



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110003123 A

(43)申请公布日 2019.07.12

(21)申请号 201910053167.7

(22)申请日 2009.03.17

(30)优先权数据

61/069,857 2008.03.18 US

61/123,621 2008.04.09 US

61/207,220 2009.02.09 US

61/209,453 2009.03.06 US

(62)分案原申请数据

200980117998.0 2009.03.17

(71)申请人 艾尼纳制药公司

地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 图伊-安·特兰 陈为桥

布赖恩·A·克雷默

阿布·J·M·萨德克

汉纳·L·夏伊弗赖纳 辛泳俊

普雷扎·瓦尔拉 邹宁

(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
代理人 陈桢

(51)Int.Cl.

C07D 241/20(2006.01)

C07C 271/12(2006.01)

C07C 275/34(2006.01)

C07D 277/48(2006.01)

C07C 275/28(2006.01)

C07C 271/28(2006.01)

C07C 309/15(2006.01)

C07D 333/36(2006.01)

C07C 275/24(2006.01)

C07C 275/30(2006.01)

C07C 269/00(2006.01)

C07C 269/06(2006.01)

C07C 273/18(2006.01)

C07D 213/75(2006.01)

权利要求书2页 说明书153页 附图27页

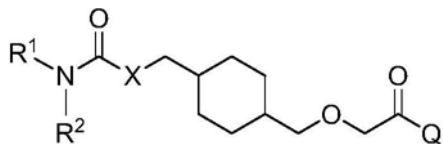
(54)发明名称

用于治疗前列环素(PGI₂)受体相关病症的
PGI₂受体调节剂

(57)摘要

本发明涉及调节PGI₂受体活性的式(XIIIa)的酰胺衍生物和其药物组合物,且其涉及有效治疗下述病症的方法:动脉性肺动脉高压(PAH);特发性PAH;家族性PAH;与下述病症有关的PAH:胶原血管病、先天性心脏病、门静脉高血压、HIV感染、摄入药物或毒素、遗传性出血性毛细血管扩张、脾切除术、肺静脉闭塞性疾病、肺毛细血管多发性血管瘤、显著静脉受累或毛细血管受累;血小板聚集;冠状动脉病;心肌梗塞;短暂性缺血发作;心绞痛;中风;缺血-再灌注损伤;再狭窄;心房纤维颤动;血块形成;动脉粥样硬化;粥样血栓形成;糖尿病相关病症;青光眼或伴有异常眼内压的其它眼部疾病;高血压;炎症;和炎性疾病。

1. 选自式 (XIIIa) 的化合物或其药用盐、溶剂化物和水合物:



(XIIIa)

其中:

R^1 和 R^2 各自独立地选自:H、 C_1 - C_6 烷基、芳基和杂芳基;其中 C_1 - C_6 烷基、芳基和杂芳基各自任选取代有选自下述的一个或者两个取代基: C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷基、芳基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷基和卤素;

X为O或者 NR^3 ;

R^3 选自H和 C_1 - C_6 烷基;且

Q选自:OH、 $-NHCH_2CH_2SO_3H$ 、1-羧基乙基氨基、1-羧基-4-胍基丁基氨基、3-氨基-1-羧基-3-氧代丙基氨基、1,2-二羧基乙基氨基、1-羧基-2-巯基乙基氨基、4-氨基-1-羧基-4-氧代丁基氨基、3-羧基-1-羧酸根合丙基氨基、羧基甲基氨基、1-羧基-2-(1H-咪唑-4-基)乙基氨基、1-羧基-2-甲基丁基氨基、1-羧基-3-甲基丁基氨基、5-氨基-1-羧基戊基氨基、1-羧基-3-(甲基硫基)丙基氨基、1-羧基-2-苯基乙基氨基、2-羧基吡咯烷-1-基、1-羧基-2-羟基乙基氨基、1-羧基-2-羟基丙基氨基、1-羧基-2-(1H-吡啶-3-基)乙基氨基、1-羧基-2-(4-羟基苯基)乙基氨基和1-羧基-2-甲基丙基氨基。

2. 根据权利要求1的化合物,其中 R^1 和 R^2 各自独立地选自:H、 C_1 - C_6 烷基、芳基和杂芳基;其中 C_1 - C_6 烷基、芳基和杂芳基各自任选取代有选自下述的一个或者两个取代基:甲氧基、乙氧基、甲基、苯基、三氟甲基、三氟甲氧基、氟和氯。

3. 根据权利要求1或者2的化合物,其中 R^1 和 R^2 各自独立地选自:H、甲基、苯基、吡嗪基、吡啶基和噻唑基;其中甲基、苯基、吡嗪基、吡啶基和噻唑基各自任选取代有选自下述的一个或者两个取代基:甲氧基、乙氧基、甲基、苯基、三氟甲基、三氟甲氧基、氟和氯。

4. 根据权利要求1至3中任一项的化合物,其中 R^1 和 R^2 各自独立地选自:H、二苯基甲基、2,3-二氟苯基、2-氟-3-甲氧基苯基、2-氟苯基、2-氟吡啶-4-基、2-甲氧基苯基、3-(三氟甲氧基)苯基、3,4-二氟苯基、3,5-二氟苯基、3,5-二甲基苯基、3-氯-2-氟苯基、3-氯-4-氟苯基、3-氯-5-氟苯基、3-氯苯基、3-氟-4-甲基苯基、3-氟苯基、3-甲氧基苯基、3-甲基苯基、3-(三氟甲基)苯基、4-(三氟甲氧基)苯基、4-氯-3-氟苯基、4-氯苯基、4-乙氧基苯基、4-氟苯基、4-甲氧基-2-甲基苯基、4-甲氧基苯基、4-甲基苯基、5-(三氟甲基)吡啶-2-基、5-氯吡啶-2-基、5-氟吡啶-2-基、5-氟吡啶-3-基、5-甲氧基吡啶-3-基、5-甲基吡啶-3-基、5-甲基噻唑-2-基、5-甲基噻吩-2-基、6-氟吡啶-3-基、甲基、苯基、正丙基、吡嗪-2-基、吡啶-2-基和吡啶-3-基。

5. 根据权利要求1的化合物,其中 R^1 选自: C_1 - C_6 烷基、芳基和杂芳基;所述 C_1 - C_6 烷基、芳基和杂芳基各自任选取代有选自下述的一个或者两个取代基: C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷基、芳基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷基和卤素;且 R^2 选自:H、 C_1 - C_6 烷基和芳基;其中所述的芳基任选取代有选自下述的一个或者两个取代基: C_1 - C_6 烷基和卤素。

6. 根据权利要求5的化合物,其中 R^1 选自: C_1 - C_6 烷基、芳基和杂芳基;所述 C_1 - C_6 烷基、芳

基和杂芳基各自任选取代有选自下述的一个或者两个取代基：甲氧基、乙氧基、甲基、苯基、三氟甲基、三氟甲氧基、氟和氯；且 R^2 选自：H、 C_1-C_6 烷基和芳基；其中所述的芳基任选取代有选自下述的一个或者两个取代基：甲基和氟。

7. 根据权利要求6的化合物，其中 R^1 选自：二苯基甲基、2,3-二氟苯基、2-氟-3-甲氧基苯基、2-氟苯基、2-氟吡啶-4-基、2-甲氧基苯基、3-(三氟甲氧基)苯基、3,4-二氟苯基、3,5-二氟苯基、3,5-二甲基苯基、3-氯-2-氟苯基、3-氯-4-氟苯基、3-氯-5-氟苯基、3-氯苯基、3-氟-4-甲基苯基、3-氟苯基、3-甲氧基苯基、3-甲基苯基、3-(三氟甲基)苯基、4-(三氟甲氧基)苯基、4-氯-3-氟苯基、4-氯苯基、4-乙氧基苯基、4-氟苯基、4-甲氧基-2-甲基苯基、4-甲氧基苯基、4-甲基苯基、5-(三氟甲基)吡啶-2-基、5-氯吡啶-2-基、5-氟吡啶-2-基、5-氟吡啶-3-基、5-甲氧基吡啶-3-基、5-甲基吡啶-3-基、5-甲基噻唑-2-基、5-甲基噻吩-2-基、6-氟吡啶-3-基、苯基、吡嗪-2-基、吡啶-2-基和吡啶-3-基；且 R^2 选自：H、甲基、正丙基、苯基、3-甲基苯基、4-甲基苯基、3-氟苯基和4-氟苯基。

8. 根据权利要求1至7中任一项的化合物，其中X为O。

9. 根据权利要求1至7中任一项的化合物，其中X为 NR^3 。

10. 根据权利要求9的化合物，其中 R^3 为H。

用于治疗前列环素 (PGI₂) 受体相关病症的PGI₂受体调节剂

[0001] 本申请是中国申请号为201410403124.4、发明名称为“用于治疗前列环素 (PGI₂) 受体相关病症的PGI₂受体调节剂”且申请日为2009年3月17日的专利申请的分案申请。

技术领域

[0002] 本发明涉及调节PGI₂受体活性的某些式 (Ia) 的化合物及其药物组合物。本发明化合物及其药物组合物涉及有效治疗下述病症的方法：动脉性肺动脉高压 (pulmonary arterial hypertension, PAH)；特发性PAH；家族性PAH；与下述病症有关的PAH (PAH associated with)：胶原血管病、先天性心脏病、门静脉高血压、HIV感染、摄入药物或者毒素、遗传性出血性毛细血管扩张、脾切除术、肺静脉闭塞性疾病 (PVOD) 或者肺毛细血管多发性血管瘤 (PCH)；伴有显著静脉受累或者毛细血管受累 (significant venous or capillary involvement) 的PAH；血小板聚集；冠状动脉病；心肌梗塞；短暂性缺血发作；心绞痛；中风；缺血-再灌注损伤；再狭窄；心房纤维颤动；在血管成形术或者冠状动脉架桥手术的个体中的或者在患有心房纤维颤动的个体中血块形成 (blood clot formation in an angioplasty or coronary bypass surgery individual or in an individual suffering from atrial fibrillation)；粥样血栓形成 (atherothrombosis)；哮喘或者其症状；糖尿病相关病症诸如糖尿病性周围神经病变、糖尿病肾病或者糖尿病视网膜病；青光眼或者伴有异常眼内压的其它眼部疾病；高血压；炎症；牛皮癣；牛皮癣性关节炎；类风湿性关节炎；克罗恩病 (Crohn's disease)；移植排斥；多发性硬化症；系统性红斑狼疮 (SLE)；溃疡性结肠炎；动脉粥样硬化；痤疮；1型糖尿病；2型糖尿病；脓毒症；和慢性阻塞性肺病 (COPD)。

背景技术

[0003] 前列环素 (PGI₂) 是经环氧合酶途径衍生于花生四烯酸的脂质分子。它是有力的血管扩张剂 (vasodilator)、抗增殖剂、抗凝血剂和抗血小板剂，其介导其作为G蛋白偶联受体 (PGI₂受体；例如，人类PGI₂受体、GenBank® Accession No. NP_000951及其等位基因) 激动剂的作用。已知的是PGI₂ (或者其它这样的激动剂) 与PGI₂受体的结合导致了与G蛋白的偶联且增加了细胞内cAMP水平。(参见，例如Zhang et al., Arch. Biochem. Biophys., 2006, 454: 80-88.)

[0004] 动脉性肺动脉高压 (PAH) 是一种危及生命的疾病，其特征在于导致右心室肥大 (right ventricular hypertrophy) 的进行性肺血管病变。如果不治疗则出现右心衰竭。已经发现对肺血管系统具有血管舒张和抗增殖作用的前列环素在患有PAH的患者中相比于在正常对照者中水平低。前列环素或者前列环素类似物 (即PGI₂受体激动剂) 的外源性给药已经成为PAH治疗中的重要策略 (参见，例如Tuder et al., Am. J. Respir. Crit. Care. Med., 1999, 159: 1925-1932; Humbert et al., J. Am. Coll. Cardiol., 2004, 43: 13S-24S; Rosenzweig, Expert Opin. Emerging Drugs, 2006, 11: 609-619; McLaughlin et al., Circulation, 2006, 114: 1417-1431; Rosenkranz, Clin. Res. Cardiol., 2007, 96: 527-541;

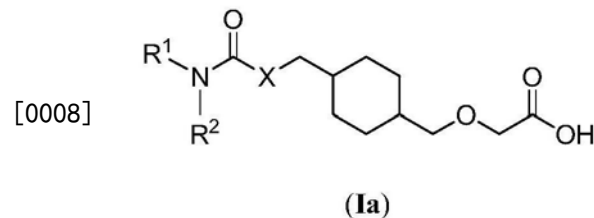
Driscoll et al., Expert Opin. Pharmacother., 2008, 9:65-81.)

[0005] Trepostinil和伊洛前列素 (iloprost) 为FDA批准的前列环素类似物,其与前列环素类似,口服无活性。贝拉普罗 (beraprost) 为口服活性的前列环素类似物,其在本批准用于治疗PAH,但其在欧洲和美国没有注册用于治疗 PAH。在三种FDA批准的药物中,前列环素在PAH患者中得到了最充分的研究。用这些药物治疗PAH的每年花费按照剂量计约为\$25,000至\$200,000。目前,许多专家认为静脉内给药的前列环素为治疗最严重的PAH患者的最可靠的药物。由于前列环素半衰期短,静脉内给药治疗由于需要连续输注而复杂化。如果输注突然中断,则患者面临可能致命的反跳性肺高血压 (rebound pulmonary hypertension) 的危险,也面临导管相关的并发症 (catheter-related complication) 的显著性危险,包括脓毒症。(参见,例如Rosenzweig, Expert Opin. Emerging Drugs, 2006, 11:609-619; Naeije et al., Expert Opin. Pharmacother., 2007, 8:2247-2265; Strauss et al., Clin. Chest. Med., 2007, 28:127-142; Driscoll et al., Expert Opin. Pharmacother., 2008, 9:65-81.)

[0006] 对开发前列环素类似物(即PGI₂受体激动剂)用于治疗其它疾病诸如粥样血栓形成 (atherothrombosis) 有浓厚的兴趣。开发稳定的、口服活性的前列环素类似物(即稳定的、口服活性的PGI₂受体激动剂)是在实现本目标中的限速步骤(参见,例如Arehart et al., Curr. Med. Chem., 2007, 14:2161-2169; Arehart et al., Circ. Res., 2008, Mar 6 Epub ahead of print),也是在改善的PAH 治疗中的限速步骤。

发明内容

[0007] 本发明的一个方面包括的某些环己烷衍生物,其选自式 (Ia) 的化合物及其药用盐、溶剂化物和水合物:



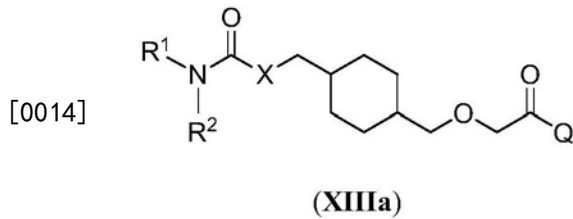
[0009] 其中:

[0010] R¹和R²各自独立地选自:H、C₁-C₆烷基、芳基和杂芳基;其中C₁-C₆烷基、芳基和杂芳基各自任选取代有选自下述的一个或者两个取代基:C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆烷基、芳基、C₁-C₆卤代烷氧基、C₁-C₆卤代烷基和卤素;

[0011] X为O或者NR³;且

[0012] R³选自H和C₁-C₆烷基。

[0013] 本发明的一个方面包括某些环己烷衍生物,其选自式 (XIIIa) 的化合物及其药用盐、溶剂化物和水合物:



[0015] 其中：

[0016] R^1 和 R^2 各自独立地选自：H、 C_1 - C_6 烷基、芳基和杂芳基；其中 C_1 - C_6 烷基、芳基和杂芳基各自任选取代有选自下述的一个或者两个取代基： C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷基、芳基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷基和卤素；

[0017] X为O或者 NR^3 ；

[0018] R^3 选自H和 C_1 - C_6 烷基；且

[0019] Q选自：OH、 $-NHCH_2CH_2SO_3H$ 、1-羧基乙基氨基、1-羧基-4-胍基丁基氨基、3-氨基-1-羧基-3-氧代丙基氨基、1,2-二羧基乙基氨基、1-羧基-2-巯基乙基氨基、4-氨基-1-羧基-4-氧代丁基氨基、3-羧基-1-羧酸根合丙基氨基 (3-carboxy-1-carboxylatopropylamino)、羧基甲基氨基、1-羧基-2-(1H-咪唑-4-基)乙基氨基、1-羧基-2-甲基丁基氨基、1-羧基-3-甲基丁基氨基、5-氨基-1-羧基戊基氨基、1-羧基-3-(甲基硫基)丙基氨基、1-羧基-2-苯基乙基氨基、2-羧基吡咯烷-1-基、1-羧基-2-羟基乙基氨基、1-羧基-2-羟基丙基氨基、1-羧基-2-(1H-吡啶-3-基)乙基氨基、1-羧基-2-(4-羟基苯基)乙基氨基和1-羧基-2-甲基丙基氨基。

[0020] 本发明的一个方面涉及通过使PGI2受体与本发明化合物或其药物组合物接触来调节PGI2受体活性的方法。

[0021] 本发明的一个方面涉及通过使PGI2受体与本发明化合物或其药物组合物接触来激动PGI2受体的方法。

[0022] 本发明的一个方面涉及在个体中治疗PAH的方法，其包括给予需要治疗的所述个体治疗有效量的本发明化合物或其药物组合物。

[0023] 本发明的一个方面涉及在个体中治疗特发性PAH的方法，其包括给予需要治疗的所述个体治疗有效量的本发明化合物或其药物组合物。

[0024] 本发明的一个方面涉及在个体中治疗家族性PAH的方法，其包括给予需要治疗的所述个体治疗有效量的本发明化合物或其药物组合物。

[0025] 本发明的一个方面涉及在个体中治疗与胶原血管病相关的PAH的方法，其包括给予需要治疗的所述个体治疗有效量的本发明化合物或其药物组合物。

[0026] 本发明的一个方面涉及在个体中治疗与选自下述的胶原血管病相关的 PAH的方法：硬皮病、CREST综合征(肢端硬皮综合征)、系统性红斑狼疮(SLE)、类风湿性关节炎、高安动脉炎(Takayasu's arteritis)、多发性肌炎和皮炎，其包括给予需要治疗的所述个体治疗有效量的本发明化合物或其药物组合物。

[0027] 本发明的一个方面涉及在个体中治疗与先天性心脏病相关的PAH的方法，其包括给予需要治疗的所述个体治疗有效量的本发明化合物或其药物组合物。

[0028] 本发明的一个方面涉及在个体中治疗与选自下述的先天性心脏病相关的PAH的方法：房间隔缺损(atrial septic defect, ASD)、室间隔缺损(ventricular septic defect,

VSD) 和动脉导管未闭 (patent ductus arteriosus), 其包括给予需要治疗的所述个体治疗有效量的本发明化合物或其药物组合物。

[0029] 本发明的一个方面涉及在个体中治疗与门静脉高血压相关的PAH的方法, 其包括给予需要治疗的所述个体治疗有效量的本发明化合物或其药物组合物。

[0030] 本发明的一个方面涉及在个体中治疗与HIV感染相关的PAH的方法, 其包括给予需要治疗的所述个体治疗有效量的本发明化合物或其药物组合物。

[0031] 本发明的一个方面涉及在个体中治疗与摄入药物或者毒素相关的PAH 的方法, 其包括给予需要治疗的所述个体治疗有效量的本发明化合物或其药物组合物。

[0032] 本发明的一个方面涉及在个体中治疗与遗传性出血性毛细血管扩张相关的PAH的方法, 其包括给予需要治疗的所述个体治疗有效量的本发明化合物或其药物组合物。

[0033] 本发明的一个方面涉及在个体中治疗与脾切除术相关的PAH的方法, 其包括给予需要治疗的所述个体治疗有效量的本发明化合物或其药物组合物。

[0034] 本发明的一个方面涉及在个体中治疗与显著静脉受累或者毛细血管受累相关的PAH的方法, 其包括给予需要治疗的所述个体治疗有效量的本发明化合物或其药物组合物。

[0035] 本发明的一个方面涉及在个体中治疗与肺静脉闭塞性疾病 (PVOD) 相关的PAH的方法, 其包括给予需要治疗的所述个体治疗有效量的本发明化合物或其药物组合物。

[0036] 本发明的一个方面涉及在个体中治疗与肺毛细血管多发性血管瘤 (PCH) 相关的PAH的方法, 其包括给予需要治疗的所述个体治疗有效量的本发明化合物或其药物组合物。

[0037] 本发明的一个方面涉及在个体中治疗血小板聚集的方法, 其包括给予需要治疗的所述个体治疗有效量的本发明化合物或其药物组合物。

[0038] 本发明的一个方面涉及在个体中治疗下述疾病的方法: 冠状动脉病、心肌梗塞、短暂时缺血发作、心绞痛、中风、缺血-再灌注损伤、再狭窄或者心房纤维颤动, 其包括给予需要治疗的所述个体治疗有效量的本发明化合物或其药物组合物。

[0039] 本发明的一个方面涉及在血管成形术或者冠状动脉架桥手术的个体中减少血块形成危险的方法, 其包括给予需要治疗的所述个体治疗有效量的本发明化合物或其药物组合物。

[0040] 本发明的一个方面涉及在患有心房纤维颤动的个体中减少血块形成危险的方法, 其包括给予需要治疗的所述个体治疗有效量的本发明化合物或其药物组合物。

[0041] 本发明的一个方面涉及在个体中治疗动脉粥样硬化的方法, 其包括给予需要治疗的所述个体治疗有效量的本发明化合物或其药物组合物。

[0042] 本发明的一个方面涉及在个体中治疗粥样血栓形成的方法, 其包括给予需要治疗的所述个体治疗有效量的本发明化合物或其药物组合物。

[0043] 本发明的一个方面涉及在个体中治疗哮喘的方法, 其包括给予需要治疗的所述个体治疗有效量的本发明化合物或其药物组合物。

[0044] 本发明的一个方面涉及在个体中治疗哮喘的症状的方法, 其包括给予需要治疗的所述个体治疗有效量的本发明化合物或其药物组合物。

[0045] 本发明的一个方面涉及在个体中治疗糖尿病相关病症的方法, 其包括给予需要治疗的所述个体治疗有效量的本发明化合物或其药物组合物。

[0046] 本发明的一个方面涉及在个体中治疗糖尿病性周围神经病变的方法, 其包括给予

需要治疗的所述个体治疗有效量的本发明化合物或其药物组合物。

[0047] 本发明的一个方面涉及在个体中治疗糖尿病肾病的方法,其包括给予需要治疗的所述个体治疗有效量的本发明化合物或其药物组合物。

[0048] 本发明的一个方面涉及在个体中治疗糖尿病视网膜病的方法,其包括给予需要治疗的所述个体治疗有效量的本发明化合物或其药物组合物。

[0049] 本发明的一个方面涉及在个体中治疗青光眼或者伴有异常眼内压的其它眼部疾病的方法,其包括给予需要治疗的所述个体治疗有效量的本发明化合物或其药物组合物。

[0050] 本发明的一个方面涉及在个体中治疗高血压的方法,其包括给予需要治疗的所述个体治疗有效量的本发明化合物或其药物组合物。

[0051] 本发明的一个方面涉及在个体中治疗为了对脑缺血提供防护而导致 (intended to confer protection against cerebral ischemia) 的高血压的方法,其包括给予需要治疗的所述个体治疗有效量的本发明化合物或其药物组合物。

[0052] 本发明的一个方面涉及在个体中治疗炎症的方法,其包括给予需要治疗的所述个体治疗有效量的本发明化合物或其药物组合物。

[0053] 本发明的一个方面涉及在个体中治疗炎症性疾病的方法,其包括给予需要治疗的所述个体治疗有效量的本发明化合物或其药物组合物。

[0054] 本发明的一个方面涉及在个体中治疗选自下述的炎症性疾病的方法:牛皮癣、牛皮癣性关节炎、类风湿性关节炎、克罗恩病、移植排斥、多发性硬化症、系统性红斑狼疮 (SLE)、溃疡性结肠炎、缺血-再灌注损伤、再狭窄、动脉粥样硬化、痤疮、1型糖尿病、2型糖尿病、脓毒症、慢性阻塞性肺病 (COPD) 和哮喘,其包括给予需要治疗的所述个体治疗有效量的本发明化合物或其药物组合物。

[0055] 本发明的一个方面涉及本发明化合物在制备用于治疗PGI₂受体介导的病症的药物中的用途。

[0056] 本发明的一个方面涉及本发明化合物在制备用于治疗PAH的药物中的用途。

[0057] 本发明的一个方面涉及本发明化合物在制备用于治疗特发性PAH的药物中的用途。

[0058] 本发明的一个方面涉及本发明化合物在制备用于治疗家族性PAH的药物中的用途。

[0059] 本发明的一个方面涉及本发明化合物在制备用于治疗与血管胶原病有关的PAH的药物中的用途。

[0060] 本发明的一个方面涉及本发明化合物在制备用于治疗与选自下述的胶原血管病相关的PAH的药物中的用途:硬皮病、CREST综合征、系统性红斑狼疮 (SLE)、类风湿性关节炎、高安动脉炎、多发性肌炎和皮肌炎。

[0061] 本发明的一个方面涉及本发明化合物在制备用于治疗与先天性心脏病相关的PAH的药物中的用途。

[0062] 本发明的一个方面涉及本发明化合物在制备用于治疗与选自下述的先天性心脏病相关的PAH的药物中的用途:房间隔缺损 (ASD)、室间隔缺损 (VSD) 和动脉导管未闭。

[0063] 本发明的一个方面涉及本发明化合物在制备用于治疗与门静脉高血压相关的PAH的药物中的用途。

[0064] 本发明的一个方面涉及本发明化合物在制备用于治疗与HIV感染相关的PAH的药物中的用途。

[0065] 本发明的一个方面涉及本发明化合物在制备用于治疗与摄入药物或者毒素相关的PAH的药物中的用途。

[0066] 本发明的一个方面涉及本发明化合物在制备用于治疗与遗传性出血性毛细血管扩张相关的PAH的药物中的用途。

[0067] 本发明的一个方面涉及本发明化合物在制备用于治疗与脾切除术相关的PAH的药物中的用途。

[0068] 本发明的一个方面涉及本发明化合物在制备用于治疗与显著静脉受累或者毛细血管受累相关的PAH的药物中的用途。

[0069] 本发明的一个方面涉及本发明化合物在制备用于治疗与肺静脉闭塞性疾病(PVOD)相关的PAH的药物中的用途。

[0070] 本发明的一个方面涉及本发明化合物在制备用于治疗与肺毛细血管多发性血管瘤(PCH)相关的PAH的药物中的用途。

[0071] 本发明的一个方面涉及本发明化合物在制备用于治疗血小板聚集的药物中的用途。

[0072] 本发明的一个方面涉及本发明化合物在制备用于治疗选自下述的PGI₂受体介导的病症的药物中的用途:冠状动脉病、心肌梗塞、短暂性缺血发作、心绞痛、中风、缺血-再灌注损伤、再狭窄和心房纤维颤动。

[0073] 本发明的一个方面涉及本发明化合物在制备用于治疗在血管成形术或者冠状动脉架桥手术的个体中血块形成的药物中的用途。

[0074] 本发明的一个方面涉及本发明化合物在制备用于治疗在患有心房纤维颤动的个体中血块形成的药物中的用途。

[0075] 本发明的一个方面涉及本发明化合物在制备用于治疗动脉粥样硬化的药物中的用途。

[0076] 本发明的一个方面涉及本发明化合物在制备用于治疗粥样血栓形成的药物中的用途。

[0077] 本发明的一个方面涉及本发明化合物在制备用于治疗哮喘的药物中的用途。

[0078] 本发明的一个方面涉及本发明化合物在制备用于治疗哮喘的症状的药物中的用途。

[0079] 本发明的一个方面涉及本发明化合物在制备用于治疗糖尿病相关病症的药物中的用途。

[0080] 本发明的一个方面涉及本发明化合物在制备用于治疗糖尿病性周围神经病变的药物中的用途。

[0081] 本发明的一个方面涉及本发明化合物在制备用于治疗糖尿病肾病的药物中的用途。

[0082] 本发明的一个方面涉及本发明化合物在制备用于治疗糖尿病视网膜病的药物中的用途。

[0083] 本发明的一个方面涉及本发明化合物在制备用于治疗青光眼或者伴有异常眼内

压的其它眼部疾病的药物中的用途。

[0084] 本发明的一个方面涉及本发明化合物在制备用于治疗高血压的药物中的用途。

[0085] 本发明的一个方面涉及本发明化合物在制备用于治疗为了对脑缺血提供防护而导致的高血压的药物中的用途。

[0086] 本发明的一个方面涉及本发明化合物在制备用于治疗炎症的药物中的用途。

[0087] 本发明的一个方面涉及本发明化合物在制备用于治疗炎症性疾病的药物中的用途。

[0088] 本发明的一个方面涉及本发明化合物在制备用于治疗选自下述的炎症性疾病的药物中的用途：牛皮癣、牛皮癣性关节炎、类风湿性关节炎、克罗恩病、移植排斥、多发性硬化症、系统性红斑狼疮 (SLE)、溃疡性结肠炎、缺血-再灌注损伤、再狭窄、动脉粥样硬化、痤疮、1型糖尿病、2型糖尿病、脓毒症、慢性阻塞性肺病 (COPD) 和哮喘。

[0089] 本发明的一个方面涉及本发明化合物在制备用于调节PGI₂受体的活性的药物中的用途。

[0090] 本发明的一个方面涉及本发明化合物在制备用于激动PGI₂受体的药物中的用途。

[0091] 本发明的一个方面涉及本发明化合物，用于通过疗法治疗人体或者动物体的方法。

[0092] 本发明的一个方面涉及本发明化合物，用于治疗PGI₂受体介导的病症的方法。

[0093] 本发明的一个方面涉及本发明化合物，用于治疗PAH的方法。

[0094] 本发明的一个方面涉及本发明化合物，用于治疗特发性PAH的方法。

[0095] 本发明的一个方面涉及本发明化合物，用于治疗家族性PAH的方法。

[0096] 本发明的一个方面涉及本发明化合物，用于治疗与胶原血管病相关的 PAH的方法。

[0097] 本发明的一个方面涉及本发明化合物，用于治疗与选自下述的胶原血管病相关的 PAH的方法：硬皮病、CREST综合征、系统性红斑狼疮 (SLE)、类风湿性关节炎、高安动脉炎、多发性肌炎和皮肌炎。

[0098] 本发明的一个方面涉及本发明化合物，用于治疗与先天性心脏病相关的 PAH的方法。

[0099] 本发明的一个方面涉及本发明化合物，用于治疗与选自下述的先天性心脏病相关的 PAH的方法：房间隔缺损 (ASD)、室间隔缺损 (VSD) 和动脉导管未闭。

[0100] 本发明的一个方面涉及本发明化合物，用于治疗与门静脉高血压相关的 PAH的方法。

[0101] 本发明的一个方面涉及本发明化合物，用于治疗与HIV感染相关的PAH 的方法。

[0102] 本发明的一个方面涉及本发明化合物，用于治疗与摄入药物或者毒素相关的PAH的方法。

[0103] 本发明的一个方面涉及本发明化合物，用于治疗与遗传性出血性毛细血管扩张相关的PAH的方法。

[0104] 本发明的一个方面涉及本发明化合物，用于治疗与脾切除术相关的PAH 的方法。

[0105] 本发明的一个方面涉及本发明化合物，用于治疗与显著静脉受累或者毛细血管受累相关的PAH的方法。

[0106] 本发明的一个方面涉及本发明化合物，用于治疗与肺静脉闭塞性疾病 (PVOD) 相

关的PAH的方法。

[0107] 本发明的一个方面涉及本发明化合物,用于治疗与肺毛细血管多发性血管瘤(PCH)相关的PAH的方法。

[0108] 本发明的一个方面涉及本发明化合物,用于治疗血小板聚集的方法。

[0109] 本发明的一个方面涉及本发明化合物,用于治疗下述疾病的方法:冠状动脉病、心肌梗塞、短暂性缺血发作、心绞痛、中风、缺血-再灌注损伤、再狭窄或者心房纤维颤动。

[0110] 本发明的一个方面涉及本发明化合物,用于治疗在血管成形术或者冠状动脉架桥手术的个体中血块形成的方法。

[0111] 本发明的一个方面涉及本发明化合物,用于治疗在患有心房纤维颤动的个体中血块形成的方法。

[0112] 本发明的一个方面涉及本发明化合物,用于治疗动脉粥样硬化的方法。

[0113] 本发明的一个方面涉及本发明化合物,用于治疗粥样血栓形成的方法。

[0114] 本发明的一个方面涉及本发明化合物,用于治疗哮喘的方法。

[0115] 本发明的一个方面涉及本发明化合物,用于治疗哮喘的症状的方法。

[0116] 本发明的一个方面涉及本发明化合物,用于治疗糖尿病相关的并发症的方法。

[0117] 本发明的一个方面涉及本发明化合物,用于治疗糖尿病相关病症的方法。

[0118] 本发明的一个方面涉及本发明化合物,用于治疗糖尿病肾病的方法。

[0119] 本发明的一个方面涉及本发明化合物,用于治疗糖尿病视网膜病的方法。

[0120] 本发明的一个方面涉及本发明化合物,用于治疗青光眼或者伴有异常眼内压的其它眼部疾病的方法。

[0121] 本发明的一个方面涉及本发明化合物,用于治疗青光眼或者伴有异常眼内压的其它眼部疾病的方法。

[0122] 本发明的一个方面涉及本发明化合物,用于治疗高血压的方法。

[0123] 本发明的一个方面涉及本发明化合物,用于治疗为了对脑缺血提供防护而导致的高血压的方法。

[0124] 本发明的一个方面涉及本发明化合物,用于治疗炎症的方法。

[0125] 本发明的一个方面涉及本发明化合物,用于治疗炎性疾病的方法。

[0126] 本发明的一个方面涉及本发明化合物,用于治疗选自下述的炎性疾病的方法:牛皮癣、牛皮癣性关节炎、类风湿性关节炎、克罗恩病、移植排斥、多发性硬化症、系统性红斑狼疮(SLE)、溃疡性结肠炎、缺血-再灌注损伤、再狭窄、动脉粥样硬化、痤疮、1型糖尿病、2型糖尿病、脓毒症、慢性阻塞性肺病(COPD)和哮喘。

[0127] 本发明的一个方面涉及本发明化合物,用于调节PGI₂受体的活性的方法。

[0128] 本发明的一个方面涉及本发明化合物,用于激动PGI₂受体的方法。

[0129] 本发明的一个方面涉及制备组合物的方法,其包括将本发明化合物和药用载体混合。

[0130] 本发明的一个方面涉及包含本发明化合物、盐、水合物、溶剂化物或者结晶形式以及药用载体的药物组合物。

[0131] 本发明的一个方面涉及通过使PGI₂受体与本发明化合物、盐、水合物、溶剂化物或者结晶形式或者其药物组合物接触来调节PGI₂受体的活性的方法。

[0132] 本发明的一个方面涉及通过使PGI2受体与本发明化合物、盐、水合物、溶剂化物或者结晶形式或者其药物组合物接触来激动PGI2受体的方法。

[0133] 本发明的一个方面涉及在个体中治疗PAH的方法,其包括给予需要治疗的所述个体治疗有效量的本发明化合物、盐、水合物、溶剂化物或者结晶形式或者其药物组合物。

[0134] 本发明的一个方面涉及在个体中治疗特发性PAH的方法,其包括给予需要治疗的所述个体治疗有效量的本发明化合物、盐、水合物、溶剂化物或者结晶形式或者其药物组合物。

[0135] 本发明的一个方面涉及在个体中治疗家族性PAH的方法,其包括给予需要治疗的所述个体治疗有效量的本发明化合物、盐、水合物、溶剂化物或者结晶形式或者其药物组合物。

[0136] 本发明的一个方面涉及在个体中治疗与胶原血管病相关的PAH的方法,其包括给予需要治疗的所述个体治疗有效量的本发明化合物、盐、水合物、溶剂化物或者结晶形式或者其药物组合物。

[0137] 本发明的一个方面涉及在个体中治疗与选自下述的胶原血管病相关的 PAH的方法:硬皮病、CREST综合征、系统性红斑狼疮(SLE)、类风湿性关节炎、高安动脉炎、多发性肌炎和皮肌炎,其包括给予需要治疗的所述个体治疗有效量的本发明化合物、盐、水合物、溶剂化物或者结晶形式或者其药物组合物。

[0138] 本发明的一个方面涉及在个体中治疗与先天性心脏病相关的PAH的方法,其包括给予需要治疗的所述个体治疗有效量的本发明化合物、盐、水合物、溶剂化物或者结晶形式或者其药物组合物。

[0139] 本发明的一个方面涉及在个体中治疗与选自下述的先天性心脏病相关的PAH的方法:房间隔缺损(ASD)、室间隔缺损(VSD)和动脉导管未闭,其包括给予需要治疗的所述个体治疗有效量的本发明化合物、盐、水合物、溶剂化物或者结晶形式或者其药物组合物。

[0140] 本发明的一个方面涉及在个体中治疗与门静脉高血压相关的PAH的方法,其包括给予需要治疗的所述个体治疗有效量的本发明化合物、盐、水合物、溶剂化物或者结晶形式或者其药物组合物。

[0141] 本发明的一个方面涉及在个体中治疗与HIV感染相关的PAH的方法,其包括给予需要治疗的所述个体治疗有效量的本发明化合物、盐、水合物、溶剂化物或者结晶形式或者其药物组合物。

[0142] 本发明的一个方面涉及在个体中治疗与摄入药物或者毒素相关的PAH 的方法,其包括给予需要治疗的所述个体治疗有效量的本发明化合物、盐、水合物、溶剂化物或者结晶形式或者其药物组合物。

[0143] 本发明的一个方面涉及在个体中治疗与遗传性出血性毛细血管扩张相关的PAH的方法,其包括给予需要治疗的所述个体治疗有效量的本发明化合物、盐、水合物、溶剂化物或者结晶形式或者其药物组合物。

[0144] 本发明的一个方面涉及在个体中治疗与脾切除术相关的PAH的方法,其包括给予需要治疗的所述个体治疗有效量的本发明化合物、盐、水合物、溶剂化物或者结晶形式或者其药物组合物。

[0145] 本发明的一个方面涉及在个体中治疗与显著静脉受累或者毛细血管受累相关的

PAH的方法,其包括给予需要治疗的所述个体治疗有效量的本发明化合物、盐、水合物、溶剂化物或者结晶形式或者其药物组合物。

[0146] 本发明的一个方面涉及在个体中治疗与肺静脉闭塞性疾病(PVOD)相关的PAH的方法,其包括给予需要治疗的所述个体治疗有效量的本发明化合物、盐、水合物、溶剂化物或者结晶形式或者其药物组合物。

[0147] 本发明的一个方面涉及在个体中治疗与肺毛细血管多发性血管瘤(PCH)相关的PAH的方法,其包括给予需要治疗的所述个体治疗有效量的本发明化合物、盐、水合物、溶剂化物或者结晶形式或者其药物组合物。

[0148] 本发明的一个方面涉及在个体中治疗血小板聚集的方法,其包括给予需要治疗的所述个体治疗有效量的本发明化合物、盐、水合物、溶剂化物或者结晶形式或者其药物组合物。

[0149] 本发明的一个方面涉及在个体中治疗下述疾病的方法:冠状动脉病、心肌梗塞、短暂性缺血发作、心绞痛、中风、缺血-再灌注损伤、再狭窄或者心房纤维颤动,其包括给予需要治疗的所述个体治疗有效量的本发明化合物、盐、水合物、溶剂化物或者结晶形式或者其药物组合物。

[0150] 本发明的一个方面涉及在血管成形术或者冠状动脉架桥手术的个体中减少血块形成的危险的方法,其包括给予需要治疗的所述个体治疗有效量的本发明化合物、盐、水合物、溶剂化物或者结晶形式或者其药物组合物。

[0151] 本发明的一个方面涉及在患有心房纤维颤动的个体中减少血块形成的危险的方法,其包括给予需要治疗的所述个体治疗有效量的本发明化合物、盐、水合物、溶剂化物或者结晶形式或者其药物组合物。

[0152] 本发明的一个方面涉及在个体中治疗动脉粥样硬化的方法,其包括给予需要治疗的所述个体治疗有效量的本发明化合物、盐、水合物、溶剂化物或者结晶形式或者其药物组合物。

[0153] 本发明的一个方面涉及在个体中治疗粥样血栓形成的方法,其包括给予需要治疗的所述个体治疗有效量的本发明化合物、盐、水合物、溶剂化物或者结晶形式或者其药物组合物。

[0154] 本发明的一个方面涉及在个体中治疗哮喘的方法,其包括给予需要治疗的所述个体治疗有效量的本发明化合物、盐、水合物、溶剂化物或者结晶形式或者其药物组合物。

[0155] 本发明的一个方面涉及在个体中治疗哮喘的症状的方法,其包括给予需要治疗的所述个体治疗有效量的本发明化合物、盐、水合物、溶剂化物或者结晶形式或者其药物组合物。

[0156] 本发明的一个方面涉及在个体中治疗糖尿病相关病症的方法,其包括给予需要治疗的所述个体治疗有效量的本发明化合物、盐、水合物、溶剂化物或者结晶形式或者其药物组合物。

[0157] 本发明的一个方面涉及在个体中治疗糖尿病性周围神经病变的方法,其包括给予需要治疗的所述个体治疗有效量的本发明化合物、盐、水合物、溶剂化物或者结晶形式或者其药物组合物。

[0158] 本发明的一个方面涉及在个体中治疗糖尿病肾病的方法,其包括给予需要治疗的

所述个体治疗有效量的本发明化合物、盐、水合物、溶剂化物或者结晶形式或者其药物组合物。

[0159] 本发明的一个方面涉及在个体中治疗糖尿病视网膜病的方法,其包括给予需要治疗的所述个体治疗有效量的本发明化合物、盐、水合物、溶剂化物或者结晶形式或者其药物组合物。

[0160] 本发明的一个方面涉及在个体中治疗青光眼或者伴有异常眼内压的其它眼部疾病的方法,其包括给予需要治疗的所述个体治疗有效量的本发明化合物、盐、水合物、溶剂化物或者结晶形式或者其药物组合物。

[0161] 本发明的一个方面涉及在个体中治疗高血压的方法,其包括给予需要治疗的所述个体治疗有效量的本发明化合物、盐、水合物、溶剂化物或者结晶形式或者其药物组合物。

[0162] 本发明的一个方面涉及在个体中治疗为了对脑缺血提供防护而导致的高血压的方法,其包括给予需要治疗的所述个体治疗有效量的本发明化合物、盐、水合物、溶剂化物或者结晶形式或者其药物组合物。

[0163] 本发明的一个方面涉及在个体中治疗炎症的方法,其包括给予需要治疗的所述个体治疗有效量的本发明化合物、盐、水合物、溶剂化物或者结晶形式或者其药物组合物。

[0164] 本发明的一个方面涉及在个体中治疗炎性疾病的方法,其包括给予需要治疗的所述个体治疗有效量的本发明化合物、盐、水合物、溶剂化物或者结晶形式或者其药物组合物。

[0165] 本发明的一个方面涉及在个体中治疗选自下述的炎性疾病的方法:牛皮癣、牛皮癣性关节炎、类风湿性关节炎、克罗恩病、移植排斥、多发性硬化症、系统性红斑狼疮(SLE)、溃疡性结肠炎、缺血-再灌注损伤、再狭窄、动脉粥样硬化、痤疮、1型糖尿病、2型糖尿病、脓毒症、慢性阻塞性肺病(COPD)和哮喘,其包括给予需要治疗的所述个体治疗有效量的本发明化合物、盐、水合物、溶剂化物或者结晶形式或者其药物组合物。

[0166] 本发明的一个方面涉及在个体中治疗PGI₂受体介导的病症的方法,其包括给予需要治疗的所述个体治疗有效量的本发明化合物、盐、水合物、溶剂化物或者结晶形式或者其药物组合物。

[0167] 本发明的一个方面涉及在个体中治疗选自下述的PAH的方法:特发性 PAH;家族性 PAH;与选自下述的胶原血管病相关的PAH:硬皮病、CREST 综合征、系统性红斑狼疮(SLE)、类风湿性关节炎、高安动脉炎、多发性肌炎和皮炎;在个体中与选自下述的先天性心脏病相关的PAH:房间隔缺损(ASD)、室间隔缺损(VSD)和动脉导管未闭;与门静脉高血压相关的PAH;与HIV感染相关的PAH;与摄入药物或者毒素相关的PAH;与遗传性出血性毛细血管扩张相关的PAH;与脾切除术相关的PAH;与显著静脉受累或者毛细血管受累相关的PAH;与肺静脉闭塞性疾病(PVOD)相关的PAH;和与肺毛细血管多发性血管瘤(PCH)相关的PAH,所述的方法包括给予需要治疗的所述个体治疗有效量的本发明化合物、盐、水合物、溶剂化物或者结晶形式或者其药物组合物。

[0168] 本发明的一个方面涉及在个体中治疗选自下述病症的方法:血小板聚集、冠状动脉病、心肌梗塞、短暂性缺血发作、心绞痛、中风、缺血-再灌注损伤、再狭窄、心房纤维颤动、血块形成、动脉粥样硬化、粥样血栓形成、哮喘、哮喘的症状、糖尿病相关病症、糖尿病性周围神经病变、糖尿病肾病、糖尿病视网膜病、青光眼或者伴有异常眼内压的其它眼部疾病、

高血压、炎症、牛皮癣、牛皮癣性关节炎、类风湿性关节炎、克罗恩病、移植排斥、多发性硬化症、系统性红斑狼疮 (SLE)、溃疡性结肠炎、缺血-再灌注损伤、再狭窄、动脉粥样硬化、痤疮、1型糖尿病、2型糖尿病、脓毒症和慢性阻塞性肺病 (COPD)，其包括给予需要治疗的所述个体治疗有效量的本发明化合物、盐、水合物、溶剂化物或者结晶形式或者其药物组合物。

[0169] 本发明的一个方面涉及本发明化合物、盐、水合物、溶剂化物或者结晶形式在制备用于治疗PGI₂受体介导的病症的药物中的用途。

[0170] 本发明的一个方面涉及本发明化合物、盐、水合物、溶剂化物或者结晶形式在制备用于治疗PAH的药物中的用途。

[0171] 本发明的一个方面涉及本发明化合物、盐、水合物、溶剂化物或者结晶形式在制备用于治疗特发性PAH的药物中的用途。

[0172] 本发明的一个方面涉及本发明化合物、盐、水合物、溶剂化物或者结晶形式在制备用于治疗家族性PAH的药物中的用途。

[0173] 本发明的一个方面涉及本发明化合物、盐、水合物、溶剂化物或者结晶形式在制备用于治疗与血管胶原病有关的PAH的药物中的用途。

[0174] 本发明的一个方面涉及本发明化合物、盐、水合物、溶剂化物或者结晶形式在制备用于治疗与选自下述的胶原血管病相关的PAH的药物中的用途：硬皮病、CREST综合征、系统性红斑狼疮 (SLE)、类风湿性关节炎、高安动脉炎、多发性肌炎和皮肌炎。

[0175] 本发明的一个方面涉及本发明化合物、盐、水合物、溶剂化物或者结晶形式在制备用于治疗与先天性心脏病相关的PAH的药物中的用途。

[0176] 本发明的一个方面涉及本发明化合物、盐、水合物、溶剂化物或者结晶形式在制备用于治疗与选自下述的先天性心脏病相关的PAH的药物中的用途：房间隔缺损 (ASD)、室间隔缺损 (VSD) 和动脉导管未闭。

[0177] 本发明的一个方面涉及本发明化合物、盐、水合物、溶剂化物或者结晶形式在制备用于治疗与门静脉高血压相关的PAH的药物中的用途。

[0178] 本发明的一个方面涉及本发明化合物、盐、水合物、溶剂化物或者结晶形式在制备用于治疗与HIV感染相关的PAH的药物中的用途。

[0179] 本发明的一个方面涉及本发明化合物、盐、水合物、溶剂化物或者结晶形式在制备用于治疗与摄入药物或者毒素相关的PAH的药物中的用途。

[0180] 本发明的一个方面涉及本发明化合物、盐、水合物、溶剂化物或者结晶形式在制备用于治疗与遗传性出血性毛细血管扩张相关的PAH的药物中的用途。

[0181] 本发明的一个方面涉及本发明化合物、盐、水合物、溶剂化物或者结晶形式在制备用于治疗与脾切除术相关的PAH的药物中的用途。

[0182] 本发明的一个方面涉及本发明化合物、盐、水合物、溶剂化物或者结晶形式在制备用于治疗与显著静脉受累或者毛细血管受累相关的PAH的药物中的用途。

[0183] 本发明的一个方面涉及本发明化合物、盐、水合物、溶剂化物或者结晶形式在制备用于治疗与肺静脉闭塞性疾病 (PVOD) 相关的PAH的药物中的用途。

[0184] 本发明的一个方面涉及本发明化合物、盐、水合物、溶剂化物或者结晶形式在制备用于治疗与肺毛细血管多发性血管瘤 (PCH) 相关的PAH的药物中的用途。

[0185] 本发明的一个方面涉及本发明化合物、盐、水合物、溶剂化物或者结晶形式在制备

用于治疗血小板聚集的的药物中的用途。

[0186] 本发明的一个方面涉及本发明化合物、盐、水合物、溶剂化物或者结晶形式在制备用于治疗选自下述的PGI₂受体介导的病症的药物中的用途：冠状动脉病、心肌梗塞、短暂性缺血发作、心绞痛、中风、缺血-再灌注损伤、再狭窄和心房纤维颤动。

[0187] 本发明的一个方面涉及本发明化合物、盐、水合物、溶剂化物或者结晶形式在制备用于治疗在血管成形术或者冠状动脉架桥手术的个体中血块形成的药物中的用途。

[0188] 本发明的一个方面涉及本发明化合物、盐、水合物、溶剂化物或者结晶形式在制备用于治疗在患有心房纤维颤动的个体中血块形成的药物中的用途。

[0189] 本发明的一个方面涉及本发明化合物、盐、水合物、溶剂化物或者结晶形式在制备用于治疗动脉粥样硬化的药物中的用途。

[0190] 本发明的一个方面涉及本发明化合物、盐、水合物、溶剂化物或者结晶形式在制备用于治疗粥样血栓形成的药物中的用途。

[0191] 本发明的一个方面涉及本发明化合物、盐、水合物、溶剂化物或者结晶形式在制备用于治疗哮喘的药物中的用途。

[0192] 本发明的一个方面涉及本发明化合物、盐、水合物、溶剂化物或者结晶形式在制备用于治疗哮喘的症状的药物中的用途。

[0193] 本发明的一个方面涉及本发明化合物、盐、水合物、溶剂化物或者结晶形式在制备用于治疗糖尿病相关病症的药物中的用途。

[0194] 本发明的一个方面涉及本发明化合物、盐、水合物、溶剂化物或者结晶形式在制备用于治疗糖尿病性周围神经病变的药物中的用途。

[0195] 本发明的一个方面涉及本发明化合物、盐、水合物、溶剂化物或者结晶形式在制备用于治疗糖尿病肾病的药物中的用途。

[0196] 本发明的一个方面涉及本发明化合物、盐、水合物、溶剂化物或者结晶形式在制备用于治疗糖尿病视网膜病的药物中的用途。

[0197] 本发明的一个方面涉及本发明化合物、盐、水合物、溶剂化物或者结晶形式在制备用于治疗青光眼或者伴有异常眼内压的其它眼部疾病的药物中的用途。

[0198] 本发明的一个方面涉及本发明化合物、盐、水合物、溶剂化物或者结晶形式在制备用于治疗高血压的药物中的用途。

[0199] 本发明的一个方面涉及本发明化合物、盐、水合物、溶剂化物或者结晶形式在制备用于治疗为了对脑缺血提供防护而导致的高血压的药物中的用途。

[0200] 本发明的一个方面涉及本发明化合物、盐、水合物、溶剂化物或者结晶形式在制备用于治疗炎症的药物中的用途。

[0201] 本发明的一个方面涉及本发明化合物、盐、水合物、溶剂化物或者结晶形式在制备用于治疗炎症性疾病的药物中的用途。

[0202] 本发明的一个方面涉及本发明化合物、盐、水合物、溶剂化物或者结晶形式在制备用于治疗选自下述的炎症性疾病的药物中的用途：牛皮癣、牛皮癣性关节炎、类风湿性关节炎、克罗恩病、移植排斥、多发性硬化症、系统性红斑狼疮 (SLE)、溃疡性结肠炎、缺血-再灌注损伤、再狭窄、动脉粥样硬化、痤疮、1型糖尿病、2型糖尿病、脓毒症、慢性阻塞性肺病 (COPD) 和哮喘。

[0203] 本发明的一个方面涉及本发明化合物、盐、水合物、溶剂化物或者结晶形式在制备用于调节PGI₂受体的活性的药物中的用途。

[0204] 本发明的一个方面涉及本发明化合物、盐、水合物、溶剂化物或者结晶形式在制备用于激动PGI₂受体的药物中的用途。

[0205] 本发明的一个方面涉及本发明化合物、盐、水合物、溶剂化物或者结晶形式在制备用于治疗选自下述的PAH的药物中的用途：特发性PAH；家族性PAH；与选自下述的胶原血管病相关的PAH：硬皮病、CREST综合征、系统性红斑狼疮 (SLE)、类风湿性关节炎、高安动脉炎、多发性肌炎和皮炎；在个体中与选自下述的先天性心脏病相关的PAH：房间隔缺损 (ASD)、室间隔缺损 (VSD) 和动脉导管未闭；与门静脉高血压相关的PAH；与HIV感染相关的PAH；与摄入药物或者毒素相关的PAH；与遗传性出血性毛细血管扩张相关的PAH；与脾切除术相关的PAH；与显著静脉受累或者毛细血管受累相关的PAH；与肺静脉闭塞性疾病 (PVOD) 相关的PAH；和与肺毛细血管多发性血管瘤 (PCH) 相关的PAH。

[0206] 本发明的一个方面涉及本发明化合物、盐、水合物、溶剂化物或者结晶形式在制备用于治疗选自下述病症的药物中的用途：血小板聚集、冠状动脉病、心肌梗塞、短暂性缺血发作、心绞痛、中风、缺血-再灌注损伤、再狭窄、心房纤维颤动、血栓形成、动脉粥样硬化、粥样血栓形成、哮喘、哮喘的症状、糖尿病相关病症、糖尿病性周围神经病变、糖尿病肾病、糖尿病视网膜病、青光眼或者伴有异常眼内压的其它眼部疾病、高血压、炎症、牛皮癣、牛皮癣性关节炎、类风湿性关节炎、克罗恩病、移植排斥、多发性硬化症、系统性红斑狼疮 (SLE)、溃疡性结肠炎、缺血-再灌注损伤、再狭窄、动脉粥样硬化、痤疮、1型糖尿病、2型糖尿病、脓毒症和慢性阻塞性肺病 (COPD)。

[0207] 本发明的一个方面涉及本发明化合物、盐、水合物、溶剂化物或者结晶形式，用于通过疗法来治疗人体或者动物体的方法。

[0208] 本发明的一个方面涉及本发明化合物、盐、水合物、溶剂化物或者结晶形式，用于治疗PGI₂受体介导的病症的方法。

[0209] 本发明的一个方面涉及本发明化合物、盐、水合物、溶剂化物或者结晶形式，用于治疗PAH的方法。

[0210] 本发明的一个方面涉及本发明化合物、盐、水合物、溶剂化物或者结晶形式，用于治疗特发性PAH的方法。

[0211] 本发明的一个方面涉及本发明化合物、盐、水合物、溶剂化物或者结晶形式，用于治疗家族性PAH的方法。

[0212] 本发明的一个方面涉及本发明化合物、盐、水合物、溶剂化物或者结晶形式，用于治疗与胶原血管病相关的PAH的方法。

[0213] 本发明的一个方面涉及本发明化合物、盐、水合物、溶剂化物或者结晶形式，用于治疗与选自下述的胶原血管病相关的PAH的方法：硬皮病、CREST 综合征、系统性红斑狼疮 (SLE)、类风湿性关节炎、高安动脉炎、多发性肌炎和皮炎。

[0214] 本发明的一个方面涉及本发明化合物、盐、水合物、溶剂化物或者结晶形式，用于治疗与先天性心脏病相关的PAH的方法。

[0215] 本发明的一个方面涉及本发明化合物、盐、水合物、溶剂化物或者结晶形式，用于治疗与选自下述的先天性心脏病相关的PAH的方法：房间隔缺损 (ASD)、室间隔缺损 (VSD) 和

动脉导管未闭。

[0216] 本发明的一个方面涉及本发明化合物、盐、水合物、溶剂化物或者结晶形式,用于治疗与门静脉高血压相关的PAH的方法。

[0217] 本发明的一个方面涉及本发明化合物、盐、水合物、溶剂化物或者结晶形式,用于治疗与HIV感染相关的PAH的方法。

[0218] 本发明的一个方面涉及本发明化合物、盐、水合物、溶剂化物或者结晶形式,用于治疗与摄入药物或者毒素相关的PAH的方法。

[0219] 本发明的一个方面涉及本发明化合物、盐、水合物、溶剂化物或者结晶形式,用于治疗与遗传性出血性毛细血管扩张相关的PAH的方法。

[0220] 本发明的一个方面涉及本发明化合物、盐、水合物、溶剂化物或者结晶形式,用于治疗与脾切除术相关的PAH的方法。

[0221] 本发明的一个方面涉及本发明化合物、盐、水合物、溶剂化物或者结晶形式,用于治疗与显著静脉受累或者毛细血管受累相关的PAH的方法。

[0222] 本发明的一个方面涉及本发明化合物、盐、水合物、溶剂化物或者结晶形式,用于治疗与肺静脉闭塞性疾病(PVOD)相关的PAH的方法。

[0223] 本发明的一个方面涉及本发明化合物、盐、水合物、溶剂化物或者结晶形式,用于治疗与肺毛细血管多发性血管瘤(PCH)相关的PAH的方法。

[0224] 本发明的一个方面涉及本发明化合物、盐、水合物、溶剂化物或者结晶形式,用于治疗血小板聚集的方法。

[0225] 本发明的一个方面涉及本发明化合物、盐、水合物、溶剂化物或者结晶形式,用于治疗下述疾病的方法:冠状动脉病、心肌梗塞、短暂性缺血发作、心绞痛、中风、缺血-再灌注损伤、再狭窄和心房纤维颤动。

[0226] 本发明的一个方面涉及本发明化合物、盐、水合物、溶剂化物或者结晶形式,用于治疗在血管成形术或者冠状动脉架桥手术的个体中血块形成的方法。

[0227] 本发明的一个方面涉及本发明化合物、盐、水合物、溶剂化物或者结晶形式,用于治疗在患有心房纤维颤动的个体中血块形成的方法。

[0228] 本发明的一个方面涉及本发明化合物、盐、水合物、溶剂化物或者结晶形式,用于治疗动脉粥样硬化的方法。

[0229] 本发明的一个方面涉及本发明化合物、盐、水合物、溶剂化物或者结晶形式,用于治疗粥样血栓形成的方法。

[0230] 本发明的一个方面涉及本发明化合物、盐、水合物、溶剂化物或者结晶形式,用于治疗哮喘的方法。

[0231] 本发明的一个方面涉及本发明化合物、盐、水合物、溶剂化物或者结晶形式,用于治疗哮喘的症状的方法。

[0232] 本发明的一个方面涉及本发明化合物、盐、水合物、溶剂化物或者结晶形式,用于治疗糖尿病相关的并发症的方法。

[0233] 本发明的一个方面涉及本发明化合物、盐、水合物、溶剂化物或者结晶形式,用于治疗糖尿病相关病症的方法。

[0234] 本发明的一个方面涉及本发明化合物、盐、水合物、溶剂化物或者结晶形式,用于

治疗糖尿病性周围神经病变的方法。

[0235] 本发明的一个方面涉及本发明化合物、盐、水合物、溶剂化物或者结晶形式,用于治疗糖尿病肾病的方法。

[0236] 本发明的一个方面涉及本发明化合物、盐、水合物、溶剂化物或者结晶形式,用于治疗青光眼或者伴有异常眼内压的其它眼部疾病的方法。

[0237] 本发明的一个方面涉及本发明化合物、盐、水合物、溶剂化物或者结晶形式,用于治疗高血压的方法。

[0238] 本发明的一个方面涉及本发明化合物、盐、水合物、溶剂化物或者结晶形式,用于治疗为了对脑缺血提供防护而导致的高血压的方法。

[0239] 本发明的一个方面涉及本发明化合物、盐、水合物、溶剂化物或者结晶形式,用于治疗炎症的方法。

[0240] 本发明的一个方面涉及本发明化合物、盐、水合物、溶剂化物或者结晶形式,用于治疗炎症性疾病的方法。

[0241] 本发明的一个方面涉及本发明化合物、盐、水合物、溶剂化物或者结晶形式,用于治疗选自下述的炎症性疾病的方法:牛皮癣、牛皮癣性关节炎、类风湿性关节炎、克罗恩病、移植排斥、多发性硬化症、系统性红斑狼疮(SLE)、溃疡性结肠炎、缺血-再灌注损伤、再狭窄、动脉粥样硬化、痤疮、1型糖尿病、2型糖尿病、脓毒症、慢性阻塞性肺病(COPD)和哮喘。

[0242] 本发明的一个方面涉及本发明化合物、盐、水合物、溶剂化物或者结晶形式,用于调节PGI₂受体的活性的方法。

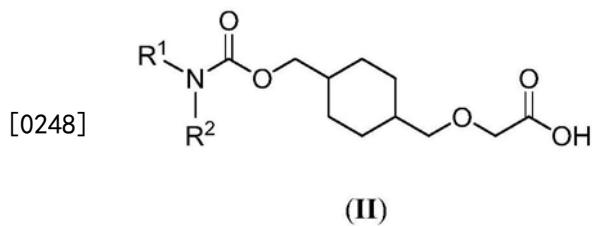
[0243] 本发明的一个方面涉及本发明化合物、盐、水合物、溶剂化物或者结晶形式,用于激动PGI₂受体的方法。

[0244] 本发明的一个方面涉及本发明化合物、盐、水合物、溶剂化物、结晶形式或者药物组合物用于治疗选自下述的PAH的方法:特发性PAH;家族性 PAH;与选自下述的胶原血管病相关的PAH:硬皮病、CREST综合征、系统性红斑狼疮(SLE)、类风湿性关节炎、高安动脉炎、多发性肌炎和皮肌炎;在个体中与选自下述的先天性心脏病相关的PAH:房间隔缺损(ASD)、室间隔缺损(VSD)和动脉导管未闭;与门静脉高血压相关的PAH;与HIV感染相关的PAH;与摄入药物或者毒素相关的PAH;与遗传性出血性毛细血管扩张相关的PAH;与脾切除术相关的PAH;与显著静脉受累或者毛细血管受累相关的PAH;与肺静脉闭塞性疾病(PVOD)相关的PAH;和与肺毛细血管多发性血管瘤(PCH)相关的PAH。

[0245] 本发明的一个方面涉及本发明化合物、盐、水合物、溶剂化物、结晶形式或者药物组合物用于治疗选自下述病症的方法:血小板聚集、冠状动脉病、心肌梗塞、短暂性缺血发作、心绞痛、中风、缺血-再灌注损伤、再狭窄、心房纤维颤动、血栓形成、动脉粥样硬化、粥样血栓形成、哮喘、哮喘的症状、糖尿病相关病症、糖尿病性周围神经病变、糖尿病肾病、糖尿病视网膜病、青光眼或者伴有异常眼内压的其它眼部疾病、高血压、炎症、牛皮癣、牛皮癣性关节炎、类风湿性关节炎、克罗恩病、移植排斥、多发性硬化症、系统性红斑狼疮(SLE)、溃疡性结肠炎、缺血-再灌注损伤、再狭窄、动脉粥样硬化、痤疮、1型糖尿病、2型糖尿病、脓毒症和慢性阻塞性肺病(COPD)。

[0246] 本发明的一个方面涉及制备组合物的方法,其包括将本发明化合物、盐、水合物、溶剂化物或者结晶形式和药用载体混合。

[0247] 此外,本发明还提供了制备式(II)的化合物或者其盐、溶剂化物或者水合物的方法,所述的式(II)的化合物如下所示:

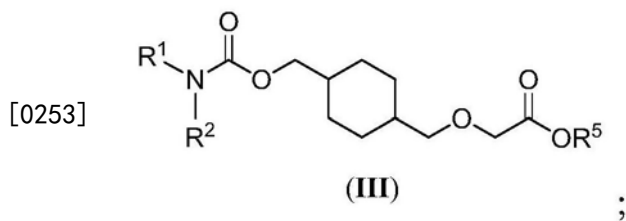


[0249] 其中:

[0250] R¹选自C₁-C₆烷基、芳基和杂芳基;所述C₁-C₆烷基、芳基和杂芳基各自任选取代有选自下述的一个或者两个取代基:C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆烷基、芳基、C₁-C₆卤代烷氧基、C₁-C₆卤代烷基和卤素;且

[0251] R²选自:H、C₁-C₆烷基和芳基;其中所述的芳基任选取代有选自下述的一个或者两个取代基:C₁-C₆烷基和卤素;

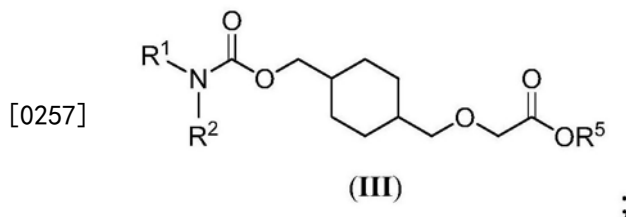
[0252] 所述的方法包括使式(III)的化合物或者其盐形式与水解剂反应以形成式(II)的化合物或者其盐、溶剂化物或者水合物,所述的式(III)的化合物如下所示:



[0254] 其中:

[0255] R⁵为C₁-C₆烷基。

[0256] 本发明还提供了制备式(III)的化合物或者其盐形式的方法,所述的式(III)的化合物如下所示:



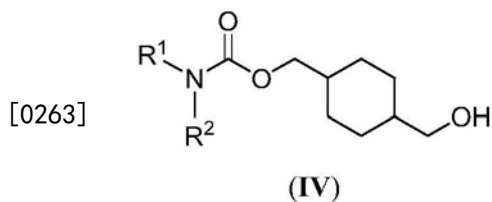
[0258] 其中:

[0259] R¹选自C₁-C₆烷基、芳基和杂芳基;所述C₁-C₆烷基、芳基和杂芳基各自任选取代有选自下述的一个或者两个取代基:C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆烷基、芳基、C₁-C₆卤代烷氧基、C₁-C₆卤代烷基和卤素;且

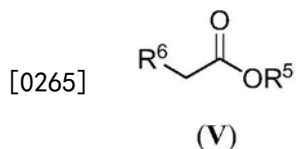
[0260] R²选自:H、C₁-C₆烷基和芳基;其中所述的芳基任选取代有选自下述的一个或者两个取代基:C₁-C₆烷基和卤素;且

[0261] R⁵为C₁-C₆烷基;

[0262] 所述的方法包括使式(IV)的化合物或者其盐形式与式(V)的化合物在碱的存在下反应以形成式(III)的化合物或者其盐形式,所述的式(IV)的化合物如下所示:



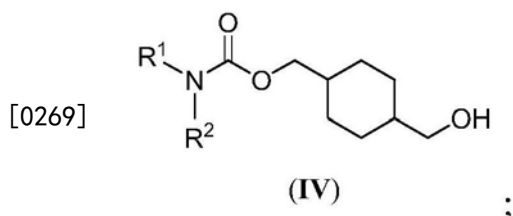
[0264] 所述的式 (V) 的化合物如下所示:



[0266] 其中:

[0267] R⁶选自:C₁-C₆烷基芳基磺酸酯基、C₁-C₆烷基磺酸酯基、芳基磺酸酯基、C₁-C₆卤代烷基磺酸酯基和卤素。

[0268] 本发明还提供了制备式 (IV) 的化合物或者其盐形式的方法,所述的式 (IV) 的化合物如下所示:

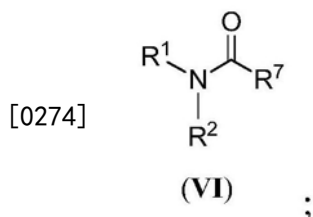


[0270] 其中:

[0271] R¹选自C₁-C₆烷基、芳基和杂芳基;所述C₁-C₆烷基、芳基和杂芳基各自任选取代有选自下述的一个或者两个取代基:C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆烷基、芳基、C₁-C₆卤代烷氧基、C₁-C₆卤代烷基和卤素;且

[0272] R²选自:H、C₁-C₆烷基和芳基;其中所述的芳基任选取代有选自下述的一个或者两个取代基:C₁-C₆烷基和卤素;

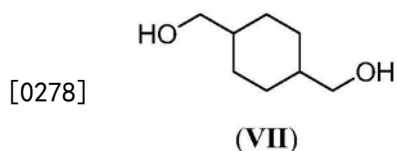
[0273] 所述的方法包括使式 (VI) 的化合物或者其盐形式与式 (VII) 的化合物反应以形成式 (IV) 的化合物或者其盐形式,所述的式 (VI) 的化合物如下所示:



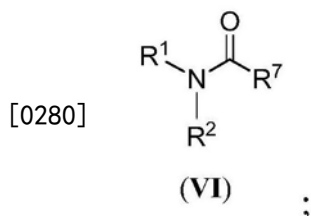
[0275] 其中:

[0276] R⁷为第一离去基团;

[0277] 所述的式 (VII) 的化合物如下所示:



[0279] 本发明还提供了制备式 (VI) 的化合物或者其盐形式的方法,所述的式 (VI) 的化合物如下所示:



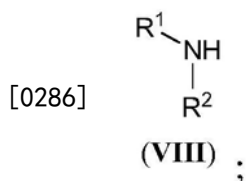
[0281] 其中:

[0282] R¹选自C₁-C₆烷基、芳基和杂芳基;所述C₁-C₆烷基、芳基和杂芳基各自任选取代有选自下述的一个或者两个取代基:C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆烷基、芳基、C₁-C₆卤代烷氧基、C₁-C₆卤代烷基和卤素;且

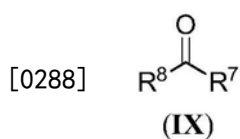
[0283] R²选自:H、C₁-C₆烷基和芳基;其中所述的芳基任选取代有选自下述的一个或者两个取代基:C₁-C₆烷基和卤素;且

[0284] R⁷为第一离去基团;

[0285] 所述的方法包括使式 (VIII) 的化合物或者其盐形式与式 (IX) 的化合物反应以形成式 (VI) 的化合物或者其盐形式,所述的式 (VIII) 的化合物如下所示:



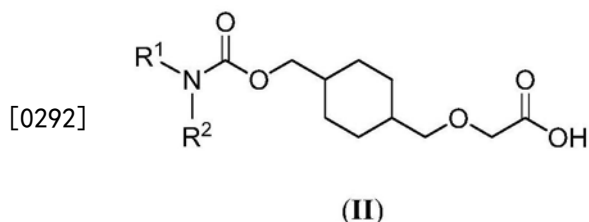
[0287] 所述的式 (IX) 的化合物如下所示:



[0289] 其中:

[0290] R⁸为第二离去基团。

[0291] 本发明还提供了制备式 (II) 的化合物的盐的方法,所述的式 (II) 的化合物如下所示:



[0293] 所述的方法包括使式 (II) 的化合物与成盐剂 (salt-forming reagent) 反应以形

成式 (II) 的化合物的盐。

[0294] 本发明还提供了通过本申请所述的方法制备的式 (II) 的化合物的盐。

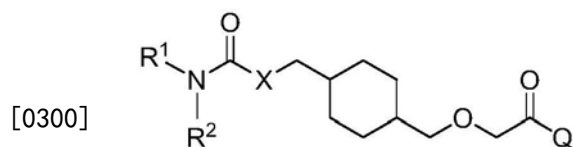
[0295] 本发明还提供了通过本申请所述的方法制备的式 (II) 的化合物的药物组合物。

[0296] 本发明还提供了通过本申请所述的方法制备的式 (III) 和式 (IV) 的化合物。

[0297] 在本申请中披露的本发明的这些和其它方面将随着本专利公开的进行得到更详细的陈述。

[0298] 本申请还涉及以下各项：

[0299] 1. 选自式 (XIIIa) 的化合物或其药用盐、溶剂化物和水合物：



(XIIIa)

[0301] 其中：

[0302] R^1 和 R^2 各自独立地选自：H、 C_1 - C_6 烷基、芳基和杂芳基；其中 C_1 - C_6 烷基、芳基和杂芳基各自任选取代有选自下述的一个或者两个取代基： C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷基、芳基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷基和卤素；

[0303] X为O或者 NR^3 ；

[0304] R^3 选自H和 C_1 - C_6 烷基；且

[0305] Q选自：OH、 $-NHCH_2CH_2SO_3H$ 、1-羧基乙基氨基、1-羧基-4-胍基丁基氨基、3-氨基-1-羧基-3-氧代丙基氨基、1,2-二羧基乙基氨基、1-羧基-2-巯基乙基氨基、4-氨基-1-羧基-4-氧代丁基氨基、3-羧基-1-羧酸根合丙基氨基、羧基甲基氨基、1-羧基-2-(1H-咪唑-4-基)乙基氨基、1-羧基-2-甲基丁基氨基、1-羧基-3-甲基丁基氨基、5-氨基-1-羧基戊基氨基、1-羧基-3-(甲基硫基)丙基氨基、1-羧基-2-苯基乙基氨基、2-羧基吡咯烷-1-基、1-羧基-2-羟基乙基氨基、1-羧基-2-羟基丙基氨基、1-羧基-2-(1H-吡啶-3-基)乙基氨基、1-羧基-2-(4-羟基苯基)乙基氨基和1-羧基-2-甲基丙基氨基。

[0306] 2. 根据项1的化合物，其中 R^1 和 R^2 各自独立地选自：H、 C_1 - C_6 烷基、芳基和杂芳基；其中 C_1 - C_6 烷基、芳基和杂芳基各自任选取代有选自下述的一个或者两个取代基：甲氧基、乙氧基、甲基、苯基、三氟甲基、三氟甲氧基、氟和氯。

[0307] 3. 根据项1或者2的化合物，其中 R^1 和 R^2 各自独立地选自：H、甲基、苯基、吡嗪基、吡啶基和噻唑基；其中甲基、苯基、吡嗪基、吡啶基和噻唑基各自任选取代有选自下述的一个或者两个取代基：甲氧基、乙氧基、甲基、苯基、三氟甲基、三氟甲氧基、氟和氯。

[0308] 4. 根据项1至3中任一项的化合物，其中 R^1 和 R^2 各自独立地选自：H、二苯基甲基、2,3-二氟苯基、2-氟-3-甲氧基苯基、2-氟苯基、2-氟吡啶-4-基、2-甲氧基苯基、3-(三氟甲氧基)苯基、3,4-二氟苯基、3,5-二氟苯基、3,5-二甲基苯基、3-氯-2-氟苯基、3-氯-4-氟苯基、3-氯-5-氟苯基、3-氯苯基、3-氟-4-甲基苯基、3-氟苯基、3-甲氧基苯基、3-甲基苯基、3-(三氟甲基)苯基、4-(三氟甲氧基)苯基、4-氯-3-氟苯基、4-氯苯基、4-乙氧基苯基、4-氟苯基、4-甲氧基-2-甲基苯基、4-甲氧基苯基、4-甲基苯基、5-(三氟甲基)吡啶-2-基、5-氯吡啶-2-基、5-氟吡啶-2-基、5-氟吡啶-3-基、5-甲氧基吡啶-3-基、5-甲基吡啶-3-基、5-甲基噻

唑-2-基、5-甲基噻吩-2-基、6-氟吡啶-3-基、甲基、苯基、正丙基、吡嗪-2-基、吡啶-2-基和吡啶-3-基。

[0309] 5. 根据项1的化合物,其中R¹选自:C₁-C₆烷基、芳基和杂芳基;所述C₁-C₆烷基、芳基和杂芳基各自任选取代有选自下述的一个或者两个取代基:C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆烷基、芳基、C₁-C₆卤代烷氧基、C₁-C₆卤代烷基和卤素;且R²选自:H、C₁-C₆烷基和芳基;其中所述的芳基任选取代有选自下述的一个或者两个取代基:C₁-C₆烷基和卤素。

[0310] 6. 根据项5的化合物,其中R¹选自:C₁-C₆烷基、芳基和杂芳基;所述C₁-C₆烷基、芳基和杂芳基各自任选取代有选自下述的一个或者两个取代基:甲氧基、乙氧基、甲基、苯基、三氟甲基、三氟甲氧基、氟和氯;且R²选自:H、C₁-C₆烷基和芳基;其中所述的芳基任选取代有选自下述的一个或者两个取代基:甲基和氟。

[0311] 7. 根据项6的化合物,其中R¹选自:二苯基甲基、2,3-二氟苯基、2-氟-3-甲氧基苯基、2-氟苯基、2-氟吡啶-4-基、2-甲氧基苯基、3-(三氟甲氧基)苯基、3,4-二氟苯基、3,5-二氟苯基、3,5-二甲基苯基、3-氯-2-氟苯基、3-氯-4-氟苯基、3-氯-5-氟苯基、3-氯苯基、3-氟-4-甲基苯基、3-氟苯基、3-甲氧基苯基、3-甲基苯基、3-(三氟甲基)苯基、4-(三氟甲氧基)苯基、4-氯-3-氟苯基、4-氯苯基、4-乙氧基苯基、4-氟苯基、4-甲氧基-2-甲基苯基、4-甲氧基苯基、4-甲基苯基、5-(三氟甲基)吡啶-2-基、5-氯吡啶-2-基、5-氟吡啶-2-基、5-氟吡啶-3-基、5-甲氧基吡啶-3-基、5-甲基吡啶-3-基、5-甲基噻唑-2-基、5-甲基噻吩-2-基、6-氟吡啶-3-基、苯基、吡嗪-2-基、吡啶-2-基和吡啶-3-基;且R²选自:H、甲基、正丙基、苯基、3-甲基苯基、4-甲基苯基、3-氟苯基和4-氟苯基。

[0312] 8. 根据项1至7中任一项的化合物,其中X为O。

[0313] 9. 根据项1至7中任一项的化合物,其中X为NR³。

[0314] 10. 根据项9的化合物,其中R³为H。

[0315] 11. 根据项9的化合物,其中R³为C₁-C₆烷基。

[0316] 12. 根据项9的化合物,其中R³为甲基。

[0317] 13. 根据项1至12中任一项的化合物,其中Q为OH。

[0318] 14. 根据项1至12中任一项的化合物,其中Q为-NHCH₂CH₂SO₃H。

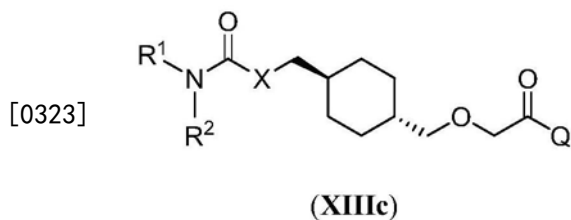
[0319] 15. 根据项1至12中任一项的化合物,其中Q选自:1-羧基乙基氨基、1-羧基-4-胍基丁基氨基、3-氨基-1-羧基-3-氧代丙基氨基、1,2-二羧基乙基氨基、1-羧基-2-巯基乙基氨基、4-氨基-1-羧基-4-氧代丁基氨基、3-羧基-1-羧酸根合丙基氨基、羧基甲基氨基、1-羧基-2-(1H-咪唑-4-基)乙基氨基、1-羧基-2-甲基丁基氨基、1-羧基-3-甲基丁基氨基、5-氨基-1-羧基戊基氨基、1-羧基-3-(甲基硫基)丙基氨基、1-羧基-2-苯基乙基氨基、2-羧基吡咯烷-1-基、1-羧基-2-羟基乙基氨基、1-羧基-2-羟基丙基氨基、1-羧基-2-(1H-吡啶-3-基)乙基氨基、1-羧基-2-(4-羟基苯基)乙基氨基和1-羧基-2-甲基丙基氨基。

[0320] 16. 根据项1至12中任一项的化合物,其中Q选自:(S)-1-羧基乙基氨基、(S)-1-羧基-4-胍基丁基氨基、(S)-3-氨基-1-羧基-3-氧代丙基氨基、(S)-1,2-二羧基乙基氨基、(S)-1-羧基-2-巯基乙基氨基、(S)-4-氨基-1-羧基-4-氧代丁基氨基、(S)-3-羧基-1-羧酸根合丙基氨基、羧基甲基氨基、(S)-1-羧基-2-(1H-咪唑-4-基)乙基氨基、(1S,2S)-1-羧基-2-甲基丁基氨基、(S)-1-羧基-3-甲基丁基氨基、(S)-5-氨基-1-羧基戊基氨基、(S)-1-羧基-3-(甲基硫基)丙基氨基、(S)-1-羧基-2-苯基乙基氨基、(S)-2-羧基吡咯烷-1-基、(S)-

1-羧基-2-羟基乙基氨基、(1S,2R)-1-羧基-2-羟基丙基氨基、(S)-1-羧基-2-(1H-吡啶-3-基)乙基氨基、(S)-1-羧基-2-(4-羟基苯基)乙基氨基和(S)-1-羧基-2-甲基丙基氨基。

[0321] 17. 根据项1至12中任一项的化合物,其中Q为羧基甲基氨基。

[0322] 18. 根据项1的化合物,选自式(XIIIc)的化合物及其药用盐、溶剂化物和水合物:



[0324] 其中:

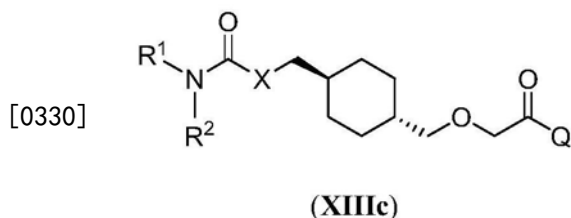
[0325] R^1 和 R^2 各自独立地选自:H、 C_1 - C_6 烷基、芳基和杂芳基;其中 C_1 - C_6 烷基、芳基和杂芳基各自任选取代有选自下述的一个或者两个取代基: C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷基、芳基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷基和卤素;

[0326] X为O或者 NR^3 ;

[0327] R^3 选自H和 C_1 - C_6 烷基;且

[0328] Q选自:OH、 $-NHCH_2CH_2SO_3H$ 、1-羧基乙基氨基、1-羧基-4-胍基丁基氨基、3-氨基-1-羧基-3-氧代丙基氨基、1,2-二羧基乙基氨基、1-羧基-2-巯基乙基氨基、4-氨基-1-羧基-4-氧代丁基氨基、3-羧基-1-羧酸根合丙基氨基、羧基甲基氨基、1-羧基-2-(1H-咪唑-4-基)乙基氨基、1-羧基-2-甲基丁基氨基、1-羧基-3-甲基丁基氨基、5-氨基-1-羧基戊基氨基、1-羧基-3-(甲基硫基)丙基氨基、1-羧基-2-苯基乙基氨基、2-羧基吡咯烷-1-基、1-羧基-2-羟基乙基氨基、1-羧基-2-羟基丙基氨基、1-羧基-2-(1H-吡啶-3-基)乙基氨基、1-羧基-2-(4-羟基苯基)乙基氨基和1-羧基-2-甲基丙基氨基。

[0329] 19. 根据项1的化合物,选自式(XIIIc)的化合物或其药用盐、溶剂化物和水合物:



[0331] 其中:

[0332] R^1 选自:二苯基甲基、2,3-二氟苯基、2-氟-3-甲氧基苯基、2-氟苯基、2-氟吡啶-4-基、2-甲氧基苯基、3-(三氟甲氧基)苯基、3,4-二氟苯基、3,5-二氟苯基、3,5-二甲基苯基、3-氯-2-氟苯基、3-氯-4-氟苯基、3-氯-5-氟苯基、3-氯苯基、3-氟-4-甲基苯基、3-氟苯基、3-甲氧基苯基、3-甲苯基、3-(三氟甲基)苯基、4-(三氟甲氧基)苯基、4-氯-3-氟苯基、4-氯苯基、4-乙氧基苯基、4-氟苯基、4-甲氧基-2-甲基苯基、4-甲氧基苯基、4-甲苯基、5-(三氟甲基)吡啶-2-基、5-氯吡啶-2-基、5-氟吡啶-2-基、5-氟吡啶-3-基、5-甲氧基吡啶-3-基、5-甲基吡啶-3-基、5-甲基噻唑-2-基、5-甲基噻吩-2-基、6-氟吡啶-3-基、苯基、吡啶-2-基、吡啶-3-基;

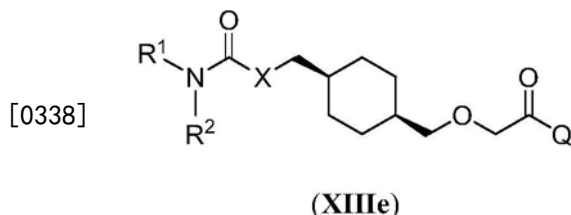
[0333] R^2 选自:H、甲基、正丙基、苯基、3-甲苯基、4-甲苯基、3-氟苯基和4-氟苯基;

[0334] X为O或者 NR^3 ;

[0335] R³选自H和甲基;且

[0336] Q选自:OH、-NHCH₂CH₂SO₃H和羧基甲基氨基。

[0337] 20. 根据项1的化合物,选自式 (XIIIe) 的化合物或其药用盐、溶剂化物和水合物:



[0339] 其中:

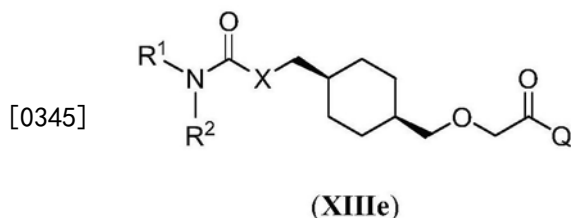
[0340] R¹和R²各自独立地选自:H、C₁-C₆烷基、芳基和杂芳基;其中C₁-C₆烷基、芳基和杂芳基各自任选取代有选自下述的一个或者两个取代基:C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆烷基、芳基、C₁-C₆卤代烷氧基、C₁-C₆卤代烷基和卤素;

[0341] X为O或者NR³;

[0342] R³选自H和C₁-C₆烷基;且

[0343] Q选自:OH、-NHCH₂CH₂SO₃H、1-羧基乙基氨基、1-羧基-4-胍基丁基氨基、3-氨基-1-羧基-3-氧代丙基氨基、1,2-二羧基乙基氨基、1-羧基-2-巯基乙基氨基、4-氨基-1-羧基-4-氧代丁基氨基、3-羧基-1-羧酸根合丙基氨基、羧基甲基氨基、1-羧基-2-(1H-咪唑-4-基)乙基氨基、1-羧基-2-甲基丁基氨基、1-羧基-3-甲基丁基氨基、5-氨基-1-羧基戊基氨基、1-羧基-3-(甲基硫基)丙基氨基、1-羧基-2-苯基乙基氨基、2-羧基吡咯烷-1-基、1-羧基-2-羟基乙基氨基、1-羧基-2-羟基丙基氨基、1-羧基-2-(1H-吡啶-3-基)乙基氨基、1-羧基-2-(4-羟基苯基)乙基氨基和1-羧基-2-甲基丙基氨基。

[0344] 21. 根据项1的化合物,选自式 (XIIIe) 的化合物或其药用盐、溶剂化物和水合物:



[0346] 其中:

[0347] R¹选自:二苯基甲基、2,3-二氟苯基、2-氟-3-甲氧基苯基、2-氟苯基、2-氟吡啶-4-基、2-甲氧基苯基、3-(三氟甲氧基)苯基、3,4-二氟苯基、3,5-二氟苯基、3,5-二甲苯基、3-氯-2-氟苯基、3-氯-4-氟苯基、3-氯-5-氟苯基、3-氯苯基、3-氟-4-甲基苯基、3-氟苯基、3-甲氧基苯基、3-甲苯基、3-(三氟甲基)苯基、4-(三氟甲氧基)苯基、4-氯-3-氟苯基、4-氯苯基、4-乙氧基苯基、4-氟苯基、4-甲氧基-2-甲基苯基、4-甲氧基苯基、4-甲苯基、5-(三氟甲基)吡啶-2-基、5-氯吡啶-2-基、5-氟吡啶-2-基、5-氟吡啶-3-基、5-甲氧基吡啶-3-基、5-甲基吡啶-3-基、5-甲基噻唑-2-基、5-甲基噻吩-2-基、6-氟吡啶-3-基、苯基、吡啶-2-基、吡啶-2-基和吡啶-3-基;

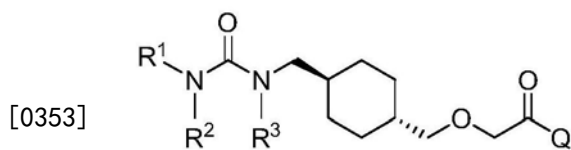
[0348] R²选自:H、甲基、正丙基、苯基、3-甲苯基、4-甲苯基、3-氟苯基和4-氟苯基;

[0349] X为O或者NR³;

[0350] R³选自H和甲基;且

[0351] Q选自:OH、-NHCH₂CH₂SO₃H和羧基甲基氨基。

[0352] 22. 根据项1的化合物,选自式(XIIIg)的化合物或其药用盐、溶剂化物和水合物:



(XIIIg)

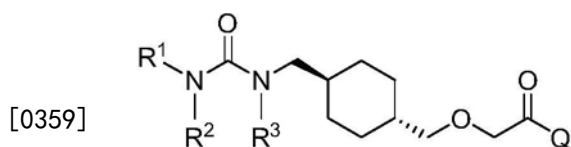
[0354] 其中:

[0355] R¹和R²各自独立地选自:H、C₁-C₆烷基、芳基和杂芳基;其中C₁-C₆烷基、芳基和杂芳基各自任选取代有选自下述的一个或者两个取代基:C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆烷基、芳基、C₁-C₆卤代烷氧基、C₁-C₆卤代烷基和卤素;且

[0356] R³选自H和C₁-C₆烷基;且

[0357] Q选自:OH、-NHCH₂CH₂SO₃H、1-羧基乙基氨基、1-羧基-4-胍基丁基氨基、3-氨基-1-羧基-3-氧代丙基氨基、1,2-二羧基乙基氨基、1-羧基-2-巯基乙基氨基、4-氨基-1-羧基-4-氧代丁基氨基、3-羧基-1-羧酸根合丙基氨基、羧基甲基氨基、1-羧基-2-(1H-咪唑-4-基)乙基氨基、1-羧基-2-甲基丁基氨基、1-羧基-3-甲基丁基氨基、5-氨基-1-羧基戊基氨基、1-羧基-3-(甲基硫基)丙基氨基、1-羧基-2-苯基乙基氨基、2-羧基吡咯烷-1-基、1-羧基-2-羟基乙基氨基、1-羧基-2-羟基丙基氨基、1-羧基-2-(1H-吡啶-3-基)乙基氨基、1-羧基-2-(4-羟基苯基)乙基氨基和1-羧基-2-甲基丙基氨基。

[0358] 23. 根据项1的化合物,选自式(XIIIg)的化合物或其药用盐、溶剂化物和水合物:



(XIIIg)

[0360] 其中:

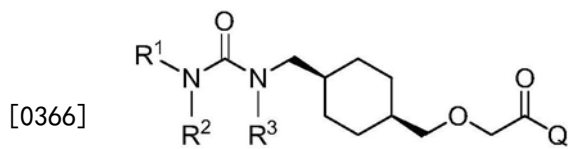
[0361] R¹选自:二苯基甲基、2,3-二氟苯基、2-氟-3-甲氧基苯基、2-氟苯基、2-氟吡啶-4-基、2-甲氧基苯基、3-(三氟甲氧基)苯基、3,4-二氟苯基、3,5-二氟苯基、3,5-二甲基苯基、3-氯-2-氟苯基、3-氯-4-氟苯基、3-氯-5-氟苯基、3-氯苯基、3-氟-4-甲基苯基、3-氟苯基、3-甲氧基苯基、3-甲苯基、3-(三氟甲基)苯基、4-(三氟甲氧基)苯基、4-氯-3-氟苯基、4-氯苯基、4-乙氧基苯基、4-氟苯基、4-甲氧基-2-甲基苯基、4-甲氧基苯基、4-甲苯基、5-(三氟甲基)吡啶-2-基、5-氯吡啶-2-基、5-氟吡啶-2-基、5-氟吡啶-3-基、5-甲氧基吡啶-3-基、5-甲基吡啶-3-基、5-甲基噻唑-2-基、5-甲基噻吩-2-基、6-氟吡啶-3-基、苯基、吡嗪-2-基、吡啶-2-基和吡啶-3-基;

[0362] R²选自:H、甲基、正丙基、苯基、3-甲苯基、4-甲苯基、3-氟苯基和4-氟苯基;

[0363] R³选自H和甲基;且

[0364] Q选自:OH、-NHCH₂CH₂SO₃H和羧基甲基氨基。

[0365] 24. 根据项1的化合物,选自式(XIIIi)的化合物或其药用盐、溶剂化物和水合物:



(XIIIi)

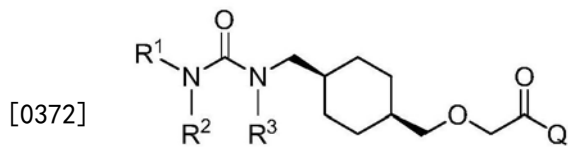
[0367] 其中：

[0368] R^1 和 R^2 各自独立地选自：H、 C_1 - C_6 烷基、芳基和杂芳基；其中 C_1 - C_6 烷基、芳基和杂芳基各自任选取代有选自下述的一个或者两个取代基： C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷基、芳基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷基和卤素；

[0369] R^3 选自H和 C_1 - C_6 烷基；且

[0370] Q选自：OH、 $-NHCH_2CH_2SO_3H$ 、1-羧基乙基氨基、1-羧基-4-胍基丁基氨基、3-氨基-1-羧基-3-氧代丙基氨基、1,2-二羧基乙基氨基、1-羧基-2-巯基乙基氨基、4-氨基-1-羧基-4-氧代丁基氨基、3-羧基-1-羧酸根合丙基氨基、羧基甲基氨基、1-羧基-2-(1H-咪唑-4-基)乙基氨基、1-羧基-2-甲基丁基氨基、1-羧基-3-甲基丁基氨基、5-氨基-1-羧基戊基氨基、1-羧基-3-(甲基硫基)丙基氨基、1-羧基-2-苯基乙基氨基、2-羧基吡咯烷-1-基、1-羧基-2-羟基乙基氨基、1-羧基-2-羟基丙基氨基、1-羧基-2-(1H-吡啶-3-基)乙基氨基、1-羧基-2-(4-羟基苯基)乙基氨基和1-羧基-2-甲基丙基氨基。

[0371] 25. 根据项1的化合物，选自式 (XIIIi) 的化合物或其药用盐、溶剂化物和水合物：



(XIIIi)

[0373] 其中：

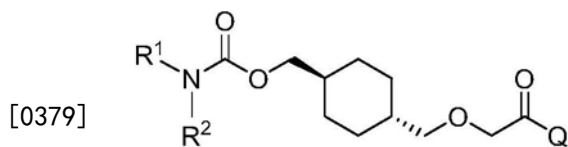
[0374] R^1 选自：二苯基甲基、2,3-二氟苯基、2-氟-3-甲氧基苯基、2-氟苯基、2-氟吡啶-4-基、2-甲氧基苯基、3-(三氟甲氧基)苯基、3,4-二氟苯基、3,5-二氟苯基、3,5-二甲基苯基、3-氯-2-氟苯基、3-氯-4-氟苯基、3-氯-5-氟苯基、3-氯苯基、3-氟-4-甲基苯基、3-氟苯基、3-甲氧基苯基、3-甲苯基、3-(三氟甲基)苯基、4-(三氟甲氧基)苯基、4-氯-3-氟苯基、4-氯苯基、4-乙氧基苯基、4-氟苯基、4-甲氧基-2-甲基苯基、4-甲氧基苯基、4-甲苯基、5-(三氟甲基)吡啶-2-基、5-氯吡啶-2-基、5-氟吡啶-2-基、5-氟吡啶-3-基、5-甲氧基吡啶-3-基、5-甲基吡啶-3-基、5-甲基噻唑-2-基、5-甲基噻吩-2-基、6-氟吡啶-3-基、苯基、吡嗪-2-基、吡啶-2-基和吡啶-3-基；

[0375] R^2 选自：H、甲基、正丙基、苯基、3-甲苯基、4-甲苯基、3-氟苯基和 4-氟苯基；

[0376] R^3 选自H和甲基；且

[0377] Q选自：OH、 $-NHCH_2CH_2SO_3H$ 和羧基甲基氨基。

[0378] 26. 根据项1的化合物，选自式 (XIIIi) 的化合物或其药用盐、溶剂化物和水合物：



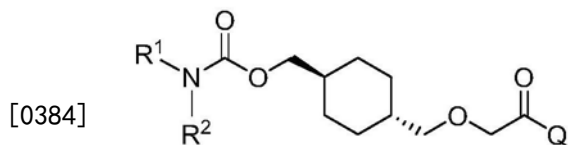
(XIIIk)

[0380] 其中:

[0381] R^1 和 R^2 各自独立地选自:H、 C_1 - C_6 烷基、芳基和杂芳基;其中 C_1 - C_6 烷基、芳基和杂芳基各自任选取代有选自下述的一个或者两个取代基: C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷基、芳基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷基和卤素;且

[0382] Q选自:OH、 $-NHCH_2CH_2SO_3H$ 、1-羧基乙基氨基、1-羧基-4-胍基丁基氨基、3-氨基-1-羧基-3-氧代丙基氨基、1,2-二羧基乙基氨基、1-羧基-2-巯基乙基氨基、4-氨基-1-羧基-4-氧代丁基氨基、3-羧基-1-羧酸根合丙基氨基、羧基甲基氨基、1-羧基-2-(1H-咪唑-4-基)乙基氨基、1-羧基-2-甲基丁基氨基、1-羧基-3-甲基丁基氨基、5-氨基-1-羧基戊基氨基、1-羧基-3-(甲基硫基)丙基氨基、1-羧基-2-苯基乙基氨基、2-羧基吡咯烷-1-基、1-羧基-2-羟基乙基氨基、1-羧基-2-羟基丙基氨基、1-羧基-2-(1H-吡啶-3-基)乙基氨基、1-羧基-2-(4-羟基苯基)乙基氨基和1-羧基-2-甲基丙基氨基。

[0383] 27. 根据项1的化合物,选自式(XIIIk)的化合物或其药用盐、溶剂化物和水合物:



(XIIIk)

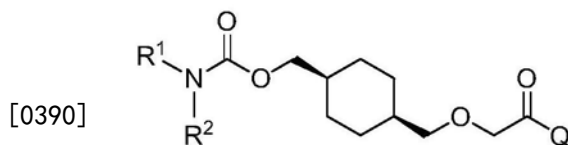
[0385] 其中:

[0386] R^1 选自:二苯基甲基、2,3-二氟苯基、2-氟-3-甲氧基苯基、2-氟苯基、2-氟吡啶-4-基、2-甲氧基苯基、3-(三氟甲氧基)苯基、3,4-二氟苯基、3,5-二氟苯基、3,5-二甲基苯基、3-氯-2-氟苯基、3-氯-4-氟苯基、3-氯-5-氟苯基、3-氯苯基、3-氟-4-甲基苯基、3-氟苯基、3-甲氧基苯基、3-甲苯基、3-(三氟甲基)苯基、4-(三氟甲氧基)苯基、4-氯-3-氟苯基、4-氯苯基、4-乙氧基苯基、4-氟苯基、4-甲氧基-2-甲基苯基、4-甲氧基苯基、4-甲苯基、5-(三氟甲基)吡啶-2-基、5-氯吡啶-2-基、5-氟吡啶-2-基、5-氟吡啶-3-基、5-甲氧基吡啶-3-基、5-甲基吡啶-3-基、5-甲基噻唑-2-基、5-甲基噻吩-2-基、6-氟吡啶-3-基、苯基、吡嗪-2-基、吡啶-2-基和吡啶-3-基;

[0387] R^2 选自:H、甲基、正丙基、苯基、3-甲苯基、4-甲苯基、3-氟苯基和4-氟苯基;且

[0388] Q选自:OH、 $-NHCH_2CH_2SO_3H$ 和羧基甲基氨基。

[0389] 28. 根据项1的化合物,选自式(XIIIIm)的化合物或其药用盐、溶剂化物和水合物:



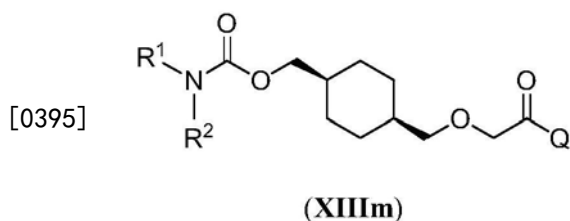
(XIIIIm)

[0391] 其中:

[0392] R^1 和 R^2 各自独立地选自:H、 C_1 - C_6 烷基、芳基和杂芳基;其中 C_1 - C_6 烷基、芳基和杂芳基各自任选取代有选自下述的一个或者两个取代基: C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷基、芳基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷基和卤素;且

[0393] Q选自:OH、 $-NHCH_2CH_2SO_3H$ 、1-羧基乙基氨基、1-羧基-4-胍基丁基氨基、3-氨基-1-羧基-3-氧代丙基氨基、1,2-二羧基乙基氨基、1-羧基-2-巯基乙基氨基、4-氨基-1-羧基-4-氧代丁基氨基、3-羧基-1-羧酸根合丙基氨基、羧基甲基氨基、1-羧基-2-(1H-咪唑-4-基)乙基氨基、1-羧基-2-甲基丁基氨基、1-羧基-3-甲基丁基氨基、5-氨基-1-羧基戊基氨基、1-羧基-3-(甲基硫基)丙基氨基、1-羧基-2-苯基乙基氨基、2-羧基吡咯烷-1-基、1-羧基-2-羟基乙基氨基、1-羧基-2-羟基丙基氨基、1-羧基-2-(1H-吡啶-3-基)乙基氨基、1-羧基-2-(4-羟基苯基)乙基氨基和1-羧基-2-甲基丙基氨基。

[0394] 29. 根据项1的化合物,选自式(XIII_m)的化合物或其药用盐、溶剂化物和水合物:



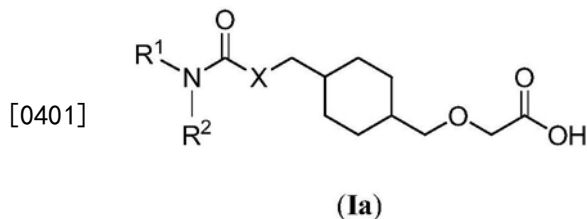
[0396] 其中:

[0397] R^1 选自:二苯基甲基、2,3-二氟苯基、2-氟-3-甲氧基苯基、2-氟苯基、2-氟吡啶-4-基、2-甲氧基苯基、3-(三氟甲氧基)苯基、3,4-二氟苯基、3,5-二氟苯基、3,5-二甲基苯基、3-氯-2-氟苯基、3-氯-4-氟苯基、3-氯-5-氟苯基、3-氯苯基、3-氟-4-甲基苯基、3-氟苯基、3-甲氧基苯基、3-甲苯基、3-(三氟甲基)苯基、4-(三氟甲氧基)苯基、4-氯-3-氟苯基、4-氯苯基、4-乙氧基苯基、4-氟苯基、4-甲氧基-2-甲基苯基、4-甲氧基苯基、4-甲苯基、5-(三氟甲基)吡啶-2-基、5-氯吡啶-2-基、5-氟吡啶-2-基、5-氟吡啶-3-基、5-甲氧基吡啶-3-基、5-甲基吡啶-3-基、5-甲基噻唑-2-基、5-甲基噻吩-2-基、6-氟吡啶-3-基、苯基、吡嗪-2-基、吡啶-2-基和吡啶-3-基;

[0398] R^2 选自:H、甲基、正丙基、苯基、3-甲苯基、4-甲苯基、3-氟苯基和4-氟苯基;且

[0399] Q选自:OH、 $-NHCH_2CH_2SO_3H$ 和羧基甲基氨基。

[0400] 30. 根据项1的化合物,选自式(Ia)的化合物或其药用盐、溶剂化物和水合物:



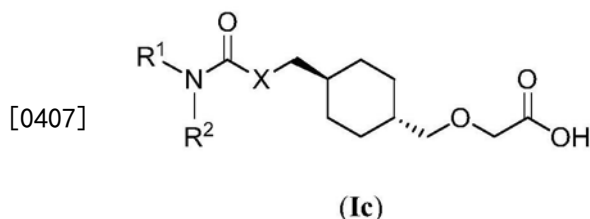
[0402] 其中:

[0403] R^1 和 R^2 各自独立地选自:H、 C_1 - C_6 烷基、芳基和杂芳基;其中 C_1 - C_6 烷基、芳基和杂芳基各自任选取代有选自下述的一个或者两个取代基: C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷基、芳基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷基和卤素;

[0404] X为O或者 NR^3 ;且

[0405] R^3 选自H和C₁-C₆烷基。

[0406] 31. 根据项1的化合物, 选自式 (Ic) 的化合物或其药用盐、溶剂化物和水合物:



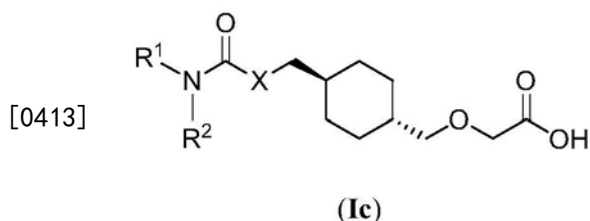
[0408] 其中:

[0409] R^1 和 R^2 各自独立地选自:H、C₁-C₆烷基、芳基和杂芳基; 其中C₁-C₆烷基、芳基和杂芳基各自任选取代有选自下述的一个或者两个取代基:C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆烷基、芳基、C₁-C₆卤代烷氧基、C₁-C₆卤代烷基和卤素;

[0410] X为O或者NR³; 且

[0411] R^3 选自H和C₁-C₆烷基。

[0412] 32. 根据项1的化合物, 选自式 (Ic) 的化合物或其药用盐、溶剂化物和水合物:



[0414] 其中:

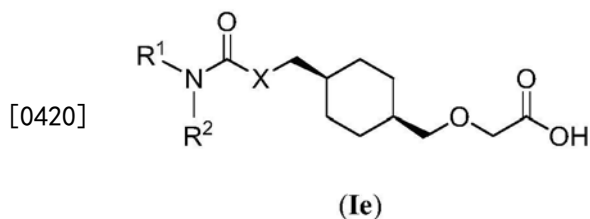
[0415] R^1 选自: 二苯基甲基、2,3-二氟苯基、2-氟-3-甲氧基苯基、2-氟苯基、2-氟吡啶-4-基、2-甲氧基苯基、3-(三氟甲氧基)苯基、3,4-二氟苯基、3,5-二氟苯基、3,5-二甲基苯基、3-氯-2-氟苯基、3-氯-4-氟苯基、3-氯-5-氟苯基、3-氯苯基、3-氟-4-甲基苯基、3-氟苯基、3-甲氧基苯基、3-甲基苯基、3-(三氟甲基)苯基、4-(三氟甲氧基)苯基、4-氯-3-氟苯基、4-氯苯基、4-乙氧基苯基、4-氟苯基、4-甲氧基-2-甲基苯基、4-甲氧基苯基、4-甲基苯基、5-(三氟甲基)吡啶-2-基、5-氯吡啶-2-基、5-氟吡啶-2-基、5-氟吡啶-3-基、5-甲氧基吡啶-3-基、5-甲基吡啶-3-基、5-甲基噻唑-2-基、5-甲基噻吩-2-基、6-氟吡啶-3-基、苯基、吡嗪-2-基、吡啶-2-基和吡啶-3-基;

[0416] R^2 选自:H、甲基、正丙基、苯基、3-甲基苯基、4-甲基苯基、3-氟苯基和4-氟苯基;

[0417] X为O或者NR³; 且

[0418] R^3 选自H和甲基。

[0419] 33. 根据项1的化合物, 选自式 (Ie) 的化合物或其药用盐、溶剂化物和水合物:



[0421] 其中:

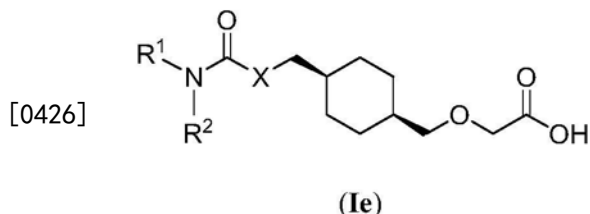
[0422] R^1 和 R^2 各自独立地选自:H、C₁-C₆烷基、芳基和杂芳基; 其中C₁-C₆烷基、芳基和杂芳

基各自任选取代有选自下述的一个或者两个取代基： C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷基、芳基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷基和卤素；

[0423] X为O或者 NR^3 ；且

[0424] R^3 选自H和 C_1 - C_6 烷基。

[0425] 34. 根据项1的化合物，选自式 (Ie) 的化合物或其药用盐、溶剂化物和水合物：



[0427] 其中：

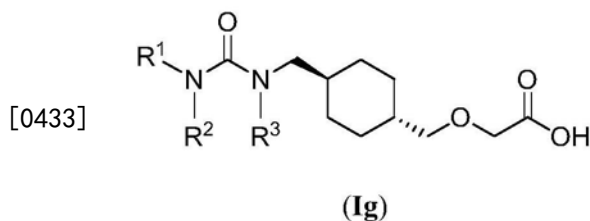
[0428] R^1 选自：二苯基甲基、2,3-二氟苯基、2-氟-3-甲氧基苯基、2-氟苯基、2-氟吡啶-4-基、2-甲氧基苯基、3-(三氟甲氧基)苯基、3,4-二氟苯基、3,5-二氟苯基、3,5-二甲基苯基、3-氯-2-氟苯基、3-氯-4-氟苯基、3-氯-5-氟苯基、3-氯苯基、3-氟-4-甲基苯基、3-氟苯基、3-甲氧基苯基、3-甲苯基、3-(三氟甲基)苯基、4-(三氟甲氧基)苯基、4-氯-3-氟苯基、4-氯苯基、4-乙氧基苯基、4-氟苯基、4-甲氧基-2-甲基苯基、4-甲氧基苯基、4-甲苯基、5-(三氟甲基)吡啶-2-基、5-氯吡啶-2-基、5-氟吡啶-2-基、5-氟吡啶-3-基、5-甲氧基吡啶-3-基、5-甲基吡啶-3-基、5-甲基噻唑-2-基、5-甲基噻吩-2-基、6-氟吡啶-3-基、苯基、吡嗪-2-基、吡啶-2-基和吡啶-3-基；

[0429] R^2 选自：H、甲基、正丙基、苯基、3-甲苯基、4-甲苯基、3-氟苯基和 4-氟苯基；

[0430] X为O或者 NR^3 ；且

[0431] R^3 选自H和甲基。

[0432] 35. 根据项1的化合物，选自式 (Ig) 的化合物或其药用盐、溶剂化物和水合物：

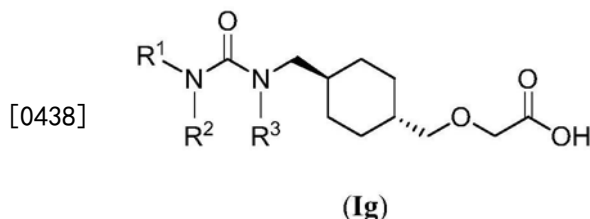


[0434] 其中：

[0435] R^1 和 R^2 各自独立地选自：H、 C_1 - C_6 烷基、芳基和杂芳基；其中 C_1 - C_6 烷基、芳基和杂芳基各自任选取代有选自下述的一个或者两个取代基： C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷基、芳基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷基和卤素；且

[0436] R^3 选自H和 C_1 - C_6 烷基。

[0437] 36. 根据项1的化合物，选自式 (Ig) 的化合物或其药用盐、溶剂化物和水合物：



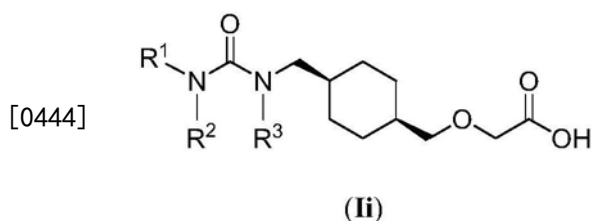
[0439] 其中:

[0440] R¹选自:二苯基甲基、2,3-二氟苯基、2-氟-3-甲氧基苯基、2-氟苯基、2-氟吡啶-4-基、2-甲氧基苯基、3-(三氟甲氧基)苯基、3,4-二氟苯基、3,5-二氟苯基、3,5-二甲基苯基、3-氯-2-氟苯基、3-氯-4-氟苯基、3-氯-5-氟苯基、3-氯苯基、3-氟-4-甲基苯基、3-氟苯基、3-甲氧基苯基、3-甲苯基、3-(三氟甲基)苯基、4-(三氟甲氧基)苯基、4-氯-3-氟苯基、4-氯苯基、4-乙氧基苯基、4-氟苯基、4-甲氧基-2-甲基苯基、4-甲氧基苯基、4-甲苯基、5-(三氟甲基)吡啶-2-基、5-氯吡啶-2-基、5-氟吡啶-2-基、5-氟吡啶-3-基、5-甲氧基吡啶-3-基、5-甲基吡啶-3-基、5-甲基噻唑-2-基、5-甲基噻吩-2-基、6-氟吡啶-3-基、苯基、吡嗪-2-基、吡啶-2-基和吡啶-3-基;

[0441] R²选自:H、甲基、正丙基、苯基、3-甲苯基、4-甲苯基、3-氟苯基和 4-氟苯基;且

[0442] R³选自H和甲基。

[0443] 37. 根据项1的化合物,选自式 (Ii) 的化合物或其药用盐、溶剂化物和水合物:

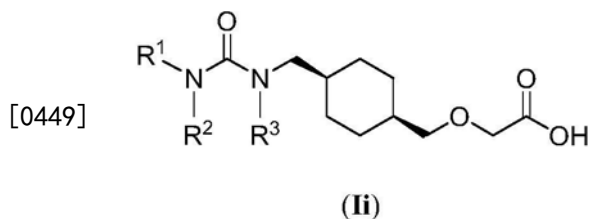


[0445] 其中:

[0446] R¹和R²各自独立地选自:H、C₁-C₆烷基、芳基和杂芳基;其中C₁-C₆烷基、芳基和杂芳基各自任选取代有选自下述的一个或者两个取代基:C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆烷基、芳基、C₁-C₆卤代烷氧基、C₁-C₆卤代烷基和卤素;且

[0447] R³选自H和C₁-C₆烷基。

[0448] 38. 根据项1的化合物,选自式 (Ii) 的化合物或其药用盐、溶剂化物和水合物:



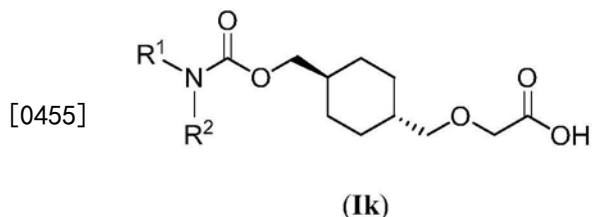
[0450] 其中:

[0451] R¹选自:二苯基甲基、2,3-二氟苯基、2-氟-3-甲氧基苯基、2-氟苯基、2-氟吡啶-4-基、2-甲氧基苯基、3-(三氟甲氧基)苯基、3,4-二氟苯基、3,5-二氟苯基、3,5-二甲基苯基、3-氯-2-氟苯基、3-氯-4-氟苯基、3-氯-5-氟苯基、3-氯苯基、3-氟-4-甲基苯基、3-氟苯基、3-甲氧基苯基、3-甲苯基、3-(三氟甲基)苯基、4-(三氟甲氧基)苯基、4-氯-3-氟苯基、4-氯苯基、4-乙氧基苯基、4-氟苯基、4-甲氧基-2-甲基苯基、4-甲氧基苯基、4-甲苯基、5-(三氟甲基)吡啶-2-基、5-氯吡啶-2-基、5-氟吡啶-2-基、5-氟吡啶-3-基、5-甲氧基吡啶-3-基、5-甲基吡啶-3-基、5-甲基噻唑-2-基、5-甲基噻吩-2-基、6-氟吡啶-3-基、苯基、吡嗪-2-基、吡啶-2-基和吡啶-3-基;

[0452] R²选自:H、甲基、正丙基、苯基、3-甲苯基、4-甲苯基、3-氟苯基和 4-氟苯基;且

[0453] R³选自H和甲基。

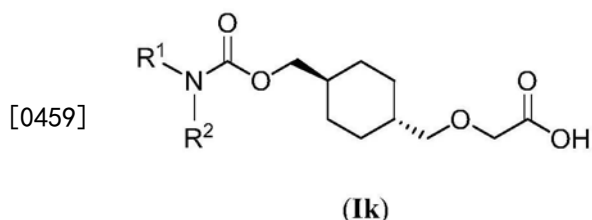
[0454] 39. 根据项1的化合物,选自式 (Ik) 的化合物或其药用盐、溶剂化物和水合物:



[0456] 其中:

[0457] R¹和R²各自独立地选自:H、C₁-C₆烷基、芳基和杂芳基;其中C₁-C₆烷基、芳基和杂芳基各自任选取代有选自下述的一个或者两个取代基:C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆烷基、芳基、C₁-C₆卤代烷氧基、C₁-C₆卤代烷基和卤素。

[0458] 40. 根据项1的化合物,选自式 (Ik) 的化合物或其药用盐、溶剂化物和水合物:

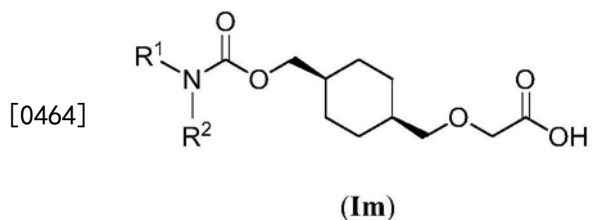


[0460] 其中:

[0461] R¹选自:二苯基甲基、2,3-二氟苯基、2-氟-3-甲氧基苯基、2-氟苯基、2-氟吡啶-4-基、2-甲氧基苯基、3-(三氟甲氧基)苯基、3,4-二氟苯基、3,5-二氟苯基、3,5-二甲基苯基、3-氯-2-氟苯基、3-氯-4-氟苯基、3-氯-5-氟苯基、3-氯苯基、3-氟-4-甲基苯基、3-氟苯基、3-甲氧基苯基、3-甲苯基、3-(三氟甲基)苯基、4-(三氟甲氧基)苯基、4-氯-3-氟苯基、4-氯苯基、4-乙氧基苯基、4-氟苯基、4-甲氧基-2-甲基苯基、4-甲氧基苯基、4-甲苯基、5-(三氟甲基)吡啶-2-基、5-氯吡啶-2-基、5-氟吡啶-2-基、5-氟吡啶-3-基、5-甲氧基吡啶-3-基、5-甲基吡啶-3-基、5-甲基噻唑-2-基、5-甲基噻吩-2-基、6-氟吡啶-3-基、苯基、吡嗪-2-基、吡啶-2-基和吡啶-3-基;且

[0462] R²选自:H、甲基、正丙基、苯基、3-甲苯基、4-甲苯基、3-氟苯基和 4-氟苯基。

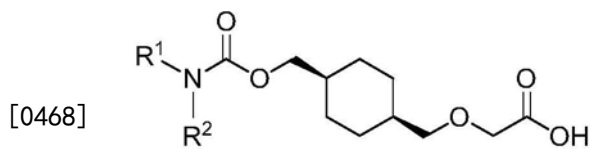
[0463] 41. 根据项1的化合物,选自式 (Im) 的化合物或其药用盐、溶剂化物和水合物:



[0465] 其中:

[0466] R¹和R²各自独立地选自:H、C₁-C₆烷基、芳基和杂芳基;其中C₁-C₆烷基、芳基和杂芳基各自任选取代有选自下述的一个或者两个取代基:C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆烷基、芳基、C₁-C₆卤代烷氧基、C₁-C₆卤代烷基和卤素。

[0467] 42. 根据项1的化合物,选自式 (Im) 的化合物或其药用盐、溶剂化物和水合物:



(Im)

[0469] 其中：

[0470] R^1 选自：二苯基甲基、2,3-二氟苯基、2-氟-3-甲氧基苯基、2-氟苯基、2-氟吡啶-4-基、2-甲氧基苯基、3-(三氟甲氧基)苯基、3,4-二氟苯基、3,5-二氟苯基、3,5-二甲基苯基、3-氯-2-氟苯基、3-氯-4-氟苯基、3-氯-5-氟苯基、3-氯苯基、3-氟-4-甲基苯基、3-氟苯基、3-甲氧基苯基、3-甲基苯基、3-(三氟甲基)苯基、4-(三氟甲氧基)苯基、4-氯-3-氟苯基、4-氯苯基、4-乙氧基苯基、4-氟苯基、4-甲氧基-2-甲基苯基、4-甲氧基苯基、4-甲基苯基、5-(三氟甲基)吡啶-2-基、5-氯吡啶-2-基、5-氟吡啶-2-基、5-氟吡啶-3-基、5-甲氧基吡啶-3-基、5-甲基吡啶-3-基、5-甲基噻唑-2-基、5-甲基噻吩-2-基、6-氟吡啶-3-基、苯基、吡嗪-2-基、吡啶-2-基和吡啶-3-基；且

[0471] R^2 选自：H、甲基、正丙基、苯基、3-甲基苯基、4-甲基苯基、3-氟苯基和 4-氟苯基。

[0472] 43. 根据项1的化合物，其选自下述化合物，或其药用盐、溶剂化物和水合物：

[0473] 2-(((1r,4r)-4-((3-二苯基氨基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸；

[0474] 2-(((1r,4r)-4-((3,3-二苯基氨基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸；

[0475] 2-(((1r,4r)-4-((3-(3-氟苯基)-3-苯基氨基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸；

[0476] 2-(((1r,4r)-4-((1-甲基-3,3-二苯基氨基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸；

[0477] 2-(((1r,4r)-4-((二苯基氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸；

[0478] 2-(((1r,4r)-4-((3-(3-氯苯基)-3-苯基氨基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸；

[0479] 2-(((1s,4s)-4-((二苯基氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸；

[0480] 2-(((1r,4r)-4-((3-(4-氟苯基)-3-苯基氨基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸；

[0481] 2-(((1s,4s)-4-((3,3-二苯基氨基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸；

[0482] 2-(((1r,4r)-4-((3-(2-氟苯基)-3-苯基氨基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸；

[0483] 2-(((1r,4r)-4-((3-(4-氯苯基)-3-苯基氨基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸；

[0484] 2-(((1r,4r)-4-((3-苯基-3-间甲苯基氨基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸；

[0485] 2-(((1r,4r)-4-((3-苯基-3-对甲苯基氨基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸；

[0486] 2-(((1r,4r)-4-(((3-甲氧基苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸；

[0487] 2-(((1r,4r)-4-((3,3-二对甲苯基氨基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸；

[0488] 2-(((1r,4r)-4-((3,3-二间甲苯基氨基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸；

[0489] 2-(((1r,4r)-4-((3-(3-甲氧基苯基)-3-苯基氨基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸；

[0490] 2-(((1r,4r)-4-((3-(4-甲氧基苯基)-3-苯基氨基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸；

[0491] 2-(((1r,4r)-4-((3-(4-甲氧基-2-甲基苯基)-3-苯基氨基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸；

[0492] 2-(((1r,4r)-4-((3-苯基-3-(3-(三氟甲基)苯基)氨基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸；

- [0493] 2-(((1r,4r)-4-(((4-甲氧基苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;
- [0494] 2-(((1r,4r)-4-(((4-氯苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;
- [0495] 2-(((1r,4r)-4-(((3-氟苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;
- [0496] 2-(((1s,4s)-4-(((4-甲氧基苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;
- [0497] 2-(((1s,4s)-4-(((4-氯苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;
- [0498] 2-(((1r,4r)-4-((苯基(间甲苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;
- [0499] 2-(((1r,4r)-4-(((3-氯苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;
- [0500] 2-(((1r,4r)-4-((苯基氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;
- [0501] 2-(((1s,4s)-4-(((3-氯苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;
- [0502] 2-(((1s,4s)-4-((苯基(间甲苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;
- [0503] 2-(((1s,4s)-4-(((2-甲氧基苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;
- [0504] 2-(((1s,4s)-4-(((3-甲氧基苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;
- [0505] 2-(((1s,4s)-4-((苯基(对甲苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;
- [0506] 2-(((1s,4s)-4-(((4-氟苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;
- [0507] 2-(((1r,4r)-4-(((4-氯-3-氟苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;
- [0508] 2-(((1r,4r)-4-(((3-氯-4-氟苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;
- [0509] 2-(((1r,4r)-4-(((3-氟-4-甲基苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;
- [0510] 2-(((1r,4r)-4-(((3,5-二氟苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;
- [0511] 2-(((1r,4r)-4-(((3,4-二氟苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;
- [0512] 2-(((1r,4r)-4-(((4-氟苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;
- [0513] 2-(((1r,4r)-4-((苯基(对甲苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;
- [0514] 2-(((1r,4r)-4-((3-(2,3-二氟苯基)-3-苯基脲基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;
- [0515] 2-(((1r,4r)-4-((3-(3,5-二氟苯基)-3-苯基脲基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;

- [0516] 2-(((1r,4r)-4-((3-(3-氯-2-氟苯基)-3-苯基脲基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;
- [0517] 2-(((1r,4r)-4-(((3-氯-5-氟苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;
- [0518] 2-(((1r,4r)-4-((3-(3-氯-5-氟苯基)-3-苯基脲基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;
- [0519] 2-(((1r,4r)-4-((3-二苯甲基-3-甲基脲基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;
- [0520] 2-(((1r,4r)-4-((苯基(吡啶-3-基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;
- [0521] 2-(((1r,4r)-4-(((5-甲基噻吩-2-基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;
- [0522] 2-(((1r,4r)-4-(((2,3-二氟苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;
- [0523] 2-(((1r,4r)-4-((3-(4-氯-3-氟苯基)-3-苯基脲基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;
- [0524] 2-(((1r,4r)-4-((3-(2-氟-3-甲氧基苯基)-3-苯基脲基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;
- [0525] 2-(((1r,4r)-4-((3-(3,4-二氟苯基)-3-苯基脲基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;
- [0526] 2-(((1r,4r)-4-(((3-氟苯基)(4-甲氧基苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;
- [0527] 2-(((1r,4r)-4-(((4-氯苯基)(3-氟苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;
- [0528] 2-(((1r,4r)-4-(((3-氟苯基)(4-氟苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;
- [0529] 2-(((1r,4r)-4-(((3-氯苯基)(3-氟苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;
- [0530] 2-(((1r,4r)-4-(((3-氟苯基)(间甲苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;
- [0531] 2-(((1r,4r)-4-(((4-氯-3-氟苯基)(3-氟苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;
- [0532] 2-(((1r,4r)-4-(((3-氯-4-氟苯基)(3-氟苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;
- [0533] 2-(((1r,4r)-4-(((3-氟-4-甲基苯基)(3-氟苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;
- [0534] 2-(((1r,4r)-4-((苯基(吡啶-2-基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;
- [0535] 2-(((1r,4r)-4-(((3,5-二氟苯基)(3-氟苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;
- [0536] 2-(((1r,4r)-4-(((3,4-二氟苯基)(3-氟苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;
- [0537] 2-(((1r,4r)-4-((二(3-氟苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;
- [0538] 2-(((1r,4r)-4-(((3-氟苯基)(3-甲氧基苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)

甲氧基)乙酸;

[0539] 2-(((1r,4r)-4-(((3,5-二甲基苯基)(3-氟苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;

[0540] 2-(((1r,4r)-4-(((3-氟苯基)(对甲苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;

[0541] 2-(((1r,4r)-4-(((3-氟苯基)(6-氟吡啶-3-基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;

[0542] 2-(((1r,4r)-4-(((3-氟苯基)(5-甲基噻吩-2-基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;

[0543] 2-(((1r,4r)-4-(((4-乙氧基苯基)(3-氟苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;

[0544] 2-(((1r,4r)-4-(((3-氟苯基)(3-(三氟甲氧基)苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;

[0545] 2-(((1r,4r)-4-(((3-氟苯基)(吡啶-3-基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;

[0546] 2-(((1r,4r)-4-(((3-氟苯基)(吡嗪-2-基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;

[0547] 2-(((1r,4r)-4-(((4-氯苯基)(4-氟苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;

[0548] 2-(((1r,4r)-4-(((4-氟苯基)(5-甲基噻吩-2-基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;

[0549] 2-(((1r,4r)-4-(((3-氯苯基)(4-氟苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;

[0550] 2-(((1r,4r)-4-(((4-氟苯基)(吡啶-3-基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;

[0551] 2-(((1r,4r)-4-(((4-乙氧基苯基)(4-氟苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;

[0552] 2-(((1r,4r)-4-(((4-氟苯基)(4-(三氟甲氧基)苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;

[0553] 2-(((1r,4r)-4-(((4-氟苯基)(间甲苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;

[0554] 2-(((1r,4r)-4-((二(4-氟苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;

[0555] 2-(((1r,4r)-4-(((6-氟吡啶-3-基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;

[0556] 2-(((1r,4r)-4-((苯基(吡嗪-2-基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;

[0557] 2-(((1r,4r)-4-((二苯甲基(甲基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;

[0558] 2-(((1r,4r)-4-((3-二苯甲基-1,3-二甲基脒基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;

[0559] 2-(((1r,4r)-4-(((4-乙氧基苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;

基)乙酸;

[0560] 2-(((1r,4r)-4-(((2-氟吡啶-4-基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;

[0561] 2-(((1r,4r)-4-(((5-甲氧基吡啶-3-基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;

[0562] 2-(((1r,4r)-4-(((5-氟吡啶-2-基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;

[0563] 2-(((1r,4r)-4-((苯基(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;

[0564] 2-(((1r,4r)-4-(((5-甲基吡啶-3-基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;

[0565] 2-(((1r,4r)-4-(((5-氯吡啶-2-基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;

[0566] 2-(((1r,4r)-4-(((5-氟吡啶-3-基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;

[0567] 2-(((1r,4r)-4-((二苯甲基(丙基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;
和

[0568] 2-(((1r,4r)-4-(((5-甲基噻唑-2-基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸。

[0569] 44. 根据项1的化合物,其选自下述化合物,或其药用盐、溶剂化物和水合物:

[0570] 2-(2-(((1r,4r)-4-(((4-氯苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酰氨基)乙磺酸。

[0571] 45. 根据项1的化合物,其选自下述化合物,或其药用盐、溶剂化物和水合物:

[0572] 2-(2-(((1r,4r)-4-(((4-氯苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酰氨基)乙酸。

[0573] 46. 根据项1的盐,其选自下述盐,或其药用溶剂化物和水合物:

[0574] 2-(((1r,4r)-4-((二苯基氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸钠;

[0575] 2-(((1r,4r)-4-(((4-氯苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸钠;

[0576] 2-(((1r,4r)-4-(((4-氟苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸钠;

[0577] 2-(((1r,4r)-4-(((3-氟苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸钠;

[0578] 2-(((1r,4r)-4-(((3-氟苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸镁;

[0579] 2-(((1r,4r)-4-(((3-氟苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸钾;和

[0580] 2-(((1r,4r)-4-(((3-氟苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸钙。

- [0581] 47. 根据项1的溶剂化物或者水合物,其选自下述溶剂化物和水合物:
- [0582] 2-(((1r,4r)-4-(((4-氯苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸钠水合物;
- [0583] 2-(((1r,4r)-4-(((3-氟苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸钠水合物;
- [0584] 2-(((1r,4r)-4-(((3-氟苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸镁异丙醇溶剂化物;
- [0585] 2-(((1r,4r)-4-(((3-氟苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸钾异丙醇溶剂化物;和
- [0586] 2-(((1r,4r)-4-(((3-氟苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸钙异丙醇溶剂化物。
- [0587] 48. 根据项1的化合物的结晶形式,选自:2-(((1r,4r)-4-(((4-氯苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸钠。
- [0588] 49. 根据项48的结晶形式,其具有基本上如图9中所述的X射线粉末衍射图。
- [0589] 50. 根据项48或者49的结晶形式,其具有基本上如图10中所示的动态蒸汽吸附分布。
- [0590] 51. 根据项48至50中任一项的结晶形式,其具有基本上如图11中所示的差示扫描量热法热解曲线。
- [0591] 52. 药物组合物,其包含:根据项1至45中任一项的化合物、根据项46的盐、根据项47的水合物或者溶剂化物,或者根据项48至51中任一项的结晶形式;以及药用载体。
- [0592] 53. 调节PGI2受体的活性的方法,其通过使所述受体与下述物质接触来实现:根据项1至45中任一项的化合物、根据项46的盐、根据项47的水合物或者溶剂化物、根据项48至51中任一项的结晶形式,或者根据项52的药物组合物。
- [0593] 54. 激动PGI2受体的方法,其通过使所述受体与下述物质接触来实现:根据项1至45中任一项的化合物、根据项46的盐、根据项47的水合物或者溶剂化物、根据项48至51中任一项的结晶形式,或者根据项52的药物组合物。
- [0594] 55. 在个体中治疗PGI2受体介导的病症的方法,其包括给予需要治疗的所述个体治疗有效量的根据项1至45中任一项的化合物、根据项46的盐、根据项47的水合物或者溶剂化物、根据项48至51中任一项的结晶形式,或者根据项52的药物组合物。
- [0595] 56. 在个体中治疗PAH的方法,其包括给予需要治疗的所述个体治疗有效量的根据项1至45中任一项的化合物、根据项46的盐、根据项47的水合物或者溶剂化物、根据项48至51中任一项的结晶形式,或者根据项52的药物组合物。
- [0596] 57. 根据项56的方法,其中所述的PAH选自:
- [0597] 特发性PAH;
- [0598] 家族性PAH;
- [0599] 与选自下述的胶原血管病相关的PAH:硬皮病、CREST综合征、系统性红斑狼疮(SLE)、类风湿性关节炎、高安动脉炎、多发性肌炎和皮炎;
- [0600] 与选自下述的先天性心脏病相关的PAH:在个体中的房间隔缺损(ASD)、室间隔缺损(VSD)和动脉导管未闭;

- [0601] 与门静脉高血压相关的PAH;
- [0602] 与HIV感染相关的PAH;
- [0603] 与摄入药物或者毒素相关的PAH;
- [0604] 与遗传性出血性毛细血管扩张相关的PAH;
- [0605] 与脾切除术相关的PAH;
- [0606] 与显著静脉受累或者毛细血管受累相关的PAH;
- [0607] 与肺静脉闭塞性疾病 (PVOD) 相关的PAH; 和
- [0608] 在个体中的与肺毛细血管多发性血管瘤 (PCH) 相关的PAH。
- [0609] 58. 在个体中治疗选自下述病症的方法: 血小板聚集、冠状动脉病、心肌梗塞、短暂性缺血发作、心绞痛、中风、缺血-再灌注损伤、再狭窄、心房纤维颤动、血栓形成、动脉粥样硬化、粥样血栓形成、哮喘、哮喘的症状、糖尿病相关病症、糖尿病性周围神经病变、糖尿病肾病、糖尿病视网膜病、青光眼或者伴有异常眼内压的其它眼部疾病、高血压、炎症、牛皮癣、牛皮癣性关节炎、类风湿性关节炎、克罗恩病、移植排斥、多发性硬化症、系统性红斑狼疮 (SLE)、溃疡性结肠炎、缺血-再灌注损伤、再狭窄、动脉粥样硬化、痤疮、1型糖尿病、2型糖尿病、脓毒症和慢性阻塞性肺病 (COPD), 所述的方法包括给予需要治疗的所述个体治疗有效量的根据项1至45中任一项的化合物、根据项46的盐、根据项47的水合物或者溶剂化物、根据项48至51中任一项的结晶形式, 或者根据项52的药物组合物。
- [0610] 59. 根据项1至45中任一项的化合物、根据项46的盐、根据项47的水合物或者溶剂化物、或者根据项48至51中任一项的结晶形式在制备用于调节PGI₂受体的活性的药物中的用途。
- [0611] 60. 根据项1至45中任一项的化合物、根据项46的盐、根据项47的水合物或者溶剂化物、或者根据项48至51中任一项的结晶形式在制备用于激动PGI₂受体的药物中的用途。
- [0612] 61. 根据项1至45中任一项的化合物在制备用于在个体中治疗PGI₂受体介导的病症的药物中的用途, 其包括给予需要治疗的所述个体治疗有效量的根据项1至45中任一项的化合物、根据项46的盐、根据项47的水合物或者溶剂化物、或者根据项48至51中任一项的结晶形式。
- [0613] 62. 根据项1至45中任一项的化合物在制备用于在个体中治疗PAH的药物中的用途, 其包括给予需要治疗的所述个体治疗有效量的根据项1至45中任一项的化合物、根据项46的盐、根据项47的水合物或者溶剂化物、或者根据项48至51中任一项的结晶形式。
- [0614] 63. 根据项62的用途, 其中所述的PAH选自:
- [0615] 特发性PAH;
- [0616] 家族性PAH;
- [0617] 与选自下述的胶原血管病相关的PAH: 硬皮病、CREST综合征、系统性红斑狼疮 (SLE)、类风湿性关节炎、高安动脉炎、多发性肌炎和皮肌炎;
- [0618] 与选自下述的先天性心脏病相关的PAH: 在个体中的房间隔缺损 (ASD)、室间隔缺损 (VSD) 和动脉导管未闭;
- [0619] 与门静脉高血压相关的PAH;
- [0620] 与HIV感染相关的PAH;
- [0621] 与摄入药物或者毒素相关的PAH;

- [0622] 与遗传性出血性毛细血管扩张相关的PAH;
- [0623] 与脾切除术相关的PAH;
- [0624] 与显著静脉受累或者毛细血管受累相关的PAH;
- [0625] 与肺静脉闭塞性疾病 (PVOD) 相关的PAH; 和
- [0626] 与肺毛细血管多发性血管瘤 (PCH) 相关的PAH。
- [0627] 64. 根据项1至45中任一项的化合物、根据项46的盐、根据项47的水合物或者溶剂化物、或者根据项48至51中任一项的结晶形式在制备用于治疗选自下述病症的药物中的用途: 血小板聚集、冠状动脉病、心肌梗塞、短暂性缺血发作、心绞痛、中风、缺血-再灌注损伤、再狭窄、心房纤维颤动、血块形成、动脉粥样硬化、粥样血栓形成、哮喘、哮喘的症状、糖尿病相关病症、糖尿病性周围神经病变、糖尿病肾病、糖尿病视网膜病、青光眼或者伴有异常眼内压的其它眼部疾病、高血压、炎症、牛皮癣、牛皮癣性关节炎、类风湿性关节炎、克罗恩病、移植排斥、多发性硬化症、系统性红斑狼疮 (SLE)、溃疡性结肠炎、缺血-再灌注损伤、再狭窄、动脉粥样硬化、痤疮、1型糖尿病、2型糖尿病、脓毒症和慢性阻塞性肺病 (COPD)。
- [0628] 65. 根据项1至45中任一项的化合物、根据项46的盐、根据项47的水合物或者溶剂化物、根据项48至51中任一项的结晶形式, 或者根据项52 的药物组合物, 其用于通过疗法治疗人体或者动物体的方法。
- [0629] 66. 根据项1至45中任一项的化合物、根据项46的盐、根据项47的水合物或者溶剂化物、根据项48至51中任一项的结晶形式, 或者根据项52 的药物组合物, 其用于调节PGI2受体的活性的方法。
- [0630] 67. 根据项1至45中任一项的化合物、根据项46的盐、根据项47的水合物或者溶剂化物、根据项48至51中任一项的结晶形式, 或者根据项52 的药物组合物, 其用于激动PGI2受体的方法。
- [0631] 68. 根据项1至45中任一项的化合物、根据项46的盐、根据项47的水合物或者溶剂化物、根据项48至51中任一项的结晶形式, 或者根据项52 的药物组合物, 其用于治疗PGI2受体介导的病症的方法。
- [0632] 69. 根据项1至45中任一项的化合物、根据项46的盐、根据项47的水合物或者溶剂化物、根据项48至51中任一项的结晶形式, 或者根据项52 的药物组合物, 其用于治疗PAH的方法。
- [0633] 70. 根据项69的化合物, 其中所述的PAH选自:
- [0634] 特发性PAH;
- [0635] 家族性PAH;
- [0636] 与选自下述的胶原血管病相关的PAH: 硬皮病、CREST综合征、系统性红斑狼疮 (SLE)、类风湿性关节炎、高安动脉炎、多发性肌炎和皮炎;
- [0637] 与选自下述的先天性心脏病相关的PAH: 在个体中的房间隔缺损 (ASD)、室间隔缺损 (VSD) 和动脉导管未闭;
- [0638] 与门静脉高血压相关的PAH;
- [0639] 与HIV感染相关的PAH;
- [0640] 与摄入药物或者毒素相关的PAH;
- [0641] 与遗传性出血性毛细血管扩张相关的PAH;

[0642] 与脾切除术相关的PAH;

[0643] 与显著静脉受累或者毛细血管受累相关的PAH;

[0644] 与肺静脉闭塞性疾病 (PVOD) 相关的PAH; 和

[0645] 与肺毛细血管多发性血管瘤 (PCH) 相关的PAH。

[0646] 71. 根据项1至45中任一项的化合物、根据项46的盐、根据项47的水合物或者溶剂化物、根据项48至51中任一项的结晶形式, 或者根据项52 的药物组合物, 其用于治疗选自下述病症的方法: 血小板聚集、冠状动脉病、心肌梗塞、短暂性缺血发作、心绞痛、中风、缺血-再灌注损伤、再狭窄、心房纤维颤动、血块形成、动脉粥样硬化、粥样血栓形成、哮喘、哮喘的症状、糖尿病相关病症、糖尿病性周围神经病变、糖尿病肾病、糖尿病视网膜病、青光眼或者伴有异常眼内压的其它眼部疾病、高血压、炎症、牛皮癣、牛皮癣性关节炎、类风湿性关节炎、克罗恩病、移植排斥、多发性硬化症、系统性红斑狼疮 (SLE)、溃疡性结肠炎、缺血-再灌注损伤、再狭窄、动脉粥样硬化、痤疮、1型糖尿病、2型糖尿病、脓毒症和慢性阻塞性肺病 (COPD)。

[0647] 72. 制备组合物的方法, 其包括将根据项1至45中任一项的化合物、根据项46的盐、根据项47的水合物或者溶剂化物或者根据项48至51中任一项的结晶形式与药用载体混合。

附图说明

[0648] 图1显示用于制备用在本发明化合物合成中的中间体的两种一般方法。环己烷-1, 4-二羧酸可直接转化为相应的二醇醚, 或者经酯通过用氢化铝锂还原来转化。二醇与重氮基乙酸叔丁酯在铑催化剂的存在下的反应得到2-叔丁氧基-2-氧代乙氧基衍生物, 其可经叠氮化合物转化为胺。

[0649] 图2显示制备本发明化合物的一般方法。将异氰酸酯与环己烷-1, 4-二基二甲醇在吡啶的存在下偶联以形成氨基甲酸酯。将其用重氮基乙酸叔丁酯在铑催化剂的存在下转化为2-叔丁氧基-2-氧代乙氧基衍生物并将氨基甲酸酯用卤化物衍生物进行烷基化。最后将酯水解为式 (Ia) 的化合物。

[0650] 图3显示制备本发明化合物的一般方法。首先, 使卤化物衍生物与胺在钯催化剂的存在下反应以形成仲胺。将其与三光气反应形成氯羰基胺, 将所述的氯羰基胺与环己烷衍生物反应以形成醇。接着, 用一锅法 (in one pot) 将醇经2-叔丁氧基-2-氧代乙氧基衍生物转化为式 (Ia) 的化合物, 所述的转化通过将醇与重氮基乙酸叔丁酯在铑催化剂的存在下反应接着经酸性水解来进行。可替换地, 式 (Ia) 的化合物可通过氯羰基胺与2-叔丁氧基-2-氧代乙氧基环己烷衍生物在吡啶中反应接着经酸性水解来制备。通过用甲醇钠处理可将式 (Ia) 的化合物转化为相应的钠盐。

[0651] 图4显示制备式 (Ia) 的化合物的一般方法。在一种方法中, 将氯羰基胺与2-((4-(氨基甲基) 环己基) 甲氧基) 乙酸叔丁酯在碱的存在下反应并将产物水解。在另一种方法中, 将氯羰基胺与2-((4-(氨基甲基) 环己基) 甲氧基) 乙酸在碱的存在下反应。在另一种方法中, 将仲胺与2-((4-(氨基甲基) 环己基) 甲氧基) 乙酸酯在三光气的存在下反应。

[0652] 图5显示用于制备用在本发明化合物合成中的中间体的方法。可将 (4-(羟基甲基) 环己基) 甲基氨基甲酸叔丁酯与溴乙酸反应以形成基2-((4-((叔丁氧基羰基氨基) 甲基) 环己基) 甲氧基) 乙酸叔丁酯。可将所得的中间体用盐酸在室温水解以得到2-((4-(氨基

甲基)环己基)甲氧基)乙酸叔丁酯,或者用盐酸在60℃水解以得到2-((4-(氨基甲基)环己基)甲氧基)乙酸。

[0653] 图6显示制备本发明化合物的一般方法。将(4-(羟基甲基)环己基)甲基氨基甲酸叔丁酯用2-二重氨基乙酸乙酯在铈催化剂的存在下进行烷基化以得到2-((4-((叔丁氧基羰基氨基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸乙酯,可将其通过用盐酸在室温处理水解为游离胺。将其与碳酸二琥珀酰亚胺酯(disuccinimidyl carbonate)反应然后与仲胺反应以得到脲。最后将酯用盐酸在60℃水解以得到式(Ia)的化合物。

[0654] 图7显示下述实验结果:在大鼠中测量化合物23抑制对MCT诱导的动脉性肺动脉高压的右心室肥大反应(right ventricle hypertrophic response)的能力。

[0655] 图8显示下述实验结果:在大鼠中测量化合物22抑制对MCT诱导的动脉性肺动脉高压的右心室肥大反应的能力。

[0656] 图9描述了含有2-(((1r,4r)-4-((4-氯苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸钠(化合物22的钠盐)的结晶形式(形式1)的样品的粉末X射线衍射图(PXRD)(PANalytical X'Pert Plus粉末X射线衍射仪;5.0至40.0°2θ)。

[0657] 图10描述了化合物22的钠盐的形式1的动态蒸汽吸附(DVS)分布(VTI 动态蒸汽吸附分析仪)。

[0658] 图11描述了化合物22的钠盐的形式1的差示扫描量热法(DSC)热解曲线(TA Instruments DSC Q1000;10℃/min)。图11也描述了化合物22的钠盐的形式1的热重量分析(TGA)热解曲线(TA Instruments TGA Q500在开放的池中(in open cell);10℃/min)。

[0659] 图12描述了化合物22的钠盐的水合物的热重量分析(TGA)热解曲线。

[0660] 图13描述了含有化合物22的钠盐的水合物的样品的粉末X射线衍射图(PXRD)。

[0661] 图14描述了化合物23的钠盐的水合物的热重量分析(TGA)热解曲线。

[0662] 图15描述了含有化合物23的钠盐的水合物的样品的粉末X射线衍射图(PXRD)。

[0663] 图16描述了化合物23的镁盐的溶剂化物的热重量分析(TGA)热解曲线。

[0664] 图17描述了含有化合物23的镁盐的溶剂化物的样品的粉末X射线衍射图(PXRD)。

[0665] 图18描述了化合物23的钾盐的溶剂化物的热重量分析(TGA)热解曲线。

[0666] 图19描述了含有化合物23的钾盐的溶剂化物的样品的粉末X射线衍射图(PXRD)。

[0667] 图20描述了化合物23的钙盐的溶剂化物的热重量分析(TGA)热解曲线。

[0668] 图21描述了含有化合物23的钙盐的溶剂化物的样品的粉末X射线衍射图(PXRD)。

[0669] 图22描述了化合物22的牛磺酸共轭物(化合物99)的MS(顶部)和MS/MS(底部)光谱。

[0670] 图23描述了化合物22的甘氨酸共轭物(化合物100)的MS(顶部)和MS/MS(底部)光谱。

[0671] 图24显示在给予雄性大鼠口服剂量为1.25mg/kg的化合物22牛磺酸共轭物后,化合物22和化合物22牛磺酸共轭物(化合物99)的平均血浆浓度-时间分布。

[0672] 图25显示在给予雄性大鼠口服剂量为10mg/kg的化合物22钠盐后,化合物22的平均血浆浓度-时间分布。

[0673] 图26描述了本发明化合物22的结晶形式的差示扫描量热法(DSC)热解曲线(TA Instruments DSC Q1000;10℃/min)。图26也描述了本发明化合物22的结晶形式的热重量

分析(TGA)热解曲线(TA Instruments TGA Q500在开放的池中;10°C/min)。

[0674] 图27描述了含有本发明化合物22的结晶形式的样品的粉末X射线衍射图(PXRD)(PANalytical X'Pert Plus粉末X射线衍射仪;5.0至40.0°2θ)。

具体实施方式

[0675] 定义

[0676] 为了清楚和一致,下述定义将在本专利文件中通篇使用。

[0677] 术语“激动剂”意指与受体诸如PGI₂受体相互作用并活化所述受体以及引起所述受体的特征性生理学或药理学应答的部分(moiety)。例如,所述的部分与所述受体结合而活化细胞内应答时,或者增强GTP对膜的结合。

[0678] 术语“接触(contact or contacting)”意指将所指明的部分放在一起,无论是在体外系统中还是在体内系统中。因此,使PGI₂受体与本发明化合物“接触”包括向具有PGI₂受体的个体(优选为人类)给予本发明化合物以及例如将本发明化合物引入到以下样品中,所述样品所含有的细胞制品或较纯制品(more purified preparation)含有PGI₂受体。

[0679] 本申请使用的术语“水合物”意指这样的本发明化合物或其盐,所述化合物或其盐还包含通过非共价分子间力结合的化学计量量或非化学计量量的水。

[0680] 当术语“需要治疗”和术语“有此需要”涉及治疗时可互换使用,其意指由护理者(例如就人类而言为医师、护士、从业护士等;就动物(包括非人类哺乳动物)而言为兽医)作出的有关个体或动物需要治疗或将受益于治疗的判断。这种判断基于各种因素而作出,所述因素在护理者的专业知识范围内而且包括有关个体或动物由于可用本发明化合物治疗的疾病、病症或障碍而生病或将要生病的知识。因此,本发明化合物可按保护性或预防性方式来使用;或本发明化合物可用于缓解、抑制或改善所述疾病、病症或障碍。

[0681] 术语“个体”意指任意动物包括哺乳动物,优选小鼠、大鼠、其它啮齿动物、兔、狗、猫、猪、牛、羊、马或灵长类动物,以及最优选为人类。

[0682] 术语“调节(modulate or modulating)”意指在具体活性、功能或分子的数量、质量、应答或效果方面增加或减少。

[0683] 术语“药物组合物”意指包含至少一种活性成分的组合物,所述活性成分包括但不限于本发明化合物的盐、溶剂化物和水合物,由此所述组合物可在哺乳动物(例如但不限于人类)中经受得住有关具体有效结果的研究。本领域技术人员应该理解和知晓适于确定活性成分是否基于技术人员需要而具有所需有效结果的技术手段。

[0684] 本申请使用的术语“溶剂化物”意指这样的本发明化合物或其盐,所述化合物或其盐包含通过非共价分子间力结合的化学计量量或非化学计量量的溶剂。优选的溶剂为挥发性的、无毒的和/或对于以痕量给药至人是可接受的。

[0685] 术语“治疗有效量”意指在组织、系统、动物、个体或人类中引起生物应答或医药应答的活性化合物或药物的量,所述生物应答或医药应答是研究人员、兽医、医师或其他临床医师或护理者所寻找的,其包括如下的一种或多种:

[0686] (1) 预防疾病,例如在可能易患所述疾病、病症或障碍但尚未经历或表现出所述疾病的病理或症状的个体中预防所述疾病、病症或障碍;

[0687] (2) 抑制疾病,例如在正在经历或正在表现出所述疾病、病症或障碍的病理学或症

状学的个体中抑制所述疾病、病症或障碍(即阻止所述病理和/或症状的进一步发展);和
[0688] (3) 缓解疾病,例如在正在经历或正在表现出所述疾病、病症或障碍的病理学或症状学的个体中缓解所述疾病、病症或障碍(即逆转所述病理和/或症状)。

[0689] 如在本申请中使用的术语“反应”在本领域中已知且通常指将化学试剂放在一起,其以允许它们在分子水平相互作用的方式进行以实现至少一种化学试剂的化学或者物理转化。

[0690] 化学基团、化学部分或者化学基

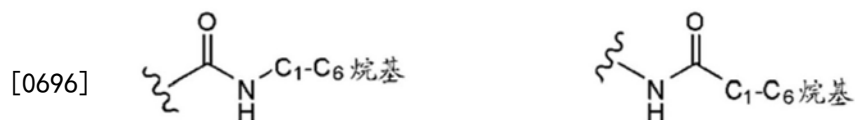
[0691] 术语“C₁-C₆酰基”意指与羰基的碳相连的C₁-C₆烷基,,其中烷基的定义具有如在本申请中所述的相同的定义;一些实例包括但不限于乙酰基、丙酰基、正丁酰基、仲丁酰基、新戊酰基、戊酰基等。

[0692] 术语“C₁-C₆烷氧基”意指直接与氧原子相连的如本申请所定义的C₁-C₆烷基。在实施方案中是1至5个碳,一些实施方案是1至4个碳,一些实施方案是1至3个碳,以及一些实施方案是1至2个碳。实例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、叔丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基等。

[0693] 术语“C₁-C₆烷基”意指含有1至6个碳的直链或支链碳基。在实施方案中是1至5个碳。一些实施方案是1至4个碳。一些实施方案是1至3个碳。一些实施方案是1或2个碳。一些实施方案是1个碳。烷基的实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、戊基、异戊基、叔戊基、新戊基、1-甲基丁基[即,-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃]、2-甲基丁基[即,-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃]、正己基等。

[0694] 术语“C₁-C₆烷基氨基”意指与NH基连接的一个烷基,,其中烷基具有如在本申请所述的相同的意义。实例包括但不限于甲基氨基、乙基氨基、正丙基氨基、异丙基氨基、正丁基氨基、仲丁基氨基、异丁基氨基、叔丁基氨基等。实施方案为“C₁-C₂烷基氨基”。

[0695] 术语“C₁-C₆烷基甲酰胺基(C₁-C₆alkylcarboxamido)”或“C₁-C₆烷基酰胺基团(C₁-C₆alkylcarboxamide)”意指与酰胺基团的碳或氮相连的C₁-C₆烷基,其中所述烷基具有如本申请中出现的相同的定义。C₁-C₆烷基甲酰胺基可由下式表示:

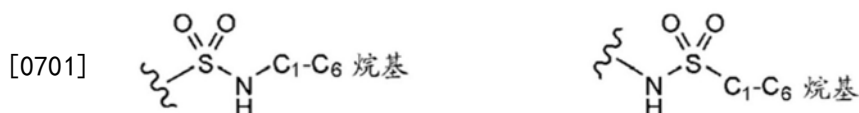


[0697] 实例包括但不限于N-甲基酰胺基团、N-乙基酰胺基团、N-正丙基酰胺基团、N-异丙基酰胺基团、N-正丁基酰胺基团、N-仲丁基酰胺基团、N-异丁基酰胺基团、N-叔丁基酰胺基团等。

[0698] 术语“C₁-C₆烷基硫基”意指与硫原子(即-S-)相连的C₁-C₆烷基,其中所述烷基具有如本申请所述的相同的定义。实例包括但不限于甲基硫基(即 CH₃S-)、乙基硫基、正丙基硫基、异丙基硫基、正丁基硫基、仲丁基硫基、异丁基硫基、叔丁基硫基等。

[0699] 术语“C₁-C₆烷基亚磺酰基”意指与具有式-S(O)-的亚磺基团的硫相连的 C₁-C₆烷基,其中所述烷基具有如本申请所述的相同的定义。实例包括但不限于甲基亚磺酰基、乙基亚磺酰基、正丙基亚磺酰基、异丙基亚磺酰基、正丁基亚磺酰基、仲丁基亚磺酰基、异丁基亚磺酰基、叔丁基亚磺酰基等。

[0700] 术语“C₁-C₆烷基磺酰胺基团”意指下式所示的基团：



[0702] 其中所述C₁-C₆烷基具有如本申请所述的相同的定义。

[0703] 术语“C₁-C₆烷基磺酰基”意指意指与具有式-S(O)₂-的磺基的硫相连的 C₁-C₆烷基，其中所述烷基具有如本申请所述的相同的定义。实例包括但不限于甲基磺酰基、乙基磺酰基、正丙基磺酰基、异丙基磺酰基、正丁基磺酰基、仲丁基磺酰基、异丁基磺酰基、叔丁基磺酰基等。

[0704] 术语“氨基”意指基团-NH₂。

[0705] 术语“芳基”意指含有6-10个环碳的芳环基。实例包括苯基和萘基。

[0706] 术语“C₁-C₆烷氧基羰基”意指羧酸的C₁-C₆烷基酯基团，其中所述烷基如本申请中所定义。实例包括但不限于甲氧基羰基[-C(=O)OCH₃]、乙氧基羰基、丙氧基羰基、异丙氧基羰基、丁氧基羰基、仲丁氧基羰基、异丁氧基羰基、叔丁氧基羰基、正戊氧基羰基、异戊氧基羰基、叔戊氧基羰基、新戊氧基羰基、正己氧基羰基等。

[0707] 术语“氨基甲酰基”意指基团-CONH₂。

[0708] 术语“羧基(carboxy)”或“羧基(carboxyl)”意指基团-CO₂H；也称为羧酸基团。

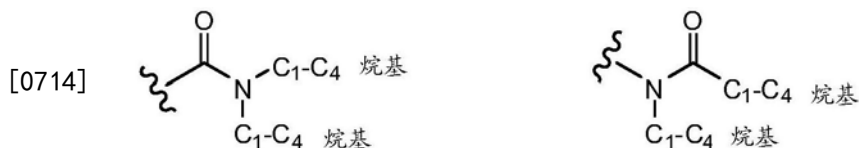
[0709] 术语“甲酰胺”意指基团-CONH₂。

[0710] 术语“羧基(carboxy or carboxyl)”意指基团-CO₂H，也指作羧酸基团。

[0711] 术语“氰基”意指基团-CN。

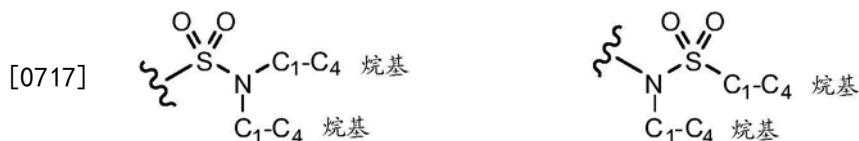
[0712] 术语“C₂-C₈二烷基氨基”意指取代有两个相同或者不同的C₁-C₄烷基的氨基，其中烷基具有如在本申请所述的相同的定义。实例包括但不限于二甲基氨基、甲基乙基氨基、二乙基氨基、甲基丙基氨基、甲基异丙基氨基、乙基丙基氨基、乙基异丙基氨基、二丙基氨基、丙基异丙基氨基等。实施方案为“C₂-C₄二烷基氨基”。

[0713] 术语“C₂-C₈二烷基甲酰胺基”或者“C₂-C₈二烷基酰胺基团”意指与酰胺基团连接的不同或者相同的两个烷基，其中烷基具有如在本申请所述的相同的定义。C₂-C₈二烷基甲酰胺基可通过如下基团表示：



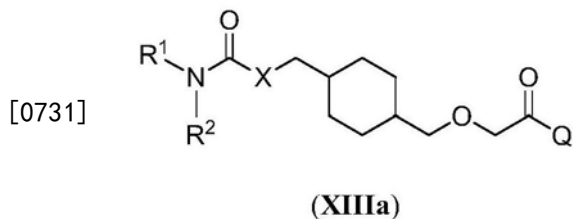
[0715] 其中C₁-C₄具有如在本申请所述的相同的定义。二烷基甲酰胺基的实例包括但不限于N,N-二甲基酰胺基团、N-甲基-N-乙基酰胺基团、N,N-二乙基酰胺基团、N-甲基-N-异丙基酰胺基团等。

[0716] 术语“C₂-C₈二烷基磺酰胺基团”意指下面显示的基团中的一个：



[0718] 其中C₁-C₄具有如在本申请所述的相同的定义，例如但不限于甲基、乙基、正丙基、

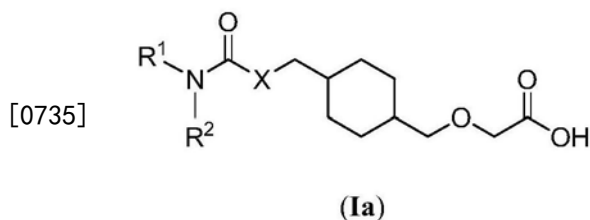
物和水合物:



[0732] 其中:

[0733] R¹、R²、X和Q具有如在本申请上文和下文所述的相同的定义。

[0734] 本发明的一个方面涉及某些如在式 (Ia) 中的显示的化合物及其药用盐、溶剂化物和水合物:



[0736] 其中:

[0737] R¹、R²和X具有如在本申请上文和下文所述的相同的定义。

[0738] 应当理解的是,为了清楚,在分开的实施方案的上下文中描述的本发明的一些特征也可在单一实施方案中结合提供。反过来,为了简洁,在单一实施方案的上下文中描述的本发明的各种特征也可分开提供或以任意合适的亚组合提供。涉及由包含在本文描述的一般化学式例如 (Ia)、(Ic)、(Ie)、(Ig)、(Ii)、(Ik)、(Im)、(II)、(XIIIa)、(XIIIc)、(XIIIe)、(XIIIg)、(XIIIi)、(XIIIk)、(XIIIIm) 中的变量(例如, R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、X和Q) 表示的化学基团的实施方案的所有组合被明确地包括在本发明中,就如同每种和各种组合被单独明确地引用,达到的程度是所述组合包括得到稳定化合物(即,可被分离、表征和针对生物活性进行测试的化合物)的化合物。此外,在描述所述变量的实施方案中所列的化学基团的所有亚组合,以及本申请描述的用途和医学适应症的所有亚组合也由本发明明确地包括,就如同化学基团的每种和各种亚组合,以及用途和医学适应症的亚组合在本文被单独且明确地引用。此外,在本申请明确说明的盐、溶剂化物、水合物和结晶形式的所有亚组合,以及本申请描述的用途和医学适应症的所有亚组合也由本发明明确地包括,就如同在本申请明确说明的盐、溶剂化物、水合物和结晶形式的每种和各种亚组合,以及用途和医学适应症的亚组合在本文被单独且明确地引用。

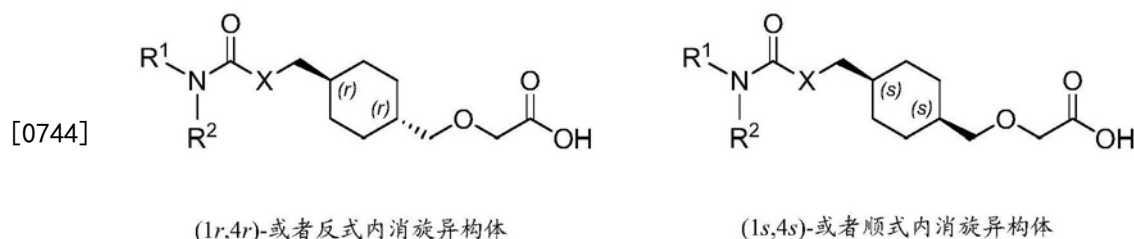
[0739] 如本申请使用,“取代的”表明化学基团的至少一个氢原子被非氢取代基或者基团取代,所述非氢取代基或者基团可以是单价或者二价。当所述取代基或者基团是二价时,则理解为该基团进一步取代有另一个取代基或者基团。当本申请的化学基团是“取代的”,其可具有高至取代的满价(full valance);例如,甲基可被1、2或者3个取代基取代,亚甲基可被1或者2个取代基取代,苯基可被1、2、3、4或者5个取代基取代,萘基可被1、2、3、4、5、6或者7个取代基取代等。同样,“取代有一个或者多个取代基”指的是如下基团的取代,所述基团具有一个取代基至高至所述基团按自然规则允许的取代基的总数。另外,当基团取代有多于一个基团时,所述多于一个基团可以相同或者它们可不同。

[0740] 本发明化合物也可包括互变异构形式, 诸如酮-烯醇互变异构体等。互变异构形式可处于平衡中, 或者通过合适的取代被立体性锁定成一种形式。可理解的是, 不同互变异构形式在本发明化合物的范围内。

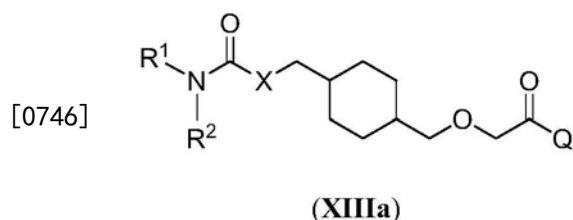
[0741] 本发明化合物也可包括在中间体和/或者最终化合物中出现的原子的所有同位素。同位素包括具有相同原子数但不同质量数的那些原子。例如, 氢的同位素包括氕和氘。

[0742] 可明白且理解的是, 式 (Ia) 的化合物及其相关化学式可能具有一个或者多个手性中心, 并因此可作为对映异构体和/或者非对映异构体存在。应该理解, 本发明延伸并包括所有所述对映异构体、非对映异构体和它们的混合物, 包括但不限于外消旋体。可理解的是, 除非另有说明或者另有显示, 式 (Ia) 的化合物和该公开中通篇使用的化学式意欲代表所有单独的对映异构体和它们的混合物。

[0743] 可明白且理解的是, 式 (Ia) 的化合物及其相关化学式存在内消旋异构体。所述的内消旋异构体可指作为顺式和反式。式 (Ia) 的化合物的顺式内消旋异构体在本申请使用前缀 (1s, 4s) 命名且式 (Ia) 的化合物的反式内消旋异构体在本申请使用前缀 (1r, 4r) 命名, 如下显示:



[0745] 本发明的一个方面包括某些环己烷衍生物, 其选自式 (XIIIa) 的化合物及其药用盐、溶剂化物和水合物:



[0747] 其中:

[0748] R^1 和 R^2 各自独立地选自:H、 C_1 - C_6 烷基、芳基和杂芳基; 其中 C_1 - C_6 烷基、芳基和杂芳基各自任选取代有选自下述的一个或者两个取代基: C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷基、芳基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷基和卤素;

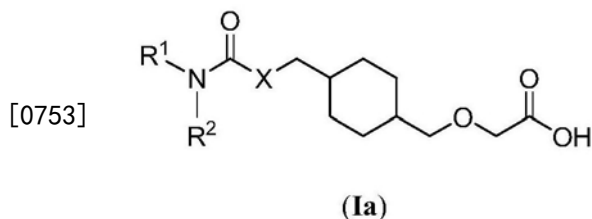
[0749] X为O或者 NR^3 ;

[0750] R^3 选自H和 C_1 - C_6 烷基; 且

[0751] Q选自:OH、 $-NHCH_2CH_2SO_3H$ 、1-羧基乙基氨基、1-羧基-4-胍基丁基氨基、3-氨基-1-羧基-3-氧代丙基氨基、1,2-二羧基乙基氨基、1-羧基-2-巯基乙基氨基、4-氨基-1-羧基-4-氧代丁基氨基、3-羧基-1-羧酸根合丙基氨基、羧基甲基氨基、1-羧基-2-(1H-咪唑-4-基)乙基氨基、1-羧基-2-甲基丁基氨基、1-羧基-3-甲基丁基氨基、5-氨基-1-羧基戊基氨基、1-羧基-3-(甲基硫基)丙基氨基、1-羧基-2-苯基乙基氨基、2-羧基吡咯烷-1-基、1-羧基-2-羟基乙基氨基、1-羧基-2-羟基丙基氨基、1-羧基-2-(1H-吡啶-3-基)乙基氨基、1-羧基-2-

(4-羟基苯基)乙基氨基和1-羧基-2-甲基丙基氨基。

[0752] 本发明的一个方面包括某些环己烷衍生物,其选自式(Ia)的化合物及其药用盐、溶剂化物和水合物:



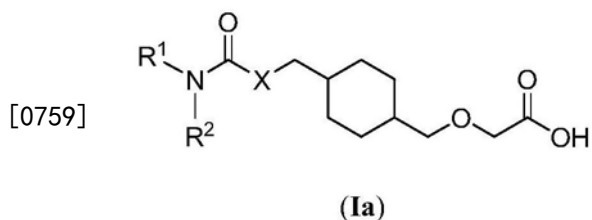
[0754] 其中:

[0755] R^1 和 R^2 各自独立地选自:H、 C_1 - C_6 烷基、芳基和杂芳基;其中 C_1 - C_6 烷基、芳基和杂芳基各自任选取代有选自下述的一个或者两个取代基: C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷基、芳基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷基、羟基和卤素;

[0756] X为O或者 NR^3 ;且

[0757] R^3 选自H和 C_1 - C_6 烷基。

[0758] 本发明的一个方面包括某些环己烷衍生物,其选自式(Ia)的化合物及其药用盐、溶剂化物和水合物:



[0760] 其中:

[0761] R^1 和 R^2 各自独立地选自:H、 C_1 - C_6 烷基、芳基和杂芳基;其中 C_1 - C_6 烷基、芳基和杂芳基各自任选取代有选自下述的一个或者两个取代基: C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷基、芳基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷基和卤素;

[0762] X为O或者 NR^3 ;且

[0763] R^3 选自H和 C_1 - C_6 烷基。

[0764] 基团 R^1 :

[0765] 在一些实施方案中, R^1 选自:H、 C_1 - C_6 烷基、芳基和杂芳基;其中 C_1 - C_6 烷基、芳基和杂芳基各自任选取代有选自下述的一个或者两个取代基: C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷基、芳基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷基和卤素。

[0766] 在一些实施方案中, R^1 选自: C_1 - C_6 烷基、芳基和杂芳基;其中 C_1 - C_6 烷基、芳基和杂芳基各自任选取代有选自下述的一个或者两个取代基: C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷基、芳基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷基和卤素。

[0767] 在一些实施方案中, R^1 选自: C_1 - C_6 烷基、芳基和杂芳基;所述 C_1 - C_6 烷基、芳基和杂芳基各自任选取代有选自下述的一个或者两个取代基:甲氧基、乙氧基、甲基、苯基、三氟甲基、三氟甲氧基、氟和氯。

[0768] 在一些实施方案中, R^1 选自:二苯基甲基、2,3-二氟苯基、2-氟-3-甲氧基苯基、2-氟苯基、2-氟吡啶-4-基、2-甲氧基苯基、3-(三氟甲氧基)苯基、3,4-二氟苯基、3,5-二氟苯

基、3,5-二甲基苯基、3-氯-2-氟苯基、3-氯-4-氟苯基、3-氯-5-氟苯基、3-氯苯基、3-氟-4-甲基苯基、3-氟苯基、3-甲氧基苯基、3-甲苯基、3-(三氟甲基)苯基、4-(三氟甲氧基)苯基、4-氯-3-氟苯基、4-氯苯基、4-乙氧基苯基、4-氟苯基、4-甲氧基-2-甲基苯基、4-甲氧基苯基、4-甲苯基、5-(三氟甲基)吡啶-2-基、5-氯吡啶-2-基、5-氟吡啶-2-基、5-氟吡啶-3-基、5-甲氧基吡啶-3-基、5-甲基吡啶-3-基、5-甲基噻唑-2-基、5-甲基噻吩-2-基、6-氟吡啶-3-基、苯基、吡嗪-2-基、吡啶-2-基和吡啶-3-基。

[0769] 在一些实施方案中, R^1 选自: C_1 - C_6 烷基、芳基和杂芳基; 其中 C_1 - C_6 烷基、芳基和杂芳基各自任选取代有选自下述的一个、两个或者三个取代基: C_1 - C_6 酰基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷基氨基、 C_1 - C_6 烷基氨甲酰基、 C_1 - C_6 烷基硫基、 C_1 - C_6 烷基亚磺酰基、 C_1 - C_6 烷基磺酰基、 C_1 - C_6 烷基磺酰基、氨基、芳基、 C_1 - C_6 -烷氧基羰基、氨甲酰基、羧基、氰基、 C_2 - C_8 二烷基氨基、 C_2 - C_8 二烷基氨甲酰基、 C_2 - C_8 二烷基氨磺酰基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷基、卤素、羟基和硝基。

[0770] 在一些实施方案中, R^1 为二苯基甲基。

[0771] 在一些实施方案中, R^1 为2,3-二氟苯基。

[0772] 在一些实施方案中, R^1 为2-氟-3-甲氧基苯基。

[0773] 在一些实施方案中, R^1 为2-氟苯基。

[0774] 在一些实施方案中, R^1 为2-氟吡啶-4-基。

[0775] 在一些实施方案中, R^1 为2-甲氧基苯基。

[0776] 在一些实施方案中, R^1 为3-(三氟甲氧基)苯基。

[0777] 在一些实施方案中, R^1 为3,4-二氟苯基。

[0778] 在一些实施方案中, R^1 为3,5-二氟苯基。

[0779] 在一些实施方案中, R^1 为3,5-二甲基苯基。

[0780] 在一些实施方案中, R^1 为3-氯-2-氟苯基。

[0781] 在一些实施方案中, R^1 为3-氯-4-氟苯基。

[0782] 在一些实施方案中, R^1 为3-氯-5-氟苯基。

[0783] 在一些实施方案中, R^1 为3-氯苯基。

[0784] 在一些实施方案中, R^1 为3-氟-4-甲基苯基。

[0785] 在一些实施方案中, R^1 为3-氟苯基。

[0786] 在一些实施方案中, R^1 为3-甲氧基苯基。

[0787] 在一些实施方案中, R^1 为3-甲苯基。

[0788] 在一些实施方案中, R^1 为3-(三氟甲基)苯基。

[0789] 在一些实施方案中, R^1 为4-(三氟甲氧基)苯基。

[0790] 在一些实施方案中, R^1 为4-氯-3-氟苯基。

[0791] 在一些实施方案中, R^1 为4-氯苯基。

[0792] 在一些实施方案中, R^1 为4-乙氧基苯基。

[0793] 在一些实施方案中, R^1 为4-氟苯基。

[0794] 在一些实施方案中, R^1 为4-甲氧基-2-甲基苯基。

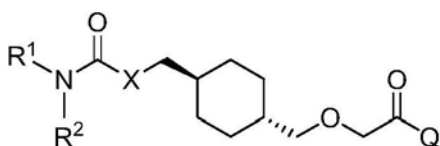
[0795] 在一些实施方案中, R^1 为4-甲氧基苯基。

[0796] 在一些实施方案中, R^1 为4-甲苯基。

- [0797] 在一些实施方案中, R^1 为 5-(三氟甲基)吡啶-2-基。
- [0798] 在一些实施方案中, R^1 为 5-氯吡啶-2-基。
- [0799] 在一些实施方案中, R^1 为 5-氟吡啶-2-基。
- [0800] 在一些实施方案中, R^1 为 5-氟吡啶-3-基。
- [0801] 在一些实施方案中, R^1 为 5-甲氧基吡啶-3-基。
- [0802] 在一些实施方案中, R^1 为 5-甲基吡啶-3-基。
- [0803] 在一些实施方案中, R^1 为 5-甲基噻唑-2-基。
- [0804] 在一些实施方案中, R^1 为 5-甲基噻吩-2-基。
- [0805] 在一些实施方案中, R^1 为 6-氟吡啶-3-基。
- [0806] 在一些实施方案中, R^1 为苯基。
- [0807] 在一些实施方案中, R^1 为吡嗪-2-基。
- [0808] 在一些实施方案中, R^1 为吡啶-2-基。
- [0809] 在一些实施方案中, R^1 为吡啶-3-基。
- [0810] 基团 R^2 :
- [0811] 在一些实施方案中, R^2 选自: H、 C_1 - C_6 烷基、芳基和杂芳基; 其中 C_1 - C_6 烷基、芳基和杂芳基各自任选取代有选自下述的一个或者两个取代基: C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷基、芳基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷基和卤素。
- [0812] 在一些实施方案中, R^2 选自: H、 C_1 - C_6 烷基和芳基; 其中所述的芳基任选取代有选自下述的一个或者两个取代基: C_1 - C_6 烷基和卤素。
- [0813] 在一些实施方案中, R^2 选自: H、 C_1 - C_6 烷基和芳基; 其中所述的芳基任选取代有选自下述的一个或者两个取代基: 甲基和氟。
- [0814] 在一些实施方案中, R^2 选自: H、甲基、正丙基、苯基、3-甲苯基、4-甲苯基、3-氟苯基和4-氟苯基。
- [0815] 在一些实施方案中, R^2 选自: H、 C_1 - C_6 烷基、芳基和杂芳基; 其中 C_1 - C_6 烷基、芳基和杂芳基各自任选取代有选自下述的一个或者两个取代基: C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷基、芳基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷基、卤素和羟基。
- [0816] 在一些实施方案中, R^2 选自: H、 C_1 - C_6 烷基和芳基; 其中所述的芳基任选取代有选自下述的一个或者两个取代基: C_1 - C_6 烷基、卤素和羟基。
- [0817] 在一些实施方案中, R^2 选自: H、 C_1 - C_6 烷基和芳基; 其中所述的芳基任选取代有选自下述的一个或者两个取代基: 甲基、氟和羟基。
- [0818] 在一些实施方案中, R^2 选自: H、甲基、正丙基、苯基、3-甲苯基、4-甲苯基、3-氟苯基、4-氟苯基和4-羟基苯基。
- [0819] 在一些实施方案中, R^2 为 H。
- [0820] 在一些实施方案中, R^2 为甲基。
- [0821] 在一些实施方案中, R^2 为苯基。
- [0822] 在一些实施方案中, R^2 为 3-甲苯基。
- [0823] 在一些实施方案中, R^2 为 4-甲苯基。
- [0824] 在一些实施方案中, R^2 为 3-氟苯基。
- [0825] 在一些实施方案中, R^2 为 4-氟苯基。

- [0826] 在一些实施方案中, R^2 为 4-羟基苯基。
- [0827] 基团 R^3 :
- [0828] 在一些实施方案中, R^3 为 H。
- [0829] 在一些实施方案中, R^3 为 C_1 - C_6 烷基。
- [0830] 在一些实施方案中, R^3 为甲基。
- [0831] 基团 X:
- [0832] 在一些实施方案中, X 为 O。
- [0833] 在一些实施方案中, X 为 NR^3 。
- [0834] 基团 Q:
- [0835] 在一些实施方案中, Q 为 OH。
- [0836] 在一些实施方案中, Q 为 $-NHCH_2CH_2SO_3H$ 。
- [0837] 在一些实施方案中, Q 选自: 1-羧基乙基氨基、1-羧基-4-胍基丁基氨基、3-氨基-1-羧基-3-氧代丙基氨基、1,2-二羧基乙基氨基、1-羧基-2-巯基乙基氨基、4-氨基-1-羧基-4-氧代丁基氨基、3-羧基-1-羧酸根合丙基氨基、羧基甲基氨基、1-羧基-2-(1H-咪唑-4-基)乙基氨基、1-羧基-2-甲基丁基氨基、1-羧基-3-甲基丁基氨基、5-氨基-1-羧基戊基氨基、1-羧基-3-(甲基硫基)丙基氨基、1-羧基-2-苯基乙基氨基、2-羧基吡咯烷-1-基、1-羧基-2-羟基乙基氨基、1-羧基-2-羟基丙基氨基、1-羧基-2-(1H-吡啶-3-基)乙基氨基、1-羧基-2-(4-羟基苯基)乙基氨基和 1-羧基-2-甲基丙基氨基。
- [0838] 在一些实施方案中, Q 选自: (S)-1-羧基乙基氨基、(S)-1-羧基-4-胍基丁基氨基、(S)-3-氨基-1-羧基-3-氧代丙基氨基、(S)-1,2-二羧基乙基氨基、(S)-1-羧基-2-巯基乙基氨基、(S)-4-氨基-1-羧基-4-氧代丁基氨基、(S)-3-羧基-1-羧酸根合丙基氨基、羧基甲基氨基、(S)-1-羧基-2-(1H-咪唑-4-基)乙基氨基、(1S,2S)-1-羧基-2-甲基丁基氨基、(S)-1-羧基-3-甲基丁基氨基、(S)-5-氨基-1-羧基戊基氨基、(S)-1-羧基-3-(甲基硫基)丙基氨基、(S)-1-羧基-2-苯基乙基氨基、(S)-2-羧基吡咯烷-1-基、(S)-1-羧基-2-羟基乙基氨基、(1S,2R)-1-羧基-2-羟基丙基氨基、(S)-1-羧基-2-(1H-吡啶-3-基)乙基氨基、(S)-1-羧基-2-(4-羟基苯基)乙基氨基和 (S)-1-羧基-2-甲基丙基氨基。
- [0839] 在一些实施方案中, Q 为 1-羧基乙基氨基。
- [0840] 在一些实施方案中, Q 为 1-羧基-4-胍基丁基氨基。
- [0841] 在一些实施方案中, Q 为 3-氨基-1-羧基-3-氧代丙基氨基。
- [0842] 在一些实施方案中, Q 为 1,2-二羧基乙基氨基。
- [0843] 在一些实施方案中, Q 为 1-羧基-2-巯基乙基氨基。
- [0844] 在一些实施方案中, Q 为 4-氨基-1-羧基-4-氧代丁基氨基。
- [0845] 在一些实施方案中, Q 为 3-羧基-1-羧酸根合丙基氨基。
- [0846] 在一些实施方案中, Q 为羧基甲基氨基。
- [0847] 在一些实施方案中, Q 为 1-羧基-2-(1H-咪唑-4-基)乙基氨基。
- [0848] 在一些实施方案中, Q 为 1-羧基-2-甲基丁基氨基。
- [0849] 在一些实施方案中, Q 为 1-羧基-3-甲基丁基氨基。
- [0850] 在一些实施方案中, Q 为 5-氨基-1-羧基戊基氨基。
- [0851] 在一些实施方案中, Q 为 1-羧基-3-(甲基硫基)丙基氨基。

- [0852] 在一些实施方案中, Q为1-羧基-2-苯基乙基氨基。
- [0853] 在一些实施方案中, Q为2-羧基吡咯烷-1-基。
- [0854] 在一些实施方案中, Q为1-羧基-2-羟基乙基氨基。
- [0855] 在一些实施方案中, Q为1-羧基-2-羟基丙基氨基。
- [0856] 在一些实施方案中, Q为1-羧基-2-(1H-吡啶-3-基)乙基氨基。
- [0857] 在一些实施方案中, Q为1-羧基-2-(4-羟基苯基)乙基氨基。
- [0858] 在一些实施方案中, Q为1-羧基-2-甲基丙基氨基。
- [0859] 在一些实施方案中, Q为(S)-1-羧基乙基氨基。
- [0860] 在一些实施方案中, Q为(S)-1-羧基-4-胍基丁基氨基。
- [0861] 在一些实施方案中, Q为(S)-3-氨基-1-羧基-3-氧代丙基氨基。
- [0862] 在一些实施方案中, Q为(S)-1,2-二羧基乙基氨基。
- [0863] 在一些实施方案中, Q为(S)-1-羧基-2-巯基乙基氨基。
- [0864] 在一些实施方案中, Q为(S)-4-氨基-1-羧基-4-氧代丁基氨基。
- [0865] 在一些实施方案中, Q为(S)-3-羧基-1-羧酸根合丙基氨基。
- [0866] 在一些实施方案中, Q为羧基甲基氨基。
- [0867] 在一些实施方案中, Q为(S)-1-羧基-2-(1H-咪唑-4-基)乙基氨基。
- [0868] 在一些实施方案中, Q为(1S,2S)-1-羧基-2-甲基丁基氨基。
- [0869] 在一些实施方案中, Q为(S)-1-羧基-3-甲基丁基氨基。
- [0870] 在一些实施方案中, Q为(S)-5-氨基-1-羧基戊基氨基。
- [0871] 在一些实施方案中, Q为(S)-1-羧基-3-(甲基硫基)丙基氨基。
- [0872] 在一些实施方案中, Q为(S)-1-羧基-2-苯基乙基氨基。
- [0873] 在一些实施方案中, Q为(S)-2-羧基吡咯烷-1-基。
- [0874] 在一些实施方案中, Q为(S)-1-羧基-2-羟基乙基氨基。
- [0875] 在一些实施方案中, Q为(1S,2R)-1-羧基-2-羟基丙基氨基。
- [0876] 在一些实施方案中, Q为(S)-1-羧基-2-(1H-吡啶-3-基)乙基氨基。
- [0877] 在一些实施方案中, Q为(S)-1-羧基-2-(4-羟基苯基)乙基氨基。
- [0878] 在一些实施方案中, Q为(S)-1-羧基-2-甲基丙基氨基。
- [0879] 本发明的某些组合:
- [0880] 本发明的一个方面包括一些酰胺衍生物,其选自式(XIIIc)的化合物及其药用盐、溶剂化物和水合物:



(XIIIc)

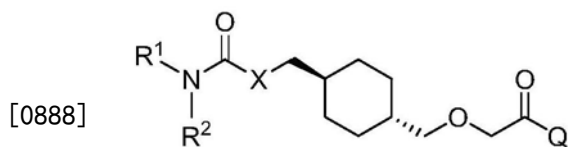
- [0882] 其中:
- [0883] R^1 和 R^2 各自独立地选自:H、 C_1 - C_6 烷基、芳基和杂芳基;其中 C_1 - C_6 烷基、芳基和杂芳基各自任选取代有选自下述的一个或者两个取代基: C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷基、芳基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷基和卤素;

[0884] X为O或者NR³;

[0885] R³选自H和C₁-C₆烷基;且

[0886] Q选自:OH、-NHCH₂CH₂SO₃H、1-羧基乙基氨基、1-羧基-4-胍基丁基氨基、3-氨基-1-羧基-3-氧代丙基氨基、1,2-二羧基乙基氨基、1-羧基-2-巯基乙基氨基、4-氨基-1-羧基-4-氧代丁基氨基、3-羧基-1-羧酸根合丙基氨基、羧基甲基氨基、1-羧基-2-(1H-咪唑-4-基)乙基氨基、1-羧基-2-甲基丁基氨基、1-羧基-3-甲基丁基氨基、5-氨基-1-羧基戊基氨基、1-羧基-3-(甲基硫基)丙基氨基、1-羧基-2-苯基乙基氨基、2-羧基吡咯烷-1-基、1-羧基-2-羟基乙基氨基、1-羧基-2-羟基丙基氨基、1-羧基-2-(1H-吡啶-3-基)乙基氨基、1-羧基-2-(4-羟基苯基)乙基氨基和1-羧基-2-甲基丙基氨基。

[0887] 本发明的一个方面包括一些酰胺衍生物,其选自式(XIIIc)的化合物及其药用盐、溶剂化物和水合物:



(XIIIc)

[0889] 其中:

[0890] R¹选自:二苯基甲基、2,3-二氟苯基、2-氟-3-甲氧基苯基、2-氟苯基、2-氟吡啶-4-基、2-甲氧基苯基、3-(三氟甲氧基)苯基、3,4-二氟苯基、3,5-二氟苯基、3,5-二甲基苯基、3-氯-2-氟苯基、3-氯-4-氟苯基、3-氯-5-氟苯基、3-氯苯基、3-氟-4-甲基苯基、3-氟苯基、3-甲氧基苯基、3-甲苯基、3-(三氟甲基)苯基、4-(三氟甲氧基)苯基、4-氯-3-氟苯基、4-氯苯基、4-乙氧基苯基、4-氟苯基、4-甲氧基-2-甲基苯基、4-甲氧基苯基、4-甲苯基、5-(三氟甲基)吡啶-2-基、5-氯吡啶-2-基、5-氟吡啶-2-基、5-氟吡啶-3-基、5-甲氧基吡啶-3-基、5-甲基吡啶-3-基、5-甲基噻唑-2-基、5-甲基噻吩-2-基、6-氟吡啶-3-基、苯基、吡嗪-2-基、吡啶-2-基和吡啶-3-基;

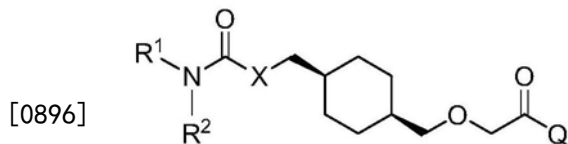
[0891] R²选自:H、甲基、正丙基、苯基、3-甲苯基、4-甲苯基、3-氟苯基和4-氟苯基;

[0892] X为O或者NR³;

[0893] R³选自H和甲基;且

[0894] Q选自:OH、-NHCH₂CH₂SO₃H和羧基甲基氨基。

[0895] 本发明的一个方面包括一些酰胺衍生物,其选自式(XIIIe)的化合物及其药用盐、溶剂化物和水合物:



(XIIIe)

[0897] 其中:

[0898] R¹和R²各自独立地选自:H、C₁-C₆烷基、芳基和杂芳基;其中C₁-C₆烷基、芳基和杂芳基各自任选取代有选自下述的一个或者两个取代基:C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆烷基、芳基、C₁-C₆卤

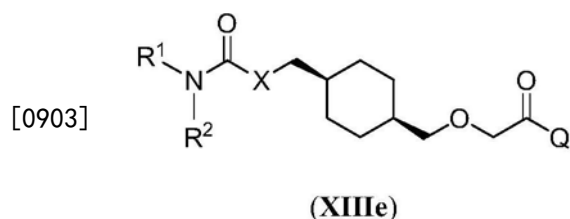
代烷氧基、C₁-C₆卤代烷基和卤素；

[0899] X为O或者NR³；

[0900] R³选自H和C₁-C₆烷基；且

[0901] Q选自：OH、-NHCH₂CH₂SO₃H、1-羧基乙基氨基、1-羧基-4-胍基丁基氨基、3-氨基-1-羧基-3-氧代丙基氨基、1,2-二羧基乙基氨基、1-羧基-2-巯基乙基氨基、4-氨基-1-羧基-4-氧代丁基氨基、3-羧基-1-羧酸根合丙基氨基、羧基甲基氨基、1-羧基-2-(1H-咪唑-4-基)乙基氨基、1-羧基-2-甲基丁基氨基、1-羧基-3-甲基丁基氨基、5-氨基-1-羧基戊基氨基、1-羧基-3-(甲基硫基)丙基氨基、1-羧基-2-苯基乙基氨基、2-羧基吡咯烷-1-基、1-羧基-2-羟基乙基氨基、1-羧基-2-羟基丙基氨基、1-羧基-2-(1H-吡啶-3-基)乙基氨基、1-羧基-2-(4-羟基苯基)乙基氨基和1-羧基-2-甲基丙基氨基。

[0902] 本发明的一个方面包括一些酰胺衍生物，其选自式(XIIIe)的化合物及其药用盐、溶剂化物和水合物：



[0904] 其中：

[0905] R¹选自：二苯基甲基、2,3-二氟苯基、2-氟-3-甲氧基苯基、2-氟苯基、2-氟吡啶-4-基、2-甲氧基苯基、3-(三氟甲氧基)苯基、3,4-二氟苯基、3,5-二氟苯基、3,5-二甲基苯基、3-氯-2-氟苯基、3-氯-4-氟苯基、3-氯-5-氟苯基、3-氯苯基、3-氟-4-甲基苯基、3-氟苯基、3-甲氧基苯基、3-甲基苯基、3-(三氟甲基)苯基、4-(三氟甲氧基)苯基、4-氯-3-氟苯基、4-氯苯基、4-乙氧基苯基、4-氟苯基、4-甲氧基-2-甲基苯基、4-甲氧基苯基、4-甲基苯基、5-(三氟甲基)吡啶-2-基、5-氯吡啶-2-基、5-氟吡啶-2-基、5-氟吡啶-3-基、5-甲氧基吡啶-3-基、5-甲基吡啶-3-基、5-甲基噻唑-2-基、5-甲基噻吩-2-基、6-氟吡啶-3-基、苯基、吡嗪-2-基、吡啶-2-基和吡啶-3-基；

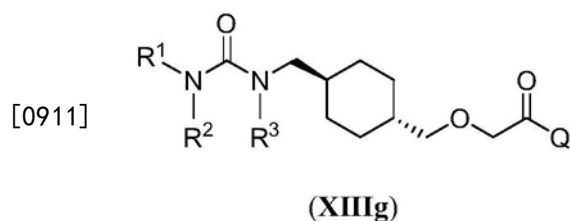
[0906] R²选自：H、甲基、正丙基、苯基、3-甲基苯基、4-甲基苯基、3-氟苯基和4-氟苯基；

[0907] X为O或者NR³；

[0908] R³选自H和甲基；且

[0909] Q选自：OH、-NHCH₂CH₂SO₃H和羧基甲基氨基。

[0910] 本发明的一个方面包括一些酰胺衍生物，其选自式(XIIIg)的化合物及其药用盐、溶剂化物和水合物：



[0912] 其中：

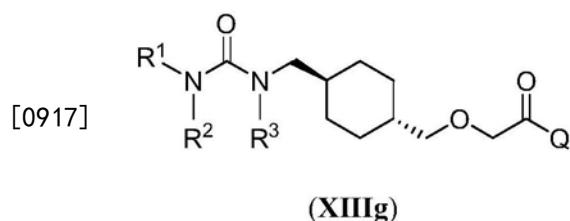
[0913] R¹和R²各自独立地选自：H、C₁-C₆烷基、芳基和杂芳基；其中C₁-C₆烷基、芳基和杂芳

基各自任选取代有选自下述的一个或者两个取代基： C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷基、芳基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷基和卤素；且

[0914] R^3 选自H和 C_1 - C_6 烷基；且

[0915] Q选自： OH 、 $-NHCH_2CH_2SO_3H$ 、1-羧基乙基氨基、1-羧基-4-胍基丁基氨基、3-氨基-1-羧基-3-氧代丙基氨基、1,2-二羧基乙基氨基、1-羧基-2-巯基乙基氨基、4-氨基-1-羧基-4-氧代丁基氨基、3-羧基-1-羧酸根合丙基氨基、羧基甲基氨基、1-羧基-2-(1H-咪唑-4-基)乙基氨基、1-羧基-2-甲基丁基氨基、1-羧基-3-甲基丁基氨基、5-氨基-1-羧基戊基氨基、1-羧基-3-(甲基硫基)丙基氨基、1-羧基-2-苯基乙基氨基、2-羧基吡咯烷-1-基、1-羧基-2-羟基乙基氨基、1-羧基-2-羟基丙基氨基、1-羧基-2-(1H-吡啶-3-基)乙基氨基、1-羧基-2-(4-羟基苯基)乙基氨基和1-羧基-2-甲基丙基氨基。

[0916] 本发明的一个方面包括一些酰胺衍生物，其选自式(XIIIg)的化合物及其药用盐、溶剂化物和水合物：



[0918] 其中：

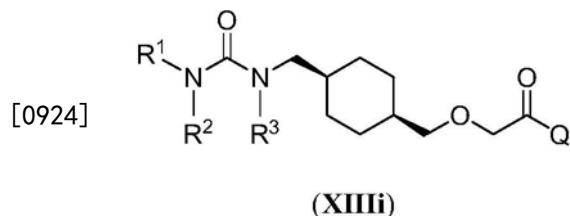
[0919] R^1 选自：二苯基甲基、2,3-二氟苯基、2-氟-3-甲氧基苯基、2-氟苯基、2-氟吡啶-4-基、2-甲氧基苯基、3-(三氟甲氧基)苯基、3,4-二氟苯基、3,5-二氟苯基、3,5-二甲基苯基、3-氯-2-氟苯基、3-氯-4-氟苯基、3-氯-5-氟苯基、3-氯苯基、3-氟-4-甲基苯基、3-氟苯基、3-甲氧基苯基、3-甲苯基、3-(三氟甲基)苯基、4-(三氟甲氧基)苯基、4-氯-3-氟苯基、4-氯苯基、4-乙氧基苯基、4-氟苯基、4-甲氧基-2-甲基苯基、4-甲氧基苯基、4-甲苯基、5-(三氟甲基)吡啶-2-基、5-氯吡啶-2-基、5-氟吡啶-2-基、5-氟吡啶-3-基、5-甲氧基吡啶-3-基、5-甲基吡啶-3-基、5-甲基噻唑-2-基、5-甲基噻吩-2-基、6-氟吡啶-3-基、苯基、吡嗪-2-基、吡啶-2-基和吡啶-3-基；

[0920] R^2 选自：H、甲基、正丙基、苯基、3-甲苯基、4-甲苯基、3-氟苯基和4-氟苯基；

[0921] R^3 选自H和甲基；且

[0922] Q选自： OH 、 $-NHCH_2CH_2SO_3H$ 和羧基甲基氨基。

[0923] 本发明的一个方面包括一些酰胺衍生物，其选自式(XIIIi)的化合物及其药用盐、溶剂化物和水合物：



[0925] 其中：

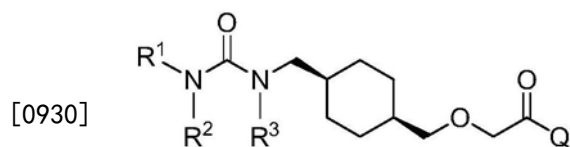
[0926] R^1 和 R^2 各自独立地选自：H、 C_1 - C_6 烷基、芳基和杂芳基；其中 C_1 - C_6 烷基、芳基和杂芳基各自任选取代有选自下述的一个或者两个取代基： C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷基、芳基、 C_1 - C_6 卤

代烷氧基、C₁-C₆卤代烷基和卤素；

[0927] R³选自H和C₁-C₆烷基；且

[0928] Q选自：OH、-NHCH₂CH₂SO₃H、1-羧基乙基氨基、1-羧基-4-胍基丁基氨基、3-氨基-1-羧基-3-氧代丙基氨基、1,2-二羧基乙基氨基、1-羧基-2-巯基乙基氨基、4-氨基-1-羧基-4-氧代丁基氨基、3-羧基-1-羧酸根合丙基氨基、羧基甲基氨基、1-羧基-2-(1H-咪唑-4-基)乙基氨基、1-羧基-2-甲基丁基氨基、1-羧基-3-甲基丁基氨基、5-氨基-1-羧基戊基氨基、1-羧基-3-(甲基硫基)丙基氨基、1-羧基-2-苯基乙基氨基、2-羧基吡咯烷-1-基、1-羧基-2-羟基乙基氨基、1-羧基-2-羟基丙基氨基、1-羧基-2-(1H-吡啶-3-基)乙基氨基、1-羧基-2-(4-羟基苯基)乙基氨基和1-羧基-2-甲基丙基氨基。

[0929] 本发明的一个方面包括一些酰胺衍生物，其选自式(XIIIi)的化合物及其药用盐、溶剂化物和水合物：



(XIIIi)

[0931] 其中：

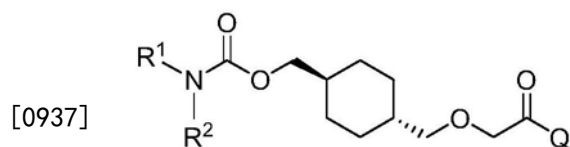
[0932] R¹选自：二苯基甲基、2,3-二氟苯基、2-氟-3-甲氧基苯基、2-氟苯基、2-氟吡啶-4-基、2-甲氧基苯基、3-(三氟甲氧基)苯基、3,4-二氟苯基、3,5-二氟苯基、3,5-二甲基苯基、3-氯-2-氟苯基、3-氯-4-氟苯基、3-氯-5-氟苯基、3-氯苯基、3-氟-4-甲基苯基、3-氟苯基、3-甲氧基苯基、3-甲苯基、3-(三氟甲基)苯基、4-(三氟甲氧基)苯基、4-氯-3-氟苯基、4-氯苯基、4-乙氧基苯基、4-氟苯基、4-甲氧基-2-甲基苯基、4-甲氧基苯基、4-甲苯基、5-(三氟甲基)吡啶-2-基、5-氯吡啶-2-基、5-氟吡啶-2-基、5-氟吡啶-3-基、5-甲氧基吡啶-3-基、5-甲基吡啶-3-基、5-甲基噻唑-2-基、5-甲基噻吩-2-基、6-氟吡啶-3-基、苯基、吡嗪-2-基、吡啶-2-基和吡啶-3-基；

[0933] R²选自：H、甲基、正丙基、苯基、3-甲苯基、4-甲苯基、3-氟苯基和4-氟苯基；

[0934] R³选自H和甲基；且

[0935] Q选自：OH、-NHCH₂CH₂SO₃H和羧基甲基氨基。

[0936] 本发明的一个方面包括一些酰胺衍生物，其选自式(XIIIk)的化合物及其药用盐、溶剂化物和水合物：



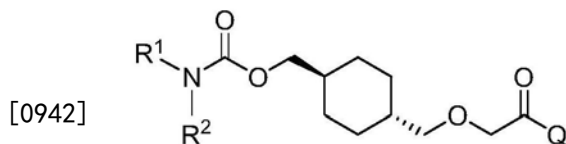
(XIIIk)

[0938] 其中：

[0939] R¹和R²各自独立地选自：H、C₁-C₆烷基、芳基和杂芳基；其中C₁-C₆烷基、芳基和杂芳基各自任选取代有选自下述的一个或者两个取代基：C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆烷基、芳基、C₁-C₆卤代烷氧基、C₁-C₆卤代烷基和卤素；且

[0940] Q选自:OH、-NHCH₂CH₂SO₃H、1-羧基乙基氨基、1-羧基-4-胍基丁基氨基、3-氨基-1-羧基-3-氧代丙基氨基、1,2-二羧基乙基氨基、1-羧基-2-巯基乙基氨基、4-氨基-1-羧基-4-氧代丁基氨基、3-羧基-1-羧酸根合丙基氨基、羧基甲基氨基、1-羧基-2-(1H-咪唑-4-基)乙基氨基、1-羧基-2-甲基丁基氨基、1-羧基-3-甲基丁基氨基、5-氨基-1-羧基戊基氨基、1-羧基-3-(甲基硫基)丙基氨基、1-羧基-2-苯基乙基氨基、2-羧基吡咯烷-1-基、1-羧基-2-羟基乙基氨基、1-羧基-2-羟基丙基氨基、1-羧基-2-(1H-吡唑-3-基)乙基氨基、1-羧基-2-(4-羟基苯基)乙基氨基和1-羧基-2-甲基丙基氨基。

[0941] 本发明的一个方面包括一些酰胺衍生物,其选自式(XIIIk)的化合物及其药用盐、溶剂化物和水合物:



(XIIIk)

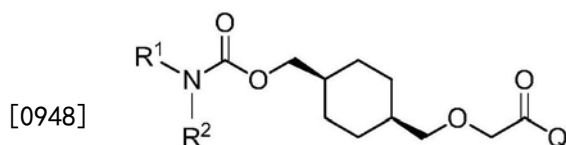
[0943] 其中:

[0944] R¹选自:二苯基甲基、2,3-二氟苯基、2-氟-3-甲氧基苯基、2-氟苯基、2-氟吡啶-4-基、2-甲氧基苯基、3-(三氟甲氧基)苯基、3,4-二氟苯基、3,5-二氟苯基、3,5-二甲基苯基、3-氯-2-氟苯基、3-氯-4-氟苯基、3-氯-5-氟苯基、3-氯苯基、3-氟-4-甲基苯基、3-氟苯基、3-甲氧基苯基、3-甲苯基、3-(三氟甲氧基)苯基、4-(三氟甲氧基)苯基、4-氯-3-氟苯基、4-氯苯基、4-乙氧基苯基、4-氟苯基、4-甲氧基-2-甲基苯基、4-甲氧基苯基、4-甲苯基、5-(三氟甲基)吡啶-2-基、5-氯吡啶-2-基、5-氟吡啶-2-基、5-氟吡啶-3-基、5-甲氧基吡啶-3-基、5-甲基吡啶-3-基、5-甲基噻唑-2-基、5-甲基噻吩-2-基、6-氟吡啶-3-基、苯基、吡嗪-2-基、吡啶-2-基和吡啶-3-基;

[0945] R²选自:H、甲基、正丙基、苯基、3-甲苯基、4-甲苯基、3-氟苯基和4-氟苯基;且

[0946] Q选自:OH、-NHCH₂CH₂SO₃H和羧基甲基氨基。

[0947] 本发明的一个方面包括一些酰胺衍生物,其选自式(XIIIIm)的化合物及其药用盐、溶剂化物和水合物:



(XIIIIm)

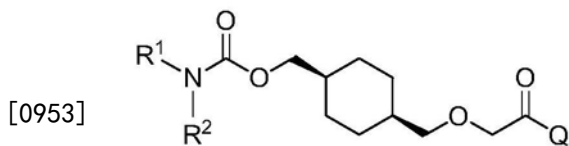
[0949] 其中:

[0950] R¹和R²各自独立地选自:H、C₁-C₆烷基、芳基和杂芳基;其中C₁-C₆烷基、芳基和杂芳基各自任选取代有选自下述的一个或者两个取代基:C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆烷基、芳基、C₁-C₆卤代烷氧基、C₁-C₆卤代烷基和卤素;且

[0951] Q选自:OH、-NHCH₂CH₂SO₃H、1-羧基乙基氨基、1-羧基-4-胍基丁基氨基、3-氨基-1-羧基-3-氧代丙基氨基、1,2-二羧基乙基氨基、1-羧基-2-巯基乙基氨基、4-氨基-1-羧基-4-氧代丁基氨基、3-羧基-1-羧酸根合丙基氨基、羧基甲基氨基、1-羧基-2-(1H-咪唑-4-基)乙

基氨基、1-羧基-2-甲基丁基氨基、1-羧基-3-甲基丁基氨基、5-氨基-1-羧基戊基氨基、1-羧基-3-(甲基硫基)丙基氨基、1-羧基-2-苄基乙基氨基、2-羧基吡咯烷-1-基、1-羧基-2-羟基乙基氨基、1-羧基-2-羟基丙基氨基、1-羧基-2-(1H-吡啶-3-基)乙基氨基、1-羧基-2-(4-羟基苯基)乙基氨基和1-羧基-2-甲基丙基氨基。

[0952] 根据权利要求1的化合物选自式(XIII_m)的化合物及其药用盐、溶剂化物和水合物:



(XIII_m)

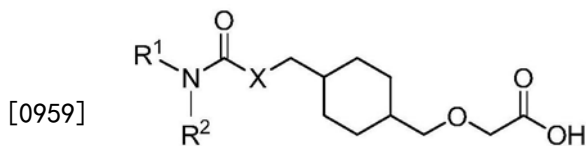
[0954] 其中:

[0955] R¹选自:二苯基甲基、2,3-二氟苯基、2-氟-3-甲氧基苯基、2-氟苯基、2-氟吡啶-4-基、2-甲氧基苯基、3-(三氟甲氧基)苯基、3,4-二氟苯基、3,5-二氟苯基、3,5-二甲基苯基、3-氯-2-氟苯基、3-氯-4-氟苯基、3-氯-5-氟苯基、3-氯苯基、3-氟-4-甲基苯基、3-氟苯基、3-甲氧基苯基、3-甲基苯基、3-(三氟甲基)苯基、4-(三氟甲氧基)苯基、4-氯-3-氟苯基、4-氯苯基、4-乙氧基苯基、4-氟苯基、4-甲氧基-2-甲基苯基、4-甲氧基苯基、4-甲基苯基、5-(三氟甲基)吡啶-2-基、5-氯吡啶-2-基、5-氟吡啶-2-基、5-氟吡啶-3-基、5-甲氧基吡啶-3-基、5-甲基吡啶-3-基、5-甲基噁唑-2-基、5-甲基噁吩-2-基、6-氟吡啶-3-基、苯基、吡啶-2-基、吡啶-3-基;

[0956] R²选自:H、甲基、正丙基、苯基、3-甲基苯基、4-甲基苯基、3-氟苯基和4-氟苯基;且

[0957] Q选自:OH、-NHCH₂CH₂SO₃H和羧基甲基氨基。

[0958] 本发明的一个方面包括一些酰胺衍生物,其选自式(Ia)的化合物及其药用盐、溶剂化物和水合物:



(Ia)

[0960] 其中:

[0961] R¹和R²各自独立地选自:H、C₁-C₆烷基、芳基和杂芳基;其中C₁-C₆烷基、芳基和杂芳基各自任选取代有选自下述的一个、两个或者三个取代基: C₁-C₆酰基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷基氨基、C₁-C₆烷基氨甲酰基、C₁-C₆烷基硫基、C₁-C₆烷基亚磺酰基、C₁-C₆烷基氨磺酰基、C₁-C₆烷基磺酰基、氨基、芳基、C₁-C₆-烷氧基羰基、氨甲酰基、羧基、氰基、C₂-C₈二烷基氨基、C₂-C₈二烷基氨甲酰基、C₂-C₈二烷基氨磺酰基、C₁-C₆卤代烷氧基、C₁-C₆卤代烷基、卤素、羟基和硝基;

[0962] X为O或者NR³;且

[0963] R³选自H和C₁-C₆烷基。

[0964] 在一些实施方案中,R¹和R²各自独立地选自:H、C₁-C₆烷基、芳基和杂芳基;其中C₁-

C₆烷基、芳基和杂芳基各自任选取代有选自下述的一个、两个或者三个取代基：C₁-C₆酰基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷基氨基、C₁-C₆烷基氨甲酰基、C₁-C₆烷基硫基、C₁-C₆烷基亚磺酰基、C₁-C₆烷基磺酰基、氨基、芳基、C₁-C₆-烷氧基羰基、氨甲酰基、羧基、氰基、C₂-C₈二烷基氨基、C₂-C₈二烷基氨甲酰基、C₂-C₈二烷基氨磺酰基、C₁-C₆卤代烷氧基、C₁-C₆卤代烷基、卤素、羟基和硝基。

[0965] 在一些实施方案中，R¹选自：C₁-C₆烷基、芳基和杂芳基；其中C₁-C₆烷基、芳基和杂芳基各自任选取代有选自下述的一个、两个或者三个取代基：C₁-C₆酰基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷基氨基、C₁-C₆烷基氨甲酰基、C₁-C₆烷基硫基、C₁-C₆烷基亚磺酰基、C₁-C₆烷基磺酰基、氨基、芳基、C₁-C₆-烷氧基羰基、氨甲酰基、羧基、氰基、C₂-C₈二烷基氨基、C₂-C₈二烷基氨甲酰基、C₂-C₈二烷基氨磺酰基、C₁-C₆卤代烷氧基、C₁-C₆卤代烷基、卤素、羟基和硝基；且R²选自：H、C₁-C₆烷基和芳基；其中所述的芳基任选取代有选自下述的一个或者两个取代基：C₁-C₆烷基和卤素。

[0966] 在一些实施方案中，R¹选自：C₁-C₆烷基、芳基和杂芳基；其中C₁-C₆烷基、芳基和杂芳基各自任选取代有选自下述的一个、两个或者三个取代基：C₁-C₆酰基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷基氨基、C₁-C₆烷基氨甲酰基、C₁-C₆烷基硫基、C₁-C₆烷基亚磺酰基、C₁-C₆烷基磺酰基、氨基、芳基、C₁-C₆-烷氧基羰基、氨甲酰基、羧基、氰基、C₂-C₈二烷基氨基、C₂-C₈二烷基氨甲酰基、C₂-C₈二烷基氨磺酰基、C₁-C₆卤代烷氧基、C₁-C₆卤代烷基、卤素、羟基和硝基；且R²选自：H、甲基、正丙基、苯基、3-甲基苯基、4-甲基苯基、3-氟苯基和4-氟苯基。

[0967] 在一些实施方案中，R¹和R²各自独立地选自：H、C₁-C₆烷基、芳基和杂芳基；其中C₁-C₆烷基、芳基和杂芳基各自任选取代有选自下述的一个或者两个取代基：C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆烷基、芳基、C₁-C₆卤代烷氧基、C₁-C₆卤代烷基和卤素。

[0968] 在一些实施方案中，R¹和R²各自独立地选自：H、C₁-C₆烷基、芳基和杂芳基；其中C₁-C₆烷基、芳基和杂芳基各自任选取代有选自下述的一个或者两个取代基：甲氧基、乙氧基、甲基、苯基、三氟甲基、三氟甲氧基、氟和氯。

[0969] 在一些实施方案中，R¹和R²各自独立地选自：H、二苯基甲基、2,3-二氟苯基、2-氟-3-甲氧基苯基、2-氟苯基、2-氟吡啶-4-基、2-甲氧基苯基、3-(三氟甲氧基)苯基、3,4-二氟苯基、3,5-二氟苯基、3,5-二甲基苯基、3-氯-2-氟苯基、3-氯-4-氟苯基、3-氯-5-氟苯基、3-氯苯基、3-氟-4-甲基苯基、3-氟苯基、3-甲氧基苯基、3-甲基苯基、3-(三氟甲基)苯基、4-(三氟甲氧基)苯基、4-氯-3-氟苯基、4-氯苯基、4-乙氧基苯基、4-氟苯基、4-甲氧基-2-甲基苯基、4-甲氧基苯基、4-甲基苯基、5-(三氟甲基)吡啶-2-基、5-氯吡啶-2-基、5-氟吡啶-2-基、5-氟吡啶-3-基、5-甲氧基吡啶-3-基、5-甲基吡啶-3-基、5-甲基噻唑-2-基、5-甲基噻吩-2-基、6-氟吡啶-3-基、甲基、苯基、正丙基、吡嗪-2-基、吡啶-2-基和吡啶-3-基。

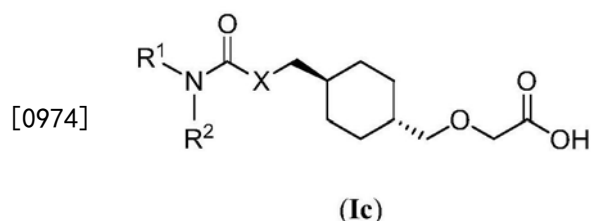
[0970] 在一些实施方案中，R¹选自：C₁-C₆烷基、芳基和杂芳基；所述C₁-C₆烷基、芳基和杂芳基各自任选取代有选自下述的一个或者两个取代基：C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆烷基、芳基、C₁-C₆卤代烷氧基、C₁-C₆卤代烷基和卤素；且R²选自：H、C₁-C₆烷基和芳基；其中所述的芳基任选取代有选自下述的一个或者两个取代基：C₁-C₆烷基和卤素。

[0971] 在一些实施方案中，R¹选自：C₁-C₆烷基、芳基和杂芳基；所述C₁-C₆烷基、芳基和杂芳基各自任选取代有选自下述的一个或者两个取代基：甲氧基、乙氧基、甲基、苯基、三氟甲

基、三氟甲氧基、氟和氯；且R²选自：H、C₁-C₆烷基和芳基；其中所述的芳基任选取代有选自下述的一个或者两个取代基：甲基和氟。

[0972] 在一些实施方案中，R¹选自：二苯基甲基、2,3-二氟苯基、2-氟-3-甲氧基苯基、2-氟苯基、2-氟吡啶-4-基、2-甲氧基苯基、3-(三氟甲氧基)苯基、3,4-二氟苯基、3,5-二氟苯基、3,5-二甲基苯基、3-氯-2-氟苯基、3-氯-4-氟苯基、3-氯-5-氟苯基、3-氯苯基、3-氟-4-甲基苯基、3-氟苯基、3-甲氧基苯基、3-甲基苯基、3-(三氟甲基)苯基、4-(三氟甲氧基)苯基、4-氯-3-氟苯基、4-氯苯基、4-乙氧基苯基、4-氟苯基、4-甲氧基-2-甲基苯基、4-甲氧基苯基、4-甲基苯基、5-(三氟甲基)吡啶-2-基、5-氯吡啶-2-基、5-氟吡啶-2-基、5-氟吡啶-3-基、5-甲氧基吡啶-3-基、5-甲基吡啶-3-基、5-甲基噻唑-2-基、5-甲基噻吩-2-基、6-氟吡啶-3-基、苯基、吡嗪-2-基、吡啶-2-基和吡啶-3-基；且R²选自：H、甲基、正丙基、苯基、3-甲基苯基、4-甲基苯基、3-氟苯基和4-氟苯基。

[0973] 本发明的实施方案涉及式 (Ic) 的化合物及其药用盐、溶剂化物和水合物：



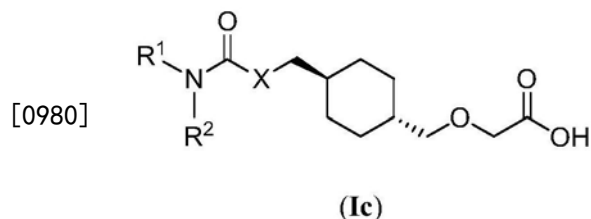
[0975] 其中：

[0976] R¹和R²各自独立地选自：H、C₁-C₆烷基、芳基和杂芳基；其中C₁-C₆烷基、芳基和杂芳基各自任选取代有选自下述的一个或者两个取代基：C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆烷基、芳基、C₁-C₆卤代烷氧基、C₁-C₆卤代烷基和卤素；

[0977] X为O或者NR³；且

[0978] R³选自H和C₁-C₆烷基。

[0979] 本发明的实施方案涉及式 (Ic) 的化合物及其药用盐、溶剂化物和水合物：



[0981] 其中：

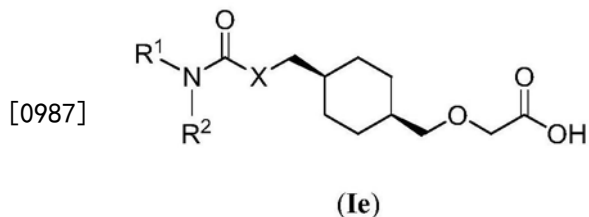
[0982] R¹选自：二苯基甲基、2,3-二氟苯基、2-氟-3-甲氧基苯基、2-氟苯基、2-氟吡啶-4-基、2-甲氧基苯基、3-(三氟甲氧基)苯基、3,4-二氟苯基、3,5-二氟苯基、3,5-二甲基苯基、3-氯-2-氟苯基、3-氯-4-氟苯基、3-氯-5-氟苯基、3-氯苯基、3-氟-4-甲基苯基、3-氟苯基、3-甲氧基苯基、3-甲基苯基、3-(三氟甲基)苯基、4-(三氟甲氧基)苯基、4-氯-3-氟苯基、4-氯苯基、4-乙氧基苯基、4-氟苯基、4-甲氧基-2-甲基苯基、4-甲氧基苯基、4-甲基苯基、5-(三氟甲基)吡啶-2-基、5-氯吡啶-2-基、5-氟吡啶-2-基、5-氟吡啶-3-基、5-甲氧基吡啶-3-基、5-甲基吡啶-3-基、5-甲基噻唑-2-基、5-甲基噻吩-2-基、6-氟吡啶-3-基、苯基、吡嗪-2-基、吡啶-2-基和吡啶-3-基；

[0983] R²选自：H、甲基、正丙基、苯基、3-甲基苯基、4-甲基苯基、3-氟苯基和4-氟苯基；

[0984] X为O或者NR³;且

[0985] R³选自H和甲基。

[0986] 本发明的实施方案涉及式 (Ie) 的化合物及其药用盐、溶剂化物和水合物:



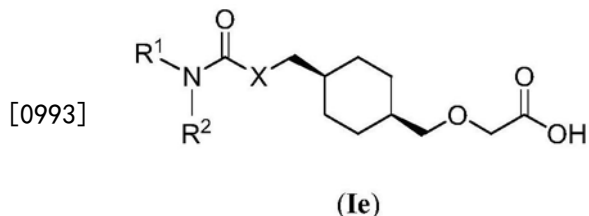
[0988] 其中:

[0989] R¹和R²各自独立地选自:H、C₁-C₆烷基、芳基和杂芳基;其中C₁-C₆烷基、芳基和杂芳基各自任选取代有选自下述的一个或者两个取代基:C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆烷基、芳基、C₁-C₆卤代烷氧基、C₁-C₆卤代烷基和卤素;

[0990] X为O或者NR³;且

[0991] R³选自H和C₁-C₆烷基。

[0992] 本发明的实施方案涉及式 (Ie) 的化合物及其药用盐、溶剂化物和水合物:



[0994] 其中:

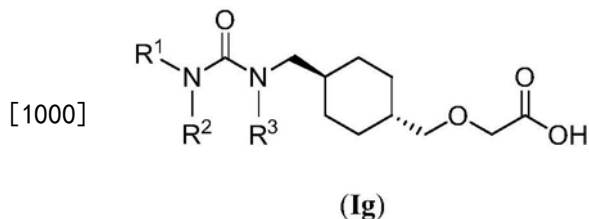
[0995] R¹选自:二苯基甲基、2,3-二氟苯基、2-氟-3-甲氧基苯基、2-氟苯基、2-氟吡啶-4-基、2-甲氧基苯基、3-(三氟甲氧基)苯基、3,4-二氟苯基、3,5-二氟苯基、3,5-二甲基苯基、3-氯-2-氟苯基、3-氯-4-氟苯基、3-氯-5-氟苯基、3-氯苯基、3-氟-4-甲基苯基、3-氟苯基、3-甲氧基苯基、3-甲苯基、3-(三氟甲基)苯基、4-(三氟甲氧基)苯基、4-氯-3-氟苯基、4-氯苯基、4-乙氧基苯基、4-氟苯基、4-甲氧基-2-甲基苯基、4-甲氧基苯基、4-甲苯基、5-(三氟甲基)吡啶-2-基、5-氯吡啶-2-基、5-氟吡啶-2-基、5-氟吡啶-3-基、5-甲氧基吡啶-3-基、5-甲基吡啶-3-基、5-甲基噻唑-2-基、5-甲基噻吩-2-基、6-氟吡啶-3-基、苯基、吡嗪-2-基、吡啶-2-基和吡啶-3-基;

[0996] R²选自:H、甲基、正丙基、苯基、3-甲苯基、4-甲苯基、3-氟苯基和 4-氟苯基;

[0997] X为O或者NR³;且

[0998] R³选自H和甲基。

[0999] 本发明的实施方案涉及式 (Ig) 的化合物及其药用盐、溶剂化物和水合物:

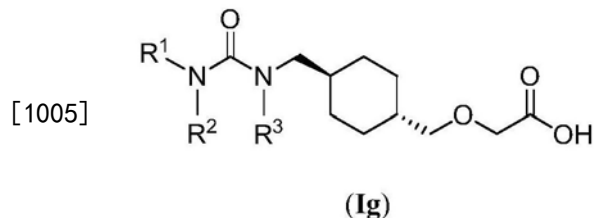


[1001] 其中:

[1002] R^1 和 R^2 各自独立地选自:H、 C_1 - C_6 烷基、芳基和杂芳基;其中 C_1 - C_6 烷基、芳基和杂芳基各自任选取代有选自下述的一个或者两个取代基: C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷基、芳基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷基和卤素;且

[1003] R^3 选自H和 C_1 - C_6 烷基。

[1004] 本发明的实施方案涉及式(Ig)的化合物及其药用盐、溶剂化物和水合物:



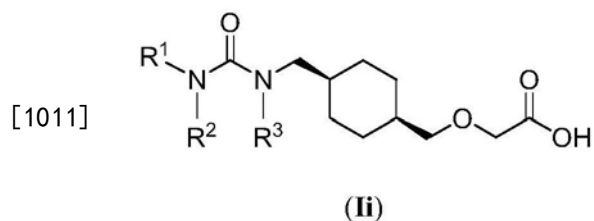
[1006] 其中:

[1007] R^1 选自:二苯基甲基、2,3-二氟苯基、2-氟-3-甲氧基苯基、2-氟苯基、2-氟吡啶-4-基、2-甲氧基苯基、3-(三氟甲氧基)苯基、3,4-二氟苯基、3,5-二氟苯基、3,5-二甲基苯基、3-氯-2-氟苯基、3-氯-4-氟苯基、3-氯-5-氟苯基、3-氯苯基、3-氟-4-甲基苯基、3-氟苯基、3-甲氧基苯基、3-甲苯基、3-(三氟甲基)苯基、4-(三氟甲氧基)苯基、4-氯-3-氟苯基、4-氯苯基、4-乙氧基苯基、4-氟苯基、4-甲氧基-2-甲基苯基、4-甲氧基苯基、4-甲苯基、5-(三氟甲基)吡啶-2-基、5-氯吡啶-2-基、5-氟吡啶-2-基、5-氟吡啶-3-基、5-甲氧基吡啶-3-基、5-甲基吡啶-3-基、5-甲基噻唑-2-基、5-甲基噻吩-2-基、6-氟吡啶-3-基、苯基、吡嗪-2-基、吡啶-2-基和吡啶-3-基;

[1008] R^2 选自:H、甲基、正丙基、苯基、3-甲苯基、4-甲苯基、3-氟苯基和4-氟苯基;且

[1009] R^3 选自H和甲基。

[1010] 本发明的实施方案涉及式(Ii)的化合物及其药用盐、溶剂化物和水合物:

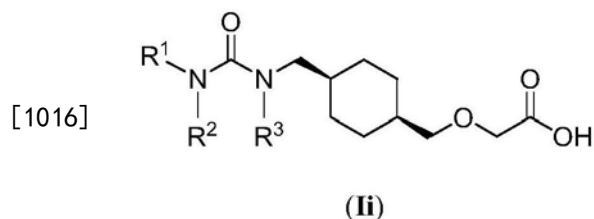


[1012] 其中:

[1013] R^1 和 R^2 各自独立地选自:H、 C_1 - C_6 烷基、芳基和杂芳基;其中 C_1 - C_6 烷基、芳基和杂芳基各自任选取代有选自下述的一个或者两个取代基: C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷基、芳基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷基和卤素;且

[1014] R^3 选自H和 C_1 - C_6 烷基。

[1015] 本发明的实施方案涉及式(Ii)的化合物及其药用盐、溶剂化物和水合物:



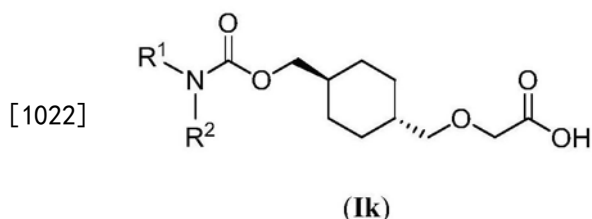
[1017] 其中:

[1018] R¹选自:二苯基甲基、2,3-二氟苯基、2-氟-3-甲氧基苯基、2-氟苯基、2-氟吡啶-4-基、2-甲氧基苯基、3-(三氟甲氧基)苯基、3,4-二氟苯基、3,5-二氟苯基、3,5-二甲基苯基、3-氯-2-氟苯基、3-氯-4-氟苯基、3-氯-5-氟苯基、3-氯苯基、3-氟-4-甲基苯基、3-氟苯基、3-甲氧基苯基、3-甲苯基、3-(三氟甲基)苯基、4-(三氟甲氧基)苯基、4-氯-3-氟苯基、4-氯苯基、4-乙氧基苯基、4-氟苯基、4-甲氧基-2-甲基苯基、4-甲氧基苯基、4-甲苯基、5-(三氟甲基)吡啶-2-基、5-氯吡啶-2-基、5-氟吡啶-2-基、5-氟吡啶-3-基、5-甲氧基吡啶-3-基、5-甲基吡啶-3-基、5-甲基噻唑-2-基、5-甲基噻吩-2-基、6-氟吡啶-3-基、苯基、吡嗪-2-基、吡啶-2-基和吡啶-3-基;

[1019] R²选自:H、甲基、正丙基、苯基、3-甲苯基、4-甲苯基、3-氟苯基和 4-氟苯基;且

[1020] R³选自H和甲基。

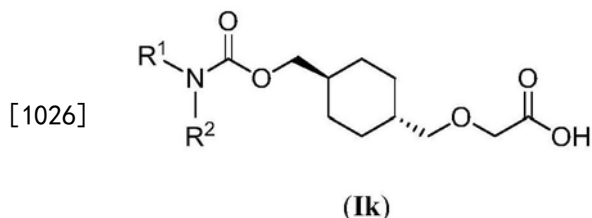
[1021] 本发明的实施方案涉及式 (Ik) 的化合物及其药用盐、溶剂化物和水合物:



[1023] 其中:

[1024] R¹和R²各自独立地选自:H、C₁-C₆烷基、芳基和杂芳基;其中C₁-C₆烷基、芳基和杂芳基各自任选取代有选自下述的一个或者两个取代基:C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆烷基、芳基、C₁-C₆卤代烷氧基、C₁-C₆卤代烷基和卤素。

[1025] 本发明的实施方案涉及式 (Ik) 的化合物及其药用盐、溶剂化物和水合物:

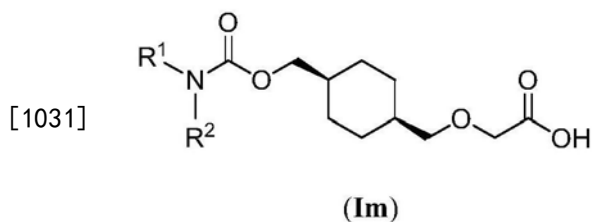


[1027] 其中:

[1028] R¹选自:二苯基甲基、2,3-二氟苯基、2-氟-3-甲氧基苯基、2-氟苯基、2-氟吡啶-4-基、2-甲氧基苯基、3-(三氟甲氧基)苯基、3,4-二氟苯基、3,5-二氟苯基、3,5-二甲基苯基、3-氯-2-氟苯基、3-氯-4-氟苯基、3-氯-5-氟苯基、3-氯苯基、3-氟-4-甲基苯基、3-氟苯基、3-甲氧基苯基、3-甲苯基、3-(三氟甲基)苯基、4-(三氟甲氧基)苯基、4-氯-3-氟苯基、4-氯苯基、4-乙氧基苯基、4-氟苯基、4-甲氧基-2-甲基苯基、4-甲氧基苯基、4-甲苯基、5-(三氟甲基)吡啶-2-基、5-氯吡啶-2-基、5-氟吡啶-2-基、5-氟吡啶-3-基、5-甲氧基吡啶-3-基、5-甲基吡啶-3-基、5-甲基噻唑-2-基、5-甲基噻吩-2-基、6-氟吡啶-3-基、苯基、吡嗪-2-基、吡啶-2-基和吡啶-3-基;且

[1029] R²选自:H、甲基、正丙基、苯基、3-甲苯基、4-甲苯基、3-氟苯基和 4-氟苯基。

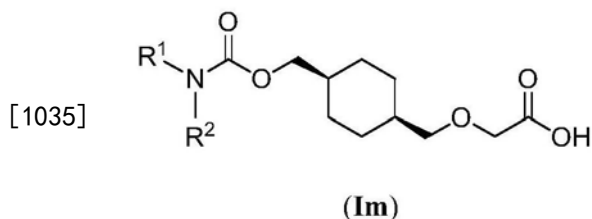
[1030] 本发明的实施方案涉及式 (Im) 的化合物及其药用盐、溶剂化物和水合物:



[1032] 其中：

[1033] R^1 和 R^2 各自独立地选自：H、 C_1 - C_6 烷基、芳基和杂芳基；其中 C_1 - C_6 烷基、芳基和杂芳基各自任选取代有选自下述的一个或者两个取代基： C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷基、芳基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷基和卤素。

[1034] 本发明的实施方案涉及式 (Im) 的化合物及其药用盐、溶剂化物和水合物：



[1036] 其中：

[1037] R^1 选自：二苯基甲基、2,3-二氟苯基、2-氟-3-甲氧基苯基、2-氟苯基、2-氟吡啶-4-基、2-甲氧基苯基、3-(三氟甲氧基)苯基、3,4-二氟苯基、3,5-二氟苯基、3,5-二甲基苯基、3-氯-2-氟苯基、3-氯-4-氟苯基、3-氯-5-氟苯基、3-氯苯基、3-氟-4-甲基苯基、3-氟苯基、3-甲氧基苯基、3-甲基苯基、3-(三氟甲基)苯基、4-(三氟甲氧基)苯基、4-氯-3-氟苯基、4-氯苯基、4-乙氧基苯基、4-氟苯基、4-甲氧基-2-甲基苯基、4-甲氧基苯基、4-甲基苯基、5-(三氟甲基)吡啶-2-基、5-氯吡啶-2-基、5-氟吡啶-2-基、5-氟吡啶-3-基、5-甲氧基吡啶-3-基、5-甲基吡啶-3-基、5-甲基噻唑-2-基、5-甲基噻吩-2-基、6-氟吡啶-3-基、苯基、吡嗪-2-基、吡啶-2-基和吡啶-3-基；且

[1038] R^2 选自：H、甲基、正丙基、苯基、3-甲基苯基、4-甲基苯基、3-氟苯基和 4-氟苯基。

[1039] 本发明的实施方案包括选自下述的一种或者多种化合物的每种组合：

[1040] 2-((-4-((3-二苯基氨基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸；

[1041] 2-((-4-((3,3-二苯基氨基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸；

[1042] 2-((-4-((3-(3-氟苯基)-3-苯基氨基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸；

[1043] 2-((-4-((1-甲基-3,3-二苯基氨基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸；

[1044] 2-((-4-((二苯基氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸；

[1045] 2-((-4-((3-(3-氯苯基)-3-苯基氨基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸；

[1046] 2-((-4-((3-(4-氟苯基)-3-苯基氨基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸；

[1047] 2-((-4-((3-(2-氟苯基)-3-苯基氨基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸；

[1048] 2-((-4-((3-(4-氯苯基)-3-苯基氨基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸；

[1049] 2-((-4-((3-苯基-3-间甲苯基氨基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸；

[1050] 2-((-4-((3-苯基-3-对甲苯基氨基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸；

[1051] 2-((-4-((3-甲氧基苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸；

[1052] 2-((-4-((3,3-二对甲苯基氨基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸；

- [1053] 2-((-4-((3,3-二间甲苯基脲基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;
- [1054] 2-((-4-((3-(3-甲氧基苯基)-3-苯基脲基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;
- [1055] 2-((-4-((3-(4-甲氧基苯基)-3-苯基脲基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;
- [1056] 2-((-4-((3-(4-甲氧基-2-甲基苯基)-3-苯基脲基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;
- [1057] 2-((-4-((3-苯基-3-(3-(三氟甲基)苯基)脲基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;
- [1058] 2-((-4-(((4-甲氧基苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;
- [1059] 2-((-4-(((4-氯苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;
- [1060] 2-((-4-(((3-氟苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;
- [1061] 2-((-4-((苯基(间甲苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;
- [1062] 2-((-4-(((3-氯苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;
- [1063] 2-((-4-((苯基氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;
- [1064] 2-((-4-(((2-甲氧基苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;
- [1065] 2-((-4-((苯基(对甲苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;
- [1066] 2-((-4-(((4-氟苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;
- [1067] 2-((-4-(((4-氯-3-氟苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;
- [1068] 2-((-4-(((3-氯-4-氟苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;
- [1069] 2-((-4-(((3-氟-4-甲基苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;
- [1070] 2-((-4-(((3,5-二氟苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;
- [1071] 2-((-4-(((3,4-二氟苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;
- [1072] 2-((-4-((3-(2,3-二氟苯基)-3-苯基脲基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;
- [1073] 2-((-4-((3-(3,5-二氟苯基)-3-苯基脲基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;
- [1074] 2-((-4-((3-(3-氯-2-氟苯基)-3-苯基脲基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;
- [1075] 2-((-4-(((3-氯-5-氟苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;
- [1076] 2-((-4-((3-(3-氯-5-氟苯基)-3-苯基脲基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;
- [1077] 2-((-4-((3-二苯甲基-3-甲基脲基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;
- [1078] 2-((-4-((苯基(吡啶-3-基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;
- [1079] 2-((-4-(((5-甲基噻吩-2-基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;
- [1080] 2-((-4-(((2,3-二氟苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;
- [1081] 2-((-4-((3-(4-氯-3-氟苯基)-3-苯基脲基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;
- [1082] 2-((-4-((3-(2-氟-3-甲氧基苯基)-3-苯基脲基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;
- [1083] 2-((-4-((3-(3,4-二氟苯基)-3-苯基脲基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;
- [1084] 2-((-4-(((3-氟苯基)(4-甲氧基苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;
- [1085] 2-((-4-(((4-氯苯基)(3-氟苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;
- [1086] 2-((-4-(((3-氟苯基)(4-氟苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;
- [1087] 2-((-4-(((3-氯苯基)(3-氟苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;
- [1088] 2-((-4-(((3-氟苯基)(间甲苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;

- [1089] 2-((-4-(((4-氯-3-氟苯基)(3-氟苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;
- [1090] 2-((-4-(((3-氯-4-氟苯基)(3-氟苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;
- [1091] 2-((-4-(((3-氟-4-甲基苯基)(3-氟苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;
- [1092] 2-((-4-((苯基(吡啶-2-基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;
- [1093] 2-((-4-(((3,5-二氟苯基)(3-氟苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;
- [1094] 2-((-4-(((3,4-二氟苯基)(3-氟苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;
- [1095] 2-((-4-((二(3-氟苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;
- [1096] 2-((-4-(((3-氟苯基)(3-甲氧基苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;
- [1097] 2-((-4-(((3,5-二甲基苯基)(3-氟苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;
- [1098] 2-((-4-(((3-氟苯基)(对甲苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;
- [1099] 2-((-4-(((3-氟苯基)(6-氟吡啶-3-基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;
- [1100] 2-((-4-(((3-氟苯基)(5-甲基噻吩-2-基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;
- [1101] 2-((-4-(((4-乙氧基苯基)(3-氟苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;
- [1102] 2-((-4-(((3-氟苯基)(3-(三氟甲氧基)苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;
- [1103] 2-((-4-(((3-氟苯基)(吡啶-3-基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;
- [1104] 2-((-4-(((3-氟苯基)(吡嗪-2-基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;
- [1105] 2-((-4-(((4-氯苯基)(4-氟苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;
- [1106] 2-((-4-(((4-氟苯基)(5-甲基噻吩-2-基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;
- [1107] 2-((-4-(((3-氯苯基)(4-氟苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;
- [1108] 2-((-4-(((4-氟苯基)(吡啶-3-基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;
- [1109] 2-((-4-(((4-乙氧基苯基)(4-氟苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;
- [1110] 2-((-4-(((4-氟苯基)(4-(三氟甲氧基)苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;
- [1111] 2-((-4-(((4-氟苯基)(间甲苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;
- [1112] 2-((-4-((二(4-氟苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;
- [1113] 2-((-4-(((6-氟吡啶-3-基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;

- [1114] 2-((-4-((苯基(吡嗪-2-基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;
- [1115] 2-((-4-((二苯甲基(甲基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;
- [1116] 2-((-4-((3-二苯甲基-1,3-二甲基脒基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;
- [1117] 2-((-4-(((4-乙氧基苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;
- [1118] 2-((-4-(((2-氟吡啶-4-基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;
- [1119] 2-((-4-(((5-甲氧基吡啶-3-基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;
- [1120] 2-((-4-(((5-氟吡啶-2-基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;
- [1121] 2-((-4-((苯基(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;
- [1122] 2-((-4-(((5-甲基吡啶-3-基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;
- [1123] 2-((-4-(((5-氯吡啶-2-基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;
- [1124] 2-((-4-(((5-氟吡啶-3-基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;
- [1125] 2-((-4-((二苯甲基(丙基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸;且
- [1126] 2-((-4-(((5-甲基噻唑-2-基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸。
- [1127] 本发明的实施方案包括选自在表A中显示的一种或者多种化合物的每种组合。
- [1128] 表A

[1129]

化合物	化学结构	化学名称
1		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-((3-二苯甲基脲基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸
2		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-((3,3-二苯基脲基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸
3		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-((3-(3-氟苯基)-3-苯基脲基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸
4		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-((1-甲基-3,3-二苯基脲基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸
5		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-((二苯基氨基甲酸酯基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸
6		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-((3-(3-氯苯基)-3-苯基脲基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸
7		2-(((1 <i>s</i> ,4 <i>s</i>)-4-((二苯基氨基甲酸酯基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸

[1130]

化合物	化学结构	化学名称
8		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-((3-(4-氟苯基)-3-苯基脬基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸
9		2-(((1 <i>s</i> ,4 <i>s</i>)-4-((3,3-二苯基脬基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸
10		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-((3-(2-氟苯基)-3-苯基脬基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸
11		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-((3-(4-氯苯基)-3-苯基脬基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸
12		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-((3-苯基-3-间甲苯基脬基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸
13		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-((3-苯基-3-对甲苯基脬基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸
14		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((3-甲氧基苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸

[1131]

化合物	化学结构	化学名称
15		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-((3,3-二对甲苯基脲基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸
16		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-((3,3-二间甲苯基脲基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸
17		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-((3-(3-甲氧基苯基)-3-苯基脲基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸
18		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-((3-(4-甲氧基苯基)-3-苯基脲基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸
19		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-((3-(4-甲氧基-2-甲基苯基)-3-苯基脲基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸
20		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-((3-苯基-3-(3-(三氟甲基)苯基)脲基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸
21		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((4-甲氧基苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸

[1132]

化合物	化学结构	化学名称
22		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((4-氯苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸
23		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((3-氟苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸
24		2-(((1 <i>s</i> ,4 <i>s</i>)-4-(((4-甲氧基苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸
25		2-(((1 <i>s</i> ,4 <i>s</i>)-4-(((4-氯苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸
26		2-(((1 <i>s</i> ,4 <i>s</i>)-4-(((3-氟苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸
27		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-((苯基(间甲苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸
28		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((3-氯苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸

[1133]

化合物	化学结构	化学名称
29		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-((苯基氨基乙酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸
30		2-(((1 <i>s</i> ,4 <i>s</i>)-4-(((3-氯苯基)(苯基)氨基乙酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸
31		2-(((1 <i>s</i> ,4 <i>s</i>)-4-((苯基(间甲苯基)氨基乙酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸
32		2-(((1 <i>s</i> ,4 <i>s</i>)-4-(((2-甲氧基苯基)(苯基)氨基乙酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸
33		2-(((1 <i>s</i> ,4 <i>s</i>)-4-(((3-甲氧基苯基)(苯基)氨基乙酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸
34		2-(((1 <i>s</i> ,4 <i>s</i>)-4-((苯基(对甲苯基)氨基乙酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸
35		2-(((1 <i>s</i> ,4 <i>s</i>)-4-(((4-氟苯基)(苯基)氨基乙酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸

[1134]

化合物	化学结构	化学名称
36		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((4-氯-3-氟苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸
37		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((3-氯-4-氟苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸
38		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((3-氟-4-甲基苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸
39		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((3,5-二氟苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸
40		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((3,4-二氟苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸
41		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((4-氟苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸
42		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-((苯基(对甲苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸

[1135]

化合物	化学结构	化学名称
43		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-((3-(2,3-二氟苯基)-3-苯基脲基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸
44		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-((3-(3,5-二氟苯基)-3-苯基脲基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸
45		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-((3-(3-氯-2-氟苯基)-3-苯基脲基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸
46		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-((3-(3-氯-5-氟苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸
47		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-((3-(3-氯-5-氟苯基)-3-苯基脲基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸
48		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-((3-二苯甲基-3-甲基脲基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸
49		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-((苯基(吡啶-3-基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸

[1138]

化合物	化学结构	化学名称
64		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((3,5-二氟苯基)(3-氟苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸
65		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((3,4-二氟苯基)(3-氟苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸
66		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-((二(3-氟苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸
67		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((3-氟苯基)(3-甲氧基苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸
68		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((3,5-二甲基苯基)(3-氟苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸
69		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((3-氟苯基)(对甲苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸
70		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((3-氟苯基)(6-氟吡啶-3-基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸

[1139]

化合物	化学结构	化学名称
71		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((3-氟苯基)(5-甲基噻吩-2-基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸
72		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((4-乙氧基苯基)(3-氟苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸
73		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((3-氟苯基)(3-(三氟甲氧基)苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸
74		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((3-氟苯基)(吡啶-3-基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸
75		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((3-氟苯基)(吡嗪-2-基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸
76		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((4-氯苯基)(4-氟苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸
77		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((4-氟苯基)(5-甲基噻吩-2-基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸

[1140]

化合物	化学结构	化学名称
78		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((3-氯苯基)(4-氟苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸
79		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((4-氟苯基)(吡啶-3-基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸
80		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((4-乙氧基苯基)(4-氟苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸
81		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((4-氟苯基)(4-(三氟甲氧基)苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸
82		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((4-氟苯基)(间甲基苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸
83		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-((二(4-氟苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸

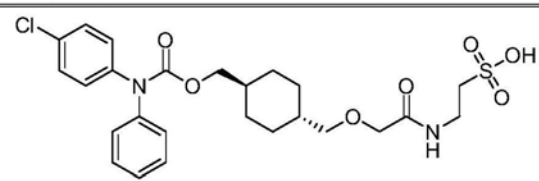
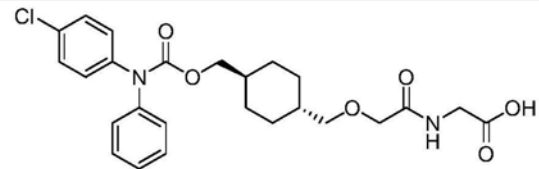
[1141]

化合物	化学结构	化学名称
84		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((6-氟吡啶-3-基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸
85		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-((苯基(吡嗪-2-基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸
86		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-((二苯甲基(甲基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸
87		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-((3-二苯甲基-1,3-二甲基脲基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸
88		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((4-乙氧基苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸
89		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((2-氟吡啶-4-基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸
90		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((5-甲氧基吡啶-3-基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸
91		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((5-氟吡啶-2-基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸

[1142]

化合物	化学结构	化学名称
92		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-((苯基(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸
93		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((5-甲基吡啶-3-基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸
94		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((5-氯吡啶-2-基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸
95		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((5-氟吡啶-3-基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸
96		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-((二苯甲基(丙基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸
97		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((5-甲基噻唑-2-基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸
98		2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((4-氯苯基)(4-羟基苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸

[1143]

化合物	化学结构	化学名称
99		2-(2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((4-氯苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酰氨基)乙磺酸
100		2-(2-(((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(((4-氯苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酰氨基)乙酸

[1144] 此外,本发明的单独化合物和化学类(chemical genera),例如在表A中列出的那些化合物(包括其非对映异构体及其对映异构体)涵盖所有其药用盐、溶剂化物以及特别是水合物。此外,本发明的单独化合物和化学类(chemical genera)的内消旋异构体,例如在表A中列出的那些化合物,涵盖所有其药用盐、溶剂化物以及特别是水合物。本发明的式(Ia)的化合物可根据本领域技术人员使用的相关已公开文献方法进行制备。针对这些反应的示例性试剂和步骤出现在下文的工作实施例中。

[1145] 本发明的实施方案包括选自下述的一种或多种盐及其药用溶剂化物和含水合物的每种组合:

[1146] 2-(((1*r*,4*r*)-4-((二苯基氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸钠;

[1147] 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-氯苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸钠;

[1148] 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((4-氟苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸钠;

[1149] 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-氟苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸钠;

[1150] 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-氟苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸镁;

[1151] 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-氟苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸钾;和

[1152] 2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-氟苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸钙。

[1153] 可理解的是,本发明涵盖本文披露的每一种化合物和每一种通式的每一种非对映异构体、每一种对映异构体和它们的混合物,正如它们各自被单独披露,针对每个手性碳具有具体的立体化学归属。通过采用本领域实践者公知的各种方法完成单独异构体的分离(诸如,通过非对映异构体混合物手性HPLC、重结晶等)或者单独异构体的选择性合成(诸如,通过对映异构体选择性合成等)。

[1154] 适应症和预防和/或者治疗方法

[1155] 除了在本申请披露的用于PGI₂受体活性调节剂的前述的有益用途外,本申请披露的化合物用于治疗几种额外的疾病和病症,且用于改善其症状。这些疾病包括但不限于下

述疾病：

[1156] 1. 动脉性肺动脉高压 (PAH)

[1157] 动脉性肺动脉高压 (PAH) 具有多因子病理学。血管收缩、肺血管壁再造和血栓形成促成了PAH中肺血管阻力的增加 (Humbert et al., J. Am. Coll. Cardiol., 2004, 43:13S-24S.)。

[1158] 本申请披露的本发明化合物用于治疗动脉性肺动脉高压 (PAH) 及其症状。PAH应被理解为涵盖如在2003世界卫生组织 (WHO) 动脉性肺动脉高压的临床分类中所述的下述的动脉性肺动脉高压的形式：特发性PAH (IPAH)；家族性PAH (FPAH)；与其它病症相关的PAH (APAH)，诸如与胶原血管病相关的 PAH、与先天性体-肺动脉分流术 (systemic-to-pulmonary shunts) 相关的PAH、与门静脉高血压相关的PAH、与HIV感染相关的PAH、与药物或者毒素相关的PAH或者与其它因素相关的PAH；以及与显著静脉受累或者毛细血管受累相关的PAH。

[1159] 特发性PAH是指未确定病因的PAH。

[1160] 家族性PAH是指怀疑有或者记载有遗传性传递的PAH。

[1161] 与胶原血管病相关的PAH应被理解为涵盖与硬皮病相关的PAH、与 CREST (皮内钙质沉着、雷诺现象 (Raynaud's phenomenon)、食管功能障碍 (esophageal dysfunction)、指端硬化和毛细血管扩张) 综合征相关的PAH、与系统性红斑狼疮 (SLE) 相关的PAH、与类风湿性关节炎相关的PAH、与高安动脉炎相关的PAH、与多发性肌炎相关的PAH和与皮肌炎相关的PAH。

[1162] 与先天性体-肺动脉分流术相关的PAH应被理解为涵盖与房间隔缺损 (ASD) 相关的PAH、与室间隔缺损 (VSD) 相关的PAH和与动脉导管未闭相关的PAH。

[1163] 与药物或者毒素相关的PAH应被理解为涵盖与摄入阿米雷司的PAH、与摄入芬氟拉明化合物相关的PAH (例如，与摄入芬氟拉明相关的PAH或者与摄入右旋酚氟拉明相关的PAH)、与摄入某些毒素油脂相关的PAH (例如，与摄入菜籽油 (rapeseed oil) 相关的PAH)、与摄入吡咯里西啶 (pyrrolizidine) 类生物碱相关的PAH (例如，与摄入灌木茶 (bush tea) 相关的PAH) 和与摄入野百合碱 (monocrotaline) 相关的PAH。

[1164] 与其它因素相关的PAH应被理解为涵盖与甲状腺疾病相关的PAH、与糖原贮积病相关的PAH、与戈谢病 (Gaucher disease) 相关的PAH、与遗传性出血性毛细血管扩张相关的PAH、与血红蛋白病相关的PAH、与骨髓增生病相关的PAH和与脾切除术相关相关的PAH。

[1165] 与显著静脉受累或者毛细血管受累相关的PAH应被理解为涵盖与肺静脉闭塞性疾病 (PVOD) 相关的PAH和与肺毛细血管多发性血管瘤 (PCH) 相关的PAH。

[1166] (参见例如, Simonneau et al., J. Am. Coll. Cardiol., 2004, 43:5S-12S; McGoon et al., Chest, 2004, 126:14S-34S; Rabinovitch, Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis., 2007, 2: 369-399; McLaughlin et al., Circulation, 2006, 114:1417-1431; Strauss et al., Clin. Chest. Med., 2007, 28:127-142; Taichman et al., Clin. Chest. Med., 2007, 28:1-22.)

[1167] PAH与硬皮病的关系和PGI₂受体激动剂对PAH的有益作用的证据由 Badesch等 (Badesch et al., Ann. Intern. Med., 2000, 132:425-434) 给出。PAH 与胶原血管病混合性结缔组织病 (MCTD)、系统性红斑狼疮 (SLE)、舍格伦综合征 (Sjögren's syndrome) 和CREST

综合征的关系和PGI2受体激动剂对PAH的有益作用的证据由Humbert等(Eur.Respir.J., 1999,13:1351-1356)给出。PAH与CREST综合征的关系和PGI2受体激动剂对PAH的有益作用的证据由Miwa等(Int.Heart J.,2007,48:417-422)给出。PAH与SLE的关系和PGI2受体激动剂对PAH的有益作用的证据由Robbins等(Chest,2000,117:14-18)给出。PAH与HIV感染的关系和PGI2受体激动剂对PAH的有益作用的证据由Aguilar等(Am.J.Respir.Crit.Care Med.,2000,162:1846-1850)给出。PAH与先天性心脏缺损(包括ASD、VSD和动脉导管未闭)的关系和PGI2受体激动剂对PAH的有益作用的证据由Rosenzweig等(Circulation,1999,99:1858-1865)给出。PAH与芬氟拉明以及与右旋酚氟拉明(减食欲药(anorexigens))的关系的证据由Archer等(Am.J.Respir.Crit.Care Med.,1998,158:1061-1067)给出。PAH与遗传性出血性毛细血管扩张的关系的证据由McGoon等(Chest,2004,126:14-34)给出。PAH与脾切除术相关的关系的证据由Hooper等(Ann.Intern.Med.,1999,130:506-509)给出。PAH与门静脉高血压的关系和PGI2受体激动剂对PAH的有益作用的证据由Hooper等(Eur.Respir.J.,2005,25:502-508)给出。

[1168] PAH的症状包括呼吸困难、心绞痛、晕厥和水肿(McLaughlin et al., Circulation,2006,114:1417-1431)。本申请披露的本发明化合物用于治疗PAH的症状。

[1169] 2.抗血小板疗法(涉及血小板聚集的病症)

[1170] 抗血小板药物(抗血小板剂)用于多种病症。例如,在冠状动脉病中它们用于帮助预防患者的心肌梗塞或者中风,所述的患者面临发展阻塞性血块(例如,冠状动脉血栓形成)的危险。

[1171] 在心肌梗塞(“MI”或者“心脏病发作”)中,心肌不能接受足够富氧血液,其结果是阻断了冠状血管。如果在发作进行中使用抗血小板剂或者在结束后(优选在30分钟内)立即使用,则抗血小板剂可减少对心脏的损害。

[1172] 短暂性缺血发作(“TIA”或者“小中风(mini-stroke)”)是氧气流入脑内的短暂阻断,这是由于通过动脉的血流减少,通常是由于阻塞了血块而引起的。已经发现抗血小板药物在预防TIAs中有效。

[1173] 心绞痛是暂时的且经常复发的胸痛、压力或者不适,这是由流向心脏某些部位的富氧血流不足(局部缺血)引起的。在患有心绞痛的患者中,抗血小板疗法可减少心绞痛的影响和心肌梗塞的危险。

[1174] 中风是大脑不能接受足够富氧血液的事件,通常是由于血块阻断了脑血管导致的。在高危患者中,已经发现常规地使用抗血小板剂可预防引起第一次或者第二次中风的血块形成。

[1175] 血管成形术是用于开通经血块阻塞的动脉的基于导管的技术(catheter based technique)。在该手术操作之后,无论是否立即进行支架术(stenting)来保持动脉开通,抗血小板剂可减少在该手术操作之后形成额外血块的危险。

[1176] 冠状动脉架桥手术是这样的手术操作,其中从身体的其它部位取出动脉或者静脉且移植至阻断的冠状动脉,变更血液在阻断部位周围的流向且经过新连接的脉管。在该操作后,抗血小板剂可减少继发性血块的危险。

[1177] 心房纤维颤动是持久的不规则心节律(心律失常)的最常见的类型。心房纤维颤动每年影响了约两百万的美国人。在心房纤维颤动中,心房(心上室)快速激发电信号,其引

起它们震颤而不是正常收缩。结果是异常快速和高度不规则的心搏。当在心房纤维颤动发作后给予抗血小板剂时,其可减少在心脏形成血块并转移至脑部(栓塞)的危险。

[1178] 有证据显示PGI₂受体激动剂抑制血小板聚集且因此作为抗血小板疗法的潜在治疗(参见例如,Moncada et al.,*Lancet*,1977,1:18-20)。已经显示在小鼠内的PGI₂受体的遗传缺陷导致血栓形成倾向的增加(Murata et al.,*Nature*, 1997,388:678-682)。

[1179] PGI₂受体激动剂可用于治疗,例如治疗跛行(claudication)或者外周动脉疾病以及心血管并发症、动脉血栓形成、动脉粥样硬化、5-羟色胺引起的血管收缩、缺血-再灌注损伤和在血管成形术或者支架放置之后的动脉再狭窄。(参见例如,Fetalvero et al.,*Prostaglandins Other Lipid Mediat.*,2007, 82:109-118;Arehart et al.,*Curr.Med.Chem.*,2007,14:2161-2169;Davi et al.,*N.Engl.J.Med.*,2007,357:2482-2494;Fetalvero et al.,*Am.J.Physiol.Heart. Circ.Physiol.*,2006,290:H1337-H1346;Murata et al.,*Nature*,1997,388: 678-682;Wang et al.,*Proc.Natl.Acad.Sci.USA*,2006,103:14507-14512;Xiao et al.,*Circulation*,2001,104:2210-2215;McCormick et al.,*Biochem.Soc. Trans.*,2007,35:910-911;Arehart et al.,*Circ.Res.*,2008,Mar 6Epub ahead of print.)

[1180] PGI₂受体激动剂也可单独使用或者与血栓溶解疗法(例如,组织型纤维蛋白溶酶原激活剂(t-PA))联用以提供在MI或者缺血后心肌功能障碍之后的心脏保护或者在经皮冠状动脉介入术(percutaneous coronary intervention)过程中防止局部缺血损伤等,包括由此导致的并发症。PGI₂受体激动剂也可用于抗血小板疗法,其与例如 α -生育酚(维生素E)、蛇毒锯鳞蝥素(echistatin)(一种解聚素)联用,或者在过高血液凝固性状态时与肝素联用。(参见例如,Chan.,*J.Nutr.*,1998,128:1593-1596;Mardla et al.,*Platelets*,2004, 15: 319-324;Bernabei et al.,*Ann.Thorac.Surg.*,1995,59:149-153;Gainza et al.,*J.Nephrol.*,2006,19:648-655.)

[1181] 本申请披露的PGI₂受体激动剂对于需要抗血小板疗法的患者提供了在微循环中的有益改善,其通过在例如但不限于上述的适应症中拮抗血小板凝聚的血管收缩产物来进行。因此,在一些实施方案中,本发明提供了用于在需要治疗的患者中减少血小板聚集的方法,其包括给予患者包含本申请披露的PGI₂受体激动剂的组合物。在其他实施方案中,本发明提供了用于在需要治疗的患者中治疗冠状动脉病、心肌梗塞、短暂性缺血发作、心绞痛、中风、心房纤维颤动或者任意前述疾病的症状的方法,其包括给予患者包含本申请披露的PGI₂受体激动剂的组合物。

[1182] 在其他实施方案中,本发明提供了用于在血管成形术或者冠状动脉架桥手术的患者中或者在患有心房纤维颤动的患者中减少血块形成的危险的方法,其包括在该危险存在的时刻给予患者包含本申请披露的PGI₂受体激动剂的组合物。

[1183] 3. 动脉粥样硬化

[1184] 动脉粥样硬化为特征在于炎症、脂质蓄积、细胞死亡和纤维化的复杂疾病。它是在很多国家中死亡率的主要原因,包括美国。如本申请使用的术语动脉粥样硬化,应理解为涵盖大动脉和中动脉的病症,其导致平滑肌细胞和脂质的内膜内的进行性蓄积。

[1185] 已经发现PGI₂受体激动剂可给予对动脉粥样硬化的防御,诸如对粥样血栓形成的防御(Arehart et al.,*Curr.Med.Chem.*,2007,14:2161-2169; Stitham et al.,

Prostaglandins Other Lipid Mediat.,2007,82:95-108;Fries et al., Hematology Am.Soc.Hematol.Educ.Program,2005,:445-451;Egan et al., Science,2004,306:1954-1957;Kobayashi et al.,J.Clin.Invest.,2004,114: 784-794;Arehart et al., Circ.Res.,2008,Mar 6Epub ahead of print)。

[1186] 已经发现缺陷的PGI₂受体信号似乎加速人类的粥样血栓形成,即PGI₂ 受体激动剂可给予对人类的粥样血栓形成的防御(Arehart et al.,Circ.Res., 2008,Mar 6Epub ahead of print)。

[1187] 本申请披露的本发明化合物用于治疗动脉粥样硬化,且用于治疗其症状。因此,在一些实施方案中,本发明提供了用于在需要治疗的患者中治疗动脉粥样硬化的方法,其包括给予患者包含本申请披露的PGI₂受体激动剂的组合物。在其他实施方案中,提供了用于在需要治疗的患者中治疗动脉粥样硬化的症状的方法,其包括给予患者包含本申请披露的PGI₂受体激动剂的组合物。

[1188] 4.哮喘

[1189] 哮喘是淋巴细胞介导的炎性气道病症,其特征不在于气道嗜酸粒细胞增多、杯形细胞的粘液产生增多和气道壁的结构再造。在几十年内哮喘的流行已经在世界范围内急剧增加。已经发现在小鼠内的PGI₂受体的遗传缺陷增加了过敏性气道炎症(Takahashi et al.,Br J Pharmacol,2002,137:315-322)。已经发现PGI₂受体激动剂不仅可在致敏状态中给予时抑制哮喘的发展,还可在激发状态中给予时抑制实验性哮喘的主要特征(Idzko et al.,J.Clin.Invest., 2007,117:464-472;Nagao et al.,Am.J.Respir.Cell Mol.Biol., 2003,29: 314-320),其至少部分是经显著地干扰在气道内的抗原呈递树突细胞的功能来进行(Idzko et al.,J.Clin.Invest.,2007,117:464-472;Zhou et al.,J.Immunol., 2007,178:702-710;Jaffar et al.,J.Immunol.,2007,179:6193-6203;Jozefowski et al.,Int.Immunopharmacol.,2003,3:865-878)。这些细胞对于过敏性哮喘的开始期和维持期均是至关重要的,如在去除所有哮喘特征的致敏小鼠中的继发性激发过程中消耗气道树突细胞,该作用可通过野生型树突细胞的过继性转移来完全地恢复(van Rijt et al., J.Exp.Med.,2005,201:981-991)。也已经发现PGI₂受体激动剂可抑制人类肺泡巨噬细胞的致炎细胞因子分泌作用(Raychaudhuri et al.,J.Biol.Chem.,2002,277:33344-33348)。本申请披露的本发明化合物用于治疗哮喘,且用于治疗其症状。因此,在一些实施方案中,本发明提供了用于在需要治疗的患者中治疗哮喘的方法,其包括给予患者包含本申请披露的PGI₂受体激动剂的组合物。在其他实施方案中,提供了用于在需要治疗的患者中治疗哮喘的症状的方法,其包括给予患者包含本申请披露的PGI₂受体激动剂的组合物。

[1190] 5.糖尿病相关的病理

[1191] 尽管高血糖为糖尿病并发症(诸如糖尿病性周围神经病变(DPN)、糖尿病肾病(DN)和糖尿病视网膜膜病(DR))的发病的主要原因,然而在糖尿病患者中的增强的血管收缩和血小板聚集也已经涉及在疾病进展中发挥作用(Cameron et al.,Naunyn Schmiedeberg's Arch.Pharmacol.,2003,367:607-614)。PGI₂受体激动剂促进血管舒张并抑制血小板聚集。改善微血管血流能够对糖尿病并发症有益(Cameron,Diabetologia,2001,44:1973-1988)。

[1192] 已经发现PGI₂受体激动剂可预防并逆转在链脲菌素(streptozotocin)-糖尿病大

鼠中的运动和感觉外周神经传导异常 (Cotter et al., Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 1993, 347:534-540)。对于在治疗糖尿病性周围神经病变中的PGI₂受体激动剂的有益作用的进一步证据由Hotta等 (Diabetes, 1996, 45:361-366)、Ueno等 (Jpn. J. Pharmacol., 1996, 70:177-182)、Ueno等 (Life Sci., 1996, 59:PL105-PL110)、Hotta等 (Prostaglandins, 1995, 49: 339-349)、Shindo等 (Prostaglandins, 1991, 41:85-96)、Okuda等 (Prostaglandins, 1996, 52:375-384)和Koike等 (FASEB J., 2003, 17:779-781) 给出。对于在治疗糖尿病肾病中的PGI₂受体激动剂的有益作用的证据由Owada等 (Nephron, 2002, 92:788-796)和Yamashita等 (Diabetes Res. Clin. Pract., 2002, 57:149-161) 给出。对于在治疗糖尿病视网膜病中的PGI₂受体激动剂的有益作用的证据由Yamagishi等 (Mol. Med., 2002, 8:546-550)、Burnette等 (Exp. Eye Res., 2006, 83:1359-1365)和Hotta等 (Diabetes, 1996, 45:361-366) 给出。已经发现PGI₂受体激动剂可减少在糖尿病患者中增强的肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的水平,其暗示了PGI₂受体激动剂可促成预防糖尿病并发症的进展 (Fujiwara et al., Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes, 2004, 112: 390-394)。

[1193] 6. 青光眼

[1194] 有证据显示PGI₂受体激动剂的局部给药可导致兔和狗的眼内压(IOP)的降低,且因此具有治疗青光眼的有益作用,该证据由Hoyng等给出 (Hoyng et al., Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 1987, 28:470-476)。

[1195] 7. 高血压

[1196] 已经显示PGI₂受体激动剂具有调节血管紧张度、调节血管舒张和改善肺高血压的活性(参见例如, Strauss et al., Clin Chest Med, 2007, 28:127-142; Driscoll et al., Expert Opin. Pharmacother., 2008, 9:65-81)。对于在治疗高血压中的PGI₂受体激动剂的有益作用的证据由Yamada等 (Peptides, 2008, 29: 412-418) 给出。有证据显示PGI₂受体激动剂可防御脑缺血,其由Dogan等 (Gen. Pharmacol., 1996, 27:1163-1166)和Fang等 (J. Cereb. Blood Flow Metab., 2006, 26:491-501) 给出。

[1197] 8. 抗炎疗法

[1198] 抗炎药物用于各种病症。例如,在炎症疾病中它们用于干扰且因此减少潜在的有害物。有证据显示PGI₂受体激动剂可抑制炎症并因此作为抗炎疗法的潜在治疗。已经发现PGI₂受体激动剂可抑制致炎细胞因子和趋化因子(白细胞介素-12(IL-12)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-1 α 、IL-6、巨噬细胞炎性蛋白-1 α (MIP-1 α)、单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1))的产生以及树突细胞的T细胞刺激作用 (Jozefowski et al., Int. Immunopharmacol., 2003, 865-878; Zhou et al., J. Immunol., 2007, 178:702-710; Nagao et al., Am. J. Respir. Cell Mol. Biol., 2003, 29:314-320; Idzko et al., J. Clin. Invest., 2007, 117:464-472)。已经发现PGI₂受体激动剂可抑制巨噬细胞引起的致炎细胞因子(TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、粒细胞巨噬细胞刺激因子(GM-CSF))的产生 (Raychaudhuri et al., J. Biol. Chem., 2002, 277:33344-33348; Czeslick et al., Eur. J. Clin. Invest., 2003, 33:1013-1017; Di Renzo et al., Prostaglandin Leukot. Essent. Fatty Acids, 2005, 73:405-410; Shinomiya et al., Biochem. Pharmacol., 2001, 61:1153-1160)。已经发现PGI₂受体激动剂可刺激树突细胞引起的抗炎细胞因子(IL-10)的产生 (Jozefowski et al.,

Int.Immunopharmacol.,2003,865-878;Zhou et al.,J. Immunol.,2007,178:702-710)。已经发现PGI₂受体激动剂可刺激巨噬细胞引起的抗炎细胞因子(IL-10)的产生(Shinomiya et al.,Biochem.Pharmacol., 2001,61:1153-1160)。已经发现PGI₂受体激动剂可抑制粒细胞(CD4⁺Th2T 细胞)的趋化因子(CCL17)诱导的趋化作用(Jaffar et al.,J.Immunol., 2007,179: 6193-6203)。已经发现PGI₂受体激动剂可给予对动脉粥样硬化的防御,诸如对粥样血栓形成的防御(Arehart et al.,Curr.Med.Chem.,2007,14:2161-2169; Stitham et al.,Prostaglandins Other Lipid Mediat.,2007,82:95-108;Fries et al., Hematology Am.Soc.Hematol.Educ.Program,2005,:445-451;Egan et al., Science, 2004,306:1954-1957;Kobayashi et al.,J.Clin.Invest.,2004,114: 784-794;Arehart et al.,Circ.Res.,2008,Mar 6Epub ahead of print)。已经发现 PGI₂受体激动剂可减弱哮喘(Idzko et al.,J.Clin.Invest.,2007,117:464-472; Jaffar et al.,J.Immunol., 2007,179:6193-6203;Nagao et al.,Am.J.Respir.Cell. Mol.Biol.,2003,29:314-320)。已经发现PGI₂受体激动剂可减少在2型糖尿病患者中的TNF- α 产生(Fujiwara et al., Exp.Clin.Endocrinol.Diabetes, 2004,112:390-394;Goya et al.,Metabolism,2003, 52:192-198)。已经发现PGI₂受体激动剂可抑制缺血-再灌注损伤(Xiao et al., Circulation,2001,104: 2210-2215)。已经发现PGI₂受体激动剂可抑制再狭窄(Cheng et al.,Science, 2002,296:539-541)。已经发现PGI₂受体激动剂可减弱在脓毒性休克的大鼠模型中的肺血管损伤和休克(Harada et al.,Shock,2008,Feb 21Epub ahead of print)。已经发现PGI₂受体激动剂可减少在患有类风湿性关节炎的患者中的 TNF- α 的体内血清水平,且其与疾病的临床过程的改善有关(Gao et al., Rheumatol.Int.,2002,22:45-51; Boehme et al.,Rheumatol.Int.,2006,26: 340-347)。

[1199] 本申请披露的本发明化合物提供了对炎症的有益降低作用。本申请披露的本发明化合物提供了对与炎症性疾病相关的有害炎症应答的有益的降低作用。因此,在一些实施方案中,本发明提供了用于在需要治疗的患者中减少炎症的方法,其包括给予患者包含本申请披露的PGI₂受体激动剂的组合物。在一些实施方案中,本发明提供了用于在需要治疗的患者中减少IL-12、TNF- α 、IL-1 α 、IL-1 β 、IL-6、MIP-1 α 或者MCP-1的产生的方法,其包括给予患者包含本申请披露的PGI₂受体激动剂的组合物。在一些实施方案中,本发明提供了用于在需要治疗的患者中减少TNF- α 的产生的方法,其包括给予患者包含本申请披露的PGI₂受体激动剂的组合物。在一些实施方案中,本发明提供了用于在需要治疗的患者中增加IL-10的产生的方法,其包括给予患者包含本申请披露的PGI₂受体激动剂的组合物。在一些实施方案中,本发明提供了用于在需要治疗的患者中减少与炎症性疾病相关的有害炎症应答的方法,其包括给予患者包含本申请披露的PGI₂受体激动剂的组合物。在一些实施方案中,本发明提供了用于在需要治疗的患者中治疗炎症性疾病或者其症状的方法,其包括给予患者包含本申请披露的PGI₂受体激动剂的组合物。在一些实施方案中,本发明提供了用于在需要治疗的患者中治疗炎症性疾病或者其症状的方法,其包括给予患者包含本申请披露的PGI₂受体激动剂的组合物。在一些实施方案中,本发明提供了用于在需要治疗的患者中治疗炎症性疾病或者其症状的方法,其包括给予给予患者包含本申请披露的 PGI₂受体激动剂的组合物,其中炎症性疾病选自牛皮癣、牛皮癣性关节炎、类风湿性关节炎、克罗恩病、移植排斥、多发性硬化症、系统性红斑狼疮(SLE)、溃疡性结肠炎、缺血-再灌注损伤、再狭窄、动脉粥样硬

化、痤疮、糖尿病(包括1型糖尿病和2型糖尿病)、脓毒症、慢性阻塞性肺部疾病(COPD)和哮喘。

[1200] 药物组合物

[1201] 本发明的另一个方面涉及药物组合物,所述组合物包含本申请所述的一种或者多种化合物和一种或者多种药用载体。一些实施方案涉及含有本发明化合物和药用载体的药物组合物。

[1202] 本发明的一些实施方案包括生产药物组合物的方法,所述方法包括将根据本申请披露的任意化合物实施方案的至少一种化合物与药用载体混合。

[1203] 通过任意合适的方法制备制剂,通常通过以所需比例将一种或者多种活性化合物与液体或者精细分散的固体载体均匀混合或者与液体和精细分散的固体载体两者均匀混合来制备,然后如果需要,使所得混合物形成所需的形状。

[1204] 常规赋型剂诸如粘合剂、填充剂、可接受的润湿剂、制片润滑剂和崩解剂可用在口服给药的片剂和胶囊剂中。用于口服给药的液体制剂可呈如下形式:溶液剂、乳剂、水性混悬剂或者油性混悬剂和糖浆剂。可选择地,口服制剂可呈干燥粉末剂的形式,所述干燥粉末剂可在使用前用水或者另一种合适的液体媒介物复原(reconstitute)。可将其它添加剂诸如助悬剂或者乳化剂、非水性媒介物(包括食用油)、防腐剂和矫味剂和着色剂加到液体制剂中。肠胃外剂型可如下制备:将本发明化合物溶解在合适的液体媒介物中并对溶液进行过滤灭菌,然后装填并密封到合适的小瓶或者安瓿中。这些方法只是本领域公知的用于制备剂型的多种合适方法中的几个实例。

[1205] 可使用本领域技术人员公知的技术将本发明化合物配制成药物组合物。除本申请提到的那些外,合适的药用载体是本领域已知的,例如参见 Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, 2000, Lippincott Williams & Wilkins, (Editors: Gennaro et al.)。

[1206] 对于用在预防或者治疗中而言,尽管可能的是本发明化合物在可选择的用途中以粗化学物质或者纯化学物质的形式给药,但目前优选的是所述化合物或者活性成分以还含有药用载体的药物制剂或者药物组合物的形式来提供。

[1207] 因此,本发明还提供如下药物制剂,所述药物制剂包含本发明化合物或者其药用盐、溶剂化物、水合物或者衍生物及其一种或者多种药用载体和/或者预防性成分。载体必须是“可接受的”,意思是载体与制剂中的其它成分相容,并且对其接受者来说不是过度有毒的。除本申请提到的那些外,制备和鉴别合适的水合物和溶剂化物的典型方法在本领域中已知;参见例如,202-209页的K.J.Guillory,“Generation of Polymorphs, Hydrates, Solvates, and Amorphous Solids,” in: Polymorphism in Pharmaceutical Solids, ed. Harry G. Brittan, Vol. 95, Marcel Dekker, Inc., New York, 1999, 将其全部内容通过引用的方式并入本申请。

[1208] 药物制剂包括适于口服给药、直肠给药、鼻腔给药、局部给药(包括含服给药和舌下给药)、阴道给药或者肠胃外给药(包括肌肉给药、皮下给药和静脉内给药)的那些药物制剂或者形式适于吸入给药、吹入给药或者透皮贴剂给药的那些药物制剂。透皮贴剂以受控速率如下递送药物:以有效的方式提供用于吸收的药物并使药物的降解最小化。典型地,透皮贴剂包含不可渗透的背层、单一的压敏粘合剂层和具有剥离衬里的可除去保护层。基

于技工 (artisan) 的需要,本领域技术人员应该理解和知晓适于制备所需有效透皮贴剂的技术。

[1209] 因此,可将本发明化合物及常规辅料、载体或者稀释剂一起制成药物制剂及其单位剂量的形式,就上述形式而言,本发明化合物可按如下剂型用于口服使用:固体剂型(诸如片剂或者填充胶囊剂)或者液体剂型(诸如溶液剂、混悬剂、乳剂、酞剂、凝胶剂或者填充有这些剂型的胶囊剂);按栓剂的形式用于直肠给药;或者按无菌可注射溶液剂的形式用于肠胃外(包括皮下)使用。上述药物组合物及其单位剂量形式可包含常规比例的常规成分及具有或者不具有其它活性化合物或者成分(principle),并且上述单位剂量形式可含有与所用预定每日剂量范围相称的任何合适有效量的活性成分。

[1210] 对于口服给药,药物组合物可呈以下形式:例如片剂、胶囊剂、混悬剂或者液体制剂。优选将药物组合物制成含有具体量活性成分的剂量单位形式。所述剂量单位的实例为胶囊剂、片剂、粉末剂、颗粒剂或者混悬剂,其中常规添加剂为诸如乳糖、甘露醇、玉米淀粉或者马铃薯淀粉;其中粘合剂为诸如结晶纤维素、纤维素衍生物、阿拉伯胶、玉米淀粉或者明胶;其中崩解剂为诸如玉米淀粉、马铃薯淀粉或者羧甲基纤维素钠;和其中润滑剂为诸如滑石或者硬脂酸镁。所述活性成分也可按组合物的形式通过注射来给药,其中例如盐水、右旋糖或者水可用作合适的药用载体。

[1211] 本发明化合物或者其溶剂化物、水合物或者生理功能性衍生物可用作药物组合物中的活性成分,特别是作为PGI₂受体调节剂。在“药物组合物”的上下文中定义术语“活性成分”,并意指提供主要药理学作用的药物组合物的组分,与通常被认为不提供药物益处的“非活性成分”相反。

[1212] 当使用本发明化合物时,剂量可在宽范围内变化,如对医师来说所习惯和已知的那样,对剂量进行调整以在每种个体情况下适应个体状况。例如,剂量取决于待治疗的疾病的性质和严重程度、患者的状况、所使用的化合物或者治疗的是急性病症还是慢性病症或者是否进行预防或者除本发明化合物外是否还给药其它活性化合物。本发明的代表性剂量包括但不限于约 0.001mg至约5000mg、约0.001mg至约2500mg、约0.001mg至约1000mg、0.001mg至约500mg、0.001mg至约250mg、约0.001mg至100mg、约0.001mg至约50mg和约0.001mg至约25mg。可在一天内给药多次剂量,特别是当认为需要相对大的量时,所述多次剂量为例如2、3或者4次剂量。基于个体状况以及当患者的医师或者护理人员认为合适时,可能需要上调或者下调本申请所述的剂量。

[1213] 治疗中所需要使用的活性成分或者其活性盐或者衍生物的量不但随所选择的具体盐而变化,而且随给药途径、所治疗的病症的性质和患者的年龄和状况而变化,以及最终由护理医师或者临床医师来确定。通常,本领域技术人员理解如何将一种模型系统(通常为动物模型)中得到的体内数据外推至另一种模型(诸如人类)。在一些情况下,这些外推可仅基于一种动物模型与另一种动物模型的体重比较,所述动物为诸如哺乳动物,优选为人类,然而更常见的是,这些外推不是简单地基于体重而是结合了多种因素。代表性的因素包括患者的类型、年龄、体重、性别、饮食和医药情况、疾病的严重程度、给药途径、药理学所考虑的因素诸如所用具体化合物的活性、效力、药代动力学和毒理学分布、是否使用药物递送系统、所进行治疗或者预防的病症是慢性的还是急性的或者除本发明化合物外是否其它活性化合物作为药物联用的部分来给药。根据上面提到的各种因素来选择用本发明化合物和

/或者组合物治疗病症的给药方案。因此,所使用的实际给药方案可变化很大,因而可偏离优选的给药方案,以及本领域技术人员应该意识到的是,可对除这些典型范围外的剂量和给药方案进行测试,以及当合适时,可用在本发明的方法中。

[1214] 所需剂量可便利地以单一剂量的形式来提供或者以分份剂量的形式来提供,所述分份剂量以合适的间隔来给药,例如每天两次、三次、四次或者更多次亚剂量(sub-dose)。亚剂量本身可被进一步分成例如多个离散的松散分开的给药形式。可将每日剂量分成数个(例如2、3或者4个)部分给药形式,特别是当认为给药相对大的量是合适的时。如果合适(取决于个体行为),则可能需要上调或者下调所指出的每日剂量。

[1215] 可以多种口服和肠胃外剂型给药本发明化合物。对本领域技术人员明显的是,下述剂型可包含本发明化合物或者本发明化合物的药用盐、溶剂化物或者水合物作为活性组分。

[1216] 为了由本发明化合物制备药物组合物,所选择的合适药用载体可以是固体、液体或者这两者的混合物。固体制剂包括粉末剂、片剂、丸剂、胶囊剂、扁囊剂、栓剂和可分散颗粒剂。固体载体可以是一种或者多种物质,所述物质也可作为稀释剂、矫味剂、增溶剂、润滑剂、助悬剂、粘合剂、防腐剂、片剂崩解剂或者包囊材料。

[1217] 在粉末剂中,载体是精细分散的固体,其与精细分散的活性组分形成混合物。

[1218] 在片剂中,将活性组分与具有必要粘合能力的载体以合适的比例混合,并压制成所需的形状和尺寸。

[1219] 粉末剂和片剂可含有不同百分量的活性化合物。代表性的在粉末剂或者片剂中的量可含有0.5至约90%的活性化合物,然而本领域技术人员应该知道何时需要上述范围外的量。对于粉末剂和片剂,合适的载体是碳酸镁、硬脂酸镁、滑石、蔗糖、乳糖、果胶、糊精、淀粉、明胶、西黄蓍胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、低熔点蜡、可可脂等。术语“制剂(preparation)”意在包括对活性化合物与作为载体的包囊材料进行配制,由此提供活性组分(带有或者不带有载体)被载体包围并因此与载体结合的胶囊剂。类似地,本发明包括扁囊剂和锭剂。片剂、粉末剂、胶囊剂、丸剂、扁囊剂和锭剂可用作适于口服给药的固体形式。

[1220] 为了制备栓剂,首先使低熔点蜡(诸如脂肪酸甘油酯的混合物或者可可脂)熔化,并如通过搅拌将活性组分均匀分散在其中。然后将熔化的均匀混合物倒入合适尺寸的模具中,使其冷却并由此固化。

[1221] 适于阴道给药的制剂可按如下剂型来提供:阴道栓剂、塞剂(tampon)、乳膏剂、凝胶剂、糊剂(paste)、泡沫剂或者喷雾剂,它们除活性成分外还含有本领域已知的合适载体。

[1222] 液体制剂包括溶液剂、混悬剂和乳剂(例如水溶液剂或者水-丙二醇溶液剂)。例如,可将肠胃外注射液体制剂配制在聚乙二醇水溶液中的溶液剂。注射剂(例如无菌可注射水性或者油性混悬剂)可按照已知的技术使用合适的分散剂或者润湿剂和助悬剂来配制。无菌注射剂也可以是在无毒的肠胃外可接受的稀释剂或者溶剂中的无菌可注射溶液剂或者混悬剂(例如在1,3-丁二醇中的溶液剂)。可接受且可使用的媒介物和溶剂为水、林格溶液和等渗氯化钠溶液。此外,通常将无菌非挥发油用作溶剂或者悬浮介质。出于此目的,可使用任意温和的非挥发油,其包括合成的甘油一酯或者甘油二酯。此外,脂肪酸诸如油酸可用于制备注射剂。

[1223] 因此,可将本发明化合物配制用于肠胃外给药(例如通过注射(例如推注或者连

续输注)),并可按单位剂量形式存在于加有防腐剂的安瓿、预装填注射器、小体积输注容器或者多剂量容器中。药物组合物可呈如下形式:在油性或者水性媒介物中的混悬剂、溶液剂或者乳剂,并可含有配制试剂(formulatory agent)诸如助悬剂、稳定剂和/或者分散剂。可选择地,活性成分可呈粉末形式(其通过对无菌固体进行无菌分装或者通过对溶液进行冷冻干燥来得到)以在使用前用合适的媒介物(例如无菌的无热原的水)复原。

[1224] 适于口服使用的水性制剂可如下制备:将活性组分溶解或者悬浮在水中并根据需要加入合适的着色剂、矫味剂、稳定剂和增稠剂。

[1225] 适于口服使用的水性混悬剂可如下制备:将精细分散的活性组分分散在含有粘性物质的水中,所述粘性物质诸如天然胶或者合成胶、树脂、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠或者其它公知的助悬剂。

[1226] 本发明还包括这样的固体制剂,其被预期在使用前才转化成用于口服给药的液体制剂。这样的液体制剂包括溶液剂、混悬剂和乳剂。除活性组分外,这些制剂还可含有着色剂、矫味剂、稳定剂、缓冲剂、人造甜味剂和天然增甜剂、分散剂、增稠剂、增溶剂等。

[1227] 就局部给药至表皮而言,可将本发明化合物配制成软膏剂、乳膏剂或者洗剂或者透皮贴剂。

[1228] 例如,软膏剂和乳膏剂可用水性或者油性基质配制,其中加入合适的增稠剂和/或者胶凝剂。洗剂可用水性或者油性基质配制,并通常还将含有一种或者多种乳化剂、稳定剂、分散剂、助悬剂、增稠剂或者着色剂。

[1229] 适于在口腔中局部给药的制剂包括:锭剂,其包含在经矫味的基质(flavored base)(通常为蔗糖和阿拉伯胶或者西黄蓍胶)中的活性剂;软锭剂(pastille),其含有在惰性基质诸如明胶和甘油或者蔗糖和阿拉伯胶中的活性成分;以及漱口剂,其含有在合适液体载体中的活性成分。

[1230] 通过常规手段例如用点滴器(dropper)、吸移管(pipette)或者喷雾器将溶液剂或者混悬剂直接施用至鼻腔中。所述制剂可按单一剂量形式或者多剂量形式来提供。就点滴器或者吸移管的多剂量形式而言,可通过患者使用合适的预定体积的溶液剂或者混悬剂来实现给药多剂量形式。就喷雾而言,这可例如通过计量雾化喷雾泵来实现。

[1231] 给药至呼吸道也可通过气雾剂制剂来实现,其中在具有合适推进剂的加压包装中提供活性成分。如果本发明化合物或者包含它们的药物组合物以气雾剂的形式(例如以鼻腔气雾剂的形式)或者通过吸入来给药,则其可使用例如喷雾器、雾化器、泵式雾化器(pump nebulizer)、吸入装置、计量吸入器或者干燥粉末吸入器来进行。用于将本发明化合物以气雾剂的形式给药的药物形式可通过本领域技术人员公知的方法来制备。例如,对于这样的制剂,可使用本发明化合物于水、水/醇混合物或者合适盐水溶液中的溶液剂或者分散剂,它们使用常规添加剂,例如苯甲醇或者其它合适的防腐剂、用于提高生物利用度的吸收促进剂、增溶剂、分散剂和其它添加剂,以及在合适时使用常规推进剂,例如包括二氧化碳、CFC(诸如二氯二氟甲烷、氟三氯甲烷或者二氯四氟乙烷)等。气雾剂也可便利地含有表面活性剂诸如卵磷脂。药物剂量可通过提供计量阀来控制。

[1232] 在意在给药至呼吸道的制剂(包括鼻内制剂)中,所述化合物通常可具有小的粒度(例如10微米或者更小的粒度)。这样的粒度可通过本领域已知的方法例如通过微粉化来得到。当需要时,可使用适于得到活性成分持续释放的制剂。

[1233] 可选择地,活性成分可按干燥粉末的形式来提供,所述干燥粉末例如为所述化合物于合适粉末基质诸如乳糖、淀粉、淀粉衍生物诸如羟丙基甲基纤维素和聚乙烯吡咯烷酮(PVP)中的粉末混合物。便利地,粉末载体可在鼻腔中形成凝胶。粉末组合物可按单位剂量形式例如存在于胶囊或者药筒(cartridge)(例如明胶胶囊或者明胶药筒)或者泡罩包装(blister pack)中,可从所述胶囊或者药筒或者泡罩包装中通过吸入器给药所述粉末。

[1234] 药物制剂优选呈单位剂量形式。在所述形式中,将制剂细分为含有合适量的活性组分的单位剂量。单位剂量形式可以是经包装的制剂、含有离散数量制剂的包装(诸如经包装的在小瓶或者安瓿中的片剂、胶囊剂和粉末剂)。另外,单位剂量形式可以是胶囊剂、片剂、扁囊剂或者锭剂本身,或者其可以是合适数目的呈包装形式的上述剂型中的任意一种。

[1235] 用于口服给药的片剂或者胶囊剂和用于静脉内给药的液体制剂是优选的组合物。

[1236] 本发明化合物可任选作为药用盐存在,包括由药用无毒酸制备的药用酸加成盐,所述药用无毒酸包括无机酸和有机酸。代表性酸包括但不限于乙酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、柠檬酸、乙磺酸、二氯乙酸、甲酸、富马酸、葡糖酸、谷氨酸、马尿酸、氢溴酸、盐酸、羟乙基磺酸、乳酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、甲磺酸、粘酸、硝酸、草酸、扑酸、泛酸、磷酸、琥珀酸、硫酸(sulfuric)、酒石酸、草酸、对甲苯磺酸等。某些含有羧酸官能团的本发明化合物可任选以含有无毒药用金属阳离子和衍生于有机碱的阳离子的药用盐的形式存在。代表性的金属包括但不限于铝、钙、锂、镁、钾、钠、锌等。在一些实施方案中,药用金属为钠。代表性的有机碱包括但不限于苄星青霉素(N^1, N^2 -二苄基乙烷-1,2-二胺)、氯普鲁卡因(4-(氯氨基)苯甲酸2-(二乙基氨基)乙酯)、胆碱、二乙醇胺、乙二胺、葡甲胺((2R,3R,4R,5S)-6-(甲基氨基)己烷-1,2,3,4,5-戊醇)、普鲁卡因(4-氨基苯甲酸2-(二乙基氨基)乙酯)等。在 Berge, et al., Journal of Pharmaceutical Sciences, 66:1-19 (1977) 中列出一些药用盐,将其整体引入本申请作为参考。

[1237] 本发明的实施方案包括选自下述化合物中的一种或者多种化合物及其药用溶剂化物和含水物的每种组合:

[1238] 2-(((1r,4r)-4-((二苄基氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸钠;

[1239] 2-(((1r,4r)-4-(((4-氯苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸钠;

[1240] 2-(((1r,4r)-4-(((4-氟苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸钠;

[1241] 2-(((1r,4r)-4-(((3-氟苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸钠;

[1242] 2-(((1r,4r)-4-(((3-氟苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸镁;

[1243] 2-(((1r,4r)-4-(((3-氟苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸钾;和

[1244] 2-(((1r,4r)-4-(((3-氟苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸钙。

[1245] 所述酸加成盐可作为化合物合成的直接产物获得。在可选择的方法中,可将游离碱在含有适当酸的合适溶剂中溶解,通过蒸发溶剂分离盐或者分离盐和溶剂。使用本领域

技术人员已知的方法,本发明化合物可与标准低分子量溶剂形成溶剂化物。

[1246] 可将本发明化合物转化成“前药”。术语“前药”是指已经用本领域已知的具体化学基团修饰的化合物,以及当给药到个体中时,这些基团经历生物转化,得到母体化合物。因此,前药可被视为含有一种或者多种专门化无毒保护性基团的以暂态方式使用以改变或者消除化合物性质的本发明化合物。一般而言,采用所述“前药”方法以利于口服吸收。在 T.Higuchi和V.Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems Vol.14 of the A.C.S.Symposium Series*;以及在 *Bioreversible Carriers in Drug Design*, ed.Edward B.Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987中提供了全面的讨论,将这两篇文献整体引入本申请作为参考。

[1247] 本发明的实施方案包括生产用于“组合疗法”的药物组合物的方法,其包括将根据本申请披露的任意化合物实施方案的至少一种化合物与至少一种如本申请披露的已知的药剂和药用载体一起混合。

[1248] 应该注意的是,当PGI₂受体调节剂在药物组合物中用作活性成分时,它们不仅意欲在人类中使用,而且意欲在其它非人类哺乳动物中使用。实际上,动物保健领域中的最新进展表明,应该考虑在伴侣动物(例如猫和狗等)和在家畜(例如牛、鸡、鱼等)中使用活性剂诸如PGI₂受体调节剂用于治疗与PGI₂相关的疾病或者障碍。毫无疑问地相信本领域技术人员能理解所述化合物在上述情况下的用途。

[1249] 水合物和溶剂化物

[1250] 应理解,当在提及本申请披露的具体结构式时使用“药用盐、溶剂化物或者水合物”表述时,其意在涵盖具体结构式化合物的溶剂化物和/或者水合物、具体结构式化合物的药用盐,以及具体结构式化合物的药用盐的溶剂化物和/或者水合物。本领域的技术人员也应理解的是水合物为溶剂化物的一种亚类型(subgenus)。

[1251] 可以多种口服和肠胃外剂型给药本发明化合物。对本领域技术人员明显的是,下述剂型可包括本发明化合物或者药用盐、或者其溶剂化物或者水合物作为活性组分。此外,本发明化合物及其盐的各种溶剂化物和/或者水合物可用作制造药物组合物的中间体。除了本申请提到的那些方法外,用于制备和鉴别合适水合物和溶剂化物的通常方法是本领域公知的;参见例如,Pages 202-209 of K.J.Guillory, “Generation of Polymorphs, Hydrates, Solvates, and Amorphous Solids,” in: *Polymorphism in Pharmaceutical Solids*, ed. Harry G. Brittan, Vol. 95, Marcel Dekker, Inc., New York, 1999, 将其整体引入本申请作为参考。因此,本发明的一个方面涉及如本申请所述的本发明化合物的水合物和溶剂化物和/或者其药用盐的水合物和溶剂化物,可通过本领域已知的方法分离和表征这些水合物和溶剂化物,所述方法诸如热重量分析(TGA)、TGA-质谱、TGA-红外光谱、粉末X-射线衍射(PXRD)、卡尔·费歇尔滴定(Karl Fisher titration)、高分辨X射线衍射等。有几个商业实体提供常规地鉴别溶剂化物和/或者水合物的快速有效服务。提供这些服务的公司的实例包括 Wilmington PharmaTech (Wilmington, DE)、Avantium Technologies (Amsterdam) 和 Aptuit (Greenwich, CT)。

[1252] 本发明的实施方案包括选自下述的一种或者多种溶剂化物或者水合物的每种组合:

[1253] 2-(((1r, 4r)-4-(((4-氯苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙

酸钠水合物；

[1254] 2-(((1r,4r)-4-(((3-氟苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸钠水合物；

[1255] 2-(((1r,4r)-4-(((3-氟苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸镁异丙醇溶剂化物；

[1256] 2-(((1r,4r)-4-(((3-氟苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸钾异丙醇溶剂化物；和

[1257] 2-(((1r,4r)-4-(((3-氟苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸钙异丙醇溶剂化物。

[1258] 本发明化合物的一些溶剂化物和水合物在实施例1.107至1.111中有述。

[1259] 结晶形式

[1260] 本发明的另一方面涉及2-(((1r,4r)-4-(((4-氯苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸钠(化合物22的钠盐)的结晶形式(形式1)。化合物22的钠盐的形式1可通过它们在例如差示扫描量热法(DSC)、粉末X射线衍射(PXRD)和其它固态方法中的独特固态特征(solid state signature)来鉴定。对结晶形式中的水含量或者溶剂含量进行的进一步表征可通过下述任意方法来计量,所述方法例如热重量分析(TGA)、DSC等。对于DSC,已知观察到的温度将取决于样品纯度、温度变化速率以及样品制备技术和所用具体仪器。因此,本申请报道的与DSC热分析图有关的值可变化约 $\pm 6^{\circ}\text{C}$ 。本申请报道的与DSC热分析图有关的值也可变化约 ± 20 焦耳/克。对于PXRD,峰的相对强度可发生变化,这取决于样品制备技术、样品固定方法(mounting procedure)和所用具体仪器。此外,仪器变量和其它因素通常可影响 2θ 值。因此,衍射图的峰归属可变化约 $\pm 0.2^{\circ}2\theta$ 。对于TGA,本申请报道的特征可变化约 $\pm 5^{\circ}\text{C}$ 。本申请报道的TGA特征也可因例如样本方差而变化约 $\pm 2\%$ 的重量改变。针对结晶形式的吸湿性的进一步表征可通过例如动态蒸气吸附(DVS)来计量。本申请报道的DVS的特征可变化约 $\pm 5\%$ 的相对湿度。本申请报道的DVS特征也可变化约 $\pm 5\%$ 的重量改变。化合物22的钠盐的形式1的物理性质总结于下表1中。

[1261] 表1

化合物 22 的钠盐(形式 1)	
TGA	图 11: 低于约 200°C 下, $< 0.1\%$ 重量损失
DSC	图 11: 外推起始温度为 243°C ; 吸热峰温度为 245°C (最大值); 相关热流为 105 J/g
PXRD	图 9: $\geq 10\%$ 相对强度的各峰位于 6.1 、 7.5 、 9.6 、 12.3 、 14.5 、 19.4 、 20.0 、 22.1 、 23.1 和 $23.9^{\circ}2\theta$
DVS	图 10: 在 90% 相对湿度, 吸收低于 0.25%

[1262] 在TGA数据中观察到的小的重量损失表明化合物22的钠盐的形式1 为无水的非溶剂化的结晶形式。DSC热分析图进一步揭示熔化吸热的起始温度位于约 243°C 。

[1264] 化合物22的钠盐的形式1的结晶形式的DVS数据揭示低的吸湿性,在 90% 相对湿度

度吸收为约0.25%。

[1265] 化合物22的钠盐的形式1的一些X射线粉末衍射峰示于下表2中。

[1266] 表2

[1267]

化合物 22 的钠盐(形式 1)	
相对强度 10%以上的 PXRD 峰(2θ)	
峰位置(2θ)	相对强度(%)
6.1	65
7.5	32
9.6	11
12.3	14
14.5	15
19.4	27
20.0	100
22.1	29
23.1	16
23.9	31

[1268]

[1269] 本发明一方面涉及2-(((1r,4r)-4-(((4-氯苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸钠的结晶形式(形式1),其具有的X射线粉末衍射图包含以 2θ 表示的位于约 20.0° 的峰。在一些实施方案中,所述结晶形式所具有的X射线粉末衍射图包含以 2θ 表示的位于约 6.1° 的峰。在一些实施方案中,所述结晶形式所具有的X射线粉末衍射图包含以 2θ 表示的位于约 20.0° 和约 6.1° 的峰。在一些实施方案中,所述结晶形式所具有的X射线粉末衍射图包含以 2θ 表示的位于约 20.0° 和约 7.5° 的峰。在一些实施方案中,所述结晶形式所具有的X射线粉末衍射图包含以 2θ 表示的位于约 20.0° 、约 6.1° 和约 7.5° 的峰。在一些实施方案中,所述结晶形式所具有的X射线粉末衍射图包含以 2θ 表示的位于约 20.0° 、约 6.1° 、约 7.5° 、约 23.9° 、约 22.1° 、约 19.4° 、约 23.1° 和约 14.5° 的峰。在一些实施方案中,所述结晶形式所具有的X射线粉末衍射图包含以 2θ 表示的位于约 20.0° 、约 6.1° 、约 7.5° 、约 23.9° 、约 22.1° 、约 19.4° 、约 23.1° 、约 14.5° 、约 12.3° 和约 9.6° 的峰。在又一些实施方案中,所述结晶形式具有基本如图9所示的粉末X射线衍射图,其中“基本”是指所报道的峰可变化约 $\pm 0.2^\circ 2\theta$ 。

[1270] 在一些实施方案中,2-(((1r,4r)-4-(((4-氯苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸钠的结晶形式(形式1)所具有的差示扫描量热法热分析图包含吸热,该吸热的外推起始温度在约 235°C 和约 250°C 之间。在一些实施方案中,所述结晶形式的差示扫描量热法热分析图包含吸热,该吸热的外推起始温度在约 243°C 。在一些实施方案中,所述结晶形式的差示扫描量热法热分析图包含吸热,吸热的峰温度在约 237°C 和约 252°C 之间。在一些实施方案中,所述结晶形式的差示扫描量热法热分析图包含吸热,吸热的峰温度

在约245℃。在一些实施方案中,所述结晶形式的差示扫描量热法热分析图包含吸热,吸热的相关热流为约105焦耳/克。在又一些实施方案中,所述结晶形式具有基本如图11所示的差示扫描量热法热分析图,其中“基本”是指所报道的DSC特征可变化约±4℃。

[1271] 在一些实施方案中,2-(((1r,4r)-4-(((4-氯苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸钠的结晶形式(形式1)具有基本如图10所示的动态蒸气吸附分布,其中“基本”是指所报道的DVS特征可变化约±5%相对湿度。

[1272] 在一些实施方案中,2-(((1r,4r)-4-(((4-氯苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸钠的结晶形式(形式1)具有基本如图11所示的热重分析分布,其中“基本”是指所报道的TGA特征可变化约±5℃。

[1273] 本申请所述的2-(((1r,4r)-4-(((4-氯苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸钠(即化合物22的钠盐)的结晶形式(形式1)可通过本领域已知用于制备晶体多晶型物的任一种合适方法来制备。在一些实施方案中,化合物22的钠盐的形式1可如实施例1.106中所述那样制备。在一些实施方案中,化合物22的钠盐的形式1可通过加热含有形式1之外的一种或者多种结晶形式的化合物22的结晶钠盐来制备。在一些实施方案中,化合物22的钠盐的形式1可通过对含有化合物22的钠盐的形式1之外的一种或者多种结晶形式的化合物22的结晶钠盐进行重结晶来制备。

[1274] 本发明的另一方面涉及2-(((1r,4r)-4-(((4-氯苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸(化合物22)的结晶形式。本发明化合物22的结晶形式可通过其在例如差示扫描量热法(DSC)、粉末X射线衍射(PXRD)和其它固态方法中的独特固态特征来鉴定。对结晶形式中的水含量或者溶剂含量进行的进一步表征可通过下述任意方法来计量,所述方法例如热重量分析(TGA)、DSC等。对于DSC,已知观察到的温度将取决于样品纯度、温度变化速率以及样品制备技术和所用具体仪器。因此,本申请报道的与DSC热分析图有关的值可变化约±6℃。本申请报道的与DSC热分析图有关的值也可变化约±20焦耳/克。对于PXRD,峰的相对强度可发生变化,这取决于样品制备技术、样品固定方法和所用具体仪器。此外,仪器变量和其它因素通常可影响 2θ 值。因此,衍射图的峰归属可变化约±0.2° 2θ 。对于TGA,本申请报道的特征可变化约±5℃。本申请报道的TGA特征也可因例如样本方差而变化约±2%的重量改变。针对结晶形式的吸湿性的进一步表征可通过例如动态蒸气吸附(DVS)来计量。本发明化合物22的结晶形式的物理性质总结于下表3中。

[1275] 表3

化合物 22 的结晶形式	
TGA	图 26: 低于约 128℃ 下, 微小的重量损失
DSC	图 26: 外推起始温度为 128℃; 吸热峰温度为 129℃(最大值); 相关热流为 109 J/g
PXRD	图 27: ≥ 8% 相对强度的各峰位于 8.9、10.8、11.9、15.2、16.4、16.9、18.9、20.3、20.7 和 21.5° 2θ

[1277] 在TGA数据中观察到的微小的重量损失表明本发明化合物22的结晶形式为无水的非溶剂化的结晶形式。DSC热分析图进一步揭示熔化吸热的起始温度位于约128℃。

[1278] 本发明化合物22的结晶形式的一些X射线粉末衍射峰示于下表4中。

[1279] 表4

化合物 22 的结晶形式	
相对强度 8% 以上的 PXRD 峰(2θ)	
峰位置(2θ)	相对强度(%)
8.9	8
10.8	19
11.9	29
15.2	9
16.4	49
16.8	63
18.9	84
20.3	34
20.7	62
21.5	100

[1280]

[1281] 本发明一方面涉及 2-(((1r,4r)-4-((4-氯苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸的结晶形式,其具有的X射线粉末衍射图包含以 2θ 表示的位于约 21.5° 的峰。在一些实施方案中,所述结晶形式所具有的X射线粉末衍射图包含以 2θ 表示的位于约 18.9° 的峰。在一些实施方案中,所述结晶形式所具有的X射线粉末衍射图包含以 2θ 表示的位于约 21.5° 和约 18.9° 的峰。在一些实施方案中,所述结晶形式所具有的X射线粉末衍射图包含以 2θ 表示的位于约 21.5° 和约 20.7° 的峰。在一些实施方案中,所述结晶形式所具有的X射线粉末衍射图包含以 2θ 表示的位于约 21.5° 、约 18.9° 和约 20.7° 的峰。在一些实施方案中,所述结晶形式所具有的X射线粉末衍射图包含以 2θ 表示的位于约 21.5° 、约 18.9° 、约 20.7° 、约 16.9° 、约 16.4° 、约 20.3° 、约 11.9° 和约 10.8° 的峰。在一些实施方案中,所述结晶形式所具有的X射线粉末衍射图包含以 2θ 表示的位于约 18.9° 、约 20.7° 、约 16.9° 、约 16.4° 、约 20.3° 、约 11.9° 、约 10.8° 、约 15.2° 和约 8.9° 的峰。在又一些实施方案中,所述结晶形式具有基本如图27所示的粉末X射线衍射图,其中“基本”是指所报道的峰可变化约 $\pm 0.2^\circ 2\theta$ 。

[1282] 在一些实施方案中,2-(((1r,4r)-4-((4-氯苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸的结晶形式所具有的差示扫描量热法热分析图包含吸热,该吸热的外推起始温度在约 120°C 和约 135°C 之间。在一些实施方案中,所述结晶形式的差示扫描量热法热分析图包含吸热,该吸热的外推起始温度在约 128°C 。在一些实施方案中,所述结晶形式的差示扫描量热法热分析图包含吸热,吸热的峰温度在约 121°C 和约 136°C 之间。在一些实施方案中,所述结晶形式的差示扫描量热法热分析图包含吸热,吸热的峰温度在约 129°C 。在一些实施方案中,所述结晶形式的差示扫描量热法热分析图包含吸热,吸热的相关热流为约109焦耳/克。在又一些实施方案中,所述结晶形式具有基本如图26所示的差示扫描量热法热分析图,其中“基本”是指所报道的DSC特征可变化约 $\pm 4^\circ\text{C}$ 。

[1283] 在一些实施方案中,2-(((1r,4r)-4-((4-氯苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸的结晶形式具有基本如图26所示的热重分析曲线,其中“基本”是指所报道的TGA特征可变化约 $\pm 5^\circ\text{C}$ 。

[1284] 本申请所述的2-(((1r,4r)-4-((4-氯苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸(即化合物22)的结晶形式可通过本领域已知用于制备晶体多晶型物的一种合适方法来制备。在一些实施方案中,本发明化合物22的结晶形式可如实施例1.115中所述那样制备。在一些实施方案中,本发明化合物22的结晶形式可通过加热含有本发明

化合物22的结晶形式之外的一种或者多种结晶形式的结晶化合物22来制备。在一些实施方案中,本发明化合物22的结晶形式可通过对含有本发明化合物22的结晶形式之外的一种或者多种结晶形式的结晶化合物22进行重结晶来制备。

[1285] 含有本发明结晶形式的组合物

[1286] 本发明还提供了含有本申请所述的2-(((1r,4r)-4-(((4-氯苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸钠(即化合物22的钠盐)的结晶形式(形式1)的组合物。

[1287] 在一些实施方案中,本发明的组合物包括按重量计至少约1、约5、约10、约20、约30或者约40%的化合物22的钠盐的形式1。

[1288] 在一些实施方案中,本发明的组合物包括按重量计至少约50、约60、约70、约80、约90、约95、约96、约97、约98或者约99%的化合物22的钠盐的形式1。

[1289] 在一些实施方案中,本发明的组合物包括化合物22的钠盐的形式1和药用载体。

[1290] 本发明还提供了含有本申请所述的2-(((1r,4r)-4-(((4-氯苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸(即化合物22)的结晶形式的组合物。

[1291] 在一些实施方案中,本发明的组合物包括按重量计至少约1、约5、约10、约20、约30或者约40%的化合物22的结晶形式。

[1292] 在一些实施方案中,本发明的组合物包括按重量计至少约50、约60、约70、约80、约90、约95、约96、约97、约98或者约99%的化合物22的结晶形式。

[1293] 在一些实施方案中,本发明的组合物包括化合物22的结晶形式和药用载体。

[1294] 本发明的方法

[1295] 本发明还涉及用于制备环己烷衍生物的方法和中间体,所述的环己烷衍生物用于治疗:动脉性肺动脉高压(PAH);特发性PAH;家族性PAH;与下述病症有关的PAH:胶原血管病、先天性心脏病、门静脉高血压、HIV感染、摄入药物或者毒素、遗传性出血性毛细血管扩张、脾切除术、肺静脉闭塞性疾病(PVOD)或者肺毛细血管多发性血管瘤(PCH);与显著静脉受累或者毛细血管受累相关的PAH;血小板聚集;冠状动脉病;心肌梗塞;短暂性缺血发作;心绞痛;中风;缺血-再灌注损伤;再狭窄;心房纤维颤动;在血管成形术或者冠状动脉架桥手术的个体中血块形成或者在患有心房纤维颤动的个体中血块形成;粥样血栓形成;哮喘或者其症状;糖尿病相关病症诸如糖尿病性周围神经病变、糖尿病肾病或者糖尿病视网膜病;青光眼或者伴有异常眼内压的其它眼部疾病;高血压;炎症;牛皮癣;牛皮癣性关节炎;类风湿性关节炎;克罗恩病;移植排斥;多发性硬化症;系统性红斑狼疮(SLE);溃疡性结肠炎;动脉粥样硬化;痤疮;1型糖尿病;2型糖尿病;脓毒症;和慢性阻塞性肺病(COPD)。

[1296] 本申请所述的方法可根据在本领域已知的任意适当的方法监测。例如,产物形成可通过光谱方法监测,诸如核磁共振光谱法(例如¹H或者¹³C)、红外光谱检查、分光光度法(例如紫外-可见光)或者质谱法,或者通过色谱法监测,诸如高效液相色谱(HPLC)或者薄层色谱法。

[1297] 在一些实施方案中,化合物的制备可涉及各种化学基团的保护和脱保护。对保护和脱保护的需要以及适当的保护基团的选择可容易地由本领域的技术人员确定。保护基团的化学作用可出现在例如Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., Wiley&Sons, 1999中,将其整体引入本申请作为参考。

[1298] 本申请所述的方法中的反应可在适当的溶剂中进行,所述的溶剂可容易地由有机合成领域中的技术人员选择。适当的溶剂基本上不能与起始物质(反应物)、中间体或者产物在反应进行的温度反应,所述的温度例如可在范围为从溶剂的冷冻温度至溶剂的沸腾温度的温度。给定的反应可在一种溶剂或者多于一种溶剂的混合溶剂中进行。依照具体的反应步骤,可选择对于具体反应步骤的适当的溶剂。在一些实施方案中,反应可不在溶剂的存在下进行,诸如当反应物中的至少一种为液体或者气体时。

[1299] 适当的溶剂可包括卤化溶剂,诸如四氯化碳、溴二氯甲烷、二溴氯甲烷、溴仿、氯仿、溴氯甲烷、二溴甲烷、丁基氯、二氯甲烷、四氯乙烯、三氯乙烯、1,1,1-三氯乙烷、1,1,2-三氯乙烷、1,1-二氯乙烷、2-氯丙烷、六氟苯、1,2,4-三氯苯、邻二氯苯、氯苯、氟苯、氟三氯甲烷、氯三氟甲烷、溴三氟甲烷、四氟化碳、二氯氟甲烷、氯二氟甲烷、三氟甲烷、1,2-二氯四氟乙烷和六氟乙烷。

[1300] 适当的醚溶剂包括:二甲氧基甲烷、四氢呋喃、1,3-二噁烷、1,4-二噁烷、呋喃、二乙醚、乙二醇二甲醚、乙二醇二乙醚、二乙二醇二甲醚、二乙二醇二乙醚、三乙二醇二甲醚、苯甲醚或者叔丁基甲醚。

[1301] 作为举例而非限制,适当的质子溶剂可包括水、甲醇、乙醇、2-硝基乙醇、2-氟乙醇、2,2,2-三氟乙醇、乙二醇、1-丙醇、2-丙醇、2-甲氧基乙醇、1-丁醇、2-丁醇、异丁基醇、叔丁基醇、2-乙氧基乙醇、二乙二醇、1-戊醇、2-戊醇或者3-戊醇、新戊基醇、叔戊基醇、二乙二醇单甲醚、二乙二醇单乙醚、环己醇、苯甲醇、苯酚或者丙三醇。

[1302] 作为举例而非限制,适当的非质子溶剂可包括四氢呋喃、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、1,3-二甲基-3,4,5,6-四氢-2(1H)-嘧啶酮、1,3-二甲基-2-咪唑啉酮、N-甲基吡咯烷酮、甲酰胺、N-甲基乙酰胺、N-甲基甲酰胺、乙腈、二甲基亚砜、丙腈、甲酸乙酯、乙酸甲酯、六氯丙酮、丙酮、乙基甲基酮、乙酸乙酯、环丁砜(sulfolane)、N,N-二甲基丙酰胺、四甲基脒、硝基甲烷、硝基苯或者六甲基磷酰胺。

[1303] 适当的烃溶剂包括苯、环己烷、戊烷、己烷、甲苯、环庚烷、甲基环己烷、庚烷、乙基苯、邻二甲苯、间二甲苯或者对二甲苯、辛烷、1,2-二氢化茚、壬烷或者萘。

[1304] 也可使用超临界二氧化碳作为溶剂。

[1305] 本申请所述的方法中的反应可在适当的温度进行,所述的温度可容易地由本领域的技术人员确定。反应温度将取决于例如反应物和溶剂(如果存在)的熔点和沸点;反应的热力学(例如剧烈放热反应可能需要在降低的温度(reduced temperature)进行);和反应的动力学(例如高活化能屏障可能需要高温)。

[1306] 本申请所述的方法中的反应可在空气中或者惰性气氛下进行。典型地,含有基本上与空气反应的反应物或者产物的反应可使用本领域的技术人员已知的空气敏感(air-sensitive)的合成技术来进行。

[1307] 在一些实施方案中,化合物的制备可包括酸加成或者碱加成以实现例如预期反应的催化作用或者盐形式(诸如酸加成盐)的形成。

[1308] 实例酸可为无机酸或者有机酸。无机酸包括盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸和硝酸。有机酸包括甲酸、乙酸、丙酸、丁酸、甲磺酸、对甲苯磺酸、苯磺酸、丙炔酸、丁酸、2-丁酸、乙烯基乙酸、戊酸、己酸、庚酸、辛酸、壬酸和癸酸。

[1309] 实例碱包括氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸锂、碳酸钠和碳酸钾。强碱的一些

实例包括但不限于氢氧化物、醇盐、金属酰胺、金属氢化物、金属二烷基酰胺和金属芳胺；其中，醇盐包括甲基氧化物、乙基氧化物和叔丁基氧化物的锂盐、钠盐和钾盐；金属酰胺包括氨基钠、氨基钾和氨基锂；金属氢化物包括氢化钠、氢化钾和氢化锂；且金属二烷基酰胺包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、三甲基甲硅烷基和环己基取代的酰胺的钠盐和钾盐。

[1310] 本申请所述的化合物可为不对称的(例如具有一个或者多个立体中心)。除非另作说明,也预期了所有的立体异构体诸如对映异构体和非对映异构体。含有不对称取代的碳原子的本发明化合物可拆分为旋光形式或者外消旋式。如何由旋光的起始物质制备旋光形式的方法在本领域已知,诸如通过拆分(resolution)外消旋混合物或者通过立体选择性合成。

[1311] 本申请所述的方法可为立体选择性的,也就是说任何给定的起始于富集一种立体异构体的一种或多种手性试剂的反应可形成同样富集一种立体异构体的产物。可进行如下的反应:反应的产物基本上保留一个或者多个存在于起始物质中的手性中心。也可进行如下的反应:反应的产物含有一个相对于存在于起始物质中的相应的手性中心基本上为翻转(inverted)的手性中心。

[1312] 化合物的外消旋混合物的拆分可通过在众多的本领域已知的任意方法来进行。实例方法包括分步重结晶(例如非对映异构体盐的拆分),其使用“手性拆分酸”,为旋光的成盐性有机酸,。对于分步重结晶方法的适当的拆分试剂为例如,旋光性酸,诸如酒石酸、二乙酰基酒石酸、二苯甲酰基酒石酸、扁桃酸、苹果酸、乳酸或者各种旋光性的樟脑磺酸(诸如 β -樟脑磺酸)的D和L形式。适于分步重结晶方法的其它拆分试剂包括 β -甲基苄胺(例如S和R形式或者纯的非立体异构形式)、2-苯基-2-氨基乙醇(2-phenylglycinol)、去甲麻黄碱、麻黄碱、N-甲基麻黄碱、环己基乙基胺、1,2-二氨基环己烷等的纯的立体异构形式。

[1313] 外消旋混合物的拆分也可通过在装填有旋光性拆分试剂(例如,二硝基苯甲酰基苯基甘氨酸)的色谱柱上洗脱来进行。适当的洗脱溶剂组合物可由本领域的技术人员确定。

[1314] 本发明化合物也可包括出现在中间体或者最终化合物中的原子的所有同位素。同位素包括那些具有相同原子数而不同质量数的原子。例如,氢的同位素包括氘和氚。

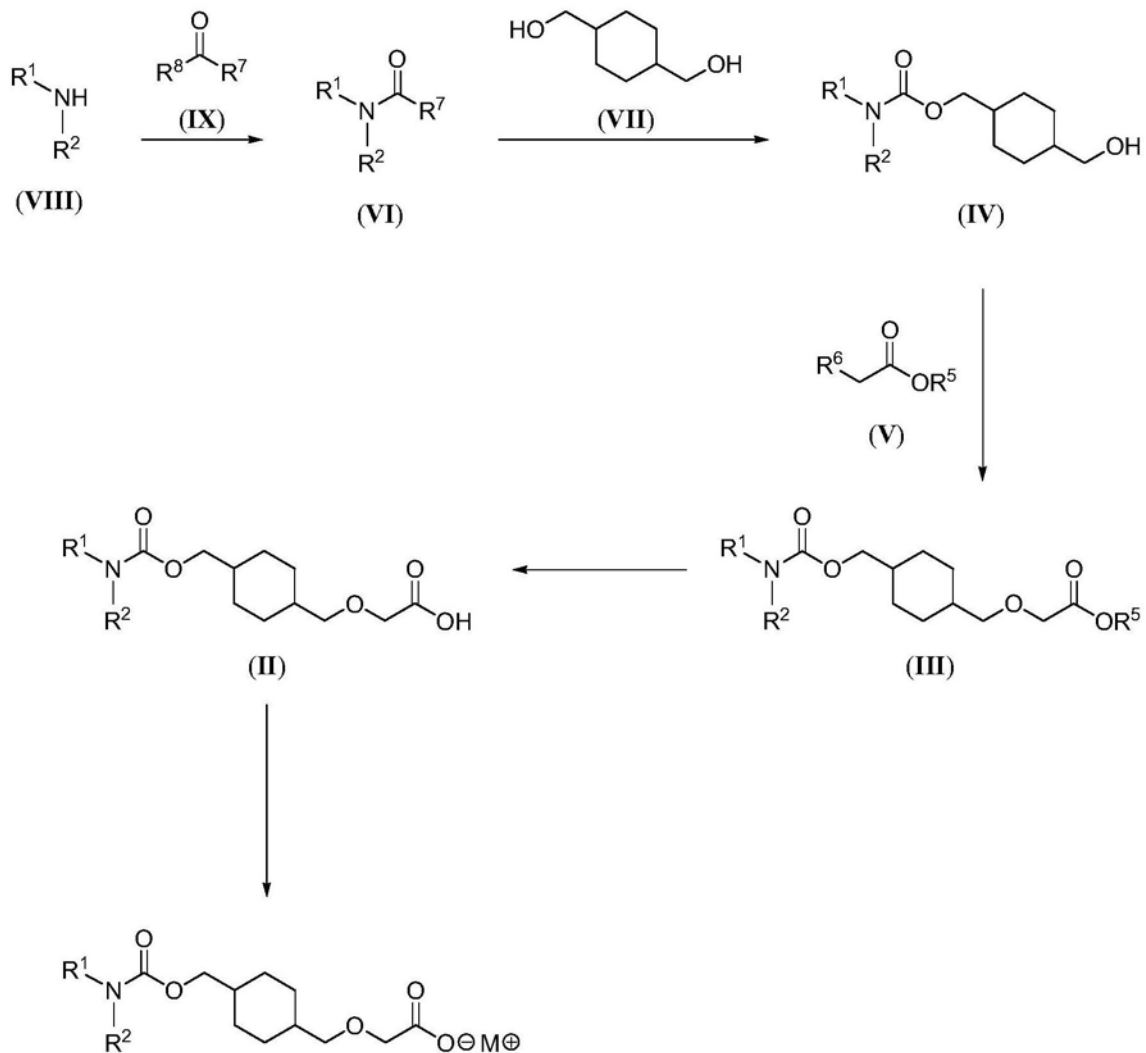
[1315] 本发明化合物也可包括互变异构体形式,诸如酮烯醇互变异构体。互变异构体形式可为处于平衡中或者通过适当取代而空间锁定为一种形式。

[1316] 在根据本申请所述的方法制备化合物之后,可使用常规的分离和纯化操作(诸如浓缩、过滤、萃取、固相萃取、重结晶、色谱法等)以分离预期的产物。

[1317] 实例方法和本发明的某些中间体在下述的方案I中显示,其中所述的化合物的每个取代基在本申请中定义。

[1318] 方案1

[1319]



[1320] 本发明的一个方面涉及某些方法,诸如由方案I(如上)中示例说明的那些,其涉及式(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)和(IX)的化合物或者它们的盐形式,其中:

[1321] R^1 选自 C_1 - C_6 烷基、芳基和杂芳基;所述 C_1 - C_6 烷基、芳基和杂芳基各自任选取代有选自下述的一个或者两个取代基: C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷基、芳基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷基和卤素;且

[1322] R^2 选自:H、 C_1 - C_6 烷基和芳基;其中所述的芳基任选取代有选自下述的一个或者两个取代基: C_1 - C_6 烷基和卤素;

[1323] R^5 为 C_1 - C_6 烷基;

[1324] R^6 选自: C_1 - C_6 烷基芳基磺酸酯基、 C_1 - C_6 烷基磺酸酯基、芳基磺酸酯基、 C_1 - C_6 卤代烷基磺酸酯基和卤素;

[1325] R^7 为第一离去基团;

[1326] R^8 为第二离去基团;且

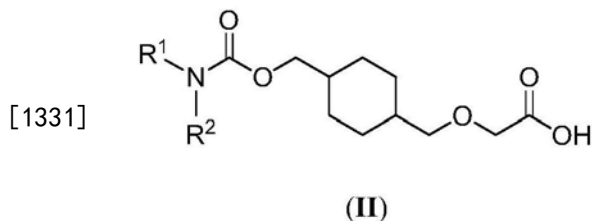
[1327] M^+ 为金属阳离子或者衍生于有机碱的阳离子。

[1328] 可理解的是为了明晰而在分开的实施方案的上下文中所述的本发明的某些特征也可以在单一实施方案中的组合来提供。相反地,为了明晰而在单一实施方案的上下文中

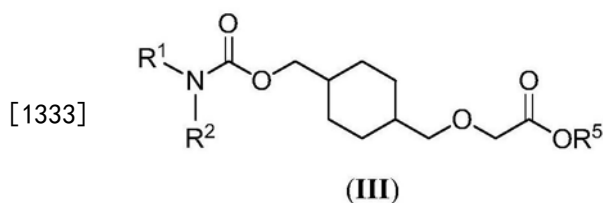
所述的本发明的各种特征也可分开提供或者以任意适当的亚组合 (subcombination) 来提供。本发明特别涵盖了涉及通过变量 (例如 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 和 M) (包含在本申请所述的一般化学式中, 例如 (II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII) 和 (IX)) 表示的化学基团的实施方案的所有组合, 正如每个和每种组合被单独地明确地记载一样, 所达到的程度是所述的组合涵盖了致成稳定化合物 (即可分离、表征和测试生物学活性的化合物) 的化合物。

[1329] 水解步骤

[1330] 本发明还提供了用于制备式 (II) 的化合物或者其盐、溶剂化物或者水合物的方法, 所述的式 (II) 的化合物如下所示:



[1332] 所述的方法包括使式 (III) 的化合物或者其盐形式与水解剂反应以形成式 (II) 的化合物或者其盐形式, 所述的式 (III) 的化合物如下所示:



[1334] 在一些实施方案中, R^1 为芳基, 其任选取代有选自下述的一个或者两个取代基: C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷基、芳基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷基和卤素。

[1335] 在一些实施方案中, R^1 为芳基, 其任选取代有 F 或者 Cl。

[1336] 在一些实施方案中, R^1 为 4-氯苯基。

[1337] 在一些实施方案中, R^1 为 3-氟苯基。

[1338] 在一些实施方案中, R^2 为芳基, 其任选取代有选自下述的一个或者两个取代基: C_1 - C_6 烷基和卤素。

[1339] 在一些实施方案中, R^2 为苯基。

[1340] 在一些实施方案中, R^5 为叔丁基。

[1341] 在一些实施方案中, R^1 为 4-氯苯基; R^2 为苯基; 且 R^5 为叔丁基。

[1342] 在一些实施方案中, R^1 为 3-氟苯基; R^2 为苯基; 且 R^5 为叔丁基。

[1343] 水解剂可为任意适当的试剂, 其容易地由本领域的技术人员选择。水解剂的实例包括碱诸如氢氧化锂和氢氧化钠; 酸诸如盐酸、三氟乙酸和甲酸; 锂盐诸如 LiBr、LiCl、LiBF₄、LiCF₃CO₂、LiSO₄、LiNO₃、LiCF₃SO₃ 和丙硫醇锂; 和亲电子试剂诸如 TMSI。

[1344] 在一些实施方案中, 水解剂为碱。

[1345] 在一些实施方案中, 水解剂为碱金属氢氧化物。

[1346] 在一些实施方案中, 水解剂为氢氧化钠。

[1347] 式 (III) 的化合物与水解剂的反应可任选在任意适当的溶剂的存在下进行, 所述

的溶剂容易地由本领域的技术人员选择。实例溶剂包括极性溶剂至中度极性溶剂或者高沸点溶剂诸如N,N-二甲基甲酰胺 (DMF)、N,N-二甲基乙酰胺、甲苯、乙腈、丙腈、四氢呋喃和N-甲基吡咯烷酮。

[1348] 在一些实施方案中,溶剂包括甲苯。

[1349] 在一些实施方案中,溶剂包括甲苯和水的混合物。

[1350] 在一些实施方案中,溶剂包括按重量计约等份的甲苯和水的混合物。

[1351] 式 (III) 的化合物与水解剂的反应可在任意适当的温度进行,所述的温度容易地由本领域的技术人员选择。

[1352] 在一些实施方案中,反应在约20°C至约90°C的温度进行。

[1353] 在一些实施方案中,反应在约30°C至约80°C的温度进行。

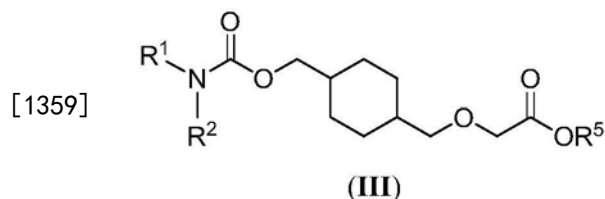
[1354] 在一些实施方案中,反应在约40°C至约70°C的温度进行。

[1355] 在一些实施方案中,反应在约50°C至约60°C的温度进行。

[1356] 在式 (IV) 的化合物与式 (V) 的化合物在碱的存在下反应以形成式 (III) 的化合物之后,式 (III) 的化合物与水解剂的反应可容易地在原位进行,其中式 (III) 的化合物基本上无需纯化。

[1357] 烷基化步骤

[1358] 本发明还提供了制备式 (III) 的化合物或者其盐形式的方法,所述的式 (III) 的化合物如下所示:



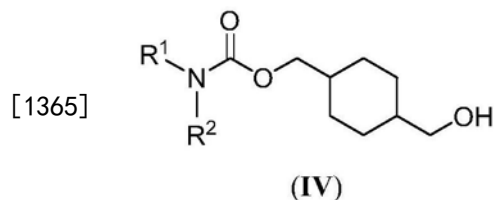
[1360] 其中:

[1361] R¹选自C₁-C₆烷基、芳基和杂芳基;所述C₁-C₆烷基、芳基和杂芳基各自任选取代有选自下述的一个或者两个取代基:C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆烷基、芳基、C₁-C₆卤代烷氧基、C₁-C₆卤代烷基和卤素;且

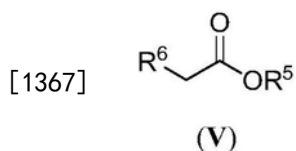
[1362] R²选自:H、C₁-C₆烷基和芳基;其中所述的芳基任选取代有选自下述的一个或者两个取代基:C₁-C₆烷基和卤素;且

[1363] R⁵为C₁-C₆烷基;

[1364] 所述的方法包括使式 (IV) 的化合物或者其盐形式与式 (V) 的化合物在碱的存在下反应以形成式 (III) 的化合物或者其盐形式,所述的式 (IV) 的化合物如下所示:



[1366] 所述的式 (V) 的化合物如下所示:



[1368] 其中:

[1369] R⁶选自:C₁-C₆烷基芳基磺酸酯基、C₁-C₆烷基磺酸酯基、芳基磺酸酯基、C₁-C₆卤代烷基磺酸酯基和卤素。

[1370] 在一些实施方案中,R¹为芳基,其任选取代有选自下述的一个或者两个取代基:C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆烷基、芳基、C₁-C₆卤代烷氧基、C₁-C₆卤代烷基和卤素。

[1371] 在一些实施方案中,R¹为芳基,其任选取代有F或者Cl。

[1372] 在一些实施方案中,R¹为4-氯苯基。

[1373] 在一些实施方案中,R¹为3-氟苯基。

[1374] 在一些实施方案中,R²为芳基,其任选取代有选自下述的一个或者两个取代基:C₁-C₆烷基和卤素。

[1375] 在一些实施方案中,R²为苯基。

[1376] 在一些实施方案中,R⁵为叔丁基。

[1377] 在一些实施方案中,R⁶为卤素。

[1378] 在一些实施方案中,R⁶为溴。

[1379] 在一些实施方案中,R¹为4-氯苯基;R²为苯基;R⁵为叔丁基;且R⁶为溴。

[1380] 在一些实施方案中,R¹为3-氟苯基;R²为苯基;R⁵为叔丁基;且R⁶为溴。

[1381] 碱可为任意适当的碱,其容易地由本领域的技术人员选择。适当的碱的实例包括无机碱诸如氨水和金属(诸如钠、钾、镁、钙、铯等)的碳酸盐、氢氧化物和碳酸氢盐;和有机碱诸如甲基胺、三乙胺、N-乙基二异丙基胺、苯甲胺、二苄胺、吗啉和吡啶。

[1382] 在一些实施方案中,碱为碱金属氢氧化物。

[1383] 在一些实施方案中,碱为氢氧化钠。

[1384] 式(IV)的化合物与式(V)的化合物的反应可任选在催化剂的存在下进行。

[1385] 在一些实施方案中,催化剂为相转移催化剂。

[1386] 在一些实施方案中,催化剂为四烷基铵盐。

[1387] 在一些实施方案中,催化剂为四正丁基溴化铵。

[1388] 在一些实施方案中,式(IV)的化合物与催化剂的摩尔比为约20:1至约0.5:1。

[1389] 在一些实施方案中,式(IV)的化合物与催化剂的摩尔比为约10:1至约1:1。

[1390] 在一些实施方案中,式(IV)的化合物与催化剂的摩尔比为约5:1至约2:1。

[1391] 在一些实施方案中,式(IV)的化合物与催化剂的摩尔比为约4:1至约3:1。

[1392] 式(IV)的化合物与式(V)的化合物的反应可任选在任意适当的溶剂的存在下进行,所述的溶剂容易地由本领域的技术人员选择。实例溶剂包括极性溶剂至中度极性溶剂或者高沸点溶剂诸如N,N-二甲基甲酰胺(DMF)、N,N-二甲基乙酰胺、甲苯、乙腈、丙腈、四氢呋喃和N-甲基吡咯烷酮。

[1393] 在一些实施方案中,溶剂包括甲苯。

[1394] 在一些实施方案中,溶剂包括甲苯和水的混合物。

[1395] 在一些实施方案中,溶剂包括按重量计约等份的甲苯和水的混合物。

[1396] 式(IV)的化合物与式(V)的化合物的反应可在任意适当的温度进行,所述的温度容易地由本领域的技术人员选择。

[1397] 在一些实施方案中,反应在约-10°C至约20°C的温度进行。

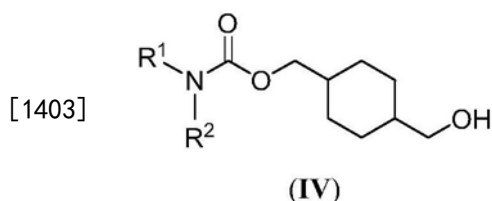
[1398] 在一些实施方案中,反应在约-5°C至约15°C的温度进行。

[1399] 在一些实施方案中,反应在约0°C至约15°C的温度进行。

[1400] 在一些实施方案中,反应在约5°C至约15°C的温度进行。

[1401] 氨基甲酸酯的形成步骤

[1402] 本发明还提供了制备式(IV)的化合物或者其盐形式的方法,所述的式(IV)的化合物如下所示:

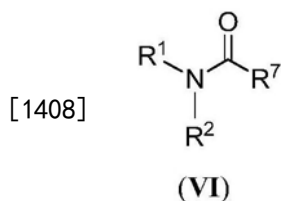


[1404] 其中:

[1405] R^1 选自 C_1 - C_6 烷基、芳基和杂芳基;所述 C_1 - C_6 烷基、芳基和杂芳基各自任选取代有选自下述的一个或者两个取代基: C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷基、芳基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷基和卤素;且

[1406] R^2 选自:H、 C_1 - C_6 烷基和芳基;其中所述的芳基任选取代有选自下述的一个或者两个取代基: C_1 - C_6 烷基和卤素;

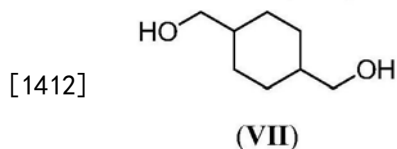
[1407] 所述的方法包括使式(VI)的化合物或者其盐形式与式(VII)的化合物反应以形成式(IV)的化合物或者其盐形式,所述的(VI)的化合物如下所示:



[1409] 其中:

[1410] R^7 为第一离去基团;

[1411] 所述的式(VII)的化合物如下所示:



[1413] 在一些实施方案中, R^1 为芳基,其任选取代有选自下述的一个或者两个取代基: C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷基、芳基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷基和卤素。

[1414] 在一些实施方案中, R^1 为芳基,其任选取代有F或者Cl。

[1415] 在一些实施方案中, R^1 为4-氯苯基。

[1416] 在一些实施方案中, R^1 为3-氟苯基。

[1417] 在一些实施方案中, R^2 为芳基, 其任选取代有选自下述的一个或者两个取代基: C_1 - C_6 烷基和卤素。

[1418] 在一些实施方案中, R^2 为苯基。

[1419] 在一些实施方案中, R^7 为卤素。

[1420] 在一些实施方案中, R^7 为氯。

[1421] 在一些实施方案中, R^7 为杂芳基。

[1422] 在一些实施方案中, R^7 为苯并三唑-1-基。

[1423] 在一些实施方案中, R^7 为咪唑-1-基。

[1424] 在一些实施方案中, R^1 为4-氯苯基; R^2 为苯基; 且 R^7 为咪唑-1-基。

[1425] 在一些实施方案中, R^1 为3-氟苯基; R^2 为苯基; 且 R^7 为咪唑-1-基。

[1426] 式(VI)的化合物与式(VII)的化合物的反应可任选在任意适当的溶剂的存在下进行, 所述的溶剂容易地由本领域的技术人员选择。实例溶剂包括极性溶剂至中度极性溶剂或者高沸点溶剂诸如N,N-二甲基甲酰胺(DMF)、N,N-二甲基乙酰胺、甲苯、乙腈、丙腈、四氢呋喃和N-甲基吡咯烷酮。

[1427] 在一些实施方案中, 溶剂包括乙腈。

[1428] 式(VI)的化合物与式(VII)的化合物的反应可在任意适当的温度进行, 所述的温度容易地由本领域的技术人员选择。

[1429] 在一些实施方案中, 反应在约35°C至约105°C的温度进行。

[1430] 在一些实施方案中, 反应在约45°C至约95°C的温度进行。

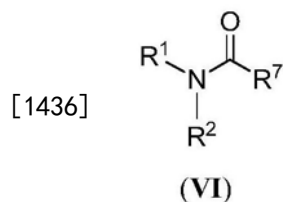
[1431] 在一些实施方案中, 反应在约55°C至约85°C的温度进行。

[1432] 在一些实施方案中, 反应在约65°C至约70°C的温度进行。

[1433] 在式(VIII)的化合物与式(IX)的化合物在碱的存在下反应以得到式(VI)的化合物之后, 式(VI)的化合物与式(VII)的化合物的反应可任选在原位进行, 其中式(VI)的化合物基本上无需纯化。

[1434] 酰化步骤

[1435] 本发明还提供了制备式(VI)的化合物或者其盐形式的方法, 所述的式(VI)的化合物如下所示:



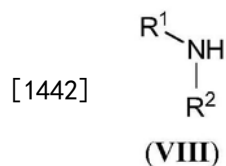
[1437] 其中:

[1438] R^1 选自 C_1 - C_6 烷基、芳基和杂芳基; 所述 C_1 - C_6 烷基、芳基和杂芳基各自任选取代有选自下述的一个或者两个取代基: C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷基、芳基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷基和卤素; 且

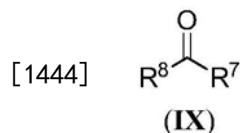
[1439] R^2 选自: H、 C_1 - C_6 烷基和芳基; 其中所述的芳基任选取代有选自下述的一个或者两个取代基: C_1 - C_6 烷基和卤素; 且

[1440] R^7 为第一离去基团;

[1441] 所述的方法包括使式 (VIII) 的化合物或者其盐形式与式 (IX) 的化合物反应以形成式 (VI) 的化合物或者其盐形式, 所述的式 (VIII) 的化合物如下所示:



[1443] 所述的式 (IX) 的化合物如下所示:



[1445] 其中:

[1446] R^8 为第二离去基团。

[1447] 在一些实施方案中, R^1 为芳基, 其任选取代有选自下述的一个或者两个取代基: C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷基、芳基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷基和卤素。

[1448] 在一些实施方案中, R^1 为芳基, 任选取代有 F 或者 Cl。

[1449] 在一些实施方案中, R^1 为 4-氯苯基。

[1450] 在一些实施方案中, R^1 为 3-氟苯基。

[1451] 在一些实施方案中, R^2 为芳基, 其任选取代有选自下述的一个或者两个取代基: C_1 - C_6 烷基和卤素。

[1452] 在一些实施方案中, R^2 为苯基。

[1453] 在一些实施方案中, R^7 和 R^8 均为卤素。

[1454] 在一些实施方案中, R^7 和 R^8 均为氯。

[1455] 在一些实施方案中, R^7 和 R^8 均为杂芳基。

[1456] 在一些实施方案中, R^7 和 R^8 均为苯并三唑-1-基。

[1457] 在一些实施方案中, R^7 和 R^8 均为咪唑-1-基。

[1458] 在一些实施方案中, R^1 为 4-氯苯基; R^2 为苯基; 且 R^7 和 R^8 均为咪唑-1-基。

[1459] 在一些实施方案中, R^1 为 3-氟苯基; R^2 为苯基; 且 R^7 和 R^8 均为咪唑-1-基。

[1460] 式 (VI) 的化合物与式 (VII) 的化合物的反应可任选在任意适当的溶剂的存在下进行, 所述的溶剂容易地由本领域的技术人员选择。实例溶剂包括极性溶剂至中度极性溶剂或者高沸点溶剂诸如 N,N-二甲基甲酰胺 (DMF)、N,N-二甲基乙酰胺、甲苯、乙腈、丙腈、四氢呋喃和 N-甲基吡咯烷酮。

[1461] 在一些实施方案中, 溶剂包括乙腈。

[1462] 式 (VI) 的化合物与式 (VII) 的化合物的反应可在任意适当的温度进行, 所述的温度容易地由本领域的技术人员选择。

[1463] 在一些实施方案中, 反应在约 35°C 至约 105°C 的温度进行。

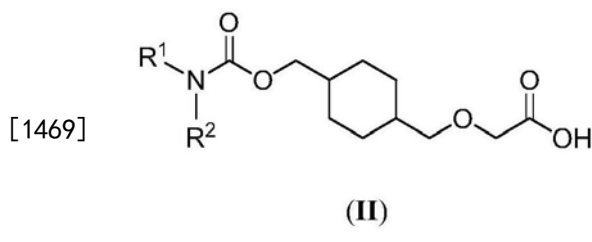
[1464] 在一些实施方案中, 反应在约 45°C 至约 95°C 的温度进行。

[1465] 在一些实施方案中, 反应在约 55°C 至约 85°C 的温度进行。

[1466] 在一些实施方案中, 反应在约 65°C 至约 70°C 的温度进行。

[1467] 盐形成

[1468] 本发明还提供了制备式 (II) 的化合物的盐及其溶剂化物和水合物的方法, 所述的式 (II) 的化合物如下所示:



[1470] 所述的方法包括使式 (II) 的化合物与成盐剂反应以形成式 (II) 的化合物的盐。

[1471] 在一些实施方案中, R^1 为芳基, 其任选取代有选自下述的一个或者两个取代基: C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷基、芳基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷基和卤素。

[1472] 在一些实施方案中, R^1 为芳基, 任选取代有 F 或者 Cl。

[1473] 在一些实施方案中, R^1 为 4-氯苯基。

[1474] 在一些实施方案中, R^1 为 3-氟苯基。

[1475] 在一些实施方案中, R^2 为芳基, 其任选取代有选自下述的一个或者两个取代基: C_1 - C_6 烷基和卤素。

[1476] 在一些实施方案中, R^2 为苯基。

[1477] 在一些实施方案中, R^1 为 4-氯苯基和 R^2 为苯基。

[1478] 在一些实施方案中, R^1 为 3-氟苯基和 R^2 为苯基。

[1479] 在一些实施方案中, 成盐剂为碱金属氢氧化物。

[1480] 在一些实施方案中, 成盐剂为氢氧化钠。

[1481] 式 (II) 的化合物与成盐剂的反应以形成式 (II) 的化合物的盐可任选在任意适当的溶剂的存在下进行, 所述的溶剂容易地由本领域的技术人员选择。

[1482] 在一些实施方案中, 溶剂包括醇诸如乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇等。

[1483] 在一些实施方案中, 溶剂包括异丙醇。

[1484] 在一些实施方案中, 溶剂包括异丙醇和水的混合物。

[1485] 式 (II) 的化合物与成盐剂的反应以形成式 (II) 的化合物的盐可在任意适当的温度进行, 所述的温度容易地由本领域的技术人员选择。

[1486] 在一些实施方案中, 反应在约 10°C 至约 70°C 的温度进行。

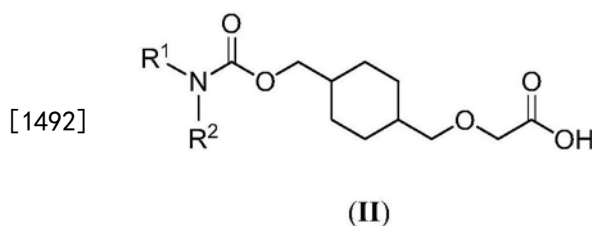
[1487] 在一些实施方案中, 反应在约 20°C 至约 60°C 的温度进行。

[1488] 在一些实施方案中, 反应在约 30°C 至约 50°C 的温度进行。

[1489] 在一些实施方案中, 反应在约 40°C 的温度进行。

[1490] 药用盐

[1491] 本发明的一些实施方案涉及式 (II) 的化合物的药用盐:



[1493] 在一些实施方案中, R^1 为芳基, 其任选取代有选自下述的一个或者两个取代基: C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷基、芳基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷基和卤素。

[1494] 在一些实施方案中, R^1 为芳基, 任选取代有F或者Cl。

[1495] 在一些实施方案中, R^1 为4-氯苯基。

[1496] 在一些实施方案中, R^1 为3-氟苯基。

[1497] 在一些实施方案中, R^2 为芳基, 其任选取代有选自下述的一个或者两个取代基: C_1 - C_6 烷基和卤素。

[1498] 在一些实施方案中, R^2 为苯基。

[1499] 在一些实施方案中, R^1 为4-氯苯基和 R^2 为苯基。

[1500] 在一些实施方案中, R^1 为3-氟苯基和 R^2 为苯基。

[1501] 在一些实施方案中, 药用盐具有80%或者更高的纯度。

[1502] 在一些实施方案中, 药用盐具有90%或者更高的纯度。

[1503] 在一些实施方案中, 药用盐具有95%或者更高的纯度。

[1504] 在一些实施方案中, 药用盐具有99%或者更高的纯度。

[1505] 在一些实施方案中, 药用盐具有99.5%或者更高的纯度。

[1506] 在一些实施方案中, 药用盐包含比例为约4:1或者更高的式(II)的化合物的药用盐和式(II)的化合物。

[1507] 在一些实施方案中, 药用盐包含比例为约9:1或者更高的式(II)的化合物的药用盐和式(II)的化合物。

[1508] 在一些实施方案中, 药用盐包含比例为约19:1或者更高的式(II)的化合物的药用盐和式(II)的化合物。

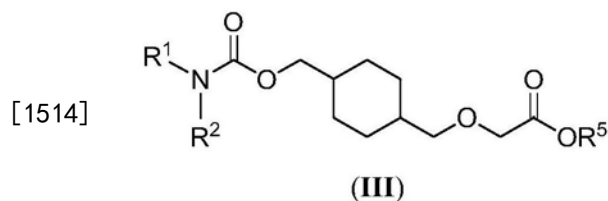
[1509] 在一些实施方案中, 药用盐包含比例为约99:1或者更高的式(II)的化合物的药用盐和式(II)的化合物。

[1510] 在一些实施方案中, 药用盐为钠盐。

[1511] 中间体

[1512] 本发明还提供了用于制备式(II)的化合物或者其盐的中间体。

[1513] 一些实施方案涉及式(III)或者其盐形式:



[1515] 在一些实施方案中, R^1 为芳基, 其任选取代有选自下述的一个或者两个取代基: C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷基、芳基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷基和卤素。

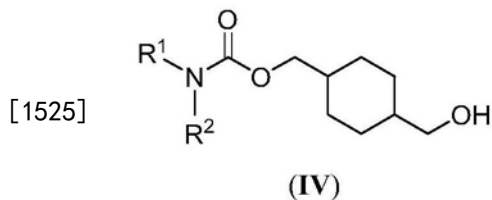
[1516] 在一些实施方案中, R^1 为芳基, 其任选取代有F或者Cl。

[1517] 在一些实施方案中, R^1 为4-氯苯基。

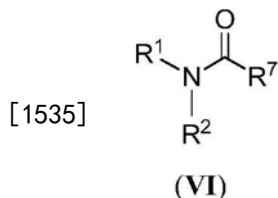
[1518] 在一些实施方案中, R^1 为3-氟苯基。

[1519] 在一些实施方案中, R^2 为芳基, 其任选取代有选自下述的一个或者两个取代基: C_1 - C_6 烷基和卤素。

- [1520] 在一些实施方案中, R²为苯基。
 [1521] 在一些实施方案中, R⁵为叔丁基。
 [1522] 在一些实施方案中, R¹为4-氯苯基; R²为苯基; 且R⁵为叔丁基。
 [1523] 在一些实施方案中, R¹为3-氟苯基; R²为苯基; 且R⁵为叔丁基。
 [1524] 一些实施方案涉及式 (IV) 的化合物或者其盐形式:



- [1526] 在一些实施方案中, R¹为芳基, 其任选取代有选自下述的一个或者两个取代基: C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆烷基、芳基、C₁-C₆卤代烷氧基、C₁-C₆卤代烷基和卤素。
 [1527] 在一些实施方案中, R¹为芳基, 其任选取代有F或者Cl。
 [1528] 在一些实施方案中, R¹为4-氯苯基。
 [1529] 在一些实施方案中, R¹为3-氟苯基。
 [1530] 在一些实施方案中, R²为芳基, 其任选取代有选自下述的一个或者两个取代基: C₁-C₆烷基和卤素。
 [1531] 在一些实施方案中, R²为苯基。
 [1532] 在一些实施方案中, R¹为4-氯苯基; R²为苯基。
 [1533] 在一些实施方案中, R¹为3-氟苯基; R²为苯基。
 [1534] 一些实施方案涉及式 (VI) 的化合物或者其盐形式:



- [1536] 在一些实施方案中, R¹为芳基, 其任选取代有选自下述的一个或者两个取代基: C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆烷基、芳基、C₁-C₆卤代烷氧基、C₁-C₆卤代烷基和卤素。
 [1537] 在一些实施方案中, R¹为芳基, 其任选取代有F或者Cl。
 [1538] 在一些实施方案中, R¹为4-氯苯基。
 [1539] 在一些实施方案中, R¹为3-氟苯基。
 [1540] 在一些实施方案中, R²为芳基, 其任选取代有选自下述的一个或者两个取代基: C₁-C₆烷基和卤素。
 [1541] 在一些实施方案中, R²为苯基。
 [1542] 在一些实施方案中, R⁷为卤素。
 [1543] 在一些实施方案中, R⁷为氯。
 [1544] 在一些实施方案中, R⁷为杂芳基。
 [1545] 在一些实施方案中, R⁷为苯并三唑-1-基。
 [1546] 在一些实施方案中, R⁷为咪唑-1-基。

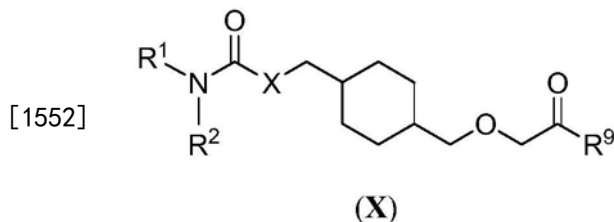
[1547] 在一些实施方案中, R^1 为 4-氯苯基; R^2 为苯基; 且 R^7 为咪唑-1-基。

[1548] 在一些实施方案中, R^1 为 3-氟苯基; R^2 为苯基; 且 R^7 为咪唑-1-基。

[1549] 本发明的前药

[1550] 式 (Ia) 的混合物可以前药的形式给药, 所述的前药在人体或者动物体内分解以得到式 (Ia) 的化合物。本发明的前药可使用本领域已知的任意前药策略。前药可用于改变或者改善母体化合物的物理和/或者药代动力学分布, 并且当母体化合物含有可衍生以形成前药的适当基团或者取代基时, 可形成所述的前药。前药的实例包括式 (Ia) 的化合物或者其药用盐的体内可水解的酰胺。

[1551] 本发明的一个方面涉及用作于递送式 (Ia) 的化合物的前药的式 (X) 的化合物:



[1553] 其中:

[1554] R^1 和 R^2 各自独立地选自: H、 C_1 - C_6 烷基、芳基和杂芳基; 其中 C_1 - C_6 烷基、芳基和杂芳基各自任选取代有选自下述的一个或者两个取代基: C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷基、芳基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷基和卤素;

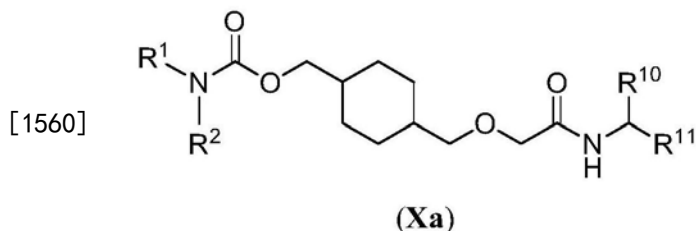
[1555] X 为 O 或者 NR^3 ;

[1556] R^3 选自: H 和 C_1 - C_6 烷基; 且

[1557] R^9 为衍生于任意天然的或者非天然的氨基酸的基, 即从所述的天然的或者非天然的氨基酸的 α -氨基基团上损失一个氢原子; 或者

[1558] R^9 为 $-NHCH_2CH_2SO_3H$ 。

[1559] 本发明的一个方面涉及用作于递送式 (Ia) 的化合物的前药的式 (Xa) 的化合物:



[1561] R^1 和 R^2 各自独立地选自: H、 C_1 - C_6 烷基、芳基和杂芳基; 其中 C_1 - C_6 烷基、芳基和杂芳基各自任选取代有选自下述的一个或者两个取代基: C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷基、芳基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷基和卤素;

[1562] R^{10} 选自: H 和羧基; 且

[1563] R^{11} 选自: H 和 C_1 - C_6 烷基; 其中 C_1 - C_6 烷基任选取代有 4-羟基苯基、氨基、氨甲酰基、羧基、胍基、羟基、咪唑基、吡啶基、甲基硫基、苯基、吡咯烷基、磺基和硫羟基。

[1564] 在一些实施方案中, R^1 为芳基, 其任选取代有选自下述的一个或者两个取代基: C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷基、芳基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷基和卤素。

[1565] 在一些实施方案中, R^1 为芳基, 其任选取代有 F 或者 Cl。

- [1566] 在一些实施方案中, R^1 为 4-氯苯基。
- [1567] 在一些实施方案中, R^1 为 3-氟苯基。
- [1568] 在一些实施方案中, R^2 为芳基, 其任选取代有选自下述的一个或者两个取代基: C_1 - C_6 烷基和卤素。
- [1569] 在一些实施方案中, R^2 为苯基。
- [1570] 在一些实施方案中, R^{10} 为 H 且 R^{11} 为 $-CH_2SO_3H$ 。
- [1571] 在一些实施方案中, R^{10} 为羧基且 R^{11} 为 H。
- [1572] 在一些实施方案中: R^1 为 4-氯苯基; R^2 为苯基; R^{10} 为 H 且 R^{11} 为 $-CH_2SO_3H$ 。
- [1573] 在一些实施方案中: R^1 为 4-氯苯基; R^2 为苯基; R^{10} 为羧基且 R^{11} 为 H。
- [1574] 在一些实施方案中: R^1 为 3-氟苯基; R^2 为苯基; R^{10} 为 H 且 R^{11} 为 $-CH_2SO_3H$ 。
- [1575] 在一些实施方案中: R^1 为 3-氟苯基; R^2 为苯基; R^{10} 为羧基且 R^{11} 为 H。
- [1576] 本发明化合物的某些前药在实施例 1.112、1.113 和 9-11 中有述。
- [1577] 其它用途
- [1578] 本发明另一个目的涉及经放射标记的本发明化合物, 所述经放射标记的化合物不仅用在体外和体内放射成像中, 而且还用在体外和体内测定中, 用于定位和定量在组织样品包括人类中的 PGI₂ 受体, 以及用于识别经放射标记的化合物抑制结合的 PGI₂ 受体配体。本发明的另一目的是开发新颖的 PGI₂ 受体测定, 所述测定包含所述经放射标记的化合物。
- [1579] 本发明涵盖经同位素标记的本发明化合物。经同位素标记的化合物或者经放射标记的化合物是如下那些化合物, 所述化合物与本申请披露的化合物相同, 但就下面事实不同: 一个或者多个原子被如下原子置换或者取代, 所述原子具有的原子质量或者质量数与自然界发现的最常见原子的原子质量或者质量数不同。可结合到本发明化合物中的合适放射性核素包括但不限于 2H (对于氘也写作 D)、 3H (对于氚也写作 T)、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{18}F 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 、 ^{77}Br 、 ^{82}Br 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 和 ^{131}I 。结合到本发明放射标记的化合物中的放射性核素将取决于所述放射标记的化合物的具体应用。例如, 对于体外 PGI₂ 受体标记和竞争测定, 结合 3H 、 ^{14}C 、 ^{82}Br 、 ^{125}I 、 ^{131}I 或者 ^{35}S 的化合物通常是最有用的。对于放射成像应用, ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{125}I 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{131}I 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 或者 ^{77}Br 通常是最有用的。
- [1580] 应当理解的是, “放射标记的” 或者 “标记的化合物” 是已经结合至少一个放射核素的式 (Ia)、(Ic)、(Ie)、(Ig)、(Ii)、(Ik)、(Im) 或者 (II) 的化合物; 在一些实施方案中, 所述放射核素选自 3H 、 ^{14}C 、 ^{125}I 、 ^{35}S 和 ^{82}Br 。
- [1581] 本发明一些同位素标记的化合物用在化合物和/或者底物组织分配测定中。在一些实施方案中, 所述放射性核素 3H 和/或者 ^{14}C 同位素在这些研究中是有用的。此外, 用较重同位素诸如氘 (即, 2H) 取代可得到由较大代谢稳定性带来的一些治疗益处 (例如, 体内半衰期增加或者剂量需要量减少), 并因此在一些情况下是优选的。本发明同位素标记的化合物通常可采用下述与附图和下文实施例中披露的那些方法类似的方法, 通过用同位素标记的试剂取代非同位素标记的试剂来制备。其它有用的合成方法在下文中讨论。此外, 应当理解的是, 所有在本发明化合物中表示的原子都可以是所述原子最常出现的同位素或者是稀有放射同位素或者是非放射活性同位素。
- [1582] 用于将放射同位素结合到有机化合物中的合成方法对本发明化合物是适用的, 以及是本领域公知的。这些合成方法 (例如, 将活性水平的氘结合到目标分子中) 如下所述:

[1583] A. 用氙气体催化还原:该方法通常得到高比放射性的产物,以及需要卤化或者不饱和的前体。

[1584] B. 用硼氢化钠 [³H] 还原:该方法相当廉价以及需要含有可还原官能团诸如醛、酮、内酯、酯等的前体。

[1585] C. 用氢化铝锂 [³H] 还原:该方法以几乎理论比放射性得到产物。其也需要含有可还原官能团诸如醛、酮、内酯、酯等的前体。

[1586] D. 氙气体暴露标记:该方法包括在合适催化剂的存在下将含有可交换质子的前体暴露于氙气体。

[1587] E. 使用碘甲烷 [³H]N-甲基化:通常采用该方法通过用高比放射性碘甲烷 (³H) 处理合适的前体制备O-甲基或者N-甲基 (³H) 产物。一般而言,该方法允许较高的比放射性,例如,约70-90Ci/mmol。

[1588] 用于将活性水平的¹²⁵I结合到目标分子中的合成方法包括:

[1589] A. 桑德迈(Sandmeyer)及类似反应:该方法将芳基胺或者杂芳基胺转化成重氮盐,诸如重氮四氟硼酸盐,以及随后使用Na¹²⁵I转化成¹²⁵I标记的化合物。代表性方法由Zhu, G-D及其同事在J. Org. Chem., 2002, 67, 943-948 中报道。

[1590] B. 苯酚的邻位碘(¹²⁵I)化:该方法允许¹²⁵I结合在苯酚的邻位,如由Collier, T.L及其同事在J. Labelled Compd. Radiopharm., 1999, 42, S264-S266中所报道。

[1591] C. 芳基溴化物和杂芳基溴化物用¹²⁵I交换:该方法通常是一个两步过程。第一步是使用例如如下方法将芳基溴化物或者杂芳基溴化物转化成相应的三烷基锡中间体:进行Pd催化的反应[即, Pd(Ph₃P)₄]或者在卤化三烷基锡或者六烷基二锡[例如, (CH₃)₃SnSn(CH₃)₃]存在下使用芳基锂或者杂芳基锂。代表性方法由Le Bas, M.-D及其同事在J. Labelled Compd. Radiopharm. 2001, 44, S280-S282中报道。

[1592] 放射标记的式(Ia)的PGI₂受体化合物可用在筛选测定中以识别/评价化合物。一般而言,可就新合成的或者识别的化合物(即,测试化合物)降低“放射标记的式(Ia)化合物”与PGI₂受体结合的能力进行评价。因此,测试化合物与“放射标记的式(Ia)化合物”竞争结合至PGI₂受体的能力与其结合亲和力直接相关。

[1593] 本发明经标记的化合物与PGI₂受体结合。在一个实施方案中,所述经标记的化合物具有小于约500μM的IC₅₀,在另一个实施方案中,所述经标记的化合物具有小于约100μM的IC₅₀,在另一个实施方案中,所述经标记的化合物具有小于约10μM的IC₅₀,在另一个实施方案中,所述经标记的化合物具有小于约1μM的IC₅₀,以及在另一个实施方案中,所述经标记的抑制剂具有小于约0.1μM的IC₅₀。

[1594] 基于对该说明书等内容的回顾,所披露的受体和方法的其它用途对本领域那些技术人员将会是显而易见的。

[1595] 将意识到的是,本发明方法的步骤不需要进行任何具体的次数或者不需要按任何具体的顺序进行。基于对本发明下述实施例的考察,本发明的其它目的、益处和新颖特征对于本领域技术人员来说会变得显而易见,所述实施例意欲进行示例说明而不是意欲进行限制。

[1596] 实施例

[1597] 实施例1:本发明化合物的合成

[1598] 针对本发明化合物的示例性合成显示在图1至6中,其中所述符号与该说明书通篇所使用的符号具有相同的定义。

[1599] 本发明化合物和它们的合成通过如下实施例来进一步说明。提供下述实施例进一步定义本发明,然而不是将本发明限制为这些实施例的具体情况。按照CS ChemDraw Ultra 7.0.1版、AutoNom 2.2版或者CS ChemDraw Ultra 9.0.7版对本申请之前和之后描述的化合物进行命名。在一些情况下使用通用名,以及应该理解的是,本领域技术人员可知晓这些通用名。

[1600] 化学:质子核磁共振(^1H NMR)光谱在配备有QNP(四核探头(Quad Nucleus Probe))或者BBI(宽带反向(Broad Band Inverse))和z梯度的Bruker Avance-400上记录。化学位移以百万分数(ppm)给出,其中残余溶剂信号用作标准。如下所示使用NMR缩写:s=单峰、d=双峰、dd=双二重峰、ddd=双双二重峰、dt=双三重峰、t=三重峰、td=三重双峰、tt=三三重峰、q=四重峰、m=多重峰、bs=宽单峰、bt=宽三重峰。使用Smith SynthesizerTM或者Emrys OptimizerTM(Biotage)进行微波辐射。薄层色谱(TLC)在硅胶60 F₂₅₄(Merck)上进行,制备性薄层色谱(制备性TLC)在PK6F硅胶60 A 1mm板(Whatman)上进行,以及柱色谱使用Kieselgel 60,0.063-0.200mm(Merck)在硅胶柱上进行。蒸发在Büchi旋转蒸发仪上减压进行。

[1601] LCMS说明:HPLC泵:LC-10AD VP,Shimadzu Inc.;HPLC系统控制器:SCL-10A VP, Shimadzu Inc;UV检测器:SPD-10A VP,Shimadzu Inc;自动进样器:CTC HTS,PAL,Leap Scientific;质谱仪:带有Turbo Ion Spray Source,AB/MDS Sciex的API 150EX;软件:Analyst 1.2。

[1602] 实施例1.1:2-(((1s,4s)-4-((苯基氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸叔丁酯的制备

[1603] 步骤A:(1s,4s)-环己烷-1,4-二羧酸二乙酯的制备

[1604] 向(1s,4s)-环己烷-1,4-二羧酸(25 g,145 mmol)在乙醇(150 mL)中的溶液中加入浓H₂SO₄(98%,1 mL)。将反应混合物加热至回流并保持16小时,冷却至室温并浓缩。将残留物用EtOAc和饱和NaHCO₃萃取,用盐水洗涤,经MgSO₄干燥,并过滤。将滤液浓缩以提供标题化合物,其为无色油状物(30.5 g)。 ^1H NMR(400 MHz,CDCl₃) δ ppm 1.25(t,J=7.14 Hz,6H),1.62-1.75(m,4H),1.84-1.97(m,4H),2.40-2.50(m,2H),4.13(q,J=7.12 Hz,4H)。

[1605] 步骤B:(1s,4s)-环己烷-1,4-二基二甲醇的制备

[1606] 在0°C向(1s,4s)-环己烷-1,4-二羧酸二乙酯(13.0 g,56.9 mmol)在THF(500 mL)中的溶液中分批加入氢化铝锂(4.54 g,120 mmol)。将混合物在所述温度搅拌2小时并用冷水淬灭,过滤并浓缩以得到标题化合物,其为无色油状物(8.2 g)。 ^1H NMR(400 MHz,DMSO-d₆) δ ppm 1.25-1.44(m,8H),1.45-1.56(m,2H),3.24-3.33(m,4H),4.29(t,J=5.31 Hz,2H)。

[1607] 步骤C:苯基氨基甲酸((1s,4s)-4-(羟基甲基)环己基)甲酯的制备

[1608] 向(1s,4s)-环己烷-1,4-二基二甲醇(3.0 g,20.80 mmol)在吡啶(100 mL)中的溶液中加入异氰酸苯酯(2.478g,20.80mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜。将混合物浓缩并经硅胶柱色谱法纯化以提供标题化合物,其为无色油状物(2.55g)。LCMS m/z=264.1[M+H]⁺; ^1H NMR(400MHz,CDCl₃) δ ppm 1.37-1.61(m,8H),1.63-1.76(m,1H),1.85-1.97(m,1H),

3.54 (d, J=6.95Hz, 2H), 4.10 (d, J=7.20Hz, 2H), 6.72 (s, 1H), 7.02-7.08 (m, 1H), 7.25-7.33 (m, 2H), 7.34-7.41 (m, 2H)。

[1609] 步骤D: 2-(((1s, 4s)-4-((苯基氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸叔丁酯的制备

[1610] 向苯基氨基甲酸((1s, 4s)-4-(羟基甲基)环己基)甲酯(1.55g, 5.89mmol)在CH₂Cl₂(100mL)中的溶液中加入二乙酰氧基铯(0.15g, 0.339mmol)和2-二重氨基乙酸叔丁酯(0.837g, 5.89mmol)并将混合物在0℃搅拌2小时。将混合物浓缩并经硅胶柱色谱法纯化以提供标题化合物, 其为无色油状物(1.85g)。LCMS m/z=378.2[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δppm 1.40-1.64 (m, 8H), 1.48 (s, 9H), 1.79-1.95 (m, 2H), 3.42 (d, J=6.95Hz, 2H), 3.94 (s, 2H), 4.09 (d, J=7.20Hz, 2H), 6.63 (s, 1H), 7.02-7.08 (m, 1H), 7.25-7.33 (m, 2H), 7.35-7.41 (m, 2H)。

[1611] 实施例1.2: 2-(((1s, 4s)-4-(((4-甲氧基苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸(化合物24)的制备

[1612] 在室温向2-(((1s, 4s)-4-((苯基氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸叔丁酯(0.1g, 0.265mmol)在二噁烷(2mL)中的溶液中加入1-碘-4-甲氧基苯(0.062g, 0.265mmol)、(1R, 2R)-环己烷-1, 2-二胺(0.030g, 0.265mmol)、CuI(0.02g, 0.158mmol)和K₃PO₄(0.1g, 0.471mmol)。将反应混合物密封在反应小瓶中并在微波辐射下加热至150℃且保持4小时。将混合物过滤并将滤液浓缩。将残留物用HCl(4.0N在二噁烷中, 5mL)处理16小时。将所得的混合物浓缩并经制备性HPLC纯化。LCMS m/z=428.2[M+H]⁺; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δppm 1.34-1.56 (m, 8H), 1.70-1.88 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.39 (d, J=7.07Hz, 2H), 4.00 (d, J=7.20Hz, 2H), 4.11 (s, 2H), 6.94-7.01 (m, 2H), 7.23-7.31 (m, 4H), 7.42-7.49 (m, 3H)。

[1613] 实施例1.3: 2-(((1s, 4s)-4-(((4-氯苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸(化合物25)的制备

[1614] 标题化合物由2-(((1s, 4s)-4-((苯基氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸叔丁酯和1-氯-4-碘苯使用类似于在实施例1.2中所述的方法得到。LCMS m/z=432.1[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 1.28-1.53 (m, 8H), 1.60-1.81 (m, 2H), 3.29 (d, J=7.07Hz, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.98 (d, J=6.69 Hz, 2H), 7.24-7.33 (m, 5H), 7.36-7.48 (m, 4H)。

[1615] 实施例1.4: 2-(((1s, 4s)-4-(((3-氟苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸(化合物26)的制备

[1616] 标题化合物由2-(((1s, 4s)-4-((苯基氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸叔丁酯和1-氟-3-碘苯使用类似于在实施例1.2中所述的方法得到。LCMS m/z=416.4[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 1.28-1.42 (m, 8H), 1.71 (s, 2H), 3.28 (d, J=7.07Hz, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.99 (d, J=6.44Hz, 2H), 7.03-7.11 (m, 2H), 7.20-7.33 (m, 4H), 7.37-7.43 (m, 3H)。

[1617] 实施例1.5: 2-(((1s, 4s)-4-(((3-氯苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸(化合物30)的制备

[1618] 标题化合物由2-(((1s, 4s)-4-((苯基氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸叔丁酯和1-氯-3-碘苯使用类似于在实施例1.2中所述的方法得到。LCMS m/z=432.1[M

+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 1.27-1.55 (m, 8H), 1.60-1.87 (m, 2H), 3.29 (d, J=7.07Hz, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.99 (d, J=6.57 Hz, 2H), 7.18-7.34 (m, 5H), 7.35-7.48 (m, 4H)。

[1619] 实施例1.6: 2-(((1s, 4s)-4-((苯基(间甲苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸(化合物31)的制备

[1620] 标题化合物由2-(((1s, 4s)-4-((苯基氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸叔丁酯和1-碘-3-甲基苯使用类似于在实施例1.2中所述的方法得到。LCMS m/z=412.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 1.28-1.53 (m, 8H), 1.60-1.76 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 3.28 (d, J=6.95Hz, 2H), 3.95 (s, 2H), 4.00 (d, J=7.20Hz, 2H), 7.02-7.11 (m, 3H), 7.19-7.29 (m, 4H), 7.33-7.39 (m, 2H)。

[1621] 实施例1.7: 2-(((1s, 4s)-4-((2-甲氧基苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸(化合物32)的制备

[1622] 标题化合物由2-(((1s, 4s)-4-((苯基氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸叔丁酯和1-碘-2-甲氧基苯使用类似于在实施例1.2中所述的方法得到。LCMS m/z=428.3 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 1.34-1.56 (m, 8H), 1.70-1.88 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.40 (d, J=7.07Hz, 2H), 4.00 (d, J=7.33 Hz, 2H), 4.11 (s, 2H), 6.93-7.02 (m, 2H), 7.23-7.31 (m, 4H), 7.42-7.49 (m, 3H)。

[1623] 实施例1.8: 2-(((1s, 4s)-4-((3-甲氧基苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸(化合物33)的制备

[1624] 标题化合物由2-(((1s, 4s)-4-((苯基氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸叔丁酯和1-碘-3-甲氧基苯使用类似于在实施例1.2中所述的方法得到。LCMS m/z=428.3 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 1.34-1.56 (m, 8H), 1.71-1.88 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.40 (d, J=7.07Hz, 2H), 4.00 (d, J=7.33 Hz, 2H), 4.11 (s, 2H), 6.94-7.01 (m, 2H), 7.23-7.30 (m, 4H), 7.43-7.48 (m, 3H)。

[1625] 实施例1.9: 2-(((1s, 4s)-4-((苯基(对甲苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸(化合物34)的制备

[1626] 标题化合物由2-(((1s, 4s)-4-((苯基氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸叔丁酯和1-碘-4-甲基苯使用类似于在实施例1.2中所述的方法得到。LCMS m/z=412.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 1.28-1.53 (m, 8H), 1.59-1.80 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 3.38 (d, J=7.07Hz, 2H), 3.96 (s, 2H), 4.00 (d, J=7.20Hz, 2H), 7.13-7.21 (m, 2H), 7.21-7.30 (m, 4H), 7.32-7.39 (m, 3H)。

[1627] 实施例1.10: 2-(((1s, 4s)-4-((4-氟苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸(化合物35)的制备

[1628] 标题化合物由2-(((1s, 4s)-4-((苯基氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸叔丁酯和1-氟-4-碘苯使用类似于在实施例1.2中所述的方法得到。LCMS m/z=416.3 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 1.28-1.54 (m, 8H), 1.60-1.75 (m, 2H), 3.29 (d, J=7.07Hz, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.97 (d, J=6.69 Hz, 2H), 7.17-7.31 (m, 5H), 7.31-7.41 (m, 4H)。

[1629] 实施例1.11: 2-(((1s, 4s)-4-((二苯基氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸(化合物7)的制备

[1630] 步骤A: 二苯基氨基甲酸((1s, 4s)-4-(羟基甲基)环己基)甲酯的制备

[1631] 在室温向(1s,4s)-环己烷-1,4-二基二甲醇(0.560g,3.88mmol)在吡啶(5 mL)中的溶液中加入二苯基氨基甲酰氯(0.9g,3.88mmol)。将反应混合物回流5小时,冷却至室温,并减压浓缩。将残留物倒入水中。将有机物质用乙酸乙酯萃取并用1.0M HCl洗涤。将萃取物经MgSO₄干燥并减压浓缩。将残留物经硅胶柱色谱法纯化以提供标题化合物(0.870g)。LCMS m/z=340.23 [M+H]⁺。

[1632] 步骤B:2-(((1s,4s)-4-((二苯基氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸的制备

[1633] 在0℃向二苯基氨基甲酸((1s,4s)-4-(羟基甲基)环己基)甲酯(300mg,0.884mmol)和二乙酰氧基铯(19.53mg,0.044mmol)在CH₂Cl₂(3mL)中的溶液中逐滴加入2-二重氨基乙酸叔丁酯(188mg,1.326mmol)在CH₂Cl₂(1mL)中的溶液。在室温搅拌1小时后,将反应混合物过滤并减压浓缩。将残留物用HCl(4.0M在二噁烷中,2mL)处理。在搅拌8小时后,将反应混合物减压浓缩并将残留物经HPLC纯化以提供标题化合物(198mg)。LCMS m/z=398.45[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ1.15-1.40(m,8H),1.50-1.62(m,2H),1.75-1.81(m,2H),3.90-3.92(d,J=4.3Hz,2H),3.96(s,2H),7.21-7.32(m,6H),7.35-7.39(m,4H)。

[1634] 实施例1.12:2-(((1r,4r)-4-((二苯基氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸钠的制备

[1635] 在-10℃向2-(((1r,4r)-4-((二苯基氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸(25mg,0.063mmol)在MeOH(1mL)中的溶液中加入甲醇钠(0.126mL,0.063mmol)。在搅拌30分钟后,将反应混合物减压浓缩以提供标题化合物,其为白色固体(26.1mg)。LCMS m/z=398.41[M+H]⁺。

[1636] 实施例1.13:2-(((1r,4r)-4-((3-甲氧基苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸(化合物14)的制备

[1637] 步骤A:苯基氨基甲酸((1r,4r)-4-(羟基甲基)环己基)甲酯的制备

[1638] 在室温向(1r,4r)-环己烷-1,4-二基二甲醇(5g,34.7mmol)在吡啶中的溶液中加入异氰酸苯酯(4.13g,34.7mmol)。将反应混合物搅拌5小时,浓缩并用乙酸乙酯萃取。将萃取物经MgSO₄干燥并浓缩。将残留物经硅胶柱色谱法纯化以得到标题化合物(4.69g)。LCMS m/z=264.43[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 0.81-1.09(m,4H),1.30-1.39(m,1H),1.51-1.62(m,1H),1.75-1.88(m,4H),3.15-3.25(d,J=5.8Hz,2H),3.82-3.95(d,J=6.56Hz,2H),4.52(t,J=5.31Hz,1H),6.29(m,1H),7.30(m,2H),7.48(m,2H),9.62(s,1H)。

[1639] 步骤B:2-(((1r,4r)-4-((苯基氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸叔丁酯的制备:

[1640] 在0℃历时20分钟向苯基氨基甲酸((1r,4r)-4-(羟基甲基)环己基)甲酯(2.5g,9.49mmol)和二乙酰氧基铯(0.210g,0.475mmol)在二氯甲烷(50mL)中的溶液中逐滴加入2-二重氨基乙酸叔丁酯(1.350g,9.49mmol)在二氯甲烷(5mL)中的溶液。在室温搅拌30分钟后,将固体滤出并将滤液减压浓缩。将残留物经硅胶柱色谱法纯化以得到标题化合物(3.32g)。LCMS m/z=378.43[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 0.85-1.08(m,4H),1.42(s,9H),1.41-1.62(m,2H),1.78-1.81(m,4H),3.25(d,J=6.3Hz,2H),3.92(d,J=4.6Hz,2H),6.29(m,1H),7.31(m,2H),7.48(m,2H),9.62(s,1H)。

[1641] 步骤C:2-(((1r,4r)-4-(((3-甲氧基苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸的制备

[1642] 在室温向2-(((1r,4r)-4-((苯基氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸叔丁酯(0.2g,0.530mmol)在二噁烷(95mL)中的溶液中加入1-溴-3-甲氧基苯(0.099g,0.530mmol)、(1R,2R)-环己烷-1,2-二胺(0.012g,0.106mmol)、碘化亚铜(I)(10.09mg,0.053mmol)和 K_3PO_4 (0.225g,1.060mmol)。对反应混合物在微波下在150°C辐射4小时。将反应混合物过滤并减压浓缩。将残留物用HCl(4.0M在二噁烷中,5mL)处理。在搅拌10小时后,将反应混合物减压浓缩并将残留物经制备性HPLC纯化以提供标题化合物(0.123g)。LCMS $m/z = 428.52 [M+H]^+$; 1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.85-1.90(m,4H), 1.35-1.50(s,2H), 1.51-1.72(m,4H), 3.25(d, J=6.4Hz, 2H), 3.72(s,3H), 3.92(d, J=6.1Hz, 2H), 6.81-6.89(m,3H), 7.21-7.45(m,6H)。

[1643] 实施例1.14:2-(((1r,4r)-4-((1-甲基-3,3-二苯基脲基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸(化合物4)的制备

[1644] 步骤A:1-(((1r,4r)-4-(羟基甲基)环己基)甲基)-1-甲基-3,3-二苯基脲的制备

[1645] 在室温向((1r,4r)-4-((甲基氨基)甲基)环己基)甲醇(0.339g,2.158mmol)在吡啶(3mL)中的溶液中加入二苯基氨基甲酰氯(0.5g,2.158mmol)。将反应混合物回流5小时。将混合物冷却至室温并倒入水中。将有机物质萃取并用10M HCl洗涤。将萃取物经 $MgSO_4$ 干燥并减压浓缩。将残留物经硅胶柱色谱法纯化以提供标题化合物(0.685g)。LCMS $m/z = 353.16 [M+H]^+$ 。

[1646] 步骤B:2-(((1r,4r)-4-((1-甲基-3,3-二苯基脲基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸的制备

[1647] 在0°C向1-(((1r,4r)-4-(羟基甲基)环己基)甲基)-1-甲基-3,3-二苯基脲(0.1g,0.284mmol)在 CH_2Cl_2 (5mL)中的溶液中加入乙酸铈(II)二聚体(6.27mg,0.014mmol),接着加入2-二重氨基乙酸叔丁酯(0.040g,0.284mmol)。将反应混合物搅拌1小时并减压浓缩。将残留物用4.0M HCl在二噁烷中的溶液处理并搅拌过夜。将混合物减压浓缩并将残留物经制备性HPLC纯化以提供标题化合物(58mg)。LCMS $m/z = 411.32 [M+H]^+$; 1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.35-1.41(m,2H), 1.81-1.92(m,1H), 2.21-2.51(m,4H), 2.62-2.86(m,2H), 3.21(m,2H), 4.62(s,3H), 7.15-7.38(m,10H)。

[1648] 实施例1.15:2-(((1r,4r)-4-((二苯基氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸(化合物5)的制备

[1649] 标题化合物由(1r,4r)-环己烷-1,4-二基二甲醇使用类似于在实施例1.11中所述的方法得到。LCMS $m/z = 398.10 [M+H]^+$; 1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 1.10-1.42(m,8H), 1.53-1.60(m,2H), 1.70-1.87(m,2H), 3.91-3.93(d, J=4.2Hz, 2H), 3.98(s,2H), 7.20-7.31(m,6H), 7.30-7.50(m,4H)。

[1650] 实施例1.16:2-(((1s,4s)-4-((3,3-二苯基脲基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸(化合物9)的制备

[1651] 步骤A:(1s,4s)-环己烷-1,4-二基二甲醇的制备

[1652] 在0°C向(1s,4s)-环己烷-1,4-二羧酸(4g,23.23mmol)在THF(30mL)中的混合物中逐滴加入氢化铝锂(1M,93mL,93mmol)。将混合物在室温搅拌过夜。将反应混合物用水淬灭,

用EtOAc (3x 40mL) 萃取, 并经无水MgSO₄干燥。将混合物过滤并将滤液减压浓缩以提供标题化合物, 其为无色油状物 (3.3g)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δppm 1.6-1.38 (m, 8H), 1.70 (m, 2H), 3.56 (d, J=4Hz, 4H)。

[1653] 步骤B: 2-(((1s, 4s)-4-(羟基甲基)环己基)甲氧基)乙酸叔丁酯的制备

[1654] 在室温历时1小时向(1s, 4s)-环己烷-1, 4-二基二甲醇(1.0g, 6.93mmol)和乙酸铯(II)二聚体(0.184g, 0.416mmol)在DCM(10mL)中的混合物中逐滴加入2-二重氨基乙酸叔丁酯(1.281g, 9.01mmol)。将混合物搅拌过夜。将混合物经柱色谱法纯化以提供标题化合物, 其为淡黄色油状物(0.89g)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δppm 1.42 (m, 4H), 1.48 (s, 9H), 1.54 (m, 4H), 1.68 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 3.43 (d, 2H, J=8Hz), 3.55 (d, 2H, J=8Hz), 3.94 (s, 2H)。

[1655] 步骤C: 2-(((1s, 4s)-4-((甲基磺酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸叔丁酯的制备

[1656] 在0℃向2-(((1s, 4s)-4-(羟基甲基)环己基)甲氧基)乙酸叔丁酯(0.87g, 3.37mmol)和三乙胺(1.408mL, 10.10mmol)在DCM(10mL)中的混合物中加入甲磺酰氯(0.579g, 5.05mmol)。将混合物在0℃搅拌5小时。将反应混合物用水淬灭并用DCM(3x 20mL)萃取且经无水MgSO₄干燥。将混合物过滤并减压浓缩以提供标题化合物, 其为淡黄色油状物(1.1g)。

[1657] 步骤D: 2-(((1s, 4s)-4-(氨基甲基)环己基)甲氧基)乙酸叔丁酯的制备

[1658] 将2-(((1s, 4s)-4-((甲基磺酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸叔丁酯(0.25g, 0.743mmol)和叠氮化钠(0.097g, 1.486mmol)在DMF(5mL)中的混合物搅拌48小时。将反应混合物用EtOAc(20mL)稀释并用水洗涤。将有机层经无水MgSO₄干燥并减压浓缩。将残留物在MeOH(5.00mL)中溶解并加入Pd/C(3.95mg, 0.037mmol)。将混合物在氢气气氛下搅拌过夜。将混合物经硅藻土柱过滤并减压浓缩以提供标题化合物, 其为黄色油状物(0.164g)其无需进一步纯化。LCMS m/z=258.2[M+H]⁺。

[1659] 步骤E: 2-(((1s, 4s)-4-((3, 3-二苯基脲基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸的制备在室温向2-(((1s, 4s)-4-(氨基甲基)环己基)甲氧基)乙酸叔丁酯(50mg, 0.194mmol)在THF(5mL)中的混合物中加入叔丁醇钾(65.4mg, 0.583 mmol)。在搅拌10分钟后, 加入二苯基氨基甲酰氯(45.0mg, 0.194mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜。将反应混合物用水淬灭并将混合物经制备性 HPLC 纯化以提供标题化合物, 其为白色固体(6mg)。LCMS m/z=397.2[M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δppm 0.93 (m, 4H), 1.44 (m, 1H), 1.58 (m, 1H), 1.74 (d, J=11Hz, 2H), 1.83 (d, J=11Hz, 2H), 3.10 (t, J=6.3Hz, 2H), 3.38 (d, J=6.3Hz, 2H), 4.06 (s, 2H), 4.59 (t, J=5.8Hz, 1H), 7.21 (dd, J₁=J₂=7.2Hz, 2H), 7.26 (m, 4H), 7.35 (m, 4H)。

[1660] 实施例1.17: 2-(((1r, 4r)-4-((3-二苯基-3-甲基脲基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸(化合物48)的制备

[1661] 将N-甲基-1, 1-二苯基甲胺(25mg, 0.127mmol)、三光气(41.4mg, 0.139 mmol)、三乙胺(0.088mL, 0.634mmol)在DCM(5mL)中的溶液在40℃回流 3小时。加入2-(((1r, 4r)-4-(氨基甲基)环己基)甲氧基)乙酸叔丁酯(48.9mg, 0.190mmol)。将反应混合物回流过夜, 用H₂O淬灭, 并用DCM萃取。将有机层用盐水洗涤, 经MgSO₄干燥并浓缩。将残留物经制备性LCMS 纯化以提供标题化合物, 其为白色固体(7.6mg)。LCMS m/z=425.2[M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δppm 0.82-1.02 (m, 4H), 1.41 (m, 1H), 1.57 (m, 1H), 1.70 (d, J=10.36Hz, 2H), 1.80

(d, J=10.36Hz, 2H), 2.72 (s, 3H), 3.11 (t, J=5.68Hz, 2H), 3.36 (d, J=6.32Hz, 2H), 4.06 (s, 2H), 4.53 (m, 1H), 6.64 (s, 1H), 7.19 (d, J = 7.07Hz, 4H), 7.27-7.38 (m, 6H)。

[1662] 实施例1.18: 2-(((1r, 4r)-4-(((2, 3-二氟苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸(化合物51)的制备

[1663] 步骤A: 2, 3-二氟-N-苯基苯胺的制备

[1664] 将在密封的容器中的1-溴-2, 3-二氟苯(0.232mL, 2.073mmol)、苯胺(0.208mL, 2.280mmol)、Pd₂(dba)₃(95mg, 0.104mmol)、BINAP(194mg, 0.311 mmol)、叔丁醇钠(299mg, 3.11mmol)和甲苯(3mL)的混合物在氩气下在油浴中在110℃加热过夜。将反应混合物经硅藻土填料过滤。将滤液浓缩并将残留物经硅胶柱色谱法纯化以得到标题化合物, 其为浅棕色油状物(411mg)。LCMS m/z=206.1 [M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄) δppm 6.53-6.64 (m, 1H), 6.80-6.88 (m, 2H), 6.88-6.95 (m, 1H), 6.95-7.03 (m, 2H), 7.11-7.19 (m, 2H)。

[1665] 步骤B: 2, 3-二氟苯基(苯基)氨基甲酰氯的制备

[1666] 将2, 3-二氟-N-苯基苯胺(100mg, 0.487mmol)和三光气(159mg, 0.536 mmol)在CH₂Cl₂(1mL)中溶解。将溶液在冰浴中冷却, 并缓慢加入吡啶(79μL, 0.975mmol)。在加入完成后, 将反应混合物温热至室温并搅拌1小时。然后, 将反应混合物在冰浴中冷却并通过缓慢加入H₂O(1mL)淬灭。将反应混合物用H₂O(5mL)和CH₂Cl₂(5mL)萃取。将水层再次用CH₂Cl₂(5mL)萃取。合并有机层并用H₂O(10mL)洗涤一次, 经MgSO₄干燥, 并浓缩。将残留物经硅胶柱色谱法纯化以产生标题化合物, 其为浅棕色油状物(114.7mg)。

[1667] 步骤C: 2-(((1r, 4r)-4-(((2, 3-二氟苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸的制备

[1668] 将2, 3-二氟苯基(苯基)氨基甲酰氯(50mg, 0.187mmol)和2-(((1r, 4r)-4-(羟基甲基)环己基)甲氧基)乙酸叔丁酯(48.3mg, 0.187mmol)在吡啶(1mL)中溶解。将反应混合物加热至100℃并搅拌过夜。将溶剂从混合物中除去并将残留物经硅胶柱色谱法纯化以提供油状物, 将其再在HCl(4M 在二噁烷中)(500μL, 1.999mmol)中溶解。将反应混合物在室温搅拌5小时。在除去溶剂后, 将残留物经制备性LCMS纯化以提供标题化合物, 其为白色固体(12.3mg)。LCMS m/z=434.2 [M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄) δppm 0.78-0.94 (m, 4H), 1.32-1.49 (m, 2H), 1.51-1.62 (m, 2H), 1.63-1.77 (m, J= 7.33Hz, 2H), 3.20-3.22 (m, 2H), 3.89 (d, J=6.06Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 6.99-7.10 (m, 2H), 7.11-7.22 (m, 4H), 7.22-7.31 (m, 2H)。

[1669] 实施例1.19: 2-(((1r, 4r)-4-(((4-氯苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸钠的制备

[1670] 步骤A: 4-氯苯基(苯基)氨基甲酰氯的制备

[1671] 标题化合物由4-氯-N-苯基苯胺使用类似于在实施例1.18, 步骤B中所述的方法得到, 其为浅黄色油状物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 7.31-7.81 (m, 9H)。

[1672] 步骤B: 4-氯苯基(苯基)氨基甲酸((1r, 4r)-4-(羟基甲基)环己基)甲酯的制备

[1673] 将4-氯苯基(苯基)氨基甲酰氯(12.34g, 46.4mmol)和(1r, 4r)-环己烷-1, 4-二基二甲醇(6.69g, 46.4mmol)在吡啶(50mL, 618mmol)中溶解。将反应混合物加热至回流过夜, 冷却并减压浓缩。将残留物重新在Et₂O/EtOAc(50:50)中混悬, 过滤并用EtOAc和Et₂O洗涤。将滤液用1M HCl(200mL)和EtOAc(200mL)萃取。将水层再次用EtOAc(100mL)萃取。合并有

机层并用H₂O (200 mL) 洗涤,干燥并浓缩。将残留物经硅胶柱色谱法纯化以提供标题化合物,其为浅粉色固体(10.4g)。LCMS $m/z=374.1 [M+H]^+$; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.73-0.92 (m, 4H), 1.13-1.27 (m, 1H), 1.36-1.50 (m, 1H), 1.53-1.62 (m, 2H), 1.62-1.73 (m, 2H), 3.17 (d, J=6.19Hz, 2H), 3.89 (d, J=6.06 Hz, 2H), 4.29 (bs, 1H), 7.23-7.32 (m, 5H), 7.34-7.45 (m, 4H)。

[1674] 步骤C: 2-(((1r,4r)-4-((4-氯苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸叔丁酯的制备

[1675] 将4-氯苯基(苯基)氨基甲酸((1r,4r)-4-(羟基甲基)环己基)甲酯(8.9g, 23.80mmol)在CH₂Cl₂(30mL)中溶解。加入二乙酰氧基铯(0.526g, 1.190 mmol)并将反应混合物在冰浴上冷却。将预先在CH₂Cl₂(10mL)中溶解的2-二重氨基乙酸叔丁酯(3.63mL, 26.2mmol)经加入漏斗缓慢加入至反应混合物中。将反应混合物在冰浴中搅拌1小时,温热至室温并再搅拌1小时。在除去溶剂后,将残留物经硅胶柱色谱法纯化以提供标题化合物,其为无色油状物(8.8g)。LCMS $m/z=432.6 [M-叔丁基+H]^+$; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.77-0.95 (m, 4H), 1.33-1.50 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.52-1.62 (m, 2H), 1.63-1.75 (m, 2H), 3.22 (d, J=6.32Hz, 2H), 3.83-3.93 (m, 4H), 7.23-7.32 (m, 5H), 7.35-7.44 (m, 4H)。

[1676] 步骤D: 2-(((1r,4r)-4-((4-氯苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸钠的制备

[1677] 将2-(((1r,4r)-4-((4-氯苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸叔丁酯(8.8g, 18.03mmol)在HCl(4M在二噁烷中, 100mL, 400mmol)中溶解。将反应混合物在室温搅拌过夜并减压浓缩以提供油状物。将油状物用H₂O(100mL)和EtOAc(100mL)萃取。将水层再次用EtOAc(100mL)萃取。将合并的有机层用H₂O(150mL)洗涤,干燥并浓缩以产生浅黄色油状物。将油状物用最小量的MeOH(10-20mL)溶解并在冰浴中冷却。在搅拌的同时加入NaOH(1M, 27.0mL, 27.0mmol)。形成白色固体沉淀物。将混合物用H₂O(20mL)稀释。将固体过滤并用冷H₂O(20mL)洗涤。将固体在真空烘箱中干燥(60℃过夜)以提供标题化合物,其为白色固体(7.7g)。LCMS $m/z=432.5 [M+H]^+$; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.73-0.93 (m, 4H), 1.28-1.40 (bs, 1H), 1.40-1.50 (bs, 1H), 1.50-1.61 (m, 2H), 1.63-1.77 (m, 2H), 3.16 (d, J=6.57 Hz, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.89 (d, J=6.06Hz, 2H), 7.23-7.32 (m, 5H), 7.35-7.44 (m, 4H)。

[1678] 实施例1.20: 2-(((1r,4r)-4-((4-氟苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸钠的制备

[1679] 标题化合物由4-氟-N-苯基苯胺使用类似于在实施例1.19中所述的方法得到,其为白色固体。LCMS $m/z=416.4 [M+H]^+$; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.72-0.94 (m, 4H), 1.28-1.39 (m, 1H), 1.39-1.49 (m, 1H), 1.50-1.61 (m, 2H), 1.62-1.76 (m, 2H), 3.15 (d, J=6.44Hz, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.88 (d, J=6.06Hz, 2H), 7.16-7.41 (m, 9H)。

[1680] 实施例1.21: 2-(((1r,4r)-4-((4-甲氧基苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸(化合物21)的制备

[1681] 将2-(((1r,4r)-4-((苯基氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸叔丁酯(50.0mg, 0.132mmol)、碘化亚铜(I)(12.61mg, 0.066mmol)、K₃PO₄(56.2mg, 0.265mmol)、4-甲氧基苯基碘(31.0mg, 0.132mmol)和二噁烷(1.6mL)加入至小瓶中。将反应混合物在微波

辐射下在150℃加热4-5小时。将反应混合物经MgSO₄填料过滤。蒸发溶剂并将所得的油状物再在HCl (4M在二噁烷中, 497μL, 1.987mmol) 中溶解。将混合物搅拌过夜。在除去溶剂后, 将残留物经制备性LCMS纯化以提供标题化合物, 其为白色固体 (12.2mg)。LCMS m/z = 428.4 [M+H]⁺。

[1682] 实施例1.22: 2-(((1r,4r)-4-((4-氯苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸(化合物22)的制备

[1683] 标题化合物由2-(((1r,4r)-4-((苯基氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸叔丁酯和1-氯-4-碘苯使用类似于在实施例1.21中所述的方法得到, 其为白色固体。LCMS m/z=432.5[M+H]⁺。

[1684] 实施例1.23: 2-(((1r,4r)-4-((3-氟苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸(化合物23)的制备

[1685] 标题化合物由2-(((1r,4r)-4-((苯基氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸叔丁酯和1-氟-3-碘苯使用类似于在实施例1.21中所述的方法得到, 其为白色固体。LCMS m/z=416.5[M+H]⁺。

[1686] 实施例1.24: 2-(((1r,4r)-4-((苯基(间甲苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸(化合物27)的制备

[1687] 标题化合物由2-(((1r,4r)-4-((苯基氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸叔丁酯和1-碘-3-甲基苯使用类似于在实施例1.21中所述的方法得到, 其为白色固体。LCMS m/z=412.2[M+H]⁺。

[1688] 实施例1.25: 2-(((1r,4r)-4-((3-氯苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸(化合物28)的制备

[1689] 标题化合物由2-(((1r,4r)-4-((苯基氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸叔丁酯和1-氯-3-碘苯使用类似于在实施例1.21中所述的方法得到, 其为白色固体。LCMS m/z=432.6[M+H]⁺。

[1690] 实施例1.26: 2-(((1r,4r)-4-((4-氯-3-氟苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸(化合物36)的制备

[1691] 标题化合物由2-(((1r,4r)-4-((苯基氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸叔丁酯和1-氯-2-氟-4-碘苯使用类似于在实施例1.21中所述的方法得到, 其为白色固体。LCMS m/z=450.1[M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 0.69-0.91 (m, 4H), 1.08-1.31 (m, 1H), 1.32-1.48 (m, 1H), 1.48-1.64 (m, 2H), 1.64-1.81 (m, 2H), 3.17 (d, J=6.57Hz, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.87 (d, J=6.06Hz, 2H), 6.94 (ddd, J=8.75, 2.43, 1.20Hz, 1H), 7.14-7.24 (m, 4H), 7.27-7.34 (m, 3H)。

[1692] 实施例1.27: 2-(((1r,4r)-4-((3-氯-4-氟苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸(化合物37)的制备

[1693] 标题化合物由2-(((1r,4r)-4-((苯基氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸叔丁酯和2-氯-1-氟-4-碘苯使用类似于在实施例1.21中所述的方法得到, 其为白色固体。LCMS m/z=450.2[M+H]⁺。

[1694] 实施例1.28: 2-(((1r,4r)-4-((3-氟-4-甲基苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸(化合物38)的制备

[1695] 标题化合物由2-(((1r,4r)-4-((苯基氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸叔丁酯和2-氟-4-碘-1-甲基苯使用类似于在实施例1.21中所述的方法得到,其为白色固体。LCMS $m/z=430.2[M+H]^+$ 。

[1696] 实施例1.29:2-(((1r,4r)-4-((3,5-二氟苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸(化合物39)的制备

[1697] 标题化合物由2-(((1r,4r)-4-((苯基氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸叔丁酯和1,3-二氟-5-碘苯使用类似于在实施例1.21中所述的方法得到,其为白色固体。LCMS $m/z=434.3[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ ppm 0.85-1.02 (m, 4H), 1.46-1.58 (m, 2H), 1.59-1.70 (m, 2H), 1.79-1.87 (m, 2H), 3.28 (d, $J=6.44$ Hz, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.99 (d, $J=6.19$ Hz, 2H), 6.79 (tt, $J=9.02, 2.23$ Hz, 1H), 6.88-6.95 (m, 2H), 7.25-7.32 (m, 2H), 7.33-7.41 (m, 1H), 7.41-7.50 (m, 2H)。

[1698] 实施例1.30:2-(((1r,4r)-4-((3,4-二氟苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸(化合物40)的制备

[1699] 标题化合物由2-(((1r,4r)-4-((苯基氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸叔丁酯和1,2-二氟-4-碘苯使用类似于在实施例1.21中所述的方法得到,其为白色固体。LCMS $m/z=434.5[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ ppm 0.93-1.11 (m, 4H), 1.52-1.68 (m, 2H), 1.67-1.81 (m, 2H), 1.84-1.98 (m, 2H), 3.36 (d, $J=6.44$ Hz, 2H), 3.90 (s, 2H), 4.05 (d, $J=6.06$ Hz, 2H), 7.10-7.18 (m, 1H), 7.27-7.42 (m, 5H), 7.45-7.53 (m, 2H)。

[1700] 实施例1.31:2-(((1r,4r)-4-((4-氟苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸(化合物41)的制备

[1701] 标题化合物由2-(((1r,4r)-4-((苯基氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸叔丁酯和1-氟-4-碘苯使用类似于在实施例1.21中所述的方法得到,其为白色固体。LCMS $m/z=416.5[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ ppm 0.79-1.08 (m, 4H), 1.45-1.60 (m, 2H), 1.61-1.73 (m, 2H), 1.77-1.89 (m, 2H), 3.29 (d, $J=6.57$ Hz, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.97 (d, $J=6.06$ Hz, 2H), 7.07-7.14 (m, 2H), 7.21-7.34 (m, 5H), 7.35-7.41 (m, 2H)。

[1702] 实施例1.32:2-(((1r,4r)-4-((苯基(对甲苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸(化合物42)的制备

[1703] 标题化合物由2-(((1r,4r)-4-((苯基氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸叔丁酯和1-碘-4-甲基苯使用类似于在实施例1.21中所述的方法得到,其为白色固体。LCMS $m/z=412.2[M+H]^+$ 。

[1704] 实施例1.33:2-(((1r,4r)-4-((苯基(吡啶-3-基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸(化合物49)的制备

[1705] 标题化合物由2-(((1r,4r)-4-((苯基氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸叔丁酯和3-碘吡啶使用类似于在实施例1.21中所述的方法得到,其为白色固体。LCMS $m/z=399.2[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.67-0.91 (m, 4H), 1.31-1.47 (m, 2H), 1.47-1.58 (m, 2H), 1.62-1.76 (m, 2H), 3.21-3.27 (m, 2H), 3.93 (d, $J=6.06$ Hz, 2H), 3.96 (s, 2H), 7.12 (d, $J=7.58$ Hz, 2H), 7.26-7.45 (m, 3H), 7.56 (dd, $J=7.96, 5.43$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J=8.08$ Hz, 1H), 8.36 (d, $J=4.29$ Hz, 1H), 8.56 (s, 1H)。

[1706] 实施例1.34:2-(((1r,4r)-4-((5-甲基噻吩-2-基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲

基)环己基)甲氧基)乙酸(化合物50)的制备

[1707] 标题化合物由2-(((1r,4r)-4-((苯基氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸叔丁酯和2-碘-5-甲基噻吩使用类似于在实施例1.21中所述的方法得到,其为白色固体。LCMS $m/z=418.4[M+H]^+$ 。

[1708] 实施例1.35:2-(((1r,4r)-4-((6-氟吡啶-3-基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸(化合物84)的制备

[1709] 标题化合物由2-(((1r,4r)-4-((苯基氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸叔丁酯和2-氟-5-碘吡啶使用类似于在实施例1.21中所述的方法得到,其为白色固体。LCMS $m/z=417.6[M+H]^+$ 。

[1710] 实施例1.36:2-(((1r,4r)-4-((苯基(吡嗪-2-基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸(化合物85)的制备

[1711] 标题化合物由2-(((1r,4r)-4-((苯基氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸叔丁酯和2-碘吡嗪使用类似于在实施例1.21中所述的方法得到,其为白色固体。LCMS $m/z=400.2[M+H]^+$ 。

[1712] 实施例1.37:2-(((1r,4r)-4-((4-乙氧基苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸(化合物88)的制备

[1713] 标题化合物由2-(((1r,4r)-4-((苯基氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸叔丁酯和1-乙氧基-4-碘苯使用类似于在实施例1.21中所述的方法得到,其为白色固体。LCMS $m/z=442.1[M+H]^+$ 。

[1714] 实施例1.38:2-(((1r,4r)-4-((2-氟吡啶-4-基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸(化合物89)的制备

[1715] 标题化合物由2-(((1r,4r)-4-((苯基氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸叔丁酯和2-氟-4-碘吡啶使用类似于在实施例1.21中所述的方法得到,其为白色固体。LCMS $m/z=417.6[M+H]^+$ 。

[1716] 实施例1.39:2-(((1r,4r)-4-((5-甲氧基吡啶-3-基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸(化合物90)的制备

[1717] 标题化合物由2-(((1r,4r)-4-((苯基氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸叔丁酯和3-碘-5-甲氧基吡啶使用类似于在实施例1.21中所述的方法得到,其为白色固体。LCMS $m/z=429.4[M+H]^+$ 。

[1718] 实施例1.40:2-(((1r,4r)-4-((5-氟吡啶-2-基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸(化合物91)的制备

[1719] 标题化合物由2-(((1r,4r)-4-((苯基氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸叔丁酯和5-氟-2-碘吡啶使用类似于在实施例1.21中所述的方法得到,其为白色固体。LCMS $m/z=417.6[M+H]^+$ 。

[1720] 实施例1.41:2-(((1r,4r)-4-((苯基(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸(化合物92)的制备

[1721] 标题化合物由2-(((1r,4r)-4-((苯基氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸叔丁酯和2-碘-5-(三氟甲基)吡啶使用类似于在实施例1.21中所述的方法得到,其为白色固体。LCMS $m/z=467.5[M+H]^+$ 。

[1722] 实施例1.42:2-(((1r,4r)-4-((5-甲基吡啶-3-基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸(化合物93)的制备

[1723] 标题化合物由2-(((1r,4r)-4-((苯基氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸叔丁酯和3-碘-5-甲基吡啶使用类似于在实施例1.21中所述的方法得到,其为白色固体。LCMS $m/z=413.2[M+H]^+$ 。

[1724] 实施例1.43:2-(((1r,4r)-4-((5-氯吡啶-2-基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸(化合物94)的制备

[1725] 标题化合物由2-(((1r,4r)-4-((苯基氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸叔丁酯和5-氯-2-碘吡啶使用类似于在实施例1.21中所述的方法得到,其为白色固体。LCMS $m/z=433.3[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.77-0.95 (m, 4H), 1.32-1.41 (m, 1H), 1.41-1.50 (m, 1H), 1.51-1.61 (m, 2H), 1.63-1.75 (m, 2H), 3.22 (d, $J=6.44$ Hz, 2H), 3.93 (d, $J=6.06$ Hz, 2H), 3.94 (s, 2H), 7.21-7.32 (m, 3H), 7.36-7.44 (m, 2H), 7.70-7.75 (m, 1H), 7.97-8.02 (m, 1H), 8.33-8.41 (m, 1H), 12.52 (bs, 1H)。

[1726] 实施例1.44:2-(((1r,4r)-4-((5-氟吡啶-3-基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸(化合物95)的制备

[1727] 标题化合物由2-(((1r,4r)-4-((苯基氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸叔丁酯和5-氟-3-碘吡啶使用类似于在实施例1.21中所述的方法得到,其为白色固体。LCMS $m/z=417.5[M+H]^+$ 。

[1728] 实施例1.45:2-(((1r,4r)-4-((3-氟苯基)(4-甲氧基苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸(化合物55)的制备

[1729] 步骤A:2-(((1r,4r)-4-(羟基甲基)环己基)甲氧基)乙酸叔丁酯的制备

[1730] 在室温向(1r,4r)-环己烷-1,4-二基二甲醇(5.0g, 34.7mmol)在苯(20mL)中的溶液中加入四丁基碘化铵(6.40g, 17.34mmol)和50%NaOH水溶液(10 mL, 34.7mmol)。将反应混合物剧烈搅拌5分钟,然后加入2-溴乙酸叔丁酯(5.63mL, 38.1mmol)。将反应混合物剧烈搅拌2小时。将混合物用 $H_2O/NaOH$ (100mL)和EtOAc/苯(100mL)萃取。将水层再次用EtOAc(100mL)萃取,将合并的有机层干燥并浓缩。将残留物经硅胶柱色谱法纯化以提供标题化合物,其为无色油状物(3.96g)。LCMS $m/z=259.3[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.89-1.06 (m, 4H), 1.47 (s, 9H), 1.55-1.68 (m, 2H), 1.76-1.98 (m, 4H), 3.32 (d, $J=6.57$ Hz, 2H), 3.45 (d, $J=6.32$ Hz, 2H), 3.93 (s, 2H)。

[1731] 步骤B:2-(((1r,4r)-4-((3-氟苯基氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸叔丁酯的制备

[1732] 向2-(((1r,4r)-4-(羟基甲基)环己基)甲氧基)乙酸叔丁酯(1.0g, 3.87mmol)和吡啶(0.438mL, 5.42mmol)在 CH_2Cl_2 (10mL)中的溶液中加入异氰酸3-氟苯酯(0.480mL, 4.26mmol)并将反应混合物在室温搅拌过夜。然后将反应混合物加热至回流并保持5小时。在除去溶剂后,将残留物经硅胶柱色谱法纯化以产生标题化合物,其为白色固体(1.12g)。LCMS $m/z=340.4[M-叔丁基+H]^+$; 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.85-1.04 (m, 4H), 1.41 (s, 9H), 1.51-1.64 (m, 2H), 1.69-1.87 (m, 4H), 3.26 (d, $J=6.32$ Hz, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.92 (d, $J=6.57$ Hz, 2H), 6.57 (s, 1H), 6.68 (dt, $J=8.34, 2.53$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J=8.59$ Hz, 1H), 7.13-7.18 (m, 1H), 7.20-7.28 (m, 1H)。

[1733] 步骤C:2-(((1r,4r)-4-(((3-氟苯基)(4-甲氧基苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸的制备

[1734] 标题化合物由1-碘-4-甲氧基苯和2-(((1r,4r)-4-((3-氟苯基-氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸叔丁酯使用类似于在实施例1.21中所述的方法得到,其为白色固体。LCMS $m/z=446.5[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ_{ppm} 0.86 (t, $J=10.11Hz$, 4H), 1.39 (s, 2H), 1.54-1.62 (m, 2H), 1.64-1.74 (m, 2H), 3.23 (d, $J=6.32Hz$, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.89 (d, $J=6.19Hz$, 2H), 3.94 (s, 2H), 6.91-6.98 (m, 2H), 6.99-7.07 (m, 2H), 7.17-7.26 (m, 3H), 7.36 (dt, $J=8.18, 6.88Hz$, 1H), 12.52 (bs, 1H)。

[1735] 实施例1.46:2-(((1r,4r)-4-(((4-氯苯基)(3-氟苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸(化合物56)的制备

[1736] 标题化合物由1-氯-4-碘苯和2-(((1r,4r)-4-((3-氟苯基-氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸叔丁酯使用类似于在实施例1.21中所述的方法得到,其为白色固体。LCMS $m/z=450.2[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ_{ppm} 0.77-0.98 (m, 4H), 1.34-1.42 (m, 1H), 1.42-1.52 (m, 1H), 1.53-1.63 (m, 2H), 1.63-1.75 (m, 2H), 3.23 (d, $J=6.44Hz$, 2H), 3.91 (d, $J=6.06Hz$, 2H), 3.94 (s, 2H), 7.04-7.14 (m, 2H), 7.23-7.28 (m, 1H), 7.29-7.36 (m, 2H), 7.36-7.42 (m, 1H), 7.42-7.49 (m, 2H), 12.52 (bs, 1H)。

[1737] 实施例1.47:2-(((1r,4r)-4-(((3-氟苯基)(4-氟苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸(化合物57)的制备

[1738] 标题化合物由1-氟-4-碘苯和2-(((1r,4r)-4-((3-氟苯基-氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸叔丁酯使用类似于在实施例1.21中所述的方法得到,其为白色固体。LCMS $m/z=434.4[M+H]^+$ 。

[1739] 实施例1.48:2-(((1r,4r)-4-(((3-氯苯基)(3-氟苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸(化合物58)的制备

[1740] 标题化合物由2-(((1r,4r)-4-((3-氟苯基氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸叔丁酯和1-氯-3-碘苯使用类似于在实施例1.21中所述的方法得到,其为白色固体。LCMS $m/z=450.2[M+H]^+$ 。

[1741] 实施例1.49:2-(((1r,4r)-4-(((3-氟苯基)(间甲苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸(化合物59)的制备

[1742] 标题化合物由2-(((1r,4r)-4-((3-氟苯基氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸叔丁酯和1-碘-3-甲基苯使用类似于在实施例1.21中所述的方法得到,其为白色固体。LCMS $m/z=430.5[M+H]^+$ 。

[1743] 实施例1.50:2-(((1r,4r)-4-(((4-氯-3-氟苯基)(3-氟苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸(化合物60)的制备

[1744] 标题化合物由2-(((1r,4r)-4-((3-氟苯基氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸叔丁酯和1-氯-2-氟-4-碘苯使用类似于在实施例1.21中所述的方法得到,其为白色固体。LCMS $m/z=468.5[M+H]^+$ 。

[1745] 实施例1.51:2-(((1r,4r)-4-(((3-氯-4-氟苯基)(3-氟苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸(化合物61)的制备

[1746] 标题化合物由2-(((1r,4r)-4-((3-氟苯基氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸叔丁酯和1-氯-2-氟-4-碘苯使用类似于在实施例1.21中所述的方法得到,其为白色固体。LCMS $m/z=468.5[M+H]^+$ 。

基) 乙酸叔丁酯和2-氯-1-氟-4-碘苯使用类似于在实施例1.21中所述的方法得到,其为白色固体。LCMS $m/z=468.4[M+H]^+$ 。

[1747] 实施例1.52:2-(((1r,4r)-4-((3-氟-4-甲基苯基)(3-氟苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸(化合物62)的制备

[1748] 标题化合物由2-(((1r,4r)-4-((3-氟苯基氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸叔丁酯和2-氟-4-碘-1-甲基苯使用类似于在实施例1.21中所述的方法得到,其为白色固体(17.4mg)。LCMS $m/z=448.2[M+H]^+$ 。

[1749] 实施例1.53:2-(((1r,4r)-4-((3,5-二氟苯基)(3-氟苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸(化合物64)的制备

[1750] 标题化合物由2-(((1r,4r)-4-((3-氟苯基氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸叔丁酯和1,3-二氟-5-碘苯使用类似于在实施例1.21中所述的方法得到,其为白色固体。LCMS $m/z=452.3[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.77-0.94 (m, 4H), 1.32-1.42 (m, $J=3.41$ Hz, 1H), 1.42-1.52 (m, 1H), 1.52-1.60 (m, 2H), 1.64-1.76 (m, 2H), 3.23 (d, $J=6.32$ Hz, 2H), 3.92 (d, $J=5.94$ Hz, 2H), 3.94 (s, 2H), 7.07-7.21 (m, 5H), 7.32 (dt, $J=10.36, 2.27$ Hz, 1H), 7.45 (td, $J=8.18, 6.76$ Hz, 1H), 12.53 (bs, 1H)。

[1751] 实施例1.54:2-(((1r,4r)-4-((3,4-二氟苯基)(3-氟苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸(化合物65)的制备

[1752] 标题化合物由2-(((1r,4r)-4-((3-氟苯基氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸叔丁酯和1,2-二氟-4-碘苯使用类似于在实施例1.21中所述的方法得到,其为白色固体。LCMS $m/z=452.1[M+H]^+$ 。

[1753] 实施例1.55:2-(((1r,4r)-4-((二(3-氟苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸(化合物66)的制备

[1754] 标题化合物由2-(((1r,4r)-4-((3-氟苯基氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸叔丁酯和1-氟-3-碘苯使用类似于在实施例1.21中所述的方法得到,其为白色固体。LCMS $m/z=434.4[M+H]^+$ 。

[1755] 实施例1.56:2-(((1r,4r)-4-((3-氟苯基)(3-甲氧基苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸(化合物67)的制备

[1756] 标题化合物由2-(((1r,4r)-4-((3-氟苯基氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸叔丁酯和1-碘-3-甲氧基苯使用类似于在实施例1.21中所述的方法得到,其为白色固体。LCMS $m/z=446.4[M+H]^+$ 。

[1757] 实施例1.57:2-(((1r,4r)-4-((3,5-二甲基苯基)(3-氟苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸(化合物68)的制备

[1758] 标题化合物由2-(((1r,4r)-4-((3-氟苯基氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸叔丁酯和1-碘-3,5-二甲基苯使用类似于在实施例1.21中所述的方法得到,其为白色固体。LCMS $m/z=444.7[M+H]^+$ 。

[1759] 实施例1.58:2-(((1r,4r)-4-((3-氟苯基)(对甲苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸(化合物69)的制备

[1760] 标题化合物由2-(((1r,4r)-4-((3-氟苯基氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸叔丁酯和1-碘-4-甲基苯使用类似于在实施例1.21中所述的方法得到,其为白色固

体。LCMS $m/z=430.3[M+H]^+$ 。

[1761] 实施例1.59:2-(((1r,4r)-4-((3-氟苯基)(6-氟吡啶-3-基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸(化合物70)的制备

[1762] 标题化合物由2-(((1r,4r)-4-((3-氟苯基氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸叔丁酯和5-氟-2-碘吡啶使用类似于在实施例1.21中所述的方法得到,其为白色固体。LCMS $m/z=435.3[M+H]^+$ 。

[1763] 实施例1.60:2-(((1r,4r)-4-((3-氟苯基)(5-甲基噻吩-2-基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸(化合物71)的制备

[1764] 标题化合物由2-(((1r,4r)-4-((3-氟苯基氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸叔丁酯和2-碘-5-甲基噻吩使用类似于在实施例1.21中所述的方法得到,其为白色固体。LCMS $m/z=436.3[M+H]^+$ 。

[1765] 实施例1.61:2-(((1r,4r)-4-((4-乙氧基苯基)(3-氟苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸(化合物72)的制备

[1766] 标题化合物由2-(((1r,4r)-4-((3-氟苯基氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸叔丁酯和1-乙氧基-4-碘苯使用类似于在实施例1.21中所述的方法得到,其为白色固体。LCMS $m/z=460.5[M+H]^+$ 。

[1767] 实施例1.62:2-(((1r,4r)-4-((3-氟苯基)(3-(三氟甲氧基)苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸(化合物73)的制备

[1768] 标题化合物由2-(((1r,4r)-4-((3-氟苯基氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸叔丁酯和1-碘-3-(三氟甲氧基)苯使用类似于在实施例1.21中所述的方法得到,其为白色固体。LCMS $m/z=500.5[M+H]^+$ 。

[1769] 实施例1.63:2-(((1r,4r)-4-((3-氟苯基)(吡啶-3-基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸(化合物74)的制备

[1770] 标题化合物由2-(((1r,4r)-4-((3-氟苯基氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸叔丁酯和3-碘吡啶使用类似于在实施例1.21中所述的方法得到,其为白色固体。LCMS $m/z=417.4[M+H]^+$ 。

[1771] 实施例1.64:2-(((1r,4r)-4-((3-氟苯基)(吡嗪-2-基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸(化合物75)的制备

[1772] 标题化合物由2-(((1r,4r)-4-((3-氟苯基氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸叔丁酯和2-碘吡嗪使用类似于在实施例1.21中所述的方法得到,其为白色固体。LCMS $m/z=418.5[M+H]^+$ 。

[1773] 实施例1.65:2-(((1r,4r)-4-((4-氯苯基)(4-氟苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸(化合物76)的制备

[1774] 步骤A:4-氟-2-(((1r,4r)-4-(羟基甲基)环己基)苯基氨基甲酸甲酯)的制备将异氰酸4-氟苯酯(4.75g,34.7mmol)、(1r,4r)-环己烷-1,4-二基二甲醇(5.0g,34.7mmol)和吡啶(3.93mL,48.5mmol)在 CH_2Cl_2 (30mL)中溶解。将反应混合物在室温搅拌过夜。在除去溶剂后,将残留物经硅胶柱色谱法纯化以产生标题化合物,其为白色固体(4.92g)。LCMS $m/z=282.4[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz,DMSO- d_6) δ ppm 0.81-1.07(m,4H),1.25-1.38(m,1H),1.49-1.64(m,1H),1.72-1.82(m,4H),3.19-3.24(m,2H),3.89(d,J=6.57Hz,2H),4.34(t,J=

5.31Hz, 1H), 7.06-7.15 (m, 2H), 7.46 (dd, J=8.97, 4.93Hz, 2H), 9.61 (s, 1H)。

[1775] 步骤B: 2-(((1r, 4r)-4-((4-氟苯基氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸叔丁酯的制备

[1776] 在0℃向4-氟-2-((1r, 4r)-4-(羟基甲基)环己基)苯基氨基甲酸甲酯(2.0g, 7.11mmol)和乙酸铈(II)二聚体(0.157g, 0.355mmol)在CH₂Cl₂(10mL)中的溶液中经加入漏斗缓慢加入预先在CH₂Cl₂(5mL)中溶解的2-二重氨基乙酸叔丁酯(1.084mL, 7.82mmol)。将反应混合物在0℃搅拌1小时并在室温再搅拌1小时。在除去溶剂后,将残留物经硅胶柱色谱法纯化以产生标题化合物,其为黄褐色固体(1.9g)。LCMS m/z=340.4[M-叔丁基+H]⁺, 396.2[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.97 (d, J=10.36Hz, 4H), 1.42 (s, 9H), 1.44-1.53 (m, 1H), 1.54-1.64 (m, 1H), 1.72-1.82 (m, 4H), 3.26 (d, J=6.32Hz, 2H), 3.90 (d, J=6.57Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 7.06-7.15 (m, 2H), 7.46 (dd, J=8.84, 4.93Hz, 2H), 9.61 (s, 1H)。

[1777] 步骤C: 2-(((1r, 4r)-4-(((4-氯苯基)(4-氟苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸的制备

[1778] 标题化合物由2-(((1r, 4r)-4-((4-氟苯基氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸叔丁酯和1-氯-4-碘苯使用类似于在实施例1.21中所述的方法得到,其为白色固体。LCMS m/z=450.1[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.78-0.94 (m, 4H), 1.33-1.52 (m, J=29.68Hz, 2H), 1.53-1.62 (m, 2H), 1.64-1.74 (m, 2H), 3.23 (d, J=6.32Hz, 2H), 3.89 (d, J=6.06Hz, 2H), 3.93 (s, 2H), 7.17-7.27 (m, 2H), 7.27-7.39 (m, 4H), 7.39-7.50 (m, 2H), 12.51 (bs, 1H)。

[1779] 实施例1.66: 2-(((1r, 4r)-4-(((4-氟苯基)(5-甲基噻吩-2-基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸(化合物77)的制备

[1780] 标题化合物由2-(((1r, 4r)-4-((4-氟苯基氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸叔丁酯和2-碘-5-甲基噻吩使用类似于在实施例1.21中所述的方法得到,其为白色固体。LCMS m/z=436.4[M+H]⁺。

[1781] 实施例1.67: 2-(((1r, 4r)-4-(((3-氯苯基)(4-氟苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸(化合物78)的制备

[1782] 标题化合物由2-(((1r, 4r)-4-((4-氟苯基氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸叔丁酯和1-氯-3-碘苯使用类似于在实施例1.21中所述的方法得到,其为白色固体。LCMS m/z=450.0[M+H]⁺。

[1783] 实施例1.68: 2-(((1r, 4r)-4-(((4-氟苯基)(吡啶-3-基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸(化合物79)的制备

[1784] 标题化合物由2-(((1r, 4r)-4-((4-氟苯基氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸叔丁酯和3-碘吡啶使用类似于在实施例1.21中所述的方法得到,其为白色固体。LCMS m/z=417.3[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.79-0.94 (m, J=10.57, 10.57, 10.57Hz, 4H), 1.31-1.43 (m, 1H), 1.42-1.52 (m, 1H), 1.52-1.63 (m, 2H), 1.64-1.78 (m, 2H), 3.23 (d, J=6.44Hz, 2H), 3.92 (d, J=5.94Hz, 2H), 3.95 (s, 2H), 7.20-7.30 (m, 2H), 7.39-7.46 (m, 2H), 7.49 (dd, J=8.27, 4.86Hz, 1H), 7.77-7.84 (m, 1H), 8.46 (dd, J=4.86, 1.45Hz, 1H), 8.62 (d, J=2.15Hz, 1H)。

[1785] 实施例1.69: 2-(((1r, 4r)-4-(((4-乙氧基苯基)(4-氟苯基)氨基甲酰基氧基)甲

基)环己基)甲氧基)乙酸(化合物80)的制备

[1786] 标题化合物由2-(((1r,4r)-4-((4-氟苯基氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸叔丁酯和1-乙氧基-4-碘苯使用类似于在实施例1.21中所述的方法得到,其为白色固体。LCMS $m/z=460.3[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.79-0.94 (m, 4H), 1.31 (t, $J=6.95$ Hz, 3H), 1.34-1.50 (m, 2H), 1.51-1.64 (m, 2H), 1.64-1.76 (m, 2H), 3.23 (d, $J=6.44$ Hz, 2H), 3.86 (d, $J=6.19$ Hz, 2H), 3.94 (s, 2H), 4.00 (q, $J=6.95$ Hz, 2H), 6.85-6.95 (m, 2H), 7.11-7.25 (m, 4H), 7.28-7.36 (m, 2H), 12.53 (s, 1H)。

[1787] 实施例1.70:2-(((1r,4r)-4-((4-氟苯基)(4-(三氟甲氧基)苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸(化合物81)的制备

[1788] 标题化合物由2-(((1r,4r)-4-((4-氟苯基氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸叔丁酯和1-碘-4-(三氟甲氧基)苯使用类似于在实施例1.21中所述的方法得到,其为白色固体。LCMS $m/z=500.5[M+H]^+$ 。

[1789] 实施例1.71:2-(((1r,4r)-4-((4-氟苯基)(间甲苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸(化合物82)的制备

[1790] 标题化合物由2-(((1r,4r)-4-((4-氟苯基氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸叔丁酯和1-碘-3-甲基苯使用类似于在实施例1.21中所述的方法得到,其为白色固体。LCMS $m/z=430.5[M+H]^+$ 。

[1791] 实施例1.72:2-(((1r,4r)-4-((二(4-氟苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸(化合物83)的制备

[1792] 标题化合物由2-(((1r,4r)-4-((4-氟苯基氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸叔丁酯和1-氟-4-碘苯使用类似于在实施例1.21中所述的方法得到,其为白色固体。LCMS $m/z=434.5[M+H]^+$ 。

[1793] 实施例1.73:2-(((1r,4r)-4-((苯基氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸(化合物29)的制备

[1794] 将2-(((1r,4r)-4-((苯基氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸叔丁酯(20.0mg, 0.053mmol)在HCl(4M在二噁烷中)(397 μ L, 1.590mmol)中溶解。将反应混合物在室温搅拌过夜。除去溶剂并将残留物经制备性LCMS纯化以产生标题化合物,其为白色固体(9.2mg)。LCMS $m/z=322.4[M+H]^+$ 。

[1795] 实施例1.74:2-(((1r,4r)-4-((3-氯-5-氟苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸(化合物46)的制备

[1796] 标题化合物由1-溴-3-氯-5-氟苯使用类似于在实施例1.18中所述的方法得到,其为浅棕色油状物。LCMS $m/z=450.2[M+H]^+$ 。

[1797] 实施例1.75:2-(((1r,4r)-4-((苯基(吡啶-2-基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸(化合物63)的制备

[1798] 标题化合物由N-苯基吡啶-2-胺使用类似于在实施例1.18(步骤B和C)中所述的方法得到,其为无色油状物。LCMS $m/z=399.2[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.77-0.93 (m, 4H), 1.32-1.41 (m, 1H), 1.41-1.49 (m, $J=3.28$ Hz, 1H), 1.50-1.63 (m, $J=7.20$ Hz, 2H), 1.62-1.77 (m, $J=7.33$ Hz, 2H), 3.22 (d, $J=6.32$ Hz, 2H), 3.92 (d, $J=6.06$ Hz, 2H), 3.94 (s, 2H), 7.19-7.29 (m, 4H), 7.33-7.41 (m, 2H), 7.60 (d, $J=8.21$ Hz, 1H), 7.83-

7.91 (m, 1H), 8.31-8.38 (m, 1H)。

[1799] 实施例1.76: 2-(((1r, 4r)-4-((5-甲基噻唑-2-基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸(化合物97)的制备

[1800] 步骤A: 2-碘-5-甲基噻唑的制备

[1801] 将5-甲基噻唑(179 μ L, 2.017mmol)在THF(5mL)中溶解。将溶液在无水冰浴/丙酮浴(-70 $^{\circ}$ C)中冷却并经注射器缓慢加入LDA(1.8M在庚烷/THF/乙基苯中, 1233 μ L, 2.219mmol)。将反应混合物在-70 $^{\circ}$ C搅拌30分钟。经注射器缓慢加入预先在THF(2mL)中溶解的碘(614mg, 2.420mmol)。将反应混合物温热至室温, 搅拌1小时, 并用H₂O(5mL)淬灭。将混合物用H₂O(20mL)和EtOAc(20mL)萃取。将水层再用EtOAc(20mL)萃取。干燥合并的有机层, 浓缩并将残留物经硅胶柱色谱法纯化以提供标题化合物, 其为浅棕色油状物(61mg)。LCMS m/z=226.1[M+H]⁺。

[1802] 步骤B: 2-(((1r, 4r)-4-((5-甲基噻唑-2-基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸的制备

[1803] 标题化合物由2-碘-5-甲基噻唑和2-(((1r, 4r)-4-((苯基氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸叔丁酯使用类似于在实施例1.21中所述的方法得到, 其为浅棕色油状物。LCMS m/z=419.5[M+H]⁺。

[1804] 实施例1.77: 2-(((1r, 4r)-4-((3-氟苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸钠的制备

[1805] 标题化合物的钠盐由3-氟-N-苯基苯胺使用类似于在实施例1.19中所述的方法得到, 其为白色固体。LCMS m/z=416.5[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.71-0.93(m, 4H), 1.34(bs, 1H), 1.44(bs, 1H), 1.54-1.57(m, 2H), 1.65-1.69(m, 2H), 3.15(d, J=6.57Hz, 2H), 3.44(s, 2H), 3.90(d, J=5.94 Hz, 2H), 7.02-7.11(m, 2H), 7.22(dt, J=10.67, 2.24Hz, 1H), 7.25-7.33(m, 3H), 7.34-7.44(m, 3H)。

[1806] 实施例1.78: 2-(((1r, 4r)-4-((3,3-二苯基脲基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸(化合物2)的制备

[1807] 步骤A: 2-(((1r, 4r)-4-((叔丁氧基羰基氨基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸叔丁酯的制备

[1808] 将冷却的((1r, 4r)-4-(羟基甲基)环己基)甲基氨基甲酸叔丁酯(2.0g, 8.22mmol)在THF(30mL)中的溶液用NaH(60%于矿物油中的分散体, 1.315g, 32.9mmol)处理。将所得的混悬液在室温搅拌1小时, 然后加入2-溴乙酸叔丁酯(1.822mL, 12.33mmol)。将反应混合物在微波中加热至60 $^{\circ}$ C且保持1小时, 然后在室温搅拌过夜。加入额外的2-溴乙酸叔丁酯(975 μ L)并将反应混合物加热至60 $^{\circ}$ C且搅拌2小时。将反应混合物用水淬灭并用DCM萃取。将合并的DCM萃取物用水洗涤; 经MgSO₄干燥并浓缩。将所得的残留物经制备性LCMS纯化以提供标题化合物, 其为白色固体(0.250g)。LCMS m/z=380.4[M+Na]⁺; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.78-0.96(m, 4H), 1.29(bs, 1H), 1.39(s, 9H), 1.44(s, 9H), 1.66-1.79(m, 4H), 2.78(t, J=6.32Hz, 2H), 3.26(d, J=6.32Hz, 2H), 3.94(s, 2H), 6.80(t, J=5.68Hz, 1H)。

[1809] 步骤B: 2-(((1r, 4r)-4-(氨基甲基)环己基)甲氧基)乙酸的制备

[1810] 在室温将2-(((1r, 4r)-4-((叔丁氧基羰基氨基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸叔丁

酯(61mg, 0.171mmol)用4.0M HCl在二噁烷(5.00mL, 165mmol)中的溶液处理1小时,接着在60°C加热45分钟。蒸发溶剂并将所得的残留物用DCM洗涤三次并浓缩以产生标题化合物,其为灰白色固体(40mg),其无需进一步纯化。LCMS $m/z=202.4[M+H]^+$ 。

[1811] 步骤C:2-(((1r,4r)-4-((3,3-二苯基脲基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸的制备

[1812] 将2-(((1r,4r)-4-(氨基甲基)环己基)甲氧基)乙酸(39.1mg, 0.194mmol)在THF(2mL)中的溶液用叔丁醇钾(0.583mL, 0.583mmol)处理。加入二苯基氨基甲酰氯(45mg, 0.194mmol)并将所得的溶液在室温搅拌45分钟。将反应混合物用水淬灭。将水层减压浓缩。将残留物经制备性LCMS纯化。收集适当的馏分。在除去溶剂后,将残留物在MeOH(2.0mL)中溶解并向该混合物中加入0.5M甲醇钠在MeOH中的溶液(0.388mL, 0.194mmol)。将溶液在室温搅拌1小时。在除去溶剂后,将残留物在最小量的1:1的H₂O/该溶液中溶解,冷冻并冻干以提供标题化合物(32mg)。LCMS $m/z=397.3[M+H]^+$; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ_{ppm} 0.69-0.87(m, 4H), 1.25-1.43(m, 2H), 1.53-1.70(m, 4H), 2.83(t, J=6.19Hz, 2H), 3.18(d, J=6.32Hz, 2H), 3.89(s, 2H), 5.88(t, J=5.68Hz, 1H), 7.05-7.14(m, 6H), 7.28(t, J=7.83Hz, 4H)。

[1813] 实施例1.79:2-(((1r,4r)-4-((3-二苯基脲基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸(化合物1)的制备

[1814] 将2-(((1r,4r)-4-(氨基甲基)环己基)甲氧基)乙酸(20.0mg, 0.099mmol)在DMF中的溶液用TEA(0.021mL, 0.149mmol)处理,接着用(异氰酰亚甲基)二苯(0.019mL, 0.099mmol)处理;将所得的溶液在室温搅拌1.0小时。停止反应并将反应混合物经制备性LCMS纯化以提供标题化合物,其为白色固体(9.0mg)。LCMS $m/z=411.4[M+H]^+$; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ_{ppm} 0.80-0.97(m, 4H), 1.27(bs, 1H), 1.47(bs, 1H), 1.66-1.79(m, 4H), 2.89(t, J=6.06Hz, 2H), 3.27(d, J=6.32Hz, 2H), 3.98(s, 2H), 5.89(d, J=8.34Hz, 1H), 5.96(t, J=5.68Hz, 1H), 6.80(d, J=8.59Hz, 1H), 7.21-7.29(m, 6H), 7.31-7.37(m, 4H), 12.57(bs, 1H)。

[1815] 实施例1.80:2-(((1r,4r)-4-((3-(3-甲氧基苯基)-3-苯基脲基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸的制备

[1816] 步骤A:3-甲氧基苯基(苯基)氨基甲酰氯的制备

[1817] 向冷却的3-甲氧基-N-苯基苯胺(100.0mg, 0.502mmol)和吡啶(0.102mL, 1.267mmol)在DCM(500mL)中的溶液中加入三光气(120.0mg, 0.406mmol)。将溶液温热至室温并搅拌过夜。蒸发有机溶剂。将残留物在乙酸乙酯溶解,用水、盐水洗涤,经MgSO₄干燥并浓缩以提供标题化合物(105.0mg)。LCMS $m/z=261.9[M+H]^+$; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ_{ppm} 3.79(s, 3H), 6.90-7.31(m, 3H), 7.32-7.52(m, 4H), 7.52-7.70(m, 2H)。

[1818] 步骤B:2-(((1r,4r)-4-((叔丁氧基羰基氨基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸叔丁酯的制备

[1819] 向((1r,4r)-4-(羟基甲基)环己基)甲基氨基甲酸叔丁酯(1.0g, 4.11mmol)和乙酸铈(II)(0.091g, 0.205mmol)在二氯甲烷(10mL)中的溶液中逐滴加入2-二重氨基乙酸叔丁酯(0.584g, 4.11mmol)在二氯甲烷(10mL)中的溶液。将所得的溶液在室温搅拌过夜。将反应混合物用水淬灭;接着将有机层用水(两次)和盐水洗涤;经MgSO₄干燥并浓缩。将残留物经

制备性LCMS纯化以提供标题化合物,其为白色固体(571mg)。LCMS $m/z=380.4[M+Na]^+$; 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.78-0.97 (m, 4H), 1.29 (bs, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.44 (s, 9H), 1.66-1.79 (m, 4H), 2.78 (t, $J=6.32$ Hz, 2H), 3.26 (d, $J=6.32$ Hz, 2H), 3.94 (s, 2H), 6.80 (t, $J=5.68$ Hz, 1H)。

[1820] 步骤C: 2-(((1r, 4r)-4-(氨基甲基)环己基)甲氧基)乙酸叔丁酯的制备

[1821] 将2-(((1r, 4r)-4-(叔丁氧基羰基氨基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸叔丁酯(61.0mg; 0.171mmol)用HCl(4.0M在二噁烷中, 3.0mL)处理并在室温搅拌1小时。将混合物浓缩以提供标题化合物,其无需进一步纯化。LCMS $m/z=258.4[M+H]^+$ 。

[1822] 步骤D: 2-(((1r, 4r)-4-(3-(3-甲氧基苯基)-3-苯基脲基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸(化合物17)的制备

[1823] 向在5mL微波反应小瓶中的2-(((1r, 4r)-4-(氨基甲基)环己基)甲氧基)乙酸叔丁酯(25.3mg, .098mmol)中加入DCM(1.0mL)和TEA(0.036mL, 0.262 mmol)。将溶液短时间搅拌然后分三批加入3-甲氧基苯基(苯基)氨基甲酰氯(17.0mg, 0.065mmol)。将所得的溶液在微波辐射下在80°C加热2小时。将反应混合物浓缩并在60°C将残留物用HCl(4.0M在二噁烷中, 3mL)处理1小时。将混合物浓缩并将残留物经制备性LCMS纯化以提供标题化合物,其为白色固体(8.0mg)。LCMS $m/z=427.4[M+H]^+$; 1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.68-0.88 (m, 4H), 1.25-1.43 (m, 2H), 1.54-1.70 (m, 4H), 2.83 (t, $J=6.19$ Hz, 2H), 3.17 (d, $J=6.57$ Hz, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.89 (s, 2H), 5.96 (t, $J=5.81$ Hz, 1H), 6.63 (dd, $J=7.83, 1.52$ Hz, 1H), 6.68 (t, $J=2.15$ Hz, 1H), 6.72 (dd, $J=8.21, 2.40$ Hz, 1H), 7.06-7.13 (m, 3H), 7.19 (t, $J=8.08$ Hz, 1H), 7.27 (t, $J=7.71$ Hz, 2H), 12.50 (bs, 1H)。

[1824] 实施例1.81: 2-(((1r, 4r)-4-(3,3-二-对甲苯基脲基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸(化合物15)的制备

[1825] 标题化合物由二-对甲苯基氨基甲酰氯和2-(((1r, 4r)-4-(氨基甲基)环己基)甲氧基)乙酸叔丁酯使用类似于在实施例1.80, 步骤D中所述的方法得到,其为白色固体。LCMS $m/z=425.3[M+H]^+$; 1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.66-0.88 (m, 4H), 1.23-1.43 (m, 2H), 1.52-1.72 (m, 4H), 2.20 (s, 6H), 2.81 (t, $J=6.32$ Hz, 2H), 3.17 (d, $J=6.32$ Hz, 2H), 3.89 (s, 2H), 5.76 (t, $J=5.81$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J=8.34$ Hz, 4H), 7.07 (d, $J=8.08$ Hz, 4H), 12.50 (bs, 1H)。

[1826] 实施例1.82: 2-(((1r, 4r)-4-(3,3-二-间甲苯基脲基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸(化合物16)的制备

[1827] 标题化合物由二-间甲苯基氨基甲酰氯和2-(((1r, 4r)-4-(氨基甲基)环己基)甲氧基)乙酸叔丁酯使用类似于在实施例1.80, 步骤D中所述的方法得到,其为白色固体。LCMS $m/z=425.3[M+H]^+$ 。

[1828] 实施例1.83: 2-(((1r, 4r)-4-(3-(4-甲氧基苯基)-3-苯基脲基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸(化合物18)的制备

[1829] 标题化合物由4-甲氧基苯基(苯基)氨基甲酰氯和2-(((1r, 4r)-4-(氨基甲基)环己基)甲氧基)乙酸叔丁酯使用类似于在实施例1.80, 步骤D中所述的方法得到,其为白色固体。LCMS $m/z=427.4[M+H]^+$ 。 1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.66-0.87 (m, 4H), 1.23-1.43 (m, 2H), 1.51-1.70 (m, 4H), 2.81 (t, $J=6.19$ Hz, 2H), 3.17 (d, $J=6.32$ Hz, 2H), 3.68 (s, 3H),

3.89 (s, 2H), 5.77 (t, $J=5.68\text{Hz}$, 1H), 6.88 (d, $J=8.84\text{Hz}$, 2H), 7.00-7.10 (m, 5H), 7.22 (t, $J=7.83\text{Hz}$, 2H), 12.50 (bs, 1H)。

[1830] 实施例1.84:2-(((1r,4r)-4-((3-(4-甲氧基-2-甲基苯基)-3-苯基脲基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸(化合物19)的制备

[1831] 标题化合物由4-甲氧基-2-甲基苯基(苯基)氨基甲酰氯和2-(((1r,4r)-4-(氨基甲基)环己基)甲氧基)乙酸叔丁酯使用类似于在实施例1.80,步骤D中所述的方法得到,其为白色固体。LCMS $m/z=441.3[M+H]^+$ 。

[1832] 实施例1.85:2-(((1r,4r)-4-((3-苯基-3-(3-(三氟甲基)苯基)脲基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸(化合物20)的制备

[1833] 标题化合物由苯基(3-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰氯和2-(((1r,4r)-4-(氨基甲基)环己基)甲氧基)乙酸叔丁酯使用类似于在实施例1.80,步骤D中所述的方法得到,其为白色固体。LCMS $m/z=465.3[M+H]^+$ 。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ_{ppm} 0.68-0.87 (m, 4H), 1.26-1.43 (m, 2H), 1.54-1.71 (m, 4H), 2.84 (t, $J=6.19\text{Hz}$, 2H), 3.18 (d, $J=6.32\text{Hz}$, 2H), 3.89 (s, 2H), 6.23 (t, $J=5.68\text{Hz}$, 1H), 7.16 (d, $J=7.58\text{Hz}$, 2H), 7.21-7.27 (m, 2H), 7.33-7.49 (m, 5H), 12.50 (bs, 1H)。

[1834] 实施例1.86:2-(((1r,4r)-4-((3-(3-氟苯基)-3-苯基脲基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸(化合物3)的制备

[1835] 步骤A:3-氟-N-苯基苯胺的制备

[1836] 在配备有冷凝器的圆底烧瓶中加入N-苯基乙酰胺(1.0g, 7.40mmol)、氯化亚铜(I)(0.146g, 1.480mmol)、碳酸钾(1.329g, 9.62mmol)、1-溴-3-氟苯(1.942g, 11.10mmol)和二甲苯(5mL)。将混悬液加热至 180°C 并回流66小时。将混悬液过滤;且将滤液浓缩。将黑棕色残留物在乙醚中溶解;过滤;且将滤液浓缩。将黑棕色残留物在乙醇(10.00mL)中溶解,用氢氧化钾(1.909g, 34.0mmol)处理并回流2小时。将溶液倒入水(80mL)中并用DCM萃取。将合并的DCM萃取物用水洗涤(6X),经 MgSO_4 干燥并浓缩以得到标题化合物,其为黑棕色固体(0.669g,)。LCMS $m/z=188.2[M+H]^+$ 。

[1837] 步骤B:3-氟苯基(苯基)氨基甲酰氯的制备

[1838] 标题化合物由3-氟-N-苯基苯胺使用类似于在实施例1.80,步骤A中所述的方法得到,其为棕色油状物。LCMS $m/z=250.2[M+H]^+$ 。

[1839] 步骤C:2-(((1r,4r)-4-((3-(3-氟苯基)-3-苯基脲基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸(化合物3)的制备

[1840] 标题化合物由3-氟苯基(苯基)氨基甲酰氯和2-(((1r,4r)-4-(氨基甲基)环己基)甲氧基)乙酸叔丁酯使用类似于在实施例1.80,步骤D中所述的方法得到,其为白色固体。LCMS $m/z=415.5[M+H]^+$; $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ_{ppm} 0.78-0.97 (m, 4H), 0.89-0.96 (m, 2H), 1.34-1.54 (m, 2H), 1.64-1.80 (m, 4H), 2.93 (t, $J=6.25\text{Hz}$, 2H), 3.27 (d, $J=6.44\text{Hz}$, 2H), 3.98 (s, 2H), 6.12 (t, $J=5.81\text{Hz}$, 1H), 6.91 (ddd, $J=8.08, 1.96, 0.82\text{Hz}$, 1H), 6.96-7.05 (m, 2H), 7.22 (dd, $J=8.46, 1.14\text{Hz}$, 2H), 7.26-7.39 (m, 2H), 7.43 (t, $J=7.83\text{Hz}$, 2H), 12.55 (bs, 1H)。

[1841] 实施例1.87:2-(((1r,4r)-4-((3-(3-氯苯基)-3-苯基脲基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸(化合物6)的制备

[1842] 向2-(((1r,4r)-4-(氨基甲基)环己基)甲氧基)乙酸(24.96mg,0.124mmol)在THF(1.5mL)中的溶液中加入叔丁醇钾(50.6mg,0.451mmol)。将溶液短时间搅拌然后加入3-氯苯基(苯基)氨基甲酰氯(30mg,0.113mmol)。将所得的溶液在室温搅拌1小时。将反应混合物用水淬灭。将水层真空浓缩。将残留物经制备性LCMS纯化以提供标题化合物,其为白色固体(5.0mg)。LCMS $m/z = 431.3[M+H]^+$ 。

[1843] 实施例1.88:2-(((1r,4r)-4-((3-(4-氟苯基)-3-苯基脲基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸(化合物8)的制备

[1844] 标题化合物由4-氟苯基(苯基)氨基甲酰氯和2-(((1r,4r)-4-(氨基甲基)环己基)甲氧基)乙酸使用类似于在实施例1.87中所述的方法得到,其为白色固体。LCMS $m/z = 415.5[M+H]^+$; 1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ_{ppm} 0.66-0.88 (m,4H),1.24-1.43 (m,2H),1.54-1.71 (m,4H),2.83 (t,J=6.25Hz,2H),3.18 (d,J=6.44Hz,2H),3.88 (s,2H),5.88 (t,J=5.75Hz,1H),7.06-7.17 (m,7H),7.28 (t,J=7.77Hz,2H),12.41 (bs,1H)。

[1845] 实施例1.89:2-(((1r,4r)-4-((3-(2-氟苯基)-3-苯基脲基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸(化合物10)的制备

[1846] 标题化合物由2-氟苯基(苯基)氨基甲酰氯和2-(((1r,4r)-4-(氨基甲基)环己基)甲氧基)乙酸使用类似于在实施例1.87中所述的方法得到,其为白色固体。LCMS $m/z = 415.5[M+H]^+$ 。

[1847] 实施例1.90:2-(((1r,4r)-4-((3-(4-氯苯基)-3-苯基脲基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸(化合物11)的制备

[1848] 标题化合物由4-氯苯基(苯基)氨基甲酰氯和2-(((1r,4r)-4-(氨基甲基)环己基)甲氧基)乙酸使用类似于在实施例1.87中所述的方法得到,其为白色固体。LCMS $m/z = 431.2[M+H]^+$; 1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ_{ppm} 0.77-1.01 (m,4H),1.34-1.55 (m,2H),1.63-1.85 (m,4H),2.92 (t,J=5.87Hz,2H),3.28 (d,J=6.44Hz,2H),3.98 (s,2H),5.88 (t,J=5.75Hz,1H),7.13-7.29 (m,5H),7.36-7.45 (m,4H)。

[1849] 实施例1.91:2-(((1r,4r)-4-((3-苯基-3-间甲苯基脲基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸(化合物12)的制备

[1850] 标题化合物由苯基(间甲苯基)氨基甲酰氯和2-(((1r,4r)-4-(氨基甲基)环己基)甲氧基)乙酸使用类似于在实施例1.87中所述的方法得到,其为白色固体。LCMS $m/z = 411.5[M+H]^+$; 1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ_{ppm} 0.77-0.98 (m,4H),1.34-1.54 (m,2H),1.63-1.81 (m,4H),2.29 (s,3H),2.93 (t,J=6.32Hz,2H),3.28 (d,J=6.44Hz,2H),3.98 (s,2H),5.89 (t,J=5.81Hz,1H),6.98 (d,J=7.96Hz,1H),7.05 (d,J=8.21Hz,2H),7.13-7.22 (m,3H),7.27 (t,J=7.71Hz,1H),7.33-7.39 (m,2H),12.51 (bs,1H)。

[1851] 实施例1.92:2-(((1r,4r)-4-((3-苯基-3-对甲苯基脲基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸(化合物13)的制备

[1852] 标题化合物由苯基(对甲苯基)氨基甲酰氯和2-(((1r,4r)-4-(氨基甲基)环己基)甲氧基)乙酸使用类似于在实施例1.87中所述的方法得到,其为白色固体。LCMS $m/z = 411.5[M+H]^+$ 。

[1853] 实施例1.93:2-(((1r,4r)-4-((3-(3,5-二氟苯基)-3-苯基脲基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸(化合物44)的制备

[1854] 步骤A:3,5-二氟-N-苯基苯胺的制备

[1855] 在5mL微波反应小瓶中加入苯胺(0.298g,3.20mmol)和1,3-二氟-5-碘苯(0.768g,3.20mmol)在甲苯(3mL)中的溶液。将KOH(0.323g,5.76mmol)在水(650 μ L)中的溶液和N,N,N-三甲基十六烷-1-溴化铵(N,N,N-trimethylhexadecan-1-aminium bromide)(6.30mg,0.017mmol)在搅拌的同时加入至小瓶中。在反应混合物温热至90 $^{\circ}$ C后,加入二[三(叔丁基膦)钯[0](0.016g,0.032mmol)并将反应混合物在150 $^{\circ}$ C搅拌4小时然后在160 $^{\circ}$ C搅拌2小时。将混合物用水和盐水稀释,并用甲苯萃取。接着将甲苯萃取物用水洗涤,经MgSO₄干燥并浓缩。将残留物经快速柱色谱法(flash column chromatography)纯化以提供标题化合物,其为棕色油状物(0.132g)。LCMS m/z=206.2[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 6.54(tt, J=9.35, 2.27Hz, 1H), 6.63(dd, J=10.48, 2.15Hz, 2H), 7.01(dt, J=14.65, 1.14Hz, 1H), 7.17(dd, J=8.59, 1.01Hz, 2H), 7.34(t, J=7.83Hz, 2H), 8.69(s, 1H)。

[1856] 步骤B:3,5-二氟苯基(苯基)氨基甲酰氯的制备

[1857] 标题化合物由3,5-二氟-N-苯基苯胺使用类似于在实施例1.80,步骤A中所述的方法得到,其为棕色油状物。LCMS m/z=268.7[M+H]⁺。

[1858] 步骤C:2-(((1r,4r)-4-((3-(3,5-二氟苯基)-3-苯基脲基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸(化合物44)的制备

[1859] 标题化合物由3,5-二氟苯基(苯基)氨基甲酰氯和2-(((1r,4r)-4-(氨基甲基)环己基)甲氧基)乙酸叔丁酯使用类似于在实施例1.80,步骤D中所述的方法得到,其为白色固体。LCMS m/z=433.4[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.77-0.97(m, 4H), 1.35-1.53(m, 2H), 1.62-1.79(m, 4H), 2.92(t, J=6.19Hz, 2H), 3.27(d, J=6.32Hz, 2H), 3.98(s, 2H), 6.32(t, J=5.56Hz, 1H), 6.76-6.84(m, 2H), 6.96-7.04(m, 1H), 7.26(d, J=7.33Hz, 2H), 7.33-7.40(m, 1H), 7.48(t, J=7.71Hz, 2H)。

[1860] 实施例1.94:2-(((1r,4r)-4-((3-(2,3-二氟苯基)-3-苯基脲基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸(化合物43)的制备

[1861] 标题化合物由2,3-二氟苯基(苯基)氨基甲酰氯和2-(((1r,4r)-4-(氨基甲基)环己基)甲氧基)乙酸叔丁酯使用类似于在实施例1.80,步骤D中所述的方法得到,其为白色固体。LCMS m/z=433.4[M+H]⁺。

[1862] 实施例1.95:2-(((1r,4r)-4-((3-(3-氯-2-氟苯基)-3-苯基脲基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸(化合物45)的制备

[1863] 标题化合物由3-氯-2-氟苯基(苯基)氨基甲酰氯和2-(((1r,4r)-4-(氨基甲基)环己基)甲氧基)乙酸叔丁酯使用类似于在实施例1.80,步骤D中所述的方法得到,其为白色固体。LCMS m/z=449.2[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.78-0.97(m, 4H), 1.34-1.53(m, 2H), 1.64-1.80(m, 4H), 2.92(t, J=5.94Hz, 2H), 3.27(d, J=6.32Hz, 2H), 3.98(s, 2H), 6.51(t, J=5.56Hz, 1H), 7.16-7.30(m, 5H), 7.38(t, J=7.20Hz, 2H), 7.50-7.56(m, 1H)。

[1864] 实施例1.96:2-(((1r,4r)-4-((3-(3-氯-5-氟苯基)-3-苯基脲基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸(化合物47)的制备

[1865] 标题化合物由3-氯-5-氟苯基(苯基)氨基甲酰氯和2-(((1r,4r)-4-(氨基甲基)环己基)甲氧基)乙酸叔丁酯使用类似于在实施例1.80,步骤D中所述的方法得到,其为白色

固体。LCMS $m/z=449.2[M+H]^+$ 。

[1866] 实施例1.97:2-(((1r,4r)-4-((3-(2-氟-3-甲氧基苯基)-3-苯基脲基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸(化合物53)的制备

[1867] 步骤A:2-氟-3-甲氧基-N-苯基苯胺的制备

[1868] 在反应小瓶中加入苯胺(0.200g,2.182mmol)、2-氟-1-碘-3-甲氧基苯(0.500g,1.984mmol)、 $Pd_2(dba)_3$ (0.091g,0.099mmol)、BINAP(0.185g,0.298 mmol)、NaOtBu(0.286g,2.98mmol)和甲苯(3mL)。将反应混合物在80℃搅拌过夜并用水淬灭。分离有机层并浓缩。将残留物经快速柱色谱法纯化以提供标题化合物,其为棕色油状物(0.313g)。LCMS $m/z=218.4[M+H]^+$; 1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ ppm 3.82(s,3H),6.73(ddd,J=10.93,8.15,1.64 Hz,1H),6.88-7.05(m,3H),7.15(d,J=7.33Hz,2H),7.25-7.31(m,2H),7.80(s,1H)。

[1869] 步骤B:2-氟-3-甲氧基苯基(苯基)氨基甲酰氯的制备

[1870] 标题化合物由2-氟-3-甲氧基-N-苯基苯胺使用类似于在实施例1.80,步骤A中所述的方法得到,其为棕色油状物。LCMS $m/z=280.5[M+H]^+$; 1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ ppm 3.98(s,3H),7.12-7.24(m,1H),7.33-7.53(m,6H),7.59(d,J=7.33Hz,1H)。

[1871] 步骤C:2-(((1r,4r)-4-((叔丁氧基羰基氨基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸乙酯的制备

[1872] 向((1r,4r)-4-(羟基甲基)环己基)甲基氨基甲酸叔丁酯(500mg,2.055 mmol)和乙酸铯(II)(45.4mg,0.103mmol)在DCM(5.0mL)中的溶液中逐滴加入2-二重氨基乙酸乙酯(0.213mL,2.055mmol)在DCM(10mL)中的溶液。将所得的溶液在室温搅拌过夜。将反应混合物用水淬灭;将有机层用水(两次)和盐水洗涤,经 $MgSO_4$ 干燥并浓缩。将残留物经制备性LCMS纯化以提供标题化合物,其为白色固体。(244mg)。LCMS $m/z=330.2[M+H]^+$; 1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ ppm 0.78-0.97(m,4H),1.22(t,J=7.07Hz,3H),1.29(bs,1H),1.39(s,9H),1.48(bs,1H),1.66-1.79(m,4H),2.78(t,J=6.32Hz,2H),3.28(d,J=6.57Hz,2H),4.07(s,2H),4.13(q,J=7.07Hz,2H),6.81(t,J=5.81 Hz,1H)。

[1873] 步骤D:2-(((1r,4r)-4-(氨基甲基)环己基)甲氧基)乙酸乙酯的制备

[1874] 在圆底烧瓶中将2-(((1r,4r)-4-((叔丁氧基羰基氨基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸乙酯(244mg,0.741mmol)用HCl(4.0M在二噁烷中,4.0mL)处理并将混合物在室温搅拌30分钟。将混合物减压浓缩并将残留物在真空烘箱中干燥过夜以得到标题化合物(110mg),其无需进一步纯化。LCMS $m/z=230.4[M+H]^+$ 。

[1875] 步骤E:2-(((1r,4r)-4-((3-(2-氟-3-甲氧基苯基)-3-苯基脲基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸(化合物53)的制备

[1876] 向在5mL微波反应小瓶中的2-(((1r,4r)-4-(氨基甲基)环己基)甲氧基)乙酸叔丁酯(36.9mg,0.161mmol)中加入DCM(1.0mL)和TEA(0.045mL,0.322mmol)。将溶液短时间搅拌并加入2-氟-3-甲氧基苯基(苯基)氨基甲酰氯(30.0mg,0.107mmol)。将反应混合物在微波辐射下在80℃加热并搅拌2小时。在除去溶剂后,将残留物用1.0M LiOH(2.145mL,2.145mmol)处理并将溶液在室温搅拌过夜。将反应混合物通过逐滴加入1M HCl酸化至pH为4并用乙酸乙酯萃取。在蒸发乙酸乙酯后,将残留物经制备性LCMS纯化以提供标题化合物,其为白色固体(22.8mg)。LCMS $m/z=445.3[M+H]^+$; 1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ ppm 0.79-1.02(m,4H),1.35-1.54(m,2H),1.66-1.81(m,4H),2.93(t,J=6.00Hz,2H),3.28(d,J=

6.32Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.98 (s, 2H), 6.18 (t, J=5.75Hz, 1H), 7.02-7.07 (m, 1H), 7.08-7.18 (m, 4H), 7.21-7.27 (m, 1H), 7.33 (t, J=7.83Hz, 2H)。

[1877] 实施例1.98: 2-(((1r, 4r)-4-((3-(4-氯-3-氟苯基)-3-苯基脲基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸(化合物52)的制备

[1878] 标题化合物由2-(((1r, 4r)-4-(氨基甲基)环己基)甲氧基)乙酸乙酯和4-氯-3-氟苯基(苯基)氨基甲酰氯使用类似于在实施例1.97, 步骤E中所述的方法得到, 其为白色固体。LCMS $m/z=449.2[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ_{ppm} 0.76-0.99 (m, 4H), 1.35-1.54 (m, 2H), 1.66-1.81 (m, 4H), 2.93 (t, J=6.25Hz, 2H), 3.27 (d, J=6.32Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 6.24 (t, J=5.68Hz, 1H), 6.91 (dd, J=9.98, 1.26Hz, 1H), 7.21-7.35 (m, 4H), 7.40-7.56 (m, 3H)。

[1879] 实施例1.99: 2-(((1r, 4r)-4-((3-(3, 4-二氟苯基)-3-苯基脲基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸(化合物54)的制备

[1880] 标题化合物由2-(((1r, 4r)-4-(氨基甲基)环己基)甲氧基)乙酸乙酯和3, 4-二氟苯基(苯基)氨基甲酰氯使用类似于在实施例1.97, 步骤E中所述的方法得到, 其为白色固体。LCMS $m/z=433.4[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ_{ppm} 0.76-0.98 (m, 4H), 1.35-1.53 (m, 2H), 1.64-1.80 (m, 4H), 2.92 (t, J=6.13 Hz, 2H), 3.28 (d, J=6.44Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 6.12 (t, J=5.68Hz, 1H), 6.96 (d, J=4.17Hz, 1H), 7.20-7.37 (m, 4H), 7.38-7.45 (m, 3H)。

[1881] 实施例1.100: 2-(((1r, 4r)-4-((二苯甲基(甲基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸(化合物86)的制备

[1882] 向2-(((1r, 4r)-4-(羟基甲基)环己基)甲氧基)乙酸叔丁酯(15mg, 0.058 mmol)在DCM(0.5mL)中的溶液中加入碳酸二(2, 5-二氧代吡咯烷-1-基)酯(15.62mg, 0.061mmol), 接着加入TEA(0.016mL, 0.116mmol)。将混悬液加热直到溶液变为澄清。然后将反应混合物在室温搅拌2小时, 接着在80℃搅拌2小时。将N-甲基-1, 1-二苯基甲胺(17.18mg, 0.087mmol)和TEA(0.016 mL, 0.116mmol)加入至反应混合物中并将所得的溶液在微波辐射下在60℃加热2小时。蒸发有机溶剂并将残留物经制备性LCMS纯化以提供中间体, 将其用4.0M HCl在二噁烷中的溶液在60℃处理1小时。蒸发酸溶液并将残留物经制备性LCMS纯化以提供标题化合物, 其为油状物(1.0mg)。LCMS $m/z=426.3[M+H]^+$ 。

[1883] 实施例1.101: 2-(((1r, 4r)-4-((3-二苯甲基-1, 3-二甲基脲基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸(化合物87)的制备

[1884] 步骤A: 1-二苯甲基-3-(((1r, 4r)-4-(羟基甲基)环己基)甲基)-1, 3-二甲基脲的制备

[1885] 将((1r, 4r)-4-((甲基氨基)甲基)环己基)甲醇(40.7mg, 0.259mmol)在DCM(0.5mL)中的溶液用TEA(0.090mL, 0.647mmol)和二苯甲基(甲基)氨基甲酰氯(56mg, 0.216mmol)处理。将反应混合物在微波辐射下在80℃加热2小时。将反应混合物浓缩并将残留物经制备性LCMS纯化以提供标题化合物, 其为油状物(26mg)。LCMS $m/z=381.2[M+H]^+$ 。

[1886] 步骤B: 2-(((1r, 4r)-4-((3-二苯甲基-1, 3-二甲基脲基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸(化合物87)的制备

[1887] 向1-二苯甲基-3-(((1r, 4r)-4-(羟基甲基)环己基)甲基)-1, 3-二甲基脲(26 mg, 0.068mmol)和乙酸铯(II)(6.04mg, 0.014mmol)在二氯甲烷(2.0mL)中的溶液中逐滴加入2-

二重氨基乙酸乙酯 (9.36mg, 0.082mmol) 在DCM (2mL) 中的溶液。将反应混合物在室温搅拌4天。将混合物用DCM稀释, 分别用水 (五次)、1M HCl (两次)、饱和NaHCO₃ (两次) 和盐水 (两次) 洗涤。将合并的有机层经MgSO₄干燥并浓缩。向残留物中加入1.0M LiOH (2mL), 并将混合物在65℃搅拌2小时并用1.0M HCl酸化至pH为4。将混合物在乙酸乙酯中萃取, 接着将其蒸发并将残留物经制备性LCMS纯化以提供标题化合物, 其为油状物 (1.0mg)。LCMS m/z = 439.6 [M+H]⁺。

[1888] 实施例1.102: 2-(((1r, 4r)-4-((二苯甲基(丙基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸(化合物96)的制备

[1889] 向2-(((1r, 4r)-4-(羟基甲基)环己基)甲氧基)乙酸叔丁酯 (200mg, 0.774 mmol) 在DCM (2.0mL) 中的溶液中加入二(2,5-二氧代吡咯烷-1-基)盐酸盐 (397mg, 1.548mmol) 和TEA (0.324mL, 2.322mmol)。将反应混合物在微波辐射下在80℃加热2小时。加入N-二苯甲基丙-1-胺 (174mg, 0.774mmol) 并将所得的溶液再次在微波辐射下在60℃加热1小时。将反应混合物浓缩并将残留物经快速柱色谱法纯化以提供210mg叔丁酯中间体, 将其中的102 mg用HCl (4.0M在二噁烷中, 1.161mL, 4.64mmol) 在室温处理3小时。将反应混合物浓缩并将所得的残留物经制备性LCMS纯化以提供标题化合物, 其为油状物 (17.8mg)。LCMS m/z = 454.4 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.54 (t, J = 7.39Hz, 3H), 0.82-1.05 (m, 6H), 1.44 (bs, 2H), 1.56-1.78 (m, 4H), 3.17 (t, J = 7.96Hz, 2H), 3.26 (d, J = 6.32Hz, 2H), 3.87 (d, J = 5.81Hz, 2H), 3.97 (s, 2H), 6.43 (bs, 1H), 7.18 (d, J = 7.20Hz, 4H), 7.29-7.43 (m, 6H)。

[1890] 实施例1.103: 2-(((1r, 4r)-4-(((3-氟苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸钠的制备

[1891] 步骤A: 3-氟-N-苯基苯胺的制备

[1892] 在3升配备有机械搅拌的三颈烧瓶中将含有叔丁醇钠 (130g, 1.35mol) 的3-氟苯胺 (75g, 675mmol)、溴苯 (73mL, 690mmol) 和[1,1'-二(二苯基膦基)-二茂铁]二氯化钪(II)二氯甲烷加合物 (15g, 18mmol) 在无水甲苯 (1.3L) 中的溶液在105℃加热3小时。然后将反应混合物冷却至80℃, 然后通过逐渐将反应混合物倒入至冰水 (1L) 中淬灭。除去水层, 然后用额外体积的甲苯 (300 mL) 萃取。合并有机萃取物, 用盐水淋洗, 经MgSO₄干燥, 并经过硅藻土填料 (1.3kg), 用甲苯洗脱。除去溶剂以得到黑色琥珀状油 (86g)。LCMS m/z (%) = 188.0 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 6.45 (t, J = 8.5Hz, 1H), 6.62-6.66 (m, 2H), 6.87 (t, J = 7.2Hz, 1H), 6.98 (d, J = 7.6Hz, 2H), 7.05 (q, J = 7.5Hz, 1H), 7.17 (t, J = 8.6Hz, 2H)。

[1893] 步骤B: 3-氟苯基(苯基)氨基甲酰氯的制备

[1894] 在氮气下将含有3-氟-N-苯基苯胺 (86g, 460mmol) 在1.2L二氯甲烷中的溶液的3升三颈机械搅拌的烧瓶在冰浴中冷却至0℃, 然后加入三光气 (150 g, 505mmol)。逐滴加入吡啶 (52mL, 640mmol) 在二氯甲烷 (200mL) 中的溶液。在历时10分钟完成加入第一个10mL后, 最初的加入导致温度骤升至 (spike to) 25℃。停止加入, 并将反应混合物搅拌1小时同时冷却至5℃。再次以5 mL/min的速度开始加入吡啶溶液, 此时反应混合物温度保持在5-10℃。在完成加入 (约1小时) 后, 反应已接近完成, 并通过缓慢加入冰水 (500g) 淬灭。由淬灭导致的气体形成通过调节搅拌速度来控制, 同时分解作用很大程度上起到混合两种不相溶层的作用。气体流出物 (effluent) 经过20%氢氧化钠阱 (trap), 直到所有气体都停止放出 (约3小时)。除去水层, 然后用额外的300mL 二氯甲烷萃取。合并有机萃取物, 经MgSO₄干燥, 并除去

溶剂。干净的产物容易地分离为粘稠的粉红色油状物,其在用晶体种晶后逐渐形成淡粉红色固体。LCMS m/z (%) = 250.0 [M+H]⁺; ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 7.00-7.07 (m, 1H), 7.10 (d, J=9.6Hz, 1H), 7.15 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.35 (d, J=7.7Hz, 2H), 7.35-7.41 (m, 2H), 7.42-7.48 (m, 2H)。

[1895] 步骤C: 4-(二甲基氨基)-1-((3-氟苯基)(苯基)氨基甲酰基)吡啶鎓氯化物的制备

[1896] 在机械搅拌的2升三颈烧瓶中向3-氟苯基(苯基)氨基甲酰氯(62.4g, 250 mmol)在乙腈(500mL)中的溶液中加入4-二甲基氨基吡啶(30.5g, 250mmol)在500mL乙腈中的溶液。当开始结晶时将烧瓶稍微温热,然后再次冷却至环境温度。将所得的混悬液搅拌过夜,在冰浴中冷却至10℃并过滤,用冷的乙腈(100mL)淋洗以提供标题化合物,其为精细的白色固体(88.27g)。LCMS m/z = 336.4 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 3.29 (s, 6H), 6.92 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.11 (t, J=8.6Hz, 1H), 7.16 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.21 (d, J=9.5Hz, 1H), 7.33-7.38 (m, 3H), 7.41-7.47 (m, 3H), 8.37 (d, J=8.1Hz, 2H)。

[1897] 步骤D: ((1r, 4r)-4-(羟基甲基)环己基)甲基-3-氟苯基(苯基)氨基甲酸酯的制备

[1898] 将4-(二甲基氨基)-1-((3-氟苯基)(苯基)氨基甲酰基)-吡啶鎓氯化物(88.25 g, 237mmol)、(1r, 4r)-环己烷-1,4-二基二甲醇(137g, 950mmol)和4-二甲基氨基吡啶(29.0g, 237mmol)在乙腈(1L)中的混悬液在53℃加热18小时。在冷却后,除去溶剂,并将残留物吸收在乙酸异丙酯(500mL)和1N HCl(500mL)中,加热以混悬所有固体,然后经玻璃纤维滤纸过滤以除去不溶的二氨基甲酸酯杂质。弃去水性滤液,并将有机滤液用额外的500mL 1N HCl洗涤,接着用水(5x 500mL)洗涤。将庚烷(100mL)加入至有机相中,将其进一步用水(2x 500mL)和盐水(100mL)洗涤,经MgSO₄干燥,并浓缩至干燥。将残留物吸收在乙酸异丙酯(100mL)中并加入庚烷(300mL)。晶体历时1小时逐渐形成,形成白色沉淀物,将其经过滤收集,用25%乙酸异丙酯/庚烷(100mL)淋洗。将滤液浓缩至干燥,并将热的残留物吸收在25%乙酸异丙酯/庚烷(100 mL)中并趁热过滤。当滤液冷却时,更多的固体沉淀,将其经过滤收集并与第一批合并。所述的物质仍含有约5%二-氨基甲酸酯副产物,其不容易经过滤除去。然后将固体吸收在二氯甲烷(200mL)中并在1.6kg硅胶上进行堵塞过滤(plug filtration),将残余的二-氨基甲酸酯用二氯甲烷洗脱,并将产物用20%乙酸乙酯/二氯甲烷洗脱以提供标题化合物,其为白色固体(71g)。LCMS m/z = 358.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 0.91-0.98 (m, 4H), 1.35-1.44 (m, 1H), 1.54-1.60 (m, 1H), 1.68-1.73 (m, 2H), 1.79-1.83 (m, 2H), 3.45 (d, J=6.4Hz, 2H), 4.01 (d, J=6.4Hz, 2H), 6.91 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.04 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.22-7.30 (m, 4H), 7.38 (t, J=7.8Hz, 2H)。

[1899] 步骤E: 2-(((1r, 4r)-4-(((3-氟苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸乙酯的制备

[1900] 在250mL配备有搅拌子、热电偶、冷却浴、额外的漏斗和氮气入口的三颈反应器中加入3-氟苯基(苯基)氨基甲酸((1r, 4r)-4-(羟基甲基)环己基)甲基酯(8g, 22.38mmol)。将其在二氯甲烷(150mL)中溶解。将混合物冷却并在4℃在异丙醇/冰浴中搅拌均匀。加入二乙酰氧基铯(0.5g, 1.12mmol)。在反应完成后,将重氨基乙酸乙酯(3.69g, 32.34mmol)在二氯甲烷(30mL)中溶解并在温度保持在低于10℃的同时加入至反应混合物中。在加入后,将反应混合物温热至30℃并接着对反应混合物进行LCMS。根据LCMS,加入重氨基乙酸乙酯(0.63g, 5.52mmol),接着在25℃分开加入更多的在二氯甲烷(15mL)中溶解的重氨基乙酸

乙酯 (0.710g, 6.22mmol)。将反应混合物在30℃搅拌直到LCMS显示起始物质完全消耗。将反应混合物用水 (100mL) 稀释并将混合物经硅藻土垫 (35g) 过滤以除去催化剂。然后分离有机层并经硫酸镁 (15g) 干燥并过滤。除去溶剂以提供标题化合物, 其为油状物 (9.9g), 其仍含有少量的重氨基乙酸乙酯且无需进一步纯化即可使用。LCMS $m/z=444.5$ $[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ_{ppm} 0.82-0.96 (m, 4H), 1.22 (t, $J=7.07$ Hz, 3H), 1.27 (t, $J=7.14$ Hz, 1H), 1.37-1.53 (m, 2H), 1.57-1.78 (m, 4H), 3.26 (d, $J=6.32$ Hz, 2H), 3.94 (d, $J=6.06$ Hz, 2H), 4.06 (s, 2H), 4.14 (q, $J=7.07$ Hz, 3H), 4.23 (q, $J=7.07$ Hz, 1H), 7.05-7.11 (m, 2H), 7.24 (dt, $J=10.64$, 2.26Hz, 1H), 7.28-7.35 (m, 3H), 7.36-7.45 (m, 3H)。

[1901] 步骤F: 2-(((1r, 4r)-4-((3-氟苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸的制备

[1902] 在500mL配有搅拌子、热电偶、加热油浴、额外的漏斗和氮气入口的三颈反应器中加入2-(((1r, 4r)-4-((3-氟苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸乙酯 (9.9g, 22.32mmol), 将其在乙腈 (150mL) 中溶解。向该混合物中加入溴化锂 (19.58g, 225.00mmol)。在加入完成后, 加入三乙胺 (6.84g, 67.6mmol) 并将反应混合物在70℃加热。接着对反应混合物进行 LCMS。根据LCMS, 起始物质在2小时内消耗完。除去溶剂并将反应混合物用水 (200mL) 稀释并用盐酸 (3M, 7.8mL) 变为酸性。将沉淀的固体过滤并将湿固体在乙酸异丙酯 (200mL) 中溶解。将乙酸异丙酯层经硫酸镁 (15g) 干燥, 过滤并除去溶剂。将残留物在真空烘箱中干燥以提供标题化合物 (9.2g)。LCMS $m/z=416.4$ $[M+H]^+$; NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ_{ppm} 0.81-0.96 (m, 4H), 1.36-1.53 (m, 2H), 1.55-1.77 (m, 4H), 3.25 (d, $J=6.44$ Hz, 2H), 3.93 (d, $J=5.94$ Hz, 2H), 3.97 (s, 2H), 7.05-7.13 (m, 2H), 7.24 (dt, $J=10.64$, 2.26Hz, 1H), 7.28-7.36 (m, 3H), 7.37-7.46 (m, 3H), 12.53 (bs, 1H)

[1903] 步骤G: 2-(((1r, 4r)-4-((3-氟苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸钠盐的制备

[1904] 在500mL配有搅拌子、热电偶、加热油浴、额外的漏斗和氮气入口的三颈反应器中加入2-(((1r, 4r)-4-((3-氟苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸 (9.2g, 22.83mmol) 和2-丙醇 (100mL)。将反应混合物在30℃ (浴温度) 加热, 直到所有的酸完全溶解。在温度保持在约25℃的同时向橙色溶液中缓慢加入氢氧化钠 (1M, 22mL, 22mmol)。将钠盐分离为晶体。将稠的浆料在25℃搅拌2小时然后在冰水浴中冷却40分钟。将固体过滤并在真空烘箱在40℃干燥过夜直到除去大部分残留的2-丙醇以提供标题化合物 (7.4g)。LCMS $m/z=416.5$ $[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ_{ppm} 0.77-0.95 (m, 4H), 1.34-1.53 (m, 2H), 1.55-1.75 (m, 4H), 3.19 (d, $J=6.44$ Hz, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.93 (d, $J=5.94$ Hz, 2H), 7.05-7.13 (m, 2H), 7.24 (dt, $J=10.64$, 2.26Hz, 1H), 7.28-7.35 (m, 3H), 7.37-7.46 (m, 3H)。

[1905] 实施例1.104: 2-(((1r, 4r)-4-((3-氟苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸钠的制备

[1906] 向5.0g 3-氟苯基(苯基)氨基甲酸((1r, 4r)-4-(羟基甲基)环己基)甲酯中加入甲苯 (30mL)、50%NaOH (28mL)、四丁基溴化铵 (2.3g) 和溴乙酸叔丁酯 (10.3mL)。将反应混合物在室温搅拌约7小时并经LC-MS监测以得到 2-(((1r, 4r)-4-((3-氟苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸叔丁酯。然后将混合物在50-60℃加热约4小时并经

LC-MS监测以得到 2-(((1r,4r)-4-((3-氟苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸(化合物23)。然后将混合物用12N HCl酸化并分离各相。将有机层浓缩并将残留物在异丙醇(20mL)中混悬。之后,在50-60℃加入50%氢氧化钠(约1mL)和水(4mL)。将混合物在40-50℃搅拌1小时然后冷却至室温。将混合物过滤并用异丙醇(10mL)洗涤。将固体在50℃减压干燥以得到标题化合物(4.0g,66%)。LCMS $m/z=416.5[M-Na+H]^+$ 。

[1907] 实施例1.105:4-氯-N-苯基苯胺的制备

[1908] 方法1.

[1909] 在氮气下将含有叔丁醇钠(38.4g,400mmol)的4-氯苯胺(25.5g,200 mmol)、溴苯(31.4g,200mmol)和[1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钡(II)二氯甲烷加合物(4.9g,6.0mmol)在无水甲苯(500mL)中的溶液回流90分钟。将反应混合物冷却直到开始固化,然后加入水(400mL),并除去水层。将有机层用盐水淋洗,经MgSO₄干燥,并经过硅胶填料,用甲苯洗脱。除去溶剂以得到淡红色琥珀状固体(35.3g)。LCMS $m/z=204.4[M+H]^+$; ¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ_{ppm} 7.00(t,J=7.6Hz,1H),7.04(d,J=8.8Hz,2H),7.10(d,J=7.6Hz,2H),7.24(d,J=8.6Hz,2H),7.31(t,J=7.7Hz,2H)。

[1910] 方法2.

[1911] 在氮气下将含有叔丁醇钠(38.4g,400mmol)的4-溴氯苯(38.3g,200 mmol)、苯胺(18.6g,200mmol)和[1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钡(II)二氯甲烷加合物(4.9g,6.0mmol)在无水甲苯(500mL)中的溶液回流90分钟。将反应混合物冷却直到开始固化,然后加入水(400mL),并除去水层。将有机层用盐水淋洗,经MgSO₄干燥,并经过硅胶填料,用甲苯洗脱。除去溶剂以得到淡红色琥珀状固体(37.2g)。LCMS $m/z=204.4[M+H]^+$; ¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ_{ppm} 7.00(t,J=7.6Hz,1H),7.04(d,J=8.8Hz,2H),7.10(d,J=7.6Hz,2H),7.24(d,J=8.6Hz,2H),7.31(t,J=7.7Hz,2H)。

[1912] 实施例1.106:2-(((1r,4r)-4-((4-氯苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸钠的制备

[1913] 方法1.

[1914] 步骤A:4-氯苯基(苯基)氨基甲酸((1r,4r)-4-(羟基甲基)环己基)甲酯的制备

[1915] 将4-氯-N-苯基苯胺(15.0g,73.6mmol)、磷酸三钾(细粉,4.69g,22.1 mmol)、N,N'-羰基二咪唑(13.14g,81mmol)和乙腈(75mL)加入至500-mL配备有机机械搅拌器和冷凝器的夹套式四颈圆柱状反应烧瓶中。将反应混合物在65℃在氮气下加热并经HPLC监测。在约2.5小时后,HPLC显示>98%转化为中间体N-(4-氯苯基)-N-苯基-1H-咪唑-1-甲酰胺。在约5.5小时后,在65℃将(1r,4r)-环己烷-1,4-二基二甲醇(37.2g,258mmol)在乙腈(150mL)中的溶液历时20分钟加入至反应混合物中。将所得的混合物在65℃加热过夜。HPLC显示约98%转化为所需产物。将混合物过滤,并将滤饼用乙腈(2×25mL)淋洗。将滤液减压浓缩(40℃,32托),收集124.125g馏出物。将残留物用水(50mL)稀释并将该混合物减压浓缩(40℃,32torr)且收集35.184g馏出物。将残留物用水(50mL)稀释并将所得的混合物搅拌过夜以得到白色糊状物。将混合物过滤,并将滤饼用25%乙腈/水(2×75mL)淋洗。将固体在真空烘箱中干燥以得到白色固体(22.271g);经HPLC峰面积显示94.8%的纯度。LCMS $m/z=374.3[M+H]^+$; ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ_{ppm} 0.77-0.93(m,4H) 1.23(dd,J=6.22,3.51Hz,1H) 1.47(dd,J=6.32,2.91Hz,1H) 1.56-1.76(m,4H) 3.20(t,J=5.78Hz,2H) 3.92(d,J=6.13Hz,

2H) 4.33 (t, J=5.31Hz, 1 H) 7.28-7.35 (m, 5H) 7.38-7.47 (m, 4H)。

[1916] 步骤B: 2-(((1r, 4r)-4-((4-氯苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸钠的制备

[1917] 在配备有架空(overhead)搅拌器的1L3颈烧瓶中加入4-氯苯基(苯基)氨基甲酸((1r, 4r)-4-(羟基甲基)环己基)甲酯(30g)、TBAB(7.8g)和甲苯(180mL)并将混合物在室温搅拌。向该混合物中加入50%NaOH(180mL),接着加入溴乙酸叔丁酯(17.8mL)。将混合物在室温搅拌7小时。然后将混合物在50-60°C加热4小时。然后将混合物用浓HCl(300mL)中和。将混合物过滤并将所得的滤液分离为两相。将水层用甲苯(80mL)萃取。将合并的有机层用水洗涤并蒸发溶剂。将残留物用异丙醇(150mL)共沸(azeotrope)以除去残余的甲苯。加入异丙醇(150mL)以溶解残留物并向该溶液中加入12.5%NaOH溶液(17mL)使得pH为7-8。将所得的沉淀物经过滤收集并在55-60°C将滤饼在水/丙酮(280mL; 1:1)中溶解。将溶液过滤并将滤液用丙酮(320mL)稀释且在室温搅拌过夜。将所得的浆料冷却至0-5°C然后过滤。将滤饼在乙腈(400 mL)中混悬,在室温搅拌16小时然后过滤。将滤饼在60-70°C减压干燥以得到预期的产物(21.1g);经HPLC峰面积显示>99%的纯度。LCMS m/z=432.3 [M-Na+H]⁺。

[1918] 方法2。

[1919] 步骤A: 4-氯苯基(苯基)氨基甲酸((1r, 4r)-4-(羟基甲基)环己基)甲酯的制备

[1920] 在配备有架空搅拌器、夹套温度控制和氮气气氛的50升玻璃衬里(glass-lined)的反应器中加入(1r, 4r)-环己烷-1, 4-二基二甲醇(3.97kg)和乙腈(12.71kg)。将反应器中的内容物在130rpm搅拌并加热至63°C且保持1.2小时以实现溶解。将混合物冷却至<40°C然后过滤。将滤液在坛(carboy)中保存。将4-氯-N-苯基苯胺(1.60kg)、K₃PO₄(0.50kg)、CDI(1.41kg)和乙腈(6.29 kg)加入至配备有架空搅拌器、夹套温度控制和氮气气氛的50升玻璃衬里的反应器中。将反应器中的内容物在130rpm搅拌并加热至65°C至70°C且保持3小时,之后经HPLC峰面积显示,4-氯-N-苯基苯胺转化为N-(4-氯苯基)-N-苯基-1H-咪唑-1-甲酰胺的转化率为98.0%。将反应混合物冷却至低于40°C并将早先制备的(1r, 4r)-环己烷-1, 4-二基二甲醇在乙腈中的溶液加入至混合物中。将反应器中的内容物在130rpm搅拌并在65至70°C加热19小时,之后经HPLC峰面积证实,N-(4-氯苯基)-N-苯基-1H-咪唑-1-甲酰胺转化为4-氯苯基(苯基)氨基甲酸((1r, 4r)-4-(羟基甲基)环己基)甲酯的转化率为98.0%。将反应器中的内容物过滤并将滤饼用乙腈(2.00kg)淋洗。将滤液转移回至反应器中,然后将大部分乙腈(18.48kg)在22°C在80mm Hg经真空蒸馏除去。将水(5.34kg)加入至反应器中然后将1.55kg水/乙腈混合物在29°C和70mm Hg经真空蒸馏除去。将水(5.34kg)加入至反应器中,产物在加入过程中沉淀出来。将所得的混合物在20°C至25°C搅拌13小时。将沉淀的产物过滤并用乙腈水溶液分两次(1.59kg乙腈在6.00kg水中的溶液)洗涤。将产物在≤60°C减压干燥(直到干燥失重为≤2wt%)以得到标题化合物,其为灰白色固体(2.29kg, 78%收率;经HPLC峰面积显示为97%纯度)。

[1921] 步骤B: 2-(((1r, 4r)-4-((4-氯苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸钠的制备

[1922] 将4-氯苯基(苯基)氨基甲酸((1r, 4r)-4-(羟基甲基)环己基)甲酯(1.70kg)、四丁基溴化铵(0.44kg)和甲苯(7.36kg)加入至配备有架空搅拌器、夹套温度控制和氮气气氛的50升玻璃衬里的反应器中。将混合物在20°C搅拌1小时。向所得的溶液中加入50wt%氢氧化

钠水溶液 (15.34kg) 并将夹套温度设置为 10℃。然后足够缓慢地加入溴乙酸叔丁酯 (1.33kg), 以维持搅拌的反应混合物在 5-15℃, 同时反应器夹套冷却。将混合物在 5-15℃ 搅拌 8.1 小时。经 HPLC 峰面积显示, 4-氯苯基 (苯基) 氨基甲酸 ((1r, 4r)-4-(羟基甲基) 环己基) 甲酯转化为 2-(((1r, 4r)-4-((4-氯苯基) (苯基) 氨基甲酰基氧基) 甲基) 环己基) 甲氧基) 乙酸叔丁酯的转化率为 >90.0%。将反应器中的内容物在 50-60℃ 加热 7.2 小时。经 HPLC 峰面积显示, (((1r, 4r)-4-((4-氯苯基) (苯基) 氨基甲酰基氧基) 甲基) 环己基) 甲氧基) 乙酸叔丁酯转化为 2-(((1r, 4r)-4-((4-氯苯基) (苯基) 氨基甲酰基氧基) 甲基) 环己基) 甲氧基) 乙酸的转化率为 >90.0%。然后将反应器中的内容物冷却至 15℃ 并浓缩, 将浓盐酸 (18.87kg) 以足够缓慢的速率加入至混合物中以维持内部温度 <50℃。将混合物过滤以除去反应器中的固体氯化钠。将滤液分离为两相并除去有机相。将水层用甲苯 (4.55kg) 萃取。合并有机相并将混合物在 30℃ 和 40mm Hg 蒸馏以除去大部分甲苯。然后, 将 IPA (6.75kg) 加入至反应器中并将所得的溶液在 28℃ 和 40mm Hg 蒸馏以除去溶剂 (5.05kg)。将 IPA (6.68kg) 第二次加入至反应器中并将所得的混合物在 37℃ 和 40mm Hg 真空蒸馏以除去溶剂 (4.98kg)。然后, 将 IPA (6.77kg) 第三次加入至反应器中并将反应器中的内容物加热至 40℃。将氢氧化钠 (12.5%, 0.87kg) 加入至反应器中。所得的混合物 pH 为 7。将混合物在 155rpm 在 40℃ 搅动 2 小时。将产物沉淀, 并将固体过滤。将滤饼用 IPA (3.01kg) 洗涤。将滤饼使用丙酮 (6.27kg) 和水 (7.95kg) 转移至反应器中并将混合物在 59℃ 加热 3 小时。将所得的混合物经烧结玻璃过滤器过滤并将滤液转移至反应器中。加入丙酮 (15.82kg) 并将混合物在 20℃ 搅拌 66 小时。将反应器中的内容物再在 0℃ 搅拌 2 小时, 过滤并将滤饼用丙酮 (3.2kg) 洗涤。然后将滤饼在乙腈 (17.79 kg) 的辅助下转移回至反应器中。将反应器中的内容物在 100rpm 和 20℃ 搅拌 18.5 小时。将浆料过滤并将滤饼用两份乙腈 (总计 10.26kg) 洗涤。将固体在 65℃ 至 70℃ 减压干燥 27 小时, 然后经 1.18mm 目筛过筛。将产物再在 ≤ 70℃ 减压干燥以达到乙腈水平 ≤ 2000ppm, 以得到标题化合物, 其为白色至灰白色固体 (0.65kg, 32% 收率; 经 HPLC 峰面积显示为 98.8% 纯度)。

[1923] 实施例 1.107: 2-(((1r, 4r)-4-((4-氯苯基) (苯基) 氨基甲酰基氧基) 甲基) 环己基) 甲氧基) 乙酸钠水合物的制备

[1924] 将 2-(((1r, 4r)-4-((4-氯苯基) (苯基) 氨基甲酰基氧基) 甲基) 环己基) 甲氧基) 乙酸钠在 40℃ 在水中浆化 3 天, 然后过滤以得到标题化合物, 其为固体。标题化合物的 TGA 热解曲线 (图 12) 显示失重为约 13%, 表明化合物为水合物。水合物的 PXRD 图在图 13 中显示。

[1925] 实施例 1.108: 2-(((1r, 4r)-4-((3-氟苯基) (苯基) 氨基甲酰基氧基) 甲基) 环己基) 甲氧基) 乙酸钠水合物的制备

[1926] 将粗制 2-(((1r, 4r)-4-((3-氟苯基) (苯基) 氨基甲酰基氧基) 甲基) 环己基) 甲氧基) 乙酸钠 (0.422g) 在水 (10 体积) 中混悬并加热至 85℃ (浴)。2-(((1r, 4r)-4-((3-氟苯基) (苯基) 氨基甲酰基氧基) 甲基) 环己基) 甲氧基) 乙酸钠不溶解。加入乙醇 (8.5 体积) 并形成溶液。将溶液趁热过滤, 并将混悬液在室温搅拌 1 小时并过滤。将固体在真空烘箱中在 45℃ 干燥过夜。标题化合物的 TGA 热解曲线 (图 14) 显示失重为约 4.3%, 表明化合物为一水合物。PXRD 图在图 15 中显示。

[1927] 实施例 1.109: 2-(((1r, 4r)-4-((3-氟苯基) (苯基) 氨基甲酰基氧基) 甲基) 环己基) 甲氧基) 乙酸镁溶剂化物的制备

[1928] 在室温将Mg(OAc)₂(水溶液, 2.13M)加入至2-(((1r,4r)-4-((3-氟苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸在IPA(64.456mg/mL)中的溶液中以实现镁和2-(((1r,4r)-4-((3-氟苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸的比例为1:2。无沉淀出现,因此将溶液蒸发至干以产生晶状固体。标题化合物的TGA热解曲线(图16)显示失重为约18.9%,表明化合物为溶剂化物。溶剂化物的PXRD图在图17中显示。

[1929] 实施例1.110:2-(((1r,4r)-4-((3-氟苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸钾溶剂化物的制备

[1930] 在室温将碳酸钾(水溶液, 2.19M)加入至2-(((1r,4r)-4-((3-氟苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸在IPA(64.456mg/mL)中的溶液中以实现钾和2-(((1r,4r)-4-((3-氟苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸的比例为1:1。在约15分钟后形成沉淀,并将固体经过滤分离。标题化合物的TGA热解曲线(图18)显示在低于约93°C时失重为约2.0%,且在低于约177°C时进一步失重为约3.8%,表明化合物为溶剂化物。溶剂化物的PXRD图在图19中显示。

[1931] 实施例1.111:2-(((1r,4r)-4-((3-氟苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸钙溶剂化物的制备

[1932] 在室温将Ca(OAc)₂(水溶液, 2.13M)加入至2-(((1r,4r)-4-((3-氟苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸在IPA(64.456mg/mL)中的溶液中以实现钙和2-(((1r,4r)-4-((3-氟苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸的比例为1:2。立即形成白色沉淀。将固体经过滤分离。标题化合物的TGA热解曲线(图20)显示失重为约8.2%,表明化合物为溶剂化物。溶剂化物的PXRD图在图21中显示。

[1933] 实施例1.112:2-(2-((1r,4r)-4-((4-氯苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酰氨基)乙磺酸(化合物99)的制备

[1934] 方法1.

[1935] 将2-(((1r,4r)-4-((4-氯苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸(0.30g, 0.695mmol)在SOCl₂(5.0mL, 68.5mmol)中溶解(观察到鼓泡)。将反应混合物加热至回流并搅拌2小时,然后浓缩并减压干燥过夜。一边温和加热,一边将所得的4-氯苯基(苯基)氨基甲酸((1r,4r)-4-((2-氯-2-氧代乙氧基)甲基)环己基)甲酯在THF(2mL)中溶解。向该溶液中加入2-氨基乙磺酸(0.113g, 0.903mmol)和氢氧化钠(0.038g, 0.938mmol)在水(0.6mL)中的溶液。将反应混合物在室温剧烈搅拌1小时。减压除去溶剂并将残留物在DMSO(3 mL)中溶解并过滤。将滤液经HPLC纯化以产生标题化合物,其为白色固体(70.1mg, 18.35%)。对于C₂₅H₃₁C₁N₂O₇S精确质量的计算值为:538.2,实测值:LCMS m/z = 539.2[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 0.78-0.97 (m, 4H) 1.37-1.52 (m, 2H) 1.52-1.62 (m, J = 7.83Hz, 2H) 1.67-1.77 (m, 2H) 2.54 (t, J = 6.44Hz, 2H) 3.21 (d, J = 6.32Hz, 2H) 3.37 (q, J = 5.81Hz, 2H) 3.76 (s, 2H) 3.90 (d, J = 6.06Hz, 2H) 7.22-7.34 (m, 5H) 7.35-7.48 (m, 4H) 7.91 (bs, 1H)。

[1936] 方法2.

[1937] 在环境温度向2-(((1r,4r)-4-((4-氯苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸钠(50mg, 0.11mmol)在DMF(5ml)和H₂O(2.5ml)中的溶液中加入1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-醇水合物(16.87mg, 0.11mmol),接着加入 2-氨基乙磺酸(13.79mg,

0.11mmol)。将反应混合物加热至120℃且保持10 小时。在冷却至室温后,将反应混合物倒入水中,用乙酸乙酯萃取,然后用 $MgSO_4$ 干燥。将有机层减压浓缩并将所得的残留物经HPLC纯化以得到标题化合物,其为白色固体(12mg)。对于 $C_{25}H_{31}ClN_2O_7S$ 精确质量的计算值为:538.2,实测值:LCMS $m/z=539.3[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.73-1.85 (m, 4H), 1.35-1.41 (m, 2H), 1.50-1.52 (m, 2H), 1.65-1.69 (m, 2H), 2.50 (m, 2H), 3.15 (d, $J=6.4$ Hz, 2H), 3.36 (m, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.89 (d, $J=6.2$ Hz, 2H), 7.12-7.25 (m, 5H), 7.27-7.49 (m, 4H), 7.85 (br, 1H)。

[1938] 实施例1.113:2-((1r,4r)-4-((4-氯苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸(化合物100)的制备

[1939] 将2-((1r,4r)-4-((4-氯苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸(0.30g, 0.695mmol)在 $SOCl_2$ (5.0mL, 68.5mmol)中溶解(观察到鼓泡)。将反应混合物加热至回流并搅拌2小时,然后浓缩并减压干燥过夜。一边温和加热,一边将所得的4-氯苯基(苯基)氨基甲酸((1r,4r)-4-((2-氯-2-氧代乙氧基)甲基)环己基)甲酯在THF(2mL)中溶解。向所得的溶液中加入甘氨酸(0.052g, 0.688mmol)和氢氧化钠(0.030g, 0.757mmol)在水(0.6mL)中的溶液。将反应混合物在室温剧烈搅拌1小时。减压除去溶剂并将残留物在DMSO(3 mL)中溶解并过滤。将滤液经HPLC纯化以产生标题化合物,其为白色固体(20.0mg, 5.88%)。对于 $C_{25}H_{29}ClN_2O_6$ 精确质量的计算值为:488.2,实测值:LCMS $m/z=489.2[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.80-0.97 (m, 4H) 1.40-1.53 (m, 2H) 1.55-1.63 (m, 2H) 1.69-1.80 (m, 2H) 3.25 (d, $J=6.57$ Hz, 2H) 3.78 (d, $J=6.06$ Hz, 2H) 3.84 (s, 2H) 3.90 (d, $J=6.06$ Hz, 2H) 7.22-7.33 (m, 5H) 7.34-7.46 (m, 4H) 7.80 (bs, $J=5.81, 5.81$ Hz, 1H)。

[1940] 实施例1.114:2-((1r,4r)-4-((4-氯苯基)(4-羟基苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸(化合物98)的制备

[1941] 步骤A:叔丁基(4-碘苯氧基)二甲基甲硅烷的制备

[1942] 将4-碘苯酚(1.0g, 4.55mmol)在二氯甲烷(5mL)中溶解。加入叔丁基二甲基甲硅烷基氯(0.685g, 4.55mmol)和咪唑(0.309g, 4.55mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜。将反应混合物在水(30mL)和二氯甲烷(30mL)间分配。除去有机层并将水层用二氯甲烷(30mL)萃取。合并有机层,干燥并浓缩,并将残留物经色谱法纯化(0-10%EtOAc/己烷)以得到标题化合物,其为浅黄色油状物(1.45g, 94%)。

[1943] 步骤B:2-((1r,4r)-4-((4-氯苯基氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸叔丁酯的制备

[1944] 将2-((1r,4r)-4-((羟基甲基)环己基)甲氧基)乙酸叔丁酯(2.4g, 9.29mmol)和异氰酸4-氯苯酯(1.712g, 11.15mmol)在二氯甲烷(20mL)中溶解。然后加入吡啶(1.503mL, 18.58mmol)。将反应混合物加热至回流并搅拌过夜。减压除去溶剂并将残留物经柱色谱法纯化(0-10%EtOAc/己烷)以产生标题化合物,其为浅黄色固体(1.45g, 36.4%)。

[1945] 步骤C:2-((1r,4r)-4-((4-氯苯基)(4-羟基苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸的制备

[1946] 将2-((1r,4r)-4-((4-氯苯基氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸叔丁酯(100mg, 0.243mmol)、叔丁基(4-碘苯氧基)二甲基甲硅烷(81mg, 0.243 mmol)、磷酸钾(103mg, 0.486mmol)、碘化亚铜(I)(23.12mg, 0.121mmol)和反式-1,2-二氨基环己烷(29.2

μL , 0.243mmol) 在二噁烷 (1.6mL) 中的溶液在 150 $^{\circ}\text{C}$ 在微波辐射下加热5小时。将反应混合物经 MgSO_4 填料过滤, 减压除去溶剂, 并将残留物经柱色谱法纯化 (0-10%EtOAc/己烷)。将纯化的物质在 HCl (4M在二噁烷中; 0.5mL) 中溶解并将混合物在室温搅拌过夜。减压除去溶剂并将标题化合物经制备性HPLC分离 (30-85%MeOH/ H_2O , 30分钟)。

[1947] 实施例1.115: 2-(((1r, 4r)-4-((4-氯苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸(化合物22)的制备

[1948] 在1L配有架空搅拌器的3颈烧瓶中加入4-氯苯基(苯基)氨基甲酸((1r, 4r)-4-(羟基甲基)环己基)甲酯 (30g)、TBAB (7.8g) 和甲苯 (150mL)。向所得的溶液中加入溴乙酸叔丁酯 (17.8mL)。在缓慢加入50%氢氧化钠 (180mL) 之前将混合物冷却至5-10 $^{\circ}\text{C}$ 。将混合物在3-10 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌7小时, 在18-24 $^{\circ}\text{C}$ 静置过夜, 然后在45-50 $^{\circ}\text{C}$ 加热4小时。然后将混合物用浓HCl (约260mL) 酸化至pH为2。将混合物过滤并将滤液转移至分液漏斗中。分离各相并将水层再次用甲苯 (30mL) 萃取。将合并的甲苯层蒸发得到油状物。向油状物中加入25%丙酮水溶液 (90mL) 和12.5%氢氧化钠溶液 (14mL)。将所得的固体过滤并将滤饼由水 (60mL) 和丙酮 (300mL) 重结晶。将重结晶物质在水 (100 mL) 中混悬并加入2N HCl (30mL) 以使pH为3。将混合物搅拌过夜。将混悬液过滤并将滤饼重新在水 (150mL) 中混悬。将混合物搅拌并过滤, 且经滤饼在65 $^{\circ}\text{C}$ 在真空烘箱中干燥以得到标题化合物, 其为白色固体 (19.33g, HPLC纯度: 按重量计97.4%)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ_{ppm} 0.82-0.99 (m, 4H), 1.38-1.52 (m, 2H), 1.52-1.80 (m, 4H), 3.26 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 2H), 3.93 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 2H), 3.97 (s, 1H), 7.25-7.38 (m, 5H), 7.39-7.50 (m, 4H), 12.51 (bs, 1H)。

[1949] 用于直接cAMP测量的均相时间分辨荧光 (Homogeneous Time-Resolved Fluorescence, **HTRF**[®]) 测定

[1950] 使用用于直接cAMP测量的**HTRF**[®]测定和稳定转染有人类前列环素受体的重组体CHO-K1细胞筛选用作人类前列环素 (PGI₂) 受体激动剂的化合物 (Gabriel et al., ASSAY and Drug Development Technologies, 1:291-303, 2003)。CHO-K1细胞获自 **ATCC**[®] (Manassas, VA; 目录号CCL-61)。前列环素受体的激动剂在用于直接cAMP测量的**HTRF**[®]测定中检测, 其为增加cAMP浓度的化合物。**HTRF**[®]测定也用于确定前列环素受体激动剂的EC₅₀值。

[1951] 测定原理: **HTRF**[®]测定试剂盒购于Cisbio-US, Inc. (Bedford, MA; 目录号62AM4PEC)。由试剂盒支持的**HTRF**[®]测定是由CHO-K1细胞产生的内源性cAMP和用染料d2标记的示踪剂cAMP之间的竞争性免疫测定。示踪剂结合由用穴状化合物 (Cryptate) 标记的单克隆抗-cAMP抗体显现。特异性信号 (即荧光共振能量转移, FRET) 与标准品或样品中未标记的cAMP的浓度成反比。

[1952] 标准曲线: 根据试剂盒制造商的指示, 对测定中包括的标准品 (0.17至 712nM cAMP) 的荧光比率 (665nm/620nm) 进行计算, 并用于产生标准曲线。计算样品 (测试化合物或化合物缓冲液) 的荧光比率, 并用于通过参照cAMP 标准曲线推导各自的cAMP浓度。

[1953] 测定的设定: 基本上根据试剂盒制造商的指示, 在384孔板格式 (ProxiPlates; PerkinElmer, Fremont, CA; 目录号6008280) 的每孔中, 以20 μL 的总体积, 使用两步方案进

行HTRF[®]测定。将于5 μ L测定缓冲液(磷酸盐缓冲生理盐水)中的3000个重组CHO-K1细胞转移至实验孔中的每孔中,所述磷酸盐缓冲生理盐水含有氯化钙和氯化镁(Invitrogen, Carlsbad, CA; 目录号 14040), 补充有IBMX (250 μ M) 和咯利普兰(rolipram) (20 μ M) (磷酸二酯酶抑制剂; Sigma-Aldrich, St. Louis, MO; 分别为目录号I5879和目录号R6520) 以及0.1% 牛血清白蛋白(BSA) 级份V (Sigma-Aldrich; 目录号A3059), 接着加入于5 μ L测定缓冲液中的测试化合物或5 μ L测定缓冲液。然后将板在室温孵育1小时。然后根据试剂盒制造商的指示向各孔中加入5 μ L cAMP-d2 结合物于溶解缓冲液中的溶液和5 μ L穴状化合物结合物于溶解缓冲液中的溶液。然后将板在室温再孵育1小时, 之后对测定板进行读数。

[1954] 测定读数: HTRF[®]读数使用PHERAstar (BMG LABTECH Inc., Durham, NC) 或EnVision[™] (PerkinElmer, Fremont CA) 微量培养板读数器实现。

[1955] 某些本发明化合物和它们相应的活性值示于表B中。

[1956] 表B

化合物编号	人类 PGI ₂ 受体 EC ₅₀ (nM)(HTRF [®])
6	61.09
35	56.89
55	5.14
71	19.10

[1958] 本发明某些其它化合物在本测定中具有范围从约2.7nM至约2.65 μ M 的活性值。

[1959] 实施例3: 人类血小板聚集抑制测试

[1960] 将在枸橼酸三钠水溶液中的收集自健康人类志愿受试者的血液在150g 离心15分钟并回收上层以得到富含血小板血浆 (PRP)。将残留的血液在 3000g离心10分钟并收集上清液作为贫血小板血浆 (platelet-poor plasma, PPP)。在PRP中的血小板浓度使用Z型 Beckman Coulter 粒子计数器 (Beckman, Fullerton, CA) 确定并使用PPP调节至250,000个血小板/ μ L。在通过加入10 μ L二磷酸腺苷 (ADP) 水溶液以调节在PRP中的最终的ADP浓度至 1×10^{-5} M来诱导聚集之前, 将480 μ L PRP在37 $^{\circ}$ C预培养并与10 μ L测试化合物水溶液在1200 rpm 一起搅拌1分钟。使用Chronolog模型490聚合度计 (aggregometer) (Chrono-log Corp., Havertown, PA) 一式三份确定和测量在3 分钟内的聚集应答的最大幅度。聚集的抑制百分数由对照 (加入水代替测试化合物溶液) 样品和含有测试化合物的样品的吸光度 (optical density) 的最大减少量计算。加入测试化合物以调节最终浓度为 10^{-9} 至 10^{-4} M的范围, 且IC₅₀ 值通过在每个浓度的聚集抑制百分数来确定。结果在表C中显示。

[1961] 表C

[1962]

化合物编号	人类PRP IC ₅₀ (nM)
2	73
30	210
50	12.6

88	70
[1963]	本发明某些其它化合物在本测定中具有范围从约10.5nM至约1.59μM 的活性值。
[1964]	明显的是本发明化合物显著地抑制人类PRP中的血小板聚集。
[1965]	实施例4:动脉性肺动脉高压的大鼠模型
[1966]	动物:雄性Wistar大鼠(在研究开始时100-150g)(Charles River Laboratories, Wilmington, MA)以每笼两只饲养且保持在湿度-(40-60%)和温度-(68-72°F)可控的实验室中,12小时:12小时的亮灯/熄灯循环(在6:30am 亮灯),任意进食(Harlan Teklad, Orange CA, Rodent Diet 8604)和进水。在测试前允许大鼠适应动物实验室一周。
[1967]	大鼠野百合碱模型:大鼠野百合碱(MCT)模型为动脉性肺动脉高压的标准和广泛接受的模型。MCT诱导与肺血管炎症相关的急性肺内皮损伤。之后,肺动脉平滑肌细胞增殖,堵塞肺小血管并导致包括右心室肥大的严重的动脉性肺动脉高压。(参见例如, Schermuly et al., Circ. Res., 2004, 94:1101-1108.)
[1968]	随机对大鼠给予60 mg/kg MCT(Sigma, St. Louis, MO)或者0.9%生理盐水(sham)的单一皮下注射并指定接受20%羟基丙基β-环糊精(媒介物)或者测试化合物(30mg/kg;图7和8)的口服给药。每个治疗组使用10-11只大鼠。在MCT给药24小时后,通过口服强饲法(gavage)给予测试化合物或者媒介物,一天两次,连续给药21天。在第22天测量心室重量。通过腹膜内给药戊巴比妥(50mg/kg)对大鼠进行麻醉,打开胸腔并切离心脏。将右心室从中隔分割开并称量左心室和左右心室两部分。计算右心室(RV)重量与左心室加上中隔(LV+S)的的比例(该比例在图7和8中指明为“RV/(LV+S)”)作为对诱导的动脉性肺动脉高压的肥大响应的指数,并由此作为测试化合物对于动脉性肺动脉高压的治疗效果的指数。
[1969]	由图7和8的检查可明显地看出口服给药化合物23和22抑制对诱导的动脉性肺动脉高压的肥大响应,并由此作为对于动脉性肺动脉高压的治疗效果的证据。
[1970]	实施例5:粉末X射线衍射
[1971]	在X'Pert PRO MPD粉末衍射仪(PANalytical, Inc.)上采集粉末X射线衍射(PXRD)数据,其中使用设定在45kV和40mA的Cu源、用于除去Cu Kβ辐射的Ni过滤器和X'Celerator检测器。销售商利用硅粉末标准物NIST# 640c校准该仪器。当用NIST#675低角度衍射标准物对该仪器进行测试时发现校准是正确的。PXRD扫描用的样品如下制备:将几毫克的化合物原样置于样品架上,并用平的物体将称量纸向下压在样品上使样品尽可能平整。使用旋转样品平台对样品进行分析。扫描覆盖5°至40°2θ范围。使用连续的扫描模式,其中步长为0.0170°2θ。衍射数据借助X'Pert Data Viewer软件(1.0a 版)和X'Pert HighScore软件(1.0b版)来观察和分析。对于2-(((1r,4r)-4-((4-氯苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸钠的结晶形式的PXRD图在图9中显示。对于2-(((1r,4r)-4-((4-氯苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸钠水合物的PXRD图在图13中显示。对于2-(((1r,4r)-4-((3-氟苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸钠水合物的PXRD图在图15中显示。对于2-(((1r,4r)-4-((3-氟苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸镁溶剂化物的PXRD图在图17中显示。对于2-(((1r,4r)-4-((3-氟苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸钾溶剂化物的PXRD图在图19中显示。对于2-(((1r,4r)-4-((3-氟苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸钙溶剂化物的PXRD图在图21中显示。

[1972] 实施例6:差示扫描量热法

[1973] 在TA Instruments, Inc. DSC Q1000或者Q2000上以10°C/分钟进行差示扫描量热法(DSC)。销售商利用钢标准物的熔点和熔化焓(enthalpy of fusion),以上述扫描速度校准仪器的温度和能量。通过在Mettler Toledo MX5天平上称量样品盘盖和样品盘底的皮重(taring)制备样品。将样品置于已称皮重的样品盘的底部。将样品盘的盖紧密安在样品盘底上。再次称量样品和样品盘,得到样品重量。使用Universal Analysis 2000软件(4.1D, Build 4.1.0.16版)来计算热事件(thermal event),例如起始温度(onset temperature)、熔化焓。2-(((1r,4r)-4-((4-氯苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸钠的结晶形式的DSC热分析图示于图11中,图11还示出TGA迹线。

[1974] 实施例7:热重量分析

[1975] 在TA Instruments, Inc. TGA Q500或者Q5000上进行热重量分析(TGA)。销售商利用铁磁性标准物的居里点以10°C/分钟校准仪器的温度。用标准重量校准天平。将样品置于敞口样品盘(其预先在TGA天平上称量皮重)中。使用Universal Analysis 2000软件(4.1D, Build 4.1.0.16版)来对热事件例如重量损失进行计算。2-(((1r,4r)-4-((4-氯苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸钠的结晶形式的TGA热分析图示于图11中,图11还示出DSC迹线。2-(((1r,4r)-4-((4-氯苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸钠水合物的TGA热分析图示于图12中。2-(((1r,4r)-4-((3-氟苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸钠水合物的TGA热分析图示于图14中。2-(((1r,4r)-4-((3-氟苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸镁溶剂化物的TGA热分析图示于图16中。2-(((1r,4r)-4-((3-氟苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸钾溶剂化物的TGA热分析图示于图18中。2-(((1r,4r)-4-((3-氟苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸钙溶剂化物的TGA热分析图示于图20中。

[1976] 实施例8:动态蒸汽吸附(DVS)

[1977] 吸湿性使用动态吸湿分析仪(VTI Corporation, SGA-100)来测量。在VTI天平上将样品按原样置于经称量皮重的样品架中。干燥步骤在40°C和约1%RH进行60至120分钟。等温条件为25°C,其中以20%RH的步幅从10%RH升至90%RH,然后返回到10%RH。每2分钟检查1次重量。在继续进行下一步骤前,要求20分钟或者2小时内(无论哪种情况首先发生)重量变化百分比小于0.01%。2-(((1r,4r)-4-((4-氯苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸钠的结晶形式的DVS曲线示于图10。

[1978] 实施例9:2-(((1r,4r)-4-((4-氯苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸钠的肝细胞代谢的种间(Interspecies)比较

[1979] 将所有的冷藏保存的肝细胞解冻并根据供应商(Xenotech)的指导使用肝细胞分离试剂盒将细胞稀释至预期的细胞密度(1×10^6 个细胞/mL)。细胞存活力通过台盼蓝排除法(trypsin blue exclusion)使用血细胞计数器确定。典型的培养混合物含有人类的、短尾猴的、小猎犬的或者Sprague-Dawley大鼠的肝细胞(200,000个细胞/199 μ L),其在含有培养基(无酚红Waymouth培养基)的48孔板的指定孔中。在开始与1 μ L 2-(((1r,4r)-4-((4-氯苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸钠(化合物22的钠盐)(100 μ M终浓度)的反应之前,将培养混合物板在37°C、5%CO₂孵育5分钟。每个时间点(即0、60、120和

240分钟)准备一块培养板,一式两份制备样品。在培养箱中在 37℃、5%CO₂和100%相对湿度中进行孵育。在每个时间点,将一块培养板从培养箱中移出,并通过加入含有内标物的400μL乙腈终止反应。对于0分钟时间点,在加入化合物22的钠盐之前,将反应混合物保持在冰浴上。在冰浴上5分钟后,通过加入含有内标物的400μL乙腈终止反应混合物。将上清液转移至具盖的经标记的条形管(strip tube)内,将该条形管涡旋3分钟,然后再超声3分钟。将样品在4000rpm离心10分钟并将上清液用于代谢产物鉴定。

[1980] 化合物22钠盐的两种主要代谢产物在肝细胞中鉴定。牛磺酸共轭物(化合物99)在人类、猴、狗和大鼠中检测出。甘氨酸共轭物(化合物100)仅在人类和猴中检测出。

[1981] MS/MS裂解用于鉴定代谢产物。化合物22的牛磺酸共轭物的鉴定通过以下特征证实:m/z=202峰,其相应于(4-氯苯基)(苯基)氨基基团,以及m/z=290峰,其相应于(4-((2-氧代-2-(2-磺酸基(sulfonato)乙基氨基)乙氧基)甲基)环己基)甲基基团。参见图22。化合物22的甘氨酸共轭物的鉴定通过以下特征证实:m/z=487,其与加入的甘氨酸部分一致。此外,裂解谱也显示特征:m/z=202峰,表明(4-氯苯基)(苯基)氨基基团部分是完整的。参见图23。

[1982] 实施例10:2-(((1r,4r)-4-(((4-氯苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸钠在大鼠中的体内代谢

[1983] 三只胆管插管(bile-duct cannulate)的雄性Sprague-Dawley大鼠静脉内(IV)给予2.00mg/kg的剂量。除收集血浆样品之外,在给药后0至48小时也收集胆汁和尿。

[1984] 2-(2-(((1r,4r)-4-(((4-氯苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酰氨基)乙磺酸(化合物22的牛磺酸共轭物)(化合物99)为2-(((1r,4r)-4-(((4-氯苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸钠在大鼠中的主要代谢产物。化合物22的牛磺酸共轭物在胆汁中观察到但未在尿中观察到。

[1985] 实施例11:在口服给药2-(2-(((1r,4r)-4-(((4-氯苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酰氨基)乙磺酸(化合物99)后在大鼠中的药代动力学

[1986] 对雄性Sprague-Dawley大鼠(N=3)以1.25mg/kg口服(PO)给药在20%羟基丙基环糊精(HPCD)中配制的2-(2-(((1r,4r)-4-(((4-氯苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酰氨基)乙磺酸(化合物22的牛磺酸共轭物)(化合物99),且剂量为1.00mL/kg。在给药后0.100至21.0小时获得血样,用于血浆药物浓度测量。化合物22的牛磺酸共轭物和2-(((1r,4r)-4-(((4-氯苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸(化合物22)的血浆水平使用选择性LC/MS/MS方法确定。使用非隔室药代动力学分析(non-compartmental pharmacokinetic analysis)评价药代动力学参数。

[1987] 化合物22的牛磺酸共轭物显示最小的暴露(exposure)并在大鼠内给予1.25mg/kg口服剂量后转化为化合物22。化合物22和化合物22的牛磺酸共轭物的末期半衰期(T_{1/2})分别为3.51和3.24小时。化合物22和化合物22的牛磺酸共轭物的最大浓度(C_{max})分别为在2.67小时的0.214μg/mL和在3.33小时的0.00193μg/mL。化合物22和化合物22的牛磺酸共轭物的AUC_{last}值分别为0.935和0.0119hr·μg/mL。参见图24。

[1988] 相比于给予10mg/kg的口服剂量的化合物22后的最大浓度时间(T_{max})(1.5小时),化合物22的牛磺酸共轭物到达T_{max}的时间(3小时)有所延长。参见图25。

[1989] 由这些数据可明显地看出化合物22的牛磺酸共轭物可作为化合物22的前药。

[1990] 实施例12:2-(((1r,4r)-4-(((4-氯苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸(化合物22)和2-(((1r,4r)-4-(((4-氯苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸钠(化合物22的钠盐)的赋形剂溶解性和相容性研究

[1991] 本研究测量2-(((1r,4r)-4-(((4-氯苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸(化合物22)和2-(((1r,4r)-4-(((4-氯苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸钠(化合物22的钠盐)在各种赋形剂中的溶解性。溶解性研究的结果显示在下表中。

溶剂	溶解性(mg/mL)	
	化合物 22 的钠盐	化合物 22
玉米油	<0.10	0.93
红花油	<0.10	0.82
Labrasol	12.98	54.1
克列莫佛 RH 40(Cremophor RH 40)	7.82	44.8
Imwitor 742	16.20	37.4
TPGS 1000	2.55	35.0
Gelucire 44/14	1.61	43.4
PEG400	4.85	44.6
Lauroglycol 90	0.26	46.6
PEG6000	<10	> 20
Gelucire 50/13	<10	> 20

[1992] 如可由前面表看出,观察到在测试的赋形剂化合物22通常相比于化合物22的钠盐为更可溶解的。

[1994] 测试显示化合物22在三种赋形剂中的稳定性。在玻璃小瓶中在50℃保存四周后,化合物22在克列莫佛RH 40、Imwitor 742和TPGS1000中的溶液未显示可观察到的降解或者API测定损失。

[1995] 基于部分前面的溶解性和稳定性数据,明显的是化合物22适于在液体介质中配制。

[1996] 本领域技术人员会意识到,可对本申请列出的示例性实施例进行各种改变、添加、取代和变化而不背离本发明的主旨,并因此认为所述改变、添加、取代和变化在本发明的范围内。将上面引用的所有参考文献(包括但不限于印刷的公开出版物和临时专利申请及正规专利申请)整体引入本申请作为参考。

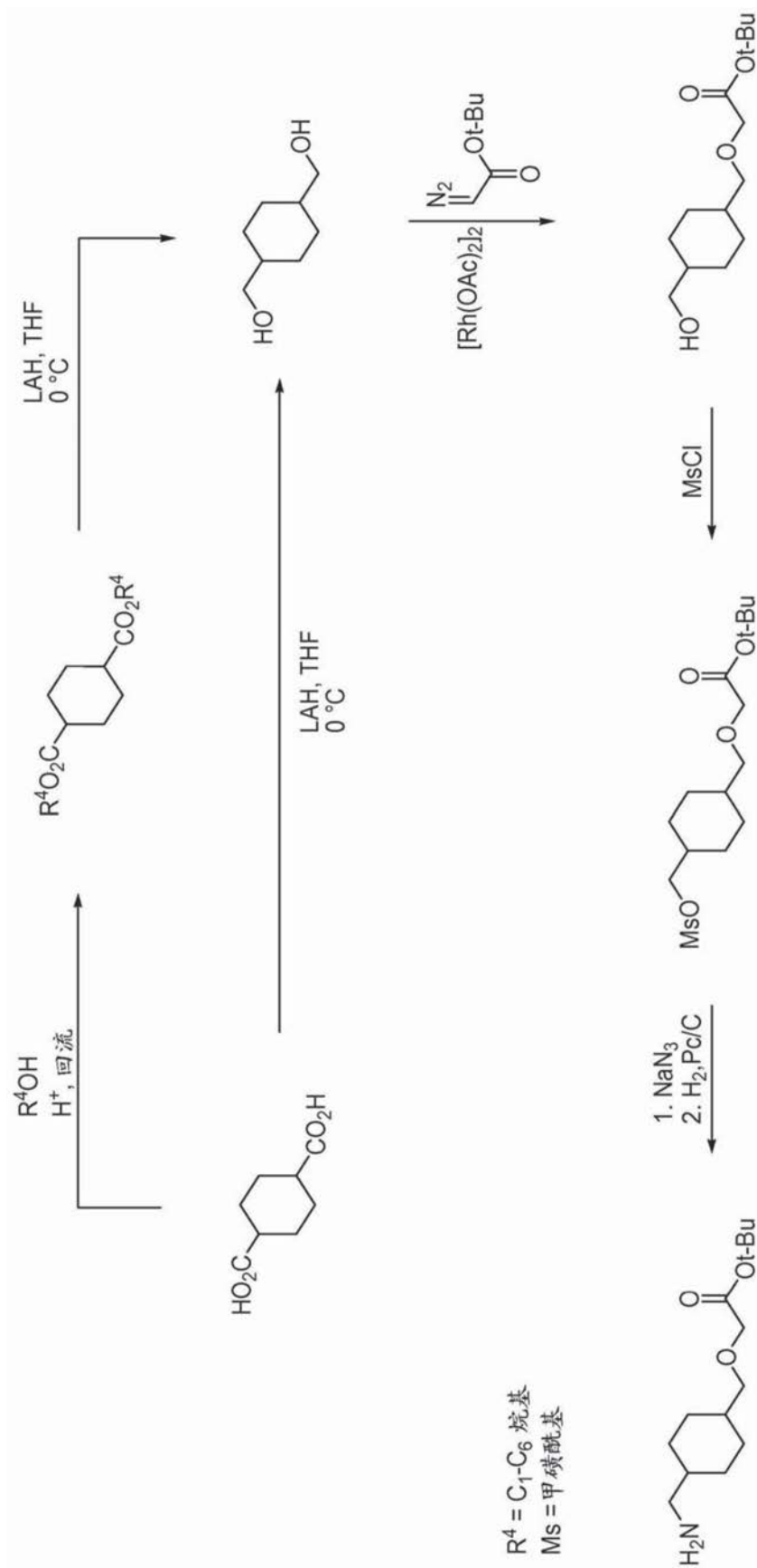


图1

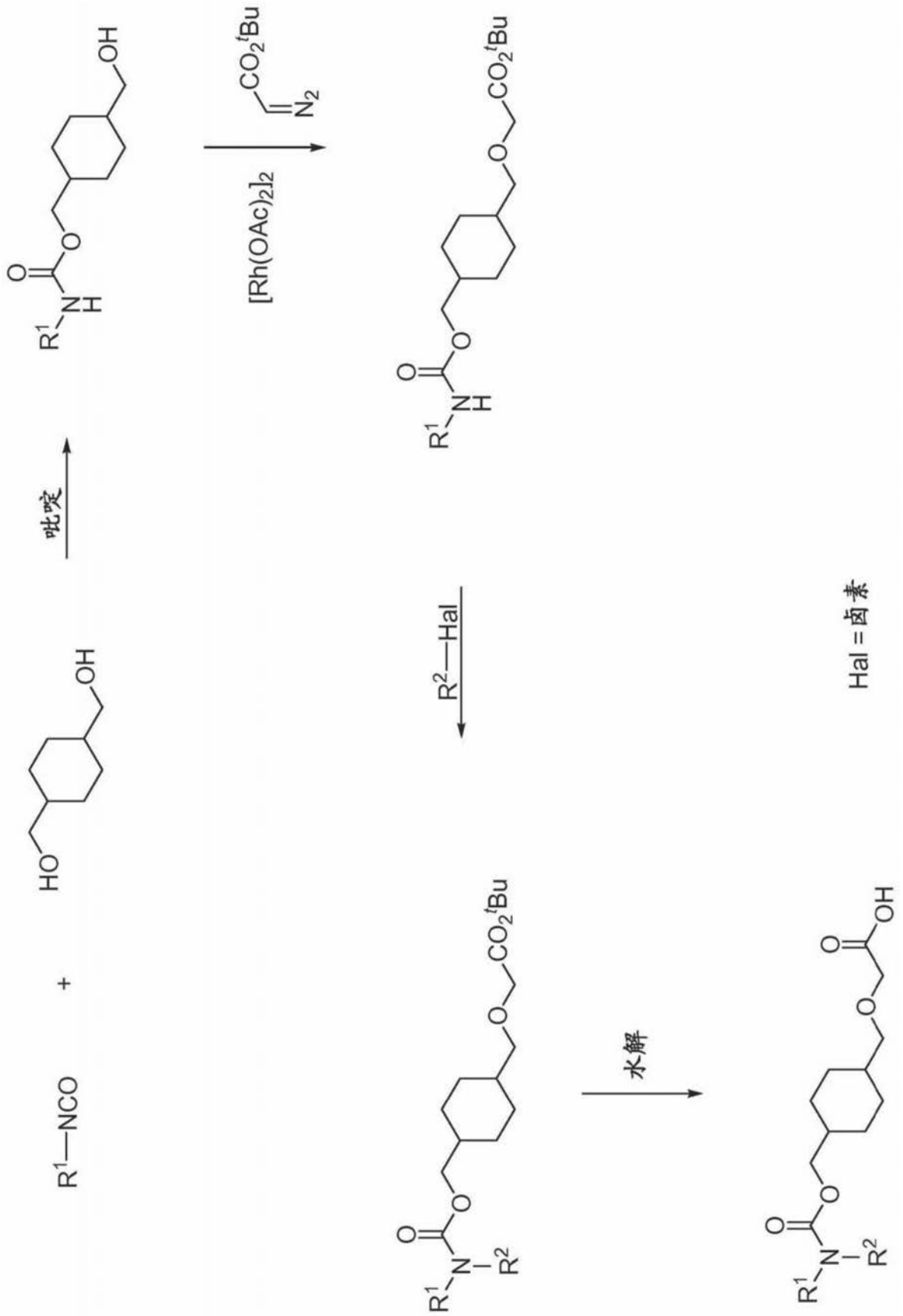


图2

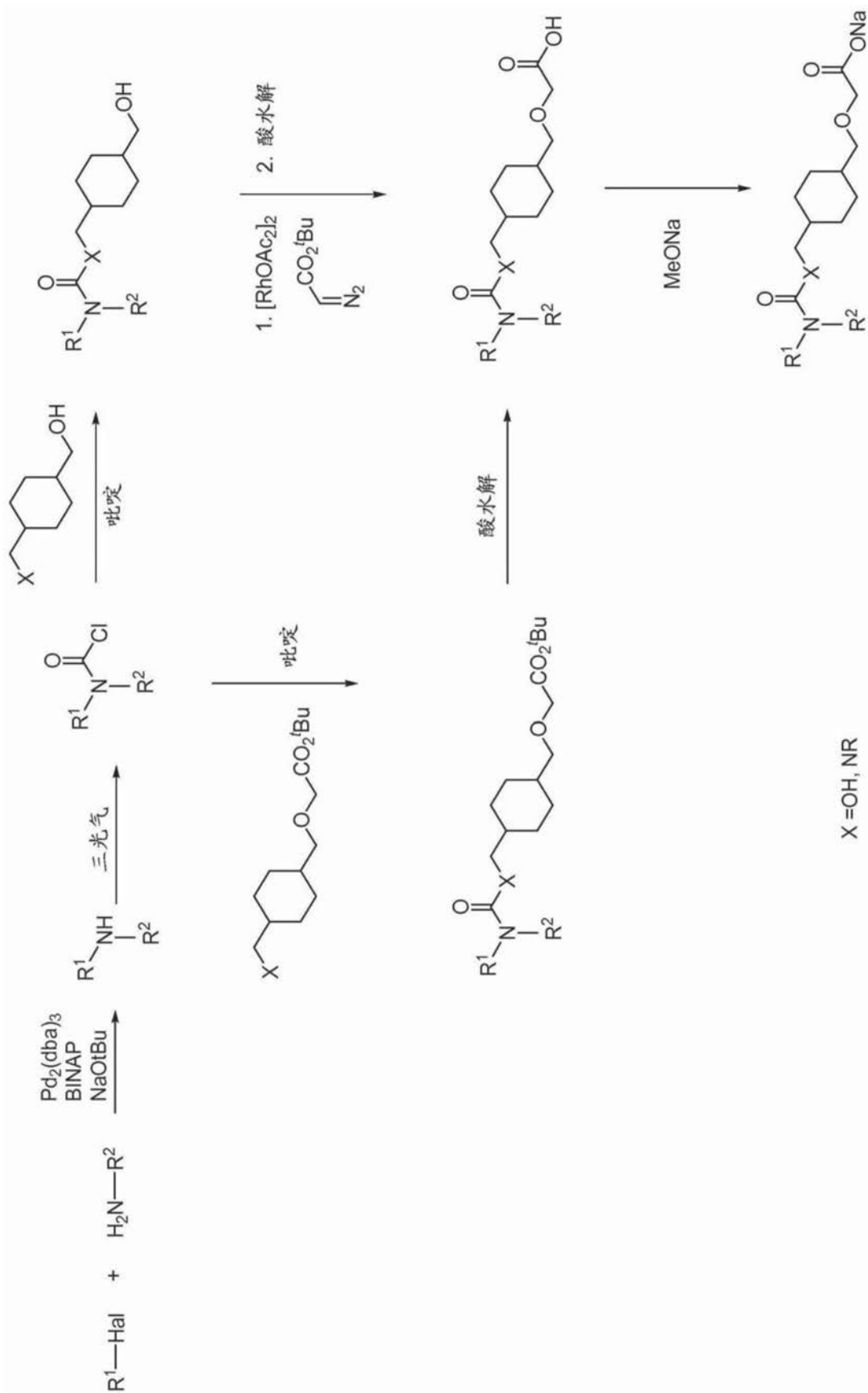


图3

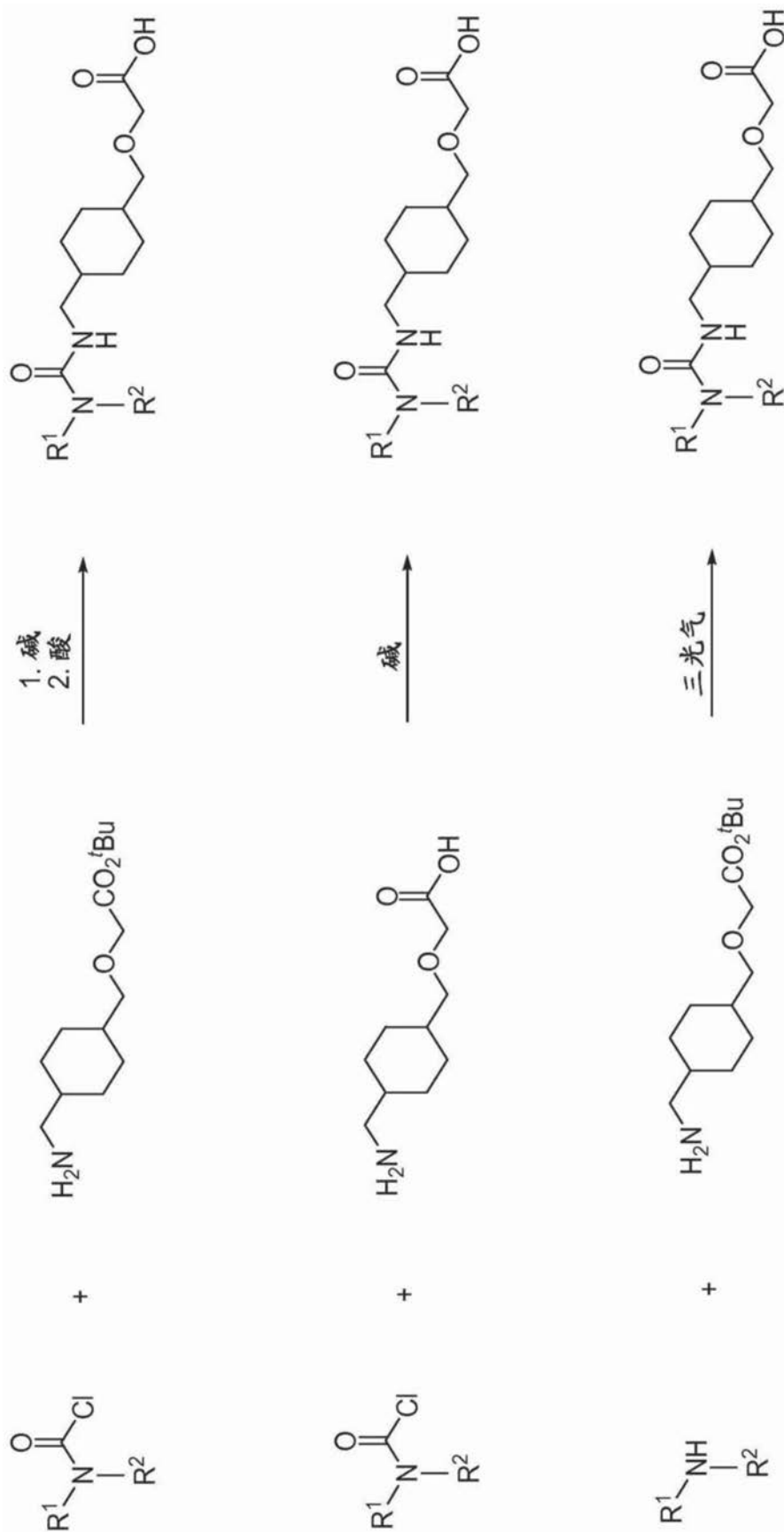


图4

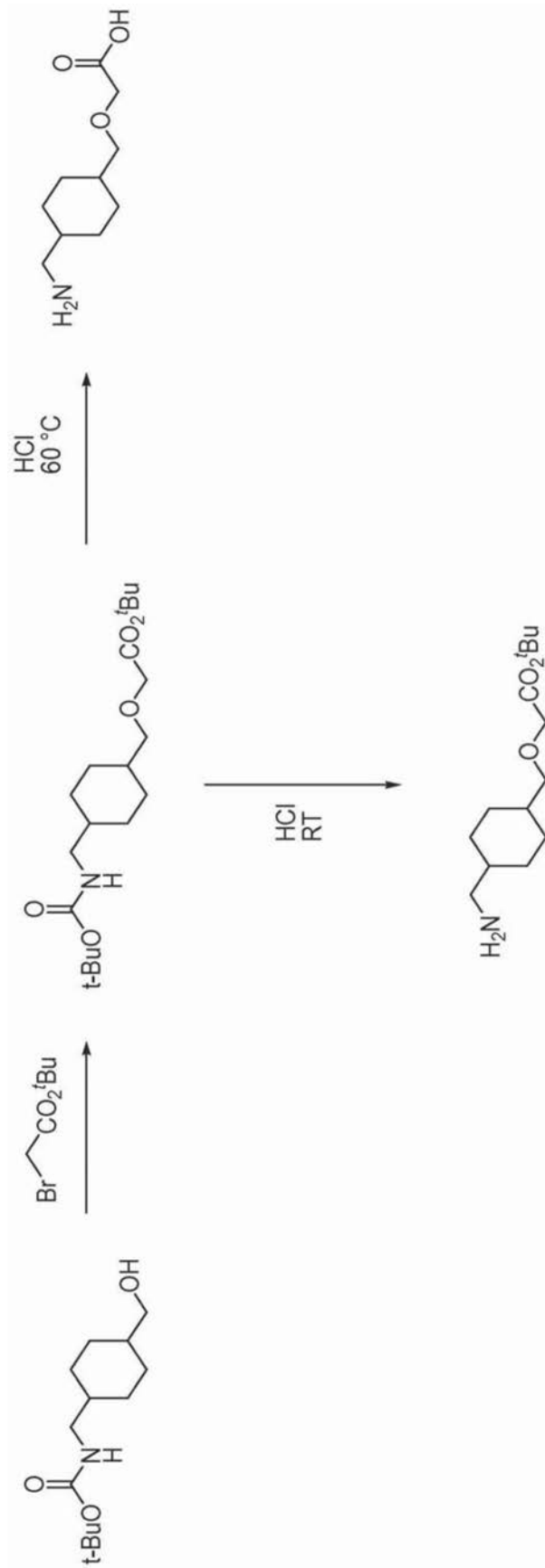


图5

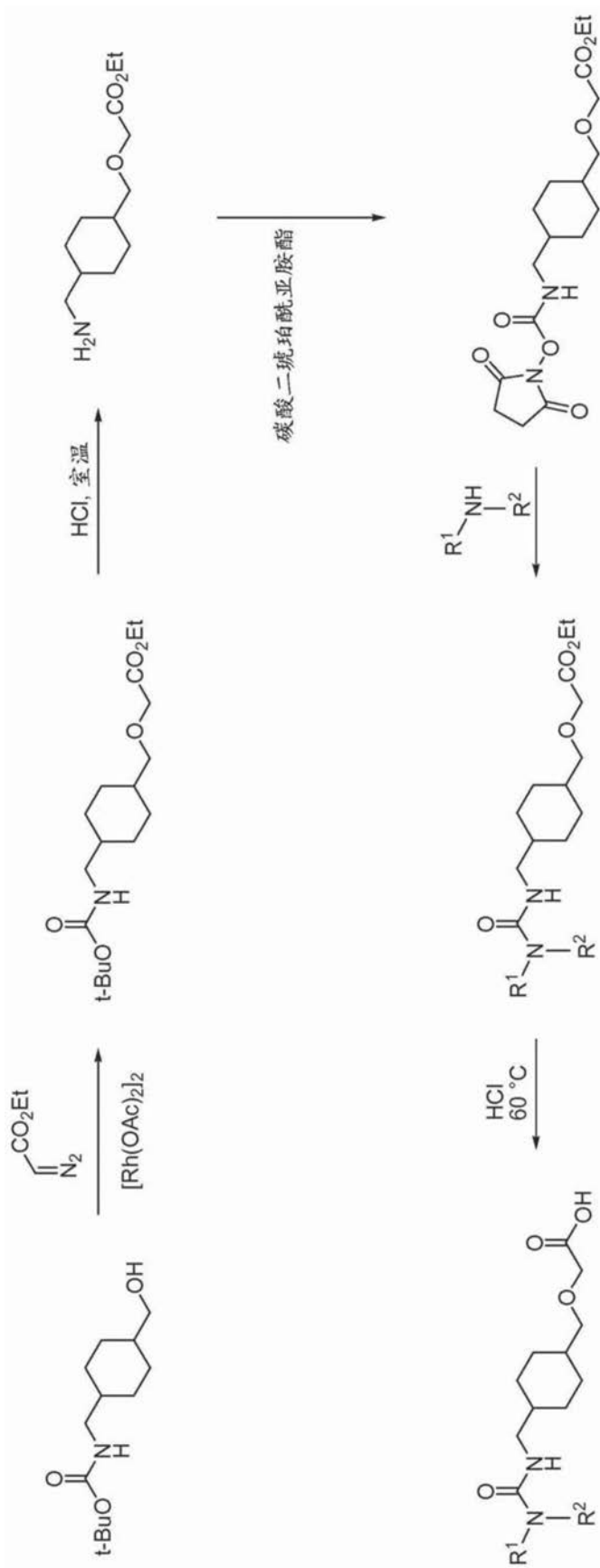


图6

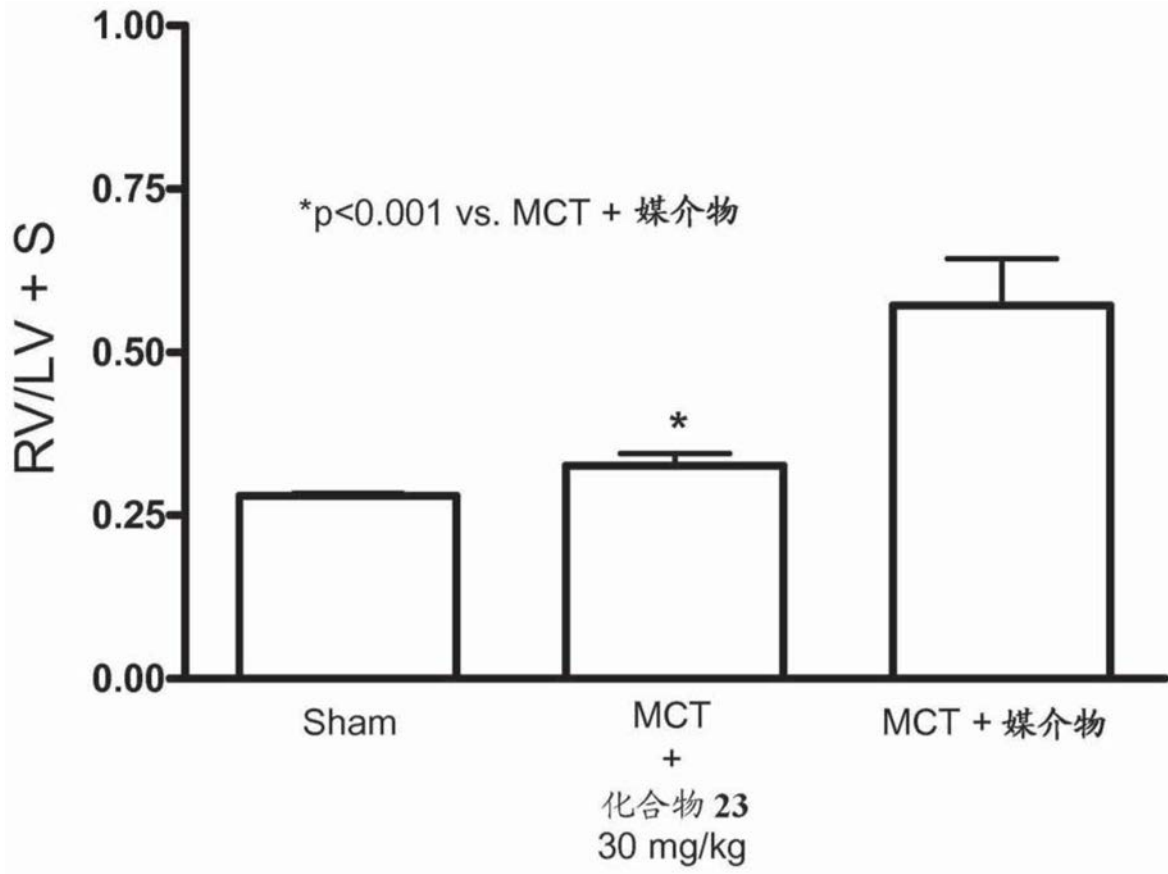


图7

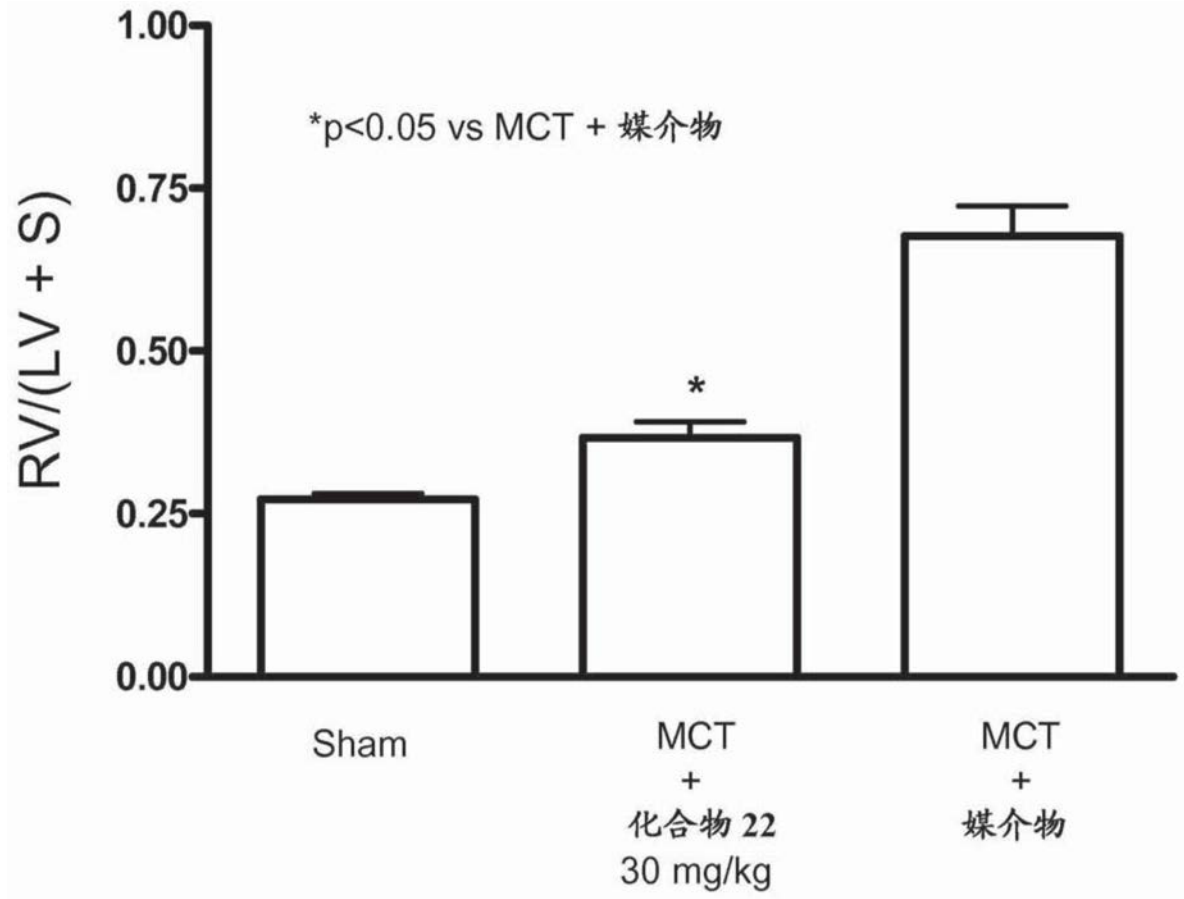


图8

2-(((1*r*,4*r*)-4-((4-氯苯基)(苯基)氨基甲酰氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸钠的粉末 X 射线衍射(PXRD)

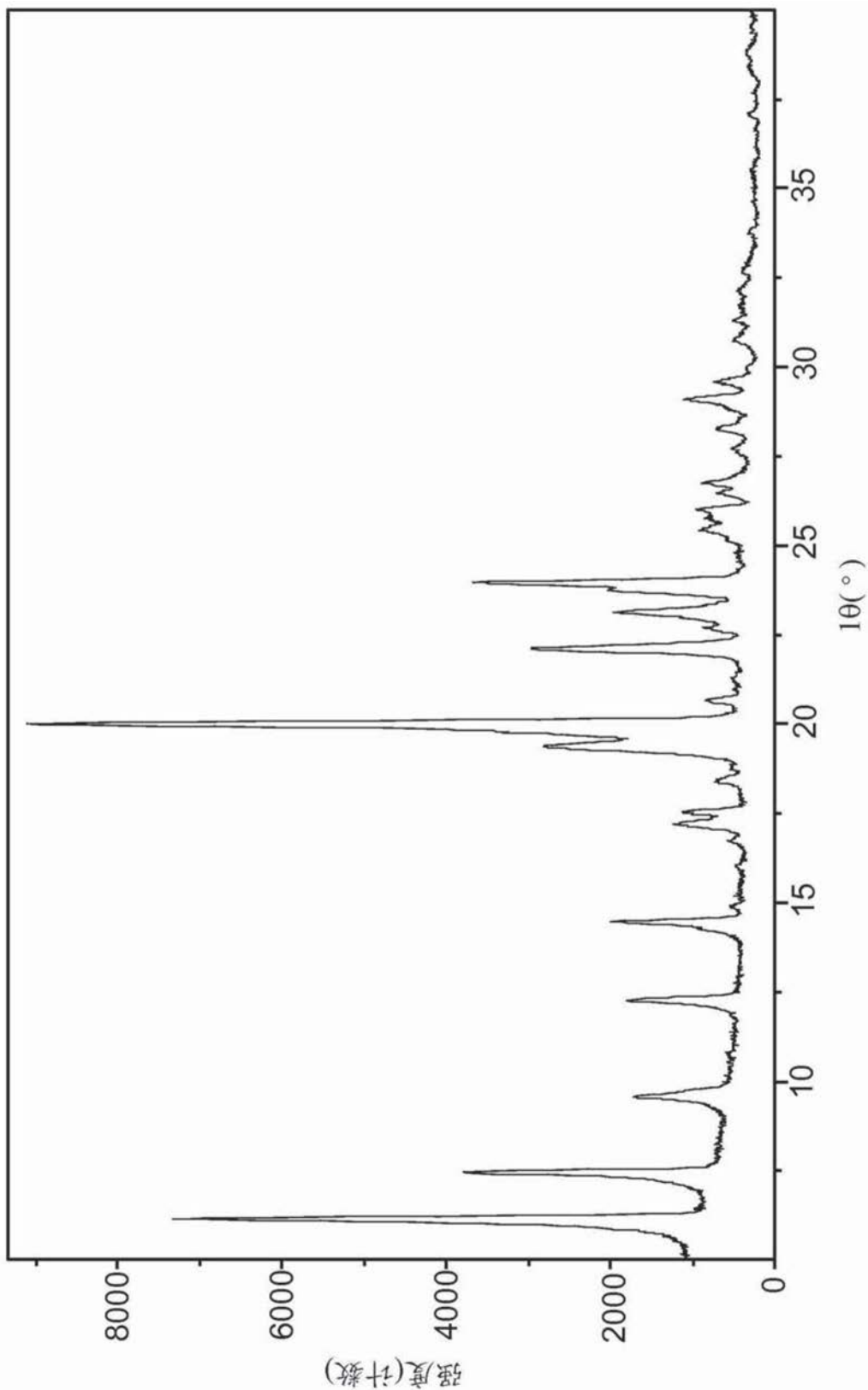


图9

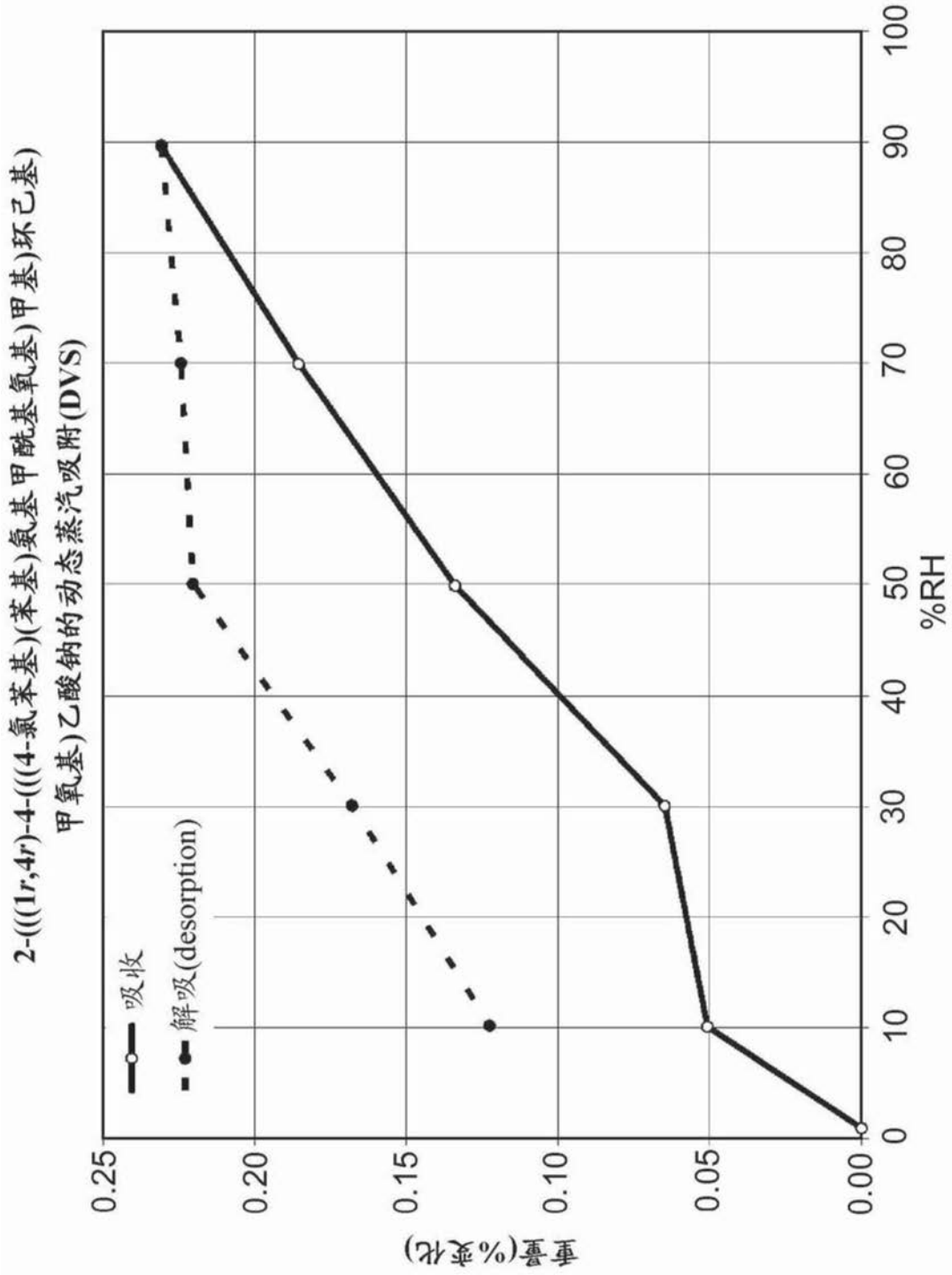


图10

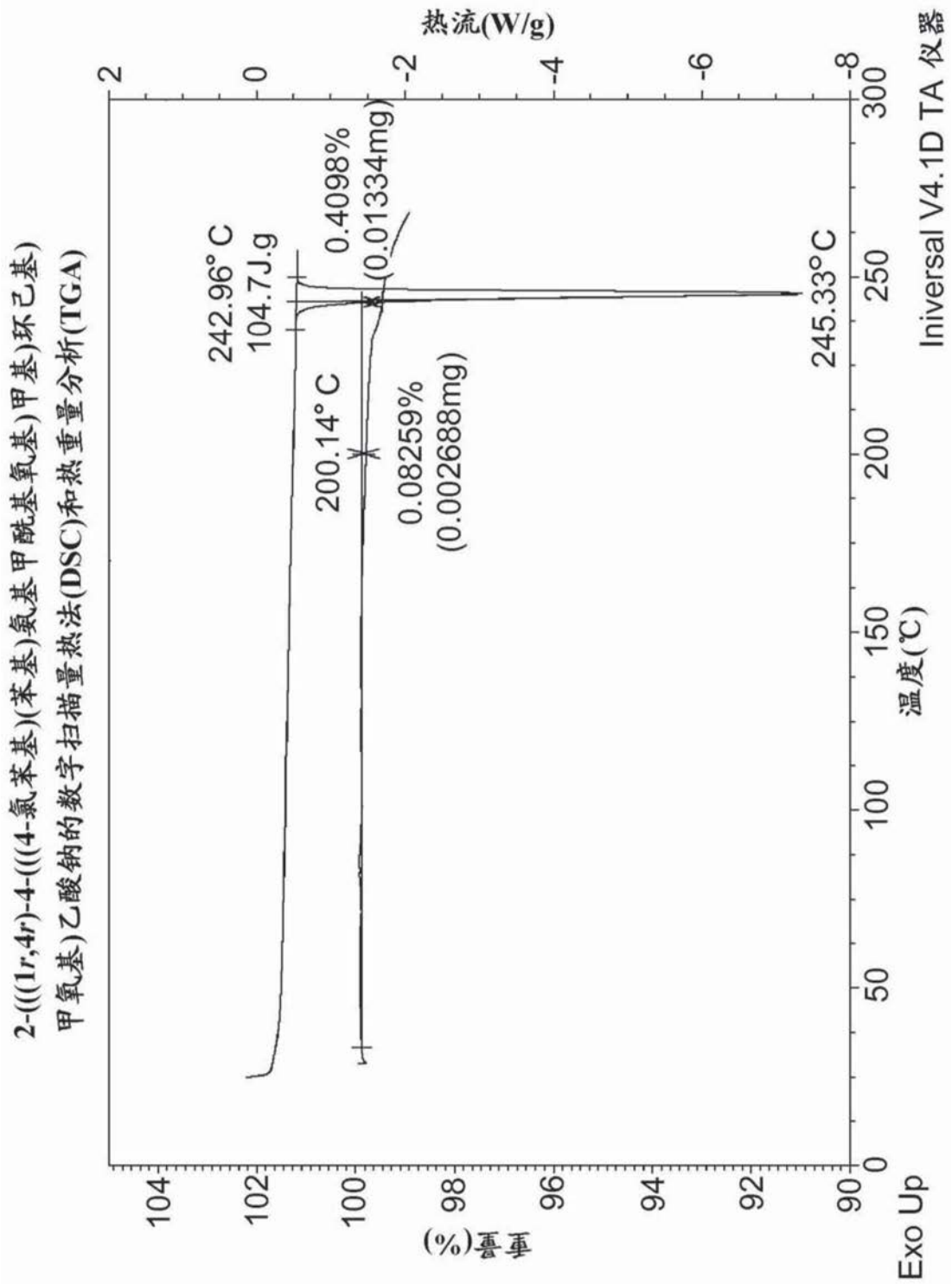


图11

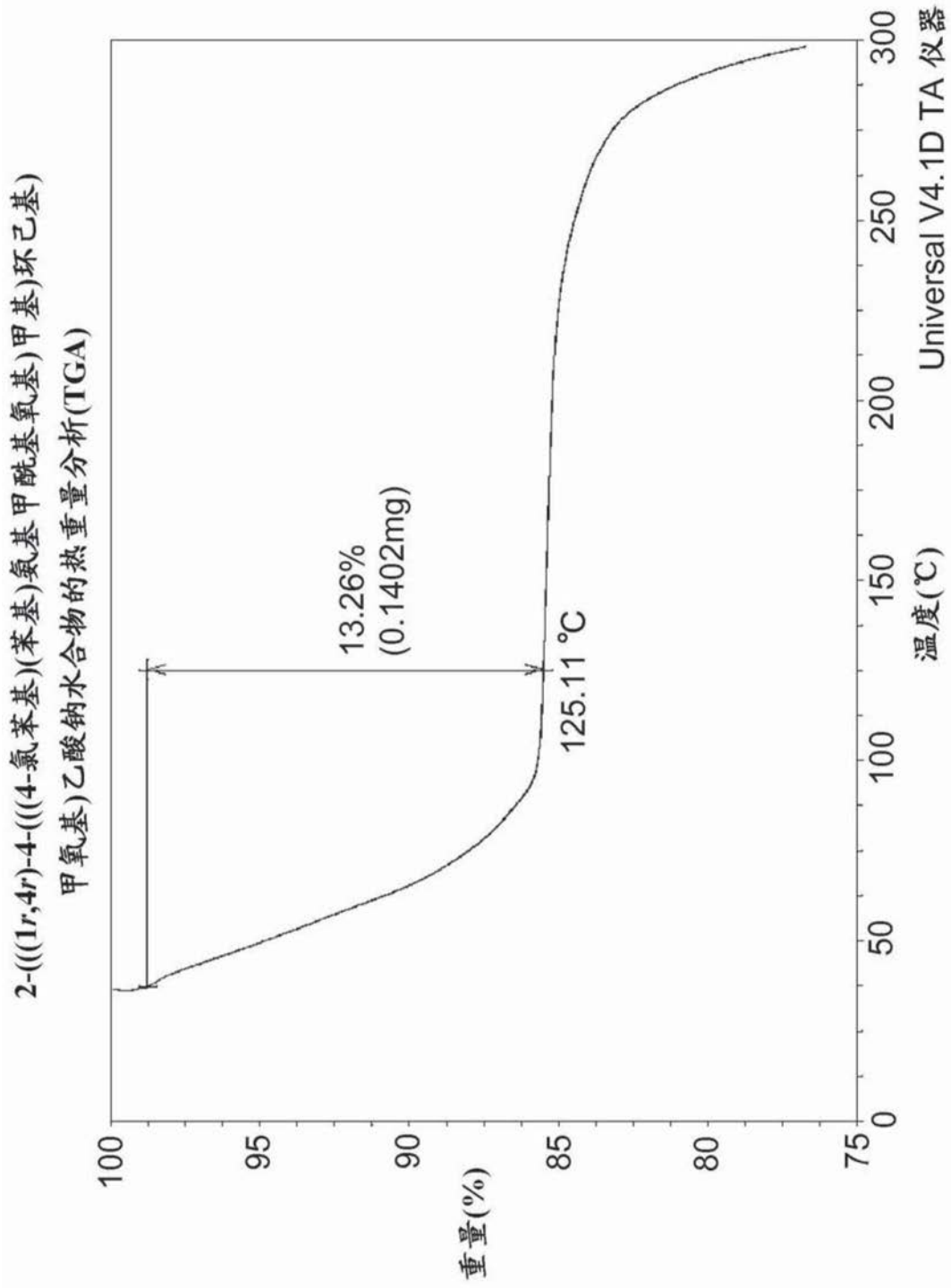


图12

2-(((1*r*,4*r*)-4-((4-氯苯基)(苯基)氨基甲酰氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸钠水合物的粉末 X 射线衍射(PXRD)

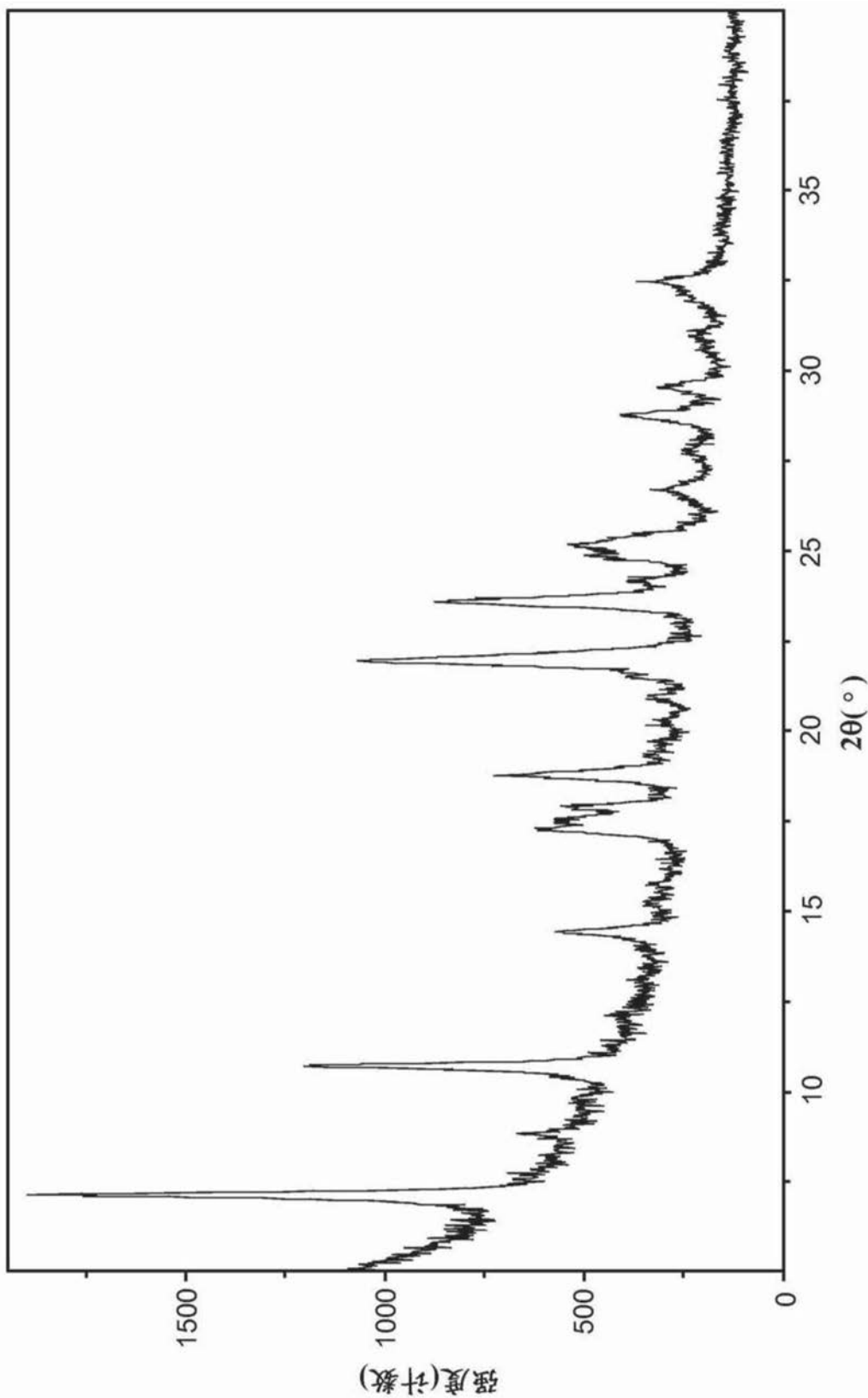


图13

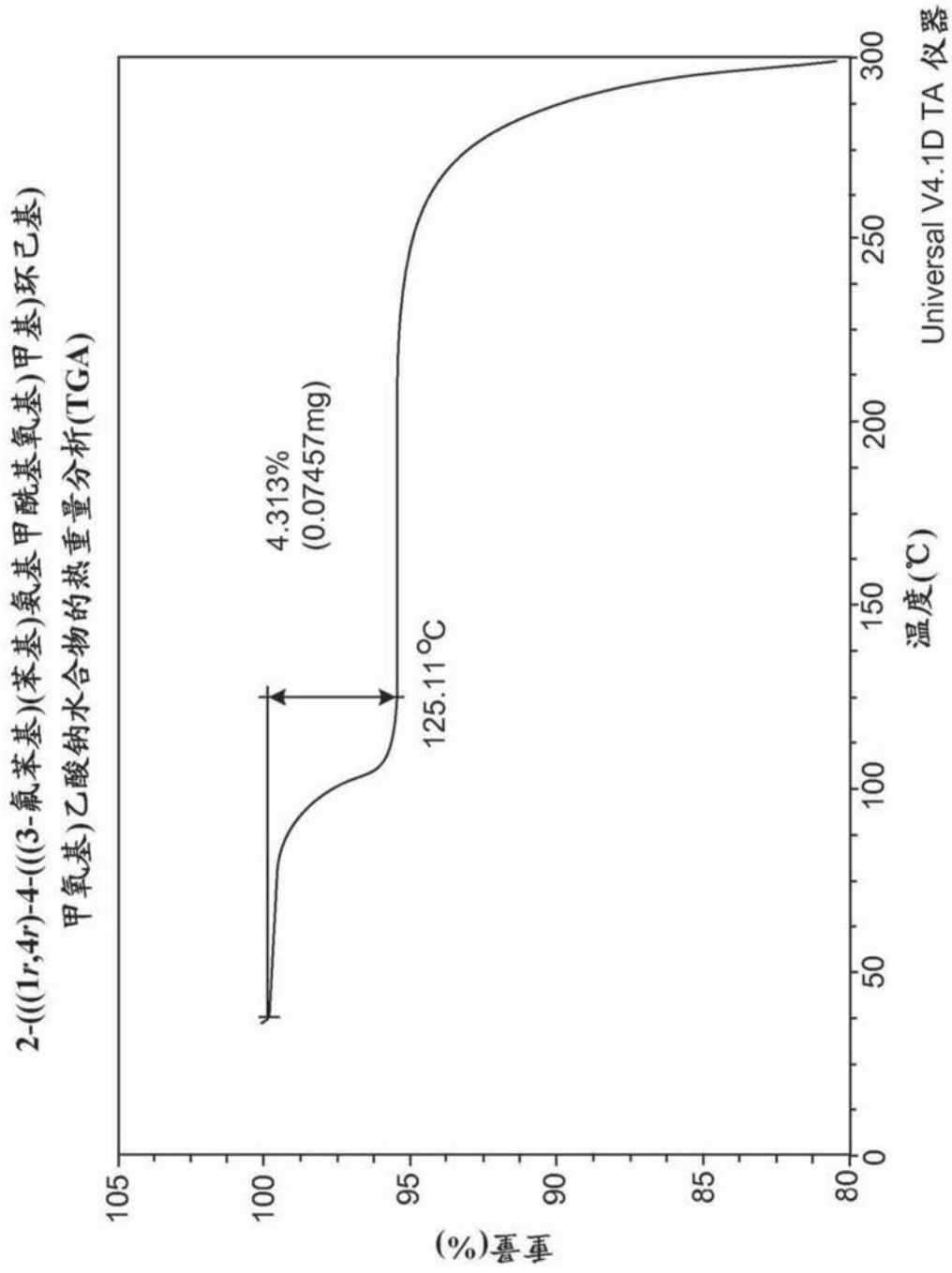


图14

2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-氟苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)
乙酸钠水合物的粉末 X 射线衍射(PXRD)

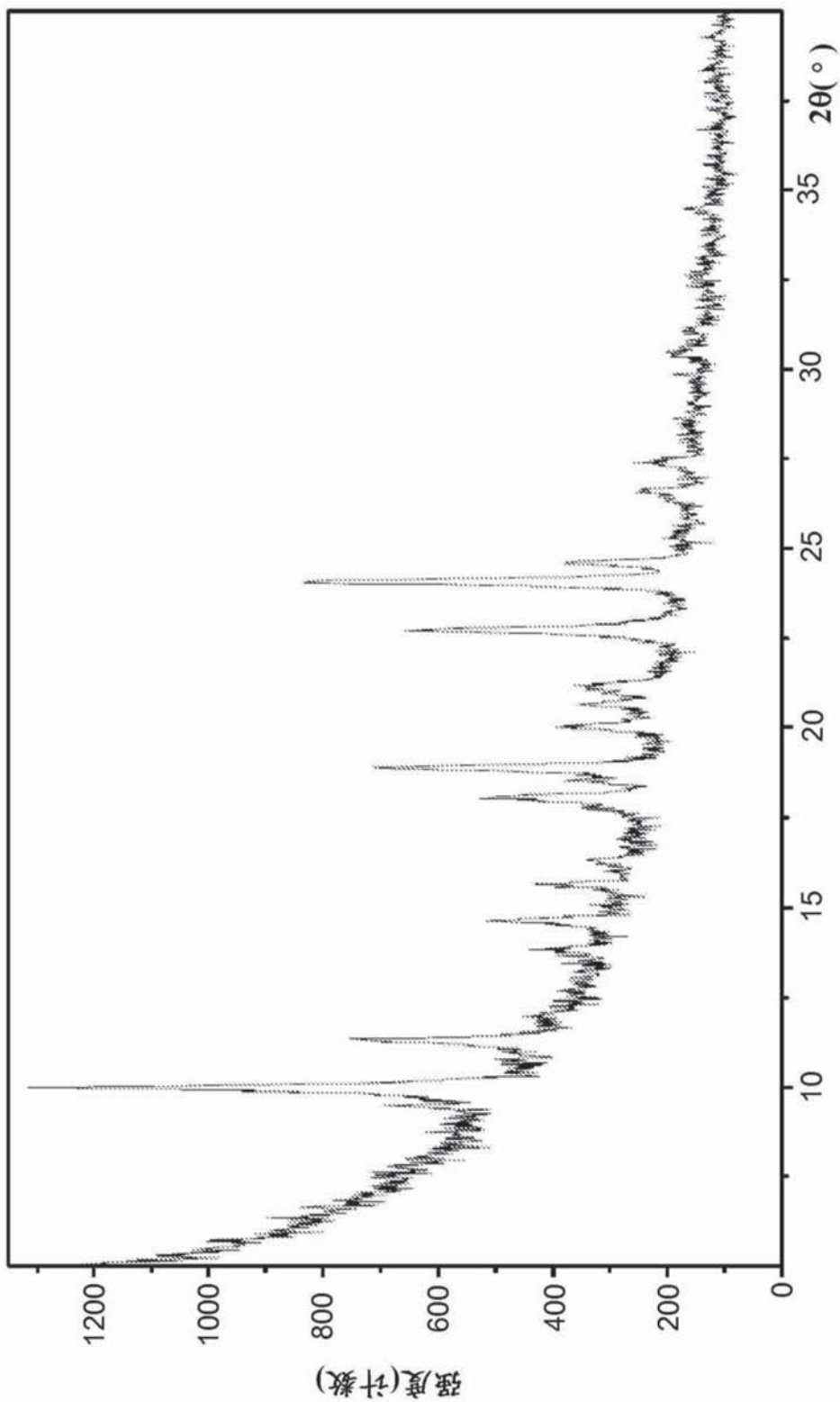


图15

2-(((1*r*,4*r*)-4-(((3-氟苯基)(苯基)氨基甲酰氧基)甲基)环己基)甲氧基)乙酸镁溶剂化物的热重分析(TGA)

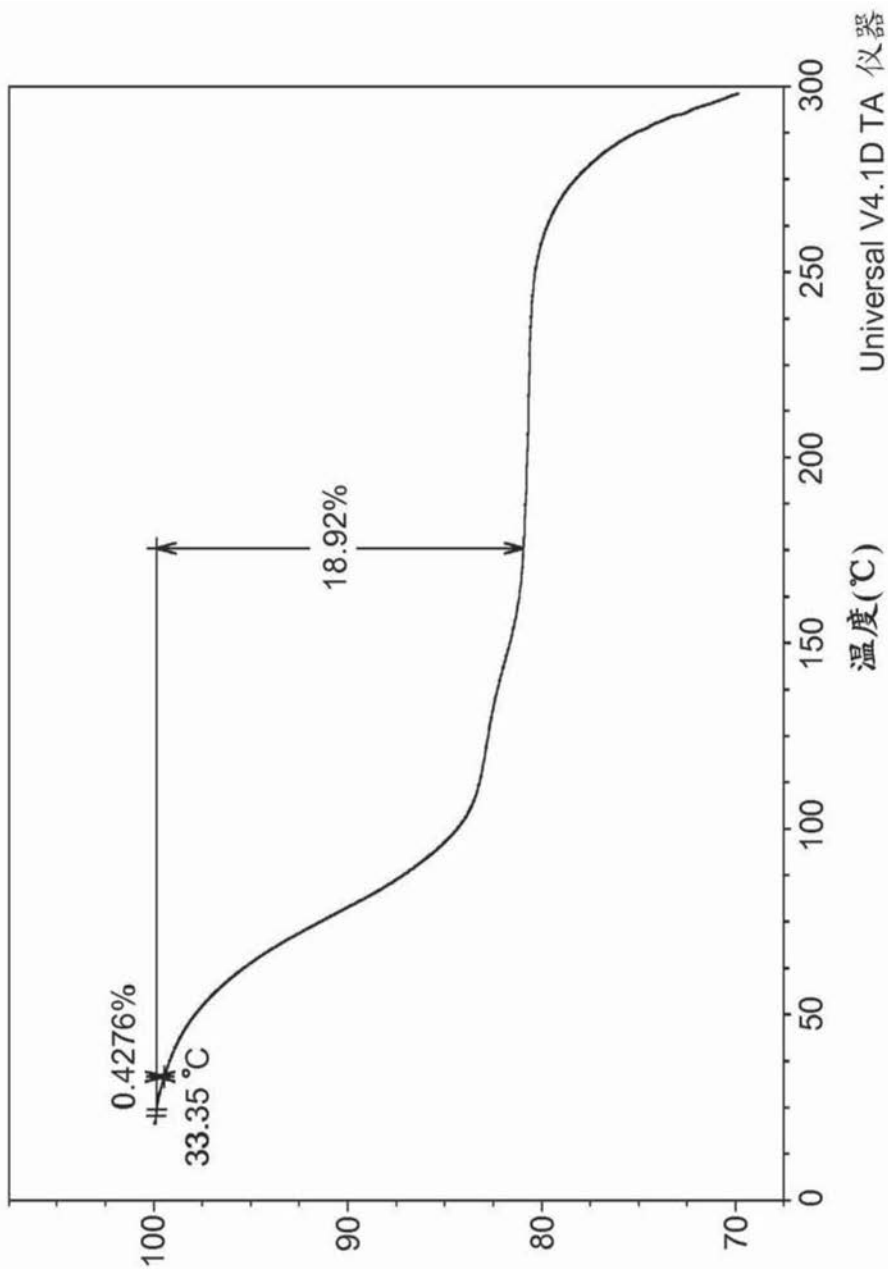


图16

2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-氟苯基)(苯基)氨基甲酰氧基)甲基)环己基)甲氧基)
乙酸镁溶剂化物的粉末 X 射线衍射(PXRD)

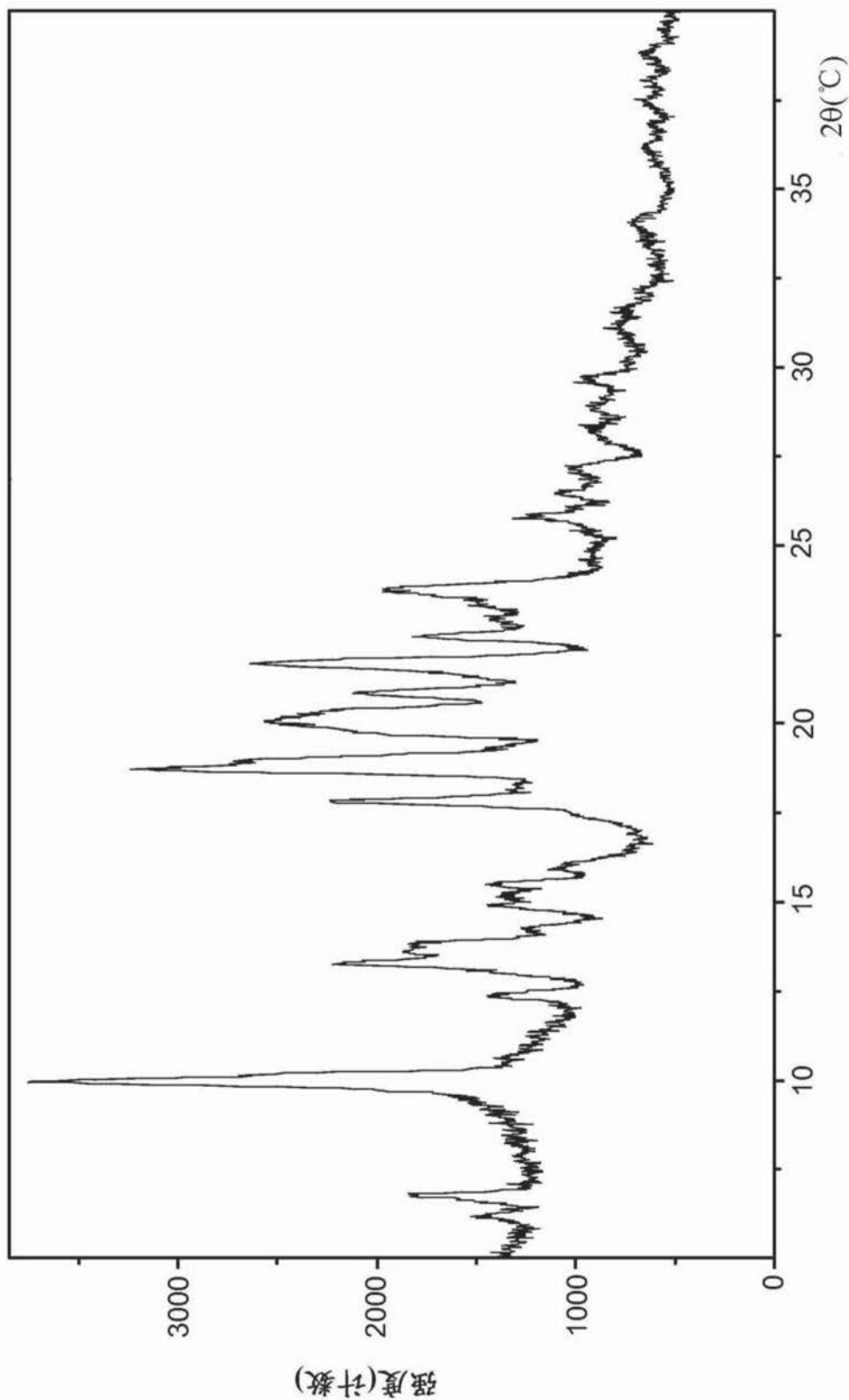


图17

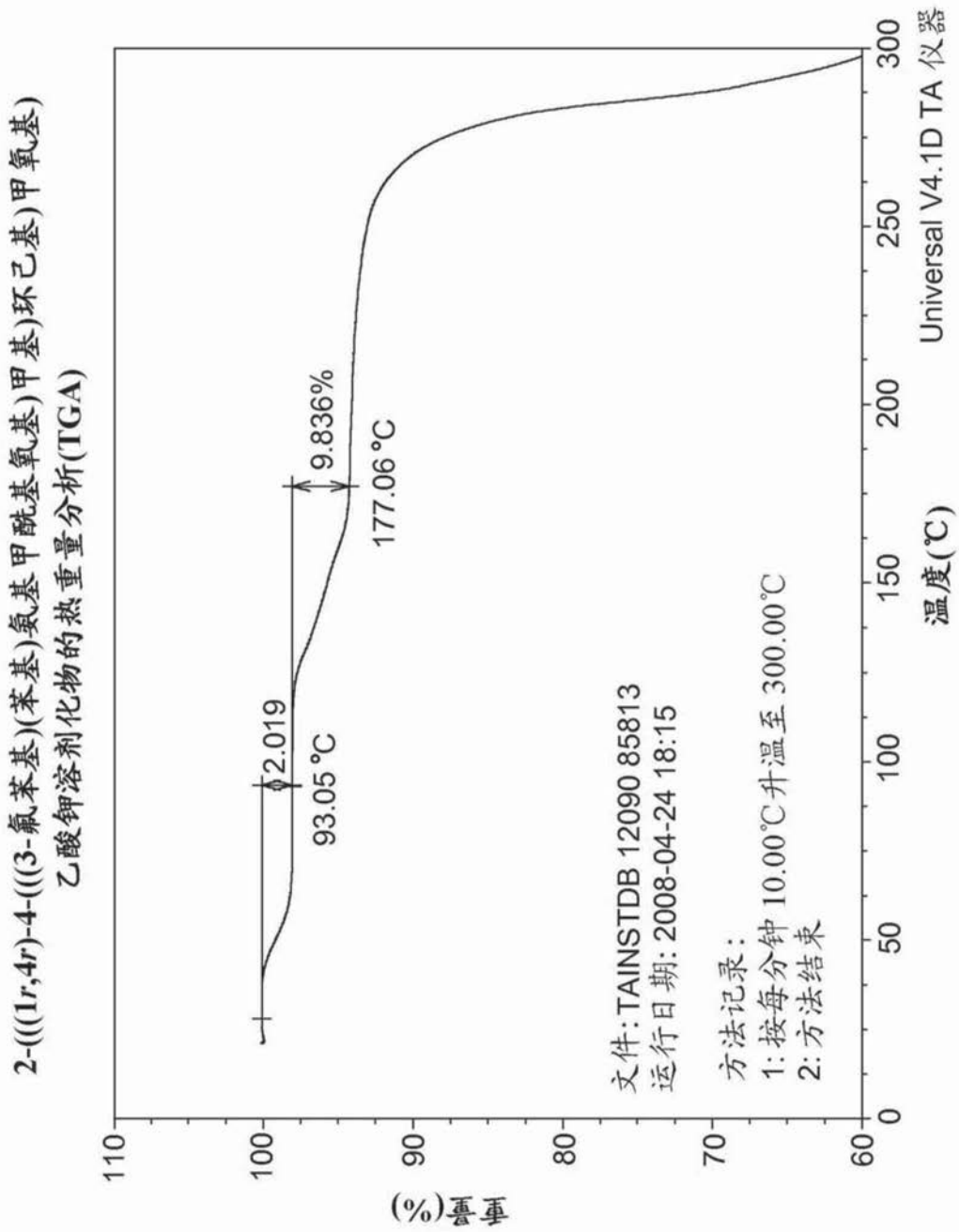


图18

2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-氟苯基)(苯基)氨基甲酰氧基)甲基)环己基)甲基)甲氧基)乙酸钾溶剂化物的粉末 X 射线衍射(PXRD)

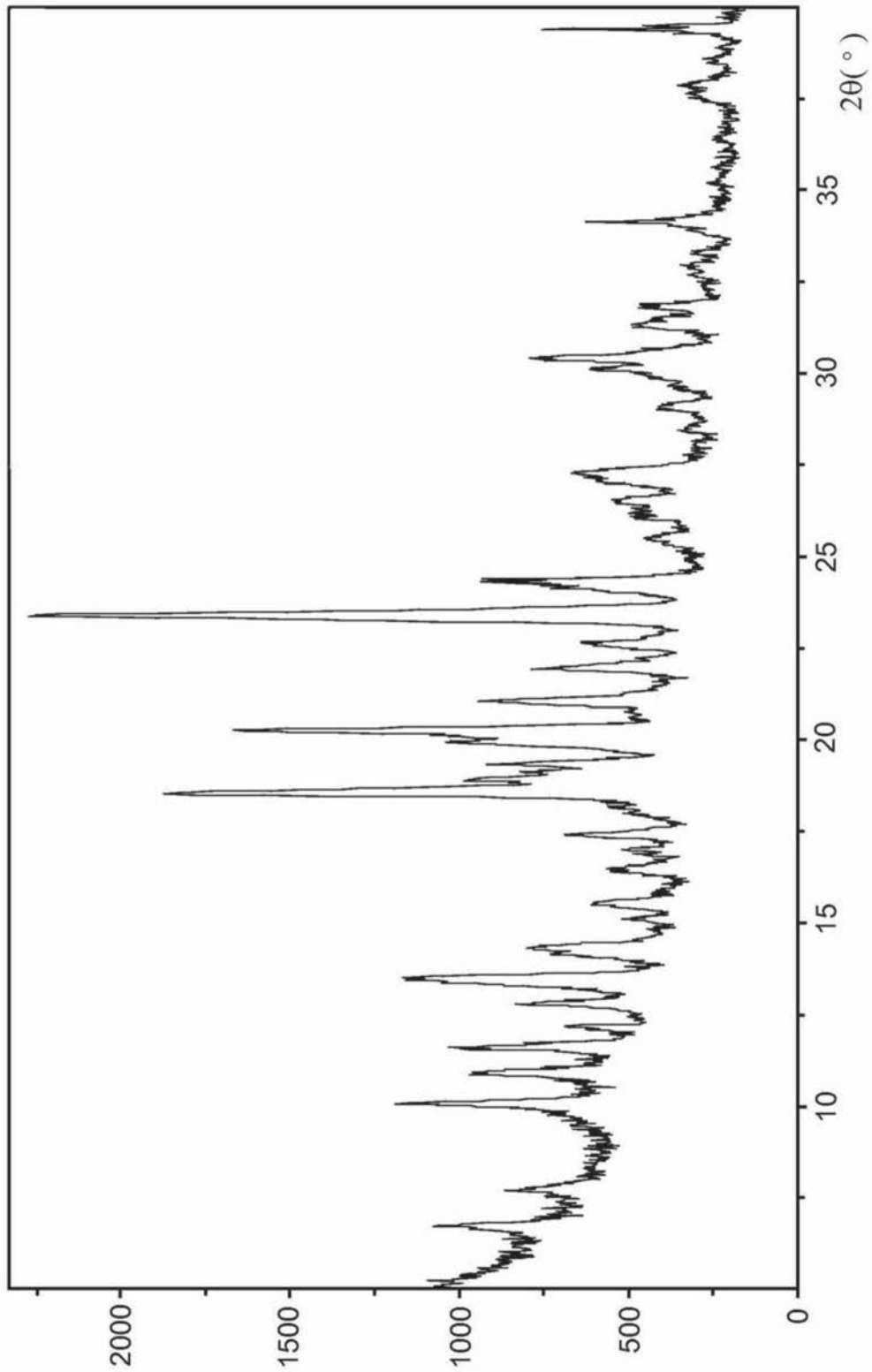


图19

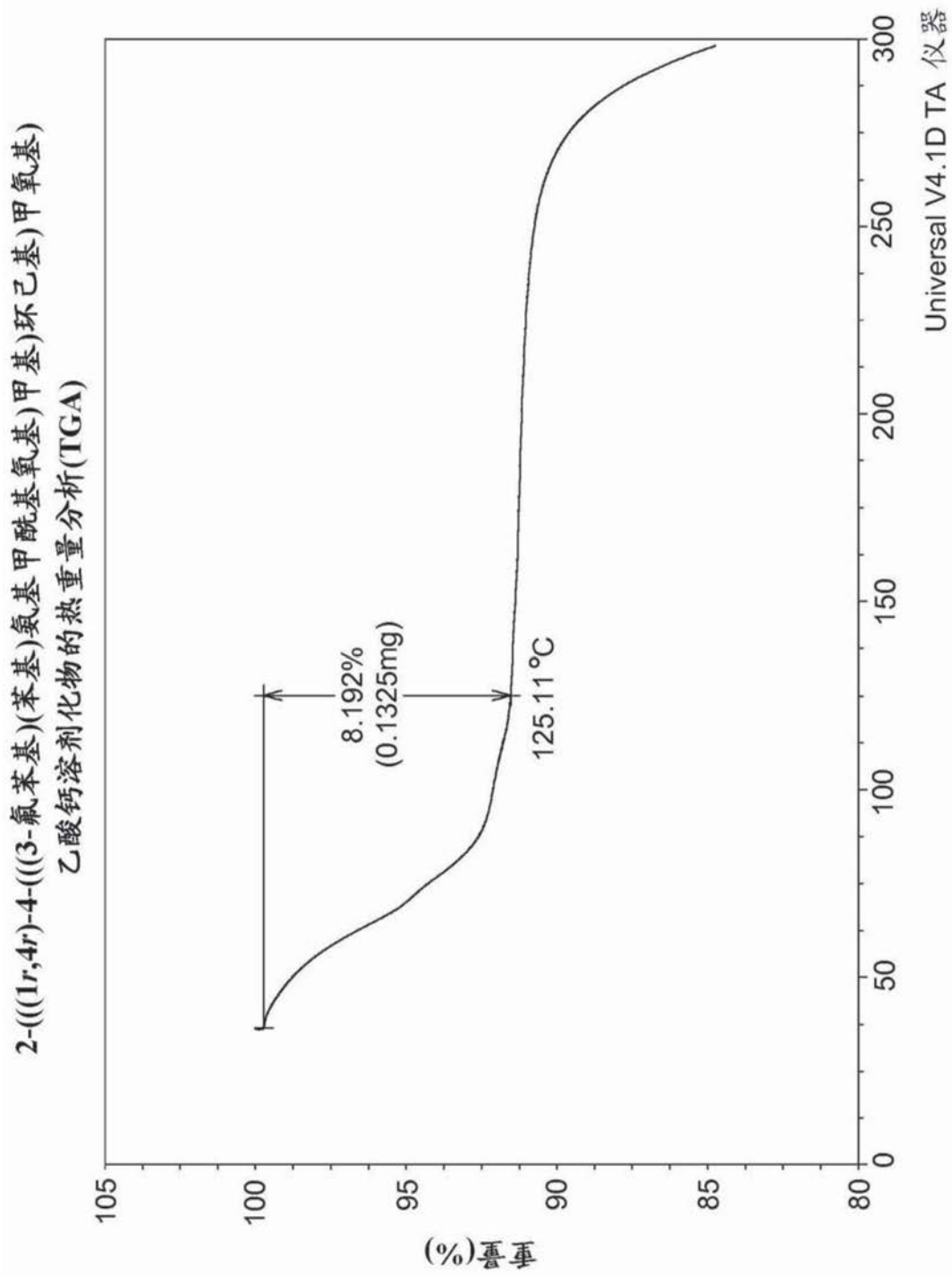


图20

2-(((1*r*,4*r*)-4-((3-氟苯基)(苯基)氨基甲酰基氧基)甲基)环己基)甲氧基)
乙酸钙溶剂化物的粉末 X 射线衍射(PXRD)

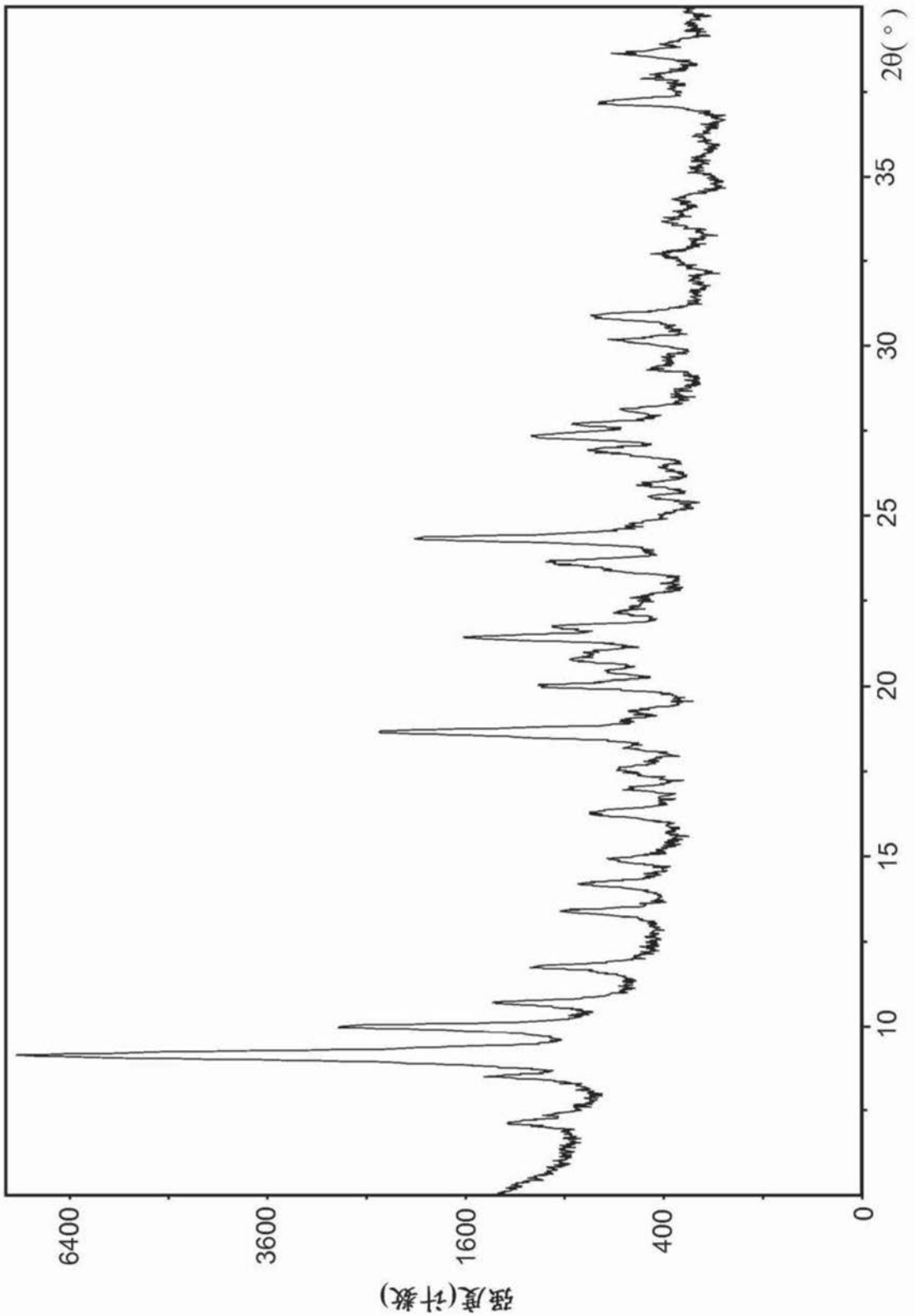


图21

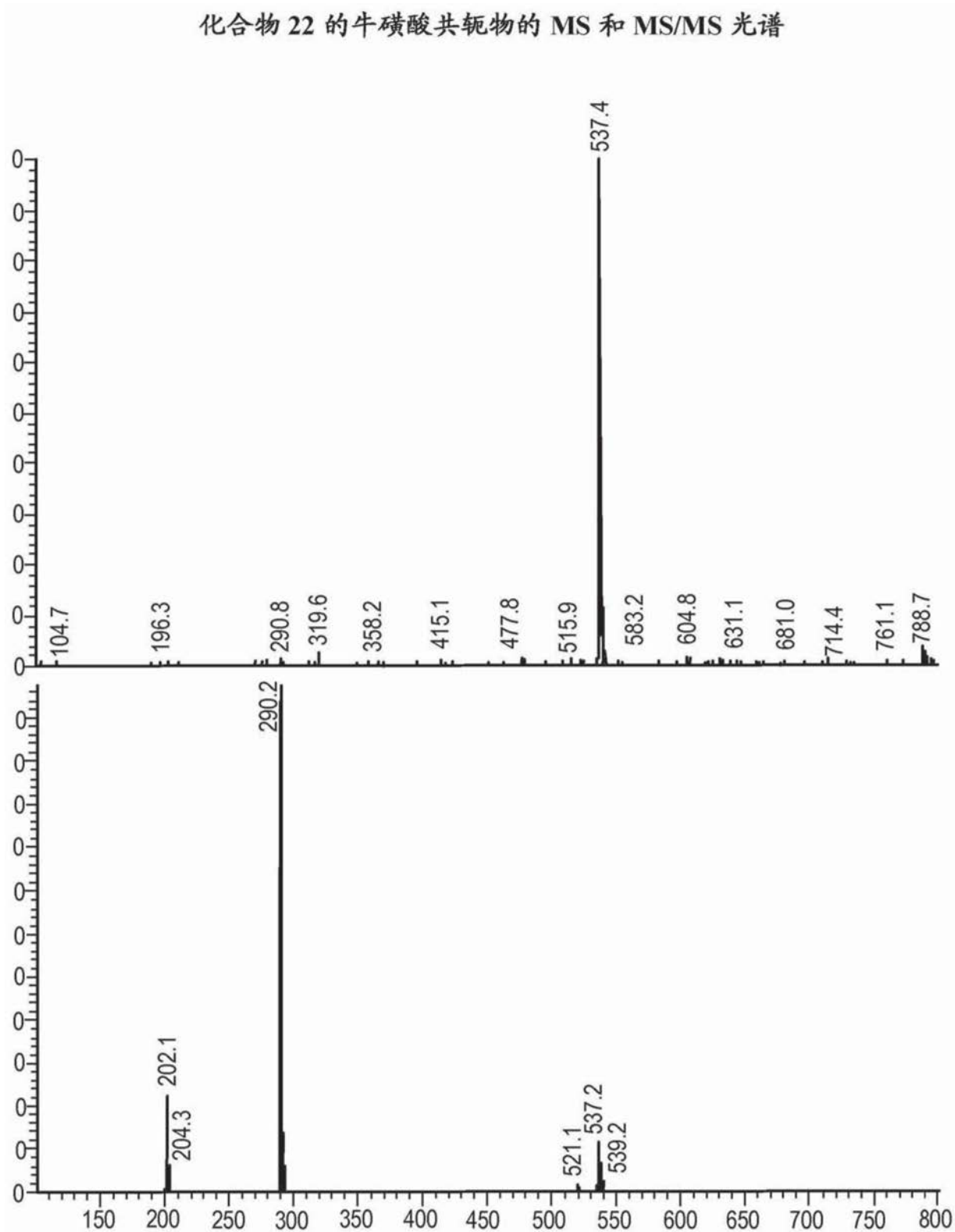


图22

化合物 23 的甘氨酸共轭物的 MS 和 MS/MS 光谱

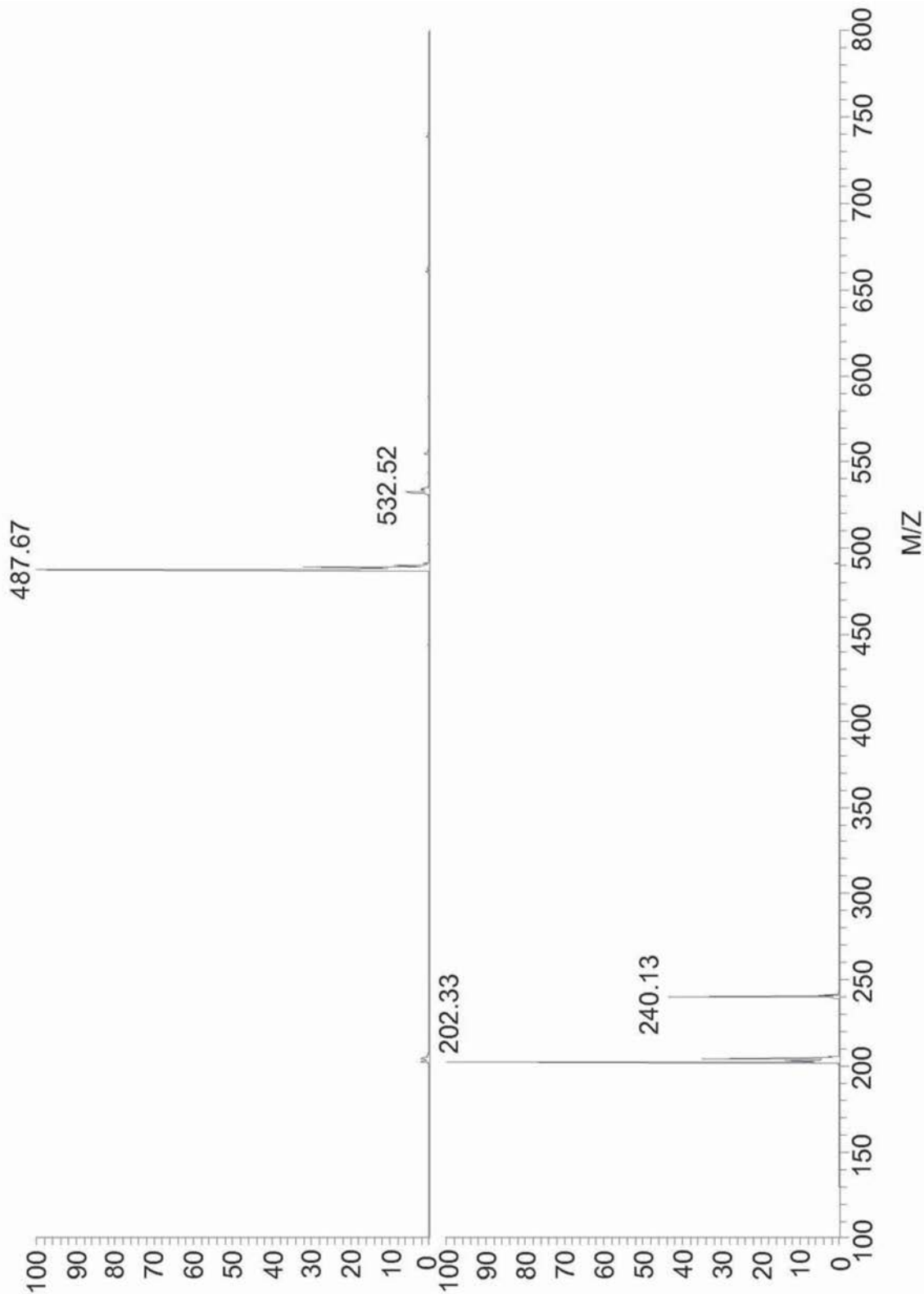


图23

在给予雄性大鼠口服剂量为 1.25 mg/kg 的化合物 22 牛磺酸共轭物后，化合物 22 和化合物 22 牛磺酸共轭物的平均血浆浓度-时间分布 (平均值+SD; N=3)

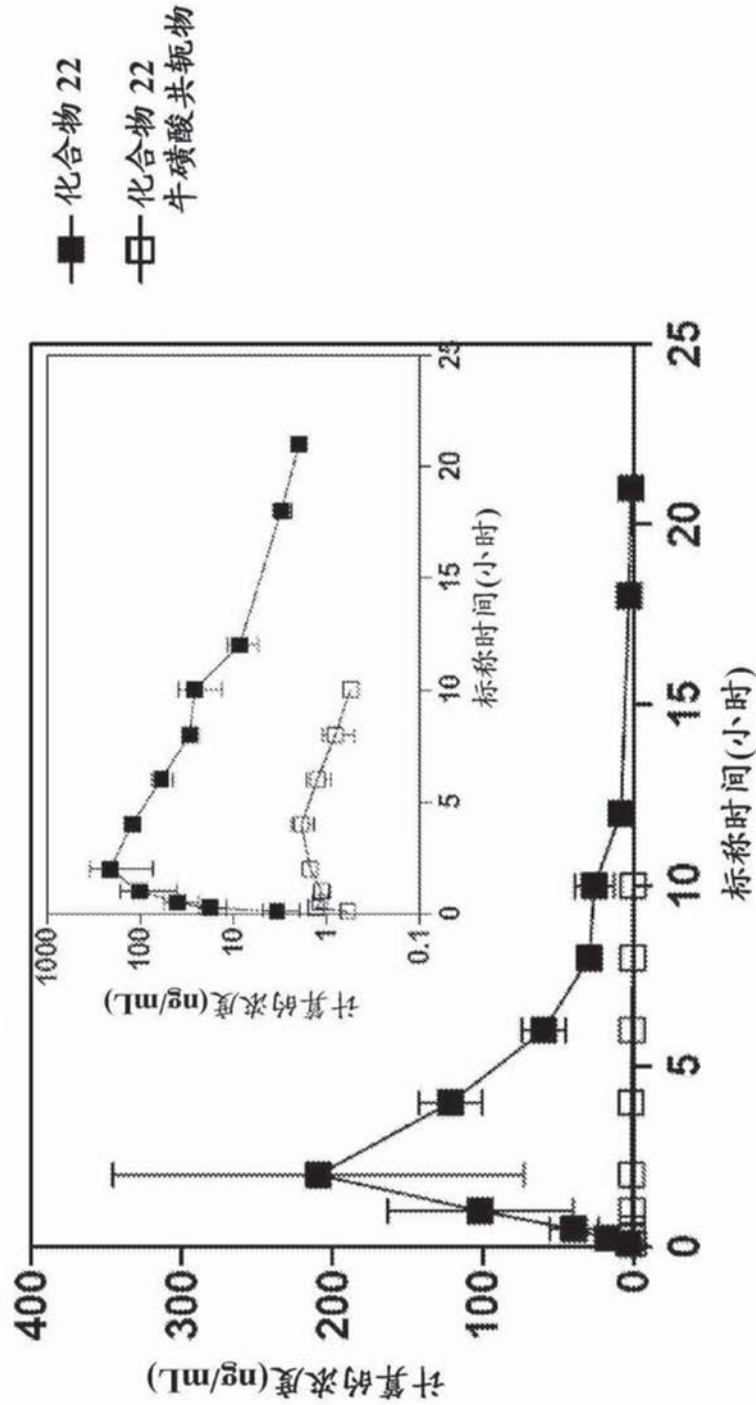


图24

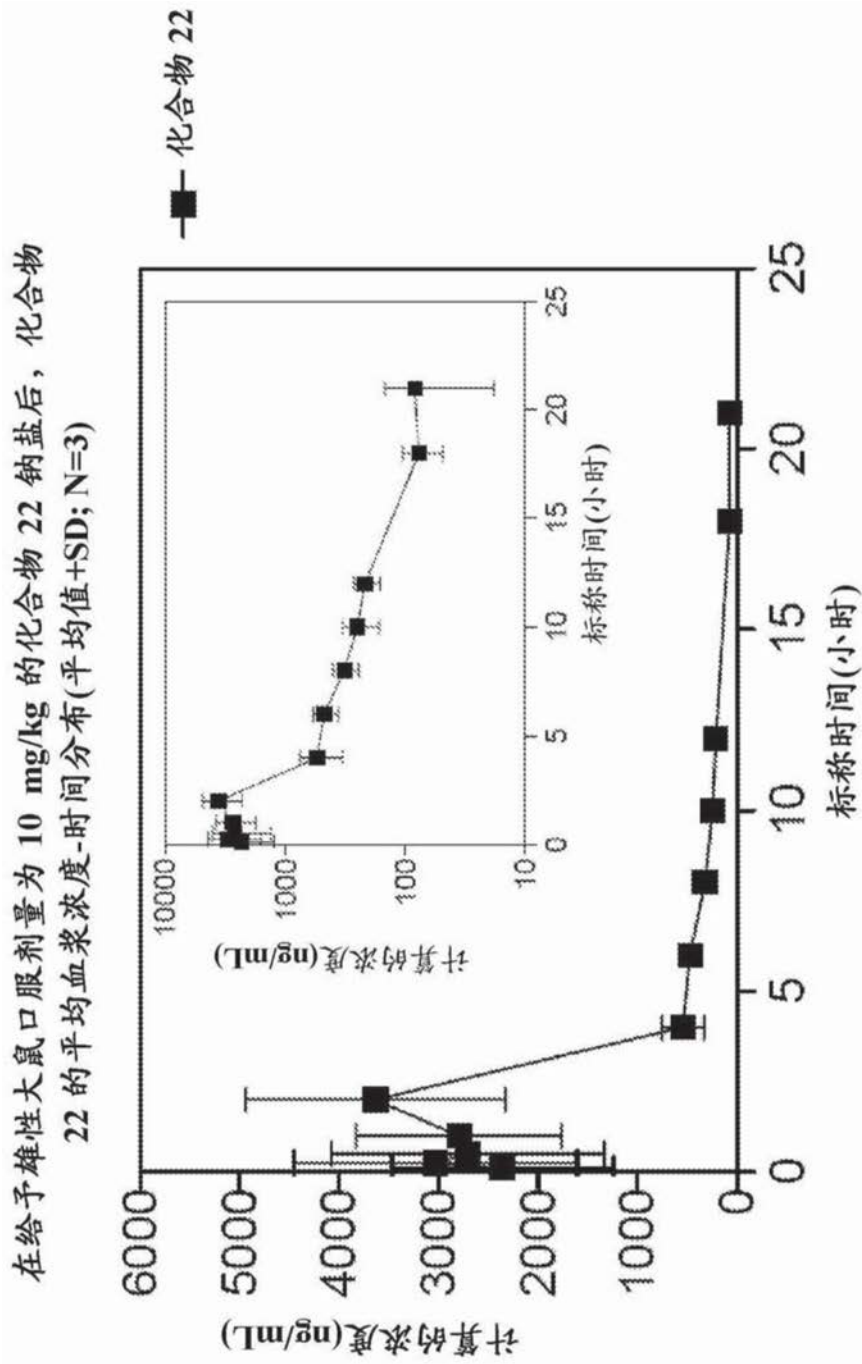


图25

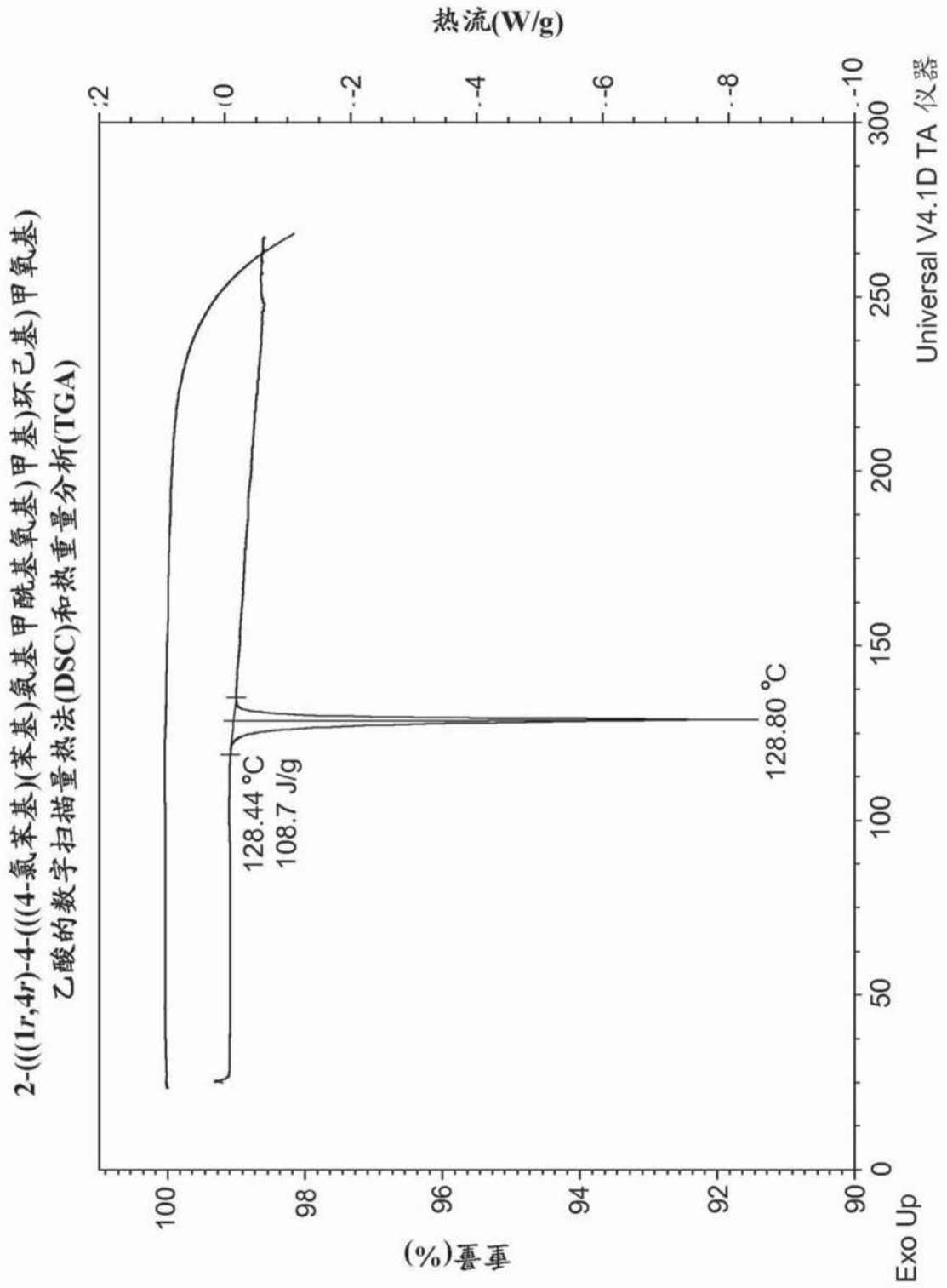


图26

2-(((1*r*,4*r*)-4-((4-氯苯基)(苯基)氨基甲酰氧基)甲基)环己基)甲基)甲氧基)乙酸的粉末 X 射线衍射(PXRD)

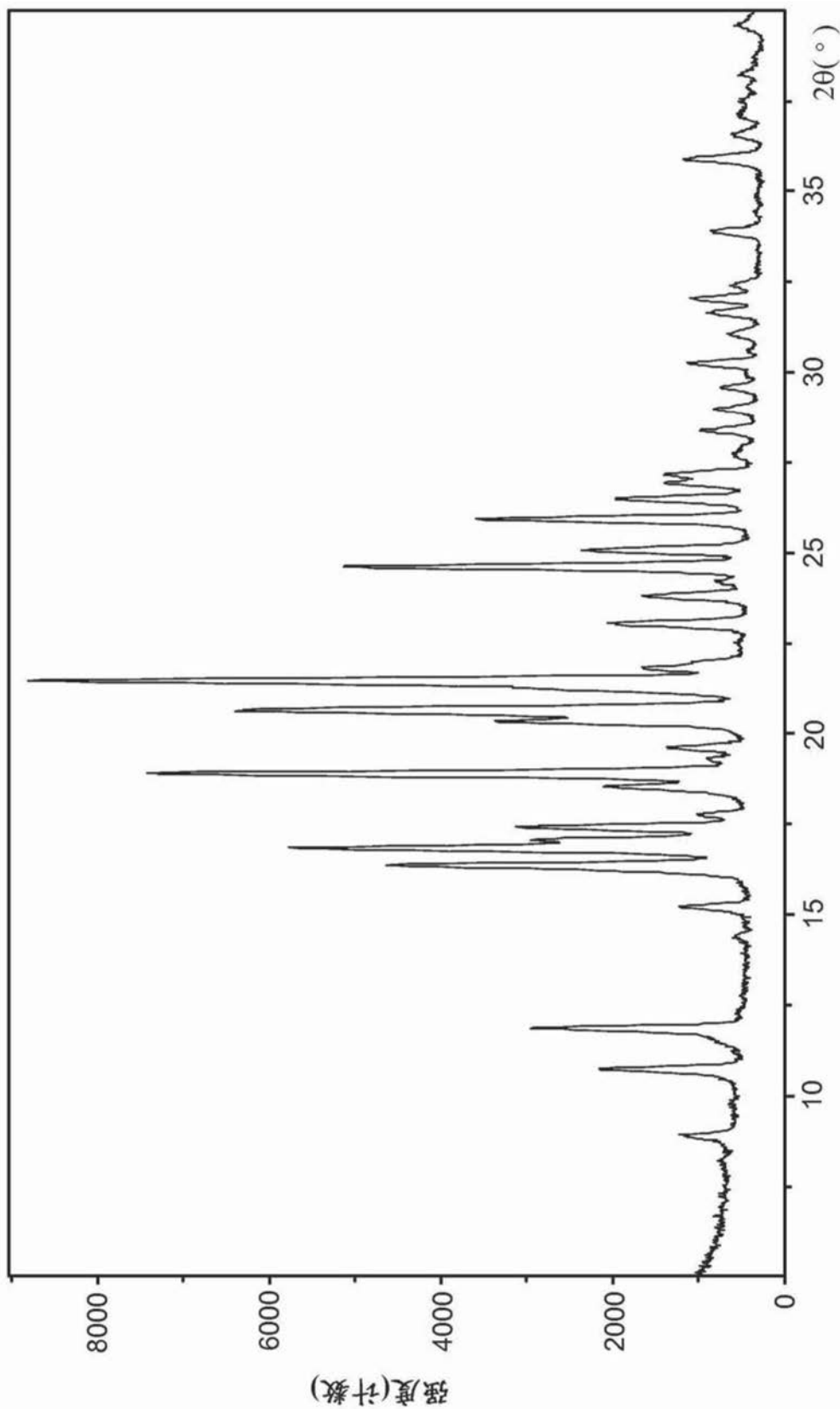


图27