

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 31/519

A61P 9/08 A61P 15/10



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 01820821.5

[43] 公开日 2004 年 3 月 10 日

[11] 公开号 CN 1481243A

[22] 申请日 2001.11.28 [21] 申请号 01820821.5

[30] 优先权

[32] 2000.12.19 [33] DE [31] 10063221.1

[32] 2000.12.21 [33] DE [31] 10063884.8

[32] 2000.12.23 [33] DE [31] 10064991.2

[86] 国际申请 PCT/EP01/13913 2001.11.28

[87] 国际公布 WO02/49649 德 2002.6.27

[85] 进入国家阶段日期 2003.6.18

[71] 申请人 默克专利股份公司

地址 德国达姆施塔特

[72] 发明人 H. - M. 埃根维勒 V. 埃尔曼

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

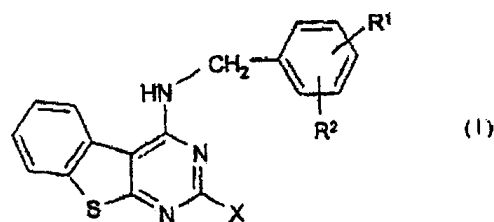
代理人 马崇德

权利要求书 14 页 说明书 58 页

[54] 发明名称 含噻吩并嘧啶和抗血栓形成药、钙拮抗剂、前列腺素或前列腺素衍生物的药物制剂(2)

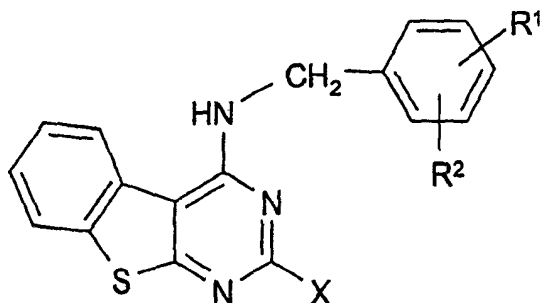
[57] 摘要

本发明涉及含有至少一种式(I)化合物及其生理学上可接受的盐和/或溶剂合物和 a) 至少一种抗血栓形成剂或 b) 至少一种钙拮抗剂或 c) 至少一种前列腺素或前列腺素衍生物的药物制剂, 在式(I)化合物中, R¹、R²和 X 具有如权利要求 1 中所述的相同意义, 该制剂用于制备治疗心绞痛、高血压、肺动脉高血压、充血性心力衰竭(CHF)、慢性阻塞性肺病(COPD)、肺心病、右心室衰竭、动脉粥样硬化、心血管开放不完全的疾病、末梢血管病、脑中风、支气管炎、变应性哮喘、慢性哮喘、变应性鼻炎、青光眼、过敏性大肠综合征、肿瘤、肾衰竭、肝硬化和治疗女性性功能障碍的药物。



1. 一种药物制剂，它包括至少一种磷酸二酯酶 V 抑制剂和/或其生理学上可接受的盐和/或溶剂合物和至少一种抗血栓形成药。

5 2. 一种药物制剂，它包括至少一种式 I 的化合物



其中

R^1 和 R^2 相互独立，各自为 H、A、OA、OH 或 Hal，

或者 R^1 和 R^2 一起为具有 3-5 个碳原子的亚烷基、

10 -O-CH₂-CH₂-, -CH₂-O-CH₂-, -O-CH₂-O-或
-O-CH₂-CH₂-O-,

X 为 R^4 、 R^5 或 R^6 ，其中的每一个被 R^7 单取代，

R^4 为具有 1-10 个碳原子的线性或分支的亚烷基，其中
一或两个 CH₂ 基团可被 -CH=CH- 基团置换，

15 R^5 为具有 5-12 个碳原子的环烷基或环烷基亚烷基，

R^6 为苯基或苯甲基，

R^7 为 COOH、COOA、CONH₂、CONHA、CON(A)₂ 或 CN，

A 为具有 1-6 个碳原子的烷基，和

Hal 为 F、Cl、Br 或 I，

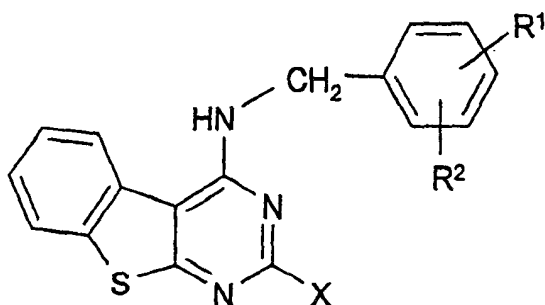
20 和/或其生理学上可接受的盐和/或溶剂合物及

a) 至少一种抗血栓形成药或

b) 至少一种钙拮抗剂或

c) 至少一种前列腺素或前列腺素衍生物。

3. 根据权利要求 2 的药物制剂，它包括至少一种式 I 化合物



其中

R^1 和 R^2 互相独立, 各自为 H、A、OA、OH 或 Hal,

或者 R^1 和 R^2 一起为具有 3-5 个碳原子的亚烷基、

5 -O-CH₂-CH₂-, -CH₂-O-CH₂-, -O-CH₂-O-或
 -O-CH₂-CH₂-O-,

X 为 R^4 、 R^5 或 R^6 , 其中的每一个被 R^7 单取代,

R^4 为具有 1-10 个碳原子的线性或分支的亚烷基, 其中
 一或两个 CH₂ 基团可被 -CH=CH- 基团置换,

10 R^5 为具有 5-12 个碳原子的环烷基或环烷基亚烷基,

R^6 为苯基或苯甲基,

R^7 为 COOH、COOA、CONH₂、CONHA、CON(A)₂ 或 CN,

A 为具有 1-6 个碳原子的烷基, 和

Hal 为 F、Cl、Br 或 I,

15 和/或其生理学上可接受的盐和/或溶剂合物及至少一种抗血栓形成
 药。

4. 根据权利要求 3 的药物制剂, 它包括至少一种根据权利要求 3
 的式 I 化合物, 其中

X 为 R^4 、苯基或苯甲基, 其中的每一个被 COOH、

20 COOA、CONH₂、CONA₂、CONHA 或 CN 取代;

和/或其生理学上可接受的盐和/或溶剂合物及至少一种抗血栓形成
 药。

5. 根据权利要求 3 的药物制剂, 它包括至少一种根据权利要求 3
 的式 I 化合物, 其中

- R^1 和 R^2 一起为具有 3-5 个碳原子的亚烷基、 $-O-CH_2-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-O-$ 或 $-O-CH_2-CH_2-O-$ ，
- X 为 R^4 、苯基或苯甲基，其中的每一个被 $COOH$ 、 $COOA$ 、 $CONH_2$ 、 $CONA_2$ 、 $CONHA$ 或 CN 取代；
- 5 和/或其生理学上可接受的盐和/或溶剂合物及至少一种抗血栓形成药。
6. 根据权利要求 3 的药物制剂，它包括至少一种根据权利要求 3 的式 I 化合物，其中
- R^1 和 R^2 互相独立，各自为 H、A、OA 或 Hal，
- 10 R^1 和 R^2 一起为具有 3-5 个碳原子的亚烷基、 $-O-CH_2-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-O-$ 或 $-O-CH_2-CH_2-O-$ ，
- X 为 R^4 、苯基或苯甲基，其中的每一个被 $COOH$ 、 $COOA$ 、 $CONH_2$ 、 $CONA_2$ 、 $CONHA$ 或 CN 取代；
- 和/或其生理学上可接受的盐和/或溶剂合物及至少一种抗血栓形成
- 15 药。
7. 根据权利要求 3 的药物制剂，它包括至少一种根据权利要求 3 的式 I 化合物，其中
- R^1 和 R^2 互相独立，各自为 H、A、OA 或 Hal，
- 或者 R^1 和 R^2 一起为具有 3-5 个碳原子的亚烷基、
- 20 $-O-CH_2-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-O-$ 或 $-O-CH_2-CH_2-O-$ ，
- X 为具有 2-5 个碳原子的亚烷基、环己基、苯基或苯甲基，其中的每一个被 R^7 单取代，
- R^7 为 $COOH$ 或 $COOA$ ，
- A 为具有 1-6 个碳原子的烷基，
- 25 Hal 为 F、Cl、Br 或 I；
- 和/或其生理学上可接受的盐和/或溶剂合物及至少一种抗血栓形成药。
8. 根据权利要求 3 的药物制剂，它包括至少一种根据权利要求 3

的式I化合物, 其中

R^1 和 R^2 互相独立, 各自为 H、A、OH、OA 或 Hal,

或者 R^1 和 R^2 一起为具有 3-5 个碳原子的亚烷基、

-O-CH₂-CH₂-, -O-CH₂-O-或-O-CH₂-CH₂-O-,

5 X 为具有 2-5 个碳原子的亚烷基、环己基、苯基或
苯甲基, 其中的每一个被 R^7 单取代

R^7 为 COOH 或 COOA,

A 为具有 1-6 个碳原子的烷基,

Hal 为 F、Cl、Br 或 I;

10 和/或其生理学上可接受的盐和/或溶剂合物及至少一种抗血栓形成
药。

9. 根据权利要求 3 的药物制剂, 它包括至少一种根据权利要求 3
的选自以下的式 I 化合物:

- 15 (a) 3-[4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)苯并[4,5]噻吩并-[2,3-d]-嘧啶-
2-基]丙酸;
- (b) 4-[4-(3,4-亚甲二氧基苄基氨基)苯并[4,5]噻吩并-[2,3-d]-嘧
啶-2-基]丁酸;
- (c) 7-[4-(3,4-亚甲二氧基苄基氨基)苯并[4,5]噻吩并-[2,3-d]-嘧
啶-2-基]庚酸;
- 20 (d) 7-[4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)苯并[4,5]噻吩并-[2,3-d]-嘧啶-
2-基]庚酸;
- (e) 5-[4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)苯并[4,5]噻吩并-[2,3-d]-嘧啶-
2-基]戊酸;
- (f) 2-{4-[4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)苯并[4,5]噻吩并-[2,3-d]-嘧
25 啶-2-基]-环己烷-1-基}乙酸;
- (g) 4-[4-(3,4-亚甲二氧基苄基氨基)苯并[4,5]噻吩并-[2,3-d]-嘧
啶-2-基]环己烷羧酸;
- (h) 4-[4-(3,4-亚甲二氧基苄基氨基)苯并[4,5]噻吩并-[2,3-d]-嘧

啉-2-基]苯甲酸;

(i) 4-[4-(3,4-亚甲二氧基苄基氨基)苯并[4,5]噻吩并-[2,3-d]-噻啉-2-基]苯乙酸;

(j) 4-[4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)苯并噻吩并-[2,3-d]-噻啉-2-基]环己烷羧酸,

5

和/或其生理学上可接受的盐和/或溶剂合物及至少一种抗血栓形成药。

10. 根据权利要求9的药物制剂,它至少包括4-[4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)苯并噻吩并-[2,3-d]-噻啉-2-基]环己烷羧酸、乙醇胺盐和至少一种抗血栓形成药。

10

11. 根据权利要求1-10的药物制剂,其中的抗血栓形成药选自维生素K拮抗剂、肝素化合物、血小板聚集抑制剂、酶、凝血因子Xa抑制剂、凝血因子VIIa抑制剂和其它抗血栓形成药。

12. 根据权利要求11的药物制剂,其中的维生素K拮抗剂选自双香豆素、苯茛二酮、华法林、苯丙香豆素、醋硝香豆素、双香豆乙酯、氯茛二酮、二苯茛酮和噻氯香豆素。

15

13. 根据权利要求11的药物制剂,其中的肝素化合物选自肝素、抗凝血酶III、达肝素、依诺肝素、那屈肝素、帕肝素、瑞肝素、达那肝素、停扎肝素和舒洛地昔。

20

14. 根据权利要求11的药物制剂,其中的血小板聚集抑制剂选自地他唑、氯克罗孟、吡考他胺、氯吡格雷、噻氯匹定、乙酰水杨酸、双密达莫、卡巴匹林钙、依前列醇、吲哚布芬、伊洛前列素、阿昔单抗、替罗非班、阿洛普令和英曲非班。

15. 根据权利要求11的药物制剂,其中的酶选自链激酶、阿替普酶、阿尼普酶、尿激酶、纤溶酶、纤维蛋白酶、瑞替普酶和沙芦普酶。

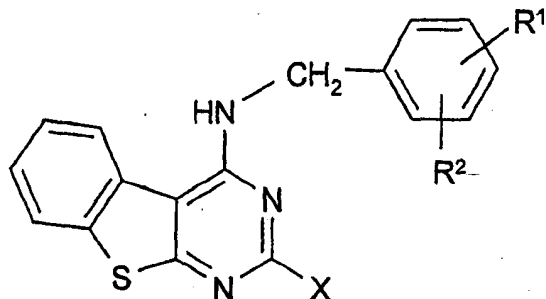
25

16. 根据权利要求10的药物制剂,其中其它抗血栓形成药选自去纤苷、地西卢定和来匹卢定。

17. 根据权利要求1-10的药物制剂,其中的抗血栓形成药选自血

小板糖蛋白受体(IIb/IIIa)拮抗剂。

18. 根据权利要求2的药物制剂, 它包括至少一种式I化合物



其中

- 5 R^1 和 R^2 互相独立, 各自为 H、A、OA、OH 或 Hal,
或者 R^1 和 R^2 一起为具有 3-5 个碳原子的亚烷基、 $-O-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-O-$ 或 $-O-CH_2-CH_2-O-$,
X 为 R^4 、 R^5 或 R^6 , 其中的每一个被 R^7 单取代,
 R^4 为具有 1-10 个碳原子的线性或分支的亚烷基, 其中
10 一或两个 CH_2 基团可被 $-CH=CH-$ 基团置换,
 R^5 为具有 5-12 个碳原子的环烷基或环烷基亚烷基,
 R^6 为苯基或苯甲基,
 R^7 为 $COOH$ 、 $COOA$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHA$ 、 $CON(A)_2$ 或 CN ,
A 为具有 1-6 个碳原子的烷基, 和
15 Hal 为 F、Cl、Br 或 I,

和/或其生理学上可接受的盐和/或溶剂合物和至少一种钙拮抗剂。

19. 根据权利要求18的药物制剂, 它包括至少一种根据权利要求18的式I化合物, 其中

- 20 X 为 R^4 、苯基或苯甲基, 其中的每一个各被 $COOH$ 、 $COOA$ 、 $CONH_2$ 、 $CONA_2$ 、 $CONHA$ 或 CN 取代,
和/或其生理学上可接受的盐和/或溶剂合物及至少一种钙拮抗剂。

20. 根据权利要求18的药物制剂, 它包括至少一种根据权利要求18的式I化合物, 其中

R^1 和 R^2 一起为具有 3-5 个碳原子的亚烷基、 $-O-CH_2-CH_2-$ 、

-O-CH₂-O-或-O-CH₂-CH₂-O-,

X 为 R⁴、苯基或苯甲基, 其中的每一个被 COOH、COOA、CONH₂、CONA₂、CONHA 或 CN 取代和/或其生理学上可接受的盐和/或溶剂合物及至少一种钙拮抗剂。

5 21. 根据权利要求 18 的药物制剂, 它包括至少一种根据权利要求 18 的式 I 化合物, 其中

R¹ 和 R² 互相独立, 各自为 H、A、OA 或 Hal,

R¹ 和 R² 一起为具有 3-5 个碳原子的亚烷基、-O-CH₂-CH₂-、-O-CH₂-O-或-O-CH₂-CH₂-O-,

10 X 为 R⁴、苯基或苯甲基, 其中的每一个被 COOH、COOA、CONH₂、CONA₂、CONHA 或 CN 取代

和/或其生理学上可接受的盐和/或溶剂合物及至少一种钙拮抗剂。

22. 根据权利要求 18 的药物制剂, 它包括至少一种根据权利要求 18 的式 I 化合物, 其中

15 R¹ 和 R² 互相独立, 各自为 H、A、OA 或 Hal,

或者 R¹ 和 R² 一起为具有 3-5 个碳原子的亚烷基、

-O-CH₂-CH₂-、-O-CH₂-O-或-O-CH₂-CH₂-O-,

X 为具有 2-5 个碳原子的亚烷基、环己基、苯基或苯甲基, 其中的每一个被 R⁷ 单取代,

20 R⁷ 为 COOH 或 COOA,

A 为具有 1-6 个碳原子的烷基,

Hal 为 F、Cl、Br 或 I;

和/或其生理学上可接受的盐和/或溶剂合物及至少一种钙拮抗剂。

23. 根据权利要求 18 的药物制剂, 它包括至少一种根据权利要求 25 18 的式 I 化合物, 其中

R¹ 和 R² 互相独立, 各自为 H、A、OH、OA 或 Hal,

或者 R¹ 和 R² 一起为具有 3-5 个碳原子的亚烷基、

-O-CH₂-CH₂-、-O-CH₂-O-或-O-CH₂-CH₂-O-,

- X 为具有 2-5 个碳原子的亚烷基、环己基、苯基或
苯甲基，其中的每一个被 R^7 单取代
 R^7 为 COOH 或 COOA，
A 为具有 1-6 个碳原子的烷基，
5 Hal 为 F、Cl、Br 或 I;

和/或其生理学上可接受的盐和/或溶剂合物及至少一种钙拮抗剂。

24. 根据权利要求 18 的药物制剂，它包括至少一种根据权利要求 18 的选自下列的式 I 化合物：

- (a) 3-[4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)苯并[4,5]噻吩并-[2,3-d]-嘧啶-2-
10 基]丙酸;
(b) 4-[4-(3,4-亚甲二氧基苄基氨基)苯并[4,5]噻吩并-[2,3-d]-嘧啶-2-
基]丁酸;
(c) 7-[4-(3,4-亚甲二氧基苄基氨基)苯并[4,5]噻吩并-[2,3-d]-嘧啶-2-
基]庚酸;
15 (d) 7-[4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)苯并[4,5]噻吩并-[2,3-d]-嘧啶-2-
基]庚酸;
(e) 5-[4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)苯并[4,5]噻吩并-[2,3-d]-嘧啶-2-
基]戊酸;
(f) 2-{4-[4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)苯并[4,5]噻吩并-[2,3-d]-嘧啶-
20 2-基]-环己烷-1-基}乙酸;
(g) 4-[4-(3,4-亚甲二氧基苄基氨基)苯并[4,5]噻吩并-[2,3-d]-嘧啶-2-
基]环己烷羧酸;
(h) 4-[4-(3,4-亚甲二氧基苄基氨基)苯并[4,5]噻吩并-[2,3-d]-嘧啶-2-
基]苯甲酸;
25 (i) 4-[4-(3,4-亚甲二氧基苄基氨基)苯并[4,5]噻吩并-[2,3-d]-嘧啶-2-
基]苯乙酸;
(j) 4-[4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)苯并噻吩并-[2,3-d]-嘧啶-2-基]环
己烷羧酸,

和/或其生理学上可接受的盐和/或溶剂合物及至少一种钙拮抗剂。

25. 根据权利要求 23 的药物制剂, 它至少包括 4-[4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)苯并噻吩并-[2,3-d]-嘧啶-2-基]环己烷羧酸、乙醇胺盐和至少一种钙拮抗剂。

5 26. 根据权利要求 2 和 18-25 的药物制剂, 其中的钙拮抗剂选自选择性和非选择性钙拮抗剂。

27. 根据权利要求 26 的药物制剂, 其中的选择性钙拮抗剂选自二氢吡啶衍生物、苯基烷基胺衍生物、苯并硫氮杂草衍生物和其它选择性钙拮抗剂。

10 28. 根据权利要求 27 的药物制剂, 其中的二氢吡啶衍生物选自氯地平、非洛地平、依拉地平、尼卡地平、硝苯地平、尼莫地平、尼索地平、尼群地平、拉西地平、尼伐地平、马尼地平、巴尼地平和乐卡地平。

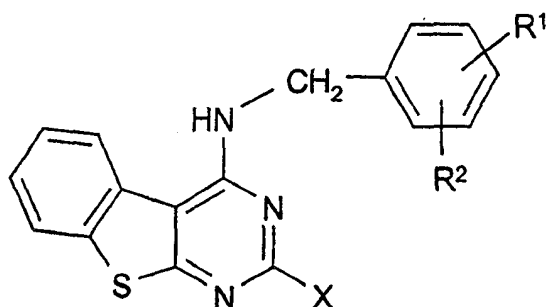
29. 根据权利要求 27 的药物制剂, 其中的苯基烷基胺衍生物选自
15 维拉帕米和戈洛帕米。

30. 根据权利要求 27 的药物制剂, 其中的苯并硫氮杂草衍生物为地尔硫草。

31. 根据权利要求 27 的药物制剂, 其中的其它选择性钙拮抗剂为来贝拉地尔。

20 32. 根据权利要求 26 的药物制剂, 其中的非选择性钙拮抗剂选自芬地林、苄普地尔、利多氟嗪和哌克昔林。

33. 根据权利要求 2 的药物制剂, 它包括至少一种式 I 化合物



其中

- R^1 和 R^2 互相独立, 各自为 H、A、OA、OH 或 Hal,
或者 R^1 和 R^2 一起为具有 3-5 个碳原子的亚烷基、
-O-CH₂-CH₂-、-CH₂-O-CH₂-、-O-CH₂-O-或
-O-CH₂-CH₂-O-,
- 5 X 为 R^4 、 R^5 或 R^6 , 其中的每一个被 R^7 单取代,
 R^4 为具有 1-10 个碳原子的线性或分支的亚烷基, 其中
 一或两个 CH₂ 基团可被 -CH=CH-基团置换,
 R^5 为具有 5-12 个碳原子的环烷基或环烷基亚烷基,
 R^6 为苯基或苯甲基,
- 10 R^7 为 COOH、COOA、CONH₂、CONHA、CON(A)₂ 或 CN,
 A 为具有 1-6 个碳原子的烷基, 和
 Hal 为 F、Cl、Br 或 I,
- 和/或其生理学上可接受的盐和/或溶剂合物及至少一种前列腺素或前
列腺素衍生物。
- 15 34. 根据权利要求 33 的药物制剂, 它包括至少一种根据权利要求
33 的式 I 化合物, 其中
 X 为 R^4 、苯基或苯甲基, 其中的每一个被 COOH、
 COOA、CONH₂、CONA₂、CONHA 或 CN 取代,
和/或其生理学上可接受的盐和/或溶剂合物及至少一种前列腺素或前
20 列腺素衍生物。
35. 根据权利要求 33 的药物制剂, 它包括至少一种根据权利要求
33 的式 I 化合物, 其中
 R^1 和 R^2 一起为具有 3-5 个碳原子的亚烷基、-O-CH₂-CH₂-、
 -O-CH₂-O-或-O-CH₂-CH₂-O-,
- 25 X 为 R^4 、苯基或苯甲基, 其中的每一个被 COOH、
 COOA、CONH₂、CONA₂、CONHA 或 CN 取代,
和/或其生理学上可接受的盐和/或溶剂合物及至少一种前列腺素或前
列腺素衍生物。

36. 根据权利要求 33 的药物制剂, 它包括至少一种根据权利要求 33 的式 I 化合物, 其中

R^1 和 R^2 互相独立, 各自为 H、A、OA 或 Hal,

R^1 和 R^2 一起为具有 3-5 个碳原子的亚烷基、
-O-CH₂-CH₂-、
-O-CH₂-O-或-O-CH₂-CH₂-O-,

X 为 R^4 、苯基或苯甲基, 其中的每一个被 COOH、
COOA、CONH₂、CONA₂、CONHA 或 CN 取代,

和/或其生理学上可接受的盐和/或溶剂合物及至少一种前列腺素或前列腺素衍生物。

37. 根据权利要求 33 的药物制剂, 它包括至少一种根据权利要求 33 的式 I 化合物, 其中

R^1 和 R^2 互相独立, 各自为 H、A、OA 或 Hal,

或者 R^1 和 R^2 一起为具有 3-5 个碳原子的亚烷基、
-O-CH₂-CH₂-、-O-CH₂-O-或-O-CH₂-CH₂-O-,

X 为具有 2-5 个碳原子的亚烷基、环己基、
苯基或苯甲基, 其中的每一个被 R^7 单取代,

R^7 为 COOH 或 COOA,

A 为具有 1-6 个碳原子的烷基,

Hal 为 F、Cl、Br 或 I;

和/或其生理学上可接受的盐和/或溶剂合物及至少一种前列腺素或前列腺素衍生物。

38. 根据权利要求 33 的药物制剂, 它包括至少一种根据权利要求 33 的式 I 化合物, 其中

R^1 和 R^2 互相独立, 各自为 H、A、OH、OA 或 Hal,

或者 R^1 和 R^2 一起为具有 3-5 个碳原子的亚烷基、
-O-CH₂-CH₂-、-O-CH₂-O-或-O-CH₂-CH₂-O-,

X 为具有 2-5 个碳原子的亚烷基、环己基、
苯基或苯甲基, 其中的每一个被 R^7 单取代,

R^7 为 COOH 或 COOA,

A 为具有 1-6 个碳原子的烷基,

Hal 为 F、Cl、Br 或 I;

和/或其生理学上可接受的盐和/或溶剂合物及至少一种前列腺素或前
5 列腺素衍生物。

39. 根据权利要求 33 的药物制剂, 它包括至少一种根据权利要求
33 的选自下列的式 I 化合物:

- (a) 3-[4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)苯并[4,5]噻吩并-[2,3-d]-嘧啶-2-
基]丙酸;
- 10 (b) 4-[4-(3,4-亚甲二氧基苄基氨基)苯并[4,5]噻吩并-[2,3-d]-嘧啶-2-
基]丁酸;
- (c) 7-[4-(3,4-亚甲二氧基苄基氨基)苯并[4,5]噻吩并-[2,3-d]-嘧啶-2-
基]庚酸;
- 15 (d) 7-[4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)苯并[4,5]噻吩并-[2,3-d]-嘧啶-2-
基]庚酸;
- (e) 5-[4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)苯并[4,5]噻吩并-[2,3-d]-嘧啶-2-
基]戊酸;
- (f) 2-{4-[4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)苯并[4,5]噻吩并-[2,3-d]-嘧啶-
2-基]-环己烷-1-基}乙酸;
- 20 (g) 4-[4-(3,4-亚甲二氧基苄基氨基)苯并[4,5]噻吩并-[2,3-d]-嘧啶-2-
基]环己烷羧酸;
- (h) 4-[4-(3,4-亚甲二氧基苄基氨基)苯并[4,5]噻吩并-[2,3-d]-嘧啶-2-
基]苯甲酸;
- (i) 4-[4-(3,4-亚甲二氧基苄基氨基)苯并[4,5]噻吩并-[2,3-d]-嘧啶-2-
25 基]苯乙酸;
- (j) 4-[4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)苯并噻吩并-[2,3-d]-嘧啶-2-基]环
己烷羧酸,

和/或其生理学上可接受的盐和/或溶剂合物及至少一种前列腺素或前

列腺素衍生物。

40. 根据权利要求 39 的药物制剂, 它至少包括 4-[4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)苯并噻吩并-[2,3-d]-嘧啶-2-基]环己烷羧酸、乙醇胺盐和至少一种前列腺素或前列腺素衍生物。

- 5 41. 根据权利要求 2 和 33-40 的药物制剂, 其中的前列腺素或前列腺素衍生物选自前列地尔(PGE₁)、地诺前列素(PGF₂)、地诺前列酮(PGE₂)、依前列醇钠(PGI₂; 依前列醇钠)、吉美前列素、伊洛前列素、拉坦前列素、米索前列醇、硫前列酮、卡前列素、thromethamin、地诺前列素 thromethamin、lipoprost、metenoprost 和噻前列素。

- 10 42. 根据权利要求 41 的药物制剂, 其中的前列腺素为 PGE₁ 或依前列醇。

43. 根据权利要求 42 的药物制剂, 其中的前列腺素为依前列醇。

44. 根据前述权利要求之任一项的药物制剂, 它包括一种或多种赋形剂和/或助剂。

- 15 45. 根据权利要求 1-44 之任一项的药物制剂在制备治疗心绞痛、高血压、肺动脉高血压、充血性心力衰竭(CHF)、慢性阻塞性肺病(COPD)、肺心病、右心功能不全、动脉粥样硬化、心血管开放不完全的疾病、末梢血管病、中风、支气管炎、变应性哮喘、慢性哮喘、变应性鼻炎、青光眼、过敏性大肠综合征、肿瘤、肾功能不全、肝硬化
20 和治疗女性性功能障碍的药物中的用途。

46. 根据权利要求 45 的制备治疗肺动脉高血压、充血性心力衰竭(CHF)、慢性阻塞性肺病(COPD)、肺心病和/或右心功能不全的药物的用途。

47. 由分开包装的以下药物组成的配套药物:

- 25 (a) 有效量的 4-[4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)苯并噻吩并-[2,3-d]-嘧啶-2-基]环己烷羧酸、乙醇胺盐, 和
 (b) 有效量的抗血栓形成药。

48. 4-[4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)苯并噻吩并-[2,3-d]-嘧啶-2-基]

环己烷羧酸、乙醇胺盐在制备治疗肺动脉高血压、充血性心力衰竭(CHF)、慢性阻塞性肺病(COPD)、肺心病和/或右心功能不全的药物中的用途。

49. 由分开包装的以下药物组成的配套药物:

- 5 (a) 有效量的 4-[4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)苯并噻吩并-[2,3-d]-嘧啶-2-基]环己烷羧酸、乙醇胺盐, 和
(b) 有效量的钙拮抗剂。

50. 由分开包装的以下药物组成的配套药物:

- 10 (a) 有效量的 4-[4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)苯并噻吩并-[2,3-d]-嘧啶-2-基]环己烷羧酸、乙醇胺盐, 和
(b) 有效量的前列腺素或前列腺素衍生物。

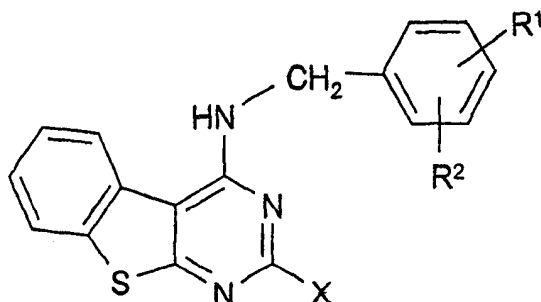
51. 包括至少一种磷酸二酯酶 V 抑制剂和至少一种前列腺素或前列腺素衍生物的药物制剂在制备治疗肺动脉高血压、充血性心力衰竭(CHF)、慢性阻塞性肺病(COPD)、肺心病和/或右心功能不全的口服
15 药物中的用途。

含噻吩并嘧啶和抗血栓形成药、钙拮抗剂、前列腺素或
前列腺素衍生物的药物制剂(2)

5

本发明涉及药物制剂，它包含至少一种磷酸二酯酶 V 抑制剂和/
或其生理学上可接受的盐和/或溶剂合物和至少一种抗血栓形成药。

本发明特别是涉及这样的药物制剂，它包含至少一种式 I 化合物



10

其中

R^1 和 R^2 各互相独立为 H、A、OA、OH 或 Hal,

或者 R^1 和 R^2 一起为具有 3-5 个碳原子的亚烷基、

-O-CH₂-CH₂-, -CH₂-O-CH₂-, -O-CH₂-O-或
-O-CH₂-CH₂-O-,

15

X 为 R^4 、 R^5 或 R^6 ，其中每一个被 R^7 单取代，

R^4 为具有 1-10 个碳原子的线性或分支的亚烷基，其中
的一或两个 CH₂ 基团可被 -CH=CH- 基团置换，

R^5 为具有 5-12 个碳原子的环烷基或环烷基亚烷基，

R^6 为苯基或苯甲基，

20

R^7 为 COOH、COOA、CONH₂、CONHA、CON(A)₂ 或 CN，

A 为具有 1-6 个碳原子的烷基，和

Hal 为 F、Cl、Br 或 I，

和/或其生理学上可接受的盐和/或溶剂合物和

a) 至少一种抗血栓形成药或

b) 至少一种钙拮抗剂或

c) 至少一种前列腺素或前列腺素衍生物。

本发明进一步涉及所述制剂在治疗心绞痛、高血压、肺动脉高血压、充血性心力衰竭(CHF)、慢性阻塞性肺病(COPD)、肺心病、右心功能不全、动脉粥样硬化、心血管开放不完全的疾病
(conditions of reduced patency of heart vessels)、末梢血管病、中
5 风、支气管炎、变应性哮喘、慢性哮喘、变应性鼻炎、青光眼、
过敏性大肠综合征、肿瘤、肾功能不全、肝硬化和治疗女性性
功能障碍的药物的制备中的用途。

10 由其它磷酸二酯酶 V(PDE V)抑制剂和第二种活性成分组成的药物制剂描述于 WO 00/15639。

式 I 化合物描述于 WO 99/55708 中。

例如，嘧啶衍生物公开于 EP 201 188 和 WO 93/06104 中。

例如，其它 PDE-V 抑制剂的用途描述于 WO 94/28902 中。

15 由其它磷酸二酯酶 V(PDE V)抑制剂和钙拮抗剂(=钙通道阻断剂)组成的药物制剂描述于 WO 00/15639 中。

由其它磷酸二酯酶 V(PDE V)抑制剂和前列腺素或前列腺素衍生物组成的药物制剂描述于 WO 00/15639 和 WO 0015228 中。

20 与前列腺素或前列腺素衍生物联合用药的(其它)磷酸二酯酶 IV 或 V 抑制剂用于治疗勃起功能障碍的局部治疗描述于 WO 9921558 中。

R.T.Schermuly 等在 *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 160, 1500-6 (1999)描述了以低剂量的具有系统性 PDE 抑制剂，优选双重选择性 PDE III/IV 抑制剂作用的呈气雾剂形式的前列腺素 I₂ (PGI₂)的对急性和慢性肺动脉高血压的疗效。
25

R.Schermuly 等在 *Pneumologie*(54,Suppl.1,S42,2000)中描述了 PDE-V 在实验性肺动脉高血压中对依前列醇诱导的血管舒张的抑制作用的影响。

本发明目的在于提供呈药物制剂形式的新的药物，它比可用于同样目的的已知药物有更好的性能。

发现新的制剂已达到所述目的。

式 I 化合物及其盐具有极有价值的药理学性质且有很好的耐受性。尤其是它们表现出 cGMP 磷酸二酯酶(PDE V)的特异性抑制作用。

例如，J. Med. Chem. 36, 3765 (1993)和 ibid. 37, 2106 (1994)描述了具有 cGMP 磷酸二酯酶-抑制活性的喹唑啉。

例如可通过 WO 93/06104 所述的方法确定式 I 化合物的生理学活性。

通过测定其 IC_{50} 值(达到所述酶活性的 50%抑制作用所需的所述抑制剂的浓度)，确定根据本发明的化合物对 cGMP 和 cAMP 磷酸二酯酶的亲合力。

可用经已知方法分离出的酶(例如 W. J. Thompson 等，Biochem. 1971, 10, 311)进行所述确定。

可用经修饰过的 W. J. Thompson 和 M. M. Appleman (Biochem. 1979, 18, 5228)的批量生产方法进行所述实验。

因此，所述化合物适用于治疗心血管系统疾病，尤其是心功能不全，以及治疗和/或治疗阳痿(勃起功能障碍)。

例如，用取代吡唑并嘧啶酮治疗阳痿描述于 WO 94/28902 中。

所述化合物作为去氧肾上腺素诱发的兔海绵体标本的收缩的抑制剂是有效的。例如，用 F.Holmquist 等在 J. Urol., 150, 1310-1315 (1993)中所述方法可以证实这种生理学作用。

对所述收缩的抑制作用证实根据本发明的化合物对阳痿的治疗和/或处理的有效性。

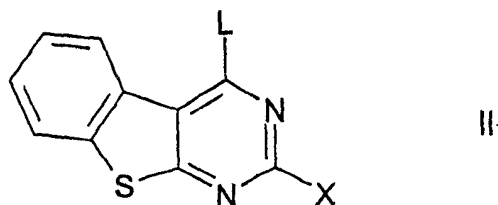
本发明的药物制剂，尤其是治疗肺动脉高血压的效果可如 E. Braunwald 在 Heart Disease 第五版，WB Saunders Company, 1997, Chapter 6:Cardiac Catheterisation, 177-200 中所述证实。

式 I 化合物可用作人用或兽用药品中的药物活性成分，它们可进

一步用作制备其它药物活性成分的中间物。

根据权利要求 1 的式 I 化合物及其盐的制备方法的特征在于：

a) 使一种式 II 化合物

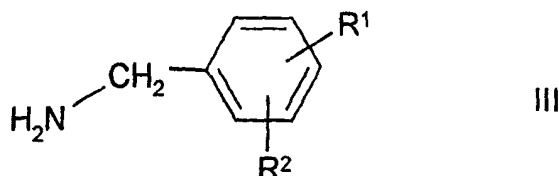


5 其中

X 如上定义，

而 L 为 Cl、Br、OH、SCH₃ 或反应性的酯化 OH 基团，

与式 III 化合物反应



10 其中

R¹ 和 R² 如上定义，

或

b) 例如，通过将酯基水解为 COOH 基团或使 COOH 基团转化为酰胺或转化为氰基，使式 I 化合物的 X 基团转化为另一个

15 X 基团，

和/或其特征在于将式 I 化合物转化为它的一种盐。

本发明还涉及所述化合物的所有光学活性形式(立体异构体)

对映体、外消旋体、非对映异构体及其水合物和溶剂合物的应用。

20 术语式 I 化合物的溶剂合物用来指惰性溶剂分子对式 I 化合物的加合，它的生成归因于它们相互间的吸引力。例如溶剂合物有单水合物或二水合物或醇盐。

在上下文中，所述基团 R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、X 和 L 如式 I、II 和 III 中所定义，除非另有说明。

A 为具有 1-6 个碳原子的烷基。

上式中, 烷基优选为直链并具有 1、2、3、4、5 或 6 个碳原子且优选为甲基、乙基或丙基, 更优选为异丙基、丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基, 但也包括正戊基、新戊基、异戊基或己基。

X 为被 R^7 单取代的 R^4 、 R^5 或 R^6 基团。

5 R^4 为具有 1-10 个碳原子的直链或支链亚烷基, 其中亚烷基优选例如为亚甲基、亚乙基、亚丙基、异亚丙基、亚丁基、异亚丁基、仲亚丁基、亚戊基、1-、2-或 3-甲基亚丁基、1,1-、1,2-或 2,2-二甲基亚丙基、1-乙基亚丙基、亚己基、1-、2-、3-或 4-甲基亚戊基、1,1-、1,2-、1,3-、2,2-、2,3-或 3,3-二甲基亚丁基、1-或 2-乙基亚丁基、1-乙
10 基-1-甲基-亚丙基、1-乙基-2-甲基亚丙基、1,1,2-或 1,2,2-三甲基亚丙基、直链或支链亚庚基、亚辛基、亚壬基或亚癸基。

R^5 为, 例如, 亚丁-2-烯基或亚己-3-烯基。

特别优选亚乙基、亚丙基或亚丁基。

R^5 为具有 5-12 个碳原子的环烷基亚烷基, 例如优选环戊基亚甲
15 基、环己基亚甲基、环己基亚乙基、环己基亚丙基或环己基亚丁基。

或者 R^5 优选为具有 5-7 个碳原子的环烷基。

例如, 环烷基为环戊基、环己基或环庚基。

Hal 优选 F、Cl 或 Br, 但也包括 I。

基团 R^1 和 R^2 可相同或不同, 且优选位于苯环的 3-或 4-位。例如
20 它们相互独立地为 H、羟基、烷基、F、Cl、Br 或 I 或一起为亚烷基, 例如, 亚丙基、亚丁基或亚戊基, 以及亚乙基氧基、亚甲二氧基或亚乙二氧基。还优选它们分别为烷氧基, 例如, 甲氧基、乙氧基或丙氧基。

例如基团 R^7 优选为 COOH 、 COOCH_3 、 COOC_2H_5 、 CONH_2 、
25 $\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ 、 CONHCH_3 或 CN 。

对整个发明而言, 出现不止一次的所有基团可相同或不同, 即是相互独立的。

术语抗血栓形成药也包括所谓的抗凝剂和血小板聚集抑制剂。

- 本发明具体涉及包括抗血栓形成药、钙拮抗剂或前列腺素或前列腺素衍生物和至少一种式 I 化合物的药物制剂, 在式 I 化合物中至少一种所述基团具有上述优选意义之一。化合物的一些优选的基团可通过下列亚式 Ia 至 Ie 表示, 它们符合式 I 且其中未更详细指定的所述基团如式 I 定义, 但其中
- 5 在 Ia 中, X 为 R^4 、苯基或苯基甲基, 其中的每一个被 COOH、COOA、CONH₂、CONA₂、CONHA 或 CN 所取代;
- 10 在 Ib 中, R¹ 和 R² 一起为具有 3-5 个碳原子的亚烷基、-O-CH₂-CH₂-、-O-CH₂-O-或-O-CH₂-CH₂-O-,
- X 为 R^4 、苯基或苯基甲基, 其中的每一个被 COOH、COOA、CONH₂、CONA₂、CONHA 或 CN 所取代;
- 在 Ic 中, R¹ 和 R² 相互独立, 各为 H、A、OA 或 Hal,
- 15 R¹ 和 R² 一起为具有 3-5 个碳原子的亚烷基、-O-CH₂-CH₂-、-O-CH₂-O-或-O-CH₂-CH₂-O-,
- X 为 R^4 、苯基或苯基甲基, 其中的每一个被 COOH、COOA、CONH₂、CONA₂、CONHA 或 CN 所取代;
- 在 Id 中, R¹ 和 R² 相互独立, 各为 H、A、OA 或 Hal,
- 或者 R¹ 和 R² 一起为具有 3-5 个碳原子的亚烷基、
- 20 -O-CH₂-CH₂-、-O-CH₂-O-或-O-CH₂-CH₂-O-,
- X 为具有 2-5 个碳原子的亚烷基、环己基、苯基或苯基甲基, 其中的每一个被 R⁷ 单取代,
- R⁷ 为 COOH 或 COOA,
- A 为具有 1-6 个碳原子的烷基,
- 25 Hal 为 F、Cl、Br 或 I;
- 在 Ie 中, R¹ 和 R² 相互独立, 各为 H、A、OH, OA 或 Hal,
- 或者 R¹ 和 R² 一起为具有 3-5 个碳原子的亚烷基、
- O-CH₂-CH₂-、-O-CH₂-O-或-O-CH₂-CH₂-O-,

X 为具有 2-5 个碳原子的亚烷基、环己基、苯基或苯甲基，其中的每一个被 R⁷ 单取代，

R⁷ 为 COOH 或 COOA，

A 为具有 1-6 个碳原子的烷基，

5 Hal 为 F、Cl、Br 或 I。

本发明优选涉及一种制剂，它包括 4-[4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)苯并噻吩并-[2,3-d]-嘧啶-2-基]环己烷-羧酸及其生理学上可接受的盐和/或溶剂合物和抗血栓形成药。

除游离酸外，还优选乙醇胺盐。

10 优选的抗血栓形成药为维生素 K 拮抗剂、肝素化合物、血小板聚集抑制剂、酶、凝血因子 Xa 抑制剂、凝血因子 VIIa 抑制剂和其它抗血栓形成药。

15 优选的维生素 K 拮抗剂选自双香豆素、苯茛二酮、华法林、苯丙香豆素、醋硝香豆素、双香豆乙酯、氯茛二酮、二苯茛酮和噻氯香豆素。

优选的肝素化合物选自肝素、抗凝血酶 III、达肝素、依诺肝素、那屈肝素、帕肝素、瑞肝素、达那肝素、停扎肝素和舒洛地昔。

20 优选的血小板聚集抑制剂选自地他唑、氯克罗孟、吡考他胺、氯吡格雷、噻氯匹定、乙酰水杨酸、双密达莫、卡巴匹林钙、依前列醇、吲哚布芬、伊洛前列素、阿昔单抗、替罗非班、阿洛普令和英曲非班。

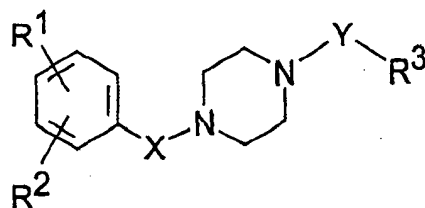
优选的酶优选自链激酶、阿替普酶、阿尼普酶、尿激酶、纤溶酶、纤维蛋白酶、瑞替普酶和沙芦普酶。

25 优选的抗血栓形成药还有抑制血小板聚集的血小板糖蛋白受体 (IIb/IIIa) 拮抗剂。

例如，优选的化合物描述于 EP 0 623 615 B1 的第 2 页或 EP 0 741 133 A2 的第 2 页第 2 行至第 4 页第 56 行中。

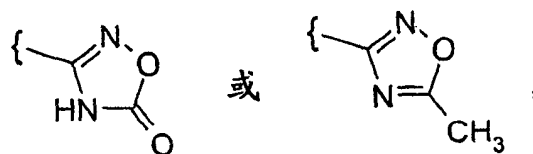
例如，优选的凝血因子 Xa 和 VIIa 抑制剂有

a) 描述于 WO 9916751 中的式 I 化合物及其盐,



其中

R^1 为 $-C(=NH)-NH_2$, 它也可被 $-COA$ 、 $-CO-[C(R^6)_2]_n-Ar$ 、 $-COOA$ 、 $-OH$ 或被常规氨基保护基单取代, 或为



R^2 为 H 、 A 、 OR^6 、 $N(R^6)_2$ 、 NO_2 、 CN 、 Hal 、 $NHCOA$ 、 $NHCOAr$ 、 $NHSO_2A$ 、 $NHSO_2Ar$ 、 $COOR^6$ 、 $CON(R^6)_2$ 、 $CONHAr$ 、 COR^6 、 $COAr$ 、 $S(O)_nA$ 或 $S(O)_nAr$,

R^3 为 A 、环烷基、 $-[C(R^6)_2]_nAr$ 、 $-[C(R^6)_2]_nO-Ar$ 、 $[C(R^6)_2]_nHet$ 或 $-C(R^6)_2=C(R^6)_2-Ar$,

R^6 为 H 、 A 或苄基,

X 不存在或为 $-CO-$ 、 $-C(R^6)_2-$ 、 $-C(R^6)_2-C(R^6)_2-$ 、 $-C(R^6)_2-CO-$ 、 $-C(R^6)_2-C(R^6)_2-CO-$ 、 $-C(R^6)=C(R^6)-CO-$ 、 NR^6CO- 、 $-N\{[C(R^6)_2]_n-COOR^6\}-CO-$ 或 $-C(COOR^6)R^6-C(R^6)_2-CO-$,

Y 为 $-C(R^6)_2-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CO-$ 、 $-COO-$ 或 $-CONR^6-$,

A 为具有 1-20 个碳原子的烷基, 其中一或两个 CH_2 基团可被 O 或 S 原子或被 $-CR^6=CR^6-$ 基团所置换和/或 1-7 个 H 原子可被 F 置换,

Ar 为苯基或萘基, 其中的每一个为未取代的或被 A 、 Ar' 、 OR^6 、 $N(R^6)_2$ 、 NO_2 、 CN 、 Hal 、 $NHCOA$ 、 $NHCOAr'$ 、 $NHSO_2A$ 、 $NHSO_2Ar'$ 、 $COOR^6$ 、 $CON(R^6)_2$ 、 $CONHAr'$ 、 COR^6 、 $COAr'$ 、 $S(O)_nA$ 或 $S(O)_nAr$ 单取代、双取代或三取代,

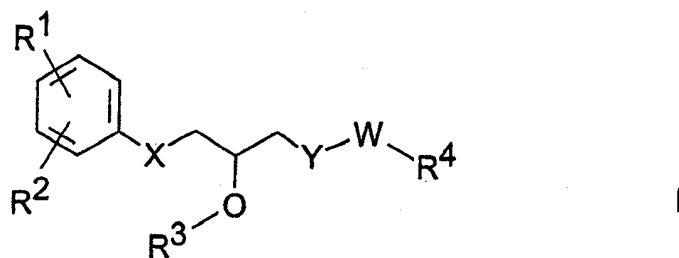
Ar' 为苯基或萘基其中的每一个为未取代的或被 A、OR⁶、N(R⁶)₂、NO₂、CN、Hal、NHCOA、COOR⁶、CON(R⁶)₂、COR⁶ 或 S(O)_nA 单取代、双取代或三取代，

5 Het 为含有一、二、三或四个相同或不同的杂原子例如氮、氧和硫的单环或双环的、饱和或不饱和的杂环系统，它为未取代的或被 Hal、A、Ar'、COOR⁶、CN、N(R⁶)₂、NO₂、Ar-CONH-CH₂ 和/或羰基氧单取代或多取代，

Hal 为 F、Cl、Br 或 I，

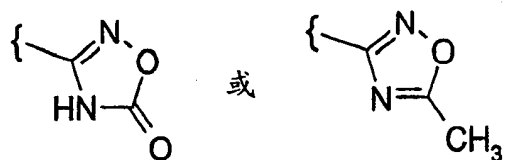
n 为 0、1 或 2，

10 b) 描述于 WO 9931092 中的式 I 化合物及其盐



其中

R¹ 为 -C(=NH)-NH₂，它也可被 -COA、-CO-[C(R⁵)₂]_m-Ar、-COOA、-OH 或被常规氨基保护基单取代，或为



15

R² 为 H、A、OR⁵、N(R⁵)₂、NO₂、CN、Hal、NR⁵COA、NHCOAr、NHSO₂A、NHSO₂Ar、COOR⁵、CON(R⁵)₂、CONHAr、COR⁵、COAr、S(O)_nA 或 S(O)_nAr，

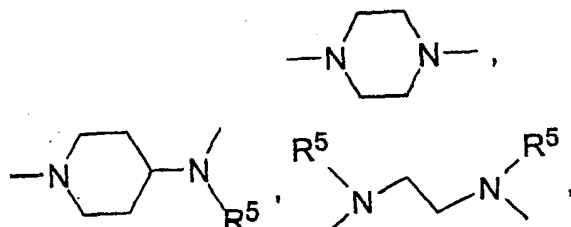
R³ 为 R⁵ 或 -[C(R⁵)₂]_m-COOR⁵，

20 或者 R³ 和 X 一起为 -CO-N-，形成一个五元环，

其中 R³ 为 -C=O，而 X 为 N，

R⁴ 为 A、环烷基、-[C(R⁵)₂]_mAr、-[C(R⁵)₂]_mHet 或 -CR⁵=CR⁵-Ar，

- R^5 为 H、A 或苄基，
 X 为 O、 NR^5 或 CH_2 ，
 Y 为 O、 NR^5 、 $N[C(R^5)_2]_m-Ar$ 、 $N[C(R^5)_2]_m-Het$ 、 $N[C(R^5)_2]_m-COOR^5$ 、



5

$N[C(R^5)_2]_m-CON(R^5)_2$ 、 $N[C(R^5)_2]_m-CONR^5Ar$ 或 $N[C(R^5)_2]_m-CONAr_2$ ，

W 为键、 $-SO_2-$ 、 $-CO-$ 、 $-COO-$ 或 $-CONR^5-$ ，

10

A 为具有 1-20 个碳原子的烷基，其中一或两个 CH_2 基团可被 O 或 S 原子或被 $-CR^5=CR^5-$ 基团所置换和/或 1-7 个 H 原子可被 F 置换，

Ar 为苯基或萘基，其中的每一个为未取代的或被 R^1 、A、 Ar' 、 OR^5 、 $N(R^5)_2$ 、 NO_2 、CN、Hal、 $NHCOA$ 、 $NHCOAr'$ 、 $NHSO_2A$ 、 $NHSO_2Ar'$ 、 $COOR^5$ 、 $CON(R^5)_2$ 、 $CONHAr'$ 、 COR^5 、 $COAr'$ 、 $S(O)_nA$ 或 $S(O)_nAr$ 单取代、双取代或三取代，

15

Ar' 为苯基或萘基，其中的每一个为未取代的或被 R^1 、A、 OR^5 、 $N(R^5)_2$ 、 NO_2 、CN、Hal、 $NHCOA$ 、 $COOR^5$ 、 $CON(R^5)_2$ 、 COR^5 或 $S(O)_nA$ 单取代、双取代或三取代，

20

Het 为含有一、二、三或四个相同或不同的杂原子例如氮、氧和硫的单环或双环的、饱和或不饱和的杂环系统，它为未取代的或被 Hal、A、 Ar' 、 OR^5 、 $COOR^5$ 、CN、 $N(R^5)_2$ 、 NO_2 、 $NHCOA$ 、 $NHCOAr'$ 和/或羟基氧所单取代或多取代，

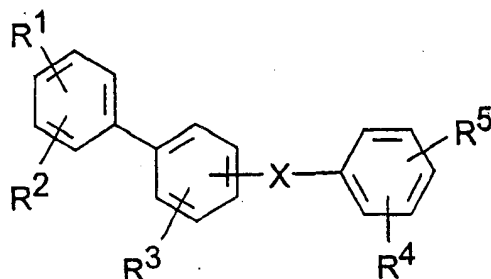
25

Hal 为 F、Cl、Br 或 I，

m 为 0、1、2、3 或 4,

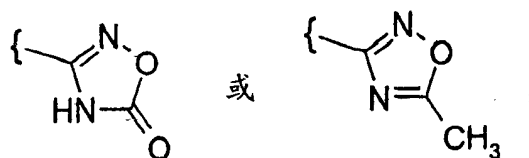
n 为 0、1 或 2,

c) 描述于 WO 9957096 中的式 I 化合物及其盐



5 其中

R^1 和 R^4 相互独立, 各自为 $-C(=NH)-NH_2$, 它也可被 $-COA$ 、 $-CO-[C(R^6)_2]_n-Ar$ 、 $-COOA$ 、 $-OH$ 或被常规氨基保护基单取代, 或为 $NH-C(=NH)-NH_2$ 、 $-CO-N=C(NH_2)_2$ 、



10 R^2 、 R^3 和 R^5 相互独立, 各自为 H、A、 OR^6 、 $N(R^6)_2$ 、 NO_2 、 CN 、Hal、 $NHCOA$ 、 $NHCOAr$ 、 $NHSO_2A$ 、 $NHSO_2Ar$ 、 $COOR^6$ 、 $CON(R^6)_2$ 、 $CONHAr$ 、 COR^6 、 $COAr$ 、 $S(O)_nA$ 、 $S(O)_nAr$ 、 $-O-[C(R^6)_2]_m-COOR^6$ 、 $-[C(R^6)_2]_p-COOR^6$ 、 $-O-[C(R^6)_2]_m-CON(R^6)_2$ 、 $-[C(R^6)_2]_p-CON(R^6)_2$ 、 $-O-[C(R^6)_2]_m-CONHAr$ 或 $-[C(R^6)_2]_p-CONHAr$,

X 为 $-[C(R^6)_2]_n-$ 、 $-CR^6=CR^6-$ 、 $-[C(R^6)_2]_n-O-$ 、 $-O-[C(R^6)_2]_n-$ 、 $-COO-$ 、 $-OOC-$ 、 $-CONR^6-$ 或 $-NR^6CO-$,

R^6 为 H、A 或苄基,

A 为具有 1-20 个碳原子的烷基, 其中一或两个 CH_2 基团可被 O 或 S 原子或被 $-CR^6=CR^6-$ 基团所置换和/或 1-7 个 H 原子可被 F 置换,

20 Ar 为苯基或萘基, 其中的每一个为未取代的或被 A、 Ar' 、 OR^6 、 OAr' 、 $N(R^6)_2$ 、 NO_2 、 CN 、Hal、 $NHCOA$ 、 $NHCOAr'$ 、

NHSO_2A 、 $\text{NHSO}_2\text{Ar}'$ 、 COOR^6 、 $\text{CON}(\text{R}^6)_2$ 、 CONHAr' 、 COR^6 、 COAr' 、 $\text{S}(\text{O})_n\text{A}$ 或 $\text{S}(\text{O})_n\text{Ar}'$ 单取代、双取代或三取代，

Ar' 为苯基或萘基，其中的每一个为未取代的或被 A 、 OR^6 、 $\text{N}(\text{R}^6)_2$ 、 NO_2 、 CN 、 Hal 、 NHCOA 、 COOR^6 、 $\text{CON}(\text{R}^6)_2$ 、 COR^6 或 $\text{S}(\text{O})_n\text{A}$ 单取代、双取代或三取代，

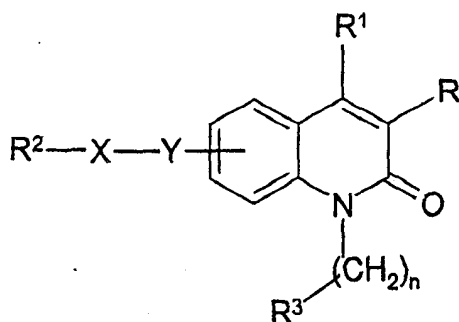
Hal 为 F 、 Cl 、 Br 或 I ，

n 为 0、1 或 2，

m 为 1 或 2，

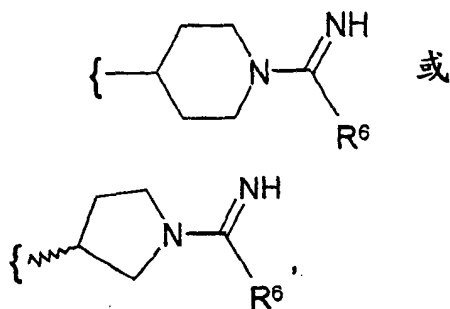
p 为 1 或 2

d) 描述于 WO 0012479 中的式 I 化合物及其盐



其中

R 和 R^1 相互独立，各自为 H 、 A 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{-R}^4$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{-OA}$ 或 $-(\text{CH}_2)_m\text{-Ar}$ ，



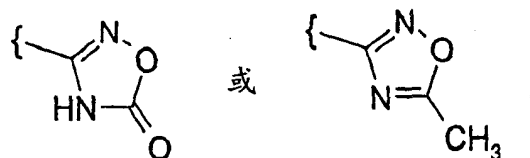
R^2 为 Ar 、

R^3 为 Ar ，

R^4 为 CN 、 COOH 、 COOA 、 CONH_2 、 CONHA 、 CONA_2 或 $\text{C}(=\text{NH})\text{-NH}_2$ ，

R^5 为 $-\text{C}(=\text{NH})\text{-NH}_2$ 、 $-\text{NH-C}(=\text{NH})\text{-NH}_2$ 或 $-\text{C}(=\text{O})-$

$N=C(NH_2)_2$, 其中的每一个为未取代的或被-COA、
-COOA、-OH 或被常规氨基保护基单取代或为



R^6 为 H、A 或 NH_2 ,

5 Ar 为苯基、萘基或联苯基, 其中的每一个为未取代的或被
A、具有 3-6 个碳原子的环烷基、OH、OA、Hal、CN、
 NO_2 、 CF_3 、 NH_2 、NHA、 NA_2 、吡咯烷-1-基、哌啶-1-基、
苄氧基、 SO_2NH_2 、 SO_2NHA 、 SO_2NA_2 、 $-(CH_2)_n-NH_2$ 、-
10 $(CH_2)_nNHA$ 、 $-(CH_2)_nNA_2$ 、 $-O-(CH_2)_n-NH_2$ 、 $-O-(CH_2)_n-$
NHA、 $-O-(CH_2)_n-NA_2$ 、 $-O-(CH_2)_m-O$ -或 R^5 单、双或三
取代,

A 为具有 1-6 个碳原子的烷基,

X 不存在或为具有 1-4 个碳原子的亚烷基或羰基,

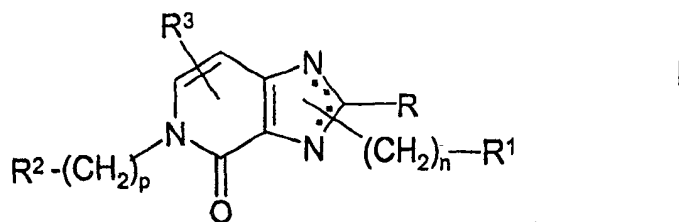
Y 不存在或为 NH、O 或 S,

15 Hal 为 F、Cl、Br 或 I,

m 为 0、1 或 2,

n 为 0、1、2 或 3,

e) 描述于 WO 0020416 中的式 I 化合物及其盐



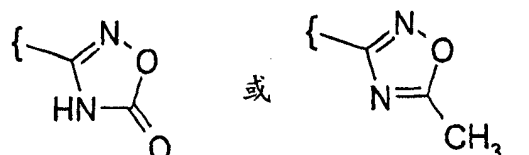
20 其中

R 为氢、具有 1-6 个碳原子的无直链或支链烷基或
具有 3-6 个碳原子的环烷基,

R^1 为 Ar,

R^2 为 Ar' ,

R^3 为 H、R、 R^4 、Hal、CN、COOH、COOA 或 $CONH_2$,
 Ar 和 Ar' 相互独立, 各为苯基、萘基或联苯基, 其中的每一个
 为未取代的或被 R、OH、Hal、CN、 NO_2 、 CF_3 、
 NH_2 、NHR、 NR_2 、吡咯烷-1-基、哌啶-1-基、苄氧基、
 SO_2NH_2 、 SO_2NHR 、 SO_2NR_2 、-CONHR、-CONR₂、-
 $(CH_2)_n-NH_2$ 、- $(CH_2)_n-NHR$ 、- $(CH_2)_n-NR_2$ 、-O- $(CH_2)_n$ -
 NH_2 、-O- $(CH_2)_n-NHR$ 、-O- $(CH_2)_n-NR_2$ 、 R^4 或一起被-
 O- $(CH_2)_m$ -O-单取代、双取代或三取代,
 R^4 为 -C(=NH)- NH_2 、-NH-C(=NH)- NH_2 或 -C(=O)-
 $N=C(NH_2)_2$, 其中的每一个为未取代的或被 -COR、-
 COOR、-OH 或被常规氨基保护基单取代, 或为



A 为具有 1-4 个碳原子的烷基,

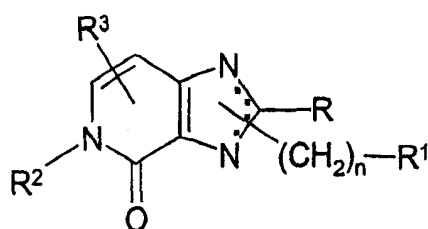
Hal 为 F、Cl、Br 或 I,

m 为 1 或 2,

n 为 0、1、2 或 3,

p 为 0 或 1,

f) 描述于 WO 0040583 的式 I 化合物及其盐和溶剂合物,



其中

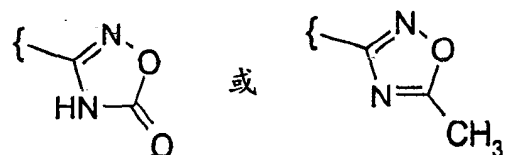
R 为氢、具有 1-6 个碳原子的无直链或支链烷基或
 具有 3-6 个碳原子的环烷基,

R^1 为 Ar,

R^2 为 Ar' ,

5 R^3 为 H、R、 R^4 、Hal、CN、COOH、COOA 或 $CONH_2$ ，
Ar 和 Ar' 相互独立，各为苯基、萘基或联苯基，其
中的每一个为未取代的或被 R、OH、Hal、CN、 NO_2 、
CF₃、 NH_2 、NHR、 NR_2 、吡咯烷-1-基、哌啶-1-基、苄
氧基、 SO_2NH_2 、 SO_2NHR 、 SO_2NR_2 、-CONHR、-CONR₂、
-(CH₂)_n-NH₂、-(CH₂)_n-NHR、-(CH₂)_n-NR₂、-O-(CH₂)_n-
NH₂、-O-(CH₂)_n-NHR、-O-(CH₂)_n-NR₂、 R^4 或一起被-
O-(CH₂)_m-O-单、双或三取代，或为被 NH_2 取代的异喹
啉基，

10 R^4 为 -C(=NH)-NH₂、-NH-C(=NH)-NH₂ 或 -C(=O)-
N=C(NH₂)₂，其中的每一个为未取代的或被 -COR、-
COOR、-OH 或被常规氨基保护基单取代，或为



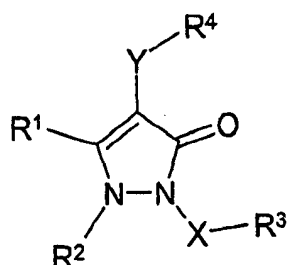
A 为具有 1-4 个碳原子的烷基，

15 Hal 为 F、Cl、Br 或 I，

m 为 1 或 2，

n 为 0 或 1，

g) 描述于 WO 0051989 中的式 I 化合物及其药学上可耐受的盐和溶
剂合物，



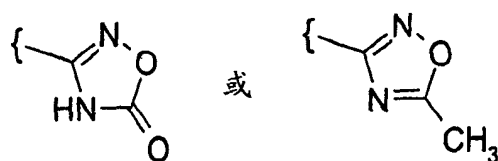
20

其中

R^1 和 R^2 相互独立，各为 H、A、环烷基-[C($R^7R^{7'}$)]_n-或
Ar-[C($R^7R^{7'}$)]_n-

R^3 和 R^4 相互独立, 各为 H、Ar、Het 或 R^5 , 其中两个基团中至少一个为 R^5 ,

R^5 为苯基、萘基或联苯基, 其中的每一个被 $-C(=NH)-NH_2$ 取代, 其也可被 $-COA$ 、 $Ar-[C(R^7R^{7'})]_n-CO-$ 、 $COOA$ 、
5 OH 或被常规氨基保护基、 $-NH-C(=NH)-NH_2$ 、 $-CO-N=C(NH_2)_2$ 、



单取代, 并且它还可任选被 A、 Ar' 、Het、 OR^6 、 $NR^6R^{6'}$ 、 NO_2 、CN、Hal、 NR^6COA 、 NR^6COAr' 、 NR^6SO_2A 、
10 NR^6SO_2Ar' 、 $COOR^6$ 、 $CO-NR^6R^{6'}$ 、 COR^7 、 $CO-Ar'$ 、 $SO_2NR^6R^{6'}$ 、 $S(O)_nAr'$ 或 $S(O)_nA$ 单取代或双取代,

R^6 和 $R^{6'}$ 相互独立, 各为 H、A、 $CR^7R^{7'}-Ar'$ 或 $CR^7R^{7'}-Het$,

R^7 和 $R^{7'}$ 相互独立, 各为 H 或 A,

X 和 Y 相互独立, 为 $(CR^7R^{7'})_n$,

15 A 为具有 1-20 个碳原子的烷基, 其中一或两个 CH_2 基团可被 O 或 S 原子和/或被 $-CH=CH-$ 基团置换和/或另外 1-7 个 H 原子可被 F 置换,

Ar 为苯基、萘基或联苯基, 其中的每一个为未取代或被 A、 Ar' 、Het、 OR^6 、 $NR^6R^{6'}$ 、 NO_2 、CN、Hal、 NR^6COA 、
20 NR^6COAr' 、 NR^6SO_2A 、 NR^6SO_2Ar' 、 $COOR^6$ 、 $CO-NR^6R^{6'}$ 、 CON^6Ar' 、 COR^7 、 $COAr'$ 、 $SO_2NR^6R^{6'}$ 、 $S(O)_nAr'$ 或 $S(O)_nA$ 单取代、双取代或三取代,

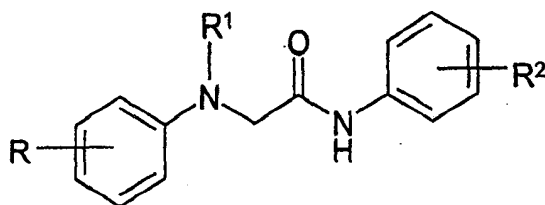
Ar' 为苯基或萘基, 其中的每一个为未取代的或被 A、 OR^7 、 $NR^7R^{7'}$ 、 NO_2 、CN、Hal、 NR^7COA 、 NR^7SO_2A 、
25 $COOR^7$ 、 $CO-NR^7R^{7'}$ 、 COR^7 、 $SO_2NR^7R^{7'}$ 或 $S(O)_nA$ 单取代、双取代或三取代,

Het 为具有 1-4 个 N、O 和/或 S 原子的饱和、
 不饱和单环或双环或芳香杂环基团，它可以是未取代
 的或被 A、OR⁷、NR⁷R^{7'}、NO₂、CN、Hal、NR⁷COA、
 NR⁷SO₂A、COOR⁷、CO-NR⁷R^{7'}、COR⁷、SO₂NR⁷R^{7'}、
 S(O)_nA 和/或羰基氧单取代、双取代或三取代，

Hal 为 F、Cl、Br 或 I，

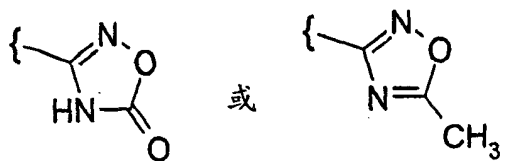
n 为 0、1 或 2，

h) 式 I 化合物及其药学上可耐受的盐和溶剂合物，



其中

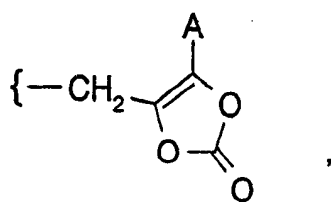
R 为 -CO-N=C(NH₂)₂、-NH-C(=NH)-NH₂ 或 -C(=NH)-
 NH₂，它们也可被 OH、-OCOAA、-OCOO(CH₂)_nNAA'、
 -COO(CH₂)_nNAA'、-OCOO(CH₂)_m-Het、-COO(CH₂)_m-
 Het、-CO-CAA'-R³、-COO-CAA'-R³、COOA、COSA、
 COOAr、-COOAr' 或被常规氨基保护基单取代，或为



R¹ 为具有 1-20 个碳原子的无支链、支链或环状烷基，其
 中一或两个 CH₂ 基团可被 O 或 S 原子置换，或为 Ar、
 Ar' 或 X，

R² 为被 S(O)_pA、S(O)_pNHA、CF₃、COOA、CH₂NHA、
 CN 或 OA 单取代的苯基，

R³ 为 -C(Hal)₃、-O(C=O)A 或



Ar 为苯基或萘基, 其中的每一个为未取代的或被 A、OA、NAA'、NO₂、CF₃、CN、Hal、NHCOA、COOA、CONAA'、S(O)_pA 或 S(O)_pNAA' 单取代、双取代或三取代,

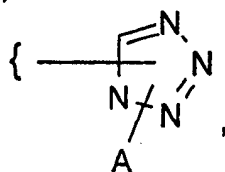
5 Ar' 为 -(CH₂)_n-Ar,

A 和 A' 相互独立, 各自为 H 或具有 1-20 个碳原子的无支链、支链或环状烷基,

Het 为通过 N 或 C 连接的具有 1-4 个 N、O 和/或 S 原子的饱和、不饱和单环或双环或芳香杂环基团, 它可以是未取代的或被 A 取代,

10

X 为 -(CH₂)_n-Y,



Y 为 COOA 或

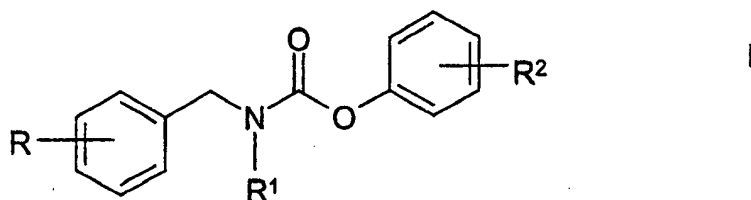
Hal 为 F、Cl、Br 或 I,

m 为 0 或 1,

15 n 为 1、2、3、4、5 或 6,

p 为 0、1 或 2,

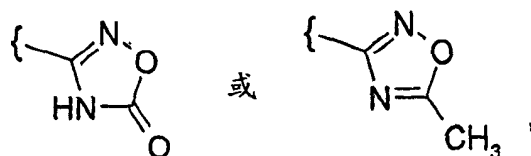
i) 式 I 化合物及其药学上可耐受的盐和溶剂合物,



其中

20 R 为 -CO-N=C(NH₂)₂、-NH-C(=NH)-NH₂ 或 -C(=NH)-NH₂, 其中的每一个也可被 OH、-OCOOA、-

OCOO(CH₂)_nNAA', -COO(CH₂)_nNAA', -OCOO(CH₂)_m-
Het, -COO(CH₂)_m-Het, -CO-CAA'-R³, -COO-CAA'-R³,
COOA, COSA, COOAr, COOAr'或被常规氨基保护
基单取代, 或为

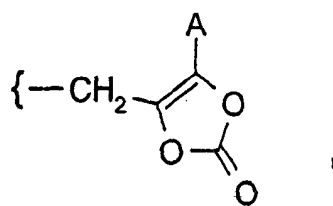


5

R¹ 为具有 1-20 个碳原子的无支链、支链或环状烷基, 其
中一或两个 CH₂ 基团可被 O 或 S 原子置换, 或为 Ar、
Ar' 或 X,

R² 为被 S(O)_pA、S(O)_pNHA、CF₃、COOA、CH₂NHA、CN
或 OA 单取代的苯基,

10



R³ 为 -C(Hal)₃、-O(C=O)A 或
Ar 为苯基或萘基, 其中的每一个为未取代的或被 A、
OA、NAA', NO₂、CF₃、CN、Hal、NHCOA、COOA、
CONAA', S(O)_pA 或 S(O)_pNAA' 单取代、双取代或三
取代,

15

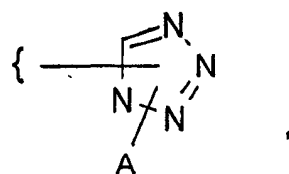
Ar' 为 -(CH₂)_n-Ar,

A 和 A' 相互独立, 各自为 H 或具有 1-20 个碳原子的无支链、
支链或环状烷基,

Het 为通过 N 或 C 连接的具有 1-4 个 N、O 和/或 S 原子的
饱和、不饱和单环或双环或芳香杂环基团, 它可以是
未取代的或被 A 取代,

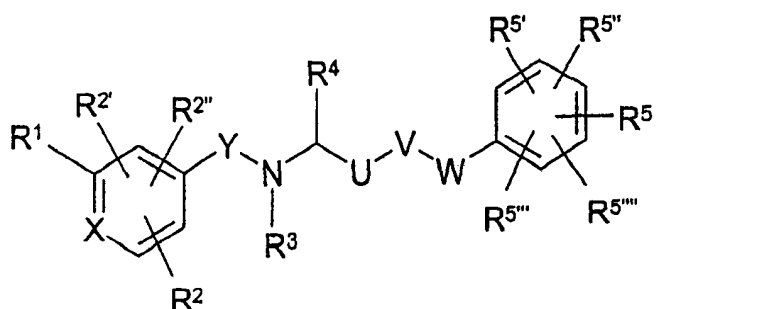
20

X 为 -(CH₂)_n-Y,



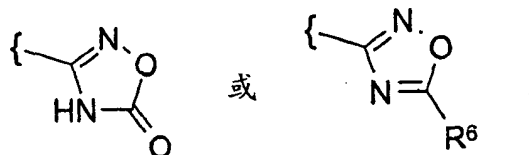
Y 为 COOA 或
 Hal 为 F、Cl、Br 或 I,
 m 为 0 或 1,
 n 为 1、2、3、4、5 或 6,
 p 为 0、1 或 2,

j) 式 I 化合物及其药学上可耐受的盐和溶剂合物,



其中

R¹ 为 H、Cl、F、OH、OA、O-(CH₂)_n-Ar、NH₂、NHCOA、
 NHCOOA、NH-(CH₂)_n-Ar、CN、CONH₂、CSNH₂、
 C(=NH)SA、C(=NH)NH₂、C(=NH-OH)-NH₂、C(=NH-
 O-COA)-NH₂、C(=NH-O-COAr)-NH₂、C(=NH-O-
 COHet)-NH₂、C(=NH)-OA、C(=NH)NHNH₂、
 C(=NH)NHNHA、C(=NH)NH-COOA、C(=NH)NH-
 COA、C(=NH)NH-COO-(CH₂)_m-Ar、C(=NH)NH-COO-
 (CH₂)_m-Het、NH-C(=NH)NH₂、NH-C(=NH)NH-COOA、
 NHC(=NH)NH-COO-(CH₂)_m-Ar、



R²、R^{2'}和 R^{2''} 相互独立, 各自为 H、A、CF₃、Cl、F、COA、
 COOH、COOA、CONH₂、CONHA、CONA₂、CH₂NH₂、
 CH₂NHCOA、CH₂NHCOOA、OH、OA、OCF₃、NO₂、

- SO₂A、SO₂NH₂ 或 SO₂NHA,
- 5 R³ 和 R⁴ 共同为(CH₂)_p、CO(CH₂)_p、COO(CH₂)_n、COOCH(A)-、
COOCH(Ar)-、CONH(CH₂)_n、CH₂CH(OR⁷)-(CH₂)_n-、
CH₂-O-(CH₂)_n、CH₂-S-(CH₂)_n、CA₂-O-(CH₂)_n、CA₂-S-
(CH₂)_n、CHAr-S-(CH₂)_n、(CH₂)₂NHCH₂ 或 (CH₂)₂-N(R⁸)-
CH₂,
- R⁵、R^{5'}、R^{5''}、R^{5'''} 和 R^{5''''} 相互独立各自为(CH₂)_n-COOH、
(CH₂)_n-COO-(CH₂)_n-Ar、Ar、Py 或 R²,
- 10 R⁶ 为 OH、A 或 Ar,
R⁷ 为 H、A、Ar 或 Het,
R⁸ 为 H、(CH₂)_n-COOH、(CH₂)_m-COOA、
(CH₂)_m-COO-(CH₂)_n-Ar、(CH₂)_m-COO-(CH₂)_n-Het、
(CH₂)_m-CONH₂、(CH₂)_m-CONHA、(CH₂)_m-CONA₂、A、
COA、SO₂A 或 SO₃H,
- 15 R⁹ 为 H、A 或苄基,
U 为 CO 或 CH₂,
V 为 NH 或 CO,
W 不存在或为 CO,
X 为 CH 或 N,
20 Y 不存在或为 CH₂、CO 或 SO₂,
A 为具有 1-20 个碳原子的无支链、支链或环状烷基,
其中一或两个 CH₂ 基团可被 O 或 S 原子、
-CH=CH-或-C≡C-置换和/或 1-7 个 H 原子可被 F 置
换,
- 25 Ar 为苯基或萘基, 其中的每一个为未取代的或被 A、
CF₃、Hal、OH、OA、OCF₃、SO₂A、SO₂NH₂、SO₂NHA、
SO₂NA₂、NH₂、NHA、NA₂、NHCHO、NHCOA、
NHCOOA、NACOOA、NH₂SO₂A、NH₂SO₂Ar、COOH、

- COOA、COO-(CH₂)_m-Ar'、COO-(CH₂)_m-Het、CONH₂、CONHA、CONA₂、CONHAr'、CHO、COA、COAr'、CH₂Ar'、(CH₂)_mNH₂、(CH₂)_mNHA、(CH₂)_mNA₂、(CH₂)_mNHCHO、(CH₂)_mNHCOA、(CH₂)_mNHCOOA、(CH₂)_mNHCOO-(CH₂)_mAr'、(CH₂)_mNHCOO-(CH₂)_mHet、NO₂、CN、CSNH₂、C(=NH)SA、C(=NH)OA、C(=NH)NH₂、C(=NH)NHOH、C(=NH)NHCOOA 或 C(=NH)NHCOOAr' 单取代、双取代或三取代，
- Ar' 为苯基或萘基，其中的每一个为未取代的或被 A、OR⁹、N(R⁹)₂、NO₂、CN、Hal、NHCOA、COOR⁹、CON(R⁹)₂、COR⁹ 或 S(O)₂A 单取代、双取代或三取代，
- Het 为通过 N 或 C 连接的具有 1-4 个 N、O 和/或 S 原子的饱和、不饱和单环或双环或芳香杂环基团，它可以是未取代的或被 A、CF₃、Hal、OH、OA、OCF₃、SO₂A、SO₂-(CH₂)_m-Ar、SO₂NH₂、SO₂NHA、SO₂NA₂、NH₂、NHA、NA₂、NHCHO、NHCOA、NHCOOA、NACOOA、NHSO₂A、NHSO₂Ar、COOH、COOA、COO-(CH₂)_m-Ar'、CONH₂、CONHA、COA、COAr'、CH₂NH₂、CH₂NHA、CH₂NHCHO、CH₂NHCOA、CH₂NHCOOA、NO₂、CN、CSNH₂、C(=NH)SA、C(=NH)OA、C(=NH)NH₂、C(=NH)NHOH、C(=NH)NHCOOA、C(=NH)COOAr' 和或羰基氧单取代、双取代、三取代或四取代，
- Py 为 2-、3-或 4-吡啶基，其中的每一个为未取代的或被 A、Hal、CN、CONH₂、CONHA、COOH、COOA、CH₂NH₂、CH₂NHA、CH₂NHCHO、CH₂NHCOA、CH₂NHCOOA、CH₂OH、CH₂OA、CH₂OAr、CH₂OCOA、NO₂、NH₂、NHA 或 NA₂ 单取代或多取代，

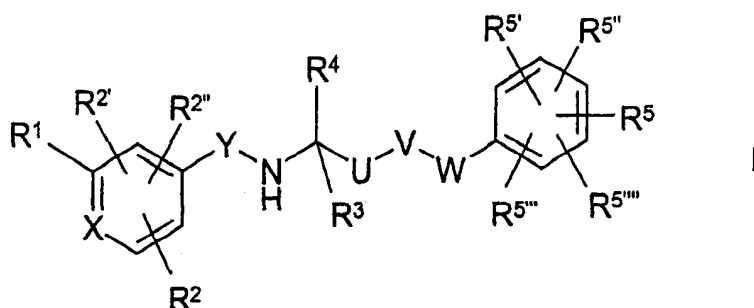
Hal 为 F、Cl、Br 或 I,

n 为 1 或 2,

m 为 0、1 或 2,

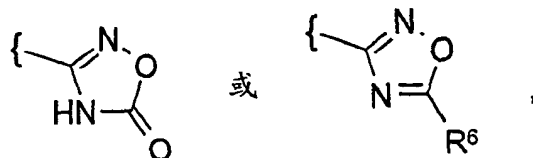
p 为 2、3 或 4,

5 k) 式 I 化合物及其药学上可耐受的盐和溶剂合物,



其中

10 R¹ 为 H、Cl、F、OH、OA、O-(CH₂)_n-Ar、NH₂、NHCOA、NHCOOA、NH-(CH₂)_n-Ar、CN、CONH₂、CSNH₂、C(=NH)SA、C(=NH)NH₂、C(=NH-OH)-NH₂、C(=NH-O-COA)-NH₂、C(=NH-O-COAr)-NH₂、C(=NH-O-COHet)-NH₂、C(=NH)-OA、C(=NH)NHNH₂、C(=NH)NHNHA、C(=NH)NH-COOA、C(=NH)NH-COA、C(=NH)NH-COO-(CH₂)_m-Ar、C(=NH)NH-COO-(CH₂)_m-Het、NH-C(=NH)NH₂、NH-C(=NH)NH-COOA、NHC(=NH)NH-COO-(CH₂)_m-Ar、



20 R²、R^{2'}

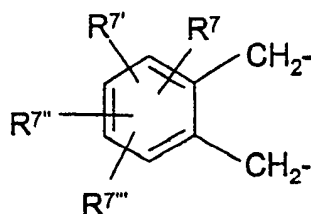
和 R^{2''} 相互独立, 各为 H、A、CF₃、Cl、F、COA、COOH、COOA、CONH₂、CONHA、CONA₂、CH₂NH₂、CH₂NHCOA、CH₂NHCOOA、OH、OA、OCF₃、NO₂、

SO_2A 、 SO_2NH_2 、 SO_2NHA 或 SO_2NA_2 ,

R^3 为 A、 $(\text{CH}_2)_n\text{-Ar}$ 或 $(\text{CH}_2)_n\text{-Het}$,

R^4 为 A,

5 R^3 和 R^4 一起为 $(\text{CH}_2)_p$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{-N}(\text{R}^8)\text{-(CH}_2)_2$ 、 $(\text{CH}_2)_2\text{-CH}(\text{NH}_2)\text{-(CH}_2)_2\text{-}$ 、 $(\text{CH}_2)_2\text{-CH}(\text{NH-COOA})\text{-(CH}_2)_2\text{-}$ 、 $(\text{CH}_2)_2\text{-CH}(\text{NH-CH}_2\text{-COOA})\text{-(CH}_2)_2\text{-}$ 、 $(\text{CH}_2)_2\text{-CH}[\text{NH-CH(A)-COOA}]\text{-(CH}_2)_2\text{-}$ 、 $(\text{CH}_2)_2\text{-O-(CH}_2)_2$ 、 $(\text{CH}_2)_2\text{-S(O)}_m\text{-(CH}_2)_2$ 或 P26,



10 R^5 、 $\text{R}^{5'}$ 、 $\text{R}^{5''}$ 、 $\text{R}^{5'''}$ 和 $\text{R}^{5''''}$ 相互独立, 各自为 $(\text{CH}_2)_n\text{-COOH}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{-COOA}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{-COO-(CH}_2)_m\text{-Ar}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{-COO-(CH}_2)_m\text{-Het}$ 、Ar、Py 或 R^2 ,

R^6 为 OH、A 或 Ar,

R^7 、 $\text{R}^{7'}$ 、 $\text{R}^{7''}$ 和 $\text{R}^{7'''}$ 相互独立, 各自为 H、Hal、OH、OA、COOH、COOA、 $\text{COO-(CH}_2)_m\text{Ar}$ 、 CONH_2 、CONHA 或 CONA_2 ,

15 R^8 为 H、A、COA、COOA、 $(\text{CH}_2)_n\text{-COOH}$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{-COOA}$ 、 $\text{COO-(CH}_2)_m\text{-Ar}$ 、 $\text{COO-(CH}_2)_m\text{-Het}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{-COO-(CH}_2)_m\text{-Ar}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{-COO-(CH}_2)_m\text{-Het}$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{-CONH}_2$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{-CONHA}$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{-CONA}_2$ 、 SO_2A 或 SO_3H ,

20 R^9 为 H、A 或苄基,

U 为 CO 或 CH_2 ,

V 为 NH 或 CO,

W 不存在或为 CO,

X 为 CH 或 N,

25 Y 不存在或为 CH_2 、CO 或 SO_2 ,

- A 为具有 1-20 个碳原子的无支链、支链或环状烷基，其中一或两个 CH_2 基团可被 O 或 S 原子、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 或 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 取代和/或 1-7 个 H 原子可被 F 置换，
- Ar 为苯基或萘基，其中的每一个为未取代的或被 A、 CF_3 、Hal、OH、OA、 OCF_3 、 SO_2A 、 SO_2NH_2 、 SO_2NHA 、 SO_2NA_2 、 NH_2 、NHA、 NA_2 、NHCHO、NHCOA、NHCOOA、NACOOA、 NHSO_2A 、 NHSO_2Ar 、COOH、COOA、 $\text{COO}-(\text{CH}_2)_m-\text{Ar}'$ 、 $\text{COO}-(\text{CH}_2)_m-\text{Het}$ 、 CONH_2 、CONHA、 CONA_2 、 CONHAr' 、CHO、COA、 COAr' 、 $\text{CH}_2\text{Ar}'$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{NH}_2$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{NHA}$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{NA}_2$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{NHCHO}$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{NHCOA}$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{NHCOOA}$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{NHCOO}-(\text{CH}_2)_m\text{Ar}'$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{NHCOO}-(\text{CH}_2)_m\text{Het}$ 、 NO_2 、CN、 CSNH_2 、 $\text{C}(=\text{NH})\text{SA}$ 、 $\text{C}(=\text{NH})\text{OA}$ 、 $\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $\text{C}(=\text{NH})\text{NHOH}$ 、 $\text{C}(=\text{NH})\text{NHCOOA}$ 或 $\text{C}(=\text{NH})\text{NHCOOAr}'$ 单取代、双取代或三取代，
- Ar' 为苯基或萘基，其中的每一个为未取代的或被 A、 OR^9 、 $\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、 NO_2 、CN、Hal、NHCOA、 COOR^9 、 $\text{CON}(\text{R}^9)_2$ 、 COR^9 或 $\text{S}(\text{O})_2\text{A}$ 单取代、双取代或三取代，
- Het 为通过 N 或 C 连接的具有 1-4 个 N、O 和/或 S 原子的饱和、不饱和单环或双环或芳香杂环基团，它可以是未取代的或被 A、 CF_3 、Hal、OH、OA、 OCF_3 、 SO_2A 、 $\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_m-\text{Ar}$ 、 SO_2NH_2 、 SO_2NHA 、 SO_2NA_2 、 NH_2 、NHA、 NA_2 、NHCHO、NHCOA、NHCOOA、NACOOA、 NHSO_2A 、 NHSO_2Ar 、COOH、COOA、 $\text{COO}-(\text{CH}_2)_m-\text{Ar}'$ 、 CONH_2 、CONHA、COA、 COAr' 、 CH_2NH_2 、 CH_2NHA 、 CH_2NHCHO 、 CH_2NHCOA 、 CH_2NHCOOA 、 NO_2 、CN、 CSNH_2 、 $\text{C}(=\text{NH})\text{SA}$ 、

$C(=NH)OA$ 、 $C(=NH)NH_2$ 、 $C(=NH)NHOH$ 、

$C(=NH)NHCOOA$ 、 $C(=NH)NHCOOAr'$ 和/或羰基氧

单取代、双取代、三取代或四取代，

Py 为 2-、3-或 4-吡啶基，其中的每一个为未取代的或被

5

A、Hal、CN、 $CONH_2$ 、CONHA、COOH、

COOA、 CH_2NH_2 、 CH_2NHA 、 CH_2NHCHO 、

CH_2NHCOA 、 $CH_2NHCOOA$ 、 CH_2OH 、 CH_2OA 、

CH_2OAr 、 CH_2OCOA 、 NO_2 、 NH_2 、NHA 或 NA_2

单取代或多取代，

10

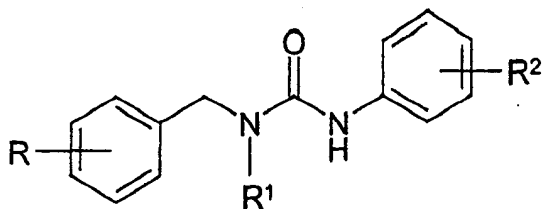
Hal 为 F、Cl、Br 或 I，

n 为 1 或 2，

m 为 0、1 或 2，

p 为 2、3、4 或 5，

1) 式 I 化合物及其药学上可耐受的盐和溶剂合物，



15

其中

R 为 CN、 CH_2NH_2 、 $-NH-C(=NH)-NH_2$ 、 $-CO-N=C(NH_2)_2$ 、

$-C(=NH)-NH_2$ ，它们也可被 Ar' 、OH、O-COA、O-COAr、

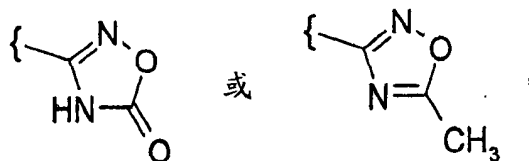
OCOOA、 $OCOO(CH_2)_nN(A)_2$ 、 $-COO(CH_2)_nNA_2$ 、

20

$OCOO(CH_2)_mHet$ 、 $COO-(CH_2)_m-Het$ 、 $CO-C(A)_2-R^3$ 、

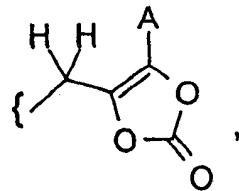
COOA、COSA、COSAr、COOAr、COOAr'、COA、

COAr、COAr'或被常规氨基保护基单取代，或为



R^1 为 R^4 、Ar、Ar'或 X，

R^2 为被 SA、SOA、 SO_2A 、SONHA、 SO_2NHA 、 CF_3 、COOA、 CH_2NHA 、CN 或 OA 单取代的苯基,



R^3 为 $CHal_3$ 、OCO A 或

R^4 为具有 1-20 个碳原子的烷基, 其中一或两个 CH_2 基团可被 O 或 S 原子和/或 $-CH=CH-$ 基团置换和/或另外 1-7 个 H 原子可被 F 置换,

A 为氢或具有 1-20 个碳原子的烷基,

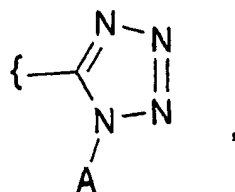
A' 为具有 1-10 个碳原子的烷基,

Ar 为苯基或萘基, 其中的每一个为未取代的或被 A' 、OH、 OA' 、 NH_2 、 NHA' 、 NA'_2 、 NO_2 、 CF_3 、CN、Hal、 $NHCOA$ 、COOA、 $CONH_2$ 、 $CONHA'$ 、 $CONA'_2$ 、SA、SOA、 SO_2A 、 SO_2NH_2 、 SO_2NHA' 或 $SO_2NA'_2$ 单取代、双取代或三取代,

Ar' 为 $(CH_2)_n-Ar$,

Het 为具有 1-4 个 N、O 和/或 S 原子的饱和、不饱和单环或双环或芳香杂环基团, 它可以为未取代的或被 A' 、 OA' 、 NH_2 、 NHA' 、 NA'_2 、 NO_2 、CN、Hal、 $NHCOA'$ 、 $NHSO_2A'$ 、COOA、 $CONH_2$ 、 $CONHA'$ 、 $CONA'_2$ 、COA、 SO_2NH_2 、 SA' 、 SOA' 、 SO_2A' 和/或羰基氧单取代、双取代或三取代,

X 为 $(CH_2)_nY$,



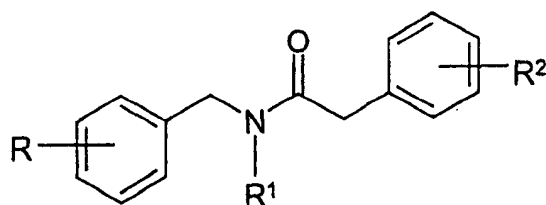
Y 为 COOA 或

Hal 为 F、Cl、Br 或 I,

n 为 1、2、3、4、5 或 6,

m 为 0 或 1,

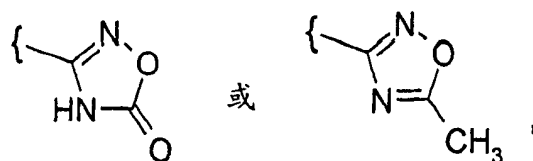
m) 式 I 化合物及其药学上可耐受的盐和溶剂合物,



5 其中

R 为 CH_2NH_2 、 $-\text{CO}-\text{N}=\text{C}(\text{NH}_2)_2$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}_2$ 或 $-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}_2$, 它们也可以被 OH 、 $-\text{OCOOA}$ 、 $-\text{OCOO}(\text{CH}_2)_n\text{NAA}'$ 、 $-\text{COO}(\text{CH}_2)_n\text{NAA}'$ 、 $-\text{OCOO}(\text{CH}_2)_m\text{-Het}$ 、 $-\text{COO}(\text{CH}_2)_m\text{-Het}$ 、 $-\text{CO}-\text{CAA}'\text{-R}^3$ 、 $-\text{COO}-\text{CAA}'\text{-R}^3$ 、 COOA 、 COSA 、 COOAr 、 COOAr' 或被常规氨基保护基单取代, 或为

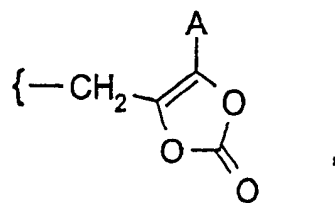
10



R^1 为具有 1-20 个碳原子的无支链、支链或环状烷基, 其中一或两个 CH_2 基团可被 O 或 S 原子置换, 或为 Ar、 Ar' 或 X,

15

R^2 为被 $\text{S}(\text{O})_p\text{A}$ 、 $\text{S}(\text{O})_p\text{NHA}$ 、 CF_3 、 COOA 、 CH_2NHA 、CN 或 OA 单取代的苯基,



R^3 为 $-\text{C}(\text{Hal})_3$ 、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{A}$ 或 Ar 为苯基或萘基, 其中的每一个为未取代的或被 A、OA、 NAA' 、 NO_2 、 CF_3 、CN、Hal、 NHCOA 、 COOA 、 CONAA' 、 $\text{S}(\text{O})_p\text{A}$ 或 $\text{S}(\text{O})_p\text{NAA}'$ 单取代、二取代或三取代,

20

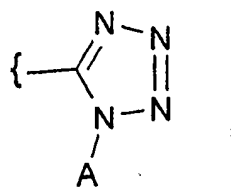
Ar' 为 $-(CH_2)_n-Ar$,

A 为氢或具有 1-20 个碳原子的无支链、支链或环状的烷基,

A' 为具有 1-10 个碳原子的无支链、支链或环状烷基,

5 Het 为通过 N 或 C 连接的具有 1-4 个 N、O 和/或 S 原子的饱和、不饱和单环或双环或芳香杂环基团, 它可以为未取代的或被 A 取代,

X 为 $-(CH_2)_n-Y$,



Y 为 COOA 或

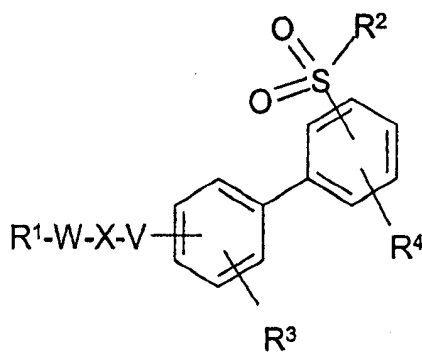
10 Hal 为 F、Cl、Br 或 I,

m 为 0 或 1,

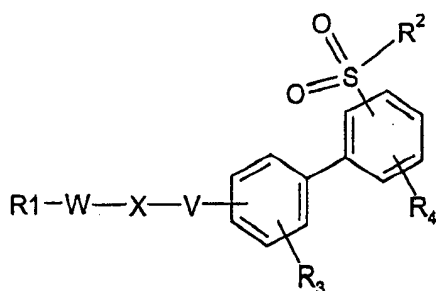
n 为 1、2、3、4、5 或 6,

p 为 0、1 或 2,

n) 式 I 化合物及其药学上可耐受的盐和溶剂合物,



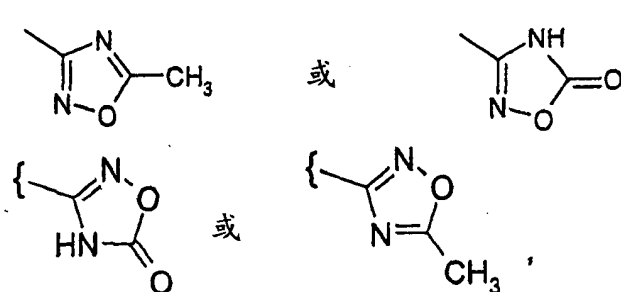
I



I

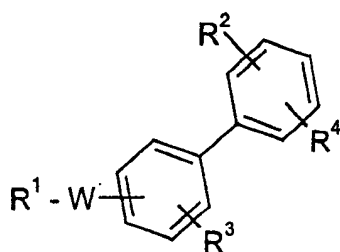
15

其中

- R^1 为苯基或萘基, 其中的每一个被 $-C(=NH)NH_2$ 取代, 它们也可被 $-COA$ 、 $-CO-[C(R^6)_2-Ar']$ 、 $-COOA$ 、 $-OH$ 或被常规氨基保护基、 $-NHC(=NH)-NH_2$
- 
- 5 单取代, 且它们可任选被 $-A$ 、 $-OR^5$ 、 $-N(R^5)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-Hal$ 、 $-NR^5COA$ 、 $-NR^5COAr'$ 、 $-NR^5SO_2A$ 、 $-NR^5SO_2Ar'$ 、 $-COOR^5$ 、 $-CON(R^5)_2$ 、 $-CONR^5Ar'$ 、 $-COR^6$ 、 $-COAr'$ 或 $S(O)_nA$ 取代;
- R^2 为 $-N(R^5)_2$ 、 $-NR^5COA$ 、 $-NR^5COAr$ 或 $-NR^5COOR^5$;
- 10 R^3 和 R^4 相互独立为 $-H$ 、 $-A$ 、 $-OR^5$ 、 $-N(R^5)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-Hal$ 、 $-NR^5COA$ 、 $-NR^5COAr'$ 、 $-NR^5SO_2A$ 、 $-NR^5SO_2Ar'$ 、 $-COOR^5$ 、 $-CON(R^5)_2$ 、 $-CONR^5Ar'$ 、 $-COR^6$ 、 $-COAr'$ 、 $-S(O)Ar'$ 或 $S(O)_nA$;
- R^5 为 H 、 $-A$ 、 $-C(R^6R^7)Ar'$ 或 $-C(R^6R^7)Het$;
- 15 R^6 和 R^7 相互独立为 $-H$ 、 $-A$ 或 $-(CH_2)_l-Ar'$;
- R^8 为 H 或 A ;
- X 为 $-O-$ 、 $-NR^5-$ 、 $-CONR^5-$ 、 $-N(SO_2Ar)-$ 或 $-N(SO_2Het)-$;
- W 为 $-(CR^6R^7)_n-$ 、 $-OCR^6R^7-$ 、1,3-亚苯基、1,3-亚苯基- $C(R^6)_2-$ 、1,4-亚苯基或 1,4-亚苯基- $C(R^6)_2-$;
- 20 V 为 $-(C(R^6)_2)_m-$;
- A 为具有 1-20 个碳原子的烷基, 其中一或两个 CH_2 基团可被 O 或 S 原子或被 $-CH=CH-$ 置换并且另外 1-7 个 H 原子可被 F 置换;
- Ar 为苯基或萘基, 其中的每一个为未取代的或被 $-A$ 、 $-Ar'$ 、 $-Het$ 、 $-OR^5$ 、 $-N(R^5)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-Hal$ 、 $-NR^5COA$ 、
- 25

- NR⁵COAr、-NR⁵SO₂A、-NR⁵SO₂Ar'、-COOR⁵、
-CON(R⁵)₂、-CONR⁵Ar'、-COR⁶、-COAr'或-S(O)_nA
单取代、双取代或三取代，
Ar' 为苯基或萘基，其中的每一个为未取代的或被-A、
5 -OR⁶、-N(R⁶)₂、-NO₂、-CN、-Hal、-NR⁶COA、-NR⁶SO₂A、
-COOR⁶、-CON(R⁶)₂、-COR⁶、-SO₂NR⁶或-S(O)_nA
单取代、双取代或三取代，
Het 为通过 N 或 C 连接的具有 1-4 个 N、O 和/或 S 原子的
饱和、不饱和单环或双环或芳香杂环基团，它可以为
10 未取代的或被-A、-OR⁶、-N(R⁶)₂、-NO₂、-CN、-Hal、
-NR⁶COA、-NR⁶SO₂A、-COOR⁶、-CON(R⁶)₂、-COR⁶、
-SO₂NR⁶、-S(O)_nA 和/或羰基氧单取代、双取代或三
取代；
Hal 为-F、-Cl、-Br 或-I；
15 l 为 0、1、2、3、4 或 5；
m 为 0 或 1；
n 为 0、1 或 2；

o) 式 I 化合物及其药学上可耐受的盐和溶剂合物，



20

其中

R¹ 为苯基或萘基，其中的每一个被-C(=NH)NH₂取代，它们也可被-COA、-CO-[C(R⁷)₂]_n-Ar'、-COOA、-OH或被常规氨基保护基、-NHC(=NH)-NH₂、-CON=C(NH₂)₂、



单取代, 并且它们可任选被-A、-OR⁵、-N(R⁵)₂、-NO₂、
-CN、-Hal、-NR⁵COA、-NR⁵COAr'、-NR⁵SO₂A、
-NR⁵SO₂Ar'、-COOR⁵、-CON(R⁵)₂、-COR⁷、-COAr'或
S(O)_nA 取代;

R² 为-S(O)_nA、-CF₃、-COOR⁷或-OA;

R³和R⁴ 相互独立为-H、-A、-OR⁵、-N(R⁵)₂、-NO₂、-CN、-Hal、
-NR⁵COA、-NR⁵COAr'、-NR⁵SO₂A、-NR⁵SO₂Ar'、-
COOR⁵、-CON(R⁵)₂、-CONR⁵Ar'、-COR⁷、-COAr'或-
S(O)_nA;

R⁵和R⁶ 相互独立为-H、-A、-[C(R⁷R⁸)]_nAr'或-[C(R⁷R⁸)]_nHet;

R⁷和R⁸ 相互独立为-H或-A;

W 为-[C(R⁵R⁶)]_mCONR⁵[C(R⁵R⁶)]_l-或
-OC(R⁵R⁶)CONR⁵[C(R⁵R⁶)]_l-;

A 为具有 1-20 个碳原子的烷基, 其中一或两个 CH₂ 基
团可被 O 或 S 原子或被-CH=CH-基团置换并且另外
1-7 个 H 原子可被-F 置换;

Ar 为苯基或萘基, 其中的每一个为未取代的或被-A、
-Ar'、-Het、-OR⁵、-N(R⁵)₂、-NO₂、-CN、-Hal、-NR⁵COA、
-NR⁵COAr、-NR⁵SO₂A、-NR⁵SO₂Ar'、-COOR⁵、
-CON(R⁵)₂、-CONR⁵Ar'、-COR⁷、-COAr'、-SO₂NR⁵、
-S(O)_nAr'或-S(O)_nA 单取代、双取代或三取代,

Ar' 为苯基或萘基, 其中的每一个为未取代的或被-A、
-OR⁷、-N(R⁷)₂、-NO₂、-CN、-Hal、-NR⁷COA、-NR⁷SO₂A、
-COOR⁷、-CON(R⁷)₂、-COR⁷、-SO₂NR⁷或-S(O)_nA
单取代、双取代或三取代,

Het 为通过 N 或 C 连接的具有 1-4 个 N、O 和/或 S 原子的

饱和、不饱和单环或双环或芳香杂环基团，它可以为未取代的或被-A、-OR⁷、-N(R⁷)₂、-NO₂、-CN、-Hal、-NR⁷COA、-NR⁷SO₂A、-COOR⁷、-CON(R⁷)₂、-COR⁷、-SO₂NR⁷、-S(O)_nA 和/或羰基氧单取代、双取代或三取代；

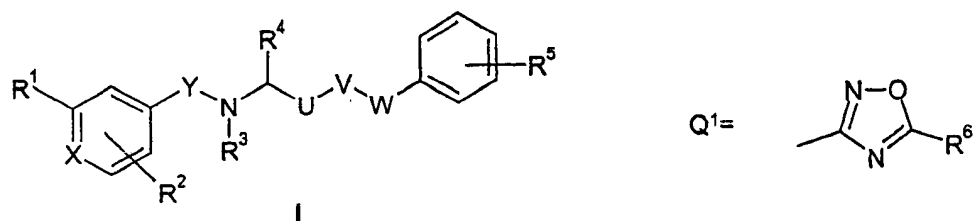
Hal 为-F、-Cl、-Br 或-I；

l 为 0 或 1；

m 为 1 或 2；

n 为 0、1 或 2；

p) 式 I 化合物及其药学上可耐受的盐和溶剂合物，



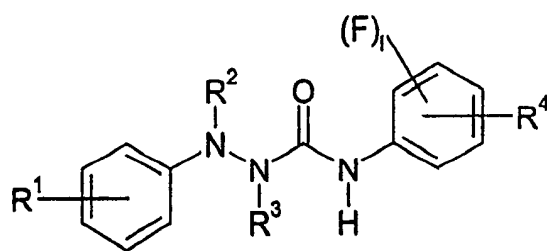
其中

R¹ 为 H、Cl、F、OH、OA、O-(CH₂)_n-Ar、NH₂、NHCOA、NHCOOA、NH-(CH₂)_n-Ar、CN、CONH₂、CSNH₂、C[NH]SA、C[NH]NH₂、C[NH]NHA、C[NH]NOH、C[NH]NOA、C[NH]NOCOA、C[NH]NOCOAr、C[NH]OA、C[NH]NHNH₂、C[NH]NHNHA、C[NH]NHCOOA、C[NH]NHCOA、C[NH]NHCOO-(CH₂)_m-Ar、C[NH]NHCOO-(CH₂)_m-Het、NHC[NH]NH₂、NHC[NH]NHCOOA、NHC[NH]NHCOO-(CH₂)_m-Ar 或 Q1，

R² 为 H 或一或多个 A、CF₃、Br、Cl、F、COA、COOH、COOA、CONH₂、CONHA、CONA₂、CH₂NH₂、CH₂NHCOA、CH₂NHCOOA、NHCOA、OH、OA、OCF₃、NO₂、SO₂A、SO₂NH₂ 或 SO₂NHA，

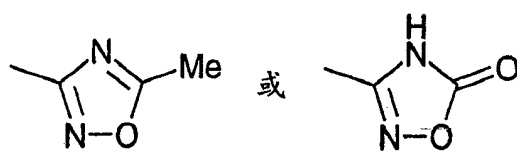
R³ 为 H、COH、COA、COCF₃、COOA 或 SO₂A，

5	R ⁴	为 H、A、-(CH ₂) _n -Ar、-(CH ₂) _n -Het、-(CH ₂) _m -COOR ⁷ 、 -(CH ₂) _m -CONHR ⁷ 、-(CH ₂) _n -S(O) _m A、-(CH ₂) _o -NH ₂ 、 -(CH ₂) _o -NHCOOA、-(CH ₂) _o -NHCOA、-(CH ₂) _o -NHAr、 -(CH ₂) _o -NHC[NH]NH ₂ 、-(CH ₂) _o -(C[A]OH)-A、 -(CH ₂) _o -OH、-(CH ₂) _o -OA、-(CH ₂) _o -OAr、-(CH ₂) _o -OHet、 -(CH ₂) _o -OCOOA、-(CH ₂) _o -OCOA、-(CH ₂) _o -OCOAr、 Ar 或 Het,
10	R ⁵	为-(CH ₂) _n -COOH、-(CH ₂) _n -COOA、 -(CH ₂) _n -COO(CH ₂) _n -Ar、Ar、Py 或 R ² ,
	R ⁶	为 OH、A 或 Ar,
	R ⁷	为 H、A、Ar 或 Het,
	U	为 CO 或 CH ₂ ,
	V	为 NH、CO 或 O,
	W	为键或 CO,
15	X	为 CH 或 N,
	Y	为键或为 CH ₂ 、CO 或 SO ₂ ,
	n	为 1 或 2,
	m	为 0、1 或 2,
	o	为 1、2、3、4 或 5,
20	p	为 2、3 或 4,
	A	为具有 1-20 个碳原子的(线性、支链或环状的)烷基, 其中一或两个 CH ₂ 基团可被 O 或 S 原子或被-CH=CH- 或-C≡C-基团置换和另外 1-7 个 H 原子可被 F 置换,
25	Ar	为苯基或萘基, 其中的每一个为未取代的或被 A、 CF ₃ 、Hal、OA、OCF ₃ 、SO ₂ A、SO ₂ NH ₂ 、 SO ₂ NHA、SO ₂ NA ₂ 、NH ₂ 、NHA、NA ₂ 、NHCHO、 NHCOA、NHCOOA、NACOOA、NHSO ₂ A、NHSO ₂ Ar、 COOH、COOA、COO-(CH ₂) _m -Ar,



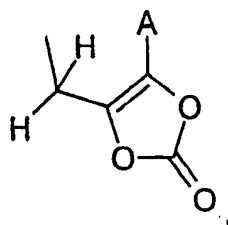
其中

R^1 为 $-(CH_2)_n-NH_2$ 、 $-CON=C(NH_2)_2$ 、 $-NHC(=NH)-NH_2$ 或 $-C(=NH)-NH_2$ ，它们也可被 $-OH$ 、 $-OCOOA$ 、
 $-OCOO(CH_2)_nN(A)_2$ 、 $-OCOO(CH_2)_m-Het$ 、
 $-CO-C(A)_2-R^5$ 、 $-COOA$ 、 $-COSA$ 、 $-COOAr$ 、 $-COOAr'$
 或被



单取代，

R^2 为 H 或 $COOA$ ，
 R^3 为具有 1-20 个碳原子的无支链、支链或环状烷基，
 其中一或两个 CH_2 基团可被 O 或 S 原子置换，或者
 为 Ar 、 Ar' 、 X 或 Hal ，
 R^4 为被 $S(O)_kA$ 、 $S(O)_kNHA$ 、 CF_3 、 $COOA$ 、 CH_2NHA 、 CN
 或 OA 单取代的苯基，



R^5 为 $-CHal_3$ 、 $-O(C=O)A$ 或
 Ar 为苯基或萘基，其中的每一个为未取代的或被 A 、 OH 、
 OA 、 NH_2 、 NHA 、 NA_2 、 NO_2 、 CF_3 、 CN 、 Hal 、 $NHCOA$ 、
 $COOA$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHA$ 、 $CONA_2$ 、 $S(O)_nA$ 、 $S(O)_nNH_2$ 、
 $S(O)_nNHA$ 或 $S(O)_nNA_2$ 单取代、双取代或三取代，

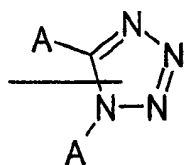
Ar' 为 $-(\text{CH}_2)_n-\text{Ar}$,

Het 为通过 N 或 C 连接的具有 1-4 个 N、O 和/或 S 原子的饱和、不饱和单环或双环或芳香杂环基团, 它可以为未取代的或被 A 取代,

5 A 为 H 或具有 1-20 个碳原子的无支链、支链或环状烷基,

X 为 $-(\text{CH}_2)_n-\text{Y}$,

Y 为 COOA 或



10 Hal 为 F、Cl、Br 或 I,

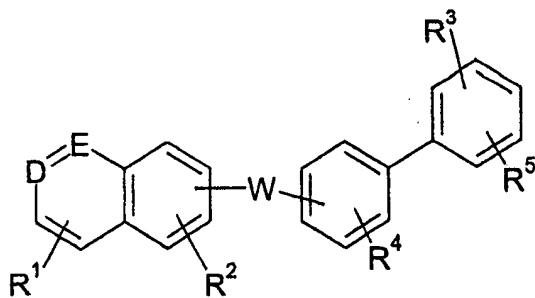
n 为 1、2、3、4、5 或 6,

m 为 0 或 1,

k 为 0、1 或 2,

l 为 0、1、2、3 或 4,

15 r) 式 I 化合物及其药学上可耐受的盐和溶剂合物,



其中

$-\text{D}=\text{E}-$ 为 $-\text{N}=\text{C}(\text{NH}_2)-$ 或 $-\text{C}(\text{NH}_2)=\text{N}-$,

20 R^1 和 R^2 相互独立为 H、A、 OR^6 、 $\text{N}(\text{R}^6)_2$ 、 NO_2 、CN、Hal、 NR^6COA 、 $\text{NR}^6\text{COAr}'$ 、 $\text{NR}^6\text{SO}_2\text{A}$ 、 $\text{NR}^6\text{SO}_2\text{Ar}'$ 、 COOR^6 、 $\text{CON}(\text{R}^6)_2$ 、 $\text{CONR}^6\text{Ar}'$ 、 COR^7 、 COAr' 或 $\text{S}(\text{O})_n\text{A}$,

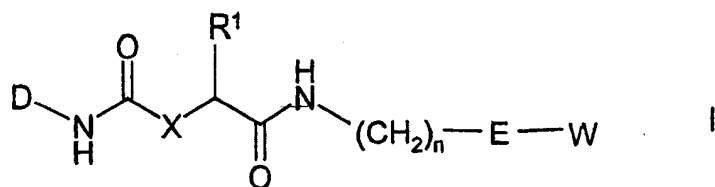
R^3 为 $\text{SO}_2(\text{NR}^6)_2$ 、 $\text{S}(\text{O})_n\text{A}$ 、 CF_3 、 COOR^6 、OA 或 CN,

- R^4 和 R^5 相互独立为 H、A、 OR^6 、 $N(R^6)_2$ 、 NO_2 、CN、Hal、 NR^6COA 、 NR^6COAr' 、 NR^6SO_2A 、 NR^6SO_2Ar' 、 $COOR^6$ 、 $CON(R^6)_2$ 、 $CONR^6Ar'$ 、 COR^7 、 $COAr'$ 或 $S(O)_nA$,
- R^6 为 H、A、 $[C(R^7)_2]_nAr'$ 或 $[C(R^7)_2]_nHet$;
- 5 R^7 为 H 或 A,
- W 为 $CONR^6C(R^6)_2CONR^6[C(R^6)_2]_l-$ 、
 $-NR^6C(R^6)_2CONR^6[C(R^6)_2]_l-$ 、 $-[C(R^6)_2]_mCONR^6[C(R^6)_2]_l-$
 或 $-OC(R^6)_2CONR^6[C(R^6)_2]_l-$,
- 10 A 为具有 1-20 个碳原子的烷基, 其中一或两个 CH_2 基团可被 O 或 S 原子或被 $-CH=CH-$ 基团置换并且另外 1-7 个 H 原子可被 F 置换;
- Ar 为苯基或萘基, 其中的每一个为未取代的或被 A、 Ar' 、Het、 OR^6 、 $N(R^6)_2$ 、 NO_2 、CN、Hal、 NR^6COA 、 NR^6COAr' 、 NR^6SO_2A 、 NR^6SO_2Ar' 、 $COOR^6$ 、 $CON(R^6)_2$ 、
 15 $CONR^6Ar'$ 、 COR^7 、 $COAr'$ 、 SO_2NR^6 、 $S(O)_nAr'$ 或 $S(O)_nA$ 单取代、双取代或三取代,
- Ar' 为苯基或萘基, 其中的每一个为未取代的或被 A、 OR^7 、 $N(R^7)_2$ 、 NO_2 、CN、Hal、 NR^7COA 、 NR^7SO_2A 、 $COOR^7$ 、 $CON(R^7)_2$ 、 COR^7 、 SO_2NR^7 或 $S(O)_nA$ 单取代、
 20 双取代或三取代,
- Het 为通过 N 或 C 连接的具有 1-4 个 N、O 和/或 S 原子的饱和、不饱和单环或双环或芳香杂环基团, 它可以为未取代的或被 A、 OR^7 、 $N(R^7)_2$ 、 NO_2 、CN、Hal、 NR^7COA 、 NR^7SO_2A 、 $COOR^7$ 、 $CON(R^7)_2$ 、 COR^7 、
 25 SO_2NR^7 、 $S(O)_nA$ 和/或羰基氧单取代、双取代或三取代,
- Hal 为 F、Cl、Br 或 I,
- n 为 0、1 或 2,

m 为 1 或 2,

l 为 0 或 1,

s) 式 I 化合物及其药学上可耐受的盐和溶剂合物,



5 其中

D 为苯基或吡啶基, 其中的每一个为未取代的或被 Hal、A、OR²、N(R²)₂、NO₂、CN、COOR² 或 CON(R²)₂ 单取代或多取代,

10 R¹ 为 H、Ar、Het、环烷基或 A, 其可以被 OR²、SR²、N(R²)₂、Ar、Het、环烷基、CN、COOR² 或 CON(R²)₂ 取代,

R² 为 H 或 A,

15 E 为可被 Hal、A、OR²、N(R²)₂、NO₂、CN、COOR² 或 CON(R²)₂ 单取代或多取代的亚苯基, 或为哌啶-1,4-二基,

W 为 Ar、Het 或 N(R²)₂, 且若 E=哌啶-1,4-二基, 它或者为 R² 或者为环烷基,

X 为 NH 或 O,

20 A 为具有 1-10 个碳原子的非支链或支链烷基, 其中一或两个 CH₂ 基团可被 O 或 S 原子和/或被 -CH=CH- 基团置换和/或另外 1-7 个 H 原子可被 F 置换,

Ar 为未取代或被 Hal、A、OR²、N(R²)₂、NO₂、CN、COOR²、CON(R²)₂、NR²COA、NR²SO₂A、COR²、SO₂NR²、SO₃H 或 S(O)_mA 单取代、双取代或三取代的苯基,

25 Het 为具有 1-4 个 N、O 和/或 S 原子的饱和、不饱和单环或双环或芳香杂环基团, 它可以是未取代的或被

Hal、A、OR²、N(R²)₂、NO₂、CN、COOR²、CON(R²)₂、NR²COA、NR²SO₂A、COR²、SO₂NR²、SO₃H 或 S(O)_mA 和/或羰基氧单取代、双取代或三取代，

Hal 为 F、Cl、Br 或 I，

5 n 为 0 或 1，

m 为 0、1 或 2，

例如，其它优选的凝血因子 Xa 抑制剂有下列文献中所述的化合物：

- a) WO 97/30971，第 4 页第 5 行至第 13 页第 19 行；
- 10 b) EP 0 921 116 A1，第 2 页第 1 行至第 51 行；
- c) EP 0 540 051 B1，第 2 页第 41 行至第 3 页第 14 行；
- d) EP 0 798 295 A1，第 69 页第 10 行至第 71 页、第 53 页；

其它优选的化合物选自去纤苷、地西卢定和来匹卢定。

15 本发明优选地涉及一种制剂，它包括 4-[4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)苯并噻吩并-[2,3-d]-嘧啶-2-基]-环己烷羧酸及其生理学上可接受的盐和/或溶剂合物和钙拮抗剂。

除所述游离酸外，优选所述乙醇胺盐。

优选给出的钙拮抗剂选自选择性或非选择性的钙拮抗剂。

20 优选给出的选择性钙拮抗剂选自二氢吡啶衍生物、苯基烷基胺衍生物、苯并硫氮杂萘衍生物和其它选择性钙拮抗剂。

二氢吡啶衍生物优选选自氨氯地平、非洛地平、依拉地平、尼卡地平、硝苯地平、尼莫地平、尼索地平、尼群地平、拉西地平、尼伐地平、马尼地平、巴尼地平和乐卡地平。

所述苯基烷基胺衍生物优选选自维拉帕米和戈洛帕米。

25 所述苯并硫氮杂萘衍生物优选地尔硫萘。

其它的选择性钙拮抗剂优选来贝拉地尔。

非选择性钙拮抗剂优选选自芬地林、苧普地尔、利多氟嗪和哌克昔林。

本发明优选涉及一种制剂，它包括 4-[4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)苯并噻吩并-[2,3-d]-嘧啶-2-基]-环己烷羧酸及其生理学上可接受的盐和/或溶剂合物和至少一种前列腺素或前列腺素衍生物。除所述游离酸外，优选所述乙醇胺盐。

- 5 优选给出的前列腺素或前列腺素衍生物选自 PGE_0 、 PGA_1 、 PGB_1 、 $\text{PGF}_{1\alpha}$ 、 PGA_2 、 PGB_2 、19-羟基- PGA_1 、19-羟基- PGB_1 、19-羟基- PGA_2 、19-羟基- PGB_2 、 PGE_3 、 $\text{PGF}_{3\alpha}$ 、前列地尔(PGE_1)、地诺前列素(PGF_2)、地诺前列酮(PGE_2)、依前列醇钠(PGI_2 ；依前列醇钠)、吉美前列素、伊洛前列素、拉坦前列素、米索前列醇、硫前列酮、
- 10 卡前列素、thromethamin、lipoprost、metenoprost 和噻前列素。

给出的特别优选的前列腺素或前列腺素衍生物选自前列地尔(PGE_1)、地诺前列素(PGF_2)、地诺前列酮(PGE_2)、依前列醇钠(PGI_2 ；依前列醇钠)、吉美前列素、伊洛前列素、拉坦前列素、米索前列醇、硫前列酮、卡前列素 thromethamin、地诺前列素 thromethamin、

15 lipoprost、metenoprost 和噻前列素。

给出的特别优选的是 PGE_1 或依前列醇，尤其优选依前列醇。

- 式 I 的化合物及其制备的起始原料还可经本领域已知的方法，确切地说，在已知且适于所述反应的反应条件下制备，这些方法描述于文献(例如在标准手册中，例如 Houben-Weyl, Methoden der
- 20 organischen Chemie [Methods of Organic Chemistry], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart)。也可采用本领域已知但未在本文中更详地描述的改进的方法。

在式 II 或 III 的化合物中， R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、X 和 n 具有指定的意义，尤其是指定的优选的定义。

- 25 如果 L 为反应的酯化 OH 基团，则它优选为具有 1-6 个碳原子的烷基磺酰基氧基(优选甲基磺酰基氧基)或具有 6-10 个碳原子的芳基磺酰基氧基(优选苯基-或对甲苯磺酰基氧基及 2-萘磺酰基氧基)。

可优选通过使式 II 化合物与式 III 化合物反应得到式 I 化合物。

如果需要,也可原位生成起始原料,不使其从反应混合物分离出来,而代之以立即使其再转化成式 I 化合物。

另一方面,逐步进行本反应是可能的。

5 普遍知道式 II 和 III 的起始化合物,如果它们不是已知的,可通过本领域已知的方法制备它们。例如可通过由噻吩衍生物和 CN-取代的亚烷基羧酸酯(Eur.J.Med.Chem.23,453(1988))生成的相应的羟基嘧啶与 POCl_3 的反应得到式 II 化合物。

10 或者通过相关的四氢苯并噻吩并嘧啶化合物的脱氢作用或通过使用常规用于嘧啶衍生物制备的醛或腈环化 2-氨基苯并噻吩-3-羧酸衍生物制备所述羟基嘧啶(例如 Houben Weyl E9b/2)。

详细说来,在约-20 至 150℃,优选 20-100℃的温度下,在有或无惰性溶剂的存在下,进行式 II 化合物与式 III 化合物的反应。

15 添加酸结合试剂,例如,碱金属或碱土金属氢氧化物、碱金属或碱土金属,优选钾、钠或钙的碳酸盐或碳酸氢盐或其它弱酸的盐,或添加有机碱,例如三乙胺、二甲胺、吡啶或喹啉或添加过量的胺组分,可能是有益的。

20 合适的惰性溶剂的实例是烃如己烷、石油醚、苯、甲苯或二甲苯;氯化烃如三氯乙烯、1,2-二氯乙烷、四氯甲烷、氯仿或二氯甲烷;醇如甲醇、乙醇、异丙醇、正-丙醇、正-丁醇或叔-丁醇;醚如乙醚、二异丙醚、四氢呋喃(THF)或二噁烷;乙二醇醚如乙二醇单甲基醚或单乙基醚或乙二醇二甲醚(二甘醇二甲醚);酮,如丙酮或丁酮;酰胺,如乙酰胺、二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮或二甲基甲酰胺(DMF);腈,如乙腈;亚砷,如二甲基亚砷(DMSO);硝基化合物,如硝基甲烷或硝基苯;酯,如乙酸乙酯,或者所述溶剂的混合物。

25 例如通过水解酯或氰基生成 COOH 基团,使式 I 化合物的 X 基团转化为另一 X 基团也是可能的。

例如,可用 NaOH 或 KOH 的水溶液、水/THF 溶液或水/二噁烷溶液于 0-100℃温度下皂化酯基。例如用亚硫酸氯可使羧酸转化为相

应的羧酸酐，且可使之转化为酰胺。从已知方法的水消除反应中得到腈。

5 用碱可以将式 I 的化合物的酸转化为相关的酸加成盐，例如通过使等当量的酸和碱在惰性溶剂如乙醇中反应，随后蒸发。用于该反应的合适的碱特别是那些可以得到生理上可接受的盐的碱。

因此，用碱(如氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠或碳酸钾)可以将式 I 的酸转化为相应的金属盐，特别是碱金属盐或碱土金属盐，或转化为相应的铵盐。特别是那些可以得到生理上可接受的盐的有机碱例如乙醇胺也是特别适用于该反应的。

10 用碱可以将式 I 的化合物的酸转化为相关的酸加成盐，例如通过使等当量的酸和碱在惰性溶剂如乙醇中反应，随后蒸发。用于该反应的合适的碱特别是那些可以得到生理上可接受的盐的碱。

15 因此，用碱(如氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠或碳酸钾)可以将式 I 的酸转化为相应的金属盐，特别是碱金属盐或碱土金属盐，或转化为相应的铵盐。特别是那些可以得到生理上可接受的盐的有机碱例如乙醇胺也是特别适用于该反应的。

另一方面，用酸可以将式 I 的碱转化为相关的酸加成盐，例如通过使等当量的碱和酸在惰性溶剂如乙醇中反应，随后蒸发。用于该反应的合适的酸特别是那些可以得到生理上可接受的盐的酸。因此，可以使用无机酸如硫酸、硝酸、氢卤酸如盐酸或氢溴酸、磷酸如正磷酸或氨基磺酸，还包括有机酸，特别是脂族、脂环、芳脂族、芳族或杂环一元酸或多元羧酸、磺酸或硫酸，如甲酸、乙酸、丙酸、新戊酸、二乙基乙酸、丙二酸、琥珀酸、庚二酸、富马酸、马来酸、乳酸、酒石酸、苹果酸、柠檬酸、葡糖酸、抗坏血酸、烟酸、异烟酸、甲-或乙磺酸、乙二磺酸、2-羟基乙磺酸、苯磺酸、对-甲苯磺酸、萘一-和二磺酸或月桂基硫酸。与生理上不能接受的酸形成的盐(如苦味酸盐)可以用于分离和/或纯化式 I 化合物。

20

25

本发明还涉及包括至少一种式 I 化合物和/或其生理上可接受的

盐和至少一种抗血栓形成药、钙拮抗剂或至少一种前列腺素或前列腺素衍生物，还包括一种或多种赋形剂和/或助剂的药物制剂。

5 特别是通过非化学方法制备所述药物制剂。可以将所述活性成分与至少一种固体、液体和/或半液体赋形剂或助剂一起，转变为合适的剂量形式。

这些制剂可以作为药物用在人用或兽用药物中。合适的赋形剂是有机或无机物质，这些物质适合肠内(enteral)(如口服)、胃肠外或局部给药并且不与所述新化合物，例如水、植物油、苜醇、烷撑二醇、聚乙二醇、甘油三乙酸酯、明胶、碳水化合物如乳糖或淀粉、
10 硬脂酸镁、滑石或凡士林反应。片剂、丸剂、包衣片、胶囊、粉剂、颗粒剂、糖浆、汁液或滴剂是特别适合口服给药的，适合直肠给药的是栓剂，适合胃肠外给药的是溶液，优选油基溶液或水溶液，另外还有悬浮剂、乳剂或植入剂，适合局部使用的有软膏、乳膏或粉剂。所述新的化合物也可以被冻干以及使用产生的冻干产品例如制
15 备注射制剂。所述制剂可以是无菌的和/或含有助剂如润滑剂、防腐剂、稳定剂和/或润湿剂、乳化剂、用于改变渗透压的盐、缓冲物质、着色剂以及调味剂和/或许多其它活性成分如一种或多种维生素。它们还可作为经鼻喷雾剂给药。

通常，所述物质优选以大约每剂量单位 1 和 500 mg 之间，特别
20 是 5 和 100 mg 之间的剂量给药。日剂量优选在大约 0.02 和 10 mg/kg 体重之间。但是，对于每一个病人的具体剂量取决于多种因素，如所使用的具体化合物的效果、患者的年龄、体重、一般健康状况、性别、饮食、给药的次数和方法、排泄率、药物的联合使用情况以及所治疗的具体疾病的严重性。优选口服给药。

25 因此，本发明还涉及所述药物制剂在制备治疗心绞痛、高血压、肺动脉高血压、充血性心力衰竭(CHF)、慢性阻塞性肺病(COPD)、肺心病、右心功能不全、动脉粥样硬化、心血管开放不完全的疾病、末梢血管病、中风、支气管炎、变应性哮喘、慢性哮喘、变应性鼻

炎、青光眼、过敏性大肠综合征、肿瘤、肾功能不全、肝硬化和治疗女性性功能障碍的药物中的用途。

5 本发明特别涉及本发明的制剂在制备治疗肺动脉高血压、充血性心力衰竭(CHF)、慢性阻塞性肺病(COPD)、肺心病和/或右心功能不全的药物中的用途。

所述新药物制剂的组分优选联合给药。但，它们也可分别同时或相继给药。

本发明也涉及由各分开的由下列药物包装组成的配套药物(a set)(药剂盒):

- 10 (a) 有效量的 4-[4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)苯并噻吩并-[2,3-d]-嘧啶-2-基]环己烷羧酸、乙醇胺盐，和
- (b) 有效量的抗血栓形成药。

所述配套药物包括合适的容器例如盒、分开的瓶、袋或安瓿。例如，所述配套药物包括分别装有溶解或冻干形式的有效量的 4-[4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)苯并噻吩并-[2,3-d]-嘧啶-2-基]环己烷羧酸、乙醇胺盐和抗血栓形成药的安瓿。

15

本发明还涉及由各分开的由下列药物包装组成的配套药物:

- (a) 有效量的 4-[4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)苯并噻吩并-[2,3-d]-嘧啶-2-基]环己烷羧酸、乙醇胺盐，和
- 20 (b) 有效量的钙拮抗剂。

所述配套药物包括合适的容器例如盒、分开的瓶、袋或安瓿。例如，所述配套药物可包括分别装有溶解或冻干形式的有效量的 4-[4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)苯并噻吩并-[2,3-d]-嘧啶-2-基]环己烷羧酸、乙醇胺盐和钙拮抗剂的安瓿。

25 本发明还涉及由各分开的由下列药物包装组成的配套药物:

- (a) 有效量的 4-[4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)苯并噻吩并-[2,3-d]-嘧啶-2-基]环己烷羧酸、乙醇胺盐，和
- (b) 有效量的前列腺素或前列腺素衍生物。

所述配套药物包括合适的容器例如盒、分开的瓶、袋或安瓿。
例如,所述配套药物可包括分别装有溶解或冻干形式的有效量的4-[4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)苯并噻吩并-[2,3-d]-嘧啶-2-基]环己烷羧酸、乙醇胺盐和前列腺素或前列腺素衍生物的安瓿。

5 本发明进一步涉及4-[4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)苯并噻吩并-[2,3-d]-嘧啶-2-基]环己烷羧酸、乙醇胺盐在制备治疗肺动脉高血压、充血性心力衰竭(CHF)、慢性阻塞性肺病(COPD)、肺心病和/或右心功能不全的药物中的用途。

10 本发明又涉及包括至少一种磷酸二酯酶 V 抑制剂和至少一种前列腺素或前列腺素衍生物的药物制剂在制备经口治疗肺动脉高血压、充血性心力衰竭(CHF)、慢性阻塞性肺病(COPD)、肺心病和/或右心功能不全的药物中的用途。

15 在上下文中,所有温度以℃表示。在以下的实施例中,“常规处理”表示如果需要则加入水,如果需要则根据终产物的组成将pH调至2-10,用乙酸乙酯或二氯甲烷萃取该混合物,分离各相,经硫酸钠干燥有机相并蒸发,将产物经硅胶层析和/或重结晶纯化。

质谱(MS): EI (电子冲击离解) M^+
FAB (快速原子轰击) $(M+H)^+$

20 实施例 1

于110℃下搅拌3-(4-氯代苯并噻吩并-[2,3-d]-嘧啶-2-基)丙酸甲酯[可用3-氰基丙酸甲酯环化2-氨基-5,6,7,8-四氢苯并噻吩-3-羧酸甲酯,用硫经脱氢作用,接着用磷酰氯/二甲胺氯化得到]和3-氯-4-甲氧基苄胺(“A”)的N-甲基吡咯烷酮溶液5小时。除去所述溶剂,所得
25 混合物经常规后处理,得到无色油状的3-[4-(3-氯-4-甲氧基-苄基氨基)苯并噻吩并-[2,3-d]-嘧啶-2-基]丙酸甲酯。

“A”与以下化合物的类似反应,
与2-(4-氯代苯并噻吩并-[2,3-d]-嘧啶-2-基)乙酸甲酯反应,得到

2-[4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)苯并噻吩并-[2,3-d]-嘧啶-2-基]乙酸甲酯。

类似于 3,4-亚甲二氧基苄基胺的反应

5 与 3-(4-氯代苯并噻吩并-[2,3-d]-嘧啶-2-基)丙酸甲酯反应，得到 3-[4-(3,4-亚甲二氧基苄基氨基)苯并噻吩并-[2,3-d]-嘧啶-2-基]丙酸甲酯。

类似于“A”的反应

10 与 4-(4-氯代苯并噻吩并-[2,3-d]-嘧啶-2-基)丁酸甲酯反应，得到 4-[4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)苯并噻吩并-[2,3-d]-嘧啶-2-基]丁酸甲酯。

类似于 3,4-亚甲二氧基苄基胺的反应

与 4-(4-氯代苯并噻吩并-[2,3-d]-嘧啶-2-基)丁酸甲酯反应，得到 4-[4-(3,4-亚甲二氧基苄基氨基)苯并噻吩并-[2,3-d]-嘧啶-2-基]丁酸甲酯。

15 类似于“A”的反应

与 5-(4-氯代苯并噻吩并-[2,3-d]-嘧啶-2-基)戊酸甲酯反应，得到 5-[4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)苯并噻吩并-[2,3-d]-嘧啶-2-基]戊酸甲酯。

类似于 3,4-亚甲二氧基苄基胺的反应

20 与 5-(4-氯代苯并噻吩并-[2,3-d]-嘧啶-2-基)戊酸甲酯反应，得到 5-[4-(3,4-亚甲二氧基苄基氨基)苯并噻吩并-[2,3-d]-嘧啶-2-基]戊酸甲酯。

类似于“A”的反应

25 与 7-(4-氯代苯并噻吩并-[2,3-d]-嘧啶-2-基)庚酸甲酯反应，得到 7-[4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)苯并噻吩并-[2,3-d]-嘧啶-2-基]庚酸甲酯。

类似于 3,4-亚甲二氧基苄基胺的反应

与 7-(4-氯代苯并噻吩并-[2,3-d]-嘧啶-2-基)庚酸甲酯反应，得到

7-[4-(3,4-亚甲二氧基苄基氨基)苯并噻吩并-[2,3-d]-嘧啶-2-基]庚酸甲酯。

类似于“A”的反应

5 与 2-[4-(4-氯代苯并噻吩并-[2,3-d]-嘧啶-2-基)环己-1-基]乙酸甲酯反应, 得到

2-{4-[4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)苯并噻吩并-[2,3-d]-嘧啶-2-基]环己-1-基}乙酸甲酯。

类似于 3,4-亚甲二氧基苄基胺的反应

10 与 2-[4-(4-氯代苯并噻吩并-[2,3-d]-嘧啶-2-基)环己-1-基]乙酸甲酯反应, 得到

2-{4-[4-(3,4-亚甲二氧基苄基氨基)苯并噻吩并-[2,3-d]-嘧啶-2-基]环己-1-基}乙酸甲酯。

类似于苄基胺的反应

15 与 3-(4-氯代苯并噻吩并-[2,3-d]-嘧啶-2-基)丙酸甲酯反应, 得到 3-(4-苄基氨基苯并噻吩并-[2,3-d]-嘧啶-2-基)丙酸甲酯;

与 4-(4-氯代苯并噻吩并-[2,3-d]-嘧啶-2-基)丁酸甲酯反应, 得到 4-(4-苄基氨基苯并噻吩并-[2,3-d]-嘧啶-2-基)丁酸甲酯;

与 5-(4-氯代苯并噻吩并-[2,3-d]-嘧啶-2-基)戊酸甲酯反应, 得到 5-(4-苄基氨基苯并噻吩并-[2,3-d]-嘧啶-2-基)戊酸甲酯;

20 类似于“A”的反应

与 4-(4-氯代苯并噻吩并-[2,3-d]-嘧啶-2-基)环己烷羧酸甲酯反应, 得到

4-[4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)苯并噻吩并-[2,3-d]-嘧啶-2-基]环己烷羧酸甲酯。

25 及与 3,4-亚甲二氧基苄基胺反应, 得到

4-[4-(3,4-亚甲二氧基苄基氨基)苯并噻吩并-[2,3-d]-嘧啶-2-基]环己烷羧酸甲酯。

实施例 2

使 3-[4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)苯并噻吩并-[2,3-d]-嘧啶-2-基]丙酸甲酯溶解于乙二醇单甲酯中，加入 32% NaOH，于 110℃ 搅拌该混合物 5 小时。加入 20% HCl 后，用二氯甲烷萃取该混合物。加入石油醚，生成 3-[4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)-苯并噻吩并-[2,3-d]-嘧啶-2-基]丙酸，m.p.218℃。

使沉积出的晶体溶解于异丙醇中，加入乙醇胺。结晶得到 3-[4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)苯并噻吩并-[2,3-d]-嘧啶-2-基]丙酸、乙醇胺盐。

类似地得到下列化合物：

4-[4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)苯并噻吩并-[2,3-d]-嘧啶-2-基]丁酸，m.p.225℃；乙醇胺盐，m.p.150℃；

5-[4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)苯并噻吩并-[2,3-d]-嘧啶-2-基]戊酸，m.p.210℃；乙醇胺盐，m.p.141℃；

4-[4-(3,4-亚甲二氧基苄基氨基)苯并噻吩并-[2,3-d]-嘧啶-2-基]丁酸，盐酸盐，m.p.245℃。

从实施例 1 所列酯中类似地得到下列羧酸：

2-[4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)苯并噻吩并-[2,3-d]-嘧啶-2-基]乙酸，

3-[4-(3,4-亚甲二氧基苄基氨基)苯并噻吩并-[2,3-d]-嘧啶-2-基]丙酸，

5-[4-(3,4-亚甲二氧基苄基氨基)苯并噻吩并-[2,3-d]-嘧啶-2-基]戊酸，

7-[4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)苯并噻吩并-[2,3-d]-嘧啶-2-基]庚酸，

7-[4-(3,4-亚甲二氧基苄基氨基)苯并噻吩并-[2,3-d]-嘧啶-2-基]庚酸，

2-{4-[4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)苯并噻吩并-[2,3-d]-嘧啶-2-基]环己烷-1-基}乙酸，

2-{4-[4-(3,4-亚甲二氧基苄基氨基)苯并噻吩并-[2,3-d]-嘧啶-2-基]环己烷-1-基}乙酸,

3-(4-苄基氨基苯并噻吩并-[2,3-d]-嘧啶-2-基)丙酸,

4-(4-苄基氨基苯并噻吩并-[2,3-d]-嘧啶-2-基)丁酸,

5 5-(4-苄基氨基苯并噻吩并-[2,3-d]-嘧啶-2-基)戊酸,

4-[4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)苯并噻吩并-[2,3-d]-嘧啶-2-基]环己烷羧酸, 乙醇胺盐, m.p.167℃;

4-[4-(3,4-亚甲二氧基苄基氨基)苯并噻吩并-[2,3-d]-嘧啶-2-基]环己烷羧酸, 乙醇胺盐, m.p.143℃。

10

实施例 3

于 110℃, 加热在 20ml N-甲基吡咯烷酮中的 1.5g 4-(4-氯代苯并噻吩-[2,3-d]-嘧啶-2-基)苯基羧酸甲酯(“B”)(用硫对相应的 5,6,7,8-四氢苯并噻吩并-[2,3-d]-嘧啶化合物脱氢, 再用磷酸氯/二甲胺氯化制备)和 1.5g 3-氯-4-甲氧基苄基胺 4 小时。冷却后, 所得混合物经常规后处理, 得到 2.6g 4-[4-(3-氯-4-甲氧基-苄基氨基)-[1]-苯并噻吩并-[2,3-d]-嘧啶-2-基]苯甲酸甲酯, m.p.203-204℃。

15

类似于实施例 2, 1.2g 所述酯生成 1.0g

20

4-[4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)-[1]-苯并噻吩并-[2,3-d]-嘧啶-2-基]苯甲酸, 乙醇胺盐, m.p.189-190℃。

类似于实施例 1, “B” 和 3,4-亚甲二氧基苄基胺生成

4-[4-(3,4-亚甲二氧基苄基氨基)-[1]-苯并噻吩并-[2,3-d]-嘧啶-2-基]苯甲酸甲酯, 使该酯水解得到

25

4-[4-(3,4-亚甲二氧基苄基氨基)-[1]-苯并噻吩并-[2,3-d]-嘧啶-2-基]苯甲酸, 钠盐, m.p. > 260℃。

类似地得到下列化合物:

4-[4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)-[1]-苯并噻吩并-[2,3-d]-嘧啶-2-基]苯基乙酸, 乙醇胺盐, m.p.130℃; 和

4-[4-(3,4-亚甲二氧基苄基氨基)-[1]-苯并噻吩并-[2,3-d]-嘧啶-2-基]苄基乙酸, 乙醇胺盐, m.p.202℃。

实施例 4

5 将 1 当量的 3-[4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)苯并噻吩并-[2,3-d]-嘧啶-2-基]丙酸和 1.2 当量的亚硫酸氯于二氯甲烷中搅拌 2 小时。除去所述溶剂, 得到 3-[4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)苯并噻吩并-[2,3-d]-嘧啶-2-基]-丙酰氯。

10 使所述产物转移到氨水中, 搅拌该混合物一小时, 并经常规后处理, 得到 3-[4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)苯并噻吩并-[2,3-d]-嘧啶-2-基]-丙酰胺。

实施例 5

15 于 0℃使 1 当量 DMF 和 1 当量草酰氯溶解于乙腈中。再加入 1 当量 3-[4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)苯并噻吩并-[2,3-d]-嘧啶-2-基]-丙酰胺。再搅拌该混合物一小时。经常规后处理得到 3-[4-(3-氯-4-甲氧基苄基氨基)苯并噻吩并-[2,3-d]-嘧啶-2-基]-丙腈。

实施例 6

20 类似于实施例 1、2 和 3, 使相应的氯代嘧啶衍生物与 3,4-亚乙二氧基苄基胺反应, 生成下列羧酸

4-[4-(3,4-亚乙二氧基苄基氨基)苯并噻吩并-[2,3-d]-嘧啶-2-基]-丁酸,

25 3-[4-(3,4-亚乙二氧基苄基氨基)苯并噻吩并-[2,3-d]-嘧啶-2-基]-丙酸,

5-[4-(3,4-亚乙二氧基苄基氨基)苯并噻吩并-[2,3-d]-嘧啶-2-基]-戊酸,

7-[4-(3,4-亚乙二氧基苄基氨基)苯并噻吩并-[2,3-d]-嘧啶-2-基]-庚酸,

2-{4-[4-(3,4-亚乙二氧基苄基氨基)苯并噻吩并-[2,3-d]-嘧啶-2-基]环己烷-1-基}乙酸,

4-[4-(3,4-亚乙二氧基苄基氨基)苯并噻吩并-[2,3-d]-嘧啶-2-基]环己烷羧酸,

5 4-[4-(3,4-亚乙二氧基苄基氨基)-[1]-苯并噻吩并-[2,3-d]-嘧啶-2-基]苯甲酸, 分解温度 220-230℃;

4-[4-(3,4-亚乙二氧基苄基氨基)-[1]-苯并噻吩并-[2,3-d]-嘧啶-2-基]苯甲酸, 乙醇胺盐, m.p.252℃;

10 4-[4-(3,4-亚乙二氧基苄基氨基)-[1]-苯并噻吩并-[2,3-d]-嘧啶-2-基]苯乙酸。

类似于与 3,4-二氯苄基胺的反应, 得到下列化合物

4-[4-(3,4-二氯苄基氨基)苯并噻吩并-[2,3-d]-嘧啶-2-基]丁酸,

3-[4-(3,4-二氯苄基氨基)苯并噻吩并-[2,3-d]-嘧啶-2-基]丙酸,

15 5-[4-(3,4-二氯苄基氨基)苯并噻吩并-[2,3-d]-嘧啶-2-基]戊酸, 乙醇胺盐, m.p.160℃;

7-[4-(3,4-二氯苄基氨基)苯并噻吩并-[2,3-d]-嘧啶-2-基]庚酸,

2-{4-[4-(3,4-二氯苄基氨基)苯并噻吩并-[2,3-d]-嘧啶-2-基]环己烷-1-基}乙酸,

20 4-[4-(3,4-二氯苄基氨基)苯并噻吩并-[2,3-d]-嘧啶-2-基]环己烷羧酸,

4-[4-(3,4-二氯苄基氨基)-[1]-苯并噻吩并-[2,3-d]-嘧啶-2-基]苯甲酸,

4-[4-(3,4-二氯苄基氨基)-[1]-苯并噻吩并-[2,3-d]-嘧啶-2-基]苯乙酸。

25 类似于与 3-氯-4-乙氧基苄基胺的反应, 得到下列化合物

4-[4-(3-氯-4-乙氧基苄基氨基)苯并噻吩并-[2,3-d]-嘧啶-2-基]丁酸,

3-[4-(3-氯-4-乙氧基苄基氨基)苯并噻吩并-[2,3-d]-嘧啶-2-基]丙

酸,

5-[4-(3-氯-4-乙氧基苄基氨基)苯并噻吩并-[2,3-d]-嘧啶-2-基]戊

酸,

7-[4-(3-氯-4-乙氧基苄基氨基)苯并噻吩并-[2,3-d]-嘧啶-2-基]庚

5 酸,

2-{4-[4-(3-氯-4-乙氧基苄基氨基)苯并噻吩并-[2,3-d]-嘧啶-2-基]

环己烷-1-基}乙酸,

4-[4-(3-氯-4-乙氧基苄基氨基)苯并噻吩并-[2,3-d]-嘧啶-2-基]环己

烷羧酸,

10 4-[4-(3-氯-4-乙氧基苄基氨基)-[1]-苯并噻吩并-[2,3-d]-嘧啶-2-基]

苯甲酸, m.p.185-187℃;

4-[4-(3-氯-4-乙氧基苄基氨基)-[1]-苯并噻吩并-[2,3-d]-嘧啶-2-基]

苯乙酸。

类似于与 3-氯-4-异丙氧基苄基胺的反应, 得到下列化合物

15 4-[4-(3-氯-4-异丙氧基苄基氨基)苯并噻吩并-[2,3-d]-嘧啶-2-基]丁

酸,

3-[4-(3-氯-4-异丙氧基苄基氨基)苯并噻吩并-[2,3-d]-嘧啶-2-基]丙

酸,

5-[4-(3-氯-4-异丙氧基苄基氨基)苯并噻吩并-[2,3-d]-嘧啶-2-基]戊

20 酸, 乙醇胺盐, m.p.130℃;

7-[4-(3-氯-4-异丙氧基苄基氨基)苯并噻吩并-[2,3-d]-嘧啶-2-基]庚

酸,

2-{4-[4-(3-氯-4-异丙氧基苄基氨基)苯并噻吩并-[2,3-d]-嘧啶-2-基]

环己烷-1-基}乙酸,

25 4-[4-(3-氯-4-异丙氧基苄基氨基)苯并噻吩并-[2,3-d]-嘧啶-2-基]环

己烷羧酸,

4-[4-(3-氯-4-异丙氧基苄基氨基)-[1]-苯并噻吩并-[2,3-d]-嘧啶-2-

基]苯甲酸, m.p.240-241℃;

4-[4-(3-氯-4-异丙氧基苄基氨基)-[1]-苯并噻吩并-[2,3-d]-嘧啶-2-基]苯乙酸。

下列实施例涉及药物制剂：

实施例 A：注射小瓶

- 5 用 2 N 盐酸将 100 g 式 I 的活性成分、100 g 所述抗血栓形成药和 5 g 磷酸氢二钠的 3 L 双蒸馏水溶液调至 pH 6.5，无菌过滤，转移至注射瓶中，在无菌条件下冻干并在无菌条件下密封。每个注射瓶内含有各 5 mg 活性成分。

10 实施例 B：栓剂

将 20 g 式 I 的活性成分、20 g 抗血栓形成药与 100 g 大豆卵磷脂以及 1400 g 可可脂的混合物熔化，倒入模型中并使其冷却。每粒栓剂含有各 20 mg 活性成分。

15 实施例 C：溶液

由 1 g 式 I 的活性成分、1 g 抗血栓形成药、9.38 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 、28.48 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ 和 0.1 g 苯扎氯铵在 940 ml 双蒸馏水中制备溶液。将 pH 调至 6.8 并将所述溶液加到 1 L，经辐照灭菌。该溶液可以以滴眼液的形式使用。

20

实施例 D：软膏

将 500 mg 式 I 的活性成分和 500 mg 抗血栓形成药与 99.5 g 凡士林在无菌条件下混合。

25 实施例 E：片剂

以常规方法，将 1 kg 式 I 的活性成分、1 kg 抗血栓形成药、4 kg 乳糖、1.2 kg 马铃薯淀粉、0.2 kg 滑石和 0.1 kg 硬脂酸镁的混合物压片得到片剂，此方式得到的每片片剂含有各 10 mg 活性成分。

实施例 F: 包衣片剂

以类似于实施例 E 的方法压制成片剂, 随后以常规方法用蔗糖、马铃薯淀粉、滑石、黄蓍胶和染料的包衣料包衣。

5 实施例 G: 胶囊

以常规方法将 2 kg 式 I 的活性成分和 2 kg 抗血栓形成药装入硬明胶胶囊中, 此方法得到的每粒胶囊含有各 20 mg 活性成分。

实施例 H: 安瓿

10 将 1 kg 式 I 活性成分和 1 kg 抗血栓形成药的 60 L 双蒸馏水溶液无菌过滤, 移至安瓿中, 在无菌条件下冻干并在无菌条件下密封。每个安瓿含有各 10 mg 活性成分。

实施例 I: 吸入喷雾剂

15 使 14 g 式 I 活性成分和 14 g 抗血栓形成药溶解于 10L 等渗的 NaCl 溶液中, 将所述溶液移入带泵装置的市售喷剂容器中。所述溶液可喷入口中和鼻中。一次喷射(约 0.1 ml)相当于约各 0.14 mg 活性成分的剂量。

20 实施例 A': 注射小瓶

用 2 N 盐酸将 100 g 式 I 的活性成分、100 g 所述钙拮抗剂和 5 g 磷酸氢二钠的 3L 双蒸馏水溶液调至 pH 6.5, 无菌过滤, 转移至注射小瓶中, 在无菌条件下冻干并在无菌条件下密封。每个注射小瓶内含有各 5 mg 活性成分。

25

实施例 B': 栓剂

将 20 g 式 I 的活性成分、20 g 钙拮抗剂与 100 g 大豆卵磷脂以及 1400 g 可可脂的混合物熔化, 倒入模型中并使其冷却。每粒栓剂含有各 20 mg 活性成分。

实施例 C': 溶液

由 1 g 式 I 的活性成分、1 g 钙拮抗剂、9.38 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ 、28.48 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ 和 0.1 g 苯扎氯铵在 940 ml 双蒸馏水中制备溶液。将 pH 调至 6.8 并将所述溶液加到 1L，经辐照灭菌。该溶液可以以滴眼液的形式使用。

实施例 D': 软膏

将 500 mg 式 I 的活性成分和 500 mg 钙拮抗剂与 99.5 g 凡士林在无菌条件下混合。

实施例 E': 片剂

以常规方法，将 1 kg 式 I 的活性成分、1 kg 钙拮抗剂、4 kg 乳糖、1.2 kg 马铃薯淀粉、0.2 kg 滑石和 0.1 kg 硬脂酸镁的混合物压片得到片剂，此方式得到的每片片剂含有各 10 mg 活性成分。

实施例 F': 包衣片剂

以类似于实施例 E 的方法压制成片剂，随后以常规方法用蔗糖、马铃薯淀粉、滑石、黄蓍胶和染料的包衣料包衣。

实施例 G': 胶囊

以常规方法将 2 kg 式 I 的活性成分和 2 kg 钙拮抗剂装入硬明胶胶囊中，此方法得到的每粒胶囊含有各 20 mg 活性成分。

实施例 H': 安瓿

将 1 kg 所述式 I 的活性成分和 1 kg 钙拮抗剂的 60L 双蒸馏水溶液无菌过滤，移至安瓿中，在无菌条件下冻干并在无菌条件下密封。每瓶安瓿含有各 10 mg 活性成分。

实施例 I': 吸入喷雾剂

使 14 g 所述式 I 的活性成分和 14 g 钙拮抗剂溶解于 10L 等渗的 NaCl 溶液中, 将所述溶液移入带泵装置的市售喷剂容器中。所述溶液可喷入口和鼻中。一次喷射(约 0.1 ml)相当于约各 0.14 mg 活性成分
5 的剂量。

实施例 A'': 注射安瓿

用 2 N 盐酸将 100 g 式 I 的活性成分、100 g 所述前列腺素或前列腺素衍生物和 5 g 磷酸氢二钠的 3L 双蒸馏水溶液调至 pH 6.5, 无菌过滤, 转移至注射小瓶中, 在无菌条件下冻干并在无菌条件下密封。每个注射小瓶内含有各 5 mg 活性成分。
10

实施例 B'': 栓剂

将 20 g 式 I 的活性成分、20 g 前列腺素或前列腺素衍生物与 100 g 大豆卵磷脂以及 1400 g 可可脂的混合物熔化, 倒入模型中并使其冷却。每粒栓剂含有各 20 mg 活性成分。
15

实施例 C'': 溶液

由 1 g 式 I 的活性成分、1 g 前列腺素或前列腺素衍生物、9.38 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ 、28.48 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ 和 0.1 g 苯扎氯铵在 940 ml 双蒸馏水中制备溶液。将 pH 调至 6.8 并将所述溶液加到 1L, 经照射灭菌。该溶液可以以滴眼液的形式使用。
20

实施例 D'': 软膏

将 500 mg 式 I 的活性成分和 500 mg 前列腺素或前列腺素衍生物与 99.5 g 凡士林在无菌条件下混合。
25

实施例 E'': 片剂

以常规方法, 将 1 kg 式 I 的活性成分、1 kg 前列腺素或前列腺

素衍生物、4 kg 乳糖、1.2 kg 马铃薯淀粉、0.2 kg 滑石和 0.1 kg 硬脂酸镁的混合物压片得到片剂，此方式得到的每片片剂含有各 10 mg 活性成分。

5 实施例 F'': 包衣片剂

以类似于实施例 E 的方法压制成片剂，随后以常规方法用蔗糖、马铃薯淀粉、滑石、黄蓍胶和染料的包衣料包衣。

实施例 G'': 胶囊

- 10 以常规方法将 2 kg 式 I 的活性成分和 2 kg 前列腺素或前列腺素衍生物装入硬明胶胶囊中，此方法得到的每粒胶囊含有各 20 mg 活性成分。

实施例 H'': 安瓿

- 15 将 1 kg 所述式 I 活性成分和 1 kg 前列腺素或前列腺素衍生物的 60L 双蒸馏水溶液无菌过滤，移至安瓿中，在无菌条件下冻干并在无菌条件下密封。每瓶安瓿含有各 10 mg 活性成分。

实施例 I'': 吸入喷雾剂

- 20 使 14 g 所述式 I 的活性成分和 14 g 前列腺素或前列腺素衍生物溶解于 10L 等渗 NaCl 溶液中，将所述溶液移入带泵装置的市售喷射容器中。所述溶液可喷入口和鼻中。一次喷射(约 0.1 ml)相当于约各 0.14 mg 活性成分的剂量。