

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



# [12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200780026283.5

[51] Int. Cl.

C07D 209/18 (2006.01)  
C07D 211/30 (2006.01)  
C07D 211/96 (2006.01)  
C07D 217/06 (2006.01)  
C07D 223/04 (2006.01)  
C07D 401/12 (2006.01)

[43] 公开日 2009年7月22日

[11] 公开号 CN 101490001A

[51] Int. Cl. (续)

C07D 407/12 (2006.01)

C07D 409/12 (2006.01)

[22] 申请日 2007.6.8

[21] 申请号 200780026283.5

[30] 优先权

[32] 2006.6.9 [33] US [31] 60/812,399

[86] 国际申请 PCT/US2007/070805 2007.6.8

[87] 国际公布 WO2007/146838 英 2007.12.21

[85] 进入国家阶段日期 2009.1.12

[71] 申请人 ICOS 股份有限公司

地址 美国华盛顿州

[72] 发明人 T·达德尔 F·法鲁 K·弗勒

N·霍索恩 D·黄 J·博安

M·金 A·洛夫 J·奥金格

A·奥立弗 M·里德 F·阮

E·索尔特

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司

代理人 韦东

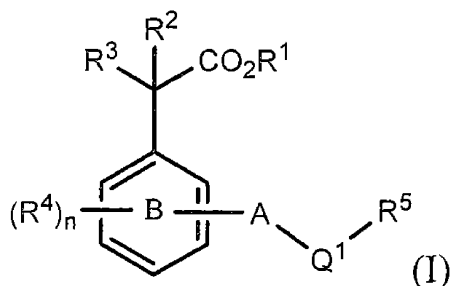
权利要求书 10 页 说明书 128 页

[54] 发明名称

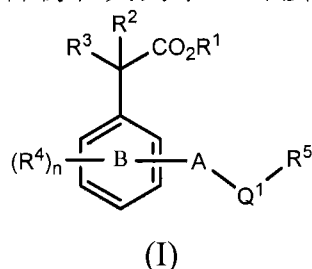
用作 DP-2 拮抗剂的取代的苯乙酸

[57] 摘要

本发明提供式 I 的取代的苯乙酸化合物、药物组合物、其制备方法和用于治疗 and 预防对 DP-2 受体调节起反应的疾病或病症的方法，这些疾病或病症具体是炎症和免疫相关性的疾病和病症，如哮喘、过敏性鼻炎和特应性皮炎。



1. 一种具有结构(I)的化合物和其药学上可接受的衍生物:



式中:

A 是与具有 1-4 个环杂原子的苯环 B 稠合或键合的 5-14 元杂环, 所述杂原子各自独立地选自氮、氧或硫, 所述杂环为单环或多环、任选地被 1-3 个 R<sup>8</sup> 取代基取代;

Q<sup>1</sup> 选自: 键、-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 亚烷基-、-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 杂亚烷基-、-CO-、-NH-、-O-、-SO<sub>q</sub>-、-C(O)O-、-OC(O)-、-CONH-、-NHCO-、-NHCONH-、-NHSO<sub>q</sub>-、-SO<sub>q</sub>NH- 或 -COCH<sub>2</sub>HNSO<sub>q</sub>;

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> 和 R<sup>3</sup> 各自独立地选自: H、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>0-6</sub> 烷基芳基或 C<sub>0-6</sub> 烷基杂芳基; 其中芳基或杂芳基部分任选地被 C<sub>1-6</sub> 烷基、CN、OR、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基、C<sub>1-6</sub> 杂烷基、NR<sub>2</sub>、NO<sub>2</sub>、卤素、C(O)R、CO<sub>2</sub>R、CONR<sub>2</sub>、SO<sub>q</sub>R、SO<sub>q</sub>NR<sub>2</sub>、OC(O)OR、OC(O)R、OC(O)NR<sub>2</sub>、NRC(O)NR<sub>2</sub>、NRC(O)R 和 NRC(O)OR 取代;

R<sup>8</sup> 各自独立地选自: C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>0-6</sub> 烷基 C<sub>3-6</sub> 环烷基、C<sub>0-6</sub> 烷基芳基、C<sub>0-6</sub> 烷基杂芳基、氧代、C<sub>1-6</sub> 烷基、CN、OR、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基、C<sub>1-6</sub> 杂烷基、NR<sub>2</sub>、NO<sub>2</sub>、卤素、C(O)R、CO<sub>2</sub>R、CONR<sub>2</sub>、SO<sub>q</sub>R、SO<sub>q</sub>NR<sub>2</sub>、OC(O)OR、OC(O)R、OC(O)NR<sub>2</sub>、NRC(O)NR<sub>2</sub>、NRC(O)R 或 NRC(O)OR;

R<sup>4</sup> 各自独立地选自 C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>0-4</sub> 烷基 C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>0-4</sub> 烷基芳基、C<sub>0-4</sub> 烷基杂芳基、C<sub>2-4</sub> 烯基芳基、C<sub>2-4</sub> 炔基芳基、C<sub>0-4</sub> 烷基杂环基、CN、氨基、NHCOR<sup>1</sup>、羟基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、OC(O)R<sup>1</sup>、-OC<sub>0-4</sub> 烷基芳基、OC<sub>0-4</sub> 烷基杂芳基、-OC<sub>0-4</sub> 烷基 C<sub>3-10</sub> 环烷基、OC<sub>0-4</sub> 烷基 C<sub>3-10</sub> 杂环基、OC<sub>0-4</sub> 烷基 NR<sup>8</sup>、硝基、卤素或卤代 C<sub>1-6</sub> 烷基; 或者组合在一起形成芳基或含有 1-2 个杂原子的杂环基环, 所述杂原子选自氮、氧或硫; 其中所述烷基、芳基和杂环基部分各自任选地被 1-3 个取代基取代, 这些取代基各自独立地选自: C<sub>1-6</sub> 烷基、CN、CONHR<sup>1</sup>、CO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>、

氨基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、卤素、卤代C<sub>1-6</sub>烷基或SO<sub>q</sub>R<sup>1</sup>;

R<sup>5</sup>选自C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>0-4</sub>烷基芳基、C<sub>2-4</sub>烯基芳基、C<sub>2-4</sub>炔基芳基或C<sub>0-4</sub>烷基杂芳基,各自任选地被1-3个R<sup>9</sup>取代基取代;

R<sup>9</sup>各自独立地选自:C<sub>1-6</sub>烷基、CN、OR、氧代、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>1-6</sub>杂烷基、NR<sub>2</sub>、NO<sub>2</sub>、卤素、C(O)R、CO<sub>2</sub>R、CONR<sub>2</sub>、SO<sub>q</sub>R、SO<sub>q</sub>NR<sub>2</sub>、OC(O)OR、OC(O)R、OC(O)NR<sub>2</sub>、NRC(O)NR<sub>2</sub>、NRC(O)R或NRC(O)OR;

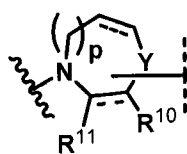
R各自独立地选自:H、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>0-4</sub>烷基杂芳基、C<sub>0-4</sub>杂环基、C<sub>3-8</sub>环烷基或C<sub>0-4</sub>烷基芳基,或连接于同一个氮原子时可组合形成含有1-4个环杂原子的5-8元环,所述环杂原子各自独立地选自氮、氧或硫;

下标n独立地是0、1、2、3或4;

下标o独立地是0或1;

下标q各自独立地是0、1或2。

2. 如权利要求1所述的化合物,其特征在于,A具有结构(II):



(II)

式中:

Y选自键、CH<sub>2</sub>、N、O、NO或SO<sub>q</sub>;

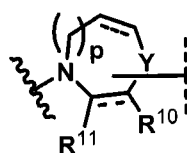
R<sup>10</sup>和R<sup>11</sup>是H,或结合在一起形成芳基、杂芳基或环烷基环;

下标p独立地是0、1或2;

各个虚线环键独立地表示存在单键、双键或归一化键;

波浪线表示连接于Q<sup>1</sup>的连接点,虚线表示连接于苯环B的连接点。

3. 如权利要求1所述的化合物,其特征在于,A具有结构(II):



(II)

式中:

Y选自键、CH<sub>2</sub>、N、O、NO或SO<sub>q</sub>;

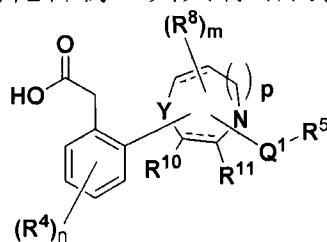
$R^{10}$  和  $R^{11}$  是 H, 或结合在一起形成芳基、杂芳基或环烷基环;

下标  $p$  独立地是 0、1 或 2;

各个虚线环键独立地表示存在单键、双键或归一化键;

波浪线表示连接于苯环 B 的连接点, 虚线表示连接于  $Q^1$  的连接点。

4. 如权利要求 1 所述的化合物, 其具有结构(III):



(III)

式中:

Y 选自键、 $CH_2$ 、N、O、NO 或  $SO_q$ ;

$R^{10}$  和  $R^{11}$  是 H, 或结合在一起形成芳基、杂芳基或环烷基环;

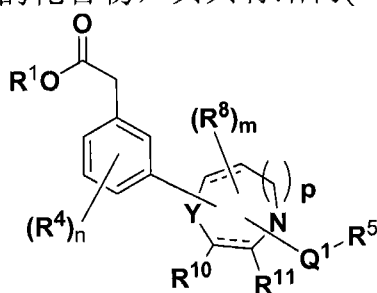
下标  $m$  独立地是 0、1、2 或 3;

下标  $p$  独立地是 0、1 或 2; 和

各个虚线环键独立地表示存在单键、双键或归一化键。

5. 如权利要求 4 所述的化合物, 该化合物选自: 2-(2-(1-甲苯磺酰基哌啶-3-基)苯基)乙酸; 或 2-(2-(1-甲苯磺酰基哌啶-4-基)苯基)乙酸。

6. 如权利要求 1 所述的化合物, 其具有结构(IV):



(IV)

式中:

Y 选自键、 $CH_2$ 、N、O、NO 或  $SO_q$ ;

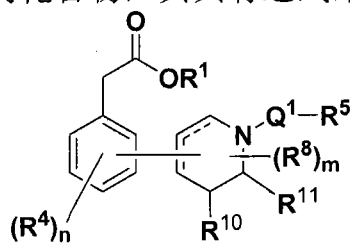
$R^{10}$  和  $R^{11}$  是 H, 或结合在一起形成芳基、杂芳基或环烷基环;

下标  $m$  独立地是 0、1、2 或 3;

下标  $p$  独立地是 0、1 或 2; 和

各个虚线环键独立地表示存在单键、双键或归一化键。

7. 如权利要求 6 所述的化合物，其具有通式结构(IVa)：



(IVa)。

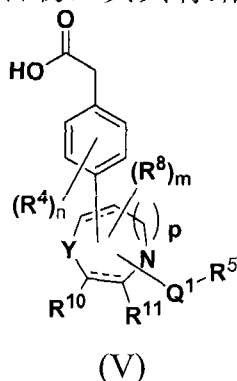
8. 如权利要求 7 所述的化合物，该化合物选自：

- {3-[1-(4-氟-苯甲酰基)-哌啶-3-基]-苯基}-乙酸；
- 2-(3-(1-(4-氟-苯磺酰基)-哌啶-2-基)-苯基)-乙酸；
- {3-[1-(4-氟-苯磺酰基)-哌啶-2-基]-苯基}-乙酸；
- 2-(3-(1-(甲磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸；
- 2-(4-(4-氯苄氧基)-3-(1-(甲磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸；
- 2-(3-(1-(噁吩-2-基磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸；
- 2-(3-(1-(噁吩-3-基磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸；
- 2-(3-(1-(5-氯噁吩-2-基磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸；
- 2-(3-(1-(5-溴噁吩-2-基磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸；
- 2-(3-(1-(苯并呋喃-2-基磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸；
- 2-(3-(1-(吡啶-3-基磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸；
- 2-(3-(1-(苄基磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸；
- (E)-2-(3-(1-(苯乙烯基磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸；
- {3-[1-(甲苯-4-磺酰基)-十氢-喹啉-3-基]-苯基}-乙酸；
- {3-[1-(4-氟-苯磺酰基)-1,2,3,4-四氢-喹啉-3-基]-苯基}-乙酸；
- 2-(3-(1-(苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸；
- 2-(3-(1-甲苯磺酰基哌啶-3-基)苯基)乙酸；
- 2-(4-(4-氯苄氧基)-3-(1-(苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸；
- 2-(3-(1-(3,5-二氯苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸；
- (2-(3-(1-(2,3-二氯苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸；
- 2-(3-(1-(4-硝基苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸；
- 2-(3-(1-(萘-1-基磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸；

2-{3-[1-(4-氟-苯磺酰基)-哌啶-3-基]-苯基}-乙酸;  
2-(3-(1-(4-氟苯磺酰基)-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)苯基)乙酸甲酯;  
2-(3-(1-(4-氟苯磺酰基)-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)苯基)乙酸;  
2-(3-(1-(4-氟苯磺酰基)-1,4,5,6-四氢吡啶-3-基)苯基)乙酸;  
{3-[1-(4-氟-苯磺酰基)-4-甲基-哌啶-3-基]-苯基}-乙酸甲酯;  
{3-[1-(4-氟-苯磺酰基)-4-甲基-哌啶-3-基]-苯基}-乙酸;  
{3-[1-(4-氟-苯磺酰基)-2-甲基-哌啶-3-基]-苯基}-乙酸;  
{3-[1-(4-氟-苯磺酰基)-6-甲基-哌啶-3-基]-苯基}-乙酸;  
2-(4-(4-氯苄氧基)-3-(1-(4-氟苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸;  
2-(3-(1-(4-氯苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸;  
2-(4-氯-3-(1-(4-氟苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸甲酯;  
2-(4-氯-3-(1-(4-氟苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸;  
2-(3-氯-5-(1-(4-氟苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸;  
2-(2-氯-5-(1-(4-氟苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸; 或  
2-(3-(1-(4-氟苯磺酰基)哌啶-3-基)-2-甲基苯基)乙酸;  
{3-[1-(4-氟-苯磺酰基)-哌啶-3-基]-5-羟基-苯基}-乙酸;  
{3-苄氧基-5-[1-(4-氟-苯磺酰基)-哌啶-3-基]-苯基}-乙酸;  
{3-(4-氯-苄氧基)-5-[1-(4-氟-苯磺酰基)-哌啶-3-基]-苯基}-乙酸;  
{3,4-二氯-5-[1-(4-氟-苯磺酰基)-哌啶-3-基]-苯基}-乙酸;  
{3-氨基-5-[1-(4-氟-苯磺酰基)-哌啶-3-基]-苯基}-乙酸;  
{3-[4-环己基-1-(4-氟-苯磺酰基)-哌啶-3-基]-苯基}-乙酸;  
{3-[1-(4-氟-苯磺酰基)-4-苯基-哌啶-3-基]-苯基}-乙酸;  
{3-[4-苄基-1-(4-氟-苯磺酰基)-哌啶-3-基]-苯基}-乙酸;  
{3-乙酰基氨基-5-[1-(4-氟-苯磺酰基)-哌啶-3-基]-苯基}-乙酸;  
{3-[1-(4-氟-苯磺酰基)-哌啶-3-基]-5-苄氧基-苯基}-乙酸;  
2-(3-(1-(4-氟苯磺酰基)哌啶-3-基)-4-甲基苯基)乙酸;  
2-(3-(1-(4-氟苯磺酰基)哌啶-3-基)-5-甲氧基苯基)乙酸;  
2-(3-(1-(4-氟苯磺酰基)哌啶-3-基)-5-羟基苯基)乙酸;  
2-(3-(1-(4-氟苯磺酰基)哌啶-3-基)-5-甲基苯基)乙酸;

2-(3-(1-(4-氟苯磺酰基)哌啶-3-基)-4-甲基苯基)乙酸;  
2-(5-(1-(4-氟苯磺酰基)哌啶-3-基)-2-甲基苯基)乙酸;  
2-(3-(1-(4-氰基苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸;  
2-(3-(1-(4-叔丁基苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸;  
2-(3-(1-(2,4-二氯苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸;  
2-(3-(1-(4-甲氧基苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸;  
2-(3-(1-(邻-甲苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸;  
2-(3-(1-(2-氯苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸;  
2-(3-(1-(4-乙基苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸;  
2-(3-(1-(苯乙基磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸;  
2-(3-(1-(2-氯-4-氟苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸;  
2-(3-(1-(丁基磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸;  
2-(3-(1-(4-(甲磺酰基)苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸;  
2-(3-(1-(3,4-二氯苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸;  
2-(3-(1-(4-氟-2-甲基苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸;  
2-(3-(1-(3-氯苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸;  
2-(3-(1-(间-甲苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸;  
2-(3-(1-(4-氟苯磺酰基)哌啶-4-基)苯基)乙酸甲酯;  
2-(3-(1-(4-氟苯磺酰基)哌啶-4-基)苯基)乙酸;  
2-(3-(1-(4-氟苯磺酰基)吡咯烷-3-基)苯基)乙酸;  
2-(3-(1-(4-氟苯磺酰基)-1H-吡咯-3-基)苯基)乙酸;  
{3-[1-(4-氟-苯磺酰基)-4-苯基-1H-吡咯-3-基]-苯基}-乙酸;  
[3-(1-苯磺酰基-1H-吡啶-3-基)-苯基]-乙酸;  
[3-(1-甲磺酰基-1H-吡啶-3-基)-苯基]-乙酸;  
{3-[1-(4-甲氧基-苯磺酰基)-1H-吡啶-3-基]-苯基}-乙酸;  
{3-[1-(4-氟-苯磺酰基)-1H-吡啶-3-基]-苯基}-乙酸;  
{3-[1-(甲苯-4-磺酰基)-1H-吡啶-3-基]-苯基}-乙酸;  
{3-[1-(4-氟-苯磺酰基)-2-甲基-1H-吡啶-3-基]-苯基}-乙酸; 或  
{3-[1-(4-氟-苯基氨甲酰基)-哌啶-3-基]-苯基}-乙酸。

9. 如权利要求 1 所述的化合物, 其具有结构(V):



式中:

Y 选自键、CH<sub>2</sub>、N、O、NO 或 SO<sub>q</sub>;

R<sup>10</sup> 和 R<sup>11</sup> 是 H, 或结合在一起形成芳基、杂芳基或环烷基环;

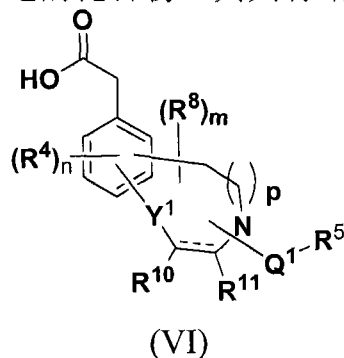
下标 m 独立地是 0、1、2 或 3;

下标 p 独立地是 0、1 或 2; 和

各个虚线环键独立地表示存在单键、双键或归一化键。

10. 如权利要求 9 所述的化合物, 其具有以下结构: {4-[1-(甲苯-4-磺酰基)-哌啶-3-基]-苯基}-乙酸。

11. 如权利要求 1 所述的化合物, 其具有结构(VI):



式中:

Y<sup>1</sup> 选自键、CH<sub>2</sub>、N、O、NO 或 SO<sub>q</sub>;

R<sup>10</sup> 和 R<sup>11</sup> 是 H, 或结合在一起形成芳基、杂芳基或环烷基环;

下标 m 独立地是 0、1、2 或 3;

下标 p 独立地是 0、1 或 2; 和

各个虚线环键独立地表示存在单键、双键或归一化键。

12. 如权利要求 11 所述的化合物, 其具有以下结构:



2-(4-(2-(4-甲基苯基亚磺酰氨基)乙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-7-基)乙酸;

2-(2-(4-氟苯磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-5-基)乙酸甲酯;

2-(2-(4-氟苯磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-5-基)乙酸;

2-(2-(2-(4-氟苯基亚磺酰氨基)乙酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-5-基)-乙酸甲酯;

2-(2-(2-(4-氟苯基亚磺酰氨基)乙酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-5-基)乙酸;

2-(2-(4-氟苯磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)乙酸甲酯;

2-(2-(4-氟苯磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)乙酸; 或

2-(2-(2-(4-甲基苯基亚磺酰氨基)乙酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)乙酸。

13. 一种药物组合物,其包含权利要求 1-11 中任一项所述的化合物和药学上可接受的载体、赋形剂、稀释剂或递送系统。

14. 一种拮抗 DP-2 受体的方法,所述方法包括使 DP-2 受体与权利要求 1-11 中任一项所述的化合物相接触。

15. 如权利要求 1-11 中任一项所述的化合物在治疗或预防对调节 PGD<sub>2</sub> 或 PGD<sub>2</sub> 受体起反应的疾病或病症中的应用。

16. 如权利要求 1-11 中任一项所述的化合物在治疗或预防对拮抗 DP-2 受体起反应的疾病或病症中的应用。

17. 如权利要求 1-11 中任一项所述的化合物在治疗或预防与 PGD<sub>2</sub> 或其代谢物水平升高有关的疾病或病症中的应用。

18. 如权利要求 15-17 中任一项所述的应用,其特征在于,所述疾病或病症选自:阻塞性气道疾病;支气管炎,慢性阻塞性肺病;鼻炎;纤维性肺;囊性纤维化病;特发性间质性纤维化;炎症相关性慢性咳嗽;鼻窦炎;皮炎;结膜炎;牛皮癣;荨麻疹;红斑;皮肤嗜酸性细胞增多症;慢性皮肤溃疡;食物诱导的变态反应;嗜酸性肠胃炎;肥大细胞病;溃疡性结肠炎;克罗恩氏病;肠易激综合征;乳糜泻;炎性痛,神经性疼痛;嗜酸性细胞性筋膜炎;高 IgE 综合征;全身性肥大细胞病;特发性血小板减少性紫癜;动脉粥样硬化;红斑狼疮;系统性红斑狼疮;败血症;再灌注损伤;肾小球肾炎;过敏性肾炎;肾炎综合征;嗜酸性细胞相关性疾病如丘-施二氏综合征;嗜碱性白细胞增多症

或嗜碱性细胞性白血病；获得性免疫缺陷综合征；关节炎和相关性病症，或者与  $\text{PGD}_2$  或其代谢物水平升高相关的其它病症或疾病。

19. 如权利要求 15-17 中任一项所述的应用，其特征在于，所述化合物与第二种治疗剂联合用药。

20. 如权利要求 19 所述的应用，其特征在于，所述第二种治疗剂可用于预防或治疗选自下组的疾病或病症：哮喘、鼻炎、过敏性气道综合征、过敏性鼻炎、支气管炎、慢性阻塞性肺病(COPD)、鼻息肉病、结节病、农民肺、纤维性肺、慢性咳嗽、结膜炎、特应性皮炎、阿耳茨海默病、肌萎缩侧索硬化、AIDS 痴呆综合征、亨廷顿病、额颞性痴呆、刘易小体性痴呆、血管性痴呆、格-巴二氏综合征、慢性脱髓鞘多神经根性神经病、多源性运动神经病、丛病、多发性硬化、脑脊髓炎、全脑炎、小脑变性、CNS 外伤、偏头痛、中风、类风湿性关节炎、强直性脊柱炎、贝切特病、滑膜炎、腕管综合征、炎症性肠病、克罗恩氏病、溃疡性结肠炎、皮炎、埃勒斯-当洛斯综合征(EDS)、纤维肌痛、疼痛、骨关节炎 (OA)、骨坏死、牛皮癣关节炎、莱特尔综合征(反应性关节炎)、结节病、硬皮病、斯耶格伦综合征、软组织病、斯提耳病、腱炎、结节性多动脉炎、韦格纳肉芽肿病、肌炎(多肌炎、皮肌炎)、痛风、动脉粥样硬化、红斑狼疮、系统性红斑狼疮 (SLE)、I 型糖尿病、全身性糖尿病、肾炎综合征、肾小球肾炎、急性和慢性肾衰竭、嗜酸性细胞性筋膜炎、高 IgE 综合征、败血症、感染性休克、缺血性再灌注损伤、移植物排斥、移植物抗宿主病、湿疹、牛皮癣、发热、癌症、病毒感染、血栓形成、纤维化、脸红、炎症、鼻充血、荨麻疹、接触性超敏(包括接触性皮炎)、食物变态反应、嗜酸性肠胃炎、肥大细胞病、痤疮、溃疡性结肠炎、搔痒症、血管性水肿、水肿性皮炎、红斑、皮肤嗜酸细胞增多症、慢性皮肤溃疡、乳糜泻、全身性肥大细胞病；特发性血小板减少性紫癜、丘-施二氏综合征、嗜碱性白细胞增多症、嗜碱性细胞性白血病和获得性免疫缺陷综合征(AIDS)。

21. 如权利要求 19 所述的应用，其特征在于，所述第二种治疗剂选自：皮质类固醇、皮质类固醇类似物、抗组胺剂、 $\beta_2$ -激动剂、色甘酸钠、白三烯拮抗剂、抗-IgE 抗体治疗、抗感染药、抗真菌药物、免疫抑制剂、 $\text{PGD}_2$  或 DP 拮抗剂、PDE4 抑制剂、细胞因子调节剂、PPAR- $\gamma$ 激动剂、5-脂肪氧合酶抑制

剂、FLAP 抑制剂或 PLA<sub>2</sub> 抑制剂。

## 用作 DP-2 拮抗剂的取代的苯乙酸

### 发明背景

前列腺素 D<sub>2</sub>(PGD<sub>2</sub>)是之前敏化宿主接触变应原后激活的肥大细胞大量分泌的主要促炎介导体。PGD<sub>2</sub>能够引发与炎性疾病有关的大量病理生物学应答,包括气道收缩、白细胞内流、血管通透性提高、水肿和黏液分泌。PGD<sub>2</sub>的生物学作用是由至少3种不同的G-蛋白偶联受体介导的:高亲和力受体DP-1(以前称为DP)和DP-2(以前称为孤独受体GPR44和"Th2细胞中表达的化学引诱物受体同源物",CRTH2(参见Hirai, H.等, *J. Exp. Med.* 2001, 193(2):25561; Nagata, K., *J Biol. Regul. Homeost. Agents* 2003, 17(4):334-7)和PGD<sub>2</sub>以低亲和力结合的血栓烷A2受体TP。

DP-2受体是PGD<sub>2</sub>的病理生理学作用的主要参与者。因此,靶向此受体的药物可能对疾病,特别是具有变应性组分的炎性疾病如哮喘的宿主有治疗益处(参见Huang, J., *J. Microbiol. Immunol. Infect* 2005, 38(3):158-63)。DP-2在人体嗜酸细胞、嗜碱细胞和高度极化的Th2细胞中选择性表达。众所周知,这些细胞类型是炎性疾病和其它病症的参与者。化学引诱物受体DP-2的激活能在体外和体内刺激人Th2细胞、嗜酸细胞和嗜碱细胞的趋化作用,并可介导将相关细胞类型征集到患病部位并加重终端器官损伤。

DP-2激动剂能够直接激活炎性细胞和DP-2介导的活化,曾报道由嗜酸细胞和嗜碱细胞释放介导体(参见Gervais, F.G.等, *J Allergy Clin Immunol* (2004), 108 (6):982-8; Yoshimura-Uchiyama, C.等, *Clin Exp Allergy* 2004, 34(8): 1283-90)。而且, Th2效应物T淋巴细胞将响应DP-2刺激而加工(elaborate)炎性细胞因子IL4、IL5和IL-13(参见Xue, L.等, *J. Immunol.* 2005, 175(10): 6531-6)。进而,这些细胞因子用作炎症反应的重要调节物,并支持Th2细胞分化,肥大细胞生长、分化和IgE合成,以及嗜酸细胞的分化、浸润和存活。

这表明,PGD<sub>2</sub>/DP-2通路在与PGD<sub>2</sub>产生过多或调节异常有关的疾病中用作正反馈环,并能提高病理应答。因此,干扰此通路的药物可用于治疗各种变

应性和炎性疾病和其它疾病。

采用雷马曲班<sup>®</sup>(贝纳斯(Baynas), BAY u3405)的临床研究支持将 PGD<sub>2</sub> 拮抗剂用于治疗炎性疾病。临床研究证明, 雷马曲班<sup>®</sup>对鼻炎症状以及鼻灌洗液中炎症标记物的有益作用, 提示它有消炎活性。最初将雷马曲班<sup>®</sup>描述为 TP 选择性拮抗剂, 相信它对鼻炎的临床作用是 TP 介导的。然而, 近年来发现, 雷马曲班<sup>®</sup>具有双特异性, 能拮抗 TP 和 DP-2 受体(参见 Sugimoto, H.等, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2003, 305(1): 347-52)。由于参与过敏性鼻炎的关键炎性细胞上存在 DP-2 以及 PGD<sub>2</sub> 和其它 DP-2 激动剂对这些细胞的刺激作用, 合理地假定雷马曲班<sup>®</sup>在过敏性鼻炎中的临床益处主要是由其拮抗 DP2 受体的活性所致。因此可推知, DP-2 选择性拮抗剂可用于治疗过敏性鼻炎、其它炎症病症、PGD<sub>2</sub> 通路失调的其它病症以及确定雷马曲班<sup>®</sup>有用的其它疾病。

Minami 等已证明雷马曲班<sup>®</sup>在实验性变应性结膜炎中对水肿的有效性(参见 Minami, K.等, *Int. Immunopharmacol.* 2004, 4(12): 15315)。已证明, DP-2 在变应性疾病中起到重要作用, 具体是慢性接触性过敏中发生的 IgE-介导的皮肤反应(参见 Mitsumori, S., *Curr. Pharm. Des.*, 2004, 10(28):3533-8); Moroi, R.等, 第 30 届日本实验皮肤病学学会年会(30th Annu. Meet. Jpn. Soc. Invest. Dermatol.) (2005 年 4 月 20 日-4 月 22 日, 横滨), 摘要 48)。

已报道许多化合物是 PGD<sub>2</sub> 受体调节剂和/或可用于治疗变应性和炎性疾病。WO 2006021418 公开了具有 DP-2 或 PGD<sub>2</sub> 拮抗活性的一系列氨磺酰-苯并咪唑-1-基-乙酸化合物。WO 2006021759 公开了具有 PGD<sub>2</sub> 和 DP-2 调节活性的一系列联苯氧基乙酸(biphenyloxyacetic acid)衍生物, 据说可用于治疗呼吸道疾病。WO 2005019171、WO 2004106302 和 WO 2005054232 公开了一系列乙酸-吡啶、-咪唑和-苯并咪唑化合物, 据说可用于治疗呼吸道疾病。WO 2005105727 公开了具有 DP-2 拮抗活性的苯氧基乙酸化合物。WO 2005018529 公开了苯氧基乙酸化合物, 据说可用于治疗哮喘和鼻炎。WO 2005040114 和 WO 2005040112 公开了具有 DP-2 或 PGD<sub>2</sub> 拮抗活性的一系列化合物, 据说可用于治疗变态反应、哮喘和特应性皮炎。WO 2004058164, 美国专利公开号 2005038070 和 WO 2005007094 公开了据说可用于治疗变态反应、哮喘、癌症和炎症的一系列化合物。WO 2004096777 公开了一系列嘧啶衍生物, 可用于治

疗 DP-2 介导的病症，包括哮喘、结膜炎、皮炎，特应性鼻炎、变应性鼻窦炎。WO 2004078719 公开了一系列吡啶化合物，据说可用于治疗哮喘和过敏性鼻炎。美国专利公开号 2004132772 公开了用作 DP-2 拮抗剂的一系列四氢喹啉化合物，据说可用于治疗变应性哮喘和过敏性鼻炎。WO 2003066046、WO 2003066047、WO 2003101961、WO 2003101981、WO 2004007451 公开了一系列吡啶-乙酸，据说可用于治疗哮喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、鼻炎和其它病症。WO 2003097598 公开了据说具有 PGD<sub>2</sub> 受体拮抗性的一系列化合物。美国专利号 4,656,192 公开了一系列环庚三烯酚酮化合物，据说是有用的抗肿瘤剂。EP 1170594 公开了鉴定用于治疗孤独受体 DP-2 配体--前列腺素 D2 介导的病症的化合物的方法。GB 1356834 公开了据说具有消炎、止痛和解热活性的一系列化合物。

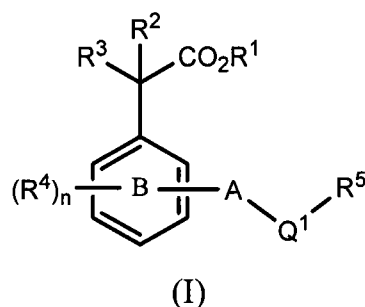
即便如此，市场上销售的选择性调节非胺能配体化(liganded)G-蛋白偶联受体的药物相对较少(参见 Beaumont K 等, Bioorg Med Chem Lett., 2005, 15 (16):3658-64)。

### 发明概述

目前，令人惊讶地发现，某些苯乙酸是强效 DP-2 受体拮抗剂。在某些实施方式中，相对于其它 PGD<sub>2</sub> 受体，苯乙酸是 DP-2 受体的选择性拮抗剂。预计本发明苯乙酸化合物在治疗或预防响应 DP-2 拮抗的医学病症或疾病，或这类医学病症或疾病有关的症状，例如具有变应性或炎性组分的疾病中特别有用。下面提供可用本发明化合物和组合物治疗或预防的病症或疾病的例子。

在本发明的几个方面中，本发明提供可用于治疗或预防与炎性和/或变应性过程有关的病症和疾病的化合物、药物组合物和方法。具体说，本发明提供可用于治疗或预防哮喘、变应性病症、炎性病症、癌症和病毒感染的化合物、药物组合物和方法。

本发明化合物具有以下通式结构(I):



A 是与具有 1-4 个环杂原子的苯环 B 稠合或键合的 5-14 元杂环，所述杂原子各自独立地选自氮、氧或硫，所述杂环为单环或多环、任选地被 1-3 个  $R^8$  取代基取代。

$Q^1$  选自：键、 $-C_1-C_4$  亚烷基-、 $-C_1-C_4$  杂亚烷基-、 $-CO-$ 、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-SO_q$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-CONH-$ 、 $-NHCO-$ 、 $-NHCONH-$ 、 $-NHSO_q-$ 、 $-SO_qNH-$  或  $-COCH_2HNSO_q$ 。

$R^1$ 、 $R^2$  和  $R^3$  各自独立地选自：H、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{0-6}$  烷基芳基或  $C_{0-6}$  烷基杂芳基；其中芳基或杂芳基部分任选地被  $C_{1-6}$  烷基、CN、OR、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{1-6}$  杂烷基、 $NR_2$ 、 $NO_2$ 、卤素、 $C(O)R$ 、 $CO_2R$ 、 $CONR_2$ 、 $SO_qR$ 、 $SO_qNR_2$ 、 $OC(O)OR$ 、 $OC(O)R$ 、 $OC(O)NR_2$ 、 $NRC(O)NR_2$ 、 $NRC(O)R$  和  $NRC(O)OR$  取代。

$R^4$  各自独立地选自  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{0-4}$  烷基  $C_{3-10}$  环烷基、 $C_{0-4}$  烷基芳基、 $C_{0-4}$  烷基杂芳基、 $C_{2-4}$  烯基芳基、 $C_{2-4}$  炔基芳基、 $C_{0-4}$  烷基杂环基、CN、氨基、 $NHCOR^1$ 、羟基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $OC(O)R^1$ 、 $-OC_{0-4}$  烷基芳基、 $OC_{0-4}$  烷基杂芳基、 $-OC_{0-4}$  烷基  $C_{3-10}$  环烷基、 $OC_{0-4}$  烷基  $C_{3-10}$  杂环烷基、 $OC_{0-4}$  烷基  $NR^8$ 、硝基、卤素或卤代  $C_{1-6}$  烷基；或者结合在一起形成芳基或含有 1-2 个杂原子的杂环基环，所述杂原子选自氮、氧或硫；其中所述烷基、芳基和杂环基部分各自任选地被 1-3 个取代基取代，这些取代基各自独立地选自： $C_{1-6}$  烷基、CN、 $CONHR^1$ 、 $CO_2R^1$ 、氨基、 $C_{1-6}$  烷氧基、卤素、卤代  $C_{1-6}$  烷基或  $SO_qR^1$ 。

$R^5$  选自  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{0-4}$  烷基芳基、 $C_{2-4}$  烯基芳基、 $C_{2-4}$  炔基芳基、 $C_{0-4}$  烷基杂芳基，各自任选地被 1-3 个  $R^9$  取代基取代。

$R^8$  各自独立地选自： $C_{1-6}$  烷基、 $C_{0-6}$  烷基  $C_{3-6}$  环烷基、 $C_{0-6}$  烷基芳基、 $C_{0-6}$  烷基杂芳基、氧代(oxo)、 $C_{1-6}$  烷基、CN、OR、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{1-6}$  杂烷基、 $NR_2$ 、 $NO_2$ 、卤素、 $C(O)R$ 、 $CO_2R$ 、 $CONR_2$ 、 $SO_qR$ 、 $SO_qNR_2$ 、 $OC(O)OR$ 、 $OC(O)R$ 、 $OC(O)NR_2$ 、 $NRC(O)NR_2$ 、 $NRC(O)R$  或  $NRC(O)OR$ 。

$R^9$ 各自独立地选自： $C_{1-6}$ 烷基、CN、OR、氧代、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{1-6}$ 杂烷基、 $NR_2$ 、 $NO_2$ 、卤素、 $C(O)R$ 、 $CO_2R$ 、 $CONR_2$ 、 $SO_qR$ 、 $SO_qNR_2$ 、 $OC(O)OR$ 、 $OC(O)R$ 、 $OC(O)NR_2$ 、 $NRC(O)NR_2$ 、 $NRC(O)R$ 或 $NRC(O)OR$ 。

R各自独立地选自：H、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{0-4}$ 烷基杂芳基、 $C_{0-4}$ 杂环基、 $C_{3-8}$ 环烷基或 $C_{0-4}$ 烷基芳基，或连接于同一个氮原子时可组合形成含有1-4个环杂原子的5-8元环，所述环杂原子各自独立地选自氮、氧或硫。

下标n独立地是0、1、2、3或4。

下标q各自独立地是0、1或2。

本发明也提供结构I化合物的药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物和前药。前药的例子是 $R^1$ 是 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{0-6}$ 烷基芳基或 $C_{0-6}$ 烷基杂芳基的化合物，其中芳基或杂芳基部分如上所述被任选取代。

本发明也提供包含式I化合物和药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂的药物组合物。

本发明也提供包括使DP-2受体接触结构I化合物的拮抗DP-2受体的方法和相对于一种或多种PGD<sub>2</sub>受体选择性激动DP-2受体的方法。

本发明也提供治疗或预防对拮抗DP-2受体起反应的疾病或病症的方法以及治疗或预防与PGD<sub>2</sub>或其代谢物水平升高有关的疾病或病症的方法，所述方法包括给予需要的对象治疗有效量的结构I化合物。

本发明还提供用本文提供的炎症或变应性组分治疗或预防炎性疾病或病症的方法。

本发明还提供治疗或预防DP-2和/或一种或多种其它PGD<sub>2</sub>受体，如DP-1介导的病症或疾病的方法，所述方法包括给予需要的对象治疗有效量的式I化合物。

本发明还提供在一种或多种其它PGD<sub>2</sub>受体，如DP-1存在下选择性调节DP-2的方法，所述方法包括使细胞接触结构I化合物。

通过以下说明书和权利要求书，本领域技术人员能明白本发明的其它目的、特征和优点。

## 具体实施方式



## 缩写和定义

本文所用的缩写是惯用缩写，除非另有定义。使用了以下缩写：EtOAc=乙酸乙酯，DMF=N,N-二甲基甲酰胺，NMP=N-甲基吡咯烷，THF=四氢呋喃，RT=室温，TFA=三氟乙酸，LDA=二异丙基氨基锂，n-BuLi=正丁基锂，Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>=碳酸钠，DME=二甲醚，K<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>=磷酸钾，CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>或DCM=二氯甲烷，Et<sub>3</sub>N=三乙胺，DIEA=胡尼碱(Hunig's base)或二异丙基乙胺，KOH=氢氧化钾，NaOH=氢氧化钠，TMS=三甲基甲硅烷基，Tf=三氟甲磺酰基，Boc=叔丁基羰基，Bz-苄基，IPA=异丙醇，NBS=N-溴琥珀酰胺，AIBN=偶氮二异丁腈(也称为azobisisobutyronitrile)，Pin=频那醇(pinacolato)，Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>=碳酸铯，HIV=人体免疫缺陷病毒，RLV=罗切白血病(Raucher leukemia)病毒，IgE=免疫球蛋白 E。

应注意到，本说明书和所附权利要求书所用的单数形式“一个”、“一种”和“这种”包括复数含义，除非另有明确说明。

除非另有说明，单独或作为另一取代基一部分的术语“烷基”指含有所标碳原子数目(即 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 指 1-8 个碳)的直链或支链或者环状烃基，或其组合，它们可以是完全饱和的。烷基的例子包括：甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、仲丁基、环己基、(环己基)甲基、环丙基甲基，例如正戊基、正己基、正庚基、正辛基等的同系物和异构体。

单独或作为另一取代基一部分的术语“烯基”指含有所标碳原子数目(即 C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 指 2-8 个碳)和一个或多个双键的单不饱和或多不饱和的直链、支链或环状烃基，或其组合。烯基的例子包括乙烯基、2-丙烯基、巴豆基、2-异戊烯基、2-(丁间二烯基)、2、4-戊二烯基、3-(1,4-戊二烯基)以及它们的高级同系物和异构体。

单独或作为另一取代基一部分的术语“炔基”指含有所标碳原子数目(即 C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 指 2-8 个碳)和一个或多个三键的单不饱和或多不饱和的直链或支链烃基，或其组合。炔基的例子包括乙炔基、1-和 3-丙炔基、3-丁炔基以及它们的高级同系物和异构体。

单独或作为另一取代基一部分的术语“亚烷基”指由烷基衍生的二价基团，如-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-。烷基(或亚烷基)一般含有 1-24 个碳原子，本发明优选含有 10 个以下碳原子的基团。“低级烷基”或“低级亚烷基”是通常含有 8 个以下碳

原子的短链烷基或亚烷基。

术语“烷氧基”、“烷基氨基”和“烷硫基”(或硫代烷氧基)以其惯用含义使用,分别指通过氧原子、氨基或硫原子连接于该分子其余部分的烷基。相似地,术语“二烷基氨基”指连接有可能相同或不同的两个烷基的氨基。

除非另有说明,单独或与另一术语组合的术语“杂烷基”指稳定的直链或支链或者环状烃基,或其组合,它由所标识数量的碳原子和 1-3 个杂原子组成,所述杂原子选自 O、N、Si 或 S,其中所述氮原子和硫原子可任选被氧化,所述氮杂原子可任选被季铵化。杂原子 O、N 和 S 可位于杂烷基的任何内部位置上。杂原子 Si 可位于杂烷基的任何位置上,包括烷基与该分子其余部分连接的位置。例子包括 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$  和  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 。至多可以出现 2 个连续的杂原子,例如 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$  和  $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 。用前缀如(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)指代杂烷基时,碳数目(本例为 2-8)也包括杂原子。例如, C<sub>2</sub>-杂烷基应包括,例如,  $-\text{CH}_2\text{OH}$ (一个碳原子和一个代替碳原子的杂原子)和  $-\text{CH}_2\text{SH}$ 。单独或作为另一取代基一部分的术语“杂亚烷基”指由杂烷基衍生的二价基团,例如 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$  和  $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$ 。在杂亚烷基中,杂原子也可占据一个或两个链末端(如亚烷基氧、亚烷基二氧、亚烷基氨基、亚烷基二氨基等)。另外,在亚烷基和杂亚烷基连接基团中,不限定连接基团的取向。

除非另有说明,单独或与其它术语一起使用的术语“环烷基”、“杂环基”和“杂环”分别代表环状的“烷基”和“杂烷基”。因此,术语“环烷基”和“杂环”的含义分别包括在术语“烷基”和“杂烷基”的含义范围内。此外,在杂环中,杂原子可占据杂环与分子其余部分连接的位置。环烷基的例子包括环戊基、环己基、1-环己烯基、3-环己烯基、环庚基等。杂环的例子包括吡咯烷基、吡咯基、哌啶基、四氢吡啶基、哌嗪基、哌嗪-1-氧、吗啉基、硫代吗啉基、氮杂环庚烷基(azepanyl)、氮杂葑基、氧氮杂环庚烷(oxazepane)、硫氮杂环庚烷(thiazepane)、氮杂环辛四烷基(azocanyl)、氮杂环辛四烯基(吡辛因基(azocinyl))、吡啶基、氮杂吡啶、四氢喹啉基、十氢喹啉基、四氢苯并氧氮杂葑基

(tetrahydrobenzooxazepinyl)、二氢二苯并氧杂萘(dihydrodibenzooxepin)等。

除非另有说明,单独或作为另一取代基一部分的术语“卤原子”或“卤素”指氟、氯、溴或碘原子。此外,术语如“卤代烷基”应包括被相同或不同的卤素原子取代的烷基,卤原子数量为1至 $(2m'+1)$ 个, $m'$ 是该烷基的碳原子总数。例如,术语“卤代 $C_{1-6}$ 烷基”应包括三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、4-氯丁基、3-溴丙基等。因此,术语“卤代烷基”包括单卤代烷基(被一个卤原子取代的烷基)和多卤代烷基(被数量为2至 $(2m'+1)$ 个卤原子取代的烷基)。除非另有说明,术语“全卤代烷基”指被 $(2m'+1)$ 个卤原子取代的烷基,其中 $m'$ 是该烷基中的碳原子总数。例如,术语“全卤代 $C_{1-6}$ 烷基”应包括三氟甲基、五氯乙基、1,1,1-三氟-2-溴-2-氯乙基等。

除非另有说明,术语“芳基”指多不饱和、一般是芳族的烃取代基,它可以是单环或者稠合或共价连接的多环(至多三个环)。术语“杂芳基”指含有1-4个选自N、O或S的杂原子的芳基(或环),其中所述氮和硫原子任选被氧化,所述氮原子任选被季铵化。杂芳基可通过杂原子连接于分子的其余部分。芳基和杂芳基的非限制例子包括苯基、1-萘基、2-萘基、4-联苯基、1-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基、3-吡唑基、2-咪唑基、4-咪唑基、吡嗪基、2-噁唑基、4-噁唑基、2-苯基 4-噁唑基、5-噁唑基、3-异噁唑基、4-异噁唑基、5-异噁唑基、2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、2-呋喃基、3-呋喃基、2-噻吩基、3-噻吩基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-嘧啶基(pyrimidyl)、4-嘧啶基、2-嘧啶基(pyrimidinyl)、4-嘧啶基、5-嘧啶基、3-哒嗪基、4-哒嗪基、5-苯并噻唑基、嘌呤基、2-苯并咪唑基、5-吡啶基、1H-吡啶、咪唑、 $\alpha$ -咪唑、 $\beta$ -咪唑、 $\gamma$ -咪唑、1-异喹啉基、5-异喹啉基、2-喹啉基、5-喹啉基、2-喹啉基、3-喹啉基、4-喹啉基、5-喹啉基、6-喹啉基、7-喹啉基和8-喹啉基。

在一些实施方式中,术语“芳基”指未取代或取代的苯基或萘基。在一些实施方式中,术语“杂芳基”指未取代或取代的吡咯基、吡唑基、咪唑基、吡嗪基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、嘧啶基、苯并噻唑基、嘌呤基、苯并咪唑基、吡啶基、异喹啉基、喹啉基或喹啉基。

简言之,与其它术语联用时(如芳氧基、芳硫氧基,芳基烷基),术语“芳基”包括上述芳基和杂芳环。因此,术语“芳基烷基”应包括芳基连接于烷基的基团

(如苄基、苯乙基、吡啶基甲基等), 所述烷基包括碳原子(如亚甲基)被(例如)氧原子取代的烷基(如苯氧基甲基、2-吡啶氧基甲基、3-(1-萘氧基)丙基等)。

上述术语(如“烷基”、“杂烷基”、“芳基”和“杂芳基”)各自包括所述基团的取代和未取代形式, 除非另有说明。各种类型基团的优选取代基如下所述。

烷基和杂烷基(以及称为亚烷基、烯基、杂亚烷基、杂烯基、炔基、环烷基、杂环基的基团)的取代基可以是选自下组的各种基团:  $-OR'$ 、 $=O$ 、 $=NR'$ 、 $=N-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-SR'$ 、卤素、 $-SiR'R''R'''$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-CONR'R''$ 、 $-OC(O)NR'R''$ 、 $-NR''C(O)R'$ 、 $-NR'-C(O)NR''R'''$ 、 $-NR'-SO_2NR''R'''$ 、 $-NR''CO_2R'$ 、 $-NH-C(NH_2)=NH$ 、 $-NR'C(NH_2)=NH$ 、 $-NH-C(NH_2)=NR'$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-SO_2R'$ 、 $-SO_2NR'R''$ 、 $-NR''SO_2R$ 、 $-CN$  和  $-NO_2$ 、取代基数量为 0 至 3 个, 特别优选含有 0、1 或 2 个取代基的基团。R'、R''和 R'''各自独立地指氢、未取代的  $C_{1-6}$  烷基和杂烷基、未取代的芳基、一至三个卤素取代的芳基、未取代的烷基、烷氧基或硫代烷氧基、或者芳基- $C_{1-6}$  烷基。R'和 R''连接于同一个氮原子时, 它们可与该氮原子一起形成 5-、6-或 7-元环。例如,  $-NR'R''$  包括 1-吡咯烷基和 4-吗啉基。烷基或杂烷基一般含有 0-3 个取代基, 本发明优选含有 2 个或更少取代基的基团。更优选地, 烷基或杂烷基是未取代或单取代的。最优选地, 烷基或杂烷基是未取代的。通过上述有关取代基的讨论, 本领域技术人员将理解, 术语“烷基”应包括诸如三卤代烷基(如  $-CF_3$  和  $-CH_2CF_3$ )等基团。

在一些实施方式中, 烷基和杂烷基的取代基选自:  $-OR'$ 、 $=O$ 、 $-NR'R''$ 、 $-SR'$ 、卤素、 $-SiR'R''R'''$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-CONR'R''$ 、 $-OC(O)NR'R''$ 、 $-NR''C(O)R'$ 、 $-NR''CO_2R'$ 、 $-NR'-SO_2NR''R'''$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-SO_2R'$ 、 $-SO_2NR'R''$ 、 $-NR''SO_2R$ 、 $-CN$  或  $-NO_2$ , 其中 R'和 R''的定义如上所述。在一些实施方式中, 取代基选自:  $-OR'$ 、 $=O$ 、 $-NR'R''$ 、卤素、 $-OC(O)R'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-CONR'R''$ 、 $-OC(O)NR'R''$ 、 $-NR''C(O)R'$ 、 $-NR''CO_2R'$ 、 $-NR'-SO_2NR''R'''$ 、 $-SO_2R'$ 、 $-SO_2NR'R''$ 、 $-NR''SO_2R$ 、 $-CN$  或  $-NO_2$ 。

相似地, 芳基和杂芳基的取代基不同, 选自: -卤素、 $-OR'$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-SR'$ 、 $-R'$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-CONR'R''$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-OC(O)NR'R''$ 、 $-NR''C(O)R'$ 、 $-NR''C(O)_2R'$ 、 $-NR'-C(O)NR''R'''$ 、 $-NH-C(NH_2)=NH$ 、 $-NR'C(NH_2)=NH$ 、 $-NH-C(NH_2)=NR'$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2NR'R''$ 、 $-N_3$ 、

-CH(Ph)<sub>2</sub>、全氟 C<sub>1-6</sub> 烷氧基或全氟 C<sub>1-6</sub> 烷基，数量为 0 至芳环系统上开放价位的总数；其中 R'、R''和 R'''独立地选自：氢、C<sub>1-6</sub> 烷基或杂烷基、未取代的芳基或杂芳基、(未取代的芳基)-C<sub>1-6</sub> 烷基或(未取代的芳基)氧-C<sub>1-6</sub> 烷基。

可用通式为-T-C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-U-的取代基任选取代芳基或杂芳基环的相邻原子上的两个取代基，其中 T 和 U 独立地是-NH-、-O-、-CH<sub>2</sub>-或单键，下标 q 是 0、1 或 2。或者，可用通式为-A-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-B-的取代基任选取代芳基或杂芳基环的相邻原子上的两个取代基，其中 A 和 B 独立地是-CH<sub>2</sub>-、-O-、-NH-、-S-、-S(O)-、-S(O)<sub>2</sub>-、-S(O)<sub>2</sub>NR'-或单键，r 是 1、2 或 3。可用双键任选地替代如此形成的新环的一个单键。或者，可用通式为-(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-X-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-的取代基任选取代芳基或杂芳基环的相邻原子上的两个取代基，其中 s 和 t 独立地是 0-3 的整数，X 是-O-、-NR'-、-S-、-S(O)-、-S(O)<sub>2</sub>-或-S(O)<sub>2</sub>NR'-。-NR'-和-S(O)<sub>2</sub>NR'-中的取代基 R'选自氢或未取代的 C<sub>1-6</sub> 烷基。在其它情况下，R'的定义如上所述。

本文所用术语“杂原子”旨在包括氧(O)、氮(N)、硫(S)和硅(Si)。

术语“药学上可接受的盐”或“药学上可接受的载体”应包括根据本文所述化合物上发现的具体取代基，用相对无毒的酸或碱制备的活性化合物的盐。当本发明化合物含有相对酸性的官能团时，可通过将该化合物的中性形式接触足量所需碱来获得碱加成盐，所述碱可以是纯碱形式或在合适惰性溶剂中的形式。药学上可接受的碱加成盐的例子包括钠盐、钾盐、钙盐、铵盐、有机氨基或镁盐，或类似盐。本发明化合物含有相对碱性的官能团时，可通过将该化合物的中性形式接触足量所需酸获得酸加成盐，所述酸可以是纯酸形式或在合适惰性溶剂中的形式。药学上可接受的酸加成盐的例子包括：衍生自无机酸的盐，如盐酸盐、氢溴酸盐、硝酸盐、碳酸盐、碳酸氢盐，磷酸盐、磷酸一氢盐，磷酸二氢盐、硫酸盐、硫酸氢盐、氢碘酸盐或亚磷酸盐等，以及衍生自相对无毒的有机酸的盐，如乙酸盐、丙酸盐、异丁酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、苯甲酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、富马酸盐、乳酸盐、扁桃酸盐、邻苯二甲酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐等。也包括氨基酸如精氨酸等的盐，和有机酸如葡糖醛酸或半乳糖醛酸等的盐(参见例如，Berge 等，*Journal of Pharmaceutical Science* 66:1-19 (1977))。本发明的某些特定化合物含有能够使该化合物转变为碱或酸加成盐的碱性和酸性官能团。本发明适合使用

本领域技术人员已知的其它药学上可接受的载体。

可将该盐与碱或酸接触，并以常规方式分离母体化合物，从而再生该化合物的中性形式。该化合物的母体形式的某些物理特性(包括例如在极性溶剂中的溶解度)与各种盐形式不同，但在本发明目的的其它方面该盐等同于该化合物的母体形式。

除盐形式以外，本发明还提供前药形式的化合物。本文所述化合物的前药是在生理条件下容易通过化学改变而提供式 I 化合物的化合物，式 I 化合物是 DP-2 受体拮抗剂。此外，在离体环境下，前药可通过化学或生化方法转变为本发明化合物。例如，放置在含有合适酶或化学试剂的透皮贴片储库中时，前药可缓慢转变为本发明化合物。经常使用前药，因为在某些情况下，它们比母体药物更容易给药。例如，口服给药时它们可能被生物机体所利用，而母体药物不能。与母体药物相比，前药也可能在药物组合物中的溶解度较高。本领域已知各种前药衍生物，例如依赖水解切割或氧化激活的前药。前药的例子(但不限于此)是以酯形式给予的本发明化合物(例如，其中  $R^1$  是取代或未取代的  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{0-6}$  烷基芳基或  $C_{0-6}$  烷基杂芳基，"前药")，但随后被代谢水解成羧酸(其中  $R^1$  是 H，"活性实体")。其它例子包括本发明化合物的肽基衍生物。

本发明的某些化合物可以非溶剂合形式以及溶剂合形式，包括水合形式存在。通常，溶剂合形式等同于非溶剂合形式，均应落入本发明范围。本发明某些化合物可以多晶形式或无定形形式存在。通常，在本发明所考虑的应用中所有物理形式是等同的，这些物理形式均应落入本发明范围。

本发明某些化合物具有不对称碳原子(光学中心)或双键；外消旋物、对映异构体、非对映异构体、几何异构体和单个异构体均应落入本发明范围。可用常规方法拆分或不对称合成这些异构体，以使这些异构体为"光学纯"异构体，即基本不含其它异构体。例如，如果需要本发明化合物的某种特定对映异构体，则可通过不对称合成或者用手性助剂衍生进行制备，在后一种方法中分离得到的非对映异构体混合物并切去辅助基团，以提供所需的纯对映异构体。或者，当分子含有碱性官能团如氨基，或酸性官能团如羧基时，用合适的光学活性酸或碱形成非对映异构体盐，然后通过本领域熟知的分步结晶或色谱方式拆分如此形成的非对映异构体，接着回收纯对映异构体。

本发明化合物在组成该化合物的一个或多个原子上也可含有非天然比例的原子同位素。例如，可用放射性同位素，例如氚( $^3\text{H}$ )、碘 125( $^{125}\text{I}$ )或碳 14( $^{14}\text{C}$ )对该化合物进行放射性标记。放射性标记的化合物可用作治疗性或预防性药剂，例如癌症治疗剂、研究试剂如 DP-2 测定试剂，和诊断试剂如体内成像剂。无论是否有放射性，本发明化合物的所有同位素变化都应落入本发明范围。

"拮抗剂"或"抑制剂"指抑制或结合、部分或完全阻断刺激或活性、降低、封闭、防止、延迟激活或酶活性、灭活、降低敏感性或下调本发明受体活性的物质或分子。本文所用"拮抗剂"也包括逆向或反向激动剂。

"激动剂"或"激活物"指结合于本发明受体的刺激、提高、打开、激活、促进、增强活化或酶活性，敏化或上调本发明受体的活性的物质或分子。

活性"调节物"指用体外和体内活性实验鉴定的"配体"、"拮抗剂"和"激动剂"，以及它们的同系物和模拟物。调节物包括天然产生的和合成的配体、拮抗剂、激动剂、分子等。鉴定拮抗剂和激动剂的实验包括例如，在存在或不存在本发明受体的条件下将推定的调节物化合物施加于细胞，然后测定对本发明受体活性的功能影响。将用潜在的激活物、抑制剂或调节物处理的包括本发明受体的样品或实验与没有抑制剂、激活物或调节物的对照样品作比较，以检测影响程度。对照样品(未用调节物处理)的相对活性值指定为 100%。相对于对照，本发明受体的活性值约为 80%，任选为 50%或 25-1%时，可实现抑制。相对于对照，本发明受体的活性值为 110%，任选为 150%，任选为 200-500%，或 1000-3000%或更高时，可实现激活。

本文所用术语"治疗"或其语法变形包括部分或完全延迟、缓解、减轻或降低疾病或病症的一种或多种伴随症状的强度，和/或缓解、减轻或消除疾病或病症的一种或多种病因。本发明治疗可以是防护性、预防性、姑息性或治疗性的。

本文所用术语"预防"、"预防性"和其语法变形指部分或完全延迟或避免疾病或病症的发生或复发和/或一种或多种伴随症状，或者使对象不会获得或再次获得疾病或病症，或降低对象获得或再次获得疾病或病症或一种或多种伴随症状的风险的方法。

术语"治疗有效量"或"治疗有效剂量"指引发研究人员、兽医、医生或其它临床工作人员期望的组织、系统、动物或人的生物学或医学反应的主题化合物

用量。术语"治疗有效量"包括给予时足以防止所治疗病症或疾病的一种或多种症状的发生,或在一定程度上缓解的化合物用量。"治疗有效量"取决于化合物、疾病或病症及其严重程度、所治疗哺乳动物的年龄、体重等。

涉及结合受体时,术语"选择性"或"特异性"指能在受体和其它生物物质的异质群体中确定是否存在受体的结合反应。因此,在指定条件下,该化合物与特定受体的结合至少为背景的两倍,更一般是背景的 10-100 倍以上。在这些条件下化合物的特异性结合需要能选择特定受体的特异性的化合物。例如,可筛选有机小分子,以便只获得特异性或选择性结合所选受体而非其它受体或蛋白质的化合物。可利用各种测定形式选择能选择特定受体的化合物。例如,通常使用高通量筛选实验来选择能选择特定受体的化合物。

本文所用"对象"的定义包括动物如哺乳动物,包括但不限于:灵长动物(如人)、牛、绵羊、山羊、马、犬、猫、兔、大鼠、小鼠等。在优选实施方式中,对象是人。

本文所用术语"DP-2"指能够在体外或体内介导 PGD<sub>2</sub> 的细胞应答的 DP-2 受体蛋白(RefSeq 登录号 NP-007469)或其变体。DP-2 变体包括与天然 DP-2 基本同源的蛋白质,即含有一个或多个天然或非天然产生的氨基酸缺失、插入或取代的蛋白质(如 DP-2 衍生物、同系物或片段)。DP-2 变体的氨基酸序列与天然 DP-2 的相同性优选为至少约 80%,更优选至少约 90%,最优选至少约 95%。

本文所用术语"其它 PGD<sub>2</sub> 受体"、"另一 PGD<sub>2</sub> 受体"等指除 DP-2 以外能够在体外或体内介导对 PGD<sub>2</sub> 的细胞应答的前列腺素类受体蛋白或其变体。另一 PGD<sub>2</sub> 受体可能对 PGD<sub>2</sub> 有选择性,如 DP-1(RefSeq 登录号 NP-000944),或者也可能与一种或多种其它类前列腺素(如 EP1、EP2、EP3 和 EP4、FP、IP 和 TP)相互作用。其它 PGD<sub>2</sub> 受体变体包括与除 DP-2 外的相应天然前列腺素类受体基本同源的蛋白质,即含有一个或多个天然或非天然产生的氨基酸缺失、插入或取代的蛋白质(如另一 PGD<sub>2</sub> 受体的衍生物、同系物或片段)。其它 PGD<sub>2</sub> 受体变体的氨基酸序列与相应的其它天然 PGD<sub>2</sub> 受体的相同性优选为至少约 80%,更优选至少约 90%,最优选至少约 95%。另一 PGD<sub>2</sub> 受体优选为 DP-1。

本文所用术语"DP-1"指能够在体外或体内介导 PGD<sub>2</sub> 的细胞应答的 DP-1 受体蛋白(RefSeq 登录号 NP-000944)或其变体。DP-1 变体包括与天然 DP-1 基



本同源的蛋白质，即含有一个或多个天然或非天然产生的氨基酸缺失、插入或取代的蛋白质(如 DP-1 衍生物、同系物或片段)。DP-1 变体的氨基酸序列与天然 DP-1 的相同性优选为至少约 80%，更优选至少约 90%，最优选至少约 95%。

本文所用术语"TP"指能在体外或体内介导对 PGD<sub>2</sub> 的细胞应答的 TP 蛋白(RefSeq 登录号 NP-963998)或其变体。TP 变体包括与天然 TP 基本同源的蛋白质，即含有一个或多个天然或非天然产生的氨基酸缺失、插入或取代的蛋白质(如 TP 衍生物、同系物或片段)。TP 变体的氨基酸序列与天然 TP 的相同性优选为至少约 80%，更优选至少约 90%，最优选至少约 95%。

术语"调节"等指化合物提高或降低 DP-2 和/或一种或多种其它 PGD<sub>2</sub> 受体如 DP-1 的功能和/或表达的能力，其中这类功能可包括转录调节活性和/或蛋白质结合。调节可以在体外或体内进行。本文所用术语调节包括直接或间接抑制、拮抗、部分拮抗、激活、激动或部分激动与 DP-2 和/或一种或多种其它 PGD<sub>2</sub> 受体相关的功能或特征，和/或直接或间接上调或下调 DP-2 和/或一种或多种其它 PGD<sub>2</sub> 受体的表达。在优选实施方式中，调节是直接调节。抑制剂或拮抗剂是，例如，结合、部分或完全阻断刺激、降低、防止、抑制、延迟激活、灭活、降低敏感性或下调信号转导的化合物。激活物或激动剂是，例如，结合、刺激、增加、打开、激活、促进、提高活化、活化、敏化或上调信号转导的化合物。可以用生化实验如结合实验，或细胞实验如瞬时转染实验来证明化合物抑制 DP-2 和/或一种或多种其它 PGD<sub>2</sub> 受体功能的能力。

本文所用术语"对 PGD<sub>2</sub> 或 PGD<sub>2</sub> 受体调节起反应的病症或疾病"以及相关术语和短语指与不适当(如低于或高于正常值)的 PGD<sub>2</sub> 受体活性有关以及对 PGD<sub>2</sub> 受体调节发生至少部分反应或受其影响的病症或疾病(如 PGD<sub>2</sub> 受体拮抗剂或激动剂导致至少一些患者中患者福利发生一些改善)。PGD<sub>2</sub> 受体的不适当功能活性可能是由以下情况产生的：在正常情况下不表达该受体的细胞中表达 PGD<sub>2</sub> 受体、大于 PGD<sub>2</sub> 的正常产量、或慢于 PGD<sub>2</sub> 或其活性代谢物的正常代谢灭活或消除、PGD<sub>2</sub> 受体表达或胞内激活程度提高(导致，例如，炎症或免疫相关性的疾病或病症)或 PGD<sub>2</sub> 受体表达降低。PGD<sub>2</sub> 受体相关性病症或疾病可包括"DP-2-介导的病症或疾病"。

本文所用术语"对拮抗 DP-2 受体起反应的病症或疾病"以及相关术语和短

语指特征是 DP-2 活性不合适, 如大于正常值的病症或疾病。DP-2 功能活性不合适可能是由以下情况产生的: 在正常情况下不表达 DP-2 的细胞中表达 DP-2, 或 DP-2 表达或胞内激活程度提高(导致, 例如, 炎性或免疫相关性的疾病或病症)。对拮抗 DP-2 受体起反应的病症或疾病可能完全或部分由不合适的 DP-2 功能活性介导。然而, 对拮抗 DP-2 受体起反应的病症或疾病是调节 DP-2 对该病症或疾病产生一些影响(如 DP-2 拮抗剂在至少一部分患者中导致患者福利发生一些改进)的病症或疾病。

### 本发明实施方式

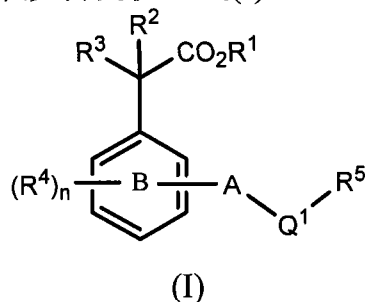
已发现拮抗 DP-2 的一类化合物。根据生物学环境(如细胞类型、宿主的病理状况等), 这些化合物可拮抗 DP-2 和/或一种或多种其它 PGD<sub>2</sub> 受体(如配体结合)。通过拮抗 DP-2 和/或一种或多种其它 PGD<sub>2</sub> 受体, 该化合物可用作能够调节对调节 DP-2 和/或一种或多种其它 PGD<sub>2</sub> 受体起反应和/或由 DP-2 和/或一种或多种其它 PGD<sub>2</sub> 受体介导的疾病和病症的治疗剂。下文提供了这类病症和疾病的例子。

虽然相信本发明化合物通过与 DP-2 的选择性相互作用发挥其作用, 但该化合物的作用机制不是本发明的限制性实施方式。例如, 本发明化合物可与除 DP-2 以外的 PGD<sub>2</sub> 受体亚型相互作用。然而, 如本文所述, 本发明特别考虑了所公开化合物选择性拮抗 DP-2 受体(相对于 DP-1 受体)的活性, 和/或其它类前列腺素受体, 如 TP 受体。

本发明考虑的化合物包括但不限于: 本文提供的示范性化合物。

### 本发明化合物

在一个实施方式中, 本发明提供通式(I)的化合物:



A 是与具有 1-4 个环杂原子的苯环 B 稠合或键合的 5-14 元杂环, 所述杂原子各自独立地选自氮、氧或硫, 所述杂环为单环或多环、任选地被 1-3 个  $R^8$  取代基取代。

$Q^1$  选自: 键、 $-C_1-C_4$  亚烷基-、 $-C_1-C_4$  杂亚烷基-、 $-CO-$ 、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-SO_q-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-CONH-$ 、 $-NHCO-$ 、 $-NHCONH-$ 、 $-NHSO_q-$ 、 $-SO_qNH-$  或  $-COCH_2HNSO_q$ 。

$R^1$ 、 $R^2$  和  $R^3$  各自独立地选自: H、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{0-6}$  烷基芳基或  $C_{0-6}$  烷基杂芳基; 其中芳基或杂芳基部分任选地被  $C_{1-6}$  烷基、CN、OR、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{1-6}$  杂烷基、 $NR_2$ 、 $NO_2$ 、卤素、 $C(O)R$ 、 $CO_2R$ 、 $CONR_2$ 、 $SO_qR$ 、 $SO_qNR_2$ 、 $OC(O)OR$ 、 $OC(O)R$ 、 $OC(O)NR_2$ 、 $NRC(O)NR_2$ 、 $NRC(O)R$  和  $NRC(O)OR$  取代。

$R^8$  各自独立地选自:  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{0-6}$  烷基  $C_{3-6}$  环烷基、 $C_{0-6}$  烷基芳基、 $C_{0-6}$  烷基杂芳基、氧代、 $C_{1-6}$  烷基、CN、OR、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{1-6}$  杂烷基、 $NR_2$ 、 $NO_2$ 、卤素、 $C(O)R$ 、 $CO_2R$ 、 $CONR_2$ 、 $SO_qR$ 、 $SO_qNR_2$ 、 $OC(O)OR$ 、 $OC(O)R$ 、 $OC(O)NR_2$ 、 $NRC(O)NR_2$ 、 $NRC(O)R$  或  $NRC(O)OR$ 。

$R^4$  各自独立地选自  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{0-4}$  烷基  $C_{3-10}$  环烷基、 $C_{0-4}$  烷基芳基、 $C_{0-4}$  烷基杂芳基、 $C_{2-4}$  烯基芳基、 $C_{2-4}$  炔基芳基、 $C_{0-4}$  烷基杂环基、CN、氨基、 $NHCOR^1$ 、羟基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $OC(O)R^1$ 、 $-OC_{0-4}$  烷基芳基、 $OC_{0-4}$  烷基杂芳基、 $-OC_{0-4}$  烷基  $C_{3-10}$  环烷基、 $OC_{0-4}$  烷基  $C_{3-10}$  杂环基、 $OC_{0-4}$  烷基  $NR^8$ 、硝基、卤素或卤代  $C_{1-6}$  烷基; 或者结合在一起形成芳基或含有 1-2 个杂原子的杂环基环, 所述杂原子选自氮、氧或硫; 其中所述烷基、芳基和杂环基部分各自任选地被 1-3 个取代基取代, 这些取代基各自独立地选自:  $C_{1-6}$  烷基、CN、 $CONHR^1$ 、 $CO_2R^1$ 、氨基、 $C_{1-6}$  烷氧基、卤素、卤代  $C_{1-6}$  烷基或  $SO_qR^1$ 。

$R^5$  选自  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{0-4}$  烷基芳基、 $C_{2-4}$  烯基芳基、 $C_{2-4}$  炔基芳基或  $C_{0-4}$  烷基杂芳基, 各自任选地被 1-3 个  $R^9$  取代基取代。

$R^9$  各自独立地选自:  $C_{1-6}$  烷基、CN、OR、氧代、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{1-6}$  杂烷基、 $NR_2$ 、 $NO_2$ 、卤素、 $C(O)R$ 、 $CO_2R$ 、 $CONR_2$ 、 $SO_qR$ 、 $SO_qNR_2$ 、 $OC(O)OR$ 、 $OC(O)R$ 、 $OC(O)NR_2$ 、 $NRC(O)NR_2$ 、 $NRC(O)R$  或  $NRC(O)OR$ 。

R 各自独立地选自: H、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{0-4}$  烷基杂芳基、 $C_{0-4}$  杂环基、 $C_{3-8}$  环烷基或  $C_{0-4}$  烷基芳基, 或连接于同一个氮原子时可组合形成含有 1-4 个环杂原

子的 5-8 元环, 所述环杂原子各自独立地选自氮、氧或硫。

下标  $n$  独立地是 0、1、2、3 或 4;

下标  $o$  独立地是 0 或 1;

下标  $q$  各自独立地是 0、1 或 2。

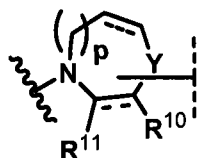
在另一实施方式中, 本发明提供它的药学上可接受的衍生物。

在另一实施方式中, A 与苯环 B 稠合。在另一实施方式中, A 与苯环 B 键合。

在另一实施方式中,  $R^1$ 、 $R^2$  和  $R^3$  各自独立地选自 H、 $C_{1-6}$  烷基或  $C_{0-6}$  烷基芳基。在一个实施方式中,  $R^1$ 、 $R^2$  和  $R^3$  各自独立地选自 H、 $CH_3$  或苯基。

在一个实施方式中,  $R^1$  是 H。在另一实施方式中,  $R^2$  和  $R^3$  是 H。

在另一实施方式中, A 具有结构(II):



(II)

式中:

Y 选自键、 $CH_2$ 、N、O、NO 或  $SO_q$ ;

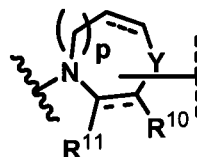
$R^{10}$  和  $R^{11}$  是 H, 或结合在一起形成芳基、杂芳基或环烷基环;

下标  $p$  独立地是 0、1 或 2;

各个虚线环键独立地表示存在单键、双键或归一化键(normalized bond);

波浪线表示连接于  $Q^1$  的连接点, 虚线表示连接于苯环 B 的连接点。

在另一实施方式中, A 具有结构(II):



(II)

式中:

Y 选自键、 $CH_2$ 、N、O、NO 或  $SO_q$ ;

$R^{10}$  和  $R^{11}$  是 H, 或结合在一起形成芳基、杂芳基或环烷基环;

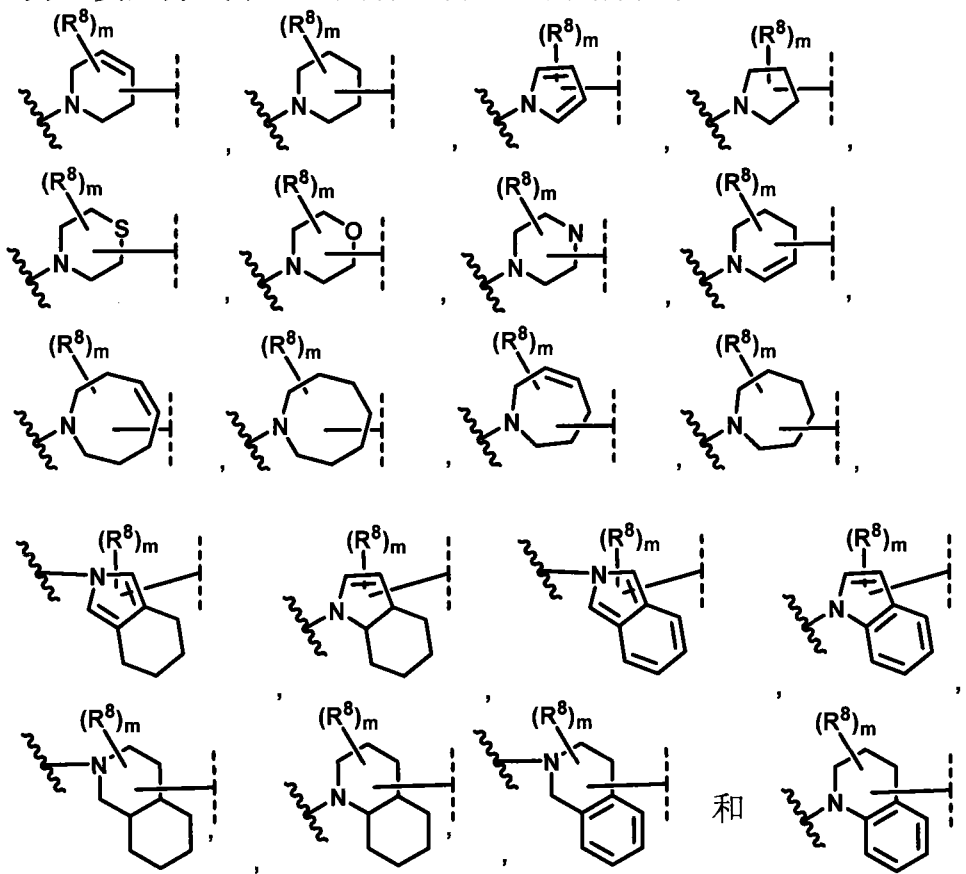
下标  $p$  独立地是 0、1 或 2;

各个虚线环键独立地表示存在单键、双键或归一化键(normalized bond);

虚线表示连接于  $Q^1$  的连接点, 波浪线表示连接于苯环 B 的连接点。

在另一实施方式中, A 选自吡咯烷基、吡咯基、哌啶基、四氢吡啶基、哌嗪基、哌嗪-1-氧、吗啉基、硫代吗啉基、氮杂环庚烷基、氮杂萘基、氧氮杂环庚烷、硫氮杂环庚烷、氮杂环辛四烷基、吡辛因基、吲哚基、氮杂吲哚、四氢喹啉基或十氢喹啉基。

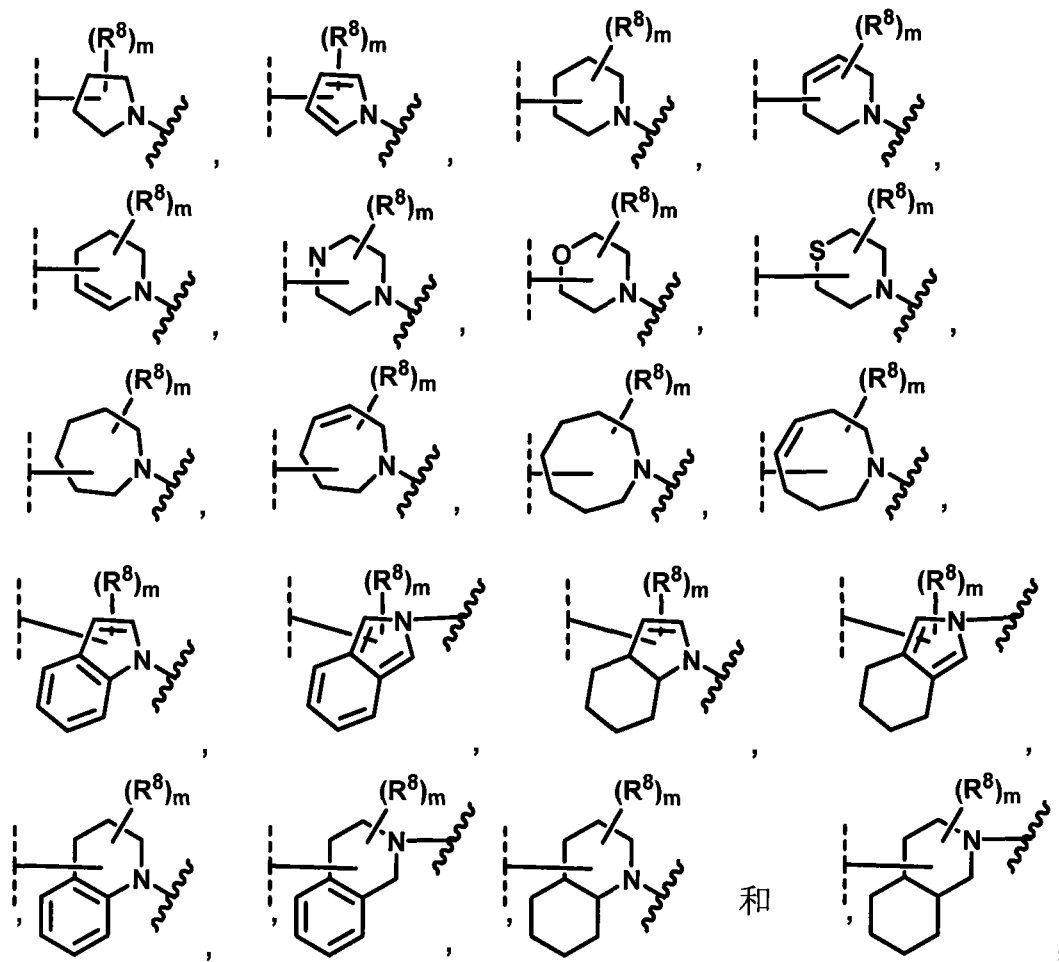
在另一实施方式中, A 具有选自下组的结构式:



$m$  是 0-3 的整数; 和

虚线表示连接于  $Q^1$  的连接点, 波浪线表示连接于苯环 B 的连接点。

在另一实施方式中, A 具有选自下组的结构式:

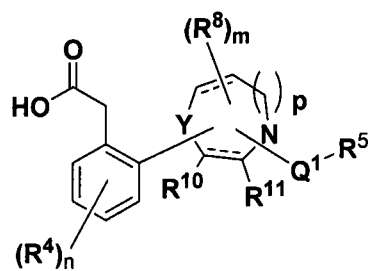


$m$  是 0-3 的整数；和

波浪线表示连接于  $Q^1$  的连接点，虚线表示连接于苯环 B 的连接点。

在另一实施方式中， $Q^1$  选自键、 $-C_1-C_4$  亚烷基-、 $-C_1-C_4$  杂亚烷基-、 $-CO-$ 、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-SO_q-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-CONH-$ 、 $-NHCO-$ 、 $-NHCONH-$ 、 $-NHSO_q-$ 、 $-SO_qNH-$  或  $-COCH_2HNSO_q$ 。在另一实施方式中， $Q^1$  是键。在另一实施方式中， $Q^1$  是  $-C_1-C_4$  亚烷基-。在另一实施方式中， $Q^1$  是  $-C_1-C_4$  杂亚烷基-。在另一实施方式中， $Q^1$  是  $-CO-$ 。在另一实施方式中， $Q^1$  是  $-NH-$ 。在另一实施方式中， $Q^1$  是  $-O-$ 。在另一实施方式中， $Q^1$  是  $-SO_q-$ 。在另一实施方式中， $Q^1$  是  $-C(O)O-$ 。在另一实施方式中， $Q^1$  是  $-OC(O)-$ 。在另一实施方式中， $Q^1$  是  $-CONH-$ 。在另一实施方式中， $Q^1$  是  $-NHCO-$ 。在另一实施方式中， $Q^1$  是  $-NHCONH-$ 。在另一实施方式中， $Q^1$  是  $-NHSO_q-$ 。在另一实施方式中， $Q^1$  是  $-SO_qNH-$ 。在另一实施方式中， $Q^1$  是  $-COCH_2HNSO_q$ 。

在另一实施方式中，该化合物具有结构(III)：



(III)

式中:

Y 选自键、CH<sub>2</sub>、N、O、NO 或 SO<sub>q</sub>;

R<sup>10</sup> 和 R<sup>11</sup> 是 H, 或结合在一起形成芳基、杂芳基或环烷基环;

下标 m 独立地是 0、1、2 或 3;

下标 p 独立地是 0、1 或 2; 和

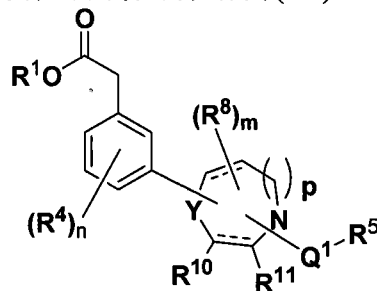
各个虚线环键独立地表示存在单键、双键或归一化键。

在另一实施方式中, A 与苯环 B 稠合。在另一实施方式中, A 与苯环 B 键合。

在另一实施方式中, Y 是 CH<sub>2</sub> 且 p 是 0。

在另一实施方式中, 该化合物是 2-(2-(1-甲磺酰基哌啶-3-基)苯基)乙酸或 2-(2-(1-甲磺酰基哌啶-4-基)苯基)乙酸。

在另一实施方式中, 该化合物具有结构(IV):



(IV)

式中:

Y 选自键、CH<sub>2</sub>、N、O、NO 或 SO<sub>q</sub>;

R<sup>10</sup> 和 R<sup>11</sup> 是 H, 或结合在一起形成芳基、杂芳基或环烷基环;

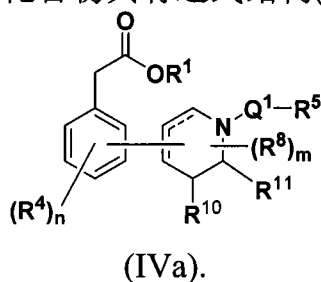
下标 m 独立地是 0、1、2 或 3;

下标 p 独立地是 0、1 或 2; 和

各个虚线环键独立地表示存在单键、双键或归一化键。

在另一实施方式中，Y 是 CH<sub>2</sub> 且 p 是 0。

在另一实施方式中，该化合物具有通式结构(IVa)：



在另一实施方式中，Q<sup>1</sup> 是 -CO-。

在另一实施方式中，该化合物是 {3-[1-(4-氟-苯甲酰基)-哌啶-3-基]-苯基}-乙酸。

在另一实施方式中，Q<sup>1</sup> 是 -SO<sub>q</sub><sup>-</sup>。

在另一实施方式中，该化合物选自：{3-[1-(4-氟-苯磺酰基)-哌啶-2-基]-苯基}-乙酸；2-(3-(1-(甲磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸；2-(4-(4-氯苄氧基)-3-(1-(甲磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸；2-(3-(1-(噁吩-2-基磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸；2-(3-(1-(噁吩-3-基磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸；2-(3-(1-(5-氯噁吩-2-基磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸；2-(3-(1-(5-溴噁吩-2-基磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸；2-(3-(1-(苯并呋喃-2-基磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸；2-(3-(1-(吡啶-3-基磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸；2-(3-(1-(苄基磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸；(E)-2-(3-(1-(苯乙炔基磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸；{3-[1-(甲苯-4-磺酰基)-十氢-喹啉-3-基]-苯基}-乙酸；{3-[1-(4-氟-苯磺酰基)-1,2,3,4-四氢-喹啉-3-基]-苯基}-乙酸；2-(3-(1-(苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸；2-(3-(1-(甲苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸；2-(4-(4-氯苄氧基)-3-(1-(苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸；2-(3-(1-(3,5-二氯苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸；2-(3-(1-(2,3-二氯苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸；2-(3-(1-(4-硝基苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸；2-(3-(1-(萘-1-基磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸；{3-[1-(4-氟-苯磺酰基)-6-甲基-哌啶-3-基]-苯基}-乙酸；2-(3-(1-(4-氟苯磺酰基)-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)苯基)乙酸甲酯；2-(3-(1-(4-氟苯磺酰基)-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)苯基)乙酸；2-(3-(1-(4-氟苯磺酰基)-1,4,5,6-四氢吡啶-3-基)苯基)乙酸；{3-[1-(4-氟-苯磺酰基)-4-甲基-哌啶-3-基]-苯基}-乙酸甲酯；{3-[1-(4-氟-苯磺酰基)-4-甲基-哌啶-3-基]-苯基}-乙酸；{3-[1-(4-氟-苯磺酰基)-2-甲基-哌啶-3-基]-苯基}-乙酸；{3-[1-(4-氟-苯磺酰基)-6-甲基-哌啶-3-基]-苯基}-



乙酸；2-(3-(1-(4-氟苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸；2-(4-(4-氯苄氧基)-3-(1-(4-氟苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸；2-(3-(1-(4-氯苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸；2-(4-氯-3-(1-(4-氟苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸甲酯；2-(4-氯-3-(1-(4-氟苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸；2-(3-氯-5-(1-(4-氟苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸；2-(2-氯-5-(1-(4-氟苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸；2-(3-(1-(4-氟苯磺酰基)哌啶-3-基)-2-甲基苯基)乙酸；{3-[1-(4-氟-苯磺酰基)-哌啶-3-基]-5-羟基-苯基}-乙酸；{3-苄氧基-5-[1-(4-氟-苯磺酰基)-哌啶-3-基]-苯基}-乙酸；{3-(4-氯-苄氧基)-5-[1-(4-氟-苯磺酰基)-哌啶-3-基]-苯基}-乙酸；{3,4-二氯-5-[1-(4-氟-苯磺酰基)-哌啶-3-基]-苯基}-乙酸；{3-氨基-5-[1-(4-氟-苯磺酰基)-哌啶-3-基]-苯基}-乙酸；{3-[4-环己基-1-(4-氟-苯磺酰基)-哌啶-3-基]-苯基}-乙酸；{3-[1-(4-氟-苯磺酰基)-4-苯基-哌啶-3-基]-苯基}-乙酸；{3-[1-(4-氟-苯磺酰基)-4-苯基-哌啶-3-基]-苯基}-乙酸；{3-乙酰基氨基-5-[1-(4-氟-苯磺酰基)-哌啶-3-基]-苯基}-乙酸；{3-[1-(4-氟-苯磺酰基)-哌啶-3-基]-5-苯氧基-苯基}-乙酸；2-(3-(1-(4-氟苯磺酰基)哌啶-3-基)-4-甲基苯基)乙酸；2-(3-(1-(4-氟苯磺酰基)哌啶-3-基)-5-甲氧基苯基)乙酸；2-(3-(1-(4-氟苯磺酰基)哌啶-3-基)-5-羟基苯基)乙酸；2-(3-(1-(4-氟苯磺酰基)哌啶-3-基)-5-甲基苯基)乙酸；2-(5-(1-(4-氟苯磺酰基)哌啶-3-基)-2-甲基苯基)乙酸；2-(3-(1-(4-氰基苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸；2-(3-(1-(4-叔丁基苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸；2-(3-(1-(2,4-二氯苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸；2-(3-(1-(4-甲氧基苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸；2-(3-(1-(邻-甲苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸；2-(3-(1-(2-氯苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸；2-(3-(1-(4-乙基苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸；2-(3-(1-(苯乙基磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸；2-(3-(1-(2-氯-4-氟苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸；2-(3-(1-(丁基磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸；2-(3-(1-(4-(甲磺酰基)苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸；2-(3-(1-(3,4-二氯苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸；2-(3-(1-(4-氟-2-甲基苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸；2-(3-(1-(3-氯苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸；2-(3-(1-(间-甲苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸；2-(3-(1-(4-氟苯磺酰基)哌啶-4-基)苯基)乙酸甲酯；或2-(3-(1-(4-氟苯磺酰基)哌啶-4-基)苯基)乙酸。

在另一实施方式中，Y是键且p是0。

在另一实施方式中，该化合物选自：2-(3-(1-(4-氟苯磺酰基)吡咯烷-3-基)

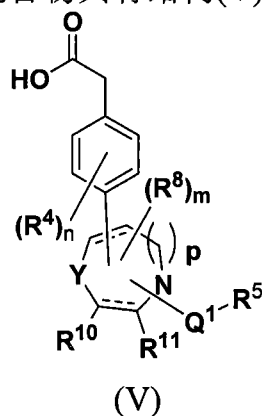
苯基)乙酸; 2-(3-(1-(4-氟苯磺酰基)-1H-吡咯-3-基)苯基)乙酸; {3-[1-(4-氟-苯磺酰基)-4-苯基-1H-吡咯-3-基]-苯基}-乙酸; [3-(1-苯磺酰基-1H-吡咯-3-基)-苯基]-乙酸; [3-(1-甲磺酰基-1H-吡咯-3-基)-苯基]-乙酸; {3-[1-(4-甲氧基-苯磺酰基)-1H-吡咯-3-基]-苯基}-乙酸; {3-[1-(4-氟-苯磺酰基)-1H-吡咯-3-基]-苯基}-乙酸; {3-[1-(甲苯-4-磺酰基)-1H-吡咯-3-基]-苯基}-乙酸; 或{3-[1-(4-氟-苯磺酰基)-2-甲基-1H-吡咯-3-基]-苯基}-乙酸。

在另一实施方式中, Y 选自 N、O、NO 或  $\text{SO}_q$ ;

在另一实施方式中,  $\text{Q}^1$  是 -CONH-。

在另一实施方式中, 该化合物是 {3-[1-(4-氟-苯基氨甲酰基)-哌啶-3-基]-苯基}-乙酸。

在另一实施方式中, 该化合物具有结构(V):



式中:

Y 选自键、 $\text{CH}_2$ 、N、O、NO 或  $\text{SO}_q$ ;

$\text{R}^{10}$  和  $\text{R}^{11}$  是 H, 或结合在一起形成芳基、杂芳基或环烷基环;

下标 m 独立地是 0、1、2 或 3;

下标 p 独立地是 0、1 或 2; 和

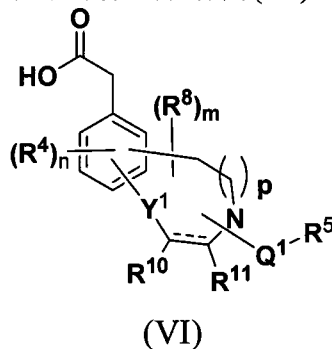
各个虚线环键独立地表示存在单键、双键或归一化键。

在另一实施方式中,  $\text{Q}^1$  是键。在另一实施方式中,  $\text{Q}^1$  是 - $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  亚烷基-。在另一实施方式中,  $\text{Q}^1$  是 - $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  杂亚烷基-。在另一实施方式中,  $\text{Q}^1$  是 -CO-。在另一实施方式中,  $\text{Q}^1$  是 -NH-。在另一实施方式中,  $\text{Q}^1$  是 -O-。在另一实施方式中,  $\text{Q}^1$  是 - $\text{SO}_q$ -。在另一实施方式中,  $\text{Q}^1$  是 -C(O)O-。在另一实施方式中,  $\text{Q}^1$  是 -OC(O)-。在另一实施方式中,  $\text{Q}^1$  是 -CONH-。在另一实施方式中,  $\text{Q}^1$  是 -NHCO-。在另一实施方式中,  $\text{Q}^1$  是 -NHCONH-。在另一实施方式中,  $\text{Q}^1$  是

-NHSO<sub>q</sub>-。在另一实施方式中，Q<sup>1</sup>是-SO<sub>q</sub>NH-。在另一实施方式中，Q<sup>1</sup>是-COCH<sub>2</sub>HNSO<sub>q</sub>。

在另一实施方式中，该化合物是{4-[1-(甲苯-4-磺酰基)-哌啶-3-基]-苯基}-乙酸。

在另一实施方式中，该化合物具有结构(VI)：



式中：

Y<sup>1</sup>选自键、CH<sub>2</sub>、N、O、NO或SO<sub>q</sub>；

R<sup>10</sup>和R<sup>11</sup>是H，或结合在一起形成芳基、杂芳基或环烷基环；

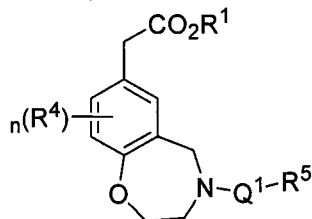
下标m独立地是0、1、2或3；

下标p独立地是0、1或2；和

各个虚线环键独立地表示存在单键、双键或归一化键。

在另一实施方式中，Q<sup>1</sup>是键。在另一实施方式中，Q<sup>1</sup>是-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>亚烷基-。在另一实施方式中，Q<sup>1</sup>是-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>杂亚烷基-。在另一实施方式中，Q<sup>1</sup>是-CO-。在另一实施方式中，Q<sup>1</sup>是-NH-。在另一实施方式中，Q<sup>1</sup>是-O-。在另一实施方式中，Q<sup>1</sup>是-SO<sub>q</sub>-。在另一实施方式中，Q<sup>1</sup>是-C(O)O-。在另一实施方式中，Q<sup>1</sup>是-OC(O)-。在另一实施方式中，Q<sup>1</sup>是-CONH-。在另一实施方式中，Q<sup>1</sup>是-NHCO-。在另一实施方式中，Q<sup>1</sup>是-NHCONH-。在另一实施方式中，Q<sup>1</sup>是-NHSO<sub>q</sub>-。在另一实施方式中，Q<sup>1</sup>是-SO<sub>q</sub>NH-。在另一实施方式中，Q<sup>1</sup>是-COCH<sub>2</sub>HNSO<sub>q</sub>。

在另一实施方式中，该化合物具有通式结构(VII)：



## (VII)

式中  $R^1$  是 H 或  $C_{1-6}$  烷基；

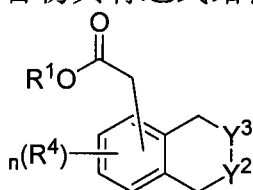
$R^2$  各自独立地选自：被 1-3 个  $R^7$  取代基任选取代的  $C_{1-4}$  烷基、卤素、芳基  $C_{1-4}$  烷氧基；

$R^5$  是被 1-3 个  $R^9$  取代基任选取代的芳基；和

$R^9$  各自独立地选自卤素或  $C_{1-6}$  烷基。

在另一实施方式中，该化合物是 2-(4-(2-(4-甲基苯基亚磺酰氨基)乙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂萘-7-基)乙酸。

在另一实施方式中，该化合物具有通式结构(VIII)：



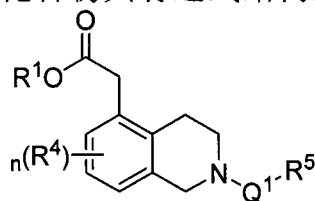
(VIII)

式中：

$Y^2$  或  $Y^3$  各自独立地是  $CH_2$  或  $NQ^1R^5$ ；

下标  $n$  独立地是 0、1、2、3 或 4。

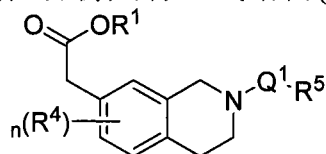
在另一实施方式中，该化合物具有通式结构(IX)：



(IX)。

在另一实施方式中，该化合物选自：2-(2-(4-氟苯磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-5-基)乙酸甲酯；2-(2-(4-氟苯磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-5-基)乙酸；2-(2-(2-(4-氟苯基亚磺酰氨基)乙酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-5-基)乙酸甲酯；或2-(2-(2-(4-氟苯基亚磺酰氨基)乙酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-5-基)乙酸。

在另一实施方式中，该化合物具有通式结构(X)：



(X)

式中  $R^1$  是 H 或  $C_{1-6}$  烷基；

$R^2$  各自独立地选自：被 1-3 个  $R^7$  任选取代的  $C_{1-4}$  烷基、卤素、芳基  $C_{1-4}$  烷氧基；

$R^5$  是被 1-3 个  $R^9$  取代基任选取代的芳基；

$R^9$  各自独立地选自卤素或  $C_{1-6}$  烷基；和

下标  $n$  独立地是 0 或 1。

在另一实施方式中，该化合物选自：2-(2-(4-氟苯磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)乙酸甲酯；2-(2-(4-氟苯磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)乙酸；和 2-(2-(2-(4-甲基苯基亚磺酰氨基)乙酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)乙酸。

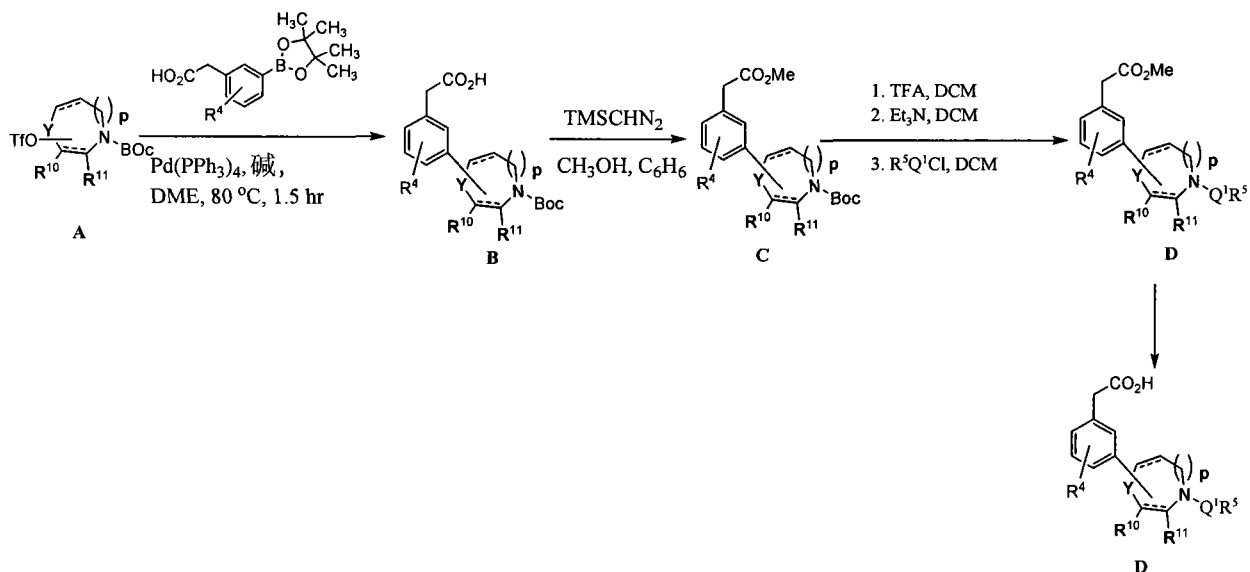
其它实施方式可参见 Dudler 等于 2006 年 6 月 9 日提交的题为“用作 DP-2 拮抗剂的取代的苯乙酸(Substituted Phenyl Acetic Acids as DP-2 Antagonists)”、律师案卷号为 014233-003300US 的美国专利申请(通过引用将全文纳入本文)。

本发明包括新型化合物、新型药物组合物和/或新型使用方法。虽然本文公开的一些化合物可购自商业来源，但所述药物组合物或这些化合物的使用方法是新颖的。除非另有说明，应理解本发明包括具有新颖性的那些化合物，以及含有本发明新颖化合物和市售化合物的药物组合物，各种方法(如，治疗或预防 DP-2 和/或一种或多种其它  $PGD_2$  受体介导的某些病症和疾病的方法)等。

### 化合物的制备

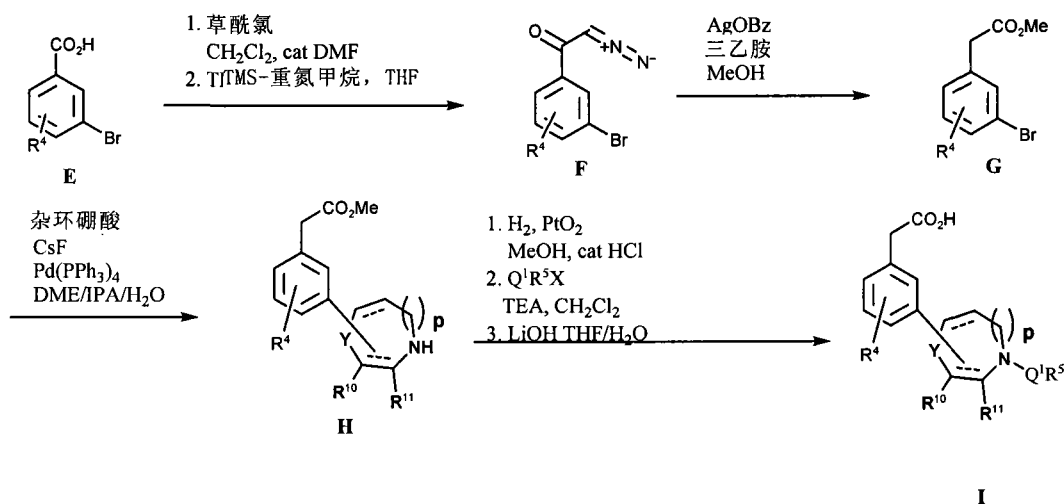
本文提供的化合物合成路径还在方案 A-D 和实施例中有记载。本领域技术人员应理解，可改变合成路径，以使用不同原料和/或其它试剂实现所需转化。此外，本领域技术人员将认识到在制备某些化合物中可能需要保护基，他们应了解与所选保护基相容的条件。因此，本文所述的方法和试剂都以非限制性实施方式的形式表达。

### 方案 A

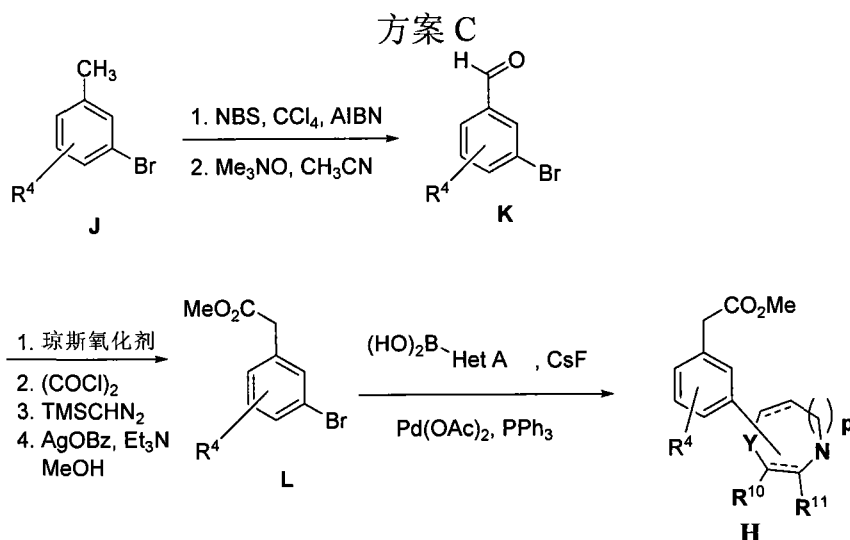


在一些实施方式中，如方案 A 所示，可以在碱如 LDA 或 *n*BuLi 存在下，以 -78°C 至 RT 的温度范围，用无水溶剂如 THF 中的三氟甲磺酸酐或 *N*-苯基三氟甲磺酰亚胺处理氧代杂环，从而获得三氟甲磺酸酯 A。然后，该三氟甲磺酸酯与购得的芳基硼酸酯在 40-100°C 的温度下交叉偶联 1-6 小时，交叉偶联在溶剂体系如 DME/水或无水条件如 DME 或 DMF 中的钯(0)源和碱如 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 存在的条件下，和任选在存在 CsF 时存在碱如碳酸钠 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 或 K<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 的条件下进行。用溶剂如己烷中的三甲基甲硅烷基重氮甲烷酯化羧酸 B。在标准条件下，用(例如)溶剂如 DCM 中的 TFA 于室温下处理 1-6 小时，以去除保护基。在溶剂如 DCM 中的碱性条件如 Et<sub>3</sub>N 或 DIEA 下，或用吡啶作为溶剂和碱，用化合物如卤化物 Q<sup>1</sup>R<sup>5</sup>X 于室温下烷基化或酰基化处理 5-12 小时，得到取代的杂环 C。用溶剂体系如甲醇:水中的碱如 KOH 或 NaOH 于 35-65°C 皂化 1-6 小时，然后在室温、50 psi 气压下，在溶剂如甲醇中用催化剂如珀尔曼催化剂 (Pearlman's catalyst) 或 10% 碳载钯或氧化铂温和氢化，产生式 D 的羧酸。

### 方案 B

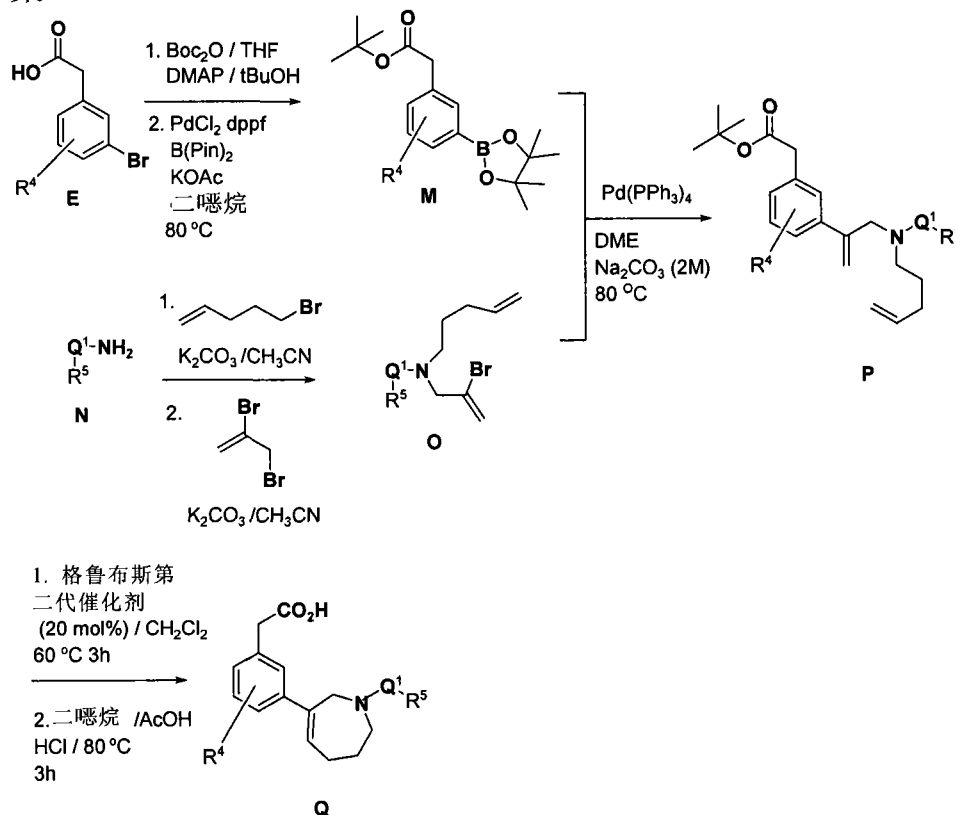


在一些实施方式中,如方案 B 所示,可利用 A-E 反应(Arndt-Eistert reaction)将芳基苯甲酸 **E** 转化为苯乙酸酯 **G**。芳基卤与杂环硼酸或锡烷的交叉偶联在混合溶剂体系如 DME/水中的钯(0)源如四-三苯膦钯, 和碱如氟化铯存在下, 在 25-80°C 进行 1-6 小时。任选地, 可用氢化条件如氧化铂, 在溶剂如甲醇中, 在室温、10-50 psi 压力下处理 1-9 小时, 以还原杂环甲酯 **H**; 在方案 A 所述条件下用酰化剂或烷化剂如卤化物 Q<sup>1</sup>R<sup>5</sup>X 处理, 接着按照方案 A 所述皂化后, 转变成取代杂环 **I**。



在一些实施方式中,如方案 C 所示,用溶剂如四氯化碳中的 NBS 和 AIBN 处理, 然后加入溶剂如 CH<sub>3</sub>CN 中的三甲胺 N-氧化物, 在室温至 80°C 的温度范围内处理 15 小时, 获得醛 **J**。用溶剂如丙酮中的琼斯试剂氧化 **K**, 然后由 A-E 反应产生 **H**。然后用方案 A-B 所述的化学方法将 **H** 转变为其它产物。

## 方案 D



在一些实施方式中，如方案 D，用混合溶剂体系如 THF/叔丁醇( $t\text{BuOH}$ )中的二碳酸二叔丁酯酯化芳基溴 E，然后用联硼酸频那醇酯(bis-pinacolato diboran)在钯(0)源和弱碱如乙酸钾存在下、在二噁烷中于室温至  $80^\circ\text{C}$  的温度下处理，得到硼酸酯 M。在弱碱如  $\text{K}_2\text{CO}_3$  或  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  存在下，用烷基卤在溶剂体系中连续处理胺 N 3-12 小时以获得三烷基化胺 O，所述溶剂体系包括例如 AcCN(此时在室温下处理)，或用丙酮(此时在回流条件下处理)。硼酸酯 M 和烯基溴 O 之间的标准交叉偶联产生胺 P，该交叉偶联在溶剂体系如 DME 中的钯(0)源如四-三苯膦钯、碱如碳酸钠的水溶液存在下，在  $25\text{-}90^\circ\text{C}$  的温度范围内进行 2-13 小时。在溶剂如 DCM 中，通过格鲁布斯第二代催化剂(Grubbs's second generation catalyst)促进的环化产生七元环，该反应在  $25\text{-}60^\circ\text{C}$  的温度下进行 1-6 小时，所述格鲁布斯第二代催化剂包括例如亚苄基[1,3-双(2,4,6-三甲基苯基)-2-亚咪唑烷基]二(氯(三环己基膦)钌(benzylidene [1,3-bis(2,4,6-trimethylphenyl)-2-imidazolinyldiene]di(chloro(tricyclohexylphosphine) ruthenium))。在酸性条件、接近回流的温度下，用二噁烷中的盐酸皂化 2-10



小时，产生杂环 Q。

### 化合物的分析

在另一方面，本发明包括评价 DP-2 和/或一种或多种其它 PGD<sub>2</sub> 受体的推定特异性激动剂或拮抗剂的方法。因此，本发明涉及这些化合物在调节 DP-2 和/或一种或多种其它 PGD<sub>2</sub> 受体功能的化合物的制备和筛选实验中的应用。例如，本发明化合物可用于 DP-2 突变体和/或一种或多种其它 PGD<sub>2</sub> 受体突变体，它们是强效化合物的出色筛选工具。而且，本发明化合物可用于通过(例如)竞争性抑制建立或确定其它化合物与 DP-2 和/或一种或多种其它 PGD<sub>2</sub> 受体的结合位点。本发明化合物也可用于评估相对于一种或多种其它 PGD<sub>2</sub> 受体，DP-2 的推定特异性调节剂。本领域技术人员应理解，缺少对这些受体具有高结合亲和力的特异性非肽基(代谢抗性)化合物阻碍了对 PGD<sub>2</sub> 受体特异性拮抗剂的充分评价。本文提供的化合物在这方面特别有用。

设计本文描述的上述和其它测定，使其适应高通量形式，以检测或定量测定单独或文库形式的具体化合物是否存在、存在量或其它特性，所述文库含有大量潜在治疗性化合物(潜在调节剂化合物)。任何测定步骤均可自动化，可向测定提供任何方便来源的化合物。测定一般平行运行(如在机器人测定中微量滴定板上的微量滴定形式)。优选的测定能检测 DP-2、DP-2 和/或一种或多种其它 PGD<sub>2</sub> 受体功能的提高或抑制。

高通量筛选系统可从市场上购得(参见例如，马萨诸塞州霍普金盾的赛玛公司(Zymark Corp., Hopkinton Mass.); 俄亥俄州门托的空气技术工业公司(Air Technical Industries, Mentor Ohio); 加州富勒敦的贝克曼仪器公司(Beckman Instruments, Inc., Fullerton Calif.); 马萨诸塞州纳替克的普莱斯系统公司(Precision Systems, Inc., Natick Mass.); 等)。这些系统一般能实现全部步骤的自动化，包括所有样品和试剂的吸移、液体分配、定时培育和最后在适合该测定的检测器上进行微量滴定板读数。这些可配置系统提供了高通量和快速启动，以及高度灵活性和用户定制化。这些系统的制造商提供各种高通量系统的详细方案。因此，例如，赛玛公司提供有关检测基因转录调节、配体结合等的筛选系统的技术信息。

## 使用方法

本发明涉及苯乙酸衍生物的鉴定和其作为 DP-2 受体功能性拮抗剂治疗 PGD<sub>2</sub> 介导的病症或疾病的应用，以及含有这些衍生物的药物组合物及其制备方法。

具体说，通式 I 的化合物和衍生物具有 DP-2 受体活性调节剂活性，因此可用于治疗 PGD<sub>2</sub> 和其代谢物的表达过多、不平衡或失调引起的病症或疾病。这类病症和疾病的非限制性例子包括：

1) 呼吸系统病症或疾病，例如阻塞性气道疾病，如：哮喘，如间歇性和持续性哮喘、外因性(过敏性)哮喘、内因性(非过敏性)哮喘、内因-外因混合型哮喘、锻炼诱导的哮喘、夜间哮喘、支气管哮喘、季节性哮喘、职业性哮喘、咳嗽变异型哮喘、慢性严重性皮质类固醇-依赖性哮喘、类固醇-抗性哮喘、过敏性支气管肺曲霉病、哮喘三联征(包括哮喘、鼻息肉和阿司匹林敏感)和过敏性鼻炎气道综合征；支气管炎，如急性和慢性支气管炎、过敏性鼻炎、嗜酸性细胞性支气管炎和慢性阻塞性肺病(COPD)；鼻炎，包括急性和慢性鼻炎、萎缩性鼻炎、过敏性和非过敏性鼻炎、季节性(如神经性鼻炎、花粉热和血管舒缩性鼻炎)、常年性和血管舒缩性鼻炎、鼻息肉病、鼻充血、药物性鼻炎；结节病；农民肺和相关疾病；纤维性肺；囊性纤维化病；特发性间质性纤维化；炎症相关性慢性咳嗽；和鼻窦炎，如过敏性、急性、亚急性和慢性鼻窦炎；

2) 皮肤和眼部的病症或疾病，例如皮炎，如过敏性接触性皮炎、特应性皮炎(湿疹)、接触性(和刺激性接触性)皮炎、水肿性皮炎(exccematous dermatitis)、神经性皮炎、口周皮炎、脂溢性皮炎、停滞性皮炎、尿布皮炎、出汗障碍性皮炎(汗疱疹)、钱币形皮炎、自体致敏性皮炎、单纯慢性苔癣和荨麻疹；结膜炎，如病毒性、过敏性、细菌性和化学/毒性结膜炎；牛皮癣；荨麻疹；红斑；皮肤嗜酸细胞增多症；和慢性皮肤溃疡；

3) 肠胃系统病症或疾病，如食物诱导的变态反应(如远离腹部的反应，如偏头痛、鼻炎和湿疹)；嗜酸性细胞性肠胃炎；肥大细胞病；溃疡性结肠炎；克罗恩氏病；肠易激综合征；乳糜泻；

4) 中枢神经系统病症或疾病，如炎性痛、神经性疼痛；

5) 与其它系统有关的病症或疾病：如，嗜酸性细胞性筋膜炎；高 IgE 综合征；全身性肥大细胞病；特发性血小板减少性紫癜；动脉粥样硬化；红斑狼疮；系统性红斑狼疮；败血症；再灌注损伤；肾小球肾炎；过敏性肾炎；肾炎综合征；嗜酸性细胞相关性疾病如丘-施二氏综合征；嗜碱性白细胞增多症和嗜碱性细胞性白血病和获得性免疫缺陷综合征；

6) 与骨骼和关节系统有关的病症或疾病，例如，关节炎和与其相关的病症，如骨关节炎(OA)、骨坏死、牛皮癣关节炎、莱特尔综合征(反应性关节炎)、腱炎、滑囊炎、关节套炎症、强直性脊柱炎、贝切特病、儿童关节炎、弥漫性特发性骨骼肥厚(DISH)、埃勒斯-当洛斯综合征、类风湿性关节炎、费耳提综合征、纤维肌痛、痛风、假痛风、感染性关节炎、狼疮、混合型结缔组织病、骨关节炎、佩吉特病、风湿性多肌痛、结节性多动脉炎、韦格纳肉芽肿病、肌炎(多肌炎、皮肌炎)、牛皮癣关节炎、雷氏现象(Raynaud's phenomenon)和斯提耳病；

7) 自身免疫性病症或疾病，如系统性红斑狼疮、抗-磷脂综合征、类风湿性关节炎、斯耶格伦综合征、硬皮病、全身性血管炎、如巨细胞(暂时性)动脉炎、高安动脉炎、结节性多动脉炎、川崎病、韦氏肉芽肿病、丘-施二氏综合征、显微镜性多脉管炎、亨-舍二氏紫癜、原发性冷球蛋白血症性血管炎、皮肤白细胞破裂性脉管炎、自身免疫性溶血性贫血、特发性血小板减少性紫癜、自身免疫性嗜中性白血球减少症、糖尿病、桥本病、格拉夫斯病、自身免疫性多腺体综合征、多发性硬化、重症肌无力、贝切特综合征、恶性贫血、原发性胆道硬化、自身免疫性肝炎、自身免疫性心肌炎、肺出血肾炎综合征、肾小球肾炎和肾小管间质性肾炎；和

8) 与  $PGD_2$  或其代谢物水平升高有关的其它病症或疾病。

另一方面，本发明提供治疗或预防与 DP-2 和/或一种或多种其它  $PGD_2$  受体有关的疾病或病症的方法，该方法包括给予患有这种病症或疾病的对象治疗有效量的本发明化合物或组合物。在一组实施方式中，可利用 DP-2 和/或一种或多种其它  $PGD_2$  受体的调节剂或拮抗剂治疗疾病和病症，包括人或其它物种的慢性病症和疾病。这些疾病和病症包括(1)炎性或过敏性疾病，如全身过敏反应和超敏疾病、特应性皮炎、荨麻疹、药物变态反应、昆虫叮咬变态反应、食

物变态反应(包括乳糜泻等)和肥大细胞病, (2)炎性肠病, 如克罗恩氏病、溃疡性结肠炎、回肠炎和肠炎, (3)血管炎、贝切特综合征, (4)牛皮癣和炎性皮肤病, 如皮炎、湿疹、特应性皮炎、过敏性接触性皮炎、荨麻疹、病毒皮肤病, 如由人乳头瘤病毒、HIV 或 RLV 感染产生的皮肤病, 细菌、真菌和其它寄生虫皮肤病, 以及皮肤红斑狼疮, (5)哮喘和呼吸道过敏性疾病, 如过敏性哮喘、过敏性鼻炎、中耳炎、过敏性结膜炎、超敏性肺病、慢性阻塞性肺病等, (6)自身免疫病, 如关节炎(包括类风湿性和牛皮癣性)、系统性红斑狼疮、I 型糖尿病、重症肌无力、多发性硬化、格拉夫斯病、肾小球肾炎、硬皮病, 包括例如系统性硬皮病, 筋膜炎, 包括例如嗜酸性细胞过多性筋膜炎(舒尔曼综合征(Schulman's syndrome)), 斯耶格伦综合征、高 IgE 综合征、软组织病和炎性肌病等, (7)移植物排斥(包括例如, 同种异体移植物排斥和移植物抗宿主病), 如皮肤移植物排斥、固体器官移植排斥、骨髓移植排斥, (8)发热, (9)心血管病, 如急性心力衰竭、低血压、高血压、心绞痛、心肌梗塞、心肌病、充血性心力衰竭、动脉粥样硬化、冠心病、再狭窄、血栓形成和血管狭窄, (10)脑血管病, 如外伤性脑损伤、中风、缺血再灌注损伤和动脉瘤, (11)癌症, 如乳腺癌、皮肤癌、前列腺癌、宫颈癌、子宫癌、卵巢癌、睾丸癌、膀胱癌、肺癌、肝癌、喉癌、口腔癌、结肠癌和胃肠道癌(如食道癌、胃癌、胰腺癌)、脑癌、甲状腺癌、血液和淋巴系统癌症, (12)纤维化, 结缔组织病和结节病, (13)生殖系统病症, 如勃起功能障碍, (14)胃肠道疾病, 如胃炎、溃疡、恶心、胰腺炎和呕吐; (15)神经病, 如阿耳茨海默病, (16)睡眠疾病, 如失眠、发作性睡病、睡眠呼吸暂停综合征和皮克威克综合征, (17)疼痛, (18)肾病, (19)眼病, 如青光眼, (20)传染病, 病毒感染如 HIV 和细菌感染如败血症, (21)炎症, (22)脸红和 (23)鼻充血。

另一方面, 本发明提供治疗或预防 Th2 细胞、嗜酸性细胞、嗜碱性细胞、血小板、朗格汗斯细胞、树突细胞或肥大细胞介导、调节或影响的病症或疾病的方法, 所述方法包括给予患有所述病症或疾病的对象治疗有效量的一种或多种主题化合物或组合物。

另一方面, 本发明提供治疗或预防 PGD<sub>2</sub> 和其代谢物, 如 13,14-二氢-15-酮-PGD<sub>2</sub> 和 15-脱氧- $\Delta^{12,14}$ PGJ<sub>2</sub> 介导、调节或影响的病症或疾病的方法, 所述方

法包括给予患有所述病症或疾病的对象治疗有效量的一种或多种主题化合物或组合物。

另一方面,本发明提供治疗或预防对调节 DP-2 和/或一种或多种其它 PGD<sub>2</sub> 受体起反应的病症或疾病的方法,所述方法包括给予患有这种病症或疾病的对象治疗有效量的一种或多种主题化合物或组合物。

另一方面,本发明提供治疗或预防 DP-2 和/或一种或多种其它 PGD<sub>2</sub> 受体介导的病症或疾病的方法,所述方法包括给予患有这种病症或疾病的对象治疗有效量的一种或多种主题化合物或组合物。

另一方面,本发明提供调节 DP-2 和/或一种或多种其它 PGD<sub>2</sub> 受体的方法,所述方法包括使细胞接触一种或多种主题化合物或组合物。

根据所治疗疾病和对象的条件,可通过口服、胃肠道外(如肌肉内、腹膜内、静脉内、ICV、脑池内注射或输注、皮下注射或植入)、吸入、鼻腔、阴道、直肠、舌下或外用(如透皮、局部)给药途径给予本发明化合物,本发明化合物可单独或一起配制在合适的剂量单位制剂中,所述制剂含有常规的药学上可接受的、适合各给药途径的无毒载体、辅料和运载体。本发明也考虑用长效制剂给予本发明化合物,其中活性成分在确定的时间内释放。

在按照本发明治疗或预防与 DP-2 和/或一种或多种其它 PGD<sub>2</sub> 受体有关的各种病症和疾病时,合适的剂量水平通常为约 0.001-100 毫克/千克患者体重/天,可以在一次或多次剂量中给予。剂量水平优选为约 0.01-25 毫克/千克/天;更优选为约 0.05-10 毫克/千克/天。合适的剂量水平可以是约 0.01-25 毫克/千克/天,约 0.05-10 毫克/千克/天,或约 0.1-5 毫克/千克/天。在这一范围内,剂量可以是 0.005-0.05、0.05-0.5 或 0.5-5.0 毫克/千克/天。在口服给药中,优选以片剂形式提供该组合物,其中含有 1.0-1000 毫克活性成分,特别是 1.0、5.0、10.0、15.0、20.0、25.0、50.0、75.0、100.0、150.0、200.0、250.0、300.0、400.0、500.0、600.0、750.0、800.0、900.0 和 1000.0 毫克活性成分,根据症状调节接受治疗的患者的剂量。可以 1-4 次/天的方案给予该化合物,优选每天给予一次或两次。

然而应理解,任何具体患者的特定剂量水平和给药频率可能不同,这取决于各种因素,包括所用具体化合物的活性、该化合物的代谢稳定性和作用长度,

患者的年龄、体重、总体健康状况、性别、饮食，给药方式和时间、排泄速率、联合用药、具体病症的严重程度和正在治疗的宿主。

### 组合物

在另一方面，本发明提供适合药用的药物组合物，其包含一种或多种本发明化合物和药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂。本文所用术语"组合物"应包括含有特定成分(如果指出，含有特定含量)的产物，以及特定含量的特定成分组合而直接或间接产生的产物。"药学上可接受的"指载体或赋形剂与制剂中的其它成分相容，且对接受者没有毒害作用。

制剂可改善本发明化合物(在本文中称为活性成分)的一种或多种药动学特性(如口服生物利用度、膜渗透性)。

给予本发明化合物的药物组合物可方便地制备成单位剂型，可由本领域熟知的任何方法制备。所有方法均包括使活性成分与构成一种或多种附加成分的载体结合的步骤。通常，使活性成分与液体载体或细粉固体载体或二者均一旦密切地结合以制备药物组合物，然后，如果需要，将该产物成型，得到所需制剂。在药物组合物中，活性对象化合物的含量足以对过程、病症或疾病产生所需的影响。

含有活性成分的药物组合物可以是适合口服使用的形式，例如片剂、含片、锭剂、水性或油性混悬剂、可分散粉末剂或粒剂、乳剂、硬或软胶囊、或者糖浆剂或酏剂。准备口服使用的组合物可按照药物组合物生产领域的任何已知方法制备。这类组合物可含有选自甜味剂、调味剂、着色剂或防腐剂的一种或多种物质，以提供药学上精良的和可口的制剂。片剂含有活性成分和其它药学上可接受的无毒赋形剂的混合物，所述赋形剂是适合制备片剂的赋形剂。这些赋形剂可以是，例如，惰性稀释剂，如碳酸钙、碳酸钠、乳糖、磷酸钙或磷酸钠；成粒剂和崩解剂，如玉米淀粉或藻酸；粘合剂，如淀粉、明胶或阿拉伯胶和润滑剂，如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石粉。片剂可以是不包衣的片剂，也可用已知技术包衣，以延迟崩解和胃肠道的吸收，从而在较长时间内提供持续作用。例如，可采用延迟材料如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。也可用美国专利 4,256,108； 4,166,452 和 4,265,874 所述的技术来包衣，以形成控制释放的等渗

治疗片剂。

口服使用的制剂也可制备成其中混有活性成分与惰性固体稀释剂，如碳酸钙、磷酸钙或高岭土的硬明胶胶囊，或其中混有活性成分与水或油性介质如花生油、液体石蜡或橄榄油的软明胶胶囊。

水性混悬剂含有活性物质与适合制备水性混悬剂的赋形剂的混合物。这类赋形剂是助悬剂，如羧甲基纤维素钠，甲基纤维素，羟丙基甲基纤维素，藻酸钠，聚乙烯-吡咯烷酮，黄芪树胶和阿拉伯胶；分散剂或湿润剂可以是天然产生的磷脂，如卵磷脂，或环氧烷与脂肪酸的缩合产物，如聚氧乙烯硬脂酸酯；或环氧乙烷与长链脂肪醇的缩合产物，如十七-氧乙基十六烷醇(heptadecaethyleneoxycetanol)，或者环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇的偏酯的缩合产物，如聚氧乙烯山梨糖醇单油酸酯，或者环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇酐的偏酯的缩合产物，如聚乙烯山梨聚糖单油酸酯。水性混悬剂也可含有一种或多种防腐剂，如对羟基苯甲酸乙酯或对羟基苯甲酸正丙酯，一种或多种着色剂，一种或多种调味剂和一种或多种甜味剂，如蔗糖或糖精。

将活性成分悬浮于植物油，如花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油，或矿物油如液体石蜡中，以制备油性混悬剂。油性混悬剂可含有增稠剂，如蜂蜡、硬石蜡或鲸蜡醇。可加入如上所述的甜味剂和调味剂，以提供可口的口服制剂。可通过加入抗氧化剂如抗坏血酸保存这些组合物。

适合通过加水制备水悬液的可分散粉末剂和粒剂提供活性成分与分散剂或湿润剂、助悬剂和一种或多种防腐剂的混合物。合适的分散剂或湿润剂和助悬剂的例子参见上文。也可存在其它赋形剂，例如甜味剂、调味剂和着色剂。

本发明药物组合物也可以是水包油乳剂的形式。油相可以是植物油，如橄榄油或花生油，或者是矿物油，如液体石蜡，或者是它们的混合物。合适的乳化剂可以是天然产生的树胶，如阿拉伯胶或黄芪树胶；天然产生的磷脂，如大豆卵磷脂；和脂肪酸和己糖醇酐产生的酯或偏酯，例如山梨聚糖单油酸酯；以及所述偏酯与环氧乙烷的缩合产物，如聚氧乙烯山梨聚糖单油酸酯。乳剂也可含有甜味剂和调味剂。

糖浆剂和酏剂中可配有甜味剂，如甘油、丙二醇、山梨糖醇或蔗糖。这类制剂也可含有缓和剂、防腐剂、调味剂和着色剂。

药物组合物可以是水性或油性的无菌悬液注射液的形式。可按照本领域已知方法，用合适的分散剂或湿润剂和助悬剂(如上所述)配制该悬液。无菌注射剂也可以是胃肠道外可接受的无毒稀释剂或溶剂配制的无菌注射溶液或悬液，例如是1,3-丁二醇配制的溶液。可以使用的可接受的运载体和溶剂是水、林格氏溶液和等张氯化钠溶液。此外，通常将无菌固定油用作溶剂或悬浮介质。出于此种目的，可采用任何刺激性小的固定油，包括合成的甘油单酯或甘油二酯。此外，脂肪酸如油酸可用于制备注射剂。

也可以直肠给药栓剂的形式给予该药物组合物。这种组合物可通过将药物与合适的无刺激性赋形剂混合来制备，这些赋形剂在常温下是固体，但在直肠温度下是液体，从而在直肠中融化并释放药物。这类材料是可可油和聚乙二醇。

就外用而言，可采用含有本发明化合物的乳膏剂、油膏剂、凝胶剂、溶液剂或混悬剂等。本文所用的外用应包括嗽口水和漱口剂的应用。

### 经肺给药

#### 可吸入粉末剂

在一些实施方式中，通过吸入将药剂直接给予肺。因此，本发明使用的药剂可配制成与合适的生理可接受赋形剂混合的可吸入粉末剂(通过吸入给药的合适方法参见，美国专利公开号20060034776，通过引用纳入本文)。

在人或其它灵长动物和哺乳动物的气雾剂递送中，递送该气雾剂的医用喷雾器系统产生气溶胶，哺乳动物宿主可通过咬口、面罩等将该气溶胶吸入肺中。本领域已知各种喷雾器，它们可用于本发明方法。喷雾器系统的选择取决于到底需要肺泡递送，或是气道递送(即气管，一级、二级或三级支气管等)。配制该组合物，使其在所需剂量下刺激性不会太高。

用于气道递送的喷雾器包括一般用于治疗哮喘的喷雾器。这种喷雾器也可从市场上购得。药剂的治疗量是将该组合物给予宿主哺乳动物肺，特别是肺泡或支气管肺和细支气管肺的平滑肌和上皮细胞，即气管、支气管、小支气管、细支气管和肺泡的平滑肌和上皮细胞后，足以预防、治疗或减轻哮喘的用量。因此，气雾化的本发明化合物的有效量是足以治疗，即缓解或减轻症状，抑制症状恶化，防止症状发生等的剂量。构成有效量的本发明组合物的剂量可由本



领域普通技术人员根据本文内容用适当对照进行常规试验来确定。合适治疗组与对照的比较表明，具体剂量是否能有效防止或减轻某特定症状。

递送给哺乳动物宿主的化合物的总量取决于许多因素，包括雾化总量、喷雾器类型、粒度、哺乳动物宿主的呼吸方式、肺病严重程度、雾化溶液中该化合物组合物的浓度和吸入治疗的长度。

尽管上述因素之间有相互作用，但本领域普通技术人员不难设计出有效方案，特别是如果气雾剂的粒度被优化。根据对喷雾器效率的估计，递送的有效剂量通常在约每次治疗 1 毫克至每次治疗 500 毫克的范围内，但具体多少才有效取决于对象、药剂、给药方案和所需结果。治疗较严重的病症时，通常需要给予较高的剂量。如果重复治疗，可监测哺乳动物宿主以保证未对该治疗产生不良反应。治疗频率取决于许多因素，例如每剂量给予的药剂量，以及对象的健康状况和病史。

#### 气体推进剂驱动的吸入气雾剂

按照本发明，含有气体推进剂的吸入气雾剂可含有溶解于气体推进剂或分散形式的本发明所用药剂。可用于制备本发明吸入气雾剂的气体推进剂是本领域已知的。合适的气体推进剂选自：烃类，如正丙烷、正丁烷或异丁烷，或卤代烃，如甲烷、乙烷、丙烷、丁烷、环丙烷或环丁烷的氟化衍生物。上述气体推进剂可单独或混合使用。特别优选的气体推进剂是卤化的烷烃衍生物，选自 TG134a、TG227 或其混合物。推进剂驱动的本发明吸入气雾剂也可含有其它成分，如共溶剂、稳定剂、表面活性剂、抗氧化剂、润滑剂、防腐剂和 pH 调节剂。所有这些成分都是本领域已知的。例如，分散形式时，可配制该药剂使其平均粒度最高为 10 微米，或优选 0.1-5 微米，或 1-5 微米。

可用本领域已知的吸入器，如定量药物吸入器给予上述推进剂驱动的本发明吸入气雾剂。因此，在另一方面，本发明涉及上文所述的含气体推进剂的气雾剂形式的药物组合物，以及一种或多种适合给予这些气雾剂的吸入器。

#### C. 不含推进剂的可吸入溶液剂或混悬剂

考虑了本发明所用药剂的不含推进剂的可吸入溶液剂或混悬剂。所用溶剂

可以是水溶液或醇溶液，优选乙醇溶液。溶剂可以是单独的水或水和乙醇的混合物。乙醇与水的相对比例不受限制，但乙醇比例最高为 70 体积%，更优选最高为 60 体积%，最优选最高为 30 体积%。其余体积由水构成。

### 联合治疗

本发明的药物组合物和方法还可包括如本文所述的用于治疗哮喘、过敏性疾病、炎症和癌症，以及与其有关的疾病(如心血管病)的其它治疗活性化合物，或其它辅料。在许多情况下，含有本发明化合物和另一种药剂的组合物给药时具有相加或协同作用。

本发明化合物可与其它药剂联合或联用，以治疗、预防、抑制或改善本发明化合物针对的疾病或病症，包括炎症、免疫疾病、哮喘、过敏性鼻炎、湿疹、牛皮癣、特应性皮炎、发热、败血症、系统性红斑狼疮、糖尿病、类风湿性关节炎、多发性硬化、动脉粥样硬化、移植物排斥、炎性肠病、癌症、病毒感染、血栓形成、纤维化、脸红、克罗恩氏病、溃疡性结肠炎、慢性阻塞性肺病、炎症、疼痛、结膜炎、鼻充血、荨麻疹和上述疾病。

这类其它药剂或药物可通过通常所用的途径和剂量、与本发明化合物同时或相继给药。本发明化合物与一种或多种其它药物同时使用时，优选除本发明化合物外还含有这类其它药物的药物组合物。因此，本发明药物组合物包括除本发明化合物外，还含有一种或多种其它活性成分或治疗剂的组合物。

可与本发明化合物联用的单独给药或同一药物组合物中给药的其它治疗剂的例子包括但不限于：(a)VLA-4 拮抗剂，(b)皮质类固醇，如倍氯米松、甲泼尼龙、倍他米松、泼尼松、泼尼松龙(prenisolone)、曲安西龙、地塞米松、氟替卡松、氟尼缩松和氢化可的松，和皮质类固醇类似物如布地奈德；(c)免疫抑制剂如环孢霉素(环孢霉素 A、山地明<sup>®</sup>、Neoral<sup>®</sup>)、他克莫司(FK-506、普乐可复(Prograf<sup>®</sup>))、雷帕霉素(西罗莫司、Rapamune<sup>®</sup>)和其它 FK-506 型免疫抑制剂，和麦考酚酸酯，如麦考酚酸吗乙酯(CellCept<sup>®</sup>)；(d)抗组胺剂(H1-组胺拮抗剂)如溴苯那敏、氯苯那敏、右氯苯那敏、曲普利啶、氯马斯汀、苯海拉明、二苯拉林、曲吡那敏、羟嗪、甲地嗪、异丙嗪、阿利马嗪、阿扎他定、赛庚啶、安他唑啉、非尼拉敏、美吡拉敏、阿司咪唑、特非那定、氯雷他定、西替利嗪、

非索非那定、地洛他定(descarboethoxyloratadine)等；(e)非类固醇抗-哮喘药如  $\beta_2$ -激动剂(如特布他林、间羟异丙肾上腺素、非诺特罗、乙基异丙肾上腺素、沙丁胺醇、沙美特罗、比托特罗和吡布特罗)和  $\beta_2$ -激动剂-皮质类固醇联合用药(如沙美特罗-氟替卡松(Advair<sup>®</sup>)、福莫特罗-布地奈德(Symbicort<sup>®</sup>))、茶碱、色甘酸、色甘酸钠、奈多罗米、阿托品、异丙托铵(ipratropium)、异丙托溴铵、白三烯拮抗剂(如扎鲁司特、孟鲁司特、孟鲁司特钠(Singulair<sup>®</sup>)、普仑司特、伊拉司特、泊比司特和 SKB-106、203)、白三烯生物合成抑制剂(齐留通、BAY-1005)；(f)非类固醇消炎药(NSAID)如丙酸衍生物(如阿明洛芬、苯噁洛芬、布氯酸、卡洛芬、芬布芬、非诺洛芬、氟洛芬、氟比洛芬、布洛芬、吲哚洛芬、酮洛芬、咪洛芬、萘普生、奥沙普秦、吡洛芬、普拉洛芬、舒洛芬、噻洛芬酸和硫噁洛芬)、乙酸衍生物(如吲哚美辛、阿西美辛、阿氯芬酸、环氯萘酸、双氯芬酸、芬氯酸、芬克洛酸、芬替酸、吠罗芬酸、异丁芬酸、伊索克酸、奥品纳(oxpinac)、舒林酸、硫平酸、托美丁、齐多美辛和佐美酸)、芬那酸衍生物(如氟芬那酸、甲氯芬那酸、甲芬那酸、尼氟酸和托芬那酸)、联苯基羧酸衍生物(如二氟尼柳和氟苯柳)、昔康类(如伊索昔康、吡罗昔康、舒多昔康和替诺昔康)、水杨酸类(如乙酰基水杨酸和柳氮磺吡啶)和吡唑啉酮类(如阿扎丙宗、倍皮派龙(bezpiperylon)、非普拉宗、莫非布宗、羟布宗和苯基保泰松)；(g)环加氧酶-2(COX-2)抑制剂，如塞来考昔(Celebrex<sup>®</sup>)和罗非考昔(Vioxx<sup>®</sup>)；(h)IV 型磷酸二酯酶(PDE-IV)抑制剂；(i)其它 PGD<sub>2</sub> 受体拮抗剂，特别是 DP-1 拮抗剂；(j)阿片类镇痛药如可待因、芬太尼、氢吗啡酮、左啡诺、哌替啶、美沙酮、吗啡、羟考酮、羟吗啡酮、丙氧芬、丁丙诺啡、布托啡诺、地佐辛、纳布啡和镇痛新；(k)降胆固醇药，如 HMG-CoA 还原酶抑制剂(如洛伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、氟伐他汀、阿托伐他汀和其它他汀类)、胆酸螯合剂(如消胆胺和考来替泊)、维生素 B3(也称为烟酸)、维生素 B6(pyridoxine)、维生素 B12(cyanocobalamin)、贝酸衍生物(如吉非贝齐、氯贝丁酯、非诺贝特和苯扎贝特)、普罗布考、硝基甘油和胆固醇吸收抑制剂(如  $\beta$ -谷固醇和酰基 CoA-胆固醇酰基转移酶(ACAT)抑制剂，如甲亚油酰胺)、HMG-CoA 合酶抑制剂、鲨烯环氧酶抑制剂和鲨烯合成酶抑制剂；(l)抗血栓药，如血栓溶解药(如链激酶、阿替普酶、阿尼普酶和瑞替普酶)、肝素、水蛭素和华法林衍生物，O-阻断剂(如阿替洛尔)、O-肾上腺

素能激动剂(如异丙基肾上腺素)、ACE 抑制剂和血管扩张药(如硝普钠、盐酸尼卡地平、硝酸甘油和依那普利拉(enalaprilat)); (m)抗-糖尿病药, 如胰岛素和胰岛素模拟物、磺酰脲(如格列本脲、麦格林纳(meglinatide))、双胍如二甲双胍(Glucophage<sup>®</sup>)、 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂(阿卡波糖)、噻唑烷酮化合物如罗格列酮(Avandia<sup>®</sup>)、曲格列酮(Rezulin<sup>®</sup>)、环格列酮、吡格列酮(Actos<sup>®</sup>)和恩格列酮; (n)干扰素  $\beta$  制剂(干扰素  $\beta$ -1 $\alpha$ 、干扰素  $\beta$ -1 $\beta$ ); (O)金化合物如金诺芬和金硫葡萄糖, (p)TNF 抑制剂, 如依那西普(Enbrel<sup>®</sup>), 抗体治疗剂如奥索克隆(orthoclone)(OKT3)、达珠单抗(Zenapax<sup>®</sup>)、巴利昔单抗(Simulect<sup>®</sup>)、英夫利昔单抗(Remicade<sup>®</sup>)和 D2E6 TNF 抗体, (q)润滑剂或润肤剂(emollient), 如矿脂和羊毛脂、角质层分离剂、维生素 D3 衍生物(如卡泊三烯和卡泊三醇(Dovonex<sup>®</sup>))、PUVA、地蒽酚(Drithrocreme<sup>®</sup>)、阿维 A 酯(Tegison<sup>®</sup>)和异维甲酸; (r)多发性硬化治疗剂如干扰素  $\beta$ -1 $\beta$ (Betaseron<sup>®</sup>)、干扰素  $\beta$ -1 $\alpha$ (Avonex<sup>®</sup>)、硫唑嘌呤(Imurek<sup>®</sup>、Imuran<sup>®</sup>)、乙酸格拉默(Capoxone<sup>®</sup>)、糖皮质激素(如泼尼松龙)和环磷酰胺; (s)其它化合物如 5-氨基水杨酸和其前药; (t)DNA-烷化剂(如环磷酰胺、异环磷酰胺)、抗代谢剂(如硫唑嘌呤、6-巯基嘌呤、甲氨蝶呤、叶酸拮抗剂和 5-氟尿嘧啶、嘧啶拮抗剂)、微管破坏剂(如长春新碱、长春碱、紫杉醇、秋水仙素、诺考达唑和长春瑞滨)、DNA 嵌入剂(如多柔比星、道诺霉素和顺铂)、DNA 合成抑制剂如羟基脲、DNA 交联剂如丝裂霉素 C、激素治疗剂(如他莫昔芬和氟他胺)、细胞生长抑制剂如伊马替尼(ST1571、格列卫<sup>®</sup>)和利妥昔单抗(利妥昔<sup>®</sup>)、5-脂肪氧合酶活化蛋白(FLAP)抑制剂和 PLA<sub>2</sub> 抑制剂。本发明化合物与第二种活性成分的重量比可以改变, 这取决于各组分的有效剂量。通常, 使用各组分的有效剂量。因此, 例如, 将本发明化合物与 NSAID 联用时, 本发明化合物与 NSAID 的重量比的范围通常是约 1000:1 至 1:1000, 优选约 200:1 至 1:200。本发明化合物和其它活性成分的联合用药通常也在上述范围内, 但在各种情况下, 应采用各活性成分的有效剂量。

### 哮喘的诊断

诊断哮喘和呼吸道的其它炎性和阻塞性疾病或病症的方法是本领域技术人员熟知的。例如, 可采用肺活量测定法评价肺功能。具体说, 可部分根据喘

鸣、咳嗽或呼吸急促的严重和突然发作或复发的家族史或个人病史来诊断哮喘，这些症状可能与接触过敏原有关或由中等锻炼恶化或促进。一般通过体检检测疾病或病症。

可使用鼻镜检查鼻腔中发生过敏性疾病或病症的迹象，如鼻腔分泌物增多、肿胀或出现息肉，它们可能引发哮喘。可采用听诊器听肺在呼吸过程中产生的声音。喘鸣音是与哮喘相关的气道阻塞的主要标志之一。此外，过敏性病症如湿疹或荨麻疹常常与哮喘相关联。

在确定呼吸道疾病或病症的诊断时，肺功能检测特别有用。这些检测包括肺活量测定，用来确定肺活量、你能够吸入和呼出的最大空气量；最高呼气流速，也称为最高流速，它是你在用力呼气时可以产生的最大流速；和用力呼气量，它是你在一秒中可以呼出的最大空气量。

如果测定结果在你所在年龄组的正常值以下，则可给予用于治疗哮喘的支气管扩张药以打开阻塞的气道，并再次进行肺活量测定。如果测定值明显提高，则可能是哮喘。

此外，可通过锻炼，或吸入收缩气道性化学物质或吸几口冷空气刺激个体，以诊断哮喘。用产生症状的物质或活动刺激后，再次进行肺活量测定。如果肺活量测定值明显下降，则表明是哮喘。

以下实施例仅为说明，而不应限制本发明范围。本领域技术人员不难了解，可改变各种非关键参数而获得基本相似的结果。

## 实施例

### 总方法：

下面通过非限制性实施例的方式描述本发明。用剑桥软件公司(CambridgeSoft Inc.)的 ChemDraw Ultra (7.0 版)为实施例和方法中的标题和子标题化合物命名。快速柱色谱指正相二氧化硅色谱。所用的试剂和溶剂可从商业来源购得，如美国威斯康星州密尔沃基的奥德里奇化学品公司(Aldrich Chemical Co., Milwaukee, Wis., USA)。用  $MgSO_4$  或  $Na_2SO_4$  干燥溶剂。用真空旋转蒸发进行蒸发，过滤去除残留固体如干燥剂后，进行检查(work-up)步骤。除非另有说明，操作在 18-25°C 的室温和惰性气体如氩气或氮气气氛下进

行。给出的产率仅为了说明，不一定是最大可获得值。通过核(通常是质子)磁共振 PMR 和质谱技术确认结构(1)的最终产物的结构。在 Varian™ 400 MHz NMR 波谱仪上记录 <sup>1</sup>H-NMR 谱图。在 δ 标度上测量质子磁共振化学位移值，其单位是百万分之一(ppm)。以下述顺序对明显峰制表：峰裂数(s, 单峰; d, 双峰; t, 三峰; q, 四峰; m, 多峰; br s, 宽单峰), 偶合常数(赫兹, Hz)和质子数。通常，不必对中间体进行完全鉴定，通过薄层色谱(TLC)、高效液相色谱(BPLC)、质谱(MS)、红外光谱(IR)或 NMR 分析评价纯度。通过以下三种液相色谱/质谱(LC/MS)方法之一记录质谱：

#### 方法 A:

在安捷伦(Agilent)1100 HPLC 上，用 phenomenex Luna C18 3 微米 30x2.0 毫米内径 (id) 的柱以 0.300 毫升/分的流速运行。35℃梯度洗脱该柱，所述梯度由下表所述的递增的 AcCN(用 0.05%甲酸改性)和水(用 0.05%甲酸改性)组成。在 214nm 和 254nm 处监测分析物。分析物在加载 80V 电压的安捷伦电喷雾源中汽化，通过单个四极后检测。

#### 梯度

时间	%有机相	有机溶剂
0.0	10	AcCN
0.2	10	AcCN
3.8	95	AcCN
4.1	95	AcCN
4.4	10	AcCN
6.0	10	AcCN

#### 方法 B:

在安捷伦 1100 HPLC 上，用 phenomenex Luna C18 3 微米 30x2.0 毫米内径的柱以 0.300 毫升/分的流速运行。35℃梯度洗脱该柱，所述梯度由下表所述的递增的 AcCN(用 0.05%甲酸改性)和水(用 0.05%甲酸改性)组成。在 214nm 和 254nm 处监测分析物。分析物在加载 80V 电压的安捷伦多模源中以电喷雾模式

汽化，通过单个四极后检测。

#### 梯度

时间	%有机相	有机溶剂
0.0	10	AcCN
0.2	10	AcCN
3.8	95	AcCN
4.1	95	AcCN
4.4	10	AcCN
6.0	10	AcCN

#### 方法 C:

在安捷伦 1100 HPLC 上，用 phenomenex Luna C18 3 微米 30x2.0 毫米内径的柱以 0.300 毫升/分的流速运行。35℃梯度洗脱该柱，所述梯度由下表所述的递增的甲醇(用 0.05%甲酸改性)和水(用 0.05%甲酸改性)组成。在 214nm 和 254nm 处监测分析物。分析物在加载 80V 电压的安捷伦多模源中以大气压化学电离模式汽化，通过单个四极后检测。

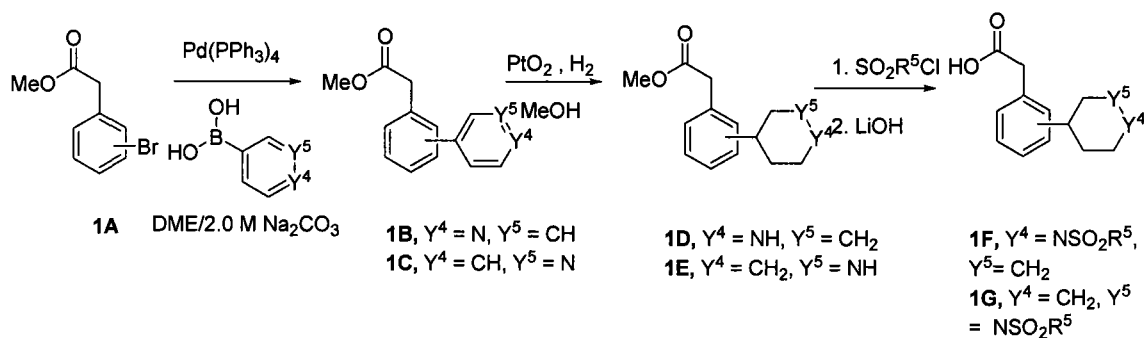
#### 梯度

时间	%有机相	有机溶剂
0.0	35	甲醇
0.2	35	甲醇
3.6	98	甲醇
4.1	98	甲醇
4.4	35	甲醇
6.0	35	甲醇

#### 实施例 1-3

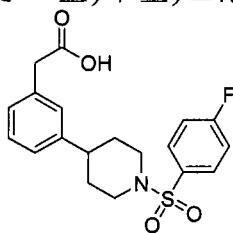
合成苯基哌啶系列化合物的总方法如下(方案 1)。

#### 方案 1

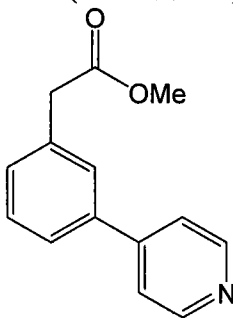


### 实施例 1

#### 2-(3-(1-(4-氟苯磺酰基)哌啶-4-基)苯基)乙酸(化合物 1G)



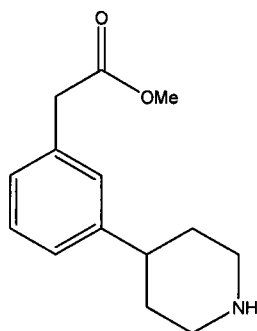
#### 2-(3-(吡啶-4-基)苯基)乙酸甲酯(化合物 1B)



将 4-吡啶硼酸(325 mg, 2.64 mmol)和四-三苯膦钯(palladium tetrakis)(140 mg, 0.12 mmol)加入不断搅拌的用二甲氧基乙烷和 2 M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2:1 混合物, 12 mL)配制的 2-(3-溴苯基)乙酸甲酯(550 mg, 2.4 mmol)溶液中。使得到的悬液回流 3 小时, 冷却, 然后用乙酸乙酯(EtOAc) (10 mL)稀释。用 H<sub>2</sub>O (20 mL)洗涤该混合物, 用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥有机层, 浓缩得到黄色油状物(630 mg)。快速色谱(3:1 己烷/EtOAc)产生澄清油状纯乙酸酯 **2**(221 mg, 41%): **ES/MS**, C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>2</sub> 的计算值为 228.1, 测定值为 228.1 (M+H)。

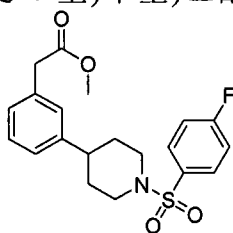
#### 2-(3-(哌啶-4-基)苯基)乙酸甲酯(化合物 1D)





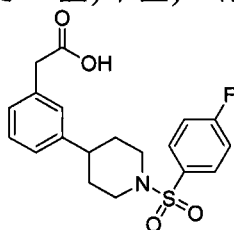
将  $\text{PtO}_2$  (12 mg, 0.053 mmol) 和浓盐酸(2 滴)加入 **2** (120 mg, 0.53 mmol) 的 MeOH (5 mL) 溶液中。将得到的混合物转移到帕尔摇瓶中，加压至 40 psi ( $\text{H}_2$ )，振荡 1 小时。反应完成后，通过硅藻土过滤该悬液，用 MeOH 洗涤滤饼。浓缩合并的有机层，得到澄清油状哌啶 **1D** 粗产物(76 mg)。该粗制混合物无需进一步纯化即可用于下一步骤：ES/MS,  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{NO}_2$  的计算值为 234.1，测定值为 234.1 (M+H)。

#### 2-(3-(1-(4-氟苯磺酰基)哌啶-4-基)苯基)乙酸甲酯(化合物 **1E**)。



在室温下，将胡尼碱(Hünig's base)(0.515 mL, 2.96 mmol)和 4-氟苯磺酰氯(210 mg, 1.08 mmol)加入搅拌的 **4** (230 mg, 0.986 mmol) 的  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL) 溶液中。15 小时后用  $\text{NaHCO}_3$  饱和溶液(20 mL)猝灭得到的悬液，用 EtOAc 萃取水层(3 X 20 mL)。用盐水洗涤合并的有机层，用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥，浓缩得到棕色油状物(337 mg)。经色谱处理(1:1 己烷/EtOAc)得到澄清油状物 **6a**(155 mg)：ES/MS,  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{FNO}_4\text{S}$  的计算值为 391.1，测定值为 391.1 (M+H)。

#### 2-(3-(1-(4-氟苯磺酰基)哌啶-4-基)苯基)乙酸(化合物 **1G**)

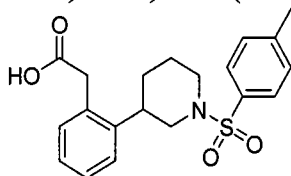


在室温下，将氢氧化锂(160 mg, 3.83 mmol)加入不断搅拌的 **1E** (150 mg,

0.383 mmol)的 THF/MeOH/H<sub>2</sub>O (3:1:1, 5 mL)溶液中。16 小时后, 浓缩得到的悬液, 然后重新用 H<sub>2</sub>O(10 mL)稀释。用醚洗涤水相, 然后用浓盐酸酸化(pH>1)。过滤白色沉淀(143 mg), 用 HPLC 纯化得到 **IG**(29 mg); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.28 (1H, bs) 7.86 (2H, m) 7.52 (2H, t, *J*=8.4 Hz) 7.22 (1H, t, *J*=8.4 Hz) 7.08 (3H, m) 3.77 (2H, d, *J*=9.9 Hz) 3.15 (2H, s) 2.5 2.33 (2H, t, *J*=9.9 Hz) 1.81 (2H, d, *J*=11.0 Hz) 1.65 (2H, m); ES/MS, C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>FNO<sub>4</sub>S 的计算值为 378.1, 测定值为 378.1 (M+H)。

### 实施例 2

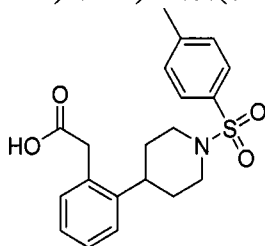
2-(2-(1-甲苯磺酰基哌啶-3-基)苯基)乙酸甲酯(化合物 **2A**)和  
2-(2-(1-甲苯磺酰基哌啶-3-基)苯基)乙酸(化合物 **2B**):



按照与 2-(3-(1-(4-氟苯磺酰基)哌啶-4-基)苯基)乙酸(化合物 **IG**)相同的方案, 使用对甲基苯磺酰氯制备化合物; 化合物 **2B** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ 7.63 (2H, d, *J*=8.2 Hz) 7.40 (2H, d, *J*=9.3 Hz) 7.18 (4H, m) 3.80-5.65 (4H, m) 2.94 (1H, m) 2.43 (3H, s) 2.30 (3H, m) 1.78 (2H, m) 1.65 (1H, m) 1.42 (1H, m); ES/MS, *m/z* 374.1 (M+H)。

### 实施例 3

2-(2-(1-甲苯磺酰基哌啶-4-基)苯基)乙酸甲酯(化合物 **3A**)和  
2-(2-(1-甲苯磺酰基哌啶-4-基)苯基)乙酸(化合物 **3B**)



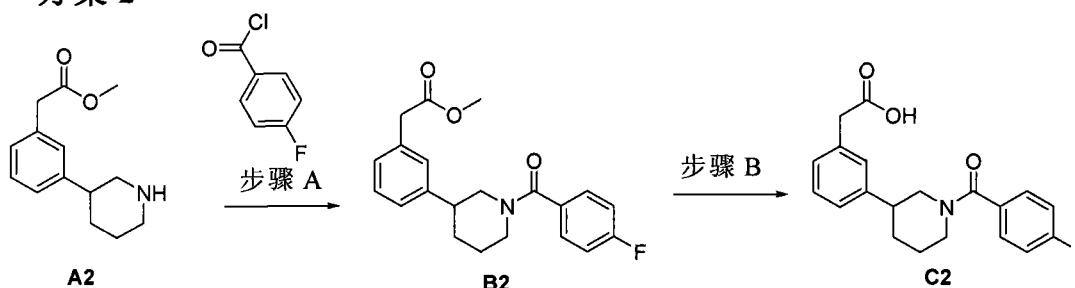
按照与 2-(2-(1-甲磺酰基哌啶-3-基)苯基)乙酸(化合物 I)相同的方案, 用 2-(2-溴苯基)乙酸甲酯制备化合物; 化合物 3B  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta$  7.68 (2H, d,  $J=8.2$  Hz) 7.44 (2H, dd,  $J=0.7, 8.6$  Hz) 7.25 (2H, m) 7.15 (2H, m) 3.83 (2H, m) 3.61 (2H, s) 2.61 (1H, m) 2.45 (3H, s) 2.30 (2H, m) 2.16 (1H, brs) 1.74 (4H, m); ES/MS,  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{S}$  的计算值为 374.1, 测定值为 374.0 (M+H)。

#### 实施例 4

2-(3-(1-(4-氟苯甲酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸甲酯(化合物 4A)和

2-(3-(1-(4-氟苯甲酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸(化合物 4B):

#### 方案 2



#### 步骤 A:

2-(3-(1-(4-氟苯甲酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸甲酯(化合物 4A)

向 100 mg (0.429 mmol, 1.0 当量)2-(3-(哌啶-3-基)苯基)乙酸甲酯(A2)的 AcCN(5 ml)溶液中加入 1.1 当量 4-氟苯甲酰氯(0.47 mmol, 0.0565 ml)和 3.0 当量(177.7 mg)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ 。用 300 W 微波将该反应加热至  $150^\circ\text{C}$  5 分钟。用水洗涤反应混合物 3 次。用 EtOAc 萃取合并的有机相。用盐水洗涤合并的有机相, 用硫酸钠干燥, 在 RotorVap 上浓缩至干燥, 得到 2-(3-(1-(4-氟苯甲酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸甲酯粗产物。MS (m/z) 356 (M+H)

#### 步骤 B:

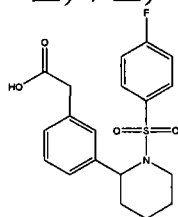
2-(3-(1-(4-氟苯甲酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸(化合物 4B)

将来自步骤 A 的 2-(3-(1-(4-氟苯甲酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸甲酯粗产物溶解于 THF (3 ml), 加入 KOH 水溶液(1.0 N, 3 ml)。搅拌反应 4 小时。用 1.0 N 盐酸将该反应酸化至 pH 2-4, 用 EtOAc 萃取。用盐水洗涤有机萃取物, 用硫

酸钠干燥，浓缩至干燥。粗产量=150 mg (0.439 mmol, >100%)。通过 HPLC 用 0.05%甲酸改性剂纯化最终产物。最终产量=70.37 mg (0.206 mmol)。LC/MS (方法 A) Rt=3.204 分钟。MS (m/z) 342 (M+H)

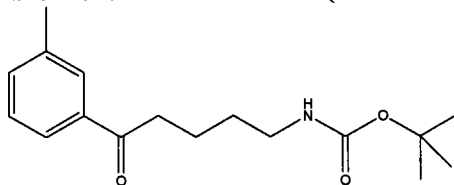
### 实施例 5

#### 2-(3-(1-(4-氟苯磺酰基)哌啶-2-基)苯基)乙酸(化合物 5G)



#### 步骤 A:

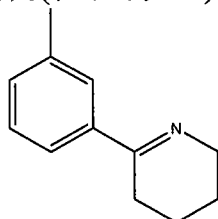
#### 5-氧代-5-间-甲苯基戊基氨基甲酸叔丁酯(化合物 5A)



向-78°C 的 3mL THF 中的 N-Boc 戊内酰胺(0.250g, 1.25mmol)中加入 3-甲苯基溴化镁(1.0M, 1.5mmol)。搅拌该反应约 2 小时，缓慢升温至室温。用 NH<sub>4</sub>Cl 饱和溶液(5mL)猝灭该反应，萃取到 DCM 3X 中。用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥合并的萃取物。过滤该反应，干燥，在二氧化硅上通过，用 20% EtOAc 的己烷溶液洗脱，得到标题化合物。LC/MS (方法 A) Rt=4.70 分钟。MS: 292 m/z (M+H)。

#### 步骤 B:

#### 6-间-甲苯基-2,3,4,5-四氢吡啶(化合物 5B)

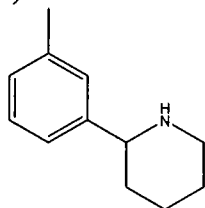


将 TFA (0.5mL)加入 5-氧代-5-间-甲苯基戊基氨基甲酸叔丁酯(化合物

**5A)**(0.30g, 1.03mmol)的 DCM(2mL)溶液中。4 小时后, 通过 LC/MS 判断该反应已进行完全。干燥该混合物, 无需进一步纯化即可使用。LC/MS (方法 A) Rt=0.99 分钟。MS: 174 m/z (M+H)。

**步骤 C:**

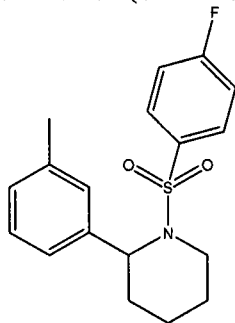
2-间-甲基哌啶(化合物 **5C**)



将硼氢化钠(0.0055g, 0.145mmol)加入化合物 **8** (0.050g, 0.29mmol)的甲醇溶液(化合物 **5B**)(1mL)中。90 分钟后, 通过 LC/MS 判断该反应已进行完全, 用水猝灭。将该混合物提取到 DCM 3X 中, 合并有机层并干燥。该材料无需进一步纯化即可使用。LC/MS (方法 A) Rt=1.37 分钟。MS: 176 m/z (M+H)。

**步骤 D:**

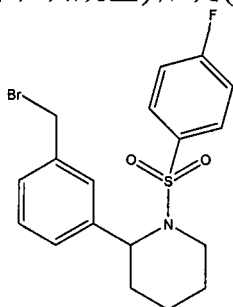
1-(4-氟苯磺酰基)-2-间-甲基哌啶(化合物 **5D**)



将 4-氟苯磺酰氯(0.019g, 0.10mmol)加入用 0.5mL DCM 和 DIEA(0.014g, 0.10mmol)配制的 2-间-甲基哌啶(化合物 **5C**)(0.017g, 0.097mmol)中。1 小时后判断该反应进行完全, 干燥。在二氧化硅上用 25% EtOAc 的己烷溶液洗脱, 以纯化得到的油状物。LC/MS (方法 A) Rt=4.30 分钟。MS: 334 m/z (M+H)。

**步骤 E:**

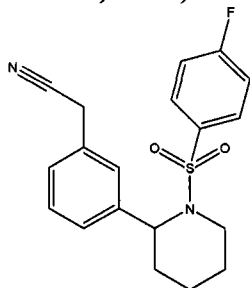
## 2-(3-(溴甲基)苯基)-1-(4-氟苯磺酰基)哌啶(化合物 5E)



将 AIBN (0.004g, 0.027mmol)和 NBS (0.058g, 0.32mmol)加入用 2mL  $\text{CCl}_4$  配制的 1-(4-氟苯磺酰基)-2-间-甲苯基哌啶(化合物 5C)(0.090g, 0.27mmol)中。在密封管中  $80^\circ\text{C}$  搅拌该混合物。在接下来的 48 小时中, 再加入两等份 NBS。这段时间结束时, 在二氧化硅上用 50% EtOAc 的己烷溶液洗脱, 以检查该反应。该材料作为  $\alpha$ -溴和甲苯基苯基哌啶的混合物使用。LC/MS (方法 A)  $R_t=4.28$  分钟。MS: 410 m/z (M+H)。

## 步骤 F:

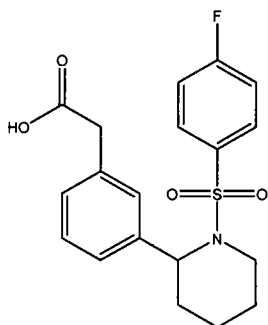
## 2-(3-(1-(4-氟苯磺酰基)哌啶-2-基)苯基)AcCN(化合物 5F)



将  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0.023g, 0.168mmol)和 NaCN (0.005g, 0.10mmol)加入用 2mL AcCN 配制的 2-(3-(溴甲基)苯基)-1-(4-氟苯磺酰基)哌啶(0.035g, 0.084mmol)中。 $80^\circ\text{C}$  搅拌该混合物 16 小时, 然后冷却至室温。通过 HPLC 用 AcCN 和水洗脱纯化标题化合物, 所用 AcCN 和水均是用 0.05%甲酸改性的。LC/MS (方法 A)  $R_t=3.86$  分钟。MS: 359 m/z (M+H)。

## 步骤 G:

## 2-(3-(1-(4-氟苯磺酰基)哌啶-2-基)苯基)乙酸 (化合物 5G)

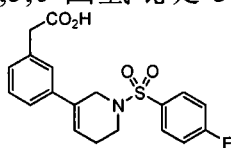


向 0.25mL 甲醇配制的 2-(3-(1-(4-氟苯磺酰基)哌啶-2-基)苯基)AcCN(化合物 5F)(0.005g, 0.014mmol)中加入 0.5mL 3N NaOH。40℃ 搅拌该反应 48 小时, 然后真空浓缩。用 1N HCl 将该碱性溶液酸化至 pH 1。将水相提取至 DCM 3X 中。该干燥材料无需进一步纯化即可使用。

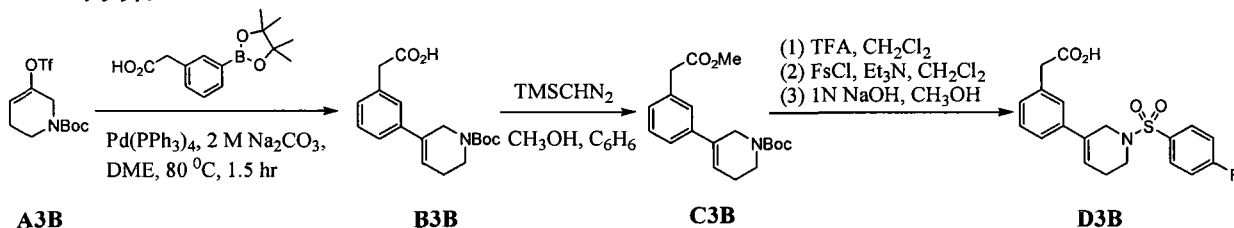
LC/MS (方法 A) Rt=3.56 分钟。MS: 378 m/z (376 m/z M-H)。

### 实施例 6

#### 2-(3-(1-(4-氟苯磺酰基)-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)苯基)乙酸 (化合物 6)

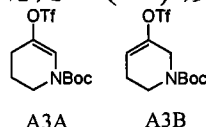


### 方案 3



步骤 A: 5-(三氟甲磺酰氧基)-3,4-二氢吡啶-1-(2H)-羧酸叔丁酯(化合物 A3A)

和 3-(三氟甲磺酰氧基)-5,6-二氢吡啶-1-(2H)-羧酸叔丁酯(化合物 A3B)

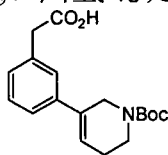


根据(Vicart, N.等, *Tetrahedron* 1996, **52**(27): 9101-10)报道的方法, 略作改动, 以合成三氟甲磺酸酯 A3A 和 A3B: 向-78℃的 LDA (购自奥德里奇公司 (Aldrich)的 2M 溶液, 14.3 ml)的 THF (50ml)溶液中逐滴加入 N-Boc-3-哌啶酮(4

g, 20 mmol)的 THF (10 ml)溶液。15 分钟后, 加入 N-苯基三氟甲磺酰亚胺(8.6 g, 24 mmol)的 THF (20 ml)溶液。反应混合物缓慢温热至室温, 并在室温下搅拌过夜。加入 0°C 的 NH<sub>4</sub>Cl 饱和溶液(15 ml)后, 用水(100 ml)稀释该混合物, 用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 萃取(3 x 100 ml)。干燥萃取物(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 蒸发, 在硅胶上用 20% EtOAc/己烷进行快速色谱。进一步在硅胶(5%, 10%和 20% EtOAc/己烷)上纯化得到黄色油状三氟甲磺酸酯 **A3A** (2.6 g, 44%)和 **A3B** (2.1 g, 35.6%)。三氟甲磺酸酯 **A3A**: <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7.15 (1H, bs), 3.45 (2H, m), 2.40 (2H, t, J=5 Hz), 1.86 (2H, m), 1.44 (9H, s)。三氟甲磺酸酯 **A3B**: <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 6.12 (1H, m), 4.0 (2H, b), 3.39 (2H, t, J=5.5 Hz), 2.26 (2H, m), 1.41 (9H, s)。

#### 步骤 A:

2-(3-(1-(叔丁氧基羰基)-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)苯基)乙酸 (化合物 **B3**)

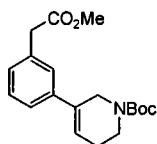


将 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (20 mg)加入用 2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.1 ml 水溶液)和 DME (1.7 ml)配制的三氟甲磺酸酯 **A3B**(100 mg, 0.34 mmol)、2-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)乙酸 (2-(3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)acetic acid)(135 mg, 0.51 mmol)的脱气混合物中。在 80°C、N<sub>2</sub>下搅拌该反应混合物 1.5 小时, 用 H<sub>2</sub>O (10 ml)稀释, 用 10% KHSO<sub>4</sub> 在 0°C 酸化, 然后用 EtOAc 萃取(3 x 10 ml)。将合并的有机层干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 蒸发, 在硅胶上用 5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 进行色谱处理, 得到黑色残留物形式的所需产物(60 mg, 56%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12.3 (1H, bs), 7.28 (3H, m), 7.17 (1H, m), 6.25 (1H, m), 4.19 (2H, b), 3.57 (2H, s), 3.46 (2H, t, J=5.5 Hz), 2.25 (2H, m), 1.42 (9H, s)。

#### 步骤 B:

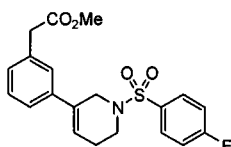
3-(3-(2-甲氧基-2-氧代乙基)苯基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(化合物 **C3B**)





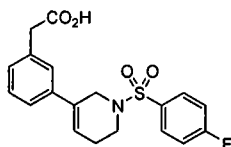
向 2-(3-(1-(叔丁氧基羰基)-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)苯基)乙酸(60 mg, 0.19 mmol)的 MeOH (0.42 ml)和 C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> (1.5 ml)溶液中加入 TMSCHN<sub>2</sub> (2 M 己烷溶液, 0.12 ml, 0.24 mmol)。室温下搅拌该反应混合物 0.5 小时。真空去除挥发性物质, 得到的残留物与 MeOH 共蒸发, 得到所需产物(60 mg, 100%), 其无需进一步纯化即可用于下一步骤。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7.30 (3H, m), 7.18 (1H, m), 6.26 (1H, m), 4.19 (2H, b), 3.70 (2H, s), 3.62 (3H, s), 3.46 (2H, t, J=6 Hz), 2.25 (2H, m), 1.43 (9H, s)。

**步骤 C:2-(3-(1-(4-氟苯磺酰基)-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)苯基)乙酸甲酯(化合物 D3A)**



向 3-(3-(2-甲氧基-2-氧代乙基)苯基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(60 mg, 0.19 mmol)的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.5 ml)溶液中加入 TFA (1.5 ml)。室温下搅拌该反应混合物 0.5 小时。真空去除挥发性物质, 得到的残留物与 CHCl<sub>3</sub> 共蒸发两次。向此胺的 TFA 盐的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2.5 ml)溶液中加入 Et<sub>3</sub>N (0.066 ml, 0.47 mmol), 然后加入对-氟苯磺酰氯(0.044 g, 0.23 mmol)。室温下搅拌过夜后, 通过加入 NaHCO<sub>3</sub> 饱和溶液(15 ml)猝灭该反应混合物。用催化量的 DMAP 室温搅拌 1 小时后, 用 EtOAc 萃取该混合物(3 x 15 ml)。用 1N HCl (15 ml)、NaHCO<sub>3</sub> 饱和溶液(15 ml)和 NaCl 饱和溶液(15 ml)洗涤合并的有机层, 然后干燥(MgSO<sub>4</sub>), 蒸发至干燥, 得到橙色残留物形式的所需产物(63 mg, 85%)。MS (m/z) 390.1 (M+H)/Rt=3.91 分钟。

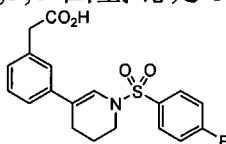
**步骤 D:2-(3-(1-(4-氟苯磺酰基)-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)苯基)乙酸甲酯(化合物 D3B)**



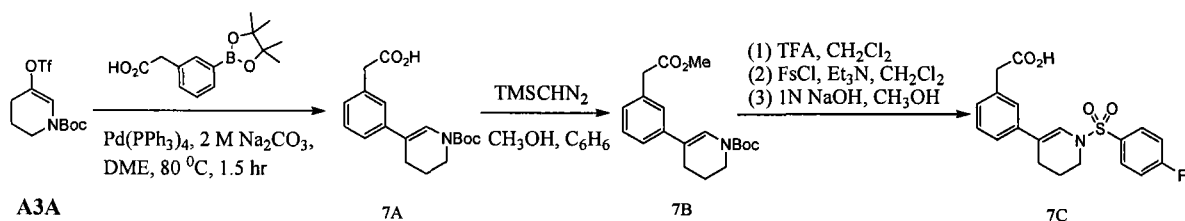
向 2-(3-(1-(4-氟苯磺酰基)-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)苯基)乙酸甲酯(0.063 g, 0.16 mmol)的 MeOH (2 ml)溶液中加入 1N NaOH (1ml), 室温下搅拌该反应混合物 4 小时, 用 0℃ 的 1N HCl 酸化, 蒸发至干燥。用 HPLC 纯化得到的残留物(柱: Phenomenex, 250 X 10 mm, 10 微米, Luna 10 $\mu$ ; 梯度: 在 16 分钟由 90%:10%:0.05% H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN/TFA 改变至 5%/95%/0.05% H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN/TFA), 得到白色固态标题化合物 36.7 mg (61%): MS (m/z) 376.1 (M+H)/Rt=3.43 分钟。

### 实施例 7

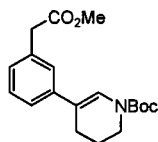
2-(3-(1-(4-氟苯磺酰基)-1,4,5,6-四氢吡啶-3-基)苯基)乙酸(化合物 7)



### 方案 4



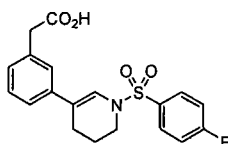
步骤 A 和 B: 5-(3-(2-甲氧基-2-氧代乙基)苯基)-3,4-二氢吡啶-1-(2H)-羧酸叔丁酯(化合物 7B)



向 2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.1 ml)和 DME(1.7 ml)配制的三氟甲磺酸酯 A3A (100 mg, 0.34 mmol)、硼酸(135 mg, 0.51 mmol)的脱气混合物中加入 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (20 mg)。在 80℃、N<sub>2</sub>下搅拌该反应混合物 1.5 小时, 用 H<sub>2</sub>O (10 ml)稀释, 用 10% KHSO<sub>4</sub>

在 0°C 酸化, 然后用 EtOAc 萃取(3 x 10 ml)。将合并的有机层干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 蒸发得到黑色残留物(100 mg)。向所得残留物的 MeOH (0.75 ml)和  $\text{C}_6\text{H}_6$  (2.6 ml) 溶液中加入  $\text{TMSCHN}_2$  (2 M 己烷溶液, 0.88 ml)。室温下搅拌该反应混合物 0.5 小时。真空去除挥发性物质。将所得残留物与 MeOH 共蒸发, 在硅胶上用 15% EtOAc/己烷进行色谱处理, 得到无色残留物形式的所需产物(44 mg, 39%)。MS (m/z) 232.1 ( $\text{M}^+$ -Boc+H)/Rt=4.25 分钟。

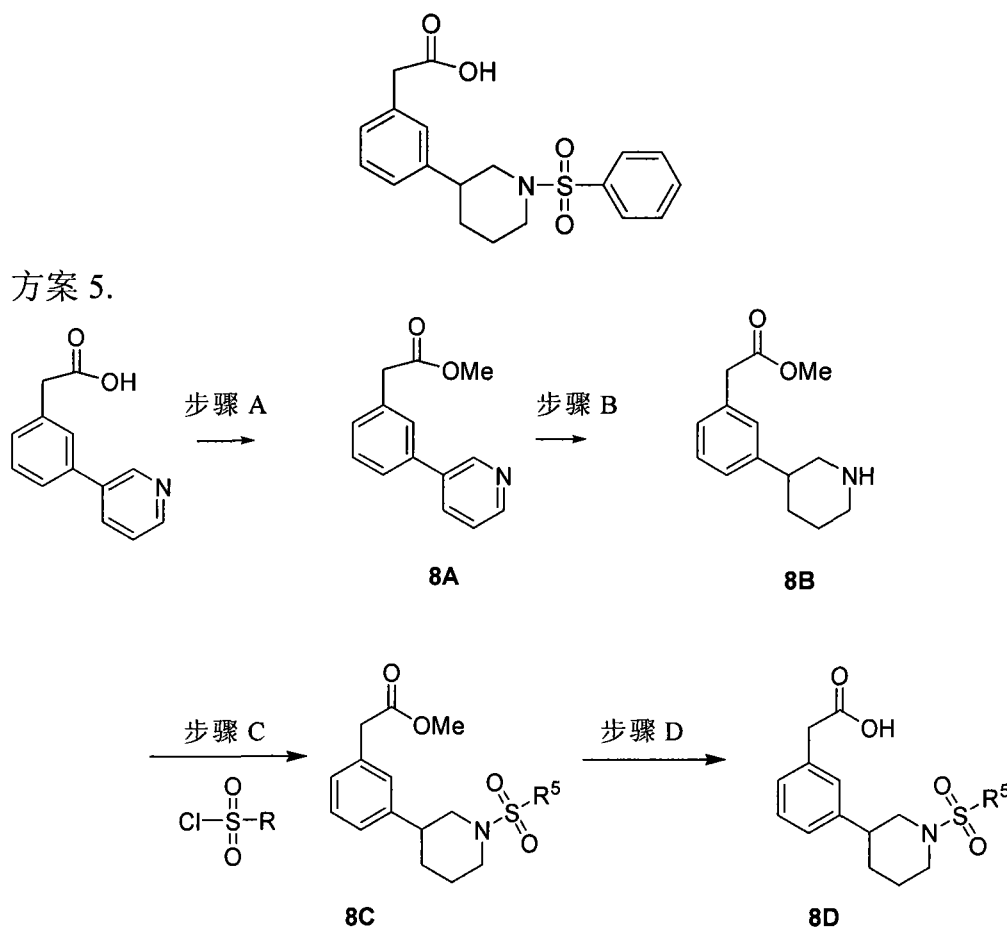
**步骤 C:2-(3-(1-(4-氟苯磺酰基)-1,4,5,6-四氢吡啶-3-基)苯基)乙酸 (化合物 7C)**



向 3-(3-(2-甲氧基-2-氧代乙基)苯基)-5,6-二氢吡啶-1-(2H)-羧酸叔丁酯(44 mg, 0.133 mmol)的  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.5 ml)溶液中加入 TFA (0.75 ml)。室温下搅拌该反应混合物 0.5 小时。真空去除挥发性物质, 得到的残留物与  $\text{CHCl}_3$  共蒸发两次。向此胺的 TFA 盐的  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (2.0 ml)溶液中加入  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.047 ml, 0.34 mmol), 然后加入对氟苯磺酰氯(0.031 g, 0.16 mmol)。室温下搅拌过夜后, 通过加入  $\text{NaHCO}_3$  饱和溶液(10 ml)猝灭该反应混合物。用催化量的 DMAP 室温搅拌 1 小时后, 用 EtOAc 萃取该混合物(3 x 10 ml)。用 1N HCl (10 ml)、 $\text{NaHCO}_3$  饱和溶液(10 ml)和 NaCl 饱和溶液(10 ml)洗涤合并的有机层, 然后干燥( $\text{MgSO}_4$ ), 蒸发至干燥, 得到残留物(44 mg)。向所得残留物的 MeOH(1 ml)溶液中加入 1N NaOH (0.25 ml)。室温下搅拌该反应混合物过夜, 用 0°C 的 1N HCl 酸化, 蒸发至干燥。用 HPLC 纯化得到的残留物(柱: Phenomenex, 250 X 10 mm, 10 微米, Luna 10 $\mu$ ; 梯度: 在 16 分钟内由 90%:10%:0.05% $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}/\text{TFA}$  改变至 5%/95%/0.05%  $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}/\text{TFA}$ ), 得到白色固态标题产物 12.9 mg (25.9%): MS (m/z) 376.1 ( $\text{M}^+$ +H)/Rt=3.53 分钟。

## 实施例 8

**2-(3-(1-(苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸 (化合物 8)**



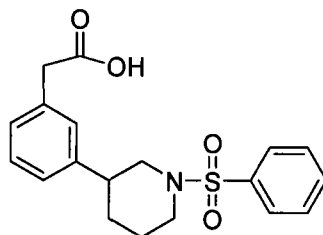
**步骤 A: 2-(3-(吡啶-3-基)苯基)乙酸甲酯(化合物 8A)**

向 2-(3-(吡啶-3-基)苯基)乙酸(400mg, 1.878mmol)的 MeOH(5ml)溶液中加入亚硫酸氯(0.205ml, 2.817mmol), 使该溶液回流 5 小时。浓缩后得到产物(0.426mg, 100%)。LC/MS Rt=2.126 分钟(方法 A); MS (m/z) 228 (M+H)。

**步骤 B: 2-(3-(哌啶-3-基)苯基)乙酸甲酯(化合物 8B)**

向该甲酯(280mg, 1.234mmol)的 MeOH (5ml)溶液中加入催化量的 PtO<sub>2</sub>。清洗该悬液 3 次, 在 1 个大气压的 H<sub>2</sub> 下搅拌过夜。通过硅藻土滤除催化剂。浓缩该混合物以去除溶剂, 获得产物 2-(3-(哌啶-3-基)苯基)乙酸甲酯(中间体 1, 287mg, 100%)。Rt=1.624 分钟(方法 A); MS (m/z) 234 (M+H)。

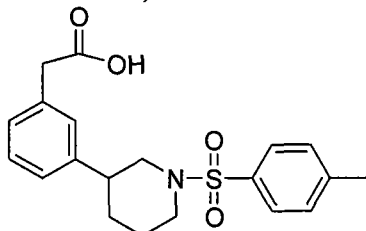
**步骤 C 和 D: 2-(3-(1-(苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸 (化合物 8D)**



向中间体 **1** (84.8mg, 0.364mmol) 的 DCM (2ml) 溶液中加入 DIEA (0.095ml, 0.546mmol), 然后加入苯磺酰氯(0.056ml, 0.437mmol)。室温下搅拌该混合物过夜。用 EtOAc/己烷进行快速柱色谱处理后得到该甲酯(63.6mg, 47%)。然后将产物溶解于 THF (1ml), 加入 1 ml 1N NaOH 水溶液。该混合物搅拌过夜。用 EtAc (15ml) 稀释, 用 1N HCl 洗涤(3 X 2ml), 用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 获得所需物质 (55.4mg, 93%)。LC/MS Rt=3.486 分钟(方法 A); MS (m/z) 360 (M+H)。

#### 实施例 9

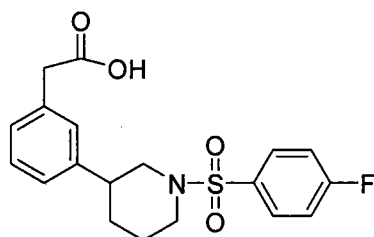
2-(3-(1-(4-甲基苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸甲酯(化合物 **9A**)和 2-(3-(1-(4-甲基苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸(化合物 **9B**)



通过与 2-(3-(1-(苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸相同的试验方案, 用 4-甲基-苯磺酰氯获得标题化合物。化合物 **9B** Rt=3.639 分钟(方法 A); MS (m/z) 374 (M+H)

#### 实施例 10

2-(3-(1-(4-氟苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸甲酯(化合物 **10A**)和 2-(3-(1-(4-氟苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸(化合物 **10B**)

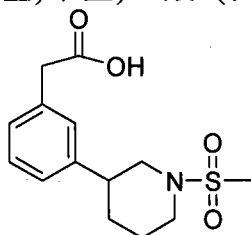


通过与 2-(3-(1-(苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸相同的试验方案, 用 4-氟-苯磺酰氯获得标题化合物。化合物 **10B** Rt=3.562 分钟(方法 A); MS (m/z) 378 (M+H)。

### 实施例 11

2-(3-(1-(甲磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸甲酯(化合物 **11A**)和

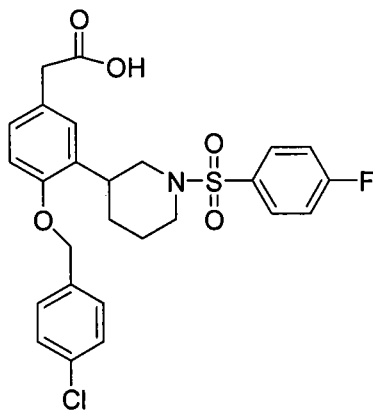
2-(3-(1-(甲磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸 (化合物 **11B**)



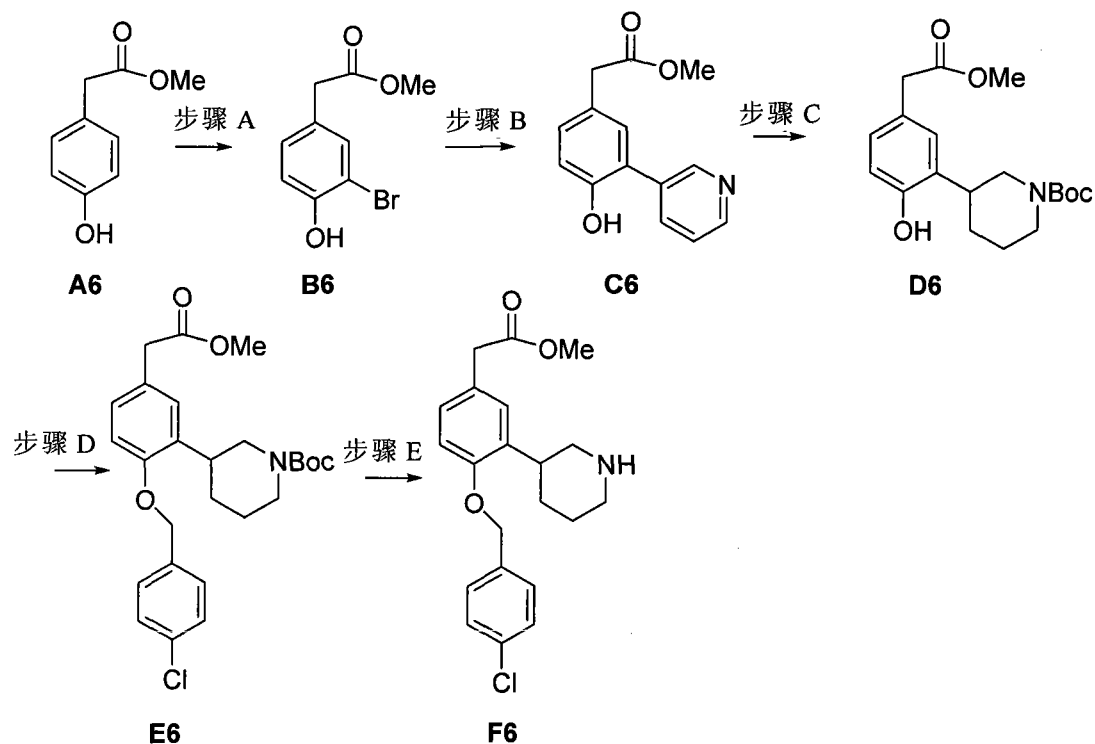
通过与 2-(3-(1-(苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸相同的试验方案, 用甲基磺酰氯获得标题化合物。Rt=2.895 分钟(方法 A); MS (m/z) 298 (M+H)。

### 实施例 12

2-(4-(4-氯苄氧基)-3-(1-(4-氟苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸甲酯(化合物 **12A**)和 2-(4-(4-氯苄氧基)-3-(1-(4-氟苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸(化合物 **12B**)



## 方案 6



## 2-(4-(4-氯苄氧基)-3-(哌啶-3-基)苯基)乙酸甲酯(F6)

## 步骤 A:

在 0°C 下, 向乙酸 4-羟基苯基甲酯(6.0g, 36mmol)的 DCM (30ml)溶液中加入 Br<sub>2</sub> (2.22ml, 43.2mmol)。30 分钟后, 将该混合物温热至室温, 在该温度下搅拌 2 小时。用 80ml DCM 稀释该混合物, 用 H<sub>2</sub>O 洗涤(3 X 20ml), 用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 得到乙酸 3-溴-4-羟基苯基甲酯(8.86g, 100%)。

## 步骤 B:

向乙酸 3-溴-4-羟基苯基甲酯(1.56g, 6.341mmol)和吡啶-3-基硼酸的混合物的 DME (15ml)溶液中加入四-三苯膦钯(366mg, 0.317mmol), 接着加入 CsF (2.89g, 19.0mmol)的水(5ml)溶液。在 85°C 加热该混合物过夜。用 EtAc(100ml)稀释该反应混合物, 用 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 饱和溶液洗涤(3 X 20ml), 用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥。在硅胶上进行柱色谱处理后得到产物(0.818g, 55%)。

**步骤 C:**

向乙酸 4-羟基-3-(吡啶-3-基)苯基甲酯(300mg, 1.234mmol)的 MeOH (2ml) 溶液中加入 1 ml 用 Et<sub>2</sub>O 配制的 1N HCl, 搅拌 5 分钟后, 抽去溶剂。将残留物溶解于 MeOH (5ml), 加入催化量的 PtO<sub>2</sub>。清洗该悬液 3 次, 在 1 个大气压的 H<sub>2</sub> 下搅拌 3 小时。通过硅藻土滤除催化剂。浓缩去除溶剂, 获得产物胺, 溶解于 DCM (4ml)。将 DIEA (0.644ml, 3.70mmol) 和 Boc 酐(404mg, 1.852mmol) 加入该溶液中。室温下搅拌该混合物过夜。在硅胶上进行快速柱色谱处理后得到产物(223mg, 50%)。

**步骤 D:**

向前一步骤产物(223mg, 0.640mmol)的 CH<sub>3</sub>CN (3ml)溶液中加入 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 和氯代苄基氯(124mg, 0.768mmol)。在 80℃ 加热该反应混合物过夜。经过快速柱色谱处理后得到所需产物(217mg, 72%), 用 4ml DCM 配制的 TFA (0.35ml) 处理。室温下搅拌 1 小时后, SM 消失, 中间体 **2** 无需进一步纯化即可使用。Rt=2.553 分钟(方法 A); MS (m/z) 374 (M<sup>+</sup>+H)。

**步骤 E:**

向中间体 **F6** (56.9mg, 0.152mmol)的 DCM (2ml)溶液中加入 DIEA (0.133ml, 0.763mmol), 然后加入 4-氟苯磺酰氯(35.6mg, 0.183mmol)。室温下搅拌该混合物 3 小时。在硅胶上进行快速柱色谱处理后得到产物(80mg, 99%)。然后将产物溶解于 THF (1ml), 加入 1 ml 1N NaOH 水溶液。该混合物搅拌过夜。用 EtOAc (15ml)稀释, 用 1N HCl 洗涤(3 X 2ml), 用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 获得最终产物(73.5 mg, 95%)。Rt=4.209 分钟(方法 A); MS (m/z) 518 (M+H)。

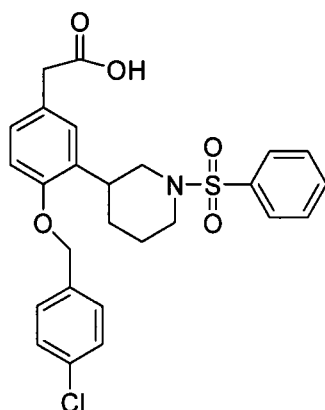
**实施例 13**

2-(4-(4-氯苄氧基)-3-(1-(苯磺酰基)吡啶-3-基)苯基)乙酸甲酯(化合物 **13A**)

和

2-(4-(4-氯苄氧基)-3-(1-(苯磺酰基)吡啶-3-基)苯基)乙酸(化合物 **13B**)

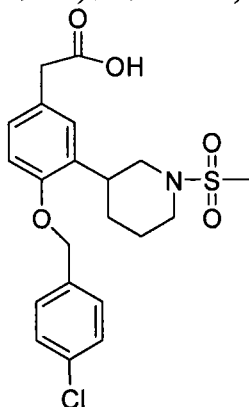




通过与 2-(4-(4-氯苄氧基)-3-(1-(4-氟苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸中所述相同的方案，用苯磺酰氯获得所需物质。化合物 **13B** LC/MS Rt=4.156 分钟(方法 A); MS (m/z) 501 (M+H)

#### 实施例 14

2-(4-(4-氯苄氧基)-3-(1-(甲磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸甲酯(化合物 **14A**)和 2-(4-(4-氯苄氧基)-3-(1-(甲磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸(化合物 **14B**)



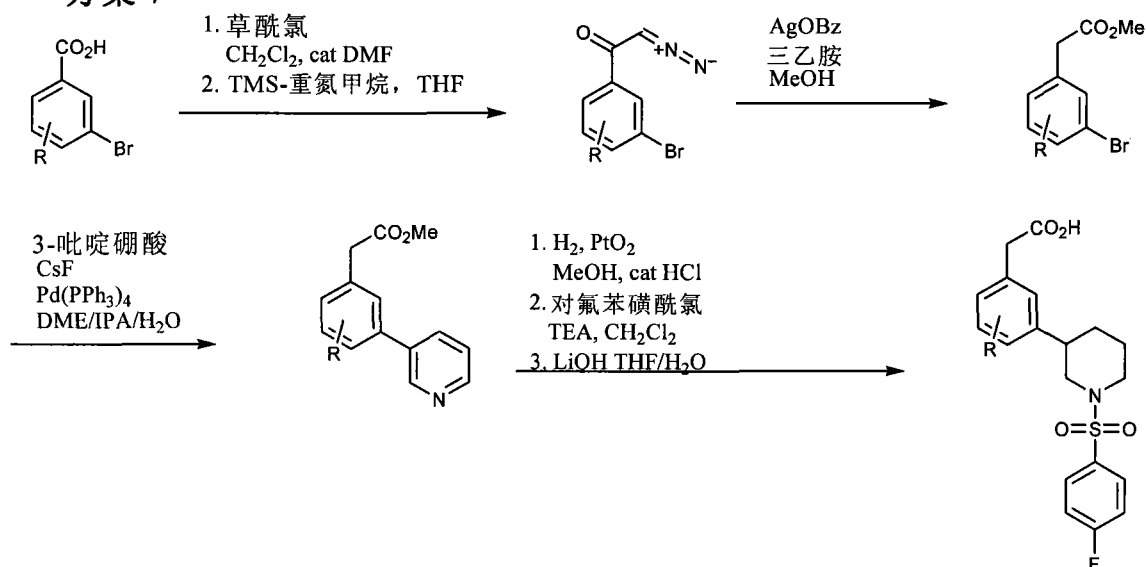
通过与 2-(4-(4-氯苄氧基)-3-(1-(4-氟苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸中所述相同的方案，用甲基磺酰氯获得所需物质。化合物 **14B** LC/MS Rt=3.699 分钟(方法 A); MS (m/z) 438 (M+H)

#### 实施例 15-20

2-(4-氯-3-(1-(4-氟苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸(化合物 **15**)和类似物

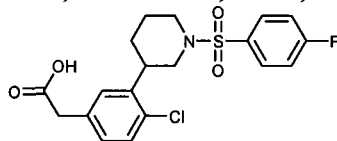
按照方案 7 制备其取代类似物。用 A-E 方案(Arndt-Eistert protocol)确认苯甲酸。然后，将该酯偶联于硼酸，然后还原并磺酰化。最后，使该酯皂化形成游离酸。

## 方案 7

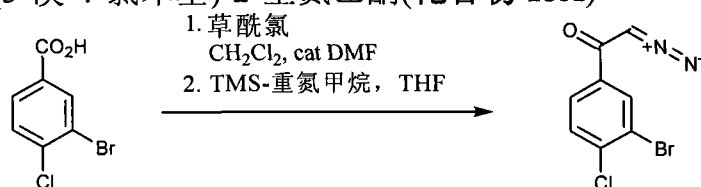


## 实施例 15

## 2-(4-氯-3-(1-(4-氟苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸 (化合物 15F)

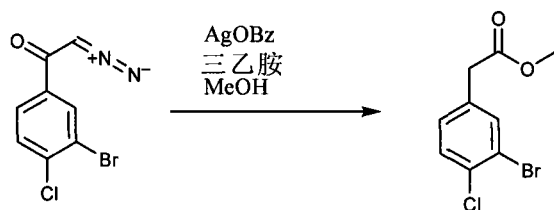


## 步骤 A: 1-(3-溴-4-氯苯基)-2-重氮乙酮(化合物 15A)



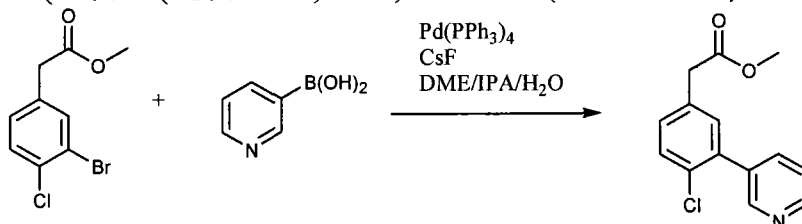
将 1.5 g 3-溴-4-氯苯甲酸(6.4 mmol, 1.0 Eq)溶解于 25 mL 无水 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中, 冷却至 -5°C(冰/盐水)。然后逐滴加入 831 μL 草酰氯(9.6 mmol, 1.5 当量), 以及 4 滴无水 DMF。将该反应温热至 25°C 过夜, 浓缩至干燥。将得到的油状物溶解于 50 mL 无水 THF, 冷却至 -5°C(冰/盐水), 通过注射器加入 7.2 mL TMS-重氮甲烷(2.0 M 的己烷溶液, 2.25 当量)。将该反应温热至 25°C 过夜, 浓缩至干燥。然后, 对得到的黄色油状物进行二氧化硅快速色谱处理(90:10 己烷:EtOAc), 以提供 930 mg 嫩黄色固体。(两步产率 58%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.95 (s, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 8.05 (m, 1H)。

## 步骤 B: 2-(3-溴-4-氯苯基)乙酸甲酯(化合物 15B)



将 930 mg 重氮酮(3.58 mmol, 1.0 当量)溶解于 35 mL 无水甲醇; 在另一圆底烧瓶中, 将 492 mg 苯甲酸银(2.15 mmol, 0.6 当量)溶解于 8 mL 无水三乙胺。然后, 在室温下通过注射器将此溶液逐滴加入重氮酮溶液中。得到的黑色溶液在室温下搅拌过夜。蒸发溶剂, 将残留物溶解于 EtOAc, 用  $\text{NH}_4\text{Cl}$  饱和水溶液(x3)和盐水(x2)洗涤, 用  $\text{MgSO}_4$  干燥, 浓缩得到 790 mg 黄色油状物。(83% 产率)。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.45 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 7.17 (近似(app)d, 1H), 7.4 (m, 1H), 7.55 (m, 1H)。

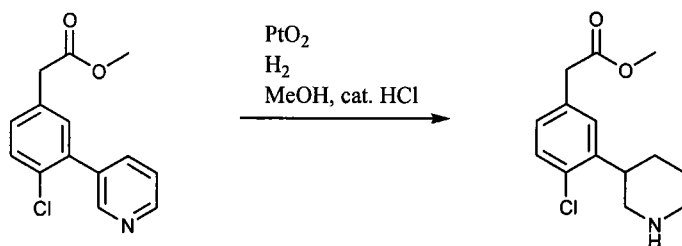
#### 步骤 C: 2-(4-氯-3-(吡啶-3-基)苯基)乙酸甲酯(化合物 15C)



向 100 mL 密封的反应烧瓶中加入 390 mg 2-(3-溴-4-氯苯基)乙酸甲酯(1.48 mmol, 1.0 当量)、279 mg 3-吡啶硼酸(1.9 mmol, 1.3 当量)、790 mg CsF (5.2 mmol, 3.5 当量)、119 mg  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.12 mmol, 0.07 当量)和 4 mL 二甲氧基乙烷、2 mL 异丙醇和 2 mL 蒸馏水。密封该反应, 加热至 115 $^\circ\text{C}$ (油浴)过夜。冷却该反应, 在 EtOAc 和盐水之间分配, 用盐水洗涤(x2)。用  $\text{MgSO}_4$  干燥和浓缩后, 对得到的油状物进行二氧化硅快速色谱处理(1:1 己烷:EtOAc), 得到 278 mg 黄色油状物。(72%产率)。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.65 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 7.27 (m, 2H), 7.4-7.55 (m, 2H), 7.85 (m, 1H), 8.65 (m, 1H), 8.78 (m, 1H)。

#### 步骤 D:

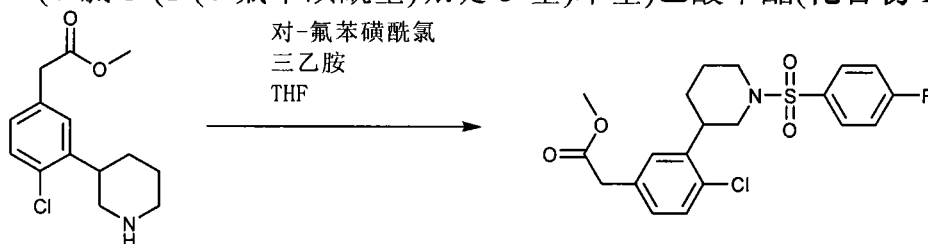
#### 2-(4-氯-3-(哌啶-3-基)苯基)乙酸甲酯(化合物 15D)



将 278 mg 2-(4-氯-3-(吡啶-3-基)苯基)乙酸甲酯(1.06 mmol, 1.0 当量)溶解于 7 mL 无水甲醇。加入约 10 mg  $\text{PtO}_2$ , 以及 4 滴浓盐酸。连接氢气球, 抽空圆底烧瓶, 回充  $\text{H}_2$  (x3), 室温搅拌 7 小时。蒸发甲醇, 用 EtOAc 稀释残留物, 用  $\text{NaHCO}_3$  饱和水溶液(x2)和盐水(x2)洗涤, 用  $\text{MgSO}_4$  干燥, 浓缩得到 265 mg 澄清油状物。(93%产率)。LC/MS (标准方法 B)。Rt=1.42 分钟, MS 269.1 (M+H)。

### 步骤 E:

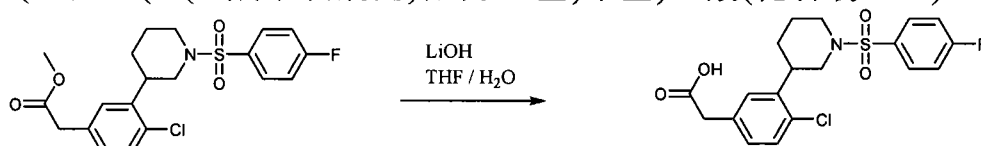
#### 2-(4-氯-3-(1-(4-氟苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸甲酯(化合物 15E)



将 100 mg 2-(4-氯-3-(哌啶-3-基)苯基)乙酸酯(0.37 mmol, 1.0 当量)溶解于 7 mL 无水  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 。加入 77  $\mu\text{L}$  三乙胺(0.56 mmol, 1.5 当量), 将该反应冷却至  $0^\circ\text{C}$ , 加入 92 mg 对-氟苯磺酰氯(0.47 mmol, 1.25 当量), 使该反应温热至  $25^\circ\text{C}$  过夜。浓缩该反应, 通过二氧化硅快速色谱(90:10 己烷:EtOAc)纯化得到 112 mg 澄清油状物。(71%产率)。LC/MS (方法 A)。Rt=3.99 分钟, MS= 426.1 (M+H)。

### 步骤 F:

#### 2-(4-氯-3-(1-(4-氟苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸(化合物 15F)

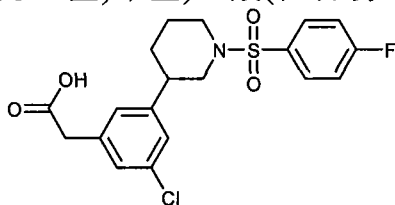


将 100 mg 该甲酯(0.24 mmol, 1.0 当量)悬浮于 5 mL 1:1 THF/ $\text{H}_2\text{O}$  中, 加入 17 mg LiOH (0.72 mmol, 3.0 当量),  $25^\circ\text{C}$  搅拌该反应过夜。然后蒸发 THF, 酸化该反应( $0^\circ\text{C}$ , 浓盐酸), 用 EtOAc 萃取(x3)。合并有机层, 用盐水洗涤, 用

MgSO<sub>4</sub>干燥,通过反相 HPLC 纯化,冻干得到 17 mg 白色无定形粉末。LC/MS (方法 B)。Rt=3.59 分钟, MS= 412.1 (M+H)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 1.56-1.85 (m, 4H), 2.07 (s, 1H), 2.23-2.40 (m, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.73 (m, 2H), 7.16 (dd, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.44-7.48 (m, 2H), 7.81-7.85 (m, 2H)。

### 实施例 16

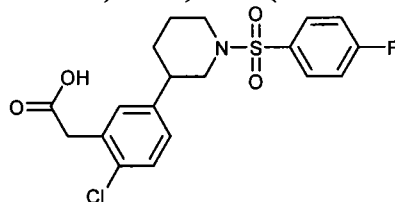
2-(3-氯-5-(1-(4-氟苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸甲酯(化合物 16A)和 2-(3-氯-5-(1-(4-氟苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸(化合物 16B):



采用与 2-(4-氯-3-(1-(4-氟苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸相同的方法从 5-氯-3-溴苯甲酸开始获得标题物质。化合物 16B LC/MS (方法 B)。Rt=3.52 分钟, MS 412.1 m/z (M+H)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 1.55 (m, 2H), 1.79 (m, 2H), 2.82 (m, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.65 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.47 (近似 t, 2H), 7.83 (近似 dd, 2H)。

### 实施例 17

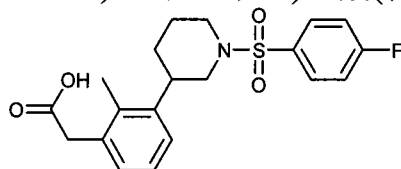
2-(2-氯-5-(1-(4-氟苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸甲酯(化合物 17A)和 2-(2-氯-5-(1-(4-氟苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸(化合物 17B)



采用与 2-(4-氯-3-(1-(4-氟苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸相同的方案从 6-氯-3-溴苯甲酸开始获得标题物质。LC/MS (方法 B)。化合物 17B Rt=3.47 分钟, MS 412.1 m/z (M+H)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 1.57 (m, 2H), 1.79 (m, 2H), 2.28 (m, 2H), 2.80 (m, 1H), 3.62 (m, 2H), 3.66 (s, 2H), 7.20 (近似 dd, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.48 (近似 t, 2H), 7.82 (m, 2H)。

### 实施例 18

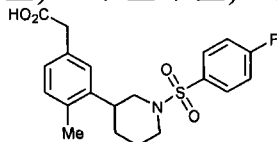
2-(3-(1-(4-氟苯磺酰基)哌啶-3-基)-2-甲基苯基)乙酸甲酯(化合物 18A)和  
2-(3-(1-(4-氟苯磺酰基)哌啶-3-基)-2-甲基苯基)乙酸(化合物 18B)



采用与 2-(4-氯-3-(1-(4-氟苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸相同的方案, 用 2-甲基-3-溴苯甲酸获得标题物质。LC/MS (方法 B)。化合物 18B Rt=3.54 分钟, MS 392.3 m/z (M+H)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 1.57 (m, 1H), 1.72 (m, 2H), 1.85 (1H), 2.22 (s, 3H), 2.30 (m, 1H), 2.35 (t, 1H), 3.05 (t, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.75 (m, 1H), 7.06 (近似 s, 3H), 7.46 (m, 2H), 7.83 (m, 2H)。

### 实施例 19

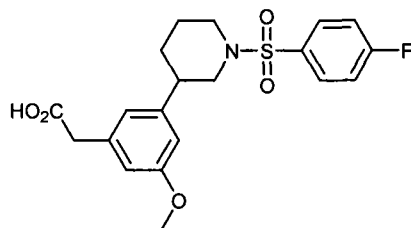
2-(3-(1-(4-氟苯磺酰基)哌啶-3-基)-4-甲基苯基)乙酸甲酯(化合物 19A)和  
2-(3-(1-(4-氟苯磺酰基)哌啶-3-基)-4-甲基苯基)乙酸(化合物 19B)



采用与 2-(4-氯-3-(1-(4-氟苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸相同的方案, 用 4-甲基-3-溴苯甲酸获得标题物质。LC/MS (方法 B)。化合物 19B Rt=33.40 分钟, MS 392.3 m/z (M+H)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 1.48-1.1.88 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 2.35 (m, 1H), 2.97 (m, 1H), 3.48 (s, 2H), 3.62 (m, 1H), 3.66 (m, 1H), 7.02 (m, 2H), 7.15 (m, 1H), 7.47 (近似 t, 1H), 7.83 (m, 1H)。

### 实施例 20

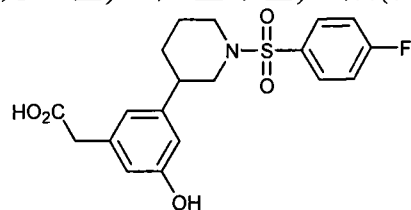
2-(3-(1-(4-氟苯磺酰基)哌啶-3-基)-5-甲氧基苯基)乙酸甲酯(化合物 20A)和  
2-(3-(1-(4-氟苯磺酰基)哌啶-3-基)-5-甲氧基苯基)乙酸(化合物 20B)



采用与 2-(4-氯-3-(1-(4-氟苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸相同的方案, 用 5-甲氧基-3-溴苯甲酸获得标题物质。LC/MS (方法 B)。化合物 **20B**  $R_t=3.51$  分钟, MS 408.1  $m/z$  ( $M+H$ )。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.55 (br m, 2H), 1.76 (m, 2H), 2.30 (近似 t, 2H), 2.75 (m, 1 H), 3.49 (s, 2H), 3.68 (br m, 2 H), 3.73 (s, 3H), 6.70 (m, 3 H), 7.45 (m, 2H), 7.82 (m, 2H)。

### 实施例 21

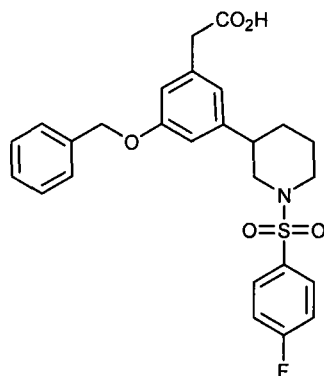
2-(3-(1-(4-氟苯磺酰基)哌啶-3-基)-5-羟基苯基)乙酸甲酯(化合物 **21A**)和 2-(3-(1-(4-氟苯磺酰基)哌啶-3-基)-5-羟基苯基)乙酸(化合物 **21B**)



在  $CH_2Cl_2$  中, 用 3.0 当量  $BBr_3$  于  $0^\circ C$  处理 2-(3-(1-(4-氟苯磺酰基)哌啶-3-基)-5-甲氧基苯基)乙酸甲酯。水相反应后, 获得白色泡沫状游离酚, 产率 92%。如 2-(4-氯-3-(1-(4-氟苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸的步骤 F 所述皂化该物质, 得到标题化合物。化合物 **21B** LC/MS (方法 B)。 $R_t=3.20$  分钟, MS 394.1  $m/z$  ( $M+H$ )。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  1.57 (br m, 2H), 1.79 (m, 2H), 2.22 (m, 2 H), 2.65 (m, 1 H), 3.30 (v 宽 s, Ar-OH), 3.40 (s, 2H), 3.62 (m, 1 H), 6.50 (m, 3H), 7.46 (m 2H), 7.82 (m, 2H)。

### 实施例 22

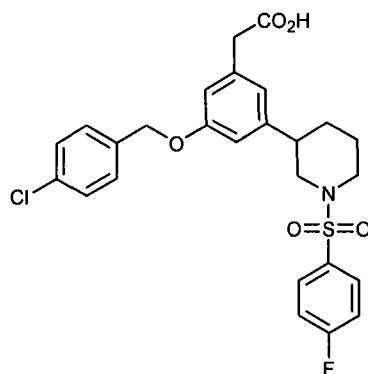
2-(3-(苄氧基)-5-(1-(4-氟苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸甲酯(化合物 **22A**)和 2-(3-(苄氧基)-5-(1-(4-氟苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸(化合物 **22B**):



在 DMF 中,  $K_2CO_3$ (2.0 当量)存在下, 用苄基溴室温处理 2-(3-(1-(4-氟苯磺酰基)哌啶-3-基)-5-羟基苯基)乙酸甲酯过夜。加入 EtOAc, 用盐水洗涤有机层(x3), 用  $MgSO_4$  干燥。过滤和减压蒸发溶剂后, 用 NaOH(1.0 当量)的 THF: 水溶液水解粗产物。室温下搅拌该反应 4 小时, 进行酸/碱处理。用 EtOAc 萃取后, 获得泡沫状所需物质。化合物 **22B** LC/MS (标准方法 B)。Rt= 3.91 分钟, MS 484.2 m/z (M+H)。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.42 (m, 1H), 1.85 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 2.26 (m, 2H), 2.88 (m, 1H), 3.61 (s, 2H), 3.78 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 6.41 (m, 1H), 6.82 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.31-7.85 (m, 8H), 7.76 (m, 1H)。

### 实施例 23

2-(3-(4-氯苄氧基)-5-(1-(4-氟苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸甲酯(化合物 **23A**)和 2-(3-(4-氯苄氧基)-5-(1-(4-氟苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸(化合物 **23B**)



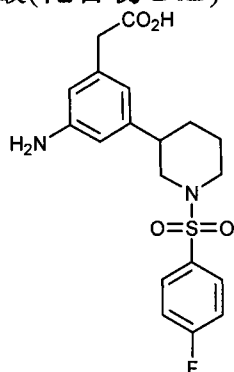
采用合成 2-(3-(苄氧基)-5-(1-(4-氟苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸的方法, 用 4-氯苄基溴获得所需物质。化合物 **23B** LC/MS (标准方法 B)。Rt=4.2 分钟, MS 516.0 m/z (M-H)。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.51 (m, 1H), 1.82 (m, 2H),



1.88 (m, 2 H), 2.26 (m, 2H), 2.78 (m, 1H), 3.61 (s, 2H), 3.78 (m, 1H), 5.05 (s, 2H), 6.77 (m, 3H), 7.43 (m, 6 H), 7.81 (m, 2H)。

### 实施例 24

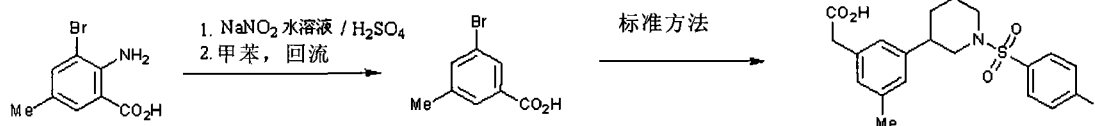
2-(3-(1-(4-氟苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸甲酯(化合物 24A)和 2-(3-(1-(4-氟苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸(化合物 24B)



使用 2-(4-氯-3-(1-(4-氟苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸的方法，从 3-溴-5-硝基苯甲酸开始合成这些化合物，然后用催化量的  $\text{PtO}_2$  在 MeOH 中、减压条件下氢化。用硅藻土过滤后，分离该物质。LC/MS (标准方法 B)。化合物 24B  $R_t=3.43$  分钟，MS 393.10 m/z (M-H)。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  1.55 (m, 2H), 1.79 (m, 2H), 2.22 (m, 2H), 2.65 (m, 1H), 3.52 (s, 2H), 3.62 (m, 2H), 6.92 (近似 t, 3H), 7.43 (近似 t, 2H), 7.77 (m, 2H)。

### 实施例 25

2-(3-(1-(4-氟苯磺酰基)哌啶-3-基)-5-甲基苯基)乙酸(化合物 25B)



#### 步骤 A:

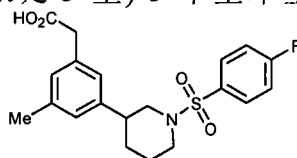
3-溴-5-甲基苯甲酸(化合物 25A)

将 2.0 g 2-氨基-3-溴-5-甲基苯甲酸(8.7 mmol, 1.0 当量)溶解于 45 mL 甲苯和 15 mL 试剂级乙醇。将该反应冷却至  $0^\circ\text{C}$ ，逐滴加入 1.5 mL 浓  $\text{H}_2\text{SO}_4$ 。分批加入 1.32 g  $\text{NaNO}_2$ ，然后在相同温度下搅拌 35 分钟，最后回流 1.5 小时。将混合物冷却至室温，用 EtOAc 和盐水稀释，用 EtOAc 萃取(x3)。合并有机相后，

用 1 M HCl(x3)、盐水(x3)洗涤, 用  $\text{MgSO}_4$  干燥。过滤和浓缩后, 获得 910 mg 黄色固体。(49%产率)。LC/MS (方法 B)。Rt=3.24 分钟, MS 215.2 m/z (M+H)。

### 步骤 B:

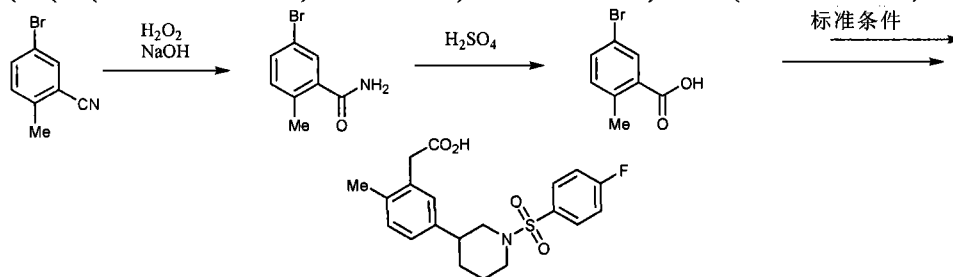
#### 2-(3-(1-(4-氟苯磺酰基)哌啶-3-基)-5-甲基苯基)乙酸(化合物 25B)



用(4-氯-3-(1-(4-氟苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸所述的方法, 由 3-溴-5-甲基苯甲酸获得标题物质。LC/MS (方法 B)。Rt=3.82 分钟, MS 392.1 m/z (M+H)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$  1.42-1.68 (m, 2H), 1.8 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.32 (m, 2H), 2.73 (m, 1H), 3.49 (s, 2H), 3.66 (m, 2H), 6.85 (m, 3H), 7.47 (近似 t, 2H), 7.85 (m, 2H)。

### 实施例 26

#### 2-(5-(1-(4-氟苯磺酰基)哌啶-3-基)-2-甲基苯基)乙酸(化合物 26B)



### 步骤 A: 5-溴-2-甲基苯甲酸

将 3.75 g 5-溴-2-甲基苯腈(19.0 mmol, 1.0 当量)溶解于 175 mL 乙醇, 加热至  $40^\circ\text{C}$ 。然后加入 70 mL 1N NaOH 水溶液, 接着加入 70 mL 10%  $\text{H}_2\text{O}_2$ , 继续加热 35 分钟。冷却后, 蒸发掉一半乙醇, 将该反应在 EtOAc 和盐水之间分配。标准处理(workup)和干燥后, 获得 3.4 g 橙黄色固体。然后, 将该物质在 30 mL 浓  $\text{H}_2\text{SO}_4$  和 60 mL  $\text{H}_2\text{O}$  中加热到  $110^\circ\text{C}$  过夜。冷却后, 用水稀释该物质, 用 EtOAc 萃取。用盐水洗涤并用  $\text{MgSO}_4$  干燥后, 获得 2.02 g 米色晶体。(两步产率 49%)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.53 (s, 3H), 7.33 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.8 (m, 1H)。  $^{13}\text{C}$  NMR ((100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  20.57, 129.54, 130.25, 131.41,

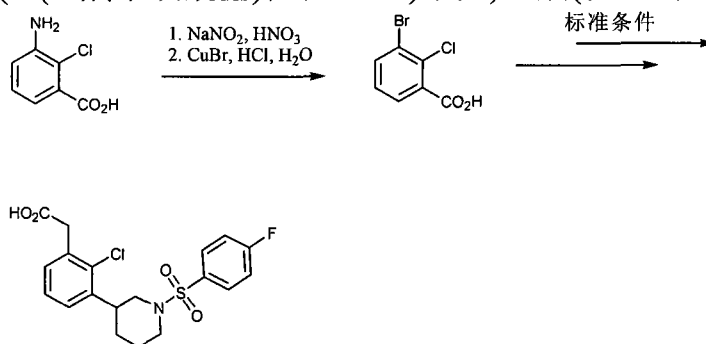
132.25, 133.46, 138.00, 167.41。

**步骤 B:2-(5-(1-(4-氟苯磺酰基)哌啶-3-基)-2-甲基苯基)乙酸(化合物 26B)**

采用 2-(4-氯-3-(1-(4-氟苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸所述的方法由 5-溴-2-甲基苯甲酸获得标题物质。LC/MS (方法 B) Rt=3.46 分钟, MS 392.2 m/z (M+H)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 1.52 (m, 1H), 1.61 (m, 1H), 1.80 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.34 (m, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.66 (m, 2H), 7.05 (m, 3H), 7.46 (m, 2H), 7.81 (m, 2H)。

实施例 27

**2-(2-氯-3-(1-(4-氟苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸(化合物 27B)**



**步骤 A:3-氨基-2-氯苯甲酸(化合物 27A)**

将 2.0 g 3-氨基-2-氯苯甲酸(11.7 mmol, 1.0 当量)溶解于 0°C 的 35 mL H<sub>2</sub>O 和 9 mL 浓 HCl。向其中逐滴加入 3 mL H<sub>2</sub>O 中溶解的 849 mg NaNO<sub>2</sub> (12.3 mmol, 1.05 当量)的溶液; 0°C 搅拌该溶液 20 分钟。在另一圆底烧瓶中, 将 1.8 g CuBr (12.9 mmol, 1.1 当量)混入 10 mL H<sub>2</sub>O 中形成浆液, 加热至 95°C。然后通过吸移管将重氮盐溶液逐滴加入 CuBr 浆液中。完成添加后, 继续加热 30 分钟, 反应冷却至室温时, 萃取至 EtOAc 中, 用盐水洗涤, 干燥浓缩物, 得到 2.25 g 粘稠褐色胶质物。LC/MS (方法 B, 负模式)。Rt=2.96 分钟, MS 234.3 m/z (M-H)。

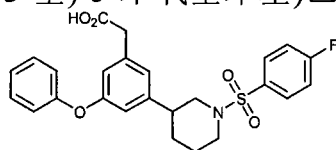
**步骤 B:2-(2-氯-3-(1-(4-氟苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸 (化合物 27B)**

用 2-(4-氯-3-(1-(4-氟苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸所述的方法, 由 3-氨基-2-氯苯甲酸获得标题物质。LC/MS (方法 B)。Rt=3.56 分钟, MS 412.0 m/z

(M+H)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 1.56-1.85 (m, 4H), 2.07 (s, 1H), 2.23-2.40 (m, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.73 (m, 2H), 7.24 (m, 3H), 7.42 (近似 t, 2H), 7.83 (m, 2H)。

### 实施例 28

2-(3-(1-(4-氟苯磺酰基)哌啶-3-基)-5-苯氧基苯基)乙酸(化合物 28A)和  
2-(3-(1-(4-氟苯磺酰基)哌啶-3-基)-5-苯氧基苯基)乙酸(化合物 28B)

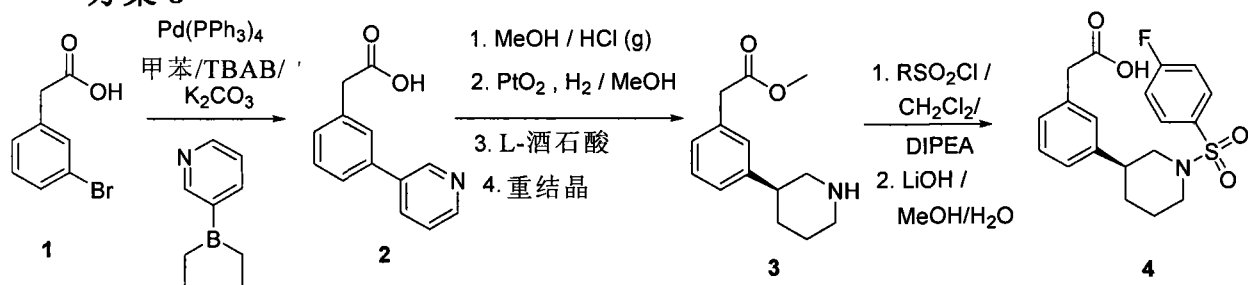


将 2-(3-(1-(4-氟苯磺酰基)哌啶-3-基)-5-羟基苯基)乙酸甲酯(400 mg, 0.97 mmol, 1.0 当量)溶解于 10 mL 无水 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>。向其中加入 236 mg PhB(OH)<sub>2</sub> (1.94 mmol, 2.0 当量)、176 mg 无水 Cu(OAc)<sub>2</sub> (0.97 mmol, 1.0 当量)、338 μL 二异丙胺(1.94 mmol, 2.0 当量)和一抹刀尖的 4Å 分子筛。然后,在氩气下,室温搅拌该反应 48 小时。过滤后,用盐水洗涤,干燥和浓缩,对得到的黑色残留物施以普通皂化条件,产生标题化合物 28B。LC/MS (方法 B)。Rt=3.99 分钟, MS 470.10 m/z (M+H)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 1.52 (br s, 2H), 1.79 (m, 2H), 2.31 (m, 2H), 2.77 (s, 1H), 3.52 (s, 2H), 3.65 (m, 2H), 6.75 (m, 1H), 6.83 (m, 1H), 6.93 (m, 1H), 6.99 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.47 (m, 2H), 7.82 (m, 2H)。

### 实施例 29

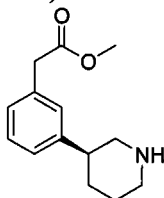
(S)-2-(3-(1-(4-氟苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸(化合物 29C)和  
(R)-2-(3-(1-(4-氟苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸(化合物 29D)

#### 方案 8



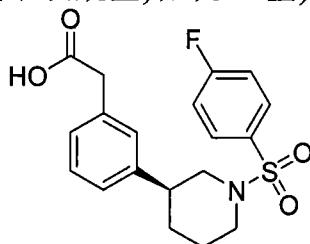
**步骤 A:2-(3-(吡啶-4-基)苯基)乙酸(化合物 29A)**

向干燥的三颈反应烧瓶中加入 3-溴苯乙酸(1.10g, 46.6 mmol)、溴化四丁铵(TBAB, 1.3g, 4.01mmol)、二乙基-(3-吡啶基)硼烷(6.83g, 46.4 mmol)和甲苯(60mL)。搅拌得到的悬液 15 分钟, 然后加入  $K_2CO_3$  (19.12g, 138.4mmol)的  $H_2O$  (60mL)溶液。最后, 加入四(三苯膦)钯(0)(0.36g, 0.31mmol)在甲苯(5mL)中的浆液, 在油浴上将该悬液加热到  $84^\circ C$ , 回流 16 小时。冷却该反应混合物, 转移到分离漏斗中。分离有机层(20mL), 用  $CH_2Cl_2$  (2 x100mL)洗涤水层, 酸化, 用  $CH_2Cl_2$  (2 x100mL)洗涤, 真空浓缩得到盐糊。完全干燥, 浓缩后用甲醇萃取得到 9.83 g 产物。MS 214.1m/z (M+H)。

**步骤 B:(S)-2-(3-(哌啶-3-基)苯基)乙酸甲酯(化合物 29B)**

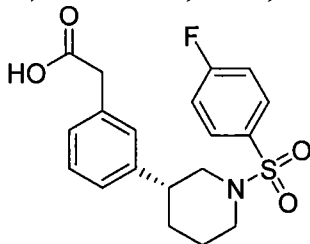
将粗产物 2-(3-(吡啶-4-基)苯基)乙酸收集到 MeOH (80mL)中, 鼓泡通入氯化氢气体, 直到气体吸收停止-淡黄色溶液变成褐色。MS 228.09 m/z(M+H)。过滤该酯产物, 去除残留盐。将该溶液转移到 PARR 氢化瓶中, 加入氧化铂(IV)催化剂(300mg), 以 10 psi( $H_2$ )帕尔(Parr)振荡 12 小时。通过硅藻土垫过滤该悬液, 浓缩得到粗制的油状产物(8.04g)。将其收集到  $CH_2Cl_2$  (300mL)中, 加入 1.0M NaOH (150mL)以获得碱性 pH。分离有机层, 用无水  $Na_2SO_4$  干燥, 然后真空浓缩得到 5.7 g 琥珀色油状产物。

将 L-酒石酸(1.2g, 8.02mmol)的 MeOH(7mL)溶液加入上述产物(1.7g, 7.29mmol)的 MeOH (3 mL)溶液中, 加热到  $70^\circ C$ 。搅拌 20 分钟, 通过加入  $H_2O$  (4.5mL)形成澄清溶液。通过搅拌缓慢冷却。14 小时后, 过滤晶体得到白色粉末(1.2g)。从 18 mL MeOH- $H_2O$  中重结晶, 得到纯产物(411mg)。将 500 mg 这种产物游离碱化, 得到 222 mg 产物 3(在手性 LC 柱上分析得到纯度为 98.6%ee)。将母液游离碱化, 类似地用 D-酒石酸处理得到相应的对映异构体, 纯度为 99.6%ee。

**步骤 C:(S)-2-(3-(1-(4-氟苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸(化合物 29C)**

将(S)-2-(3-(哌啶-3-基)苯基)乙酸甲酯(3, 222mg, 0.95mmol)和 N,N-二异丙基乙胺(0.5mL, 2.85mmol)收集到 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3mL)中, 在冰浴上冷却至 0°C。向其中加入 4-氟苯磺酰氯(203.7mg, 1.05mmol)的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1 mL)溶液。温热至室温。2 小时后, 用 EtOAc(60mL)稀释该反应, 用盐水(30mL)洗涤, 干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 浓缩成油状产物(366mg)。用热 MeOH 重结晶, 形成针状物(熔点 100.57°C)。LC/MS (方法 A) MS 393.2 m/z (M+H), (Rt=4.023 分钟)。

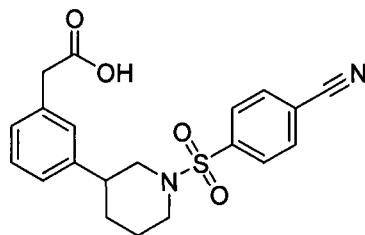
将结晶酯(160mg, 0.409mmol)和氢氧化锂(50mg, 过量)悬浮于 THF-H<sub>2</sub>O 混合物(1:2)中, 搅拌 4 小时。然后用 EtOAc (60mL)稀释该混合物, 用 1.0M HCl 中和至 pH<7, 用盐水洗涤。然后干燥该溶液, 浓缩得到结晶产物(109.7mg)。LC/MS (方法 A) MS m/z 378.1 (M+H), Rt=3.47 分钟)。

**(R)-2-(3-(1-(4-氟苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸(化合物 29D)**

按照 S-对映异构体(4)所述的方法, 但在手性盐形成步骤中用 D-酒石酸替代 S-酒石酸, 以制备(R)-2-(3-(1-(4-氟苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸(5)。LC/MS (方法 A) MS m/z 378.1 (M+H), (Rt=3.426 分钟)。

**实施例 30**

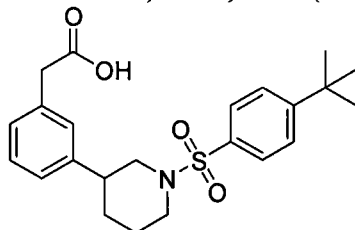
2-(3-(1-(4-氟苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸甲酯(化合物 30A)和 2-(3-(1-(4-氟苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸(化合物 30B)



利用与 2-(3-(1-(苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸相同的实验方案,用 4-氰基苯磺酰氯获得标题化合物。化合物 **30B** LC/MS (方法 A)  $R_t=3.467$  分钟, MS (m/z) 385 (M+H)。

### 实施例 31

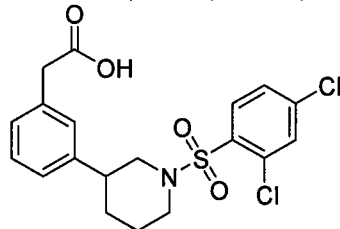
2-(3-(1-(4-叔丁基苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸甲酯(化合物 **31A**)和 2-(3-(1-(4-叔丁基苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸(化合物 **31B**)



利用与 2-(3-(1-(苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸相同的实验方案,用 4-叔丁基苯磺酰氯获得标题化合物。LC/MS (方法 A)  $R_t=4.110$  分钟, MS (m/z) 416 (M+H)。

### 实施例 32

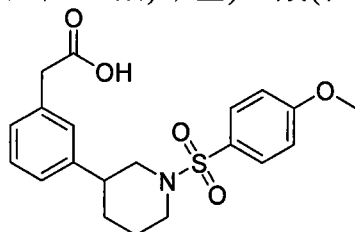
2-(3-(1-(2,4-二氯苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸甲酯(化合物 **32A**)和 2-(3-(1-(2,4-二氯苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸(化合物 **32B**)



利用与 2-(3-(1-(苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸相同的实验方案,用 2,4-二氯苯磺酰氯获得标题化合物。化合物 **32B** LC/MS (方法 A)  $R_t=3.921$  分钟, MS (m/z) 428 (M+H)。

### 实施例 33

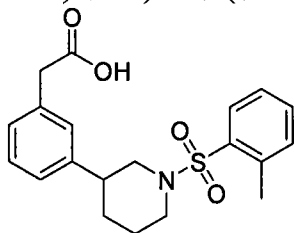
2-(3-(1-(4-甲氧基苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸甲酯(化合物 33A)和  
2-(3-(1-(4-甲氧基苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸(化合物 33B)



利用与 2-(3-(1-(苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸相同的实验方案,用 4-甲氧基苯磺酰氯获得标题化合物。化合物 33B LC/MS (方法 A) Rt=3.518 分钟, MS (m/z) 390 (M+H)。

### 实施例 34

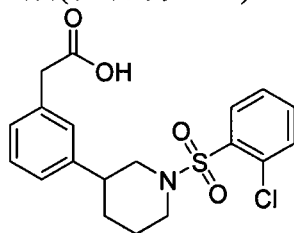
2-(3-(1-(邻-甲苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸甲酯(化合物 34A)和  
2-(3-(1-(邻-甲苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸(化合物 34B)



利用与 2-(3-(1-(苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸相同的实验方案,用 2-甲基苯磺酰氯获得标题化合物。LC/MS (方法 A) 化合物 34B Rt=3.614 分钟, MS (m/z) 374 (M+H)。

### 实施例 35

2-(3-(1-(2-氯苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸甲酯(化合物 35A)和 2-(3-(1-(2-氯苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸(化合物 35B)



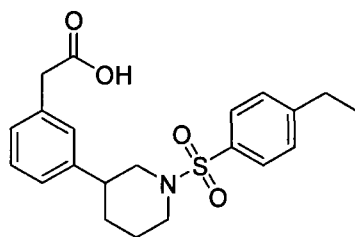
利用与 2-(3-(1-(苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸相同的实验方案,用 2-氯苯



磺酰氯获得标题化合物。化合物 **35B** LC/MS (方法 A)  $R_t=3.659$  分钟, MS (m/z) 394 (M+H)。

### 实施例 36

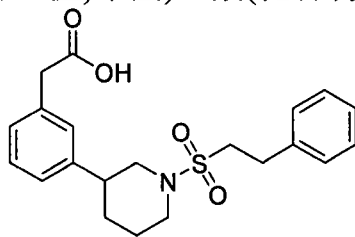
2-(3-(1-(4-乙基苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸甲酯(化合物 **36A**)和 2-(3-(1-(4-乙基苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸(化合物 **36B**)



利用与 2-(3-(1-(苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸相同的实验方案, 用 4-乙基苯磺酰氯获得标题化合物。化合物 **36B** LC/MS (方法 A)  $R_t=3.849$  分钟, MS (m/z) 388 (M+H)。

### 实施例 37

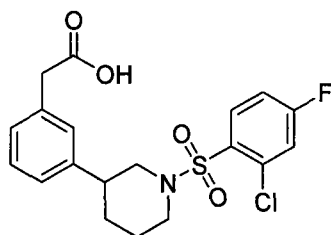
2-(3-(1-(苯乙基磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸甲酯(化合物 **37A**)和 2-(3-(1-(苯乙基磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸(化合物 **37B**)



利用与 2-(3-(1-(苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸相同的实验方案, 用苯乙基磺酰氯获得标题化合物。化合物 **37B** LC/MS (方法 A)  $R_t=3.628$  分钟, MS (m/z) 388 (M+H)。

### 实施例 38

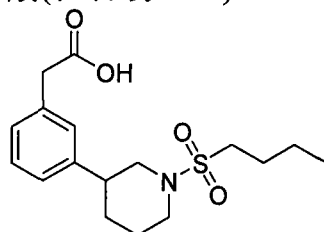
2-(3-(1-(2-氯-4-氟苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸甲酯(化合物 **38A**)和 2-(3-(1-(2-氯-4-氟苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸(化合物 **38B**)



利用与 2-(3-(1-(苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸相同的实验方案,用 2-氯-4-氟苯磺酰氯获得标题化合物。化合物 **38B** LC/MS (方法 A) Rt=3.696 分钟, MS (m/z) 412 (M+H)。

### 实施例 39

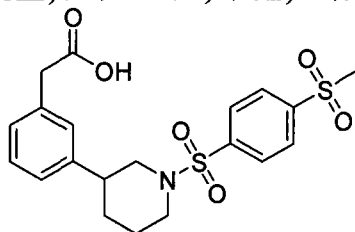
2-(3-(1-(丁基磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸甲酯(化合物 **39A**)和 2-(3-(1-(丁基磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸(化合物 **39B**)



利用与 2-(3-(1-(苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸相同的实验方案,用 4-丁基磺酰氯获得标题化合物。化合物 **39B** LC/MS (方法 A) Rt=3.454 分钟, MS (m/z) 340 (M+H)。

### 实施例 40

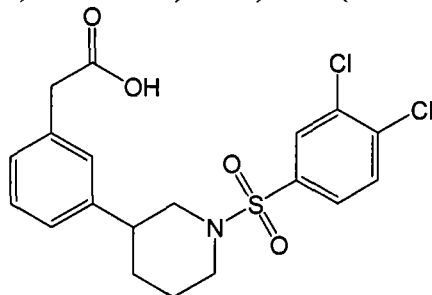
2-(3-(1-(4-(甲磺酰基)苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸甲酯(化合物 **40A**)和 2-(3-(1-(4-(甲磺酰基)苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸(化合物 **40B**)



利用与 2-(3-(1-(苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸相同的实验方案,用(甲基磺酰基)苯磺酰氯获得标题化合物。化合物 **40B** LC/MS (方法 A) Rt=3.293 分钟, MS (m/z) 438 (M+H)。

## 实施例 41

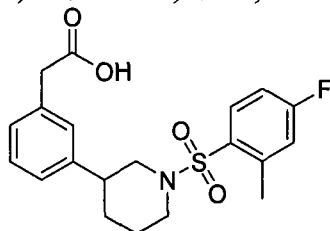
2-(3-(1-(3,4-二氯苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸甲酯(化合物 41A)和  
2-(3-(1-(3,4-二氯苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸(化合物 41B)



利用与 2-(3-(1-(苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸相同的实验方案,用 3,4-二氯苯磺酰氯获得标题化合物。化合物 41B LC/MS (方法 A) Rt=3.928 分钟, MS (m/z) 428 (M+H)。

## 实施例 42

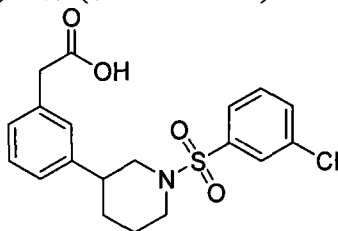
2-(3-(1-(4-氟-2-甲基苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸甲酯(化合物 42A)和  
2-(3-(1-(4-氟-2-甲基苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸(化合物 42B)



利用与 2-(3-(1-(苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸相同的实验方案,用 2-甲基-4-氟苯磺酰氯获得标题化合物。化合物 42B LC/MS (方法 A) Rt=3.686 分钟, MS (m/z) 392 (M+H)。

## 实施例 43

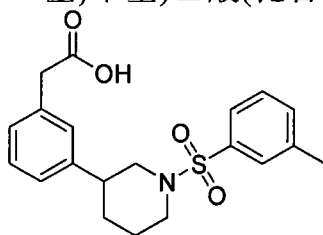
2-(3-(1-(3-氯苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸甲酯(化合物 43A)和 2-(3-(1-(3-氯苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸(化合物 43B)



利用与 2-(3-(1-(苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸相同的实验方案,用 3-氯苯磺酰氯获得标题化合物。化合物 **43B** LC/MS (方法 A) Rt=3.706 分钟, MS (m/z) 394 (M+H)。

#### 实施例 44

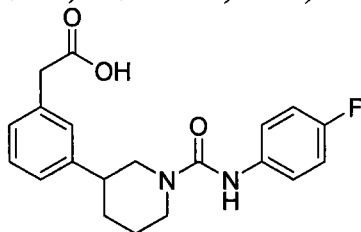
2-(3-(1-(间-甲苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸甲酯(化合物 **44A**)和 2-(3-(1-(间-甲苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸(化合物 **44B**)



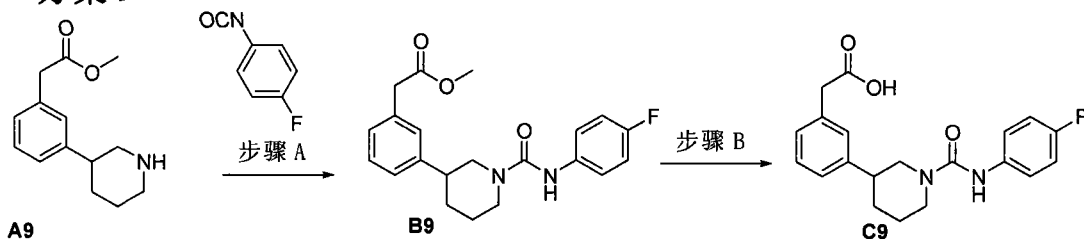
利用与 2-(3-(1-(苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸相同的实验方案,用 3-甲基苯磺酰氯获得标题化合物。化合物 **44B** LC/MS (方法 A) Rt=3.654 分钟, MS (m/z) 374 (M+H)。

#### 实施例 45

2-(3-(1-(4-氟苯基氨甲酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸(化合物 **45B**)



#### 方案 9



步骤 A: 2-(3-(1-(4-氟苯基氨甲酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸甲酯(化合物 **45A**)

向 100 mg (0.429 mmol, 1.0 当量) 2-(3-(哌啶-3-基)苯基)乙酸甲酯(**A9**)的 EtOAc(5 ml)溶液中加入 1.2 当量 1-氟-4-异氰酸基苯(0.514 mmol, 70.5 mg)和 2.0

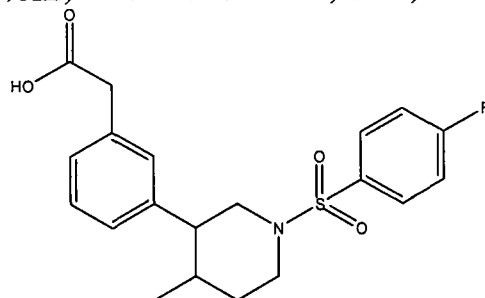
当量(0.120 ml)三乙胺。用 300 W 微波将该反应加热至 150℃ 10 分钟。用水洗涤反应混合物 3 次。用 EtOAc 萃取合并的水相。用盐水洗涤合并的有机相，用硫酸钠干燥，在 RotorVap 上浓缩至干燥。产量=160 mg 粗制的 2-(3-(1-(4-氟苯基氨甲酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸甲酯，呈橙色油状。MS (m/z) 371 (M+H)

**步骤 B:2-(3-(1-(4-氟苯基氨甲酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸甲酯(化合物 45B)**

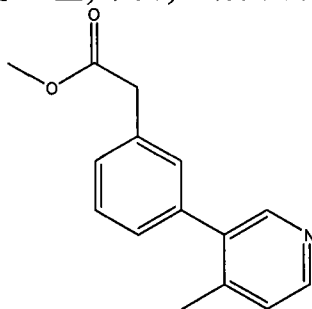
将来自步骤 A 的粗制的 2-(3-(1-(4-氟苯基氨甲酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸甲酯溶解于 THF (3 ml)，加入 KOH 水溶液(1.0 N, 3 ml)。搅拌该反应 4 小时。用 1.0 N 盐酸将该反应酸化至 pH 2-4，用 EtOAc 萃取。用盐水洗涤有机萃取物，用硫酸钠干燥，浓缩至干燥。粗产量=185 mg (0.52 mmol, >100%)。通过 HPLC 用 0.05%甲酸改性剂纯化最终产物。最终产量=29.35 mg (0.08 mmol)。LC/MS (方法 A) Rt=3.274 分钟。MS (m/z) 357 (M+H)

**实施例 46**

**2-(3-(1-(4-氟苯磺酰基)-4-甲基哌啶-3-基)苯基)乙酸(化合物 46D)**



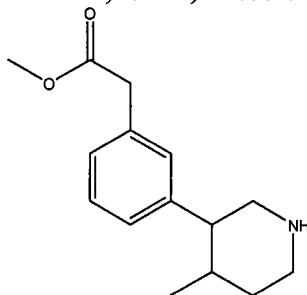
**步骤 A:2-(3-(4-甲基吡啶-3-基)苯基)乙酸甲酯(化合物 46A)**



向用 0.5mL DME 和 0.25mL 水配制的 3 苯基乙酸硼酸酯(0.15g, 0.57 mmol) 中加入 4-甲基 3-溴吡啶(0.119g, 0.69mmol)、碳酸钠(0.121g, 1.14mmol)和四三苯磷钯(0.032g, 0.028mmol), 90℃ 搅拌 3 小时。过滤除去碱，真空去除溶剂。将得到的物质重新悬浮于 MeOH (5mL)中，鼓泡通入 HCl(g)。蒸发去除溶剂，

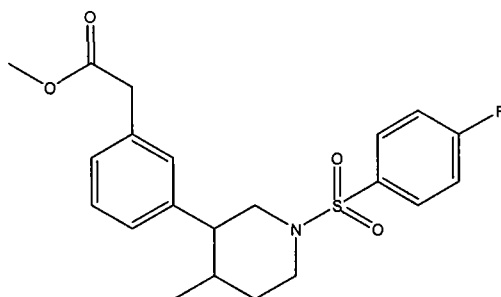
将物质收集到水中，用 DCM 萃取两次。将 pH 提高到 14，用 DCM 萃取水相 3 次。干燥合并的碱性萃取物，得到的物质无需进一步纯化即可使用。LC/MS (方法 A) Rt=1.97 分钟，MS: 242 m/z. (M+H)

**步骤 B: 2-(3-(4-甲基哌啶-3-基)苯基)乙酸甲酯(化合物 46B)**



向 2-(3-(4-甲基哌啶-3-基)苯基)乙酸甲酯(0.060g, 0.25mmol)的 MeOH (3mL) 溶液中加入催化量的 PtO<sub>2</sub>。对该混合物抽气三次，用 H<sub>2</sub> 冲洗。在气球压力下搅拌该混合物 16 小时，通过 LC/MS 判断此时反应进行完全(也观察到少量过度还原)。过滤除去催化剂，真空去除溶剂。标题化合物无需进一步纯化即可使用。LC/MS (方法 A) Rt 2.01 分钟，MS:248 m/z. (M+H)。

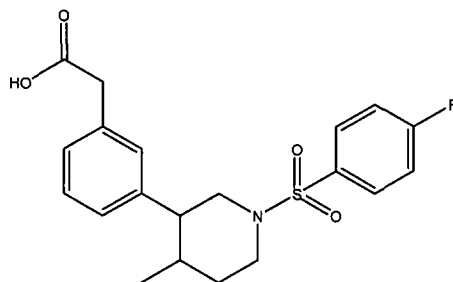
**步骤 C: 2-(3-(1-(4-氟苯磺酰基)-4-甲基哌啶-3-基)苯基)乙酸甲酯(化合物 46C)**



向 1mL DCM 中的 2-(3-(4-甲基哌啶-3-基)苯基)乙酸甲酯(0.036g, 0.14mmol) 中加入 DIEA (0.036g, 0.28mmol)和 4-氟苯磺酰氯(0.029g, 0.15mmol)。搅拌该反应 16 小时，然后进行干燥和 HPLC 纯化，HPLC 纯化中用 0.05%甲酸改性的 AcCN/水洗脱。LC/MS (方法 A) Rt 4.11 分钟，MS:406 m/z (M+H)。

**步骤 D:**

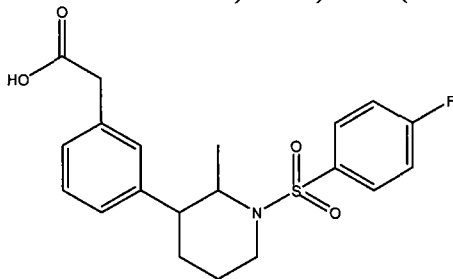
**2-(3-(1-(4-氟苯磺酰基)-4-甲基哌啶-3-基)苯基)乙酸(化合物 46D)**



向 2mL MeOH 中的 2-(3-(1-(4-氟苯磺酰基)-4-甲基哌啶-3-基)苯基)乙酸甲酯(0.008g, 0.02mmol)中加入 1mL 3N NaOH。搅拌该反应 16 小时。用 1N HCl 酸化至 pH 1, 然后干燥。将标题化合物萃取至 DCM 中, 无需进一步纯化即可使用。LC/MS (方法 A) Rt 3.69 分钟, MS:391 m/z (390 m/z 负离子)。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.8-7.85 (2H, m); 7.1-7.3 (6H, m); 3.65 (3H, s); 3.2-3.35 (2H, m); 3.1-3.18 (2H, m); 2.95-3.05 (1H, m); 1.95-2.05 (1H, m); 2.8-2.9 (1H, m); 2.6-2.7 (1H, m); 0.7 (0.3H, d J=15Hz); 0.6 (2.7H, d J=15Hz)。

#### 实施例 47

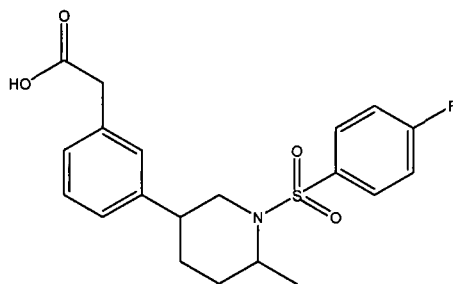
2-(3-(1-(4-氟苯磺酰基)-2-甲基哌啶-3-基)苯基)乙酸甲酯(化合物 47A)和 2-(3-(1-(4-氟苯磺酰基)-2-甲基哌啶-3-基)苯基)乙酸(化合物 47B)



使用 2-甲基-3-溴吡啶, 采用相同的方案(步骤 A-D)制备 2-(3-(1-(4-氟苯磺酰基)-2-甲基哌啶-3-基)苯基)乙酸。LC/MS (方法 A) Rt 3.64 分钟; MS:391 m/z (390 m/z 负离子)。

#### 实施例 48

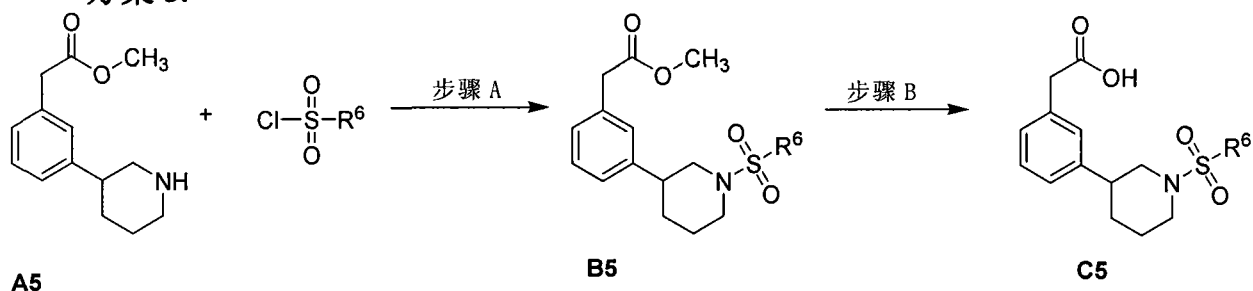
2-(3-(1-(4-氟苯磺酰基)-6-甲基哌啶-3-基)苯基)乙酸甲酯(化合物 48A)和 2-(3-(1-(4-氟苯磺酰基)-6-甲基哌啶-3-基)苯基)乙酸(化合物 48B)



使用 6-甲基-3-溴吡啶, 采用与制备 **46D** 相同的方法制备 2-(3-(1-(4-氟苯磺酰基)-6-甲基哌啶-3-基)苯基)乙酸(步骤 A-D)。LC/MS (方法 A) Rt 3.64 分钟; MS:391 m/z (390 m/z 负离子)。

#### 实施例 49

##### 方案 5.



##### 步骤 A 的总步骤:

向 100 mg (0.429 mmol, 1.0 当量)2-(3-(哌啶-3-基)苯基)乙酸甲酯(**A5**)的 DCM (4 ml)溶液中加入 1.2 当量磺酰氯和 2.5-10 当量(150-三乙胺)。室温下搅拌该反应 12-18 小时。在 RotorVap 上将该反应混合物浓缩至干燥。将残留物提取到 EtOAc 中, 用水和盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 浓缩至干燥。收集粗产物, 直接进行下一步骤。

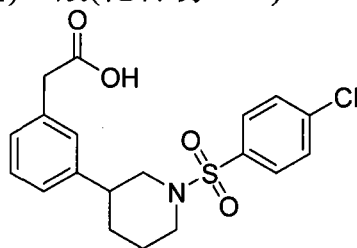
##### 步骤 B 的总步骤:

将步骤 A 的中间体溶解于 THF (2-3 ml), 并加入 KOH 水溶液(1.0 N, 3 ml)。搅拌该反应 30 分钟至 12 小时, 直到水解完全。用 1.0 N 盐酸将该反应酸化至 pH 2-4, 用 EtOAc 萃取。用盐水洗涤有机萃取物, 用硫酸钠干燥, 浓缩至干燥。用 HPLC 纯化最终产物。

#### 实施例 49



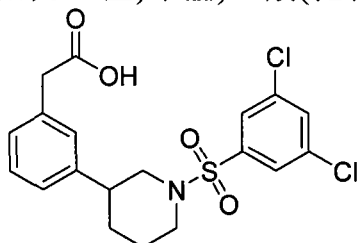
2-(3-(1-(4-氯苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸甲酯(化合物 49A)和 2-(3-(1-(4-氯苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸(化合物 49B):



利用制备 2-(3-(1-(苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸的步骤 A 和步骤 B 的总实验方案, 但使用 4-氯苯磺酰氯以获得标题化合物。粗产量=81 mg (0.206 mmol, 两步产率 48%)。粗产物化合物 49B 用 HPLC 纯化, 其中使用 0.05%TFA 改性剂。最终产量=26.1 mg (0.066 mmol)。LC/MS (方法 A) Rt=3.792 分钟, MS (m/z) 394 (M+H)。

#### 实施例 50

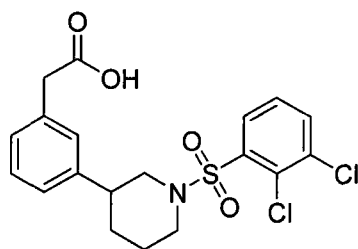
2-(3-(1-(3,5-二氯苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸甲酯(化合物 50A)和 2-(3-(1-(3,5-二氯苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸(化合物 50B):



利用制备 2-(3-(1-(苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸的步骤 A 和步骤 B 的总实验方案, 但使用 3,5-二氯苯磺酰氯, 以获得标题化合物。化合物 50B:粗产量=150 mg (0.35 mmol, 两步产率 81.6%)。粗产物用 HPLC 纯化, 其中使用 0.05%TFA 改性剂。最终产量=15 mg (0.035 mmol)。LC/MS (方法 A) Rt=3.993 分钟, MS (m/z) 428 (M+H)。

#### 实施例 51

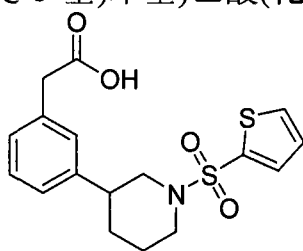
2-(3-(1-(2,3-二氯苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸甲酯(化合物 51A)和 2-(3-(1-(2,3-二氯苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸(化合物 51B)



利用制备 2-(3-(1-(苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸的步骤 A 和步骤 B 的总实验方案，但使用 3,5-二氯苯磺酰氯，以获得标题化合物。**化合物 51B**：粗产量=180 mg (0.42 mmol，两步产率 97%)。粗产物用 HPLC 纯化，其中使用 0.05%TFA 改性剂。最终产量=75 mg (0.175 mmol)。LC/MS (方法 A) Rt=3.870 分钟，MS (m/z) 429 (M+H)。

### 实施例 52

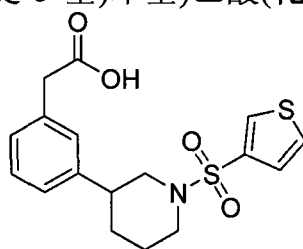
2-(3-(1-(噻吩-2-基磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸甲酯(**化合物 52A**)和 2-(3-(1-(噻吩-2-基磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸(**化合物 52B**)



利用步骤 A 和步骤 B 的总方法，但使用噻吩-2-基磺酰氯制备该化合物。**化合物 52B**：粗产量=101 mg (0.276 mmol，两步产率 64.4%)。通过 HPLC 用 0.05% 甲酸改性剂纯化粗产物。最终产量=49 mg (0.134 mmol)。LC/MS (方法 A) Rt=3.426 分钟，MS (m/z) 366 (M+H)。

### 实施例 53

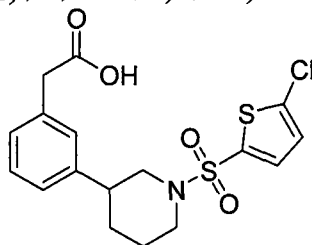
2-(3-(1-(噻吩-3-基磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸甲酯(**化合物 53A**)和 2-(3-(1-(噻吩-3-基磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸(**化合物 53B**)



利用制备 2-(3-(1-(苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸的步骤 A 和步骤 B 的总实验方案，但从 133 mg 中间体 **A5**(0.57 mmol)和噻吩-3-基磺酰氯开始，以获得标题化合物。据此按比例增加所有其它试剂。**化合物 53B**:粗产量=185.6 mg (0.35 mmol, 两步产率 61.4%)。粗产物用 HPLC 纯化，其中使用 0.05%TFA 改性剂。最终产量=80.5 mg (0.22 mmol)。LC/MS (方法 A) Rt=3.374 分钟, MS (m/z) 366 (M+H)。

#### 实施例 54

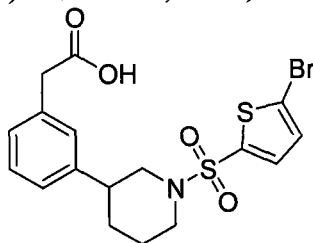
2-(3-(1-(5-氯噻吩-2-基磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸甲酯(**化合物 54A**)和 2-(3-(1-(5-氯噻吩-2-基磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸(**化合物 54B**)



利用制备 2-(3-(1-(苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸的步骤 A 和步骤 B 的总实验方案，但使用 5-氯噻吩-2-基磺酰氯以获得标题化合物。**化合物 54B**:粗产量=111 mg (0.277 mmol, 两步产率 65%)。粗产物用 HPLC 纯化，其中使用 0.05%TFA 改性剂。最终产量=32 mg (0.08 mmol)。LC/MS (方法 A) Rt=3.798 分钟, MS (m/z) 400 (M+H)。

#### 实施例 55

2-(3-(1-(5-溴噻吩-2-基磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸甲酯(**化合物 55A**)和 2-(3-(1-(5-溴噻吩-2-基磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸(**化合物 55B**)

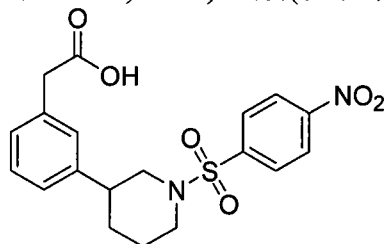


利用制备 2-(3-(1-(苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸的步骤 A 和步骤 B 的总实验方案，但使用 5-溴噻吩-2-基磺酰氯以获得标题化合物。**化合物 55B**:粗产

量=124 mg (0.279 mmol, 两步产率 65%)。粗产物用 HPLC 纯化, 其中使用 0.05%TFA 改性剂。最终产量=50 mg (0.113 mmol)。MS (m/z) 446 (M + 2)。

### 实施例 56

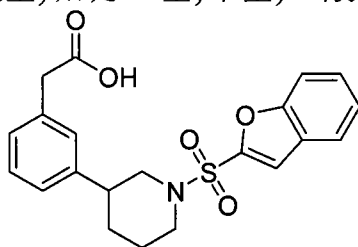
2-(3-(1-(4-硝基苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸甲酯(化合物 56A)和 2-(3-(1-(4-硝基苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸(化合物 56B):



利用制备 2-(3-(1-(苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸的步骤 A 和步骤 B 的总实验方案, 但使用 4-硝基苯基磺酰氯, 以获得标题化合物。化合物 56B: 粗产量=160 mg (0.396 mmol, 两步产率 92%)。粗产物用 HPLC 纯化, 其中使用 0.05%TFA 改性剂。最终产量=7 mg (0.017 mmol)。LC/MS (方法 A) Rt=3.591 分钟, MS (m/z) 405 (M+H)。

### 实施例 57

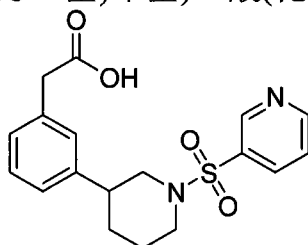
2-(3-(1-(苯并呋喃-2-基磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸甲酯(化合物 57A)和 2-(3-(1-(苯并呋喃-2-基磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸(化合物 57B):



利用制备 2-(3-(1-(苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸的步骤 A 和步骤 B 的总实验方案, 但使用苯并呋喃-2-基磺酰氯以获得标题化合物。化合物 57B: 粗产量=66 mg (0.165 mmol, 两步产率 38.5%)。粗产物用 HPLC 纯化, 其中使用 0.05%TFA 改性剂。最终产量=25 mg (0.0625 mmol)。LC/MS (方法 A) Rt=3.759 分钟, MS (m/z) 400 (M+H)。

**实施例 58**

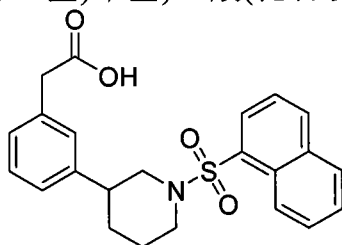
2-(3-(1-(吡啶-3-基磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸甲酯(化合物 **58A**)和  
2-(3-(1-(吡啶-3-基磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸(化合物 **58B**)



利用制备 2-(3-(1-(苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸的步骤 A 和步骤 B 的总实验方案，但使用吡啶-3-基磺酰氯以获得标题化合物。化合物 **58B**:粗产量=108.5 mg (0.30 mmol, 两步产率 70.2%)。粗产物用 HPLC 纯化，其中使用 0.05%TFA 改性剂。最终产量=23 mg (0.064 mmol)。LC/MS (方法 A) Rt=3.080 分钟，MS (m/z) 361 (M+H)。

**实施例 59**

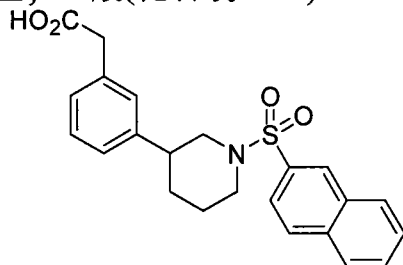
2-(3-(1-(萘-1-基磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸甲酯(化合物 **59A**)和  
2-(3-(1-(萘-1-基磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸(化合物 **59B**)



利用制备 2-(3-(1-(苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸的步骤 A 和步骤 B 的总实验方案，但使用萘-1-基磺酰氯以获得标题化合物。粗产量=105 mg (0.257 mmol, 两步产率 59.8%)。通过 HPLC 用 0.05%甲酸改性剂纯化粗产物。最终产量=60 mg (0.147 mmol)。未获得 MS 数据。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.76 (d, 1H, 芳族); 8.22 (dd, 1H, 芳族); 8.07 (d, 1H, 芳族); 7.95 (d, 1H, 芳族); 7.7-7.51 (m, 3H, 芳族); 7.32-7.23 (m, 1H); 7.16 (d, 1H, 芳族); 7.07 (d, 2H, 芳族); 3.97 (m, 2H); 3.62 (s, 2H); 2.87-2.72 (tt, 1H); 2.68-2.53 (m, 2H); 1.95 (d, 1H); 1.88-1.59 (m, 2H); 1.56-1.38 (qd, 1H)。

**实施例 60**

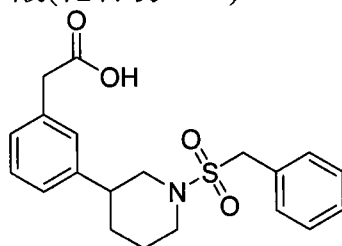
{3-[1-(萘-2-磺酰基)-哌啶-3-基]-苯基}-乙酸甲酯(化合物 60A)和{3-[1-(萘-2-磺酰基)-哌啶-3-基]-苯基}-乙酸(化合物 60B)



利用制备 2-(3-(1-(苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸的步骤 A 和步骤 B 的总实验方案，但使用萘-1-基磺酰氯以获得标题化合物。MS m/z 410 (M+H)。

**实施例 61**

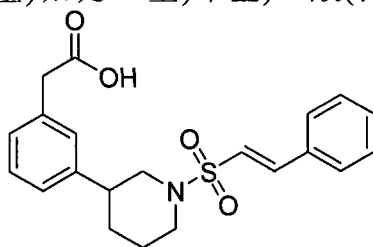
2-(3-(1-(苄基磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸甲酯(化合物 61A)和 2-(3-(1-(苄基磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸(化合物 61B):



利用制备 2-(3-(1-(苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸的步骤 A 和步骤 B 的总实验方案，以获得标题化合物。粗产量=200 mg (0.42 mmol, 两步产率>100%)。粗产物用 HPLC 纯化，其中使用 0.05%TFA 改性剂。最终产量= mg (0.175 mmol)。LC/MS (方法 A) Rt=3.423 分钟，MS (m/z) 374 (M+H)。

**实施例 62**

(E)-2-(3-(1-(苯乙烯基磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸甲酯(化合物 62A)和 (E)-2-(3-(1-(苯乙烯基磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸(化合物 62B):

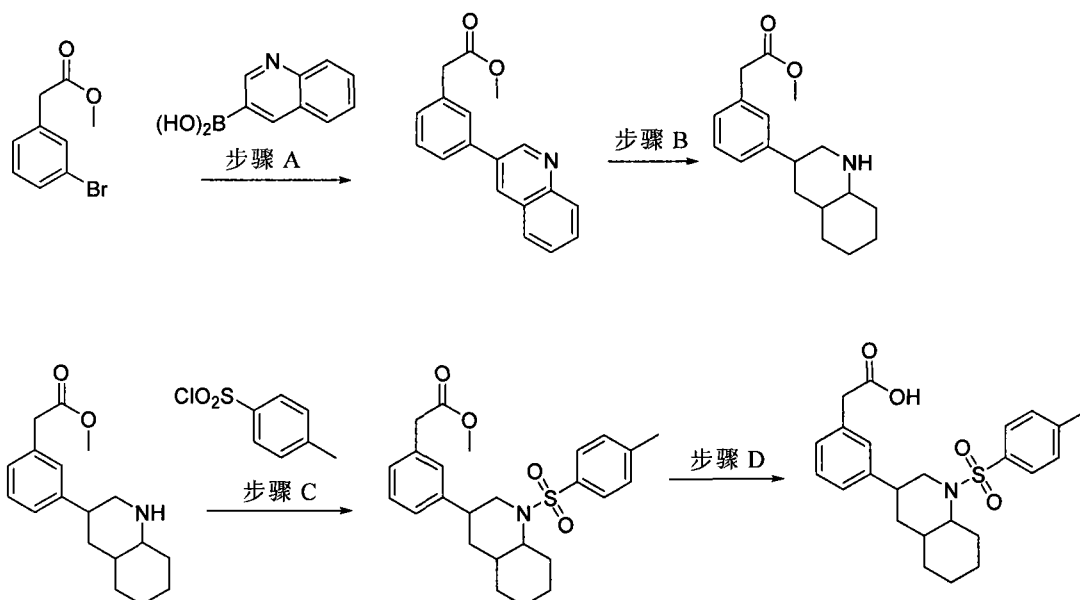


利用制备 2-(3-(1-(苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸的步骤 A 和步骤 B 的总实验方案，但使用苯乙烯基磺酰氯，以获得标题化合物。步骤 A 后的产物用 HPLC 纯化，其中使用 0.05%TFA 改性剂。最终产物也用 HPLC 纯化，其中使用 0.05%TFA 改性剂。最终产量=42 mg (0.109 mmol)。LC/MS (方法 A)  $R_t=3.663$  分钟，MS (m/z) 386 (M+H)。

### 实施例 63

2-(3-(1-甲苯磺酰基十氢喹啉-3-基)苯基)乙酸甲酯(化合物 63C)和 2-(3-(1-甲苯磺酰基十氢喹啉-3-基)苯基)乙酸(化合物 63D):

#### 方案 10



#### 步骤 A: 2-(3-(喹啉-3-基)苯基)乙酸甲酯(化合物 63A)

在微波反应器中，将 200 mg (1.0 当量，0.87 mmol) 2-(3-溴苯基)乙酸甲酯、180 mg (1.2 当量，1.04 mmol) 喹啉-3-基硼酸、2 ml (4.5 当量) 2M 碳酸钠水溶液和 48 mg (5 mol%，0.043 mmol) 四-三苯膦钨溶解于 2 ml DME，催化剂最后加入。用 300 W 微波将该反应加热至 180℃ 7 分钟。用水猝灭反应，用 EtOAc 萃取，在 RotorVap 上浓缩至干燥。产量=413 mg (1.49 mmol, >100%) 粗制 2-(3-(喹啉-3-基)苯基)乙酸甲酯，呈稀薄黄色油状。MS (m/z) 278 (M+H)。

#### 步骤 B: 2-(3-(十氢喹啉-3-基)苯基)乙酸甲酯(化合物 63B)

将步骤 A 的粗制 2-(3-(喹啉-3-基)苯基)乙酸甲酯溶解于 10 ml 甲醇中。向此溶液中加入催化量的浓盐酸和水合氧化铂(IV)。在 Parr 氢化器上向该容器施加 10 psi, 振荡 5 小时。通过硅藻土垫过滤该反应, 将该滤液浓缩至干燥。产量=145 mg (0.5 mmol)粗制 2-(3-(十氢喹啉-3-基)苯基)乙酸甲酯, 呈黄色油状。MS (m/z) 288 (M+H)。

#### 步骤 C:2-(3-(1-甲苯磺酰基十氢喹啉-3-基)苯基)乙酸甲酯(化合物 63C)

将步骤 B 的粗制的 2-(3-(十氢喹啉-3-基)苯基)乙酸甲酯(145 mg, 1.0 当量, 0.5 mmol)溶解于 10 ml DCM。向该溶液中加入 105.8 mg (0.55 mmol, 1.1 当量) 4-甲基苯-1-磺酰氯和 0.176 ml (1.26 mmol, 2.5 当量)三乙胺。室温下搅拌该反应 18 小时。用水猝灭该反应, 用 EtOAc 萃取 3 次。用硫酸钠干燥合并的有机相, 浓缩至干燥。产量=171 mg (0.38 mmol)粗制的 2-(3-(1-甲苯磺酰基十氢喹啉-3-基)苯基)乙酸甲酯, 呈黄色油状。MS (m/z) 442 (M+H)。

#### 步骤 D:2-(3-(1-甲苯磺酰基十氢喹啉-3-基)苯基)乙酸 (化合物 63D)

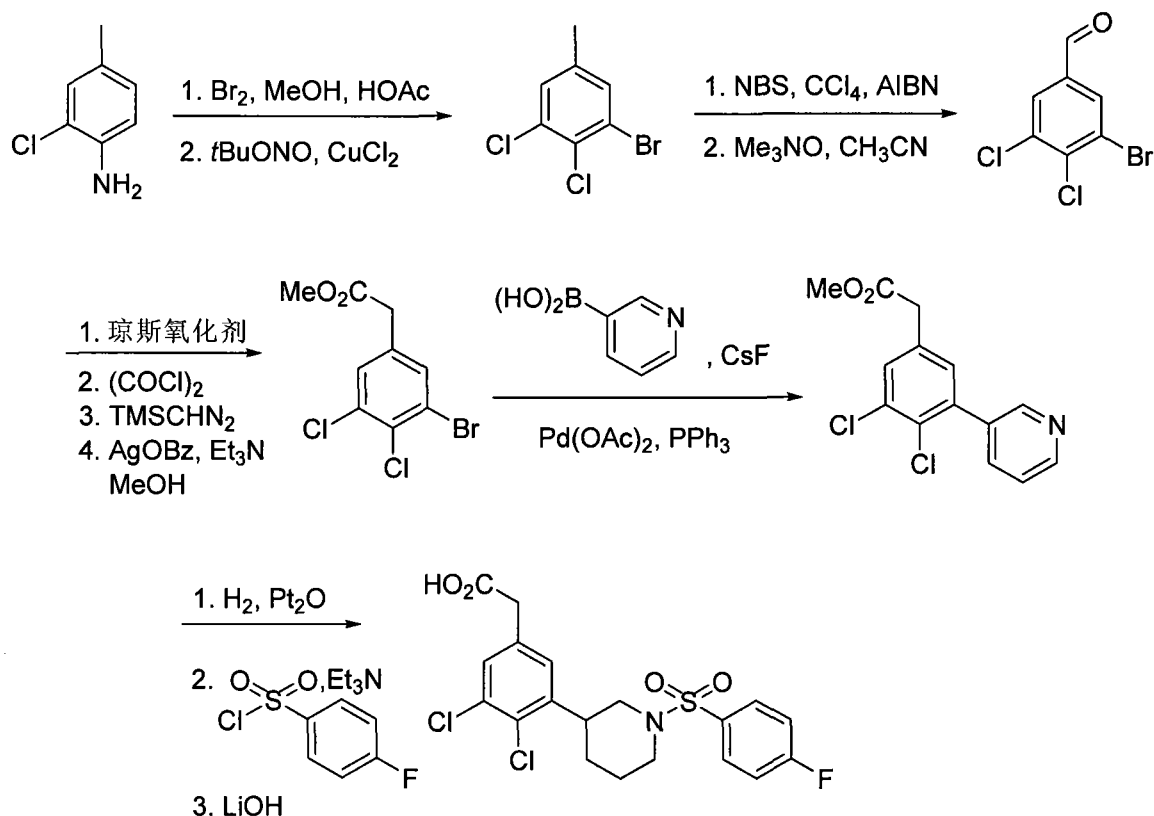
将来自步骤 3 的粗制的 2-(3-(1-甲苯磺酰基十氢喹啉-3-基)苯基)乙酸甲酯 (171 mg)溶解于 3 ml THF 中, 加入 3 ml 1N KOH 水溶液。室温下搅拌该反应 18 小时。用 1.0 N 盐酸将该反应酸化至 pH 2-4, 用 EtOAc 萃取。用盐水洗涤有机萃取物, 用硫酸钠干燥, 浓缩至干燥。通过 HPLC 用 0.05%甲酸改性剂纯化最终产物。最终产量=9.27 mg (0.021 mmol)。LC/MS (方法 A) Rt=4.048 分钟, MS (m/z) 428 (M+H)。

#### 实施例 64

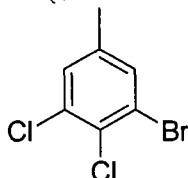
2-(3,4-二氯-5-(1-(4-氟苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸甲酯(化合物 6C)和 2-(3,4-二氯-5-(1-(4-氟苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸(化合物 64D)

#### 方案 11:



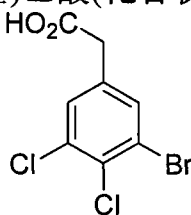


### 步骤 A: 1-溴-2,3-二氯-5-甲基苯(化合物 64A)



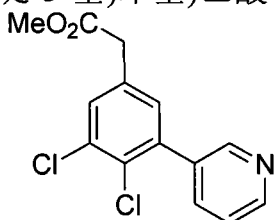
在 0℃下，向市售 2-氯-4-甲基苯胺(25.2 g, 177.8 mmol)的 MeOH(80 mL)-HOAc(26 mL)溶液中逐滴加入用 HOAc (80 mL)配制的溴(9.1 mL, 177.8 mmol)。搅拌该混合物 3 小时，然后加入 NaOH (10%, 100 mL)和水。用 EtOAc 萃取该混合物(pH 5)，用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。去除溶剂，得到黑褐色固体。在 65℃，用 25 分钟将上述固体(7.81 g, 35.4 mmol)的 CH<sub>3</sub>CN(50 mL)溶液逐滴加入 CuCl<sub>2</sub> (5.71 g, 42.5 mmol)和亚硝酸叔丁酯(*t*-BuONO)(6.32 mL, 53.1 mmol)的溶液中。观察到气体逸出。添加完成后，气体停止逸出，使该混合物冷却至室温，搅拌 15 小时。去除溶剂，在硅胶上纯化残留物，得到白色针状物(6.35 g, 75%)。MS (方法 B) Rt=4.47 分钟。

**步骤 B:2-(3-溴-4,5-二氯苯基)乙酸(化合物 64B)**



向 1-溴-2,3-二氯-5-甲基苯(2.81 g, 11.7 mmol)中加入 NBS (2.29 g, 12.8 mmol)、AIBN (192 mg, 1.17 mmol)和 CCl<sub>4</sub> (50 mL)。室温下搅拌该混合物 30 分钟,然后再在 80℃搅拌 17 小时。去除溶剂,在硅胶上纯化残留物,得到 3.32 g (89%)白色固体。在 0℃,向上述固体(674 mg, 2.1 mmol)的 CH<sub>3</sub>CN (5 mL)溶液中加入三甲胺 N-氧化物(317 mg, 4.2 mmol)。将该混合物温热至室温,搅拌 30 分钟,然后用硅胶色谱纯化,得到白色固态的 3-溴-4,5-二氯苯甲醛(219 mg)。将丙酮(6 mL)和琼斯试剂(Jone's reagent)(1.35 mL, ~0.7 M)加入如此获得的醛(219 mg, 0.86 mmol)中搅拌 40 分钟,然后加入 MeOH (6 mL),再搅拌该混合物 5 分钟。加入 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 和水,用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 萃取水层。用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥合并的有机层。去除溶剂后得到白色固体(226 mg, 0.837 mmol),产率为 97%。MS (方法 B) Rt=3.86 分钟, (m/z) 268.9 (MH)。

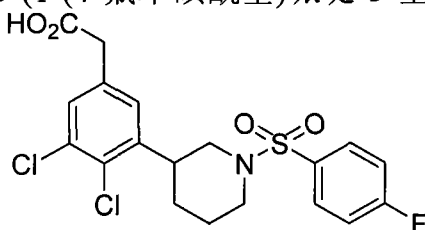
**步骤 C:2-(3,4-二氯-5-(吡啶-3-基)苯基)乙酸甲酯(化合物 64C)**



将上述酸溶解于 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(8 mL),加入草酰氯(95 μL, 1.09 mmol),然后加入一滴 DMF。16 小时后,去除溶剂,真空处理残留物 20 分钟,溶解于 THF (8 mL),冷却至 0℃。然后加入 DIEA (291 μL, 1.67 mmol),再加入 TMSCHN<sub>2</sub> (1 mL, 2.09 mmol)。2 小时后,去除溶剂,在硅胶上纯化残留物得到 97 mg (两步产率 39%)灰白色固体。向此种固体(97 mg, 0.33 mmol)的 MeOH (4.6 mL)溶液中逐滴加入 AgOBz (45 mg, 0.198 mmol)的 Et<sub>3</sub>N (0.9 mL)溶液。3 天后,去除溶剂,在硅胶上纯化残留物得到无色油状的 2-(3-溴-4,5-二氯苯基)乙酸甲酯(34.5 mg)。向如此获得的甲酯(34.5 mg, 0.13 mmol)中加入吡啶-3-基硼酸(32 mg,

0.26 mmol)、Pd(OAc)<sub>2</sub> (2 mg, 0.0091 mmol)、PPh<sub>3</sub> (7 mg, 0.027 mmol)、CsF (69 mg, 0.455 mmol)、DME (1 mL)、异丙醇(0.5 mL)和水(0.5 mL)。将该反应瓶加热至 95°C 20 小时。在硅胶上直接纯化该混合物, 得到无色油状的 2-(3,4-二氯-5-(吡啶-3-基)苯基)乙酸甲酯(11.5 mg, 两步产率 30%)。MS (方法 B) Rt=3.27 分钟, (m/z) 296 (M<sup>+</sup>)。

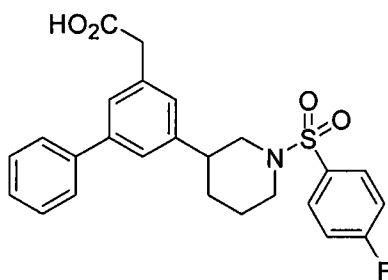
**步骤 D:2-(3,4-二氯-5-(1-(4-氟苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸 (化合物 64D)**



向 2-(3,4-二氯-5-(吡啶-3-基)苯基)乙酸甲酯(11.5 mg, 0.0388 mmol)的 MeOH (2 mL)溶液中加入浓盐酸(200 μL)和 Pt<sub>2</sub>O (催化性(cat.))。在 H<sub>2</sub>(1 个大气压)下搅拌该混合物 1 小时, 然后通过硅藻土<sup>®</sup>塞用 EtOAc-MeOH 过滤。去除溶剂, 得到无色油状物(18.5 mg)。将粗产物溶解于 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL), 加入 Et<sub>3</sub>N (43 μL, 0.31 mmol), 然后加入 4-氟苯-1-磺酰氯(15 mg, 0.0776 mmol)。搅拌该混合物 17 小时, 然后用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 和水稀释, 用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 萃取。用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥合并的有机层。去除溶剂, 将粗产物溶解于 THF-水(2 mL-0.5 mL)中。加入 LiOH·H<sub>2</sub>O (13 mg, 0.31 mmol)。16 小时后, 用 1N HCl 酸化该混合物, 用 EtOAc 萃取。在反相 HPLC 上纯化产生白色固态标题化合物。MS (方法 B) Rt=3.87 分钟, (m/z) 445 (M<sup>+</sup>)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):ppm 12.4 (s, 1H), 7.83 (m, 2H), 7.5 (m, 3H), 7.2 (s, 1H), 3.7 (m, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.2 (m, 1H), 2.3 (m, 2H), 1.8 (m, 2H), 1.6 (m, 2H)。

**实施例 65**

**{5-[1-(4-氟-苯磺酰基)-哌啶-3-基]-联苯-3-基}-乙酸(化合物 65)**

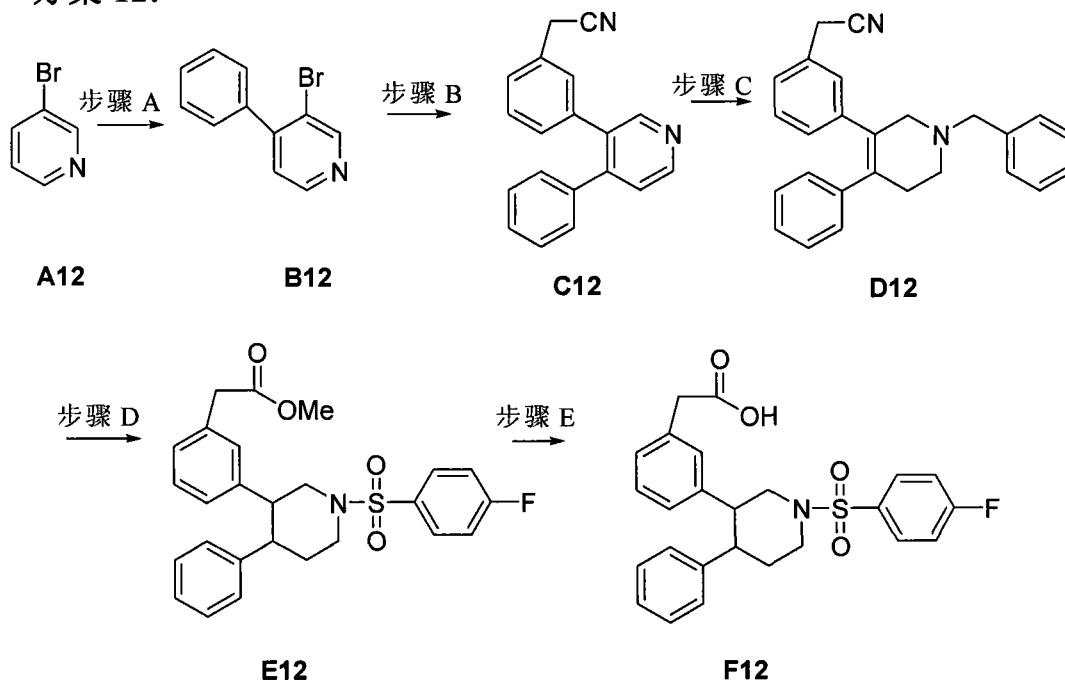


在反相 HPLC 上纯化产生白色固态标题化合物。MS  $m/z$  454 (M+H)。

### 实施例 66

2-(3-(1-(4-氟苯磺酰基)-4-苯基哌啶-3-基)苯基)乙酸 (化合物 66):

#### 方案 12:



#### 步骤 A: 3-溴-4-苯基吡啶 (B12)

于 $-95^{\circ}\text{C}$ ，向 3-溴吡啶(2ml, 20mmol)的 THF (25ml)溶液中缓慢注射 LDA 的 THF 溶液(12ml, 24mmol)。 $-95^{\circ}\text{C}$  搅拌所得溶液 30 分钟。此时，在此温度下逐滴加入无水  $\text{ZnCl}_2$ (24ml, 24mmol)的  $\text{Et}_2\text{O}$  溶液，使该溶液温热至室温，以提供 3-溴-4-吡啶基氯化锌。将碘代苯(2.2ml, 20mmol)加入此溶液，然后加入  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (500mg, 0.43mmol)的无水 THF (5ml)溶液，加热至回流 4 小时。水相反应后，在硅胶上进行快速色谱处理后得到产物。LC/MS  $R_t=3.578$  分钟，LC/MS (方法 A); MS ( $m/z$ ) 234.00 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ )。

**步骤 B: 2-(3-(4-苯基吡啶-3-基)苯基)乙腈 (C12)**

向 3-溴-4-苯基吡啶(610mg, 2.62mmol)和 3-(氰基甲基)苯基硼酸(533mg, 3.31mmol)的混合物的 DME(10ml)溶液中加入 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (150mg, 0.131mmol), 然后加入 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (555mg, 5.24mmol)的水(3ml)溶液。85°C 加热该混合物过夜。用 EtOAc(100ml)稀释该反应混合物, 用 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 饱和溶液洗涤(3 X 20ml), 用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥。在硅胶上进行快速色谱处理后得到产物。Rt=2.969 分钟, LC/MS (方法 A); MS (m/z) 271.1(M<sup>+</sup>+H)。

**步骤 C:****2-(3-(1-苄基-4-苯基-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)苯基)乙腈(D12)**

向中间体 C12(245.8mg, 0.91mmol)的 CH<sub>3</sub>CN(5ml)溶液中加入苄基溴(0.13ml, 1.09mmol), 使该溶液回流 2 小时。减压去除溶剂。

然后, 将盐(150mg, 0.418mmol)溶解于 THF (2ml), 在 0°C 加入 NaBH<sub>4</sub> (32mg, 0.836mmol)。1 小时后, 用 H<sub>2</sub>O (0.5ml)猝灭该反应。用 EtOAc (15ml) 稀释, 用 H<sub>2</sub>O 洗涤(3 X 3ml), 用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 去除溶剂后获得所需产物。Rt=2.564 分钟, LC/MS (方法 A); MS (m/z) 365.2(M<sup>+</sup> +H)。

**步骤 D: 2-(3-(1-苄基-4-苯基-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)苯基)乙酸甲酯(E12)**

向中间体 D12 (152mg, 0.418mmol)的 MeOH (5ml)溶液中鼓泡通入 HCl 气体。使该溶液回流过夜。去除溶剂后获得所需物质。Rt=2.564 分钟, LC/MS (方法 A); MS (m/z) 398.2(M<sup>+</sup> +H)。

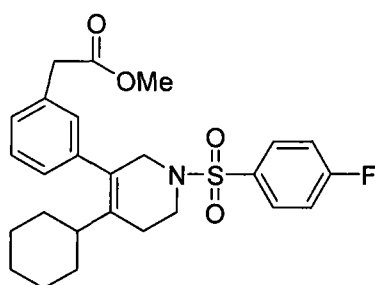
向该产物的 MeOH (5ml)溶液中加入催化量的 10%Pd(OH)<sub>2</sub>/C。用 H<sub>2</sub> 清洗 3 次后, 在 H<sub>2</sub> 气球下进行该反应 12 小时。减压浓缩该溶液, 然后将残留物溶解于 DCM (5ml)。加入 DIEA (0.29ml, 1.67mmol), 然后加入 4-氟苯-1-磺酰氯 (122mg, 0.627mmol)。室温下搅拌该混合物过夜。在硅胶上进行快速柱色谱处理后得到产物(73mg)。Rt=4.297 分钟, LC/MS (方法 A); MS (m/z) 468.1(M<sup>+</sup> +H)。

**步骤 E: 2-(3-(1-(4-氟苯磺酰基)-4-苯基哌啶-3-基)苯基)乙酸(化合物 66)**

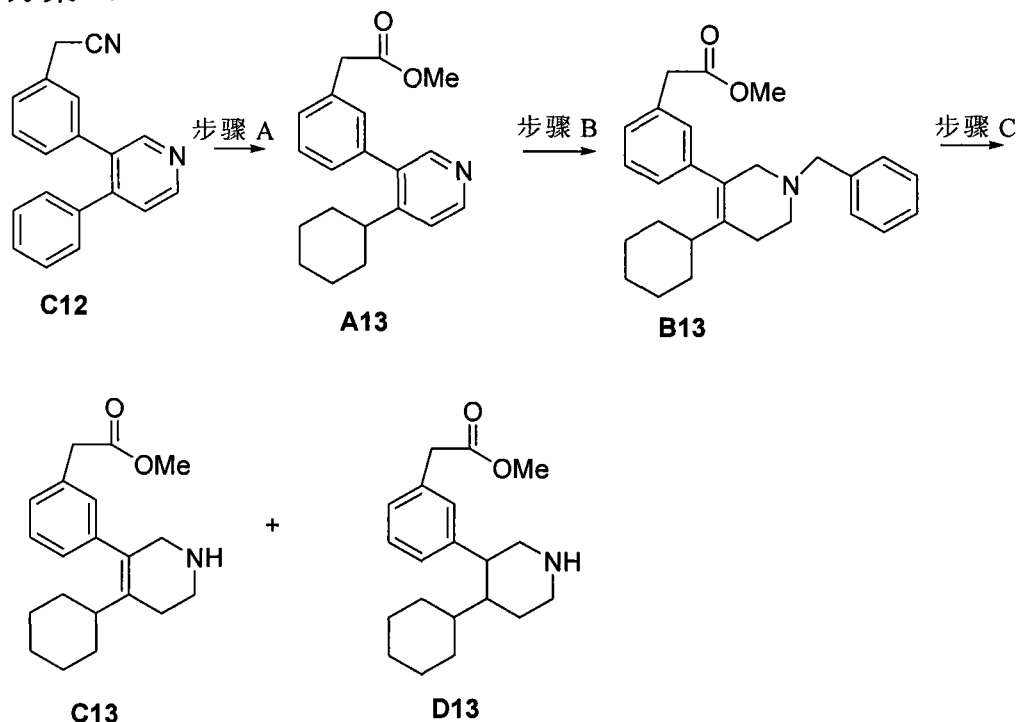
向溶解于 THF (1ml)的中间体 4 (73mg, 0.156mmol)中加入 1ml 1N NaOH 水溶液。将该混合物搅拌过夜。用 EtOAc (15ml)稀释, 用 1N HCl 洗涤(3 X 2ml), 用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 获得最终产物(72.2mg)。Rt=3.886 分钟, LC/MS (方法 A); MS (m/z) 454.1(M<sup>+</sup> +H)。

### 实施例 67

2-(3-(4-环己基-1-(4-氟苯磺酰基)-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)苯基)乙酸(化合物 67D)



### 方案 13



#### 步骤 A: 2-(3-(4-环己基吡啶-3-基)苯基)乙酸甲酯(A13)

向中间体 2(135mg, 0.50mmol)的 MeOH (5ml)溶液中鼓泡通入 HCl 气体。使该溶液回流过夜。利用 LC/MS 监测该反应。将催化量的 PtO<sub>2</sub> 加入该溶液。

用 H<sub>2</sub> 清洗 3 次后，在 H<sub>2</sub> 气球下进行该反应 12 小时。通过硅藻土过滤该催化剂，去除溶剂后获得该产物。Rt=2.898 分钟，LC/MS (方法 A); MS (m/z) 310.2(M<sup>+</sup> +H)。

**步骤 B:2-(3-(1-苄基-4-环己基-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)苯基)乙酸甲酯(B13)**

实验方案与 2-(3-(1-苄基-4-苯基-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)苯基)乙腈相同。

LC/MS Rt=2.849 分钟(方法 A); MS (m/z) 404.2 (M<sup>+</sup>+H)。

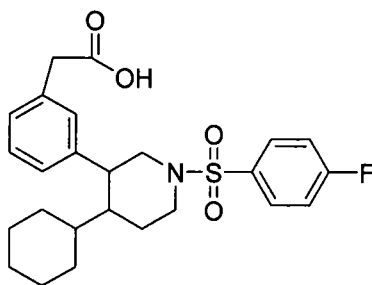
**步骤 C:2-(3-(4-环己基-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)苯基)乙酸甲酯(C13)和  
2-(3-(4-环己基哌啶-3-基)苯基)乙酸甲酯(D13)**

向中间体 **B13**(157mg, 0.388mmol)的 MeOH(5ml)溶液中加入催化量的 10%Pd(OH)<sub>2</sub>/C。用 H<sub>2</sub> 清洗 3 次后，在 H<sub>2</sub> 气球下进行该反应 12 小时。减压浓缩该溶液，得到中间体 **C13**。LC/MS (方法 A) Rt=2.522 分钟; MS (m/z) 314.2(M<sup>+</sup> +H)和中间体 **D13**。LC/MS (方法 A) Rt=2.688 分钟; MS (m/z) 316.2(M<sup>+</sup>+H)。

**步骤 D:2-(3-(4-环己基-1-(4-氟苯磺酰基)-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)苯基)乙酸  
(化合物 67D)**

将中间体 **C13** 溶解于 DCM (5ml)。加入胡尼碱(0.20ml, 1.165mmol)，然后加入 4-氟苯-1-磺酰氯(91mg, 0.466mmol)。室温下搅拌该混合物过夜。快速柱色谱处理后获得产物。向产物的 THF (1ml)溶液中加入 1N NaOH 水溶液 (1ml)。搅拌该混合物过夜。用 EtAc (15ml)稀释，用 1N HCl 洗涤(3 X 2ml)，用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥，获得最终产物(40mg)。Rt=4.283 分钟，LC/MS (方法 A); MS (m/z) 458.2(M<sup>+</sup> +H)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.80 (m, 2H), 7.31 (m, 1H), 7.22 (m, 3H), 7.02 (m, 2H), 3.67 (s, 4H), 3.27 (t, 2H), 2.30(t, 2H), 2.11 (m, 1H), 1.68-1.52 (m, 3H), 1.38 (m, 2H), 1.25 (m, 2H), 1.06 (m, 3H)。

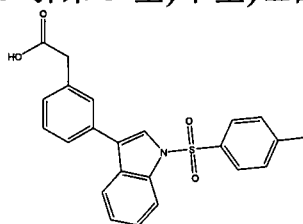
**2-(3-(4-环己基-1-(4-氟苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸(化合物 67E)**



按照与 2-(3-(4-环己基-1-(4-氟苯磺酰基)-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)苯基)乙酸相同的实验方案, 从 2-(3-(4-环己基哌啶-3-基)苯基)乙酸甲酯开始合成。Rt=4.378 分钟, LC/MS (方法 A); MS (m/z) 460.2(M<sup>+</sup> +H)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.80 (m, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.22 (m, 2H), 4.02(d, 1H), 3.92 (d, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.09 (s, 1H), 2.58 (dd, 1H), 2.25 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.68-0.20 (m, 13H)。

### 实施例 68

#### 2-(3-(1-(甲苯磺酰基)-1H-吡啶-3-基)苯基)乙酸(化合物 68)

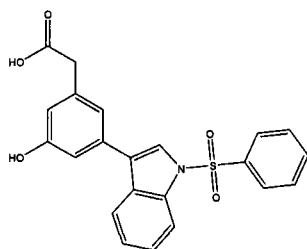


向 2mL 二甲氧基乙烷和 1mL 水配制的 3-溴苯乙酸(0.215g, 1.0mmol)中加入 N-甲苯磺酰基吡啶 3-硼酸(0.315g, 1.0mmol)、四-三苯磷钨(0.058g, 0.05mmol)和碳酸钠(0.211g, 2.0mmol)。将该混合物加热至 65°C, 搅拌 18 小时, 此时通过 LC/MS 认定反应已进行完全。用水稀释该反应混合物, 用 EtOAc 萃取两次。将水相酸化至 pH 1, 用 EtOAc 萃取三次。用 HPLC 纯化干燥物质, 得到标题化合物。MS m/z 406 (M+H); LC/MS (方法 A) Rt= 4.01 分钟。

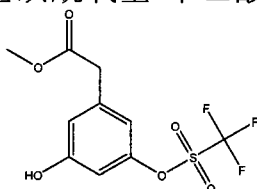
### 实施例 69

#### 2-(3-羟基-5(1-(苯磺酰基)-1H-吡啶-3-基)苯)乙酸(化合物 69C)



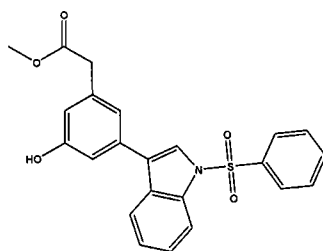


**步骤 A:3-羟基-5-三氟甲基磺酰氧基-苯乙酸甲酯(化合物 69A)**



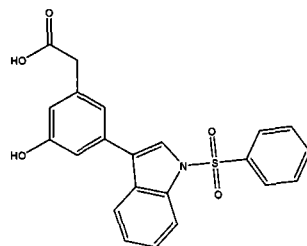
在 0°C，向 3,5 二羟基苯乙酸甲酯(5.0g, 27.0mmol)的 100mL DCM 溶液中逐滴加入 DIEA(4.71mL, 27.0mmol)和三氟甲磺酸酐(11.4mL, 67.5mmol)。使该反应缓慢温热至室温，室温下搅拌三天，此时通过 LC/MS 认定反应已进行完全。它无需进一步纯化即可使用。MS  $m/z$  315.0 (M+H); LC/MS(方法 A)  $R_t=3.50$  分钟。

**步骤 B:2-(3-羟基-5(1-(苯磺酰基)-1H-吲哚-3-基)苯基)乙酸甲酯(化合物 69B)**



采用 2-(3-(1-(苯磺酰基)-1H-吲哚-3-基)苯基)乙酸所述的方案，从 3-羟基-5-三氟甲基磺酰氧基-苯乙酸甲酯开始合成标题化合物。MS  $m/z$  422.0 (M+H); LC/MS(方法 A)  $R_t= 3.94$  分钟。

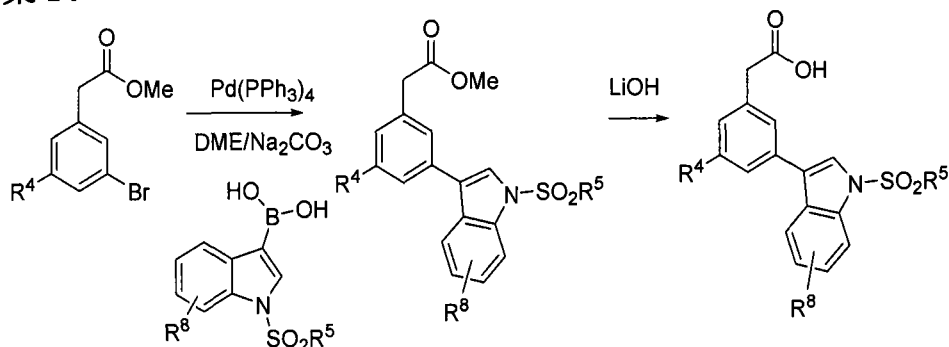
**步骤 C:2-(3-羟基-5(1-(苯磺酰基)-1H-吲哚-3-基)苯基)乙酸(化合物 69C)**



将 0.5mL 3N NaOH 加入之前的酯(0.016g, 0.038mmol)的 1mL 甲醇溶液中。室温下搅拌该反应 18 小时。将已完成的反应酸化至 pH 1, 用 DCM 萃取三次。将合并的有机层干燥得到标题化合物, 无需进一步纯化即可使用。MS m/z 408.0 (M+H), LC/MS(方法 A) Rt= 3.54 分钟。

### 实施例 70-74

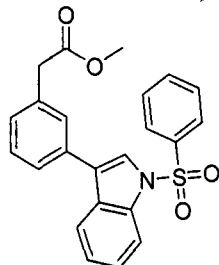
#### 方案 14



### 实施例 70

2-(3-(1-(苯磺酰基)-1*H*-吡啶-3-基)苯基)乙酸甲酯(化合物 70A)和 2-(3-(1-(苯磺酰基)-1*H*-吡啶-3-基)苯基)乙酸(化合物 70B)。

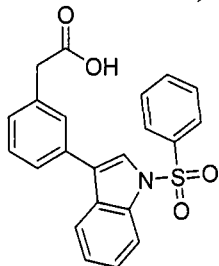
步骤 A: 2-(3-(1-(苯磺酰基)-1*H*-吡啶-3-基)苯基)乙酸甲酯(化合物 70A)。



将 1-(苯磺酰基)-1*H*-吡啶-3-基硼酸(620 mg, 2.07 mmol)和 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (109 mg, 0.0939 mmol)加入不断搅拌的 2-(3-溴苯基)乙酸甲酯(430 mg, 1.88 mmol)在二甲氧基乙烷/2 M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2:1, 12 mL)中的溶液。将得到的溶液回流 3 小时,

冷却至 RT, 然后用 EtOAc (10 mL) 稀释。用 H<sub>2</sub>O (10 mL) 洗涤有机层, 用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 浓缩得到绿色油状粗产物(1.13 g)。通过硅胶柱色谱(3:1, 己烷/EtOAc) 得到淡绿松石色油状的纯物质(760 mg, 99%)。

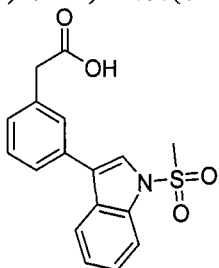
**步骤 B: 2-(3-(1-(苯磺酰基)-1H-吲哚-3-基)苯基)乙酸 (化合物 70B).**



在室温下将固体 LiOH (227 mg, 5.43 mmol) 加入不断搅拌的 2-(3-(1-(苯磺酰基)-1H-吲哚-3-基)苯基)乙酸甲酯(220 mg, 0.543 mmol) 在 THF/MeOH/H<sub>2</sub>O (5 mL, 3:1:1) 中的溶液中。搅拌过夜后, 用 1 N HCl (<pH 1) 猝灭得到的混合物。用 EtOAc 萃取水层(3 X 20 mL), 用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 浓缩得到淡褐色油状的粗制酸(260 mg)。HPLC 纯化得到纯化合物: ES/MS 392.1 (M+H); LC/MS (方法 B) Rt=3.849 分钟。

**实施例 71**

2-(3-(1-(甲磺酰基)-1H-吲哚-3-基)苯基)乙酸甲酯(化合物 71A) 和 2-(3-(1-(甲磺酰基)-1H-吲哚-3-基)苯基)乙酸(化合物 71B)

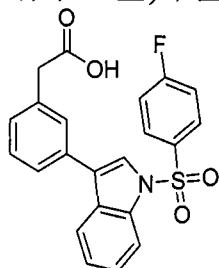


按照 2-(3-(1-(苯磺酰基)-1H-吲哚-3-基)苯基)乙酸所述的方案, 从 1-(甲基磺酰基)-1H-吲哚-3-基硼酸开始获得标题物质。化合物 71B: ES/MS, m/z 测定值 330.1 (M+H); LC/MS (方法 B) Rt=3.285 分钟。

**实施例 72**

2-(3-(1-(4-氟苯磺酰基)-1H-吲哚-3-基)苯基)乙酸甲酯(化合物 72A) 和

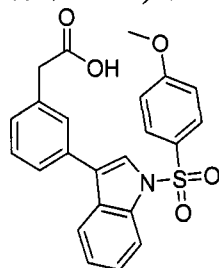
## 2-(3-(1-(4-氟苯磺酰基)-1H-吲哚-3-基)苯基)乙酸(化合物 72B)



按照 2-(3-(1-(苯磺酰基)-1H-吲哚-3-基)苯基)乙酸所述的方案,从 1-(4-氟苯磺酰基)-1H-吲哚-3-基硼酸开始获得标题物质, 1-(4-氟苯磺酰基)-1H-吲哚-3-基硼酸是采用 Garg., N.K.等, *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, 124:1317984 所述的方案合成的。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.36 (1H, brs) 8.18 (2H, m) 8.10 (1H, s) 8.04 (1H, m) 7.86 (1H, m) 7.65~7.60 (2H, m) 7.48~7.42 (4H, m) 7.36 (1H, m) 7.29 (1H, m) 3.68 (2H, s); ES/MS, *m/z* 419.1 (M+H); LC/MS (方法 A) Rt=3.909 分钟。

## 实施例 73

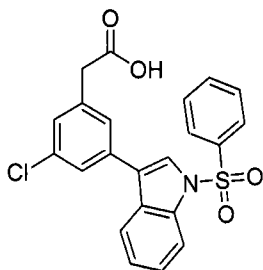
2-(3-(1-(4-甲氧基苯磺酰基)-1H-吲哚-3-基)苯基)乙酸甲酯(化合物 73A)和 2-(3-(1-(4-甲氧基苯磺酰基)-1H-吲哚-3-基)苯基)乙酸(化合物 73B)



按照 2-(3-(1-(苯磺酰基)-1H-吲哚-3-基)苯基)乙酸所述的方案,从 1-(4-甲氧基苯磺酰基)-1H-吲哚-3-基硼酸开始获得标题物质, 1-(4-甲氧基苯磺酰基)-1H-吲哚-3-基硼酸是采用 Garg., N.K.等, *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, 124:1317984 所述的方案合成的。化合物 73B:ES/MS, *m/z* 422.1 (M+H); LC/MS (方法 A) Rt=3.878 分钟。

## 实施例 74

2-(3-氯-5-(1-(苯磺酰基)-1H-吲哚-3-基)苯基)乙酸甲酯(化合物 74A)和 2-(3-氯-5-(1-(苯磺酰基)-1H-吲哚-3-基)苯基)乙酸(化合物 74B)

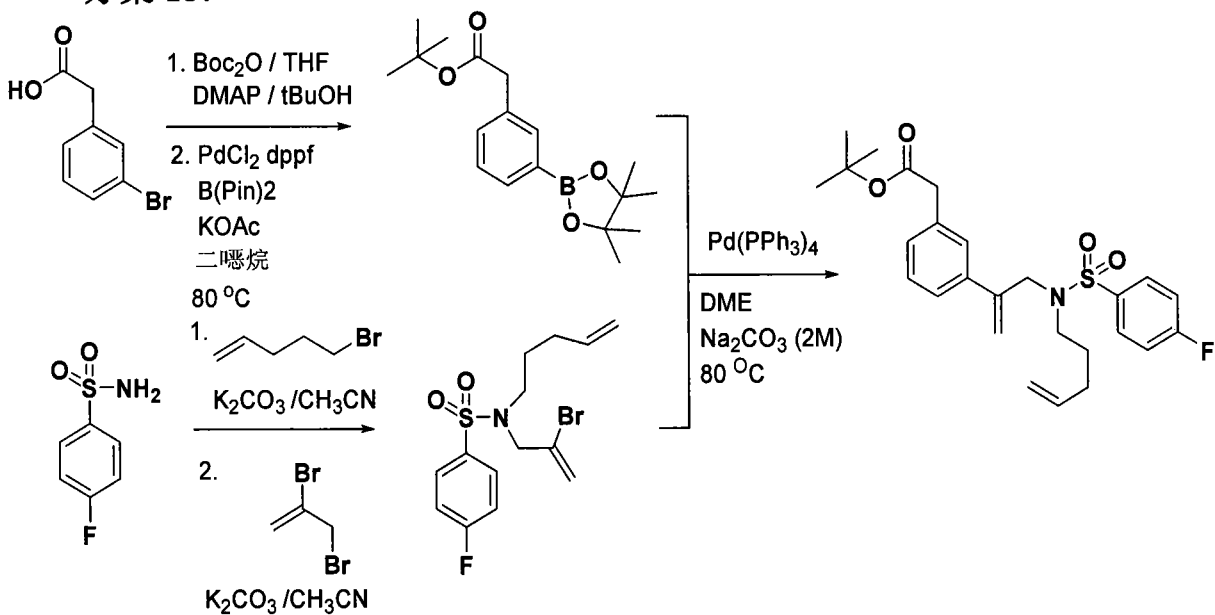


按照 2-(3-(1-(苯磺酰基)-1H-吡啶-3-基)苯基)乙酸所述的方案, 从 1-(4-苯基磺酰基)-1H-吡啶-3-基硼酸和 2-(3-溴-5-氯苯基)乙酸甲酯开始获得标题物质。化合物 74B:ES/MS,  $m/z$  426.1 (M+H); LC/MS (方法 A)  $R_t=3.97$  分钟。

### 实施例 75

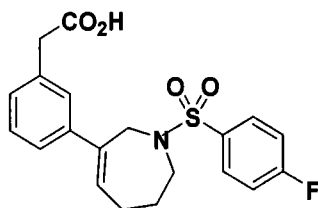
(Z)-2-(3-(1-(4-氟苯磺酰基)-2,5,6,7-四氢-1H-氮杂草-3-基)苯基)乙酸(化合物 75G)

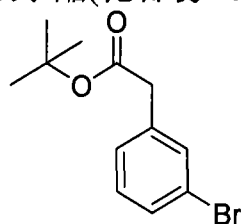
#### 方案 15:



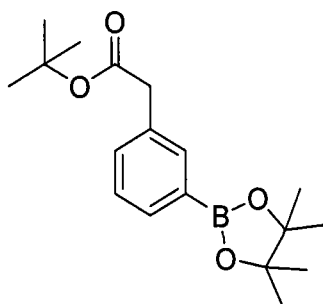
1. 格鲁布斯  
第二代催化剂  
(20mol%) /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$   
 $60^\circ\text{C}$  3h

2. 二噁烷/AcOH  
HCl /  $80^\circ\text{C}$   
3h



**步骤 A:2-(3-溴苯基)乙酸叔丁酯(化合物 75A)**

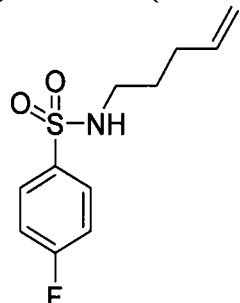
向 2-(3-溴苯基)乙酸(10.0g, 0.046mol)、*t*BuOH(34.0 g, 0.46mol)、二碳酸二叔丁酯(20.4g 0.094mol)的混合物的 THF(50mL)溶液中逐份加入 DMAP(1.7g, 0.014mol), 为防止泡腾要缓慢加入。搅拌该反应 24 小时, 然后真空浓缩。使残留物通过二氧化硅塞(9:1 己烷/EtOAc), 浓缩组分, 对残留物进行真空蒸馏, 得到无色油状的 2-(3-溴苯基)乙酸叔丁酯(9.9g, 0.036, 78%): 0.05mmHg 时沸点 122°C;  $^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.45-7.37 (m, 2H), 7.22-7.17 (m., 2H), 3.49 (s, 2H), 1.4 (s, 9H)。

**步骤 B:2-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)乙酸叔丁酯(化合物 75B)**

用氩气清洗 2-(3-溴苯基)乙酸叔丁酯(9.5g, 0.035 mol)、联硼酸频那醇酯(bis(pinacolato)diboroane)(10.6g, 0.042mol)和乙酸钾(10.6g, 0.11 mol)的混合物的二噁烷(270mL)溶液 30 分钟。向该混合物中加入二氯[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]钯(II)DCM 加合物(1.2g, 1.7mmol)和 1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁(0.94g, 1.7mmol), 然后在 80°C 剧烈搅拌 4 小时。冷却该溶液, 真空浓缩, 向其中加入 5 g 活性碳和 150 mL 己烷。使该混合物通过硅藻土塞, 真空浓缩滤液。用库格若蒸馏法去除挥发性杂质(135°C, 0.02mmHg), 使得到的残留物通过二氧化硅塞(9:1 EtOAc/己烷), 得到无色固态的 2-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)乙酸叔丁酯(9.1g, 0.028mol, 82%);  $^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.75-7.65 (m, 2H), 7.41-7.30 (m., 2H), 3.51 (s, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.35 (s,

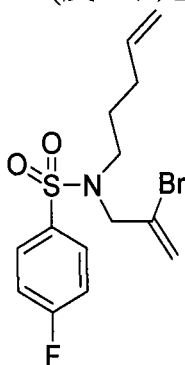
12H)。

**步骤 C:4-氟-N-(戊-4-烯基)苯磺酰胺(化合物 75C)**



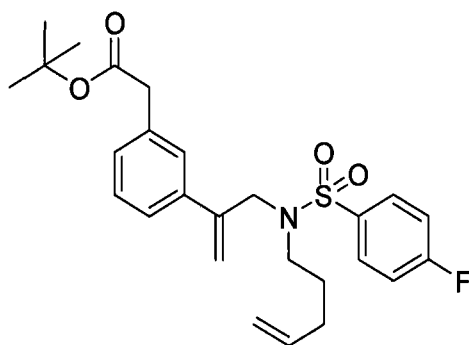
将 4-氟苯磺酰胺(5g, 0.03mol)、5-溴戊烯(3.5mL, 0.03mol)和  $K_2CO_3$  (4.27g, 0.031mol)的混合物的丙酮(75mL)溶液加热至回流 14 小时。冷却得到的悬液, 通过硅藻土塞, 真空浓缩。经柱色谱处理(硅胶, 0→60%己烷/EtOAc)得到无色油状 4-氟-N-(戊-4-烯基)苯磺酰胺(1.7g, 6.95mmol, 23%);  $^1H$  NMR (300MHz,  $CDCl_3$ ) 7.9-7.8 (m, 2H), 7.25-7.1 (m, 2H), 5.8-5.6 (m, 1H), 5.0-4.9 (m, 2H), 4.6-4.5 (m, 1H), 2.95 (q, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.6-1.5 (m, 2H)。

**步骤 D:N-(2-溴烯丙基)-4-氟-N-(戊-4-烯基)苯磺酰胺(化合物 75D)**



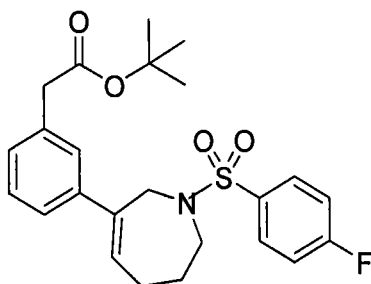
室温下搅拌 4-氟-N-(戊-4-烯基)苯磺酰胺(1.7g, 0.0069 mol)、2,3-二溴丙-1-烯(1.99g, 0.01mol)和  $Cs_2CO_3$ (4.55g, 0.014 mol)的混合物的  $CH_3CN$  (20mL)溶液 12 小时。通过硅藻土塞过滤该混合物, 真空浓缩。经柱色谱处理(硅胶, 0→30%己烷/EtOAc)得到无色油状 N-(2-溴烯丙基)-4-氟-N-(戊-4-烯基)苯磺酰胺(2.1g, 0.0058mol, 84%);  $^1H$  NMR (300MHz,  $CDCl_3$ ) 7.9-7.8 (m, 2H), 7.20-7.1 (m, 2H), 5.9 (s, 1H), 5.8-5.6 (m, 1H), 5.6 (d, 1H), 5.0 (m, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.2-3.1 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.7-1.5 (m, 2H)。

**步骤 E:**2-(3-(3-(4-氟-N-(戊-4-烯基)苯基亚磺酰氨基)丙-1-烯-2-基)苯基)乙酸叔丁酯(化合物 75E)



向 N-(2-溴烯丙基)-4-氟-N-(戊-4-烯基)苯磺酰胺(1.6g, 4.4mmol)和 2-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)乙酸叔丁酯(2.1g, 6.6mmol)的混合物中加入脱气  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ (15mL, 2M)、脱气 DME(30 mL)和四(三苯基膦)钯(0)(254mg, 0.22mmol)。90℃剧烈搅拌该溶液 4 小时。冷却该混合物,用 EtOAc (30mL)稀释,分离有机层,用盐水(10 mL)洗涤,干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ),真空浓缩。经柱色谱处理(硅胶, 0→60%己烷/EtOAc)得到无色油状 2-(3-(3-(4-氟-N-(戊-4-烯基)苯基亚磺酰氨基)丙-1-烯-2-基)苯基)乙酸叔丁酯(1.63g, 3.4mmol, 78%);  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.8-7.7 (m, 2H), 7.30-7.1 (m., 6H), 5.7-5.6 (m, 1H), 5.49 (s, 1H), 5.2 (s, 1H), 5.0-4.9 (m, 2H), 4.2 (s, 2H), 3.5 (s, 2H), 3.05 (m, 2H), 2.0-1.85 (m, 2H), 1.6-1.4 (m, 11H), 1.4-1.3 (m, 2H)。

**步骤 F:**(Z)-2-(3-(1-(4-氟苯磺酰基)-2,5,6,7-四氢-1H-氮杂萘-3-基)苯基)乙酸叔丁酯(化合物 75F)

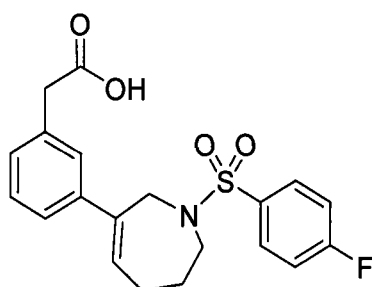


向 2-(3-(3-(4-氟-N-(戊-4-烯基)苯基亚磺酰氨基)丙-1-烯-2-基)苯基)乙酸叔丁酯(1.5g, 0.032mol)的  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (330mL)溶液中加入亚苄基[1,3-双(2,4,6-三甲基苯基)-2-亚咪唑烷基]二氯(三环己基膦)钨(537mg, 0.63mmol)。将该溶液加热至回流 4 小时,然后冷却并进行真空浓缩。经柱色谱处理(硅胶, 0→50%己烷



/EtOAc)得到无色油状的(Z)-2-(3-(1-(4-氟苯磺酰基)-2,5,6,7-四氢-1H-氮杂萘-3-基)苯基)乙酸叔丁酯(1.25g, 0.028 mol, 88%);  $^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.9-7.7 (m, 2H), 7.40-7.1 (m, 6H), 5.9 (t, 1H), 4.4(s, 2H), 3.55-3.34 (m, 4H), 2.3-2.2 (m, 2H), 1.9-1.8 (m, 2H), 1.45 (s, 9H)。

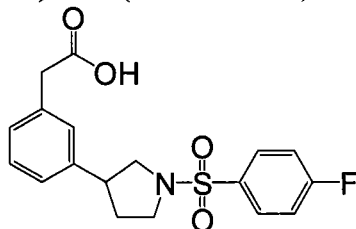
**步骤 G:**(Z)-2-(3-(1-(4-氟苯磺酰基)-2,5,6,7-四氢-1H-氮杂萘-3-基)苯基)乙酸(化合物 75G)



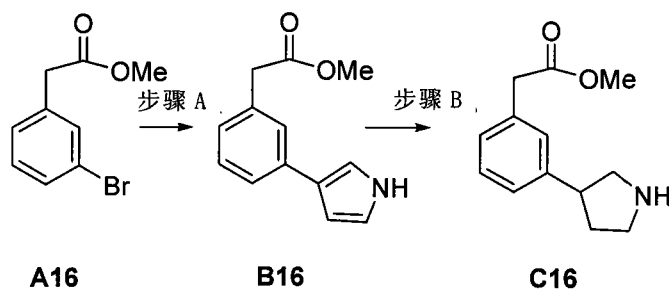
将(Z)-2-(3-(1-(4-氟苯磺酰基)-2,5,6,7-四氢-1H-氮杂萘-3-基)苯基)乙酸叔丁酯(1.25g, 0.028mol)、AcOH (4mL)、二噁烷(40mL)和 HCl(15mL, 2M)的混合物加热至  $80^\circ\text{C}$  4 小时, 冷却, 然后真空浓缩。经柱色谱处理(硅胶, 0→10%  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /甲醇)得到无色固态的(Z)-2-(3-(1-(4-氟苯磺酰基)-2,5,6,7-四氢-1H-氮杂萘-3-基)苯基)乙酸(0.9g, 0.023mol, 82%); LC/MS (方法 A)  $R_t=3.681$  分钟, MS  $m/z$  390 ( $\text{M}+\text{H}$ )。

#### 实施例 76

2-(3-(1-(4-氟苯磺酰基)吡咯烷-3-基)苯基)乙酸(化合物 76A)和 2-(3-(1-(4-氟苯磺酰基)-1H-吡咯-3-基)苯基)乙酸(化合物 76B)



#### 方案 16



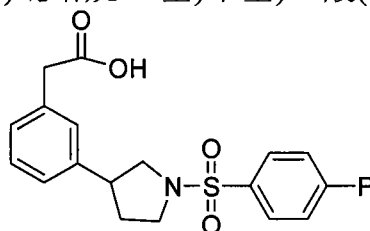
#### 步骤 A: 2-(3-(1H-吡咯-3-基)苯基)乙酸甲酯(**B16**)

向 2-(3-溴苯基)乙酸甲酯(400mg, 1.747mmol)和 1-(三异丙基甲硅烷基)-1H-吡咯-3-基硼酸(467mg, 1.747mmol)的混合物的 DME(4ml)溶液中加入四-三苯膦钯(100mg, 0.087mmol), 然后加入 CsF(796mg, 5.24mmol)的水(1ml)溶液。90 °C 加热该混合物 4 小时。用 EtAc (30ml)稀释该反应混合物, 用饱和的 H<sub>2</sub>O 洗涤(3 X 10ml), 用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥。硅胶柱色谱处理后得到产物--中间体 **3** (0.232g, 64%)。

#### 步骤 B: 2-(3-(1H-吡咯烷-3-基)苯基)乙酸甲酯(**C16**)

向中间体 **B16** (92.7mg, 0.431mmol)的 MeOH (2ml)溶液中加入 1 ml 1N HCl 的 Et<sub>2</sub>O 溶液, 搅拌 5 分钟后, 泵除溶剂。将残留物溶解于 MeOH (5ml), 加入催化量的 PtO<sub>2</sub>。清洗悬液三次, 在 1 大气压 H<sub>2</sub> 下搅拌 3 小时。通过硅藻土<sup>®</sup> 滤除催化剂。浓缩去除溶剂, 获得中间体 **4** (94.2mg, 100%)。Rt=0.545 分钟(方法 A); MS (m/z) 220 (M+H)。

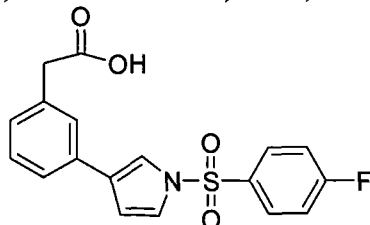
#### 2-(3-(1-(4-氟苯磺酰基)吡咯烷-3-基)苯基)乙酸(化合物 **76A**)



向中间体 **C16** (66.4mg, 0.302mmol)的 DCM (2ml)溶液中加入胡尼碱 (0.21ml, 1.207mmol), 然后加入 4-氟苯磺酰氯(117mg, 0.604mmol)。室温下搅拌该混合物过夜。在硅胶上进行快速柱色谱处理后得到产物。然后将产物溶解于 THF (1ml), 加入 1 ml 1N NaOH 水溶液。搅拌该混合物过夜。用 EtAc (15ml) 稀释, 用 1N HCl 洗涤(3 X 2ml), 用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, HPLC 处理后获得最终产物

(18.5mg)。Rt=3.358 分钟(方法 A); MS (m/z) 364 (M+H)。

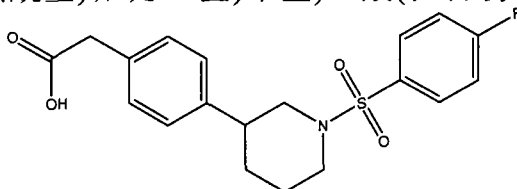
2-(3-(1-(4-氟苯磺酰基)-1H-吡咯-3-基)苯基)乙酸(化合物 76B)



向中间体 **B16** (42.5mg, 0.198mmol)的 DCM (2ml)溶液中加入 NaOH (40mg, 0.989mmol), 然后加入 4-氟苯磺酰氯(46mg, 0.604mmol)。室温下搅拌该混合物 2 天。将 0.5ml H<sub>2</sub>O 加入该混合物, HPLC 处理后获得产物(3.2mg)。MS (m/z) 360 (M+H); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.93 (m, 2H), 7.42 (m, 3H), 7.35 (m, 1H), 7.20 (m, 4H), 6.63 (s, 1H), 3.68 (s, 2H)。

实施例 77

2-(4-(1-(4-氟苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸(化合物 77)

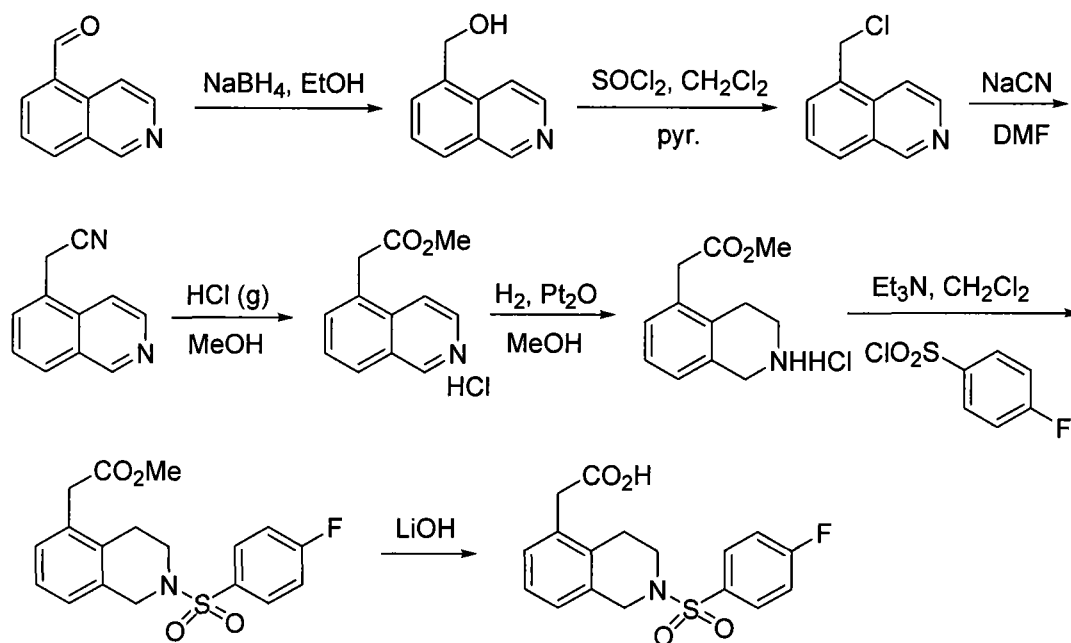


采用与制备 2-(3-(1-(4-氟苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸相同的方法(步骤 A-D), 用甲基-4-溴苯乙酸酯制备 2-(4-(1-(4-氟苯磺酰基)哌啶-3-基)苯基)乙酸。LC/MS (方法 A) Rt=3.54 分钟; MS:378 m/z (376 m/z 负离子)。

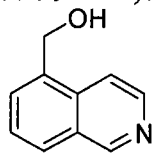
实施例 78

2-(2-(4-氟苯磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-5-基)乙酸(化合物 78)

方案 17

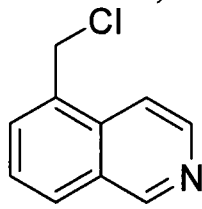


#### 步骤 A. 异喹啉-5-基甲醇(化合物 78A)的制备



在 0℃，向市售异喹啉-5-甲醛(isoquinoline-5-carbaldehyde)(808 mg, 5.1 mmol)的 EtOH (10 mL)溶液中加入 NaBH<sub>4</sub> (194 mg, 5.1 mmol)。0℃搅拌该混合物 2.5 小时，然后加入 10%NaOH 溶液。再搅拌 18 小时。减压去除溶剂，用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 萃取该混合物。用硅胶色谱纯化粗混合物，得到浅黄色油状物(690 mg, 4.3 mmol)。MS (m/z) 160.1 (M<sup>+</sup>+H)。

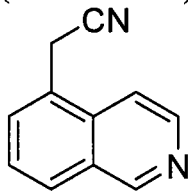
#### 步骤 B. 5-(氯甲基)异喹啉(化合物 78B)的制备



向异喹啉-5-基甲醇中加入如此获得的油状物，再加入 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL)、SOCl<sub>2</sub> (2.52 mL, 34.6 mmol)和吡啶(1.4 mL, 17.3 mmol)。搅拌该混合物 20 小时，然后冷却至 0℃，用 H<sub>2</sub>O 猝灭。用 10%NaOH 碱化该混合物，用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 萃取，用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥。用硅胶色谱纯化该粗制氯化物，得到灰白色固体(464 mg,

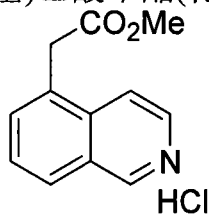
2.61 mmol)。MS (m/z) 178.6 ( $M^+H$ )。

步骤 C:2-(异喹啉-5-基)乙腈(化合物 78C)的制备



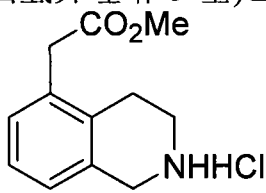
向 5-(氯甲基)异喹啉(174 mg, 0.98 mmol)中加入如此获得的氯化物(174 mg, 0.98 mmol), 再加入 NaCN (98 mg, 2 mmol)和 DMF (6 mL)。70°C加热该混合物 1.5 小时, 用硅胶色谱直接纯化, 得到灰白色固体(194 mg, 1.15 mmol)。MS (m/z) 169.2 ( $M^+H$ )。

步骤 D. 盐酸 2-(异喹啉-5-基)乙酸甲酯(化合物 78D)的制备



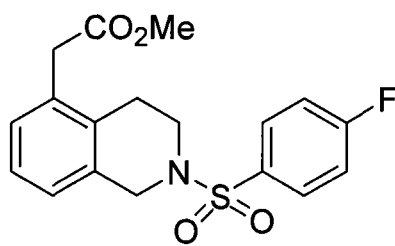
将 2-(异喹啉-5-基)乙腈溶解于 MeOH (5 mL), 鼓泡通入 HCl(g) 5 分钟(加热)。搅拌得到的澄清溶液 3 小时。去除溶剂, 将该粗制盐酸盐按现状用于下一个步骤。MS (m/z) 202.2 ( $M^+H$ )。

步骤 E: 盐酸 2-(1,2,3,4-四氢异喹啉-5-基)乙酸甲酯(化合物 78E)的制备



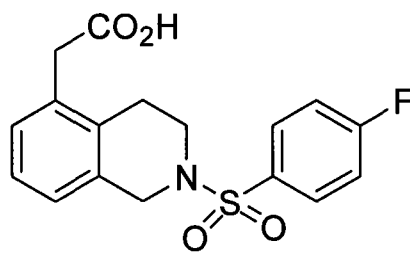
向盐酸 2-(异喹啉-5-基)乙酸甲酯(125 mg, 0.618 mmol)中加入 Pt<sub>2</sub>O(cat.)和 MeOH (4 mL), 在 H<sub>2</sub> 气球下氢化 19 小时。通过硅藻土塞过滤该混合物, 用 MeOH 冲洗。去除溶剂得到灰白色固态的盐酸 2-(1,2,3,4-四氢异喹啉-5-基)乙酸甲酯(125 mg, 0.51 mmol)。MS (m/z) 206.2 ( $M^+H$ )。

步骤 F: 2-(2-(4-氟苯磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-5-基)乙酸甲酯(化合物 78F)的制备



将盐酸 2-(1,2,3,4-四氢异喹啉-5-基)乙酸甲酯(59 mg, 0.24 mmol)溶解于  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 mL)中。然后加入 TEA (134  $\mu\text{L}$ , 0.96 mmol), 再加入 4-氟苯-1-磺酰氯(71 mg, 0.36 mmol)。搅拌该混合物 19 小时, 然后用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  和  $\text{H}_2\text{O}$  稀释。用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取水层, 用硅胶色谱纯化粗制混合物, 得到白色固体(48 mg, 0.13 mmol)。MS (m/z) 364.4 ( $\text{M}^+\text{+H}$ )。

步骤 G. 2-(2-(4-氟苯磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-5-基)乙酸(化合物 78G)的制备

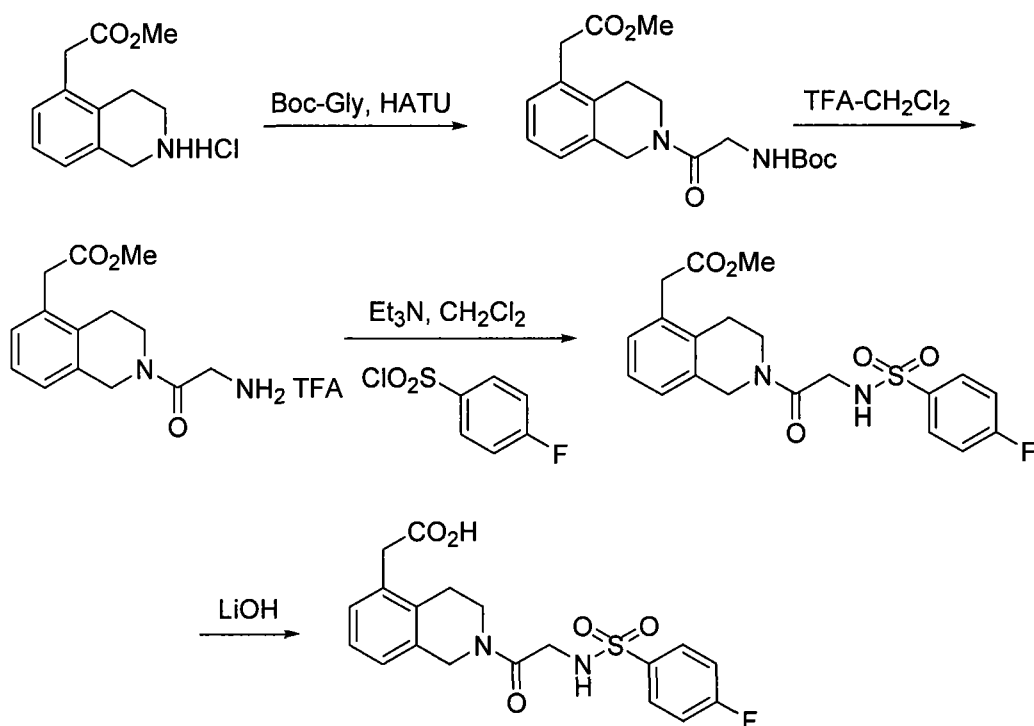


向 2-(2-(4-氟苯磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-5-基)乙酸甲酯中加入 THF- $\text{H}_2\text{O}$  (2 mL-0.5 mL)和  $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$  (45 mg, 1.06 mmol)。搅拌 16 小时, 然后去除 THF, 用 1N HCl 酸化该混合物。用 EtOAc 萃取, 用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥。去除溶剂得到 46 mg(100%)白色固态的标题化合物, 即 2-(2-(4-氟苯磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-5-基)乙酸。LC/MS (m/z) 350.00 ( $\text{M}^+\text{+H}$ );  $\text{Rt}$ =3.13 分钟。

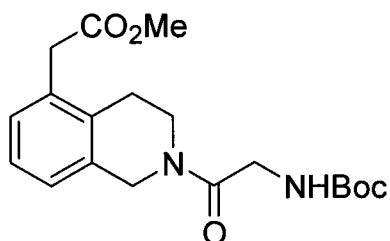
#### 实施例 79

2-(2-(2-(4-氟苯基亚磺酰氨基)乙酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-5-基)乙酸(化合物 79G)

#### 方案 18

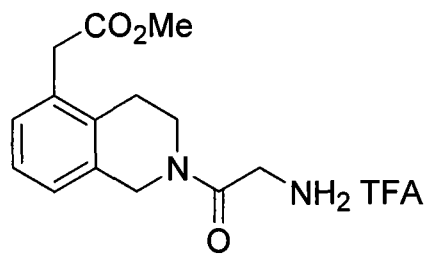


步骤 A. 2-(2-(2-(叔丁氧基羰基氨基)乙酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-5-基)乙酸甲酯(化合物 79A)的制备



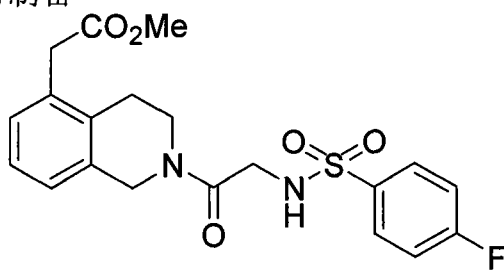
向以前获得的盐酸 2-(1,2,3,4-四氢异喹啉-5-基)乙酸甲酯(66 mg, 0.272 mmol)中加入 Boc-甘氨酸(95 mg, 0.544 mmol)、CH<sub>3</sub>CN (4 mL)、DIEA (237  $\mu$ L, 1.36 mmol)和 HATU (207 mg, 0.544 mmol)。搅拌该混合物 18 小时, 然后去除溶剂, 用 EtOAc 稀释该混合物, 用 NaHCO<sub>3</sub> (饱和)和盐水洗涤。用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥合并的有机层。去除溶剂得到油状物。将其按现状用于下一个步骤。MS (m/z) 363.4 (M<sup>+</sup>+H)。

步骤 B. 2-(2-(2-氨基乙酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-5-基)乙酸甲酯的 TFA 盐(化合物 79B)的制备



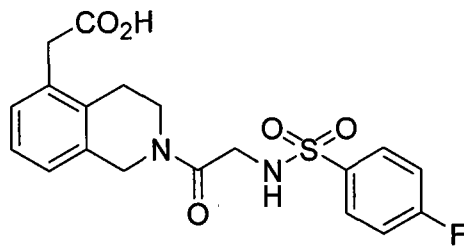
向上述粗制的 2-(2-(2-(叔丁氧基羰基氨基)乙酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-5-基)乙酸甲酯中加入  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL) 和 TFA (1 mL)，搅拌 2.5 小时。去除溶剂，得到油状的 TFA 胺盐。将其按现状用于下一个步骤。MS (m/z) 263.3 ( $\text{M}^+\text{+H}$ )。

步骤 C. 2-(2-(2-(4-氟苯基亚磺酰氨基)乙酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-5-基)乙酸甲酯(化合物 79C)的制备



向此种粗制的 2-(2-(2-氨基乙酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-5-基)乙酸甲酯 TFA 盐中加入  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 mL)。然后加入 TEA (335  $\mu\text{L}$ , 2.4 mmol)，再加入 4-氟苯-1-磺酰氯(84 mg, 0.43 mmol)。搅拌该混合物 16 小时，然后用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  和  $\text{H}_2\text{O}$  稀释。用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥有机层。去除溶剂得到褐色油状磺酰胺。它无需进一步纯化即可用于下一步骤。MS (m/z) 421.4 ( $\text{M}^+\text{+H}$ )。

步骤 D. 2-(2-(2-(4-氟苯基亚磺酰氨基)乙酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-5-基)乙酸(化合物 79D)的制备



在 THF- $\text{H}_2\text{O}$  (2 mL-0.5 mL) 和 LiOH- $\text{H}_2\text{O}$  (114 mg, 2.72 mmol) 中进行后续水解。搅拌 3 天，然后用 1N HCl 猝灭，用 EtOAc 萃取。反相 HPLC 纯化得到白色固态标题化合物，即 2-(2-(2-(4-氟苯基亚磺酰氨基)乙酰基)-1,2,3,4-四氢异

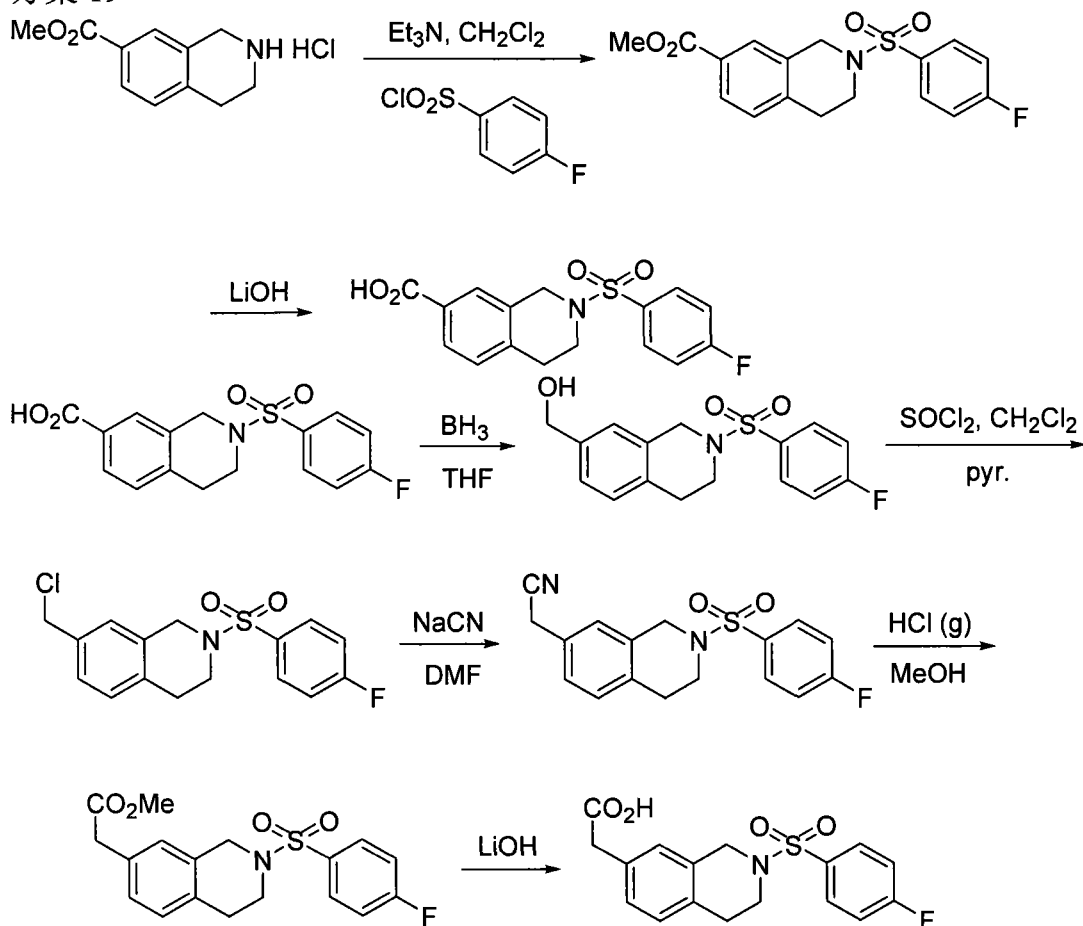


喹啉-5-基)乙酸。MS (m/z) 407.20 ( $M^+ + H$ );  $R_t = 2.73$  分钟。

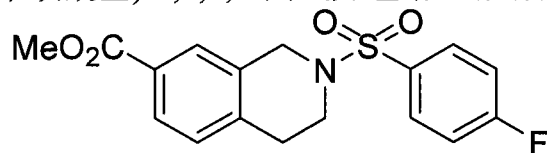
### 实施例 80

2-(2-(4-氟苯磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)乙酸(化合物 80)的制备

#### 方案 19

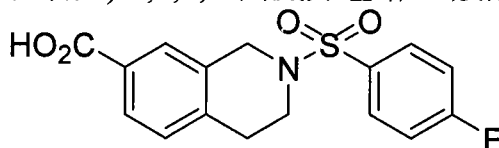


步骤 A. 2-(4-氟苯磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-羧酸酯(化合物 80A)



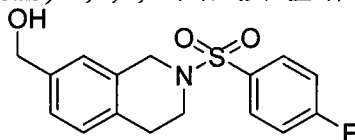
向 560 mg (2.45 mmol) 市售的盐酸 1,2,3,4-四氢异喹啉-7-羧酸甲酯中加入  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL)。然后加入 TEA (1.36 mL, 9.8 mmol)，再加入 4-氟苯-1-磺酰氯 (718 mg, 3.7 mmol)。搅拌该混合物 17 小时，然后用硅胶色谱直接纯化，得到 798 mg (93%) 白色固态磺酰胺。MS (m/z) 350.3 ( $M^+ + H$ )。

步骤 B. 2-(4-氟苯磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-羧酸(化合物 80B)



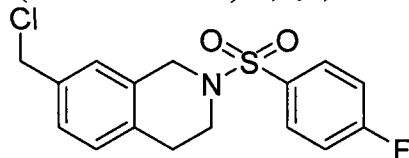
向 2-(4-氟苯磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-羧酸甲酯中加入 THF-H<sub>2</sub>O (8 mL-2 mL)和 LiOH·H<sub>2</sub>O (765 mg, 18.2 mmol)。室温搅拌 1 天, 然后 60℃加热 4 小时, 通过鼓入 N<sub>2</sub> 气流小心去除 THF。用 1N HCl 酸化该混合物, 用 EtOAc 萃取。用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥合并的有机层。去除溶剂得到 760 mg(99%)白色固态的标题化合物, 即 2-(4-氟苯磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-羧酸。MS (m/z) 334.10 (M<sup>+</sup>H); Rt=3.07 分钟。

步骤 C. (2-(4-氟苯磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)甲醇(化合物 80C)



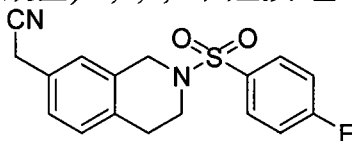
在 0℃, 向以前获得的 2-(4-氟苯磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-羧酸(463 mg, 1.38 mmol)的 THF 溶液中加入 BH<sub>3</sub>·THF (4.14 mL, 4.14 mmol)。0℃搅拌该混合物 2.5 小时, 然后在室温下搅拌 4 小时, 然后用 MeOH 猝灭。去除溶剂, 加入 1N HCl 和 EtOAc, 搅拌该浆液过夜。用 10% NaOH 碱化水层至 pH=9, 用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 萃取, 用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥。去除溶剂得到 320 mg 白色固体(72%)。MS (m/z) 322.3 (M<sup>+</sup>+H)。

步骤 D. 7-(氯甲基)-2-(4-氟苯磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉(化合物 80D)



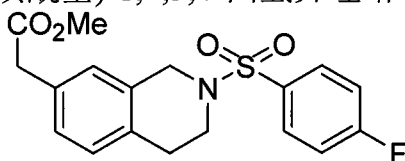
向(2-(4-氟苯磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)甲醇中加入 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(4 mL)、SOCl<sub>2</sub> (1 mL)和吡啶(2 mL)。搅拌该混合物 18 小时, 然后去除溶剂。用 10% NaOH 碱化该混合物, 用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 萃取, 用硅胶色谱纯化得到 60 mg 白色固体 (18%)。MS (m/z) 340.8 (M<sup>+</sup>+H)。

步骤 E. 2-(2-(4-氟苯磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)乙腈(化合物 80E)



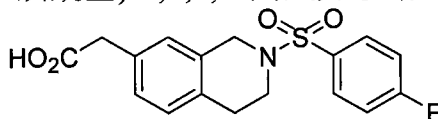
向 7-(氯甲基)-2-(4-氟苯磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉中加入 NaCN(18 mg, 0.36 mmol)和 DMF (2 mL)。70°C加热该混合物 2 小时，用硅胶色谱直接纯化，得到 37 mg 白色固体(65%)。MS (m/z) 331.3 ( $M^+ + H$ )。

步骤 F. 2-(2-(4-氟苯磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)乙酸酯(化合物 80F)



将 2-(2-(4-氟苯磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)乙腈溶解于 MeOH (4 mL) 和 EtOAc (3 mL)中。鼓泡通入 HCl(g)1 分钟(放热)。搅拌得到的澄清溶液 35 分钟。去除溶剂，以现状使用粗产物。MS (m/z) 364.4 ( $M^+ + H$ )。

步骤 G. 2-(2-(4-氟苯磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)乙酸(化合物 80G)

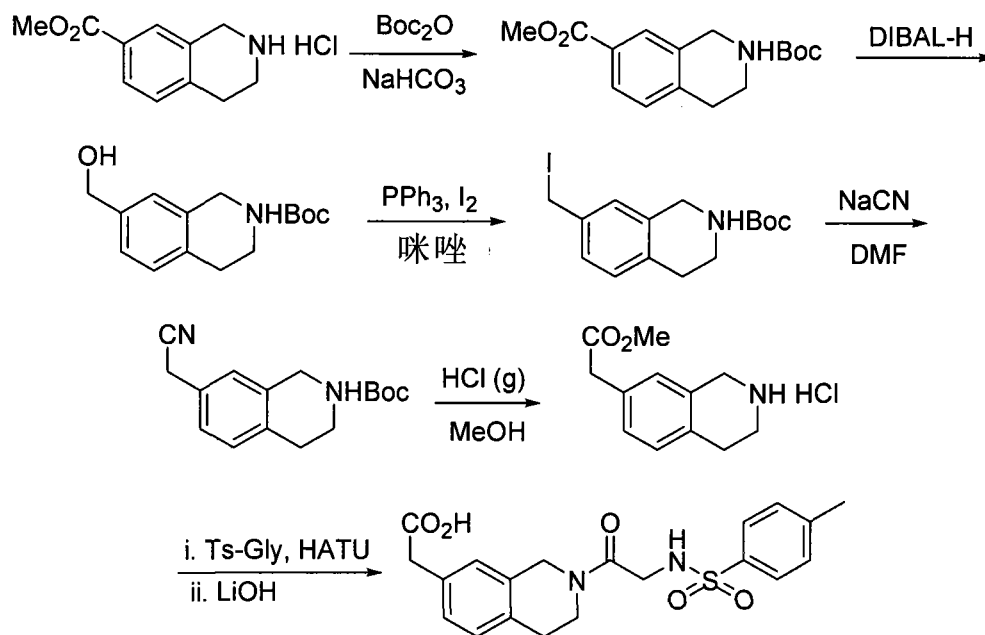


向 2-(2-(4-氟苯磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)乙酸甲酯中加入 THF-H<sub>2</sub>O (2.5 mL-0.5 mL)和 LiOH·H<sub>2</sub>O (149 mg, 3.56 mmol)。搅拌 18 小时，然后用 1N HCl 酸化。用 EtOAc 萃取。反相 HPLC 纯化得到白色固态标题化合物，即 2-(2-(4-氟苯磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)乙酸。MS (m/z) 350.05 ( $M^+ + H$ ); Rt=3.08 分钟。

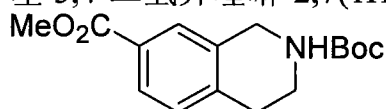
### 实施例 81

2-(2-(2-(4-甲基苯基亚磺酰氨基)乙酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)乙酸(化合物 81)

#### 方案 20

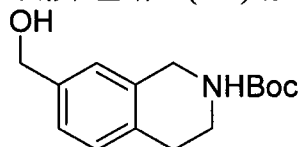


步骤 A. 2-叔丁基 7-甲基 3,4-二氢异喹啉-2,7(1H)-二羧酸酯(化合物 81A)



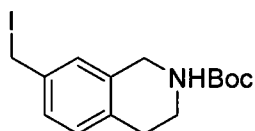
向 616 mg (2.7 mmol)市售的盐酸 1,2,3,4-四氢异喹啉-7-羧酸甲酯中加入 THF-H<sub>2</sub>O (16 mL-4 mL)、NaHCO<sub>3</sub> (1.36 g)和 Boc<sub>2</sub>O (1.18 g)。搅拌该混合物 17 小时,用 EtOAc 萃取。硅胶色谱处理得到无色油状物(100%)。MS (m/z) 293.3 (M<sup>+</sup>+H)。

步骤 B. 7-(羟甲基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-羧酸叔丁酯(化合物 81B)



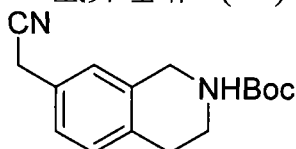
将 2-叔丁基 7-甲基-3,4-二氢异喹啉-2,7-(1H)-二羧酸酯溶解于 THF (30 mL),冷却至 0℃。加入 DIBAL-H (8.1 mL, 8.1 mmol, 1 M 的 THF 溶液)。室温下搅拌该混合物 16 小时,然后加入酒石酸 Na-K 的溶液,搅拌该混合物 5 小时。用 EtOAc 萃取该混合物,硅胶色谱纯化得到 294 mg 所需醇(41%)以及回收的起始酯(320 mg, 41%)。MS (m/z) 265.3 (M<sup>+</sup>+H)。

步骤 C. 7-(碘代甲基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-羧酸叔丁酯(化合物 81C)



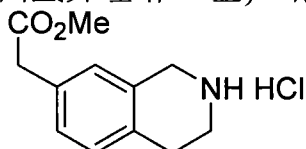
在 0℃，向 7-(羟甲基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-羧酸叔丁酯的 THF (10 mL) 溶液中加入 PPh<sub>3</sub> (441 mg, 1.68 mmol)、咪唑(190 mg, 2.8 mmol)和 I<sub>2</sub>(426 mg, 1.68 mmol)。0℃搅拌该混合物 30 分钟，然后在室温下再搅拌 3 小时。去除溶剂，硅胶色谱纯化残留物，得到 65 mg 所需的碘化物(16%)以及回收的起始醇 (116 mg, 40%)。MS (m/z) 375.2 (M<sup>+</sup>+H)。

步骤 D. 7-(氰基甲基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-羧酸酯(化合物 81D)



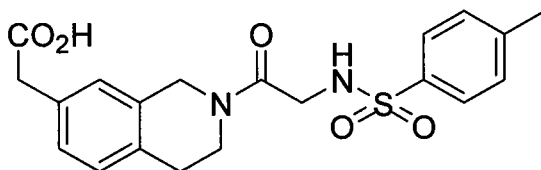
向 7-(碘代甲基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-羧酸叔丁酯中加入 NaCN (17 mg, 0.34 mmol)和 DMF (2 mL)。在室温下加热该混合物 30 分钟，然后用硅胶色谱直接纯化得到 41 mg 无色油状物(89%)。MS (m/z) 274.3 (M<sup>+</sup>+H)。

步骤 E. 盐酸 2-(1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)乙酸甲酯(化合物 80E)



将 7-(氰基甲基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-羧酸叔丁酯溶解于 MeOH (3 mL)，鼓泡通入 HCl(g)20 秒(放热)。搅拌得到的澄清溶液 16 小时。去除溶剂，以现状使用粗产物。MS (m/z) 206.2 (M<sup>+</sup>+H)。

步骤 F. 2-(2-(2-(4-甲基苯基亚磺酰氨基)乙酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)乙酸(化合物 81F)



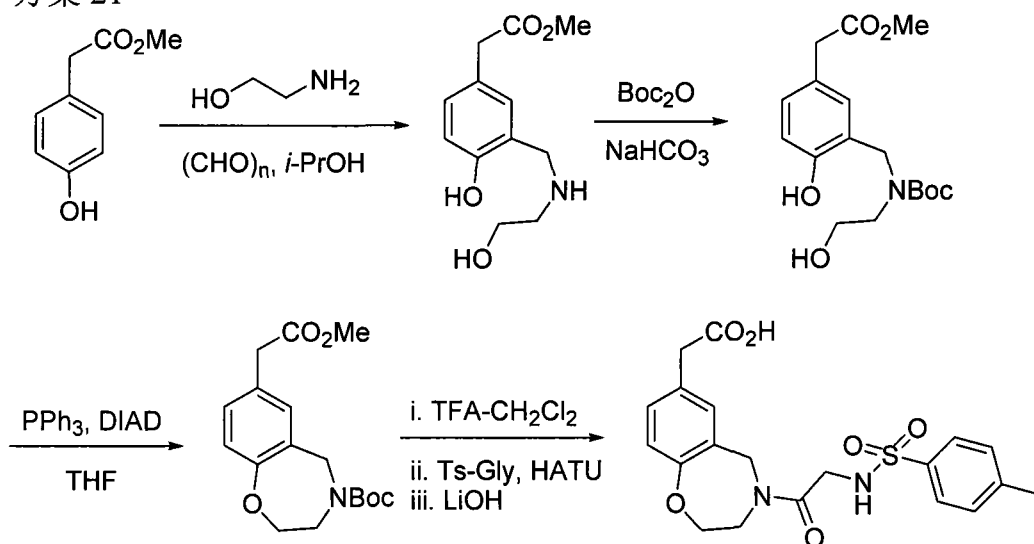
向盐酸 2-(1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)乙酸甲酯中加入 Ts-甘氨酸(15 mg, 0.065 mmol)、CH<sub>3</sub>CN (2 mL)、DIEA (45 μL, 0.26 mmol)和 HATU (33 mg, 0.0868

mmol)。搅拌该混合物3天,然后加入THF-H<sub>2</sub>O (2 mL-0.5 mL),再加入LiOH·H<sub>2</sub>O (40 mg, 0.95 mmol)。搅拌3天,然后用1N HCl酸化,用EtOAc萃取。反相HPLC纯化得到白色固态的标题化合物,即2-(2-(2-(4-甲基苯基亚磺酰氨基)乙酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)乙酸。MS (m/z) 403.10 (M<sup>+</sup>+H); Rt=2.80 分钟。

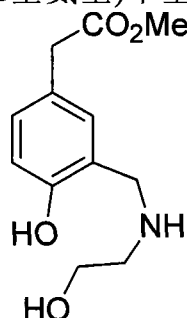
### 实施例 82

2-(4-(2-(4-甲基苯基亚磺酰氨基)乙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-7-基)乙酸(化合物 82)

#### 方案 21

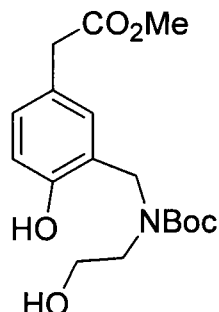


#### 步骤 A. 2-(4-羟基-3-((2-羟乙基氨基)甲基)苯基)乙酸甲酯(化合物 82A)



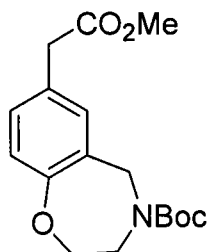
向 7.82 g (47 mmol)市售 2-(4-羟基苯基)乙酸甲酯中加入乙醇胺(2.8 mL, 47 mmol)、多聚甲醛(1.55 g, 52 mmol)和异丙醇(100 mL)。将该浆液在 95°C 下回流 19 小时。去除溶剂,硅胶色谱纯化得到 1.4 g 无色油状物(12%)。MS (m/z) 240.2 (M<sup>+</sup>+H)。

步骤 B. 2-(3-((叔丁氧基羰基(2-羟乙基)氨基)甲基)-4-羟基苯基)乙酸甲酯  
(化合物 82B)



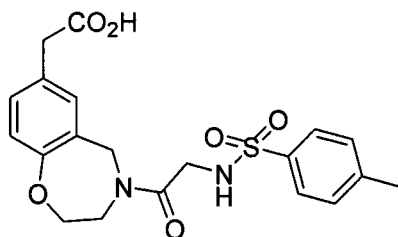
向 252 mg 2-(4-羟基-3-((2-羟乙基氨基)甲基)苯基)乙酸甲酯中加入 THF-H<sub>2</sub>O (8 mL-2 mL)、NaHCO<sub>3</sub> (441 mg)和 Boc<sub>2</sub>O (345 mg)。搅拌该混合物 18 小时，用 EtOAc 萃取。硅胶色谱处理得到 214 mg 白色固态的 N-Boc 衍生物 (60%)。MS (m/z) 340.3 (M<sup>+</sup>+H)。

步骤 C. 7-(2-甲氧基-2-氧代乙基)-2,3-二氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-4(5H)-羧叔丁酯(化合物 82C)



向 115 mg 2-(3-((叔丁氧基羰基(2-羟乙基)氨基)甲基)-4-羟基苯基)乙酸甲酯的 THF (3.5 mL)溶液中加入 PPh<sub>3</sub> (267 mg, 1.02 mmol)和 DIAD (197 μL, 1.02 mmol, 用 14 分钟缓慢添加)。搅拌该混合物 30 分钟，用 NaHCO<sub>3</sub>(饱和)猝灭，用 EtOAc 萃取。硅胶色谱处理得到 44 mg 无色油状环化产物(40%)。MS (m/z) 322.3 (M<sup>+</sup>+H)。

步骤 D. 2-(4-(2-(4-甲基苯基亚磺酰氨基)乙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-7-基)乙酸(化合物 82D)



向上述油状物中加入  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL)和 TFA (1 mL)。搅拌该混合物 2 小时，然后去除溶剂。向此盐酸盐中加入 Ts-甘氨酸(47 mg, 0.2 mmol)、 $\text{CH}_3\text{CN}$  (4 mL)、DIEA (120  $\mu\text{L}$ , 0.685 mmol)和 HATU (104 mg, 0.27 mmol)。搅拌该混合物 6 小时，然后去除溶剂，加入 THF- $\text{H}_2\text{O}$  (4 mL-0.8 mL)，接着加入  $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$  (86 mg, 2.06 mmol)。搅拌 20 小时，然后通过  $\text{N}_2$  气流小心吹掉 THF。用 1N HCl 酸化该混合物，用 EtOAc 萃取，用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥。去除溶剂得到 37 mg 白色固态标题化合物，即 2-(4-(2-(4-甲基苯基亚磺酰氨基)乙酰基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-7-基)乙酸(64%)。MS (m/z) 419.10 ( $\text{M}^+\text{+H}$ );  $\text{Rt}$ =2.69 分钟。

#### 药理学数据:

#### 受体相互作用实验

#### 细胞培养:

用 DP-2、DP-1 或 TP 受体转染的人 Jurkat 细胞在  $37^\circ\text{C}$  的湿环境(5% $\text{CO}_2$ )中，用 RPMI 1640 培养基(吉布科(Gibco)<sup>®</sup>，美国英杰公司(Invitrogen, USA))培养，培养基中含有 10%胎牛血清(海克隆(Hyclone)，美国犹他州洛根市(Logan, UT, USA))和青霉素-链霉素(吉布科<sup>®</sup>)、L-谷氨酰胺(吉布科<sup>®</sup>)、丙酮酸钠和 100  $\mu\text{g}/\text{ml}$  G418。在 T225 培养瓶(康宁(Corning)<sup>®</sup>)中培养细胞，通过离心收获细胞。由约 200 ml 细胞悬液收集离心沉淀的细胞，储存于  $-20^\circ\text{C}$ ，直到加工成膜。

#### 细胞膜的制备:

表达 DP-2、DP-1 或 TP 的冻存 Jurkat 细胞沉淀在冰上解冻。将各细胞沉淀悬浮于加入 Complete<sup>®</sup>蛋白酶抑制剂混合物药片(德国曼海姆的罗氏公司(Roche Mannheim Germany))的膜缓冲液(25mM HEPES<sup>®</sup> pH7.2, 6mM  $\text{MgCl}_2$ , 1mM EDTA)中。用杜恩斯匀浆器将细胞沉淀匀浆，用台式离心机(贝克曼科特阿利雷(Beckman Coulter Allegra)<sup>®</sup> 6R)以 1900 RPM 离心 10 分钟。收集上清液，将细胞沉淀重悬于 10 ml 膜缓冲液，再次用杜恩斯匀浆器匀浆，如上所述离心。



收集上清液，采用装有 JA20 转头的贝克曼(Beckman)J2-21M 离心机以 20,000 RPM 4°C 离心 1.5 小时。弃去上清液，将膜沉淀悬浮于膜缓冲液并汇集起来。测定蛋白质浓度，通过调整使膜浓度约为 1.5 mgs/ml。

### DP-2 结合实验：

通过竞争性放射性配体结合实验，用由 DP-2 表达细胞制备的膜(制备方法如上所述)和用作放射性示踪剂的  $^3\text{[H]PGD}_2$ (166Ci/mmol)测定化合物与 DP-2 受体的相互作用。在最终体积为 150 $\mu\text{l}$  的实验缓冲液(10mM Hepes<sup>®</sup>, 10mM  $\text{MnCl}_2$ , 1mM EDTA 和 1% DMSO)中进行实验。在 96 孔聚丙烯平板中，将实验缓冲液连续稀释的检测样品与 1 nM 放射性示踪剂和 10  $\mu\text{g}$ /孔 DP-2 表达细胞制备的膜一起室温培育 1 小时。然后，将反应混合物转移到马萨诸塞州贝德福德的密理博公司(Millipore, Bedford, MA)的 MultiScreen<sup>®</sup>, FC MAFCNOB 玻璃纤维滤板上。真空吸除该平板中的液体，用 200  $\mu\text{l}$  结合缓冲液洗涤两次，两次洗涤之间用真空吸除液体。使该平板干燥，向各孔中加入 50  $\mu\text{l}$  Optiphase ‘Super Mix’ (芬兰土尔库的华莱克市(Wallac Oy Turku, Finland))闪烁混合物。在 Wallac<sup>™</sup>(芬兰土尔库的华莱克市) 1450 micro  $\beta$  液体闪烁计数器上对该平板计数。

### DP-2 趋化性实验

在趋化性实验中，用 DP-2 转染的 Jurkat 细胞测定本发明化合物拮抗 DP-2 受体功能的能力。将化合物连续稀释至含有 1 nM  $\text{PGD}_2$  作为化学引诱物的完全培养基中，将 600  $\mu\text{l}$  此种混合物转移到 Costar Transwell<sup>®</sup>平板(8  $\mu\text{m}$  孔径)的下孔中。收获 DP-2 转染的 Jurkat 细胞，以  $7.5 \times 10^6/\text{ml}$  重悬于完全培养基，将 100  $\mu\text{L}$  此种细胞悬液加入小孔滤芯中。所有组分在细胞培养箱中平衡至 37°C 15 分钟后，将滤芯转移到下孔之上，启动趋化作用。在 37°C 培养箱中培育 2 小时后，取出滤芯，从下孔中收集含有细胞的培养基，转移到 FACS 试管中。然后，用 CellQuest 软件在 FACScan 上测定各样品中的细胞数。

### 选择性实验

### DP-1 结合实验

以基本与 DP-2 结合实验相同的方式进行 DP-1 结合实验，但其中使用转染 DP-1 的细胞膜。

### 人 TP 结合实验

在竞争结合实验中，利用 TP 受体转染细胞的膜(如上所述制备)和用作 TP 选择性示踪剂的  $^3\text{[H]}$  SQ29,548 (48.2uCi/mmol)来评估 TP 受体相互作用。在最终体积为 150 $\mu\text{l}$  的结合缓冲液(10mM HEPES<sup>®</sup>, 10mM  $\text{MnCl}_2$ , 1mM EDTA 和 1% DMSO)中进行实验。利用 10  $\mu\text{g}$ /孔 TP 膜，在 3nM  $^3\text{[H]}$  SQ 29,548 存在下，培育连续稀释的测试化合物的一式两份的样品。室温下培育 1 小时后，将该反应混合物转移到密理博(Millipore)<sup>®</sup> (马萨诸塞州贝德福德(Bedford, MA)) MultiScreen<sup>®</sup>, FC MAFCNOB 玻璃纤维滤板上。真空吸除该混合物中的液体，用 200  $\mu\text{l}$  结合缓冲液洗涤两次，两次洗涤之间用真空吸除液体。空气干燥后，将 50  $\mu\text{l}$  Optiphase Super Mix<sup>™</sup> (芬兰土尔库的华莱克市)闪烁混合物加入各孔中，在 Wallac<sup>™</sup> (芬兰土尔库的华莱克市) 1450 micro  $\beta$  液体闪烁计数器上定量测定放射性。

经实验测定，所有实施例中的酸化合物的  $\text{IC}_{50}$  值均小于 10  $\mu\text{M}$ ，例如，实施例 2、4、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、69、70、71、72、73、76 的酸化合物。在一些实施方式中，本发明化合物的  $\text{IC}_{50}$  值小于 1  $\mu\text{M}$ 。在一些实施方式中，本发明化合物的  $\text{IC}_{50}$  值小于 0.1  $\mu\text{M}$ 。

经上述配体结合实验测定，所有实施例中的酸化合物针对 DP-2 的平均  $\text{IC}_{50}$  值比针对 DP-1 或 TP 的平均  $\text{IC}_{50}$  值低至少 2 倍，例如实施例 8、9、10、11、12、13、14、16、17、18、21、22、29、33、34、44、46、47、49、50、52、53、54、55、57、58、59、61、63、64、69 和 76 的酸化合物。在一些实施方式中，本发明酸化合物针对 DP-2 的平均  $\text{IC}_{50}$  值比针对 DP-1 或 TP 的平均  $\text{IC}_{50}$  值低至少 10 倍，例如实施例 8、9、10、11、12、13、14、16、17、18、

21、22、29、33、34、44、46、47、49、52、53、54、55、57、59、63、64、69 和 76 的酸化合物。在一些实施方式中，本发明酸化合物针对 DP-2 的平均  $IC_{50}$  值比针对 DP-1 或 TP 的平均  $IC_{50}$  值低至少 50 倍，例如实施例 8、9、10、11、12、13、14、16、17、21、22、29、33、34、44、46、47、49、59、64、69 和 76 的化合物。

本说明书引用的所有发表物和专利申请通过引用纳入本文，就好像各发表物或专利申请特别和单独地通过引用纳入本文那样。虽然出于阐明目的已经通过说明和举例的方式详细描述了本发明，但本领域普通技术人员根据本发明的教导不难了解，可以在不背离所附权利要求书的构思和范围的情况下作出某些改变和修改。