

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2012 年 12 月 27 日 (27.12.2012)



(10) 国际公布号
WO 2012/174856 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 401/14 (2006.01) A61K 31/497 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01) A61P 7/02 (2006.01)
A61K 31/4402 (2006.01) A61P 9/00 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2012/000832

(22) 国际申请日: 2012 年 6 月 15 日 (15.06.2012)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

201110172073.5 2011 年 6 月 24 日 (24.06.2011) CN

(71) 申请人 (对除美国外的所有指定国): **合肥医工医药有限公司 (HEFEI YIGONG MEDICINE CO LTD)** [CN/CN]; 中国安徽省合肥市长江西路 669 号创业中心 F8 楼(联系人:吴强), Anhui 230088 (CN)。 **中国药科大学 (CHINA PHARMACEUTICAL UNIVERSITY)** [CN/CN]; 中国江苏省南京市童家巷 24 号, Jiangsu 210009 (CN)。

(72) 发明人; 及

(75) 发明人/申请人 (仅对美国): **徐云根 (XU, Yungen)** [CN/CN]; 中国安徽省合肥市长江西路 669 号创业中心 F8 楼, Anhui 230088 (CN)。 **杨小治 (YANG, Xiaozhi)** [CN/CN]; 中国安徽省合肥市长江西路 669 号创业中心 F8 楼, Anhui 230088 (CN)。 **龚国清 (GONG, Guoqing)** [CN/CN]; 中国安徽省合肥市长江西路 669 号创业中心 F8 楼, Anhui 230088 (CN)。 **杨文辉 (YANG, Wenhui)** [CN/CN]; 中国安徽省合肥市

长江西路 669 号创业中心 F8 楼, Anhui 230088 (CN)。 **何广卫 (HE, Guangwei)** [CN/CN]; 中国安徽省合肥市长江西路 669 号创业中心 F8 楼, Anhui 230088 (CN)。 **李丰 (LI, Feng)** [CN/CN]; 中国安徽省合肥市长江西路 669 号创业中心 F8 楼, Anhui 230088 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

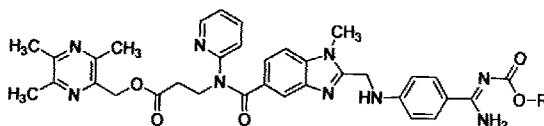
(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

(54) Title: ORAL THROMBIN INHIBITOR AND PREPARATION METHOD AND MEDICAL USE THEREOF

(54) 发明名称: 一类可用于口服的凝血酶抑制剂及其制法以及医药用途



Formula I

(57) Abstract: Provided are a non-peptide thrombin inhibitor as presented by formula (I), a preparation method thereof and inhibiting effect and antithrombotic effect against the thrombin. A pharmacological experiment proves that the compound of the present invention can be used to treat and prevent diseases related to thrombosis, including arterial thromboembolic disease, venous thromboembolic disease and other thrombotic cardio-cerebrovascular diseases.

(57) 摘要: 本发明提供一类式 (I) 所示的非肽类的抗凝血酶抑制剂、它们的制备方法以及对凝血酶的抑制作用和抗血栓作用。药理实验证明, 本发明化合物可用于治疗和预防各种与血栓形成相关的疾病, 这些疾病包括动脉血栓栓塞性疾病, 静脉血栓栓塞性疾病, 以及其它血栓性心脑血管疾病。



WO 2012/174856 A1

说明书

一类可用于口服的凝血酶抑制剂及其制法以及医药用途

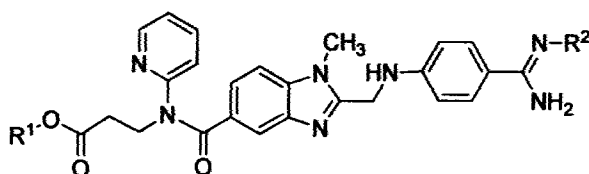
技术领域

本发明涉及药物化学领域，具体涉及一类非肽类的抗凝血酶抑制剂、它们的制备方法以及对凝血酶的抑制作用和抗血栓作用。

技术背景

当今，血栓性心脑血管疾病已成为威胁人类健康的大敌，动脉血栓栓塞性疾病和静脉血栓栓塞性疾病是临床上的多发病。临床实验证明，抗凝药物和抗血小板药物联用的治疗效果优于单一药物的治疗。

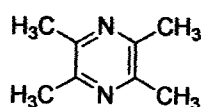
达比加群酯（Dabigatran Etxilate）由德国勃林格殷格翰公司开发，于 2008 年 4 月在德国和英国率先上市，这是继华法林之后 50 年来上市的首个新类别口服抗凝血药物。本品的上市，是抗凝血治疗领域和潜在致死性血栓预防领域的一项重大进展，具有里程碑意义。达比加群酯是一种新型的合成的直接凝血酶抑制剂，是达比加群（Dabigatran）的前体药物，属非肽类凝血酶抑制剂。口服经胃肠吸收后，在体内转化为具有直接抗凝血活性的达比加群。达比加群结合于凝血酶的纤维蛋白特异结合位点，阻止纤维蛋白原裂解为纤维蛋白，从而阻断了凝血瀑布网络的最后步骤及血栓形成。达比加群可以从纤维蛋白-凝血酶结合体上解离，发挥可逆的抗凝作用。



达比加群：R₁ = R₂ = H

达比加群酯：R₁ = -CH₂CH₃, R₂ = CH₃

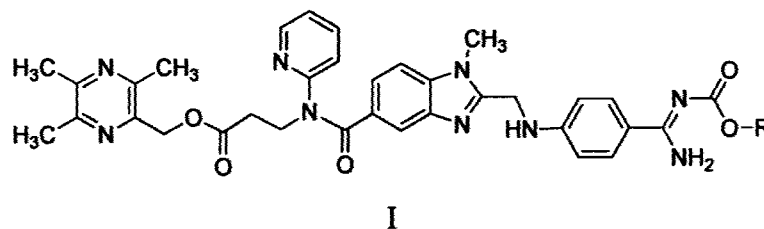
川芎嗪（Ligustrazine）是从中药伞形科植物川芎的根茎中提取的有效成分，具有解除血管平滑肌痉挛，降低血黏度，抗血小板聚集以及抗血栓形成的作用。



川芎嗪

发明内容

本发明公开了一类通式 I 的化合物，经药理实验显示，本发明的化合物对凝血酶具有较强的抑制作用。因此，本发明的式 I 化合物，可用于治疗和预防各种与血栓形成相关的疾病，这些疾病包括动脉血栓栓塞性疾病，静脉血栓栓塞性疾病，以及其它血栓性心脑血管疾病。



R 代表： $C_1\sim C_8$ 的烷基、苄基或苯基。其中 $C_1\sim C_8$ 烷基可以是直链烷基、支链烷基或环烷基。

R 优选正戊基、正己基或叔丁基。

本发明部分化合物是：

3-[2-((4-(*N*-(甲氧羰基)咪基)苯胺基)甲基)-1-甲基-*N*-(2-吡啶基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺基]丙酸 (3,5,6-三甲基吡嗪-2-基)甲基酯 (I-1)

3-[2-((4-(*N*-(乙氧羰基)咪基)苯胺基)甲基)-1-甲基-*N*-(2-吡啶基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺基]丙酸 (3,5,6-三甲基吡嗪-2-基)甲基酯 (I-2)

3-[2-((4-(*N*-(丙氧羰基)咪基)苯胺基)甲基)-1-甲基-*N*-(2-吡啶基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺基]丙酸 (3,5,6-三甲基吡嗪-2-基)甲基酯 (I-3)

3-[2-((4-(*N*-(异丙氧羰基)咪基)苯胺基)甲基)-1-甲基-*N*-(2-吡啶基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺基]丙酸 (3,5,6-三甲基吡嗪-2-基)甲基酯 (I-4)

3-[2-((4-(*N*-(丁氧羰基)咪基)苯胺基)甲基)-1-甲基-*N*-(2-吡啶基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺基]丙酸 (3,5,6-三甲基吡嗪-2-基)甲基酯 (I-5)

3-[2-((4-(*N*-(异丁氧羰基)咪基)苯胺基)甲基)-1-甲基-*N*-(2-吡啶基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺基]丙酸 (3,5,6-三甲基吡嗪-2-基)甲基酯 (I-6)

3-[2-((4-(*N*-(叔丁氧羰基)咪基)苯胺基)甲基)-1-甲基-*N*-(2-吡啶基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺基]丙酸 (3,5,6-三甲基吡嗪-2-基)甲基酯 (I-7)

3-[2-((4-(*N*-(戊氧羰基)咪基)苯胺基)甲基)-1-甲基-*N*-(2-吡啶基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺基]丙酸 (3,5,6-三甲基吡嗪-2-基)甲基酯 (I-8)

3-[2-((4-(*N*-(己氧羰基)脒基)苯胺基)甲基)-1-甲基-*N*-(2-吡啶基)-1*H*-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺基]丙酸 (3,5,6-三甲基吡嗪-2-基)甲基酯 (I-9)

3-[2-((4-(*N*-(庚氧羰基)脒基)苯胺基)甲基)-1-甲基-*N*-(2-吡啶基)-1*H*-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺基]丙酸 (3,5,6-三甲基吡嗪-2-基)甲基酯 (I-10)

3-[2-((4-(*N*-(辛氧羰基)脒基)苯胺基)甲基)-1-甲基-*N*-(2-吡啶基)-1*H*-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺基]丙酸 (3,5,6-三甲基吡嗪-2-基)甲基酯 (I-11)

3-[2-((4-(*N*-(苄氧羰基)脒基)苯胺基)甲基)-1-甲基-*N*-(2-吡啶基)-1*H*-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺基]丙酸 (3,5,6-三甲基吡嗪-2-基)甲基酯 (I-12)

3-[2-((4-(*N*-(4-氯苯甲氧基羰基)脒基)苯胺基)甲基)-1-甲基-*N*-(2-吡啶基)-1*H*-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺基]丙酸 (3,5,6-三甲基吡嗪-2-基)甲基酯 (I-13)

3-[2-((4-(*N*-(4-氟苯甲氧基羰基)脒基)苯胺基)甲基)-1-甲基-*N*-(2-吡啶基)-1*H*-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺基]丙酸 (3,5,6-三甲基吡嗪-2-基)甲基酯 (I-14)

3-[2-((4-(*N*-(4-甲氧基苯甲氧基羰基)脒基)苯胺基)甲基)-1-甲基-*N*-(2-吡啶基)-1*H*-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺基]丙酸 (3,5,6-三甲基吡嗪-2-基)甲基酯 (I-15)

3-[2-((4-(*N*-(4-硝基苯甲氧基羰基)脒基)苯胺基)甲基)-1-甲基-*N*-(2-吡啶基)-1*H*-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺基]丙酸 (3,5,6-三甲基吡嗪-2-基)甲基酯 (I-16)

3-[2-((4-(*N*-(苯氧羰基)脒基)苯胺基)甲基)-1-甲基-*N*-(2-吡啶基)-1*H*-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺基]丙酸 (3,5,6-三甲基吡嗪-2-基)甲基酯 (I-17)

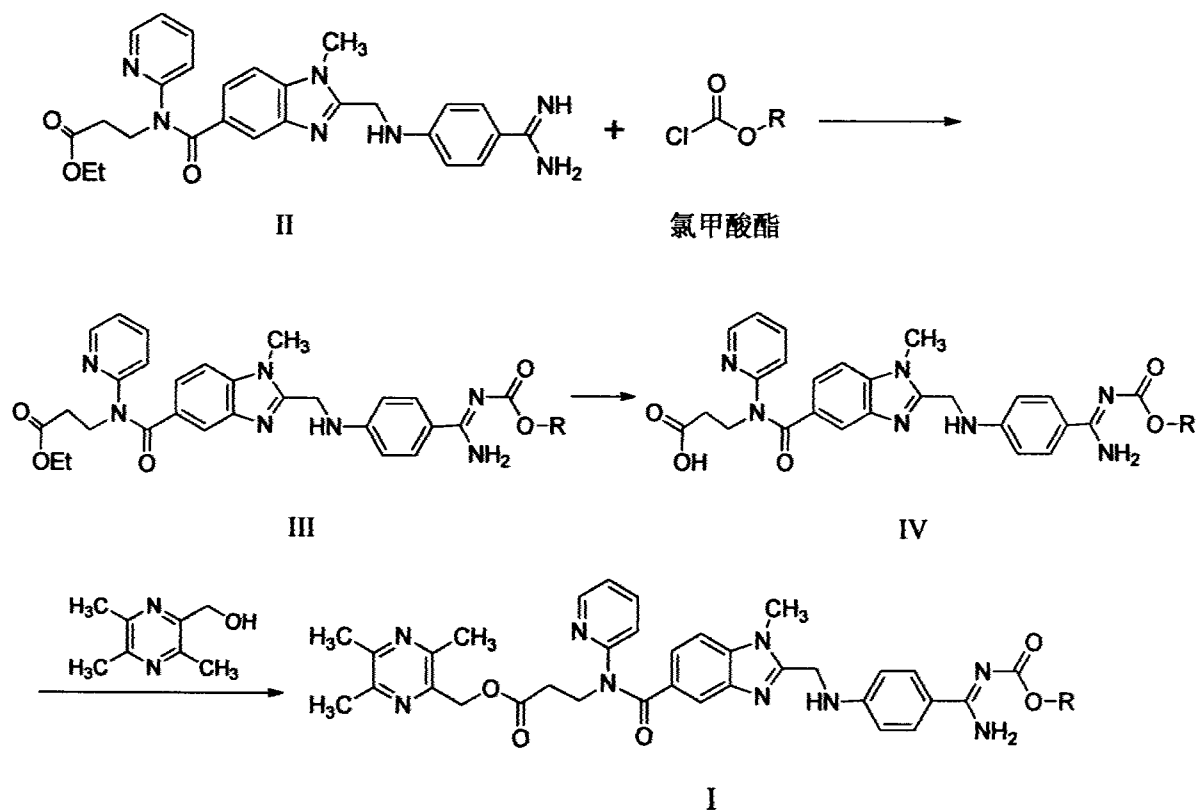
3-[2-((4-(*N*-(4-氯苯氧基羰基)脒基)苯胺基)甲基)-1-甲基-*N*-(2-吡啶基)-1*H*-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺基]丙酸 (3,5,6-三甲基吡嗪-2-基)甲基酯 (I-18)

3-[2-((4-(*N*-(4-氟苯氧基羰基)脒基)苯胺基)甲基)-1-甲基-*N*-(2-吡啶基)-1*H*-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺基]丙酸 (3,5,6-三甲基吡嗪-2-基)甲基酯 (I-19)

3-[2-((4-(*N*-(4-甲氧基苯氧基羰基)脒基)苯胺基)甲基)-1-甲基-*N*-(2-吡啶基)-1*H*-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺基]丙酸 (3,5,6-三甲基吡嗪-2-基)甲基酯 (I-20)

其中药学上可接受的盐为所述化合物与下列酸形成的酸加成盐：盐酸、氢溴酸、硫酸、碳酸、柠檬酸、琥珀酸、酒石酸、磷酸、乳酸、丙酮酸、乙酸、马来酸、甲磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸或阿魏酸。

本发明通式化合物 (I) 可用下列方法制备：

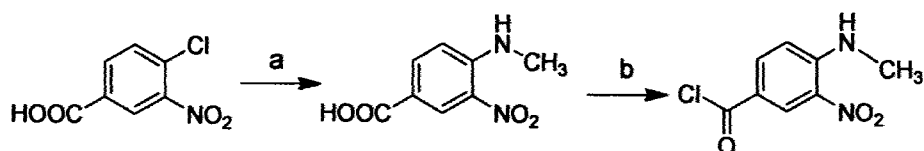


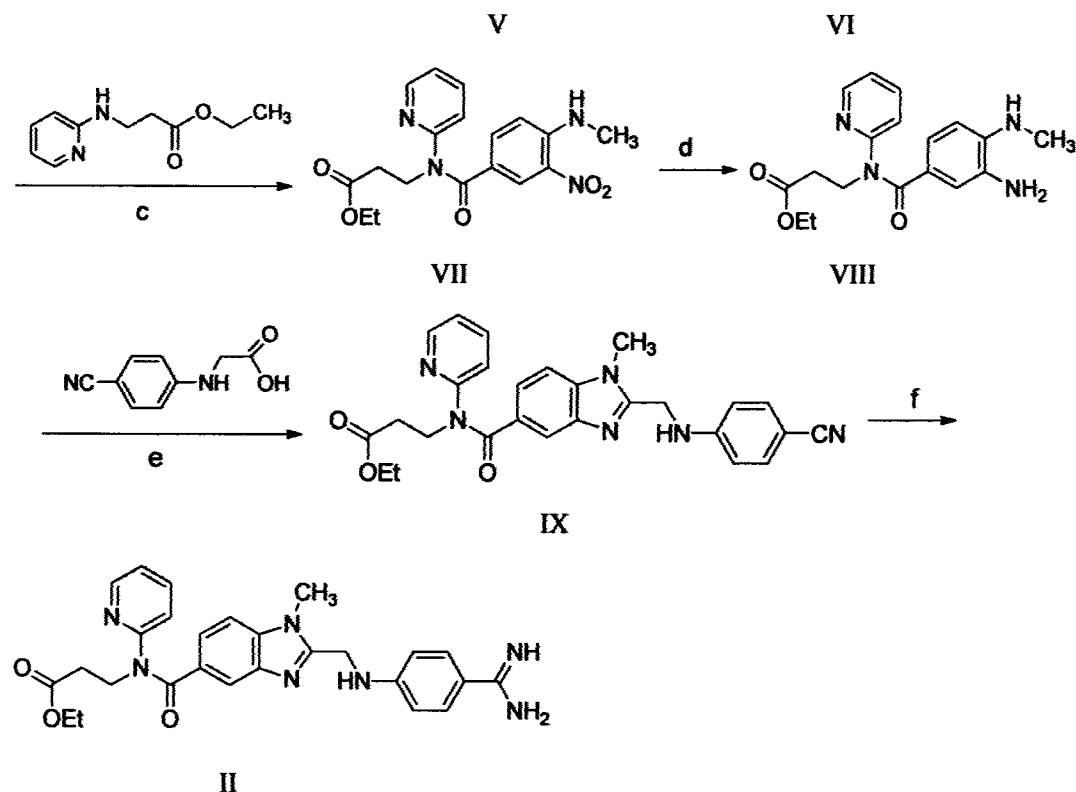
由化合物II和氯甲酸酯制备化合物III时，可选用的溶剂有四氢呋喃、丙酮、二氯甲烷、乙腈、四氢呋喃与水的混合溶剂或丙酮与水的混合溶剂；优选四氢呋喃与水的混合溶剂。

由化合物III水解制备化合物IV时，所用的碱可以是氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化锂、碳酸钠或碳酸钾；优选氢氧化钠。所用的溶剂可以为水、含水醇、含水丙酮；优选含水乙醇。

由化合物IV与2-羟甲基-3,5,6-三甲基吡嗪制备化合物I时，可用二环己基碳二亚胺(DCC)、N,N'-羰基二咪唑(CDI)、1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(EDCI)和4-二甲氨基吡啶(DMAP)为缩合剂；优选1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(EDCI)和4-二甲氨基吡啶(DMAP)。反应溶剂可以是N,N-二甲基甲酰胺、乙腈、二氯甲烷或任意两者的混合溶剂；优选N,N-二甲基甲酰胺。

其中化合物II的制备可参照文献(J Med Chem. 2002, 45: 1757-1766; 中国医药工业杂志. 2010, 41(5):321-325.)，以3-硝基-4-氯苯甲酸为原料，合成方法如下：





其中a~f为反应条件：a: 25%-30%甲胺水溶液；b: 二氯亚砷；c: 三乙胺，二氯甲烷；d: 低亚硫酸钠，50%乙醇；e: 羰基二咪唑，无水四氢呋喃；f: ①氯化氢，无水乙醇；②碳酸铵，无水乙醇。

以下是本发明部分化合物的药理试验及结果。

本发明部分化合物凝血酶诱导的血小板聚集的抑制作用的测试方法如下：

实验材料：

材料：新西兰兔，体重 2.2~2.3 kg

试剂：（1）凝血酶；

（2）氯化钠注射液；

（3）二甲亚砆

药物活化及溶液配制：

（1）肝微粒体的制备：取兔的肝组织剪成碎块，用含KCl($0.15\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)的磷酸缓冲液($0.1\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, pH 7.4)反复冲洗除掉组织中的血液成份，最后按1:4(W/V)加入上述KCl磷酸缓冲溶液，用内切式组织匀浆机制成肝匀浆。将制备好的肝匀浆在超速离心机上离心($9000\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$) 15 min，取上清液再离心($16000\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$) 60min，取粉红色上清液，即肝微粒体溶液。

(2) 药物活化及溶液配制: 称取 I 系列各受试药及达比加群酯 2mg, 加入二甲亚砜 40 μ L 溶解, 加入上述肝匀浆 1mL, 混匀, 置于 37 $^{\circ}$ C 水浴锅中温育 4h, 然后用生理盐水稀释成 10^{-5} 、 10^{-6} 、 10^{-7} 、 10^{-8} mol $\cdot$ L $^{-1}$ 等浓度。

操作流程:

取新西兰兔一只, 普鲁卡因局麻后右侧颈总动脉插管取血。全血按照体积比 9:1 与 3.8% 枸橼酸钠混匀, 以转速 1000 r/min 离心 5min, 取上清液, 即为富血小板血浆 (PRP); 剩余血液以转速 3000 r/min 离心 10 min, 得贫血小板血浆 (PPP)。用 PPP 调零, 以 PRP 为血小板供体, 分别取 200 μ L PRP, 与溶媒对照组、各浓度阳性对照组及受试药组混合, 37 $^{\circ}$ C 温育 1 min 后, 分别加入 15 U/mL 的 Thr 20 μ L, 利用 SC-2000 血小板聚集仪描记血小板聚集曲线, 观察 10min 内血小板最大聚集率 (MAR), 按仪器说明书操作测定血小板聚集率。

活性筛选结果:

以达比加群酯为阳性对照, 对目标化合物 I 进行体外对凝血酶诱导的血小板聚集的抑制活性的筛选, 结果见表 1。

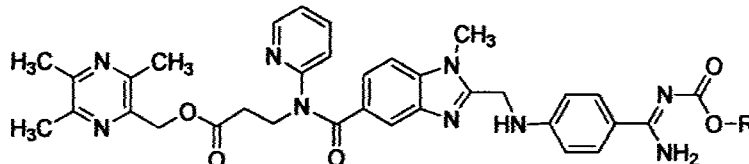


表 1: 达比加群酯及本发明系列化合物抑制凝血酶诱导的血小板聚集的 IC₅₀ 值

化合物	R	IC ₅₀ (mol/L)
I-1	CH ₃	(2.87 $\pm$ 1.54) $\times 10^{-7}$
I-2	CH ₂ CH ₃	(2.18 $\pm$ 1.03) $\times 10^{-7}$
I-4	CH(CH ₃) ₂	(2.95 $\pm$ 2.57) $\times 10^{-7}$
I-7	C(CH ₃) ₃	(3.13 $\pm$ 0.405) $\times 10^{-9}$
I-8	(CH ₂) ₄ CH ₃	(7.28 $\pm$ 1.77) $\times 10^{-8}$
I-9	(CH ₂) ₅ CH ₃	(3.81 $\pm$ 1.17) $\times 10^{-8}$
I-12	CH ₂ C ₆ H ₅	(2.92 $\pm$ 0.356) $\times 10^{-7}$
达比加群酯		(3.26 $\pm$ 0.187) $\times 10^{-7}$

由表 1 可见, 本发明的化合物抑制凝血酶的活性强于达比加群酯。

本发明部分化合物对大鼠下腔静脉结扎所形成血栓的抑制作用的测试方法如下：

实验材料：

材料：SD 大鼠 (体重 240-260g, 体重 2.2~2.3 kg)

试剂：(1) CMC-Na

(2) 二甲亚砜

溶液配制：

称取受试药 20mg, 加入二甲亚砜 20 μ L, 溶解, 加入适量 5%CMC-Na 将受试药配置成 2mg·mL⁻¹。其他受试药浓度按此浓度稀释。灌胃量为 1mL/100g, 使各浓度药物按预定剂量给药。

操作流程：

取SD大鼠104只, 雌雄各半, 体重240~260g, 随机分为13组, 每组8只, 即模型对照组; 受试药I-7、I-9的高剂量组(20mg/kg), 中剂量组(5mg/kg), 低剂量组(1mg/kg); 达比加群酯的高剂量组(10mg/kg), 中剂量组(5mg/kg), 低剂量组(1mg/kg); Y-5的高剂量组(60mg/kg), 中剂量组(40mg/kg), 低剂量(20mg/kg)。模型对照组给予等量溶剂, 每天灌胃给药1次, 连续3d, 于末次给药后2h, 各组大鼠腹腔注射20% 乌拉坦麻醉, 手术结扎大鼠下腔静脉, 缝合腹壁4h, 造大鼠下腔静脉血栓模型, 4h后重新打开腹腔, 在结扎下方2cm处用止血钳夹住血管, 将该段血管内血液吸尽, 然后纵行剪开管腔, 观察有无血栓形成, 如有即取出血栓, 用滤纸沾去血栓表面的浮血, 称血栓湿重, 再置60℃烤箱烤20h, 冷却后称血栓干重。

活性筛选结果：

表 2：化合物 I-7 和 I-9 对大鼠下腔静脉结扎所形成血栓的抑制作用

化合物	ED ₅₀ (mg/kg)
I-7	1.8±1.4
I-9	2.1±1.3
达比加群酯	4.4±2.2

由表 2 可见, 本发明的化合物 I-7 和 I-9 对大鼠下腔静脉结扎所形成血栓的抑制作用强于达比加群酯, 其 ED₅₀ 值约为达比加群酯的二分之一。

本发明还提供了一种预防和治疗血管血栓栓塞性疾病的药物组合物, 其中含有治疗

有效量的通式 I 化合物和药学上可接受的载体。所述药物组合物可以是普通片剂或胶囊、缓释片剂或胶囊、控释片剂或胶囊、口服液、注射剂等制剂学上常规的制剂形式。

一般地，本发明的通式 I 化合物用于治疗时，人用剂量范围为 1mg~5000mg/天。也可根据剂型的不同和疾病严重程度，使用剂量超出该范围。

具体实施方式

实施例 1

3-[2-((4-(N'-(甲氧羰基)脒基)苯胺基)甲基)-1-甲基-N-(吡啶-2-基)-1H-苯并咪唑-5-酰胺基]丙酸乙酯 (III-1) 的制备

于 0-5℃ 下，取 II (1.9g, 0.0038mol) 和碳酸钾 (1.55g, 0.0112mol) 加入 60mL 四氢呋喃与 12mL 水的混合溶剂中，室温搅拌下滴加氯甲酸甲酯 (0.43g, 0.0045mol)，滴毕，反应 30min 后升至室温，搅拌 5h，停止反应，减压浓缩，用二氯甲烷多次提取，合并有机层，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，残留物进行硅胶柱层析 (洗脱剂为二氯甲烷: 甲醇=30: 1)，得 1.18g 白色固体，产率: 55.6%，m.p.156~158℃。
¹H-NMR (500MHz CDCl₃) δ (ppm): 1.21 (3H, t, J=7.2Hz, -OCH₂CH₃), 2.80 (2H, t, J=7.2Hz, >NCH₂CH₂-), 3.68 (3H, s, >NCH₃), 3.77 (3H, s, -OCH₃), 4.07 (2H, q, J=7.2Hz, -OCH₂CH₃), 4.41-4.45 (4H, m, >NCH₂CH₂-, -CH₂NH-), 5.37 (1H, s, -NH-), 6.64 (2H, d, J=8.8Hz, ArH), 6.71 (1H, d, J=8.1Hz, ArH), 6.96-6.99 (1H, m, ArH), 7.06 (1H, d, J=8.5Hz, ArH), 7.25-7.28 (1H, m, ArH), 7.33 (1H, td, J₁=7.6Hz, J₂=2.0Hz, ArH), 7.68 (1H, s, ArH), 7.73 (2H, d, J=8.7Hz, ArH), 8.40 (1H, dq, J₁=4.9Hz, J₂=0.7Hz ArH), 9.20-9.70 (2H, brs, -NH₂);
 ESI-MS(m/z): 558.2[M+H]⁺, 580.2[M+Na]⁺.

3-[2-((4-(N'-(甲氧羰基)脒基)苯胺基)甲基)-1-甲基-N-(2-吡啶基)-1H-苯并咪唑-5-甲酰胺基]丙酸 (IV-1) 的制备

将 III-1 (1.12g, 0.002mol) 和氢氧化钠 (0.28g, 0.007mol) 加入 30mL 乙醇与 15mL 水的混合溶剂中，室温搅拌 6h，减压蒸去大部分乙醇，加 5mL 水稀释，于冰浴下，用 10%柠檬酸调 pH 至 4~5，固体析出，冰箱过夜，过滤，滤饼用少量冰水洗涤，将其转移至 25mL 茄形瓶中，加入 15mL 无水乙醇，回流搅拌 30min，静置冷却至室温，过滤，得 0.76g 白色固体，产率 71.5%，m.p.256~258℃.

¹H-NMR (500MHz DMSO-d₆) δ (ppm): 2.53 (2H, t, J=7.4Hz, >NCH₂CH₂-), 3.58 (3H, s,

-OCH₃), 3.76 (3H, s, >NCH₃), 4.15 (2H, t, J=7.8Hz, >NCH₂CH₂-), 4.59 (2H, d, J=5.4Hz, -CH₂NH-), 6.76 (2H, d, J=8.8Hz, ArH), 6.96 (1H, d, J=8.0Hz, ArH), 7.10-7.12 (1H, m, ArH), 7.16 (1H, dd, J₁=8.4Hz, J₂=1.2Hz, ArH), 7.39 (1H, d, J=8.5Hz, ArH), 7.47 (1H, s, ArH), 7.55 (1H, td, J₁=7.8Hz, J₂=1.8Hz, ArH), 7.79 (2H, d, J=8.8Hz, ArH), 8.36 (1H, d, J=3.4Hz, ArH), 8.50-9.70 (2H, brs, -NH₂), 10.40-10.80 (1H, brs, -COOH);
ESI-MS(*m/z*): 530.2[M+H]⁺, 552.2[M+Na]⁺.

3-[2-((4-(*N'*-(甲氧羰基)脒基)苯胺基)甲基)-1-甲基-*N*-(2-吡啶基)-1*H*-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺基]丙酸 (3,5,6-三甲基吡嗪-2-基)甲基酯 (I-1) 的制备

取 IV-1 (0.54g, 0.001mol), 2-羟甲基-3,5,6-三甲基吡嗪 (0.23g, 0.0015mol), EDCI (0.25g, 0.0013mol) 及 DMAP (0.07g, 0.0006mol) 加入 20mL DMF 中, 于 0~5℃ 搅拌 30 min, 缓慢升至室温, 反应 10h, 用 40mL 二氯甲烷稀释, 饱和食盐水洗涤, 有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残留物柱层析 (洗脱剂为二氯甲烷: 甲醇=30: 1), 得 0.39g 白色固体, 产率: 57.6%, m.p.170~172℃.

¹H-NMR (500MHz CDCl₃) δ (ppm): 2.47-2.50 (9H, m, 吡嗪甲基), 2.87 (2H, t, J=7.2Hz, >NCH₂CH₂-), 3.64 (3H, s, >NCH₃), 3.75 (3H, s, -OCH₃), 4.39-4.44 (4H, m, >NCH₂CH₂-, -CH₂NH-), 5.30 (2H, s, 吡嗪-CH₂O-), 5.41 (1H, s, -CH₂NH-), 6.59 (2H, d, J=8.6Hz, ArH), 6.69 (1H, d, J=8.0Hz, ArH), 6.95-7.02 (2H, m, ArH), 7.21 (1H, d, J=8.4Hz, ArH), 7.28-7.32 (1H, m, ArH), 7.64-7.72 (3H, m, ArH), 8.38 (1H, d, J=4.3Hz, ArH), 9.00-10.00 (2H, brs, -NH₂);

IR(cm⁻¹): 3415.93, 2938.05, 1736.95, 1609.03, 1587.52, 1484.35, 1470.31, 1437.88, 1393.92, 1327.32, 1268.29, 1143.85, 1127.21;

HRMS(EI⁺): *m/z* 664.2993 [M+H]⁺, [C₃₅H₃₈N₉O₅]⁺ calc. for 664.2996, found 664.2993.

实施例 2

3-[2-((4-(*N'*-(乙氧羰基)脒基)苯胺基)甲基)-1-甲基-*N*-(吡啶-2-基)-1*H*-苯并咪唑-5-酰胺基]丙酸乙酯 (III-2) 的制备

以 II (1.9g, 0.0038mol)、碳酸钾 (1.55g, 0.0112mol) 及氯甲酸乙酯 (0.49g, 0.0045mol) 为原料, 操作类似 III-1 的制备, 得 1.32g 白色固体, 产率: 60.7%, m.p.172~174℃,

¹H-NMR (500MHz CDCl₃) δ (ppm): 1.21 (3H, t, J=6.8Hz, -OCH₂CH₃), 1.33 (3H, t, J=6.8Hz,

-NCOOCH₂CH₃), 2.79 (2H, t, J=6.8Hz, >NCH₂CH₂-), 3.64 (3H, s, >NCH₃), 4.07 (2H, q, J=6.8Hz, -OCH₂CH₃), 4.19, (2H, q, J=6.8Hz, -NCOOCH₂CH₃), 4.40-4.42 (4H, m, >NCH₂CH₂-, -CH₂NH-), 5.52 (1H, s, -NH-), 6.57 (2H, d, J=8.0Hz, ArH), 6.70 (1H, d, J=7.8Hz, ArH), 6.97-7.02 (2H, m, ArH), 7.21 (1H, d, J=8.2Hz, ArH), 7.33 (1H, d, J=7.6Hz, ArH), 7.65-7.69 (3H, m, ArH), 8.40 (1H, s, ArH), 9.30-9.70 (2H, brs, -NH₂);
ESI-MS(*m/z*): 572.0[M+H]⁺, 594.0[M+Na]⁺.

3-[2-((4-(*N*-(乙氧羰基)脒基)苯胺基)甲基)-1-甲基-*N*-(2-吡啶基)-1*H*-苯并咪唑-5-甲酰胺基]丙酸 (IV-2) 的制备

以 III-2 (1.09g, 0.0019mol) 和氢氧化钠 (0.28g, 0.007mol) 为原料, 操作类似 IV-1 的制备, 得 0.87 白色固体, 产率: 83.9%, m.p.202-203°C,

¹H-NMR (500MHz DMSO-*d*₆) δ (ppm): 1.21 (3H, t, J=6.9Hz, -CH₂CH₃), 2.61 (2H, t, J=7.5Hz, >NCH₂CH₂-), 3.77 (3H, s, >NCH₃), 4.02 (2H, q, J=7.1Hz, -CH₂CH₃), 4.18, (2H, t, J=7.5Hz, >NCH₂CH₂-), 4.59 (2H, d, J=5.5Hz, -CH₂NH-), 6.76 (2H, d, J=8.9Hz, ArH), 6.94 (1H, d, J=8.0Hz, ArH), 7.10-7.13 (1H, m, ArH), 7.16 (1H, dd, J₁=8.5Hz, J₂=1.5Hz, ArH), 7.39 (1H, d, J=8.4Hz, ArH), 7.47 (1H, d, J=1.0Hz, ArH), 7.56 (1H, td, J₁=7.8 Hz, J₂=1.9 Hz, ArH), 7.79 (2H, d, J=8.9Hz, ArH) 8.40 (1H, d, J=3.7Hz, ArH), 8.50-9.50 (2H, brs, -NH₂), 11.50-12.50 (1H, brs, -COOH);

ESI-MS(*m/z*): 544.0[M+H]⁺, 566.0[M+Na]⁺.

3-[2-((4-(*N*-(乙氧羰基)脒基)苯胺基)甲基)-1-甲基-*N*-(2-吡啶基)-1*H*-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺基]丙酸 (3,5,6-三甲基吡嗪-2-基)甲基酯 (I-2) 的制备

以 IV-2 (0.54g, 0.001mol), 2-羟甲基-3,5,6-三甲基吡嗪 (0.23g, 0.0015mol), EDCI (0.25g, 0.0013mol) 以及 DMAP (0.07g, 0.0006mol) 为原料, 操作类似 I-1 的制备, 得 0.41g 白色固体, 产率: 60.9%, m.p.141~142°C,

¹H-NMR (500MHz CDCl₃) δ (ppm): 1.34 (3H, t, J=7.1Hz, -CH₂CH₃), 2.47-2.51 (9H, m, 吡嗪甲基), 2.88 (2H, t, J=7.2Hz, >NCH₂CH₂-), 3.65 (3H, s, >NCH₃), 4.19 (2H, q, J=7.1Hz, -CH₂CH₃), 4.42-4.45 (4H, m, >NCH₂CH₂-, -CH₂NH-), 5.16 (2H, s, 吡嗪-CH₂O-), 5.42 (1H, s, -CH₂NH-), 6.60 (2H, d, J=8.5Hz, ArH), 6.69 (1H, d, J=8.0Hz, ArH), 6.95-6.98 (1H, m, ArH), 7.02 (1H, d, J=8.4Hz, ArH), 7.22 (1H, d, J=8.2Hz, ArH), 7.29-7.32 (1H, m, ArH), 7.64-7.66 (1H, m, ArH), 7.71 (2H, d, J=8.4Hz, ArH) 8.39 (1H, d, J=3.9Hz, ArH), 9.00-9.90

(2H, brs, -NH₂);

IR(cm⁻¹): 3411.47, 3293.48, 1737.55, 1608.79, 1468.74, 1391.08, 1364.90, 1327.43, 1264.32, 1171.98, 1141.93, 1126.00, 1099.02, 1075.87;

HRMS(EI⁺): m/z 678.3151 [M+H]⁺, [C₃₆H₄₀N₉O₅]⁺ calc. for 678.3152, found 678.3151.

实施例 3

3-[2-((4-(N'-(异丙氧羰基)脒基)苯胺基)甲基)-1-甲基-N-(吡啶-2-基)-1H-苯并咪唑-5-酰胺基]丙酸乙酯 (III-4) 的制备

以 II (1.9g, 0.0038mol)、碳酸钾 (1.55g, 0.0112mol) 以及氯甲酸异丙酯 (0.55g, 0.0045mol) 为原料, 操作类似 III-1 的制备, 得 1.36g 白色固体, 产率: 61.1%, m.p.128~130°C,

¹H-NMR (500MHz CDCl₃) δ (ppm): 1.21 (3H, t, J=7.2Hz, -OCH₂CH₃), 1.33 (6H, d, J=6.3Hz, -CH(CH₃)₂), 2.80 (2H, t, J=7.3Hz, >NCH₂CH₂-), 3.66 (3H, s, >NCH₃), 4.07 (2H, q, J=7.2Hz, -OCH₂CH₃), 4.40-4.43 (4H, m, >NCH₂CH₂-, -CH₂NH-), 4.97 (1H, sep, J=6.3Hz, -CH(CH₃)₂), 5.38 (1H, s, -NH-), 6.60 (2H, d, J=8.6Hz, ArH), 6.70 (1H, d, J=8.1Hz, ArH), 6.96-6.99 (1H, m, ArH), 7.03 (1H, d, J=8.4Hz, ArH), 7.24 (1H, d, J=8.4Hz, ArH), 7.32 (1H, td, J₁=7.9Hz, J₂=1.8Hz, ArH), 7.67 (1H, s, ArH), 7.71 (2H, d, J=8.5Hz, ArH), 8.40 (1H, d, J=3.6Hz, ArH), 9.20-9.80 (2H, brs, -NH₂);

ESI-MS(m/z): 586.1[M+H]⁺, 608.0[M+Na]⁺.

3-[2-((4-(N'-(异丙氧羰基)脒基)苯胺基)甲基)-1-甲基-N-(2-吡啶基)-1H-苯并咪唑-5-甲酰胺基]丙酸 (IV-4) 的制备

以 III-4 (1.17g, 0.002mol) 和氢氧化钠 (0.28g, 0.007mol) 为原料, 操作类似 IV-1 的制备, 得 0.85g 白色固体, 产率 76.3%, m.p.198~200°C,

¹H-NMR (500MHz DMSO-d₆) δ (ppm): 1.20 (6H, d, J=6.3Hz, -CH(CH₃)₂), 2.57 (2H, t, J=7.7Hz, >NCH₂CH₂-), 3.76 (3H, s, >NCH₃), 4.16 (2H, t, J=7.7Hz, >NCH₂CH₂-), 4.59 (2H, d, J=5.0Hz, -CH₂NH-), 4.80 (1H, sep, J=6.3Hz, -CH(CH₃)₂), 6.76 (2H, d, J=8.9Hz, ArH), 6.94-6.97 (1H, m, ArH), 7.10-7.12 (1H, m, ArH), 7.15 (1H, dd, J₁=8.4Hz, J₂=1.5Hz, ArH), 7.39 (1H, d, J=8.5Hz, ArH), 7.48 (1H, d, J=1.0Hz, ArH), 7.55 (1H, td, J₁=7.8Hz, J₂=2.0Hz, ArH), 7.79 (2H, d, J=8.9Hz, ArH), 8.37 (1H, dq, J₁=4.9Hz, J₂=1.3Hz, ArH), 8.50-9.50 (2H,

brs, -NH₂), 10.60-11.00 (1H, brs, -COOH);

ESI-MS(*m/z*): 558.0[M+H]⁺, 580.0[M+Na]⁺.

3-[2-((4-(*N'*-(异丙氧羰基)脒基)苯胺基)甲基)-1-甲基-*N*-(2-吡啶基)-1*H*-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺基]丙酸 (3,5,6-三甲基吡嗪-2-基)甲基酯 (I-4) 的制备

以 IV-4 (0.56g, 0.001mol), 2-羟甲基-3,5,6-三甲基吡嗪 (0.23g, 0.0015mol), EDCI (0.25g, 0.0013mol) 及 DMAP (0.07g, 0.0006mol) 为原料, 操作类似 I-1 的制备, 得 0.43g 白色固体, 产率 61.9%, m.p.160-162°C,

¹H-NMR (500MHz CDCl₃) δ (ppm): 1.32 (6H, d, J=6.3Hz, -CH(CH₃)₂), 2.48-2.51 (9H, m, 吡嗪甲基), 2.88 (2H, t, J=7.3Hz, >NCH₂CH₂-), 3.66 (3H, s, >NCH₃), 4.42-4.44 (4H, m, >NCH₂CH₂-, -CH₂NH-), 4.98 (1H, sep, J=6.3Hz, -CH(CH₃)₂), 5.17 (2H, s, 吡嗪-CH₂O-), 5.36 (1H, t, J=4.5Hz, -CH₂NH-), 6.61 (2H, d, J=8.6Hz, ArH), 6.69 (1H, d, J=8.1Hz, ArH), 6.95-6.98 (1H, m, ArH), 7.03 (1H, d, J=8.5Hz, ArH), 7.23 (1H, d, J=8.5Hz, ArH), 7.30 (1H, td, J₁=7.9Hz, J₂=1.9Hz, ArH), 7.66 (1H, s, ArH), 7.72 (2H, d, J=8.6Hz, ArH), 8.39 (1H, dd, J₁=4.8Hz, J₂=1.2Hz, ArH), 9.00-10.00 (2H, brs, -NH₂);

IR(cm⁻¹): 3395.45, 2978.24, 1735.90, 1608.90, 1470.41, 1371.88, 1330.71, 1266.07, 1168.57, 1146.73, 1109.21, 986.13, 837.88, 812.86, 749.61, 566.82;

HRMS(EI⁺): *m/z* 692.3314 [M+H]⁺, [C₃₇H₄₂N₉O₅]⁺ calc. for 692.3309, found 692.3314.

实施例 4

3-[2-((4-(*N'*-(特丁氧羰基)脒基)苯胺基)甲基)-1-甲基-*N*-(吡啶-2-基)-1*H*-苯并咪唑-5-酰胺基]丙酸乙酯 (III-7) 的制备

于 0-5°C 下, 将 II (1.9g, 0.0038mol) 和碳酸钾 (1.55g, 0.0112mol) 加入 90mL 四氢呋喃: 水=1: 1 的混合溶剂中, 室温搅拌。取 BOC 酸酐 (0.98g, 0.0045mol) 溶于 10mL 四氢呋喃中, 将其滴加到上述溶液中, 搅拌 30min 后升至室温, 继续搅拌 24h, 减压浓缩, 二氯甲烷提取, 有机层用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残留物硅胶柱层析 (洗脱剂为二氯甲烷: 甲醇=30: 1), 得 1.63g 白色固体, 产率: 71.5%, m.p.150-152°C,

¹H-NMR (500MHz DMSO-d₆) δ (ppm): 1.12 (3H, t, J=7.1Hz, -CH₂CH₃), 1.43 (9H, s, -C(CH₃)₃), 2.68 (2H, t, J=7.0Hz, >NCH₂CH₂-), 3.77 (3H, s, >NCH₃), 3.98 (2H, q, J=7.1Hz,

-CH₂CH₃), 4.23(2H, t, J=7.1Hz, >NCH₂CH₂-), 4.59 (2H, d, J=4.4Hz, -CH₂NH-), 6.76 (2H, d, J=8.8Hz, ArH), 6.89 (1H, d, J=7.7Hz, ArH), 7.11 (1H, t, J=7.1Hz, ArH), 7.16 (1H, d, J=8.4Hz, ArH), 7.39 (1H, d, J=8.5Hz, ArH), 7.48 (1H, s, ArH), 7.55 (1H, t, J=7.6Hz, ArH), 7.77 (2H, d, J=8.8Hz, ArH), 8.39 (1H, d, J=3.6Hz, ArH), 8.80-9.70 (2H, br.s., -NH₂);

ESI-MS(*m/z*): 600.3[M+H]⁺.

3-[2-((4-(*N*-(特丁氧羰基)脲基)苯胺基)甲基)-1-甲基-*N*-(2-吡啶基)-1*H*-苯并咪唑-5-甲酰胺基]丙酸 (IV-7) 的制备

将 III-7 (1.2g, 0.002mol) 和氢氧化钠 (0.28g, 0.007mol) 加入 30mL 乙醇与 15mL 水的混合溶剂中, 室温搅拌 6h, 减压蒸去大部分乙醇, 5mL 水稀释, 于冰浴下, 用 10% 柠檬酸调 pH 至 4~5, 固体析出, 冷却, 过滤, 滤饼用少量冰水洗涤, 将其转移至 50mL 茄形瓶中, 加入 20mL 无水乙醇, 回流搅拌 30min, 静置冷却至室温, 过滤, 得 1.03g 白色固体, 产率: 90.0%, m.p.226~228°C,

¹H-NMR (500MHz DMSO-*d*₆) δ (ppm): 1.43 (9H, s, -C(CH₃)₃), 2.61 (2H, t, J=7.4Hz, >NCH₂CH₂-), 3.76 (3H, s, >NCH₃), 4.18, (2H, t, J=7.5Hz, >NCH₂CH₂-), 4.58 (2H, d, J=4.4Hz, -CH₂NH-), 6.75 (2H, d, J=8.9Hz, ArH), 6.94 (1H, d, J=8.1Hz, ArH), 7.10-7.13 (1H, m, ArH), 7.16 (1H, dd, J₁=8.4Hz, J₂=1.3Hz, ArH), 7.39 (1H, d, J=8.5Hz, ArH), 7.48 (1H, s, ArH), 7.56 (1H, td, J₁=7.8Hz, J₂=1.7Hz, ArH), 7.76 (2H, d, J=8.8Hz, ArH), 8.37 (1H, d, J=3.6Hz, ArH), 8.40-9.55 (2H, brs, -NH₂), 11.30-12.75 (1H, brs, -COOH);

ESI-MS(*m/z*): 572.2[M+H]⁺, 570.2[M-H]⁻.

3-[2-((4-(*N*-(叔丁氧羰基)脲基)苯胺基)甲基)-1-甲基-*N*-(2-吡啶基)-1*H*-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺基]丙酸 (3,5,6-三甲基吡嗪-2-基)甲基酯 (I-7) 的制备

取 IV-7(0.57g, 0.001mol), 2-羟甲基-3,5,6-三甲基吡嗪 (0.23g, 0.0015mol), EDCI (0.25g, 0.0013mol) 及 DMAP (0.07g, 0.0006mol) 加入 20mLDMF 中, 于 0~5°C 搅拌 30 min, 缓慢升至室温, 反应 10h, 停止反应, 加入 60mL 二氯甲烷稀释, 饱和食盐水洗涤, 有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残留物进行硅胶柱层析 (洗脱剂为二氯甲烷: 甲醇=30: 1), 得 0.43g 白色固体, 产率: 61.1%, m.p.126~128°C,

¹H-NMR (500MHz CDCl₃) δ (ppm): 1.53 (9H, s, -C(CH₃)₃), 2.47-2.50 (9H, m, 吡嗪甲基), 2.87 (2H, t, J=7.3Hz, >NCH₂CH₂-), 3.61 (3H, s, >NCH₃), 4.38, (2H, d, J=4.6Hz, -CH₂NH-), 4.43 (2H, t, J=7.2Hz, >NCH₂CH₂-), 5.16 (2H, s, 吡嗪-CH₂O-), 5.44 (1H, s, -CH₂NH-), 6.57

(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$, ArH), 6.68 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$, ArH), 6.95-7.00 (2H, m, ArH), 7.20 (1H, dd, $J_1=8.4\text{Hz}$, $J_2=1.5\text{Hz}$, ArH), 7.28-7.31 (1H, m, ArH), 7.64-7.67 (3H, m, ArH), 8.39 (1H, dd, $J_1=4.9\text{Hz}$, $J_2=1.2\text{Hz}$, ArH), 8.50-10.50 (2H, brs, $-\text{NH}_2$);
 IR(cm^{-1}): 3304.32, 2924.27, 2853.62, 1736.51, 1647.18, 1608.60, 1469.84, 1388.77, 1366.03, 1321.33, 1280.35, 1169.43, 1142.62, 809.58, 744.75;
 HRMS(EI $^{+}$): m/z 706.3465 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$, $[\text{C}_{38}\text{H}_{44}\text{N}_9\text{O}_5]^{+}$ calc. for 706.3465, found 706.3469.

实施例 5

3-[2-((4-(N' -(戊氧羰基)脒基)苯胺基)甲基)-1-甲基- N -(吡啶-2-基)-1*H*-苯并咪唑-5-酰胺基]丙酸乙酯 (III-8) 的制备

以 II (1.9g, 0.0038mol)、碳酸钾 (1.55g, 0.0112mol) 以及氯甲酸戊酯 (0.68g, 0.0045mol) 为原料, 操作类似 III-1 的制备, 得 1.43g 白色固体, 产率: 61.3%, m.p.148~150°C,

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz CDCl_3) δ (ppm): 0.91 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.21 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 1.33-1.40 (4H, m, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.73 (2H, q, $J=7.3\text{Hz}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 2.80 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$, $>\text{NCH}_2\text{CH}_2-$), 3.67 (3H, s, $>\text{NCH}_3$), 4.07 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 4.13, (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 4.41-4.43 (4H, m, $>\text{NCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{NH}-$), 5.35 (1H, s, $-\text{NH}-$), 6.62 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$, ArH), 6.70 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$, ArH), 6.96-6.99 (1H, m, ArH), 7.05 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$, ArH), 7.25 (1H, d, $J=1.5\text{Hz}$, ArH), 7.32 (1H, td, $J_1=7.9\text{Hz}$, $J_2=1.9\text{Hz}$, ArH), 7.67 (1H, s, ArH), 7.72 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$, ArH), 8.41 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$, ArH), 9.20-9.80 (2H, brs, $-\text{NH}_2$);

ESI-MS(m/z): 614.1 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$, 636.0 $[\text{M}+\text{Na}]^{+}$.

3-[2-((4-(N' -(戊氧羰基)脒基)苯胺基)甲基)-1-甲基- N -(2-吡啶基)-1*H*-苯并咪唑-5-甲酰胺基]丙酸 (IV-8) 的制备

以 III-8 (1.22g, 0.002mol) 和氢氧化钠 (0.28g, 0.007mol) 为原料, 操作类似 IV-1 的制备, 得 0.95g 白色固体, 产率 85.1%, m.p.196-198°C,

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 0.88 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.29-1.32 (4H, m, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.59 (2H, qui, $J=6.9\text{Hz}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 2.58 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$, $>\text{NCH}_2\text{CH}_2-$), 3.76 (3H, s, $>\text{NCH}_3$), 3.97 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 4.17(2H, t,

$J=7.6\text{Hz}$, $>\text{NCH}_2\text{CH}_2-$), 4.59 (2H, d, $J=5.5\text{Hz}$, $-\text{CH}_2\text{NH}-$), 6.76 (2H, d, $J=8.9\text{Hz}$, ArH), 6.94-6.96 (1H, m, ArH), 7.10-7.12 (1H, m, ArH), 7.16 (1H, dd, $J_1=8.4\text{Hz}$, $J_2=1.5\text{Hz}$, ArH), 7.39 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$, ArH), 7.47 (1H, d, $J=1.1\text{Hz}$, ArH), 7.55 (1H, td, $J_1=7.8\text{Hz}$, $J_2=2.0\text{Hz}$, ArH), 7.79 (2H, d, $J=8.9\text{Hz}$, ArH), 8.37 (1H, dd, $J_1=4.8\text{Hz}$, $J_2=1.2\text{Hz}$, ArH), 9.20-9.80 (2H, brs, $-\text{NH}_2$), 11.30-12.50 (1H, brs, $-\text{COOH}$);

ESI-MS(m/z): 586.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 608.0 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

3-[2-((4-(*N'*-(戊氧羰基)脒基)苯胺基)甲基)-1-甲基-*N*-(2-吡啶基)-1*H*-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺基)丙酸 (3,5,6-三甲基吡嗪-2-基)甲基酯 (I-8) 的制备

以 IV-8 (0.58g, 0.001mol), 2-羟甲基-3,5,6-三甲基吡嗪 (0.23g, 0.0015mol), EDCI (0.25g, 0.0013mol) 及 DMAP (0.07g, 0.0006mol) 为原料, 操作类似 I-1 的制备, 得 0.46g 白色固体, 产率: 64.5%, m.p.134~136°C,

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz CDCl_3) δ (ppm): 0.90 (3H, t, $J=6.9\text{Hz}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.34-1.37 (4H, m, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.71 (2H, qui, $J=7.2\text{Hz}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 2.47-2.51 (9H, m, 吡嗪甲基), 2.87 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$, $>\text{NCH}_2\text{CH}_2-$), 3.67 (3H, s, $>\text{NCH}_3$), 4.13 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$), 4.42-4.44 (4H, m, $>\text{NCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{NH}-$), 5.16 (2H, s, 吡嗪- $\text{CH}_2\text{O}-$), 5.52 (1H, s, $-\text{CH}_2\text{NH}-$), 6.61 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$, ArH), 6.69 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$, ArH), 6.95-6.97 (1H, m, ArH), 7.03 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$, ArH), 7.22 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$, ArH), 7.31 (1H, t, $J=8.2\text{Hz}$, ArH), 7.65 (1H, s, ArH), 7.69 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$, ArH), 8.38 (1H, d, $J=3.7\text{Hz}$, ArH), 9.00-10.50 (2H, brs, $-\text{NH}_2$);

IR(cm^{-1}): 3393.89, 3362.83, 2954.04, 2359.88, 1737.70, 1610.81, 1588.42, 1569.76, 1470.34, 1387.38, 1326.74, 1260.33, 1195.09, 1165.52, 1145.16, 1128.23, 1112.11, 814.06, 570.90;

HRMS(EI $^+$): m/z 742.3446 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, $[\text{C}_{39}\text{H}_{45}\text{N}_9\text{O}_5\text{Na}]^+$ calc. for 742.3441, found 742.3446.

实施例 6

3-[2-((4-(*N'*-(己氧羰基)脒基)苯胺基)甲基)-1-甲基-*N*-(吡啶-2-基)-1*H*-苯并咪唑-5-酰胺基)丙酸乙酯 (III-9) 的制备

以 II (1.9g, 0.0038mol)、碳酸钾 (1.55g, 0.0112mol) 以及氯甲酸己酯 (0.74g, 0.0045mol) 为原料, 操作类似 III-1 的制备, 得 1.47g 白色固体, 产率: 61.6%, m.p.130~132°C (文献值 m.p.128-129°C [J Med Chem. 2002, 45 (9), 1757-1766]),

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz DMSO- d_6) δ (ppm): 0.87 (3H, t, $J=6.9\text{Hz}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.12 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.27-1.29 (6H, m, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.57 (2H, q, $J=6.6\text{Hz}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 2.68 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$, $>\text{NCH}_2\text{CH}_2-$), 3.77 (3H, s, $>\text{NCH}_3$), 3.94-4.00 (4H, m, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 4.22, (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$, $>\text{NCH}_2\text{CH}_2-$), 4.59 (2H, d, $J=5.4\text{Hz}$, $-\text{CH}_2\text{NH}-$), 6.76 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$, ArH), 6.88 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$, ArH), 6.98 (1H, m, NH), 7.10-7.17 (2H, m, ArH), 7.39 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$, ArH), 7.47 (1H, s, ArH), 7.54 (1H, t, $J=7.7\text{Hz}$, ArH), 7.79 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$, ArH), 8.39 (1H, d, $J=4.8\text{Hz}$, ArH), 8.60-9.30 (2H, brs, $-\text{NH}_2$);
ESI-MS(m/z): 628.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

3-[2-((4-(N' -(己氧羰基)脒基)苯胺基)甲基)-1-甲基- N -(2-吡啶基)-1H-苯并咪唑-5-甲酰胺基]丙酸 (IV-9) 的制备

以 III-9 (1.25g, 0.002mol)、氢氧化钠 (0.28g, 0.007mol) 为原料, 操作类似 IV-1 的制备, 得 0.93g 白色固体, 产率: 77.9%, m.p.196~198°C,

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz DMSO- d_6) δ (ppm): 0.87 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.28-1.34 (6H, m, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.58 (2H, qui, $J=7.6\text{Hz}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 2.61 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$, $>\text{NCH}_2\text{CH}_2-$), 3.76 (3H, s, $>\text{NCH}_3$), 3.98 (2H, t, $J=6.7\text{Hz}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 4.18, (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$, $>\text{NCH}_2\text{CH}_2-$), 4.59 (2H, d, $J=4.5\text{Hz}$, $-\text{CH}_2\text{NH}-$), 6.76 (2H, d, $J=8.9\text{Hz}$, ArH), 6.95 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$, ArH), 7.10-7.13 (1H, m, ArH), 7.16 (1H, dd, $J_1=8.5\text{Hz}$, $J_2=1.5\text{Hz}$, ArH), 7.39 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$, ArH), 7.48 (1H, s, ArH), 7.55 (1H, td, $J_1=7.8\text{Hz}$, $J_2=2.0\text{Hz}$, ArH), 7.79 (2H, d, $J=8.9\text{Hz}$, ArH), 8.38 (1H, d, $J=4.8\text{Hz}$, ArH), 8.50-9.50 (2H, brs, $-\text{NH}_2$), 11.30-12.55 (1H, brs, $-\text{COOH}$);

ESI-MS(m/z): 600.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 622.3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

3-[2-((4-(N' -(己氧羰基)脒基)苯胺基)甲基)-1-甲基- N -(2-吡啶基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺基]丙酸 (3,5,6-三甲基吡嗪-2-基)甲基酯 (I-9) 的制备

以 IV-9 (0.60g, 0.001mol)、2-羟甲基-3,5,6-三甲基吡嗪 (0.23g, 0.0015mol), EDCI (0.25g, 0.0013mol) 及 DMAP (0.07g, 0.0006mol) 为原料, 操作类似 I-1 的制备, 得 0.49g 白色固体, 产率: 66.7%, m.p.140~142°C,

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz CDCl_3) δ (ppm): 0.89 (3H, t, $J=6.17\text{Hz}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.31-1.42 (6H, m, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.72 (2H, qui, $J=7.7\text{Hz}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 2.48-2.51 (9H, m, 吡嗪甲基), 2.88 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$, $>\text{NCH}_2\text{CH}_2-$), 3.67 (3H, s, $>\text{NCH}_3$), 4.13 (2H, t,

$J=6.9\text{Hz}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$), 4.42-4.45 (4H, m, $>\text{NCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{NH}-$), 5.17 (2H, s, 吡嗪- $\text{CH}_2\text{O}-$), 5.40 (1H, s, $-\text{CH}_2\text{NH}-$), 6.62 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$, ArH), 6.69 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$, ArH), 6.95-6.98 (1H, m, ArH), 7.03 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$, ArH), 7.23 (1H, d, $J=7.4\text{Hz}$, ArH), 7.30 (1H, td, $J_1=7.8\text{Hz}$, $J_2=1.8\text{Hz}$, ArH), 7.66-7.73 (3H, m, ArH), 8.39 (1H, d, $J=3.7\text{Hz}$, ArH), 9.00-9.90 (2H, brs, $-\text{NH}_2$);

IR(cm^{-1}): 3403.16, 3365.22, 1751.06, 1611.51, 1587.97, 1568.59, 1498.68, 1471.53, 1458.10, 1386.70, 1326.12, 1257.14, 1195.47, 1145.47, 1164.92, 1128.13, 1112.57;

HRMS(EI⁺): m/z 734.3788 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $[\text{C}_{40}\text{H}_{48}\text{N}_9\text{O}_5]^+$ calc. for 734.3778, found 734.3788.

实施例 7

3-[2-((4-(N' -(苄氧羰基)脒基)苯胺基)甲基)-1-甲基- N -(吡啶-2-基)-1*H*-苯并咪唑-5-酰胺基]丙酸乙酯 (III-12) 的制备

以 II (1.9g, 0.0038mol)、碳酸钾 (1.55g, 0.0112mol) 以及氯甲酸苄酯 (0.76g, 0.0045mol) 为原料, 操作类似 III-1 的制备, 得 1.73g 白色固体, 产率: 71.8%, $m.p.$ 165~167°C,

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz CDCl_3) δ (ppm): 1.21 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.80 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$, $>\text{NCH}_2\text{CH}_2-$), 3.64 (3H, s, $>\text{NCH}_3$), 4.07 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4.40-4.43 (4H, m, $>\text{NCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{NH}-$), 5.19 (2H, s, $-\text{OCH}_2\text{Ph}$) 5.32 (1H, s, $-\text{NH}-$), 6.60 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$, ArH), 6.70 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$, ArH), 6.95-6.98 (1H, m, ArH), 7.04 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.25-7.34 (5H, m, ArH), 7.43 (2H, d, $J=7.3\text{Hz}$, ArH), 7.67-7.72 (3H, m, ArH), 8.40 (1H, d, $J=3.8\text{Hz}$, ArH), 9.20-9.70 (2H, brs, $-\text{NH}_2$);

ESI-MS(m/z): 634.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 656.0 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

3-[2-((4-(N' -(苄氧羰基)脒基)苯胺基)甲基)-1-甲基- N -(2-吡啶基)-1*H*-苯并咪唑-5-甲酰胺基]丙酸 (IV-12) 的制备

以 III-12 (1.27g, 0.002mol) 和氢氧化钠 (0.28g, 0.007mol) 为原料, 操作类似 IV-1 的制备, 得 1.11g 白色固体, 产率: 91.5%, $m.p.$ 179~181°C,

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 2.60 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$, $>\text{NCH}_2\text{CH}_2-$), 3.76 (3H, s, $>\text{NCH}_3$), 4.17 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$, $>\text{NCH}_2\text{CH}_2-$), 4.59 (2H, s, $-\text{CH}_2\text{NH}-$), 5.08 (2H, s, $-\text{OCH}_2\text{Ph}$), 6.77 (2H, d, $J=8.9\text{Hz}$, ArH), 6.95 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$, ArH), 7.10-7.12 (1H, m, ArH), 7.15-7.17

(1H, m, ArH), 7.31-7.40 (6H, m, ArH), 7.48 (1H, s, ArH), 7.55 (1H, td, $J_1=7.8\text{Hz}$, $J_2=1.8\text{Hz}$, ArH), 7.81 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$, ArH), 8.37 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$, ArH), 9.00-9.70 (2H, brs, $-\text{NH}_2$), 11.70-12.50 (1H, brs, $-\text{COOH}$);

ESI-MS(m/z): 606.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 628.0 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

3-[2-((4-(*N'*-(苄氧羰基)脒基)苯胺基)甲基)-1-甲基-*N*-(2-吡啶基)-1*H*-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺基]丙酸 (3,5,6-三甲基吡嗪-2-基)甲基酯 (I-12) 的制备

以 IV-12 (0.60g, 0.001mol), 2-羟甲基-3,5,6-三甲基吡嗪 (0.23g, 0.0015mol), EDCI (0.25g, 0.0013mol) 及 DMAP (0.07g, 0.0006mol) 为原料, 操作类似 I-1 的制备, 得 0.50g 白色固体, 产率: 68.2%, m.p.149-150°C,

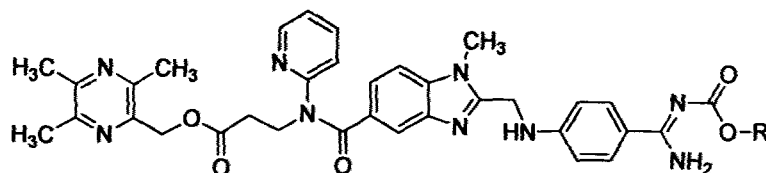
$^1\text{H-NMR}$ (500MHz CDCl_3) δ (ppm): 2.47-2.51 (9H, m, 吡嗪甲基), 2.87 (2H, t, $J=7.1\text{Hz}$, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2-$), 3.62 (3H, s, $-\text{NCH}_3$), 4.39-4.44 (4H, m, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{NH}-$), 5.16-5.18 (4H, m, 吡嗪- $\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{OCH}_2\text{Ph}$), 5.40 (1H, s, $-\text{CH}_2\text{NH}-$), 6.58 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$, ArH), 6.68 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$, ArH), 6.94-6.96 (1H, m, ArH), 7.00 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.21-7.33 (5H, m, ArH), 7.42 (2H, d, $J=7.3\text{Hz}$, ArH), 7.64 (1H, s, ArH), 7.69 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$, ArH), 8.38 (1H, d, $J=3.9\text{Hz}$, ArH), 9.00-10.00 (2H, brs, $-\text{NH}_2$);

IR(cm^{-1}): 3377.43, 2360.02, 2341.60, 1739.01, 1588.78, 1570.78, 1488.88, 1471.08, 1317.10, 1128.18, 1169.13, 1142.59, 1099.67, 1013.92, 808.79, 742.65, 698.12;

HRMS(EI $^+$): m/z 740.3315 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $[\text{C}_{41}\text{H}_{42}\text{N}_9\text{O}_5]^+$ calc. for 740.3309, found 678.3315.

权利要求

1、通式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐：



I

其中 R 代表：C₁~C₈ 的烷基、苄基或苯基。

2、根据权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐，其中 R 代表正戊基、正己基或叔丁基。

3、选自以下的化合物或其药学上可接受的盐：

3-[2-((4-(N'-(甲氧羰基)脒基)苯胺基)甲基)-1-甲基-N-(2-吡啶基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺基]丙酸 (3,5,6-三甲基吡嗪-2-基)甲基酯；

3-[2-((4-(N'-(乙氧羰基)脒基)苯胺基)甲基)-1-甲基-N-(2-吡啶基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺基]丙酸 (3,5,6-三甲基吡嗪-2-基)甲基酯；

3-[2-((4-(N'-(丙氧羰基)脒基)苯胺基)甲基)-1-甲基-N-(2-吡啶基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺基]丙酸 (3,5,6-三甲基吡嗪-2-基)甲基酯；

3-[2-((4-(N'-(异丙氧羰基)脒基)苯胺基)甲基)-1-甲基-N-(2-吡啶基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺基]丙酸 (3,5,6-三甲基吡嗪-2-基)甲基酯；

3-[2-((4-(N'-(丁氧羰基)脒基)苯胺基)甲基)-1-甲基-N-(2-吡啶基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺基]丙酸 (3,5,6-三甲基吡嗪-2-基)甲基酯；

3-[2-((4-(N'-(异丁氧羰基)脒基)苯胺基)甲基)-1-甲基-N-(2-吡啶基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺基]丙酸 (3,5,6-三甲基吡嗪-2-基)甲基酯；

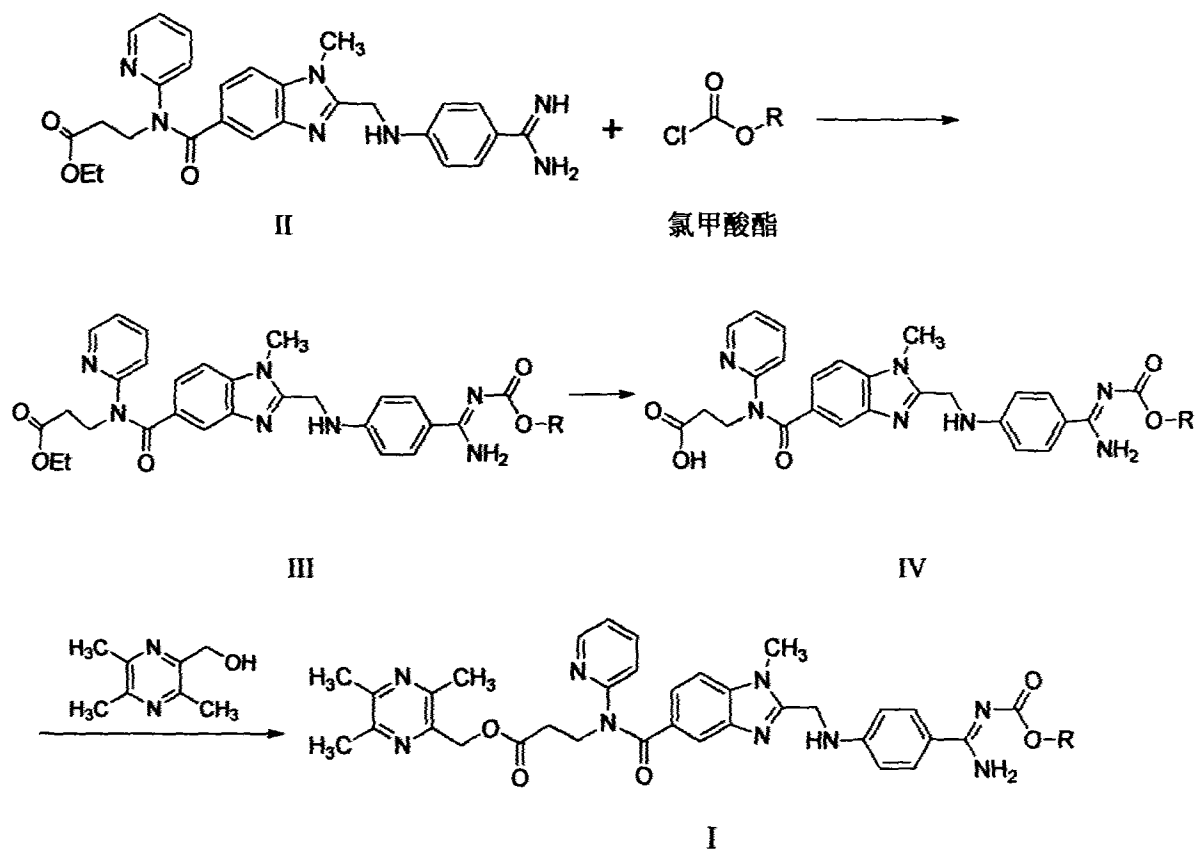
3-[2-((4-(N'-(叔丁氧羰基)脒基)苯胺基)甲基)-1-甲基-N-(2-吡啶基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺基]丙酸 (3,5,6-三甲基吡嗪-2-基)甲基酯；

3-[2-((4-(N'-(戊氧羰基)脒基)苯胺基)甲基)-1-甲基-N-(2-吡啶基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺基]丙酸 (3,5,6-三甲基吡嗪-2-基)甲基酯；

3-[2-((4-(N'-(己氧羰基)脒基)苯胺基)甲基)-1-甲基-N-(2-吡啶基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺基]丙酸 (3,5,6-三甲基吡嗪-2-基)甲基酯；

3-[2-((4-(N'-(庚氧羰基)脒基)苯胺基)甲基)-1-甲基-N-(2-吡啶基)-1H-苯并[d]咪唑-5-

- 甲酰胺基]丙酸 (3,5,6-三甲基吡嗪-2-基)甲基酯;
- 3-[2-((4-(*N*-(辛氧羰基)脒基)苯胺基)甲基)-1-甲基-*N*-(2-吡啶基)-1*H*-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺基]丙酸 (3,5,6-三甲基吡嗪-2-基)甲基酯;
- 3-[2-((4-(*N*-(苄氧羰基)脒基)苯胺基)甲基)-1-甲基-*N*-(2-吡啶基)-1*H*-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺基]丙酸 (3,5,6-三甲基吡嗪-2-基)甲基酯;
- 3-[2-((4-(*N*-(4-氯苯甲氧基羰基)脒基)苯胺基)甲基)-1-甲基-*N*-(2-吡啶基)-1*H*-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺基]丙酸 (3,5,6-三甲基吡嗪-2-基)甲基酯;
- 3-[2-((4-(*N*-(4-氟苯甲氧基羰基)脒基)苯胺基)甲基)-1-甲基-*N*-(2-吡啶基)-1*H*-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺基]丙酸 (3,5,6-三甲基吡嗪-2-基)甲基酯;
- 3-[2-((4-(*N*-(4-甲氧基苯甲氧基羰基)脒基)苯胺基)甲基)-1-甲基-*N*-(2-吡啶基)-1*H*-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺基]丙酸 (3,5,6-三甲基吡嗪-2-基)甲基酯;
- 3-[2-((4-(*N*-(4-硝基苯甲氧基羰基)脒基)苯胺基)甲基)-1-甲基-*N*-(2-吡啶基)-1*H*-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺基]丙酸 (3,5,6-三甲基吡嗪-2-基)甲基酯;
- 3-[2-((4-(*N*-(苄氧羰基)脒基)苯胺基)甲基)-1-甲基-*N*-(2-吡啶基)-1*H*-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺基]丙酸 (3,5,6-三甲基吡嗪-2-基)甲基酯;
- 3-[2-((4-(*N*-(4-氯苯氧基羰基)脒基)苯胺基)甲基)-1-甲基-*N*-(2-吡啶基)-1*H*-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺基]丙酸 (3,5,6-三甲基吡嗪-2-基)甲基酯;
- 3-[2-((4-(*N*-(4-氟苯氧基羰基)脒基)苯胺基)甲基)-1-甲基-*N*-(2-吡啶基)-1*H*-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺基]丙酸 (3,5,6-三甲基吡嗪-2-基)甲基酯;
- 3-[2-((4-(*N*-(4-甲氧基苯氧基羰基)脒基)苯胺基)甲基)-1-甲基-*N*-(2-吡啶基)-1*H*-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺基]丙酸 (3,5,6-三甲基吡嗪-2-基)甲基酯。
- 4、根据权利要求 1-3 的化合物或其药学上可接受的盐，其中药学上可接受的盐为所述化合物与下列酸形成的酸加成盐：盐酸、氢溴酸、硫酸、碳酸、柠檬酸、琥珀酸、酒石酸、磷酸、乳酸、丙酮酸、乙酸、马来酸、甲磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸或阿魏酸。
- 5、权利要求 1—4 所述化合物的制备方法，其包括如下步骤：
- (1) 化合物 II 和氯甲酸酯制备化合物 III;
 - (2) 化合物 III 水解制备化合物 IV;
 - (3) 化合物 IV 与 2-羟甲基-3,5,6-三甲基吡嗪制得化合物 I;
- 其反应式如下：



其中，R 如上所述定义。

- 6、一种药物组合物，其中含有权利要求 1-4 所述的化合物或其药学上可接受的盐及药学上可接受的载体。
- 7、权利要求 1-4 所述化合物或其药学上可接受的盐在制备用于凝血酶抑制剂或者血栓形成相关疾病的药物中的用途。
- 8、权利要求 1-4 所述化合物或其药学上可接受的盐在制备预防或治疗血管血栓栓塞性疾病的药物中的用途。
- 9、根据权利要求 8 所述的用途，其中血管血栓栓塞性疾病是静脉血栓栓塞性疾病或动脉血栓栓塞性疾病。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2012/000832

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See the extra sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: C07D; A61K; A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

Databases: WPI; EPODOC; CPRS; CNKI; CPRS; REG

Keywords: thrombin, enzyme, pyridine, inhibitor, benzoimidazole, pyrazine, ligustrazine, dabigatran, thrombus.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 1248251A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA), 22 Mar. 2000 (22.03.2000) See the whole document, especially claims 1-10, examples 50, 133.	1-9
A	CN 102050814A (BEIJING MEIBEITA PHARMACEUTICAL RES INST CO LTD), 11 May 2011 (11.05.2011) See the whole document, especially claims 1-6, description, pages 1-4, examples 1-26.	1-9
A	Stefan Blech et al., The Metabolism and Disposition of the Oral Direct Thrombin Inhibitor, Dabigatran, in Humans. Drug Metabolism and Disposition. 2008, vol. 36, no. 2, pages 386-399, ISSN 0090-9556.	1-9

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 06 Jul. 2012 (06.07.2012)	Date of mailing of the international search report 26 Jul. 2012 (26.07.2012)
Name and mailing address of the ISA State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No. (86-10)62019451	Authorized officer MA, Liangxiao Telephone No. (86-10) 62086312

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2012/000832

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN1248251A	22.03.2000	WO9837075A1	27.08.1998
		EP966454A1	29.12.1999
		AU6399198A1	09.09.1998
		DE19751939A1	22.07.1999
		DE19706229A1	20.08.1998
		ZA9801275A	27.10.1999
		NO993945A	15.10.1999
		SK112199A3	16.05.2000
		CZ9902915A3	14.06.2000
		US6087380A	11.07.2000
		NZ337323A	24.11.2000
		MX9907454A1	01.12.1999
		KR20000071066A	25.11.2000
		BR9807843A	19.06.2001
		HU0001116A2	28.05.2001
		JP2001509815A	24.07.2001
		AU742593B	10.01.2002
		US6414008B1	02.07.2002
		US6469039B1	22.10.2002
		JP3343359B2	11.11.2002
		US2003004181A1	02.01.2003
		NO313879B1	16.12.2002
		EP0966454B1	07.05.2003
		DE59808281G	12.06.2003
		ES2199426T3	16.02.2004
		US6710055B2	23.03.2004
		TW588047A	21.05.2204
		HU223754B1	28.01.2005
		CN1088702C	07.08.2002
		MX223163B	30.09.2004
		IL130812A	18.12.2005
		CA2277949C	03.10.2006
		PH1199800352B1	23.09.2005
		SK285432B6	04.01.2007

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2012/000832

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
		KR100619458B1	08.09.2006
		CZ297768B6	28.03.2007
		INDELNP200808757E	12.06.2009
		BR9807843B1	29.06.2010
		TH43271A	06.10.2010
CN102050814A	11.05.2011	None	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2012/000832

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D401/14 (2006.01) i

A61K31/4184 (2006.01) i

A61K31/4402 (2006.01) i

A61K31/497 (2006.01) i

A61P7/02 (2006.01) i

A61P9/00 (2006.01) i

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2012/000832

A. 主题的分类

参见附加页

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

IPC: C07D; A61K; A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

WPI; EPODOC; CPRS; CNKI; CPRS; REG: 凝血酶, 酶, 抑制剂, 苯并咪唑, 吡啶, 吡嗪, 川芎嗪, 达必加群, 血栓, thrombin, enzyme, pyridine, inhibitor, benzoimidazole, pyrazine, ligustrazine, dabigatran, thrombus.

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
A	CN 1248251A (贝林格尔英格海姆法玛公司), 22.3 月 2000 (22.03.2000) 全文, 尤其是权利要求 1-10, 实施例 50、133。	1-9
A	CN 102050814A (北京美倍他药物研究有限公司), 11.5 月 2011(11.05.2011) 全文, 尤其是权利要求 1-6, 说明书第 1-4 页, 实施例 1-26。	1-9
A	Stefan Blech et al., The Metabolism and Disposition of the Oral Direct Thrombin Inhibitor, Dabigatran, in Humans. Drug Metabolism and Disposition. 2008, 36 卷, 第 2 期, 第 386-399 页, ISSN 0090-9556。	1-9

☐ 其余文件在 C 栏的续页中列出。☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇
引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引
用的文件(如具体说明的)

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了
理解发明之理论或原理的在后文件“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的
发明不是新颖的或不具有创造性“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件
结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时,
要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

06.7 月 2012 (06.07.2012)

国际检索报告邮寄日期

26.7 月 2012 (26.07.2012)

ISA/CN 的名称和邮寄地址:

中华人民共和国国家知识产权局

中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088

传真号: (86-10)62019451

受权官员

马良晓

电话号码: (86-10) 62086312

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2012/000832

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
CN1248251A	22.03.2000	WO9837075A1	27.08.1998
		EP966454A1	29.12.1999
		AU6399198A1	09.09.1998
		DE19751939A1	22.07.1999
		DE19706229A1	20.08.1998
		ZA9801275A	27.10.1999
		NO993945A	15.10.1999
		SK112199A3	16.05.2000
		CZ9902915A3	14.06.2000
		US6087380A	11.07.2000
		NZ337323A	24.11.2000
		MX9907454A1	01.12.1999
		KR20000071066A	25.11.2000
		BR9807843A	19.06.2001
		HU0001116A2	28.05.2001
		JP2001509815A	24.07.2001
		AU742593B	10.01.2002
		US6414008B1	02.07.2002
		US6469039B1	22.10.2002
		JP3343359B2	11.11.2002
		US2003004181A1	02.01.2003
		NO313879B1	16.12.2002
		EP0966454B1	07.05.2003
		DE59808281G	12.06.2003
		ES2199426T3	16.02.2004
		US6710055B2	23.03.2004
		TW588047A	21.05.2204
		HU223754B1	28.01.2005
		CN1088702C	07.08.2002
		MX223163B	30.09.2004
		IL130812A	18.12.2005
		CA2277949C	03.10.2006
		PH1199800352B1	23.09.2005
		SK285432B6	04.01.2007
		KR100619458B1	08.09.2006
		CZ297768B6	28.03.2007
		INDELNP200808757E	12.06.2009
		BR9807843B1	29.06.2010

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2012/000832

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
CN102050814A	11.05.2011	TH43271A 无	06.10.2010

续主题的分类

C07D401/14 (2006.01) i
 A61K31/4184 (2006.01) i
 A61K31/4402 (2006.01) i
 A61K31/497 (2006.01) i
 A61P7/02 (2006.01) i
 A61P9/00 (2006.01) i