

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200480016955.0

[51] Int. Cl.

A61K 31/4025 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07C 275/26 (2006.01)
A61P 7/02 (2006.01)

[43] 公开日 2006 年 7 月 26 日

[11] 公开号 CN 1809346A

[22] 申请日 2004.5.27

[21] 申请号 200480016955.0

[30] 优先权

[32] 2003. 6. 18 [33] DE [31] 10327428.6

[32] 2003. 7. 1 [33] DE [31] 10329457.0

[86] 国际申请 PCT/EP2004/005717 2004.5.27

[87] 国际公布 WO2004/110433 德 2004.12.23

[85] 进入国家阶段日期 2005.12.16

[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 W·梅德爾斯基 C·查克拉基迪斯
D·多爾施 B·切贊內
J·格萊茨

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 谭明胜 王景朝

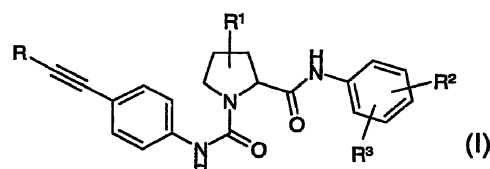
权利要求书 12 页 说明书 27 页

[54] 发明名称

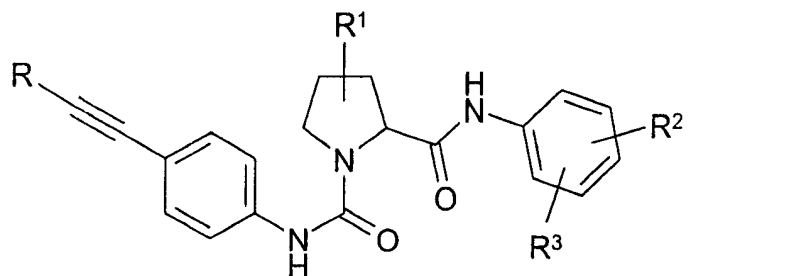
作为凝血因子 XA 和 VIIA 的抑制剂用于治疗
形成血栓的 1 - [(4 - 乙炔基苯基)] - 2 -
[(苯基)] - 吡咯烷 - 1,2 - 二酰胺衍生物

[57] 摘要

式(I)的新化合物, 其中 R、R¹、R²和 R³如专
利权利要求 1 中所定义, 是凝血因子 Xa 的抑制剂,
可用于预防和/或治疗血栓疾病和用于治疗肿瘤。



1. 式I化合物



5 其中

R 是H、X、A、X-CO-或A-CO-,

10 R¹ 是H、=O、Hal、X、A、OH、OA、A-COO-、A-CONH-、A-CONA-、N₃、NH₂、NO₂、CN、COOH、COOA、CONH₂、CON(A)₂、O-烯丙基、O-炔丙基、O-苄基、=N-OH、=N-OA、OCH₂CH(OH)CH₂OH、A-O-CO-(CH₂)ₘ-O-、-O(CH₂)ₘCOOH 或-O(CH₂)ₘOA,

R² 是H、Hal或A,

15 R³ 是单环饱和的、不饱和的或具有从1到4个N、O和/或S原子的芳族杂环基,其可以是未取代的或被下述基团单-、二-或三-取代: Hal、A、OA、CN、(CH₂)ₙ-OH、NR⁴R⁵、=NH、=N-OH、=N-OA、COOA 和/或羰基氧(=O),或CONR⁴R⁵,

R²和R³ 一起是-CH=CH-NH-或-CH₂-CH₂-NH,其中一个H原子可以被A-CO-或A-O-CO-取代,

R⁴和R⁵ 彼此独立地是H或A,

20 R⁴和R⁵ 或者一起是具有3、4或5个碳原子的亚烷基链,其还可被A、Hal、OA和/或羰基氧(=CO)取代,

X 是芳基、芳烷基、Het或Het-烷基,

25 芳基 是苯基、萘基或联苯,它们中的每个是未取代的或被下述基团单-、二或三取代: Hal、A、OH、NH₂、NO₂、CN、COCH、COOA、CONH₂、NHCOA、NHCONH₂、NHSO₂A、CHO、COA、SO₂NH₂、SO₂A、-CH₂-COOH 或-OCH₂-COOH,

Het 是单或双环饱和、不饱和或含有1-4个N、O和/或S原子的芳

族杂环基，其可以是未取代的或被下述基团单、二或三取代：
Hal、A、苄基、环烷基、OH、NH₂、NHCONH₂、NO₂、CN、
-CH₂-COOH、-CH₂-CONH₂、NHCOA、NR³SO₂A、CHO、
SO₂NH₂、SO₂A 和/或羰基氧，

5 A 是具有1-10个碳原子非支链的、支链的或环状的烷基，其中还有1-7个H原子可被F和/或氯取代，

Hal 是 F、Cl、Br或I，

m 是1、2、3、4、5或6，

n 是0、1、2、3、4、5或6，

10 和其药学上可用的衍生物、盐、溶剂化物和立体异构体，包括立体异构体的所有比例的混合物。

2. 根据权利要求1的化合物，其中

R 是H或A，

和其药学上可用的衍生物、盐、溶剂化物和立体异构体，包括所有比
15 例的立体异构体混合物。

3. 根据权利要求1或2的化合物，其中

R³ 是单环饱和的、不饱和的或具有1-4个N、O和/或S原子的芳族杂
环基，它们可以是未取代的或被下述基团单、二或三取代的：

Hal、A、OA、=NH、OH、COOA 和/或羰基氧(=O)，

20 或

CONR⁴R⁵，

和其药学上可用的衍生物、盐、溶剂化物和立体异构体，包括所有比
例的立体异构体混合物。

4. 根据权利要求1-3一项或多项的化合物，其中

25 R³ 是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-氧代-1H-吡嗪-1-基、
2-氧代咪唑啉-1-基、2-亚氨基哌啶-1-基、2-亚氨基吡咯烷-1-基、
3-亚氨基吗啉-4-基、2-亚氨基咪唑啉-1-基、2-亚氨基-1H-吡嗪-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-
30 基、2,5-二氧代吡咯烷-1-基、2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基、3-氧代-2H-
吡嗪-2-基、2-己内酰胺-1-基(= 2-oxoazepan-1-基)、2-氮杂双环
[2.2.2]辛-3-酮-2-基、5,6-二氢-1H-嘧啶-2-氧代-1-基、2-氧代-1,3-

5 噁嗪烷 (oxazinan) -3-基、4H-1,4-噁嗪-4-基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、吡啶基、嘧啶基、三唑基、四唑基氧杂二唑基、噻二唑基、哒嗪基或吡嗪基、任选被Hal、OA、OH、COOA 和/或 A单或多取代，
或
CONR⁴R⁵;

R⁴和R⁵ 彼此独立地是H或A，

R⁴和R⁵ 或者一起是具有3、4或5个碳原子的亚烷基链，

10 和其药学上可用的衍生物、盐、溶剂化物和立体异构体，包括所有比例的立体异构体混合物。

5. 根据权利要求1-4一项或多项的化合物，其中

R 是H、X、A、X-CO-或A-CO-，

15 R¹ 是H、=O、Hal、X、A、OH、OA、A-COO-、A-CONH-、A-CONA-、N₃、NH₂、NO₂、CN、COOH、COOA、CONH₂、CON(A)₂、O-烯丙基、O-炔丙基、O-苄基、=N-OH、=N-OA、OCH₂CH(OH)CH₂OH、A-O-CO-(CH₂)_m-O-、-O(CH₂)_mCOOH或-O(CH₂)_mOA，

R² 是H、Hal或A，

20 R³ 是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-氧代-1H-吡嗪-1-基、2-氧代咪唑啉-1-基、2-亚氨基哌啶-1-基、2-亚氨基吡咯烷-1-基、3-亚氨基吗啉-4-基、2-亚氨基咪唑啉-1-基、2-亚氨基-1H-吡嗪-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-噁唑烷-3-基、3-氧代-2H-吡嗪-2-基、2-己内酰胺-1-基(= 2-oxazepan-1-基)、2-氮杂双环[2.2.2]辛-3-酮-2-基、5,6-二氢-1H-嘧啶-2-氧代-1-基、2-氧代-1,3-oxazinan-3-基、4H-1,4-噁嗪-4-基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、吡啶基、嘧啶基、三唑基、四唑基、氧杂二唑基、噻二唑基、哒嗪基或吡嗪基、任选被Hal、OA、OH、COOA和/或A单或二取代，
30 或

CONR⁴R⁵,

R⁴和R⁵ 彼此独立地是H或A,

R⁴和R⁵ 或者一起是具有3、4或5个碳原子的亚烷基链,

X 是芳基、芳烷基、Het或Het-烷基,

- 5 芳基 是苯基、萘基或联苯, 每个是未取代的或被Hal、A、OH、NH₂、NO₂、CN、COOH、COOA、CONH₂、NHCOA、NHCONH₂、NHSO₂A、CHO、COA、SO₂NH₂、SO₂A、-CH₂-COOH或-OCH₂COOH单取代、二取代或三取代,

- 10 Het 是有1-4个N、O和/或S原子的单环或双环饱和、不饱和或芳香杂环基团, 其可以是未取代的或是被Hal、A、苄基、环烷基、OH、NH₂、NHCONH₂、NO₂、CN、-CH₂-COOH、-CH₂CONH₂、NHCOA、NR³SO₂A、CHO、SO₂NH₂、SO₂A和/或羰基氧单取代、二取代或三取代,

- 15 A 是具有1-10个碳原子的直链、支链或环状烷基, 其中, 另外有1-7个H原子可被F取代,

Hal 是F、Cl、Br或I,

和其药学上可用的衍生物、盐、溶剂化物和立体异构体, 包括所有比例的立体异构体混合物。

6. 根据权利要求1-5一项或多项的化合物, 其中

- 20 R 是H或A,

R¹ 是H、OH、OA、O-烯炔基、O-炔丙基、OCH₂CH(OH)CH₂OH, A-O-CO-(CH₂)_m-O-, -O(CH₂)_mCOOH或-O(CH₂)_mOA,

R² 是H、Hal或A,

- 25 R³ 是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-氧代-1H-吡嗪-1-基、2-氧代咪唑啉-1-基、2-氧代哌嗪-1-基、3-氧代-2H-哒嗪-2-基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、吡啶基、嘧啶基、三唑基、四唑基、噁二唑基、噻二唑基、哒嗪基或吡嗪基, 然选被Hal、OA、OH、COOA和/或A取代,

- 30 或

CONR⁴R⁵,

R⁴和R⁵ 一起是具有3, 4或5个碳原子的亚烷基链,

A 是具有1-10个碳原子的直链、支链或环状烷基,其中,另外有1-7个H原子可以被F取代,

Hal 是F、Cl、Br或I;

和其药学上可用的衍生物、盐、溶剂化物和立体异构体,包括所有比例
5 的立体异构体混合物。

7. 根据权利要求1-6一项或多项的化合物,其中

R 是H、X、A、X-CO-或A-CO-,

R¹ 是H、=O、Hal、X、A、OH、OA、A-COO-、A-CONH-、A-CONA-、
10 N₃、NH₂、NO₂、CN、COOH、COOA、CONH₂、CON(A)₂、
O-烯丙基、O-炔丙基、O-苄基、=N-OH、NOA、
OCH₂CH(OH)CH₂OH、A-O-CO-(CH₂)_m-O-、-O(CH₂)_mCOOH 或
-O(CH₂)_mOA,

R² 是H、Hal 或A,

R³ 是2-氧代哌啶-1-基、2-氧代吡咯烷-1-基、2-氧代-1H-吡啶-1-基、
15 3-氧代吗啉-4-基、4-氧代-1H-吡啶-1-基、2-氧代-1H-吡嗪-1-基、
2-氧代咪唑啉-1-基、2-亚氨基哌啶-1-基、2-亚氨基吡咯烷-1-基、
3-亚氨基吗啉-4-基、2-亚氨基咪唑啉-1-基、2-亚氨基-1H-吡嗪-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-卓唑烷-3-基、3-氧代-2H-
20 哒嗪-2-基、2-己内酰胺-1-基(= 2-oxoazepan-1-基)、2-氮杂双环
[2.2.2]辛-3-酮-2-基、5,6-二氢-1H-嘧啶-2-氧代-1-基、2-氧代-1,3-
oxazinan-3-基或4H-1,4-噁嗪-4-基,

X 是芳基、芳烷基、Het或Het-烷基,

芳基 是苯基、萘基或联苯基,其每个是未取代的或被下述基团单取
25 代、二取代或三取代: Hal、A、OH、NH₂、NO₂、CN、COOH、
COOA、CONH₂、NHCOA、NHCONH₂、NHSO₂A、CHO、COA、
SO₂NH₂、SO₂A、-CH₂-COOH或-OCH₂-COOH,

Het 是具有1-4个N、O和/或S原子的单环或双环饱和、不饱和或芳族
杂环基,其可以是未取代的或被下述基团单、二或三取代: Hal,
30 A, 苄基、环烷基、OH、NH₂、NHCONH₂、NO₂、CN、-CH₂-
COOH、-OH₂-CONH₂、NHCOA、NR³SO₂A、CHO、SO₂NH₂、
SO₂A 和/或羰基氧,

A 是具有1-10个碳原子直链、支链或环状烷基，其中、另外有1-7个H原子可以被F取代，

Hal 是F、Cl、Br或I，

和其药学上可用的衍生物、盐、溶剂化物和立体异构体，包括所有比例
5 例的立体异构体混合物。

8. 根据权利要求1-7一项或多项的化合物，其中

R^3 是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-氧代-1H-吡嗪-1-基、2-
氧代咪唑啉-1-基、2-氧代-哌嗪-1-基或3-氧代-2H-哒嗪-2-基，

10 和其药学上可用的衍生物、盐、溶剂化物和立体异构体，包括所有比例
的立体异构体混合物。

9. 根据权利要求1-8一项或多项的化合物，其中

R^1 是H、OH、OA、O-烯丙基、O-炔丙基、 $OCH_2CH(OH)CH_2OH$ 、
A-O-CO-(CH₂)_m-O-、-O-(CH₂)_mCOOH 或-O(CH₂)_mOA，

15 和其药学上可用的衍生物、盐、溶剂化物和立体异构体，包括所有比
例的立体异构体混合物。

10. 根据权利要求1-9一项或多项的化合物，其中

A 是具有1-6个碳原子的直链或支链烷基，

和其药学上可用的衍生物、盐、溶剂化物和立体异构体，包括所有比
20 例的立体异构体混合物。

11. 根据权利要求1-10一项或多项的化合物，其中

R 是H或A，

R^1 是H、OH、OA、O-烯丙基、O-炔丙基、 $OCH_2C(OH)CH_2OH$ 、
A-O-CO-(CH₂)_m-O-、-O(CH₂)_mCOOH或-O(CH₂)_mOA，

25 R^2 是H、Hal或A，

R^3 是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-氧代-1H-吡嗪-1-基、
2-氧代咪唑啉-1-基、2-氧代-哌嗪-1-基或3-氧代-2H-哒嗪-2-基、
任选被A、OH或COOA单取代，

30 A 是具有1-10个碳原子的直链、支链或环状烷基，其中，另外有1-7
个H原子可以被F取代，

Hal 是F、Cl、Br或I，

和其药学上可用的衍生物、盐、溶剂化物和立体异构体，包括所有比例的立体异构体混合物。

12. 根据权利要求1的化合物，

1-[(4-乙炔基苯基)]-2-[[4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)苯基]]-(2R,4R)-4-
5 甲氧基吡咯烷-1,2-二羧酰胺、

1-[(4-乙炔基苯基)]-2-[[4-(3-氧代吗啉-4-基)苯基]]-(2R,4R)-4-甲氧基吡咯烷-1,2-二羧酰胺、

1-[(4-乙炔基苯基)]-2-[[3-甲基-4-(3-氧代吗啉-4-基)苯基]]-(2R,4R)-
4-甲氧基吡咯烷-1,2-二羧酰胺、

10 1-[(4-乙炔基苯基)]-2-[[4-(3-氧代吗啉-4-基)苯基]]-(2R,4R)-4-羟基吡咯烷-1,2-二羧酰胺、

1-[(4-乙炔基苯基)]-2-[[3-甲基-4-(3-氧代吗啉-4-基)苯基]]-(2R,4R)-
4-乙氧基吡咯烷-1,2-二羧酰胺、

15 1-[(4-乙炔基苯基)]-2-[[4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)苯基]]-(2R,4R)-4-羟基吡咯烷-1,2-二羧酰胺、

1-[(4-乙炔基苯基)]-2-[[3-甲基-4-(3-氧代吗啉-基)苯基]]-(2R,4R)-4-羟基吡咯烷-1,2-二羧酰胺、

1-[(4-乙炔基苯基)]-2-[[4-(3-氧代吗啉-4-基)苯基]]-(2R)-吡咯烷-
1,2-二羧酰胺、

20 1-[(4-乙炔基苯基)]-2-[[3-甲基-4-(3-氧代吗啉-4-基)苯基]]-(2R)-吡咯烷-1,2-二羧酰胺、

1-[(4-乙炔基苯基)]-2-[[4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)苯基]]-(2R)-吡咯烷-1,2-二羧酰胺、

25 1-[(4-乙炔基苯基)]-2-[[2-氟-4-(3-氧代吗啉-4-基)苯基]]-(2R,4R)-4-甲氧基吡咯烷-1,2-二羧酰胺、

1-[(4-乙炔基苯基)]-2-[[4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)苯基]]-(2R,4R)-4-乙氧基吡咯烷-1,2-二羧酰胺、

1-[(4-乙炔基苯基)]-2-[[3-甲基-4-(3-氧代吗啉-4-基)苯基]]-(2R,4R)-4-乙氧基吡咯烷-1,2-二羧酰胺、

30 1-[(4-乙炔基苯基)]-2-[[2-氟-4-(3-氧代吗啉-4-基)苯基]]-(2R)-吡咯烷-1,2-二羧酰胺、

1-[(4-乙炔基苯基)]-2-[[2-氟-4-(3-氧代吗啉-4-基)苯基]]-(2R,4R)-4-

乙氧基吡咯烷-1,2-二羧酰胺、

1-[(4-乙炔基苯基)]-2-{{2-氟-4-(3-氧代吗啉-4-基)苯基}}-(2R,4R)-4-羟基吡咯烷-1,2-二羧酰胺、

5 1-[(4-乙炔基苯基)]-2-{{4-(2-氧代-1H-吡嗪-1-基)苯基}}-(2R,4R)-4-乙氧基吡咯烷-1,2-二羧酰胺、

1-[(4-乙炔基苯基)]-2-{{3-氟-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)苯基}}-(2R,4R)-4-乙氧基吡咯烷-1,2-二羧酰胺、

1-[(4-乙炔基苯基)]-2-{{4-(3-氧代吗啉-4-基)苯基}}-(2R,4R)-4-乙氧基吡咯烷-1,2-二羧酰胺、

10 1-[(4-乙炔基苯基)]-2-{{4-(3-氧代吗啉-4-基)苯基}}-(2S,4R)-4-乙氧基吡咯烷-1,2-二羧酰胺、

1-[(4-乙炔基苯基)]-2-{{4-(2-氧代-2H-吡嗪-1-基)苯基}}-(2R,4R)-4-乙氧基吡咯烷-1,2-二羧酰胺、

15 1-[(4-乙炔基苯基)]-2-{{4-(2-氧代-2H-吡嗪-1-基)苯基}}-(2S,4R)-4-乙氧基吡咯烷-1,2-二羧酰胺、

1-[(4-乙炔基苯基)]-2-{{4-(2-氧代哌啶-1-基)苯基}}-(2R,4R)-4-羟基吡咯烷-1,2-二羧酰胺、

1-[(4-乙炔基苯基)]-2-{{4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基}}-(2R,4R)-4-羟基吡咯烷-1,2-二羧酰胺、

20 1-[(4-乙炔基苯基)]-2-{{3-甲基-4-(2-氧代哌啶-1-基)苯基}}-(2R,4R)-4-羟基吡咯烷-1,2-二羧酰胺、

1-[(4-乙炔基苯基)]-2-{{3-甲基-4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基}}-(2R,4R)-4-羟基吡咯烷-1,2-二羧酰胺、

25 1-[(4-乙炔基苯基)]-2-{{3-氟-4-(3-氧代吗啉-4-基)苯基}}-(2R,4R)-4-乙氧基吡咯烷-1,2-二羧酰胺、

1-[(4-乙炔基苯基)]-2-{{3-氟-4-(3-氧代吗啉-4-基)苯基}}-(2S,4R)-4-乙氧基吡咯烷-1,2-二羧酰胺、

1-[(4-乙炔基苯基)]-2-{{1-乙酰基-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基}}-(2R,4R)-4-羟基吡咯烷-1,2-二羧酰胺、

30 1-[(4-乙炔基苯基)]-2-{{2-乙氧羰基-1H-吡啶-5-基}}-(2R,4R)-4-羟基吡咯烷-1,2-二羧酰胺、

1-[(4-乙炔基苯基)]-2-{{2-氟-4-(3-氧代吗啉-4-基)苯基}}-(2R,4R)-4-

羟基吡咯烷-1,2-二羧酰胺、

1-[(4-乙炔基苯基)]-2-[[3-甲氧基-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)苯基]]-(2R,4R)-4-甲氧基吡咯烷-1,2-二羧酰胺、

1-[(4-乙炔基苯基)]-2-[[3-甲基-4-(3-氧代吗啉-4-基)苯基]]-(2R,4R)-
5 4-羟基吡咯烷-1,2-二羧酰胺、

1-[(4-乙炔基苯基)]-2-[[4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)苯基]]-(2R,4R)-4-羟基吡咯烷-1,2-二羧酰胺、

1-[(4-乙炔基苯基)]-2-[[4-(3-氧代吗啉-4-基)苯基]]-(2R,4R)-4-烯丙氧基吡咯烷-1,2-二羧酰胺、

10 1-[(4-乙炔基苯基)]-2-[[2-氟-4-(3-氧代吗啉-4-基)苯基]]-(2R,4R)-4-烯丙氧基吡咯烷-1,2-二羧酰胺、

1-[(4-乙炔基苯基)]-2-[[4-(3-氧代吗啉-4-基)苯基]]-(2R,4R)-4-炔丙氧基吡咯烷-1,2-二羧酰胺、

1-[(4-乙炔基苯基)]-2-[[2-氟-4-(3-氧代吗啉-4-基)苯基]]-(2R,4R)-4-
15 炔丙氧基吡咯烷-1,2-二羧酰胺、

1-[(4-乙炔基苯基)]-2-[[2-氟-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)苯基]]-(2R,4R)-4-甲氧基吡咯烷-1,2-二羧酰胺、

1-[(4-乙炔基苯基)]-2-[[4-(3-甲基-2-氧代-2H-吡啶-1-基)苯基]]-(2R,4R)-4-甲氧基吡咯烷-1,2-二羧酰胺、

20 1-[(4-乙炔基苯基)]-2-[[2-氟-4-(3-氧代吗啉-4-基)苯基]]-(2R,4S)-4-炔丙氧基吡咯烷-1,2-二羧酰胺、

1-[(4-乙炔基苯基)]-2-[[4-(3-氧代吗啉-4-基)苯基]]-(2R,4R)-4-(2,3-二羟基丙氧基)吡咯烷-1,2-羧酰胺、

1-[(4-乙炔基苯基)]-2-[[4-(5-甲基-2-氧代-2H-吡啶-1-基)苯基]]-(2R,4R)-4-甲氧基吡咯烷-1,2-二羧酰胺、
25

1-[(4-乙炔基苯基)]-2-[[4-(2-甲氧基羰基-4-羟基吡咯烷-1-基)苯基]]-(2R,4R)-4-甲氧基吡咯烷-1,2-二羧酰胺、

1-[(4-乙炔基苯基)]-2-[[2-氟-4-(3-甲基-2-氧代-2H-吡啶-1-基)苯基]]-(2S,4R)-4-甲氧基吡咯烷-1,2-二羧酰胺、

30 1-[(4-乙炔基苯基)]-2-[[2-氟-4-(3-甲基-2-氧代-2H-吡啶-1-基)苯基]]-(2R,4R)-4-甲氧基吡咯烷-1,2-二羧酰胺、

1-[(4-乙炔基苯基)]-2-[[4-(3-氧代吗啉-4-基)苯基]]-(2R,4R)-4-(甲氧

基乙氧基)吡咯烷-1,2-二羧酰胺、

1-[(4-乙炔基苯基)]-2-[[4-(3-氧代吗啉-4-基)苯基]]-(2R,4R)-4-(甲氧基羰基甲氧基)吡咯烷-1,2-二羧酰胺、

1-[(4-乙炔基苯基)]-2-[[4-(3-氧代吗啉-4-基)苯基]]-(2R,4R)-4-(羧基甲氧基)吡咯烷-1,2-二羧酰胺、

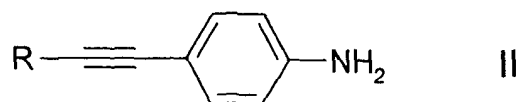
1-[(4-乙炔基苯基)]-2-[[4-(6-甲基-3-氧代-2H-吡嗪-2-基)苯基]]-(2R,4R)-4-甲氧基吡咯烷-1,2-二羧酰胺、

1-[(4-乙炔基苯基)]-2-[[2-甲基-4-(3-氧代吗啉-4-基)苯基]]-(2R,4R)-4-(甲氧基乙氧基)吡咯烷-1,2-二羧酰胺、

1-[(4-乙炔基苯基)]-2-[[2-氟-4-(3-氧代吗啉-4-基)苯基]]-(2R,4R)-4-(甲氧基乙氧基)吡咯烷-1,2-二羧酰胺、

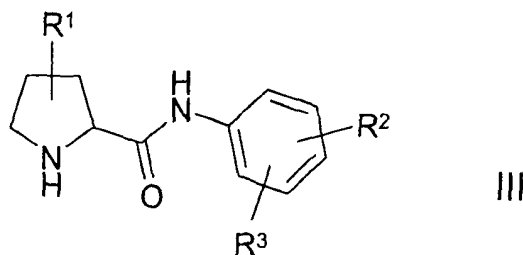
和其药学上可用的衍生物、盐、溶剂化物和立体异构体，包括所有比例的立体异构体混合物。

13. 根据权利要求1-7的式I化合物和其药学上可用的衍生物、盐、溶剂化物和立体异构体的制备方法，其特征在于
a)式II化合物



其中R如权利要求1中定义，

与氯甲酸衍生物反应得到氨基甲酸酯衍生物中间体，其随后与式III化合物反应

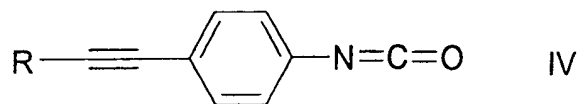


其中

R¹、R²和R³如权利要求1中定义，

或

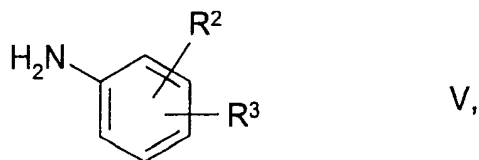
b)式III化合物与式IV化合物反应



5 其中R如权利要求1中定义，

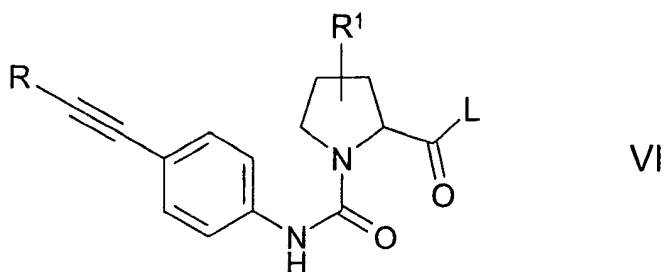
或

c)式V化合物



10 其中R²和R³如权利要求1中定义，

与式VI化合物反应，



其中

15 L是Cl、Br、I或游离的或反应性官能修饰的OH基团，

和

R和R¹如权利要求1中定义，

和/或式I的碱或酸转化为其盐之一。

14. 根据权利要求1 - 12一项或多项的式I化合物作为凝血因子Xa
20 抑制剂。

15. 根据权利要求1 - 12一项或多项的式I化合物作为凝血因子
VIIa的抑制剂。

16. 药物，含有至少一种根据权利要求1-12一项或多项的式I化合物和/或其药学上可用的衍生物、盐、溶剂化物和立体异构体，包括所有比例的立体异构体混合物，以及，如果需要，赋形剂和/或助剂。

5 17. 药物，含有至少一种根据权利要求1-12一项或多项的式I化合物和/或其药学上可用的衍生物、盐、溶剂化物和立体异构体，包括所有比例的立体异构体混合物，和至少一种另外的药剂活性成分。

18. 根据权利要求1-12的一项或多项的化合物和/或其生理学可接受的盐和溶剂化物用于制备药剂的用途，所述药剂用于治疗形成血栓、心肌梗死、动脉硬化、炎症中风、心绞痛、血管成形术后的再狭窄、*claudicatio intermittens*、周期性偏头痛、耳鸣、肿瘤、肿瘤疾病和/或肿瘤转移。

19. 试剂盒，由下述独立的包装组成：

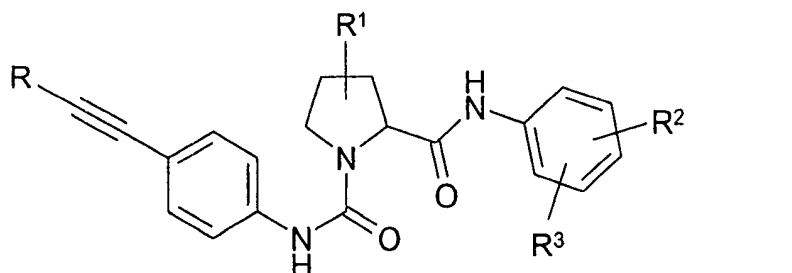
(a) 有效量的根据权利要求1-12一项或多项的式I化合物和/或其药学上可用的衍生物、盐、溶剂化物和立体异构体，包括所有比例的立体异构体混合物，和

(b) 有效量的另一种药剂活性成分。

20. 根据权利要求1-12的一项或多项的化合物和/或其药学上可用的衍生物、盐、溶剂化物和立体异构体，包括所有比例的立体异构体混合物，和至少一种另外的药剂活性成分结合用于制备药剂的用途，所述药剂用于治疗形成血栓、心肌梗死、动脉硬化、炎症中风、心绞痛、血管成形术后的再狭窄、*claudicatio intermittens*、周期性偏头痛、耳鸣、肿瘤、肿瘤疾病和/或肿瘤转移。

作为凝血因子XA和VIIA的抑制剂用于治疗形成血栓的
1-[(4-乙炔基苯基)]-2-[(苯基)]-吡咯烷-1,2-二酰胺衍生物

5 本发明涉及式I的化合物



其中

R 是H、X、A、X-CO-或A-CO-,

10 **R¹** 是H、=O、Hal、X、A、OH、OA、A-COO-、A-CONH-、A-CONA-、N₃、NH₂、NO₂、CN、COOH、COOA、CONH₂、CON(A)₂、O-烯丙基、O-炔丙基、O-苄基、=N-OH、=N-OA、OCH₂CH(OH)CH₂OH、A-O-CO-(CH₂)_m-O-、-O(CH₂)_mCOOH或-O(CH₂)_mOA,

15 **R²** 是H、Hal或A,

R³ 是单环饱和的、不饱和的或具有从1到4个N、O和/或S原子的芳族杂环基,其可以是未取代的或被下述基团单-、二-或三-取代: Hal、A、OA、CN、(CH₂)_n-OH、NR⁴R⁵、=NH、=N-OH、=N-OA、COOA 和/或羰基氧(=O),

20 或

CONR⁴R⁵,

R²和R³ 一起是-CH=CH-NH-或-CH₂-CH₂-NH, 其中一个H原子可以被A-CO-或A-O-CO-取代,

R⁴和R⁵ 彼此独立地是H或A,

25 **R⁴和R⁵** 或者一起是具有3、4或5个碳原子的亚烷基链,其还可被 A, Hal, OA和/或羰基氧(=CO)取代,

X 是芳基、芳烷基、Het或Het-烷基,

芳基 是苯基、萘基或联苯，它们中的每个是未取代的或被下述基团单、二或三取代：Hal、A、OH、NH₂、NO₂、CN、COCH、COOA、CONH₂、NHCOA、NHCONH₂、NHSO₂A、CHO、COA、SO₂NH₂、SO₂A、-CH₂-COOH或

5 -OCH₂-COOH,

Het 是单或双环饱和、不饱和或含有1-4个N、O和/或S原子的芳族杂环基，其可以是未取代的或被下述基团单、二或三取代：Hal、A、苄基、环烷基、OH、NH₂、NHCONH₂、NO₂、CN、-CH₂-COOH、-CH₂-CONH₂、NHCOA、NR³SO₂A、CHO、SO₂NH₂、SO₂A 和/或羰基氧，

10

A 是具有1-10个碳原子非支链的、支链的或环状的烷基，其中还有1-7个H原子可被F和/或氯取代，

Hal 是 F、Cl、Br或I，

m 是1、2、3、4、5或6，

15 n 是0、1、2、3、4、5或6，

和其药学上可用的衍生物、盐、溶剂化物和立体异构体，包括立体异构体的所有比例的混合物。

该发明还涉及这些化合物的旋光体、外消旋物、非对映体和水合物和溶剂化物，例如醇化物。

20 本发明的目的在于发现新的具有重要特性的化合物，尤其是那些可以用于制备药剂的化合物。

现已发现式I的化合物和其盐具有非常重要的药理学特性和很好的耐受性。它们尤其显示出因子Xa-抑制特性，因此可以用于对抗和预防血栓栓塞疾病，如血栓形成、心肌梗死、动脉硬化、炎症、中风、心绞痛、血管成形术后的再狭窄和claudicatio intermittens。

25

此外，根据本发明的式I化合物是凝血级联系统中凝血因子因子VIIa、因子IXa和凝血酶的抑制剂。

在WO 02 / 079145中将其它乙炔基衍生物描述为因子Xa抑制剂。

在WO 99 / 00121和在WO 00 / 39118中描述了其它芳族酰胺。

30 例如在EP 0 540 051 B1中公开了具有抗血栓形成作用的芳族脒衍生物。在例如WO 97/ 08165中描述了用于治疗血栓栓塞疾病的环状脒。例如在WO 96 / 10022公开了具有因子Xa抑制的抑制活性的芳族杂

环化合物。在WO 96 / 40679中描述了取代的N-[(氨基亚氨基甲基)苯基烷基]氮杂杂环酰胺作为因子Xa抑制剂。

根据本发明的化合物的抗血栓形成和抗凝血作用归于对激活的凝血蛋白酶（也称为因子Xa）的抑制作用或抑制其它激活的丝氨酸蛋白酶类（诸如因子VIIa、因子IXa或凝血酶）。

因子Xa是涉及凝血的复杂过程的一种蛋白酶。因子Xa催化凝血酶原转化成凝血酶。凝血酶裂解纤维蛋白原为纤维蛋白单体，其交联后的基本贡献是形成血栓。凝血酶的活化可以导致血栓栓塞疾病的发生。但是，抑制凝血酶可抑制血纤维蛋白形成，后者涉及到血栓形成。

例如通过G. F. Cousins等人在*Circulation* 1996, 94,1705-1712中的方法可测定凝血酶抑制。

因此因子Xa的抑制预防凝血酶的形成。根据本发明的式I化合物和其盐通过抑制因子Xa参与了凝血过程，并因此抑制血栓的形成。

通过根据本发明的化合物对因子Xa的抑制和抗凝血和抗血栓形成活性的测量可以通过常规的体外或体内方法测定。例如J. Hauptmann等人在*Thrombosis and Haemostasis* 1990, 63, 220-223中描述了适合的方法。

例如通过T. Hara等人在*Thromb. Haemostas.* 1994, 71,314-319中的方法可测定因子Xa的抑制。

组织凝血活酶VIIa在与组织因子结合起来之后引发凝血栅状物的外在部分并促进因子活化得到因子Xa。因此因子VIIa的抑制防止因子Xa的形成，并因此随后防止凝血酶的形成。

通过根据本发明的化合物抑制因子VIIa和抗凝血和抗血栓形成活性的测量可以通过常规的体外或体内方法确定。用于测量因子VIIa抑制的常规方法例如是通过H. F. Ronning等人在*Thrombosis Research* 1996, 84, 73-81中所述的方法。

组织凝血活酶IXa在内源性凝血栅状物中产生，并且同样在因子X活化得到因子Xa的过程中被涉及到。因此，抑制因子IXa可以以不同的方式防止因子Xa的形成。

通过根据本发明的化合物抑制因子IXa和抗凝血和抗血栓形成活性的测定可通过常规的体外或体内方法进行。合适的方法例如是I Chang等人在*Journal of Biological Chemistry* 1998, 273, 12089-12094

中所述的方法。

根据本发明的化合物此外可用于治疗肿瘤，肿瘤疾病和/或肿瘤转移。T.Taniguchi 和 N.R.Lemoine 在 Biomed. Health Res.(2000),41 (Molecular Pathogenesis of Pancreatic Cancer), 57-59中已经指出组织

5 因子TF /因子VIIa和癌症的各种型式的发展之间的相关性。下列的出版物描述了TF-VII和因子Xa抑制剂对各种型式肿瘤的抗肿瘤作用：

K. M. Donnelly 等人, Thromb. Haemost. 1998; 79:1041-1047;

E. G. Fischer 等人, J. Gun. Invest. 104:1213-1221(1999);

B. M. Mueller 等人, J. Gun. Invest. 101: 1372-1378(1998);

10 M. E. Bromberg 等人, Thromb. Haemost. 1999: 82: 88-92。

式I化合物可用作人和兽医学中的药剂活性成分，尤其用于治疗

和预防血栓栓塞疾病，如血栓形成，心肌梗死，动脉硬化，炎症，中风，

心绞痛，在血管成形术以后再狭窄， claudicatio intermittens，静脉血

15 栓形成，肺栓塞，动脉的血栓形成，心肌局部缺血，不稳定的心绞痛

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疾病，比如

冠状的动脉的疾病，大脑动脉的疾病或外围动脉的疾病。所述化合物

还与其它溶解血栓剂联合用于在心肌梗死，以及用于预防血栓溶解、

20 经皮的经腔血管成形术(PTCA)和冠状动脉旁路手术之后的再阻塞。

根据本发明的化合物还用于预防显微外科中的再次血栓形成，此

外用作与人工脏器有关的或在血液透析中的抗凝血剂。

所述化合物还用于体内导管和医药助剂的清除，或作为抗凝血剂

用于在体外保存血液、血浆和其它血液制品。根据本发明的化合物还

25 用于这样的疾病，其中凝血在疾病过程中起关键作用，或表现为继发性

病变的根源，诸如用于癌症（包括转移的恶性肿瘤）、炎性疾病（包

括关节炎）和糖尿病。

根据本发明的化合物还用于治疗周期性偏头痛(F. Morales-Asin et

a!., Headache, 40, 2000, 45-47)。另外,它们可用于治疗耳鸣。R. Morn

30 等人在International Tinnitus Journal(2003), 9(2), 109-111中描述了在

耳鸣的治疗中使用抗凝血剂。

在所述疾病的治疗中，根据本发明的化合物还用于和其它溶解血

栓活性化合物联合使用，诸如“组织血纤维蛋白溶酶原活化剂” t-PA、修饰的t-PA、链激酶或尿激酶。根据本发明的化合物可同时给药，或者在所述另一种药物之前或之后给药。

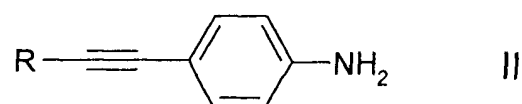
特别优选与乙酰水杨酸同时给药以免血块形成的再发生。

- 5 根据本发明的化合物还用于与抑制血小板聚集的血小板糖蛋白受体(IIb/IIIa)拮抗剂联合使用。

本发明涉及式I化合物和其盐并涉及制备根据权利要求1的式I化合物和其盐的方法，其特征在于

a)式II化合物

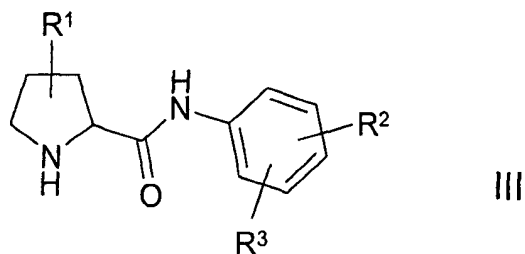
10



其中R如权利要求1中定义，

与氯甲酸衍生物反应得到氨基甲酸酯衍生物中间体，其随后与式III化合物反应

15

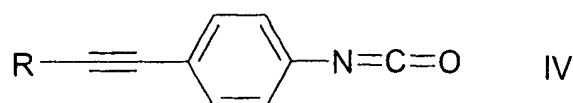


其中

R¹、R²和R³如权利要求1中定义，

20 或

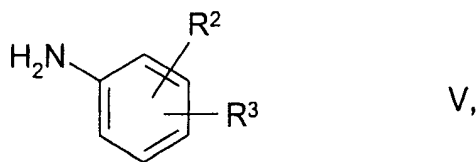
b)式III化合物与式IV化合物反应



其中R如权利要求1中定义，

或

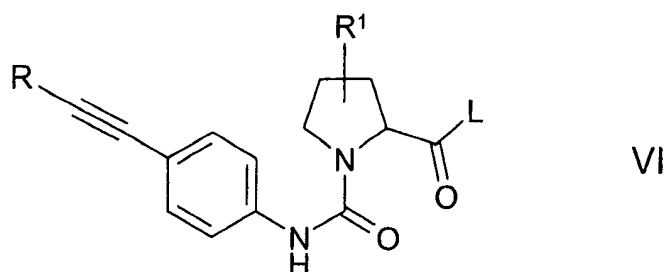
c)式V化合物



5

其中R²和R³如权利要求1中定义，

与式VI化合物反应，



10 其中

L是Cl、Br、I或游离的或反应性官能修饰的OH基团，并且R和R¹如权利要求1中定义，

和/或式I的碱或酸转化为其盐之一。

15 本发明还涉及这些化合物的旋光体(立体异构体)、对映异构体、外消旋物、非对映体和水合物以及溶剂化物。术语"化合物的溶剂化物"是指惰性溶剂分子加合到化合物上，这是由于它们的相互吸引力形成的。溶剂化物是例如单或二水合物或醇化物。

术语"药学上可用的衍生物"是指例如根据本发明的化合物的盐和所谓的前体药物化合物。

20 术语"前体药物衍生物"是指式I化合物被例如烷基或酰基基团、糖或低聚肽改性，其在生物体内迅速裂解形成根据本发明的活性化合物。

这些也包括根据本发明的化合物的可生物降解的聚合物衍生物，例如在Int. J. Pharm. 115, 61-67(1995)中所述的。

25 本发明还涉及根据本发明的式I化合物的混合物，例如两种非对映

体的混合物,例如比例为1:1、1:2、1:3、1:4、1:5、1:10、1:100或1:1000的混合物。特别优选立体异构的化合物的混合物。

对于出现不止一次的所有基团,它们的含义彼此独立。

在上下文中,基团或参数R、R¹、R²和R³如下文式I定义,除非另
5 外特别说明。

A是烷基,是非支链的(直链)或支链的,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,以及乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基,此外还可以是戊基、1-、2-或3-甲基
10 丁基、1,1-、1,2-或2,2-二甲丙基、1-乙基丙基、己基、1-、2-、3-或4-甲基苯基、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,另外优选例如三氟甲基。

A非常特别优选是具有1、2、3、4、5或6个碳原子的烷基,优选甲
15 基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、己基或三氟甲基。

A或者是环烷基。环烷基优选具有3-7个碳原子。

Hal优选是F、Cl或Br,但是或者是I。

R¹优选是H、=O、Hal、芳基、Het、A、OH、OA、A-COO-、A-CONH-、
20 A-CONA-、N₃、NH₂、NO₂、CN、COOH、COOA、CONH₂、CON(A)₂、O-烯丙基、O-炔丙基、O-苄基、=N-OH、=N-OA、OCH₂CH(OH)CH₂OH、A-O-CO(CH₂)_m-O-、-O(CH₂)_mCOOH或-O(CH₂)_mOA,特别优选是H、OH、O-烯丙基、O-炔丙基、OCH₂CH(OH)CH₂OH、A-O-CO-(CH₂)_m-O-,诸如甲氧基羰基甲氧基;-O(CH₂)_mCOOH,诸如羧基甲氧基;OA,诸如甲氧基或乙氧基;或
25 O(CH₂)_mOA,诸如甲氧基乙氧基。

R³优选是单环饱和的、不饱和的或具有1-4个N、O和/或S原子的芳族杂环基团,它们可以是未取代的或被下述基团单、二或三取代:
Hal、A、OA、=NH、OH、COOA和/或羰基氧(=O),

或R³是CONR⁴R⁵。

30 尤其R³是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-氧代-1H-哌嗪-1-基、2-氧代咪唑啉-1-基、2-亚氨基哌啶-1-基、2-亚氨基吡咯烷-1-基、3-亚氨

基吗啉-4-基、2-亚氨基咪唑啉-1-基、2-亚氨基-1H-哌嗪-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-噁唑烷-3-基、3-氧代-2H-哒嗪-2-基、2-己内酰胺-1-基 (= 2-oxoazepan-1-基)、2-氮杂双环[2.2.2]庚-3-酮-2-基、5,6-二氢-1H-嘧啶-2-氧代-1-基、2-氧代-1,3-oxazinan-3-基、4H-1,4-噁嗪-4-基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、吡啶基、嘧啶基、三唑基、四唑基、氧杂二唑基、噻二唑基、哒嗪基或吡嗪基，任选被Hal、OH、COOA、OA 和/或 A单取代或二取代，

10 或

CONR⁴R⁵。

R³特别优选是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-氧代-1H-哌嗪-1-基、2-氧代咪唑啉-1-基、2-氧代哌嗪-1-基、3-氧代-2H-哌嗪-2-基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、吡啶基嘧啶基、三唑基、四唑基、氧杂二唑基、噻二唑基、哒嗪基或吡嗪基，任选被Hal、OH、COOA、OA 和/或A单取代或二取代，

或

20 CONR⁴R⁵，其中 R⁴和R⁵一起是具有3、4、或5个碳原子的亚烷基链。

R²和R³一起是-CH=CH-NH-或-CH₂-CH₂-NH，其中一个H原子可被A-CO-或 A-O-CO-取代，例如被乙酰基或乙氧羰基取代。

芳基优选是苯基、萘基或联苯基，它们每个是未取代的或被下述基团单、二或三取代：Hal、A、OH、NH₂、NO₂、CN、COOH、COOA、CONH₂、NHCOA、NHCONH₂、NHCO₂A、CHO、COA、SO₂NH₂、SO₂A、-CH₂-COOH或-OCH₂-COOH。

芳基是例如苯基、邻-、间-或对-甲苯基、邻-、间-或对-乙苯基、邻-、间-或对-丙基苯基、邻-、间-或对-异丙基苯基、邻-、间-或对-叔丁基苯基、邻-、间-或对-羟苯基、邻-、间-或对-硝基苯基、邻-、间-或对-氨基苯基、邻-、间-或对(N-甲基氨基)苯基、邻-、间-或对-(N-甲基氨基羰基)苯基、邻-、间-或对-乙酰胺基苯基、邻-、间-或对-甲氧基苯基、邻-、间-或对-乙氧基、邻-、间-或对-乙氧基

羰基苯基、邻-、间-或对-(N,N-二甲基氨基)苯基、邻-、间-或对-(N,N-二甲基氨基羰基)苯基、邻-、间-或对-(N-乙基氨基)苯基、邻-、间-或对-(N,N-二乙基氨基)苯基、邻-、间-或对-氟苯基、邻-、间-或对-溴苯基、邻-、间-或对-氯苯基、邻-、间-或对-(甲基磺酰氨基)苯基、
 5 邻-、间-或对-(甲基磺酰基)苯基, 此外优选2,3-、2,4-、2,5-、2,6-、3,4-或3,5-二氟苯基、2,3-、2,4-、2,5-、2,6-、3,4-或3,5-二氯苯基、2,3-、2,4-、2,5-、2,6-、3,4-或3,5-二溴苯基、2,4-或2,5-二硝基苯基、2,5-或3,4-二甲氧基苯基、3-硝基-4-氯苯基、3-氨基-4-氯-苯基、2-氨基-3-氯-苯基、2-氨基-4-氯-苯基、2-氨基-5-氯-苯基或2-氨基-6-氯苯基、2-硝基-4-N,N-
 10 二甲基氨基苯基或3-硝基-4-N,N-二甲基氨基苯基、2,3-二氨基苯基、2,3,4-、2,3,5-、2,3,6-、2,4,6-或3,4,5-三氯苯基、2,4,6-三甲氧基-苯基、2-羟基-3,5-二氯苯基、对-碘苯基、3,6-二氯4-氨基苯基、4-氟-3-氯苯基、2-氟-4-溴苯基、2,5-二氟-4-溴苯基、3-溴-6-甲氧基苯基、3-氯-6-甲氧基苯基、3-氯-4-乙酰胺基苯基、3-氟-4-甲氧基苯基、3-氨基-6-甲基-苯
 15 基、3-氯-4-乙酰氨基苯基或2,5-二甲基-4-氯苯基。

在芳烷基或Het-烷基中的“烷基”是例如亚甲基、亚乙基或亚丙基。

Het是例如2-或3-呋喃基、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、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
 20 啶基、2-、4-、5-或6-嘧啶基, 此外优选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-氧杂二唑-4-或-5-基、1,2,4-氧杂二唑-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、1-、2-、3-、4-、5-、6-或7-吡啶基、4-或5-异氮茛基、1-、2-、4-或5-苯并咪唑基、1-、3-、
 25 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-氧杂二唑基、2-、3-、4-、5-、6-、7-或8-喹啉基、1-、3-、4-、5-、6-、7-或8-异喹啉基、3-、4-、5-、6-、7-或8-噌啉基、2-、4-、5-、6-、7-或8-喹唑啉基、5-或6-喹喔
 30 啉基、2-、3-、5-、6-、7-或8-2H-苯并-1,4-噁嗪基, 此外优选1,3-苯并二噁烷-5-基、1,4-苯并二噁烷-6-基、2,1,3-苯并噻二唑-4-或-5-基或2,1,3-苯并噁二唑-5-基。

杂环基还可部分或完全被氢化。因此，Het还可以是例如2,3-二氢-2-、-3-、-4-或-5-呋喃基、2,5-二氢-2-、-3-、-4-或5-呋喃基、四氢-2-或-3-呋喃基、1,3-二噁烷-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、1,3-二氧己环-2-、-4-或-5-基、六氢-1-、-3-或-4-哒嗪基、六氢-1-、-2-、 α -或-5-嘧啶基、1-、2-或3-嘧啶基、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，此外优选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、2,3-二氢苯并呋喃-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-benzodioxepin-6-或-7-基，此外优选2,3-二氢苯并呋喃基或2,3-二氢-2-氧代-呋喃基。

式I化合物可具有一或多个手性中心，因此可存在各种立体异构形式。式I包括所有这些形式。

因此，本发明特别涉及式I化合物，其中至少所述基团之一具有如上所述优选的含义之一。一些优选的化合物组可用下面的子结构式Ia至Ij表示，其与式I相符合，其中没有更详细描述基团定义如式I，但是其中

在Ia中，R 是H或A；

在Ib中，R³ 是单环饱和的、不饱和的或具有1-4个N、O和/或S原子的芳族杂环基，它们可以是未取代的或被下述基团单、二或三取代的：Hal、A、OA、=NH、OH、COOA 和/或羰基氧(=O)，

或

CONR⁴R⁵；

在Ic中，R³ 是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-氧代-

- 5 1H-吡嗪-1-基、2-氧代咪唑啉-1-基、2-亚氨基哌啶-1-基、2-亚氨基吡咯烷-1-基、3-亚氨基吗啉-4-基、2-亚氨基咪唑啉-1-基、2-亚氨基-1H-吡嗪-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-噁唑烷-3-基、3-氧代-2H-哒嗪-2-基、2-己内酰胺-1-基(= 2-oxoazepan-1-基)、2-氮杂双环[2.2.2]辛-3-酮-2-基、5,6-二氢-1H-嘧啶-2-氧代-1-基、2-氧代-1,3-噁嗪烷(oxazinan)-3-基、4H-1,4-噁嗪-4-基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、吡啶基、嘧啶基、三唑基、四唑基、氧杂二唑基、噻二唑基、哒嗪基或吡嗪基、任选被Hal、OA、OH、COOA 和/或 A单或多取代,
- 10 或
CONR⁴R⁵;
- 15 R⁴和R⁵彼此独立地是H或A,
R⁴和R⁵或者一起是具有3、4或5个碳原子的亚烷基链;
- 在Id中, R 是H、X、A、X-CO-或A-CO-,
R¹ 是H、=O、Hal、X、A、OH、OA、A-COO-、A-CONH-、
A-CONA-、N₃、NH₂、NO₂、CN、COOH、COOA、
20 CONH₂、CON(A)₂、O-烯丙基、O-炔丙基、O-苄基、
=N-OH、=N-OA、OCH₂CH(OH)CH₂OH、A-O-CO-
(CH₂)_m-O-、-O(CH₂)_mCOOH或
-O(CH₂)_mOA,
- 25 R² 是H、Hal或A,
R³ 是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-氧代-1H-吡嗪-1-基、2-氧代咪唑啉-1-基、2-亚氨基哌啶-1-基、2-亚氨基吡咯烷-1-基、3-亚氨基吗啉-4-基、2-亚氨基咪唑啉-1-基、2-亚氨基-1H-吡嗪-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-噁唑烷-3-
- 30

- 基、3-氧代-2H-吡嗪-2-基、2-己内酰胺-1-基(= 2-oxazepan-1-基)、2-氮杂双环[2.2.2]辛-3-酮-2-基、5,6-二氢-1H-嘧啶-2-氧代-1-基、2-氧代-1,3-oxazinan-3-基、4H-1,4-噁嗪-4-基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、吡啶基、嘧啶基、三唑基、四唑基、氧杂二唑基、噻二唑基、吡嗪基或吡嗪基、任选被Hal、OA、OH、COOA和/或A单或二取代，
- 或
- CONR⁴R⁵，
- R⁴和R⁵彼此独立地是H或A，
- R⁴和R⁵ 或者一起是具有3、4或5个碳原子的亚烷基链，
- X 是芳基、芳烷基、Het或Het-烷基，
- 芳基 是苯基、萘基或联苯，每个是未取代的或被Hal、A、OH、NH₂、NO₂、CN、COOH、COOA、CONH₂、NHCOA、NHCONH₂、NHCO₂A、CHO、COA、SO₂NH₂、SO₂A、-CH₂-COOH或-OCH₂COOH单取代、二取代或三取代，
- Het 是有1-4个N、O和/或S原子的单环或双环饱和、不饱和或芳香杂环基团，其可以是未取代的或是被Hal、A、苄基、环烷基、OH、NH₂、NHCONH₂、NO₂、CN、-CH₂-COOH、-CH₂CONH₂、NHCOA、NR³SO₂A、CHO、SO₂NH₂、SO₂A和/或羰基氧单取代、二取代或三取代，
- A 是具有1-10个碳原子的直链、支链或环状烷基，其中，另外有1-7个H原子可被F取代，
- Hal是F、Cl、Br或I；
- 在Ie中，R 是H或A，
- R¹ 是H、OH、OA、O-烯炔基、O-炔丙基、OCH₂CH(OH)CH₂OH，A-O-CO-(CH₂)_m-O-、-O(CH₂)_mCOOH或-O(CH₂)_mOA，
- R² 是H、Hal或A，
- R³ 是2-氧代吡啶-1-基、2-氧代吡咯烷-1-基、2-氧代-1H-吡啶

- 5 -1-基、3-氧代吗啉-4-基、4-氧代-1H-吡啶-1-基、2-氧代-1H-吡嗪-1-基、2-氧代咪唑啉-1-基、2-氧代哌嗪-1-基、3-氧代-2H-吡嗪-2-基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、吡啶基、嘧啶基、三唑基、四唑基、噁二唑基、噻二唑基、哒嗪基或吡嗪基，然选被Hal、OA、OH、COOA和/或A取代，
或
CON R⁴R⁵，
R⁴和R⁵一起是具有3, 4或5个碳原子的亚烷基链，
10 A 是具有1-10个碳原子的直链、支链或环状烷基，其中，另外有1-7个H原子可以被F取代，
Hal是F、Cl、Br或I；
在If中，R 是H、X、A、X-CO-或A-CO-，
R¹ 是H、=O、Hal、X、A、OH、OA、A-COO-、A-CONH-、
15 A-CONA-、N₃、NH₂、NO₂、CN、COOH、COOA、CONH₂、CON(A)₂、O-烯丙基、O-炔丙基、O-苄基、=N-OH、NOA、OCH₂CH(OH)CH₂OH、A-O-CO-(CH₂)_m-O-、-O(CH₂)_mCOOH 或-O(CH₂)_mOA，
R² 是H、Hal 或A，
20 R³ 是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-氧代-1H-吡嗪-1-基、2-氧代咪唑啉-1-基、2-亚氨基哌啶-1-基、2-亚氨基吡咯烷-1-基、3-亚氨基吗啉-4-基、2-亚氨基咪唑啉-1-基、2-亚氨基-1H-吡嗪-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-卓唑烷-3-基、3-氧代-2H-吡嗪-2-基、2-己内酰胺-1-基(= 2-oxazepan-1-基)、2-氮杂双环[2.2.2]辛-3-酮-2-基、5,6-二氢-1H-嘧啶-2-氧代-1-基、2-氧代-1,3-oxazinan-3-基或4H-1,4-噁嗪-4-基，
25 X 是芳基、芳烷基、Het或Het-烷基，
芳基是苯基、萘基或联苯基，其每个是未取代的或被下述基团单取代、二取代或三取代：Hal、A、OH、NH₂、NO₂、
30

- CN、COOH、COOA、CONH₂、NHCOA、NHCONH₂、NHSO₂A、CHO、COA、SO₂NH₂、SO₂A、-CH₂-COOH或-OCH₂-COOH,
- 5 Het 是具有1-4个N、0和/或S原子的单环或双环饱和、不饱和或芳族杂环基,其可以是未取代的或被下述基团单、二或三取代: Hal, A, 苄基、环烷基、OH、NH₂、NHCONH₂、NO₂、CN、-CH₂-COOH、-OH₂-CONH₂、NHCOA、NR³SO₂A、CHO、SO₂NH₂、SO₂A和/或羰基氧,
- 10 A 是具有1-10个碳原子直链、支链或环状烷基,其中、另外有1-7个H原子可以被F取代,
- Hal 是F、Cl、Br或I;
- 15 在Ig中, R³ 是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-氧代-1H-吡嗪-1-基、2-氧代咪唑啉-1-基、2-氧代-哌嗪-1-基或3-氧代-2H-吡嗪-2-基;
- 在Ih中, R¹ 是H、OH、OA、O-烯丙基、O-炔丙基、OCH₂CH(OH)CH₂OH、A-O-CO-(CH₂)_m-O-、-O-(CH₂)_mCOOH或-O(CH₂)_mOA;
- 在Ii中A 是具有1-6个碳原子的直链或支链烷基;
- 20 在Ij中 R 是H或A,
- R¹ 是H、OH、OA、O-烯丙基、O-炔丙基、OCH₂C(OH)CH₂OH、A-O-CO-(CH₂)_m-O-、-O(CH₂)_mCOOH或-O(CH₂)_mOA,
- R² 是H、Hal或A,
- 25 R³ 是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-氧代-1H-吡嗪-1-基、2-氧代咪唑啉-1-基、2-氧代-哌嗪-1-基或3-氧代-2H-吡嗪-2-基、任选被A、OH或COOA单取代,
- A 是具有1-10个碳原子的直链、支链或环状烷基,其中,另外有1-7个H原子可以被F取代,
- 30 Hal 是F、Cl、Br或I,
- 和其药学上可用的衍生物、盐、溶剂化物和立体异构体,包括所有比

例的立体异构体混合物。

另外，式I化合物以及用于其制备的原料用本身已知的方法在已知并且适合所述反应的条件制备，所述方法如文献所述(例如权威著作中，如Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie[有机化学方法]，
5 Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart)。这里还可使用本身已知但是没有在此进行更详细描述的不同方法。

如果需要，原料还可以在原位形成，从而它们不与反应混合物分离，而是立即进一步转化喂式I化合物。

式I化合物可优选通过式II化合物与氯甲酸酯衍生物(例如4-硝基
10 苯基氯甲酸酯)反应得到氨基甲酸酯中间体并随后与式III化合物反应。

反应通常在惰性溶剂中、在酸-结合剂存在下进行，所述的酸结合剂优选碱金属或碱土金属的氢氧化物、碳酸盐或碳酸氢盐，或是碱金属或碱土金属的其它弱酸盐，所述的金属优选钾、钠、钙或铯。还可
15 有利地加入有机碱，如三乙胺、二甲苯胺、吡啶或喹啉。取决于所用的条件，反应时间在几分钟和14天之间，反应温度在约0-150度之间，通常在20-130度之间。

合适的惰性溶剂的实例是水；烃，如己烷、石油醚、苯、甲苯或二甲苯；氯化烃，如三氯乙烷、1,2-二氯乙烷、四氯甲烷、氯仿或二氯
20 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，如乙二醇一甲基醚或乙二醇一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、二甲基乙酰胺或二甲基甲酰胺(DMF)；腈，如乙腈；亚砷，如二甲基亚砷(DMSO)；二硫化碳；羧酸，如甲酸或乙
25 酸；硝基化合物，如硝基甲烷或硝基苯；酯，如乙酸乙酯，或所述溶剂的混合物。

式II和III的原料化合物通常是已知的。但是，如果它们是新的，可以通过本身已知的方法制备。

式I化合物还可通过式III化合物与式IV化合物反应制备。
30 这是在如上所述的条件下进行的。

式IV的原料化合物通常是已知的。但是，如果它们是新的，可以通过本身已知的方法制备。

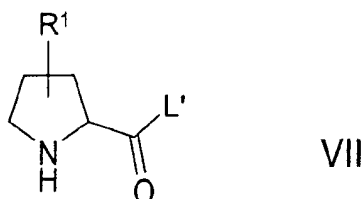
式I化合物还可以通过式V化合物与式VI化合物反应得到。

在式VI的化合物中，L优选是Cl、Br、I，或是反应性修饰的OH基团，诸如活化的酯、imidazolidine或具有1-6个碳原子的烷基磺酰氧基(优选甲基磺酰氧基或三氟甲基磺酰氧基)或具有6-10个碳原子的芳基磺酰氧基(优选苯基-或对-甲苯基磺酰氧基)。

用于在一般的酰化反应中活化羧基的该类基团如文献所述(例如权威著作中，如Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie[有机化学方法], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart;)。活化的酯在位形成是有利的，例如通过HOBt或N-羟基丁二酰亚胺加成作用。

反应通常在惰性溶剂中、在酸-结合剂存在下进行，所述的酸结合剂优选碱金属或碱土金属的氢氧化物、碳酸盐或碳酸氢盐，或是碱金属或碱土金属的其它弱酸盐，所述的金属优选钾、钠、钙或铯。加入一种有机碱也可以是有利的，所述的有机碱例如是三乙胺、二甲苯胺、吡啶或喹啉，或式IV的胺成分过量。取决于使用的条件，反应时间在几分钟和14天之间，反应温度在约0-150度之间，通常在20-130度之间。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，如三氯乙烷、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，如乙二醇一甲基醚或乙二醇一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、二甲基乙酰胺或二甲基甲酰胺(DMF)；腈，如乙腈；亚砷，如二甲基亚砷(DMSO)；二硫化碳；羧酸，如甲酸或乙酸；硝基化合物，如硝基甲烷或硝基苯；酯，如乙酸乙酯，或所述溶剂的混合物。

式VI化合物通常是新的，通过式IV化合物和式VII化合物反应得到。



在式VII化合物中，L'是例如OH和R^{1'}定义如权利要求1。

酯可被皂化，例如用乙酸或用NaOH或KOH在水、水/THF或水/二噁烷中在0-100度之间的温度进行。

式I的碱可以用酸转化为相关的酸加成盐，例如通过当量数的碱和
5 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
尤其是生成生理学可接受的盐的那些。因此，可使用无机酸，例如硫酸、
硝酸、氢卤酸（如盐酸或氢溴酸）、磷酸（如正磷酸）或氨基磺
酸，此外可使用有机酸，尤其是脂族、脂环族、芳脂族、芳族或杂环
一元或多元羧酸、磺酸或硫酸，例如甲酸、乙酸、丙酸、新戊酸、二
10 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、甲磺酸或
乙磺酸、乙烷二磺酸、2-羟基乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、萘磺酸和
萘二磺酸，和月桂基硫酸。与生理学不能接受的酸形成的盐，例如苦
味酸盐，可用于式I化合物的分离和/或提纯。

15 另一方面，用碱（例如氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠或碳酸钾）可将
式I化合物转化为相应的金属盐，尤其是碱金属盐或碱土金属盐，或转
化为相应的铵盐。

还可使用生理学可接受的有机碱，例如乙醇胺。

20 根据本发明的式I化合物因其分子结构的缘故可以是手性的，并因
此可以存在各种对映异构形式。它们因此可以外消旋形式或旋光形式
存在。

由于根据本发明的化合物的外消旋物或立体异构体的药物活性可
能不同，可能希望使用对映异构体。这样的话，最终产物或甚至中间体
可通过所属技术领域的专业人员已知的化学或物理方法分离得到对映
25 异构化合物，或甚至就这样用于合成。

在外消旋胺的情况下，通过与旋光活性拆解试剂反应从所述混合
物形成非对映体。合适的拆解试剂的实例是旋光活性酸，如酒石酸的R
和S形式、二乙酰酒石酸、联苯甲酰酒石酸、扁桃酸、苹果酸、乳酸、
适当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
30 各种旋光活性樟脑磺酸。此外，有利的是借助旋光活性拆解试剂（例如
二硝基苯甲酰基苯基甘氨酸、三乙酸纤维素或糖的其它衍生物或固定
在硅胶上的手性衍生的甲基丙烯酸酯聚合物）。用于此目的的合适的洗

脱液是水溶液或醇溶剂混合物，诸如己烷/异丙醇/乙腈，例如比例为82:15:3。

本发明还涉及式I化合物和/或其生理学可接受的盐在制备药物制剂（尤其是通过非化学方法）中的用途。它们在此可与至少一种固体、液体和/或半液体赋形剂或助剂以及如果需要与一种或多种其它活性成分一起转化为合适的剂型。

本发明还涉及药剂，其含有至少一种式I化合物和/或其药学可用的衍生物、溶剂化物和立体异构体（包括立体异构体的所有比例的混合物）和（如果需要）赋形剂和/或助剂。

这些药剂可用于人药或兽药。合适的赋形剂是有机物或无机物，其适于肠内（例如口服的）、胃肠外或局部给药，并且不与所述新化合物反应，例如是水、植物油、苯甲醇、烷撑二醇、聚乙二醇、甘油三乙酸酯、胶质、糖（如乳糖或淀粉）、硬脂酸镁、滑石或凡士林。适合口服的尤其是片剂、药丸、糖衣片剂、胶囊、粉末、颗粒、糖浆、糖汁或滴剂，适合直肠给药的是栓剂，适合肠胃外给药的是溶液，优选油基的或含水的溶液，此外还有悬浮液、乳液或植入物，适合局部施用的是软膏、霜或粉末或还有鼻喷雾剂。所述的新化合物还可以是冻干的，冻干产物例如用于制备注射制剂。所述制剂可以是灭菌的和/或含有助剂，所述助剂例如是润滑剂、防腐剂、稳定剂和/或韦林试剂、乳化剂、用于调节渗透压的盐、缓冲物质、染色剂和香味剂和/或多种其它活性成分（例如一种或多种维生素）。

式I化合物和其生理学可接受的盐可用于对抗和防止血栓栓塞疾病，如血栓形成、心肌梗死、动脉硬化、炎症、中风、心绞痛、血管成形术后的再狭窄、*claudicatio intermittens*、周期性偏头痛、肿瘤、肿瘤疾病和/或肿瘤转移。

通常，根据本发明的物质优选的给药剂量为每剂量单位约1-500毫克，尤其是5-100毫克。日剂量优选约0.02-10毫克/公斤体重。但是，对于每个病人的特定剂量取决于多种的因素，例如取决于使用的特定化合物、年龄、体重、健康一般状况、性别、饮食、给药时间和方法、排泄率、药剂组合物和要进行治疗的特定疾病的严重性。优选口服。

本发明还涉及药剂，含有至少一种式I化合物和/或其药学上可用的衍生物、盐、溶剂化物和立体异构体（包括立体异构体所有比例的混

合物)和至少一种其它药剂活性成分。

本发明还涉及试剂盒,由下述独立的包装组成:

(a)有效量的式I化合物和/或其药学可用的衍生物、溶剂化物和立体异构体(包括立体异构体的所有比例混合物)和

5 (b)有效量的另一种药剂活性成分。

试剂盒包括适当的容器,例如盒、单独的瓶、袋或者安瓿。试剂盒可以例如包括单独的安瓿,每个安瓿盛有有效量的溶解或冻干形式的式I化合物和/或其药学可用的衍生物、盐、溶剂化物和立体异构体(包括立体异构体所有比例的混合物)和有效量的另一种药剂活性成分。

10 本发明还涉及式I化合物和/或其药学可用的衍生物、盐、溶剂化物和立体异构体(包括立体异构体所有比例的混合物)与至少一种其它的药剂活性成分结合制备药剂的用途,所述药剂用于治疗形成血栓、心肌梗死、动脉硬化、炎症、中风、心绞痛、血管成形术后再狭窄、claudicatio intermittens、偏头痛、耳鸣、肿瘤、肿瘤疾病和/或肿瘤转移。

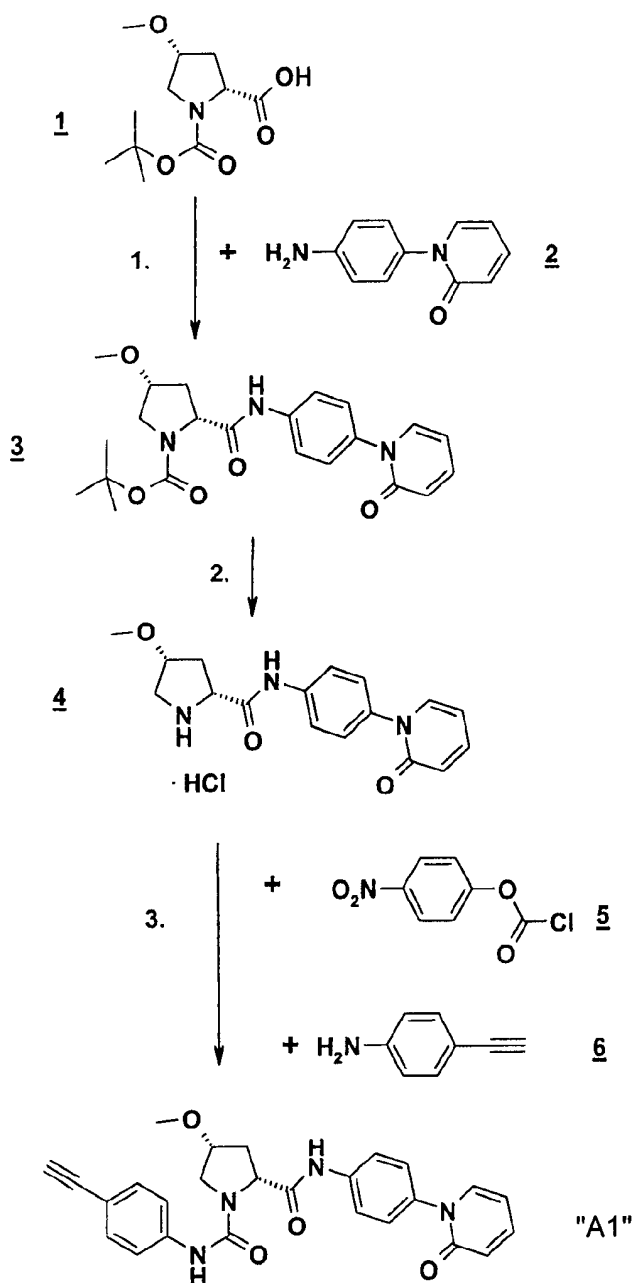
在上下文中,所有温度是摄氏度。在下文实施例中,“常规处理”是指如有必要,加水;如有必要,调节pH值至2-10,根据最终产品的情况;混合物用乙酸乙酯或者二氯甲烷萃取;分离各相;有机相用硫酸钠干燥然后蒸发;产品用色谱法在硅胶上提纯和/或通过结晶提纯。Rf在硅胶上评价;洗脱液:乙酸乙酯/甲醇 9:1。

20 质谱(MS): EI(电子碰撞电离) M^+
ESI(电喷射电离) $(M+H)^+$
FAB(快原子轰击) $(M+H)^+$

25

实施例1

用类似于下述流程的方法制备1-[(4-乙炔基苯基)]-2-[[4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)苯基]]-(2R,4R)-4-甲氧基吡咯烷-1,2-二羧酰胺("A1"):



1. 0.76克(4.076 mmol)的氨基苯吡啶酮2和1.008克(4.076 mmol)的2-乙氧基-1,2-二氢化氮杂萘-1-羧酸乙酯先后在搅拌下在室温加入到1.0克(4.076 mmol)的BOC甲氧基脯氨酸1在15毫升甲苯中的悬浮液中。混合物接着在该温度搅拌18小时，然后进行常规处理，得到1.53克(90.8%)的BOC-脯氨酸 N-酰苯胺衍生物3粗产物；

MS-El(M^+)414。

2.在室温下加入1.5克(3.628 mmol)3溶于20毫升二噁烷和20毫升在二噁烷中4N的HCl，混合物在该温度搅拌2小时，然后进行常规处理，

得到0.94克(74.1%)的脯氨酸N-酰苯胺盐酸衍生物4粗产物。

3. 202毫克(1.001 mmol)4-硝基苯基氯甲酸酯5、118毫克(1.001 mmol)的4-乙炔基苯胺和0.081毫升(1.001 mmol)的吡啶在10毫升二氯甲烷中在室温在氮气保护气氛下搅拌1小时。接着加入350mg(1.001 mmol)的4
5 和在5毫升二氯甲烷中的0.511毫升(3.003 mmol)的N-乙基二异丙基胺。生成物悬浮液在室温再搅拌2小时，然后进行常规处理，得到185mg(40.5%)的"A1"；

MS-El(M^+)457。

- 10 可类似地得到以下化合物：

1-[(4-乙炔基苯基)]-2-[[4-(3-氧代吗啉-4-基)苯基]]-(2R,4R)-4-甲氧基吡咯烷-1,2-二羧酰胺("A2")、

1-[(4-乙炔基苯基)]-2-[[3-甲基-4-(3-氧代吗啉-4-基)苯基]]-(2R,4R)-4-甲氧基吡咯烷-1,2-二羧酰胺("A3")、

- 15 1-[(4-乙炔基苯基)]-2-[[4-(3-氧代吗啉-4-基)苯基]]-(2R,4R)-4-羟基吡咯烷-1,2-二羧酰胺、

1-[(4-乙炔基苯基)]-2-[[3-甲基-4-(3-氧代吗啉-4-基)苯基]]-(2R,4R)-4-乙氧基吡咯烷-1,2-二羧酰胺、

- 20 1-[(4-乙炔基苯基)]-2-[[4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)苯基]]-(2R,4R)-4-羟基吡咯烷-1,2-二羧酰胺、

1-[(4-乙炔基苯基)]-2-[[3-甲基-4-(3-氧代吗啉-基)苯基]]-(2R,4R)-4-羟基吡咯烷-1,2-二羧酰胺、

1-[(4-乙炔基苯基)]-2-[[4-(3-氧代吗啉-4-基)苯基]]-(2R)-吡咯烷-1,2-二羧酰胺、

- 25 1-[(4-乙炔基苯基)]-2-[[3-甲基-4-(3-氧代吗啉-4-基)苯基]]-(2R)-吡咯烷-1,2-二羧酰胺、

1-[(4-乙炔基苯基)]-2-[[4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)苯基]]-(2R)-吡咯烷-1,2-二羧酰胺、

- 30 1-[(4-乙炔基苯基)]-2-[[2-氟-4-(3-氧代吗啉-4-基)苯基]]-(2R,4R)-4-甲氧基吡咯烷-1,2-二羧酰胺，m.p.191-192摄氏度；

1-[(4-乙炔基苯基)]-2-[[4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)苯基]]-(2R,4R)-4-乙氧基吡咯烷-1,2-二羧酰胺、

1-[(4-乙炔基苯基)]-2-{[3-甲基-4-(3-氧代吗啉-4-基)苯基]}-(2R,4R)-4-乙氧基吡咯烷-1,2-二羧酰胺、

1-[(4-乙炔基苯基)]-2-{[2-氟-4-(3-氧代吗啉-4-基)苯基]}-(2R)-吡咯烷-1,2-二羧酰胺、

5 1-[(4-乙炔基苯基)]-2-{[2-氟-4-(3-氧代吗啉-4-基)苯基]}-(2R,4R)-4-乙氧基吡咯烷-1,2-二羧酰胺、

1-[(4-乙炔基苯基)]-2-{[2-氟-4-(3-氧代吗啉-4-基)苯基]}-(2R,4R)-4-羟基吡咯烷-1,2-二羧酰胺、

10 1-[(4-乙炔基苯基)]-2-{[4-(2-氧代-1H-吡嗪-1-基)苯基]}-(2R,4R)-4-乙氧基吡咯烷-1,2-二羧酰胺。

实施例2

类似于实施例1得到下述化合物：

15 1-[(4-乙炔基苯基)]-2-{[4-(吡咯烷-1-羧基)苯基]}-(2R,4R)-4-羟基吡咯烷-1,2-二羧酰胺、

1-[(4-乙炔基苯基)]-2-{[4-(吡咯烷-1-羧基)苯基]}-(2R)-4-吡咯烷-1,2-二羧酰胺、

1-[(4-乙炔基苯基)]-2-{[4-(吡咯烷-1-羧基)苯基]}-(2R,4R)-4-甲氧基吡咯烷-1,2-二羧酰胺、

20 1-[(4-乙炔基苯基)]-2-{[4-(吡咯烷-1-羧基)苯基]}-(2R,4R)-4-乙氧基吡咯烷-1,2-二羧酰胺、

1-[(4-乙炔基苯基)]-2-{[2-氟-4-(吡咯烷-1-羧基)苯基]}-(2R,4R)-4-羟基吡咯烷-1,2-二羧酰胺、

25 1-[(4-乙炔基苯基)]-2-{[2-氟-4-(吡咯烷-1-羧基)苯基]}-(2R)-吡咯烷-1,2-二羧酰胺、

1-[(4-乙炔基苯基)]-2-{[2-氟-4-(吡咯烷-1-羧基)苯基]}-(2R,4R)-4-甲氧基吡咯烷-1,2-二羧酰胺、

1-[(4-乙炔基苯基)]-2-{[2-氟-4-(吡咯烷-1-羧基)苯基]}-(2R,4R)-4-乙氧基吡咯烷-1,2-二羧酰胺。

30

实施例3

类似于实施例1得到下述化合物：

1-[(4-乙炔基苯基)]-2-{{[2-氟-4-(5-甲基吡唑-1-基)苯基]}-(2R,4R)-4-羟基吡咯烷-1,2-二羧酰胺、

1-[(4-乙炔基苯基)]-2-{{[2-氟-4-(5-甲基吡唑-1-基)苯基]}-(2R)-吡咯烷-1,2-二羧酰胺、

5 1-[(4-乙炔基苯基)]-2-{{[2-氟-4-(5-甲基吡唑-1-基)苯基]}-(2R,4R)-4-甲氧基吡咯烷-1,2-二羧酰胺、

1-[(4-乙炔基苯基)]-2-{{[2-氟-4-(5-甲基吡唑-1-基)苯基]}-(2R,4R)-4-乙氧基吡咯烷-1,2-二羧酰胺、

10 1-[(4-乙炔基苯基)]-2-{{[2-氟-4-(3-甲基吡唑-1-基)苯基]}-(2R,4R)-4-羟基吡咯烷-1,2-二羧酰胺、

1-[(4-乙炔基苯基)]-2-{{[2-氟-4-(3-甲基吡唑-1-基)苯基]}-(2R,4R)-吡咯烷-1,2-二羧酰胺、

1-[(4-乙炔基苯基)]-2-{{[2-氟-4-(3-甲基吡唑-1-基)苯基]}-(2R,4R)-4-甲氧基吡咯烷-1,2-二羧酰胺、

15 1-[(4-乙炔基苯基)]-2-{{[2-氟-4-(3-甲基吡唑-1-基)苯基]}-(2R,4R)-4-乙氧基吡咯烷-1,2-二羧酰胺。

实施例4

类似于实施例1得到下述化合物：

20 1-[(4-乙炔基苯基)]-2-{{[4-(2-氧代哌啶-1-基)苯基]}-(2R,4R)-4-乙氧基吡咯烷-1,2-二羧酰胺("A4-1")、

1-[(4-乙炔基苯基)]-2-{{[3-氟-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)苯基]}-(2R,4R)-4-乙氧基吡咯烷-1,2-二羧酰胺("A4-2")、

25 1-[(4-乙炔基苯基)]-2-{{[4-(3-氧代吗啉-4-基)苯基]}-(2R,4R)-4-乙氧基吡咯烷-1,2-二羧酰胺、

1-[(4-乙炔基苯基)]-2-{{[4-(3-氧代吗啉-4-基)苯基]}-(2S,4R)-4-乙氧基吡咯烷-1,2-二羧酰胺、

1-[(4-乙炔基苯基)]-2-{{[4-(2-氧代-2H-吡嗪-1-基)苯基]}-(2R,4R)-4-乙氧基吡咯烷-1,2-二羧酰胺、

30 1-[(4-乙炔基苯基)]-2-{{[4-(2-氧代-2H-吡嗪-1-基)苯基]}-(2S,4R)-4-乙氧基吡咯烷-1,2-二羧酰胺、

1-[(4-乙炔基苯基)]-2-{{[4-(2-氧代哌啶-1-基)苯基]}-(2R,4R)-4-羟基

吡咯烷-1,2-二羧酰胺、

1-[(4-乙炔基苯基)]-2-[[4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基]]-(2R,4R)-4-羟基吡咯烷-1,2-二羧酰胺、

5 1-[(4-乙炔基苯基)]-2-[[3-甲基-4-(2-氧代哌啶-1-基)苯基]]-(2R,4R)-4-羟基吡咯烷-1,2-二羧酰胺、

1-[(4-乙炔基苯基)]-2-[[3-甲基-4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基]]-(2R,4R)-4-羟基吡咯烷-1,2-二羧酰胺、

1-[(4-乙炔基苯基)]-2-[[3-氟-4-(3-氧代吗啉-4-基)苯基]]-(2R,4R)-4-乙氧基吡咯烷-1,2-二羧酰胺、

10 1-[(4-乙炔基苯基)]-2-[[3-氟-4-(3-氧代吗啉-4-基)苯基]]-(2S,4R)-4-乙氧基吡咯烷-1,2-二羧酰胺、

1-[(4-乙炔基苯基)]-2-[[1-乙酰基-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基]]-(2R,4R)-4-羟基吡咯烷-1,2-二羧酰胺("A4-3")、

15 1-[(4-乙炔基苯基)]-2-[[2-乙氧羰基-1H-吡啶-5-基]]-(2R,4R)-4-羟基吡咯烷-1,2-二羧酰胺、

1-[(4-乙炔基苯基)]-2-[[2-氟-4-(3-氧代吗啉-4-基)苯基]]-(2R,4R)-4-羟基吡咯烷-1,2-二羧酰胺、

1-[(4-乙炔基苯基)]-2-[[3-甲氧基-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)苯基]]-(2R,4R)-4-甲氧基吡咯烷-1,2-二羧酰胺("A4-4")、

20 1-[(4-乙炔基苯基)]-2-[[3-甲基-4-(3-氧代吗啉-4-基)苯基]]-(2R,4R)-4-羟基吡咯烷-1,2-二羧酰胺、

1-[(4-乙炔基苯基)]-2-[[4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)苯基]]-(2R,4R)-4-羟基吡咯烷-1,2-二羧酰胺、

25 1-[(4-乙炔基苯基)]-2-[[4-(3-氧代吗啉-4-基)苯基]]-(2R,4R)-4-烯丙氧基吡咯烷-1,2-二羧酰胺("A4-5")、

1-[(4-乙炔基苯基)]-2-[[2-氟-4-(3-氧代吗啉-4-基)苯基]]-(2R,4R)-4-烯丙氧基吡咯烷-1,2-二羧酰胺、

1-[(4-乙炔基苯基)]-2-[[4-(3-氧代吗啉-4-基)苯基]]-(2R,4R)-4-烯丙氧基吡咯烷-1,2-二羧酰胺("A4-6")、

30 1-[(4-乙炔基苯基)]-2-[[2-氟-4-(3-氧代吗啉-4-基)苯基]]-(2R,4R)-4-烯丙氧基吡咯烷-1,2-二羧酰胺、

1-[(4-乙炔基苯基)]-2-[[2-氟-4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)苯基]]-

- (2R,4R)-4-甲氧基吡咯烷-1,2-二羧酰胺、
1-[(4-乙炔基苯基)]-2-[[4-(3-甲基-2-氧代-2H-吡啶-1-基)苯基]]-(2R,4R)-4-甲氧基吡咯烷-1,2-二羧酰胺、
1-[(4-乙炔基苯基)]-2-[[2-氟-4-(3-氧代吗啉-4-基)苯基]]-(2R,4S)-4-
5 炔丙氧基吡咯烷-1,2-二羧酰胺、
1-[(4-乙炔基苯基)]-2-[[4-(3-氧代吗啉-4-基)苯基]]-(2R,4R)-4-(2,3-二羟基丙氧基)吡咯烷-1,2-羧酰胺("A4-7")、
1-[(4-乙炔基苯基)]-2-[[4-(5-甲基-2-氧代-2H-吡啶-1-基)苯基]]-(2R,4R)-4-甲氧基吡咯烷-1,2-二羧酰胺、
10 1-[(4-乙炔基苯基)]-2-[[4-(2-甲氧基羰基-4-羟基吡咯烷-1-基)苯基]]-(2R,4R)-4-甲氧基吡咯烷-1,2-二羧酰胺("A4-8"), m.p.103摄氏度;
1-[(4-乙炔基苯基)]-2-[[2-氟-4-(3-甲基-2-氧代-2H-吡啶-1-基)苯基]]-(2S,4R)-4-甲氧基吡咯烷-1,2-二羧酰胺、
1-[(4-乙炔基苯基)]-2-[[2-氟-4-(3-甲基-2-氧代-2H-吡啶-1-基)苯基]]-(2R,4R)-4-甲氧基吡咯烷-1,2-二羧酰胺、
15 1-[(4-乙炔基苯基)]-2-[[4-(3-氧代吗啉-4-基)苯基]]-(2R,4R)-4-(甲氧基乙氧基)吡咯烷-1,2-二羧酰胺("A4-9")、
1-[(4-乙炔基苯基)]-2-[[4-(3-氧代吗啉-4-基)苯基]]-(2R,4R)-4-(甲氧基羰基甲氧基)吡咯烷-1,2-二羧酰胺("A4-10")、
20 1-[(4-乙炔基苯基)]-2-[[4-(3-氧代吗啉-4-基)苯基]]-(2R,4R)-4-(羧基甲氧基)吡咯烷-1,2-二羧酰胺("A4-11")、
1-[(4-乙炔基苯基)]-2-[[4-(6-甲基-3-氧代-2H-哒嗪-2-基)苯基]]-(2R,4R)-4-甲氧基吡咯烷-1,2-二羧酰胺("A4-12")、
1-[(4-乙炔基苯基)]-2-[[2-甲基-4-(3-氧代吗啉-4-基)苯基]]-(2R,4R)-
25 4-(甲氧基乙氧基)吡咯烷-1,2-二羧酰胺、
1-[(4-乙炔基苯基)]-2-[[2-氟-4-(3-氧代吗啉-4-基)苯基]]-(2R,4R)-4-(甲氧基乙氧基)吡咯烷-1,2-二羧酰胺。

药理学数据(对受体的亲和性)

化合物编号	FXa-IC ₅₀ [M]	TF/FVIIa-IC ₅₀ [M]
"A1"	1.3×10^{-9}	1.9×10^{-9}
"A2"	3.1×10^{-9}	3.2×10^{-9}
"A4-1"	3.0×10^{-9}	
"A4-2"	1.9×10^{-9}	
"A4-3"	2.6×10^{-6}	
"A4-4"	2.8×10^{-9}	
"A4-5"	3.1×10^{-9}	
"A4-6"	1.3×10^{-9}	
"A4-7"	3.1×10^{-9}	
"A4-8"	1.1×10^{-6}	
"A4-9"	3.3×10^{-9}	
"A4-10"	4.2×10^{-9}	
"A4-11"	4.8×10^{-9}	
"A4-12"	2.1×10^{-6}	

以下实施例涉及药剂:

5

实施例A:注射小瓶

100克式I活性成分和5克磷酸氢二钠在3L的双蒸水中的溶液用2N盐酸调节到pH值6.5, 无菌过滤, 转入注射小瓶中, 在无菌条件下冻干, 在无菌条件下密封。每个注射小瓶含5毫克的活性成分。

10

实施例B:栓剂

20克式I活性成分与100克大豆磷脂和1400克可可脂的混合物融化, 倒入模子中, 冷却。每个栓剂含20毫克的活性成分。

15 实施例C:溶液

用1克式I活性成分、9.38克 $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 、28.48克的 $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ 和0.1克苯扎氯铵在940毫升双蒸水中制备溶液。调节

pH值到6.8，将溶液制成1L，辐照消毒。该溶液可用于制成滴眼剂。

实施例D:油膏

500毫克式I活性成分与99.5克的凡士林在无菌条件下混合。

5

实施例E:片剂

1公斤式I活性成分、4公斤乳糖、1.2公斤马铃薯淀粉、0.2公斤滑石和0.1公斤的硬脂酸镁用常规方法压片，每片含10毫克活性成分。

10 实施例F:糖衣片

类似于实施例E压片，接着用常规方法用蔗糖、马铃薯淀粉、滑石、黄蓍胶和染料包衣。

实施例G:胶囊

15 将2公斤式I活性成分用常规方式装入硬胶质胶囊，每个胶囊含20毫克的那活性成分。

实施例H:安瓿

20 1公斤式I活性成分在60L双蒸水中的溶液无菌过滤，转入安瓿，在无菌条件下冻干，在无菌条件下密封。每个安瓿含10毫克的活性成分。