



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104693095 A

(43) 申请公布日 2015.06.10

(21) 申请号 201510079207.7

(22) 申请日 2015.02.13

(71) 申请人 佛山市赛维斯医药科技有限公司
地址 528000 广东省佛山市禅城区惺台公
32号首层 1636、1637号铺

(72) 发明人 蔡子洋

(51) Int. Cl.
C07D 209/48(2006.01)
A61P 7/02(2006.01)

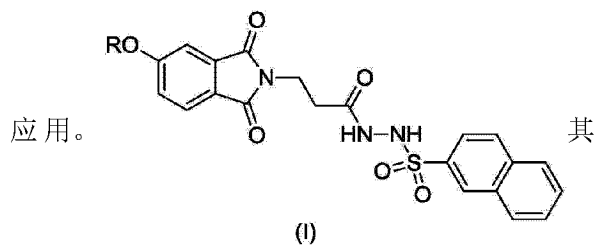
权利要求书1页 说明书5页

(54) 发明名称

一类双酰肼类 FXa 抑制剂及其用途

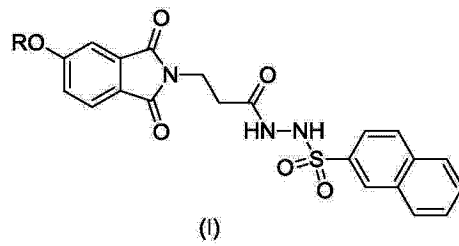
(57) 摘要

一类双酰肼类 FXa 抑制剂及其用途。本发明涉及与静脉血栓性疾病相关的药物领域。具体而言,本发明涉及一类含双酰肼结构的 FXa 抑制剂、其制备方法以及在制备静脉血栓性疾病药物中的



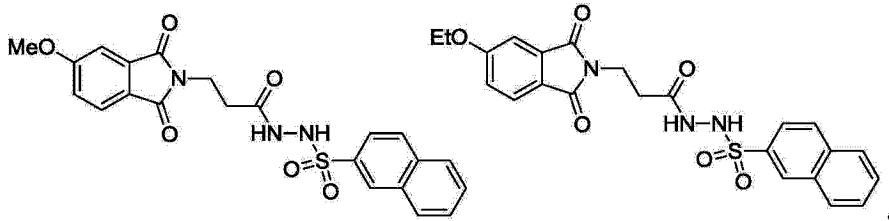
中, R 选自 C₁-C₄的烷基, C₃-C₈环烷基。

1. 具有通式 I 结构的化合物,

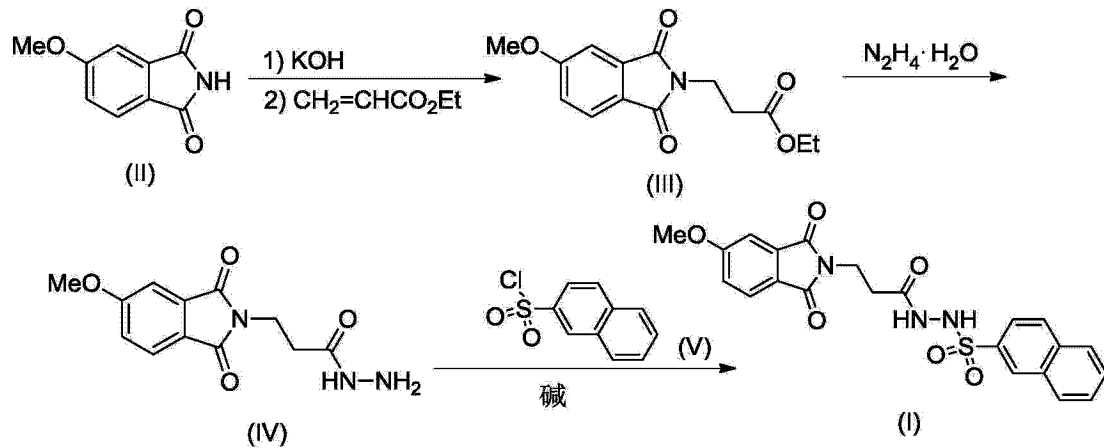


其中, R 选自 C_1-C_4 的烷基, C_3-C_8 环烷基。

2. 权利要求 1 所定义的通式 I 化合物, 选自:



3. 合成权利要求 1-2 任一所定义的通式 I 的化合物的方法:



化合物 II 先与 KOH 反应得到其对应的酰亚胺钾盐, 后者再对丙烯酸乙酯加成, 得到化合物 III; 化合物 III 与水合肼反应得到 IV; 化合物 IV 在碱存在下与磺酰氯 V 反应, 得到化合物 I; 其中, R 的定义如权利要求 1-2 任一所述。

4. 权利要求 1-2 之一所定义的通式 I 化合物在制备治疗静脉血栓性疾病药物方面的应用。

一类双酰肼类 FXa 抑制剂及其用途

技术领域

[0001] 本发明涉及静脉血栓性疾病治疗的药物领域。更具体地讲,本发明涉及对静脉血栓性疾病有治疗作用的一类含双酰肼结构的 FXa 抑制剂、其制备方法,以及在制药上的用途。

背景技术

[0002] 凝血能力的恶化是不稳定型心绞痛、脑栓塞、脑栓塞、心肌梗塞、肺梗塞、肺栓塞、血栓闭塞性脉管炎、深静脉血栓形成、弥散性血管内凝血综合征、更换瓣膜后的血栓形成、再血管化后的再闭塞或体外循环时血栓形成的重要因素。在动脉系统中,异常血栓形成主要与冠状动脉、脑血管和外周血管有关,与这些血管的血栓形成闭合有关的疾病主要包括急性心肌梗塞 (AMI)、非稳定性心绞痛、血栓栓塞、与溶栓治疗和经皮穿刺冠状动脉腔内成形术 (PTCA) 有关的急性血管闭合、瞬时局部缺血发作、中风、间歇性跛行和冠状动脉旁路移植术 (CABG) 或外周动脉旁路移植术。对于静脉血管来说,病理性血栓形成常发生在腹部、膝关节和髋部手术后的下肢静脉 (深静脉血栓形成, DVT)。DVT 还使患者处于易患肺血栓栓塞的高度危险之中。所以,需要研制优良的抗凝血剂,这种抗凝血剂具有优良的剂量响应性、持续时间长、出血的危险性小,几乎没有副作用,并且即使用口服也能很快达到充分效果。

[0003] 根据对各种抗凝血剂的作用机理的研究,凝血因子 Xa 抑制剂 (FXa 抑制剂) 被认为是很好的抗凝血剂。凝血因子 Xa 是凝血链中的倒数第二种酶。凝血因子 Xa 的抑制作用通过该抑制剂与酶之间直接形成复合体而获得,因此该酶与血浆辅助因子抗凝血酶 III 无关。有效的凝血因子 Xa 抑制作用通过口服给药、连续静脉输注、快速浓注静脉给药或任何其他非胃肠道途径施用该化合物来实现,由此可获得阻止凝血因子 Xa 诱发凝血酶原形成凝血酶的所需作用。FXa 抑制剂的另一个优点是在血栓形成模型中的有效剂量与实验性出血模型中延长时间的剂量有很大差别。由该此试验结果,可以认为 FXa 抑制剂是出血危险性较小的抗凝血剂。已报道了多种用作 FXa 抑制剂的化合物,并有许多在临床上批准,如利伐沙班等。

[0004] 本发明公开了一类结构新颖的含双酰肼结构的 FXa 抑制剂,这些化合物可用于制备治疗静脉血栓性疾病的药物。

发明内容

[0005] 本发明的一个目的是提供一种具有通式 I 的良好活性的 FXa 抑制剂。

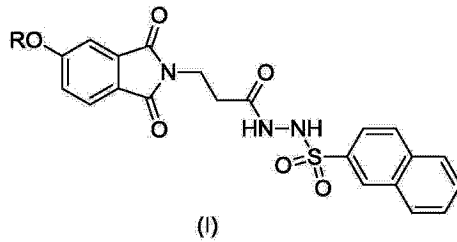
[0006] 本发明的另一个目的是提供制备具有通式 I 的化合物的方法。

[0007] 本发明的再一个目的是提供含有通式 I 的化合物作为有效成分在治疗静脉血栓性疾病方面的应用。

[0008] 现结合本发明的目的对本发明内容进行具体描述。

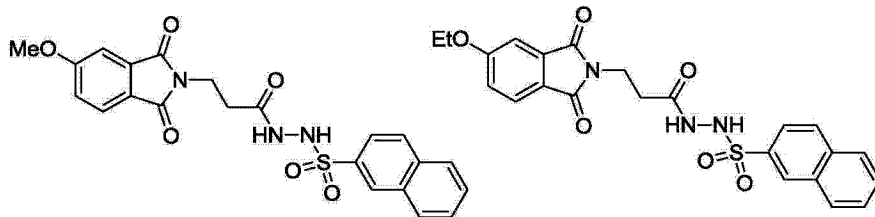
[0009] 本发明具有通式 I 的化合物具有下述结构式:

[0010]

[0011] 其中, R 选自 C₁-C₄的烷基, C₃-C₈环烷基。

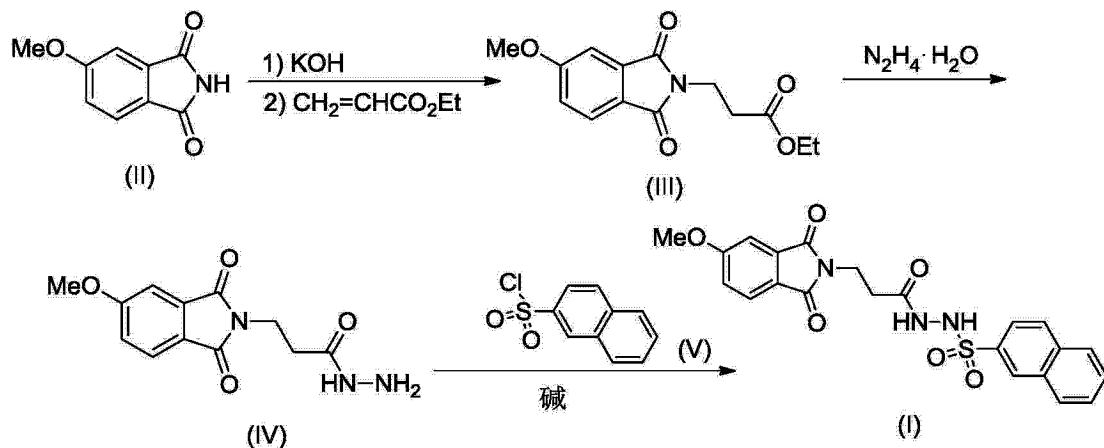
[0012] 优选通式 (I) 的化合物具有以下结构,

[0013]



[0014] 本发明所述通式 (I) 化合物通过以下路线合成:

[0015]



[0016] 化合物 II 先与 KOH 反应得到其对应的酰亚胺钾盐, 后者再对丙烯酸乙酯加成, 得到化合物 III; 化合物 III 与水合肼反应得到 IV; 化合物 IV 在碱存在下与磺酰氯 V 反应, 得到化合物 I; 其中, R 的定义如前所述。

[0017] 本发明所述通式 I 化合物具有 FXa 的抑制作用, 可作为有效成分用于制备静脉血栓性治疗药物。本发明所述通式 I 化合物的活性是通过受体结合试验来验证的。

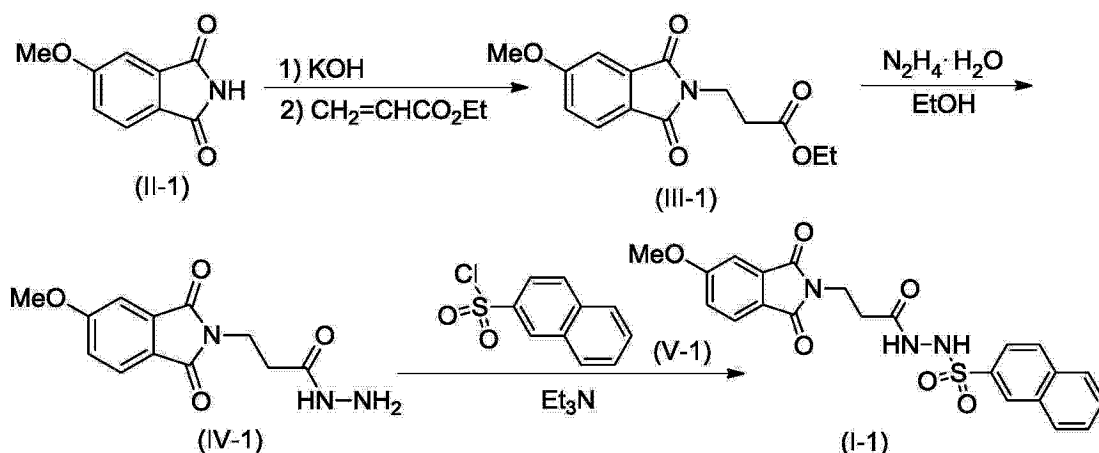
[0018] 本发明的通式 I 化合物在相当宽的剂量范围内是有效的。例如每天服用的剂量约在 1mg-1000mg/ 人范围内, 分为一次或数次给药。实际服用本发明通式 I 化合物的剂量可由医生根据有关的情况来决定。

具体实施方式

[0019] 下面结合实施例对本发明作进一步的说明。需要说明的是, 下述实施例仅是用于说明, 而并非用于限制本发明。本领域技术人员根据本发明的教导所做出的各种变化均应在本申请权利要求所要求的保护范围之内。

[0020] 实施例 1 化合物 I-1 的合成

[0021]



[0022] A. 化合物 III-1 的合成

[0023] 化合物 II-1 (1.77g, 10mmol) 溶于 10mL DMSO 中, 室温下搅拌, 慢慢加入固体 KOH (0.67g, 12mmol), 继续搅拌 10min, 然后加入丙烯酸乙酯 (1.20g, 12mmol), 反应混合物而后在室温下搅拌 30min, TLC 显示反应完成。反应混合物倾倒入 150mL 冰水中, 搅拌, CH_2Cl_2 (50mL \times 3) 萃取, 合并萃取相, 用盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。抽滤除去干燥剂, 滤液在旋转蒸发仪上蒸干, 得到的残余物使用柱层析纯化, 得到化合物 III-1, 白色固体, ESI-MS, $m/z = 278$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

[0024] B. 化合物 IV-1 的合成

[0025] 化合物 III-1 (1.39g, 5mmol) 溶于 10mL 无水乙醇中, 室温下搅拌, 加入 80% 水合肼 (0.38g, 6mmol), 反应混合物而后在室温下搅拌 30min, TLC 显示反应完成。反应混合物倾倒入 100mL 冰水中, 搅拌, CH_2Cl_2 (50mL \times 3) 萃取, 合并萃取相, 用盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。抽滤除去干燥剂, 滤液在旋转蒸发仪上蒸干, 得到的残余物使用柱层析纯化, 得到化合物 IV-1, 白色固体, ESI-MS, $m/z = 264$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

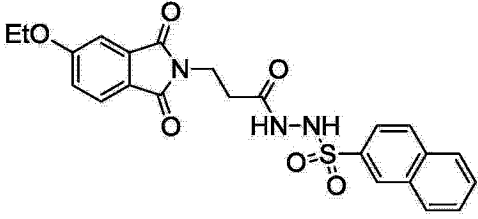
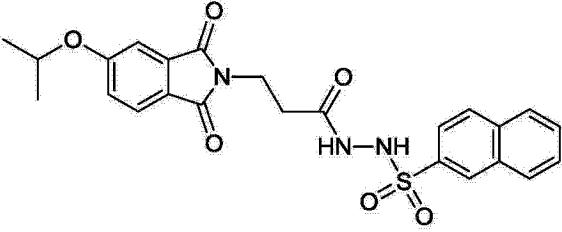
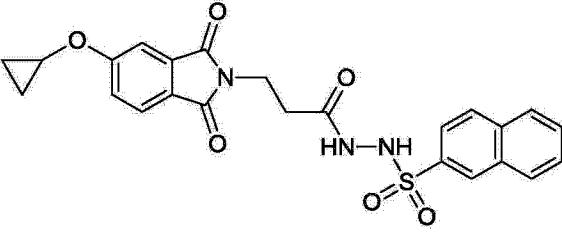
[0026] C. 化合物 I-1 的合成

[0027] 化合物 IV-1 (0.53g, 2mmol) 和三乙胺 (0.61g, 6mmol) 溶于 5mL 干燥的 CH_2Cl_2 中, 冰水浴冷却下搅拌, 慢慢滴加由化合物 V-1 (0.45g, 2mmol) 和 2mL 干燥的 CH_2Cl_2 配制的溶液, 滴加完毕后反应混合物而后在室温下搅拌 1h, TLC 显示反应完成。反应混合物倾倒入 100mL 冰水中, 搅拌, CH_2Cl_2 (50mL \times 3) 萃取, 合并萃取相, 依次用 1% 稀盐酸和盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。抽滤除去干燥剂, 滤液在旋转蒸发仪上蒸干, 得到的残余物使用柱层析纯化, 得到化合物 I-1, 白色固体, ESI-MS, $m/z = 454$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

[0028] 实施例 2-4

[0029] 参照实施例 1 操作步骤, 合成了下表所列化合物。

[0030]

实施例	化合物编号	结构	ESI-MS
2	I-2		468 ([M+H] ⁺)
3	I-3		482([M+H] ⁺)
4	I-4		480 ([M+H] ⁺)

[0031] 实施例 5 化合物体外对 FXa 的抑制试验

[0032] 将待测的实施例化合物和阳性药物 EDOXABAN 的 5% DMSO 溶液 (10 μL) (其浓度逐步适当设定)、Tris 缓冲液 (100mM Tris、200mM 氯化钾、0.2% BSA, pH 7.4) (40 μL) 和 0.0625U/mL 人 FXa (Enzyme Research Laboratories, Inc., 用 Tris 缓冲液溶解并稀释 (10 μL) 分别放入 96 孔微型板的孔中, 加入 S2222 (Chromogenix Co.) 的 750 μM 水溶液 (40 μL), 以测定 10 分钟室温下在 405nm 的吸光度, 从而测定吸光度增加 (ΔOD/min)。作为阴性对照, 用 Tris 缓冲液代替试验化合物。

[0033] 按照下面公式, 将试验化合物最初浓度和试验化合物最后浓度时的百分抑制率 (%) 分别绘在对数正交概率表的纵坐标和横坐标上, 以确定 50% 抑制剂量 (IC₅₀ 值)。

[0034] 百分抑制率 (%) = [1 - (试样的 ΔOD/min) / (对照 ΔOD/min)] × 100

[0035] 测试结果见下表。

[0036]

化合物	IC ₅₀ (nM)
Edoxaban	3.8
化合物 I-1	3.9
化合物 I-2	3.1

化合物 I-3	4.7
化合物 I-4	4.3

[0037] 从上表结果可以看出,本发明的化合物是很好的 FXa 抑制剂,可以作为制备治疗静脉血栓性疾病的药物。