



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105461693 B

(45)授权公告日 2019.10.25

(21)申请号 201510621564.1
 (22)申请日 2015.09.25
 (65)同一申请的已公布的文献号
 申请公布号 CN 105461693 A
 (43)申请公布日 2016.04.06
 (66)本国优先权数据
 201410503514.9 2014.09.26 CN
 (73)专利权人 广东东阳光药业有限公司
 地址 523808 广东省东莞市松山湖北部工
 业园工业北路1号
 专利权人 乳源县永星技术服务有限公司
 (72)发明人 余天柱 刘兵 张英俊 张翔宇
 张仕国 郑常春 张健存 雷健华
 (51)Int.Cl.
 C07D 401/14(2006.01)
 C07D 401/12(2006.01)
 C07D 403/06(2006.01)
 C07D 401/06(2006.01)
 C07D 209/42(2006.01)
 C07D 471/04(2006.01)
 C07D 471/10(2006.01)
 C07D 487/08(2006.01)
 C07D 487/10(2006.01)
 C07D 403/12(2006.01)

C07D 487/04(2006.01)
 A61K 31/4709(2006.01)
 A61K 31/496(2006.01)
 A61K 31/454(2006.01)
 A61K 31/4545(2006.01)
 A61K 31/404(2006.01)
 A61K 31/407(2006.01)
 A61K 31/438(2006.01)
 A61P 11/06(2006.01)
 A61P 37/08(2006.01)
 A61P 17/00(2006.01)
 A61P 27/02(2006.01)
 A61P 1/04(2006.01)
 A61P 37/06(2006.01)
 A61P 17/06(2006.01)
 A61P 17/10(2006.01)
 A61P 11/00(2006.01)
 A61P 29/00(2006.01)
 A61P 19/02(2006.01)
 A61P 19/08(2006.01)

(56)对比文件

CN 102558021 A, 2012.07.11,
 WO 2007045867 A1, 2007.04.26,
 US 2009030014 A1, 2009.01.29,

审查员 马晓婧

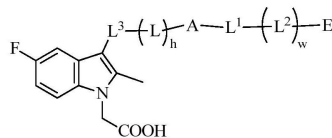
权利要求书4页 说明书54页

(54)发明名称

CRTH2拮抗剂化合物及其用途

(57)摘要

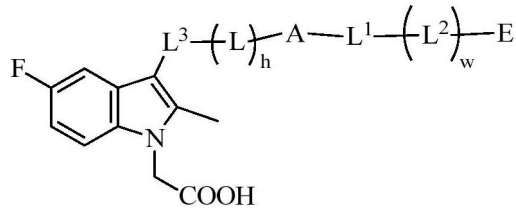
本发明具体涉及作为CRTH2受体拮抗剂的化合物(式(I)所示的结构),或其立体异构体,几何异构体,互变异构体,氮氧化物,水合物,溶剂化物,代谢产物,酯,药学上可接受的盐或它的前药。本发明还涉及CRTH2受体拮抗剂的化合物在治疗和预防哮喘、变应性鼻炎和特应性皮炎及其他由在细胞CRTH2受体上起作用的前列腺素D2 (PGD2)介导的疾病中的用途。



式 (I)

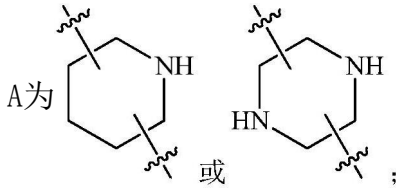
CN 105461693 B

1. 一种化合物, 其为如式 (I) 所示的结构或如式 (I) 所示的结构立体异构体, 几何异构体, 互变异构体或药学上可接受的盐,



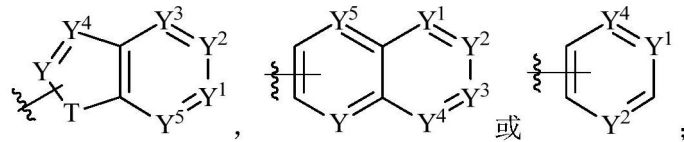
式 (I)

其中,



A 任选地被 1, 2, 3 或 4 个独立选自 R^2 的取代基所取代;

E 为如下子结构式:



其中, Y, Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 和 Y^5 各自独立地为 N 或 CH;

T 为 -NH-;

所述的 E 代表的子结构式任选地被 1, 2, 3 或 4 个相同或不同 R^{2c} 所取代;

L^3 为 -C(=O)-;

各 L 独立地为 -O-, -S(=O)_t-, -S-, -N(R^1)-, -CH₂-, -C(=O)-, -OC(=O)-, -C(=S)-, -C(=O)-N(R^1)- 或 -C(=S)-N(R^1)-;

L^1 为 -S(=O)_t-, -N(R^{1a})-, -C(=O)- 或 -C(=O)-N(R^{1a})-;

各 L^2 独立地为一个键, -S(=O)_t-, -N(R^{1a})-, -CH₂- 或 -C(=O)-;

h 为 0;

w 为 0 或 1;

各 t 独立地为 2;

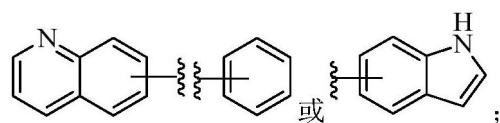
各 R^{1a} 和 R^1 独立地为氢;

各 R^{2c} 和 R^2 独立地为氢, C₁₋₄ 烷基或卤素。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中各 R^{2c} 和 R^2 独立地为氢, 甲基, 乙基, 正丙基, 异丙基, 正丁基, 叔丁基, 氟, 氯或溴。

3. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中,

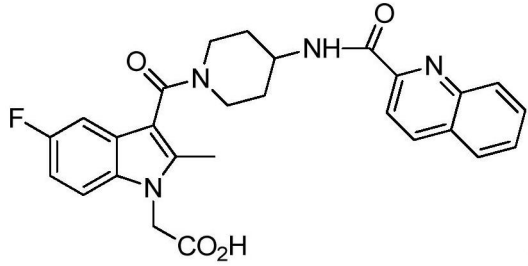
E 为如下子结构式:



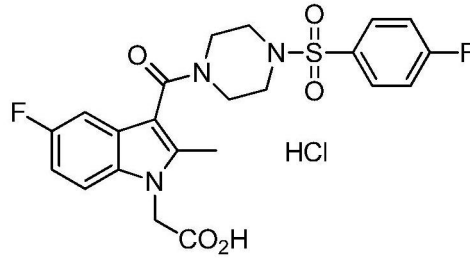
所述的 E 代表的子结构式任选地被 1, 2, 3 或 4 个相同或不同 R^{2c} 所取代。

4. 根据权利要求1所述的化合物,其中,所述的药学上可接受的盐为盐酸盐,氢溴酸盐,氢碘酸盐,硝酸盐,硫酸盐,硫酸氢盐,磷酸盐,乙酸盐,丙酸盐,丁酸盐,乳酸盐,甲磺酸盐,对甲苯磺酸盐,马来酸盐,苯甲酸盐,琥珀酸盐,酒石酸盐,柠檬酸盐,草酸盐,富马酸盐,牛磺酸盐,钠盐,钾盐或铵盐。

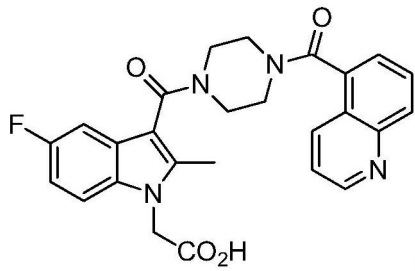
5. 根据权利要求1所述的化合物,其为如下结构之一:



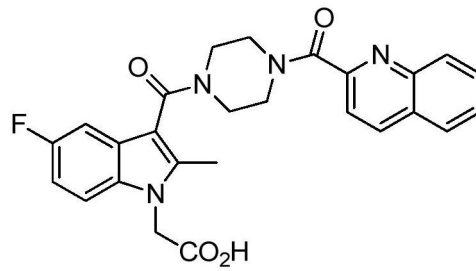
(1),



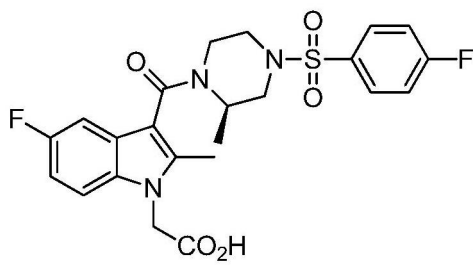
(2),



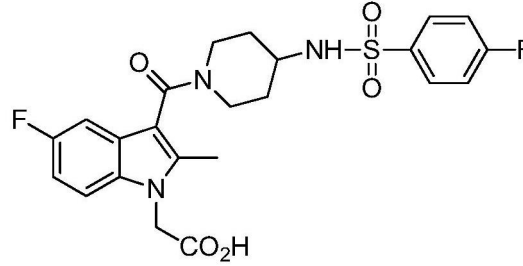
(3),



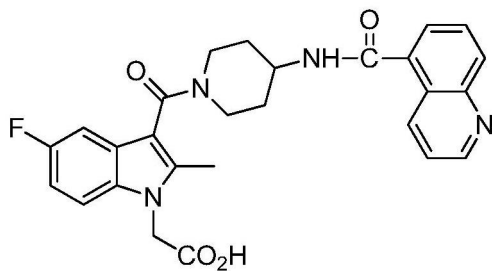
(4),



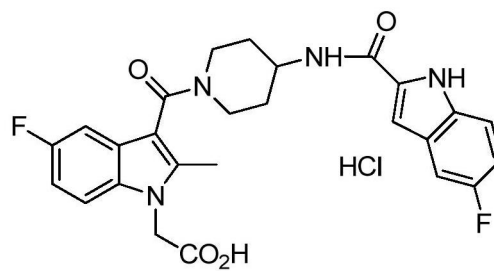
(5),



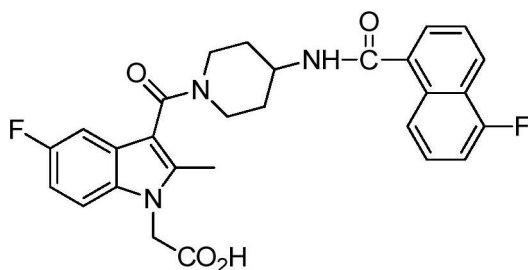
(6),



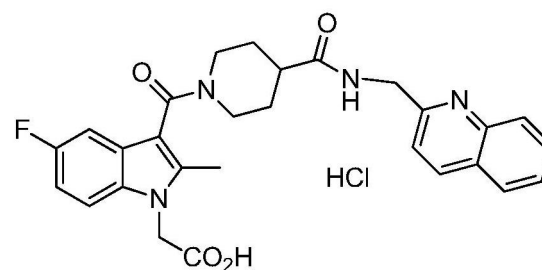
(7),



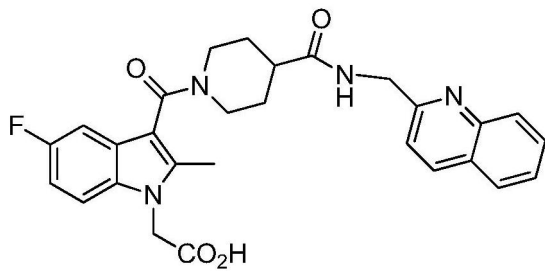
(8),



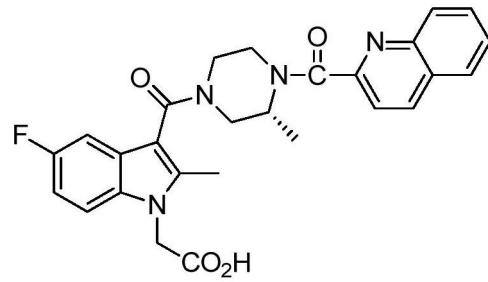
(9),



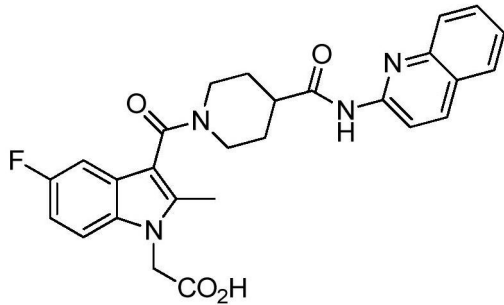
(11),



(44),



(45),



(46)

或所述化合物的立体异构体,几何异构体,互变异

构体或药学上可接受的盐。

6. 药物组合物,包含权利要求1-5任一项所述的化合物,进一步包含药学上可接受的载体,赋形剂,稀释剂,辅剂和媒介物的至少一种。

7. 根据权利要求6所述的药物组合物,更进一步包含一种或多种用于治疗由CRTH2受体上的PGD₂所介导的疾病的其他活性药剂;

所述的其他活性药剂为TNF- α 抑制剂,COX-1/COX-2抑制剂,COX-2抑制剂,糖皮质激素,白介素的灭活抗体,趋化因子受体调节剂,组胺H1受体拮抗剂/抗组胺剂,白三烯D4受体拮抗剂,LTD4拮抗剂,VLA-4拮抗剂,皮质类固醇类似物,茶碱,白三烯生物合成抑制剂,环氧酶-2抑制剂,阿片类镇痛药,抗凝血剂, β -阻断剂, β -肾上腺素能激动剂,血管紧张素转化酶抑制剂,HMG-CoA还原酶抑制剂, β 2激动剂,皮质类固醇,抗组胺剂,白三烯拮抗药,抗-IgE抗体治疗剂,抗感染药,抗真菌药,免疫抑制剂,作用于其他受体的其他PGD₂拮抗剂,4型磷酸二酯酶的抑制剂,调节细胞因子产生的药物,调节Th2细胞因子IL-4和IL-5活性的药物,5-脂氧合酶抑制剂。

8. 根据权利要求6所述的药物组合物,其更进一步包含一种或多种用于治疗由CRTH2受体上的PGD₂所介导的疾病的其他活性药剂;其中所述的其他活性药剂为沙美特罗,氟替卡松,氯雷他定,孟鲁司特,奥马珠单抗,夫西地酸,克霉唑,他克莫司,吡美莫司,DP拮抗剂,西洛司特,TNF- α 转化酶(TACE)抑制剂,IL-4或IL-5的阻断性单克隆抗体或可溶性受体或齐留通。

9. 使用权利要求1-5任一项所述的化合物或权利要求6-8任一项所述的药物组合物来制备用于防护、处理、治疗或减轻患者由CRTH2受体上PGD₂所介导的疾病的药品的用途。

10. 根据权利要求9所述的用途,其中由CRTH2受体上PGD₂所介导的疾病为哮喘,常年性变应性鼻炎,季节性变应性鼻炎,特应性皮炎,接触性超敏反应,结膜炎,嗜酸细胞性支气管炎,食物过敏,嗜酸细胞性胃肠炎,炎性肠病,肥大细胞增生病,自身免疫性疾病,牛皮癣,痤疮,多发性硬化病,同种异体移植排斥,再灌注损伤,慢性阻塞性肺病,类风湿性关节炎,牛皮癣性关节炎或骨关节炎。

CRTH2拮抗剂化合物及其用途

发明领域

[0001] 本发明具体涉及作为CRTH2受体拮抗剂的化合物,及其在治疗和预防变应性疾病例如哮喘、变应性鼻炎和特应性皮炎及其他由在细胞CRTH2受体上起作用的前列腺素D₂ (PGD₂) 介导的炎症疾病中的用途,其中所述细胞包括嗜酸粒细胞、嗜碱粒细胞和Th2淋巴细胞。

[0002] 发明背景

[0003] CRTH2是G蛋白偶联的化学引诱剂受体,在Th2细胞、嗜酸性粒细胞上表达。在过敏性疾病,如哮喘、过敏性鼻炎、遗传性过敏皮炎和过敏性结膜炎中已观察到Th2-极化。Th2细胞通过产生Th2细胞因子,如IL-4、IL-5和IL-3来调节过敏性疾病。在过敏性疾病中,这些Th2细胞因子直接或间接诱导了效应细胞,如嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞的迁移、激活、触发和延长的存活。

[0004] PGD₂ (前列腺素D₂), CRTH2的配基,在过敏性疾病中,是由肥大细胞和其它重要的效应细胞产生的。在人细胞中,PGD₂通过CRTH2诱导了Th2细胞、嗜酸性粒细胞和嗜碱性的迁移和激活。因而,在CRTH2受体上拮抗PGD₂对于治疗Th2-依赖性变应性疾病例如哮喘、变应性鼻炎和特应性皮炎是一个很有吸引力的途径。有报道称,CRTH2受体拮抗剂对治疗其他的嗜酸性粒细胞相关的疾病,如Churg-Strauss综合症和鼻窦炎也是有用的。

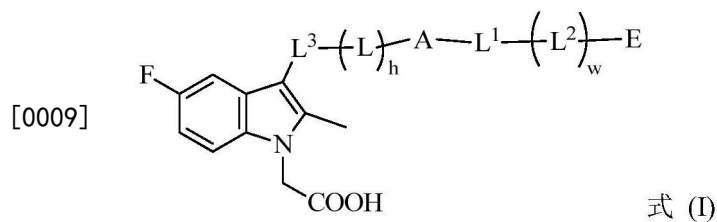
[0005] 作为CRTH2抑制剂,已经报道了吡啶基乙酸衍生物(参见W02005/019171)、苯氧基乙酸衍生物(参见W02005/115382)、嘧啶基乙酸衍生物(参见W02004/096777)、二并环衍生物(参见CN103373996)、异喹啉衍生物(W02010/074244)等等。

[0006] 本发明提供一系列的吡啶氮被羧酸烷基所取代的吡啶衍生物是CRTH2受体上的PGD₂的拮抗剂并且可以用于治疗由CRTH2受体上的PGD₂介导的疾病和情况。

发明内容

[0007] 本发明提供一系列的吡啶氮被羧酸烷基所取代的吡啶衍生物是CRTH2受体上的PGD₂的拮抗剂并且可以用于治疗由CRTH2受体上的PGD₂介导的疾病和情况。本发明化合物具有好的活性,能有效的用于治疗由CRTH2受体上的PGD₂介导的疾病和情况。

[0008] 一方面,本发明提供一种化合物,其为如式(I)所示的结构或如式(I)所示的结构的立体异构体,几何异构体,互变异构体,氮氧化物,水合物,溶剂化物,代谢产物,酯,药学上可接受的盐或它的前药,



[0010] 其中,A、E、h、w、L、L¹、L²和L³具有如本发明所述的含义。

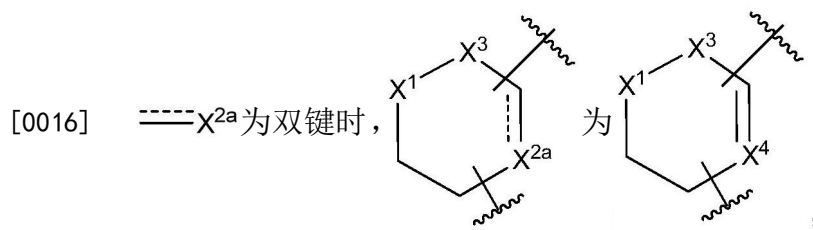
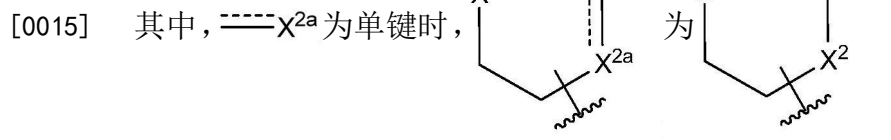
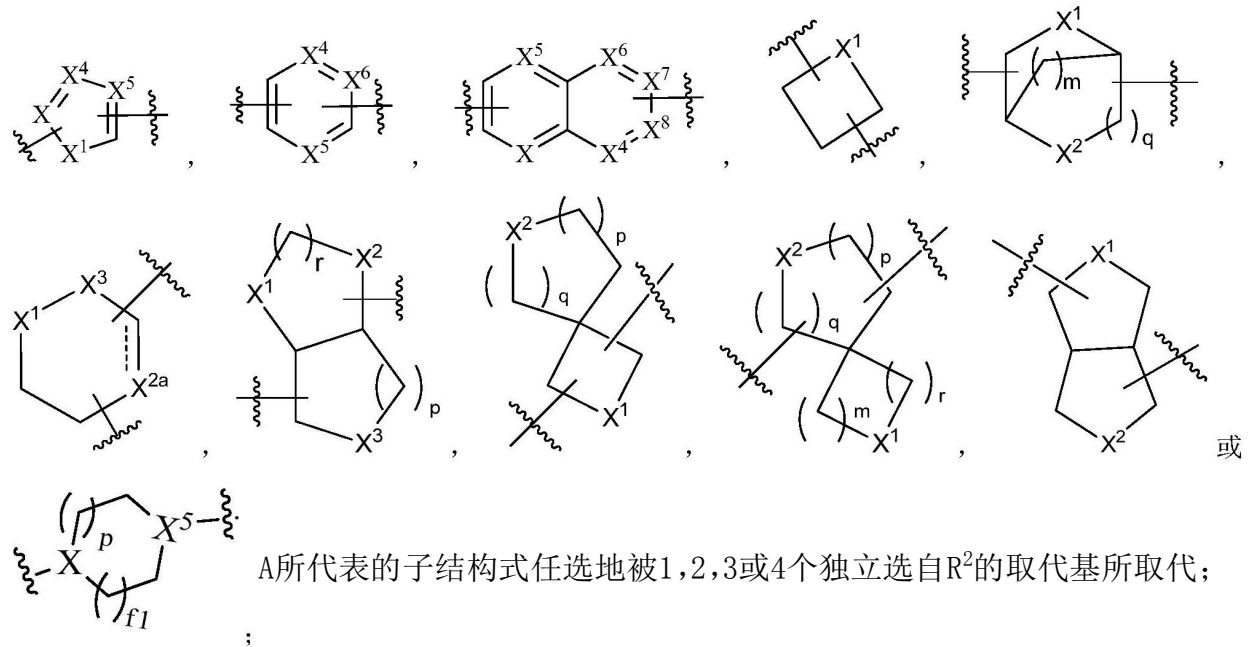
[0011] 一些实施例中,A为亚芳基,亚杂芳基,亚杂环基或亚环烷基;A任选地被1,2,3或4

个独立选自 R^2 的取代基所取代；其中， R^2 具有如本发明所述的含义。

[0012] 一些实施例中，本发明所述的化合物，其中，A为 C_{6-12} 亚芳基， C_{1-9} 亚杂芳基， C_{2-10} 亚杂环基或 C_{3-12} 亚环烷基；A任选地被1, 2, 3或4个独立选自 R^2 的取代基所取代；其中 R^2 具有如本发明所述的含义。

[0013] 一些实施例中，本发明所述的化合物，其中，A为如下子结构式：

[0014]



[0017] 各 X^1, X^2 和 X^3 独立地为 $-(CR^3R^{3a})_b-$, $-O-$, $-N(R^4)-$ 或 $-S(=O)_{t1}-$ ；

[0018] 各 X^4, X^5, X^6, X^7, X 和 X^8 独立地为 $-C(R^3)-$ 或 $-N-$ ；

[0019] 各 b 独立地为0, 1, 2, 3或4；

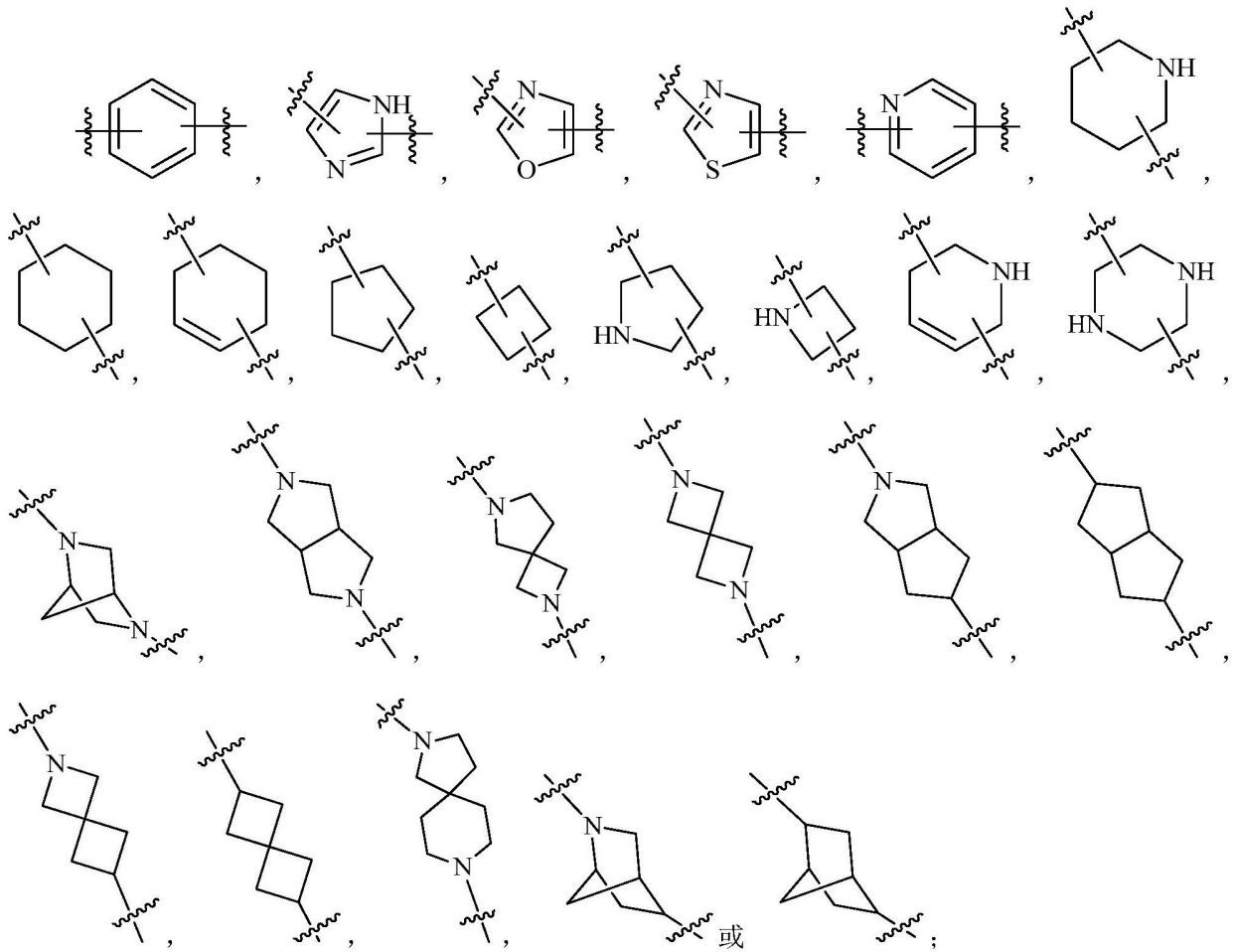
[0020] 各 $q, m, f1, p$ 和 r 独立地为0, 1, 2, 3或4；

[0021] 各 $t1$ 独立地为0, 1或2；

[0022] 其中， R^2, R^4, R^{3a} 和 R^3 具有如本发明所述的含义。

[0023] 一些实施例中，本发明所述的化合物，其中，

[0024] A为



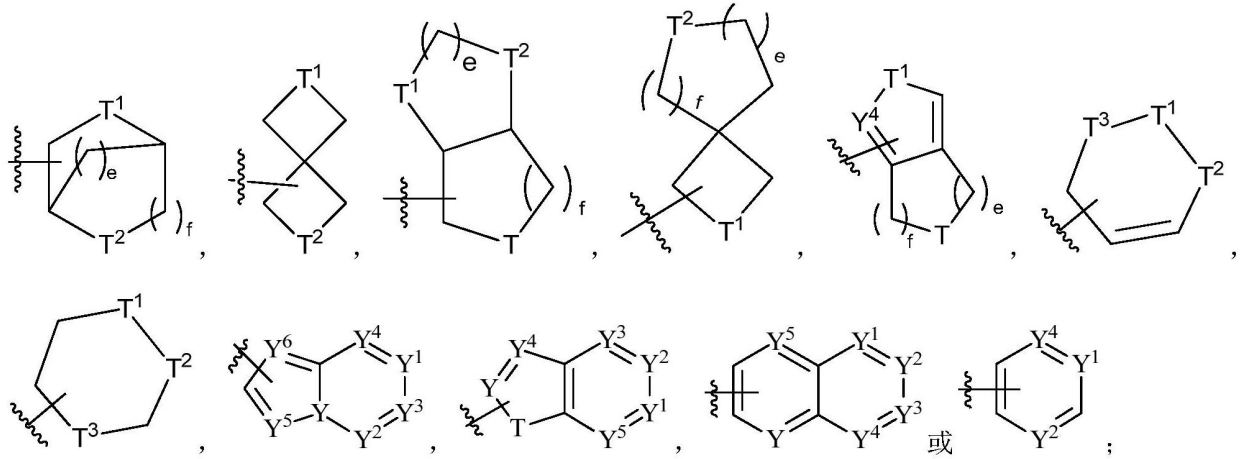
[0025] 其中,A所代表的子结构式任选地被1,2,3或4个独立选自 R^2 的取代基所取代;其中, R^2 具有如本发明所述的含义。

[0026] 一些实施例中,E为杂环基,环烷基,稠合杂双环基,桥杂双环基,螺杂双环基,芳基或杂芳基;E任选地被1,2,3或4个独立选自 R^{2c} 的取代基所取代;其中, R^{2c} 具有如本发明所述的含义。

[0027] 一些实施例中,本发明所述的化合物,其中,E为 C_{2-10} 杂环基, C_{5-12} 螺杂双环基, C_{5-12} 稠合杂双环基, C_{5-12} 桥杂双环基, C_{3-12} 环烷基, C_{6-12} 芳基或 C_{1-12} 杂芳基;E任选地被1,2,3或4个独立选自 R^{2c} 的取代基所取代;其中, R^{2c} 具有如本发明所述的含义。

[0028] 一些实施例中,其中,E为如下子结构式:

[0029]

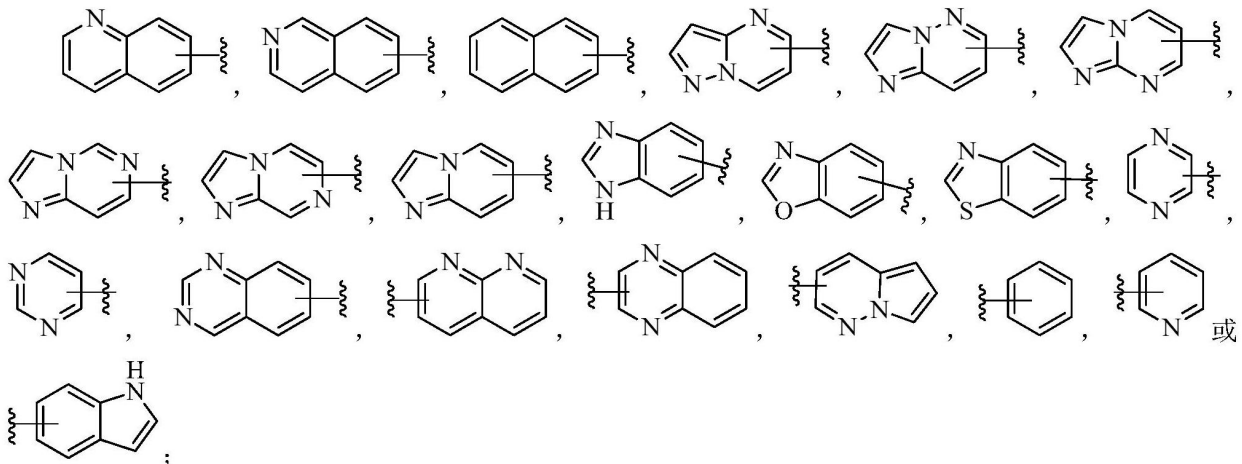
[0030] 其中, Y, Y¹, Y², Y³, Y⁴, Y⁵和Y⁶各自独立地为N或CH;[0031] T¹, T², T³和T各自独立地为-O-, -S-, -NH-或者-CH₂-;

[0032] 各e和f独立地为0, 1, 2, 3或4;

[0033] 所述的E代表的子结构式任选地被1, 2, 3或4个独立选自R^{2c}的取代基所取代; 其中, R^{2c}具有如本发明所述的含义。

[0034] 一些实施例中, 本发明所述的化合物, 其中, E为如下子结构式:

[0035]

[0036] 所述的E代表的子结构式任选地被1, 2, 3或4个独立选自R^{2c}的取代基所取代; 其中, R^{2c}具有如本发明所述的含义。[0037] 一些实施例中, L³为-O-, -S-, -S(=O)_t-, -C(OH)H-, -N(R¹)-或者-C(=O)-; 其中, R¹具有如本发明所述的含义。[0038] 一些实施例中, 各L独立地为-O-, -S(=O)_t-, -S-, -N(R¹)-, -CH₂-, -C(=O)-, -OC(=O)-, -C(=S)-, -C(=O)-N(R¹)-, -C(=S)-N(R¹)-或者-(CH₂)_n-C(=O)-; 其中, t, n和R¹具有如本发明所述的含义。[0039] 一些实施例中, -L³-(L)_n-为-O-, -S-, -S(=O)_t-, -C(OH)H-, -NH-, -NH-C(=O)-, -C(=O)-NH-, -C(=O)-C(=O)-或者-C(=O)-。[0040] 一些实施例中, L¹为-O-, -S(=O)_t-, -S-, -N(R^{1a})-, -CH₂-, -C(=O)-, -OC(=O)-, -C(=S)-, -C(=O)-N(R^{1a})-, -C(=S)-N(R^{1a})-或者-(CH₂)_n-C(=O)-; 其中, t, n和R^{1a}具有如本

发明所述的含义。

[0041] 一些实施例中,各 L^2 独立地为键,-O-, $-S(=O)_t-$, $-S-$, $-N(R^{1a})-$, $-CH_2-$, $-C(=O)-$, $-OC(=O)-$, $-C(=S)-$, $-C(=O)-N(R^{1a})-$, $-C(=S)-N(R^{1a})-$ 或者 $-(CH_2)_n-C(=O)-$;其中,t,n和 R^{1a} 具有如本发明所述的含义。

[0042] 一些实施例中, $-L^1-(L^2)_w-$ 为 $-NH-C(=O)-$, $-C(=O)-$, $-S(=O)_2-$, $-NH-S(=O)_2-$, $-C(=O)-NH-CH_2-$ 或 $-C(=O)-NH-$ 。

[0043] 一些实施例中,h为0,1,2,3或4。

[0044] 一些实施例中,w为0,1,2,3或4。

[0045] 一些实施例中,各n独立地为0,1,2,3或4。

[0046] 一些实施例中,各t独立地为0,1或2。

[0047] 一些实施例中,各 R^{1a} 独立地为氢, C_{1-4} 烷基,卤代 C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 烷基酰基或羟基。

[0048] 一些实施例中,各 R^1 独立地为氢, C_{1-4} 烷基,卤代 C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 烷基酰基或羟基。

[0049] 一些实施例中,各 R^2 独立地为氢,烷基,卤代烷基,羟基,硝基,氰基,卤素,羧基,烷氧基,烷氨基,烷硫基,烷基酰基,环烷基,杂环基,芳基,杂芳基,氨基烷基,氨基,羟基烷基,磺酸基,氨基磺酰基或氨基酰基。

[0050] 一些实施例中,各 R^2 独立地为氢, C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 卤代烷基,羟基,硝基,氨基,氰基,卤素,羧基, C_{1-4} 烷氧基, C_{1-4} 烷氨基, C_{1-4} 烷硫基, C_{1-4} 烷基酰基, C_{3-12} 环烷基, C_{3-9} 杂环基, C_{6-12} 芳基, C_{1-9} 杂芳基,氨基 C_{1-4} 烷基,羟基 C_{1-4} 烷基,磺酸基,氨基磺酰基或氨基酰基。

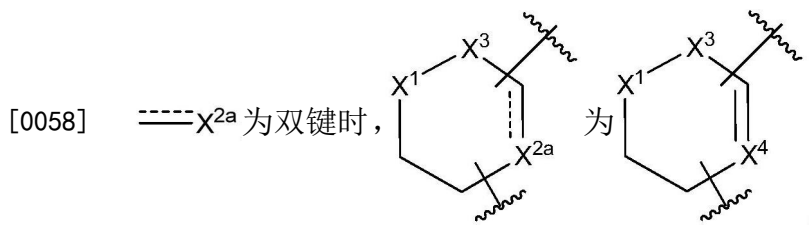
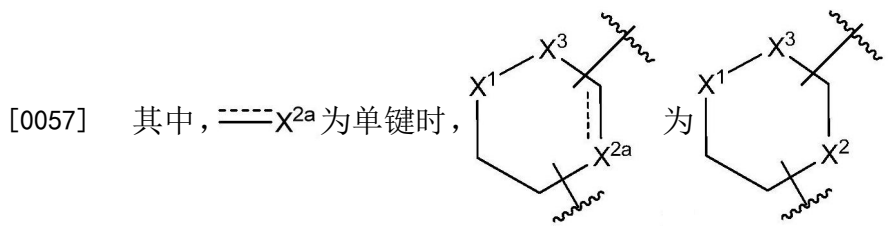
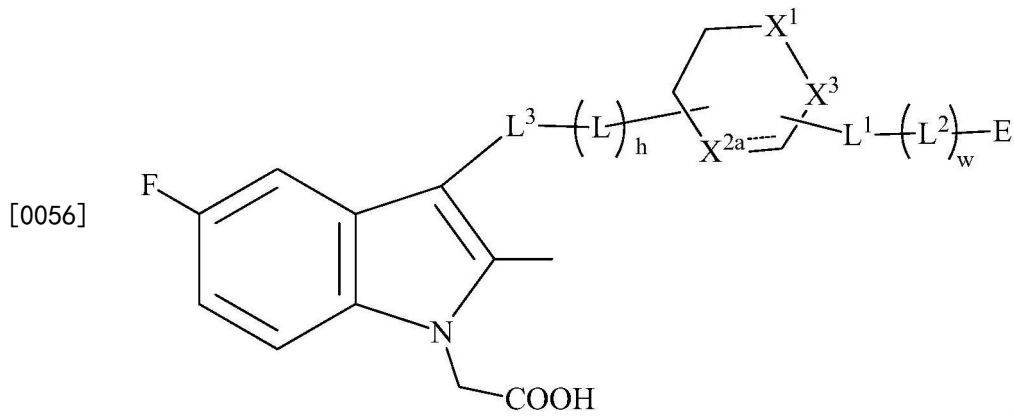
[0051] 一些实施例中,各 R^2 独立地为氢,甲基,乙基,丙基,丁基,三氟甲基,羟基,硝基,氨基,氰基,氟,氯,溴,羧基,甲氧基,乙氧基,甲氨基,乙氨基,二甲氨基,甲基酰基,氨基甲基,羟基甲基,磺酸基,氨基磺酰基或氨基酰基。

[0052] 一些实施例中,各 R^{2c} 独立地为氢,烷基,卤代烷基,羟基,硝基,氰基,卤素,羧基,烷氧基,烷氨基,烷硫基,烷基酰基,环烷基,杂环基,芳基,杂芳基,氨基烷基,氨基,羟基烷基,磺酸基,氨基磺酰基或氨基酰基。

[0053] 一些实施例中,各 R^{2c} 独立地为氢, C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 卤代烷基,羟基,硝基,氨基,氰基,卤素,羧基, C_{1-4} 烷氧基, C_{1-4} 烷氨基, C_{1-4} 烷硫基, C_{1-4} 烷基酰基, C_{3-12} 环烷基, C_{3-9} 杂环基, C_{6-12} 芳基, C_{1-9} 杂芳基,氨基 C_{1-4} 烷基,羟基 C_{1-4} 烷基,磺酸基,氨基磺酰基或氨基酰基。

[0054] 一些实施例中,各 R^{2c} 独立地为氢,甲基,乙基,丙基,丁基,三氟甲基,羟基,硝基,氨基,氰基,氟,氯,溴,羧基,甲氧基,乙氧基,甲氨基,乙氨基,二甲氨基,甲基酰基,氨基甲基,羟基甲基,磺酸基,氨基磺酰基或氨基酰基。

[0055] 一些实施例中,本发明所述的化合物,其为如式(II)所示的结构或如式(II)所示的结构的立体异构体,几何异构体,互变异构体,氮氧化物,水合物,溶剂化物,代谢产物,酯,药学上可接受的盐或它的前药,



[0059] 各 X^1 , X^2 和 X^3 独立地为 $-(CR^3R^{3a})_b-$, $-O-$, $-N(R^4)-$ 或 $-S(=O)_t-$;

[0060] X^4 为 $-C(R^3)-$ 或 $-N-$;

[0061] 各 b 独立地为0, 1, 2, 3或4;

[0062] 其中, E , h , w , L , L^1 , L^2 , L^3 , R^3 , R^{3a} , R^4 和 t 具有如本发明所述的含义。

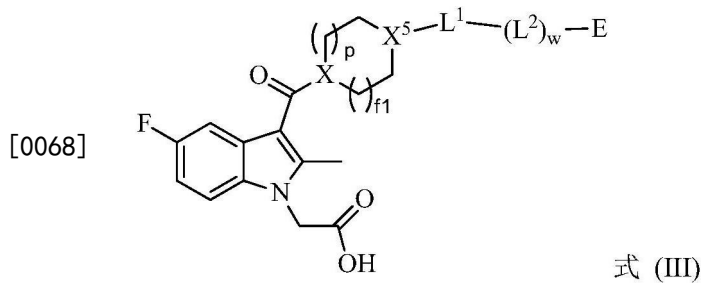
[0063] 一些实施例中, 各 R^{3a} 和 R^3 独立地为氢, C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 卤代烷基, 羟基, 硝基, 氰基, 卤素, 氨基, 羧基, C_{1-4} 烷氧基, C_{1-4} 烷基氨基, C_{1-4} 烷基硫基, C_{1-4} 烷基酰基, C_{3-12} 环烷基, C_{3-9} 杂环基, C_{6-12} 芳基, C_{1-9} 杂芳基, 氨基 C_{1-4} 烷基, 羟基 C_{1-4} 烷基, 磺酸基, 氨基磺酰基或氨基酰基。

[0064] 一些实施例中, 各 R^4 独立地为氢, C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 卤代烷基, 羟基, C_{3-12} 环烷基, C_{3-9} 杂环基, C_{6-12} 芳基, C_{1-9} 杂芳基, 氨基 C_{1-4} 烷基或羟基 C_{1-4} 烷基。

[0065] 一些实施例中, 各 R^{3a} 和 R^3 独立地为氢, 甲基, 乙基, 正丙基, 异丙基, 正丁基, 叔丁基, 羟基, 硝基, 氰基, 氟, 氯, 溴, 羧基, 甲氧基, 乙氧基, 氨基, 三氟甲基, 氨基 C_{1-4} 烷基, 羟基 C_{1-4} 烷基, 磺酸基, 氨基磺酰基或氨基酰基。

[0066] 一些实施例中, 各 R^4 独立地为氢, 甲基, 乙基, 正丙基, 异丙基, 正丁基, 叔丁基, 三氟甲基, 羟基, 氨基 C_{1-4} 烷基或羟基 C_{1-4} 烷基。

[0067] 一些实施例中, 本发明所述的化合物, 其为如式 (III) 所示的结构或如式 (III) 所示的结构的立体异构体, 几何异构体, 互变异构体, 氮氧化物, 水合物, 溶剂化物, 代谢产物, 酯, 药学上可接受的盐或它的前药,



[0069] X^5 和X各自独立地为-CH-或-N-;

[0070] 其中,p和f1各自独立地为0,1,2,3或4;

[0071] 其中, L^1 , L^2 ,w和E具有如本发明所述的含义。

[0072] 一些实施例中,本发明所述的化合物,其中,所述的药学上可接受的盐为式(I)-(III)所示化合物与无机酸、有机酸、无机碱、金属碱或有机碱形成的盐。

[0073] 一些实施例中,本发明所述的化合物,其中,所述的药学上可接受的盐为盐酸盐,氢溴酸盐,氢碘酸盐,硝酸盐,硫酸盐,硫酸氢盐,磷酸盐,乙酸盐,丙酸盐,丁酸盐,乳酸盐,甲磺酸盐,对甲苯磺酸盐,马来酸盐,苯甲酸盐,琥珀酸盐,酒石酸盐,柠檬酸盐,草酸盐,富马酸盐,牛磺酸盐,钠盐,钾盐或铵盐。

[0074] 一方面,本发明提供一种药物组合物,其包含如本发明所述的任一化合物。

[0075] 一些实施例中,本发明所述的药物组合物,进一步包含药学上可接受的载体,赋形剂,稀释剂,辅剂和媒介物的至少一种。

[0076] 一些实施例中,本发明所述的药物组合物,更进一步包含一种或多种用于治疗由CRTH2受体上的PGD₂所介导的疾病的其他活性药剂。

[0077] 另外一些实施例中,本发明所述的药物组合物,其中所述的其他活性药剂为TNF- α 抑制剂,COX-1/COX-2抑制剂,COX-2抑制剂,糖皮质激素,白介素的灭活抗体,趋化因子受体调节剂,组胺H1受体拮抗剂/抗组胺剂,白三烯D4受体拮抗剂,LTD4拮抗剂,VLA-4拮抗剂,皮质类固醇类似物,茶碱,白三烯生物合成抑制剂,环氧酶-2抑制剂,阿片类镇痛药,抗凝血剂, β -阻断剂, β -肾上腺素能激动剂,血管紧张素转化酶抑制剂,HMG-CoA还原酶抑制剂, β 2激动剂,皮质类固醇,抗组胺剂,白三烯拮抗药,抗-IgE抗体治疗剂,抗感染药,抗真菌药,免疫抑制剂,作用于其他受体的其他PGD₂拮抗剂,4型磷酸二酯酶的抑制剂,调节细胞因子产生的药物,调节Th2细胞因子IL-4和IL-5活性的药物,5-脂氧合酶抑制剂。

[0078] 又一些实施例中,本发明所述的药物组合物,其中所述的活性药剂为沙美特罗,氟替卡松,氯雷他定,孟鲁司特,奥马珠单抗,夫西地酸,克霉唑,他克莫司,吡美莫司,DP拮抗剂,西洛司特,TNF- α 转化酶(TACE)抑制剂,IL-4或IL-5的阻断性单克隆抗体或可溶性受体和齐留通。

[0079] 一方面,本发明提供一种使用本发明所述的任一化合物或本发明所述的任一药物组合物用于来制备用于防护、处理、治疗或减轻患者由CRTH2受体上PGD₂所介导的疾病的药品的用途。

[0080] 一些实施例中,本发明所述的用途,其中由CRTH2受体上PGD₂所介导的疾病为哮喘,变应性哮喘,常年性变应性鼻炎,季节性变应性鼻炎,特应性皮炎,接触性超敏反应,结肠炎,嗜酸细胞性支气管炎,食物过敏,嗜酸细胞性胃肠炎,炎性肠病,溃疡性结肠炎及克罗恩病,肥大细胞增生,自身免疫性疾病,牛皮癣,痤疮,多发性硬化病,同种异体移植排

斥,再灌注损伤,慢性阻塞性肺病,类风湿性关节炎,牛皮癣性关节炎或骨关节炎。

[0081] 另外一些实施例中,本发明所述的用途,其中所述的自身免疫性疾病为牛皮癣,多发性硬化病,同种异体移植物排斥,类风湿性关节炎,牛皮癣关节炎,全身性红斑狼疮和骨关节炎。

[0082] 另外一方面,本发明提供一种包含本发明所述的任一的化合物和一种或多种本发明任一所述的药剂作为联合制剂的联合药物制剂,同时、分别或相继用于防护、处理、治疗或减轻由CRTH2受体上PGD₂所介导的疾病的用途。

[0083] 又一方面,本发明提供一种防护、处理、治疗或减轻患者由CRTH2受体上PGD₂所介导的疾病和情况的方法,其方法包含给予有该感染疾病的患者如本发明所述的任一的化合物或本发明所述的任一的药物组合物的有效治疗量。

[0084] 再又一方面,根据本发明所述任一的化合物或本发明所述任一的药物组合物用于防护、处理、治疗或减轻患者由CRTH2受体上PGD₂所介导的疾病和情况。

[0085] 本发明详细说明书

[0086] 定义和一般术语

[0087] 现在详细描述本发明的某些实施例,其实例由随附的结构式和化学式说明。本发明意图涵盖所有的替代、修改和等同技术方案,它们均包括在如权利要求定义的本发明范围内。本领域技术人员应认识到,许多与本文所述类似或等同的方法和材料能够用于实践本发明。本发明绝不限于本文所述的方法和材料。在所结合的文献、专利和类似材料的一篇或多篇与本申请不同或相矛盾的情况下(包括但不限于所定义的术语、术语应用、所描述的技术,等等),以本申请为准。

[0088] 应进一步认识到,本发明的某些特征,为清楚可见,在多个独立的实施例中进行了描述,但也可以在单个实施例中以组合形式提供。反之,本发明的各种特征,为简洁起见,在单个实施例中进行了描述,但也可以单独或以任意适合的子组合提供。

[0089] 除非另外说明,本发明所使用的所有科技术语具有与本发明所属领域技术人员的通常理解相同的含义。本发明涉及的所有专利和公开出版物通过引用方式整体并入本发明。

[0090] 除非另外说明,应当应用本文所使用得下列定义。出于本发明的目的,化学元素与元素周期表CAS版,和《化学和物理手册》,第75版,1994一致。此外,有机化学一般原理可参考“Organic Chemistry”,Thomas Sorrell,University Science Books,Sausalito:1999,和“March’s Advanced Organic Chemistry”by Michael B.Smith and Jerry March,John Wiley&Sons,New York:2007中的描述,其全部内容通过引用并入本文。

[0091] 除非另有说明或者上下文中有明显的冲突,本文所使用的冠词“一”、“一个(种)”和“所述”旨在包括“至少一个”或“一个或多个”。因此,本文所使用的这些冠词是指一个或多个(即至少一个)宾语的冠词。例如,“一组分”指一个或多个组分,即可能有多于一个的组分被考虑在所述实施例的实施方式中采用或使用。

[0092] 术语“包含”为开放式表达,即包括本发明所指明的内容,但并不排除其他方面的内容。

[0093] 本发明所使用的立体化学定义和规则一般遵循S.P.Parker,Ed.,McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms(1984)McGraw-Hill Book Company,New York;and

Eliel, E. and Wilen, S., "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994.

[0094] 许多有机化合物以光学活性形式存在,即它们具有使平面偏振光的平面发生旋转的能力。在描述光学活性化合物时,使用前缀D和L或R和S来表示分子关于其一个或多个手性中心的绝对构型。前缀d和l或(+)和(-)是用于指定化合物所致平面偏振光旋转的符号,其中(-)或l表示化合物是左旋的。前缀为(+)或d的化合物是右旋的。一种具体的立体异构体是对映异构体,这种异构体的混合物称作对映异构体混合物。对映异构体的50:50混合物称为外消旋混合物或外消旋体,当在化学反应或过程中没有立体选择性或立体特异性时,可出现这种情况。

[0095] 本发明公开化合物的任何不对称原子(例如,碳等)都可以以外消旋或对映体富集的形式存在,例如(R)-、(S)-或(R,S)-构型形式存在。在某些实施例中,各不对称原子在(R)-或(S)-构型方面具有至少50%对映体过量,至少60%对映体过量,至少70%对映体过量,至少80%对映体过量,至少90%对映体过量,至少95%对映体过量或至少99%对映体过量。

[0096] 依据起始物料和方法的选择,本发明化合物可以以可能的异构体中的一个或它们的混合物,例如外消旋体和非对应异构体混合物(这取决于不对称碳原子的数量)的形式存在。光学活性的(R)-或(S)-异构体可使用手性合成子或手性试剂制备或使用常规技术拆分。如果化合物含有一个双键,取代基可能为E或Z构型;如果化合物中含有二取代的环烷基,环烷基的取代基可能有顺式或反式构型。

[0097] 所得的任何立体异构体的混合物可以依据组分物理化学性质上的差异被分离成纯的或基本纯的几何异构体,对映异构体,非对映异构体,例如,通过色谱法和/或分步结晶法。

[0098] 可以用已知的方法将任何所得终产物或中间体的外消旋体通过本领域技术人员熟悉的方法拆分成光学对映体,如,通过对获得的其非对映异构的盐进行分离。外消旋的产物也可以通过手性色谱来分离,如,使用手性吸附剂的高效液相色谱(HPLC)。特别地,对映异构体可以通过不对称合成制备,例如,可参考Jacques, et al., *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, New York, 1981); *Principles of Asymmetric Synthesis* (2nd Ed. Robert E. Gawley, Jeffrey Aubé, Elsevier, Oxford, UK, 2012); Eliel, E. L. *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); Wilen, S. H. *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E. L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972); *Chiral Separation Techniques: A Practical Approach* (Subramanian, G. Ed., Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany, 2007)。

[0099] 术语“互变异构体”或“互变异构形式”是指具有不同能量的可通过低能垒(low energy barrier)互相转化的结构异构体。若互变异构是可能的(如在溶液中),则可以达到互变异构体的化学平衡。例如,质子互变异构体(protontautomer)(也称为质子转移互变异构体(prototropic tautomer))包括通过质子迁移来进行的互相转化,如酮-烯醇异构化和亚胺-烯胺异构化。价键互变异构体(valence tautomer)包括通过一些成键电子的重组来进行的互相转化。酮-烯醇互变异构的具体实例是戊烷-2,4-二酮和4-羟基戊-3-烯-2-酮互

变异构体的互变。互变异构的另一个实例是酚-酮互变异构。酚-酮互变异构的一个具体实例是吡啶-4-醇和吡啶-4(1H)-酮互变异构体的互变。除非另外指出,本发明化合物的所有互变异构体形式都在本发明的范围之内。

[0100] “顺反异构体”是指分子中存在着限制碳原子自由旋转的因素,如双键(如肟类,偶氮类,烯类等)或环(如脂环);和不能自由旋转的原子上分别连有两个不同的原子或原子团。顺反异构属于构型异构体,产生的两个互不相同的异构体,分别称为顺式(cis)和反式(trans)异构体。脂环的存在使构成环的碳原子不能自由旋转,当环上至少有2个碳原子上各连有2个不同的原子或原子团时,便可能产生顺反异构。在环状化合物中,若两个相同的取代基位于环平面的同侧,则称该化合物为顺式;若两个相同的取代基位于环平面的异侧,则称该化合物为反式。尽管不同的顺反异构体有相同的官能团,但有不同的物理性质(如熔点、沸点和偶极矩等)、化学性质和生物活性。除非另外指出,本发明化合物存在的所有顺反异构体形式都在本发明的范围之内。

[0101] 像本发明所描述的,本发明的化合物可以任选地被一个或多个取代基所取代,如上面的通式化合物或者像实施例里面特殊的例子,子类,和本发明所包含的一类化合物。应了解“任选取代的”这个术语与“取代或非取代的”这个术语可以交换使用。一般而言,术语“取代的”表示所给结构中的一个或多个氢原子被具体取代基所取代。除非其他方面表明,一个任选的取代基团可以在基团各个可取代的位置进行取代。当所给出的结构式中不只一个位置能被选自具体基团的一个或多个取代基所取代,那么取代基可以相同或不同地在各个位置取代。本发明考虑的取代仅包括形成稳定化合物的取代。在一些实施例中,某些合适的任选取代基1可进一步被相应的合适任选取代基2取代。在另外一些实施例中,相应的合适的任选取代基2未被进一步取代。其中所述的取代基可以是,但并不限于:氢,烷基,卤代烷基,羟基,硝基,氰基,卤素,羧基,烷氧基,烷氨基,烷硫基,烷基酰基,环烷基,杂环基,芳基,杂芳基,氨基烷基,氨基,羟基烷基,磺酸基,磺酰胺基或氨基酰基。

[0102] 在本说明书的各部分,本发明公开化合物的取代基按照基团种类或范围公开。特别指出,本发明包括这些基团种类和范围的各个成员的每一个独立的次级组合。例如,术语“C₁₋₆烷基”特别指独立公开的甲基、乙基、C₃烷基、C₄烷基、C₅烷基和C₆烷基。

[0103] 在本发明的各部分,描述了连接取代基。当该结构清楚地需要连接基团时,针对该基团所列举的马库什变量应理解为连接基团。例如,如果该结构需要连接基团并且针对该变量的马库什基团定义列举了“烷基”或“芳基”,则应该理解,该“烷基”或“芳基”分别代表连接的亚烷基基团或亚芳基基团。

[0104] 本发明使用的术语“烷基”或“烷基基团”,表示含有1至20个碳原子,饱和的直链或支链一价烃基基团,其中,所述烷基基团可以任选地被一个或多个本发明描述的取代基所取代。除非另外详细说明,烷基基团含有1-20个碳原子。在一实施例中,烷基基团含有1-12个碳原子;在另一实施例中,烷基基团含有1-6个碳原子;在又一实施例中,烷基基团含有1-4个碳原子;还在一实施例中,烷基基团含有1-3个碳原子。烷基基团的实例包含,但并不限于,甲基,乙基,正丙基,异丙基,正丁基,异丁基,仲丁基,叔丁基,正戊基,2-戊基,3-戊基,2-甲基-2-丁基,3-甲基-2-丁基,3-甲基-1-丁基,2-甲基-1-丁基,正己基,2-己基,3-己基,2-甲基-2-戊基,3-甲基-2-戊基,4-甲基-2-戊基,3-甲基-3-戊基,2-甲基-3-戊基,2,3-二甲基-2-丁基,3,3-二甲基-2-丁基,正庚基,正辛基,等等。

[0105] 本发明使用的术语“卤素”，“卤原子”或“卤素原子”包括氟，氯，溴，碘。

[0106] 术语“杂原子”是指O、S、N、P和Si，包括N、S和P任何氧化态的形式；伯、仲、叔胺和季铵盐的形式；或者杂环中氮原子上的氢被取代的形式，例如，N（像3,4-二氢-2H-吡咯基中的N），NH（像吡咯烷基中的NH）或NR（像N-取代的吡咯烷基中的NR）。

[0107] 本发明中所使用的术语“烷氧基”，涉及到烷基，像本发明所定义的，通过氧原子连接到主要的碳链上。其中一些实施例是，烷氧基是较低级的C₁₋₃烷氧基，一些实施例包括，但并不限于，甲氧基，乙氧基，丙氧基等等。

[0108] 术语“卤代烷基”或“卤代烷氧基”表示烷基或烷氧基可以被一个或多个相同或不同卤素原子所取代的情况。其中烷基和烷氧基基团具有如本发明所述的含义，这样的实例包括，但并不限于三氟甲基，三氟甲氧基等。

[0109] 术语“烷硫基”包括C₁₋₁₀直链或支链的烷基连接到二价的硫原子上，其中烷基基团具有如本发明所述的含义。其中一些实施例是，烷硫基是较低级的C₁₋₃烷硫基，这样的实例包括，但并不限于，甲硫基(CH₃S-)，乙硫基等。

[0110] 术语“烷基酰基”包括C₁₋₁₀直链或支链的烷基连接到-C(=O)-上，其中烷基基团具有如本发明所述的含义。其中一些实施例是，烷基酰基是较低级的C₁₋₃烷基酰基，这样的实例包括，但并不限于，乙酰基，丙酰基等。

[0111] 术语“氨基酰基”是指-C(=O)NH₂。

[0112] 术语“氨基磺酰基”是指-S(=O)₂NH₂。

[0113] 术语“氨基”是指具有式-NH₂。

[0114] 术语“氨基烷基”是指具有式R' R" N-烷基的基团，其中R' 和R" 分别独立地是氢、烷基或卤代烷基。烷基具有如本发明所述的含义。其中一些实施例是，氨基烷基是较低级的氨基C₁₋₄烷基，其中一些实施例是，但不限于，氨基乙基，氨基甲基，氨基丙基等。

[0115] 术语“烷氨基”或者“烷基氨基”包括“N-烷基氨基”和“N,N-二烷基氨基”，其中氨基基团分别独立地被一个或两个烷基基团所取代，其中烷基基团具有如本发明所述的含义。其中一些实施例是，烷基氨基是一个或两个C₁₋₆烷基连接到氮原子上的较低级的烷基氨基基团。另外一些实施例是，烷基氨基是C₁₋₃的较低级的烷基氨基基团。合适的烷基氨基基团可以是单烷基氨基或二烷基氨基，这样的实例包括，但并不限于，N-甲氨基，N-乙氨基，N,N-二甲氨基，N,N-二乙氨基等等。

[0116] 术语“羟基烷基”或“羟基烷氧基”表示烷基或烷氧基可以被一个或多个羟基所取代的情况。其中烷基和烷氧基基团具有如本发明所述的含义，其中一些实施例是，羟基烷基是较低级的羟基C₁₋₄烷基，这样的实例包括，但并不限于羟基甲基，1-羟基乙基，羟基丙基，1,2-二羟基丙基，羟甲氧基，1-羟乙氧基等。

[0117] 术语“芳基”可以单独使用或作为“芳烷基”，“芳烷氧基”或“芳氧基烷基”的一大部分，可以是单环，双环，和三环的碳环体系，在本发明的某些实施例中，可以替代亚芳基使用。其中，芳基至少一个环体系是芳香族的，其中每一个环体系包含3-7个原子。术语“芳基”可以和术语“芳香环”交换使用，如芳香环可以包括苯基，萘基和蒽。视结构而定，芳基可为单价基团或二价基团（即，亚芳基）。一个或多个环上的氢原子独立任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。

[0118] 术语“杂芳基”，“杂芳环”在此处可交换使用，可以单独使用或作为“杂芳基烷基”

或“杂芳基烷氧基”的一部分,在本发明的某些实施例中,可以替代亚杂芳基使用。都是指单环,双环,三环或者四环体系,其中,双环杂芳环,三环杂芳环或者四环杂芳环体系以稠合的形式成环。其中,杂芳环体系是芳香性的,环上一个或多个原子独立任选地被杂原子所取代(杂原子选自N,O,P,S,在此S或P任选地被一个或多个氧原子所取代得到像SO,SO₂,PO,PO₂的基团)。杂芳体系可以在任何杂原子或者碳原子上连接到主结构上从而形成稳定的化合物。杂芳体系基团可以是3-7个原子组成的单环或7-10个原子组成的双环或10-15个原子组成的三环。具有7-10个原子的双环可以是二环[4,5],[5,5],[5,6]或[6,6]体系,具有10-15个原子的三环可以是三环[5,5,6],[5,6,6]或[6,5,6]体系。视结构而定,杂芳基可为单价基团或二价基团(即,亚杂芳基)。一个或多个环上的氢原子独立任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。

[0119] 另外一些实施例是,杂芳体系(包含杂芳基,杂芳环)包括以下例子,但并不限于这些例子:2-呋喃基,3-呋喃基,N-咪唑基,2-咪唑基,4-咪唑基,5-咪唑基,3-异噁唑基,4-异噁唑基,5-异噁唑基,2-噁唑基,4-噁唑基,5-噁唑基,4-甲基异噁唑-5-基,N-吡咯基,2-吡咯基,3-吡咯基,2-吡啶基,3-吡啶基,4-吡啶基,2-嘧啶基,4-嘧啶基,嘧啶-5-基,哒嗪基(如3-哒嗪基)基,2-噻唑基,4-噻唑基,5-噻唑基,四唑基(如5-四唑基),三唑基(如2-三唑基和5-三唑基),2-噻吩基,3-噻吩基,吡唑基(如2-吡唑基),异噻唑基,1,2,3-噁二唑基,1,2,5-噁二唑基,1,2,4-噁二唑基,1,2,3-三唑基,1,2,3-硫代二唑基,1,3,4-硫代二唑基,1,2,5-硫代二唑基,1,3,4-噻二唑-2-基,吡嗪基,吡嗪-2-基,1,3,5-三嗪基,苯并[d]噻唑-2-基,咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基,苯并咪唑基,苯并恶唑基,喹啉基,1,8-二氮杂萘基,苯并呋喃基,苯并噻吩基,苯并噻唑基,吡啶(如2-吡啶基)基,嘌呤基,喹啉基(如2-喹啉基,3-喹啉基,4-喹啉),异喹啉基(如1-异喹啉基,3-异喹啉基或4-异喹啉基),四氢萘基,苯并吡唑基,吡啶基,苯并咪唑基,苯并吡啶基,苯并异噁唑基,苯并硫代吡喃基,苯并噁唑基,苯并噻唑基,β-咔啉基,咔唑基,邻二氮杂萘基,二苯并呋喃基,咪唑并吡啶基,咪唑并噻唑基,吡啶基,吡啶基,吡啶基,异苯并噻唑基,异二氢吡啶基,异喹啉基,异噻唑烷基,异噻唑基,萘啶基,噁唑烷基,噁唑并吡啶基,噁唑基,茶嵌二氮苯基,菲啶基,菲绕啉基,吩吡嗪基,吩嗪基,吩噻嗪基,吩噁嗪基,酞嗪基,蝶啶基,吡啶并吡啶基,喹啉基,喹噁啉基,硫代苯基,三嗪基,2H-吡咯并[3,4-c]吡啶基,吡唑并[2',1':2,3]恶唑并[4,5-c]吡啶基,咪唑并[2',1':2,3]噻唑并[4,5-b]吡啶基,咪唑并[2',1':2,3]噻唑并[5,4-b]吡啶基,咪唑并[2',1':2,3]噻唑并[4,5-c]吡啶基等。

[0120] 术语“碳环基”或“环状脂肪族”,“碳环”,“环烷基”是指一价或多价,非芳香族,饱和或部分不饱和环,且不包含杂原子,其中包括3-12个碳原子的单环或7-12个碳原子的二环或三环。具有7-12个原子的双碳环可以是二环[4,5],[5,5],[5,6]或[6,6]体系,同时具有9或10个原子的双碳环可以是二环[5,6]或[6,6]体系。视结构而定,“碳环基”或“环状脂肪族”,“碳环”,“环烷基”可为单价基团或二价基团,即在本发明的某些实施例中,可以替代或做为亚碳环基,亚环烷基使用。合适的环状脂肪族基团包括,但并不限于,环烷基,环烯基和环炔基。环状脂肪族基团的实例进一步包括,但绝不限于,环丙基,环丁基,环戊基,1-环戊基-1-烯基,1-环戊基-2-烯基,1-环戊基-3-烯基,环己基,1-环己基-1-烯基,1-环己基-2-烯基,1-环己基-3-烯基,环己二烯基,环庚基,环辛基,环壬基,环癸基,环十一烷基,环十二烷基,金刚烷基等等。一个或多个环上的氢原子独立任选地被一个或多个本发明所描述

的取代基所取代。

[0121] 术语“亚环烷基”是指二价的非芳香族，饱和或部分不饱和环，且不包含杂原子，其中包括3-12个碳原子的单环或7-12个碳原子的二环或三环。二环体系可以是[4,5]，[5,5]，[5,6]或[6,6]体系。一些实施例中，亚环烷基为4-7个碳原子的饱和单环或部分不饱和单环，又一些实施例中，亚环烷基为6个碳原子的饱和单环或含有一个不饱和度的单环。亚环烷基的实例包括，但不限于，亚环丙基，亚环丁基，亚环戊基，1-亚环戊基-1-烯基，1-亚环戊基-2-烯基，1-亚环戊基-3-烯基，亚环己基，1-亚环己基-1-烯基，1-亚环己基-2-烯基，1-亚环己基-3-烯基，亚环己二烯基，亚环庚基，亚环辛基，亚环壬基，亚环癸基，亚环十一烷基，亚环十二烷基，亚金刚烷基等。一个或多个环上的氢原子独立任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。

[0122] 术语“杂环基”，“杂环”，“杂脂环族”或“杂环的”在此处可交换使用，都是指单环，二环，三环或者四环体系，其中环上一个或多个原子独立任选地被杂原子所替代，环可以是完全饱和的或包含一个或多个不饱和度，但绝不是芳香族类。视结构而定，“杂环基”，“杂环”，“杂脂环族”可为单价基团或二价基团，即在本发明的某些实施例中，可以替代或做为亚杂环基使用。杂环体系可以在任何杂原子或者碳原子上连接到主结构上从而形成稳定的化合物。一个或多个环上的氢原子独立任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。其中一些实施例是，“杂环基”，“杂环”，“亚杂环基”“杂脂环族”或“杂环的”基团是3-7元环的单环(1-6个碳原子和选自N,O,P,S的1-3个杂原子；当所述的环为三元环时，其中只有一个杂原子)或7-10个原子组成的二环(4-9个碳原子和选自N,O,P,S的1-3个杂原子)。

[0123] “杂环基”可以是碳基或杂原子基。“杂环基”同样也包括杂环基团与饱和或部分不饱和环或杂环并合所形成的基团。杂环的实例包括，但并不限于，1,2,3,6-四氢吡啶基、哌啶基、哌嗪基、吡咯烷基、四氢呋喃基、二氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢吡喃基、二氢吡喃基、四氢噻喃基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、硫杂环丁基、高哌啶基、环氧丙基、氮杂环庚基、氧杂环庚基、硫杂环庚基、N-吗啉基、2-吗啉基、3-吗啉基、硫代吗啉基、高哌嗪基、氧氮杂卓基、二氮杂卓基、硫氮杂卓基、吡咯啉-1-基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、二氢吡啶基、2H-吡喃基、4H-吡喃基、二氧杂环己基、1,3-二氧戊基、二噻烷基、二噻茂烷基、二氢噻吩基、1,2,3,4-四氢异喹啉基、六氢-2H-[1,4]二氧芑[2,3-c]吡咯基、2,3,3a,7a-四氢-1H-异吡啶基、1,2,3,4-四氢喹啉基、二氧杂环己基、3,7-二氮杂双环[3.3.0]辛烷基、2,6-二氮杂双环[3.3.0]辛烷基、2,7-二氮杂双环[3.3.0]辛烷基、2,8-二氮杂双环[4.3.0]壬烷基、3-氧-8-氮杂双环[4.3.0]壬烷基、2-氧-8-氮杂双环[4.3.0]壬烷基、2,8-二氮-5-氧杂双环[4.3.0]壬烷基、4,9-二氮杂双环[4.3.0]壬烷基、2,9-二氮杂双环[4.3.0]壬烷基、3,8-二氮杂双环[4.3.0]壬烷基、3,7-二氮杂双环[4.3.0]壬烷基、3,9-二氮杂双环[4.3.0]壬烷基、3-氧-8-氮杂双环[4.3.0]壬烷基、3-硫-8-氮杂双环[4.3.0]壬烷基、5,6-二氢-4H-吡咯并[3,4-c]异恶唑基、[1,2,4]三氮唑[4,3-a]并哌啶基、异恶唑并[4,3-c]哌啶基、4,5,6,7-四氢异恶唑并[3,4-c]吡啶基、[1,2,4]三氮唑并[4,3-a]哌嗪基、2-氧-7-氮杂双环[4.4.0]癸烷基、1,5-二氧-9-氮杂双环[4.4.0]癸烷基、3-氮杂双环[4.4.0]癸烷基、5-苄基-2-氧-5,8-二氮杂双环[4.3.0]壬烷基、2,7-二氮杂十氢萘基、2-氧-8-氮杂双环[4.4.0]癸烷基、2-氧-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷基、2-硫代-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷基、2-氧代-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷基、2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷基、4-氮杂螺[2.4]庚烷基、4-氧杂螺[2.4]庚烷基、5-氮杂螺

[2.4]庚烷基、2-氮杂螺[4.5]癸烷基、2-氮杂螺[3.3]庚烷基、2-氮杂螺[4.4]壬烷基、3-氮杂螺[5.4]癸烷基、2-氧-6-氮杂螺[3.3]庚烷基、2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷基、2-硫-6-氮杂螺[3.3]庚烷基2-一氧化物、2-硫-6-氮杂螺[3.3]庚烷基2,2-二氧化物等等。

[0124] 术语“亚杂环基”指单环,双环,三环或者四环体系,其中环上一个或多个原子独立任选地被杂原子所取代,环可以是完全饱和的或包含一个或多个不饱和度,但绝不是芳香族类。亚杂环基为二价基团,杂环体系可以在任何杂原子或者碳原子上连接到主结构上从而形成稳定的化合物。一个或多个环上的氢原子独立任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。其中一些实施例是,“亚杂环基”基团是3-7元环的单环(1-6个碳原子和选自N,O,P,S的1-3个杂原子,在此S或P任选地被一个或多个氧原子所取代得到像SO,SO₂,PO,PO₂的基团;当所述的环为三元环时,其中只有一个杂原子)或7-10个原子组成的双环(4-9个碳原子和选自N,O,P,S的1-3个杂原子,在此S或P任选地被一个或多个氧原子所取代得到像SO,SO₂,PO,PO₂的基团)。一些实施例中,亚杂环基为4-7个原子的饱和单环或部分不饱和单环,又一些实施例中,亚杂环基为6个原子的饱和单环或含有一个不饱和度的单环。

[0125] “亚杂环基”可以是碳基或杂原子基。“亚杂环基”同样也包括杂环基团与饱和或部分不饱和环或杂环并合所形成的基团。亚杂环基的实例包括,但并不限于,1,2,3,6-四氢亚吡啶基、亚哌啶基、亚哌嗪基、亚吡咯烷基、亚四氢呋喃基、亚二氢呋喃基、亚四氢噻吩基、亚四氢吡喃基、亚二氢吡喃基、亚四氢噻喃基、亚氮杂环丁基、亚氧杂环丁基、亚硫杂环丁基、亚高哌啶基、亚环氧丙基、亚氮杂环庚基、亚氧杂环庚基、亚硫杂环庚基、亚N-吗啉基、亚2-吗啉基、亚3-吗啉基、亚硫代吗啉基、亚高哌嗪基、亚4-甲氧基-哌啶-1-基、亚氧氮杂卓基、亚二氮杂卓基、亚硫氮杂卓基、亚吡咯啉-1-基、亚2-吡咯啉基、亚3-吡咯啉基、亚二氢吡啶基、亚2H-吡喃基、亚4H-吡喃基、亚二氧杂环己基、亚1,3-二氧戊基、亚二噻烷基、亚二噻茂烷基、亚二氢噻吩基、亚1,2,3,4-四氢异喹啉基、亚1,2,6-噻二嗪烷1,1-二氧-2-基、亚六氢-2H-[1,4]二氧芑[2,3-c]吡咯基、亚二氢吡啶基、亚二氢吡啶基、亚二氢噻啶基、亚二氢吡咯基、亚1,4-二噻烷基、亚吗啉基、亚十氢吡啶基、亚2-氧-8-氮杂双环[4.3.0]壬烷基、亚2,8-二氮-5-氧杂双环[4.3.0]壬烷基、亚4,9-二氮杂双环[4.3.0]壬烷基、亚2,9-二氮杂双环[4.3.0]壬烷基、亚3-氧代-2,4,8-三氮杂双环[4.3.0]壬烷基、亚3-氧代-4-氧-2,8-二氮杂双环[4.3.0]壬烷基、亚3-氧代-2,8-二氮杂双环[4.3.0]壬烷基、亚3,8-二氮杂双环[4.3.0]壬烷基、亚3,7-二氮杂双环[4.3.0]壬烷基、亚3,9-二氮杂双环[4.3.0]壬烷基、亚3-氧-8-氮杂双环[4.3.0]壬烷基、亚3-硫-8-氮杂双环[4.3.0]壬烷基、亚5,6-二氢-4H-吡咯并[3,4-c]异恶唑基、亚[1,2,4]三氮唑[4,3-a]并哌啶基、亚异恶唑并[4,3-c]哌啶基、亚4,5,6,7-四氢异恶唑并[3,4-c]吡啶基、亚[1,2,4]三氮唑并[4,3-a]哌嗪基、亚2-氧代-3-氧-8-氮杂双环[4.3.0]壬烷基、亚2-氧-7-氮杂双环[4.4.0]癸烷基、亚1,5-二氧-9-氮杂双环[4.4.0]癸烷基、亚3-氮杂双环[4.4.0]癸烷基、亚2,7-二氮杂十氢萘基、亚2-氧-8-氮杂双环[4.4.0]癸烷基、亚2-氧-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷基、亚5-氮杂螺[2.4]庚烷基、亚2-氮杂螺[4.5]癸烷基、亚2-氮杂螺[3.3]庚烷基、亚2-氮杂螺[4.4]壬烷基、亚3-氮杂螺[5.4]癸烷基、亚2-氧-6-氮杂螺[3.3]庚烷基、亚2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷基、亚2-硫-6-氮杂螺[3.3]庚烷基2-一氧化物、亚2-硫-6-氮杂螺[3.3]庚烷基2,2-二氧化物等等。

[0126] 术语“稠合双环”,“稠环”,“稠合双环基”或“稠环基”表示饱和或不饱和的稠环体系,涉及到非芳香族的双环体系,至少有一个环是非芳香性的。视结构而定,“稠合双环”,

“稠环”，“稠合双环基”或“稠环基”可为单价或二价基团，即在本发明的某些实施例中，可以替代或做为亚稠合双环基使用。这样的体系可以包含独立的或共轭的不饱和状态，但其核心结构不包含芳香环或芳杂环（但是芳香族可以作为其上的取代基）。稠合双环中的每一个环要么是碳环要么是杂脂环族，这样的实例包括，但不限于，六氢-呋喃[3,2-b]呋喃基，2,3,3a,4,7,7a-六氢-1H-茛基，7-氮杂双环[2.2.1]庚烷基，稠合双环[3.3.0]辛烷基，稠合双环[3.1.0]己烷基，1,2,3,4,4a,5,8,8a-八氢萘基，这些都包含在稠合双环的体系之内。一个或多个环上的氢原子独立任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。

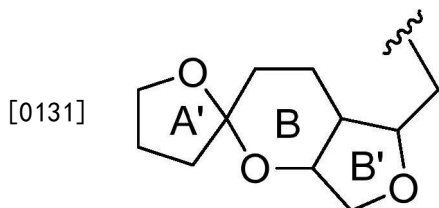
[0127] 术语“稠合杂双环基”表示饱和或不饱和的稠环体系，涉及到非芳香族的双环体系，至少有一个环是非芳香性的。这样的体系可以包含独立的或共轭的不饱和状态，但其核心结构不包含芳香环或芳杂环（但是芳香族可以作为其上的取代基）。视结构而定，“稠合杂双环基”可为单价或二价基团，即在本发明的某些实施例中，可以替代或做为亚稠合杂双环基使用。且至少一个环体系包含一个或多个杂原子，其中每一个环体系包含3-7个原子组成的环，即包含1-6个碳原子和选自N,O,P,S的1-3个杂原子，在此S或P任选地被一个或多个氧原子所取代得到像SO,SO₂,PO,PO₂的基团，另外，碳原子也可以被氧代形成-C(=O)-；这样的实例包括，但不限于，六氢-2H-[1,4]二氧芘[2,3-c]吡咯基，3-氮杂双环[3.3.0]辛烷基，3-甲基-3,7-二氮杂双环[3.3.0]辛烷基，8-氮杂双环[4.3.0]壬烷基，8-氮杂双环[4.3.0]壬烷3-基，3-氮杂双环[4.3.0]壬烷-3-基，1,5-二氧-8-氮杂双环[4.3.0]壬烷基，(1R,6S)-2,5-二氧-8-氮杂双环[4.3.0]壬烷基，(1R,6R)-2,5-二氧-8-氮杂双环[4.3.0]壬烷基，异吡啶啉基，1,2,3,4-四氢喹啉基，(1S,5S)-1-羟基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷基，(1R,5S)-1-羟基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷基，(1R,5S)-1-N,N-二甲基氨基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷基，(1S,5R,6R)-1-甲基-6-醇-3-氮杂双环[3.2.0]庚烷基，3-氮-7-氧杂双环[3.3.0]辛烷基，3,7-二氮杂双环[3.3.0]辛烷基，2,6-二氮杂双环[3.3.0]辛烷基，2,7-二氮杂双环[3.3.0]辛烷基，2,8-二氮杂双环[4.3.0]壬烷基，3-氧-8-氮杂双环[4.3.0]壬烷基，2-氧-8-氮杂双环[4.3.0]壬烷基，2,8-二氮-5-氧杂双环[4.3.0]壬烷基，2,7-二氮杂十氢萘基或2-氧-8-氮杂双环[4.4.0]癸烷基等。一个或多个环上的氢原子独立任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。

[0128] 术语“桥双环基”表示饱和或不饱和的桥环体系，涉及到非芳香族的双环体系。这样的体系可以包含独立的或共轭的不饱和状态，但其核心结构不包含芳香环或杂芳环（但是芳香族可以作为其上的取代基）。其中每一个环体系包含3-7个原子，这样的实例包括，但不限于，双环[2.2.1]庚烷基，2-甲基-杂二环[2.2.1]庚烷基，等。一个或多个环上的氢原子独立任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。

[0129] 术语“桥杂双环基”表示饱和或不饱和的桥环体系，涉及到非芳香族的双环体系。视结构而定，“桥杂双环基”可为单价基团或二价基团，即在本发明的某些实施例中，可以替代或做为亚桥杂双环基使用。这样的体系可以包含独立的或共轭的不饱和状态，但其核心结构不包含芳香环或芳杂环（但是芳香族可以作为其上的取代基）。且至少一个环体系包含一个或多个杂原子，其中每一个环体系包含3-7个原子，即包含1-6个碳原子和选自N,O,P,S的1-3个杂原子，在此S或P任选地被一个或多个氧原子所取代得到像SO,SO₂,PO,PO₂的基团，另外，碳原子也可以被氧代形成-C(=O)-；这样的实例包括，但不限于2-氧-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷基，2-硫代-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷基，2-氧代-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷基，

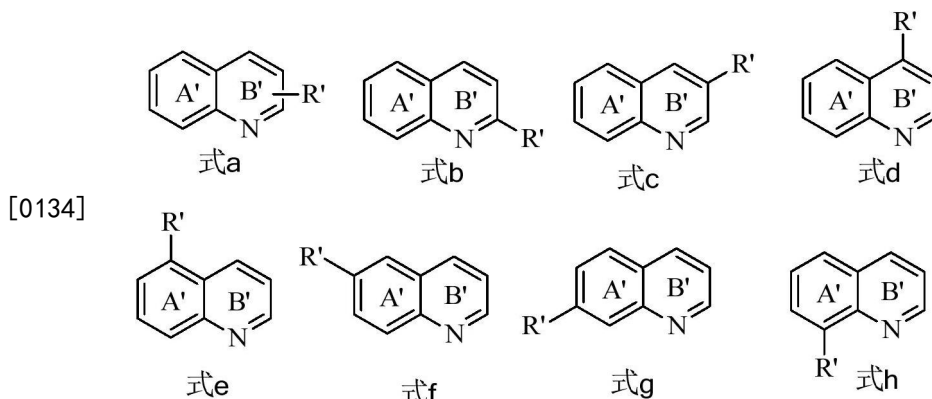
2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷基,2-甲基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷基等。一个或多个环上的氢原子独立任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。

[0130] 术语“螺环基”,“螺环”,“螺双环基”,“螺双环”表示一个环起源于另一个环上特殊的环状碳。例如,像下面所描述的,一个饱和的桥环体系(环B和B')被称为“稠合双环”,反之环A'和环B在两个饱和的环体系中共享一个碳原子,则被称为“螺环”。螺环里面的每一个环要么是碳环要么是杂脂环族。这样的实例包括,但并不限于,4-氮杂螺[2.4]庚烷-5-基,4-氧杂螺[2.4]庚烷-5-基,5-氮杂螺[2.4]庚烷-5-基,螺[2.4]庚烷基,螺[4.4]壬烷基,7-羟基-5-氮杂螺[2.4]庚烷-5-基等。一个或多个环上的氢原子独立任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。

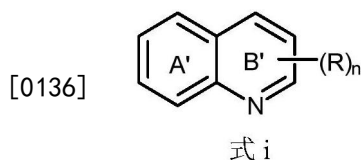


[0132] 术语“螺杂双环基”表示一个环起源于另一个环上特殊的环状碳。例如,像上面所描述的,一个饱和的桥环体系(环B和B')被称为“稠合双环”,反之环A'和环B在两个饱和的环体系中共享一个碳原子,则被称为“螺环”。且至少一个环体系包含一个或多个杂原子,其中每一个环体系包含3-7个原子,即包含1-6个碳原子和选自N,O,P,S的1-3个杂原子,在此S或P任选地被一个或多个氧原子所取代得到像SO,SO₂,PO,PO₂的基团,这样的实例包括,但并不限于4-氮杂螺[2.4]庚烷基,4-氧杂螺[2.4]庚烷基,5-氮杂螺[2.4]庚烷基,2-氮杂螺[4.5]癸烷基,2-氮杂螺[3.3]庚烷基,2-氮杂螺[4.4]壬烷基,3-氮杂螺[5.4]癸烷基,2-甲基-2-氮杂螺[3.3]庚烷基,2-氧-6-氮杂螺[3.3]庚烷基,2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷基,2-硫-6-氮杂螺[3.3]庚烷基2-一氧化物,2-硫-6-氮杂螺[3.3]庚烷基2,2-二氧化物等。一个或多个环上的氢原子独立任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。

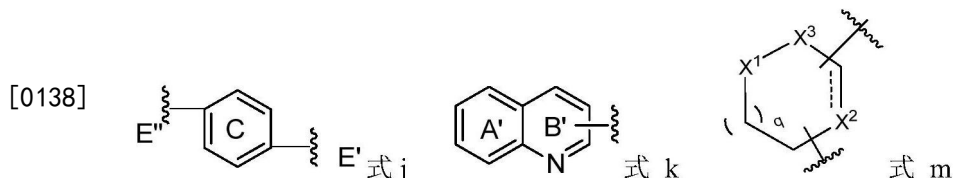
[0133] 如本发明所描述,取代基R由一个键连接到中心的环上形成的环体系代表取代基R可以在环上任何可取代或任何合理的位置进行取代。例如,式a代表A'环或B环上任何可能被取代的位置均可被R取代,如式b,式c,式d,式e,式f,式g,和式h所示。



[0135] 如本发明所描述,取代基(R)_n由一个键连接到中心的环上形成的环体系代表n个取代基R可以在环上任何可取代的位置进行取代。例如,式i代表A'环或B'环上任何可能被取代的位置均可被n个R取代。



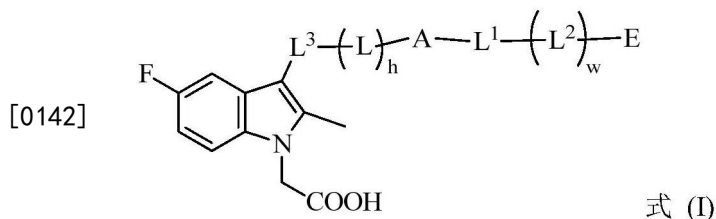
[0137] 像本发明所描述的,环C上有两个连接点可与分子其余部分相连,例如,如式j所示,表示既可以是E''端也可以是E'端与分子的其余部分相连,即两端的连接方式可以互换。



[0139] 如本发明所描述,附着点可以在环上任何可连接的位置与分子其余部分连接。例如,式k代表A'环或B'环上任何可能被连接的位置均可作为连接的点。

[0140] 如本发明所描述,附着点可以在环上任何可连接的位置与分子其余部分连接,同时连接的两端可以互换。例如,式m代表环上任何可能被连接的位置均可作为连接的点,同时连接点的两端可以互换。式中的虚线表示可有可无。

[0141] 如本发明所描述,通式(I)中出现的“ $-(L^2)_w-$ ”表示,当w取不同的值时,有不同个数的 L^2 ,且每个 L^2 独立的代表相同或不同基团。例如,当w为3时,则 L^2 有三个相同或不同的基团,例如, L^2 可任意的代表 $-NH-$, $-C(=O)-$ 和 $-CH_2-$ 。此时实施例中, $-(L^2)_w-$ 为 $-C(=O)-NH-CH_2-$, $-CH_2-C(=O)-NH-$ 或其他这三个基团的组合。



[0143] 另外,需要说明的是,除非以其他方式明确指出,在本发明中所采用的描述方式“各…独立地为”与“…各自独立地为”和“…独立地为”可以互换,均应做广义理解,其既可以是指在不同基团中,相同符号之间所表达的具体选项之间互相不影响,也可以表示在相同的基团中,相同符号之间所表达的具体选项之间互相不影响。例如,式i代表A'环或B'环上任何可能被取代的位置均可被n个R取代,其中,各个R各自独立地选自相同或不同的基团。又例如,式(I)中,各个 L^2 可以取相同或不同的基团。

[0144] 本发明的“水合物”是指本发明所提供的化合物或其盐,其还包括化学量或非化学当量通过非共价分子间力结合的水,也可说是溶剂分子是水所形成的缔合物。

[0145] 本发明的“溶剂化物”是指一个或多个溶剂分子与本发明的化合物所形成的缔合物。形成溶剂化物的溶剂包括,但并不限于,水,异丙醇,乙醇,甲醇,二甲亚砜,乙酸乙酯,乙酸,氨基乙醇。

[0146] 本发明的“酯”是指含有羟基的式(I)-(III)化合物可形成体内可水解的酯。这样的酯是例如在人或动物体内水解产生母体醇的药学上可接受的酯。含有羟基的式(I)-(III)化合物体内可水解的酯的基团包括,但不限于,磷酸基,乙酰氧基甲氧基,2,2-二甲氧基丙酰氧基甲氧基,烷酰基,苯甲酰基,苯乙酰基,烷氧基羰基,二烷基氨基甲酰基和N-(二

烷基氨基乙基)-N-烷基氨基甲酰基等。

[0147] 本发明的“氮氧化物”是指当化合物含几个胺官能团时,可将1个或大于1个的氮原子氧化形成N-氧化物。N-氧化物的特殊实例是叔胺的N-氧化物或含氮杂环氮原子的N-氧化物。可用氧化剂例,如过氧化氢或过酸(例如过氧羧酸)处理相应的胺形成N-氧化物(参见 *Advanced Organic Chemistry*, Wiley Interscience, 第4版, Jerry March, pages)。尤其是, N-氧化物可用 L.W. Deady 的方法制备 (*Syn. Comm.* 1977, 7, 509-514), 其中例如在惰性溶剂, 例如二氯甲烷中, 使胺化合物与间氯过氧苯甲酸 (MCPBA) 反应。

[0148] 化合物可存在多种不同几何异构体和互变异构体, 所述式 (I) - (III) 化合物包括所有此类形式。为避免疑惑, 当化合物以几种几何异构体或互变异构体之一存在并且只具体描述或显示一种时, 显然所有其它形式包括在式 (I) - (III) 中。

[0149] 本发明所使用的术语“前药”, 代表一个化合物在体内转化为式 (I) - (III) 所示的化合物。这样的转化受前体药物在血液中水解或在血液或组织中经酶转化为母体结构的影响。本发明前体药物类化合物可以是酯, 在现有的发明中酯可以作为前体药物的有苯酯类, 脂肪族 (C₁₋₂₄) 酯类, 酰氧基甲基酯类, 碳酸酯, 氨基甲酸酯类和氨基酸酯类。例如本发明里的一个化合物包含羟基, 即可以将其酰化得到前体药物形式的化合物。其他的前体药物形式包括磷酸酯, 如这些磷酸酯类化合物是经母体上的羟基磷酸化得到的。关于前体药物完整的讨论可以参考以下文献: T. Higuchi and V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems*, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, J. Rautio et al, *Prodrugs: Design and Clinical Applications*, Nature Review Drug Discovery, 2008, 7, 255-270, and S. J. Hecker et al, *Prodrugs of Phosphates and Phosphonates*, Journal of Medicinal Chemistry, 2008, 51, 2328-2345。

[0150] 除非其他方面表明, 本发明的化合物的所有互变异构形式都包含在本发明的范围之内。另外, 除非其他方面表明, 本发明所描述的化合物的结构式包括一个或多个不同的原子的富集同位素。

[0151] “代谢产物”是指具体的化合物或其盐在体内通过代谢作用所得到的产物。一个化合物的代谢产物可以通过所属领域公知的技术来进行鉴定, 其活性可以通过如本发明所描述的那样采用试验的方法进行表征。这样的产物可以通过给药化合物经过氧化, 还原, 水解, 酰氨化, 脱酰氨作用, 酯化, 脱脂作用, 酶裂解等等方法得到。相应地, 本发明包括化合物的代谢产物, 包括将本发明的化合物与哺乳动物充分接触一段时间所产生的代谢产物。

[0152] 本发明化合物的各种药学上可接受的盐形式都是有用的。术语“药学上可接受的盐”是指那些盐形式对于制药化学家而言是显而易见的, 即它们基本上无毒并能提供所需的药代动力学性质、适口性、吸收、分布、代谢或排泄。其他因素, 在性质上更加实用, 对于选择也很重要, 这些是: 原材料的成本、结晶的容易、产率、稳定性、吸湿性和结果原料药的流动性。简单地讲, 药物组合物可以通过有效成分与药学上可接受的载体制备得到。

[0153] 本发明所使用的“药学上可接受的盐”是指本发明的化合物的有机盐和无机盐。药学上可接受的盐在所属领域是为我们所熟知的, 如文献: S.M. Berge et al., describe pharmaceutically acceptable salts in detail in *J. Pharmaceutical Sciences*, 66: 1-19, 1977. 所记载的。药学上可接受的无毒的酸形成的盐包括, 但并不限于, 与氨基基团反

应形成的无机酸盐有盐酸盐, 氢溴酸盐, 磷酸盐, 硫酸盐, 高氯酸盐, 和有机酸盐如乙酸盐, 草酸盐, 马来酸盐, 酒石酸盐, 柠檬酸盐, 琥珀酸盐, 丙二酸盐或通过书籍文献上所记载的其他方法如离子交换法来得到这些盐。其他药学上可接受的盐包括己二酸盐, 苹果酸盐, 2-羟基丙酸盐, 藻酸盐, 抗坏血酸盐, 天冬氨酸盐, 苯磺酸盐, 苯甲酸盐, 重硫酸盐, 硼酸盐, 丁酸盐, 樟脑酸盐, 樟脑磺酸盐, 环戊基丙酸盐, 二葡萄糖酸盐, 十二烷基硫酸盐, 乙磺酸盐, 甲酸盐, 反丁烯二酸盐, 葡庚糖酸盐, 甘油磷酸盐, 葡萄糖酸盐, 半硫酸盐, 庚酸盐, 己酸盐, 氢碘酸盐, 2-羟基-乙磺酸盐, 乳糖醛酸盐, 乳酸盐, 月桂酸盐, 月桂基硫酸盐, 丙二酸盐, 甲磺酸盐, 2-萘磺酸盐, 烟酸盐, 硝酸盐, 油酸盐, 棕榈酸盐, 扑酸盐, 果胶酸盐, 过硫酸盐, 3-苯基丙酸盐, 苦味酸盐, 特戊酸盐, 丙酸盐, 硬脂酸盐, 硫氰酸盐, 对甲苯磺酸盐, 十一酸盐, 戊酸盐, 等等。通过适当的碱得到的盐包括碱金属, 碱土金属, 铵和 $N^+(C_{1-4}\text{烷基})_4$ 的盐。本发明也拟构思了任何所包含N的基团的化合物所形成的季铵盐。水溶性或油溶性或分散产物可以通过季铵化作用得到。碱金属或碱土金属盐包括钠, 锂, 钾, 钙, 镁, 等等。药学上可接受的盐进一步包括适当的、无毒的铵, 季铵盐和抗平衡离子形成的胺阳离子, 如卤化物, 氢氧化物, 羧化物, 硫酸化物, 磷酸化物, 硝酸化物, C_{1-8} 磺酸化物 and 芳香磺酸化物。胺盐, 例如但不限于N, N'-二苄基乙二胺, 氯普鲁卡因, 胆碱, 氨, 异丙胺, 苄星青霉素 (benzathine), 胆碱盐 (choline), 赖氨酸, 葡甲胺 (meglumine), 哌嗪, 氨丁三醇, 二乙醇胺和其它烷基胺, 乙二胺, N-甲基还原葡糖胺, 普鲁卡因, N-苄基苯乙胺, 1-对-氯苄基-2-吡咯烷-1'-基甲基-苯并咪唑, 二乙胺和其它烷基胺, 哌嗪和三(羟甲基)氨基甲烷; 碱土金属盐, 例如但不限于钡, 钙和镁; 过渡金属盐, 例如但不限于锌。

[0154] 如本发明所使用的术语“治疗”任何疾病或病症, 在其中一些实施例中指改善疾病或病症(即减缓或阻止或减轻疾病或其至少一种临床症状的发展)。在另一些实施例中, “治疗”指缓和或改善至少一种身体参数, 包括可能不为患者所察觉的身体参数。在另一些实施例中, “治疗”指从身体上(例如稳定可察觉的症状)或生理学上(例如稳定身体的参数)或上述两方面调节疾病或病症。在另一些实施例中, “治疗”指预防或延迟疾病或病症的发作、发生或恶化。

[0155] 本发明所使用的“炎性疾病”是指由于过度或失控的炎性响应所导致的过度的炎性症状、宿主组织损害或组织功能丧失的任何疾病, 紊乱或症状。“炎性疾病”还指受白细胞流入和/或嗜中性粒细胞趋化性介导的病理学状态。

[0156] 本发明所使用的“炎症”是指由组织受损或破坏引起的局部保护性响应, 它用于破坏、稀释或隔开(隔绝)有害的物质和受损的组织。炎症与白细胞流入和/或嗜中性粒细胞趋化性有显著的联系。炎症可以产生于病原性生物体和病毒的感染以及非传染性方式, 如心肌梗塞或中风后的创伤或再灌注, 对外来抗原的免疫应答和自身免疫应答。因此, 可以用本发明公开化合物治疗的炎性疾病包括: 与特异性防御系统反应以及非特异性防御系统反应相关的疾病。

[0157] 本发明的可药用盐可以用常规化学方法由母体化合物、碱性或酸性部分来合成。一般而言, 该类盐可以通过使这些化合物的游离酸形式与化学计量的适宜碱(如Na、Ca、Mg或K的氢氧化物、碳酸盐、碳酸氢盐等)反应或者通过使这些化合物的游离碱形式与化学计量的适宜酸反应来进行制备。该类反应通常在水或有机溶剂或二者的混合物中进行。一般地, 在适当的情况中, 需要使用非水性介质如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈。在

例如“Remington's Pharmaceutical Sciences”,第20版,Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985);和“药用盐手册:性质、选择和应用(Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use)”, Stahl and Wermuth(Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002)中可找到另外一些适宜盐的列表。

[0158] 另外,本发明公开的化合物、包括它们的盐,也可以以它们的水合物形式或包含其溶剂(例如乙醇、DMSO,等等)的形式得到,用于它们的结晶。本发明公开化合物可以与药学上可接受的溶剂(包括水)固有地或通过设计形成溶剂化物;因此,本发明旨在包括溶剂化的和未溶剂化的形式。

[0159] 本发明给出的任何结构式也意欲表示这些化合物未被同位素富集的形式以及同位素富集的形式。同位素富集的化合物具有本发明给出的通式描绘的结构,除了一个或多个原子被具有所选择原子量或质量数的原子替换。可引入本发明化合物中的示例性同位素包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟和氯的同位素,如 ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl 和 ^{125}I 。

[0160] 另一方面,本发明所述化合物包括同位素富集的本发明所定义的化合物,例如,其中存在放射性同位素,如 ^3H , ^{14}C 和 ^{18}F 的那些化合物或者其中存在非放射性同位素,如 ^2H 和 ^{13}C 。该类同位素富集的化合物可用于代谢研究(使用 ^{14}C)、反应动力学研究(使用例如 ^2H 或 ^3H)、检测或成像技术,如正电子发射断层扫描术(PET)或包括药物或底物组织分布测定的单光子发射计算机断层成像术(SPECT)或可用于患者的放疗中。 ^{18}F 富集的化合物对PET或SPECT研究而言是特别理想的。同位素富集的式(I)所示化合物可以通过本领域技术人员熟悉的常规技术或本发明中的实施例和制备过程所描述使用合适的同位素标记试剂替代原来使用过的未标记试剂来制备。

[0161] 此外,较重同位素特别是氘(即, ^2H 或D)的取代可提供某些治疗优点,这些优点是由代谢稳定性更高带来的。例如,体内半衰期增加或剂量需求降低或治疗指数得到改善带来的。应当理解,本发明中的氘被看做式(I)化合物的取代基。可以用同位素富集因子来定义该类较重同位素特别是氘的浓度。本发明所使用的术语“同位素富集因子”是指所指定同位素的同位素丰度和天然丰度之间的比例。如果本发明化合物的取代基被指定为氘,该化合物对各指定的氘原子而言具有至少3500(各指定氘原子处52.5%的氘掺入)、至少4000(60%的氘掺入)、至少4500(67.5%的氘掺入),至少5000(75%的氘掺入),至少5500(82.5%的氘掺入)、至少6000(90%的氘掺入)、至少6333.3(95%的氘掺入)、至少6466.7(97%的氘掺入)、至少6600(99%的氘掺入)或至少6633.3(99.5%的氘掺入)的同位素富集因子。本发明可药用的溶剂化物包括其中结晶溶剂可以是同位素取代的例如 D_2O 、丙酮- d_6 、DMSO- d_6 的那些溶剂化物。

[0162] “联合”表示在单个剂量单位形式中的固定组合或用于组合施用的部分的药盒,其中本发明公开化合物和组合伴侣可以在同一时间独立施用或者可以在一定的时间间隔内分别施用,特别是使联合伴侣表现出合作、例如协同作用。如本文所用的术语“共同给药”或“联合给药”等意欲囊括将所选的组合伴侣施用于需要其的单个个体(例如患者),并且意欲包括其中物质不必通过相同施用途径或同时施用的治疗方案。如本文所用的术语“药物组合产品”表示将一种以上活性成分混合或组合所得到的产品,并且既包括活性成分的固定组合也包括非固定组合。术语“固定联合”表示活性成分如本发明公开化合物和组合伴侣

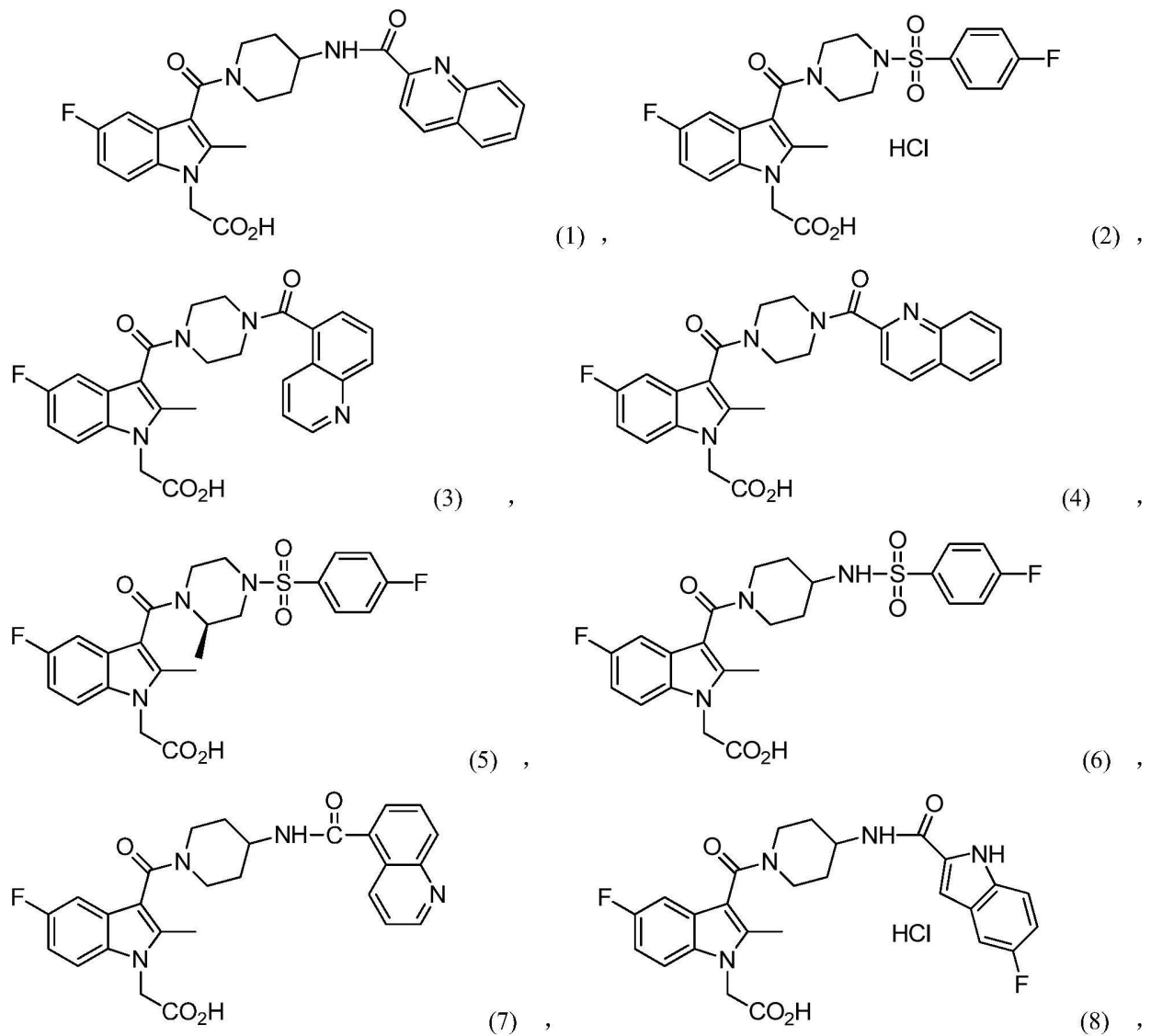
以单一实体或剂量的形式同时施用于患者。术语“非固定联合”表示活性成分如本发明公开化合物和组合伙伴均作为单独实体同时、共同或无特定时间限制地先后施用于患者，其中该施用在于患者体内提供了两种化合物的治疗有效水平。后者还适用于鸡尾酒疗法，例如施用3种或更多种活性成分。

[0163] 本发明化合物的描述

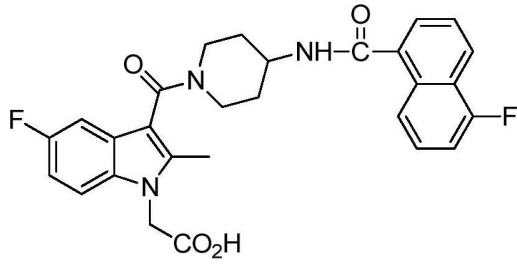
[0164] 本发明提供一系列的吲哚氮被羧酸部分所取代的吲哚衍生物是CRTH2受体上的PGD₂的拮抗剂并且可以用于治疗由CRTH2受体上的PGD₂介导的疾病和情况。

[0165] 本发明提供如下结构之一的化合物或所述化合物的立体异构体，几何异构体，互变异构体，氮氧化物，水合物，溶剂化物，代谢产物，酯，药学上可接受的盐或它的前药：

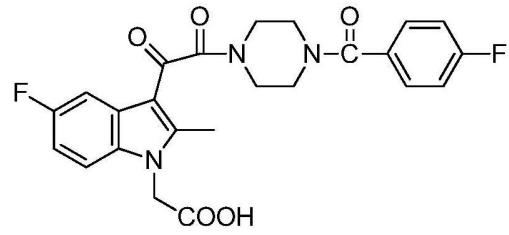
[0166]



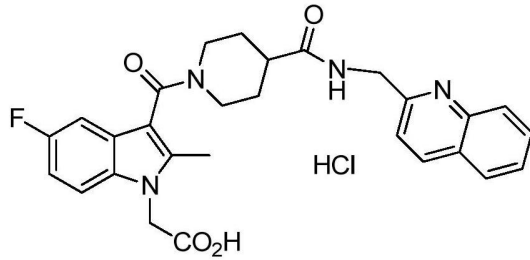
[0167]



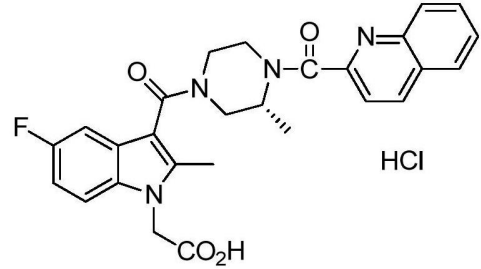
(9) ,



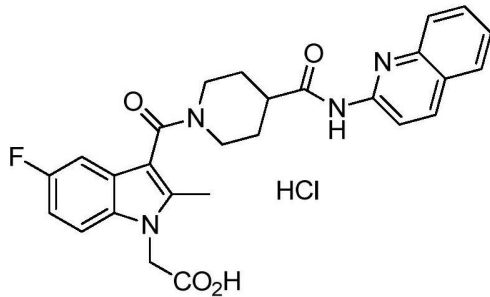
(10) ,



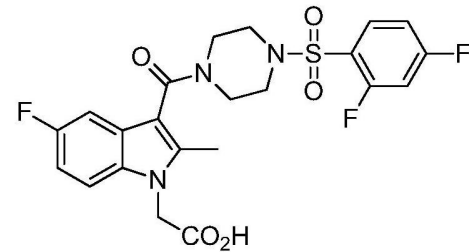
(11) ,



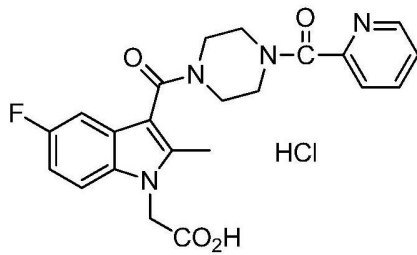
(12) ,



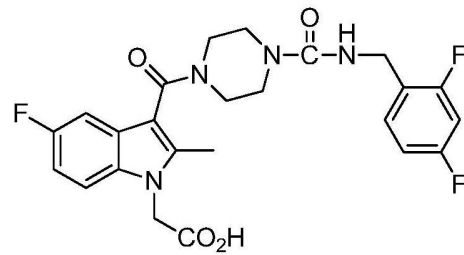
(13) ,



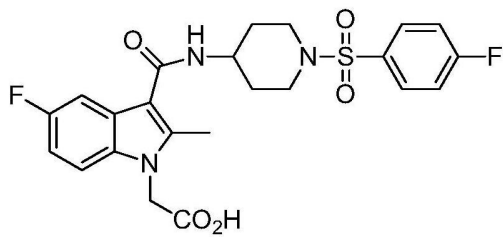
(14) ,



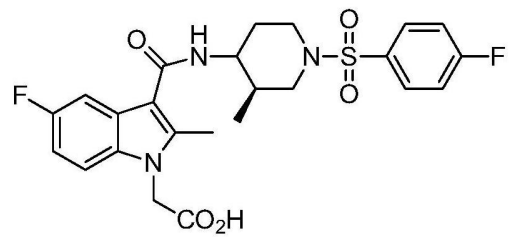
(15) ,



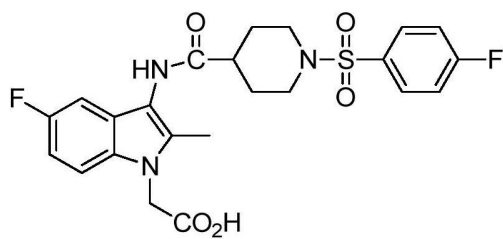
(16) ,



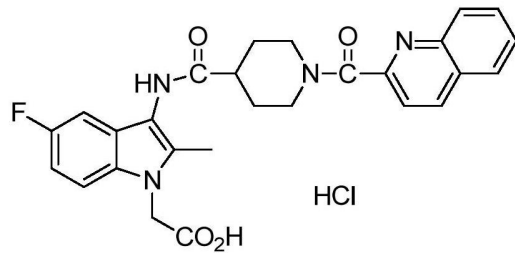
(17) ,



(18) ,

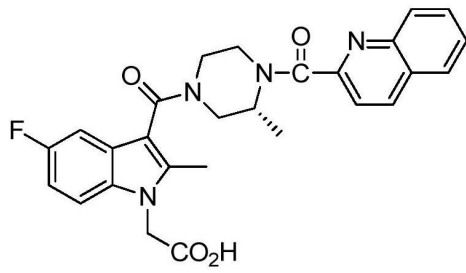


(19) ,

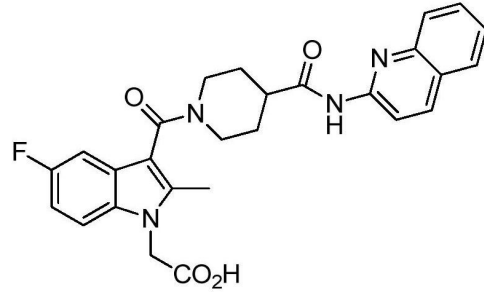


(20) ,

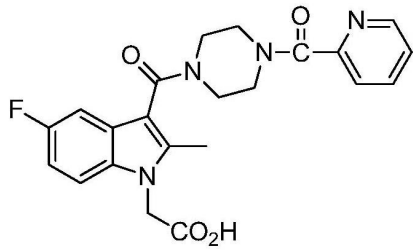
[0170]



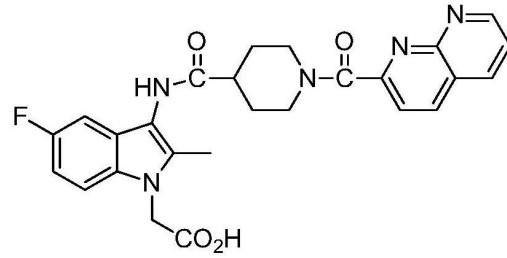
(45) ,



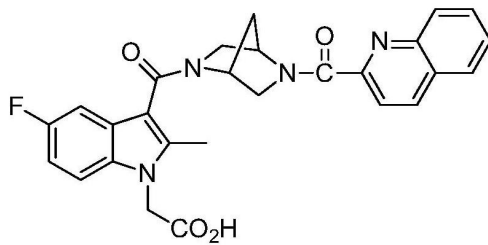
(46) ,



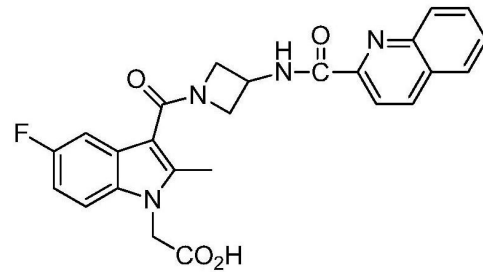
(47) ,



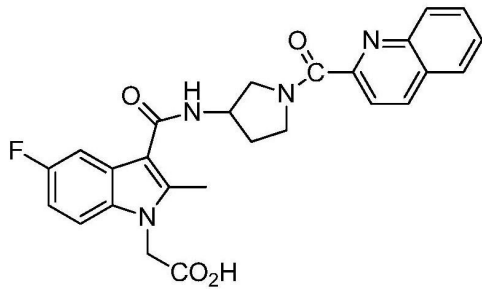
(48) ,



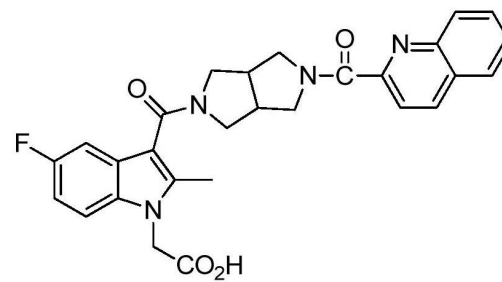
(49) ,



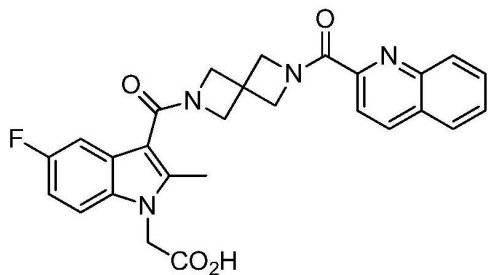
(50) ,



(51) ,



(52) 或



(53)。

[0171] 一方面,本发明提供一种药物组合物,其包含如本发明所述的任一化合物。

[0172] 一些实施例中,本发明所述的药物组合物,进一步包含药学上可接受的载体,赋形剂,稀释剂,辅剂和媒介物的至少一种。

[0173] 一些实施例中,本发明所述的药物组合物,更进一步包含一种或多种用于治疗由CRTH2受体上的PGD₂所介导的疾病的其他活性药剂。

[0174] 另外一些实施例中,本发明所述的药物组合物,其中所述的其他活性药剂为TNF- α

抑制剂,COX-1/COX-2抑制剂,COX-2抑制剂,糖皮质激素,白介素的灭活抗体,趋化因子受体调节剂,组胺H1受体拮抗剂/抗组胺剂,白三烯D4受体拮抗剂,LTD4拮抗剂,VLA-4拮抗剂,皮质类固醇类似物,茶碱,白三烯生物合成抑制剂,环氧酶-2抑制剂,阿片类镇痛药,抗凝血剂, β -阻断剂, β -肾上腺素能激动剂,血管紧张素转化酶抑制剂,HMG-CoA还原酶抑制剂, β 2激动剂,皮质类固醇,抗组胺剂,白三烯拮抗药,抗-IgE抗体治疗剂,抗感染药,抗真菌药,免疫抑制剂,作用于其他受体的其他PGD₂拮抗剂,4型磷酸二酯酶的抑制剂,调节细胞因子产生的药物,调节Th2细胞因子IL-4和IL-5活性的药物,5-脂氧合酶抑制剂。

[0175] 又一些实施例中,本发明所述的药物组合物,其中所述的活性药剂为沙美特罗,氟替卡松,氯雷他定,孟鲁司特,奥马珠单抗,夫西地酸,克霉唑,他克莫司,吡美莫司,DP拮抗剂,西洛司特,TNF- α 转化酶(TACE)抑制剂,IL-4或IL-5的阻断性单克隆抗体或可溶性受体和齐留通。

[0176] 一方面,本发明提供一种使用本发明所述的任一化合物或本发明所述的任一药物组合物用于来制备用于防护、处理、治疗或减轻患者由CRTH2受体上PGD₂所介导的疾病的药品的用途。

[0177] 一些实施例中,本发明所述的用途,其中由CRTH2受体上PGD₂所介导的疾病为哮喘,变应性哮喘,常年性变应性鼻炎,季节性变应性鼻炎,特应性皮炎,接触性超敏反应,结膜炎,嗜酸细胞性支气管炎,食物过敏,嗜酸细胞性胃肠炎,炎性肠病,溃疡性结肠炎及克罗恩病,肥大细胞增生病,自身免疫性疾病,牛皮癣,痤疮,多发性硬化病,同种异体移植排斥,再灌注损伤,慢性阻塞性肺病,类风湿性关节炎,牛皮癣性关节炎或骨关节炎。

[0178] 另外一些实施例中,本发明所述的用途,其中所述的自身免疫性疾病为牛皮癣,多发性硬化病,同种异体移植排斥,类风湿性关节炎,牛皮癣关节炎,全身性红斑狼疮和骨关节炎。

[0179] 另外一方面,本发明提供一种包含本发明所述的任一的化合物和一种或多种本发明任一所述的药剂作为联合制剂的联合药物制剂,同时、分别或相继用于防护、处理、治疗或减轻由CRTH2受体上PGD₂所介导的疾病的用途。

[0180] 又一方面,本发明提供一种防护、处理、治疗或减轻患者由CRTH2受体上PGD₂所介导的疾病和情况的方法,其方法包含给予有该感染疾病的患者如本发明所述的任一的化合物或本发明所述的任一药物组合物的有效治疗量。

[0181] 再一方面,根据本发明所述任一的化合物或本发明所述任一药物组合物用于防护、处理、治疗或减轻患者由CRTH2受体上PGD₂所介导的疾病和情况。

[0182] 除非其他方面表明,本发明的化合物所有的立体异构体,几何异构体,互变异构体,氮氧化物,水合物,溶剂化物,代谢产物,盐和药学上可接受的前药都属于本发明的范围。具体地说,盐是药学上可接受的盐。术语“药学上可接受的”包括物质或组合物必须是适合化学或毒理学地,与组成制剂的其他组分和用于治疗哺乳动物有关。本发明的化合物的盐还包括用于制备或纯化式(I)-(III)所示化合物的中间体或式(I)-(III)所示化合物分离的对映异构体的盐,但不一定是药学上可接受的盐。

[0183] 如果本发明的化合物是碱性的,则想得到的盐可以通过文献上提供的任何合适的方法制备得到,例如,使用无机酸,如盐酸,氢溴酸,硫酸,硝酸和磷酸等等。或者使用有机酸,如乙酸,马来酸,琥珀酸,扁桃酸,富马酸,丙二酸,丙酮酸,苹果酸,2-羟基丙酸,枸橼酸,

草酸,羟乙酸和水杨酸;吡喃糖酸,如葡萄糖醛酸和半乳糖醛酸; α -羟酸,如柠檬酸和酒石酸;氨基酸,如天门冬氨酸和谷氨酸;芳香族酸,如苯甲酸和肉桂酸;磺酸,如对甲苯磺酸,苯磺酸,甲磺酸,乙磺酸,三氟甲磺酸等等或它们的组合。

[0184] 如果本发明的化合物是酸性的,则想得到的盐可以通过合适的方法制备得到,如,使用无机碱或有机碱,如氨(伯氨,仲氨,叔氨),碱金属氢氧化物,铵, $N^+(R^{14})_4$ 的盐和碱土金属氢氧化物,等等。合适的盐包括,但并不限于,从氨基酸得到的有机盐,如甘氨酸和精氨酸,氨,如伯氨、仲氨和叔氨, $N^+(R^{14})_4$ 的盐,如 R^{14} 是H、 C_{1-4} 烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{6-10} 芳基 C_{1-4} 烷基等,和环状氨,如哌啶,吗啉和哌嗪等,和从钠,钙,钾,镁,锰,铁,铜,锌,铝和锂得到无机盐。也包括适当的、无毒的铵,季铵盐和抗平衡离子形成的胺阳离子,如卤化物,氢氧化物,羧化物,硫酸化物,磷酸化物,硝酸化物, C_{1-8} 磺酸化和芳香磺酸化物。

[0185] 本发明的化合物的用途、制剂及组合物

[0186] 本发明化合物都可以用于治疗由CRTH2受体上的 PGD_2 介导的疾病和情况的方法,该方法包括将适量的通式(I)-(III)所示化合物施用于需要治疗的患者。

[0187] 在本发明的另外一个方面,提供新的通式(I)-(III)所示的化合物,用于医学用途,特别是用于治疗或预防由CRTH2受体上的 PGD_2 介导的疾病和情况。

[0188] 如上所述,这些疾病和情况包括变应性哮喘、常年性变应性鼻炎、季节性变应性鼻炎、特应性皮炎、接触性超敏反应(包括接触性皮炎)、结膜炎,尤其是变应性结膜炎、嗜酸细胞性支气管炎、食物过敏、嗜酸细胞性胃肠炎、炎性肠病、溃疡性结肠炎及克罗恩病、肥大细胞增生病和其他 PGD_2 介导的疾病,例如自身免疫性疾病,如高IgE综合征和全身性红斑狼疮、牛皮癣、痤疮、多发性硬化病、同种异体移植物排斥、再灌注损伤、慢性阻塞性肺病、及类风湿性关节炎、牛皮癣性关节炎和骨关节炎。

[0189] 通式(I)的化合物必须根据它们所要治疗的疾病或情况,用适当的方法进行配制。

[0190] 因此,本发明的另一个方面,提供一种药物组合物,其包含通式(I)-(III)所示的新化合物和药学赋形剂或载体。也可以包含被认为适当或适合用于治疗或预防上述疾病或情况的其他活性物质。载体或(如果存在不止一种载体的话)每一种载体都必须与制剂的其他组分具有可接受的相容性并且对受体无害。

[0191] 所述制剂包括适合于口腔、直肠、鼻、支气管(吸入)、局部(包括滴眼剂、口腔含化和舌下)、阴道或非胃肠(包括皮下、肌内、静脉内和真皮内)给药的制剂,并可以用药理学领域众所周知的任何方法制备出来。

[0192] 给药途径取决于所要治疗的疾病,但优选将该组合物制备成用于口腔、鼻、支气管或局部给药的制剂。

[0193] 可以将上述活性药剂与载体混合来制备该组合物。一般地,将活性药剂与液体载体或精细分离的固体载体或两者的混合物均匀且紧密地混合来制备该制剂,然后如果需要,将产品制成一定形状。本发明提供一种制备药物组合物的方法,包括将通式(I)-(III)所示的新化合物与药学或兽医学上可接受的载体或赋形物结合或组合。

[0194] 本发明中的口服制剂可以呈现为:离散单位,例如每个单位都包含预定量活性药剂的胶囊、囊剂或片剂;粉末或颗粒;活性药剂在水性液体或非水性液体中的溶液或混悬液;或水包油型液体乳剂或油包水型液体乳剂;或大丸剂等。

[0195] 对于口服组合物(例如片剂和胶囊),术语“可接受的载体”包括赋形物,例如常用

的赋形剂,例如粘合剂,如糖浆、阿拉伯胶、明胶、山梨醇、西黄蓍胶、聚乙烯吡咯烷酮(聚维酮)、甲基纤维素、乙基纤维素、羧甲基纤维素钠、羟丙基甲基纤维素、蔗糖及淀粉;填充剂和载体,如玉米淀粉、明胶、乳糖、蔗糖、微晶纤维素、高岭土、甘露醇、磷酸二钙、氯化钠及海藻酸;和润滑剂,如硬脂酸镁、硬脂酸钠及其他硬脂酸金属盐、硬脂酸硬脂酸甘油、硅酮液、滑石蜡、油及胶体硅。也可以使用调味剂,例如薄荷、冬青油、樱桃调味剂等等。如果需要,也可以加入着色剂以使得剂型容易辨认。片剂还可以用本领域众所周知的方法包衣。

[0196] 片剂可以任选和一种或多种助剂通过压缩或制模来制备。制备压缩片剂的方法包括,在适当的机器中压缩活性药剂,其中活性药剂是例如粉末或颗粒的自由流动形式,任选还可混入粘合剂、润滑剂、惰性稀释剂、防腐剂、表面活性剂或分散剂。制备模印片剂的方法包括将用惰性液体稀释剂湿润过的粉末化合物的混合物在适当的机器里模制。片剂任选可包衣或刻痕,并可制备成缓释或控释活性药剂的制剂。

[0197] 其他适于口服的制剂包括,活性药剂在调味基质中的锭剂,所述调味基质通常是蔗糖和阿拉伯胶或西黄蓍胶;活性药剂在惰性基质中的软锭剂,所述惰性基质例如是明胶和甘油或蔗糖和阿拉伯胶;和活性药剂在适当液体载体中的漱口剂。

[0198] 为了局部应用于皮肤,通式(I)-(III)所示的化合物可以制成乳膏、软膏、胶冻剂、溶液或混悬液等。可用作药物的乳膏或软膏制剂是本领域众所周知的常规制剂,例如,如药理学标准教科书,例如英国药典中所述。

[0199] 通式(I)-(III)所示的化合物可以通过鼻、支气管或口腔含化给药用于治疗呼吸道疾病,例如气雾剂或喷雾剂,其可以把药学活性组分以粉末形式或以溶液或混悬液的液滴形式分散开。具有粉末分散性质的药物组合物除活性组分外,通常包括,沸点低于室温的液体推进剂和如果需要,还包含添加剂,例如液体或固体非离子或阴离子表面活性剂和/或稀释剂。药学活性组分在溶液中的药物组合物,除溶液和药学活性组分外,还包括适当的推进剂,此外如果需要,还包含其他的溶剂和/或稳定剂。也可以用压缩气体代替推进剂,如果需要,它可以通过适当的压缩和膨胀装置来制备。

[0200] 非胃肠道制剂通常是无菌的。

[0201] 一般的,该化合物的剂量是约0.01至100mg/kg;该剂量足以把药物在血浆中的浓度维持在有效抑制CRTH2受体上的PGD₂的浓度上。通式(I)-(III)所示化合物精确的治疗有效量和这些化合物最佳的给药途径是本领域的普通技术人员通过比较制剂的血液浓度和具有治疗效果时所需的浓度就可以确定的。

[0202] 典型地治疗有效量应当产生约0.1ng/ml到约50-100微克/ml的活性成分的血清浓度。所述药物组合物典型地应当提供从约0.001mg到约2000mg的化合物/每天/千克体重的剂量。可以制备药剂量单位形式以提供每剂量单位形式约1mg到约1000mg,在某些实施方案中,从约10mg到约500mg、从约20mg到约250mg、或从约25mg到约100mg的必需活性成分或必要成分的组合。在某些实施方案中,可以制备该药物剂量单位形式以提供约1mg、20mg、25mg、50mg、100mg、250mg、500mg、1000mg或2000mg的必需活性成分。在某些实施方案中,制备该药物剂量单位形式以提供约50mg的必需活性成分。

[0203] 药物组合物中活性化合物的活性成分可以一次性给药或分成若干较小剂量以一定时间间隔来给药。应当理解,精确的剂量和治疗持续时间是所要治疗的疾病的函数,其可采用已知的实验方法根据经验来确定或通过体内或体外的实验数据来外推获得。应当注意

浓度和剂量值也可随要缓解的症状的严重性程度而变化。进一步需要理解的是,对于任何具体对象,应当根据个体需求和进行给药或监督组合物给药的人的专业判断而随时间调整具体的给药方案,这里提出的浓度范围仅是起示例作用,不试图限制要求保护的组合物的范围或实施。

[0204] 本发明所述的“有效量”或“有效剂量”是指:对于治疗或者减轻一种或多种前述的紊乱有效的量。根据本发明公开的化合物或者组合物,可以使用任何有效的数量和任何有效的给药途径治疗治疗或者减轻紊乱或者疾病的严重性。所需的确切量将根据不同的主题而不同,根据物种、年龄和主题的一般情况、感染的严重程度、特殊制剂、给药方式等。化合物或组合物还可以与一种或多种其他药物一起给予,如上所述。

[0205] 通式(I)-(III)所示化合物可以与一种或多种用于治疗上述所列举的疾病和情况的活性药剂联合使用,虽然这些活性药剂不一定是CRTH2受体上的PGD₂的抑制剂。因此,上述的药物组合物还可以包含一种或多种这样的活性药剂。

[0206] 本发明也提供一种通式(I)-(III)所示化合物在制备用于治疗由CRTH2受体上的PGD₂所介导的疾病和情况的药剂中的用途,其中该药剂还包含用于治疗相同疾病和情况的其他活性药剂。这些可能具有完全不同的作用模式的其他活性药剂包括用于变应性和其他炎性疾病的现有治疗剂,包括: β 2激动剂,例如沙美特罗;皮质类固醇,例如氟替卡松;抗组胺剂,例如氯雷他定;白三烯拮抗药,例如孟鲁司特;抗-IgE抗体治疗剂,例如omalizumab;抗感染药,例如夫西地酸(特别是用于治疗特应性皮炎);抗真菌药,例如克霉唑(特别是用于治疗特应性皮炎);免疫抑制剂,例如他可莫司和特别是在炎性皮肤病中选用的吡美莫司。

[0207] CRTH2拮抗剂也可以与治疗炎性适应症发展的治疗剂联用,其中所述治疗剂包括:作用于其他受体的其他PGD₂拮抗剂,例如DP拮抗剂;4型磷酸二酯酶的抑制剂,例如cilonilast;调节细胞因子产生的药物,例如TNF α 转化酶(TACE)抑制剂;调节Th2细胞因子IL-4和IL-5活性的药物,例如阻断性单克隆抗体和可溶性受体;PPAR- γ 激动剂,例如罗格列酮;5-脂氧合酶抑制剂,例如齐留通。

[0208] 在本发明的另一个方面,提供一种产品,其包含通式(I)-(III)所示新化合物和一种或多种上述的药剂作为联合制剂,同时、分别或相继用于治疗由CRTH2受体上PGD₂作用所介导的疾病和情况。

[0209] 本发明还提供了包含通式(I)-(III)所示化合物、其药学上可接受的盐及其立体异构体和一种或多种治疗活性物质的药物组合物,所述治疗活性物质选自TNF- α 抑制剂、COX-1/COX-2抑制剂、COX-2抑制剂、糖皮质激素、白介素的灭活抗体、趋化因子受体调节剂、组胺H1受体拮抗剂/抗组胺剂、白三烯D4受体拮抗剂、白三烯拮抗剂、LTD4拮抗剂、VLA-4拮抗剂、皮质类固醇、皮质类固醇类似物、 β 2-激动剂、茶碱、白三烯生物合成抑制剂、环氧酶-2抑制剂、磷酸二酯酶IV型抑制剂、阿片类镇痛药、抗凝血剂、 β -阻断剂、 β -肾上腺素能激动剂、血管紧张素转化酶抑制剂或HMG-CoA还原酶抑制剂。

[0210] 本发明所述的“组合物”,是指在药物组合物中,旨在包括含有活性成分和构成载体的惰性络合或聚合或者从一种或多种成分的分解或者从一种或多种成分的其它类型的反应或相互作用产生的任何产品,因此,本发明的药物组合物包括通过将式(I)-(III)所示化合物与一种或多种药学上可接受的赋形剂混合而制备的任何组合物。

[0211] 使用的制药载体可以为：固体、液体或气体。固体载体的例子包括：乳糖、石膏粉、蔗糖、滑石粉、明胶、琼脂、果胶、阿拉伯胶、硬脂酸镁、硬脂酸等。液体载体的例子包括：糖浆、花生油、橄榄油、水等。气态载体的例子包括：二氧化碳和/或氮气。同样，载体或稀释剂可以包括文献中公开的延时材料，如单硬脂酸甘油酯或甘油硬脂酸，单独或与蜡同用。

[0212] 另一方面，可作为药学上可接受载体的物质包括，但并不限于，离子交换剂；铝；氧化铝；硬脂酸铝；卵磷脂；血清蛋白如人血清蛋白；缓冲物质如磷酸盐；甘氨酸；山梨酸；山梨酸钾；饱和植物脂肪酸的部分甘油酯混合物；水；电解质如硫酸鱼精蛋白，磷酸氢二钠，磷酸氢钾；盐如氯化钠，锌盐；胶体硅；三硅酸镁；聚乙烯吡咯烷酮；聚丙烯酸脂；蜡；聚乙烯-聚氧丙烯-阻断聚合体；羊毛脂；糖如乳糖，葡萄糖和蔗糖；淀粉如玉米淀粉和土豆淀粉；纤维素和它的衍生物如羧甲基纤维素钠，乙基纤维素和乙酸纤维素；树胶粉；麦芽；明胶；滑石粉；辅料如可可豆脂和栓剂蜡状物；油如花生油，棉子油，红花油，麻油，橄榄油，玉米油和豆油；二醇类化合物，如丙二醇和聚乙二醇；酯类如乙基油酸酯和乙基月桂酸酯；琼脂；缓冲剂如氢氧化镁和氢氧化铝；海藻酸；无热原的水；等渗盐；林格(氏)溶液；乙醇；磷酸缓冲溶液；和其他无毒的合适的润滑剂如月桂硫酸钠和硬脂酸镁，着色剂，释放剂，包衣衣料，甜味剂，调味剂和香料，防腐剂和抗氧化剂。

[0213] 一般合成方法

[0214] 一般地，本发明的化合物可以通过本发明所描述的方法制备得到，除非有进一步的说明，其中取代基的定义如式(I)-(III)所示。下面的反应方案和实施例用于进一步举例说明本发明的内容。

[0215] 所属领域的技术人员将认识到：本发明所描述的化学反应可以用来合适地制备许多本发明的其他化合物，且用于制备本发明的化合物的其它方法都被认为是在本发明的范围之内。例如，根据本发明那些非例证的化合物的合成可以成功地被所属领域的技术人员通过修饰方法完成，如适当的保护干扰基团，通过利用其他已知的试剂除了本发明所描述的或将反应条件做一些常规的修改。另外，本发明所公开的反应或已知的反应条件也公认地适用于本发明其他化合物的制备。

[0216] 下面所描述的实施例，除非其他方面表明所有的温度定为摄氏度。试剂购买于商品供应商如Aldrich Chemical Company, Arco Chemical Company and Alfa Chemical Company, 使用时都没有经过进一步纯化，除非其他方面表明。一般的试剂从汕头西陇化工厂，广东光华化学试剂厂，广州化学试剂厂，天津好寓宇化学品有限公司，青岛腾龙化学试剂有限公司，和青岛海洋化工厂购买得到。

[0217] 无水四氢呋喃，二氧六环，甲苯，乙醚是经过金属钠回流干燥得到。无水二氯甲烷和氯仿是经过氢化钙回流干燥得到。乙酸乙酯，石油醚，正己烷，N,N-二甲基乙酰胺和N,N-二甲基甲酰胺是经无水硫酸钠事先干燥使用。

[0218] 以下反应一般是在氮气或氩气正压下或在无水溶剂上套一干燥管(除非其他方面表明)，反应瓶都塞上合适的橡皮塞，底物通过注射器打入。玻璃器皿都是干燥过的。

[0219] 色谱柱是使用硅胶柱。硅胶(300-400目)购于青岛海洋化工厂。核磁共振光谱以 $CDCl_3$, d^6 -DMSO, CD_3OD 或 d^6 -丙酮为溶剂(报导以ppm为单位)，用TMS(0ppm)或氯仿(7.25ppm)作为参照标准。当出现多重峰的时候，将使用下面的缩写：s(singlet, 单峰)，d(doublet, 双峰)，t(triplet, 三重峰)，m(multiplet, 多重峰)，br(broadened, 宽峰)，dd(doublet of

doublets,四重峰),dt(doublet of triplets,双三重峰)。偶合常数,用赫兹(Hz)表示。

[0220] 低分辨率质谱(MS)数据通过配备G1312A二元泵和a G1316A TCC(柱温保持在30℃)的Agilent 6320系列LC-MS的光谱仪来测定的,G1329A自动采样器和G1315B DAD检测器应用于分析,ESI源应用于LC-MS光谱仪。

[0221] 低分辨率质谱(MS)数据通过配备G1311A四元泵和G1316A TCC(柱温保持在30℃)的Agilent 6120系列LC-MS的光谱仪来测定的,G1329A自动采样器和G1315D DAD检测器应用于分析,ESI源应用于LC-MS光谱仪。

[0222] 以上两种光谱仪都配备了Agilent Zorbax SB-C18柱,规格为2.1×30mm,5μm。注射体积是通过样品浓度来确定;流速为0.6mL/min;HPLC的峰值是通过在210nm和254nm处的UV-Vis波长来记录读取的。流动相为0.1%的甲酸乙腈溶液(相A)和0.1%的甲酸超纯水溶液(相B)。梯度洗脱条件如表1所示:

[0223] 表1

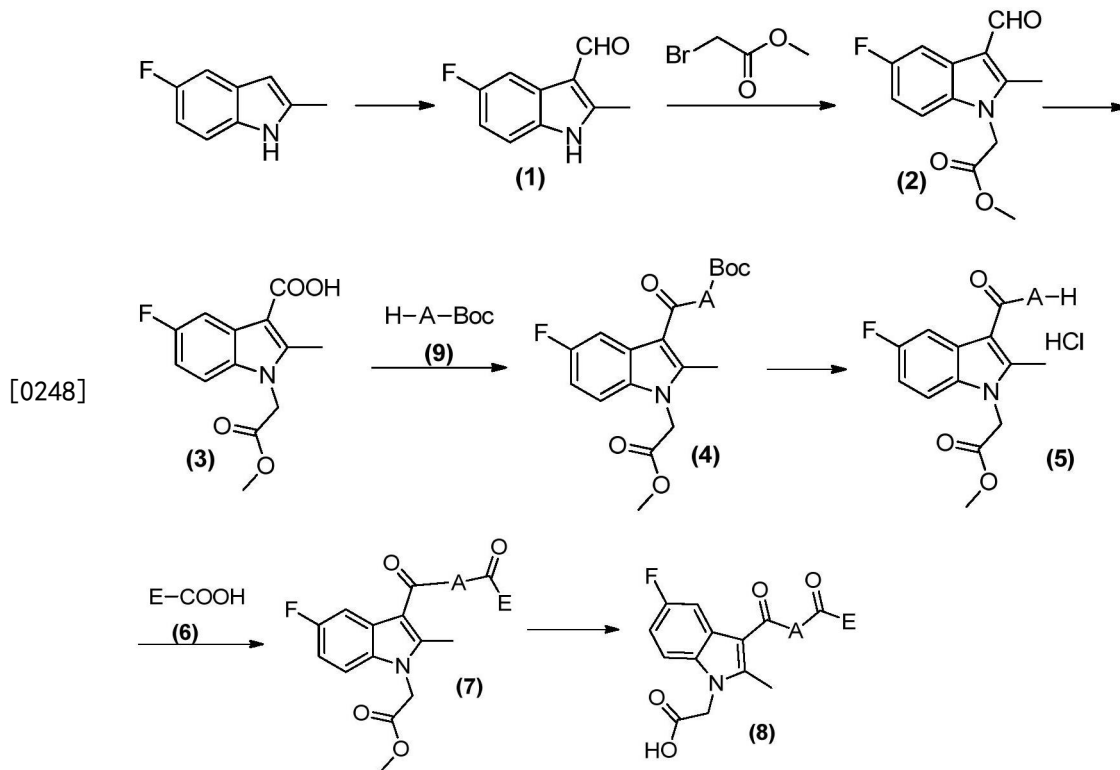
时间(min)	A (CH ₃ CN, 0.1% HCOOH)	B (H ₂ O, 0.1% HCOOH)
0 - 3	5 - 100	95 - 0
3 - 6	100	0
6 - 6.1	100 - 5	0 - 95
6.1 - 8	5	95

[0225] 化合物纯化是通过Agilent 1100系列高效液相色谱(HPLC)来评价的,其中UV检测在210nm和254nm处,Zorbax SB-C18柱,规格为2.1×30mm,4μm,10分钟,流速为0.6mL/min,5-95%的(0.1%甲酸乙腈溶液)的(0.1%甲酸水溶液),柱温保持在40℃。

[0226] 下面简写词的使用贯穿本发明:

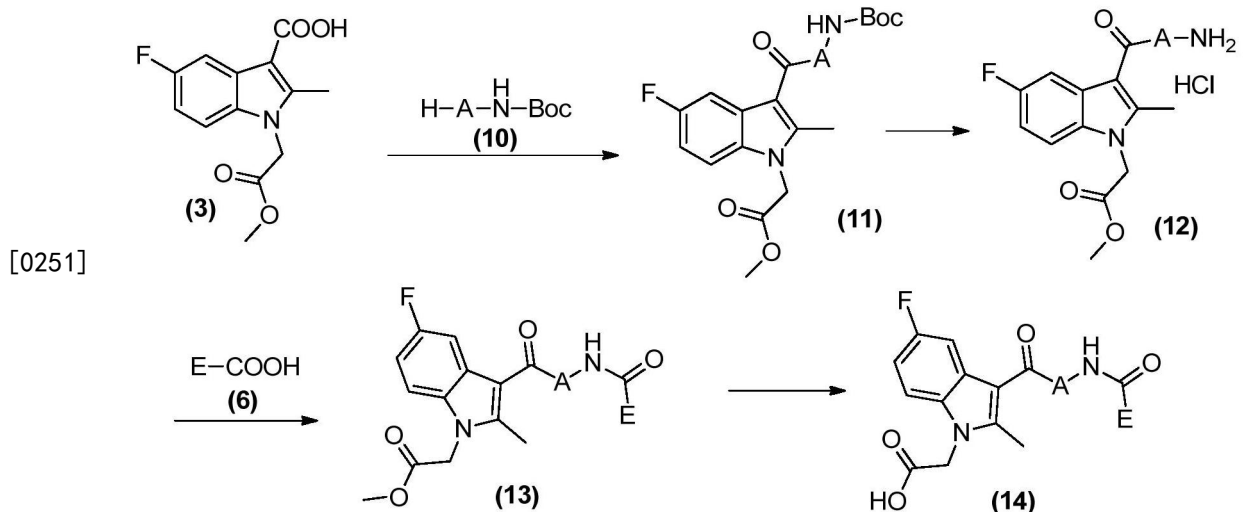
[0227]	Boc	叔丁氧羰基
[0228]	CHCl ₃	氯仿
[0229]	CDCl ₃	氘代氯仿
[0230]	CD ₃ OD	氘代甲醇
[0231]	d ₆ -DMSO	氘代二甲基亚砷
[0232]	DMF	N,N-二甲基甲酰胺
[0233]	DMAP	4-二甲氨基吡啶
[0234]	DIPEA	N,N-二异丙基乙胺
[0235]	DMSO	二甲基亚砷
[0236]	H ₂	氢气
[0237]	HCl	氯化氢,盐酸
[0238]	MeOH, CH ₃ OH	甲醇
[0239]	mL, ml	毫升
[0240]	N ₂	氮气
[0241]	Pd/C	钯/碳
[0242]	RT rt	室温
[0243]	Rt	保留时间

- [0244] LiOH · H₂O 氢氧化锂水合物
 [0245] NaH 氢化钠
 [0246] H₂O 水
 [0247] 合成方案1



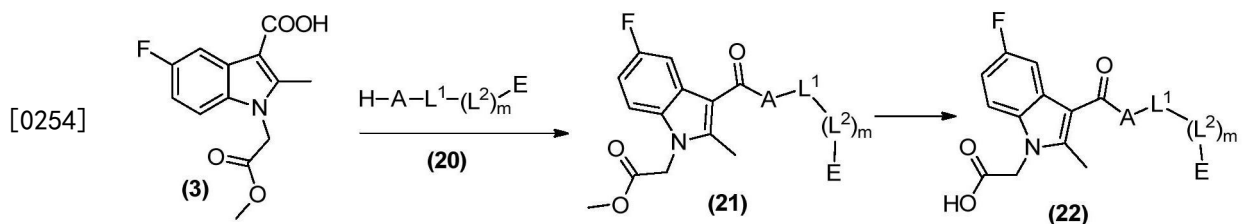
[0249] 化合物(8)可以根据合成方案1的方法制备得到。其中,A和E具有如本发明所述的含义。5-氟-2-甲基-1H-吲哚与DMF在POCl₃存在的条件下反应得到化合物(1)。化合物(1)与溴乙酸甲酯在碱性(碱可以是氢化钠,氢氧化钠,有机碱等)条件下反应得到化合物(2)。化合物(2)在高锰酸钾的氧化作用下,得到化合物(3)。化合物(3)与化合物(9)经过缩合反应得到化合物(4),然后化合物(4)经过脱保护得到化合物(5),再与化合物(6)缩合得到化合物(7),化合物(7)在碱性(碱可以是氢氧化锂,氢氧化钠,氢氧化铝等)条件下脱保护,酸性条件下后处理得到目标产物(8)。

- [0250] 合成方案2



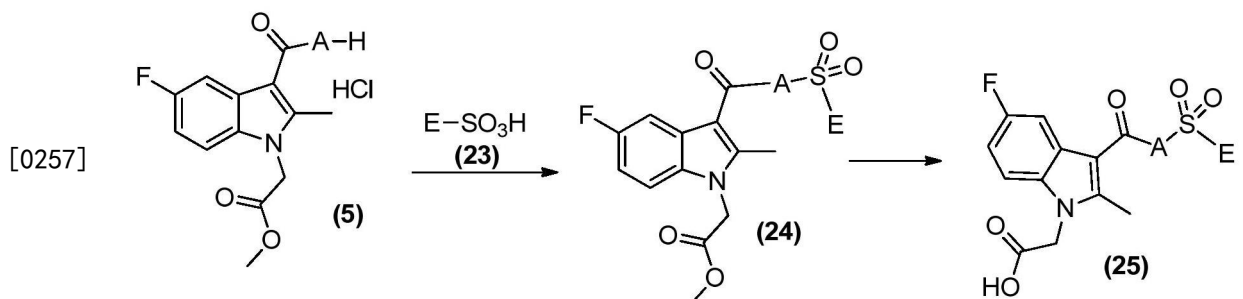
[0252] 化合物(14)可以根据合成方案2的方法制备得到。其中,A和E具有如本发明所述的含义。根据合成方案1的相关合成过程得到化合物(3)。化合物(3)与化合物(10)在碱性条件下(碱可以是DIPEA,但不限于),经过缩合反应得到化合物(11),再经过酸性条件下(酸可以是HCl,但不限于)脱保护得到化合物(12)。然后化合物(12)与化合物(6)缩合得到化合物(13),化合物(13)再在碱性(碱可以是氢氧化锂,氢氧化钠,氢氧化铝等)条件下脱保护,酸性条件下后处理得到目标产物(14)。

[0253] 合成方案3



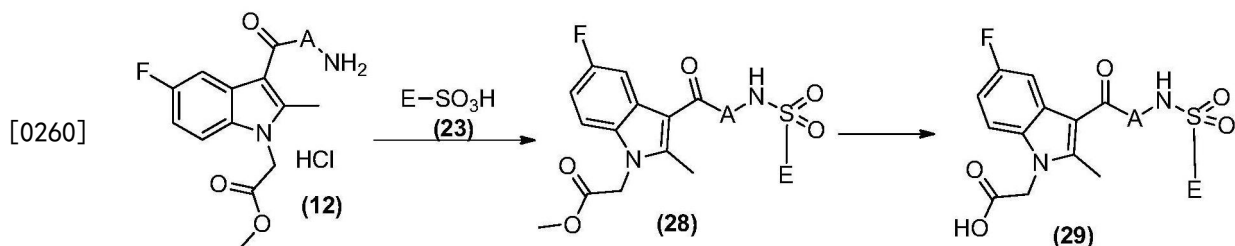
[0255] 化合物(22)可以根据合成方案3的方法制备得到。其中, L^1 , L^2 , m ,A和E具有如本发明所述的含义。根据合成方案1的相关合成过程得到化合物(3)。化合物(3)与化合物(20)缩合得到化合物(21),然后化合物(21)在碱性(碱可以是氢氧化锂,氢氧化钠,氢氧化铝等)条件下脱保护,酸性条件下后处理得到目标产物(22)。

[0256] 合成方案4



[0258] 化合物(25)可以根据合成方案4的方法制备得到。其中,A和E具有如本发明所述的含义。根据合成方案1的相关合成过程得到化合物(5)。化合物(5)再与化合物(23)缩合反应得到化合物(24),然后化合物(24)在碱性(碱可以是氢氧化锂,氢氧化钠,氢氧化铝等)条件下脱保护,酸性条件下后处理得到目标产物(25)。

[0259] 合成方案5

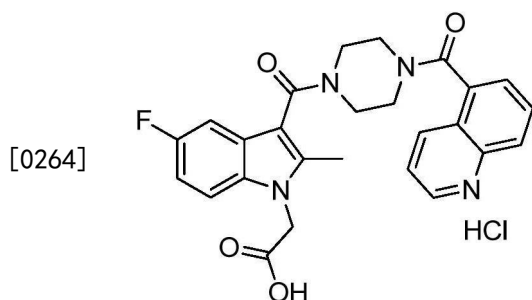


[0261] 化合物(29)可以根据合成方案5的方法制备得到。其中,A和E具有如本发明所述的含义。根据合成方案2的相关合成过程得到化合物(12)。化合物(12)再与化合物(23)缩合反应得到化合物(28),然后化合物(28)在碱性(碱可以是氢氧化锂,氢氧化钠,氢氧化铝等)条件下脱保护,酸性条件下后处理得到目标产物(29)。

[0262] 下面的实施例可以对本发明做进一步的描述,然而,这些实施例不应作为对本发明的范围的限制。

实施例

[0263] 实施例1化合物2-(5-氟-2-甲基-3-(4-(喹啉-5-羰基)哌嗪-1-羰基)-1H-吡啶-1-基)乙酸盐的合成



[0265] 步骤1:化合物5-氟-2-甲基-1H-吡啶-3-甲醛的合成

[0266] 冰浴条件下向氮气保护的三氯氧磷(3.7mL,40.2mmol)中滴加无水DMF(2.6mL,33.5mmol),0℃条件下反应5min,滴加5-氟-2-甲基-1H-吡啶(2g,13.4mmol)的无水DMF溶液(10mL),室温搅拌1.5h,将体系倒入冰水(20mL)中,加入氢氧化钠调至碱性,固体析出,过滤,滤饼干干燥后,得到1.97g灰白色固体,产率82%。

[0267] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD): δ ppm 10.0 (s, 1H), 7.77 (dd, $J_1=9.6\text{Hz}$, $J_2=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.33 (dd, $J_1=8.8\text{Hz}$, $J_2=4.4\text{Hz}$, 1H), 6.97 (td, $J_1=9.3\text{Hz}$, $J_2=2.5\text{Hz}$, 1H), 2.71 (s, 3H); MS-ESI: m/z 178.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0268] 步骤2:化合物2-(5-氟-3-醛基-2-甲基-1H-吡啶-1-基)乙酸甲酯的合成

[0269] 冰浴条件下向化合物5-氟-2-甲基-1H-吡啶-3-甲醛(1.11g,6.26mmol)和氢化钠(451mg,18.8mmol)的N,N-二甲基甲酰胺溶液(14mL)中滴加溴乙酸甲酯(1.2mL,12.5mmol),室温搅拌14h,除去溶剂后加20mL水洗,乙酸乙酯萃取(15mL \times 2),有机相合并后用无水硫酸钠干燥,除去溶剂,浓缩液进行柱分离(V(石油醚)/V(乙酸乙酯)=2/1),得到1.32g淡黄色固体,产率84%。

[0270] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ ppm 10.2 (s, 1H), 7.96 (dd, $J_1=9.2\text{Hz}$, $J_2=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.13 (dd, $J_1=8.9\text{Hz}$, $J_2=4.1\text{Hz}$, 1H), 7.00 (td, $J_1=8.9\text{Hz}$, $J_2=2.5\text{Hz}$, 1H), 4.83 (s, 2H),

3.78 (s, 3H), 2.66 (s, 3H); MS-ESI: m/z 250.2 [M+H]⁺.

[0271] 步骤3: 化合物5-氟-1-(2-甲氧基-2-氧代乙基)-2-甲基-1H-吡啶-3-羧酸的合成

[0272] 冰浴条件下向化合物2-(5-氟-3-醛基-2-甲基-1H-吡啶-1-基)乙酸甲酯(1.32g, 5.30mmol)的丙酮溶液(12mL)中加入高锰酸钾(837mg, 5.30mmol)的水溶液(6mL), 室温搅拌3.5h, 使用硅藻土过滤, 滤液除去丙酮, 加浓盐酸调至酸性后, 搅拌, 加乙酸乙酯萃取, 有机相干燥, 浓缩得1.10g灰色固体, 产率78%。

[0273] ¹H NMR (600MHz, d₆-DMSO): δppm 7.66 (dd, J₁=10.1Hz, J₂=2.6Hz, 1H), 7.52 (dd, J₁=8.9Hz, J₂=4.4Hz, 1H), 7.03 (td, J₁=9.1Hz, J₂=2.7Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.64 (s, 3H); MS-ESI: m/z 266.0 [M+H]⁺

[0274] 步骤4: 化合物4-(5-氟-1-(2-甲氧基-2-氧代乙基)-2-甲基-1H-吡啶-3-羧基)哌嗪-1-乙酸叔丁酯的合成

[0275] 将化合物5-氟-1-(2-甲氧基-2-氧代乙基)-2-甲基-1H-吡啶-3-羧酸(460mg, 1.74mmol), N-Boc哌嗪(388mg, 2.08mmol), 1-乙基-3-(3-二甲胺丙基)碳二亚胺盐酸盐(498mg, 2.60mmol)和N-羟基-7-氮杂苯并三氮唑(590mg, 4.34mmol)溶于二氯甲烷(10mL)中, 0℃条件下向此溶液中滴加N,N-二异丙基乙胺(1.2mL, 6.94mmol), 室温搅拌17h, 加水洗(10mL×3), 有机相用无水硫酸钠干燥, 除去溶剂, 浓缩液进行柱分离(V(石油醚)/V(乙酸乙酯)=1/1), 得到608mg白色固体, 收率: 80%。

[0276] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δppm 7.14 (dd, J₁=9.5Hz, J₂=2.6Hz, 1H), 7.12-7.10 (m, 1H), 6.96-6.92 (m, 1H), 4.79 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.60-3.49 (m, 6H), 3.43-3.39 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.46 (s, 9H); MS-ESI: m/z 434.3 [M+H]⁺.

[0277] 步骤5: 化合物2-(5-氟-2-甲基-3-(哌嗪-1-羧基)-1H-吡啶-1-基)乙酸甲酯盐酸盐的合成

[0278] 将化合物4-(5-氟-1-(2-甲氧基-2-氧代乙基)-2-甲基-1H-吡啶-3-羧基)哌嗪-1-乙酸叔丁酯(595mg, 1.37mmol)溶于二氯甲烷(6mL), 加入4mol/L HCl的乙酸乙酯溶液(6mL), 室温搅拌1.5h后停止反应。除去溶剂, 得到白色固体507mg灰白色固体, 收率99%。

[0279] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δppm 7.40 (dd, J₁=8.9Hz, J₂=4.2Hz, 1H), 7.29 (dd, J₁=9.3Hz, J₂=2.4Hz, 1H), 7.10 (td, J₁=9.1Hz, J₂=2.4Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.08-4.04 (m, 4H), 3.92 (s, 3H), 3.40-3.36 (m, 4H), 2.61 (s, 3H); MS-ESI: m/z 334.3 [M+H-HCl]⁺.

[0280] 步骤6: 化合物2-(5-氟-2-甲基-3-(4-(喹啉-5-羧基)哌嗪-1-羧基)-1H-吡啶-1-基)乙酸甲酯的合成

[0281] 将化合物2-(5-氟-2-甲基-3-(哌嗪-1-羧基)-1H-吡啶-1-基)乙酸甲酯盐酸盐(155mg, 0.42mmol), 喹啉-5-羧酸(87mg, 0.50mmol), 1-乙基-3-(3-二甲胺丙基)碳二亚胺盐酸盐(121mg, 0.63mmol)和N-羟基-7-氮杂苯并三氮唑(143mg, 1.05mmol)溶于二氯甲烷(12mL)中, 0℃条件下向此溶液中滴加N,N-二异丙基乙胺(0.29mL, 1.68mmol), 室温搅拌18h, 加入水洗(10mL×2), 有机相用无水硫酸钠干燥, 除去溶剂, 浓缩液进行柱分离(V(二氯甲烷)/V(甲醇)=30/1), 得到124mg白色固体, 收率: 60%。

[0282] ¹H NMR (600MHz, CDCl₃): δppm 8.97 (s, 1H), 8.23 (br. s, 1H), 8.16 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.74-7.72 (m, 1H), 7.52-7.46 (m, 2H), 7.14 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.11 (dd, J₁=8.8Hz, J₂=4.2Hz, 1H), 6.94 (t, J=8.0Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.02-3.90 (m, 2H), 3.84-3.78 (m, 2H), 3.75

(s, 3H), 3.55-3.49 (m, 2H), 3.30-3.26 (m, 2H), 2.47 (s, 3H); MS-ESI: m/z 489.0 [M+H]⁺.

[0283] 步骤7: 化合物2-(5-氟-2-甲基-3-(4-(喹啉-5-羰基)哌嗪-1-羰基)-1H-吡啶-1-基)乙酸盐的合成

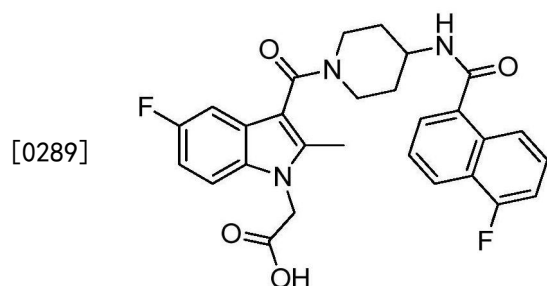
[0284] 向化合物2-(5-氟-2-甲基-3-(4-(喹啉-5-羰基)哌嗪-1-羰基)-1H-吡啶-1-基)乙酸甲酯(120mg, 0.25mmol)的四氢呋喃(8mL)和水(4mL)的混合溶液中加入一水合氢氧化锂(52mg, 1.23mmol), 45°C反应2h, 加入1mol/L盐酸调节pH值至1左右, 除去有机溶剂, 过滤, 滤饼加甲醇溶解后抽干, 得到黄色固体69mg, 产率55%。

[0285] ¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO): δppm 8.99 (d, J=4.6Hz, 1H), 8.33 (d, J=8.1Hz, 1H), 8.11 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.84 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.66-7.62 (m, 2H), 7.47 (dd, J₁=8.8Hz, J₂=4.3Hz, 1H), 7.20 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.98 (t, J=8.2Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 3.90-3.75 (m, 2H), 3.70-3.65 (m, 3H), 3.23-3.18 (m, 3H), 2.37 (s, 3H);

[0286] ¹³C NMR (100MHz, d₆-DMSO): δppm 170.3, 167.5, 166.4, 157.2, 151.2, 147.4, 141.2, 134.9, 133.1, 130.0, 129.7, 125.1, 125.0, 122.8, 111.5, 109.8, 45.1, 11.6;

[0287] MS-ESI: m/z 475.0 [M+H-HCl]⁺.

[0288] 实施例2化合物2-(5-氟-3-(4-(5-氟-1-萘甲酰胺)哌啶-1-羰基)-2-甲基-1H-吡啶-1-基)乙酸的合成



[0290] 步骤1: 化合物2-(3-(4-((叔丁氧羰基)氨基)哌啶-1-羰基)-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-1-基)乙酸甲酯的合成

[0291] 将化合物5-氟-1-(2-甲氧基-2-氧代乙基)-2-甲基-1H-吡啶-3-羧酸(320mg, 1.2mmol), 化合物4-N-Boc哌啶(290mg, 1.4mmol), 1-乙基-3-(3-二甲胺丙基)碳二亚胺盐酸盐(460mg, 2.4mmol)和N-羟基-7-氮杂苯并三氮唑(250mg, 1.8mmol)溶于二氯甲烷(10mL)中, 0°C条件下向此溶液中滴加N,N-二异丙基乙胺(0.65mL, 3.6mmol), 室温搅拌10h, 加水洗(10mL×3), 有机相用无水硫酸钠干燥, 除去溶剂, 浓缩液进行柱分离(V(石油醚)/V(乙酸乙酯)=1/1), 得到500mg白色固体, 收率: 93%。

[0292] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δppm 7.17-7.19 (m, 1H), 7.11 (dd, J₁=8.9Hz, J₂=4.2Hz, 1H), 6.93 (td, J₁=9.0Hz, J₂=2.3Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.44-4.54 (m, 1H), 4.06-4.31 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.65-3.77 (m, 1H), 3.00-3.11 (m, 2H), 2.42-2.47 (m, 3H), 1.98-2.00 (m, 2H), 1.44 (s, 9H); MS-ESI: m/z 448.10 [M+H]⁺.

[0293] 步骤2: 化合物2-(3-(4-氨基哌啶-1-羰基)-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-1-基)乙酸甲酯盐酸盐的合成

[0294] 将化合物2-(3-(4-((叔丁氧羰基)氨基)哌啶-1-羰基)-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-1-基)乙酸甲酯(500mg, 1.1mmol)溶于二氯甲烷(4mL), 加入4mol/L HCl的乙酸乙酯溶液(6mL), 室温搅拌2h后停止反应。除去溶剂, 得到420mg白色固体, 收率99%。

[0295] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ_{ppm} 7.28-7.31 (m, 1H), 7.03-7.16 (m, 1H), 6.89-6.94 (m, 1H), 4.92-5.06 (m, 2H), 4.14-4.36 (m, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.34-3.44 (m, 1H), 3.03-3.22 (m, 2H), 2.35-2.42 (m, 3H), 1.97-2.07 (m, 2H), 1.45-1.65 (m, 2H); MS-ESI: m/z 348.10 $[\text{M}+\text{H}-\text{HCl}]^+$.

[0296] 步骤3: 化合物2-(5-氟-3-(4-(5-氟-1-萘甲酰胺)哌啶-1-羰基)-2-甲基-1H-吡啶-1-基)乙酸甲酯的合成

[0297] 将化合物2-(3-(4-氨基哌啶-1-羰基)-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-1-基)乙酸甲酯盐酸盐(210mg, 0.55mmol), 5-氟-1-萘酸(125mg, 0.66mmol), 1-乙基-3-(3-二甲胺丙基)碳二亚胺盐酸盐(157mg, 0.82mmol) 和 *N*-羟基-7-氮杂苯并三氮唑(186mg, 1.37mmol) 溶于二氯甲烷(15mL) 中, 0°C 条件下向此溶液中滴加 *N,N*-二异丙基乙胺(0.38mL, 2.19mmol), 室温搅拌 16h, 加入水洗(10mL \times 2), 有机相用无水硫酸钠干燥, 除去溶剂, 浓缩液进行柱分离(V(二氯甲烷)/V(甲醇)=30/1), 得到270mg白色固体, 收率: 94%。

[0298] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ_{ppm} 8.19 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 8.04 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.60-7.64 (m, 1H), 7.53-7.44 (m, 2H), 7.21-7.17 (m, 2H), 7.11 (dd, $J_1=8.9\text{Hz}$, $J_2=4.2\text{Hz}$, 1H), 6.97-6.90 (m, 1H), 6.11-6.09, 5.96-5.93 (m, m, 0.5H, 0.5H), 4.79 (s, 2H), 4.37-4.30 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.22-3.10 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.20-2.18 (m, 2H), 1.60-1.42 (m, 2H); MS-ESI: m/z 520.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0299] 步骤4: 化合物2-(5-氟-3-(4-(5-氟-1-萘甲酰胺)哌啶-1-羰基)-2-甲基-1H-吡啶-1-基)乙酸的合成

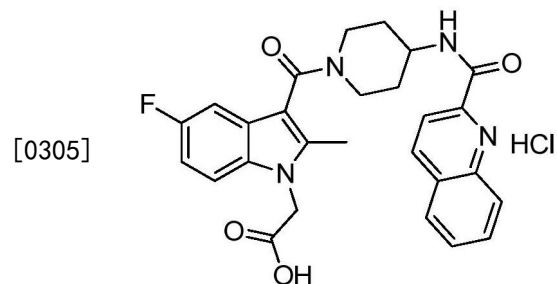
[0300] 向化合物2-(5-氟-3-(4-(5-氟-1-萘甲酰胺)哌啶-1-羰基)-2-甲基-1H-吡啶-1-基)乙酸甲酯(260mg, 0.50mmol) 的四氢呋喃(10mL) 和水(5mL) 的混合溶液中加入一水合氢氧化锂(105mg, 2.50mmol), 45°C 反应2.5h, 加入1mol/L盐酸调节pH值至1左右, 加乙酸乙酯萃取(10mL \times 2), 除去溶剂, 得到白色固体210mg, 产率83%。

[0301] ^1H NMR (600MHz, d_6 -DMSO): δ_{ppm} 8.61-8.58 (m, 1H), 8.15 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 8.00 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.67-7.65 (m, 2H), 7.58-7.55 (m, 1H), 7.49 (dd, $J_1=8.9\text{Hz}$, $J_2=4.4\text{Hz}$, 1H), 7.41-7.38 (m, 1H), 7.13 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.01-6.98 (m, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.21-4.16 (m, 1H), 3.30-3.15 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 1.96-1.95 (m, 2H), 1.57-1.47 (m, 2H);

[0302] ^{13}C NMR (150MHz, d_6 -DMSO): δ_{ppm} 172.5, 170.4, 167.9, 159.2, 157.6, 139.7, 135.5, 131.6, 127.3, 126.7, 126.3, 123.5, 122.1, 121.9, 111.5, 110.5, 110.4, 109.7, 109.5, 108.9, 67.5, 46.9, 45.1, 30.9, 11.5;

[0303] MS-ESI: m/z 506.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0304] 实施例3 化合物2-(5-氟-2-甲基-3-(4-(喹啉-2-甲酰胺)哌啶-1-羰基)-1H-吡啶-1-基)乙酸盐的合成



[0306] 步骤1:化合物2-(5-氟-2-甲基-3-(4-(喹啉-2-甲酰胺)哌啶-1-羰基)-1H-吡啶-1-基)乙酸甲酯的合成

[0307] 将化合物2-(3-(4-氨基哌啶-1-羰基)-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-1-基)乙酸甲酯盐酸盐(210mg,0.55mmol),喹啉-2-羧酸(114mg,0.66mmol),1-乙基-3-(3-二甲胺丙基)碳二亚胺盐酸盐(157mg,0.82mmol)和N-羟基-7-氮杂苯并三氮唑(186mg,1.37mmol)溶于二氯甲烷(15mL)中,0℃条件下向此溶液中滴加N,N-二异丙基乙胺(0.38mL,2.19mmol),室温搅拌20h,加入水洗(10mL×2),有机相用无水硫酸钠干燥,除去溶剂,浓缩液进行柱分离(V(石油醚)/V(乙酸乙酯)=1/3),得到105mg淡黄色固体,收率:38%。

[0308] $^1\text{H NMR}$ (600MHz, CDCl_3): δ ppm 8.32-8.29 (m, 2H), 8.22-8.17 (m, 1H), 7.88 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.79-7.77 (m, 1H), 7.63 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 7.30-7.28 (m, 1H), 7.12 (dd, $J_1=8.9\text{Hz}$, $J_2=4.1\text{Hz}$, 1H), 6.96-6.93 (m, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.32-4.28 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.25-3.15 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.16-2.14 (m, 2H), 1.75-1.73 (m, 2H), 1.66-1.60 (m, 2H); MS-ESI: m/z 503.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0309] 步骤2:化合物2-(5-氟-2-甲基-3-(4-(喹啉-2-甲酰胺)哌啶-1-羰基)-1H-吡啶-1-基)乙酸盐的合成

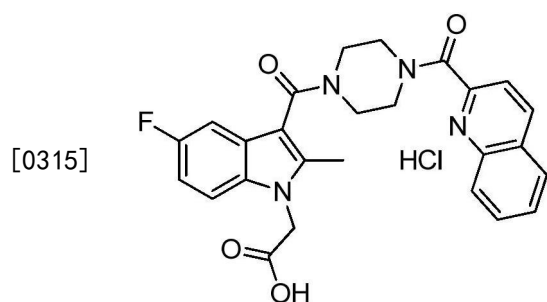
[0310] 向化合物2-(5-氟-2-甲基-3-(4-(喹啉-2-甲酰胺)哌啶-1-羰基)-1H-吡啶-1-基)乙酸甲酯(100mg,0.20mmol)的四氢呋喃(8mL)和水(4mL)的混合溶液中加入一水合氢氧化钾(42mg,1.00mmol),45℃反应2.5h,加入1mol/L盐酸调节pH值至1左右,加乙酸乙酯萃取(10mL×2),除去溶剂,得到黄色固体85mg,产率,81.4%

[0311] $^1\text{H NMR}$ (600MHz, CD_3OD): δ ppm 8.38-8.36 (m, 1H), 8.22 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 8.17-8.13 (m, 1H), 7.92-7.90 (m, 1H), 7.80-7.78 (m, 1H), 7.65-7.63 (m, 1H), 7.26-7.25 (m, 1H), 7.22-7.19 (m, 1H), 6.95 (t, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.27-4.25 (m, 1H), 3.29-3.22 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.13-2.10 (m, 2H), 1.78-1.67 (m, 2H);

[0312] $^{13}\text{C NMR}$ (150MHz, CD_3OD): δ ppm 174.1, 170.0, 167.8, 159.5, 158.0, 149.2, 139.6, 137.8, 132.7, 130.3, 129.4, 128.1, 127.7, 118.5, 110.0, 108.4, 47.0, 44.6, 11.0;

[0313] MS-ESI: m/z 489.0 $[\text{M}+\text{H}-\text{HCl}]^+$.

[0314] 实施例4化合物2-(5-氟-2-甲基-3-(4-(喹啉-2-羰基)哌啶-1-羰基)-1H-吡啶-1-基)乙酸盐的合成



[0316] 步骤1:化合物2-(5-氟-2-甲基-3-(4-(喹啉-2-羰基)哌啶-1-羰基)-1H-吡啶-1-基)乙酸甲酯的合成

[0317] 将化合物2-(5-氟-2-甲基-3-(哌啶-1-羰基)-1H-吡啶-1-基)乙酸甲酯盐酸盐(200mg,0.54mmol),喹啉-2-羧酸(112mg,0.65mmol),1-乙基-3-(3-二甲胺丙基)碳二亚胺

盐酸盐 (156mg, 0.81mmol) 和N-羟基-7-氮杂苯并三氮唑 (184mg, 1.35mmol) 溶于二氯甲烷 (20mL) 中, 0℃条件下向此溶液中滴加N,N-二异丙基乙胺 (0.38mL, 2.16mmol), 室温搅拌 3.5h, 加入水洗 (10mL×2), 有机相用无水硫酸钠干燥, 除去溶剂, 浓缩液进行柱分离 (V(二氯甲烷)/V(甲醇)=40/1), 得到225mg白色固体, 收率: 85%。

[0318] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ_{ppm} 8.28 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 8.07 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.86 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.80-7.74 (m, 2H), 7.61 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.18 (dd, $J_1=9.3\text{Hz}$, $J_2=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.12 (dd, $J_1=8.9\text{Hz}$, $J_2=4.1\text{Hz}$, 1H), 6.97-6.92 (m, 1H), 4.80 (s, 2H), 3.98-3.94 (m, 2H), 3.89-3.80 (m, 6H), 3.76 (s, 3H), 2.50 (s, 3H); MS-ESI: m/z 489.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0319] 步骤2: 化合物2-(5-氟-2-甲基-3-(4-(喹啉-2-羰基)哌嗪-1-羰基)-1H-吡啶-1-基) 乙酸盐的合成

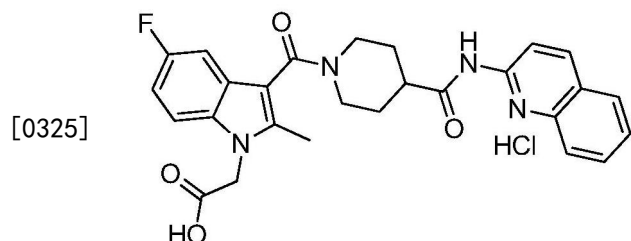
[0320] 向化合物2-(5-氟-2-甲基-3-(4-(喹啉-2-羰基)哌嗪-1-羰基)-1H-吡啶-1-基) 乙酸甲酯 (216mg, 0.44mmol) 的四氢呋喃 (10mL) 和水 (5mL) 的混合溶液中加入一水合氢氧化钾 (93mg, 2.21mmol), 45℃反应5h, 加入1mol/L盐酸调节pH值至1左右, 加乙酸乙酯萃取 (10mL×2), 除去溶剂, 得到黄色固体73mg, 产率32.3%, 纯度65%, 制备色谱纯化, 处理后得到27mg淡黄色固体, 产率11.9%。

[0321] ^1H NMR (600MHz, CD_3OD): δ_{ppm} 8.48 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 8.08 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.99 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.84 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.72 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.69 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.36-7.32 (m, 1H), 7.20 (dd, $J=9.4, 2.1\text{Hz}$, 1H), 6.98-6.95 (m, 1H), 4.98 (s, 2H), 3.85-3.63 (m, 8H), 2.48 (s, 3H);

[0322] ^{13}C NMR (150MHz, CD_3OD): δ_{ppm} 170.4, 168.3, 168.1, 159.6, 158.0, 153.1, 138.0, 133.0, 130.4, 129.7, 128.6, 127.8, 124.9, 119.9, 110.2, 109.8, 64.5, 10.2;

[0323] MS-ESI: m/z 475.3 $[\text{M}+\text{H}-\text{HCl}]^+$.

[0324] 实施例5化合物2-(5-氟-2-甲基-3-(4-(喹啉-2-基氨基甲酰基)哌啶-1-羰基)-1H-吡啶-1-基) 乙酸盐的合成



[0326] 步骤1: 化合物N-(喹啉-2-基)哌啶-4-甲酰胺二盐酸盐的合成

[0327] 将N-Boc-4-哌啶甲酸 (200mg, 0.87mmol), 2-氨基喹啉 (151mg, 1.05mmol), 1-乙基-3-(3-二甲胺丙基) 碳二亚胺盐酸盐 (251mg, 1.31mmol) 和N-羟基-7-氮杂苯并三氮唑 (297mg, 2.18mmol) 溶于二氯甲烷 (15mL) 中, 0℃条件下向此溶液中滴加N,N-二异丙基乙胺 (0.61mL, 3.49mmol), 室温搅拌16h, 加入水洗 (10mL×2), 有机相用无水硫酸钠干燥, 除去溶剂, 浓缩液进行柱分离 (V(石油醚)/V(乙酸乙酯)=3/1), 得到化合物4-(喹啉-2-基氨基甲酰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯: 290mg黄色油状物, 收率: 93%。

[0328] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ_{ppm} 8.42 (s, 1H), 8.18 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 7.80 (t, $J=8.9\text{Hz}$, 2H), 7.69-7.64 (m, 1H), 7.47-7.44 (m, 1H), 4.16-4.13 (m, 1H), 2.77-2.71 (m, 2H),

2.47-2.41 (m, 1H), 1.94-1.91 (m, 2H), 1.78-1.72 (m, 4H), 1.46 (s, 9H); MS-ESI: m/z 356.3 [M+H]⁺.

[0329] 将化合物4-(喹啉-2-基氨基甲酰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(295mg, 0.83mmol)溶于二氯甲烷(3mL), 加入4mol/L HCl的乙酸乙酯溶液(3mL), 室温搅拌2h后停止反应。除去溶剂, 得到化合物N-(喹啉-2-基)哌啶-4-甲酰胺二盐酸盐242mg白色固体, 收率99%。

[0330] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δppm 8.97 (d, J=9.1Hz, 1H), 8.22 (t, J=7.7Hz, 2H), 8.09 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.86 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.69 (d, J=9.1Hz, 1H), 3.58-3.53 (m, 2H), 3.22 (td, J₁=12.9, J₂=3.0Hz, 2H), 3.15-3.12 (m, 1H), 2.35-2.31 (m, 2H), 2.18-2.09 (m, 2H); MS-ESI: m/z 256.2 [M+H-2HCl]⁺.

[0331] 步骤2: 化合物2-(5-氟-2-甲基-3-(4-(喹啉-2-基氨基甲酰基)哌啶-1-羰基)-1H-吡啶-1-基)乙酸甲酯的合成

[0332] 将化合物5-氟-1-(2-甲氧基-2-氧代乙基)-2-甲基-1H-吡啶-3-羧酸(261mg, 0.99mmol), 化合物N-(喹啉-2-基)哌啶-4-甲酰胺盐酸盐(240mg, 0.82mmol), 1-乙基-3-(3-二甲胺丙基)碳二亚胺盐酸盐(237mg, 1.23mmol)和N-羟基-7-氮杂苯并三氮唑(280mg, 2.06mmol)溶于二氯甲烷(15mL)中, 0℃条件下向此溶液中滴加N,N-二异丙基乙胺(0.57mL, 3.29mmol), 室温搅拌15h, 加水洗(10mL×3), 有机相用无水硫酸钠干燥, 除去溶剂, 浓缩液进行柱分离(V(二氯甲烷)/V(甲醇)=40/1), 得到163mg淡黄色固体, 收率: 39%。

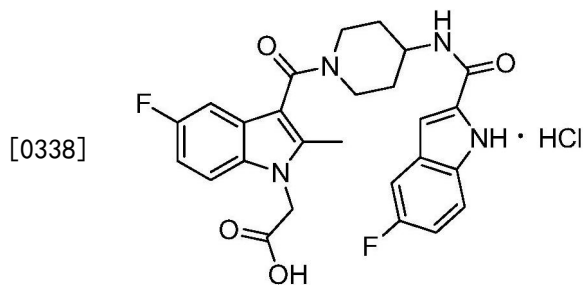
[0333] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δppm 8.47-8.41 (m, 2H), 8.18 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.80 (t, J=8.1Hz, 2H), 7.67 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.46 (t, J=7.5Hz, 1H), 7.11 (dd, J₁=8.8, J₂=4.1Hz, 1H), 6.94 (td, J₁=9.0, J₂=2.4Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.33 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.10-2.98 (m, 2H), 2.59-2.55 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.00-1.90 (m, 3H), 1.82-1.79 (m, 1H); MS-ESI: m/z 503.2 [M+H]⁺.

[0334] 步骤3: 化合物2-(5-氟-2-甲基-3-(4-(喹啉-2-基氨基甲酰基)哌啶-1-羰基)-1H-吡啶-1-基)乙酸盐的合成

[0335] 向化合物2-(5-氟-2-甲基-3-(4-(喹啉-2-基氨基甲酰基)哌啶-1-羰基)-1H-吡啶-1-基)乙酸甲酯(161mg, 0.32mmol)的四氢呋喃(8mL)和水(4mL)的混合溶液中加入一水合氢氧化锂(67mg, 1.60mmol), 45℃反应2h, 加入1mol/L盐酸调节pH值至1左右, 加乙酸乙酯萃取(10mL×2), 除去溶剂, 得到粗品黄色固体93mg, 产率55.3%, 送制备色谱纯化, 得到淡红色固体5mg, 产率: 3%。

[0336] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δppm 8.47 (t, J=8.8Hz, 1H), 8.06 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.97-7.94 (m, 2H), 7.83-7.77 (m, 1H), 7.63-7.57 (m, 1H), 7.37 (dd, J₁=8.9Hz, J₂=4.2Hz, 1H), 7.12 (d, J=9.2Hz, 1H), 6.98 (t, J=9.0Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 3.25-3.15 (m, 2H), 2.91-2.88 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.05-2.00 (m, 2H), 1.91-1.80 (m, 3H); MS-ESI: m/z 489.3 [M+H-HCl]⁺.

[0337] 实施例6化合物2-(5-氟-3-(4-(5-氟-1H-吡啶-2-甲酰胺基)哌啶-1-羰基)-2-甲基-1H-吡啶-1-基)乙酸盐的合成



[0339] 步骤1:化合物2-(3-(4-((叔丁氧羰基)氨基)哌啶-1-羰基)-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-1-基)乙酸甲酯的合成

[0340] 将化合物5-氟-1-(2-甲氧基-2-氧代乙基)-2-甲基-1H-吡啶-3-甲酸(320mg, 1.2mmol), 化合物哌啶-4-氨基甲酸叔丁酯(290mg, 1.4mmol), 1-乙基-3-(3-二甲胺丙基)碳二亚胺盐酸盐(460mg, 2.4mmol)和N-羟基-7-氮杂苯并三氮唑(250mg, 1.8mmol)溶于二氯甲烷(10mL)中, 0℃条件下向此溶液中滴加N,N-二异丙基乙胺(0.65mL, 3.6mmol), 室温搅拌10h, 加水洗(10mL×3), 有机相用无水硫酸钠干燥, 除去溶剂, 浓缩液进行柱分离(V(石油醚)/V(乙酸乙酯)=1/1)得到500mg白色固体, 收率:93%。

[0341] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ ppm 7.09-7.20 (m, 2H), 6.91-6.96 (m, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.44-4.54 (m, 1H), 4.06-4.31 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.65-3.77 (m, 1H), 3.00-3.11 (m, 2H), 2.42-2.47 (m, 3H), 1.97-2.05 (m, 2H), 1.44 (s, 9H); MS-ESI: m/z 448.10 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0342] 步骤2:化合物2-(3-(4-氨基哌啶-1-羰基)-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-1-基)乙酸甲酯盐酸盐的合成

[0343] 将化合物2-(3-(4-((叔丁氧羰基)氨基)哌啶-1-羰基)-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-1-基)乙酸甲酯(500mg, 1.1mmol)溶于二氯甲烷(4mL), 加入4mol/L HCl的乙酸乙酯溶液(6mL), 室温搅拌2h后停止反应。除去溶剂, 得到白色固体420mg白色固体, 收率99%。

[0344] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD): δ ppm 7.29-7.31 (m, 1H), 7.03-7.16 (m, 1H), 6.89-6.94 (m, 1H), 4.96-5.02 (m, 2H), 4.14-4.36 (m, 1H), 3.26, 3.72 (s, 2H, 1H), 3.34-3.44 (m, 1H), 3.03-3.22 (m, 2H), 2.35-2.42 (m, 3H), 1.97-2.07 (m, 2H), 1.45-1.65 (m, 2H); MS-ESI: m/z 348.10 $[\text{M}+\text{H}-\text{HCl}]^+$.

[0345] 步骤3:化合物2-(5-氟-3-(4-(5-氟-1H-吡啶-2-甲酰胺基)哌啶-1-羰基)-2-甲基-1H-吡啶-1-基)乙酸甲酯的合成

[0346] 将化合物2-(3-(4-氨基哌啶-1-羰基)-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-1-基)乙酸甲酯盐酸盐(210mg, 0.5mmol), 化合物5-氟-2甲酸-1H-吡啶(100mg, 0.5mmol), 1-乙基-3-(3-二甲胺丙基)碳二亚胺盐酸盐(210mg, 1.1mmol)和N-羟基-7-氮杂苯并三氮唑(110mg, 0.8mmol)溶于二氯甲烷(10mL)中, 0℃条件下向此溶液中滴加N,N-二异丙基乙胺(0.5mL, 2.2mmol), 室温搅拌10h, 加水洗(10mL×3), 有机相用无水硫酸钠干燥, 除去溶剂, 浓缩液进行柱分离(V(石油醚)/V(乙酸乙酯)=1/1)=1/3)得到70mg白色固体, 收率:25%。

[0347] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ ppm 11.65 (s, 1H), 8.37 (br. s, 1H), 7.49 (dd, J=8.9, 4.3Hz, 1H), 7.38-7.43 (m, 2H), 7.10-7.20 (m, 2H), 6.98-7.02 (m, 2H), 5.18 (s, 2H), 4.10-4.18 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.00-3.21 (m, 2H), 2.35-2.42 (m, 3H), 1.86-1.89 (m, 2H), 1.48-1.56 (m, 2H); MS-ESI: m/z 509.00 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

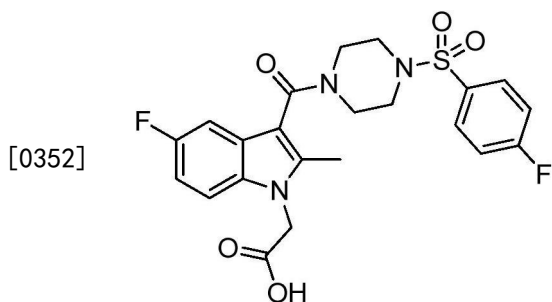
[0348] 步骤4:化合物2-(5-氟-3-(4-(5-氟-1H-吡啶-2-甲酰胺基)哌啶-1-羰基)-2-甲

基-1H-吡啶-1-基) 乙酸盐的合成

[0349] 将化合物2-(5-氟-3-(4-(5-氟-1H-吡啶-2-甲酰胺基)哌啶-1-羰基)-2-甲基-1H-吡啶-1-基) 乙酸甲酯(70mg, 0.14mmol) 与LiOH·H₂O(42mg, 1.0mmol) 溶于四氢呋喃(5mL) 和水(3mL) 的混合溶剂中, 45℃反应1h, 加1.0mol/L盐酸调节pH=1, 加乙酸乙酯萃取(10mL×3), 有机相合并后用硫酸钠干燥, 除去溶剂, 得到60mg白色固体, 产率82.2%。

[0350] ¹H NMR(600MHz, d₆-DMSO): δppm 11.64(s, 1H), 8.39(s, 1H), 7.37-7.49(m, 3H), 7.10-7.20(m, 2H), 6.97-7.06(m, 2H), 5.03(s, 2H), 4.03-4.16(m, 2H), 3.07-3.14(m, 3H), 2.35-2.42(m, 3H), 1.85-1.89(m, 2H), 1.48-1.55(m, 2H); MS-ESI: m/z 493.30[M-H-Cl]⁻。

[0351] 实施例7化合物2-(5-氟-3-(4-((4-氟苯基)磺酰基)哌啶-1-羰基)-2-甲基-1H-吡啶-1-基) 乙酸的合成



[0353] 步骤1: 化合物2-(5-氟-3-(4-((4-氟苯基)磺酰基)哌啶-1-羰基)-2-甲基-1H-吡啶-1-基) 乙酸甲酯的合成

[0354] 将4-氟苯磺酸(110mg, 0.61mmol) 溶于二氯甲烷(5mL) 中, 室温下加入二氯亚砷(120mg, 0.93mmol), 10min后加入DMF(1mL), 室温反应1h后将溶剂旋干, 0℃下加入至2-(5-氟-2-甲基-3-(哌啶-1-羰基)-1H-吡啶-1-基) 乙酸甲酯盐酸盐(150mg, 0.41mmol) 和三乙胺(250mg, 2.43mmol) 的DMF(5mL) 溶液中, 室温搅拌3h, 旋出溶剂, 加水洗(15mL), 乙酸乙酯萃取(10mL×3), 有机相用无水硫酸钠干燥, 除去溶剂, 浓缩液进行柱分离(V(石油醚)/V(乙酸乙酯)=1/1) 得到95mg白色固体, 收率: 47%。

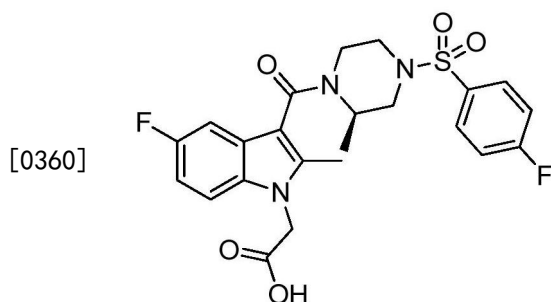
[0355] ¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δppm 7.75-7.79(m, 2H), 7.24(t, J=8.8Hz, 2H), 7.10(dd, J=8.9, 4.2Hz, 1H), 7.02(dd, J=9.3, 2.4Hz, 1H), 6.93(td, J=9.0, 2.4Hz, 1H), 4.77(s, 2H), 3.76(s, 3H), 3.74(br. s, 4H), 3.04(br. s, 4H), 2.40(s, 3H); MS-ESI: m/z 492.95[M+H]⁺。

[0356] 步骤2: 化合物2-(5-氟-3-(4-((4-氟苯基)磺酰基)哌啶-1-羰基)-2-甲基-1H-吡啶-1-基) 乙酸的合成

[0357] 向化合物2-(5-氟-3-(4-((4-氟苯基)磺酰基)哌啶-1-羰基)-2-甲基-1H-吡啶-1-基) 乙酸甲酯(90mg, 0.18mmol) 的四氢呋喃(5mL) 和水(3mL) 的混合溶液中加入一水合氢氧化锂(40mg, 0.92mmol), 45℃反应1h, 加入1.0mol/L盐酸调节pH=1, 乙酸乙酯萃取(5mL×3), 有机相用无水硫酸钠干燥, 除去溶剂, 得到浅黄色固体70mg, 产率80%。

[0358] ¹H NMR(600MHz, d₆-DMSO): δppm 7.81-7.84(m, 2H), 7.50(t, J=8.8Hz, 2H), 7.46(dd, J=8.9, 4.4Hz, 1H), 7.08(dd, J=9.7, 2.4Hz, 1H), 6.97(td, J=9.2, 2.5Hz, 1H), 5.01(s, 2H), 3.60(s, 4H), 3.04(br. s, 2H), 2.86(br. s, 2H), 2.28(s, 3H); MS-ESI: m/z 478.90[M+H]⁺。

[0359] 实施例8化合物(R)-2-(5-氟-3-(4-((4-氟苯基)磺酰基)-2-甲基哌嗪-1-羰基)-2-甲基-1H-吡啶-1-基)乙酸的合成



[0361] 步骤1:化合物(R)-4-(5-氟-1-(2-甲氧基-2-氧代乙基)-2-甲基-1H-吡啶-3-羰基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯的合成

[0362] 将化合物5-氟-1-(2-甲氧基-2-氧代乙基)-2-甲基-1H-吡啶-3-甲酸(450mg, 1.70mmol), (R)-4-叔丁氧羰基-2-甲基哌嗪(400mg, 2.03mmol), 1-乙基-3-(3-二甲胺丙基)碳二亚胺盐酸盐(650mg, 3.39mmol)和N-羟基-7-氮杂苯并三氮唑(350mg, 2.55mmol)溶于二氯甲烷(10mL)中, 0°C条件下向此溶液中滴加N,N-二异丙基乙胺(0.9mL, 5.09mmol), 室温搅拌17h, 加水洗(10mL×3), 有机相用无水硫酸钠干燥, 除去溶剂, 浓缩液进行柱分离(V(石油醚)/V(乙酸乙酯)=1/1)得到330mg白色固体, 收率:43%。

[0363] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ ppm 7.08-7.20 (m, 2H), 6.96 (td, $J=9.0, 2.2\text{Hz}$, 1H), 4.81 (s, 2H), 3.31-3.44, 4.41-4.56 (m, 0.5H, 0.5H), 3.84-4.00 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.12-3.25 (m, 1H), 2.73-2.94 (m, 1H), 2.44-2.49 (m, 3H), 1.49 (s, 9H), 1.22-1.33 (m, 3H); MS-ESI: m/z 448.10 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0364] 步骤2:化合物(R)-2-(5-氟-2-甲基-3-(2-甲基哌嗪-1-羰基)-1H-吡啶-1-基)乙酸甲酯盐酸盐的合成

[0365] 将化合物(R)-4-(5-氟-1-(2-甲氧基-2-氧代乙基)-2-甲基-1H-吡啶-3-羰基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(320mg, 0.71mmol)溶于二氯甲烷(3mL), 加入4mol/L HCl的乙酸乙酯溶液(4mL), 室温搅拌1.5h后停止反应。除去溶剂, 得到270mg白色固体, 收率98%。

[0366] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD): δ ppm 7.38 (dd, $J=8.9, 4.2\text{Hz}$, 1H), 7.05-7.13, 7.25-7.32 (m, 0.5H, 0.5H), 7.00 (td, $J=9.1, 2.2\text{Hz}$, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.74-4.80 (m, 1H), 4.08-4.20 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.51-3.67 (m, 1H), 3.32-3.45 (m, 3H), 3.04-3.26 (m, 1H), 2.44-2.49 (m, 3H), 1.40-1.50 (m, 3H); MS-ESI: m/z 348.10 $[\text{M}+\text{H}-\text{HCl}]^+$.

[0367] 步骤3:化合物(R)-2-(5-氟-3-(4-((4-氟苯基)磺酰基)-2-甲基哌嗪-1-羰基)-2-甲基-1H-吡啶-1-基)乙酸甲酯的合成

[0368] 将4-氟苯磺酸(185mg, 1.06mmol)加入至二氯甲烷(5mL)中, 室温下加入二氯亚砷(192mg, 1.62mmol), 10min后加入DMF(1mL), 室温反应1h后将溶剂旋干, 0°C下加入至(R)-2-(5-氟-2-甲基-3-(2-甲基哌嗪-1-羰基)-1H-吡啶-1-基)乙酸甲酯盐酸盐(270mg, 0.7mmol)和三乙胺(430mg, 4.22mmol)的DMF(5mL)溶液中, 室温搅拌3h, 旋出溶剂, 加水洗(15mL), 乙酸乙酯萃取(10mL×3), 有机相用无水硫酸钠干燥, 除去溶剂, 浓缩液进行柱分离(V(石油醚)/V(乙酸乙酯)=2/1)得到130mg白色固体, 收率:37%。

[0369] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ ppm 7.73-7.79 (m, 2H), 7.21-7.27 (m, 2H), 7.10 (dd, $J=$

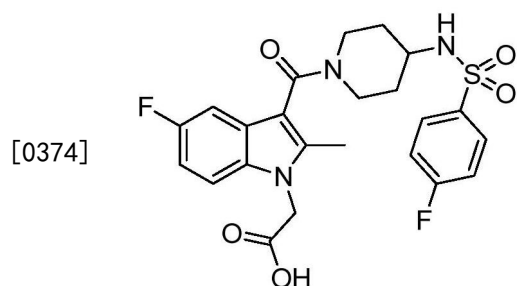
8.9, 4.1Hz, 1H), 6.92-7.01 (m, 2H), 4.77 (s, 2H), 4.45-4.69 (m, 1H), 3.91-4.00 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.74-3.79, 3.64-3.67 (m, 0.5H, 0.5H), 3.58 (d, J=11.5Hz, 1H), 3.32-3.39, 3.50-3.57 (m, 0.5H, 0.5H), 2.48-2.59 (m, 1H), 2.36-2.40 (m, 3H), 2.18-2.23, 2.36-2.39 (m, 0.5H, 0.5H), 1.34-1.47 (m, 3H); MS-ESI: m/z 506.30 [M+H]⁺.

[0370] 步骤4: 化合物(R)-2-(5-氟-3-(4-((4-氟苯基)磺酰基)-2-甲基哌嗪-1-羰基)-2-甲基-1H-吡啶-1-基)乙酸的合成

[0371] 向化合物(R)-2-(5-氟-3-(4-((4-氟苯基)磺酰基)-2-甲基哌嗪-1-羰基)-2-甲基-1H-吡啶-1-基)乙酸甲酯(130mg, 0.26mmol)的四氢呋喃(5mL)和水(3mL)的混合溶液中加入一水合氢氧化锂(60mg, 1.29mmol), 45°C反应1h, 加入1.0mol/L盐酸调节pH值至1, 乙酸乙酯萃取(5mL×3), 有机相用无水硫酸钠干燥, 除去溶剂, 得到浅黄色固体120mg, 产率94%。

[0372] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δppm 7.81-7.88 (m, 2H), 7.31-7.40 (m, 3H), 6.91-7.05 (m, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.59-4.74 (m, 1H), 3.92-4.04 (m, 1H), 3.69-3.79 (m, 1H), 3.63 (d, J=11.7Hz, 1H), 3.78-3.53 (m, 1H), 2.50-2.64 (m, 1H), 2.32-2.40 (m, 3H), 2.27-2.45 (m, 1H), 1.34-1.45 (m, 3H); MS-ESI: m/z 492.95 [M+H]⁺.

[0373] 实施例9化合物2-(5-氟-3-(4-(4-氟苯基磺酰氨基)哌啶-1-羰基)-2-甲基-1H-吡啶-1-基)乙酸的合成



[0375] 步骤1: 化合物2-(5-氟-3-(4-(4-氟苯基磺酰氨基)哌啶-1-羰基)-2-甲基-1H-吡啶-1-基)乙酸甲酯的合成

[0376] 将4-氟苯磺酸(140mg, 0.78mmol)加入至二氯甲烷(5mL)中, 室温下加入二氯亚砷(150mg, 1.19mmol), 10min后加入DMF(1mL), 室温反应1h后将溶剂旋干, 0°C下加入至化合物2-(3-(4-氨基哌啶-1-羰基)-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-1-基)乙酸甲酯盐酸盐(200mg, 0.52mmol)和三乙胺(400mg, 3.13mmol)的DMF(5mL)溶液中, 室温搅拌3h, 旋出溶剂, 加水洗(15mL), 乙酸乙酯萃取(10mL×3), 有机相用无水硫酸钠干燥, 除去溶剂, 浓缩液进行柱分离(V(石油醚)/V(乙酸乙酯)=2/1)得到168mg白色固体, 收率: 64%。

[0377] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δppm 7.87 (dd, J=8.8, 5.0Hz, 2H), 7.16 (t, J=8.3Hz, 2H), 7.10 (dd, J=8.9, 4.1Hz, 1H), 7.02-7.05 (m, 1H), 6.90-6.94 (m, 1H), 4.95-5.00, 4.78-4.83 (m, 0.5H, 0.5H), 4.77 (s, 2H), 4.02-4.14 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.36-3.45 (m, 1H), 2.97-3.10 (m, 2H), 2.39-2.45 (m, 3H), 1.79-1.82 (m, 3H), 1.32-1.52 (m, 2H); MS-ESI: m/z 506.10 [M+H]⁺.

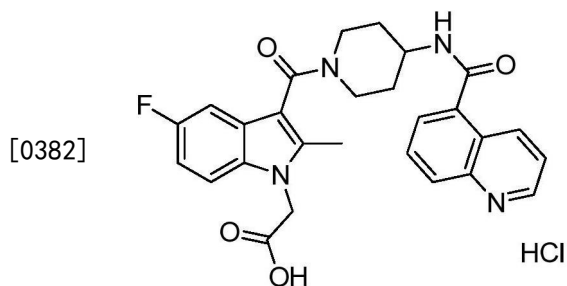
[0378] 步骤2: 化合物2-(5-氟-3-(4-(4-氟苯基磺酰氨基)哌啶-1-羰基)-2-甲基-1H-吡啶-1-基)乙酸的合成

[0379] 将化合物2-(5-氟-3-(4-(4-氟苯基磺酰氨基)哌啶-1-羰基)-2-甲基-1H-吡啶-1-

基) 乙酸甲酯 (160mg, 0.32mmol) 与 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (710mg, 1.58mmol) 溶于四氢呋喃 (5mL) 和水 (3mL) 的混合溶剂中, 45°C 反应 1h, 加 1.0mol/L 盐酸调节 pH=1, 加乙酸乙酯萃取 (10mL×3), 有机相合并后用硫酸钠干燥, 除去溶剂, 得到 150mg 白色固体, 产率 96%。

[0380] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ_{ppm} 7.94 (dd, $J=8.8, 5.1\text{Hz}$, 2H), 7.27-7.33 (m, 3H), 7.10 (dd, $J=39.6, 8.9\text{Hz}$, 1H), 6.92-6.97 (m, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.49-4.87 (m, 1H), 3.94-4.18 (m, 1H), 3.36-3.42 (m, 1H), 3.08-3.22 (m, 2H), 2.37-2.45 (m, 3H), 1.74-1.77 (m, 2H), 1.35-1.47 (m, 2H); MS-ESI: m/z 492.10 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0381] 实施例 10 化合物 2-(5-氟-2-甲基-3-(4-(喹啉-5-甲酰胺基)哌啶-1-羰基)-1H-吡啶-1-基) 乙酸盐的合成



[0383] 步骤 1: 化合物 2-(5-氟-2-甲基-3-(4-(喹啉-5-甲酰胺基)哌啶-1-羰基)-1H-吡啶-1-基) 乙酸甲酯的合成

[0384] 将化合物 2-(3-(4-氨基哌啶-1-羰基)-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-1-基) 乙酸甲酯盐酸盐 (200mg, 0.52mmol), 化合物 5-羧酸喹啉 (108mg, 0.63mmol), 1-乙基-3-(3-二甲胺丙基) 碳二亚胺盐酸盐 (200mg, 1.05mmol) 和 N -羟基-7-氮杂苯并三氮唑 (106mg, 0.78mmol) 溶于二氯甲烷 (10mL) 中, 0°C 条件下向此溶液中滴加 N,N -二异丙基乙胺 (0.4mL, 2.09mmol), 室温搅拌 10h, 加水洗 (10mL×3), 有机相用无水硫酸钠干燥, 除去溶剂, 浓缩液进行柱分离 (V (石油醚)/ V (乙酸乙酯)=1/1) 得到 210mg 浅黄色固体, 收率: 80%。

[0385] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ_{ppm} 8.93 (dd, $J=4.1, 1.5\text{Hz}$, 1H), 8.71 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 8.15-8.18 (m, 1H), 7.63-7.65 (m, 2H), 7.46 (dd, $J=8.6, 4.2\text{Hz}$, 1H), 7.09-7.20 (m, 2H), 6.92-6.94 (m, 1H), 6.09-6.30 (m, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.30-4.34 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.08-3.25 (m, 2H), 2.97-3.10 (m, 2H), 2.45 (d, $J=10.6$, 3H), 2.15-2.20 (m, 2H), 1.53-1.63 (m, 2H); MS-ESI: m/z 503.00 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

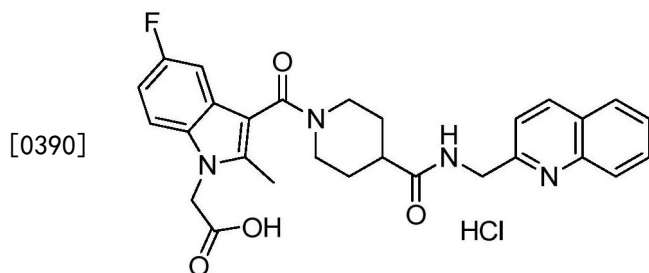
[0386] 步骤 2: 化合物 2-(5-氟-2-甲基-3-(4-(喹啉-5-甲酰胺基)哌啶-1-羰基)-1H-吡啶-1-基) 乙酸盐的合成

[0387] 将化合物 2-(5-氟-2-甲基-3-(4-(喹啉-5-甲酰胺基)哌啶-1-羰基)-1H-吡啶-1-基) 乙酸甲酯 (200mg, 0.4mmol) 与 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (83mg, 2.0mmol) 溶于四氢呋喃 (5mL) 和水 (3mL) 的混合溶剂中, 45°C 反应 1h, 加 1.0mol/L 盐酸调节 pH=1, 加乙酸乙酯萃取 (10mL×3), 有机相合并后用硫酸钠干燥, 除去溶剂, 得到 160mg 浅黄色固体, 产率 76.6%。

[0388] ^1H NMR (600MHz, CD_3OD): δ_{ppm} 8.99-9.04 (m, 2H), 8.23 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.90-7.97 (m, 2H), 7.80-7.82 (m, 1H), 7.34-7.36 (m, 1H), 7.17 (dd, $J=43.7, 8.4\text{Hz}$, 1H), 6.94-6.99 (m, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.30-4.34 (m, 1H), 3.25-3.36 (m, 2H), 2.47 (d, $J=25.6$, 3H), 2.10-2.17 (m, 2H), 1.62-1.71 (m, 2H); MS-ESI: m/z 489.20 $[\text{M}+\text{H}-\text{HCl}]^+$.

[0389] 实施例 11 化合物 2-(5-氟-2-甲基-3-(4-(喹啉-2-亚甲基)氨基甲酰基)哌啶-1-

羰基)-1H-吡啶-1-基) 乙酸盐的合成



[0391] 步骤1: 化合物1-(叔丁氧羰基)哌啶-4-甲酸的合成

[0392] 将化合物4-甲氧羰基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (1.0g, 4.1mmol) 与LiOH·H₂O (860mg, 21mmol) 溶于四氢呋喃 (10mL) 和水 (5mL) 的混合溶剂中, 45℃反应1h, 加1.0mol/L盐酸调节pH=1, 加乙酸乙酯萃取 (10mL×3), 有机相合并后用硫酸钠干燥, 除去溶剂, 得到860mg白色固体, 产率91%。

[0393] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) : δ_{ppm} 3.97-4.02 (m, 2H) , 2.88-2.95 (m, 2H) , 2.48-2.55 (m, 1H) , 1.88-1.92 (m, 2H) , 1.54-1.61 (m, 2H) , 1.47 (s, 9H) ; MS-ESI: m/z 174.20 [M-55]⁺.

[0394] 步骤2: 化合物4-((喹啉-2-亚甲基)氨基甲酰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯的合成

[0395] 将化合物1-(叔丁氧羰基)哌啶-4-甲酸 (200mg, 0.87mmol) , 化合物喹啉-2-甲胺 (165mg, 1.05mmol) , 1-乙基-3-(3-二甲胺丙基)碳二亚胺盐酸盐 (334mg, 1.74mmol) 和N-羟基-7-氮杂苯并三氮唑 (180mg, 1.31mmol) 溶于二氯甲烷 (10mL) 中, 0℃条件下向此溶液中滴加N,N-二异丙基乙胺 (0.45mL, 2.62mmol) , 室温搅拌10h, 加水洗 (10mL×3) , 有机相用无水硫酸钠干燥, 除去溶剂, 浓缩液进行柱分离 (V(石油醚) / V(乙酸乙酯) = 1/1) 得到285mg白色固体, 收率: 88%。

[0396] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ_{ppm} 8.14 (d, J=8.4Hz, 1H) , 8.06 (d, J=8.5Hz, 1H) , 7.82 (d, J=8.1Hz, 1H) , 7.71-7.75 (m, 1H) , 7.55 (t, J=7.5Hz, 1H) , 7.33 (d, J=8.5Hz, 2H) , 4.73 (d, J=4.5Hz, 2H) , 4.11-4.23 (m, 2H) , 2.78-2.84 (m, 2H) , 2.40-2.47 (m, 1H) , 1.91-1.94 (m, 2H) , 1.68-1.78 (m, 2H) , 1.46 (s, 9H) . MS-ESI: m/z 370.20 [M+H]⁺.

[0397] 步骤3: 化合物N-(喹啉-2-亚甲基)哌啶-4-甲酰胺盐酸盐的合成

[0398] 将化合物4-((喹啉-2-亚甲基)氨基甲酰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (280mg, 0.76mmol) 溶于二氯甲烷 (4mL) , 加入4mol/L HCl的乙酸乙酯溶液 (4mL) , 室温搅拌2h后停止反应。除去溶剂, 得到230mg白色固体, 收率99%。

[0399] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) : δ_{ppm} 9.17 (d, J=8.6Hz, 1H) , 8.36 (t, J=8.6Hz, 2H) , 8.20 (t, J=7.8Hz, 1H) , 8.06 (d, J=8.6Hz, 1H) , 7.98 (t, J=7.6Hz, 1H) , 4.98 (s, 2H) , 3.46-3.49 (m, 2H) , 3.11-3.17 (m, 2H) , 2.83-2.89 (m, 1H) , 2.15-2.18 (m, 2H) , 1.92-2.01 (m, 2H) ; MS-ESI: m/z 270.20 [M+H-HCl]⁺.

[0400] 步骤4: 化合物2-(5-氟-2-甲基-3-(4-((喹啉-2-亚甲基)氨基甲酰基)哌啶-1-羰基)-1H-吡啶-1-基) 乙酸甲酯的合成

[0401] 将化合物N-(喹啉-2-亚甲基)哌啶-4-甲酰胺盐酸盐 (200mg, 0.75mmol) , 化合物N-(喹啉-2-亚甲基)哌啶-4-甲酰胺盐酸盐 (230mg, 0.75mmol) , 1-乙基-3-(3-二甲胺丙基)碳二亚胺盐酸盐 (290mg, 1.51mmol) 和N-羟基-7-氮杂苯并三氮唑 (154mg, 1.13mmol) 溶于二氯甲烷 (10mL) 中, 0℃条件下向此溶液中滴加N,N-二异丙基乙胺 (0.65mL, 3.77mmol) , 室温搅

拌10h,加水洗(10mL×3),有机相用无水硫酸钠干燥,除去溶剂,浓缩液进行柱分离(V(二氯甲烷)/V(甲醇)=30/1)得到194mg白色固体,收率:49%。

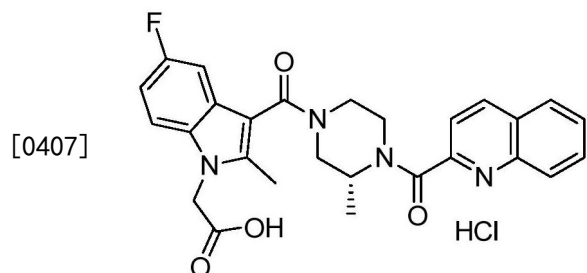
[0402] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ_{ppm} 8.14 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 8.06 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.82 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.74 (t, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 7.55 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.32-7.38 (m, 2H), 7.11 (dd, $J=8.9, 4.1\text{Hz}$, 1H), 6.93 (td, $J=9.0, 2.1\text{Hz}$, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.74 (s, 2H), 4.22-4.48 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.01-3.11 (m, 2H), 2.52-2.63 (m, 1H), 2.45-2.48 (m, 3H), 1.94-2.07 (m, 2H), 1.73-1.84 (m, 2H); MS-ESI: m/z 517.30 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0403] 步骤5:化合物2-(5-氟-2-甲基-3-(4-((喹啉-2-亚甲基)氨基甲酰基)哌啶-1-羰基)-1H-吡啶-1-基)乙酸盐酸盐的合成

[0404] 将化合物2-(5-氟-2-甲基-3-(4-((喹啉-2-亚甲基)氨基甲酰基)哌啶-1-羰基)-1H-吡啶-1-基)乙酸甲酯(190mg, 0.37mmol)与 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (77mg, 1.84mmol)溶于四氢呋喃(5mL)和水(3mL)的混合溶剂中, 45°C 反应1h,加1mol/L盐酸调节 $\text{pH}=1$,加乙酸乙酯萃取(10mL×3),有机相合并后用硫酸钠干燥,除去溶剂,得到134mg白色固体,产率67.7%。

[0405] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO): δ_{ppm} 8.60-8.64 (m, 1H), 8.32 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.95 (t, $J=6.7\text{Hz}$, 2H), 7.74 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 7.57 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 7.42 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.27-7.31 (m, 1H), 6.89 (t, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.08-4.13 (m, 2H), 2.90-3.06 (m, 2H), 2.50-2.60 (m, 1H), 2.30-2.38 (m, 3H), 1.46-1.67 (m, 2H), 1.73-1.84 (m, 2H); MS-ESI: m/z 503.20 $[\text{M}+\text{H}-\text{HCl}]^+$.

[0406] 实施例12化合物(R)-2-(5-氟-2-甲基-3-(3-甲基-4-(喹啉-2-羰基)哌嗪-1-羰基)-1H-吡啶-1-基)乙酸盐酸盐的合成



[0408] 步骤1:化合物(R)-3-甲基-4-(喹啉-2-羰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的合成

[0409] 将化合物(R)-3-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(530mg, 2.6mmol), 化合物喹啉-2-甲酸(450mg, 2.6mmol), 1-乙基-3-(3-二甲胺丙基)碳二亚胺盐酸盐(996mg, 5.2mmol)和N-羟基-7-氮杂苯并三氮唑(530mg, 3.9mmol)溶于二氯甲烷(10mL)中, 0°C 条件下向此溶液中滴加N,N-二异丙基乙胺(1.3mL, 7.8mmol), 室温搅拌10h,加水洗(10mL×3),有机相用无水硫酸钠干燥,除去溶剂,浓缩液进行柱分离(V(石油醚)/V(乙酸乙酯)=1/1)得到820mg白色固体,收率:88%。

[0410] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ_{ppm} 8.26 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 8.09 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.85 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.76 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.69 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.61 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 4.56-4.60, 4.94-5.00 (m, 0.5H, 0.5H), 3.90-3.94, 4.29-4.34 (m, 0.5H, 0.5H), 3.78-4.07 (m, 2H), 3.16-3.22, 3.39-3.45 (m, 0.5H, 0.5H), 2.95-3.12 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.33-1.37 (m, 3H); MS-ESI: m/z 356.20 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0411] 步骤2:化合物(R)-(2-甲基哌嗪-1-基)(喹啉-2-基)甲酮盐酸盐的合成

[0412] 将化合物(R)-3-甲基-4-(喹啉-2-羰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(250mg, 0.7mmol)溶于二氯甲烷(4mL),加入4mol/L HCl的乙酸乙酯溶液(4mL),室温搅拌2h后停止反应。除去溶剂,得到230mg白色固体,收率99%。

[0413] MS-ESI:m/z 256.25 [M+H-HCl]⁺。

[0414] 步骤3:化合物(R)-2-(5-氟-2-甲基-3-(3-甲基-4-(喹啉-2-羰基)哌嗪-1-羰基)-1H-吡啶-1-基)乙酸甲酯的合成

[0415] 将化合物5-氟-1-(2-甲氧基-2-氧代乙基)-2-甲基-1H-吡啶-3-甲酸(200mg, 0.75mmol),化合物(R)-(2-甲基哌嗪-1-基)(喹啉-2-基)甲酮盐酸盐(192mg, 0.75mmol),1-乙基-3-(3-二甲胺丙基)碳二亚胺盐酸盐(290mg, 1.51mmol)和N-羟基-7-氮杂苯并三氮唑(154mg, 1.13mmol)溶于二氯甲烷(10mL)中,0℃条件下向此溶液中滴加N,N-二异丙基乙胺(0.65mL, 3.77mmol),室温搅拌10h,加水洗(10mL×3),有机相用无水硫酸钠干燥,除去溶剂,浓缩液进行柱分离(V(乙酸乙酯)/V(甲醇)=120/1)得到150mg白色固体,收率:39%。

[0416] MS-ESI:m/z 503.25 [M+H]⁺。

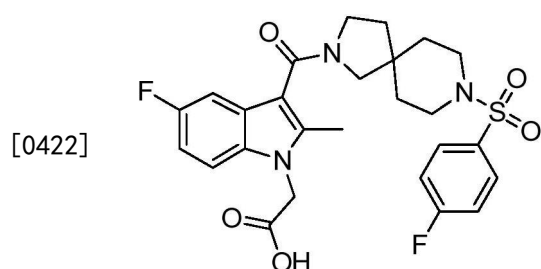
[0417] 步骤4:化合物(R)-2-(5-氟-2-甲基-3-(3-甲基-4-(喹啉-2-羰基)哌嗪-1-羰基)-1H-吡啶-1-基)乙酸盐的合成

[0418] 将化合物(R)-2-(5-氟-2-甲基-3-(3-甲基-4-(喹啉-2-羰基)哌嗪-1-羰基)-1H-吡啶-1-基)乙酸甲酯(150mg, 0.3mmol)与LiOH·H₂O(63mg, 1.5mmol)溶于四氢呋喃(5mL)和水(3mL)的混合溶剂中,45℃反应1h,加1.0mol/L盐酸调节pH=1,加乙酸乙酯萃取(10mL×3),有机相合并后用硫酸钠干燥,除去溶剂,得到110mg浅黄色固体,产率70.3%。

[0419] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δppm 8.64-8.70 (m, 1H), 8.07-8.16 (m, 2H), 7.91-7.97 (m, 1H), 7.77-7.83 (m, 2H), 7.32-7.37 (m, 1H), 7.11-7.26 (m, 1H), 6.94-7.00 (m, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.10-4.17 (m, 1H), 3.48-3.710 (m, 2H), 3.34-3.44 (m, 1H), 3.15-3.27 (m, 1H), 2.41-2.53 (m, 3H), 1.60-1.66 (m, 1H), 1.30-1.35 (m, 3H);

[0420] MS-ESI:m/z 489.30 [M+H-HCl]⁺。

[0421] 实施例13化合物2-(5-氟-3-(8-((4-氟苯基)磺酰基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-2-羰基)-2-甲基-1H-吡啶-1-基)乙酸的合成



[0423] 步骤1:化合物2-(5-氟-1-(2-甲氧基-2-氧代乙基)-2-甲基-1H-吡啶-3-羰基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯的合成

[0424] 将化合物5-氟-1-(2-甲氧基-2-氧代乙基)-2-甲基-1H-吡啶-3-甲酸(170mg, 0.64mmol),2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(155mg, 0.64mmol),1-乙基-3-(3-二甲胺丙基)碳二亚胺盐酸盐(184mg, 0.96mmol)和N-羟基-7-氮杂苯并三氮唑(130mg, 0.96mmol)溶于二氯甲烷(10mL)中,0℃条件下向此溶液中滴加N,N-二异丙基乙胺(0.35mL, 1.92mmol),室温搅拌10h,加水洗(10mL×3),有机相用无水硫酸钠干燥,除去溶剂,浓缩液

进行柱分离(V(石油醚)/V(乙酸乙酯)=1/1)得到163mg白色固体,收率:52%。

[0425] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ_{ppm} 7.11-7.14 (m, 2H), 6.957.02 (td, $J=9.0, 2.3\text{Hz}$, 1H), 4.80 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.35-3.59 (m, 6H), 2.47 (s, 3H), 1.69-1.90 (m, 3H), 1.41-1.69 (m, 3H), 1.46 (m, 9H); MS-ESI: m/z 488.35 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0426] 步骤2: 化合物2-(5-氟-2-甲基-3-(2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-2-羰基)-1H-吡啶-1-基)乙酸甲酯盐酸盐的合成

[0427] 将化合物2-(5-氟-1-(2-甲氧基-2-氧代乙基)-2-甲基-1H-吡啶-3-羰基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(160mg, 0.33mmol)溶解于二氯甲烷(4mL),加入4mol/L HCl的乙酸乙酯溶液(2mL),室温搅拌50min,除去溶剂,得到121mg浅黄色液体,收率95%。

[0428] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ_{ppm} 7.31-7.37 (m, 1H), 7.14-7.16 (m, 1H), 6.95-7.01 (m, 1H), 5.08-5.18 (m, 2H), 3.78-3.79 (m, 3H), 3.56-3.65 (m, 2H), 3.02-3.28 (m, 5H), 2.45 (s, 3H), 1.72-2.03 (m, 7H); MS-ESI: m/z 388.30 $[\text{M}+\text{H}-\text{HCl}]^+$.

[0429] 步骤3: 化合物2-(5-氟-3-(8-((4-氟苯基)磺酰基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-2-羰基)-2-甲基-1H-吡啶-1-基)乙酸甲酯的合成

[0430] 将4-氟苯磺酸(91mg, 0.52mmol)加入至二氯甲烷(10mL)中,室温下加入二氯亚砷(92mg, 0.78mmol),10min后加入DMF(1mL),室温反应1h后将溶剂旋干,0°C下加入至化合物2-(5-氟-2-甲基-3-(2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-2-羰基)-1H-吡啶-1-基)乙酸甲酯盐酸盐(110mg, 0.26mmol)和三乙胺(0.36mL, 2.59mmol)的DMF(5mL)溶液中,室温搅拌3h,旋出溶剂,加水洗(10mL),乙酸乙酯萃取(10mL \times 3),有机相用无水硫酸钠干燥,除去溶剂,浓缩液进行柱分离(V(石油醚)/V(乙酸乙酯)=1/3)得到白色固体104mg,收率:73%。

[0431] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ_{ppm} 7.74-7.79 (m, 2H), 7.18-7.25 (m, 2H), 7.08-7.12 (m, 1H), 7.01-7.04 (m, 1H), 6.93 (td, $J=9.0, 2.4\text{Hz}$, 1H), 4.77 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.18-3.51 (m, 4H), 2.71-2.95 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.62-1.79 (m, 8H); MS-ESI: m/z 546.80 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0432] 步骤4: 化合物2-(5-氟-3-(8-((4-氟苯基)磺酰基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-2-羰基)-2-甲基-1H-吡啶-1-基)乙酸的合成

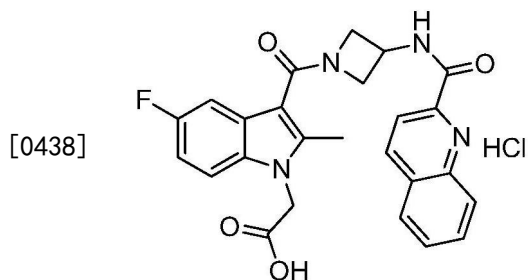
[0433] 将化合物2-(5-氟-3-(8-((4-氟苯基)磺酰基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-2-羰基)-2-甲基-1H-吡啶-1-基)乙酸甲酯(95mg, 0.18mmol)与LiOH \cdot H₂O(36mg, 0.87mmol)溶于四氢呋喃(5mL)和水(3mL)的混合溶剂中,45°C反应30min,加1N盐酸调节pH=1,加二氯甲烷萃取(10mL \times 3),有机相合并后用硫酸钠干燥,除去溶剂,得到85mg白色固体,产率92%。

[0434] ^1H NMR (600MHz, d_6 -DMSO): δ_{ppm} 7.74-7.83 (m, 2H), 7.40-7.48 (m, 3H), 7.04-7.06 (m, 1H), 6.96 (td, $J=9.2, 2.3\text{Hz}$, 1H), 5.00 (s, 2H), 2.95-3.11 (m, 4H), 2.88-2.92 (m, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.46-1.64 (m, 7H);

[0435] ^{13}C NMR (150MHz, d_6 -DMSO) δ_{ppm} 170.4, 166.1, 164.1, 158.9, 157.3, 139.9, 133.1, 132.4, 130.9, 125.6, 117.1, 116.9, 111.3, 110.4, 109.5, 55.3, 45.0, 43.8, 11.6;

[0436] MS-ESI: m/z 532.30 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0437] 实施例14化合物2-(5-氟-2-甲基-3-(3-(喹啉-2-甲酰氨基)氮杂环丁烷-1-羰基)-吡啶-1-基)乙酸盐的合成:



[0439] 步骤1:化合物N-(氮杂环丁烷-3-基)喹啉-2-甲酰胺盐酸盐的合成

[0440] 将化合物1-Boc-3-氨基环丁胺草酸盐(500mg, 1.91mmol), 喹啉-2-羧酸(396mg, 2.29mmol), 1-乙基-3-(3-二甲胺丙基)碳二亚胺盐酸盐(658mg, 3.43mmol)和N-羟基-7-氮杂苯并三氮唑(778mg, 5.72mmol)溶于二氯甲烷(15mL)中, 0℃条件下向此溶液中滴加N,N-二异丙基乙胺(1.3mL, 7.63mmol), 室温搅拌16h, 加入水洗(10mL×2), 有机相用无水硫酸钠干燥, 除去溶剂, 浓缩液进行柱分离(V(石油醚)/V(乙酸乙酯)=4/1), 得到454mg无色液体3-(喹啉-2-甲酰氨基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯, 收率:72%。

[0441] $^1\text{H NMR}$ (600MHz, CDCl_3): δ ppm 8.31 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 8.26 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 8.13 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.88 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.80-7.77 (m, 1H), 7.65-7.62 (m, 1H), 4.92-4.89 (m, 1H), 4.38 (t, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 3.99 (dd, $J_1=9.5\text{Hz}$, $J_2=5.3\text{Hz}$, 2H), 1.46 (s, 9H);

[0442] 向化合物3-(喹啉-2-甲酰氨基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(440mg, 1.34mmol)的二氯甲烷(4mL)溶液中加入氯化氢的乙酸乙酯溶液(4N, 4mL), 室温搅拌1h, 除去溶剂, 得到白色固体350mg, 收率98%。

[0443] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, d_6 -DMSO): δ ppm 8.58 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 8.18 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 8.14 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 8.09 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.91-7.87 (m, 1H), 7.75-7.72 (m, 1H), 4.98-4.92 (m, 1H), 4.28-4.22 (m, 2H), 4.20-4.14 (m, 2H); MS-ESI: m/z 228.0 $[\text{M}+\text{H}-\text{HCl}]^+$.

[0444] 步骤2:化合物2-(5-氟-2-甲基-3-(3-(喹啉-2-甲酰氨基)氮杂环丁烷-1-羧基)-吡啶-1-基)乙酸甲酯的合成

[0445] 将化合物5-氟-1-(2-甲氧基-2-氧代乙基)-2-甲基-吡啶-3-羧酸(170mg, 0.64mmol), N-(氮杂环丁烷-3-基)喹啉-2-甲酰胺盐酸盐(254mg, 0.96mmol), 1-乙基-3-(3-二甲胺丙基)碳二亚胺盐酸盐(184mg, 0.96mmol)和N-羟基-7-氮杂苯并三氮唑(218mg, 1.60mmol)溶于二氯甲烷(16mL)中, 0℃条件下向此溶液中滴加N,N-二异丙基乙胺(0.45mL, 2.56mmol), 室温搅拌16h, 加入水洗(10mL×2), 有机相用无水硫酸钠干燥, 除去溶剂, 浓缩液进行柱分离(乙酸乙酯), 得到207mg淡黄色固体, 收率:68%。

[0446] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ ppm 8.32 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 8.26 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 8.16 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.89 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.82-7.78 (m, 1H), 7.64 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 7.37 (dd, $J_1=9.5\text{Hz}$, $J_2=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.11 (dd, $J_1=8.9\text{Hz}$, $J_2=4.2\text{Hz}$, 1H), 6.95 (td, $J_1=9.0\text{Hz}$, $J_2=2.4\text{Hz}$, 1H), 5.05-5.00 (m, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.57-4.55 (m, 2H), 4.22-4.20 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.59 (s, 3H); MS-ESI: m/z 475.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0447] 步骤3:化合物2-(5-氟-2-甲基-3-(3-(喹啉-2-甲酰氨基)氮杂环丁烷-1-羧基)-吡啶-1-基)乙酸盐的合成

[0448] 向化合物2-(5-氟-2-甲基-3-(3-(喹啉-2-甲酰氨基)氮杂环丁烷-1-羧基)-吡啶-1-基)乙酸甲酯(202mg, 0.43mmol)的四氢呋喃(8mL)和水(4mL)的混合溶液中加入一水合氢

氧化锂 (89mg, 1.00mmol), 45°C 反应2h, 加入1N盐酸调节pH值至1左右, 加乙酸乙酯萃取 (10mL×2), 除去溶剂, 得到黄色固体184mg, 产率87%。

[0449] ^1H NMR (600MHz, CDCl_3): δ_{ppm} 8.74 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 8.26 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 8.20 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 8.09 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.84 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.75 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.61 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.22 (dd, $J_1=9.3\text{Hz}$, $J_2=2.1\text{Hz}$, 1H), 7.07 (dd, $J_1=8.8\text{Hz}$, $J_2=4.1\text{Hz}$, 1H), 6.85 (td, $J_1=8.9\text{Hz}$, $J_2=2.2\text{Hz}$, 1H), 4.96-4.93 (m, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.55-4.35 (m, 2H), 4.25-4.20 (m, 2H), 2.30 (s, 3H);

[0450] MS-ESI: m/z 461.9 $[\text{M}+\text{H}-\text{HCl}]^+$.

[0451] 实施例15-29

[0452] 采用相应的原料, 按照本发明实施例的类似合成方法, 以及本发明中描述的合成方法制备得到:

[0453]

实施例	结构	表征数据	参照
实施例 15	2-(3-(4-((2,4-二氟苯基)磺酰基)哌嗪-1-羰基)-5-氟-2-甲基-1H-吡啶-1-基)乙酸	MS-ESI: m/z 494.11 $[\text{M}-\text{H}]^-$	实施例 7
实施例 16	2-(5-氟-2-甲基-3-(4-吡啶甲酰基哌嗪-1-羰基)-1H-吡啶-1-基)乙酸 盐酸盐	MS-ESI: m/z 423.15 $[\text{M}-\text{H}-\text{HCl}]^-$	实施例 4
实施例 17	2-(5-氟-3-((1-((4-氟苯基)磺酰基)哌啶-4-基)氨基甲酰基)-2-甲基-1H-吡啶-1-基)乙酸	MS-ESI: m/z 490.13 $[\text{M}-\text{H}]^-$	实施例 7
实施例 18	2-(5-氟-3-(((3R)-1-((4-氟苯基)磺酰基)-3-甲基哌啶-4-基)氨基甲酰基)-2-甲基-1H-吡啶-1-基)乙酸	MS-ESI: m/z 504.15 $[\text{M}-\text{H}]^-$	实施例 7

[0454]

实施例	结构	表征数据	参照
实施例 19	2-(5-氟-3-((1 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-5-((4-氟苯基)磺酰基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-2-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-1-基)乙酸	MS-ESI: m/z 488.12[M-H] ⁻	实施例 7
实施例 20	2-(5-氟-2-甲基-3-((1 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-5-(喹啉-2-羰基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-1 <i>H</i> -吡啶-1-基)乙酸 盐酸盐	MS-ESI: m/z 485.17[M-H-HCl] ⁻	实施例 4
实施例 21	2-(5-氟-3-(3-(4-氟苯基磺酰胺基)氮杂环丁烷-1-羰基)-2-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-1-基)乙酸	MS-ESI: m/z 462.10[M-H] ⁻	实施例 7
实施例 22	2-(5-氟-3-((1-((4-氟苯基)磺酰基)吡咯烷-3-基)氨基甲酰基)-2-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-1-基)乙酸	MS-ESI: m/z 476.12[M-H] ⁻	实施例 7
实施例 23	2-(5-氟-2-甲基-3-((1-(喹啉-2-羰基)吡咯烷-3-基)氨基甲酰基)-1 <i>H</i> -吡啶-1-基)乙酸 盐酸盐	MS-ESI: m/z 473.17[M-H-HCl] ⁻	实施例 4
实施例 24	2-(5-氟-3-(5-((4-氟苯基)磺酰基)八氢吡咯并[3,4- <i>c</i>]吡咯-2-羰基)-2-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-1-基)乙酸	MS-ESI: m/z 502.13[M-H] ⁻	实施例 7
实施例 25	2-(5-氟-2-甲基-3-(5-(喹啉-2-羰基)八氢吡咯并[3,4- <i>c</i>]吡咯-2-羰基)-1 <i>H</i> -吡啶-1-基)乙酸 盐酸盐	MS-ESI: m/z 499.19[M-H-HCl] ⁻	实施例 4
实施例 26	2-(5-氟-3-(6-((4-氟苯基)磺酰基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-羰基)-2-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-1-基)乙酸	MS-ESI: m/z 488.12[M-H] ⁻	实施例 7
实施例 27	2-(5-氟-2-甲基-3-(6-(喹啉-2-羰基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-羰基)-1 <i>H</i> -吡啶-1-基)乙酸 盐酸盐	MS-ESI: m/z 485.17[M-H-HCl] ⁻	实施例 4
实施例 28	2-(5-氟-3-(2-((4-氟苯基)磺酰基)-2,6-二氮杂螺[3.4]辛烷-6-羰基)-2-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-1-基)乙酸	MS-ESI: m/z 502.13[M-H] ⁻	实施例 7
实施例 29	2-(5-氟-2-甲基-3-(2-(喹啉-2-羰基)-2,6-二氮杂螺[3.4]辛烷-6-羰基)-1 <i>H</i> -吡啶-1-基)乙酸 盐酸盐	MS-ESI: m/z 499.19[M-H-HCl] ⁻	实施例 4

[0455] 生物活性实验

[0456] 实施例1通过运用胞内钙离子荧光技术检测化合物对CRTH2受体的抑制作用

[0457] 1. 溶液的配制:

[0458] 准确称取待测化合物,溶解于适量DMSO中,配制成10mM储存液,溶液澄清透明,分装,冻存于-20℃,备用。在检测前,用平衡盐缓冲溶液(HBSS buffer,含20mM羟乙基哌嗪乙磺酸)稀释待测化合物,配置成五倍于检测浓度的溶液。

[0459] 2. FLIPR检测(实时荧光成像分析)

[0460] 将稳定表达CRTH2受体的CHO-K1/G配置成五倍于检测浓度细胞接种到384微孔板,然后放置到37℃/5%CO₂培养箱中继续培养。18个小时后将细胞取出,加入20μL染料,再加入10μL配置好的待测化合物溶液后,将细胞板放到37℃/5%CO₂培养箱继续孵育1个小时,

最后于室温平衡15分钟。向细胞板的每个孔中加入12.5 μ L的5x EC₈₀浓度的阳性激动剂(PGD2)后检测待测化合物的RFU(荧光强度)值。

[0461] 3. 数据分析

[0462] 通过ScreenWorks(version 3.1)获得原始数据后,使用Excel和GraphPad Prism 6软件程序对数据进行采集和分析,从而计算出IC₅₀值。

[0463] 表2 CRTH2抑制活性

实施例	IC ₅₀ nM	实施例	IC ₅₀ nM
1	1240	7	4.49
3	3190	8	4.23
4	657	9	4130
6	297	12	3340

[0465] 实验结论,从表格2数据可知,本发明大部分化合物具有较好的CRTH2抑制活性。

[0466] 生物实施例2体内药效活性测试

[0467] 实验目的:评估测试化合物在OVA(卵清蛋白)诱导的大鼠哮喘模型中的药效。

[0468] 实验方法:

[0469] 1. 致敏过程

[0470] 将动物随机分为对照组、模型组及给药组。在第1、2、3天,对照组的老鼠腹腔注射1毫升PBS(磷酸盐缓冲液);模型组和给药组的大鼠腹腔注射致敏溶液(将6毫升1%OVA溶液(1%OVA磷酸盐缓冲液的溶液)和54毫升明矾溶液混合制备成1:9的溶液)进行致敏(1毫升/鼠)。

[0471] 2. 给药和攻击过程

[0472] 从第19天开始,一天一次,连续三天,给予给药组大鼠灌胃一定剂量待测化合物;而对应给予对照组和模型组大鼠灌胃相应剂量的溶媒。每次给药1小时后,用攻击溶液对的大鼠进行攻击20分钟;其中模型组和给药组的攻击溶液为1%OVA溶液,对照组的攻击溶液为PBS。

[0473] 3. 指标检测及样品收集:

[0474] 在第23天时,动物腹腔注射1%戊巴比妥钠(60毫克/公斤)麻醉动物。在戊巴比妥麻醉情况下,腹主动脉的采血,血液收集到EDTA-K2管中。动物的气管插管,用3毫升的PBS(PBS中包含1%FBS(胎牛血清))对肺进行第一次灌洗;之后用5毫升PBS(PBS中包含1%FBS),重复灌洗至少两次;将灌洗液合并并用PBS调整至总体积15毫升。通过血球计数器和台盼蓝染色实验对灌洗液中的总细胞数进行计数,并对灌洗液中的白细胞分类计数。

[0475] 4. 结果显示,本发明化合物能够对白细胞总数及嗜酸性粒细胞数表现出一定的抑制效果,起到

[0476] 降低炎症程度、缓解疾病的作用。

[0477] 生物实施例3LC/MS/MS测定方法

[0478] 4000QTRAPP系列LC/MS/MS质谱仪配备安捷伦1200二元注射泵、1290自动采样器和柱温箱;ESI源、负离子MRM模式检测。在分析期间使用Waters Xbridge C18色谱柱;流动相(A)是2mM甲酸铵+0.1%氨水水溶液;流动相(B)是2mM甲酸铵+0.1%氨水甲醇溶液;流速为0.4mL/min;柱温40℃;进样量3 μ L。

[0479] 生物实施例4肝微粒体稳定性的测试

[0480] 化合物在人、犬和大鼠肝微粒体中,于37℃、pH=7.4的条件下共同孵育,通过LC/MS/MS测定(方法为生物实施例3记载)不同孵育时间的样品浓度,在GraphPad Prism5.01中以“Log[药物浓度]”对“孵育时间”作图获得速率常数,求算出药物半衰期与内在清除率,以药物半衰期与内在清除率值来评价药物在肝微粒体中的稳定性。

[0481] 生物实施例5PK实验方法

[0482] 分别通过静脉(0.4mg/Kg)和灌胃(1mg/Kg)给予雄性Beagle犬或大鼠本发明化合物,采集0.083、0.25、0.5、1、2、4、6、8、10、24和36h时间点的血液,离心制备血浆。通过LC/MS/MS测定(方法为生物实施例3记载)其各时间点血浆中本发明化合物的浓度,计算其主要的药代动力学参数,考察本发明化合物在Beagle犬或大鼠体内的PK参数等。具体结果如下:

[0483] 结果显示,本发明化合物具有较高的暴露量。

[0484] 生物实施例6对DK-PGD2诱导Wistar大鼠气道嗜酸性粒细胞增多实验研究

[0485] 实验目的:评价化合物对DK-PGD2诱导大鼠气道白细胞总数及嗜酸性粒细胞增加的抑制作用

[0486] 实验体系:本实验体系为预防性给药观察药物疗效,具体操作:预防性给药0.5h后,给药组和模型组大鼠气道喷雾注射100uL DK-PGD2诱导气道嗜酸性粒细胞增加,正常组喷雾注射相应剂量的生理盐水;注射造模24小时后,腹主动脉放血处死大鼠,暴露气管及胸腔,气管插管,用8mL 4℃的PBS+1%BSA溶液分2次进行支气管肺泡灌洗,收集支气管肺泡灌洗液(BALF)置于冰浴中,待细胞涂片分类计数。DK-PGD2母液浓度10mg/ml,5倍稀释,浓度为2mg/ml。

[0487] 结果显示,本发明化合物对DK-PGD2诱导大鼠气道白细胞总数、嗜酸性粒细胞数增加具有较好的抑制作用,且对白细胞总数及嗜酸性粒细胞数的抑制作用强。