



## (12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101472894 B

(45) 授权公告日 2012. 09. 05

(21) 申请号 200780022348. 9

C07D 295/10 (2006. 01)

(22) 申请日 2007. 06. 19

A61K 31/496 (2006. 01)

(30) 优先权数据

C07D 213/61 (2006. 01)

0605418 2006. 06. 19 FR

C07D 333/36 (2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

A61P 7/00 (2006. 01)

2008. 12. 15

A61P 9/00 (2006. 01)

(86) PCT申请的申请数据

(56) 对比文件

PCT/EP2007/056078 2007. 06. 19

JP 昭 61-106564 A, 1986. 05. 24, 全文 .

(87) PCT申请的公布数据

JP 昭 61-137866 A, 1986. 06. 25, 全文 .

W02007/147822 EN 2007. 12. 27

Samuel Chackalamannil, et. al. Thrombin receptor (PAR-1) antagonists as novel antithrombotic agents. 《Expert Opinion on Therapeutic Patents》. 2006, 第16卷 (第4期), 第493-505页 .

(73) 专利权人 皮埃尔法布雷医药公司

地址 法国布洛涅 - 比扬古

(72) 发明人 M·佩雷斯 M·拉莫特 B·勒格朗

审查员 朱洁

R·勒蒂尼

(74) 专利代理机构 北京戈程知识产权代理有限公司

公司 11314

代理人 程伟

(51) Int. Cl.

C07D 213/74 (2006. 01)

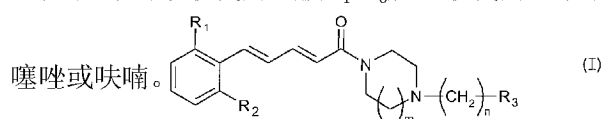
权利要求书 3 页 说明书 14 页

(54) 发明名称

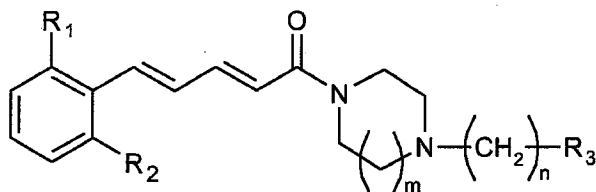
苯基戊二烯衍生物及其作为 PAR1 拮抗剂的用途

(57) 摘要

本发明涉及通式 (I) 化合物或其治疗上可接受的盐或溶剂化物 ; 其中  $R_1$  和  $R_2$ , 相同或不同, 代表 : 氢原子或卤素、CN 或  $NO_2$ , 且  $R_1$  和  $R_2$  不同时代表氢,  $m$  代表 1 或 2,  $n$  代表 : 0、1 或 2,  $R_3$  代表未取代的或被一个或多个选自卤素、羟基或  $C_1$ - $C_6$  烷基的基团取代的苯基 ; 未取代的或被一个或多个选自卤素或羟基的基团取代的  $C_2$ - $C_6$  烷基 ; 环烷基 ; 吡啶 ; 噻吩 ; 未取代的或被  $C_1$ - $C_6$  烷基取代的吡咯 ; 噻唑或呋喃。



1. 通式 (I) 化合物或其治疗上可接受的盐：



其中：

$R_1$  和  $R_2$ , 相同或不同, 代表：

氢原子或卤素、CN 或  $\text{NO}_2$ , 且  $R_1$  和  $R_2$  不同时代表氢,

$m$  代表：

1

$n$  代表：

0、1 或 2

$R_3$  代表：

选自  $\text{C}_3\text{-C}_{10}$  环烷基、苯基或吡啶基的基团。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中  $R_1$  是硝基,  $R_2$  是氢,  $m$  等于 1,  $n$  等于 0 且  $R_3$  是  $\text{C}_3\text{-C}_{10}$  环烷基、苯基或吡啶基。

3. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中  $R_1$  为氰基,  $R_2$  是氢,  $m$  等于 1,  $n$  等于 0 且  $R_3$  是  $\text{C}_3\text{-C}_{10}$  环烷基。

4. 根据权利要求 1 所述的化合物, 该化合物选自：

2-[5-氧代-5-(4-吡啶-2-基-哌嗪-1-基)-戊-1,3-二烯基]-苯甲腈；

2-[5-(4-环戊基-哌嗪-1-基)-5-氧代-戊-1,3-二烯基]-苯甲腈；

5-(2-氯-苯基)-1-(4-吡啶-2-基-哌嗪-1-基)-戊-2,4-二烯-1-酮；

5-(2-硝基-苯基)-1-(4-苯基-哌嗪-1-基)-戊-2,4-二烯-1-酮；

1-(4-环戊基-哌嗪-1-基)-5-(2-硝基-苯基)-戊-2,4-二烯-1-酮；

5-(2-硝基-苯基)-1-(4-吡啶-2-基-哌嗪-1-基)-戊-2,4-二烯-1-酮；

5-(2,6-二氟-苯基)-1-(4-苯基-哌嗪-1-基)-戊-2,4-二烯-1-酮；

1-(4-环戊基-哌嗪-1-基)-5-(2,6-二氟-苯基)-戊-2,4-二烯-1-酮；

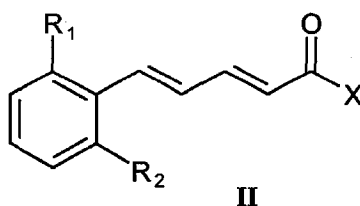
1-(4-环己基-哌嗪-1-基)-5-(2-氟-苯基)-戊-2,4-二烯-1-酮；

5-(2-氟-苯基)-1-(4-吡啶-2-基-哌嗪-1-基)-戊-2,4-二烯-1-酮；

5-(2-氟-苯基)-1-(4-苯基-哌嗪-1-基)-戊-2,4-二烯-1-酮；

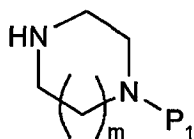
或其治疗上可接受的盐。

5. 一种制备权利要求 1-4 中任一项所述的通式 (I) 化合物的方法, 该方法包括将通式 (II) 的中间体与通式 (III) 的胺进行缩合



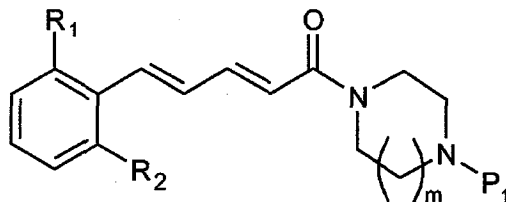
II

其中  $R_1$  和  $R_2$  如权利要求 1-4 中任一项所述的通式 (I) 中所定义,  $X$  代表离去基团,



III

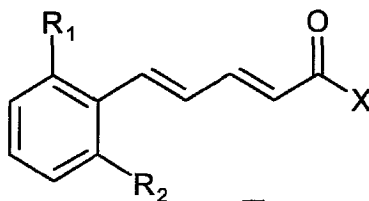
其中  $m$  代表 1 并且  $P_1$  代表保护基, 得到通式 (IV) 的中间体,



IV

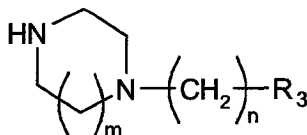
其中  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $m$  和  $P_1$  如上述所定义, 在脱保护后将得到的胺与通式  $R_3(CH_2)_nY$  的试剂反应, 其中  $R_3$  和  $n$  如权利要求 1-4 任一项所述的通式 (I) 中所定义且  $Y$  代表离去基团, 或者将得到的胺与通式  $R_3-(CH_2)_{n-1}-CHO$  的醛反应, 其中  $R_3$  和  $n$  如上述所定义, 从而得到通式 (I) 化合物。

6. 一种制备根据权利要求 1-4 中任一项所述的通式 (I) 化合物的方法, 该方法包括将通式 (II) 的中间体与通式 (V) 的胺进行缩合从而制得通式 (I) 化合物,



II

其中  $R_1$  和  $R_2$  如权利要求 1-4 中任一项所述的通式 (I) 中所定义且  $X$  代表离去基团,



V

其中  $m$ 、 $n$  和  $R_3$  如权利要求 1-4 中任一项所述的通式 (I) 中所定义。

7. 一种药物组合物, 其包含:

作为活性产品的至少一种权利要求 1-4 中任一项所述的化合物, 和  
药学上可接受的载体。

8. 根据权利要求 1-4 中任一项所述的化合物在制备抗血小板凝集药物中的用途。

9. 根据权利要求 1-4 中任一项所述的化合物在制备治疗和 / 或预防动脉或静脉血栓形成的药物中的用途。

10. 根据权利要求 1-4 中任一项所述的化合物在制备治疗和 / 或预防稳定型心绞痛、心率紊乱、脑血管意外、心衰竭、高血压或心肌梗塞的药物中的用途。

11. 根据权利要求 1-4 中任一项所述的化合物在制备治疗和 / 或预防急性冠状动脉综合征的药物中的用途。

12. 根据权利要求 1-4 中任一项所述的化合物在制备治疗再狭窄药物中的用途。

13. 根据权利要求 1-4 中任一项所述的化合物在制备治疗和 / 或预防心房颤动和心肌

重塑药物中的用途。

14. 根据权利要求 1-4 中任一项所述的化合物在制备治疗和 / 或预防炎性疾病、肺部疾病、胃肠疾病、慢性肝疾病患者中的纤维化或皮肤病药物中的用途。

15. 根据权利要求 1-4 中任一项所述的化合物在制备治疗和 / 或预防癌症药物中的用途。

16. 包含至少一种根据权利要求 1-4 中任一项所述的化合物和另一种心血管类药物的产品,所述产品作为组合产品同时、分别或缓释用于心血管治疗。

17. 根据权利要求的 16 所述的产品,其中所述的另一种心血管类药物是选自阿司匹林、氯吡格雷、噻氯匹啶、阿昔单抗、替罗非班或依替巴肽的抗血小板凝集药物。

## 苯基戊二烯衍生物及其作为 PAR 1 拮抗剂的用途

[0001] 本发明涉及苯基戊二烯衍生物,它们的制备方法,包含它们的药物组合物及其作为用于治疗和 / 或预防动脉和静脉血栓形成、急性冠状动脉综合征、再狭窄、稳定型心绞痛、心率紊乱、心肌梗塞、高血压、心衰竭、中风、炎症疾病、肺部疾病、胃肠疾病、慢性肝病患者中的纤维化、癌症和皮肤病的药物的用途。本发明还涉及发明的化合物与其它心血管类药物的组合。

[0002] 血栓形成被认为是血管堵塞的主要因素,它是许多病理生理并发症的起因。因为抗凝血治疗能降低心血管死亡率和冠心病事件的风险,因此非常重要。虽然几种类型的分子已经显示出有效的人类抗凝血活性,但是一些现有的化合物在出血时间上有负面影响或伴随其他不良的副作用(例如,阿司匹林的溃疡风险),因此仍然需要开发与这些现有的化合物相比提供优点的新分子。

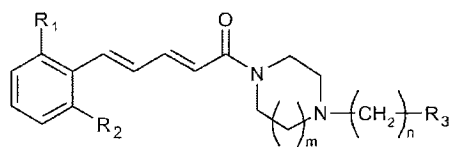
[0003] 最近克隆出蛋白酶激活受体-1 (PAR-1) (Vu 等人, Cell, 1991, 64 :1057-1068) 并且它的作用机制也被阐述 (Coughlin 等人, J. Clin. Invest. 1992, 89 (2) :351-355)。该受体不但大量存在于血小板的表面,而且存在于上皮细胞 (O' Brien 等人, J. Biol. Chem. 2000, 275 :13502-13509)、平滑肌细胞 (Hamilton 等人, Br. J. Pharmacol. 2000, 130 :181-188) 和成纤维细胞 (Hung 等人, J. Cell. Biol. 1992, 116 (3) :827-832) 的表面,该受体被凝血酶激活,因此也称为凝血酶受体。该蛋白质的 N 端在精氨酸 41 和色氨酸 42 间被凝血酶裂解以游离出新末端,经折叠活化位点后这些新末端充当受体拮抗剂 (Vu 等人, Nature, 1991, 353, 674-677)。关于血小板,特定的 PAR-1 受体激活机制导致凝血酶调节的血小板凝集。

[0004] 阻断激活,例如用 PAR-1 受体拮抗剂可以抑制凝血酶调节的血小板凝集 (Ahn 等人, Drug of the Future, 2001, 26 :1065-1085)。因此阻断这些受体导致治疗或预防血栓形成 (Derian 等人, J. Pharmacol. Exp. Ther., 2003, 855-861), 急性冠状动脉综合征 (Ossovskaia 等人, Physiol. Rev., 2004, 84 :579-621) 和再狭窄 (Maryanoff 等人, Curr. Med. Chem. Cardiovasc. Hematol. Agents., 2003, 13-36), 并且能在栓塞形成或再灌注期间降低心肌坏死 (Steinberg 等人, Mol. Pharmacol. 2005, 67 :2-11)。在肺部位, PAR-1 拮抗剂性能预防某些炎症疾病 (Moffatt 等人, Curr. Op. Pharmacol., 2004, 221-229)。在胃肠部位, PAR-1 受体拮抗剂活性可以预防某些炎症疾病 (Vergnolle 等人, J. Clin. Invest., 2004, 1444-1456)。PAR-1 拮抗剂也可以用于治疗慢性肝病患者中的纤维化 (Fiorucci 等人, Hepatology, 2004, 39 :365-375)。如果它们能控制细胞增殖和转移也可以用作抗癌剂 (Evan-Ram 等人, Nat. Med., 1998, 909-914 ;Boire 等人, Cell., 2005, 120 :303-313)。最后, PAR-1 拮抗剂可以在皮肤学上用于治疗某些皮肤病 (Schechter 等人, J. Cell. Physiol., 1998, 176 :365-373 ;Algermissen 等人, Arch. Dermatol. Res., 2000, 292 :488-495 ;Meyer-Hoffert 等人, Exp. Dermatol., 2004, 13 :234-241)。

[0005] 本发明涉及新类型的 PAR-1 拮抗剂,该 PAR-1 拮抗剂与现有技术区别在于它们不同的化学结构和它们显著的生物特性。

[0006] 本发明化合物是通式 (I) 化合物或其治疗上可接受的盐或溶剂化物:

[0007]



I

[0008] 其中：

[0009]  $R_1$  和  $R_2$ ，相同或不同，代表：

[0010] 氢原子或卤素、CN 或  $\text{NO}_2$ ，且  $R_1$  和  $R_2$  不同时代表氢，m 代表：

[0011] 1 或 2

[0012] n 代表：

[0013] 0、1 或 2

[0014]  $R_3$  代表：

[0015] 未取代的或被一个或多个选自卤素、羟基或  $\text{C}_1\text{-C}_6$  烷基的基团取代的苯基；未取代的或被一个或多个选自卤素或羟基的基团取代的  $\text{C}_2\text{-C}_6$  烷基；环烷基；吡啶；噻吩；未取代的或被  $\text{C}_1\text{-C}_6$  烷基取代的吡咯；噻唑或呋喃。

[0016] 在前面的定义中：

[0017] 所有取代基或变量的组合在它们能形成稳定化合物的可能范围。

[0018] 术语“卤素”代表氟、氯、溴或碘。

[0019] 术语“烷基”代表包含具体碳原子数目的直链或支链，饱和或不饱和的脂肪族烃链。

[0020] 术语“环烷基”代表包含 3-10 个碳原子的环烃链。

[0021] 本发明化合物治疗上可接受的盐包括本发明化合物的常规的无毒盐，例如由有机或无机酸形成的那些盐。下面的盐可以作为实例引用：无机酸盐，例如盐酸、氢溴酸、磷酸或硫酸，以及有机酸盐，例如乙酸、三氟乙酸、丙酸、琥珀酸、富马酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、马来酸、谷氨酸、苯甲酸、水杨酸、甲苯磺酸、甲磺酸、硬脂酸和乳酸。

[0022] 这些盐可以根据常规化学方法从包含碱基部分的本发明化合物和相应酸反应合成。

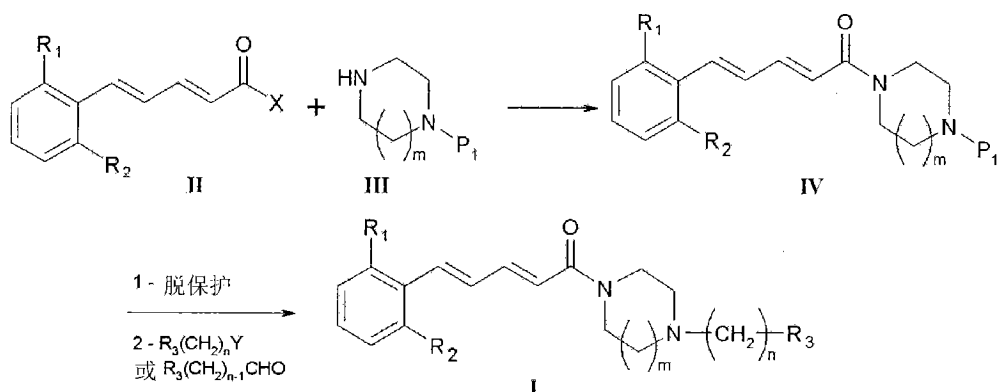
[0023] 本发明化合物的治疗上可接受的溶剂化物包括常规溶剂化物，例如在本发明化合物最后制备步骤期间由于溶剂的存在而形成的溶剂化物。由于水或乙醇的存在形成的溶剂化物可以作为实例引用。

[0024] 在本发明的通式 (I) 化合物中，一个特别优选的化合物类别是通式 (I) 化合物，其中  $R_1$  是硝基， $R_2$  是氢，m 等于 1，n 等于 0 且  $R_3$  是被一个或多个卤素或  $\text{C}_1\text{-C}_6$  烷基取代的苯基、环烷基或吡啶。

[0025] 在本发明的通式 (I) 化合物中，第二个特别有利的化合物类别是通式 (I) 化合物，其中  $R_1$  为氰基， $R_2$  是氢，m 等于 1，n 等于 0 且  $R_3$  是被一个或多个卤素或  $\text{C}_1\text{-C}_6$  烷基取代的苯基、环烷基或吡啶。

[0026] 本发明还涉及通过下列合成方案图描述的常规方法制备通式 (I) 化合物，常规方法可以是文献中描述的任何标准技术，本领域技术人员公知，或者出现在实验部分。

[0027]



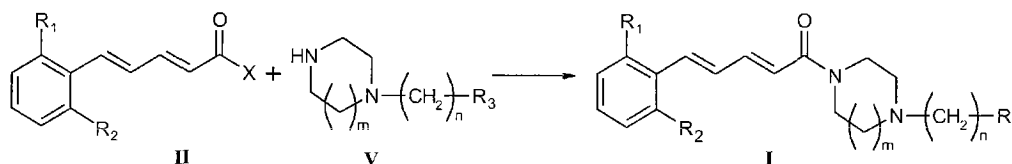
## [0028] 方案图 1

[0029] 方案图 1 说明用于制备通式 (I) 化合物的第一种常规方法。在上面的通式中,  $R_1$ 、 $R_2$  和  $R_3$  如通式 (I) 在前面说明书中所定义。但是在上面的方案图 1 中,  $n$  仅代表 1 或 2,  $P_1$  代表保护基且  $X$  可以代表如氯或羟基的基团。通式 (II) 的原料化合物可以通过本领域技术人员已知的方法和技术制备。一个特别有利的方法包括将苄基卤与三苯基膦在如 DMF 或 DMSO 的极性溶剂中于  $20^\circ\text{C}$  和  $100^\circ\text{C}$  之间的温度反应形成磷盐。然后, 例如在如 DMF 或 THF 溶剂中于  $-20^\circ\text{C}$  和  $40^\circ\text{C}$  之间的温度, 使用如 NaH 的碱将磷盐去质子化, 然后与具有酯的  $\alpha$ ,  $\beta$ -不饱和醛反应, 例如 (2E)-4-氧代-2-丁烯酸乙酯 (ethyl (2E)-4-oxobut-2-enoate)。得到的酯 (Z/E 和 E/E 异构体的混合物) 首先采用碘在如乙腈的极性溶剂中处理进行异构化从而仅得到 E/E 异构体, 然后采用矿物碱如 KOH、NaOH 或 LiOH 在极性溶剂如水、乙醇或 THF 中于  $20^\circ\text{C}$  和  $100^\circ\text{C}$  之间的温度进行皂化, 得到  $X$  是羟基的化合物 (II)。第二个特别有利的方法包括将芳族醛与磷酸酯如 4-(二乙氧基磷酰基)-2-丁烯酸乙酯 (ethyl 4-(diethoxyphosphoryl)but-2-enoate) 在碱存在下, 例如 NaH、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  或  $\text{K}_2\text{CO}_3$  在如 THF、二氯甲烷或二氯乙烷溶剂中, 于  $-20^\circ\text{C}$  和  $100^\circ\text{C}$  之间的温度反应。得到的酯 (Z/E 和 E/E 异构体的混合物) 首先采用碘在如乙腈的极性溶剂中进行异构化, 从而仅得到 E/E 异构体, 然后采用矿物碱如 KOH、NaOH 或 LiOH 在极性溶剂如水、乙醇或 THF 中于  $20^\circ\text{C}$  和  $100^\circ\text{C}$  之间的温度进行皂化, 得到  $X$  是羟基的化合物 (II)。第三个特别有利的方法包括将芳族  $\alpha$ ,  $\beta$ -不饱和醛与 (二乙氧基磷酰基) 乙酸酯在碱存在下, 例如的 NaH、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  或  $\text{K}_2\text{CO}_3$  在如 THF、二氯甲烷或二氯乙烷溶剂中, 于  $-20^\circ\text{C}$  和  $100^\circ\text{C}$  之间的温度反应。得到的酯采用矿物碱如 KOH、NaOH 或 LiOH 在溶剂如水、乙醇或 THF 中于  $20^\circ\text{C}$  和  $100^\circ\text{C}$  之间的温度进行皂化, 得到  $X$  是羟基的化合物 (II)。第四个特别有利的方法包括将含如溴或碘的卤素的芳烃与 (E)-戊-2,4-二烯酰酯 ((E)-penta-2,4-dienoyl ester) 如 (E)-戊-2,4-二烯酸甲酯或乙酯, 在如乙酸钨的钨催化剂, 如三邻甲苯基膦或三苯基膦的膦存在下, 在碱, 例如  $\text{Et}_3\text{N}$  或  $i\text{Pr}_2\text{NEt}$  存在下, 在开放或密封的反应器中, 无溶剂或在如 DMF、DMSO 或 DMA 的溶剂中, 于  $20^\circ\text{C}$  和  $120^\circ\text{C}$  之间的温度反应。因此得到的酯 (主要是 E/E 异构体) 可以采用矿物碱如 KOH、NaOH 或 LiOH 在溶剂如水、乙醇或 THF 中于  $20^\circ\text{C}$  和  $100^\circ\text{C}$  之间的温度进行皂化, 得到  $X$  是羟基的化合物 (II)。在这种情况下, 第一步反应是羧酸 (II) 和胺 (III) 的缩合反应。该反应可以通过本领域技术人员已知的方法和技术进行。一个特别有利的方法包括将这两个实体在 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基-碳化二亚胺 (EDC)、3-羟基-1,2,3-苯并三氮杂苯-4(3H)-酮和如二异丙基乙胺的叔胺存在下在如二氯甲烷的极性非质子溶剂中, 于  $-15^\circ\text{C}$  和  $40^\circ\text{C}$  之间的温度反应。该羧酸也可以与如亚硫酰氯的试剂在  $20^\circ\text{C}$  和  $100^\circ\text{C}$  之间

的温度反应以转化成酰氯 (X 相应为氯)。在这种情况下, 第一步由酰基氯和胺的反应组成。该反应可以通过本领域技术人员已知的方法和技术进行。一个特别有利的方法包括将这两个实体在有机或无机碱存在下, 例如  $\text{Et}_3\text{N}$ 、 $\text{iPr}_2\text{NEt}$ 、吡啶、 $\text{NaH}$ 、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  或  $\text{K}_2\text{CO}_3$  在溶剂如 THF、二氯甲烷、DMF 或 DMSO 中于  $-20^\circ\text{C}$  和  $100^\circ\text{C}$  之间的温度反应。

[0030] 通过本领域技术人员已知的方法和技术将中间体 (IV) 脱保护后 (“Protective Groups in Organic Synthesis,” T.W. Greene, John Wiley & Sons, 1981 和 “Protecting Groups,” P. J. Kocienski, Thieme Verlag, 1994), 得到的中间体可以与通式  $\text{R}_3(\text{CH}_2)_n\text{Y}$  的试剂反应, 其中 Y 代表离去基团, 例如 Cl、Br、I、 $\text{OSO}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{OSO}_2\text{CF}_3$  或 O- 甲苯磺酰基。在这种情况下, 反应在有机或无机碱存在下, 例如  $\text{Et}_3\text{N}$ 、 $\text{iPr}_2\text{NEt}$ 、 $\text{NaH}$ 、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  或  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , 所述的碱在如 PS-DIEA 或 MP- 碳酸酯的树脂上得到支撑, 在极性无水溶剂, 如二氯甲烷、THF、DMF 或 DMSO 中于  $-20^\circ$  和  $100^\circ\text{C}$  之间的温度进行。另一个制备方法由还原胺化反应组成, 采用通式  $\text{R}_3-(\text{CH}_2)_{n-1}-\text{CHO}$  的醛, 其中  $\text{R}_3$  和 n 如前面所定义, 与脱保护的通式 (IV) 的胺和如  $\text{NaBH}_4$ 、 $\text{NaBH}_3\text{CN}$  或  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  的还原剂, 所述还原剂得到如 MP- $\text{BH}_3\text{CN}$  的树脂的支撑, 在极性溶剂如 1, 2- 二氯乙烷、二氯甲烷、THF、DMF 或 MeOH 中, 通过加入如乙酸的酸来调节 pH, 于  $-20^\circ\text{C}$  和  $100^\circ\text{C}$  之间的温度反应。

[0031]



[0032] 方案图 2

[0033] 方案图 2 说明用于制备通式 (I) 化合物的第二种常规方法。在上面的通式中,  $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_2$ 、 $\text{R}_3$  和 n 如通式 (I) 的定义。X 可以代表如氯或羟基的基团。通式 (II) 的原料化合物可以通过本领域技术人员已知的方法和技术制备, 特别是上面所述的那些方法和技术。在这种情况下 X 是氯, 合成由酰基氯和胺的反应组成。该反应通过本领域技术人员已知的方法和技术进行。一个特别有利的方法包括将这两个实体在有机或无机碱存在下, 例如  $\text{Et}_3\text{N}$ 、 $\text{iPr}_2\text{NEt}$ 、吡啶、 $\text{NaH}$ 、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  或  $\text{K}_2\text{CO}_3$  在溶剂如 THF、二氯甲烷、DMF 或 DMSO 中, 于  $-20^\circ\text{C}$  和  $100^\circ\text{C}$  之间的温度反应。

[0034] 在这种情况下 X 是羟基, 合成由羧酸 (II) 和胺 (V) 的缩合组成。该反应通过本领域技术人员已知的方法和技术进行。一个特别有利的方法包括将通式 (II) 的羧酸与通式 (III) 的胺在 1-(3- 二甲基氨基丙基)-3- 乙基- 碳化二亚胺 (EDC)、3- 羟基-1, 2, 3- 苯并三氮杂苯-4(3H)- 酮和如二异丙基乙胺的叔胺存在下, 在如二氯甲烷的极性非质子溶剂中, 于  $-15^\circ\text{C}$  和  $40^\circ\text{C}$  之间的温度反应。

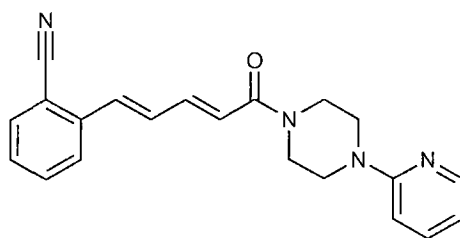
[0035] 当期望通过加入酸分离含有至少一个碱功能基的盐态的通式 (I) 化合物, 这一结果可以通过将通式 (I) 的游离碱 (含有至少一个碱功能基) 与合适的酸反应, 优选当量反应。

[0036] 下面的实施例用来说明本发明, 而非以任何方式限制本发明的范围。

[0037] 实施例 1

[0038] 2[5- 氧代 -5-(4- 吡啶 -2- 基 - 哌嗪 -1- 基) - 戊 -1, 3- 二烯基] - 苯甲腈

[0039]



[0040] **实施例 1A** :5-(2-氰基-苯基)-戊-2,4-二烯酸乙酯

[0041] 2-溴甲基-苯甲腈(3克,15.3毫摩尔)的DMF(50毫升)溶液在80℃与三苯基膦(4.42克,16.83毫摩尔)反应。搅拌3小时后,将混合物降至室温,并加入氢化钠(在油中60%)(673毫克,16.83毫摩尔)和4-氧代-丁-2-烯酸乙酯(2.16克,16.83毫摩尔)。在室温下搅拌16小时后,将混合物蒸发至干燥,用乙酸乙酯吸收并用水冲洗。用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥有机相,过滤并蒸发至干燥。得到的浆状物采用硅胶柱色谱纯化,并用9/1 EDP/AcOEt混合溶液洗脱。分离到的产品1A为E/E和Z/E异构体的黄色浆状物形式(2.73克,71%)。

[0042] 质谱(ESI+):m/z 228(M+H<sup>+</sup>)

[0043] **实施例 1B** : (2E,4E)-5-(2-氰基-苯基)-戊-2,4-二烯酸乙酯

[0044] 化合物1A(2.34克,10.3毫摩尔)的乙腈(14毫升)溶液在室温下与碘(15.0毫克,0.06毫摩尔)反应。搅拌3小时后,将混合物蒸发至干燥,用二氯甲烷吸收并用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>溶液(0.01M)冲洗。用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥有机相,过滤并蒸发至干燥。分离到的产品1B为固体形式(2.26克,97%),并直接用于下一步。

[0045] <sup>1</sup>H NMR, DMSO-d<sub>6</sub>(ppm): 1.25(t, 3H); 4.16(q, 2H); 6.21(d, 1H); 7.34(m, 2H); 7.50(m, 2H); 7.74(t, 1H); 7.87(d, 1H); 7.96(d, 1H)。

[0046] **实施例 1C** :5-(2-氰基-苯基)-戊-2,4-二烯酸

[0047] 化合物1B(2.0克,8.82毫摩尔)的乙醇溶液(50毫升)与1N碳酸钾(13.2毫升,13.2毫摩尔)反应。回流搅拌1.5小时后,将混合物蒸发至干燥,用水吸收并用1N HCl调节至酸性pH。过滤形成的沉淀物,用水冲洗并在真空下干燥从而得到纯的产品1C(1.63克,93%)。

[0048] 质谱(ESI-):m/z 198(M-H<sup>-</sup>)

[0049] **实施例 1** :2-[5-氧代-5-(4-吡啶-2-基-哌嗪-1-基)-戊-1,3-二烯基]-苯甲腈

[0050] 酸1C(700毫克,3.51毫摩尔)的二氯甲烷(10毫升)溶液在二异丙基乙胺(DIEA)(1.2毫升,7.02毫摩尔)存在下于室温与1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺(EDCI)盐酸盐(807毫克,4.21毫摩尔),3-羟基-1,2,3-苯并三氮杂苯-4(3H)-酮(HOObt)(686毫克,4.21毫摩尔),然后和1-吡啶-2-基-哌嗪(642微升,4.21毫摩尔)反应。搅拌16小时后,用二氯甲烷稀释反应混合物,并用1N苏打和水冲洗。用MgSO<sub>4</sub>干燥有机相,过滤并蒸发至干燥。得到的浆状物采用硅胶柱色谱纯化,并用1/2石油醚/AcOEt混合溶液洗脱。分离到的产品1为黄色固体形式(910毫克,75%)。该产品用乙酸乙酯吸收,然后加入HCl的乙醚溶液成盐,从而得到相应的黄色固体形式的盐酸盐(1.04克)。

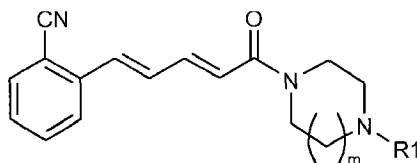
[0051] <sup>1</sup>H NMR, DMSO-d<sub>6</sub>(ppm): 3.81(宽s, 8H); 6.94(m, 2H); 7.18(m, 1H); 7.38(m, 3H); 7.51(t, 1H); 7.74(t, 1H); 7.86(d, 1H); 7.91(d, 1H); 7.96(t, 1H); 8.06(d, 1H)。

[0052] 质谱(ESI+):m/z 345(M+H<sup>+</sup>)

## [0053] 实施例 2-8

[0054] 根据制备化合物 1 中描述的条件,由中间体 1C 和相应的胺合成化合物 2-8。

[0055]



[0056]

| 实施例 | m | R1  | 化合物名称                                   | 质谱<br>(M+H) <sup>+</sup> |
|-----|---|-----|-----------------------------------------|--------------------------|
| 2   | 1 | 环戊基 | 2-[5-(4-环戊基-哌嗪-1-基)-5-氧代-戊-1,3-二烯基]-苯甲腈 | 336                      |
| 3   | 1 | 环己基 | 2-[5-(4-环己基-哌嗪-1-基)-5-氧代-戊-1,3-二烯基]-苯甲腈 | 350                      |

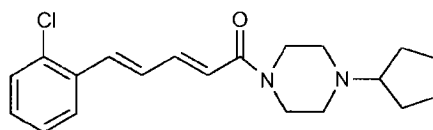
[0057]

|   |   |            |                                                          |     |
|---|---|------------|----------------------------------------------------------|-----|
|   |   |            | -戊-1,3-二烯基]-苯甲腈                                          |     |
| 4 | 1 | 3-Cl-丙基    | 2-[5-[4-(3-氯-丙基)-哌嗪-1-基]-5-氧代-戊-1,3-二烯基]-苯甲腈             | 344 |
| 5 | 1 | 3-Cl-苯基    | 2-[5-[4-(3-氯-苯基)-哌嗪-1-基]-5-氧代-戊-1,3-二烯基]-苯甲腈             | 378 |
| 6 | 1 | 2-OH-苯基    | 2-[5-[4-(2-羟基-苯基)-哌嗪-1-基]-5-氧代-戊-1,3-二烯基]-苯甲腈            | 360 |
| 7 | 2 | 2,4-二甲基-苄基 | 2-[5-[4-(2,4-二甲基-苄基)-[1,4]二氮杂庚烷-1-基]-5-氧代-戊-1,3-二烯基]-苯甲腈 | 400 |
| 8 | 2 | 2-甲基-苄基    | 2-[5-[4-(2-甲基-苄基)-[1,4]二氮杂庚烷-1-基]-5-氧代-戊-1,3-二烯基]-苯甲腈    | 386 |

## [0058] 实施例 9

[0059] 5-(2-氯-苯基)-1-(4-环戊基-哌嗪-1-基)-戊-2,4-二烯-1-酮

[0060]



[0061] 实施例 9A:5-(2-氯-苯基)-戊-2,4-二烯酸乙酯

[0062] 4-(二乙氧基-磷酰基)-丁-2-二烯酸乙酯 (3.92 克, 15.65 毫摩尔) 的 THF (70 毫升) 溶液在 0℃ 与氢化钠 (油中 60%) (630 毫克, 15.7 毫摩尔) 反应。在 0℃ 搅拌 30 分

钟后,加入 2-氯-苯甲醛 (2.0 克,14.22 毫摩尔),将化合物从 0℃至室温搅拌 16 小时。然后将化合物蒸发至干燥,用 AcOEt 吸收并用水冲洗。用 MgSO<sub>4</sub> 干燥有机相,过滤并蒸发至干燥。得到的浆状物采用硅胶柱色谱纯化并用 2/1 EDP/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 混合溶液洗脱。分离到的产品 9A 为黄色油状形式 (1.1 克,33%)。

[0063] 实施例 9B:5-(2-氯-苯基)-戊-2,4-二烯酸

[0064] 化合物 9A (2.1 克,8.87 毫摩尔) 的 THF (20 毫升) 溶液与 1N LiOH 溶液 (35 毫升,35.4 毫摩尔) 反应。在室温搅拌 2 小时且回流 1 时后,将化合物蒸发至干燥,用水吸收且用 4N HCl 调节至酸性 pH。过滤形成的沉淀物,用水洗涤,然后在真空下干燥得到纯化化合物 9B (1.70 克,92%)。

[0065] 质谱 (ESI-) :m/z 207 (M-H<sup>-</sup>)

[0066] 实施例 9:5-(2-氯-苯基)-1-(4-环戊基-哌嗪-1-基)-戊-2,4-二烯-1-酮

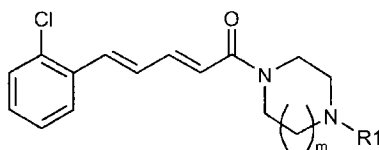
[0067] 根据从 1C 制备化合物 1 中描述的条件,通过中间体 9B (67.0 毫克,0.32 毫摩尔) 和环戊基哌嗪 (101.3 毫克,0.45 毫摩尔) 合成化合物 9。分离到的纯产品为盐酸盐的形式 (99 毫克,81%)。

[0068] 质谱 (ESI+) :m/z 345 (M+H<sup>+</sup>)

[0069] 实施例 10-15

[0070] 根据从 1C 制备化合物 1 中描述的条件,由中间体 9B 和相应的胺合成化合物 10-15。

[0071]



[0072]

| 实施例 | m | R1      | 化合物名称                                         | 质谱<br>(M+H) <sup>+</sup> |
|-----|---|---------|-----------------------------------------------|--------------------------|
| 10  | 1 | 环己基     | 5-(2-氯-苯基)-1-(4-环己基-哌嗪-1-基)-戊-2,4-二烯-1-酮      | 359                      |
| 11  | 1 | 环庚基     | 5-(2-氯-苯基)-1-(4-环庚基-哌嗪-1-基)-戊-2,4-二烯-1-酮      | 373                      |
| 12  | 1 | 3-Cl-丙基 | 5-(2-氯-苯基)-1-[4-(3-氯-丙基)-哌嗪-1-基]-戊-2,4-二烯-1-酮 | 353                      |
| 13  | 1 | 2-吡啶    | 5-(2-氯-苯基)-1-(4-吡啶-2-基-哌嗪-1-基)-戊-2,4-二烯-1-酮   | 354                      |

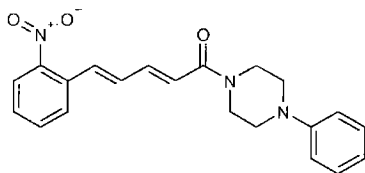
[0073]

|    |   |            |                                                                   |     |
|----|---|------------|-------------------------------------------------------------------|-----|
| 14 | 2 | 2- 甲基 - 苄基 | 5-(2- 氯 - 苄基)-1-[4-(2- 甲基 - 苄基)-[1,4] 二氮杂庚烷-1- 基]- 戊-2,4- 二烯-1- 酮 | 395 |
| 15 | 2 | 2F- 苄基     | 5-(2- 氯 - 苄基)-1-[4-(2- 氟 - 苄基)-[1,4] 二氮杂庚烷-1- 基]- 戊-2,4- 二烯-1- 酮  | 399 |

[0074] 实施例 16

[0075] 5-(2- 硝基 - 苄基)-1-(4- 苄基 - 哌嗪-1- 基)- 戊-2,4- 二烯-1- 酮

[0076]



[0077] 实施例 16A: 5-(2- 硝基 - 苄基)- 戊-2,4- 二烯酸乙酯

[0078] 3-(2- 硝基 - 苄基)- 丙烯醛 (4.0 克, 22.5 毫摩尔) 的甲苯 (67 毫升) 溶液与 (三苯基正磷基)- 乙酸乙酯 (8.25 克, 23.7 毫摩尔) 反应。回流搅拌 2 天后, 将混合物蒸发至干燥, 采用硅胶柱层析纯化并用 2/1EDP/AcOEt 混合溶液洗脱。分离到的产品 16A 为黄色固体形式 (4.96 克, 90%)。

[0079]  $^1\text{H}$  NMR, DMSO- $d_6$  (ppm): 1.24 (t, 3H); 4.16 (q, 2H); 6.19 (d, 1H); 7.17 (dd, 1H); 7.35 (d, 1H); 7.45 (dd, 1H); 7.59 (t, 1H); 7.77 (t, 1H); 7.89 (d, 1H); 8.00 (d, 1H)。

[0080] 质谱 (ESI+):  $m/z$  248 ( $M+H^+$ )

[0081] 实施例 16B: 5-(2- 硝基 - 苄基)- 戊-2,4- 二烯酸

[0082] 根据从 1B 制备化合物 1C 中描述的条件, 将中间体 16A (2.59 克, 10.5 毫摩尔) 进行皂化。分离到的纯产品为白色固体的形式 (2.27 克, 99%)。

[0083] 质谱 (ESI-):  $m/z$  218 ( $M-H^-$ )

[0084] 实施例 16: 5-(2- 硝基 - 苄基)-1-(4- 苄基 - 哌嗪-1- 基)- 戊-2,4- 二烯-1- 酮

[0085] 根据从 1C 制备化合物 1 中描述的条件, 由中间体 16B (404 毫克, 1.84 毫摩尔) 和苄基 - 哌嗪 (415 微升, 2.20 毫摩尔) 合成化合物 16。分离到的纯产品为盐酸盐的形式 (621 毫克, 87%)。

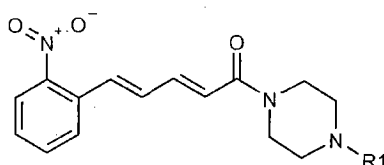
[0086]  $^1\text{H}$  NMR, DMSO- $d_6$  (ppm): 3.29 (宽 s, 4H); 3.82 (宽 s, 4H); 6.94 (d, 1H); 7.00 (t, 1H); 7.20 (m, 4H); 7.32 (m, 3H); 7.57 (t, 1H); 7.75 (t, 1H); 7.87 (d, 1H); 7.99 (d, 1H)。

[0087] 质谱 (ESI+):  $m/z$  364 ( $M+H^+$ )

[0088] 实施例 17-26

[0089] 根据从 1C 制备化合物 1 中描述的条件, 由中间体 16B 和相应的胺合成化合物 17-26。

[0090]



## [0091]

| 实施例 | R1      | 化合物名称                                          | 质谱<br>(M+H) <sup>+</sup> |
|-----|---------|------------------------------------------------|--------------------------|
| 17  | 环己基     | 1-(4-环己基-哌嗪-1-基)-5-(2-硝基-苯基)-戊-2,4-二烯-1-酮      | 370                      |
| 18  | 环戊基     | 1-(4-环戊基-哌嗪-1-基)-5-(2-硝基-苯基)-戊-2,4-二烯-1-酮      | 356                      |
| 19  | 4-F-苯基  | 1-[4-(4-氟-苯基)-哌嗪-1-基]-5-(2-硝基-苯基)-戊-2,4-二烯-1-酮 | 382                      |
| 20  | 3-Cl-丙基 | 1-[4-(3-氯-丙基)-哌嗪-1-基]-5-(2-硝基-苯基)-戊-2,4-二烯-1-酮 | 364                      |
| 21  | 2-吡啶    | 5-(2-硝基-苯基)-1-(4-吡啶-2-基-哌嗪-1-基)-戊-2,4-二烯-1-酮   | 365                      |
| 22  | 环戊基-甲基  | 1-(4-环戊基甲基-哌嗪-1-基)-5-(2-硝基-苯基)-戊-2,4-二烯-1-酮    | 370                      |
| 23  | 噻吩-3-甲基 | 5-(2-硝基-苯基)-1-(4-噻吩-3-基甲基-哌嗪-1-基)-戊-2,4-二烯-1-酮 | 384                      |

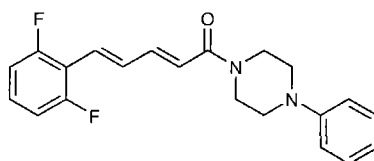
## [0092]

|    |         |                                                |     |
|----|---------|------------------------------------------------|-----|
| 24 | 4-F-苄基  | 1-[4-(4-氟-苄基)-哌嗪-1-基]-5-(2-硝基-苯基)-戊-2,4-二烯-1-酮 | 396 |
| 25 | 丁基      | 1-(4-丁基-哌嗪-1-基)-5-(2-硝基-苯基)-戊-2,4-二烯-1-酮       | 344 |
| 26 | 3-Cl-苄基 | 1-[4-(3-氯-苄基)-哌嗪-1-基]-5-(2-硝基-苯基)-戊-2,4-二烯-1-酮 | 398 |

## [0093] 实施例 27

[0094] 5-(2,6-二氟-苯基)-1-(4-苄基-哌嗪-1-基)-戊-2,4-二烯-1-酮

## [0095]



[0096] 实施例 27A: 5-(2,6-二氟-苯基)-戊-2,4-二烯酸乙酯

[0097] (二乙氧基-磷酰基)-乙酸乙酯 (3.72 毫升, 18.7 毫摩尔) 的 THF (114 毫升) 溶液与氢化钠 (油中 60%) (819 毫克, 20.4 毫摩尔) 在室温反应 5 分钟。然后滴加入 3-(2,

6-二氟-苯基)-丙烯醛(2.87克,17.0毫摩尔)的THF(29毫升)溶液。在室温搅拌3小时后,将混合物蒸发至干燥,用乙酸乙酯吸收并用水冲洗。用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥有机相,过滤并蒸发至干燥。得到的黄色固体直接用于下一步反应。

[0098] **实施例 27B**:5-(2,6-二氟-苯基)-戊-2,4-二烯酸

[0099] 根据从1B制备化合物1C中描述的条件,将中间体27B(3.28克,13.76毫摩尔)进行皂化。分离到的纯产品为浅褐色固体的形式(2.56克,88%)。

[0100] 质谱(ESI-):m/z 209(M-H<sup>-</sup>)

[0101] **实施例 27**:5-(2,6-二氟-苯基)-1-(4-苯基-哌嗪-1-基)-戊-2,4-二烯-1-酮

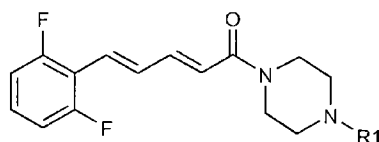
[0102] 根据从1C制备化合物1中描述的条件,由中间体27B(60毫克,0.285毫摩尔)和苯基-哌嗪(68.1微升,0.342毫摩尔)制备化合物27。分离到的纯产品为浅褐色粉末的形式(72毫克,79%)。

[0103] 质谱(ESI+):m/z 355(M+H<sup>+</sup>)

[0104] **实施例 28-31**

[0105] 根据从1C制备化合物1中描述的条件,通过中间体27B和相应的胺合成化合物28-31。

[0106]



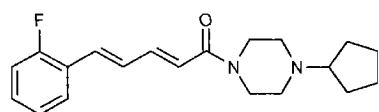
[0107]

| 实施例 | R1      | 化合物名称                                            | 质谱<br>(M+H) <sup>+</sup> |
|-----|---------|--------------------------------------------------|--------------------------|
| 28  | 环己基     | 1-(4-环己基-哌嗪-1-基)-5-(2,6-二氟-苯基)-戊-2,4-二烯-1-酮      | 361                      |
| 29  | 3-Cl-丙基 | 1-[4-(3-氯-丙基)-哌嗪-1-基]-5-(2,6-二氟-苯基)-戊-2,4-二烯-1-酮 | 355                      |
| 30  | 环戊基     | 1-(4-环戊基-哌嗪-1-基)-5-(2,6-二氟-苯基)-戊-2,4-二烯-1-酮      | 347                      |
| 31  | 4-F-苄基  | 5-(2,6-二氟-苯基)-1-[4-(4-氟-苄基)-哌嗪-1-基]-戊-2,4-二烯-1-酮 | 387                      |

[0108] **实施例 32**

[0109] 1-(4-环戊基-哌嗪-1-基)-5-(2-氟-苯基)-戊-2,4-二烯-1-酮

[0110]



[0111] **实施例 32A**:5-(2-氟-苯基)-戊-2,4-二烯酸乙酯

[0112] 根据制备化合物 27A 中描述的条件,通过 3-(2- 二氟 - 苯基) - 丙烯醛和 (二乙氧基 - 磷酰基) - 乙酸乙酯制备中间体 32A。

[0113] 质谱 (ESI+) :m/z 221 (M+H<sup>+</sup>)

[0114] 实施例 32B:5-(2- 氟 - 苯基) - 戊 -2,4- 二烯酸

[0115] 根据制备化合物 27B 中描述的条件,通过化合物 32A 制备中间体 32B。

[0116] 质谱 (ESI-) :m/z 191 (M-H<sup>-</sup>)

[0117] 实施例 32:1-(4- 环戊基 - 哌嗪 -1- 基) -5-(2- 氟 - 苯基) - 戊 -2,4- 二烯 -1- 酮

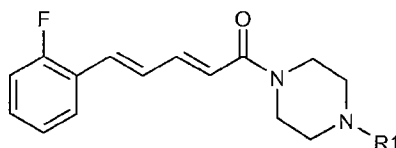
[0118] 根据从 1C 制备化合物 1 中描述的条件,通过中间体 32B (100.0 毫克,0.52 毫摩尔) 和环戊基 - 哌嗪 (165.3 毫克,0.73 毫摩尔) 制备化合物 32。分离到的纯产品为白色固体的形式 (122 毫克,64%)。

[0119] 质谱 (ESI+) :m/z 329 (M+H<sup>+</sup>)

[0120] 实施例 33-36

[0121] 根据从 1C 制备化合物 1 中描述的条件,通过中间体 32B 和相应的胺合成化合物 33-36。

[0122]



[0123]

| 实施例 | R1       | 化合物名称                                                          | 质谱<br>(M+H) <sup>+</sup> |
|-----|----------|----------------------------------------------------------------|--------------------------|
| 33  | 环己基      | 1-(4- 环己基 - 哌嗪 -1- 基) -5-(2- 氟 - 苯基) - 戊 -2,4- 二烯 -1- 酮        | 343                      |
| 34  | 2- 吡啶    | 5-(2- 氟 - 苯基) -1-(4- 吡啶 -2- 基 - 哌嗪 -1- 基) - 戊 -2,4- 二烯 -1- 酮   | 338                      |
| 35  | 苯基       | 5-(2- 氟 - 苯基) -1-(4- 苯基 - 哌嗪 -1- 基) - 戊 -2,4- 二烯 -1- 酮         | 337                      |
| 36  | 3-Cl- 丙基 | 1-[4-(3- 氯 - 丙基) - 哌嗪 -1- 基] -5-(2- 氟 - 苯基) - 戊 -2,4- 二烯 -1- 酮 | 337                      |

[0124] 下面所述的模型表明本发明的衍生物是 PAR-1 受体拮抗剂：

[0125] 在各种细胞类型中,通过 SFLLR 肽 (选择性 PAR-1 拮抗剂) 激活 PAR-1 受体触发细胞内信号通路导致通过内质网释放钙。中国仓鼠卵巢 (CHO) 细胞组成性表达 PAR-1 受体。在该细胞株中,使用钙选择性探针 (Fluo-3AM) 通过荧光技术 (荧光成像阅读器 (fluorometric imaging plate reader) 或 FLIPR) 测定通过 SFLLR 激活的对受体连续的钙释放。荧光的发射药理学上与 PAR-1 拮抗剂的药效和它的浓度成正比。已证明本发明所述的化合物能拮抗 PAR-1 受体,因此降低由激动剂诱导的钙释放。

[0126] 原料：

[0127] 培养基：补充有 10 % 胎牛血清和抗菌素 (Probenicid, 2.5mM) 的 Ham ' s F-12 (Ham, R. G., Proc. Nat. Acad. Sci. 1965, 53 :288)。

[0128] 荧光探针 :Fluo-3AM (4  $\mu$  M ;Teflabs, Austin, Texas, USA)

[0129] 激动剂 :SFLLR-NH<sub>2</sub> ( 丝氨酸、苯丙氨酸、亮氨酸、亮氨酸、精氨酸 )。

[0130] 方法 :CHO 细胞接种在含 200  $\mu$  l 培养基的 96-孔板 (每孔 60,000 个细胞) 24 小时。该细胞在 37°C 与钙荧光探针孵育 1 小时。在测定信号之前, 冲洗细胞 10 分钟。然后注射入 PAR-1 拮抗剂 (0.01  $\mu$  M 至 10  $\mu$  M)。将平板置于 FLIPR (Molecular Devices, UK) 中在两个波长测定钙荧光 (488nm 和 540nm ;Sullivan 等人, Calcium Signaling Protocols 1999, 125-136)。在加入拮抗剂前, 进行 5 分钟的测量, 加入后进行 10 分钟测量。在 4 个不同孔中测定最大荧光负基线荧光。测试一式两份进行。在这些条件下, 本发明的衍生物被鉴定为 PAR-1 受体拮抗剂 (在 10  $\mu$  M 钙信号拮抗作用 >60%)。用 SFLLR 激动剂得到的剂量效应曲线 (0.01  $\mu$  M 至 32  $\mu$  M) 允许测定诱导 50% 最大效应的有效浓度 (EC<sub>50</sub>)。使用 Arunlakshana 和 Schild 方法 (Brit. J. Pharmacol., 1959, 14 :48-58), 从三个浓度实测的 EC<sub>50</sub> 位移计算本发明所述的某些 PAR-1 拮抗剂的强度 (pA2)。

[0131] 结果：

[0132] 下面几个选自本发明化合物的样品说明了这些化合物拮抗 PAR-1 受体的完全意料不到的能力。

[0133]

| 样品 | pA2  |
|----|------|
| 1  | 6.5  |
| 2  | 6.63 |

[0134]

|    |      |
|----|------|
| 9  | 6.64 |
| 16 | 7.23 |
| 18 | 7.16 |
| 21 | 7.11 |

[0135] PAR-1 拮抗剂的体内抗血小板凝聚和抗凝血活性显示在动脉血栓形成的豚鼠模型中, 其具有非常高的血液动力切应力 (hemodynamic shear stress)。在血管床中, 内皮损伤引起富血小板的血栓在血管内的形成, 这将逐渐堵塞所有血管腔 (lumen)。凝血酶经 PAR-1 受体强烈激活血小板凝聚过程。已证明本发明所述的化合物能拮抗 PAR-1 受体, 因此延迟凝血酶的形成。

[0136] 原料：

[0137] 本研究使用豚鼠 (PAR-1 受体与人类相似)。在光敏剂存在下 (静脉内给予玫瑰红) 通过绿激光的照射破坏颈动脉的内皮。使用超声流量探针定量颈动脉的流量。测定完全堵塞颈动脉 (流量为 0) 所需的时间。

[0138] 方法：

[0139] 将动物麻醉后 (60 毫克 / 千克戊巴比妥), 切除 5mm 的颈动脉, 在动脉上放置 4mm 激光。在上游放置流量探针测定堵塞时间。通过静脉内途径给予玫瑰红 (20 毫克 / 千克), 并在 514nm 波长照射该血管 (持续 3 分钟)。使用大丸剂通过静脉内途径迅速地给予 PAR-1 拮抗剂 (超过 2 分钟, 在给予玫瑰红前), 接着进行 15 分钟的灌注, 该灌注开始于激光打开

时。

[0140] 结果：

[0141] 本发明所述的某些化合物与仅接受对照剂的动物相比，通过静脉内途径从 0.16 毫克 / 千克至 2.5 毫克 / 千克剂量给药后，能延迟血栓形成时间的 10% 至 90%。

[0142] 本发明的衍生物也可以用于治疗心房颤动。

[0143] 在梗塞后的情况心腔 (cardiac-cavity) 容量过度负荷，右心房和左心房扩张，因此构成心房颤动形成的基底。在遭受心房颤动的患者的扩张的心房腔中的止血紊乱导致凝血酶的异常集中。发明人已证明凝血酶的积聚对 PAR-1 的增量调节负责，它触发成纤维细胞的增殖以及血小板性血栓的形成。

[0144] 通过它们的作用机制，PAR-1 拮抗剂可以预防心房扩张，成纤维细胞的增殖和遭受心房颤动的患者在心房中血栓的形成。

[0145] 结果表明，PAR-1 拮抗剂能有效预防和 / 或治疗心房颤动。已证明本发明所述的化合物能拮抗 PAR-1 受体和预防心房扩张。

[0146] 原料：

[0147] 本研究使用雄性大鼠。因为它们要尽力忍受外科手术，因此选择 180-200 克体重范围的大鼠用于实验。通过超声心电图对麻醉动物的各种心肌腔 (myocardial cavities) 进行测定。

[0148] 方法：

[0149] 使用含 3.5% 异氟烷的氧气混合物麻醉动物 (易尔醚, Baxter Laboratories)。在左侧前肢面第四肋间空间水平上垂直胸骨切开约 2 厘米。在左冠状动脉起始 1 毫米处进行结扎 (4-0 丝 (silk), CCl 针, Ethicon)。在左冠状动脉周围打手术结，该手术结充分紧压以完全堵塞血管。连续记录的心电图能证明结扎令人满意的位置。该操作两个月后，再次麻醉动物，使用脉冲多普勒用于测量心腔的超声心动图和测量心肌内血流速度。最后，用过戊巴比妥钠 (160 毫克 / 千克, IP) 麻醉动物用于各种组织学测定。从梗塞形成 24 小时后直到动物被处死前，每日强行喂食动物 PAR-1 拮抗产品。

[0150] 结果：

[0151] 本发明所述的某些化合物与未处理的动物相比，通过口服途径以 10-100 毫克 / 千克 / 天的剂量给药 60 天后，能降低 20% 至 90% 的心房面 (通过超声心动图测定)。

[0152] 本发明还涉及包含通式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐作为活性成分的药物组合物，该组合物与合适的赋形剂混合或组合。该组合物可以设定剂型，例如固体或液体组合物、乳剂、洗剂或乳膏剂。

[0153] 作为口服给药的固体组合物，可以使用片剂、丸剂、粉剂 (在胶囊或盒中) 或颗粒。在该组合物中，本发明的活性成分与一种或多种惰性稀释剂，例如淀粉、纤维素、蔗糖、乳糖或硅胶在氩气流通中混合。该组合物也可以包括与稀释剂以外的物质，例如一种或多种如硬脂酸镁或滑石粉的润滑剂、着色剂、包衣 (糖包衣丸剂) 或涂剂。

[0154] 作为口服给药的液体组合物，可以使用下列剂型：药学上可接受的溶液、混悬液、乳剂、糖浆剂和包含惰性稀释剂的酏剂，例如水、乙醇、甘油、植物油或液状石蜡。该组合物可以包括与稀释剂以外的物质，例如湿润剂、甜味剂、增稠剂、增香剂或稳定剂。

[0155] 用于胃肠外给药的无菌组合物优选是水溶液或非水溶液、混悬液或乳液。作为溶

剂或载体,可以使用下列物质:水、丙二醇、聚乙二醇、植物油、特别是橄榄油、可注射的有机酯,例如油酸乙酯或其它合适的有机溶剂。该组合物也可以包含添加剂,特别是湿润剂、等渗剂、乳化剂、分散剂和稳定剂。通过几种方式可以杀菌,例如通过杀菌过滤、通过在组合物中加入杀菌剂、通过照射或通过加热。该组合物也可以制备成无菌固体组合物,该组合物在使用前可以溶解于无菌水或其它可注射的无菌介质中。

[0156] 用于直肠给药的组合物是栓剂或直肠用胶囊,除了活性产品,该栓剂或直肠用胶囊包含赋形剂,例如可可脂、半合成的甘油酯或聚乙二醇。

[0157] 用于局部给药的组合物例如可以是乳膏剂、洗剂、滴眼剂、口腔洗剂、滴鼻剂或烟雾剂。

[0158] 剂量取决于预期效应、治疗时间和给药途径,且通常在每天 0.001 克和 1 克之间(优选在 0.005 克和 0.75 克之间),优选对成人通过口服途径给药,单位剂量的范围为 0.1 毫克至 500 毫克的活性物质。

[0159] 通常,医生会依据患者的年龄、体重和其它特定因素确定出合适的剂量。

[0160] 依据具体实施方案,本发明还涉及包含通式 (I) 化合物和其它心血管类药物的产品,所述产品作为组合产品同时、分别或缓释用于心血管治疗,所述其它心血管类药物可以是抗血小板药物,例如阿司匹林、氯吡格雷、噻氯匹啶、阿昔单抗、替罗非班或依替巴肽。