[19]中华人民共和国专利局

[11] 公开号 CN 1113915A

[12] 发明专利申请公开说明书

[21]申请号 94105498.5

[51]Int.Cl[6]

[43]公开日 1995 年 12 月 27 日

C07D497 / 04

[22]申请日 94.6.1

[71]申请人 史密丝克莱恩比彻姆公司

地址 美国宾夕法尼亚州

[72]发明人 R·M·基南

W·H·米勒

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 杨九昌 田舍人

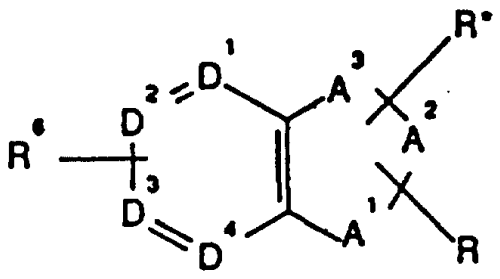
C07D498 / 04 C07D277 / 62

说明书页数: 附图页数:

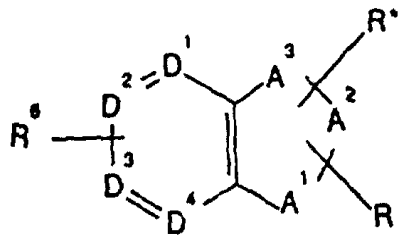
[54]发明名称 新的二环化合物

[57]摘要

本发明涉及下式的化合物，它可有效抑制血小板聚集，本发明还涉及具有如此功效的药用组合物及抑制血小板聚集的方法。



1. 式(I) 的化合物及其药学上可接受的盐:



(I)

其中:

A^1 至A^3 形成任何可接近的取代的五元环, 它可以是饱和的或不饱和的, 任选地包含至多两个选自O、S和N的杂原子, 其中S和N可任选地被氧化;

D^1 至D^4 形成任何可接近的取代的六元环, 任选地包含至多两个氮原子;

R至少是一个选自R^7 或Q-C_{1-4}烷基、Q-C_{2-4}链烯基、Q-C_{2-4}炔基、Q-C_{3-4}氧化链烯基或Q-C_{3-4}氧代炔基、Q-C_{1-4}氨基烷基、Q-C_{3-4}氨基链烯基或 Q-C_{3-4}氨基炔基, 任选地被任何可接近的一个或多个R^{11}或R^7 的结合所取代;

R^* 不存在或为H, Q-C_{1-6}烷基、Q-C_{1-6}氧代烷基、Q-C_{2-6}链烯基、Q-C_{3-4}氧代链烯基、Q-C_{3-4}氧代炔基、Q-C_{2-4}炔基、Q-C_{3-6}环烷基、Ar或Het, 任选地被1个或多个R^{11} 取代;

每个Q独立地为H、C_{3-6}环烷基、Het或Ar;

R^6 为 $W\text{-}(CR'_2)_q\text{-}Z\text{-}(CR'R^{10})_r\text{-}U\text{-}(CR'_2)_s\text{-}V\text{-}$;

每个R^7 独立地为 $-COR^8$, $-COCR'_2R^9$, $-C(S)R^8$, $-S(O)_mOR'$,

$-S(O)_mNR'R''$, $-PO(OR')$, $-PO(OR')_2$, $-B(OR')_2$, $-NO_2$,

或四唑基;

每个R^8 独立地为 -OR', -NR'R", -NR'SO_2R', -NR'OR', -OCR'$_2$CO(O)R',或 AA;

R^9 是 -OR', -CN, -S(O)$_r$R', -S(O)$_m$NR'$_2$, -C(O)R', C(O)NR'$_2$,或 -CO_2R';

R^{10} 为氢、C $_{1-4}$ 烷基或－ NR' R' ';

每个R^{11} 独立地为H、卤素,-OR^{12}, -CN, -NR'R^{12}, -NO_2, -CF_3, $CF_3S(O)_r$, -CO_2R', -CONR'$_2$, Q-C_{0-6} 烷基、Q-C $_{1-6}$ 氧代烷基、Q-C $_{2-6}$ 链烯基、Q-C $_{2-6}$ 炔基、Q-C $_{2-6}$ 烷氧基、Q-C $_{0-6}$ 烷氨基或Q-C $_{0-6}$ 烷基－ S(O) $_r$ -;

每个R^{12}独立地为R', -C(O)R', -C(O)NR'$_2$, -C(O)OR', -S(O)$_m$R',或 -S(O)$_m$NR'$_2$;

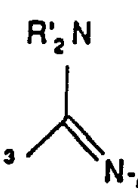
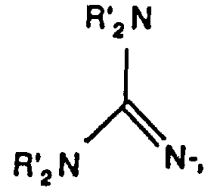
每个R' 独立地为H、C $_{1-4}$ 烷基、C $_{3-7}$ 环烷基－ C_{0-4}烷基或Ar - C $_{0-4}$ 烷基;

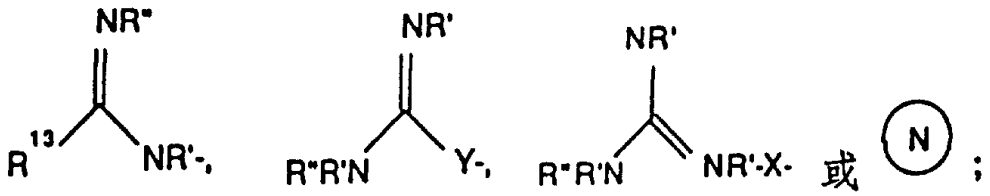
每个R" 独立地为R' 或-C(O) R' ;

AA是羧基任选地被保护的氨基酸,

U和V不存在或为 CO, CR'$_2$, C(=CR'$_2$), S(O)$_n$, O, NR', CR'OR', CR'(OR")CR'$_2$, CR'$_2$CR'(OR"), C(O)CR'$_2$, CR'$_2$C(O), CONR', NR'CO, OC(O), C(O)O, C(S)O, OC(S), C(S)NR', NR'C(S), S(O)$_n$NR', NR'S(O)$_n$, N=N, NR'NR', NR'CR'$_2$, NR'CR'$_2$, CR'$_2$O, OCR'$_2$, C≡C,或 CR'=CR',

前提条件是U和V不同时不存在;

W是R'R"N-, R'R"NR'N-, R'R"NR'NCO-, R'$_2$NR'NC(=NR')-, R'ONR'C(=NR')-, R'R"NCO-, R'R"NC(=NR')-, , ,



X不存在，或为N=CR′、C(O)或O；

Y不存在，或为S或O；

Z为$(CH_2)_t$、Het、Ar或C 3-7环烷基；

每个m独立地为1或2；

每个n是独立地为0或3；

q是0或3；

每个r独立地为0至2；

每个s独立地为0至2；

每个t独立地为0至2。

2. 权利要求1的化合物，其中：

A^1是$CR^1R^{1'}$, CR^1, NR^1, N, O, 或$S(O)_x$;

A^2是$CR^2R^{2'}$, CR^2, 或NR^2;

A^3是$CR^3R^{3'}$, CR^3, NR^3, N, O, 或$S(O)_x$;

D^1-D^4是CR^{11}, CR^6或N;

R是$(CR^{14}R^{15})_u$-$(T)_v$-$(CR^{14}R^{15})_w$-R^7 其中 T是$CR^{14}R^{15}$-$CR^{14}R^{15}$, $CR'=CR'$ C≡C或NR′, R^{14}和R^{15}是R′、OR′或NR′R″，只要R^{14}和R^{15}与同一个碳相连时不同时为OR′或NR′R′；

R^1-R^3和$R^{1'}-R^{3'}$是R^x或R;

R是$W-(CR'_2)_q-Z-(CR'R^{10})_r-U-(CR'_2)_s$;

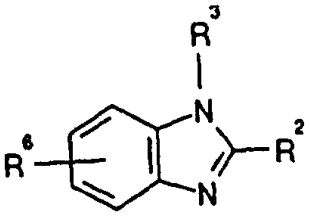
X是0至2

U、V和W独立地为0、1或2。

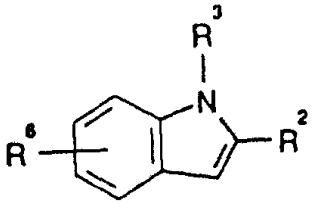
3. 权利要求2的化合物，其中：

A^1是$CR^1R^{1'}$, CR^1, NR^1, N, O或S;
A^2是$CR^2R^{2'}$, NR^2或CR^2;
A^3是$CR^3R^{3'}$, NR^3, N, O 或S;
D^1和 D^4是 CH;
D^2或D^3是CR^6;
R^2是R;
R^3或$R^{3'}$是R*· 和
R^6是$W\text{-}(CR'_2)_q\text{-}Z\text{-}(CR'R^{10})_r\text{-}U$.

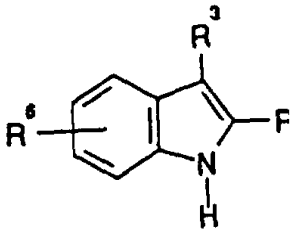
4. 权利要求3的化合物，具体是



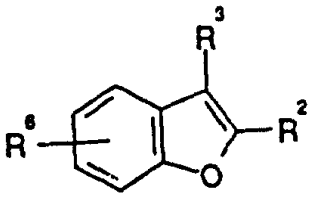
(II)



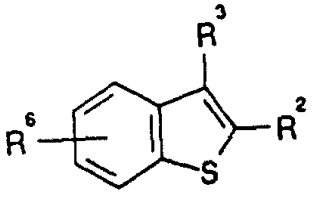
(III)



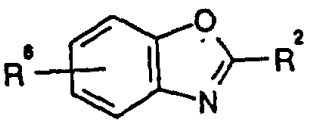
(IV)



(V)

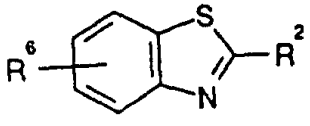


(VI)



(VII)

或



(VIII)

5. 权利要求2的化合物，其中:

A^1是CH_2、CH、 NR''、 N、O或S;

A^2是CR^2或$CR^2R^{2'}$;

A^3是$CR^3R^{3'}$ CR^3、NR^3、N、O或S。

6. 权利要求5的化合物，其中:

R^1不存在或为H;

R^2 is $-CH_2CO_2H$, $-CH_2CH_2CO_2H$, $-CH_2CH_2CH_2CO_2H$, $-NHCH_2CO_2H$, or $-NHCH_2CH_2CO_2H$;

R^3不存在或为H或Q-C_{1-6} 烷基，其中Q是Ar:

Z是苯基;

W是H_2N, $H_2NC(=NH)$, $H_2NC(=NH)NH$, 或H_2NCO-;和d

$(CR'R^{10})_r$-U-$(CR'_2)_s$-V是CH_2NHCO, CH_2CONH, $CH(NR'R'')CONH$, CONH, $N(CH_3)CO$ 或NHCO.

7. 权利要求2的化合物，其中

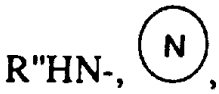
$(CR'R^{10})_r$-U-$(CR'_2)_s$-V is CONR', NR'CO, $CH(NR'R'')CONH$, CH_2CONH, $CONR'CH_2$, $CONHCH_2$, CH_2CHOH, $CHOHCH_2$, $CONHCHR'CH_2$, $CH_2NHCO_2CH_2$, $CH_2CH_2NHCO_2$, $CONHCH_2CO$, $CONHCH_2CHOH$, $CH=CHCONH$, $NHCO_2CH=CH$, $SO_2NR'CHR'CH_2$, CH=CH, 或CH_2CH_2.

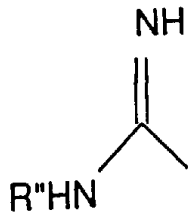
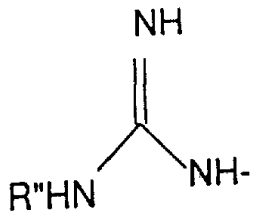
8. 权利要求2的化合物，其中R^2是R^7, $-CH_2R^7$, $-CH_2CH_2R^7$, $-CH_2CH_2CH_2R^7$, $-NHCH_2R^7$, 或$-NHCH_2CH_2R^7$.

9. 权利要求8的化合物，其中R^3不存在或为H或Q-C_{1-6} 烷基，其中Q是Ar。

10. 权利要求8的化合物，其中Z是苯基。

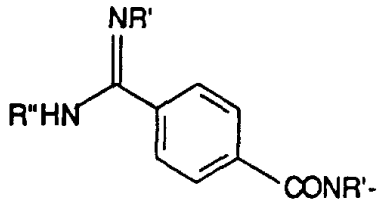
11. 权利要求8的化合物，其中W是

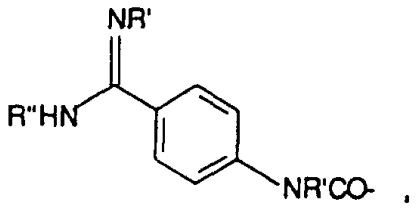
R"HN-, ,



或 R"HNCO-.

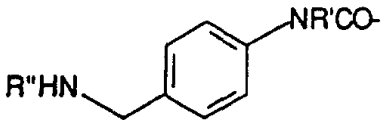
12. 权利要求8的化合物，其中 $(CR'R^{10})_r$-U-$(CR'_2)_s$是 CH_2NHCO、CH(NR'R")CONH、CONH或NHCO.

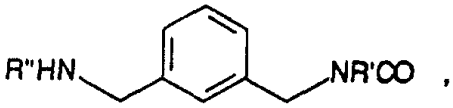
13. 权利要求8的化合物，其中R^6是


NR'
R"HN
CONR'-

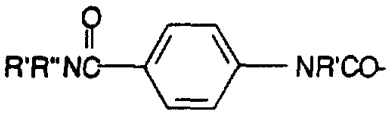

NR'
R"HN
NR'CO-

,

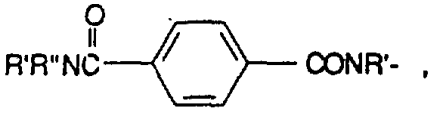

NR'CO-
R"HN


R"HN
NR'CO

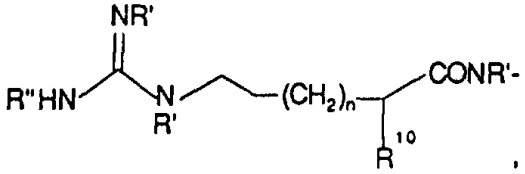
,


O
R'R"NC
NR'CO-

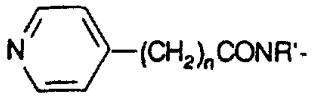
,


O
R'R"NC
CONR'-

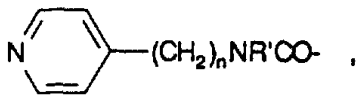
,


NR'
R"HN
N
R'
(CH2)n
CONR'-
R10

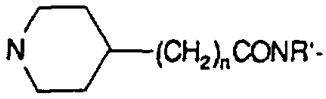
,


N
(CH2)nCONR'-

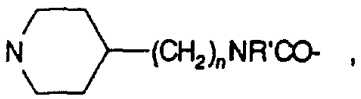
,


N
(CH2)nNR'CO-

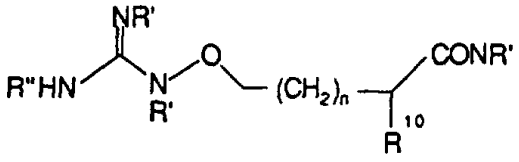
,


N
(CH2)nCONR'-

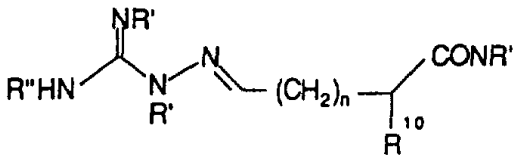
,


N
(CH2)nNR'CO-

,


NR'
R"HN
O
N
R'
(CH2)n
CONR'
R10

或


NR'
R"HN
N
N
R'
(CH2)n
CONR'
R10

14. 权利要求1的化合物是[5-(4-氨基亚氨基甲基)-苯甲酰基氨基] 苯并咪唑－2－ 丙酸或及药学上可接受的盐。

15. 权利要求1的化合物是:

[5-(4- 氨基亚氨基甲基)苯甲酰基氨基] 苯并咪唑－ 2 － 氨基－ N － 乙酸;

[5-(4- 氨基亚氨基甲基)苯甲酰基氨基] 苯并咪唑－2 － 氨基－ N － 丙酸;

[5-(4- 氨基甲基)苯甲酰基氨基] 苯并咪唑－ 2 － 氨基－ N － 乙酸;

[5-(4- 氨基亚氨基甲基)苯氨基羰基] 苯并咪唑－ 2 － 氨基－ N － 乙酸;

1－N－ 苄基－[6-(4-氨基亚氨基甲基)苯甲酰基氨基] 苯并咪唑－2－ 丙酸;

1－N－ 苄基－[5-(4-氨基亚氨基甲基)苯甲酰基氨基] 苯并咪唑－2－ 丙酸;

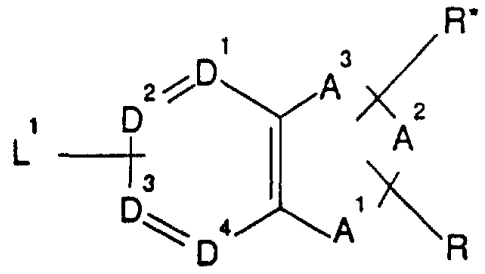
1－N－ 苯乙基－[5-(4-氨基亚氨基甲基) 苯甲酰基氨基] 苯甲酰基氨基] 苯并咪唑－2－ 丙酸;

或其药学上可接受的盐。

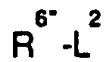
16. 权利要求1至15之任一项的化合物作为药物的应用。

17. 一种药用组合物，它包括权利要求1至15之任一项的化合物和药物上可接受的载体。

18. 权利要求1所定义的式(I) 化合物或其药学上可接受的盐的制备方法，包括使式(IX) 化合物与式(X) 化合物反应:



(IX)



(X)

其中D^1-D^4和A^1-A^3、R和R^*如式(Ⅰ)中定义，其反应活性官能团被保护；

L^1和L^2是能反应生成键合的$-(CR'R'')r-U-(CR'_2)s-V-$的官能团；

$R^{6''}$是$W-(CR'_2)q-Z$和与L^2相连的$(CR'R'')r-U-(CR'_2)s-V-$的任何部分，其反应活性基团被保护。

然后除去任何保护基，并任选地形成药学上可接受的盐。

19.权利要求1所定义的式(Ⅰ)化合物或其药学上可接受的盐在制备抑制血小板聚集的药物中的应用。

20.权利要求1所定义的式(Ⅰ)化合物或其药学上可接受的盐在制备治疗中风或短暂局部缺血发作或心肌梗塞的药物上的应用。

21.权利要求1所定义的式(Ⅰ)化合物或其药学上可接受的盐和纤维蛋白溶解剂在制备促进动脉或静脉的再输注并抑制再闭锁的药物中的应用。

22.抑制血小板聚集的方法，包括给需要如此治疗的患者施与权利要求1的化合物。

23.权利要求22的方法，用于治疗中风或短暂性局部缺血发作或心肌梗塞。

24.促进动脉或静脉的再输注并抑制再闭锁的方法，包括给需要如此治疗的患者施与纤维蛋白溶解剂和权利要求1的化合物。

新的二环化合物

本发明涉及新的抑制血小板聚集的二环化合物，包含所述化合物的药用组合物以及使用所述化合物的方法。

据认为，血小板聚集主要是以纤维白原受体或GP IIb－ IIIa血小板受体复合体(后者是被称作integrins的粘连受体中的一员) 。为媒介的。已频繁发现integrin受体的天然配体是包含Arg-Gly-Asp序列(RGD单一信息氨基酸密码) 。Von Willetrand因子和纤维蛋白原被认为是GP IIb－ IIIa受体的天然配体，其主要结构为RGD序列。就其功能而言，这些蛋白质能够结合并交联相邻血小板上的GP IIb－ IIIa受体并因此起到聚集血小板的作用。

Fibronection、Vitronection和Thrombospondin是已被证实与GP IIb－ IIIa相结合的含RGD的蛋白质。已在血浆中发现Fibronection，是细胞内基体中的结构蛋白。结构蛋白与GP IIb－ IIIa之间的结合可能会引起血小板粘附于于受损的血管壁。

与 Vitronectin 结合并含RGD序列的线型或环状肽公开于WO89／05150(PCT US 88／04403)。EP0275748公开了与GP IIb－ IIIa受体结合并抑制血小板聚集的线型四肽或六肽和环状六肽或八肽。其它的线型或环状肽在这里引用作为参考的见EP-A0341915。然而，这类抑制剂的肽状结构常常在药物传递、代射稳定性和选择性方面产生问题。不是由天然氨基酸序列构成的fibrinogen受体抑制剂公开于EP-A0372486、EP-A 0381033和EP-A0478363。WO 92107568 (PCT／US 91／08166)公开了fibrinogen受体拮抗剂，它通过形成单环七元环结构模似RGD序列列中的结构γ － 转角。但仍需要一种新的fibringen受体拮抗剂(

例如GP IIb－ IIIa蛋白质抑制剂），它们能在体内或体外起作用，而且不具有氨基酸序列的肽骨架结构。

本发明公开了新的二环化合物，包括苯并咪唑。这些化合物抑制与GP IIb－ IIIa受体的结合并抑制血小板聚集。

本发明的一方面是如下式(I) 所述的包括取代的六元环与取代的五元环稠合的二环化合物。

本发明也是一种药物组合物，它用于抑制血板小聚集和血块形成，它包括式(I) 的化合物和药学上可接受的载体。

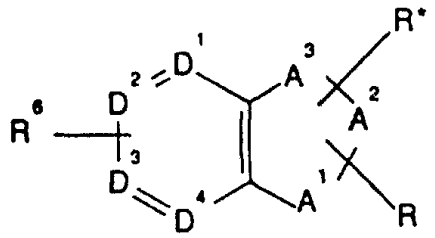
本发明还是一种方法，用于抑制需用该方法治疗的哺乳动物血小板聚集，该方法包括用有效量的式(I) 化合物体内给药。

另一方面，本发明提供一种溶解纤维蛋白治疗后抑制哺乳动物动脉或静脉的再闭合的方法，该方法包括将有效量的纤维蛋白溶解剂和式(I) 化合物体内给药。本发明也是治疗中风、瞬时局部缺血发作、心肌梗塞或动脉粥样硬化的方法。

本发明公开了抑制血小板聚集的二环化合物，新的二环化合物包括五元环稠合芳族六元环，在六元环上具有含氮取代基，在五元环上具有脂族取代基，优选含酸性部分的基团。五六环可包含杂原子，例如氮、氧和硫，六元环可以是碳环或含至多两个氮原子。稠合的6-5环体系据以为易于与GP IIIb－ IIIa受体很好地相互作用，并使在六和五元环上的取代基侧链定向，使得它们也可以与受体很好地相互作用。

虽然本发明者不想发受到任何特定作用机制的限制，但据以为这些化合物能而抑制纤维蛋白原对与血小板结合的纤维蛋白原受体GP IIIb－ IIIa的束缚，并可通过假定的RGD结合点的拮抗作用而与其它粘合蛋白质相互作用。

本发明的化合物是式(I) 的化合物或其药学上可接受的盐:



(I)

其中:

A^1 至A^3 形成任何可接近的取代的五元环，它可以是饱和的或不饱和的，任选地包含至多两个选自O、S和N的杂原子，其中S和N可任选地被氧化;

D^1 至D^4 形成任何可接近的取代的六元环，任选地包含至多两个氮原子;

R至少是一个选自R^7 或Q-C_{1-4} 烷基、Q-C_{2-4} 链烯基、Q-C_{2-4} 炔基、Q-C_{3-4} 氧化链烯基或Q-C_{3-4}氧代炔基、Q-C_{1-4} 氨基烷基、Q-C_{3-4} 氨基链烯基或 Q-C_{3-4}氨基炔基，任选地被任何可接近的一个或多个R^{11} 或R^7 的结合所取代;

R^* 不存在或为H，Q-C_{1-6} 烷基、Q-C_{1-6} 氧代烷基、Q-C_{2-6} 链烯基、Q-C_{3-4} 氧代链烯基、Q-C_{3-4} 氧代炔基、Q-C_{2-4} 炔基、Q-C_{3-6} 环烷基、Ar或Het，任选地被1个或多个R^{11} 取代;

每个Q独立地为H、C_{3-6} 环烷基、Het或Ar;

R^6 为 $W\text{-}(CR'_2)_q\text{-}Z\text{-}(CR'R^{10})_r\text{-}U\text{-}(CR'_2)_s\text{-}V\text{-}$;

每个R^7 独立地为 $-COR^8$, $-COCR'_2R^9$, $-C(S)R^8$, $-S(O)_mOR'$,

$-S(O)_mNR'R''$, $-PO(OR')$, $-PO(OR')_2$, $-B(OR')_2$, $-NO_2$,
或四唑基;

每个R^8 独立地为 $-OR'$, $-NR'R''$, $-NR'SO_2R'$, $-NR'OR'$,
$-OCR'_2CO(O)R'$,或 AA;

R^9 是 -OR', -CN, -S(O)$_r$R', -S(O)$_m$NR'$_2$, -C(O)R', C(O)NR'$_2$, 或 -CO_2R';

R^{10} 为氢、C $_{1-4}$ 烷基或－ NR' R'' ;

每个R^{11} 独立地为H、卤素,-OR^{12}, -CN, -NR'R^{12}, -NO_2, -CF_3, $CF_3S(O)_r$, -CO_2R', -CONR'$_2$, Q-C_{0-6} 烷基、Q-C $_{1-6}$ 氧代烷基、Q-C $_{2-6}$ 链烯基、Q-C $_{2-6}$ 炔基、Q-C $_{2-6}$ 烷氧基、Q-C $_{0-6}$ 烷氨基或Q-C $_{0-6}$ 烷基－ S(O) $_r$ -;

每个R^{12}独立地为R', -C(O)R', -C(O)NR'$_2$, -C(O)OR', -S(O)$_m$R', 或 -S(O)$_m$NR'$_2$;

每个R' 独立地为H、C $_{1-4}$ 烷基、C $_{3-7}$ 环烷基－ C_{0-4}烷基或Ar-C $_{0-4}$ 烷基;

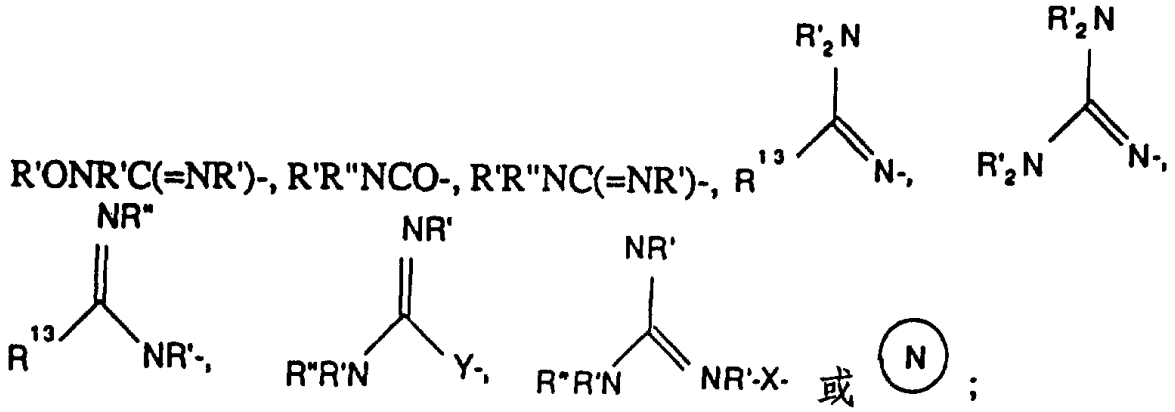
每个R'' 独立地为R' 或-C(O)R' ;

AA是羧基任选地被保护的氨基酸

U和V不存在或为 CO, CR'$_2$, C(=CR'$_2$), S(O)$_n$, O, NR', CR'OR', CR'(OR'')CR'$_2$, CR'$_2$CR'(OR''), C(O)CR'$_2$, CR'$_2$C(O), CONR', NR'CO, OC(O), C(O)O, C(S)O, OC(S), C(S)NR', NR'C(S), S(O)$_n$NR', NR'S(O)$_n$, N=N, NR'NR', NR'CR'$_2$, NR'CR'$_2$, CR'$_2$O, OCR'$_2$, C≡C, 或 CR'=CR',

前提条件是U和V不同时不存在;

W是R'R''N-, R'R''NR'N-, R'R''NR'NCO-, R'$_2$NR'NC(=NR')-,



X不存在，或为N=CR'、C(O)或O；

Y不存在，或为S或O；

Z为$(CH_2)_t$、Het、Ar或C 3-7 环烷基；

每个m独立地为1或2；

每个n是独立地为0或3；

q是0或3；

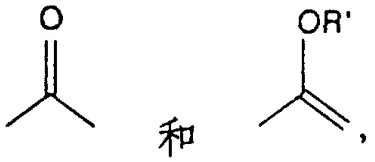
每个r 独立地为0至2；

每个s 独立地为0至2；

每个t 独立地为0至2。

本发明化合物的配位体或药物前体也包括在本发明范围内。药物前体被认为是在活体内释放式(I)的活性母药的任何共价键送的载体。

本发明化合物可以有一处或多个手性中心，除非明确指明，本发明包括每个单独的非外消旋化合物，所述化合物可通过常规技术合成和溶解。对于具有碳碳双建的化合物的情况，顺(Z)反(E)异构体均在本发明范围内。对于化合物可存在互变异构的形式的情况，例如酮-烯醇互变异构体，例如



和，

和胍型互变异构体，例如



各种互变异构形式不管是平衡地存在或是以适当取代基R'被锁定在一种形式，均被以为是包括在本发明范围的。在一种情况下取代基的意

义与在另一种情况下它的意义或其它取代基的意义无关，除非特别指明。

对于式(I)，优选

A^1是$CR^1R^{1'}$, CR^1, NR^1, N, O, 或$S(O)_x$;

A^2是$CR^2R^{2'}$, CR^2, 或NR^2;

A^3是$CR^3R^{3'}$, CR^3, NR^3, N, O, 或$S(O)_x$;

D^1-D^4是CR^{11}, CR^6或N;

R是$(CR^{14}R^{15})_u$-$(T)_v$-$(CR^{14}R^{15})_w$-R^7 其中 T是$CR^{14}R^{15}$-$CR^{14}R^{15}$,

CR′=CR′ C≡C或NR′, R^{14}和R^{15}是R′ 、OR′或NR′R′′，只要R^{14}和R^{15}与同一个碳相连时不同时为OR′或NR′R′;

R^1－R^3和$R^{1'}$－$R^{3'}$是R^*或R;

R 是W-$(CR'_2)_q$-Z-$(CR'R^{10})_r$-U-$(CR'_2)_s$;

X是0至 2

U、V和W独立地为0、1或2。

更优选

A^1是$CR^1R^{1'}$, CR^1, NR^1, N, O或S;

A^2是$CR^2R^{2'}$, NR^2或CR^2;

A^3是$CR^3R^{3'}$, NR^3, N, O 或S;

D^1和 D^4是 CH;

D^2或D^3是CR^6;

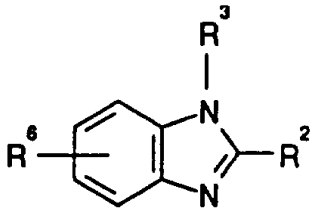
R^2是R;

R^3或$R^{3'}$是R^* 和

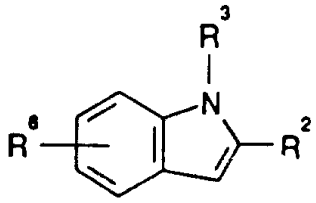
R^6是W-$(CR'_2)_q$-Z-$(CR'R^{10})_r$-U.

优选 $(CR'R^{10})_r$-U-$(CR'_2)_s$-V是CONR', NR'CO, CH(NR'R")CONH, CH_2CONH, CONR'CH_2, $CONHCH_2$, CH_2CHOH, $CHOHCH_2$, CONHCHR'CH_2, $CH_2NHCO_2CH_2$, $CH_2CH_2NHCO_2$, $CONHCH_2CO$, $CONHCH_2CHOH$, $CH=CHCONH$, $NHCO_2CH=CH$, $SO_2NR'CHR'CH_2$, 或 $CH=CH$, 或 CH_2CH_2.

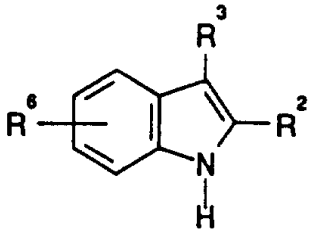
本发明的代表性化合物分别由式(II) －(Ⅶ) 表示:



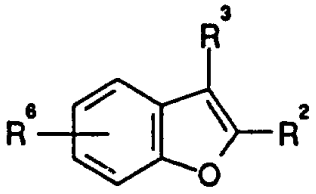
(II)



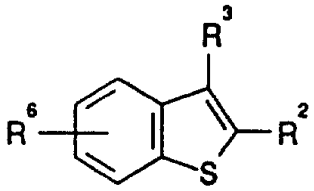
(III)



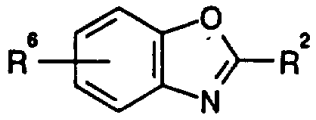
(IV)



(V)

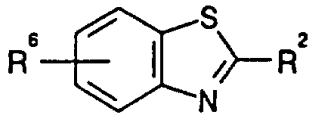


(VI)



(VII)

或



(VIII)

优选 A^1是CH_2, CH, NR", N, O, 或 S; A^2是CR^2 或$CR^2R^{2'}$; 和 A^3是CR^3R^3, CR^3, $NR^{3'}$, N, O, 或 S.

优选 R^1 和/或$R^{1'}$ 不存在或为 H.

优选 R^2是R^7, $-CH_2R^7$, $-CH_2CH_2R^7$, $-CH_2CH_2CH_2R^7$, $-NHCH_2R^7$, 或 $-NHCH_2CH_2R^7$. 最优选 R^7是CO_2H.

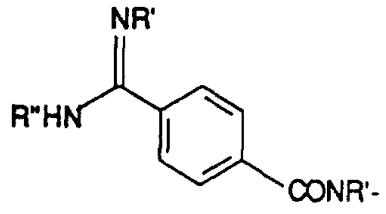
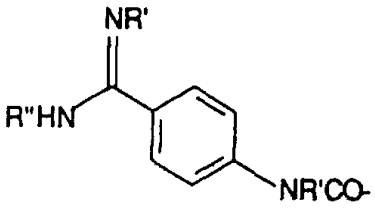
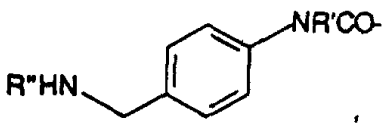
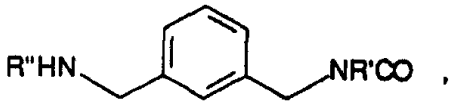
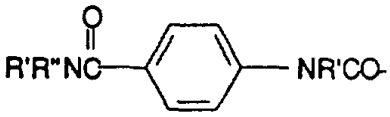
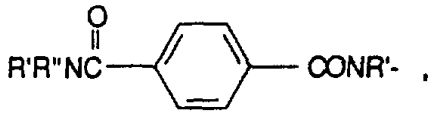
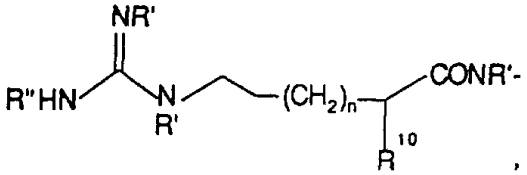
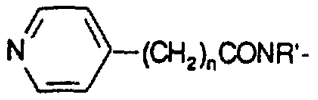
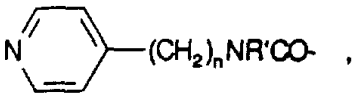
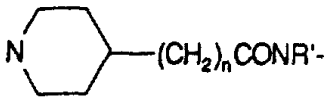
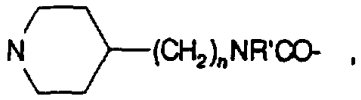
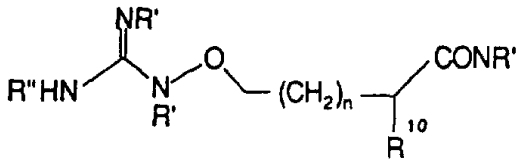
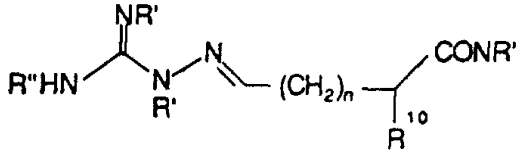
优选 R^3 不存在或为 H 或 $-C_{1-6}$烷基 。 最优选 Q 是 Ar.

优选 $(CR'R^{10})_r$-U-$(CR'_2)_s$是CONH或 NHCO.

优选 Z是 苯基

优选 W是R'R"N-, R'R"NC(=NR'), 或R'R"NC(=NR')NR'-, R'R"NCO-, 或  其中 R' 和 R" 优选 H.

最优选R^6是


NR'
R"HN
CONR'-
,

NR'
R"HN
NR'CO-
,

NR'CO-
R"HN
,

R"HN
NR'CO
,

O
R'R"NC
NR'CO-
,

O
R'R"NC
CONR'-
,

NR'
R"HN
N
R'
(CH2)n
CONR'-
R10
,

N
(CH2)nCONR'-
,

N
(CH2)nNR'CO-
,

N
(CH2)nCONR'-
,

N
(CH2)nNR'CO-
,

NR'
R"HN
O
N
R'
(CH2)n
CONR'
R10
,

NR'
R"HN
N
N
R'
(CH2)n
CONR'
R10

在一组优选化合物中R'不存在；R^2是$CH_2CH_2CO_2H$、$CH_2CH_2CH_2CO_2H$、$NHCH_2CO_2H$或$NHCH_2CO_2H$；R^3是H、CH_2-Ar或CH_2CH_2-Ar；Z是苯基；W是H_2N-、$H_2NC(=NH)$-、H_2NCO-或$H_2NC(=NH)NH$-；而$(CR'R^{10})_r$-U-$(CR'_2)_s$-V是CH_2NHCO、$CH(NR'R'')CONH$、$CONH$、$N(CH_3)CO$或NHCO.

本发明包括下列具体化合物及其药学上可接受的盐，但不限于比：

[5-(4- 氨基亚氨基甲基)苯甲酰基氨基] 苯并咪唑— 2 — 氨基— N — 乙酸；

[5-(4- 氨基亚氨基甲基)苯甲酰基氨基] 苯并咪唑— 2 — 氨基— N — 丙酸；

[5-(4- 氨基亚氨基甲基) 苯甲酰基氨基] 苯并咪唑— 2 — 丙酸；

[5-(4- 氨基甲基)苯甲酰基氨基] 苯并咪唑— 2 — 氨基— N — 乙酸；

[5-(4- 氨基亚氨基甲基)苯甲酰基氨基] 苯并咪唑— 2 — 氨基— N — 乙酸；

1— N— 苄基— [6-(4-氨基亚氨基甲基)苯甲酰基氨基] 苯并咪唑— 2— 丙酸；

1— N— 苄基— [5-(4-氨基亚氨基甲基)苯甲酰基氨基] 苯并咪唑— 2— 丙酸；

1— N— 苯乙基— [5-(4-氨基亚氨基甲基) 苯甲酰基氨基] 苯甲咪唑— 2— 丙酸。

本发明最优选的化合物是[5-(4-氨基亚氨基甲基)-苯甲酰基氨基] 苯并咪唑— 2— 丙酸或其药学上可接受的盐。

在上面式（ I）的说明中，优选A^1至A^3中仅一个被R取代，而且D^1-D^4仅一个被R^6取代。W代表能形成氢链的含氮基团。W优选是碱性氮基团。R^7代表带有能形成氢键或与金属聚合物非键电子对的基

团。R^7优选是酸性的。优选通过最短分子内路径的10-15个插入共价键存在于用以隔开这些基团，而基团T.U.V和Z和烷基间隔基由q.r.s.u.v.和w表示，均相应地选择。

这里使用在肽和化学领域常用的缩写和符号来描述本发明化合物。通常，氨基酸按 IUPAC - IUB Joint Commission on Biochemical Nomenclatuoe见Eur. J. Biochem., 158,9(1984)所述进行缩写。

Arg指精氨酸、MeArg指N^{α}-甲基-精氨酸、HArg指高精氨酸、NArg指降精氨酸、(Me) Arg指N′,N′′－二甲基精氨酸、(Et_2) Arg指N′,N′′-二乙基精氨酸，Orn指鸟氨酸。这些自由基是取代基R 的适合成分。N^{α}－取代的这些氨基酸的衍生物也用于本发明。制备α－取代的衍生物的代表性方法见美国专利申请第4687758号，Cheung等人，*Can. J. Chem.*, 55, 906 (1977); Freidinger *et al.*, *J. Org. Chem.*, 48, 77, (1982); and Shuman *et al.*, PEPTIDES: PROCEEDINGS OF THE 7TH AMERICAN PEPTIDE SYMPOSIUM, Rich, D., Gross, E., Eds, Pierce Chemical Co., Rockford, Ill.,617 (1981),
这里作为参考。

这里所用的C_{1-4}烷基指支链或非支链的碳链，包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基和叔丁基。C_{1-6}烷基还包括戊基、正戊基、异戊基、新戊基和己基以及其简单的脂族异构体。C_{0-4}烷基和C_{0-6}烷基还可代表无需烷基出现的情况(即存在一共价链) 。

这里所用的C_{2-6}链烯基指2-6个碳原子的烷基，其中C-C单键被C-C双链代替。C_{2-6}链烯基包括乙烯、1-丙烯、2-丙烯、1-丁烯、2-丁烯、异丁烯和几个异构的戊烯和己烯。顺反异构体均包括在内。

C_{2-6}炔基指2-6个碳原子的烷基，其中一个C-C单键被C－C三键代替。C_{2-6}炔基包括乙炔、1-丙炔、2-丙炔、1-丁炔、2-丁炔、3-丁炔和戊炔和己炔的简单异构体。

C_{1-4}氧代烷基指至多4个碳原子的烷基，其中一个CH_2被C(O)即

羰基代替。取代的甲酰、乙酰、1-丙醛、2-丙酮、3-丙醛、2-丁酮、3-丁酮、1-和4-丁醛是有代表性的。C_{1-6} 氧代烷基还包括被羰基取代的五个和六个碳的高级类似物和异构体。C_{3-6} 氧化链烯基和C_{3-6} 氧代炔基指C_{3-6} 链烯基或C_{3-6} 炔基中一个CH_2基团被C(O)基团所代替。C_{3-4} 氧代链烯基包括1-氧代－2-丙烯基、3-氧代－1－ 丙烯基、2-氧代－3－ 丁烯基等。

这里使用的C_{1-4} 氨基烷基指与氨基相连的1-4个碳原子的烷基。C_{1-4} 氨基烷基包括氨基甲基、氨基乙基、氨基丙基和氨基丁基。C_{3-4} 链烯基和C_{3-4} 氨基炔基指与氨基相连的C_{3-4} 炔基或C_{3-4} 链烯基。Q-C_{1-4} 氨基烷基等指任何C-H键位置均被C-Q链取代的C_{1-4} 氨基烷基。

C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 链烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-4} 氨基烷或C_{1-6} 氧代烷基上的取代基例如R 或R 可以是任何能形成稳定结构的原子，可通过常规合成技术得到。

Q-C_{1-6} 烷基指任何位置的C-H链均被C-Q链取代的C_{1-6} 烷基。Q-C_{2-6} 链烯基和Q-C_{2-6} 炔基与C_{2-6}链烯基和C_{2-6}炔基有着相似的意义。

这里所用的Ar或芳基指苯基或萘基，或被1至3个R^{11}基团取代的苯基或萘基。具体讲R^{11}可以是C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 烷氧基、C_{1-4} 烷硫基、三氟代烷基、OH、Cl、Br或I。

Het，即杂芳基，指可选地被取代的五元或六元芳环，或含有1至3个选自氮、氧和硫的杂原子的九元或十元杂环，它们是稳定的并可通过常规化学合成方法得到的。杂环的例子是咪唑、苯并咪唑、吡咯、吲哚、吡啶基、喹啉、苯并呋喃基、呋喃基、苯并吡喃基、苯并噻吩或噻吩。可通过化学合成得到并且稳定的Het环上的至多3个选自R^{11}的取代基的可接近的结合均在本发明范围内。

C 3-7 环烷基指可任选地被取代的3至7个碳原子的碳环体系，它可含有至多两个不饱和C-C键。C 3-7 环烷基的典型实例是环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环已基、环已烯基和环庚基。可通过常规化学成方法得到的稳定的环烷基的上至多 3个取代基(例如选自R^{II}) 的任何结合均本发明范围内。

任何可接近的取代的五元环这里指具有如下特点的任何饱和不饱和的五元环: (i)有至多3个取代基，例如R或R^*，其中取代若可存在于任何原子或杂原子上，只要能得到稳定的结构，(ii)包含至多两个选自N，O和S的基团的杂原子，其中S和N可任选地被氧化，(iii)稳定的并可由化学领域技术人员合成的，以两个相邻环上碳原子与苯基、吡啶基、吡嗪基、哒嗪基或嘧啶基相稠合的形式存在。典型的可接近的五元环是常用的饱和或不饱和环，例如环戊烷、环戊烯、呋喃、噻吩咪唑、吡咯、噻唑和噁唑。

任何可接近的取代的六元环这里指不饱和的(例如芳族的) 六元环，它具有如下特点(i)具有1至3个取代基，例如选自R^6，(ii)可选地包含至多丙个氮原子,(iii)通过两个相邻的碳原子与任何可接近的取代的五元环相稠合，(iv)稳定的并可由化学领域技术人员制备的。可接近的六元环的典型例子是苯基、吡啶基、吡嗪基、哒嗪基或嘧啶基环。通过可接近的六元环和五元环结合而形成的代表性二环是: 茚、异茚、苯并呋喃、异苯并呋喃、苯并噻吩、异苯并噻吩、吲哚、假吲哚、异吲哚、1,5－吡啶、异吲唑、吲哚并恶嗪、苯并恶唑、氨茴内酐、苯并噻唑和嘌呤。苯基是优选的可接近的六元环，咪唑和吡咯是优选的可接近五元环。这样由可接近的六元环和五元环结合成的优选的二环是苯并咪唑和吲哚。

应该理解，就A^1-A^3、$CR^1R^{1'}$-$CR^3R^{3'}$和NR^1NR^3分别是饱合SP^3碳和氮原子的而言，它们可与相邻环原子单链相连；$CR^1R^{1'}$-$CR^3R^{3'}$也

可以代表SP^2碳原子，还应进一步理解，就A^1-A^3、CR^1-CR^3和N^1而言，它们可代表不饱和SP^2碳或氮原子，它们可与环中相邻原子以桥环双键相连，只要这种排列生成稳定的化合物。

这里使用的(N)指氮杂环，它们可以是饱和的或不饱和稳定的五元、六元或七元单元，包含至多3个氮原子或含有一个氮原子和一个选自氧和硫的杂原子，它们可在任何原子上被取代，只要能得到稳定的结构，其中氮杂原子可以是任选地季铵化的。(N)的代表性实例是吡咯啉、吡咯烷、咪唑、哌嗪、吗啉、吡啶 、四氢吡啶 、四氢和六氢氮杂卓。具体地讲，(N)可以是吡咯烷基、哌啶基、四氢吡啶基或哌啶基。

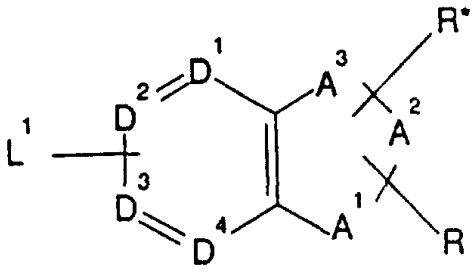
AA这里指羧基可选地被保护的氨基酸，其中氨基酸可以是任一种天然氨基酸或青霉胺。未保护的羧基是游离羧基。羧基的保护基团是酯或酰胺，它们例如由羧基的OH被R^8取代而形成。

C(O)指碳氧双键(例如羧基) ，C(S)指碳硫双键(例如硫羰基) 。

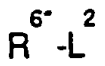
t-Bu指叔丁基。Boc指叔丁氧羰基，Fmoc指芴基甲氧羰基，Ph指苯基、Cbz指苄氧碳基、BrZ指邻溴苄氧碳基、ClZ指邻氯苄氧羰基、Bzl指苄基，4-MBzl指4-甲基苄基，Me指甲基，Et指乙基，Ac指乙酰基，Alk指C烷基，Nph指1-或2-萘基，CHex指环已基。MeArg指N － 甲基精氨酸。

DCC 指二环已基碳化二亚胺，DMAP 指二甲氨基吡啶，DIFA指二异丙基乙胺，EDC指N-乙基-N′(二甲基氨基丙基) 碳化二亚胺。HOBT指1-羧基苯并噻唑。THF指四氢呋喃，DIEA指二异丙基乙胺，DMF指二甲基甲酰胺，NBS指N-溴代琥珀酰亚胺，Pd／C指钯／碳催化剂，PPA指1-丙膦酸环酐，DPPA指二苯基磷酰基叠氮化物，BOP指苯并三唑－1基氧－ 三(二甲氨基) 鏻六氟磷酸盐，HF指氢氟酸，TEA指三乙胺，TFA指三氟乙酸，PCC指氯铬酸吡啶鎓。

式(I) 的化合物通过是由式(IX) 的化合物与式(X) 的化合物反应并随后除去保护基团并任选地生成药物上可接受的盐。



(IX)



(X)

其中D^1-D^4和A^1-A^3、R和R^*如式(I) 中定义，其反应活性官能团被保护；

L^1和L^2是能反应生成键合的$-(CR^1R^{10})r-U-(CR'_2)s-V-$的官能团；

$R^{6''}$是$W-(CR'_2)q-Z$和与L^2相连的$(CR^1R^{10})r-U-(CR'_2)s-V-$的任何部分，其反应活性基团被保护。

很显然，L^1和L^2的完全相同依赖于成键位置。制备$-(CR^1R^{10})r-U-(CR'_2)s-V$链的通用方法例如见EP-A376486和EP-A0381033和EP-A0478363，这里引用作为参考。

例如，如果V是CONH，L^1可以是$-NH_2$，L^2可以是OH(作为酸) 或Cl(作为酰氯) ，$R^{6''}$可以是$W-(CR'_2)q-Z-(CR^1R^{10})r-U-(CR'_2)s-C(O)$，官能团可任选地被保护。例如，$R^{6''}$可以是(苄氧碳基－脒基) 苯甲酸基－或(N^{α}-Boc，N^{yuan}－Tos) 精氨酰基。当L^2是OH时，使用偶合剂。

类似地，如果V是NHCO，则L^1可以是$-CO_2H$或CO-Cl，L^2可以是$-NH_2$，$R^{6''}$可以是$W-(CR'_2)q-Z(CR^1R^{10})r-U-(CR'_2)s$。例如$R^{6''}$可以是(苄氧碳基-脒基) 苯基、(苄氧碳基氨基) 甲苄基或6-(苄氧羰基氨基) 己基。

V是$NHSO_2$，L^1可以是SO_2Cl，L^2 可以是$-NH_2$，$R^{6''}$可以如上所述。

V是SO_2NH, L^1 可以是$-NH_2$, L^2可以是SO_2Cl。制备这类磺酰氯的方法例如见J. Org. Chem, 23, 1257(1958)所述。

如果V是CH=CH, L^1 可以是－CHO, L^2 可以是CH=P-Ph_3, R^6可以是W-(CR'_2)q-Z($CR'R''$)r－U-(CR'_2)s。

V是CH_2CH_2的化合物可由适当保护的V是CH=CH的化合物还原得到。

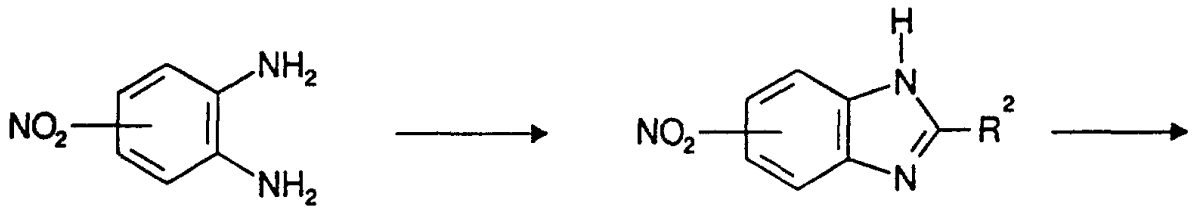
V是CH_2O、CH_2N或L^1可以分别是－OH、-NH或－；L^2可以是－Br；$R^{6''}$可以是W-(CR'_2)q-Z($CR'R''$)r－U-(CR'_2)s。例如$R^{6''}$可以是(苄氧碳基氨基)－甲苄基－或2-(N－苄基－4－哌啶基)－乙基。类似地U或V是OCH_2、NR^7CH_2或L^1可以是－CH_2Br，L^2分别是－OH、-NH或－。

V是CHCHCH，的化合物可由适当保护的V是CH=CH的化合物按J. Org. Chem., 54, 1354(1989)中描述的方法制备。

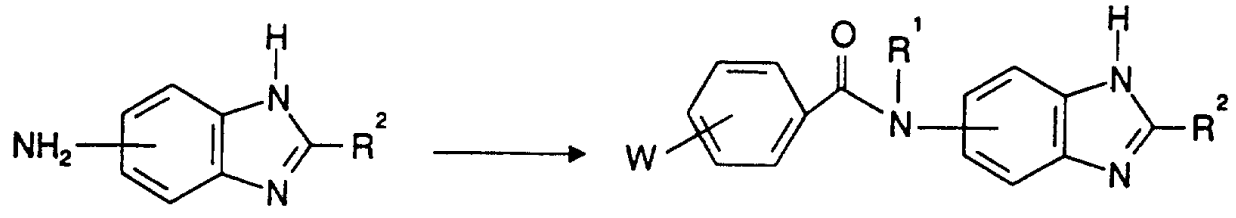
V是CH_2CHOH的化合物可由适当保护的V是CH=CH的化合物按Tet. Lett., 31, 231(1990)所描述方法通过硼氢化和碱性氧化制备。

A^1和A^3是氮，并且五元环不饱和的式(IX)的化合物是苯并咪唑类，可由反应路线I－III所述通用方法制备。A^1是碳，A^3是氮，并且五元环是不饱和的的式(IX)的化合物是吲哚类。这些化合物物中由路线IV所述方法制备。A^1是氮，A^3是氧或硫，并且五元环不饱和的式(IX)的化合物分别是苯并恶唑和苯并噻唑类，可由Nestor等在J. Med. Chem., 27:320-325(1984)中详述的方法制备。将苯并恶唑或苯并噻唑转化为式(I)化合物是使用下面制备式(I)苯并咪唑和吲哚的方法进行的。在反应路线中，$R^{1''}$-$R^{7''}$指R^1-R^7或其适当前体，其中按先有技术对官能团进行保护。

反应路线 I



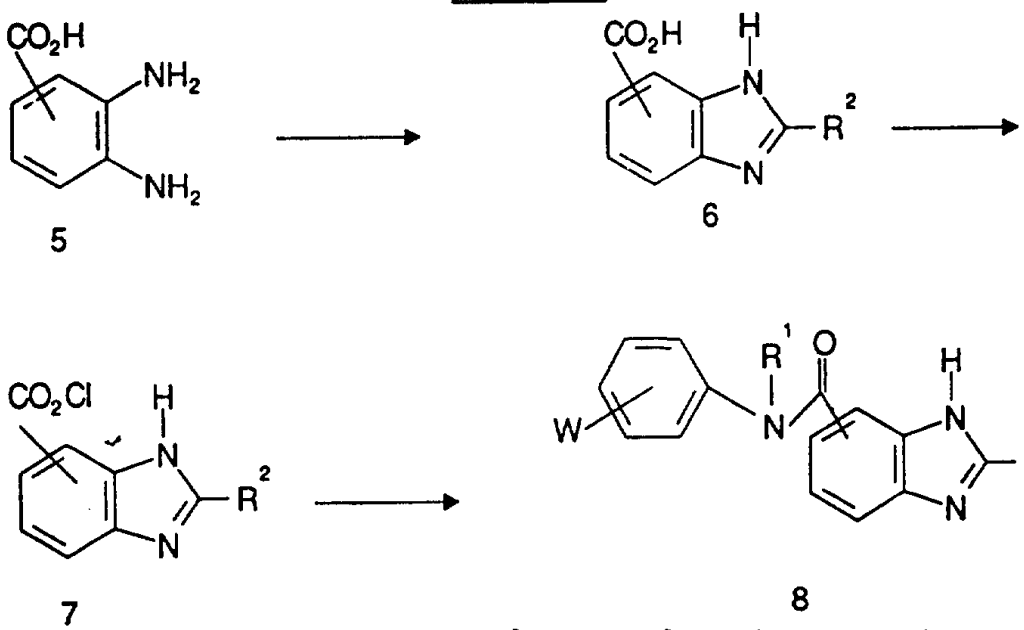
1　　2



3　　4

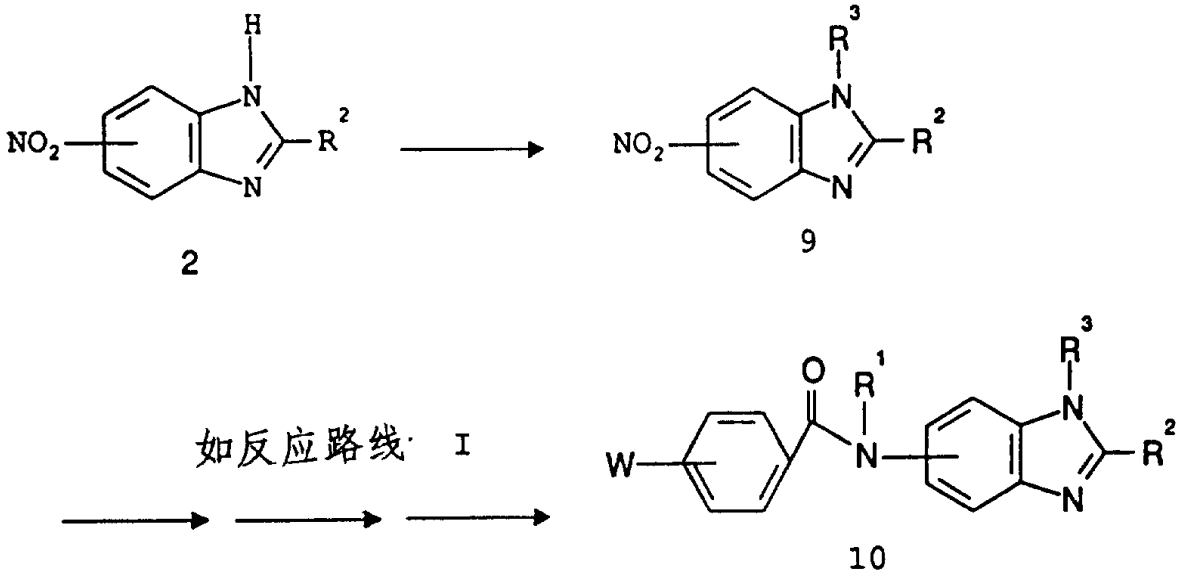
反应路线I提供了制备A^1和A^3是氮，A^2是CR^2的化合物的方法。通常，该合成是以取代的1,2-二氨基苯化合物并始的。对于$(CR'R')_r-U-(CR_2)_s-V-$是$CONR'-$的化合物，二氨基苯起始物一步被硝基取代。该化合物与适当取代的异氰酸酯（例如异氰酸根合丙酸甲酸或异氰酸根合乙酸甲酯）或适当取代的羧酸化合物（合如琥珀酸单甲酯）反应得到引入R^2取代基的稠合的6-5苯并咪唑环体系。在例如钯／碳催化剂存在下，在乙酸介质中（例如乙酸／甲酸（1:1）使硝基化合物例如与氢反应，生成相应的氨基化合物。氨基与式$W-(CR'_2)_q-Z-CO_2H$的羧酸（例如4-（Cbz-氨基亚氨基甲基）苯甲酸或4-（Boc－氨基甲基）苯甲酸的缩合反应在酰胺化剂存在下（例如在N-乙基－N'（二甲基氨基丙基）碳化二亚胺和1－羟基并噻唑）和碱（例如二异丙基乙基胺）在适当溶剂（例如二甲基甲酰胺中）进行。保持性基团（例如氨基或羧基的保护基）可通过本领域已知的方法选择性地除去。例如氮原子上的Cbz基团可通过在催化剂（例如钯/碳）存在下，在酸性介质（例如乙酸／甲醇）中的氢化除去，氮原子上的Boc基团和／或羧酸上的酯基用酸例如回流乙酸水溶液除去。

反应路线 II



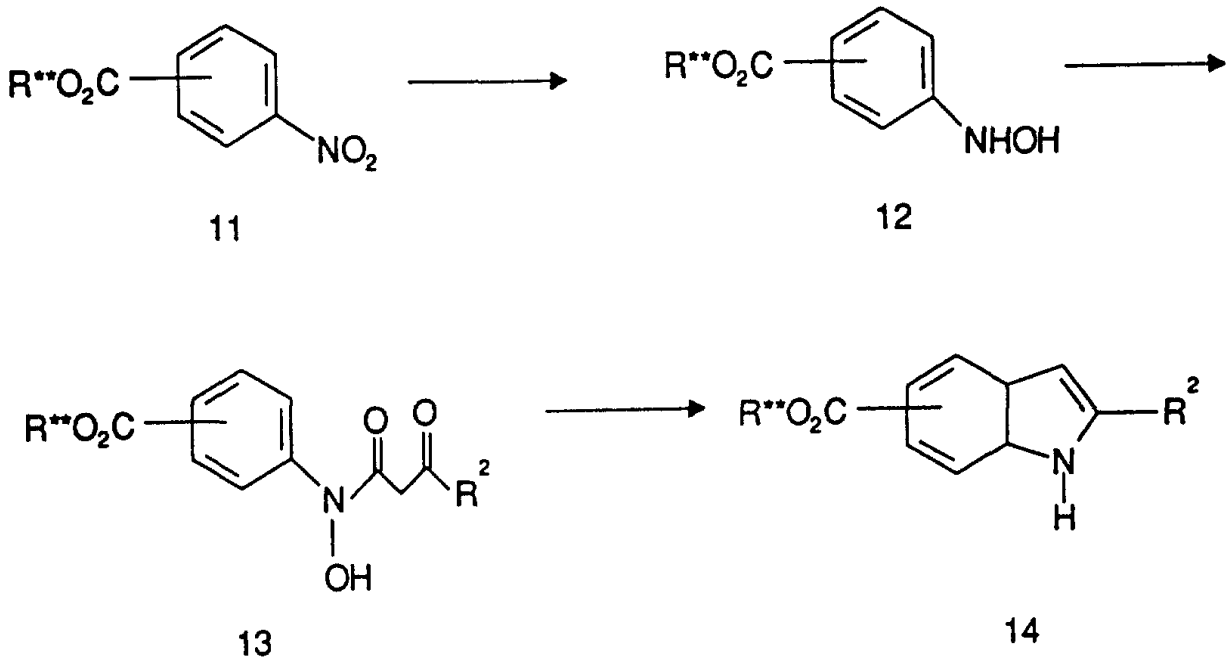
反应路线II提供了制备A¹和A³是氮，A²是CR²，(CR'R'')$_p$-U-(CR'$_2$)$_s$-V-是NR'CO-的化合物方法。按照该反应路线，被羧酸取代的1,2-二氨基苯化合物与适当取代的异氰酸酯反应得到R²-取代的苯并咪唑化合物。然后使用到例如回流的亚硫酰氯将羧酸基团转化为相应的酰氯，然后在碱(例如三乙胺)存在下，在适当溶剂(例如二氯甲烷和二甲基甲酰胺)中将酰氯与式W-(CR'$_2$)$_q$-Z-NH$_2$(例如4-(Cbz-氨基亚氨基甲基)苯胺)反应。用本领域已知方法和前已叙述方法除去氨基和羧基保护基。

反应路线 III

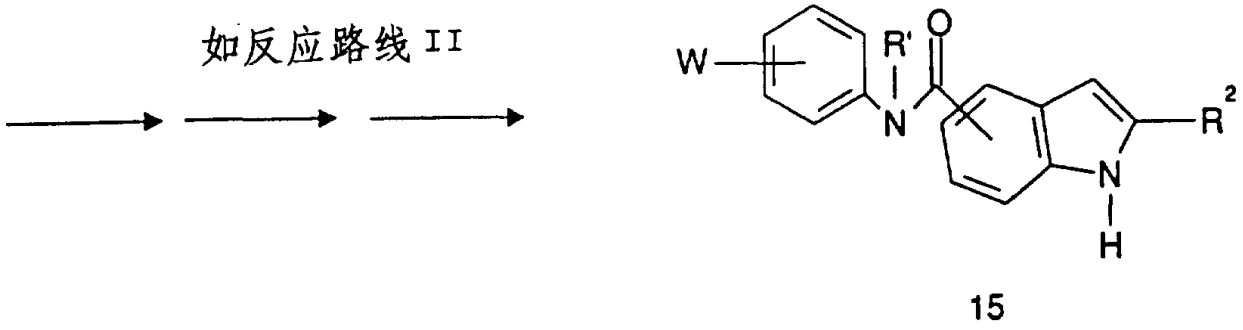


反应路线III提供了制备A^1是N，A^2是CR^2，A^3是NR^3，$(CR'R^{10})$-U-$(R_2)_s$-V-是CONR'- 化合物。按照核反应路线，反应路线I中式2苯并咪唑化合物R^3取代的卤化物（例如苄基溴），在碱（例如氢化钠）存在下，在适当溶剂（例如二甲基甲酰胺）存在下反应。然后按反应路线I式2至4所述，将三取代的咪唑转化为式（I）的化合物。

反应路线 IV



如反应路线 II



式（IV）提供了A^1是碳，A^2是CR^2，A^3是氮，$(CR'R^{10})_r$-U-$(CR'_2)_s$-V-是$NR'CO$化合物的制备方法。按照该方法，使用（例如一水合肼），在还原剂（例如湿铑碳）存在下，在适当溶剂（例如四氢呋喃）中将硝基苯甲酸酸（例如4－硝基苯甲酸苄酯）的硝基转化成相应的羟氨

基团。羧氨基与R^2取代的酰基Meldrum 酸(Meldrum 酸是2,2-二甲基-1,3-二氧六环-4,6-二酮) 在适当溶剂(例如已腈) 中反应得到N-乙酰乙酰化的N-苯基羟胺中间产物。由该中间产物，使用例如2,2′) 偶氮二异丁腈(AIBN) ，在适当去氧化剂(例如二甲苯) 中，制备R^2取代的羧基吲哚。吲哚羧酸基上的酯基保护基通过常规方法除去，例如当存在苄基酯时，通过在适当催化剂(例如钯／碳) 存在下氢化。式(I) 化合物制方法详见反应路线II，式6至8。

这里使用的偶合剂指可用于形成钛链。典型的偶合方法使用碳化二亚胺、活化氢化物和酯和酰卤化物。EDC、DCC、DPPA、PPA、BOP试剂。N-羟基琥珀酰亚胺和草酰氧是常用试剂。

形成钛链的偶合方法是本领域已知的。肽合成一般方法由Bodeshky等人提出 THE PRACTICE OF PEPTIDE SYNTHESIS, Springer-Verlag, Berlin, 1984, Ali *et al.* in *J. Med. Chem.*, 29, 984 (1986) and *J. Med. Chem.*, 30, 2291 (1987)

是一般性技术说明，在这里引用作参考。

使用形成酰胺键的常用方法来进行形成酰胺或钛键的溶液合成。一般来讲，胺或苯胺通过其游离氨基团适当的碳化二亚胺偶合剂，例如N,N′-二环已基碳化二亚胺(DCC) ，任选地在催化剂例如1-羟基苯并噻唑(HOBT) 和二甲氨基吡啶(DMAP) 存在偶合到适当的羧酸底物上。其它方法，例如活化脂、酸酐或酰卤的形成，适当保护的酸底物的游离羧基的形成，然后与适当保护的胺的游离胺反应，任选地在碱存在下进行也是合适的。例如将保护的Boc-氨基酸或Cbz-脒基苯甲酸在无水溶剂(例如二氯甲烷或四氢呋喃(THF) 中) ，在碱(例如N-甲基吗啉、DMAP或三乙胺) 存在下，用氯甲酸异丁酯反应形成“活化酸酐”，随后与第二种保护的氨基酸或苯胺的游离胺反应。

式(X) 的化合物通过本领域已知的常规的方法由市售的材料制

得。W是可选地通过烷基与Z相连的碱性官能团，在合成R^6时被保护，或在$-(CR^1R^{10})r-U-(CR^1_2)s-V-$键形成后引入到分子中。例如，W是适当取代的 R'R"N-, R"R'NC(=NR'), $R'_2N(R^{13})C=N-$, $R"N=(R^{13})C-NR'-$, $R'_2N(R'_2N)C=N-$ 或R"R'N(R'N=)C-NR'，的式(X)或式(I)的化合物通过EP-A 0372486、EP-A 0381033或EP-A 0478363所公开的常规方法制得，这里将这几篇专利引作参考。

W是Ⓝ的式(X)的化合物可通过特别是EP-A0478363中所公开的方法制备的。

W是$R'_2N(R'_2N)C=N-X-$或$R"R'N(R'N=)C-NR'-X-$，X是0的化合物通过特别是J. Org. Chem., 51, 5047(1986)方法制备。

W是$R'_2N(R'_2N)C=N-X-$或$R"R'N(R'N=)C-NR'-X-$ X是N=CR'的化合物可通过特别是美国专利3714253和Eur. J. Med. Chem. -Chim. Ther., 20, 25(1985)所公开的方法制备。

W是$R'_2N(R'_2N)C=N-X-$或$R"R'N(R'N=)C-NR'-X-$，X是C(O)的化合物可通过特别是美国专利申请3714253和Can. J. Chem., 43, 3103(1965)所公开的方法制备。

W是R'ONR'C(=NR')-的化合物可通过特别是J. Het. Chem., 16, 1063(1979)或J. Het. Chem., 26, 125(1989)所公开的方法制备。

W是$R_2NR'NC(=NR')$-的化合物通过包括Syn., 583(1974)所公开了的方法在内的常规方法制备。

W是R'R''NR'M— 的化合物可通过特别是J. Prakt. Chem., 36, 29(1967)所公开的方法制备。

W是R'R''NR'NCO-的化合物可通过Bull. Chem. Soc. Jpn, 43, 2257(1970)所公开的方法制备。

W是R''R'NC(=NR')Y，且Y是S的化合物通过特别是Chem. Lett., 1379(1986)所公开的方法制备。

W是R′R′′NC(=NR′)Y，且Y是O的式(X)或式(I)的可通过包括日本专利2022151所公开的方法在内的常规方法制备。

每个合成生成物的侧链的反应活性官能团按本领域已知的方法合适地予以保护。合适的保护基团见Green，PROTECTIVE GROUPS IN ORGA-NIC CHEMISTRY，John Wiley and Sons，New York，1981所述。例如可使用Boc、Cbz、邻苯二甲酰基或Fmoc保护氨基或脒基。优选用Boc基保护α－氨基。可使用At-Bu、CHex或苄基酯制备羧基侧链。使用苄基或适当取代的苄基(例如4－甲氧基－苄基或2，4－二甲氧基－苄基)来保护巯基或羧基。可使用甲苯磺酰基保护咪唑基，使用甲基苯磺酰基或硝基保护胍基。可使用苄氧羰基或苄基保护羟基或氨基。合适取代的苄氧羰基或苄基保护基是邻位和／或对位用氯、溴、硝基或甲基取代的基团、并将合适取代的苄氧羰基或苄基用于改进保护基团的反应活性。除了Boc基团以外，最适宜的氨基保护是不会被温和的酸处理所除去的保护基。这此保护基通过本领域已知的催化氢化，液氨中的钠处理或HF处理而被除去。

氨基，特别是二环体系的六元环上的氨基的改性可通过本领域公知的烷基化、磺酰化、氧化或酰基化而宽成。

按常规方法，在母体化合物的适当溶液中在过量的酸，例如盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、乙酸、马来酸、琥珀酸或甲磺酸存在下列制备式(I)的酸加成盐。特别有用的是乙酸盐形式。某些形成内盐或两性离子的化合物也是可以接受的。通过用过量含适当阳离子的碱性试剂(例如氢氧化物、碳酸盐或醇盐或用合适的有机胺处理母体化合物，可制备阳离子盐。在药学上可接受的盐中诸如Li^{+}、La^{+}、K^{+}、Ca^{++} Mg^{++}和NH_4^{+}阳离子是特别优选的阳离子。

本发明提供包含式(I)化合物及药学上可接受载体的药用组合物。因此，式(I)化合物可用于制药。如上文所述制备的式(I)化

合物的药用组合物可制成溶液和冻干粉供肠道外给药用。粉末可以在使用前加入适当的稀释剂或其它药学上可接受的载体临时配制。液体制剂可以是缓冲液，等渗液、水溶液。适当的稀释剂的例子是常用的等渗盐水溶液，标准5%葡萄糖水溶液或乙酸钠或乙酸铵缓冲液。这样的制剂特别适用于肠道外给药，但也可用于口服给药或装进计量剂量吸入器或喷雾器供吸入用。加入赋形剂如聚乙烯吡咯烷酮、明胶、羟基纤维素、阿拉伯胶、聚乙二醇、甘露醇、氯化钠或柠檬酸钠是合乎需要的。

或者，可将这引起化合物包囊、制片或制成乳液或糖浆的形式供口服给药。可加入药学上可接受的固体或液体载体增强或稳定组合物，或者方便组合物的制备。固体载体包括淀粉、乳糖、二水合硫酸钙、石膏粉、硬脂酸镁或硬脂酸、滑石粉、果胶、阿拉伯胶、琼脂或明胶。液体载体包括糖浆、花生油、橄榄油、盐水和水。载体还可以包括缓释材料如甘油一硬脂酸酯或甘油二硬脂酸酯，它们可单独或与蜡混合使用。固体载体的量是可变的，但优选每剂量单元约20mg至约1g之间。药物制剂是按照常规制药技术制造的。所述技术包括：研磨、混合、制粒和必要时压制成片；或研磨、混合并填充成硬明胶胶囊。当使用液体载体时，制剂将是糖浆、酏剂、乳剂或水性或非水性混悬剂的形式。这样的液体制剂可直接口服给药或装入软明胶胶囊。

就直肠给药而言，本发明化合物也可与椰子油、甘油、明胶或聚乙二醇之类的赋形剂结合模制成成栓剂。

本发明还提供抑制哺乳物尤其是人的血小板聚集和凝块的方法，它包括体内给予式(I)肽和药学上可接受的载体。所沿疗的适当症包括急性心肌梗塞(AMI)、深静脉血栓形成、肺栓塞、分割性无尿、短暂局部缺血发作(TIA)、中风和其它与梗塞有关的疾病，和不稳定心绞痛。高聚集力的慢性或急性状态对该治疗易于产生反应。所

述状态的例子有散布的血管内凝固(DIC) 、败血症、外科或感染性休克、手术后和产后创伤、心肺通道外科、不相容输血、胎盘早期脱离、血栓形血小板减少性紫癜(TTP) 、蛇毒和免疫疾病。此外，本发明化合物可用于防止疾病转移的方法中。防治真菌或细菌感染的方法中，诱发免疫兴奋，以及防治骨吸收是因素之一的疾病的方法中。

本发明化合物可口服或肠道外给予患者，其方式应使得血浆中药物浓度足以抑制血小板聚集或其它适应症。包含本发明化合物的药用组合物的给药剂量在约0.2-50mg／kg之间，给药方式应与患者的病情相适应。就紧急治疗而言，优选肠道外给药。就持续性高聚集力状态而言，尽管肌内药团注射可能就足够了，但最有效的方法是静脉输注化合物的5%葡萄糖水或标准盐水溶液。

对于慢性但不严重的血小板高聚集力状态，口服胶囊或片剂、或药团肌内注射是适宜的。本发明化合物每天给药1-4次，剂量约为0.4－50mg／kg以达到每天约0.4－200mg／kg的总日剂量。

本发明还提供抑制纤维蛋白溶解治疗后动脉或静脉再闭锁的方法，它包括体内给予式(I) 化合物和纤维蛋白溶解剂。我们发现，在纤维蛋白溶解治疗中给予某些化合物可完全防止再闭锁或者可推迟再闭锁的时间。

在本发明上下文中，术语“纤维蛋白溶解剂”是指任何直接或间接引起纤维蛋白血块溶解的天然或合成的化合物。纤维蛋白溶酶原是一类公知的纤维蛋白溶解剂。可用的纤维蛋白溶酶原激活剂包括例如anistreplase、尿激酶(UK) 、前尿激酶(pUK) 、链激酶(SK)、组织纤维蛋白溶酶原激活剂(tPA) 和保持纤维蛋血溶酶原激活剂活性的其突变体或变体，例如被化学改性后的变体，或者加进、去除或取代了一种或多种氨基酸后的变体，或者加进、去除或改变一个或多个功能区(例如将纤维蛋白溶酶原激活剂与另一纤维蛋白溶酶原激活剂

的纤维蛋白结合区或纤维蛋白的结合分子相结合）后的变体。其它说明性变体包括一处或多处糖基化部位被改变的tPA分子。纤维蛋白溶酶原激活剂中，优选的是这样的tPA变体：其中生长因子区中主氨基酸序列被改变以增加纤维所白溶酶原激活剂的血清半衰期。tPA生成因子变体被公开于例如Robinson等人的EP-A0297589和Bronne等人的EP-A0240334。其它变体包括杂化蛋白质，例如EP 0028489，EP 0155387和EP 0297882中公开的那些，上述文献均被本文引为参考文献。Anistreplase是本发明优先选用的杂化蛋白质。纤维蛋白溶解剂可从天然来源分离得到但通常按基因工程的传统方法制造。

tPA，SK，UK，和pUK的可用制剂被公开于例如EP-A 0211592，EP-A 0092182和美国专利4，568，543中。上述文献均被本文引作参考文献。通常，纤维蛋白的溶解剂可以在水溶液、缓冲液、等渗液（例如pH 3.5-5.5的乙酸钠或乙酸铵或己二酸钠或己二酸铵缓冲液）中制剂。也可再加入赋形剂，如聚乙烯吡咯烷酮、明胶、羟基纤维素、阿拉伯胶、聚乙二醇、甘露醇和氯化钠。该组合物可冷冻干燥。

药用组合物可用式（I）化合物和纤维蛋白溶解剂在同一容器内制剂，但优选在不同的容器内制剂。当该两种试剂是以溶液形式提供时，可将它们装在输注／注射系统中同时给药或先后给药。

该治疗的适应症包括心肌梗塞，深静脉血栓形成、肺栓塞、中风和其它与梗塞有关的疾病。本发明化合物在给予tPA或其它纤维蛋白溶解剂之前、同时或之后给药。在再输注建立之后相当一段时间用要求保护的化合物连续治疗可能是合手需要的，它能够最大限度地抑制治疗后再闭锁。tPA，SK，UK或pUK的有效剂量可以为0.5-5mg／kg，而肽的剂量可以为大约0.1-25mg／kg。

为了能在同一时间或不同时间方便地给予抑制剂或纤维蛋白溶解剂，准备了一个用具包，它装有一个单独容器（例如盒子、卡纸盒或

其它容器）、多个独立的瓶子、袋子、小瓶或其它容器、它们各自都装有有效量的抑制剂供肠道外给药用（如上所述），和有效量的tPA或其它纤维蛋白溶解剂供肠道外给药用（如上所述）。这样的用具包可包含例如装在同一容器或不同容器中的两种药用制剂（可以是冷冻干燥的填料）和临时配制溶液的容器。其变化之一是将临时配制用溶液和冷冻干燥的填料装在一个容器的两个室中。它们可在使用前混合）。有了这样的安排，纤维蛋白溶解剂和本发明化合物可分别装在两个容器中，或者一起以冻干粉的形式装在一个容器内。

当两种药剂以溶液形式提供时，可将它们装入输注／注射系统供同时给药或先后给药。例如血小板聚集抑制剂可以是可静脉注射形式的，式者是输注袋经过管子与装有纤维蛋白溶解剂的第二个输注袋串联的形式。使用该系统，患者可受到体内药团注射或输注抑制剂，随后输注纤维蛋白溶解剂。

在本发明化合物的药理学活性用其抑制 ^{3}H-SK & F 107260（一种已知的RGD纤维蛋白溶液原拮抗剂）与GP IIb-IIIa受到结合的能力、其抑制体内血小板聚集的能力及其抑制体外血栓形成的能图来评估。

RGD间价的GPIIb-IIIa结合的抑制

GP IIb-IIIa的纯化

取10个单位陈旧的经洗涤的人血小板（得自红十字会），将其投入4℃下的由3%辛基葡糖苷、20mM Tris-HCl（pH7.4）、140mN NaCl、2mM $CaCl_2$ 组成的溶液中温和搅拌使其溶解。将溶解产物于1000,000g离心1小时。上清液施用到兵豆凝血素环脂糖4B柱（E.Y.Labs）上，该柱经200mMTris-HCl（pH7.4）、100mM NaCl,2mM $CaCl_2$、1%辛基葡糖苷（缓冲液A）预先平衡。培养2小时后，用50mL冷冻的缓冲液A洗涤柱子。保留有凝血素的GP IIb-IIIa用含10%葡萄糖的缓冲液A洗脱。全部过程在4℃下进行。SDS聚丙烯酰胺凝胶电脉表明，所得GP IIb IIIa

的纯度>95%。

GP IIb－ IIIa向微脂粒中的掺合

在氮气流下，将磷脂酰丝氨酸(70%) 和磷脂酰胆碱(30%) (Avanti Polar Lipids) 的混合物干燥于玻璃管壁上。将纯化的GP IIb－ IIIa稀释到0.5mg／mL的最终浓度，以蛋白质: 磷脂1:3(W:W)的比例与磷脂混合。将混合物再悬浮并在超声波浴中超声处理5分钟。随后用12,000－14,000分子量逆止渗析管将该混合物对1000倍过量的50mM Tris-HCl(pH7.4) ，100mM NaCl,2mM $CaCl_2$(两种改变) 渗析。含GP IIb－ IIIa的微脂粒于12,000g离心15分钟，以最终蛋白质约为1mg／mL的浓度再悬浮于渗析缓冲液中。将微脂粒于-70℃贮存待用。

与GP IIb IIIa的竞争性结合

与纤维蛋白的溶酶原受体(GP IIb－ IIIa) 的结合用间接竞争性结合法以 [^{3}H] －SK &F-10726作为RGD－型配体进行评定。结合评定是在96－井滴定板组件(Millipore Corporation, Bedford,MA) 上用0.22μm的亲水durapor膜进行的。用0.2mL10μg／mL多赖氨酸(Sigma Chemical Co., St.Louis, MO) 于室温预先覆盖井1小时，以阻滞非特异性结合。将各种浓度的未标记苯并氮杂卓加到井中，做四份。向各井中加入[^{3}H] -SK & F -107260使最终浓度为4.5nM，随后加入1μg纯化的含血小板GP IIb－ IIIa的微脂粒。将混合物于室温下培养1小时。用Millipore多用途过滤器将GP IIb－ IIIa结合的[3H] -SK &F-107260从未结合的中分离出来，该着用冰冷却的缓冲液洗涤(两次，每次0.2mL) 。残留到过滤器上的结合放射性用 Beckman 液体闪烁计数器在1.5mL Ready Solve(Bechman Instruments, Fullerton,CA) 中计数，效率为40%。非特异性结合在2μm未标记SK &F-107260的存在下并不断给试样增加小于0.14%总放射性的条件下测定。所有数据点均为四份实验测定的平均点。本发明化合物在约40nM到约50μM的

范围内抑制[3H] -SK &F-107260与Ki的结合。优选化合物的Ki小于100nM。

血小板聚集的抑制

收集未做过试验的成年杂种狗血样(柠檬酸盐化以免聚集) 。于室温在150×g离心10分钟制备富含血小板血浆(PRP) 。将PRP在80×g离心10分钟制得洗涤的血小板。这样得到的细胞丸在不含Ca^{++}的Tyrode氏缓冲液(pH6.5) 中洗涤两次，再悬浮于含1.8mM Ca^{++}的Tyrode氏缓冲液(pH7.4) 至浓度为3×10^{5}细胞／毫升。在所有血小板聚集的评定中，先加化合物，3分钟后再加兴奋剂。最终兴奋剂浓度为0.1单位／毫升纤维蛋白酶和2mM ADP(Sigma) 。聚集用对数时间光聚集器(Chron-Log Lumi-Aggregometer) 监控，用加入兴奋剂5分钟后的光通量按下式计算聚集百分数:

$$\%聚集=[(90-CR)\ddot{O}(90-10)]\times100$$

其中CR是图表读数，90是基线，10是PRP空白读数。用[%聚集抑制] 对[化合物浓度] 作图测得IC50值。化合物于200mM评定，随后稀释两倍以建立适当的剂量响应曲线。

本发明化合物抑制用ADP激发的人血小板聚集，IC50为约0.45-50μm，优选化合物的IC50小于1μm。

为了评定化合物对血将蛋白酶的稳定性。在加入兴奋之前，将化合物在PRP中培养3小时(而不是3分钟)

活体内血小板聚集的抑制

活体内血栓形成的抑制通过按照Aiken等人在Prostaglandins,19,629(1980)中所述的方法，记录肽输注进入被麻醉的狗的全身性和血液动力学效果来证实。

不列实施例决不想对本发明的范围加以限定，而是用来说明如何使用本发明化合物。评定多其它的实施方案对本领域技术人员来说是

显然的并是可获得的。

实施例1

[5-(4-氨基亚氨基四基) 苯甲酰氨基] 苯并咪唑－2－ 氨基－N－ 乙酸

(i) 2-氨基－ N-乙酸甲酯5-硝基苯并咪唑

在氩气氛中，将4-硝基－1,2-苯二胺(7.15g，46.7mmol) 和2－异硫氰酸根合乙酸甲酯(6.12g，46.7mmol) 在二甲基甲酰胺(20mL) 和甲苯(100mL) 中混合。反应于65℃搅拌45分钟，然后冷却至室温，一次加入氧化汞(10.13g,46.7mmol) 。反应于65℃搅拌过夜得深棕色溶液。将反应混合物过滤，用热甲醇冲洗，真空浓缩得棕红色油状物。经闪色谱(甲醇／二氯甲烷，1:9) 得所需产物(11.25g,96%) 。

(ii) 2-氨基－ N－ 乙酸甲酯－ 5－ 氨基苯并咪唑，乙酸盐

将实施例1(i)(4.04g，16.14) 溶于甲醇／乙醇(50:50mL) 中，然后加入10%钯／碳(1.5g) 。反应于45磅／英寸^{2}氢化2.5小时，用Celite®过滤，用甲醇冲洗，真空浓缩得所需产物(3.65g，81%) ，不必进一步纯化，直接使用。

(iii)[5-(4-Cbz氨基亚氨基甲基)苯甲酰氨基] 苯并咪唑－2－ 氨基－N-乙酸甲酯

将实施例1(ii)化合物(0.52g,1.86mmol) 与4-(Cbz氨基亚氨基甲基) 苯甲酸(0.55g,1.86mmol) ，1-羟基苯并三唑(0.3g,2.22mmol) 和N-乙基－N′-(二甲基氨基丙基) 碳化二亚胺(0.43g,2.21mmol) 在二甲基甲酰胺(12mL) 中混合。将反应混合物冷却到0℃后缓慢加入二异丙基乙胺(0.74g,5.74mmol) ，然后在氩气氛中室温搅拌过夜。将深棕色反应混合物倒入装有50mL冰和5%碳酸氢钠(6.8mL) 的烧瓶中，得到白色沉淀物，过滤并用冷水洗涤，干燥后得所需产物

(0.68g,73%) ，不必进一步纯化，直接使用。

(iv)[5-(4-氨基亚氨基甲基) 苯甲酰氨基] 苯并咪唑－2－ 氨基－N-乙酸甲酯，乙酸盐

从实施例1(iii)的化合物出发，按照制备实施例1(ii)的化合物的方法制得标题化合物。

(v)[5-(4-氨基亚氨基甲基) 苯甲酰氨基] 苯并咪唑－2－ 氨基－N-乙酸甲酯，三氟乙酸盐

将实施例1(iv)的化合物(0.25g，0.12mmol) 与10%乙酸(12mL) 混合，并于110℃搅拌过夜。真空除去溶剂得粗产物(0.11g,94%) 。经反相制备HPLC(CH_3CN: H_2O,0.1%TFA) 纯化得分析纯所需产物。

ESMS:m/e 353.2 $(M+H)^+$, 351.0 $(M-H)^-$.元素分析理论值$C_{17}H_{16}N_6O_3 \cdot 2C_2HF_3O_2 \cdot 1/2H_2O$: C,42.79; H, 3.25; N, 14.26.实测值: C, 42.84; H, 3.04; N, 14.00.

实施例2

[5-(4-氨基亚氨基甲基) 苯甲酰氨基] 苯并咪唑－2－ 氨基－N－ 丙酸

(i) 3-异硫氰酸根合丙酸甲酯

向β－苯胺甲酯盐酸盐在二氯甲烷(60mL) 中的混悬液中加入三乙胺(10.87g，107.4mmol) 。将反应混合物冷却至-15℃后滴加溶于氯代甲烷(30mL) 的二硫化碳(4.1g,53.8mmol) ，25分钟加完。将反应混合物温热至10℃，搅拌10分钟后将温度降至0℃并滴加溶于氯代甲烷(5mL) 中的氯代甲酸乙酯(5.83g，53.7mmol) ，15分钟加完。将温度升至室温，搅拌20分钟后冷却至0℃。然后加入三乙胺(5.43g,53.7mmol) 。将温度升到室温,然后搅拌30分钟。用水(50mL) 、1N盐酸(50mL) 、5%碳酸氢钠和水(50mL) 洗涤反应混合物。用硫酸

镁干燥，过滤并真空浓缩得7.3g粗产物。闪色谱(乙酸乙酯／己烷1:4) 得所需产物(4.03g，52%) 。

(ii) 2-氨基— N— 丙酸甲酯— 5— 硝基苯并咪唑

从实施例2(i)的化合物出发，按照实施例1(i)的方法制得标题化合物。

(iii) 2-氨基— N— 丙酸甲酯— 5— 硝基苯并咪唑，乙酸盐

从实施例2(ii)的化合物出发，按照实施例1(ii)的方法制得标题化合物。

(iv)[5-(4-Cbz氨基亚氨基甲基)苯甲酰氨基] 苯并咪唑— 2— 氨基— N-丙酸甲酯

从实施例2(iii)的化合物出发，按照实施例1(iii)的方法制得标题化合物。

(v)[5-(4-氨基亚氨基甲基) 苯甲酰氨基] 苯并咪唑— 2— 氨基— N-丙酸甲酯，乙酸盐

从实施例2(iv)的化合物出发，按照实施例1(ii)的方法制得标题化合物。

(vi)[5-(4-氨基亚氨基甲基) 苯甲酰氨基] 苯并咪唑— 2— 氨基— N-丙酸，三氟乙酸盐

从实施例2(v)的化合物出发，按照实施例1(v)的方法制得标题化合物。

ESMS: m/e 367.2 $(M+H)^+$.

元素分析理论值$C_{18}H_{18}N_6O_3 \cdot 2C_2HF_3O_2 \cdot 1/2H_2O$: C, 43.79; H, 3.51; N, 13.93.
实测值: C, 43.61; H, 3.67; N, 14.01.

实施例3

[5-(4-氨基亚氨基甲基) 苯基氨基羰基]

苯并咪唑－2－氨基－N－乙酸

(i) 2-氨基－N－乙酸甲酯－5－羧基苯并咪唑

按照实施例1(i)的方法，以3,4－二氨基苯甲酸代替4-硝基－1,2-苯二胺作为起始物，制得标题化合物。

(ii) 4-(Cbz－氨基亚氨基甲基)苯胺

将4-(氨基亚氨基甲基)苯胺二盐酸盐(4.0g,19.2mmol)悬浮于四氢呋喃(100mL)和水(20mL)中，于0℃缓慢滴加5N氢氧化钠(11.6mL)。两分钟后滴加Cbz－Cl(3.28g,19.2mmol)。反应于0℃搅拌1小时后真空除去大部分溶剂。将残留物溶于二氯甲烷(700mL)，用100mL水洗涤，用硫酸钠干燥，过滤，真空浓缩得所需产物(4.5g,87%)，粗产物不必进一步纯化，直接使用。

(iii) [5-(4-Cbz-氨基亚氨基甲基)苯基氨基羰基]苯并咪唑－2－氨基－N－乙酸甲酯

将实施例3(i)的化合物(0.87g,3.49mmol)与亚硫酰氯(7mL)回流过夜，使其转化为酰氯。除去过量亚硫酰氯，残留物与实施例3(ii)的化合物(1.0g,3.7mmol)在二氯甲烷(12mL)和二甲基甲酰胺(5mL)中混合。在0℃下加入三乙胺(1.13g,11.2mmol)，然后在氮气氛下将反应混合物室温搅拌过夜。将反应混合物倒入装有50mL冰的烧瓶中,得棕色沉淀物(1.76g,94%)。闪色谱(甲醇／二氯乙烷7:93)得所需产物。

(iv) [5-(4--氨基亚氨基甲基)苯基氨基羰基]苯并咪唑－2－氨基－N－乙酸甲酯乙酸盐

从实施例3(iii)的化合物出发，按照实施例1(ii)的方法制得标题化合物。

(v) [5-(4-氨基亚氨基甲基)苯基氨基羰基]苯并咪唑－2－氨基－N－乙酸，三氟乙酸盐

从实施例3(iv)的化合物出发，按照实施例1(v)的方法制得标题化合物。

ESMS:m/e 353.2 $(M+H)^+$, 351.2 $(M-H)^-$. 元素分析理论值$C_{17}H_{16}N_6O_3 \cdot 2C_2HF_3O_2$: C, 43.46; H, 3.13; N, 14.48.实测值: C, 43.76; H, 3.56; N, 14.07.

实施例4

[5-4(氨基亚氨基甲基)苯甲酰氨基] 苯并咪唑-2-丙酸

(i) 2-丙酸甲酯—5—硝基苯并咪唑

将4-硝基—1,2—苯二胺(1.52g,100mmol)和琥珀酸一甲酯(2.0g,15.1mmol)在4N盐酸(30mL)中混合，得绿棕色溶液。在110℃下将其搅拌24小时，真空除去溶剂得紫色固体，闪色谱(甲醇／二氯甲烷，5:95)得所需产物(0.5g,20%)。

(ii) 2-丙酸甲酯—5—氨基苯并咪唑，乙酸盐

从实施例4(i)的化合物出发，按照实施例1(ii)的方法制得标题化合物。

(iii) [5-(4-Cbz-氨基亚氨基甲基)苯甲酰氨基] 苯并咪唑—2—丙酸甲酯

从实施例4(ii)的化合物出发，按照实施例1(iii)的方法制得标题化合物。

(iv) [5-(4-氨基亚氨基甲基)苯甲酰氨基] 苯并咪唑—2—丙酸甲酯，乙酸盐

从实施例4(iii)的化合物出发，按照实施例1(ii)的方法制得标题化合物。

(v) [5-(4-氨基亚氨基甲基)苯基氨基羰基] 苯并咪唑—2—丙酸，

三氟乙酸盐

从实施例4(iv)的化合物出发，按照实施例1(v)的方法制得标题化合物。

ESMS:m/e 353.2 $(M+H)^+$, 350.0 $(M-H)^-$.元素分析理论值$C_{18}H_{17}N_5O_3 \cdot 2.33C_2HF_3O_2$: C,44.11; H, 3.16; N, 11.35.实测值: C, 44.51; H, 3.28; N, 10.99.

实施例5

[5-(4-氨基甲基) 苯甲酰氨基]

苯并咪唑－2－ 氨基－ N－ 乙酸

(i) [5-(4-Boc－ 氨基甲基)苯甲酰氨基] 苯并咪唑－2－ 氨基－ N－乙酸甲酯

从实施例1(ii)的化合物(0.7g,2.5mmol) 出发，用4-(Boc-氨基甲基) 苯甲酸(2.5g,0.63mmol) ，按照实施例1(iii)的方法制得标题化合物。

(ii)[5-(4-氨基甲基) 苯甲酰氨基] 苯并咪唑－2－ 氨基－ N－ 乙酸，三氟乙酸盐

从实施例5(i)的化合物出发，按照实施例1(v)的方法制得标题化合物。

ESMS:m/e 340.2 $(M+H)^+$, 338.2 $(M-H)^-$.元素分析理论值$C_{17}H_{17}N_5O_3 \cdot 2.5C_2HF_3O_2$: C,42.31; H, 3.15; N, 11.22.实测值: C, 42.09; H, 3.24; N, 11.31.

实施例6

1-N－ 苄基－[5-(4-氨基亚氨基甲基)苯甲酰氨基

氨基] 苯并咪唑－2－丙酸

(i) 1-N-苄基－5-硝基苯并咪唑－2-丙酸甲酯

室温下，将实施例4(i)的化合物(1.0g,4.4mmol)和氢化钠(0.11g,4.4mmol)与四氢呋喃(30mL)和二甲基甲酰胺(5mL)混合得透明棕色溶液。一次性加入苄基溴(0.76g,4.4mmol)，然后将反应混合物于室温搅拌过夜。将反应混合物分配于二氯甲烷:水(250:50mL)中。将二氯甲烷提取液干燥(硫酸钠)、过滤并真空浓缩得棕色油，闪色谱(乙酸乙酯／己烷1:1)分离两种配向异构件。较高的R_f点为标题化合物(6(i)(a),0.68,50%)；而较低的R_f点为另一异构体，1-N-苯甲基-6-硝基苯并咪唑－2－丙酸甲酯(6(i)(b),0.30g,22%)。

(ii) 1-N-苄基－5-氨基苯并味唑－2-丙酸甲酯，乙酸盐

从实施例6(i)(a)的化合物出发，按照实施例1(ii)的方法制得标题化合物。

(iii) 1-N－苄基－[5-(4-Cbz-氨基亚氨基甲基)苯甲酰氨基]苯并咪唑－2-丙酸甲酯

从实施例6(ii)的化合物出发，按照实施例1(iii)的方法制得标题化合物。

(iv) 1-N－苄基－[5-(4-氨基亚氨基甲基)苯甲酰氨基苯并咪唑－2-丙酸甲酯，乙酸盐

从实施例6(iii)的化合物出发，按照实施例1(ii)的方法制得标题化合物。

(v)1-N-苄基－[5-(4-氨基亚氨基甲基)苯甲酰氨基]苯并咪唑－2-丙酸，三氟乙酸盐

从实施例6(iv)的化合物出发，按照实施例1(v)的方法制得标题化合物。

ESMS:m/e 442.2 $(M+H)^+$.

元素分析理论值$C_{25}H_{23}N_5O_3 \cdot 2.5C_2HF_3O_2 \cdot 2H_2O$: C, 47.25; H, 3.90; N, 9.18. 实测值: C, 47.59; H, 4.18; N, 8.84.

实施例7

1-N- 苄基-[6-(4-氨基亚氨基甲基) 苯甲酰氨基氨基] 苯并咪唑-2-丙酸

(i) 1-N-苄基-6-氨基苯并味唑-2-丙酸甲酯，乙酸盐

从实施例7(i)(b)的化合物出发，按照实施例1(ii)的方法制得标题化合物。

(ii) 1-N- 苄基-[6-(4-Cbz-氨基亚氨基甲基) 苯甲酰氨基] 苯并咪唑-2-丙酸甲酯

从实施例7(i)的化合物出发，按照实施例1(iii)的方法制得标题化合物。

(iii) 1-N- 苄基-[6-(4-氨基亚氨基甲基) 苯甲酰氨基] 苯并咪唑-2-丙酸甲酯，乙酸盐

从实施例7(ii)的化合物出发，按照实施例1(ii)的方法制得标题化合物。

(iv)1-N-苄基-[6-(4-氨基亚氨基甲基) 苯甲酰氨基] 苯并咪唑-2-丙酸，三氟乙酸盐

从实施例7(iii)的化合物出发，按照实施例1(v)的方法制得标题化合物。

ESMS:m/e 442.2 $(M+H)^+$,

440.0 $(M-H)^-$.元素分析理论值$C_{25}H_{23}N_5O_3 \cdot 2.5C_2HF_3O_2 \cdot 1.5H_2O$: C, 47.82; H, 3.81; N, 9.29.实测值: C, 48.14; H, 3.84; N, 9.20.

实施例8

1-N-苯乙基-[5-(4-氨基亚氨基甲基)苯甲酰氨基苯并咪唑-2-丙酸

(i)1-N-苯乙基-5-硝基苯并咪唑-2-丙酸甲酯

按照制备实施例6(i)(a)和(b)的方法，用苯乙基溴代替苄基溴制备两种配向异构件。较高的R_f点为标题化合物，而较低的点是另一异构体，1-N-苯乙基-6-硝苯并咪唑-2-丙酸甲酯。

(ii)1-N-苯乙基-5-氨基苯并咪唑-2-丙酸甲酯，乙酸盐

从实施例8(i)的化合物出发，按照实施例1(ii)的方法制得标题化合物。

(iii) 1-N-苯乙基-[5-(4-Cbz-氨基亚氨基甲基) 苯甲酰氨基] 苯并咪唑-2-丙酸甲酯

从实施例8(ii)的化合物出发，按照实施例1(iii)的方法制得标题化合物。

(iv) 1-N-苯乙基-[5-(4-氨基亚氨基甲基) 苯甲酰氨基] 苯并咪唑-2-丙酸甲酯，乙酸盐

从实施例8(iii)的化合物出发，按照实施例1(ii)的方法制得标题化合物。

(v)1-N-苯乙基-[5-(4-氨基亚氨基甲基) 苯甲酰氨基] 苯并咪唑-2-丙酸，三氟乙酸盐

从实施例8(iv)的化合物出发，按照实施例1(v)的方法制得标题化合物。

ESMS:m/e 456.2 $(M+H)^+$, 454.2 $(M-H)^-$.元素分析理论值$C_{26}H_{25}N_5O_3 \cdot 2.5C_2HF_3O_2 \cdot 2H_2O$: C, 47.94; H, 4.08; N, 9.01.实测值: C, 47.58; H, 4.15; N, 8.87.

实施例9

5-[4-氨基亚氨基甲基) 苯基氨基羰基] 吲哚

－2-丙酸

(i) 4-(羟基氨基) 苯甲酸苄酯

在0 ℃和氩气氛下，将水合肼(含55%肼，1.5mL，26.25mmol，1.05当量) 滴加到含有4-硝基苯甲酸苄酯(Brewster,J. H; Ciotti,C. J., Jr. J. Am. Chem. Soc. 1955,77,6214;6.43g，25mol，1当量) ，5%铑／碳(湿，625mg) 和四氢呋喃(50mL) 的混合物中，1分钟加完。加入完成后，将混合物温热至室温，搅拌4小时，然后用Celite®过滤。将滤液浓缩得黄色油状4-(羟基氨基) 苯甲酸苄酯粗品，不必纯化直接使用。用硅胶色谱(30%乙酸乙酯／甲苯) 分离制备，获得的纯4-(羟基氨基) 苯甲酸苄酯用于表征目的。

TLC(30% 乙酸乙酯／甲苯) R_f 0.52; ^{1}H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ 7.99 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.26 - 7.55 (m, 5 H), 6.97 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 5.33 (s, 2 H); IR ($CHCl_3$) 3550,3315, 1703, 1606, 1273, 1169, 1101, 693 cm^{-1}; MS(DC/NH_3) 261.2 $(M + NH_4)^+$, 245.2 $(M + MH_4 - 16)^+$, 228.1 $(M + H - 16)^+$.

(ii)N-[4-(苄氧羰基) 苯基] －N－ 羟基－5－(甲氧羰基) －3－氧代戊酰胺

将4-(羟基氨基) 苯甲酸苄酯(25mmol,1当量) 和3-甲氧羧基丙酰基Meldrum氏酸(Oikawa,Y.; Sugano, K; Yonemitsu,O. J. Org. Chem,1987,43,2087;7.75g,.30mmol，1.2当量) 在无水乙腈(125mL) 中在氩气氛中加热回流。45分钟后，真空除去溶剂。残留物迅速在硅胶色谱(30%乙酸乙酯／甲苯) 上分离。得到黄色固体状态标题化合物(7.99g，80%，不纯) 。将纯材料用于表征:

R_f 0.39; ^1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ 8.03 (app. d, 2 H), 7.68 (app. d, 2 H), 7.28 - 7.54 (m, 5 H), 5.63 (s, 1 H), 5.34 (s, 2 H), 3.73 (s, 3 H), 3.06 (d, J = 16.7 Hz, 1 H), 2.89 (d, J = 16.7 Hz, 1 H), 2.52 - 2.82 (m, 2 H), 2.25 - 2.60 (m, 2 H); IR ($CHCl_3$) 3100 - 3500 (br), 1710, 1357, 1272, 1174, 1108 cm^{-1}; MS (DCI/NH_3) 417.2 $(M + NH_4)^+$, 401.2 $(M + NH_4 - 16)^+$, 400 $(M + H)^+$, 384.1 $(M + H - 16)^+$, 287.1, 245, 228.1, 148.1.

(iii) 5-苄氧羰基吲哚-2-丙酸甲酯

经过一个抽气/氩气冲洗周期使用实施例1(ii)的化合物(7.99 g, 20 mmol, 1当量)和AIBN(65.7 mg, 0.4 mmol, 0.02当量)在对二甲苯(Aldrich HPLC级, 120 mL)中的混合物脱氧,将所得混合物于氩气氛中加热回流。得到黄色溶液,它随着热的继续而逐渐变深色。0.5小时后,将反应混合物浓缩,残留物经硅胶色谱(两次,第1见40%乙酸乙酯/已烷;第2次: 2:1已烷/乙酸乙酯。两次均在柱中有部分结晶)纯化得到黄色固体标题化合物(1.67 g, 25%; 20%来自4-硝基苯甲酸苄酯)。

TLC (40% 乙酸乙酯/乙烷)

R_f 0.51; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.82 (br s, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 7.88 (dd, J= 8.6, 1.3 Hz, 1 H), 7.28 - 7.50 (m, 6 H), 6.31 (s, 1 H), 5.38 (s, 2 H), 3.73 (s, 3 H), 3.07 (t, J = 6.5 Hz, 2 H), 2.75 (t, J = 6.5 Hz, 2 H); IR ($CHCl_3$) 3200 - 3500 (br), 1720 (shoulder), 1700, 1303, 1255, 1232 cm^{-1}; MS (ESMS) 338.0 $(M + H)^+$.

(iv) 甲基5-羧基吲哚-2-丙酸

将10%钯/碳(212.9 mg, 0. mmol, 0.2当量)加到实施例9(iii)的化合物(338.4 mg, 1 mmol, 1当量)在1:1乙酸乙酯/甲醇(30 mL)

中的溶液里，所得混合物在氢气氛（40磅／英寸^2）中搅拌。1小时后，用Celite®过滤反应混合物以除去催化剂用乙酸乙酯和甲醇洗涤滤垫。将滤液浓缩得标题化合物（240.8mg，97%），为灰白固体。

TLC (10 % MeOH/$CHCl_3$) R_f 0.56; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$ plus DMSO - d_6) δ 8.23 (s, 1 H), 7.77 (dd, J = 8.5, 1.4 Hz, 1 H), 7.31 (d, J= 8.5 Hz, 1 H), 6.27 (s, 1 H), 3.70 (s, 3 H), 3.09 (t, J = 7.5 Hz, 2 H), 2.78 (t, J = 7.5 Hz, 2 H); MS (ESMS) 248.0 $(M + H)^+$.

(v)[5-(4-氨基亚氨基甲基) 苄基氨基羰基] 吲哚－2－丙酸

按照实施例3(iii)-(V)的方法，用甲基5-羧基吲哚－2－丙酸代替2-氨基－N－乙酸甲酯－5－羧基苯并咪唑得标题化合物。

实施例10

5-[（4－哌啶基乙酰基）氨基]－1H－苯并咪唑－2－丁酸

(i)2-丁酸甲酸5-硝基苯并咪唑

从4-硝基－1,2－苯二胺（10.0g，65.3mmol）和戊二酸一甲酯（15.5g，106mmol）出发，按照实施例4(i)的方法制得标题化合物。

(ii) 2-丁酸甲酯5-氨基苯并咪唑

从实施例10(i)的化合物出发，按照实施例1(ii)的方法制得标题化合物。

(iii) 5-[（4-N-Boc-哌啶基乙酰基)氨基]－1H－苯并咪唑－2－丁酸甲酯

从实施例10(ii)的化合物(0.35g，1.5mmol)出发，用4-N-Boc-哌啶基乙酸（0.40g，1.65mmol），按照实施例1(iii)的方法制得标题化合物。

(iv) 5-[（4-哌啶基乙酰基）氨基]－1H－苯并咪唑－2－丁酸，盐酸盐　将实施例10(iii)化合物（0.35g，0.76mmol）溶于10%乙酸

(25mL)中，于115℃搅拌16小时，然后将1.0N盐酸(5mL)直接加到反应混合物中，再搅拌1小时。真空除去溶剂得粗产物(0.33g,94%)，用反相制备高压液相色谱纯化(乙腈：水，0.1%三氟乙酸)得三氟乙酸盐。将分析纯产物溶于1.0N盐酸使其转变为盐酸盐，冷却干燥除去溶剂。

ESMS:m/e 345.2 $(M+H)^+$, 343.2 $(M-H)^-$.元素分析理论值$C_{18}H_{24}N_4O_3 \cdot 3HCl \cdot 2H_2O$: C, 44.14; H, 6.38; N, 11.44.实测值: C, 44.51; H, 6.34; N, 11.69.

实施例11

5-[(4-哌啶基乙酰基)氨基]-1H-苯并咪唑-2-丙酸

(i) 5-[(4-N-Boc-哌啶基乙酰基)氨基]-1H-苯并咪唑-2-丙酸甲酯

从实施例4(ii)的化合物(0.136g,0.62mmol)出发，用4-N-Boc-哌啶基乙酸(0.166g,0.68mmol)，按照实施例1(iii)的方法制得标题化合物。

(iv) 5-[(4-哌啶基乙酰基)氨基]-1H-苯并咪唑-2-丙酸、盐酸盐

从实施例11(i)的化合物出发，按照实施例10(iv)的方法制得标题化合物。

ESMS:m/e 331$(M+H)^+$.元素分析理论值 $C_{17}H_{22}N_4O_3 \cdot 2HCl \cdot TFA \cdot 2.75H_2O$: C, 40.04; H, 6.03; N, 10.99.实测值: C, 40.13; H, 6.29; N, 10.95.

实施例12

5-[(4-哌啶基羰基)氨基]-1H-苯并咪唑-2-丁酸

(i) 5-[(4-N-Boc-哌啶基羰基)氨基] －1H－ 苯并咪唑－2－ 丁酸甲酯

从实施例10(ii)的化合物(0.35g,1.5mmol)出发，用4-N-Boc-六氢烟酸(0.38g,1.65mmol) ，按照实施例1(iii)的方法制得标题化合物。

(ii) 5-[(4-哌啶基羰基) 氨基] －1H－ 苯并咪唑－2－ 丁酸，盐酸盐

从实施例12(i)的化合物出发，按照实施例10(iv)的方法制得标题化合物。

ESMS:m/e 331.2 $(M+H)^+$.

元素分析理论值$C_{17}H_{22}N_4O_3 \cdot 2HCl \cdot 2H_2O$: C, 46.48; H, 6.42; N, 12.75. 实测值: C, 46.31; H, 6.11; N, 12.59.

实施例13

5-[[4-(氨基亚氨基甲基) 苯甲酰基] 氨基] －1H－ 苯并咪唑－2－ 乙酸

(i)5-硝基苯并咪唑－2－ 乙酸乙酯

在0℃下，将浓硝酸(5mL) 加到浓硫酸(5mL) 中，将溶液再充分冷却10-15分钟。在数分钟内分批加入苯并咪唑－2-乙酸乙酯(Buchi,J.; Zwicky,H.; Aebi, A., ARCHIV. Der Pharmazie 1960,293, 758; 1.09g,5.34mmol，1当量) 。将所得黄色溶液于0℃搅拌20 分钟，然后仔细倒在碎冰(100g) 上，用冷的20%碳酸钠(50－75mL) 将pH值调节至5，混合物用乙酸乙酯(3×50mL提取。干燥(硫酸钠) ，浓缩，经硅胶色谱(3:2 乙酸乙酸／甲苯) 得5-硝基苯并咪唑－2－ 乙酸乙酯(1.23g,92%) ，为黄色固体。

TLC (3:2 乙酸乙酯／甲苯) R_f 0.44; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.54 (br s,1H), 8.21 (dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 7.58-7.70 (m, 1H), 4.31 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 4.14 (s, 2 H), 1.35 (t, J = 7.1 Hz, 3 H); IR (氯仿) 3390, 1727, 1523, 1345, 1309 cm^{-1}; MS (ESMS) 250.0 $(M+H)^+$.

(ii) 5-[[4-(N-Cbz-氨基亚氨基甲基) 苯甲酰基] 氨基] －1H－苯并咪唑－2－ 乙酸乙酯

(a)5-氨基苯并咪唑－2-乙酸乙酯

将5-硝基苯并咪唑－2－ 乙酸乙酯(206mg, 0.83mmol, 1当量) 、10%钯／碳(88mg, 0.08mmol, 0.1当量) 和无水乙醇(8mL) 的混合物于室温和氢气氛(气包) 下搅拌。45分钟后，用Celite® 将反应混合物过滤，浓缩滤液得5-氨基苯并咪唑－2－ 乙酸乙酯粗产物。不必进一步纯化，直接使用。

(b) 5-[[4-(N－Cbz－ 氨基亚氨基甲基) 苯甲酰基] 氨基] －1H－苯并咪唑－2－ 乙酸乙酯。

在0℃和氩气氛下，将N-乙基－N′－(二甲基氨基丙基) 碳化二亚胺(191mg, 1.0mmol, 0.2当量) 突然加到5-氨基苯并咪唑－2－ 乙酸乙酯(0.83mmol, 1当量) ，N-Cbz-(氨基亚氨基甲基) 苯甲酸(272mg, 0.91mmol, 1.1当量) 、1-羟基苯并三唑水合物(135mg, 1.0mmol, 1.2当量) 和二异丙基乙胺(0.22mL, 1.25mmol, 1.5当量) 的无水二甲基甲酰胺(4mL) 溶液中。将所得溶液温热至室温并搅拌过夜。然后在旋转蒸发器中浓缩，将残留物分配在水(20mL) 和乙酸乙酯(20mL) 中，分出各层。水层用乙酸乙酯提取(2×20mL) ，合并所有乙酸乙酯层。向合并的有机提取液中加入甲醇以溶解悬浮的固体。将所得溶液干燥(硫酸镁) ，浓缩至黄色固体。经硅胶柱色谱(3:2丙酮／氯仿) 纯化得5-[[4-(N-Cbz－ 氨基亚氨基甲基) 苯甲酰基] 氨基] －1H－ 苯并咪唑－2－ 乙酸乙酯(316.9mg, 76%分两步) ，为黄色

固体。

TLC (3:2 丙酮／氯仿) R_f 0.50; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.08 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.98 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.52 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.25-7.50 (m, 6 H), 5.21 (s, 2 H), 4.22 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 1.27 (t, J = 7.2 Hz, 3 H);

(iii)5-[[4-(氨在亚氨基甲基) 苯甲酰基] 氨基] －1H－ 苯并咪唑－ 2－ 乙酸

将10％钯／碳(68mg, 0.063mmol, 0.01当量) 加到5-[[4-(N-Cbz－ 氨基亚氨基甲基) 苯甲酰基] 氨基] －1H－ 苯并咪唑－ 2－ 乙酸乙酯(316.9mg, 0.63mmol, 1当量) ，三氟乙酸(0.049mL, 0.63mmol, 1当量) 的无水乙醇(12mL) 溶液中，混合物于室温和氢气氛(气袋) 中搅拌，1小时后，用Celite® 过滤混合物，将滤液浓缩成黄色固体。

将该固体溶于无水乙醇(10mL) 和1.0N氢氧化钠(1.9mL, 1.9mmol, 3当量) 中，将所得黄色溶液于室温搅拌。立即出现沉淀物。将混合物搅拌3小时，然后再加0.1N氢氧化钠(1.3mL, 1.26mmol, 2当量) 。继续在室温下搅拌3小时，然后加入水(6mL) ，得透明溶液，于室温搅拌过夜。将反应混合物浓缩至干，残留物用1:1乙腈／水(6mL) 稀释。将混合物冷却至0℃，并加入三氟乙酸(0.49mL, 6.3mmol, 10当量) ，所得黄色溶液浓缩至干，残留物用反相C-18硅胶闪色谱(5％乙腈／水／0.1％三氟乙酸(300mL) ，然后用7.5％乙腈／水／0.1％三氟乙酸) 纯化。合并含产物级分，用旋转蒸发器浓缩至20mL，冷却干燥得5-[[4－(氨基亚氨基甲基) 苯甲酰基) 氨基] －1H－

苯并咪唑－2－乙酸－2－三氟乙酸盐·1.75水(218.3mg,58%) ，为无色粉末。

HPLC (PRP-1 柱 ; 10 % CH_3CN/ 水 /0.1 % 三氟乙酸) k' = 1.10; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.47 (s, 1H), 8.19 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.96 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.67-7.77 (m, 2 H);

乙酯基上中子α 与CD_3OD的D交换 ; MS (ESMS) 338.0 $(M + H)^+$, 294.0 $(M + H\text{-}CO_2)^+$, 169.4 $(M + 2 H)^+$, 146.4; 元素分析理论值 $C_{17}H_{15}N_5O_3$-2 CF_3CO_2H-1.75 水 : C, 42.26; H, 3.46; N, 11.73. 实测值: C, 42.21; H, 3.14; N, 11.56.

实施例14

肠道外剂量单元组合物

含20mg实施例4的灭菌干粉形式的制剂制备如下: 将20mg化合物溶于15ml蒸馏水中。在灭菌条件下将溶液过滤到25ml多剂安瓿中并冷却干燥。向粉末中加入20ml 5%葡萄糖水溶液(D5W) 配制成供静脉内或肌内注射的药剂。剂量因而由注射体积决定。可将计量体积的该剂量单元随后加到另一体积的注射用D5W中进行稀释，或者将计量的剂量加到另一悬浮药物用机构中，如瓶或袋中供IV滴注或其它注射－输液系统。

实施例5

口服剂量单元组合物

将50mg实施例4化合物与75mg乳糖和5mg硬脂酸镁混合，研磨制得口服胶囊。所得粉末过筛后装入硬明胶胶囊。

实施例16

口服剂量单元组合物

将20mg蔗糖，150mg硫酸钙二水合物和50mg实施例4化合物与10%

明胶溶液混合。制粒制得口服片剂。将湿颗粒过筛、干燥、与10mg淀粉，5mg滑石5mg硬脂酸混合；然后压制成片。

上面是实施和使用本发明的说明。然而，本发明并不限于其中描述的具体实施方案，而包括所有在随后的权利要求的范围内的改变。