(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 118541360 A
(43)申请公布日 2024.08.23

(21)申请号 202280078995.6
(22)申请日 2022.12.06
(30)优先权数据
63/287,252 2021.12.08 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2024.05.29
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2022/081008 2022.12.06
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/107938 EN 2023.06.15
(71)申请人 吉利德科学公司
地址 美国加利福尼亚州
(72)发明人 B·P·贝斯特瓦特尔
J·A·卡普兰 B·W·菲利普斯
K·S·杨 A·扎戈尔斯卡
(74)专利代理机构 北京市柳沈律师事务所 11105
专利代理师 秦剑
(51)Int.Cl.
C07D 401/04(2006.01)
C07D 401/12(2006.01)
C07D 401/14(2006.01)
A61P 9/00(2006.01)
A61P 11/00(2006.01)
A61P 25/00(2006.01)
A61P 29/00(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
A61P 37/08(2006.01)
A61P 43/00(2006.01)
A61K 31/4439(2006.01)

权利要求书8页 说明书45页

(54)发明名称

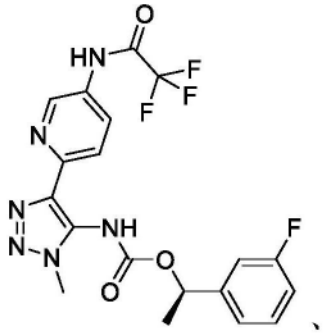
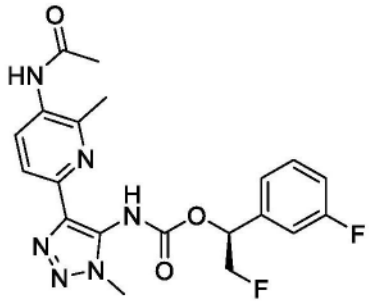
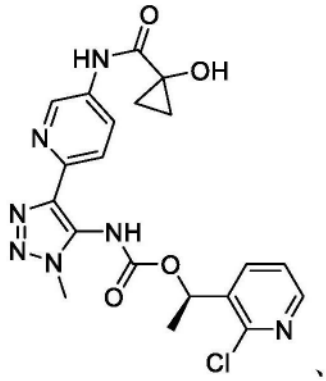
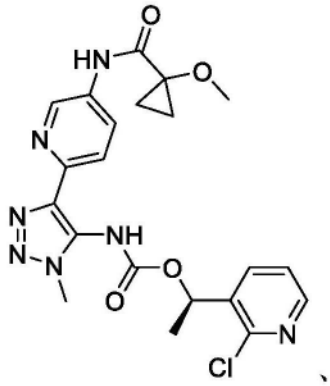
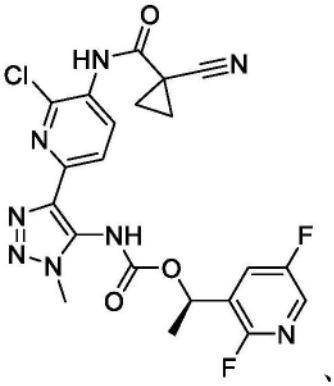
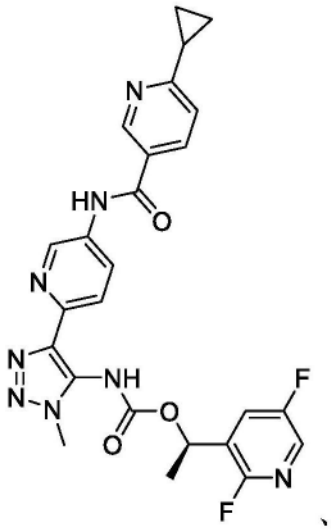
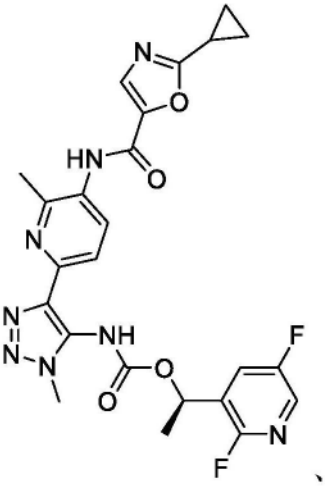
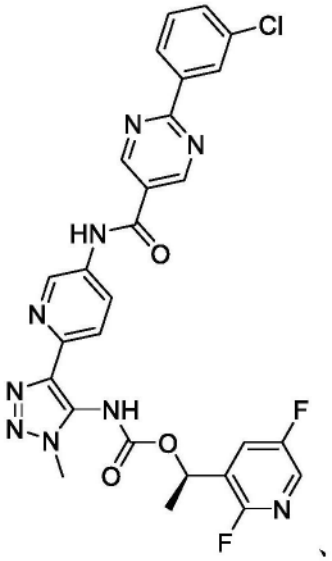
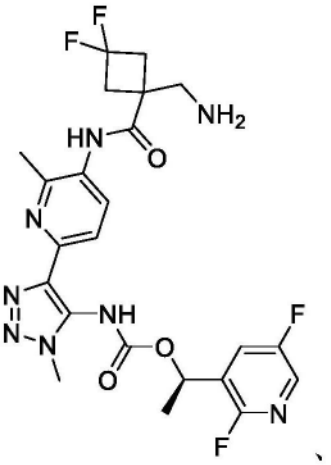
LPA受体拮抗剂及其用途

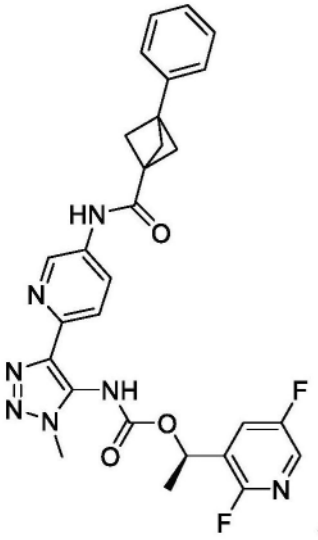
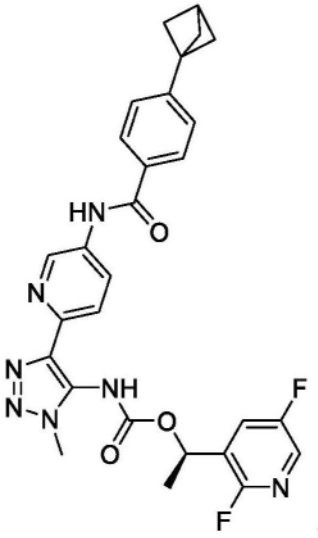
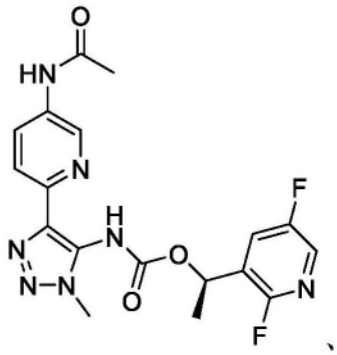
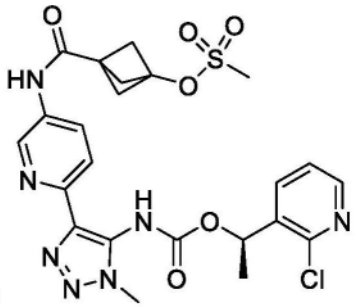
(57)摘要

本公开整体涉及结合溶血磷脂酸受体1(LPAR1)并充当LPAR1的拮抗剂的化合物。本公开还涉及这些化合物用于制备用于通过结合LPAR1来治疗疾病和/或病症(包括纤维化和肝病诸如非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、间质性肺疾病(ILD)或慢性肾病(CKD))的药物中的用途。

CN 118541360 A

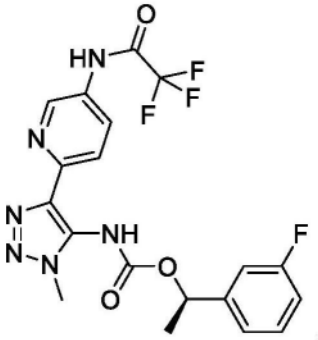
1.一种化合物,所述化合物选自由以下项组成的组:


、

、

、

、

、

、

、

、

、

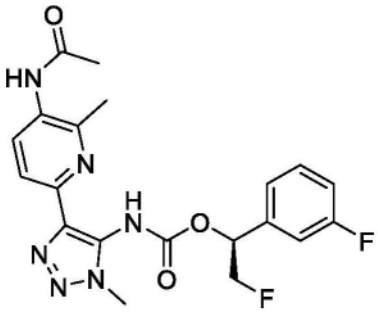

、

、

、

和 ，

或其药学上可接受的盐。

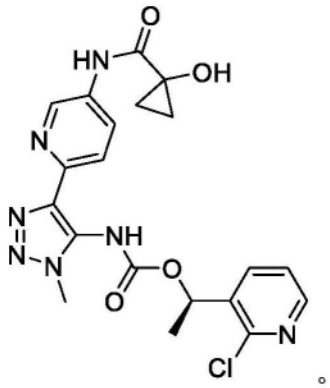
2.根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述化合物为


。

3.根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述化合物为

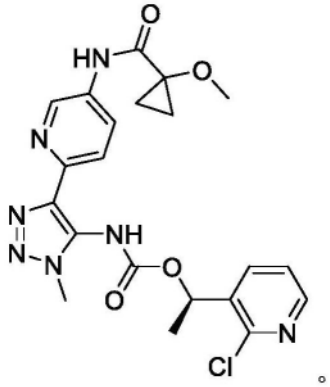

。

4.根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述化合物为



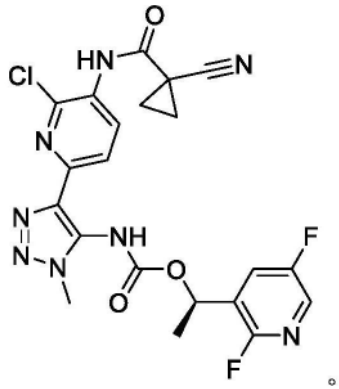
。

5.根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述化合物为



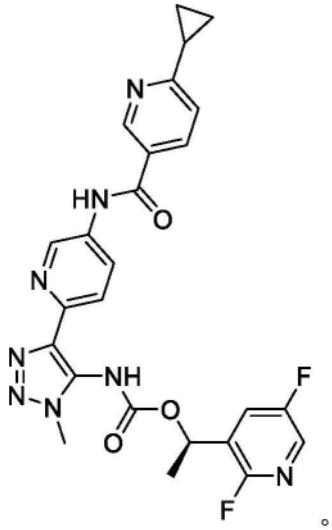
。

6.根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述化合物为



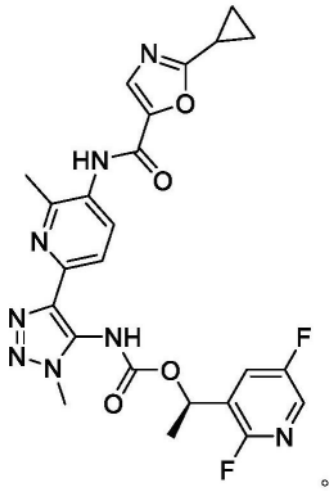
。

7.根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述化合物为



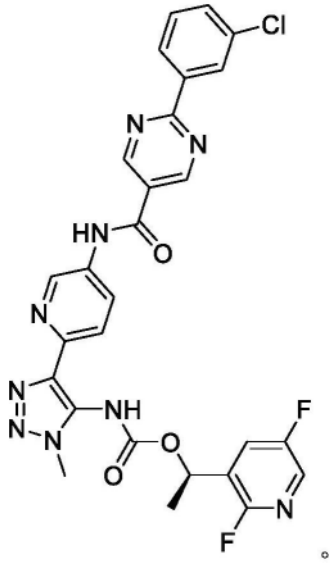
。

8.根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述化合物为



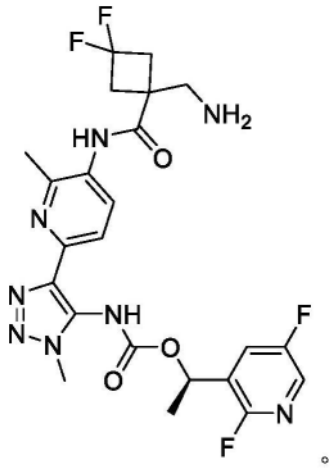
。

9.根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述化合物为



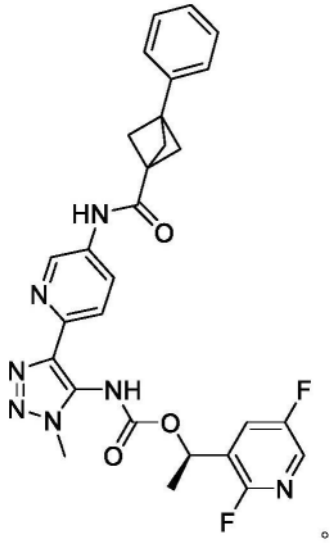
。

10.根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述化合物为



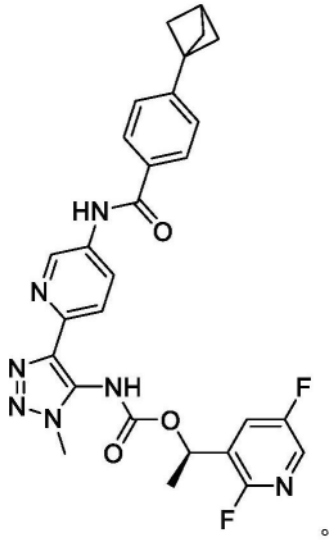
。

11.根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述化合物为



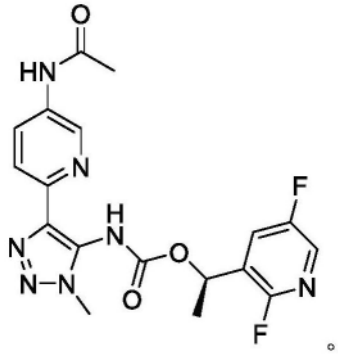
。

12.根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述化合物为

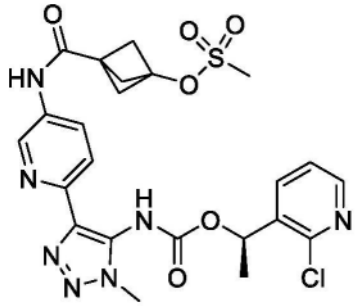


。

13.根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述化合物为



14.根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述化合物为



15.一种药物组合物,所述药物组合物包含治疗有效量的根据权利要求1至14中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的赋形剂。

16.根据权利要求15所述的药物组合物,所述药物组合物还包含附加治疗剂。

17.一种治疗LPAR1介导的疾病或病症、使所述LPAR1介导的疾病或病症稳定或者减轻所述LPAR1介导的疾病或病症的严重程度或进展的方法,所述方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的根据权利要求1至14中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,或根据权利要求15或16所述的药物组合物。

18.根据权利要求17所述的方法,其中所述LPAR1介导的疾病或病症选自由以下项组成的组:伤口愈合、癌症、疼痛、呼吸道疾病、过敏性疾病、神经系统疾病、心血管疾病和炎性疾病。

19.根据权利要求17所述的方法,其中所述LPAR1介导的疾病或病症为间质性肺疾病(ILD)。

20.根据权利要求19所述的方法,其中所述间质性肺疾病(ILD)为非特异性间质性肺炎(NSIP)、结节病、石棉肺、与职业暴露有关的ILD、进行性纤维化ILD、特发性间质性肺炎(IIP)、结缔组织疾病相关的间质性肺疾病(CTD-ILD)、类风湿性关节炎相关ILD、硬皮病相关ILD或外因性肺泡炎。

21.根据权利要求17所述的方法,其中所述LPAR1介导的疾病或病症为慢性肾病(CKD)。

22.根据权利要求21所述的方法,其中所述CKD为补体肾小球病、膜性肾小球病、多囊性肾病、IgA肾病、局灶性节段性肾小球硬化症(FSGS)或Alport综合征。

23.根据权利要求17或18所述的方法,其中所述LPAR1介导的疾病或病症包括纤维化。

24.根据权利要求23所述的方法,其中纤维化为肺纤维化、肾纤维化、肝纤维化、眼纤维化、心肌纤维化或全身性硬化症。

25.根据权利要求24所述的方法,其中肺纤维化为特发性肺纤维化(IPF)或进展性致纤

维化性间质性肺病(PF-ILD)。

26.根据权利要求24所述的方法,其中所述肺纤维化继发于全身性炎性疾病。

27.根据权利要求26所述的方法,其中所述全身性炎性疾病为类风湿性关节炎、硬皮病、狼疮、隐源性致纤维化肺泡炎、放射性纤维化、慢性阻塞性肺病(COPD)、硬皮病、慢性哮喘、硅肺病、石棉诱导的肺纤维化或胸膜纤维化、急性肺损伤或急性呼吸窘迫。

28.根据权利要求24所述的方法,其中所述肾纤维化与糖尿病性肾病相关。

29.根据权利要求17所述的方法,其中所述LPAR1介导的疾病或病症为肝病。

30.根据权利要求29所述的方法,其中所述肝病包括肝纤维化。

31.根据权利要求29或30所述的方法,其中所述肝病包括非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)。

32.根据权利要求29至31中任一项所述的方法,其中所述肝病包括脂肪变性。

33.根据权利要求29至32中任一项所述的方法,其中所述肝病包括非酒精性脂肪性肝炎(NASH)。

34.根据权利要求29至33中任一项所述的方法,其中所述肝病包括肝硬化。

35.根据权利要求34所述的方法,其中所述肝硬化为代偿期肝硬化。

36.根据权利要求34所述的方法,其中所述肝硬化为失代偿期肝硬化。

37.根据权利要求29至36中任一项所述的方法,其中所述肝病包括肝细胞癌(HCC)。

38.根据权利要求29至37中任一项所述的方法,其中所述肝病包括原发性胆汁性肝硬化(PBC)或原发性硬化性胆管炎(PSC)。

39.根据权利要求29至38中任一项所述的方法,其中所述肝病包括门脉高压。

40.根据权利要求17至39中任一项所述的方法,其中所述化合物或其药学上可接受的盐与附加治疗剂组合施用。

41.根据权利要求16所述的药物组合物或根据权利要求40所述的方法,其中所述附加治疗剂是一种、两种、三种或四种附加治疗剂。

42.根据权利要求16所述的药物组合物或根据权利要求40或41所述的方法,其中所述附加治疗剂包括乙酰辅酶A羧化酶(ACC)抑制剂、细胞凋亡信号调节激酶(ASK-1)抑制剂、法尼醇X受体(FXR)激动剂、鱼油、胰高血糖素样肽-1受体激动剂、过氧化物酶体增殖物活化受体α(PPARα)激动剂或TGFβ拮抗剂。

43.根据权利要求42所述的药物组合物或方法,其中所述ACC抑制剂为非索考司他。

44.根据权利要求42所述的药物组合物或方法,其中所述ASK1抑制剂为司隆色替。

45.根据权利要求42所述的药物组合物或方法,其中所述FXR激动剂为西洛非司。

46.根据权利要求42所述的药物组合物或方法,其中所述PPARα激动剂为贝特。

47.根据权利要求42所述的药物组合物或方法,其中所述鱼油为二十碳五烯酸乙酯。

48.根据权利要求42所述的药物组合物或方法,其中所述GLP-1受体激动剂为利拉鲁肽或司美格鲁肽。

49.根据权利要求42所述的药物组合物或方法,其中所述TGFβ拮抗剂为抗TGFβ1特异性抗体。

50.根据权利要求42所述的药物组合物或方法,其中所述TGFβ拮抗剂为TGFβ受体。

51.根据权利要求42所述的药物组合物或方法,其中所述附加治疗剂包括非索考司他

和西洛非司。

52.根据权利要求42所述的药物组合物或方法,其中所述附加治疗剂包括非索考司他和利拉鲁肽或司美格鲁肽。

53.根据权利要求43、51或52中任一项所述的药物组合物或方法,其中所述附加治疗剂包括贝特或二十碳五烯酸乙酯。

54.根据权利要求41所述的药物组合物或方法,其中所述附加治疗剂包括西洛非司和利拉鲁肽或司美格鲁肽。

55.根据权利要求16所述的药物组合物或根据权利要求40或41所述的方法,其中所述附加治疗剂包括VEGFR抑制剂、FGFR抑制剂、PDGFR抑制剂、自毒素抑制剂、GPR84激动剂、PASK抑制剂、CFTR激动剂、JAK1抑制剂、ADAMTS5抑制剂、TOL2/3抑制剂、CTGF抑制剂、可溶性PTX2、抗半乳糖凝集素-3抗体、整联蛋白α_V-β_6/α_V-β_1拮抗剂、JNK1抑制剂、盐皮质激素受体拮抗剂、Nrf2活化剂、糜酶抑制剂、PDE抑制剂、NOX1/4抑制剂、白三烯/血栓素受体拮抗剂、SLC22A12抑制剂、sGC抑制剂或黄嘌呤氧化酶抑制剂。

56.根据权利要求16所述的药物组合物或根据权利要求40或41所述的方法,其中所述附加治疗剂选自由以下项组成的组:尼达尼布、吡非尼酮、潘瑞鲁单抗、PRM-151、GB-0139、PLN-74809、CC-90001、非奈利酮、BAY1142524、PCS-499、西他那昔布、SER150、RDEA3170、普拉西呱、TMX-049、GLPG1690、GLPG1205、GLPG1972、GLPG4059、GLPG2737、GLPG3970和非戈替尼。

57.根据权利要求1至16中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐用于制造用于治疗LPAR1介导的疾病或病症的药物的用途。

LPA受体拮抗剂及其用途

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2021年12月8日提交的美国临时申请63/287,252号的优先权,该美国临时申请其全文并入本文以用于所有目。

技术领域

[0003] 本公开涉及结合溶血磷脂酸(LPA)受体(诸如LPAR1)并充当其拮抗剂的化合物。本公开还涉及化合物用于治疗和/或预防与一种或多种LPA受体相关的疾病和/或病症(例如LPAR1相关的疾病或病症)的用途。

背景技术

[0004] 溶血磷脂酸(单酰基-甘油-3-磷酸酯,LPA)是可例如通过酶自分泌运动因子由溶血磷脂酰胆碱(LPC)制得的一类生物活性磷脂。典型的LPA具有甘油、在sn-1位置处的酯键连接的脂肪酸以及在sn-3位置处的磷酸酯头部基团。已经鉴定出具有各种脂肪酸的LPA,包括棕榈酰LPA(16:0)、硬脂酰LPA(18:0)、油酰基LPA(18:1)、亚油酰基LPA(18:2)和花生四烯酰基LPA(20:4)。LPA通过视紫红质样G蛋白偶联受体(GPCR)家族施加广泛的细胞应答,诸如增殖、分化、存活、迁移、粘附、侵入和形态发生。已经对六种LPA受体进行了表征,并且发现它们的组织分布和下游信号传导通路不同。这六种LPA受体通常可互换地称为LPAR1-6(基因)或LPA1-6(蛋白质)。已经显示LPA受体介导的信号传导影响许多生物过程,诸如伤口愈合、免疫、致癌、血管新生和神经形成。

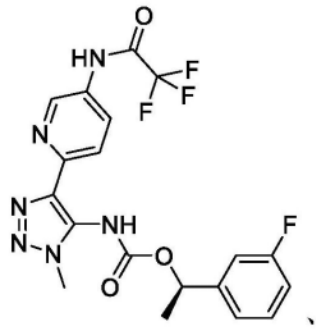
[0005] 涉及LPA受体缺陷型小鼠或某些工具化合物的体内研究已经表明LPA受体在多种疾病(包括癌症、纤维化、炎症、疼痛和心血管疾病)中作为可能的药物靶标的潜能。最近,已经在临床上结合纤维化疾病状态(诸如特发性肺纤维化(IPF)和全身性硬化症)研究了LPAR1拮抗剂。

[0006] 但仍然需要具有期望的选择性、效力、代谢稳定性或减少的有害作用的LPA拮抗剂。

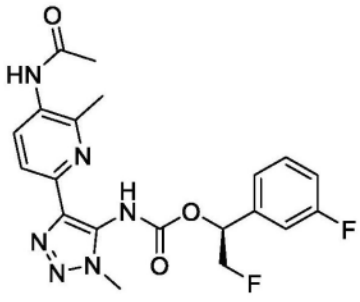
发明内容

[0007] 本公开提供了可用作溶血磷脂酸受体1(LPAR1)的抑制剂的化合物。本公开还涉及化合物用于通过所述化合物结合LPAR1来治疗和/或预防疾病和/或病症的用途。

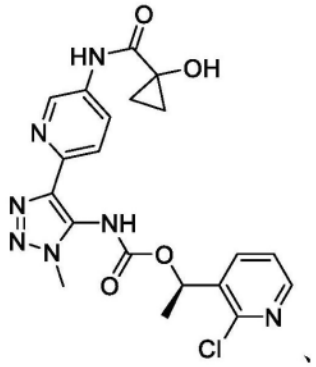
[0008] 本文提供选自以下的化合物:



化合物 *1*、

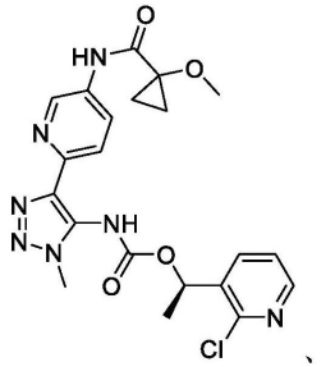


化合物 *2*、

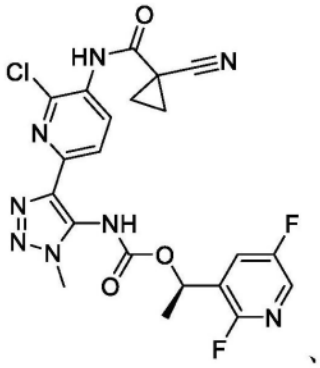


化合物 *3*、

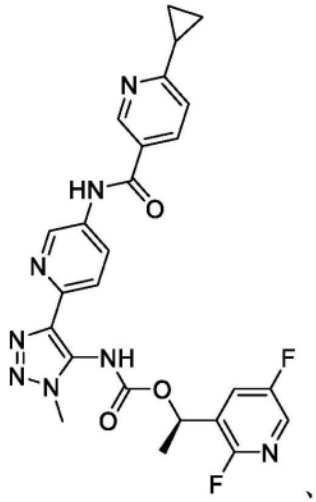
[0009]



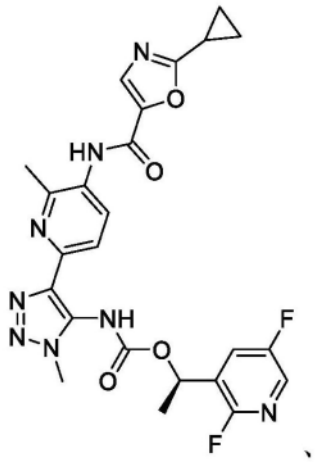
化合物 *4*、



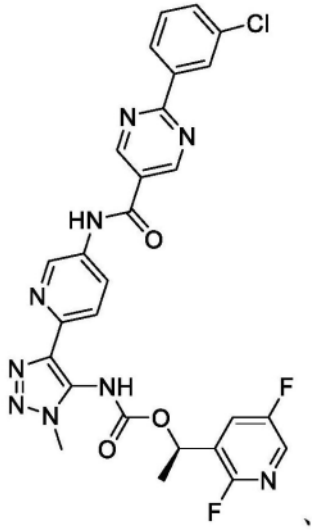
化合物 *5*、



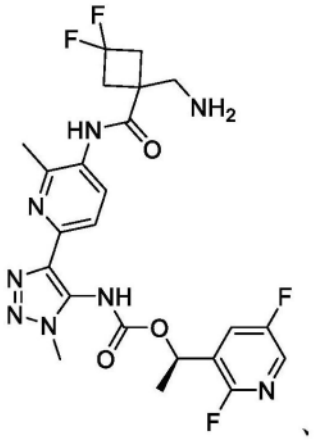
化合物 *6*、



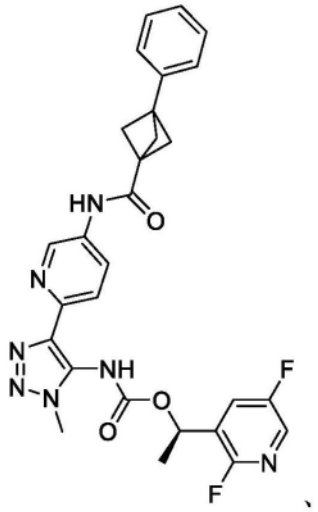
化合物 7、



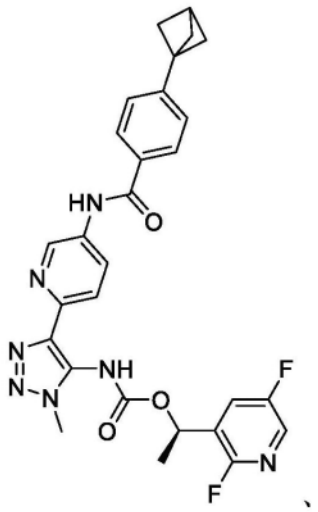
化合物 8、



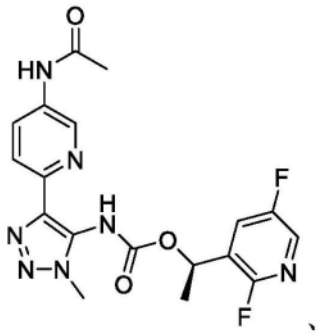
化合物 9、



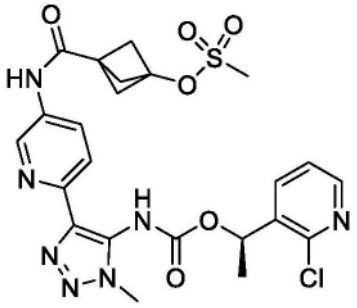
化合物 10、



化合物 11、



化合物 12、



和

化合物 13，

或其药学上可接受的盐。

[0010] 在一些实施方案中，本文提供了药物组合物，这些药物组合物包含本文提供的化合物或其药学上可接受的盐，以及药学上可接受的赋形剂或载体。在一些实施方案中，药物组合物包含治疗有效量的本文提供的化合物或其药学上可接受的盐，以及药学上可接受的赋形剂或载体。

[0011] 在一些实施方案中，本文提供的药物组合物还包含一种或多种(例如一种、两种、三种、四种、一种或两种、一种至三种或一种至四种)附加治疗剂或其药学上可接受的盐。在

一些实施方案中,药物组合物还包含治疗有效量的一种或多种(例如一种、两种、三种、四种、一种或两种、一种至三种或一种至四种)附加治疗剂或其药学上可接受的盐。

[0012] 在一些实施方案中,本公开提供了抑制有需要的受试者的LPAR1活性的方法,这些方法包括向受试者施用治疗有效量的本文提供的化合物(例如化合物1-化合物13的化合物)或其药学上可接受的盐,或本文提供的药物组合物。

[0013] 在一些实施方案中,本公开提供了治疗患有LPAR1介导的病症的患者的方法,这些方法包括向患者施用治疗有效量的本文提供的化合物(例如化合物1-化合物13的化合物)或其药学上可接受的盐,或本文提供的药物组合物。

具体实施方式

[0014] 本公开涉及LPA受体拮抗剂,诸如LPAR1的拮抗剂。本公开还涉及与LPAR1拮抗剂有关的组合物和方法,以及此类化合物用于治疗和/或预防LPAR1介导的疾病和病症的用途。本公开还涉及治疗和/或预防肝病的组合物和方法,包括LPAR1拮抗剂与一种或多种附加治疗剂组合。

[0015] 通常认为患有某些LPAR1介导的疾病(诸如癌症、纤维化、炎症、疼痛、心血管疾病或肝病,包括非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)和非酒精性脂肪性肝炎(NASH))的患者可受益于用LPAR1拮抗剂和任选的一种或多种附加治疗剂治疗。

[0016] 定义和一般参数

[0017] 进行以下描述时应理解,本公开被认为是所要求保护的主题的例证并且不旨在将所附权利要求限制于所说明的具体实施方案。本公开通篇使用的标题是为了方便而提供的,并且不应被解释为以任何方式限制权利要求。在任何标题下例示的实施方案可与在任何其他标题下例示的实施方案组合。

[0018] 除非另有定义,否则本文中使用的所有技术和科学术语具有与本领域的普通技术人员通常理解的相同的含义。必须注意的是,如本文和所附权利要求中所使用的,单数形式“一个”、“一种”和“该”包括复数指代物,除非上下文另有明确规定。因此,例如,提及“化合物”包括多种此类化合物,并且提及“测定”包括参考本领域技术人员已知的一种或多种测定和其等同物,等等。

[0019] 如本说明书中所用,以下术语和短语通常旨在具有如下所述的含义,除非使用它们的上下文另有指示。

[0020] “本文公开的化合物”或“本公开的化合物”或“本文提供的化合物”或“本文所述的化合物”是指化合物1-化合物13。

[0021] 本文提及的“约”值或参数包括(并描述)涉及该值或参数本身的实施方案。在某些实施方案中,术语“约”包括指示量±10%。在其他实施方案中,术语“约”包括指示量±5%。在某些其他实施方案中,术语“约”包括指示量±1%。而且,对于术语“约X”包括对“X”的描述。而且,除非上下文另有明确规定,否则单数形式“一个”和“该”包括复数指代。因此,例如,提及“化合物”包括多种此类化合物,并且提及“测定”包括参考本领域技术人员已知的一种或多种测定和其等同物。

[0022] 本文说明性地描述的公开内容可以在不存在本文未具体公开的任何一个或多个要素、一个或多个限制的情况下适当地实践。因此,例如术语“包含”、“包括”、“含有”等应广

泛地理解并且不受限制。另外,本文所采用的术语和表达已经用作描述的术语而非限制性的,并且不意图使用此类术语和表达来排除所示出和描述的特征的任何等同物或它们的部分,但应认识到,在所要求保护的本公开的范围内的各种修改是可能的。

[0023] 本公开的化合物可呈药学上可接受的盐的形式。术语“药学上可接受的盐”是指由药学上可接受的无毒碱或酸(包括无机碱或无机酸和有机碱或有机酸)制备的盐。本公开的化合物可呈药学上可接受的盐的形式。术语“药学上可接受的盐”是指由药学上可接受的无毒碱或酸(包括无机碱或无机酸和有机碱或有机酸)制备的盐。在本公开的化合物含有一个或多个酸性或碱性基团的情况下,本公开还包括其相应的药学上或毒理学上可接受的盐,特别是其药学上可利用的盐。因此,含有酸性基团的本公开的化合物可存在于这些基团上,并且可根据本公开用作例如碱金属盐、碱土金属盐或铵盐。此类盐的更精确的示例包括钠盐、钾盐、钙盐、镁盐或具有氨或有机胺(例如乙胺、乙醇胺、三乙醇胺)、氨基酸或本领域技术人员已知的其他碱的盐。含有一个或多个碱性基团(即可质子化的基团)的本公开的化合物可以其与无机酸或有机酸的加成盐的形式存在并且可根据本公开使用。合适的酸的示例包括氯化氢、溴化氢、磷酸、硫酸、硝酸、甲磺酸、对甲苯磺酸、萘二磺酸、草酸、乙酸、酒石酸、乳酸、水杨酸、苯甲酸、甲酸、丙酸、特戊酸、二乙基乙酸、丙二酸、琥珀酸、庚二酸、富马酸、马来酸、苹果酸、氨基磺酸、苯基丙酸、葡糖酸、抗坏血酸、异烟酸、柠檬酸、己二酸和本领域技术人员已知的其他酸。

[0024] 如果本公开的化合物在分子中同时含有酸性基团和碱性基团,则除了所提及的盐形式之外,本公开还包括内盐或甜菜碱(两性离子)。相应的盐可通过本领域技术人员已知的常规方法获得,例如,通过使这些与有机或无机酸或碱在溶剂或分散剂中接触,或通过与其他盐的阴离子交换或阳离子交换来获得。

[0025] 本公开还包括本公开的化合物的所有盐,其由于低生理相容性而不直接适用于药物,但其可例如用作化学反应的中间体或用于制备药学上可接受的盐。可用于与下面的化合物反应以形成药学上可接受的盐(分别为酸加成盐或碱加成盐)的酸和碱是本领域技术人员已知的。类似地,由下面的化合物制备药学上可接受的盐的方法(在公开后)是本领域技术人员已知的,并且在例如Berge等人,Journal of Pharmaceutical Science,1977年1月,第66卷第1期和其他来源中公开。

[0026] 此外,本文公开的化合物可以经受互变异构。在化合物或其前药的互变异构(例如酮-烯醇互变异构)可能发生的情况下,个别形式(例如酮和烯醇形式)各自以及其任何比率的混合物在本公开的范围内。这同样适用于立体异构体,例如对映体、顺式/反式异构体、非对映体、构象异构体等。

[0027] 术语“保护基”是指掩蔽或改变官能团的特性或整个化合物的特性的化合物部分。化学保护基团和用于保护/脱保护的策略是本领域熟知的。参见例如“Protective Groups in Organic Chemistry”,Theodora W.Greene,John Wiley&Sons,Inc.,New York,1991年。保护基团通常用于掩蔽某些官能团的反应性,以有助于所需化学反应的效率,例如以有序和计划的方式形成和断裂化学键。术语“脱保护”是指去除保护基。

[0028] 技术人员将理解,当替代性取代基的列表包括由于其化合价要求或其他原因而不能用于取代特定基团的成员时,该列表旨在用技术人员的知识解读为仅包括适合于取代特定基团的列表的那些成员。

[0029] 此外,本公开的化合物可以溶剂化物的形式存在,诸如包括作为溶剂化物水的那些,或药学上可接受的溶剂化物,诸如醇,特别是乙醇。“溶剂化物”通过溶剂和化合物的相互作用形成。

[0030] 在某些实施方案中,提供了本文所述化合物或其药学上可接受的盐或其混合物的光学异构体、外消旋物或它们的其他混合物。如果需要,可通过本领域熟知的方法,例如通过液相色谱法分离异构体。在这些情况下,单一对映体或非对映体,即光学活性形式可通过不对称合成或通过拆分获得。例如,可通过常规方法实现拆分,诸如在拆分剂的存在下的结晶,或使用例如手性高压液相色谱(HPLC)柱的色谱。

[0031] “立体异构体”是指由通过相同键键合的相同原子组成但具有不可互换的不同三维结构的化合物。本发明涵盖各种立体异构体和它们的混合物,并且包括“对映体”,其是指分子彼此为不能重叠的镜像的两个立体异构体。“非对映体”是具有至少两个不对称原子但彼此不是镜像的立体异构体。

[0032] 在一些实施方案中,本文公开的化合物和它们的药学上可接受的盐可包括不对称中心,并且因此可产生对映体、非对映体和可根据绝对立体化学定义为(R)-或(S)-或对于氨基酸定义为(D)-或(L)-的其他立体异构形式。一些实施方案包括所有此类可能的异构体以及它们的外消旋和光学纯形式。光学活性(+)和(-)、(R)-和(S)-或(D)-和(L)-异构体可以使用手性合成子或手性试剂制备,或使用常规技术拆分,例如色谱法和分级结晶。用于制备/分离单独的对映体的常规技术包括从合适的光学纯前体手性合成或使用例如手性高压液相色谱法(HPLC)拆分外消旋物(或盐或衍生物的外消旋物)。当本文所述的化合物含有烯属双键或其他几何不对称中心时,并且除非另有说明,否则旨在化合物包括E几何异构体和Z几何异构体两者。

[0033] 包括本文所述的化合物或它们的药学上可接受的盐、异构体或混合物的本文提供的组合物可包括外消旋混合物或含有对映体过量的一种对映异构体或单一非对映体或非对映体混合物的混合物。这些化合物的所有此类异构形式明确地包括在本文中,就好像每个和每一种异构形式都被具体地和单独地列出一样。

[0034] 本文给出的任何结构也旨在表示化合物的未标记形式以及同位素标记形式。同位素标记的化合物具有由本文给出的式描绘的结构,除了一个或多个原子被具有选定原子质量或质量数的原子替代。可掺入本公开的化合物中的同位素的示例包括氢、碳、氮、氧、磷、氟和氯的同位素,诸如但不限于^{2}H(氘、D)、^{3}H(氚)、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{18}F、^{31}P、^{32}P、^{35}S、^{36}Cl和^{125}I。本公开的各种同位素标记的化合物,例如其中放射性同位素诸如^{3}H、^{13}C和^{14}C并入。此类同位素标记的化合物可用于代谢研究、反应动力学研究、检测或成像技术,诸如正电子发射断层扫描术(PET)或单光子发射电子计算机断层扫描术(SPECT),包括药物或底物的组织分布测定法,或者可用于患者的放射治疗。本公开的同位素标记的化合物和其前药通常可通过用容易获得的同位素标记的试剂取代非同位素标记的试剂来进行方案或下文所述的实施例和制剂中公开的程序来制备。

[0035] 本公开还包括本文公开的化合物的“氘化类似物”,其中连接到碳原子的1至n个氢被氘替代,其中n为分子中的氢数。此类化合物可表现出增加的对代谢的抗性,并且因此可用于在施用于哺乳动物(例如人)时延长式(I)的任何化合物的半衰期。参见例如,Foster,“Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism”,Trends

Pharmacol.Sci.5(12):524-527(1984)。此类化合物通过本领域熟知的方法合成,例如通过采用一个或多个氢已被氘替代的起始物质。

[0036] 本公开的氘标记或取代的治疗化合物可具有有益的DMPK(药物代谢和药代动力学)特性,其涉及分布、代谢和排泄(ADME)。用较重的同位素(诸如氘)取代可提供由更大的代谢稳定性而产生的某些治疗优势,例如体内半衰期增长、剂量要求降低和/或治疗指数改善。^{18}F标记的化合物可用于PET或SPECT研究。

[0037] 此类较重同位素(特别是氘)的浓度可由同位素富集因子定义。在本公开的化合物中,未特别指定为特定同位素的任何原子意味着表示该原子的任何稳定同位素。除非另有说明,否则当位置被特别指定为"H"或"氢"时,则该位置被理解为具有其天然丰度同位素组成的氢。因此,在本公开的化合物中,特别指定为氘(D)的任何原子意味着表示氘。

[0038] 此外,本公开提供了药物组合物,该药物组合物包含作为活性成分的本公开的化合物,或其前药化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,以及药学上可接受的载体。

[0039] "药物组合物"意指一种或多种活性成分,和一种或多种构成载体的惰性成分,以及由任何两种或更多种成分的组合、络合或聚集或由一种或多种成分的解离,或由一种或多种成分的其他类型的反应或相互作用直接或间接得到的任何产物。因此,本公开的药物组合物可涵盖通过将至少一种本公开的化合物和药学上可接受的载体混合而制成的任何组合物。

[0040] 如本文所用,"药学上可接受的载体"包括对所公开的化合物或其用途无害的赋形剂或试剂,诸如溶剂、稀释剂、分散介质、涂料、抗菌和抗真菌剂、等渗和吸收延迟剂等。使用此类载体和试剂制备药物活性物质的组合物是本领域熟知的(参见例如,"Remington's Pharmaceutical Sciences",Mace Publishing Co.,Philadelphia,PA,第17版(1985年);以及Modern Pharmaceutics,Marcel Dekker,Inc.第3版(G.S.Banker和C.T.Rhodes编辑)。

[0041] "IC_{50}"或"EC_{50}"是指实现最大期望效果的50%所需的抑制浓度。在许多情况下,本文中最大期望效果是对LPA诱导的LPAR1活化的抑制。该术语使用评估LPA诱导的LPAR1活性的浓度依赖性抑制的体外测定(诸如钙动员测定)获得。

[0042] "治疗"是用于获得包括临床结果的有益或期望结果的方法。有益或期望的临床结果包括以下中的一者或多者:a)抑制疾病或病症(例如,减少由疾病或病症引起的一种或多种症状,和/或减弱疾病或病症的程度);b)减缓或阻止与疾病或病症相关联的一种或多种临床症状的发展(例如,稳定疾病或病症,预防或延迟疾病或病症的恶化或进展,和/或预防或延迟扩散(例如,疾病或病症的转移);和/或c)缓解疾病,即导致临床症状的消退(例如,改善疾病状态、提供疾病或病症的部分或总体缓解、增强另一种药物的效果、延迟疾病的进展、增加生活质量和/或延长生存期)。在一些实施方案中,术语"治疗"意指出于以下目的施用化合物1-化合物13的化合物或药学上可接受的盐:(i)延迟疾病的发作,即,使疾病的临床症状不会发展或延迟其发展;(ii)抑制疾病,即阻止临床症状的发展;和/或(iii)缓解疾病,即导致临床症状或其严重程度的消退。

[0043] "预防"意指任何导致疾病或病症的临床症状不发展的疾病或病症的任何治疗。在一些实施方案中,化合物可施用于处于风险或患有疾病或病症家族史的受试者(包括人类)。

[0044] "受试者"是指动物,诸如哺乳动物(包括人类),其已经或将是治疗、观察或实验的

对象。本文所述的方法可用于人类疗法和/或兽医应用。在一些实施方案中,受试者是哺乳动物。在一些实施方案中,受试者是人。

[0045] 本文所述的化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体、立体异构体、立体异构体的混合物、前药或氘化类似物的术语“治疗有效量”或“有效量”是指足以在施用于受试者时实现治疗的量,以提供治疗益处,诸如改善症状或减缓疾病进展。例如,治疗有效量可以是足以减轻响应于LPAR1拮抗剂的疾病或病症的症状的量。治疗有效量可根据受试者、所治疗的疾病或病症、受试者的体重和年龄、疾病或病症的严重程度以及给药方式而变化,这可由本领域技术人员容易地确定。

[0046] 缩写和缩略语列表

	缩写	含义
[0047]		
[0048]	ACN或MeCN	乙腈
[0049]	aq.	水溶液
[0050]	Bn	苄基
[0051]	COPD	慢性阻塞性肺病
[0052]	DCM	二氯甲烷
[0053]	DIEA	N,N-二异丙基乙胺
[0054]	DMF	N,N-二甲基甲酰胺
[0055]	DMSO	二甲基亚砜
[0056]	DPPA	叠氮磷酸二苯酯
[0057]	EA	乙酸乙酯
[0058]	EDTA	乙二胺四乙酸
[0059]	ESI	电喷雾离子化
[0060]	Et	乙基
[0061]	Et_2O	乙醚
[0062]	EtOAc	乙酸乙酯
[0063]	h或hr	小时
[0064]	HBSS	Hank平衡盐溶液
[0065]	HCC	肝细胞癌
[0066]	HPLC	高效液相色谱法
[0067]	LCMS或LC/MS	液相色谱法质谱
[0068]	LPA	溶血磷脂酸
[0069]	LPC	溶血磷脂酰胆碱
[0070]	Me	甲基
[0071]	MeOH	甲醇
[0072]	MS	质谱
[0073]	m/z	质荷比
[0074]	NADPH	二氢烟酰胺-腺嘌呤二核苷酸磷酸酯
[0075]	NAFLD	非酒精性脂肪性肝病
[0076]	NASH	非酒精性脂肪性肝炎

[0077] NMR 核磁共振光谱

[0078] PBC 原发性胆汁性肝硬化

[0079] PE 石油醚

[0080] PSC 原发性硬化性胆管炎

[0081] rpm 每分钟转数

[0082] RT或rt 室温

[0083] sat. 饱和

[0084] TEMPO 2,2,6,6-四甲基哌啶1-氧基

[0085] TFA 三氟乙酸

[0086] THF 四氢呋喃

[0087] T3P 丙烷膦酸酐

[0088] 如本文所用,“LPAR1拮抗剂”是指能够结合和抑制LPAR1的任何试剂。LPAR1也称为LPA_1,是结合脂质信号传导分子溶血磷脂酸(LPA)的GPCR。LPAR1的示例性参考序列包括NCBI参考序列NP_001392(人蛋白)、NP_001277415(小鼠蛋白)、NM_001401(人mRNA)和NM_001290486(小鼠mRNA)。LPAR1拮抗剂可充当完全或部分LPAR1激动剂的竞争性抑制剂,或充当反向激动剂。LPAR拮抗剂的活性可通过本领域已知的方法(诸如以下中所描述和引用的那些)来测量:Castelino等人,2010年,Arthritis Rheum.,2011年5月;第63卷第5期:第1405-1415页或Swaney等人,J Pharmacol Exp Ther.,2011年3月,336(3):693-700。

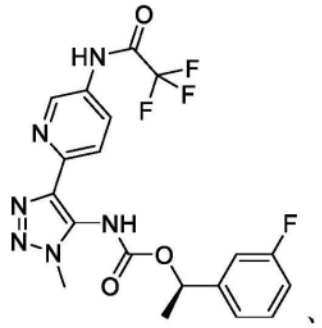
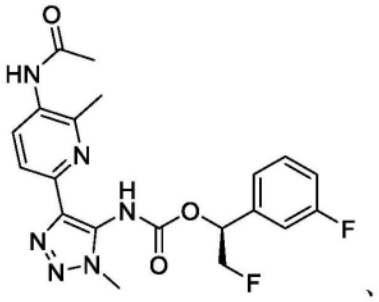
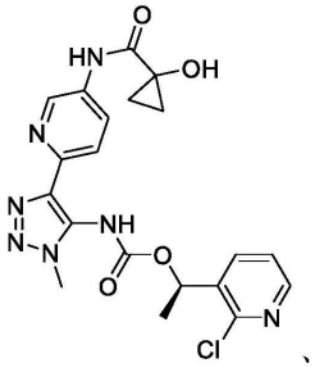
[0089] 如本文所用,“ACC抑制剂”是指能够结合和抑制乙酰辅酶A羧化酶(ACC)的任何试剂。ACC抑制剂可充当ACC的抑制剂或部分抑制剂。试剂可以是化学化合物或生物分子(例如蛋白质或抗体)。ACC抑制剂的活性可通过本领域已知的方法(诸如美国专利号8,969,557和/或美国专利号10,208,063中所描述和引用的那些,这两篇专利均全文以引用方式并入本文)来测量。

[0090] 如本文所提及,“ASK1抑制剂”可以是能够使细胞凋亡信号调节激酶1(ASK1)蛋白失活的任何试剂。试剂可以是化学化合物或生物分子(例如蛋白质或抗体)。ASK1蛋白活性可通过几种不同方法来测量。例如,ASK1蛋白的活性可基于ASK1蛋白磷酸化底物蛋白的能力来确定。鉴定ASK1抑制剂的方法是已知的(参见例如,U.S.2007/0276050)。示例性ASK1底物蛋白包括MAPKK3、MAPKK4、MAPKK6、MAPKK7或其片段。ASK1蛋白活性还可通过ASK1蛋白的磷酸化水平(例如,ASK1蛋白中对应于人全长ASK1蛋白的苏氨酸838(T838)或小鼠全长ASK1蛋白的苏氨酸845(T845)的苏氨酸残基的磷酸化水平)来测量。例如,在ASK1蛋白包含全长人ASK1蛋白序列的情况下,ASK1抑制剂可减弱全长人ASK1蛋白序列中T838的磷酸化。针对人ASK1 T838或小鼠ASK1 T845的位点特异性抗体可用于检测磷酸化水平。

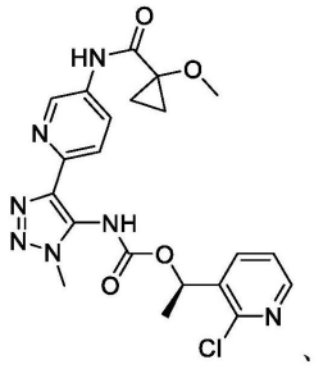
[0091] 如本文所用,“FXR激动剂”是指能够结合和活化法尼醇X受体(FXR)的任何试剂,该受体可称为胆汁酸受体(BAR)或NR1H4(核受体亚家族1、H组、成员4)受体。FXR激动剂可充当FXR的激动剂或部分激动剂。试剂可以是化学化合物或生物分子(例如蛋白质或抗体)。FXR激动剂的活性可通过几种不同方法测量,例如,在体外测定中使用如Pellicciari等人,Journal of Medicinal Chemistry,2002年,第15卷第45期:第3569-3572页中描述的荧光共振能量转移(FRET)无细胞测定。

[0092] 化合物

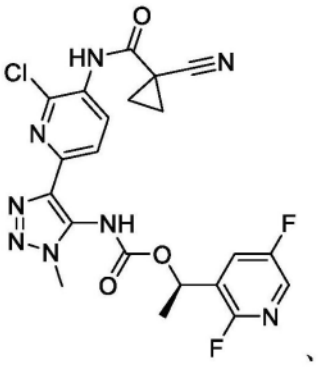
[0093] 本文提供选自以下的化合物：

[0094] 、、、

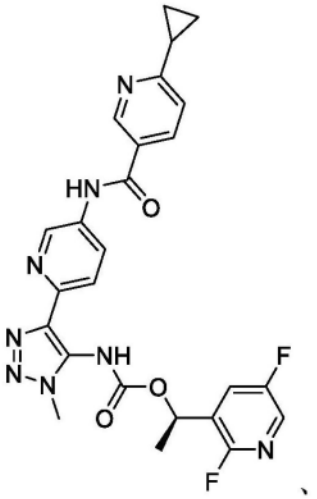
化合物 *1* 化合物 *2* 化合物 *3*



化合物 *4*

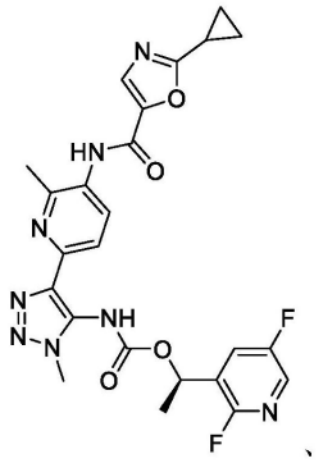


化合物 *5*

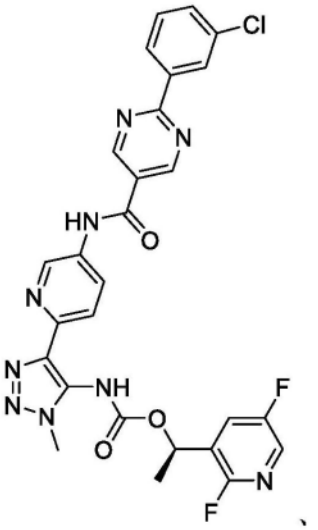


化合物 *6*

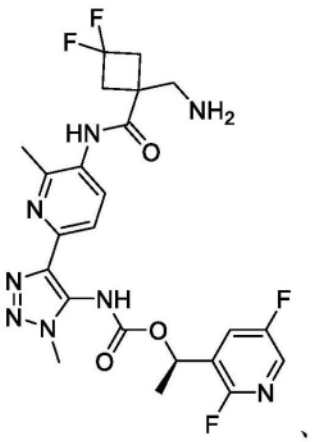
[0095]



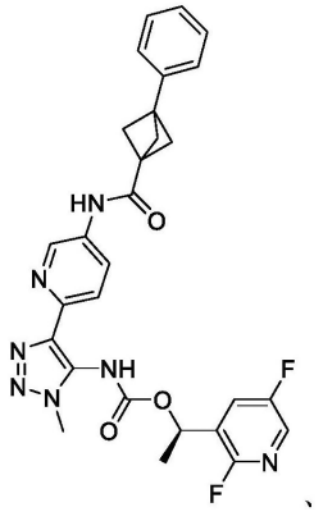
化合物 *7*



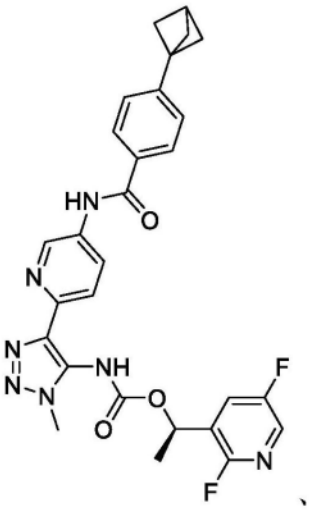
化合物 *8*



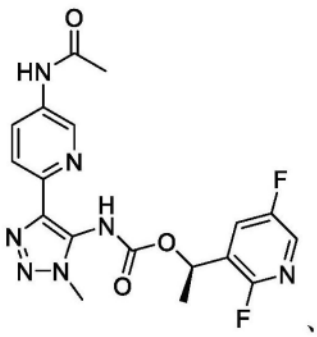
化合物 *9*



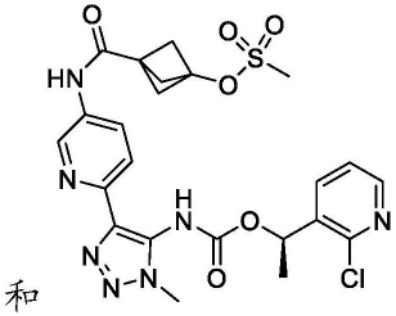
化合物 *10*



化合物 *11*



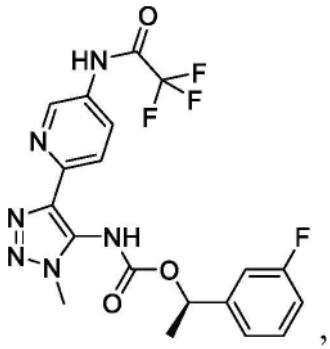
化合物 *12*

[0096]  或其药学上可接受的盐。

和

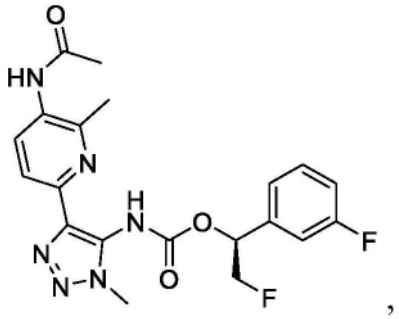
化合物 13

[0097] 在一些实施方案中,该化合物是具有以下结构的化合物1:

[0098] 

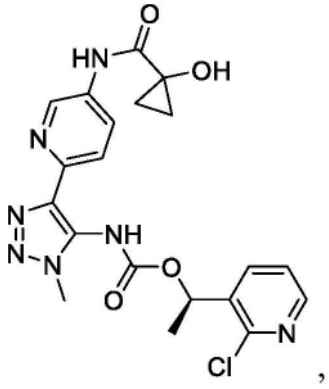
[0099] 或其药学上可接受的盐。

[0100] 在一些实施方案中,该化合物是具有以下结构的化合物2:

[0101] 

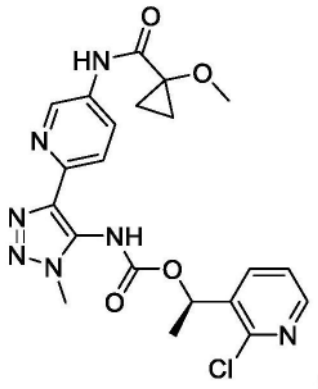
[0102] 或其药学上可接受的盐。

[0103] 在一些实施方案中,该化合物是具有以下结构的化合物3:

[0104] 

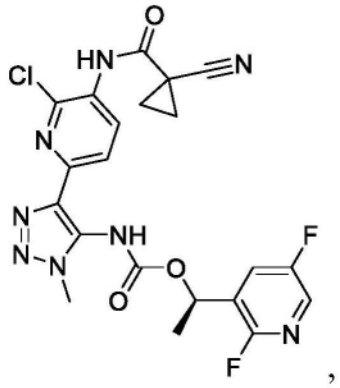
[0105] 或其药学上可接受的盐。

[0106] 在一些实施方案中,该化合物是具有以下结构的化合物4:

[0107] 

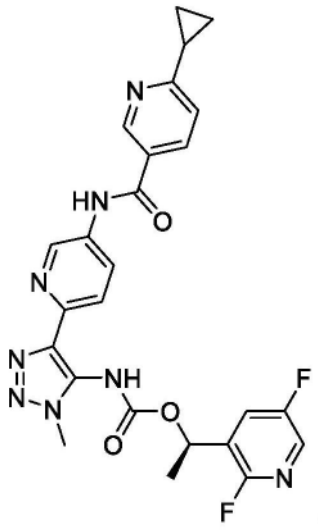
[0108] 或其药学上可接受的盐。

[0109] 在一些实施方案中,该化合物是具有以下结构的化合物5:

[0110] 

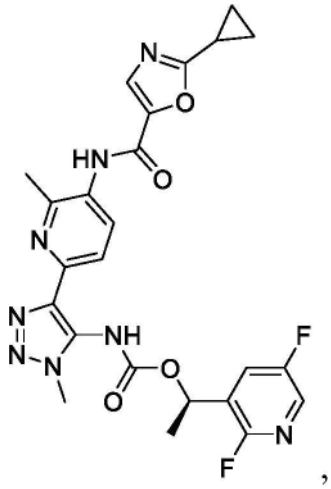
[0111] 或其药学上可接受的盐。

[0112] 在一些实施方案中,该化合物是具有以下结构的化合物6:

[0113] 

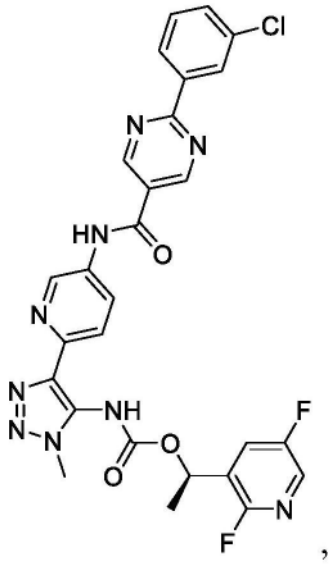
[0114] 或其药学上可接受的盐。

[0115] 在一些实施方案中,该化合物是具有以下结构的化合物7:

[0116] ,

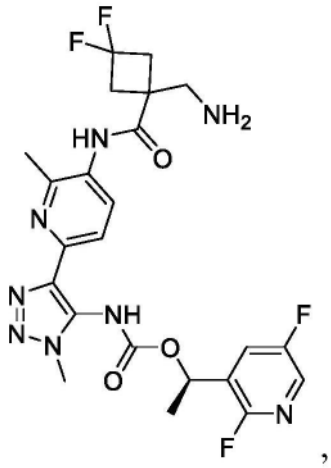
[0117] 或其药学上可接受的盐。

[0118] 在一些实施方案中,该化合物是具有以下结构的化合物8:

[0119] ,

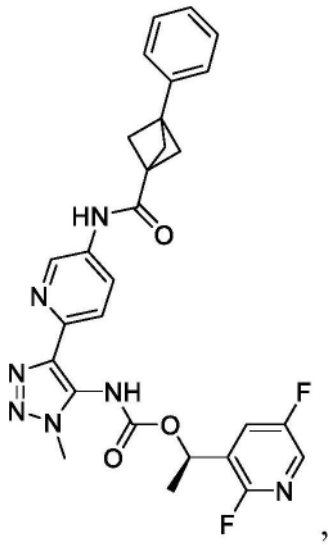
[0120] 或其药学上可接受的盐。

[0121] 在一些实施方案中,该化合物是具有以下结构的化合物9:

[0122] ,

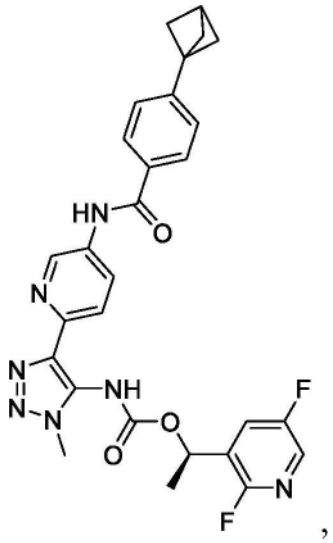
[0123] 或其药学上可接受的盐。

[0124] 在一些实施方案中,该化合物是具有以下结构的化合物10:

[0125] 

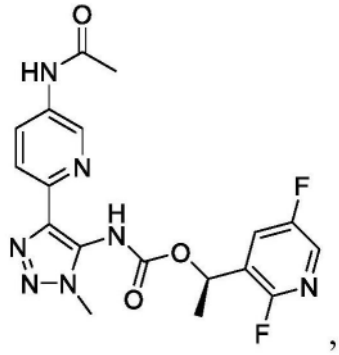
[0126] 或其药学上可接受的盐。

[0127] 在一些实施方案中,该化合物是具有以下结构的化合物11:

[0128] 

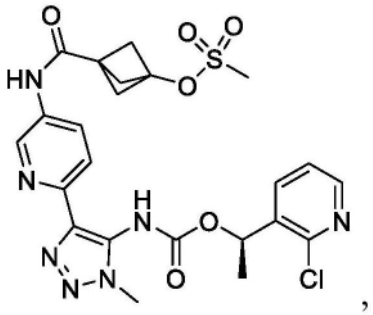
[0129] 或其药学上可接受的盐。

[0130] 在一些实施方案中,该化合物是具有以下结构的化合物12:

[0131] 

[0132] 或其药学上可接受的盐。

[0133] 在一些实施方案中,该化合物是具有以下结构的化合物13:

[0134] 

[0135] 或其药学上可接受的盐。

[0136] 药物组合物和施用模式

[0137] 此外,本公开提供了药物组合物,该药物组合物包含作为活性成分的本公开的至少一种化合物,或其前药化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,以及药学上可接受的载体。

[0138] 本公开的药物组合物可另外包含作为活性成分的一种或多种其他化合物,如前药化合物或其他酶抑制剂。

[0139] 组合物适用于口服、直肠、局部、肠胃外(包括皮下、肌肉内和静脉内)、眼(眼科)、肺(鼻或颊吸入)或鼻施用,尽管在任何给定情况下最合适的途径将取决于所治疗病症的性质和严重程度以及活性成分的性质。它们可方便地以单位剂型存在并且通过药物领域熟知的方法中的任一种方法来制备。

[0140] 在实际使用中,本公开的化合物可作为活性成分与药物载体根据常规药物配混技术紧密掺合组合。根据施用所需的制剂形式,例如口服或肠胃外(包括静脉内),载体可采取多种形式。在制备口服剂型用组合物时,可采用任何常用药物介质,在口服液体制剂(例如悬浮液、酏剂和溶液)的情况下,例如水、二醇、油、醇、调味剂、防腐剂、着色剂等;或者在口服固体制剂(例如粉末、硬胶囊和软胶囊和片剂)的情况下,载体,诸如淀粉、糖、微晶纤维素、稀释剂、成粒剂、润滑剂、粘结剂、崩解剂等,其中固体口服制剂优于液体制剂。

[0141] 由于它们易于施用,片剂和胶囊代表最有利的口服剂量单位形式,在这种情况下采用固体药物载体。如果需要,可通过标准水性或非水性技术来涂覆片剂。此类组合物和制剂应含有至少0.1%的活性化合物。当然,活性化合物在这些组合物中的百分比可以变化,并且可以方便地在单位重量的约2%至约60%之间。活性化合物在此类治疗上有用的组合物中的量使得将获得有效剂量。活性化合物还可作为例如液滴或喷雾鼻内施用。

[0142] 片剂、丸剂、胶囊等还可含有粘结剂,诸如黄蓍胶、阿拉伯胶、玉米淀粉或明胶;赋形剂,诸如磷酸二钙;崩解剂,诸如玉米淀粉、马铃薯淀粉、藻酸;润滑剂,诸如硬脂酸镁;和甜味剂,诸如蔗糖、乳糖或糖精。当剂量单位形式是胶囊时,除了上述类型的材料之外,其还可含有液体载体,诸如脂肪油。

[0143] 各种其他材料可作为包衣存在或改变剂量单位的物理形式。例如,片剂可涂覆有虫胶、糖或两者。除了活性成分之外,糖浆或酏剂还可含有作为甜味剂的蔗糖、作为防腐剂的对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯、染料和调味剂(诸如樱桃或橙子调味剂)。

[0144] 在一些实施方案中,本公开的化合物还可用作具有各种抗衡阳离子的盐以产生口服可用的制剂。

[0145] 本公开的化合物还可以肠胃外施用。这些活性化合物的溶液或悬浮液可在与表面

活性剂(诸如羟基丙基纤维素)适当混合的水中制备。还可在甘油、液体聚乙二醇及其在油中的混合物中制备分散体。在一般的储存和使用条件下,这些制剂含有防腐剂以防止微生物的生长。

[0146] 适用于可注射用途的药物形式包括无菌水溶液或分散体和用于临时制备无菌可注射溶液或分散体的无菌粉末。在所有情况下,该形式必须是无菌的,并且必须是达到容易注射的程度的流体。它必须在制造和储存条件下稳定,并且必须防止微生物诸如细菌和真菌的污染作用。载体可以是含有例如水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇和液体聚乙二醇)、它们的合适的混合物和植物油的溶剂或分散介质。

[0147] 任何合适的施用途径可用于向哺乳动物,尤其是人提供有效剂量的本公开的化合物的。例如,可采用口服、直肠、局部、肠胃外、眼、肺、鼻等。剂型包括片剂、锭剂、分散体、悬浮液、溶液、胶囊、霜剂、膏剂、气雾剂等。在一些实施方案中,口服施用本公开的化合物。

[0148] 试剂盒

[0149] 本文还提供了包括本公开的化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体、立体异构体、立体异构体的混合物、前药或氘化类似物以及合适的包装的试剂盒。在一个实施方案中,试剂盒进一步包括使用说明书。在一个方面,试剂盒包括本公开的化合物,或其药学上可接受的盐、互变异构体、立体异构体、立体异构体的混合物、前药或氘化类似物,以及用于在治疗适应症(包括本文所述的疾病或病症)中使用化合物的标签和/或说明书。

[0150] 本文还提供了在合适的容器中的包括本文所述的化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体、立体异构体、立体异构体的混合物、前药或氘化类似物的制品。容器可以是小瓶、广口瓶、安瓿、预加载注射器和静脉内袋。

[0151] 治疗方法和用途

[0152] 本公开还涉及本文公开的化合物用于通过所述化合物结合LPAR1来治疗和/或预防疾病和/或病症的用途。本公开还涉及所述化合物用于制备用于通过所述化合物结合LPAR1来治疗和/或预防疾病和/或病症的药物的用途。

[0153] 本文所提及的药物可通过常规方法制备,包括根据本公开的化合物和药学上可接受的载体的组合。

[0154] 在一些实施方案中,本文提供了一种治疗和/或预防有需要的患者的LPAR1介导的疾病或病症的方法,该方法包括向患者施用治疗有效量的化合物1-化合物13的化合物或其药学上可接受的盐,或包含化合物1-化合物13的化合物或其药学上可接受的盐的组合物。

[0155] 在一些实施方案中,LPAR1介导的疾病或病症包括其中存在和/或观察到LPA绝对或相对过量的那些疾病或病症。

[0156] 在一些实施方案中,LPAR1介导的疾病或病症包括纤维化、伤口愈合、癌症、疼痛、呼吸道疾病、过敏性疾病、神经系统疾病、心血管疾病或炎性疾病。

[0157] 在一些实施方案中,LPAR1介导的疾病或病症为间质性肺疾病(ILD)。在一些实施方案中,间质性肺疾病(ILD)为非特异性间质性肺炎(NSIP)、结节病、石棉肺、与职业暴露有关的ILD、进行性纤维化ILD、特发性间质性肺炎(IIP)、结缔组织疾病相关的间质性肺疾病(CTD-ILD)、类风湿性关节炎相关ILD、硬皮病相关ILD或外因性肺泡炎。

[0158] 在一些实施方案中,LPAR1介导的疾病或病症为慢性肾病(CKD)。在一些实施方案中,慢性肾病为补体肾小球病、膜性肾小球病、多囊性肾病、IgA肾病、局灶性节段性肾小球

硬化症(FSGS)或Alport综合征。

[0159] 在一些实施方案中,LPAR1介导的疾病或病症包括纤维化。在一些实施方案中,纤维化包括肺纤维化、肾纤维化、肝纤维化、眼纤维化或心肌纤维化。

[0160] 在一些实施方案中,LPAR1介导的疾病或病症包括肺纤维化。在一些实施方案中,肺纤维化包括特发性肺纤维化(IPF)。在一些实施方案中,肺纤维化包括进展性致纤维化性间质性肺病(PF-ILD)。在一些实施方案中,肺纤维化包括继发于全身性炎性疾病的肺纤维化,诸如类风湿性关节炎、硬皮病、狼疮、隐源性致纤维化肺泡炎、放射性纤维化、慢性阻塞性肺病(COPD)、硬皮病、慢性哮喘、硅肺病、石棉诱导的肺纤维化或胸膜纤维化、急性肺损伤和急性呼吸窘迫(包括细菌性肺炎诱导的、创伤诱导的、病毒性肺炎诱导的、呼吸器诱导的、非肺脓毒症诱导的和吸入性的)。

[0161] 在一些实施方案中,LPAR1介导的疾病或病症包括肾纤维化。在一些实施方案中,肾纤维化包括与损伤/纤维化相关的慢性肾病(肾纤维化),例如继发于全身性炎性疾病诸如狼疮和硬皮病、糖尿病、肾小球肾炎、局灶节段性肾小球硬化症、IgA肾病、高血压、同种异体移植物和Alport的肾小球肾炎;肠纤维化,例如硬皮病和放射性肠纤维化。

[0162] 在一些实施方案中,LPAR1介导的疾病或病症包括肝纤维化。在一些实施方案中,肝纤维化包括肝硬化、酒精性肝纤维化、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、胆管损伤、原发性胆汁性肝硬化、感染或病毒诱导的肝纤维化(例如慢性HCV感染)和自身免疫性肝炎。

[0163] 在一些实施方案中,LPAR1介导的疾病或病症包括头颈纤维化,例如放射性头颈纤维化。

[0164] 在一些实施方案中,LPAR1介导的疾病或病症包括例如因LASIK(准分子激光原位角膜磨镶术)、角膜移植术或小梁切除术造成的角膜瘢痕。在一些实施方案中,化合物1-化合物13的化合物或其药学上可接受的盐用于改善由于角膜手术(诸如LASIK或白内障手术)引起的角膜知觉下降、由于角膜变性引起的角膜知觉下降,以及由此引起的干眼症。在一些实施方案中,化合物1-化合物13的化合物或其药学上可接受的盐用于治疗或预防眼部炎症和过敏性结膜炎、春季角结膜炎和乳头性结膜炎。在一些实施方案中,化合物1-化合物13的化合物或其药学上可接受的盐用于治疗或预防干燥综合征或伴有干眼症的炎性疾病。

[0165] 在一些实施方案中,LPAR1介导的疾病或病症包括另一种纤维化病症,诸如增生性瘢痕和瘢痕疙瘩,例如烧伤诱导的或外科的结节病、硬皮病、脊髓损伤/纤维化、骨髓纤维化、血管再狭窄、动脉粥样硬化、动脉硬化、韦格纳氏肉芽肿病、混合性结缔组织病和佩罗尼氏病。

[0166] 在一些实施方案中,LPAR1介导的疾病或病症包括疼痛。在一些实施方案中,疼痛包括神经性疼痛。在一些实施方案中,疼痛包括急性疼痛。在一些实施方案中,疼痛包括慢性疼痛。

[0167] 在一些实施方案中,LPAR1介导的疾病或病症包括癌症。在一些实施方案中,癌症包括卵巢癌、结肠癌、前列腺癌、乳腺癌、黑素瘤、头颈癌、肠癌(结肠直肠癌)和甲状腺癌。在一些实施方案中,癌症包括实体瘤,诸如在疾病的伴有或不伴有癌细胞转移的任何阶段的膀胱肿瘤、肠道肿瘤、脑肿瘤、乳腺肿瘤、子宫内膜肿瘤、心脏肿瘤、肾脏肿瘤、肺肿瘤、淋巴组织肿瘤(淋巴瘤)、卵巢肿瘤、胰腺或其他内分泌器官(甲状腺)肿瘤、前列腺肿瘤、皮肤肿瘤(黑素瘤或基底细胞癌)或血液肿瘤(诸如白血病)。在一些实施方案中,癌症包括急性淋

巴细胞性白血病、急性髓性白血病、肾上腺皮质癌、肛门癌、阑尾癌、星形细胞瘤、非典型畸胎瘤样/横纹肌样瘤、基底细胞癌、胆管癌、膀胱癌、骨癌(骨肉瘤和恶性纤维组织细胞瘤)、脑干胶质细胞瘤、脑肿瘤、脑和脊髓肿瘤、乳腺癌、支气管肿瘤、伯基特淋巴瘤、宫颈癌、慢性淋巴细胞性白血病、慢性髓性白血病、结肠癌、结肠直肠癌、颅咽管瘤、皮肤T细胞淋巴瘤、胚胎瘤、子宫内膜癌、成室管膜细胞瘤、室管膜瘤、食道癌、肿瘤尤文肉瘤家族、眼癌、视网膜母细胞瘤、胆囊癌、胃癌、胃肠道类癌瘤、胃肠道间质瘤(GIST)、胃肠道间质细胞肿瘤、生殖细胞瘤、神经胶质瘤、毛细胞白血病、头颈癌、肝细胞(肝)癌、霍奇金淋巴瘤、下咽癌、眼内黑色素瘤、胰岛细胞瘤(内分泌胰腺)、卡波西肉瘤、肾癌、朗格汉斯细胞组织细胞增生症、喉癌、白血病、急性淋巴细胞性白血病、急性髓性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、慢性髓性白血病、毛细胞白血病、肝癌、非小细胞肺癌、小细胞肺癌、伯基特淋巴瘤、皮肤T细胞淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、淋巴瘤、Waldenstrom巨球蛋白血症、成神经管细胞瘤、髓上皮瘤、黑素瘤、间皮瘤、口腔癌、慢性髓性白血病、髓性白血病、多发性骨髓瘤、鼻咽癌、成神经细胞瘤、非霍奇金淋巴瘤、非小细胞肺癌、口腔癌、口咽癌、骨肉瘤、骨恶性纤维组织细胞瘤、卵巢癌、卵巢上皮癌、卵巢生殖细胞肿瘤、卵巢低恶性度瘤、胰腺癌、乳头瘤样增生、甲状旁腺癌、阴茎癌、鼻咽癌、中分化松果体实质肿瘤、松果体母细胞瘤和幕上原始神经外胚层肿瘤、垂体瘤、浆细胞瘤/多发性骨髓瘤、胸膜肺母细胞瘤、原发性中枢神经系统淋巴瘤、前列腺癌、直肠癌、肾细胞癌(肾癌)、视网膜母细胞瘤、横纹肌肉瘤、唾液腺癌、肉瘤、肿瘤尤文肉瘤家族、肉瘤、卡波西、塞扎里综合征、皮肤癌、小细胞肺癌、小肠癌、软组织肉瘤、鳞状细胞癌、胃癌、幕上原始神经外胚层肿瘤、T细胞淋巴瘤、睾丸癌、喉癌、胸腺癌、甲状腺癌、尿道癌、子宫癌、子宫肉瘤、阴道癌、外阴癌、Waldenstmm巨球蛋白血症和肾母细胞瘤。

[0168] 在一些实施方案中,LPAR1介导的疾病或病症包括呼吸道疾病或过敏性疾病。在一些实施方案中,呼吸道疾病或过敏性疾病包括哮喘、细支气管周纤维化、闭塞性细支气管炎和慢性阻塞性肺病(COPD)。在一些实施方案中,COPD包括慢性细支气管炎或肺气肿、肺动脉高血压、间质性肺纤维化和/或气道炎症和囊性纤维化。在一些实施方案中,呼吸道疾病包括成人呼吸窘迫综合征和过敏性(外源性)哮喘、非过敏性(内源性)哮喘、急性严重哮喘、慢性哮喘、临床哮喘、夜间哮喘、过敏原诱导哮喘、阿司匹林哮喘、运动诱导的哮喘、二氧化碳过度通气、儿童发作哮喘、成人发作哮喘、咳嗽变异性哮喘、职业性哮喘、激素抵抗性哮喘、季节性哮喘、季节性过敏性鼻炎、常年性变应性鼻炎和缺氧。

[0169] 在一些实施方案中,LPAR1介导的疾病或病症包括神经系统疾病。在一些实施方案中,神经系统疾病包括阿尔茨海默病、脑水肿、脑缺血、中风、多发性硬化症、神经病、帕金森氏病、钝器创伤或外科创伤之后发现的神经病症(包括手术后认知功能障碍和脊髓损伤或脑干损伤),以及疾病的神经方面(诸如腰椎退行性间盘病变和坐骨神经痛)。

[0170] 在一些实施方案中,LPAR1介导的疾病或病症包括心血管疾病。在一些实施方案中,心血管疾病包括心律失常(房性心律失常或心室性心律失常或两者);动脉粥样硬化及其并发症;心绞痛;心律紊乱;心肌局部缺血;心肌梗塞;心动脉瘤或血管动脉瘤;血管炎;中风;肢体、器官或组织的外周阻塞性动脉病;脑、心脏或其他器官或组织缺血后再灌注损伤;内毒素休克、手术休克或创伤性休克;高血压;心脏瓣膜病;心力衰竭;血压异常;休克;血管收缩(包括与偏头痛相关的血管收缩);血管异常;以及局限于单个器官或组织的心血管机能不全。

[0171] 在一些实施方案中,LPAR1介导的疾病或病症包括肺纤维化、肾纤维化、肝纤维化、瘢痕、哮喘、鼻炎、慢性阻塞性肺病(COPD)、肺动脉高血压、间质性肺纤维化、关节炎、变态反应、牛皮癣、炎性肠病、成人呼吸窘迫综合征、心肌梗塞、动脉瘤、中风、癌症、疼痛、增生性疾病和炎性病症。

[0172] 在一些实施方案中,LPAR1介导的疾病或病症为肝病。在一些实施方案中,肝病为丙型肝炎、肝癌、家族性混合型高脂血症、非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)、进行性家族性肝内胆汁淤积症、原发性胆汁性肝硬化(PBC)或(PSC)。在一些实施方案中,肝病是PSC。在一些实施方案中,肝病包括门脉高压。在一些实施方案中,肝癌包括肝细胞癌(HCC)、胆管癌、血管肉瘤或血管内皮瘤。在一些实施方案中,肝癌包括HCC。在一些实施方案中,NAFLD包括脂肪变性。在一些实施方案中,NAFLD包括NASH。在一些实施方案中,NAFLD或NASH包括肝纤维化。在一些实施方案中,NAFLD或NASH包括肝硬化。在一些实施方案中,NAFLD或NASH包括代偿期肝硬化。在一些实施方案中,NAFLD或NASH包括失代偿期肝纤维化。在一些实施方案中,NAFLD包括HCC。在一些实施方案中,肝病是NASH。

[0173] 在一些实施方案中,本文提供了一种治疗和/或预防有需要的患者的NAFLD或NASH的方法,该方法包括向患者施用治疗有效量的化合物1-化合物13的化合物或其药学上可接受的盐,或包含化合物1-化合物13的化合物或其药学上可接受的盐的组合物。在一些实施方案中,NAFLD或NASH包括肝纤维化。在一些实施方案中,NAFLD或NASH包括肝硬化。在一些实施方案中,肝硬化是代偿期肝硬化。在一些实施方案中,肝硬化是失代偿期肝硬化。在一些实施方案中,NAFLD或NASH包括HCC。

[0174] 在一些实施方案中,本文提供了一种预防有需要的患者的肝脏疾病或病症的方法,该方法包括向患者施用治疗有效量的化合物1-化合物13的化合物或其药学上可接受的盐,或包含化合物1-化合物13的化合物或其药学上可接受的盐的组合物。在一些实施方案中,肝脏疾病或病症是肝纤维化。在一些实施方案中,肝脏疾病或病症是肝硬化。在一些实施方案中,肝硬化是代偿期肝硬化。在一些实施方案中,肝硬化是失代偿期肝硬化。在一些实施方案中,肝脏疾病或病症是HCC。

[0175] 在一些实施方案中,本公开涉及化合物1-化合物13的化合物或其药学上可接收的盐在制备用于预防和/或治疗本文公开的LPAR1介导的疾病或病症的药物中的用途。

[0176] 剂量

[0177] 所采用的活性成分的有效剂量可根据所采用的特定化合物、施用模式、所治疗的病症和所治疗的病症的严重程度而变化。本领域技术人员可以容易地确定此类剂量。

[0178] 当治疗或预防本公开的化合物所适用的LPAR1介导的疾病或病症时,当以每千克动物体重约0.1毫克至约300毫克的日剂量施用本公开的化合物时,通常获得令人满意的结果。在一些实施方案中,本公开的化合物以单一日剂量或以每天两次至六次的分次剂量或以持续释放形式给予。对于大多数大型哺乳动物,总日剂量为约1毫克至约1000毫克,或约1毫克至约50毫克。在70kg成年人的情况下,总日剂量将通常为约0.1毫克至约200毫克。可调整该剂量方案以提供最佳治疗反应。在一些实施方案中,总日剂量为约1毫克至约900毫克、约1毫克至约800毫克、约1毫克至约700毫克、约1毫克至约600毫克、约1毫克至约400毫克、约1毫克至约300毫克、约1毫克至约200毫克、约1毫克至约100毫克、约1毫克至约50毫克、约1毫克至约20毫克或约1毫克至约10毫克。

[0179] 本申请的化合物或其组合物可使用上述任何合适的模式每天施用一次、两次、三次或四次。而且,用化合物施用或治疗可继续多天;例如,对于一个治疗循环,通常治疗将继续至少7天、14天或28天。治疗循环通常与周期之间的约1天到28天、通常约7天或约14天的静息期交替。在其他实施方案中,治疗循环也可以是连续的。

[0180] 在一些实施方案中,本文提供的方法包括向受试者施用约1mg至800mg本文所述化合物的初始日剂量,并且逐渐增加剂量直到实现临床功效为止。约5mg、10mg、25mg、50mg或100mg的增量可以用于增加剂量。剂量可以每天、每隔一天、每周两次或每周一次增加。

[0181] 组合

[0182] 在一些实施方案中,本文提供的化合物1-化合物13的化合物或其药学上可接受的盐与一种或多种附加治疗剂组合施用以治疗或预防本文公开的疾病或病症。在一些实施方案中,一种或多种附加治疗剂是一种、两种、三种或四种附加治疗剂。在一些实施方案中,一种或多种附加治疗剂是一种附加治疗剂。在一些实施方案中,一种或多种附加治疗剂是两种附加治疗剂。在一些实施方案中,一种或多种附加治疗剂是三种附加治疗剂。在一些实施方案中,一种或多种附加治疗剂是四种附加治疗剂。

[0183] 在一些实施方案中,本文提供的药物组合物具有本文提供的化合物1-化合物13的化合物或其药学上可接受的盐,以及一种或多种附加治疗剂。在一些实施方案中,一种或多种附加治疗剂是一种、两种、三种或四种附加治疗剂。在一些实施方案中,一种或多种附加治疗剂是一种附加治疗剂。在一些实施方案中,一种或多种附加治疗剂是两种附加治疗剂。在一些实施方案中,一种或多种附加治疗剂是三种附加治疗剂。在一些实施方案中,一种或多种附加治疗剂是四种附加治疗剂。

[0184] 在一些实施方案中,一种或多种附加治疗剂选自血管紧张素转化酶(ACE)抑制剂、腺苷A3受体激动剂、脂联素受体激动剂、AKT蛋白激酶抑制剂、AMP激酶活化剂、AMP活化蛋白激酶(AMPK)活化剂、胰淀素受体激动剂、血管紧张素II AT-1受体拮抗剂、雄激素受体激动剂、细胞凋亡信号调节激酶1(ASK1)抑制剂、ATP柠檬酸裂解酶抑制剂、载脂蛋白C3(APOC3)拮抗剂、自噬蛋白调节剂、自分泌运动因子抑制剂、Axl酪氨酸激酶受体抑制剂、Bax蛋白刺激剂、生物活性脂质、降钙素激动剂、大麻素受体调节剂、半胱氨酸蛋白酶抑制剂、半胱氨酸蛋白酶-3刺激剂、组织蛋白酶抑制剂(例如组织蛋白酶B抑制剂)、小窝蛋白1抑制剂、CCR2趋化因子拮抗剂、CCR3趋化因子拮抗剂、CCR5趋化因子拮抗剂、CD3拮抗剂、氯离子通道刺激剂、胆固醇增溶剂、CNR1抑制剂、周期蛋白D1抑制剂、细胞色素P450 7A1抑制剂、细胞色素P450 2E1(CYP2E1)抑制剂、二酰基甘油O酰基转移酶1抑制剂(DGAT1)抑制剂、二酰基甘油O酰基转移酶1抑制剂(DGAT2)抑制剂、CXCR4趋化因子拮抗剂、二肽基肽酶IV抑制剂、内皮唾酸蛋白调节剂、内皮一氧化氮合酶刺激剂、嗜酸粒细胞趋化因子配体抑制剂、细胞外基质蛋白调节剂、法尼酯X受体激动剂、脂肪酸合酶抑制剂、FGF1受体激动剂、成纤维细胞活化蛋白(FAP)抑制剂、成纤维细胞生长因子受体配体(例如FGF-15、FGF-19、FGF-21)、鱼油、半乳糖凝集素-3抑制剂、胰高血糖素受体激动剂、胰高血糖素样肽1受体激动剂、糖皮质激素受体拮抗剂、葡萄糖6-磷酸1-脱氢酶抑制剂、谷氨酰胺酶抑制剂、谷胱甘肽前体、G-蛋白偶联胆汁酸受体1激动剂、G-蛋白偶联受体84拮抗剂、刺猬(Hh)调节剂、丙型肝炎病毒NS3蛋白酶抑制剂、肝细胞核因子4α调节剂(HNF4A)、肝细胞生长因子调节剂、组蛋白去乙酰化酶抑制剂、HMG CoA还原酶抑制剂、11β-羟基类固醇脱氢酶(11β-HSD1)抑制剂、缺氧诱导因子-2α抑制

剂、IL-1β拮抗剂、IL-6受体激动剂、IL-10激动剂、IL-11拮抗剂、IL-17拮抗剂、回肠钠胆汁酸共转运体抑制剂、胰岛素敏化剂、胰岛素配体激动剂、胰岛素受体激动剂、整联蛋白调节剂、整联蛋白拮抗剂白介素-1受体相关激酶4(IRAK4)抑制剂、Jak2酪氨酸激酶抑制剂、酮己糖激酶(KHK)抑制剂、Klothoβ刺激剂、瘦蛋白、瘦蛋白类似物、5-脂氧合酶抑制剂、脂蛋白脂肪酶抑制剂、肝X受体、LPL基因刺激剂、溶血磷脂酸-1受体(LPAR-1)拮抗剂、赖氨酰氧化酶同源物2(LOXL2)抑制剂、LXR反向激动剂、巨噬细胞甘露糖受体1调节剂、基质金属蛋白酶(MMP)抑制剂、MCH受体-1拮抗剂、MEKK-5蛋白激酶抑制剂、膜铜胺氧化酶(VAP-1)抑制剂、甲硫氨酸氨基肽酶-2抑制剂、甲基CpG结合蛋白2调节剂、MicroRNA-132(miR-132)拮抗剂、MicroRNA-21(miR-21)抑制剂、线粒体解偶联剂、混合谱系激酶-3抑制剂、髓磷脂碱性蛋白刺激剂、NACHT LRR PYD结构域蛋白3(NLRP3)抑制剂、NAD依赖性脱乙酰酶sirtuin-1刺激剂、NADPH氧化酶抑制剂(NOX)、烟酸受体1激动剂、P2X7嘌呤受体调节剂、P2Y13嘌呤受体刺激剂、PDE 3抑制剂、PDE 4抑制剂、PDE 5抑制剂、PDGF受体β调节剂、肽基-脯氨酰顺反异构酶A抑制剂、苯丙氨酸羟化酶刺激剂、磷脂酶C抑制剂、PPARα激动剂、PPARγ激动剂、PPARδ激动剂、PPARγ调节剂、PPARα/δ激动剂、PPARα/γ/δ激动剂、蛋白酶活化受体-2拮抗剂、蛋白激酶调节剂、Rho相关蛋白激酶2(ROCK2)抑制剂、亚硝基谷胱甘肽还原酶(GSNOR)酶抑制剂、钠葡萄糖转运蛋白-2(SGLT2)抑制剂、SREBP转录因子抑制剂、STAT-1抑制剂、STAT-3调节剂、硬脂酰辅酶A去饱和酶-1抑制剂、亚硝基谷胱甘肽还原酶(GSNOR)酶抑制剂、细胞因子信号传导抑制因子-1刺激剂、细胞因子信号传导抑制因子-3刺激剂、脾酪氨酸激酶(SYK)抑制剂、转化生长因子β(TGF-β)、TGF-β拮抗剂(例如,TGF-β1拮抗剂、TGF-β2拮抗剂、TGF-β3拮抗剂、潜在TGF b复合物调节剂)、TGF-b受体拮抗剂、转化生长因子b活化激酶1(TAK1)、甲状腺激素受体β激动剂、Toll样受体(TLR)-4拮抗剂、转谷氨酰胺酶抑制剂、肿瘤坏死因子α(TNFα)配体抑制剂、肿瘤进展基因座2(Tpl2)激酶抑制剂、酪氨酸激酶受体调节剂、GPCR调节剂、核激素受体调节剂、WNT调节剂、YAP/TAZ调节剂和人连蛋白抑制剂。

[0185] 该一种或多种附加治疗剂的非限制性示例包括:

[0186] ACE抑制剂,诸如依那普利(enalapril);

[0187] 乙酰辅酶A羧化酶(ACC)抑制剂,诸如NDI-010976(非索考司他(firsocostat))、DRM-01、吉卡宾(gemcabene)、PF-05175157、QLT-091382或PF-05221304;

[0188] 乙酰辅酶A羧化酶/二酰基甘油O酰基转移酶2抑制剂,诸如PF-07055341;

[0189] 乙醛脱氢酶抑制剂,诸如ADX-629;

[0190] 腺苷受体激动剂,诸如CF-102(纳莫德松(namodenoson))、CF-101、CF-502或CGS21680;

[0191] 脂联素受体激动剂,诸如ADP-355或ADP-399;

[0192] 胰淀素/降钙素受体激动剂,诸如KBP-042或KBP-089;

[0193] AMP活化蛋白激酶刺激剂,诸如PXL-770或O-304;

[0194] AMP激酶活化剂/ATP柠檬酸裂解酶抑制剂,诸如贝派地酸(bempedoic acid)(ETC-1002,ESP-55016);

[0195] AMP活化蛋白激酶/内皮一氧化氮合酶/NAD依赖性脱乙酰酶sirtuin-1刺激剂,诸如NS-0200(亮氨酸+二甲双胍(metformin)+西地那非(sildenafil));

[0196] 雄激素受体激动剂,诸如LPCN-1144;

[0197] 血管紧张素II AT-1受体拮抗剂,诸如厄贝沙坦(irbesartan);

[0198] 血管生成素相关蛋白-3抑制剂,诸如IONIS-ANGPTL3-LRx;

[0199] 自分泌运动因子抑制剂,诸如PAT-505、PAT-048、GLPG-1690、X-165、PF-8380、AM-063或BBT-877;

[0200] Axl酪氨酸激酶受体抑制剂,诸如贝森替尼(bemcentinib)(BGB-324,R-428);

[0201] Bax蛋白刺激剂,诸如CBL-514;

[0202] 生物活性脂质,诸如DS-102;

[0203] 1型大麻素受体(CNR1)抑制剂,诸如那马西佐单抗(namacizumab)、GWP-42004、REV-200或CRB-4001;

[0204] 半胱氨酸蛋白酶抑制剂,诸如恩利卡生(emricasan);

[0205] Pan组织蛋白酶B抑制剂,诸如VBY-376;

[0206] Pan组织蛋白酶抑制剂,诸如VBY-825;

[0207] CCR2/CCR5趋化因子拮抗剂,诸如西尼韦罗(cenicriviroc)、马拉维诺(maraviroc)、CCX-872或WXSH-0213;

[0208] CCR2趋化因子拮抗剂,诸如丙帕锗;

[0209] CCR2趋化因子/血管紧张素II AT-1受体拮抗剂,诸如DMX-200或DMX-250;

[0210] CCR2/CCR5趋化因子拮抗剂和FXR激动剂,诸如LJC-242(卓匹非索(tropifexor)+塞尼维罗(cenivriviroc));CCR3趋化因子拮抗剂,诸如柏替木单抗(bertilimumab);

[0211] 氯离子通道刺激剂,诸如科比前列酮(cobiprostone)或鲁比前列酮(lubiprostone);

[0212] CD3拮抗剂,诸如NI-0401(福雷芦单抗(foralumab));

[0213] CXCR4趋化因子拮抗剂,诸如AD-214;

[0214] 甘油二酯酰基转移酶1(DGAT1)抑制剂,诸如GSK-3008356;

[0215] 二酰基甘油O酰基转移酶1(DGAT1)/细胞色素P450 2E1抑制剂(CYP2E1),诸如SNP-610;

[0216] 甘油二酯酰基转移酶2(DGAT2)抑制剂,诸如IONIS-DGAT2Rx或PF-06865571;

[0217] 二肽基肽酶IV抑制剂,诸如利格列汀(linagliptin)或依格列汀(evogliptin);

[0218] 嗜酸性粒细胞趋化因子配体抑制剂,诸如柏替木单抗或CM-101;

[0219] 细胞外基质蛋白调节剂,诸如CNX-024;

[0220] 法尼醇X受体(FXR)激动剂,诸如AGN-242266、AGN-242256、EP-024297、RDX-023、BWL-200、AKN-083、EDP-305、GNF-5120、GS-9674、LMB-763、奥贝胆酸(obeticholic acid)、Px-102、Px-103、M790、M780、M450、M-480、MET-409、PX20606、EYP-001、TERN-101、TC-100、INT-2228;

[0221] 法尼醇X受体(FXR)/G蛋白偶联胆汁酸受体1(TGR5)激动剂,诸如INT-767;

[0222] 脂肪酸合酶抑制剂,诸如TVB-2640;

[0223] FGF受体激动剂/Klothoβ刺激剂,诸如BFKB-8488A(RG-7992);

[0224] 成纤维细胞生长因子19(rhFGF19)/细胞色素P450(CYP)7A1抑制剂,诸如NGM-282;

[0225] 成纤维细胞生长因子21(FGF-21)配体,诸如BMS-986171、BIO89-100、B-1344或BMS-986036;

[0226] 成纤维细胞生长因子21(FGF-21)/胰高血糖素样肽1(GLP-1)激动剂,诸如YH-25723(YH-25724;YH-22241)或AKR-001;

[0227] 鱼油组合物,诸如二十碳五烯酸乙酯(Vascepa®);

[0228] 半乳糖凝集素-3抑制剂,诸如GR-MD-02、GB-1107(Gal-300)或GB1211(Gal-400);

[0229] 胰高血糖素样肽1受体(GLP1R)激动剂,诸如AC-3174、利拉鲁肽(liraglutide)、可妥度肽(cotadutide)(MEDI-0382)、艾塞那肽(exenatide)、SAR-425899、LY-3305677、HM-15211、YH-25723、YH-GLP1、RPC-8844、PB-718或司美格鲁肽(semaglutide);

[0230] 糖皮质激素受体拮抗剂,诸如CORT-118335(米利克林(miricorilant));

[0231] 葡萄糖6-磷酸1-脱氢酶抑制剂,诸如ST001;

[0232] G蛋白偶联胆汁酸受体1(TGR5)激动剂,诸如RDX-009或INT-777;

[0233] 热休克蛋白47(HSP47)抑制剂,诸如ND-L02-s0201;

[0234] HMG CoA还原酶抑制剂,诸如阿伐他汀(atorvastatin)、氟伐他汀(fluvastatin)、匹伐他汀(pitavastatin)、普伐他汀(pravastatin)、瑞舒伐他汀(rosuvastatin)或辛伐他汀(simvastatin);

[0235] 缺氧诱导因子-2α抑制剂,诸如PT-2567;

[0236] IL-10激动剂,诸如聚乙二醇化伊洛白介素(peg-ilodecakin);

[0237] 回肠钠胆汁酸共转运体抑制剂,诸如奥维昔巴特(odevixibat)(A-4250)、伏昔巴特乙醇钾水合物(volixibat potassium ethanolate hydrate)(SHP-262)、GSK2330672、CJ-14199或依洛昔巴特(elobixibat)(A-3309);

[0238] 胰岛素敏化剂,诸如KBP-042、MSDC-0602K、MSDC-5514、Px-102、RG-125(AZD4076)、VVP-100X、CB-4211或ETI-101;

[0239] 胰岛素配体/双链胰岛素受体激动剂,诸如ORMD-0801;

[0240] 整联蛋白拮抗剂,诸如IDL-2965;

[0241] IL-6受体激动剂,诸如KM-2702;

[0242] 酮己糖激酶(KHK)抑制剂,诸如PF-06835919;

[0243] βKlotho(KLB)-FGF1c激动剂,诸如MK-3655(NGM-313);

[0244] 5-脂氧合酶抑制剂,诸如泰鲁司特(tipelukast)(MN-001)、DS-102(AF-102);

[0245] 脂蛋白脂肪酶抑制剂,诸如CAT-2003;

[0246] LPL基因刺激剂,诸如阿利泼金(alipogene tiparvovec);

[0247] 肝X受体(LXR)调节剂,诸如PX-L603、PX-L493、BMS-852927、T-0901317、GW-3965或SR-9238;

[0248] 溶血磷脂酸-1受体拮抗剂,诸如BMT-053011、UD-009(CP-2090)、AR-479、ITMN-10534、BMS-986020或KI-16198;

[0249] 赖氨酰基氧化酶同源物2抑制剂,诸如辛妥珠单抗(simtuzumab)或PXS-5382A(PXS-5338);

[0250] 巨噬细胞甘露糖受体1调节剂,诸如替马诺塞-Cy3(锝Tc 99m替马诺塞);

[0251] 膜铜胺氧化酶(VAP-1)抑制剂,诸如TERN-201;

[0252] MEKK-5蛋白激酶(ASK-1)抑制剂,诸如GS-4997、SRT-015或GS-444217、GST-HG-151;

[0253] MCH受体-1拮抗剂,诸如CSTI-100(ALB-127158);

[0254] 甲硫氨酸氨基肽酶-2抑制剂,诸如ZGN-839、ZGN-839或ZN-1345;

[0255] 甲基CpG结合蛋白2调节剂,诸如巯乙胺;

[0256] 线粒体解偶联剂,诸如2,4-二硝基苯酚或HU6;

[0257] 混合谱系激酶-3抑制剂,诸如URMC-099-C;

[0258] 髓磷脂碱性蛋白刺激剂,诸如奥利索西(olesoxime);

[0259] NADPH氧化酶1/4抑制剂,诸如GKT-831或APX-311;

[0260] 烟酸受体1激动剂,诸如ARI-3037MO;

[0261] 硝唑嗪(Nitazoxinide);

[0262] NACHT LRR PYD结构域蛋白3(NLRP3)抑制剂,诸如KDDF-201406-03、NBC-6、IFM-514或JT-194(JT-349);

[0263] 核受体调节剂,诸如DUR-928(DV-928);

[0264] P2X7嘌呤受体调节剂,诸如SGM-1019;

[0265] P2Y13嘌呤受体刺激剂,诸如CER-209;

[0266] PDE 3/4抑制剂,诸如泰鲁司特(MN-001);

[0267] PDE 5抑制剂,诸如西地那非或MSTM-102;

[0268] PDGF受体β调节剂,诸如BOT-191或BOT-509;

[0269] 肽基-脯氨酰顺反异构酶抑制剂,诸如CRV-431(CPI-432-32)、NVP-018或NV-556(NVP-025);

[0270] 苯丙氨酸羟化酶刺激剂,诸如HepaStem;

[0271] PPAR激动剂(包括PPARα激动剂、PPARα/δ激动剂、PPARα/δ/γ激动剂、PPARδ激动剂),诸如埃拉贝诺(elafibranor)(GFT-505)、MBX-8025、氘代吡格列酮R-对映体、吡格列酮、DRX-065、沙罗格列扎(saroglitazar)或IVA-337;PPARα激动剂,诸如氯贝酸铝、苯扎贝特、环丙贝特、非诺贝特胆碱(choline fenofibrate)、克利贝特、氯贝特、氯贝胺、非诺贝特、吉非罗齐、佩玛贝特(pemafibrate)、罗尼贝特(ronifibrate)、双贝特、ω-3脂肪酸(鱼油,例如二十碳五烯酸乙酯(Vascepa®)或二十二碳六烯酸)、匹立尼酸、GW409544、AZ242、LY518674、NS-220、AVE8134、BMS-711939、阿格列扎(aleglitazar)、莫格列扎(muraglitzar)或沙罗格列扎;

[0272] PPARα/δ激动剂,诸如埃拉贝诺;

[0273] PPARα/δ/γ激动剂,诸如兰非贝诺(lanifibranor);

[0274] PPARδ激动剂,诸如塞拉德帕(seladelpar);

[0275] 蛋白酶活化受体-2拮抗剂,诸如PZ-235;

[0276] 蛋白激酶调节剂,诸如CNX-014;

[0277] Rho相关蛋白激酶(ROCK)抑制剂,诸如REDX-10178(REDX-10325)或KD-025;

[0278] 氨基脲敏感胺氧化酶/血管粘附蛋白-1(SSAO/VAP-1)抑制剂,诸如PXS-4728A;

[0279] S-亚硝基谷胱甘肽还原酶(GSNOR)酶抑制剂,诸如SL-891;

[0280] 钠葡萄糖转运蛋白-2(SGLT2)抑制剂,诸如依格列净(ipragliflozin)、依碳酸瑞格列净(remogliflozin etabonate)、埃格列净(ertugliflozin)、达格列净(dapagliflozin)、托格列净(tofogliflozin)或索格列净(sotagliflozin);

[0281] SREBP转录因子抑制剂,诸如CAT-2003或MDV-4463;

[0282] 硬脂酰辅酶A去饱和酶-1抑制剂,诸如二十烷酰氨基胆烷酸(aramchol);

[0283] 甲状腺激素受体(THR)β激动剂,诸如瑞梅特罗(resmetriom)(MGL-3196)、MGL-3745或VK-2809;

[0284] TLR-2/TLR-4拮抗剂,诸如VB-201(CI-201);

[0285] TLR-4拮抗剂,诸如JKB-121;

[0286] 酪氨酸激酶受体调节剂,诸如CNX-025或GFE-2137(再利用的硝唑尼特);

[0287] GPCR调节剂,诸如CNX-023;

[0288] 核激素受体调节剂,诸如Px-102;

[0289] 黄嘌呤氧化酶/尿酸阴离子交换剂1(URAT1)抑制剂,诸如RLBN-1001、RLBN-1127;和

[0290] 人连蛋白抑制剂,诸如醋酸拉瑞唑来(lorazotide acetate)(INN-202)。

[0291] 该一种或多种附加治疗剂的附加非限制性示例包括:

[0292] ACE抑制剂,诸如贝那普利(benazepril)、咪达普利(imidapril);

[0293] 腺苷A3受体拮抗剂,诸如FM-101;

[0294] Adropin刺激剂,诸如RBT-2;

[0295] 白蛋白调节剂,诸如SYNT-002;

[0296] 醛固酮/盐皮质激素受体拮抗剂,诸如MT-3995;

[0297] 异基因骨髓源性间充质干细胞疗法,诸如ORBCEL-M;

[0298] 异基因扩增的脂肪源性干细胞疗法,诸如Elixcyte™;

[0299] AMP活化蛋白激酶刺激剂/前蛋白转化酶PC9抑制剂,诸如O-304;

[0300] AMP活化蛋白激酶刺激剂,诸如DZCY-01、MK-8722、PXL-770;

[0301] 血管紧张素II AT-1受体/CCR2趋化因子拮抗剂,诸如DMX-200;

[0302] 血管紧张素II AT-2受体激动剂,诸如MOR-107、厄贝沙坦;

[0303] 血管紧张素II受体拮抗剂,诸如氯沙坦;

[0304] 血管紧张素原配体抑制剂,诸如ALN-AGT;

[0305] 抗C1抗体,诸如BIVV-009(苏替莫单抗(sutimlimab));

[0306] 抗CB1抗体,诸如GFB-024;

[0307] 抗CX3CR1纳米抗体,诸如BI-655088;

[0308] 抗IL-6抗体,诸如COR-001;

[0309] 抗VEGF-B抗体,诸如CSL-346;

[0310] APOA1基因刺激剂/含溴区结构域的蛋白质2/含溴区结构域的蛋白质4抑制剂,诸如阿帕他隆(apabetalone);

[0311] 骨形成蛋白-7配体调节剂,诸如BMP-7;

[0312] 钙通道抑制剂,诸如TBN(xiaotongqin);

[0313] 大麻素CB1受体拮抗剂,诸如JNJ-2463;

[0314] CB1反向激动剂,诸如CRB-4001;

[0315] 糜酶抑制剂,诸如氟拉司他(fulacimstat)(BAY-1142524);

[0316] 环氧合酶1抑制剂,诸如GLY-230;

[0317] 环氧合酶2/环氧化物水解酶抑制剂,诸如COX-2/可溶性环氧化物水解酶;

[0318] 细胞色素P450 11B2抑制剂,诸如醛固酮合酶抑制剂;

[0319] 外核苷酸焦磷酸酶PDE-2抑制剂,诸如BLD-0409;

[0320] 内皮素ET-A/内皮素ET-B受体拮抗剂,诸如阿普昔腾坦(aprocitentan);

[0321] 肠肽酶抑制剂,诸如SCO-792;

[0322] 促红细胞生成素受体拮抗剂,诸如EPO-018B;

[0323] 法尼醇X受体激动剂,诸如LMB-763;

[0324] FGF/PDGF/β受体拮抗剂/p38 MAP激酶抑制剂,诸如吡非尼酮;

[0325] GHR/IGF1基因抑制剂,诸如阿特西多森钠(atesidorsen sodium);

[0326] GPR40激动剂/GPR84拮抗剂,诸如PBI-4050;

[0327] G蛋白β亚基抑制剂,诸如盖利昂(galleon);

[0328] G蛋白偶联受体84调节剂,诸如PBI-4425;

[0329] 生长激素配体/生长激素受体激动剂,诸如Jintropin AQ™;

[0330] 生长激素受体激动剂,诸如LAT-8881;

[0331] 鸟苷酸环化酶受体激动剂/鸟苷酸环化酶刺激剂,诸如普拉西呱(praliciguat);

[0332] 鸟苷酸环化酶刺激剂,诸如MRL-001、runcaciguat;

[0333] 血红素加氧酶1调节剂,诸如RBT-1;

[0334] HIF脯氨酰羟化酶抑制剂,诸如TRGX-154;

[0335] 胰岛素敏化剂/激肽释放酶1调节剂,诸如DM-199;

[0336] 整联蛋白α-V/β-3拮抗剂,诸如VPI-2690B;

[0337] 白介素33配体抑制剂,诸如MEDI-3506;

[0338] Kelch样ECH相关蛋白1调节剂/核因子红系2相关因子2刺激剂,诸如SFX-01;

[0339] LDHA基因抑制剂,诸如内多西兰(nedosiran);

[0340] 5-脂氧合酶活化蛋白抑制剂,诸如AZD-5718;

[0341] 溶血磷脂酸-1受体拮抗剂,诸如BMS-002、EPGN-696;

[0342] 细胞外基质磷酸化糖蛋白调节剂/降磷素受体激动剂,诸如TPX-200;

[0343] MEKK-5蛋白激酶抑制剂,诸如司隆色替(selonsertib);

[0344] 膜铜胺氧化酶抑制剂,诸如UD-014;

[0345] 中期因子配体抑制剂,诸如CAB-101;

[0346] 盐皮质激素受体拮抗剂,诸如AZD-9977、埃沙西林酮、非奈利酮、KBP-5074;

[0347] 肌球蛋白2抑制剂,诸如DeciMab™;

[0348] NADPH氧化酶1抑制剂/NADPH氧化酶4抑制剂,诸如西他那昔布(setanaxib);

[0349] NADPH氧化酶抑制剂,诸如APX-115;

[0350] NK1受体拮抗剂/κ阿片受体激动剂/μ阿片受体拮抗剂,诸如AV-104;

[0351] 核因子红系2相关因子2刺激剂/TGFβ配体抑制剂,诸如CU01-1001;

[0352] 核因子κB抑制剂,诸如美氟尼酮、甲基巴多索隆(NSC-713200);

[0353] PDE 4抑制剂,诸如ART-648、PCS-499;

[0354] PDGF受体β调节剂,诸如BOT-191;

[0355] PDGF/VEGF受体拮抗剂,诸如ANG-3070;

[0356] PR84拮抗剂/GPR40(FFAR1)/GPR120(FFAR4)激动剂和过氧化物酶体增殖物活化受体(PPAR)的部分活化剂,诸如PBI-4547;

[0357] PRKAA2基因刺激剂/AMPK活化剂,诸如PF-06679142、PF-06685249;

[0358] 环前列腺素(PGI2)激动剂,诸如YS-1402;

[0359] 蛋白C活化剂/糖蛋白Ib(GPIb)拮抗剂,诸如AB-002;

[0360] 蛋白NOV同源调节剂,诸如BLR-200;

[0361] 蛋白酪氨酸磷酸酶-1B抑制剂,诸如MSI-1436;

[0362] 反应性氧物质调节剂抑制剂,诸如SUL-121;

[0363] 肾素抑制剂,诸如伊马利克仑(imarikiren)盐酸盐;

[0364] Rho相关蛋白激酶2抑制剂,诸如ANG-4201、RXC-007;

[0365] 钠葡萄糖转运蛋白-2抑制剂,诸如卡格列净、达格列净丙二醇、恩格列净;

[0366] 血栓素A2受体拮抗剂/血栓素合成抑制剂,诸如SER-150;

[0367] 组织转谷氨酰胺酶抑制剂,诸如ZED-1227;

[0368] TRP阳离子通道C5抑制剂,诸如GFB-887;

[0369] TRP阳离子通道C6抑制剂,诸如ALGX-2224;

[0370] 细胞粘附分子抑制剂,诸如糖苷细菌粘附拮抗剂;

[0371] 尿酸阴离子交换剂1(URAT1)/SLC22A12抑制剂,诸如维立诺雷(RDEA3170);

[0372] VIP 1/VIP 2受体激动剂,诸如LBT-3627;和

[0373] 黄嘌呤氧化酶抑制剂,诸如TMX-049、TMX-049DN。

[0374] 在一些实施方案中,一种或多种附加治疗剂选自A-4250、AC-3174、乙酰水杨酸、AK-20、阿利泼金、AMX-342、AN-3015、二十烷酰氨基胆烷酸、ARI-3037MO、ASP-8232、AZD-2693、柏替木单抗、无水甜菜碱、BI-1467335、BMS-986036、BMS-986171、BMT-053011、BOT-191、BTT-1023、CAT-2003、西尼韦罗、CBW-511、CER-209、CF-102、CGS21680、CNX-014、CNX-023、CNX-024、CNX-025、科比前列酮、考来维仑、达格列净、DCR-LIV1、氘代吡格列酮R-对映体、2,4-二硝基苯酚、DRX-065、DS-102、DUR-928、EDP-305、埃拉贝诺(GFT-505)、恩利卡生、依那普利、埃格列净、依格列汀、F-351、氟斯特酮(fluasterone)(ST-002)、FT-4101、GKT-831、GNF-5120、GRI-0621、GR-MD-02、GS-300、GS-4997、GS-9674、HTD-1801、HST-202、HST-201、氢氯噻嗪、艾考布特(icosabutate)(PRC-4016)二十碳五烯酸乙酯、IMM-124-E、INT-767、INV-240、IONIS-DGAT2Rx、依格列净、厄贝沙坦、丙帕锗、IVA-337、JKB-121、KB-GE-001、KBP-042、KD-025、M790、M780、M450、二甲双胍、西地那非、LC-280126、利格列汀、利拉鲁肽、LJN-452(卓匹非索)、LM-011、LM-002(CVI-LM-002)、LMB-763、LYN-100、MBX-8025、MDV-4463、巯乙胺、MGL-3196、MGL-3745、MP-301、MSDC-0602K、那马西佐单抗、NC-101、NDI-010976、ND-L02-s0201(BMS-986263)、NGM-282、NGM-313、NGM-386、NGM-395、NP-160、去甲熊脱氧胆酸、NVP-022、O-304、奥贝胆酸(OCA)、25HC3S、奥利索西、PAT-505、PAT-048、PBI-4547、聚乙二醇化伊洛白介素、比格列酮、吡非尼酮、PRI-724、PX20606、Px-102、PX-L603、PX-L493、PXS-4728A、PZ-235、RDX-009、依碳酸瑞格列净、RG-125(AZD4076)、RPI-500、沙罗格列扎、司美格鲁肽、辛妥珠单抗、索利霉素、索格列净、他汀类(阿伐他汀、氟伐他汀、匹伐他汀、普伐他汀、瑞舒伐他汀、辛伐他汀)、共生、TCM-606F、TEV-45478、TQA-3526、泰鲁司特(MN-001)、TLY-012、TRX-318、TVB-2640、UD-009、熊脱氧胆酸、VBY-376、VBY-825、VK-2809、

维莫德吉、伏昔巴特乙醇钾水合物(SHP-626)、VVP-100X、WAV-301、WNT-974、XRx-117、ZGN-839、ZG-5216、ZSYM-008和ZYSM-007。

[0375] 在一些实施方案中,本文提供的方法和药物组合物包含治疗有效量的细胞凋亡信号调节激酶1(ASK1)抑制剂和治疗有效量的LPAR1拮抗剂,其中LPAR1拮抗剂为本文提供的化合物1-化合物13的化合物或其药学上可接受的盐。

[0376] 在本文公开的方法和药物组合物的一些实施方案中,ASK1抑制剂是GS-4997(司隆色替,SEL)。

[0377] 可使用本领域技术人员已知的方法(诸如美国专利号2007/0276050、美国专利号2011/0009410和美国专利号2013/0197037中所描述的那些)来合成和表征ASK1抑制剂。

[0378] 在一些实施方案中,本文提供的方法和药物组合物包含治疗有效量的乙酰辅酶A羧化酶(ACC)抑制剂和治疗有效量的LPAR1拮抗剂,其中LPAR1拮抗剂为本文提供的化合物1-化合物13的化合物或其药学上可接受的盐。

[0379] 在本文公开的方法和药物组合物的一些实施方案中,ACC抑制剂为GS-0976(非索考司他,FIR)。

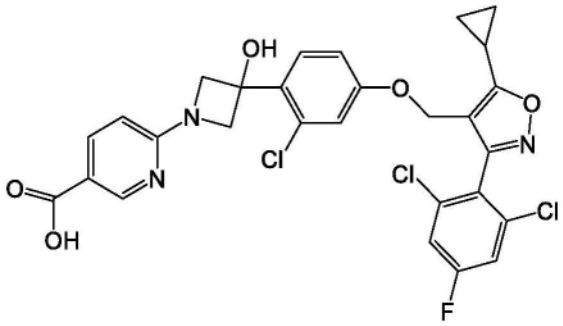
[0380] 可使用本领域技术人员已知的方法(诸如美国专利号9,453,026和美国专利号10,183,951中所描述的那些)来合成和表征ACC抑制剂。

[0381] 在一些实施方案中,本文提供的方法和组合物包含治疗有效量的PPAR激动剂(例如,PPARα激动剂、PPARα/δ激动剂、PPARα/δ/γ激动剂、PPARδ激动剂)或鱼油、治疗有效量的乙酰辅酶A羧化酶(ACC)抑制剂(诸如GS-0976(非索考司他,FIR))和治疗有效量的LPAR1拮抗剂,其中LPAR1拮抗剂为本文提供的化合物1-化合物13的化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,PPAR激动剂是PPARα激动剂。在一些实施方案中,PPARα激动剂选自氯贝酸铝、苯扎贝特)、环丙贝特、非诺贝特胆碱、克利贝特、氯贝特、氯贝胺、非诺贝特、吉非罗齐、佩玛贝特、罗尼贝特、双贝特、匹立尼酸、GW409544、AZ 242、LY518674、NS-220、AVE8134、BMS-711939、阿格列扎、莫格列扎和沙罗格列扎。在一些实施方案中,PPAR激动剂(例如PPARα激动剂)是贝特(fibrate)。在一些实施方案中,PPAR激动剂(例如PPARα激动剂)是非诺贝特。在一些实施方案中,PPAR激动剂是PPARα/δ激动剂(例如埃拉贝诺)。在一些实施方案中,PPAR激动剂是PPARα/δ/γ激动剂(例如兰非贝诺)。在一些实施方案中,PPAR激动剂是PPARδ激动剂(例如塞拉德帕)。在一些实施方案中,鱼油是ω-3脂肪酸或二十二碳六烯酸。在一些实施方案中,鱼油为二十碳五烯酸乙酯(例如Vascepa®)。

[0382] 在一些实施方案中,本文提供的方法和组合物包含治疗有效量的法尼酯X受体(FXR)激动剂和治疗有效量的LPAR1拮抗剂,其中LPAR1拮抗剂为本文提供的化合物1-化合物13的化合物或其药学上可接受的盐。

[0383] 在本文公开的方法和药物组合物的一些实施方案中,FXR激动剂是GS-9674(西洛非司(cilofexor),CILO)。

[0384] 在本文公开的方法和药物组合物的一些实施方案中,FXR激动剂是具有以下结构的化合物:

[0385] 

[0386] 或其药学上可接受的盐。

[0387] 在一些实施方案中,本文提供的方法和组合物包含治疗有效量的GLP-1受体激动剂和治疗有效量的LPAR1拮抗剂,其中LPAR1拮抗剂为本文提供的化合物1-化合物13的化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,GLP-1受体激动剂是利拉鲁肽或司美格鲁肽。在一些实施方案中,GLP-1受体激动剂是司美格鲁肽。

[0388] 在一些实施方案中,本文提供的方法和组合物包含治疗有效量的TGFβ拮抗剂和治疗有效量的LPAR1拮抗剂,其中LPAR1拮抗剂为本文提供的化合物1-化合物13的化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,TGFβ拮抗剂是TGFβ-特异性抗体。可使用本领域技术人员已知的方法(诸如PCT国际申请公布号WO 2018/129329和美国专利号9,518,112中描述的那些)来制备和表征TGFβ-特异性抗体。在一些实施方案中,TGFβ拮抗剂与TGFβ潜在相关肽(LAP)(例如TGFβ1-LAP)结合。可使用本领域技术人员已知的方法(诸如美国专利号8,198,412或美国专利号10,017,567中描述的那些)来制备和表征TGFβ1-LAP特异性抗体。在一些实施方案中,TGFβ拮抗剂以环境依赖性方式(例如与TGFδβ在特定组织或器官中的表现无关)与TGFβ(例如TGFβ1)结合。在一些实施方案中,TGFβ拮抗剂以环境依赖性方式与TGFβ(例如TGFβ1)结合。在一些实施方案中,TGFβ拮抗剂阻断位于细胞外基质(例如肝脏的结缔组织)中的潜在TGFβ(例如潜在TGFβ1)的活化。在一些实施方案中,TGFβ拮抗剂阻断位于胸腺、淋巴结或肿瘤微环境(例如患有肝癌的患者)中的潜在TGFβ(例如潜在TGFβ1)的活化。在一些实施方案中,TGFβ拮抗剂通过潜在TGFβ结合蛋白(LTBP)来阻断潜在TGFβ(例如潜在TGFβ1)的活化。在一些实施方案中,TGFβ拮抗剂通过糖蛋白-A重复主要蛋白(GARP)来阻断潜在TGFβ(例如潜在TGFβ1)的活化,例如美国专利号10,000,572中所描述的。在一些实施方案中,TGFβ拮抗剂是ARGX-115。在一些实施方案中,TGFβ拮抗剂是与LAP-TGFβ复合物特异性结合的抗潜在相关肽(LAP)抗体。在一些实施方案中,抗LAP抗体与例如肝脏中结缔组织的细胞外基质(ECM)中的LAP-TGFβ复合物特异性结合。在一些实施方案中,抗LAP抗体在某些免疫抑制细胞类型诸如调节性T细胞(Treg)、肿瘤相关巨噬细胞或髓源性抑制细胞(例如在肿瘤微环境中)的表面上与LAP-TGFβ复合物特异性结合。在一些实施方案中,抗LAP抗体是TLS-01抗体。在一些实施方案中,抗LAP抗体在任何环境中与LAP-TGFβ复合物特异性结合。在一些实施方案中,抗LAP抗体是TLS-02抗体。在一些实施方案中,TGFβ拮抗剂包括TGFβ受体。在一些实施方案中,TGFβ拮抗剂是TGFβ受体-Fc融合蛋白。在一些实施方案中,TGFβ拮抗剂是包含TGFβ受体的抗体。例如在PCT国际公开号WO 2019/113123 A1和WO 2019/113464 A1中已经描述了包含可与本文提供的组合物和方法结合使用的TGFβ受体的TGFβ拮抗剂。

[0389] 在一些实施方案中,本文提供的方法和组合物包含治疗有效量的LPAR1拮抗剂和附加治疗剂,该附加治疗剂选自ACE抑制剂、腺苷A3受体拮抗剂、adropin刺激剂、白蛋白调

节剂、醛固酮拮抗剂、AMP活化蛋白激酶刺激剂、血管紧张素II AT-2受体激动剂、血管紧张素II受体拮抗剂、血管紧张素原配体抑制剂、APOA1基因刺激剂、载脂蛋白L1调节剂、骨形成蛋白-7配体调节剂、含溴区结构域的蛋白质2抑制剂、含溴区结构域的蛋白质4抑制剂、钙通道抑制剂、大麻素CB1受体拮抗剂、CB1反向激动剂、CCR2趋化因子拮抗剂、糜酶抑制剂、补体C1s子成分抑制剂、CX3CR1趋化因子拮抗剂、环氧合酶1抑制剂、环氧合酶2抑制剂、细胞色素P45011B2抑制剂、外核苷酸焦磷酸酶PDE-2抑制剂、内皮素ET-A受体拮抗剂、内皮素ET-B受体拮抗剂、肠肽酶抑制剂、环氧化物水解酶抑制剂、促红细胞生成素受体拮抗剂、法尼醇X受体激动剂、FGF受体拮抗剂、游离脂肪酸受体1激动剂、GHR基因抑制剂、糖蛋白Ib(GPIb)拮抗剂、GPR40激动剂、GPR84拮抗剂、G蛋白β亚基抑制剂、G蛋白偶联受体120激动剂、G蛋白偶联受体84调节剂、生长激素配体、生长激素受体激动剂、鸟苷酸环化酶受体激动剂、鸟苷酸环化酶刺激剂、血红素加氧酶1调节剂、HIF脯氨酰羟化酶抑制剂、IGF1基因抑制剂、IgG受体FcRn大亚基p51调节剂、IL-6受体拮抗剂、整联蛋白α-V/β-3拮抗剂、白介素33配体抑制剂、Kelch样ECH相关蛋白1调节剂、LDHA基因抑制剂、5-脂氧合酶活化蛋白抑制剂、溶血磷脂酸-1受体拮抗剂、细胞外基质磷酸化糖蛋白调节剂、膜铜胺氧化酶抑制剂、中期因子配体抑制剂、盐皮质激素受体拮抗剂、肌球蛋白2抑制剂、NADPH氧化酶1抑制剂、NADPH氧化酶4抑制剂、NADPH氧化酶抑制剂、NK1受体拮抗剂、核因子红系2相关因子2刺激剂、核因子κB抑制剂、κ阿片受体激动剂、μ阿片受体拮抗剂、p38 MAP激酶抑制剂、PDE4抑制剂、PDGF受体拮抗剂、PDGF受体β调节剂、降磷素受体激动剂、PRKAA2基因刺激剂、前蛋白转化酶PC9抑制剂、环前列腺素(PGI2)激动剂、蛋白C活化剂、蛋白NOV同源调节剂、蛋白酪氨酸磷酸酶-1B抑制剂、反应性氧物质调节剂抑制剂、肾素抑制剂、Rho相关蛋白激酶2抑制剂、SLC22A12抑制剂、钠葡萄糖转运蛋白-2抑制剂、溶质载体家族抑制剂、TGFβ配体抑制剂、TGFβ受体拮抗剂、血栓素A2受体拮抗剂、血栓素合成抑制剂、组织转谷氨酰胺酶抑制剂、TRP阳离子通道C5抑制剂、TRP阳离子通道C6抑制剂、色氨酸酶抑制剂、非特指型细胞粘附分子抑制剂、尿酸阴离子交换剂1抑制剂、加压素V1a受体拮抗剂、VEGF受体拮抗剂、VIP 1受体激动剂、VIP 2受体激动剂和黄嘌呤氧化酶抑制剂。

[0390] 在一些实施方案中,本文提供的方法和组合物包含治疗有效量的LPAR1拮抗剂和附加治疗剂,该附加治疗剂选自VEGFR抑制剂、FGFR抑制剂、PDGFR抑制剂、自毒素抑制剂、GPR84激动剂、PASK抑制剂、CFTR激动剂、JAK1抑制剂、ADAMTS5抑制剂、TOL2/3抑制剂、CTGF抑制剂、可溶性PTX2、抗半乳糖凝集素3抗体、整联蛋白α_V-β_6/α_V-β_1拮抗剂、JNK1抑制剂、盐皮质激素受体拮抗剂、Nrf2活化剂、糜酶抑制剂、PDE抑制剂、NOX1/4抑制剂、白三烯/血栓素受体拮抗剂、SLC22A12抑制剂、sGC抑制剂和黄嘌呤氧化酶抑制剂。

[0391] 在一些实施方案中,本文提供的方法和组合物包含治疗有效量的LPAR1拮抗剂和附加治疗剂,该附加治疗剂选自尼达尼布、吡非尼酮、潘瑞鲁单抗、PRM-151、GB-0139、PLN-74809、CC-90001、非奈利酮、BAY1142524、PCS-499、西他那昔布、SER150、RDEA3170、普拉西呱、TMX-049、GLPG1690、GLPG1205、GLPG1972、GLPG4059、GLPG2737、GLPG3970和非戈替尼。

[0392] 在一些实施方案中,本文提供的方法和组合物包含治疗有效量的LPAR1拮抗剂和附加治疗剂,该附加治疗剂选自A-717、ACF-TEI、丙氨酰-谷氨酰胺、ALLN-346、抗SCF248抗体、抗TAGE单克隆抗体、抗TGFβ抗体、AST-120、BAY-2327949、BI-685509、DP-001、DZ-4001、GDT-01、LNP-1892、MEDI-8367、靶向微小核糖核酸的反义寡核苷酸疗法、MK-2060、MPC-300-

IV、NAV-003、Neo-Kidney Augment™(NKA)、NP-135、NP-160、NP-251、NRF-803、PBI-4610、PHN-033、R-HSC-010、丹酚酸、SGF-3、SPD-01、Sugaheal变体、SZ-005、TCF-12、UMC119-06、VAR-400、veverimer、VS-105和XRx-221。

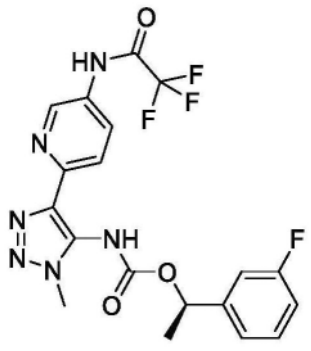
[0393] 实施例

[0394] 包括以下实施例以证明本公开的具体实施方案。本领域技术人员应当理解,随后的实施例中公开的技术代表在本公开的实践中充分起作用的技术,并且因此可被认为是构成其实践的具体模式。然而,根据本公开,本领域技术人员应理解,这些实施例是示例性的而非详尽的。在不脱离本公开的精神和范围的情况下,可在公开的具体实施方案中进行许多改变并且仍然获得相似或类似的结果。

[0395] 本文公开的化合物可根据以下实施例的程序,使用适当的材料来制备,并且通过以下具体实施例进一步例示。实施例进一步说明用于制备本公开的化合物的细节。本领域技术人员将容易理解,以下制备程序的条件和方法的已知变化可用于制备这些化合物。对于合成本公开中描述的实施方案的化合物,对待合成化合物的结构的检查将提供取代基团中的每一者的标识。在一些情况下,鉴于本文的示例,通过检查过程,最终产品的标识可使明显的起始物质的标识呈现。化合物可以其药学上可接受的盐的形式分离,诸如上文所述的那些。本文所述的化合物通常在室温和压力下稳定且可分离。

[0396] 下文示出本文公开的化合物的制备的说明。除非另有说明,否则变量具有与上述相同的含义。以下呈现的实施例旨在说明本公开的特定实施方案。在如下文所描述的合成中采用的合适的起始物质、结构单元和试剂例如可从AbovChem、Acros Organics、Astatech、Combi Blocks、Oakwood Chemical或西格玛奥德里奇公司(Sigma-Aldrich)商购获得,或可通过文献中描述的程序常规地制备,例如在“March's Advanced Organic Chemistry:Reactions,Mechanisms,and Structure”,第5版;John Wiley&Sons或T.Eicher,S.Hauptmann“The Chemistry of Heterocycles;Structures,Reactions,Synthesis and Application”,第2版,Wiley-VCH,2003年;Fieser等人,“Fiesers′ Reagents for organic Synthesis”John Wiley&Sons 2000中。

[0397] 实施例1:制备(R)-1-(3-氟苯基)乙基(1-甲基-4-(5-(2,2,2-三氟乙酰胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)氨基甲酸酯(化合物1)

[0398] 

化合物 *1*

[0399] 步骤1:4-(5-((叔丁氧羰基)氨基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-羧酸(中间体1)

[0400] 将4-溴-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-羧酸(50mmol)溶解在500mL四氢呋喃中并且浸

没在-78℃浴中,保持15分钟。在15分钟内逐滴添加1M双(三甲基甲硅烷基)氨基锂的四氢呋喃溶液(54mmol)。在20分钟内逐滴添加2.5M正丁基锂(105mmol)的己烷溶液,并将其再搅拌1小时。在15分钟内逐滴添加1.9M氯化锌(105mmol)的2-甲基四氢呋喃溶液。通过浸没在水浴中,使反应混合物升温至环境温度并将其搅拌30分钟。将所得混合物用氩气鼓泡10分钟,然后添加叔丁基(6-溴吡啶-3-基)氨基甲酸酯(50mmol)和与二氯甲烷(5mmol)络合的[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)。将反应在75℃下加热3小时,然后冷却至环境温度。用350mL的2M氢氧化钠水溶液和300mL的乙醚稀释反应物。分离水层,并且用1M氢氧化钠水溶液(100mL)萃取有机层。用乙酸乙酯与乙醚的1:1混合物(150mL×2)洗涤合并的水层。在剧烈搅拌下,在10分钟内逐滴添加80mL的浓盐酸,以将pH调节至4。过滤混合物,并用水(100mL)和乙酸乙酯与乙醚的1:1混合物(100mL×2)洗涤滤饼。将沉淀减压干燥,得到4-(5-((叔丁氧羰基)氨基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-羧酸(中间体1)。

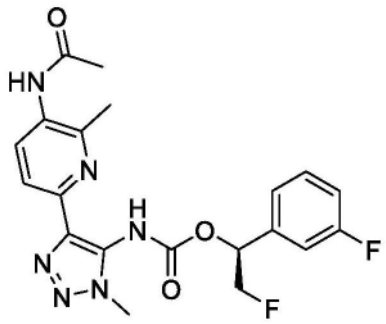
[0401] 步骤2:5-(5-氨基-2-吡啶基)-3-甲基-三唑-4-羧酸,三氟乙酸盐(中间体2)

[0402] 将4-(5-((叔丁氧基羰基)氨基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-羧酸(0.27mmol)在二氯甲烷(3mL)中的混合物用三氟乙酸(1.0mL,13mmol)处理,并将混合物在室温下搅拌1小时。反应完成后,将溶液真空浓缩,得到5-(5-氨基-2-吡啶基)-3-甲基-三唑-4-羧酸,三氟乙酸盐(中间体2)。

[0403] 步骤3:(R)-1-(3-氟苯基)乙基(1-甲基-4-(5-(2,2,2-三氟乙酰胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)氨基甲酸酯(化合物1)

[0404] 向5-(5-氨基-2-吡啶基)-3-甲基-三唑-4-羧酸,三氟乙酸盐(中间体2,96μmol)、1-丙烷膦酸环状酸酐(50%的THF溶液,0.24mmol)和叠氮三甲基硅烷(0.24mmol)酸在THF(1mL)中的混合物中,逐滴添加三乙胺(0.38mmol),之后逐滴添加(1R)-1-(3-氟苯基)乙醇(0.13mmol)。将反应混合物在80℃下加热2小时,冷却至室温,浓缩,并通过硅胶色谱法纯化以提供(R-1-(3-氟苯基)乙基(1-甲基-4-(5-(2,2,2-三氟乙酰胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)氨基甲酸酯(化合物1)。(MS(m/z)453.1[M+H]$^+$)。^{1}HNMR(400MHz,甲醇-d_4)δ 8.88(s,1H),8.18(dd,J=8.7,2.6Hz,1H),8.01-7.91(m,1H),7.36(m,1H),7.31-7.08(m,2H),7.03(t,J=8.6Hz,1H),5.82(m,1H),3.98(s,3H),1.51(m,3H)。

[0405] 实施例2:制备(S)-2-氟-1-(3-氟苯基)乙基(4-(5-乙酰胺基-6-甲基吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)氨基甲酸酯(化合物2)

[0406] 

[0407] 化合物2

[0408] 步骤1:4-(5-((叔丁氧羰基)氨基)-6-甲基吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-羧酸(中间体3)

[0409] 按照上述实施例中所述的用于合成4-(5-((叔丁氧基羰基)氨基)吡啶-2-基)-1-

甲基-1H-1,2,3-三唑-5-羧酸(中间体1)的方法,通过用叔丁基(6-溴-2-甲基吡啶-3-基)氨基甲酸酯代替叔丁基(6-溴吡啶-3-基)氨基甲酸酯来制备4-(5-((叔丁氧基羰基)氨基)-6-甲基吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-羧酸(中间体3)。

[0410] 步骤2:(S)-(6-(5-(((2-氟-1-(3-氟苯基)乙氧基)羰基)氨基甲酰基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(中间体4)

[0411] 将4-(5-((叔丁氧羰基)氨基)-6-甲基吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-羧酸(中间体3,1.6mmol)、叠氮三甲基硅烷(2.3mmol)和T3P(50%的THF溶液)(2.3mmol)溶解在THF(6mL)中。在室温下逐滴添加三乙胺(4.7mmol),5分钟-30分钟后得到澄清溶液。添加(S)-2-氟-1-(3-氟苯基)乙-1-醇(3.2mmol),并且反应在70℃下加热1小时-2小时。冷却后,添加水和乙酸乙酯,并且分层。减压浓缩有机相,然后通过柱色谱法纯化残余物,得到(S)-(6-(5-(((2-氟-1-(3-氟苯基)乙氧基)羰基)氨基甲酰基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(中间体4)。

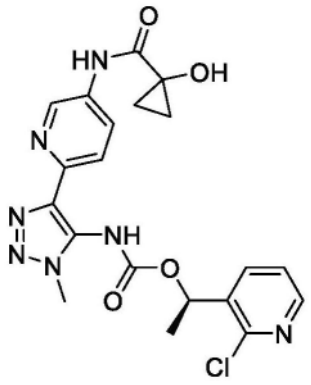
[0412] 步骤3:(S)-2-氟-1-(3-氟苯基)乙基(4-(5-氨基-6-甲基吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-羰基)氨基甲酸酯盐酸盐(中间体5)

[0413] 将S-(6-(5-(((2-氟-1-(3-氟苯基)乙氧基)羰基)氨基甲酰基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(中间体4)混悬于盐酸溶液(10mL,4M的二噁烷溶液)中1小时。然后将混合物真空浓缩,得到(S)-2-氟-1-(3-氟苯基)乙基(4-(5-氨基-6-甲基吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-羰基)氨基甲酸酯盐酸盐(中间体5),其无需进一步纯化即可使用。

[0414] 步骤4:(S)-2-氟-1-(3-氟苯基)乙基(4-(5-乙酰胺基-6-甲基吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)氨基甲酸酯(化合物2)

[0415] 将(S)-2-氟-1-(3-氟苯基)乙基(4-(5-氨基-6-甲基吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-羰基)氨基甲酸酯盐酸盐(中间体5,67μmol)的1mL DCM溶液用吡啶(0.2mL)处理。添加乙酰氯(0.14mmol),并且将混合物在室温下搅拌。30分钟后,将反应物浓缩并溶解在四氢呋喃(2mL)和1M氢氧化钠水溶液(2mL)中,并剧烈搅拌10分钟。将反应用饱和氯化铵淬灭,并用乙酸乙酯(2x 10mL)萃取。将合并的有机物经硫酸钠干燥,浓缩,并通过RP HPLC纯化,得到(S)-2-氟-1-(3-氟苯基)乙基(4-(5-乙酰胺基-6-甲基吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)氨基甲酸酯(化合物2)。(MS(m/z)431.4[M+H]$^+$)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ 8.07-7.75(m,2H),7.61-7.45(m,1H),7.34(dd,J=17.3,8.8Hz,2H),7.17(td,J=8.4,2.5Hz,1H),6.01(t,J=8.2Hz,1H),4.48(t,J=8.5Hz,1H),4.19(t,J=8.0Hz,1H),4.06(s,3H),2.37(s,3H),2.18(s,3H)。

[0416] 实施例3:(R)-1-(2-氯吡啶-3-基)乙基(4-(5-(1-羟基环丙烷-1-甲酰胺基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)氨基甲酸酯(化合物3)

[0417] 

化合物 3

[0418] 步骤1:(R)-1-(2-氯吡啶-3-基)乙基(4-(5-((叔丁氧基羰基)氨基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)氨基甲酸酯(中间体6)

[0419] 向4-(5-((叔丁氧羰基)氨基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-羧酸(中间体1,9.4mmol)、1-丙烷膦酸环状酸酐(50%的THF溶液,14.1mmol)和叠氮三甲基硅烷(14.1mmol)酸在THF(100mL)中的混合物中逐滴添加三乙胺(23.5mmol)。将反应混合物在70℃下加热1小时,随后在同一温度下添加(R)-1-(2-氯吡啶-3-基)乙-1-醇(18.8mmol)。加热24小时后,将反应物冷却至室温,浓缩并通过硅胶色谱纯化,得到(R)-1-(2-氯吡啶-3-基)乙基(4-(5-((叔丁氧羰基)氨基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)氨基甲酸酯(中间体6)。(MS(m/z)474.12[M+H]$^+$)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.67(s,1H),8.31(s,1H),8.08(s,1H),7.94(dd,J=8.7,2.6Hz,1H),7.84(dd,J=8.6,0.8Hz,1H),7.47(s,1H),6.07(d,J=6.7Hz,1H),3.98(s,3H),1.75-1.46(m,12H)。

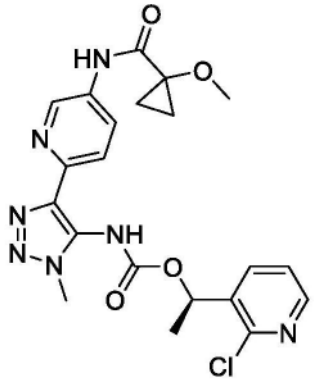
[0420] 步骤2:制备(R)-1-(2-氯吡啶-3-基)乙基(4-(5-氨基吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)氨基甲酸酯(中间体7)

[0421] 将4M HCl的1,4-二噁烷(20mL)溶液添加到(R)-1-(2-氯吡啶-3-基)乙基(4-(5-((叔丁氧羰基)氨基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)氨基甲酸酯(中间体6,6.9mmol)中。将所得悬浮液在室温下搅拌18小时。将反应浓缩,得到(R)-1-(2-氯吡啶-3-基)乙基(4-(5-氨基吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)氨基甲酸酯,为盐酸盐(中间体7)。

[0422] 步骤3:制备(R)-1-(2-氯吡啶-3-基)乙基(4-(5-(1-羟基环丙烷-1-甲酰胺基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)氨基甲酸酯(化合物3)

[0423] 将1-羟基环丙烷羧酸(0.064mmol)和N-乙基-N'-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(0.091mmol)添加到(R)-1-(2-氯吡啶-3-基)乙基(4-(5-氨基吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)氨基甲酸酯盐酸盐(中间体7)(0.060mmol)在吡啶(0.5mL)中的混合物中。将反应混合物磁力搅拌2小时,此时添加水(1mL),并将混合物减压浓缩。使残余物经受通过RP-HPLC纯化,得到(R)-1-(2-氯吡啶-3-基)乙基(4-(5-(1-羟基环丙烷-1-甲酰胺基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)氨基甲酸酯(化合物3)。(MS(m/z)458.2[M+H]$^+$)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.92(s,1H),8.55-7.75(m,4H),7.47(s,1H),6.08(q,J=6.4Hz,1H),3.99(s,3H),1.61(s,3H),1.42-1.25(m,2H),1.20-1.03(m,2H)。

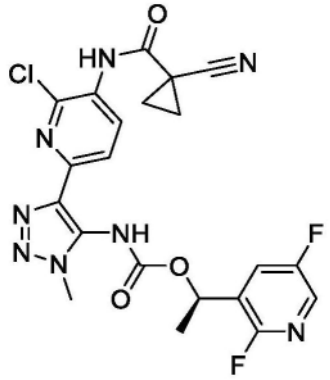
[0424] 实施例4:(R)-1-(2-氯吡啶-3-基)乙基(4-(5-(1-甲氧基环丙烷-1-甲酰胺基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)氨基甲酸酯(化合物4)

[0425] 

化合物 4

[0426] 类似于实施例3(R)-1-(2-氯吡啶-3-基)乙基(4-(5-(1-羟基环丙烷-1-甲酰胺基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)氨基甲酸酯(化合物3),通过用1-甲氧基环丙烷-羧酸代替步骤3中的1-羟基环丙烷羧酸,制备标题化合物(化合物4)。(MS(m/z)467.1[M+H]$^+$)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.92(s,1H),8.49-7.79(m,4H),7.47(s,1H),6.23-5.88(m,1H),3.99(s,3H),3.47(s,3H),1.61(s,3H),1.38-1.31(m,2H),1.27-1.19(m,2H)。

[0427] 实施例5:(R)-1-(2,5-二氟吡啶-3-基)乙基(4-(6-氯-5-(1-氰基环丙烷-1-甲酰胺基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)氨基甲酸酯(化合物5)

[0428] 

化合物 5

[0429] 步骤1:制备N-(6-溴-2-氯-3-吡啶基)氨基甲酸叔丁酯(中间体8)

[0430] 将6-溴-2-氯-吡啶-3-胺(4.8mmol)和四氢呋喃(10mL)装入配有搅拌棒的50mL圆底烧瓶中。将溶液置于氩气气氛下并冷却至-5℃。逐滴添加1M双-(三甲基甲硅烷基)氨基钠的四氢呋喃(54mmol)溶液,并使其搅拌10分钟。然后以THF溶液(10mL)的形式逐滴添加二碳酸二叔丁基酯(6.3mmol),并使该溶液升温至室温。然后将乙酸(15mmol)与15质量当量的二氧化硅一起添加。将粗混合物浓缩至干燥,并通过硅胶快速柱色谱法纯化,得到标题中间体。

[0431] 步骤2:制备5-[5-(叔丁氧基羰基氨基)-6-氯-2-吡啶基]-3-甲基-三唑-4-羧酸(中间体9)

[0432] 根据以下程序制备标题中间体:用N-(6-溴-2-氯-3-吡啶基)氨基甲酸叔丁基酯代替(6-溴吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁基酯(50mmol),并且用氯代(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钯(II)代替与二氯甲烷络合的[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II),得到4-(5-((叔丁氧基羰基氨基)吡啶-2-基)-1-甲基-

1H-1,2,3-三唑-5-羧酸(中间体1)。

[0433] 步骤3:制备(R)-1-(2,5-二氟吡啶-3-基)乙基(4-(5-((叔丁氧羰基)氨基)-6-氯吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-羰基)氨基甲酸酯(中间体10)

[0434] 标题中间体经由类似于提供(S)-(6-(5-(((2-氟-1-(3-氟苯基)乙氧基)羰基)氨基甲酰基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(中间体4,实施例2,步骤2)的程序制备,其中5-[5-(叔丁氧基羰基氨基)-6-氯-2-吡啶基]-3-甲基-三唑-4-羧酸(中间体9)代替4-(5-((叔丁氧基羰基)氨基)-6-甲基吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-羧酸(中间体3)并且(1R)-1-(2,5-二氟-3-吡啶基)乙醇代替(S)-2-氟-1-(3-氟苯基)乙-1-醇。

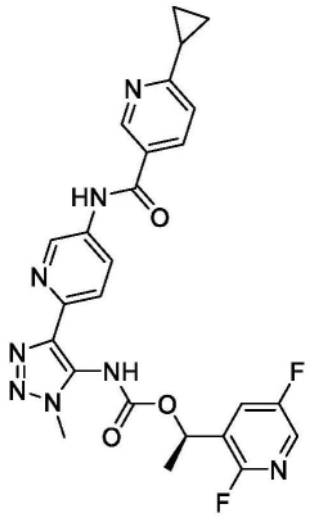
[0435] 步骤4:制备[(1R)-1-(2,5-二氟-3-吡啶基)乙基]N-[5-(5-氨基-6-氯-2-吡啶基)-3-甲基-三唑-4-基]氨基甲酸酯盐酸盐(中间体11)

[0436] 通过与用于提供(S)-2-氟-1-(3-氟苯基)乙基(4-(5-氨基-6-甲基吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-羰基)氨基甲酸酯盐酸盐(中间体5,实施例2,步骤3)相同的程序(HCl/二噁烷)提供标题中间体。

[0437] 步骤5:制备(R)-1-(2,5-二氟吡啶-3-基)乙基(4-(6-氯-5-(1-氰基环丙烷-1-甲酰胺基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)氨基甲酸酯(化合物5)

[0438] 类似于(R)-1-(2-氯吡啶-3-基)乙基(4-(5-(1-羟基环丙烷-1-甲酰胺基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)氨基甲酸酯(化合物3),通过用[(1R)-1-(2,5-二氟-3-吡啶基)乙基]N-[5-(5-氨基-6-氯-2-吡啶基)-3-甲基-三唑-4-基]氨基甲酸酯盐酸盐(中间体11)代替(R)-1-(2-氯吡啶-3-基)乙基(4-(5-氨基吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)氨基甲酸酯盐酸盐(中间体7)并且用1-氰基环丙烷羧酸代替1-羟基环丙烷羧酸来制备标题实施例。(MS(m/z)502.9[M+H]$^+$)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.37(d,J=8.3Hz,1H),8.01(d,J=8.4Hz,3H),6.00(d,J=7.6Hz,1H),4.00(s,3H),1.87-1.37(m,7H)。

[0439] 实施例6:(R)-1-(2,5-二氟吡啶-3-基)乙基(4-(5-(6-环丙基烟酰氨基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)氨基甲酸酯(化合物6)

[0440] 

化合物 6

[0441] 步骤1:(R)-(6-(5-(((1-(2,5-二氟吡啶-3-基)乙氧基)羰基)氨基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁基酯(中间体12)

[0442] 向4-(5-((叔丁氧羰基)氨基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-羧酸(中间体1,10.6mmol)、1-丙烷膦酸环状酸酐(50%的THF溶液,16mmol)和叠氮三甲基硅烷(16mmol)酸在THF(15mL)中的混合物中逐滴添加三乙胺(27mmol)。将反应混合物在70℃下加热0.5小时,随后在同一温度下添加(R)-1-(2,5-二氟吡啶-3-基)乙-1-醇(21mmol)。加热24小时后,将反应冷却至室温,浓缩并通过硅胶色谱纯化,得到(R)-(6-(5-(((1-(2,5-二氟吡啶-3-基)乙氧基)羰基)氨基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁基酯。

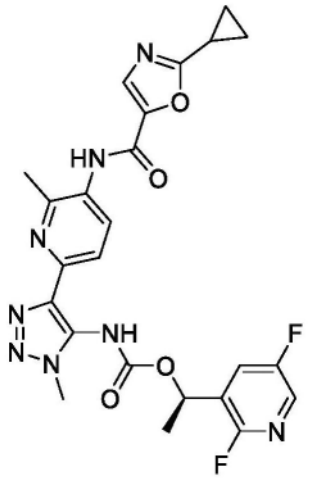
[0443] 步骤2:(R)-1-(2,5-二氟吡啶-3-基)乙基(4-(5-氨基吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)氨基甲酸酯(中间体13)

[0444] 将4M HCl的1,4-二噁烷(15mL)溶液添加到(R)-(6-(5-(((1-(2,5-二氟吡啶-3-基)乙氧基)羰基)氨基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(4.2mmol)中。将所得悬浮液在室温下搅拌18小时。将反应浓缩,得到(R)-1-(2,5-二氟吡啶-3-基)乙基(4-(5-氨基吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)氨基甲酸酯盐酸盐(中间体13)。

[0445] 步骤3:(R)-1-(2,5-二氟吡啶-3-基)乙基(4-(5-(6-氯丙基烟酰氨基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)氨基甲酸酯(化合物6)

[0446] 类似于(R)-1-(2-氯吡啶-3-基)乙基(4-(5-(1-羟基环丙烷-1-甲酰胺基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)氨基甲酸酯(化合物3),通过用(R)-1-(2,5-二氟吡啶-3-基)乙基(4-(5-氨基吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基]氨基甲酸酯盐酸盐(中间体13)代替(R)-1-(2-氯吡啶-3-基)乙基(4-(5-氨基吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)氨基甲酸酯盐酸盐(中间体7)并且用6-环丙基吡啶-3-羧酸代替1-羟基环丙烷羧酸来制备标题实施例。(MS(m/z)521.0[M+H]$^+$)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.09-8.83(m,2H),8.23(ddd,J=8.3,6.1,2.5Hz,2H),8.16-7.61(m,3H),7.41(dd,J=8.3,0.8Hz,1H),5.96(d,J=6.7Hz,1H),4.00(s,3H),2.22(tt,J=8.0,5.1Hz,1H),1.62(s,3H),1.12(ddt,J=12.2,7.5,2.6Hz,4H)。

[0447] 实施例7:(R)-1-(2,5-二氟吡啶-3-基)乙基(4-(5-(2-环丙基噁唑-5-甲酰胺基)-6-甲基吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)氨基甲酸酯(化合物7)

[0448] 

化合物 7

[0449] 步骤1:制备(R)-1-(2,5-二氟吡啶-3-基)乙基(4-(5-((叔丁氧羰基)氨基)-6-甲基吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)氨基甲酸酯(中间体14)

[0450] 以类似于制备(S)-(6-(5-(((2-氟-1-(3-氟苯基)乙氧基)羰基)氨基甲酰基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(中间体4,实施例2,步骤2)的方式,通过用(R)-1-(2,5-二氟吡啶-3-基)乙-1-醇代替(S)-2-氟-1-(3-氟苯基)乙-1-醇来制备标题中间体。

[0451] 步骤2:(R)-1-(2,5-二氟吡啶-3-基)乙基(4-(5-氨基-6-甲基吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)氨基甲酸酯盐酸盐(中间体15)

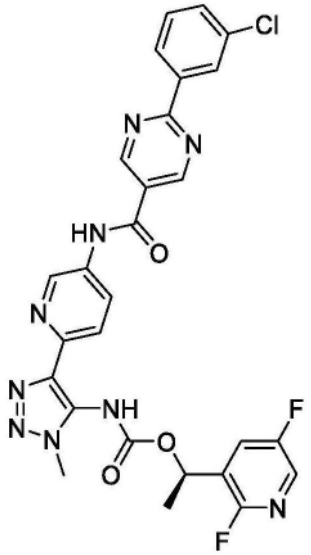
[0452] 将(R)-1-(2,5-二氟吡啶-3-基)乙基(4-(5-((叔丁氧基羰基)氨基)-6-甲基吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)氨基甲酸酯(中间体14)混悬于盐酸溶液中1小时。然后将混合物真空浓缩,得到(R)-1-(2,5-二氟吡啶-3-基)乙基(4-(5-氨基-6-甲基吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)氨基甲酸酯盐酸盐(中间体15),其无需进一步纯化即可使用。

[0453] 步骤3:(R)-1-(2,5-二氟吡啶-3-基)乙基(4-(5-(2-环丙基噁唑-5-甲酰胺基)-6-甲基吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)氨基甲酸酯(化合物7)

[0454] 类似于(R)-1-(2-氯吡啶-3-基)乙基(4-(5-(1-羟基环丙烷-1-甲酰胺基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)氨基甲酸酯(实施例3,步骤3),通过用(R)-1-(2,5-二氟吡啶-3-基)乙基(4-(5-氨基-6-甲基吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)氨基甲酸酯盐酸盐(中间体15)代替(R)-1-(2-氯吡啶-3-基)乙基(4-(5-氨基吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)氨基甲酸酯盐酸盐(中间体7)并用2-环丙基噁唑-5-羧酸代替1-羟基环丙烷羧酸来制备标题实施例。(MS(m/z)521.0[M+H]$^+$)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.04(bs,1H),7.92-7.82(m,2H),7.75(s,1H),5.98(m,1H),4.02(s,3H),2.50(s,3H),2.25(p,J=6.7Hz,1H),1.61(bs,3H),1.23(m,4H)。

[0455] 实施例8:(R)-1-(2,5-二氟吡啶-3-基)乙基(4-(5-(2-(3-氯苯基)嘧啶-5-甲酰胺基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)氨基甲酸酯(化合物8)

[0456]



化合物 8

[0457] 步骤1:(R)-1-(2,5-二氟吡啶-3-基)乙基(4-(5-(2-氯嘧啶-5-甲酰胺基)吡啶-2-

基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)氨基甲酸酯(中间体16)

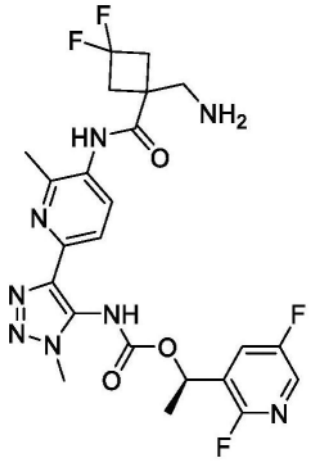
[0458] 类似于(R)-1-(2,5-二氟吡啶-3-基)乙基(4-(5-(6-环丙基烟酰氨基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)氨基甲酸酯(实施例6,步骤3),通过用2-氯嘧啶-5-羧酸代替6-环丙基吡啶-3-羧酸,由(R)-1-(2,5-二氟吡啶-3-基)乙基(4-(5-氨基吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)氨基甲酸酯盐酸盐(中间体13)制备标题中间体。

[0459] 步骤2:(R)-1-(2,5-二氟吡啶-3-基)乙基(4-(5-(2-(3-氯苯基)嘧啶-5-甲酰胺基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)氨基甲酸酯(化合物8)

[0460] 向装配有搅拌棒的小瓶中装入(R)-1-(2,5-二氟吡啶-3-基)乙基(4-(5-(2-氯嘧啶-5-甲酰胺基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)氨基甲酸酯(中间体16,97μmol)、(3-氯苯基)硼酸(145μmol,1.5当量)、四(三苯基膦)钯(0)(9.7μmol,10mol%)和碳酸钾(290μmol,3.0当量)。通过注射器添加1,4-二噁烷(2mL)和蒸馏水(0.2mL),并通过在混合的同时鼓入氩气5分钟使混合物脱气。用隔膜盖密封小瓶,并将混合物加热至90℃。原料完全消耗后,将饱和氯化钠水溶液以与初始反应体积相等的体积添加到反应混合物中。将所得混合物用乙酸乙酯萃取三次,收集有机层,真空除去挥发物并通过硅胶柱色谱法纯化以提供(R)-1-(2,5-二氟吡啶-3-基)乙基(4-(5-(2-(3-氯苯基)嘧啶-5-甲酰胺基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)氨基甲酸酯(化合物8)。(MS(m/z)592.0[M+H]$^+$)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ9.39(s,2H),8.98(s,1H),8.63-8.40(m,2H),8.28(dd,J=8.6,2.6Hz,1H),8.21-7.64(m,3H),7.64-7.47(m,2H),5.97(d,J=7.0Hz,1H),4.01(s,3H),1.63(s,3H)。

[0461] 实施例9:(R)-1-(2,5-二氟吡啶-3-基)乙基(4-(5-(1-(氨基甲基)-3,3-二氟环丁烷-1-甲酰胺基)-6-甲基吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)氨基甲酸酯(化合物9)

[0462]

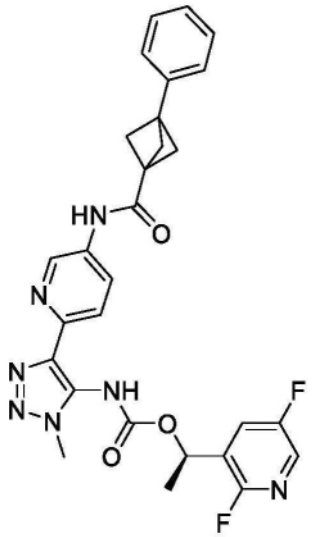


化合物 9

[0463] 类似于(R)-1-(2,5-二氟吡啶-3-基)乙基(4-(5-(2-环丙基噁唑-5-甲酰胺基)-6-甲基吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)氨基甲酸酯(实施例7,步骤3),通过用1-[(叔丁氧基羰基氨基)甲基]-3,3-二氟-环丁烷甲酸(88μmol,1.5当量)代替2-环丙基噁唑-5-羧酸,由(R)-1-(2,5-二氟吡啶-3-基)乙基(4-(5-氨基-6-甲基吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)氨基甲酸酯盐酸盐(中间体15,59μmol)制备标题实施例。使得到的中间体(R)-1-(2,5-二氟吡啶-3-基)乙基(4-(5-(1-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-3,3-二氟环丁烷-1-甲酰胺基)-6-甲基吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)氨基甲酸酯(中间体

17)经受用三氟乙酸的二氯甲烷溶液脱保护,然后进行浓缩和快速色谱法(硅胶)。(MS(m/z)537.0[M+H]$^+$)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ7.92(m,4H),5.97(s,1H),4.01(s,3H),3.39(s,2H),3.21(dt,J=15.7,13.1Hz,2H),2.92-2.71(m,2H),2.48(s,3H),1.62(s,3H)。

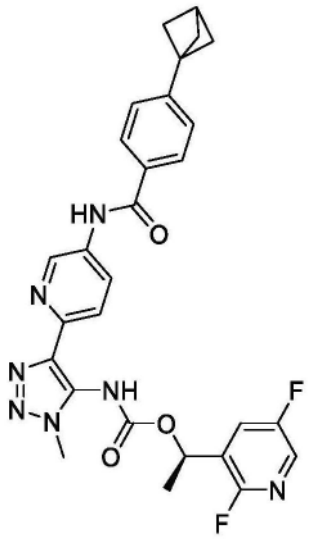
[0464] 实施例10:(R)-1-(2,5-二氟吡啶-3-基)乙基(1-甲基-4-(5-(3-苯基双环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺基)吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)氨基甲酸酯(化合物10)

[0465] 

化合物 10

[0466] 类似于(R)-1-(2,5-二氟吡啶-3-基)乙基(4-(5-(6-环丙基烟酰氨基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)氨基甲酸酯(实施例6,步骤3),通过用3-苯基双环[1.1.1]戊烷-1-羧酸(91μmol,1.5当量)代替6-环丙基吡啶-3-羧酸,由(R)-1-(2,5-二氟吡啶-3-基)乙基(4-(5-氨基吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)氨基甲酸酯盐酸盐(中间体13,61μmol)制备标题实施例。(MS(m/z)546.1[M+H]$^+$)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.89(s,1H),8.30-7.60(m,4H),7.41-7.20(m,5H),5.95(d,J=7.7Hz,1H),4.00(s,3H),2.43(s,6H),1.62(s,3H)。

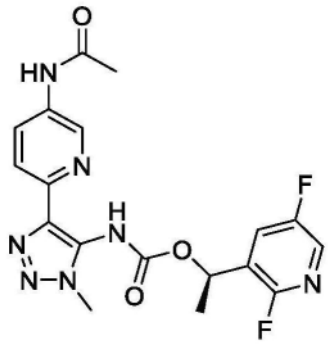
[0467] 实施例11:(R)-1-(2,5-二氟吡啶-3-基)乙基(4-(5-(4-(双环[1.1.1]戊烷-1-基)苯甲酰胺基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)氨基甲酸酯(化合物11)

[0468] 

化合物 11

[0469] 类似于(R)-1-(2,5-二氟吡啶-3-基)乙基(4-(5-(6-环丙基烟酰氨基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)氨基甲酸酯(实施例6,步骤3),通过用4-(1-双环[1.1.1]戊基)苯甲酸(91μmol,1.5当量)代替6-环丙基吡啶-3-羧酸,由(R)-1-(2,5-二氟吡啶-3-基)乙基(4-(5-氨基吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)氨基甲酸酯盐酸盐(中间体13,61μmol)制备标题实施例。(MS(m/z)546.1[M+H]$^+$)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.96(s,1H),8.23(dd,J=8.6,2.6Hz,1H),8.18-7.63(m,5H),7.49-7.30(m,2H),5.96(d,J=6.7Hz,1H),4.00(s,3H),2.60(s,1H),2.17(s,6H),1.62(s,3H)。

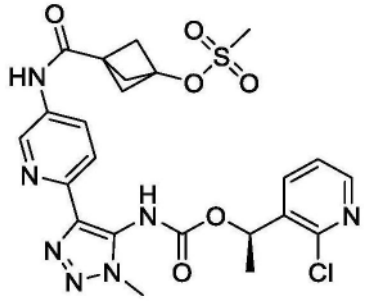
[0470] 实施例12:(R)-1-(2,5-二氟吡啶-3-基)乙基(4-(5-乙酰胺基吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)氨基甲酸酯(化合物12)

[0471] 

化合物 12

[0472] 类似于(R)-1-(2,5-二氟吡啶-3-基)乙基(4-(5-(6-环丙基烟酰氨基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)氨基甲酸酯(实施例6,步骤3),通过用乙酸(1.3mmol,1.2当量)代替6-环丙基吡啶-3-羧酸,由(R)-1-(2,5-二氟吡啶-3-基)乙基(4-(5-氨基吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)氨基甲酸酯盐酸盐(中间体13,1.1mmol)制备标题实施例。浓缩后,代替硅胶纯化,将残余物进行反相HPLC以提供(R)-1-(2,5-二氟吡啶-3-基)乙基(4-(5-乙酰氨基吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)氨基甲酸酯(实施例12)。(MS(m/z)418.1[M+H]$^+$)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.22(s,1H),9.79(bs,1H),8.68(s,1H),8.20(s,1H),8.07(dd,J=8.6,2.6Hz,1H),7.98(s,1H),7.89(d,J=8.6Hz,1H),5.79(s,1H),3.88(s,3H),2.10(s,3H),1.56(s,3H)。

[0473] 实施例13:(R)-3-((6-(5-(((1-(2-氯吡啶-3-基)乙氧基)羰基)氨基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)氨基甲酰基)二环[1.1.1]戊烷-1-基甲磺酸酯(化合物13)

[0474] 

化合物 13

[0475] 步骤1:(R)-1-(2-氯吡啶-3-基)乙基(4-(5-(3-羟基双环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)氨基甲酸酯二盐酸盐(中间体18)

[0476] 类似于(R)-1-(2-氯吡啶-3-基)乙基(4-(5-(1-羟基环丙烷-1-甲酰胺基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)氨基甲酸酯(实施例3,步骤3),通过用3-羟基双环[1.1.1]戊烷-1-羧酸(0.13mmol)代替1-羟基环丙烷羧酸,由(R)-1-(2-氯吡啶-3-基)乙基(4-(5-氨基吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)氨基甲酸酯盐酸盐(中间体7,0.11mmol)制备标题中间体。浓缩反应混合物后,使残余物进行反相HPLC。将残余物从氯化氢的二噁烷溶液(4M,10mL)共蒸发以在减压浓缩后提供(R)-1-(2-氯吡啶-3-基)乙基(4-(5-(3-羟基双环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)氨基甲酸酯二盐酸盐(中间体18)。(MS(m/z)484.1[M+H]$^+$)。

[0477] 步骤2:(R)-3-((6-(5-(((1-(2-氯吡啶-3-基)乙氧基)羰基)氨基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)氨基甲酰基)双环[1.1.1]戊烷-1-基甲磺酸酯(化合物13)

[0478] 在室温下,将(R)-1-(2-氯吡啶-3-基)乙基(4-(5-(3-羟基双环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺基)吡啶-2-基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)氨基甲酸酯二盐酸盐(中间体18,68μmol)的二氯甲烷(2mL)溶液用三乙胺(0.34mmol)处理。向搅拌的混合物中添加甲磺酰氯(0.40mmol)。当LC/MS分析认为反应完成时,将混合物用异丙醇淬灭并减压浓缩。将残余物进行反相HPLC以提供(R)-3-((6-(5-(((1-(2-氯吡啶-3-基)乙氧基)羰基)氨基)-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-3-基)氨基甲酰基)双环[1.1.1]戊烷-1-基甲磺酸酯(化合物13)。(MS(m/z)562.1[M+H]$^+$)。^{1}H NMR(400MHz,乙腈-d_3)δ8.91(s,1H),8.55(s,1H),8.31(d,J=3.2Hz,1H),8.15(dd,J=8.7,2.4Hz,1H),8.00(d,J=8.7Hz,1H),7.90(bs,1H),7.38(bs,1H),6.01(q,J=6.5Hz,1H),3.93(s,3H),3.10(s,3H),2.59(s,6H),1.55(s,3H)。

[0479] 实施例14:钙测定

[0480] 在细胞内钙动员测定中测量体外LPAR1活性。

[0481] 将表达人LPAR1(NM_001401.3)的CHO-K1 EDG2细胞(DiscoverX,目录号93-0644C2)以15,000个细胞/孔接种到384孔组织培养板(Grenier#781091)的总体积为25μL的Dulbecco改良的Eagle培养基(DMEM)中并在37℃下温育过夜,该培养基具有10%胎牛血清、1x PenStrepGlutamine、300μg/mL潮霉素和800μg/mL G418。在测试之前,向细胞中加入25μL钙上样染料组分A(FLIPR钙6测定试剂盒,Molecular Device#R8190)和2.5mM丙磺舒

(Invitrogen#P36400,新鲜制备)的Hank平衡盐溶液(Corning#21-023-CV)、20mM HEPES(Corning#25-060-CI)、0.1%牛血清白蛋白(Sigma-Aldrich#A7906-500G),在37℃下保持60分钟。

[0482] 记录LPA 18:2(Avanti Polar Lipids,目录号857138,0.5nM至10μM)的激动剂剂量曲线以确定LPA 18:2EC_{80},以用于后续拮抗剂测定。对于激动剂剂量曲线,在染料上样后2小时将细胞从培养箱中取出并转移至FLIPR Tetra仪器(Molecular Devices,San Jose,CA)。监测钙动员达5min,并在测定开始前5秒将10μL 6X LPA的HBSS溶液/20mM Hepes/0.1%牛血清白蛋白(BSA)添加到细胞中。

[0483] 为了确定测试化合物的LPAR1拮抗剂活性,将细胞与0.5nM至10μM的剂量范围内的测试化合物预温育,然后是EC_{80}浓度(100nM)下的LPA。在染料上样后,将细胞从培养箱中取出,并且添加0.3μL的200X拮抗剂。将细胞在37℃下温育60分钟。在FLIPR Tetra上测量拮抗剂活性。监测钙动员达3.5分钟,并在测定开始前5秒将10μL 6X EC_{80} LPA的HBSS溶液、20mM HEPES和0.1% BSA添加到细胞中。使用剂量响应工具(Gilead Sciences Inc.),将信号振幅(最大减去最小)值对$\log_{10}$拮抗剂浓度作图以确定EC_{50}。

[0484] 为了评估示例性化合物的拮抗电位,在LPAR1钙动员测定中确定化合物1至化合物13的EC_{50}值。结果在表1中示出(LPAR1 EC_{50})。化合物编号对应于实施例1至实施例13中的化合物编号。

[0485] 表1

[0486]

化合物	LPAR1 (EC_{50}; nM)
化合物 *1*	345
化合物 *2*	36,956
化合物 *3*	2,771
化合物 *4*	1,255
化合物 *5*	186
化合物 *6*	176
化合物 *7*	261
化合物 *8*	22
化合物 *9*	34
化合物 *10*	13
化合物 *11*	365
化合物 *12*	2,052
化合物 *13*	152

[0487] ***

[0488] 除非另有定义,否则本文中使用的所有技术和科学术语具有与本公开所属领域的普通技术人员通常理解的相同含义。

[0489] 因此,应当理解,尽管已经通过优选实施方案和任选的特征具体地公开了本公开,但是本领域技术人员可采用本文所公开的其中实施的公开内容的修改、改进和变化,并且这种修改、改进和变化被认为是在本公开的范围内。这里提供的材料、方法和实施例代表优选实施方案,是示例性的,并且不旨在限制本公开的范围。

[0490] 本文已经广泛和一般地描述了本公开。落入通用公开内容内的每个较窄种类和亚属分组也形成本公开的一部分。这包括本公开的通用描述,其前提条件或负面限制从该属中去除任何主题,而不管本文中是否具体叙述所切除的材料。

[0491] 应当理解,虽然已经结合上述实施方案描述了本公开,但是前面的描述和实施例旨在说明而非限制本公开的范围。本公开的范围内的其他方面、优点和修改对于本公开所属领域的技术人员将是显而易见的。