



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104302633 B

(45)授权公告日 2016.09.07

(21)申请号 201380025938.2

A·埃弗斯

(22)申请日 2013.05.16

(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

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 104302633 A

代理人 陈静

(43)申请公布日 2015.01.21

(51)Int.Cl.

(30)优先权数据

12305553.5 2012.05.18 EP

C07D 319/08(2006.01)

C07D 401/04(2006.01)

C07D 401/12(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2014.11.18

C07D 403/04(2006.01)

C07D 403/12(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2013/060172 2013.05.16

C07D 413/04(2006.01)

A61K 31/357(2006.01)

A61K 31/4025(2006.01)

(87)PCT国际申请的公布数据

W02013/171318 EN 2013.11.21

A61K 31/41(2006.01)

A61K 31/4433(2006.01)

(73)专利权人 赛诺菲

地址 法国巴黎

A61P 9/00(2006.01)

审查员 李占成

(72)发明人 M·纳扎雷 D·科齐安

M·博萨特 W·切赫蒂泽凯

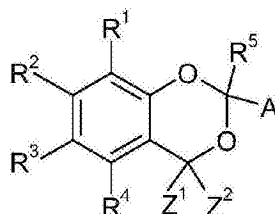
权利要求书6页 说明书40页

(54)发明名称

苯并[1,3]二氧杂环己烯衍生物和它们作为
LPAR5 拮抗剂的应用

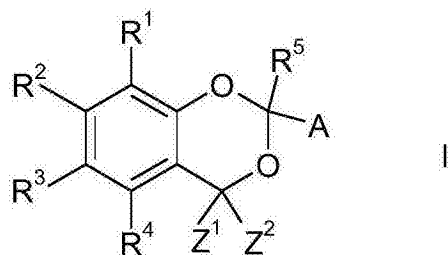
(57)摘要

本发明涉及式I化合物,其中残基A、R¹至R⁵、
Z¹和Z²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。



I

1. 式I化合物,



其中

A选自 $R^{11}-O-C(O)-$ 、 $R^{12}-N(R^{13})-C(O)-$ 和Het¹;

R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 彼此独立地选自氢、卤素、(C₁-C₄)-烷基、Ar-(C₁-C₄)-烷基-、Ar、Het²、(C₁-C₄)-烷基-C(O)-、Ar-C(O)-、氰基、 $R^{14}-N(R^{15})-C(O)-$ 、Het³-C(O)-、羟基、(C₁-C₄)-烷基-O-、Ar-O-、Ar-(C₁-C₄)-烷基-O-、(C₁-C₄)-烷基-S(O)_n-、Ar-S(O)_n-、 $R^{11}-N(R^{12})-S(O)_2-$ 、Het³-S(O)₂-、(C₁-C₄)-烷基-NH-、二((C₁-C₄)-烷基)N-、Ar-NH-和Ar-N((C₁-C₄)-烷基)-,

且 R^1 和 R^2 、或 R^2 和 R^3 、或 R^3 和 R^4 ,与携带它们的碳原子一起,可形成选自苯和5元至7元环烷烃的碳环,其中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、(C₁-C₄)-烷基-O-和(C₁-C₄)-烷基-S(O)_n-的取代基取代,且环烷烃环为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;

R^5 选自氢和(C₁-C₄)-烷基;

R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 和 R^{15} 彼此独立地选自氢和(C₁-C₄)-烷基;

基团Z¹和Z²中一个为(C₃-C₈)-环烷基而另一个选自氢、(C₁-C₈)-烷基、(C₃-C₈)-环烷基和苯基,其中所有的环烷基基团彼此独立地未被取代或被一个或多个相同或不同的选自氟、(C₁-C₄)-烷基和(C₁-C₄)-烷基-O-的取代基取代,且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、(C₁-C₄)-烷基-O-和(C₁-C₄)-烷基-S(O)_n-的取代基取代;

Ar为苯基或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、氰基、(C₁-C₄)-烷基-O-和(C₁-C₄)-烷基-S(O)_n-的取代基取代;

Het¹为包含一个至四个相同或不同的选自N、O和S的环杂原子的部分不饱和的或芳族的5元或6元单环杂环,其通过环碳原子键合,且其未被取代或被一个或多个相同或不同的选自(C₁-C₄)-烷基、羟基和氧代的取代基取代;

Het²为包含一个或两个相同不同的选自N、O至S的环杂原子的饱和4元至7元单环杂环,其通过环碳原子或环氮原子键合,且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;

Het³为饱和4元至7元单环杂环,其包含环氮原子、零个或一个选自N、O和S的另外环杂原子,其中Het³通过环氮原子键合,且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;

n选自数0、1和2;

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;

条件是式I化合物不是6-氯-4-环己基-4-苯基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸、6-氯-4-环己基-4-苯基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸甲基酯或6-氯-4,4-双环己基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸。

2. 根据权利要求1的式I化合物, 其中

A选自 $R^{11}-O-C(O)-$ 、 $R^{12}-N(R^{13})-C(O)-$ 和Het¹;

R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 彼此独立地选自氢、卤素、(C₁-C₄)-烷基、Ar-(C₁-C₄)-烷基-、Ar、Het²、(C₁-C₄)-烷基-C(O)-、Ar-C(O)-、 $R^{14}-N(R^{15})-C(O)-$ 、Het³-C(O)-、(C₁-C₄)-烷基-O-、Ar-O-、Ar-(C₁-C₄)-烷基-O-、(C₁-C₄)-烷基-S(O)_n-、Ar-S(O)_n-、 $R^{11}-N(R^{12})-S(O)_2-$ 、Het³-S(O)₂-、(C₁-C₄)-烷基-NH-和二((C₁-C₄)-烷基)N-,

且 R^1 和 R^2 、或 R^2 和 R^3 、或 R^3 和 R^4 , 与携带它们的碳原子一起, 可形成选自苯和5元或6元环烷烃的碳环, 其中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, 且环烷烃环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;

R^5 选自氢和(C₁-C₄)-烷基;

R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 和 R^{15} 彼此独立地选自氢和(C₁-C₄)-烷基;

基团Z¹和Z²中一个为(C₃-C₈)-环烷基而另一个选自氢、(C₁-C₈)-烷基、(C₃-C₈)-环烷基和苯基, 其中所有的环烷基基团彼此独立地未被取代或被一个或多个相同或不同的选自氟、(C₁-C₄)-烷基和(C₁-C₄)-烷基-O-的取代基取代, 且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、(C₁-C₄)-烷基-O-和(C₁-C₄)-烷基-S(O)_n-的取代基取代;

Ar为苯基或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、氰基、(C₁-C₄)-烷基-O-和(C₁-C₄)-烷基-S(O)_n-的取代基取代;

Het¹为包含一个至四个相同或不同的选自N、O至S的环杂原子的部分不饱和的或芳族的5元单环杂环, 其通过环碳原子键合, 且其未被取代或被一个或多个相同或不同的选自(C₁-C₄)-烷基、羟基和氧代的取代基取代;

Het²为包含一个或两个相同不同的选自N、O至S的环杂原子的饱和4元至7元单环杂环, 其通过环碳原子或环氮原子键合, 且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;

Het³为饱和4元至7元单环杂环, 其包含环氮原子、零或一个选自N、O和S的另外的其它环杂原子, 其中Het³通过环氮原子键合, 且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;

n选自数0、1和2;

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中一项或多项的式I化合物, 其中

A为选自 $R^{11}-O-C(O)-$ 或Het¹;

R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 彼此独立地选自氢、卤素、(C₁-C₄)-烷基、Ar-(C₁-C₄)-烷基-、Ar、Het²、(C₁-C₄)-烷基-C(O)-、Ar-C(O)-、 $R^{14}-N(R^{15})-C(O)-$ 、Het³-C(O)-、(C₁-C₄)-烷基-O-、Ar-O-、Ar-

(C₁-C₄)-烷基-O-、(R¹¹-N(R¹²))-S(O)₂-、Het³-S(O)₂-、(C₁-C₄)-烷基-NH-和二((C₁-C₄)-烷基)N-

且R¹和R²、或R²和R³、或R³和R⁴，与携带它们的碳原子一起，可形成选自苯和5元或6元环烷烃的碳环，其中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，且环烷烃环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；

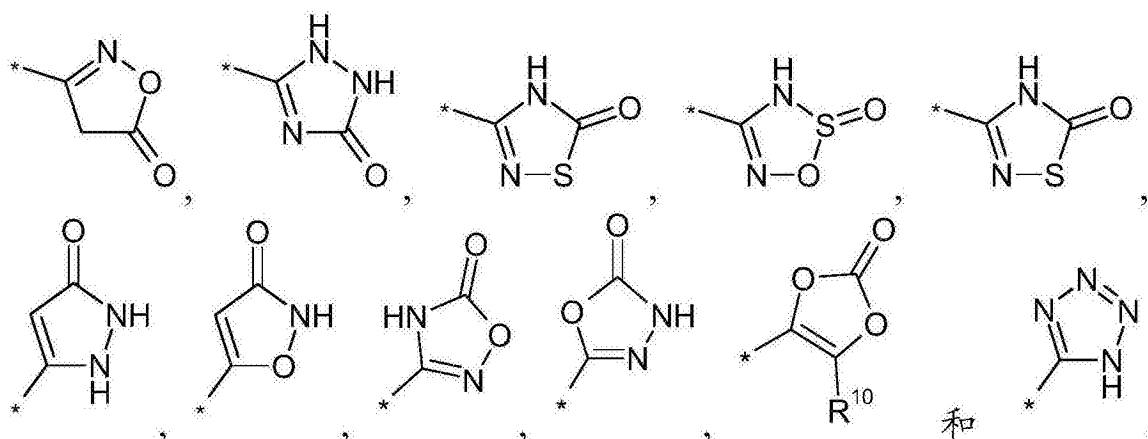
R⁵选自氢和(C₁-C₄)-烷基；

R¹¹、R¹²、R¹⁴和R¹⁵彼此独立地选自氢和(C₁-C₄)-烷基；

基团Z¹和Z²中一个为(C₃-C₈)-环烷基而另一个选自氢、(C₁-C₄)-烷基、(C₃-C₈)-环烷基和苯基，其中所有的环烷基基团彼此独立地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，且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和(C₁-C₄)-烷基-的取代基取代；

Ar为苯基或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)-烷基和(C₁-C₄)-烷基-O-的取代基取代；

Het¹选自



其中R¹⁰选自氢和(C₁-C₄)-烷基；

Het²为包含一个或两个相同不同的选自N、O或S的环杂原子的饱和5元至6元单环杂环，其通过环碳原子或环氮原子键合，且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；

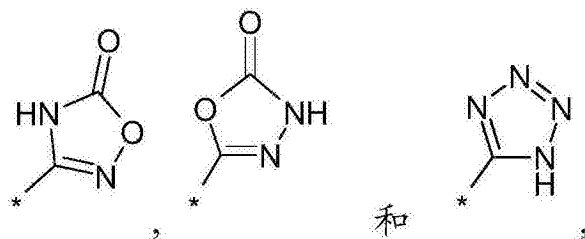
Het³为饱和5元或6元单环杂环，其包含环氮原子、零个或一个选自N、O和S的另外环杂原子，其中Het³通过环氮原子键合，且其未被取代或被一个或多个相同或不同的选自氟和(C₁-C₄)-烷基的取代基取代；

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。

4. 根据权利要求1的式I化合物，其中

A选自R¹¹-O-C(O)-，



R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 彼此独立地选自氢、卤素、 (C_1-C_4) -烷基、 (C_1-C_4) -全氟代烷基、 (C_1-C_4) -烷基- O -、 (C_1-C_4) -全氟代烷基- O -、苯基、吡咯基、吡啶基、吡啶基- O -、吡咯烷基- $S(O)_2$ -、吗啉基、 $Ar-C(O)-$ 、 $Ar-O-$ 、二 $((C_1-C_4)$ -烷基) $N-$ 、 $Ar-(C_1-C_4)$ -烷基-和 $Ar-(C_1-C_4)$ -烷基- $O-$ ，

且基团 R^1 和 R^2 、或 R^2 和 R^3 、或 R^3 和 R^4 ，与携带它们或碳原子一起，可形成苯环或环己烷环，其中苯环未被取代或被一个或多个相同或不同的选自卤素和 (C_1-C_4) -烷基-的取代基取代，且环己烷环未被取代或被一个或多个相同或不同的选自氟和 (C_1-C_4) -烷基的取代基取代；

R^5 为氢或甲基；

Z^1 和 Z^2 为相同且为 (C_3-C_8) -环烷基、或残基 Z^1 和 Z^2 中一个为 (C_3-C_8) -环烷基而另一个为氢或苯基；

Ar 为苯基，其未被取代或被一个或两个相同或不同的选自卤素和 (C_1-C_4) -烷基- O -的取代基取代；

或其可药用盐。

5. 根据权利要求1的式I化合物，其选自

- 4,4-二环己基-7-吡咯-1-基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸，
- 4,4-二环己基-6-甲基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸，
- 4,4-二环己基-7-甲氧基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸，
- 4,4-二环己基-6-氟-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸，
- 4,4-二环己基-7-二甲基氨基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸，
- 4,4-二环己基-5,7-二甲氧基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸，
- 4,4-二环己基-4H-萘并[2,3-d][1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸，
- 4,4-二环己基-7-甲基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸，
- 4,4-二环己基-5-甲基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸，
- 7-氯-4,4-二环己基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸，
- 4,4-二环己基-8-甲基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸，
- 4,4-二环己基-8-氟-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸，
- 6-叔丁基-4,4-二环己基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸，
- 4,4-二环己基-6-碘-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸，
- 4,4-二环己基-6-三氟甲基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸，
- 6-氯-4,4-二环己基-2-甲基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸，
- 4,4-二环己基-6-三氟甲氧基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸，
- 6-氯-4,4-二环己基-7-氟-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸，
- 6-氯-4,4-二环己基-8-氟-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸，
- 6-氯-4,4-二环己基-5-氟-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸，
- 6-(4-氯-苯氧基)-4,4-二环己基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸，

4,4-二环己基-6-吡啶-4-基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸,
4,4-二环己基-6-(3-甲氧基-苯氧基)-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸,
6-(3-氯-苯氧基)-4,4-二环己基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸,
6-(4-氯-苯甲酰基)-4,4-二环己基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸,
4,4-二环己基-6-(吡啶-3-基氧)-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸,
4,4-二环己基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸,
4,4-二环己基-8-甲氧基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸,
4,4-二环己基-5-乙氧基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸,
7-丁氧基-4,4-二环己基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸,
6,8-二氯-4,4-二环己基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸,
1,1-二环己基-1H-萘并[2,1-d][1,3]二氧杂环己烯-3-羧酸,
4,4-二环己基-6-甲氧基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸,
4,4-二环己基-6-苯基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸,
4,4-二环己基-7-甲氧基-5-甲基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸,
7-苄氧基-4,4-二环己基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸,
6-氯-4,4-二环己基-7-甲氧基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸,
4,4-二环己基-6-(吡咯烷-1-磺酰基)-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸,
4,4-二环己基-7-吗啉-4-基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸,
4,4-二环己基-4H-萘并[1,2-d][1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸,
6-氯-4,4-二环己基-8-甲基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸,
6-氯-4,4-二环己基-7-甲基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸,
4,4-二环己基-5,7-二氟-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸,
1,1-二环己基-7,8,9,10-四氢-1H-萘并[2,1-d][1,3]二氧杂环己烯-3-羧酸,
4,4-二环己基-8-三氟甲氧基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸,
8-叔丁基-4,4-二环己基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸,
10-苄基-4,4-二环己基-4H-萘并[2,3-d][1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸,
4,4-二环己基-7-二乙氨基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸,
6-溴-4,4-二环己基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸,
6-氯-4,4-二环戊基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸,
6-氯-4-环庚基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸,
6-溴-4,4-二环己基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸,
6-氯-4,4-二环庚基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸,
6-氯-4,4-二环辛基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸,
6-氯-4,4-二环庚基-7-甲基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸,
4,4-二环庚基-6-三氟甲氧基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸,
6-溴-4,4-二环庚基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸,
5-(6-氯-4,4-二环己基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-基)-1H-四唑,
3-(6-氯-4,4-二环己基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-
酮,

6-氯-4,4-二环己基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸甲基酯,和
5-(6-氯-4,4-二环己基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-基)-3H-[1,3,4]噁二唑-2-酮,

或其可药用盐。

6. 根据权利要求1至5中一项或多项的式I化合物或其可药用盐,用作药物。

7. 根据权利要求1至5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。

8. 根据权利要求1至5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、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、变态反应、或再狭窄。

9. 根据1至5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、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、冠状动脉或者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、膝或髋外科手术之后下肢静脉中的病理性血栓形成、肺血栓栓塞症的危险、或在毒性休克、病毒感染或癌症期间发生在血管系统中的弥散性系统血管内血凝病。

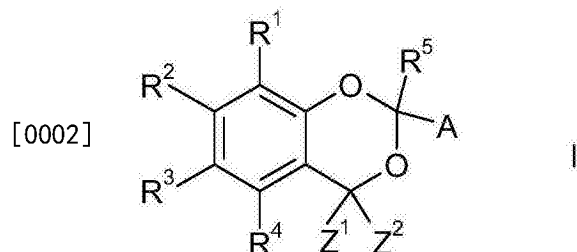
10. 根据权利要求1至5中一项或多项的式I化合物或其可药用盐,用于治疗炎性疼痛、哮喘、血管生成、中枢神经系统或外周神经系统的脱髓鞘疾病、多发性硬化症、横贯性脊髓炎、视神经炎、德维克氏病、格-巴二氏综合征或慢性炎症性脱髓鞘性多发性神经病。

11. 一种药物组合物,包含根据权利要求1至5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。

苯并[1,3]二氧杂环己烯衍生物和它们作为LPAR5拮抗剂的应用

技术领域

[0001] 本发明涉及式I化合物，



[0003] 其中残基A、R¹至R⁵、Z¹和Z²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神经胶质细胞(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，以及包含它们的药物组合物。

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、外周血管病、惊厥前期/惊厥，以及血栓减少性紫癜。在侵入操作期间或侵入操作之后，包括血管内装置和假肢的嵌入、颈动脉内膜切除术、血管成形术、CABG(冠状动脉旁路移植)外科手术、血管移植外科手术，以及支架放置，血栓性和再狭窄的并发症也可能出现。

[0005] 血小板聚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，在血管损伤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，血栓可变成足够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，这可导致上述的病理性后果诸如肺动脉或冠状动脉栓塞。总之，对于静脉血栓，发病和死亡主要在栓塞形成或血管的远端阻塞之后发生，而动脉血栓导致由局部阻塞引起严重的病理学病症。

[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)。所有已描述的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已经在小鼠和人脊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对人血小板的激活的影响已经在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)已经被鉴定是与油酰基-LPA比较更有效力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),5Supplement 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,其中在诱导血小板聚集方面烷基-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-介导的激活的核心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] 除以上讨论的肥大细胞中的作用之外,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 (Lundquist, J Allergy Clin Immunol(2008), 121, Suppl 1, Abstr 518)。

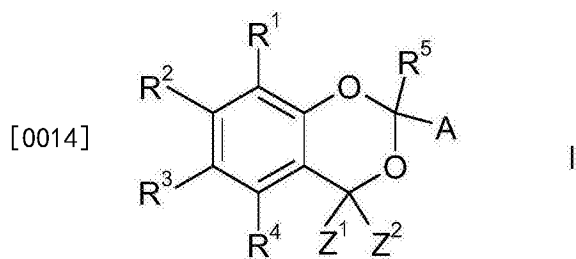
[0010] 鼠小胶质细胞系BV-2中LPA受体特性的分析,证实LPAR5在小胶质细胞中高表达,如同类似肥大细胞,这是炎症系统中的细胞群。LPAR5不仅在肥大细胞中而且也在小胶质细胞中高表达的发现加强了LPAR5在炎症(诸如痛觉过敏、哮喘、多发性硬化症、血管生成等)的发展和进展中的核心作用。

[0011] 进一步的实验验证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,因此需要这样的化合物:其能有效抑制LPAR5,例如从而抑制在病理背景(settings)中的肥大细胞激活或血小板激活,和允许用于治疗机能障碍的新治疗选择项。因此,本发明的目的是提供LPAR5拮抗剂,其对抗内源性LPA在其LPAR5受体上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的苯并[1,3]二氧杂环己烯衍生物实现,其中式I的苯并[1,3]二氧杂环己烯衍生物显示优良的LPAR5拮抗活性且是具有高生物利用度的有利试剂,并可用于例如抑制血小板聚集和治疗血栓栓塞病。

[0012] 在GB 2022579中和在D.Humbert等, Eur. J. Med. Chem. (1983), 18, 67-78中,描述了某些4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸和它们的烷基酯,其中式I化合物中与基团Z¹和Z²相应的基团之一可尤其为氢、含有最高六个碳原子的烷基或环己基,而所述基团中另一个可尤其为氢、含有最高六个碳原子的烷基、环己基或苯基,其中苯并[1,3]二氧杂环己烯环系的苯基基团以及苯部分彼此独立地未被取代或被一个选自卤素、三氟甲基、环己基、(C₁-C₃)-烷基-O-、(C₁-C₃)-烷基而对-氯苯氧基的取代基取代。具体地公开了其中与Z¹和Z²相应的基团之一为环己基的化合物,为6-氯-4-环己基-4-苯基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸及其甲基酯和6-氯-4,4-双环己基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸。对于GB 2022579和D.Humbert等中描述的化合物中的一些,其中与Z¹和Z²相应的基团不是环己基,给出的数据显示了它们的低甘油三酯血和低胆固醇血的活性,鉴于此认为所述化合物可用于治疗高脂血症。化合物对血小板聚集的活性在GB 2022579中和D.Humbert等中既没有公开也没有暗示。其它的4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸及其衍生物描写于例如J.A.Turner等, J. Agric. Food Chem. (2002), 50, 4554-4566中(其涉及除草剂的乙酰辅酶A羧化酶抑制剂),或描写于US 4056540(其涉及具有抗惊厥和抗心律失常药活性的化合物)中。

发明内容

[0013] 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。



[0015] 其中

[0016] A选自 $R^{11}-O-C(O)-$ 、 $R^{12}-N(R^{13})-C(O)-$ 和Het¹;

[0017] R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 彼此独立地选自氢, 卤素, (C₁-C₄)-烷基, Ar-(C₁-C₄)-烷基-, Ar, Het², (C₁-C₄)-烷基-C(O)-, Ar-C(O)-, 氰基, $R^{14}-N(R^{15})-C(O)-$, Het³-C(O)-, 羟基, (C₁-C₄)-烷基-O-, Ar-O-, Ar-(C₁-C₄)-烷基-O-, (C₁-C₄)-烷基-S(O)_n-, Ar-S(O)_n-, $R^{11}-N(R^{12})-S(O)_2-$, Het³-S(O)₂-, (C₁-C₄)-烷基-NH-, 二((C₁-C₄)-烷基)N-, Ar-NH-和Ar-N((C₁-C₄)-烷基)-,

[0018] 且基团 R^1 和 R^2 、或基团 R^2 和 R^3 、或基团 R^3 和 R^4 , 与携带它们的碳原子一起, 可形成选自苯和5元至7元环烷烃的碳环, 其中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、(C₁-C₄)-烷基-O-和(C₁-C₄)-烷基-S(O)_n-的取代基取代, 且环烷烃环为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;

[0019] R^5 选自氢和(C₁-C₄)-烷基;

[0020] R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 和 R^{15} 彼此独立地选自氢和(C₁-C₄)-烷基;

[0021] 基团 Z^1 和 Z^2 中一个为(C₃-C₈)-环烷基而另一个选自氢、(C₁-C₈)-烷基、(C₃-C₈)-环烷基和苯基, 其中所有的环烷基基团彼此独立地未被取代或被一个或多个相同或不同的选自氟、(C₁-C₄)-烷基和(C₁-C₄)-烷基-O-的取代基取代, 且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、(C₁-C₄)-烷基-O-和(C₁-C₄)-烷基-S(O)_n-的取代基取代;

[0022] Ar为苯基或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、氰基、(C₁-C₄)-烷基-O-和(C₁-C₄)-烷基-S(O)_n-的取代基取代;

[0023] Het¹为包含一个至四个相同或不同的选自N、O和S的环杂原子的部分不饱和的或芳族的5元或6元单环杂环, 其通过环碳原子键合, 且其未被取代或被一个或多个相同或不同的选自(C₁-C₄)-烷基、羟基和氧代的取代基取代;

[0024] Het²为包含一个或两个相同不同的选自N、O至S的环杂原子的饱和4元至7元单环杂环, 其通过环碳原子或环氮原子键合, 且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;

[0025] Het³为饱和4元至7元单环杂环, 其包含环氮原子、零个或一个选自N、O和S的另外环杂原子, 其中Het³通过环氮原子键合, 且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;

[0026] n选自数0、1和2;

[0027] 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;

[0028] 条件是式I化合物不是6-氯-4-环己基-4-苯基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸、6-氯-4-环己基-4-苯基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸甲基酯或6-氯-4,4-双环

己基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸。

[0029] 在一实施方案中,本发明涉及式I化合物,其中

[0030] A选自 $R^{11}-O-C(O)-$ 、 $R^{12}-N(R^{13})-C(O)-$ 和Het¹;

[0031] R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 彼此独立地选自氢,卤素,(C₁-C₄)-烷基,Ar-(C₁-C₄)-烷基-,Ar,Het²,(C₁-C₄)-烷基-C(O)-,Ar-C(O)-, $R^{14}-N(R^{15})-C(O)-$,Het³-C(O)-,(C₁-C₄)-烷基-O-,Ar-O-,Ar-(C₁-C₄)-烷基-O-, (C₁-C₄)-烷基-S(O)_n-,Ar-S(O)_n-, $R^{11}-N(R^{12})-S(O)_2-$,Het³-S(O)₂-, (C₁-C₄)-烷基-NH-和二((C₁-C₄)-烷基)N-,

[0032] 且 R^1 和 R^2 、或 R^2 和 R^3 、或 R^3 和 R^4 ,与携带它们的碳原子一起,可形成选自苯和5元或6元环烷烃的碳环,其中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,且环烷烃环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;

[0033] R₅选自氢和(C₁-C₄)-烷基;

[0034] R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 和 R^{15} 彼此独立地选自氢和(C₁-C₄)-烷基;

[0035] 基团Z¹和Z²中一个为(C₃-C₈)-环烷基而另一个选自氢、(C₁-C₈)-烷基、(C₃-C₈)-环烷基和苯基,其中所有的环烷基基团彼此独立地未被取代或被一个或多个相同或不同的选自氟、(C₁-C₄)-烷基和(C₁-C₄)-烷基-O-的取代基取代,且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、(C₁-C₄)-烷基-O-和(C₁-C₄)-烷基-S(O)_n-的取代基取代;

[0036] Ar为苯基或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、氰基、(C₁-C₄)-烷基-O-和(C₁-C₄)-烷基-S(O)_n-的取代基取代;

[0037] Het¹为包含一个至四个相同或不同的选自N、O至S的环杂原子的部分不饱和的或芳族的5元单环杂环,其通过环碳原子键合,且其未被取代或被一个或多个相同或不同的选自(C₁-C₄)-烷基、羟基和氧代的取代基取代;

[0038] Het²为包含一个或两个相同不同的选自N、O至S的环杂原子的饱和4元至7元单环杂环,其通过环碳原子或环氮原子键合,且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;

[0039] Het³为饱和4元至7元单环杂环,其包含环氮原子、零个或一个选自N、O和S的另外环杂原子,其中Het³通过环氮原子键合,且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;

[0040] n选自数0、1和2;

[0041] 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;

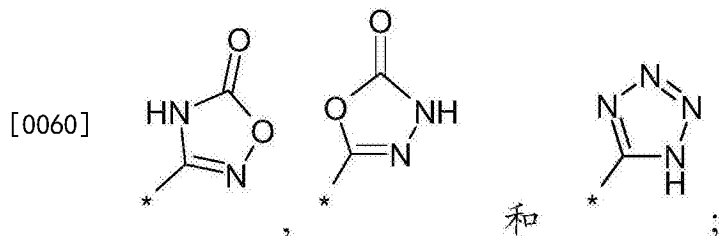
[0042] 及其所有的立体异构体形式和任意比例的立体异构体形式的混合物,及其可药用盐。

[0043] 在另一实施方案中本发明涉及式I化合物,其中

[0044] A为选自 $R^{11}-O-C(O)-$ 或Het¹;

[0045] R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 彼此独立地选自氢,卤素,(C₁-C₄)-烷基,Ar-(C₁-C₄)-烷基-,Ar,Het²,(C₁-C₄)-烷基-C(O)-,Ar-C(O)-, $R^{14}-N(R^{15})-C(O)-$,Het³-C(O)-,(C₁-C₄)-烷基-O-,Ar-O-,Ar-(C₁-C₄)-烷基-O-, $R^{11}-N(R^{12})-S(O)_2-$,Het³-S(O)₂-, (C₁-C₄)-烷基-NH-和二((C₁-C₄)-烷

- [0056] 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；
 [0057] 及其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，及其可药用盐。
 [0058] 在另一实施方案中本发明涉及式I化合物，其中
 [0059] A选自 $R^{11}-O-C(=O)-$ ，



- [0061] R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 彼此独立地选自氢、卤素、 (C_1-C_4) -烷基、 (C_1-C_4) -全氟代烷基、 (C_1-C_4) -烷基- $O-$ 、 (C_1-C_4) -全氟代烷基- $O-$ 、苯基、吡咯基、吡啶基、吡啶基- $O-$ 、吡咯烷基-S $(O)_2-$ 、吗啉基、 $Ar-C(=O)-$ 、 $Ar-O-$ 、二 $((C_1-C_4)$ -烷基)N-、 $Ar-(C_1-C_4)$ -烷基-和 $Ar-(C_1-C_4)$ -烷基- $O-$ ，

- [0062] 且基团 R^1 和 R^2 、或 R^2 和 R^3 、或 R^3 和 R^4 ，与携带它们或碳原子一起，可形成苯环或环己烷环，其中苯环未被取代或被一个或多个相同或不同的选自卤素和 (C_1-C_4) -烷基-的取代基取代，且环己烷环未被取代或被一个或多个相同或不同的选自氟和 (C_1-C_4) -烷基的取代基取代；

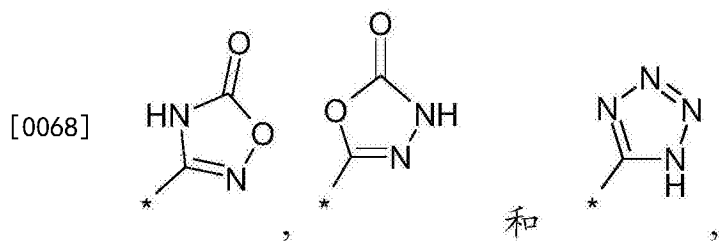
- [0063] R^5 为氢或甲基；

- [0064] Z^1 和 Z^2 为相同且为 (C_3-C_8) -环烷基、或残基 Z^1 和 Z^2 中一个为 (C_3-C_8) -环烷基而另一个为氢或苯基；

- [0065] Ar 为苯基，其未被取代或被一个或两个相同或不同的选自卤素和 (C_1-C_4) -烷基- $O-$ 的取代基取代；

- [0066] 及其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，及其可药用盐。

- [0067] 在一实施方案中式I化合物如上定义且A为选自 $R^{11}-O-C(=O)-$ 和 Het^1 的残基，在另一实施方案中A为 $R^{11}-O-C(=O)-$ ，在另一实施方案中A是 $HO-C(=O)-$ 。在一实施方案中，代表A的基团 Het^1 为以下基团中的任意一种或多种



- [0069] 其中在这些基团的式子中以及在代表A的其它具体基团 Het^1 的式子中以星号标记的线表示自由键，通过所述自由键该基团与携带基团A的环碳原子连接。

- [0070] 在一实施方案中，式I化合物如上定义且 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 相同或不同且彼此独立地选自以下基团中的任意一种或多种

- [0071] 氢；

[0072] 卤素；

[0073] (C_1-C_4) -烷基，其中在一实施方案中 (C_1-C_4) -烷基选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基中的任意一种或多种基团；

[0074] C_1-C_4 -烷基-0-，其中在一实施方案中 (C_1-C_4) -烷基-0-选自基团甲基-0-、乙基-0-、丙基-0-和丁基-0-中的任意一种或多种；

[0075] Ar，其中在一实施方案中Ar选自基团苯基、吡咯基和吡啶基中的任意一种或多种；

[0076] $Ar-C(O)-$ ，其中在一实施方案中 $Ar-C(O)-$ 为苯基- $C(O)-$ ，且在一实施方案中其未被取代或被取代，在另一实施方案中其被取代，例如被一个或两个卤素取代基例如氯取代基取代，在另一实施方案中 $Ar-C(O)-$ 为氯-取代的苯甲酰基基团，例如Cl-苯基- $C(O)-$ ；

[0077] $Ar-O-$ ，其中在一实施方案中 $Ar-O-$ 选自基团吡啶基-0-和苯基-0-中的任意一种或多种，且在一实施方案中其未被取代的或被取代，在另一实施方案中其被取代，例如被一个或两个卤素取代基例如氯取代基取代，在另一实施方案中 $Ar-O-$ 选自吡啶基-0-和Cl-苯基-0-中的任意一种或多种；

[0078] 二 $((C_1-C_4)$ -烷基)N-，其中在一实施方案中二 $((C_1-C_4)$ -烷基)N-选自基团(甲基)2N-和(乙基)2N-中的任意一种或多种；

[0079] $Ar-(C_1-C_4)$ -烷基-，其中在一实施方案中基团 $Ar-(C_1-C_4)$ -烷基-中的Ar为苯基而在另一实施方案中 $Ar-(C_1-C_4)$ -烷基-为苄基，且在一实施方案中Ar未被取代的或被取代，在另一实施方案中其被取代，例如被一个或两个卤素取代基例如氯取代基取代；

[0080] $Het^3-S(O)_2-$ ，其中在一实施方案中 $Het^3-S(O)_2-$ 为吡咯烷基- SO_2- ；

[0081] Het^2 ，其中在一实施方案中 Het^2 为吗啉基；

[0082] 被一个或多个氟取代基取代的 (C_1-C_4) -烷基，其中在一实施方案中所述氟取代的 (C_1-C_4) -烷基为 (C_1-C_4) -全氟代烷基而在另一实施方案中为三氟甲基，即 F_3C- ；

[0083] 被一个或多个氟取代基取代的 (C_1-C_4) -烷基-0-，其中在一实施方案中所述氟取代的 (C_1-C_4) -烷基-0-基为 (C_1-C_4) -全氟代烷基-0-而在另一实施方案中为三氟甲氧基，即 F_3C-O- ；

[0084] 且基团 R^1 和 R^2 、或基团 R^2 和 R^3 、或基团 R^3 和 R^4 ，与携带它们的碳原子一起，可形成苯环或5元至7元环烷烃环，其中在一实施方案中所述环为苯环或环戊烷或环己烷环，而在另一实施方案中为苯环或环己烷环，且其中在一实施方案中苯环由两个基团 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 形成的苯环未被取代或被一个或多个例如一个或两个相同或不同的选自卤素和 (C_1-C_4) -烷基的取代基取代，而由两个基团 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 形成的环烷烃环未被取代或被一个或多个例如一个或两个相同或不同的选自氟和 (C_1-C_4) -烷基的取代基取代，在另一实施方案中由两个基团 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 形成的环未被取代。

[0085] 通常可由基团 R^1 和 R^2 、或基团 R^2 和 R^3 、或基团 R^3 和 R^4 与携带它们的碳原子一起形成的碳环，在一实施方案中选自苯、环戊烷和环己烷，在另一实施方案中选自苯和环己烷。由于在由两个基团 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 形成的环烷烃环的情况下，与两个稠环共有的两个碳原子之间的双键可被认为含在两个环中，因而这种环烷烃环也可被认为是环烯环。在一实施方案中，由两个基团 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 形成的碳环未被取代或被一个或两个相同或不同的取代基取代，在另一实施方案中其未被取代。在一实施方案中， R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 具有它们的任意含义，除了两个基团 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 与携带它们的碳原子一起不形成碳环之外。

[0086] 在一实施方案中,基团 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 之一为氢而其余基团具有它们的所述的任意含义,在另一实施方案中基团 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中的两个为氢而其余基团具有它们的所述的任意含义。

[0087] 在一实施方案中式I化合物如上定义且 R^5 选自氢和甲基,在另一实施方案中 R^5 为氢。

[0088] 在一实施方案中式I化合物如上定义且 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} , R^{14} 和 R^{15} 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。

[0089] 在一实施方案中, Z^1 或 Z^2 定义中的 (C_3-C_8) -环烷基基团为 (C_4-C_8) -环烷基基团,在另一实施方案中为 (C_5-C_8) -环烷基基团,在另一实施方案中为 (C_5-C_7) -环烷基基团,在另一实施方案中为 (C_6-C_7) -环烷基基团,在另一实施方案中为环己基,它们都未被取代或如所述被取代。在一实施方案中,在取代的环烷基基团中和在 Z^1 或 Z^2 定义中的取代的苯基基团中取代基的数量为一个、两个、三个或四个,在另一实施方案中它为一个、两个或三个,在另一实施方案中它为一个或两个,在另一实施方案中它为一个,在另一实施方案中它为零。在一实施方案中, Z^1 或 Z^2 定义中的环烷基基团未被取代。在一实施方案中,在 Z^1 或 Z^2 定义中的取代的环烷基基团中的取代基选自氟和 (C_1-C_4) -烷基,在另一实施方案中选自 (C_1-C_4) -烷基和 (C_1-C_4) -烷基-0-,在另一实施方案中它们为 (C_1-C_4) -烷基取代基。在一实施方案中,在 Z^1 或 Z^2 定义中的取代的苯基基团中的取代基选自卤素、 (C_1-C_4) -烷基和 (C_1-C_4) -烷基-0-,在另一实施方案中选自卤素和 (C_1-C_4) -烷基。

[0090] 在一实施方案中,式I化合物如上定义且 Z^1 和 Z^2 中一个为 (C_3-C_8) -环烷基而另一个选自氢、 (C_1-C_8) -烷基和 (C_3-C_8) -环烷基,在另一实施方案中基团 Z^1 和 Z^2 中一个为 (C_3-C_8) -环烷基而另一个选自氢、 (C_3-C_8) -环烷基和苯基,在另一实施方案中基团 Z^1 和 Z^2 中一个为 (C_3-C_8) -环烷基而另一个选自氢和 (C_3-C_8) -环烷基,在另一实施方案中基团 Z^1 和 Z^2 中一个为 (C_3-C_8) -环烷基而另一个选自 (C_3-C_8) -环烷基和苯基,在另一实施方案中基团 Z^1 和 Z^2 为相同或不同的 (C_3-C_8) -环烷基基团,在另一实施方案中基团 Z^1 和 Z^2 为相同的 (C_3-C_8) -环烷基基团,其中所有的基团未被取代或如所述被取代。

[0091] 在一实施方案中,在取代的基团Ar中或在取代的基团Het¹或取代的基团Het²或取代的基团Het³中取代基的数量彼此独立地为一个、两个或三个,在另一实施方案中它为一个或两个,在另一实施方案中它为一个,在另一实施方案中它为零。在一实施方案中,Ar为苯基或包含一个选自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Ar选自苯基、吡啶基和噻吩基,在另一实施方案中选自苯基和吡啶基,在另一实施方案中Ar为苯基,其中所有的基团未被取代或如所述被取代。在一实施方案中,在取代的基团Ar中的取代基选自卤素、 (C_1-C_4) -烷基和 (C_1-C_4) -烷基-0-,在另一实施方案中选自卤素和 (C_1-C_4) -烷基。

[0092] 在一实施方案中,Het²为饱和5元或6元单环杂环,其包含一个或两个相同或不同的选自N、O至S的环杂原子,在另一实施方案中选自N和O,在另一实施方案中Het²选自吡咯烷基、四氢吡喃基、哌啶基和吗啉基,在另一实施方案中Het²为吗啉基。在一实施方案中,Het²通过环碳原子键合,在另一实施方案中通过环氮原子。

[0093] 在一实施方案中,Het³为饱和5元或6元单环杂环,除其中Het³通过它键合的环氮原子之外,包含零个或一个选自N、O和S的另外环杂原子,在另一实施方案中包含零个另外的

环杂原子,在另一实施方案中另外的环杂原子选自N和O,在另一实施方案中Het³选自吡咯烷基、哌啶基和吗啉基,而在另一实施方案中Het²为吡咯烷基。

[0094] 在一实施方案中,n选自数0和2,在另一实施方案中n为2。

[0095] 在本发明的一实施方案中,式I化合物选自

[0096] 4,4-二环己基-7-吡咯-1-基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸,

[0097] 4,4-二环己基-6-甲基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸,

[0098] 4,4-二环己基-7-甲氧基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸,

[0099] 4,4-二环己基-6-氟-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸,

[0100] 4,4-二环己基-7-二甲基氨基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸,

[0101] 4,4-二环己基-5,7-二甲氧-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸,

[0102] 4,4-二环己基-4H-萘并[2,3-d][1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸,

[0103] 4,4-二环己基-7-甲基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸,

[0104] 4,4-二环己基-5-甲基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸,

[0105] 7-氯-4,4-二环己基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸、

[0106] 4,4-二环己基-8-甲基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸,

[0107] 4,4-二环己基-8-氟-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸,

[0108] 6-叔丁基-4,4-二环己基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸,

[0109] 4,4-二环己基-6-碘-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸,

[0110] 4,4-二环己基-6-三氟甲基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸,

[0111] 6-氯-4,4-二环己基-2-甲基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸,

[0112] 4,4-二环己基-6-三氟甲氧基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸,

[0113] 6-氯-4,4-二环己基-7-氟-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸,

[0114] 6-氯-4,4-二环己基-8-氟-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸,

[0115] 6-氯-4,4-二环己基-5-氟-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸,

[0116] 6-(4-氯-苯氧基)-4,4-二环己基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸,

[0117] 4,4-二环己基-6-吡啶-4-基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸,

[0118] 4,4-二环己基-6-(3-甲氧基-苯氧基)-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸,

[0119] 6-(3-氯-苯氧基)-4,4-二环己基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸,

[0120] 6-(4-氯-苯甲酰基)-4,4-二环己基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸,

[0121] 4,4-二环己基-6-(吡啶-3-基氧)-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸,

[0122] 4,4-二环己基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸,

[0123] 4,4-二环己基-8-甲氧基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸,

[0124] 4,4-二环己基-5-乙氧基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸,

[0125] 7-丁氧基-4,4-二环己基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸,

[0126] 6,8-二氯-4,4-二环己基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸,

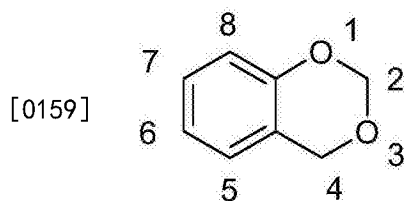
[0127] 1,1-二环己基-1H-萘并[2,1-d][1,3]二氧杂环己烯-3-羧酸,

[0128] 4,4-二环己基-6-甲氧基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸,

[0129] 4,4-二环己基-6-苯基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸,

[0130] 4,4-二环己基-7-甲氧基-5-甲基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸,

- [0131] 7-苄氧基-4,4-二环己基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸,
[0132] 6-氯-4,4-二环己基-7-甲氧基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸,
[0133] 4,4-二环己基-6-(吡咯烷-1-磺酰基)-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸,
[0134] 4,4-二环己基-7-吗啉-4-基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸,
[0135] 4,4-二环己基-4H-萘并[1,2-d][1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸,
[0136] 6-氯-4,4-二环己基-8-甲基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸,
[0137] 6-氯-4,4-二环己基-7-甲基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸,
[0138] 4,4-二环己基-5,7-二氟-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸,
[0139] 1,1-二环己基-7,8,9,10-四氢-1H-萘并[2,1-d][1,3]二氧杂环己烯-3-羧酸,
[0140] 4,4-二环己基-8-三氟甲氧基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸,
[0141] 8-叔丁基-4,4-二环己基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸,
[0142] 10-苄基-4,4-二环己基-4H-萘并[2,3-d][1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸,
[0143] 4,4-二环己基-7-二乙氨基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸,
[0144] 6-溴-4,4-二环己基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸,
[0145] 6-氯-4,4-二环戊基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸,
[0146] 6-氯-4-环庚基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸,
[0147] 6-溴-4,4-二环己基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸,
[0148] 6-氯-4,4-二环庚基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸,
[0149] 6-氯-4,4-二环辛基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸,
[0150] 6-氯-4,4-二环庚基-7-甲基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸,
[0151] 4,4-二环庚基-6-三氟甲氧基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸,
[0152] 6-溴-4,4-二环庚基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸,
[0153] 5-(6-氯-4,4-二环己基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-基)-1H-四唑,
[0154] 3-(6-氯-4,4-二环己基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮,
[0155] 6-氯-4,4-二环己基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸甲基酯,和
[0156] 5-(6-氯-4,4-二环己基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-基)-3H-[1,3,4]噁二唑-2-酮,
[0157] 及其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,及其可药用盐。
[0158] 式I化合物中的取代模式,可称为例如4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯类或苯并[1,3]二噁烷类,在本申请中也称苯并二噁烷类,根据IUPAC规则编号并在下式中标明。



- [0160] 如果结构元素诸如基团、取代基或取代基数例如烷基、环烷基或Ar基团或数n可在式I化合物中出现几次,那么它们都相互独立且各自可具有任意所指明的含义,且它们可各

自与任意其它的这种元素相同或不同。

[0161] 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4个碳原子。 (C_1-C_4) -烷基的实例为含有1、2、3或4个碳原子的烷基残基,包括甲基、乙基、丙基、丁基、这些残基的 n -异构体、异丙基、异丁基、仲丁基、叔丁基。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。

[0162] 术语 (C_3-C_8) -环烷基应理解为指在单环中含有3至8个环碳原子的饱和环烃环的残基。 (C_3-C_8) -环烷基的实例为含有3、4、5、6、7或8个环碳原子的环烷基残基如环丙基、环丁基、环戊基、环己基,环庚基或环辛基。

[0163] 术语5元至7元环烷应理解为指环戊烷、环己烷或环庚烷。

[0164] 术语Ar应理解为指苯基或芳族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,诸如呋喃基、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,它们都未被取代或被一个或多个(例如被一个、两个或三个、或被一个或两个、或被一个)相同或不同的选自卤素、 (C_1-C_4) -烷基、氰基、 (C_1-C_4) -烷基- O -和 (C_1-C_4) -烷基- $S(O)_n$ -的取代基取代。

[0165] 术语Het¹应理解为指部分不饱和的或芳族的5元或6元单环烃环残基,其中一至四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,诸如呋喃基、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、1,2,4,5-四嗪基、1,2,3,4-四嗪基、1,2,3-三嗪基、1,2,4-三嗪基、1,3,5-三嗪基、四唑基、噻二唑基、1,2,3-三唑基和1,2,4-三唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、吡喃基、1,2-噁嗪基、1,3-噁嗪基、1,4-噁嗪基、1,2-噻嗪基、1,3-噻嗪基、1,4-噻嗪基、吡咯啉基、噻二嗪基和噻唑啉基,其可未被取代或被一个或多个(例如被一个、两个或三个、或被一个或两个、或被一个)相同或不同的选自 (C_1-C_4) -烷基、羟基和氧代的取代基取代且其通过环碳原子键合。

[0166] 术语Het²应理解为指不饱和4元、5元、6元或7元单环烃环的残基,其中一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,诸如氧杂环丁烷基(oxetanyl)、氮杂环丁烷基、硫杂环丁烷基(thietanyl)、二氧杂环丁烷基(dioxetanyl)、吗啉基、硫代吗啉基、哌嗪基、哌啶基、吡咯烷基、噁唑烷基、噻唑烷基、1,2-氧硫戊环基(1,2-oxathiolanyl)、1,3-氧硫戊环基(oxathiolanyl)、四氢呋喃基和四氢吡喃基,其可通过环碳原子或环氮原子键合,且其未被取代或被一个或多个(例如被一个、两个或三个、或被一个或两个、或被一个)相同或不同的选自氟和 (C_1-C_4) -烷基的取代基取代。

[0167] 术语Het³应理解为指不饱和4元、5元、6元或7元单环烃环的残基,其包含环氮原子,其中Het³通过该环氮原子键合,且其中零或一个另外的环碳原子被选自N、O和S的杂原子置换,诸如氮杂环丁烷基、吗啉基、硫代吗啉基、哌嗪基、哌啶基、吡咯烷基、噁唑烷基和噻唑烷基,且其未被取代或被一个或多个(例如被一个、两个或三个、或被一个或两个、或被一个)相同或不同的选自氟和 (C_1-C_4) -烷基的取代基取代。

[0168] 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 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 和 $-\text{CF}_2-\text{CF}_3$,其中 $-\text{CF}_3$ 和 $-\text{CF}_2-\text{CF}_3$ 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,并独立于烷基基团携带有的任意其它的取代基,不被氟取代。

[0169] 卤素为氟、氯、溴或碘。在一实施方案中,卤素在其任意出现中,独立于其它的出现,选自氟、氯和溴,在另一实施方案中选自氟和氯。

[0170] 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。因此,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异构体又涉及各种比例的E/Z(或顺式/反式)混合物。本发明还包括式I化合物的所有互变异构形式。

[0171] 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。

[0172] 式I化合物的可药用盐理解为生理学上可接受的、特别是药学上可利用的盐的无毒盐。含有酸性基团例如羧酸基团 COOH 的式I化合物的这种盐,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,例如氨基基团,可形成酸加成盐,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例如氨基基团和羧基基团的式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。

[0173] 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。

[0174] 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。具体地本发明涉及式I化合物的前药和保护形式,它们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。

[0175] 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

和Prodrug Metabolism, B. Testa, J. M. Mayer, Wiley-VCH, 2003。

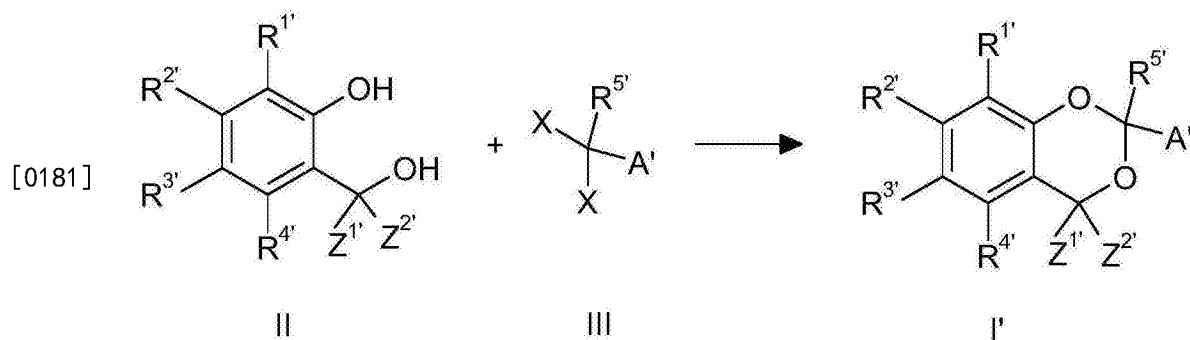
[0176] 式I化合物的合适的前药尤其为可酰基化的含氮基团诸如氨基的酰基前药和氨基甲酸酯前药和可存在于式I化合物中的羧酸基团的酯前药和酰胺前药。在酰基前药和氨基甲酸酯前药中这种基团中的氮原子上的氢原子用酰基基团或酯基基团例如(C1-C6)-烷基-O-C(O)-基团置换。酰基前药和氨基甲酸酯前药的合适的酰基基团和酯基基团为, 例如, 基团Rp1-CO-和Rp20-CO-, 其中Rp1可以是氢、(C1-C4)-烷基、(C3-C8)-环烷基、(C3-C8)-环烷基-(C1-C4)-烷基-Ar、(C6-C14)-芳基、Het¹、Het²、(C6-C14)-芳基-(C1-C4)-烷基-Ar、Het¹-(C1-C4)-烷基、Het²-(C1-C4)-烷基-或Het³-(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。

[0177] 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。

[0178] 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。

[0179] 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。

[0180] 通常, 式I化合物可, 例如在汇集合成(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2-羟甲基-苯酚衍生物用作式I的苯并二噁烷化合物制备中的前体结构单元并与适当取代的链烷酸或链烷酸衍生物反应。例如, 式II的2-羟甲基-苯酚衍生物可与式III的链烷酸或链烷酸衍生物反应, 其中式III的链烷酸或链烷酸衍生物在2位上携带有两个单价离去基团或二价氧代基团, 诸如在基团A'为氢的情况下的2,2-二氯-链烷酸或其衍生物如2,2-二氯-乙酸, 得到式I'化合物, 其已经可以是最终的式I化合物或者在式I'化合物中可进行进一步的修饰得到最终的式I化合物。



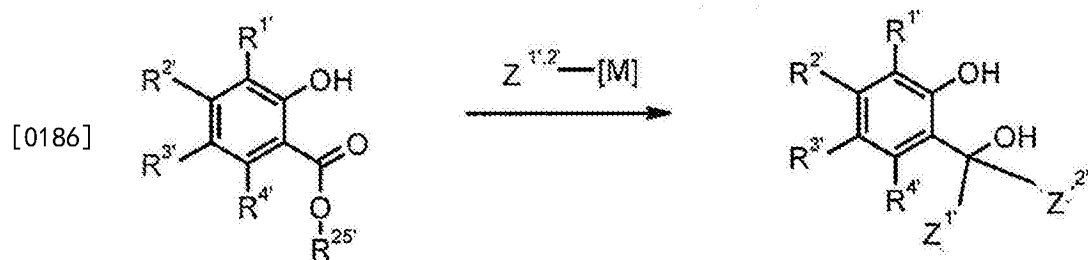
[0182] 式II、III和I'化合物中的基团A'、R^{1'}至R^{5'}、Z^{1'}和Z^{2'}如式I化合物中定义, 另外官能团可以保护的形式或以随后转变为存在于式I化合物中的最终基团的前体基团形式存

在。式III化合物中的基团X为合适的单价离去基团，例如卤素如氯，或者在一起为氧原子，即形成例如二价氧代基团。

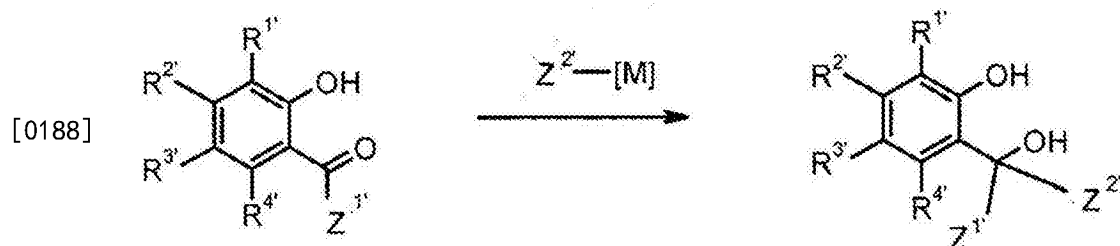
[0183] 如果不可商购获得，这种在式I化合物的合成中使用的2-羟甲基-苯酚衍生物可根据从所周知的用于形成2-羟甲基-苯酚系统的标准方法来制备。通过选择合适的前体分子，这些2-羟甲基-苯酚合成法允许将各种取代基引入2-羟甲基-苯酚系统的多个位置中，其中2-羟甲基-苯酚系统可进行化学修饰以最终得到具有期望的取代基模式的式I化合物。

[0184] 如果起始的2-羟甲基-苯酚衍生物不可商购获得而必须合成，那么这可通过各种熟知的方法来进行。在下文中，简单地列出和以示例的方式引用用于合成本发明化合物的一些使人感兴趣的方法。它们举例说明了获得合适的2-羟甲基-苯酚衍生物的可能的途径。

[0185] 1. Humbert等, Eur. J. Med. Chem. 1983, 18, 67-78.

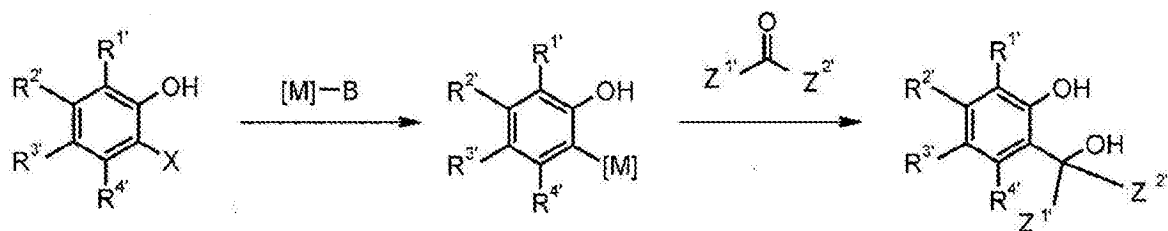


[0187] 2. Blechert等, Tetrahedron 1995, 51, 1167-1176.



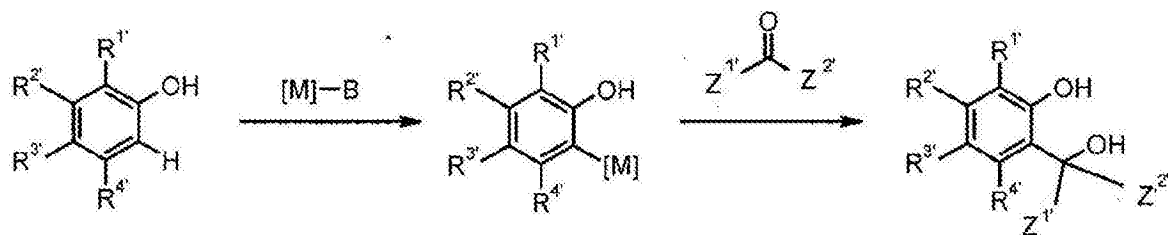
[0189] 3. J. Talley等, J. Org. Chem. 1984, 49, 5267-5269.

[0190]



[0191] 4. Hoppe等, Synthesis 2006, 1578-1589.

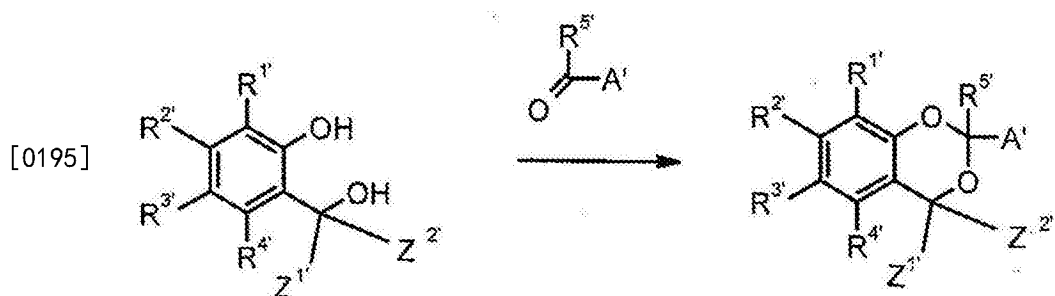
[0192]



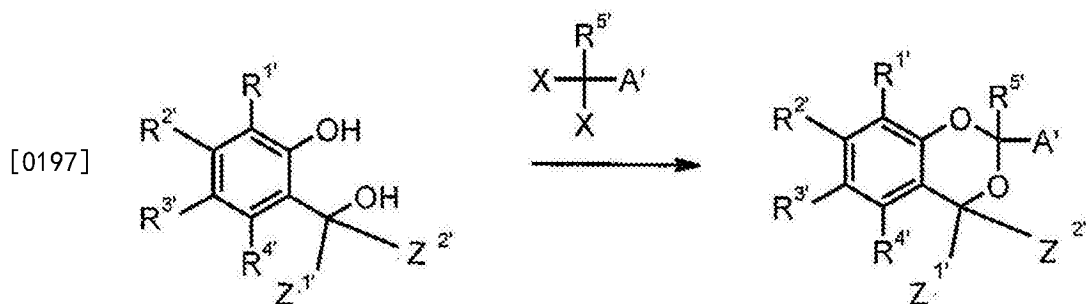
[0193] 在下文中，简单地列出和以示例的方式引用通过随后的闭环步骤得到苯并二噁烷衍生物由合适的2-羟甲基-苯酚衍生物获得式I的苯并二噁烷衍生物的一些方法，其中苯并

二噁烷衍生物对于制备本发明化合物是有价值的。

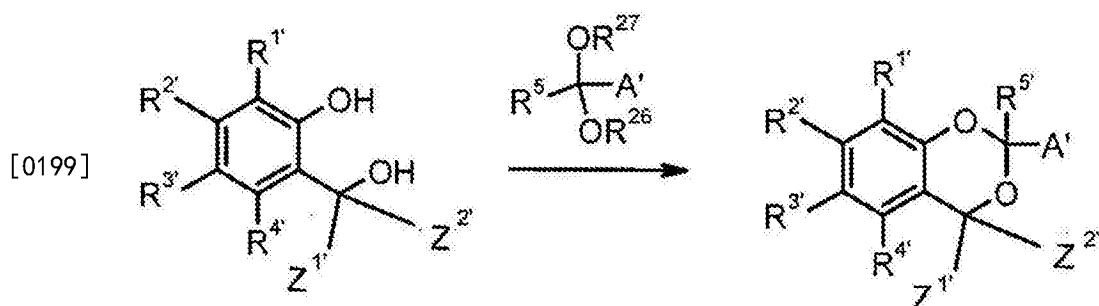
[0194] 5.Wang等,Org.Lett.2007,9,1533-1535.



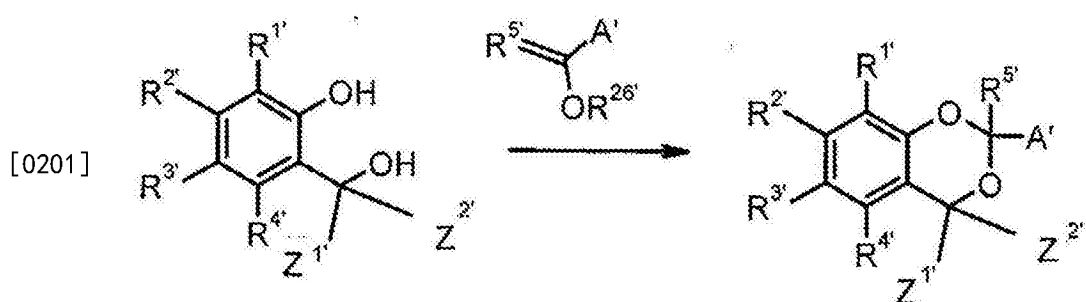
[0196] 6.Humbert等,Eur.J.Med.Chem.1983,18,67-78.



[0198] 7.Yus等,Tetrahedron 1997,53,17373-17382.



[0200] 8.Njarddaron等,Synlett 2009,23-27.



[0202] 这些方法是在文献中全面讨论的标准方法,且为领域技术人员熟知。适当时候用合适的可替代的化合物或试剂置换方案中所示的示例化合物和试剂或省略或增加合成阶段在本领域技术人员的能力范围内。尽管不一定总是明确地显示,但在某些情况下位置异构体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。上面显示的式子中的残基可已经含有期望的最终基团,即基团R^{1'}、R^{2'}、R^{3'}、R^{4'}、R^{5'}、Z^{1'}、Z^{2'}和A'可以是式I中定义的基团,或者任选地残基可转变为最终的基团得到期望的式I化合物。上面显示的式子的残基也可以可随后转变成最终基团的基

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。

[0203] 另外,为了获得期望的式I中苯并二噁烷环系上的取代基,可在苯并二噁烷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于苯并二噁烷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,在某个位置携带氢原子的苯并二噁烷还可以通过在携带有酯基的相关位置进行皂化和随后脱羧来获得。可例如根据文献中描述的熟知的方法引入卤原子。式I化合物的芳族亚结构的氟化可使用各种试剂包括例如N-氟-2,4,6-三甲基吡啶三氟甲磺酸盐进行。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和许多本领域的技术人员熟知的其它试剂来完成。依赖于反应条件、试剂、化学计量法和取代模式,将卤素引入某些位置中。通过在所得化合物中选择性的卤素/金属交换,如通过选择性的氢/金属交换进行金属化,以及随后与宽范围的亲电体反应,可采用本领域技术人员熟知的方法将多种取代基引入至环状核上。

[0204] 存在于苯并二噁烷结构中的卤素、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钌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)。

[0205] 例如,可用多种还原剂诸如硫醚、连二亚硫酸盐、复合氢化物或通过催化氢化还原为氨基基团。硝基的还原可在式I化合物合成的各个阶段进行,硝基还原为氨基基团也可与在另一个官能团上进行的反应同时发生,例如当使基团如氰基基团与硫化氢反应时或当使基团活化时发生。为了引入这些残基,然后可根据烷化的标准方法(例如通过与(取代的)烷基卤化物反应或通过羰基化合物的还原胺化)、根据酰化的标准方法(例如通过与诸如酰氯、酸酐的活化的羧酸衍生物、活化的酯或其它试剂反应或通过活化剂的存在下与甲酸反应)、或根据磺酰化的标准方法(例如通过与磺酰氯反应)对氨基基团进行修饰。

[0206] 可将存在于苯并二噁烷核中的酯基水解为相应的羧酸,然后可使其在活化之后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为相应的醇。

醚基团,例如苄氧基基团或其它容易裂解的醚基团,可被裂解得到羟基,然后可使其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。

[0207] 式I的苯并二噁烷中的基团,还可以保护的形式或以前体基团的形式存在,如果在前面的步骤中(例如在苯并二噁烷核的合成中)还没有引入,可将所述基团引入,例如在苯并二噁烷的7-位引入,例如通过本领域技术人员熟知的标准烷化方法引入。用于这种反应的起始苯并二噁烷衍生物例如在7-位上携带有氧或氮或硫原子。前述基团的烷化可例如在标准条件下进行,优选地在碱如 K_2CO_3 、 Cs_2CO_3 、NaH或KOtBu的存在下,采用含有离去基团例如卤素如氯、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的烷基化试剂进行。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。离去基团也可以是例如羟基,为了实现烷化反应,将其在熟知的Mitsunobu方法的条件下(O.Mitsunobu,Synthesis 1981,1)或者通过其它修饰方法(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。

[0208] 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如M.Smith,J.March,March's Advanced Organic Chemistry,Wiley-VCH,2001中和描述于论文如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;A.Katritzky,C.Rees,E.Scriven,Comprehensive Heterocyclic Chemistry II,Elsevier Science,1996中,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苯并二噁烷环连接,因而在某些情况下具体调整反应条件或从各种原则上可用于转化反应中的试剂中选择特定试剂,或在其它情况下采取用于实现期望的转化的特定措施,例如采用保护基团技术,可以是必要的。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。

[0209] 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化合物中苯并二噁烷环的4-位、5-位、6-位、7-位和8-位上残基中存在的结构成分引入例如2-羟甲基-苯酚前体或苯并二噁烷中。

[0210] 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减少或阻止不期望的反应或副反应官能团,或通过适合于合成问题的保护基策略暂时阻塞官能团,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,Greene和Wuts,Protective Groups in Organic Synthesis,Wiley,1991;或

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,或通过还原转化为氨基甲基。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。

[0211] 式I化合物为有效的LPAR5拮抗剂,其对抗内源性LPA在其LPAR5受体上的作用。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LPAR5拮抗剂。本发明化合物对抗血小板LPA受体LPAR5激活的血小板聚集作用、LPA-介导的人肥大细胞激活和LPA-介导的小胶质细胞激活。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够的选择性的分子有关。

[0212] 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。

[0213] 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和Waston in Platelets: A Practical Approach, pp 236-239, Oxford University Press 1996)类似的方法,以及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LPA-诱导的肥大细胞或小胶质细胞激活的能力还可采用FLIPR系统进行测量。

[0214] 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)这样的病症:在所述病症中LPAR5受体的活性起作用或具有不期望的程度,或所述病症可通过抑制LPAR5受体或降低其活性而受到有利影响,或为了预防、缓解或治愈所述病症LPA受体LPAR5的抑制或其活性的降低是医生期望的。

[0215] 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和/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。

[0216] 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和/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。

[0217] 本发明的主题还是不包括作为化合物本身是本发明主题的化合物即6-氯-4-环己基-4-苯基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸、6-氯-4-环己基-4-苯基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸甲基酯和6-氯-4,4-双环己基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸的具体的式I化合物,和它们的可药用盐和它们的前药,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和/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,以及在本申请上文或下文中提及的所有其它的疾病。本发明的主题还是式I化合物,以及它们的可药用盐和它们的前药用于制备药物的用途,其中式I化合物不包括作为化合物本身是本发明的主题的化合物即6-氯-4-环己基-4-苯基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸、6-氯-4-环己基-4-苯基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸甲基酯和6-氯-4,4-双环己基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸,所述药物用于治疗(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和/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,以及本申请上文或下文中提及的所有其它的疾病。

[0218] 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)这样的病症和疾病:在所述病症和疾病中血小板聚集的活性起作用或具有不期望的程度,或所述病症和疾病可通过减少血栓形成而受到有利影响,或为了预防、缓解或治愈所述病症和疾病血小板聚集系统的活性降低是医生期望的。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物来降低或抑制特别是在个体中不希望的血栓形成。

[0219] 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/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)这样的病症:在所述病症中肥大细胞的活性起作用或具有不期望的程度,或所述疾病可通过降低肥大细胞激活而受到有利影响,或为了预防、缓解或治愈所述病症肥大细胞系统的活性降低是医生期望的。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物来降低或抑制特别是在个体中不希望的肥大细胞激活。

[0220] 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/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)这样的病症:在所述病症中小胶质细胞的活性起作用或具有不期望的程度,或所述疾病可通过降低小胶质细胞激活而受到有利影响,或为了预防、缓解或治愈所述病症小胶质细胞系统的活性降低是医生期望的。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物来降低或抑制特别是在个体中不希望的小胶质细胞激活。

[0221] 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,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,血管生成或变态反应,或再狭窄(restenoses)。

[0222] 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,例如用于制备治疗和预防以下疾病的药物:心血管病症、血栓栓塞病,再狭窄,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、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。

[0223] 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 and 预防心血管病症、血栓栓塞病、或再狭窄(restenoses)的式I化合物和/或它们的可药用盐和/或它们的前药、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。

[0224] 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,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、膝或髋外科手术之后下肢静脉中的病理性血栓形成,肺血栓栓塞症的危险,或在脓毒性休克、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。

[0225] 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(demyelating)疾病的疾病状态的式I化合物和/或其可药用盐,其中中枢神经系统的脱髓鞘(demyelating)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(demyelating)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。

[0226] 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。

[0227] 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。

[0228] 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。

[0229] 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。

[0230] 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。

[0231] 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。

[0232] 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。

[0233] 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。

[0234] 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。

实施例

[0235] 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,例如冷冻干燥方法的细节,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。

[0236] 缩写

[0237] 乙腈 MeCN

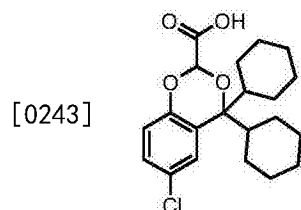
[0238] 叔丁基 tBu

[0239] 乙酸乙酯 EtOAc

[0240] 四氢呋喃 THF

[0241] 三氟乙酸 TFA

[0242] 实施例1:6-氯-4,4-二环己基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸(示例性的实施例)



[0244] (i)4-氯-2-(二环己基-羟基-甲基)-苯酚

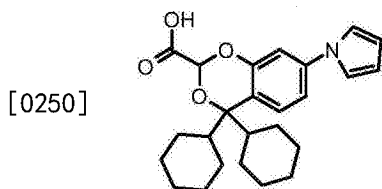
[0245] 向7.0g的5-氯-2-羟基苯甲酸甲基酯在38ml的THF中的溶液中,于室温缓慢加入115.5ml的环己基氯化镁在THF中的溶液(2M)。然后将反应混合物加热回流5h。冷却至室温后将其用冰水解。加入饱和的NH₄Cl水溶液直至白色沉淀溶解。水相用醚萃取。合并的有机层经MgSO₄干燥,过滤并在减压下浓缩。粗产物由正庚烷再结晶产生亮黄色产物。产量:5.2g。

[0246] (ii)6-氯-4,4-二环己基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸

[0247] 向1.6g的NaH(60%在矿物油中的分散液)和131mg的18-冠-6醚在60ml的无水二噁烷中的混悬液中,于室温缓慢加入16.4ml的二氯乙酸在无水二噁烷中的溶液(1M)。将反应混合物加热至60℃并加入3.2g的4-氯-2-(二环己基-羟基-甲基)-苯酚在42ml无水二噁烷中的溶液并搅拌在90℃下搅拌6h。冷却至0℃之后,反应混合物用8ml的异丙醇中止并倾倒在冰上。水相用醚萃取,然后用HCl(2M,至pH1)酸化,并用乙酸乙酯萃取。合并的有机层经MgSO₄干燥,过滤并在减压下浓缩。粗产物由正庚烷再结晶产生亮黄色产物。产量:2.5g。

[0248] MS(ES⁻):m/e=377.

[0249] 实施例2:4,4-二环己基-7-吡咯-1-基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸



[0251] (i) 2-(二环己基-羟基-甲基)-5-吡咯-1-基-苯酚

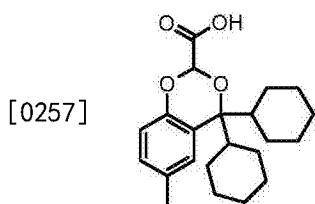
[0252] 向217mg的2-羟基-4-吡咯-1-基-苯甲酸甲基酯在4ml的THF中的溶液中,于室温缓慢加入2ml的环己基氯化镁在THF中的溶液(2M)。然后将反应混合物加热回流5h。冷却至室温后将其用冰水解。加入饱和的NH₄Cl水溶液直至白色沉淀溶解。水相用醚萃取。合并的有机层经MgSO₄干燥,过滤并在减压下浓缩。粗产物在下一步反应步骤中使用。产量:504mg。

[0253] (ii) 4,4-二环己基-7-吡咯-1-基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸

[0254] 向228mg的NaH(60%在矿物油中的分散液)和18mg的18-冠-6醚在8ml的无水二噁烷中的混悬液中,于室温缓慢加入2.3ml的二氯乙酸在无水二噁烷中的溶液(1M)。将反应混合物加热至60℃并加入504mg的2-(二环己基-羟基-甲基)-5-吡咯-1-基-苯酚在6mL无水二噁烷中的溶液并搅拌在95℃下搅拌6h。冷却至0℃之后,反应混合物用2ml的异丙醇中止并倾倒在冰上。水相用醚萃取,然后用HCl(2M,至pH 1)酸化,并用乙酸乙酯萃取。合并的有机层经MgSO₄干燥,过滤并在减压下浓缩。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:118mg。

[0255] MS(ES-):m/e=408.

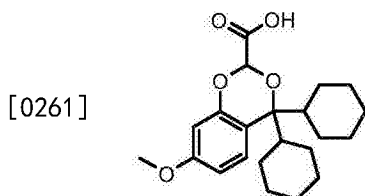
[0256] 实施例3:4,4-二环己基-6-甲基-4H-苯并[1,3]二噁烯-2-羧酸



[0258] 类似于实施例1的描述制备标题化合物。

[0259] MS(ES-):m/e=357.

[0260] 实施例4:4,4-二环己基-7-甲氧基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸

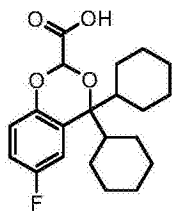


[0262] 类似于实施例1的描述制备标题化合物。

[0263] MS(ES-):m/e=373.

[0264] 实施例5:4,4-二环己基-6-氟-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸

[0265]

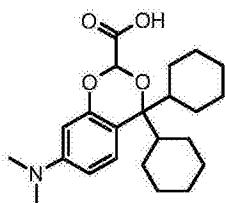


[0266] 类似于实施例1的描述制备标题化合物。

[0267] MS(ES⁻): m/e = 362.

[0268] 实施例6: 4,4'-二环己基-7-二甲基氨基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸

[0269]

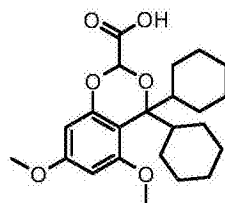


[0270] 类似于实施例1的描述制备标题化合物。

[0271] MS(ES⁺): m/e = 388.

[0272] 实施例7: 4,4'-二环己基-5,7-二甲氧-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸

[0273]

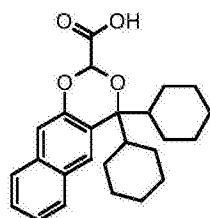


[0274] 类似于实施例1的描述制备标题化合物。

[0275] MS(ES⁻): m/e = 403.

[0276] 实施例8: 4,4'-二环己基-4H-naphtho[2,3-d][1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸

[0277]

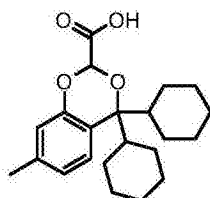


[0278] 类似于实施例1的描述制备标题化合物。

[0279] MS(ES⁻): m/e = 393.

[0280] 实施例9: 4,4'-二环己基-7-甲基-4H-苯并[1,3]二噁烯-2-羧酸

[0281]

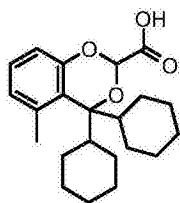


[0282] 类似于实施例1的描述制备标题化合物。

[0283] MS(ES⁻): m/e = 357.

[0284] 实施例10: 4,4'-二环己基-5-甲基-4H-苯并[1,3]二噁烯-2-羧酸

[0285]

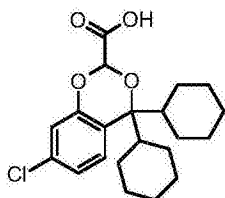


[0286] 类似于实施例1的描述制备标题化合物。

[0287] MS(ES⁻):m/e=357.

[0288] 实施例11:7-氯-4,4'-二环己基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸

[0289]

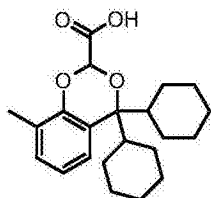


[0290] 类似于实施例1的描述制备标题化合物。

[0291] MS(ES⁻):m/e=377.

[0292] 实施例12:4,4'-二环己基-8-甲基-4H-苯并[1,3]二噁烯-2-羧酸

[0293]

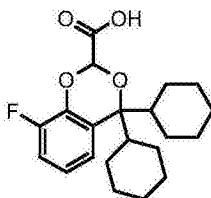


[0294] 类似于实施例1的描述制备标题化合物。

[0295] MS(ES⁻):m/e=357.

[0296] 实施例13:4,4'-二环己基-8-氟-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸

[0297]

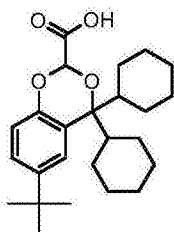


[0298] 类似于实施例1的描述制备标题化合物。

[0299] MS(ES⁻):m/e=361.

[0300] 实施例14:6-叔丁基-4,4'-二环己基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸

[0301]

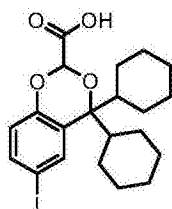


[0302] 类似于实施例1的描述制备标题化合物。

[0303] MS(ES⁻):m/e=399.

[0304] 实施例15:4,4'-二环己基-6-碘-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸

[0305]

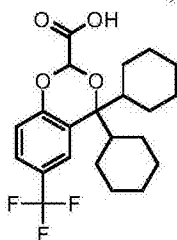


[0306] 类似于实施例1的描述制备标题化合物。

[0307] MS(ES⁻):m/e=469.

[0308] 实施例16:4,4-二环己基-6-三氟甲基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸

[0309]

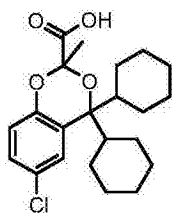


[0310] 类似于实施例1的描述制备标题化合物。

[0311] MS(ES⁻):m/e=411.

[0312] 实施例17:6-氯-4,4-二环己基-2-甲基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸

[0313]

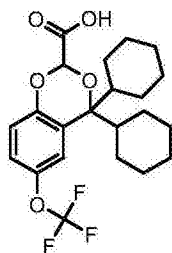


[0314] 类似于实施例1的描述制备标题化合物。

[0315] MS(ES⁻):m/e=391.

[0316] 实施例18:4,4-二环己基-6-三氟甲氧基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸

[0317]

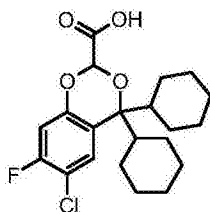


[0318] 类似于实施例1的描述制备标题化合物。

[0319] MS(ES⁻):m/e=427.

[0320] 实施例19:6-氯-4,4-二环己基-7-氟-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸

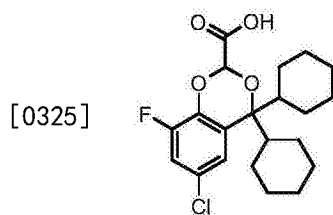
[0321]



[0322] 类似于实施例1的描述制备标题化合物。

[0323] MS(ES⁻):m/e=395.

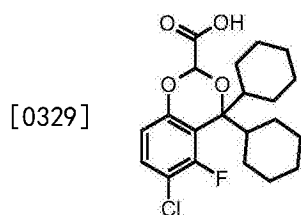
[0324] 实施例20:6-氯-4,4-二环己基-8-氟-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸



[0326] 类似于实施例1的描述制备标题化合物。

[0327] MS(ES⁻):m/e=395.

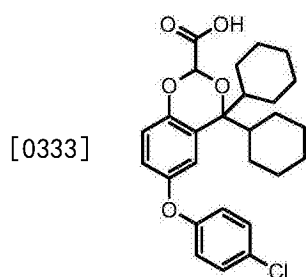
[0328] 实施例21:6-氯-4,4-二环己基-5-氟-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸



[0330] 类似于实施例1的描述制备标题化合物。

[0331] MS(ES⁻):m/e=395.

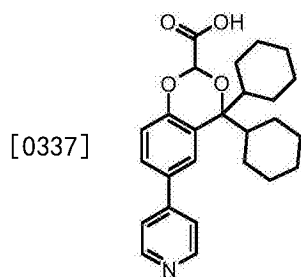
[0332] 实施例22:6-(4-氯-苯氧基)-4,4-二环己基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸



[0334] 类似于实施例1的描述制备标题化合物。

[0335] MS(ES⁻):m/e=469.

[0336] 实施例23:4,4-二环己基-6-吡啶-4-基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸

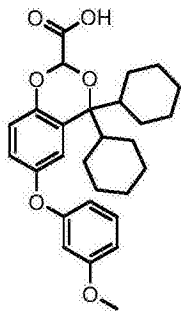


[0338] 类似于实施例1的描述制备标题化合物。

[0339] MS(ES⁺):m/e=422.

[0340] 实施例24:4,4-二环己基-6-(3-甲氧基-苯氧基)-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸

[0341]

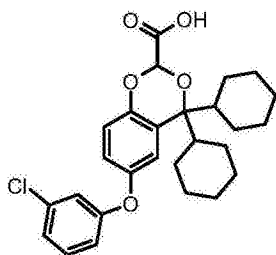


[0342] 类似于实施例1的描述制备标题化合物。

[0343] MS(ES⁻):m/e=465.

[0344] 实施例25:6-(3-氯-苯氧基)-4,4-二环己基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸

[0345]

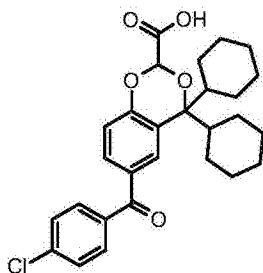


[0346] 类似于实施例1的描述制备标题化合物。

[0347] MS(ES⁻):m/e=469.

[0348] 实施例26:6-(4-氯-苯甲酰基)-4,4-二环己基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸

[0349]

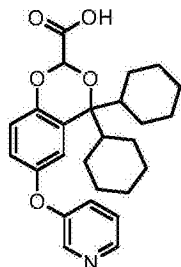


[0350] 类似于实施例1的描述制备标题化合物。

[0351] MS(ES⁻):m/e=483.

[0352] 实施例27:4,4-二环己基-6-(吡啶-3-基氧)-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸

[0353]

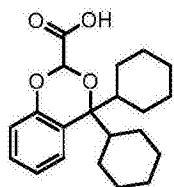


[0354] 类似于实施例1的描述制备标题化合物。

[0355] MS(ES⁺):m/e=438.

[0356] 实施例28:4,4-二环己基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸

[0357]

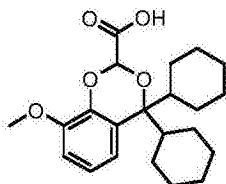


[0358] 类似于实施例1的描述制备标题化合物。

[0359] MS(ES⁻):m/e=348.

[0360] 实施例29:4,4'-二环己基-8-甲氧基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸

[0361]

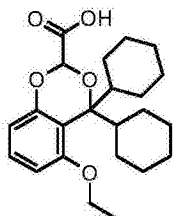


[0362] 类似于实施例1的描述制备标题化合物。

[0363] MS(ES⁻):m/e=373.

[0364] 实施例30:4,4'-二环己基-5-乙氧基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸

[0365]

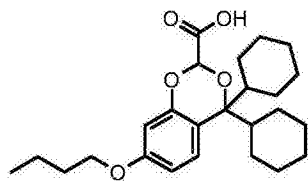


[0366] 类似于实施例1的描述制备标题化合物。

[0367] MS(ES⁻):m/e=387.

[0368] 实施例31:7-丁氧基-4,4'-二环己基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸

[0369]

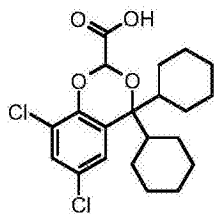


[0370] 类似于实施例1的描述制备标题化合物。

[0371] MS(ES⁻):m/e=415.

[0372] 实施例32:6,8-二氯-4,4'-二环己基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸

[0373]

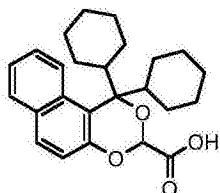


[0374] 类似于实施例1的描述制备标题化合物。

[0375] MS(ES⁻):m/e=411.

[0376] 实施例33:1,1'-二环己基-1H-萘并[2,1-d][1,3]二氧杂环己烯-3-羧酸

[0377]

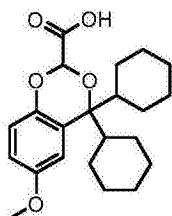


[0378] 类似于实施例1的描述制备标题化合物。

[0379] MS(ES⁻):m/e=393.

[0380] 实施例34:4,4-二环己基-6-甲氧基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸

[0381]

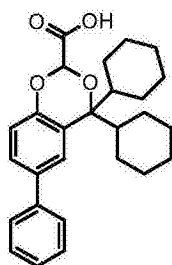


[0382] 类似于实施例1的描述制备标题化合物。

[0383] MS(ES⁻):m/e=373.

[0384] 实施例35:4,4-二环己基-6-苯基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸

[0385]

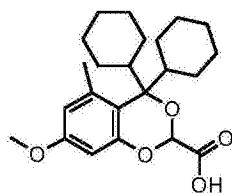


[0386] 类似于实施例1的描述制备标题化合物。

[0387] MS(ES⁻):m/e=419.

[0388] 实施例36:4,4-二环己基-7-甲氧基-5-甲基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸

[0389]

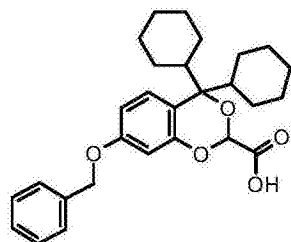


[0390] 类似于实施例1的描述制备标题化合物。

[0391] MS(ES⁻):m/e=387.

[0392] 实施例37:7-苄氧基-4,4-二环己基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸

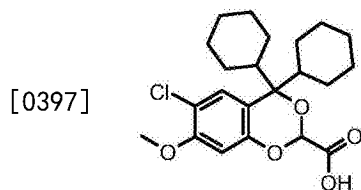
[0393]



[0394] 类似于实施例1的描述制备标题化合物。

[0395] MS(ES⁻):m/e=449.

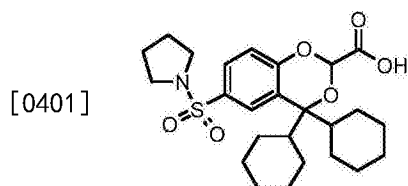
[0396] 实施例38:6-氯-4,4-二环己基-7-甲氧基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸



[0398] 类似于实施例1的描述制备标题化合物。

[0399] MS(ES⁻):m/e=407.

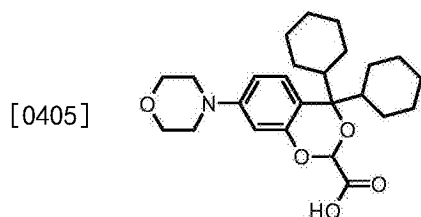
[0400] 实施例39:4,4-二环己基-6-(吡咯烷-1-磺酰基)-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸



[0402] 类似于实施例1的描述制备标题化合物。

[0403] MS(ES⁺):m/e=478.

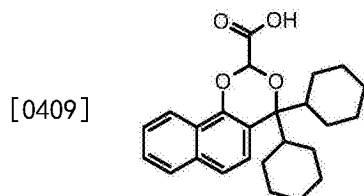
[0404] 实施例40:4,4-二环己基-7-吗啉-4-基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸



[0406] 类似于实施例1的描述制备标题化合物。

[0407] MS(ES⁺):m/e=430.

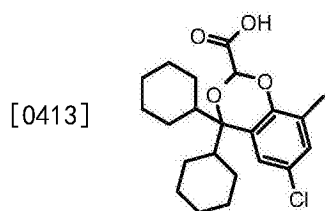
[0408] Example 41:4,4-二环己基-4H-萘并[1,2-d][1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸



[0410] 类似于实施例1的描述制备标题化合物。

[0411] MS(ES⁻):m/e=393.

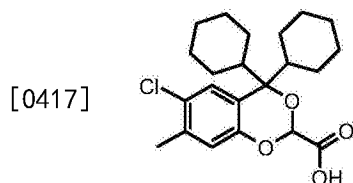
[0412] 实施例42:6-氯-4,4-二环己基-8-甲基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸



[0414] 类似于实施例1的描述制备标题化合物。

[0415] MS(ES⁻):m/e=391.

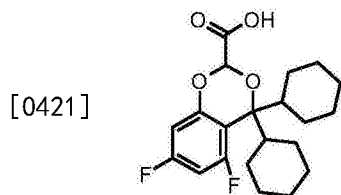
[0416] 实施例43:6-氯-4,4-二环己基-7-甲基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸



[0418] 类似于实施例1的描述制备标题化合物。

[0419] MS(ES⁻):m/e=391.

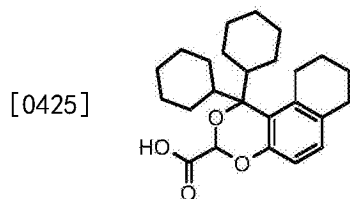
[0420] 实施例44:4,4-二环己基-5,7-二氟-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸



[0422] 类似于实施例1的描述制备标题化合物。

[0423] MS(ES⁻):m/e=379.

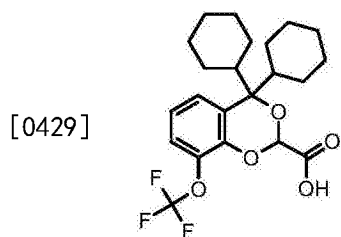
[0424] 实施例45:1,1-二环己基-7,8,9,10-四氢-1H-萘并[2,1-d][1,3]二氧杂环己烯-3-羧酸



[0426] 类似于实施例1的描述制备标题化合物。

[0427] MS(ES⁻):m/e=397.

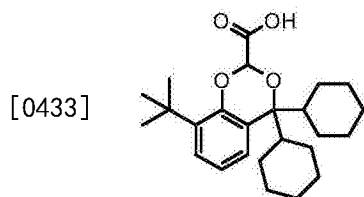
[0428] 实施例46:4,4-二环己基-8-三氟甲氧基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸



[0430] 类似于实施例1的描述制备标题化合物。

[0431] MS(ES⁻):m/e=427.

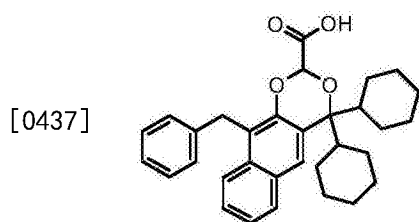
[0432] 实施例47:8-叔丁基-4,4-二环己基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸



[0434] 类似于实施例1的描述制备标题化合物。

[0435] MS(ES⁻):m/e=399.

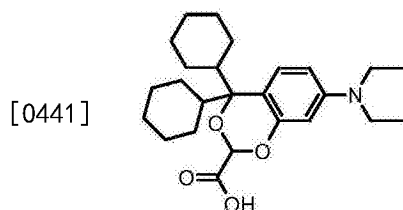
[0436] 实施例48:10-苄基-4,4-二环己基-4H-萘并[2,3-d][1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸



[0438] 类似于实施例1的描述制备标题化合物。

[0439] MS(ES⁻):m/e=483.

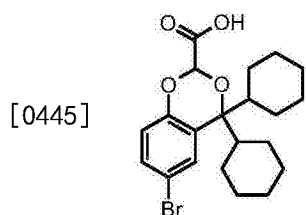
[0440] 实施例49:4,4-二环己基-7-二乙氨基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸



[0442] 类似于实施例1的描述制备标题化合物。

[0443] MS(ES⁺):m/e=416.

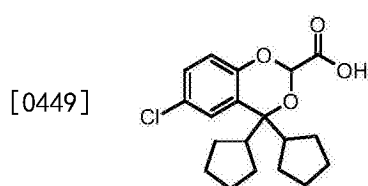
[0444] 实施例50:6-溴-4,4-二环己基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸



[0446] 类似于实施例1的描述制备标题化合物。

[0447] MS(ES⁻):m/e=421.

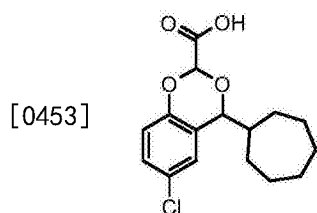
[0448] 实施例51:6-氯-4,4-二环戊基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸



[0450] 类似于实施例1的描述制备标题化合物。

[0451] MS(ES⁻):m/e=349.

[0452] 实施例52:6-氯-4-环庚基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸

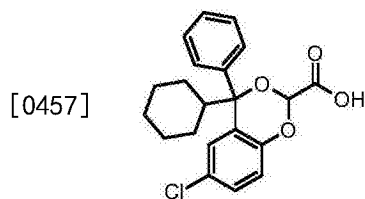


[0454] 类似于实施例1中的描述通过使用5-氯-2-羟基-苯甲醛和环庚基氯化镁代替步骤

(i)中的5-氯-2-羟基苯甲酸甲基酯和环己基氯化镁制备标题化合物。

[0455] MS(ES⁻):m/e=309.

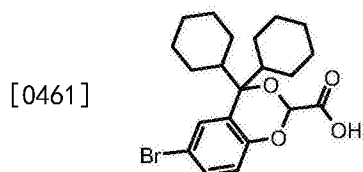
[0456] 实施例53:6-氯-4-环己基-4-苯基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸(示例性的实施例)



[0458] 类似于实施例1的描述制备标题化合物。

[0459] MS(ES⁻):m/e=371.

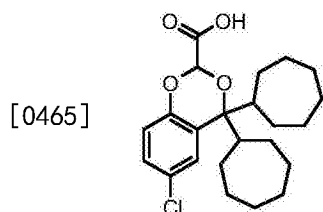
[0460] 实施例54:6-溴-4,4-二环己基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸



[0462] 类似于实施例1的描述制备标题化合物。

[0463] MS(ES⁻):m/e=421.

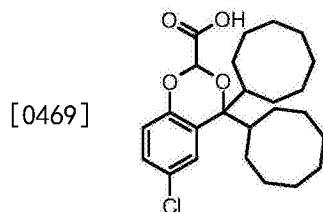
[0464] 实施例55:6-氯-4,4-二环庚基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸



[0466] 类似于实施例1的描述制备标题化合物。

[0467] MS(ES⁻):m/e=405.

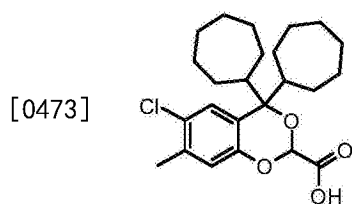
[0468] 实施例56:6-氯-4,4-二环辛基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸



[0470] 类似于实施例1的描述制备标题化合物。

[0471] MS(ES⁻):m/e=433.

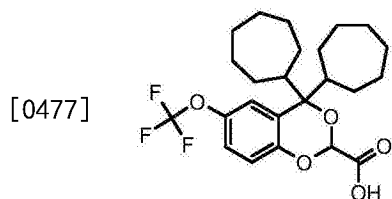
[0472] 实施例57:6-氯-4,4-二环庚基-7-甲基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸



[0474] 类似于实施例1的描述制备标题化合物。

[0475] MS(ES⁻):m/e=419.

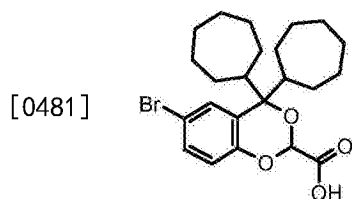
[0476] 实施例58:4,4-二环庚基-6-三氟甲氧基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸



[0478] 类似于实施例1的描述制备标题化合物。

[0479] MS(ES⁻):m/e=455.

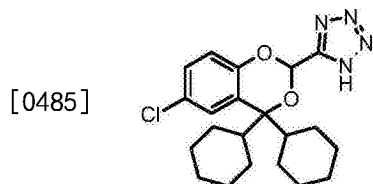
[0480] 实施例59:6-溴-4,4-二环庚基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸



[0482] 类似于实施例1的描述制备标题化合物。

[0483] MS(ES⁻):m/e=449.

[0484] 实施例60:5-(6-氯-4,4-二环己基-4H-苯并[1,3]二恶英-2-基)-1H-四唑



[0486] (i)6-氯-4,4-二环己基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸酰胺

[0487] 将4.8g 6-氯-4,4-二环己基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸和2.44g 1,1'-羰基二咪唑在122ml THF中的溶液于室温搅拌2h。然后加入122ml 25% NH₄OH水溶液并将反应混合物于室温搅拌16h。将沉淀过滤,用冷水洗涤并经P205干燥。由EtOAc重结晶产生期望的产物。产量:3.55g。

[0488] (ii)6-氯-4,4-二环己基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-甲腈

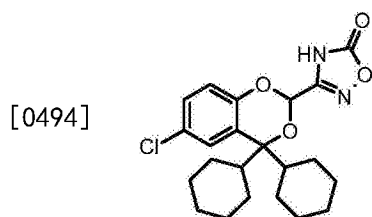
[0489] 将4.19ml 三氟乙酸酐于0℃滴加到3.25g 6-氯-4,4-二环己基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸酰胺和1.7ml 吡啶在29ml 二噁烷中的溶液中。将反应于0℃搅拌30min,并于室温搅拌4h。将反应混合物倾倒在冰水上并搅拌30min。将沉淀过滤,用水洗涤并在真空下经P205干燥。产量:2.95g。

[0490] (iii)5-(6-氯-4,4-二环己基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-基)-1H-四唑

[0491] 将500mg 6-氯-4,4-二环己基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-甲腈和572mg 三甲基锡(trimethyltin)叠氮化物溶解于23ml 二甲苯中。将反应混合物回流4小时。然后在真空中除去溶剂并将粗产物通过制备性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固体,将其用庚烷洗涤三次以除去痕量的锡副产物。产量:238mg。

[0492] MS(ES⁺):m/e=444(M+H⁺+MeCN)。

[0493] 实施例61:3-(6-氯-4,4-二环己基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮



[0495] (i) N-羟基-6-氯-4,4-二环己基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-甲脒

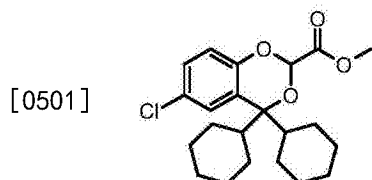
[0496] 将500mg 6-氯-4,4-二环己基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-甲脒、204mg 盐酸羟胺和0.41ml三乙胺在7ml甲醇中的溶液回流8小时。在真空中除去溶剂,将残留物溶解于EtOAc中并用水洗涤。水相用EtOAc萃取,合并的有机相用盐水洗涤并经MgSO₄干燥。除去溶剂之后,粗产物直接在下一步中使用。产量:540mg。

[0497] (ii) 3-(6-氯-4,4-二环己基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮

[0498] 向500mg N-羟基-6-氯-4,4-二环己基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-甲脒在3.7ml乙醇中的溶液中加入0.7ml的甲醇钠溶液(30%在甲醇中)然后加入0.617ml碳酸二乙酯。将混合物回流2h。冷却至室温后,在真空中除去溶剂。将残留物溶解于3.4ml水中并加入1M HCl水溶液直至达到pH7。将所得沉淀过滤,用水洗涤,溶解于EtOAc中并用MgSO₄干燥。然后在真空中除去溶剂并将粗产物通过制备性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固体。产量:257mg。

[0499] MS(ESI⁻):m/e=417.

[0500] 实施例62:6-氯-4,4-二环己基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸甲基酯

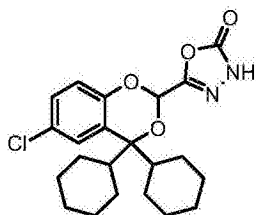


[0502] 将2g 6-氯-4,4-二环己基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸和73mg对甲基苯磺酸在4ml甲醇中的溶液回流4小时。冷却至室温后,加入50mg碳酸氢钠并在真空中除去溶剂。将残留物溶解于10ml EtOAc中,用水洗涤并经Na₂SO₄干燥。在真空中除去溶剂。产量1.3g。

[0503] ¹H-NMR(500MHz,D6-二甲亚砜):δ(ppm)=7.30(1H,dxd,J=8.5Hz,2.5Hz),7.25(1H,d,J=2.5Hz),7.04(1H,d,J=8.5Hz),5.26(1H,s),3.80(3H,s),2.22-2.14(1H,m),1.87-1.61(8H,m),1.58-1.48(2H,m),1.45-1.39(1H,m),1.37-1.04(7H,m),0.87-0.71(2H,m),0.03-0.07ppm(1H,m).

[0504] 实施例63:5-(6-氯-4,4-二环己基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-基)-3H-[1,3,4]噁二唑-2-酮

[0505]



[0506] (i) 6-氯-4,4-二环己基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-甲酰肼

[0507] 将2.47g 6-氯-4,4-二环己基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-羧酸甲基酯在9ml乙醇中的溶液加入到0.61ml肼一水合物在9ml乙醇中的溶液中。将该反应混合物回流1h。冷却至室温后,在真空中除去溶剂。将粗产物通过制备性HPLC纯化(C18反相柱,用含0.1%TFA的梯度的水/TFA洗脱)。将含有产物的级分蒸发并冻干产生固体。产量:1.1g。

[0508] (ii) 5-(6-氯-4,4-二环己基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-基)-3H-[1,3,4]噁二唑-2-酮

[0509] 向300mg 6-氯-4,4-二环己基-4H-苯并[1,3]二氧杂环己烯-2-甲酰肼在4.3ml甲苯中的溶液中加入4ml的1.9M光气在甲苯中的溶液中。将反应混合物加热回流4h。冷却至室温后,将反应混合物用EtOAc稀释,用水和盐水洗涤并用MgSO₄干燥。然后在真空中除去溶剂并将粗产物通过制备性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固体。产量:180mg。

[0510] MS(ES⁺):m/e=419.

[0511] 药理试验

[0512] 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)在血小板聚集试验中诸如Born法评价所述化合物的能力,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。

[0513] A)对洗过的人血小板凝血细胞)的聚集检测

[0514] 使用3x20ml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150xg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相转入新的50ml管中。于室温静置10分钟之后,每ml PRP加入1μl PGI₂(1mM在Tris-HCl/pH8.8中)和180μl ACD/A。然后将PRP转入新的10ml管中并在500xg下离心10分钟。离心之后细胞沉淀(pellet)在管底部可见。将上清液小心地弃去,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,pH7.4)中。测定此溶液中的血小板浓度并加入缓冲液T获得3.5x10⁵血小板每ml的终浓度。

[0515] 于室温10分钟之后,加入1μl PGI₂每ml血小板溶液并分入新的10ml管中。在500xg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液T中得到3.5x10⁵血小板每ml缓冲液T的终浓度。使用前,让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

小板聚集试验。对于单次试验,将320 μ l的血小板溶液转入检测比色皿中,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)。聚集试验于37℃并采用1.200rpm搅拌在检测比色皿中进行。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℃在6分钟内测量聚集。检测的结果用%激活表示,并采用聚集最大值(T_{max})或6分钟内的吸收度的曲线下面积(AUC)计算。以最大聚集的降低测定试验化合物的抑制作用(IC₅₀)。在1200rpm搅拌下于37℃ 5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聚集试验的IC₅₀数据如表1所示。

[0516] 表1

[0517]

实施例	IC ₅₀ (μ M)	实施例	IC ₅₀ (μ M)
1	1.1	37	11.3
30	5.9	46	5.4
36	2.4	49	2.7

[0518] 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

[0519] 式I化合物抑制或结合LPA受体LPAR5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LPAR5表达的细胞系,人肥大细胞系HMC-1和鼠小胶质细胞系BV-2(附图1和2)。为了使用96孔形式中的人肥大细胞进行FLIPR检测,将得自玻瓶培养的HMC-1悬浮细胞收获、再悬浮并计数。将14x10⁶HMC-1细胞转入新的50ml管中,在540xg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(pH7.4),0.1%BSA(牛血清白蛋白),2 μ M FLUO-4染料;HBSS缓冲液(pH7.4)含有1xHBSS,20mM HEPES,0.01%Pluronic F-127,2.5mM Probenicid)再悬浮。

[0520] 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540xg下离心3分钟并用21ml的HBSS缓冲液(pH7.4)再悬浮。将聚D-赖氨酸涂覆的96孔板的各孔填充150 μ l细胞溶液,相当于100000个细胞/孔。在37℃下30分钟的回收时间前将96孔板在100xg下离心2分钟(不制动)。此步骤后细胞用LPA(在HBSS pH7.4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孔板内的细胞中10分钟。检测的结果用%激活表示,并采用激活的最大峰值(A_{max})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150 μ l HBSS缓冲液中回收30分钟。此步骤后细胞用LPA(在HBSS pH7.4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孔板内的细胞中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。

[0521] 表2

[0522]

实施例	IC50(μ M)	实施例	IC50(μ M)
1	3.2	37	3.6
2	3.4	43	3.3
7	4.4	45	3.1
18	1.5	46	3.2
22	2.6	49	3.6
26	3.4	50	2.5
31	5.2	55	2.4
32	3.5	60	3.6
33	3.3	61	3.2
35	3.8	63	7.7

[0523] 表3

[0524]

实施例	IC50(μ M)
1	4.1
12	8.0
18	1.5