基(DEAD)、偶氮二羧酸二异丙基、1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶、1,1'-偶氮二(N,N-二甲基甲酰胺)等)和膦化合物(三苯基膦、三丁基膦、三甲基膦、聚合物支载三苯基膦等)的存在下,与相当的醇化合物在0~60℃下反应而进行。

[0547] 作为制造通式2c所表示的化合物的其他方法,可通过如下方式制造:在使通式2d所表示的化合物三氟甲磺酰化后,进行使用了通式2f所表示的化合物和钯催化剂的偶联反应。

[0548] 三氟甲磺酰化是公知的,典型地,可通过如下方式实施:在有机溶剂(例如,二氯甲烷、二乙基醚、四氢呋喃、乙腈、苯、甲苯)中,在碱(例如,吡啶、三乙胺、二甲基苯胺、二甲基氨基吡啶、二异丙基乙胺等)的存在下,使1,1,1-三氟-N-(三氟甲基磺酰基)甲烷磺酰胺或三氟甲磺酸酐进行反应。

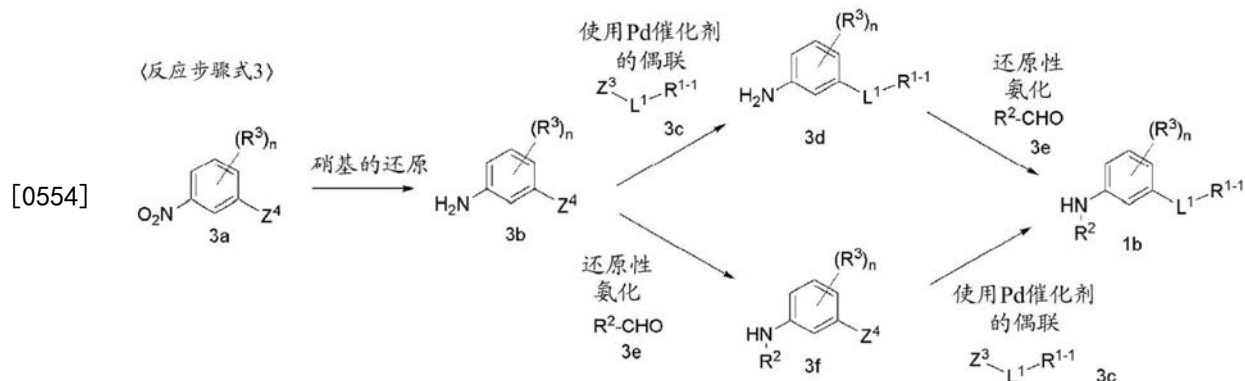
[0549] 作为使用钯催化剂的偶联反应,例如,可以举出铃木偶联、Stille偶联、Buchwald偶联、根岸偶联、Heck反应和松山偶联等。

[0550] 这些反应是公知的,例如,可如下进行:在有机溶剂(苯、甲苯、二甲基甲酰胺、二噁烷、四氢呋喃、甲醇、乙腈、二甲氧基乙烷、丙酮等)中,在碱(乙醇钠、氢氧化钠、氢氧化钾、三乙胺、碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸钾、碳酸铯、碳酸铷、磷酸三钾、氟化铯、氢氧化钡、氟化四丁基铵等)或其水溶液或这些的混合物和催化剂(四(三苯基膦)钯($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$)、二氯化双(三苯基膦)钯($\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$)、乙酸钯($\text{Pd}(\text{OAc})_2$)、钯黑、1,1'-双(二苯基膦二茂铁)二氯化钯($\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$)、二氯化二烯丙基钯($\text{PdCl}_2(\text{allyl})_2$)、碘化苯基双(三苯基膦)钯($\text{PhPdI}(\text{PPh}_3)_2$)等)存在下,在室温~120℃反应。

[0551] 可以通过使用通式2c所表示的化合物进行所述的羧基脱保护反应,来制造通式1a所表示的羧酸。

[0552] 通式1b所表示的胺化合物的代表例可以通过反应步骤式3制造。

[0553] [化学式44]



[0555] (式中, Z^4 表示卤素原子,其它的符号表示与上述相同的意思)。

[0556] 在反应步骤式3中,硝基的还原反应是公知的,例如在与水混合的溶剂(乙醇、甲

醇、四氢呋喃等)中,在酸(盐酸、氢溴酸、氯化铵、乙酸、甲酸铵等)存在或不存在的条件下,使用金属试剂(锌、铁、锡、氯化锡、氯化铁、钐、铟、氢化硼钠-氯化镍等),在0~150℃的温度下进行。

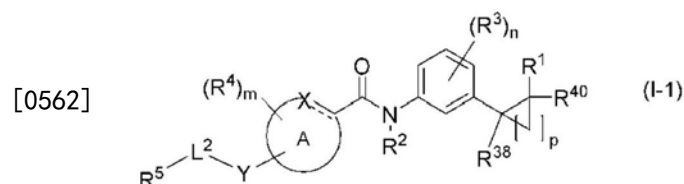
[0557] 在反应步骤式3中,使用了钯催化剂的偶联反应,通过附加与上述同样的反应条件,可以制造通式3d或通式1b所表示的化合物。

[0558] 在反应步骤式3中,还原性氢化反应是公知的,例如可在有机溶剂(二氯乙烷、二氯甲烷、二甲基甲酰胺、乙酸和这些的混合物等)中,在还原剂(氢化三乙酰氧基硼钠、氰基氢化硼钠、氢化硼钠等)的存在下,在0~40℃的温度下进行,从而制造通式3f或通式1b所表示的化合物。

[0559] 在通式(I-A)所表示的化合物中,Q为氧原子, L^1 为C3-6饱和碳环的化合物,即,通式(I-1)所表示的化合物可以通过反应步骤式4制造,

[0560] 通式(I-1):

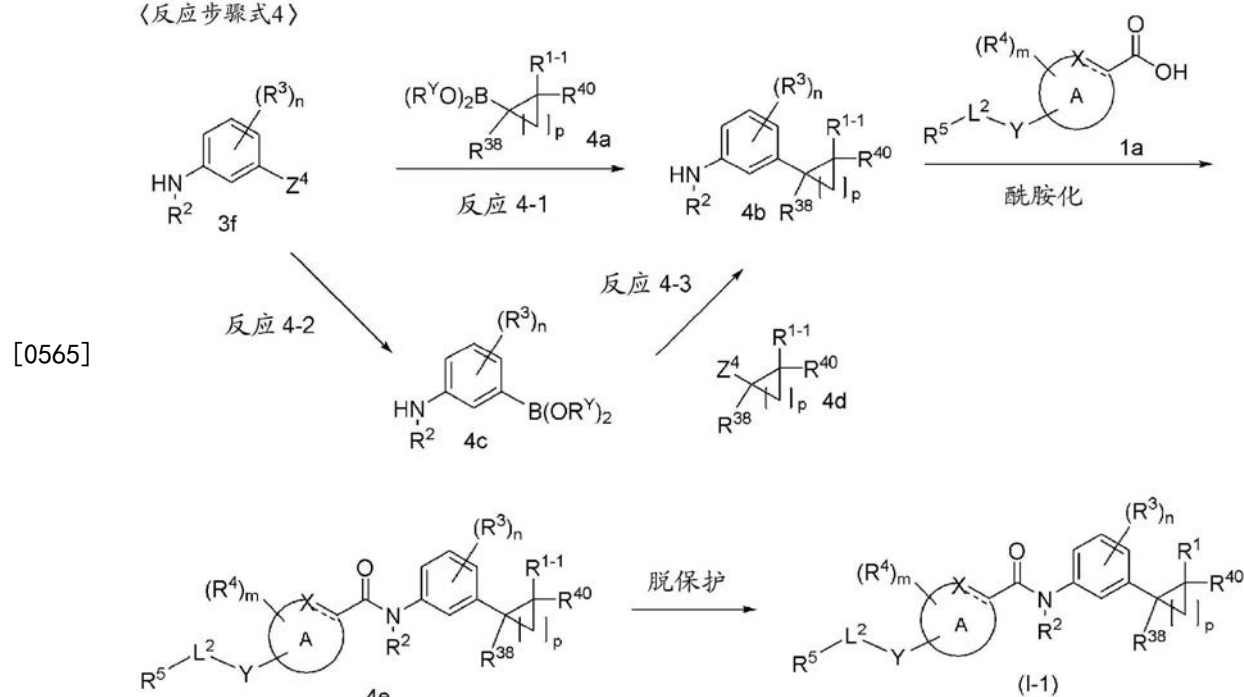
[0561] [化学式45]



[0563] (式中,全部的符号表示与上述相同的意思)。

[0564] [化学式46]

〈反应步骤式4〉



[0566] (式中, $-B(OR^Y)^2$ 表示硼酸或硼酸酯(例如,硼酸二甲基、二氧硼杂环戊烷(Dioxaborolane)、4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷、二氧杂硼烷(Dioxaborinane)、5,5-二甲基1,3,2-二氧杂硼烷等),其它的符号表示与上述相同的意思)。

[0567] 反应步骤式4中,反应4-1是公知的,通过对通式3f所表示的化合物和通式4a所表示的化合物施加所述的铃木偶联反应的条件,可以制造通式4b所表示的化合物。作为制造通式4b所表示的化合物的其他方法,在使通式3f所表示的化合物通过反应4-2转化为通式4c所表示的硼酸酯后,通过使用通式4d所表示的化合物进行反应4-3,可以制造通式4b所表示的胺化合物。

[0568] 反应4-2是公知的,例如可以通过使用双(频哪醇合)二硼进行铃木偶联反应来进行制造。

[0569] 反应4-3是公知的,可以通过使通式4c所表示的化合物和通式4d所表示的化合物进行铃木偶联反应,来制造通式4b所表示的化合物。

[0570] 通过使通式4b所表示的胺化合物和通式1a所表示的羧氧化合物以所述的方法进行酰胺化,可以制造通式4e所表示的化合物。

[0571] 通过根据需要对通式4e所表示的化合物进行脱保护,可以调制通式(I-1)所表示的化合物。

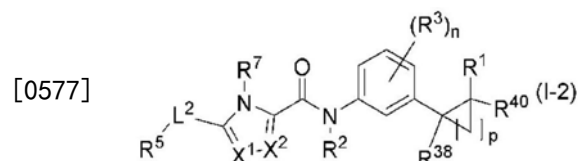
[0572] 通式(I-1)所表示的化合物也可以如下制造:使通式1a所表示的化合物和通式3f所表示的化合物酰胺化后,与通式4a所表示的化合物进行了反应4-1,之后,根据需要进行脱保护。

[0573] 通式(I-1)所表示的化合物也可以如下制造:在使通式1a所表示的化合物和通式3f所表示的化合物酰胺化后,进行反应4-2,之后,与通式4d所表示的化合物进行反应4-3,根据需要进行脱保护。

[0574] 在通式(I-A)所表示的化合物中,Q为氧原子,环A为5元含氮芳香族杂环,X为NR⁷,Y为键,L¹为C3-6饱和碳环的化合物,即,通式(I-2)所表示的化合物,可以通过如下所示的反应步骤式5而制造,

[0575] 通式(I-2):

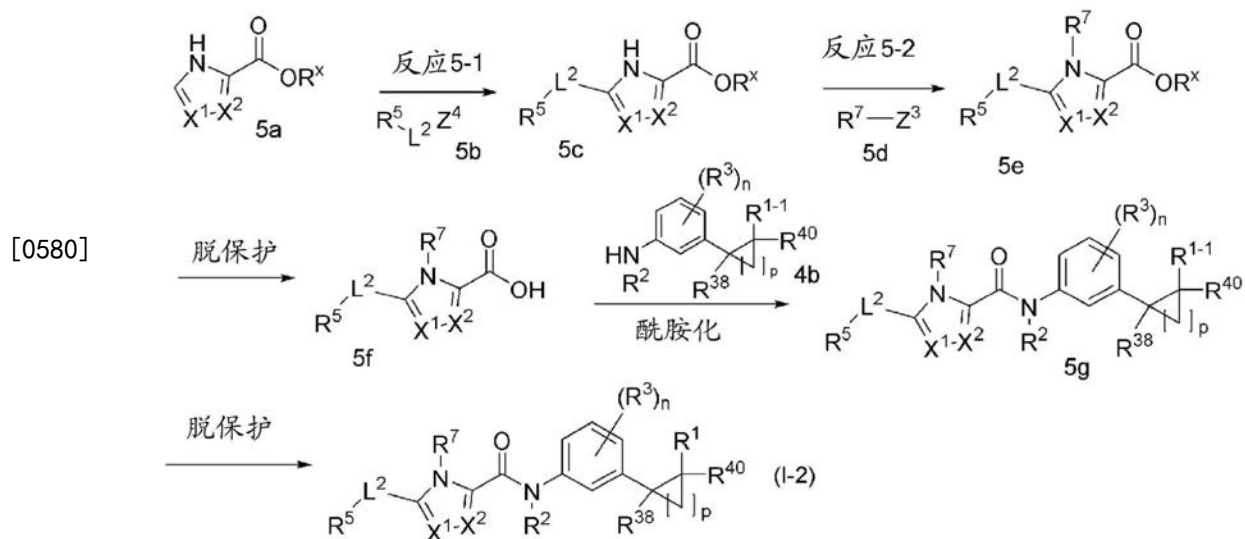
[0576] [化学式47]



[0578] (式中,X¹,X²分别独立地表示CH、CR⁴或氮原子,其它的符号表示与上述相同的意思)。

[0579] [化学式48]

〈反应步骤式5〉



[0581] (式中,全部的符号表示与上述相同的意思)。

[0582] 反应5-1是公知的,可以通过使用了降冰片烯的C-H活化反应来实施。例如,如Angewandte Chemie-International Edition,2013,vol.52,#23,p.6080-6083中所记载的,通式5c所表示的化合物可以如下制造:使用通式5a所表示的化合物和通式5b所表示的化合物,在有机溶剂(例如,N,N二甲基乙酰胺、乙腈等)中,在碱(例如,碳酸钾、碳酸氢钾等)的存在下加入降冰片烯和钯催化剂(例如,双(乙腈)二氯钯(II)等),在70℃~90℃的温度进行反应。

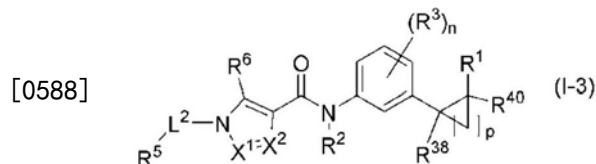
[0583] 在反应步骤式5中,反应5-2是公知的,通过进行卤代反应或所述的光延反应,可以制造通式5e所表示的化合物。

[0584] 对通式5e所表示的化合物进行的羧酸的脱保护、酰胺化和脱保护反应可以以与上述同样的方法实施。

[0585] 在通式(I-A)所表示的化合物中,Q为氧原子,环A为5元含氮芳香族杂环,X为CR⁶,Y为键,L¹为C3-6饱和碳环的化合物,即,通式(I-3)所表示的化合物可通过将反应步骤式5中的通式5f所表示的化合物,以通式6d所表示的化合物进行替换而制造,

[0586] 通式(I-3):

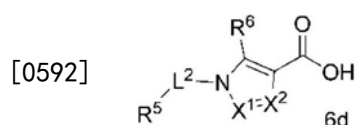
[0587] [化学式49]



[0589] (式中,全部的符号表示与上述相同的意思),

[0590] 通式6d:

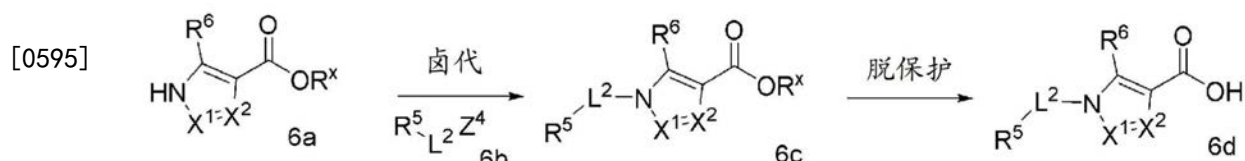
[0591] [化学式50]



[0593] (式中,全部的符号表示与上述相同的意思)。通式6d所表示的化合物可以通过反应步骤式6制造。

[0594] [化学式51]

〈反应步骤式6〉



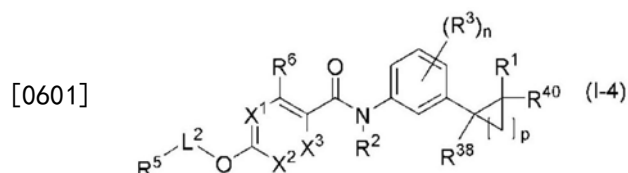
[0596] (式中,全部的符号表示与上述相同的意思)。

[0597] 在反应步骤式6中,卤代反应和羧酸的脱保护反应可以以与上述同样的条件进行。

[0598] 在通式(I-A)所表示的化合物中,Q为氧原子,环A为苯环,Y为氧原子,L¹为C3-6饱和和碳环的化合物,即,通式(I-4)所表示的化合物可以通过如下所示的反应步骤式7来制造

[0599] 通式(I-4) :

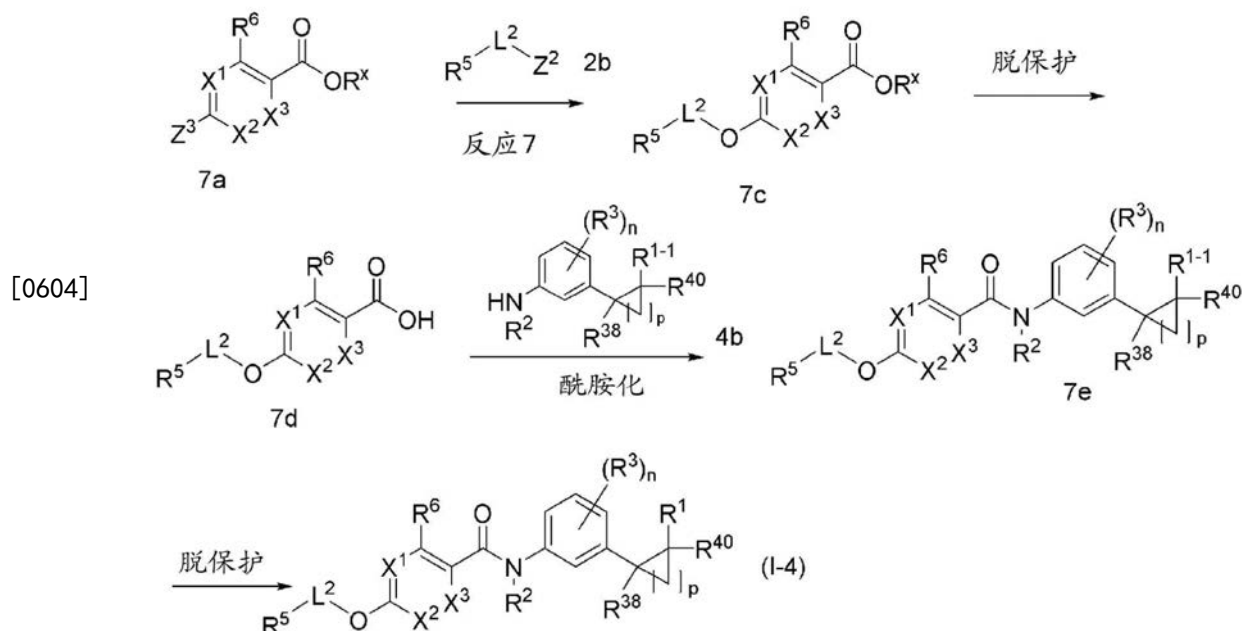
[0600] [化学式52]



[0602] (式中,X¹、X²、X³分别独立地表示CH或CR⁴,其它的符号表示与上述相同的意思)。

[0603] [化学式53]

〈反应步骤式7〉



[0605] (式中,全部的符号表示与上述相同的意思)。

[0606] 在反应步骤式7中,反应7是公知的,Z³为羟基时,可以通过进行所述的光延反应来制造通式7c所表示的化合物。

[0607] Z²为羟基、Z³为卤素原子时,可以通过乌尔曼醚化反应制造通式7c所表示的化合物。

物。

[0608] 该乌尔曼醚化反应是公知的,例如,可以如下进行:在有机溶剂(苯、甲苯、二甲基甲酰胺、二噁烷、四氢呋喃、甲醇、乙腈、二甲氧基乙烷、丙酮等)中,在膦配体(三苯基膦、4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽(Xantphos)等)、碱(乙醇钠、氢氧化钠、氢氧化钾、三乙胺、碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸钾、碳酸铯、碳酸铊、磷酸三钾、氟化铯、氢氧化钡、氟化四丁基铵等)或其水溶液或这些的混合物和催化剂(碘化铜等)的存在下,在室温~130℃下进行反应。

[0609] 在反应步骤式7中,对通式7c所表示的化合物进行的羧酸的脱保护、酰胺化和脱保护反应可以以与上述同样的方法实施。

[0610] 关于本发明化合物中上述所示的以外的化合物,

[0611] 在本说明书中的各反应中,作为起始原料使用的、各通式2a、通式2b、通式2d、通式2f、通式3a、通式3c、通式3e、通式4a、通式4d、通式5a、通式5b、通式5d、通式6a、通式6b和通式7a所表示的化合物是公知的,或通过将公知的方法,例如,Comprehensive Organic Transformations:A Guide to Functional Group Preparations,3rd Edition(Richard C.Larock,John Wiley&Sons Inc,2018)等中记载的方法、或通过对公知的方法的一部分进行了修改的方法等进行组合而能够容易地制造得到。

[0612] 此外,就具有氨基、羧基或羟基的在本发明中使用的化合物而言,根据需要,可以使用以对这些基团通用的保护基,例如T.W.Greene,Protective Groups in Organic Synthesis,Wiley,New York,5th Edition,2014中记载的保护基进行了保护的化合物,在适当的反应工序之后,进行公知的脱保护反应而制造。

[0613] 在本发明中使用的化合物中,具有光学活性的化合物可以通过使用具有光学活性的起始原料或试剂而制造,或通过对外消旋体的制造中间体进行光学拆分,再转化为本发明化合物或对外消旋体的本发明化合物进行光学拆分而制造。

[0614] 该光学拆分是公知的,例如,可以举出使其形成其他具有光学活性的化合物和盐·络合物等,在进行再结晶后,提纯目标化合物或直接使用手性柱等进行分离的方法等。

[0615] 在本说明书中的各反应中,进行加热的反应可以通过使用本领域技术人员公知的水浴、油浴、砂浴或微波进行。

[0616] 在本说明书中的各反应中,可以适宜地使用担载在分子聚合物(例如,聚苯乙烯、聚丙烯酰胺、聚丙烯、聚乙二醇等)上的固相担载试剂。

[0617] 在本说明书中的各反应中,反应生成物可以通过通常的纯化手段,例如,常压下或减压下的蒸馏、使用了二氧化硅凝胶或硅酸镁的高效液相色谱、薄层色谱、离子交换树脂、清除树脂或柱色谱或清洗、再结晶等方法进行纯化。纯化可以在各个反应中进行,也可以在几个反应结束后进行。

[0618] [毒性]

[0619] 本发明化合物的毒性低,因此可以作为医药品安全地使用。

[0620] [适用于医药品]

[0621] 本发明的问题在于创制具有针对EP₂受体的强拮抗活性的化合物,并找出作为EP₂受体活化引起的疾病的预防和/或治疗药而有效的化合物。

[0622] 由于本发明化合物表现出针对EP₂受体的强拮抗活性,因此作为EP₂受体的活化引

起的疾病,例如子宫内膜症、子宫肌瘤、月经过多、腺肌病、月经困难症、慢性骨盆疼痛综合征、癌、炎症性疼痛、神经源性疼痛、头痛、术后的疼痛、间质性膀胱炎、平滑肌瘤、过敏性大肠综合征、阿尔茨海默病、帕金森病、肌肉萎缩性侧索硬化症、多发性硬化症、类风湿、骨关节炎、痛风、过敏性疾病、高血压、脑损伤、缺血、脑卒中、肾疾病、移植排斥反应、动脉粥样硬化症、缺血性心脏病、寻常性痤疮、哮喘、前列腺炎、肾小球肾炎、结节病、血管炎、自身免疫性疾病等的预防和/或治疗剂是有效的。

[0623] 更具体而言,作为癌,例如,可以举出:乳腺癌、卵巢癌、大肠癌(例如,结肠癌等)、肺癌(例如,非小细胞肺癌等)、前列腺癌、头颈部癌(例如,口腔扁平上皮癌、头颈部扁平上皮癌、咽头癌、喉头癌、舌癌、甲状腺癌、听神经鞘瘤等)、淋巴瘤(例如,B细胞淋巴瘤、T细胞淋巴瘤等)、葡萄膜恶性黑色素瘤、胸腺瘤、间皮瘤、食道癌、胃癌、十二指肠癌、肝细胞癌、胆管癌、胆囊癌、胰脏癌、肾细胞癌、肾盂·输尿管癌、膀胱癌、阴茎癌、精巢癌、子宫癌、阴道癌、外阴癌、皮肤癌(例如,恶性黑色素瘤等)、恶性骨肿瘤、软部肉瘤、软骨肉瘤、白血病(例如,急性骨髓性白血病、急性淋巴性白血病、慢性骨髓性白血病、慢性淋巴性白血病等)、骨髓增生异常综合征、脑肿瘤或多发性骨髓瘤等。作为自身免疫性疾病,例如,可以举出:肌肉萎缩性侧索硬化症(ALS)、多发性硬化症、干燥综合征、系统性红斑狼疮、AIDS等。作为过敏性疾病,例如,可以举出:过敏性结膜炎、过敏性鼻炎、接触性皮炎、银屑病等。作为头痛,例如,可以举出:偏头痛、紧张型头痛或它们的混合型头痛或群发性头痛等。

[0624] 要将本发明化合物用于所述疾病的预防和/或治疗的目的,通常,要将作为有效成分的该物质与各种添加剂或溶剂等药学上允许的载体一起制剂化,向全身或局部以经口或非经口的形式进行给药。此处,药学上允许的载体是指一般医药品的制剂中使用的、有效成分以外的物质。药学上允许的载体优选为在其制剂的给药量中不表现药理作用、无害且不阻碍有效成分的治疗效果的载体。此外,药学上允许的载体可以以提高有效成分和制剂的有用性、使制剂化容易化、实现品质的稳定化或提高使用性等为目的而使用。具体而言,可以根据适当的目的是选择如药事日报社2000年刊“医药品添加物事典”(日本医药品添加剂协会編集)等中记载的物质。

[0625] 本发明化合物以药学上的有效量对哺乳动物(优选为人类,更优选为人类患者)进行给药。

[0626] 本发明化合物的给药量根据年龄、体重、症状、希望的治疗效果、给药的路径、治疗的时间等而变化,因此必然会产生变动。通常而言,就一个患者、一次给药而言,在0.1mg到1000mg的范围内进行经口给药,或就一个患者、一次给药而言,在0.01mg到100mg的范围内进行非经口给药或进行静脉内持续给药。

[0627] 当然,如上所述,给药量会因各种条件而变动,因此存在比所述给药量更少的量就已经足够的情况,也存在需要超过范围的情况。

[0628] 作为给药中使用的剂型,例如,可以举出:经口给药用制剂(例:锭剂、胶囊剂、颗粒剂、散剂、经口服液剂、糖浆剂、经口果冻状剂等)、口腔用制剂(例:口腔用锭剂、口腔用喷雾剂、口腔用半固体制剂、含嗽剂等)、注射用制剂(例:注射剂等)、透析用制剂(例:透析用剂等)、吸入用制剂(例:吸入剂等)、眼科用制剂(例:点眼剂、眼软膏剂等)、耳科用制剂(例:点耳剂等)、鼻科用制剂(例:点鼻剂等)、直肠用制剂(例:栓剂、直肠用半固体制剂、肠注剂等)、阴道用制剂(例:阴道锭、阴道用栓剂等)和皮肤用制剂(例:外用固体制剂、外用液剂、

喷雾剂、软膏剂、膏剂、凝胶剂、贴剂等)等。

[0629] [经口给药用制剂]

[0630] 就经口给药用制剂而言,例如包含锭剂、胶囊剂、颗粒剂、散剂、经口服液剂、糖浆剂、经口果冻状剂等。此外,经口给药用制剂中包含:不对有效成分从制剂中的释放性进行特别调节的速崩性制剂和通过固有的制剂设计和制造方法对依照目的而对释放性进行调节的、例如肠溶性制剂、缓释性制剂等释放调节制剂。肠溶性制剂是指以防止有效成分在胃内分解或减轻有效成分对胃的刺激作用等为目的,以使得有效成分不在胃内释放而主要在小肠内释放的方式进行设计的制剂,通常,可以通过使用酸不溶性的肠溶性基剂附加皮膜而制造。缓释性制剂是指以减少给药次数或减轻副作用等为目的,对有效成分从制剂中的释放速度、释放时间、释放部位进行了调节的制剂,通常,可以通过使用适当的缓释化剂而制造。就经口给药用制剂而言,在胶囊剂、颗粒剂、锭剂等中,也可以以使得服用变得容易或防止有效成分的分解等为目的,而使用糖类或糖醇类、高分子化合物等适当的涂层剂来附加剂皮。

[0631] (1) 锭剂

[0632] 锭剂是经口给药的、具有一定形状的固体的制剂,除了素锭、膜涂层锭、糖衣锭、多层锭、有核锭等一般被称为锭剂的锭剂之外,还包含口腔内速崩锭、咀嚼锭、发泡锭、分散锭、溶解锭等。在制造素锭时,通常,使用下述的(a)、(b)或(c)的手法:

[0633] (a) 向有效成分中加入赋形剂、结合剂、崩解剂等添加剂并混合至均质,使用包含水或结合剂的溶液,以适当的方法使其变为粒状后,加入润滑剂等进行混合,并压缩成形;

[0634] (b) 向有效成分中加入赋形剂、结合剂、崩解剂等添加剂并混合至均质,之后直接对其进行压缩成形;或向预先以添加剂制作的颗粒中加入有效成分和润滑剂等混合至均质,之后,进行压缩成形;

[0635] (c) 将向有效成分中加入赋形剂、结合剂等添加剂并混合至均质并以溶剂润湿的捏合物倒入具有特定的模具中进行成形后,通过适当的方法进行干燥。

[0636] 膜涂层锭通常可以通过使用高分子化合物等适当的涂层剂在素锭上附加薄的剂皮而制造。糖衣锭通常可以通过使用包含糖类或糖醇的涂层剂在素锭上附加剂皮而制造。多层锭可以通过使用适当的方法,使组成不同的粉粒体以层状叠层,并压缩成形而制造。有核锭可以通过使组成不同的外层包覆内核锭而制造。此外,锭剂可以使用公知的适当的手法而制成肠溶锭或缓释锭。口腔内速崩锭、咀嚼锭、发泡锭、分散锭和溶解锭是通过适当选择添加剂而对锭剂赋予独特的功能的锭剂,可以参照所述锭剂的制造手法而制造。需要说明的是,口腔内速崩锭是指在口腔内迅速地溶解或崩解而能够服用的锭剂;咀嚼锭是指咀嚼服用的锭剂;发泡锭是指在水中急速地发泡并溶解或分散的锭剂;分散锭是指分散在水中服用的锭剂;溶解锭是指溶解在水中服用的锭剂。发泡锭可以通过将适当的酸性物质、碳酸盐、碳酸氢盐等用作添加剂而制造。

[0637] (2) 胶囊剂

[0638] 胶囊剂是充填至胶囊中或以胶囊基剂包覆成形的制剂,包含硬胶囊剂、软胶囊剂等。硬胶囊剂可以通过以下方式制造:向有效成分中加入赋形剂等添加剂并混合至均质或以适当的方法制成粒状或成形物,之后将其就这样充填至胶囊中或稍微进行成形再进行充填。软胶囊剂可以通过以下方式制造:向有效成分中加入添加剂,之后使用加入了丙三醇、

D-山梨糖醇等以提高塑性的明胶等适当的胶囊基剂,以一定的形状对其进行包覆成形。胶囊剂可以通过公知的适当的手法而制成肠溶性胶囊剂或缓释性胶囊剂,并且也可以向胶囊基剂中加入着色剂或保存剂等。

[0639] (3) 颗粒剂

[0640] 颗粒剂是造粒成粒状的制剂,除了一般被称为颗粒剂的制剂之外,还包含发泡性颗粒剂等。在制造颗粒剂时,通常,使用下述的(a)、(b)或(c)的手法:

[0641] (a) 向粉末状的有效成分中加入赋形剂、结合剂、崩解剂或其它的添加剂并混合至均质后,通过适当的方法制为粒状;

[0642] (b) 向预先制成粒状的有效成分中加入赋形剂等添加剂并混合至均质;

[0643] (c) 向预先制成粒状的有效成分中加入赋形剂等添加剂并混合,通过适当的方法制成粒状。

[0644] 就颗粒剂而言,可以根据需要附加剂皮,此外,可以使用公知的适当的手法制成肠溶性颗粒剂或缓释性颗粒剂。发泡颗粒剂可以通过将适当的酸性物质、碳酸盐、碳酸氢盐等用作添加剂而制造。需要说明的是,发泡颗粒剂是指在水中急速地发泡并溶解或分散的颗粒剂。颗粒剂可以通过调节粒子的大小而制成细粒剂。

[0645] (4) 散剂

[0646] 散剂是粉末状的制剂,通常可以通过向有效成分中添加赋形剂或其它的添加剂并混合至均质而制造。

[0647] (5) 经口服液剂

[0648] 经口服液剂是液态或具有流动性的粘稠凝胶状的制剂,除了一般被称为经口服液剂的制剂之外,还包含酏剂、悬浮剂、乳剂、柠檬水剂等。经口服液剂通常可以通过向有效成分中加入添加剂和纯化水进行混合,溶解或乳化或悬浮至均质,并根据需要进行过滤而制造。酏剂是指具有甜味和芳香的、包含乙醇的澄清的液态的经口服液剂,通常,可以通过向固体的有效成分或其浸出液中加入乙醇、纯化水、着香剂和白糖、其它的糖类或甜味剂并溶解,再通过过滤或其它的方法制成澄清的液体而制造。悬浮剂是指有效成分以微细均质的形式悬浮的经口服液剂,通常,可以通过向固体的有效成分中加入悬浮化剂或其它的添加剂和纯化水或油,通过适当的方法进行悬浮,而使整体均质而制造。乳剂是指有效成分以微细均质的形式乳化的经口服液剂,通常,可以通过向液态的有效成分中加入乳化剂和纯化水,通过适当的方法进行乳化,使整体均质而制造。需要说明的是,柠檬水剂是指具有甜味和酸味的澄清的液态经口服液剂。

[0649] (6) 糖浆剂

[0650] 糖浆剂是包含糖类或甜味剂的、具有粘稠性的液态或固体的制剂,包含糖浆用剂等。糖浆剂通常可以通过向白糖、其它的糖类或甜味剂的溶液或单糖浆中加入有效成分并溶解、混合、悬浮或乳化,根据需要可以将混合液煮沸后,进行热过滤而制造。糖浆用剂是指加入水后会变成糖浆剂的颗粒状或粉末状的制剂,也称为干糖浆剂。糖浆用剂通常使用糖类或甜味剂作为添加剂,可以依照所述颗粒剂或散剂的制造手法而制造。

[0651] (7) 经口果冻状剂

[0652] 经口果冻状剂是没有流动性而成形的凝胶状的制剂,通常,可以通过向有效成分中加入添加剂和高分子凝胶基剂并混合,以适当的方法使其凝胶化,成型成一定的形状而

制造。

[0653] [注射用制剂]

[0654] (1) 注射剂

[0655] 注射剂是对皮下、肌肉内或血管等体内组织、器官进行直接给药的、溶液、悬浮液或乳浊液或在用时溶解或在用时悬浮后进行使用的固体的无菌制剂,除了一般被称为注射剂的制剂之外,还包含冻干注射剂、粉末注射剂、已充填的注射器剂、药筒剂、输液剂、植入式注射剂和持续性注射剂等。在制造注射剂时,通常,使用下述的(a)或(b)的手法:

[0656] (a) 将有效成分直接地、或向有效成分中加入添加剂之后,将其溶解至注射用水、其他的水性溶剂或非水性溶剂等中,进行悬浮或乳化至均质,充填至注射剂用的容器中密封、灭菌;

[0657] (b) 将有效成分直接地、或向有效成分中加入添加剂之后,将其溶解至注射用水、其他的水性溶剂或非水性溶剂等中,悬浮或乳化至均质后将其无菌过滤或在无菌条件下调制至均质,之后充填至注射剂用的容器中密封。

[0658] 冻干注射剂通常可以通过以下方式制造:将有效成分直接地、或将有效成分和赋形剂等添加剂溶解至注射用水中进行无菌过滤之后,将其充填至注射剂用的容器中进行冻干或以专用容器进行冻干后直接充填至容器中。粉末注射剂通常可以通过以下方式制造:将以无菌过滤进行处理后通过晶析而得到的粉末、或向该粉末中加入灭菌处理了的添加剂之后,将其充填至注射剂用的容器中。已充填的注射器剂通常可以通过以下方式制造:将有效成分直接地、或使用有效成分和添加剂调制溶液、悬浮液或乳浊液之后,将其充填至注射筒中。药筒剂是指将充填有药液的药筒装入专用的注射器中而进行使用的注射剂,充填有药液的药筒通常可以通过以下方式制造:将有效成分直接地、或使用有效成分和添加剂调制溶液、悬浮液或乳浊液后,将其充填至药筒中。输液剂是指向静脉内给药的、通常100mL以上的注射剂。植入式注射剂是指以长期释放有效成分为目的、使用用于植入皮下、肌肉内等的器具或通过手术来使用的固体或凝胶状的注射。植入式注射剂通常可以通过使用体内分解性高分子化合物,将其制成颗粒、微珠或凝胶状而制造。持续性注射剂是指以长期释放有效成分为目的,适用于肌肉内等的注射剂,通常,可以通过将有效成分溶解或悬浮于植物油等中或制成使用了体内分解性高分子化合物的微珠的悬浮液而制造。

[0659] 本发明化合物可以为了以下的目的1)至3)而与其他药剂组合,作为组合使用剂而进行给药,

[0660] 1) 该化合物的预防和/或治疗效果的补充和/或增强;

[0661] 2) 该化合物的动态·吸收改善、给药量的减少;和/或

[0662] 3) 该化合物的副作用的减轻。

[0663] 本发明化合物和其他药剂的组合使用剂可以在单个制剂中配比有两种成分的配合剂的形态进行给药,也可以采取以各自的制剂进行给药的形态。如果以该各自的制剂进行给药,则包含同时给药和具有时间差的给药。此外,就具有时间差的给药而言,可以先给药本发明化合物,后给药其他药剂,也可以先给药其他药剂,后给药本发明化合物。各给药方法可以相同也可以不同。

[0664] 所述组合使用剂发挥预防和/或治疗效果的疾病无特别限制,只要在该疾病中本发明化合物的预防和/或治疗效果得到补充和/或增强即可。

[0665] 作为用于补充和/或增强本发明化合物针对癌的预防和/或治疗效果的其他药剂,例如,可以举出:烷化剂、代谢拮抗剂、抗癌性抗生素、植物性制剂、激素剂、铂化合物、拓扑异构酶抑制剂、激酶抑制剂、抗CD20抗体、抗HER2抗体、抗EGFR抗体、抗VEGF抗体、蛋白酶体抑制剂、HDAC抑制剂、和免疫调整药等。

[0666] 作为烷化剂,例如,可以举出:环磷酰胺、异环磷酰胺、达卡巴嗪、替莫唑胺、盐酸尼莫司汀、雷尼莫司汀、苯达莫司汀、噻替派和卡巴酞等。

[0667] 作为代谢拮抗剂,例如,可以举出:甲氨蝶呤、培美曲塞、氟尿嘧啶、替加氟、替加氟·尿嘧啶、替加氟·吉美嘧啶·奥替拉西钾、去氧氟尿苷、卡培他滨、阿糖胞苷、盐酸吉西他滨、氟达拉滨、奈拉滨、卡莫氟和盐酸丙卡巴肼等。

[0668] 作为抗癌性抗生素,例如,可以举出:丝裂霉素C、盐酸多柔比星、盐酸阿柔比星、盐酸吡柔比星、表柔比星、色霉素A3、博来霉素、硫酸匹来霉素和吡柔比星等。

[0669] 作为植物性制剂,例如,可以举出:盐酸伊立替康、依托泊苷、硫酸长春新碱、硫酸长春碱、硫酸长春地辛、酒石酸长春瑞滨、多西紫杉醇水合物、甲磺酸艾日布林和紫杉醇等。

[0670] 作为激素剂,例如,可以举出:雌二醇磷酸钠、氟他胺、比卡鲁胺、醋酸戈舍瑞林、醋酸亮丙瑞林、柠檬酸他莫昔芬、柠檬酸曲米芬、阿那曲唑、来曲唑、依西美坦、美匹司坦、甲羟孕酮醋酸酯、环硫醇、磷苯酯、法卓唑、氢氯维酮、氢氯米特等。

[0671] 作为铂化合物,例如,可以举出:卡铂、顺铂、奈达铂和奥沙利铂等。

[0672] 作为拓扑异构酶抑制剂的例子,例如,可以举出:托泊替康、索布唑烷等。

[0673] 作为激酶抑制剂,例如可以举出:作为EGFR抑制剂的厄洛替尼、吉非替尼、阿法替尼;作为HER2抑制剂的拉帕替尼;作为BCR-ABL抑制剂的伊马替尼;作为ALK抑制剂的克唑替尼;作为多激酶抑制剂的瑞戈非尼和达沙替尼等。

[0674] 作为抗CD20抗体,例如,可以举出:利妥昔单抗、替伊莫单抗(ibrutumomab)、ibrutumomabtixetan和奥瑞珠单抗(ocrelizumab)等。

[0675] 作为抗HER2抗体,例如,可以举出曲妥珠单抗、曲妥珠单抗-emtansine和帕妥珠单抗等。

[0676] 作为抗EGFR抗体,例如,可以举出西妥昔单抗和帕尼单抗等。

[0677] 作为抗VEGF抗体,例如,可以举出贝伐单抗等。

[0678] 作为蛋白酶体抑制剂,例如,可以举出硼替佐米等。

[0679] 作为HDAC抑制剂,例如,可以举出伏立诺他等。

[0680] 作为免疫调整药,例如,可以举出沙利度胺、来那度胺、泊马度胺、BCG和干扰素制剂等。

[0681] 就其他药剂而言,可以将任意2种以上组合进行给药。

[0682] 此外,就补充和/或增强本发明化合物的预防和/或治疗效果的其他药剂而言,只要是基于所述的机制,则不仅包含目前已发现的药剂,也包含今后将会发现的药剂。

[0683] 只要不作其他定义,则本说明书中使用的全部的技术性、科学性用语和缩略语,与本发明的所属领域的本领域技术人员的普遍理解具有同样的意思。

[0684] 此外,在本说明书中明示地引用的所有专利文献和非专利文献或参考文献的内容,全部都可作为本说明书的一部分而引用。

[0685] [合成实施例]

[0686] 基于色谱的分离处和TLC处所示的括号内的溶剂表示使用的溶出溶剂或展开溶剂,比例表示体积比。

[0687] NMR处所示的括号内的溶剂表示测定中使用的溶剂。

[0688] 本说明书中使用的化合物名称,一般是使用依照IUPAC规则进行命名的程序ACD/Name(注册商标),或使用Chemdraw Ultra(版本12.0,Cambridge Soft公司制造)或依照IUPAC命名法进行命名的。

[0689] LC-MS/ELSD是以下述条件进行的。

[0690] 条件A;

[0691] 柱:Waters Triart C₁₈(粒径: 1.9×10^{-6} m;柱长: 30×2.0 mm I.D.);流速:1.0mL/min;柱温度:30℃;移动相(A):0.1%三氟乙酸水溶液(在下文中,简称为TFA);移动相(B):0.1%TFA-乙腈溶液;梯度(记载了移动相(A):移动相(B)的比率):[0分钟]95:5;[0.1分钟]95:5;[1.2分钟]5:95;[1.4分钟]5:95;[1.41分钟]95:5;[1.5分钟]95:5;检测器:UV(PDA)、ELSD、MS。

[0692] 条件B;

[0693] 柱:Waters Triart C₁₈(粒径: 1.9×10^{-6} m;柱长: 30×2.0 mm I.D.);流速:1.0mL/min;柱温度:30℃;移动相(A):0.1%TFA;移动相(B):0.1%TFA-乙腈溶液;梯度(记载了移动相(A):移动相(B)的比率):[0分钟]95:5;[0.15分钟]95:5;[1.15分钟]5:95;[2.80分钟]5:95;[2.81分钟]95:5;[3分钟]95:5;检测器:UV(PDA)、ELSD、MS。

[0694] 条件C;

[0695] 柱:ACQUITY UPLC BEH C₁₈(粒径: 1.7×10^{-6} m;柱长: 50×2.1 mm);流速:0.6mL/min;柱温度:35℃;移动相(A):0.1%TFA;移动相(B):0.1%TFA-乙腈溶液;梯度(记载了移动相(A):移动相(B)的比率):[0分钟]97:3;[0.4分钟]97:3;[2.5分钟]2:98;[3.5分钟]2:98;[4.01分钟]97:3;检测器:UV(PDA)、ELSD、MS。

[0696] 条件D;

[0697] 柱:Xbridge C₁₈(粒径: 3.5×10^{-6} m);流速:1.000mL/min;柱温度:35℃;移动相(A):10mM碳酸氢铵水溶液;移动相(B):乙腈;梯度(记载了移动相(A):移动相(B)的比率):[0分钟]95:5;[0.8分钟]95:5;[5分钟]2:98;[6分钟]2:98;[8.01分钟]95:5;检测器:UV(PDA)、ELSD、MS。

[0698] 条件E;

[0699] 柱:ACQUITY UPLC BEH C₁₈(粒径: 1.7×10^{-6} m;柱长: 50×2.1 mm);流速:0.6mL/min;柱温度:35℃;移动相(A):0.05%TFA;移动相(B):0.05%TFA-乙腈溶液;梯度(记载了移动相(A):移动相(B)的比率):[0分钟]97:3;[0.4分钟]97:3;[2.5分钟]2:98;[3.5分钟]2:98;[3.8分钟]97:3;检测器:UV(PDA)、ELSD、MS。

[0700] 条件F;

[0701] 柱:ACQUITY UPLC BEH C₁₈(粒径: 1.7×10^{-6} m;柱长: 50×2.1 mm);流速:0.6mL/min;柱温度:35℃;移动相(A):0.07%TFA;移动相(B):0.07%TFA-乙腈溶液;梯度(记载了移动相(A):移动相(B)的比率):[0分钟]97:3;[0.4分钟]97:3;[2.5分钟]2:98;[3.5分钟]2:98;[3.8分钟]97:3;检测器:UV(PDA)、ELSD、MS。

[0702] 就HPLC保持时间而言,若无特别记载,则表示所述LC-MS/ELSD中记载的条件A的保

持时间。

[0703] 微波反应装置使用了Biotage公司制造的Initiator 60EXP。

[0704] 使用高效液相色谱(在下文中,简称为HPLC)的分离纯化是通过下述的条件进行的。

[0705] 移动相A(0.1%TFA):移动相B(0.1%TFA/乙腈)=95:5→5:95

[0706] 参考例1:5-(3-苯基丙基)-1H-吡咯-2-羧酸乙酯

[0707] 向1H-吡咯-2-羧酸乙酯(CAS编号:2199-43-1,2.50g)的N,N-二甲基乙酰胺(在下文中,简称为DMA)(3mL)溶液中,加入双环[2.2.2]-2-庚烯(在下文中,简称为降冰片烯)(CAS编号:498-66-8,3.40g)、碳酸氢钾(5.40g)、双(乙腈)二氯钼(II)(CAS编号:14592-56-4,230mg),使用超音波进行脱气。向反应混合液中加入1-溴-3-苯基丙烷(CAS编号:637-59-2,7.20g),在90℃下搅拌20小时。用乙酸乙酯:己烷(1:1)稀释反应液,以Celite(商品名)进行了过滤。用饱和氯化铵水溶液以及饱和食盐水清洗滤液,以无水硫酸钠进行干燥后,进行了减压浓缩。将得到的残渣通过二氧化硅凝胶柱色谱(己烷:乙酸乙酯=95:5→3:1)进行纯化,从而获得了具有以下的物理性质值的标题化合物(3.82g)。

[0708] HPLC保持时间(分钟):1.12;

[0709] MS(ESI,Pos.):258(M+H)⁺。

[0710] 参考例2:1-(丁烷-2-基)-5-(3-苯基丙基)-1H-吡咯-2-羧酸乙酯

[0711] 向参考例1中制造的化合物(0.27g)的甲苯(5mL)溶液中加入2-丁醇(0.78g)以及氰基亚甲基三丁基正膦(在下文中,简称为CMBP)(CAS编号:157141-27-0,0.76g),使用微波装置在130℃下搅拌3小时。将反应液减压浓缩,将得到的残渣通过二氧化硅凝胶柱色谱(己烷:乙酸乙酯=100:0→9:1)进行纯化,从而获得了具有以下的物理性质值的标题化合物(0.24g)。

[0712] HPLC保持时间(分钟):1.34;

[0713] MS(ESI,Pos.):314(M+H)⁺。

[0714] 参考例3:1-(丁烷-2-基)-5-(3-苯基丙基)-1H-吡咯-2-羧酸

[0715] 向参考例2中制造的化合物(0.24g)的1,2-二甲氧基乙烷(在下文中,简称为DME)(2mL)溶液中加入甲醇(2mL)以及50%氢氧化钾水溶液(1mL),在90℃下搅拌22小时。用放冷后1N盐酸将反应液调整至酸性,以乙酸乙酯进行了提取。以无水硫酸钠干燥有机层后,进行了减压浓缩。将得到的残渣通过二氧化硅凝胶柱色谱(己烷:乙酸乙酯=95:5→4:1)进行纯化,从而获得了具有以下的物理性质值的标题化合物(0.18g)。

[0716] HPLC保持时间(分钟):1.13;

[0717] MS(ESI,Pos.):286(M+H)⁺。

[0718] 参考例3-1~3-2:

[0719] 使用对应的醇体代替2-丁醇,进行与参考例2→参考例3相同的反应,从而获得了具有以下的物理性质值的标题化合物。

[0720] 参考例3-1:1-[(2S)-丁烷-2-基]-5-(3-苯基丙基)-1H-吡咯-2-羧酸

[0721] HPLC保持时间(分钟):1.10;

[0722] MS(ESI,Pos.):286(M+H)⁺。

[0723] 参考例3-2:5-(3-苯基丙基)-1-(丙烷-2-基)-1H-吡咯-2-羧酸

[0724] HPLC保持时间(分钟):1.10;

[0725] MS (ESI, Pos.): 272 (M+H)⁺。

[0726] 参考例4:rel-(1R,2S)-2-[3-氨基-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷-1-羧酸乙酯 外消旋混合物

[0727] 向5-溴-2-(三氟甲基)苯胺(CAS编号:703-91-3,3g)的1,4-二噁烷(60mL)溶液中加入2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)环丙烷羧酸乙酯(CAS编号:1215107-29-1,3g)、2M磷酸钾水溶液(18.8mL)以及[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)-二氯甲烷加成物(CAS编号:95464-05-4,1g),在100℃下搅拌2小时。以乙酸乙酯稀释反应液,用水和饱和食盐水进行清洗,以无水硫酸钠干燥后进行了减压浓缩。将得到的残渣用HPLC进行纯化,从而获得了具有以下物理性质值的标题化合物(0.8g)。

[0728] HPLC保持时间(分钟):1.03;

[0729] MS (ESI, Pos.): 273 (M+H)⁺。

[0730] 参考例5:5-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-2-(三氟甲基)苯胺

[0731] 向5-溴-2-(三氟甲基)苯胺(1g)以及双(新戊基乙醇酸酯)二硼(CAS编号:201733-56-4,1.9g)的二甲基亚砷(在下文中,简称为DMSO)(10mL)溶液中,添加乙酸钾(1.2g)以及[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)-二氯甲烷加成物(340mg),在100℃下搅拌2小时。用水稀释反应液并以2-甲氧基-2-甲基丙烷(在下文中,简称为MTBE)进行了提取。用饱和食盐水清洗有机层,以无水硫酸钠干燥后进行了减压浓缩。将得到的残渣通过二氧化硅凝胶柱色谱(己烷:乙酸乙酯=9:1→0:1)进行纯化,从而获得了具有以下物理性质值的标题化合物(1g)。

[0732] ¹H-NMR (CDCl₃): δ1.55, 3.76, 4.06-4.15, 7.16-7.21, 7.39-7.42。

[0733] 参考例6:(1R,2S)-2-[3-氨基-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷-1-羧酸乙酯

[0734] 向参考例5中制造的化合物(491mg)以及(1S,2S)-2-碘环丙烷羧酸乙酯(CAS编号:1629125-76-3,400mg)的1,4-二噁烷(10mL)溶液中,加入2M碳酸铯水溶液(2.2mL)、氯(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯基)(2'-氨基联苯基-2-基)钯(II)(在下文中,简称为XPhos Pd G2)(CAS编号:1310584-14-5,236mg),在100℃下搅拌4.5小时。以乙酸乙酯稀释反应液,用水和饱和食盐水进行清洗,以无水硫酸钠干燥后进行了减压浓缩。将得到的残渣通过二氧化硅凝胶柱色谱(NH二氧化硅)(己烷:乙酸乙酯=9:1→0:1)以及二氧化硅凝胶柱色谱(己烷:乙酸乙酯=9:1→1:1)进行纯化,从而获得了具有以下物理性质值的标题化合物(110mg)。

[0735] HPLC保持时间(分钟):0.95;

[0736] MS (ESI, Pos.): 274 (M+H)⁺。

[0737] 参考例7:(1R,2S)-2-[5-氨基-2-氯-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷-1-羧酸乙酯

[0738] 向参考例6中制造的化合物(50mg)的DMF(1mL)溶液中加入N-氯琥珀酰亚胺(CAS编号:128-09-6,37mg),在60℃下搅拌1小时。将反应液通过二氧化硅凝胶柱色谱(己烷:乙酸乙酯=9:1→0:1)进行纯化,从而获得了具有以下物理性质值的标题化合物(13mg)。

[0739] HPLC保持时间(分钟):1.02;

[0740] MS (ESI, Pos.): 308 (M+H)⁺。

[0741] 参考例8:rel-(1R,2S)-2-[3-{[1-(丁烷-2-基)-5-(3-苯基丙基)-1H-吡咯-2-羧

基]氨基}-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷-1-羧酸乙酯 外消旋混合物

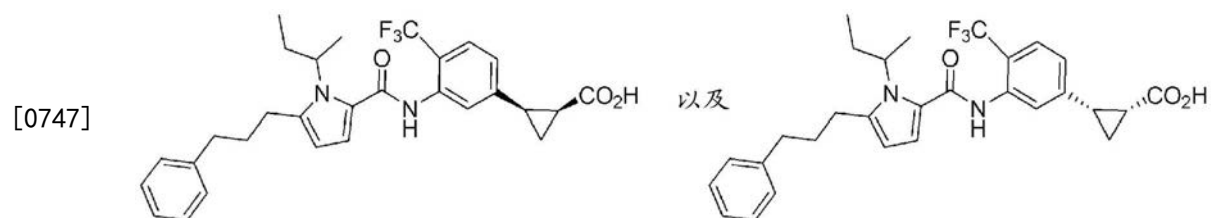
[0742] 向参考例4中制造的化合物(105mg)以及参考例3中制造的化合物(100mg)的二氯甲烷(1mL)溶液中加入N,N-二异丙基乙胺(在下文中,简称为DIPEA)(CAS编号:7087-68-5, 135mg)以及N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐(在下文中,简称为TCFH)(CAS编号: 94790-35-9, 147mg),在室温下搅拌13小时。将反应液减压浓缩,以HPLC进行纯化,从而获得了具有以下的物理性质值的标题化合物(100mg)。

[0743] HPLC保持时间(分钟):1.39;

[0744] MS(ESI,Pos.):541(M+H)⁺。

[0745] 实施例1:rel-(1R,2S)-2-[3-([1-仲丁基-5-(3-苯基丙基)-1H-吡咯-2-羰基]氨基)-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸 外消旋混合物

[0746] [化学式54]



[0748] 向参考例8中制造的化合物(95mg)的四氢呋喃(在下文中,简称为THF)(2.5mL)以及甲醇(2.5mL)溶液中加入5N氢氧化钠水溶液(0.5mL),在室温下搅拌3.5小时。用5N盐酸中和反应液,以乙酸乙酯进行了提取。用饱和食盐水清洗有机层,以无水硫酸钠干燥后进行减压浓缩,从而获得了具有以下的物理性质值的本发明化合物(82mg)。

[0749] HPLC保持时间(分钟):1.22;

[0750] MS(ESI,Pos.):513(M+H)⁺;

[0751] ¹H-NMR(CDCl₃):δ0.58-0.82,1.34-1.53,1.61-2.22,2.54-2.81,4.63-5.18,5.93-6.04,6.58-6.71,7.07-7.13,7.17-7.24,7.28-7.35,7.46-7.54,7.86-7.97,8.06-8.18。

[0752] 参考例9:N-[5-溴-2-(三氟甲基)苯基]-1-[(2S)-丁烷-2-基]-5-(3-苯基丙基)-1H-吡咯-2-甲酰胺

[0753] 使用5-溴-2-(三氟甲基)苯胺代替参考例4中制造的化合物,使用参考例3-1中制造的化合物代替参考例3中制造的化合物,进行与参考例8相同的反应,从而获得了具有以下物理性质的标题化合物。

[0754] HPLC保持时间(分钟):1.43;

[0755] MS(ESI,Pos.):507(M+H)⁺。

[0756] 参考例10:2-[3-([1-[(2S)-丁烷-2-基]-5-(3-苯基丙基)-1H-吡咯-2-羰基]氨基)-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷-1-羧酸乙酯

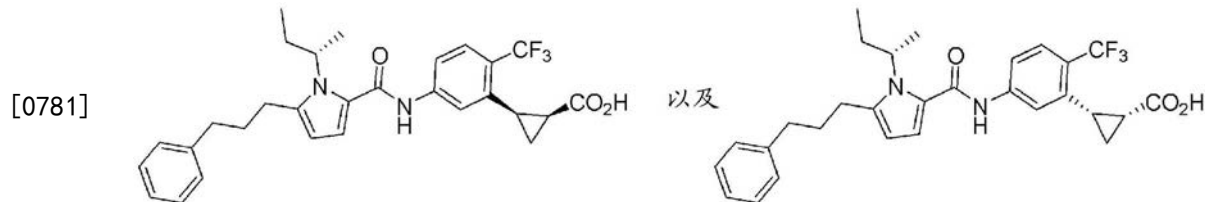
[0757] 向参考例9中制造的化合物(200mg)的1,4-二噁烷溶液(2mL)中加入2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)环丙烷羧酸乙酯(94mg)、2M磷酸钾水溶液(0.59mL)以及[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)-二氯甲烷加成物(96mg),使用微波装置在120℃下搅拌1小时。将该反应液不进行纯化,直接用于下一反应中。

[0758] 实施例2:rel-(1R,2S)-2-[3-([1-[(2S)-2-丁基]-5-(3-苯基丙基)-1H-吡咯-2-羰基]氨基)-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸 非对映体混合物

[0778] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0.76, 1.36-1.47, 1.52, 1.57-1.66, 1.71-2.08, 2.31, 2.49-2.61, 2.65-2.81, 4.43-5.37, 5.95, 6.59, 6.65, 7.09-7.36, 7.49-7.57。

[0779] 实施例2-3:rel-(1R,2S)-2-{5-[(1-[(2S)-2-丁基]-5-(3-苯基丙基)-1H-吡咯-2-基]羰基)氨基]-2-(三氟甲基)苯基}环丙烷羧酸 非对映体混合物

[0780] [化学式58]



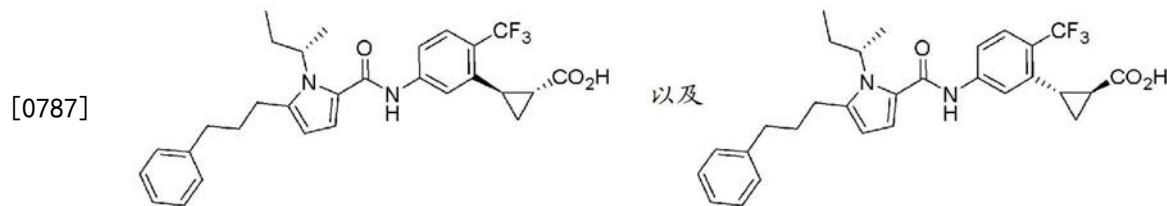
[0782] HPLC保持时间(分钟):1.41;

[0783] MS (ESI, Pos.): 513 (M+H) $^+$;

[0784] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0.73-0.80, 1.42-1.57, 1.95-2.09, 2.14-2.28, 2.61-2.87, 4.32-5.33, 5.97, 6.67, 7.17-7.36, 7.42, 7.54-7.59, 7.62-7.78。

[0785] 实施例2-4:rel-(1R,2R)-2-{5-[(1-[(2S)-2-丁基]-5-(3-苯基丙基)-1H-吡咯-2-基]羰基)氨基]-2-(三氟甲基)苯基}环丙烷羧酸 非对映体混合物

[0786] [化学式59]



[0788] HPLC保持时间(分钟):1.43;

[0789] MS (ESI, Pos.): 513 (M+H) $^+$;

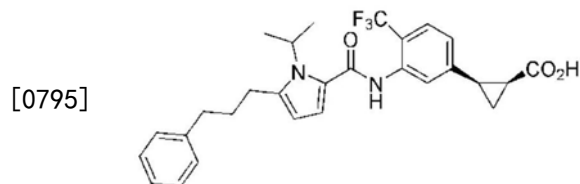
[0790] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0.77, 1.47-1.57, 1.63-1.88, 1.90-2.08, 2.63-2.93, 4.26-5.25, 5.98, 6.66, 7.12-7.34, 7.39, 7.44-7.50, 7.57-7.62, 7.68。

[0791] 实施例3-1~3-2:

[0792] 使用异丙醇代替2-丁醇,使用对应的硼酸酯代替2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)环丙烷羧酸乙酯,进行与参考例2→参考例3→参考例9→参考例10→实施例1相同的反应,从而获得了具有下述物理性质值的本发明化合物。

[0793] 实施例3-1:(1S,2R)-2-[3-({1-异丙基-5-(3-苯基丙基)-1H-吡咯-2-基}羰基)氨基]-4-(三氟甲基)苯基}环丙烷羧酸

[0794] [化学式60]



[0796] HPLC保持时间(分钟):1.19;

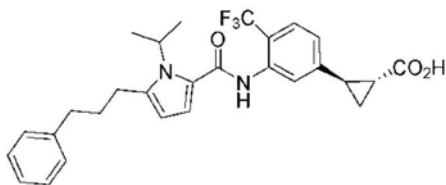
[0797] MS (ESI, Pos.): 499 (M+H) $^+$;

[0798] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.39-1.47, 1.52, 1.64-1.74, 1.96-2.13, 2.58-2.80, 5.00-5.21, 5.97, 6.65, 6.90-7.17, 7.17-7.24, 7.28-7.36, 7.48, 7.95, 8.26。

[0799] 实施例3-2: (1R,2R)-2-[3-([1-异丙基-5-(3-苯基丙基)-1H-吡咯-2-基]羰基)氨基]-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸

[0800] [化学式61]

[0801]



[0802] HPLC保持时间(分钟):1.21;

[0803] MS (ESI, Pos.): 499 (M+H) $^+$;

[0804] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.45-1.51, 1.54, 1.66-1.76, 1.96-2.09, 2.60-2.83, 5.05-5.18, 5.97, 6.65, 6.89, 7.18-7.24, 7.28-7.34, 7.51, 7.98, 8.17。

[0805] 参考例11:4-碘-1-甲氧基-2-硝基苯

[0806] 向1-氟-4-碘-2-硝基苯(CAS编号:364-75-0, 3.2g)的甲醇(10mL)溶液中加入28%甲醇钠的甲醇溶液(7.3mL),在50℃下搅拌15小时。以乙酸乙酯稀释反应液,用水和饱和食盐水进行清洗后,以无水硫酸钠进行干燥并进行减压浓缩,从而获得了具有以下的物理性质值的标题化合物(3.3g)。

[0807] HPLC保持时间(分钟):0.94;

[0808] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 3.95, 6.87, 7.81, 8.12。

[0809] 参考例12:5-碘-2-甲氧基苯胺

[0810] 向参考例11中制造的化合物(2.3g)的乙酸(10mL)溶液中加入水(1mL)以及铁粉(1.4g),在50℃下搅拌6小时。用MTBE和己烷稀释反应液,以Celite(商品名)进行了过滤。用2N氢氧化钠水溶液和饱和食盐水清洗滤液,以无水硫酸钠干燥后进行了减压浓缩。将得到的残渣通过二氧化硅胶柱色谱(NH二氧化硅)(己烷:乙酸乙酯=9:1→1:1)进行纯化,从而获得了具有以下的物理性质值的标题化合物(1.8g)。

[0811] HPLC保持时间(分钟):0.63;

[0812] MS (ESI, Pos.): 250 (M+H) $^+$ 。

[0813] 参考例13:1-[(2S)-丁烷-2-基]-N-(5-碘-2-甲氧基苯基)-5-(3-苯基丙基)-1H-吡咯-2-甲酰胺

[0814] 使用参考例12中制造的化合物代替参考例4中制造的化合物,使用参考例3-1中制造的化合物代替参考例3中制造的化合物,进行与参考例8相同的反应,从而获得了具有以下物理性质的标题化合物。

[0815] HPLC保持时间(分钟):1.41;

[0816] MS (ESI, Pos.): 517 (M+H) $^+$ 。

[0817] 参考例14:1-[(2S)-丁烷-2-基]-N-[5-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-2-甲氧基苯基]-5-(3-苯基丙基)-1H-吡咯-2-甲酰胺

[0818] 向参考例13中制造的化合物(50mg)以及双(新戊基乙醇酸酯)二硼(43mg)的DMSO(1mL)溶液中加入乙酸钾(28mg)以及[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)-二氯甲烷

加成物 (8mg), 在100℃下搅拌1小时。用MTBE稀释反应液, 用水和饱和食盐水进行清洗, 以无水硫酸钠干燥后进行了减压浓缩。将得到的残渣通过二氧化硅凝胶柱色谱 (己烷: 乙酸乙酯 = 9:1 → 0:1) 进行纯化, 从而获得了具有以下物理性质值的标题化合物 (35mg)。

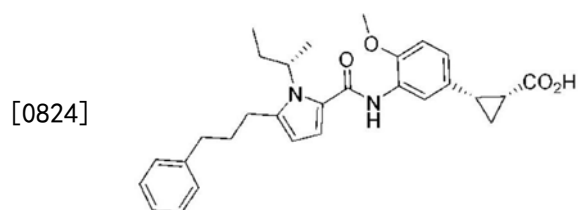
[0819] HPLC保持时间(分钟):1.14。

[0820] 参考例15: (1R,2S)-2-{3-[(1-[(2S)-2-丁基]-5-(3-苯基丙基)-1H-吡咯-2-基]羰基)氨基]-4-甲氧基苯基}环丙烷羧酸乙酯

[0821] 向参考例14中制造的化合物 (35mg) 和 (1S,2S)-2-碘环丙烷羧酸乙酯 (22.3mg) 的 1,4-二噁烷溶液 (1mL) 中加入 2M 碳酸铯水溶液 (0.17mL) 以及 XPhos PdG2 (11mg), 在 100℃ 下搅拌 30 分钟。将反应液不进行纯化直接用于下一反应。

[0822] 实施例4: (1R,2S) -2-{3-[(1-[(2S)-2-丁基]-5-(3-苯基丙基)-1H-吡咯-2-基]羰基)氨基]-4-甲氧基苯基} 环丙烷羧酸

[0823] [化学式62]



[0825] 向参考例15的反应液中加入甲醇(1mL)以及5N氢氧化钠水溶液(1mL),在50℃下搅拌1小时。使反应液恢复至室温,用5N盐酸中和以MTBE进行了提取。用饱和食盐水清洗有机层,以无水硫酸钠干燥后进行了减压浓缩。将得到的残渣通过HPLC进行纯化,从而获得了具有以下物理性质值的本发明化合物(3mg)。

[0826] HPLC保持时间(分钟):1.39:

[0827] MS (ESI, Pos.) : 475 (M+H)⁺.

[0828] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0.72-0.81, 1.33-1.44, 1.48-1.55, 1.62-1.71, 1.75-2.16, 2.59-2.79, 3.83-3.87, 4.62-5.16, 5.93-5.99, 6.59-6.66, 6.75-6.81, 6.87-6.94, 7.14-7.24, 7.27-7.35, 8.17-8.27, 8.32-8.36.

[0829] 参考例16: (1R,2S,5R)-5-甲基-2-(丙烷-2-基)环己基rel-(1R,2S)-2-[3-({1-[(2S)-丁烷-2-基]-5-(3-苯基丙基)-1H-吡咯-2-羰基}氨基)-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷-1-羧化物 非对映体混合物

[0830] 向实施例2中制造的化合物(50mg)的二氯甲烷(1mL)和乙腈(1mL)溶液中加入DIPEA(63mg)、L-薄荷醇(45mg)、4-二甲基氨基吡啶(在下文中,简称为DMAP)以及1-(氯-1-吡咯烷基亚甲基)吡咯烷六氟磷酸盐(在下文中,简称为CyCIU)(CAS编号:135540-11-3, 65mg),在70℃下搅拌2小时。将反应液浓缩,用于以下的拆分中。

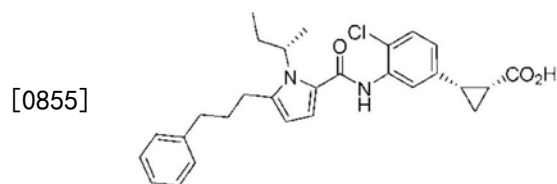
[0831] 参考例16-1~16-2:拆分

[0832] 将参考例16中得到的混合物通过HPLC进行纯化,从而获得了具有以下的物理性质值的标题化合物。

[0833] 参考例16-1: (1R,2S,5R) -5-甲基-2-(丙烷-2-基) 环己基 (1S,2R) -2-[3-({1-[(2S)-丁烷-2-基]-5-(3-苯基丙基)-1H-吡咯-2-羰基} 氨基)-4-(三氟甲基) 苯基] 环丙烷-1-羧化物

[0853] 实施例7: (1R,2S)-2-{3-[(1-[(2S)-2-丁基]-5-(3-苯基丙基)-1H-吡咯-2-基]羰基)氨基}-4-氯苯基}环丙烷羧酸

[0854] [化学式65]



[0856] 使用5-溴-2-氯苯胺代替参考例4中制造的化合物,进行与参考例9→参考例10→实施例1相同的操作,从而获得了具有下述物理性质值的本发明化合物。

[0857] HPLC保持时间(分钟):1.41;

[0858] MS (ESI, Pos.): 479 (M+H)⁺;

[0859] ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ0.62-0.69, 1.11-1.51, 1.63-2.12, 2.34-2.80, 4.58-5.26, 5.88-6.00, 6.83-6.88, 6.97-7.07, 7.12-7.41, 7.50-7.56, 9.20-9.24, 11.90。

[0860] 参考例17: 5-[2-(苄氧基)乙基]-1H-吡咯-2-羧酸乙酯

[0861] 向1H-吡咯-2-羧酸乙酯(37g)以及降冰片烯(50g)的DMA(265mL)溶液中加入碳酸氢钾(80g)、2-溴乙氧基甲基苯(CAS编号:1462-37-9, 57g)以及双(乙腈)二氯钡(II)(3.5g),在100℃下搅拌24小时。向反应液中加水,以Celite(商品名)过滤,以乙酸乙酯对滤液进行了提取。用水和饱和食盐水清洗有机层,以无水硫酸钠干燥后进行了减压浓缩。将得到的残渣通过二氧化硅凝胶柱色谱(己烷:乙酸乙酯=8:1→6:1)进行了纯化。将得到的残渣溶解至庚烷中,用甲醇和水的比例为1:1的混合液清洗,将庚烷层以无水硫酸钠干燥后进行了减压浓缩。将得到的残渣用二氧化硅凝胶柱色谱(己烷:乙酸乙酯=99:1→6:4)进行纯化,从而获得了具有以下物理性质值的标题化合物(11g)。

[0862] TLC:Rf 0.34(己烷:乙酸乙酯=5:1);

[0863] HPLC保持时间(分钟):1.04;

[0864] MS (ESI, Pos.): 274 (M+H)⁺。

[0865] 参考例18: 5-[2-(苄氧基)乙基]-1-[(2S)-丁烷-2-基]-1H-吡咯-2-羧酸乙酯

[0866] 向参考例17中制造的化合物(6g)的甲苯(22mL)溶液中加入(R)-(-)-2-丁醇(CAS编号:14898-79-4, 12mL)以及CMBP(12mL),使用微波装置在130℃下搅拌3小时。将反应液减压浓缩,将得到的残渣用二氧化硅凝胶柱色谱(己烷:乙酸乙酯=95:5)进行纯化,从而获得了具有以下物理性质值的标题化合物(4.6g)。

[0867] HPLC保持时间(分钟):1.32;

[0868] MS (ESI, Pos.): 330 (M+H)⁺。

[0869] 参考例19: 5-[2-(苄氧基)乙基]-1-[(2S)-丁烷-2-基]-1H-吡咯-2-羧酸

[0870] 向参考例18中制造的化合物(3g)的1-甲基吡咯烷酮(在下文中,简称为NMP)(8mL)以及甲醇(2.7mL)的溶液中加入50%氢氧化钾水溶液(2.7mL),在85℃下搅拌1小时。向反应液中加入MTBE,冰冷后以10%的磷酸水溶液调整至pH5,以乙酸乙酯进行了提取。用水和饱和食盐水清洗有机层,以无水硫酸钠干燥后进行减压浓缩,从而获得了具有以下物理性质值的标题化合物(2.7g)。

[0871] ¹H-NMR (CDCl₃): δ0.69-0.80, 1.45-1.55, 1.74-1.92, 1.96-2.08, 2.91-3.11, 3.69-

3.78, 4.53-4.59, 5.16-5.92, 5.95-6.02, 7.09-7.15, 7.27-7.40。

[0872] 参考例20: 1R,2S)-2-{3-[(5-[2-(苄氧基)乙基]-1-[(2S)-2-丁基]-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基}-4-(三氟甲基)苯基}环丙烷羧酸乙酯

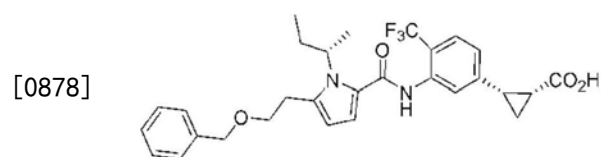
[0873] 使用参考例19中制造的化合物代替参考例3中制造的化合物,使用参考例6中制造的化合物代替参考例4中制造的化合物,进行与参考例8相同的操作,从而获得了具有以下物理性质值的标题化合物(305mg)。

[0874] HPLC保持时间(分钟):1.27;

[0875] MS (ESI, Pos.): 557 (M+H)⁺。

[0876] 实施例8: 1R,2S)-2-{3-[(5-[2-(苄氧基)乙基]-1-[(2S)-2-丁基]-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基}-4-(三氟甲基)苯基}环丙烷羧酸

[0877] [化学式66]



[0879] 使用参考例20中制造的化合物代替参考例8中制造的化合物,进行与实施例1相同的操作,从而获得了具有以下物理性质值的本发明化合物。

[0880] HPLC保持时间(分钟):1.13;

[0881] MS (ESI, Pos.): 529 (M+H)⁺;

[0882] ¹H-NMR (CDCl₃): δ0.61-0.70, 1.05-1.31, 1.33-1.46, 1.80-2.03, 2.20-2.39, 2.93-3.02, 3.69-3.75, 4.53-4.57, 4.64-4.95, 5.94-5.98, 6.61-6.66, 7.13-7.39, 7.41-7.48, 7.57-7.64, 7.80-7.87。

[0883] 参考例21: 1-[(2S)-丁烷-2-基]-5-(2-羟基乙基)-1H-吡咯-2-羧酸乙酯

[0884] 向参考例18中制造的化合物(1.5g)的乙酸乙酯(30mL)溶液中加入氢氧化钡(CAS编号:12135-22-7, 300mg),在氢氛围中,在室温下搅拌6小时。用Celite(商品名)过滤反应液并进行了减压浓缩。得到的残渣不进行纯化直接用于下一反应。

[0885] 参考例22: 1-[(2S)-丁烷-2-基]-5-{2-[(2-氟吡啶-4-基)氧基]乙基}-1H-吡咯-2-羧酸乙酯

[0886] 向参考例21中制造的反应混合物和2-氟吡啶-4-醇(CAS编号:22282-69-5, 1g)的甲苯(15mL)溶液中加入CMBP(2.2g),在90℃下搅拌2小时。将反应液减压浓缩,将得到的残渣用二氧化硅凝胶柱色谱(己烷:乙酸乙酯=9:1→0:1)进行纯化,从而获得了具有以下物理性质值的标题化合物(0.95g)。

[0887] HPLC保持时间(分钟):1.20;

[0888] MS (ESI, Pos.): 335 (M+H)⁺。

[0889] 参考例23: 1-[(2S)-丁烷-2-基]-5-{2-[(2-氟吡啶-4-基)氧基]乙基}-1H-吡咯-2-羧酸

[0890] 向参考例22中制造的化合物(0.95g)的NMP(15mL)溶液中加入5N氢氧化钠水溶液(5mL),在80℃下搅拌2小时。用MTBE清洗反应液后,以5%磷酸水溶液中和水层,用MTBE进行了提取。对有机层进行减压浓缩,将得到的残渣通过二氧化硅凝胶柱色谱(己烷:乙酸乙酯

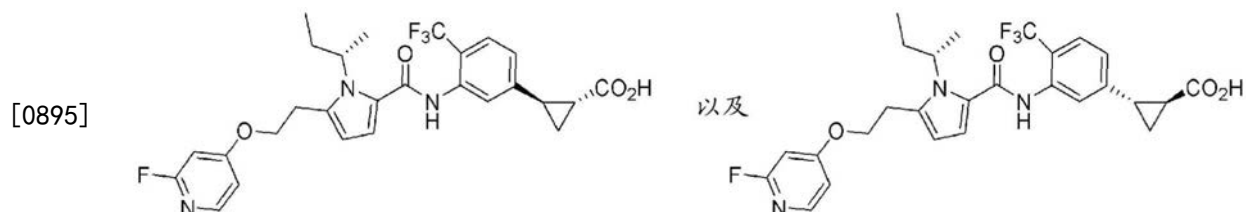
=9:1→0:1) 和使用了二醇二氧化硅(富士Silysia公司制造, Chromatolex DIOL60)的柱色谱进行纯化,从而获得了具有以下物理性质值的标题化合物(0.19g)。

[0891] HPLC保持时间(分钟):0.95;

[0892] MS (ESI, Pos.): 307 (M+H)⁺。

[0893] 实施例9:rel-(1R,2S)-2-[3-{[(1-[(2S)-2-丁基]-5-{2-[(2-氟-4-吡啶基)氧基]乙基}-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基}-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸非对映体混合物

[0894] [化学式67]



[0896] 使用参考例23中制造的化合物代替参考例3中制造的化合物,进行与参考例8→实施例1相同的操作,从而获得了具有以下物理性质值的本发明化合物。

[0897] HPLC保持时间(分钟):1.11;

[0898] MS (ESI, Pos.): 534 (M+H)⁺;

[0899] ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ0.70, 1.20-1.28, 1.32-1.39, 1.42-1.57, 1.71-1.87, 2.04-2.12, 2.63-2.74, 3.12-3.20, 4.35-4.41, 4.68-5.27, 6.05, 6.81, 6.92-6.96, 7.29, 7.36-7.41, 7.61, 8.04, 9.44, 11.98。

[0900] 参考例24: (1R,2S)-2-[3-{[(1-[(2S)-2-丁基]-5-(2-羟基乙基)-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基}-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸乙酯

[0901] 在冰冷条件下向参考例20中制造的化合物(220mg)的二氯甲烷(10mL)溶液中加入1M的三溴化硼的二氯甲烷溶液(CAS编号:10294-33-4, 0.6mL),在室温下搅拌2.5小时。向反应液中加入饱和碳酸氢钠水溶液,以乙酸乙酯进行了提取。用饱和食盐水清洗有机层,以无水硫酸钠干燥后进行了减压浓缩。将得到的残渣用二氧化硅凝胶柱色谱(己烷:乙酸乙酯=1:9→0:1)进行纯化,从而获得了具有以下物理性质值的标题化合物(140mg)。

[0902] HPLC保持时间(分钟):1.02;

[0903] MS (ESI, Pos.): 467 (M+H)⁺。

[0904] 参考例25: (1R,2S)-2-[3-{[(1-[(2S)-2-丁基]-5-{2-[(2-氯-6-氟-4-吡啶基)氧基]乙基}-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基}-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸乙酯

[0905] 向参考例24中制造的化合物(0.8g)的甲苯(20mL)悬浮液中加入2-氯-6-氟吡啶-4-醇(CAS编号:1807206-99-0, 0.3g)和CMBP(0.5g),在90℃下搅拌1小时。将反应液减压浓缩,将得到的残渣用二氧化硅凝胶柱色谱(己烷:乙酸乙酯=3:97→1:1)进行纯化,从而获得了具有以下物理性质值的标题化合物(0.9g)。

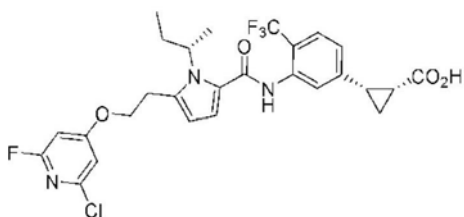
[0906] HPLC保持时间(分钟):1.43;

[0907] MS (ESI, Pos.): 596 (M+H)⁺。

[0908] 实施例10: (1R,2S)-2-[3-{[(1-[(2S)-2-丁基]-5-{2-[(2-氯-6-氟-4-吡啶基)氧基]乙基}-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基}-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸

[0909] [化学式68]

[0910]



[0911] 向参考例25中制造的化合物(900mg)的1,4-二噁烷(10mL)溶液中加入硫酸(2mL),在100℃下搅拌48小时。以乙酸乙酯稀释反应液,用水和饱和食盐水进行清洗,以无水硫酸钠干燥后进行了减压浓缩。将得到的残渣用HPLC进行纯化,从而获得了具有以下物理性质值的本发明化合物(300mg)。

[0912] HPLC保持时间(分钟):1.31;

[0913] MS (ESI, Pos.): 568 (M+H)⁺;

[0914] ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ0.67-0.73, 1.21-1.29, 1.33-1.41, 1.43-1.50, 1.51-1.58, 1.71-1.84, 2.03-2.20, 2.63-2.73, 3.10-3.19, 4.39-4.45, 4.94-5.44, 6.02-6.07, 6.77-6.84, 6.87-6.93, 7.15-7.20, 7.25-7.31, 7.37-7.40, 7.61, 9.42-9.46, 11.98。

[0915] 实施例10-1~10-3:

[0916] 使用对应的醇体代替2-氯-6-氟吡啶-4-醇,进行与参考例25→实施例10相同的操作,从而获得了具有以下物理性质值的本发明化合物。

[0917] 实施例10-1: (1R,2S)-2-{3-[(1-[(2S)-2-丁基]-5-[2-(2-氯-3,5-二氟苯氧基)乙基]-1H-吡咯-2-基]羰基)氨基]-4-(三氟甲基)苯基}环丙烷羧酸

[0918] HPLC保持时间(分钟):1.37;

[0919] MS (ESI, Pos.): 585 (M+H)⁺;

[0920] ¹H-NMR (CDCl₃): δ0.83, 1.42-1.53, 1.61, 1.68-1.80, 1.83-1.97, 2.02-2.16, 2.63-2.77, 3.26-3.33, 4.22-4.30, 4.71-5.33, 6.07-6.14, 6.47-6.62, 6.65-6.70, 7.11-7.16, 7.50-7.56, 7.90-7.97, 8.14-8.20。

[0921] 实施例10-2: (1R,2S)-2-{3-[(1-[(2S)-2-丁基]-5-[2-(2,4-二氟苯氧基)乙基]-1H-吡咯-2-基]羰基)氨基]-4-(三氟甲基)苯基}环丙烷羧酸

[0922] HPLC保持时间(分钟):1.32;

[0923] MS (ESI, Pos.): 551 (M+H)⁺;

[0924] ¹H-NMR (CDCl₃): δ0.82, 1.41-1.52, 1.59, 1.69-1.77, 1.83-1.95, 1.98-2.25, 2.61-2.76, 3.16-3.29, 4.27, 4.69-5.28, 6.08, 6.67, 6.74-6.98, 7.12, 7.48-7.55, 7.94, 8.18。

[0925] 实施例10-3: (1R,2S)-2-[3-[(1-[(2S)-2-丁基]-5-[2-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)氧基]乙基]-1H-吡咯-2-基]羰基]氨基]-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸

[0926] HPLC保持时间(分钟):1.14;

[0927] MS (ESI, Pos.): 519 (M+H)⁺;

[0928] ¹H-NMR (CDCl₃): δ0.82, 1.40-1.51, 1.58, 1.67-1.75, 1.78-1.92, 1.95-2.21, 2.60-2.74, 3.15, 3.84, 4.14, 4.66-5.21, 6.03, 6.66, 7.06-7.16, 7.48-7.56, 7.94, 8.19。

[0929] 参考例26: 甲基2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲酸酯

[0930] 向4-羟基-2,6-二甲基苯甲酸甲酯(CAS编号:83194-70-1,2.5g)的DMF(10mL)溶液中加入碳酸钾(5.8g)以及2-溴乙基苯(CAS编号:103-63-9,7.7g),在80℃下搅拌15小时。并

进一步追加2-溴乙基苯(1.4g)和碳酸钾(1g),搅拌过夜。用乙酸乙酯和己烷稀释反应液,用水和饱和食盐水进行清洗,以无水硫酸钠干燥后进行了减压浓缩。将得到的残渣用二氧化硅凝胶柱色谱(己烷:乙酸乙酯=9:1→7:3)进行纯化,从而获得了具有以下的物理性质值的标题化合物(3.3g)。

[0931] HPLC保持时间(分钟):1.15;

[0932] MS (ESI, Pos.): 285 (M+H)⁺;

[0933] ¹H-NMR (CDCl₃): δ2.29, 3.08, 3.88, 4.16, 6.56, 7.11-7.46。

[0934] 参考例27: 2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲酸

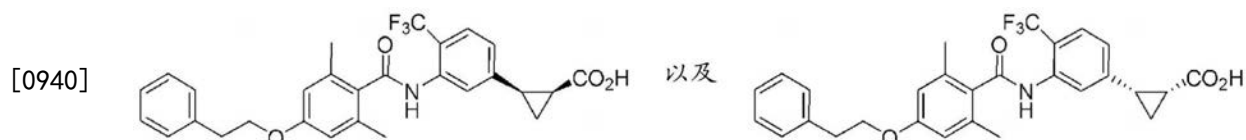
[0935] 向参考例26中制造的化合物(2g)的NMP(2mL)溶液中加入50%氢氧化钾水溶液(4mL),在120℃下搅拌3小时。用乙酸乙酯和己烷清洗反应液,用盐酸调整至酸性,以乙酸乙酯进行了提取。用饱和食盐水清洗有机层,以无水硫酸钠干燥后进行了减压浓缩。将得到的残渣用己烷进行浆料清洗,从而获得了具有以下的物理性质值的标题化合物(0.83g)。

[0936] HPLC保持时间(分钟):0.98;

[0937] MS (ESI, Pos.): 271 (M+H)⁺。

[0938] 实施例11: rel-(1R,2S)-2-[3-{[2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲酰基]氨基}-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸外消旋混合物

[0939] [化学式69]



[0941] 使用参考例27中制造的化合物代替参考例3中制造的化合物,进行与参考例8→实施例1相同的操作,从而获得了具有以下的物理性质值的本发明化合物。

[0942] HPLC保持时间(分钟):1.15;

[0943] MS (ESI, Pos.): 498 (M+H)⁺;

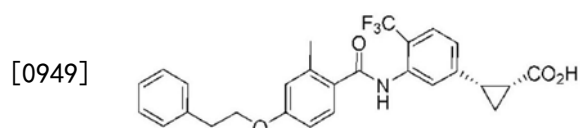
[0944] ¹H-NMR (CDCl₃): δ1.47, 1.66-1.77, 2.11-2.22, 2.35, 2.62-2.74, 3.10, 4.17, 6.60, 7.14, 7.21-7.37, 7.43-7.54, 8.27。

[0945] 实施例11-1~11-3:

[0946] 使用对应的酚体代替4-羟基-2,6-二甲基苯甲酸甲酯,使用参考例6中制造的化合物代替参考例4中制造的化合物,进行与参考例26→参考例27→参考例8→实施例1相同的操作,从而获得了具有以下的物理性质值的本发明化合物。

[0947] 实施例11-1: (1R,2S)-2-[3-{[2-甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲酰基]氨基}-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸

[0948] [化学式70]



[0950] HPLC保持时间(分钟):2.28(条件C);

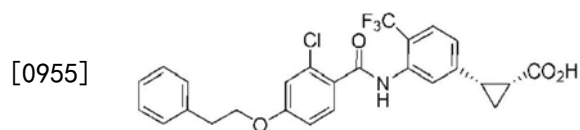
[0951] MS (ESI, Pos.): 484 (M+H)⁺;

[0952] ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ0.95-1.02, 1.21-1.29, 1.70-1.79, 2.04-2.13, 2.40, 3.05,

4.24, 6.83-6.89, 7.20-7.27, 7.29-7.43, 7.44-7.52, 9.76。

[0953] 实施例11-2: (1R,2S)-2-[3-{[2-氯-4-(2-苯基乙氧基)苯甲酰基]氨基}-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸

[0954] [化学式71]



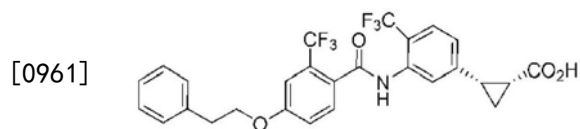
[0956] HPLC保持时间(分钟):2.31(条件C);

[0957] MS (ESI, Pos.): 504 (M+H)⁺;

[0958] ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ1.36-1.41, 1.51-1.59, 2.07-2.15, 2.64-2.75, 3.05, 4.29, 7.02-7.07, 7.05, 7.21-7.28, 7.29-7.37, 7.42-7.52, 7.65, 10.06, 12.01。

[0959] 实施例11-3: (1R,2S)-2-[3-{[4-(2-苯基乙氧基)-2-(三氟甲基)苯甲酰基]氨基}-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸

[0960] [化学式72]



[0962] HPLC保持时间(分钟):2.32(条件C);

[0963] MS (ESI, Pos.): 538 (M+H)⁺;

[0964] ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ1.30-1.38, 1.45-1.56, 2.02-2.13, 2.56-2.69, 3.08, 4.35, 7.20-7.41, 7.55-7.67, 10.19, 12.01。

[0965] 参考例28:2,6-二甲基-4-[(1E)-3-苯基-1-丙烯基-1-基]苯甲酸甲酯

[0966] 向4-溴-2,6-二甲基苯甲酸甲酯(CAS编号:90841-46-6,1g)的DMF(1mL)溶液中加入烯丙苯(CAS编号:300-57-2,0.73g)、乙酸钡(CAS编号:3375-31-3,46mg)、三-2-甲基膦(CAS编号:6163-58-2,0.19g)以及DIPEA(1.6g),在氮氛围中,在90℃下搅拌6小时,在120℃下搅拌3小时。向反应液中加入饱和氯化铵水溶液,以乙酸乙酯进行了提取。用水和饱和食盐水清洗有机层,以无水硫酸钠干燥后进行了减压浓缩。将得到的残渣用二氧化硅凝胶柱色谱(己烷:乙酸乙酯=7:3→2:3)进行纯化,从而获得了具有以下的物理性质值的标题化合物(1.1g)。

[0967] HPLC保持时间(分钟):1.27;

[0968] MS (ESI, Pos.): 281 (M+H)⁺。

[0969] 参考例29:2,6-二甲基-4-(3-苯基丙基)苯甲酸甲酯

[0970] 向参考例28中制造的化合物(180mg)的乙酸乙酯(1mL)溶液中加入氢氧化钡(45mg),在氮氛围中,在室温下搅拌1.5小时。用Celite(商品名)过滤反应液,进行了减压浓缩。将得到的残渣用二氧化硅凝胶柱色谱(己烷:乙酸乙酯=100:0→95:5)进行纯化,从而获得了具有以下的物理性质值的标题化合物(160mg)。

[0971] ¹H-NMR (CDCl₃): δ1.87-1.97, 2.29, 2.57, 2.64, 3.90, 6.85, 7.15-7.23, 7.25-7.32。

[0972] 参考例30:2,6-二甲基-4-(3-苯基丙基)苯甲酸

[0973] 向参考例29中制造的化合物(160mg)的NMP(2mL)溶液中加入水(2mL)以及氢氧化

钾(600mg),在120℃下搅拌21小时。向反应液中加入1N盐酸调整至酸性,以乙酸乙酯进行了提取。用饱和食盐水清洗有机层,以无水硫酸钠干燥后进行减压浓缩,从而获得了具有以下物理性质值的标题化合物(210mg)。

[0974] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.89-1.97, 2.40, 2.59, 2.65, 6.88, 7.15-7.24, 7.26-7.33。

[0975] 参考例31:4-(乙酰氧基)-2,6-二甲基苯甲酸

[0976] 向4-羟基-2,6-二甲基苯甲酸(CAS编号:75056-97-2,3g)的乙酸乙酯(18mL)悬浮液中,加入无水乙酸(2mL)以及吡啶(1.8mL),在室温下搅拌过夜。以乙酸乙酯稀释反应液,用稀盐酸和饱和食盐水进行清洗,以无水硫酸钠干燥后进行了减压浓缩。将得到的残渣用己烷和乙酸乙酯进行浆料清洗,从而获得了具有以下物理性质值的标题化合物(2.9g)。

[0977] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.30, 2.45, 6.82。

[0978] 参考例32:4-羟基-2,6-二甲基苯甲酸苄酯

[0979] 向参考例31中制造的化合物(50g)的DMF(175mL)溶液中加入碳酸钾(50g)和溴化苄(43g),在室温下搅拌3小时。向反应液中加入甲醇(125mL)以及碳酸钾(50g),在室温下搅拌1小时。用5N盐酸和水稀释反应液,以乙酸乙酯进行了提取。用饱和食盐水清洗有机层,以无水硫酸钠干燥后进行了减压浓缩。将得到的残渣用己烷进行浆料清洗,从而获得了具有以下物理性质值的标题化合物(57g)。

[0980] TLC:Rf 0.60(己烷:乙酸乙酯=2:1);

[0981] $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 2.13, 3.32, 5.27, 6.44, 7.31-7.48, 9.63。

[0982] 参考例33:4-[2-(2,4-二氟苯基)乙氧基]-2,6-二甲基苯甲酸苄酯

[0983] 向参考例32中制造的化合物(1.6g)的THF(10mL)溶液中加入2-(2,4-二氟苯基)乙醇(CAS编号:81228-02-6,1g)、三苯基膦(2.5g)以及偶氮二甲酸二乙酯(在下文中,简称为DEAD)的甲苯溶液(2.2M,4.3mL),在室温下搅拌5小时。进一步加入DEAD的甲苯溶液(2.2M,2mL),在室温下搅拌30分钟。将反应液减压浓缩,将得到的残渣用二氧化硅凝胶柱色谱(己烷:乙酸乙酯=95:5→75:25)进行纯化,从而获得了具有以下物理性质值的标题化合物(1.8g)。

[0984] TLC:Rf 0.79(己烷:乙酸乙酯=3:1)。

[0985] 参考例34:4-[2-(2,4-二氟苯基)乙氧基]-2,6-二甲基苯甲酸

[0986] 向参考例33中制造的化合物(1.8g)的甲醇(20mL)溶液中加入10%钨/碳(0.6g),在氢氛围中,在室温下搅拌3.5小时。用Celite(商品名)过滤反应液,对滤液进行减压浓缩,从而获得了具有以下物理性质值的标题化合物(1.4g)。

[0987] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.40, 3.08, 4.15, 6.57, 6.76-6.88, 7.17-7.28。

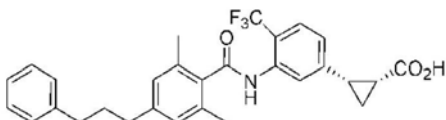
[0988] 参考例35: (1R,2S)-2-[3-[2,6-二甲基-4-(3-苯基丙基)苯并酰胺]-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷-1-羧酸乙酯

[0989] 向参考例30中制造的化合物(23mg)的甲苯(1mL)悬浮液中加入氯化亚硫酸(0.01mL),在80℃下搅拌1小时。将反应液减压浓缩,将得到的残渣溶解至乙腈(1mL)中。向反应液中加入参考例6中制造的化合物(20mg),在室温下搅拌21小时。将反应液浓缩,用于下一反应。

[0990] 实施例12: (1R,2S)-2-[3-{[2,6-二甲基-4-(3-苯基丙基)苯甲酰基]氨基}-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸

[0991] [化学式73]

[0992]



[0993] 使用参考例35中制造的化合物代替参考例8中制造的化合物,进行与实施例1相同的操作,从而获得了具有以下的物理性质值的本发明化合物。

[0994] HPLC保持时间(分钟):1.32;

[0995] MS (ESI, Pos.): 496 (M+H)⁺;

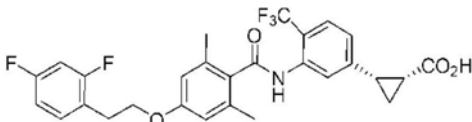
[0996] ¹H-NMR (CDCl₃): δ1.46-1.54, 1.67-1.79, 1.89-2.00, 2.16-2.24, 2.36, 2.56-2.74, 6.90, 7.15-7.23, 7.26-7.32, 7.46-7.57, 8.17。

[0997] 实施例13: (1R, 2S) -2-[3-({4-[2-(2,4-二氟苯基)乙氧基]-2,6-二甲基苯甲酰基}氨基)-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸

[0998] 使用参考例34中制造的化合物代替参考例30中制造的化合物,进行与参考例35→实施例12相同的操作,从而获得了具有以下的物理性质值的本发明化合物。

[0999] [化学式74]

[1000]



[1001] HPLC保持时间(分钟):1.27;

[1002] MS (ESI, Pos.): 534 (M+H)⁺;

[1003] ¹H-NMR (CDCl₃): δ1.46-1.56, 1.75, 2.15-2.27, 2.35, 2.66-2.78, 3.09, 4.15, 6.59, 6.76-6.89, 7.16-7.32, 7.46-7.57, 8.23。

[1004] 参考例36: 2-(2,3-二氯-4-氟苯基)环丙烷-1-羧酸乙酯

[1005] 向1-溴-2,3-二氯-4-氟苯(CAS编号:1093092-14-8, 200mg)的1,4-二噁烷(6mL)溶液中加入2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)环丙烷羧酸乙酯(197mg)、2M磷酸钾水溶液(1.2mL)、以及[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)-二氯甲烷加成物(134mg),在100℃下搅拌20小时。以乙酸乙酯稀释反应液,用水和饱和食盐水进行清洗,以无水硫酸钠干燥后进行了减压浓缩。将得到的残渣用二氧化硅凝胶柱色谱(己烷:乙酸乙酯=97:3→3:1)进行纯化,从而获得了包含具有以下的物理性质值的标题化合物的混合物(150mg)。

[1006] HPLC保持时间(分钟):1.12, 1.17;

[1007] MS (ESI, Pos.): 277 (M+H)⁺。

[1008] 参考例37: 2-(2,3-二氯-4-氟-5-硝基苯基)环丙烷-1-羧酸乙酯

[1009] 在冰冷条件下,向参考例36中制造的混合物(150mg)的浓硫酸(0.15mL)溶液中滴加浓硫酸(0.15mL)和发烟硝酸(0.07mL)的混合物,在室温下搅拌1小时。反应液倒入冰中,以乙酸乙酯进行了提取。用饱和食盐水清洗有机层,以无水硫酸钠干燥后进行了减压浓缩。将得到的残渣不进行纯化直接用于下一反应。

[1010] 参考例38: 2-(5-氨基-2,3-二氯-4-氟苯基)环丙烷-1-羧酸乙酯

[1011] 使用参考例37中制造的化合物代替参考例11中制造的化合物,进行与参考例12相

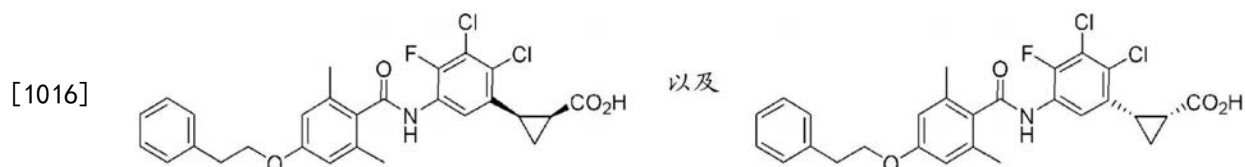
同的操作,从而得到了包含标题化合物的混合物。

[1012] 实施例14-1~14-2:

[1013] 使用参考例27中制造的化合物代替参考例30中制造的化合物,使用参考例38中制造的化合物代替参考例6中制造的化合物,进行与参考例35→实施例1相同的操作后,用HPLC进行分离纯化,从而获得了具有以下物理性质值的本发明化合物。

[1014] 实施例14-1:rel-(1R,2S)-2-(2,3-二氯-5-{[2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲酰基]氨基}-4-氟苯基)环丙烷羧酸外消旋混合物

[1015] [化学式75]



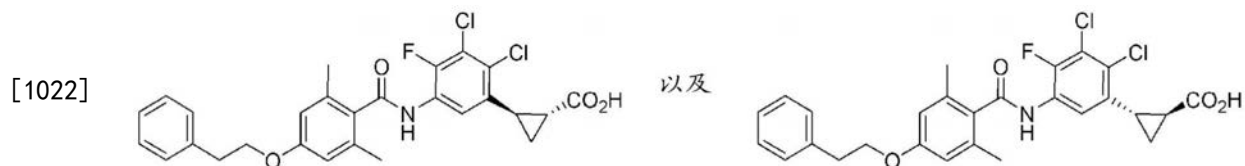
[1017] HPLC保持时间(分钟):1.31;

[1018] MS (ESI, Pos.): 516 (M+H)⁺;

[1019] ¹H-NMR (CDCl₃): δ1.53-1.60, 1.69-1.77, 2.23-2.31, 2.34, 2.57-2.66, 3.10, 4.18, 6.60, 7.20-7.37, 7.39-7.43, 8.37。

[1020] 实施例14-2:rel-(1R,2R)-2-(2,3-二氯-5-{[2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲酰基]氨基}-4-氟苯基)环丙烷羧酸 外消旋混合物

[1021] [化学式76]



[1023] HPLC保持时间(分钟):1.32;

[1024] MS (ESI, Pos.): 516 (M+H)⁺;

[1025] ¹H-NMR (CDCl₃): δ1.50-1.62, 1.68-1.81, 1.85-1.94, 2.33, 2.74-2.87, 3.10, 4.18, 6.61, 7.21-7.38, 7.44, 8.25。

[1026] 参考例39:(1R,2S)-2-{2-氯-5-[2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯并酰胺]-4-(三氟甲基)苯基}环丙烷-1-羧酸乙酯

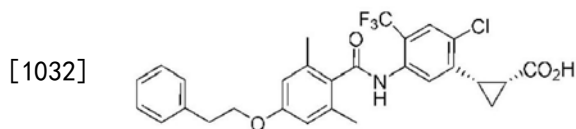
[1027] 向参考例27中制造的化合物(8mg)以及参考例7中制造的化合物(6mg)的乙腈(0.5mL)溶液中加入DIPEA(4mg)以及三氯氧磷(3mg),在50℃下搅拌2小时。将反应液减压浓缩,将得到的残渣用二氧化硅凝胶柱色谱(己烷:乙酸乙酯=95:5→4:1)进行纯化,从而获得了具有以下物理性质值的标题化合物(6mg)。

[1028] HPLC保持时间(分钟):1.25;

[1029] MS (ESI, Pos.): 560 (M+H)⁺。

[1030] 实施例15:(1R,2S)-2-[2-氯-5-{[2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲酰基]氨基}-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸

[1031] [化学式77]



[1033] 向参考例39中制造的化合物(6mg)的甲醇(0.3mL)溶液中加入5N氢氧化钠水溶液(0.05mL),在室温下搅拌17小时。向反应液中追加5N氢氧化钠水溶液(0.05mL),搅拌3小时。加入DME(0.1mL)搅拌1小时。向反应液中追加5N氢氧化钠水溶液(0.1mL)搅拌22小时。用5N盐酸中和反应液以乙酸乙酯进行了提取。用饱和食盐水清洗有机层,以无水硫酸钠干燥后进行减压浓缩,从而获得了包含具有以下物理性质值的本发明化合物的混合物(4mg)。

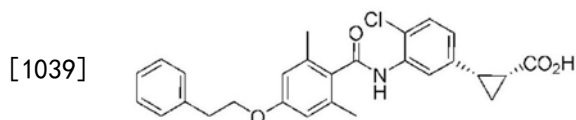
[1034] HPLC保持时间(分钟):1.12;

[1035] MS (ESI, Pos.): 532 (M+H)⁺;

[1036] ¹H-NMR (CDCl₃): δ1.54-1.62, 1.67-1.76, 2.22-2.37, 2.59-2.66, 3.10, 4.16-4.20, 6.59, 7.18-7.37, 7.45, 7.59, 8.30。

[1037] 实施例16: (1R, 2S) -2-(4-氯-3-{[2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲酰基]氨基}苯基)环丙烷羧酸

[1038] [化学式78]



[1040] 使用5-溴-2-氯苯胺代替参考例4中制造的化合物,使用参考例27中制造的化合物代替参考例3中制造的化合物,进行与参考例8→参考例14→参考例15→参考例35→实施例1相同的操作,从而获得了具有下述物理性质值的本发明化合物。

[1041] MS (ESI, Pos.): 464 (M+H)⁺;

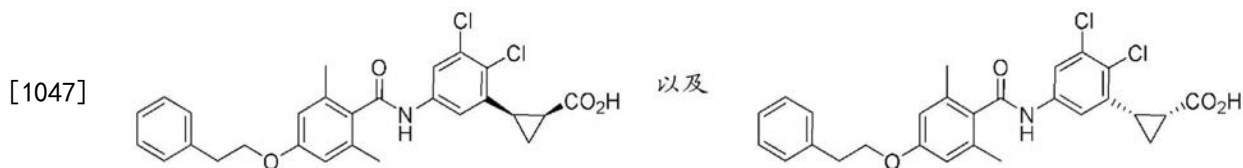
[1042] ¹H-NMR (CDCl₃): δ1.21-1.27, 1.30-1.36, 1.42-1.49, 2.00-2.07, 2.28-2.32, 2.99-3.05, 4.19, 6.67, 7.06-7.10, 7.19-7.24, 7.28-7.34, 7.36-7.41, 7.49, 9.90, 11.94。

[1043] 实施例17-1~17-2:

[1044] 使用3-溴-4,5-二氯硝基苯代替参考例11中制造的化合物,使用参考例27中制造的化合物代替参考例30中制造的化合物,使用对应的硼酸酯代替2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)环丙烷羧酸乙酯,进行与参考例12→参考例35→参考例10→实施例1相同的操作后,用HPLC进行分离纯化,从而获得了具有下述物理性质值的本发明化合物。

[1045] 实施例17-1:rel-(1R, 2S) -2-(2,3-二氯-5-{[2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲酰基]氨基}苯基)环丙烷羧酸外消旋混合物

[1046] [化学式79]



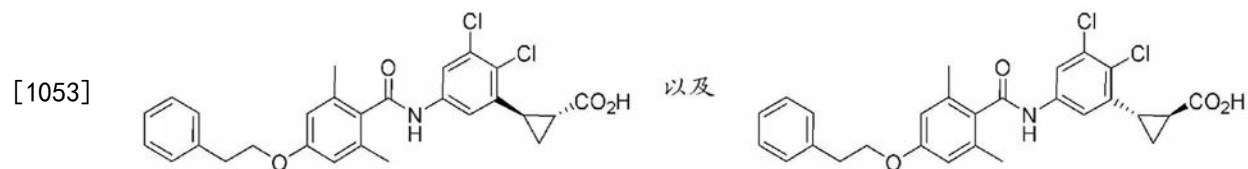
[1048] HPLC保持时间(分钟):1.30;

[1049] MS (ESI, Pos.): 498 (M+H)⁺;

[1050] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.44-1.69, 2.32, 2.56-2.70, 3.07-3.12, 4.13-4.19, 6.58, 7.20-7.38, 7.91。

[1051] 实施例17-2:rel-(1R,2R)-2-(2,3-二氯-5-{[2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲酰基]氨基}苯基)环丙烷羧酸 外消旋混合物

[1052] [化学式80]



[1054] HPLC保持时间(分钟):1.32;

[1055] MS (ESI, Pos.): 498 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$;

[1056] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.39-1.49, 1.67-1.73, 1.81-1.88, 2.32, 2.73-2.90, 3.10, 4.17, 6.59, 7.19-7.42, 7.72。

[1057] 参考例40:N-[5-溴-2-(三氟甲基)苯基]-2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯并酰胺

[1058] 向参考例27中制造的化合物(1g)以及5-溴-2-(三氟甲基)苯胺(1.1g)的乙腈溶液(10mL)中加入DIPEA(0.72g)以及三氯氧磷(0.62g),在50℃下搅拌12小时。向反应液中追加三氯氧磷(0.12g)搅拌6小时。使反应液恢复至室温,加入1N氢氧化钠水溶液(10mL)搅拌10分钟。滤取析出的沉淀,以己烷进行清洗,从而获得了具有下述物理性质值的标题化合物(1.5g)。

[1059] HPLC保持时间(分钟):1.26;

[1060] MS (ESI, Pos.): 492 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[1061] 参考例41:N-[5-(5,5-二甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-2-(三氟甲基)苯基]-2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯并酰胺

[1062] 向参考例40中制造的化合物(500mg)的DME(5mL)溶液中加入双(新戊基乙醇酸酯)二硼(459mg)和乙酸钾(300mg)并脱气,加入[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)-二氯甲烷加成物(83mg),在88℃下搅拌1.5小时。用MTBE稀释反应液,以Celite(商品名)进行了过滤。用水清洗滤液,以无水硫酸钠干燥后进行了减压浓缩。将得到的残渣用二氧化硅凝胶柱色谱(己烷:乙酸乙酯=95:5 $\rightarrow$ 1:4)进行纯化,从而获得了具有以下的物理性质值的标题化合物(508mg)。

[1063] HPLC保持时间(分钟):1.03。

[1064] 参考例42:(1R,2S)-2-{3-[2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯并酰胺]-4-(三氟甲基)苯基}环丙烷-1-羧酸乙酯

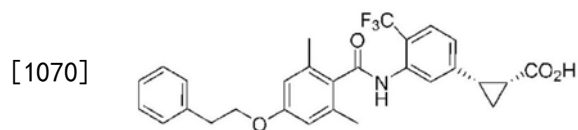
[1065] 向参考例41中制造的化合物(488mg)的1,4-二噁烷(5.4mL)溶液中加入(1S,2S)-2-碘环丙烷羧酸乙酯(185mg)以及2M碳酸铯水溶液(1.2mL)并脱气,加入XPhos Pd G2(122mg)在100℃下搅拌1.5小时。以MTBE稀释反应液,用水进行清洗,以无水硫酸钠干燥后进行了减压浓缩。将得到的残渣用二氧化硅凝胶柱色谱(己烷:乙酸乙酯=95:5 $\rightarrow$ 0:1)进行纯化,从而获得了具有以下的物理性质值的标题化合物(316mg)。

[1066] HPLC保持时间(分钟):1.20;

[1067] MS (ESI, Pos.) : 526 (M+H)⁺。

[1068] 实施例18: (1R, 2S) - 2 - [3 - { [2, 6 - 二甲基 - 4 - (2 - 苯基乙氧基) 苯甲酰基] 氨基} - 4 - (三氟甲基) 苯基] 环丙烷羧酸

[1069] [化学式81]



[1071] 在冰冷条件下, 向参考例42中制造的化合物 (500mg) 的 THF (1.5mL) 以及甲醇 (1.5mL) 溶液中加入 5N 氢氧化钠水溶液 (1.5mL), 在 50℃ 下搅拌 1 小时。向反应液中加水, 以己烷进行清洗。向水层中加入 5N 盐酸进行中和, 以 MTBE 进行了提取。用饱和食盐水清洗得到的有机层, 以无水硫酸钠干燥后进行了减压浓缩。将得到的残渣用二氧化硅凝胶柱色谱 (己烷: 乙酸乙酯 = 95:5 → 1:1) 纯化, 从而获得了具有以下的物理性质值的本发明化合物 (395mg)。

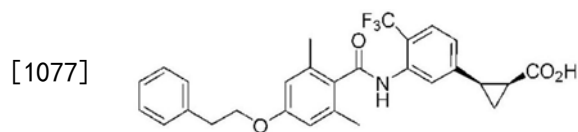
[1072] HPLC 保持时间 (分钟) : 1.06;

[1073] MS (ESI, Pos.) : 498 (M+H)⁺;

[1074] ¹H-NMR (CDCl₃) : δ 1.39-1.51, 1.64-1.75, 2.09-2.21, 2.34, 2.62-2.73, 3.10, 4.15-4.21, 6.59, 7.11-7.18, 7.22-7.37, 7.45-7.53, 8.24。

[1075] 实施例19: (1S, 2R) - 2 - [3 - { [2, 6 - 二甲基 - 4 - (2 - 苯基乙氧基) 苯甲酰基] 氨基} - 4 - (三氟甲基) 苯基] 环丙烷羧酸

[1076] [化学式82]



[1078] 使用对应的碘化合物代替 (1S, 2S) - 2 - 碘环丙烷羧酸乙酯, 进行与参考例42 → 实施例18相同的操作, 从而获得了具有以下的物理性质值的本发明化合物。

[1079] HPLC 保持时间 (分钟) : 1.08;

[1080] MS (ESI, Pos.) : 498 (M+H)⁺;

[1081] ¹H-NMR (CDCl₃) : δ 1.43-1.53, 1.68-1.77, 2.10-2.21, 2.34, 2.63-2.76, 3.10, 4.17, 6.59, 7.17, 7.22-7.36, 7.47-7.58, 8.22。

[1082] 参考例43: (1R, 2S) - 2 - {3 - [4 - (乙酰氧基) - 2, 6 - 二甲基苯并酰胺] - 4 - (三氟甲基) 苯基} 环丙烷 - 1 - 羧酸乙酯

[1083] 向参考例31中制造的化合物 (914mg) 的甲苯 (5mL) 悬浮液中加入氯化亚硫酸 (0.4mL) 以及 DMF (42mg), 在 75℃ 下搅拌 2 小时。将反应液减压浓缩, 向得到的残渣中加入参考例6中制造的化合物 (1g) 的乙腈溶液, 在 55℃ 下搅拌 2 小时。以己烷和 MTBE 稀释反应液, 用 1N 氢氧化钠水溶液、5N 盐酸以及饱和食盐水进行清洗, 以无水硫酸钠干燥后进行了减压浓缩。将得到的残渣用二氧化硅凝胶柱色谱 (己烷: 乙酸乙酯 = 9:1 → 1:1) 进行纯化, 从而获得了具有以下的物理性质值的标题化合物 (1.4g)。

[1084] HPLC 保持时间 (分钟) : 1.03;

[1085] MS (ESI, Pos.) : 464 (M+H)⁺。

[1086] 参考例44: (1R,2S) -2-[3-(4-羟基-2,6-二甲基苯并酰胺)-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷-1-羧酸乙酯

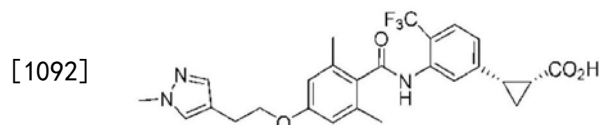
[1087] 向参考例43中制造的化合物(1.4g)的乙醇(40mL)溶液中加入碳酸钾(1.3g),在室温下搅拌22小时。用Celite(商品名)过滤反应液,对滤液进行了减压浓缩。将得到的残渣用二氧化硅凝胶柱色谱(己烷:乙酸乙酯=9:1→0:1)进行纯化,从而获得了具有以下的物理性质值的标题化合物(1.1g)。

[1088] HPLC保持时间(分钟):0.94;

[1089] MS (ESI, Pos.): 422 (M+H)⁺。

[1090] 实施例20: (1R,2S) -2-[3-({2,6-二甲基-4-[2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)乙氧基]苯甲酰基}氨基)-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸

[1091] [化学式83]



[1093] 向参考例44中制造的化合物(20mg)的甲苯(0.5mL)溶液中加入2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)乙醇(CAS编号:176661-75-9,12mg)和CMBP(17mg),在80℃下搅拌2小时。向反应液中追加CMBP(17mg)搅拌1.5小时。浓缩反应液,将得到的残渣溶解至甲醇(0.3mL)中,加入5N氢氧化钠水溶液(0.05mL)在50℃下搅拌14小时。用5N盐酸中和反应液,使用HPLC进行纯化,从而获得了具有以下的物理性质值的本发明化合物(4mg)。

[1094] HPLC保持时间(分钟):1.05;

[1095] MS (ESI, Pos.): 502 (M+H)⁺;

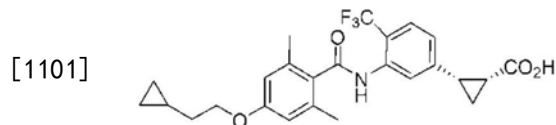
[1096] ¹H-NMR (CDCl₃): δ1.45-1.53, 1.71-1.78, 2.15-2.23, 2.36, 2.64-2.76, 2.93, 3.87, 4.04-4.11, 6.61, 7.18, 7.27, 7.40, 7.48, 7.53, 8.29。

[1097] 实施例20-1~20-23:

[1098] 使用对应的醇体代替2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)乙醇,进行与实施例20相同的操作,从而获得了具有以下的物理性质值的本发明化合物。

[1099] 实施例20-1: (1R,2S) -2-[3-{[4-(2-环丙基乙氧基)-2,6-二甲基苯甲酰基]氨基}-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸

[1100] [化学式84]



[1102] HPLC保持时间(分钟):1.24;

[1103] MS (ESI, Pos.): 462 (M+H)⁺;

[1104] ¹H-NMR (CDCl₃): δ0.09-0.17, 0.47-0.53, 0.77-0.91, 1.44-1.55, 1.65-1.78, 2.20, 2.36, 2.63-2.75, 4.04, 6.62, 7.20, 7.46-7.58, 8.18。

[1105] 实施例20-2: (1R,2S) -2-[3-[(2,6-二甲基-4-丙氧基苯甲酰基)氨基]-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸

[1106] HPLC保持时间(分钟):1.19;

[1107] MS (ESI, Pos.) : 436 (M+H)⁺;

[1108] ¹H-NMR (CDCl₃) : δ1.04, 1.45-1.53, 1.66-1.87, 2.11-2.26, 2.35, 2.62-2.74, 3.93, 6.60, 7.20, 7.44-7.58, 8.17。

[1109] 实施例20-3: (1R,2S) -2-[3-{[4-(己氧基)-2,6-二甲基苯甲酰基]氨基}-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸

[1110] HPLC保持时间(分钟): 1.14;

[1111] MS (ESI, Pos.) : 478 (M+H)⁺;

[1112] ¹H-NMR (CDCl₃) : δ0.86-0.98, 1.04-1.16, 1.03-1.55, 1.72-1.83, 1.84-1.95, 2.19-2.31, 3.95, 6.53, 7.07-7.14, 7.31-7.39, 7.46-7.57, 7.67-7.76。

[1113] 实施例20-4: (1R,2S) -2-[3-{[4-(苄氧基)-2,6-二甲基苯甲酰基]氨基}-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸

[1114] HPLC保持时间(分钟): 1.22;

[1115] MS (ESI, Pos.) : 484 (M+H)⁺;

[1116] ¹H-NMR (CDCl₃) : δ1.43-1.55, 1.73, 2.14-2.27, 2.36, 2.65-2.76, 5.07, 6.69, 7.20, 7.31-7.46, 7.49-7.59, 8.17。

[1117] 实施例20-5: (1R,2S) -2-[3-{[4-(2-甲氧基乙氧基)-2,6-二甲基苯甲酰基]氨基}-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸

[1118] HPLC保持时间(分钟): 1.07;

[1119] MS (ESI, Pos.) : 452 (M+H)⁺;

[1120] ¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ1.35-1.43, 1.49-1.59, 2.05-2.15, 2.30, 2.63-2.79, 3.30, 3.60-3.68, 4.08, 6.67, 7.27-7.34, 7.44, 7.58-7.68, 9.95, 12.03。

[1121] 实施例20-6: (1R,2S) -2-[3-({2,6-二甲基-4-[2-(四氢-2H-吡喃-2-基)乙氧基]苯甲酰基}氨基)-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸

[1122] HPLC保持时间(分钟): 1.21;

[1123] MS (ESI, Pos.) : 506 (M+H)⁺;

[1124] ¹H-NMR (CDCl₃) : δ1.22-1.76, 1.80-1.96, 2.15-2.24, 2.35, 2.63-2.77, 3.35-3.60, 3.91-4.18, 6.62, 7.19, 7.46-7.57, 8.19。

[1125] 实施例20-7: (1R,2S) -2-[3-({4-[2-(2-呋喃基)乙氧基]-2,6-二甲基苯甲酰基}氨基)-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸

[1126] HPLC保持时间(分钟): 1.20;

[1127] MS (ESI, Pos.) : 488 (M+H)⁺;

[1128] ¹H-NMR (CDCl₃) : δ1.45-1.55, 1.69-1.76, 2.16-2.23, 2.35, 2.62-2.77, 3.13, 4.22, 6.15, 6.32, 6.61, 7.20, 7.29-7.40, 7.44-7.59, 8.18。

[1129] 实施例20-8: (1R,2S) -2-[3-({4-[2-(2-氯苯基)乙氧基]-2,6-二甲基苯甲酰基}氨基)-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸

[1130] HPLC保持时间(分钟): 1.30;

[1131] MS (ESI, Pos.) : 532 (M+H)⁺;

[1132] ¹H-NMR (CDCl₃) : δ1.43-1.53, 1.67-1.78, 2.18, 2.34, 2.61-2.74, 3.24, 4.20, 6.61, 7.14-7.26, 7.32-7.42, 7.44-7.50, 7.50-7.56, 8.22。

[1133] 实施例20-9: (1R,2S)-2-[3-({4-[2-(3-氯苯基)乙氧基]-2,6-二甲基苯甲酰基}氨基)-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸

[1134] HPLC保持时间(分钟):1.30;

[1135] MS (ESI,Pos.):532 (M+H)⁺;

[1136] ¹H-NMR (CDCl₃):δ1.44-1.55,1.67-1.77,2.16-2.24,2.35,2.65-2.74,3.07,4.17,6.59,7.14-7.31,7.45-7.55,8.20。

[1137] 实施例20-10: (1R,2S)-2-[3-({4-[2-(1H-咪唑-1-基)乙氧基]-2,6-二甲基苯甲酰基}氨基)-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸

[1138] HPLC保持时间(分钟):0.84;

[1139] MS (ESI,Pos.):488 (M+H)⁺;

[1140] ¹H-NMR (CDCl₃):δ1.46-1.55,1.69-1.78,2.17-2.27,2.33,2.65-2.74,4.28-4.34,4.52-4.59,6.55,7.19-7.30,7.37,7.48,7.53-7.57,8.18,8.96。

[1141] 实施例20-11: (1R,2S)-2-[3-({4-[2-(2,6-二氟苯基)乙氧基]-2,6-二甲基苯甲酰基}氨基)-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸

[1142] HPLC保持时间(分钟):1.26;

[1143] MS (ESI,Pos.):534 (M+H)⁺;

[1144] ¹H-NMR (CDCl₃):δ1.45-1.56,1.67-1.79,2.15-2.26,2.34,2.65-2.76,3.18,4.16,6.60,6.83-6.94,7.14-7.25,7.45-7.57,8.19。

[1145] 实施例20-12: (1R,2S)-2-[3-({4-[2-(3,5-二氟苯基)乙氧基]-2,6-二甲基苯甲酰基}氨基)-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸

[1146] HPLC保持时间(分钟):1.27;

[1147] MS (ESI,Pos.):534 (M+H)⁺;

[1148] ¹H-NMR (CDCl₃):δ1.57-1.58,1.70-1.79,2.15-2.28,2.36,2.68-2.78,3.07,4.17,6.60,6.65-6.73,6.78-6.88,7.17-7.23,7.50,7.55,8.23。

[1149] 实施例20-13: (1R,2S)-2-[3-{[4-(1H-吡唑-5-基甲氧基)-2,6-二甲基苯甲酰基]氨基}-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸

[1150] HPLC保持时间(分钟):1.09;

[1151] MS (ESI,Pos.):524 (M+H)⁺;

[1152] ¹H-NMR (DMSO-d₆):δ1.35-1.47,1.51-1.60,2.32,2.65-2.74,5.21,6.79,7.31-7.36,7.40-7.48,7.54-7.60,7.65,7.84,8.09,9.95,12.62-13.37。

[1153] 实施例20-14: (1R,2S)-2-[3-{[2,6-二甲基-4-(1,2,3,4-四氢-1-萘甲氧基)苯甲酰基]氨基}-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸

[1154] HPLC保持时间(分钟):1.33;

[1155] MS (ESI,Pos.):538 (M+H)⁺;

[1156] ¹H-NMR (DMSO-d₆):δ1.34-1.46,1.49-1.58,1.62-2.02,2.04-2.20,2.28-2.35,2.65-2.80,3.16-3.28,3.99-4.10,4.15-4.22,6.73,7.07-7.19,7.29-7.37,7.46,7.61-7.70,9.94,12.1。

[1157] 实施例20-15: (1R,2S)-2-[3-({2,6-二甲基-4-[2-(3-吡啶基)乙氧基]苯甲酰基}氨基)-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸

- [1158] HPLC保持时间(分钟):0.89;
- [1159] MS (ESI,Pos.): 499: (M+H)⁺;
- [1160] ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ1.35-1.46, 1.50-1.58, 2.04-2.20, 2.31, 2.62-2.77, 3.21, 4.29, 6.68, 7.31-7.39, 7.45, 7.66, 7.81, 8.27-8.30, 8.70, 8.809.93, 11.48-12.44。
- [1161] 实施例20-16: (1R,2S) -2-[3-({2,6-二甲基-4-[2-(4-吡啶基)乙氧基]苯甲酰基}氨基)-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸
- [1162] HPLC保持时间(分钟):0.88;
- [1163] MS (ESI,Pos.): 499 (M+H)⁺;
- [1164] ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ1.38-1.43, 1.50-1.59, 2.07-2.18, 2.31, 2.66-2.75, 3.16-3.19, 4.31, 6.68, 7.34, 7.45, 7.60, 7.66, 8.63, 9.94, 11.70-12.35。
- [1165] 实施例20-17: (1R,2S) -2-[3-({2,6-二甲基-4-[2-(2-吡啶基)乙氧基]苯甲酰基}氨基)-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸
- [1166] HPLC保持时间(分钟):0.90;
- [1167] MS (ESI,Pos.): 499 (M+H)⁺;
- [1168] ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ1.34-1.44, 1.49-1.59, 2.05-2.17, 2.31, 2.66-2.79, 3.36, 4.40, 6.67, 7.30-7.38, 7.45, 7.66, 7.73-7.85, 8.09-8.36, 8.73, 9.93, 12.03。
- [1169] 实施例20-18: (1R,2S) -2-[3-({4-[2-(2-氯-1H-咪唑-1-基)乙氧基]-2,6-二甲基苯甲酰基}氨基)-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸
- [1170] HPLC保持时间(分钟):1.05;
- [1171] MS (ESI,Pos.): 522 (M+H)⁺;
- [1172] ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ1.33-1.47, 1.50-1.59, 2.05-2.18, 2.31, 2.67-2.75, 4.25-4.31, 4.33-4.39, 6.66, 6.91-6.96, 7.30-7.37, 7.38-7.41, 7.44-7.48, 7.65, 9.95。
- [1173] 实施例20-19: (1R,2S) -2-[3-({4-[2-(2-氟苯基)乙氧基]-2,6-二甲基苯甲酰基}氨基)-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸
- [1174] HPLC保持时间(分钟):1.25;
- [1175] MS (ESI,Pos.): 516 (M+H)⁺;
- [1176] ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ1.33-1.45, 1.48-1.59, 2.10-2.16, 2.31, 2.63-2.77, 3.08, 4.21, 6.68, 7.12-7.23, 7.25-7.38, 7.39-7.49, 7.65, 9.95, 12.10。
- [1177] 实施例20-20: (1R,2S) -2-[3-({4-[2-(3-氟苯基)乙氧基]-2,6-二甲基苯甲酰基}氨基)-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸
- [1178] HPLC保持时间(分钟):1.24;
- [1179] MS (ESI,Pos.): 516 (M+H)⁺;
- [1180] ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ1.34-1.46, 1.48-1.60, 2.05-2.19, 2.31, 2.64-2.78, 3.07, 4.22, 6.69, 7.02-7.10, 7.15-7.24, 7.30-7.40, 7.45, 7.65, 9.95, 12.10。
- [1181] 实施例20-21: (1R,2S) -2-[3-({4-[2-(4-氟苯基)乙氧基]-2,6-二甲基苯甲酰基}氨基)-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸
- [1182] HPLC保持时间(分钟):1.23;
- [1183] MS (ESI,Pos.): 516 (M+H)⁺;
- [1184] ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ1.38-1.45, 1.50-1.61, 2.08-2.17, 2.31, 2.64-2.73, 3.03,

4.19, 6.68, 7.11-7.19, 7.29-7.42, 7.45, 7.65, 9.94, 12.06。

[1185] 实施例20-22: (1R,2S)-2-[3-{[2,6-二甲基-4-(3,3,3-三氟丙氧基)苯甲酰基]氨基}-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸

[1186] HPLC保持时间(分钟): 1.17;

[1187] MS (ESI, Pos.): 490 (M+H)⁺;

[1188] ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.38-1.46, 1.50-1.58, 2.07-2.17, 2.33, 2.68-2.74, 2.74-2.85, 4.22, 6.72, 7.34, 7.46, 7.66, 9.98, 12.02。

[1189] 实施例20-23: (1R,2S)-2-[3-{[2,6-二甲基-4-(3,3,3-三氟-2-甲基丙氧基)苯甲酰基]氨基}-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸

[1190] HPLC保持时间(分钟): 1.20;

[1191] MS (ESI, Pos.): 504 (M+H)⁺;

[1192] ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.21, 1.36-1.48, 1.50-1.62, 2.07-2.18, 2.33, 2.64-2.74, 2.82-3.02, 4.03-4.19, 6.72, 7.30-7.37, 7.46, 7.66, 9.97, 11.99。

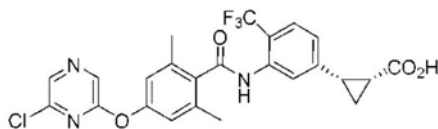
[1193] 参考例45: (1R,2S)-2-[3-{4-[(6-氯吡嗪-2-基) 氧基]-2,6-二甲基苯并酰胺}-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷-1-羧酸乙酯

[1194] 向参考例44中制造的化合物(50mg)的DMF(1mL)溶液中加入2,6-二氯吡嗪(CAS编号: 4774-14-5, 21mg)以及碳酸钾(25mg), 在50℃下搅拌2小时。以MTBE稀释反应液, 用水和饱和食盐水进行清洗, 以无水硫酸钠干燥后进行了减压浓缩。将得到的残渣不进行纯化直接用于下一反应。

[1195] 实施例21: (1R,2S)-2-[3-({4-[(6-氯-2-吡嗪基) 氧基]-2,6-二甲基苯甲酰基}氨基)-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸

[1196] [化学式85]

[1197]



[1198] 向参考例45中制造的粗产物的1,4-二噁烷(0.2mL)溶液中加入水(0.2mL)和浓硫酸(0.05mL), 在100℃下搅拌15小时。以乙酸乙酯稀释反应液, 用水进行清洗, 以无水硫酸钠干燥后进行了减压浓缩。将得到的残渣用HPLC进行纯化, 从而获得了具有以下物理性质值的本发明化合物(30mg)。

[1199] HPLC保持时间(分钟): 1.16;

[1200] MS (ESI, Pos.): 506 (M+H)⁺;

[1201] ¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.46-1.55, 1.70-1.77, 2.16-2.24, 2.41, 2.66-2.76, 6.89, 7.21, 7.53-7.59, 8.20, 8.31, 8.32。

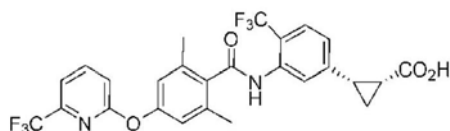
[1202] 实施例21-1~21-2:

[1203] 使用对应的氯体代替2,6-二氯吡嗪, 进行与参考例45→实施例21相同的操作, 从而获得了具有以下物理性质值的本发明化合物。

[1204] 实施例21-1: (1R,2S)-2-[3-[(2,6-二甲基-4-{[6-(三氟甲基)-2-吡啶基]氧基}苯甲酰基)氨基]-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸

[1205] [化学式86]

[1206]

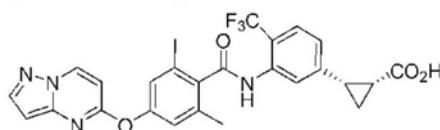


[1207] HPLC保持时间(分钟):1.21;

[1208] MS (ESI, Pos.): 539 (M+H)⁺;[1209] ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ1.37-1.47, 1.52-1.61, 2.09-2.19, 2.37, 2.66-2.80, 6.98, 7.27-7.43, 7.48, 7.68, 8.02-8.27, 10.22, 12.05。[1210] 实施例21-2: (1R,2S)-2-[3-{[2,6-二甲基-4-(吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基氧基)苯甲酰基}氨基]-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸

[1211] [化学式87]

[1212]



[1213] HPLC保持时间(分钟):1.06;

[1214] MS (ESI, Pos.): 511 (M+H)⁺;[1215] ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ1.39-1.46, 1.52-1.59, 2.10-2.17, 2.39, 2.69-2.81, 6.38, 6.83, 7.03, 7.36, 7.49, 7.68, 8.08, 9.08, 10.27, 12.16。[1216] 参考例46: (1R,2S)-2-[3-{2,6-二甲基-4-[(三氟甲磺酰基)氧基]苯并酰胺}-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷-1-羧酸乙酯

[1217] 向参考例44中制造的化合物(100mg)的THF(3mL)溶液中加入1,1,1-三氟-N-(三氟甲基磺酰基)甲烷磺酰胺(CAS编号:37595-74-7,127mg)以及三乙胺(72mg),在室温下搅拌88小时。以乙酸乙酯稀释反应液,用水进行清洗,以无水硫酸钠干燥后进行了减压浓缩。将得到的残渣用二氧化硅凝胶柱色谱(己烷:乙酸乙酯=97:3→1:1)进行纯化,从而获得了具有以下的物理性质值的标题化合物(120mg)。

[1218] HPLC保持时间(分钟):1.14;

[1219] MS (ESI, Pos.): 554 (M+H)⁺。[1220] 参考例47: (1R,2S)-2-{3-[4-(6-氟吡啶-3-基)-2,6-二甲基苯并酰胺]-4-(三氟甲基)苯基}环丙烷-1-羧酸乙酯

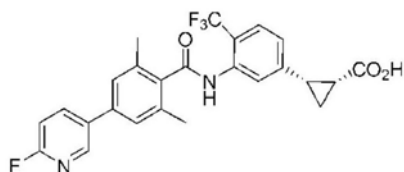
[1221] 向参考例46中制造的化合物(30mg)的1,4-二噁烷溶液(3mL)中加入2-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)吡啶(CAS编号:444120-95-0,127mg),2M碳酸铯水溶液(0.08mL)以及XPhos Pd G2(8mg),在100℃下搅拌2.5小时。以乙酸乙酯稀释反应液,用水进行清洗,以无水硫酸钠干燥后进行了减压浓缩。将得到的残渣用二氧化硅凝胶柱色谱(己烷:乙酸乙酯=9:1→1:1)进行纯化,从而获得了具有以下的物理性质值的标题化合物。

[1222] HPLC保持时间(分钟):1.07;

[1223] MS (ESI, Pos.): 501 (M+H)⁺。[1224] 实施例22: (1R,2S)-2-[3-{[4-(6-氟-3-吡啶基)-2,6-二甲基苯甲酰基]氨基}-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸

[1225] [化学式88]

[1226]



[1227] 向参考例47中制造的化合物的甲醇(1mL)溶液中加入5N氢氧化钠水溶液(0.3mL),在50℃下搅拌17小时。用5N盐酸中和反应液,以乙酸乙酯进行了提取。对有机层进行减压浓缩,用HPLC进行纯化,从而获得了具有以下物理性质值的本发明化合物(12mg)。

[1228] HPLC保持时间(分钟):1.13;

[1229] MS (ESI, Pos.): 473 (M+H)⁺;

[1230] ¹H-NMR (CDCl₃): δ1.46-1.58, 1.71-1.80, 2.16-2.28, 2.47, 2.66-2.78, 7.01-7.09, 7.18-7.27, 7.52-7.61, 7.94-8.03, 8.21, 8.43。

[1231] 参考例48: 2-{4-[(4-甲氧基苄基)氧基]苄基}乙醇

[1232] 向4-(2-羟基乙基)酚(CAS编号:501-94-0, 2g)的DMF(10mL)溶液中加入碳酸钾(3g)和4-甲氧基氯苄(CAS编号:824-94-2, 2.5g),在50℃下搅拌14小时。向反应液中加水,滤取析出的沉淀。将得到的粗产物溶解于乙酸乙酯中,用饱和食盐水进行清洗,以无水硫酸钠干燥后进行减压浓缩,从而获得了具有以下物理性质值的标题化合物(3.4g)。

[1233] ¹H-NMR (CDCl₃): δ2.81, 3.75-3.90, 4.97, 6.85-6.98, 7.11-7.19, 7.33-7.38。

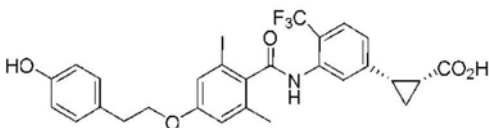
[1234] 参考例49: (1R, 2S)-2-{3-[4-(2-{4-[(4-甲氧基苄基)甲氧基]苄基}乙氧基)-2,6-二甲基苯并酰胺]-4-(三氟甲基)苄基}环丙烷-1-羧酸

[1235] 向参考例44中制造的化合物(20mg)的甲苯(0.5mL)溶液中加入参考例48中制造的化合物(25mg)以及CMBP(17mg),在80℃下搅拌27小时。将反应液减压浓缩,向残渣中加入甲醇(0.3mL)、THF(0.3mL)以及5N氢氧化钠水溶液(0.05mL),在50℃下搅拌2小时,进一步在室温下搅拌21小时。用5N盐酸中和反应液以乙酸乙酯进行了提取。对有机层进行减压浓缩,将得到的残渣不进行纯化直接用于下一反应中。

[1236] 实施例23: (1R, 2S)-2-[3-({4-[2-(4-羟基苄基)乙氧基]-2,6-二甲基苯甲酰基}氨基)-4-(三氟甲基)苄基]环丙烷羧酸

[1237] [化学式89]

[1238]



[1239] 使用微波反应装置,将参考例49中得到的粗产物的乙酸(1mL)溶液在150℃下加热搅拌15分钟。将反应液减压浓缩,将得到的残渣用二氧化硅胶柱色谱(富士Silysia公司制造,Chromatolex DIOL60,己烷:乙酸乙酯=9:1→0:1)纯化,从而获得了具有以下物理性质值的本发明化合物(18mg)。

[1240] HPLC保持时间(分钟):1.13;

[1241] MS (ESI, Pos.): 514 (M+H)⁺;

[1242] ¹H-NMR (CDCl₃): δ1.43-1.51, 1.64-1.75, 2.17, 2.34, 2.63-2.72, 3.02, 4.13, 6.59, 6.75-6.82, 7.08-7.20, 7.45-7.49, 7.50-7.55, 8.16-8.24。

[1243] 参考例50: (2E)-3-{3-[2,6-二甲基-4-(2-苄基乙氧基)苯并酰胺]-4-(三氟甲基)}

苯基}丙-2-烯酸乙酯

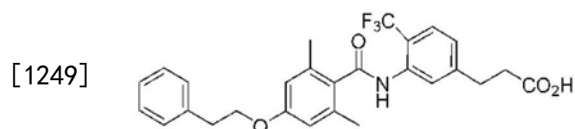
[1244] 向参考例40中制造的化合物(30mg)的1,4-二噁烷溶液(1mL)中加入丙烯酸乙酯(18mg)、DIPEA(24mg)、四(三苯基膦)钯(0)(CAS编号:14221-01-3,14mg),在100℃下搅拌过夜。将反应液用二氧化硅凝胶柱色谱(己烷:乙酸乙酯=9:1→0:1)纯化,将得到的标题化合物用于下一反应中。

参考例51: (2E)-3-{3-[2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯并酰胺]-4-(三氟甲基)苯基}丙-2-烯酸

[1246] 向参考例50中制造的化合物的THF/甲醇(1mL)溶液中加入2N氢氧化钠水溶液(0.5mL),在室温下搅拌2小时。用2N盐酸中和反应液,以乙酸乙酯进行了提取。用饱和食盐水清洗有机层,以无水硫酸钠干燥后进行了减压浓缩。将得到的残渣不进行纯化直接用于下一反应中。

实施例24:3-[3-{[2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲酰基]氨基}-4-(三氟甲基)苯基]丙酸

[1248] [化学式90]



[1250] 向参考例51中得到的残渣的THF(1mL)溶液中加入氢氧化钡(3mg),在氢氛围中,在室温下搅拌1小时。用Celite(商品名)过滤反应液,进行了减压浓缩。将得到的残渣用HPLC进行纯化,从而获得了具有以下物理性质值的本发明化合物(0.62mg)。

[1251] HPLC保持时间(分钟):1.20;

[1252] MS(ESI,Pos.):486(M+H)⁺;

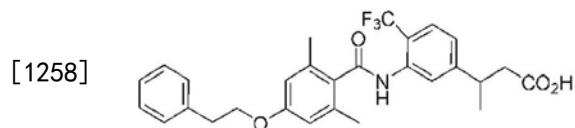
[1253] ¹H-NMR(DMSO-d₆):δ2.30,2.56-2.62,2.92,3.02,4.19,6.66,7.19-7.25,7.28-7.34,7.34-7.37,7.41,7.67,9.92,12.11-12.32。

实施例24-1~24-2:

[1255] 使用巴豆酸乙酯或甲基丙烯酸乙酯代替丙烯酸乙酯,进行与参考例50→参考例51→实施例24相同的操作,从而获得了具有以下物理性质值的本发明化合物。

实施例24-1:3-[3-{[2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲酰基]氨基}-4-(三氟甲基)苯基]丁酸

[1257] [化学式91]



[1259] HPLC保持时间(分钟):1.23;

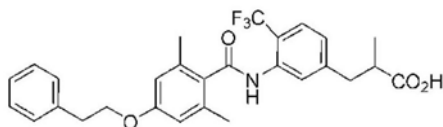
[1260] MS(ESI,Pos.):500(M+H)⁺;

[1261] ¹H-NMR(DMSO-d₆):δ1.24,2.30,2.55-2.63,2.96-3.05,3.20-3.29,4.19,6.66,7.17-7.25,7.28-7.35,7.38-7.43,7.66-7.69,9.91,12.06-12.24。

实施例24-2:3-[3-{[2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲酰基]氨基}-4-(三氟甲基)苯基]-2-甲基丙酸

[1263] [化学式92]

[1264]



[1265] HPLC保持时间(分钟):1.23;

[1266] MS (ESI, Pos.): 500 (M+H)⁺;

[1267] ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ1.08, 2.29, 2.64-2.78, 2.94-3.04, 4.15-4.23, 6.66, 7.18-7.25, 7.27-7.36, 7.39, 7.67, 9.92, 12.25.

[1268] 参考例52:N-[5-碘-2-(三氟甲基)苯基]-2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯并酰胺

[1269] 使用参考例27中制造的化合物代替参考例31中制造的化合物,使用5-碘-2-(三氟甲基)苯胺(CAS编号:1544-89-4)代替参考例6中制造的化合物,进行与参考例43相同的操作,从而获得了具有以下物理性质值的标题化合物(1.45g)。

[1270] HPLC保持时间(分钟):1.25;

[1271] MS (ESI, Pos.): 540 (M+H)⁺。

[1272] 参考例53:2-甲基-2-丙基[1-(二甲基氨基)-1-氧代-3-苯基-2-丙基]氨基甲酸酯

[1273] 在冰冷条件下,向2-([(2-甲基-2-丙基)氧基]羰基)氨基)-3-苯基丙酸(CAS编号:13734-34-4, 6.6g)、1-羟基苯并三唑(CAS编号:2592-95-2, 3.4g)以及二甲胺盐酸盐(CAS编号:506-59-2, 4.5g)的二氯甲烷(200mL)溶液中加入1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(CAS编号:25952-53-8, 5.7g)和DIPEA(10mL),在室温下搅拌1小时。用10%柠檬酸水溶液和饱和碳酸氢钠水溶液清洗反应液,以无水硫酸钠干燥后进行了减压浓缩。将得到的残渣不进行纯化直接用于下一反应中。

[1274] 参考例54:2-氨基-N,N-二甲基-3-苯基丙烷酰胺盐酸盐

[1275] 将参考例53中制造的粗产物溶解于4N盐酸的乙酸乙酯溶液(25mL)中,在室温下搅拌5分钟。追加4N盐酸的乙酸乙酯溶液(10mL),在室温下搅拌3小时。滤取析出物,从而获得了具有以下物理性质值的标题化合物(1.45g)。

[1276] HPLC保持时间(分钟):0.49;

[1277] ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ2.63, 2.79, 2.88-3.00, 3.00-3.10, 4.50-4.61, 7.14-7.24, 7.27-7.42, 8.24。

[1278] 参考例55:(2S)-N1,N1-二甲基-3-苯基-1,2-丙二胺

[1279] 在冰冷条件下,向氢化锂铝(0.94g)的THF(20mL)悬浮液中,滴加参考例54中制造的化合物(3g)的THF(30mL)悬浮液,在50℃下搅拌2小时。将反应液冰冷,加入纯化水(1mL)、4N氢氧化钠水溶液(1mL)以及纯化水(3mL),在室温下搅拌30分钟。向反应液中加入无水硫酸镁,在室温下搅拌15分钟,用Celite(商品名)过滤,进行减压浓缩,从而获得了具有以下物理性质值的标题化合物(2.2g)。

[1280] HPLC保持时间(分钟):0.34;

[1281] MS (ESI, Pos.): 179 (M+H)⁺;

[1282] 参考例56:N-[(2S)-1-(二甲基氨基)-3-苯基-2-丙基]乙酰胺

[1283] 在冰冷条件下,向参考例55中制造的化合物(2.1g)的二氯甲烷(20mL)中,加入氯

化乙酰(1mL),在室温下搅拌5分钟,将反应液减压浓缩。将得到的残渣溶解至MTBE中,用5N氢氧化钠水溶液进行清洗,以无水硫酸钠干燥后进行了减压浓缩。将得到的残渣用己烷进行浆料清洗,从而获得了具有以下物理性质值的标题化合物(1.5g)。

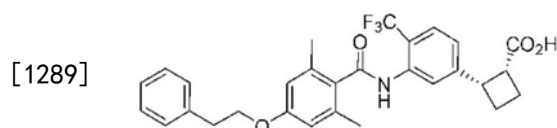
[1284] HPLC保持时间(分钟):0.50;

[1285] MS (ESI, Pos.): 221 (M+H)⁺;

[1286] ¹H-NMR (CDCl₃): δ1.97, 2.12-2.23, 2.26-2.36, 2.72-2.90, 2.93-3.04, 4.08-4.27, 5.50-5.65, 7.11-7.40。

[1287] 实施例25: (1R,2S)-2-[3-{[2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲酰基]氨基}-4-(三氟甲基)苯基]环丁烷羧酸

[1288] [化学式93]



[1290] 向参考例52中制造的化合物(50mg)的1,1,1,3,3,3-六氟-2-丙醇(CAS编号:29463-77-2,0.5mL)溶液中加入环丁烷羧酸(CAS编号:3721-95-7,19mg)、碳酸银(25mg)、碳酸钠(15mg)、参考例56中制造的化合物(4mg)以及乙酸钡(25mg),在85℃下搅拌20小时。将反应液用二氧化硅凝胶柱色谱(己烷:乙酸乙酯=97:3→0:1)进行纯化,从而获得了具有以下物理性质值的本发明化合物(10mg)。

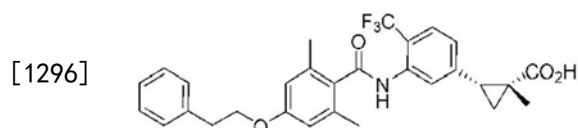
[1291] HPLC保持时间(分钟):1.12;

[1292] MS (ESI, Pos.): 512 (M+H)⁺;

[1293] ¹H-NMR (CDCl₃): δ2.22-2.48, 2.58-2.74, 3.10, 3.58-3.70, 4.03-4.24, 6.60, 7.18, 7.23-7.39, 7.47, 7.57, 8.14。

[1294] 实施例26: (1R,2R)-2-[3-{[2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲酰基]氨基}-4-(三氟甲基)苯基]-1-甲基环丙烷羧酸

[1295] [化学式94]



[1297] 使用1-甲基环丙烷-1-羧酸(CAS编号:6914-76-7)代替环丁烷羧酸,进行与实施例25相同的操作,从而获得了具有以下物理性质值的本发明化合物。

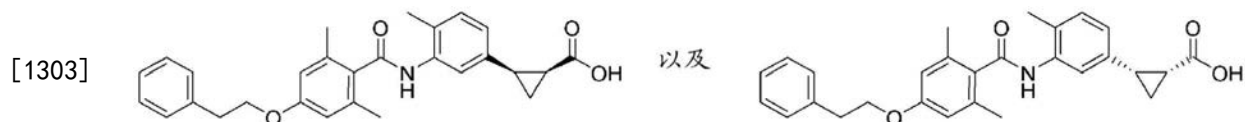
[1298] HPLC保持时间(分钟):1.30;

[1299] MS (ESI, Pos.): 512 (M+H)⁺;

[1300] ¹H-NMR (CDCl₃): δ1.23-1.30, 1.52, 1.92-2.00, 2.35, 2.41-2.49, 3.10, 4.18, 6.60, 7.12-7.20, 7.20-7.37, 7.44-7.54, 8.13。

[1301] 实施例27: rel-(1R,2S)-2-(3-{[2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲酰基]氨基}-4-甲基苯基)环丙烷羧酸外消旋混合物

[1302] [化学式95]



[1304] 使用5-溴-2-甲基苯胺(CAS编号:39478-78-9)代替5-溴-2-(三氟甲基)苯胺,进行与参考例40→参考例4→实施例1相同的操作,从而获得了具有以下物理性质值的本发明化合物。

[1305] HPLC保持时间(分钟):2.19(条件B);

[1306] MS(ESI,Pos.):444(M+H)⁺;

[1307] ¹H-NMR(DMSO-d₆):δ1.20-1.45,1.75-2.02,2.21,2.31,3.03,4.20,6.68,6.94-6.99,7.05-7.11,7.20-7.37,9.65。

[1308] 参考例57:甲基4-(苄氧基)-2-溴苯甲酸酯

[1309] 向2-溴-4-羟基苯甲酸甲酯(CAS编号:101085-03-4,4.0g)的DMF溶液(20mL)中,加入碳酸钾(4.78g)、溴化苄(2.1mL),在70℃下搅拌3小时。用水稀释反应液并以乙酸乙酯进行了提取。用水、饱和食盐水清洗有机层后,以无水硫酸钠进行干燥,进行了减压浓缩。得到的残渣不进行纯化而用于下一反应中。

[1310] HPLC保持时间(分钟):2.38;(条件E)

[1311] MS(ESI,Pos.):321(M+H)⁺。

[1312] 参考例58:甲基4-(苄氧基)-2-异丙烯基苯甲酸酯

[1313] 将参考例57中制造的化合物的乙醇(15mL)、水(3.6mL)溶液脱气,加入2-异丙烯基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷(CAS编号:126726-62-3,2.64g)、2,6-二-叔丁基-4-甲基酚(CAS编号:128-37-0,0.58g)、乙酸钡(0.44g)、三环己基膦(CAS编号:2622-14-2,0.37g)、磷酸钾(8.32g),在90℃下搅拌16小时。用水稀释反应液并以乙酸乙酯进行了提取。用水、饱和食盐水清洗有机层后,以无水硫酸钠进行干燥,并进行了减压浓缩。将得到的残渣通过二氧化硅凝胶柱色谱进行纯化,从而获得了具有以下物理性质值的标题化合物(3g)。

[1314] HPLC保持时间(分钟):2.46;(条件E)

[1315] MS(ESI,Pos.):283(M+H)⁺。

[1316] 参考例59:甲基4-(苄氧基)-2-异丙基苯甲酸酯

[1317] 向参考例58中制造的化合物的甲醇(2.4mL)溶液中加入氧化铂(CAS编号:1314-15-4,10mg),在氢氛围中,在室温下搅拌16小时。用Celite过滤反应液,对滤液进行了减压浓缩。将得到的残渣不进行纯化而用于下一反应中。

[1318] HPLC保持时间(分钟):2.56;(条件E)

[1319] MS(ESI,Pos.):285(M+H)⁺。

[1320] 参考例60:4-(苄氧基)-2-异丙基苯甲酸

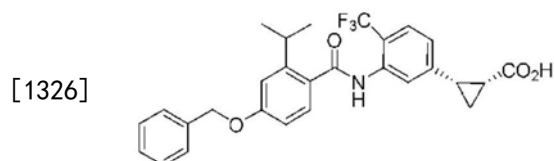
[1321] 向参考例59中制造的化合物的甲醇(0.5mL)、THF(0.5mL)、水(0.5mL)溶液中加入氢氧化锂水合物(CAS编号:1310-66-3,88mg),在60℃下搅拌16小时。将反应液浓缩,用盐酸调整至酸性,以乙酸乙酯进行了提取。用水、饱和食盐水清洗有机层后,以无水硫酸钠进行干燥,并进行了减压浓缩。将得到的残渣不进行纯化而用于下一反应中。

[1322] HPLC保持时间(分钟):2.20;(条件E)

[1323] MS (ESI, Pos.) : 271 (M+H)⁺.

[1324] 实施例28: (1R, 2S) - 2 - [3 - {[4 - (苄氧基) - 2 - 异丙基苯甲酰基]氨基} - 4 - (三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸

[1325] [化学式96]



[1327] 使用参考例60中制造的化合物代替实施例3中制造的化合物,进行与参考例8→实施例1相同的操作,从而获得了具有以下物理性质值的本发明化合物。

[1328] HPLC保持时间(分钟): 2.36 (条件C);

[1329] MS (ESI, Pos.) : 498 (M+H)⁺;

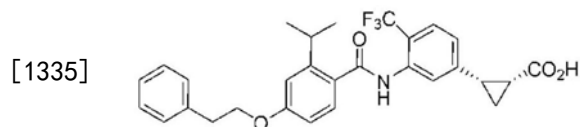
[1330] ¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ1.20, 1.31-1.40, 1.51-1.59, 2.03-2.12, 2.62-2.71, 3.33-3.45, 5.17, 6.93-6.96, 7.01, 7.30-7.51, 7.63, 9.91, 12.02。

[1331] 实施例28-1~28-2

[1332] 使用对应的溴化合物代替溴化苄,进行与参考例57→参考例58→参考例59→参考例60→参考例8→实施例1相同的操作,从而获得了具有以下物理性质值的本发明化合物。

[1333] 实施例28-1: (1R, 2S) - 2 - [3 - {[2 - 异丙基 - 4 - (2 - 苄基乙氧基)苯甲酰基]氨基} - 4 - (三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸

[1334] [化学式97]



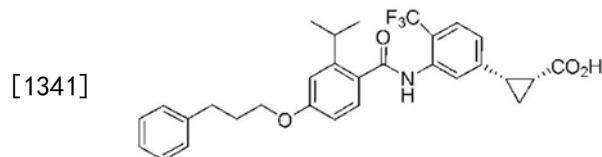
[1336] HPLC保持时间(分钟): 2.42 (条件C);

[1337] MS (ESI, Pos.) : 512 (M+H)⁺;

[1338] ¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ1.20, 1.30-1.38, 1.49-1.56, 2.01-2.13, 2.55-2.66, 3.06, 3.33-3.45, 4.25, 6.83-6.94, 7.20-7.27, 7.29-7.45, 7.62, 9.89。

[1339] 实施例28-2: (1R, 2S) - 2 - [3 - {[2 - 异丙基 - 4 - (3 - 苄基丙氧基)苯甲酰基]氨基} - 4 - (三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸

[1340] [化学式98]



[1342] HPLC保持时间(分钟): 2.52 (条件C);

[1343] MS (ESI, Pos.) : 526 (M+H)⁺;

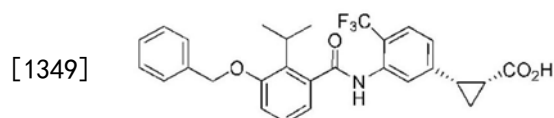
[1344] ¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ1.19, 1.32-1.41, 1.51-1.59, 1.99-2.14, 2.60-2.72, 2.77, 3.34-3.49, 4.04, 6.83-6.89, 6.93, 7.16-7.46, 7.64, 9.91, 11.83。

[1345] 实施例29-1~29-3

[1346] 使用2-溴-3-羟基苯甲酸甲酯(CAS编号:1260783-82-1)代替2-溴-4-羟基苯甲酸甲酯,使用对应的溴化合物代替溴化苄或溴化苄,进行与参考例57→参考例58→参考例59→参考例60→参考例8→实施例1相同的操作,从而获得了具有以下物理性质值的本发明化合物。

[1347] 实施例29-1: (1R,2S)-2-[3-{[3-(苄氧基)-2-异丙基苯甲酰基]氨基}-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸

[1348] [化学式99]



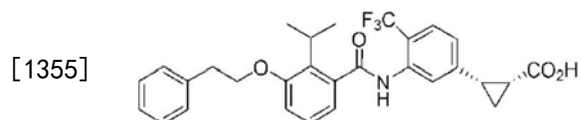
[1350] HPLC保持时间(分钟):4.96(条件D);

[1351] MS (ESI, Pos.): 498 (M+H)⁺;

[1352] ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ1.17-1.55, 1.91-2.04, 2.40-2.59, 3.11-3.25, 5.18, 6.97, 7.15, 7.21-7.53, 7.59, 10.02.

[1353] 实施例29-2: (1R,2S)-2-[3-{[2-异丙基-3-(2-苯基乙氧基)苯甲酰基]氨基}-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸

[1354] [化学式100]



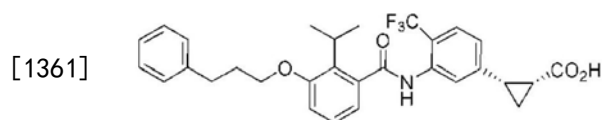
[1356] HPLC保持时间(分钟):2.42(条件C);

[1357] MS (ESI, Pos.): 512 (M+H)⁺;

[1358] ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ1.21, 1.25-1.34, 1.45-1.53, 2.00-2.09, 2.51-2.62, 3.07-3.27, 4.26, 6.93, 7.08, 7.19-7.43, 7.60, 8.47, 9.97.

[1359] 实施例29-3: (1R,2S)-2-[3-{[2-异丙基-3-(3-苯基丙氧基)苯甲酰基]氨基}-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸

[1360] [化学式101]



[1362] HPLC保持时间(分钟):2.52(条件C);

[1363] MS (ESI, Pos.): 526 (M+H)⁺;

[1364] ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ1.33-1.42, 1.51-1.62, 2.03-2.15, 2.61-2.87, 3.22-3.30, 4.00, 6.95, 7.03, 7.18-7.36, 7.44, 7.64, 10.02, 11.73.

[1365] 参考例61:4-溴-2,3,6-三甲基酚

[1366] 向2,3,6-三甲基酚(CAS编号:2416-94-6,4.0g)的二氯甲烷(60mL)溶液中加入溴(1.6mL)的二氯甲烷(30mL)溶液,在室温下搅拌5小时。将反应液减压浓缩,加入硫代硫酸钠溶液并以乙酸乙酯进行了提取。用水、饱和食盐水清洗有机层后,以无水硫酸钠进行干燥,

进行减压浓缩,从而获得了具有以下物理性质值的标题化合物(5.9g)。

[1367] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.19, 2.21, 2.34, 4.56, 7.18。

[1368] 参考例62:1-溴-2,3,5-三甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯

[1369] 向参考例61中制造的化合物(2.0g)的THF(20mL)溶液中加入2-苯基乙醇(1.36g)、三苯基膦(4.87g)。然后,滴加DEAD(3.23g,40%甲苯溶液),在室温下搅拌16小时。向反应液中加水,以乙酸乙酯进行了提取。用水、饱和食盐水清洗有机层后,以无水硫酸钠进行干燥,进行了减压浓缩。将得到的残渣用二氧化硅凝胶柱色谱(石油醚:乙酸乙酯=9:1)进行纯化,从而获得了具有以下物理性质值的标题化合物(1.5g)。

[1370] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.11, 2.14, 2.30, 3.09, 3.89, 7.20-7.22, 7.27-7.32。

[1371] 参考例63:2,3,5-三甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲酸

[1372] 在 -78°C 下,向参考例62中制造的化合物(0.3g)的THF(6mL)溶液中加入正丁基锂的己烷溶液(2.5mol/L,0.46mL),在 -78°C 下搅拌15分钟。在 -78°C 下向反应液中通5分钟的二氧化碳气体,在 -78°C 下搅拌20分钟。向反应液中加入盐酸停止反应,以乙酸乙酯进行了提取。用水、饱和食盐水清洗有机层后,以无水硫酸钠进行干燥,进行了减压浓缩。将得到的残渣不进行纯化而用于下一反应中。

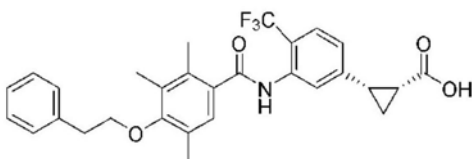
[1373] HPLC保持时间(分钟):2.59(条件F);

[1374] MS (ESI, Pos.): 285 (M+H) $^+$ 。

[1375] 实施例30:(1R,2S)-2-[4-(三氟甲基)-3-{[2,3,5-三甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲酰基]氨基}苯基]环丙烷羧酸

[1376] [化学式102]

[1377]



[1378] 使用参考例66中制造的化合物代替参考例3中制造的化合物,进行与参考例8→实施例1相同的操作,从而获得了具有以下物理性质值的本发明化合物。

[1379] HPLC保持时间(分钟):2.42(条件C);

[1380] MS (ESI, Pos.): 512 (M+H) $^+$;

[1381] $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.31-1.36, 1.50-1.56, 2.04-2.13, 2.23, 2.55-2.66, 3.07, 3.93, 7.12, 7.22-7.26, 7.30-7.39, 7.42, 7.62, 9.90。

[1382] 参考例64:(1)3-异丙基-1-(3-苯基丙基)-1H-吡唑-4-羧酸甲酯,和(2)5-异丙基-1-(3-苯基丙基)-1H-吡唑-4-羧酸甲酯

[1383] 向3-异丙基-1H-吡唑-4-羧酸甲酯(CAS编号:1186537-97-2,0.4g)的DMF(5mL)溶液中加入碳酸钾(0.985g)、1-溴-3-苯基丙烷(1.42g),在 60°C 下搅拌16小时。将反应液冷却至室温,加入冰水,以乙酸乙酯进行了提取。用水、饱和食盐水清洗有机层后,以无水硫酸钠进行干燥,进行了减压浓缩。将得到的残渣用二氧化硅凝胶柱色谱(石油醚:乙酸乙酯=88:12)进行纯化,从而获得了具有以下物理性质值的标题化合物(0.41g,混合物)。

[1384] MS (ESI, Pos.): 287 (M+H) $^+$ 。

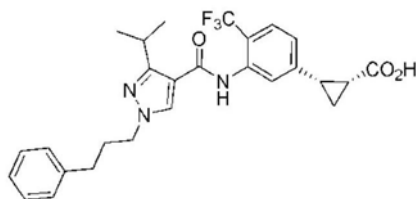
[1385] 实施例31-1~31-2

[1386] 使用参考例64中制造的化合物代替参考例26中制造的化合物,进行与参考例27→实施例11相同的操作,从而获得了具有以下物理性质值的本发明化合物。

[1387] 实施例31-1: (1R,2S) -2-[3-({[3-异丙基-1-(3-苯基丙基)-1H-吡唑-4-基]羰基}氨基)-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸

[1388] [化学式103]

[1389]



[1390] HPLC保持时间(分钟):2.26(条件C);

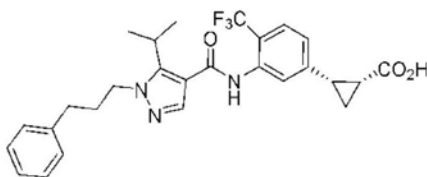
[1391] MS (ESI, Pos.):500 (M+H)⁺;

[1392] ¹H-NMR (DMSO-d₆):δ1.15-1.21, 1.31-1.42, 1.50-1.58, 2.04-2.13, 2.55-2.73, 3.44-3.53, 4.09, 7.16-7.41, 7.62, 8.26, 9.37, 12.00。

[1393] 实施例31-2: (1R,2S) -2-[3-({[5-异丙基-1-(3-苯基丙基)-1H-吡唑-4-基]羰基}氨基)-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸

[1394] [化学式104]

[1395]



[1396] HPLC保持时间(分钟):2.25(条件C);

[1397] MS (ESI, Pos.):500 (M+H)⁺;

[1398] ¹H-NMR (DMSO-d₆):δ1.16-1.32, 1.38-1.48, 1.90-2.09, 2.38-2.51, 2.59-2.68, 4.15, 7.15-7.25, 7.26-7.37, 7.56, 7.95, 9.53。

[1399] 参考例65: (1R,2S) -2-[3-({[2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯基]硫代羰基}氨基)-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸乙酯

[1400] 在0℃下,向参考例42中制造的化合物(50mg)的苯(CAS编号:71-43-2,2mL)溶液中加入五硫化磷(CAS编号:1314-80-3,42mg),在60℃下搅拌16小时。将反应液冷却至室温,加入冰水,以乙酸乙酯进行了提取。用水、饱和食盐水清洗有机层后,以无水硫酸钠进行干燥,进行了减压浓缩。得到的残渣不进行纯化而用于下一反应中。

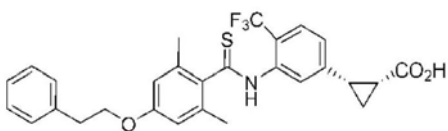
[1401] HPLC保持时间(分钟):2.93(条件F);

[1402] MS (ESI, Pos.):542 (M+H)⁺;

[1403] 实施例32: (1R,2S) -2-[3-({[2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯基]硫代羰基}氨基)-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸

[1404] [化学式105]

[1405]



[1406] 使用参考例65中制造的化合物代替参考例42中制造的化合物,进行与实施例18相同的操作,从而获得了具有以下物理性质值的本发明化合物。

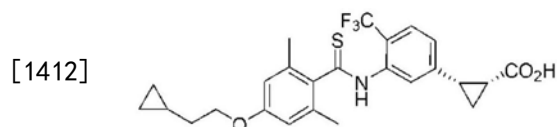
[1407] HPLC保持时间(分钟):2.39(条件F);

[1408] MS (ESI, Pos.): 514 (M+H)⁺;

[1409] ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ1.21-1.34, 1.66-1.82, 2.28, 2.32-2.61, 3.01, 4.13, 6.45, 6.81-6.92, 7.05-7.14, 7.19-7.27, 7.29-7.36。

[1410] 实施例33: (1R, 2S) -2-[3-({[4-(2-环丙基乙氧基)-2,6-二甲基苯基]硫代羰基}氨基)-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸

[1411] [化学式106]



[1413] 使用作为实施例20-1的中间体的(1R, 2S) -2-[3-{{[4-(2-环丙基乙氧基)-2,6-二甲基苯甲酰基]氨基}-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸乙酯代替参考例42中制造的化合物,进行与参考例65→实施例18相同的操作,从而获得了具有以下物理性质值的本发明化合物。

[1414] HPLC保持时间(分钟):2.36(条件F);

[1415] MS (ESI, Pos.): 478 (M+H)⁺;

[1416] ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ0.10-0.15, 0.41-0.47, 0.78-0.89, 1.37-1.44, 1.51-1.56, 1.59-1.66, 2.10-2.15, 2.34, 2.35, 2.67-2.75, 4.03, 6.68, 7.38-7.44, 7.68-7.73, 11.73, 12.02。

[1417] 参考例66: 2-仲丁基-1H-吡咯-3-羧酸乙酯

[1418] 向4-甲基-3-氧代己酸乙酯(CAS编号:98192-72-4, 1.0g)和2-氯乙醛水溶液(CAS编号:107-20-0, 50wt%, 0.815mL)的混合液中加入氨水(28%NH₃水溶液, 3.2mL)和水(3.2mL),在70℃下搅拌20小时。将反应混合物冷却至室温,用水和乙酸乙酯进行了稀释。用水、饱和食盐水清洗有机层后,以无水硫酸钠进行干燥,进行了减压浓缩。将得到的残渣用二氧化硅凝胶柱色谱(己烷:乙酸乙酯=9:1)进行纯化,从而获得了具有以下物理性质值的标题化合物(300mg)。

[1419] LC-MS m/z 196 (M+H)⁺;

[1420] ¹H-NMR (CDCl₃): δ0.91, 1.28, 1.37, 1.58-1.70, 3.65-3.73, 4.24-4.33, 6.58-6.61, 6.61-6.63, 8.19。

[1421] 参考例67: 2-仲丁基-1-(3-苯基丙基)-1H-吡咯-3-羧酸乙酯

[1422] 向参考例66中制造的化合物(110mg)和(3-溴丙基)苯(123mg)的DMF(1mL)溶液中加入碳酸铯(0.184g),在80℃下搅拌20小时。将反应液冷却至室温,用二氧化硅凝胶柱色谱(己烷:乙酸乙酯=8:2)进行纯化,从而获得了具有以下物理性质值的标题化合物(98mg)。

[1423] LC-MS m/z 314 (M+H)⁺;

[1424] ¹H-NMR (CDCl₃): δ0.82, 1.32-1.40, 1.74, 1.88, 2.00-2.12, 2.68, 3.23, 3.84-3.97, 4.25, 6.46, 6.59, 7.16-7.21, 7.21-7.27, 7.31-7.36。

[1425] 参考例68:2-仲丁基-1-(3-苯基丙基)-1H-吡咯-3-羧酸

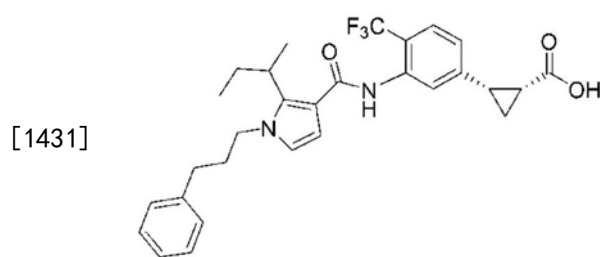
[1426] 向参考例67中制造的化合物(126mg)的THF/甲醇(1:1,1mL)溶液中加入10N NaOH水溶液(0.1mL),在80℃下搅拌20小时。将反应液冷却至室温,加入乙酸(0.2mL)。然后加入二氯甲烷(5mL)和水(5mL)。用水、饱和食盐水清洗有机层后,以无水硫酸钠进行干燥,进行了减压浓缩。将得到的残渣用二氧化硅凝胶柱色谱(己烷:乙酸乙酯=1:1)进行纯化,从而获得了具有以下的物理性质值的标题化合物(90mg)。

[1427] LC-MS m/z 286 (M+H)⁺;

[1428] ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ0.71, 1.25, 1.63, 1.80, 1.89-2.06, 2.61, 3.20-3.39, 3.93, 6.37, 6.66, 7.18-7.26, 7.31。

[1429] 实施例34: (1R,2S)-2-[3-([2-仲丁基-1-(3-苯基丙基)-1H-吡咯-3-基]羰基)氨基]-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸

[1430] [化学式107]



[1432] 使用参考例68中制造的化合物代替参考例3中制造的化合物,进行与参考例8→实施例1相同的操作,从而获得了具有以下的物理性质值的本发明化合物。

[1433] LC-MS m/z 513 (M+H)⁺;

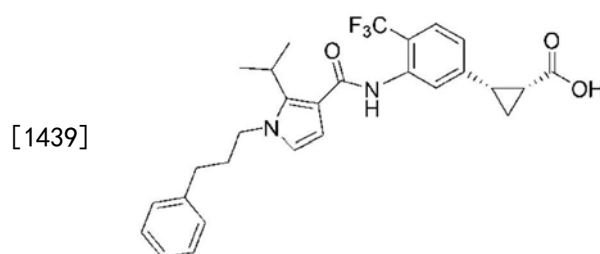
[1434] ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ0.72, 1.16-1.31, 1.38, 1.47-1.58, 1.58-1.69, 1.78, 1.88-2.03, 2.03-2.20, 2.59-2.75, 3.32, 3.94, 6.54, 6.73, 7.19-7.28, 7.28-7.34, 7.50, 7.60, 8.94。

[1435] 实施例34-1~34-2

[1436] 使用对应的化合物代替4-甲基-3-氧代己酸乙酯,进行与参考例66→参考例67→参考例68→参考例8→实施例1相同的操作,从而获得了具有以下的物理性质值的本发明化合物。

[1437] 实施例34-1: (1R,2S)-2-[3-([2-异丙基-1-(3-苯基丙基)-1H-吡咯-3-基]羰基)氨基]-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸

[1438] [化学式108]

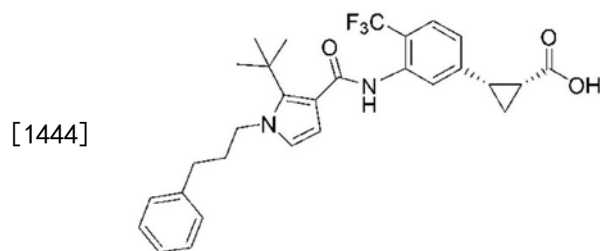


[1440] LC-MS m/z 499 (M+H)⁺;

[1441] ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ1.27, 1.38, 1.51-1.56, 1.97, 2.07-2.13, 2.58-2.71, 3.35-3.59, 3.95, 6.52, 6.70, 7.18-7.28, 7.28-7.34, 7.51, 7.60, 8.95。

[1442] 实施例34-2: (1R,2S)-2-[3-({[2-(2-甲基-2-丙基)-1-(3-苯基丙基)-1H-吡咯-3-基]羰基}氨基)-4-(三氟甲基)苯基]环丙烷羧酸

[1443] [化学式109]



[1445] LC-MS m/z 513 (M+H)⁺;

[1446] ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1.30-1.35, 1.38, 1.49, 1.98-2.16, 2.57-2.63, 2.70, 3.99-4.16, 6.09, 6.76, 7.20-7.25, 7.25-7.31, 7.31-7.37, 7.42, 7.60, 9.39.

[1447] 药理实验例:

[1448] 药理实验例1:使用前列腺素受体表达细胞进行的EP₂拮抗活性测定实验

[1449] 依照Nishigaki等人的方法 (FEBS Letters, 第364卷, 339-341页, 1995年), 制备了表达人类EP₂受体的CHO细胞, 将以 1.5×10^7 cells/mL/vial的浓度在CELLBANKER2 (日本全药工业株式会社制) 中冻存的细胞用于实验。将细胞解冻, 以达到 5×10^5 cells/mL的浓度的方式悬浮于分析培养基 (assay medium) (D-PBS containing 1mmol/L IBMX, 2 μ mol/L Diclofenac) 中。向细胞悬浮液 (10 μ L) 中单独添加终浓度为10nmol/L的PGE₂或添加同时包含它和试验化合物的溶液 (10 μ L) 以开始反应, 在室温下反应1小时后, 依照cAMP Gs Dynamic kit (CISBIO公司制造) 中记载的方法, 对细胞内的cAMP量进行了定量。

[1450] 需要说明的是, 就试验化合物的拮抗作用 (IC₅₀值) 而言, 计算对单独添加PGE₂条件下表现出次最大 (submaximal) 的cAMP产生作用的浓度、即10nM的浓度下的反应的抑制率, 进而求出IC₅₀值。

[1451] 通过所述药理实验, 证明了本发明化合物具有强力的EP₂受体拮抗活性。例如, 其中几个本发明化合物的IC₅₀值如下述表1所示。

[1452] [表1]

[1453]

实施例编号	EP ₂ -IC ₅₀ (nM)	实施例编号	EP ₂ -IC ₅₀ (nM)
1	<0.3	18	0.9
2	1.6	19	12
2-1	5.4	20	28
2-2	33	20-1	5.0
3-1	2.1	21	8.1
3-2	77	24	5.2
4	2.6	24-1	20
5	2.5	24-2	12
6	<0.3	25	2.2
7	0.3	26	27
8	0.4	28	4.0

10	0.3	29-1	11
11	2.2	31-1	8.9
12	1.0	31-2	1.3
13	4.7	32	13
15	<0.3	34	<0.3

[1454] 专利文献1记载的实施例43化合物的EP₂受体拮抗活性>10000nM。

[1455] 药理实验例2:在小鼠大肠癌细胞株CT26的同源移植模型中的抗肿瘤效果

[1456] 在作为小鼠大肠癌细胞株的CT26的同源移植模型中,对本发明化合物的抗肿瘤效果进行了评价。CT26是用含有10vol%的灭活胎牛血清(Fetal Bovine Serum;FBS),100units/mL的Penicillin和100μg/mL的链霉素(Streptomycin)的RPMI-1640培养基,在CO₂培养箱内培养的。在移植当天,去除培养上清,CT26在用磷酸缓冲液(在下文中,简称为PBS)清洗之后进行回收。将回收的CT26悬浮于PBS中,以作为移植用细胞。在麻醉条件下,向雌性Balb/C小鼠(日本Charles River株式会社)的右侧背部,皮下移植30万个移植用细胞。在移植4天后,将该小鼠分为溶剂组和化合物A组的2组(一组10例)。作为溶剂和化合物A,将10mg/kg的本发明化合物,在移植第4天给药1次,在移植第5天到移植第25天之间1天给药2次,如此对小鼠进行了反复给药。就肿瘤体积(mm³)而言,使用电子卡尺测定肿瘤的短径和长径,通过以下的数学式1算出肿瘤体积。需要说明的是,在给药期间肿瘤上形成溃疡的小鼠被排除在该时间点之后的评价之外。

[1457] [数学式1]

[1458] 肿瘤体积=[(短径)²×长径]/2

[1459] 结果,证明了本发明化合物具有抑制肿瘤增殖的作用。例如,在选择实施例18的化合物作为化合物A情况下,化合物A给药组在移植第25天的肿瘤体积如图1所示,比溶剂给药组明显更小。

[1460] 动态实验例1:肝微粒体稳定性试验

[1461] (1) 受验物质溶液的调制

[1462] 用50%乙腈水溶液(195μL)稀释受验物质的DMSO溶液(10mmol/L;5μL),制备250μmol/L的受验物质溶液。

[1463] (2) 标准样品(反应刚开始后的样品)的调制

[1464] 向以水浴预先加热至37℃的反应用容器中,添加包含NADPH-Co-Factor(BD-Bioscience公司)和1mg/mL大鼠及人类肝微粒体的0.1mol/L磷酸缓冲液(pH7.4)245μL,进行了5分钟的预孵育。向其中添加之前的受验物质溶液5μL,开始反应(最终浓度1μmol/L)。在反应刚开始后采集反应溶液20μL,将该溶液添加至乙腈(含有内部标准物质坎地沙坦)180μL中以停止反应。将该反应停止了的溶液(20μL;反应刚开始后的样品溶液)在除蛋白用滤板上与50%乙腈(180μL)一起搅拌后,进行吸滤,将滤液作为标准样品。

[1465] (3) 反应样品(反应60分钟后的样品)的调制

[1466] 将之前的反应溶液在37℃下孵育60分钟后,采集该反应溶液20μL,添加至乙腈(含有内部标准物质坎地沙坦)180μL中,以停止反应。将该反应停止了的溶液(20μL;进行了60分钟反应的样品溶液)在除蛋白用滤板上与50%乙腈(180μL)一起搅拌后,进行吸滤,将滤液作为反应样品。

[1467] (4) 评价方法

[1468] 使用LC-MS/MS中得到的峰面积,根据标准样品的受验物质量(X)和反应样品的受验物质量(Y),依照以下的算式,算出了受验物质的残存率(%)。

[1469] $\text{残存率}(\%) = (Y/X) \times 100$

[1470] X:标准样品的受验物质量(Ratio=受验物质的峰面积/内部标准物质的峰面积)

[1471] Y:反应样品的受验物质量(Ratio=受验物质的峰面积/内部标准物质的峰面积)

[1472] (5) 结果

[1473] 证明了本发明化合物对于人类肝微粒体具有高稳定性。

[1474] 动态实验例2:溶解度测定试验

[1475] (1) 校准曲线溶液的调制

[1476] 校准曲线溶液是如下制备的:用乙腈稀释受验物质的DMSO溶液(10mmol/L),添加含有内标准物质(尼卡地平)的乙腈以调制为5、20以及100nmol/L。

[1477] (2) 样品溶液的调制

[1478] 样品溶液是如下制备的:向日本药典中记载的II液495μL中添加受验物质的DMSO溶液(10mmol/L;5μL),在室温下搅拌5小时后,将溶液移至溶解度用滤板上进行吸滤,用乙腈稀释滤液10μL,添加含有内标准物质(尼卡地平)的乙腈。

[1479] (3) 评价

[1480] 将校准曲线溶液和样品溶液5μL注入LC-MS(Thermo Scientific公司制造的Q Exactive Focus)进行了定量(定量范围5~100nmol/L)。溶解度是将定量值乘1000倍而算出的。得到定量范围以下的值时的溶解度为<5μmol/L,得到定量范围以上的值时的溶解度为100μmol/L。

[1481] (4) 结果

[1482] 证明了本发明化合物具有良好的溶解度。

[1483] [制剂例]

[1484] 制剂例

[1485] 将以下的各成分通过常用方法进行混合后打錠,得到了约1万錠的一錠中含有10mg的活性成分的錠剂。

[1486] • (1R,2S)-2-{3-[(1-[(2S)-2-丁基]-5-(3-苯基丙基)-1H-吡咯-2-基]羰基)氨基]-4-氯苯基}环丙烷羧酸……100g

[1487] • 羧甲基纤维素钙(崩解剂)……20g

[1488] • 硬脂酸镁(润滑剂)……10g

[1489] • 微结晶纤维素……870g

[1490] 工业实用性

[1491] 本发明化合物具有针对EP₂受体的拮抗活性,对EP₂受体的活化引起的疾病的预防和/或治疗有效。

*P < 0.05: Welch T检验

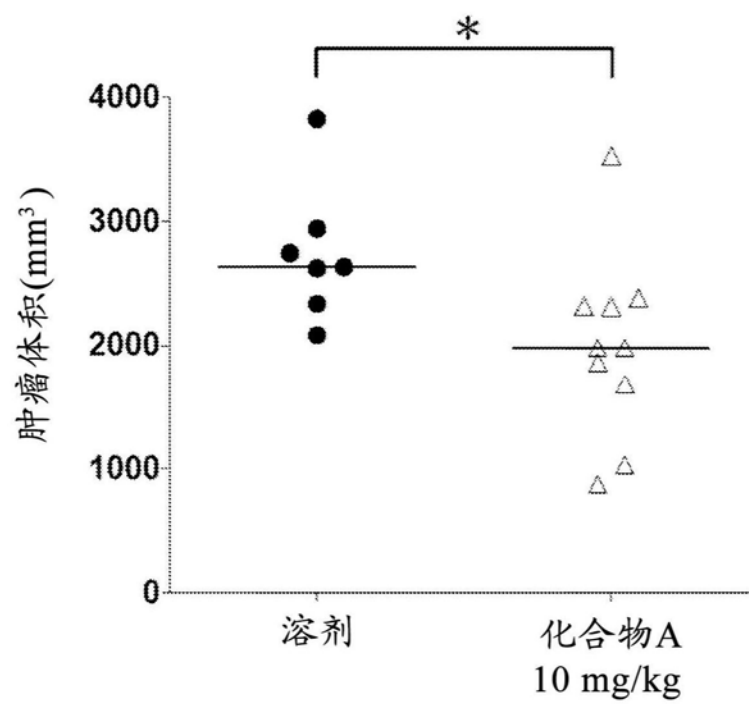


图1