



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 106458859 A

(43)申请公布日 2017.02.22

(21)申请号 201580033899.X

(22)申请日 2015.06.05

(30)优先权数据

62/009,028 2014.06.06 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2016.12.22

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2015/034566 2015.06.05

(87)PCT国际申请的公布数据

W02015/188152 EN 2015.12.10

(71)申请人 阿勒根公司

地址 美国加利福尼亚

(72)发明人 D·W·奥德 C·D·海因

(74)专利代理机构 北京北翔知识产权代理有限公司 11285

代理人 张广育 陈玉平

(51)Int.Cl.

*G07C 233/63*(2006.01)

*G07C 235/40*(2006.01)

*A61K 31/16*(2006.01)

*A61P 27/06*(2006.01)

权利要求书6页 说明书50页

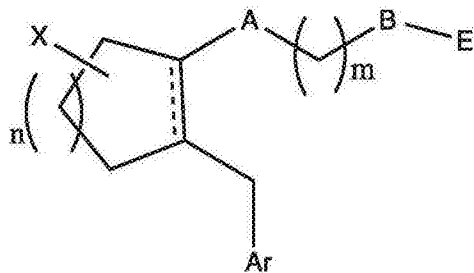
(54)发明名称

作为治疗性化合物的新型EP<sub>4</sub>激动剂

(57)摘要

本文描述作为EP<sub>4</sub>激动剂和拮抗剂的可用于治疗多种与EP<sub>4</sub>受体的活性相关的病理性疾患的化合物。

1. 一种具有以下结构的化合物：



或其药学上可接受的盐或非对映异构体或对映异构体，其中：

$n=0$ 、1、2、3或4；

$m=0$ 或1；

虚线表示单键或双键；

X是环烷环或环烯环上零个、一个或两个取代基，所述取代基选自由以下组成的组：H、低级烷基、羟基烷基、芳基、卤素、OR、CF<sub>3</sub>、C(O)R、COCF<sub>3</sub>、SO<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、NO<sub>2</sub>和CN；

A选自由以下组成的组：CH=CH、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>、C(O)NH、C(O)NCH<sub>3</sub>、NHC(O)、CH<sub>2</sub>O、CH<sub>2</sub>N(H)、CH<sub>2</sub>S、OCH<sub>2</sub>、N(H)CH<sub>2</sub>和SCH<sub>2</sub>；

B选自由以下组成的组：亚芳基、亚杂芳基、CH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>、OCH<sub>2</sub>、OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>和CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>；

E选自由以下组成的组：CO<sub>2</sub>R<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>OR<sub>2</sub>、CONR<sub>2</sub>R<sub>3</sub>或四唑-5-基；

Ar选自由以下组成的组：未取代或单取代、二取代或三取代的芳基和杂芳基，所述取代基选自由以下组成的组：低级烷基、羟基烷基、芳基、卤素、OR<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、C(O)R、COCF<sub>3</sub>、SO<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、NO<sub>2</sub>和CN；

R是C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基；

R<sub>2</sub>选自由以下组成的组：H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、羟基烷基、苯基或联苯基；

R<sub>3</sub>选自由以下组成的组：H、C(O)R<sub>5</sub>、SO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基；并且

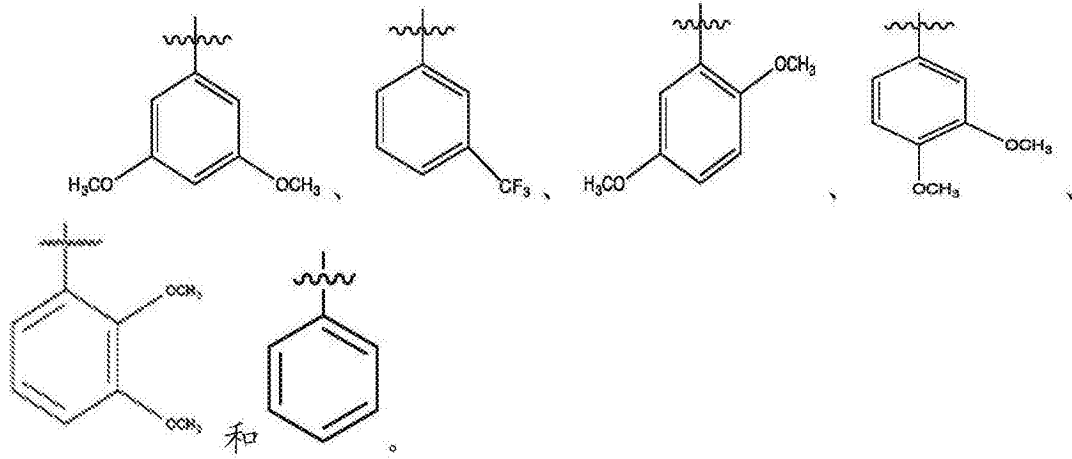
R<sub>5</sub>是C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、包括三氟甲基的卤代烷基、芳基或杂芳基。

2. 如权利要求1所述的化合物，其中A是C(O)NH，m是1，B是亚芳基，并且E选自由以下组成的组：CO<sub>2</sub>R<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>OR<sub>2</sub>、CONR<sub>2</sub>R<sub>3</sub>和四唑-5-基。

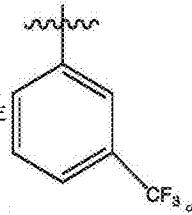
3. 如权利要求2所述的化合物，其中B是亚芳基且E是CO<sub>2</sub>H，n是0，并且Ar是芳基。

4. 如权利要求3所述的化合物，其中芳基是苯基且被OCH<sub>3</sub>二取代，并且n是0或1。

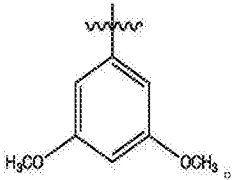
5. 如权利要求3所述的化合物，其中n是0或1，并且Ar选自由以下组成的组：



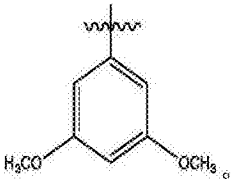
6. 如权利要求5所述的化合物,其中Ar是



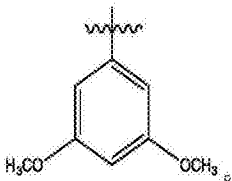
7. 如权利要求1所述的化合物,其中n是1且所述虚线表示存在双键,并且Ar是



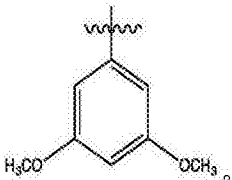
8. 如权利要求1所述的化合物,其中n是1且所述虚线表示单键,并且Ar是



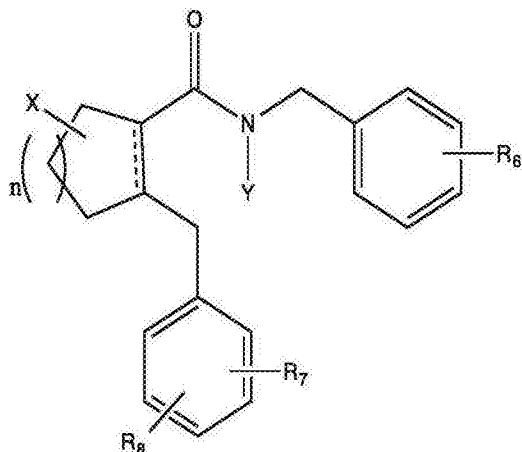
9. 如权利要求1所述的化合物,其中n是2且所述虚线表示双键,并且Ar是



10. 如权利要求1所述的化合物,其中n是2且所述虚线表示单键,并且Ar是



11. 如权利要求1所述的化合物,其具有以下结构:



或其药学上可接受的盐或非对映异构体或对映异构体,其中:

所述虚线是单键或双键;

Y是H或CH<sub>3</sub>;

X是所述环烷环或环烯环上零个、一个或两个取代基,所述取代基选自由以下组成的组:H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、羟基烷基、芳基、卤素、环烯、CF<sub>3</sub>、C(O)R、COCF<sub>3</sub>、SO<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、NO<sub>2</sub>和CN;

n选自由以下组成的组:0、1、2、3或4;

R是C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基;

R<sub>2</sub>选自由以下组成的组:H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、羟基烷基、苯基或联苯基;

R<sub>3</sub>选自由以下组成的组:H、C(O)R<sub>5</sub>、SO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基;

R<sub>5</sub>是C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、包括三氟甲基的卤代烷基、芳基或杂芳基;

R<sub>6</sub>是CO<sub>2</sub>H、CH<sub>3</sub>、CO<sub>2</sub>R<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>OR<sub>2</sub>、CONR<sub>2</sub>R<sub>3</sub>或四唑-5-基;

R<sub>7</sub>选自由以下组成的组:H、CF<sub>3</sub>、OCH<sub>3</sub>;并且

R<sub>8</sub>选自由以下组成的组:H和OCH<sub>3</sub>。

12. 如权利要求11所述的化合物,其中R<sub>6</sub>是CO<sub>2</sub>H,并且n选自由以下组成的组:0、1和2。

13. 如权利要求11所述的化合物,其中n选自由以下组成的组:0、1和2,并且所述虚线表示双键。

14. 如权利要求13所述的化合物,其中R<sub>7</sub>和R<sub>8</sub>是OCH<sub>3</sub>。

15. 如权利要求13所述的化合物,其中R<sub>7</sub>是CF<sub>3</sub>并且R<sub>8</sub>是H。

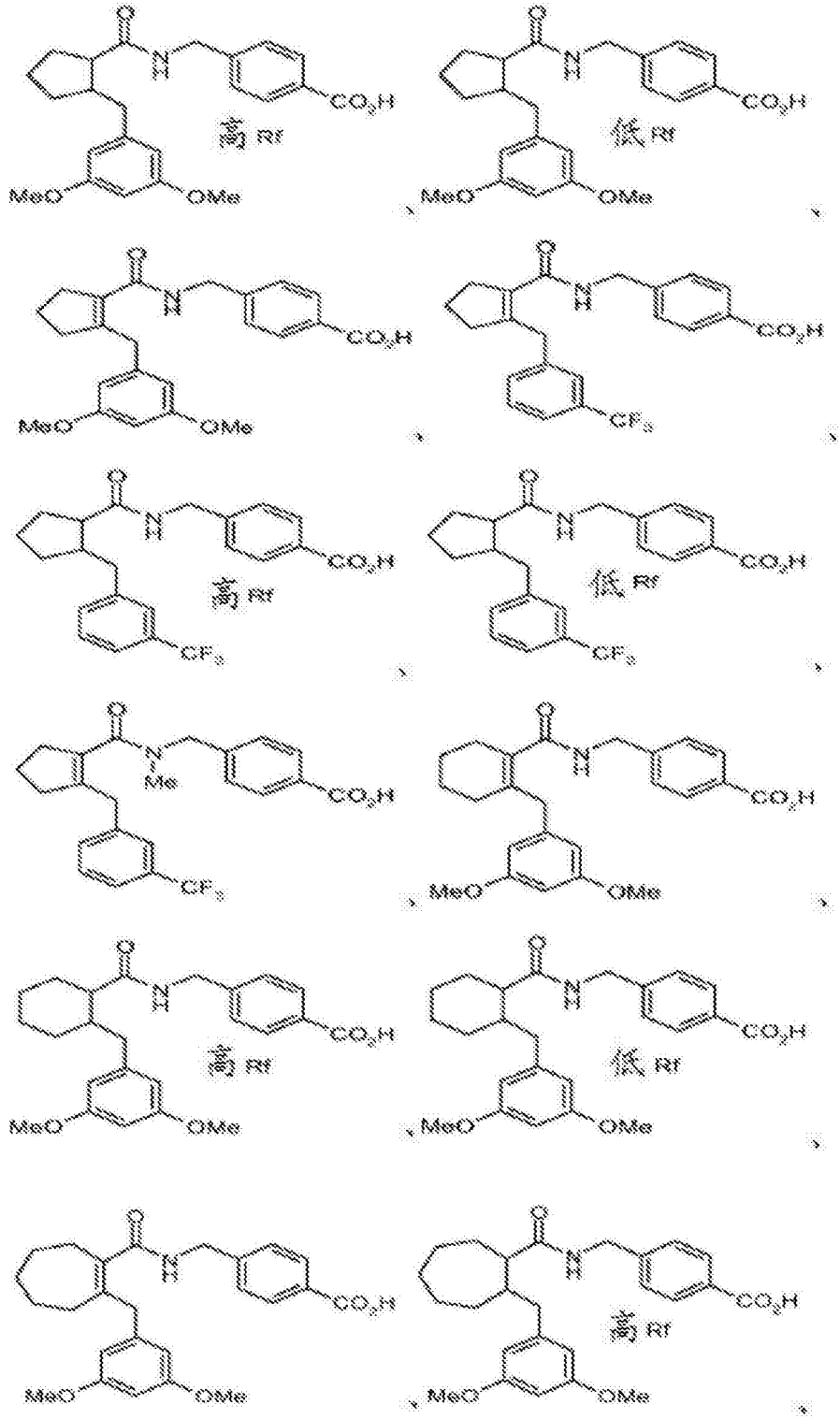
16. 如权利要求11所述的化合物,其中n选自由以下组成的组:1和2。

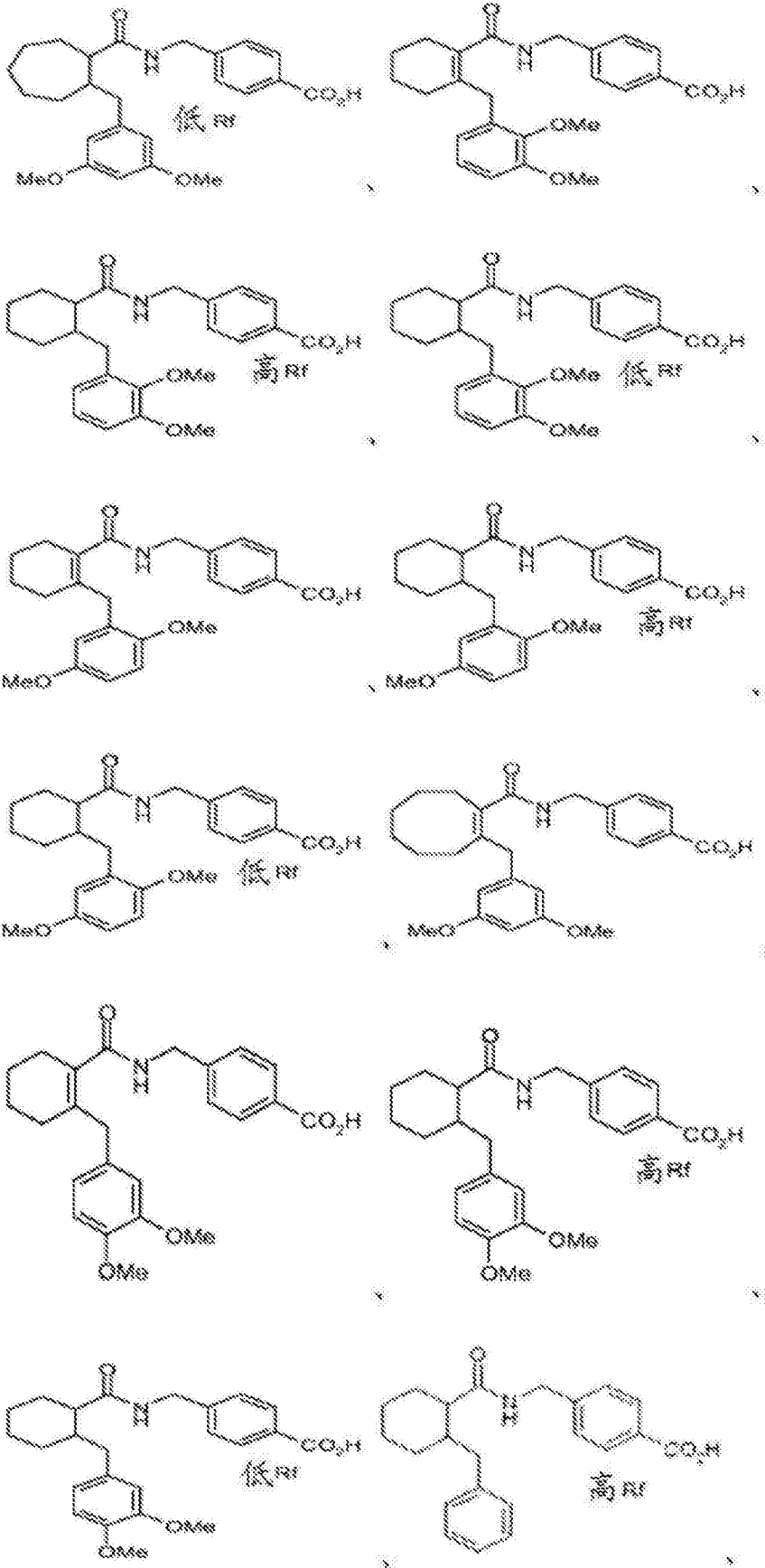
17. 如权利要求11所述的化合物,其中所述虚线表示单键。

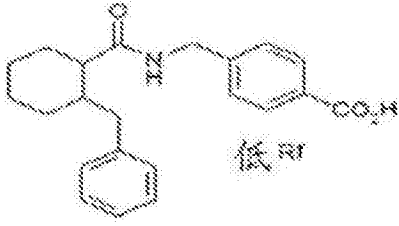
18. 如权利要求11所述的化合物,其中n选自由以下组成的组:3和4。

19. 如权利要求11所述的化合物,其中R<sub>7</sub>和R<sub>8</sub>是OCH<sub>3</sub>。

20. 如权利要求1所述的化合物,其选自由以下组成的组:







及其药学上可接受的盐、非对映异构体和对映异构体。

21. 一种药物组合物,其包含如权利要求1所述的化合物和药学上可接受的组分。

22. 一种治疗青光眼的方法,所述方法包括向有需要的个体施用有效量的如权利要求1所述的化合物。

## 作为治疗性化合物的新型EP<sub>4</sub>激动剂

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请是要求2014年6月6日提交的题为“作为治疗性化合物的新型EP<sub>4</sub>激动剂 (Novel EP<sub>4</sub> Agonists As Therapeutic Compounds)”，案号是19451PROV (AP) 的美国临时申请62/009,028的权益的非临时申请，所述美国临时申请以引用的方式整体并入本文，并且用作本申请的优先权和/或权益要求的基础。

[0003] 领域

[0004] 本发明涉及用于治疗病症的化合物和方法，并且具体来说涉及EP<sub>4</sub>受体的激动剂和拮抗剂。

[0005] 背景

[0006] 前列腺素类EP<sub>4</sub>受体是一种G蛋白偶联受体，其介导前列腺素E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) 的作用，并且特征在于在与其它前列腺素类受体相比时具有最长细胞内C末端环。EP<sub>4</sub>受体是前列腺素E<sub>2</sub>受体的四种受体亚型中的一种。一般来说，EP<sub>4</sub>受体偶联至G蛋白，并且介导环状单磷酸腺苷 (“cAMP”) 浓度升高，但它们也参与其它路径。EP<sub>4</sub>受体的表达受各种生理性和病理生理性过程控制，因为这些受体参与排卵和受精，诱导骨形成，T细胞因子信号传导，预防炎症性肠病，促进朗格汉斯 (Langerhans) 细胞迁移和成熟，并且在胶原诱导的关节炎的模型中介导关节炎炎症，以及其它过程。

[0007] 以引用的方式明确并入本文的美国专利号6,552,067教导前列腺素EP<sub>4</sub>选择性激动剂用于治疗哺乳动物中表现出低骨质量的疾患的用途和治疗所述疾患的方法，所述疾患特别是骨质疏松、虚弱、骨质疏松性骨折、骨缺损、儿童期特发性骨损失、牙槽骨损失、下颌骨损失、骨折、截骨、与牙周炎相关的骨损失、或假体向内生长。

[0008] 以引用的方式明确并入本文的美国专利号6,586,468教导前列腺素EP<sub>4</sub>激动剂可用于预防和/或治疗自体免疫病症，诸如肌萎缩性侧索硬化、多发性硬化症、舍格伦氏综合征 (Sjogren's syndrome)、关节炎、类风湿性关节炎、全身性红斑狼疮、移植后移植物排斥、哮喘、骨形成异常、神经细胞死亡、肺病、肝病、急性肝炎、肾炎、肾功能不全、高血压、心肌缺血、全身性炎症综合征、由烧伤诱发的疼痛、败血症、噬血细胞综合征、巨噬细胞活化综合征、斯蒂尔氏病 (Still's disease)、川崎病 (Kawasaki disease)、灼伤、全身性肉芽肿、溃疡性结肠炎、克罗恩氏病 (Crohn's disease)、透析时高细胞因子血症以及多器官衰竭和休克。

[0009] 炎症性肠病构成一组特征在于大肠和小肠炎症的疾病，并且显现诸如腹泻、疼痛和体重减轻的症状。Kabashima和同事教导“EP<sub>4</sub>起保持粘膜完整性，抑制先天免疫性，并且下调CD4+T细胞增殖和活化的作用。这些研究结果不仅阐明NSAID对IBD的机理，而且也指示EP<sub>4</sub>选择性激动剂在预防和治疗IBD方面的治疗潜力。” (Kabashima等, The Journal of Clinical Investigation, 2002年4月, 第9卷, 883-893)。

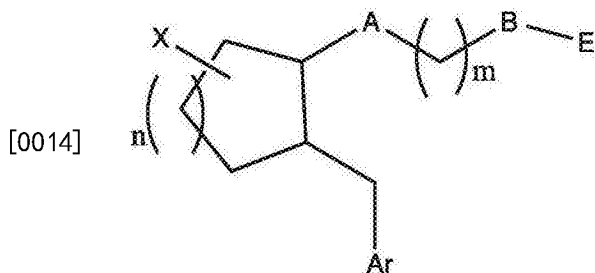
[0010] EP<sub>4</sub>受体介导各种其它疾病，诸如食道溃疡、酒精性胃病、十二指肠溃疡、非类固醇消炎药物诱发的胃肠病和肠缺血。需要用于治疗或预防此类疾病的新方法。

[0011] 概述



[0012] 本发明部分地涉及EP<sub>4</sub>激动剂和拮抗剂以及它们治疗多种与EP<sub>4</sub>受体的活性相关的病理性疾病患的用途。

[0013] 在本发明的一个实施方案中,提供具有以下结构的化合物:



[0015] 或其药学上可接受的盐或非对映异构体或对映异构体,其中:

[0016]  $n=0, 1, 2, 3$ 或 $4$

[0017]  $m=0$ 或 $1$

[0018] X是环烷环或环烯环上零个(意味着完全不存在)或一个或两个取代基,所述取代基选自由以下组成的组:H、低级烷基(例如C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)、羟基烷基、芳基、卤素、环烯、CF<sub>3</sub>、C(O)R、COCF<sub>3</sub>、SO<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、NO<sub>2</sub>和CN;

[0019] A选自由以下组成的组:CH=CH、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>、C(O)NH、C(O)NCH<sub>3</sub>、NHC(O)、CH<sub>2</sub>O、CH<sub>2</sub>N(H)、CH<sub>2</sub>S、OCH<sub>2</sub>、N(H)CH<sub>2</sub>和SCH<sub>2</sub>;

[0020] B选自由以下组成的组:亚芳基和亚杂芳基、CH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>、OCH<sub>2</sub>、OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>和CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>;

[0021] E选自由以下组成的组:CO<sub>2</sub>R<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>OR<sub>2</sub>、CONR<sub>2</sub>R<sub>3</sub>或四唑-5-基;

[0022] Ar选自由以下组成的组:未取代或单取代、二取代或三取代的芳基和杂芳基,所述取代基选自由以下组成的组:低级烷基、羟基烷基、芳基、卤素、OR<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、C(O)R、COCF<sub>3</sub>、SO<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、NO<sub>2</sub>和CN;

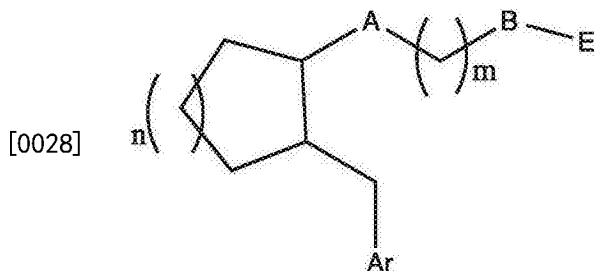
[0023] R是C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基;

[0024] R<sub>2</sub>选自由以下组成的组:H、羟基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、苯基或联苯基;

[0025] R<sub>3</sub>选自由以下组成的组:H、C(O)R<sub>5</sub>、SO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基;并且

[0026] R<sub>5</sub>是C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、包括三氟甲基的卤代烷基、芳基或杂芳基。

[0027] 本发明的另一实施方案包括具有以下结构的化合物:



[0029] 或其药学上可接受的盐或非对映异构体或对映异构体,其中:

[0030]  $n=0, 1, 2, 3$ 或 $4$ ;

[0031]  $m=0$ 或 $1$ ;

[0032] A选自由以下组成的组:CH=CH、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>、C(O)NH、C(O)NCH<sub>3</sub>NHC(O)、CH<sub>2</sub>O、CH<sub>2</sub>N(H)、CH<sub>2</sub>S、OCH<sub>2</sub>、N(H)CH<sub>2</sub>和SCH<sub>2</sub>;

[0033] B选自自由以下组成的组：亚芳基、亚杂芳基、 $\text{CH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ 、 $\text{OCH}_2$ 、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2$ 和 $\text{CH}_2\text{OCH}_2$ ；

[0034] E选自自由以下组成的组： $\text{CO}_2\text{R}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{OR}_2$ 、 $\text{CONR}_2\text{R}_3$ 或四唑-5-基；

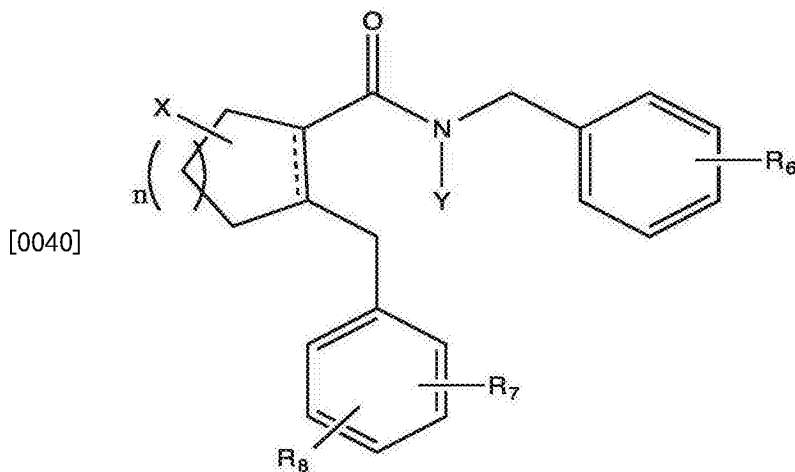
[0035] Ar选自自由以下组成的组：未取代或单取代、二取代或三取代的芳基和杂芳基，所述取代基选自自由以下组成的组：低级烷基、羟基烷基、芳基、卤素、 $\text{OR}_3$ 、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $\text{COCF}_3$ 、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R})_2$ 、 $\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $\text{NO}_2$ 和 $\text{CN}$ ；

[0036] R是 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基；

[0037]  $\text{R}_2$ 选自自由以下组成的组：H、羟基烷基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基、苯基或联苯基；并且

[0038]  $\text{R}_3$ 选自自由以下组成的组：H、 $\text{C}(\text{O})\text{R}_5$ 、 $\text{SO}_2\text{R}_5$ 、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基。

[0039] 本发明的另一实施方案包括具有以下结构的化合物：



[0041] 或其药学上可接受的盐或非对映异构体或对映异构体，其中：

[0042] 虚线是单键或双键；

[0043] Y是H或 $\text{CH}_3$ ；

[0044] X是环烷环或环烯环上零个（意味着完全不存在）、一个或两个取代基，所述取代基选自自由以下组成的组：H、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基、羟基烷基、芳基、卤素、环烯、 $\text{OR}$ 、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $\text{COCF}_3$ 、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R})_2$ 、 $\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $\text{NO}_2$ 和 $\text{CN}$ ；

[0045] n选自自由以下组成的组：0、1、2、3或4；

[0046] R是 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基；

[0047]  $\text{R}_2$ 选自自由以下组成的组：H、羟基烷基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基、苯基或联苯基；

[0048]  $\text{R}_3$ 选自自由以下组成的组：H、 $\text{C}(\text{O})\text{R}_5$ 、 $\text{SO}_2\text{R}_5$ 、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基；

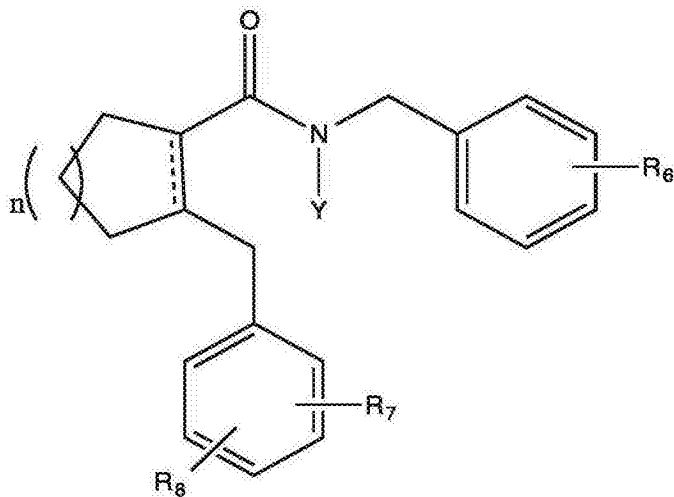
[0049]  $\text{R}_5$ 是 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基、包括三氟甲基的卤代烷基、芳基或杂芳基；

[0050]  $\text{R}_6$ 是 $\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{CH}_3$ 、 $\text{CO}_2\text{R}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{OR}_2$ 、 $\text{CONR}_2\text{R}_3$ 或四唑-5-基；

[0051]  $\text{R}_7$ 选自自由以下组成的组：H、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{OCH}_3$ ；并且

[0052]  $\text{R}_8$ 选自自由以下组成的组：H和 $\text{OCH}_3$ 。

[0053] 本发明的另一实施方案包括具有以下结构的化合物：



[0055] 或其药学上可接受的盐或非对映异构体或对映异构体,其中:

[0056] 虚线是单键或双键;

[0057] Y是H或CH<sub>3</sub>;

[0058] n选自由以下组成的组:0、1、2、3或4;

[0059] R<sub>2</sub>选自由以下组成的组:H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、羟基烷基、苯基或联苯基;

[0060] R<sub>3</sub>选自由以下组成的组:H、C(O)R<sub>5</sub>、SO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基;

[0061] R<sub>5</sub>是C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、包括三氟甲基的卤代烷基、芳基或杂芳基;

[0062] R<sub>6</sub>是CO<sub>2</sub>H、CH<sub>3</sub>、CO<sub>2</sub>R<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>OR<sub>2</sub>、CONR<sub>2</sub>R<sub>3</sub>或四唑-5-基;

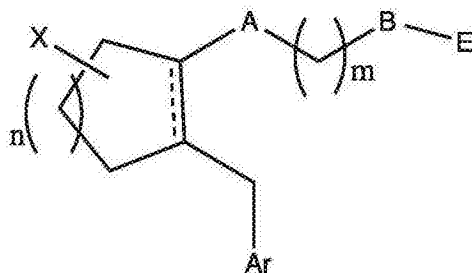
[0063] R<sub>7</sub>选自由以下组成的组:H、CF<sub>3</sub>、OCH<sub>3</sub>;并且

[0064] R<sub>8</sub>选自由以下组成的组:H和OCH<sub>3</sub>。

[0065] 本发明的一些化合物是非对映异构体,然而具有非常不同的活性,参见表1中的实施例9和10和12和13。

[0066] 本发明的一些示例性实施方案包括在以下实施方案中:

[0067] 实施方案1:一种选自包含以下结构的组的化合物:



[0069] 或其药学上可接受的盐或非对映异构体或对映异构体,其中:

[0070] n是0、1、2、3或4;

[0071] m是0或1;

[0072] 虚线表示单键或双键;

[0073] X是环烷环或环烯环上零个、一个或两个取代基,所述取代基选自由以下组成的组:H、低级烷基、羟基烷基、芳基、卤素、环烯、OR、CF<sub>3</sub>、C(O)R、COCF<sub>3</sub>、SO<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、NO<sub>2</sub>和CN;

[0074] A选自由以下组成的组:CH=CH、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>、C(O)NH、C(O)NCH<sub>3</sub>、NHC(O)、CH<sub>2</sub>O、CH<sub>2</sub>N(H)、

CH<sub>2</sub>S、OCH<sub>2</sub>、N(H)CH<sub>2</sub>和SCH<sub>2</sub>;

[0075] B选自由以下组成的组:亚芳基、亚杂芳基、CH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>、OCH<sub>2</sub>、OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>和CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>;

[0076] E选自由以下组成的组:CO<sub>2</sub>R<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>OR<sub>2</sub>、CONR<sub>2</sub>R<sub>3</sub>或四唑-5-基;

[0077] Ar选自由以下组成的组:未取代或单取代、二取代或三取代的芳基和杂芳基,所述取代基选自由以下组成的组:低级烷基、羟基烷基、芳基、卤素、OR<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、C(O)R、COCF<sub>3</sub>、SO<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、NO<sub>2</sub>和CN;

[0078] R是C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基;

[0079] R<sub>2</sub>选自由以下组成的组:H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、羟基烷基、苯基或联苯基;

[0080] R<sub>3</sub>选自由以下组成的组:H、C(O)R<sub>5</sub>、SO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基;并且

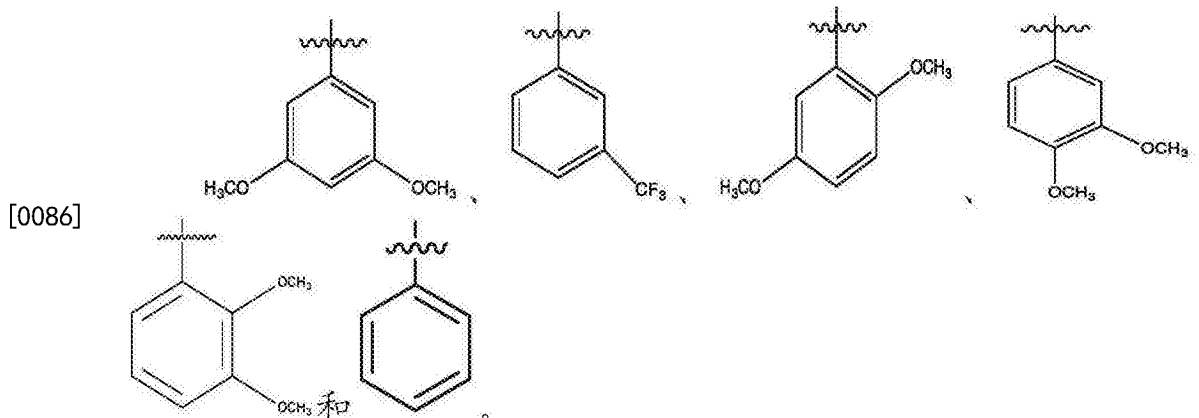
[0081] R<sub>5</sub>是C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、包括三氟甲基的卤代烷基、芳基或杂芳基。

[0082] 实施方案2:如实施方案1所述的化合物,其中A是C(O)NH, m是1, B是亚芳基, 并且E选自由以下组成的组:CO<sub>2</sub>R<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>OR<sub>2</sub>、CONR<sub>2</sub>R<sub>3</sub>和四唑-5-基。

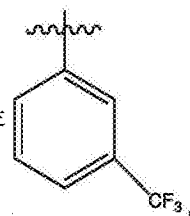
[0083] 实施方案3:如实施方案2所述的化合物,其中B是亚芳基, 并且E是CO<sub>2</sub>H, n是0, 并且Ar是芳基。

[0084] 实施方案4:如实施方案3所述的化合物,其中芳基是苯基, 并且被OCH<sub>3</sub>二取代, 并且n是0或1。

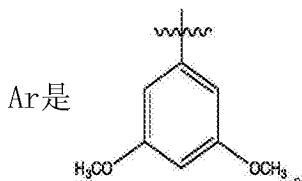
[0085] 实施方案5:如实施方案3所述的化合物,其中n是0或1, 并且Ar选自由以下组成的组:



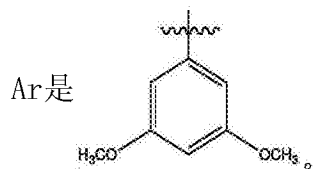
[0087] 实施方案6:如实施方案5所述的化合物,其中Ar是



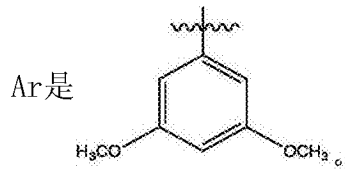
[0088] 实施方案7:如实施方案1所述的化合物,其中n是1, 并且所述虚线表示双键, 并且



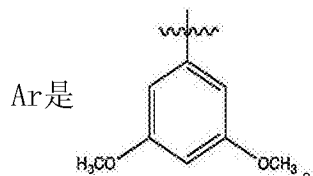
[0089] 实施方案8:如实施方案1所述的化合物,其中n是1, 并且所述虚线表示单键, 并且



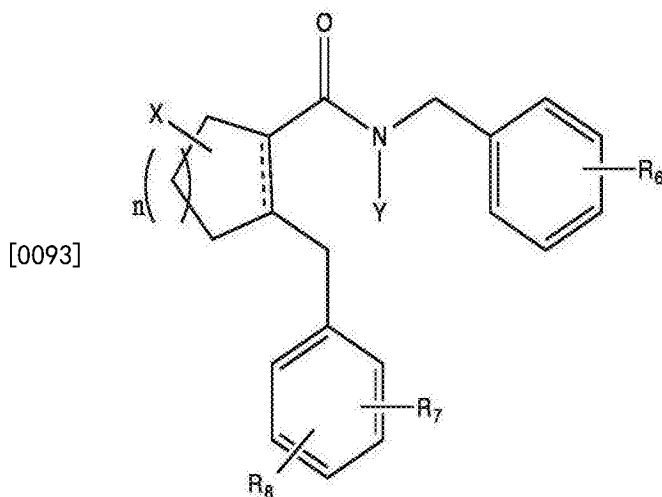
[0090] 实施方案9:如实施方案1所述的化合物,其中n是2,并且所述虚线表示双键,并且



[0091] 实施方案10:如实施方案1所述的化合物,其中n是2,并且所述虚线表示单键,并且



[0092] 实施方案11:如实施方案1所述的化合物,其包含以下结构:



[0094] 或其药学上可接受的盐或非对映异构体或对映异构体,其中:

[0095] 所述虚线是单键或双键;

[0096] Y是H或CH<sub>3</sub>;

[0097] X是所述环烷环或环烯环上零个(意味着不存在)、一个或两个取代基,所述取代基选自自由以下组成的组:H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、羟基烷基、芳基、卤素、环烯、OR、CF<sub>3</sub>、C(O)R、COCF<sub>3</sub>、SO<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、NO<sub>2</sub>和CN;

[0098] n选自自由以下组成的组:0、1、2、3或4;

[0099] R是C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基;

[0100] R<sub>2</sub>选自自由以下组成的组:H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、羟基烷基、苯基或联苯基;

[0101] R<sub>3</sub>选自自由以下组成的组:H、C(O)R<sub>5</sub>、SO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基;

[0102] R<sub>5</sub>是C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、包括三氟甲基的卤代烷基、芳基或杂芳基;

[0103] R<sub>6</sub>是CO<sub>2</sub>H、CH<sub>3</sub>、CO<sub>2</sub>R<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>OR<sub>2</sub>、CONR<sub>2</sub>R<sub>3</sub>或四唑-5-基;

[0104] R<sub>7</sub>选自自由以下组成的组:H、CF<sub>3</sub>、OCH<sub>3</sub>;并且

[0105] R<sub>8</sub>选自自由以下组成的组:H和OCH<sub>3</sub>。

[0106] 实施方案12:如实施方案11所述的化合物,其中R<sub>6</sub>是CO<sub>2</sub>H,并且n选自由以下组成的组:0、1和2。

[0107] 实施方案13:如实施方案11所述的化合物,其中n选自由以下组成的组:0、1和2,并且所述虚线表示双键。

[0108] 实施方案14:如实施方案13所述的化合物,其中R<sub>7</sub>和R<sub>8</sub>是OCH<sub>3</sub>。

[0109] 实施方案15:如实施方案13所述的化合物,其中R<sub>7</sub>是CF<sub>3</sub>,并且R<sub>8</sub>是H。

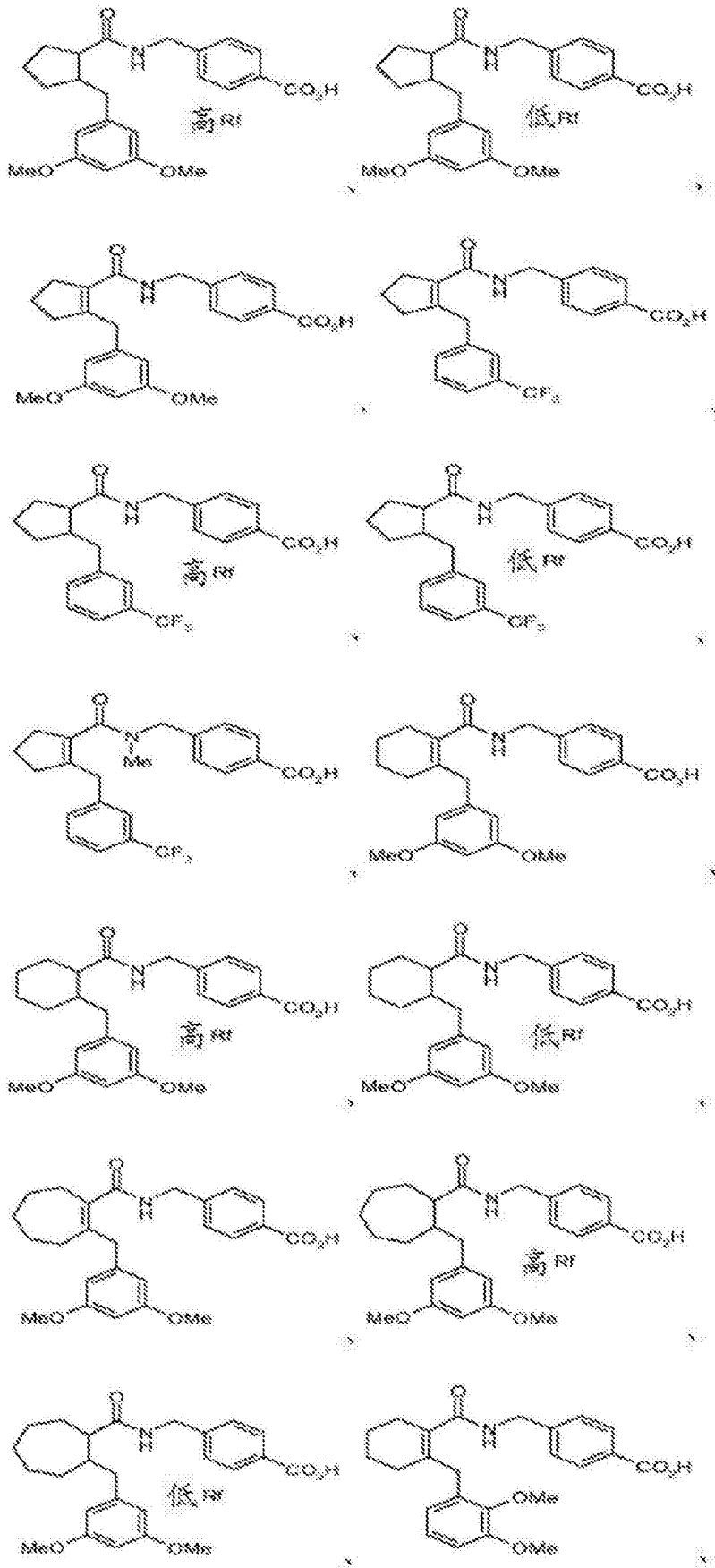
[0110] 实施方案16:如实施方案11所述的化合物,其中n选自由以下组成的组:1和2。

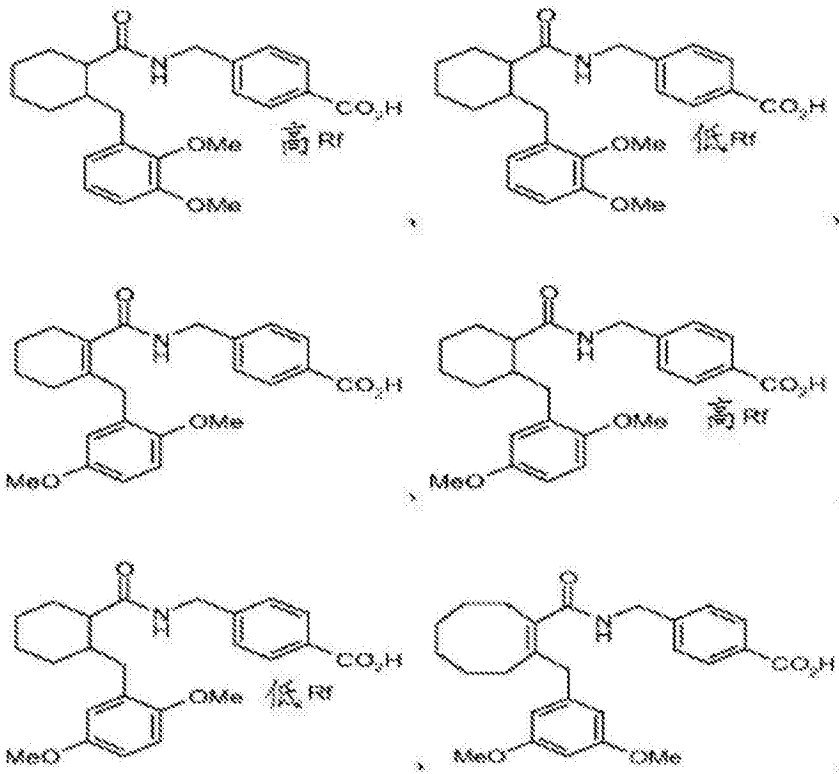
[0111] 实施方案17:如实施方案11所述的化合物,其中所述虚线表示单键。

[0112] 实施方案18:如实施方案11所述的化合物,其中n选自由以下组成的组:3和4。

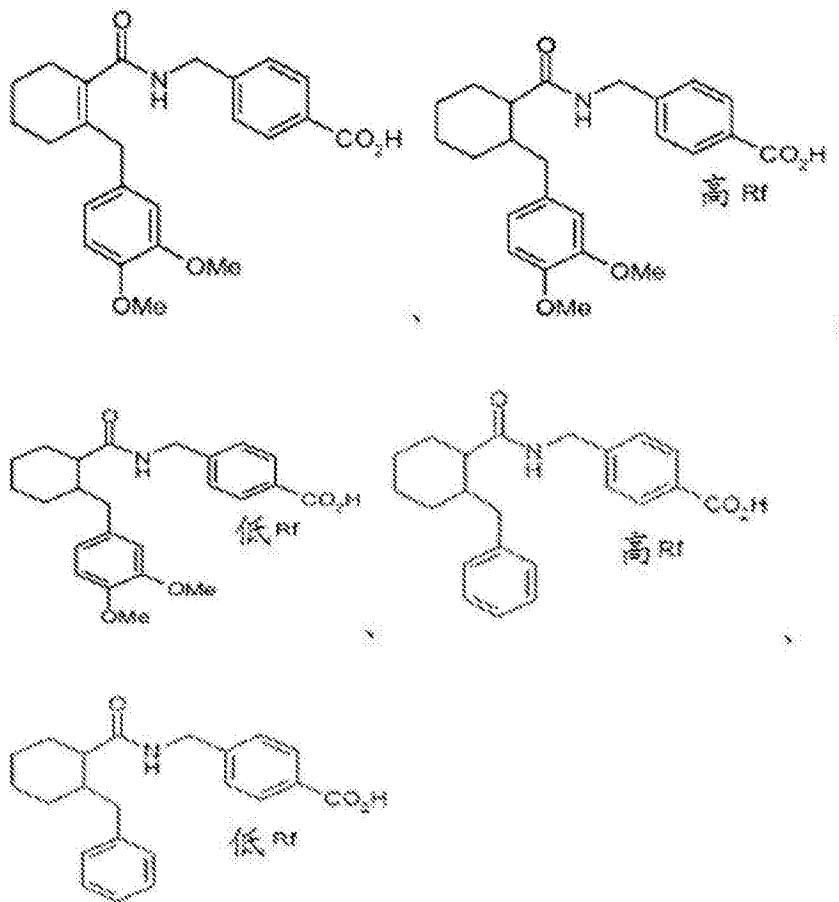
[0113] 实施方案19:如实施方案11所述的化合物,其中R<sub>7</sub>和R<sub>8</sub>是OCH<sub>3</sub>。

[0114] 实施方案20:如实施方案1所述的化合物,其选自由以下组成的组:





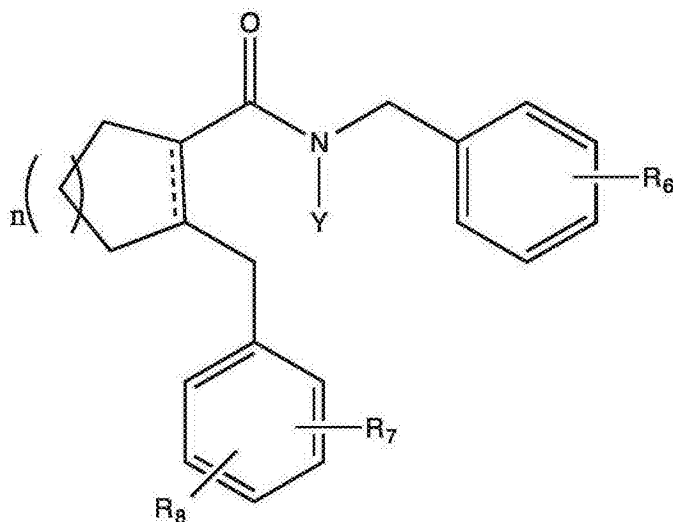
[0116]



[0117] 及其药学上可接受的盐、非对映异构体和对映异构体。

[0118] 实施方案21:如实施方案1所述的化合物,其包含以下结构:





[0119]

[0120] 或其药学上可接受的盐或非对映异构体或对映异构体,其中:

[0121] 所述虚线表示单键或双键;

[0122] Y是H或CH<sub>3</sub>;

[0123] R<sub>6</sub>是CO<sub>2</sub>H;

[0124] n是0、1、2、3或4;

[0125] R<sub>7</sub>选自由以下组成的组:H、OCH<sub>3</sub>和CF<sub>3</sub>;

[0126] R<sub>8</sub>选自由以下组成的组:H和OCH<sub>3</sub>。

[0127] 实施方案22:如实施方案11和21所述的化合物,其中n是1、2或3,R<sub>6</sub>是CO<sub>2</sub>H,Y是H,并且所述虚线表示单键。

[0128] 实施方案23:如实施方案11和22所述的化合物,其中R<sub>7</sub>和R<sub>8</sub>是OCH<sub>3</sub>。

[0129] 实施方案24:如实施方案11和22所述的化合物,其中R<sub>7</sub>是CF<sub>3</sub>,并且R<sub>8</sub>是H。

[0130] 实施方案25:如实施方案11和21所述的化合物,其中n是1,R<sub>6</sub>是CO<sub>2</sub>H,Y是H,并且所述虚线表示双键。

[0131] 实施方案26:如实施方案11和25所述的化合物,其中R<sub>7</sub>和R<sub>8</sub>是OCH<sub>3</sub>。

[0132] 实施方案27:如实施方案11和22所述的化合物,其中Y是H,R<sub>7</sub>是CF<sub>3</sub>,并且R<sub>8</sub>是H。

[0133] 实施方案28:如实施方案21所述的化合物,其中Y是CH<sub>3</sub>,R<sub>6</sub>是CO<sub>2</sub>H,R<sub>7</sub>是CF<sub>3</sub>,并且R<sub>8</sub>是H。

[0134] 实施方案29:如实施方案11和21所述的化合物,其中n是4,Y是H,所述虚线表示双键,并且R<sub>7</sub>和R<sub>8</sub>是OCH<sub>3</sub>。

[0135] 实施方案30:如实施方案1、11、20和21所述的化合物的用途,其用于治疗低骨质量,特别是骨质疏松、虚弱、骨质疏松性骨折、骨缺损、儿童期特发性骨损失、牙槽骨损失、下颌骨损失、骨折、截骨、与牙周炎相关的骨损失、或假体向内生长,诱导骨形成,防止炎症性肠病,促进朗格汉斯细胞迁移和成熟,并且介导关节炎。

[0136] 实施方案31:如实施方案1、11、20和21所述的化合物的用途,其用于预防和/或治疗自体免疫病症,诸如肌萎缩性侧索硬化、多发性硬化症、炎症性肠病、舍格伦氏综合征、关节炎、类风湿性关节炎、全身性红斑狼疮、移植后移植物排斥、哮喘、骨形成异常、神经细胞死亡、肺病、肝病、急性肝炎、肾炎、肾功能不全、高血压、心肌缺血、全身性炎症综合征、由烧伤诱发的疼痛、败血症、噬血细胞综合征、巨噬细胞活化综合征、斯蒂尔氏病、川崎病、灼伤、

全身性肉芽肿、溃疡性结肠炎、克罗恩氏病、透析时高细胞因子血症以及多器官衰竭和休克、食道溃疡、酒精性胃病、十二指肠溃疡、非类固醇消炎药物诱发的胃肠病和肠缺血。

[0137] 实施方案32:如实施方案1、11、20和21所述的化合物的用途,其用于抑制先天免疫,并且下调CD4+T细胞增殖和活化,并且下调T细胞或B细胞应答。

[0138] 实施方案33:如实施方案1、11、20和21所述的化合物的用途,其用于治疗急性肝炎、哮喘、支气管炎、灼伤、慢性阻塞性呼吸道疾病、克罗恩氏病、消化性溃疡、青光眼(和与眼内压升高相关的其它疾病)、噬血细胞综合征(hemophagous syndrome)、肝病、透析时高细胞因子血症、高血压、免疫疾病(自体免疫疾病、器官移植等)、炎症(诸如类风湿性关节炎)、川崎病、肝损伤、巨噬细胞活化综合征、心肌缺血、肾炎、神经细胞死亡、骨质疏松和与骨病症相关的疾病、早产、肺气肿、肺纤维化、肺损伤、肾衰竭、败血症、性功能障碍、休克、睡眠障碍、斯蒂尔病、口腔炎、全身性肉芽肿、全身性炎症综合征、血栓形成和中风以及溃疡性结肠炎。

[0139] 实施方案34:如实施方案1、11、20和21所述的化合物,其适用作EP<sub>4</sub>激动剂和/或拮抗剂。

[0140] 实施方案35:如实施方案1、11、20和21所述的化合物,其用于治疗与EP<sub>4</sub>受体的活性相关的病理性疾患。

[0141] 实施方案36:一种治疗皮肤瑕疵的方法,其包括向有需要的受试者施用治疗有效量的选自实施方案1、11、20和21的化合物。

[0142] 实施方案37:如实施方案36所述的方法,其中所述皮肤瑕疵是皮肉伤、疤痕或皱纹。

[0143] 实施方案38:如实施方案37所述的方法,其中所述皮肤瑕疵是疤痕。

[0144] 实施方案39:如实施方案36所述的方法,其中所述施用使疤痕形成最小化。

[0145] 实施方案40:如实施方案36所述的方法,其中所述施用防止疤痕形成。

[0146] 实施方案41:如实施方案38所述的方法,其中所述施用降低选自由以下组成的组的疤痕类型的形成:肥厚性疤痕、凹状疤痕、妊娠纹及其组合。

[0147] 实施方案42:如实施方案37所述的方法,其中所述皮肤瑕疵是皮肉伤。

[0148] 实施方案43:如实施方案42所述的方法,其中所述皮肉伤的原因选自由以下组成的组:切口、撕裂、热灼伤、化学灼伤、擦伤、穿刺伤和/或其组合。

[0149] 实施方案44:如实施方案1、11、20和21所述的化合物的用途,其用于制造用以预防和/或治疗以下疾病的药剂:自体免疫病症,诸如肌萎缩性侧索硬化、多发性硬化症、炎症性肠病、舍格伦氏综合征、关节炎、类风湿性关节炎、全身性红斑狼疮、移植后移植物排斥、哮喘、骨形成异常、神经细胞死亡、肺病、肝病、急性肝炎、肾炎、肾机能不全、高血压、心肌缺血、全身性炎症综合征、由烧伤诱发的疼痛、败血症、噬血细胞综合征、巨噬细胞活化综合征、斯蒂尔氏病、川崎病、灼伤、全身性肉芽肿、溃疡性结肠炎、克罗恩氏病、透析时高细胞因子血症以及多器官衰竭和休克、食道溃疡、酒精性胃病、十二指肠溃疡、非类固醇消炎药物诱发的胃肠病和肠缺血。

[0150] 实施方案45:如实施方案1、11、20和21所述的化合物的用途,其用于制造用以抑制先天免疫,并且下调CD4+T细胞增殖和活化,并且下调T细胞或B细胞应答的药剂。

[0151] 实施方案46:如实施方案1、11、20和21所述的化合物的用途,其用于制造用以治疗

以下疾病的药剂：急性肝炎、哮喘、支气管炎、灼伤、慢性阻塞性呼吸道疾病、克罗恩氏病、消化性溃疡、青光眼（和与眼内压升高相关的其它疾病）、噬血细胞综合征、肝病、透析时高细胞因子血症、高血压、免疫疾病（自体免疫疾病、器官移植等）、炎症（诸如类风湿性关节炎）、川崎病、肝损伤、巨噬细胞活化综合征、心肌缺血、肾炎、神经细胞死亡、骨质疏松和与骨病症相关的疾病、早产、肺气肿、肺纤维化、肺损伤、肾衰竭、败血症、性功能障碍、休克、睡眠障碍、斯蒂尔病、口腔炎、全身性肉芽肿、全身性炎症综合征、血栓形成和中风以及溃疡性结肠炎。

[0152] 实施方案47：一种药物组合物，其包含如实施方案1所述的化合物和药学上可接受的组分。

[0153] 实施方案48：一种治疗青光眼的方法，所述方法包括向有需要的个体施用有效量的如实施方案1所述的化合物。

[0154] 详细描述

[0155] 应了解上文一般性描述与下文详细描述两者均仅为示例性和说明性的，并且不限制所要求保护的本发明。除非另外明确陈述，否则如本文所用，单数的使用包括复数。除非另外陈述，否则如本文所用，“或”意指“和/或”。此外，术语“包括(including)”以及其它形式（诸如“包括(includes)”和“包括(included)”）的使用不是限制性的。

[0156] 如本文所用，“烷烃”是指仅由氢和碳组成的完全饱和且仅含有单键的化合物。

[0157] 如本文所用，“烷基”是指具有1至约100个碳原子的直链或支链烃基。无论何时它出现在本文，诸如“1至100”或“C<sub>1</sub>-C<sub>100</sub>”的数值范围都是指给定范围内的各整数；例如“C<sub>1</sub>-C<sub>100</sub>烷基”意指烷基可包含仅1个碳原子、2个碳原子、3个碳原子等，直至包括100个碳原子，但术语“烷基”也包括其中不指定碳原子的数值范围的情况。举例来说，术语“烷基”可指在C<sub>1</sub>-C<sub>100</sub>之间的子范围（例如C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>）。“取代的烷基”是指携带取代基的烷基部分，所述取代基包括烷基、烯基、炔基、羟基、氧代基、烷氧基、巯基、环烷基、取代的环烷基、杂环、取代的杂环、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、芳基氧基、取代的芳基氧基、卤素、卤代烷基、氰基、硝基、硝酮、氨基、低级烷基氨基、低级烷基二氨基、酰胺基、叠氮基、-C(O)H、-C(O)R<sub>9</sub>、-CH<sub>2</sub>OR<sub>9</sub>、-C(O)-、-S-、-S(O)<sub>2</sub>、-OC(O)-O-，其中R<sub>9</sub>是H或低级烷基；酰基、氧基酰基、羧基、氨基甲酸酯基、磺酰基(sulfonyl)、磺酰胺、磺酰基(sulfuryl)等。如本文所用，“低级烷基”是指具有1至约6个碳原子的烷基部分。

[0158] 如本文所用，“烯基”是指具有至少一个碳-碳双键，并且具有在约2个直至约100个的范围内的碳原子的直链或支链烃基，并且“取代的烯基”是指进一步携带一个或多个如上阐述的取代基的烯基。如本文所用，“低级烯基”是指具有2至约6个碳原子的烯基部分。

[0159] 如本文所用，“炔基”是指具有至少一个碳-碳三键，并且具有在约2个直至约100个的范围内的碳原子的直链或支链烃基，并且“取代的炔基”是指进一步携带一个或多个如上阐述的取代基的炔基。如本文所用，“低级炔基”是指具有2至约6个碳原子的炔基部分。

[0160] 如本文所用，“环烷基”是指通常含有在约3个直至约8个的范围内的碳原子的环状（即含有环）烷基部分，并且“取代的环烷基”是指进一步携带一个或多个如上阐述的取代基的环烷基。

[0161] 如本文所用，“芳基”是指具有在5个直至14个（例如苯基）的范围内的碳原子的芳族基团，并且“取代的芳基”是指进一步携带一个或多个如上阐述的取代基的芳基。

[0162] 如本文所用,“亚芳基”和“亚杂芳基”是指连接分子的两个其它部分的芳基环或环系统或杂芳基环或环系统,即两个部分在两个不同的环位置键合于环或环系统。亚芳基和亚杂芳基可为取代或未取代的。未取代的亚芳基和亚杂芳基不具有除由它所连接的分子的两个部分以外的取代基。取代的亚芳基和亚杂芳基具有除由它所连接的分子的两个部分以外的取代基。

[0163] 化合物的“有效量”是足以促进对疾病的一种或多种症状的治疗、预防(例如预防)或减轻的量。当关于疾病治疗叙述时,“有效量”也可被称为“治疗有效量”。“减轻”一种或多种症状(以及这个短语的语法等效形式)意指降低所述症状的严重性或频繁性,或消除所述症状。药物的“预防有效量”是药物的在向受试者施用时将具有预期的预防作用,例如预防或延迟疾病、病症或疾患发作(或复发),或降低疾病、病症或疾患或其症状发作(或复发)的可能性的量。完全预防作用未必会通过施用一次剂量发生,而是可能只有在施用一系列剂量之后发生。因此,可以一次或多次施用来施用预防有效量。

[0164] 如本文所用,“杂芳基”是指含有一个或多个杂原子(例如N、O、S等)作为环结构的一部分,并且在环结构中具有在5个直至14个的范围内的总原子(即碳原子和杂原子)的芳族部分。“取代的杂芳基”是指进一步携带一个或多个如上阐述的取代基的杂芳基。

[0165] 如本文所用,“杂环”是指非芳族环状(即含有环)基团,其含有一个或多个杂原子(例如N、O、S等)作为环结构的一部分,并且具有在3个直至14个的范围内的碳原子,并且“取代的杂环”是指进一步携带一个或多个如上阐述的取代基的杂环基团。

[0166] 如本文所用,“卤素”或“卤化物”是指氟化物、氯化物、溴化物或碘化物。“氟化物、氯化物、溴化物或碘化物”也可被称为“氟代”、“氯代”、“溴代”或“碘代”。

[0167] 本领域技术人员将显而易见的是本发明的一些化合物可含有一个或多个不对称中心,以致化合物可以对映异构形式以及以非对映异构形式存在。除非另外明确指示,否则本发明的范围包括所有对映异构体、非对映异构体和外消旋混合物。本发明的一些化合物可与药学上可接受的酸或碱形成盐,并且本文所述的化合物的所述药学上可接受的盐也在本发明的范围内。

[0168] 如本文所用,“非对映异构体”是其中不对称中心不同,但其不是对映异构体的立体异构体。

[0169] 特定来说,技术人员将认识到即使分子的特定立体异构体(例如对映异构体或非对映异构体)的绝对立体化学未知,也可通过使用其它技术(例如偏振测定法、核磁共振波谱法、色谱法和可为技术人员所确认的其它技术)来区分那个特定立体异构体与其它立体异构体。

[0170] 特定来说,当各立体异构体的绝对立体化学未知时,一种区分立体异构体的示范性方法是色谱法,诸如高压液相色谱法(HPLC)或薄层色谱法(TLC)。特定来说,两种或更多种立体异构体(诸如非对映异构体)可根据它们的保留时间和 $R_f$ 值来分离和表征,所述保留时间和 $R_f$ 值将被预期可通过使用相同色谱条件(例如流速、柱材料、TLC固定相、溶剂系统/梯度概况和可为技术人员所确认的其它色谱条件)来重现。特定来说,技术人员将认识到即使当一种或多种立体异构体的精确相对保留时间和/或 $R_f$ 值未重现(例如由于色谱参数和/或色谱设备的略微变化)时,具有较短保留时间的立体异构体可被称为“较快洗脱”,而具有拖延保留时间的立体异构体可被称为“较慢洗脱”,并且类似地,具有较小 $R_f$ 值的立体异构

体可被称为具有“低 $R_f$ ”，而具有较大 $R_f$ 值的立体异构体可被称为具有“高 $R_f$ ”。

[0171] 技术人员将认识到一旦两种或更多种立体异构体通过诸如色谱法(例如HPLC和/或TLC)的技术来区分,立体异构体的绝对立体化学即可通过可为技术人员所确认的技术或技术组合(例如x射线晶体学、振动圆二色性、核磁共振、全合成和可为技术人员所确认的其它技术)来确定。

[0172] “药学上可接受的盐”是保留母体化合物的活性,并且对它所施用的受试者,以及在它相较于母体化合物被施用所处的情形下不赋予任何额外有害或不利作用的任何盐。药学上可接受的盐也指由于施用酸、另一盐或转化成酸或盐的前药而可在体内形成的任何盐。

[0173] 酸性官能团的药学上可接受的盐可由有机或无机碱获得。盐可包含单价或多价离子。受到特别关注的是无机离子,锂、钠、钾、钙和镁。有机盐可用胺,特别是铵盐,诸如单烷基胺、二烷基胺和三烷基胺或乙醇胺制备。盐也可用咖啡因(caffeine)、缓血酸胺(tromethamine)和类似分子形成。盐酸或某一其它药学上可接受的酸可与包括诸如胺或吡啶环的碱性基团的化合物形成盐。术语“药学上可接受的盐”也意图包括活性化合物的盐,所述活性化合物取决于本文所述的化合物上发现的具体取代基部分用相对无毒的酸或碱制备。当本发明化合物含有相对酸性官能团时,可通过纯净地或在合适的惰性溶剂中使所述化合物的中性形式与足量的期望碱接触来获得碱加成盐。药学上可接受的碱加成盐的实例包括钠、钾、钙、铵、有机氨基或镁盐或类似盐。当本发明化合物含有相对碱性官能团时,可通过纯净地或在合适的惰性溶剂中使所述化合物的中性形式与足量的期望酸接触来获得酸加成盐。药学上可接受的酸加成盐的实例包括由无机酸,如盐酸、氢溴酸、硝酸、碳酸、一氢碳酸、磷酸、一氢磷酸、二氢磷酸、硫酸、一氢硫酸、氢碘酸或亚磷酸等获得的那些,以及由相对无毒有机酸,如乙酸、丙酸、异丁酸、顺丁烯二酸、丙二酸、苯甲酸、丁二酸、辛二酸、反丁烯二酸、乳酸、杏仁酸、邻苯二甲酸、苯磺酸、对甲苯基磺酸、柠檬酸、酒石酸、甲烷磺酸等获得的盐。也包括诸如精氨酸等的氨基酸的盐以及如葡萄糖醛酸或半乳糖醛酸等的有机酸的盐(参见例如Berge等,“Pharmaceutical Salts”,*Journal of Pharmaceutical Science*,1977,66:1-19),所述文献以引用的方式并入。)本发明的某些特定化合物可含有允许化合物转化成碱加成盐或酸加成盐的碱性官能团与酸性官能团两者。

[0174] “前药”是在施用之后转化成治疗活性化合物的化合物,并且所述术语应在本文中如同本领域中通常所理解的那般广泛加以解释。在不意图限制本发明的范围下,可通过水解酯基团或某一其它生物不稳定基团来发生转化,或意指例如通过在向受试者(例如哺乳动物受试者)施用前药时能够释放活性成分的共价键合载体来转化或代谢成活性化合物的化合物。通常而非必定,前药是非活性的,或活性小于它所转化成的治疗活性化合物。

[0175] 术语“治疗(treating/treatment)”是指在治疗或改善损伤、病变或疾患方面的任何成功迹象,包括任何客观或主观参数,诸如减轻、缓解;减弱症状或使得损伤、病变或疾患更可为患者耐受;减缓退化或衰退速率;使得退化终点的致虚弱性较小;改善患者的身体或精神健康。对症状的治疗或改善可基于客观或主观参数;包括身体检查的结果。

[0176] 本发明也提供用于创伤愈合和减轻疤痕的化合物和方法。本发明的化合物和方法包括至少一种EP4激动剂或拮抗剂。可通过本发明的化合物和方法来治疗的创伤和或疤痕可由诸如手术、外伤、疾病、机械损伤、灼伤、辐射、中毒等的事件引起。如本文所用,术语“皮

肤瑕疵”包括任何身体皮肤区域上的皮肉伤、疤痕或皱纹。

[0177] “皮肉伤”可为其中皮肤外表面的结构完整性受损害的任何区域。皮肉伤可归因于切口、撕裂、擦伤、热灼伤、化学灼伤、辐射或皮肤穿刺。创伤可为浅表性的,或延伸至更深层真皮、皮下、深筋膜、肌肉、骨或其它内脏器官。

[0178] “疤痕”是在损伤或疾病之后替换正常皮肤(或其它组织)的纤维组织(纤维化)的区域。疤痕类型包括肥厚性疤痕、凹状疤痕和妊娠纹。当身体过度产生胶原蛋白(其导致疤痕升高超过周围皮肤)时,出现肥厚性疤痕。肥厚性疤痕的一个实例是疤痕疙瘩。当皮肤中的下伏支撑结构丧失时,萎缩性或凹状疤痕具有凹陷外观和结果。当皮肤被快速拉伸(即由于显著体重增加或生长突增)时,或当在愈合过程期间皮肤处于拉力下(通常接近关节)时,出现妊娠纹(条纹)。如本文所用,术语“疤痕”涵盖皮肤中归因于任何原因的任何类型的疤痕,如将为技术人员在阅读本公开后所了解。

[0179] 如本文所用,术语“皱纹”是皮肤中可由惯常面部表情、归因于衰老的胶原蛋白和/或弹性丧失、日光损害、吸烟、含水量不足和各种其它因素引起的褶皱、凸纹、皱痕、凹痕、陷坑、凹坑或凹陷区域。皱纹可在深皱痕至细线的范围内。本文涵盖出现在任何身体部位上的皱纹,特别是在受试者的头部或颈部上的皱纹。可根据本公开治疗的皱纹包括但不限于额头凹痕、鱼尾纹、鼻唇沟、眼睛以下或眉毛之间的一个或多个线条及其组合。

[0180] 当施用化合物以治疗创伤时,相较于不进行施用的创伤,化合物促进正常愈合。也就是说,治疗的创伤的尺寸(长度、深度、高度和/或宽度)、性状、颜色和/或结构更接近地类似于正常非受伤组织。就此而言,用公开的化合物治疗创伤可防止由创伤愈合所致的疤痕形成,使其最小化或改进其外观。此外,当施用公开的化合物以治疗皱纹时,如果所述皱纹的外观或突出度得以明显或临床减弱,那么所述皱纹得以治疗。也就是说,相较于在治疗之前的皱纹,长度和/或深度被降低。或者,治疗可包括防止皱纹。就此而言,可向通常显现皱纹的皮肤区域(诸如前额、唇、眼睑、鼻唇沟、眼睛以下或眉毛之间的皮肤)施加公开的化合物以防止皱纹显现。

[0181] 可施用本发明化合物以防止不与创伤相关的疤痕形成,诸如妊娠纹或由粉刺、水痘、麻疹或其它疾疾患态所致的疤痕。在某些实施方案中,向皮肤扩张区域施用公开的化合物以防止形成所述疤痕。在这些实施方案中,可向面部、腹部、胸部、手臂、腿部、臀部、背部的任何区域或皮肤易显现疤痕的任何其它区域施用化合物。

[0182] 可在皮肤瑕疵显现之前、同时和/或之后施用化合物。举例来说,可在切口之前,在手术程序期间,和/或手术后任何时间施用公开的化合物,接着在程序之后当愈合过程发生时进行另外施用。在另一实施例中,可在妊娠期间施用化合物以防止妊娠纹。或者,可在瑕疵显现之后施用化合物。

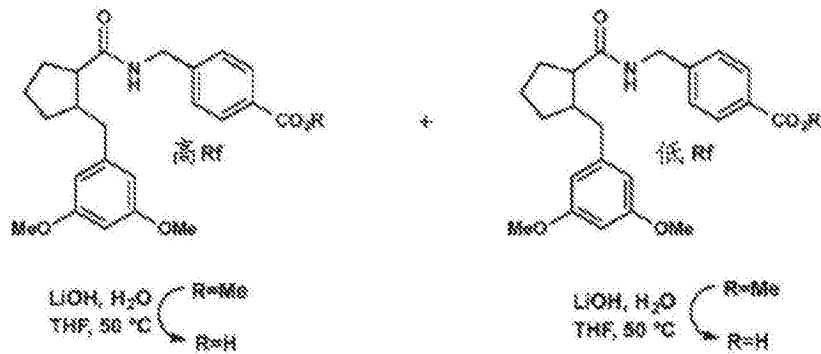
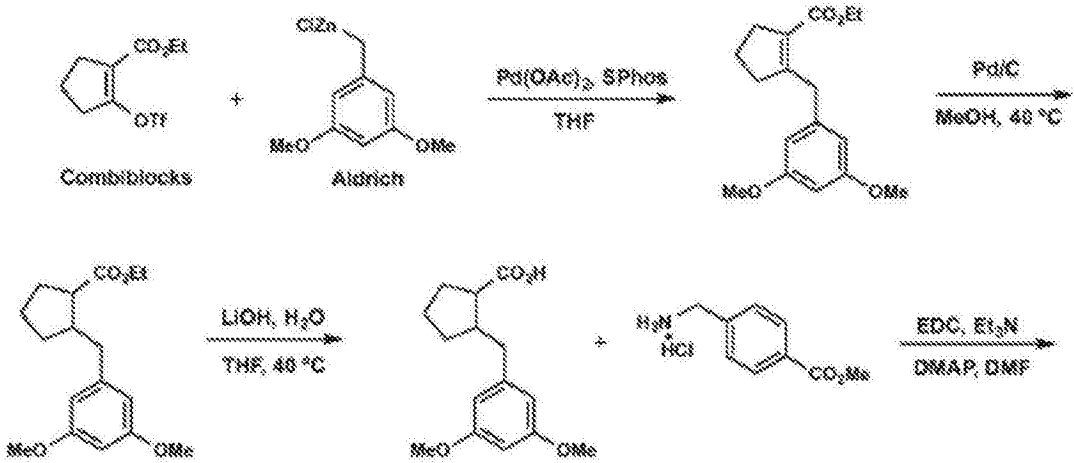
## 实施例

[0183] 以下实施例仅意图说明本发明,并且决不应解释为限制本发明。

[0184] 合成程序

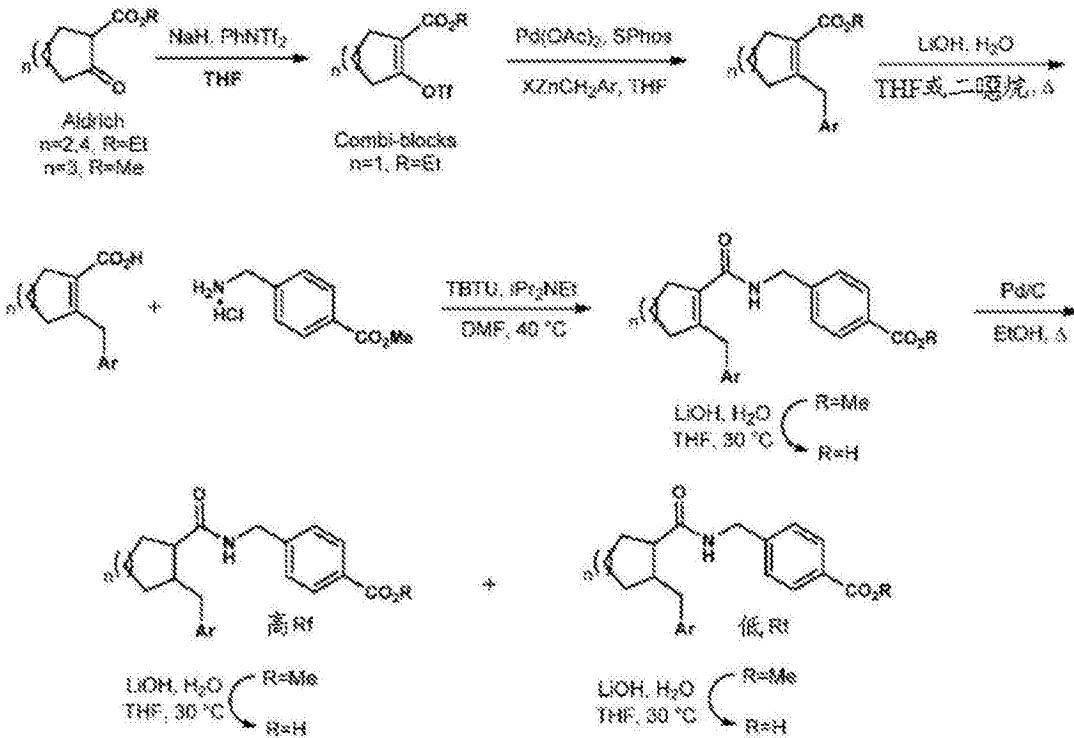
[0185] 以下阐述的方案1概述实施例1和2中所述的本发明化合物的合成途径:

[0186] 方案1



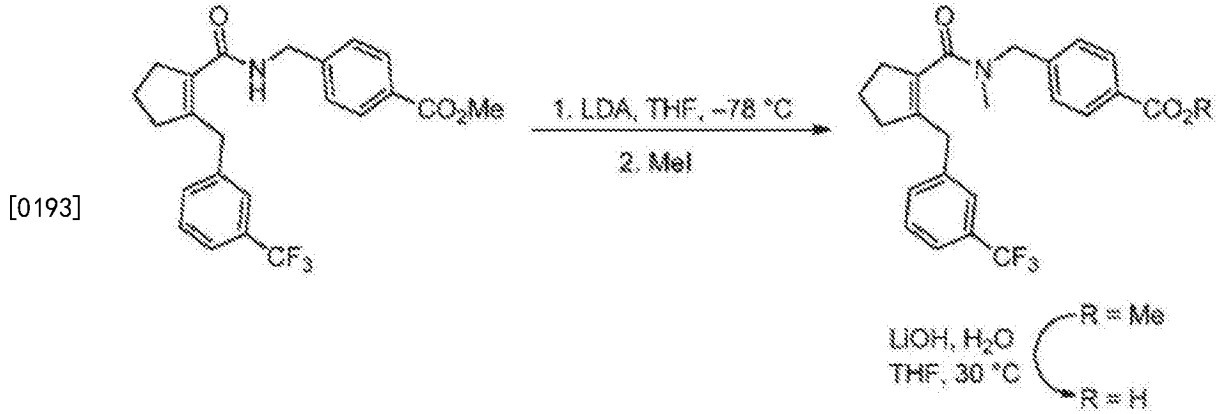
以下阐述的方案2概述实施例3-6以及8-35中所述的化合物的合成途径:

[0189] 方案2



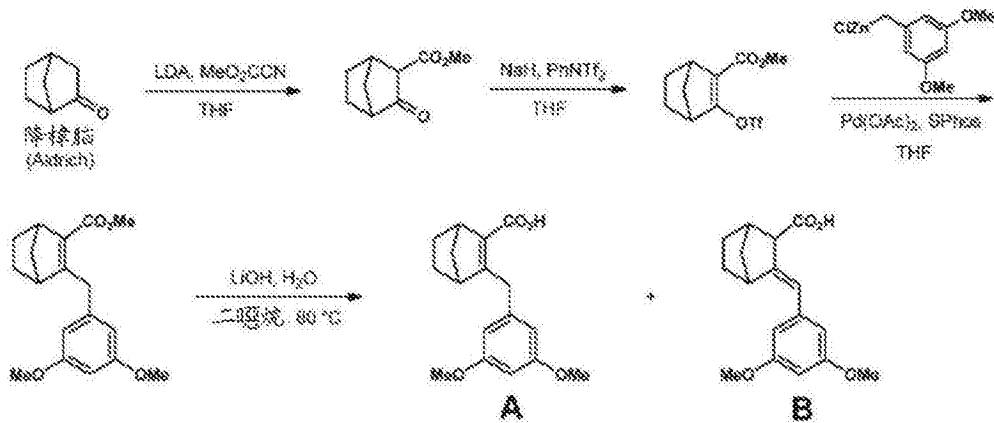
[0191] 以下方案(方案3)阐述实施例7中所述的本发明化合物的合成途径:

[0192] 方案3

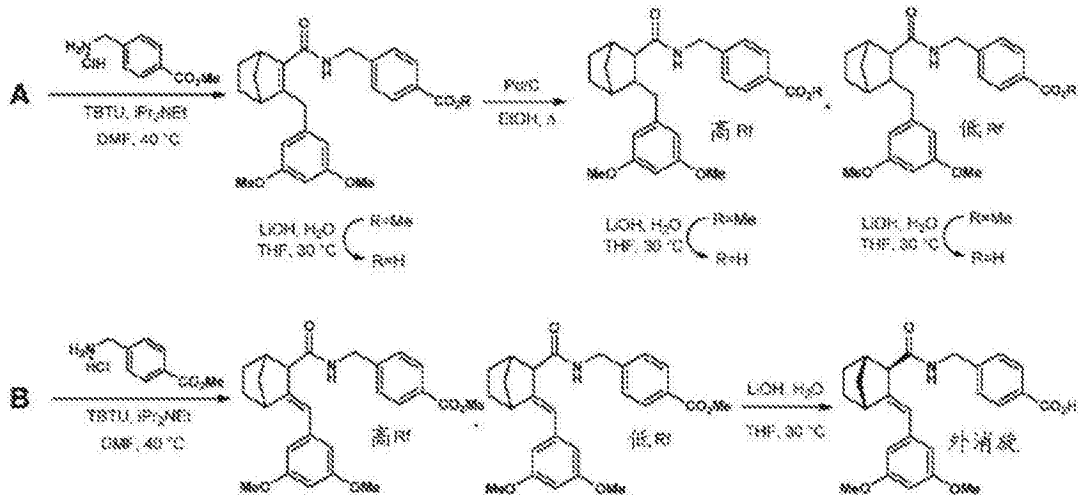


[0194] 以下阐述的方案4概述实施例36-39中所述的化合物的合成途径：

[0195] 方案4



[0196]

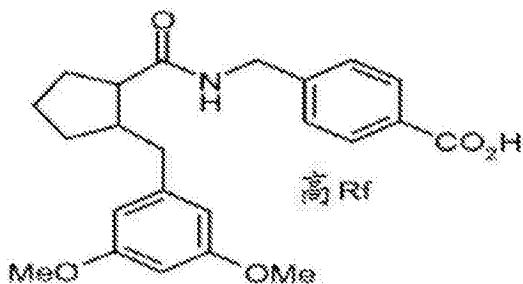


[0197] 实施例1

[0198] 4-((2-(3,5-二甲氧基苯甲基)环戊烷甲酰胺基)甲基)苯甲酸(来自高R<sub>f</sub>酯非对映异构体)：



[0199]



[0200] 步骤1. 2-(3,5-二甲氧基苯甲基)环戊-1-烯甲酸乙酯

[0201] 添加乙酸钯 (3.3mg, 0.015mmol) 和SPhos (11.8mg, 0.029mmol) 至2-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)环戊-1-烯甲酸乙酯 (Combiblocks, Inc., 411mg, 1.43mmol) 于THF (1.43mL) 中的溶液。反应混合物用氮气吹扫, 并且逐滴添加3,5-二甲氧基苯甲基氯化锌的溶液 (Aldrich, 3.4mL 0.5M THF溶液, 1.7mmol)。在室温下搅拌过夜之后, 反应混合物用饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液 (25mL) 猝灭并用EtOAc (3x75mL) 萃取。将合并的萃取物干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 过滤并浓缩。在Teledyne-Isco Combiflash机器 (40g金柱, 己烷→50%EtOAc/己烷, 梯度) 上纯化所得粗制残余物以得到353mg (85%) 2-(3,5-二甲氧基苯甲基)环戊-1-烯甲酸乙酯。

[0202] 步骤2. 2-(3,5-二甲氧基苯甲基)环戊烷甲酸乙酯

[0203] 添加钯/炭 (10wt%, 5mg) 至2-(3,5-二甲氧基苯甲基)环戊-1-烯甲酸乙酯 (100mg, 0.34mmol) 于甲醇 (3.4mL) 中的溶液。通过抽空以及用氢气再填充 (3x) 来建立氢气气氛。将反应混合物放置在40°C浴中, 并且在氢气囊下搅拌过夜。接着冷却混合物并经硅藻土过滤, 用过量甲醇洗涤。在真空中浓缩滤液以得到100mg (定量) 2-(3,5-二甲氧基苯甲基)环戊烷甲酸乙酯。

[0204] 步骤3. 2-(3,5-二甲氧基苯甲基)环戊烷甲酸

[0205] 在闪烁小瓶中添加氢氧化锂水溶液 (1.7mL 1.0M溶液, 1.7mmol) 至2-(3,5-二甲氧基苯甲基)环戊烷甲酸乙酯 (100mg, 0.34mmol) 于THF (3.4mL) 中的溶液。在60°C下加热小瓶3天, 接着冷却至室温。在氮气流下去除有机溶剂, 接着残余物用水 (5mL) 稀释, 用1N HCl (2mL) 酸化并用EtOAc (3x20mL) 萃取。将萃取物干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 过滤并浓缩以得到98mg (定量) 2-(3,5-二甲氧基苯甲基)环戊烷甲酸。

[0206] 步骤4. 4-((2-(3,5-二甲氧基苯甲基)环戊烷甲酰胺基)甲基)苯甲酸甲酯

[0207] 依序添加三乙胺 (28μL, 0.20mmol)、DMAP (56mg, 0.45mmol)、4-(氨基甲基)苯甲酸甲酯盐酸盐 (41mg, 0.20mmol) 和N-(3-二甲氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐 (50mg, 0.26mmol) 至2-(3,5-二甲氧基苯甲基)环戊烷甲酸 (52mg, 0.20mmol) 于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.0mL) 中的溶液。使非均质混合物在室温下搅拌过夜, 在所述时间期间, 反应物变为均质。反应溶液用饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液 (10mL) 处理并用EtOAc (3x20mL) 萃取。将合并的萃取物干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 过滤并浓缩。在Teledyne-Isco Combiflash机器 (4g金柱, 己烷→EtOAc, 梯度) 上纯化所得粗制残余物以得到13mg (16%) 4-((2-(3,5-二甲氧基苯甲基)环戊烷甲酰胺基)甲基)苯甲酸甲酯 (高R<sub>f</sub>非对映异构体) 和3.6mg (4%) 4-((2-(3,5-二甲氧基苯甲基)环戊烷甲酰胺基)甲基)苯甲酸甲酯 (低R<sub>f</sub>非对映异构体)。

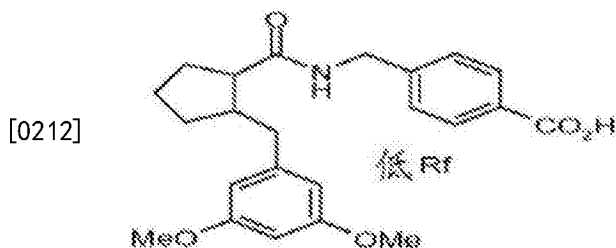
[0208] 步骤5. 4-((2-(3,5-二甲氧基苯甲基)环戊烷甲酰胺基)甲基)苯甲酸 (来自高R<sub>f</sub>酯非对映异构体)

[0209] 在1打兰 (dram) 小瓶中添加氢氧化锂水溶液 (0.15mL 1.0M溶液, 0.15mmol) 至4-

((2-(3,5-二甲氧基苯甲基)环戊烷甲酰胺基)甲基)苯甲酸甲酯(高 $R_f$ 非对映异构体,13mg,0.032mmol)于THF(0.3mL)中的溶液。将小瓶在50°C下加热过夜,接着冷却至室温。在氮气流下去除有机溶剂,接着残余物用水(0.5mL)稀释,用1N HCl(0.5mL)酸化并用EtOAc(3x2mL)萃取。将萃取物干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ),过滤并浓缩以得到11mg(88%)标题化合物。

[0210] 实施例2

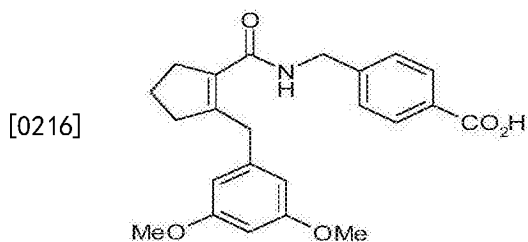
[0211] 4-((2-(3,5-二甲氧基苯甲基)环戊烷甲酰胺基)甲基)苯甲酸(来自低 $R_f$ 酯非对映异构体,参见实施例1):



[0213] 根据实施例1,步骤5的程序,使4-((2-(3,5-二甲氧基苯甲基)环戊烷甲酰胺基)甲基)苯甲酸甲酯(低 $R_f$ 非对映异构体,3.6mg,0.009mmol)转化成3mg(86%)标题化合物。

[0214] 实施例3

[0215] 4-((2-(3,5-二甲氧基苯甲基)环戊-1-烯甲酰胺基)甲基)苯甲酸:



[0217] 步骤1. 2-(3,5-二甲氧基苯甲基)环戊-1-烯甲酸

[0218] 添加氢氧化锂水溶液(4.1mL 1.0M溶液,4.1mmol)至2-(3,5-二甲氧基苯甲基)环戊-1-烯甲酸乙酯(68.7mg,0.237mmol)于THF(4.1mL)中的溶液。在60°C下加热小瓶24小时,之后TLC分析显示几乎没有发生(如果有的话)反应。添加第二份氢氧化锂(351mg,8.20mmol),并且在60°C下再搅拌混合物18小时。接着冷却混合物至室温,用1N HCl酸化并用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (3x)萃取。将萃取物干燥( $\text{MgSO}_4$ ),过滤并浓缩。在Teledyne-Isco Combiflash机器(4g金柱,5%EtOAc/己烷 $\rightarrow$ 60%EtOAc/己烷,梯度)上纯化所得粗制残余物以得到22.5mg(36%)2-(3,5-二甲氧基苯甲基)环戊-1-烯甲酸。

[0219] 步骤2. 4-((2-(3,5-二甲氧基苯甲基)环戊-1-烯甲酰胺基)甲基)苯甲酸甲酯

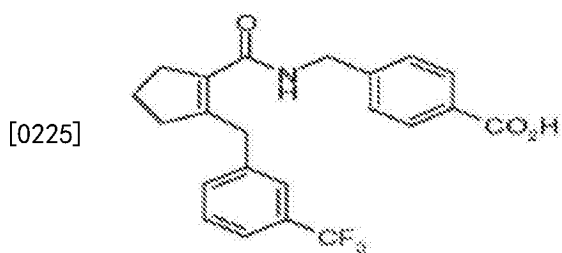
[0220] 添加TBTU(六氟硼酸O-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基脲鎓)(28.0mg,0.0863mmol)、4-(氨基甲基)苯甲酸甲酯盐酸盐(18.1mg,0.0870mmol)和二异丙基乙胺(45 $\mu$ L,0.26mmol)至2-(3,5-二甲氧基苯甲基)环戊-1-烯甲酸(22.5mg,0.858mmol)于DMF(0.43mmol)中的溶液。在40°C下搅拌18小时之后,反应混合物用EtOAc稀释,并且用1N HCl(2x)、1N NaOH(2x)和盐水洗涤。将有机相干燥( $\text{MgSO}_4$ ),过滤并在真空中浓缩以得到35mg(99%)呈白色固体的4-((2-(3,5-二甲氧基苯甲基)环戊-1-烯甲酰胺基)甲基)苯甲酸甲酯。

[0221] 步骤3. 4-((2-(3,5-二甲氧基苯甲基)环戊-1-烯甲酰胺基)甲基)苯甲酸

[0222] 添加水 (363 $\mu$ L) 和氢氧化锂水溶液 (0.56mL 1.0M溶液, 0.56mL) 至4-((2-(3,5-二甲氧基苯甲基)环戊-1-烯甲酰胺基)甲基)苯甲酸甲酯 (11.0mg, 0.0269mmol) 于THF (0.75mL) 中的溶液。在30 $^{\circ}$ C下搅拌18小时之后, 冷却混合物, 用1N HCl酸化并用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x) 萃取。将合并的萃取物干燥 (MgSO<sub>4</sub>), 过滤并浓缩。在Teledyne-Isco Combiflash机器 (4g金柱, 30%EtOAc/己烷 $\rightarrow$ 60%EtOAc/己烷 (两种溶剂均含有0.5%AcOH), 梯度) 上纯化所得粗制残余物以得到5.9mg (55%) 标题化合物。

[0223] 实施例4

[0224] 4-((2-(3-(三氟甲基)苯甲基)环戊-1-烯甲酰胺基)甲基)苯甲酸:



[0226] 步骤1. 2-(3-(三氟甲基)苯甲基)环戊-1-烯甲酸乙酯

[0227] 添加乙酸钨 (3.1mg, 0.014mmol) 和SPhos (10.9mg, 0.0258mmol) 至2-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)环戊-1-烯甲酸乙酯 (Combiblocks, Inc., 380mg, 1.25mmol) 于THF (1.3mL) 中的溶液。反应混合物用氮气吹扫10分钟, 并且逐滴添加3-三氟甲基苯甲基氯化锌的溶液 (Aldrich, 3.1mL 0.5M THF溶液, 1.6mmol)。在室温下搅拌过夜之后, 反应混合物用饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液猝灭并用EtOAc (3x) 萃取。将合并的萃取物干燥 (MgSO<sub>4</sub>), 过滤并浓缩。在Teledyne-Isco Combiflash机器 (40g金柱, 己烷 $\rightarrow$ 15%EtOAc/己烷, 梯度) 上纯化所得粗制残余物以得到342mg (92%) 2-(3-(三氟甲基)苯甲基)环戊-1-烯甲酸乙酯。

[0228] 步骤2. 2-(3-(三氟甲基)苯甲基)环戊-1-烯甲酸

[0229] 添加氢氧化锂水溶液 (6.5mL 3.0M溶液, 20mmol) 至2-(3-(三氟甲基)苯甲基)环戊-1-烯甲酸乙酯 (111mg, 0.373mmol) 于1,4-二噁烷 (6.5mL) 中的溶液。在70 $^{\circ}$ C下加热反应混合物18小时, 接着冷却至室温。反应混合物用1N HCl酸化并用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x) 萃取。将萃取物干燥 (MgSO<sub>4</sub>), 过滤并在真空中浓缩。在Teledyne-Isco Combiflash机器 (12g金柱, 5% EtOAc/己烷 $\rightarrow$ 40%EtOAc/己烷, 梯度) 上纯化所得粗制残余物以得到83.1mg (83%) 2-(3-(三氟甲基)苯甲基)环戊-1-烯甲酸。

[0230] 步骤3. 4-((2-(3-(三氟甲基)苯甲基)环戊-1-烯甲酰胺基)甲基)苯甲酸甲酯

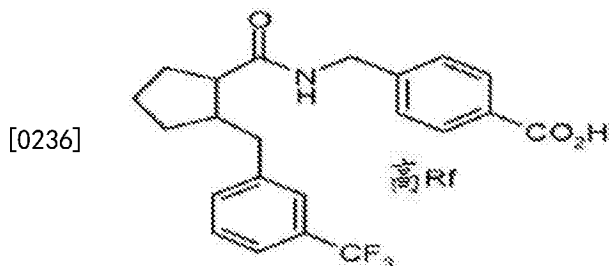
[0231] 根据实施例3, 步骤2的程序, 使2-(3-(三氟甲基)苯甲基)环戊-1-烯甲酸 (81.7mg, 0.302mmol) 和4-(氨基甲基)苯甲酸甲酯盐酸盐 (63.1mg, 0.304mmol) 转化成126mg (定量) 4-((2-(3-(三氟甲基)苯甲基)环戊-1-烯甲酰胺基)甲基)苯甲酸甲酯。

[0232] 步骤4. 4-((2-(3-(三氟甲基)苯甲基)环戊-1-烯甲酰胺基)甲基)苯甲酸

[0233] 根据实施例3, 步骤3的程序, 使4-((2-(3-(三氟甲基)苯甲基)环戊-1-烯甲酰胺基)甲基)苯甲酸甲酯 (10.4mg, 0.0249mmol) 转化成6.8mg (68%) 标题化合物。

[0234] 实施例5

[0235] 4-((2-(3-(三氟甲基)苯甲基)环戊烷甲酰胺基)甲基)苯甲酸 (来自高R<sub>f</sub>酯非对映异构体, 参见实施例4):



[0237] 步骤1. 4-((2-(3-(三氟甲基)苯基)环戊烷甲酰胺基)甲基)苯甲酸甲酯

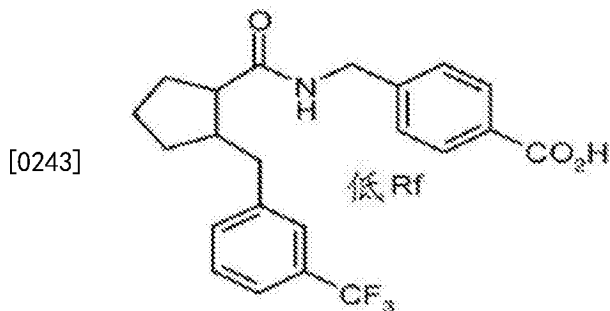
[0238] 添加钯/炭(10wt%, 8.7mg)至4-((2-(3-(三氟甲基)苯基)环戊-1-烯甲酰胺基)甲基)苯甲酸甲酯(47.9mg, 0.115mmol)于乙醇(1.7mL)中的溶液。通过抽空以及用氢气再填充(3x)来建立氢气气氛。将反应混合物放置在40°C浴中,并且在氢气囊下搅拌过夜。接着冷却混合物并通过硅藻土过滤,用过量乙醇洗涤,并且在真空中浓缩滤液。在Teledyne-Isco Combiflash机器(4g金柱, 20%EtOAc/己烷→50%EtOAc/己烷, 梯度)上纯化所得粗制残余物以得到30.5mg (63%) 4-((2-(3-(三氟甲基)苯基)环戊烷甲酰胺基)甲基)苯甲酸甲酯(高 $R_f$ 非对映异构体)和13.8mg (29%) 4-((2-(3-(三氟甲基)苯基)环戊烷甲酰胺基)甲基)苯甲酸甲酯(低 $R_f$ 非对映异构体)。

[0239] 步骤2. 4-((2-(3-(三氟甲基)苯基)环戊烷甲酰胺基)甲基)苯甲酸(来自高 $R_f$ 酯非对映异构体)

[0240] 根据实施例3,步骤3的程序,使4-((2-(3-(三氟甲基)苯基)环戊烷甲酰胺基)甲基)苯甲酸甲酯(高 $R_f$ 非对映异构体, 17.2mg, 0.0410mmol)转化成8.2mg (49%) 标题化合物。

[0241] 实施例6

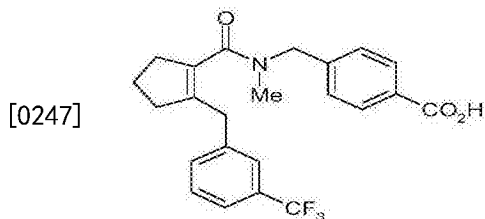
[0242] 4-((2-(3-(三氟甲基)苯基)环戊烷甲酰胺基)甲基)苯甲酸(来自低 $R_f$ 酯非对映异构体, 参见实施例5):



[0244] 根据实施例3,步骤3的程序,使4-((2-(3-(三氟甲基)苯基)环戊烷甲酰胺基)甲基)苯甲酸甲酯(低 $R_f$ 非对映异构体, 5.9mg, 0.014mmol)转化成2.6mg (46%) 标题化合物。

[0245] 实施例7

[0246] 4-((N-甲基-2-(3-(三氟甲基)苯基)环戊-1-烯甲酰胺基)甲基)苯甲酸:



[0248] 步骤1. 4-((N-甲基-2-(3-(三氟甲基)苯基)环戊-1-烯甲酰胺基)甲基)苯甲酸

甲酯

[0249] 添加二异丙基酰胺锂的溶液(0.09mL 2.0M THF/庚烷/乙苯溶液, 0.2mmol)至4-((2-(3-(三氟甲基)苯基)环戊-1-烯甲酰胺基)甲基)苯甲酸甲酯(参见实施例4, 64.5mg, 0.155mmol)于THF(1.0mL)中的-78℃溶液。在-78℃下20分钟之后, 添加碘代甲烷(0.10mL 2.0M叔丁基醚溶液, 0.20mmol)。使混合物升温至室温并搅拌18小时。反应用饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液猝灭并用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3x)萃取。将合并的萃取物干燥(MgSO<sub>4</sub>), 过滤并浓缩。在Teledyne-Isco Combiflash机器(12g金柱, 20%EtOAc/己烷→50%EtOAc/己烷, 梯度)上纯化所得粗制残余物以得到46.6mg(70%) 4-((N-甲基-2-(3-(三氟甲基)苯基)环戊-1-烯甲酰胺基)甲基)苯甲酸甲酯, 其以3:2比率的酰胺旋转异构体形式呈现。

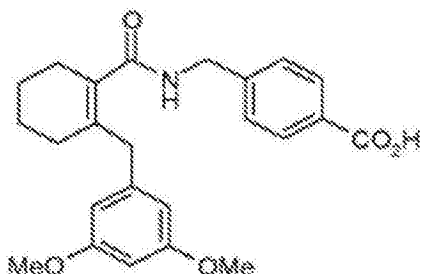
[0250] 步骤2. 4-((N-甲基-2-(3-(三氟甲基)苯基)环戊-1-烯甲酰胺基)甲基)苯甲酸

[0251] 根据实施例3, 步骤3的程序, 使4-((N-甲基-2-(3-(三氟甲基)苯基)环戊-1-烯甲酰胺基)甲基)苯甲酸甲酯(10.0mg, 0.0232mmol)转化成4.8mg(50%)标题化合物。

[0252] 实施例8

[0253] 4-((2-(3,5-二甲氧基苯基)环己-1-烯甲酰胺基)甲基)苯甲酸:

[0254]



[0255] 步骤1. 2-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)环己-1-烯甲酸乙酯

[0256] 添加氢氧化钠(60wt%于油中, 228mg, 5.70mmol)至2-氧代环己烷甲酸乙酯(888mg, 4.96mmol)于THF(25mL)中的0℃溶液。在0℃下40分钟之后, 添加N-苯基-双(三氟甲烷磺酰基)胺(2.14g, 5.93mmol), 并且使溶液升温至室温并搅拌过夜。反应混合物用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液猝灭并用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3x)萃取。将合并的萃取物干燥(MgSO<sub>4</sub>), 过滤并浓缩。在Teledyne-Isco Combiflash机器(120g金柱, 己烷→25%EtOAc/己烷, 梯度)上纯化所得粗制残余物以得到879mg(59%) 2-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)环己-1-烯甲酸乙酯。

[0257] 步骤2. 2-(3,5-二甲氧基苯基)环己-1-烯甲酸乙酯

[0258] 添加乙酸钡(2.8mg, 0.012mmol)和SPhos(10.1mg, 0.0239mmol)至2-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)环己-1-烯甲酸乙酯(293mg, 0.967mmol)于THF(1.0mL)中的溶液。反应混合物用氮气吹扫10分钟, 并且逐滴添加3,5-二甲氧基苯基氯化锌的溶液(Aldrich, 2.3mL 0.5M THF溶液, 1.2mmol)。在室温下搅拌过夜之后, 反应混合物用饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液猝灭并用EtOAc(3x)萃取。将合并的萃取物干燥(MgSO<sub>4</sub>), 过滤并浓缩。在Teledyne-Isco Combiflash机器(24g金柱, 己烷→25%EtOAc/己烷, 梯度)上纯化所得粗制残余物以得到194mg(66%) 2-(3,5-二甲氧基苯基)环己-1-烯甲酸乙酯。

[0259] 步骤3. 2-(3,5-二甲氧基苯基)环己-1-烯甲酸

[0260] 根据实施例4, 步骤2的程序, 使2-(3,5-二甲氧基苯基)环己-1-烯甲酸乙酯(189mg, 0.619mmol)转化成122mg(72%) 2-(3,5-二甲氧基苯基)环己-1-烯甲酸。

[0261] 步骤4. 4-((2-(3,5-二甲氧基苯基)环己-1-烯甲酰胺基)甲基)苯甲酸甲酯

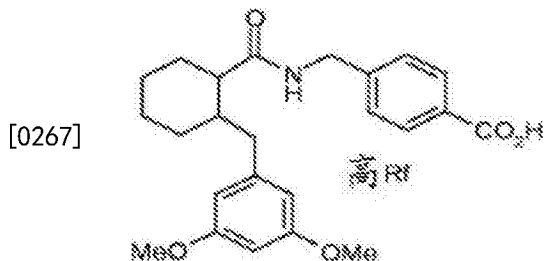
[0262] 根据实施例3,步骤2的程序,使2-(3,5-二甲氧基苯甲基)环己-1-烯甲酸(120mg, 0.435mmol)和4-(氨基甲基)苯甲酸甲酯盐酸盐(90.6mg,0.436mmol)转化成188mg(定量)4-((2-(3,5-二甲氧基苯甲基)环己-1-烯甲酰胺基)甲基)苯甲酸甲酯。

[0263] 步骤5. 4-((2-(3,5-二甲氧基苯甲基)环己-1-烯甲酰胺基)甲基)苯甲酸

[0264] 根据实施例3,步骤3的程序,使4-((2-(3,5-二甲氧基苯甲基)环己-1-烯甲酰胺基)甲基)苯甲酸甲酯(11.4mg,0.0269mmol)转化成5.0mg(45%)标题化合物。

[0265] 实施例9

[0266] 4-((2-(3,5-二甲氧基苯甲基)环己烷甲酰胺基)甲基)苯甲酸(来自高 $R_f$ 酯非对映异构体):



[0268] 步骤1. 4-((2-(3,5-二甲氧基苯甲基)环己烷甲酰胺基)甲基)苯甲酸甲酯

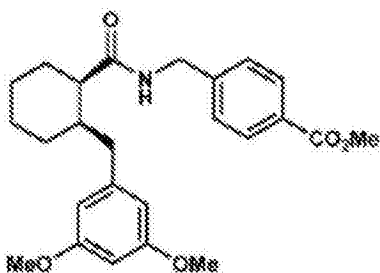
[0269] 根据实施例5,步骤1的程序,使4-((2-(3,5-二甲氧基苯甲基)环己-1-烯甲酰胺基)甲基)苯甲酸甲酯(42.9mg,0.101mmol)转化成25.0 mg(58%)4-((2-(3,5-二甲氧基苯甲基)环己烷甲酰胺基)甲基)苯甲酸甲酯(高 $R_f$ 非对映异构体)和14.0mg(33%)4-((2-(3,5-二甲氧基苯甲基)环己烷甲酰胺基)甲基)苯甲酸甲酯(低 $R_f$ 非对映异构体)。

[0270] 步骤2. 4-((2-(3,5-二甲氧基苯甲基)环己烷甲酰胺基)甲基)苯甲酸(来自高 $R_f$ 酯非对映异构体)

[0271] 根据实施例3,步骤3的程序,使4-((2-(3,5-二甲氧基苯甲基)环己烷甲酰胺基)甲基)苯甲酸甲酯(高 $R_f$ 非对映异构体,24.3mg,0.0571mmol)转化成14.8mg(63%)标题化合物。

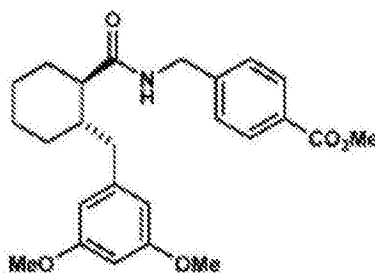
[0272] 立体化学指定

[0273] 在ROESY NMR实验中检查实施例9,步骤1中分离的两种非对映异构体[4-((2-(3,5-二甲氧基苯甲基)环己烷甲酰胺基)甲基)苯甲酸甲酯(高 $R_f$ 非对映异构体)和4-((2-(3,5-二甲氧基苯甲基)环己烷甲酰胺基)甲基)苯甲酸甲酯(低 $R_f$ 非对映异构体)]以确定它们的相对立体化学。基于观察到的增强,确定高 $R_f$ 非对映异构体具有附接于环己烷核心的基团的顺式排列,而低 $R_f$ 非对映异构体具有附接于环己烷核心的基团的反式排列(参见以下图1)。预期这个指定适用于本文所述的所有非对映异构体组,然而,技术人员可通过使用本领域中已知的常规技术(例如ROESY NMR)来确定相对和/或绝对立体化学。



[0274]

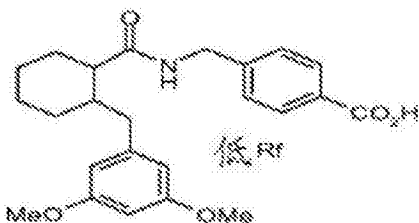
高Rf, 顺式



低Rf, 反式

[0275] 实施例10

[0276] 4-((2-(3,5-二甲氧基苯甲基)环己烷甲酰胺基)甲基)苯甲酸(来自低R<sub>f</sub>酯非对映异构体,参见实施例9):

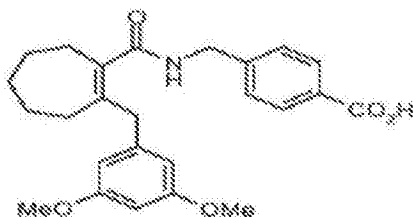


[0277]

[0278] 根据实施例3,步骤3的程序,使4-((2-(3,5-二甲氧基苯甲基)环己烷甲酰胺基)甲基)苯甲酸甲酯(低R<sub>f</sub>非对映异构体,13.7mg,0.0322mmol)转化成5.8mg(44%)标题化合物。

[0279] 实施例11

[0280] 4-((2-(3,5-二甲氧基苯甲基)环庚-1-烯甲酰胺基)甲基)苯甲酸:



[0281]

[0282] 步骤1. 2-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)环庚-1-烯甲酸甲酯

[0283] 根据实施例8,步骤1的程序,使2-氧代环庚烷甲酸甲酯(797mg,4.64mmol)在Teledyne-Isco Combiflash机器(80g金柱,己烷→25%EtOAc/己烷,梯度)上纯化之后转化成621mg(44%)2-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)环庚-1-烯甲酸甲酯。

[0284] 步骤2. 2-(3,5-二甲氧基苯甲基)环庚-1-烯甲酸甲酯

[0285] 根据实施例8,步骤2的程序,使2-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)环庚-1-烯甲酸甲酯(256mg,0.846mmol)转化成167mg(65%)2-(3,5-二甲氧基苯甲基)环庚-1-烯甲酸甲酯。

[0286] 步骤3. 2-(3,5-二甲氧基苯甲基)环庚-1-烯甲酸

[0287] 根据实施例4,步骤2的程序,使2-(3,5-二甲氧基苯甲基)环庚-1-烯甲酸甲酯(167mg,0.549mmol)转化成137mg(86%)2-(3,5-二甲氧基苯甲基)环庚-1-烯甲酸。

[0288] 步骤4. 4-((2-(3,5-二甲氧基苯甲基)环庚-1-烯甲酰胺基)甲基)苯甲酸甲酯

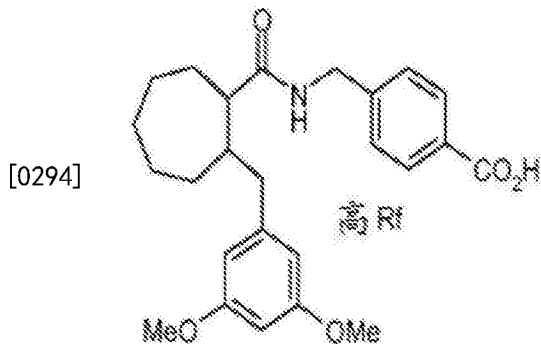
[0289] 根据实施例3,步骤2的程序,使2-(3,5-二甲氧基苯甲基)环庚-1-烯甲酸(124mg,0.427mmol)和4-(氨基甲基)苯甲酸甲酯盐酸盐(89.2mg,0.429mmol)转化成189mg(定量)4-((2-(3,5-二甲氧基苯甲基)环庚-1-烯甲酰胺基)甲基)苯甲酸甲酯。

[0290] 步骤5. 4-((2-(3,5-二甲氧基苯甲基)环庚-1-烯甲酰胺基)甲基)苯甲酸

[0291] 根据实施例3,步骤3的程序,使4-((2-(3,5-二甲氧基苯甲基)环庚-1-烯甲酰胺基)甲基)苯甲酸甲酯(8.6mg,0.020mmol)转化成2.3mg(28%)标题化合物。

[0292] 实施例12

[0293] 4-((2-(3,5-二甲氧基苯甲基)环庚烷甲酰胺基)甲基)苯甲酸(来自高 $R_f$ 酯非对映异构体,参见实施例11):



[0295] 步骤1. 4-((2-(3,5-二甲氧基苯甲基)环庚烷甲酰胺基)甲基)苯甲酸甲酯

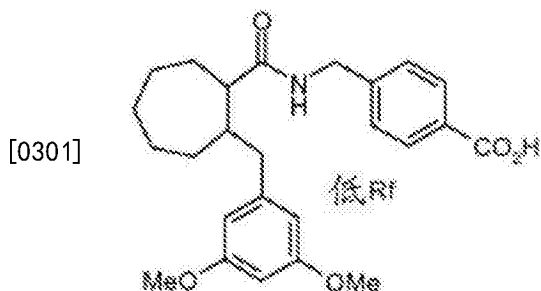
[0296] 根据实施例5,步骤1的程序,使4-((2-(3,5-二甲氧基苯甲基)环庚-1-烯甲酰胺基)甲基)苯甲酸甲酯(41.6mg,0.0951mmol)转化成25.0mg(62%)4-((2-(3,5-二甲氧基苯甲基)环庚烷甲酰胺基)甲基)苯甲酸甲酯(高 $R_f$ 非对映异构体)和9.6mg(23%)4-((2-(3,5-二甲氧基苯甲基)环庚烷甲酰胺基)甲基)苯甲酸甲酯(低 $R_f$ 非对映异构体)。

[0297] 步骤2. 4-((2-(3,5-二甲氧基苯甲基)环庚烷甲酰胺基)甲基)苯甲酸(来自高 $R_f$ 酯非对映异构体)

[0298] 根据实施例3,步骤3的程序,使4-((2-(3,5-二甲氧基苯甲基)环庚烷甲酰胺基)甲基)苯甲酸甲酯(高 $R_f$ 非对映异构体,23.8mg,0.0541mmol)转化成15.3mg(67%)标题化合物。

[0299] 实施例13

[0300] 4-((2-(3,5-二甲氧基苯甲基)环庚烷甲酰胺基)甲基)苯甲酸(来自低 $R_f$ 酯非对映异构体,参见实施例12):



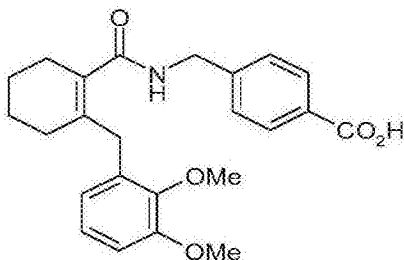
[0302] 根据实施例3,步骤3的程序,使4-((2-(3,5-二甲氧基苯甲基)环庚烷甲酰胺基)甲基)苯甲酸甲酯(低 $R_f$ 非对映异构体,9.5mg,0.022mmol)转化成3.3mg(36%)标题化合物。

[0303] 实施例14

[0304] 4-((2-(2,3-二甲氧基苯甲基)环己-1-烯甲酰胺基)甲基)苯甲酸:



[0305]



[0306] 步骤1. 2-((2,3-二甲氧基苯甲基)环己-1-烯)甲酸乙酯

[0307] 根据实施例8,步骤2的程序,使2-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)环己-1-烯甲酸乙酯(193mg,0.64mmol)和2,3-二甲氧基苯甲基氯化锌(Rieke Metals,1.5mL 0.5M THF溶液,0.75mmol)在Teledyne-IscoCombiflash机器(12g金柱,己烷→25%EtOAc/己烷,梯度)上纯化之后转化成123mg(63%)2-((2,3-二甲氧基苯甲基)环己-1-烯)甲酸乙酯。

[0308] 步骤2. 2-((2,3-二甲氧基苯甲基)环己-1-烯)甲酸

[0309] 根据实施例4,步骤2的程序,使2-((2,3-二甲氧基苯甲基)环己-1-烯)甲酸乙酯(120mg,0.395mmol)转化成66.6mg(61%)2-((2,3-二甲氧基苯甲基)环己-1-烯)甲酸。

[0310] 步骤3. 4-((2-((2,3-二甲氧基苯甲基)环己-1-烯)甲酰胺基)甲基)苯甲酸甲酯

[0311] 根据实施例3,步骤2的程序,使2-((2,3-二甲氧基苯甲基)环己-1-烯)甲酸(64.8mg,0.234mmol)和4-(氨基甲基)苯甲酸甲酯盐酸盐(49mg,0.235mmol)转化成103mg(定量)4-((2-((2,3-二甲氧基苯甲基)环己-1-烯)甲酰胺基)甲基)苯甲酸甲酯。

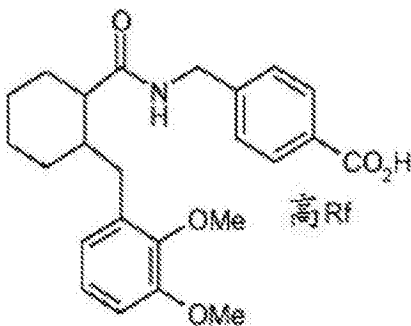
[0312] 步骤4. 4-((2-((2,3-二甲氧基苯甲基)环己-1-烯)甲酰胺基)甲基)苯甲酸

[0313] 根据实施例3,步骤3的程序,使4-((2-((2,3-二甲氧基苯甲基)环己-1-烯)甲酰胺基)甲基)苯甲酸甲酯(12.0mg,0.0283mmol)转化成5.4mg(47%)标题化合物。

[0314] 实施例15

[0315] 4-((2-((2,3-二甲氧基苯甲基)环己烷)甲酰胺基)甲基)苯甲酸(来自高 $R_f$ 酯非对映异构体):

[0316]



[0317] 步骤1. 4-((2-((2,3-二甲氧基苯甲基)环己烷)甲酰胺基)甲基)苯甲酸甲酯

[0318] 根据实施例5,步骤1的程序,使4-((2-((2,3-二甲氧基苯甲基)环己-1-烯)甲酰胺基)甲基)苯甲酸甲酯(38.8mg,0.0916mmol)转化成20.1mg(52%)4-((2-((2,3-二甲氧基苯甲基)环己烷)甲酰胺基)甲基)苯甲酸甲酯(高 $R_f$ 非对映异构体)和15.0mg(39%)4-((2-((2,3-二甲氧基苯甲基)环己烷)甲酰胺基)甲基)苯甲酸甲酯(低 $R_f$ 非对映异构体)。

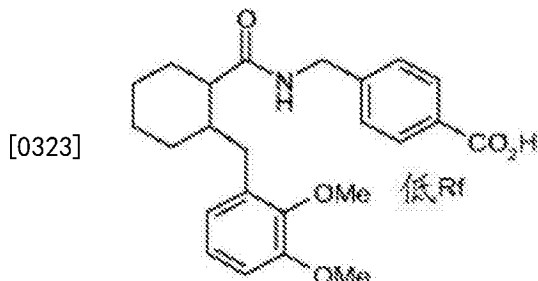
[0319] 步骤2. 4-((2-((2,3-二甲氧基苯甲基)环己烷)甲酰胺基)甲基)苯甲酸(来自高 $R_f$ 酯非对映异构体)

[0320] 根据实施例3,步骤3的程序,使4-((2-((2,3-二甲氧基苯甲基)环己烷)甲酰胺基)甲

基) 苯甲酸甲酯 (高 $R_f$ 非对映异构体, 20.1mg, 0.0472mmol) 转化成11.2mg (58%) 标题化合物。

[0321] 实施例16

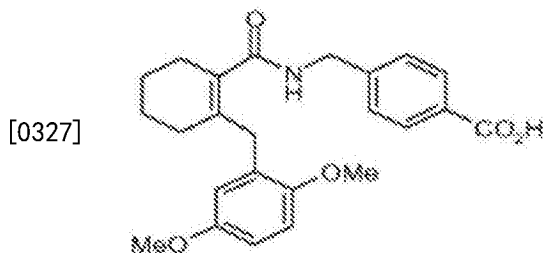
[0322] 4-((2-(2,3-二甲氧基苯甲基)环己烷甲酰胺基)甲基)苯甲酸(来自低 $R_f$ 酯非对映异构体, 参见实施例14):



[0324] 根据实施例3, 步骤3的程序, 使4-((2-(2,3-二甲氧基苯甲基)环己烷甲酰胺基)甲基)苯甲酸甲酯(低 $R_f$ 非对映异构体, 15.0mg, 0.0353mmol) 转化成6.4mg (44%) 标题化合物。

[0325] 实施例17

[0326] 4-((2-(2,5-二甲氧基苯甲基)环己-1-烯甲酰胺基)甲基)苯甲酸:



[0328] 步骤1. 2-(2,5-二甲氧基苯甲基)环己-1-烯甲酸乙酯

[0329] 根据实施例8, 步骤2的程序, 使2-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)环己-1-烯甲酸乙酯(193mg, 0.637mmol) 和2,5-二甲氧基苯甲基氯化锌(Rieke Metals, 1.5mL 0.5M THF溶液, 0.75mmol) 在Teledyne-Isco Combiflash机器(12g金柱, 己烷→25%EtOAc/己烷, 梯度) 上纯化之后转化成142mg (73%) 2-(2,5-二甲氧基苯甲基)环己-1-烯甲酸乙酯。

[0330] 步骤2. 2-(2,5-二甲氧基苯甲基)环己-1-烯甲酸

[0331] 根据实施例4, 步骤2的程序, 使2-(2,5-二甲氧基苯甲基)环己-1-烯甲酸乙酯(137mg, 0.450mmol) 转化成73.5mg (59%) 2-(2,5-二甲氧基苯甲基)环己-1-烯甲酸。

[0332] 步骤3. 4-((2-(2,5-二甲氧基苯甲基)环己-1-烯甲酰胺基)甲基)苯甲酸甲酯

[0333] 根据实施例3, 步骤2的程序, 使2-(2,5-二甲氧基苯甲基)环己-1-烯甲酸(71.9mg, 0.260mmol) 和4-(氨基甲基)苯甲酸甲酯盐酸盐(54.0mg, 0.260mmol) 转化成110mg (定量) 4-((2-(2,5-二甲氧基苯甲基)环己-1-烯甲酰胺基)甲基)苯甲酸甲酯。

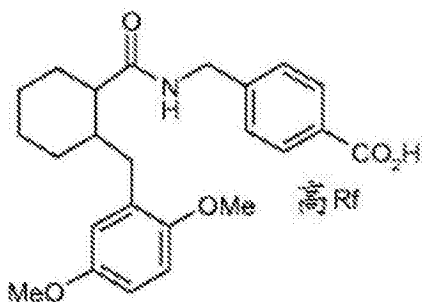
[0334] 步骤4. 4-((2-(2,5-二甲氧基苯甲基)环己-1-烯甲酰胺基)甲基)苯甲酸

[0335] 根据实施例3, 步骤3的程序, 使4-((2-(2,5-二甲氧基苯甲基)环己-1-烯甲酰胺基)甲基)苯甲酸甲酯(10.3mg, 0.0243mmol) 转化成5.8mg (58%) 标题化合物。

[0336] 实施例18

[0337] 4-((2-(2,5-二甲氧基苯甲基)环己烷甲酰胺基)甲基)苯甲酸(来自高 $R_f$ 酯非对映异构体):

[0338]



[0339] 步骤1. 4-((2-(2,5-二甲氧基苯甲基)环己烷甲酰胺基)甲基)苯甲酸甲酯

[0340] 根据实施例5,步骤1的程序,使4-((2-(2,5-二甲氧基苯甲基)环己-1-烯甲酰胺基)甲基)苯甲酸甲酯(40.3mg,0.0952mmol)转化成21.0mg(52%)4-((2-(2,5-二甲氧基苯甲基)环己烷甲酰胺基)甲基)苯甲酸甲酯(高 $R_f$ 非对映异构体)和13.8mg(34%)4-((2-(2,5-二甲氧基苯甲基)环己烷甲酰胺基)甲基)苯甲酸甲酯(低 $R_f$ 非对映异构体)。

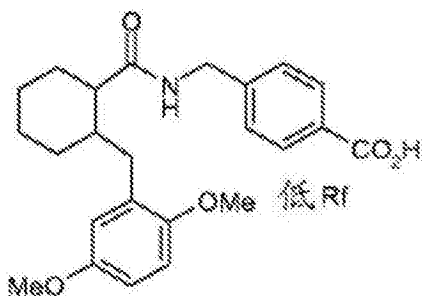
[0341] 步骤2. 4-((2-(2,5-二甲氧基苯甲基)环己烷甲酰胺基)甲基)苯甲酸(来自高 $R_f$ 酯非对映异构体)

[0342] 根据实施例3,步骤3的程序,使4-((2-(2,5-二甲氧基苯甲基)环己烷甲酰胺基)甲基)苯甲酸甲酯(高 $R_f$ 非对映异构体,20.0mg,0.0470mmol)转化成6.7mg(35%)标题化合物。

[0343] 实施例19

[0344] 4-((2-(2,5-二甲氧基苯甲基)环己烷甲酰胺基)甲基)苯甲酸(来自低 $R_f$ 酯非对映异构体,参见实施例18):

[0345]

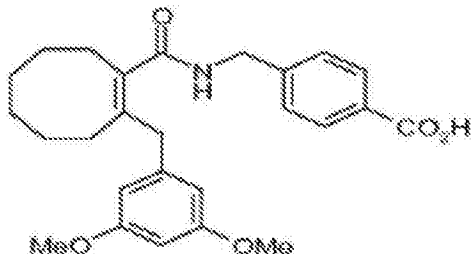


[0346] 根据实施例3,步骤3的程序,使4-((2-(2,5-二甲氧基苯甲基)环己烷甲酰胺基)甲基)苯甲酸甲酯(低 $R_f$ 非对映异构体,13.8mg,0.0324mmol)转化成5.4mg(41%)标题化合物。

[0347] 实施例20

[0348] 4-((2-(3,5-二甲氧基苯甲基)环辛-1-烯甲酰胺基)甲基)苯甲酸:

[0349]



[0350] 步骤1. 2-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)环辛-1-烯甲酸乙酯

[0351] 根据实施例8,步骤1的程序,使2-氧代环辛烷甲酸乙酯(Aldrich,829mg,4.06mmol)转化成497mg(37%)2-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)环辛-1-烯甲酸乙酯。

[0352] 步骤2. 2-(3,5-二甲氧基苯甲基)环辛-1-烯甲酸乙酯

[0353] 根据实施例8,步骤2的程序,使2-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)环己-1-烯甲酸乙酯(224mg,0.679mmol)和3,5-二甲氧基苯甲基氯化锌(Aldrich,1.6mL 0.5M THF溶液,0.80mmol)转化成98.4mg(44%)2-(3,5-二甲氧基苯甲基)环辛-1-烯甲酸乙酯。

[0354] 步骤3. 2-(3,5-二甲氧基苯甲基)环辛-1-烯甲酸

[0355] 根据实施例4,步骤2的程序,在80℃搅拌下使2-(3,5-二甲氧基苯甲基)环辛-1-烯甲酸乙酯(94.8mg,0.285mmol)转化成20.7mg(24%)2-(3,5-二甲氧基苯甲基)环辛-1-烯甲酸,以及60.0mg(63%)起始酯。

[0356] 步骤4. 4-((2-(3,5-二甲氧基苯甲基)环辛-1-烯甲酰胺基)甲基)苯甲酸甲酯

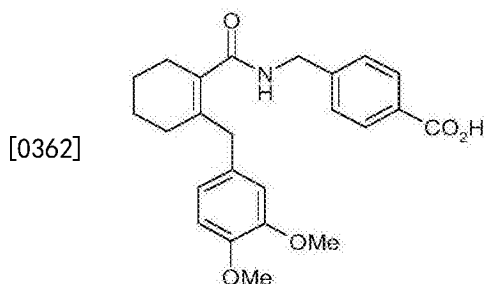
[0357] 根据实施例3,步骤2的程序,使2-(3,5-二甲氧基苯甲基)环辛-1-烯甲酸(62.3mg,0.205mmol)和4-(氨基甲基)苯甲酸甲酯盐酸盐(42.7mg,0.205mmol)转化成85.8mg(93%)4-((2-(3,5-二甲氧基苯甲基)环辛-1-烯甲酰胺基)甲基)苯甲酸甲酯。

[0358] 步骤5. 4-((2-(3,5-二甲氧基苯甲基)环辛-1-烯甲酰胺基)甲基)苯甲酸

[0359] 根据实施例3,步骤3的程序,使4-((2-(3,5-二甲氧基苯甲基)环辛-1-烯甲酰胺基)甲基)苯甲酸甲酯(11.1mg,0.0246mmol)转化成5.7mg(53%)标题化合物。

[0360] 实施例21

[0361] 4-((2-(3,4-二甲氧基苯甲基)环己-1-烯甲酰胺基)甲基)苯甲酸



[0363] 步骤1. 2-(3,4-二甲氧基苯甲基)环己-1-烯甲酸乙酯

[0364] 根据实施例8,步骤2的程序,使2-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)环己-1-烯甲酸乙酯(198mg,0.654mmol)和3,4-二甲氧基苯甲基氯化锌(Rieke Metals,1.6mL 0.5M THF溶液,0.80mmol)在Teledyne-Isco Combiflash机器(12g金柱,己烷→20%EtOAc/己烷,梯度)上纯化之后转化成122mg(61%)2-(3,4-二甲氧基苯甲基)环己-1-烯甲酸乙酯。

[0365] 步骤2. 2-(3,4-二甲氧基苯甲基)环己-1-烯甲酸

[0366] 根据实施例4,步骤2的程序,使2-(3,4-二甲氧基苯甲基)环己-1-烯甲酸乙酯(120mg,0.393mmol)转化成92mg(85%)2-(3,4-二甲氧基苯甲基)环己-1-烯甲酸。

[0367] 步骤3. 4-((2-(3,4-二甲氧基苯甲基)环己-1-烯甲酰胺基)甲基)苯甲酸甲酯

[0368] 根据实施例3,步骤2的程序,使2-(3,4-二甲氧基苯甲基)环己-1-烯甲酸(92mg,0.33mmol)和4-(氨基甲基)苯甲酸甲酯盐酸盐(69mg,0.33mmol)转化成131mg(93%)4-((2-(3,4-二甲氧基苯甲基)环己-1-烯甲酰胺基)甲基)苯甲酸甲酯。

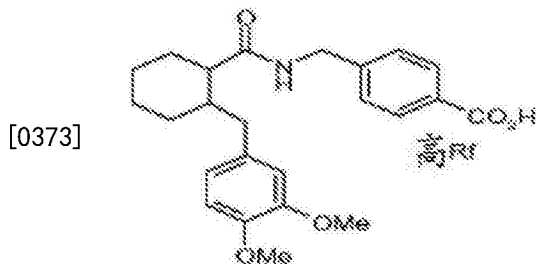
[0369] 步骤4. 4-((2-(3,4-二甲氧基苯甲基)环己-1-烯甲酰胺基)甲基)苯甲酸

[0370] 根据实施例3,步骤3的程序,使4-((2-(3,4-二甲氧基苯甲基)环己-1-烯甲酰胺基)甲基)苯甲酸甲酯(11.2mg,0.0264mmol)转化成4.3mg(40%)标题化合物。

[0371] 实施例22

[0372] 4-((2-(3,4-二甲氧基苯甲基)环己烷甲酰胺基)甲基)苯甲酸(来自高R<sub>f</sub>酯非对映

异构体)



[0374] 步骤1. 4-((2-(3,4-二甲氧基苯甲基)环己烷甲酰胺基)甲基)苯甲酸甲酯

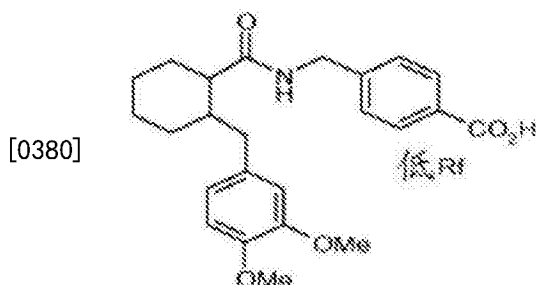
[0375] 根据实施例5,步骤1的程序,使4-((2-(3,4-二甲氧基苯甲基)环己-1-烯甲酰胺基)甲基)苯甲酸甲酯(40mg,0.095mmol)转化成27.5mg(68%)4-((2-(3,4-二甲氧基苯甲基)环己烷甲酰胺基)甲基)苯甲酸甲酯(高 $R_f$ 非对映异构体)和10.9mg(27%)4-((2-(3,4-二甲氧基苯甲基)环己烷甲酰胺基)甲基)苯甲酸甲酯(低 $R_f$ 非对映异构体)。

[0376] 步骤2. 4-((2-(3,4-二甲氧基苯甲基)环己烷甲酰胺基)甲基)苯甲酸(来自高 $R_f$ 酯非对映异构体)

[0377] 根据实施例3,步骤3的程序,使4-((2-(3,4-二甲氧基苯甲基)环己烷甲酰胺基)甲基)苯甲酸甲酯(高 $R_f$ 非对映异构体,27.5mg,0.0646mmol)转化成16.1mg(61%)标题化合物。

[0378] 实施例23

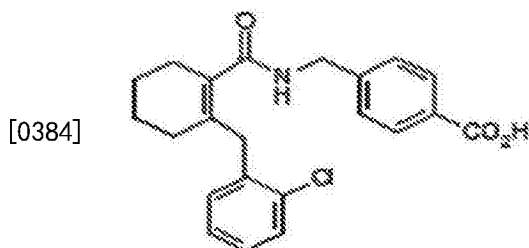
[0379] 4-((2-(3,4-二甲氧基苯甲基)环己烷甲酰胺基)甲基)苯甲酸(来自低 $R_f$ 酯非对映异构体,参见实施例22)



[0381] 根据实施例3,步骤3的程序,使4-((2-(3,4-二甲氧基苯甲基)环己烷甲酰胺基)甲基)苯甲酸甲酯(低 $R_f$ 非对映异构体,10.4mg,0.0244mmol)转化成4.1mg(41%)标题化合物。

[0382] 实施例24

[0383] 4-((2-(2-氯苯甲基)环己-1-烯甲酰胺基)甲基)苯甲酸



[0385] 步骤1. 2-(2-氯苯甲基)环己-1-烯甲酸乙酯

[0386] 根据实施例8,步骤2的程序,使2-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)环己-1-烯甲酸乙酯(300mg,0.993mmol)和2-氯苯甲基氯化锌(II)(Aldrich,2.4mL0.5MTHF溶液,1.2mmol)在

Teledyne-Isco Combiflash机器 (24g金柱, 己烷→15%EtOAc/己烷, 梯度) 上纯化之后转化成144mg (52%) 2-(2-氯苯甲基) 环己-1-烯甲酸乙酯。

[0387] 步骤2. 2-(2-氯苯甲基) 环己-1-烯甲酸

[0388] 根据实施例4, 步骤2的程序, 使2-(2-氯苯甲基) 环己-1-烯甲酸乙酯 (55mg, 0.197mmol) 在Teledyne-Isco Combiflash机器 (4g金柱, 己烷→35%EtOAc/己烷, 梯度) 上纯化之后转化成42.4mg (86%) 2-(2-氯苯甲基) 环己-1-烯甲酸。

[0389] 步骤3. 4-((2-(2-氯苯甲基) 环己-1-烯甲酰胺基) 甲基) 苯甲酸甲酯

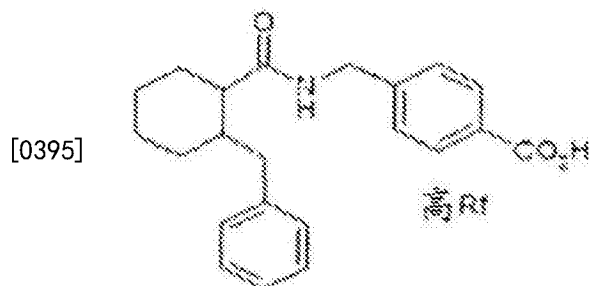
[0390] 根据实施例3, 步骤2的程序, 使2-(2-氯苯甲基) 环己-1-烯甲酸 (41mg, 0.16mmol) 和4-(氨基甲基) 苯甲酸甲酯盐酸盐 (34mg, 0.16mmol) 转化成64mg (99%) 4-((2-(2-氯苯甲基) 环己-1-烯甲酰胺基) 甲基) 苯甲酸甲酯。

[0391] 步骤4. 4-((2-(2-氯苯甲基) 环己-1-烯甲酰胺基) 甲基) 苯甲酸

[0392] 根据实施例3, 步骤3的程序, 使4-((2-(2-氯苯甲基) 环己-1-烯甲酰胺基) 甲基) 苯甲酸甲酯 (9.4mg, 0.0236mmol) 转化成4.0mg (44%) 标题化合物。

[0393] 实施例25

[0394] 4-((2-苯甲基环己烷甲酰胺基) 甲基) 苯甲酸 (来自高 $R_f$ 酯非对映异构体)



[0396] 步骤1. 4-((2-苯甲基环己烷甲酰胺基) 甲基) 苯甲酸甲酯

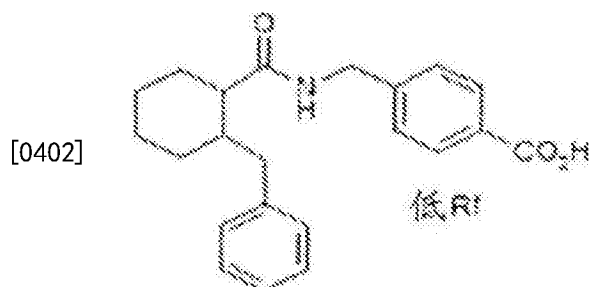
[0397] 根据实施例5, 步骤1的程序, 使4-((2-(2-氯苯甲基) 环己-1-烯甲酰胺基) 甲基) 苯甲酸甲酯 (47mg, 0.12mmol) 转化成26.6mg (62%) 4-((2-苯甲基环己烷甲酰胺基) 甲基) 苯甲酸甲酯 (高 $R_f$ 非对映异构体) 和9.3mg (22%) 4-((2-苯甲基环己烷甲酰胺基) 甲基) 苯甲酸甲酯 (低 $R_f$ 非对映异构体)。未分离出含有起始氯取代基的产物。

[0398] 步骤2. 4-((2-苯甲基环己烷甲酰胺基) 甲基) 苯甲酸 (来自高 $R_f$ 酯非对映异构体)

[0399] 根据实施例3, 步骤3的程序, 使4-((2-苯甲基环己烷甲酰胺基) 甲基) 苯甲酸甲酯 (高 $R_f$ 非对映异构体, 26.6mg, 0.0728mmol) 转化成18.7mg (73%) 标题化合物。

[0400] 实施例26

[0401] 4-((2-苯甲基环己烷甲酰胺基) 甲基) 苯甲酸 (来自低 $R_f$ 酯非对映异构体)

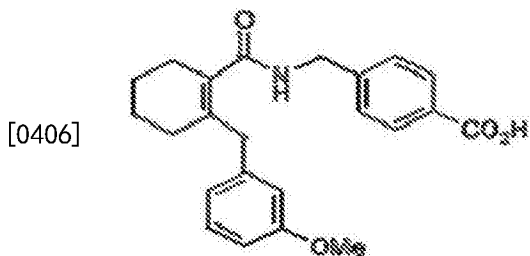


[0403] 根据实施例3, 步骤3的程序, 使4-((2-苯甲基环己烷甲酰胺基) 甲基) 苯甲酸甲酯

(低 $R_f$ 非对映异构体, 9.3mg, 0.0254mmol) 转化成4.5mg (50%) 标题化合物。

[0404] 实施例27

[0405] 4-((2-(3-甲氧基苯甲基)环己-1-烯甲酰胺基)甲基)苯甲酸



[0407] 步骤1. 2-(3-甲氧基苯甲基)环己-1-烯甲酸乙酯

[0408] 根据实施例8, 步骤2的程序, 使2-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)环己-1-烯甲酸乙酯 (190mg, 0.628mmol) 和3-甲氧基苯甲基氯化锌(II) (Rieke Metals, 1.5mL 0.5M THF溶液, 0.75mmol) 在Teledyne-Isco Combiflash机器 (12g金柱, 己烷→15%EtOAc/己烷, 梯度) 上纯化之后转化成152mg被三氟甲磺酸酯原料污染的2-(3-甲氧基苯甲基)环己-1-烯甲酸乙酯。在考虑到基于 $^1\text{H-NMR}$ 分析的杂质的情况下, 所需产物的估计产量是约115mg (约67%)。

[0409] 步骤2. 2-(3-甲氧基苯甲基)环己-1-烯甲酸

[0410] 根据实施例4, 步骤2的程序, 使2-(3-甲氧基苯甲基)环己-1-烯甲酸乙酯 (152mg来自步骤1的不纯物质, 约0.42mmol) 在Teledyne-Isco Combiflash机器 (12g金柱, 己烷→35%EtOAc/己烷, 梯度) 上纯化之后转化成86.4mg (约84%) 2-(3-甲氧基苯甲基)环己-1-烯甲酸。

[0411] 步骤3. 4-((2-(3-甲氧基苯甲基)环己-1-烯甲酰胺基)甲基)苯甲酸甲酯

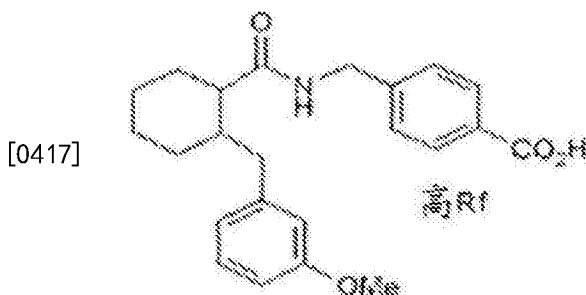
[0412] 根据实施例3, 步骤2的程序, 使2-(3-甲氧基苯甲基)环己-1-烯甲酸 (83mg, 0.34mmol) 和4-(氨基甲基)苯甲酸甲酯盐酸盐 (70mg, 0.34mmol) 转化成136mg (定量) 4-((2-(3-甲氧基苯甲基)环己-1-烯甲酰胺基)甲基)苯甲酸甲酯。

[0413] 步骤4. 4-((2-(3-甲氧基苯甲基)环己-1-烯甲酰胺基)甲基)苯甲酸

[0414] 根据实施例3, 步骤3的程序, 使4-((2-(3-甲氧基苯甲基)环己-1-烯甲酰胺基)甲基)苯甲酸甲酯 (8.3mg, 0.021mmol) 转化成2.9mg (36%) 标题化合物。

[0415] 实施例28

[0416] 4-((2-(3-甲氧基苯甲基)环己烷甲酰胺基)甲基)苯甲酸 (来自高 $R_f$ 酯非对映异构体)



[0418] 步骤1. 4-((2-(3-甲氧基苯甲基)环己烷甲酰胺基)甲基)苯甲酸甲酯

[0419] 根据实施例5, 步骤1的程序, 使4-((2-(3-甲氧基苯甲基)环己-1-烯甲酰胺基)甲基)苯甲酸甲酯 (37mg, 0.094mmol) 转化成15mg (40%) 4-((2-(3-甲氧基苯甲基)环己烷甲酰胺基)甲基)苯甲酸甲酯

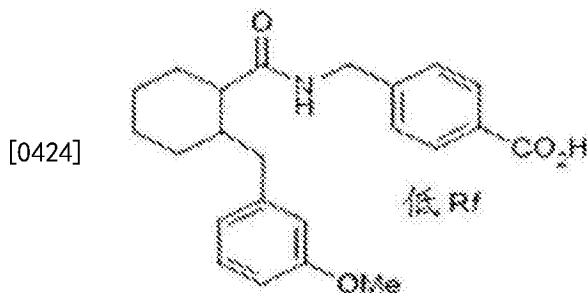
胺基) 甲基) 苯甲酸甲酯 (高 $R_f$ 非对映异构体) 和7.2mg (19%) 4-((2-(3-甲氧基苯甲基) 环己烷甲酰胺基) 甲基) 苯甲酸甲酯 (低 $R_f$ 非对映异构体)。

[0420] 步骤2. 4-((2-(3-甲氧基苯甲基) 环己烷甲酰胺基) 甲基) 苯甲酸 (来自高 $R_f$ 酯非对映异构体)

[0421] 根据实施例3, 步骤3的程序, 使4-((2-(3-甲氧基苯甲基) 环己烷甲酰胺基) 甲基) 苯甲酸甲酯 (高 $R_f$ 非对映异构体, 15mg, 0.038mmol) 转化成8.2mg (57%) 标题化合物。

[0422] 实施例29

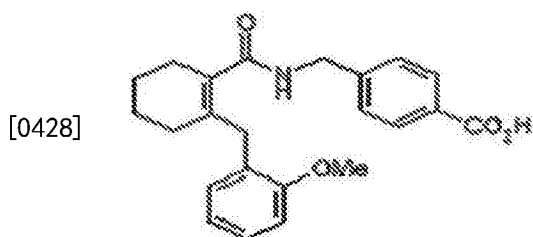
[0423] 4-((2-(3-甲氧基苯甲基) 环己烷甲酰胺基) 甲基) 苯甲酸 (来自低 $R_f$ 酯非对映异构体)



[0425] 根据实施例3, 步骤3的程序, 使4-((2-(3-甲氧基苯甲基) 环己烷甲酰胺基) 甲基) 苯甲酸甲酯 (低 $R_f$ 非对映异构体, 7.2mg, 0.018mmol) 转化成2.9mg (42%) 标题化合物。

[0426] 实施例30

[0427] 4-((2-(2-甲氧基苯甲基) 环己-1-烯甲酰胺基) 甲基) 苯甲酸



[0429] 步骤1. 2-(2-甲氧基苯甲基) 环己-1-烯甲酸乙酯

[0430] 根据实施例8, 步骤2的程序, 使2-(((三氟甲基) 磺酰基) 氧基) 环己-1-烯甲酸乙酯 (190mg, 0.628mmol) 和2-甲氧基苯甲基氯化锌(II) (Rieke Metals, 1.5mL 0.5M THF溶液, 0.75mmol) 在Teledyne-Isco Combiflash机器 (12g金柱, 己烷→15%EtOAc/己烷, 梯度) 上纯化之后转化成160mg被三氟甲磺酸酯原料污染的2-(2-甲氧基苯甲基) 环己-1-烯甲酸乙酯。在考虑到基于 $^1\text{H-NMR}$ 分析的杂质的情况下, 所需产物的估计产量是约119mg (约69%)。

[0431] 步骤2. 2-(2-甲氧基苯甲基) 环己-1-烯甲酸

[0432] 根据实施例4, 步骤2的程序, 使2-(2-甲氧基苯甲基) 环己-1-烯甲酸乙酯 (160mg来自步骤1的不纯物质, 约0.42mmol) 在Teledyne-Isco Combiflash机器 (12g金柱, 己烷→35%EtOAc/己烷, 梯度) 上纯化之后转化成84mg (约81%) 2-(2-甲氧基苯甲基) 环己-1-烯甲酸。

[0433] 步骤3. 4-((2-(2-甲氧基苯甲基) 环己-1-烯甲酰胺基) 甲基) 苯甲酸甲酯

[0434] 根据实施例3, 步骤2的程序, 使2-(2-甲氧基苯甲基) 环己-1-烯甲酸 (80mg, 0.33mmol) 和4-(氨基甲基) 苯甲酸甲酯盐酸盐 (68mg, 0.33mmol) 转化成121mg (94%) 4-((2-



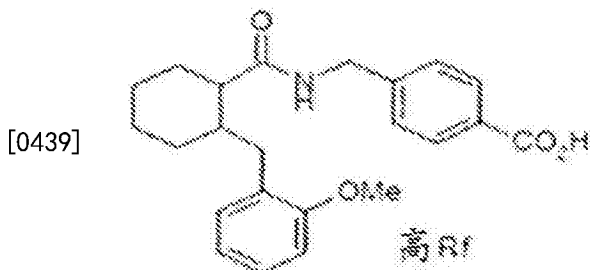
(2-甲氧基苯甲基)环己-1-烯甲酰胺基)甲基)苯甲酸甲酯。

[0435] 步骤4. 4-((2-(2-甲氧基苯甲基)环己-1-烯甲酰胺基)甲基)苯甲酸

[0436] 根据实施例3,步骤3的程序,使4-((2-(2-甲氧基苯甲基)环己-1-烯甲酰胺基)甲基)苯甲酸甲酯(10.3mg,0.0262mmol)转化成4.5mg(45%)标题化合物。

[0437] 实施例31

[0438] 4-((2-(2-甲氧基苯甲基)环己烷甲酰胺基)甲基)苯甲酸(来自高 $R_f$ 酯非对映异构体)



[0440] 步骤1. 4-((2-(2-甲氧基苯甲基)环己烷甲酰胺基)甲基)苯甲酸甲酯

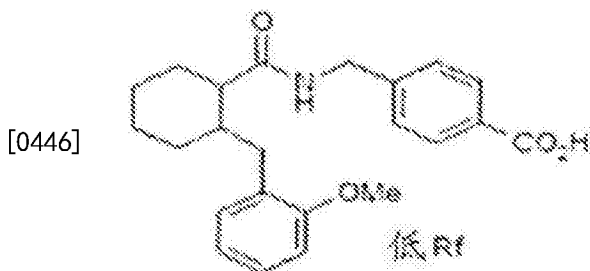
[0441] 根据实施例5,步骤1的程序,使4-((2-(2-甲氧基苯甲基)环己-1-烯甲酰胺基)甲基)苯甲酸甲酯(40mg,0.10mmol)转化成18.8mg(47%)4-((2-(2-甲氧基苯甲基)环己烷甲酰胺基)甲基)苯甲酸甲酯(高 $R_f$ 非对映异构体)和13.5mg(34%)4-((2-(2-甲氧基苯甲基)环己烷甲酰胺基)甲基)苯甲酸甲酯(低 $R_f$ 非对映异构体)。

[0442] 步骤2. 4-((2-(2-甲氧基苯甲基)环己烷甲酰胺基)甲基)苯甲酸(来自高 $R_f$ 酯非对映异构体)

[0443] 根据实施例3,步骤3的程序,使4-((2-(2-甲氧基苯甲基)环己烷甲酰胺基)甲基)苯甲酸甲酯(高 $R_f$ 非对映异构体,18.8mg,0.0475mmol)转化成8.9mg(49%)标题化合物。

[0444] 实施例32

[0445] 4-((2-(2-甲氧基苯甲基)环己烷甲酰胺基)甲基)苯甲酸(来自低 $R_f$ 酯非对映异构体)

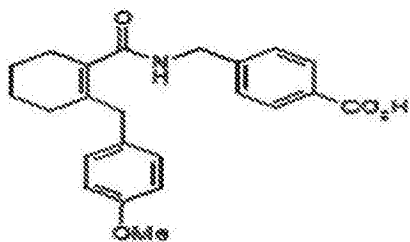


[0447] 根据实施例3,步骤3的程序,使4-((2-(2-甲氧基苯甲基)环己烷甲酰胺基)甲基)苯甲酸甲酯(低 $R_f$ 非对映异构体,13.5mg,0.0341mmol)转化成7.2mg(55%)标题化合物。

[0448] 实施例33

[0449] 4-((2-(4-甲氧基苯甲基)环己-1-烯甲酰胺基)甲基)苯甲酸

[0450]



[0451] 步骤1. 2-(4-甲氧基苯甲基)环己-1-烯甲酸乙酯

[0452] 根据实施例8,步骤2的程序,使2-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)环己-1-烯甲酸乙酯(199mg,0.659mmol)和4-甲氧基苯甲基氯化锌(II)(Rieke Metals,1.6mL 0.5MTHF溶液,0.80mmol)在Teledyne-Isco Combiflash机器(12g金柱,己烷→15%EtOAc/己烷,梯度)上纯化之后转化成156mg被三氟甲磺酸酯原料污染的2-(4-甲氧基苯甲基)环己-1-烯甲酸乙酯。在考虑到基于<sup>1</sup>H-NMR分析的杂质的情况下,所需产物的估计产量是约135mg(约75%)。

[0453] 步骤2. 2-(4-甲氧基苯甲基)环己-1-烯甲酸

[0454] 根据实施例4,步骤2的程序,使2-(4-甲氧基苯甲基)环己-1-烯甲酸乙酯(156mg来自步骤1的不纯物质,约0.49mmol)在Teledyne-Isco Combiflash机器(12g金柱,己烷→35%EtOAc/己烷,梯度)上纯化之后转化成98mg(约81%)2-(4-甲氧基苯甲基)环己-1-烯甲酸。

[0455] 步骤3. 4-((2-(4-甲氧基苯甲基)环己-1-烯甲酰胺基)甲基)苯甲酸甲酯

[0456] 根据实施例3,步骤2的程序,使2-(4-甲氧基苯甲基)环己-1-烯甲酸(96.3mg,0.39mmol)和4-(氨基甲基)苯甲酸甲酯盐酸盐(81.3mg,0.39mmol)转化成153mg(99%)4-((2-(4-甲氧基苯甲基)环己-1-烯甲酰胺基)甲基)苯甲酸甲酯。

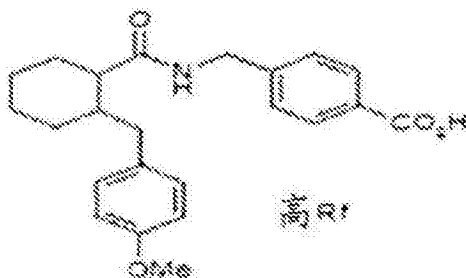
[0457] 步骤4. 4-((2-(4-甲氧基苯甲基)环己-1-烯甲酰胺基)甲基)苯甲酸

[0458] 根据实施例3,步骤3的程序,使4-((2-(4-甲氧基苯甲基)环己-1-烯甲酰胺基)甲基)苯甲酸甲酯(10.6mg,0.0269mmol)转化成5.6mg(55%)标题化合物。

[0459] 实施例34

[0460] 4-((2-(4-甲氧基苯甲基)环己烷甲酰胺基)甲基)苯甲酸(来自高 $R_f$ 酯非对映异构体)

[0461]



[0462] 步骤1. 4-((2-(4-甲氧基苯甲基)环己烷甲酰胺基)甲基)苯甲酸甲酯

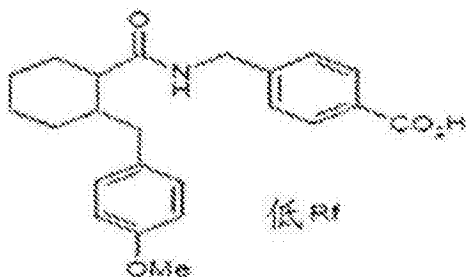
[0463] 根据实施例5,步骤1的程序,使4-((2-(4-甲氧基苯甲基)环己-1-烯甲酰胺基)甲基)苯甲酸甲酯(40mg,0.10mmol)转化成26.1mg(65%)4-((2-(4-甲氧基苯甲基)环己烷甲酰胺基)甲基)苯甲酸甲酯(高 $R_f$ 非对映异构体)和10.1mg(25%)4-((2-(4-甲氧基苯甲基)环己烷甲酰胺基)甲基)苯甲酸甲酯(低 $R_f$ 非对映异构体)。

[0464] 步骤2. 4-((2-(4-甲氧基苯甲基)环己烷甲酰胺基)甲基)苯甲酸(来自高 $R_f$ 酯非对映异构体)

[0465] 根据实施例3,步骤3的程序,使4-((2-(4-甲氧基苯甲基)环己烷甲酰胺基)甲基)苯甲酸甲酯(高R<sub>f</sub>非对映异构体,25.7mg,0.065mmol)转化成15.9mg(64%)标题化合物。

[0466] 实施例35

[0467] 4-((2-(4-甲氧基苯甲基)环己烷甲酰胺基)甲基)苯甲酸(来自低R<sub>f</sub>酯非对映异构体)

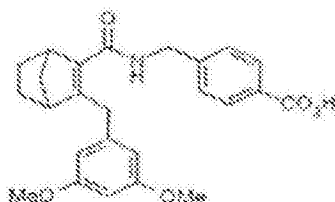


[0468]

[0469] 根据实施例3,步骤3的程序,使4-((2-(4-甲氧基苯甲基)环己烷甲酰胺基)甲基)苯甲酸甲酯(低R<sub>f</sub>非对映异构体,9.8mg,0.0248mmol)转化成3.2mg(34%)标题化合物。

[0470] 实施例36

[0471] 4-((3-(3,5-二甲氧基苯甲基)双环[2.2.1]庚-2-烯-2-甲酰胺基)甲基)苯甲酸



[0472]

[0473] 步骤1. 3-氧代双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸甲酯

[0474] 添加二异丙基酰胺锂的溶液(2.3mL 2.0M THF溶液,4.6mmol)至降樟脑(Aldrich, 459mg,4.08mmol)于THF(23.5mL)中的-78℃溶液。在-78℃下15分钟之后,添加氰基甲酸甲酯(421mg,4.90mmol)于THF(1mL+1mL冲洗)中的溶液。使混合物升温至室温并搅拌18小时。反应用饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液猝灭并用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3x)萃取。将合并的萃取物干燥(MgSO<sub>4</sub>),过滤并浓缩。在Teledyne-Isco Combiflash机器(40g金柱,10%EtOAc/己烷→30%EtOAc/己烷,梯度)上纯化所得粗制残余物以得到572mg(83%)3-氧代双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸甲酯。

[0475] 步骤2. 3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)双环[2.2.1]庚-2-烯-2-甲酸甲酯

[0476] 根据实施例8,步骤1的程序,使3-氧代双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸甲酯(446mg, 2.65mmol)转化成316mg(40%)3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)双环[2.2.1]庚-2-烯-2-甲酸甲酯。

[0477] 步骤3. 3-(3,5-二甲氧基苯甲基)双环[2.2.1]庚-2-烯-2-甲酸甲酯

[0478] 根据实施例8,步骤2的程序,使3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)双环[2.2.1]庚-2-烯-2-甲酸甲酯(160mg,0.533mmol)和3,5-二甲氧基苯甲基氯化锌(II)(Aldrich,1.3mL 0.5M THF溶液,0.65mmol)在室温下搅拌3天之后,在Teledyne-Isco Combiflash机器(12g金柱,己烷→15%EtOAc/己烷,梯度)上纯化之后转化成99mg(61%)3-(3,5-二甲氧基苯甲基)双环[2.2.1]庚-2-烯-2-甲酸甲酯。

[0479] 步骤4. 3-(3,5-二甲氧基苯甲基)双环[2.2.1]庚-2-烯-2-甲酸

[0480] 根据实施例4,步骤2的程序,使3-(3,5-二甲氧基苯甲基)双环[2.2.1]庚-2-烯-2-

甲酸甲酯 (98mg, 0.32mmol) 在Teledyne-Isco Combiflash机器 (12g金柱, 己烷→35% EtOAc/己烷, 梯度) 上纯化之后转化成31.4mg (34%) 3-(3,5-二甲氧基苯甲基) 双环 [2.2.1] 庚-2-烯-2-甲酸和60.5mg (65%) (E)-3-(3,5-二甲氧基苯亚甲基) 双环 [2.2.1] 庚烷-2-甲酸 (呈2种立体异构体的混合物形式)。

[0481] 步骤5. 4-((3-(3,5-二甲氧基苯甲基) 双环 [2.2.1] 庚-2-烯-2-甲酰胺基) 甲基) 苯甲酸甲酯

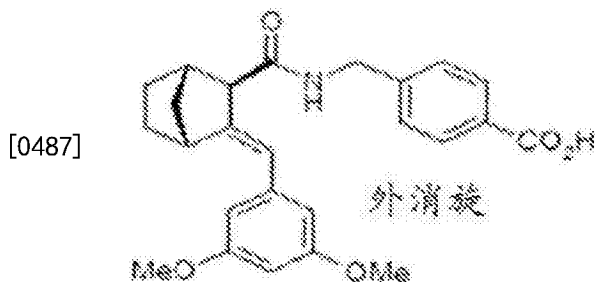
[0482] 根据实施例3, 步骤2的程序, 使3-(3,5-二甲氧基苯甲基) 双环 [2.2.1] -2-烯-2-甲酸 (31.4mg, 0.109mmol) 和4-(氨基甲基) 苯甲酸甲酯盐酸盐 (22.8mg, 0.11mmol) 转化成47mg (定量) 4-((3-(3,5-二甲氧基苯甲基) 双环 [2.2.1] 庚-2-烯-2-甲酰胺基) 甲基) 苯甲酸甲酯。

[0483] 步骤6. 4-((3-(3,5-二甲氧基苯甲基) 双环 [2.2.1] 庚-2-烯-2-甲酰胺基) 甲基) 苯甲酸

[0484] 根据实施例3, 步骤3的程序, 使4-((3-(3,5-二甲氧基苯甲基) 双环 [2.2.1] 庚-2-烯-2-甲酰胺基) 甲基) 苯甲酸甲酯 (9.2mg, 0.021mmol) 转化成4.0mg (45%) 标题化合物。

[0485] 实施例37

[0486] 4-(((1S,2R,4R,E)-3-(3,5-二甲氧基苯亚甲基) 双环 [2.2.1] 庚烷-2-甲酰胺基) 甲基) 苯甲酸 (外消旋)



[0488] 步骤1. (E)-4-((3-(3,5-二甲氧基苯亚甲基) 双环 [2.2.1] 庚烷-2-甲酰胺基) 甲基) 苯甲酸甲酯

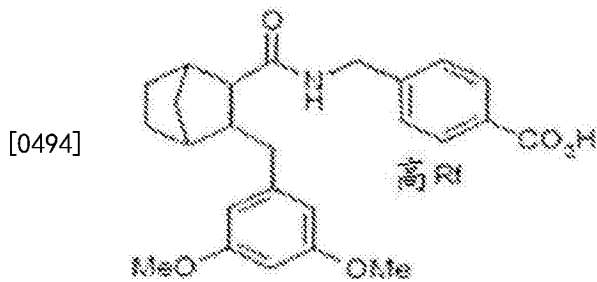
[0489] 根据实施例3, 步骤2的程序, 使 (E)-3-(3,5-二甲氧基苯亚甲基) 双环 [2.2.1] 庚烷-2-甲酸 (2种立体异构体的混合物, 60.5mg, 0.210mmol) 和4-(氨基甲基) 苯甲酸甲酯盐酸盐 (43.6mg, 0.210mmol) 转化成43.4mg (48%) 外消旋4-(((1S,2R,4R,E)-3-(3,5-二甲氧基苯亚甲基) 双环 [2.2.1] 庚烷-2-甲酰胺基) 甲基) 苯甲酸甲酯和23.3mg (26%) 外消旋4-(((1S,2S,4R,E)-3-(3,5-二甲氧基苯亚甲基) 双环 [2.2.1] 庚烷-2-甲酰胺基) 甲基) 苯甲酸甲酯。

[0490] 步骤2. 4-(((1S,2R,4R,E)-3-(3,5-二甲氧基苯亚甲基) 双环 [2.2.1] 庚烷-2-甲酰胺基) 甲基) 苯甲酸 (外消旋)

[0491] 根据实施例3, 步骤3的程序, 使外消旋4-(((1S,2R,4R,E)-3-(3,5-二甲氧基苯亚甲基) 双环 [2.2.1] 庚烷-2-甲酰胺基) 甲基) 苯甲酸甲酯 (8.4mg, 0.019mmol) 转化成3.1mg (39%) 标题化合物。使用相同条件, 外消旋4-(((1S,2S,4R,E)-3-(3,5-二甲氧基苯亚甲基) 双环 [2.2.1] 庚烷-2-甲酰胺基) 甲基) 苯甲酸甲酯 (来自先前步骤的另一非对映异构体, 6.5mg, 0.014mmol) 得到1.2mg (19%) 相同标题产物。

[0492] 实施例38

[0493] 4-((3-(3,5-二甲氧基苯甲基)双环[2.2.1]庚烷-2-甲酰胺基)甲基)苯甲酸(来自高 $R_f$ 酯非对映异构体)



[0495] 步骤1. 4-((3-(3,5-二甲氧基苯甲基)双环[2.2.1]庚烷-2-甲酰胺基)甲基)苯甲酸甲酯

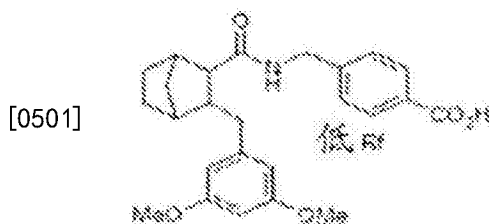
[0496] 根据实施例5,步骤1的程序,使4-((3-(3,5-二甲氧基苯甲基)双环[2.2.1]庚-2-烯-2-甲酰胺基)甲基)苯甲酸甲酯(40mg,0.092mmol)转化成32mg(80%)4-((3-(3,5-二甲氧基苯甲基)双环[2.2.1]庚烷-2-甲酰胺基)甲基)苯甲酸甲酯(高 $R_f$ 非对映异构体,推测是1种外消旋顺式异构体)和3.8mg(10%)4-((3-(3,5-二甲氧基苯甲基)双环[2.2.1]庚烷-2-甲酰胺基)甲基)苯甲酸甲酯(低 $R_f$ 非对映异构体,3种异构体的混合物,推测是另一外消旋顺式异构体和2种反式异构体)。

[0497] 步骤2. 4-((2-(4-甲氧基苯甲基)环己烷甲酰胺基)甲基)苯甲酸(来自高 $R_f$ 酯非对映异构体)

[0498] 根据实施例3,步骤3的程序,使4-((3-(3,5-二甲氧基苯甲基)双环[2.2.1]庚烷-2-甲酰胺基)甲基)苯甲酸甲酯(高 $R_f$ 非对映异构体,10.4mg,0.0238mmol)转化成7.1mg(70%)标题化合物。

[0499] 实施例39

[0500] 4-((3-(3,5-二甲氧基苯甲基)双环[2.2.1]庚烷-2-甲酰胺基)甲基)苯甲酸(来自低 $R_f$ 酯非对映异构体)



[0502] 根据实施例3,步骤3的程序,使4-((3-(3,5-二甲氧基苯甲基)双环[2.2.1]庚烷-2-甲酰胺基)甲基)苯甲酸甲酯(低 $R_f$ 非对映异构体,3种异构体的混合物,3.8mg,0.0087mmol)转化成1.4mg(38%)标题化合物,其仍然呈3种异构体的混合物形式。

[0503] 生物数据

[0504] 结合数据

[0505] 由对本发明化合物操作结合和活性研究获得的数据如美国专利号7,427,685中所述来实现,所述美国专利的内容以引用的方式并入本文。

[0506]  $K_i$ 结合数据

[0507] 在总体积300 $\mu$ l中含有汉克平衡盐溶液(Hank's balanced salt solution)、20mM HEPES(pH7.3)、膜(约60 $\mu$ g蛋白质)或 $2 \times 10^5$ 个细胞(来自稳定表达人EP<sub>2</sub>受体的HEK293细

胞)、 $^3\text{H}$  PGE<sub>2</sub> (10nM) 和各种浓度的测试化合物的培养基中进行竞争结合实验。在23℃下孵育反应混合物60分钟,并且在真空下经Whatman GF 1B过滤器过滤。用5ml含有50mM Tris/HCl的冰冷缓冲液 (PH7.3) 洗涤过滤器三次。在过量未标记的PGE<sub>2</sub> (10μM) 存在下估计非特异性结合。使用非线性回归分析,将结合数据拟合至可用于单一类别结合位点的结合模型。使用等式 $K_i = (IC_{50} / (1 + [L] / K_D))$  将由此获得的IC<sub>50</sub>值换算成K<sub>i</sub>,其中[L]表示PGE<sub>2</sub>浓度(10nM),并且K<sub>D</sub>是 $^3\text{H}$  PGE<sub>2</sub>在人EP<sub>2</sub>受体(40nM)下的解离常数。

[0508] 放射性配体结合

[0509] 稳定表达EP<sub>1</sub>、EP<sub>2</sub>、EP<sub>4</sub>和FP受体的细胞

[0510] 将稳定表达人或猫FP受体或EP<sub>1</sub>、EP<sub>2</sub>或EP<sub>4</sub>受体的HEK-293细胞用TME缓冲液洗涤,从烧瓶的底部刮落,并且使用Brinkman PT 10/35 polytron均质化30秒。添加TME缓冲液以达到离心管中最终40ml的体积(TME的组成是100mM TRIS碱、20mM MgCl<sub>2</sub>、2M EDTA;添加10N HCl以达到7.4的pH)。

[0511] 使用Beckman Ti-60转子,在4℃、19000rpm下离心细胞匀浆20分钟。将所得沉淀再混悬于TME缓冲液中以得到最终1mg/ml的蛋白质浓度,如通过Biorad测定所测定。在100μl体积中持续60分钟进行相对于 $^3\text{H}$ -17-苯基PGF<sub>2α</sub> (5nM)的放射性配体结合竞争测定。通过添加质膜级分来开始结合反应。通过添加4ml冰冷TRIS-HCl缓冲液来终止反应,并且使用Brandel细胞收集器经玻璃纤维GF/B过滤器快速过滤。用冰冷缓冲液洗涤过滤器3次,并且烘干1小时。

[0512]  $^3\text{H}$ -PGE<sub>2</sub> (比活性180Ci mmol) 用作EP受体的放射性配体。 $^3\text{H}$  17-苯基PGF<sub>2α</sub>用于FP受体结合研究。在至少三个单独实验中一式两份进行采用EP<sub>1</sub>、EP<sub>2</sub>、EP<sub>4</sub>和FP受体的结合研究。使用200μl测定体积。孵育在25℃下持续60分钟,并且通过添加4ml冰冷50mM TRIS-HCl来终止,随后在细胞收集器(Brandel)中经Whatman GF/B过滤器快速过滤,并且再进行3次4ml洗涤。使用最终浓度为5nM的 $^3\text{H}$ -PGE<sub>2</sub>或5nM的 $^3\text{H}$  17-苯基PGF<sub>2α</sub>进行竞争研究,并且根据研究的受体亚型,用10<sup>-5</sup>M未标记的PGE<sub>2</sub>或17-苯基PGF<sub>2α</sub>测定非特异性结合。

[0513] 用于FLIPR™研究的方法

[0514] (a) 细胞培养

[0515] 在100mm培养皿中于高量葡萄糖DMEM培养基中培养稳定表达一种类型或亚型的重组人前列腺素受体(表达的前列腺素受体:hDP/Gqs5;hEP<sub>1</sub>;hEP<sub>2</sub>/Gqs5;hEP<sub>3A</sub>/Gqi5;hEP<sub>4</sub>/Gqs5;hFP;hIP;hTP)的HEK-293 (EBNA) 细胞,所述培养基含有10%胎牛血清、2mM L-谷氨酰胺、250μg/ml遗传霉素(G418)和200μg/ml潮霉素B作为选择标记、以及100单位/ml青霉素G、100μg/ml链霉素和0.25μg/ml两性霉素B。

[0516] (b) 在FLIPR™上进行的钙信号研究

[0517] 将细胞以每孔5×10<sup>4</sup>个细胞的密度接种在Biocoat®多聚-D-赖氨酸包衣的黑壁透明底96孔板(Becton-Dickinson)中,并且使其在孵育器中于37℃下附着过夜。接着使用Denley Cellwash板洗涤器(Labsystems),用HBSS-HEPES缓冲液(无碳酸氢盐和酚红的汉克平衡盐溶液、20mM HEPES, pH 7.4)洗涤细胞两次。在使用最终浓度2μM的钙敏感性染料Fluo-4AM于黑暗中进行染料上样45分钟之后,用HBSS-HEPES缓冲液洗涤各板四次以去除过量染料,在各孔中保留100μL。使各板再平衡至37℃,持续数分钟。

[0518] 用氩激光器在488nm下激发细胞,并且通过510-570nm带宽发射滤光片(FLIPR™,

Molecular Devices, Sunnyvale, CA) 测量发射。以50μL体积添加药物溶液至各孔中以产生所需的最终浓度。记录各孔的峰值荧光强度增加。在各板上, 4个孔各自用作阴性 (HBSS-HEPES缓冲液) 和阳性对照 (标准激动剂: 视受体而定, BW245C (hDP) ; PGE<sub>2</sub> (hEP<sub>1</sub>; hEP<sub>2</sub>/Gqs5; hEP<sub>3A</sub>/Gqi5; hEP<sub>4</sub>/Gqs5) ; PGF<sub>2α</sub> (hFP) ; 卡巴环素 (carbacyclin) (hIP) ; U-46619 (hTP))。接着相对于对照来表示各个含有药物的孔中的峰值荧光变化。

[0519] 以高通量 (HTS) 或浓度-响应 (CoRe) 形式测试化合物。在HTS形式中, 在10<sup>-5</sup>M的浓度下一式两份检查每板44种化合物。为产生浓度-响应曲线, 在10<sup>-5</sup>与10<sup>-11</sup>之间的浓度范围内一式两份测试每板4种化合物。将双份值平均。在HTS或CoRe形式中, 使用来自不同代的细胞在至少3个单独板上测试各化合物以产生n≥3。

[0520] cAMP测定

[0521] 使用Biomex工作站制备384孔药物板来一式三份以16个连续稀释液形式含有6种测试化合物、PGE<sub>2</sub>和cAMP。将表达靶标PG受体亚型 (EP<sub>2</sub>或EP<sub>4</sub>) 的HEK-EBNA细胞以10<sup>4</sup>个细胞/5μL的密度混悬于刺激缓冲液 (HBSS、0.1%BSA、0.5mM IBMX和5mM HEPES, pH7.4) 中。通过在孔中混合5μL药物稀释液与5μLHEK-EBNA细胞来引发反应, 在室温下进行30分钟, 并且随后添加5μL含抗cAMP接受体珠粒的具有吐温-20 (Tween-20) 的对照缓冲液 (25mM NaCl、0.03%吐温-20、5mM HEPES, pH7.4)。在室温下于黑暗中30分钟之后, 使混合物与15μL含生物素化cAMP/抗生蛋白链菌素供体珠粒的裂解/检测缓冲液 (0.1%BSA、0.3%吐温-20和5mM HEPES, pH7.4) 一起在室温下孵育45分钟。使用Fusion-alpha HT微板读取器读取荧光变化。

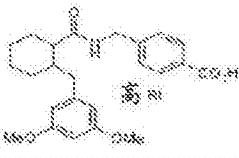
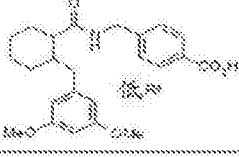
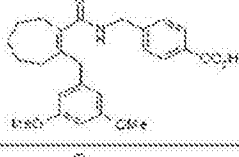
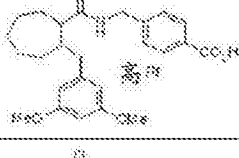

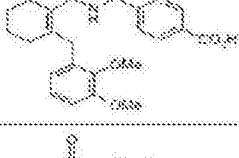
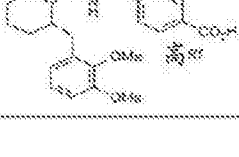
[0522] 以下在表1中阐述的结果证明本文公开的化合物是选择性前列腺素EP<sub>4</sub>激动剂和拮抗剂, 并且因此可用于治疗与EP<sub>4</sub>受体相关的病理性疾患。在表1中, “NA” 指示无活性。

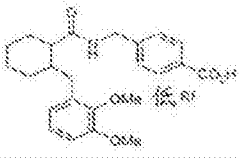
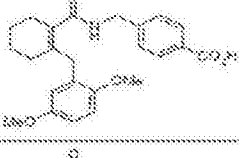
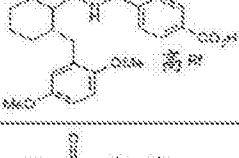
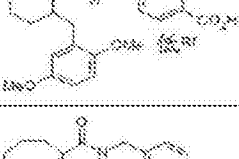
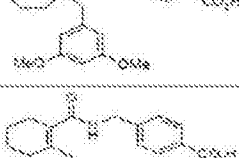
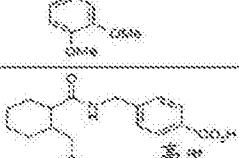
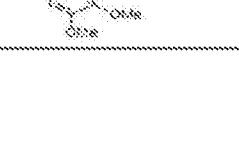
实施例	结构	EP2数据		EP4数据		其它受体 (以nM计的EC50)					
		cAMP EC50	Ki	cAMP EC50	Ki	hFP	hEP1	hEP3A	hTP	hIP	hDP
[0523]			6186	弱激动剂	30	NA	NA	NA	NA	NA	NA

实施例	结构	EP2数据		EP4数据		其它受体(以hEP1计的EC50)					
		cAMP EC50	Ki	cAMP EC50	Ki	hEP1	hEP3A	hEP3A	hEP4	hEP5A	hEP6
2			>10000	9	84	NA	NA	NA	NA	NA	NA
3		33	1124	1	5	NA	NA	NA	NA	NA	NA
4		2	109	>10000	7	NA	NA	NA	NA	NA	NA
5		13	154	>10000	8	NA	NA	NA	NA	NA	NA
6		10	733	>10000	18	NA	NA	NA	NA	>10000	NA
7					1570						
8		2	177	0.2	1	NA	NA	NA	NA	NA	NA

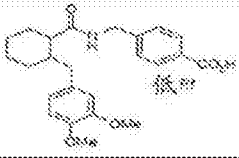
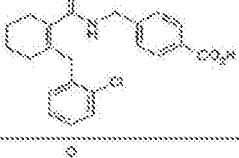

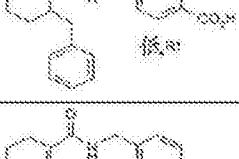
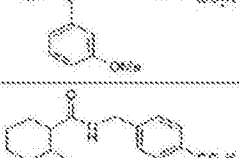
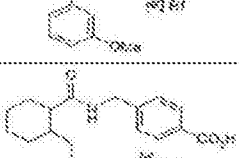

[0524]



实施例	结构	EP2数据		EP4数据		其它受体(以nM计的EC50)					
		cAMP EC50	KI	cAMP EC50	KI	hEP	hEP1	hEP3A	hTP	hP	hDP
9		389	2148	>10000	2	NA	NA	NA	NA	NA	NA
10		25	908	0.2	2	NA	NA	NA	NA	NA	NA
11		48	2776	>10000	1	NA	NA	NA	NA	>10000	NA
[0525] 12		1308	>10000	>10000	9	NA	NA	NA	NA	NA	NA
13		573	6297	0.2	2	NA	NA	NA	NA	NA	NA
14			1194	>10000	45	NA	NA	NA	NA	NA	NA
15			7481	>10000	17	NA	NA	NA	NA	NA	NA

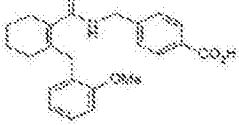
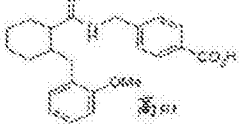

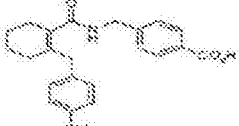
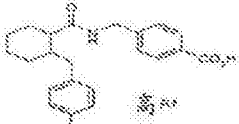
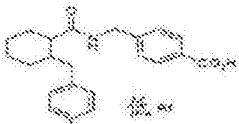
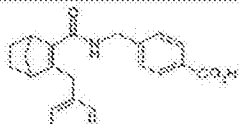
实施例	结构	EP2数据		EP4数据		其它受体(以nM计的EC50)					
		cAMP EC50	KI	cAMP EC50	KI	hFP	hEP1	hEP3A	hTP	hP	hDP
16			4119	>10000	114	NA	NA	NA	NA	NA	NA
17			403	>10000	8	NA	NA	NA	NA	NA	NA
18			462	>10000	16	NA	NA	NA	NA	NA	NA
19			393	6.2	2	NA	NA	NA	NA	NA	NA
20			>10000	>10000	0.2	NA	NA	NA	NA	NA	NA
21				>10000	4						
22				>10000	4						

[0526]

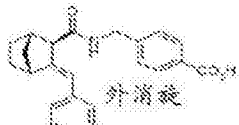
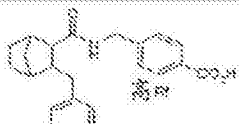
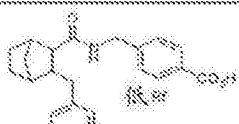
实施例	结构	EP2数据		EP4数据		其它受体(以nM计的EC50)					
		cAMP EC50	KI	cAMP EC50	KI	bPP	bEP1	bEP3A	RTP	hIP	MDP
23				>10000	8						
24			83	>10000	4	NA	NA	NA	NA	NA	NA
25			4947	>10000	58	NA	NA	NA	NA	NA	NA
26			2923	35	116	NA	NA	NA	NA	NA	NA
27			138	>10000	2	NA	NA	NA	NA	NA	NA
28			2351	>10000	4	NA	NA	NA	NA	NA	NA
29			2574	4	19	NA	NA	NA	NA	NA	NA

[0527]

[0528]

实施例	结构	EP2数据		EP4数据		其它受体(以nM计的EC50)					
		cAMP EC50	KI	cAMP EC50	KI	hFP	hEP1	hEP3A	hTP	hIP	hDP
30			219	>10000	6						
31			994	>10000	5						
32			1319	>10000	7						
33			1142	>10000	1						
34			>10000	>10000	44						
35			>10000	>10000	86						
36					1008						

[0529]

实施例	结构	EP2数据		EP4数据		其它受体(以nM计的EC50)					
		cAMP EC50	KI	cAMP EC50	KI	hFP	hEP1	hEP3A	hTP	hIP	hDP
37			NA	>10000	323						
38			NA	>10000	402						
39			NA	>10000	77						

### [0530] 制剂和组合物

[0531] 本领域技术人员将易于了解,对于施用或制造药剂,可使本文公开的化合物与本身在本领域中是已知的药学上可接受的赋形剂掺混。具体来说,如果药物待全身施用,那么它可被调制成粉剂、丸剂、片剂等,或调制成溶液、乳剂、混悬剂、气雾剂、糖浆剂或酞剂,其适于口服或胃肠外施用或吸入。

[0532] 对于固体剂型或药剂,无毒固体载体包括但不限于药物等级的甘露糖醇、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、糖精钠、聚亚烷基二醇、滑石、纤维素、葡萄糖、蔗糖和碳酸镁。固体剂型可未被包衣,或它们可通过已知技术包衣以延迟在胃肠道中的崩解和吸收,并且由此在较长的时间内提供持续作用。举例来说,可采用延时物质,诸如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。它们也可通过美国专利号4,256,108;4,166,452;和4,265,874中所述的技术包衣以形成用于控制释放的渗透治疗片剂,所述美国专利以引用的方式整体并入本文。液体药学上可施用的剂型可例如包括一种或多种目前适用的化合物和任选药物佐剂于载体(诸如像水、盐水、右旋糖水溶液、甘油、乙醇等)中以此形成溶液或混悬液的溶液或混悬液。必要时,待施用的药物组合物也可含有少量无毒辅助物质,诸如湿润剂或乳化剂、pH缓冲剂等。所述辅助试剂的典型实例是乙酸钠、脱水山梨醇单月桂酸酯、三乙醇胺、乙酸钠、油酸三乙醇胺等。制备所述剂型的实际方法为本领域技术人员所知或将其显而易见;例如参见 Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 第16版, 1980。待施用的制剂的组合物在任何情况下都以有效提供所需治疗作用的量含有一定数量的一种或多种目前适用的化合物。

[0533] 胃肠外施用的特征通常在于皮下、肌肉内或静脉内注射。可注射剂可以常规形式制备成液体溶液或混悬液,适于在注射之前于液体中溶解或混悬的固体形式,或乳液。适合的赋形剂是例如水、盐水、右旋糖、甘油、乙醇等。此外,必要时,待施用的可注射药物组合物也可含有少量无毒辅助物质,诸如湿润剂或乳化剂、pH缓冲剂等。

[0534] 当然,施用的一种或多种化合物的量取决于一种或多种所需的治疗作用、所治疗的特定哺乳动物、哺乳动物的疾患的严重性和性质、施用方式、一种或多种所用特定化合物的效能和药效学、以及处方医师的判断。化合物的治疗有效剂量可在约0.5或约1至约100mg/kg/天的范围内。

[0535] 在一些实施方案中,药物组合物中的活性化合物的量是0.01%、0.02%、0.03%、0.04%、0.05%、0.06%、0.07%、0.08%、0.09%、0.1%、0.2%、0.3%、0.4%、0.5%、0.6%、0.7%、0.8%、0.9%、1.0%、1.1%、1.2%、1.3%、1.4%、1.5%、1.6%、1.7%、1.8%、1.9%、2.0%、3.0%、4.0%和5.0%w/w。

[0536] 在一些实施方案中,在约 $1 \times 10^{-7}$ 至50% (w/w)、约0.001至50% (w/w)、约0.01至50% (w/w)、约0.1至50% (w/w)、或约1至50% (w/w)的浓度下提供药物组合物中的活性化合物的有效量,例如治疗有效量。在一些实施方案中,药物组合物中的活性化合物的治疗有效量是0.01%、0.02%、0.03%、0.04%、0.05%、0.06%、0.07%、0.08%、0.09%、0.1%、0.2%、0.3%、0.4%、0.5%、0.6%、0.7%、0.8%、0.9%以及1.0%、1.1%、1.2%、1.3%、1.4%、1.5%、1.6%、1.7%、1.8%、1.9%、2.0%、3.0%、4.0%和5.0%w/w。

[0537] 配制眼科可接受的液体以使它可经局部向眼部施用。应尽可能地使舒适性最大化,但有时配制考虑事项(例如药物稳定性)可能迫使舒适性达不到最优。在不能使舒适性

最大化的情况下,应配制液体以使液体对于局部眼科使用患者是可耐受的。另外,眼科可接受的液体应被包装供单次使用,或含有防腐剂以防止历经多次使用时污染。

[0538] 对于眼科施加,常使用生理盐水溶液作为主要媒介物来制备溶液或药剂。可用适当缓冲体系使眼科溶液维持在舒适的pH下。制剂也可含有常规药学上可接受的防腐剂、稳定剂和表面活性剂。

[0539] 可用于本发明的药物组合物中的防腐剂包括但不限于苯扎氯铵、氯丁醇、硫柳汞、乙酸苯汞和硝酸苯汞。适用的表面活性剂是例如吐温80。同样,各种适用的媒介物可用于本发明的眼科制剂中。这些媒介物包括但不限于聚乙烯醇、聚维酮、羟丙基甲基纤维素、泊洛沙姆(poloxamer)、羧甲基纤维素、羟乙基纤维素和纯化水。

[0540] 需要或方便时可添加张力调节剂。它们包括但不限于盐(特别是氯化钠、氯化钾)、甘露糖醇和甘油、或任何其它适合的眼科可接受的张力调节剂。

[0541] 可使用用于调整pH的各种缓冲剂和手段,只要所得制剂是眼科可接受的即可。因此,缓冲剂包括乙酸盐缓冲剂、柠檬酸盐缓冲剂、磷酸盐缓冲剂和硼酸盐缓冲剂。需要时,酸或碱可用于调节这些制剂的pH。

[0542] 类似地,用于本发明中的眼科可接受的抗氧化剂包括但不限于焦亚硫酸钠、硫代硫酸钠、乙酰半胱氨酸、丁基羟基苯甲醚和丁基羟基甲苯。

[0543] 可包括在眼科制剂中的其它赋形剂组分是螯合剂。适用的螯合剂是依地酸二钠(edetate disodium),但其它螯合剂也可替代它或与它联合使用。

[0544] 各成分通常按以下量加以使用:

成分	量(% w/v)
活性成分	约 0.001-5
防腐剂	0-0.10
媒介物	0-40
[0545] 张力调节剂	1-10
缓冲剂	0.01-10
pH 调节剂	补足 pH 4.5-7.5
抗氧化剂	根据需要
表面活性剂	根据需要
纯化水	根据需要以达到 100%

[0546] 对于局部使用,采用含有本文公开的化合物的乳膏剂、软膏剂、凝胶剂、溶液或混悬液等。局部制剂可通常包含药物载体、共溶剂、乳化剂、渗透促进剂、防腐剂体系和润肤剂。

[0547] 组合物可在一周1天与7天之间施用,持续实现所需结果所必需的一段时间,其可为数天至数月。视所需的作用而定,可一天一次或数次(2、3、4次或更多次)施用组合物。在某些实施方案中,可每1、2、3、4、5、6或7天施用组合物。在另一实施方案中,可每1、2、3或4周一次或多次施用组合物。施用可以每月一次或两月一次为基础。此外,可持续1、2、3、6、9或12个月或更久施用组合物。在某些实施方案中,可在进行性基础上施用组合物以维持所需结果。

[0548] 公开的化合物可作为组合物的一部分施用。如本文所用,“制剂”和“组合物”可互

换使用,并且是指提供在一起以达成给定目的的成分的组合物。所述术语为本领域普通技术人员所熟知。

[0549] 如本文所用,“载体”、“惰性载体”和“可接受的载体”可互换使用,并且是指可与目前公开的化合物组合以提供所需组合物的载体。本领域普通技术人员将认识到许多熟知用于制备特定药物和/或化妆品组合物的载体。合乎需要的是,载体适于向角质表面或身体其它区域施加。在施加后,可接受的载体大致上不与皮肤和其它角质表面发生不良反应。举例来说,载体可采用以下形式:脂肪或非脂肪乳膏剂、乳状混悬剂或油包乳或水包油类型、洗剂、凝胶剂或胶状物、胶体或非胶体水性或油性溶液、糊剂、气雾剂、可溶性片剂或贴片。根据一个实施方案,组合物包括皮肤病学上可相容的媒介物或载体。可用于制备组合物的媒介物可包括例如水溶液(诸如像生理盐水)、油溶液或软膏剂。此外,媒介物可含有皮肤病学上可相容的防腐剂,诸如像苯扎氯铵;表面活性剂,像例如聚山梨醇酯80;脂质体或聚合物,例如甲基纤维素、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮和透明质酸;这些可用于增加粘度。

[0550] 可包括在本发明组合物中的额外药剂的实例是止痒剂、消脂剂、抗疤痕形成剂和消炎剂、麻醉剂、抗刺激剂、血管收缩剂、血管舒张剂以及用以防止/阻止出血,并且改进/去除色素沉着的药剂、保湿剂、剥落剂、紧致剂、抗粉刺剂。止痒剂可包括甲基磺酰基甲烷、碳酸氢钠、炉甘石(calamine)、尿囊素(allantoin)、高岭土、胡椒薄荷、茶树油及其组合。消脂剂可包括毛喉素(forskolin);黄嘌呤(xanthine)化合物,诸如但不限于咖啡因、茶碱(theophylline)、可可碱(theobromine)和氨茶碱(aminophylline);及其组合。麻醉剂可包括利多卡因(lidocaine)、苯佐卡因(benzocaine)、氨苯丁酯(butamben)、地布卡因(dibucaine)、奥布卡因(oxybuprocaine)、普莫卡因(pramoxine)、丙对卡因(proparacaine)、丙美卡因(proxymetacaine)、四卡因(tetracaine)及其组合。抗疤痕形成剂可包括IFN- $\gamma$ 、氟尿嘧啶(flourouracil)、聚乳酸乙醇酸、甲基化聚乙二醇、聚乳酸、聚乙二醇及其组合。消炎剂可包括地塞米松(dexamethasone)、泼尼松龙(prednisolone)、皮质酮(corticosterone)、布地奈德(budesonide)、雌激素(estrogen)、柳氮磺胺吡啶(sulfasalazine)、美沙拉嗪(mesalamine)及其衍生物和组合。另外,可包括诸如肾上腺素(epinephrine)、胸苷(thymidine)、胞苷(cytidine)、尿苷(uridine)、安替比林(antiypyrin)、氨基己酸、氨甲环酸、桉树脑(eucalyptol)、尿囊素、甘油和亚硒酸钠的活性剂。制剂可进一步包含降解抑制剂。降解抑制剂包括但不限于糖胺聚糖(例如肝素(heparin)、硫酸肝素、硫酸皮肤素(dermatan sulfate)、硫酸软骨素(chondroitin sulfate)、*o*-硫酸化HA、亚麻苦苷(Inamarin)和扁桃苷(amygdalin)、抗氧化剂(例如抗坏血酸、褪黑素(melatonin)、维生素C、维生素E)、蛋白质(例如血清透明质酸酶抑制剂)和脂肪酸(例如饱和C<sub>10</sub>至C<sub>22</sub>脂肪酸)。在某些实施方案中,额外活性剂是抗氧化剂。在某些实施方案中,抗氧化剂包括维生素C和/或维生素E,诸如d- $\alpha$ -生育酚聚乙二醇1000丁二酸酯(TPGS)。

[0551] 公开的组合物非常适合于局部、皮下、真皮内、真皮下、皮下和经皮施用。局部施用涉及在皮肤瑕疵部位处使用向皮肤表面施加的组合物以发挥局部作用。因此,所述局部组合物包括其中组合物是通过与待治疗的皮肤表面直接接触来在外部施加的那些药物或化妆品形式,所述皮肤表面诸如面部、颈部、手臂、腿部和/或躯干。用于这个目的的常规药物或化妆品形式包括软膏剂、擦剂、乳膏剂、洗发剂、洗剂、糊剂、胶状物、喷雾剂、气雾剂等,并

且视待治疗的瑕疵和皮肤区域而定,可进一步直接施加或于贴片或浸渍敷料中施加。术语“软膏剂”包括具有油性、水溶性和乳液类型基质(例如矿脂(petrolatum)、羊毛脂(lanolin)、聚乙二醇以及这些的混合物)的制剂(包括乳膏剂)。

[0552] 组合物也适于中胚层疗法应用。中胚层疗法是一种涉及表皮内、真皮内和/或皮下注射组合物的非手术美容治疗技术。组合物以多个小滴形式向表皮、真皮-表皮接合处和/或真皮中施用。

[0553] 本发明的活性化合物的实际剂量取决于特定化合物和待治疗的疾患;对适当剂量的选择完全在熟练技术人员的知识范围内。

[0554] 本文公开的化合物也可用于与可用于治疗青光眼或其它疾患的其它药物组合。

[0555] 对于治疗青光眼,涵盖用以下类别的药物进行的联合治疗:

[0556]  $\beta$ -阻断剂(或 $\beta$ -肾上腺素能拮抗剂),包括卡替洛尔(carateolol)、左布诺洛尔(levobunolol)、美替帕拉洛尔(metiparanolol)、噻吗洛尔半水合物(timolol hemihydrate)、顺丁烯二酸噻吗洛尔、 $\beta$ 1-选择性拮抗剂(诸如倍他索洛尔(betaxolol))等或其药学上可接受的盐或前药;

[0557] 肾上腺素能激动剂,包括非选择性肾上腺素能激动剂,诸如硼酸肾上腺素(epinephrine borate)、盐酸肾上腺素和地匹福林(dipivefrin)等或其药学上可接受的盐或前药;和

[0558]  $\alpha_2$ 选择性肾上腺素能激动剂,诸如安普尼定(apraclonidine)、溴莫尼定(brimonidine)等或其药学上可接受的盐或前药;

[0559] 碳酸酐酶抑制剂,包括乙酰唑胺(acetazolamide)、二氯非那胺(dichlorphenamide)、甲氮酰胺(methazolamide)、布林佐胺(brinzolamide)、多佐胺(dorzolamide)等或其药学上可接受的盐或前药;

[0560] 胆碱能激动剂,包括直接作用性胆碱能激动剂,诸如碳酰胆碱(carbachol)、盐酸毛果芸香碱(pilocarpine hydrochloride)、硝酸毛果云香碱、毛果芸香碱等或其药学上可接受的盐或前药;

[0561] 胆碱酯酶抑制剂,诸如地美卡林(demecarium)、二乙氧磷酰硫胆碱(echothiophate)、毒扁豆碱(physostigmine)等或其药学上可接受的盐或前药;

[0562] 谷氨酸拮抗剂和其它神经保护剂,诸如 $\text{Ca}^{2+}$ 通道阻断剂,诸如美金刚胺(memantine)、金刚烷胺(amantadine)、金刚烷乙胺(rimantadine)、硝基甘油(nitroglycerin)、去甲右美沙芬(dextrophan)、右美沙芬(dextromethorphan)、CGS-19755、二氢吡啶、维拉帕米(verapamil)、依莫帕米(emopamil)、苯并硫氮杂卓(benzothiazepine)、苾普地尔(bepidil)、二苯基丁基哌啶、二苯基哌嗪、HOE 166和相关药物、氟司必林(fluspirilene)、依利波地尔(eliprodil)、艾芬地尔(ifenprodil)、CP-101,606、替巴洛新(tibalosine)、2309BT和840S、氟桂利嗪(flunarizine)、尼卡地平(nicardipine)、硝苯地平(nifedipine)、尼莫地平(nimodipine)、巴尼地平(barnidipine)、维拉帕米、利多氟嗪(lidoflazine)、乳酸普尼拉明(prenylamine lactate)、阿米洛利(amiloride)等或其药学上可接受的盐或前药;

[0563] 前列腺酰胺,诸如比马前列素(bimatoprost)或其药学上可接受的盐或前药;和

[0564] 前列腺素,包括曲伏前列素(travoprost)、UFO-21、氯前列醇(chloprosteno1)、氟



前列醇 (fluprostenol)、13,14-二氢-氯前列醇、异丙基乌诺前列酮 (isopropyl unoprostone)、拉坦前列素 (latanoprost) 等。

[0565] 大麻素 (Cannabinoid), 包括CB1激动剂, 诸如WIN-55212-2和CP-55940等或其药理学上可接受的盐或前药。

[0566] 对于治疗影响眼部的疾病, 包括青光眼, 可经局部、眼周、眼内或通过本领域中已知的任何其它有效手段来施用这些化合物。

[0567] 与EP4受体相关的病理性疾患包括但不限于急性肝炎、哮喘、支气管炎、灼伤、慢性阻塞性呼吸道疾病、克罗恩氏病、消化性溃疡、青光眼 (和与眼内压升高相关的其它疾病)、噬血细胞综合征、肝病、透析时高细胞因子血症、高血压、免疫疾病 (自体免疫疾病、器官移植等)、炎症 (诸如类风湿性关节炎)、川崎病、肝损伤、巨噬细胞活化综合征、心肌缺血、肾炎、神经细胞死亡、骨质疏松和与骨病症相关的疾病、早产、肺气肿、肺纤维化、肺损伤、肾衰竭、败血症、性功能障碍、休克、睡眠障碍、斯蒂尔病、口腔炎、全身性肉芽肿、全身性炎症综合征、血栓形成和中风以及溃疡性结肠炎。

[0568] 在整个本说明书中, 对出版物, 诸如美国和外国专利申请、期刊文章、书籍章节和其它出版物进行参照。除非另外指示, 否则所有所述出版物都出于所有目的以引用的方式整体明确并入, 包括与相应参考文献一起出版的补充性/支持性信息章节。

[0569] 先前描述详述可用于实施本发明的特定方法和组合物, 并且表示所涵盖的最佳模式。它不应被解释为将总体范围限制于此; 相反, 本发明的范围将仅由随附权利要求的法定解释来决定。