

(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101636385 B

(45) 授权公告日 2012. 09. 05

(21) 申请号 200880008999. 7

C07D 471/04 (2006. 01)

(22) 申请日 2008. 03. 25

(56) 对比文件

(30) 优先权数据

60/920, 018 2007. 03. 26 US

US 2006/0252799 A1, 2006. 11. 09,

WO 02/50032 A1, 2002. 06. 27,

CA 2608214 A1, 2006. 11. 23,

(85) PCT申请进入国家阶段日

2009. 09. 18

审查员 吴燕

(86) PCT申请的申请数据

PCT/CA2008/000561 2008. 03. 25

(87) PCT申请的公布数据

W02008/116304 EN 2008. 10. 02

(73) 专利权人 默克弗罗斯特加拿大有限公司

地址 加拿大魁北克省

(72) 发明人 J·伯奇 J·法兰德 韩永新

C·斯图里诺

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 马崇德 付磊

(51) Int. Cl.

C07D 209/64 (2006. 01)

A61K 31/4035 (2006. 01)

A61K 31/4745 (2006. 01)

权利要求书 3 页 说明书 23 页

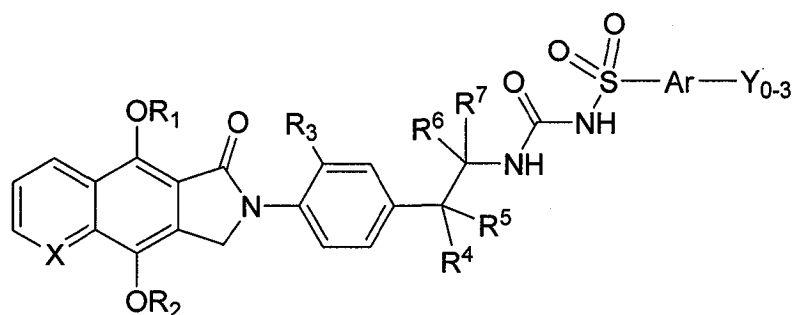
(54) 发明名称

作为 EP4 受体拮抗剂的蔡和喹啉磺酰脲衍生物

(57) 摘要

本发明涉及作为 EP4 受体拮抗剂的蔡和喹啉磺酰脲衍生物,其可用于治疗 EP4 介导的疾病或病症,例如急性和慢性疼痛、骨关节炎、类风湿性关节炎和癌。还包括的是药物组合物和使用方法。

1. 按照式 I 的化合物



I

或其可药用盐,其中:

X 选自 N 或 CH;

R¹ 和 R² 独立地选自 :C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 氟烷基;

R³ 选自 :C₁₋₆ 烷基;

R⁴、R⁵、R⁶ 和 R⁷ 独立地选自 :氢,卤素和 C₁₋₆ 烷基;且 R⁶ 和 R⁷ 可以连接产生 3 元单环的环烷环;

Ar 选自 :芳基;和

每个 Y 独立地选自 :卤素,甲基,乙基,甲氧基,CF₃, CF₃O⁻ 和羟基。

2. 按照权利要求 1 的化合物,其中 Ar 是苯基或萘基。

3. 按照权利要求 2 的化合物,其中 Ar 是苯基。

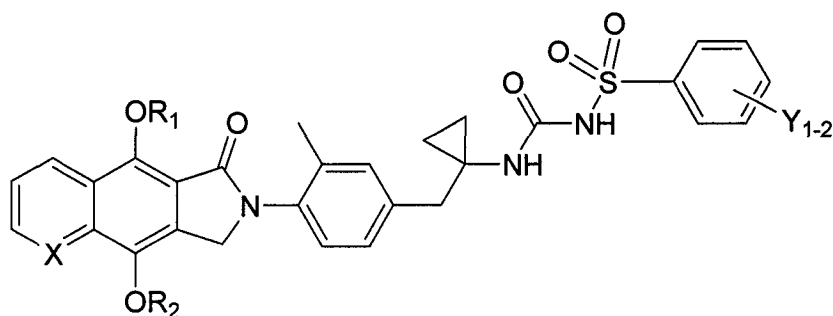
4. 按照权利要求 1 的化合物,其中 R³ 是甲基。

5. 按照权利要求 1 的化合物,其中 :R⁴ 和 R⁵ 是氢,且 R⁶ 和 R⁷ 相连形成环丙基环。

6. 按照权利要求 1 的化合物,其中 X 是 N。

7. 按照权利要求 1 的化合物,其中 X 是 CH。

8. 按照权利要求 1 的化合物,其是按照式 Ia 的化合物



Ia

或其可药用盐,其中:

X 选自 N 或 CH;

R¹ 和 R² 是相同的,并且选自 :乙基,2,2,2- 三氟乙基和二氟甲基;和存在一或两个 Y 基团,且每个 Y 独立地选自 :F, Cl, Br, 甲基,乙基,甲氧基,CF₃, CF₃O⁻ 和羟基。

9. 按照权利要求 8 的化合物,其中 X 是 N。

10. 按照权利要求 8 的化合物,其中 X 是 CH。

11. 按照权利要求 1 的化合物,选自下列:

2,6-二氯-N-[(1-[4-(4,9-二乙氧基-1-氧代-1,3-二氢-2H-苯并[f]异吡啶-2-基)]-3-甲基苄基]环丙基)氨基)羰基]苯磺酰胺;

N-[(1-[4-(4,9-二乙氧基-1-氧代-1,3-二氢-2H-苯并[f]异吡啶-2-基)]-3-甲基苄基]环丙基)氨基)羰基]-4-甲基苯磺酰胺;

2-氯-N-[(1-[4-(4,9-二乙氧基-1-氧代-1,3-二氢-2H-苯并[f]异吡啶-2-基)]-3-甲基苄基]环丙基)氨基)羰基]苯磺酰胺;

N-[(1-[4-(4,9-二乙氧基-1-氧代-1,3-二氢-2H-苯并[f]异吡啶-2-基)]-3-甲基苄基]环丙基)氨基)羰基]-2-甲基苯磺酰胺;

N-[(1-[4-(4,9-二乙氧基-1-氧代-1,3-二氢-2H-苯并[f]异吡啶-2-基)]-3-甲基苄基]环丙基)氨基)羰基]-2-甲氧基苯磺酰胺;

2-溴-N-[(1-[4-(4,9-二乙氧基-1-氧代-1,3-二氢-2H-苯并[f]异吡啶-2-基)]-3-甲基苄基]环丙基)氨基)羰基]苯磺酰胺;

N-[(1-[4-(4,9-二乙氧基-1-氧代-1,3-二氢-2H-苯并[f]异吡啶-2-基)]-3-甲基苄基]环丙基)氨基)羰基]-2,6-二甲氧基苯磺酰胺;

N-[(1-[4-(4,9-二乙氧基-1-氧代-1,3-二氢-2H-苯并[f]异吡啶-2-基)]-3-甲基苄基]环丙基)氨基)羰基]-2-(三氟甲基)苯磺酰胺;

N-[(1-[4-(4,9-二乙氧基-1-氧代-1,3-二氢-2H-苯并[f]异吡啶-2-基)]-3-甲基苄基]环丙基)氨基)羰基]萘-2-磺酰胺;

N-[(1-[4-(4,9-二乙氧基-1-氧代-1,3-二氢-2H-苯并[f]异吡啶-2-基)]-3-甲基苄基]环丙基)氨基)羰基]-2,6-二(三氟甲基)苯磺酰胺;

N-[(1-[4-(4,9-二乙氧基-1-氧代-1,3-二氢-2H-苯并[f]异吡啶-2-基)]-3-甲基苄基]环丙基)氨基)羰基]-2,6-二甲基苯磺酰胺;

2,3-二氯-N-[(1-[4-(4,9-二乙氧基-1-氧代-1,3-二氢-2H-苯并[f]异吡啶-2-基)]-3-甲基苄基]环丙基)氨基)羰基]苯磺酰胺;

N-[(1-[4-(4,9-二乙氧基-1-氧代-1,3-二氢-2H-苯并[f]异吡啶-2-基)]-3-甲基苄基]环丙基)氨基)羰基]-4-氟苯磺酰胺;

N-[(1-[4-(4,9-二乙氧基-1-氧代-1,3-二氢-2H-苯并[f]异吡啶-2-基)]-3-甲基苄基]环丙基)氨基)羰基]-4-(三氟甲氧基)苯磺酰胺;

N-[(2-{4-[4,9-二(二氟甲氧基)-1-氧代-1,3-二氢-2H-苯并[f]异吡啶-2-基]-3-甲基苄基}乙基)氨基)羰基]-4-甲基苯磺酰胺;

2-氯-N-[(1-{3-甲基-4-[6-氧代-5,9-二(2,2,2-三氟乙氧基)-6,8-二氢-7H-吡咯并[3,4-g]喹啉-7-基]苄基}环丙基)氨基)羰基]苯磺酰胺;

2-氯-N-[(2-[4-(4,9-二乙氧基-1-氧代-1,3-二氢-2H-苯并[f]异吡啶-2-基)]-3-甲基苄基]-2,2-二氟乙基)氨基)羰基]苯磺酰胺;

N-[(1-{3-甲基-4-[6-氧代-5,9-二(2,2,2-三氟乙氧基)-6,8-二氢-7H-吡咯并[3,4-g]喹啉-7-基]苄基}环丙基)氨基)羰基]萘-2-磺酰胺;和

2-甲氧基-4-甲基-N-[(1-{3-甲基-4-[6-氧代-5,9-二(2,2,2-三氟乙氧基)-6,8-二氢-7H-吡咯并[3,4-g]喹啉-7-基]苄基}环丙基)氨基)羰基]苯磺酰胺;

或任何上述化合物的可药用盐。

12. 按照权利要求 1 的化合物,其是 2-氯-N-[(1-{3-甲基-4-[6-氧代-5,9-二(2,2-三氟乙氧基)-6,8-二氢-7H-吡咯并[3,4g]喹啉-7-基]苄基}环丙基)氨基]羰基}苯磺酰胺的盐酸盐。

13. 药物组合物,其包含按照权利要求 1 的化合物与一或多种生理学可接受的载体或赋形剂的混合物。

14. 根据权利要求 13 的组合物,用于人或兽医学。

15. 按照权利要求 1 的化合物用于制备治疗剂的用途,该治疗剂用于治疗在 PGE2 的 EP4 受体的作用下所介导的病症。

16. 按照权利要求 15 的用途,其中所述病症选自急性或慢性疼痛、偏头痛、骨关节炎、类风湿性关节炎、痛风、滑囊炎、强直性脊柱炎、原发性痛经、癌或动脉粥样硬化。

17. 按照权利要求 15 的用途,其中所述病症是幼年型类风湿关节炎。

作为 EP4 受体拮抗剂的萘和喹啉磺酰脲衍生物

[0001] 发明背景

[0002] 本发明涉及治疗前列腺素 E 所介导疾病的化合物和方法,和其某些药物组合物。更尤其是,本发明的化合物结构上不同于 NSAIDs 和阿片剂,并且是 E- 类型前列腺素的疼痛和炎性结果的拮抗剂。

[0003] 三篇综述文章描述了前列腺素类受体的特征和治疗相关性,以及最通常使用的选择性激动剂和拮抗剂: Eicosanoids: From Biotechnology to Therapeutic Applications, Folco, Samuelsson, Macclouf 和 Velo 编, Plenum Press, New York, 1996, 第 14 章, 137-154; Journal of Lipid Mediators and Cell Signalling, 1996, 14, 83-87; 和 Prostaglandins and Other Lipid Mediators, 2002, 69, 557-573。

[0004] 由此,根据所研究的前列腺素 E 受体亚型,选择性的前列腺素配体、激动剂或拮抗剂具有与常规非甾族抗炎药物相似的抗炎症、退热和止痛的特性,另外,对血管动态平衡、生殖、胃肠功能和骨骼代谢有影响。这些化合物可能具有导致一些基于 NSAIDs (其是无选择性的环加氧酶抑制剂) 机理的副作用削弱的能力。尤其是,认为该化合物具有胃肠毒性的降低潜力、对肾副作用的降低潜力、出血时间的降低效果和减轻引起哮喘发病的能力 (在阿司匹林敏感的哮喘受试者中)。

[0005] 在 Journal of Clinical Investigation (2002, 110, 651-658) 中,研究显示,在小鼠中由胶原抗体注射引起的慢性炎症主要是通过 PGE₂ 受体的 EP4 亚型介导的。专利申请出版物 W0 96/06822 (1996 年 3 月 7 日)、W096/11902 (1996 年 4 月 25 日) 和 EP 752421-A1 (1997 年 1 月 8 日) 公开了可有效用于治疗前列腺素所介导疾病的化合物。

[0006] 本发明涉及新的化合物,其是 PGE₂ 受体的 EP4 亚型的拮抗剂。因此该化合物可有效用于治疗 EP4 受体所介导的疾病或病症,例如急性和慢性疼痛、骨关节炎、类风湿性关节炎和癌。

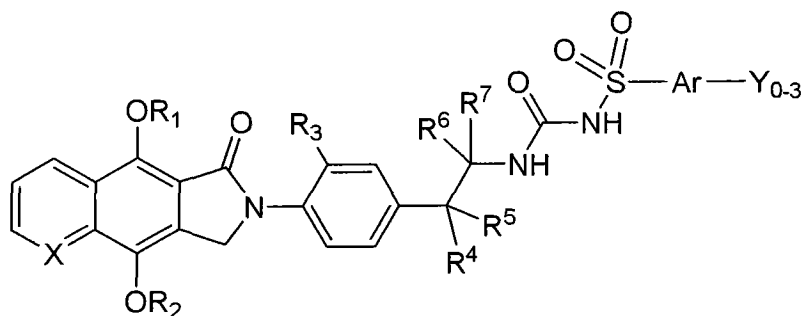
[0007] 本发明概述

[0008] 本发明涉及作为 EP4 受体拮抗剂的萘和喹啉磺酰脲衍生物,其可用于治疗 EP4 介导的疾病或病症,例如急性和慢性疼痛、骨关节炎、类风湿性关节炎和癌。还包括的是药物组合物和使用方法。

[0009] 本发明的详细说明

[0010] 本发明包括一类式 I 的化合物

[0011]



I

[0012] 或其可药用盐,其中:

[0013] X 选自 N 或 CH;

[0014] R^1 和 R^2 独立地选自: C_{1-6} 烷基, C_{3-6} 环烷基和 C_{1-6} 氟烷基;

[0015] R^3 选自:卤素, C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基;

[0016] R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 独立地选自:氢,卤素, C_{1-6} 烷基和 C_{3-6} 环烷基; R^4 和 R^5 或 R^6 和 R^7 可以连接产生 3-6 元单环的环烷基;

[0017] Ar 选自: C_{3-6} 环烷基,芳基,杂芳基和杂环基,或 C_{3-6} 环烷基、芳基、杂芳基和杂环基的稠合类似物;和

[0018] 每个 Y 独立地选自:卤素,甲基,乙基,甲氧基, CF_3 , CF_3O- 和羟基。

[0019] 在该种类之内,本发明包括式 I 化合物的亚类,其中 Ar 是苯基或萘基。

[0020] 在该亚类之内,本发明包括一类式 I 的化合物,其中 Ar 是苯基。

[0021] 此外,在该种类之内,本发明包括式 I 化合物的亚类,其中 R^3 是甲基。

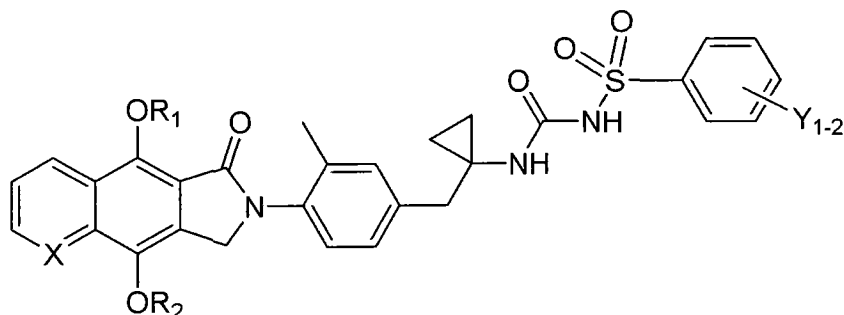
[0022] 还在该种类之内,本发明包括式 I 化合物的亚类,其中: R^4 和 R^5 是氢, R^6 和 R^7 相连形成环丙基环。

[0023] 还在该种类之内,本发明包括式 I 化合物的亚类,其中 X 是 N。

[0024] 还在该种类之内,本发明包括式 I 化合物的亚类,其中 X 是 CH。

[0025] 还在该种类之内,本发明包括按照式 Ia 的化合物的亚类

[0026]



Ia

[0027] 或其可药用盐,其中:

[0028] X 选自 N 或 CH;

[0029] R^1 和 R^2 是相同的,并且选自:乙基,2,2,2-三氟乙基和二氟甲基;和存在一或两个 Y 基团,且每个 Y 独立地选自:F, Cl, Br, 甲基,乙基,甲氧基, CF_3 , CF_3O- 和羟基。

- [0030] 在该亚类之内,本发明包括一类式 Ia 的化合物,其中 X 是 N。
- [0031] 还在该亚类之内,本发明包括一类式 Ia 的化合物,其中 X 是 CH。
- [0032] 本发明还包括选自下列组的化合物:
- [0033] 2,6-二氯-N-[(1-[4-(4,9-二乙氧基-1-氧代-1,3-二氢-2H-苯并[f]异吲哚-2-基)-3-甲基苄基]环丙基)氨基)羰基]苯磺酰胺;
- [0034] N-[(1-[4-(4,9-二乙氧基-1-氧代-1,3-二氢-2H-苯并[f]异吲哚-2-基)-3-甲基苄基]环丙基)氨基)羰基]-4-甲基苯磺酰胺;
- [0035] 2-氯-N-[(1-[4-(4,9-二乙氧基-1-氧代-1,3-二氢-2H-苯并[f]异吲哚-2-基)-3-甲基苄基]环丙基)氨基)羰基]苯磺酰胺;
- [0036] N-[(1-[4-(4,9-二乙氧基-1-氧代-1,3-二氢-2H-苯并[f]异吲哚-2-基)-3-甲基苄基]环丙基)氨基)羰基]-2-甲基苯磺酰胺;
- [0037] N-[(1-[4-(4,9-二乙氧基-1-氧代-1,3-二氢-2H-苯并[f]异吲哚-2-基)-3-甲基苄基]环丙基)氨基)羰基]-2-甲氧基苯磺酰胺;
- [0038] 2-溴-N-[(1-[4-(4,9-二乙氧基-1-氧代-1,3-二氢-2H-苯并[f]异吲哚-2-基)-3-甲基苄基]环丙基)氨基)羰基]苯磺酰胺;
- [0039] N-[(1-[4-(4,9-二乙氧基-1-氧代-1,3-二氢-2H-苯并[f]异吲哚-2-基)-3-甲基苄基]环丙基)氨基)羰基]-2,6-二甲氧基苯磺酰胺;
- [0040] N-[(1-[4-(4,9-二乙氧基-1-氧代-1,3-二氢-2H-苯并[f]异吲哚-2-基)-3-甲基苄基]环丙基)氨基)羰基]-2-(三氟甲基)苯磺酰胺;
- [0041] N-[(1-[4-(4,9-二乙氧基-1-氧代-1,3-二氢-2H-苯并[f]异吲哚-2-基)-3-甲基苄基]环丙基)氨基)羰基]萘-2-磺酰胺;
- [0042] N-[(1-[4-(4,9-二乙氧基-1-氧代-1,3-二氢-2H-苯并[f]异吲哚-2-基)-3-甲基苄基]环丙基)氨基)羰基]-2,6-二(三氟甲基)苯磺酰胺;
- [0043] N-[(1-[4-(4,9-二乙氧基-1-氧代-1,3-二氢-2H-苯并[f]异吲哚-2-基)-3-甲基苄基]环丙基)氨基)羰基]-2,6-二甲基苯磺酰胺;
- [0044] 2,3-二氯-N-[(1-[4-(4,9-二乙氧基-1-氧代-1,3-二氢-2H-苯并[f]异吲哚-2-基)-3-甲基苄基]环丙基)氨基)羰基]苯磺酰胺;
- [0045] N-[(1-[4-(4,9-二乙氧基-1-氧代-1,3-二氢-2H-苯并[f]异吲哚-2-基)-3-甲基苄基]环丙基)氨基)羰基]-4-氟苯磺酰胺;
- [0046] N-[(1-[4-(4,9-二乙氧基-1-氧代-1,3-二氢-2H-苯并[f]异吲哚-2-基)-3-甲基苄基]环丙基)氨基)羰基]-4-(三氟甲氧基)苯磺酰胺;
- [0047] N-[(2-{4-[4,9-二(二氟甲氧基)-1-氧代-1,3-二氢-2H-苯并[f]异吲哚-2-基]-3-甲基苄基}乙基)氨基)羰基]-4-甲基苯磺酰胺;
- [0048] 2-氯-N-[(1-{3-甲基-4-[6-氧代-5,9-二(2,2,2-三氟乙氧基)-6,8-二氢-7H-吡咯并[3,4g]喹啉-7-基]苄基}环丙基)氨基)羰基]苯磺酰胺;
- [0049] 2-氯-N-[(2-{4-(4,9-二乙氧基-1-氧代-1,3-二氢-2H-苯并[f]异吲哚-2-基)-3-甲基苄基}-2,2-二氟乙基)氨基)羰基]苯磺酰胺;
- [0050] N-[(1-{3-甲基-4-[6-氧代-5,9-二(2,2,2-三氟乙氧基)-6,8-二氢-7H-吡咯并[3,4-g]喹啉-7-基]苄基}环丙基)氨基)羰基]萘-2-磺酰胺;和

[0051] 2-甲氧基-4-甲基-N-[(1-{3-甲基-4-[6-氧代-5,9-二(2,2,2-三氟乙氧基)-6,8-二氢-7H-吡咯并[3,4-g]喹啉-7-基}苄基)环丙基)氨基]羰基}苯磺酰胺;或任何上述化合物的可药用盐。

[0052] 本发明还包括一种化合物,其是2-氯-N-[(1-{3-甲基-4-[6-氧代-5,9-二(2,2,2-三氟乙氧基)-6,8-二氢-7H-吡咯并[3,4-g]喹啉-7-基}苄基)环丙基)氨基]羰基}苯磺酰胺的盐酸盐。

[0053] 本发明还包括药物组合物,其包含式 I 化合物与一或多种生理学可接受的载体或赋形剂的混合物。

[0054] 本发明还包括用于人或兽医学药物的式 I 的化合物或其可药用衍生物。

[0055] 本发明还包括治疗患有病症的人或动物患者的方法,该病症是由 PGE2 在 EP4 受体作用下介导的,该方法包括给予所述患者有效量的式 I 的化合物。

[0056] 本发明还包括式 I 化合物用于制备治疗剂的用途,该治疗剂用于治疗由 PGE2 在 EP4 受体作用下所介导的病症。

[0057] 本发明还包括在需要治疗的患者中治疗急性或慢性疼痛、偏头痛、骨关节炎、类风湿性关节炎、幼年型类风湿性关节炎、痛风、滑囊炎、强直性脊柱炎、原发性痛经、癌或动脉粥样硬化的方法,包括给予患者治疗有效量的式 I 的化合物或其可药用盐。

[0058] 缩写

[0059] 下列缩写具有标明的含义:

[0060] DCM = 二氯甲烷

[0061] DME = 二甲醚

[0062] DMF = N, N-二甲基甲酰胺

[0063] DMS = 二甲硫醚

[0064] RT = 室温

[0065] TFA = 三氟乙酸

[0066] THF = 四氢呋喃

[0067] TLC = 薄层色谱

[0068] 定义

[0069] “烷基”以及具有前缀“烷”的其它基团,例如烷氧基、烷酰基,是指碳链,其可以是直链或支链,或其组合。烷基的例子包括甲基,乙基,丙基,异丙基,丁基,仲和叔丁基,戊基,己基,庚基,辛基,壬基,等等。

[0070] “氟烷基”是指一个或多个氢原子被氟原子取代的上述烷基。

[0071] “烯基”是指含有至少一个碳-碳双键的碳链,其可以是直链或支链或其组合。烯基的例子包括乙烯基,烯丙基,异丙烯基,戊烯基,己烯基,庚烯基,1-丙烯基,2-丁烯基,2-甲基-2-丁烯基,等等。

[0072] “炔基”是指含有至少一个碳-碳三键的碳链,其可以是直链或支链或其组合。炔基的例子包括乙炔基,炔丙基,3-甲基-1-戊炔基,2-庚炔基等等。

[0073] “环烷基”是指单或双环饱和碳环,每个具有 3 至 10 个碳原子。环烷基的“稠合类似物”是指与芳基或杂芳基稠合的单环,其中连接点在于非芳香部分上。环烷基和其稠合的类似物的例子包括环丙基,环丁基,环戊基,环己基,环庚基,四氢萘基,十氢萘基,茚满基,等

等。

[0074] “烷氧基”是指具有标明数目碳原子的直链或支链的烷氧基。C₁₋₆ 烷氧基,例如,包括甲氧基,乙氧基,丙氧基,异丙氧基,等等。

[0075] “环烷氧基”是指与氧原子键合的上述环烷基,例如环丙基氧基。

[0076] “氟烷氧基”是指一个或多个氢原子被氟原子取代的上述烷氧基。

[0077] “芳基”是指仅仅含有碳原子的单或双环芳香环。芳基的“稠合类似物”是指与单环的环烷基或单环的杂环基稠合的芳基,其中连结点在芳香部分上。芳基和其稠合的类似物的例子包括苯基,萘基,茛满基,茛基,四氢萘基,2,3-二氢苯并呋喃基,二氢苯并吡喃基,1,4-苯并二噁烷基,等等。

[0078] “杂芳基”是指含有至少一个杂原子的单或双环芳香环,杂原子选自 N、O 和 S,每个环含有 5 至 6 个原子。杂芳基的“稠合类似物”是指与单环的环烷基或单环的杂环基稠合的杂芳基,其中连结点在芳香部分上。杂芳基的例子包括吡咯基,异噁唑基,异噻唑基,吡唑基,吡啶基,噁唑基,噁二唑基,噻二唑基,噻唑基,咪唑基,三唑基,四唑基,呋喃基,三嗪基,噻吩基,嘧啶基,哒嗪基,吡嗪基,苯并噁唑基,苯并噻唑基,苯并咪唑基,苯并呋喃基,苯并噻吩基,呋喃并 (2,3-b) 吡啶基,喹啉基,吲哚基,异喹啉基,等等。

[0079] “杂环基”是指不是芳香烃的单或双环饱和环或部分不饱和单环,其含有至少一个选自 N、S 和 O 的杂原子,每个所述环具有 3 至 10 个原子,其中连结点可以是碳或氮。杂环基的“稠合类似物”是指与芳基或杂芳基稠合的单环杂环,其中连结点在非芳香部分上。“杂环基”和其稠合的类似物的例子包括吡咯烷基,哌啶基,哌嗪基,咪唑烷基,2,3-二氢呋喃并 (2,3-b) 吡啶基,苯并噁嗪基,四氢氢喹啉基,四氢异喹啉基,二氢吲哚基,等等。该术语还包括不是芳香烃的部分不饱和的单环,例如通过氮连接的 2- 或 4- 吡啶酮或 N- 取代的 -(1H, 3H)- 嘧啶 -2,4- 二酮 (N- 取代的脲嘧啶)。

[0080] “卤素”和“卤代”包括氟、氯、溴和碘。

[0081] “卤代烷基”是指一个或多个氢原子被上面定义的卤素原子取代的上述烷基。

[0082] 旋光异构体 - 非对映体 - 几何异构体 - 互变异构体

[0083] 式 I 的化合物含有一个或多个不对称中心,并可以由此以消旋体和外消旋混合物、单一对映体、非对映混合物和单一非对映体的形式存在。本发明包括式 I 化合物的所有这种异构形式。

[0084] 本文描述的一些化合物含有烯族双键,除非另外明确说明,否则包括 E 和 Z 几何异构体。

[0085] 本文描述的一些化合物可以存在不同的氢连结点,称为互变异构体。这种实例可以是酮和它的烯醇型,被称为酮 - 烯醇互变异构体。单一互变异构体以及其混合物为式 I 化合物所包括。

[0086] 利用例如分级结晶 (用合适溶剂,例如 MeOH 或 EtOAc 或其混合物),可以将式 I 的化合物分离成对映体的非对映异构体对。利用常规方法,例如利用光学活性的胺作为拆解试剂或用手性 HPLC 柱,可以将由此获得的对映体对分离成单一立体异构体。

[0087] 或者,可以使用已知构型的光学纯的起始原料或试剂,由立体有择合成来获得通式 I 化合物的任何对映体。

[0088] 盐

[0089] 术语“可药用盐”是指由可药用无毒碱或酸（包括无机或有机碱和无机或有机酸）制备的盐。衍生自无机碱的盐包括铝、铵、钙、铜、铁、亚铁、锂、镁、锰盐、二价锰、钾、钠、锌盐，等等。尤其优选的是铵、钙、镁、钾和钠盐。衍生自可药用有机无毒碱的盐包括伯、仲和叔胺的盐，取代胺的盐，包括天然存在的取代胺、环胺和碱离子交换树脂的盐，例如精氨酸，甜菜碱，咖啡因，胆碱，N, N' - 二苄基乙二胺，二乙胺，2- 二乙氨基乙醇，2- 二甲氨基乙醇，乙醇胺，乙二胺，N- 乙基 - 吗啉，N- 乙基哌啶，葡糖胺，氨基葡糖，组氨酸，哈胺 (hydrabamine)，异丙胺，赖氨酸，葡甲胺，吗啉，哌嗪，哌啶，多胺树脂，普鲁卡因，嘌呤，可可碱，三乙胺，三甲胺，三丙胺，氨基丁三醇，等等。

[0090] 当本发明化合物是碱性时，盐可以由可药用无毒酸（包括无机和有机酸）制备。这种酸包括乙酸，苯磺酸，苯甲酸，樟脑磺酸，柠檬酸，乙磺酸，富马酸，葡糖酸，谷胺酸，氢溴酸，盐酸，羟乙磺酸，乳酸，马来酸，苹果酸，扁桃酸，甲磺酸，粘酸，硝酸，双羟萘酸，泛酸，磷酸，琥珀酸，硫酸，酒石酸，对甲苯磺酸，等等。尤其优选的是柠檬酸，氢溴酸，盐酸，马来酸，磷酸，硫酸和酒石酸。

[0091] 可以理解，本文中使用的式 I 化合物还包括可药用盐。

[0092] 用途

[0093] 本发明的化合物是 EP4 受体的拮抗剂，并因此用于治疗 EP4 受体介导的疾病。

[0094] 考虑到它们与 EP4 受体结合的能力，本发明的化合物可有效用于治疗下述病症。由此，本发明的化合物用作镇痛药。例如，它们可有效用于治疗慢性关节疼痛（例如类风湿性关节炎，骨关节炎，类风湿性脊椎炎，痛风性关节炎和幼年关节炎），包括疾病改变和关节结构保护的特性；肌骨疼痛；下背和颈疼痛；扭伤和拉伤；神经性疼痛；交感神经保持的疼痛；肌炎；与癌和肌纤维痛有关疼痛；与偏头痛有关的疼痛；与流感或其它病毒感染例如普通感冒有关的疼痛；风湿热；与功能性的肠病症例如非溃疡性消化不良、非心脏胸痛和过敏性肠综合症有关的疼痛；与心肌缺血有关的疼痛；外科手术之后的疼痛；头痛；牙痛；和痛经。

[0095] 本发明的化合物可有效用于治疗神经性疼痛。神经性疼痛综合症可以在神经元损伤之后形成，并且产生的疼痛可以持续几个月或几年，甚至在原始损伤已经愈合之后。神经元损伤可以发生于外周神经、背根、脊髓或脑中的某些区域。按照疾病或情况，将神经性疼痛综合症进行传统上归类 (that 25 precipitated them)。神经性疼痛综合症包括：糖尿病性神经病变；坐骨神经痛；非特异性的下背疼痛；多发性脑硬化疼痛；肌纤维痛；HIV 相关的神经病；疱疹后的神经痛；三叉神经痛；和由物理创伤、切断术、癌、毒素或慢性炎症病症引起的疼痛。这些病症很难治疗，虽然已知一些药物具有有限的效果，但很少达到完全的疼痛控制。神经性疼痛的症状是难以置信地错综复杂，常常描述成自然产生的子弹和刀割样痛，或不间断的灼痛。另外，还有与通常非疼痛感觉有关的疼痛，例如“发麻” (pins and needles) (感觉异常和感觉迟钝)，触觉的敏感度提高 (35increased sensitivity to touch) (感觉过敏)，无害刺激之后的疼痛感觉 (动态、静态或热触摸痛)，对有害刺激物敏感度提高 (热、冷、机械性的痛觉过敏)，刺激除去之后还继续有痛觉 (痛觉过敏) 或选择性的感觉传导路的不存在或欠缺 (痛觉减退)。

[0096] 本发明的化合物还可用于治疗炎症，例如治疗皮肤病症（例如晒斑，灼烧，湿疹，皮炎，牛皮癣）；眼疾病，例如青光眼，视网膜炎，视网膜病，葡萄膜炎和眼睛组织的急性损

伤（例如结膜炎）；肺病症（例如哮喘，支气管炎，肺气肿，过敏性鼻炎，呼吸困难综合症，鸽子“爱好者”病，农民肺，CORD）；胃肠道病症（例如口疮性溃疡，克罗恩氏病，特应性胃炎，痘疮样胃炎（gastritis varioliforme），溃疡性结肠炎，乳糜泻，节段性回肠炎，过敏性肠综合症，炎症性肠病，胃肠回流疾病）；器官移植；具有炎症部分的其它病症，例如血管病，偏头痛，结节性动脉周围炎，甲状腺炎，再生障碍性贫血，淋巴肉芽肿病，scleroderma，重症肌无力，多发性脑硬化，结节病，肾病综合症，Bechet's 综合症，多肌炎，牙龈炎，心肌缺血，发热，系统性红斑狼疮，多肌炎，腱炎，滑囊炎和 Sjogren's 综合症。

[0097] 本发明的化合物还用于治疗免疫性疾病，例如自身免疫疾病、免疫力缺乏疾病或器官移植。本发明的化合物还可有效增加 HIV 感染的潜伏时间。

[0098] 本发明的化合物还用于治疗异常血小板功能的疾病（例如闭塞性血管疾病）。

[0099] 本发明的化合物还可用于制备具有利尿作用的药物。

[0100] 本发明的化合物还用于治疗阳痿或勃起功能紊乱。

[0101] 本发明的化合物还用于治疗以异常骨骼代谢或再吸收为特征的骨骼疾病，例如骨质疏松症（特别是绝经后骨质疏松），高钙血症，甲状旁腺机能亢进，Paget's 骨骼疾病，骨质溶解，有或者没有骨骼转移病变的恶性肿瘤的高钙血症，类风湿性关节炎，牙周炎，骨关节炎，骨痛，骨质减少，癌症恶病质，结石病，结石（特别是尿石病），实体癌，痛风和强直性脊柱炎，腱炎和滑囊炎。在进一步方面，本发明的化合物可以用于抑制骨再吸收和 / 或促进骨产生。

[0102] 本发明的化合物还可用于减少 NSAIDs 和 COX-2 抑制剂的血液动力学的副作用。

[0103] 本发明的化合物还用于治疗心血管性疾病，例如高血压症或心肌局部缺血；功能性的或器质性的静脉机能不全；静脉曲张治疗；痔；和与动脉压明显降低有关的休克状态（例如脓毒性休克）。

[0104] 本发明的化合物还用于治疗神经变性疾病和神经退行性变，例如痴呆，尤其是衰退性痴呆（包括老年痴呆，阿尔茨海默氏病，皮克氏病，Huntington's 舞蹈症，帕金森氏症和 Creutzfeldt-Jakob 疾病，ALS，运动神经元病）；血管痴呆（包括多重梗塞痴呆）；以及与颅内占位性病变有关的痴呆；创伤；感染和相关的病症（包括 HIV 感染）；代谢；毒素；缺氧症和维生素缺乏症；和与年龄有关的轻微认知削弱，尤其是年龄相关的记忆削弱。

[0105] 式 I 的化合物还用于中风、心动停止、肺分流、外伤性的脑损伤、脊髓损伤等等之后的神经保护的治疗和神经变性的治疗。

[0106] 本发明的化合物还用于治疗耳鸣。

[0107] 本发明的化合物还用于预防或降低对引起依赖性的药剂的依赖性、或预防或降低耐受性或逆耐受性。引起依赖性药剂的例子包括阿片样物质（例如吗啡）、CNS 抑制剂（例如乙醇）、提神药（例如可卡因）和烟碱。

[0108] 本发明的化合物还用于治疗 I 型糖尿病的并发症（例如糖尿病性微血管病变，糖尿病性视网膜病，糖尿病的肾病，黄斑变性，青光眼），肾病综合症，再生障碍性贫血，葡萄膜炎，川崎氏病和结节病。

[0109] 本发明的化合物还用于治疗肾脏功能紊乱（肾炎，尤其是肾小球膜增生性肾小球肾炎，肾脏综合症），肝脏功能紊乱（肝炎，肝硬化），胃肠功能失调（腹泻）和结肠癌。

[0110] 本发明的化合物还可在需要治疗或预防的患者中用于治疗或预防肿瘤形成。术

语“治疗”包括肿瘤生长、扩散或转移病变的部分或完全抑制,以及新塑细胞的部分或完全的破坏。术语“预防”包括预防全部临床上明显肿瘤的发病,或在处于危险的个体中预防肿瘤形成的临床前明显阶段的发作。该定义还包括的是:预防恶性细胞的产生,或延滞或逆转恶变前的细胞向恶性细胞的发展。这包括形成肿瘤危险的预防性治疗。对治疗来说,术语“患者”包括具有任一项已知的肿瘤形成的任何人或哺乳动物患者,优选人患者。对于预防方法,患者是任何人或动物患者,优选处于获得肿瘤形成危险之中的人患者。由于接触致癌物质,患者可能处于遗传性地倾向于患有肿瘤形成等等的危险之中。

[0111] 术语“肿瘤形成”包括良性和恶性肿瘤、瘤子和息肉。由此,本发明的化合物可有效用于治疗或预防良性肿瘤、瘤子和息肉,包括鳞状细胞乳头状瘤,基底细胞瘤,转移细胞乳头状瘤,腺瘤,胃泌素瘤,胆管肝细胞腺瘤,肝细胞腺瘤,肾管腺瘤,嗜酸粒细胞腺瘤,血管球瘤,黑素细胞痣,纤维瘤,粘液瘤,脂肪瘤,平滑肌瘤,横纹肌瘤,良性畸胎瘤,血管瘤,骨瘤,软骨瘤和脑膜瘤。本发明的化合物还可用于治疗或预防癌性肿瘤、瘤子和息肉,包括鳞状细胞癌,皮肤基底细胞癌,转移细胞癌,腺癌,恶性胃泌素瘤,肝小胆管癌,肝细胞癌,肾细胞癌,恶性黑色素瘤,纤维肉瘤,粘液肉瘤,脂肉瘤,平滑肌肉瘤,横纹肌肉瘤,卵巢恶性畸胎瘤,血管肉瘤,卡波西肉瘤,淋巴管肉瘤,颅面部骨肉瘤,软骨肉瘤,恶性脑膜瘤,非 Hodgkin 淋巴瘤, Hodgkin 淋巴瘤和血癌。对本说明书来说,“肿瘤形成”包括脑癌,骨癌,上皮细胞衍生的肿瘤形成(上皮癌),皮肤基底细胞癌,腺癌,胃肠癌例如唇癌,口腔癌,食道癌,小肠癌和胃癌,结肠癌,直肠癌,肝癌,膀胱癌,胰腺癌,卵巢癌,子宫颈癌,肺癌,乳腺癌和皮肤癌,例如鳞状细胞和基细胞癌,前列腺癌,肾细胞癌,及影响整个身体的皮膜、间质或血细胞的其它已知的癌。本发明的化合物可有效用于治疗或预防任何上述癌。本发明的化合物可有效用于治疗或预防下列细胞类型的良性和恶性肿瘤、瘤子和息肉:鳞状上皮细胞,基细胞,变移上皮细胞,腺上皮细胞, G 细胞,胆管上皮细胞,肝细胞,小管上皮细胞,黑素细胞,纤维性结缔组织,心骨骼,脂肪组织,平滑肌,骨骼肌,性细胞,血管,淋巴管,骨骼,软骨,脑膜,淋巴样细胞和造血细胞。该化合物可用于治疗患有腺瘤性息肉的患者,包括患有家族性多发性腺癌(FAP)的那些患者。另外,该化合物可在处于FAP危险之中的患者中用于预防息肉形成。优选,本发明的化合物可有效用于治疗或预防下列癌:结肠直肠癌,食道癌,胃癌,乳房癌,头和颈癌,皮肤癌,肺癌,肝癌,胆囊癌,胰腺癌,膀胱癌,子宫内膜癌,宫颈癌,前列腺癌,甲状腺和脑癌。

[0112] 应理解,治疗包括形成症状的治疗和预防性治疗,除非另外明确表明。

[0113] 剂量范围

[0114] 当然,式 I 化合物的预防或治疗剂量的大小随所治疗病症的性质和严重程度、所使用的具体式 I 化合物和其给药途径而变化。剂量还可以按照个体患者的年龄、重量和响应来改变。通常,日剂量范围在大约每 kg 哺乳动物体重 0.001mg 至大约 100mg 范围内,优选每 kg 0.01mg 至大约 50mg,最优选每 kg 0.1 至 10mg,以单一或分开剂量形式。另一方面,在某些情况下,使用超过这些限制的剂量可能是必需的。

[0115] 对于静脉内给药所使用的组合物,合适剂量范围是每 kg 体重每天大约 0.01mg 至大约 25mg(优选 0.1mg 至大约 10mg)的式 I 化合物。

[0116] 在口服使用组合物的情况下,合适剂量范围是例如每天每千克体重大约 0.01mg 至大约 100mg 的式 I 或 Ia 化合物,优选每千克体重大约 0.1mg 至大约 10mg。

[0117] 对于舌下给药所使用的组合物,合适剂量范围是每 kg 体重每天大约 0.01mg 至大约 25mg(优选 0.1mg 至大约 5mg)的式 I 化合物。

[0118] 药物组合物

[0119] 本发明的另一个方面提供了药物组合物,其包含式 I 的化合物和可药用载体。如在药物组合物中的术语“组合物”意思是包括一种产品,该产品包含活性组分和构成载体的惰性成份(可药用赋形剂),以及可直接或间接地从任何两种或多种组分的组合、络合或聚集中得到的、或从一或多种组分的分解中得到的、或从一或多种组分的其它类型反应或相互作用中得到的任何产品。相应地,本发明的药物组合物包括由式 I 化合物、其它活性组分和可药用载体混合来制备的任何组合物。

[0120] 为了给哺乳动物(特别是人)提供有效剂量的本发明的化合物,可以使用任何合适给药途径。可以使用例如口服、舌下、直肠、局部、肠胃外、眼睛、肺部、鼻部给药等等。剂型包括片剂,锭剂,分散体,悬浮液,溶液,胶囊,膏状物,油膏,气雾剂,等等。

[0121] 本发明的药物组合物包含式 I 化合物或其可药用盐作为活性组分,并且也可以含有可药用载体和任选的其它治疗剂组分。术语“可药用盐”是指由可药用无毒碱或酸(包括无机碱或酸和有机碱或酸)制备的盐。

[0122] 组合物包括适合于口服、舌下、直肠、局部、肠胃外(包括皮下、肌注和静脉内)、眼睛(眼用)、肺部(喷雾)或鼻部给予的组合物,不过在任何给定病例中的最合适途径取决于所治疗病症的性质和严重程度和活性组分的性质。它们可以方便地存在于单位剂型中,并且可以利用药学领域众所周知的任何方法制备。

[0123] 对于吸入给药,本发明的化合物可以方便地以气溶胶喷射形式(源于加压的包装或雾化器)递送。还可以以可配制的粉末形式递送化合物,粉末组合物可以借助于喷射粉末吸入装置来吸入。对于吸入剂,优选的递送系统是定量吸入(MDI)气雾剂(可以在合适发射剂(例如氟烃或烃)中将其配制为式 I 化合物的悬浮液或溶液)和干粉吸入(DPI)气雾剂(可以将其配制为式 I 化合物的干粉,可以有或者没有其它的赋形剂)。

[0124] 式 I 化合物的合适局部制剂包括透皮装置、气溶胶、乳膏、油膏、洗剂、扑粉,等等。

[0125] 在实际使用中,按照常规药学配合技术,式 I 化合物可以在与药学载体的密切混合物中组合作为活性组分。载体可以采用多种形式,这取决于希望给予的制剂形式,例如口服或肠胃外(包括静脉内)给予。在制备口服剂型组合物过程中,在口服液体药剂的情况下,例如悬浮液、酏剂和溶液,可以使用任何常见的药学介质,例如水,乙二醇,油类,醇,调味剂,防腐剂,着色剂,等等;或在口服固体制剂例如粉末、胶囊和片剂的情况下,可以使用载体例如淀粉,糖,微晶纤维素,稀释剂,成粒剂,润滑剂,粘合剂,崩解剂等等,固体口服制剂比液体药剂优先选用。由于片剂和胶囊容易给予,它们代表最有利的口服剂量单位形式,在这样的情况下,显而易见地使用固体药学载体。如果需要的话,可以利用标准的水或非水技术涂渍片剂。

[0126] 除了上面列出的普通剂型之外,还可以利用控制释放方法和/或描述在下列中的那些递送装置来给药:美国专利 Nos. 3,845,770;3,916,899;3,536,809;3,598,123;3,630,200 和 4,008,719。

[0127] 适合于口服的本发明药物组合物可以以离散单元形式存在,例如胶囊、扁囊剂或片剂,每个含有预定数量的活性组分,以粉末或颗粒或含水液体中的溶液或悬浮液形式、非

水液体、水包油型乳状液或油包水液体乳液。可以利用任何药学方法制备这种组合物,但所有的方法都包括将活性组分与构成一或多种必需组分的载体组合的步骤。通常,组合物是如下制备的:使活性组分与液体载体或细分散的固体载体或两者均匀和密切地结合,而后,如果需要的话,使产品成为所需要的外观。例如,片剂可以通过任选与一或多种助剂进行压缩或模制来制备。压制片可以通过在合适机械中压缩自由流动形式的活性组分例如粉末或颗粒,任选与结合剂、润滑剂、惰性稀释剂、表面活性或分散剂混合,来制备。模制片可以如下制备:在合适的机械中,将用惰性液体稀释剂湿润的粉末化合物进行模压。优选,每个片剂含有大约 1mg 至大约 500mg 活性组分,每个扁囊剂或胶囊含有大约 1 至大约 500mg 活性组分。

[0128] 组合治疗

[0129] 式 I 化合物可以与其它药物组合使用,其它药物可用于治疗 / 预防 / 抑制或改善式 I 化合物所针对的疾病或病症。这种其它药物可以通过一定途径和以通常使用的数量给予,因此,可以与式 I 化合物同时或顺序给予。当与一或多种其它药物同时使用式 I 化合物时,优选除了式 I 化合物之外还含有这种其它药物的药物组合物。相应地,本发明的药物组合物包括除了式 I 化合物之外还含有一或多种其它活性组分的那些药物组合物。可以与式 I 化合物组合的其它活性组分的例子(独立给药或在相同药物组合物中一起给药)包括但不限于:COX-2 抑制剂,例如西乐葆,罗非考昔,默沙东,伐地考昔或帕瑞考昔;5-脂氧合酶抑制剂;NSAIDs,例如双氯芬酸,消炎痛,萘丁美酮或布洛芬;白细胞三烯受体拮抗剂;DMARDs,例如氨甲喋呤;腺苷酸 A1 受体激动剂;钠通道阻断剂,例如乐命达;NMDA 受体调节剂,例如甘氨酸受体拮抗剂;加巴喷丁和相关化合物;三环抗忧郁药例如阿米替林;神经元稳定镇癫痫剂;单胺能吸收抑制剂,例如文拉法新;阿片类镇痛药;局部麻醉剂;5HT 激动剂,例如翠普登,例如舒马曲坦,诺拉替坦,佐米曲普坦,依来曲普坦,夫罗曲坦,阿莫曲坦或雷射替坦;EP1 受体配体;EP2 受体配体;EP3 受体配体;EP1 拮抗剂;EP2 拮抗剂和 EP3 拮抗剂。当与其它治疗剂组合使用化合物时,可以通过任何方便的方法顺序或同时给予化合物。

[0130] 在进一步方面,本发明由此提供了结合物,其包含式 I 的化合物或其可药用衍生物以及其它治疗剂或药剂。

[0131] 可以方便地提供上面提及的结合物,以药制剂形式使用,由此,包含上述结合物以及可药用载体或赋形剂的药制剂构成本发明的更进一步的方面。可以在独立或结合的药制剂中,顺序或同时给予这种结合物的单一组分。

[0132] 式 I 化合物与第二个活性组分的重量比可以改变,并且取决于每个组分的有效剂量。通常,使用各自的有效剂量。由此,例如,当式 I 化合物与 NSAID 混合时,式 I 化合物与 NSAID 的重量比通常在大约 1000 : 1 至大约 1 : 1000 的范围,优选大约 200 : 1 至大约 1 : 200。式 I 化合物和其它活性组分的结合物通常也在上述范围之内,但在所有情况下,应该使用各个活性组分的有效剂量。

[0133] 测定生物活性的试验

[0134] 可以使用下列试验来试验式 I 的化合物,以测定其体外和体内的前列腺素拮抗剂或激动剂活性、和它们的选择性。所表明的前列腺素受体活性是 DP、EP₁、EP₂、EP₃、EP₄、FP、IP 和 TP。

[0135] 前列腺素受体在人胚肾 (HEK) 293 (ebna) 细胞系中的稳定表达

[0136] 将相当于全长编码序列的前列腺素受体 cDNAs 亚克隆到温血动物表达载体的合适位点,并转染到 HEK 293(ebna) 细胞中。在选择性条件下,使表达单一 cDNAs 的 HEK 293(ebna) 细胞生长,培养 2-3 周之后,使用克隆环法分离单一菌落,并随后扩展到纯系细胞系中。

[0137] 前列腺素受体结合试验

[0138] 将转染的 HEK 293(ebna) 细胞在培养物中保持,采集,以差速离心来制备膜,接着在蛋白酶抑制剂的存在下将细胞溶解,用于受体结合试验。在含有 1mM EDTA、2.5-30mM 二价阳离子和合适放射性配体的 10mM MES/KOH(pH6.0) (EPs、FP 和 TP) 或 10mM HEPES/KOH(pH7.4) (DPs 和 IP) 中,进行前列腺素受体结合试验(对于 DP1、DP2(CRTH2)、EP1、EP2、EP3-III、EP4、FP、IP 和 TP)。在二甲亚砜中加入合成的化合物,使其在所有培养物中保持 1% (v/v) 不变。通过加入膜蛋白来引发反应。在 10 μ M 相应的非放射性前列腺素的存在下,测定非特异性的结合。在室温下或 30℃ 进行培养 60-120 分钟,通过快速过滤来终止。通过从全部结合中减去非特异性结合来计算特异性结合。计算各个配体浓度下的残余特异性结合,并且表示为配体浓度的函数,以便建立 S 形的浓度-响应曲线。通过用方程式 $K_i = \ln Pt / (1 + [\text{放射性配体}] / K_d)$ 来计算平衡抑制常数 (K_i),测定化合物的结合亲合性,其中 K_d 是放射性配体:受体相互作用的平衡离解常数,而 $\ln Pt$ 是剂量反应曲线的拐点。

[0139] 在上述 EP4 受体的结合试验中,试验了实施例 1 至 19,表明 IC_{50} 值小于 500nM。

[0140] 前列腺素受体激动剂和拮抗剂试验

[0141] 在 HEK-293(ebna)-hEP4 细胞中,进行全部细胞第二信使试验(测定胞内 cAMP 积聚的刺激),以测定是否受体配体是激动剂或拮抗剂。采集细胞,并再悬浮在含有 25mM HEPES 的 HBSS(pH7.4) 中。培养物含有 0.5mM IBMX(磷酸二酯酶抑制剂,得自于 Biomol)。将样品在 37℃ 培养 10 分钟,终止反应,然后测定 cAMP 水平。在二甲亚砜中加入配体,二甲亚砜在所有培养物中保持 1% (v/v;激动剂) 或 2% (v/v;拮抗剂) 不变。对于激动剂,第二信使应答用配体浓度的函数来表示,计算 EC_{50} 值和最大响应(与 PGE_2 标准相比较)。对于拮抗剂,通过在 PGE_2 激动剂(浓度相当于它的 EC_{70}) 的存在下完成剂量反应曲线,测定测定配体抑制激动剂响应的能力。以抑制 50% PGE_2 诱导的活性所要求的配体浓度形式计算 IC_{50} 值。

[0142] 在 EP4 受体拮抗试验中,实施例 1 至 19 的化合物显示了小于 1000nM 的 EC_{50} 值。

[0143] 大鼠爪浮肿试验

[0144] 该方法与描述在下列中的方法相同:Chan 等人(J. Pharmacol. Exp. Ther. 274: 1531-1537, 1995)。

[0145] 利用角叉菜胶在大鼠中诱导急性炎性的痛觉过敏

[0146] 该方法与描述在下列中的方法相同:Boyce 等人(Neuroparmacology33: 1609-1611, 1994)。

[0147] 在大鼠中佐剂诱导的关节炎

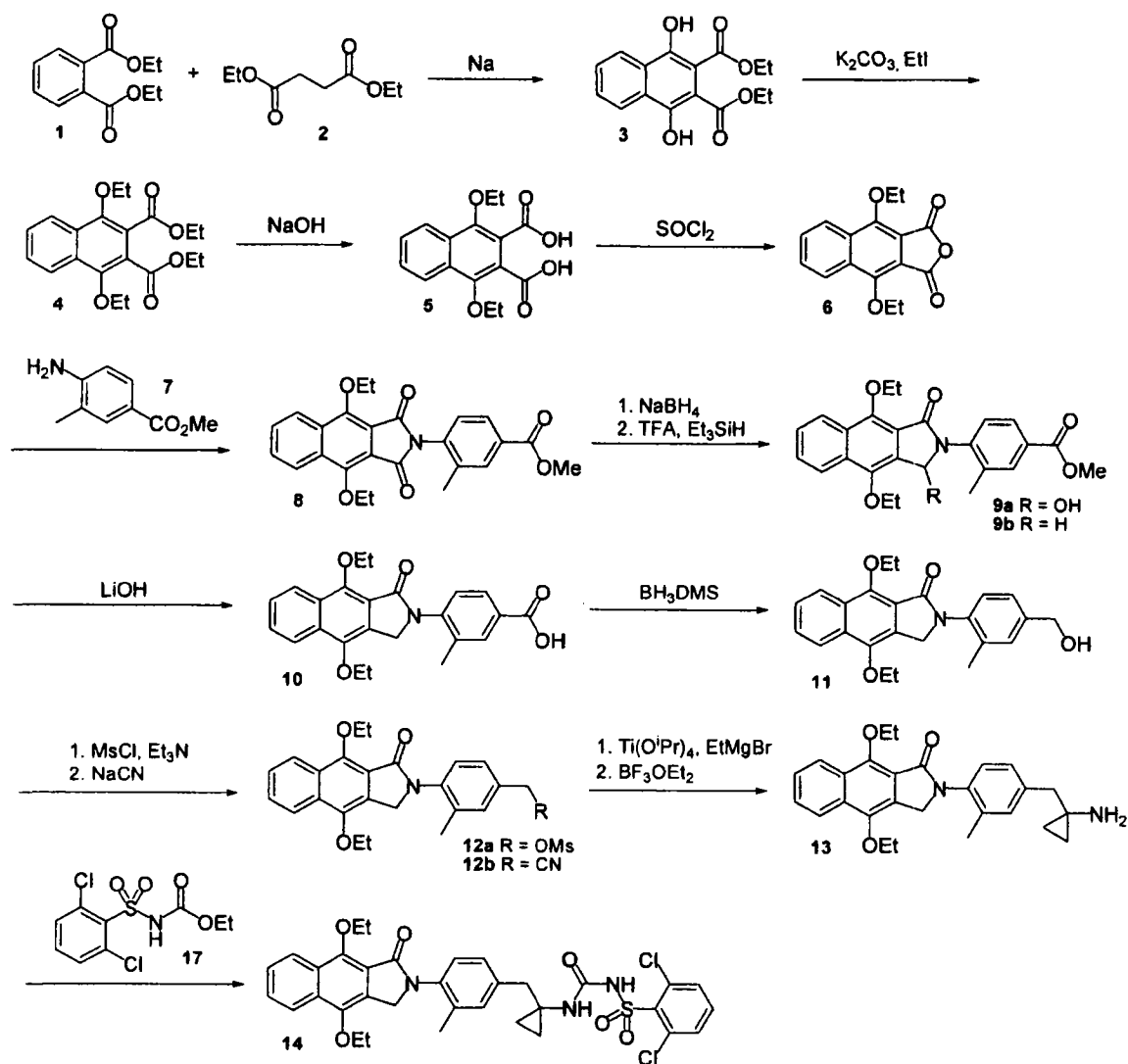
[0148] 将雌性 Lewis 大鼠(体重~ 146-170g) 称重,在耳朵上加记号,分组(不诱导关节炎的阴性对照组,赋形剂对照组,以 1mg/kg 的总日剂量给予消炎痛的阳性对照组,和以 0.001-10.0mg/kg 的总日剂量给予试验化合物的四个组),以使各个组内的体重相等。将六个组的各 10 个大鼠每个注入 0.5mg 乳酪分支杆菌(在 0.1mL 轻质矿物油(佐剂)中)到

后爪中,阴性对照组的 10 个大鼠不用佐剂注射。在佐剂注射之前(-1 天)和佐剂注射之后的 17 至 21 天,测定体重、对侧的爪体积(通过水银置换体积描记法测定)和横向放射照片(在氯胺酮和甲苯噻嗪麻醉的条件下获得),在佐剂注射之前(-1 天)和佐剂注射之后的第 4 天和 17 至 21 天,测定原始爪体积。为了放射照片和佐剂注射,肌肉注射 0.03-0.1mL 的氯胺酮(87mg/kg)和甲苯噻嗪(13mg/kg)的组合物,使大鼠麻醉。使用 Faxitron(45kVp,30 秒)和 Kodak X-OMAT TL 胶片,在第 0 天和 17-21 天,获得两个后爪的放射照片,并在自动处理机中显影。由调查者(其对实验性处理是不知情的)评价放射照片中的软和硬组织的改变。按照严重程度将下列放射照相的改变进行数字分级:增加的软组织体积(0-4),关节空间的变窄或变宽(0-5),软骨侵蚀(0-3),骨膜反应(0-4),骨质溶解(0-4),不全脱位(0-3),和衰退的关节改变(0-3)。对于每个放射照相的变化,使用特定标准建立用数字表示的严重程度等级。每英尺最大可能的记录是 26。开始注射佐剂后,口服(b. i. d.)给予试验化合物(0.1、0.3、1 和 3mg/kg/天的总日剂量)、消炎痛(1mg/kg/天的总日剂量)或赋形剂(0.5%甲基纤维素/无菌水),并继续 17 至 21 天。每周制备化合物,冷冻在暗处,直到使用为止,在给药之前立即旋转混合。

[0149] 合成方法和实施例

[0150] 反应路线 1

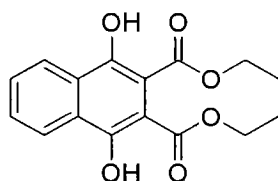
[0151]



[0152] 实施例 1

[0153] 2,6-二氯-N-[(1-[4-(4,9-二乙氧基-1-氧代-1,3-二氢-2H-苯并[f]异吲哚-2-基)-3-甲基苄基]环丙基]氨基)羰基]苯磺酰胺

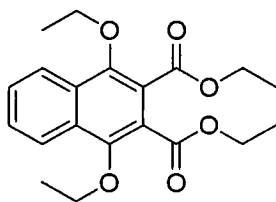
[0154]



[0155] 1,4-二羟基-2,3-二羧酸二乙基酯 (3) 将 EtOH(200mL) 慢慢地加入到固体钠 (24g, 1044mmol) 中, 搅拌混合物, 直到大部分钠溶解为止。然后加入邻苯二甲酸酯 1 (448g, 2.02mol), 将混合物加热至 120℃。然后通过滴液漏斗用 1.5 小时加入琥珀酸酯 2 (88.0g, 507mmol), 然后连接分馏头, 继续加热 90 分钟, 同时收集 EtOH(150mL)。将产生的悬浮固体混合物溶于水 (700mL) 和苯 (700mL) 中。分离各层, 用 0.5N NaOH(aq) (300mL) 进一步提取苯层。酸化合并的含水提取物, 并用 Et₂O (2×800mL) 提取。用 Na₂SO₄ 干燥合并的有机提取物, 过滤, 真空浓缩。将得到的油性橙色固体溶于 EtOH(400mL) 中, 加入浓 HCl(aq) (10mL), 而后加入冰。将得到的混合物加热, 冷却。过滤除去得到的固体, 用冷水洗涤。将固体溶于

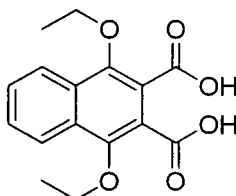
CH_2Cl_2 (500mL) 中,用盐水 (500mL) 洗涤。用 Na_2SO_4 干燥有机提取物,过滤,真空浓缩,提供 30g 纯联苯酚 (diphenol) 3 (19.5% 产率)。

[0156]



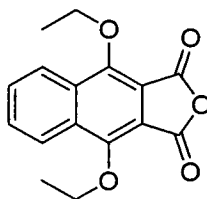
[0157] 1,4-二乙氧基萘-2,3-二羧酸二乙基酯 (4) 向联苯酚 3 (30g, 99mmol) 的 DMF (197mL) 溶液中加入 EtI (19.9mL, 246mmol) 和 K_2CO_3 (30g, 217mmol), 并将混合物回流加热 2 小时。然后将混合物冷却至室温,并倒入水 (2.5L) 中。将水层分为两部分,各自用 Et_2O (2×750mL) 提取。用 Na_2SO_4 干燥合并的乙醚萃取物,过滤,真空浓缩。将得到的棕色油真空干燥过夜,提供 13.5g 纯二醚浅棕色固体。将上面两个分开的水层用 NaCl 饱和,并再次用 Et_2O (2×750mL) 提取。用 Na_2SO_4 干燥合并的乙醚萃取物,过滤,真空浓缩,与庚烷 (3×200mL) 共沸,提供额外的 5.8g 纯二醚 4 暗褐色固体 (54.3% 产率)。

[0158]



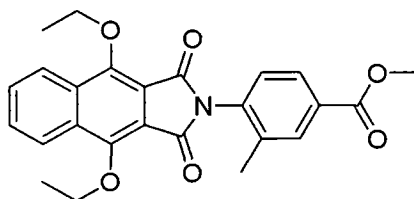
[0159] 1,4-二羟基萘-2,3-二羧酸二乙基酯 (5) 向二酯 4 (19.3g, 53.6mmol) 的 EtOH (100mL) 溶液中加入 NaOH 溶液 (16.1mL, 10M, 161mmol) 和水 (33.5mL)。将混合物加热至 60°C,在旋转蒸发器上旋转 90 分钟。冷却至室温后,真空除去 EtOH,用 1N HCl (300mL) 酸化混合物,用 EtOAc (3×300mL) 提取。用 Na_2SO_4 干燥合并的有机提取物,过滤,真空浓缩,提供纯二酸 5 褐色固体,其不用进一步纯化就可以直接使用。

[0160]



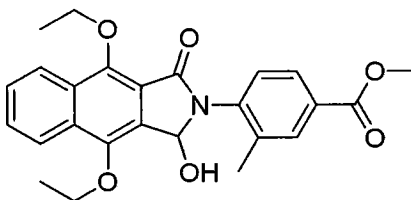
[0161] 4,9-二乙氧基萘并 [2,3-c] 呋喃-1,3-二酮 (6) 向二酸 5 (16.3g, 53.6mmol) 的 CHCl_3 (134mL) 溶液中加入 SOCl_2 (5.86mL, 80.0mmol), 并将该混合物回流加热过夜。冷却至室温后,将混合物真空浓缩。将得到的油固体用醚/己烷研磨,提供 10.0g 纯酸酐浅棕色固体。浓缩滤液,再研磨,提供额外的 1.3g 酸酐 6 淡黑褐色固体 (73.7% 产率)。

[0162]



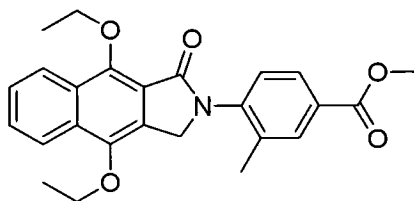
[0163] 4-(4,9-二乙氧基-1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-苯并[f]异吲哚-2-基)-3-甲基苯甲酸甲酯(8)将酸酐6(15.2g,53.1mmol)和苯胺7(13.2g,80.0mmol,1.5当量)的AcOH(500mL)溶液回流加热1.5小时。用3.5小时加入额外的1.7当量苯胺,继续回流过夜。真空浓缩混合物,用快速柱色谱(80:20至60:40己烷:EtOAc,线性梯度)纯化两次,得到13.8g纯琥珀酰胺8(55.6%产率)。

[0164]



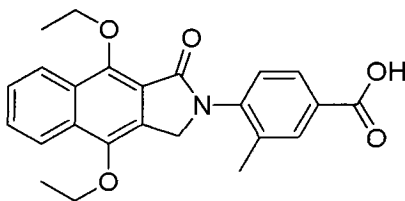
[0165] 4-(4,9-二乙氧基-1-羟基-3-氧代-1,3-二氢-2H-苯并[f]异吲哚-2-基)-3-甲基苯甲酸甲酯(9a)将琥珀酰胺8(12.8g,29.5mmol)的2:1THF:MeOH(450mL)溶液冷却至0℃,加入NaBH₄(1.7g,45mmol)。90分钟之后,TLC分析显示~95%转化率,因此加入额外的~200mgNaBH₄,继续搅拌20分钟。通过加入饱和NH₄Cl(200mL)来猝灭反应,真空除去有机溶剂。将得到的残余物用水(200mL)稀释,并用CH₂Cl₂(2×500mL)提取。用Na₂SO₄干燥合并的有机提取物,过滤,真空浓缩。得到的缩醛胺9a黄色泡沫不用进一步纯化就可以直接使用。

[0166]



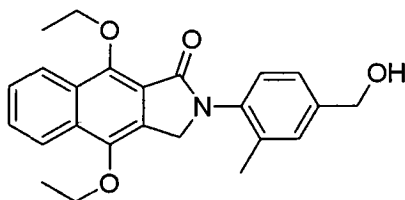
[0167] 4-(4,9-二乙氧基-1-氧代-1,3-二氢-2H-苯并[f]异吲哚-2-基)-3-甲基苯甲酸甲酯(9b)将前述步骤的缩醛胺9a(12.9g,29.6mmol)溶于TFA(296mL)中,产生深绿溶液。然后加入Et₃SiH(23.7mL,148mmol),在室温搅拌10分钟之后,颜色褪为橙色。真空浓缩混合物,然后用快速柱色谱(装填w/CH₂Cl₂;80:20至60:40己烷:EtOAc,线性梯度)纯化,提供12.3g纯内酰胺9b(99%产率)。

[0168]



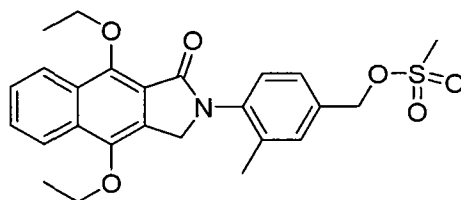
[0169] 4-(4,9-二乙氧基-1-氧代-1,3-二氢-2H-苯并[f]异吲哚-2-基)-3-甲基苯甲酸(10)向酯9b(12.3g,29.3mmol)的THF/MeOH(176mL:58.6mL)溶液中加入水(58.6mL),然后加入LiOH(2.46g,58.6mmol)。在室温搅拌混合物2.5天,在此时,TLC分析标明完全转化。真空除去有机溶剂,用1NHCl(aq)(400mL)酸化水层。用EtOAc(3×500mL)提取水层,用Na₂SO₄干燥合并的有机提取物,过滤,真空浓缩,提供12.0g纯酸10(100%产率)。

[0170]



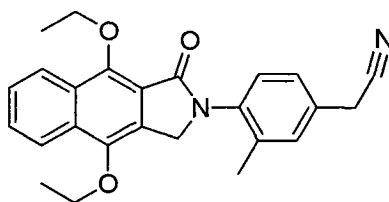
[0171] 4,9-二乙氧基-2-[4-(羟甲基)-2-甲基苯基]-2,3-二氢-1H-苯并[f]异吲哚-1-酮 (11) 在室温, 向酸 10 (11.8g, 29.1mmol) 溶液中滴加入 $\text{BH}_3 \cdot \text{DMS}$ (13.8mL, 146mmol)。然后在室温搅拌混合物 4 小时, 在此时, TLC 分析标明完全转化。用 MeOH 淬灭过量的 BH_3 , 真空浓缩混合物。将得到的残余物稀释, 用 MeOH (3×150mL) 再浓缩。通过快速柱色谱 (装填 $\text{w}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$; 25 : 75 至 0 : 100 己烷 : EtOAc) 纯化, 提供 8.4g 纯的醇 11 白色泡沫 (73.7% 产率)。

[0172]



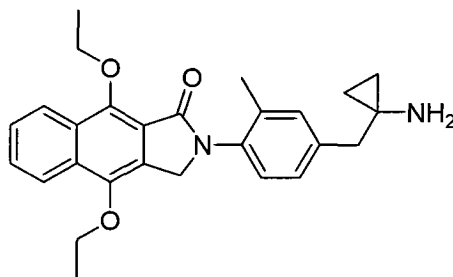
[0173] 4-(4,9-二乙氧基-1-氧代-1,3-二氢-2H-苯并[f]异吲哚-2-基)-3-甲基苄基甲磺酸酯 (12a) 将醇 11 (8.4g, 22mmol) 的 CH_2Cl_2 (86mL) 溶液冷却至 0℃, 然后加入 Et_3N (5.98mL, 42.9mmol) 和 MsCl (2.51mL, 32.2mmol)。在此温度搅拌 2 小时之后, TLC 分析表明完全转化为两个化合物的混合物。用 EtOAc (700mL) 稀释混合物, 用饱和 NaHCO_3 (aq) (400mL) 和盐水 (400mL) 洗涤。用 EtOAc (300mL) 进一步提取含水馏份, 然后用 Na_2SO_4 干燥合并的有机提取物, 过滤, 真空浓缩。由于在该浓缩之后残留不溶性物质, 将混合物用 CH_2Cl_2 (500mL) 再稀释, 用饱和 NaHCO_3 (aq) (500mL) 洗涤。用 CH_2Cl_2 (200mL) 进一步提取水层, 用 Na_2SO_4 干燥合并的有机提取物, 过滤, 真空浓缩。甲磺酸酯 12a 不用进一步纯化就可以在随后步骤中使用。

[0174]



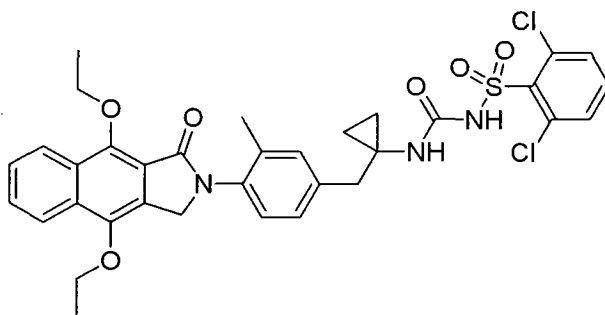
[0175] [4-(4,9-二乙氧基-1-氧代-1,3-二氢-2H-苯并[f]异吲哚-2-基)-3-甲基苄基]乙腈 12b 向前述步骤中获得的粗甲磺酸酯 12a (10.1g, 21.5mmol) 的 DMF (100mL) 溶液中加入 NaCN (5.26g, 107mmol)。搅拌混合物过夜, 形成橙色溶液 (带有悬浮固体)。将混合物用 Et_2O (400mL) 稀释, 并用 1 : 1 水 : 盐水 (3×400mL) 洗涤。用 Et_2O (400mL) 进一步提取含水馏份, 然后用 Na_2SO_4 干燥合并的有机提取物, 过滤, 真空浓缩。通过快速柱色谱 (装填 $\text{w}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$; 60 : 40 至 50 : 50 己烷 : EtOAc) 纯化, 提供 7.0g 纯腈 12b 白色固体 (81% 产率)。

[0176]



[0177] 2-{4-[(1-氨基环丙基)甲基]-2-甲基苯基}-4,9-二乙氧基-2,3-二氢-1H-苯并[f]异吲哚-1-酮 (13) 在室温, 向苕腈 12b (500mg, 1.25mmol) 的 THF (16.6mL) 溶液中加入异丙醇化钛 (IV) (0.92mL, 3.1mmol)。搅拌该黄色溶液 5 分钟, 而后加入乙基溴化镁 (1.67mL, 4.99mmol, 3M 溶液, 在醚中)。在室温搅拌该褐色溶液 1 小时, 加入 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0.63mL, 5.0mmol)。在室温搅拌该暗褐色溶液 30 分钟, 用 1M NaOH (250mL) 淬灭, 用 DCM (3x) 提取。用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩。粗品胺 13 橙色泡沫在后续反应中使用。

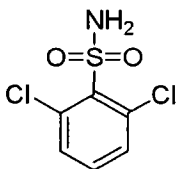
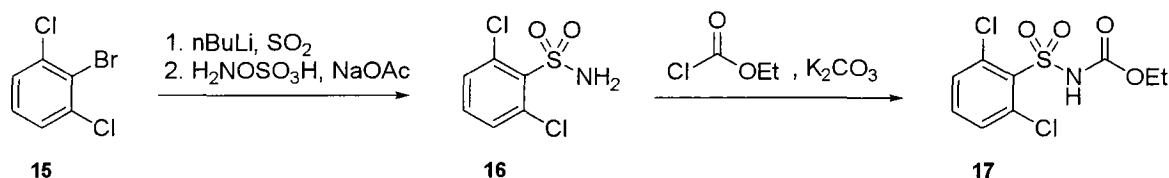
[0178]



[0179] 2,6-二氯-N-[(1-{4-[(4,9-二乙氧基-1-氧代-1,3-二氢-2H-苯并[f]异吲哚-2-基)-3-甲基苕基]环丙基}氨基)羰基]苯磺酰胺 (14) 将粗品环丙胺 13 (538mg, 1.25mmol) 和氨基甲酸酯 17 (559mg, 1.87mmol) 的 DME (10mL) 溶液回流 (90℃) 过夜。将深绿色溶液冷却至室温, 用 1M HCl 淬灭。用 EtOAc (3x) 提取, 用 Na_2SO_4 干燥, 将绿溶液浓缩。通过 F-C (60% EtOAc/ 己烷 (含有 AcOH), 用 DCM 装填) 纯化, 得到淡橙色泡沫。用醚处理 (发出沙沙声), 得到所需要的化合物 14 无色固体 (28.4%, 2 步)。 ^1H NMR δ (ppm) (丙酮): 9.68 (1H, bs), 8.44 (1H, d, $J = 8.42\text{Hz}$), 8.26 (1H, d, $J = 8.41\text{Hz}$), 7.74–7.60 (5H, m), 7.37 (1H, d, $J = 7.95\text{Hz}$), 7.17 (1H, s), 7.05 (1H, d, $J = 8.07\text{Hz}$), 6.53 (1H, s), 5.02 (2H, s), 4.55 (2H, q, $J = 7.01\text{Hz}$), 4.33 (2H, q, $J = 7.00\text{Hz}$), 2.80 (2H, s), 2.28 (3H, s), 1.51 (6H, td, $J = 7.00, 2.05\text{Hz}$), 0.88–0.82 (2H, s), 0.77–0.71 (2H, s). MS (+ESI): m/z 682.1 ($\text{M}+1$)⁺, 684.0.

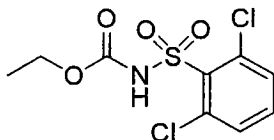
[0180] 反应路线 2. 磺酰基氨基甲酸乙酯的制备

[0181]



[0182] 2,6-二氯苯磺酰胺 (16) 在 -78°C ，向 1-溴-2,6-二氯苯 15 (21.2g, 94.0mmol) 的 THF (100mL) 溶液中加入 n-BuLi (48.9mL, 78.2mmol, 1.6M, 在己烷中)。将反应混合物在 -78°C 搅拌 2 小时。将二氧化硫鼓入混合物中 15 分钟。在 4°C 搅拌黄色溶液过夜, 在此期间形成无色沉淀。将反应加热至室温, 加入己烷, 过滤亚磺酸盐。将盐溶于水 (250mL) 中, 加入乙酸钠 (16.0g, 196mmol)。将溶液冷却至 10°C , 加入羟胺-O-磺酸 (11g, 98mmol)。除去冰水浴, 在几分钟内沉淀出白色产品。搅拌反应 3 小时。用 EtOAc (3x) 提取反应物, 用 5% NaHCO_3 洗涤合并的有机层。用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩, 得到磺酰胺 16 无色固体。在后续反应中使用粗品。

[0183]

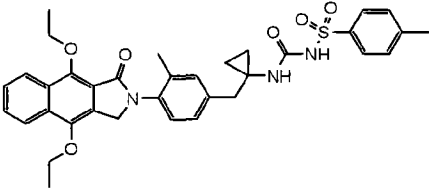
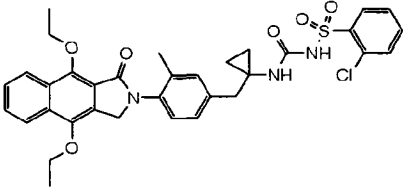
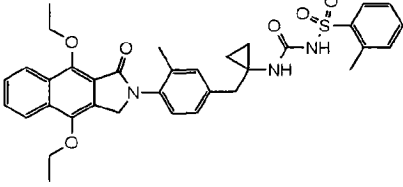


[0184] [(2,6-二氯苯基)磺酰基]氨基甲酸乙酯 (17) 向磺酰胺 16 (14.5g, 64.1mmol) 和碳酸钾 (31.0g, 224mmol) 的丙酮 (130mL) 非均质溶液中加入氯甲酸乙酯 (15.4mL, 160mmol)。将反应回流过夜。用 1M HCl 淬灭, 用 EtOAc (3x) 提取。用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩, 得到 18.8g 氨基甲酸酯 17 浅黄色固体 (98% 产率)。

[0185] 按照实施例 1 的方法, 制备表 1 中的化合物。

[0186] 表 1

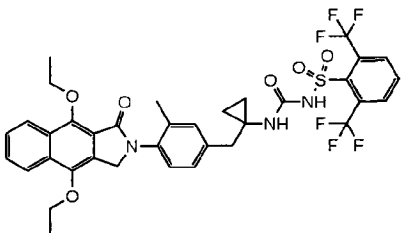
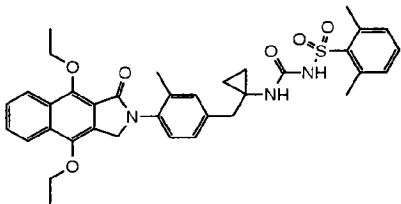
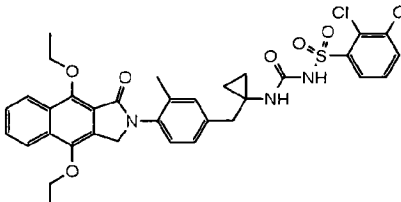
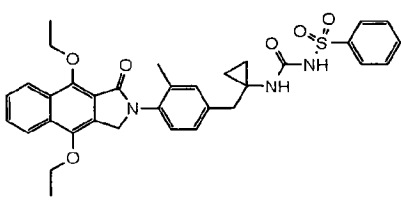
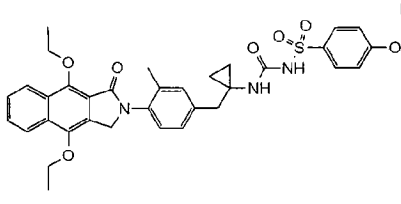
[0187]

实施例	名称	结构	MS (ESI)
2	<i>N</i> -[({1-[4-(4,9-二乙氧基-1-氧代-1,3-二氢-2 <i>H</i> -苯并[<i>f</i>]异吲哚-2-基)-3-甲基苄基]环丙基}氨基)羰基]-4-甲基苯磺酰胺		628.4 (M+1)
3	2-氯- <i>N</i> -[({1-[4-(4,9-二乙氧基-1-氧代-1,3-二氢-2 <i>H</i> -苯并[<i>f</i>]异吲哚-2-基)-3-甲基苄基]环丙基}氨基)羰基]苯磺酰胺		646.1 (M-1)
4	<i>N</i> -[({1-[4-(4,9-二乙氧基-1-氧代-1,3-二氢-2 <i>H</i> -苯并[<i>f</i>]异吲哚-2-基)-3-甲基苄基]环丙基}氨基)羰基]-2-甲基苯磺酰胺		628.1 (M+1)

[0188]

实施例	名称	结构	MS (ESI)
5	<i>N</i> -[({1-[4-(4,9-二乙氧基-1-氧代-1,3-二氢-2 <i>H</i> -苯并[<i>f</i>]异吲哚-2-基)-3-甲基苄基]环丙基}氨基)羰基]-2-甲氧基苯磺酰胺		644.1 (M+1)
6	2-溴- <i>N</i> -[({1-[4-(4,9-二乙氧基-1-氧代-1,3-二氢-2 <i>H</i> -苯并[<i>f</i>]异吲哚-2-基)-3-甲基苄基]环丙基}氨基)羰基]苯磺酰胺		692.1 694.1 (M+1)
7	<i>N</i> -[({1-[4-(4,9-二乙氧基-1-氧代-1,3-二氢-2 <i>H</i> -苯并[<i>f</i>]异吲哚-2-基)-3-甲基苄基]环丙基}氨基)羰基]-2,6-二甲氧基苯磺酰胺		674.2 (M+1)
8	<i>N</i> -[({1-[4-(4,9-二乙氧基-1-氧代-1,3-二氢-2 <i>H</i> -苯并[<i>f</i>]异吲哚-2-基)-3-甲基苄基]环丙基}氨基)羰基]-2-(三氟甲基)苯磺酰胺		682.1 (M+1)
9	<i>N</i> -[({1-[4-(4,9-二乙氧基-1-氧代-1,3-二氢-2 <i>H</i> -苯并[<i>f</i>]异吲哚-2-基)-3-甲基苄基]环丙基}氨基)羰基]萘-2-磺酰胺		664.1 (M+1)

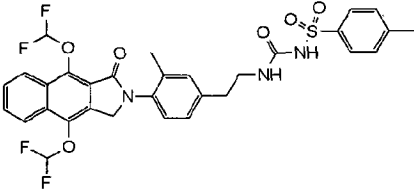
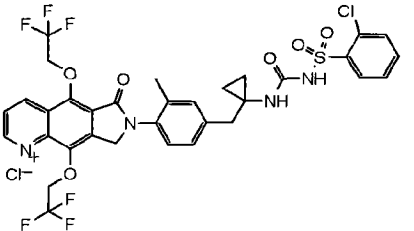
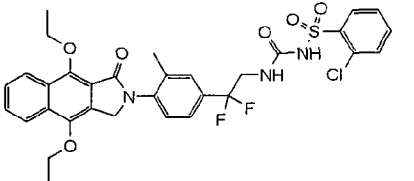
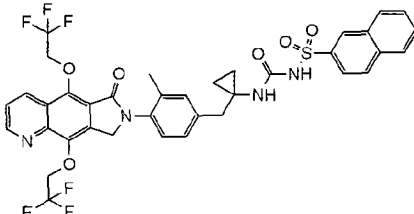
[0189]

实施例	名称	结构	MS (ESI)
10	<i>N</i> -[({1-[4-(4,9-二乙氧基-1-氧代-1,3-二氢-2 <i>H</i> -苯并[<i>f</i>]异吲哚-2-基)-3-甲基苄基]环丙基}氨基)羰基]-2,6-二(三氟甲基)苯磺酰胺		750.0 (M+1)
11	<i>N</i> -[({1-[4-(4,9-二乙氧基-1-氧代-1,3-二氢-2 <i>H</i> -苯并[<i>f</i>]异吲哚-2-基)-3-甲基苄基]环丙基}氨基)羰基]-2,6-二甲基苯磺酰胺		640.2 (M+1)
12	2,3-二氯- <i>N</i> -[({1-[4-(4,9-二乙氧基-1-氧代-1,3-二氢-2 <i>H</i> -苯并[<i>f</i>]异吲哚-2-基)-3-甲基苄基]环丙基}氨基)羰基]苯磺酰胺		682.0 683.9 (M+1)
13	<i>N</i> -[({1-[4-(4,9-二乙氧基-1-氧代-1,3-二氢-2 <i>H</i> -苯并[<i>f</i>]异吲哚-2-基)-3-甲基苄基]环丙基}氨基)羰基]-4-氟苯磺酰胺		632.1 (M+1)
14	<i>N</i> -[({1-[4-(4,9-二乙氧基-1-氧代-1,3-二氢-2 <i>H</i> -苯并[<i>f</i>]异吲哚-2-基)-3-甲基苄基]环丙基}氨基)羰基]-4-(三氟甲氧基)苯磺酰胺		698.0 (M+1)

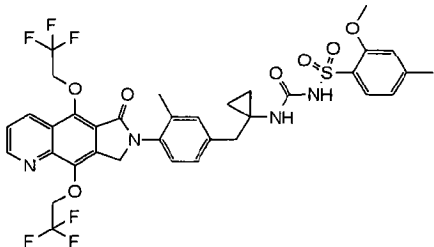
[0190] 表 2 的化合物进一步举例说明本发明：

[0191] 表 2

[0192]

实施例	名称	结构	MS (ESI)
15	<i>N</i> -{[(2-{4-[4,9-二(二氟甲氧基)-1-氧代-1,3-二氢-2 <i>H</i> -苯并[<i>f</i>]异吲哚-2-基]-3-甲基苯基}乙基)氨基)羰基}-4-甲基苯磺酰胺		644.3 (M-1)
16	2-氯- <i>N</i> -{[(1-{3-甲基-4-[6-氧代-5,9-二(2,2,2-三氟乙氧基)-6,8-二氢-7 <i>H</i> -吡咯并[3,4- <i>g</i>]喹啉-7-基]苄基}环丙基)氨基)羰基}苯磺酰胺的盐酸盐		755.1 (M-1)
17	2-氯- <i>N</i> -{[(2-{4-(4,9-二乙氧基-1-氧代-1,3-二氢-2 <i>H</i> -苯并[<i>f</i>]异吲哚-2-基)-3-甲基苯基]-2,2-二氟乙基)氨基)羰基}苯磺酰胺		658.0 (M+1)
18	<i>N</i> -{[(1-{3-甲基-4-[6-氧代-5,9-二(2,2,2-三氟乙氧基)-6,8-二氢-7 <i>H</i> -吡咯并[3,4- <i>g</i>]喹啉-7-基]苄基}环丙基)氨基)羰基}萘-2-磺酰胺		771.3 (M-1)

[0193]

实 施 例	名称	结构	MS (ESI)
19	2-甲氧基-4-甲基-N-{[(1-{3-甲基-4-[6-氧代-5,9-二(2,2,2-三氟乙氧基)-6,8-二氢-7H-吡咯并[3,4-g]喹啉-7-基]苄基}环丙基)氨基]羰基}苯磺酰胺		766.9 (M+1)