



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104302625 B

(45)授权公告日 2017.04.19

(21)申请号 201380025967.9
 (22)申请日 2013.05.16
 (65)同一申请的已公布的文献号
 申请公布号 CN 104302625 A
 (43)申请公布日 2015.01.21
 (30)优先权数据
 12305552.7 2012.05.18 EP
 (85)PCT国际申请进入国家阶段日
 2014.11.18
 (86)PCT国际申请的申请数据
 PCT/EP2013/060171 2013.05.16
 (87)PCT国际申请的公布数据
 W02013/171317 EN 2013.11.21
 (73)专利权人 赛诺菲
 地址 法国巴黎
 (72)发明人 M·纳扎雷 D·科齐安
 A·埃弗斯 W·切赫蒂泽凯
 (74)专利代理机构 北京市嘉元知识产权代理事
 务所(特殊普通合伙) 11484
 代理人 陈静
 (51)Int.Cl.
 C07D 231/12(2006.01)
 C07D 409/04(2006.01)

A61K 31/415(2006.01)
 A61K 31/4155(2006.01)
 A61P 7/02(2006.01)

(56)对比文件

CN 101945855 A, 2011.01.12, 全文.
 WO 2011015501 A1, 2011.02.10, 全文.
 WO 2012028243 A1, 2012.03.08, 全文.
 CN 102439003 A, 2012.05.02, 全文.
 GuoGang Tu, 等. Design, synthesis and biological evaluation of CBI cannabinoid 1,5-diarylpyrazole.《Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry》.2011, 第26卷(第2期), 222-230.
 Pancras C. Wong, 等. Nonpeptide Factor Xa Inhibitors: DPC423, A Highly Potent and Orally Bioavailable Pyrazole Antithrombotic Agent.《Cardiovascular Drug Reviews》.2002, 第20卷(第2期), 137-152.
 Jordi FRIGOLA, 等. Synthesis, structure and inhibitory effects on cyclooxygenase, lipoxigenase, thromboxane synthetase and platelet aggregation of 3-amino-4,5-dihydro-1H-pyrazole derivatives.《Eur. J. Med. Chem.》.1989, 第24卷435-445.

审查员 陈晓美

权利要求书5页 说明书44页

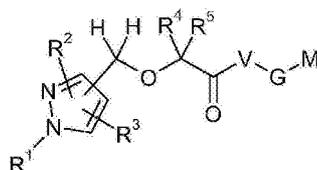
(54)发明名称

吡唑衍生物及其作为LPAR5拮抗剂的用途

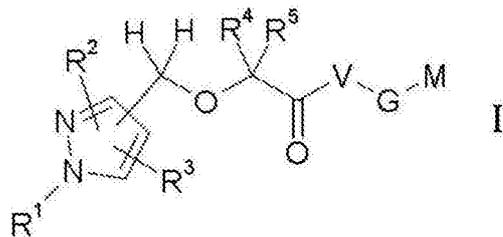
(57)摘要

本发明涉及式I化合物,其中残基R¹至R⁵、V、G和M具有权利要求指明的含义。式I化合物是用于治疗不同的机能障碍、例如心血管病症样血栓栓塞病或再狭窄的有价值的药理活性化合物。本发明的化合物为血小板LPA受体LPAR5(GPR92)的有效拮抗剂且通常可应用于以下病症:在所述病症中存在血小板LPA受体LPAR5、肥大细胞LPA受体LPAR5或小胶质细胞LPA受体LPAR5的不期望的

激活或者为了治愈或预防所述病症意图抑制血小板、肥大细胞或小胶质细胞LPA受体LPAR5。本发明还涉及制备式I化合物的方法、它们的用途具体是作为药物中活性成分的用途,以及包含它们的药物组合物。



1. 式I化合物,



其中

R¹为Ar;

R²和R³彼此独立地选自氢、(C₁-C₄)-烷基和Ar,

R⁴和R⁵彼此独立地选自氢和(C₁-C₆)-烷基,

Ar为苯基,其未被取代或被一个或多个相同或不同的选自卤素、(C₁-C₄)-烷基、(C₃-C₇)-环烷基、(C₃-C₇)-环烷基-(C₁-C₄)-烷基-、氰基和(C₁-C₄)-烷基-O-的取代基取代;

V选自-N(R¹⁴)-和-N(R¹⁴)-(C₁-C₄)-烷基-;

G为亚苯基,其中亚苯基未被取代或被一个或多个相同或不同的选自卤素、(C₁-C₄)-烷基和(C₁-C₄)-烷基-O-的取代基取代,且

M为R¹¹-O-C(O)-;

R¹¹和R¹⁴彼此独立地选自氢和(C₁-C₄)-烷基;

其中所有烷基基团未被取代或被一个或多个氟取代基取代;

或其可药用盐,

条件是选自以下的化合物不落入该权利要求范围内:

4-[[[2-[[5-(4-氯苯基)-1-(2,4-二氯苯基)-4-甲基-1H-吡唑-3-基]甲氧基]-2-甲基-1-氧代丙基]氨基]甲基]苯甲酸,

4-[[[2-[[5-(4-氯苯基)-1-(2,4-二氯苯基)-4-甲基-1H-吡唑-3-基]甲氧基]-1-氧代丁基]氨基]甲基]苯甲酸,

4-[[[2-[[5-(4-氯苯基)-1-(2,4-二氯苯基)-4-甲基-1H-吡唑-3-基]甲氧基]乙酰基]氨基]甲基]苯甲酸,

4-[[[2-[[1-(2,4-二氯苯基)-4-甲基-5-(4-甲基苯基)-1H-吡唑-3-基]甲氧基]-2-甲基-1-氧代丙基]氨基]甲基]苯甲酸,

4-[[[2-[[5-(4-氯苯基)-1-(2,4-二氯苯基)-4-甲基-1H-吡唑-3-基]甲氧基]-1-氧代丙基]氨基]甲基]苯甲酸,

4-[[[2-[[1-(2,4-二氯苯基)-4-甲基-5-[4-(三氟甲氧基)苯基]-1H-吡唑-3-基]甲氧基]-2-甲基-1-氧代丙基]氨基]甲基]苯甲酸,

4-[[[2-[[1,5-二(2,4-二氯苯基)-4-甲基-1H-吡唑-3-基]甲氧基]-2-甲基-1-氧代丙基]氨基]甲基]苯甲酸,和

4-[[[2-[[5-(2,4-二氯苯基)-4-甲基-1-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基]甲氧基]-2-甲基-1-氧代丙基]氨基]甲基]苯甲酸。

2. 根据权利要求1的式I化合物,其中

R¹为Ar;

R²和R³彼此独立地选自氢、(C₁-C₄)-烷基和Ar-，

R⁴和R⁵彼此独立地选自氢和(C₁-C₆)-烷基，

Ar为苯基，其未被取代或被一个或多个相同或不同的选自卤素和(C₁-C₄)-烷基的取代基取代；

V选自-N(R¹⁴)-和-N(R¹⁴)-(C₁-C₄)-烷基-，

G为亚苯基，且

M为R¹¹-O-C(O)-；

R¹¹和R¹⁴彼此独立地选自氢和(C₁-C₄)-烷基；

其中所有烷基基团未被取代或被一个或多个氟取代基取代；

或其可药用盐。

3. 根据权利要求1或2的式I化合物，其选自

4-({2-[1-(2,4-二氯-苯基)-4-甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-1H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-丙酰基氨基}-甲基)-苯甲酸，

4-({2-[1-(2-氯-苯基)-4-甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-1H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-丙酰基氨基}-甲基)-苯甲酸，

4-({2-[1-(4-氯-苯基)-4-甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-1H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-丙酰基氨基}-甲基)-苯甲酸，

4-({2-[1-(2,4-二氯-苯基)-4-甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-1H-吡唑-3-基甲氧基]-丙酰基氨基}-甲基)-苯甲酸，

4-({2-[5-(4-氯-苯基)-1-(2,4-二氯-苯基)-4-甲基-1H-吡唑-3-基甲氧基]-3-甲基-丁酰基氨基}-甲基)-苯甲酸，

4-({2-[1-(4-氯-苯基)-4-甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-1H-吡唑-3-基甲氧基]-丙酰基氨基}-甲基)-苯甲酸，

4-({2-(3-萘-2-基-1-苯基-1H-吡唑-4-基甲氧基)-丙酰基氨基}-甲基)-苯甲酸，

4-({2-[1-(2-氯-苯基)-4-甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-1H-吡唑-3-基甲氧基]-丙酰基氨基}-甲基)-苯甲酸，

4-({2-(3,5-二甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基甲氧基)-丙酰基氨基}-甲基)-苯甲酸，

4-({2-(1,3-二苯基-1H-吡唑-4-基甲氧基)-丙酰基氨基}-甲基)-苯甲酸，

4-({2-[1-苄基-3-(3-甲氧基-苯基)-1H-吡唑-4-基甲氧基]-丙酰基氨基}-甲基)-苯甲酸，

4-({2-[5-(4-氟-苯氧基)-1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基甲氧基]-丙酰基氨基}-甲基)-苯甲酸，

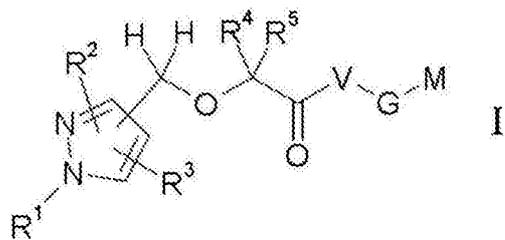
4-({2-[3-(4-环己基-苯基)-1-苯基-1H-吡唑-4-基甲氧基]-丙酰基氨基}-甲基)-苯甲酸，

4-({2-(1-苯基-3-噻吩-2-基-1H-吡唑-4-基甲氧基)-丙酰基氨基}-甲基)-苯甲酸，和4-({2-(1,5-二苯基-1H-吡唑-3-基甲氧基)-丙酰基氨基}-甲基)-苯甲酸，

或其可药用盐。

4. 式I化合物或其可药用盐在制备用于治疗对LPA受体LPA5的抑制或血小板聚集或血栓形成的降低或抑制、或肥大细胞激活的降低或抑制、或小胶质细胞激活的降低或抑制有响应的疾病的药物中的用途，

所述式I化合物为



其中

R¹为Ar；

R²和R³彼此独立地选自氢、(C₁-C₄)-烷基和Ar，

R⁴和R⁵彼此独立地选自氢和(C₁-C₆)-烷基，

Ar为苯基，其未被取代或被一个或多个相同或不同的选自卤素、(C₁-C₄)-烷基、(C₃-C₇)-环烷基、(C₃-C₇)-环烷基-(C₁-C₄)-烷基-、氰基和(C₁-C₄)-烷基-O-的取代基取代；

V选自-N(R¹⁴)-和-N(R¹⁴)-(C₁-C₄)-烷基-；

G为亚苯基，其中亚苯基未被取代或被一个或多个相同或不同的选自卤素和(C₁-C₄)-烷基的取代基取代，且

M为R¹¹-O-C(O)-；

R¹¹和R¹⁴彼此独立地选自氢和(C₁-C₄)-烷基；

其中所有烷基基团未被取代或被一个或多个氟取代基取代。

5. 根据权利要求1的式I化合物或其可药用盐或选自以下的化合物或其可药用盐：

4-[[[2-[[5-(4-氯苯基)-1-(2,4-二氯苯基)-4-甲基-1H-吡唑-3-基]甲氧基]-2-甲基-1-氧代丙基]氨基]甲基]苯甲酸，

4-[[[2-[[5-(4-氯苯基)-1-(2,4-二氯苯基)-4-甲基-1H-吡唑-3-基]甲氧基]-1-氧代丁基]氨基]甲基]苯甲酸，

4-[[[2-[[5-(4-氯苯基)-1-(2,4-二氯苯基)-4-甲基-1H-吡唑-3-基]甲氧基]乙酰基]氨基]甲基]苯甲酸，

4-[[[2-[[1-(2,4-二氯苯基)-4-甲基-5-(4-甲基苯基)-1H-吡唑-3-基]甲氧基]-2-甲基-1-氧代丙基]氨基]甲基]苯甲酸，

4-[[[2-[[1,5-二(2,4-二氯苯基)-4-甲基-1H-吡唑-3-基]甲氧基]-2-甲基-1-氧代丙基]氨基]甲基]苯甲酸，

4-[[[2-[[5-(4-氯苯基)-1-(2,4-二氯苯基)-4-甲基-1H-吡唑-3-基]甲氧基]-1-氧代丙基]氨基]甲基]苯甲酸，

4-[[[2-[[1-(2,4-二氯苯基)-4-甲基-5-[4-(三氟甲氧基)苯基]-1H-吡唑-3-基]甲氧基]-2-甲基-1-氧代丙基]氨基]甲基]苯甲酸，和

4-[[[2-[[1,5-二(2,4-二氯苯基)-4-甲基-1H-吡唑-3-基]甲氧基]-2-甲基-1-氧代丙基]氨基]甲基]苯甲酸，

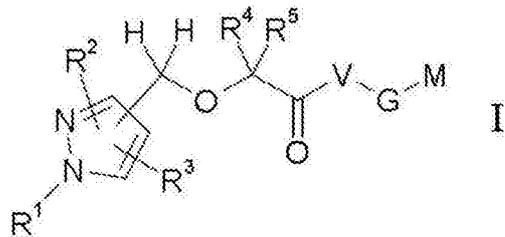
在制备用于治疗血栓栓塞病、深静脉血栓形成、弥漫性血管内凝血、心血管病症、短暂性缺血发作、中风、外周血管病、惊厥前期/惊厥、血栓减少性紫癜、炎症、痛觉过敏、哮喘、多发性硬化症、炎性疼痛、血管生成、动脉粥样化血栓形成、变态反应、或再狭窄的药物中的用途。

6. 根据权利要求5的用途，其用于制备用于治疗静脉或动脉血栓栓塞、脑栓塞、肾栓塞、

肺栓塞、冠状动脉或脑动脉血栓形成、急性心肌梗塞、不稳定型心绞痛、慢性稳定型心绞痛和血栓性静脉炎的药物。

7. 式I化合物或其可药用盐在制备用于治疗异常血栓形成、急性心肌梗塞、不稳定型心绞痛、血栓栓塞、与溶血栓治疗或经皮腔内冠状动脉成形术有关的急性血管闭塞、短暂性缺血发作、中风、间歇性跛行、冠状动脉或外周动脉的旁路接枝、血管管腔变窄、冠状静脉血管成形术后再狭窄、长期血液透析患者中血管通路开放的维持、发生在腹部、膝或髌外科手术之后下肢静脉的病理性血栓形成、肺血栓栓塞症的危险、或脓毒性休克、病毒感染或癌症期间发生在血管系统中的弥散性系统性血管内血凝病的药物中的用途，

所述式I化合物为



其中

R¹为Ar；

R²和R³彼此独立地选自氢、(C₁-C₄)-烷基和Ar，

R⁴和R⁵彼此独立地选自氢和(C₁-C₆)-烷基，

Ar为苯基，其未被取代或被一个或多个相同或不同的选自卤素、(C₁-C₄)-烷基、(C₃-C₇)-环烷基、(C₃-C₇)-环烷基-(C₁-C₄)-烷基-、氰基和(C₁-C₄)-烷基-O-的取代基取代；

V选自-N(R¹⁴)-和-N(R¹⁴)-(C₁-C₄)-烷基-；

G为亚苯基，其中亚苯基未被取代或被一个或多个相同或不同的选自卤素、(C₁-C₄)-烷基和(C₁-C₄)-烷基-O-的取代基取代，且

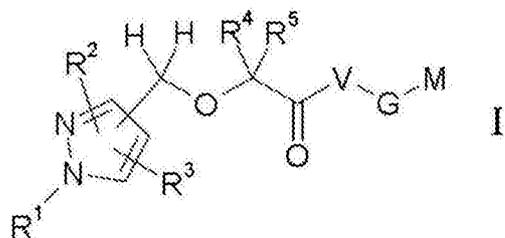
M为R¹¹-O-C(O)-；

R¹¹和R¹⁴彼此独立地选自氢和(C₁-C₄)-烷基；

其中所有烷基基团未被取代或被一个或多个氟取代基取代。

8. 式I化合物或其可药用盐在制备用于治疗炎性疼痛、哮喘、血管生成、中枢神经系统或外周神经系统的脱髓鞘疾病、多发性硬化症、横贯性脊髓炎、视神经炎、德维克氏病、格-巴二氏综合征或慢性炎症性脱髓鞘性多发性神经病的药物中的用途，

所述式I化合物为



其中

R¹为Ar；

R²和R³彼此独立地选自氢、(C₁-C₄)-烷基和Ar，

R^4 和 R^5 彼此独立地选自氢和(C₁-C₆)-烷基,

Ar为苯基,其未被取代或被一个或多个相同或不同的选自卤素、(C₁-C₄)-烷基、(C₃-C₇)-环烷基、(C₃-C₇)-环烷基-(C₁-C₄)-烷基-、氰基和(C₁-C₄)-烷基-O-的取代基取代;

V选自-N(R¹⁴)-和-N(R¹⁴)-(C₁-C₄)-烷基-;

G为亚苯基,其中亚苯基未被取代或被一个或多个相同或不同的选自卤素、(C₁-C₄)-烷基和(C₁-C₄)-烷基-O-的取代基取代,且

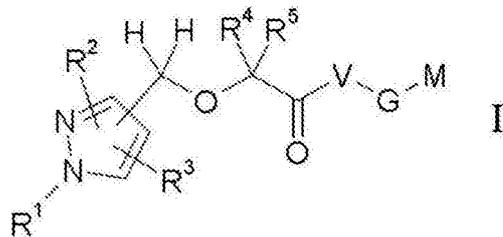
M为R¹¹-O-C(O)-;

R¹¹和R¹⁴彼此独立地选自氢和(C₁-C₄)-烷基;

其中所有烷基基团未被取代或被一个或多个氟取代基取代。

9. 一种药物组合物,包含式I化合物或其可药用盐和可药用载体,

所述式I化合物为



其中

R¹为Ar;

R²和R³彼此独立地选自氢、(C₁-C₄)-烷基和Ar,

R⁴和R⁵彼此独立地选自氢和(C₁-C₆)-烷基,

Ar为苯基,其未被取代或被一个或多个相同或不同的选自卤素、(C₁-C₄)-烷基、(C₃-C₇)-环烷基、(C₃-C₇)-环烷基-(C₁-C₄)-烷基-、氰基和(C₁-C₄)-烷基-O-的取代基取代;

V选自-N(R¹⁴)-和-N(R¹⁴)-(C₁-C₄)-烷基-;

G为亚苯基,其中亚苯基未被取代或被一个或多个相同或不同的选自卤素、(C₁-C₄)-烷基和(C₁-C₄)-烷基-O-的取代基取代,且

M为R¹¹-O-C(O)-;

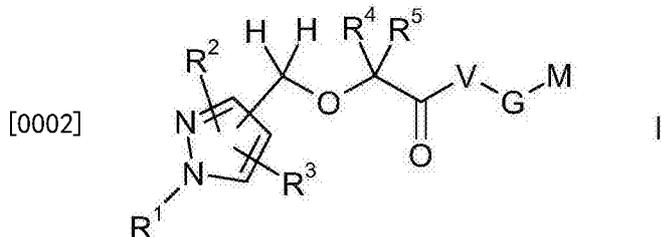
R¹¹和R¹⁴彼此独立地选自氢和(C₁-C₄)-烷基;

其中所有烷基基团未被取代或被一个或多个氟取代基取代。

吡唑衍生物及其作为LPAR5拮抗剂的用途

技术领域

[0001] 本发明涉及式I的吡唑衍生物，



[0003] 其中残基 R^1 至 R^5 、V、G和M具有下文中指明的含义。式I化合物是用于治疗多种障碍的有价值的药理活性化合物。式I化合物对血小板显示强抗聚集的作用，因此显示出抗血栓作用并适用于例如治疗和预防心血管病症如血栓栓塞病或再狭窄 (restenoses)。另外，式I化合物抑制LPA-介导的肥大细胞和小胶质细胞 (microglia cells) 的激活。本发明的化合物为血小板LPA受体LPAR5 (GPR92) 的拮抗剂且通常可应用于其中存在血小板LPA受体LPAR5、肥大细胞LPA受体LPAR5或小胶质细胞LPA受体LPAR5不期望的激活病症，或者治愈或预防意图抑制血小板、肥大细胞或小胶质细胞LPA受体LPAR5的病症。本发明还涉及制备式I化合物的方法，它们的用途，具体是作为药物中活性成分的用途，和包括它们的药物组合物。

背景技术

[0004] 在工业化的世界血栓并发症是主要的死因之一。与病理性血栓形成相关的病症的实例包括深静脉血栓形成、静脉和动脉血栓栓塞、血栓性静脉炎、冠状动脉和脑动脉血栓形成、脑栓塞、肾栓塞、肺栓塞、弥漫性血管内凝血、短暂性缺血发作、中风、急性心肌梗塞、不稳定型心绞痛、慢性稳定型心绞痛、外周血管病、惊厥前期/惊厥 (preeclampsia/eclampsia)，以及血栓减少性紫癜。还在侵入操作期间或侵入过程之后，包括血管内装置和假肢、颈动脉内膜切除术、血管成形术、CABG (冠状动脉旁路移植术) 外科手术、血管移植外科手术，以及支架放置，血栓性和再狭窄并发症可能发生。

[0005] 血小板凝集在这些血管内血栓事件中起关键作用。血小板可被从循环细胞和衬于血管里面的受损内皮细胞中释放的介质或被暴露的内皮下基质分子诸如胶原蛋白、溶血磷脂酸或被凝血级联中形成的凝血酶激活。激活之后，在脉管系统内正常自由循环的血小板，以及其它细胞，在损害血管的位置积聚形成血栓和吸收 (recruit) 更多血小板发展血栓。在此过程期间，血栓可变得足够大的尺寸以致部分或完全阻塞动脉血管。在静脉内血栓也可在淤滞或血流缓慢区域内形成。这些静脉血栓可产生穿过循环系统移动的栓子，因为它们容易地脱离它们自身的一部分。这些移动的栓子可阻塞其它血管，诸如肺动脉或冠状动脉，这可产生上述的病理性结果诸如肺动脉或冠状动脉栓塞。总之，对于静脉血栓，发病率和死亡率主要在栓塞形成或血管的远端阻塞之后产生，而动脉血栓导致由局部阻塞引起的严重的病理学病症。

[0006] 溶血磷脂酸 (LPA) 是一种重要的具有宽范围细胞功能的生物活性磷脂。LPA的水平

通过其合成紧紧地 (tightly) 调节,通过两种不同的途径控制。第一途径包含磷脂酶D (PLD) 和磷脂酶A2 (PLA2) 活性,第二途径包含PLA2和溶血磷脂酶D (lysoPLD) 活性。实验室实践中最常用的LPA为18:1LPA (1-酰基-2-羟基-sn-甘油基-3-磷酸酯)。然而,许多其它形式的LPA存在于机体中,具有变化的脂肪酸链长度、不同的饱和级别和脂肪酸链与甘油骨架的偶联 (即通过酯或醚键偶联) (Choi等, *Ann Rev Pharmacol Toxicol* (2010), 50, 157-186)。在小鼠中LPA合成的关键酶是自分泌运动因子 (ATX)、Enpp2。已经证明ATX具有lysoPLD活性和Enpp2^{-/-}小鼠在第9.5天在子宫内死亡。Enpp2^{+/-}小鼠显示降低的LPA血浆水平 (van Meeteren等, *Mol Cell Biol* (2006), 26, 5015-5022)。LPA通过与G蛋白-偶联的受体结合发挥其细胞外生物作用。迄今为止,已经鉴定了五种不同的LPA受体, LPAR1 (EDG2)、LPAR2 (EDG4)、LPAR3 (EDG7)、LPAR4 (GPR23和LPAR5 (GPR92))。所有描述的LPA受体属于A类 (视紫红质样类别) 的G蛋白-偶联的受体 (GPCRs)。

[0007] LPAR5已经在小鼠和人背根神经节中鉴定并发现在LPAR5^{-/-}小鼠中疼痛的感觉降低 (Oh等, *J Biol Chem* (2008), 283, 21054-21064; Kinloch等, *Expert Opin Ther Targets* (2005), 9, 685-698)。LPARs与不同细胞类型中的不同G蛋白亚单位的偶联与同一细胞上的多种LPA受体的差异表达配合是LPA生物作用巨大差异性的主要原因。LPA对人血小板激活的影响已经在20世纪80年代初有描述。1-O-烷基-sn-甘油基-3-磷酸酯 (烷基-LPA) 已经被鉴定是比油酰基-LPA更有效的血小板中的激活剂 (Simon等, *Biochem Biophys Res Commun* (1982), 108, 1743-1750)。进一步的研究指出所说的烷基-LPA受体既不是EDG-型LPA受体也不是GPR23 (Tokumura等, *Biochem J* (2002), 365, 617-628; Noguchi等, *J Biol Chem* (2003), 278, 25600-25606; Khandoga等, *J Thromb Haemost* (2007), 5 Supplement 2: P-M-246 (ISTH 2007))。当在大鼠肝癌细胞系RH7777中短暂地表达时, LPAR5可用烷基-LPA比酰基-LPA更强烈地激活 (Williams等, *J Biol Chem* (2009), 284, 14558-14571)。这些数据与所观察到的关于人血小板的LPA-介导的激活一致, 其中在诱导血小板凝集方面烷基-LPA的功能性作用比酰基-LPA的作用更显著。另外, LPA-受体LPAR4和LPAR5由人血小板高度表达 (Amisten等, *Thromb Res* (2008), 122, 47-57)。与LPAR5 (其与Gq偶联) 对比, LPAR4与Gs偶联, 因此可避免参与LPA-介导的人血小板的激活。因此, 论述了LPAR5是负责人血小板中LPA-介导的激活的中心LPA-受体 (Khandoga等, *Platelets* (2008), 19, 415-427)。在人肥大细胞系中LPAR5的高表达已经由Lundequist (Lundequist, *J Allergy Clin Immunol* (2008), 121, Suppl 1, Abstr 518) 和进一步的分析证实。

[0008] 肥大细胞是免疫系统的一部分并作为前体细胞在骨髓中产生, 分化成归巢 (homing) 组织中的成熟肥大细胞。肥大细胞参与从抗微生物防御到过敏症和炎症关节炎范围内的各种病理生理的过程因此已经论述了与变态反应有关联。当激活时, 肥大细胞脱粒并释放过剩的介质 (细胞因子诸如TNF α 、MCP-1、Rantes) 到间质中。这表明肥大细胞通过在脱粒后释放产生疼痛的介质对神经性疼痛的直接贡献。

[0009] 动脉粥样硬化由肥大细胞不仅通过促炎细胞因子的释放促进, 肥大细胞缺陷减弱 (attenuates) 载脂蛋白E-缺乏的小鼠中的动脉粥样硬化, 在心肌梗塞的冠状动脉粥样硬化的侵蚀或破裂的位点可观察到激活的肥大细胞的渗透 (Sun等, *Nat Med* (2007), 13, 719-724; Smith等, *FASEB J* (2008), 22, 1065.32; Kovanen等, *Circulation* (1995), 92, 1084-1088)。这些数据提供了肥大细胞在动脉粥样硬化斑块 (plaques) 的发展和进展中的核心作用的可靠

证据。在动脉粥样硬化斑块中肥大细胞通过释放储备的和新合成的介质促进斑块生长和不稳定性,其中所述介质诸如(a)导致单核细胞的侵入及其分化为巨噬细胞的炎症细胞因子,(b)血管生成细胞因子诸如可诱导斑块中血管生成的VEGF,其中斑块内出血导致斑块破裂的危险性增加,和(c)组胺,一种已知的增加血管通透性的血管活性成分,其中具有泡沫细胞形成可获得的增加的LDL流入的潜在危险。尽管动脉粥样硬化斑块中的肥大细胞的绝对数量低于同一区域中的炎症细胞,作为肥大细胞的直接激活配体的LPA以高浓度存在于动脉粥样硬化斑块中(Rother等,Circulation(2003),108,741-747)。

[0010] 除以上讨论的肥大细胞在动脉粥样硬化中的作用之外,肥大细胞的功能的广谱性能解释为什么肥大细胞涉及与具有炎症组分的病理相关的除变态反应之外的各种病理。这些疾病包括仅举几个例子的痛觉过敏、哮喘、多发性硬化症和血管生成(Zuo等,Pain(2003),105,467-479;Toews等,Biochim Biophys Acta(2002),1582,240-250;Norby,APMIS(2002),110,355-371)。用短的发夹RNA靶向的LPAR5处理人肥大细胞系LAD2能在LPA激活之后下调LPAR5表达和减弱MIP-1 β (Lundequist,J Allergy Clin Immunol(2008),121,Suppl 1,Abstr 518)。

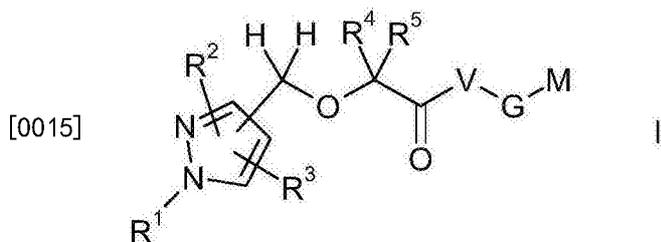
[0011] 鼠小胶质细胞系BV-2中LPA受体特性的分析,证实LPAR5在小胶质细胞中高表达,如同类似肥大细胞,这是炎症系统中的细胞群。LPAR5不仅在肥大细胞中而且也在小胶质细胞中高表达的发现加强了LPAR5在炎症(诸如痛觉过敏、哮喘、多发性硬化症、血管生成等)的发展和进展中的核心作用。

[0012] 进一步的实验证实在人血小板中和在人肥大细胞和小胶质细胞中LPAR5是负责LPA-介导的激活的关键LPA-受体。鉴于LPAR5与多种疾病状态的关联性,因此需要有效抑制LPAR5,以及例如从而抑制肥大细胞激活(例如在病理设置(settings)中在动脉粥样硬化斑块、或血小板激活中),以及允许对治疗机能障碍新的治疗选择项的化合物。因此,本发明的目的是提供LPAR5拮抗剂,其对抗其LPAR5受体上内源性LPA的作用并具有其它有利的性质,例如在血浆和肝脏中的稳定性和相对于其它受体的选择性,其中其它受体的激动或拮抗不是意图的。此目的根据本发明通过提供式I的吡唑衍生物实现,其中式I的吡唑衍生物显示优良的LPAR5拮抗活性且是具有高生物利用度的有利试剂,且可用于例如抑制血小板凝集和治疗血栓栓塞病。

[0013] 其它WO 2011/015501、WO 2009/109613、WO 2009/109616、WO 2009/109618和EP 0382276描述了用于治疗基于MCP-1、CX3CR1和p40的表达的疾病的具体的1-苯基-吡唑衍生物。GuoGang Tu等,Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry,2011,26(2),222-230描述了一些具有抑制CB1受体潜力的由1,5-二芳基吡唑骨架衍生而来的化合物。Self C.R.等,Journal of Medicinal Chemistry,1991,34,772-777公开了潜在的改善疾病的抗风湿药包括具体的1-苯基-吡唑衍生物。

发明内容

[0014] 本发明的主题为以它们的任意立体异构体形式或任意比例的立体异构体的混合物形式的式I化合物,以及它们的可药用盐。



[0016] 其中

[0017] R^1 选自自由氢、(C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₇)-环烷基、(C₃-C₇)-环烷基-(C₁-C₄)-烷基-、Ar和Ar-(C₁-C₄)-烷基-；

[0018] R^2 和 R^3 彼此独立地选自氢、卤素、(C₁-C₄)-烷基、(C₃-C₇)-环烷基、(C₃-C₇)-环烷基-(C₁-C₄)-烷基-、Ar、Ar-(C₁-C₄)-烷基-、(C₁-C₄)-烷基-O-、(C₃-C₇)-环烷基-O-、(C₃-C₇)-环烷基-(C₁-C₄)-烷基-O-、Ar-O-和Ar-(C₁-C₄)-烷基-O-，

[0019] R^4 和 R^5 彼此独立地选自氢、氟和(C₁-C₆)-烷基，

[0020] 或者基团 R^4 和 R^5 与携带它们的碳原子一起形成(C₃-C₇)-环烷烃环，其未被取代或被一个或多个相同或不同的选自氟和(C₁-C₄)-烷基的取代基取代；

[0021] R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 彼此独立地选自氢和(C₁-C₄)-烷基；

[0022] Ar选自苯基、萘基和包含一个或两个相同或不同的选自N、O和S的环杂原子的芳族5元或6元单环杂环，它们都未被取代或被一个或多个相同或不同的选自卤素、(C₁-C₄)-烷基、(C₃-C₇)-环烷基、(C₃-C₇)-环烷基-(C₁-C₄)-烷基-、氰基和(C₁-C₄)-烷基-O-的取代基取代；

[0023] V选自 R^{12} -N(R^{13})-，且在这种情况下G和M不存在，

[0024] 或者

[0025] V选自-N(R^{14})-、-N(R^{14})-(C₁-C₄)-烷基-、-O-和-O-(C₁-C₄)-烷基-，且在这种情况下

[0026] G选自直键(direct bond)和亚苯基，其中亚苯基未被取代或被一个或多个相同或不同的选自卤素、(C₁-C₄)-烷基、氰基和(C₁-C₄)-烷基-O-的取代基取代，条件是如果V为-N(R^{14})-或-O-，则G不是直键，且

[0027] M选自 R^{11} -O-C(O)-和 R^{12} -N(R^{13})-C(O)-；

[0028] 其中所有烷基基团未被取代或被一个或多个氟取代基取代，且所有环烷基基团未被取代或被一个或多个相同或不同的选自氟和(C₁-C₄)-烷基的取代基取代。

[0029] 在一实施方案中本发明涉及式I化合物，其中

[0030] R^1 选自氢、(C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₇)-环烷基、Ar和Ar-(C₁-C₄)-烷基-；

[0031] R^2 和 R^3 彼此独立地选自氢、(C₁-C₄)-烷基、(C₃-C₇)-环烷基、(C₃-C₇)-环烷基-(C₁-C₄)-烷基-、Ar、Ar-(C₁-C₄)-烷基-、(C₁-C₄)-烷基-O-、(C₃-C₇)-环烷基-O-、(C₃-C₇)-环烷基-(C₁-C₄)-烷基-O-、Ar-O-和Ar-(C₁-C₄)-烷基-O-，

[0032] R^4 和 R^5 彼此独立地选自氢和(C₁-C₆)-烷基，

[0033] 或者基团 R^4 和 R^5 与携带它们的碳原子一起形成(C₃-C₇)-环烷烃环，其未被取代或被一个或多个相同或不同的选自氟和(C₁-C₄)-烷基的取代基取代；

[0034] R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 彼此独立地选自氢和(C₁-C₄)-烷基；

[0035] Ar选自苯基、萘基和包含一个或两个相同或不同的选自N、O和S的环杂原子的芳族5元或6元单环杂环，它们都未被取代或被一个或多个相同或不同的选自卤素、(C₁-C₄)-烷

基、(C₃-C₇)-环烷基、(C₃-C₇)-环烷基-(C₁-C₄)-烷基-、氰基和(C₁-C₄)-烷基-O-的取代基取代；

[0036] V选自-N(R¹⁴)-、-N(R¹⁴)-(C₁-C₄)-烷基-和-O-(C₁-C₄)-烷基-，且

[0037] G选自直键和亚苯基，其中亚苯基未被取代或被一个或多个相同或不同的选自卤素、(C₁-C₄)-烷基、氰基和(C₁-C₄)-烷基-O-的取代基取代，条件是如果V为-N(R¹⁴)-，则G不是直键，且

[0038] M选自R¹¹-O-C(O)-和R¹²-N(R¹³)-C(O)-；

[0039] 其中所有烷基基团未被取代或被一个或多个氟取代基取代，且所有环烷基基团未被取代或被一个或多个相同或不同的选自氟和(C₁-C₄)-烷基的取代基取代；

[0040] 和所有的立体异构体形式和任意比例的立体异构体形式的混合物，以及它们的可药用盐。

[0041] 在另一实施方案中本发明涉及式I化合物，其中

[0042] R¹选自(C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₇)-环烷基、Ar和Ar-(C₁-C₄)-烷基-；

[0043] R²和R³彼此独立地选自氢、(C₁-C₄)-烷基、Ar、Ar-(C₁-C₄)-烷基-、(C₁-C₄)-烷基-O-、(C₃-C₇)-环烷基-O-、Ar-O-和Ar-(C₁-C₄)-烷基-O-，

[0044] R⁴和R⁵彼此独立地选自氢和(C₁-C₆)-烷基，

[0045] 或者基团R⁴和R⁵与携带它们的碳原子一起形成(C₃-C₇)-环烷烃环，其未被取代或被一个或多个相同或不同的选自氟和(C₁-C₄)-烷基的取代基取代；

[0046] R¹¹、R¹²、R¹³和R¹⁴彼此独立地选自氢和(C₁-C₄)-烷基；

[0047] Ar选自苯基、萘基和包含一个或两个相同或不同的选自N、O和S的环杂原子的芳族5元或6元单环杂环，它们都未被取代或被一个或多个相同或不同的选自卤素、(C₁-C₄)-烷基、(C₃-C₇)-环烷基和(C₁-C₄)-烷基-O-的取代基取代；

[0048] V选自-N(R¹⁴)-和-N(R¹⁴)-(C₁-C₄)-烷基-，且

[0049] G选自直键和亚苯基，其中亚苯基未被取代或被一个或多个相同或不同的选自卤素、(C₁-C₄)-烷基和(C₁-C₄)-烷基-O-的取代基取代，条件是如果V为-N(R¹⁴)-，则G不是直键，且

[0050] M选自R¹¹-O-C(O)-和R¹²-N(R¹³)-C(O)-；

[0051] 其中所有烷基基团未被取代或被一个或多个氟取代基取代，且所有环烷基基团未被取代或被一个或多个相同或不同的选自氟和(C₁-C₄)-烷基的取代基取代；

[0052] 和所有的立体异构体形式和任意比例的立体异构体形式的混合物，以及它们的可药用盐。

[0053] 在另一实施方案中本发明涉及式I化合物，其中

[0054] R¹选自(C₁-C₄)-烷基、Ar和Ar-(C₁-C₄)-烷基-；

[0055] R²和R³彼此独立地选自氢、(C₁-C₄)-烷基、Ar、Ar-(C₁-C₄)-烷基-，以及Ar-O-，

[0056] R⁴和R⁵彼此独立地选自氢和(C₁-C₆)-烷基，

[0057] 或者基团R⁴和R⁵与携带它们的碳原子一起形成(C₃-C₇)-环烷烃环，其未被取代或被一个或多个相同或不同的选自氟和(C₁-C₄)-烷基的取代基取代；

[0058] R¹¹和R¹⁴彼此独立地选自氢和(C₁-C₄)-烷基；

[0059] Ar选自苯基、萘基和包含一个或两个相同或不同的选自N、O和S的环杂原子的芳族

5元或6元单环杂环,它们都未被取代或被一个或多个相同或不同的选自卤素、(C₁-C₄)-烷基、(C₃-C₇)-环烷基和(C₁-C₄)-烷基-O-的取代基取代;

[0060] V选自-N(R¹⁴)-和-N(R¹⁴)-(C₁-C₄)-烷基-,且

[0061] G选自直键和亚苯基,其中亚苯基未被取代或被一个或多个相同或不同的选自卤素、(C₁-C₄)-烷基和(C₁-C₄)-烷基-O-的取代基取代,条件是如果V为N(R¹⁴)-,则G不是直键,且

[0062] M为R¹¹-O-C(O)-;

[0063] 其中所有烷基基团未被取代或被一个或多个氟取代基取代,且所有环烷基基团未被取代或被一个或多个相同或不同的选自氟和(C₁-C₄)-烷基的取代基取代;

[0064] 和所有的立体异构体形式和任意比例的立体异构体形式的混合物,以及它们的可药用盐。

[0065] 在另一实施方案中本发明涉及式I化合物,其中

[0066] R¹选自(C₁-C₄)-烷基、Ar和Ar-(C₁-C₄)-烷基-;

[0067] R²和R³彼此独立地选自氢、(C₁-C₄)-烷基、Ar-和Ar-O-,

[0068] R⁴和R⁵彼此独立地选自氢和(C₁-C₆)-烷基,

[0069] 或者基团R⁴和R⁵与携带它们的碳原子一起形成(C₃-C₇)-环烷烃环,其未被取代或被一个或多个氟取代基取代;

[0070] R¹¹和R¹⁴彼此独立地选自氢和(C₁-C₄)-烷基;

[0071] Ar选自苯基、萘基和包含一个或两个相同或不同的选自N、O和S的环杂原子的芳族5元或6元单环杂环,它们都未被取代或被一个或多个相同或不同的选自卤素、(C₁-C₄)-烷基、(C₃-C₇)-环烷基和(C₁-C₄)-烷基-O-的取代基取代;

[0072] V选自-N(R¹⁴)-和-N(R¹⁴)-(C₁-C₄)-烷基-,且

[0073] G选自直键和亚苯基,其中亚苯基未被取代或被一个或多个相同或不同的选自卤素、(C₁-C₄)-烷基和(C₁-C₄)-烷基-O-的取代基取代,条件是如果V为N(R¹⁴)-,则G不是直键,且

[0074] M为R¹¹-O-C(O)-;

[0075] 其中所有烷基基团未被取代或被一个或多个氟取代基取代;

[0076] 和所有的立体异构体形式和任意比例的立体异构体形式的混合物,以及它们的可药用盐。

[0077] 在一实施方案中式I化合物如上定义且R¹选自(C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₇)-环烷基、(C₃-C₇)-环烷基-(C₁-C₄)-烷基-、Ar和Ar-(C₁-C₄)-烷基-,在另一实施方案中选自(C₁-C₆)-烷基、Ar和Ar-(C₁-C₄)-烷基-,在另一实施方案中选自(C₁-C₄)-烷基、Ar和Ar-(C₁-C₄)-烷基-,在另一实施方案中选自(C₁-C₆)-烷基和Ar,在另一实施方案中选自(C₁-C₄)-烷基和Ar,在另一实施方案中选自Ar和Ar-(C₁-C₄)-烷基-,在另一实施方案中R¹为Ar,其中所有的Ar基团未被取代或如所述被取代。在一实施方案中R¹定义中的Ar-(C₁-C₄)-烷基-基团为Ar-(C₁-C₂)-烷基-基团,在另一实施方案中为Ar-CH₂-基团。在一实施方案中R¹定义中的基团Ar为未取代或如所述取代的苯基基团。在一实施方案中,R¹定义中的取代的Ar基团或苯基基团被一个、两个或三个相同或不同的取代基取代,在另一实施方案中被一个或两个相同或不同的取代基取代,在另一实施方案中被一个取代基取代,其中在一实施方案中取代基选自卤素、(C₁-

C₄)-烷基、氰基和(C₁-C₄)-烷基-O-,在另一实施方案中选自卤素、(C₁-C₄)-烷基和氰基,在另一实施方案中被选自卤素、(C₁-C₄)-烷基和(C₁-C₄)-烷基-O-的取代基取代,在另一实施方案中被选自卤素和(C₁-C₄)-烷基的取代基取代,在另一实施方案中它们为相同或不同的卤素取代基,例如氯。

[0078] 在一实施方案中式I化合物如上定义且R²和R³彼此独立地选自氢、卤素、(C₁-C₄)-烷基、Ar、Ar-(C₁-C₄)-烷基-、(C₁-C₄)-烷基-O-、Ar-O-和Ar-(C₁-C₄)-烷基-O-,在另一实施方案选自氢、(C₁-C₄)-烷基、Ar、Ar-(C₁-C₄)-烷基-、(C₁-C₄)-烷基-O-、Ar-O-和Ar-(C₁-C₄)-烷基-O-,在另一实施方案中选自氢、(C₁-C₄)-烷基、Ar、Ar-(C₁-C₄)-烷基-和Ar-O-,在另一实施方案中选自(C₁-C₄)-烷基、Ar、Ar-(C₁-C₄)-烷基-和Ar-O-,在另一实施方案中选自氢、(C₁-C₄)-烷基、Ar和Ar-O-,在另一实施方案中选自(C₁-C₄)-烷基、Ar和Ar-O-,在另一实施方案中选自氢、(C₁-C₄)-烷基和Ar,在另一实施方案中选自(C₁-C₄)-烷基和Ar,其中存在于R²和R³中的所有基团未被取代或如所述取代。

[0079] 在一实施方案中,基团R²和R³之一为基团Ar或含有基团Ar,而R²和R³中的另一个基团选自氢、(C₁-C₄)-烷基和Ar,在另一实施方案中选自(C₁-C₄)-烷基和Ar,在另一实施方案中选自氢和(C₁-C₄)-烷基。在一实施方案中,存在于R²或R³中的基团Ar选自苯基、萘基和包含一个选自N、O和S的环杂原子的芳族5元或6元单环杂环,在另一实施方案选自苯基和包含一个选自N、O和S的环杂原子的芳族5元或6元单环杂环,在另一实施方案中选自苯基、萘基和噻吩基,在另一实施方案中选自苯基和噻吩基,在另一实施方案中选自苯基和萘基,在另一实施方案中其为苯基基团,它们都未被取代或如所述取代。在一实施方案中,存在于R²或R³中取代的基团Ar上取代基的数量为一个、两个或三个,在另一实施方案中为一个或两个,在另一实施方案中为一个。在一实施方案中,存在于R²或R³中的取代的基团Ar上的取代基选自卤素、(C₁-C₄)-烷基、(C₃-C₇)-环烷基、氰基和(C₁-C₄)-烷基-O-,在另一实施方案中选自卤素、(C₁-C₄)-烷基、(C₃-C₇)-环烷基和(C₁-C₄)-烷基-O-,在另一实施方案中选自卤素和(C₁-C₄)-烷基,其中(C₁-C₄)-烷基取代基未被取代或被一个或多个氟取代基取代。在一实施方案中,存在于R²或R³中的基团Ar上存在的(C₁-C₄)-烷基取代基为全氟烷基,例如三氟甲基基团CF₃。在一实施方案中,存在于R²或R³中的基团Ar上存在的卤素取代基为氟和/或氯取代基。

[0080] 在一实施方案中式I化合物如上定义且R⁴和R⁵彼此独立地选自氢、氟和(C₁-C₄)-烷基,在另一实施方案中选自氢和(C₁-C₄)-烷基,在另一实施方案中选自氢和(C₁-C₃)-烷基,在另一实施方案中选自氢、甲基、乙基、正丙基和异丙基,在另一实施方案中选自氢和甲基,在另一实施方案中基团R⁴和R⁵中至少一个不同于氢,或者基团R⁴和R⁵与携带它们的碳原子一起形成(C₃-C₇)-环烷环,在一实施方案中形成(C₄-C₆)-环烷环,在另一实施方案中形成(C₅-C₆)-环烷环,其中环烷环为都未被取代或如所述取代。

[0081] 在另一实施方案中化合物R⁴和R⁵彼此独立地选自氢、氟和(C₁-C₄)-烷基,在另一实施方案中选自氢和(C₁-C₄)-烷基,在另一实施方案中选自氢和(C₁-C₃)-烷基,在另一实施方案中选自氢、甲基、乙基、正丙基和异丙基,在另一实施方案中选自氢和甲基。在一实施方案中基团R⁴和R⁵之一为氢而另一个如所定义的,在另一实施方案中基团R⁴和R⁵均为氢,在另一实施方案中基团R⁴和R⁵中至少一个不同于氢,在另一实施方案中基团R⁴和R⁵均为(C₁-C₄)-烷基,在另一实施方案中基团R⁴和R⁵均为(C₁-C₃)-烷基,在另一实施方案中基团R⁴和R⁵均选自甲基、乙基、正丙基和异丙基。在一实施方案中,基团R⁴和R⁵相同。

[0082] 在另一实施方案中 R^4 和 R^5 与携带它们的碳原子一起形成(C₃-C₇)-环烷环,在另一实施方案中形成(C₄-C₆)-环烷环,在另一实施方案中形成(C₅-C₆)-环烷环,其中环烷环都未被取代或如所述被取代。通常由 R^4 和 R^5 与携带它们的碳原子一起形成的取代的环烷环中取代基的数量在本发明的一个实施方案为一个、两种、三或四个,在另一实施方案中为一个、两个或三个,在另一实施方案中为一个或两个,在另一实施方案中由 R^4 和 R^5 与携带它们的碳原子一起形成的环烷环未被取代。

[0083] 在一实施方案中式I化合物如上定义且 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 彼此独立地选自氢、甲基和乙基,在另一实施方案中选自氢和甲基,在另一实施方案中它们为氢。

[0084] 在一实施方案中式I化合物如上定义且Ar选自苯基和萘基,在另一实施方案中选自苯基和包含一个或两个相同或不同的选自N、O和S的环杂原子的芳族5元或6元单环杂环,在另一实施方案中包含一个选自N、O和S的环杂原子,在另一实施方案中Ar为苯基,它们都未被取代或被一个或多个相同或不同的选自卤素、(C₁-C₄)-烷基、(C₃-C₇)-环烷基、(C₃-C₇)-环烷基-(C₁-C₄)-烷基-、氰基和(C₁-C₄)-烷基-O-的取代基取代,在另一实施方案中被选自卤素、(C₁-C₄)-烷基、(C₃-C₇)-环烷基、氰基和(C₁-C₄)-烷基-O-的取代基取代,在另一实施方案中被选自卤素、(C₁-C₄)-烷基、(C₃-C₇)-环烷基和(C₁-C₄)-烷基-O-的取代基取代,在另一实施方案中被选自卤素、(C₁-C₄)-烷基和(C₁-C₄)-烷基-O-的取代基取代,在另一实施方案中被选自卤素、(C₁-C₄)-烷基和(C₃-C₇)-环烷基的取代基取代,在另一实施方案中被选自卤素和(C₁-C₄)-烷基的取代基取代,其中烷基取代基可未被取代或被一个或多个氟取代基取代。在一实施方案中,取代的基团Ar携带有一个、两个或三个相同或不同的取代基,在另一实施方案中携带有一个或两个相同或不同的取代基,在另一实施方案中携带有一个取代基,其中所有的基团Ar彼此独立。

[0085] 如果二价基团V为基团-N(R^{14})-(C₁-C₄)-烷基-或基团-O-(C₁-C₄)-烷基-,则基团G与其(C₁-C₄)-烷基部分键合。在一实施方案中式I化合物如上定义且V选自-N(R^{14})-和-N(R^{14})-(C₁-C₄)-烷基-,在这种情况下G选自直键和亚苯基,在另一实施方案中G为亚苯基,其中所有的亚苯基基团未被取代或被一个或多个相同或不同的选自卤素、(C₁-C₄)-烷基、氰基和(C₁-C₄)-烷基-O-的取代基取代,条件是如果V是-N(R^{14})-则G不是直键,且M为 R^{11} -O-C(O)-,在另一实施方案中为HO-C(O)-。

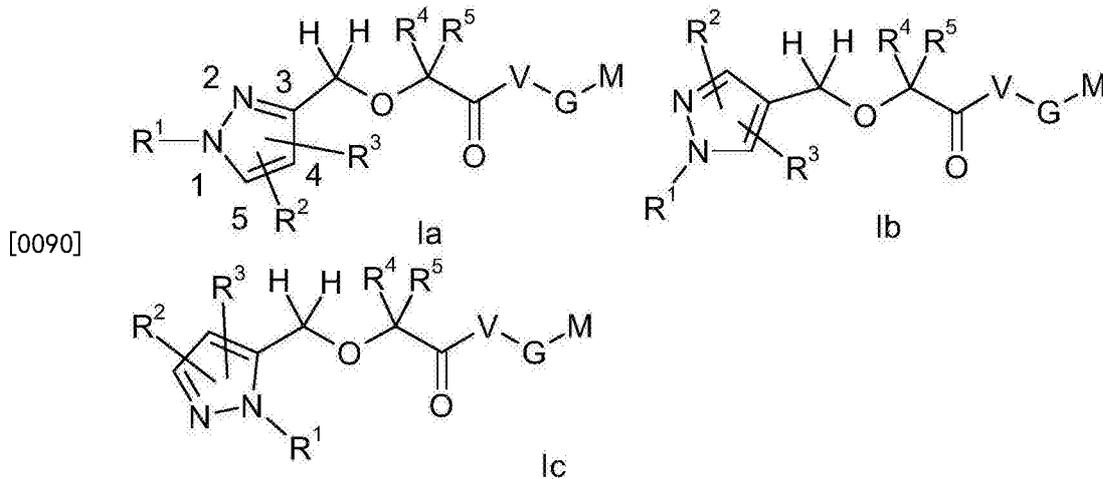
[0086] 在另一实施方案中式I化合物如上定义且V选自 R^{12} -N(R^{13})-,在这种情况下G和M不存在。

[0087] 在另一实施方案中,V选自-N(R^{14})-、-N(R^{14})-(C₁-C₄)-烷基-、-O-和-O-(C₁-C₄)-烷基-,在另一实施方案中选自-N(R^{14})-和-N(R^{14})-(C₁-C₄)-烷基-,在另一实施方案中选自-N(R^{14})-和-N(R^{14})-(C₁-C₃)-烷基-,在这种情况下G选自直键和亚苯基,在一实施方案中为亚苯基,其中所有的亚苯基基团未被取代或如所述被取代,条件是如果V是-N(R^{14})-或-O-则G不是直键,且M为 R^{11} -O-C(O)-或 R^{12} -N(R^{13})-C(O)-,在另一实施方案中为 R^{11} -O-C(O)-,在另一实施方案中为HO-C(O)-。

[0088] 在一实施方案中,G为直键,在另一实施方案中G为未取代的或如所述取代的亚苯基。在一实施方案中,代表G的取代的亚苯基基团携带有一个或两个相同或不同的取代基,在另一实施方案中它携带有一个取代基,其选自卤素和(C₁-C₄)-烷基,在另一实施方案中为卤素。在一实施方案中代表G的亚苯基基团未被取代。在一实施方案中,代表G的亚苯基基团

选自1,3-亚苯基和1,4-亚苯基,在另一实施方案中其为1,4-亚苯基。

[0089] 式I化合物中的基团M-G-V-C(O)-C(R⁴)(R⁵)-O-CH₂-可与式I中描述的1H-吡唑环的任意环碳原子键合,即在1H-吡唑环的3位、在4位或在5位键合,其用所述基团的CH₂部分上的自由键表示,所述键不涉及具体的环碳原子。在本发明的一实施方案中,基团M-G-V-C(O)-C(R⁴)(R⁵)-O-CH₂-在吡唑环的3位键合因此式I化合物为式Ia化合物,在另一实施方案中所述基团在吡唑环的4位键合因此式I化合物为式Ib化合物,在另一实施方案中所述基团在吡唑环的5位键合因此式I化合物为式Ic化合物,在另一实施方案中所述基团在3位或4位键合,在另一实施方案中所述基团在3位或5位键合,在另一实施方案中所述基团在4位或5位键合。



[0091] 同样式I化合物中的以及式Ia、Ib和Ic化合物中的基团R²和R³可与式I中描述的吡唑环未被基团M-G-V-C(O)-C(R⁴)(R⁵)-O-CH₂-占据的任意环碳原子键合,即在吡唑环的3位和4位、在3位和5位或在4位和5位键合。式Ia、Ib和Ic化合物中的基团R¹至R⁵、V、G和M如式I化合物中定义。

[0092] 在本发明的一实施方案中,式I化合物选自

[0093] 4-({2-[5-(4-氯-苯基)-1-(2,4-二氯-苯基)-4-甲基-1H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-丙酰基氨基}-甲基)-苯甲酸,

[0094] 4-({2-[1-(2,4-二氯-苯基)-4-甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-1H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-丙酰基氨基}-甲基)-苯甲酸,

[0095] 4-({2-[5-(4-氯-苯基)-1-(2,4-二氯-苯基)-4-甲基-1H-吡唑-3-基甲氧基]-乙酰氨基}-甲基)-苯甲酸,

[0096] 4-({2-[5-(4-氯-苯基)-1-(2,4-二氯-苯基)-4-甲基-1H-吡唑-3-基甲氧基]-丁酰氨基}-甲基)-苯甲酸,

[0097] 4-({2-[1-(2-氯-苯基)-4-甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-1H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-丙酰基氨基}-甲基)-苯甲酸,

[0098] 4-({2-[1-(4-氯-苯基)-4-甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-1H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-丙酰基氨基}-甲基)-苯甲酸,

[0099] 4-({2-[5-(4-氯-苯基)-1-(2,4-二氯-苯基)-4-甲基-1H-吡唑-3-基甲氧基]-丙酰基氨基}-甲基)-苯甲酸,

[0100] 4-({2-[1-(2,4-二氯-苯基)-4-甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-1H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-丙酰基氨基}-甲基)-苯甲酸,

基]-丙酰基氨基)-苯甲酸,

[0101] 4-{2-[5-(4-氯-苯基)-1-(2,4-二氯-苯基)-4-甲基-1H-吡唑-3-基甲氧基]-3-甲基-丁酰氨基)-苯甲酸,

[0102] 4-{2-[1-(4-氯-苯基)-4-甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-1H-吡唑-3-基甲氧基]-丙酰基氨基)-苯甲酸,

[0103] 4-[2-(3-萘-2-基-1-苯基-1H-吡唑-4-基甲氧基)-丙酰基氨基]-苯甲酸,

[0104] 4-{2-[1-(2-氯-苯基)-4-甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-1H-吡唑-3-基甲氧基]-丙酰基氨基)-苯甲酸,

[0105] 4-[2-(3,5-二甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基甲氧基)-丙酰基氨基]-苯甲酸,

[0106] 4-[2-(1,3-二苯基-1H-吡唑-4-基甲氧基)-丙酰基氨基]-苯甲酸,

[0107] 4-{2-[1-苄基-3-(3-甲氧基-苯基)-1H-吡唑-4-基甲氧基]-丙酰基氨基)-苯甲酸,

[0108] 4-{2-[5-(4-氟-苯氧基)-1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基甲氧基]-丙酰基氨基)-苯甲酸,

[0109] 4-{2-[3-(4-环己基-苯基)-1-苯基-1H-吡唑-4-基甲氧基]-丙酰基氨基)-苯甲酸,

[0110] 4-[2-(1-苯基-3-噻吩-2-基-1H-吡唑-4-基甲氧基)-丙酰基氨基)-苯甲酸,和

[0111] 4-[2-(1,5-二苯基-1H-吡唑-3-基甲氧基)-丙酰基氨基)-苯甲酸,

[0112] 和所有的立体异构体形式和任意比例的立体异构体形式的混合物,以及它们的可药用盐。

[0113] 如果结构元素诸如基团或取代基,例如烷基、环烷基或Ar基团,可在式I化合物中出现几次,则它们都相互独立并可各自具有任意指出的含义,和它们可各自与任意其它的这种元素相同或不同。

[0114] 术语烷基应理解为指饱和和无环烃残基,其可以是线性的即直链,或支链。如果没有另外定义,烷基具有1至6个碳原子或1至4个碳原子。(C₁-C₆)-烷基和(C₁-C₄)-烷基的实例分别为含有1、2、3、4、5或6个碳原子或1、2、3或4个碳原子的烷基残基,包括甲基、乙基、丙基、丁基、戊基和己基、这些残基的正异构体、异丙基、异丁基、1-甲基丁基、异戊基、新戊基、2,2-二甲基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、异己基、仲丁基、叔丁基和叔戊基。如果烷基基团被取代或以在另一残基上的取代基形式出现则所有这些说明也适用,例如在烷基-O-残基(烷基氧残基,烷氧基残基)、烷基-O-C(O)-残基(烷氧羰基残基)或芳基-烷基-残基中。

[0115] 烷基基团,独立于烷基基团携带有的任意其它的取代基,通常可未被取代或被一个或多个氟取代基取代,例如被一、二、三、四或五个氟取代基取代,或被一、二或三个氟取代基取代。这种氟取代的烷基基团也可为全氟烷基,即所有氢原子被氟原子置换的烷基基团。氟取代的烷基基团的实例为-CF₃、-CHF₂、-CH₂F和-CF₂-CF₃,其中-CF₃和-CF₂-CF₃为全氟烷基的实例。在一实施方案中,在任意出现中的烷基基团独立于其它的出现,且独立于烷基基团携带有的任意其它的取代基,不被氟取代,在另一实施方案中它被氟取代。

[0116] 术语(C₃-C₇)-环烷基应理解为指在单环中含有3至7个环碳原子的饱和环环烃环的残基。(C₃-C₇)-环烷基的实例为含有3、4、5、6或7个环碳原子的环烷基残基如环丙基、环丁基、环戊基、环己基或环庚基。所有环烷基基团可未被取代或被一个或多个(例如一、二、

三或四个)相同或不同的选自氟和(C₁-C₄)-烷基的取代基取代。在一实施方案中,环烷基基团不被氟和/或烷基取代。

[0117] 术语(C₃-C₇)-环烷,指可由R⁴和R⁵与携带它们的碳原子一起形成的基团时,应理解为指环丙烷、环丁烷、环戊烷、环己烷或环庚烷环,其中一个环碳原子(其为携带基团R⁴和R⁵的式I中描述的碳原子)与式I中描述的相邻氧原子和C(O)基团键合。

[0118] 术语Ar应理解为指苯基、萘基或芳族5元或6元单环烃环残基,其中在所述烃环中一个或两个环碳原子被相同或不同的选自N、O和S的环杂原子置换,诸如咪唑基、吡啶基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、咪唑基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基、吡咯基、吡唑基和噻吩基残基,它们可都未被取代或被一个或多个相同或不同的选自卤素、(C₁-C₄)-烷基、(C₃-C₇)-环烷基、(C₃-C₇)-环烷基-(C₁-C₄)-烷基-、氰基和(C₁-C₄)-烷基-O-的取代基取代。萘基可以是1-萘基和2-萘基。

[0119] 卤素为氟、氯、溴或碘。在一实施方案中,卤素其任意出现独立于其它出现,选自氟、氯和溴,在另一实施方案中选自氟和氯。

[0120] 存在于式I化合物中的光学活性的碳原子可彼此独立地具有R构型或S构型。式I化合物可以纯对映异构体或纯非对映异构体的形式存在,或以任意比例的对映异构体和/或非对映异构体的混合物形式存在,例如以外消旋体的形式存在。本发明涉及纯对映异构体和对映异构体的混合物以及纯非对映异构体和非对映异构体的混合物。本发明包括两种或两种以上式I立体异构体的混合物,且它包括以混合物形式的所有比例的立体异构体。在式I化合物可以E异构体或Z异构体(或顺式异构体或反式异构体)的形式存在的情况下本发明既涉及纯E异构体和纯Z异构体又涉及以各种比例的E/Z混合物。本发明还包括式I化合物的所有互变异构形式。

[0121] 非对映异构体,包括E/Z异构体,可分离成单独的异构体,例如通过色谱分离。外消旋体可通过常规的方法分离成两种对映异构体,例如通过在手性相上色谱,或通过拆分,例如通过对由光学活性的酸或碱得到的非对映体盐进行结晶来分离。立体化学均一的式I化合物也可通过使用立体化学均一的起始原料或通过利用立体选择反应来获得。

[0122] 式I化合物的可药用盐理解为生理学上可接受的和药理学上可利用的盐的无毒盐。含有酸基例如羧基COOH的式I化合物这种盐,为例如碱金属盐或碱土金属盐诸如钠盐、钾盐、镁盐和钙盐,也可为含可药用季铵离子的盐诸如四甲基铵或四乙基铵,和与氨和可药用的有机胺诸如甲胺、二甲胺、三甲胺、乙胺、三乙胺、乙醇胺或三-(2-羟乙基)胺的酸加成盐。含在式I化合物中的碱性基团形成酸加成盐,例如与无机酸诸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸或磷酸形成酸加成盐,或与有机羧酸和磺酸诸如甲酸、乙酸、草酸、枸橼酸、乳酸、苹果酸、琥珀酸、丙二酸、苯甲酸、马来酸、富马酸、酒石酸、甲磺酸或对甲苯磺酸形成酸加成盐。同时含有碱性基团和酸性基团的式I化合物,还可以两性离子形式存在(甜菜碱),它们同样包括在本发明的范围内。

[0123] 式I化合物的盐可本领域技术人员已知的常规方法获得,例如通过在溶剂或分散剂中与无机或有机酸或碱结合,或由其它盐通过阳离子交换或阴离子交换获得。本发明也包括式I化合物的所有盐,其中所述盐因为低生理学耐受性,不直接适用于药物但例如作为进行式I化合物的进一步化学修饰的中间体或作为制备可药用盐的起始原料是适宜的。

[0124] 本发明还包括式I化合物的溶剂合物、衍生物和修饰形式,例如前药、保护的形式

及其它可药用的衍生物。本发明具体涉及式I化合物的前药和保护形式,其可在生理条件下转变为式I化合物。式I化合物的合适的前药,即具有以期望的方式改进的性质(例如在溶解性、生物利用度或作用的持续时间方面)的式I化合物的化学修饰衍生物,是本领域技术人员已知的。关于前药更详细的信息见于标准的文献,例如,Design of Prodrugs, H.Bundgaard (ed.), Elsevier, 1985; Fleisher等, Advanced Drug Delivery Reviews 19 (1996) 115-130; H.Bundgaard, Drugs of the Future 16 (1991) 443; Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism, B.Testa, J.M.Mayer, Wiley-VCH, 2003。

[0125] 式I化合物的合适的前药尤其为可酰基化的含氮基团诸如氨基的酰基前药和氨基甲酸酯前药和可存在于式I化合物中的羧酸基团的酯前药和酰胺前药。在酰基前药和氨基甲酸酯前药中这种基团中的氮原子上的氢原子以酰基基团或酯基基团例如(C₁-C₆)-烷基-O-C(O)-基团置换。酰基前药和氨基甲酸酯前药的合适的酰基基团和酯基基团为,例如,基团R^{P1}-CO-和R^{P2}O-CO-,其中R^{P1}可以是例如氢、(C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₇)-环烷基、(C₃-C₇)-环烷基-(C₁-C₄)-烷基-, Ar、(C₆-C₁₄)-芳基、(C₆-C₁₄)-芳基-(C₁-C₄)-烷基-或Ar-(C₁-C₄)-烷基-,且其中R^{P2}具有R^{P1}除氢之外的含义。术语(C₆-C₁₄)-芳基理解为指含有6至14个环碳原子例如6、7、8、9、10、11、12、13或14个环碳原子的单环、二环或三环芳烃的残基。实例为苯基、萘基(例如1-萘基和2-萘基)、或联苯基。

[0126] 关于在本申请中详述的本发明的所有实施方案它还适用:所包括的式I化合物为它们的所有立体异构形式和任意比例的立体异构体形式的混合物,以及它们的可药用盐的形式、以及它们的前药形式的本发明主题。

[0127] 本发明还涉及制备式I化合物的方法,通过所述方法可获得化合物,所述方法为本发明的另一主题。

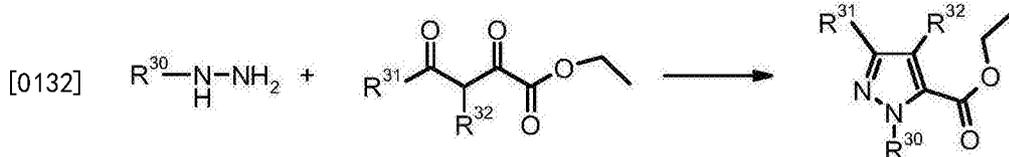
[0128] 式I化合物可通过运用本身是本领域普通技术人员熟知和好理解的方法和技术来制备。可应用于式I化合物制备中的供一般合成方法使用的起始原料或结构单元可为本领域普通技术人员容易获得。在许多情况下它们可商购获得或已经在文献中有描述。另外它们可按类似于文献中描述的方法、或通过本申请中描述的方法或类似于本申请中描述的方法由容易获得的前体化合物来制备。

[0129] 通常,式I化合物可,例如在汇集成合成(convergent synthesis)的过程中,通过将两个或更多的可从式I逆合成衍生的碎片连接来制备。更具体而言,适当取代的起始吡唑衍生物用作式I化合物制备中的结构单元。如果不可商购获得,这种吡唑衍生物可根据形成吡唑环系的标准方法来制备。通过选择合适的前体分子,这些吡唑合成法允许将各种取代基引入吡唑系统的多个位置中,其中吡唑系统可进行化学修饰以最终得到具有期望的取代基模式的式I分子。作为综述之一,许多关于吡唑的化学和关于它们的制备的合成方法的细节和参考文献可见于其中J.Eiguero in Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, Eds.A.Katritzky, Ch.Rees, E.Scriven, Elsevier 1996, Vol.3; K.Kirschke in Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie (Methods of Organic Chemistry), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Germany, 1994, Vol.E8b Heterarene; T.Nagai等 Org.Prep.Proced.Int. (1993), 25, 403; M.Elnagdi等 Heterocycles (1985) 23, 3121; K.Makino等 J.Heterocycl.Chem. (1998) 35, 489; K.Makino等 J.Heterocycl.Chem. (1999) 36, 321。如果起始吡唑衍生物不可商购获得和必须合成,那么这可例如按照上述熟知的吡

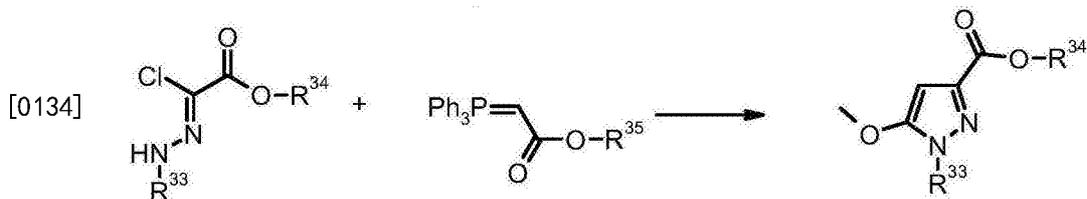
唑合成来进行。依赖于起始原料中的取代基,在某些吡唑合成中可获得位置异构体的混合物,不过,这也可通过现代分离技术例如制备性HPLC进行分离。

[0130] 在下文中,列出和简要地参考用于合成本发明化合物的一些有利的操作。它们示例了一些获得合适吡唑衍生物的可行路径,并且是在文献中充分讨论的标准操作并且为本领域技术人员所熟知的。

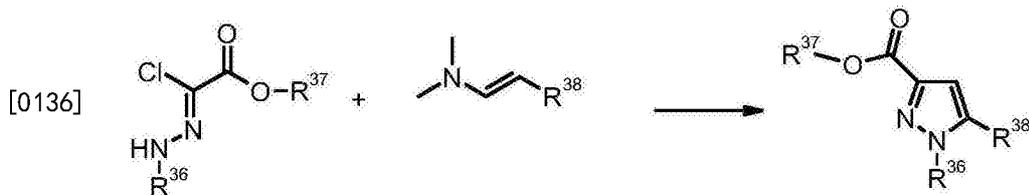
[0131] 1) N.Kudo等Chem.Pharm.Bull. (1999) 47,857.



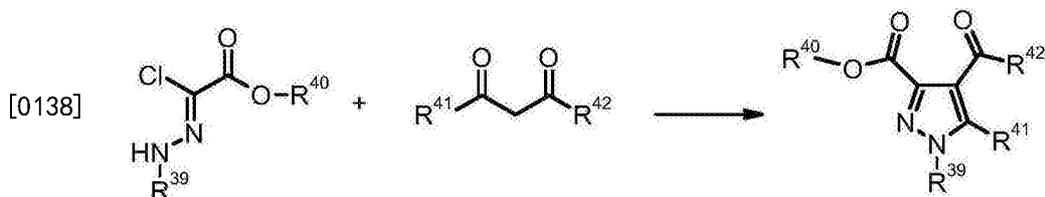
[0133] 2) A.Padwa, J.Heterocycl.Chem. (1987) 24,1225.



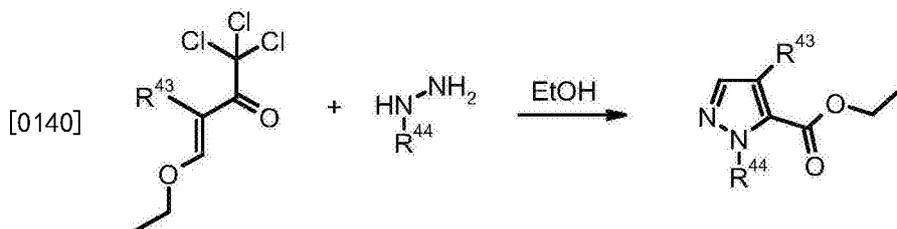
[0135] 3) N.K.Markova等,Zh.Org.Khim. (1983) 19,2281.



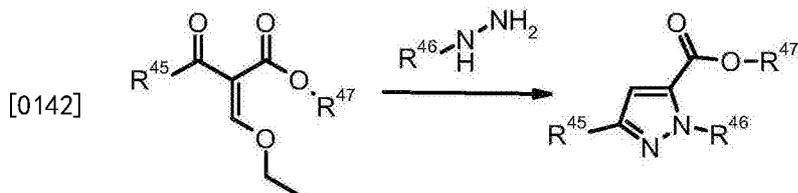
[0137] 4) P.Bravo等,Tetrahedron (1994) 50,8827.



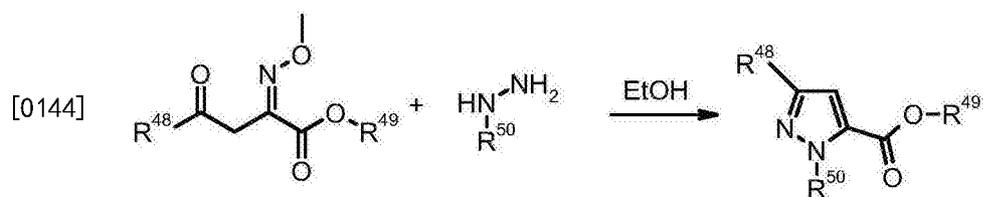
[0139] 5) M.A.Martins等,Synthesis (1995) ,1491.



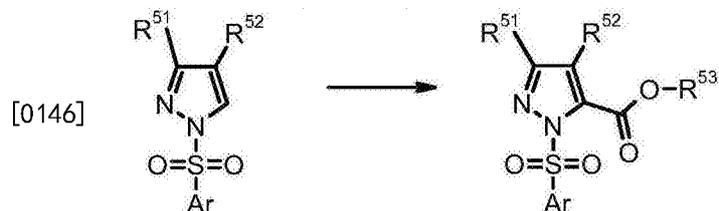
[0141] 6) R.G.Jones等,J.Org.Chem. (1955) 20,1342.



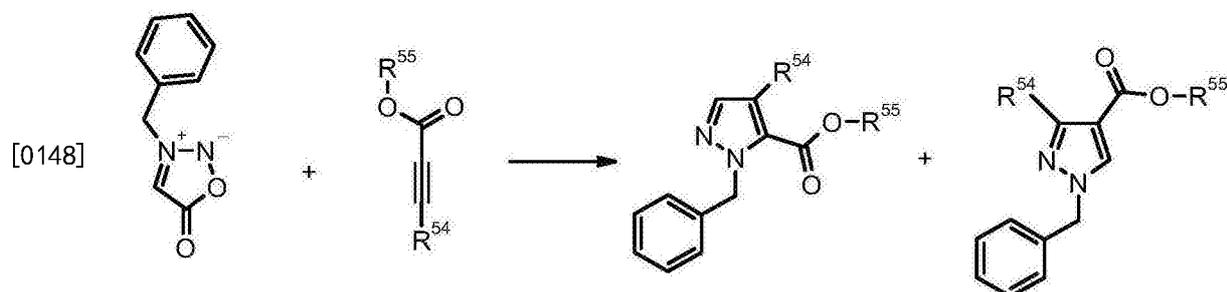
[0143] 7) W.T.Ashton等,J.Heterocycl.Chem. (1993) 30,307.



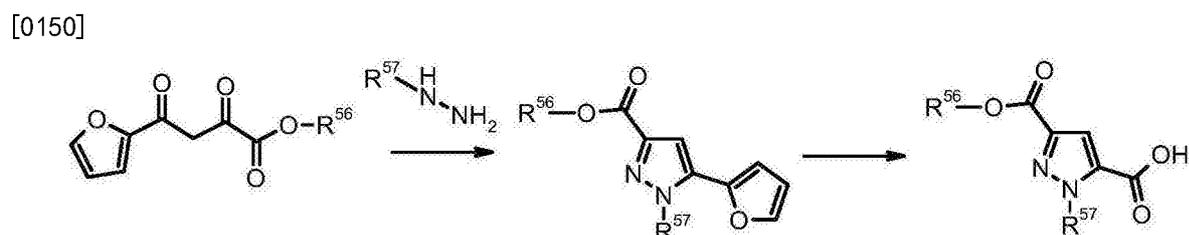
[0145] 8) K.I.Bookermilburn, Synlett (1992) 327.



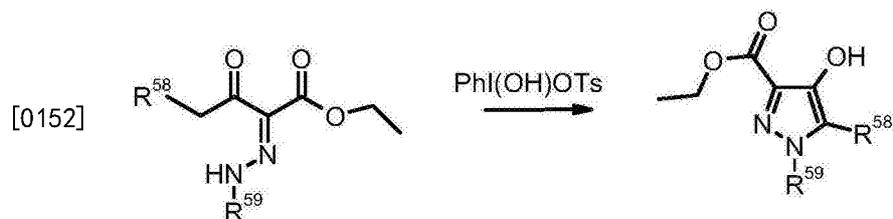
[0147] 9) F.Farina等, Heterocycles (1989) 29, 967.



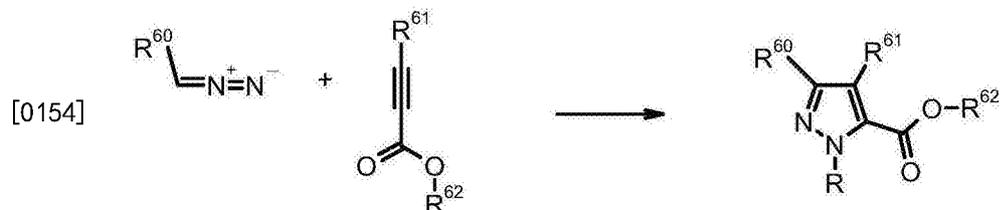
[0149] 10) T.Haque等, J. Med. Chem. (2002) 4669.



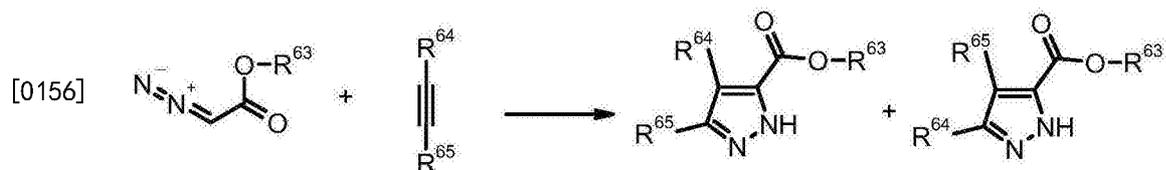
[0151] 11) H.V.Patel, Synth. Commun. (1991) 21, 1583.



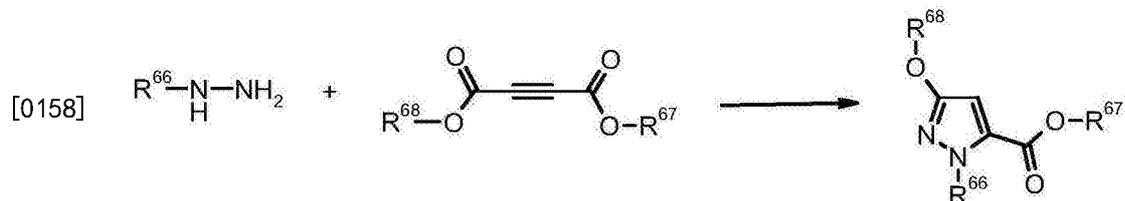
[0153] 12) F.Farina等, Heterocycles (1989) 29, 967.



[0155] 13) R.Huisgen等, J. Am. Chem. Soc. (1979) 101, 3647.



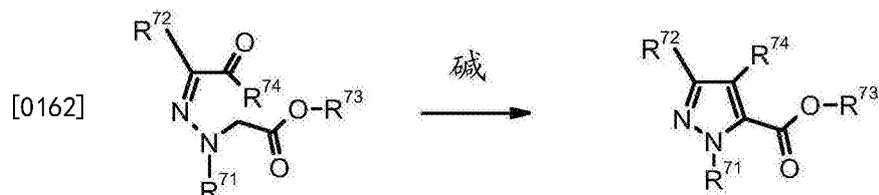
[0157] 14) W. Sucrow等, *Angew. Chem., Int. Ed.* (1975) 14, 560.



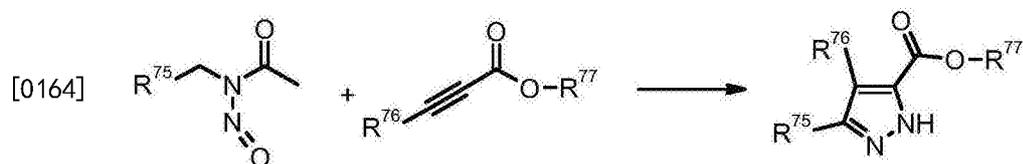
[0159] 15) C. Baldoli等, *J. Heterocycl. Chem.* (1989) 26, 241.



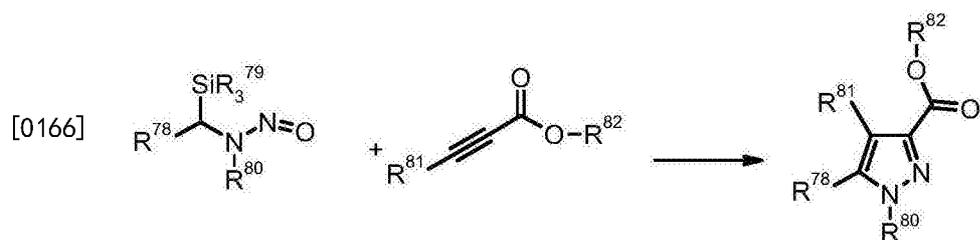
[0161] 16) G. M. Pilling等, *Tetrahedron Lett.* (1988) 29, 1341.



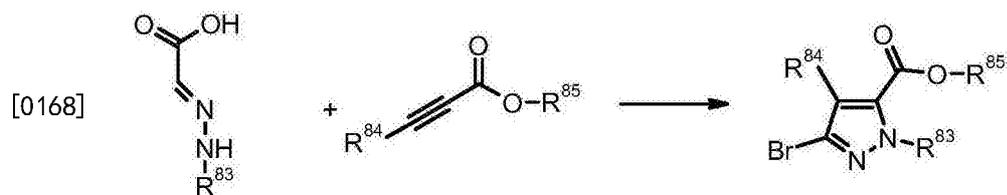
[0163] 17) D. Sauer等, *J. Org. Chem.* (1990) 55, 5535.



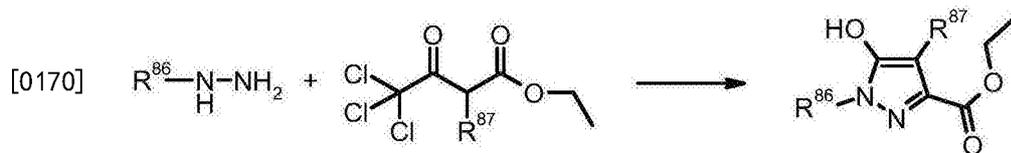
[0165] 18) K. Washizuka等, *Tetrahedron Lett.* (1999) 40, 8849.



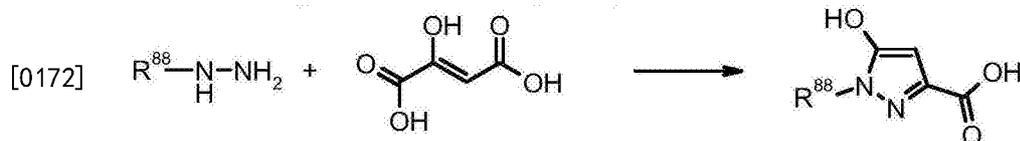
[0167] 19) F. Foti等, *Tetrahedron Lett.* (1999) 40, 2605.



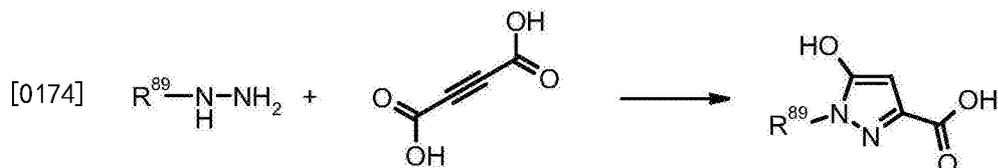
[0169] 20) M. Martins等, *Synthesis* (2003) 15, 2353.



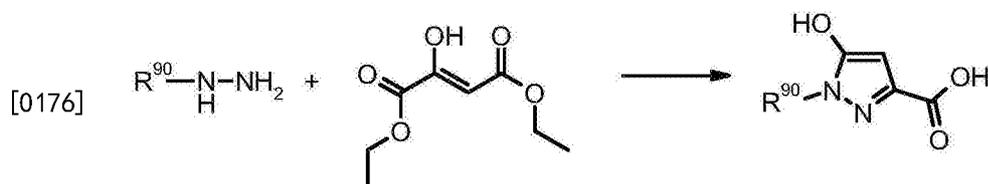
[0171] 21) J.Nef, Liebigs Ann.Chem. (1893) 276, 231.



[0173] 22) Leighton, J. Am. Chem. Soc. (1898) 20, 677.



[0175] 23) H.Ochi等, Chem. Pharm. Bull. (1983) 31, 1228.



[0177] 尽管不一定总是明确地显示,在某些情况下位置异构体也将在通过所述反应合成的过程中存在。这种位置异构体的混合物可通过现代分离技术例如制备性HPLC进行分离。

[0178] 另外,为了获得期望的式I中吡唑环系上的取代基,可在吡唑合成过程中对引入环系中的官能团进行化学修饰。尤其可通过各种反应对存在吡唑环系上的取代基进行修饰,并且可因此获得期望的残基。例如,在某个位置诸如4-位携带氢原子的吡唑还可以通过携带有酯基的相关位置进行皂化和随后脱羧来获得。可例如根据以下文献中描述的方法引入卤原子。对于吡唑的氟化可以使用N-氟-2,4,6-三甲基吡啶三氟甲磺酸盐(T. Umemoto, S. Fukami, G. Tomizawa, K. Harasawa, K. Kawada, K. Tomita, J. Am. Chem. Soc. (1990) 112, 8563; 也参见K. Manko等, J. Fluorine Chem. (1988) 39, 435; R. Storer等 Nucleosides Nucleotides (1999) 18; 203)。在适当的情况下也可使用其它合适的氟化试剂。吡唑的氯化、溴化、或碘化可通过与卤素单质反应或通过使用N-卤代-琥珀酰亚胺如NCS、NBS或NIS和许多其它本领域的技术人员熟知的试剂来完成。另外,合适的方法例如描述于M. Rodriguez-Franco等, Tetrahedron Lett. (2001) 42, 863; J. Pawlas等, J. Org. Chem. (2000) 65, 9001; Y. Huang等, Org Lett (2000) 2, 2833; W. Holzer等, J. Heterocycl. Chem. (1995) 32, 1351; N. Kudo等, Chem. Pharm. Bull. (1999) 47, 857; G. Auzzi等, Farmaco, Ed. Sci. (1979) 34, 743; K. Morimoto等, J. Heterocycl. Chem. (1997) 34, 537; D. Jeon等, Synth. Commun. (1998) 28, 2159。依赖于反应条件、试剂、化学计量法和取代模式,卤素被引入3-位和/或4-位和/或5-位。通过选择性的卤素/金属交换或通过选择性的氢/金属交换的金属化和随后与宽范围的亲电体反应,可在杂环核引入多种取代基(M. R. Grimmett, Heterocycles (1994) 37, 2087; V. D. Gardner等, J. Heterocycl. Chem. (1984), 21, 121; D. Butler等, J. Org. Chem. (1971) 36, 2542)。其中,相应的吡唑酮(pyrazolones)对于引入卤原子可以是有用的前体。例如,可利

用氯化磷将1H-吡啶-3-醇转变为5-氯-1H-吡啶。5-溴-1H-吡啶可利用磷溴氧化物、三溴化磷或五溴化磷通过类似的标准方法由1H-吡啶-3-醇获得。

[0179] 存在于吡啶结构中的卤素、羟基(通过三氟甲磺酸酯基或九氟丁磺酸酯基)或伯胺(通过重氮盐),或在相互转化为相应的锡烷和硼酸之后,可借助于过渡金属诸如钯或镍催化剂或铜盐和试剂介导和例如以下文献中所涉及的试剂,转变为多种另外的官能团例如-CN、-CF₃、-C₂F₅、醚、酸、酰胺、胺、烷基或芳基基团:(F.Diederich,P.Stang,Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions,Wiley-VCH,1998;M.Beller,C.Bolm,Transition Metals for Organic Synthesis,Wiley-VCH,1998;J.Tsuji,Palladium Reagents and Catalysts,Wiley,1996;J.Hartwig,Angew.Chem.1998,110,2154;B.Yang,S.Buchwald,J.Organomet.Chem.1999,576,125;T.Sakamoto,K.Ohsawa,J.Chem.Soc.Perkin Trans I,1999,2323;D.Nichols,S.Frescas,D.Marona-Lewicka,X.Huang,B.Roth,G.Gudelsky,J.Nash,J.Med.Chem,1994,37,4347;P.Lam,C.Clark,S.Saubern,J.Adams,M.Winters,D.Chan,A.Combs,Tetrahedron Lett.,1998,39,2941;D.Chan,K.Monaco,R.Wang,M.Winters,Tetrahedron Lett.1998,39,2933;V.Farina,V.Krishnamurthy,W.Scott,The Stille Reaction,Wiley,1994;F.Qing等J.Chem.Soc.Perkin Trans.I 1997,3053;S.Buchwald等J.Am.Chem.Soc.2001,123,7727;S.Kang等Synlett 2002,3,427;S.Buchwald等Organic Lett.2002,4,581;T.Fuchikami等Tetrahedron Lett.1991,32,91;Q.Chen等Tetrahedron Lett.1991,32,7689;M.R.Netherton,G.C.Fu,Topics in Organometallic Chemistry 2005,14,85-108;A.F.Littke,G.F.Fu,Angew.Chem.Int.Ed.2002,41,4176-4211;A.R.Muci,S.L.Buchwald,Topics in Current Chemistry 2002,219,131-209)。

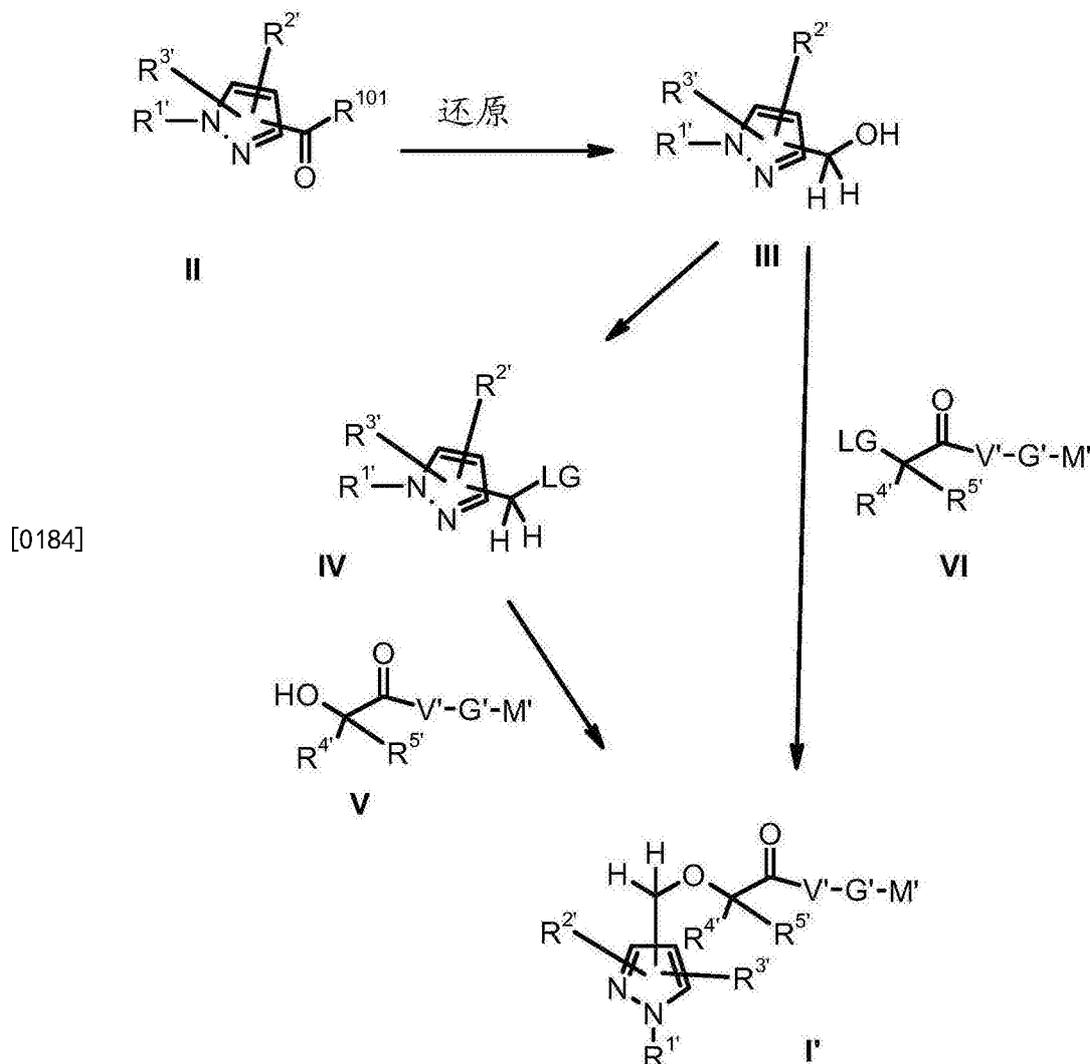
[0180] 存在于吡啶核中的酯基可水解为相应的羧酸,然后其在活化之后可在标准条件下与胺或醇反应。此外这些酯或酸基团可通过许多标准的方法还原成相应的醇。存在于吡啶上的醚基团,例如苄氧基基团或其它容易地裂解的醚基团,可被裂解得到羟基,然后其可与各种试剂例如醚化剂或活化剂反应允许羟基被其它基团置换。含硫的基团可类似地进行反应。

[0181] 在合成的过程中,为了应用平行合成法而改变与吡啶环系连接的基团,除各种反应外,钯、镍或铜催化可以是非常有用的。这种反应例如描述于F.Diederich,P.Stang,Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions,Wiley-VCH,1998;M.Beller,C.Bolm,Transition Metals for Organic Synthesis,Wiley-VCH,1998;J.Tsuji,Palladium Reagents and Catalysts,Wiley,1996;J.Hartwig,Angew.Chem.1998,110,2154;B.Yang,S.Buchwald,J.Organomet.Chem.1999,576,125;P.Lam,C.Clark,S.Saubern,J.Adams,M.Winters,D.Chan,A.Combs,Tetrahedron Lett.1998,39,2941;D.Chan,K.Monaco,R.Wang,M.Winters,Tetrahedron Lett.1998,39,2933;J.Wolfe,H.Tomori,J.Sadight,J.Yin,S.Buchwald,J.Org.Chem.2000,65,1158;V.Farina,V.Krishnamurthy,W.Scott,The Stille Reaction,Wiley,1994;S.Buchwald等,J.Am.Chem.Soc.2001,123,7727;S.Kang等,Synlett 2002,3,427;S.Buchwald等,Org.Lett.2002,4,581。

[0182] 此外,前面所述的用于官能团转化的反应通常充分描述于有机化学的教科书中,如M.Smith,J.March,March's Advanced Organic Chemistry,Wiley-VCH,2001and in treatises like Houben-Weyl,Methoden der Organischen Chemie(Methods of Organic

Chemistry), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Germany; 或 Organic Reactions, John Wiley & Sons, New York; R.C. Larock, Comprehensive Organic Transformations, Wiley-VCH, 2nd ed., 1999; B. Trost, I. Fleming (eds.), Comprehensive Organic Synthesis, Pergamon, 1991; A. Katritzky, C. Rees, E. Scriven, Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, Elsevier Science, 1996, 在这些文献中可以找到反应的细节以及原料文献。由于在本发明的情况下官能团与吡唑环连接, 因而在某些情况下具体调整反应条件或从多种试剂中选择原则上可用于转化反应中的特定试剂, 或在其它情况下采取用于获得期望的转化的特定措施, 例如采用保护基团技术, 可能是必要的。不过, 在这种情况下寻找合适的反应变化形式和反应条件不会对本领域技术人员产生任何问题。也可使用本身为本领域技术人员熟知的方法, 采用平行合成法, 通过连续反应步骤使用在本申请中概述的方法将与式I化合物中的吡唑环连接的结构成分引入起始的吡唑衍生物中。

[0183] 本发明的主题还是一种制备式I化合物的方法, 其概述于下面的方案中,



[0185] 所述方法包括

[0186] A) 将式II吡唑衍生物的相应羧酸或羧酸酯还原为携带有羟基亚甲基基团的式III吡唑衍生物,

[0187] B1) 通过将所得到的式III吡唑衍生物中的羟基亚甲基基团转化为离去基团LG而

活化所述羟基亚甲基基团,由此得到式IV吡啶衍生物,随后用式V的羟基化合物对前一化合物进行醚化,得到式I'吡啶衍生物,其可以是最终的式I化合物,

[0188] 或者

[0189] B2) 使所得到的式III吡啶衍生物与式VI的烷基化化合物反应,其中LG为离去基团,由此得到式I'吡啶衍生物,其可以是最终的式I化合物,

[0190] C) 通过转化和/或引入任意基团任选地修饰所得到的式I'化合物,得到最终的式I化合物,和/或将所述化合物转化为其可药用盐,

[0191] D) 分离最终的式I化合物或其可药用盐;

[0192] 其中

[0193] 在式II、III、IV、V、VI和I'化合物中残基 $R^{1'}$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^{3'}$ 、 $R^{4'}$ 、 $R^{5'}$ 、V'、G'和M'如式I化合物中定义,另外官能团可以保护的形式或以随后转变为存在于式I化合物中的最终基团的前体基团形式存在;

[0194] LG为离去基团诸如卤素如氯或溴,磺酰氧基基团如甲基磺酰氧基或4-甲基苯磺酰氧基、叠氮基、或重氮基;和

[0195] R^{101} 为例如(C₁-C₆)-烷基-O-或HO-。

[0196] 式III化合物可,例如,通过采用熟知的方法和试剂如例如BH₃、NaBH₄或LiAlH₄将相应的式II的羧酸或羧酸酯还原而获得。

[0197] 如果在前面的步骤中(例如在吡啶核的合成中)还没有引入式I的吡啶衍生物中存在的结构特征(式V或式VI化合物中含有该结构特征),可将各基团例如通过本领域技术人员熟知的标准烷化方法引入吡啶系统中。用于这种反应中的起始吡啶衍生物III携带有羟基亚甲基基团。前述基团的烷化可,例如,在标准条件下进行,优选地在碱如K₂CO₃、Cs₂CO₃、NaH或KOtBu的存在下,采用式VI的烷基化化合物进行,其中LG为离去基团,诸如卤素如氯、溴或碘,或磺酰氧基基团如甲苯磺酰氧基、甲磺酰氧基或三氟甲基磺酰氧基。可供选择地,式III吡啶衍生物的羟基亚甲基基团可通过转化为卤代亚甲基基团或磺酰氧基亚甲基基团如甲苯磺酰氧基亚甲基、甲磺酰氧基亚甲基或三氟甲基磺酰氧基亚甲基转化为离去基团LG而活化,得到式IV吡啶衍生物。然后可使用式V的羟基衍生物将这些式IV吡啶衍生物醚化,例如,在标准条件下,优选在碱如K₂CO₃、Cs₂CO₃、NaH或KOtBu的存在下醚化。这些标准的方法例如描述于以下的论文中,如M. Smith, J. March, March's Advanced Organic Chemistry, Wiley-VCH, 2001; Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie (Methods of Organic Chemistry), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Germany; Organic Reactions, John Wiley & Sons, New York; R. C. Larock, Comprehensive Organic Transformations, Wiley-VCH, 2nd ed., 1999; B. Trost, I. Fleming (eds.), Comprehensive Organic Synthesis, Pergamon, 1991。

[0198] 基团LG也可以是,例如,羟基,为了实现烷化反应,该羟基可在熟知的Mitsunobu方法的条件下(O. Mitsunobu, Synthesis 1981, 1) 或通过其它修饰方法(A. Tunoori, D. Dutta, G. Gunda, Tetrahedron Lett. 39 (1998) 8751; J. Pelletier, S. Kincaid, Tetrahedron Lett. 41 (2000) 797; D. L. Hughes, R. A. Reamer, J. J. Bergan, E. J. J. Grabowski, J. Am. Chem. Soc. 110 (1998) 6487; D. J. Camp, I. D. Jenkins, J. Org. Chem. 54 (1989) 3045; D. Crich, H. Dyker, R. J. Harris, J. Org. Chem. 54 (1989) 257) 进行活化。

[0199] 按照本申请中描述的反应得到的式II、III、IV、V、VI和I'化合物可已含有期望的最终基团,即 $R^{1'}$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^{3'}$ 、 $R^{4'}$ 、 $R^{5'}$ 、 V' 、 G' 和 M' 可以是如式I中定义的基团 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 V 、 G 和 M ,或任选地随后将式II、III、IV、V、VI和I'化合物中的残基 $R^{1'}$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^{3'}$ 、 $R^{4'}$ 、 $R^{5'}$ 、 V' 、 G' 和 M' 转变为残基 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 V 、 G 和 M ,得到期望的式I化合物。因此,含在式II、III、IV、V、VI和I'化合物中的残基 $R^{1'}$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^{3'}$ 、 $R^{4'}$ 、 $R^{5'}$ 、 V' 、 G' 和 M' 可具有式I化合物中的残基的意义,另外它们可以随后转化为式I的最终基团的形式存在,例如官能团可以前体基团或衍生物的形式或以保护的形式存在。在式I化合物的制备过程中,以之后转变为期望的官能团的前体基团的形式在各合成步骤中引入降低或阻止不期望的反应或副反应官能团,或通过针对合成问题而调节的保护基策略暂时阻断官能团,通常是有利的或是必要的。这种策略为本领域的技术人员熟知(参见,例如,Green and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, 1991; or P. Kocienski, Protecting Groups, Thieme, 1994)。前体基团的实例为氰基和硝基。氰基可在后面的步骤中转化为羧酸衍生物或通过还原为氨基甲基。硝基可通过还原如催化氢化转化为氨基。保护基也可具有固相的含义,自固相裂解代表脱除保护基。这种技术的应用为本领域技术人员已知(Burgess K (Ed.) Solid Phase Organic Synthesis, New York, Wiley, 2000)。例如,酚羟基可与三苯甲基-聚苯乙烯树脂连接,其充当保护基团,且该分子在合成后期通过用三氟乙酸(TFA)或其它酸处理自该树脂裂解。

[0200] 式V、VI和I'化合物中的残基 $-V'-G'-M'$,可相同或不同,可以是例如羟基或 (C_1-C_4) -烷氧基,即式V、VI和I'化合物中存在的基团 $-C(O)-V'-G'-M'$ 可以是例如游离的羧酸或其酯如烷基酯。该基团也可是羧酸的任意其它的活化衍生物,其允许与式 $H-V'-G'-M'$ 化合物形成酰胺或酯。该活化的衍生物可以是例如酰氯、活化的酯如取代的苯基酯或硫酯、氮杂鎓(azolide)如咪唑鎓(imidazolide)、叠氮或混合酐例如与碳酸酯或与磺酸的混合酐。这些衍生物都可通过标准的方法由羧酸制备并可在标准条件下与式 $H-V'-G'-M'$ 的胺或醇反应。代表式V和VI化合物中的 $-C(O)-V'-G'-M'$ 的羧酸基团 $-COOH$ 可在吡啶合成过程中由引入吡啶系统中的酯基获得,例如通过标准的水解方法获得。

[0201] 其中基团 $-C(O)-V'-G'-M'$ 为酰胺基的式I化合物可由胺和含羧酸基团的化合物或其酯或硫酯通过普通的酰胺化反应制备。尤其对于制备酰胺,可借助用于肽合成的普通偶联试剂使含有羧酸基团的化合物在标准条件下与胺类的式 $H-V'-G'-M'$ 化合物缩合。这种偶联试剂为,例如,碳二亚胺如二环己基碳二亚胺(DCC)或二异丙基碳二亚胺,羰基二咪唑类(carbonyldiazoles)如羰基二咪唑(CDI)和类似的试剂,丙基膦酸酐,0-((氰基-(乙氧羰基)-亚甲基)氨基)- N,N,N',N' -四甲基脲六氟硼酸盐(TOTU),氰基磷酸二乙酯(diethylphosphoryl cyanide)(DEPC),二-(2-氧代-3-噁唑烷基)-磷酰氯(BOP-Cl),0-(苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸盐(HBTU),0-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸盐(HATU),溴-三-吡咯烷基-六氟磷酸鎓(Pybrop)和许多其它偶联剂。

[0202] 羧酸功能的活化可有利地,例如,通过使用二环己基碳二亚胺和五氟苯酚,或通过使用试剂如五氟苯基三氟醋酸酯、叔丁基五氟苯基碳酸酯、双(五氟苯基)碳酸酯、五氟苯基4-甲基苯磺酸酯、五氟苯基-四甲基脲六氟磷酸酯、八氟苯乙酮将羧酸基团转化为五氟苯基酯而进行。通过转化为其它苯基酯如例如4-硝基-苯基酯或2-硝基-苯基酯进行的羧酸功能的活化也可有效。活化和随后与式 $H-V'-G'-M'$ 基团的反应通常在惰性溶剂或稀释剂的存在下进行,其中惰性溶剂或稀释剂为,例如二氯甲烷、氯仿、四氢呋喃(THF)、乙醚、正庚烷、

正己烷、正戊烷、环己烷、二异丙醚、甲基叔丁基醚、乙腈、N,N-二甲基甲酰胺 (DMF)、N,N-二甲基乙酰胺 (DMA)、N-甲基吡咯烷-2-酮 (NMP)、二甲亚砜、二噁烷、甲苯、苯、乙酸乙酯或这些溶剂的混合物,如果合适加入碱诸如,例如,叔丁醇钾或三丁胺或三乙胺或二异丙基乙基胺或N-乙基吗啉。

[0203] 存在于II、III、IV、V、VI和I'中的残基 $R^{1'}$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^{3'}$ 、 $R^{4'}$ 、 $R^{5'}$,或其中残基内的官能团以保护的形式或以前体基团的形式存在的残基,可例如通过本领域技术人员熟知的吡唑的烷化、芳基化、胺化、醚化或硫醚化常规文献的方法引入吡唑系统中。用于这些反应的适当取代的吡唑携带有离去基团如例如卤素、三氟甲磺酸酯基、九氟丁磺酸酯基、甲苯磺酸酯基、叠氮、或重氮盐。优选地反应在碱如 K_2CO_3 、 Cs_2CO_3 、NaH或KOtBu的存在下进行。期望的转化也可用以下试剂来实现:卤素、羟基(通过三氟甲磺酸酯基或九氟丁磺酸酯基)或伯胺(通过重氮盐)或在相互转化为相应的氢化锡、或硼酸之后-存在于吡唑结构中借助于过渡金属元素诸如钯或镍催化剂或铜盐和以下文献中的试剂介导可转变为多种另外的官能团例如-CN、 $-CF_3$ 、 $-C_2F_5$ 、醚、酸、酰胺、胺、烷基或芳基基团:(F.Diederich,P.Stang,Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions,Wiley-VCH,1998;M.Beller,C.Bolm,Transition Metals for Organic Synthesis,Wiley-VCH,1998;J.Tsuji,Palladium Reagents and Catalysts,Wiley,1996;J.Hartwig,Angew.Chem.1998,110,2154;B.Yang,S.Buchwald,J.Organomet.Chem.1999,576,125;T.Sakamoto,K.Ohsawa,J.Chem.Soc.Perkin Trans I,1999,2323;D.Nichols,S.Frescas,D.Marona-Lewicka,X.Huang,B.Roth,G.Gudelsky,J.Nash,J.Med.Chem,1994,37,4347;P.Lam,C.Clark,S.Saubern,J.Adams,M.Winters,D.Chan,A.Combs,Tetrahedron Lett.,1998,39,2941;D.Chan,K.Monaco,R.Wang,M.Winters,Tetrahedron Lett.1998,39,2933;V.Farina,V.Krishnamurthy,W.Scott,The Stille Reaction,Wiley,1994;F.Qing等J.Chem.Soc.Perkin Trans.I 1997,3053;S.Buchwald等J.Am.Chem.Soc.2001,123,7727;S.Kang等Synlett2002,3,427;S.Buchwald等Organic Lett.2002,4,581;T.Fuchikami等Tetrahedron Lett.1991,32,91;Q.Chen等Tetrahedron Lett.1991,32,7689;M.R.Netherton,G.C.Fu,Topics in Organometallic Chemistry 2005,14,85-108;A.F.Littke,G.F.Fu,Angew.Chem.Int.Ed.2002,41,4176-4211;A.R.Muci,S.L.Buchwald,Topics in Current Chemistry 2002,219,131-209。

[0204] 式I化合物为有效的LPA受体拮抗剂,其对抗它的LPA受体上的内源性LPA的作用。具体地式I化合物为有效的血小板、肥大细胞和小胶质细胞LPA受体LPA受体拮抗剂。本发明化合物对抗血小板LPA受体LPA受体激活、人肥大细胞的LPA-介导的激活和小胶质细胞的LPA-介导的激活的血小板聚集作用。另外,本发明的式I化合物还具有其它有利的性质,例如在血浆和肝脏中的稳定性和相对于其它受体的选择性,其中其它受体的激动或拮抗不是意图的。这种良好的选择性,例如,使得降低存在的潜在副作用成为可能,其中副作用与具有不足的选择性的分子有关。

[0205] 和/或本发明的主题还是供作为药物 (medicament) 或用作药物 (pharmaceutical),以及药物组合物之用的式I化合物和/或其可药用盐和/或其前药,其中药物和药物组合物包含有效量的至少一种式I化合物和/或其可药用盐和/或其前药和可药用载体,即一种或多种可药用载体物质或赋形剂和/或辅助物质或添加剂,并可用于人、兽医或植物保护的用途。

[0206] 式I化合物的活性可例如在下文中描述的试验中或在本领域技术人员已知的其它体外或体外试验中进行测定。化合物抑制LPA-诱导的血小板聚集的能力可通过与文献中描述的那些(例如,Holub and Waston in Platelets:A Practical Approach,pp 236-239, Oxford University Press 1996)类似的方法和通过下文中描述的方法进行测量。这些试验的结果清楚地证明本发明化合物为血小板LPA受体LPAR5的功能性拮抗剂因此用于抑制血小板聚集和血栓形成。化合物抑制肥大细胞或小胶质细胞的LPA-诱导的激活的能力还可采用FLIPR系统进行测量。

[0207] 作为LPA受体LPAR5拮抗剂,式I化合物和/或它们的可药用盐和/或它们的前药通常适合于治疗(包括治疗和预防)其中LPAR5受体的活性起作用或具有不期望的程度、或可通过抑制LPAR5受体或降低其活性而受到有利影响的病症,或适合于预防、缓解或治愈LPA受体LPAR5的抑制或活性的降低是医生期望的病症。

[0208] 因此,本发明的主题还是式I化合物和/或其可药用盐和/或其前药用于治疗(包括治疗和预防)对LPA受体LPAR5的抑制和/或血小板聚集或血栓形成的降低或抑制、或肥大细胞激活的降低或抑制和/或小胶质细胞激活的降低或抑制有响应的疾病或疾病状态。

[0209] 本发明的主题还是式I化合物和/或其可药用盐和/或其前药用于制备治疗(包括治疗和预防)对LPA受体LPAR5的抑制和/或血小板聚集或血栓形成的降低或抑制、或肥大细胞激活的降低或抑制和/或小胶质细胞激活的降低或抑制有响应的疾病或疾病状态的药物的用途。

[0210] 由于LPA受体LPAR5的抑制影响血小板激活和血小板聚集,因而式I化合物和/或它们的可药用盐和/或它们的前药通常适合于治疗(包括治疗和预防)其中血小板聚集的活性起作用或具有不期望的程度、或可通过减少血栓形成而受到有利影响的病症和疾病,或适合于预防、缓解或治愈血小板聚集系统的活性降低是医生期望的病症和疾病。因此本发明的具体主题是通过给予有效量的式I化合物和/或其可药用盐和/或前药以及药物组合来降低或抑制特别是在个体中不希望的血栓形成。

[0211] 由于LPA受体LPAR5的抑制影响肥大细胞激活,因而式I化合物和/或它们的可药用盐和/或它们的前药通常适合于减少肥大细胞激活,或适合于治疗(包括治疗和预防)其中肥大细胞的活性起作用或具有不期望的程度、或可通过减少肥大细胞激活而受到有利影响的病症和疾病,或适合于预防、缓解或治愈肥大细胞系统的活性降低是医生期望的病症和疾病。因此本发明的具体主题是通过给予有效量的式I化合物和/或其可药用盐和/或前药以及药物组合来降低或抑制特别是在个体中不希望的肥大细胞的激活。

[0212] 由于LPA受体LPAR5的抑制影响小胶质细胞激活,因而式I化合物和/或它们的可药用盐和/或它们的前药通常适合于减少小胶质细胞激活,或适合于治疗(包括治疗和预防)其中小胶质细胞的活性起作用或具有不期望的程度、或可通过减少小胶质细胞激活而受到有利影响的病症,或适合于预防、缓解或治愈小胶质细胞系统的活性降低是医生期望的病症。因此本发明的具体主题是通过给予有效量的式I化合物和/或其可药用盐和/或前药以及药物组合来降低或抑制特别是在个体中不希望的小胶质细胞的激活。

[0213] 本发明还涉及式I化合物和/或它们的可药用盐和/或它们的前药用于治疗(包括治疗和预防)血栓栓塞病,诸如深静脉血栓形成,静脉和动脉血栓栓塞,血栓性静脉炎,冠状动脉和脑动脉血栓形成,脑栓塞,肾栓塞,肺栓塞,弥漫性血管内凝血,心血管病症,诸如短

暂性缺血发作,中风,急性心肌梗塞,不稳定型心绞痛,慢性稳定型心绞痛,外周血管病,惊厥前期/惊厥,血栓减少性紫癜,和炎症的发展和进展,诸如痛觉过敏,哮喘,多发性硬化症,炎性疼痛,血管生成,动脉粥样化血栓形成或变态反应,或再狭窄。

[0214] 本发明还涉及式I化合物和/或它们的药学上可接受的盐和/或它们的前药用于制备抑制LPA受体LPAR5或影响血小板激活、血小板聚集和血小板脱粒,和促进血小板解集、炎症应答和/或治疗(包括治疗和预防)上文或下文中提及的疾病的药物组合物或药物的用途,例如用于制备治疗(包括治疗和预防)心血管病症、血栓栓塞病或再狭窄,治疗深静脉血栓形成、静脉和动脉血栓栓塞、血栓性静脉炎、冠状动脉和脑动脉血栓形成、脑栓塞、肾栓塞、肺栓塞、弥漫性血管内凝血、短暂性缺血发作、中风、急性心肌梗塞、不稳定型心绞痛、慢性稳定型心绞痛、外周血管病、惊厥前期/惊厥,以及血栓减少性紫癜和炎症的发展和进展,诸如痛觉过敏、哮喘、多发性硬化症、血管生成、变态反应等的药物。

[0215] 本发明还涉及用于治疗(包括治疗和预防)上文或下文中提及的疾病,例如用于治疗心血管病症、血栓栓塞病、动脉粥样化血栓形成或再狭窄的式I化合物和/或它们的可药用盐和/或它们的前药,和以所述目的为目标的治疗方法包括用于所述治疗和预防的方法。

[0216] 由于血小板LPA受体LPAR5在LPA-介导的血小板激活中的核心作用,本发明还涉及式I化合物和/或其可药用盐用于治疗(包括治疗和预防)诸如异常血栓形成,急性心肌梗塞,不稳定型心绞痛,血栓栓塞,与溶血栓治疗或经皮腔内冠状动脉成形术(PTCA)相关的急性血管闭塞,短暂性缺血发作,中风,间歇性跛行或冠状动脉或外周动脉的旁路移植,血管管腔变窄,冠状动脉或静脉血管成形术后的再狭窄,长期血液透析患者血管通路开放的维持,发生在腹部、膝或髌外科手术之后下肢静脉中的病理性血栓形成,在脓毒性休克、某些病毒感染或癌症期间发生在血管系统中的肺血栓栓塞症的危险、或弥散性系统血管内血凝病(coagulopathy)。本发明还涉及式I化合物和/或其可药用盐用于制备治疗(包括治疗和预防)所述疾病状态的药物的用途。

[0217] 由于LPA受体LPAR5在LPA-介导的肥大细胞和/或小胶质细胞的激活中的核心作用,本发明还涉及式I化合物和/或其可药用盐用于治疗(包括治疗和预防)诸如炎性疼痛、哮喘、血管生成、(a)中枢神经系统和(b)外周神经系统的脱髓鞘疾病的疾病状态,其中中枢神经系统的脱髓鞘疾病诸如多发性硬化症、横贯性脊髓炎、视神经炎、德维克氏病,外周神经系统的脱髓鞘疾病诸如格-巴二氏综合征或慢性炎症性脱髓鞘性多发性神经病,以及涉及式I化合物和/或其可药用盐用于制备治疗(包括治疗和预防)所述疾病状态的药物的用途。

[0218] 式I化合物和它们的可药用盐和它们的前药可作为用于治疗或预防的药物给予动物,优选给予哺乳动物,特别是给予人。它们可单独、或以彼此的混合物或以药物组合物的形式给药,其允许经肠给药或肠胃外给药。

[0219] 本发明的药物组合物可口服给药,例如以丸剂、片剂、漆片剂(lacquered tablets)、包衣片剂、颗粒、硬和软明胶胶囊、溶液、糖浆剂、乳液、悬浮液或气雾剂混合物的形式口服给药。给药还可以经直肠进行,例如以栓剂的形式给药,或经肠胃外进行,例如以注射溶液或输注溶液、微囊、植入剂或棒的形式静脉内、肌内或皮下给药,或经皮肤或局部进行,例如以软膏、溶液或酊剂的形式给药,或以其它方式进行,例如以气雾剂或鼻喷雾剂的形式给药。

[0220] 本发明的药物组合物以本身已知的和为本领域技术人员所熟知的方式进行制备，除一种或多种式I化合物和/或它们的可药用盐和/或它们的前药之外还使用可药用的惰性无机和/或有机载体物质和/或辅助物质。对于丸剂、片剂、包衣片剂和硬胶囊的制备，可以使用，例如，乳糖、玉米淀粉或其衍生物、滑石粉、硬脂酸或其盐等。用于软明胶胶囊和栓剂的载体物质为，例如，脂肪、蜡、半固体和液体多元醇、天然油或硬化油等。用于制备溶液例如注射溶液、或制备乳液或糖浆剂的合适的载体物质为，例如，水、盐水、醇、甘油、多元醇、蔗糖、转化糖、葡萄糖、植物油等。用于微囊、植入剂或棒的合适的载体物质为，例如，乙醇酸和乳酸的共聚物。药物组合物通常含有约0.5%至约90%重量的式I化合物和/或它们的可药用盐和/或它们的前药。药物组合物中式I的活性成分和/或其药学上可接受的盐和/或其前药的量通常为约0.5mg至约1000mg，优选约1mg至约500mg。

[0221] 除式I的活性成分和/或它们的可药用盐和/或前药和载体物质或赋形剂之外，药物组合物还可含有辅助物质或添加剂诸如，例如，填充剂、崩解剂、粘合剂、润滑剂、润湿剂、稳定剂、乳化剂、防腐剂、甜味剂、着色剂、矫味剂、芳族剂、增稠剂、稀释剂、缓冲剂、溶剂、增溶剂、用于获得贮库作用的试剂、用于改变渗透压的盐、包衣剂或抗氧化剂。它们还可以含有两种或两种以上式I化合物，以及/或它们的可药用盐和/或它们的前药。在药物组合物含有两种或两种以上式I化合物的情况下，个别化合物的选择可以药物组合物的特定的总药理特性为目标。例如，具有较短作用持续时间的非常有效力的化合物可与低效力的长效化合物组合。在式I化合物中取代基的选择方面允许的灵活性允许对化合物的生物和理化性质进行很多控制因此允许选择这种期望的化合物。而且，除至少一种式I化合物和/或可药用盐和/或其前药之外，药物组合物还可以含有一种或多种其它药物、治疗和/或预防活性的成分。

[0222] 使用式I化合物时剂量可在较大的范围内变化，所述剂量如惯例且医生知道，要适合于个案中的个体病症。它依赖于，例如，所用的具体化合物、待治疗的疾病的性质和严重程度、给药的方式和时间表、或是治疗急性还是慢性病症或是否在进行预防。合适的剂量可采用医疗技术中众所周知的临床方法进行确定。通常，在重约75kg的成年人中获得期望结果的日剂量为0.01mg/kg至100mg/kg，优选为0.1mg/kg至50mg/kg，特别是0.1mg/kg至10mg/kg（各自以mg每公斤的体重为单位）。日剂量可分成若干部分给药，特别是在相对大量给药的情况下，例如分成2、3或4部分给药。通常，依赖于个人行为向上或向下偏离指明的日剂量可能是必要的。

[0223] 本发明的化合物，在有关LPA受体LPAR5的抑制的试验或检测中，还用作标准品或参比化合物，例如用作质量标准品或对照品。所述化合物可以商品化的试剂盒提供，例如，用于有关LPA受体LPAR5的药物研究中。例如，本发明的化合物可用作检测中的参比剂以将其已知的活性与未知活性的化合物比较。这将确保实验者检测适当地进行并提供比较的基础，尤其当试验化合物为参比化合物的衍生物时。当发展新的检测或方案时，本发明化合物可用于测试它们的效力。

[0224] 式I化合物也可有利地用作个体外部的抗凝剂(antiaggregant)。例如，有效量的本发明化合物可与新鲜抽取的血样接触以阻止血样的凝集。另外，可以使用式I化合物或其盐用于诊断目的，例如在体外诊断中，和用作生物化学研究中的辅助剂。例如，式I化合物可用于检测中鉴定LPA受体LPAR5的存在或分离基本上纯化形式的含有LPA受体LPAR5的组织。

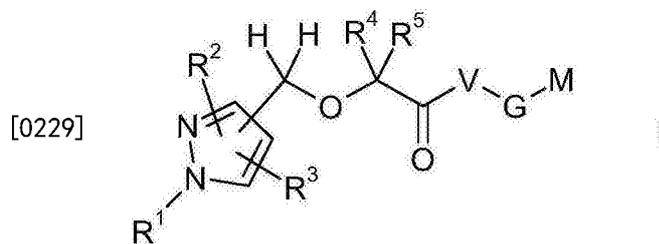
本发明的化合物可用例如放射性同位素标记,然后采用用于检测特定标签的常规方法检测与LPA受体LPAR5结合的标记化合物。因此,式I化合物或其盐可用作探针检测体内、体外LPAR5活性的位置或量。

[0225] 进一步地,式I化合物可用作制备其它化合物、具体是其它药物活性成分(其可由式I化合物获得,例如通过引入取代基或改变官能团获得)的合成中间体。

[0226] 用于制备在本发明中有用的化合物的一般合成顺序在如下实施例中详细概述,其中实施例仅旨在说明本发明而不是在范围或精神上限制本发明。本领域中的技术人员将容易理解实施例中描述的条件和方法的已知的变化可用于合成本发明的化合物。

[0227] 此外,本文中公开了以下主题(1)至(12),它们包括除权利要求书覆盖的化合物之外的额外的化合物。额外的化合物可通过与本申请中公开的制备本发明化合物的方法相同的方法来制备。

[0228] (1) 式I化合物,



[0230] 其中

[0231] R^1 选自自由氢、(C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₇)-环烷基、(C₃-C₇)-环烷基-(C₁-C₄)-烷基-、Ar和Ar-(C₁-C₄)-烷基-;

[0232] R^2 和 R^3 彼此独立地选自氢、卤素、(C₁-C₄)-烷基、(C₃-C₇)-环烷基、(C₃-C₇)-环烷基-(C₁-C₄)-烷基-、Ar、Ar-(C₁-C₄)-烷基-、(C₁-C₄)-烷基-O-、(C₃-C₇)-环烷基-O-、(C₃-C₇)-环烷基-(C₁-C₄)-烷基-O-、Ar-O-和Ar-(C₁-C₄)-烷基-O-;

[0233] 或基团 R^2 和 R^3 ,在它们与相邻的环碳原子键合的情况下,与携带它们的碳原子一起形成苯环,其中所述苯环未被取代或被一个或多个相同或不同的选自卤素、(C₁-C₄)-烷基、氰基和(C₁-C₄)-烷基-O-的取代基取代;

[0234] R^4 和 R^5 彼此独立地选自氢、氟和(C₁-C₆)-烷基,

[0235] 或者基团 R^4 和 R^5 与携带它们的碳原子一起形成(C₃-C₇)-环烷烃环,其未被取代或被一个或多个相同或不同的选自氟和(C₁-C₄)-烷基的取代基取代;

[0236] R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 彼此独立地选自氢和(C₁-C₄)-烷基;

[0237] Ar选自苯基、萘基和包含一个或两个相同或不同的选自N、O和S的环杂原子的芳族5元或6元单环杂环,它们都未被取代或被一个或多个相同或不同的选自卤素、(C₁-C₄)-烷基、(C₃-C₇)-环烷基、(C₃-C₇)-环烷基-(C₁-C₄)-烷基-、氰基和(C₁-C₄)-烷基-O-的取代基取代;

[0238] V选自 R^{11} -O-和 R^{12} -N(R^{13})-,且在这种情况下G和M不存在,

[0239] 或者

[0240] V选自-N(R^{14})-、-N(R^{14})-(C₁-C₄)-烷基-、-O-和-O-(C₁-C₄)-烷基-,且在这种情况下

[0241] G选自直键和亚苯基,其中亚苯基未被取代或被一个或多个相同或不同的选自卤素、(C₁-C₄)-烷基、氰基和(C₁-C₄)-烷基-O-的取代基取代,条件是如果V为-N(R^{14})-或-O-,则

G不是直键,且

[0242] M选自 $R^{11}-O-C(O)-$ 和 $R^{12}-N(R^{13})-C(O)-$;

[0243] 其中所有烷基基团未被取代或被一个或多个氟取代基取代,且所有环烷基基团未被取代或被一个或多个相同或不同的选自氟和(C₁-C₄)-烷基的取代基取代;

[0244] 以其任意的立体异构体形式或任意比例的立体异构体的混合物形式,或其可药用盐。

[0245] (2) 根据主题(1)的式I化合物,其中

[0246] R¹选自氢、(C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₇)-环烷基、Ar和Ar-(C₁-C₄)-烷基-;

[0247] R²和R³彼此独立地选自氢、(C₁-C₄)-烷基、(C₃-C₇)-环烷基、(C₃-C₇)-环烷基-(C₁-C₄)-烷基-、Ar、Ar-(C₁-C₄)-烷基-、(C₁-C₄)-烷基-0-、(C₃-C₇)-环烷基-0-、(C₃-C₇)-环烷基-(C₁-C₄)-烷基-0-、Ar-0-和Ar-(C₁-C₄)-烷基-0-;

[0248] 或基团R²和R³,在它们与相邻的环碳原子键合的情况下,与携带它们的碳原子一起形成苯环,其中所述苯环未被取代或被一个或多个相同或不同的选自卤素、(C₁-C₄)-烷基、氰基和(C₁-C₄)-烷基-0-的取代基取代;

[0249] R⁴和R⁵彼此独立地选自氢和(C₁-C₆)-烷基,

[0250] 或者基团R⁴和R⁵与携带它们的碳原子一起形成(C₃-C₇)-环烷烃环,其未被取代或被一个或多个相同或不同的选自氟和(C₁-C₄)-烷基的取代基取代;

[0251] R¹¹、R¹²、R¹³和R¹⁴彼此独立地选自氢和(C₁-C₄)-烷基;

[0252] Ar选自苯基、萘基和包含一个或两个相同或不同的选自N、O和S的环杂原子的芳族5元或6元单环杂环,它们都未被取代或被一个或多个相同或不同的选自卤素、(C₁-C₄)-烷基、(C₃-C₇)-环烷基、(C₃-C₇)-环烷基-(C₁-C₄)-烷基-、氰基和(C₁-C₄)-烷基-0-的取代基取代;

[0253] V为R¹¹-0-,和在这种情况下G和M不存在,

[0254] 或者

[0255] V选自-N(R¹⁴)-、-N(R¹⁴)-(C₁-C₄)-烷基-和-0-(C₁-C₄)-烷基-,和在这种情况下

[0256] G选自直键和亚苯基,其中亚苯基未被取代或被一个或多个相同或不同的选自卤素、(C₁-C₄)-烷基、氰基和(C₁-C₄)-烷基-0-的取代基取代,条件是如果V为-N(R¹⁴)-,则G不是直键,且

[0257] M选自 $R^{11}-O-C(O)-$ 和 $R^{12}-N(R^{13})-C(O)-$;

[0258] 其中所有烷基基团未被取代或被一个或多个氟取代基取代,且所有环烷基基团未被取代或被一个或多个相同或不同的选自氟和(C₁-C₄)-烷基的取代基取代;

[0259] 以其任意的立体异构体形式或任意比例的立体异构体的混合物形式,或其可药用盐。

[0260] (3) 根据主题(1)和(2)中一项或多项的式I化合物,其中

[0261] R¹选自(C₁-C₆)-烷基、(C₃-C₇)-环烷基、Ar和Ar-(C₁-C₄)-烷基-;

[0262] R²和R³彼此独立地选自氢、(C₁-C₄)-烷基、Ar、Ar-(C₁-C₄)-烷基-、(C₁-C₄)-烷基-0-、(C₃-C₇)-环烷基-0-、Ar-0-和Ar-(C₁-C₄)-烷基-0-;

[0263] 或基团R²和R³,在它们与相邻的环碳原子键合的情况下,与携带它们的碳原子一起形成苯环,其中所述苯环未被取代或被一个或多个相同或不同的选自卤素、(C₁-C₄)-烷基、

氰基和(C₁-C₄)-烷基-O-的取代基取代；

[0264] R⁴和R⁵彼此独立地选自氢和(C₁-C₆)-烷基，

[0265] 或者基团R⁴和R⁵与携带它们的碳原子一起形成(C₃-C₇)-环烷烃环，其未被取代或被一个或多个相同或不同的选自氟和(C₁-C₄)-烷基的取代基取代；

[0266] R¹¹、R¹²、R¹³和R¹⁴彼此独立地选自氢和(C₁-C₄)-烷基；

[0267] Ar选自苯基、萘基和包含一个或两个相同或不同的选自N、O和S的环杂原子的芳族5元或6元单环杂环，它们都未被取代或被一个或多个相同或不同的选自卤素、(C₁-C₄)-烷基、(C₃-C₇)-环烷基和(C₁-C₄)-烷基-O-的取代基取代；

[0268] V为R¹¹-O-，和在这种情况下G和M不存在，

[0269] 或者

[0270] V选自-N(R¹⁴)-和-N(R¹⁴)-(C₁-C₄)-烷基-，和在这种情况下

[0271] G选自直键和亚苯基，其中亚苯基未被取代或被一个或多个相同或不同的选自卤素、(C₁-C₄)-烷基和(C₁-C₄)-烷基-O-的取代基取代，条件是如果V为-N(R¹⁴)-，则G不是直键，且

[0272] M选自R¹¹-O-C(O)-和R¹²-N(R¹³)-C(O)-；

[0273] 其中所有烷基基团未被取代或被一个或多个氟取代基取代，且所有环烷基基团未被取代或被一个或多个相同或不同的选自氟和(C₁-C₄)-烷基的取代基取代；

[0274] 以其任意的立体异构体形式或任意比例的立体异构体的混合物形式，或其可药用盐。

[0275] (4) 根据主题1至3中一项或多项的式I化合物，其中

[0276] R¹选自(C₁-C₄)-烷基、Ar和Ar-(C₁-C₄)-烷基-；

[0277] R²和R³彼此独立地选自氢、(C₁-C₄)-烷基、Ar、Ar-(C₁-C₄)-烷基-，以及Ar-O-，

[0278] 或基团R²和R³，在它们与相邻的环碳原子键合的情况下，与携带它们的碳原子一起形成苯环，其中所述苯环未被取代或被一个或多个相同或不同的选自卤素、(C₁-C₄)-烷基，以及(C₁-C₄)-烷基-O-的取代基取代；

[0279] R⁴和R⁵彼此独立地选自氢和(C₁-C₆)-烷基，

[0280] 或者基团R⁴和R⁵与携带它们的碳原子一起形成(C₃-C₇)-环烷烃环，其未被取代或被一个或多个相同或不同的选自氟和(C₁-C₄)-烷基的取代基取代；

[0281] R¹¹和R¹⁴彼此独立地选自氢和(C₁-C₄)-烷基；

[0282] Ar选自苯基、萘基和包含一个或两个相同或不同的选自N、O和S的环杂原子的芳族5元或6元单环杂环，它们都未被取代或被一个或多个相同或不同的选自卤素、(C₁-C₄)-烷基、(C₃-C₇)-环烷基和(C₁-C₄)-烷基-O-的取代基取代；

[0283] V为R¹¹-O-，和在这种情况下G和M不存在，

[0284] 或者

[0285] V选自-N(R¹⁴)-和-N(R¹⁴)-(C₁-C₄)-烷基-，和在这种情况下

[0286] G选自直键和亚苯基，其中亚苯基未被取代或被一个或多个相同或不同的选自卤素、(C₁-C₄)-烷基和(C₁-C₄)-烷基-O-的取代基取代，条件是如果V为N(R¹⁴)-，则G不是直键，且

[0287] M为R¹¹-O-C(O)-；

[0288] 其中所有烷基基团未被取代或被一个或多个氟取代基取代,且所有环烷基基团未被取代或被一个或多个相同或不同的选自氟和(C₁-C₄)-烷基的取代基取代;

[0289] 以其任意的立体异构体形式或任意比例的立体异构体的混合物形式,或其可药用盐。

[0290] (5) 根据主题(1)至(4)中一项或多项的式I化合物,其中

[0291] R¹选自(C₁-C₄)-烷基、Ar和Ar-(C₁-C₄)-烷基-;

[0292] R²和R³彼此独立地选自氢、(C₁-C₄)-烷基、Ar-和Ar-O-,

[0293] 或基团R²和R³,在它们与相邻的环碳原子键合的情况下,与携带它们的碳原子一起形成苯环,其中所述苯环未被取代或被一个或多个相同或不同的选自卤素和(C₁-C₄)-烷基-的取代基取代;

[0294] R⁴和R⁵彼此独立地选自氢和(C₁-C₆)-烷基,

[0295] 或者基团R⁴和R⁵与携带它们的碳原子一起形成(C₃-C₇)-环烷烃环,其未被取代或被一个或多个氟取代基取代;

[0296] R¹¹和R¹⁴彼此独立地选自氢和(C₁-C₄)-烷基;

[0297] Ar选自苯基、萘基和包含一个或两个相同或不同的选自N、O和S的环杂原子的芳族5元或6元单环杂环,它们都未被取代或被一个或多个相同或不同的选自卤素、(C₁-C₄)-烷基、(C₃-C₇)-环烷基和(C₁-C₄)-烷基-O-的取代基取代;

[0298] V为R¹¹-O-,和在这种情况下G和M不存在,

[0299] 或者

[0300] V选自-N(R¹⁴)-和-N(R¹⁴)-(C₁-C₄)-烷基-,和在这种情况下

[0301] G选自直键和亚苯基,其中亚苯基未被取代或被一个或多个相同或不同的选自卤素、(C₁-C₄)-烷基和(C₁-C₄)-烷基-O-的取代基取代,条件是如果V为N(R¹⁴)-,则G不是直键,且

[0302] M为R¹¹-O-C(O)-;

[0303] 其中所有烷基基团未被取代或被一个或多个氟取代基取代;

[0304] 以其任意的立体异构体形式或任意比例的立体异构体的混合物形式,或其可药用盐。

[0305] (6) 根据主题(1)至(5)中一项或多项的式I化合物,其选自

[0306] 2-[5-(4-氯-苯基)-1-(2,4-二氯-苯基)-4-甲基-1H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-丙酸,

[0307] [5-(4-氯-苯基)-1-(2,4-二氯-苯基)-4-甲基-1H-吡唑-3-基甲氧基]-乙酸,

[0308] 1-[5-(4-氯-苯基)-1-(2,4-二氯-苯基)-4-甲基-1H-吡唑-3-基甲氧基]-环戊烷羧酸,

[0309] 2-[1-(2,4-二氯-苯基)-4-甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-1H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-丙酸,

[0310] 2-[1-(2-氯-苯基)-4-甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-1H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-丙酸,

[0311] 2-[1-(4-氯-苯基)-4-甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-1H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-丙酸,

- [0312] 2-[5-(4-氯-苯基)-1-(2,4-二氯-苯基)-4-甲基-1H-吡唑-3-基甲氧基]-丁酸,
- [0313] 2-[5-(4-氯-苯基)-1-(2,4-二氯-苯基)-4-甲基-1H-吡唑-3-基甲氧基]-丙酸,
- [0314] 4-({2-[5-(4-氯-苯基)-1-(2,4-二氯-苯基)-4-甲基-1H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-丙酰基氨基}-甲基)-苯甲酸,
- [0315] 4-({2-[1-(2,4-二氯-苯基)-4-甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-1H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-丙酰基氨基}-甲基)-苯甲酸,
- [0316] 4-({2-[5-(4-氯-苯基)-1-(2,4-二氯-苯基)-4-甲基-1H-吡唑-3-基甲氧基]-乙酰氨基}-甲基)-苯甲酸,
- [0317] 4-({2-[5-(4-氯-苯基)-1-(2,4-二氯-苯基)-4-甲基-1H-吡唑-3-基甲氧基]-丁酰氨基}-甲基)-苯甲酸,
- [0318] 4-({2-[1-(2-氯-苯基)-4-甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-1H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-丙酰基氨基}-甲基)-苯甲酸,
- [0319] 4-({2-[1-(4-氯-苯基)-4-甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-1H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-丙酰基氨基}-甲基)-苯甲酸,
- [0320] 4-({2-[5-(4-氯-苯基)-1-(2,4-二氯-苯基)-4-甲基-1H-吡唑-3-基甲氧基]-丙酰基氨基}-甲基)-苯甲酸,
- [0321] 4-({2-[1-(2,4-二氯-苯基)-4-甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-1H-吡唑-3-基甲氧基]-丙酰基氨基}-甲基)-苯甲酸,
- [0322] 4-({2-[5-(4-氯-苯基)-1-(2,4-二氯-苯基)-4-甲基-1H-吡唑-3-基甲氧基]-3-甲基-丁酰氨基}-甲基)-苯甲酸,
- [0323] 4-({2-[1-(4-氯-苯基)-4-甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-1H-吡唑-3-基甲氧基]-丙酰基氨基}-甲基)-苯甲酸,
- [0324] 4-[2-(3-萘-2-基-1-苯基-1H-吡唑-4-基甲氧基)-丙酰基氨基]-苯甲酸,
- [0325] 4-({2-[1-(2-氯-苯基)-4-甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-1H-吡唑-3-基甲氧基]-丙酰基氨基}-甲基)-苯甲酸,
- [0326] 4-[2-(3,5-二甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基甲氧基)-丙酰基氨基]-苯甲酸,
- [0327] 4-[2-(1,3-二苯基-1H-吡唑-4-基甲氧基)-丙酰基氨基]-苯甲酸,
- [0328] 4-({2-[1-苄基-3-(3-甲氧基-苯基)-1H-吡唑-4-基甲氧基]-丙酰基氨基}-甲基)-苯甲酸,
- [0329] 4-({2-[5-(4-氟-苯氧基)-1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基甲氧基]-丙酰基氨基}-甲基)-苯甲酸,
- [0330] 4-[2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基甲氧基)-丙酰基氨基]-苯甲酸,
- [0331] 4-({2-[3-(4-环己基-苯基)-1-苯基-1H-吡唑-4-基甲氧基]-丙酰基氨基}-甲基)-苯甲酸,
- [0332] 4-[2-(1-苯基-3-噻吩-2-基-1H-吡唑-4-基甲氧基)-丙酰基氨基]-苯甲酸,和
- [0333] 4-[2-(1,5-二苯基-1H-吡唑-3-基甲氧基)-丙酰基氨基]-苯甲酸,
- [0334] 以其任意的立体异构体形式或任意比例的立体异构体的混合物形式,或其可药用盐。
- [0335] (7) 根据主题(1)至(6)中一项或多项的式I化合物或其可药用盐用作药物。

[0336] (8) 根据主题(1)至(6)中一项或多项的式I化合物或其可药用盐,用于治疗对LPA受体LPAR5的抑制或血小板聚集或血栓形成的降低或抑制或肥大细胞激活的降低或抑制或小胶质细胞激活的降低或抑制有响应的疾病。

[0337] (9) 根据主题(1)至(6)中一项或多项的式I化合物或其可药用盐,用于治疗血栓栓塞病、深静脉血栓形成、静脉或动脉血栓栓塞、血栓性静脉炎、冠状动脉或脑动脉血栓形成、脑栓塞、肾栓塞、肺栓塞、弥漫性血管内凝血、心血管病症、短暂性缺血发作、中风、急性心肌梗塞、不稳定型心绞痛、慢性稳定型心绞痛、外周血管病、惊厥前期/惊厥、血栓减少性紫癜(thrombotic cytopenic purpura)、炎症、痛觉过敏、哮喘、多发性硬化症、炎性疼痛、血管生成、动脉粥样化血栓形成、变态反应、或再狭窄。

[0338] (10) 根据主题(1)至(6)中一项或多项的式I化合物或其可药用盐,用于治疗异常血栓形成,急性心肌梗塞,不稳定型心绞痛,血栓栓塞,与溶血栓治疗或经皮腔内冠状动脉成形术(PTCA)相关的急性血管闭塞,短暂性缺血发作,中风,间歇性跛行,冠状动脉或外周动脉的旁路移植,血管管腔变窄,冠状动脉静脉血管成形术后的再狭窄,长期血液透析患者血管通路开放的维持,发生在腹部、膝或髌外科手术之后下肢静脉中的病理性血栓形成,在脓毒性休克、病毒感染或癌症期间发生在血管系统中的肺血栓栓塞症的危险、或弥散性系统血管内血凝病(coagulopathy)。

[0339] (11) 根据主题(1)至(6)中(11)一项或多项的式I化合物或其可药用盐,用于治疗炎性疼痛、哮喘、血管生成、中枢神经系统或外周神经系统的脱髓鞘(demyelating)疾病、多发性硬化症、横贯性脊髓炎、视神经炎、德维克氏病、格-巴二氏综合征或慢性炎症性脱髓鞘性多发性神经病。

[0340] (12) 药物组合物,包含根据主题(1)至(6)中一项或多项的式I化合物或其可药用盐,以及可药用载体。

实施例

[0341] 当在化合物合成的最后步骤中使用酸诸如三氟乙酸或乙酸时,例如当三氟乙酸应用于酸不稳定的保护基团例如tBu基团时,或当化合物使用含有这种酸的洗脱剂通过色谱纯化时,在某些情况下,依赖于精制(work-up)方法,例如冷冻干燥过程的细节,得到部分或完全以所用酸的盐形式例如以乙酸盐、甲酸盐或三氟乙酸盐或盐酸盐形式的化合物。同样具有碱性中心例如碱性氮的起始原料或中间体以游离碱的形式或者以盐形式例如三氟乙酸盐、氢溴酸盐硫酸盐、或盐酸盐获得和使用。室温指约20℃至25℃的温度。

[0342] 缩写

[0343] 乙腈 MeCN

[0344] 叔丁基 tBu

[0345] N,N-二甲基甲酰胺 DMF

[0346] N-乙基吗啉 NEM

[0347] 四氢呋喃 THF

[0348] 三氟乙酸 TFA

[0349] 实施例1:2-[5-(4-氯-苯基)-1-(2,4-二氯-苯基)-4-甲基-1H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-丙酸

[0350]



[0351] (i) [5-(4-氯-苯基)-1-(2,4-二氯-苯基)-4-甲基-1H-吡唑-3-基]-甲醇

[0352] 向5g的5-(4-氯-苯基)-1-(2,4-二氯-苯基)-4-甲基-1H-吡唑-3-羧酸在130ml的THF中的溶液中,于室温滴加40ml的1M硼烷在THF中的溶液。然后将反应混合物加热回流10h。将反应混合物冷却至室温并小心地加入20ml的甲醇。减压除去溶剂并将残留物溶解于乙酸乙酯中。有机层用1M盐酸、饱和氯化钠溶液和饱和碳酸氢钠溶液洗涤。合并的有机层经MgSO₄干燥,过滤并在减压下浓缩。得到白色固体形式的产物,不经进一步纯化即使用。

[0353] 产量:4.6g。

[0354] (ii) 2-[5-(4-氯-苯基)-1-(2,4-二氯-苯基)-4-甲基-1H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-丙酸乙酯

[0355] 向1.6g的[5-(4-氯-苯基)-1-(2,4-二氯-苯基)-4-甲基-1H-吡唑-3-基]-甲醇在15ml的DMF中的溶液中于室温加入870mg的氢化钠(60%在矿物油中)。15min之后加入1.6g的碘化四丁铵和3.4g的2-溴-2-甲基-丙酸乙酯并将反应混合物于室温搅拌16h。在用饱和碳酸氢钠水溶液稀释之后将反应混合物通过chemelut®筒用乙酸乙酯洗脱过滤。减压除去溶剂并将粗产物在硅胶上通过色谱纯化以正庚烷/乙酸乙酯梯度洗脱。将含有产物的级分合并并在减压下蒸发溶剂。产量:1.3g。

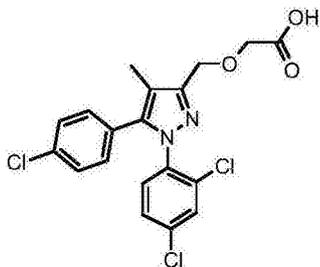
[0356] (iii) 2-[5-(4-氯-苯基)-1-(2,4-二氯-苯基)-4-甲基-1H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-丙酸

[0357] 向735mg的2-[5-(4-氯-苯基)-1-(2,4-二氯-苯基)-4-甲基-1H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-丙酸乙酯在10ml THF中的溶液中于室温加入51mg的LiOH在1ml水中的溶液。16h之后通过加入1M盐酸使混合物达到pH 2。将反应混合物在减压下浓缩并将水层用二氯甲烷萃取。合并的有机相经MgSO₄干燥并减压除去溶剂。残留物通过制备性HPLC纯化(C18反相柱,用含0.1%TFA的梯度的水/MeCN洗脱)。将含有产物的级分蒸发并冻干产生白色固体。产量:677mg。

[0358] MS(ES⁻):m/e=451,氯模式。

[0359] 实施例2: [5-(4-氯-苯基)-1-(2,4-二氯-苯基)-4-甲基-1H-吡唑-3-基甲氧基]-乙酸

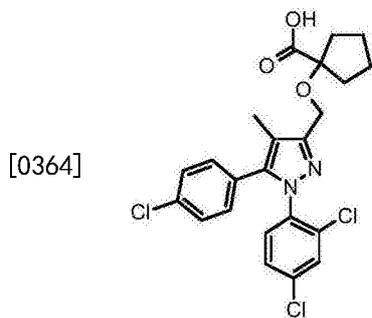
[0360]



[0361] 类似于实施例1的描述制备标题化合物。

[0362] MS(ES⁻):m/e=423,氯模式。

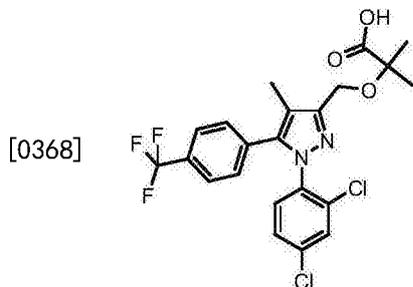
[0363] 实施例3: 1-[5-(4-氯-苯基)-1-(2,4-二氯-苯基)-4-甲基-1H-吡唑-3-基甲氧基]-环戊烷羧酸



[0365] 类似于实施例1的描述制备标题化合物。

[0366] MS (ES⁻): m/e = 477, 氯模式。

[0367] 实施例4: 2-[1-(2,4-二氯-苯基)-4-甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-1H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-丙酸



[0369] (i) 3-乙氧羰基-2-甲基-3-氧代-1-(4-三氟甲基-苯基)-丙-1-醇锂

[0370] 向118ml的双(三甲基硅烷基)酰胺锂(即,六甲基二硅烷叠氮化锂(Lithium Hexamethyldisilazide); 0.9M在甲基环己烷中)的溶液中,在15min内滴加在51ml甲基环己烷中的20g的1-(4-三氟甲基-苯基)-丙-1-酮,同时保持反应混合物在15-25℃。搅拌2h之后,在30min内滴加15ml的草酸二乙酯并将反应混合物搅拌16h。然后,通过过滤收集沉淀的产物并用正庚烷洗涤。分离出的粗产物在真空中干燥之后在下一步反应步骤中使用。产量: 19g。

[0371] (ii) 1-(2,4-二氯-苯基)-4-甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-1H-吡唑-3-羧酸

[0372] 将10g的3-乙氧羰基-2-甲基-3-氧代-1-(4-三氟甲基-苯基)-丙-1-醇锂、6.9g的(2,4-二氯-苯基)-胍盐酸盐和74ml的硫酸(50%) 在184ml的乙醇中的溶液加热回流7h。冷却至室温后减压除去有机溶剂并将残留物用100ml的水稀释并用乙酸乙酯萃取。合并的有机层经MgSO₄干燥并减压除去溶剂。将残留物溶解于100ml THF中并于室温加入1.4g的LiOH在20ml水中的溶液。将反应混合物加热至60℃,保持7h。然后,冷却至室温后通过加入半浓盐酸将混合物酸化至pH 1。通过过滤收集沉淀的产物并用水洗涤。残留物用二氯甲烷共蒸馏两次和用甲苯共蒸馏两次。分离出的粗产物在下一步反应步骤中使用。产量: 13g。

[0373] (iii) [1-(2,4-二氯-苯基)-4-甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-1H-吡唑-3-基]-甲醇

[0374] 向4.5g的1-(2,4-二氯-苯基)-4-甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-1H-吡唑-3-羧酸在30ml的THF中的溶液中,于室温滴加43ml的1M的硼烷在THF中的溶液。然后将反应混合物加热回流10h。将反应混合物冷却至室温并小心地加入20ml的甲醇。减压除去溶剂并将残留物溶解于乙酸乙酯中。有机层用1M盐酸、饱和氯化钠溶液和饱和碳酸氢钠溶液洗涤。合并有机

层并经MgSO₄干燥,过滤并在减压下浓缩。得到白色固体形式的产物,不经进一步纯化即使用。

[0375] 产量:4.3g。

[0376] (iv) 2-[1-(2,4-二氯-苯基)-4-甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-1H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-丙酸乙酯

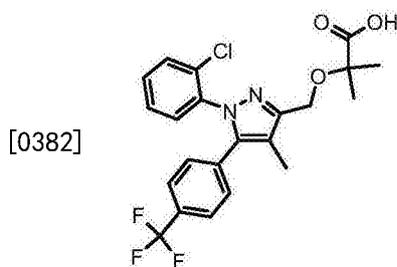
[0377] 向2g的[1-(2,4-二氯-苯基)-4-甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-1H-吡唑-3-基]-甲醇在15ml的DMF中的溶液于室温加入997mg的氢化钠(60%在矿物油中)。15min之后,加入1.8g的碘化四丁铵和2.9g的2-溴-2-甲基-丙酸乙酯并将反应混合物于室温搅拌16h。在用饱和碳酸氢钠水溶液稀释之后将反应混合物通过chemelut®筒用乙酸乙酯洗脱过滤。减压除去溶剂并将粗产物在硅胶上通过色谱纯化以正庚烷/乙酸乙酯梯度洗脱。将含有产物的级分合并并在减压下蒸发溶剂。产量:1.3g。

[0378] (v) 2-[1-(2,4-二氯-苯基)-4-甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-1H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-丙酸

[0379] 向1g的2-[1-(2,4-二氯-苯基)-4-甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-1H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-丙酸乙酯在6ml THF中的溶液于室温加入232mg的LiOH在1ml水中的溶液。16h之后通过加入1M盐酸使混合物达到pH 2。将反应混合物在减压下浓缩并将水层用二氯甲烷萃取。合并的有机相经MgSO₄干燥并减压除去溶剂。残留物通过制备性HPLC纯化(C18反相柱,用含0.1%TFA的梯度的水/MeCN洗脱)。将含有产物的级分蒸发并冻干产生黄色固体。产量:634mg。

[0380] MS (ES⁻): m/e = 485, 氯模式。

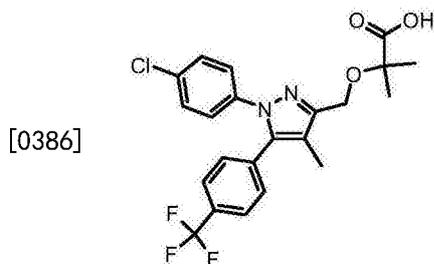
[0381] 实施例5: 2-[1-(2-氯-苯基)-4-甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-1H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-丙酸



[0383] 类似于实施例5的描述制备标题化合物。

[0384] MS (ES⁻): m/e = 451, 氯模式。

[0385] 实施例6: 2-[1-(4-氯-苯基)-4-甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-1H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-丙酸

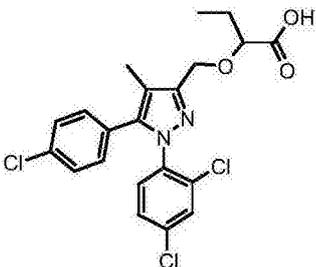


[0387] 类似于实施例5的描述制备标题化合物。

[0388] MS (ES⁻) :m/e=451, 氯模式。

[0389] 实施例7: 2-[5-(4-氯-苯基)-1-(2,4-二氯-苯基)-4-甲基-1H-吡唑-3-基甲氧基]-丁酸

[0390]

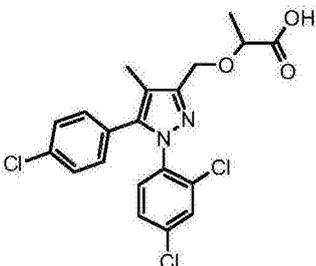


[0391] 类似于实施例5的描述制备标题化合物。

[0392] MS (ES⁻) :m/e=452, 氯模式。

[0393] 实施例8: 2-[5-(4-氯-苯基)-1-(2,4-二氯-苯基)-4-甲基-1H-吡唑-3-基甲氧基]-丙酸

[0394]

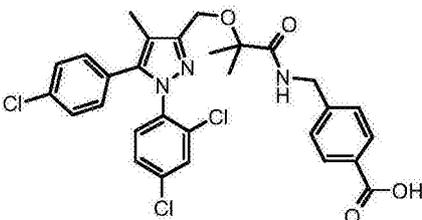


[0395] 类似于实施例5的描述制备标题化合物。

[0396] MS (ES⁻) :m/e=439, 氯模式。

[0397] 实施例9: 4-({2-[5-(4-氯-苯基)-1-(2,4-二氯-苯基)-4-甲基-1H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-丙酰基氨基}-甲基)-苯甲酸

[0398]



[0399] (i) [5-(4-氯-苯基)-1-(2,4-二氯-苯基)-4-甲基-1H-吡唑-3-基]-甲醇

[0400] 向5g的5-(4-氯-苯基)-1-(2,4-二氯-苯基)-4-甲基-1H-吡唑-3-羧酸在130ml的THF中的溶液中,于室温滴加40ml的1M硼烷在THF中的溶液。然后,将反应混合物加热回流10h。将反应混合物冷却至室温并小心地加入20ml的甲醇。减压除去溶剂并将残留物溶解于乙酸乙酯中。有机层用1M盐酸、饱和氯化钠溶液和饱和碳酸氢钠溶液洗涤。合并的有机层经MgSO₄干燥、过滤并在减压下浓缩。得到白色固体形式的产物,不经进一步纯化即使用。产量:4.6g。

[0401] (ii) 2-[5-(4-氯-苯基)-1-(2,4-二氯-苯基)-4-甲基-1H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-丙酸乙酯

[0402] 向1.6g的[5-(4-氯-苯基)-1-(2,4-二氯-苯基)-4-甲基-1H-吡唑-3-基]-甲醇在15ml的DMF中的溶液中于室温加入870mg的氢化钠(60%在矿物油中)。15min之后,加入1.6g

的碘化四丁铵和3.4g的2-溴-2-甲基-丙酸乙酯并将反应混合物于室温搅拌16h。在用饱和碳酸氢钠水溶液稀释之后将反应混合物通过chemelut®筒用乙酸乙酯洗脱过滤。减压除去溶剂并将粗产物在硅胶上通过色谱纯化以正庚烷/乙酸乙酯梯度洗脱。将含有产物的级分合并并在减压下蒸发溶剂。产量:1.3g。

[0403] (iii) 2-[5-(4-氯-苯基)-1-(2,4-二氯-苯基)-4-甲基-1H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-丙酸

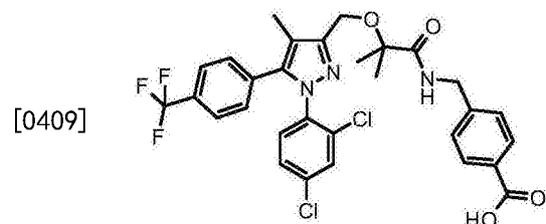
[0404] 向1.3g的2-[5-(4-氯-苯基)-1-(2,4-二氯-苯基)-4-甲基-1H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-丙酸乙酯在10ml THF中的溶液中于室温加入130mg的LiOH在3ml水中的溶液。5h之后通过加入1M盐酸使混合物达到pH 2。将反应混合物在减压下浓缩并将水层用二氯甲烷萃取。合并的有机相经MgSO₄干燥并减压除去溶剂。分离出的粗产物在下一步反应步骤中使用。产量:1.5g。

[0405] (iv) 4-({2-[5-(4-氯-苯基)-1-(2,4-二氯-苯基)-4-甲基-1H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-丙酰基氨基}-甲基)-苯甲酸

[0406] 向710mg的2-[5-(4-氯-苯基)-1-(2,4-二氯-苯基)-4-甲基-1H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-丙酸在5ml的DMF中的溶液中,加入360mg的N-(3-二甲氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐(EDC)、345mg的五氟苯酚和392mg的NEM并将反应混合物于室温搅拌3h。然后,加入在5ml的DMF中的353mg的4-氨基甲基-苯甲酸和540mg的NEM。16h之后将反应混合物用水稀释并通过chemelut®筒用乙酸乙酯洗脱过滤。减压除去溶剂并将残留物通过制备性HPLC纯化(C18反相柱,用含0.1%TFA的梯度的水/MeCN洗脱)。将含有产物的级分蒸发并冻干产生白色固体。产量:288mg。

[0407] MS(ES⁻):m/e=586,氯模式。

[0408] 实施例10:4-({2-[1-(2,4-二氯-苯基)-4-甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-1H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-丙酰基氨基}-甲基)-苯甲酸



[0410] (i) 3-乙氧羰基-2-甲基-3-氧代-1-(4-三氟甲基-苯基)-丙-1-醇锂

[0411] 向118ml的双(三甲基硅烷基)酰胺锂(六甲基二硅烷叠氮化锂;0.9M在甲基环己烷中的)的溶液在15min内滴加在51ml甲基环己烷中的20g的1-(4-三氟甲基-苯基)-丙-1-酮,同时保持反应混合物在15-25°C。搅拌2h之后,在30min内滴加15ml的草酸二乙酯并将反应混合物搅拌16h。然后,通过过滤收集沉淀的产物并用正庚烷洗涤。分离出的粗产物在真空中干燥之后在下一步反应步骤中使用。产量:19g。

[0412] (ii) 1-(2,4-二氯-苯基)-4-甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-1H-吡唑-3-羧酸

[0413] 将10g的3-乙氧羰基-2-甲基-3-氧代-1-(4-三氟甲基-苯基)-丙-1-醇锂、6.9g的(2,4-二氯-苯基)-胍盐酸盐和74ml的硫酸(50%) 在184ml的乙醇中的溶液加热回流7h。冷却至室温后减压除去有机溶剂并将残留物用100ml的水稀释并用乙酸乙酯萃取。合并的有机层经MgSO₄干燥并减压除去溶剂。将残留物溶解于100ml THF中并于室温加入1.4g的LiOH

在20ml水中的溶液。将反应混合物加热至60℃,保持7h。然后,冷却至室温后通过加入半浓盐酸将混合物酸化至pH 1。通过过滤收集沉淀的产物并用水洗涤。残留物用二氯甲烷共蒸馏两次和用甲苯共蒸馏两次。分离出的粗产物在下一步反应步骤中使用。产量:13g。

[0414] (iii) [1-(2,4-二氯-苯基)-4-甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-1H-吡唑-3-基]-甲醇

[0415] 向4.5g的1-(2,4-二氯-苯基)-4-甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-1H-吡唑-3-羧酸在30ml的THF中的溶液中,于室温滴加43ml的1M的硼烷在THF中的溶液。然后将反应混合物加热回流10h。将反应混合物冷却至室温并小心地加入20ml的甲醇。减压除去溶剂并将残留物溶解于乙酸乙酯中。有机层用1M盐酸、饱和氯化钠溶液和饱和碳酸氢钠溶液洗涤。合并的有机层经MgSO₄干燥、过滤并在减压下浓缩。得到白色固体形式的产物,不经进一步纯化即使用。产量:4.3g。

[0416] (iv) 2-[1-(2,4-二氯-苯基)-4-甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-1H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-丙酸乙酯

[0417] 向2g的[1-(2,4-二氯-苯基)-4-甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-1H-吡唑-3-基]-甲醇在12ml的DMF中的溶液中于室温加入997mg的氢化钠(60%在矿物油中)。15min之后,加入1.8g的碘化四丁铵和2.9g的2-溴-2-甲基-丙酸乙酯并将反应混合物于室温搅拌16h。在用饱和碳酸氢钠水溶液稀释之后将反应混合物通过chemelut®筒用乙酸乙酯洗脱过滤。减压除去溶剂并将粗产物在硅胶上通过色谱纯化以正庚烷/乙酸乙酯梯度洗脱。将含有产物的级分合并并在减压下蒸发溶剂。产量:735mg。

[0418] (v) 2-[1-(2,4-二氯-苯基)-4-甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-1H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-丙酸

[0419] 向735mg的2-[1-(2,4-二氯-苯基)-4-甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-1H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-丙酸乙酯在5ml THF中的溶液中于室温加入51mg的LiOH在1ml水中的溶液。5h之后通过加入1M盐酸使混合物达到pH 2。将反应混合物在减压下浓缩并将水层用二氯甲烷萃取。合并的有机相经MgSO₄干燥并减压除去溶剂。分离出的粗产物在下一步反应步骤中使用。产量:677mg。

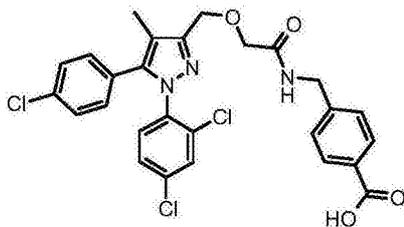
[0420] (vi) 4-({2-[1-(2,4-二氯-苯基)-4-甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-1H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-丙酰基氨基}-甲基)-苯甲酸

[0421] 向600mg的2-[1-(2,4-二氯-苯基)-4-甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-1H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-丙酸在9ml的DMF中的溶液中,加入283mg的N-(3-二甲氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐(EDC)、271mg的五氟苯酚和300mg的NEM并将反应混合物于室温搅拌3h。然后,加入在10ml的DMF中的278mg的4-氨基甲基-苯甲酸和424mg的NEM。16h之后将反应混合物用水稀释并通过chemelut®筒用乙酸乙酯洗脱过滤。减压除去溶剂并将残留物通过制备性HPLC纯化(C18反相柱,用含0.1%TFA的梯度的水/MeCN洗脱)。将含有产物的级分蒸发并冻干产生白色固体。产量:204mg。

[0422] MS(ES⁻):m/e=618,氯模式。

[0423] 实施例11:4-({2-[5-(4-氯-苯基)-1-(2,4-二氯-苯基)-4-甲基-1H-吡唑-3-基甲氧基]-乙酰氨基}-甲基)-苯甲酸

[0424]

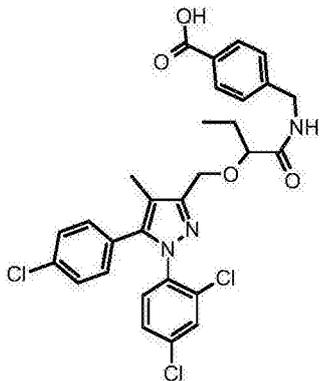


[0425] 类似于实施例11的描述制备标题化合物。

[0426] MS (ES⁻) :m/e=556, 氯模式。

[0427] 实施例12:4-(2-[5-(4-氯-苯基)-1-(2,4-二氯-苯基)-4-甲基-1H-吡唑-3-基甲氧基]-丁酰氨基)-甲基)-苯甲酸

[0428]

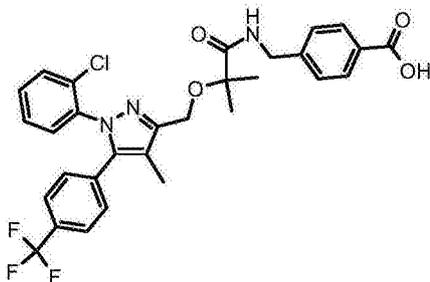


[0429] 类似于实施例11的描述制备标题化合物。

[0430] MS (ES⁻) :m/e=586, 氯模式。

[0431] 实施例13:4-(2-[1-(2-氯-苯基)-4-甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-1H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-丙酰基氨基)-甲基)-苯甲酸

[0432]

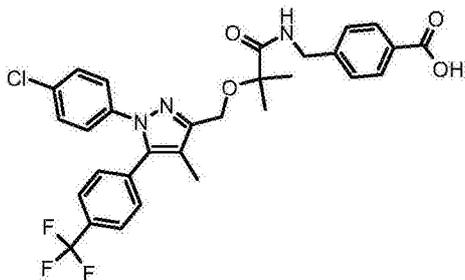


[0433] 类似于实施例11的描述制备标题化合物。

[0434] MS (ES⁻) :m/e=584, 氯模式。

[0435] 实施例14:4-(2-[1-(4-氯-苯基)-4-甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-1H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-丙酰基氨基)-甲基)-苯甲酸

[0436]

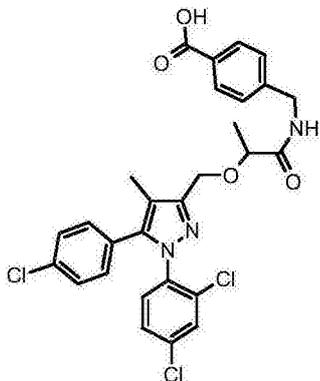


[0437] 类似于实施例11的描述制备标题化合物。

[0438] MS (ES⁻) :m/e=584, 氯模式。

[0439] 实施例15: 4-(2-[5-(4-氯-苯基)-1-(2,4-二氯-苯基)-4-甲基-1H-吡唑-3-基甲氧基]-丙酰基氨基)-苯甲酸

[0440]

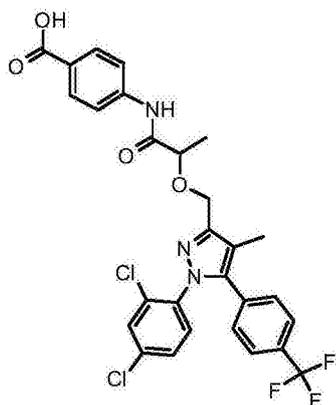


[0441] 类似于实施例11的描述制备标题化合物。

[0442] MS (ES⁻) :m/e=570, 氯模式。

[0443] 实施例16: 4-{2-[1-(2,4-二氯-苯基)-4-甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-1H-吡唑-3-基甲氧基]-丙酰基氨基}-苯甲酸

[0444]



[0445] (i) 4-(2-溴-丙酰基氨基)-苯甲酸甲基酯

[0446] 向1.1g的4-氨基苯甲酸甲基酯在17ml的甲苯中的溶液于室温加入2.2ml的吡啶和1.5g的2-溴-丙酰溴。16h之后将反应混合物用水稀释并通过chemelut®筒用乙酸乙酯洗脱过滤。减压除去溶剂并将粗产物在硅胶上通过色谱纯化以正庚烷/乙酸乙酯梯度洗脱。将含有产物的级分合并并在减压下蒸发溶剂。产量:2g。

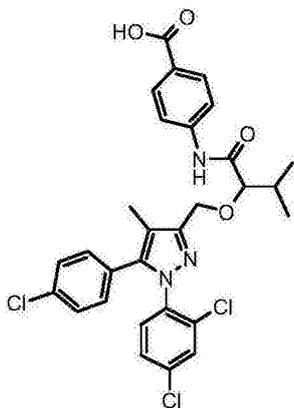
[0447] (ii) 4-{2-[1-(2,4-二氯-苯基)-4-甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-1H-吡唑-3-基甲氧基]-丙酰基氨基}-苯甲酸

[0448] 向100mg的[1-(2,4-二氯-苯基)-4-甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-1H-吡唑-3-基]-甲醇在3ml的DMF中的溶液于室温加入54mg的氢化钠(60%在矿物油中)。15min之后,加入100mg的碘化四丁铵和117mg的4-(2-溴-丙酰基氨基)-苯甲酸甲基酯并将反应混合物加热至80°C,保持8h。在冷却至室温后和用1M盐酸水溶液稀释之后将反应混合物通过chemelut®筒用乙酸乙酯洗脱过滤。减压除去溶剂并将残留物通过制备性HPLC纯化(C18反相柱,用含0.1%TFA的梯度的水/MeCN洗脱)。将含有产物的级分蒸发并冻干产生白色固体。产量:24mg。

[0449] MS (ES⁻) :m/e=590, 氯模式。

[0450] 实施例17:4-{2-[5-(4-氯-苯基)-1-(2,4-二氯-苯基)-4-甲基-1H-吡唑-3-基甲氧基]-3-甲基-丁酰氨基}-苯甲酸

[0451]

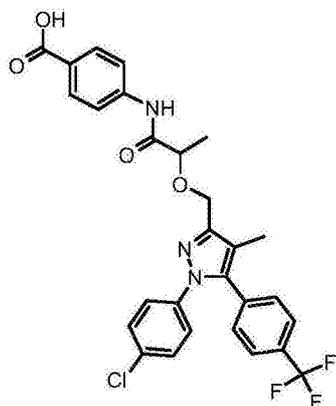


[0452] 类似于实施例16的描述制备标题化合物。

[0453] MS (ES⁻) :m/e=584, 氯模式。

[0454] 实施例18:4-{2-[1-(4-氯-苯基)-4-甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-1H-吡唑-3-基甲氧基]-丙酰氨基}-苯甲酸

[0455]

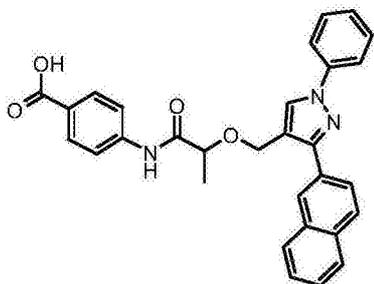


[0456] 类似于实施例16的描述制备标题化合物。

[0457] MS (ES⁻) :m/e=556, 氯模式。

[0458] 实施例19:4-[2-(3-萘-2-基-1-苯基-1H-吡唑-4-基甲氧基)-丙酰氨基]-苯甲酸

[0459]

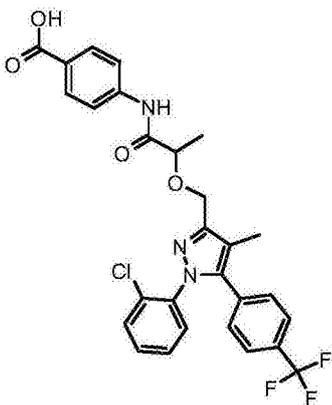


[0460] 类似于实施例16的描述制备标题化合物。

[0461] MS (ES⁻) :m/e=590.

[0462] 实施例20:4-{2-[1-(2-氯-苯基)-4-甲基-5-(4-三氟甲基-苯基)-1H-吡唑-3-基甲氧基]-丙酰氨基}-苯甲酸

[0463]

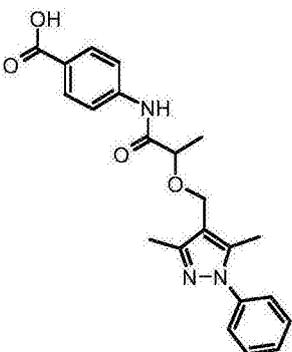


[0464] 类似于实施例16的描述制备标题化合物。

[0465] MS (ES⁻) :m/e=556, 氯模式。

[0466] 实施例21: 4-[2-(3,5-二甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-基甲氧基)-丙酰基氨基]-苯甲酸

[0467]

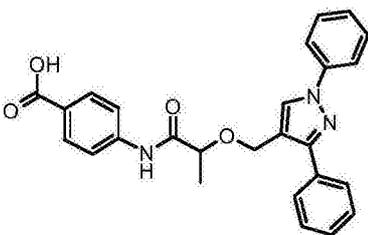


[0468] 类似于实施例16的描述制备标题化合物。

[0469] MS (ES⁻) :m/e=392.

[0470] 实施例22: 4-[2-(1,3-二苯基-1H-吡唑-4-基甲氧基)-丙酰基氨基]-苯甲酸

[0471]

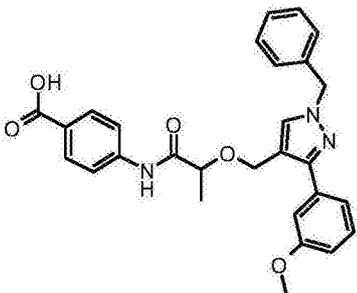


[0472] 类似于实施例16的描述制备标题化合物。

[0473] MS (ES⁻) :m/e=440.

[0474] 实施例23: 4-[2-[1-苄基-3-(3-甲氧基-苯基)-1H-吡唑-4-基甲氧基]-丙酰基氨基]-苯甲酸

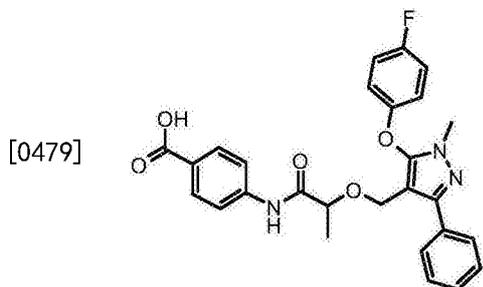
[0475]



[0476] 类似于实施例16的描述制备标题化合物。

[0477] MS (ES-) :m/e=484.

[0478] 实施例24:4-[2-[5-(4-氟-苯氧基)-1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基甲氧基]-丙酰基氨基]-苯甲酸



[0480] 类似于实施例16的描述制备标题化合物。

[0481] MS (ES-) :m/e=488.

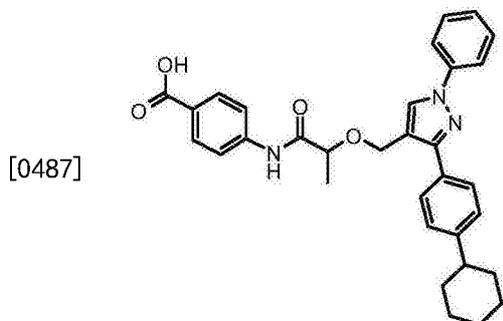
[0482] 实施例25:4-[2-(2-甲基-2H-吡唑-3-基甲氧基)-丙酰基氨基]-苯甲酸



[0484] 类似于实施例16的描述制备标题化合物。

[0485] MS (ES-) :m/e=352.

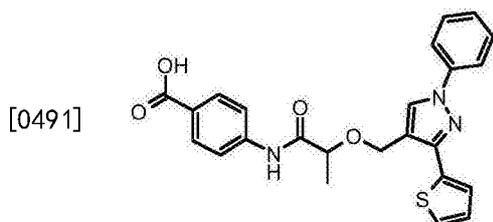
[0486] 实施例26:4-[2-[3-(4-环己基-苯基)-1-苯基-1H-吡唑-4-基甲氧基]-丙酰基氨基]-苯甲酸



[0488] 类似于实施例16的描述制备标题化合物。

[0489] MS (ES-) :m/e=522.

[0490] 实施例27:4-[2-(1-苯基-3-噁吩-2-基-1H-吡唑-4-基甲氧基)-丙酰基氨基]-苯甲酸

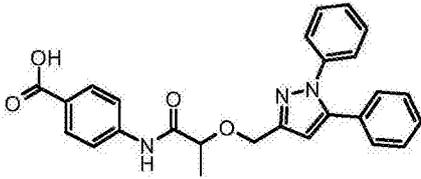


[0492] 类似于实施例16的描述制备标题化合物。

[0493] MS (ES-) :m/e=446.

[0494] 实施例28: 4-[2-(1,5-二苯基-1H-吡唑-3-基甲氧基)-丙酰基氨基]-苯甲酸

[0495]



[0496] 类似于实施例16的描述制备标题化合物。

[0497] MS (ES⁻): m/e = 440.

[0498] 药理试验

[0499] 式I化合物抑制或结合LPA受体LPA5的能力可通过测定对细胞功能的作用进行评价。使用单比色皿 (single cuvettes) 在血小板凝集试验中诸如Born法评价所述化合物的该能力,对于肥大细胞和小胶质细胞采用Molecular Devices Inc.的荧光成像微孔板检测仪 (FLIPR) 检测。

[0500] A) 洗过的人血小板 (凝血细胞) 的聚集检测

[0501] 使用3x 20ml各含有1/10体积的缓冲柠檬酸盐的注射器从健康志愿者中采集全血。将抗凝全血转入50ml聚丙烯锥形管 (30ml每管) 中。将管于室温在150x g下离心10分钟,而没有使用离心制动。此方法产生细胞组分的下层相和富血小板血浆 (PRP) 的上清液 (上层相)。从各管中采集PRP相并针对对各供体 (donor) 进行合并。为避免第一次离心之后细胞组分的带出 (carry over), 将大约5ml的PRP留在管中。使用ABX Micros 60计数器测定血小板浓度。将PRP相转入新50ml管中。于室温静置10分钟之后,每ml PRP加入1 μ l PGI₂ (1mM在Tris-HCl/pH 8.8中) 和180 μ l ACD/A。然后将PRP转入新的10ml管中并在500x g下离心10分钟。离心之后细胞沉淀 (pellet) 在管底部可见。将上清液小心地废弃,然后将由人血小板构成的细胞沉淀溶解于10ml缓冲液T (缓冲T组合物: 145mM NaCl, 5mM KCl, 0.1mM MgCl₂·6H₂O, 15mM HEPES, 5.5mM葡萄糖, pH 7.4) 中。测定此溶液中的血小板浓度并加入缓冲T获得3.5x 10⁵血小板每ml的终浓度。

[0502] 于室温10分钟之后,加入1 μ l PGI₂每ml血小板溶液分入新的10ml管中。在500x g下10分钟的离心步骤之后,弃去上清液并将血小板再悬浮于缓冲T中得到3.5x 10⁵血小板每ml缓冲T的终浓度。使用前,含有血小板的缓冲液于室温平衡30分钟。使用Platelet Aggregation Profiler® (PAP-4或-8E, BIO/DATA Corporation) 在单用比色皿中进行人血小板凝集试验。对于单次试验,将320 μ l的血小板溶液转入检测吸收池中,加入20 μ l的柠檬酸钙溶液 (10mM在H₂O中) 和20 μ l的纤维蛋白原溶液 (20mg/ml H₂O)。凝集试验于37°C并采用1.200rpm搅拌在检测比色皿中进行凝集试验。为测定EC50,将八个检测比色皿如上所述加载不同浓度的LPA。在1200rpm (每分钟转数) 搅拌下于37°C测量凝集6分钟以上。检测的结果用%激活表示,并采用凝集最大值 (Tmax) 或6分钟内的吸收度的曲线下面积 (AUC) 计算。以最大凝集的降低测定试验化合物的抑制作用 (IC50)。在1200rpm搅拌下于37°C5分钟的试验化合物的温育时间的实验开始前加入试验化合物。对于示例性的本发明化合物采用洗过的人血小板进行的上述血小板凝集试验的IC50数据如表1所示。

[0503] 表1

[0504]

实施例	IC50 (μ M)	实施例	IC50 (μ M)

7	4.7	12	4.3
8	4.1	15	6.5
9	2.9	17	15.9

[0505] B) 荧光成像微孔板检测仪 (FLIPR) 检测用于测定人肥大细胞系HMC-1和鼠小胶质细胞系BV-2中细胞内Ca²⁺释放的应用

[0506] 式I化合物抑制或结合LPA受体LPA5的能力可通过测定人或动物细胞中细胞内Ca²⁺释放进行评价。为了分析LPA的激活潜力和式I化合物的抑制作用,使用两种具有高LPA5表达的细胞系,人肥大细胞系HMC-1和鼠小胶质细胞系BV-2。为了使用96孔-形式中的人肥大细胞进行FLIPR检测,将得自玻璃瓶培养的HMC-1悬浮细胞收获、再悬浮并计数。将14x 106HMC-1细胞转入新的50ml管中,在540x g下离心3分钟。将所得到的在管底部的细胞沉淀用15ml加样缓冲液(加样缓冲液含有HBSS缓冲液(pH 7.4),0.1%BSA(牛血清白蛋白),2μm FLUO-4染料;HBSS缓冲液(pH 7.4)含有1x HBSS,20mM HEPES,0.01%Pluronic F-127、2.5mM Probenicid)再悬浮。

[0507] 将加样缓冲液中的细胞于37℃温育45-60分钟。温育后将细胞在540x g下离心3分钟并用21ml的HBSS缓冲液(pH 7.4)再悬浮。将聚-D-赖氨酸涂覆的96孔-板的各孔填充150μl细胞溶液,100 000个细胞/孔的同等物。在于37℃30分钟的恢复时间前将96孔板在100x g下离心2分钟(不制动)。此步骤后细胞用LPA(在HBSS pH 7.4和0.1%BSA中)刺激以测定HMC-1细胞中LPA的EC50。为了测定式I化合物的抑制作用,在加入LPA前将试验化合物加入到96孔板中的细胞10分钟。检测的结果用%激活表示,并采用激活的最大峰值(Amax)计算。对于示例性的本发明化合物采用人肥大细胞系HMC-1进行的上述FLIPR检测的IC50数据如表2所示。进行FLIPR检测的前一天将粘附的BV-2细胞接种到聚D-赖氨酸涂覆的96孔板上(100000个细胞/孔)。在FLIPR检测的当天96孔板中细胞的密度将是90%。在吸入培养基之后,将BV-2细胞用加样缓冲液于37℃温育30分钟并于37℃在150μl HBSS缓冲液中回收30分钟。此步骤后细胞用LPA(在HBSS pH 7.4和0.1%BSA中)刺激以测定BV-2细胞中LPA的EC50。为了测定式I化合物的抑制作用,在加入LPA前将试验化合物加入到96孔板中的细胞10分钟。对于示例性的本发明化合物采用鼠小胶质细胞系BV-2进行的上述FLIPR检测的IC50数据如表3所示。

[0508] 表2

[0509]

实施例	IC50 (μM)	实施例	IC50 (μM)
1	8.3	13	1.3
3	8.8	14	3.4
4	6.6	15	8.8
7	11.4	16	4.1
8	6.3	17	4.2
9	1.3	18	3.8
10	0.03	20	5.2
11	8.6	22	16
12	6.3		

[0510] 表3

[0511]

实施例	IC50 (μM)
9	1.8
10	0.2