

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D493/04

A61K 31/34 A61P 7/02



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 02812971.7

[43] 公开日 2004 年 8 月 11 日

[11] 公开号 CN 1520416A

[22] 申请日 2002.5.29 [21] 申请号 02812971.7

[30] 优先权

[32] 2001. 6. 26 [33] DE [31] 10130718.7

[86] 国际申请 PCT/EP2002/005891 2002.5.29

[87] 国际公布 WO2003/002568 德 2003.1.9

[85] 进入国家阶段日期 2003.12.26

[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 P·拉达茨 D·多尔施

J·格莱茨 C·巴恩斯

U·克尔特 M·沃尔格

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

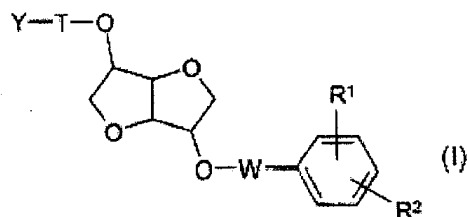
代理人 温宏艳 马崇德

权利要求书 7 页 说明书 34 页

[54] 发明名称 碳水化合物衍生物

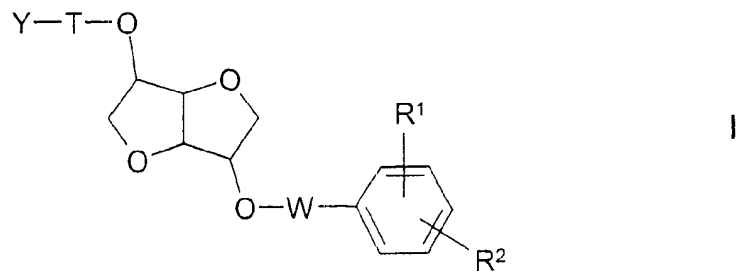
[57] 摘要

其中 Y, T, W, R¹ 和 R² 如专利权利要求(1)定义的新的式 I 的化合物是凝固因子 Xa 的抑制剂, 并能用于血栓栓塞病症的预防和/或治疗和用于肿瘤的治疗。



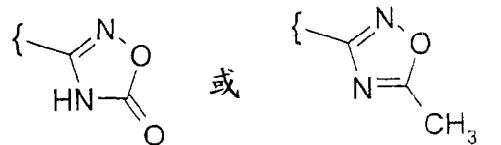
ISSN 1008-4274

1. 式 I 的化合物



5 其中

R^1 是 CN, $\text{CON}(R^3)_2$, $[\text{C}(R^4)_2]_n\text{N}(R^3)_2$, $\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}_2$, 其还可以被 $-\text{COR}^3$, $-\text{COOR}^3$, OR^3 , OCOR^2 , OCOOR^3 或者被常规氨基保护基团一取代, 或者是,



10

R^2 是 H, Hal, A, OR^5 , $\text{N}(R^3)_2$, NO_2 , CN, COOR^3 , $\text{CON}(R^3)_2$, $[\text{C}(R^4)_2]_n-\text{Ar}$, $[\text{C}(R^4)_2]_n-\text{Het}$ 或 $[\text{C}(R^4)_2]_n$ 环烷基,

R^3 是 H, A, $[\text{C}(R^4)_2]_n-\text{Ar}$, $[\text{C}(R^4)_2]_n-\text{Het}$ 或 $[\text{C}(R^4)_2]_n$ 环烷基,

R^4 是 H 或 A,

15 W 是 $-\text{[C}(R^4)_2]_n-$,

T 是 $-\text{[C}(R^4)_2]_n-$ 或 CONR^3 ,

Y 是 Het 或

苯基, 萘基或联苯基, 它们各自是未被取代的或者被 Hal, A, OR^4 , $\text{N}(R^4)_2$, NO_2 , CN, COOR^4 , $\text{CON}(R^4)_2$, NR^4COA , $\text{NR}^4\text{CON}(R^4)_2$, $\text{NR}^4\text{SO}_2\text{A}$, COR^4 , $\text{SO}_2\text{N}(R^4)_2$, $\text{S(O)}_n\text{A}$, R^1 , Het, CO-Het^1 , $\text{NR}^4\text{COHet}^1$ 或 SO_2Het^1 一取代, 二取代或三取代,

20 Ar 是苯基, 萘基或联苯基, 它们各自是未被取代的或者被 Hal, A, OR^4 , $\text{N}(R^4)_2$, NO_2 , CN, COOR^4 , $\text{CON}(R^4)_2$, NR^4COA , $\text{NR}^4\text{CON}(R^4)_2$, $\text{NR}^4\text{SO}_2\text{A}$,

COR^4 , $SO_2N(R^4)_2$, $S(O)_nA$ 一取代, 二取代或三取代,

Het 是具有 1-4 个 N, O 和/或 S 原子的单环或双环饱和的, 不饱和的或芳香杂环基团, 其可以是未被取代的或者被羰基氧, Hal, A, $[C(R^4)_2]_n-Ar$, $[C(R^4)_2]_n-Het^2$, $[C(R^4)_2]_n$ 环烷基, OR^3 , $N(R^3)_2$, NO_2 ,
5 CN , $COOR^3$, $CON(R^3)_2$, NR^3COA , $NR^3CON(R^3)_2$, NR^3SO_2A , COR^3 , SO_2NR^3 和/或 $S(O)_nA$ 一取代, 二取代或三取代,

Het¹ 是具有 1-2 个 N, O 和/或 S 原子的单环 3-7 元饱和的杂环基团,

Het² 是具有 1-2 个 N, O 和/或 S 原子的单环或双环饱和的, 不饱和的或芳香杂环基团, 其可以是未被取代的或者被羰基氧, Hal, A, OR^3 ,
10 $N(R^3)_2$, NO_2 , CN , $COOR^3$, $CON(R^3)_2$, NR^3COA , $NR^3CON(R^3)_2$, NR^3SO_2A , COR^3 , SO_2NR^3 和/或 $S(O)_nA$ 一取代或二取代,

A 是具有 1-6 个碳原子的没有支链或有支链的烷基, 其中一个或两个 CH_2 基团可以被 O 或 S 原子和/或被 $-CH=CH-$ 基团置换和/或另外
15 1-7 个 H 原子可以被 F 置换,

Hal 是 F, Cl, Br 或 I,

n 是 0, 1 或 2,

m 是 0, 1 或 2,

及其药学可使用的衍生物, 溶剂化物和立体异构体, 包括其所有
20 比例的混合物。

2. 根据权利要求 1 的化合物, 其中

R^1 是 CN, 脒基, $CONH_2$ 或 CH_2NH_2 ,

及其药学可使用的衍生物, 溶剂化物和立体异构体, 包括其所有
比例的混合物。

25 3. 根据权利要求 1 的化合物, 其中

R^1 是 CN, 脒基, $CONH_2$ 或 CH_2NH_2 , 和

R^2 是氢,

和它的药学可使用的衍生物, 溶剂化物和立体异构体, 包括其所
有比例的混合物。

30 4. 根据权利要求 1-3 的一项或多项的化合物, 其中

R^3 是氢,

和它的药学可使用的衍生物, 溶剂化物和立体异构体, 包括其所

有比例的混合物。

5. 根据权利要求 1 - 4 的一项或多项的化合物，其中
 R^4 是氢，
和它的药学可使用的衍生物，溶剂化物和立体异构体，包括其所
5 有比例的混合物。
6. 根据权利要求 1 - 5 的一项或多项的化合物，其中
 W 是 CH_2 , $(CH_2)_2$ 或者不存在，
和它的药学可使用的衍生物，溶剂化物和立体异构体，包括其所
有比例的混合物。
- 10 7. 根据权利要求 1 - 6 的一项或多项的化合物，其中
 T 不存在，
和它的药学可使用的衍生物，溶剂化物和立体异构体，包括其所
有比例的混合物。
8. 根据权利要求 1 - 7 的一项或多项的化合物，其中
15 Y 是苯基或联苯基，其各自被 CN, 脞基，氯，烷基磺酰基，氨基磺
酰基，N, N-二烷基氨基羰基或 Het 一取代或二取代，或者是未取代的
或被 $[C(R^4)_2]_n-Ar$ 一取代的具有 1 - 4 个 N, O 和/或 S 原子的单环或双
环饱和的，不饱和的或芳香杂环基团，
和它的药学可使用的衍生物，溶剂化物和立体异构体，包括其所
20 有比例的混合物。
9. 根据权利要求 1 - 8 的一项或多项的化合物，其中
 Y 是苯基或联苯基，其各自被 CN, 脞基，氯，烷基磺酰基，氨基磺
酰基，N, N-二烷基氨基羰基或 Het 一取代或二取代，或者是未取代的
或被 $[C(R^4)_2]_n-Ar$ 一取代的吡啶基或嘧啶基，
25 Het 是吡啶基，嘧啶基，吗啉-4-基，2-氧代哌啶-1-基或 2-氧代
吡咯烷-1-基，
和它的药学可使用的衍生物，溶剂化物和立体异构体，包括其所
有比例的混合物。
10. 根据权利要求 1 - 9 的一项或多项的化合物，其中
30 Y 是苯基或联苯基，其各自被 CN, 脞基，氯，烷基磺酰基，氨基磺
酰基，N, N-二烷基氨基羰基或 Het 一取代或二取代，或者是未取代的
或被 $[C(R^4)_2]_n-Ar$ 一取代的吡啶基或嘧啶基，

Het 是吡啶基, 嘧啶基, 吗啉-4-基, 2-氧代哌啶-1-基或 2-氧代吡咯烷-1-基,

和它的药学可使用的衍生物, 溶剂化物和立体异构体, 包括其所有比例的混合物。

5 11. 根据权利要求 1-10 的一项或多项的化合物, 其中

Y 是苯基或联苯基, 其各自被 CN, 脒基, 氯, 烷基磺酰基, 氨基磺酰基, N,N-二烷基氨基羰基或 Het 一取代或二取代, 或者是未取代的或被烷基磺酰基苯基或氨基磺酰基苯基一取代的吡啶基或嘧啶基,

10 Het 是吡啶基, 嘧啶基, 吗啉-4-基, 2-氧代哌啶-1-基或 2-氧代吡咯烷-1-基,

和它的药学可使用的衍生物, 溶剂化物和立体异构体, 包括其所有比例的混合物。

12. 根据权利要求 1-11 的一项或多项的化合物, 其中

R¹ 是 CN, 脒基, CONH₂ 或 CH₂NH₂,

15 R² 是氢;

R³ 是氢;

R⁴ 是氢;

W 是 (CH₂)_n;

T 不存在;

20 Y 是苯基或联苯基, 其各自被 CN, 脒基, Hal, 烷基磺酰基, 氨基磺酰基, N,N-二烷基氨基羰基或 Het 一取代或二取代, 或者是未取代的或被烷基磺酰基苯基或氨基磺酰基苯基一取代的吡啶基或嘧啶基,

Het 是吡啶基, 嘧啶基, 吗啉-4-基, 2-氧代哌啶-1-基或 2-氧代吡咯烷-1-基,

25 A 是具有 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个碳原子的烷基,

Hal 是 F, Cl, Br 或 I,

n 是 0, 1 或 2;

和它的药学可使用的衍生物, 溶剂化物和立体异构体, 包括其所有比例的混合物。

30 13. 根据权利要求 1-12 的一项或多项的化合物, 其中

R¹ 是 CN, 脒基, CONH₂ 或 CH₂NH₂, 其中脒基还可以被 -COA, -COOA, -OH 取代或者被常规氨基保护基团取代, 或者是



R² 是氢;

R³ 是氢;

5 R⁴ 是氢;

W 是 (CH₂)_n;

T 不存在;

Y 是苯基或联苯基, 其各自被 CN, 脒基, Hal, 烷基磺酰基, 氨基磺酰基, N, N-二烷基氨基羰基或 Het 一取代或二取代, 或者是未取代的或被烷基磺酰基苯基或氨基磺酰基苯基一取代的吡啶基或嘧啶基,

Het 是吡啶基, 嘧啶基, 吗啉-4-基, 2-氧代哌啶-1-基或 2-氧代吡咯烷-1-基;

A 是具有 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个碳原子的烷基,

Hal 是 F, Cl, Br 或 I,

15 n 是 0, 1 或 2;

和其药学可使用的衍生物, 溶剂化物和立体异构体, 包括所有比例的其混合物。

14. 根据权利要求 1 的化合物, 其选自:

20 2-0-(3'-脒基苄基)-5-0-(3"-脒基苄基)-1, 4: 3, 6-双脱水-D-山梨糖醇,

2-0-(3'-脒基苄基)-5-0-(4"-脒基苄基)-1, 4: 3, 6-双脱水-D-山梨糖醇,

2-0-(3'-脒基苄基)-5-0-(2"-脒基-4"-氯苄基)-1, 4: 3, 6-双脱水-D-山梨糖醇,

25 2-0-(4'-脒基苄基)-5-0-(4"-脒基苄基)-1, 4: 3, 6-双脱水-D-山梨糖醇,

2-0-(4'-脒基苄基)-5-0-(3"-脒基苄基)-1, 4: 3, 6-双脱水-D-山梨糖醇,

2-0-(3'-脒基苄基)-5-0-(4"-脒基苄基)-1, 4: 3, 6-双脱水-D-山

梨糖醇,

2-0-(3'-脒基苯基)-5-0-(3"-脒基苯基)-1,4:3,6-双脱水-D-山

梨糖醇,

2-0-(4'-脒基苯基)-5-0-(4"-脒基苯基)-1,4:3,6-双脱水-D-山

5 梨糖醇,

2-0-(4'-脒基苯基)-5-0-(3"-脒基苯基)-1,4:3,6-双脱水-D-山

梨糖醇,

2-0-(3'-脒基苯基)-5-0-(4"-吡啶基)-1,4:3,6-双脱水-D-山梨

糖醇,

10 2-0-(3'-脒基苯基)-5-0-(3"-吡啶基)-1,4:3,6-双脱水-D-山梨
糖醇,

2-0-(3'-脒基苄基)-5-0-(3"-吡啶基)-1,4:3,6-双脱水-D-山梨
糖醇,

2-0-(3'-脒基苄基)-5-0-(4"-吡啶基)-1,4:3,6-双脱水-D-山梨

15 糖醇,

和其药学可使用的衍生物, 溶剂化物和立体异构体, 包括所有比例
的其混合物。

15. 根据权利要求 1-14 的式 I 的化合物和其药学可使用的衍生物,
溶剂化物和立体异构体的制备方法, 其特征在于:

20 a) 通过下面两种情况通过加溶剂分解剂和/或氢解剂处理而从它
们的功能衍生物中的一种中释放得到它们:

i) 通过氢解或者加溶剂分解从它的噁二唑衍生物或者噁唑烷
酮衍生物释放脒基,

25 ii) 通过用加溶剂分解剂或氢解剂处理而由氢置换常规氨基
保护基团或者释放常规保护基团保护的氨基,

b) 通过下面的方法将基团 R^1 , R^2 和/或 Y 转化为另一种基团 R^1 , R^2
和/或 Y :

i) 将氰基转化为脒基,

ii) 将酰胺基团还原为氨基烷基,

30 iii) 将氰基还原为氨基烷基,

和/或将式 I 的碱或酸转化为其盐的一种。

16. 根据权利要求 1-14 的一项或多项的式 I 的化合物, 其作为

凝固因子 Xa 的抑制剂。

17. 根据权利要求 1-14 的一项或多项的式 I 的化合物，其作为凝固因子 VIIa 的抑制剂。

5 18. 一种药物，它含有至少一种根据权利要求 1-14 的一项或多项的式 I 的化合物和/或其药学可使用的衍生物，溶剂化物和立体异构体，该药物包括其所有比例的混合物，和可有可无的赋形剂和/或助剂。

10 19. 一种药物，它含有至少一种根据权利要求 1-14 的一项或多项的式 I 的化合物和/或其药学可使用的衍生物，溶剂化物和立体异构体，该药物包括其所有比例的混合物，和至少一种其它药物活性成分。

20. 根据权利要求 1-14 的化合物和/或其生理学可接受的盐和溶剂化物在制备用于治疗血栓形成，心肌梗塞，动脉硬化，炎症，中风，心绞痛，血管成形术之后的再狭窄，间歇性跛行，偏头痛，肿瘤，肿瘤病症和/或肿瘤转移的药物方面的用途。

15 21. 由下面的分开的包组成的试剂盒：

(a) 有效量的根据权利要求 1-14 的一项或多项的式 I 的化合物和/或其药学可使用的衍生物，溶剂化物和立体异构体，包括其所有比例的混合物，和

(b) 有效量的一种其它药物活性成分。

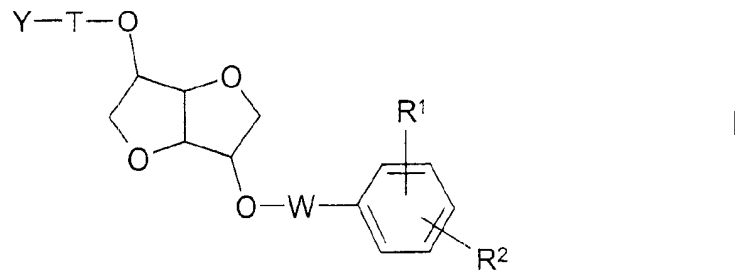
20 22. 根据权利要求 1-14 的一项或多项的式 I 的化合物和/或其药学可使用的衍生物，溶剂化物和立体异构体，包括其所有比例的混合物，与至少一种其它药物活性成分组合用于制备用于治疗血栓形成，心肌梗塞，动脉硬化，炎症，中风，心绞痛，血管成形术之后的再狭窄，间歇性跛行，偏头痛，肿瘤，肿瘤病症和/或肿瘤转移的药物方面的用途。

25

碳水化合物衍生物

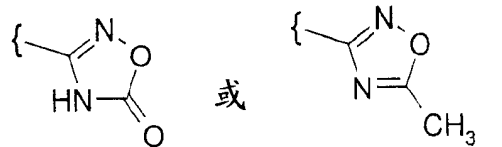
本发明涉及式 I 的化合物

5



其中

R^1 是 CN, $\text{CON}(R^3)_2$, $[\text{C}(R^4)_2]_n\text{N}(R^3)_2$, $\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}_2$, 其还可以被
 $-\text{COR}^3$, $-\text{COOR}^3$, OR^3 , OCOR^2 , OCOOR^3 或者被常规氨基保护基团一取代,
 10 或者是,



R^2 是 H, Hal, A, OR^3 , $\text{N}(R^3)_2$, NO_2 , CN, COOR^3 , $\text{CON}(R^3)_2$,
 $[\text{C}(R^4)_2]_n-\text{Ar}$, $[\text{C}(R^4)_2]_n-\text{Het}$ 或 $[\text{C}(R^4)_2]_n$ 环烷基,

15 R^3 是 H, A, $[\text{C}(R^4)_2]_n-\text{Ar}$, $[\text{C}(R^4)_2]_n-\text{Het}$ 或 $[\text{C}(R^4)_2]_n$ 环烷基,

R^4 是 H 或 A,

W 是 $-\text{C}(R^4)_2-$,

T 是 $-\text{C}(R^4)_2-$ 或 CONR^3 ,

Y 是 Het 或

20 苯基, 萘基或联苯基, 它们各自是未被取代的或者被 Hal, A, OR^4 ,
 $\text{N}(R^4)_2$, NO_2 , CN, COOR^4 , $\text{CON}(R^4)_2$, NR^4COA , $\text{NR}^4\text{CON}(R^4)_2$, $\text{NR}^4\text{SO}_2\text{A}$, COR^4 ,
 $\text{SO}_2\text{N}(R^4)_2$, $\text{S}(\text{O})_n\text{A}$, R^1 , Het, $\text{CO}-\text{Het}^1$, $\text{NR}^4\text{COHet}^1$ 或 SO_2Het^1 一取代,
 二取代或三取代,

Ar 是苯基, 萘基或联苯基, 它们各自是未被取代的或者被 Ha1, A, OR⁴, N(R⁴)₂, NO₂, CN, COOR⁴, CON(R⁴)₂, NR⁴COA, NR⁴CON(R⁴)₂, NR⁴SO₂A, COR⁴, SO₂N(R⁴)₂ 或 S(O)_nA 一取代, 二取代或三取代,

5 Het 是具有 1-4 个 N, O 和/或 S 原子的单环或双环饱和的, 不饱和的或芳香杂环基团, 其可以是未被取代的或者被羰基氧, Ha1, A, [C(R⁴)₂]_n-Ar, [C(R⁴)₂]_n-Het², [C(R⁴)₂]_n 环烷基, OR³, N(R³)₂, NO₂, CN, COOR³, CON(R³)₂, NR³COA, NR³CON(R³)₂, NR³SO₂A, COR³, SO₂NR³ 和/或 S(O)_nA 一取代, 二取代或三取代,

10 Het¹ 是具有 1-2 个 N, O 和/或 S 原子的单环 3-7 元饱和的杂环基团,

Het² 是具有 1-2 个 N, O 和/或 S 原子的单环或双环饱和的, 不饱和的或芳香杂环基团, 其可以是未被取代的或者被羰基氧, Ha1, A, OR³, N(R³)₂, NO₂, CN, COOR³, CON(R³)₂, NR³COA, NR³CON(R³)₂, NR³SO₂A, COR³, SO₂NR³ 和/或 S(O)_nA 一取代或二取代,

15 A 是具有 1-6 个碳原子的没有支链或有支链的烷基, 其中一个或两个 CH₂ 基团可以被 O-或 S-原子和/或被 -CH=CH- 基团置换和/或另外 1-7 H 原子可以被 F 置换,

Ha1 是 F, Cl, Br 或 I,

n 是 0, 1 或 2,

20 m 是 0, 1 或 2,

和它的药学可使用的衍生物, 溶剂化物和立体异构体, 包括其所有比例的混合物。

本发明的目的是发现具有有价值性质的新的化合物, 特别是能被用于制备药物的那些化合物。

25 发现式 I 的化合物及其盐具有非常有价值的药学性质并且耐受性很好。特别地, 它们表现出因子 Xa-抑制性质, 因此能被用于治疗 and 预防血栓栓塞病症, 例如血栓形成, 心肌梗塞, 动脉硬化, 炎症, 中风, 心绞痛, 血管成形术之后的再狭窄和间歇性跛行。

30 根据本发明的式 I 的化合物还可以是血液凝固级联中凝固因子 VIIa, 因子 IXa 和凝血酶的抑制剂。

例如 EP 0 540 051B1, WO 98/28269, WO 00/71508, WO 00/71511, WO 00/71493, WO 00/71507, WO 00/71509, WO 00/71512, WO

00/71515 或 WO 00/71516 中公开了具有抗血栓形成作用的芳香胺衍生物。例如 WO 97/08165 中描述了用于治疗血栓栓塞病症的环脲。例如 WO 96/10022 中公开了具有因子 Xa-抑制活性的芳香杂环化合物。WO 96/40679 中描述了作为因子 Xa-抑制剂的取代的 N-[(氨基亚氨基甲基)-

5 苯基烷基]-氮杂杂环酰胺。

根据本发明的化合物的抗血栓形成和抗凝固作用归于抗已知名称是因子 Xa 的激活的凝固蛋白酶的抑制作用，或者归于其它激活的丝氨酸蛋白酶例如因子 VIIa, 因子 IXa 或凝血酶的抑制作用。

因子 Xa 是血液凝固复杂过程中涉及的蛋白酶。因子 Xa 催化凝血酶原向凝血酶的转化。凝血酶将纤维蛋白原裂解成纤维蛋白单体，其

10 交联之后对血栓形成有基本贡献。凝血酶的激活可以导致血栓栓塞病症的发生。但是，凝血酶的抑制可以抑制血栓形成中涉及的纤维蛋白形成。凝血酶的抑制作用可以测量，例如，通过 G. F. Cousins 等，Circulation 1996, 94, 1705-1712 的方法测定。

15 因此因子 Xa 的抑制作用能防止凝血酶形成。根据本发明的式 I 的化合物及其盐通过抑制因子 Xa 而在血液凝固过程中涉及，因此抑制栓塞的形成。

通过常规体外或体内方法能测定根据本发明的化合物对因子 Xa 的抑制作用和抗凝固和抗栓塞活性的量度。例如 J. Hauptmann 等在

20 Thrombosis and Haemostasis 1990, 63, 220-223 中描述了合适的方法。

例如通过 T. Hara 等在 Thromb. Haemostas. 1994, 71, 314-319 中描述的方法能测定因子 Xa 的抑制作用。

凝固因子 VIIa 在结合组织因子之后引发凝固级联的外在部分，并且对将因子 X 激活成因子 Xa 有贡献，因此因子 VIIa 的抑制作用防止

25 因子 Xa 的形成以及接下来的凝血酶的形成。通过常规体外或体内方法能测定根据本发明的化合物对因子 VIIa 的抑制作用和抗凝固和抗栓塞活性的量度。例如 H. F. Ronning 等在 Thrombosis Research 1996, 84, 73-81 中描述了用于因子 VIIa 的抑制作用测定的常规方法。

30 内在凝固级联中产生凝固因子 IXa, 并且同样在因子 X 激活成因子 Xa 中涉及。因子 IXa 的抑制作用因此能防止不同途径形成因子 Xa。通过常规体外或体内方法能测定根据本发明的化合物对因子 IXa 的抑制

作用和抗凝固和抗栓塞活性的量度。例如 J.Chang 等在 Journal of Biological Chemistry 1998, 273, 12089-12094 中描述了合适的方法。

5 根据本发明的化合物还可以用于治疗肿瘤, 肿瘤疾病和/或肿瘤转移。T. Taniguchi 和 N. R. Lemoine 在 Biomed. Health Res. (2000), 41 (胰腺癌的分子发病机理), 57-59 指出了组织因子 TF/因子 VIIa 和各种类型癌症发生之间的关系。

下面列出的公开文献描述了 TF-VII 和因子 Xa 抑制剂对各种类型肿瘤的抗肿瘤作用:

10

K.M. Donnelly et al. in Thromb. Haemost. 1998; 79: 1041-1047;
E.G. Fischer et al. in J. Clin. Invest. 104: 1213-1221 (1999);
B.M. Mueller et al. in J. Clin. Invest. 101: 1372-1378 (1998);
M.E. Bromberg et al. in Thromb. Haemost. 1999; 82: 88-92

式 I 的化合物可以用作人用药和兽药中的药物活性成分, 特别是用于治疗 and 预防血栓栓塞病症, 例如血栓形成, 心肌梗塞, 动脉硬化, 炎症, 中风, 心绞痛, 血管成形术之后的再狭窄, 间歇性跛行, 静脉
15 血栓形成, 肺栓塞, 动脉血栓形成, 心肌局部缺血, 不稳定咽峡炎和以血栓形成为基础的中风。根据本发明的化合物还用于治疗或预防动脉粥样硬化病症, 例如冠状动脉病症, 脑动脉病症或外周动脉病症。在心肌梗塞情况下, 所述化合物还与其它溶解血栓药结合使用, 进一步预防溶解血栓之后, 经皮穿腔血管成形术 (PTCA) 之后和冠状搭桥
20 手术之后的复发。根据本发明的化合物还用于预防显微手术中血栓形成复发, 还作为与动脉器官相关的或者血液透析中的抗凝剂。所述化合物还用于患者体内导管和药物辅助器械的清洁, 或者作为抗凝剂用于体外保鲜血液, 血浆和其它血液产品。根据本发明的化合物还用于其中血液凝固是疾病过程的重要原因或者代表次级病变源的疾病, 例
25 如癌症, 包括转移灶, 炎症病症, 包括关节炎和糖尿病。

根据本发明的化合物还用于治疗偏头痛 (F. Morales-Asin 等 Headache, 40, 2000, 45-47)。

在对所述疾病的治疗中, 根据本发明的化合物还与其它溶解血栓

5 活性化合物结合使用，象，例如，与“组织纤维蛋白溶酶原激活物”
t-PA，修饰的 t-PA，链激酶或尿激酶。在提到其它物质的同时或者之
前或者之后给出根据本发明的化合物。特别优选的是为了防止栓塞复
发，与阿司匹林同时施用。根据本发明的化合物还与抑制血小板聚集
的血小板糖蛋白受体（IIb/IIIa）拮抗剂结合使用。

本发明涉及式 I 的化合物及其盐，涉及根据权利要求 1-9 的式 I
的化合物，和其药学上可使用的衍生物，溶剂化物和立体异构体的制
备方法，其特征在于：

10 a) 通过下面两种情况加溶剂分解剂和/或氢解剂处理而从它们的
功能衍生物之一释放得到它们：

i) 通过氢解或者加溶剂分解从它的噁二唑衍生物或者噁唑烷
酮衍生物释放脘基，

ii) 通过用加溶剂分解剂或氢解剂处理而由氢置换常规氨基
保护基团或者释放常规保护基团保护的氨基，

15 b) 通过下面的方法将基团 R^1 , R^2 和/或 Y 转化为另一种基团 R^1 , R^2
和/或 Y：

i) 将氰基转化为脘基，

ii) 将酰胺基团还原为氨基烷基，

iii) 将氰基还原为氨基烷基，

20 和/或将式 I 的碱或酸转化为其盐的一种。

本发明还涉及这些化合物的旋光活性形式（立体异构体），对映
异构体，外消旋体，非对映异构体和水合物和溶剂化物。术语化合物的
溶剂化物意思是惰性溶剂分子加成到化合物上由于它们相互吸引力
形成的加成物。溶剂化物是例如一水合物或二水合物或醇化物。

25 术语药学上可使用的衍生物意思是，例如，根据本发明的化合物的
盐还有所谓前体药物化合物。术语前体药物衍生物意思是，例如，
用烷基或酰基，糖或寡肽修饰的，并且在生物体中快速裂解，得到根
据本发明的有效化合物的式 I 化合物。这些还包括根据本发明的化合
物的可生物降解的聚合物衍生物，例如，如 Int. J. Pharm. 115, 61-
30 67 (1995)。

本发明还涉及根据本发明的式 I 的化合物的混合物，例如两种非
对映异构体的混合物，例如以 1: 1, 1: 2, 1: 3, 1: 4, 1: 5, 1:

10, 1: 100 或 1: 1000 的比例。这些特别优选是立体异构体化合物的混合物。

对于出现一次以上的所有的基团, 象, 例如, A, 它们的意义是彼此独立的。上文和下文中除非另有说明, 基团或参数 Y, T, W, R¹ 和 R² 如
5 对于式 I 的定义。

A 是烷基, 是没有支链(线性)或者有支链的, 并且具有 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 或 10 个碳原子。A 优选是甲基, 还有乙基, 丙基, 异丙基, 丁基, 异丁基, 仲丁基或叔丁基, 还有戊基, 1-, 2-, 或 3-甲
10 基丁基, 1, 1-, 1, 2-或 2, 2-二甲基丙基, 1-乙基丙基, 己基, 1-, 2-, 3-或 4-甲基戊基, 1, 1-, 1, 2-, 1, 3-, 2, 2-, 2, 3-或 3, 3-二甲基丁基, 1-或 2-乙基丁基, 1-乙基-1-甲基丙基, 1-乙基-2-甲基丙基, 1, 1, 2-或 1, 2, 2-三甲基丙基, 还有优选地, 例如三氟甲基。

A 非常特别优选地是具有 1-6 个碳原子的烷基, 优选甲基, 乙基, 丙基, 异丙基, 丁基, 异丁基, 仲丁基, 叔丁基, 戊基, 己基, 三氟
15 甲基, 五氟乙基或 1, 1, 1-三氟乙基。

环烷基优选是环丙基, 环丁基, 环戊基, 环己基或环庚基。

亚烷基优选是亚甲基, 亚乙基, 亚丙基, 亚丁基, 亚戊基或亚己基, 还有有支链的亚烷基。

-COA (酰基) 优选是乙酰基, 丙酰基, 还有丁酰基, 戊酰基, 己
20 酰基, 或者, 例如苯甲酰基。

Hal 优选是 F, Cl 或 Br, 还可以是 I。

本发明还特别涉及被 -COA, -COOA, -OH 或者被常规氨基保护基取代的式 I 的 -C(=NH)-NH₂ 化合物。

R¹ 优选是 CN, 脒基, CONH₂ 或 CH₂NH₂。

25 R² 优选是 H。

R³ 优选是 H。

R⁴ 优选是 H。

W 优选是 CH₂, (CH₂)₂ 或者不存在。

T 优选不存在。

30 Y 优选是苯基或联苯基, 其各自被下面的基团一取代或二取代:

CN,

脒基,

- 氟，
 烷基磺酰基，例如，甲基磺酰基，
 氨基磺酰基，
 N,N-二烷基氨基羰基，例如 N,N-二乙基氨基羰基，
 5 Het 是，例如，2-氧代哌啶-1-基，
 或者是未取代的吡啶基。

Y 还优选是，例如，简单地被 $[C(R^1)_2]_n-Ar$ 取代的具有 1-4 个 N, O, 和/或 S 原子的单环或双环饱和的，不饱和的或芳香杂环基团，特别优选是吡啶基或嘧啶基，其各自被烷基磺酰基苯基一取代，例如甲基磺
 10 酰基苯基或氨基磺酰基苯基。

Ar 是，例如，未取代苯基，萘基或联苯基，此外优选苯基，萘基或联苯基，其各自例如被 A, 氟，氯，溴，碘，羟基，甲氧基，乙氧基，丙氧基，丁氧基，戊氧基，己氧基，硝基，氰基，甲酰基，乙酰基，丙酰基，三氟甲基，氨基，甲基氨基，乙基氨基，二甲基氨基，二乙
 15 基氨基，苄基氧基，磺酰氨基，甲磺酰氨基，乙磺酰氨基，丙磺酰氨基，丁基磺酰氨基，二甲基磺酰氨基，苯基磺酰氨基，羧基，甲氧羰基，乙氧羰基或氨基羰基一取代，二取代或三取代。

Het 是，例如，2-或 3-咪唑基，2-或 3-噻吩基，1-, 2-或 3-吡咯基，1-, 2-, 4-或 5-咪唑基，1-, 3-, 4-或 5-吡唑基，2-, 4-或 5-噁唑基，
 20 3-, 4-或 5-异噁唑基，2-, 4-或 5-噻唑基，3-, 4-或 5-异噻唑基，2-, 3-或 4-吡啶基，2-, 4-, 5-或 6-嘧啶基，进一步优选 1, 2, 3-三唑-1-, -4-或-5-基，1, 2, 4-三唑-1-, -3-或-5-基，1-或 5-四唑基，1, 2, 3-噁二唑-4-或-5-基，1, 2, 4-噁二唑-3-或-5-基，1, 3, 4-噻二唑-2-或-5-基，1, 2, 4-噻二唑-3-或-5-基，1, 2, 3-噻二唑-4-或-5-基，3-或 4-哒嗪基，吡嗪基，
 25 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-或 7-吡啶基，4-或 5-异吡啶基，1-, 2-, 4-或 5-苯并咪唑基，1-, 3-, 4-, 5-, 6-或 7-苯并吡唑基，2-, 4-, 5-, 6-或 7-苯并噁唑基，3-, 4-, 5-, 6-或 7-苯并异噁唑基，2-, 4-, 5-, 6-或 7-苯并噻唑基，2-, 4-, 5-, 6-或 7-苯并异噻唑基，4-, 5-, 6-或 7-苯并-2, 1, 3-噁二唑基，2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-或 8-
 30 喹啉基，1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-或 8-异喹啉基，3-, 4-, 5-, 6-, 7-或 8-肉喹啉基，2-, 4-, 5-, 6-, 7-或 8-喹唑啉基，5-或 6-喹喔啉基，2-, 3-, 5-, 6-, 7-或 8-2H-苯并-1, 4-噁嗪基，进一步优选 1, 3-

苯并-间二氧杂环戊烯-5-基, 1,4-苯并二噁烷-6-基, 2,1,3-苯并噻二唑-4-基或-5-基或者 2,1,3-苯并噻二唑-5-基。

杂环基团还可以部分或完全氢化。

因此, Het 还可以是, 例如, 2,3-二氢-2-, -3-, -4-或-5-咪唑基, 2,5-二氢-2-, -3-, -4-或-5-咪唑基, 四氢-2-或-3-咪唑基, 1,3-二氧戊环-4-基, 四氢-2-或-3-噻吩基, 2,3-二氢-1-, -2-, -3-, -4-或-5-吡咯基, 2,5-二氢-1-, -2-, -3-, -4-或-5-吡咯基, 1-, 2-, 或 3-吡咯烷基, 四氢-1-, -2-, 或-4-咪唑基, 2,3-二氢-1-, -2-, -3-, -4-或-5-吡唑基, 四氢-1-, -3-, 或-4-吡唑基, 1,4-二氢-1-, -2-, -3-或-4-吡啶基, 1,2,3,4-四氢-1-, -2-, -3-, -4-, -5-或-6-吡啶基, 1-, 2-, 3-或 4-哌啶基, 2-, 3-或 4-吗啉基, 四氢-2-, -3-, 或-4-吡喃基, 1,4-二噁烷基, 1,3-二噁烷-2-, -4-或-5-基, 六氢-1-, -3-或-4-哒嗪基, 六氢-1-, -2-, -4-或-5-嘧啶基, 1-, 2-或 3-哌嗪基, 1,2,3,4-四氢-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7-或-8-喹啉基, 1,2,3,4-四氢-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7-或-8-异喹啉基, -2-, -3-, -5-, -6-, -7-或-8-3,4-二氢-2H-苯并-1,4-噁嗪基, 进一步优选 2,3-亚甲基二氧基苯基, 3,4-亚甲基二氧基苯基, 2,3-亚乙基二氧基苯基, 3,4-亚乙基二氧基苯基, 3,4-(二氟亚甲基二氧基)苯基, 2,3-二氢苯并咪唑-5-或 6-基, 2,3-(2-氧代亚甲基二氧基)苯基, 或者, 3,4-二氢-2H-1,5-苯并 dioxepin-6-或-7-基, 进一步优选 2,3-二氢苯并咪唑基或 2,3-二氢-2-氧代-咪唑基。

Het 优选是具有 1-2 个 N 和/或 O 原子的单环饱和的或不饱和的杂环基团, 其可以是未取代的或者被羰基氧, OH 或 OA 一取代或二取代。

Het 特别是具有 1-2 个 N 和/或 O 原子的单环饱和的, 不饱和的或芳香杂环基团, 其可以被羰基氧一取代或二取代。Het 特别优选是, 例如, 吡啶基, 嘧啶基, 吗啉-4-基, 2-氧代哌啶-1-基, 2-氧代-吡咯烷基-1-基, 2-氧代-1H-吡啶-1-基, 3-氧代吗啉-4-基, 4-氧代-1H-吡啶-1-基, 2,6-二氧代哌啶-1-基, 2-氧代-哌嗪-1-基, 2,6-二氧代哌嗪-1-基, 2,5-二氧代吡咯烷-1-基, 2-氧代-1,3-噻唑烷-3-基, 3-氧代-2H-哒嗪-2-基, 2-己内酰胺-1-基 (= 2-氧代 azepan-1-基), 2-羟基-6-氧代哌嗪-1-基或 2-甲氧基-6-氧代哌嗪-1-基。

Het 非常特别优选是吡啶基, 嘧啶基, 吗啉-4-基, 2-氧代哌啶-

1-基或 2-氧代-吡咯烷-1-基。

Het¹ 优选是哌啶-1-基, 吡咯烷-1-基, 吗啉-4-基, 哌嗪-1-基或咪唑烷-3-基。

Het² 优选是吡啶基, 嘧啶基, 2-氧代哌啶-1-基, 2-氧代吡咯烷-1-基, 2-氧代-1H-吡啶-1-基, 3-氧代吗啉-4-基, 4-氧代-1H-吡啶-1-基, 2,6-二氧代哌啶-1-基, 2-氧代-哌嗪-1-基, 2,6-二氧代哌嗪-1-基, 2,5-二氧代吡咯烷-1-基, 2-氧代-1,3-咪唑烷-3-基, 3-氧代-2H-咪唑-2-基, 或 2-己内酰胺-1-基 (= 2-氧代 azepan-1-基)。

式 I 的化合物可以具有一个或多个手性中心, 因此存在各种立体异构形式。式 I 包括所有的这些形式。

因此, 本发明特别涉及式 I 的化合物, 其中所述基团中至少一个具有上述优选定义之一。化合物的一些优选的基团可以用下面的次结构式 Ia 至 Ii 表示, 其符合式 I, 并且其中没有更详细指示的基团如对于式 I 的中所定义, 但是其中

15 在 Ia 中, R¹ 是 CN, 脒基, CONH₂ 或 CH₂NH₂;

在 Ib 中, R¹ 是 CN, 脒基, CONH₂ 或 CH₂NH₂, 并且 R² 是氢;

在 Ic 中, R³ 是氢;

在 Id 中, R⁴ 是氢;

20 在 Ie 中, W 是 CH₂, (CH₂)₂ 或者不存在;

在 If 中, T 不存在;

在 Ig 中, Y 是苯基或联苯基, 其各自被 CN, 脒基, 氯, 烷基磺酰基, 氨基磺酰基, N,N-二烷基氨基羰基或 Het 一取代或二取代, 或者是未取代的或被 [C(R⁴)₂]_n-Ar 一取代的具有 1-4 个 N, O 和/或 S 原子的单环或双环饱和的, 不饱和的或芳香杂环基团;

25 在 Ih 中, Y 是苯基或联苯基, 其各自被 CN, 脒基, 氯, 烷基磺酰基, 氨基磺酰基, N,N-二烷基氨基羰基或 Het 一取代或二取代, 或者是未取代的或被 [C(R⁴)₂]_n-Ar 一取代的吡啶基或嘧啶基,

30 Het 是吡啶基, 嘧啶基, 吗啉-4-基, 2-氧代哌啶-1-基或 2-氧代吡咯烷-1-基;

在 Ii 中, Y 是苯基或联苯基, 其各自被 CN, 脒基, 氯, 烷基磺酰基, 氨基磺酰基, N,N-二烷基氨基羰基或 Het 一取代或二取代, 或者

是各自未取代的或被烷基磺酰基苯基或氨基磺酰基苯基一取代的吡啶基或嘧啶基，

Het 是吡啶基，嘧啶基，吗啉-4-基，2-氧代哌啶-1-基或 2-氧代吡咯烷-1-基；

5 在 Ij 中，R¹ 是 CN, 脒基，CONH₂ 或 CH₂NH₂，

R² 是氢；

R³ 是氢；

R⁴ 是氢；

W 是 (CH₂)_n；

10 T 不存在；

Y 是苯基或联苯基，其各自被 CN, 脒基，Hal, 烷基磺酰基，氨基磺酰基，N, N-二烷基氨基羰基或 Het 一取代或二取代，或者是各自未取代的或被烷基磺酰基苯基或氨基磺酰基苯基一取代的吡啶基或嘧啶基，

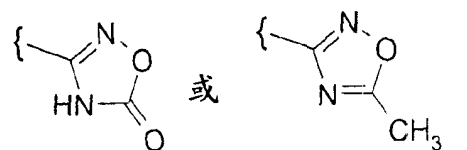
15 Het 是吡啶基，嘧啶基，吗啉-4-基，2-氧代哌啶-1-基或 2-氧代吡咯烷-1-基；

A 是具有 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个碳原子的烷基，

Hal 是 F, Cl, Br 或 I，

n 是 0, 1 或 2；

20 在 Ik 中，R¹ 是 CN, 脒基，CONH₂ 或 CH₂NH₂，其中脒基还可以被 -COA, -COOA, -OH 取代或者被常规氨基保护基团取代，或者是



其中

25 R² 是氢；

R³ 是氢；

R⁴ 是氢；

W 是 (CH₂)_n；

T 不存在；

Y 是苯基或联苯基, 其各自被 CN, 脞基, Hal, 烷基磺酰基, 氨基磺酰基, N,N-二烷基氨基羰基或 Het 一取代或二取代, 或者是各自未取代的或被烷基磺酰基苯基或氨基磺酰基苯基一取代的吡啶基或嘧啶基,

5 Het 是吡啶基, 嘧啶基, 吗啉-4-基, 2-氧代哌啶-1-基或 2-氧代吡咯烷-1-基;

A 是具有 1, 2, 3, 4, 5 或 6 个碳原子的烷基,

Hal 是 F, Cl, Br 或 I,

n 是 0, 1 或 2;

10 及其药学可使用的衍生物, 溶剂化物和立体异构体, 包括其所有比例的混合物。

另外, 根据文献所述(例如在标准著作中, 例如 Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie [有机化学方法], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), 通过本身已知的方法, 准确地说在公知
15 的适合所述反应的反应条件下, 制备式 I 的化合物和用于其制备的起始物。还可以使用本身已知的, 但是在这里没有更详细描述变体的。

如果期望, 也可以就地合成起始物, 这样它们不用从反应混合物中分离, 而是立即进一步转化成式 I 的化合物。

20 优选可以通过使用加溶剂分解剂或氢解剂处理而从它们的功能衍生物之一释放式 I 的化合物, 而能获得式 I 的化合物。

用于溶剂分解或氢解的优选的起始物是另外符合式 I, 但是含有相应的保护的氨基和/或羟基而不是一个或多个自由氨基和/或羟基的那些, 优选带有氨基保护基团而不是结合氮原子的氢原子的那些, 特别是带有 R'-N 基团的那些, 其中 R' 是氨基保护基团, 而不是 HN 基团, 和
25 /或带有羟基保护基团置换羟基的氢原子的那些, 例如符合式 I, 但是带有-COOR'' 基团, 其中 R'' 是羟基保护基团, 而不是-COOH 基团的那些。

优选的起始物还有噁二唑衍生物, 其能被转化成相应的脞基化合物。

30 例如通过在催化剂(例如阮内镍)的存在下用氢处理, 能从它的噁二唑衍生物释放脞基。合适的溶剂是下面指出的那些, 特别是醇类, 例如甲醇或乙醇, 有机酸类, 例如乙酸或丙酸, 或者其混合物。一般在大约 0 和 100°C 之间的温度下在大约 1 和 200 巴之间的压力下进行氢

解, 优选在 20 至 30℃ (室温) 和 1-10 巴下。

通过例如氰基化合物与羟基胺的反应和与光气, 碳酸二烷基酯, 氯甲酸酯, N, N'-羰基二咪唑或乙酸酐反应, 引入噁二唑基团。

5 起始物分子中也可以存在多个相同或不同的保护的氨基和/或羟基。如果存在的保护基团彼此不同, 它们在很多情况下能被选择性裂解。

术语“氨基保护基团”已知是一般意义, 并且涉及适合保护(封闭)氨基使其不进行化学反应, 但是在分子其它部位进行了期望的化学反应之后容易被去除的基团。典型的这样的基团特别是未取代的或取代的酰基, 芳基, 芳烷氧基甲基或芳烷基。因为在期望的化学反应(或反应序列)之后去除氨基保护基团, 它们的类型和大小也不是重要的; 但是, 优选具有 1-20 特别是 1-8 个碳原子的那些。术语“酰基”以与本发明方法相关的最广义理解。包括从脂肪族, 芳香脂肪族, 芳香族或杂环羧酸或磺酸衍生的酰基, 特别是烷氧羰基, 芳基氧羰基, 15 特别是芳烷氧羰基。这样的酰基的例子是烷酰基, 例如乙酰基, 丙酰基和丁酰基; 芳烷酰基, 例如苯乙酰基; 芳酰基, 例如苯甲酰基和甲苯基; 芳基氧基烷酰基, 例如 POA; 烷氧羰基, 例如甲氧羰基, 乙氧羰基, 2, 2, 2-三氯乙氧羰基, BOC (叔丁氧羰基) 和 2-碘代乙氧羰基; 芳烷氧羰基, 例如 CBZ (“苄酯基”), 4-甲氧基苄基氧基羰基和 20 FMOC; 和芳基磺酰基, 例如 Mtr。优选的氨基保护基团是 BOC 和 Mtr, 还有 CBZ, Fmoc, 苄基和乙酰基。

术语“羟基保护基团”同样已知是一般意义, 并且涉及适合保护羟基使其不进行化学反应但是在分子其它部位进行了期望的化学反应之后容易被去除的基团。典型的这样的基团特别是上面提到的未取代的或取代的芳基, 芳烷基或酰基, 还有烷基。因为在期望的化学反应或反应序列之后它们被去除, 因此羟基保护基团的性质和大小也不是重要的; 优选具有 1-20 特别是 1-10 个碳原子的基团。羟基保护基团的例子其中特别是苄基, 4-甲氧基苄基, 对硝基苯甲酰基, 对甲苯磺酰基, 叔丁基和乙酰基, 其中苄基和叔丁基是特别优选的。

30 根据使用的保护基团, 例如使用强酸, 有利地使用 TFA 或过氧酸, 还可以使用其它无机强酸, 例如盐酸或硫酸, 强有机羧酸, 例如三氯乙酸, 或磺酸, 例如苯-或对甲苯磺酸, 从它们的功能衍生物释放式 I

的化合物。存在另外一种惰性溶剂是可能的，但是并不总是必需的。合适的惰性溶剂优选是例如有机羧酸，例如乙酸，醚类，例如四氢呋喃或二噁烷，酰胺类，例如 DMF，卤代烃类，例如二氯甲烷，还有醇类，例如甲醇，乙醇或异丙醇，和水。上述溶剂的混合物也是合适的。TFA 5 优选过量使用，不再加其它溶剂，优选以乙酸和 70% 过氧酸的比例是 9:1 的混合物形式使用过氧酸。裂解的反应温度有利地在大约 0 和大约 50℃ 之间，优选 15 和 30℃ 之间（室温）。

10 优选地，例如，在二氯甲烷中使用 TFA 或者在二噁烷中使用大约 3-5N 盐酸，在 15 至 30℃，将 BOC, OBut 和 Mtr 基团裂解，以及在 DMF 中，在 15 至 30℃，使用大约 5-50% 二甲胺，二乙胺或吡啶溶液可将 Fmoc 基团裂解。

15 例如通过在催化剂（例如贵金属催化剂，例如钯，有利地在载体例如碳上）用氢处理，能将可以氢解去除的保护基团（例如 CBZ，苄基或者从它的噁二唑衍生物释放脒基）裂解掉。合适的溶剂是上面指出的那些，特别是，例如，醇类，例如甲醇或乙醇，或酰胺类，例如 DMF。一般在大约 0 和 100℃ 之间的温度下在大约 1 和 200 巴之间的压力下进行氢解，优选在 20 至 30℃ 和 1-10 巴下。例如在甲醇中在 5-10% Pd/C 上或者在甲醇/DMF 中在 20 至 30℃ 下在 Pd/C 上使用甲酸铵（代替氢），成功地氢解 CBZ 基团。

20 合适的惰性溶剂的例子是烃类，例如己烷，石油醚，苯，甲苯或二甲苯；氯代烃类，例如三氯乙烯，1,2-二氯乙烷、四氯甲烷、三氟甲基苯、氯仿或二氯甲烷；醇类，例如甲醇，乙醇，异丙醇，正丙醇，正丁醇或叔丁醇；醚类，例如二乙醚，二异丙基醚，四氢呋喃（THF）或二噁烷；二醇醚类，例如乙二醇一甲基或一乙基醚或者乙二醇二甲基醚（二甘醇二甲醚）；酮类，例如丙酮或丁酮；酰胺类，例如乙酰胺，二甲基乙酰胺，N-甲基-吡咯烷酮（NMP）或二甲基甲酰胺（DMF）；腈类，例如乙腈；亚砷类，例如二甲亚砷（DMSO）；碳二硫化物；羧酸，例如甲酸或乙酸；硝基化合物，例如硝基甲烷或硝基苯；酯类，例如乙酸乙酯，或者所述溶剂的混合物。

30 通过与例如羟胺反应，接着在催化剂例如 Pd/C 的存在下使用氢将 N-羟基脒还原，将氰基转化为脒基。为了制备式 I 的脒，也可以将氨加成到腈上。通过本身已知的方法，优选以几个步骤实现加成，a) 使

用 H_2S 将腈转化为硫代酰胺，使用烷基化试剂，例如 CH_3I ，将硫代酰胺转化为相应的 S-烷基亚氨基硫代酯，并且接着使硫代酯与 NH_3 反应，得到脒，b) 在 HCl 的存在下使用醇，例如乙醇，将腈转化为相应的亚氨基酯，并且用氨处理亚氨基酯 (Pinner 合成)，或者 c) 腈与双
5 (三甲基甲硅烷基) 氯化锂反应，接着将产物水解。

可以例如使用乙酸或者使用氢氧化钠或氢氧化钾在水，水/THF 或者水/二噁烷中，在 0 至 $100^\circ C$ 之间的温度下，将酯皂化。

自由氨基可以以常规方法使用酰氯或酸酐进一步酰化或者使用未取代或取代的烷基卤化物烷基化，或者与 $CH_3-C(=NH)-OEt$ 反应，有利
10 地在惰性溶剂中，例如二氯甲烷或 THF 和/或在碱例如三乙胺或吡啶的存在下，在 -60 和 $+30^\circ C$ 之间的温度下进行。

使用酸能将式 I 的碱转化为相关的酸加成盐，例如通过当量的碱和酸在惰性溶剂例如乙醇中反应后蒸发。用于该反应的合适的酸特别是给出生理可接受盐的那些。因此，可以使用无机酸，例如硫酸，硝酸
15 酸，氢卤酸，例如盐酸或氢溴酸，磷酸，例如正磷酸或氨基磺酸，还有有机酸，特别是脂肪族，脂环族，芳脂肪族，芳香族或杂环一元或多元羧酸，磺酸或硫酸，例如甲酸，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，异盐酸，甲磺酸或乙磺酸，
20 乙烷二磺酸，2-羟基乙磺酸，苯磺酸，对甲苯磺酸，萘一-和二磺酸，和月桂基硫酸。与生理不可接受酸的盐例如苦味酸盐，可以用于式 I 的化合物的分离和/或纯化。

另一方面，使用碱 (例如氢氧化钠，氢氧化钾，碳酸钠或碳酸钾)，式 I 的化合物可以被转化为相应的金属盐，特别是碱金属盐或碱土金属盐，或者转化为相应的铵盐。
25

也可以使用生理可接受有机碱，例如乙醇胺。

根据本发明的式 I 的化合物由于其分子结构而可以是手性的并且因此可以存在各种对映异构体形式。因此它们可以以外消旋或旋光活性形式存在。

30 因为根据本发明的化合物的外消旋体或立体异构体的药学活性可以不同，所以使用对映异构体是理想的。在这些情况下，通过本领域技术人员公知的化学或物理方法，可以将终产物甚至中间体分离成对

映异构体化合物，或者甚至在合成中就这样使用。

在外消旋胺情况下，通过与旋光活性拆分试剂反应而从混合物中形成非对映异构体。合适的拆分试剂的例子是光学活性酸，例如 R 和 S 型酒石酸，二乙酰基酒石酸，二苯甲酰基酒石酸，苦杏仁酸，苹果酸，5 乳酸，合适的 N-保护的氨基酸（例如 N-苯甲酰基脯氨酸或 N-苯磺酰基脯氨酸），或者各种光学活性的樟脑磺酸。还有利的是借助光学活性拆分试剂（例如二硝基苯甲酰基苯基甘氨酸，纤维素三乙酸酯或者碳水化合物其它衍生物或者固定在硅胶上的手性衍生化的甲基丙烯酸酯聚合物）的色谱对映异构体拆分。为此目的的合适的洗脱剂是水溶10 液和醇溶剂混合物，例如，己烷/异丙醇/乙腈，例如以 82: 15: 3 的比例。

本发明进一步涉及式 I 的化合物和/或其生理可接受盐用于制备药物制剂的用途，特别是通过非化学方法。使用至少一种固体、液体和/或半液体赋形剂或佐剂和，如果需要，与一种或多种其它活性成分组15 合，将它们转化为合适的剂型。

本发明进一步涉及含有至少一种式 I 的化合物和/或其药学可使用的衍生物，溶剂化物和立体异构体的药物，包括其所有比例的混合物，和，如果期望，赋形剂和/或助剂。

本发明进一步涉及含有至少一种式 I 的化合物和/或一种其药学可20 使用的衍生物，溶剂化物和立体异构体的药物，包括其所有比例的混合物，和可有可无的赋形剂和/或佐剂。

这些制剂可以在人用药或兽药中使用。合适的赋形剂是适合经肠（例如口服），肠胃外或局部施用并且不与新的化合物反应的有机或无机物质，例如水，植物油，苜基醇类，亚烷基二醇类，聚乙二醇，25 三乙酸甘油酯，明胶，碳水化合物，例如乳糖或淀粉，硬脂酸镁，滑石或凡士林。适合口服的特别是片剂，丸剂，包衣片，胶囊，粉末剂，颗粒剂，糖浆，汁或滴剂，适合直肠给药的是栓剂，适合肠胃外给药的是溶液，优选油基质的或水溶液，还有混悬剂，乳剂或植入物，适合局部给药的是膏剂，霜剂或粉末剂或者还有鼻用喷雾剂。还可以将30 新化合物冻干，并且使用得到的冻干物例如来制备注射用制剂。所指出的制剂可以被灭菌和/或含有助剂，例如润滑剂，保鲜剂，稳定剂和/或湿润剂，乳化剂，用于改变渗透压的盐，缓冲物质，着色剂和调味

剂和/或多种其它活性成分，例如一种或多种维生素。

式 I 的化合物和/或其生理可接受盐可以用于治疗和预防血栓栓塞病症，例如血栓形成，心肌梗塞，动脉硬化，炎症，中风，心绞痛，血管成形术之后的再狭窄和间歇性跛行。

- 5 一般情况下，根据本发明的物质优选以每剂量单位大约 1 - 500 毫克，特别是 5 和 100 毫克之间的剂量给药。日用剂量优选在大约 0.02 和 10 毫克/千克体重之间。但是对于每位患者的具体剂量取决于很多因素，例如取决于使用的具体化合物的药效，年龄，体重，一般健康状况，性别，饮食，给药时间和方法，排泄频率，药物组合和施与治疗的特殊病症的严重度。优选口服给药。

10 本发明还涉及由下面的分开的包组成的试剂盒 (Set) (试剂盒 (kit)):

(a) 有效量的式 I 的化合物和/或其药学可使用的衍生物，溶剂化物和立体异构体，包括其所有比例的混合物，和

- 15 (b) 有效量的其它药物。

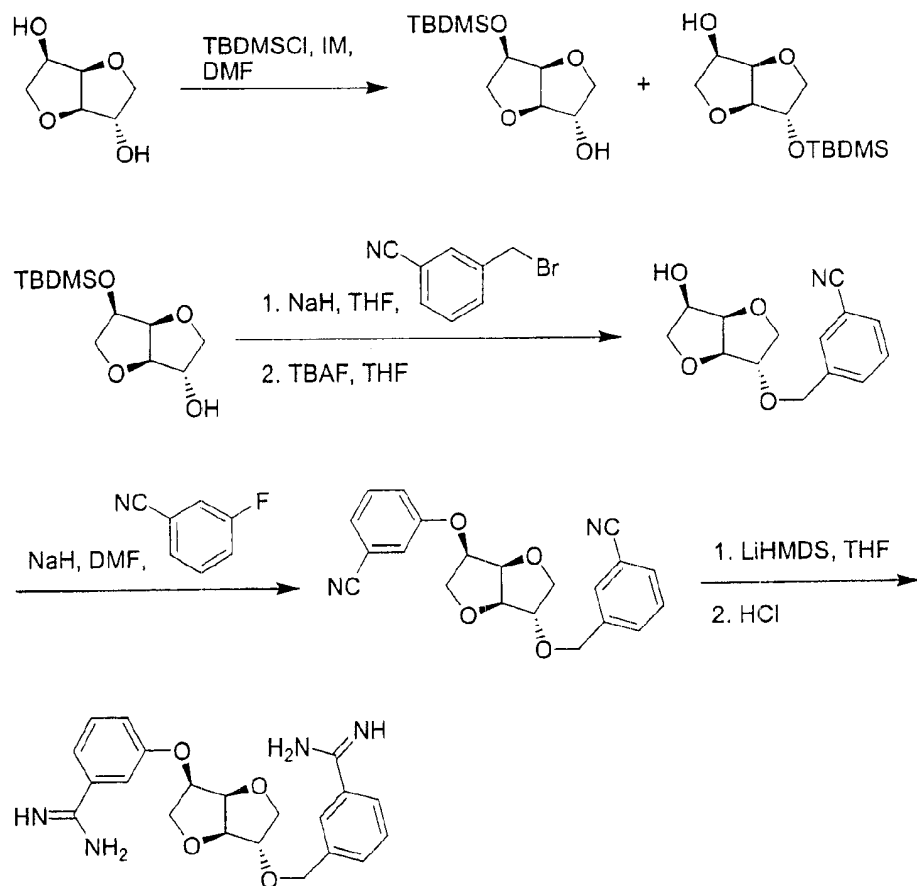
该试剂盒包括合适的容器，例如盒子，各个瓶，包或安瓿。该试剂盒可以例如包括各自含有溶解或冻干形式的有效量的式 I 的化合物和/或其药学可使用的衍生物，溶剂化物和立体异构体，包括其所有比例的混合物，和有效量的另一种药物的分开的安瓿。

- 20 在上下文中，所有的温度都是 °C。在下面的实施例中，“常规后处理”指如果需要则加水，如果需要，根据终产物的构成将 pH 调解到 2 和 10 之间，用乙酸乙酯或二氯甲烷萃取混合物，分离各相，有机相用硫酸钠干燥并且蒸发，通过在硅胶上色谱纯化和/或通过结晶来纯化产物。R_f 值在硅胶上测得；洗脱剂：乙酸乙酯/甲醇 9:1。

- 25 质谱 (MS): EI (电子碰撞离子化) M⁻
FAB (快原子轰击) (M+H)⁺
ESI (电雾化离子化) (M+H)⁺ (除非另有说明)

实施例 1

- 30 2-0-(3'-脞基苄基)-5-0-(3''-脞基苄基)-1,4:3,6-双脱水-D-山梨糖醇 (A1)



1. 2-0-叔丁基二甲基甲硅烷基-1, 4: 3, 6-双脱水-D-山梨糖醇和 5-0-叔丁基二甲基甲硅烷基-1, 4: 3, 6-双脱水-D-山梨糖醇:

- 5 氩气下, 9.44 克 (62.6 毫摩尔) 叔丁基二甲基甲硅烷基氯在 20 毫升 DMF 中的溶液和 10 毫升 CH_2Cl_2 被滴加给 50 毫升 DMF 中的 7.05 克 (48.3 毫摩尔) 1, 4: 3, 6-双脱水-D-山梨糖醇和 8.28 克 (122 毫摩尔) 咪唑溶液。在 40°C 将混合物搅拌 3 小时之后, 加入 300 毫升 MTBE 和 300 毫升饱和的 NH_4Cl 溶液。相分离之后, 用 MTBE 萃取并且去除溶剂,
- 10 通过在 300 克硅胶上使用 PE/MTBE 色谱分离三种产物。产率: 6.44 克 (17.2 毫摩尔) 2, 5-0, 0'-双 (叔丁基二甲基甲硅烷基) -1, 4: 3, 6-双脱水-D-山梨糖醇, 无色油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.47 (t, 1H); 4.22-4.33 (m, 3H); 3.94 (dd, 1H); 3.73-3.82 (m, 2H); 3.51 (dd, 1H); 0.88 (s, 9H); 0.90 (s, 9H); 0.11/0.12 (s/s, 6H); 0.08/0.07 (s/s, 6H). 元素分析 C 57.70, H 10.24.

2.00 克 (7.69 毫摩尔) 2-O-叔丁基二甲基甲硅烷基-1, 4: 3, 6-双脱水-D-山梨糖醇, 无色固体。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.62 (dd, 1H); 4.23-4.34 (m, 3H); 3.82-3.90 (m, 3H); 3.52 (dd, 1H); 0.89 (s, 9H); 0.10/0.09 (s/s, 6H); m.p. 54°; 元素分析 C 55.36, H 9.072.

4.10 克 (15.8 毫摩尔) 5-O-叔丁基二甲基甲硅烷基-1, 4: 3, 6-双脱水-D-山梨糖醇, 无色固体。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.53 (d, 1H); 4.38 (d, 1H); 4.25-4.33 (m, 2H); 3.97 (dd, 1H); 3.89 (d, 1H); 3.77 (dd, 1H); 3.54 (dd, 1H); 0.91 (s, 9H); 0.11/0.12 (s/s, 6H); m.p. 65°; 元素分析 C 55.35, H 9.307.

2. 2-O-(3'-氰基苄基)-1, 4: 3, 6-双脱水-D-山梨糖醇:

氩气下, 冰冷却下, 7.95 克 (30.5 毫摩尔) 5-O-叔丁基二甲基甲硅烷基-1, 4: 3, 6-双脱水-D-山梨糖醇和 1.78 克 (44.4 毫摩尔) 石蜡中的 60% NaH 溶解于 150 毫升无水 THF 中。室温下将混合物搅拌 1 小时之后, 滴加 100 毫升 THF 中 6.06 克 (30.9 毫摩尔) 3-(溴甲基)苄腈和 50 毫克四丁基碘化铵溶液, 将混合物搅拌 16 小时。加入 250 毫升 MTBE 和 250 毫升饱和的 NH_4Cl 溶液, 水相用 MTBE 萃取, 合并的有机相用 MgSO_4 干燥, 并且去除溶剂。残余物溶解于 200 毫升 THF, 并且在室温下与 10.8 克 (34.2 毫摩尔) 四丁基氟化铵三水合物搅拌 1 小时。向溶液中加入 150 毫升水和 150 毫升 MTBE, 用 MTBE 萃取水相。合并的有机相用饱和 NaCl 溶液洗涤并且用 MgSO_4 干燥之后, 去除溶剂, 通过在 150 克硅胶上使用 PE/MTBE 色谱纯化产物: 4.82 克 (18.5 毫摩尔) 2-O-(3'-氰基苄基)-1, 4: 3, 6-双脱水-D-山梨糖醇, 无色固体。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ : 7.58-7.74 (m, 3H); 7.51 (t, 1H); 4.83 (d, 0.9H); 4.58 (s 宽峰, 2H); 4.49 (d, 1H); 4.38 (t, 1H); 4.03-4.15 (m, 1H); 4.01 (d, 1H); 3.92 (d, 1H); 3.78 (dd, 1H); 3.71 (dd, 1H); 3.30 (t, 1H); m.p. 66°; 元素分析 C 64.16, H 5.986, N 5.277.

3. 2-O-(3'-氰基苄基)-5-O-(3''-氰基苄基)-1, 4: 3, 6-双脱水-D-山梨糖醇:

氩气下，冰冷却下，283 毫克 (1.08 毫摩尔) 2-0-(3'-氰基苄基)-1,4:3,6-双脱水-D-山梨糖醇和 102 毫克 (2.55 毫摩尔) 石蜡中的 60% NaH 溶解于 3 毫升 DMF 中。室温下将混合物搅拌 1 小时之后，通过隔膜注入 0.58 毫升 (5.4 毫摩尔) 3-氟代苄腈，并且将混合物加热至 80℃。将混合物在该温度下搅拌 14 小时。将混合物冷却之后，加入 50 毫升水和 50 毫升 MTBE，水相用 MTBE 萃取，合并的有机相用饱和 NaCl 溶液洗涤和 MgSO₄ 干燥。在 20 克硅胶上色谱纯化，得到 342 毫克 (0.944 毫摩尔) 2-0-(3'-氰基苄基)-5-0-(3''-氰基苄基)-1,4:3,6-双脱水-D-山梨糖醇，为浅红色固体。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.53-7.65 (m, 3H); 7.46 (t, 1H); 7.39 (t, 1H); 7.17-7.30 (m, 3H); 4.97 (t, 1H); 4.78 (q, 1H); 4.58-4.64 (m, 3H); 4.15 (d, 1H); 3.92-4.08 (m, 4H); m.p. 94°;
元素分析 C 69.53, H 5.188, N 7.668.

4. 2-0-(3'-咪基苄基)-5-0-(3''-咪基苄基)-1,4:3,6-双脱水-D-山梨糖醇

氩气下首先在 1 毫升无水 THF 中加入 0.34 毫升六甲基二硅氮烷，并且加入 0.78 毫升己烷中的 2.5M 正丁基锂。1 小时之后，加入 3 毫升 THF 中 144mg (0.397mmol) 2-0-(3'-氰基苄基)-5-0-(3''-氰基苄基)-1,4:3,6-双脱水-D-山梨糖醇。室温下将混合物搅拌 24 小时之后，加入 0.53 毫升 6M 盐酸的乙醇溶液，将混合物搅拌 1 小时，蒸发溶液。通过制备 HPLC (RP-18, 双蒸馏 H₂O/MeCN+0.2%TFA) 纯化产物: 137 毫克 (0.219 毫摩尔) 2-0-(3'-咪基苄基)-5-0-(3''-咪基苄基)-1,4:3,6-双脱水-D-山梨糖醇双三氟乙酸酯，无色固体。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 9.30/9.21 (s/s 宽峰, 4.7H); 7.65-7.76 (m, 3H); 7.60 (t, 1H); 7.51 (t, 1H); 7.33-7.43 (m, 3H); 4.94-5.04 (m, 2H); 4.57-4.68 (m, 3H); 4.13 (d, 1H); 4.00 (dd, 1H); 3.91 (d, 1H); 3.75-3.83 (m, 2H). HRMS (FAB): 397.1871 (M+H⁺); m.p. 155°.

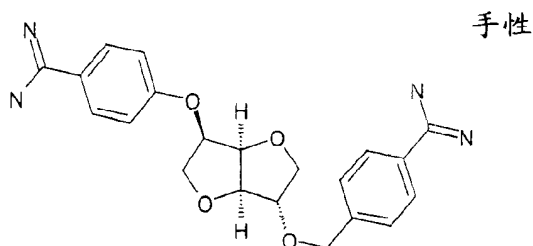
类似地获得化合物:

2-0-(3'-咪基苄基)-5-0-(4''-咪基苄基)-1,4:3,6-双脱水-D-山梨糖醇，双三氟乙酸酯 (A2): HRMS (FAB) 397.18 (M+H⁺);

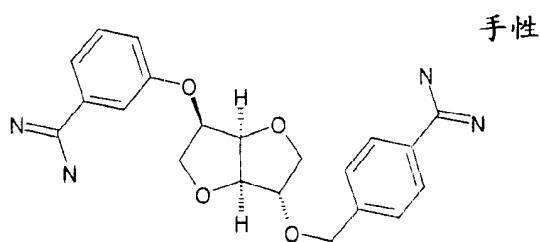
2-0-(3'-脘基苄基)-5-0-(2'-脘基-4''-氯苄基)-1,4:3,6-双脱水-D-山梨糖醇, 双三氟乙酸酯(A3);

2-0-(4'-脘基苄基)-5-0-(4''-脘基苄基)-1,4:3,6-双脱水-D-山梨糖醇, 双三氟乙酸酯

5



2-0-(4'-脘基苄基)-5-0-(3''-脘基苄基)-1,4:3,6-双脱水-D-山梨糖醇, 双三氟乙酸酯

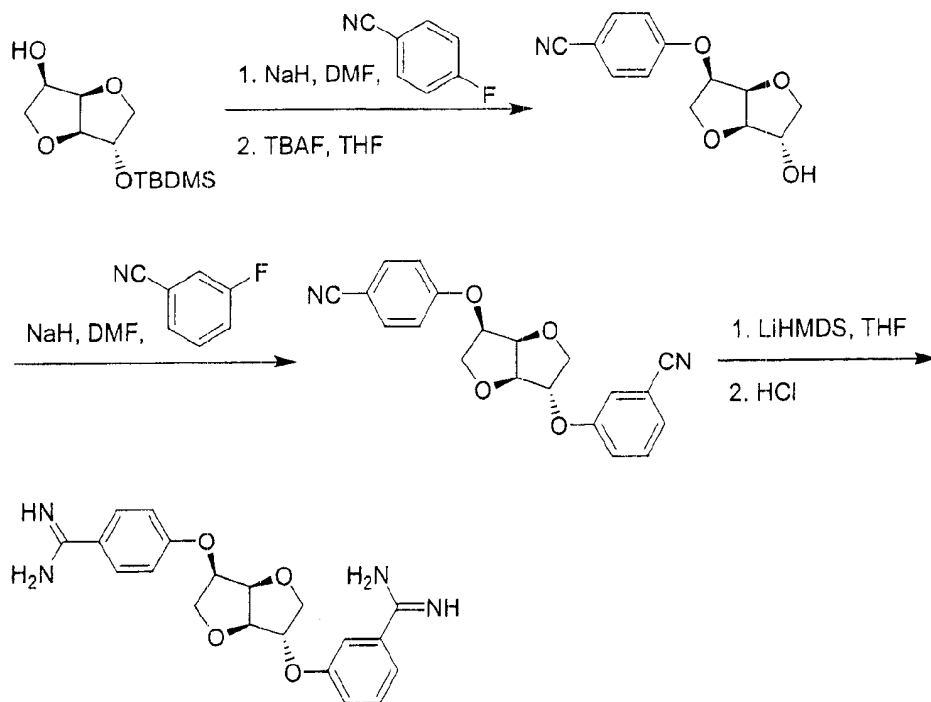


10

(A5): HRMS (FAB) 397.1877 ($M+H^+$);

实施例 2

2-0-(3'-脘基苄基)-5-0-(4''-脘基苄基)-1,4:3,6-双脱水-D-山梨糖醇(B1)



1. 5-O-(4'-氨基苯基)-1,4:3,6-双脱水-D-山梨糖醇:

- 氩气下，冰冷却下，791 毫克 (3.04 毫摩尔) 2-O-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-1,4:3,6-双脱水-D-山梨糖醇和 189 毫克 (4.73 毫摩尔) 石蜡中 60% NaH 溶解于 3 毫升 DMF 中。室温下将混合物搅拌 1 小时之后，加入 752 毫克 (6.21 毫摩尔) 3-氟代苄腈。将混合物在 60℃ 搅拌 20 小时。混合物冷却之后，加入 50 毫升水和 50 毫升 MTBE，水相用 MTBE 萃取，合并的有机相用饱和 NaCl 溶液洗涤并且用 MgSO₄ 干燥，并且去除溶剂。残余物与 40 毫升 THF 中 1.9 克 (6.0 毫摩尔) 四丁基氟化铵三水合物搅拌。1 小时之后，加入 50 毫升饱和的 NH₄Cl 溶液和 50 毫升 MTBE，用 MTBE 萃取水相。合并的有机相用饱和 NaCl 溶液洗涤并且经 MgSO₄ 干燥。通过在 30 克硅胶上使用 MTBE 色谱纯化，得到 460 毫克 (1.86 毫摩尔) 5-O-(4'-氨基苯基)-1,4:3,6-双脱水-D-山梨糖醇，无色固体。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.58 (d, 2H); 7.00 (d, 2H); 4.98 (t, 1H); 4.82 (q, 1H); 4.48 (d, 1H); 4.38 (s, 1H); 3.83-4.01 (m, 4H); 2.00 (d, 1H). 元素分析 C 63.27, H 5.591, N 5.514; m.p. 134°.

2. 2-0-(3'-氰基苯基)-5-0-(4''-氰基苯基)-1,4:3,6-双脱水-D-山梨糖醇:

- 5 类似于实施例的第3点, 245毫克(0.991毫摩尔)5-0-(4'-氰基苯基)-1,4:3,6-双脱水-D-山梨糖醇与0.54毫升(5.1毫摩尔)3-氰代苄腈反应: 324毫克(0.930毫摩尔)2-0-(3'-氰基苯基)-5-0-(4''-氰基苯基)-1,4:3,6-双脱水-D-山梨糖醇, 浅棕色固体。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.61 (d, 2H); 7.00 (d, 2H); 7.18-7.42 (m, 4H); 5.03 (t, 1H); 4.88 (d, 1H); 4.80 (q, 1H); 4.63 (d, 1H); 4.00-4.12 (m, 4H). HRMS (EI): 348.1110 (M^+); m.p. 108°.

- 10 3. 2-0-(3'-咪基苯基)-5-0-(4''-咪基苯基)-1,4:3,6-双脱水-D-山梨糖醇:

类似于实施例的第4点, 180毫克(0.517毫摩尔)2-0-(3'-氰基苯基)-5-0-(4''-氰基苯基)-1,4:3,6-双脱水-D-山梨糖醇反应并纯化: 151毫克(0.247毫摩尔)2-0-(3'-咪基苯基)-5-0-(4''-咪基苯基)-1,4:3,6-双脱水-D-山梨糖醇双三氟乙酸酯, 无色固体。

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ : 8.30-9.40 (m 宽峰, 3.6H); 7.79 (d, 2H); 7.56 (t, 1H); 7.28-7.44 (m, 3H); 7.24 (d, 2H); 5.02-5.14 (m, 3H); 4.61 (d, 1H); 3.87-4.06 (m, 4H). HRMS (FAB) 383.1723 ($\text{M}+\text{H}^+$); m.p. 225°C (分解).

类似地获得下面的化合物:

2-0-(3'-咪基苯基)-5-0-(3''-咪基苯基)-1,4:3,6-双脱水-D-山梨糖醇, 双三氟乙酸酯 (B2): HRMS (FAB) 383.1715 ($\text{M}+\text{H}^+$);

- 20 2-0-(4'-咪基苯基)-5-0-(4''-咪基苯基)-1,4:3,6-双脱水-D-山梨糖醇, 双三氟乙酸酯 (B3): HRMS (FAB) 383.1725 ($\text{M}+\text{H}^+$);

2-0-(4'-咪基苯基)-5-0-(3''-咪基苯基)-1,4:3,6-双脱水-D-

山梨糖醇，双三氟乙酸酯 (B4) : HRMS (FAB) 383.1717 (M+H⁺) ;

4. 来自实施例 2.2 的二腈与 K₂CO₃/H₂O₂ 在 DMSO 中反应，得到化合物
2-0-(3'-氨基羰基苯基)-5-0-(4''-氨基羰基苯基)-1,4:3,6-双脱水-
5 -D-山梨糖醇，FAB385。

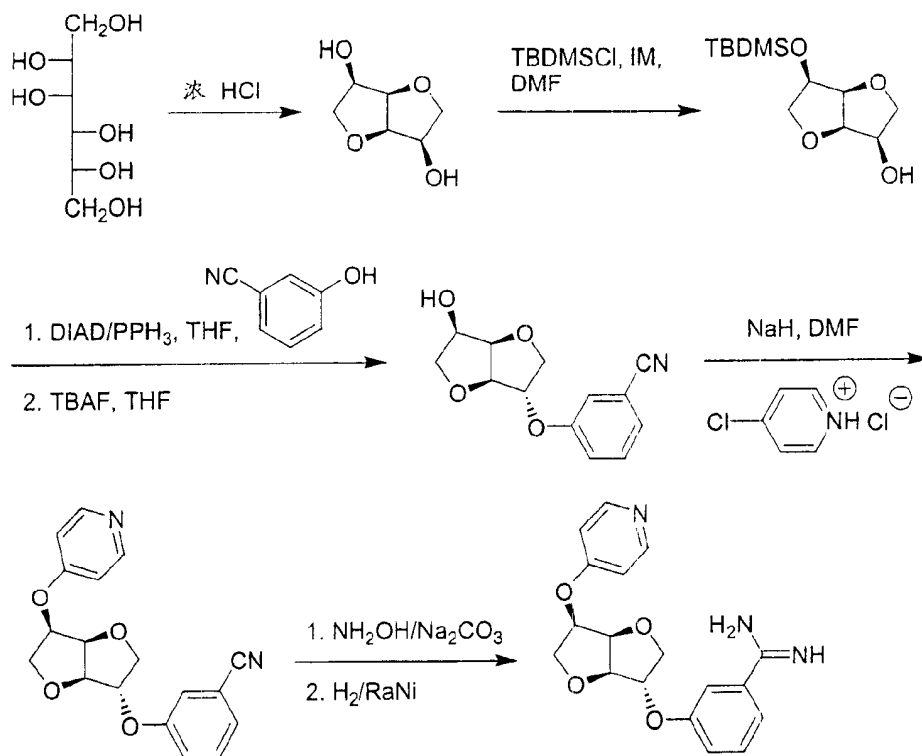
类似地获得化合物 2-0-(4'-氨基羰基苯基)-5-0-(3''-氨基羰基
苯基)-1,4:3,6-双脱水-D-山梨糖醇，FAB385。

5. 来自实施例 2.2 的二腈与氢和作为催化剂的 Pd/C 在甲醇/氨中反
10 应，得到化合物 2-0-(3'-氨基甲基苯基)-5-0-(4''-氨基甲基苯基)-
1,4:3,6-双脱水-D-山梨糖醇，双三氟乙酸酯，FAB357。

类似地获得化合物 2-0-(4'-氨基甲基苯基)-5-0-(3''-氨基甲基
苯基)-1,4:3,6-双脱水-D-山梨糖醇，双三氟乙酸酯，FAB357。

15 实施例 3

2-0-(3'-脞基苯基)-5-0-(4''-吡啶基)-1,4:3,6-双脱水-D-山梨糖醇
(C1)



1. 1, 4: 3, 6-双脱水-D-甘露糖醇:

在 1 升浓盐酸中将 201 克 (1.10 摩尔) D-甘露糖醇回流 8 天。将溶剂蒸馏之后, 通过在 180°C/0.1 毫巴下双蒸馏将物质纯化。浅棕色油状物再用 EtOAc 重结晶两次: 44.9 克 (307 毫摩尔) 1, 4: 3, 6-双脱水-D-甘露糖醇, 为无色固体。

 ^1H -

NMR (DMSO-D₆) δ : 4.78 (d, 2H); 4.23-4.28 (m, 2H); 4.01-4.12 (m, 2H); 3.78 (d, 2H); 3.34 (d, 2H); m.p. 86°.

2. 2-0-叔丁基二甲基甲硅烷基-1, 4: 3, 6-双脱水-D-甘露糖醇:

氩气下, 8.77 克 (60.0 毫摩尔) 1, 4: 3, 6-双脱水-D-甘露糖醇和 8.23 克 (121 毫摩尔) 咪唑溶解于 100 毫升 DMF 中, 并且加入 21.6 克 (71.1 毫摩尔) 50% 的叔丁基二甲基甲硅烷基氯的甲苯溶液。在 40 °C 将混合物搅拌 2.5 小时之后, 加入 300 毫升饱和的 NH₄Cl 溶液和 300 毫升 MTBE。用 MTBE 萃取水相之后, 合并的有机相用饱和 NaCl 溶液洗涤并且用 MgSO₄ 干燥, 并去除溶剂, 通过色谱法分离产物 (450 克硅胶, PE/MTBE): 6.91 克 (26.5 毫摩尔) 2-0-叔丁基二甲基甲硅烷基-1, 4: 3, 6-双脱水-D-甘露糖醇, 无色固体。

 ^1H -NMR (CDCl₃) δ : 4.49 (t, 1H); 4.40 (t, 1H);

4.25 (q, 1H); 4.13-4.22 (m, 1H); 3.89-3.98 (m, 2H); 3.69-3.77 (m, 2H);

0.90 (s, 9H); 0.12 (s, 3H); 0.10 (s, 3H); m.p. 46°; 元素分析 C

55.25, H 9.195.

9.06 克 (24.2 毫摩尔) 2, 5-0, 0'-双 (叔丁基二甲基甲硅烷基) -1, 4: 3, 6-双脱水-D-甘露糖醇, 无色油状物。

 ^1H -NMR (CDCl₃) δ : 4.21-4.34 (m,

4H); 3.86 (dd, 2H); 3.60 (t, 2H); 0.90 (s, 18H); 0.09 (s, 6H); 0.11 (s, 6H).

3. 2-0-(3'-氰基苯基)-1, 4: 3, 6-双脱水-D-山梨糖醇:

氩气下, 3.06 克 (11.8 毫摩尔) 2-0-叔丁基二甲基甲硅烷基-1, 4: 3, 6-双脱水-D-山梨糖醇, 1.67 克 (14.0 毫摩尔) 3-羟基苄腈和 3.71 克 (14.1 毫摩尔) 三苯基膦溶解于 50 毫升无水 THF 中。注入 2.6 毫升 (17 毫摩尔) 偶氮二羧酸二乙酯之后, 将混合物在 50°C 搅拌 4 小

时。去除溶剂，通过色谱法从副产物分离中间体。接着在 50 毫升 THF 中在室温下与 5.6 克 (18 毫摩尔) 四丁基氟化铵三水合物搅拌 1 小时。加入 100 毫升饱和的 NH_4Cl 溶液和 100 毫升 MTBE，水相用 MTBE 萃取，合并的有机相用饱和 NaCl 溶液洗涤并且用 MgSO_4 干燥。通过在 200 克
5 硅胶上使用 PE/MTBE 色谱纯化产物，得到 2.47 克 (9.98 毫摩尔) 2-0-(3'-氟基苯基)-1,4:3,6-双脱水-D-山梨糖醇，无色固体。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

7.40 (dt, 1H); 7.13-7.31 (m, 3H); 4.81-4.85 (m, 1H); 4.70 (t, 1H); 4.55 (d, 1H); 4.27-4.38 (m, 1H); 4.10-4.21 (m, 2H); 3.91 (dd, 1H); 3.67 (dd, 1H); 2.63 (d, 1H); m.p. 103°; 元素分析 C 63.15, H 5.381, N 5.665.

4. 2-0-(3'-氟基苯基)-5-0-(4''-吡啶基)-1,4:3,6-双脱水-D-山梨糖醇

10 氩气下，冰冷却下，248 毫克 (1.00 毫摩尔) 2-0-(3'-氟基苯基)-1,4:3,6-双脱水-D-山梨糖醇和 246 毫克 (6.15 毫摩尔) 石蜡中 60% NaH 溶解于 5 毫升 DMF 中。室温下将混合物搅拌 1 小时并且升至 60°C 之后，向溶液中加入 454 毫克 (3.03 毫摩尔) 4-氟代吡啶盐酸盐。60°C 反应 40 小时之后，加入 25 毫升饱和的 NaHCO_3 溶液和 25 毫升
15 EtOAc。用 EtOAc 萃取水相，合并的有机相用饱和 NaCl 溶液洗涤和用 MgSO_4 干燥。使用 PE/ EtOAc 在 30 克硅胶上色谱纯化，得到 288 毫克 (0.888 毫摩尔) 2-0-(3'-氟基苯基)-5-0-(4''-吡啶基)-1,4:3,6-双脱水-D-山梨糖醇，无色，粘稠状油状物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.45 (d, 2H); 7.40 (t, 1H);

7.10-7.32 (m, 3H); 6.87 (d, 2H); 5.04 (t, 1H); 4.79-4.91 (m, 2H); 4.62 (d, 1H); 3.98-4.20 (m, 4H). HRMS (EI) 324.1110 (M^+).

20 5. 2-0-(3'-咪基苯基)-5-0-(4''-吡啶基)-1,4:3,6-双脱水-D-山梨糖醇

148 毫克 (0.456 毫摩尔) 2-0-(3'-氟基苯基)-5-0-(4''-吡啶基)-1,4:3,6-双脱水-D-山梨糖醇溶解于 5 毫升 EtOH 和 5 毫升水中并且在 70°C 下与 97 毫克 (0.915 毫摩尔) Na_2CO_3 和 95 毫克 (1.37 毫摩
25 尔) 盐酸羟胺搅拌 20 小时。将混合物冷却之后，加入 20 毫升水，用二氯甲烷萃取混合物，并且从合并的有机相去除溶剂。残余物溶解于 5

- 毫升 MeOH 和 5 毫升乙酸,并且在氢气氛下与 50 毫克 20% 碳上 Pd(OH)₂ 剧烈搅拌 4 小时。去除溶剂,通过制备 HPLC (RP-18, 双蒸馏 H₂O/MeCN+0.2%TFA) 纯化产物: 52 毫克 (0.091 毫摩尔) 2-0-(3'-咪基苯基)-5-0-(4''-吡啶基)-1,4:3,6-双脱水-D-山梨糖醇, 双三氟乙酸酯, 无色, 粘稠状油状物。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 9.45

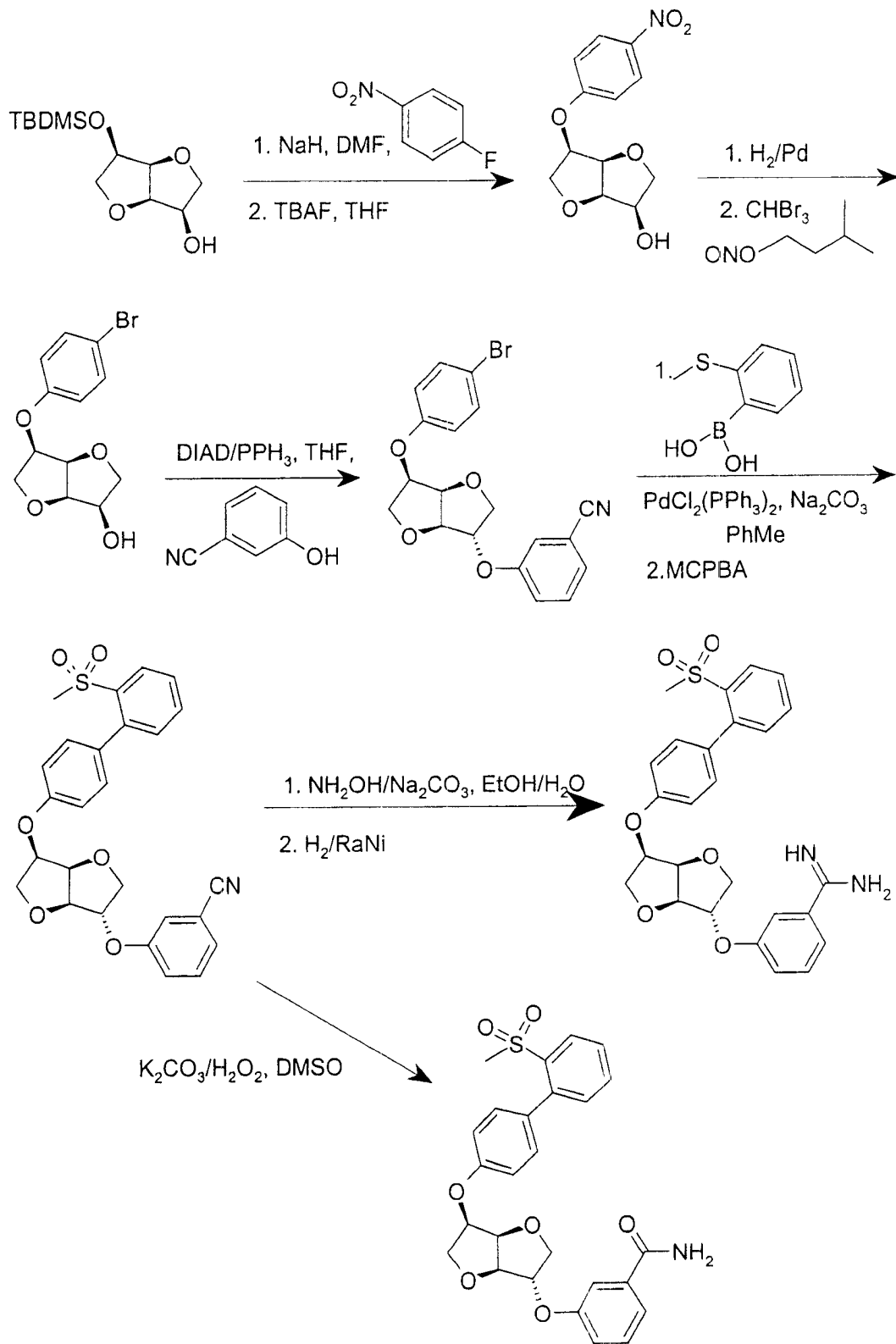
(s, 1.8H); 9.31 (s, 1.8H); 8.78 (d, 2H); 7.67 (d, 2H); 7.55 (t, 1H); 7.27-7.46 (m, 3H); 5.35-5.43 (m, 1H); 5.20 (t, 1H); 5.07 (d, 1H); 4.61 (d, 1H); 4.14 (dd, 1H); 3.79-4.01 (m, 3H). HRMS (FAB) 342.1453 (M+H⁺).

类似地获得下面的化合物:

- 2-0-(3'-咪基苯基)-5-0-(3''-吡啶基)-1,4:3,6-双脱水-D-山梨糖醇, 双三氟乙酸酯 (C2): HRMS (FAB) 342.1455 (M+H⁺);
- 10 2-0-(3'-咪基苜基)-5-0-(3''-吡啶基)-1,4:3,6-双脱水-D-山梨糖醇, 双三氟乙酸酯 (C3): HRMS (FAB) 356.1611 (M+H⁺);
- 2-0-(3'-咪基苜基)-5-0-(4''-吡啶基)-1,4:3,6-双脱水-D-山梨糖醇, 双三氟乙酸酯 (C4): HRMS (FAB) 356.1610 (M+H⁺);

15 实施例 4

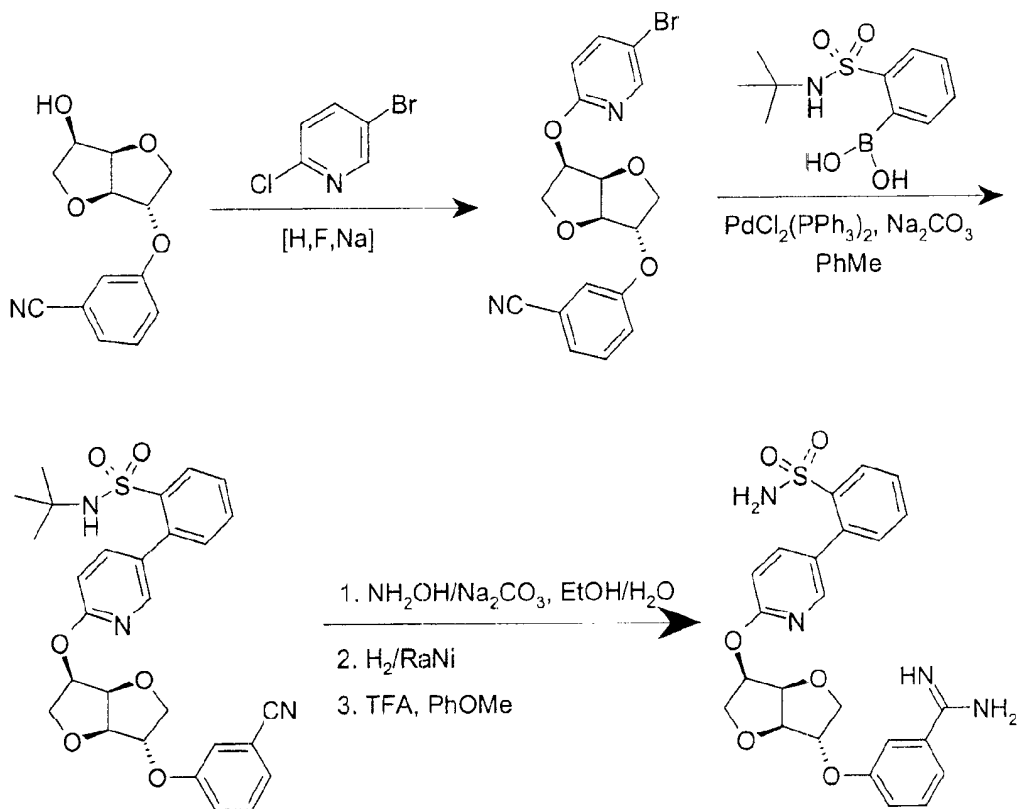
根据下面路线制备: 2-0-(3'-氨基羰基苯基)-5-0-[4''-(2'''-甲基磺酰基)联苯基]-1,4:3,6-双脱水-D-山梨糖醇和 2-0-(3'-咪基苯基)-5-0-[4''-(2'''-甲基磺酰基联苯基)]-1,4:3,6-双脱水-D-山梨糖醇, 三氟乙酸酯, FAB495。



实施例 5

根据下面的路线制备：2-O-(3'-咪基苯基)-5-O-[5''-(2'''-氨基磺酰基苯基)-2''-吡啶基]-1,4:3,6-双脱水-D-山梨糖醇，三氟乙酸酯，FAB496。

5

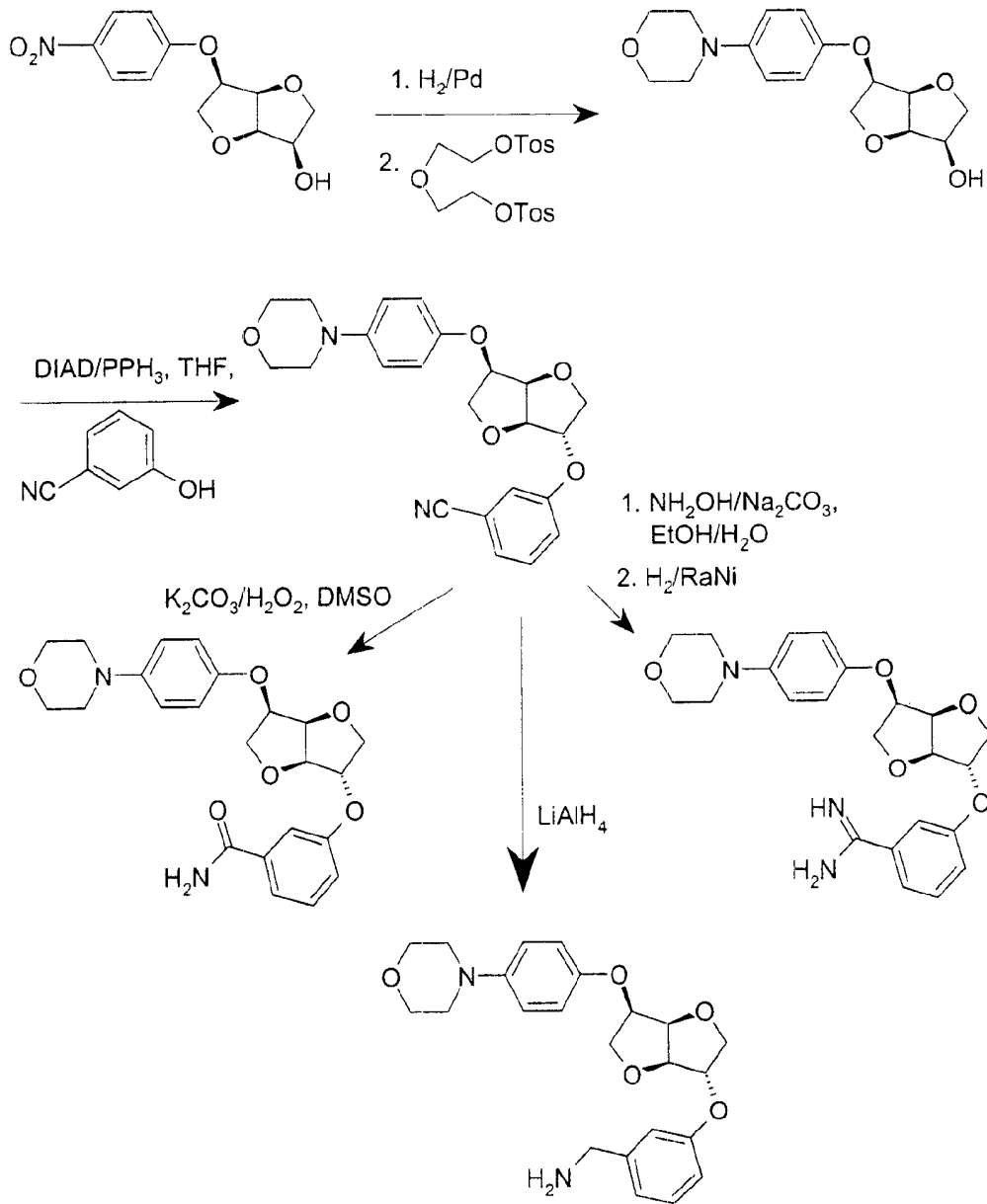
实施例 6

根据下面路线制备：

2-O-(3'-氨基甲基苯基)-5-O-[4''-(吗啉-4'''-基)苯基]-1,4:3,6-双脱水-D-山梨糖醇，

2-O-(3'-氨基羰基苯基)-5-O-[4''-(吗啉-4'''-基)苯基]-1,4:3,6-双脱水-D-山梨糖醇，和

2-O-(3'-咪基苯基)-5-O-[4''-(吗啉-4'''-基)苯基]-1,4:3,6-双脱水-D-山梨糖醇。

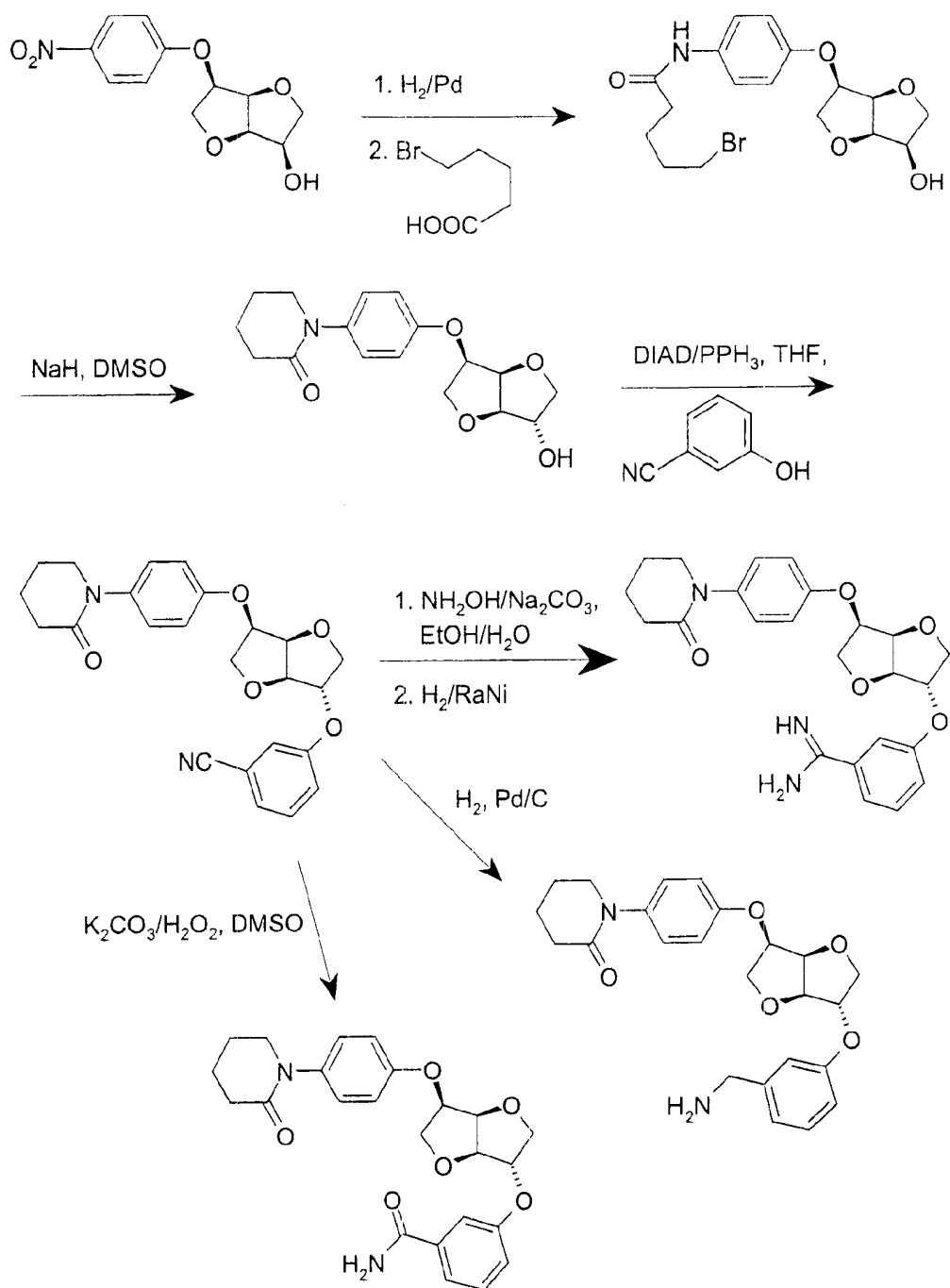


实施例 7

根据下面路线制备:

- 5 2-0-(3'-氨基甲基苯基)-5-0-[4''-(2'''-氧代哌啶-1'''-基)苯基]-1,4:3,6-双脱水-D-山梨糖醇, 三氟乙酸酯, FAB438,

2-0-(3'-氨基甲基苯基)-5-0-[4''-(2'''-氧代哌啶-1'''-基)苯基]-1,4:3,6-双脱水-D-山梨糖醇和 2-0-(3'-氨基羰基苯基)-5-0-[4''-(2'''-氧代哌啶-1'''-基)苯基]-1,4:3,6-双脱水-D-山梨糖醇。



实施例 8

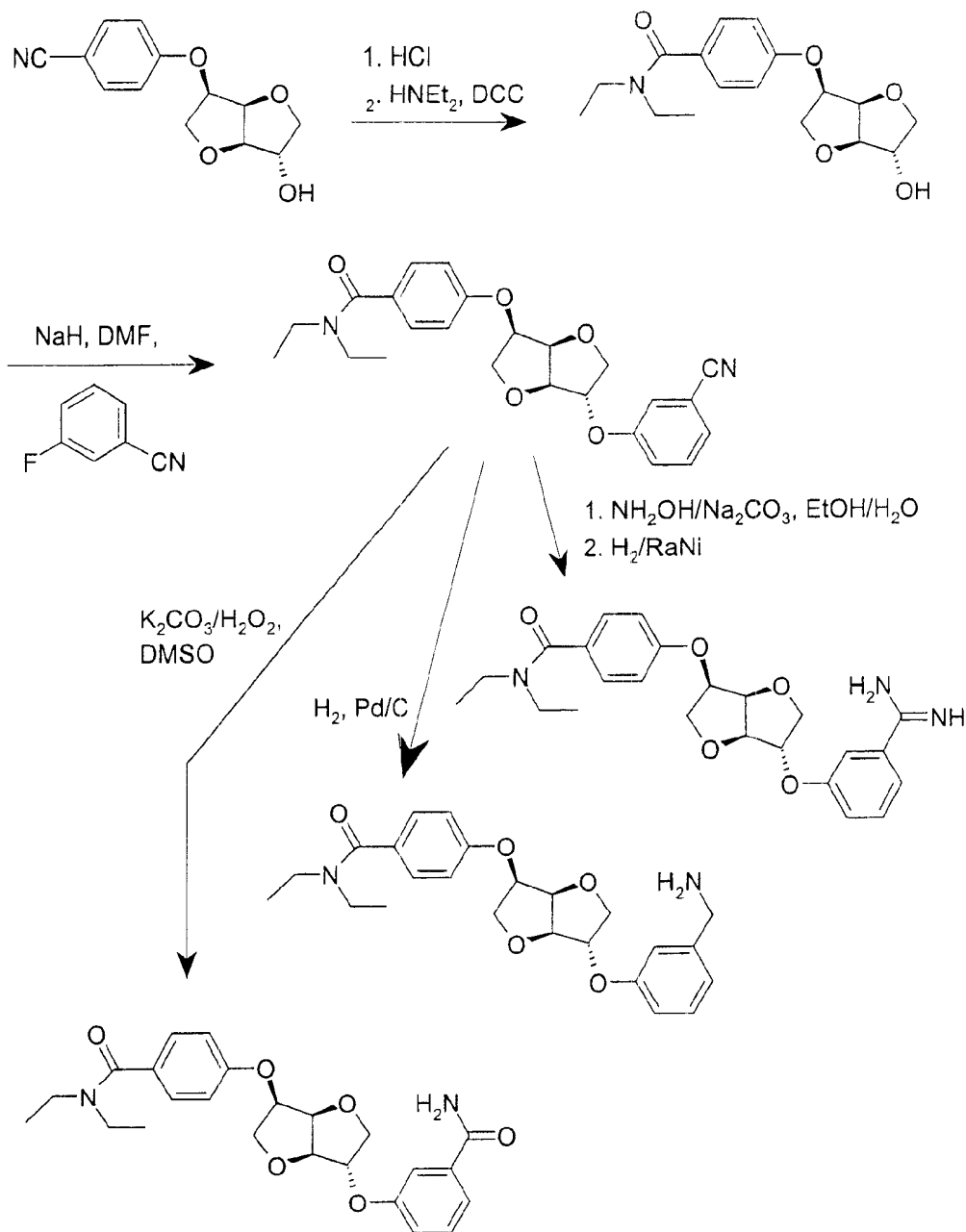
根据下面路线制备:

- 5 2-0-(3'-氨基羰基苯基)-5-0-[4''-(N,N-二乙基氨基羰基)苯基]-1,4:3,6-双脱水-D-山梨糖醇,

2-0-(3'-氨基甲基苯基)-5-0-[4''-(N,N-二乙基氨基羰基)苯基]-1,4:3,6-双脱水-D-山梨糖醇, 和

2-0-(3'-脘基苯基)-5-0-[4''-(N,N-二乙基氨基羰基)苯基]-1,4:3,6-双脱水-D-山梨糖醇, 三氟乙酸酯, FAB440。

5



与上面的实施例类似, 获得下面的化合物:

2-0-(3'-氨基甲基苯基)-5-0-[4''-(2''-甲基磺酰基苯基)苯基]-1,4:3,6-双脱水-D-山梨糖醇, 三氟乙酸酯, FAB440。

- 基]-1,4 : 3,6-双脱水-D-山梨糖醇,
 2-0-(3'-氨基甲基苯基)-5-0-[5''-(2'''-氨基磺酰基苯基)-2''-吡啶基]-1,4 : 3,6-双脱水-D-山梨糖醇,
 2-0-(3'-氨基羰基苯基)-5-0-[5''-(2'''-氨基磺酰基苯基)-2''-吡啶基]-1,4 : 3,6-双脱水-D-山梨糖醇,
 5 吡啶基]-1,4 : 3,6-双脱水-D-山梨糖醇,
 2-0-(3'-咪基苯基)-5-0-[5''-(2'''-甲基磺酰基苯基)-2''-吡啶基]-1,4 : 3,6-双脱水-D-山梨糖醇,
 2-0-(3'-咪基苯基)-5-0-[5''-(2'''-氨基磺酰基苯基)-2''-嘧啶基]-1,4 : 3,6-双脱水-D-山梨糖醇,
 10 2-0-(3'-氨基甲基苯基)-5-0-[5''-(2'''-氨基磺酰基苯基)-2''-嘧啶基]-1,4 : 3,6-双脱水-D-山梨糖醇,
 2-0-(3'-氨基羰基苯基)-5-0-[5''-(2'''-氨基磺酰基苯基)-2''-嘧啶基]-1,4 : 3,6-双脱水-D-山梨糖醇,
 2-0-(3'-咪基苯基)-5-0-[5''-(甲基磺酰基苯基)-2''-嘧啶基]-1,4 : 3,6-双脱水-D-山梨糖醇,
 15 1,4 : 3,6-双脱水-D-山梨糖醇,
 2-0-(3'-氨基甲基苯基)-5-0-[4''-(2'''-氧代吡咯烷-1'''-基)苯基]-1,4 : 3,6-双脱水-D-山梨糖醇,
 2-0-(3'-氨基羰基苯基)-5-0-[4''-(2'''-氧代哌啶-1'''-基)苯基]-1,4 : 3,6-双脱水-D-山梨糖醇,
 20 2-0-(3'-咪基苯基)-5-0-[4''-(2'''-氧代哌啶-1'''-基)苯基]-1,4 : 3,6-双脱水-D-山梨糖醇,
 2-0-(3'-咪基苯基)-5-0-[4''-(2-氧代哌啶-1-基)苯基]-1,4 : 3,6-双脱水-D-山梨糖醇,
 2-0-(3'-氨基羰基苯基)-5-0-[4''-(吡咯烷-1'''-基羰基)苯基]-1,4 : 3,6-双脱水-D-山梨糖醇,
 25 1,4 : 3,6-双脱水-D-山梨糖醇,
 2-0-(3'-氨基甲基苯基)-5-0-[4''-(吡咯烷-1'''-基-羰基)苯基]-1,4 : 3,6-双脱水-D-山梨糖醇, 三氟乙酸酯, FAB438;
 2-0-(3'-咪基苯基)-5-0-[4''-(吡咯烷-1'''-基-羰基)苯基]-1,4 : 3,6-双脱水-D-山梨糖醇, 三氟乙酸酯, FAB438;
 30 2-0-(3'-氨基羰基苯基)-5-0-[4''-(哌啶-1-基羰基)苯基]-1,4 : 3,6-双脱水-D-山梨糖醇,
 2-0-(3'-氨基甲基苯基)-5-0-[4''-(哌啶-1'''-基羰基)苯基]-

1, 4 : 3, 6-双脱水-D-山梨糖醇,
 2-0-(3'-咪基苯基)-5-0-[4''-(哌啶-1''-基羰基)苯基]-1, 4 :
 3, 6-双脱水-D-山梨糖醇。

5 药学数据

对受体的亲和力

表 1

化合物序号	FXa-IC ₅₀ [M]	TF/FVIIa-IC ₅₀ [M]
A1	7.9E-6	
A2	2.1E-6	3.9E-6
B2	3.0E-6	6.0E-6
B1	1.5E-7	1.0E-7

下面的实施例涉及药物制剂:

10 实施例 A: 注射小瓶

使用 2N 盐酸将 3 升双蒸馏水中 100 克式 I 的活性成分和 5 克磷酸氢二钠溶液调节至 pH6.5, 灭菌过滤, 转移到注射小瓶中, 灭菌条件下冻干并且在灭菌条件下密封。每个注射小瓶含有 5 毫克活性成分。

15 实施例 B: 栓剂

20 克式 I 的活性成分的混合物和 100 克大豆卵磷脂和 1400 克可可油熔融混合, 倒入模子中使冷却。每个栓剂含有 20 毫克活性成分。

实施例 C : 溶液

20 从 1 克式 I 的活性成分, 9.38 克 NaH₂PO₄ · 2H₂O, 28.48 克 Na₂HPO₄ · 12 H₂O 和 0.1 克 benzalkonium chloride 制备 940 毫升双蒸水溶液。将 pH 调节至 6.8, 溶液达到 1 升, 并且通过照射灭菌。可以以滴眼液形式使用这种溶液。

25 实施例 D : 软膏

500 毫克式 I 的活性成分与 99.5 克或凡士林在无菌条件下混合。

实施例 E：片剂

1 千克式 I 的活性成分，4 千克乳糖，1.2 千克马铃薯淀粉，0.2 千克滑石和 0.1 千克硬脂酸镁的混合物以常规方式压制，以这样的方式得到片剂，每一片含有 10 毫克活性成分。

实施例 F：包衣片

类似于实施例 E 压制片剂，并且接着以常规方式用蔗糖，马铃薯淀粉，滑石，黄耆胶和染料包衣进行包衣。

10

实施例 G：胶囊

2 千克式 I 的活性成分以常规方式以这样方式装入硬明胶胶囊中，使得每一个胶囊含有 20 毫克活性成分。

15 实施例 H：安瓿

1 千克式 I 的活性成分的 60 升双蒸水溶液灭菌过滤，转移到安瓿中，灭菌条件下冻干并且在灭菌条件下密封。每个安瓿含有 10 毫克活性成分。