



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102770159 A

(43) 申请公布日 2012. 11. 07

(21) 申请号 201180010462. 6

(22) 申请日 2011. 02. 22

(30) 优先权数据

61/282, 506 2010. 02. 22 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2012. 08. 22

(86) PCT申请的申请数据

PCT/JP2011/000994 2011. 02. 22

(87) PCT申请的公布数据

W02011/102149 EN 2011. 08. 25

(71) 申请人 拉夸里亚创药株式会社

地址 日本爱知县

(72) 发明人 金泽洁 野野村和彦 奥村贵子

小泉信一

(74) 专利代理机构 北京德琦知识产权代理有限公司 11018

代理人 康泉 王珍仙

(51) Int. Cl.

A61K 45/00(2006. 01)

A61K 31/38(2006. 01)

A61K 31/437(2006. 01)

A61K 31/44(2006. 01)

A61K 31/4412(2006. 01)

A61K 31/443(2006. 01)

A61P 1/00(2006. 01)

A61P 17/00(2006. 01)

A61P 37/00(2006. 01)

A61P 37/08(2006. 01)

A61P 43/00(2006. 01)

权利要求书 9 页 说明书 52 页 附图 2 页

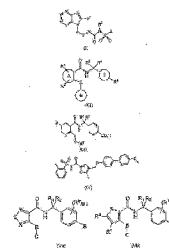
(54) 发明名称

EP-4 受体拮抗剂在治疗 IL-23 介导疾病中的用途

(57) 摘要

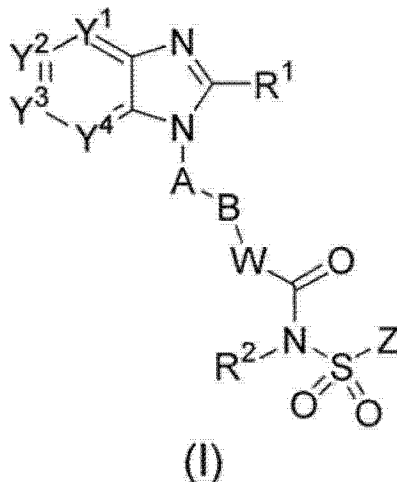
本发明涉及一种在治疗免疫疾病或过敏症中有用的具有 EP4 拮抗活性的化合物或具有 EP4 受体拮抗活性的其药学上可接受的盐。本发明还涉及一种在治疗免疫疾病或过敏症中有用的具有 EP4 受体拮抗活性的化学式(I)、(II)、(III)、(IV)、(Va) 或(Vb) 的化合物或其药学上可接受的盐。本发明还涉及一种用于治疗免疫疾病或过敏症的药物组合物, 所述药物组合物包含治疗有效量的化学式(I)、(II)、(III)、(IV)、(Va) 或(Vb) 的化合物或其药学上可接受的盐。本发明进一步涉及用于治疗包括哺乳动物受治者在内的动物受治者中的免疫疾病或过敏症的方法, 所述方法包括将化学式(I)、(II)、(III)、(IV)、(Va) 或(Vb) 的化合物或其药学上可接受的盐给药于包括哺乳

动物受治者在内的动物受治者。



1. 一种具有 EP4 拮抗活性的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗包括哺乳动物受治者在内的动物受治者中的 IL-23 介导疾病的药物中的用途。

2. 一种化学式(I)、(II)、(III)、(IV)、(Va) 或 (Vb) 的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗包括哺乳动物受治者在内的动物受治者中的 IL-23 介导疾病的药物中的用途：



上述式中, Y^1 、 Y^2 、 Y^3 及 Y^4 独立地选自 N、CH 及 C (L)；

R^1 为 H、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{1-8} 烷氧基、卤素 - 取代的 C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 烷基 -S(O) m -、 Q^1 -、吡咯烷基、哌啶基、氧代吡咯烷基、氧代哌啶基、氨基、单 - 或二 - (C_{1-8} 烷基)氨基、 C_{1-4} 烷基 -C(=O)-N(R^3)- 或 C_{1-4} 烷基 -S(O) m -N(R^3)-, 其中, 所述 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基及 C_{2-8} 炔基被卤代基、 C_{1-3} 烷基、羟基、氧代基、 C_{1-4} 烷氧基 -、 C_{1-4} 烷基 -S(O) m -、 C_{3-7} 环烷基 -、氰基、茛满基、1,2,3,4- 四氢萘基、1,2- 二氢萘基、吡咯烷基、哌啶基、氧代吡咯烷基、氧代哌啶基、 Q^1 -、 Q^1 -C(=O)-、 Q^1 -O-、 Q^1 -S(O) m -、 Q^1 - C_{1-4} 烷基 -O-、 Q^1 - C_{1-4} 烷基 -S(O) m -、 Q^1 - C_{1-4} 烷基 -C(O)-N(R^3)-、 Q^1 - C_{1-4} 烷基 -N(R^3)- 或 C_{1-4} 烷基 -C(O)-N(R^3)- 任意取代；

Q^1 为任意含有 4 个以下选自 O、N 及 S 的杂原子的 5-12 元单环或双环芳族环, 其被卤代基、 C_{1-4} 烷基、卤素 - 取代的 C_{1-4} 烷基、羟基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素 - 取代的 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷硫基、硝基、氨基、单 - 或二 - (C_{1-4} 烷基)氨基、氰基、HO- C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基 - C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基磺酰基、氨基磺酰基、 C_{1-4} 烷基 C(=O)-、HO(O=)C-、 C_{1-4} 烷基 -O(O=)C-、 R^3 N(R^4)C(=O)-、 C_{1-4} 烷基磺酰基氨基、 C_{3-7} 环烷基、 R^3 C(=O)N(R^4)- 或 NH_2 (HN=)C- 任意取代；

A 为任意含有 3 个以下选自 O、N 及 S 的杂原子的 5-6 元单环芳族环, 其中, 所述 5-6 元单环芳族环被 3 个以下选自卤代基、 C_{1-4} 烷基、卤素 - 取代的 C_{1-4} 烷基、羟基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素 - 取代的 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷硫基、硝基、氨基、单 - 或二 - (C_{1-4} 烷基)氨基、氰基、HO- C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基 - C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基磺酰基、氨基磺酰基、乙酰基、 R^3 N(R^4)C(=O)-、HO(O=)C-、 C_{1-4} 烷基 -O(O=)C-、 C_{1-4} 烷基磺酰基氨基、 C_{3-7} 环烷基、 R^3 C(=O)N(R^4)- 及 NH_2 (HN=)C- 的取代基任意取代；

B 为卤素 - 取代的 C_{1-6} 亚烷基、 C_{3-7} 环亚烷基、 C_{2-6} 亚烯基、 C_{2-6} 亚炔基、-O- C_{1-5} 亚烷基、 C_{1-2} 亚烷基 -O- C_{1-2} 亚烷基或被氧代基或 C_{1-3} 烷基任意取代的 C_{1-6} 亚烷基；

W 为 NH、N- C_{1-4} 烷基、O、S、N-OR⁵ 或共价键；

R^2 为 H、 C_{1-4} 烷基、OH 或 C_{1-4} 烷氧基；

Z 为任意含有 3 个以下选自 O、N 及 S 的杂原子的 5-12 元单环或双环芳族环，其中，所述 5-12 元单环或双环芳族环被卤代基、 C_{1-4} 烷基、卤素 - 取代的 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烯基、 C_{1-4} 炔基、羟基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素 - 取代的 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷硫基、硝基、氨基、单 - 或二 - (C_{1-4} 烷基) 氨基、氰基、HO- C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基 - C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基磺酰基、氨基磺酰基、 C_{1-4} 烷基 C(=O)-、 $R^3C(=O)N(R^4)$ -、HO(O=)C-、 C_{1-4} 烷基 -O(O=)C-、 C_{1-4} 烷基磺酰基氨基、 C_{3-7} 环烷基、 $NH_2(HN=)C-$ 、 $Q^2-S(O)_m-$ 、 Q^2-O- 、 $Q^2-N(R^3)-$ 或 Q^2- 任意取代；

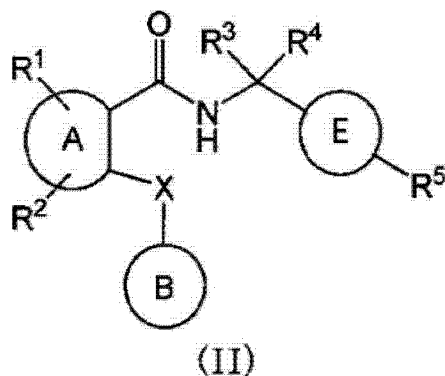
L 为卤代基、 C_{1-4} 烷基、卤素 - 取代的 C_{1-4} 烷基、羟基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷硫基、硝基、氨基、单 - 或二 - (C_{1-4} 烷基) 氨基、卤素 - 取代的 C_{1-4} 烷氧基、氰基、HO- C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基 - C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基磺酰基、氨基磺酰基、 C_{1-4} 烷基 C(=O)-、HO(O=)C-、 C_{1-4} 烷基 -O(O=)C-、 C_{1-4} 烷基磺酰基氨基、 C_{3-7} 环烷基、 $R^3C(=O)N(R^4)$ -、 $NH_2(HN=)C-$ 、 $R^3N(R^4)C(=O)-$ 、 $R^3N(R^4)S(O)_m-$ 、 Q^2- 、 $Q^2-C(=O)-$ 、 Q^2-O- 、 Q^2-C_{1-4} 烷基 -O-，或者 2 个邻接的 L 基团任意结合在一起形成具有 3 或 4 元的亚烷基链，其中 1 个或 2 个(非邻接的)碳原子被氧原子任意替换；

m 为 0、1 或 2；

R^3 和 R^4 独立地选自 H 和 C_{1-4} 烷基；

R^5 为 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基 - (O=)C- 或 C_{1-4} 烷基 -O(O=)C-

Q^2 为任意含有 3 个以下选自 O、N 及 S 的杂原子的 5-12 元单环或双环芳族环或 5-12 元三环，其中，所述 5-12 元单环或双环芳族环被卤代基、 C_{1-4} 烷基、卤素 - 取代的 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烯基、 C_{1-4} 炔基、羟基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素 - 取代的 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷硫基、硝基、氨基、单 - 或二 - (C_{1-4} 烷基) 氨基、氰基、HO- C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基 - C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基磺酰基、氨基磺酰基、 C_{1-4} 烷基 - (O=)C-、 $R^3(R^4)C(=O)N-$ 、HO(O=)C-、 C_{1-4} 烷基 -O(O=)C-、 C_{1-4} 烷基磺酰基氨基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{1-4} 烷基 -C(=O)NH- 或 $NH_2(HN=)C-$ 任意取代；



上述式中，A 表示苯基或吡啶基；

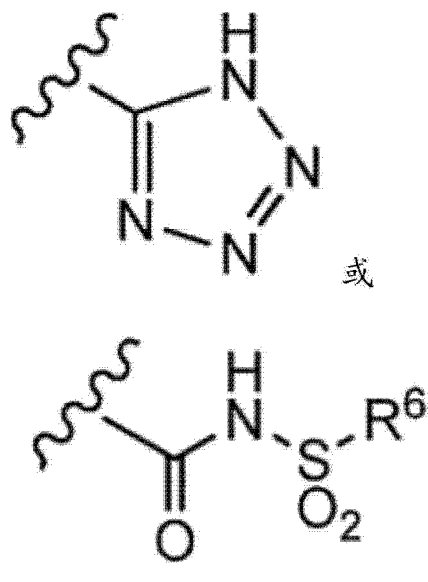
B 表示芳基或杂芳基；

E 表示 1,4- 亚苯基；

R^1 及 R^2 独立地表示氢原子、卤原子、具有 1 ~ 4 个碳原子的烷基、具有 1 ~ 4 个碳原子的烷氧基、具有 1 ~ 4 个碳原子的卤代烷基、具有 1 ~ 4 个碳原子的卤代烷氧基、氰基或氨基羰基；

R^3 和 R^4 独立地表示氢原子或具有 1 ~ 4 个碳原子的烷基；或者， R^3 和 R^4 可结合在一起形成具有 2 ~ 6 个碳原子的亚烷基链；

R^5 表示 $-CO_2H$ 、 CO_2W 、



R^6 表示具有 1 ~ 6 个碳原子的烷基、具有 3 ~ 7 个环原子的环烷基、芳基或杂芳基；

X 表示亚甲基、氧原子或硫原子；

所述芳基具有 6 ~ 10 个碳原子；

所述杂芳基为含有 1 ~ 3 个选自由硫原子、氧原子及氮原子构成的组中的杂原子的 5-10 元芳族杂环基；

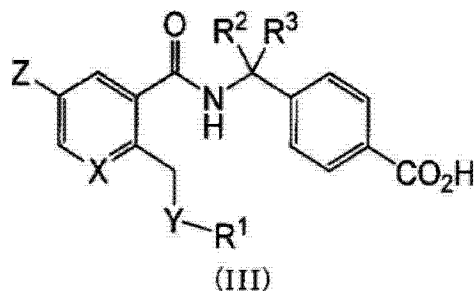
B 的定义中提及的所述芳基及所述杂芳基未被取代或被 1 个以上选自由取代基 α 构成的组中的取代基所取代；

E 的定义中提及的所述 1,4- 亚苯基未被取代或被 1 个以上选自由取代基 β 构成的组中的取代基所取代；

R^6 及 α 的定义中提及的所述芳基及所述杂芳基未被取代或被 1 个以上选自由取代基 β 构成的组中的取代基所取代；

所述取代基 α 选自由卤原子、具有 1 ~ 4 个碳原子的烷基、具有 1 ~ 4 个碳原子的烷氧基、具有 1 ~ 4 个碳原子的卤代烷基、具有 1 ~ 4 个碳原子的卤代烷氧基、氰基、具有 2 ~ 6 个碳原子的炔基、具有 1 ~ 5 个碳原子的烷酰基、具有 3 ~ 7 个环原子的环烷基、杂芳基、芳基、7 ~ 10 个碳原子的芳烷氧基、芳羰基构成的组，2 个邻接的 α 基团任意结合在一起形成具有 3 或 4 个碳原子的亚烷基或亚烯基链、氨基羰基、具有 2 ~ 5 个碳原子的烯基、具有 1 ~ 4 个碳原子的烷硫基、氨基亚磺酰基、氨基磺酰基、羟基、具有 1 ~ 4 个碳原子的羟基烷基、硝基、氨基、羧基、具有 2 ~ 5 个碳原子的烷氧基羰基、具有 1 ~ 4 个碳原子的烷氧基烷基、具有 1 ~ 4 个碳原子的烷基磺酰基、具有 1 ~ 4 个碳原子的烷酰基氨基、具有 1 ~ 6 个碳原子的烷酰基(烷基)氨基、在烷酰基及烷基部分均具有 1 ~ 6 个碳原子的烷酰基氨基烷基、在烷酰基及每个烷基部分均具有 1 ~ 6 个碳原子的烷酰基(烷基)氨基烷基、具有 1 ~ 4 个碳原子的烷基磺酰基氨基、具有 1 ~ 6 个碳原子的单-或二-烷基氨基羰基、具有 1 ~ 6 个碳原子的单-或二-烷基氨基亚磺酰基、具有 1 ~ 6 个碳原子的单-或二-烷基氨基磺酰基、具有 1 ~ 4 个碳原子的氨基烷基、具有 1 ~ 6 个碳原子的单-或二-烷基氨基、在每个烷基部分具有 1 ~ 6 个碳原子的单-或二-烷基氨基烷基、具有 7 ~ 10 个碳原子的芳烷基、在烷基部分具有 1 ~ 4 个碳原子的杂芳烷基、在烷氧基部分具有 1 ~ 4 个碳原子的杂芳烷氧基及具有 1 ~ 4 个碳原子的烷基磺酰基氨基；

所述取代基 β 选自由卤原子、具有 1~4 个碳原子的烷基、具有 1~4 个碳原子的烷氧基、具有 1~4 个碳原子的卤代烷基、具有 1~4 个碳原子的卤代烷氧基及氰基构成的组；
W 为药学上可接受的酯前体药物组；条件是 R^1 及 R^2 不同时表示氢原子；



上述式中, X 表示 -CH 或氮原子；

Y 表示 -NR⁴、氧原子或硫原子；

R⁴ 表示氢原子或具有 1~3 个碳原子的烷基；

Z 表示氢原子或卤原子；

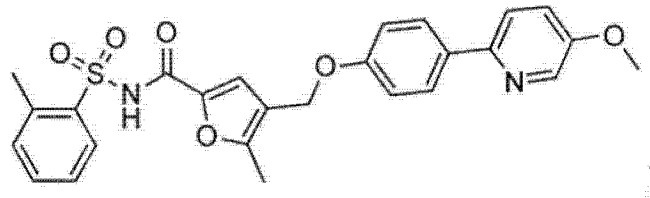
R¹ 表示被具有 1~6 个碳原子的烷氧基或具有 3~7 个碳原子的环烷基任意取代的具有 1~6 个碳原子的烷基；被具有 1~3 个碳原子的烷基任意取代的具有 3~7 个碳原子的环烷基；被 1 个以上的取代基 α 任意取代的苯基；或被 1 个以上的取代基 α 任意取代的基团 Het¹；

Het¹ 表示具有 4~7 个环原子的杂环基,其含有 1~4 个氮环杂原子或 0~2 个氮环杂原子及 1 个氧或 1 个硫环杂原子；

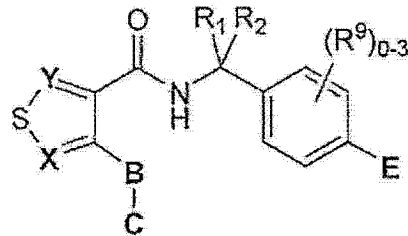
R² 及 R³ 独立地表示氢原子或具有 1~3 个碳原子的烷基；或者 R² 及 R³ 一起形成具有 3~6 个碳原子的亚烷基链；

所述取代基 α 选自由卤原子、具有 1~4 个碳原子的烷基、具有 1~4 个碳原子的卤代烷基、羟基、具有 1~4 个碳原子的烷氧基、具有 1~4 个碳原子的卤代烷氧基、氰基、具有 1~4 个碳原子的羟基烷基、在烷氧基及烷基具有 1~4 个碳原子的烷氧基烷基、具有 1~4 个碳原子的烷基磺酰基、具有 2~5 个碳原子的烷酰基、具有 2~4 个碳原子的烯基、具有 2~4 个碳原子的炔基、具有 1~4 个碳原子的烷硫基、硝基、氨基、具有 1~4 个碳原子的单-或二-烷基氨基、氨基磺酰基、具有 1~4 个碳原子的烷氧基羰基、具有 1~4 个碳原子的烷基磺酰基氨基、具有 3~7 个碳原子的环烷基及具有 1~6 个碳原子的单-或二-烷基氨基羰基构成的组；

或这类化合物的药学上可接受的酯；

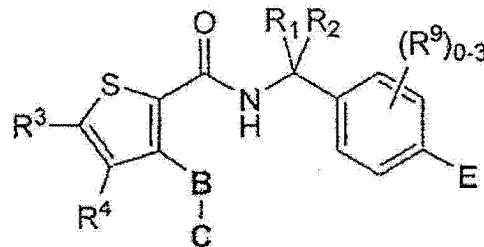


(IV)



(Va)

或



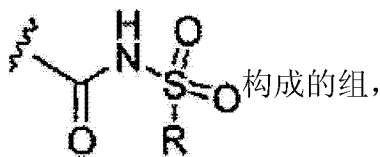
(Vb)

上述式中, X 及 Y 独立地选自由 N 及 C (R^{11}) 构成的组, 其中, 每个 R^{11} 独立地选自由氢、卤代基及 C_{1-4} 烷基构成的组;

B 选自由 $-C(R^5)(R^6)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-C(R^5)(R^6)-C(R^7)(R^8)-$ 、 $-O-C(R^5)(R^6)-$ 、 $-S-C(R^5)(R^6)-$ 、 $-S(O)-C(R^5)(R^6)-$ 及 $-SO_2-C(R^5)(R^6)-$ 构成的组;

C 选自由芳基及杂芳基、或芳基或杂芳基的稠合类似物构成的组, 其每个被 1 至 3 个独立地选自 R^{10} 的取代基任意取代;

E 选自由 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OC_{1-4}$ 烷基、四唑基及



上述式中, R 选自由 C_{1-4} 烷基、芳基及杂芳基、或芳基或杂芳基的稠合类似物构成的组, 其中, 芳基及杂芳基或其稠合类似物被 1 至 3 个独立地选自 R^{10} 的取代基任意取代;

R_1 至 R_8 独立地选自由 H、卤代基、 $-OR_{12}$ 、 C_{1-6} 烷基及 C_{3-6} 环烷基构成的组, 1 对以上的 R_1 和 R_2 、 R_5 和 R_6 、以及 R_7 和 R_8 可以与它们所键合的碳原子结合在一起形成 3-5 元单环环烷基环(monocyclic cycloalkyl ring), R_5 和 R_6 或 R_7 和 R_8 可结合在一起形成羰基;

R^9 选自由卤代基、羟基及 C_{1-4} 烷基构成的组;

R^{10} 选自由卤代基、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 氟烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 硫基烷氧基及 C_{1-4} 氟烷氧基构成的组;

每个 R¹² 选自由 H、C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 环烷基及杂环基构成的组。

3. 如权利要求 2 所述的化学式(I)、(II)、(III)、(IV)、(Va) 或(Vb) 的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗包括哺乳动物受治者在内的动物受治者中的免疫疾病或过敏症的药物中的用途。

4. 如权利要求 2 所述的化学式(I)、(II)、(III)、(IV)、(Va) 或(Vb) 的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗包括哺乳动物受治者在内的动物受治者中的自身免疫疾病或 IV 型过敏症的药物中的用途。

5. 如权利要求 2 至 4 中任一项所述的用途, 其中, 化学式(I)、(II)、(III) 或(IV) 的化合物选自以下:

3-[2-(4-{2-乙基-5,7-二甲基-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-3-基}苯基)乙基]-1-[(4-甲基苯)磺酰基]脲;

3-[2-(4-{2-乙基-4,6-二甲基-1H-咪唑[4,5-c]吡啶-1-基}苯基)乙基]-1-[(4-甲基苯)磺酰基]脲;

1-{2-[4-(5-乙酰基-2-乙基-1H-1,3-苯并二唑-1-基)苯基]乙基}-3-[(4-甲基苯)磺酰基]脲;

3-{2-[4-(2-乙基-5-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基)苯基]乙基}-1-[(4-甲基苯)磺酰基]脲;

2-{4-[6-氯-2-乙基-5-(三氟甲基)-1H-1,3-苯并二唑-1-基]苯基}乙基 N-[(4-甲基苯)磺酰基]氨基甲酸酯;

3-{2-[4-(6-氯-5-氰基-2-乙基-1H-1,3-苯并二唑-1-基)苯基]乙基}-1-[(4-甲基苯)磺酰基]脲;

2-(4-{2-乙基-4,6-二甲基-1H-咪唑[4,5-c]吡啶-1-基}苯基)乙基 N-[(4-甲基苯)磺酰基]氨基甲酸酯;

2-(4-{2-叔丁基-4,6-二甲基-1H-咪唑[4,5-c]吡啶-1-基}苯基)乙基 N-[(4-甲基苯)磺酰基]氨基甲酸酯;

2-[4-(5-氨基甲酰基-6-氯-2-乙基-1H-1,3-苯并二唑-1-基)苯基]乙基 N-[(4-甲基苯)磺酰基]氨基甲酸酯;

1-(2-{4-[2-乙基-5-(1-羟基乙基)-1H-1,3-苯并二唑-1-基]苯基}乙基)-3-[(4-甲基苯)磺酰基]脲;

1-(2-{4-[6-氯-2-(2-羟基丙烷-2-基)-5-(三氟甲基)-1H-1,3-苯并二唑-1-基]苯基}乙基)-3-[(4-甲基苯)磺酰基]脲;

2-{4-[6-氯-2-(吡啶-2-基)-5-(三氟甲基)-1H-1,3-苯并二唑-1-基]苯基}乙基 N-[(4-甲基苯)磺酰基]氨基甲酸酯;

3-(2-{5-[6-氯-2-乙基-5-(三氟甲基)-1H-1,3-苯并二唑-1-基]吡啶-2-基}乙基)-1-[(4-甲基苯)磺酰基]脲;

2-{4-[6-氯-2-乙基-5-(三氟甲基)-1H-1,3-苯并二唑-1-基]苯基}乙基 N-[(2-氯苯)磺酰基]氨基甲酸酯;

3-(2-{4-[5,7-二甲基-2-(甲基氨基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-3-基]苯基}乙基)-1-[(4-甲基苯)磺酰基]脲;

- 4-((1S)-1-{{[5-氯-2-(4-氟苯氧基)苯甲酰基]氨基}乙基}苯甲酸；
4-[(1S)-1- ({[5-氯-2-(4-氟苯氧基)吡啶-3-基]羰基}氨基)乙基]苯甲酸；
4-[(1S)-1- ({[5-氯-2-(3-氟苯氧基)吡啶-3-基]羰基}氨基)乙基]苯甲酸；
4-[(1S)-1- ({[5-氯-2-(3-氟苯氧基)吡啶-3-基]羰基}氨基)乙基]苯甲酸；
4-[(1S)-1- ({[5-氯-2-(3-氯苯氧基)吡啶-3-基]羰基}氨基)乙基]苯甲酸；
4-((1S)-1-{{[5-氯-2-(3-氟苯氧基)苯甲酰基]氨基}乙基}苯甲酸；
4-((1S)-1-{{[5-氯-2-(3-氯苯氧基)苯甲酰基]氨基}乙基}苯甲酸；
4-[(1S)-1- ({[5-氯-2-(2-氯-4-氟苯氧基)吡啶-3-基]羰基}氨基)乙基]苯甲酸；
4-[(1S)-1- ({[5-氯-2-(3,4-二氟苯氧基)吡啶-3-基]羰基}氨基)乙基]苯甲酸；
4-[(1S)-1- ({[5-氯-2-(2,3-二氟苯氧基)吡啶-3-基]羰基}氨基)乙基]苯甲酸；
4-((1S)-1-{{[5-氯-2-(2,3-二氟苯氧基)苯甲酰基]氨基}乙基}苯甲酸；
4-((1S)-1-{{[5-氯-2-(3,4-二氟苯氧基)苯甲酰基]氨基}乙基}苯甲酸；
4-[(1S)-1- ({[5-氯-2-(3-氯-5-氟苯氧基)吡啶-3-基]羰基}氨基)乙基]苯甲酸；
4-[(1S)-1- ({5-氯-2-[(4-氯苯氧基)甲基]苯甲酰基}氨基)乙基]苯甲酸；
4-[(1S)-1- ({5-氯-2-[(3-氯苯氧基)甲基]苯甲酰基}氨基)乙基]苯甲酸；
4-[(1S)-1- ({5-氯-2-[(4-氟苯氧基)甲基]苯甲酰基}氨基)乙基]苯甲酸；
4-[(1S)-1- ({5-氯-2-[(3,4-二氟苯氧基)甲基]苯甲酰基}氨基)乙基]苯甲酸；
4-[(1S)-1- ({5-氯-2-[(2,4-二氟苯氧基)甲基]苯甲酰基}氨基)乙基]苯甲酸；
4-{{ (1S)-1-[({5-氯-2-[(3-氯苯氧基)甲基]吡啶-3-基}羰基)氨基]乙基}苯甲酸；
4-[(1S)-1- ({5-氯-2-[(3,5-二氟苯氧基)甲基]苯甲酰基}氨基)乙基]苯甲酸；
4-[(1S)-1- ({5-氯-2-[(3-氟苯氧基)甲基]苯甲酰基}氨基)乙基]苯甲酸；
4-{{ (1S)-1-[({2-[(4-氯苯氧基)甲基]-5-氟吡啶-3-基}羰基)氨基]乙基}苯甲酸；
4-{{ (1S)-1- ({5-氯-2-[(环己基甲氧基)甲基]苯甲酰基}氨基)乙基}苯甲酸；
4-((4-(5-甲氧基吡啶-2-基)苯氧基)甲基)-5-甲基-N-(邻甲苯基磺酰基)呋喃-2-羧酰胺、
5-氯-3-[(3-氯苯基)甲基]-N-[1-[4-(2H-四唑-5-基)苯基]乙基]-2-噻吩羧酰胺、
2,5-二甲基-N-[(1S)-1-[4-[[(甲基磺酰基)氨基]羰基]苯基]乙基]-4-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-3-噻吩羧酰胺、
2,5-二甲基-N-[(1S)-1-[4-[[(苯基磺酰基)氨基]羰基]苯基]乙基]-4-[[4-(三

氟甲基)苯基]甲基]-3-噻吩羧酰胺、

2,5-二甲基-N-[1-[4-(2H-四唑-5-基)苯基]环丙基]-4-[[3-(三氟甲基)苯基]甲基]-3-噻吩羧酰胺、

2,5-二甲基-N-[1-[4-(2H-四唑-5-基)苯基]环丙基]-4-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-3-噻吩羧酰胺、

2-氯-4-[[[4-[(3-氯苯基)甲基]-2,5-二甲基-3-噻吩基]羰基]氨基]甲基]苯甲酸、

4-[(1R)-1-[[[2,5-二氯-4-[(3-氯苯基)甲基]-3-噻吩基]羰基]氨基]乙基]苯甲酸、

4-[(1S)-1-[[[2,5-二溴-4-[(3-氯苯基)甲基]-3-噻吩基]羰基]氨基]乙基]苯甲酸、

4-[(1S)-1-[[[2,5-二氯-4-(3-氯苯甲酰基)-3-噻吩基]羰基]氨基]乙基]苯甲酸、

4-[(1S)-1-[[[2,5-二氯-4-[(3-氯苯基)[(四氢-2H-吡喃-2-基)氧]甲基]-3-噻吩基]羰基]氨基]乙基]苯甲酸、

4-[(1S)-1-[[[2,5-二氯-4-[(3-氯苯基)羟基甲基]-3-噻吩基]羰基]氨基]乙基]苯甲酸、

4-[(1S)-1-[[[2,5-二氯-4-[(3-氯苯基)甲基]-3-噻吩基]羰基]氨基]乙基]苯甲酸、

甲基 4-[(1S)-1-[[[2,5-二氯-4-[(3-氯苯基)甲基]-3-噻吩基]羰基]氨基]乙基]苯甲酸、

4-[(1S)-1-[[[2,5-二氯-4-[[3-(三氟甲基)苯基]甲基]-3-噻吩基]羰基]氨基]乙基]苯甲酸、

4-[(1S)-1-[[[2,5-二甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]甲基]-3-噻吩基]羰基]氨基]乙基]苯甲酸、

4-[(1S)-1-[[[2,5-二甲基-4-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-3-噻吩基]羰基]氨基]乙基]苯甲酸、

甲基 4-[(1S)-1-[[[2,5-二甲基-4-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-3-噻吩基]羰基]氨基]乙基]苯甲酸、

4-[(1S)-1-[[[2,5-二甲基-4-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-3-噻吩基]羰基]氨基]乙基]苯甲酸、

4-[(1S)-1-[[[4-[(3-氯苯基)甲基]-2,5-二甲基-3-噻吩基]羰基]氨基]乙基]苯甲酸、

4-[(1S)-1-[[[4-[(3-氯苯基)甲基]-3-噻吩基]羰基]氨基]乙基]苯甲酸、

4-[(1S)-1-[[[4-[(4-氯苯基)甲基]-2,5-二甲基-3-噻吩基]羰基]氨基]乙基]苯甲酸、

4-[(1S)-1-[[[5-溴-4-[(3-氯苯基)甲基]-3-噻吩基]羰基]氨基]乙基]苯甲酸、

4-[[[2,5-二氯-4-[(3-氯苯基)甲基]-3-噻吩基]羰基]氨基]甲基]苯甲酸、

4-[1-[[[2,5-二甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]甲基]-3-噁吩基]羰基]氨基]环丙基]苯甲酸、

4-[1-[[[5-氯-3-[(3-氯苯基)甲基]-2-噁吩基]羰基]氨基]乙基]苯甲酸、及
4-{1-[(2,5-二甲基-4-[4-(三氟甲基)苄基]-3-噁吩基]羰基)氨基]环丙基}苯甲酸、或

其药学上可接受的盐。

6. 如权利要求 5 所述的用途,其中,(I)、(II)、(III)或(IV)的化合物选自以下:

3-[2-(4-{2-乙基-4,6-二甲基-1H-咪唑[4,5-c]吡啶-1-基}苯基)乙基]-1-[(4-甲基苯)磺酰基]脲;

4-[(1S)-1-({5-氯-2-(3-氟苯氧基)吡啶-3-基}羰基)氨基]乙基]苯甲酸;
4-{(1S)-1-[(5-氯-2-[(3-氯苯氧基)甲基]吡啶-3-基}羰基)氨基]乙基}苯甲酸;及

4-((4-(5-甲氧基吡啶-2-基)苯氧基)甲基)-5-甲基-N-(邻甲苯基磺酰基)呋喃-2-羧酰胺、或

其药学上可接受的盐。

7. 如权利要求 2 至 6 中任一项所述的用途,其中,化学式(I)、(II)、(III)、(IV)、(Va)或(Vb)的化合物或其药学上可接受的盐与已知在治疗或预防免疫疾病、过敏症或其症状中有一种以上其他化合物联合使用。

8. 一种用于治疗 IL-23 介导疾病的药物组合物,所述药物组合物包含治疗有效量的权利要求 2 所述的化学式(I)、(II)、(III)、(IV)、(Va)或(Vb)的化合物或其药学上可接受的盐。

9. 如权利要求 8 所述的药物组合物,其中,所述药物组合物还包含治疗有效量的已知在治疗或预防免疫疾病、过敏症或其症状中有一种以上其他化合物。

10. 一种用于治疗包括哺乳动物受治者在内的动物受治者中的 IL-23 介导疾病的方法,所述方法包括将权利要求 2 所述的化学式(I)、(II)、(III)、(IV)、(Va)或(Vb)的化合物或其药学上可接受的盐给药于包括哺乳动物受治者在内的动物受治者。

11. 如权利要求 10 所述的方法,其中,所述方法还包括给药治疗有效量的已知在治疗或预防免疫疾病或过敏症中有一种以上其他化合物。

12. 一种用于治疗 IL-23 介导疾病的方法,所述方法包括将治疗有效量的权利要求 2 所述的化学式(I)、(II)、(III)、(IV)、(Va)或(Vb)的化合物或其药学上可接受的盐给药于需要治疗的包括哺乳动物受治者在内的动物受治者。

13. 如权利要求 12 所述的方法,其中,所述方法还包括给药治疗有效量的已知在治疗或预防免疫疾病或过敏症中有一种以上其他化合物。

14. 用于治疗包括哺乳动物受治者在内的动物受治者中的 IL-23 介导疾病的权利要求 2 所述的化学式(I)、(II)、(III)、(IV)、(Va)或(Vb)的化合物或其药学上可接受的盐。

EP-4 受体拮抗剂在治疗 IL-23 介导疾病中的用途

技术领域

[0001] 本发明涉及一种用于治疗人体的化合物。尤其,本发明涉及一种在治疗免疫疾病或过敏症,或者预防或迟缓免疫疾病或过敏症的发作或发展方面有用的具有选择性 EP4 受体拮抗的化合物。

[0002] 本发明还涉及一种用于治疗免疫疾病的药物组合物,所述药物组合物包含治疗有效量的化学式(I)、(II)、(III)、(IV)、(Va)或(Vb)的化合物或其药学上可接受的盐。本发明涉及一种用于治疗包括哺乳动物受治者在内的动物受治者中的免疫疾病的方法,所述方法包括将化学式(I)、(II)、(III)、(IV)、(Va)或(Vb)的化合物或其药学上可接受的盐给药于包括哺乳动物受治者在内的动物受治者。进一步地,本发明涉及一种用于治疗包括哺乳动物受治者在内的动物受治者中的免疫疾病或过敏症的方法,所述方法包括将治疗有效量的化学式(I)、(II)、(III)、(IV)、(Va)或(Vb)的化合物或其药学上可接受的盐给药于需要治疗的包括哺乳动物受治者在内的动物受治者。

背景技术

[0003] 前列腺素 E2 (PGE2) 是与多种疾病,例如炎症、疼痛、关节炎及癌症的发病机理有关的强大的调节因子。PGE2 结合被命名为 EP1、EP2、EP3 及 EP4 的至少 4 种亚型 PGE 受体。通过分子药理学研究揭示了所有亚型均为属于 G- 蛋白偶联受体超家族的 7 次跨膜受体。EP1 的激活刺激细胞内钙的释放;EP2 和 EP4 刺激这两者虽然均激活腺苷酸环化酶但它们对特定配体的应答是不同的;EP3 刺激通过抑制性 G- 蛋白抑制腺苷酸环化酶(NPL1)。

[0004] 于 1986 年发现辅助 T (Th) 细胞的 2 种不同的类型 Th1 和 Th2 细胞。Th1 细胞表征为 IFN- γ 的生成,被认为对于自身免疫疾病的产生是重要的。另一方面, Th2 细胞表征为白细胞介素(IL)-4 的生成,被认为对过敏性疾病发挥重要的作用。最近发现了被称作 Th17 细胞的 Th 细胞的第 3 亚群, Th17 细胞表征为促炎细胞因子 IL-17 的生成(NPL2)。IL-17 在各种细胞上有效地诱发 TNF- α 和 IL-6 之类的炎性细胞因子(NPL3;NPL4)。揭示了 IL-17- 缺陷小鼠(IL-17-deficient mice)对 IBD 及多发性硬化症(MS)有抗性(NPL5;NPL6)。在 IBD、MS、银屑病及类风湿性关节炎患者中检测出血清及疾病组织中 IL-17 水平的诱发(NPL7;NPL8;NPL9;NPL10)。这些数据暗示着在发生多种人自身免疫疾病及过敏症时 Th17 细胞的相关性。

[0005] 白细胞介素(IL)-23 是由 p40 和 p19 组成的杂二聚体分子(NPL11)。转基因 p19 过量表达小鼠因全身炎症而在产后 3 个月内死去,其表示对 IL-23 的显著的促炎作用(NPL12)。已验证 IL-23 对体外 Th17 细胞的扩增是非常重要的(NPL13)。p19 缺陷小鼠对胶原- 诱发关节炎、实验性自身免疫脑脊髓炎及炎性肠疾病有抗性,这是因为 Th17 细胞的生成在 IL-23 的不存在的情况下受损(NPL14;NPL15;NPL16)。已验证在动物模型及人体中, IL-23 和 IL-17 这两者在多种自身免疫疾病中发挥重要作用。例如, IL-23 的增加量在人体中与 IBD、类风湿性关节炎及银屑病有关。另外,中和 IL-23 的作用的抗-p40 抗体在 IBD 及银屑病患者中呈现临床效能(NPL17;NPL18)。这些证据暗示着 IL-23 不仅对 Th17 细胞功能

而且对自身免疫疾病的发病机理是非常重要的。

[0006] AE3-208 是一般在非临床研究实验中使用的 EP4 拮抗剂。已验证 AE3-208 在动物模型中缓解 MS 及过敏性接触性皮炎(NPL19)。

[0007] 当患者的免疫系统对体内正常存在的物质及组织激活时产生自身免疫疾病。自身免疫疾病的发病机理尚未明确阐明。抗-TNF α 抗体之类的生物学药剂的出现虽然大大改善一部分自身免疫疾病,但这些药剂昂贵且有显著的副作用风险。因此,期待着用于自身免疫疾病的小分子药物。最近的研究暗示着 Th17 或 Th1 及 Th17 这两者均介导自身免疫疾病例如 IBD、MS、RA 及银屑病(NPL20)。并且已验证 PGE2-EP4 信号传递通过 Th1 和 Th17 细胞促进免疫疾病。且验证 EP4 拮抗剂(AE3-208)使免疫系统恢复且在小鼠中治疗 MS(NPL21)。

[0008] 过敏性疾病是受遗传及环境影响的多因素病。尚未完全理解过敏症的病因,但已报道 IL-17 在过敏症中起重要作用。在过敏性气喘患者及过敏性接触性皮炎的血清中发现 IL-17 的诱导(NPL22 及 NPL23)。并且,IL-17 缺陷小鼠对过敏性气喘及过敏性接触性皮炎的诱发有抗性(NPL24)。上述证据不仅强烈地暗示 IL-17 在过敏症的病因机理中的紧密关系,而且还暗示 Th17 的紧密关系。

[0009] 另外,在一部分过敏症疗法中,使用 AE3-208 验证了 EP4 拮抗的潜在性。AE3-208 在小鼠过敏性接触性皮炎模型中对发生(致敏)呈现出较强的抑制效能(NPL25)。这些数据暗示着 EP4 拮抗有可能成为过敏症预防药的潜在机理。但是 AE3-208 在本研究中未呈现基于疗法的效能。从该领域的药物临床价值的方面考虑,可在治疗阶段使用的药物远比其用途被局限在预防性使用的药物有价值。雪上加霜,在 DSS (葡聚糖硫酸钠)-诱发结肠炎模型、IBD 模型中,AE3-208 加重了小鼠病情。

[0010] 此外,可具有与 EP4 拮抗剂类似的免疫机理的吡啶美辛之类的非类固醇类抗炎药也加重 DSS-诱发结肠炎(NPL26),在接触过敏症模型中加重了过敏性接触性皮炎(NPL27)。

[0011] { 非专利文献 }

[0012] {NPL1}

[0013] Biochim Biophys Acta 1259 :109-19,1995

[0014] {NPL2}

[0015] Nat Immunol. 8 :345-350,2007

[0016] {NPL3}

[0017] Int Rev Immunol. 16 :541-551,1998

[0018] {NPL4}

[0019] J Immunol. 160 :3513-3521,1998

[0020] {NPL5}

[0021] Biochem Biophys Res Commun. 377 :12-16,2008

[0022] {NPL6}

[0023] J Immunol. 177 :566-573,2006

[0024] {NPL7}

[0025] Gut 52 :65-70,2003

[0026] {NPL8}

- [0027] Am J Pathol. 172 :146-155, 2008
[0028] {NPL9}
[0029] J Clin Immunol. 29 :210-214, 2009
[0030] {NPL10}
[0031] J Clin Invest. 103 :1345-1352, 1999
[0032] {NPL11}
[0033] Immunity 13 :715-725, 2000
[0034] {NPL12}
[0035] J Immunol. 166 :7563-7570, 2001
[0036] {NPL13}
[0037] J Biol Chem 278 :1910-1914, 2003
[0038] {NPL14}
[0039] Nature 421 :744-748, 2003
[0040] {NPL15}
[0041] J Exp Med. 198 :1951-1957, 2003
[0042] {NPL16}
[0043] J Clin Invest. 116 :1310-1316, 2006
[0044] {NPL17}
[0045] Gastroenterology 135 :1130-1141, 2008
[0046] {NPL18}
[0047] N. Engl. J. Med. 356 :580-592, 2007
[0048] {NPL19}
[0049] Nat Med, 15 (6) :633-640, 2009
[0050] {NPL20}
[0051] Nat Med. 13 :139-145, 2007
[0052] {NPL21}
[0053] Nat Med. 15 :633-640, 2009
[0054] {NPL22}
[0055] Lupus. 9 :589-593, 2000
[0056] {NPL23}
[0057] J Immunol. 162 :494-502, 1999
[0058] {NPL24}
[0059] Immunity. 17 :375-387, 2002
[0060] {NPL25}
[0061] Nat Med. 9 (6) :744-749, 2003
[0062] {NPL26}
[0063] J. Clin. Invest. 109 :883-893, 2002
[0064] {NPL27}
[0065] J Allergy Clin Immunol, 124 :809-18, 2009

发明内容

[0066] 因此,对改善免疫疾病或过敏症中确实有效的具有 EP4 拮抗活性的化合物的需求很高。

[0067] 本发明的目的在于提供一种用于治疗人体的化合物。尤其,本发明的目的在于提供一种在治疗免疫疾病或过敏症,或者预防或迟缓免疫疾病或过敏症的发作或发展方面有用的具有选择性 EP4 受体拮抗的化合物。

[0068] 本发明的目的在于提供一种用于治疗免疫疾病的药物组合物,所述药物组合物包含治疗有效量的化学式(I)、(II)、(III)、(IV)、(Va)或(Vb)的化合物或其药学上可接受的盐。本发明的目的在于提供一种用于治疗包括哺乳动物受治者在内的动物受治者中的免疫疾病的方法,所述方法包括将化学式(I)、(II)、(III)、(IV)、(Va)或(Vb)的化合物或其药学上可接受的盐给药于包括哺乳动物受治者在内的动物受治者。进一步地,本发明的目的在于提供一种用于治疗包括哺乳动物受治者在内的动物受治者中的免疫疾病或过敏症的方法,所述方法包括将治疗有效量的化学式(I)、(II)、(III)、(IV)、(Va)或(Vb)的化合物或其药学上可接受的盐给药于需要治疗的包括哺乳动物受治者在内的动物受治者。

[0069] 在解决课题的尝试中本发明人惊奇地发现化学式(I)、(II)、(III)、(IV)、(Va)或(Vb)的化合物或其药学上可接受的盐对 DSS- 诱发结肠炎模型保证显著效果。

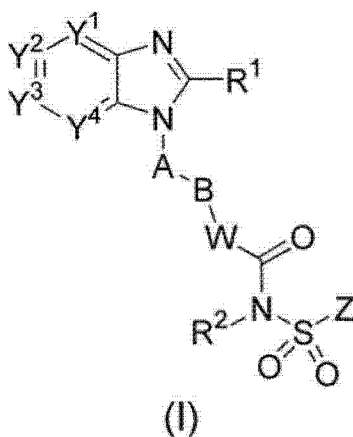
[0070] 具体而言,本发明的要点如下:

[0071] [1] 一种具有 EP4 拮抗活性的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗包括哺乳动物受治者在内的动物受治者中的 IL-23 介导疾病的药物中的用途:

[0072] [2] 化学式(I)、(II)、(III)、(IV)、(Va)或(Vb)的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗包括哺乳动物受治者在内的动物受治者中的 IL-23 介导疾病的药物中的用途:

[0073] { 化学式 1 }

[0074]



[0075] 上述式中, Y^1 、 Y^2 、 Y^3 及 Y^4 独立地选自 N、CH 及 C (L);

[0076] R^1 为 H、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{1-8} 烷氧基、卤素-取代的 C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 烷基-S(O)_m-、 Q^1 -、吡咯烷基、哌啶基、氧代吡咯烷基、氧代哌啶基、氨基、单-或二- (C_{1-8} 烷基)氨基、 C_{1-4} 烷基-C(=O)-N(R^3)-或 C_{1-4} 烷基-S(O)_m-N(R^3)-, 其中, 所述 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基及 C_{2-8} 炔基被卤代基、 C_{1-3} 烷基、羟基、氧代基、 C_{1-4} 烷氧基-、 C_{1-4} 烷基-S

(O) m-, C₃₋₇ 环烷基-, 氰基、茛满基、1, 2, 3, 4- 四氢萘基、1, 2- 二氢萘基、吡咯烷基、哌啶基、氧代吡咯烷基、氧代哌啶基、Q¹-、Q¹-C (=O)-、Q¹-O-、Q¹-S (O) m-、Q¹-C₁₋₄ 烷基-O-、Q¹-C₁₋₄ 烷基-S (O) m-、Q¹-C₁₋₄ 烷基-C (O)-N (R³)-、Q¹-C₁₋₄ 烷基-N (R³)- 或 C₁₋₄ 烷基-C (O)-N (R³)- 任意取代；

[0077] Q¹ 为任意含有 4 个以下选自 O、N 及 S 的杂原子的 5-12 元单环或双环芳族环，其被卤代基、C₁₋₄ 烷基、卤素-取代的 C₁₋₄ 烷基、羟基、C₁₋₄ 烷氧基、卤素-取代的 C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷硫基、硝基、氨基、单-或二-(C₁₋₄ 烷基) 氨基、氰基、HO-C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基-C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷基磺酰基、氨基磺酰基、C₁₋₄ 烷基 C (=O)-、HO (O=) C-、C₁₋₄ 烷基-O (O=) C-、R³N (R⁴) C (=O)-、C₁₋₄ 烷基磺酰基氨基、C₃₋₇ 环烷基、R³C (=O) N (R⁴)- 或 NH₂ (HN=) C- 任意取代；

[0078] A 为任意含有 3 个以下选自 O、N 及 S 的杂原子的 5-6 元单环芳族环，其中，所述 5-6 元单环芳族环被 3 个以下选自卤代基、C₁₋₄ 烷基、卤素-取代的 C₁₋₄ 烷基、羟基、C₁₋₄ 烷氧基、卤素-取代的 C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷硫基、硝基、氨基、单-或二-(C₁₋₄ 烷基) 氨基、氰基、HO-C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基-C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷基磺酰基、氨基磺酰基、乙酰基、R³N (R⁴) C (=O)-、HO (O=) C-、C₁₋₄ 烷基-O (O=) C-、C₁₋₄ 烷基磺酰基氨基、C₃₋₇ 环烷基、R³C (=O) N (R⁴)- 及 NH₂ (HN=) C- 的取代基任意取代；

[0079] B 为卤素-取代的 C₁₋₆ 亚烷基、C₃₋₇ 环亚烷基、C₂₋₆ 亚烯基、C₂₋₆ 亚炔基、-O-C₁₋₅ 亚烷基、C₁₋₂ 亚烷基-O-C₁₋₂ 亚烷基或被氧代基或 C₁₋₃ 烷基任意取代的 C₁₋₆ 亚烷基；

[0080] W 为 NH、N-C₁₋₄ 烷基、O、S、N-OR⁵ 或共价键；

[0081] R₂ 为 H、C₁₋₄ 烷基、OH 或 C₁₋₄ 烷氧基；

[0082] Z 为任意含有 3 个以下选自 O、N 及 S 的杂原子的 5-12 元单环或双环芳族环，其中，所述 5-12 元单环或双环芳族环被卤代基、C₁₋₄ 烷基、卤素-取代的 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烯基、C₁₋₄ 炔基、羟基、C₁₋₄ 烷氧基、卤素-取代的 C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷硫基、硝基、氨基、单-或二-(C₁₋₄ 烷基) 氨基、氰基、HO-C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基-C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷基磺酰基、氨基磺酰基、C₁₋₄ 烷基 C (=O)-、R³C (=O) N (R⁴)-、HO (O=) C-、C₁₋₄ 烷基-O (O=) C-、C₁₋₄ 烷基磺酰基氨基、C₃₋₇ 环烷基、NH₂ (HN=) C-、Q²-S (O) m-、Q²-O-、Q²-N (R³)- 或 Q²- 任意取代；

[0083] L 为卤代基、C₁₋₄ 烷基、卤素-取代的 C₁₋₄ 烷基、羟基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷硫基、硝基、氨基、单-或二-(C₁₋₄ 烷基) 氨基、卤素-取代的 C₁₋₄ 烷氧基、氰基、HO-C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基-C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷基磺酰基、氨基磺酰基、C₁₋₄ 烷基 C (=O)-、HO (O=) C-、C₁₋₄ 烷基-O (O=) C-、C₁₋₄ 烷基磺酰基氨基、C₃₋₇ 环烷基、R³C (=O) N (R⁴)-、NH₂ (HN=) C-、R³N (R⁴) C (=O)-、R³N (R⁴) S (O) m-、Q²-、Q²-C (=O)-、Q²-O-、Q²-C₁₋₄ 烷基-O-，或者 2 个邻接的 L 基团任意结合在一起形成具有 3 或 4 元 (members) 的亚烷基链，其中 1 个或 2 个 (非邻接的) 碳原子被氧原子任意替换；

[0084] m 为 0、1 或 2；

[0085] R³ 和 R⁴ 独立地选自 H 和 C₁₋₄ 烷基；

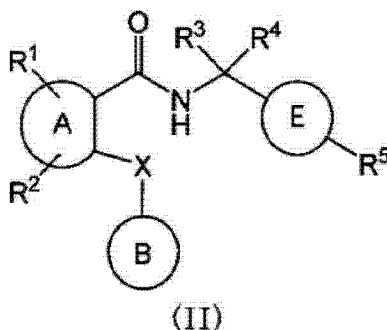
[0086] R⁵ 为 H、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷基-O (O=) C- 或 C₁₋₄ 烷基-O- (O=) C-；

[0087] Q² 为任意含有 3 个以下选自 O、N 及 S 的杂原子的 5-12 元单环或双环芳族环，或 5-12 元三环，其中，所述 5-12 元单环或双环芳族环被卤代基、C₁₋₄ 烷基、卤素-取代的 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烯基、C₁₋₄ 炔基、羟基、C₁₋₄ 烷氧基、卤素-取代的 C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷硫基、硝基、氨基、单-或二-(C₁₋₄ 烷基) 氨基、氰基、HO-C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基-C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷基磺酰基、

氨基磺酰基、 C_{1-4} 烷基 - (O=) C-, R^3 (R^4) C (=O) N-, HO (O=) C-, C_{1-4} 烷基 -O (O=) C-, C_{1-4} 烷基磺酰基氨基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{1-4} 烷基 -C (=O) NH- 或 NH_2 (HN=) C- 任意取代；

[0088] { 化学式 2 }

[0089]



[0090] 上述式中, A 表示苯基或吡啶基；

[0091] B 表示芳基或杂芳基；

[0092] E 表示 1,4- 亚苯基；

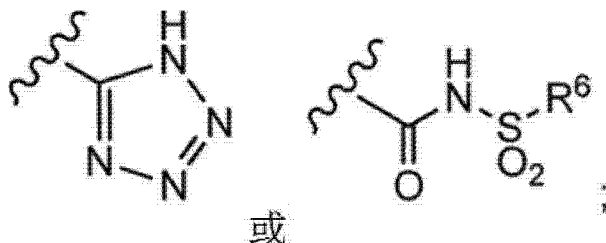
[0093] R^1 和 R^2 独立地表示氢原子、卤原子、具有 1 ~ 4 个碳原子的烷基, 具有 1 ~ 4 个碳原子的烷氧基、具有 1 ~ 4 个碳原子的卤代烷基、具有 1 ~ 4 个碳原子的卤代烷氧基、氰基或氨基羰基；

[0094] R^3 和 R^4 独立地表示氢原子或具有 1 ~ 4 个碳原子的烷基；或者, R^3 和 R^4 可结合在一起形成具有 2 ~ 6 个碳原子的亚烷基链；

[0095] R^5 表示 $-CO_2H$ 、 CO_2W 、

[0096] { 化学式 3 }

[0097]



[0098] R^6 表示具有 1 ~ 6 个碳原子的烷基、具有 3 ~ 7 个环原子的环烷基、芳基或杂芳基；

[0099] X 表示亚甲基、氧原子或硫原子；

[0100] 所述芳基具有 6 ~ 10 个碳原子；

[0101] 所述杂芳基为含有 1 至 3 个选自由硫原子、氧原子及氮原子构成的组中的杂原子的 5-10 元芳族杂环基；

[0102] B 的定义中提及的所述芳基和所述杂芳基未被取代或被 1 个以上选自由取代基 α 构成的组中的取代基所取代；

[0103] E 的定义中提及的所述 1,4- 亚苯基未被取代或被 1 个以上选自由取代基 β 构成的组中的取代基所取代；

[0104] R^6 和 α 的定义中提及的所述芳基和所述杂芳基未被取代或被 1 个以上选自由取代基 β 构成的组中的取代基所取代；

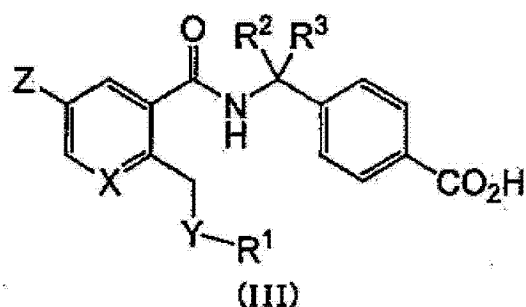
[0105] 所述取代基 α 选自由卤原子、具有 1~4 个碳原子的烷基、具有 1~4 个碳原子的烷氧基、具有 1~4 个碳原子的卤代烷基、具有 1~4 个碳原子的卤代烷氧基、氰基、具有 2~6 个碳原子炔基、具有 1~5 个碳原子的烷酰基、具有 3~7 个环原子的环烷基、杂芳基、芳基、具有 7~10 个碳原子的芳烷氧基、芳基羰基构成的组, 2 个邻接的 α 基团任意结合在一起形成具有 3 或 4 个碳原子的亚烷基或亚烯基链、氨基羰基、具有 2~5 个碳原子的烯基、具有 1~4 个碳原子的烷硫基、氨基亚磺酰基、氨基磺酰基、羟基、具有 1~4 个碳原子的羟基烷基、硝基、氨基、羧基、具有 2~5 个碳原子的烷氧基羰基、具有 1~4 个碳原子的烷氧基烷基、具有 1~4 个碳原子的烷基磺酰基、具有 1~4 个碳原子的烷酰基氨基、具有 1~6 个碳原子的烷酰基(烷基)氨基、在烷酰基和烷基部分均具有 1~6 个碳原子的烷酰基氨基烷基、在烷酰基和每个烷基部分均具有 1~6 个碳原子的烷酰基(烷基)氨基烷基、具有 1~4 个碳原子的烷基磺酰基氨基、具有 1~6 个碳原子的单-或二-烷基氨基羰基、具有 1~6 个碳原子的单-或二-烷基氨基亚磺酰基、具有 1~6 个碳原子的单-或二-烷基氨基磺酰基、具有 1~4 个碳原子的氨基烷基、具有 1~6 个碳原子的单-或二-烷基氨基、在每个烷基部分具有 1~6 个碳原子单-或二-烷基氨基烷基、具有 7~10 个碳原子的芳烷基、在烷基部分具有 1~4 个碳原子的杂芳烷基、在烷氧基部分具有 1~4 个碳原子的杂芳烷氧基及具有 1~4 个碳原子的烷基磺酰基氨基;

[0106] 所述取代基 β 选自由卤原子、具有 1~4 个碳原子的烷基、具有 1~4 个碳原子的烷氧基、具有 1~4 个碳原子的卤代烷基、具有 1~4 个碳原子的卤代烷氧基及氰基构成的组;

[0107] W 为药学上可接受的酯前体药物组;条件是 R^1 和 R^2 不同时表示氢原子;

[0108] {化学式 4}

[0109]



[0110] 上述式中, X 表示 -CH- 或氮原子;

[0111] Y 表示 -NR⁴、氧原子或硫原子;

[0112] R⁴ 表示氢原子或具有 1~3 个碳原子的烷基;

[0113] Z 表示氢原子或卤原子;

[0114] R¹ 表示被具有 1~6 个碳原子的烷氧基或具有 3~7 个碳原子的环烷基任意取代的具有 1~6 个碳原子的烷基;被具有 1~3 个碳原子的烷基任意取代的具有 3~7 个碳原子的环烷基;被 1 个以上的取代基 α 任意取代的苯基;或被 1 个以上的取代基 α 任意取代的 Het¹;

[0115] Het¹ 表示具有 4~7 个环原子的杂环基,其含有 1~4 个氮环杂原子或 0~2 个氮环杂原子及 1 个氧或 1 个硫环杂原子;

[0116] R² 和 R³ 独立地表示氢原子或具有 1~3 个碳原子的烷基;或者, R² 和 R³ 一起形成

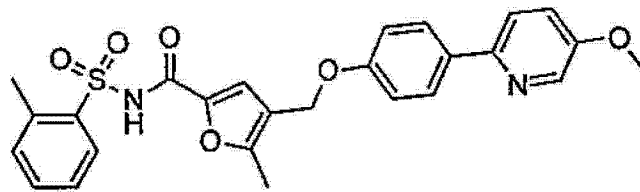
具有 3 ~ 6 个碳原子的亚烷基链；

[0117] 所述取代基 α 选自由卤原子、具有 1 ~ 4 个碳原子的烷基、具有 1 ~ 4 个碳原子的卤代烷基、羟基、具有 1 ~ 4 个碳原子的烷氧基、具有 1 ~ 4 个碳原子的卤代烷氧基、氰基、具有 1 ~ 4 个碳原子的羟基烷基、在烷氧基和烷基具有 1 ~ 4 个碳原子的烷氧基烷基、具有 1 ~ 4 个碳原子的烷基磺酰基、具有 2 ~ 5 个碳原子的烷酰基、具有 2 ~ 4 个碳原子的烯基、具有 2 ~ 4 个碳原子的炔基、具有 1 ~ 4 个碳原子的烷硫基、硝基、氨基、具有 1 ~ 4 个碳原子的单 - 或二 - 烷基氨基、氨基磺酰基、具有 1 ~ 4 个碳原子的烷氧基羰基、具有 1 ~ 4 个碳原子的烷基磺酰基氨基、具有 3 ~ 7 个碳原子的环烷基及具有 1 ~ 6 个碳原子的单 - 或二 - 烷基氨基羰基；

[0118] 或这类化合物的药学上可接受的酯；

[0119] { 化学式 5 }

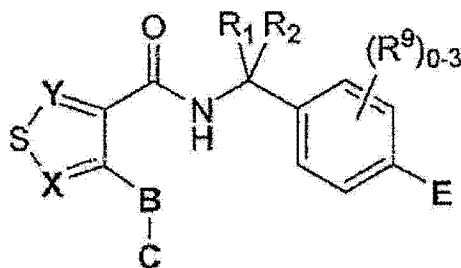
[0120]



(IV)

[0121] { 化学式 6 }

[0122]

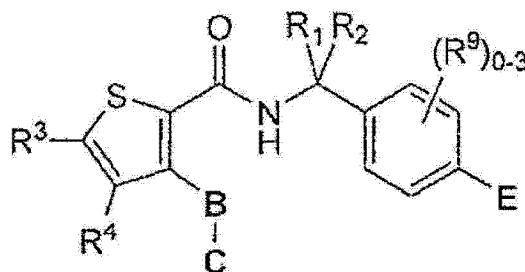


(Va)

[0123] 或

[0124] { 化学式 7 }

[0125]



(Vb)

[0126] 上述式中, X 和 Y 独立地选自由 N 和 C (R^{11}) 构成的组, 其中, 每个 R^{11} 独立地选自由氢、卤代基及 C_{1-4} 烷基构成的组；

[0127] B 选自由 $-C(R^5)(R^6)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-C(R^5)(R^6)-C(R^7)(R^8)-$ 、 $-O-C$

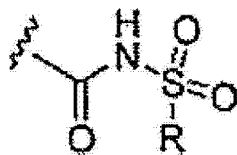
(R⁵) (R⁶) -、-S-C (R⁵) (R⁶) -、-S (O) -C (R⁵) (R⁶) - 及 -SO₂-C (R⁵) (R⁶) - 构成的组；

[0128] C 选自自由芳基及杂芳基、或芳基或杂芳基的稠合类似物构成的组，其分别被 1 ~ 3 个独立地选自 R¹⁰ 的取代基任意取代；

[0129] E 选自自由 -C (O) OH、-C (O) OC₁₋₄ 烷基、四唑基、及

[0130] { 化学式 8 }

[0131]



[0132] 构成的组，

[0133] 上述式中，R 选自自由 C₁₋₄ 烷基、芳基及杂芳基、或芳基或杂芳基的稠合类似物构成的组，其中，芳基和杂芳基或其稠合类似物被 1 ~ 3 个独立地选自 R¹⁰ 的取代基任意取代；

[0134] R¹ 至 R⁸ 独立地选自自由 H、卤代基、-O-R¹²、C₁₋₆ 烷基及 C₃₋₆ 环烷基构成的组，1 对以上的 R¹ 和 R²、R⁵ 和 R⁶ 及 R⁷ 和 R⁸ 可以与它们所键合的碳原子结合在一起形成 3-5 元单环环烷基环，R⁵ 和 R⁶ 或 R⁷ 和 R⁸ 可以结合在一起形成羰基；

[0135] R⁹ 选自自由卤代基、羟基及 C₁₋₄ 烷基构成的组；

[0136] R¹⁰ 选自自由卤代基、氰基，C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 氟烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 硫基烷氧基及 C₁₋₄ 氟烷氧基构成的组；

[0137] 每个 R¹² 选自自由 H、C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 环烷基及杂环基构成的组；

[0138] [3][2] 的化学式(I)、(II)、(III)、(IV)、(Va) 或(Vb) 的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗包括哺乳动物受治者在内的动物受治者中的免疫疾病或过敏症的药物中的用途；

[0139] [4][2] 的化学式(I)、(II)、(III)、(IV)、(Va) 或(Vb) 的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗包括哺乳动物受治者在内的动物受治者中的自身免疫疾病或 IV 型过敏症的药物中的用途；

[0140] [5][2] 至 [4] 中任一项中的用途，其中，化学式(I)、(II)、(III)或(IV)的化合物选自以下：

[0141] 3-[2-(4-{2-乙基-5,7-二甲基-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-3-基}苯基)乙基]-1-[(4-甲基苯)磺酰基]脲；

[0142] 3-[2-(4-{2-乙基-4,6-二甲基-1H-咪唑[4,5-c]吡啶-1-基}苯基)乙基]-1-[(4-甲基苯)磺酰基]脲；

[0143] 1-{2-[4-(5-乙酰基-2-乙基-1H-1,3-苯并二唑-1-基)苯基]乙基}-3-[(4-甲基苯)磺酰基]脲；

[0144] 3-{2-[4-(2-乙基-5-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基)苯基]乙基}-1-[(4-甲基苯)磺酰基]脲；

[0145] 2-{4-[6-氯-2-乙基-5-(三氟甲基)-1H-1,3-苯并二唑-1-基]苯基}乙基 N-[(4-甲基苯)磺酰基]氨基甲酸酯；

[0146] 3-{2-[4-(6-氯-5-氰基-2-乙基-1H-1,3-苯并二唑-1-基)苯基]乙基}-1-[(4-甲基苯)磺酰基]脲；

- [0147] 2-(4-{2-乙基-4,6-二甲基-1H-咪唑[4,5-c]吡啶-1-基}苯基)乙基N-[(4-甲基苯)磺酰基]氨基甲酸酯;
- [0148] 2-(4-{2-叔丁基-4,6-二甲基-1H-咪唑[4,5-c]吡啶-1-基}苯基)乙基N-[(4-甲基苯)磺酰基]氨基甲酸酯;
- [0149] 2-[4-(5-氨基甲酰基-6-氯-2-乙基-1H-1,3-苯并二唑-1-基)苯基]乙基N-[(4-甲基苯)磺酰基]氨基甲酸酯;
- [0150] 1-(2-{4-[2-乙基-5-(1-羟基乙基)-1H-1,3-苯并二唑-1-基]苯基}乙基)-3-[(4-甲基苯)磺酰基]脲;
- [0151] 1-(2-{4-[6-氯-2-(2-羟基丙烷-2-基)-5-(三氟甲基)-1H-1,3-苯并二唑-1-基]苯基}乙基)-3-[(4-甲基苯)磺酰基]脲;
- [0152] 2-{4-[6-氯-2-(吡啶-2-基)-5-(三氟甲基)-1H-1,3-苯并二唑-1-基]苯基}乙基N-[(4-甲基苯)磺酰基]氨基甲酸酯;
- [0153] 3-(2-{5-[6-氯-2-乙基-5-(三氟甲基)-1H-1,3-苯并二唑-1-基]吡啶-2-基}乙基)-1-[(4-甲基苯)磺酰基]脲;
- [0154] 2-{4-[6-氯-2-乙基-5-(三氟甲基)-1H-1,3-苯并二唑-1-基]苯基}乙基N-[(2-氯苯)磺酰基]氨基甲酸酯;
- [0155] 3-(2-{4-[5,7-二甲基-2-(甲基氨基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-3-基]苯基}乙基)-1-[(4-甲基苯)磺酰基]脲;
- [0156] 4-((1S)-1-{[5-氯-2-(4-氟苯氧基)苯甲酰基]氨基}乙基)苯甲酸;
- [0157] 4-[(1S)-1-({[5-氯-2-(4-氟苯氧基)吡啶-3-基]羰基}氨基)乙基]苯甲酸;
- [0158] 4-[(1S)-1-({[5-氯-2-(3-氰基苯氧基)吡啶-3-基]羰基}氨基)乙基]苯甲酸;
- [0159] 4-[(1S)-1-({[5-氯-2-(3-氟苯氧基)吡啶-3-基]羰基}氨基)乙基]苯甲酸;
- [0160] 4-[(1S)-1-({[5-氯-2-(3-氯苯氧基)吡啶-3-基]羰基}氨基)乙基]苯甲酸;
- [0161] 4-((1S)-1-{[5-氯-2-(3-氟苯氧基)苯甲酰基]氨基}乙基)苯甲酸;
- [0162] 4-((1S)-1-{[5-氯-2-(3-氯苯氧基)苯甲酰基]氨基}乙基)苯甲酸;
- [0163] 4-[(1S)-1-({[5-氯-2-(2-氯-4-氟苯氧基)吡啶-3-基]羰基}氨基)乙基]苯甲酸;
- [0164] 4-[(1S)-1-({[5-氯-2-(3,4-二氟苯氧基)吡啶-3-基]羰基}氨基)乙基]苯甲酸;
- [0165] 4-[(1S)-1-({[5-氯-2-(2,3-二氟苯氧基)吡啶-3-基]羰基}氨基)乙基]苯甲酸;
- [0166] 4-((1S)-1-{[5-氯-2-(2,3-二氟苯氧基)苯甲酰基]氨基}乙基)苯甲酸;
- [0167] 4-((1S)-1-{[5-氯-2-(3,4-二氟苯氧基)苯甲酰基]氨基}乙基)苯甲酸;
- [0168] 4-[(1S)-1-({[5-氯-2-(3-氯-5-氟苯氧基)吡啶-3-基]羰基}氨基)乙基]苯甲酸;

- [0169] 4-[(1S)-1- ({5- 氯 -2-[(4- 氯苯氧基) 甲基] 苯甲酰基 } 氨基) 乙基] 苯甲酸；
- [0170] 4-[(1S)-1- ({5- 氯 -2-[(3- 氯苯氧基) 甲基] 苯甲酰基 } 氨基) 乙基] 苯甲酸；
- [0171] 4-[(1S)-1- ({5- 氯 -2-[(4- 氟苯氧基) 甲基] 苯甲酰基 } 氨基) 乙基] 苯甲酸；
- [0172] 4-[(1S)-1- ({5- 氯 -2-[(3,4- 二氟苯氧基) 甲基] 苯甲酰基 } 氨基) 乙基] 苯甲酸；
- [0173] 4-[(1S)-1- ({5- 氯 -2-[(2,4- 二氟苯氧基) 甲基] 苯甲酰基 } 氨基) 乙基] 苯甲酸；
- [0174] 4- { (1S)-1- [({5- 氯 -2-[(3- 氯苯氧基) 甲基] 吡啶 -3- 基 } 羰基) 氨基] 乙基 } 苯甲酸；
- [0175] 4-[(1S)-1- ({5- 氯 -2-[(3,5- 二氟苯氧基) 甲基] 苯甲酰基 } 氨基) 乙基] 苯甲酸；
- [0176] 4-[(1S)-1- ({5- 氯 -2-[(3- 氟苯氧基) 甲基] 苯甲酰基 } 氨基) 乙基] 苯甲酸；
- [0177] 4- { (1S)-1- [({2-[(4- 氯苯氧基) 甲基] -5- 氟吡啶 -3- 基 } 羰基) 氨基] 乙基 } 苯甲酸；
- [0178] 4- { (1S)-1- ({5- 氯 -2-[(环己基甲氧基) 甲基] 苯甲酰基 } 氨基) 乙基 } 苯甲酸；
- [0179] 4- ((4- (5- 甲氧基吡啶 -2- 基) 苯氧基) 甲基) -5- 甲基 -N- (邻甲苯基磺酰基) 呋喃 -2- 羧酰胺、
- [0180] 5- 氯 -3- [(3- 氯苯基) 甲基] -N- [1- [4- (2H- 四唑 -5- 基) 苯基] 乙基] -2- 噻吩羧酰胺、
- [0181] 2,5- 二甲基 -N- [(1S)-1- [4- [[(甲基磺酰基) 氨基] 羰基] 苯基] 乙基] -4- [[4- (三氟甲基) 苯基] 甲基] -3- 噻吩羧酰胺、
- [0182] 2,5- 二甲基 -N- [(1S)-1- [4- [[(苯基磺酰基) 氨基] 羰基] 苯基] 乙基] -4- [[4- (三氟甲基) 苯基] 甲基] -3- 噻吩羧酰胺、
- [0183] 2,5- 二甲基 -N- [1- [4- (2H- 四唑 -5- 基) 苯基] 环丙基] -4- [[3- (三氟甲基) 苯基] 甲基] -3- 噻吩羧酰胺、
- [0184] 2,5- 二甲基 -N- [1- [4- (2H- 四唑 -5- 基) 苯基] 环丙基] -4- [[4- (三氟甲基) 苯基] 甲基] -3- 噻吩羧酰胺、
- [0185] 2- 氯 -4- [[[[4- [(3- 氯苯基) 甲基] -2,5- 二甲基 -3- 噻吩基] 羰基] 氨基] 甲基] 苯甲酸、
- [0186] 4- [(1R)-1- [[[2,5- 二氯 -4- [(3- 氯苯基) 甲基] -3- 噻吩基] 羰基] 氨基] 乙基] 苯甲酸、
- [0187] 4- [(1S)-1- [[[2,5- 二溴 -4- [(3- 氯苯基) 甲基] -3- 噻吩基] 羰基] 氨基] 乙基] 苯甲酸、
- [0188] 4- [(1S)-1- [[[2,5- 二氯 -4- (3- 氯苯甲酰基) -3- 噻吩基] 羰基] 氨基] 乙基]

苯甲酸、

[0189] 4-[(1S)-1-[[[2,5-二氯-4-(3-氯苯基)[(四氢-2H-吡喃-2-基)氧]甲基]-3-噻吩基]羰基]氨基]乙基]苯甲酸、

[0190] 4-[(1S)-1-[[[2,5-二氯-4-(3-氯苯基)羟基甲基]-3-噻吩基]羰基]氨基]乙基]苯甲酸、

[0191] 4-[(1S)-1-[[[2,5-二氯-4-(3-氯苯基)甲基]-3-噻吩基]羰基]氨基]乙基]苯甲酸、

[0192] 甲基 4-[(1S)-1-[[[2,5-二氯-4-(3-氯苯基)甲基]-3-噻吩基]羰基]氨基]乙基]苯甲酸、

[0193] 4-[(1S)-1-[[[2,5-二氯-4-[[3-(三氟甲基)苯基]甲基]-3-噻吩基]羰基]氨基]乙基]苯甲酸、

[0194] 4-[(1S)-1-[[[2,5-二甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]甲基]-3-噻吩基]羰基]氨基]乙基]苯甲酸、

[0195] 4-[(1S)-1-[[[2,5-二甲基-4-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-3-噻吩基]羰基]氨基]乙基]苯甲酸、

[0196] 甲基 4-[(1S)-1-[[[2,5-二甲基-4-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-3-噻吩基]羰基]氨基]乙基]苯甲酸、

[0197] 4-[(1S)-1-[[[2,5-二甲基-4-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-3-噻吩基]羰基]氨基]乙基]苯甲酸、

[0198] 4-[(1S)-1-[[[4-(3-氯苯基)甲基]-2,5-二甲基-3-噻吩基]羰基]氨基]乙基]苯甲酸、

[0199] 4-[(1S)-1-[[[4-(3-氯苯基)甲基]-3-噻吩基]羰基]氨基]乙基]苯甲酸、

[0200] 4-[(1S)-1-[[[4-(4-氯苯基)甲基]-2,5-二甲基-3-噻吩基]羰基]氨基]乙基]苯甲酸、

[0201] 4-[(1S)-1-[[[5-溴-4-(3-氯苯基)甲基]-3-噻吩基]羰基]氨基]乙基]苯甲酸、

[0202] 4-[[[2,5-二氯-4-(3-氯苯基)甲基]-3-噻吩基]羰基]氨基]甲基]苯甲酸、

[0203] 4-[1-[[[2,5-二甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]甲基]-3-噻吩基]羰基]氨基]环丙基]苯甲酸、

[0204] 4-[1-[[[5-氯-3-(3-氯苯基)甲基]-2-噻吩基]羰基]氨基]乙基]苯甲酸、
及

[0205] 4-{1-[({2,5-二甲基-4-[4-(三氟甲基)苯基]-3-噻吩基 } 羰基) 氨基] 环丙基 } 苯甲酸、或

[0206] 其药学上可接受的盐；

[0207] [6][5] 的用途,其中,化学式(I)、(II),(III)或(IV)的化合物选自以下：

[0208] 3-[2-(4-{2-乙基-4,6-二甲基-1H-咪唑[4,5-c]吡啶-1-基}苯基)乙基]-1-(4-甲基苯)磺酰基]脲；

[0209] 4-[(1S)-1- ({[5- 氯 -2- (3- 氟苯氧基) 吡啶 -3- 基] 羰基 } 氨基) 乙基] 苯甲酸 ;

[0210] 4-{ (1S)-1-[({5- 氯 -2-[(3- 氯苯氧基) 甲基] 吡啶 -3- 基 } 羰基) 氨基] 乙基 } 苯甲酸 ; 及

[0211] 4- ((4- (5- 甲氧基吡啶 -2- 基) 苯氧基) 甲基) -5- 甲基 -N- (邻甲苯基磺酰基) 呋喃 -2- 羧酰胺、或

[0212] 其药学上可接受的盐 ;

[0213] [7][2] 至 [6] 中的任一项的用途, 其中, 化学式(I)、(II)、(III)、(IV)、(Va) 或 (Vb) 的化合物或其药学上可接受的盐与已知在治疗或预防免疫疾病、过敏症或其症状中有一种以上其他化合物联合使用 ;

[0214] [8] 一种用于治疗 IL-23 介导疾病的药物组合物, 所述药物组合物包含治疗有效量的 [2] 的化学式(I)、(II)、(III)、(IV)、(Va) 或 (Vb) 的化合物或其药学上可接受的盐 ;

[0215] [9][8] 的药物组合物, 其中, 所述药物组合物还包含治疗有效量的已知在治疗或预防免疫疾病、过敏症或其症状中有一种以上其他化合物 ;

[0216] [10] 一种用于治疗包括哺乳动物受治者在内的动物受治者中的 IL-23 介导疾病的方法, 所述方法包括将 [2] 的化学式(I)、(II)、(III)、(IV)、(Va) 或 (Vb) 的化合物或其药学上可接受的盐给药于包括哺乳动物受治者在内的动物受治者 ;

[0217] [11][10] 的方法, 其中, 所述方法还包括给药治疗有效量的已知在治疗或预防免疫疾病或过敏症中有一种以上其他化合物 ;

[0218] [12] 一种用于治疗 IL-23 介导疾病的方法, 所述方法包括将治疗有效量的 [2] 的化学式(I)、(II)、(III)、(IV)、(Va) 或 (Vb) 的化合物或其药学上可接受的盐给药于需要治疗的包括哺乳动物受治者在内的动物受治者 ;

[0219] [13][12] 的方法, 其中, 所述方法还包括给药治疗有效量的已知在治疗或预防免疫疾病或过敏症中有一种以上其他化合物 ; 及

[0220] [14] 用于治疗包括哺乳动物受治者在内的动物受治者中的 IL-23 介导疾病的 [2] 的化学式(I)、(II)、(III)、(IV)、(Va) 或 (Vb) 的化合物或其药学上可接受的盐。

[0221] 发明效果

[0222] 即, 本发明人发现化学式(I)、(II)、(III)、(IV)、(Va) 或 (Vb) 的化合物或其药学上可接受的盐呈现 : 1) 在小鼠 CD11c (+) 细胞中以剂量 - 依赖性方式抑制 IL-23 生成 ; 2) 在 DSS 模型中以剂量 - 依赖性方式抑制结肠炎评分及结肠重量 / 长度 ; 以及 3) 在接触过敏性模型中以剂量 - 依赖性方式抑制耳肿胀的减少。

[0223] 这些结果明确表示化学式(I)、(II)、(III)、(IV)、(Va) 或 (Vb) 的化合物或其药学上可接受的盐在治疗和 / 或预防免疫疾病或过敏症中有一种以上其他化合物 ; 及

附图说明

[0224] 图 1 是表示化合物 A 及化合物 B 在小鼠 CD11c (+) 细胞中以剂量 - 依赖性方式抑制 IL-23 生成的图表。

[0225] 图 2 是表示化合物 B 以剂量 - 依赖性方式减小结肠炎评分(左侧)及结肠重量 / 长度(右侧)的图表。

[0226] 图 3 是表示化合物 B 在 E (诱发(elicitation))及整个期间以剂量 - 依赖性方式缓解耳肿胀的图表。

具体实施方式

[0227] 本发明的特征在于, EP4 受体拮抗剂在制备用于治疗 IL-23 介导疾病的药物中的用途。

[0228] 另一方面, 本发明的特征在于, 治疗包括哺乳动物受治者在内例如包括人在内的动物受治者中的 IL-23 介导疾病的方法, 所述方法包括给药治疗有效量的 EP4 受体拮抗剂。

[0229] 本文使用的术语“动物受治者”包括哺乳动物受治者或非哺乳动物受治者。合适的哺乳动物受治者的实例可包括但不限于: 人类、啮齿类动物、宠物、家畜和灵长类动物。合适的啮齿类动物可包括但不限于: 小鼠、大鼠、仓鼠、沙鼠以及豚鼠。合适的宠物可包括但不限于: 猫、狗、兔以及白鼬。合适的家畜可包括但不限于: 马、山羊、绵羊、猪、牛、美洲驼以及羊驼。合适的灵长类动物可包括但不限于: 黑猩猩、狐猴、猕猴、狨、蜘蛛猿、松鼠猴以及小猿。合适的非哺乳动物受治者的实例可包括但不限于: 鸟类、爬行动物、两栖动物以及鱼。鸟类的非限定性的实例包括鸡、火鸡、鸭以及鹅。

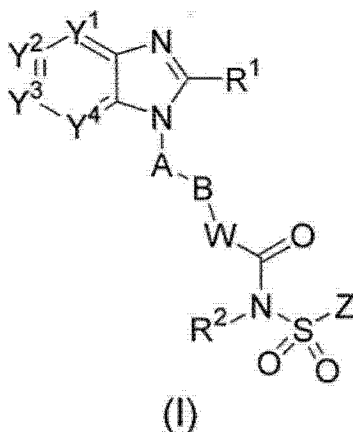
[0230] 一方面, 本发明的特征在于, 包含用于治疗 IL-23 介导疾病的 EP4 受体拮抗剂的药物组合物。

[0231] 优选本发明中使用的 EP4 受体拮抗剂为选择性 EP4 受体拮抗剂。

[0232] 另一优选方面, W002/32900 中公开的 EP4 受体配体(拮抗剂) 为下述化学式(I) 的芳基或杂芳基的稠合咪唑化合物或其药学上可接受的盐,

[0233] { 化学式 9 }

[0234]



[0235] 上述式中,

[0236] R^1 为 H、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{1-8} 烷氧基、卤素 - 取代的 C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 烷基 -S(O) $_m$ -、 Q^1 -、吡咯烷基、哌啶基、氧代吡咯烷基、氧代哌啶基、氨基、单 - 或二 - (C_{1-8} 烷基)氨基、 C_{1-4} 烷基 -C(=O)-N(R^3)- 或 C_{1-4} 烷基 -S(O) $_m$ -N(R^3)-, 其中, 所述 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基及 C_{2-8} 炔基被卤代基、 C_{1-3} 烷基、羟基、氧代基、 C_{1-4} 烷氧基 -、 C_{1-4} 烷基 -S(O) $_m$ -、 C_{3-7} 环烷基 -、氰基、茛满基、1,2,3,4- 四氢萘基、1,2- 二氢萘基、吡咯烷基、哌啶基、氧代吡咯烷基、氧代哌啶基、 Q^1 -、 Q^1 -C(=O)-、 Q^1 -O-、 Q^1 -S(O) $_m$ -、 Q^1 - C_{1-4} 烷基 -O-、 Q^1 - C_{1-4} 烷基 -S(O) $_m$ -、 Q^1 - C_{1-4} 烷基 -C(=O)-N(R^3)-、 Q^1 - C_{1-4} 烷基 -N(R^3)- 或 C_{1-4} 烷基 -C(=O)-N

(R³) - 任意取代；

[0237] Q¹ 为任意含有 4 个以下选自 O、N 及 S 的杂原子的 5-12 元单环或双环芳族环，其被卤代基、C₁₋₄ 烷基、卤素 - 取代的 C₁₋₄ 烷基、羟基、C₁₋₄ 烷氧基、卤素 - 取代的 C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷硫基、硝基、氨基、单 - 或二 - (C₁₋₄ 烷基) 氨基、氰基、HO-C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基 -C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷基磺酰基、氨基磺酰基、C₁₋₄ 烷基 C(=O)-、HO(O=)C-、C₁₋₄ 烷基 -O(O=)C-、R³N(R⁴)C(=O)-、C₁₋₄ 烷基磺酰基氨基、C₃₋₇ 环烷基、R³C(=O)N(R⁴)- 或 NH₂(HN=)C- 任意取代；

[0238] A 为任意含有 3 个以下选自 O、N 及 S 的杂原子的 5-6 元单环芳族环，其中，所述 5-6 元单环芳族环被 3 个以下选自卤代基、C₁₋₄ 烷基、卤素 - 取代的 C₁₋₄ 烷基、羟基、C₁₋₄ 烷氧基、卤素 - 取代的 C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷硫基、硝基、氨基、单 - 或二 - (C₁₋₄ 烷基) 氨基、氰基、HO-C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基 -C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷基磺酰基、氨基磺酰基、乙酰基、R³N(R⁴)C(=O)-、HO(O=)C-、C₁₋₄ 烷基 -O(O=)C-、C₁₋₄ 烷基磺酰基氨基、C₃₋₇ 环烷基、R³C(=O)N(R⁴)- 及 NH₂(HN=)C- 的取代基任意取代；

[0239] B 为卤素 - 取代的 C₁₋₆ 亚烷基、C₃₋₇ 环亚烷基、C₂₋₆ 亚烯基、C₂₋₆ 亚炔基、-O-C₁₋₅ 亚烷基、C₁₋₂ 亚烷基 -O-C₁₋₂ 亚烷基、或被氧代基或 C₁₋₃ 烷基任意取代的 C₁₋₆ 亚烷基；

[0240] W 为 NH、N-C₁₋₄ 烷基、O、S、N-OR⁵ 或共价键；

[0241] R² 为 H、C₁₋₄ 烷基、OH 或 C₁₋₄ 烷氧基；

[0242] Z 为任意含有 3 个以下选自 O、N 及 S 的杂原子的 5-12 元单环或双环芳族环，其中，所述 5-12 元单环或双环芳族环被卤代基、C₁₋₄ 烷基、卤素 - 取代的 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烯基、C₁₋₄ 炔基、羟基、C₁₋₄ 烷氧基、卤素 - 取代的 C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷硫基、硝基、氨基、单 - 或二 - (C₁₋₄ 烷基) 氨基、氰基、HO-C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基 -C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷基磺酰基、氨基磺酰基、C₁₋₄ 烷基 C(=O)-、R³C(=O)N(R⁴)-、HO(O=)C-、C₁₋₄ 烷基 -O(O=)C-、C₁₋₄ 烷基磺酰基氨基、C₃₋₇ 环烷基、NH₂(HN=)C-、Q²-S(O)_m-、Q²-O-、Q²-N(R³)- 或 Q²- 任意取代；

[0243] L 为卤代基、C₁₋₄ 烷基、卤素 - 取代的 C₁₋₄ 烷基、羟基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷硫基、硝基、氨基、单 - 或二 - (C₁₋₄ 烷基) 氨基、卤素 - 取代的 C₁₋₄ 烷氧基、氰基、HO-C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基 -C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷基磺酰基、氨基磺酰基、C₁₋₄ 烷基 C(=O)-、HO(O=)C-、C₁₋₄ 烷基 -O(O=)C-、C₁₋₄ 烷基磺酰基氨基、C₃₋₇ 环烷基、R³C(=O)N(R⁴)-、NH₂(HN=)C-、R³N(R⁴)C(=O)-、R³N(R⁴)S(O)_m-、Q²-、Q²-C(=O)-、Q²-O-、Q²-C₁₋₄ 烷基 -O-，或者 2 个邻接的 L 基团任意结合在一起形成具有 3 或 4 元的亚烷基链，其中 1 个或 2 个(非邻接的)碳原子被氧原子任意替换；

[0244] m 为 0、1 或 2；

[0245] R³ 和 R⁴ 独立地选自 H 和 C₁₋₄ 烷基；

[0246] R⁵ 为 H、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷基 - (O=)C- 或 C₁₋₄ 烷基 -O- (O=)C-；

[0247] Q² 为任意含有 3 个以下选自 O、N 及 S 的杂原子的 5-12 元单环或双环芳族环、或 5-12 元三环，其中，所述 5-12 元单环或双环芳族环被卤代基、C₁₋₄ 烷基、卤素 - 取代的 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烯基、C₁₋₄ 炔基、羟基、C₁₋₄ 烷氧基、卤素 - 取代的 C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷硫基、硝基、氨基、单 - 或二 - (C₁₋₄ 烷基) 氨基、氰基、HO-C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基 -C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷基磺酰基、氨基磺酰基、C₁₋₄ 烷基 - (O=)C-、R³(R⁴)C(=O)N-、HO(O=)C-、C₁₋₄ 烷基 -O(O=)C-、C₁₋₄ 烷基磺酰基氨基、C₃₋₇ 环烷基、C₁₋₄ 烷基 -C(=O)NH- 或 NH₂(HN=)C- 任意取代。

[0248] 化学式(I)的化合物中，

- [0249] Y^1, Y^2, Y^3 及 Y^4 优选独立地选自 N、CH 及 C (L)；
- [0250] L 为卤代基、 C_{1-4} 烷基、卤素 - 取代的 C_{1-4} 烷基、羟基、 C_{1-4} 烷氧基、单 - 或二 - (C_{1-4} 烷基) 氨基、卤素 - 取代的 C_{1-4} 烷氧基、氰基、HO- C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基 - C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基磺酰基、氨基磺酰基、 C_{1-4} 烷基 C (=O) -、HO (O=) C-、 C_{1-4} 烷基 -O (O=) C-、 C_{1-4} 烷基磺酰基氨基、 C_{3-7} 环烷基、 $R^3C (=O)N (R^4) -$ 、 $R^3N (R^4)C (=O) -$ 、 $R^3N (R^4)S (O) m-$ 、 Q^2- 、 $Q^2-C (=O) -$ 、 Q^2-O- 、 Q^2-C_{1-4} 烷基 -O-，或者 2 个邻接的 L 基团任意结合在一起形成具有 3 或 4 元的亚烷基链，其中 1 个或 2 个(非邻接的) 碳原子被氧原子任意替换；
- [0251] m 为 0、1 或 2；
- [0252] R^3 和 R^4 独立地选自 H 和 C_{1-4} 烷基；
- [0253] Q^2 为任意含有 3 个以下选自 O、N 及 S 的杂原子的 5-12 元单环或双环芳族环、或 8-12 元三环，其中，所述 5-12 元单环或双环芳族环被卤代基、 C_{1-4} 烷基、卤素 - 取代的 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烯基、 C_{1-4} 炔基、羟基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素 - 取代的 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷硫基、单 - 或二 - (C_{1-4} 烷基) 氨基、氰基、HO- C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基 - C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基磺酰基、氨基磺酰基、 C_{1-4} 烷基 - (O=) C-、 $R^3 (R^4)C (=O)N-$ 、HO (O=) C-、 C_{1-4} 烷基 -O (O=) C-、 C_{1-4} 烷基磺酰基氨基、 C_{3-7} 环烷基或 C_{1-4} 烷基 -C (=O)NH- 任意取代。
- [0254] 更优选 Y^1, Y^2, Y^3 及 Y^4 独立地选自 N、CH 及 C (L)；
- [0255] L 为卤代基、 C_{1-4} 烷基、卤素 - 取代的 C_{1-4} 烷基、羟基、 C_{1-4} 烷氧基、单 - 或二 - (C_{1-4} 烷基) 氨基、卤素 - 取代的 C_{1-4} 烷氧基、氰基、HO- C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基磺酰基、氨基磺酰基、 C_{1-4} 烷基 C (=O) -、HO (O=) C-、 C_{1-4} 烷基 -O (O=) C-、 C_{1-4} 烷基磺酰基氨基、 C_{3-7} 环烷基、 $R^3C (=O)N (R^4) -$ 、 $R^3N (R^4)C (=O) -$ 、 $R^3N (R^4)S (O) m-$ 、 Q^2- 、 $Q^2-C (=O) -$ 、 Q^2-O- 、 Q^2-C_{1-4} 烷基 -O-，或者 2 个邻接的 L 基团任意结合在一起形成具有 3 或 4 元的亚烷基链，其中 1 个或 2 个(非邻接的) 碳原子被氧原子任意替换；
- [0256] m 为 0、1 或 2；
- [0257] R^3 和 R^4 独立地选自 H 和 C_{1-4} 烷基；
- [0258] Q^2 为包含 3 个以下选自 N 和 S 的杂原子的 5 或 6 元单环芳族环或 8-12 元三环，其中，所述 5 或 6 元单环芳族环被卤代基任意取代，
- [0259] 更优选 Y^1, Y^2, Y^3 及 Y^4 独立地选自 N、CH 及 C (L)；
- [0260] m 为 0、1 或 2；
- [0261] R^3 和 R^4 独立地选自 H 和 C_{1-4} 烷基；
- [0262] Q^2 为任意含有 1 个硫原子的 5 或 6 元单环芳族环或 8-12 元三环，其中，所述 5 或 6 元单环芳族环被卤代基任意取代，
- [0263] 更优选 Y^1, Y^2, Y^3 及 Y^4 独立地选自 N、CH 及 C (L)；
- [0264] L 为卤代基、 C_{1-4} 烷基、卤素 - 取代的 C_{1-4} 烷基、羟基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素 - 取代的 C_{1-4} 烷氧基、氰基、HO- C_{1-4} 烷基、乙酰基、 $R^3N (R^4)C (=O) -$ 、 $R^3N (R^4)S (O) m-$ 、 Q^2- 、 $Q^2-C (=O) -$ 、 Q^2-O- 、 Q^2-C_{1-4} 烷基 -O-，或者 2 个邻接的 L 基团结合在一起形成亚甲二氧基；
- [0265] R^3 和 R^4 独立地选自 H 和 C_{1-4} 烷基；
- [0266] Q^2 为 5 或 6 元单环芳族环系，
- [0267] 更优选 Y^1, Y^2, Y^3 及 Y^4 独立地选自 N、CH 及 C (L)；
- [0268] L 为氯代基、甲基、三氟甲基、羟基、甲氧基、氰基、乙酰基、-C (=O)NH₂、三氟甲氧基、

甲烷磺酰基或 1-羟基-1-甲基-乙基,或者 2 个邻接的 L 基团结合在一起形成亚甲二氧基,

- [0269] 更优选 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 及 Y^4 选自由
- [0270] a) Y^1 和 Y^3 为 C (L), Y^2 为 CH 且 Y^4 为 N;
- [0271] b) Y^1 为 CH, Y^2 和 Y^3 为 C (L) 且 Y^4 为 N;
- [0272] c) Y^1 、 Y^2 及 Y^3 为 C (L), Y^4 为 N;
- [0273] d) Y^1 和 Y^3 为 C (L), Y^2 为 N 且 Y^4 为 CH;
- [0274] e) Y^1 为 C (L), Y^2 、 Y^3 及 Y^4 为 CH;
- [0275] f) Y^1 、 Y^3 及 Y^4 为 CH, Y^2 为 C (L);
- [0276] g) Y^1 、 Y^2 及 Y^3 为 CH, Y^4 为 C (L);
- [0277] h) Y^1 和 Y^2 为 C (L), Y^3 和 Y^4 为 CH;
- [0278] i) Y^1 和 Y^3 为 C (L), Y^2 和 Y^4 为 CH;
- [0279] j) Y^1 和 Y^4 为 CH, Y^2 和 Y^3 为 C (L);
- [0280] k) Y^1 和 Y^2 为 CH, Y^3 为 C (L) 且 Y^4 为 N;
- [0281] l) Y^1 和 Y^3 为 CH, Y^2 为 C (L) 且 Y^4 为 N;
- [0282] m) Y^1 、 Y^2 、 Y^3 及 Y^4 为 CH;
- [0283] n) Y^1 和 Y^2 为 C (L), Y^3 为 CH 且 Y^4 为 N;
- [0284] o) Y^1 、 Y^2 及 Y^4 为 CH, Y^3 为 C (L);
- [0285] p) Y^1 和 Y^2 为 C (L), Y^3 为 N 且 Y^4 为 CH;
- [0286] q) Y^1 和 Y^3 为 C (L), Y^2 和 Y^4 为 N;
- [0287] r) Y^1 为 C (L), Y^2 和 Y^3 为 CH 且 Y^4 为 N;
- [0288] s) Y^2 为 C (L), Y^1 和 Y^3 为 CH 且 Y^4 为 N; 及
- [0289] t) Y^1 、 Y^2 及 Y^3 为 C (L), Y^4 为 CH

[0290] 构成的组,

[0291] L 为氯代基、甲基、三氟甲基、羟基、甲氧基、氰基、乙酰基、 $-C(=O)NH_2$ 、三氟甲氧基、甲烷磺酰基或 1-羟基-1-甲基-乙基,或者 2 个邻接的 L 基团结合在一起形成亚甲二氧基,

- [0292] 最优选 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 及 Y^4 选自由
- [0293] a) Y^1 和 Y^3 为 C (L), Y^2 为 CH 且 Y^4 为 N;
- [0294] b) Y^1 为 CH, Y^2 和 Y^3 为 C (L) 且 Y^4 为 N;
- [0295] c) Y^1 、 Y^2 及 Y^3 为 C (L), Y^4 为 N;
- [0296] d) Y^1 和 Y^3 为 C (L), Y^2 为 N 且 Y^4 为 CH;
- [0297] e) Y^1 为 C (L), Y^2 、 Y^3 及 Y^4 为 CH;
- [0298] f) Y^1 、 Y^3 及 Y^4 为 CH, Y^2 为 C (L);
- [0299] g) Y^1 、 Y^2 及 Y^3 为 CH, Y^4 为 C (L);
- [0300] h) Y^1 和 Y^2 为 C (L), Y^3 和 Y^4 为 CH;
- [0301] i) Y^1 和 Y^3 为 C (L), Y^2 和 Y^4 为 CH;
- [0302] j) Y^1 和 Y^4 为 CH, Y^2 和 Y^3 为 C (L); 及
- [0303] k) Y^1 、 Y^2 及 Y^3 为 C (L), Y^4 为 CH

[0304] 构成的组,

[0305] L 为氯代基、甲基、三氟甲基、羟基、甲氧基、氰基、乙酰基、 $-C(=O)NH_2$ 、三氟甲氧基、

甲烷磺酰基或 1-羟基-1-甲基-乙基,或者 2 个邻接的 L 基团结合在一起形成亚甲二氧基。

[0306] 化学式(I)的化合物中,

[0307] R^1 优选为 H、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{1-8} 烷氧基、卤素-取代的 C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 烷基-S(O) m -、 Q^1 -、吡咯烷基、哌啶基、氧代吡咯烷基、氧代哌啶基、氨基、单-或二-(C_{1-8} 烷基)氨基、 C_{1-4} 烷基-C(=O)-N(R^3)-或 C_{1-4} 烷基-S(O) m -N(R^3)-,其中,所述 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基及 C_{2-8} 炔基被卤代基、 C_{1-3} 烷基、羟基、氧代基、 C_{1-4} 烷氧基-、 C_{1-4} 烷基-S(O) m -、 C_{3-7} 环烷基-、氰基、茛满基、1,2,3,4-四氢萘基、1,2-二氢萘基、吡咯烷基、哌啶基、氧代吡咯烷基、氧代哌啶基、 Q^1 -、 Q^1 -C(=O)-、 Q^1 -O-、 Q^1 -S(O) m -、 Q^1 - C_{1-4} 烷基-O-、 Q^1 - C_{1-4} 烷基-S(O) m -、 Q^1 - C_{1-4} 烷基-C(O)-N(R^3)-、 Q^1 - C_{1-4} 烷基-N(R^3)-或 C_{1-4} 烷基-C(O)-N(R^3)-任意取代;

[0308] Q^1 为任意含有 4 个以下选自 O、N 及 S 的杂原子的 5-12 元单环或双环芳族环,其被卤代基、 C_{1-4} 烷基、卤素-取代的 C_{1-4} 烷基、羟基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素-取代的 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷硫基、硝基、氨基、单-或二-(C_{1-4} 烷基)氨基、氰基、HO- C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基- C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基磺酰基、氨基磺酰基、 C_{1-4} 烷基 C(=O)-、HO(O=)C-、 C_{1-4} 烷基-O(O)C-、 R^3 N(R^4)C(=O)-、 C_{1-4} 烷基磺酰基氨基、 C_{3-7} 环烷基、 R^3 C(=O)N(R^4)-或 NH_2 (HN=)C-任意取代;

[0309] m 为 0、1 或 2;

[0310] R^3 为 H 或 C_{1-4} 烷基,

[0311] 更优选 R^1 为 H、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{3-7} 环烷基、 Q^1 -、吡咯烷基、哌啶基、氧代吡咯烷基、氧代哌啶基、氨基、单-或二-(C_{1-8} 烷基)氨基,其中,所述 C_{1-8} 烷基被卤代基、 C_{1-3} 烷基、羟基、氧代基、 C_{1-4} 烷氧基-、 C_{1-4} 烷基-S(O) m -、 C_{3-7} 环烷基-、氰基、茛满基、吡咯烷基、哌啶基、氧代吡咯烷基、氧代哌啶基、 Q^1 -、 Q^1 -C(O)-、 Q^1 -O-、 Q^1 -S-、 Q^1 - C_{1-4} 烷基-O-或 C_{1-4} 烷基-C(O)-N(R^3)-任意取代;

[0312] Q^1 为任意含有 4 个以下选自 N 和 S 的杂原子的 5-12 元单环芳族环,其被卤代基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基磺酰基及 C_{1-4} 烷基 C(=O)-任意取代;

[0313] m 为 0、1 或 2,

[0314] 更优选 R^1 为 H、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{3-7} 环烷基、 Q^1 -或单-或二-(C_{1-8} 烷基)氨基,其中,所述 C_{1-8} 烷基被卤代基、 C_{1-3} 烷基、羟基、氧代基、 C_{1-4} 烷氧基-、 C_{1-4} 烷基-S(O) m -、 C_{3-7} 环烷基-、氰基、茛满基、吡咯烷基、哌啶基、氧代吡咯烷基、氧代哌啶基、 Q^1 -、 Q^1 -C(=O)-、 Q^1 -O-、 Q^1 -S-、 Q^1 - C_{1-4} 烷基-O-或 C_{1-4} 烷基-C(O)-N(H)-任意取代;

[0315] Q^1 为任意含有 4 个以下选自 N 和 S 的杂原子的 5 或 6 元单环芳族环;

[0316] m 为 0、1 或 2,

[0317] 更优选 R^1 为 C_{1-5} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、 Q^1 -或单-或二-(C_{1-8} 烷基)氨基,其中,所述 C_{1-5} 烷基被 C_{1-3} 烷基、羟基、氧代基、吡咯烷基、哌啶基、氧代吡咯烷基、氧代哌啶基、 Q^1 -或 C_{1-4} 烷基-C(O)-N(H)-任意取代;

[0318] Q^1 为任意含有 2 个以下选自 N 和 S 的杂原子的 5-12 元单环芳族环系,

[0319] 更优选 R^1 为被 C_{1-3} 烷基、羟基、氧代基、5 或 6 元单环芳族环(其中,所述 5 或 6 元单环芳族环含有 1 或 2 个选自 N 和 S 的杂原子)或 C_{1-4} 烷基-C(O)-N(H)-任意取代的 C_{1-5} 烷基、单-或二-(C_{1-8} 烷基)氨基、吡咯烷基或吡啶基,最优选 R^1 为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、新戊基、噻唑基乙基、甲基氨基、二甲基氨基、吡咯烷基、吡啶基或 1-乙

酰基氨基-1-甲基乙基。

[0320] 化学式(I)的化合物中, R^2 优选为 H 或 C_{1-4} 烷基, 最优选为 H。

[0321] 化学式(I)的化合物中, A 优选为任意含有 2 个以下选自 O、N 及 S 的杂原子的 5-6 元单环芳族环(其中, 所述 5-6 元单环芳族环被 2 个以下选自卤代基、 C_{1-4} 烷基、卤素-取代的 C_{1-4} 烷基、羟基、 C_{1-4} 烷氧基及卤素-取代的 C_{1-4} 烷氧基的取代基任意取代), 更优选为被卤代基、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基任意取代的 5-6 元单环芳族环, 更优选为被卤代基或 C_{1-4} 烷基任意取代的 5-6 元单环芳族环系, 更优选为 5-6 元单环芳族环系, 最优选为苯基或吡啶基。

[0322] 化学式(I)的化合物中, B 优选为 C_{3-7} 环亚烷基或被氧代基或 C_{1-3} 烷基任意取代的 C_{1-6} 亚烷基, 更优选为被 C_{1-3} 烷基任意取代的 C_{1-3} 亚烷基, 更优选为被甲基任意取代的 C_{1-2} 亚烷基, 最优选为乙烯基或丙烯基。

[0323] 化学式(I)的化合物中, W 优选为 NH、N- C_{1-4} 烷基、O 或 N-OH, 更优选为 NH、N- C_{1-2} 烷基或 O, 最优选为 NH、N- CH_3 或 O。

[0324] 化学式(I)的化合物中, Z 优选为任意含有 3 个以下选自 N、O 及 S 的杂原子的 5-12 元单环或双环芳族环, 其中, 所述 5-12 元单环或双环芳族环被卤代基、 C_{1-4} 烷基、卤素-取代的 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烯基、羟基、 C_{1-4} 烷氧基、硝基、氨基、氰基、HO- C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基磺酰基、氨基磺酰基、 C_{1-4} 烷基 C(=O)-、 $R^3C(=O)N(R^4)$ -、HO(O=)C-、 C_{1-4} 烷基-O(O=)C-、 C_{1-4} 烷基磺酰基氨基、 C_{1-4} 烷基-C(=O)NH-、 $Q^2-S(O)_m$ -、 Q^2-O -、 $Q^2-N(R^3)$ - 或 Q^2 - 任意取代;

[0325] m 为 0、1 或 2;

[0326] R^3 和 R^4 独立地选自 H 和 C_{1-4} 烷基;

[0327] Q^2 为任意含有 3 个以下选自 O、N 及 S 的杂原子的 5-12 元单环或双环芳族环、或 8-12 元三环, 其中, 所述 5-12 元单环或双环芳族环被卤代基、 C_{1-4} 烷基、卤素-取代的 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烯基、 C_{1-4} 炔基、羟基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素-取代的 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷硫基、单-或二-(C_{1-4} 烷基)氨基、氰基、HO- C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基- C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基磺酰基、氨基磺酰基、 C_{1-4} 烷基-O(O=)C-、 $R^3(R^4)C(=O)N$ -、HO(O=)C-、 C_{1-4} 烷基-O(O=)C-、 C_{1-4} 烷基磺酰基氨基、 C_{3-7} 环烷基或 C_{1-4} 烷基-C(=O)NH- 任意取代,

[0328] 更优选 Z 为任意含有 3 个以下选自 N 和 S 的杂原子的 5-12 元单环或双环芳族环, 其中, 所述 5-12 元单环或双环芳族环被卤代基、 C_{1-4} 烷基、卤素-取代的 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烯基、 C_{1-4} 烷氧基、硝基、氨基、氰基、 $R^3C(=O)N(R^4)$ -、 C_{1-4} 烷基-O(O=)C-、 $Q^2-S(O)_m$ -、 Q^2-O -、 $Q^2-N(R^3)$ - 或 Q^2 - 任意取代;

[0329] m 为 0、1 或 2;

[0330] R^3 和 R^4 独立地选自 H 和 C_{1-4} 烷基;

[0331] Q^2 为包含 3 个以下选自 N 和 S 的杂原子的 5 或 6 元单环芳族环、或 8-12 元三环, 其中, 所述 5 或 6 元单环芳族环被卤代基任意取代,

[0332] 更优选 Z 为任意含有 3 个以下选自 N 和 S 的杂原子的 5-12 元单环或双环芳族环, 其中, 所述 5-12 元单环或双环芳族环被卤代基、 C_{1-4} 烷基、卤素-取代的 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烯基、 C_{1-4} 烷氧基、硝基、氨基、氰基、 $R^3C(=O)N(R^4)$ -、 C_{1-4} 烷基-O(O=)C-、 $Q^2-S(O)_m$ -、 Q^2-O -、 $Q^2-N(R^3)$ - 或 Q^2 - 任意取代;

[0333] m 为 0、1 或 2;

[0334] R^3 和 R^4 独立地选自 H 和 C_{1-4} 烷基;

[0335] Q^2 为任意含有 1 个硫原子的 5 或 6 元单环芳族环或 8-12 元三环, 其中, 所述 5 或 6 元单环芳族环被卤代基任意取代,

[0336] 更优选 Z 为任意含有 3 个以下选自 N 和 S 的杂原子的 5-12 元单环或双环芳族环, 其中, 所述 5-12 元单环芳族环被卤代基、 C_{1-4} 烷基、硝基、 $R^3C(=O)N(R^4)-$ 或 Q^2- 任意取代;

[0337] R^3 和 R^4 独立地选自 H 和 C_{1-4} 烷基;

[0338] Q^2 为 5 或 6 元单环芳族环系,

[0339] 更优选 Z 为任意含有 3 个以下选自 N 和 S 的杂原子的 5-10 元单环或双环芳族环, 其中, 所述 5-10 元单环芳族环被氯代基、溴代基、甲基、硝基、 $CH_3C(=O)NH-$ 、 $tBuC(=O)NH-$ 或苯基任意取代, 最优选 Z 为苯基、吡啶基、噻唑基、噻二唑基、噻吩基、萘基或苯并噻吩基, 所述苯基、吡啶基、噻唑基、噻二唑基及噻吩基被 1 至 3 个独立地选自氯代基、溴代基、甲基、乙酰基氨基、新戊酰基氨基、硝基及苯基的取代基任意取代。

[0340] 化学式(I) 的化合物的优选组包括如下化合物: 其中,

[0341] Y^1 、 Y^2 、 Y^3 及 Y^4 独立地选自 N、CH 及 C(L);

[0342] R^1 为 H、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{1-8} 烷氧基、卤素 - 取代的 C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 烷基 -S(O) $m-$ 、 Q^1- 、吡咯烷基、哌啶基、氧代吡咯烷基、氧代哌啶基、氨基、单 - 或二 - (C_{1-8} 烷基) 氨基、 C_{1-4} 烷基 -C(=O)-N(R^3)- 或 C_{1-4} 烷基 -S(O) m -N(R^3)-, 其中, 所述 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基及 C_{2-8} 炔基被卤代基、 C_{1-3} 烷基、羟基、氧代基、 C_{1-4} 烷氧基 -、 C_{1-4} 烷基 -S(O) $m-$ 、 C_{3-7} 环烷基 -、氰基、茛满基、1,2,3,4- 四氢萘基、1,2- 二氢萘基、吡咯烷基、哌啶基、氧代吡咯烷基、氧代哌啶基、 Q^1- 、 $Q^1-C(=O)-$ 、 Q^1-O- 、 $Q^1-S(O)m-$ 、 Q^1-C_{1-4} 烷基 -O-、 Q^1-C_{1-4} 烷基 -S(O) $m-$ 、 Q^1-C_{1-4} 烷基 -C(=O)-N(R^3)- 或 C_{1-4} 烷基 -C(=O)-N(R^3)- 任意取代;

[0343] Q^1 为任意含有 4 个以下选自 O、N 及 S 的杂原子的 5-12 元单环或双环芳族环, 其被卤代基、 C_{1-4} 烷基、卤素 - 取代的 C_{1-4} 烷基、羟基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素 - 取代的 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷硫基、硝基、氨基、单 - 或二 - (C_{1-4} 烷基) 氨基、氰基、HO- C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基 - C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基磺酰基、氨基磺酰基、 C_{1-4} 烷基 C(=O)-、HO(O=)C-、 C_{1-4} 烷基 -O(O)C-、 $R^3N(R^4)C(=O)-$ 、 C_{1-4} 烷基磺酰基氨基、 C_{3-7} 环烷基、 $R^3C(=O)N(R^4)-$ 或 $NH_2(HN=)C-$ 任意取代;

[0344] A 为任意含有 2 个以下选自 O、N 及 S 的杂原子的 5-6 元单环芳族环, 其中, 所述 5-6 元单环芳族环被 2 个以下选自卤代基、 C_{1-4} 烷基、卤素 - 取代的 C_{1-4} 烷基、羟基、 C_{1-4} 烷氧基及卤素 - 取代的 C_{1-4} 烷氧基的取代基任意取代;

[0345] B 为 C_{3-7} 环亚烷基或被氧代基或 C_{1-3} 烷基任意取代的 C_{1-6} 亚烷基;

[0346] W 为 NH、N- C_{1-4} 烷基、O 或 N-OH;

[0347] R^2 为 H 或 C_{1-4} 烷基;

[0348] Z 为任意含有 3 个以下选自 N 和 S 的杂原子的 5-12 元单环或双环芳族环, 其中, 所述 5-12 元单环或双环芳族环被卤代基、 C_{1-4} 烷基、卤素 - 取代的 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烯基、羟基、 C_{1-4} 烷氧基、硝基、氨基、氰基、HO- C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基磺酰基、氨基磺酰基、 C_{1-4} 烷基 C(=O)-、 $R^3C(=O)N(R^4)-$ 、HO(O=)C-、 C_{1-4} 烷基 -O(O=)C-、 C_{1-4} 烷基磺酰基氨基、 C_{1-4} 烷基 -C(=O)NH-、 $Q^2-S(O)m-$ 、 Q^2-O- 、 $Q^2-N(R^3)-$ 或 Q^2- 任意取代;

[0349] L 为卤代基、 C_{1-4} 烷基、卤素 - 取代的 C_{1-4} 烷基、羟基、 C_{1-4} 烷氧基, 单 - 或二 - (C_{1-4} 烷基) 氨基、卤素 - 取代的 C_{1-4} 烷氧基、氰基、HO- C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基 - C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基磺

酰基,氨基磺酰基, C_{1-4} 烷基 $C(=O)-$, $HO(O=)C-$, C_{1-4} 烷基 $-O(O=)C-$, C_{1-4} 烷基磺酰基氨基, C_{3-7} 环烷基, $R^3C(=O)N(R^4)-$, $R^3N(R^4)C(=O)-$, $R^3N(R^4)S(O)_m-$, Q^2- , $Q^2-C(=O)-$, Q^2-O- , Q^2-C_{1-4} 烷基 $-O-$, 或者 2 个邻接的 L 基团结合在一起形成具有 3 或 4 元的亚烷基链, 其中 1 个或 2 个(非邻接的)碳原子被氧原子任意替换;

[0350] m 为 0、1 或 2;

[0351] R^3 和 R^4 独立地选自 H 和 C_{1-4} 烷基;

[0352] Q^2 为任意含有 3 个以下选自 O、N 及 S 的杂原子的 5-12 元单环或双环芳族环、或 8-12 元三环, 其中, 所述 5-12 元单环或双环芳族环被卤代基、 C_{1-4} 烷基、卤素 - 取代的 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烯基、 C_{1-4} 炔基、羟基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素 - 取代的 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷硫基、单 - 或二 - (C_{1-4} 烷基) 氨基、氰基、 $HO-C_{1-4}$ 烷基、 C_{1-4} 烷氧基 $-C_{1-4}$ 烷基、 C_{1-4} 烷基磺酰基、氨基磺酰基、 C_{1-4} 烷基 $-O(=)C-$ 、 $R^3(R^4)C(=O)N-$ 、 $HO(O=)C-$ 、 C_{1-4} 烷基 $-O(O=)C-$ 、 C_{1-4} 烷基磺酰基氨基、 C_{3-7} 环烷基或 C_{1-4} 烷基 $-C(=O)NH-$ 任意取代。

[0353] 化学式(I)的化合物的进一步优选的组包括如下化合物: 其中,

[0354] Y^1 、 Y^2 、 Y^3 及 Y^4 独立地选自 N、CH 及 C(L);

[0355] R^1 为 H、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{3-7} 环烷基、 Q^1- 、吡咯烷基、哌啶基、氧代吡咯烷基、氧代哌啶基、氨基、单 - 或二 - (C_{1-8} 烷基) 氨基, 其中, 所述 C_{1-8} 烷基被卤代基、 C_{1-3} 烷基、羟基、氧代基、 C_{1-4} 烷氧基 $-$ 、 C_{1-4} 烷基 $-S(O)_m-$ 、 C_{3-7} 环烷基 $-$ 、氰基、茚满基、吡咯烷基、哌啶基、氧代吡咯烷基、氧代哌啶基、 Q^1- 、 $Q^1-C(O)-$ 、 Q^1-O- 、 Q^1-S- 、 Q^1-C_{1-4} 烷基 $-O-$ 或 C_{1-4} 烷基 $-C(O)-N(R^3)-$ 任意取代;

[0356] Q^1 为任意含有 4 个以下选自 N 和 S 的杂原子的 5-12 元单环芳族环, 其被卤代基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基磺酰基及 C_{1-4} 烷基 $C(=O)-$ 任意取代;

[0357] A 为被卤代基、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基任意取代的 5-6 元单环芳族环;

[0358] B 为 C_{3-7} 环亚烷基或被氧代基或 C_{1-3} 烷基任意取代的 C_{1-6} 亚烷基;

[0359] W 为 NH、N- C_{1-4} 烷基、O 或 N-OH;

[0360] R^2 为 H 或 C_{1-4} 烷基;

[0361] Z 为任意含有 3 个以下选自 N 和 S 的杂原子的 5-12 元单环或双环芳族环, 其中, 所述 5-12 元单环或双环芳族环被卤代基、 C_{1-4} 烷基、卤素 - 取代的 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烯基、 C_{1-4} 烷氧基、硝基、氨基、氰基、 $R^3C(=O)N(R^4)-$ 、 C_{1-4} 烷基 $-O(O=)C-$ 、 $Q^2-S(O)_m-$ 、 Q^2-O- 、 $Q^2-N(R^3)-$ 或 Q^2- 任意取代;

[0362] L 为卤代基、 C_{1-4} 烷基、卤素 - 取代的 C_{1-4} 烷基、羟基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素 - 取代的 C_{1-4} 烷氧基、单 - 或二 - (C_{1-4} 烷基) 氨基、氰基、 $HO-C_{1-4}$ 烷基、 C_{1-4} 烷基磺酰基、氨基磺酰基、 C_{1-4} 烷基 $C(=O)-$ 、 $HO(O=)C-$ 、 C_{1-4} 烷基 $-O(O=)C-$ 、 C_{1-4} 烷基磺酰基氨基、 C_{3-7} 环烷基, $R^3C(=O)N(R^4)-$ 、 $R^3N(R^4)C(=O)-$ 、 $R^3N(R^4)S(O)_m-$ 、 Q^2- 、 $Q^2-C(=O)-$ 、 Q^2-O- 、 Q^2-C_{1-4} 烷基 $-O-$, 或者 2 个邻接的 L 基团结合在一起形成具有 3 或 4 元的亚烷基链, 其中 1 个或 2 个(非邻接的)碳原子被氧原子任意替换;

[0363] m 为 0、1 或 2;

[0364] R^3 和 R^4 独立地选自 H 和 C_{1-4} 烷基;

[0365] Q^2 为含有 2 个以下选自 N 和 S 的杂原子的 5 或 6 元单环芳族环或 8-12 元三环, 其中, 所述 5 或 6 元单环芳族环被卤代基任意取代。

[0366] 化学式(I)的化合物的进一步优选的组包括如下化合物:其中,

[0367] Y^1 、 Y^2 、 Y^3 及 Y^4 独立地选自 N、CH 及 C(L);

[0368] R^1 为 H、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基或 C_{3-7} 环烷基,其中,所述 C_{1-8} 烷基被卤代基、 C_{1-3} 烷基、羟基、氧代基、 C_{1-4} 烷氧基-、 C_{1-4} 烷基-S(O)m-、 C_{3-7} 环烷基-、氰基、茛满基、吡咯烷基、哌啶基、氧代吡咯烷基、氧代哌啶基、 Q^1 -、 Q^1 -C(=O)-、 Q^1 -O-、 Q^1 -S-、 Q^1 - C_{1-4} 烷基-O- 或 C_{1-4} 烷基-C(O)-N(R^3)-任意取代;

[0369] Q^1 为任意含有 4 个以下选自 N 和 S 的杂原子的 5 或 6 元单环芳族环;

[0370] A 为被卤代基或 C_{1-4} 烷基任意取代的 5-6 元单环芳族环系;

[0371] B 为 C_{3-7} 环亚烷基或被氧代基或 C_{1-3} 烷基任意取代的 C_{1-6} 亚烷基;

[0372] W 为 NH、N- C_{1-4} 烷基、O 或 N-OH;

[0373] R^2 为 H 或 C_{1-4} 烷基;

[0374] Z 为任意含有 3 个以下选自 N 和 S 的杂原子的 5-12 元单环或双环芳族环,其中,所述 5-12 元单环或双环芳族环被卤代基、 C_{1-4} 烷基、卤素-取代的 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烯基、 C_{1-4} 烷氧基、硝基、氨基、氰基、 R^3 C(=O)N(R^4)-、 C_{1-4} 烷基-O(O=)C-、 Q^2 -S(O)m-、 Q^2 -O-、 Q^2 -N(R^3)-或 Q^2 -任意取代;

[0375] L 为卤代基、 C_{1-4} 烷基、卤素-取代的 C_{1-4} 烷基、羟基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素-取代的 C_{1-4} 烷氧基、氰基、HO- C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基磺酰基、氨基磺酰基、 C_{1-4} 烷基 C(=O)、HO(O=)C-、 C_{1-4} 烷基-O(O=)C-、 C_{1-4} 烷基磺酰基氨基、 C_{3-7} 环烷基、 R^3 C(=O)NR 4 -、 R^3 N(R^4)C(=O)-、 R^3 N(R^4)S(O)m-、 Q^2 -、 Q^2 -C(=O)-、 Q^2 -O-、 Q^2 - C_{1-4} 烷基-O-, 或者 2 个邻接的 L 基团任意结合在一起形成具有 3 或 4 元的亚烷基链,其中 1 个或 2 个(非邻接的)碳原子被氧原子任意替换;

[0376] m 为 0、1 或 2;

[0377] R^3 和 R^4 独立地选自 H 和 C_{1-4} 烷基;

[0378] Q^2 为任意含有 1 个硫原子的 5 或 6 元单环芳族环或 8-12 元三环,其中,所述 5 或 6 元单环芳族环被卤代基任意取代。

[0379] 化学式(I)的化合物的进一步优选的组包括如下化合物:其中,

[0380] Y^1 、 Y^2 、 Y^3 及 Y^4 独立地选自 N、CH 及 C(L);

[0381] R^1 为 C_{1-5} 烷基或 C_{3-7} 环烷基,其中,所述 C_{1-5} 烷基被 C_{1-3} 烷基、羟基、氧代基、吡咯烷基、哌啶基、氧代吡咯烷基、氧代哌啶基、 Q^1 - 或 C_{1-4} 烷基-C(O)-N(H)-任意取代;

[0382] Q^1 为任意含有 2 个以下选自 N 和 S 的杂原子的 5-12 元单环芳族环系,

[0383] A 为 5-6 元单环芳族环系;

[0384] B 为被 C_{1-3} 烷基任意取代的 C_{1-3} 亚烷基;

[0385] W 为 NH、N- C_{1-2} 烷基或 O;

[0386] R^2 为 H;

[0387] Z 为任意含有 3 个以下选自 N 和 S 的杂原子的 5-12 元单环或双环芳族环,其中,所述 5-12 元单环芳族环被卤代基、 C_{1-4} 烷基、硝基、 R^3 C(=O)N(R^4)-或 Q^2 -任意取代;

[0388] L 为卤代基、 C_{1-4} 烷基、卤素-取代的 C_{1-4} 烷基、羟基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素-取代的 C_{1-4} 烷氧基、氰基、HO- C_{1-4} 烷基、乙酰基、 R^3 N(R^4)C(=O)-、 R^3 N(R^4)S(O)m-、 Q^2 -、 Q^2 -C(=O)-, 或者 2 个邻接的 L 基团结合在一起形成亚甲二氧基;

[0389] R^3 和 R^4 独立地选自 H 和 C_{1-4} 烷基;

- [0390] Q^2 为 5 或 6 元单环芳族环系。
- [0391] 化学式(I)的化合物的进一步优选的组包括如下化合物:其中,
- [0392] Y^1, Y^2, Y^3 及 Y^4 独立地选自 N、CH 及 C(L);
- [0393] R^1 为被 C_{1-3} 烷基、羟基、氧代基、5 或 6 元单环芳族环(其中,所述 5 或 6 元单环芳族环含有 1 或 2 个选自 N 和 S 的杂原子)或 C_{1-4} 烷基 $-C(O)-N(R^3)-$ 任意取代的 C_{1-5} 烷基;
- [0394] A 为苯基;
- [0395] B 为被甲基任意取代的 C_{1-2} 亚烷基;
- [0396] W 为 NH、N- CH_3 或 O;
- [0397] R^2 为 H;
- [0398] Z 为任意含有 3 个以下选自 N 和 S 的杂原子的 5-10 元单环或双环芳族环,其中,所述 5-10 元单环芳族环被氯代基、溴代基、甲基、硝基、 $CH_3C(=O)NH-$ 、 $tBuC(=O)NH-$ 或苯基任意取代;
- [0399] L 为氯代基、甲基、三氟甲基、羟基、甲氧基、氰基、乙酰基、 $-C(=O)NH_2$ 、三氟甲氧基、甲烷磺酰基或 1-羟基-1-甲基-乙基,或者 2 个邻接的 L 基团结合在一起形成亚甲二氧基。
- [0400] 化学式(I)的化合物的进一步优选的组包括如下化合物:其中,
- [0401] Y^1, Y^2, Y^3 及 Y^4 独立地选自 N、CH 及 C(L);
- [0402] R^1 为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、新戊基、噻唑基乙基、甲基氨基、二甲基氨基、吡咯烷基、吡啶基或 1-乙酰基氨基-1-甲基乙基;
- [0403] A 为苯基;
- [0404] B 为乙烯基或丙烯基;
- [0405] W 为 NH、N- CH_3 或 O;
- [0406] R^2 为 H;
- [0407] Z 为苯基、吡啶基、噻唑基、噻二唑基、噻吩基、萘基或苯并噻吩基,所述苯基、吡啶基、噻唑基、噻二唑基及噻吩基被 1 至 3 个独立地选自氯代基、溴代基、甲基、乙酰基氨基、新戊酰基氨基、硝基及苯基的取代基任意取代;
- [0408] L 为氯代基、甲基、三氟甲基、羟基、甲氧基、氰基、乙酰基、 $-C(=O)NH_2$ 、三氟甲氧基、甲烷磺酰基或 1-羟基-1-甲基-乙基,或者 2 个邻接的 L 基团结合在一起形成亚甲二氧基。
- [0409] 化学式(I)的化合物的进一步优选的组包括如下化合物:其中,
- [0410] Y^1, Y^2, Y^3 及 Y^4 选自由
- [0411] a) Y^1 和 Y^3 为 C(L), Y^2 为 CH 且 Y^4 为 N;
- [0412] b) Y^1 为 CH, Y^2 和 Y^3 为 C(L) 且 Y^4 为 N;
- [0413] c) Y^1, Y^2 及 Y^3 为 C(L), Y^4 为 N;
- [0414] d) Y^1 和 Y^3 为 C(L), Y^2 为 N 且 Y^4 为 CH;
- [0415] e) Y^1 为 C(L), Y^2, Y^3 及 Y^4 为 CH;
- [0416] f) Y^1, Y^3 及 Y^4 为 CH, Y^2 为 C(L);
- [0417] g) Y^1, Y^2 及 Y^3 为 CH, Y^4 为 C(L);
- [0418] h) Y^1 和 Y^2 为 C(L), Y^3 和 Y^4 为 CH;
- [0419] i) Y^1 和 Y^3 为 C(L), Y^2 和 Y^4 为 CH;
- [0420] j) Y^1 和 Y^4 为 CH, Y^2 和 Y^3 为 C(L);

- [0421] k) Y^1 和 Y^2 为 CH, Y^3 为 C (L) 且 Y^4 为 N;
- [0422] l) Y^1 和 Y^3 为 CH, Y^2 为 C (L) 且 Y^4 为 N;
- [0423] m) Y^1 、 Y^2 、 Y^3 为 Y^4 为 CH;
- [0424] n) Y^1 和 Y^2 为 C (L), Y^3 为 CH 且 Y^4 为 N;
- [0425] o) Y^1 、 Y^2 及 Y^4 为 CH, Y^3 为 C (L);
- [0426] p) Y^1 和 Y^2 为 C (L), Y^3 为 N 且 Y^4 为 CH;
- [0427] q) Y^1 和 Y^3 为 C (L), Y^2 和 Y^4 为 N;
- [0428] r) Y^1 为 C (L), Y^2 和 Y^3 为 CH 且 Y^4 为 N; 及
- [0429] s) Y^2 为 C (L), Y^1 和 Y^3 为 CH 且 Y^4 为 N
- [0430] 构成的组;
- [0431] R^1 为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、新戊基、噻唑基乙基, 甲基氨基、二甲基氨基、吡咯烷基、吡啶基或 1-乙酰基氨基 -1- 甲基乙基;
- [0432] A 为苯基;
- [0433] B 为乙烯基或丙烯基;
- [0434] W 为 NH、N-CH₃ 或 O;
- [0435] R^2 为 H;
- [0436] Z 为苯基、吡啶基、噻唑基、噻二唑基、噻吩基、萘基或苯并噻吩基, 所述苯基、吡啶基、噻唑基、噻二唑基及噻吩基被 1 至 3 个独立地选自氯代基、溴代基、甲基、乙酰基氨基、新戊酰基氨基、硝基及苯基的取代基任意取代;
- [0437] L 为氯代基、甲基、三氟甲基、羟基、甲氧基、氰基、乙酰基, -C(=O)NH₂、三氟甲氧基、甲烷磺酰基或 1-羟基 -1- 甲基 - 乙基, 或者 2 个邻接的 L 基团结合在一起形成亚甲二氧基。
- [0438] 化学式(I) 的化合物的进一步优选的组包括如下化合物: 其中,
- [0439] Y^1 、 Y^2 、 Y^3 及 Y^4 选自由
- [0440] a) Y^1 和 Y^3 为 C (L), Y^2 为 CH 且 Y^4 为 N;
- [0441] b) Y^1 为 CH, Y^2 和 Y^3 为 C (L) 且 Y^4 为 N;
- [0442] c) Y^1 、 Y^2 及 Y^3 为 C (L), Y^4 为 N;
- [0443] d) Y^1 和 Y^3 为 C (L), Y^2 为 N 且 Y^4 为 CH;
- [0444] e) Y^1 为 C (L), Y^2 、 Y^3 及 Y^4 为 CH;
- [0445] f) Y^1 、 Y^3 及 Y^4 为 CH, Y^2 为 C (L);
- [0446] g) Y^1 、 Y^2 及 Y^3 为 CH, Y^4 为 C (L);
- [0447] h) Y^1 和 Y^2 为 C (L), Y^3 和 Y^4 为 CH;
- [0448] i) Y^1 和 Y^3 为 C (L), Y^2 和 Y^4 为 CH; 及
- [0449] j) Y^1 和 Y^4 为 CH, Y^2 和 Y^3 为 C (L);
- [0450] 构成的组,
- [0451] R^1 为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、新戊基、噻唑基乙基、甲基氨基、二甲基氨基、吡咯烷基、吡啶基或 1-乙酰基氨基 -1- 甲基乙基;
- [0452] A 为苯基;
- [0453] B 为乙烯基或丙烯基;
- [0454] W 为 NH、N-CH₃ 或 O;

[0455] R² 为 H；

[0456] Z 为苯基、吡啶基、噻唑基、噻二唑基、噻吩基、萘基或苯并噻吩基，所述苯基、吡啶基、噻唑基、噻二唑基及噻吩基被 1 至 3 个独立地选自氯代基、溴代基、甲基、乙酰基氨基、新戊酰基氨基、硝基及苯基的取代基任意取代；

[0457] L 为氯代基、甲基、三氟甲基、羟基、甲氧基、氰基、乙酰基、-C(=O)NH₂、三氟甲氧基、甲烷磺酰基或 1-羟基-1-甲基-乙基，或者 2 个邻接的 L 基团结合在一起形成亚甲二氧基。

[0458] 化学式(I)的优选的个别化合物如下：

[0459] 3-(4-{2-[([(5-氯-1,3-二甲基-1H-吡啶-4-基)磺酰基]氨基}羰基)氨基]乙基}苯基)-2-乙基-5,7-二甲基-3H-咪唑 [4,5-b] 吡啶；

[0460] 3-(4-{2-[([(2,4-二甲基-1,3-噻唑-5-基)磺酰基]氨基}羰基)氨基]乙基}苯基)-2-乙基-5,7-二甲基-3H-咪唑 [4,5-b] 吡啶；

[0461] N-[5-({(2-[4-(2-乙基-5,7-二甲基-3H-咪唑 [4,5-b] 吡啶-3-基)苯基]乙基)氨基)羰基]氨基]磺酰基)-1,3,4-噻二唑-2-基]乙酰胺；

[0462] 6-乙基-5-(4-{2-[([(4-甲基苯基)磺酰基]氨基}羰基)氨基]乙基}苯基)-5H-[1,3] 二氧代并 [4,5-f] 苯并咪唑；

[0463] 6-氯-5-氰基-2-乙基-1-(4-{2-[([(4-甲基苯基)磺酰基]氨基}羰基)氨基]乙基}苯基)-1H-苯并咪唑；

[0464] 2-乙基-5,7-二甲基-3-(4-{2-[甲基] [(4-甲基苯基)磺酰基]氨基}羰基)氨基]乙基}苯基)-3H-咪唑 [4,5-b] 吡啶；

[0465] 2-乙基-5,7-二甲基-3-(4-{2-[([(4-甲基苯基)磺酰基]氨基}羰基)氨基]丙基}苯基)-3H-咪唑 [4,5-b] 吡啶；

[0466] 2-[4-(2-乙基-5,7-二甲基-3H-咪唑 [4,5-b] 吡啶-3-基)苯基]-1-甲基乙基(4-甲基苯基)磺酰基氨基甲酸酯；

[0467] 5,7-二甲基-3-(4-{2-[([(4-甲基苯基)磺酰基]氨基}羰基)氨基]乙基}苯基)-2-丙基-3H-咪唑 [4,5-b] 吡啶；

[0468] 2-异丙基-5,7-二甲基-3-(4-{2-[([(4-甲基苯基)磺酰基]氨基}羰基)氨基]乙基}苯基)-3H-咪唑 [4,5-b] 吡啶；

[0469] 2-丁基-5,7-二甲基-3-(4-{2-[([(4-甲基苯基)磺酰基]氨基}羰基)氨基]乙基}苯基)-3H-咪唑 [4,5-b] 吡啶；

[0470] 2-异丁基-5,7-二甲基-3-(4-{2-[([(4-甲基苯基)磺酰基]氨基}羰基)氨基]乙基}苯基)-3H-咪唑 [4,5-b] 吡啶；

[0471] 5,7-二甲基-3-(4-{2-[([(4-甲基苯基)磺酰基]氨基}羰基)氨基]乙基}苯基)-2-新戊基-3H-咪唑 [4,5-b] 吡啶；

[0472] 5,7-二甲基-3-(4-{2-[([(4-甲基苯基)磺酰基]氨基}羰基)氨基]乙基}苯基)-2-[2-(1,3-噻唑-2-基)乙基]-3H-咪唑 [4,5-b] 吡啶；

[0473] 3-{4-[2-[([(4-联苯基)磺酰基]氨基]羰基]氨基]乙基}苯基)-2-乙基-5,7-二甲基-3H-咪唑 [4,5-b] 吡啶；

[0474] 2-乙基-5,7-二甲基-3-{4-[2-[([(1-萘基)磺酰基]氨基]羰基]氨基]乙基}苯基)-3H-咪唑 [4,5-b] 吡啶；

- [0475] 2-乙基-5,7-二甲基-3-[4-[2-([[(2-萘基磺酰基)氨基]羰基)氨基]乙基]苯基]-3H-咪唑[4,5-b]吡啶；
- [0476] 2-乙基-5,7-二甲基-3-(4-[2-([[(2-噁吩基)磺酰基]氨基]羰基)氨基]乙基]苯基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶；
- [0477] 3-(4-[2-([[(5-氯-2-噁吩基)磺酰基]氨基]羰基)氨基]乙基]苯基)-2-乙基-5,7-二甲基-3H-咪唑[4,5-b]吡啶；
- [0478] 3-(4-[2-([[(4,5-二氯-2-噁吩基)磺酰基]氨基]羰基)氨基]乙基]苯基)-2-乙基-5,7-二甲基-3H-咪唑[4,5-b]吡啶；
- [0479] 3-[4-[2-([[(1-苯并噁吩-2-基磺酰基)氨基]羰基)氨基]乙基]苯基]-2-乙基-5,7-二甲基-3H-咪唑[4,5-b]吡啶；
- [0480] 3-(4-[2-([[(2-氯苯基)磺酰基]氨基]羰基)氨基]乙基]苯基)-2-乙基-5,7-二甲基-3H-咪唑[4,5-b]吡啶；
- [0481] 2-乙基-5,6-二甲基-3-(4-[2-([[(4-甲基苯基)磺酰基]氨基]羰基)氨基]乙基]苯基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶；
- [0482] 5,6-二氯-2-乙基-3-(4-[2-([[(4-甲基苯基)磺酰基]氨基]羰基)氨基]乙基]苯基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶；
- [0483] 5-氯-2-乙基-7-甲基-3-(4-[2-([[(4-甲基苯基)磺酰基]氨基]羰基)氨基]乙基]苯基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶；
- [0484] 6-氰基-2-乙基-5,7-二甲基-3-(4-[2-([[(4-甲基苯基)磺酰基]氨基]羰基)氨基]乙基]苯基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶；
- [0485] 2-乙基-4,6-二甲基-1-(4-[2-([[(4-甲基苯基)磺酰基]氨基]羰基)氨基]乙基]苯基)-1H-咪唑[4,5-c]吡啶；
- [0486] 4-甲基-2-乙基-3-(4-[2-([[(4-甲基苯基)磺酰基]氨基]羰基)氨基]乙基]苯基)苯并咪唑；
- [0487] 7-氯-2-乙基-3-(4-[2-([[(4-甲基苯基)磺酰基]氨基]羰基)氨基]乙基]苯基)苯并咪唑；
- [0488] 5-甲氧基-2-乙基-3-(4-[2-([[(4-甲基苯基)磺酰基]氨基]羰基)氨基]乙基]苯基)苯并咪唑；
- [0489] 5-乙酰基-2-乙基-3-(4-[2-([[(4-甲基苯基)磺酰基]氨基]羰基)氨基]乙基]苯基)苯并咪唑；
- [0490] 5-氰基-2-乙基-1-(4-[2-([[(4-甲基苯基)磺酰基]氨基]羰基)氨基]乙基]苯基)-1H-苯并咪唑；
- [0491] 2-乙基-5-羟基-1-(4-[2-([[(4-甲基苯基)磺酰基]氨基]羰基)氨基]乙基]苯基)-1H-苯并咪唑；
- [0492] 2-乙基-4,5-二甲基-1-(4-[2-([[(4-甲基苯基)磺酰基]氨基]羰基)氨基]乙基]苯基)-1H-苯并咪唑；
- [0493] 4,6-二甲基-2-乙基-3-(4-[2-([[(4-甲基苯基)磺酰基]氨基]羰基)氨基]乙基]苯基)苯并咪唑；
- [0494] 5,6-二甲基-1-(4-[2-([[(4-甲基苯基)磺酰基]氨基]羰基)氨基]乙基]

苯基)-1H-苯并咪唑；

[0495] 5,6-二氯-2-乙基-1-(4-{2-[(4-甲基苯基)磺酰基]氨基}羰基)氨基]乙基}苯基)-1H-苯并咪唑；

[0496] 2-[4-(5,6-二氯-2-乙基-1H-苯并咪唑-1-基)苯基]乙基-(4-甲基苯基)磺酰基氨基甲酸酯；

[0497] 6-氯-5-三氟甲基-1-(4-{2-[(4-甲基苯基)磺酰基]氨基}羰基)氨基]乙基}苯基)-1H-苯并咪唑；

[0498] 4-(6-氯-2-乙基-5-三氟甲基-1H-苯并咪唑-1-基)苯乙基-(4-甲基苯基)磺酰基氨基甲酸酯；

[0499] 5-氯-6-甲基-1-(4-{2-[(4-甲基苯基)磺酰基]氨基}羰基)氨基]乙基}苯基)-1H-苯并咪唑；

[0500] 6-氯-2-乙基-1-(4-{2-[(4-甲基苯基)磺酰基]氨基}羰基)氨基]乙基}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺；

[0501] 2-乙基-3-{4-[2-({3-[羟基(氧代)氨基]苯基}磺酰基)氨基]羰基}氨基]乙基}苯基}-5,7-二甲基-3H-咪唑[4,5-b]吡啶；

[0502] 3-(4-{2-[(4-氯苯基)磺酰基]氨基}羰基)氨基]乙基}苯基)-2-乙基-5,7-二甲基-3H-咪唑[4,5-b]吡啶；

[0503] n-[4-({2-[4-(2-乙基-5,7-二甲基-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-3-基)苯基]乙基}氨基)羰基]氨基]磺酰基}苯基]-2,2-二甲基丙酰胺；

[0504] 3-(4-{2-[(2-氯苯基)磺酰基]氨基}羰基)氨基]乙基}苯基)-2-乙基-5,7-二甲基-3H-咪唑[4,5-b]吡啶；

[0505] 3-(4-{2-[(3-氯苯基)磺酰基]氨基}羰基)氨基]乙基}苯基)-2-乙基-5,7-二甲基-3H-咪唑[4,5-b]吡啶；

[0506] 3-(4-{2-[(5-氯-2-噁吩基)磺酰基]氨基}羰基)氨基]乙基}苯基)-2-乙基-5,7-二甲基-3H-咪唑[4,5-b]吡啶；

[0507] 3-(4-{2-[(5-溴-2-噁吩基)磺酰基]氨基}羰基)氨基]乙基}苯基)-2-乙基-5,7-二甲基-3H-咪唑[4,5-b]吡啶；

[0508] 3-(4-{2-[(2-溴苯基)磺酰基]氨基}羰基)氨基]乙基}苯基)-2-乙基-5,7-二甲基-3H-咪唑[4,5-b]吡啶；

[0509] 3-{4-[2-({4-氯-3-硝基苯基}磺酰基)氨基]羰基}氨基]乙基}苯基)-2-乙基-5,7-二甲基-3H-咪唑[4,5-b]吡啶；

[0510] 2-[4-(2-乙基-4,6-二甲基-1H-咪唑[4,5-c]吡啶-1-基)苯基]乙基(4-甲基苯基)磺酰基氨基甲酸酯；

[0511] 2-{4-[5,7-二甲基-2-(甲基氨基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-3-基]苯基}乙基(4-甲基苯基)磺酰基氨基甲酸酯；

[0512] N-[(2-{4-[5,7-二甲基-2-(甲基氨基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-3-基]苯基}乙基)氨基]羰基]-4-甲基苯磺酰胺；

[0513] N-[(2-{4-[2-乙基-5-(1-羟基-1-甲基乙基)-1H-苯并咪唑-1-基]苯基}乙基)氨基]羰基]-4-甲基苯磺酰胺；

- [0514] 2-乙基-4,6-二甲基-1-(4-{2-[({(4-甲基苯基)磺酰基}氨基)羰基]氨基}乙基}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺;
- [0515] 2-{4-[6-氯-2-乙基-5-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]苯基}乙基(2-氯苯基)磺酰基氨基甲酸酯;
- [0516] 2-{5-[6-氯-2-乙基-5-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-2-吡啶基}乙基(4-甲基苯基)磺酰基氨基甲酸酯;
- [0517] 2-{4-[6-氯-2-乙基-5-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]苯基}乙基(5-甲基-2-吡啶基)磺酰基氨基甲酸酯;
- [0518] 2-{4-[6-氯-2-(1H-吡唑-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]苯基}乙基(4-甲基苯基)磺酰基氨基甲酸酯;
- [0519] 2-{4-[6-氯-2-(4-吡啶基)-5-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]苯基}乙基(4-甲基苯基)磺酰基氨基甲酸酯;
- [0520] 2-{4-[5-(氨基羰基)-6-氯-2-乙基-1H-苯并咪唑-1-基]苯基}乙基(4-甲基苯基)磺酰基氨基甲酸酯;
- [0521] N-[(2-{4-[6-氯-2-乙基-5-(甲基磺酰基)-1H-苯并咪唑-1-基]苯基}乙基)氨基]羰基}-4-甲基苯磺酰胺;
- [0522] 2-{4-[6-氯-2-乙基-5-(甲基磺酰基)-1H-苯并咪唑-1-基]苯基}乙基(4-甲基苯基)磺酰基氨基甲酸酯;
- [0523] N-[(2-[4-(2-乙基-5,7-二甲基-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-3-基)苯基]乙基)氨基]羰基}-2-噻吩磺酰胺;
- [0524] 2-[4-(4,6-二甲基-2-苯基-1H-咪唑[4,5-c]吡啶-1-基)苯基]乙基(4-甲基苯基)磺酰基氨基甲酸酯;
- [0525] 2-[4-(2-丁基-4,6-二甲基-1H-咪唑[4,5-c]吡啶-1-基)苯基]乙基(4-甲基苯基)磺酰基氨基甲酸酯;
- [0526] 2-{4-[6-氯-2-乙基-5-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]苯基}乙基(5-氯-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)磺酰基氨基甲酸酯;
- [0527] 2-{4-[4,6-二甲基-2-(3-苯基丙基)-1H-咪唑[4,5-c]吡啶-1-基]苯基}乙基(4-甲基苯基)磺酰基氨基甲酸酯;
- [0528] 2-{4-[6-氯-2-(2-吡啶基)-5-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]苯基}乙基(4-甲基苯基)磺酰基氨基甲酸酯;
- [0529] (1S)-2-{4-[6-氯-2-乙基-5-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]苯基}-1-甲基乙基(4-甲基苯基)磺酰基氨基甲酸酯;
- [0530] 2-{6-[6-氯-2-乙基-5-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-3-吡啶基}乙基(4-甲基苯基)磺酰基氨基甲酸酯;
- [0531] N-[(2-{4-[6-氯-2-(1-羟基-1-甲基乙基)-5-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]苯基}乙基)氨基]羰基}-4-甲基苯磺酰胺;及
- [0532] N-[(2-{4-[5,7-二甲基-2-(1H-吡唑-3-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-3-基]苯基}乙基)氨基]羰基}-4-甲基苯磺酰胺;
- [0533] 2-{4-[2-(1,1-二甲基乙基)-4,6-二甲基-1H-咪唑[4,5-c]吡啶-1-基]苯

基}乙基(4-甲基苯基)磺酰基氨基甲酸酯;

[0534] 2-{4-[2-[1-(乙酰基氨基)-1-甲基乙基]-6-氯-5-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]苯基}乙基(4-甲基苯基)磺酰基氨基甲酸酯;

[0535] 6-氯-2-乙基-1-(4-{2-[甲基({[(4-甲基苯基)磺酰基]氨基}羰基)氨基]乙基}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺;及

[0536] 其盐。

[0537] 化学式(I)的化合物的最优选的个别化合物如下:

[0538] 6-乙基-5-(4-{2-[([(4-甲基苯基)磺酰基]氨基}羰基)氨基]乙基}苯基)-5H-[1,3]二氧代并[4,5-f]苯并咪唑;

[0539] 6-氯-5-氰基-2-乙基-1-(4-{2-[([(4-甲基苯基)磺酰基]氨基}羰基)氨基]乙基}苯基)-1H-苯并咪唑;

[0540] 2-[4-(2-乙基-5,7-二甲基-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-3-基)苯基]-1-甲基乙基(4-甲基苯基)磺酰基氨基甲酸酯;

[0541] 5,7-二甲基-3-(4-{2-[([(4-甲基苯基)磺酰基]氨基}羰基)氨基]乙基}苯基)-2-[2-(1,3-噁唑-2-基)乙基]-3H-咪唑[4,5-b]吡啶;

[0542] 2-乙基-5,7-二甲基-3-(4-{2-[([(2-噁吩基)磺酰基]氨基}羰基)氨基]乙基}苯基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶;

[0543] 3-(4-{2-[([(2-氯苯基)磺酰基]氨基}羰基)氨基]乙基}苯基)-2-乙基-5,7-二甲基-3H-咪唑[4,5-b]吡啶;

[0544] 2-乙基-5,6-二甲基-3-(4-{2-[([(4-甲基苯基)磺酰基]氨基}羰基)氨基]乙基}苯基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶;

[0545] 5,6-二氯-2-乙基-3-(4-{2-[([(4-甲基苯基)磺酰基]氨基}羰基)氨基]乙基}苯基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶;

[0546] 2-乙基-4,6-二甲基-1-(4-{2-[([(4-甲基苯基)磺酰基]氨基}羰基)氨基]乙基}苯基)-1H-咪唑[4,5-c]吡啶;

[0547] 5-甲氧基-2-乙基-3-(4-{2-[([(4-甲基苯基)磺酰基]氨基}羰基)氨基]乙基}苯基)苯并咪唑;

[0548] 5-乙酰基-2-乙基-3-(4-{2-[([(4-甲基苯基)磺酰基]氨基}羰基)氨基]乙基}苯基)苯并咪唑;

[0549] 5-氰基-2-乙基-1-(4-{2-[([(4-甲基苯基)磺酰基]氨基}羰基)氨基]乙基}苯基)-1H-苯并咪唑;

[0550] 2-乙基-5-羟基-1-(4-{2-[([(4-甲基苯基)磺酰基]氨基}羰基)氨基]乙基}苯基)-1H-苯并咪唑;

[0551] 2-乙基-4,5-二甲基-1-(4-{2-[([(4-甲基苯基)磺酰基]氨基}羰基)氨基]乙基}苯基)-1H-苯并咪唑;

[0552] 4-(6-氯-2-乙基-5-三氟甲基-1H-苯并咪唑-1-基)苯乙基-(4-甲基苯基)磺酰基氨基甲酸酯;及

[0553] 6-氯-2-乙基-1-(4-{2-[([(4-甲基苯基)磺酰基]氨基}羰基)氨基]乙基}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺;

- [0554] 2-[4-(2-乙基-4,6-二甲基-1H-咪唑[4,5-c]吡啶-1-基)苯基]乙基(4-甲基苯基)磺酰基氨基甲酸酯；
- [0555] 2-{4-[5,7-二甲基-2-(甲基氨基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-3-基]苯基}乙基(4-甲基苯基)磺酰基氨基甲酸酯；
- [0556] N-{[(2-{4-[5,7-二甲基-2-(甲基氨基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-3-基]苯基}乙基)氨基]羰基}-4-甲基苯磺酰胺；
- [0557] N-{[(2-{4-[2-乙基-5-(1-羟基-1-甲基乙基)-1H-苯并咪唑-1-基]苯基}乙基)氨基]羰基}-4-甲基苯磺酰胺；
- [0558] 2-乙基-4,6-二甲基-1-(4-{2-[(4-甲基苯基)磺酰基]氨基}羰基)氨基]乙基}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺；
- [0559] 2-{4-[6-氯-2-乙基-5-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]苯基}乙基(2-氯苯基)磺酰基氨基甲酸酯；
- [0560] 2-{5-[6-氯-2-乙基-5-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-2-吡啶基}乙基(4-甲基苯基)磺酰基氨基甲酸酯；
- [0561] 2-{4-[6-氯-2-乙基-5-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]苯基}乙基(5-甲基-2-吡啶基)磺酰基氨基甲酸酯；
- [0562] 2-{4-[6-氯-2-(1H-吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]苯基}乙基(4-甲基苯基)磺酰基氨基甲酸酯；
- [0563] 2-{4-[6-氯-2-(4-吡啶基)-5-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]苯基}乙基(4-甲基苯基)磺酰基氨基甲酸酯；
- [0564] 2-{4-[5-(氨基羰基)-6-氯-2-乙基-1H-苯并咪唑-1-基]苯基}乙基(4-甲基苯基)磺酰基氨基甲酸酯；
- [0565] N-{[(2-{4-[6-氯-2-乙基-5-(甲基磺酰基)-1H-苯并咪唑-1-基]苯基}乙基)氨基]羰基}-4-甲基苯磺酰胺；
- [0566] 2-{4-[6-氯-2-乙基-5-(甲基磺酰基)-1H-苯并咪唑-1-基]苯基}乙基(4-甲基苯基)磺酰基氨基甲酸酯；
- [0567] N-[(2-{4-(2-乙基-5,7-二甲基-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-3-基)苯基}乙基)氨基]羰基]-2-噻吩磺酰胺；
- [0568] 2-[4-(4,6-二甲基-2-苯基-1H-咪唑[4,5-c]吡啶-1-基)苯基]乙基(4-甲基苯基)磺酰基氨基甲酸酯；
- [0569] 2-[4-(2-丁基-4,6-二甲基-1H-咪唑[4,5-c]吡啶-1-基)苯基]乙基(4-甲基苯基)磺酰基氨基甲酸酯；
- [0570] 2-{4-[6-氯-2-乙基-5-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]苯基}乙基(5-氯-1,3-二甲基-1H-吡啶-4-基)磺酰基氨基甲酸酯；
- [0571] 2-{4-[4,6-二甲基-2-(3-苯基丙基)-1H-咪唑[4,5-c]吡啶-1-基]苯基}乙基(4-甲基苯基)磺酰基氨基甲酸酯；
- [0572] 2-{4-[6-氯-2-(2-吡啶基)-5-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]苯基}乙基(4-甲基苯基)磺酰基氨基甲酸酯；
- [0573] (1S)-2-{4-[6-氯-2-乙基-5-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]苯基}-1-甲

基乙基(4-甲基苯基)磺酰基氨基甲酸酯；

[0574] 2-{6-[6-氯-2-乙基-5-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-3-吡啶基}乙基(4-甲基苯基)磺酰基氨基甲酸酯；

[0575] N-{[(2-{4-[6-氯-2-(1-羟基-1-甲基乙基)-5-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]苯基}乙基)氨基]羰基}-4-甲基苯磺酰胺；及

[0576] N-{[(2-{4-[5,7-二甲基-2-(1H-吡唑-3-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-3-基]苯基}乙基)氨基]羰基}-4-甲基苯磺酰胺；

[0577] 2-{4-[2-(1,1-二甲基乙基)-4,6-二甲基-1H-咪唑[4,5-c]吡啶-1-基]苯基}乙基(4-甲基苯基)磺酰基氨基甲酸酯；

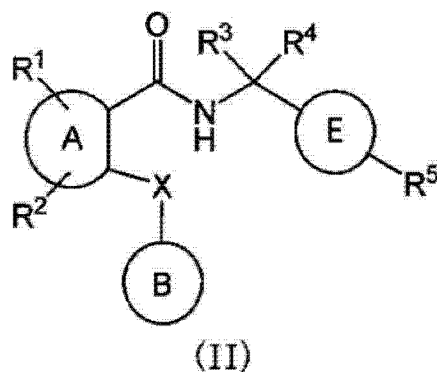
[0578] 2-{4-[2-[1-(乙酰基氨基)-1-甲基乙基]-6-氯-5-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]苯基}乙基(4-甲基苯基)磺酰基氨基甲酸酯；

[0579] 6-氯-2-乙基-1-(4-{2-[甲基({[(4-甲基苯基)磺酰基]氨基)羰基}氨基]乙基}苯基)-1H-苯并咪唑-5-羧酰胺；及其盐。

[0580] 另一优选方面，W02005/021508 中公开的 EP4 受体配体(拮抗剂)为下述化学式(II)的苯基或吡啶酰胺化合物或其药学上可接受的盐，

[0581] {化学式 10}

[0582]



[0583] 上述式中，A 表示苯基或吡啶基；

[0584] B 表示芳基或杂芳基；

[0585] E 表示 1,4-亚苯基；

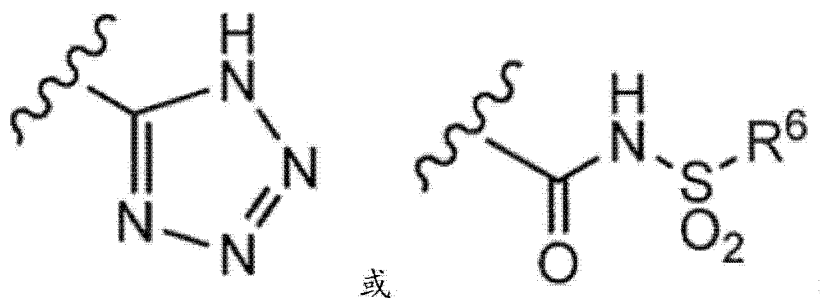
[0586] R¹ 和 R² 独立地表示氢原子、卤原子、具有 1~4 个碳原子的烷基、具有 1~4 个碳原子的烷氧基、具有 1~4 个碳原子的卤代烷基、具有 1~4 个碳原子的卤代烷氧基、氰基或氨基羰基；

[0587] R³ 和 R⁴ 独立地表示氢原子或具有 1~4 个碳原子的烷基；或者，R³ 和 R⁴ 可以结合在一起形成具有 2~6 个碳原子的亚烷基链；

[0588] R⁵ 表示 -CO₂H、CO₂W、

[0589] {化学式 11}

[0590]



[0591] R^6 表示具有 1 ~ 6 个碳原子的烷基、具有 3 ~ 7 个环原子的环烷基、芳基或杂芳基；

[0592] X 表示亚甲基、氧原子或硫原子；

[0593] 所述芳基具有 6 ~ 10 个碳原子；

[0594] 所述杂芳基为含有 1 ~ 3 个选自由硫原子、氧原子及氮原子构成的组中的杂原子的 5-10 元芳族杂环基；

[0595] B 的定义中提及的所述芳基和所述杂芳基未被取代或被 1 个以上选自由取代基 α 构成的组中的取代基所取代；

[0596] E 的定义中提及的所述 1,4- 亚苯基未被取代或被 1 个以上选自由取代基 β 构成的组中的取代基所取代；

[0597] R^6 和 α 的定义中提及的所述芳基和所述杂芳基未被取代或被 1 个以上选自由取代基 β 构成的组中的取代基所取代；

[0598] 所述取代基 α 选自由卤原子、具有 1 ~ 4 个碳原子的烷基、具有 1 ~ 4 个碳原子的烷氧基、具有 1 ~ 4 个碳原子的卤代烷基、具有 1 ~ 4 个碳原子的卤代烷氧基、氰基、具有 2 ~ 6 个碳原子炔基、具有 1 ~ 5 个碳原子的烷酰基、具有 3 ~ 7 个环原子的环烷基、杂芳基、芳基、具有 7 ~ 10 个碳原子的芳烷氧基、芳基羰基构成的组, 2 个邻接的 α 基团任意结合在一起形成具有 3 或 4 个碳原子的亚烷基或亚烯基链、氨基羰基、具有 2 ~ 5 个碳原子的烯基、具有 1 ~ 4 个碳原子的烷硫基、氨基亚磺酰基、氨基磺酰基、羟基、具有 1 ~ 4 个碳原子的羟基烷基、硝基、氨基、羧基、具有 2 ~ 5 个碳原子的烷氧基羰基、具有 1 ~ 4 个碳原子的烷氧基烷基、具有 1 ~ 4 个碳原子的烷基磺酰基、具有 1 ~ 4 个碳原子的烷酰基氨基、具有 1 ~ 6 个碳原子的烷酰基(烷基)氨基、在烷酰基和烷基部分均具有 1 ~ 6 个碳原子的烷酰基氨基烷基、在烷酰基和每个烷基部分均具有 1 ~ 6 个碳原子的烷酰基(烷基)氨基烷基、具有 1 ~ 4 个碳原子的烷基磺酰基氨基、具有 1 ~ 6 个碳原子的单-或二-烷基氨基羰基、具有 1 ~ 6 个碳原子的单-或二-烷基氨基亚磺酰基、具有 1 ~ 6 个碳原子的单-或二-烷基氨基磺酰基、具有 1 ~ 4 个碳原子的氨基烷基、具有 1 ~ 6 个碳原子的单-或二-烷基氨基、在每个烷基部分具有 1 ~ 6 个碳原子的单-或二-烷基氨基烷基、具有 7 ~ 10 个碳原子的芳烷基、在烷基部分具有 1 ~ 4 个碳原子的杂芳基烷基、在烷氧基部分具有 1 ~ 4 个碳原子的杂芳烷氧基及具有 1 ~ 4 个碳原子的烷基磺酰基氨基构成的组；

[0599] 所述取代基 β 选自由卤原子、具有 1 ~ 4 个碳原子的烷基、具有 1 ~ 4 个碳原子的烷氧基、具有 1 ~ 4 个碳原子的卤代烷基、具有 1 ~ 4 个碳原子的卤代烷氧基及氰基构成的组；

[0600] W 为药学上可接受的酯前体药物组；条件是 R^1 和 R^2 不同时表示氢原子。

[0601] 本发明的化学式(II)的优选化合物为

[0602] B 表示芳基或杂芳基,例如苯基、萘基、吡啶基、喹啉基或异喹啉基的化合物。B 优选未被取代或被 1 个以上选自自由取代基 α 构成的组中的取代基所取代;所述取代基 α 选自自由卤原子(例如氟、氯)、具有 1~4 个碳原子的烷基(例如甲基、乙基)、具有 1~4 个碳原子的烷氧基(例如甲氧基)、具有 1~4 个碳原子的卤代烷氧基(例如三氟甲氧基)、氰基、具有 2~6 个碳原子的炔基(例如乙炔基)、具有 1~5 个碳原子的烷酰基(例如乙酰基)、具有 3~7 个环原子的环烷基(例如环戊基)、杂芳基(例如 2-、3- 或 4- 吡啶基、1- 甲基咪唑 -2- 基、噻唑 -2- 基、2- 甲基噻唑 -4- 基)、芳基(例如苯基)、具有 7~10 个碳原子的芳烷氧基(例如苄氧基)、芳基羰基(例如苯甲酰基)构成的组,2 个邻接的 α 基团任意结合在一起形成具有 3 个碳原子的亚烷基链、具有 1~4 个碳原子的烷硫基(例如甲硫基)及在烷基部分具有 1~6 个碳原子的二 - 烷基氨基烷基; α 的定义中提及的所述杂芳基未被取代或被具有 1~4 个碳原子的烷基(例如甲基)所取代。更优选 B 表示被选自自由取代基 α 构成的组中的取代基任意取代的苯基;所述取代基 α 选自自由卤原子(例如氟、氯)、具有 1~4 个碳原子的烷基(例如甲基、乙基)、具有 1~4 个碳原子的烷氧基(例如甲氧基)、具有 1~4 个碳原子的卤代烷氧基(例如三氟甲氧基)、氰基、具有 2~6 个碳原子的炔基(例如乙炔基)、具有 1~4 个碳原子的烷酰基(例如乙酰基)、具有 3~7 个环原子的环烷基(例如环戊基)、具有 1~4 个碳原子的烷硫基(例如甲硫基)、在烷基部分具有 1~6 个碳原子的二 - 烷基氨基烷基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、异噁唑基、咪唑基、吡啶基、苄氧基、苯基或苯甲酰基构成的组; α 的定义中提及的所述噻唑基、异噻唑基、噁唑基、异噁唑基、咪唑基及吡啶基未被取代或被具有 1~4 个碳原子的烷基所取代。更优选 B 表示被选自自由取代基 α 构成的组中的取代基任意取代的苯基;所述取代基 α 选自自由氟原子、氯原子、甲基、乙基、甲氧基、三氟甲氧基、氰基、乙炔基、乙酰基、环戊基、甲硫基、二甲基氨基乙基、苯基、被甲基任意取代的咪唑基、被甲基任意取代的噻唑基、吡啶基或苄氧基构成的组。更优选 B 表示被 1 或 2 个氟或氯取代基所取代的苯基。更优选 B 表示被 1 个氟或氯取代基所取代的苯基。

[0603] 最优选 B 表示 3- 氟苯基。

[0604] 本发明的化学式(II)的优选化合物为 X 表示亚甲基或氧原子的化合物。优选 X 表示氧原子。

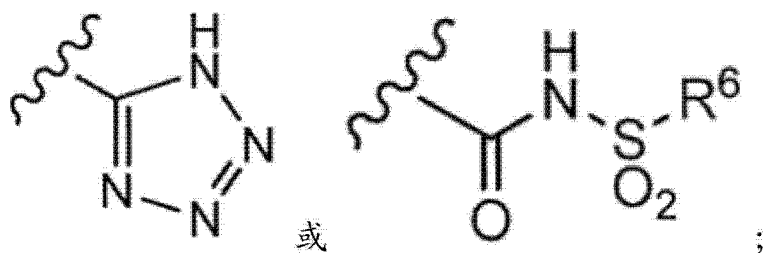
[0605] 本发明的化学式(II)的优选化合物为 R^1 和 R^2 独立地表示氢原子、氟原子、氯原子、三氟甲基、氰基或氨基羰基的化合物。本发明的化学式(II)的优选化合物为 R^1 表示卤原子(例如氟、氯)且 R^2 表示氢原子的化合物。

[0606] 本发明的化学式(II)的优选化合物为 R^3 和 R^4 独立地表示氢原子或具有 1~4 个碳原子的烷基(例如甲基、乙基)的化合物。更优选 R^3 表示具有 1~4 个碳原子的烷基(例如甲基、乙基)且 R^4 表示氢原子。最优选 R^3 表示甲基且 R^4 表示氢原子。

[0607] 本发明的化学式(II)的优选化合物为 R^5 表示 $-CO_2H$ 、

[0608] { 化学式 12}

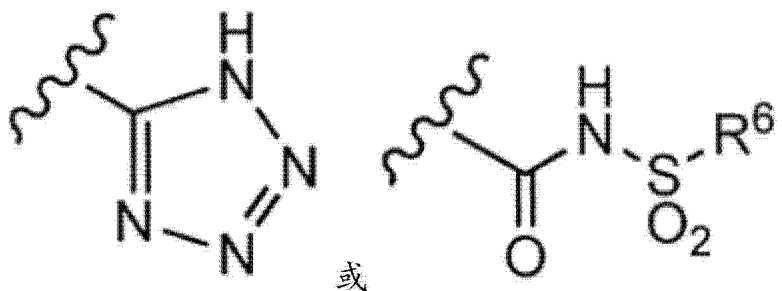
[0609]



[0610] R^6 表示被卤原子任意取代的芳基或杂芳基的化合物。更优选 R^5 表示 $-CO_2H$ 、

[0611] { 化学式 13}

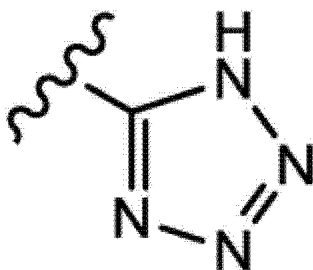
[0612]



[0613] R^6 表示被卤原子任意取代的芳基。优选 R^6 为甲基、环己基、2-、3- 或 4- 氯苯基、3- 氟苯基、3- 甲基苯基、3- 甲氧基苯基或 5- 甲基-2- 吡啶基。进一步更优选 R^5 表示 $-CO_2H$ 、或

[0614] { 化学式 14}

[0615]



[0616] R^6 表示被卤原子任意取代的苯基。最优选 R^5 表 $-CO_2H$ 。B 的定义中, 芳基优选为苯基或萘基, 杂芳基为含有 1 ~ 3 个氮杂原子或 1 或 2 个氮杂原子和 / 或 1 个氧或 1 个硫杂原子的 5-10 元芳族杂环基。

[0617] 本发明的尤其优选的化合物包括化学式(II)中的各个变量选自相对于各个变量优选的组中的化合物。

[0618] 本发明的更加优选的化合物包括化学式(II)中的各个变量选自相对于各个变量更优选的组中的化合物。

[0619] 化学式(II)的优选的个别化合物选自 4-((1S)-1-([5-氯-2-(4-氟苯氧基)苯甲酰基]氨基)乙基)苯甲酸; 4-[(1S)-1-([5-氯-2-(4-氟苯氧基)吡啶-3-基]羰基)氨基)乙基]苯甲酸; 4-[(1S)-1-([5-氯-2-(3-氟苯氧基)吡啶-3-基]羰基)氨基)乙基]苯甲酸; 4-[(1S)-1-([5-氯-2-(3-氟苯氧基)吡啶-3-基]羰基)氨基)乙基]苯甲酸; 4-[(1S)-1-([5-氯-2-(3-氯苯氧基)吡啶-3-基]羰基)氨基)乙基]苯甲酸; 4-[(1S)-1-([5-氯-2-(3-氟苯氧基)苯甲酰基]氨基)乙基]苯甲酸; 4-[(1S)-1-([5-氯-2-(3-甲氧基苯氧基)苯甲酰基]

氨基}乙基)苯甲酸;4-((1S)-1-[5-氯-2-(3-氯苯氧基)苯甲酰基]氨基}乙基)苯甲酸;4-[(1S)-1-({5-氯-2-(2,4-二氟苯氧基)吡啶-3-基}羰基}氨基)乙基]苯甲酸;4-[(1S)-1-({5-氯-2-(4-氯-3-氟苯氧基)吡啶-3-基}羰基}氨基)乙基]苯甲酸;4-[(1S)-1-({5-氯-2-(2-氯-4-氟苯氧基)吡啶-3-基}羰基}氨基)乙基]苯甲酸;4-[(1S)-1-({5-氯-2-(2,6-二氟苯氧基)吡啶-3-基}羰基}氨基)乙基]苯甲酸;4-[(1S)-1-({5-氯-2-(3,4-二氟苯氧基)吡啶-3-基}羰基}氨基)乙基]苯甲酸;4-[(1S)-1-([5-氯-2-[3-(1,3-噻唑-2-基)苯氧基]吡啶-3-基}羰基)氨基]乙基}苯甲酸;4-[(1S)-1-({5-氯-2-(2,3-二氟苯氧基)吡啶-3-基}羰基}氨基)乙基]苯甲酸;4-[(1S)-1-({5-氯-2-(2,5-二氟苯氧基)吡啶-3-基}羰基}氨基)乙基]苯甲酸;4-[(1S)-1-({5-氯-2-(4-氯苯氧基)吡啶-3-基}羰基}氨基)乙基]苯甲酸;4-[(1S)-1-({5-氯-2-(4-氯-2-氟苯氧基)吡啶-3-基}羰基}氨基)乙基]苯甲酸;4-[(S)-1-({5-氯-2-(2-氯-5-氟苯氧基)吡啶-3-基}羰基}氨基)乙基]苯甲酸;4-[(1S)-1-({5-氯-2-(3-甲基苯氧基)吡啶-3-基}羰基}氨基)乙基]苯甲酸;4-[(1S)-1-({5-氯-2-(4-氟-3-甲基苯氧基)吡啶-3-基}羰基}氨基)乙基]苯甲酸;4-[(1S)-1-({5-氯-2-(3,5-二氟苯氧基)吡啶-3-基}羰基}氨基)乙基]苯甲酸;4-((1S)-1-[5-氯-2-(2,3-二氟苯氧基)苯甲酰基]氨基}乙基)苯甲酸;4-((1S)-1-[5-氯-2-(2,4-二氟苯氧基)苯甲酰基]氨基}乙基)苯甲酸;4-((1S)-1-[5-氯-2-(3,4-二氟苯氧基)苯甲酰基]氨基}乙基)苯甲酸;4-[(1S)-1-({5-氯-2-(3-氯-5-氟苯氧基)吡啶-3-基}羰基}氨基)乙基]苯甲酸;4-[(1S)-1-({5-氯-2-(3-氯-2-甲基苯氧基)吡啶-3-基}羰基}氨基)乙基]苯甲酸;4-((1S)-1-[5-氯-2-(3,5-二氟苯氧基)苯甲酰基]氨基}乙基)苯甲酸;4-((1S)-1-[5-氯-2-(2,5-二氟苯氧基)苯甲酰基]氨基}乙基)苯甲酸;4-[(1S)-1-({5-氯-2-(3-氯-2-氟苯氧基)吡啶-3-基}羰基}氨基)乙基]苯甲酸;4-[(1S)-1-({5-氯-2-(3-吡啶-2-基苯氧基)吡啶-3-基}羰基}氨基)乙基]苯甲酸;4-[(1S)-1-({5-氯-2-(4-吡啶-2-基苯氧基)吡啶-3-基}羰基}氨基)乙基]苯甲酸;4-[(1S)-1-({5-氯-2-(4-吡啶-4-基苯氧基)吡啶-3-基}羰基}氨基)乙基]苯甲酸;4-((1S)-1-[5-氯-2-(3-氯-5-甲基苯氧基)吡啶-3-基]羰基}氨基)乙基]苯甲酸;4-((1S)-1-[5-氯-2-(3-氯-5-氟苯氧基)苯甲酰基]氨基}乙基)苯甲酸;4-((1S)-1-[5-氯-2-(2,6-二氟苯氧基)苯甲酰基]氨基}乙基)苯甲酸;4-((1S)-1-[5-氯-2-苯氧基吡啶-3-基]羰基}氨基}乙基)苯甲酸;4-[(1S)-1-({5-氯-2-(2,3-二甲基苯氧基)吡啶-3-基}羰基}氨基)乙基]苯甲酸;4-[(1S)-1-({5-氯-2-(2,3-二氯苯氧基)吡啶-3-基}羰基}氨基)乙基]苯甲酸;4-[(1S)-1-({5-氯-2-(3,4-二氯苯氧基)吡啶-3-基}羰基}氨基)乙基]苯甲酸;4-[(1S)-1-({5-氯-2-(3,5-二氯苯氧基)吡啶-3-基}羰基}氨基)乙基]苯甲酸;及4-[(1S)-1-({5-氯-2-(3-氟-4-甲基苯氧基)吡啶-3-基}羰基}氨基)乙基]苯甲酸;或其药学上可接受的盐。

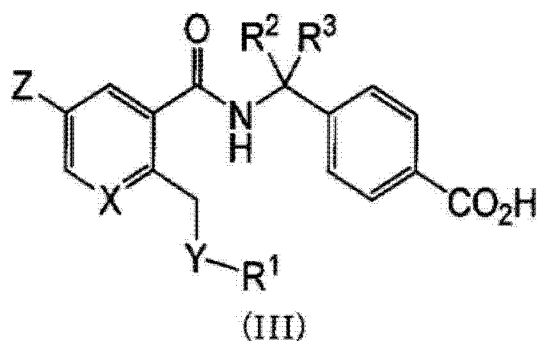
[0620] 化学式(II)的进一步优选的个别化合物选自4-((1S)-1-[5-氯-2-(4-氟苯氧基)苯甲酰基]氨基}乙基)苯甲酸;4-[(1S)-1-({5-氯-2-(4-氟苯氧基)吡

啶-3-基]羰基}氨基)乙基]苯甲酸;4-[(1S)-1- ({[5-氯-2-(3-氰基苯氧基)吡啶-3-基]羰基}氨基)乙基]苯甲酸;4-[(1S)-1- ({[5-氯-2-(3-氟苯氧基)吡啶-3-基]羰基}氨基)乙基]苯甲酸;4-[(1S)-1- ({[5-氯-2-(3-氯苯氧基)吡啶-3-基]羰基}氨基)乙基]苯甲酸;4-((1S)-1-{{[5-氯-2-(3-氟苯氧基)苯甲酰基]氨基}乙基}苯甲酸;4-((1S)-1-{{[5-氯-2-(3-氯苯氧基)苯甲酰基]氨基}乙基}苯甲酸;4-[(1S)-1- ({[5-氯-2-(2-氯-4-氟苯氧基)吡啶-3-基]羰基}氨基)乙基]苯甲酸;4-[(1S)-1- ({[5-氯-2-(2,6-二氟苯氧基)吡啶-3-基]羰基}氨基)乙基]苯甲酸;4-[(1S)-1- ({[5-氯-2-(3,4-二氟苯氧基)吡啶-3-基]羰基}氨基)乙基]苯甲酸;4-[(1S)-1- ({[5-氯-2-(2,3-二氟苯氧基)吡啶-3-基]羰基}氨基)乙基]苯甲酸;4-[(1S)-1- ({[5-氯-2-(2,5-二氟苯氧基)吡啶-3-基]羰基}氨基)乙基]苯甲酸;4-[(1S)-1- ({[5-氯-2-(2-氯-5-氟苯氧基)吡啶-3-基]羰基}氨基)乙基]苯甲酸;4-[(1S)-1- ({[5-氯-2-(3-甲基苯氧基)吡啶-3-基]羰基}氨基)乙基]苯甲酸;4-[(1S)-1- ({[5-氯-2-(3,5-二氟苯氧基)吡啶-3-基]羰基}氨基)乙基]苯甲酸;4-((1S)-1-{{[5-氯-2-(2,3-二氟苯氧基)苯甲酰基]氨基}乙基}苯甲酸;4-((1S)-1-{{[5-氯-2-(3,4-二氟苯氧基)苯甲酰基]氨基}乙基}苯甲酸;4-[(1S)-1- ({[5-氯-2-(3-氯-5-氟苯氧基)吡啶-3-基]羰基}氨基)乙基]苯甲酸;4-((1S)-1-{{[5-氯-2-(3,5-二氟苯氧基)苯甲酰基]氨基}乙基}苯甲酸;4-((1S)-1-{{[5-氯-2-(2,5-二氟苯氧基)苯甲酰基]氨基}乙基}苯甲酸;4-[(1S)-1- ({[5-氯-2-(3-氯-5-甲基苯氧基)吡啶-3-基]羰基}氨基)乙基]苯甲酸;4-((1S)-1-{{[5-氯-2-(3-甲基苯氧基)苯甲酰基]氨基}乙基}苯甲酸;4-((1S)-1-{{[5-氯-2-(3-氯-5-氟苯氧基)苯甲酰基]氨基}乙基}苯甲酸;4-((1S)-1-{{[5-氯-2-(2,6-二氟苯氧基)苯甲酰基]氨基}乙基}苯甲酸;4-((1S)-1-{{[5-氯-2-(2,3-二氯苯氧基)吡啶-3-基]羰基}氨基}乙基)苯甲酸;4-[(1S)-1- ({[5-氯-2-(2,3-二氯苯氧基)吡啶-3-基]羰基}氨基)乙基]苯甲酸;4-[(1S)-1- ({[5-氯-2-(3,4-二氯苯氧基)吡啶-3-基]羰基}氨基)乙基]苯甲酸;4-[(1S)-1- ({[5-氯-2-(3,5-二氯苯氧基)吡啶-3-基]羰基}氨基)乙基]苯甲酸;及4-[(1S)-1- ({[5-氯-2-(3-氟-4-甲基苯氧基)吡啶-3-基]羰基}氨基)乙基]苯甲酸;或其药学上可接受的盐。

[0621] 在另一优选方面, W005/105732 中公开的 EP4 受体配体(拮抗剂) 为下述化学式(III) 的被取代的甲基芳基或杂芳基酰胺化合物或这类化合物的药学上可接受的酯或其药学上可接受的盐,

[0622] {化学式 15}

[0623]



[0624] 上述式中, X 表 -CH- 或氮原子;

[0625] Y 表示 -NR⁴、氧原子或硫原子;

[0626] R⁴ 表示氢原子或具有 1~3 个碳原子的烷基;

[0627] Z 表示氢原子或卤原子;

[0628] R¹ 表示被具有 1~6 个碳原子的烷氧基或具有 3~7 个碳原子的环烷基任意取代的具有 1~6 个碳原子的烷基;被具有 1~3 个碳原子的烷基任意取代的具有 3~7 个碳原子的环烷基;被 1 个以上的取代基 α 任意取代的苯基;或被 1 个以上的取代基 α 任意取代的基团 Het¹;

[0629] Het¹ 表示具有 4~7 个环原子的杂环基,其含有 1~4 个氮环杂原子或 0~2 个氮环杂原子及 1 个氧或 1 个硫环杂原子;

[0630] R² 和 R³ 独立地表示氢原子或具有 1~3 个碳原子的烷基;或者,R² 和 R³ 一起形成具有 3~6 个碳原子的亚烷基链;

[0631] 所述取代基 α 选自由卤原子、具有 1~4 个碳原子的烷基、具有 1~4 个碳原子的卤代烷基、羟基、具有 1~4 个碳原子的烷氧基、具有 1~4 个碳原子的卤代烷氧基、氰基、具有 1~4 个碳原子的羟基烷基、在烷氧基和烷基具有 1~4 个碳原子的烷氧基烷基、具有 1~4 个碳原子的烷基磺酰基、具有 2~5 个碳原子的烷酰基、具有 2~4 个碳原子的烯基、具有 2~4 个碳原子的炔基、具有 1~4 个碳原子的烷硫基、硝基、氨基、具有 1~4 个碳原子的单-或二-烷基氨基、氨基磺酰基、具有 1~4 个碳原子的烷氧基羰基、具有 1~4 个碳原子的烷基磺酰基氨基、具有 3~7 个碳原子的环烷基及具有 1~6 个碳原子的单-或二-烷基氨基羰基构成的组。

[0632] 本发明的化学式(III)的优选化合物为 Y 表示 NR⁴ 或氧原子;且 R⁴ 表示具有 1~3 个碳原子的烷基的化合物。更优选 Y 表示 NCH₃ 或氧原子。最优选 Y 表示氧原子。

[0633] 本发明的化学式(III)的优选化合物为 Z 表示卤原子的化合物。更优选 Z 表示氯原子或氟原子。

[0634] 本发明的化学式(III)的优选化合物为 R¹ 表示具有 1~6 个碳原子的烷基;具有 3~7 个碳原子的环烷基、被 1 个以上的取代基 α 任意取代的苯基;或被 1 个以上的取代基 α 任意取代的基团 Het¹;

[0635] Het¹ 表示具有 5~6 个环原子的杂环基,其含有 1~2 个氮环杂原子或 0~2 个氮环杂原子及 1 个氧或 1 个硫环杂原子;所述取代基 α 选自由卤原子、具有 1~4 个碳原子的烷基、具有 1~4 个碳原子的卤代烷基、羟基、具有 1~4 个碳原子的烷氧基、具有 1~4 个碳原子的卤代烷氧基、氰基、具有 1~4 个碳原子的羟基烷基、在烷氧基和烷基具有 1~4 个碳原子的烷氧基烷基、具有 1~4 个碳原子的烷基磺酰基及具有 2~5 个碳原子的烷酰

基构成的组。更优选 R^1 表示具有 1~6 个碳原子的烷基、具有 4~6 个碳原子的环烷基、苯基、吡啶基、噁唑基、吡唑基、噻唑基、四氢呋喃基或四氢吡喃基； R^1 的定义中提及的所述苯基、吡啶基、噁唑基、吡唑基、噻唑基、四氢呋喃基及四氢吡喃基未被取代或被 1 个以上选自自由取代基 α 构成的组中的取代基所取代；所述取代基 α 选自自由卤原子、具有 1~2 个碳原子的烷基及氰基构成的组。更优选 R^1 表示丁基、吡啶基、苯基、噁唑基、吡唑基或噻唑基； R^1 的定义中提及的所述苯基、吡啶基、噁唑基、吡唑基、噻唑基未被取代或被 1~2 个选自自由取代基 α 构成的组中的取代基所取代；所述取代基 α 选自自由卤原子和具有 1~2 个碳原子的烷基构成的组。最优选 R^1 表示被 1~2 个独立地选自氟原子、氯原子及甲基的基团任意取代的苯基。

[0636] 本发明的化学式(III)的优选化合物为 R^2 和 R^3 独立地表示氢原子或具有 1~3 个碳原子的烷基的化合物。更优选 R^2 表示氢原子；且 R^3 表示甲基。

[0637] 本发明的尤其优选的化合物包括化学式(III)中的各个变量选自相对于各个变量优选的组中的化合物。本发明的更加优选的化合物包括化学式(III)中的各个变量选自相对于各个变量更优选的组中的化合物。

[0638] 化学式(III)的优选的个别化合物选自以下：

[0639] 4-[(1S)-1-({5-氯-2-[(4-氯苯氧基)甲基]苯甲酰基}氨基)乙基]苯甲酸；

[0640] 4-[(1S)-1-({5-氯-2-[(4-甲基苯氧基)甲基]苯甲酰基}氨基)乙基]苯甲酸；

[0641] 4-[(1S)-1-({5-氯-2-[(3-氯苯氧基)甲基]苯甲酰基}氨基)乙基]苯甲酸；

[0642] 4-[(1S)-1-({5-氯-2-[(4-氟苯氧基)甲基]苯甲酰基}氨基)乙基]苯甲酸；

[0643] 4-[(1S)-1-({5-氯-2-[(2,3-二氟苯氧基)甲基]苯甲酰基}氨基)乙基]苯甲酸；

[0644] 4-[(1S)-1-({5-氯-2-[(3,4-二氟苯氧基)甲基]苯甲酰基}氨基)乙基]苯甲酸；

[0645] 4-[(1S)-1-({5-氯-2-[(2,4-二氟苯氧基)甲基]苯甲酰基}氨基)乙基]苯甲酸；

[0646] 4-[(1S)-1-({5-氯-2-[(3-氯苯氧基)甲基]吡啶-3-基}羰基)氨基]乙基]苯甲酸；

[0647] 4-[(1S)-1-({5-氯-2-[(2-氯苯氧基)甲基]苯甲酰基}氨基)乙基]苯甲酸；

[0648] 4-[(1S)-1-({5-氯-2-[(3,5-二氟苯氧基)甲基]苯甲酰基}氨基)乙基]苯甲酸；

[0649] 4-[(1S)-1-({5-氯-2-[(4-氯苯氧基)甲基]吡啶-3-基}羰基)氨基]乙基]苯甲酸；

[0650] 4-[(1S)-1-({5-氯-2-[(3-氟苯氧基)甲基]苯甲酰基}氨基)乙基]苯甲酸；

[0651] 4-[(1S)-1- ({5- 氯 -2-[(2,6- 二氟苯氧基) 甲基] 苯甲酰基 } 氨基) 乙基] 苯甲酸 ;

[0652] 4-[(1S)-1- ({5- 氯 -2-[(2- 氟苯氧基) 甲基] 苯甲酰基 } 氨基) 乙基] 苯甲酸 ;

[0653] 4-[(1S)-1- ({5- 氯 -2-[(2,5- 二氟苯氧基) 甲基] 苯甲酰基 } 氨基) 乙基] 苯甲酸 ; 及

[0654] 4- { (1S)-1- [({2-[(4- 氯苯氧基) 甲基] -5- 氟吡啶 -3- 基 } 羰基) 氨基] 乙基 } 苯甲酸 ; 或

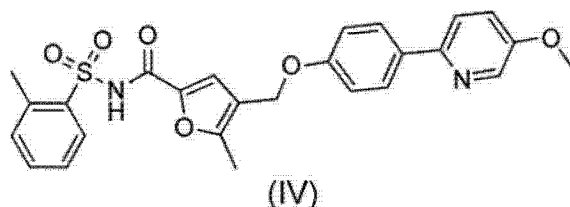
[0655] 这类化合物的药学上可接受的酯 ; 或

[0656] 其药学上可接受的盐。

[0657] 另一优选方面, W02004/067524 中公开的 EP4 受体配体 (拮抗剂) 为下述化学式 (IV) 的化合物或其药学上可接受的盐。

[0658] { 化学式 16 }

[0659]

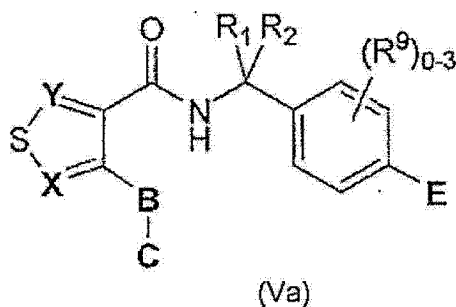


[0660] 化学式 (IV) 的更优选的化合物为钠 (4- ((4- (5- 甲氧基吡啶 -2- 基) 苯氧基) 甲基) -5- 甲基呋喃 -2- 羰基) (邻甲苯基磺酰基) 酰胺。

[0661] 另一优选方面, 文献 [Marc Blouim et al., J. Med. Chem (DOI 10.1021/jm901771h)] 及 W02008/017164 中公开的 EP4 受体配体 (拮抗剂) 为下述化学式 (Va) 或 (Vb) 的化合物或其药学上可接受的盐 :

[0662] { 化学式 17 }

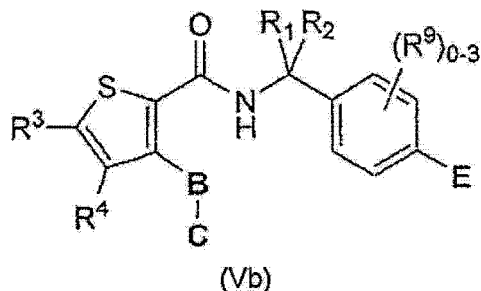
[0663]



[0664] 或

[0665] { 化学式 18 }

[0666]



[0667] 上述式中, X 和 Y 独立地选自由 N 和 C (R^{11}) 构成的组, 其中, 每个 R^{11} 独立地选自由氢、卤代基及 C_{1-4} 烷基构成的组;

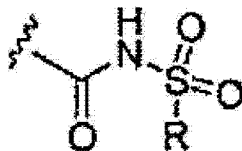
[0668] B 选自由 $-C(R^5)(R^6)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-C(R^5)(R^6)-C(R^7)(R^8)-$ 、 $-O-C(R^5)(R^6)-$ 、 $-S-C(R^5)(R^6)-$ 、 $-S(O)-C(R^5)(R^6)-$ 及 $-SO_2-C(R^5)(R^6)-$ 构成的组;

[0669] C 选自由芳基及杂芳基、或芳基或杂芳基的稠合类似物构成的组, 其分别被 1 至 3 个独立地选自 R^{10} 的取代基任意取代;

[0670] E 选自由 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OC_{1-4}$ 烷基、四唑基、及

[0671] { 化学式 19 }

[0672]



[0673] 构成的组,

[0674] 上述式中, R 选自由 C_{1-4} 烷基、芳基及杂芳基、或芳基或杂芳基的稠合类似物构成的组, 其中, 芳基及杂芳基或其稠合类似物被 1 至 3 个独立地选自 R^{10} 的取代基任意取代;

[0675] R^1 至 R^8 独立地选自由 H、卤代基、 $-O-R^{12}$ 、 C_{1-6} 烷基及 C_{3-6} 环烷基构成的组, 1 对以上的 R^1 和 R^2 、 R^5 和 R^6 及 R^7 和 R^8 可以与它们所键合的碳原子结合在一起形成 3-5 元单环烷基环, R^5 和 R^6 或 R^7 和 R^8 可结合在一起形成羰基;

[0676] R^9 选自由卤代基、羟基及 C_{1-4} 烷基构成的组;

[0677] R^{10} 选自由卤代基、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 氟烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 硫基烷氧基及 C_{1-4} 氟烷氧基构成的组;

[0678] 每个 R^{12} 选自由 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基及杂环基构成的组。

[0679] 化学式 (Va) 或 (Vb) 的优选的个别化合物选自以下:

[0680] 5-氯-3-[(3-氯苯基)甲基]-N-[1-[4-(2H-四唑-5-基)苯基]乙基]-2-噻吩羧酰胺、

[0681] 2,5-二甲基-N-[(1S)-1-[4-[[(甲基磺酰基)氨基]羰基]苯基]乙基]-4-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-3-噻吩羧酰胺、

[0682] 2,5-二甲基-N-[(1S)-1-[4-[[(苯基磺酰基)氨基]羰基]苯基]乙基]-4-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-3-噻吩羧酰胺、

[0683] 2,5-二甲基-N-[1-[4-(2H-四唑-5-基)苯基]环丙基]-4-[[3-(三氟甲基)苯基]甲基]-3-噻吩羧酰胺、

[0684] 2,5-二甲基-N-[1-[4-(2H-四唑-5-基)苯基]环丙基]-4-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-3-噻吩羧酰胺、

[0685] 2-氯-4-[[[4-(3-氯苯基)甲基]-2,5-二甲基-3-噻吩基]羰基]氨基]甲基]苯甲酸、

[0686] 4-[(1R)-1-[[[2,5-二氯-4-(3-氯苯基)甲基]-3-噻吩基]羰基]氨基]乙基]苯甲酸、

[0687] 4-[(1S)-1-[[[2,5-二溴-4-(3-氯苯基)甲基]-3-噻吩基]羰基]氨基]乙基]苯甲酸、

[0688] 4-[(1S)-1-[[[2,5-二氯-4-(3-氯苯甲酰基)-3-噻吩基]羰基]氨基]乙基]苯甲酸、

[0689] 4-[(1S)-1-[[[2,5-二氯-4-(3-氯苯基)[(四氢-2H-吡喃-2-基)氧]甲基]-3-噻吩基]羰基]氨基]乙基]苯甲酸、

[0690] 4-[(1S)-1-[[[2,5-二氯-4-(3-氯苯基)羟基甲基]-3-噻吩基]羰基]氨基]乙基]苯甲酸、

[0691] 4-[(1S)-1-[[[2,5-二氯-4-(3-氯苯基)甲基]-3-噻吩基]羰基]氨基]乙基]苯甲酸、

[0692] 甲基 4-[(1S)-1-[[[2,5-二氯-4-(3-氯苯基)甲基]-3-噻吩基]羰基]氨基]乙基]苯甲酸、

[0693] 4-[(1S)-1-[[[2,5-二氯-4-[[3-(三氟甲基)苯基]甲基]-3-噻吩基]羰基]氨基]乙基]苯甲酸、

[0694] 4-[(1S)-1-[[[2,5-二甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]甲基]-3-噻吩基]羰基]氨基]乙基]苯甲酸、

[0695] 4-[(1S)-1-[[[2,5-二甲基-4-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-3-噻吩基]羰基]氨基]乙基]苯甲酸、

[0696] 甲基 4-[(1S)-1-[[[2,5-二甲基-4-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-3-噻吩基]羰基]氨基]乙基]苯甲酸、

[0697] 4-[(1S)-1-[[[2,5-二甲基-4-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-3-噻吩基]羰基]氨基]乙基]苯甲酸、

[0698] 4-[(1S)-1-[[[4-(3-氯苯基)甲基]-2,5-二甲基-3-噻吩基]羰基]氨基]乙基]苯甲酸、

[0699] 4-[(1S)-1-[[[4-(3-氯苯基)甲基]-3-噻吩基]羰基]氨基]乙基]苯甲酸、

[0700] 4-[(1S)-1-[[[4-(4-氯苯基)甲基]-2,5-二甲基-3-噻吩基]羰基]氨基]乙基]苯甲酸、

[0701] 4-[(1S)-1-[[[5-溴-4-(3-氯苯基)甲基]-3-噻吩基]羰基]氨基]乙基]苯甲酸、

[0702] 4-[[[2,5-二氯-4-(3-氯苯基)甲基]-3-噻吩基]羰基]氨基]甲基]苯甲酸、

[0703] 4-[1-[[[2,5-二甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]甲基]-3-噻吩基]羰基]氨基]环丙基]苯甲酸、

[0704] 4-[1-[[[5-氯-3-(3-氯苯基)甲基]-2-噻吩基]羰基]氨基]乙基]苯甲酸、

及

[0705] 4-{1-[({2,5- 二甲基 -4-[4- (三氟甲基) 苄基]-3- 噻吩基 } 羰基) 氨基] 环丙基 } 苯甲酸。

[0706] 本发明的优选化合物选自以下：

[0707] 3-[2-(4-{2- 乙基 -5,7- 二甲基 -3H- 咪唑 [4,5-b] 吡啶 -3- 基 } 苯基) 乙基)-1-[(4- 甲基苯) 磺酰基] 脲；

[0708] 3-[2-(4-{2- 乙基 -4,6- 二甲基 -1H- 咪唑 [4,5-c] 吡啶 -1- 基 } 苯基) 乙基)-1-[(4- 甲基苯) 磺酰基] 脲；

[0709] 1-{2-[4-(5- 乙酰基 -2- 乙基 -1H-1,3- 苯并二唑 -1- 基) 苯基] 乙基 }-3-[(4- 甲基苯) 磺酰基] 脲；

[0710] 3-{2-[4-(2- 乙基 -5- 甲氧基 -1H-1,3- 苯并二唑 -1- 基) 苯基] 乙基 }-1-[(4- 甲基苯) 磺酰基] 脲；

[0711] 2-{4-[6- 氯 -2- 乙基 -5- (三氟甲基) -1H-1,3- 苯并二唑 -1- 基] 苯基 } 乙基 N-[(4- 甲基苯) 磺酰基] 氨基甲酸酯；

[0712] 3-{2-[4- (6- 氯 -5- 氰基 -2- 乙基 -1H-1,3- 苯并二唑 -1- 基) 苯基] 乙基 }-1-[(4- 甲基苯) 磺酰基] 脲；

[0713] 2-(4-{2- 乙基 -4,6- 二甲基 -1H- 咪唑 [4,5-c] 吡啶 -1- 基 } 苯基) 乙基 N-[(4- 甲基苯) 磺酰基] 氨基甲酸酯；

[0714] 2- (4-{2- 叔丁基 -4,6- 二甲基 -1H- 咪唑 [4,5-c] 吡啶 -1- 基 } 苯基) 乙基 N-[(4- 甲基苯) 磺酰基] 氨基甲酸酯；

[0715] 2-[4- (5- 氨基甲酰基 -6- 氯 -2- 乙基 -1H-1,3- 苯并二唑 -1- 基) 苯基] 乙基 N-[(4- 甲基苯) 磺酰基] 氨基甲酸酯；

[0716] 1- (2-{4-[2- 乙基 -5- (1- 羟基乙基) -1H-1,3- 苯并二唑 -1- 基] 苯基 } 乙基) -3-[(4- 甲基苯) 磺酰基] 脲；

[0717] 1- (2-{4-[6- 氯 -2- (2- 羟基丙烷 -2- 基) -5- (三氟甲基) -1H-1,3- 苯并二唑 -1- 基] 苯基 } 乙基) -3-[(4- 甲基苯) 磺酰基] 脲；

[0718] 2-{4-[6- 氯 -2- (吡啶 -2- 基) -5- (三氟甲基) -1H-1,3- 苯并二唑 -1- 基] 苯基 } 乙基 N-[(4- 甲基苯) 磺酰基] 氨基甲酸酯；

[0719] 3-(2-{5-[6- 氯 -2- 乙基 -5- (三氟甲基) -1H-1,3- 苯并二唑 -1- 基] 吡啶 -2- 基 } 乙基) -1-[(4- 甲基苯) 磺酰基] 脲；

[0720] 2-{4-[6- 氯 -2- 乙基 -5- (三氟甲基) -1H-1,3- 苯并二唑 -1- 基] 苯基 } 乙基 N-[(2- 氯苯) 磺酰基] 氨基甲酸酯；

[0721] 3- (2-{4-[5,7- 二甲基 -2- (甲基氨基) -3H- 咪唑 [4,5-b] 吡啶 -3- 基] 苯基 } 乙基) -1-[(4- 甲基苯) 磺酰基] 脲；

[0722] 4- ((1S) -1- { [5- 氯 -2- (4- 氟苯氧基) 苯甲酰基] 氨基 } 乙基) 苯甲酸；

[0723] 4- [(1S) -1- ({ [5- 氯 -2- (4- 氟苯氧基) 吡啶 -3- 基] 羰基 } 氨基) 乙基] 苯甲酸；

[0724] 4- [(1S) -1 ({ [5- 氯 -2- (3- 氰基苯氧基) 吡啶 -3- 基] 羰基 } 氨基) 乙基] 苯甲酸；

- [0725] 4-[(1S)-1- ({[5- 氯 -2- (3- 氟苯氧基) 吡啶 -3- 基] 羰基 } 氨基) 乙基] 苯甲酸 ;
- [0726] 4-[(1S)-1- ({[5- 氯 -2- (3- 氯苯氧基) 吡啶 -3- 基] 羰基 } 氨基) 乙基] 苯甲酸 ;
- [0727] 4- ((1S)-1- { [5- 氯 -2- (3- 氟苯氧基) 苯甲酰基] 氨基 } 乙基) 苯甲酸 ;
- [0728] 4- ((1S)-1- { [5- 氯 -2- (3- 氯苯氧基) 苯甲酰基] 氨基 } 乙基) 苯甲酸 ;
- [0729] 4-[(1S)-1- ({[5- 氯 -2- (2- 氯 -4- 氟苯氧基) 吡啶 -3- 基] 羰基 } 氨基) 乙基] 苯甲酸 ;
- [0730] 4-[(1S)-1- ({[5- 氯 -2- (3,4- 二氟苯氧基) 吡啶 -3- 基] 羰基 } 氨基) 乙基] 苯甲酸 ;
- [0731] 4-[(1S)-1- ({[5- 氯 -2- (2,3- 二氟苯氧基) 吡啶 -3- 基] 羰基 } 氨基) 乙基] 苯甲酸 ;
- [0732] 4- ((1S)-1- { [5- 氯 -2- (2,3- 二氟苯氧基) 苯甲酰基] 氨基 } 乙基) 苯甲酸 ;
- [0733] 4- ((1S)-1- { [5- 氯 -2- (3,4- 二氟苯氧基) 苯甲酰基] 氨基 } 乙基) 苯甲酸 ;
- [0734] 4-[(1S)-1- ({[5- 氯 -2- (3- 氯 -5- 氟苯氧基) 吡啶 -3- 基] 羰基 } 氨基) 乙基] 苯甲酸 ;
- [0735] 4-[(1S)-1- ({5- 氯 -2- [(4- 氯苯氧基) 甲基] 苯甲酰基 } 氨基) 乙基] 苯甲酸 ;
- [0736] 4-[(1S)-1- ({5- 氯 -2- [(3- 氯苯氧基) 甲基] 苯甲酰基 } 氨基) 乙基] 苯甲酸 ;
- [0737] 4-[(1S)-1- ({5- 氯 -2- [(4- 氟苯氧基) 甲基] 苯甲酰基 } 氨基) 乙基] 苯甲酸 ;
- [0738] 4-[(1S)-1- ({5- 氯 -2- [(3,4- 二氟苯氧基) 甲基] 苯甲酰基 } 氨基) 乙基] 苯甲酸 ;
- [0739] 4-[(1S)-1- ({5- 氯 -2- [(2,4- 二氟苯氧基) 甲基] 苯甲酰基 } 氨基) 乙基] 苯甲酸 ;
- [0740] 4- { (1S)-1- [({5- 氯 -2- [(3- 氯苯氧基) 甲基] 吡啶 -3- 基 } 羰基) 氨基] 乙基 } 苯甲酸 ;
- [0741] 4-[(1S)-1- ({5- 氯 -2- [(3,5- 二氟苯氧基) 甲基] 苯甲酰基 } 氨基) 乙基] 苯甲酸 ;
- [0742] 4-[(1S)-1- ({5- 氯 -2- [(3- 氟苯氧基) 甲基] 苯甲酰基 } 氨基) 乙基] 苯甲酸 ;
- [0743] 4- { (1S)-1- [({2- [(4- 氯苯氧基) 甲基] -5- 氟吡啶 -3- 基 } 羰基) 氨基] 乙基 } 苯甲酸 ;
- [0744] 4- { (1S)-1- ({5- 氯 -2- [(环己基甲氧基) 甲基] 苯甲酰基 } 氨基) 乙基 } 苯甲酸 ;
- [0745] 4- ((4- (5- 甲氧基吡啶 -2- 基) 苯氧基) 甲基) -5- 甲基 -N- (邻甲苯基磺酰基) 呋喃 -2- 羧酰胺 ; 及
- [0746] 4- { 1- [({2,5- 二甲基 -4- [4- (三氟甲基) 苄基] -3- 噻吩基 } 羰基) 氨基] 环丙

基} 苯甲酸、或

[0747] 其药学上可接受的盐。

[0748] 本领域技术人员可以充分理解在记载本发明的说明及附随的权利要求书中使用于本文的术语。即便如此,只要本文中未特别提供,则下述术语如下所记载。

[0749] “IL-23 介导疾病”是指由 IL-23 引起的疾病。

[0750] 这类 IL-23 介导疾病的例子包括免疫疾病及过敏症。

[0751] “EP4 受体拮抗剂”是指减少或减轻 EP4 受体的生物学活性的化学物质。这类拮抗剂可包括蛋白质如抗-EP4 抗体、核酸、氨基酸、肽、碳水化合物、小分子(有机或无机)、或者通过减少细胞中存在的 EP4 受体的量或通过降低 EP4 受体的结合或信号传递活性来降低 EP4 受体活性的任何其他化合物或组合物。

[0752] 本文使用的术语“烷基”是指直线型或分支型一价饱和烃基,包括甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、新戊基等,但并不限于此。

[0753] 本文使用的术语“烯基”是指具有 1 个以上的双键的烃基,包括乙烯基、丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基等,但并不限于此。

[0754] 本文使用的术语“炔基”是指具有 1 个以上的三重键的烃基,包括乙炔基、丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基等,但并不限于此。

[0755] 本文使用的术语“卤代基”表示 F、Cl、Br 或 I,优选表示 F 或 Cl。

[0756] 本文使用的“环烷基”是指饱和碳环基,包括环丙基、环丁基、环己基、环庚基、环辛基、环壬基、环癸基等,但并不限于此。

[0757] 本文使用的术语“烷氧基”是指 O-烷基,在此“烷基”如上所定义。

[0758] 本文使用的术语“单环芳族环”是指单环芳族碳环或杂环(及含有 0 至 4 个选自 O、N 及 S 的杂原子),包括苯基、吡啶基、呋喃基、噁吩基、噁唑基、四唑基、噻唑基、咪唑基、噻二唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、苯硫基、吡嗪基、哒嗪基、异噁唑基、异噻唑基、三唑基、呋呔基等,但并不限于此。

[0759] 本文使用的术语“双环芳族环”是指单环或双环芳族碳环或杂环(及含有 0 至 4 个选自 O、N 及 S 的杂原子),包括萘基、苯并呋喃基、异苯并呋喃基、苯并苯硫基、吲哚基、异吲哚基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、吡啶基、苯并咪唑基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹啉基、喹啉基等,但并不限于此。

[0760] 本文使用的术语“亚烷基”是指氢原子从各自的末端碳去除的饱和烃(直链或分支型),例如亚甲基、乙烯基、丙烯基、丁烯基、亚戊基、己烯基等。

[0761] 本文使用的术语“环亚烷基”是指二价环烷基,包括环丙烯基、环丁烯基、环亚戊基、环己烯基及环庚烯基等,但并不限于此。

[0762] 本文使用的术语“亚烯基”是指具有 1 个以上的双键的直链或支链烃链联接基团(hydrocarbon chain spacer radical),包括 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CHCH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CHCH}(\text{CH}_3)-$ 等,但并不限于此。

[0763] 本文使用的术语“亚炔基”是指具有 1 个以上的三重键的直链或支链烃链联接基团,包括

[0764] { 化学式 20 }

[0765] $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{C}-\text{C}\equiv\text{CCH}_2-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{CCH}(\text{CH}_3)-$ 等,但并不限于此。

[0766] 本文使用的术语“三环”是指饱和碳环基团,包括金刚烷基、三环 [5. 2. 1. 0^{2,6}] 癸烷等,但并不限于此。

[0767] 本文使用的术语“2 个邻接的 L 基团任意结合在一起形成具有 3 或 4 元的亚烷基链,其中 1 个或 2 个(非邻接的)碳原子被氧原子任意替换”是指 -O-CH₂-O-、-CH₂-O-CH₂-、-O-CH₂CH₂-、-CH₂CH₂-O-、-O-CH₂CH₂-O-、-CH₂CH₂CH₂-O-、-O-CH₂CH₂CH₂-、-CH₂-O-CH₂CH₂-、-CH₂CH₂-O-C H₂- 等,但并不限于此。

[0768] 本文使用的术语“芳基”是指芳族基团,包括苯基、萘基、四氢萘基、茛满基、联苯基等,但并不限于此。

[0769] 本文使用的术语“保护基”是指选自记载于文献 [Protective Groups in Organic Synthesis edited by T.W.Greene et al. (John Wiley&Sons,1991)] 的典型的羟基或氨基保护基的羟基或氨基保护基。

[0770] 本文使用的术语“酯”是指可通过如水解之类的生物学方法在体内裂解且形成游离酸或其盐的保护基。化合物是否为这类衍生物,可通过将其静脉内注射给药于试验动物例如大鼠或小鼠之后分析动物体液,确定是否被检测出化合物或其药学上可接受的盐来加以确定。

[0771] 用于羧基或羟基的酯的优选基团的实例包括:(1) 脂族烷酰基,例如:烷酰基,如甲酰基、乙酰基、丙酰基、丁酰基、异丁酰基、正戊酰基、新戊酰基、戊酰基、异戊酰基、辛酰基、壬酰基、癸酰基、3- 甲基壬酰基、8- 甲基壬酰基、3- 乙基辛酰基、3, 7- 二甲基辛酰基、十一酰基、十二酰基、十三酰基、十四酰基、十五酰基、十六酰基、1- 甲基十五酰基、14- 甲基十五酰基、13, 13- 二甲基十四酰基、十七酰基、15- 甲基十六酰基、十八酰基、1- 甲基十七酰基、十九酰基、二十烷酰基及二十一烷酰基; 卤化烷基羰基,如氯乙酰基、二氯乙酰基、三氯乙酰基及三氟乙酰基; 烷氧基烷酰基,如甲氧基乙酰基; 及不饱和烷酰基,如丙烯酰基、丙炔酰基、甲基丙烯酰基、巴豆酰基、异巴豆酰基及(E)-2- 甲基-2- 丁烯酰基;(2) 芳族烷酰基,例如:芳基羰基,如苯甲酰基、 α - 萘甲酰基及 β - 萘甲酰基; 卤化芳基羰基,如 2- 溴苯甲酰基及 4- 氯苯甲酰基; 烷基化芳基羰基,如 2, 4, 6- 三甲基苯甲酰基及 4- 甲苯酰基; 烷氧基化芳基羰基,如 4- 茴香酰基; 硝基化芳基羰基,如 4- 硝基苯甲酰基及 2- 硝基苯甲酰基; 烷氧基羰基化芳基羰基,如 2- (甲氧基羰基) 苯甲酰基; 及芳基化芳基羰基,如 4- 苯基苯甲酰基;(3) 烷氧基羰基,例如:烷氧基羰基,如甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基、丁氧基羰基、仲丁氧基羰基、叔丁氧基羰基及异丁氧基羰基; 及卤- 或三(烷基) 硅基- 取代的烷氧基羰基,如 2, 2, 2- 三氯乙氧基羰基及 2- 三甲基硅基乙氧基羰基;(4) 四氢吡喃基或四氢硫代吡喃基,例如:四氢吡喃-2- 基、3- 溴四氢吡喃-2- 基、4- 甲氧基四氢吡喃-4- 基、四氢硫代吡喃-2- 基及 4- 甲氧基四氢硫代吡喃-4- 基; 四氢呋喃基或四氢硫代呋喃基,例如:四氢呋喃-2- 基及四氢硫代呋喃-2- 基;(5) 硅基,例如:三(烷基) 硅基,如三甲基硅基、三乙基硅基、异丙基二甲基硅基、叔丁基二甲基硅基、甲基二异丙基硅基、甲基二- 叔丁基硅基及三异丙基硅基; 及被 1 个以上的芳基和烷基所取代的硅基,如二苯基甲基硅基、二苯基丁基硅基、二苯基异丙基硅基及苯基二异丙基硅基;(6) 烷氧基甲基,例如:烷氧基甲基,如甲氧基甲基、1, 1- 二甲基-1- 甲氧基甲基、乙氧基甲基、丙氧基甲基、异丙氧基甲基、丁氧基甲基及叔丁氧基甲基; 烷氧基化烷氧基甲基,如 2- 甲氧基乙氧基甲基; 卤(烷氧基) 甲基,如 2, 2, 2- 三氯乙氧基甲基及双(2- 氯乙氧基) 甲基;(7) 被取代的乙基,例如:烷氧基化乙基,

如 1- 乙氧基乙基及 1- (异丙氧基) 乙基 ; 及卤化乙基, 如 2, 2, 2- 三氯乙基 ; (8) 芳烷基, 例如 : 被 1 ~ 3 个芳基取代的烷基, 如苄基、 α - 萘基甲基、 β - 萘基甲基、二苯基甲基、三苯基甲基、 α - 萘基二苯基甲基及 9- 蒽基甲基 ; 被 1 ~ 3 个芳基取代的芳基所取代的烷基, 其中 1 个以上的芳基被 1 个以上的烷基、烷氧基、硝基、卤或氰基取代基所取代, 如 4- 甲基苄基、2, 4, 6- 三甲基苄基、3, 4, 5- 三甲基苄基、4- 甲氧基苄基、4- 甲氧基苯基二苯基甲基、2- 硝基苄基、4- 硝基苄基、4- 氯苄基、4- 溴苄基及 4- 氰基苄基 ; 烯氧羰基, 如乙烯氧羰基 ; 芳氧基羰基, 如苯氧基羰基 ; 及芳基环可被 1 或 2 个烷氧基或硝基所取代的芳烷氧基羰基, 如苄氧基羰基、4- 甲氧基苄氧基羰基、3, 4- 二甲氧基苄氧基羰基、2- 硝基苄氧基羰基及 4- 硝基苄氧基羰基。

[0772] 本文使用的术语“治疗(treating)”是指逆转、缓解、抑制或预防对其应用该术语的疾病或病症的发作或发展或者逆转、缓解、抑制或预防所述疾病或病症的一种以上症状。如上治疗(treating)所定义的, 本文使用的术语“治疗(treatment)”是指治疗(treating)的行为。

[0773] 如下划分过敏症。

[0774] I 型 : 速发型过敏反应是由再暴露于被称作过敏原的特定类型的抗原而诱发的过敏反应。

[0775] II 型 : 细胞毒性过敏反应。在 II 型过敏反应中, 由免疫反应生成的抗体结合在患者自身的细胞表面上的抗原。

[0776] III 型 : 免疫复合体疾病。在抗原及抗体(IgG 或 IgM)以大致相同的量存在时产生 III 型过敏反应, 诱发大规模交联反应。

[0777] IV 型 : 延迟型过敏反应。反应发生需要 2 至 3 天。与其他类型不同, 其为一类细胞 - 介导反应而不是抗体介导的。

[0778] “自身免疫疾病”是由身体对体内正常存在的物质及组织的过度激活的免疫反应而引起的。换言之, 身体实际上攻击其自身的细胞。免疫系统将身体的特定部位误判断为病原体并对其进行攻击。自身免疫疾病包括查加斯病、慢性阻塞性肺疾病、克隆氏病(两类特发性炎症性肠病“IBD”之一)、皮炎、1 型糖尿病、子宫内膜异位症、古德帕斯丘综合症、格雷夫斯病、格林 - 巴利综合症(GBS)、桥本病、化脓性汗腺炎、川崎病、IgA 肾病、特发性血小板减少性紫癜、间质性膀胱炎、红斑性狼疮、混合结缔组织病、硬斑病、重症肌无力症、发作性睡眠症、神经性肌强直、寻常性天疱疮、恶性贫血、银屑病、银屑病关节炎、多发性肌炎、原发性胆汁性肝硬化、类风湿性关节炎、精神分裂症、硬皮病、干燥综合症、僵人综合症、颞动脉炎(周知为“巨细胞动脉炎”)、溃疡性结肠炎(两类特发性炎症性肠病“IBD”之一)、血管炎、白斑病、韦格氏肉芽肿、斑秃、乳糜泻、慢性甲状腺炎(桥本甲状腺炎)、恶性贫血、自身免疫性肝炎、白塞病、葡萄膜炎、动脉粥样硬化症、脑卒中、抗磷脂抗体综合症等。

[0779] 从下述详细说明及权利要求可明确本发明的其他特征及优点。虽然说明了本发明的特定实施方式, 但可理解的是, 可实践的其他变化及变更也属于本发明, 也归属权利要求范围。本申请还包括通常来源于本发明宗旨的任何等价物、变化、用途或变动, 包括属于本领域公知或惯常实践的不同于本发明公开的内容。有关核酸及多肽的制备及使用的追加导航可查看分子生物学、蛋白质科学及免疫学标准教科书(例如参考文献 [Davis et al., Basic Methods in Molecular Biology, Elsevir Sciences Publishing, Inc., New York,

NY,1986];[Hames et al., Nucleic Acid Hybridization, IL Press,1985];[Molecular Cloning, Sambrook et al., Current Protocols in Molecular Biology, Eds. Ausubel et al., John Wiley and Sons];[Current Protocols in Human Genetics, Eds. Dracopoli et al., John Wiley and Sons];[Current Protocols in Protein Science, Eds. John E. Coligan et al., John Wiley and Sons] 及 [Current Protocols in Immunology, Eds. John E. Coligan et al., John Wiley and Sons]。作为参考,包括本文中提及的所有刊物的专门内容。

[0780] 本发明涉及一种 EP4 受体拮抗剂在制备用于治疗 IL-23 介导疾病的药物中的用途。

[0781] 疗法

[0782] 以足以治疗 IL-23 介导疾病的剂量给药已确认作为 EP4 受体拮抗剂的药剂。通过通常的最佳技术来确定该治疗有效量,所述技术取决于待治疗的特定病症、患者状态、给药途径、制剂、医生的判断及依据该公开内容对本领域技术人员来讲很明确的其他因素。

[0783] 治疗组合物中可掺入抑制 EP4 活性的药剂。这类 EP4 受体拮抗剂可包括小分子、核酸,例如 EP4 反义核酸、氨基酸、肽、碳水化合物及抗-EP4 抗体。优选将这类药剂和药学上可接受的传递媒介物或载体联合使用。EP4 抗体的例子包括例如多克隆、单克隆、人源化、抗独特型、嵌合或单链抗体、Fab、F(ab')₂ 及 Fab 表现文库片段(expression library fragments)、scFV 分子及其表位-结合片段。按照标准技术制备抑制其表达的以 EP4 基因或 mRNA 为对象的反义寡核苷酸(例如参考文献 [Agrawal et al., Methods in Molecular Biology: Protocols for Oligonucleotides and Analogs, Vol. 20 (1993)])。

[0784] 本文使用的药学上可接受的传递媒介物包括与药剂的给药相容的溶剂、分散介质、包衣、抗菌剂及抗真菌剂、等渗剂及吸收延迟剂。媒介物还可包含其他活性或惰性成分以及/或者通过其组合物以关节组织为靶点。

[0785] 治疗组合物配制为可满足目标给药途径。给药途径的非限制性例子包括非口服(例如,静脉内、皮肤内、皮下)、口服(例如,摄取或吸入)、经皮(局部)、粘膜、直肠给药。溶液或悬浮液可通过记载于文献 [Remington's Pharmaceutical Sciences, (18th ed., Gennaro, ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, (1990))] 的方法进行制备。

[0786] 依据该公开内容,这类 EP4 拮抗剂的疗效能够在细胞培养或实验动物中通过用于确定例如 ED₅₀ (50% 群体中治疗上有效的剂量) 的标准治疗方法来确定。

[0787] 从细胞培养分析及动物研究中获得的数据可利用于配制为使用于人的剂量范围。剂量可根据制剂及给药途径而发生变动。对于任何本发明方法中所使用的 EP4 拮抗剂而言,治疗有效剂量可从细胞培养分析中早期计算出。可在动物模型中配制剂量来实现包括如在细胞培养中确定的 IC₅₀ 在内的循环血浆浓度范围。这种信息可利用于更准确地确定人体中的有用剂量。血浆中的水平例如可用高效液相色谱仪测定。

[0788] 本领域技术人员可以理解包括疾病或病症的严重程度、以往治疗经历、哺乳动物的一般健康状态和/或年龄及现有其他疾病在内(但并不限于此)的特定因素会对有效地治疗哺乳动物所需的剂量和时间带来影响。并且,使用治疗有效量的 EP4 拮抗剂治疗哺乳动物可包括单独治疗、或者优选包括一系列治疗。

[0789] 化合物列表:

- [0790] 3-[2-(4-{2-乙基-5,7-二甲基-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-3-基}苯基)乙基]-1-[(4-甲基苯)磺酰基]脲;
- [0791] 3-[2-(4-{2-乙基-4,6-二甲基-1H-咪唑[4,5-c]吡啶-1-基}苯基)乙基)-1-[(4-甲基苯)磺酰基]脲(化合物A);
- [0792] 1-{2-[4-(5-乙酰基-2-乙基-1H-1,3-苯并二唑-1-基)苯基]乙基}-3-[(4-甲基苯)磺酰基]脲;
- [0793] 3-{2-[4-(2-乙基-5-甲氧基-1H-1,3-苯并二唑-1-基)苯基]乙基}-1-[(4-甲基苯)磺酰基]脲;
- [0794] 2-{4-[6-氯-2-乙基-5-(三氟甲基)-1H-1,3-苯并二唑-1-基]苯基}乙基N-[(4-甲基苯)磺酰基]氨基甲酸酯;
- [0795] 3-{2-[4-(6-氯-5-氰基-2-乙基-1H-1,3-苯并二唑-1-基)苯基]乙基}-1-[(4-甲基苯)磺酰基]脲;
- [0796] 2-(4-{2-乙基-4,6-二甲基-1H-咪唑[4,5-c]吡啶-1-基}苯基)乙基N-[(4-甲基苯)磺酰基]氨基甲酸酯;
- [0797] 2-(4-{2-叔丁基-4,6-二甲基-1H-咪唑[4,5-c]吡啶-1-基}苯基)乙基N-[(4-甲基苯)磺酰基]氨基甲酸酯;
- [0798] 2-[4-(5-氨基甲酰基-6-氯-2-乙基-1H-1,3-苯并二唑-1-基)苯基]乙基N-[(4-甲基苯)磺酰基]氨基甲酸酯;
- [0799] 1-(2-{4-[2-乙基-5-(1-羟基乙基)-1H-1,3-苯并二唑-1-基]苯基}乙基)-3-[(4-甲基苯)磺酰基]脲;
- [0800] 1-(2-{4-[6-氯-2-(2-羟基丙烷-2-基)-5-(三氟甲基)-1H-1,3-苯并二唑-1-基]苯基}乙基)-3-[(4-甲基苯)磺酰基]脲;
- [0801] 2-{4-[6-氯-2-(吡啶-2-基)-5-(三氟甲基)-1H-1,3-苯并二唑-1-基]苯基}乙基N-[(4-甲基苯)磺酰基]氨基甲酸酯;
- [0802] 3-(2-{5-[6-氯-2-乙基-5-(三氟甲基)-1H-1,3-苯并二唑-1-基]吡啶-2-基}乙基)-1-[(4-甲基苯)磺酰基]脲;
- [0803] 2-{4-[6-氯-2-乙基-5-(三氟甲基)-1H-1,3-苯并二唑-1-基]苯基}乙基N-[(2-氯苯)磺酰基]氨基甲酸酯;
- [0804] 3-(2-{4-[5,7-二甲基-2-(甲基氨基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-3-基]苯基}乙基)-1-[(4-甲基苯)磺酰基]脲;
- [0805] 4-((1S)-1-{{5-氯-2-(4-氟苯氧基)苯甲酰基}氨基}乙基)苯甲酸;
- [0806] 4-[(1S)-1-({5-氯-2-(4-氟苯氧基)吡啶-3-基}羰基}氨基)乙基]苯甲酸;
- [0807] 4-[(1S)-1-({5-氯-2-(3-氰基苯氧基)吡啶-3-基}羰基}氨基)乙基]苯甲酸;
- [0808] 4-[(1S)-1-({5-氯-2-(3-氟苯氧基)吡啶-3-基}羰基}氨基)乙基]苯甲酸(化合物B);
- [0809] 4-[(1S)-1-({5-氯-2-(3-氯苯氧基)吡啶-3-基}羰基}氨基)乙基]苯甲酸;

- [0810] 4-((1S)-1-{{[5-氯-2-(3-氟苯氧基)苯甲酰基]氨基}乙基}苯甲酸);
- [0811] 4-((1S)-1-{{[5-氯-2-(3-氯苯氧基)苯甲酰基]氨基}乙基}苯甲酸);
- [0812] 4-[(1S)-1-({[5-氯-2-(2-氯-4-氟苯氧基)吡啶-3-基]羰基}氨基)乙基]苯甲酸;
- [0813] 4-[(1S)-1-({[5-氯-2-(3,4-二氟苯氧基)吡啶-3-基]羰基}氨基)乙基]苯甲酸;
- [0814] 4-[(1S)-1-({[5-氯-2-(2,3-二氟苯氧基)吡啶-3-基]羰基}氨基)乙基]苯甲酸;
- [0815] 4-((1S)-1-{{[5-氯-2-(2,3-二氟苯氧基)苯甲酰基]氨基}乙基}苯甲酸);
- [0816] 4-((1S)-1-{{[5-氯-2-(3,4-二氟苯氧基)苯甲酰基]氨基}乙基}苯甲酸);
- [0817] 4-[(1S)-1-({[5-氯-2-(3-氯-5-氟苯氧基)吡啶-3-基]羰基}氨基)乙基]苯甲酸;
- [0818] 4-[(1S)-1-({5-氯-2-[(4-氯苯氧基)甲基]苯甲酰基}氨基)乙基]苯甲酸;
- [0819] 4-[(1S)-1-({5-氯-2-[(3-氯苯氧基)甲基]苯甲酰基}氨基)乙基]苯甲酸;
- [0820] 4-[(1S)-1-({5-氯-2-[(4-氟苯氧基)甲基]苯甲酰基}氨基)乙基]苯甲酸;
- [0821] 4-[(1S)-1-({5-氯-2-[(3,4-二氟苯氧基)甲基]苯甲酰基}氨基)乙基]苯甲酸;
- [0822] 4-[(1S)-1-({5-氯-2-[(2,4-二氟苯氧基)甲基]苯甲酰基}氨基)乙基]苯甲酸;
- [0823] 4-{{(1S)-1-[(5-氯-2-[(3-氯苯氧基)甲基]吡啶-3-基}羰基)氨基}乙基}苯甲酸(化合物C);
- [0824] 4-[(1S)-1-({5-氯-2-[(3,5-二氟苯氧基)甲基]苯甲酰基}氨基)乙基]苯甲酸;
- [0825] 4-[(1S)-1-({5-氯-2-[(3-氟苯氧基)甲基]苯甲酰基}氨基)乙基]苯甲酸;
- [0826] 4-{{(1S)-1-[(2-[(4-氯苯氧基)甲基]-5-氟吡啶-3-基}羰基)氨基}乙基}苯甲酸;
- [0827] 4-{{(1S)-1-({5-氯-2-[(环己基甲氧基)甲基]苯甲酰基}氨基)乙基}苯甲酸};
- [0828] 4-((4-(5-甲氧基吡啶-2-基)苯氧基)甲基)-5-甲基-N-(邻甲苯基磺酰基)呋喃-2-羧酰胺(化合物D);
- [0829] 4-{{1-[(2,5-二甲基-4-[4-(三氟甲基)苄基]-3-噻吩基]羰基)氨基}环丙基}苯甲酸(化合物E);
- [0830] 5-氯-3-[(3-氯苯基)甲基]-N-[1-[4-(2H-四唑-5-基)苯基]乙基]-2-噻吩羧酰胺;
- [0831] 2,5-二甲基-N-[(1S)-1-[4-[(甲基磺酰基)氨基]羰基]苯基]乙

- 基]-4-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-3-噻吩羧酰胺、
- [0832] 2,5-二甲基-N-[(1S)-1-[4-[[(苯基磺酰基)氨基]羰基]苯基]乙基]-4-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-3-噻吩羧酰胺、
- [0833] 2,5-二甲基-N-[1-[4-(2H-四唑-5-基)苯基]环丙基]-4-[[3-(三氟甲基)苯基]甲基]-3-噻吩羧酰胺、
- [0834] 2,5-二甲基-N-[1-[4-(2H-四唑-5-基)苯基]环丙基]-4-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-3-噻吩羧酰胺、
- [0835] 2-氯-4-[[[4-(3-氯苯基)甲基]-2,5-二甲基-3-噻吩基]羰基]氨基]甲基]苯甲酸、
- [0836] 4-[(1R)-1-[[[2,5-二氯-4-(3-氯苯基)甲基]-3-噻吩基]羰基]氨基]乙基]苯甲酸、
- [0837] 4-[(1S)-1-[[[2,5-二溴-4-(3-氯苯基)甲基]-3-噻吩基]羰基]氨基]乙基]苯甲酸、
- [0838] 4-[(1S)-1-[[[2,5-二氯-4-(3-氯苯甲酰基)-3-噻吩基]羰基]氨基]乙基]苯甲酸、
- [0839] 4-[(1S)-1-[[[2,5-二氯-4-(3-氯苯基)[(四氢-2H-吡喃-2-基)氧]甲基]-3-噻吩基]羰基]氨基]乙基]苯甲酸、
- [0840] 4-[(1S)-1-[[[2,5-二氯-4-(3-氯苯基)羟基甲基]-3-噻吩基]羰基]氨基]乙基]苯甲酸、
- [0841] 4-[(1S)-1-[[[2,5-二氯-4-(3-氯苯基)甲基]-3-噻吩基]羰基]氨基]乙基]苯甲酸、
- [0842] 甲基 4-[(1S)-1-[[[2,5-二氯-4-(3-氯苯基)甲基]-3-噻吩基]羰基]氨基]乙基]苯甲酸、
- [0843] 4-[(1S)-1-[[[2,5-二氯-4-[[3-(三氟甲基)苯基]甲基]-3-噻吩基]羰基]氨基]乙基]苯甲酸、
- [0844] 4-[(1S)-1-[[[2,5-二甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]甲基]-3-噻吩基]羰基]氨基]乙基]苯甲酸、
- [0845] 4-[(1S)-1-[[[2,5-二甲基-4-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-3-噻吩基]羰基]氨基]乙基]苯甲酸、
- [0846] 甲基 4-[(1S)-1-[[[2,5-二甲基-4-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-3-噻吩基]羰基]氨基]乙基]苯甲酸、
- [0847] 4-[(1S)-1-[[[2,5-二甲基-4-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-3-噻吩基]羰基]氨基]乙基]苯甲酸、
- [0848] 4-[(1S)-1-[[[4-(3-氯苯基)甲基]-2,5-二甲基-3-噻吩基]羰基]氨基]乙基]苯甲酸、
- [0849] 4-[(1S)-1-[[[4-(3-氯苯基)甲基]-3-噻吩基]羰基]氨基]乙基]苯甲酸、
- [0850] 4-[(1S)-1-[[[4-(4-氯苯基)甲基]-2,5-二甲基-3-噻吩基]羰基]氨基]乙基]苯甲酸、

[0851] 4-[(1S)-1-[[[5-溴-4-[(3-氯苯基)甲基]-3-噻吩基]羰基]氨基]乙基]苯甲酸、

[0852] 4-[[[[[2,5-二氯-4-[(3-氯苯基)甲基]-3-噻吩基]羰基]氨基]甲基]苯甲酸、

[0853] 4-[1-[[[2,5-二甲基-4-[[3-(三氟甲基)苯基]甲基]-3-噻吩基]羰基]氨基]环丙基]苯甲酸、

[0854] 4-[1-[[[5-氯-3-[(3-氯苯基)甲基]-2-噻吩基]羰基]氨基]乙基]苯甲酸、及

[0855] 化合物 A、化合物 B、化合物 C、化合物 D 或化合物 E 为化学式(I)、化学式(II)、化学式(III)、化学式(IV)及化学式(Va、Vb) 每一个的代表性化合物。

[0856] 实施例 1 :IL-23 生成

[0857] 通过自动磁性活化细胞分选纯化来自 C57BL/6 小鼠脾脏的 CD11c 树枝状细胞(DCs)。在 10 微克/mL 相对于 CD40 的抗体的存在下,以 6×10^5 个/孔的细胞密度在 96 孔板上将 DCs 培养 36 小时。在培养初期,以 10、100 或 1000nM 的剂量添加图 1 记载的化合物、即化合物 A (3-[2-(4-{2-乙基-4,6-二甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基}苯基)乙基]-1-[(4-甲基苯)磺酰基]脲)和化合物 B (4-[(1S)-1-({5-氯-2-(3-氟苯氧基)吡啶-3-基}羰基)氨基]乙基]苯甲酸)。用 ELISA 测定培养结束时收集到的上清液中的 IL-23。将其结果示于图 1。

[0858] 从图 1 的结果可知,在小鼠 CD11c (+) 细胞中化合物 A 和化合物 B 呈现 IL-23 生成的剂量-依赖性抑制。

[0859] 在小鼠 CD11c (+) 细胞中,在化合物 C (4-{{ (1S)-1-[(5-氯-2-[(3-氯苯氧基)甲基]吡啶-3-基}羰基)氨基]乙基}苯甲酸)、化合物 D (4-((4-(5-甲氧基吡啶-2-基)苯氧基)甲基)-5-甲基-N-(邻甲基苯磺酰基)呋喃-2-羧酰胺)及化合物 E (4-{{1-[(2,5-二甲基-4-[4-(三氟甲基)苄基]-3-噻吩基}羰基)氨基]环丙基}苯甲酸)中呈现 IL-23 生成的类似抑制。

[0860] 在这种 IL-23 生成中,用记载于化合物列表的化合物类似地进行处理。在所有情况下均观察到在小鼠 CD11c (+) 细胞中剂量-依赖性抑制 IL-23 生成。

[0861] 实施例 2 :DSS 模型

[0862] 将 8 周龄 Balb/c 雄性小鼠用于本研究。小鼠分为 4 组。正常对照组、摄取媒介物的疾病对照组、及摄取不同剂量的化合物 B 的 2 个疾病组。通过让小鼠吸入溶于水中的 2.5%DSS (平均分子量 5,000)7 天来诱发结肠炎。口服给药 0.5% 甲基纤维素溶液中的化合物 B (3 或 30mg/kg 剂量)7 天。第 11 天处死小鼠获得结肠进行评价。分析结肠长度、结肠重量及组织学评分。如下确定组织学评分。0= 完全没有受损迹象;1= 中度炎症;2= 重度炎症。将其结果示于图 2。

[0863] 从图 2 的结果可知,化合物 B 以剂量依赖性方式使由 DSS 诱发的结肠炎评分及结肠长度/重量的变化恢复。化合物 A、化合物 C、化合物 D 及化合物 E 中也呈现结肠炎评分及结肠长度/重量的剂量-依赖性减少。

[0864] 在 DSS 模型中,用记载于化合物列表的化合物进行类似处理。在所有情况下均观察到结肠炎评分及结肠长度/重量的剂量-依赖性抑制。

[0865] 实施例 3 :过敏性接触性皮炎及银屑病模型

[0866] 将 8 周龄的 C57BL/6 雄性小鼠用于本研究。第 0 天,在剃毛腹部皮肤上用 7% 苦基氯 - 乙醇 0.1mL 致敏小鼠。7 天后,小鼠在耳两侧用 1% 苦基氯 - 橄榄油 0.02mL 涂敷处理。耳厚在处理前以及处理后 24 及 48 小时,使用测厚计进行测定,将耳厚差用作耳肿胀参数。在整个实验期间(0 至 11 天)或诱发(E)期间(8 至 10 天)口服给药悬浮于 0.5% 甲基纤维素溶液中的化合物 B (3 或 30mg/kg 剂量)。将其结果示于图 3。

[0867] 从图 3 的结果可知,不仅在诱发(E)期间而且在整个期间处理的化合物 B 以剂量 - 依赖性方式显著减少耳肿胀。化合物 B 的最大效能可以匹敌以过敏性接触性皮炎及银屑病用途广泛使用的脱氢皮质醇(Pred)的最大效能。

[0868] 在化合物 A、化合物 C、化合物 D 及化合物 E 中也呈现耳肿胀的剂量 - 依赖性减少。

[0869] 在过敏性接触性皮炎模型中,用记载于化合物列表的化合物类似地进行处理。在所有情况下均观察到耳肿胀的减少。

[0870] (图 1 至图 3 的符号说明)

[0871] (图 1)

[0872] 数据表示平均 \pm SD (N=3)

[0873] (图 2)

[0874] 秩和(Mann-Whitney)检验(N=6 至 10)(相对于疾病对照组, * $p < 0.05$)

[0875] (图 3)

[0876] 数据表示平均 \pm SD (N=10)

[0877] 邓尼特检验(Dunnett' s test)(相对于疾病对照组, ** $p < 0.01$)

[0878] t- 检验(相对于疾病对照组, ^{###} $p < 0.01$)

[0879] 产业上的可利用性

[0880] 根据本发明,化学式(I)、(II)、(III)、(IV) (Va) 或(Vb) 的化合物或其药学上可接受的盐在治疗和 / 或预防免疫疾病或过敏症中 useful。

[0881] 本申请引用的所有公开出版物(包括但不限于:授权的专利、专利申请和期刊论文)中的每一个的全部内容通过引用并入本文。虽然本发明已通过公开的实施方式进行了描述,但是本领域技术人员易于理解的是具体实验细节仅仅是对本发明的举例说明。应当理解,在不背离本发明的实质的前提下可进行各种改变。因此,本发明仅由随后的权利要求来限定。

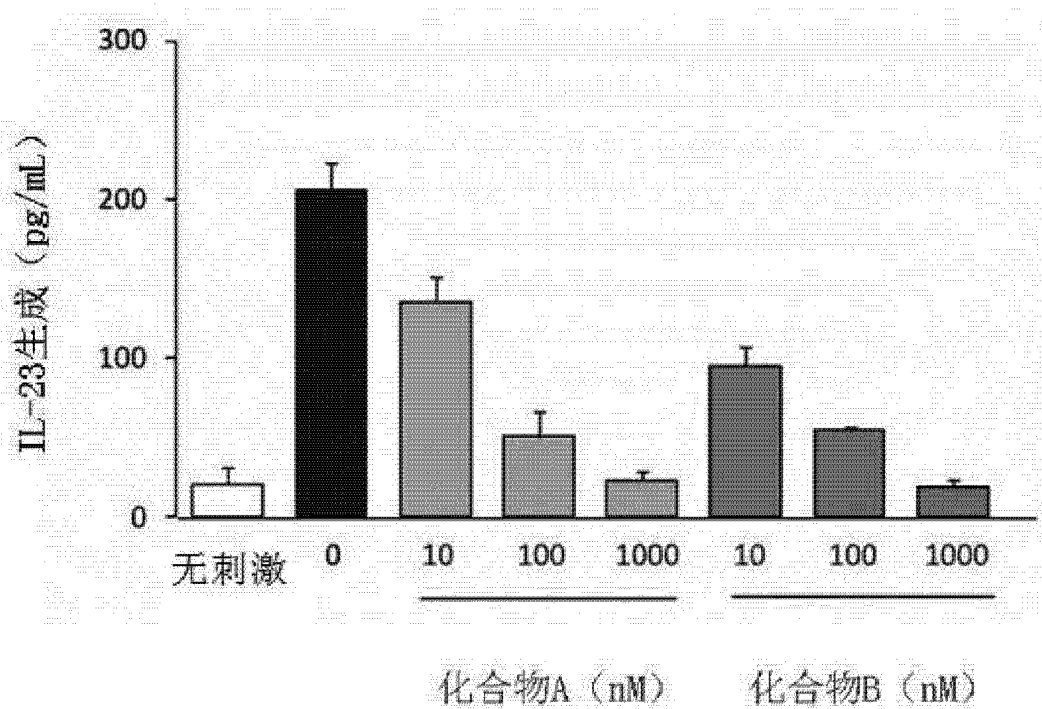


图 1

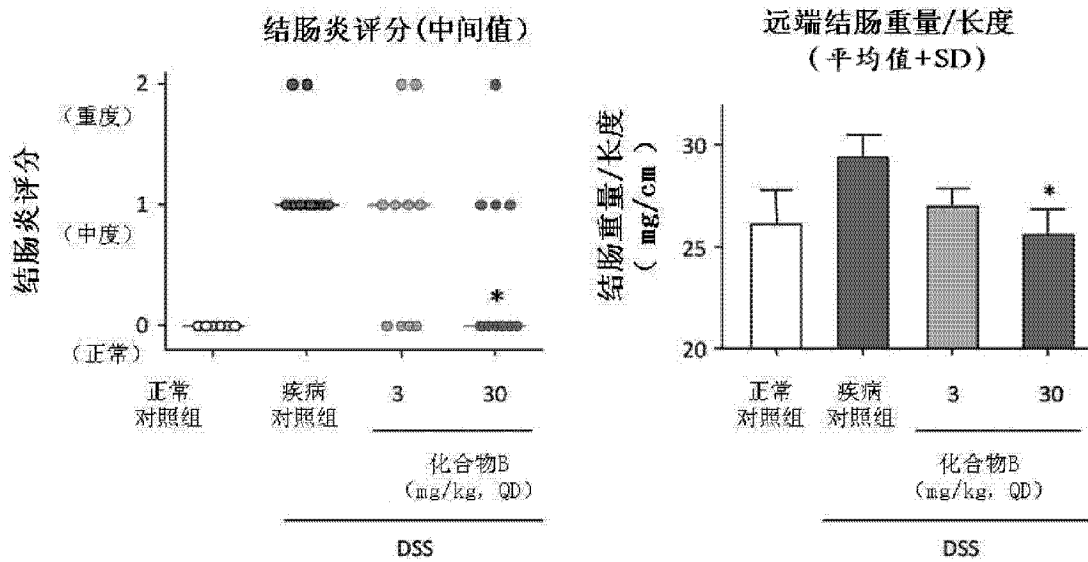


图 2

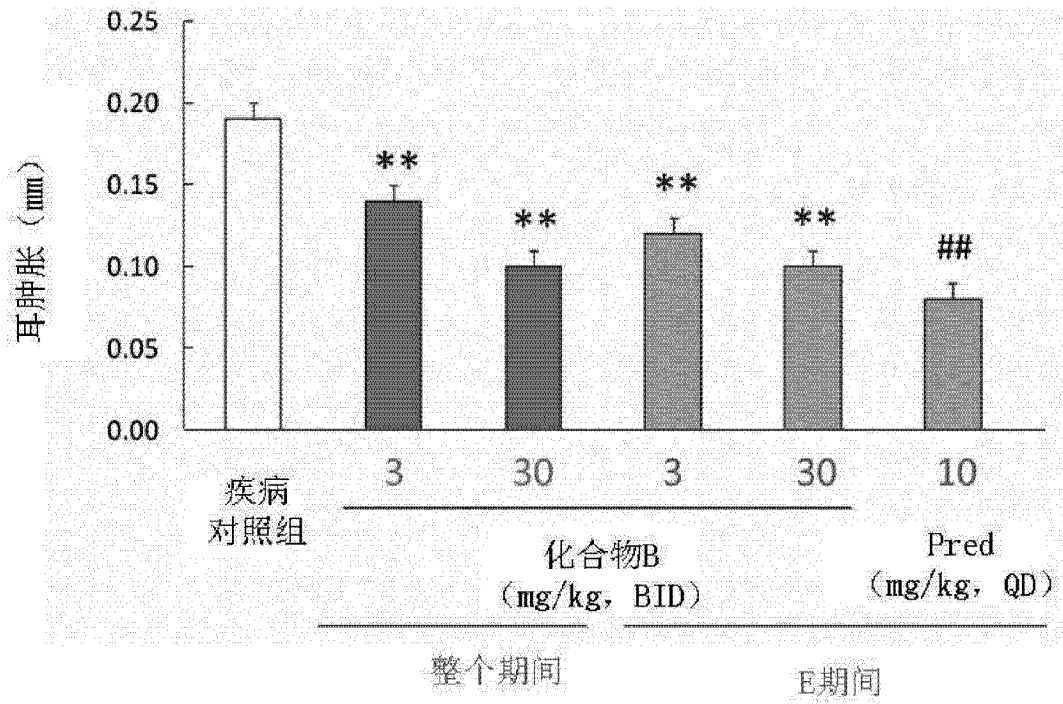


图 3