[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl[7]
C07D211/76
C07D409/14 C07D401/12
C07D207/26 A61K 31/445
A61K 31/40

[12]发明专利申请公开说明书

[21]申请号 00812827.8

[43]公开日 2002年10月9日

[11]公开号 CN 1373755A

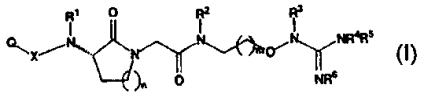
[22]申请日 2000.9.13 [21]申请号 00812827.8
[30]优先权
[32]1999.9.13 [33]US [31]60/153,236
[86]国际申请 PCT/US00/25006 2000.9.13
[87]国际公布 WO01/19795 英 2001.3.22
[85]进入国家阶段日期 2002.3.13
[71]申请人 三维药物公司
地址 美国宾夕法尼亚州
[72]发明人 S·C·米勒 J·J·马鲁根圣切兹
K·D·哈斯罗
J·P·霍尔
[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所
代理人 唐晓峰

权利要求书4页 说明书36页 附图页数0页

[54]发明名称 氮杂环烷酮丝氨酸蛋白酶抑制剂

[57]摘要

本发明涉及用于治疗动脉和静脉血栓形成闭塞症、炎症、癌症和神 经变性疾病的非肽因子 Xa 抑制剂。因子 Xa 抑制剂是式(I)化合物或其 可药用盐,其中,Q 是苯基、苄基、吡啶基、噻吩基、吲哚基、喹啉 基、苯并噻吩基、联苯基或咪唑基,所述任一基团可以含有一个或多个任选取代基,所述任选取代基独立地选自:卤素、三氟甲基、羟基、氨 基、硝基、氰基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}烷基、亚甲二氧基、羧基氨基、乙酰 氨基或脒基,X 是亚甲基、羰基或磺酰基,Z 是亚甲基、亚乙基或亚丙 基,M 是亚甲基或亚乙基,R^1、R^2和 R^3独立的是氢或 C_{1-3}烷基。

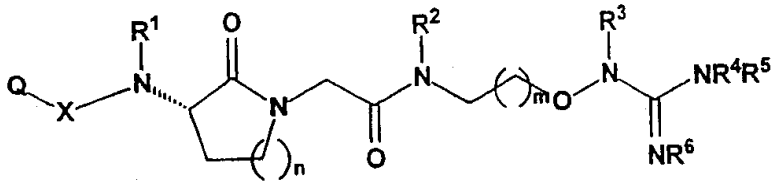


(I)

ISSN1008-4274

权 利 要 求 书

1. 下式 I 的化合物或其可药用盐:



I

其中 Q 是 C_{6-14} 芳基、C_{6-14} 芳基(C_{1-4})烷基、C_{6-14} 芳基(C_{2-4})链烯基、吡啶基、噻吩基、吲哚基、喹啉基、苯并噻吩基或咪唑基; 上述任何一个基团可含有一个或多个任选取代基, 所述任选取代基独立地选自: 卤素、三氟甲基、羟基、氨基、硝基、氰基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 烷基、亚甲二氧基、羧基氨基、C_{1-4} 烷氧基羰基氨基、C_{6-10} 芳氧基羰基氨基、C_{7-11} 芳烷氧基羰基氨基、氨基羰基、单或二(C_{1-4})烷基氨基羰基、乙酰氨基、脒基、吡啶基、萘基、嘧啶基、链烯基、单或二(C_{1-4})烷基氨基, 或其结合;

X 是亚甲基、羰基或磺酰基;

R^1 是氢或 C_{1-3} 烷基;

n = 1、2 或 3;

m = 1-4, 优选为 1 或 2;

R^2 是氢或 C_{1-3} 烷基 ;

R^3 是氢或 C_{1-3} 烷基 ; 和

R^4、R^5 和 R^6 独立地是氢、羟基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、氰基或-CO_2R^w, 其中, 在各种情况下, R^w 优选为 C_{1-4} 烷基、C_{4-7} 环烷基或苄基中的一个基团, 或 R^w 是下述基团之一:



其中，R^d、R^e和R^g各自是氢，R^f是甲基，和R^h是苄基或叔丁基。

2. 权利要求1的化合物，其中Q是芳基、芳烷基或噻吩基,任一上述基团可含有一个或多个任选取代基，所述任选取代基独立地选自：卤素、三氟甲基、羟基、氨基、硝基、氰基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}烷基、亚甲二氧基、羧基氨基、C_{1-4}烷氧基羰基氨基、C_{6-10}芳氧基羰基氨基、C_{7-11}芳烷氧基羰基氨基、氨基羰基、单或二(C_{1-4})烷基氨基羰基、乙酰氨基、脒基、吡啶基、萘基、嘧啶基、链烯基、单或二(C_{1-4})烷基氨基，或其结合。

3. 权利要求2的化合物，其中Q是苯基或联苯基,任一上述基团可含有一个或多个任选取代基，所述任选取代基独立地选自：卤素、三氟甲基、羟基、氨基、硝基、氰基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}烷基、亚甲二氧基、羧基氨基、C_{1-4}烷氧基羰基氨基、C_{6-10}芳氧基羰基氨基、C_{7-11}芳烷氧基羰基氨基、氨基羰基、单或二(C_{1-4})烷基氨基羰基、乙酰氨基、脒基、吡啶基、萘基、嘧啶基、链烯基、单或二(C_{1-4})烷基氨基，或其结合。

4. 权利要求2的化合物，其中Q是萘-1-基、萘-2-基、5-二甲基氨基萘-1-基、6-氯萘-2-基、6溴萘-2-基、苄基、2-硝基苄基、苯基、2-甲基苯基、3-甲基苯基、4-(正丙基)苯基、4-(叔丁基)苯基、4-(叔戊基)苯基、4-甲氧基苯基、4-碘苯基、4-氟苯基、4-氯苯基、3，4-二氯苯基、4-硝基苯基、4-甲基苯基、 4-乙基苯基、4-乙烯基苯基、3，4-二甲氧基苯基或2-苯基乙烯基。

5. 权利要求2的化合物，其中Q是4-(2-甲基苯基)苯基、4-(2-甲氧基苯基)苯基、4-(3-氯苯基)苯基、4-(3-氟苯基)苯基、4-(3-甲氧基苯基)苯基、4-(4-氟苯基)苯基、4-(4-甲基苯基)苯基、4-(4-甲氧基苯基)苯基、4-(2，4-二氟苯基)苯基、4-(3，4-二氯苯基)苯基、4-3，4-二甲氧基苯基)苯基、4-萘-2-基苯基、4-吡啶-4-基苯基、4-吡啶-2-基苯基、联苯基、4-(4-氯苯基)苯基、4-嘧啶-5-基苯基和5-(吡啶-5-基)噻吩-2-基。

6. 权利要求4的化合物，其中n = 1或2。

7. 权利要求5的化合物，其中X是SO_2。

8. 权利要求 4 的化合物，其中 m = 1 或 2。

9. 权利要求 4 的化合物，其中 m = 1。

10. 权利要求 1 的化合物，其中 R^1、R^2和 R^3独立地选自氢、甲基、 乙基、正丙基和异丙基。

11. 权利要求 1 的化合物，其中 R^1、R^2和 R^3 是氢。

12. 权利要求 1 的化合物，其中 R^4、R^5和 R^6独立地选自氢、甲基、乙基、丙基、正丁基、羟基、甲氧基、乙氧基、氰基、$-CO_2CH_3$、$-CO_2CH_2CH_3$和$-CO_2CH_2CH_2CH_3$。

13. 权利要求 1 的化合物，其中 R^4、R^5和 R^6是氢。

14. 权利要求 1 的化合物，其中 Q 是苯基、联苯基、萘基苄基、苯乙基、萘基甲基或噻吩基，更优选为苯基或联苯基，任一上述基团任选被 1 - 3 个任选取代基取代，所述任选取代基独立地选自：卤素、三氟甲基、羟基、氨基、硝基、氰基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}烷基、亚甲二氧基、羧基氨基、C_{1-4}烷氧基羰基氨基、C_{6-10}芳氧基羰基氨基、C_{7-11}芳烷氧基羰基氨基、氨基羰基、单或二(C_{1-4})烷基氨基羰基、乙酰氨基、脒基、吡啶基、萘基、嘧啶基、链烯基、单或二(C_{1-4})烷基氨基；

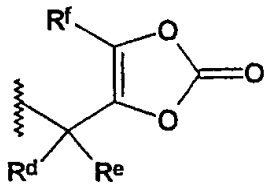
X 是羰基或磺酰基，更优选为磺酰基；

n = 1 或 2；

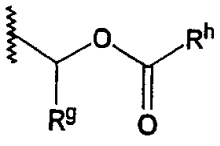
m = 1 或 2，更优选为 1；

R^1、R^2和 R^3是氢；和

R^4、R^5和 R^6 独立地是氢、羟基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、氰基或$-CO_2R^W$，其中，在各种情况下，R^W优选为 C_{1-4}烷基、C_{4-7}环烷基或苄基中的一个基团，或 R^W是下述基团之一：



或



其中，R^d、R^e和 R^g各自是氢，R^f是甲基，和 R^h是苄基或叔丁基。

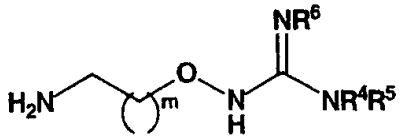
15. 一种含有权利要求 1 的化合物以及可药用载体或稀释剂的药物组合物。

16. 一种抑制 Xa 因子的方法，其包括将 Xa 因子与权利要求 1 的化合物接触。

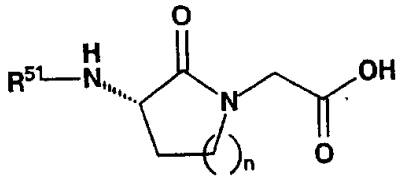
17. 一种治疗哺乳动物 Xa 因子介导的病症的方法，其包括对需要上述治疗的哺乳动物施用治疗或预防有效量的权利要求 1 的化合物。

18. 一种治疗血栓形成、局部缺血、中风、再狭窄或炎症的方法，其包括对需要上述治疗哺乳动物施用治疗或预防有效量的权利要求 1 的化合物。

19. 一种制备权利要求 1 的化合物的方法，其包括将式 II 化合物或其盐与式 III 化合物偶合或缩合，



II



III

式 II 中，R^4、R^5和 R^6的定义同本发明或任选被保护，m 的定义同本发明，式 III 中，R^{51}是 H 或 Q-X-，其中 Q、X、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5和 R^6的定义同权利要求 1。

说　明　书

氮杂环烷酮丝氨酸蛋白酶抑制剂

发明背景

发明领域

本发明涉及用作蛋白酶抑制剂的新化合物，特别是涉及新的一类通过抑制 Xa 因子而抑制凝血酶产生的抑制剂、其可药用盐及其可药用组合物。

相关技术

蛋白酶是在单一的、特异性肽键上裂解蛋白质的酶。 蛋白酶可以分成四类: 丝氨酸蛋白酶、硫醇或半胱氨酰蛋白酶、酸性或天冬氨酰蛋白酶以及金属蛋白酶(Cuypers et al., J. Biol. Chem. 257: 7086 (1982))。 蛋白酶对诸如消化、血块形成和溶解、生殖以及对外来细胞和有机体的免疫反应的各种生物活性而言是必需的。异常的蛋白水解与人类和其它哺乳动物的大量疾病病症有关。据推测，人嗜中性蛋白酶、弹性蛋白酶和组织蛋白酶 G 会导致以组织破坏为标志的疾病病症。这些疾病病症包括肺气肿、类风湿性关节炎、角膜溃疡和肾小球性肾炎 (Barret, in Enzyme inhibitors as Drugs, Sandler, ed., University Park Press, Baltimore, (1980))。 其它蛋白酶，例如，纤溶酶、 C-1 酯酶、C-3 转化酶、尿激酶、纤溶酶原活化剂、顶体蛋白和激肽释放酶，在哺乳动物的正常生物学功能中起关键作用。 在许多情况下，在对哺乳动物进行治疗的过程中，瓦解一种或多种蛋白水解酶的功能是有益的。

丝氨酸蛋白酶包括，例如，弹性蛋白酶(人白细胞)、组织蛋白酶 G、纤溶酶、C-1 酯酶、 C-3 转化酶、尿激酶、纤溶酶活化剂、顶体蛋白、胰凝乳蛋白酶、胰蛋白酶、凝血酶、Xa 因子和激肽释放酶。

人白细胞弹性蛋白酶是在炎症部位由多形核白细胞释放，因而是大量疾病病症的病因。 组织蛋白酶 G 是另一种人嗜中性丝氨酸蛋白酶。对

这些酶活性具有抑制能力的化合物被认为具有抗炎效果，能用于治疗痛风、类风湿性关节炎和其它炎性疾病以及肺气肿。胰凝乳蛋白酶和胰蛋白酶是消化酶。这些酶的抑制剂可用于治疗胰腺炎。尿激酶和纤溶酶原活化剂的抑制剂可以用于治疗诸如良性前列腺肥大、前列腺癌和牛皮癣的细胞过度生长性疾病。

丝氨酸蛋白酶凝血酶在止血和血栓形成中占据核心地位，并且，作为一种对因子蛋白质，对血小板、内皮细胞、平滑肌细胞、白细胞、心脏和神经元诱发大量的作用。通过内源性途径的凝血级联激活(接触激活)或通过外源性途径的凝血级联激活(通过血浆暴露于非内皮表面、管壁破损或组织因子释放而激活)导致一系列集中于凝血酶的生化演变。凝血酶裂解纤维蛋白原，最终导致形成止血栓(血块形成)，通过细胞表面凝血酶受体的独特蛋白水解裂解作用有效地激活血小板 (Coughlin, Seminars in Hematology 31 (4): 270－277 (1994))，并通过反馈机制自我扩增其本身的产生。因此， 凝血酶功能抑制剂对心血管和非心血管疾病宿主具有治疗效果。

Xa 因子是凝血途径中的另一种丝氨酸蛋白酶。Xa 因子与磷脂膜上的 Va 因子和钙缔合形成凝血酶原酶复合物。 该凝血酶原酶复合物随后将凝血酶原转化成凝血酶(Claeson, Blood Coagulation and Fibrinolysis 5 : 411－436 (1994); Harker, Blood Coagulation and Fibrinolysis 5 (Suppl 1) : S47-S58(1994))。由于直接的凝血酶抑制剂仍允许大量的新凝血酶生成，因此，Xa 因子抑制剂被认为比直接抑制凝血酶的试剂更具优点(Lefkovits and Topol, Circulation 90 (3): 1522-1536 (1994); Harker, Blood Coagulation and Fibrinolysis 5 (Suppl 1): S47-S58 (1994))。

各种结构类型的直接凝血酶抑制剂最近已被识别(Tapparelli etal., Trends inPharmacological Sciences 14: 366376 (1993); Claeson, Blood Coagulation and Fibrinolysis 5 : 411-436 (1994); Lefkovits and Topol, Circulation 90 (3): 1522-1536 (1994))。 通过抑制凝血酶活性位点起作用的具有代表性的

化合物包括α-氯代酮D-苯丙氨酰-L-脯氨酰-L-胍基戊氨酰氯甲基酮(PPACK)、胍基戊氨酸硼DUP714、胍基戊氨酰(arginal)肽GYK114766、环肽cyclotheonamides A 和B、苯甲脒NAPAP和芳基磺酰基胍基戊氨酸argatroban。凝血酶抑制肽水蛭素和 hirulogs还跨越凝血酶的活性和外部区块。肽hirugen 和单链DNA aptamers通过外部占据来抑制凝血酶。这类抗凝剂仍有一个或多个下述问题: (1)由于这类试剂的肽特性或寡核苷酸特性、或由于这类试剂的高分子量或带电性质，导致不良的口服生物利用率、(2)大量出血并发症、(3)较之其它丝氨酸蛋白酶，其对凝血酶的选择性低(在动物模型中，这可能会导致严重的有时甚至是致命的低血压和呼吸抑制)、(4)肝脏毒性、或(5)成本效果。

另外一种抑制凝血酶功能的途径是抑制Xa因子。Xa因子与磷脂膜上的Va因子和钙缔合形成凝血酶原酶复合物。 该凝血酶原酶复合物随后将凝血酶原转化成凝血酶(Claeson. Blood Coagulationand Fibrinolysis 5 : 411-436 (1994); Harker, Blood Coagulation and Fibrinolysis 5 (Suppl 1): S47-S58 (1994))。由于直接的凝血酶抑制剂仍允许大量的新凝血酶生成，因此，Xa因子抑制剂被认为比直接抑制凝血酶的试剂更具优点(Lefkovits and Topol,Circulation 90 (3): 1522-1536 (1994); Harker, Blood Coagulation and Fibrinolysis 5 (Suppl 1): S47-S58 (1994))。实际上,已发现，在对心肌梗塞进行溶栓治疗过程中和在对心肌梗塞进行溶栓治疗之后，产生凝血酶的信号增加，因此，我们认为，新凝血酶的连续产生，而不是预先形成的凝固血块的凝血酶的再暴露，是引起再闭塞现象的部分原因。因此,现在认为，与溶栓有关的增强的凝血酶活性应至少部分归因于新凝血酶的产生。

当作为血栓溶解添加剂时，特定的蛋白Xa因子抑制剂，例如，由水蛭得到的119-氨基酸蛋白质antistasin 和由软壁虱得到的蛋白质TAP(壁虱抗凝血肽)有利于血块溶解并防止再闭塞 (Mellott et al., Circulation Research 70: 1152-1160 (1992); Sitko etal.,

Circulation 85: 805-815 (1992))。 1995年1月31日公开的US5,385,885公开了TAP和antistasin对平滑肌细胞的增殖抑制活性。另外，以表明，TAP和antistasin可降低试验再狭窄。上述结果表明，通过作用于血栓形成或通过其促有丝分裂的潜能，Xa因子可以在再狭窄过程中起作用 (Ragosta et al., Circulation 89: 1262-1271 (1994))。肽 ecotin 是另一种选择性的、可逆的、紧密结合的Xa因子抑制剂，具有有效的抗凝血活性(Seymour et al.,Biochemistry 33: 3949－3959 (1994); WO94/20535,1994年9月14日公开)。硬蜱科、软蜱科和钩虫属是其它具有代表性的从以血液为食物的动物中分离出来的肽Xa因子抑制剂(Markwardt,Thrombosis and Hemostasis 72: 477-479 (1994))。

非肽二脒基衍生物，例如，五水合(+)-(2S)-2-[4-[[(3S)-1-亚氨代乙酰基-3-吡咯烷基]氧基]苯基]-3-[7-脒基-2-萘基]丙酸盐酸盐(DX-9065a),具有抗凝血活性(Tidwell etal., Thrombosis Research 19: 339-349 (1980); Yamazaki et al., Thrombosis and Hemostasis 72: 393-395 (1994); Hara et al., ThrombosisandHemostasis 71: 314－319 (1994); Nagahara et al., Journal of Medicinal Chemistry 37: 1200-1207(1994))。合成的苯丙氨酸和环庚酮脒基衍生物也具有有效的Xa因子抑制作用(Sturzebecher et al., Thrombosis Research 54: 245-252 (1989))。

仍然需要作为有效的、选择性蛋白酶抑制剂的非肽类化合物,该化合物较现有的蛋白酶抑制剂具有更高的生物利用率和更少的副作用。因此，以有效的抑制能力和低哺乳动物毒性为特征的一类新型有效的蛋白酶抑制剂是潜在的有价值的多种病症的治疗剂，包括治疗许多哺乳动物蛋白水解性疾病。

发明概述

本发明涉及下式I的新化合物(如下所示)。

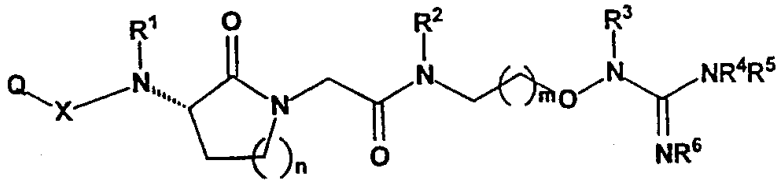
本发明还提供了制备下式I化合物的方法。

本发明的新化合物是蛋白酶，特别是诸如胰凝乳蛋白酶、胰蛋白酶、凝血酶、纤维蛋白溶酶和因子 Xa 的胰蛋白酶样丝氨酸蛋白酶的有效抑制剂。某些化合物通过选择性抑制 Xa 因子显示间接的抗血栓形成活性，或是用于形成具有抗血栓形成活性化合物的中间体。本发明还提供了抑制或治疗哺乳动物异常蛋白水解的方法以及通过用有效量的式 I 化合物给药来治疗哺乳动物的血栓形成、局部缺血、中风、再狭窄或炎症的方法。

本发明包括用于治疗血栓形成、局部缺血、中风、再狭窄或炎症的组合物，该组合物在可药用载体中含有本发明化合物。这些组合物可任选含有抗凝剂、抗血小板剂和溶栓剂。可将该组合物加入到血液、血液制品或哺乳动物器官中产生以所需的抑制作用。

优选实施方案的详述

本发明的第一个方面是下式 I 的新化合物或其可药用盐:



I

其中 Q 是 C_{6-14} 芳基、C_{6-14} 芳基(C_{1-4})烷基、C_{6-14} 芳基(C_{2-4})链烯基、吡啶基、噻吩基、吲哚基、 喹啉基(quinolinyl)、苯并噻吩基或咪唑基；上述任何一个基团可含有一个或多个任选的取代基，所述任选的取代基独立地选自：卤素、三氟甲基、羟基、氨基、硝基、氰基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 烷基、亚甲二氧基、羧基氨基、C_{1-4} 烷氧基羰基氨基、C_{6-10} 芳氧基羰基氨基、C_{7-11} 芳烷氧基羰基氨基、氨基羰基、单或二(C_{1-4})烷基氨基羰基、乙酰氨基、脒基、吡啶基、萘基、嘧啶基、 链烯基、单或二(C_{1-4})烷基氨基，或其结合；

X 是亚甲基、羰基或磺酰基；

R^1 是氢或 C_{1-3} 烷基；

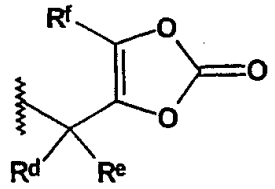
n = 1、2 或 3;

m = 1-4，优选为 1 或 2；

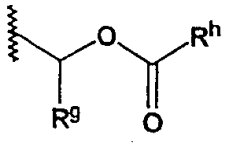
R^2是氢或 C_{1-3}烷基；

R^3是氢或 C_{1-3}烷基；和

R^4、R^5和 R^6独立地是氢、羟基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、氰基或-CO_2R^w，其中，在各种情况下，R^w优选为 C_{1-4}烷基、C_{4-7}环烷基或苄基中的一个基团，或 R^w是下述基团之一：



或



其中，R^d、R^e和 R^g各自是氢，R^f是甲基，和 R^h是苄基或叔丁基。

优选的基团 Q 包括诸如苯基、联苯基或萘基的芳基或诸如苄基、苯乙基或萘基甲基的芳烷基或噻吩基。这些基团中的任一基团可如上所述被任选取代。

合适的基团包括萘-1-基、萘-2-基、5-二甲基氨基萘-1-基、6-氯萘-2-基、6-溴萘-2-基、苄基、2-硝基苄基、苯基、2-甲基苯基、3-甲基苯基、4-(正丙基)苯基、4-(叔丁基)苯基、4-(叔戊基)苯基、4-甲氧基苯基、4-碘苯基、4-氟苯基、4-氯苯基、3，4-二氯苯基、4-硝基苯基、4-甲基苯基、4-乙基苯基、4-乙烯基苯基、3，4-二甲氧基苯基和 2-苯基乙烯基。

其它合适的基团包括 4-(2-甲基苯基)苯基、4-(2-甲氧基苯基)苯基、4-(3-氯苯基)苯基、4-(3-氟苯基)苯基、4-(3-甲氧基苯基)苯基、4-(4-氟苯基)苯基、4-(4-甲基苯基)苯基、4-(4-甲氧基苯基)苯基、4-(2，4-二氟苯基)苯基、4-(3，4-二氯苯基)苯基、4-3，4-二甲氧基苯基)苯基、4-萘-2-基苯基、4-吡啶-4-基苯基、4-吡啶-2-基苯基、联苯基{(4-苯基)苯基}、4-(4-氯苯基)苯基、4-嘧啶-5-基苯基和 5-(吡啶-5-基)噻吩-2-基。

优选 n 为 1 和 2。

优选 X 是 SO_2 或 C(O)，最优选为 SO_2。

优选的 m 值包括 1 或 2，最优选为 1。

合适的 R^1、R2 和 R^3 包括氢、甲基、乙基、正丙基和异丙基。最优选每个 R^1、R^2 和 R^3 是氢。

合适的 R^4、R^5 和 R^6 包括氢、甲基、乙基、丙基、正丁基、羟基、甲氧基、乙氧基、氰基、$-CO_2CH_3$、$-CO_2CH_2CH_3$ 和 $-CO_2CH_2CH_2CH_3$。在最优选的实施方案中，R^4、R^5 和 R^6 是氢。

优选的一类本发明化合物是式 I 的化合物，其中:

Q 是苯基、联苯基、萘基苄基、苯乙基、萘基甲基或噻吩基，更优选为苯基或联苯基，任一上述基团任选被 1 - 3 个独立地选自下述基团的任选取代基取代: 卤素、三氟甲基、羟基、氨基、硝基、氰基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 烷基、亚甲二氧基、羧基氨基、C_{1-4} 烷氧基羰基氨基、C_{6-10} 芳氧基羰基氨基、C_{7-11} 芳烷氧基羰基氨基、氨基羰基、单或二(C_{1-4})烷基氨基羰基、乙酰氨基、脒基、吡啶基、萘基、嘧啶基、链烯基、单或二(C_{1-4})烷基氨基;

X 是羰基或磺酰基，更优选为磺酰基;

n = 1 或 2;

m = 1 或 2，更优选为 1;

R^1、R^2 和 R^3 是氢; 和

R^4、R^5 和 R^6 独立地是氢、羟基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、氰基或 $-CO_2R^W$，其中，在各种情况下，R^W 优选为 C_{1-4} 烷基、C_{4-7} 环烷基或苄基中的一个基团，或 R^W 是下述基团之一:



其中， R^d、R^e 和 R^g 各自是氢，R^f 是甲基，和 R^h 是苄基或叔丁基。

本发明范围内的化合物将在实施例中详细描述。

还应当理解的是，本发明包括由于在选定的本发明系列化合物中存在结构上的不对称而产生的立体异构体和光学异构体，例如，对映体混合物以及单一的对映体和非对映体。

式 I 化合物也可以被溶剂化，特别是可以被水合。水合作用可以发生在所述化合物或含有所述化合物的组合物的生产过程中，或者，随时间的推移，由于化合物的吸湿性而发生水合作用。

式 I 的某些化合物是被称为前药的衍生物。术语“前药”是指已知的直接作用性药物的衍生物，与药物相比，该衍生物具有改善的转送特性和治疗价值，并通过酶催或化学过程转变成活性药物，有用的前药是哪些其中 R^4、R^5和/或 R^6是$-CO_2R^W$的化合物，其中 R^W 的定义同上。

当在任何组分或式 I 化合物中的任何基团的变化不止一次时，其在各种情况下的定义与其在各种其它情况下的定义无关。此外，取代基和/或可变基团的组合仅在该组合可产生稳定化合物时才被允许。

本发明术语“烷基”本身或作为其它基团的一部分，除非限制其链长，是指至多具有 10 个碳原子的直链和支链基团，例如，甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、异丁基、戊基、己基、异己基、庚基、4，4-二甲基戊基、辛基、2，2，4-三甲基戊基、壬基或癸基。

除非限制链长，本发明术语“链烯基”是指具有 2-10 个碳原子的直链或支链基团，其包括但不限于乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基等。优选链长为 2 - 8 个碳原子的链烯基，最优选链长为 2 - 4 个碳原子的链烯基。

除非限制链长，本发明术语“炔基”是指具有 2-10 个碳原子的直链或支链基团，其中，在链的两个碳原子之间有至少一个三键，其包括但不限于乙炔基、1-丙炔基和 2-丙炔基等。优选链长为 2 - 8 个碳原子的炔基，最优选链长为 2 - 4 个碳原子的炔基。

在本发明所有链烯基或链炔基作为取代基的情况下，不饱和键，即，烯键或炔键优选不直接与氮、氧或硫相连。

术语“烷氧基”是指与氧原子连接的任何上述烷基。

本发明术语“芳基”本身或作为其它基团的一部分，是指在环部分

含有6－12个碳原子的单环或双环芳族基团，优选在环部分有 6-10 个碳原子，例如，苯基、联苯基、萘基或四氢萘基。

本发明术语“芳烷基”“芳基烷基”，其本身或作为其它基团的一部分，是指具有芳基取代基的上述 C_{1-6} 烷基，例如苄基、苯乙基或 2-萘基甲基。

本发明术语"杂芳基"是指具有 5－14 个环原子，在环排列中共享 6、10 或 14 个π电子并含有碳原子和 1、2 或 3 个氧、氮或硫杂原子的基团(其中，杂芳基的实例是：噻吩基、苯并[b]噻吩基、萘并[2，3-b]噻吩基、噻蒽基、呋喃基、吡喃基、异苯并呋喃基、苯并恶唑基、苯并吡喃基、占吨基、吩恶硫杂环己二烯基、2H-吡咯基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基,哒嗪基、中氮茚基、异氮杂茚基、3H-吲哚基、吲哚基、吲唑基、嘌呤基、4H-喹嗪基、异喹啉基、喹啉基、2，3－二氮杂萘基、1，5－二氮杂萘基、喹唑啉基、肉啉基、喋啶基、4αH-咔唑基、咔唑基、β－咔啉基、菲啶基、吖啶基、萘嵌间二氮苯基、菲咯啉基、吩嗪基、异噻唑基、吩噻嗪基、异恶唑基、呋咱基和吩恶嗪基)。

本发明术语“环烷基”本身或作为其它基团的一部分，是指具有 3－9 个 碳原子的环烷基。其具有代表性的实例是：环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基和环壬基。

本发明术语“卤素”或“卤”本身或作为其它基团的一部分，是指氯、溴、氟或碘，优选氯。

本发明术语“单烷基胺”本身或作为其它基团的一部分，是指被一个具有 1－6 个碳原子的烷基取代的氨基。

本发明术语“二烷基胺”本身或作为其它基团的一部分，是指被两个分别具有 1－6 个碳原子的烷基取代的氨基。

本发明术语“羟基烷基”本身或作为其它基团的一部分，是指被一个或多个羟基取代的任何上述烷基。

本发明术语“羧基烷基”是指被一个或多个羧基取代的任何上述烷基。

本发明术语“杂原子”是指氧原子(“O”)、硫原子(“S”)或氮原子(“N”)。应当理解的是，当杂原子是氮时，可以形成NR^aR^b基团，其中R^a和R^b相互独立地是氢或C_1-C_8烷基，或与同它们相连的氮原子一起形成饱和或不饱和5-、6-或7-元环。

本发明缩写“t-Am”是指结构为$CH_3CH_2(CH_3)_2C-$的活泼戊基。

式Ⅰ化合物的可药用盐(水或油溶性产物或水或油溶可分散性产物)包括例如由无机或有机酸或碱形成的常规无毒盐或季铵盐。上述酸加成盐的实例包括乙酸盐、己二酸盐、藻酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、丁酸盐、柠檬酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、2-羟基乙磺酸盐、乳酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、草酸盐、扑酸盐、果胶酯酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、甲苯磺酸盐和十一酸盐。碱盐包括铵盐、诸如钠盐和钾盐的碱金属盐、诸如钙盐和镁盐的碱土金属盐，诸如二环己基胺盐、 N-甲基-D-葡糖胺盐的有机碱盐和与诸如精胺酸、赖氨酸等氨基酸形成的盐。此外，含氮的碱性基团可以被诸如下述试剂季铵化：低级烷基卤化物，例如，甲基、乙基、丙基和丁基的氯、溴和碘化物；硫酸二烷基酯，例如，硫酸二甲酯、二乙酯、二丁酯和二戊酯；长链卤化物，例如，癸基、月桂基、肉豆蔻基和硬脂酸基的氯、溴和碘化物；芳烷基卤化物，例如，苄基和苯乙基溴等。 用于形成酸加成盐的酸优选包括HCl、乙酸、三氟乙酸和富马酸。

本发明的第二个方面涉及一种治疗血栓形成、局部缺血、中风、再狭窄或炎症的方法，该方法包括对需要所述治疗的哺乳动物施用治疗或预防有效量的式Ⅰ化合物。

本发明化合物是一类新的有效的金属、酸、硫醇和丝氨酸蛋白酶抑制剂。被本发明化合物抑制的丝氨酸蛋白酶的实例包括嗜中性白细胞弹性蛋白酶(一种涉及肺气肿发病机制的蛋白水解酶)；胰凝乳蛋白酶和胰

蛋白酶(消化酶)；胰弹性蛋白酶和组织蛋白酶G(一种也与白细胞有关的胰凝乳蛋白酶样蛋白酶)；凝血酶和Xa因子(血凝途径中的蛋白水解酶)。本发明化合物还可以用于抑制嗜热菌蛋白酶(一种金属蛋白酶)和胃蛋白酶(一种酸性蛋白酶)。本发明化合物优选用于抑制胰蛋白酶样蛋白酶。

本发明化合物的特征在于：与凝血酶和/或纤维蛋白溶酶相比，其具有优先抑制Xa因子的能力。作为Xa因子抑制剂，本发明化合物抑制凝血酶的产生。因此，这些化合物可以用于治疗或预防以牵涉到凝血酶的产生或作用的异常静脉或动脉血栓形成为特征的病症。这些病症包括但不限于：深静脉血栓形成；在脓毒性休克、病毒感染和癌症过程中发生的弥漫性血管内凝血；心肌梗塞；中风；冠状动脉搭桥术；髋关节复位；以及由于溶栓治疗或经皮经腔冠状血管成形术(PCTA)引起的血栓形成。本发明化合物也可以用作体外血液循环中的抗凝血剂。鉴于Xa因子和凝血酶对诸如平滑肌细胞、内皮细胞和噬中性白细胞的宿主细胞的作用，发现本发明化合物还可以用于治疗或预防成人呼吸窘迫综合症；诸如水肿的炎性反应；再灌注损伤；动脉粥样硬化；以及在诸如囊血管形成术、动脉粥样硬化斑切除术和动脉斯藤枝植入术的损伤之后的再狭窄。

本发明化合物可以用于治疗瘤形成和瘤转移以及诸如老年性痴呆症和帕金森氏病症的神经变性疾病。

本发明化合物可以与诸如组织纤溶酶原活化剂、链激酶和尿激酶的溶栓剂联用。另外，本发明化合物还可以与诸如(但不限于)纤维蛋白原拮抗剂和血栓烷受体拮抗剂的其它抗血栓形成或抗凝血药物联用。

以抑制凝血酶的能力为特征的本发明化合物可以用于多种治疗目的。作为凝血酶抑制剂,本发明化合物抑制凝血酶的产生。因此，这些化合物可以用于治疗或预防牵涉到凝血酶的产生或作用的异常静脉或动脉血栓形成为特征的病症。这些病症包括但不限于：深静脉血栓形成；在脓毒性休克、病毒感染和癌症过程中发生的弥漫性血管内凝血；心肌梗塞；中风；冠状动脉搭桥术；眼内纤维蛋白形成；髋关节复位；以及由

溶栓治疗或经皮经腔冠状血管成形术(PCTA)引起的血栓形成。本发明化合物的其它用途包括所述凝血酶抑制剂用作抗凝剂，它被包埋在用于生产血液采集、血液循环和血液储藏装置的材料中，所述装置为，例如，导管、血液透析机、采血注射器和管以及血液导管，或者，以物理方式将它连接于所述材料上。本发明化合物还可以在体外血液循环中用作抗凝剂。

鉴于凝血酶对诸如平滑肌细胞、内皮细胞和噬中性白细胞的宿主细胞的作用，发现本发明化合物还可以用于治疗或预防成人呼吸窘迫综合症；炎性反应；伤口愈合；再灌注损伤；动脉粥样硬化；以及在诸如囊血管形成术、动脉粥样硬化斑切除术和动脉斯藤特固定模植入术的损伤之后的再狭窄。

本发明化合物可以用于治疗瘤形成和瘤转移，以及诸如老年性痴呆症和帕金森氏症的神经变性疾病。

当用作 Xa 因子抑制剂时，本发明化合物的有效给药剂量是约 0.1－500mg/kg 体重，优选为 0.1－10mg/kg 体重，每天给药一次或分成 2－4 次给药。

本发明的药物组合物可以对能实现本发明化合物有益效果的任何动物给药。其中，最主要的是人，但本发明不仅限于此。

本发明的药物组合物可以通过能达到其目的的任何方式进行给药。例如，可以通过胃肠外、皮下、静脉内、肌内、腹膜内、经皮、颊内或经眼给药。或者，或同时，通过口服给药。给药剂量取决于患者的年龄、健康状况和体重、并行治疗的种类(如果有的话)、治疗频率以及所需效果的性质。

除了药理学活性化合物外，新药物制剂可以含有合适的可药用载体，所述可药用载体包括有助于将活性化合物加工成可药用制剂的赋形剂和辅剂。

本发明的药物制剂用本身已知的方法生产，例如，采用常规混合、造粒、制造糖衣丸、溶解和冻干法生产。因此，通过将活性化合物与固体赋形剂混合，如果需要，在加入适当辅剂后， 任选研磨所得的混合物

并加工颗粒混合物，得到片剂或糖衣丸芯，从而得到用于口服的药物制剂。

具体地讲，合适的赋形剂是诸如糖类的填料，例如，乳糖或蔗糖、甘露糖醇或山梨醇，纤维素制品和/或磷酸钙类，例如，磷酸三钙或磷酸氢钙，以及粘合剂，例如，使用诸如玉米淀粉、小麦淀粉、水稻淀粉、土豆淀粉的淀粉糊、明胶、黄芪胶、甲基纤维素、 羟丙甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和/或聚乙烯吡咯烷酮。如果需要，可以加入崩解剂，例如，加入上述淀粉以及羧基甲基淀粉、交联聚乙烯吡咯烷酮、琼脂或藻酸或诸如藻酸钠的藻酸盐。辅剂优选是流动调节剂和润滑剂，如硅石、滑石、硬脂酸或诸如硬脂酸镁或硬脂酸钙的硬脂酸盐和/或聚乙二醇。糖衣丸芯带有合适包衣，如果需要，其能抗胃液。为此，可以使用浓缩糖溶液，所述糖溶液可以任选含有阿拉伯胶、滑石、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇和/或二氧化钛、清漆溶液以及合适的有机溶剂或溶剂混合物。为了制备抗胃液包衣，使用诸如邻苯二甲酸乙酰基纤维素或邻苯二甲酸羟丙甲基纤维素的合适纤维素制品的溶液。例如，为了识别或为了表明活性化合物剂量的组合，可向片剂或糖衣丸包衣中加入染料或色素。

能用于口服的其它药物制剂包括由明胶制得的推合胶囊以及由明胶和诸如甘油或山梨醇的增塑剂制得的密封软胶囊。推合胶囊可以含有颗粒形状的活性化合物，所述颗粒可以与诸如乳糖的填料、诸如淀粉的粘合剂和/或诸如滑石或硬脂酸镁的润滑剂以及任选的稳定剂混合。在软胶囊中，优选将活性化合物溶解或悬浮于诸如脂肪油或液体石蜡的适当液体中。此外，还可以加入稳定剂。

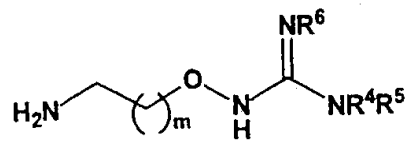
用于肠胃外给药的合适制剂包括水溶性形式（如水溶性盐、碱性溶液和环糊精包络物）的活性化合物的水溶液。特别优选的碱性盐是用例如 Tris、胆碱氢氧化物、Bis-Tris 丙烷、N-甲基葡糖胺或精氨酸制得的铵盐。可以用一种或多种已修饰的或未修饰的环糊精来稳定和增加本发明化合物水溶性。U. S. 4, 727, 064、4, 764, 604 和 5, 024, 998 公开了可以用于上述目的的有用的环糊精。

另外，合适的油性注射悬浮液形式的活性化合物的悬浮液也可以用

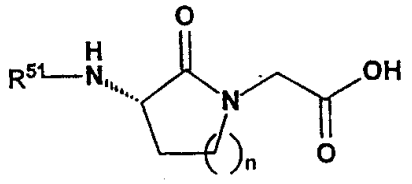
于给药。合适的亲脂性溶剂或赋形剂包括脂肪油，例如，蓖麻油，或合成脂肪酸酯，例如，油酸乙酯或甘油三酯或聚乙二醇-400（该化合物可溶解于PEG-400）。含水注射悬浮液可以含有能增加悬浮液粘度的物质，如羧甲基纤维素钠、山梨醇和/或葡聚糖。该悬浮液还任选含有稳定剂。

本发明还涉及制备式I化合物的方法，该方法包括:

将式II化合物或其盐与式III化合物偶合或缩合，



II



III

式II中，R^4、R^5和R^6的定义同本发明或任选被保护，m定义同本发明，式III中，R^{51}是H或Q-X-，其中，Q、X、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5和R^6的定义同本发明。一般而言，R^4、R^5和R^6可以是氢或氨基保护基。

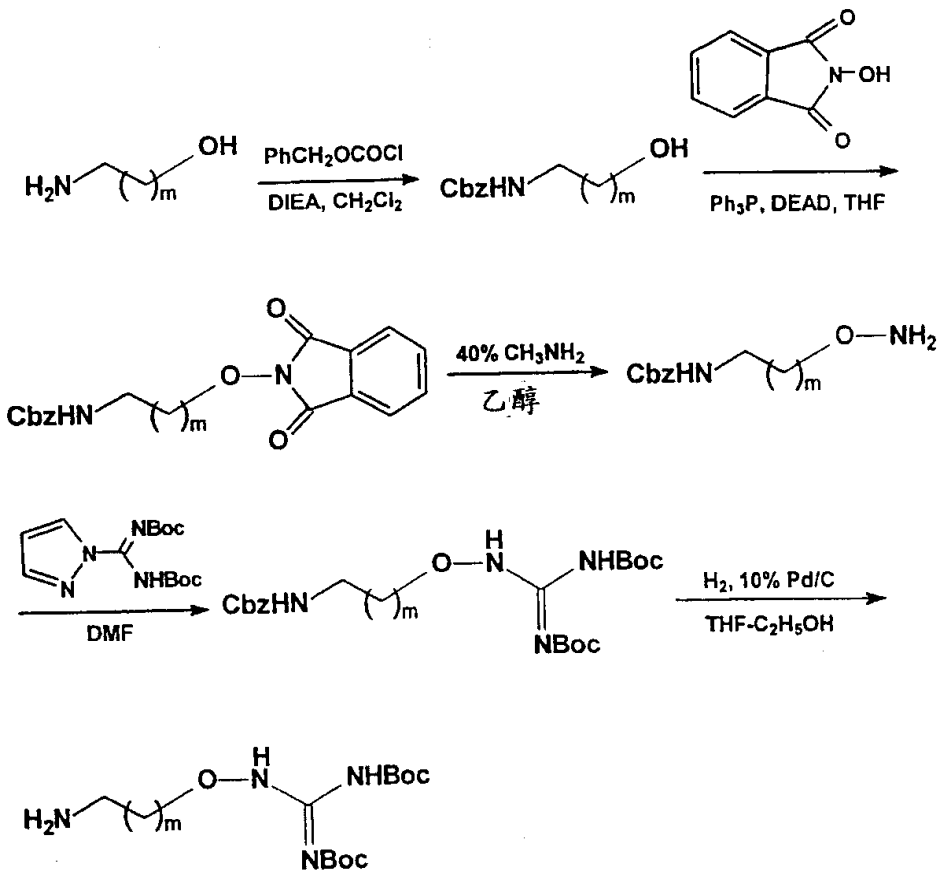
本发明化合物可以根据下述反应图解合成。

在下述方法中使用的试剂和原料可以从化学药品供应商购得，化学药品供应商包括Aldrich、Advanced Chem Tech、Bachem、Sigma和Fluka等。在合成这些化合物的过程中，使用保护基团保护官能团，防止发生交叉反应。在Greene, T. W. and Wuts, P. G. M., Protective Groups in Organic Synthesis, second edition, John Wiley & Sons, New York, NY (1991)中描述了合适的保护基团的实例和其用途。

反应图解1详细说明了制备式II的氨基烷氧基胍原料的合成步骤。

反应图解中的参数“m”为1－8，优选1或2。1999年6月3日出版WO99/26926的实施例1和2中进一步详细说明和例证了该反应图解中的合成步骤。

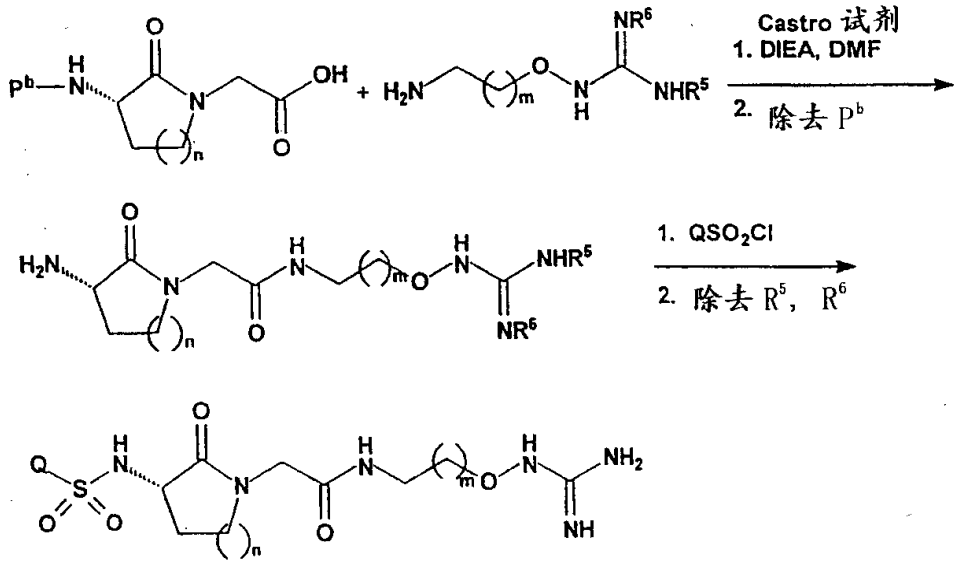
图解 *1*



Freidinger等人已在J. Org Chem. 47: 104-109 (1982)中描述了在1-位具有羧甲基和在3-位具有带合适保护基 p^b 的氨基的γ-和δ-内酰胺原料III的制备方法。类似的7-元环内酰胺的制备也已被公开(Semple, J. E. et al., J. Med. Chem. 39: 4531-4536 (1996))。另外，通过用诸如1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐的酰胺偶联剂环化在α-氨基上具有合适保护基的鸟氨酸，可以合成δ-内酰胺。然后，在诸如四氢呋喃或N,N-二甲基甲酰胺的溶剂中，使用诸如双(三甲基甲硅烷基)氨基化锂的碱，用α-溴乙酸酯进行烷基

化，随后用氢氧化物的甲醇含水溶液进行皂化，可以接上羧甲基。通过在α-氨基和α-羧基上具有合适保护基的谷氨酸的γ-羧基上的改进的库尔提斯重排，也可以合成类似的γ-内酰胺。(与 Scholtz and Bartlett, Synthesis: 542-544(1989)中的描述相似)。然后，通过除去γ-氨基保护基并将其转化成游离碱(如果需要)进行自发环化。然后，按上述方法引入羧甲基侧链。

图解 2



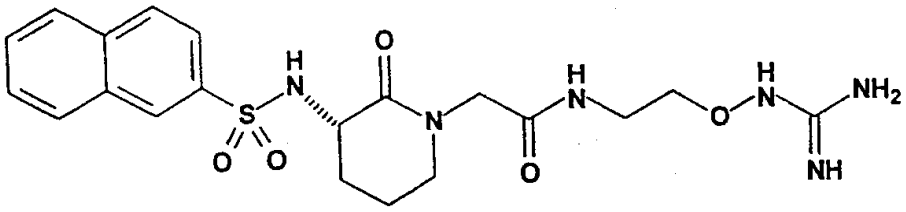
反应图解2说明了由式II和III原料的偶合反应开始，偶合合成本发明化合物。使用诸如N,N'-二环己基碳二亚胺的标准偶联剂和在The Pepitides : Analysis, Synthesis, Biology, Gras, E. et al., eds., Academic Press, New York, NY (1979-1987), Volumes 1-8中公开的其它已知试剂，可以将原料偶合。然后，使用在Greene, T. W. and Wuts, P. G. M.,Protective Groups in Organic Synthesis, second edition, John Wiley & Sons,New York, NY (1991)中公开的条件，可以除去保护基p^b。然后，在诸如二氯甲烷的惰性溶剂中， 优选在诸如吡啶、三乙基胺等的有机碱存在下，用磺酰氯将所得的胺酰化。使用在Greene, T. W. and Wuts, P. G. M.,

Protective Groups in OrganicSynthesis, second edition, John Wiley & Sons, New York, NY (1991)中公开的方法，除去保护基R^5和R^6，得到最终产物。

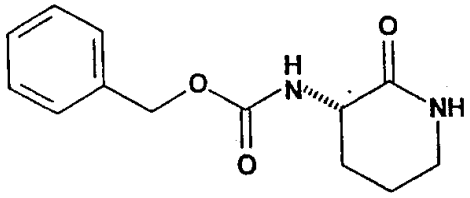
下述实施例用于说明而不是限制本发明的方法和组合物。本领域技术人员经常会对各种条件和参数进行其它合适的修饰和改变且这种修饰和改变是显而易见的，它们均落在本发明的精神和范围之内。

实施例 1

2-{(3S)-3-[(2-萘磺酰基)氨基]-2-氧代哌啶基}-N-[2-(脒基氨基氧基)乙基]乙酰胺



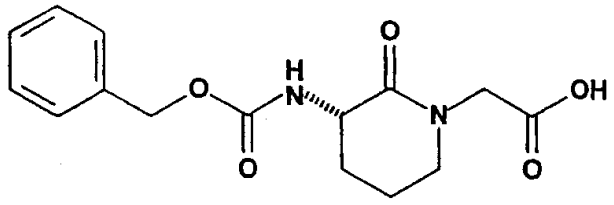
1. N-((3S)-2-氧代(3-哌啶基))(苯基甲氧基)甲酰胺



将1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(7.2 g, 37.6 mmol)一次加入到N^{α}-苄氧基羰基-L-鸟氨酸(10 g, 37.6 mmol)、4-甲基吗啉(4.1 mL, 37.6 mmol)和1-羟基苯并三唑 (5.1 g, 37.6 mmol)的乙腈(200 mL)溶液中。 搅拌过夜后，滤出不溶白色固体并弃去。真空浓缩滤液，将残余物溶解在二氯甲烷中，并随后用稀盐酸水溶液和稀$NaHCO_3$水溶液洗涤。 将分离出的有机层干燥($MgSO_4$)，过滤，并真空浓缩，得到白色固体(7.0 g, 75%)。^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34 (m, 5H), 6.20 (bs, 1H), 5.76 (bs, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.10 (m, 1H), 3.32 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 1.92 (m, 2H), 1.61 (m,

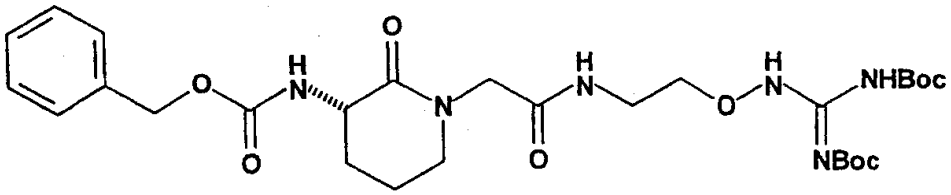
1H)。

2. 2-{(3S)-2-氧代-3-[(苯基甲氧基)羰基氨基]吡啶基}乙酸



将双(三甲基甲硅烷基)氨基化锂(20.8 mL, 1.0 M, 于四氢呋喃中)加入到用冰冷却的上述实验产物(4.7 g, 18.9 mmol)的四氢呋喃(20 mL)溶液中。加入完成后，向混合物中加入溴代乙酸乙酯 (15.8g, 94.5mmol)。搅拌30分钟后，加入乙二胺(10mL)并再继续搅拌30分钟。真空浓缩混合物，将残余物溶解在二氯甲烷中，用稀盐酸水溶液洗涤。干燥已分离的有机层(Na_2SO_4)，过滤并真空浓缩。将粗产物溶解在甲醇(25 mL)中，随后加入1.0 M NaOH (50 mL)。搅拌30分钟后，真空蒸发甲醇，用二氯甲烷(3 x 100mL)萃取所得的碱性水溶液。用1.0 N HCl 酸化水层至pH为1，并用二氯甲烷萃取。干燥有机萃取液(Na_2SO_4)，过滤并真空浓缩，得到标题化合物(5.7 g, 98%)。无需进一步提纯。

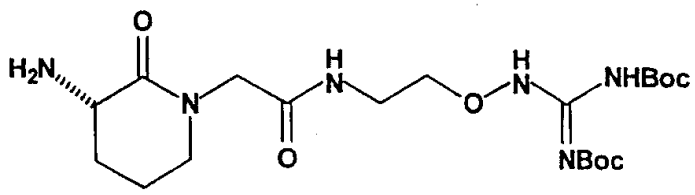
3. 3-{[2-(2-{(3S)-2-氧代-3-[(苯基甲氧基)羰基氨基]吡啶基}乙酰氨基)乙氧基]-氨基}-2-氮杂-3-[(叔丁氧基)羰基氨基]丙-2-烯酸叔丁酯



将六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基三(二甲氨基)鏻(5.25 g, 12 mmol)一次加入到上述实验产物(3.0, 9.9 mmol)、3-[(2-氨基乙氧基)氨基]-2-氮杂-3-[(叔丁氧基)羰基氨基]丙-2-烯酸叔丁酯(3.5 g, 9.9 mmol)和N,N-二异丙基乙胺(3.45 mL, 19.8 mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(40

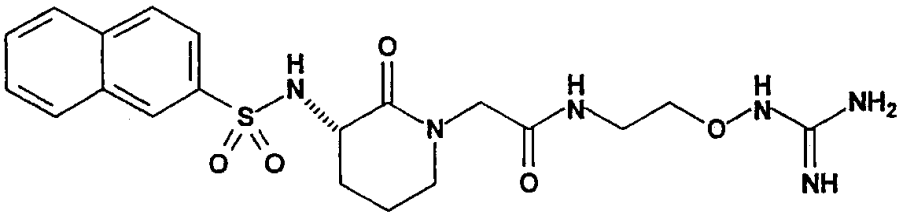
mL)溶液中。搅拌过夜后，用二氯甲烷稀释混合物，并随后用稀 HCl 水溶液和稀 $NaHCO_3$ 水溶液洗涤。干燥已分离的有机层(Na_2SO_4)，过滤并真空浓缩，得到在下一步用作不纯粗品原料的标题化合物(7.0 g)。

4. 3-({2-[2-((3S)-3-氨基-2-氧代哌啶基)乙酰氨基]乙氧基}氨基)-2-氮杂-3-[(叔丁氧基)羰基氨基]丙-2-烯酸叔丁酯



在氢气压力为 1 atm 的条件下，搅拌上述实验粗产物(7.0 g)和 10%钯碳(800 mg)的甲醇(100 mL)溶液 2 小时。将混合物用硅藻土过滤，真空浓缩滤液。 残余物在二氯甲烷和稀 HCl 水溶液之间进行分配。水相用二氯甲烷再萃取两次并弃去萃取液。用 1 M NaOH 碱化水层并用二氯甲烷萃取。干燥已分离的有机萃取液(Na_2SO_4)，过滤并真空浓缩，得到无需进一步提纯的标题化合物(2.0 g，步骤 3 和 4 收率为 40%)。

5. 2-{(3S)-3-[(2-萘磺酰基)氨基]-2-氧代哌啶基}-N-[2-(脒基氨基氧基)乙基]乙酰胺

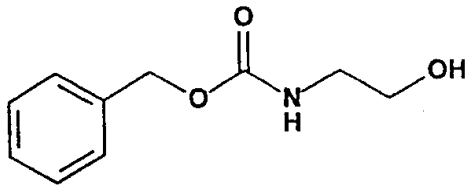


将 2-萘磺酰氯(48 mg，0.21 mmol)一次加入到上述实验产物(100 mg，0.21 mmol)和负载于聚苯乙烯上的二甲基氨基吡啶(250 mg，约为 2 mmol 二甲基氨基吡啶/g 树脂)的二氯甲烷(3 mL)溶液中。 搅拌过夜后，将混合物用乙腈(3 mL)稀释，随后加入氨基甲基树脂(250 mg，约 1.1 mmol/g 树脂)。搅拌 30 分钟后，过滤除去树脂，真空浓缩滤液。用二氯甲烷(2 mL)和三氟乙酸(2 mL)溶解残余物，搅拌 30 分钟。然

后，真空浓缩混合物，并使用10%甲醇/用氨饱和的二氯甲烷，在10 g二氧化硅SPE柱上进行色谱分离。浓缩所需组份后，在含有1当量富马酸的甲醇中搅拌产物并真空浓缩，得到白色固体标题化合物(32 mg，26%)。MS：m/z=463 (M+1)。

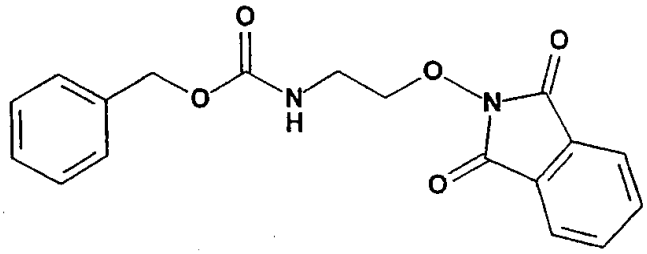
3-[(2-氨基乙氧基)氨基]-2-氮杂-3-[(叔丁氧基)羰基氨基]丙-2-烯酸叔丁酯的制备如下：

a. N-(2-羟基乙基)(苯基甲氧基)甲酰胺



将氯甲酸苄酯(63mL，443mmol)滴加到乙醇胺(60g，984 mmol)的四氢呋喃(300mL)溶液中。搅拌过夜后，真空浓缩混合物，并将混合物在二氯甲烷和稀HCl水溶液之间进行分配。用稀$NaHCO_3$水溶液洗涤分离的有机层，干燥($MgSO_4$)，过滤并真空浓缩，得到无需提纯用于下一步的标题化合物(36g)。

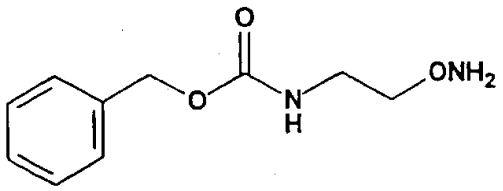
b. N-[2-(1，3-二氧代异二氢吲哚-2-基氧基)乙基](苯基甲氧基)甲酰胺



将偶氮二甲酸二乙酯(5.2 g，30 mmol)加入到上述实验产物(5.9 g，30 mmol)、N-羟基邻苯二甲酰亚胺 (4.9 g，30 mmol)和三苯基膦(7.9 g，30 mmol)的四氢呋喃(100 mL)溶液中。搅拌过夜后，用乙酸乙酯(200 mL)稀释混合物，并饱和$NaHCO_3$ (2 x 100 mL)水溶液和盐水(100 mL)洗涤。干燥分离的有机层(Na_2SO_4)，过滤并真空浓缩。将残余物进行色谱分离(SiO_2)，使用含有0-4%乙酸乙酯的二氯甲烷进行梯度洗脱，得到白色固体标题化合物(9.3 g，91%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.84 (m, 2H), 7.78 (m, 2H), 7.37 (m, 5H), 5.97 (bs, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.27 (t, J = 4. 9 Hz, 2H), 3.51 (q, J = 5. 2 Hz, 2H).

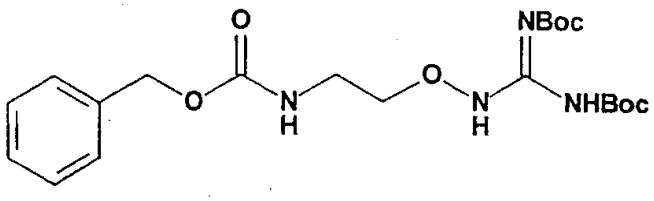
c. N-[2-(氨基氧基)乙基](苯基甲氧基)甲酰胺



将甲基胺(40 重量%水溶液, 2 mL, 25 mmol)加入到上述实验产物(1.36 g, 4.0 mmol)的乙醇(20 mL)和四氢呋喃(20 mL)的溶液中。搅拌 1 小时后, 真空浓缩混合物, 将残余物进行色谱分离(SiO_2), 使用含有 75 - 100% 乙酸乙酯的己烷进行梯度洗脱, 得到白色固体标题化合物(800 mg, 95%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCL_3$) δ 7.36 (m, 5H), 5.47 (bs, 2H), 5.21 (bs, 1 H), 5.10 (s, 2H), 3.72 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.44 (q, J = 5. 0 Hz, 2H)。

d. 2-氮杂-3-[(叔丁氧基)羰基氨基]-3-({2-[(苯基甲氧基)羰基氨基]乙氧基}氨基)丙-2-烯酸叔丁酯

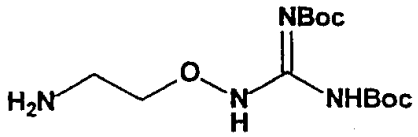


将上述实验产物(780 mg, 3.7 mmol)和[N,N'-二(叔丁氧基羰基)]脒基吡唑(1.25 g, 4.0 mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(20 mL)溶液搅拌过夜。高真空浓缩混合物, 将所得残余物进行色谱分离(SiO_2), 使用含有 0 - 5%乙酸乙酯的二氯甲烷进行梯度洗脱, 得到无色油状标题化合物(1.55 g, 93%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9. 08 (s, 1H), 7.67 (s, 1H),

7.33 (m, 5H), 6.21 (bs, 1H), 5.21 (bs, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.12 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.54 (q, J = 4.9 Hz, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.46 (s, 9H)。

e. 3-[(2-氨基乙氧基)氨基]-2-氮杂-3-[(叔丁氧基)羰基氨基]丙-2-烯酸叔丁酯

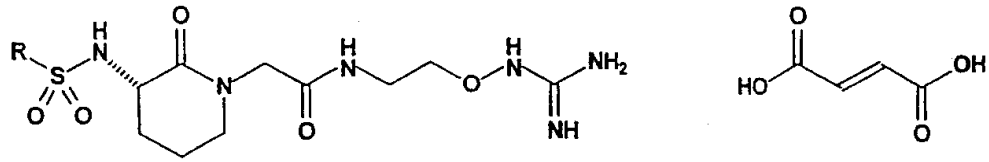


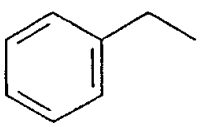
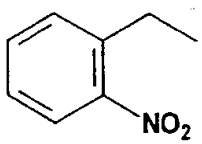
在氢气压力为 1atm 的条件下，将上述实验产物(730 mg, 1.5 mmol)和 10%钯碳(70 mg)在乙醇(20 mL)和四氢呋喃(20 mL)中的溶液搅拌 30 分钟。将混合物用硅藻土过滤，真空浓缩滤液。使用 5%甲醇/用氨饱和的二氯甲烷，将残余物在 10 g 二氧化硅 SPE 柱上进行色谱分离，得到无色油状题化合物(290 mg, 61%)。

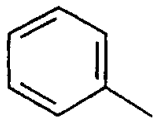
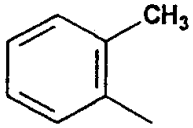
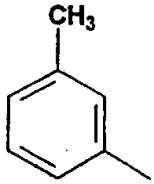
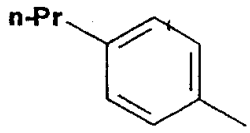
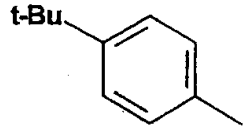
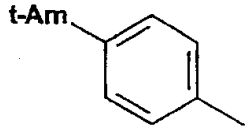
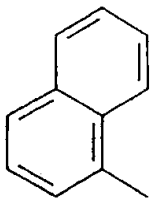
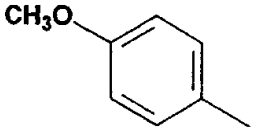
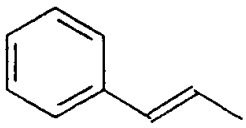
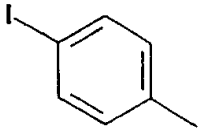
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9. 08 (bs, 1H), 4.08 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.99 (q, J = 5.1 Hz, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.48 (s, 9H)。

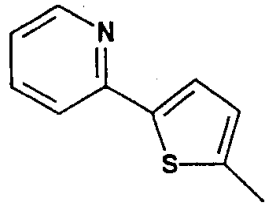
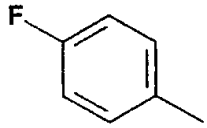
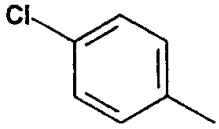
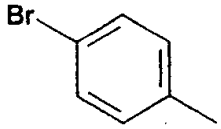
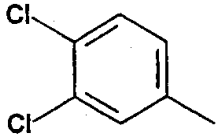
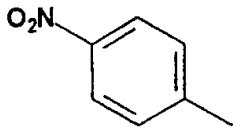
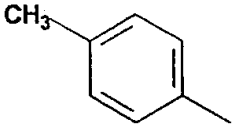
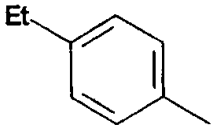
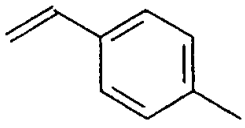
用与实施例 1 相同的方法，合成下表 1 中的化合物。所有合成的化合物均是该化合物的延胡索酸盐。

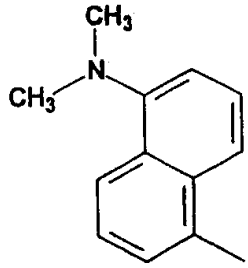
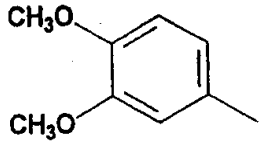
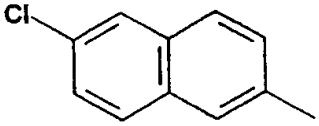
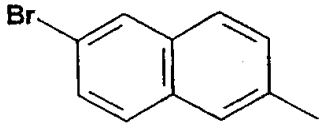
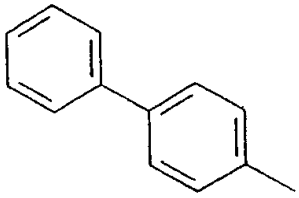
表 1



化合物号	*R*	*MS: m/z (M+1)*
2		*427*
3		*472*

化合物号	R	MS: m/z (M+1)
4		413
5		427
6		427
7		455
8		469
9		483
10		463
11		443
12		439
13		539

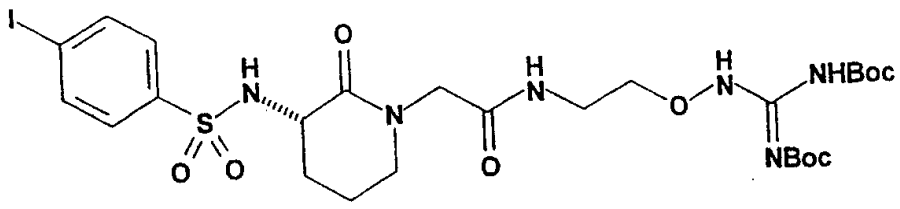
化合物号	R	MS: m/z (M+1)
14		496
15		431
16		447
17		491 / 493
18		481 / 483
19		458
20		427
21		441
22		439

化合物号	R	MS: m/z (M+1)
23		506
24		473
25		497
26		541 / 543
27		489

实施例 28

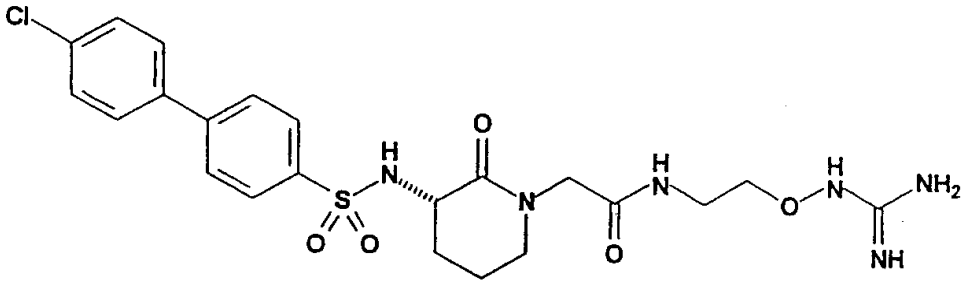
2-[(3S)-3-({[4-(4-氯苯基)苯基]磺酰基}氨基)-2-氧代吡啶基]-N-[2-(肼基氨基氧基)乙基]乙酰胺

1. 3-({2-[2-((3S)-3-{[(4-碘苯基)磺酰基]氨基}-2-氧代吡啶基)乙酰基氨基]乙氧基}氨基)-2-氮杂-3-[(叔丁氧基)羰基氨基]丙-2-烯酸叔丁酯



将4-碘苯磺酰氯(1.77 g, 5.8 mmol)加入到实施例 1.4 产物(2.50 g, 5.3 mmol)和三乙胺(0.89 mL, 6.4 mmol)的二氯甲烷(20 mL)溶液中。搅拌过夜后，用乙腈(20 mL)稀释混合物，随后加入氨基甲基树脂(1 g,约为 1 mmol/g 树脂)。滤除树脂，真空浓缩滤液，得到不用提纯用于下一步的标题化合物(2.48 g, 87%)。

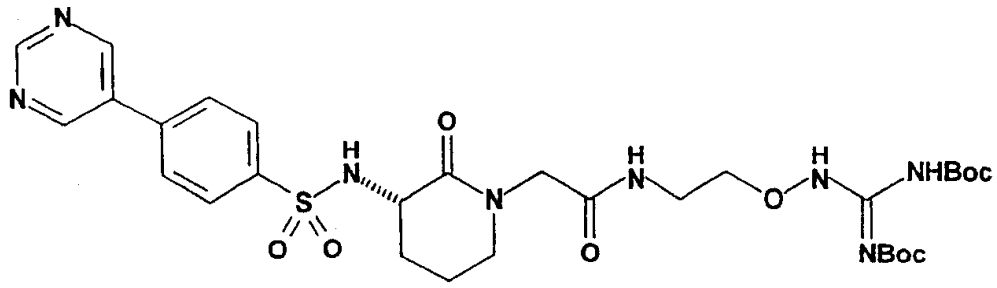
2. 2-[(3S)-3-({[4-(4-氯苯基)苯基]磺酰基}氨基)-2-氧代哌啶基]-N-[2-(脒基氨基氧基)乙基]乙酰胺



将上述实验产物(100 mg, 0.14 mmol)溶解在甲苯(1 mL)中，将其加入到含有4-氯苯基硼酸 (31 mg, 0.2 mmol)和二氯双(三苯基膦)合钯(II)(10 mg)的管形瓶中。然后将该混合物用乙醇(0.25 mL)和饱和碳酸氢钠水溶液(0.25 mL)稀释，盖上瓶盖，并在80℃的沙浴中加热，直至颜色变黑(约30分钟)。将该混合物直接加到10 g 二氧化硅 SPE 柱上，用乙酸乙酯作为洗脱液进行色谱分离。真空浓缩所需组份，并将残余物溶解在三氟乙酸/二氯甲烷(1:1; 4 mL)中。搅拌30分钟后，真空浓缩混合物，在10 g 二氧化硅 SPE 柱上，用10%甲醇/氨饱和的二氯甲烷对残余物进行色谱分离。浓缩所需组份，并将其溶解在含有1当量富马酸的甲醇中，以延胡索酸盐的形式得到标题化合物(15 mg, 17%)。MS: m/z=523 (M+1)。

实施例 29

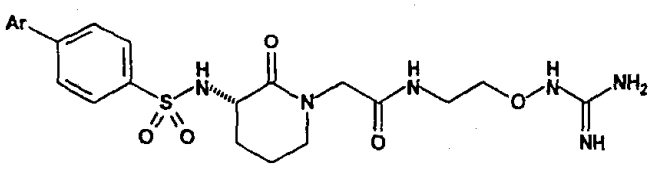
2-((3S)-2-氧代-3-{[(4-嘧啶-5-基苯基)磺酰基]氨基}哌啶基)-N-[2-(脒基氨基氧基)乙基]乙酰胺

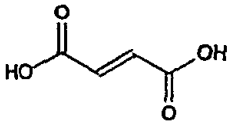


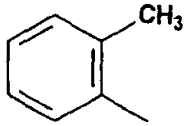
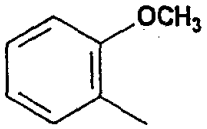
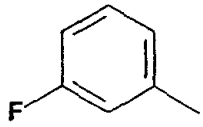
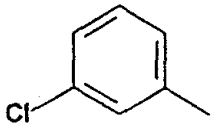
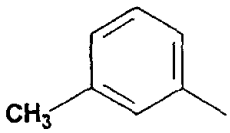
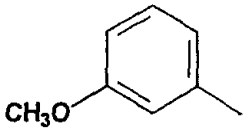
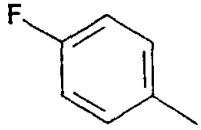
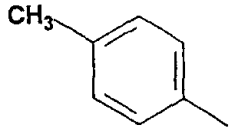
将实施例 29.1 的产物(100 mg, 0.14 mmol)、氯化锂(25 mg, 0.60 mmol)、碘化亚铜(3 mg)、二氯双(三苯基膦)合钯 (II)(7 mg)和 5-三丁基甲锡烷基嘧啶在管形瓶中混合，并将其溶解/悬浮在甲苯(1 mL)中，盖上瓶盖，在 80℃沙浴中加热，直至颜色变黑(约 30 分钟)。将该混合物直接加到 10 g 二氧化硅 SPE 柱上，用乙酸乙酯作为洗脱液进行色谱分离。真空浓缩所需组份，并将残余物溶解在三氟乙酸/二氯甲烷(1:1; 4 mL)中。搅拌 30 分钟后，真空浓缩混合物，在 10 g 二氧化硅 SPE 柱上，用 10%甲醇/氨饱和的二氯甲烷对残余物进行色谱分离。浓缩所需组份，并将其溶解在含有 1 当量富马酸的甲醇中，以延胡索酸盐的形式得到标题化合物(13 mg, 15%)。MS: m/z=491(M+1)。

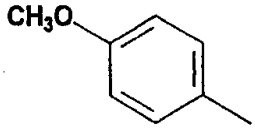
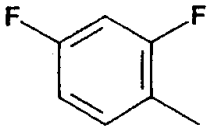
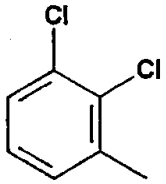
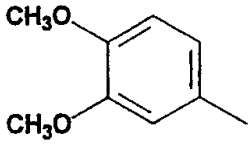
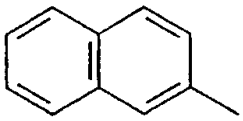
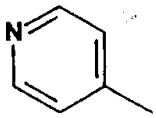
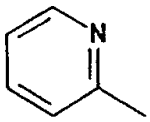
除了实施例 44 的化合物是按实施例 29 的方法合成外，按与实施例 28 相同的方法合成表 2 中的化合物。所有合成的化合物是该化合物的延胡索酸盐。

表 2





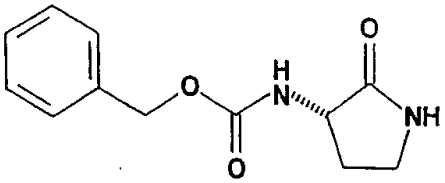
化合物号	*Ar*	*MS: m/z (M+1)*
30		*503*
31		*519*
32		*507*
33		*523*
34		*503*
35		*519*
36		*507*
37		*503*

化合物号	Ar	MS: m/z (M+1)
38		519
39		525
40		557/559
41		549
42		539
43		490
44		490

实施例 45

2-((3S)-3-{[(6-溴(2-萘基))磺酰基]氨基}-2-氧代吡咯烷基)-N-[2-(脒基氨基氧基)乙基]乙酰胺

1. N-((3S)-2-氧代吡咯烷-3-基)(苯基甲氧基)甲酰胺

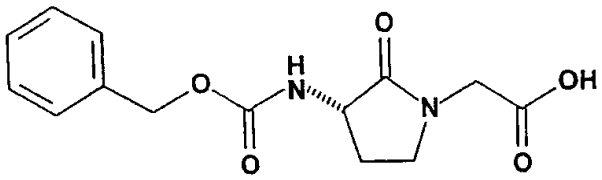


将二苯基磷酰基叠氮(11.1 mL, 51.3 mmol)加入到N-苄氧基羰基-L-谷氨酸α-甲酯(13.8 g, 46.7 mmol)和三乙胺(7.2 mL, 51.3 mmol)的叔丁醇溶液中。在95℃搅拌过夜后，将混合物真空浓缩，溶解在二氯甲烷中，并随后用稀HCl水溶液和稀$NaHCO_3$水溶液洗涤。干燥已分离的有机层($MgSO_4$)，过滤并真空浓缩。加入乙醚形成沉淀，过滤，得到白色固体(6S)-6-(甲氧基羰基)-2-氧代-1，3-二氮杂全氢甲酸(diazaperhydroinecarboxylate)苯基甲酯(4.0g，29%)。

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.37 (m, 6H), 5.18 (s, 2H), 4.83 (t, J=5.2 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.10 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 2.03 (m, 1H).

真空浓缩滤液，将残余物溶解在二氯甲烷(50ml)中，然后加入三氟乙酸(50ml)。搅拌30分钟后，将混合物真空浓缩，将残余物在二氯甲烷和稀氢氧化钠水溶液之间进行分配。干燥已分离的有机层($MgSO_4$)，过滤并真空浓缩。加入乙醚形成沉淀，过滤，得到白色固体标题化合物(3.0g，28%)。 ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.78 (bs, 1H), 7.51 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.36 (m, 5H), 5.03 (s, 2H), 4.09 (m, 1H), 3.14 (m, 2H), 2.26 (m, 1H), 1.85 (m, 1H).

2. 2-{(3S)-2-氧代-3-[(苯基甲氧基)羰基氨基]吡咯烷基}乙酸

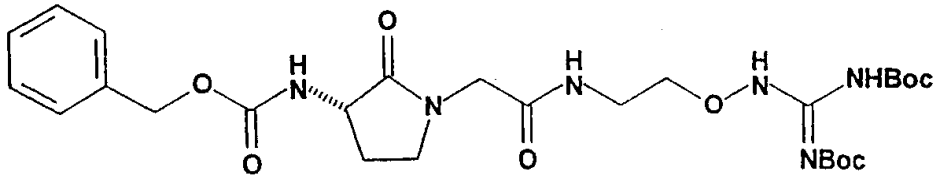


将双(三甲基甲硅烷基)氨基化锂(13ml，1.0M四氢呋喃溶液)加入到用冰冷却的上述实验产物(2.77 g，11.8 mmol)的四氢呋喃(60 mL)溶液中。一旦完成加入，向混合物中加入溴代乙酸乙酯(2.6 mL，23.7 mmol)。搅拌30分钟后，加入乙二胺(1.2 mL)并继续再搅拌30分钟。将该混合物真空浓缩。将残余物溶解在二氯甲烷中，随后用稀HCl水溶液和稀$NaHCO_3$水溶液洗涤。干燥已分离的有机层($MgSO_4$)，过滤并真空

IIC020430

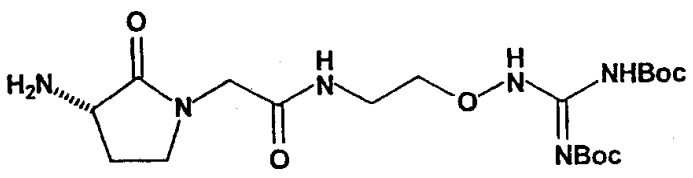
浓缩。将粗产物(3.5g)溶解在甲醇(60ml)中，随后加入 1.0M NaOH(40ml)。搅拌过夜后，真空蒸发甲醇，用二氯甲烷萃取所得的碱性水溶液两次(弃去)。用 1.0 N HCl 酸化所得的水层至 pH 为 1－2，并用二氯甲烷萃取。然后用氯化钠(固体)饱和水层，再用乙酸乙酯萃取。干燥合并后的有机萃取液(Na_2SO_4)，过滤并真空浓缩。加入乙醚形成沉淀，过滤，得到白色固体标题化合物(3.0 g，86%)。无需进一步提纯。

3. 3-{[2-(2-{(3S)-2-氧代-3-[(苯基甲氧基)羰基氨基]吡咯烷基}乙酰基氨基)乙氧基]氨基}-2-氮杂-3-[(叔丁氧基)羰基氨基]丙-2-烯酸叔丁酯



将六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基三(二甲基氨基)鏻(4.8 g，10.8 mmol)一次加入到上述实验产物(2.9 g，9.8 mmol)、3-[(2-氨基乙氧基)氨基]-2-氮杂-3-[(叔丁氧基)羰基氨基]丙-2-烯酸叔丁酯(3.4 g，10.8mmol)和 N,N-二异丙基乙胺(1.9 mL，10.8 mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(80 mL)溶液中。搅拌过夜后，将混合物真空浓缩，并用二氯甲烷稀释，随后用稀 HCl 水溶液和稀 $NaHCO_3$ 水溶液洗涤。干燥已分离的有机层($MgSO_4$)，过滤并真空浓缩，得到不用进一步提纯用于下一步反应的标题化合物粗产物(7.5 g)。

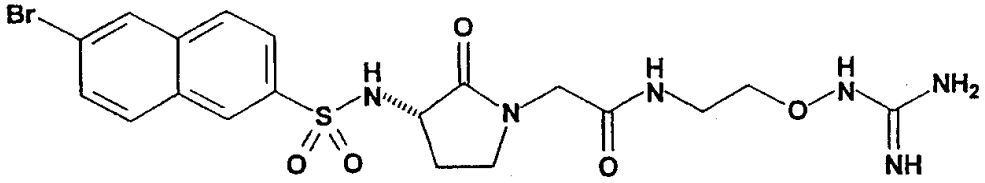
4. 3-({2-[2-((3S)-3-氨基-2-氧代吡咯烷基)乙酰氨基]乙氧基}氨基)-2-氮杂-3-[(叔丁氧基)羰基氨基]丙-2-烯酸叔丁酯



IIC020430

在 1atm 氢气压力下，将上述实验产物(7.5 g 粗产物)和 10%钯碳(750 mg)在乙醇(100 mL)和氯仿(7 mL)中的溶液搅拌过夜。将混合物用硅藻土过滤，真空浓缩滤液。将残余物在二氯甲烷和 0.1N HCl 之间进行分配。用二氯甲烷再萃取水层一次，弃去萃取液。水层用 1.0 M NaOH 碱化至 pH 为 10－11，用二氯甲烷萃取。干燥已分离的有机层(Na_2SO_4)，过滤并真空浓缩，得到无色油状标题化合物(1.0 g,步骤 3 和 4 收率为 22%)。无需进一步提纯。

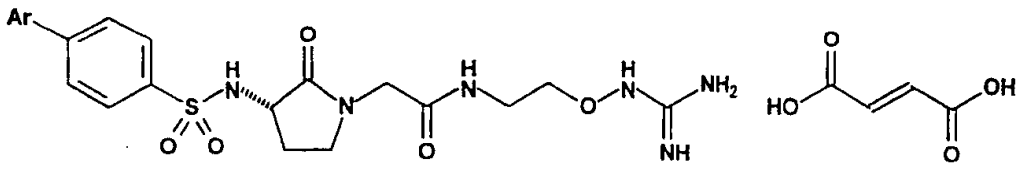
5. 2-((3S)-3-{[(6-溴(2-萘基))磺酰基]氨基}-2-氧代吡咯烷基)-N-[2-(脒基氨基氧基)乙基]乙酰胺

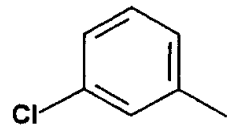
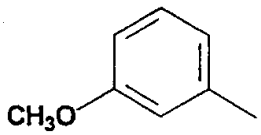
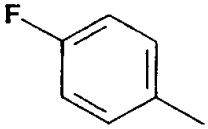
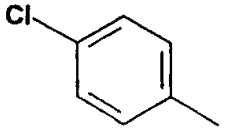
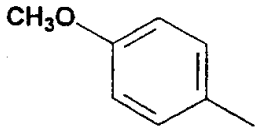


将 6-溴-2-萘磺酰氯(73 mg, 0.24 mmol)一次加入到上述实验产物(100 mg, 0.21 mmol)和负载于聚苯乙烯上的二甲基氨基吡啶(220 mg,约为 2 mmol 二甲基氨基吡啶/g 树脂)的二氯甲烷(3 mL)溶液中。搅拌过夜后，混合物用乙腈(3 mL)稀释，随后加入氨基甲基树脂(250 mg,约 1.1 mmol/g 树脂)。搅拌 30 分钟后，滤除树脂，真空浓缩滤液。用二氯甲烷(2 mL)和三氟乙酸(2 mL)溶解残余物，并搅拌 30 分钟。然后，真空浓缩混合物，并使用 10%甲醇/氨饱和的二氯甲烷，在 10g 二氧化硅 SPE 柱上进行色谱分离。浓缩所需组份后，在含有 1 当量富马酸的甲醇中搅拌产物并真空浓缩，得到白色固体标题化合物(64 mg, 42%)。MS: m/z=527/529 (M+1)。

除了用实施例 45.4 得到的化合物作为原料外，用与实施例 28 相同的方法合成表 3 中的化合物。所有合成的化合物是该化合物的延胡索酸盐。

表 3



化合物号	Ar	MS: m/z (M+1)
46		509
47		505
48		493
49		509
50		505

实施例 51

片剂制备

如下所述，制备分别含有 25.0、50.0 和 100.0 mg 下述活性化合物的片剂:

a. 2-{(3S)-3-[(2-萘基磺酰基)氨基]-2-氧代哌啶基}-N-[2-(脒基氨基氧基)乙基]乙酰胺; 和

b. 2-((3S)-3-{[(6-溴(2-萘基))磺酰基]氨基}-2-氧代吡咯烷基)-N-[2-(脒基氨基氧基)乙基]乙酰胺。

含有 25-100 mg 活性化合物的片剂

	含量-mg		
活性化合物	25.0	50.0	100.00
微晶纤维素	37.25	100.0	200.0
改性食品玉米淀粉	37.25	4.25	8.5
硬脂酸镁	0.50	0.75	1.5

将所有活性化合物、纤维素和部分玉米淀粉混合，造粒成 10% 玉米淀粉糊。形成的颗粒过筛，干燥，再与剩余的玉米淀粉和硬脂酸镁混合。将形成的颗粒压制成片，每片分别含有 25.0、50.0 和 100.0 mg 活性组份。

实施例 52

静脉内溶液制制剂

上述活性化合物的静脉剂型制备如下:

活性化合物	0.5 - 10.0 mg
柠檬酸钠	5 - 50 mg
柠檬酸	1 - 15 mg
氯化钠	1 - 8 mg
注射用水(USP)	适量 - 1ml

采用上述用量，在室温下，将活性化合物 2-{(3S)-3-[(2-萘基磺酰基)氨基]-2-氧代哌啶基}-N-[2-(脒基氨基氧基)乙基]乙酰胺溶解在预先制得的氯化钠、柠檬酸和柠檬酸钠的注射用水(USP，参见 1995 年的 United States Pharmacopeia/National Formulary 第 1636 页，由 United States Pharmacopeial Convention, Inc., Rockville, Maryland (1994)出版)溶液中。

实施例 53

纯化酶的体外抑制

试剂: 所有缓冲盐是从 Sigma Chemical Company (St.Louis, MO)以最高纯度购得。酶底物， N-苯甲酰基-Phe-Val-Arg-对硝基苯胺

(Sigma B7632)、N-苯甲酰基-Ile-Glu-Gly-Arg-对硝基苯胺盐酸盐(Sigma B2291)、N-对甲苯磺酰基-Gly-Pro-Lys-对硝基苯胺(Sigma T6140)、N-琥珀酰基-Ala-Ala-Pro-Phe-对硝基苯胺(Sigma S7388)和N-CBZ-Val-Gly-Arg-对硝基苯胺(Sigma C7271)从Sigma购得。N-琥珀酰基-Ala-Ala-Pro-Arg-对硝基苯胺(BACHEM L-1720)和N-琥珀酰基-Ala-Ala-Pro-Val-对硝基苯胺(BACHEM L-1770)从BACHEM(King of Prussia, PA)购得。

人α-凝血酶和人Xa因子从Enzyme Research Laboratories (South Bend, Indiana)获得。牛α-胰凝乳蛋白酶(SigmaC4129)，牛胰蛋白酶(Sigma T8642)和人肾细胞尿激酶(SigmaU5004从Sigma购得。人白细胞弹性蛋白酶得自Elastin Products (Pacific, MO)。

K_i测定: 所有测试都基于试验化合物抑制肽对-硝基苯胺底物的酶催化水解的能力。在典型的K_i测定中，在DMSO中制备底物，并将其稀释到由50 mM HEPES和200 mM NaCl组成的pH为7.5的试验缓冲液中。每种底物的最终浓度在下文列出。一般而言，底物浓度低于试验测定的K_m值。将试验化合物制备成1.0 mg/ml的DMSO溶液。在DMSO中制备稀释液，得到包括200倍浓度范围的8种最终浓度。按下文列出的浓度在试验缓冲液中制备酶溶液。

在典型的K_i测定中，将280 mL底物溶液和10 mL试验化合物溶液吸移到96孔板的每一个孔中，在37℃下，将孔板在Molecular Devices平板读数器上热平衡15分钟以上。通过加入10 mL酶的等分试样引发反应，记录405nm处的吸收增加值15分钟。低于10%总底物水解的相应数据用于计算。不含试验化合物的样品的速度比率(吸收值随时间的变化率)除以含有试验化合物的样品的速度，并作为试验化合物浓度的函数绘图。将数据进行线性回归拟合，计算直线斜率。该斜率的倒数是试验测得的K_i值。

凝血酶: 凝血酶活性以其水解底物N-琥珀酰基-Ala-Ala-Pro-Arg-对硝基苯胺的能力来评定。在试验缓冲液中制备浓度为32 mM (32 mM<< Km = 180 mM)的底物溶液。最终DMSO浓度为4.3%。将纯化的人

IIC020430

α-凝血酶在试验缓冲液中稀释至浓度为 15nM。最终的试剂浓度为：[凝血酶] = 0.5nM，[底物 N-琥珀酰基-Ala-Ala-Pro-Arg-对硝基苯胺] = 32mM

X 因子[FXa]：FXa 活性以其水解底物 N-苯甲酰基-Ile-Glu-Gly-Arg-对硝基苯胺盐酸盐的能力来评定。在试验缓冲液中制备浓度为 51 mM(51<<K_m=1.3 mM)的底物溶液。最终 DMSO 浓度为 4.3%。将纯化的活化人 X 因子在试验缓冲液中稀释至浓度为 300 nM。最终的试剂浓度为：[FXa] = 10 nM，[N-苯甲酰基-Ile-Glu-Gly-Arg-对硝基苯胺盐酸盐] = 51mM。

一般而言，本发明化合物在统计学上具有显著的抗凝血酶 和/或 Xa 因子活性。列举的每种化合物对一种或上述所有酶所测定的 K_i 值小于 10uM。例如，发现实施例 2 的化合物抗凝血酶的 K_i = 0.70uM，且在浓度为 10uM 时无抗 Xa 因子活性。发现实施例 11 的化合物抗凝血酶的 K_i = 1.2uM 和抗 Xa 因子的 K_i = 2.1uM。发现实施例 42 的化合物抗凝血酶的 K_i = 6.4uM 和抗 Xa 因子的 K_i = 0.36uM。

现已充分描述了本发明，本领域普通技术人员可以理解的是，在各种等同条件、配方和其它参数范围内，同样可以进行本发明，而不影响的范围或其任一实施方案。本发明所引用的所有专利和出版物都全文引入本发明作为参考。