[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 200380109663.7

[51] Int. Cl.
A61K 31/4709 (2006.01)
C07D 215/22 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)
C07D 215/48 (2006.01)

[43] 公开日 2006 年 3 月 15 日

[11] 公开号 CN 1747732A

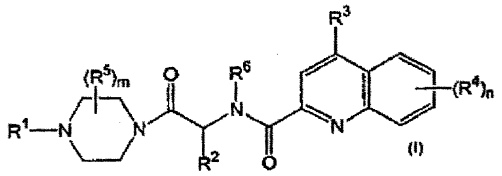
[51] Int. Cl. (续)
A61P 9/10 (2006.01)
A61P 7/02 (2006.01)
[22] 申请日 2003.12.9
[21] 申请号 200380109663.7
[30] 优先权
[32] 2002.12.11 [33] US [31] 60/432,792
[86] 国际申请 PCT/US2003/039079 2003.12.9
[87] 国际公布 WO2004/052366 英 2004.6.24
[85] 进入国家阶段日期 2005.8.11
[71] 申请人 舍林股份公司
地址 德国柏林
[72] 发明人 朱迪·布赖恩特 布拉德·巴克曼
伊马杜尔·伊斯兰 拉朱·莫汉
迈克尔·莫里西 魏国平 许 维
袁沈东
[74] 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司
代理人 张晓威
权利要求书 23 页 说明书 74 页

[54] 发明名称

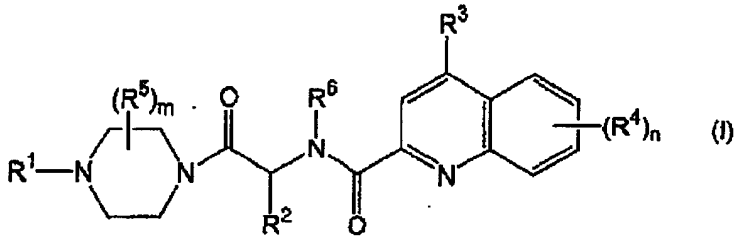
作为血小板腺苷二磷酸受体拮抗剂的 2 - 氨基羰基喹啉化合物

[57] 摘要

式(I)的化合物用作血小板腺苷二磷酸抑制剂，其中 m、n、R^1、R^2、R^3、R^4和 R^6如本文所述。本文还描述了含有这些化合物的药物组合物、使用这些化合物作为抗血栓药的方法和这些化合物的合成方法。



1．式(I)的化合物或其药学可接受的盐：



(I)

其中：

m 和 n 独立地为 1-4；

R^1 为氢、烷基、羧基烷基、芳基、芳烷基、烷基羰基、芳氧基烷基羰基、羧基烷基羰基、烷氧基羰基烷基羰基、烷氧基羰基烷基、烷氧基羰基、芳基羰基、芳氧基羰基、芳烷氧基羰基、环烷基羰基、卤烷氧基羰基、氨基羰基、一烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、烷氧基羰基氨基羰基或杂环基羰基；

R^2 为氢、烷基、芳基、芳烷基、烷基磺酰基烷基、芳烷氧基烷基、羟基烷基、氨基烷基、卤烷基磺酰基氨基烷基、羧基烷硫基烷基、烷氧基羰基烷硫基烷基、羧基烷基、(羧基)(羟基)烷基、羧基烷氧基烷基、烷氧基羰基烷基、芳烷氧基羰基烷基、羧基烷氧基羰基烷基、烷氧基羰基烷氧基羰基烷基、氨基羰基烷基、芳烷氧基羰基氨基烷基、烷氧基羰基烷基氨基羰基烷基、羧基烷基氨基羰基烷基、(烷氧基羰基烷基)(烷基)氨基羰基烷基、(羧基烷基)(烷基)氨基羰基烷基或杂环基烷基；

R^3 为芳基或芳氧基，它们各自任选被选自下组的一个或多个取代基取代：烷基、卤素、卤烷基、氰基、硝基、四唑基、$-R^8-OR^7$、$-R^8-C(O)OR^7$、$-R^8-C(O)N(R^7)_2$、$-R^8-C(O)R^7$、$-R^8-N(R^7)_2$、$-R^8-N(R^7)C(O)R^7$、$-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$、$-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$ 和 $-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$；

或者 R^3 为芳烷基或芳烷氧基，其中该芳烷基或芳烷氧基取代基中的烷基任选被选自下组的一个或多个取代基取代：卤素、氰基、硝基、$-R^8-OR^7$、$-R^8-C(O)OR^7$、$-R^8-C(O)N(R^7)_2$、$-R^8-C(O)R^7$、$-R^8-N(R^7)_2$、$-R^8-N(R^7)C(O)R^7$ 和 $R^9-N(R^7)C(O)OR^9$，并且该芳烷基或芳烷氧基取代基中的芳基独立地任选被选自下组的一个或多个取代基取代：烷基、卤素、卤烷基、氰基、硝基、四唑基、$-R^8-OR^7$、$-R^8-C(O)OR^7$、$-R^8-C(O)N(R^7)_2$、$-R^8-C(O)R^7$、$-R^8-N(R^7)_2$、$-R^8-N(R^7)C(O)R^7$、$-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$、$-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$ 和 $-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$；

每个 R^4 独立地选自氢、烷基、烷氧基、芳烷氧基、卤素、卤烷基、卤烷氧基、羟基、氰基、烷硫基、羧基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷基羰基、硝基、氨基、一烷基氨基、二烷基氨基、羧基烷基氨基、烷基羰基氨基、二(烷基羰基)氨基、羟基烷基、二烷基氨基烷基、羧基烷氧基、烷氧基羰基烷氧基、二烷基氨基烷氧基和杂环基烷氧基；

每个 R^5 独立地选自氢、烷基、羟基烷基、芳烷基、羧基、烷氧基羰基、芳烷氧基羰基、羧基烷基和烷氧基羰基烷基；

R^6 为氢、烷基、羧基烷基或烷氧基羰基烷基；

每个 R^7 为氢、烷基、芳基、芳烷基或卤烷基；

每个 R^8 为键或者直链或支链亚烷基链；且

每个 R^9 为氢、烷基、芳烷基或卤烷基；

该化合物为单一的立体异构体、单个立体异构体的混合物或者为外消旋混合物。

2．权利要求 1 的化合物，其中：

m 为 1；

n 为 1 或 2；

R^1 为氢、芳基、芳烷基或烷氧基羰基；

R^2 为氢、羧基烷基、烷氧基羰基烷基或芳烷氧基羰基烷基；

R^3为任选被选自下组的一个或多个取代基取代的芳基：烷基、卤素、卤烷基、氰基、硝基、$-R^8-OR^7$、$-R^8-C(O)OR^7$、$-R^8-C(O)N(R^7)_2$、$-R^8-C(O)R^7$、$-R^8-N(R^7)_2$、$-R^8-N(R^7)C(O)R^7$和$-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$；

每个R^4独立地选自氢、烷基、烷氧基、芳烷氧基、卤素、卤烷基、卤烷氧基、羟基、氰基、烷硫基、羧基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷基羰基、硝基、氨基、一烷基氨基、二烷基氨基、羧基烷基氨基、烷基羰基氨基、二(烷基羰基)氨基、羟基烷基、二烷基氨基烷基、羧基烷氧基、烷氧基羰基烷氧基、二烷基氨基烷氧基和杂环基烷氧基；

R^5为氢；

R^6为氢或烷基；

每个R^7为氢、烷基、芳基、芳烷基或卤烷基；

每个R^8为键或者直链或支链亚烷基链；且

R^9为氢、烷基、芳烷基或卤烷基。

3．权利要求2的化合物，其中：

m为1；

n为1或2；

R^1为氢或烷氧基羰基；

R^2为氢、羧基烷基、烷氧基羰基烷基或芳烷氧基羰基烷基；

R^3为任选被选自羧基或烷氧基羰基的一个或多个取代基取代的芳基；

每个R^4独立地选自氢、烷基、卤素或卤烷基；

R^5为氢；且

R^6为氢。

4．权利要求4的化合物，其为在三氟乙酸中的2-[1S-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-羧基丙基]氨基羰基-4-(3-羧基)苯基喹啉。

5．权利要求 1 的化合物，其中：

m 为 1；

n 为 1 或 2；

R^1 为氢、芳基、芳烷基或烷氧基羰基；

R^2 为氢、羧基烷基、烷氧基羰基烷基或芳烷氧基羰基烷基；

R^3 为任选被选自下组的一个或多个取代基取代的芳氧基：烷基、卤素、卤烷基、氰基、硝基、四唑基、$-R^8-OR^7$、$-R^8-C(O)OR^7$、$-R^8-C(O)N(R^7)_2$、$-R^8-C(O)R^7$、$-R^8-N(R^7)_2$、$-R^8-N(R^7)C(O)R^7$、$-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$、$-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$ 和 $-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$；

每个 R^4 独立地选自氢、烷基、烷氧基、芳烷氧基、卤素、卤烷基、卤烷氧基、羟基、氰基、烷硫基、羧基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷基羰基、硝基、氨基、一烷基氨基、二烷基氨基、羧基烷基氨基、烷基羰基氨基、二(烷基羰基)氨基、羟基烷基、二烷基氨基烷基、羧基烷氧基、烷氧基羰基烷氧基、二烷基氨基烷氧基和杂环基烷氧基；

R^5 选自氢、烷基、羟基烷基、芳烷基、羧基、烷氧基羰基、芳烷氧基羰基、羧基烷基和烷氧基羰基烷基；

R^6 为氢、烷基、羧基烷基或烷氧基羰基烷基；

每个 R^7 为氢、烷基、芳基、芳烷基或卤烷基；

每个 R^8 为键或者直链或支链亚烷基链；且

R^9 为氢、烷基、芳烷基或卤烷基。

6．权利要求 5 的化合物，其中：

m 为 1；

n 为 1 或 2；

R^1 为氢或烷氧基羰基；

R^2 为氢、羧基烷基、烷氧基羰基烷基或芳烷氧基羰基烷基；

R^3 为任选被选自下组的一个或多个取代基取代的芳氧基：烷基、

四唑基、$-R^8-C(O)OR^7$、$-R^8-N(R^7)_2$、$-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$和$-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$；

每个R^4独立地选自氢、烷基、卤素或卤烷基；

R^5为氢；

R^6为氢；

每个R^7为氢、烷基、芳基、芳烷基或卤烷基；且

每个R^8为键或者直链或支链亚烷基链。

7．权利要求6的化合物，其选自下组化合物：

在2,2,2-三氟-1,1-乙二醇中的2-[1S-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-羧基丙基]氨基羰基-4-(3-羧基)苯氧基喹啉；

在2,2,2-三氟-1,1-乙二醇中的2-[1S-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-羧基丙基]氨基羰基-4-(2-羧基)苯氧基喹啉；

在2,2,2-三氟-1,1-乙二醇中的2-[1S-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-羧基丙基]氨基羰基-4-(2-氨基-5-羧基)苯氧基喹啉；

在2,2,2-三氟-1,1-乙二醇中的2-[1S-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-羧基丙基]氨基羰基-4-(4-羧基)苯氧基喹啉；

在三氟乙酸中的2-[1S-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-羧基丙基]氨基羰基-4-(3-羧甲基)苯氧基喹啉；

在三氟乙酸中的2-[1S-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-羧基丙基]氨基羰基-4-(3-(1-氨基-1-羧基)甲基)苯氧基喹啉；

在三氟乙酸中的2-[1S-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-羧基丙基]氨基羰基-4-(3-(2-氨基-2-羧基)乙基)苯氧基喹啉；

在三氟乙酸中的2-[1S-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-羧基丙基]氨基羰基-4-(2-甲基-5-羧基)苯氧基喹啉；

在三氟乙酸中的2-[1S-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-羧基丙基]氨基羰基-4-(5-羧基-2-二乙氨基甲基)苯氧基喹啉；

在 2,2,2-三氟-1,1-乙二醇中的 2-[1S-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-羧基丙基]氨基羰基-4-(3-四唑-5-基)苯氧基喹啉；

在三氟乙酸中的 2-[1S-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-羧基丙基]氨基羰基-4-(3-三氟甲基磺酰氨基)苯氧基喹啉；和

在三氟乙酸中的 2-[1S-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-羧基丙基]氨基羰基-7-甲基-4-(3-羧基)苯氧基喹啉；

8．权利要求 1 的化合物，其中：

m 为 1；

n 为 1 或 2；

R^1 为氢、芳基、芳烷基或烷氧基羰基；

R^2 为氢、羧基烷基、烷氧基羰基烷基或芳烷氧基羰基烷基；

R^3 为芳烷基，其中该芳烷基取代基中的烷基任选被选自下组的一个或多个取代基取代：卤素、氰基、硝基、$-R^8-OR^7$、$-R^8-C(O)OR^7$、$-R^8-C(O)N(R^7)_2$、$-R^8-C(O)R^7$、$-R^8-N(R^7)_2$、$-R^8-N(R^7)C(O)R^7$ 和 $-R^9-N(R^7)C(O)OR^9$，并且该芳烷基取代基中的芳基独立地任选被选自下组的一个或多个取代基取代：烷基、卤素、卤烷基、氰基、硝基、四唑基、$-R^8-OR^7$、$-R^8-C(O)OR^7$、$-R^8-C(O)N(R^7)_2$、$-R^8-C(O)R^7$、$-R^8-N(R^7)_2$、$-R^8-N(R^7)C(O)R^7$、$-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$、$-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$ 和 $-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$；

每个 R^4 独立地选自氢、烷基、烷氧基、芳烷氧基、卤素、卤烷基、卤烷氧基、羟基、氰基、烷硫基、羧基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷基羰基、硝基、氨基、一烷基氨基、二烷基氨基、羧基烷基氨基、烷基羰基氨基、二(烷基羰基)氨基、羟基烷基、二烷基氨基烷基、羧基烷氧基、烷氧基羰基烷氧基、二烷基氨基烷氧基和杂环基烷氧基；

R^5 选自氢、烷基、羟基烷基、芳烷基、羧基、烷氧基羰基、芳烷氧基羰基、羧基烷基和烷氧基羰基烷基；

R^6为氢、烷基、羧基烷基或烷氧基羰基烷基；

每个R^7为氢、烷基、芳基、芳烷基或卤烷基；

每个R^8为键或者直链或支链亚烷基链；且

R^9为氢、烷基、芳烷基或卤烷基。

9．权利要求1的化合物，其中：

m为1；

n为1或2；

R^1为氢、芳基、芳烷基或烷氧基羰基；

R^2为氢、羧基烷基、烷氧基羰基烷基或芳烷氧基羰基烷基；

R^3为芳烷氧基，其中该芳烷基取代基中的烷基不任选被取代，并且该芳烷氧基取代基中的芳基任选被选自下组的一个或多个取代基取代：烷基、卤素、卤烷基、氰基、硝基、四唑基、$-R^8-OR^7$、$-R^8-C(O)OR^7$、$-R^8-C(O)N(R^7)_2$、$-R^8-C(O)R^7$、$-R^8-N(R^7)_2$、$-R^8-N(R^7)C(O)R^7$、$-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$、$-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$和$-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$；

每个R^4独立地选自氢、烷基、烷氧基、芳烷氧基、卤素、卤烷基、卤烷氧基、羟基、氰基、烷硫基、羧基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷基羰基、硝基、氨基、一烷基氨基、二烷基氨基、羧基烷基氨基、烷基羰基氨基、二(烷基羰基)氨基、羟基烷基、二烷基氨基烷基、羧基烷氧基、烷氧基羰基烷氧基、二烷基氨基烷氧基和杂环基烷氧基；

R^5选自氢、烷基、羟基烷基、芳烷基、羧基、烷氧基羰基、芳烷氧基羰基、羧基烷基和烷氧基羰基烷基；

R^6为氢、烷基、羧基烷基或烷氧基羰基烷基；

每个R^7为氢、烷基、芳基、芳烷基或卤烷基；

每个R^8为键或者直链或支链亚烷基链；且

R^9为氢、烷基、芳烷基或卤烷基。

10．权利要求9的化合物，其中：

m为1；

n为1或2；

R^1为氢、芳基、芳烷基或烷氧基羰基；

R^2为氢、羧基烷基、烷氧基羰基烷基或芳烷氧基羰基烷基；

R^3为芳烷氧基，并且该芳烷氧基取代基中的芳基任选被选自下组的一个或多个取代基取代：烷基、卤素、卤烷基、$-R^8-OR^7$、$-R^8-C(O)OR^7$、$-R^8-C(O)N(R^7)_2$和$-R^8-N(R^7)_2$；

每个R^4独立地选自氢、烷基、烷氧基、卤素或卤烷基；

R^5为氢；

R^6为氢；

每个R^7为氢、烷基、芳基、芳烷基或卤烷基；且

每个R^8为键或者直链或支链亚烷基链。

11．权利要求10的化合物，其选自下组化合物：

2-[(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基甲基]氨基羰基-4-苄氧基喹啉；

2-[1S-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-苄氧羰基丙基]氨基羰基-4-苄氧基喹啉；

2-[1S-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-羧基丙基]氨基羰基-4-苄氧基喹啉；

2-[1-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-苄氧羰基丙基]氨基羰基-4-苄氧基-8-甲氧基喹啉；

2-[1S-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-羧基丙基]氨基羰基-4-苄氧基-8-甲氧基喹啉；

2-[(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基甲基]氨基羰基-4-(4-甲氧羰基)苄氧基喹啉；

2-[(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基甲基]氨基羰基-4-(4-羧基)苄氧基

喹啉；

2-[(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基甲基]氨基羰基-4-(3-甲氧羰基)苄氧基喹啉；

2-[(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基甲基]氨基羰基-4-(3-羧基)苄氧基喹啉；

2-[1S-(4-(3-甲基苯基)哌嗪-1-基)羰基-3-(1,1-二甲基乙氧羰基)丙基]氨基羰基-4-苄氧基喹啉；和

2-[1S-(4-(3-甲基苯基)哌嗪-1-基)羰基-3-羧基丙基]氨基羰基-4-苄氧基喹啉。

12．权利要求 1 的化合物，其中：

m 为 1；

n 为 1 或 2；

R^1 为氢、芳基、芳烷基或烷氧基羰基；

R^2 为氢、羧基烷基、烷氧基羰基烷基或芳烷氧基羰基烷基；

R^3 为芳烷氧基，其中该芳烷氧基取代基中的烷基被选自下组的一个或多个取代基取代：卤素、氰基、硝基、$-R^8-OR^7$、$-R^8-C(O)OR^7$、$-R^8-C(O)N(R^7)_2$、$-R^8-C(O)R^7$、$-R^8-N(R^7)_2$、$-R^8-N(R^7)C(O)R^7$ 和 $-R^9-N(R^7)C(O)OR^9$，并且该芳烷氧基取代基中的芳基任选被选自下组的一个或多个取代基取代：烷基、卤素、卤烷基、氰基、硝基、四唑基、$-R^8-OR^7$、$-R^8-C(O)OR^7$、$-R^8-C(O)N(R^7)_2$、$-R^8-C(O)R^7$、$-R^8-N(R^7)_2$、$-R^8-N(R^7)C(O)R^7$、$-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$、$-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$ 和 $-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$；

每个 R^4 独立地选自氢、烷基、烷氧基、芳烷氧基、卤素、卤烷基、卤烷氧基、羟基、氰基、烷硫基、羧基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷基羰基、硝基、氨基、一烷基氨基、二烷基氨基、羧基烷基氨基、烷基羰基氨基、二(烷基羰基)氨基、羟基烷基、二烷基氨基烷基、羧

基烷氧基、烷氧基羰基烷氧基、二烷基氨基烷氧基和杂环基烷氧基；

R^5选自氢、烷基、羟基烷基、芳烷基、羧基、烷氧基羰基、芳烷氧基羰基、羧基烷基和烷氧基羰基烷基；

R^6为氢、烷基、羧基烷基或烷氧基羰基烷基；

每个R^7为氢、烷基、芳基、芳烷基或卤烷基；

每个R^8为键或者直链或支链亚烷基链；且

R^9为氢、烷基、芳烷基或卤烷基。

13．权利要求12的化合物，其中：

m为1；

n为1或2；

R^1为氢、芳基、芳烷基或烷氧基羰基；

R^2为氢、羧基烷基、烷氧基羰基烷基或芳烷氧基羰基烷基；

R^3为芳烷氧基，其中该芳烷氧基取代基中的烷基被-R^8-C(O)OR^7取代，并且该芳烷氧基取代基中的芳基任选被选自卤素和-R^8-OR^7的一个或多个取代基取代；

每个R^4独立地选自氢、烷基、烷氧基、卤素、卤烷基、氨基、一烷基氨基或二烷基氨基；

R^5为氢；

R^6为氢；

每个R^7为氢、烷基、芳基、芳烷基或卤烷基；且

每个R^8为键或者直链或支链亚烷基链。

14．权利要求13的化合物，其选自下组化合物：

2-[1S-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-(1,1-二甲基乙氧羰基)丙基]氨基羰基-4-(1-苯基-1-甲氧羰基)甲氧基喹啉；

2-[1S-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-羧基丙基]氨基羰基-4-(1-

苯基-1-甲氧羰基)甲氧基喹啉；

2-[1S-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-羧基丙基]氨基羰基-4-(1-苯基-1-羧基)甲氧基喹啉；

2-[1S-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-羧基丙基]氨基羰基-7-甲基-4-(1-苯基-1-羧基)甲氧基喹啉；

2-[1S-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-羧基丙基]氨基羰基-6-氟-7-甲基-4-(1-苯基-1-羧基)甲氧基喹啉；

在三氟乙酸中的 2-[1S-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-羧基丙基]氨基羰基-7-氯-4-(1-羧基-1-苯基)甲氧基喹啉；

2-[1S-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-羧基丙基]氨基羰基-6-氟-7-甲基-4-(1-萘-1-基-1-羧基)甲氧基喹啉；

在乙酸中的 2-[1S-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-羧基丙基]氨基羰基-6-氯-8-氟-4-(1-甲氧羰基-1-苯基)甲氧基喹啉；

在乙酸中的 2-[1S-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-羧基丙基]氨基羰基-6-氯-8-氟-4-(1-羧基-1-苯基)甲氧基喹啉；

在三氟乙酸中的 2-[1S-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-羧基丙基]氨基羰基-7-甲基-6-氟-4-(1-羧基-1-(2-氟)苯基)甲氧基喹啉；

在三氟乙酸中的 2-[1S-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-羧基丙基]氨基羰基-7-甲基-4-(1-乙氧羰基-1-苯基)甲氧基喹啉；

2-[(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基甲基]氨基羰基-6-氟-7-甲基-4-(1-苯基-1-羧基)甲氧基喹啉；

在三氟乙酸中的 2-[1S-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-羧基丙基]氨基羰基-7-甲基-6-氟-4-(1-羧基-1-(4-氯)苯基)甲氧基喹啉；

在三氟乙酸中的 2-[1S-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-羧基丙基]氨基羰基-7-甲基-6-氟-4-(1-羧基-1-(3-甲氧基)苯基)甲氧基喹啉；

在三氟乙酸中的 2-[1S-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-羧基丙基]氨基羰基-6,8-二氟-4-(1-羧基-1-苯基)甲氧基喹啉；

2-[1S-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-羧基丙基]氨基羰基-6-二甲氨基-4-(1-苯基-1-羧基)甲氧基喹啉；

在三氟乙酸中的 2-[1S-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-羧基丙基]氨基羰基-7-氯-6-甲基-4-(1-苯基-1-羧基)甲氧基喹啉；

在三氟乙酸中的 2-[1S-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-羧基丙基]氨基羰基-7-甲基-6-氯-4-(1-苯基-1-羧基)甲氧基喹啉；

2-[1S-(4-(1,1-二甲基乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-甲氧羰基丙基]氨基羰基-6-氟-7-甲基-4-(1-苯基-1-羧基)甲氧基喹啉；

2-[1S-(4-(1,1-二甲基乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-羧基丙基]氨基羰基-6-氟-7-甲基-4-(1-苯基-1-羧基)甲氧基喹啉；

在三氟乙酸中的 2-[1S-(4-(甲氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-羧基丙基]氨基羰基-6-氟-7-甲基-4-(1-苯基-1-羧基)甲氧基喹啉；

在三氟乙酸中的2-[1S-(4-(1,1-二甲基乙基氨基羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-羧基丙基]氨基羰基-6-氟-7-甲基-4-(1-苯基-1-羧基)甲氧基喹啉；

在三氟乙酸中的 2-[1S-(4-(呋喃-2-基羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-羧基丙基]氨基羰基-6-氟-7-甲基-4-(1-苯基-1-羧基)甲氧基喹啉；

2-[1S-(4-(3-甲基苯基)哌嗪-1-基)羰基-3-(1,1-二甲基乙氧羰基)丙基]氨基羰基-6-氟-7-甲基-4-(1-苯基-1-羧基)甲氧基喹啉；

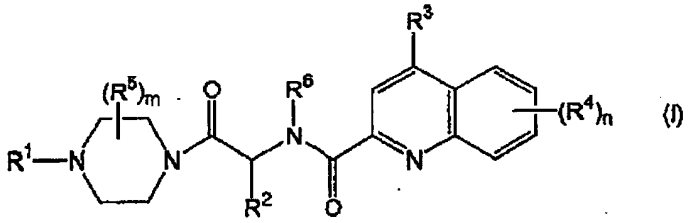
在三氟乙酸中的 2-[1S-(4-(3-甲基苯基)哌嗪-1-基)羰基-3-羧基丙基]氨基羰基-6-氟-7-甲基-4-(1-苯基-1-羧基)甲氧基喹啉；

2-[1S-(4-(苯基)哌嗪-1-基)羰基-3-(1,1-二甲基乙氧羰基)丙基]氨基羰基-6-氟-7-甲基-4-(1-苯基-1-羧基)甲氧基喹啉；和

在三氟乙酸中的 2-[1S-(4-(苯基)哌嗪-1-基)羰基-3-羧基丙基]氨基羰基-6-氟-7-甲基-4-(1-苯基-1-羧基)甲氧基喹啉。

15. 用于治疗患有以血栓形成活性为特征的病症的哺乳动物的药物组合物，该组合物包含药学可接受的赋形剂和式(I)的化合物或其药

学可接受的盐：



(I)

其中：

m 和 n 独立地为 1-4；

R^1 为氢、烷基、羧基烷基、芳基、芳烷基、烷基羰基、芳氧基烷基羰基、羧基烷基羰基、烷氧基羰基烷基羰基、烷氧基羰基烷基、烷氧基羰基、芳基羰基、芳氧基羰基、芳烷氧基羰基、环烷基羰基、卤烷氧基羰基、氨基羰基、一烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、烷氧基羰基氨基羰基或杂环基羰基；

R^2 为氢、烷基、芳基、芳烷基、烷基磺酰基烷基、芳烷氧基烷基、羟基烷基、氨基烷基、卤烷基磺酰基氨基烷基、羧基烷硫基烷基、烷氧基羰基烷硫基烷基、羧基烷基、(羧基)(羟基)烷基、羧基烷氧基烷基、烷氧基羰基烷基、芳烷氧基羰基烷基、羧基烷氧基羰基烷基、烷氧基羰基烷氧基羰基烷基、氨基羰基烷基、芳烷氧基羰基氨基烷基、烷氧基羰基烷基氨基羰基烷基、羧基烷基氨基羰基烷基、(烷氧基羰基烷基)(烷基)氨基羰基烷基、(羧基烷基)(烷基)氨基羰基烷基或杂环基烷基；

R^3 为芳基或芳氧基，它们各自独立地任选被选自下组的一个或多个取代基取代：烷基、卤素、卤烷基、氰基、硝基、四唑基、$-R^8-OR^7$、$-R^8-C(O)OR^7$、$-R^8-C(O)N(R^7)_2$、$-R^8-C(O)R^7$、$-R^8-N(R^7)_2$、$-R^8-N(R^7)C(O)R^7$、$-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$、$-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$ 和 $-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$；

或者 R^3 为芳烷基或芳烷氧基，其中该芳烷基或芳烷氧基取代基中的烷基任选被选自下组的一个或多个取代基取代：卤素、氰基、硝

基、-R^8-OR^7、-R^8-C(O)OR^7、-R^8-C(O)N(R^7)$_2$、-R^8-C(O)R^7、-R^8-N(R^7)$_2$、-R^8-N(R^7)C(O)R^7和R^9-N(R^7)C(O)OR^9，并且该芳烷基或芳烷氧基取代基中的芳基独立地任选被选自下组的一个或多个取代基取代：烷基、卤素、卤烷基、氰基、硝基、四唑基、-R^8-OR^7、-R^8-C(O)OR^7、-R^8-C(O)N(R^7)$_2$、-R^8-C(O)R^7、-R^8-N(R^7)$_2$、-R^8-N(R^7)C(O)R^7、-R^8-N(R^7)C(O)OR^9、-R^8-N(R^7)-S(O)$_2$-R^7和-R^8-C[N(R^7)$_2$]-C(O)OR^7；

每个R^4独立地选自氢、烷基、烷氧基、芳烷氧基、卤素、卤烷基、卤烷氧基、羟基、氰基、烷硫基、羧基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷基羰基、硝基、氨基、一烷基氨基、二烷基氨基、羧基烷基氨基、烷基羰基氨基、二(烷基羰基)氨基、羟基烷基、二烷基氨基烷基、羧基烷氧基、烷氧基羰基烷氧基、二烷基氨基烷氧基和杂环基烷氧基；

每个R^5独立地选自氢、烷基、羟基烷基、芳烷基、羧基、烷氧基羰基、芳烷氧基羰基、羧基烷基和烷氧基羰基烷基；

R^6为氢、烷基、羧基烷基或烷氧基羰基烷基；

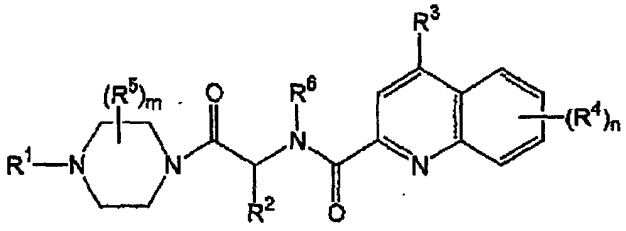
每个R^7为氢、烷基、芳基、芳烷基或卤烷基；

每个R^8为键或者直链或支链亚烷基链；且

每个R^9为氢、烷基、芳烷基或卤烷基；

该化合物为单一的立体异构体、单个立体异构体的混合物或者为外消旋混合物。

16. 以血栓形成活性为特征的病症的治疗方法，该方法包括给予患有以血栓形成活性为特征的病症的哺乳动物治疗有效量的式(I)的化合物或其药学可接受的盐：



(I)

其中：

m 和 n 独立地为 1-4；

R^1 为氢、烷基、羧基烷基、芳基、芳烷基、烷基羰基、芳氧基烷基羰基、羧基烷基羰基、烷氧基羰基烷基羰基、烷氧基羰基烷基、烷氧基羰基、芳基羰基、芳氧基羰基、芳烷氧基羰基、环烷基羰基、卤烷氧基羰基、氨基羰基、一烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、烷氧基羰基氨基羰基或杂环基羰基；

R^2 为氢、烷基、芳基、芳烷基、烷基磺酰基烷基、芳烷氧基烷基、羟基烷基、氨基烷基、卤烷基磺酰基氨基烷基、羧基烷硫基烷基、烷氧基羰基烷硫基烷基、羧基烷基、(羧基)(羟基)烷基、羧基烷氧基烷基、烷氧基羰基烷基、芳烷氧基羰基烷基、羧基烷氧基羰基烷基、烷氧基羰基烷氧基羰基烷基、氨基羰基烷基、芳烷氧基羰基氨基烷基、烷氧基羰基烷基氨基羰基烷基、羧基烷基氨基羰基烷基、(烷氧基羰基烷基)(烷基)氨基羰基烷基、(羧基烷基)(烷基)氨基羰基烷基或杂环基烷基；

R^3 为芳基或芳氧基，它们各自独立地任选被选自下组的一个或多个取代基取代：烷基、卤素、卤烷基、氰基、硝基、四唑基、$-R^8-OR^7$、$-R^8-C(O)OR^7$、$-R^8-C(O)N(R^7)_2$、$-R^8-C(O)R^7$、$-R^8-N(R^7)_2$、$-R^8-N(R^7)C(O)R^7$、$-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$、$-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$ 和 $-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$；

或者 R^3 为芳烷基或芳烷氧基，其中该芳烷基或芳烷氧基取代基中的烷基任选被选自下组的一个或多个取代基取代：卤素、氰基、硝基、$-R^8-OR^7$、$-R^8-C(O)OR^7$、$-R^8-C(O)N(R^7)_2$、$-R^8-C(O)R^7$、$-R^8-N(R^7)_2$、$-R^8-N(R^7)C(O)R^7$ 和 $R^9-N(R^7)C(O)OR^9$，并且该芳烷基或芳烷氧基取代基中的芳基独立地任选被选自下组的一个或多个取代基取代：烷基、卤素、卤烷基、氰基、硝基、四唑基、$-R^8-OR^7$、$-R^8-C(O)OR^7$、$-R^8-C(O)N(R^7)_2$、$-R^8-C(O)R^7$、$-R^8-N(R^7)_2$、$-R^8-N(R^7)C(O)R^7$、

$-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$、$-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$ 和 $-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$；

每个 R^4 独立地选自氢、烷基、烷氧基、芳烷氧基、卤素、卤烷基、卤烷氧基、羟基、氰基、烷硫基、羧基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷基羰基、硝基、氨基、一烷基氨基、二烷基氨基、羧基烷基氨基、烷基羰基氨基、二(烷基羰基)氨基、羟基烷基、二烷基氨基烷基、羧基烷氧基、烷氧基羰基烷氧基、二烷基氨基烷氧基和杂环基烷氧基；

每个 R^5 独立地选自氢、烷基、羟基烷基、芳烷基、羧基、烷氧基羰基、芳烷氧基羰基、羧基烷基和烷氧基羰基烷基；

R^6 为氢、烷基、羧基烷基或烷氧基羰基烷基；

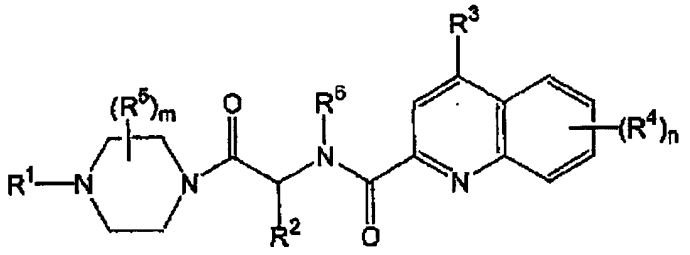
每个 R^7 为氢、烷基、芳基、芳烷基或卤烷基；

每个 R^8 为键或者直链或支链亚烷基链；且

每个 R^9 为氢、烷基、芳烷基或卤烷基；

该化合物为单一的立体异构体、单个立体异构体的混合物或者为外消旋混合物。

17．式(II)的化合物或其药学可接受的盐：



(II)

其中：

m 和 n 独立地为 1-4；

R^1 为氢、烷基、羧基烷基、芳基、芳烷基、烷基羰基、芳氧基烷基羰基、羧基烷基羰基、烷氧基羰基烷基羰基、烷氧基羰基烷基、烷氧基羰基、芳基羰基、芳氧基羰基、芳烷氧基羰基、环烷基羰基、卤烷氧基羰基、氨基羰基、一烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、烷氧基羰基氨基羰基或杂环基羰基；

R^2为氢、烷基、芳基、芳烷基、烷基磺酰基烷基、芳烷氧基烷基、羟基烷基、氨基烷基、卤烷基磺酰基氨基烷基、羧基烷硫基烷基、烷氧基羰基烷硫基烷基、羧基烷基、(羧基)(羟基)烷基、羧基烷氧基烷基、烷氧基羰基烷基、芳烷氧基羰基烷基、羧基烷氧基羰基烷基、烷氧基羰基烷氧基羰基烷基、氨基羰基烷基、芳烷氧基羰基氨基烷基、烷氧基羰基烷基氨基羰基烷基、羧基烷基氨基羰基烷基、(烷氧基羰基烷基)(烷基)氨基羰基烷基、(羧基烷基)(烷基)氨基羰基烷基或杂环基烷基；

R^3为任选被选自下组的一个或多个取代基取代的杂芳基：烷基、卤素、卤烷基、氰基、硝基、四唑基、$-R^8-OR^7$、$-R^8-C(O)OR^7$、$-R^8-C(O)N(R^7)_2$、$-R^8-C(O)R^7$、$-R^8-N(R^7)_2$、$-R^8-N(R^7)C(O)R^7$、$-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$、$-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$和$-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$；

或者 R^3为杂芳基烷氧基，其中该杂芳基烷氧基取代基中的烷氧基任选被选自下组的一个或多个取代基取代：卤素、氰基、硝基、$-R^8-OR^7$、$-R^8-C(O)OR^7$、$-R^8-C(O)N(R^7)_2$、$-R^8-C(O)R^7$、$-R^8-N(R^7)_2$、$-R^8-N(R^7)C(O)R^7$和$R^9-N(R^7)C(O)OR^9$，并且该杂芳基烷氧基取代基中的杂芳基独立地任选被选自下组的一个或多个取代基取代：烷基、卤素、卤烷基、氰基、硝基、四唑基、$-R^8-OR^7$、$-R^8-C(O)OR^7$、$-R^8-C(O)N(R^7)_2$、$-R^8-C(O)R^7$、$-R^8-N(R^7)_2$、$-R^8-N(R^7)C(O)R^7$、$-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$、$-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$和$-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$；

每个 R^4独立地选自氢、烷基、烷氧基、芳烷氧基、卤素、卤烷基、卤烷氧基、羟基、氰基、烷硫基、羧基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷基羰基、硝基、氨基、一烷基氨基、二烷基氨基、羧基烷基氨基、烷基羰基氨基、二(烷基羰基)氨基、羟基烷基、二烷基氨基烷基、羧基烷氧基、烷氧基羰基烷氧基、二烷基氨基烷氧基和杂环基烷氧基；

每个 R^5独立地选自氢、烷基、羟基烷基、芳烷基、羧基、烷氧基羰基、芳烷氧基羰基、羧基烷基和烷氧基羰基烷基；

R^6为氢、烷基、羧基烷基或烷氧基羰基烷基；

每个R^7为氢、烷基、芳基、芳烷基或卤烷基；

每个R^8为键或者直链或支链亚烷基链；且

每个R^9为氢、烷基、芳烷基或卤烷基；

该化合物为单一的立体异构体、单个立体异构体的混合物或者为外消旋混合物。

18．权利要求17的化合物，其中：

m为1；

n为1或2；

R^1为氢、芳基、芳烷基或烷氧基羰基；

R^2为氢、羧基烷基、烷氧基羰基烷基或芳烷氧基羰基烷基；

R^3为任选被选自下组的一个或多个取代基取代的杂芳基：烷基、卤素、卤烷基、$-R^8-OR^7$、$-R^8-C(O)OR^7$、$-R^8-C(O)N(R^7)_2$和$-R^8-N(R^7)_2$；

每个R^4独立地选自氢、烷基、烷氧基、卤素、卤烷基、氨基、一烷基氨基或二烷基氨基；

R^5为氢；

R^6为氢；

每个R^7为氢、烷基、芳基、芳烷基或卤烷基；且

每个R^8为键或者直链或支链亚烷基链。

19．权利要求18的化合物，其为在三氟乙酸中的2-[1S-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-羧基丙基]氨基羰基-4-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)喹啉。

20．权利要求17的化合物，其中：

m为1；

n为1或2；

R^1为氢、芳基、芳烷基或烷氧基羰基；

R^2为氢、羧基烷基、烷氧基羰基烷基或芳烷氧基羰基烷基；

R^3为杂芳基烷氧基，其中该杂芳基烷氧基取代基中的烷氧基任选被选自卤素和-R^8-C(O)OR^7的一个或多个取代基取代，并且该杂芳基烷氧基取代基中的杂芳基独立地任选被选自下组的一个或多个取代基取代：烷基、卤素、卤烷基、-R^8-OR^7、-R^8-C(O)OR^7、-R^8-C(O)N(R^7)$_2$和-R^8-N(R^7)$_2$；

每个 R^4独立地选自氢、烷基、烷氧基、卤素、卤烷基、氨基、一烷基氨基或二烷基氨基；

R^5为氢；

R^6为氢；

每个R^7为氢、烷基、芳基、芳烷基或卤烷基；且

每个R^8为键或者直链或支链亚烷基链。

21．权利要求 20 的化合物，其选自下组化合物：

在三氟乙酸中的 2-[1S-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-羧基丙基]氨基羰基-4-(5-甲基异噁唑-3-基)甲氧基喹啉；

在三氟乙酸中的 2-[1S-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-羧基丙基]氨基羰基-4-(2-甲基噻唑-4-基)甲氧基喹啉；

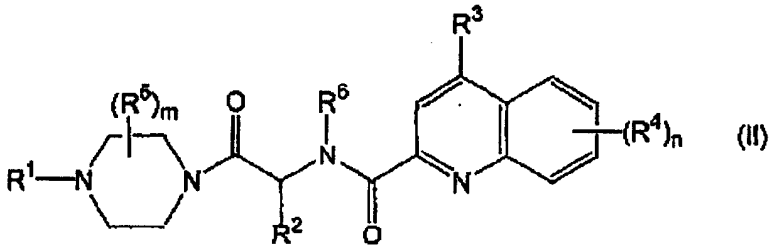
2-[1S-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-甲氧羰基丙基]氨基羰基-4-(1-苯基-1-乙氧羰基-1-氯)甲氧基喹啉；

在三氟乙酸中的 2-[1-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-羧基丙基]氨基羰基-7-甲基-6-氟-4-(1-羧基-1-噻吩-3-基)甲氧基喹啉；

2-[1S-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-羧基丙基]氨基羰基-6-氯-7-甲基-4-(5-甲基异噁唑-3-基)甲氧基喹啉；和

在三氟乙酸中的 2-[1-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-羧基丙基]氨基羰基-6-氯-7-甲基-4-(2-甲基噻唑-4-基)甲氧基喹啉。

22. 用于治疗患有以血栓形成活性为特征的病症的哺乳动物的药物组合物，其包含药学可接受的赋形剂和式(II)的化合物或其药学可接受的盐：



其中：

m 和 n 独立地为 1-4；

R^1 为氢、烷基、羧基烷基、芳基、芳烷基、烷基羰基、芳氧基烷基羰基、羧基烷基羰基、烷氧基羰基烷基羰基、烷氧基羰基烷基、烷氧基羰基、芳基羰基、芳氧基羰基、芳烷氧基羰基、环烷基羰基、卤烷氧基羰基、氨基羰基、一烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、烷氧基羰基氨基羰基或杂环基羰基；

R^2 为氢、烷基、芳基、芳烷基、烷基磺酰基烷基、芳烷氧基烷基、羟基烷基、氨基烷基、卤烷基磺酰基氨基烷基、羧基烷硫基烷基、烷氧基羰基烷硫基烷基、羧基烷基、(羧基)(羟基)烷基、羧基烷氧基烷基、烷氧基羰基烷基、芳烷氧基羰基烷基、羧基烷氧基羰基烷基、烷氧基羰基烷氧基羰基烷基、氨基羰基烷基、芳烷氧基羰基氨基烷基、烷氧基羰基烷基氨基羰基烷基、羧基烷基氨基羰基烷基、(烷氧基羰基烷基)(烷基)氨基羰基烷基、(羧基烷基)(烷基)氨基羰基烷基或杂环基烷基；

R^3 为任选被选自下组的一个或多个取代基取代的杂芳基：烷基、卤素、卤烷基、氰基、硝基、四唑基、$-R^8-OR^7$、$-R^8-C(O)OR^7$、$-R^8-C(O)N(R^7)_2$、$-R^8-C(O)R^7$、$-R^8-N(R^7)_2$、$-R^8-N(R^7)C(O)R^7$、$-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$、$-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$ 和 $-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$；

或者 R^3 为杂芳基烷氧基，其中该杂芳基烷氧基取代基中的烷氧

基任选被选自以下基团的一个或多个取代基取代：卤素、氰基、硝基、$-R^8-OR^7$、$-R^8-C(O)OR^7$、$-R^8-C(O)N(R^7)_2$、$-R^8-C(O)R^7$、$-R^8-N(R^7)_2$、$-R^8-N(R^7)C(O)R^7$和$R^9-N(R^7)C(O)OR^9$，并且该杂芳基烷氧基取代基中的杂芳基独立地任选被选自下组的一个或多个取代基取代：烷基、卤素、卤烷基、氰基、硝基、四唑基、$-R^8-OR^7$、$-R^8-C(O)OR^7$、$-R^8-C(O)N(R^7)_2$、$-R^8-C(O)R^7$、$-R^8-N(R^7)_2$、$-R^8-N(R^7)C(O)R^7$、$-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$、$-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$和$-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$；

每个R^4独立地选自氢、烷基、烷氧基、芳烷氧基、卤素、卤烷基、卤烷氧基、羟基、氰基、烷硫基、羧基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷基羰基、硝基、氨基、一烷基氨基、二烷基氨基、羧基烷基氨基、烷基羰基氨基、二(烷基羰基)氨基、羟基烷基、二烷基氨基烷基、羧基烷氧基、烷氧基羰基烷氧基、二烷基氨基烷氧基和杂环基烷氧基；

每个R^5独立地选自氢、烷基、羟基烷基、芳烷基、羧基、烷氧基羰基、芳烷氧基羰基、羧基烷基和烷氧基羰基烷基；

R^6为氢、烷基、羧基烷基或烷氧基羰基烷基；

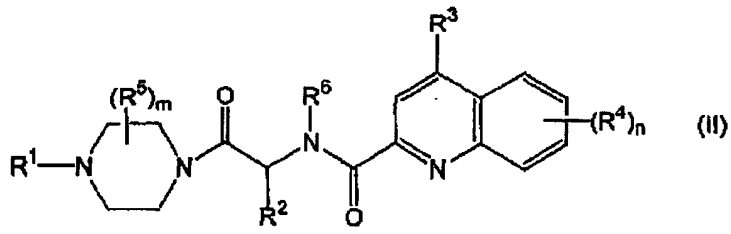
每个R^7为氢、烷基、芳基、芳烷基或卤烷基；

每个R^8为键或者直链或支链亚烷基链；且

每个R^9为氢、烷基、芳烷基或卤烷基；

该化合物为单一的立体异构体、单个立体异构体的混合物或者为外消旋混合物。

23. 以血栓形成活性为特征的病症的治疗方法，该方法包括给予患有以血栓形成活性为特征的病症的哺乳动物治疗有效量的式(II)的化合物或其药学可接受的盐：



(II)

其中：

m 和 n 独立地为 1-4；

R^1 为氢、烷基、羧基烷基、芳基、芳烷基、烷基羰基、芳氧基烷基羰基、羧基烷基羰基、烷氧基羰基烷基羰基、烷氧基羰基烷基、烷氧基羰基、芳基羰基、芳氧基羰基、芳烷氧基羰基、环烷基羰基、卤烷氧基羰基、氨基羰基、一烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、烷氧基羰基氨基羰基或杂环基羰基；

R^2 为氢、烷基、芳基、芳烷基、烷基磺酰基烷基、芳烷氧基烷基、羟基烷基、氨基烷基、卤烷基磺酰基氨基烷基、羧基烷硫基烷基、烷氧基羰基烷硫基烷基、羧基烷基、(羧基)(羟基)烷基、羧基烷氧基烷基、烷氧基羰基烷基、芳烷氧基羰基烷基、羧基烷氧基羰基烷基烷基、烷氧基羰基烷氧基羰基烷基、氨基羰基烷基、芳烷氧基羰基氨基烷基、烷氧基羰基烷基氨基羰基烷基、羧基烷基氨基羰基烷基、(烷氧基羰基烷基)(烷基)氨基羰基烷基、(羧基烷基)(烷基)氨基羰基烷基或杂环基烷基；

R^3 为任选被选自下组的一个或多个取代基取代的杂芳基：烷基、卤素、卤烷基、氰基、硝基、四唑基、$-R^8-OR^7$、$-R^8-C(O)OR^7$、$-R^8-C(O)N(R^7)_2$、$-R^8-C(O)R^7$、$-R^8-N(R^7)_2$、$-R^8-N(R^7)C(O)R^7$、$-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$、$-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$ 和 $-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$；

或者 R^3 为杂芳基烷氧基，其中该杂芳基烷氧基取代基中的烷氧基任选被选自下组的一个或多个取代基取代：卤素、氰基、硝基、$-R^8-OR^7$、$-R^8-C(O)OR^7$、$-R^8-C(O)N(R^7)_2$、$-R^8-C(O)R^7$、$-R^8-N(R^7)_2$、$-R^8-N(R^7)C(O)R^7$ 和 $R^9-N(R^7)C(O)OR^9$，并且该杂芳基烷氧基取代基中

的杂芳基独立地任选被选自下组的一个或多个取代基取代：烷基、卤素、卤烷基、氰基、硝基、四唑基、$-R^8-OR^7$、$-R^8-C(O)OR^7$、$-R^8-C(O)N(R^7)_2$、$-R^8-C(O)R^7$、$-R^8-N(R^7)_2$、$-R^8-N(R^7)C(O)R^7$、$-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$、$-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$和$-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$；

每个R^4独立地选自氢、烷基、烷氧基、芳烷氧基、卤素、卤烷基、卤烷氧基、羟基、氰基、烷硫基、羧基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷基羰基、硝基、氨基、一烷基氨基、二烷基氨基、羧基烷基氨基、烷基羰基氨基、二(烷基羰基)氨基、羟基烷基、二烷基氨基烷基、羧基烷氧基、烷氧基羰基烷氧基、二烷基氨基烷氧基和杂环基烷氧基；

每个R^5独立地选自氢、烷基、羟基烷基、芳烷基、羧基、烷氧基羰基、芳烷氧基羰基、羧基烷基和烷氧基羰基烷基；

R^6为氢、烷基、羧基烷基或烷氧基羰基烷基；

每个R^7为氢、烷基、芳基、芳烷基或卤烷基；

每个R^8为键或者直链或支链亚烷基链；且

每个R^9为氢、烷基、芳烷基或卤烷基；

该化合物为单一的立体异构体、单个立体异构体的混合物或者为外消旋混合物。

作为血小板腺苷二磷酸受体拮抗剂的2-氨基羰基喹啉化合物

本申请要求2002年12月11日提交的美国临时申请60/432,792的优先权，本文引用其全部作为参考。

技术领域

本发明涉及喹啉衍生物、它们作为血小板腺苷二磷酸受体拮抗剂的用途、含有它们的组合物和它们的制备方法。

背景技术

在止血的维持以及血栓形成和血栓栓塞的发病机制中，血小板与凝血物和血纤蛋白溶解系统相互作用。血小板快速粘附于损伤的血管组织，并释放多种前血栓形成(prothrombotic)因子、趋化因子和致有丝分裂因子，其目的在于促进止血与伤口愈合。血小板在动脉血栓形成中也起着重要作用，动脉血栓形成在心血管疾病患者中死亡和失能的常见原因。血小板抑制剂已成功地用于冠状、脑和外周血管病患者中动脉血栓形成的二级预防。

血管壁损伤后，血小板通过与 von Willebrand 因子(vWf)和胶原蛋白结合而粘附于暴露的内皮下膜。这促使血小板的形状由圆盘形状变成具有伪足的圆形，这加强了血小板粘附和凝集。血小板凝集的最后共同途径是血纤蛋白原受体(GPIIb-IIIa)的活化。结果，血浆中存在的二聚血纤蛋白原分子可以结合并连接血小板一起形成聚集体。

活化的血小板分泌它们的颗粒成分，它们中的许多直接作用于包括血小板本身在内的血细胞以及内皮。血小板含有几种类型的分泌颗粒。致密的颗粒含有腺苷二磷酸(“ADP”)、三磷酸腺苷(“ATP”)

和 5-羟色胺。α-颗粒含有几种血小板特异性蛋白(血小板因子 4 和β-凝血细胞球蛋白)、生长因子(PDGF、TGF-β、EGF 和 ECGF)和凝血因子(血纤蛋白原、因子 V 和 vWf)。血小板还分泌生物活性的花生四烯酸产物。熟知的是 TxA_2，其通过产生 TxA_2 的环加氧酶的不可逆失活而被阿斯匹林抑制。

许多刺激物，如凝血酶、胶原蛋白、ADP 和血栓烷 A2 (TxA_2)通过结合于它们的细胞表面受体而活化血小板。这些受体中大多数为 G-蛋白偶联的受体。已证明在血小板活化中 G-蛋白的活化为必需事件。例如，来自 Gq-/-小鼠的血小板不响应凝血酶、胶原蛋白、ADP 或 TxA_2 而凝结(Offermans, S.等人，Nature (1998)，Vol. 389, No. 11, pp. 183-185)。许多下游信号事件已得到阐明，包括磷脂酶-C (PLC)和蛋白激酶 C 的活化、细胞内钙浓度的增加、cAMP 水平的降低和酪氨酸磷酸化。

ADP 在血小板活化中起着关键作用。ADP 不仅引起血小板的一级凝集，而且也是通过其他激动剂如凝血酶和胶原蛋白活化后的二级凝集的原因。血小板致密颗粒中含有很高浓度的 ADP，当血小板被活化时 ADP 释放，以加强血小板凝集。

ADP 诱导的血小板活化在维持正常止血中起着重要作用。几种先天性出血疾病与血小板 ADP 受体数量下降和 ADP 诱导的血小板凝集不足有关。患有由于核苷酸贮存和/或它们从血小板致密颗粒中分泌缺陷引起的”贮存池病”的患者由于缺乏 ADP 所致的放大效应而具有削弱的血小板相应胶原蛋白和其他刺激物的凝集。

ADP 诱导的血小板活化在血栓形成的引发和蔓延中也起着重要作用。已经证明给予 ADP 在大鼠和小鼠肠系膜微静脉中引发血栓形成。相反，已证明 ADP 去除酶显著降低血小板在胶原蛋白上的沉积，并抑制大鼠肠系膜微动脉和微静脉中激光诱导的血栓形成，这支持 ADP 在血栓形成中介导血小板募集中的理论。血小板中几种 ADP 诱

导的早期信号事件已得到描述。这些包括自由胞质钙瞬时升高、通过 G_{i2} 活化抑制腺苷酸环化酶、通过活化 Na^+/H^+交换使细胞溶质 pH 升高以及血小板结合位点暴露于不依赖蛋白激酶 C 的血纤蛋白原。虽然这些信号事件共同是血小板凝集的原因，它们各自的具体作用仍然是正在进行的研究的主题。

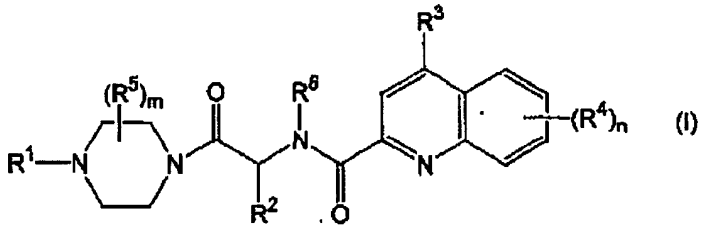
ADP 诱导的血小板活化的当前模型涉及两种 G-蛋白偶联的嘌呤(purinergic)受体，其中之一与磷脂酶 C 途径($P2Y_1$)的活化有关，而另外一个与腺苷酸环化酶($P2Y_{AC}$)的抑制有关。由于以下几个原因，$P2Y_{AC}$ 是血小板 ADP 受体拮抗剂的最佳靶。首先，$P2Y_{AC}$ 主要对血小板具有特异性。第二，ADP 诱导的凝集需要其。第三，它在维持凝血酶或胶原蛋白诱导的凝集中起着重要作用。最后，它是抗凝集药物如氯吡格雷和噻氯匹定的分子靶。已证明这两种药物都在各种血栓形成模型中有效。然而，已证明氯吡格雷为缓慢起效的血小板凝集的不可逆抑制剂。类似地，也已证明作为 ADP 诱导的血小板凝集的强力拮抗剂，ATP 类似物 AR-C67085 和 AR-C69931MX 在血栓形成模型中有效，目前正在进行临床研究。所有这些发现均表明，ADP 是动脉血栓形成的关键介质，因此是抗血栓形成干预的极好的靶。

当比较目前的口服血小板抑制剂如阿斯匹林、氯吡格雷和噻氯匹定的性质时，很显然，虽然目前的口服血小板抑制剂相对安全，但是它们在患有潜在血管疾病的患者中在预防血栓形成并发症方面仅中度有效。显然，在本领域中需要有效的、选择性的、可逆的、口服活性的血小板 ADP 受体($P2Y_{AC}$)抑制剂。

发明内容

本发明的化合物为血小板 ADP 受体 $P2Y_{AC}$ 的拮抗剂，因此用于治疗以血栓形成活性为特征的病症，并因此在治疗和预防血栓形成中用作抗血栓药。因此，一方面，本发明涉及选自下式(I)的化合物或其

药学可接受的盐：



(I)

其中：

m 和 n 独立地为 1-4；

R^1 为氢、烷基、羧基烷基、芳基、芳烷基、烷基羰基、芳氧基烷基羰基、羧基烷基羰基、烷氧基羰基烷基羰基、烷氧基羰基烷基、烷氧基羰基、芳基羰基、芳氧基羰基、芳烷氧基羰基、环烷基羰基、卤烷氧基羰基、氨基羰基、一烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、烷氧基羰基氨基羰基或杂环基羰基；

R^2 为氢、烷基、芳基、芳烷基、烷基磺酰基烷基、芳烷氧基烷基、羟基烷基、氨基烷基、卤烷基磺酰基氨基烷基、羧基烷硫基烷基、烷氧基羰基烷硫基烷基、羧基烷基、(羧基)(羟基)烷基、羧基烷氧基烷基、烷氧基羰基烷基、芳烷氧基羰基烷基、羧基烷氧基羰基烷基、烷氧基羰基烷氧基羰基烷基、氨基羰基烷基、芳烷氧基羰基氨基烷基、烷氧基羰基烷基氨基羰基烷基、羧基烷基氨基羰基烷基、(烷氧基羰基烷基)(烷基)氨基羰基烷基、(羧基烷基)(烷基)氨基羰基烷基或杂环基烷基；

R^3 为芳基或芳氧基，它们各自独立地任选被选自下组的一个或多个取代基取代：烷基、卤素、卤烷基、氰基、硝基、四唑基、$-R^8-OR^7$、$-R^8-C(O)OR^7$、$-R^8-C(O)N(R^7)_2$、$-R^8-C(O)R^7$、$-R^8-N(R^7)_2$、$-R^8-N(R^7)C(O)R^7$、$-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$、$-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$ 和 $-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$；

或者 R^3 为芳烷基或芳烷氧基，其中该芳烷基或芳烷氧基取代基中的烷基任选被选自下组的一个或多个取代基取代：卤素、氰基、硝

基、$-R^8-OR^7$、$-R^8-C(O)OR^7$、$-R^8-C(O)N(R^7)_2$、$-R^8-C(O)R^7$、$-R^8-N(R^7)_2$、$-R^8-N(R^7)C(O)R^7$和$R^9-N(R^7)C(O)OR^9$，并且该芳烷基或芳烷氧基取代基中的芳基独立地任选被选自下组的一个或多个取代基取代：烷基、卤素、卤烷基、氰基、硝基、四唑基、$-R^8-OR^7$、$-R^8-C(O)OR^7$、$-R^8-C(O)N(R^7)_2$、$-R^8-C(O)R^7$、$-R^8-N(R^7)_2$、$-R^8-N(R^7)C(O)R^7$、$-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$、$-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$和$-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$；

每个R^4独立地选自氢、烷基、烷氧基、芳烷氧基、卤素、卤烷基、卤烷氧基、羟基、氰基、烷硫基、羧基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷基羰基、硝基、氨基、一烷基氨基、二烷基氨基、羧基烷基氨基、烷基羰基氨基、二(烷基羰基)氨基、羟基烷基、二烷基氨基烷基、羧基烷氧基、烷氧基羰基烷氧基、二烷基氨基烷氧基和杂环基烷氧基；

每个R^5独立地选自氢、烷基、羟基烷基、芳烷基、羧基、烷氧基羰基、芳烷氧基羰基、羧基烷基和烷氧基羰基烷基；

R^6为氢、烷基、羧基烷基或烷氧基羰基烷基；

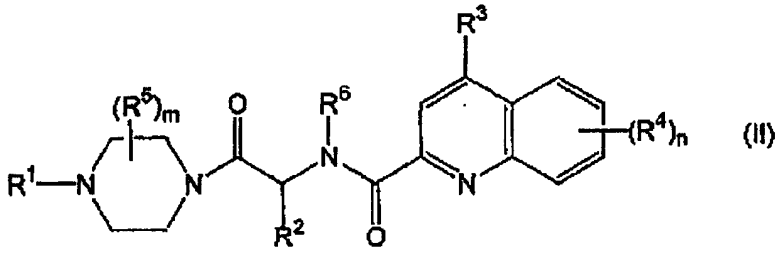
每个R^7为氢、烷基、芳基、芳烷基或卤烷基；

每个R^8为键或者直链或支链亚烷基链；且

每个R^9为氢、烷基、芳烷基或卤烷基；

该化合物为单一的立体异构体、单个立体异构体的混合物或者为外消旋混合物。

在另一方面，本发明为选自下式(II)的化合物或其药学可接受的盐：



其中：

m和n独立地为1-4；

R^1为氢、烷基、羧基烷基、芳基、芳烷基、烷基羰基、芳氧基烷基羰基、羧基烷基羰基、烷氧基羰基烷基羰基、烷氧基羰基烷基、烷氧基羰基、芳基羰基、芳氧基羰基、芳烷氧基羰基、环烷基羰基、卤烷氧基羰基、氨基羰基、一烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、烷氧基羰基氨基羰基或杂环基羰基；

R^2为氢、烷基、芳基、芳烷基、烷基磺酰基烷基、芳烷氧基烷基、羟基烷基、氨基烷基、卤烷基磺酰基氨基烷基、羧基烷硫基烷基、烷氧基羰基烷硫基烷基、羧基烷基、(羧基)(羟基)烷基、羧基烷氧基烷基、烷氧基羰基烷基、芳烷氧基羰基烷基、羧基烷氧基羰基烷基、烷氧基羰基烷氧基羰基烷基、氨基羰基烷基、芳烷氧基羰基氨基烷基、烷氧基羰基烷基氨基羰基烷基、羧基烷基氨基羰基烷基、(烷氧基羰基烷基)(烷基)氨基羰基烷基、(羧基烷基)(烷基)氨基羰基烷基或杂环基烷基；

R^3为任选被选自下组的一个或多个取代基取代的杂芳基：烷基、卤素、卤烷基、氰基、硝基、四唑基、$-R^8-OR^7$、$-R^8-C(O)OR^7$、$-R^8-C(O)N(R^7)_2$、$-R^8-C(O)R^7$、$-R^8-N(R^7)_2$、$-R^8-N(R^7)C(O)R^7$、$-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$、$-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$和$-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$；

或者R^3为杂芳基烷氧基，其中该杂芳基烷氧基取代基中的烷氧基任选被选自下组的一个或多个取代基取代：卤素、氰基、硝基、$-R^8-OR^7$、$-R^8-C(O)OR^7$、$-R^8-C(O)N(R^7)_2$、$-R^8-C(O)R^7$、$-R^8-N(R^7)_2$、$-R^8-N(R^7)C(O)R^7$和$R^9-N(R^7)C(O)OR^9$，并且该杂芳基烷氧基取代基中的杂芳基独立地任选被选自下组的一个或多个取代基取代：烷基、卤素、卤烷基、氰基、硝基、四唑基、$-R^8-OR^7$、$-R^8-C(O)OR^7$、$-R^8-C(O)N(R^7)_2$、$-R^8-C(O)R^7$、$-R^8-N(R^7)_2$、$-R^8-N(R^7)C(O)R^7$、$-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$、$-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$和$-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$；

每个R^4独立地选自氢、烷基、烷氧基、芳烷氧基、卤素、卤烷基、卤烷氧基、羟基、氰基、烷硫基、羧基、烷氧基羰基、氨基羰基、

烷基羰基、硝基、氨基、一烷基氨基、二烷基氨基、羧基烷基氨基、烷基羰基氨基、二(烷基羰基)氨基、羟基烷基、二烷基氨基烷基、羧基烷氧基、烷氧基羰基烷氧基、二烷基氨基烷氧基和杂环基烷氧基；

每个 R^5 独立地选自氢、烷基、羟基烷基、芳烷基、羧基、烷氧基羰基、芳烷氧基羰基、羧基烷基和烷氧基羰基烷基；

R^6 为氢、烷基、羧基烷基或烷氧基羰基烷基；

每个 R^7 为氢、烷基、芳基、芳烷基或卤烷基；

每个 R^8 为键或者直链或支链亚烷基链；且

每个 R^9 为氢、烷基、芳烷基或卤烷基；

该化合物为单一的立体异构体、单个立体异构体的混合物或者为外消旋混合物。

另一方面，本发明涉及用于治疗患有以血栓形成活性为特征的病症的哺乳动物的药物组合物，该组合物包含药学可接受的赋形剂和如上定义的式(I)的化合物或式(II)的化合物。

另一方面，本发明涉及以血栓形成活性为特征的病症的治疗方法，该方法包括给予患有以血栓形成活性为特征的病症的哺乳动物治疗有效量的如上定义的式(I)或式(II)的化合物。

具体实施方式

定义

除非另有说明，本说明书和所附权利要求中使用的以下术语具有所指明的含义：

“烷基”指直链或支链烃链基，它只由碳原子和氢原子组成，无不饱和性，具有 1-8 个碳原子，它通过单键连接到分子的其余部分上，例如甲基、乙基、正丙基、1-甲基乙基(异丙基)、正丁基、正戊基、1,1-二甲基乙基(叔丁基)等等。除非在说明书中另有说明，对于以下定义的含有取代的烷基的基团，取代可发生在烷基的任何一个碳上。

“亚烷基链”指直链或支链二价烃链，它只由碳和氢组成，无不饱和性，并且具有 1-8 个碳原子，例如亚甲基、亚乙基、亚丙基、正亚丁基等等。

“烷基羰基”指式-C(O)-R_a的基团，其中 R_a为如上定义的烷基，例如乙酰基、乙基羰基、正丙基羰基等等。

“烷基羰基氨基”指式-N(H)-C(O)-R_a的基团，其中 R_a为如上定义的烷基，例如乙酰氨基、乙基羰基氨基、正丙基羰基氨基等等。

“烷硫基”指式-S-R_a的基团，其中 R_a为如上定义的烷基，例如甲硫基、乙硫基、正丙硫基等等。

“烷基磺酰基烷基”指式 R_a-S(O)$_2$-R_a的基团，其中每个 R_a独立地为如上定义的烷基，例如甲基磺酰基甲基、2-甲基磺酰基乙基、2-乙基磺酰基丙基等等。

“烷氧基”指式-OR_a的基团，其中 R_a为如上定义的烷基，例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、1-甲基乙氧基(异丙氧基)、正丁氧基、正戊氧基、1,1-二甲基乙氧基(叔丁氧基)等等。

“烷氧基羰基”指式-C(O)OR_a的基团，其中 R_a为如上定义的烷基，例如甲氧羰基、乙氧羰基、正丙氧羰基等等。

“烷氧基羰基烷基”指式-R_a-C(O)OR_a的基团，其中每个 R_a独立地为如上定义的烷基，例如甲氧羰基甲基、(1,1-二甲基乙氧基)羰基甲基、2-(甲氧羰基)乙基等等。

“烷氧基羰基氨基羰基”指式-C(O)-N(H)-C(O)OR_a的基团，其中 R_a为如上定义的烷基，例如甲氧羰基氨基羰基、乙氧羰基氨基羰基、正丙氧羰基氨基羰基等等。

“烷氧基烷氧基烷基羰基”指式-C(O)-R_a-O-R_a-O-R_a的基团，其中每个 R_a独立地为如上定义的烷基，例如 2-(乙氧基)乙氧基甲基羰基、3-(2-(正丁氧基)乙氧基)丙基羰基等等。

“烷氧基羰基烷基”指式-R_a-C(O)OR_a的基团，其中每个 R_a独立

地为如上定义的烷基，例如甲氧羰基甲基、2-(乙氧羰基)乙基、2-(甲氧羰基)丙基等等。

“烷氧基羰基烷氧基”指式-O-R_a-C(O)OR_a的基团，其中每个R_a独立地为如上定义的烷基，例如甲氧羰基甲氧基、2-(乙氧羰基)乙氧基、2-(甲氧羰基)丙氧基等等。

“烷氧基羰基烷基羰基”指式-C(O)-R_a-C(O)OR_a的基团，其中每个R_a独立地为如上定义的烷基，例如甲氧羰基甲基羰基、2-(乙氧羰基)乙基羰基、2-(甲氧羰基)丙基羰基等等。

“烷氧基羰基烷基氨基羰基烷基”指式-R_a-C(O)-N(H)-R_a-C(O)OR_a的基团，其中每个R_a独立地为如上定义的烷基，例如甲氧羰基甲基、2-(乙氧羰基)乙基氨基羰基甲基、2-(2-(甲氧羰基)丙基氨基羰基)丙基等等。

“烷氧基羰基烷硫基烷基”指式-R_a-S-R_a-C(O)OR_a的基团，其中每个R_a独立地为如上定义的烷基，例如甲氧羰基甲硫基甲基、2-(乙氧羰基)乙硫基甲基、2-(2-(甲氧羰基)丙硫基)丙基等等。

“烷氧基羰基烷氧基羰基烷基”指式-R_a-C(O)-O-R_a-C(O)OR_a的基团，其中每个R_a独立地为如上定义的烷基，例如甲氧羰基甲氧基、2-(乙氧羰基)乙氧基羰基甲基、3-(2-(甲氧羰基)丙氧基羰基)丙基等等。

“(烷氧基羰基烷基)(烷基)氨基羰基烷基”指式-R_a-C(O)-N(R_a)-R_a-C(O)OR_a的基团，其中每个R_a独立地为如上定义的烷基，例如(甲氧羰基甲基)(甲基)氨基羰基甲基、2-((乙氧羰基甲基)(甲基)氨基羰基)乙基等等。

“氨基”指式-NH_2基团。

“氨基烷基”指式-R_a-NH_2的基团，例如氨基甲基、2-氨基甲基、2-氨基丙基等等。

“氨基羰基”指-C(O)NH_2基团。

“氨基羰基烷氧基”指式-O-R_a-C(O)NH_2的基团，例如氨基羰基

甲氧基、2-(氨基羰基)乙氧基、2-(氨基羰基)丙氧基等等。

“氨基羰基烷基”指式-R_a-C(O)NH_2的基团，例如氨基羰基甲基、2-(氨基羰基)乙基、2-(氨基羰基)丙基等等。

“芳基”指苯基或萘基。除非说明书中另有说明，术语“芳基”或前缀“芳”(如在“芳烷基”中)指包括任选被选自下组的一个或多个取代基取代的芳基：烷基、卤素、卤烷基、氰基、硝基、四唑基、-R^8-OR^7、-R^8-C(O)OR^7、-R^8-C(O)$N(R^7)_2$、-R^8-C(O)R^7、-R^8-$N(R^7)_2$、-R^8-$N(R^7)C(O)R^7$、-R^8-$N(R^7)C(O)OR^9$、-R^8-$N(R^7)$-$S(O)_2$-R^7、-R^8-C[$N(R^7)_2$]-C(O)OR^7，其中每个 R^7 为氢、烷基、芳基、芳烷基或卤烷基，每个 R^8 为键或者直链或支链亚烷基链，而每个 R^9 为氢、如本文定义的烷基、芳烷基或卤烷基。

“芳烷基”指式-R_aR_b的基团，其中 R_a 为如上定义的烷基，其被 R_b 取代，R_b 为如上定义的芳基，例如苄基。R_a 基团可任选被选自下组的一个或多个取代基取代：卤素、氰基、硝基、-R^8-OR^7、-R^8-C(O)OR^7、-R^8-C(O)$N(R^7)_2$、-R^8-C(O)R^7、-R^8-$N(R^7)_2$、-R^8-$N(R^7)C(O)R^7$和-R^9-$N(R^7)C(O)OR^9$，其中每个 R^7 为氢、烷基、芳基、芳烷基或卤烷基，每个 R^8 为键或者直链或支链亚烷基链，而每个 R^9 为氢、如本文定义的烷基、芳烷基或卤烷基。R_b 基团可任选被选自下组的一个或多个取代基取代：烷基、卤素、卤烷基、氰基、硝基、四唑基、-R^8-OR^7、-R^8-C(O)OR^7、-R^8-C(O)$N(R^7)_2$、-R^8-C(O)R^7、-R^8-$N(R^7)_2$、-R^8-$N(R^7)C(O)R^7$、-R^8-$N(R^7)C(O)OR^9$、-R^8-$N(R^7)$-$S(O)_2$-R^7、-R^8-C[$N(R^7)_2$]-C(O)OR^7，其中每个 R^7 为氢、烷基、芳基、芳烷基或卤烷基，每个 R^8 为键或者直链或支链亚烷基链，而每个 R^9 为氢、如本文定义的烷基、芳烷基或卤烷基。

“芳氧基”指式-OR_b的基团，其中 R_b 为如上定义的任选取代的芳基，例如苯氧基。

“芳基羰基”指式-C(O)-R_b 的基团，其中 R_b 为如上定义的任选

取代的芳基，例如苯基羰基、(4-乙酰氨基苯基)羰基、(2-甲氧基苯基)羰基等等。对于 R^1，优选的芳基羰基为其中 R_b 基团任选被独立地选自下组的一个或多个取代基取代的那些基团：乙酰氨基、羧基、氨基羰基、烷氧基羰基、卤烷氧基、烷氧基和烷基。

“芳氧基羰基”指式-C(O)OR_b 的基团，其中 R_b 为如上定义的任选取代的芳基，例如苯氧羰基。

“芳氧基烷基羰基”指式-C(O)OR_bR_a 的基团，其中 R_a 为如上定义的烷基，其被 R_b 取代，R_b 为如上定义的任选取代的芳基，例如苯氧基甲基羰基、(2-苯氧基乙基)羰基等等。

“芳烷氧基”指式-OR_e 的基团，其中 R_e 为如上定义的任选取代的芳烷基，例如苄氧基、3-苯基丙氧基等等。

“芳烷氧基烷基”指式-R_a-OR_e 的基团，其中 R_a 为如上定义的烷基，而 R_e 为如上定义的任选取代的芳烷基，例如苄氧基甲基、2-(苄氧基)乙基、2-(苄氧基)丙基等等。

“芳烷氧基羰基”指式-C(O)OR_e 的基团，其中 R_e 为如上定义的任选取代的芳烷基，例如苄氧羰基等等。

“芳烷氧基羰基烷基”指式-R_a-C(O)OR_e 的基团，其中 R_a 为如上定义的烷基，而 R_e 为如上定义的任选取代的芳烷基，例如苄氧羰基甲基、2-(苄氧羰基)乙基、3-((萘-2-基)氧)羰基)丙基等等。

“芳烷氧基羰基氨基烷基”指式-R_a-N(H)-C(O)OR_e 的基团，其中 R_a 为如上定义的烷基，而 R_e 为如上定义的任选取代的芳烷基，例如苄氧羰基氨基甲基、2-(苄氧羰基氨基)乙基、2-(苄氧羰基氨基)丙基等等。

“羧基”指-C(O)OH 基团。

“羧基烷基”指式-R_a-C(O)OH 的基团，其中 R_a 为如上定义的烷基，例如羧基甲基、2-羧基乙基、2-羧基丙基等等。

“羧基烷氧基”指式-O-R_a-C(O)OH 的基团，其中 R_a 为如上定义

的烷基，例如羧基甲氧基、2-羧基乙氧基、2-羧基丙氧基等等。

“羧基烷基羰基”指式-C(O)-R_a-C(O)OH 的基团，其中 R_a 为如上定义的烷基，例如 2-羧基乙基羰基、羧基甲基羰基、3-羧基丙基羰基等等。

“羧基烷基氨基”指式-N(H)-R_a-C(O)OH 的基团，其中 R_a 为如上定义的烷基，例如羧基甲基氨基、2-羧基乙基氨基、3-羧基丙基氨基等等。

“羧基烷基氨基羰基烷基”指式-R_a-C(O)-N(H)-R_a-C(O)OH 的基团，其中每个 R_a 独立地为如上定义的烷基，例如羧基甲基氨基羰基甲基、2-(羧基甲基氨基羰基)乙基、2-(2-羧基乙基)氨基羰基)乙基、3-(2-羧基乙基)氨基羰基)丁基等等。

“羧基烷硫基烷基”指式-R_a-S-R_a-C(O)OH 的基团，其中每个 R_a 独立地为如上定义的烷基，例如羧基甲硫基甲基、(1-羧基乙基)硫甲基、2-((1-羧基丙基)硫)乙基等等。

“羧基烷氧基烷基”指式-R_a-O-R_a-C(O)OH 的基团，其中每个 R_a 独立地为如上定义的烷基，例如 2-(羧基甲氧基)乙基、(2-羧基乙氧基)甲基、3-(2-羧基丙氧基)丙基等等。

“羧基烷氧基羰基烷基”指式-R_a-C(O)-O-R_a-C(O)OH 的基团，其中每个 R_a 独立地为如上定义的烷基，例如羧基甲氧羰基甲基、2-(羧基甲氧羰基)乙基、2-((2-羧基乙氧基)羰基)丙基等等。

“环烷基”指稳定的 3-10 元单环或双环饱和基团，它仅由碳原子和氢原子组成，例如环丙基、环丁基、环丁基、环己基、十氢化萘基等等。除非说明书中另有说明，术语“环烷基”包括任选被选自下组的一个或多个取代基取代的环烷基：烷基、卤素、卤烷基、氰基、硝基、四唑基、-R^8-OR^7、-R^8-C(O)OR^7、-R^8-C(O)$N(R^7)_2$、-R^8-C(O)R^7、-R^8-$N(R^7)_2$、-R^8-$N(R^7)C(O)R^7$、-R^8-$N(R^7)C(O)OR^9$、-R^8-$N(R^7)$-$S(O)_2$-R^7、-R^8-$C[N(R^7)_2]$-C(O)OR^7，其中每个 R^7 为氢、烷基、芳基、芳烷基或

卤烷基，每个 R^8 为键或者直链或支链亚烷基链，而每个 R^9 为氢、如本文定义的烷基、芳烷基或卤烷基。

“环烷基羰基”指式-C(O)-R_c 的基团，其中 R_c 为如上定义的环烷基，例如环丁基羰基、环丙基羰基等等。对于 R^1，优选的环烷基羰基为其中 R_c 基团任选被苯基取代的基团。

“(羧基)(羟基)烷基”指式-R_a(OH)-C(O)OH 的基团，其中 R_a 为如上定义的烷基，其被如本文定义的羟基和羧基取代，例如 1-羧基-3-羟基丙基、2-羧基-4-羟基丁基、1-羧基-5-羟基戊-2-基等等。

“(羧基烷基)(烷基)氨基羰基烷基”指式-R_a-C(O)-N(R_a)-R_a-C(O)OH 的基团，其中每个 R_a 独立地为如上定义的烷基，并且其中氮原子被 R_a 基团和-R_a-C(O)OH 取代，例如(羧基乙基)(乙基)氨基羰基甲基、2-((2-羧基乙基)(甲基)氨基羰基)乙基等等。

“氰基”指-C≡N 基团。

“二烷基氨基”指式-N(R_a)-R_a 的基团，其中每个 R_a 独立地为烷基，例如二甲基氨基、二乙基氨基、甲基乙基氨基等等。

“二烷基氨基羰基”指式-C(O)-N(R_a)-R_a 的基团，其中每个 R_a 独立地为烷基，例如二甲基氨基羰基、二乙基氨基羰基、甲基(乙基)氨基羰基等等。

“二烷基氨基烷基”指式-R_a-N(R_a)-R_a 的基团，其中每个 R_a 独立地为如上定义的烷基，例如二甲基氨基甲基、2-(二乙基氨基)乙基、3-(甲基(乙基)氨基)丙基等等。

“二烷基氨基烷氧基”指式-O-R_a-N(R_a)-R_a 的基团，其中每个 R_a 独立地为如上定义的烷基，例如二甲基氨基甲氧基、2-(二乙基氨基)乙氧基、3-(甲基(乙基)氨基)丙氧基等等。

“二(烷基羰基)氨基”指式-N(C(O)-R_a)-C(O)-R_a 的基团，其中每个 R_a 独立地为如上定义的烷基，例如二(乙酰基)氨基、二(乙基羰基)氨基等等。

“卤素”指溴、氯、碘或氟。

“卤烷基”指如上定义的烷基，其被一个或多个如上定义的卤素基团取代，例如三氟甲基、二氟甲基、三氯甲基、2,2,2-三氟乙基、1-氟甲基-2-氟乙基、3-溴-2-氟丙基、1-溴甲基-2-溴乙基等等。

“卤烷基磺酰基氨基烷基”指式-R_a-N(H)-S(O)$_2R_f$ 的基团，其中每个 R_a 为如上定义的烷基，而 R_f 为如上定义的卤烷基，例如 2-(三氟甲氧基磺酰氨基)乙基、3-(三氟甲氧基磺酰氨基)丙基等等。

“卤烷氧基”指式-OR_f 的基团，其中 R_f 为如上定义的卤烷基，例如三氟甲氧基、二氟甲氧基、三氯甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基、1-氟甲基-2-氟乙氧基、3-溴-2-氟丙氧基、1-溴甲基-2-溴乙氧基等等。

“卤链烯氧基”指式-OR_g 的基团，其中 R_g 为如上定义的卤链烯基，例如 1,2-二氟乙烯氧基、3-溴-2-氟丙-1-烯氧基、1,2-二溴乙烯氧基等等。

“卤烷氧基羰基”指式-C(O)OR_f 的基团，其中 R_f 为如上定义的卤烷基，例如三氟甲氧基羰基、二氟甲氧基羰基、三氯甲氧基羰基、2,2,2-三氟乙氧基羰基、1-氟甲基-2-氟乙氧基羰基、3-溴-2-氟丙氧基羰基、1-溴甲基-2-溴乙氧基羰基等等。

“羟基”指-OH 基团。

“羟基烷基”指被羟基取代的如上定义的烷基，例如羟基甲基、2-羟基乙基、2-羟基丙基、3-羟基丙基、4-羟基丁基、3-羟基丁基等等。

“杂环基”指稳定的 3-15 元环基团，它由碳原子和 1-5 个选自氮、氧和硫的杂原子组成。对于本发明的目的，杂环基可以是单环、双环或三环系统，它可以包括稠环或桥环系统；并且杂环基中的氮、碳或硫原子可任选被氧化；氮原子可任选被季铵化；并且杂环基可以为芳香性的或者部分或完全饱和的。杂环基可以在任何杂原子或碳原子处连接于主要结构上从而生成稳定的化合物。这种杂环基的实例包

括但不限于氮杂萜基、吖啶基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并吡喃基、苯并吡喃酮基、苯并呋喃基、苯并呋喃酮基、苯并噻吩基、咔唑基、噌啉基、十氢异喹啉基、二氧戊环基、呋喃基、呋喃酮基(furanonyl)、异噻唑基、咪唑基、咪唑啉基、咪唑烷基、异噻唑烷基、吲哚基、异吲哚基、二氢吲哚基、异二氢吲哚基、茚满基、吲嗪基、异噁唑基、异噁唑烷基、吗啉基、萘啶基、噁二唑基、八氢吲哚基、八氢异吲哚基、2-氧代哌嗪基、2-氧代哌啶基、2-氧代吡咯烷基、2-氧代氮杂萜基、噁唑基、噁唑烷基、环氧乙烷基、哌啶基、哌嗪基、4-哌啶酮基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁嗪基、酞嗪基、喋啶基、嘌呤基、吡咯基、吡咯烷基、吡唑基、吡唑烷基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基、喹啉基、奎宁环基、异喹啉基、噻唑基、噻唑烷基、噻二唑基、三唑基、四唑基、四氢呋喃基、三嗪基、四氢吡喃基、噻吩基、噻吗啉基(thiamorpholinyl)、噻吗啉基亚砜和噻吗啉基砜。除非说明书另有说明，术语“杂环基”包括如上定义的杂环基团，其任选被选自下组的一个或多个取代基取代：烷基、卤素、卤烷基、氰基、硝基、四唑基、$-R^8-OR^7$、$-R^8-C(O)OR^7$、$-R^8-C(O)N(R^7)_2$、$-R^8-C(O)R^7$、$-R^8-N(R^7)_2$、$-R^8-N(R^7)C(O)R^7$、$-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$、$-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$、$-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$，其中每个$R^7$为氢、烷基、芳基、芳烷基或卤烷基，每个$R^8$为键或者直链或支链亚烷基链，而每个$R^9$为氢、如本文定义的烷基、芳烷基或卤烷基。

“杂芳基”指如上定义的杂环基，其中该杂环基是部分或完全芳香性的。

“杂环基烷基”指式$-R_a-R_h$的基团，其中R_a为如上定义的烷基，而R_h为如上定义的杂环基，例如咪唑-3-基甲基、三唑-3-基甲基、2-四唑基乙基等等。对于R^2，优选的杂环基烷基为其中R_h选自咪唑基(任选被羧基烷基取代)、吲哚基、三唑基和四唑基的那些基团。

“杂环基烷氧基”指式-O-R_a-R_h的基团，其中 R_a 为如上定义的烷基，而 R_h 为如上定义的杂环基，例如 1-四唑基乙氧基、环氧乙烷基甲氧基等等。对于 R^3，优选的杂环基烷氧基为其中 R_h 选自环氧乙烷基或四唑基的那些基团。对于 R^4，优选的杂环基烷氧基为其中 R_h 为吡咯烷基(任选被独立地选自羟基和羧基的一个或多个取代基取代)。

“杂芳基烷氧基”指如上定义的杂环基烷氧基，其中杂环基为部分或完全芳香性的。

“杂环基羰基”指式-C(O)-R_h 的基团，其中 R_h 为如上定义的杂环基，例如呋喃-2-基羰基、哌啶-4-基羰基、噻吩-2-基羰基、吗啉-4-基羰基等等。对于 R^1，优选的杂环基羰基为其中 R_h 选自呋喃基、噻吩基、哌啶基、吗啉基和吡啶基(任选被独立地选自羟基、卤素和烷基的一个或多个取代基取代)的那些基团。

“一烷基氨基”指式-N(H)-R_a 的基团，其中 R_a 为如上定义的烷基，例如甲基氨基、乙基氨基、正丙基氨基等等。

“一烷基氨基羰基”指式-C(O)-N(H)-R_a 的基团，其中 R_a 为如上定义的烷基，例如甲基氨基羰基、乙基氨基羰基、正丙基氨基羰基等等。

“哺乳动物”包括人和家畜，如猫、狗、猪、牛、绵羊、山羊、马、兔等等。

“硝基”指-NO_2 基团。

如本文所用，“本领于一般技术人员已知的方法”可通过各种参考书和数据库查询获得。详细描述用于本发明的化合物的制备的反应物的合成或提供描述该制备的文章引用的合适的参考书和论文包括例如“Synthetic Organic Chemistry”，John Wiley & Sons，Inc.，New York；S. R. Sandler 等人，“Organic Functional Group Preparations”，2nd Ed.，Academic Press，New York，1983；H. O. House，“Modern

Synthetic Reactions”，2nd Ed.，W. A. Benjamin，Inc. Menlo Park，Calif. 1972；T. L. Gilchrist，“Heterocyclic Chemistry”，2nd Ed.，John Wiley & Sons，New York，1992；J. March，“Advanced Organic Chemistry：Reactions，Mechanisms and Structure”，4th Ed.，Wiley-Interscience，New York，1992。具体和类似的反应物也可通过在大多数公共和大学图书馆中可用的美国化学会的 Chemical Abstract Service 制备的已知化学品目录中查询获得，也可以通过在线数据库查询获得(可以联系美国化学会，Washington D. C.以获得更详细资料)。已知但商品目录中没有的化学品可由定制化学合成实验室制备，其中许多标准化学品供应实验室(例如以上列出的那些)提供定制合成服务。

“前药”指可以在生理条件下或通过溶剂分解转化成本发明的生物活性化合物的化合物。因此，术语“前药”指本发明的化合物的药学可接受的代谢前体。当给予有需要的患者时，前药可以是没有活性的，但它在体内转化成本发明的活性化合物。前药通常在体内快速转化，产生本发明的母体化合物，例如通过在血液中水解而转化。前药化合物通常提供在哺乳动物机体中的溶解性、组织相容性或延迟释放的优点(参见 Bundgard H.，Design of Prodrugs (1985)，pp. 7-9，21-24 (Elsevier，Amsterdam))。

在 Higuchi，T.等人的“Pro-drugs as Novel Delivery Systems”，A. C. S. Symposium Series，Vol. 14 中，和在 Edward B. Roche 编著的“Bioreversible Carriers in Drug Design”，American Pharmaceutical Association and Pergamon Press，1987 中提供了前药的讨论，本文引用这两篇文献的全部内容作参考。

术语“前药”也包括任何共价结合的载体，当将这种前药给予哺乳动物个体后，它在体内释放本发明的活性化合物。本发明的化合物的前药可以如下制备：修饰本发明的化合物中存在的官能团，修饰的

方式为使得该修饰在常规操作中或在体内被裂解成本发明的母体化合物。前药包括这样的本发明的化合物，其中羟基、氨基或巯基结合于任何基团，当将本发明的化合物的前药给予哺乳动物个体时，所述基团裂解，分别形成自由羟基、自由氨基或自由巯基。前药的实例包括但不限于，本发明的化合物中醇和氨官能团的乙酸酯/盐、甲酸酯/盐和苯甲酸酯/盐衍生物等等。

“稳定的化合物”和“稳定的结构”指这样的化合物，其在从反应混合物中分离至有用纯度和配制成有效制疗药物的过程中足够稳固不被破坏。

“任选的”或“任选”指随后描述的事件或环境可发生或不发生，并且该叙述包括其中所述事件或环境发生的情况和其中其不发生的情况。例如“任选取代的芳基”指这样的芳基，其可被取代或未被取代，该叙述包括取代的芳基和没有取代的芳基。

“药学可接受的盐”包括酸和碱加成盐。

“药学可接受的酸加成盐”指保留游离碱的生物有效性和性质的那些盐，这些盐是不是生物学或其他方面不期望的，它用无机酸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等，以及有机酸如乙酸、三氟乙酸、丙酸、羟基乙酸、丙酮酸、草酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、苦杏仁酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸等形成。

“药学可接受的碱加成盐”指保留游离酸的生物有效性和性质的那些盐，这些盐不是生物学或其他方面不期望的。这些盐由无机碱或有机碱加成于游离酸而制备。衍生自无机碱的盐包括但不限于钠、钾、锂、铵、钙、镁、铁、锌、铜、锰、铝盐等。优选的无机盐为铵、钠、钾、钙和镁盐。衍生自有机碱的盐包括但不限于伯胺、仲胺、叔胺、包括天然存在的取代胺在内的取代胺、环状胺和碱性离子交换树脂的盐，如异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、2-二甲

氨基乙醇、2-二乙氨基乙醇、二环己胺、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡因、普鲁卡因、hydrabamine、胆碱、甜菜碱、乙二胺、葡糖胺、甲基葡糖胺、可可碱、嘌呤、哌嗪、哌啶、N-乙基哌啶、多胺树脂等等。特别优选的有机碱为异丙胺、二乙胺、乙醇胺、三甲胺、二环己胺、胆碱和咖啡因。

“治疗有效量”指当将本发明的化合物给予有需要的人时，对于以血栓形成活性为特征的病症，足以实现如下定义的治疗的量。构成“治疗有效量的”本发明的化合物的量将随化合物、病症及其严重性、要治疗的人的年龄而变，但可由本领域一般技术人员根据其知识和本公开内容常规地确定。

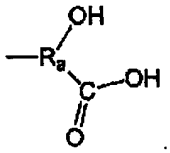
如本文所用，“治疗”包括治疗哺乳动物，优选人的病症，该病症以血栓形成活性为特征，并且包括：

(i) 预防人中出现该病症，特别是当所述的人易患该病症但还没有被诊断为患有之时；

(ii) 抑制该病症，即抑制其发展；或者

(iii) 缓解该病症，即导致该病症消退。

在以上定义中，式中使用括号用于保存空间。因此，式中括号的使用表明括号内的基团直接连接于括号前的原子。例如，术语“(羧基)(羟基)烷基”定义为式-R_a(OH)-C(O)OH 的基团。该式可如下绘制：

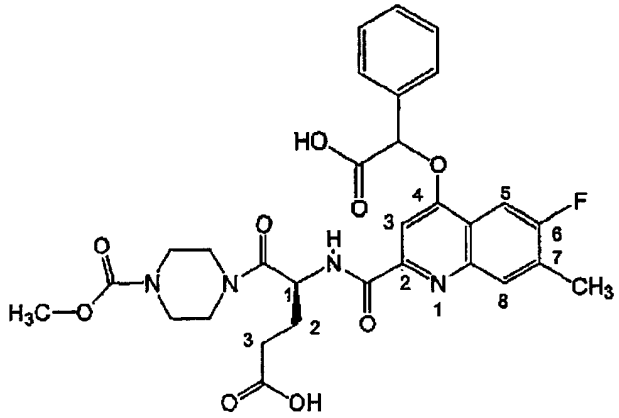


。

还可以理解，本发明的某些化合物或其药学可接受的盐可以以异构形式存在，并可以异构形式被分离，包括互变异构形式、顺式或反式异构体。另外，本发明的某些化合物或其药学可接受的盐可含有一个或多个不对称中心，因此可以出现对映异构体、非对映异构体和其他按照绝对立体化学定义的立体异构形式，如(R)-或(S)-。本发明包

括所有这些可能的异构体以及它们的外消旋和旋光纯形式。旋光(R)-和(S)-异构体可用手性合成子或手性试剂通过本领域一般技术人员已知的方法进行制备，或用常规技术进行拆分。当本文描述的化合物含有烯属双键或其他几何不对称中心时，除非另有说明，该化合物包括 E 和 Z 几何异构体。

本文所用的命名法为 I.U.P.A.C.命名系统的修饰形式，其中本发明的化合物在本文中命名为喹啉基团的衍生物。



在本文中命名为 2-[1S-(4-(甲氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-羧基丙基]氨基羰基-6-氟-7-甲基-4-(1-苯基-1-羧基)甲氧基喹啉。除非另有说明，化合物名称包括任何单一的立体异构体、对映异构体、外消旋物或它们的混合物。

本发明的化合物的效用

本发明的化合物作为血小板 ADP 受体 $P2Y_{AC}$ 的可逆性选择性拮抗剂起作用。因此，该化合物用于治疗以具有血栓形成活性为特征的病症。具体而言，该化合物用作血小板活化、凝集和脱粒的抑制剂，抗血栓药或用于治疗或预防不稳定的咽峡炎、冠状血管成形术(PTCA)、心肌梗死、perithrombolysis、动脉粥样硬化的原发性动脉血栓形成 I 并发症如血栓形成性或栓赛性中风、外周血管疾病、有或没有溶栓的心肌梗死、由于动脉粥样硬化疾病中干预如血管成形术引起的动脉并发症、动脉内膜切除术、支架放置、冠状和其他血管移植手

术、手术或机械损伤如事故或手术创伤后的组织抢救的血栓形成性并发症、包括皮肤和肌瓣在内的再造手术、具有弥漫性血栓形成/血小板消耗成分的病症如弥散性血管内凝血、血栓形成性血小板减少性紫癜、溶血性尿毒症综合征、septicemia 的血管形成性并发症、成人呼吸窘迫综合征、抗磷脂综合征、肝素诱导的血小板减少和先兆子痫/子痫，或者静脉血栓形成如深部静脉血栓形成、静脉闭塞性疾病、血液病如包括血小板增多症在内的骨髓增生性疾病；或者用于预防机械诱导的体内血小板活化，如心肺转流术(预防小血栓栓塞)，机械诱导的体外血小板活化，如用于血液制品，例如血小板浓缩物的保存，或者诸如在肾透析和血浆去除术中的短路闭塞，继发于血管损伤/炎症如血管炎、动脉炎、肾小球肾炎、炎性肠病和器官移植排斥的血栓形成，诸如偏头痛、雷诺氏现象、粥样斑块形成/进展、血管狭窄/再狭窄和哮喘的病症，其中在该疾病过程中涉及血小板衍生的因子。

式(I)的化合物也用作标准化合物或参比物，例如，在关于血小板 ADP 受体 $P2Y_{AC}$ 抑制的测试或测定中作为质量标准或对照。这些化合物可以以商品试剂盒塞形式提供，例如用于关于血小板 ADP 受体 $P2Y_{AC}$ 的药学研究。例如，式(I)的化合物可用作测定中的参比物，从而对其已知活性与具有未知活性的化合物进行比较。这将确保试验者准确进行测定，并为比较提供基础，特别是如果测试化合物为参比物的衍生物。当开发新的测定或方案时，式(I)的化合物可用于测试它们的有效性。

本发明的化合物的测试

化合物抑制称作 $P2Y_{AC}$ 受体的血小板腺苷二磷酸受体的能力及其生物效应可在多种体外(*in vitro*)、体外(*ex vivo*)和体内测定中测试。例如，化合物结合于 $P2Y_{AC}$ 受体的能力可通过类似于 Gachet，C.等人，Br. J. Haemotol. (1995)，Vol. 91，pp. 434-444 和 Mills，D. C. B.，Thromb.

Haemost. (1996)，Vol. 76，No. 6，pp. 835-856 中描述的方法和通过以下实施例 4 中描述的方法测定。化合物抑制 ADP 诱导的血小板凝集的能力可通过类似于 R. G. Humphries，Br. J. Pharm. (1995)，Vol. 115，pp. 1110-1116 和 Method in Enzymology，Vol. 169，p. 3 中描述的方法和以下实施例 5 中描述的方法测定。化合物抑制体内或体外(*ex vivo*)血栓形成的能力可通过类似于 J. M. Herbert，Cardiovasc. Drug Reviews (1993)，Vol. 11，No. 2，pp. 180-198 或 J. D. Folts，Circulation (1976)，Vol. 54，No. 3，p. 365 中描述的方法或通过以下实施例 6 中描述的方法测定。这些测定的结果清楚地证明，本发明的化合物为血小板腺苷二磷酸受体的功能性拮抗剂，因此用于抑制血小板凝集和血栓形成。

本发明的化合物的给药

纯品形式的或在适当的药物组合物中的本发明的化合物或其药学可接受的盐的给药可经用于提供类似效用的药物的给药的任何普遍使用的给药模式进行。因此，给药可以是例如口服、经鼻、肠胃外、局部、经皮或直肠给药，可以为固体、半固体、冻干粉末或液体剂型的形式，例如片剂、栓剂、丸剂、软的弹性和硬明胶胶囊、散剂、溶液剂、混悬剂或气雾剂等等，优选适于准确剂量简单给药的剂型。该组合物将包含常规的药物载体或赋形剂和作为活性剂的本发明的化合物，另外还可以包含其他药用试剂、药物、载体、辅剂等等。

一般而言，取决于欲采用的给药模式，该药学可接受的组合物将含有约 1-99 重量%的本发明的化合物或其药学可接受的盐和 99-1 重量%的合适的药物赋形剂。该组合物优选含有 5-75 重量%的本发明的化合物或其药学可接受的盐，其余为合适的药物赋形剂。

优选的给药途径为口服，采用方便的每日剂量方案，该方案可以根据要治疗的病症的严重程度调节。对于这种口服给药，含有本发明

的化合物或其药学可接受的盐的药学可接受的组合物通过掺入任何通常使用的赋形剂，如药物级甘露糖醇、乳糖、淀粉、预胶凝淀粉、硬脂酸镁、糖精钠、滑石、纤维素醚衍生物、葡萄糖、明胶、蔗糖、柠檬酸盐、棓酸丙酯等等制备。这种组合物采用溶液剂、混悬剂、片剂、丸剂、胶囊剂、散剂、延迟释放制剂等等的形式。

这种组合物优选采用胶囊剂、囊片剂或片剂的形式，因此还含有稀释剂如乳糖、蔗糖、磷酸二钙等等；崩解剂如交联羧甲纤维素钠(croscarmellose sodium)或其衍生物；润滑剂如硬脂酸镁等等；以及粘合剂如淀粉、阿拉伯树胶、聚乙烯基吡咯烷酮、明胶、纤维素醚衍生物等等。

本发明的化合物或其药学可接受的盐还可以配制成栓剂，例如使用置于载体中的约 0.5%至约 50%的有效成分，所述载体缓慢在体内溶解，例如聚氧乙烯二醇和聚乙二醇(PEG)，例如 PEG 1000 (96%)和 PEG 4000 (4%)。

液体药学可给药的组合物可以例如如下制备：将一种或多种本发明的化合物(约 0.5%至约 20%)或其药学可接受的盐以及任选的药物辅剂溶解、分散等在载体，例如水、盐水、葡萄糖水溶液、甘油、乙醇等中，由此形成水溶液或悬浮液。

如果需要，本发明的药物组合物还可含有少量辅助物质，如润湿剂或乳化剂、pH 缓冲剂、抗氧化剂等等，例如柠檬酸、失水山梨糖醇单月桂酸酯、油酸合三乙醇胺、丁化羟基甲苯等。

本领域技术人员已知或将会清楚制备这种剂型的实际方法，例如参见 *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th Ed.，(Mack Publishing Company，Easton，Pennsylvania，1990)。在任何情况下，依据本发明的教导，要给予的组合物将含有对于治疗以血栓形成活性为特征的病症而言治疗有效量的本发明的化合物或其药学可接受的盐。

本发明的化合物或其药学可接受的盐以治疗有效量给药，所述治

疗有效量将取决于多种因素，包括采用的具体化合物的活性；化合物的代谢稳定性与作用时间；患者的年龄、体重、一般健康状况、性别和饮食；给药方式和时间；排泄速度；药物组合；特定病症的严重性；以及进行治疗的主体。一般而言，本发明的化合物或其药学可接受的盐的治疗有效每日剂量为每日每千克体重约 0.14 mg 至约 14.3 mg，优选约 0.7 mg 至约 10 mg，最优选约 1.4 mg 至约 7.2 mg。例如，对于 70 kg 的人，本发明的化合物或其药学可接受的盐的给药剂量范围为每日约 10 mg 至约 1.0 ，优选约 50 mg 至约 700 mg，最优选约 100 mg 至约 500 mg。

优选实施方案

以上在发明内容中所述的本发明的化合物中，特别优选几组化合物。

以上在发明内容中所述的式(I)的化合物中，优选的化合物组为如下化合物组，其中：

m 为 1；

n 为 1 或 2；

R^1 为氢、芳基、芳烷基或烷氧基羰基；

R^2 为氢、羧基烷基、烷氧基羰基烷基或芳烷氧基羰基烷基；

R^3 为任选被选自下组的一个或多个取代基取代的芳基：烷基、卤素、卤烷基、氰基、硝基、$-R^8-OR^7$、$-R^8-C(O)OR^7$、$-R^8-C(O)N(R^7)_2$、$-R^8-C(O)R^7$、$-R^8-N(R^7)_2$、$-R^8-N(R^7)C(O)R^7$ 和 $R^8-N(R^7)C(O)OR^9$；

每个 R^4 独立地选自氢、烷基、烷氧基、芳烷氧基、卤素、卤烷基、卤烷氧基、羟基、氰基、烷硫基、羧基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷基羰基、硝基、氨基、一烷基氨基、二烷基氨基、羧基烷基氨基、烷基羰基氨基、二(烷基羰基)氨基、羟基烷基、二烷基氨基烷基、羧基烷氧基、烷氧基羰基烷氧基、二烷基氨基烷氧基和杂环基烷氧基；

R^5为氢；

R^6为氢或烷基；

每个R^7为氢、烷基、芳基、芳烷基或卤烷基；

每个R^8为键或者直链或支链亚烷基链；且

R^9为氢、烷基、芳烷基或卤烷基。

在这一优选的化合物组中，优选的化合物亚组为这样的化合物亚组，其中：

m为1；

n为1或2；

R^1为氢或烷氧基羰基；

R^2为氢、羧基烷基、烷氧基羰基烷基或芳烷氧基羰基烷基；

R^3为任选被选自羧基或烷氧基羰基的一个或多个取代基取代的芳基；

每个R^4独立地选自氢、烷基、卤素或卤烷基；

R^5为氢；且

R^6为氢。

在这一优选的化合物亚组中，优选的化合物为在三氟乙酸中的2-[1S-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-羧基丙基]氨基羰基-4-(3-羧基)苯基喹啉。

式(I)的化合物的另一个优选的化合物组为这样的化合物组，其中：

m为1；

n为1或2；

R^1为氢、芳基、芳烷基或烷氧基羰基；

R^2为氢、羧基烷基、烷氧基羰基烷基或芳烷氧基羰基烷基；

R^3为任选被选自下组的一个或多个取代基取代的芳氧基：烷基、卤素、卤烷基、氰基、硝基、四唑基、$-R^8-OR^7$、$-R^8-C(O)OR^7$、

$-R^8-C(O)N(R^7)_2$、$-R^8-C(O)R^7$、$-R^8-N(R^7)_2$、$-R^8-N(R^7)C(O)R^7$、$-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$、$-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$和$-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$；

每个R^4独立地选自氢、烷基、烷氧基、芳烷氧基、卤素、卤烷基、卤烷氧基、羟基、氰基、烷硫基、羧基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷基羰基、硝基、氨基、一烷基氨基、二烷基氨基、羧基烷基氨基、烷基羰基氨基、二(烷基羰基)氨基、羟基烷基、二烷基氨基烷基、羧基烷氧基、烷氧基羰基烷氧基、二烷基氨基烷氧基和杂环基烷氧基；

R^5选自氢、烷基、羟基烷基、芳烷基、羧基、烷氧基羰基、芳烷氧基羰基、羧基烷基和烷氧基羰基烷基；

R^6为氢、烷基、羧基烷基或烷氧基羰基烷基；

每个R^7为氢、烷基、芳基、芳烷基或卤烷基；

每个R^8为键或者直链或支链亚烷基链；且

R^9为氢、烷基、芳烷基或卤烷基。

在这一优选的化合物组中，优选的化合物亚组为这样的化合物亚组，其中：

m为1；

n为1或2；

R^1为氢或烷氧基羰基；

R^2为氢、羧基烷基、烷氧基羰基烷基或芳烷氧基羰基烷基；

R^3为任选被选自下组的一个或多个取代基取代的芳氧基：烷基、四唑基、$-R^8-C(O)OR^7$、$-R^8-N(R^7)_2$、$-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$和$-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$；

每个R^4独立地选自氢、烷基、卤素或卤烷基；

R^5为氢；

R^6为氢；

每个R^7为氢、烷基、芳基、芳烷基或卤烷基；且

每个R^8为键或者直链或支链亚烷基链。

在这一优选的化合物亚组中，优选的化合物选自下组化合物：

在 2,2,2-三氟-1,1-乙二醇中的 2-[1S-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-羧基丙基]氨基羰基-4-(3-羧基)苯氧基喹啉；

在 2,2,2-三氟-1,1-乙二醇中的 2-[1S-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-羧基丙基]氨基羰基-4-(2-羧基)苯氧基喹啉；

在 2,2,2-三氟-1,1-乙二醇中的 2-[1S-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-羧基丙基]氨基羰基-4-(2-氨基-5-羧基)苯氧基喹啉；

在 2,2,2-三氟-1,1-乙二醇中的 2-[1S-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-羧基丙基]氨基羰基-4-(4-羧基)苯氧基喹啉；

在三氟乙酸中的 2-[1S-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-羧基丙基]氨基羰基-4-(3-羧甲基)苯氧基喹啉；

在三氟乙酸中的 2-[1S-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-羧基丙基]氨基羰基-4-(3-(1-氨基-1-羧基)甲基)苯氧基喹啉；

在三氟乙酸中的 2-[1S-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-羧基丙基]氨基羰基-4-(3-(2-氨基-2-羧基)乙基)苯氧基喹啉；

在三氟乙酸中的 2-[1S-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-羧基丙基]氨基羰基-4-(2-甲基-5-羧基)苯氧基喹啉；

在三氟乙酸中的 2-[1S-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-羧基丙基]氨基羰基-4-(5-羧基-2-二乙氨基甲基)苯氧基喹啉；

在 2,2,2-三氟-1,1-乙二醇中的 2-[1S-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-羧基丙基]氨基羰基-4-(3-四唑-5-基)苯氧基喹啉；

在三氟乙酸中的 2-[1S-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-羧基丙基]氨基羰基-4-(3-三氟甲基磺酰氨基)苯氧基喹啉；

在三氟乙酸中的 2-[1S-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-羧基丙基]氨基羰基-7-甲基-4-(3-羧基)苯氧基喹啉。

式(I)的化合物的另一个优选的化合物组为这样的化合物组，其中：

m为1；

n为1或2；

R^1为氢、芳基、芳烷基或烷氧基羰基；

R^2为氢、羧基烷基、烷氧基羰基烷基或芳烷氧基羰基烷基；

R^3为芳烷基，其中该芳烷基取代基中的烷基任选被选自下组的一个或多个取代基取代：卤素、氰基、硝基、$-R^8-OR^7$、$-R^8-C(O)OR^7$、$-R^8-C(O)N(R^7)_2$、$-R^8-C(O)R^7$、$-R^8-N(R^7)_2$、$-R^8-N(R^7)C(O)R^7$和$-R^9-N(R^7)C(O)OR^9$，并且该芳烷基取代基中的芳基独立地任选被选自下组的一个或多个取代基取代：烷基、卤素、卤烷基、氰基、硝基、四唑基、$-R^8-OR^7$、$-R^8-C(O)OR^7$、$-R^8-C(O)N(R^7)_2$、$-R^8-C(O)R^7$、$-R^8-N(R^7)_2$、$-R^8-N(R^7)C(O)R^7$、$-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$、$-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$和$-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$；

每个R^4独立地选自氢、烷基、烷氧基、芳烷氧基、卤素、卤烷基、卤烷氧基、羟基、氰基、烷硫基、羧基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷基羰基、硝基、氨基、一烷基氨基、二烷基氨基、羧基烷基氨基、烷基羰基氨基、二(烷基羰基)氨基、羟基烷基、二烷基氨基烷基、羧基烷氧基、烷氧基羰基烷氧基、二烷基氨基烷氧基和杂环基烷氧基；

R^5选自氢、烷基、羟基烷基、芳烷基、羧基、烷氧基羰基、芳烷氧基羰基、羧基烷基和烷氧基羰基烷基；

R^6为氢、烷基、羧基烷基或烷氧基羰基烷基；

每个R^7为氢、烷基、芳基、芳烷基或卤烷基；

每个R^8为键或者直链或支链亚烷基链；且

R^9为氢、烷基、芳烷基或卤烷基。

式(I)的化合物的另一个优选的化合物组为这样的化合物组，其中：

m为1；

n为1或2；

R^1为氢、芳基、芳烷基或烷氧基羰基；

R^2为氢、羧基烷基、烷氧基羰基烷基或芳烷氧基羰基烷基；

R^3为芳烷氧基，其中该芳烷基取代基中的烷基不任选被取代，并且该芳烷氧基取代基中的芳基任选被选自下组的一个或多个取代基取代：烷基、卤素、卤烷基、氰基、硝基、四唑基、$-R^8-OR^7$、$-R^8-C(O)OR^7$、$-R^8-C(O)N(R^7)_2$、$-R^8-C(O)R^7$、$-R^8-N(R^7)_2$、$-R^8-N(R^7)C(O)R^7$、$-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$、$-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$和$-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$；

每个R^4独立地选自氢、烷基、烷氧基、芳烷氧基、卤素、卤烷基、卤烷氧基、羟基、氰基、烷硫基、羧基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷基羰基、硝基、氨基、一烷基氨基、二烷基氨基、羧基烷基氨基、烷基羰基氨基、二(烷基羰基)氨基、羟基烷基、二烷基氨基烷基、羧基烷氧基、烷氧基羰基烷氧基、二烷基氨基烷氧基和杂环基烷氧基；

R^5选自氢、烷基、羟基烷基、芳烷基、羧基、烷氧基羰基、芳烷氧基羰基、羧基烷基和烷氧基羰基烷基；

R^6为氢、烷基、羧基烷基或烷氧基羰基烷基；

每个R^7为氢、烷基、芳基、芳烷基或卤烷基；

每个R^8为键或者直链或支链亚烷基链；且

R^9为氢、烷基、芳烷基或卤烷基。

在这一优选的化合物组中，优选的化合物亚组为这样的化合物亚组，其中：

m为1；

n为1或2；

R^1为氢、芳基、芳烷基或烷氧基羰基；

R^2为氢、羧基烷基、烷氧基羰基烷基或芳烷氧基羰基烷基；

R^3为芳烷氧基，并且该芳烷氧基取代基中的芳基任选被选自下组的一个或多个取代基取代：烷基、卤素、卤烷基、$-R^8-OR^7$、$-R^8-C(O)OR^7$、$-R^8-C(O)N(R^7)_2$和$-R^8-N(R^7)_2$；

每个 R^4 独立地选自氢、烷基、烷氧基、卤素或卤烷基；

R^5 为氢；

R^6 为氢；

每个 R^7 为氢、烷基、芳基、芳烷基或卤烷基；且

每个 R^8 为键或者直链或支链亚烷基链。

在这一优选的化合物亚组中，优选的化合物选自下组化合物：：

2-[(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基甲基]氨基羰基-4-苄氧基喹啉；

2-[1S-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-苄氧羰基丙基]氨基羰基-4-苄氧基喹啉；

2-[1S-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-羧基丙基]氨基羰基-4-苄氧基喹啉；

2-[1-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-苄氧羰基丙基]氨基羰基-4-苄氧基-8-甲氧基喹啉；

2-[1S-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-羧基丙基]氨基羰基-4-苄氧基-8-甲氧基喹啉；

2-[(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基甲基]氨基羰基-4-(4-甲氧羰基)苄氧基喹啉；

2-[(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基甲基]氨基羰基-4-(4-羧基)苄氧基喹啉；

2-[(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基甲基]氨基羰基-4-(3-甲氧羰基)苄氧基喹啉；

2-[(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基甲基]氨基羰基-4-(3-羧基)苄氧基喹啉；

2-[1S-(4-(3-甲基苯基)哌嗪-1-基)羰基-3-(1,1-二甲基乙氧羰基)丙基]氨基羰基-4-苄氧基喹啉；和

2-[1S-(4-(3-甲基苯基)哌嗪-1-基)羰基-3-羧基丙基]氨基羰基-4-苄氧基喹啉；

式(I)的化合物的另一个优选的化合物组为这样的化合物组，其中：

m 为 1；

n 为 1 或 2；

R^1 为氢、芳基、芳烷基或烷氧基羰基；

R^2 为氢、羧基烷基、烷氧基羰基烷基或芳烷氧基羰基烷基；

R^3 为芳烷氧基，其中该芳烷氧基取代基中的烷基任选被选自下组的一个或多个取代基取代：卤素、氰基、硝基、$-R^8-OR^7$、$-R^8-C(O)OR^7$、$-R^8-C(O)N(R^7)_2$、$-R^8-C(O)R^7$、$-R^8-N(R^7)_2$、$-R^8-N(R^7)C(O)R^7$ 和 $-R^9-N(R^7)C(O)OR^9$，并且该芳烷氧基取代基中的芳基任选被选自下组的一个或多个取代基取代：烷基、卤素、卤烷基、氰基、硝基、四唑基、$-R^8-OR^7$、$-R^8-C(O)OR^7$、$-R^8-C(O)N(R^7)_2$、$-R^8-C(O)R^7$、$-R^8-N(R^7)_2$、$-R^8-N(R^7)C(O)R^7$、$-R^8-N(R^7)C(O)OR^9$、$-R^8-N(R^7)-S(O)_2-R^7$ 和 $-R^8-C[N(R^7)_2]-C(O)OR^7$；

每个 R^4 独立地选自氢、烷基、烷氧基、芳烷氧基、卤素、卤烷基、卤烷氧基、羟基、氰基、烷硫基、羧基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷基羰基、硝基、氨基、一烷基氨基、二烷基氨基、羧基烷基氨基、烷基羰基氨基、二(烷基羰基)氨基、羟基烷基、二烷基氨基烷基、羧基烷氧基、烷氧基羰基烷氧基、二烷基氨基烷氧基和杂环基烷氧基；

R^5 选自氢、烷基、羟基烷基、芳烷基、羧基、烷氧基羰基、芳烷氧基羰基、羧基烷基和烷氧基羰基烷基；

R^6 为氢、烷基、羧基烷基或烷氧基羰基烷基；

每个 R^7 为氢、烷基、芳基、芳烷基或卤烷基；

每个 R^8 为键或者直链或支链亚烷基链；且

R^9 为氢、烷基、芳烷基或卤烷基。

在这一优选的化合物组中，优选的化合物亚组为这样的化合物亚组，其中：

m为1；

n为1或2；

R^1为氢、芳基、芳烷基或烷氧基羰基；

R^2为氢、羧基烷基、烷氧基羰基烷基或芳烷氧基羰基烷基；

R^3为芳烷氧基，其中该芳烷氧基取代基中的烷基被-R^8-C(O)OR^7取代，并且该芳烷氧基取代基中的芳基任选被选自卤素和-R^8-OR^7的一个或多个取代基取代；

每个R^4独立地选自氢、烷基、烷氧基、卤素、卤烷基、氨基、一烷基氨基或二烷基氨基；

R^5为氢；

R^6为氢；

每个R^7为氢、烷基、芳基、芳烷基或卤烷基；且

每个R^8为键或者直链或支链亚烷基链。

在这一优选的化合物亚组中，优选的化合物选自下组化合物：：

2-[1S-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-(1,1-二甲基乙氧羰基)丙基]氨基羰基-4-(1-苯基-1-甲氧羰基)甲氧基喹啉；

2-[1S-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-羧基丙基]氨基羰基-4-(1-苯基-1-甲氧羰基)甲氧基喹啉；

2-[1S-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-羧基丙基]氨基羰基-4-(1-苯基-1-羧基)甲氧基喹啉；

2-[1S-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-羧基丙基]氨基羰基-7-甲基-4-(1-苯基-1-羧基)甲氧基喹啉；

2-[1S-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-羧基丙基]氨基羰基-6-氟-7-甲基-4-(1-苯基-1-羧基)甲氧基喹啉；

在三氟乙酸中的2-[1S-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-羧基丙基]氨基羰基-7-氯-4-(1-羧基-1-苯基)甲氧基喹啉；

2-[1S-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-羧基丙基]氨基羰基-6-氟

-7-甲基-4-(1-萘-1-基-1-羧基)甲氧基喹啉；

在乙酸中的 2-[1S-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-羧基丙基]氨基羰基-6-氯-8-氟-4-(1-甲氧羰基-1-苯基)甲氧基喹啉；

在乙酸中的 2-[1S-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-羧基丙基]氨基羰基-6-氯-8-氟-4-(1-羧基-1-苯基)甲氧基喹啉；

在三氟乙酸中的 2-[1S-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-羧基丙基]氨基羰基-7-甲基-6-氟-4-(1-羧基-1-(2-氟)苯基)甲氧基喹啉；

在三氟乙酸中的 2-[1S-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-羧基丙基]氨基羰基-7-甲基-4-(1-乙氧羰基-1-苯基)甲氧基喹啉；

2-[(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基甲基]氨基羰基-6-氟-7-甲基-4-(1-苯基-1-羧基)甲氧基喹啉；

在三氟乙酸中的 2-[1S-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-羧基丙基]氨基羰基-7-甲基-6-氟-4-(1-羧基-1-(4-氯)苯基)甲氧基喹啉；

在三氟乙酸中的 2-[1S-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-羧基丙基]氨基羰基-7-甲基-6-氟-4-(1-羧基-1-(3-甲氧基)苯基)甲氧基喹啉；

在三氟乙酸中的 2-[1S-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-羧基丙基]氨基羰基-6,8-二氟-4-(1-羧基-1-苯基)甲氧基喹啉；

2-[1S-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-羧基丙基]氨基羰基-6-二甲氨基-4-(1-苯基-1-羧基)甲氧基喹啉；

在三氟乙酸中的 2-[1S-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-羧基丙基]氨基羰基-7-氯-6-甲基-4-(1-苯基-1-羧基)甲氧基喹啉；

在三氟乙酸中的 2-[1S-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-羧基丙基]氨基羰基-7-甲基-6-氯-4-(1-苯基-1-羧基)甲氧基喹啉；

2-[1S-(4-(1,1-二甲基乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-甲氧羰基丙基]氨基羰基-6-氟-7-甲基-4-(1-苯基-1-羧基)甲氧基喹啉；

2-[1S-(4-(1,1-二甲基乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-羧基丙基]氨基羰基-6-氟-7-甲基-4-(1-苯基-1-羧基)甲氧基喹啉；

在三氟乙酸中的 2-[1S-(4-(甲氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-羧基丙基]氨基羰基-6-氟-7-甲基-4-(1-苯基-1-羧基)甲氧基喹啉；

在三氟乙酸中的 2-[1S-(4-(1,1-二甲基乙基氨基羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-羧基丙基]氨基羰基-6-氟-7-甲基-4-(1-苯基-1-羧基)甲氧基喹啉；

在三氟乙酸中的 2-[1S-(4-(呋喃-2-基羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-羧基丙基]氨基羰基-6-氟-7-甲基-4-(1-苯基-1-羧基)甲氧基喹啉；

2-[1S-(4-(3-甲基苯基)哌嗪-1-基)羰基-3-(1,1-二甲基乙氧羰基)丙基]氨基羰基-6-氟-7-甲基-4-(1-苯基-1-羧基)甲氧基喹啉；

在三氟乙酸中的 2-[1S-(4-(3-甲基苯基)哌嗪-1-基)羰基-3-羧基丙基]氨基羰基-6-氟-7-甲基-4-(1-苯基-1-羧基)甲氧基喹啉；

2-[1S-(4-(苯基)哌嗪-1-基)羰基-3-(1,1-二甲基乙氧羰基)丙基]氨基羰基-6-氟-7-甲基-4-(1-苯基-1-羧基)甲氧基喹啉；和

在三氟乙酸中的 2-[1S-(4-(苯基)哌嗪-1-基)羰基-3-羧基丙基]氨基羰基-6-氟-7-甲基-4-(1-苯基-1-羧基)甲氧基喹啉。

以上在发明内容中所述的式(II)的化合物中，优选的化合物组为这样的化合物组，其中：

m 为 1；

n 为 1 或 2；

R^1 为氢、芳基、芳烷基或烷氧基羰基；

R^2 为氢、羧基烷基、烷氧基羰基烷基或芳烷氧基羰基烷基；

R^3 为任选被选自下组的一个或多个取代基取代的杂芳基：烷基、卤素、卤烷基、$-R^8-OR^7$、$-R^8-C(O)OR^7$、$-R^8-C(O)N(R^7)_2$ 和 $-R^8-N(R^7)_2$；

每个 R^4 独立地选自氢、烷基、烷氧基、卤素、卤烷基、氨基、一烷基氨基或二烷基氨基；

R^5 为氢；

R^6 为氢；

每个 R^7 为氢、烷基、芳基、芳烷基或卤烷基；且

每个 R^8 为键或者直链或支链亚烷基链。

在这一优选的化合物组中，优选的化合物为在三氟乙酸中的2-[1S-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-羧基丙基]氨基羰基-4-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)喹啉。

式(II)的化合物的另一优选的组为这样的化合物组，其中：

m 为 1；

n 为 1 或 2；

R^1 为氢、芳基、芳烷基或烷氧基羰基；

R^2 为氢、羧基烷基、烷氧基羰基烷基或芳烷氧基羰基烷基；

R^3 为杂芳基烷氧基，其中该杂芳基烷氧基取代基中的烷氧基任选被选自卤素和-R^8-C(O)OR^7 的一个或多个取代基取代，并且该杂芳基烷氧基取代基中的杂芳基任选被选自下组的一个或多个取代基取代：烷基、卤素、卤烷基、-R^8-OR^7、-R^8-C(O)OR^7、-R^8-C(O)N$(R^7)_2$ 和-R^8-N$(R^7)_2$；

每个 R^4 独立地选自氢、烷基、烷氧基、卤素、卤烷基、氨基、一烷基氨基或二烷基氨基；

R^5 为氢；

R^6 为氢；

每个 R^7 为氢、烷基、芳基、芳烷基或卤烷基；且

每个 R^8 为键或者直链或支链亚烷基链。

在这一优选的化合物组中，优选的化合物选自下组化合物：

在三氟乙酸中的 2-[1S-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-羧基丙基]氨基羰基-4-(5-甲基异噁唑-3-基)甲氧基喹啉；

在三氟乙酸中的 2-[1S-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-羧基丙基]氨基羰基-4-(2-甲基噻唑-4-基)甲氧基喹啉；

2-[1S-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-甲氧羰基丙基]氨基羰基-4-(1-苯基-1-乙氧羰基-1-氯)甲氧基喹啉；

在三氟乙酸中的 2-[1-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-羧基丙基]氨基羰基-7-甲基-6-氟-4-(1-羧基-1-噻吩-3-基)甲氧基喹啉；

2-[1S-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-羧基丙基]氨基羰基-6-氯-7-甲基-4-(5-甲基异噁唑-3-基)甲氧基喹啉；和

在三氟乙酸中的 2-[1-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-羧基丙基]氨基羰基-6-氯-7-甲基-4-(2-甲基噻唑-4-基)甲氧基喹啉。

本发明化合物的制备

根据以下反应路线中描述的方法制备本发明的化合物。可以理解，在以下反应路线中没有具体制备的本发明的化合物可以通过类似的合成方法用适当取代的原料和试剂制备。还可以理解，在如下所述制备本发明的化合物的过程中，制备中所用的中间体化合物上的其他反应基(例如羟基、氨基或羧基)可根据需要通过合适的保护基进行保护，所述保护是在所需反应前用合适的保护基前体通过本领域一般技术人员已知的方法处理该中间体化合物而进行。然后可根据需要，通过本领域一般技术人员已知的方法，例如通过酸或碱水解来去除保护基。在 Greene，T. W.和 Wuts，P. G. M.，Protective Groups in Organic Synthesis，2nd Ed.，1991，John Wiley & Sons 中详细描述了这种保护基和方法。优选的氮保护基为“Boc”(叔丁氧羰基)和“CBZ”(苄氧羰基)。

本领域技术人员还会理解，虽然如以上在发明内容中所述的本发明的化合物的这种保护衍生物可能本身不具有药理活性，但可以将它们给予患有以血栓形成活性为特征的病症的哺乳动物，它们随后在体内代谢形成具有药理活性的本发明的化合物。因此，这种衍生物可被称为“前药”。本发明的化合物的所有前药均包含在本发明的范围内。

可以理解，在以下描述中，只有当所描述的分子式的取代基和/或变量的组合导致能通过本领域一般技术人员已知的方法分离的稳

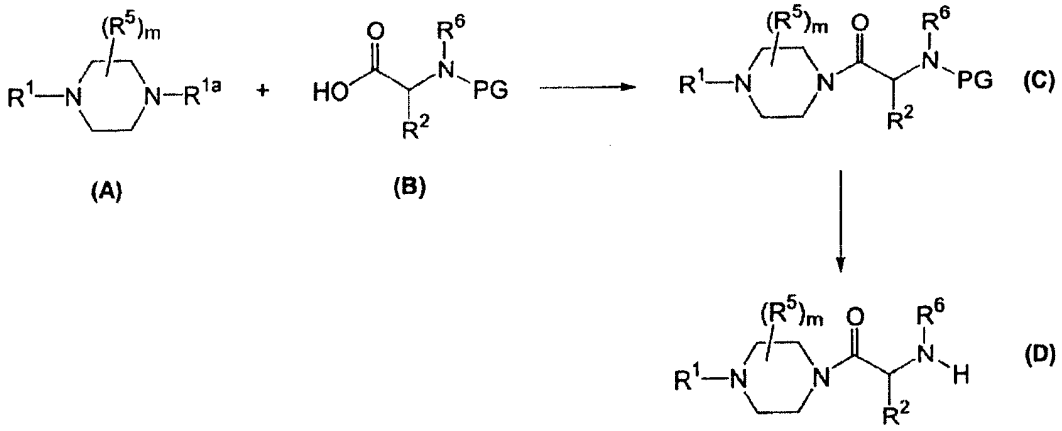
定的化合物是，才允许这种组合。瞬时化合物在括号中标出。

为了方便起见，以下只描述式(I)的化合物(其中 R^3 为芳基、芳烷基、芳氧基或芳烷氧基)的制备。然而，任何本领域一般技术人员将理解，为了制备相应的式(II)的化合物，所有需要做的仅仅是用合适的化合物(如式(J)的化合物，其中 R^{3a} 为杂芳基烷基)代替有关中间体(如式(J)的化合物)并相应调整实验参数。

A．式(D)的化合物的制备

式(D)的化合物为用于本发明的化合物的制备的中间体。它们可如以下反应路线 1 中所述制备，其中 m、R^1、R^2、R^5 和 R^6 如以上在发明内容中所述；PG 为氮保护基；而 R^{1a} 为氢(或者如果 R^1 为氢，则 R^{1a} 为氮保护基)：

反应路线 1



式(A)和(B)的化合物可商购，例如可从 Aldrich 商购，或者可根据本领域一般技术人员已知的方法或本文描述的方法制备。

一般而言，式(D)的化合物如下制备：首先在室温下用摩尔量稍微过量的肽偶联反应添加剂，如 1-羟基苯并三唑(HOBT)，和摩尔量稍微过量的用于酰胺形成的偶联剂，如 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺(EDCI)，处理在非质子溶剂混合物，如四氢呋喃(THF)和二氯甲烷中的式(B)的化合物。向该混合物中加入摩尔量稍微过量的式(A)

的化合物，其中 R^{1a} 为氢，并将所得反应混合物在室温下搅拌过夜。通过标准分离技术，如蒸发和萃取从反应混合物中分离式(C)的化合物。

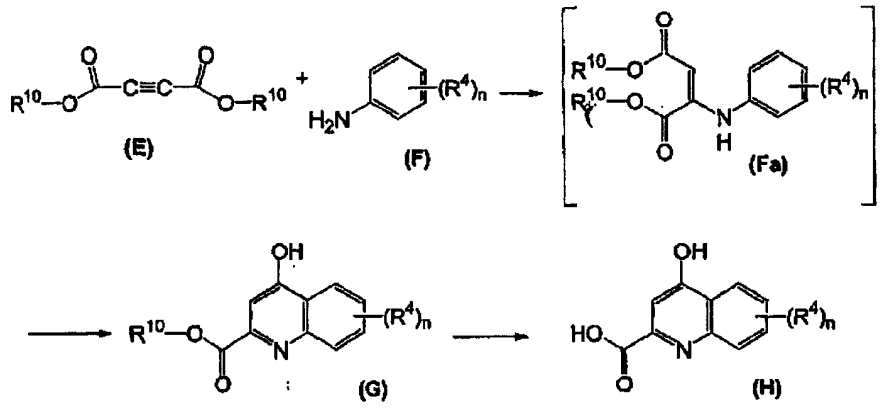
根据 PG 的种类，然后将式(C)的化合物在标准氢化条件下还原，如用披钯碳在氢气下处理，或者在标准水解条件下处理，形成式(D)的化合物，通过过滤从反应混合物中分离式(D)的化合物。

或者，式(A)的化合物，其中 R^1 为氢，R^{1a} 为氮保护基，可用适当取代的酰卤、氨基甲酰卤或异氰酸酯处理，得到相应的适当取代的式(A)的化合物，然后对该化合物进行标准脱保护处理以除去 R^{1a} 氮保护基，接着使之与式(B)的化合物反应，形成式(C)和(D)的化合物，其中 R^1 如以上在发明内容中所述。

B．式(H)的化合物的制备

式(H)的化合物为式(I)的化合物制备中的中间体，它们可如以下反应路线 2a 中所述制备，其中 n 如以上在发明内容中所述；R^4 如以上在发明内容中所述；而 R^{10} 为烷基或芳烷基：

反应路线 2a



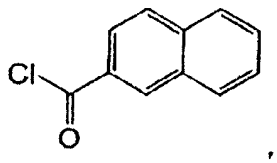
式(E)和(F)的化合物可商购，例如可从 Aldrich 商购，或者可根据本领域一般技术人员已知的方法制备。或者，式(G)和式(H)的化合物也可通过英国专利 1,334,705 中公开的方法制备。

一般而言，式(H)的化合物如下制备：首先在室温和搅拌下用等

摩尔量的式(E)的化合物处理在质子溶剂，如甲醇中的式(F)的化合物约 30 分钟至约 1 小时，优选约 30 分钟。通过蒸发除去溶剂，形成残余物。

然后向加热至约 200°C 至约 250°C，优选约 250°C 的非质子极性溶剂，如二苯醚中加入该残余物，并使反应混合物的温度在高温下维持约 30 分钟至 1 小时，优选约 30 分钟，此时使反应混合物冷却至室温。收集所得沉淀并用预先加热至低于沸点温度的非质子极性溶剂，如乙醚洗涤，得到式(G)的化合物。例如通过将混合物溶于沸点温度下的质子溶剂如甲醇中，然后使混合物冷却至室温并放置约 1 至约 2 天，优选 2 天，从而进一步纯化，得到式(H)的化合物，通过标准技术从反应混合物中分离式(H)的化合物。

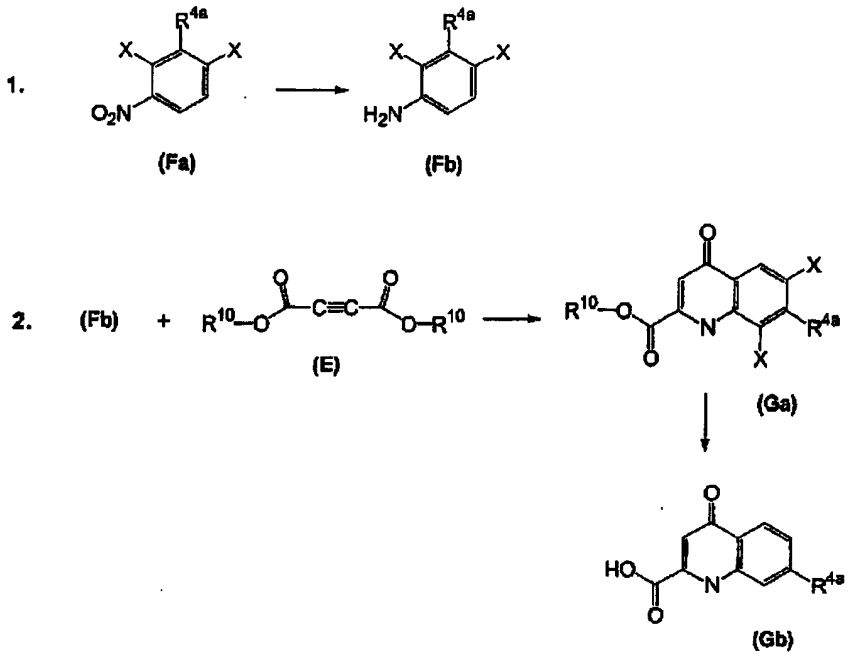
或者，可在标准酰化的条件下用以下结构的化合物处理如以上在反应路线 1 中制备的式(D)的化合物：



形成本发明的其他化合物，上述化合物可商购，或者可通过本领域一般技术人员已知的方法制备。

用于制备本发明的化合物的中间体的优选制备方法在以下反应路线 2b 中描述，所述方法避免喹啉环上取代的不期望的区域异构体的形成，其中 R^{4a} 为烷基、烷氧基、芳烷氧基、羧基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷基羰基氨基、二(烷基羰基)氨基、羧基烷氧基、烷氧基羰基烷氧基或杂环基烷氧基；X 为碘、氯或溴；而 R^{10} 为烷基或芳烷基：

反应路线 2b



式(Fa)和式(E)的化合物可商购，或者可根据本领域一般技术人员已知的方法制备。

一般而言，式(Gb)的化合物如下制备：首先在标准化学还原条件下，如在质子溶剂中用还原剂，如氯化锡(II)二水合物处理式(Fa)的化合物，形成式(Fb)的化合物，通过标准分离技术从反应混合物中分离式(Fb)的化合物。

然后在回流温度下用摩尔量稍微过量的式(E)的化合物处理在质子溶剂如甲醇中的式(Fb)的化合物约 2 至约 4 小时，优选约 4 小时。然后浓缩反应混合物。将有机溶剂加热至约 240°C 至约 260°C 的非沸点温度，然后将该浓缩物加入该溶剂中。将混合物的温度在该非沸点温度下维持约 10 至 20 分钟，优选约 20 分钟。然后使反应混合物缓慢冷却至室温，并用有机溶剂稀释。通过标准分离技术，如过滤从反应混合物中分离式(Ga)的化合物。

在标准水解条件下用水解剂处理式(Ga)的化合物，然后在标准还原条件如氢气和披钯碳下处理，形成式(Gb)的化合物。

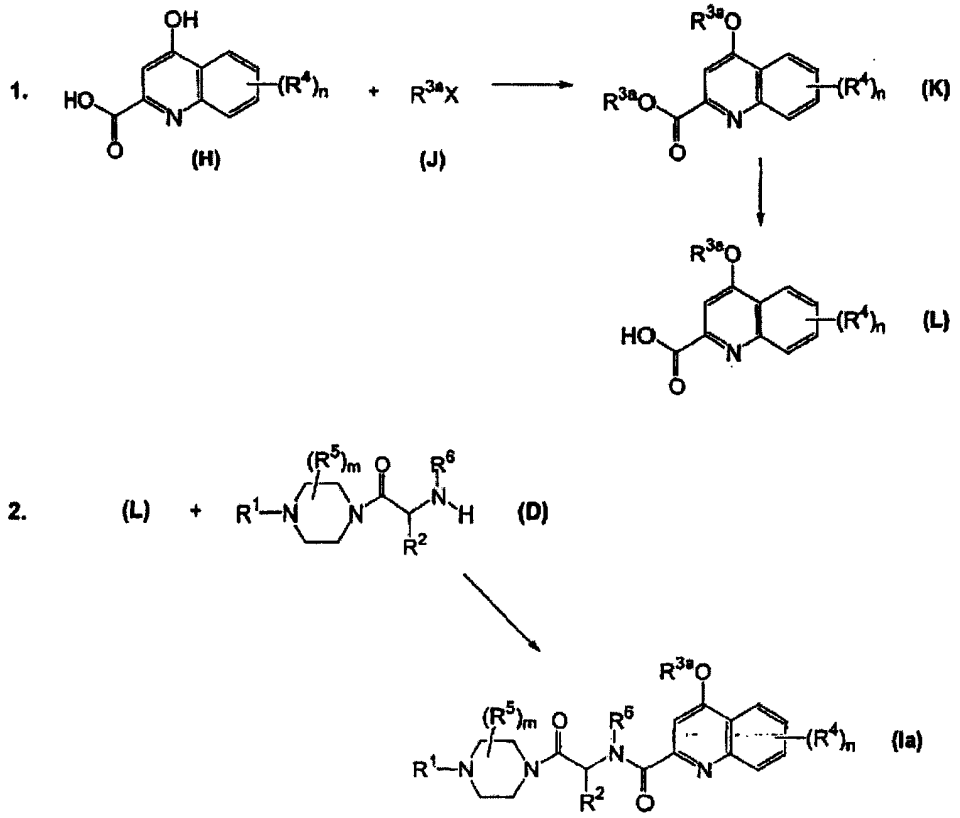
然后可在随后的反应路线中用式(Gb)的化合物代替式(H)的化合

物来制备本发明的化合物。

C．式(Ia)的化合物的制备

式(Ia)的化合物为本发明的化合物，其如以下反应路线 3 中所述制备，其中 m、n、R^1、R^2、R^4、R^5 和 R^6 如以上在发明内容中所定义，R^{3a} 为芳基或芳烷基，而 X 为卤素：

反应路线 3



通过本文公开的方法制备式(D)和(H)的化合物。式(J)的化合物可商购，例如可从 Aldrich Co.商购，或者可根据本领域一般技术人员已知的方法制备。

一般而言，式(Ia)的化合物如下制备：首先在标准 Williamson 合成条件下，如在非质子溶剂中的碱的存在下，例如在 N,N-二甲基甲酰胺(“DMF”)中的碳酸铯的存在下，在约室温至约 100°C 的温度下用等摩尔量的式(J)的化合物处理式(H)的化合物。将反应混合物搅拌约 2 小时至约 10 小时，优选约 10 小时，得到式(K)的化合物，然后

在标准水解条件下处理式(K)的化合物，得到式(L)的化合物。

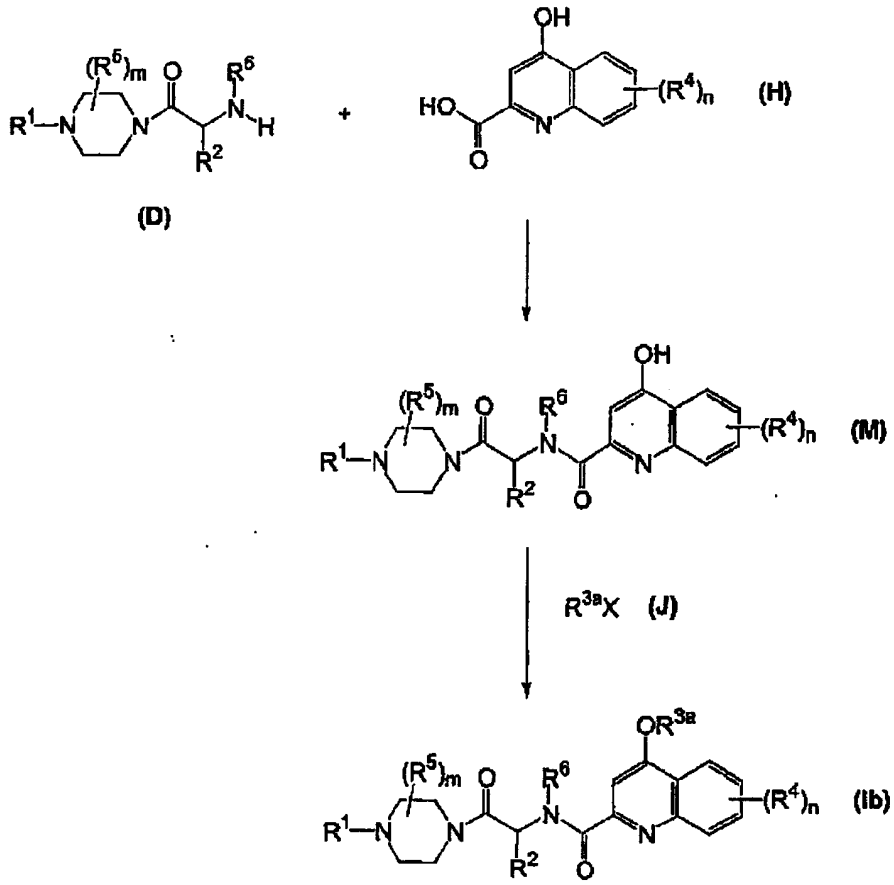
然后在室温下用摩尔量稍微过量的肽偶联反应添加剂，如 1-羟基苯并三唑(“HOBT”)和摩尔量稍微过量的用于酰胺形成的偶联剂，如 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺(“EDCI”)处理在非质子溶剂混合物，如二氯甲烷和 DMF 或二氯甲烷和三乙胺中的式(L)的化合物。然后向反应混合物中加入在非质子溶剂，如二氯甲烷中的等摩尔量的式(D)的化合物。在室温下将反应混合物搅拌约 4 至约 12 小时，优选约 12 小时。然后通过标准分离技术，如溶剂蒸发、萃取和浓缩从反应混合物中分离式(Ia)的化合物。

如果需要，可将式(Ia)的化合物脱保护，得到相应的游离酸或游离胺衍生物。此外，式(Ia)的化合物，其中 R^1 为氮保护基，如烷基羰基，可在标准酸水解条件下水解，得到相应的式(Ia)的化合物，其中 R^1 为氢，然后用适当取代的酰卤、甲氨甲酰卤或异氰酸酯处理该化合物，得到适当取代 R^1 的式(Ia)的化合物。

D．式(Ib)的化合物的制备

式(Ib)的化合物为本发明的化合物，其如以下在反应路线 4 中所述制备，其中 n、R^1、R^2、R^4、R^5 和 R^6 如以上在发明内容中所定义，R^{3a} 为芳基或芳烷基，而 X 为卤素：

反应路线 4



式(D)的化合物如本文所述制备，或者可根据本领域一般技术人员已知的方法制备。式(H)的化合物如本文所述制备，或者可根据本领域一般技术人员已知的方法，如英国专利 1,334,705 中公开的方法制备。

一般而言，式(Ib)的化合物如下制备：首先在室温下用摩尔量稍微过量的肽偶联反应添加剂，如 1-羟基苯并三唑(“HOBT”)和摩尔量稍微过量的用于酰胺形成的偶联剂，如 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺(“EDCI”)处理在非质子溶剂混合物，如二氯甲烷和 DMF 中的式(H)的化合物的悬浮液。然后向反应混合物中加入在非质子溶剂如二氯甲烷中的等摩尔量的式(D)的化合物。在室温下将反应混合物搅拌约 4 小时至约 12 小时，优选约 6 小时至约 12 小时。然后通过标准分离技术，如溶剂蒸发、萃取和浓缩从反应混合物中分离式(M)的化合物。

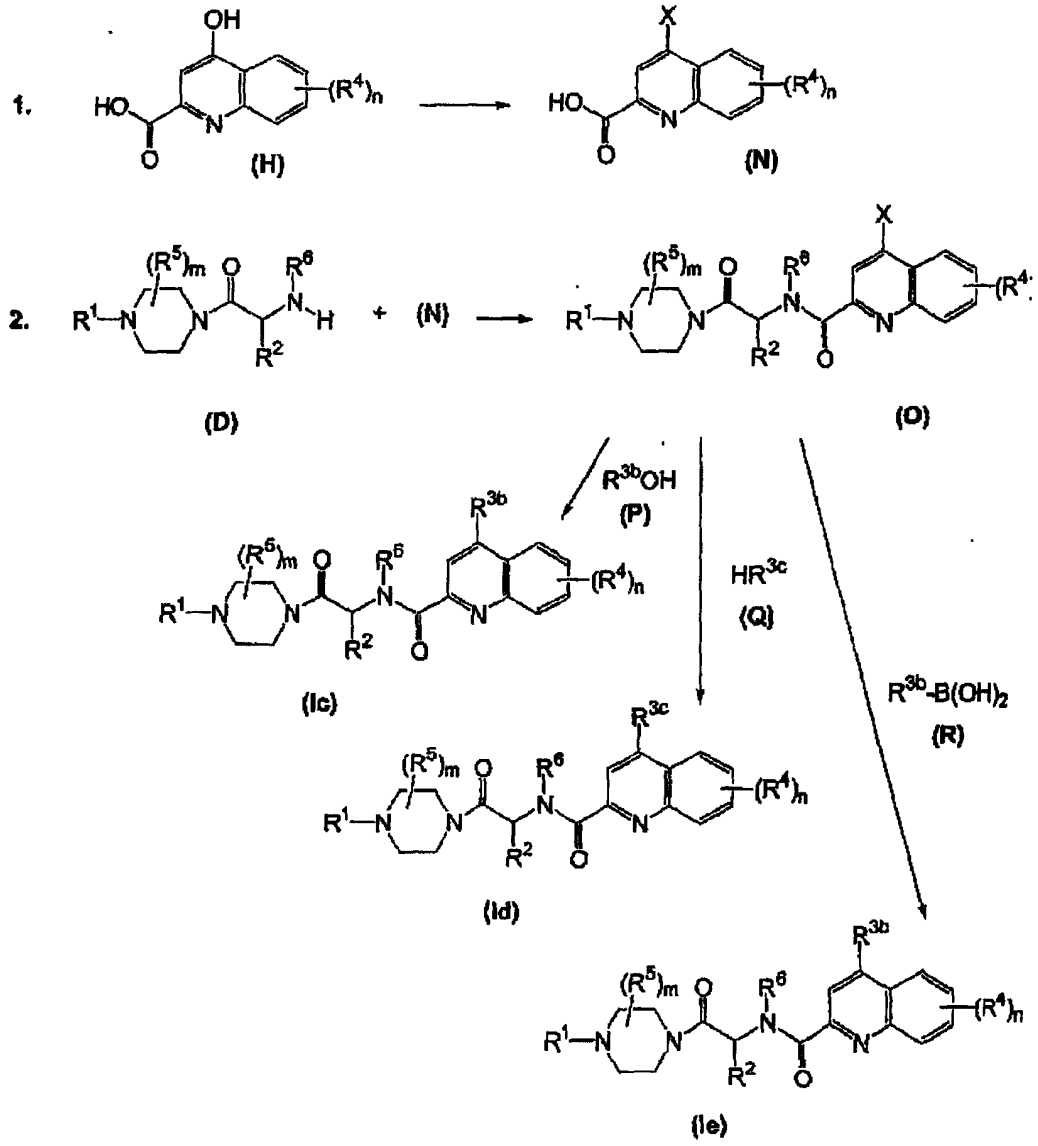
然后在标准 Williamson 合成条件下，如在非质子溶剂中的碱，例如在乙腈:DMF 中的碳酸铯的存在下，在约室温至约 100°C 的温度下，用等摩尔量的式(J)的化合物处理式(M)的化合物。将反应混合物搅拌 30 分钟至约 10 小时，优选约 30 分钟。然后通过标准分离技术，如有机萃取和浓缩从反应混合物中分离式(Ib)的化合物。

如果需要，可在标准水解条件下处理式(Ib)的化合物，得到相应的游离胺或酸。

E．式(Ic)、(Id)和(Ie)的化合物的制备

式(Ic)、(Id)和(Ie)的化合物为本发明的化合物，其如以下在反应路线 5 中所述制备，其中 m、n、R^1、R^2、R^4、R^5和 R^6 如以上在发明内容中所定义，X 为卤素，R^{3b} 为芳基或芳烷基，而 R^{3c} 为杂芳基：

反应路线 5



式(H)和(D)的化合物如本文所述制备，或者可根据本领域一般技术人员已知的方法制备。式(P)、(Q)和(R)的化合物可商购，例如可从Aldrich Chemical Co.商购，或者可根据本领域一般技术人员已知的方法制备。

一般而言，式(Ic)、(Id)和(Ie)的化合物如下制备：首先在标准卤化条件下用卤化剂，如五氯化磷或三氯氧化磷处理式(H)的化合物。通过标准分离技术从反应混合物中分离式(N)的化合物。

然后在如本文所述的标准肽偶联条件下，用式(D)的化合物处理式(N)的化合物，得到式(O)的化合物，通过标准分离技术从反应混合

物中分离式(O)的化合物。

然后在碱如碳酸铯的存在下，用式(P)的化合物处理在极性非质子溶剂，如 DMSO 中的式(O)的化合物。将所得反应混合物加热至约 40°C 至约 60°C，优选约 60°C，保持约 4 小时至约 16 小时，优选约 16 小时。然后通过标准分离技术，如过滤和制备 HPLC 纯化从反应混合物中分离式(Ic)的化合物。如果需要，可在标准水解条件下处理式(Ic)的化合物，进一步得到相应的游离酸或胺。

或者，将在极性非质子溶剂，如 DMSO 中的式(O)和式(Q)的化合物的混合物加热至约 80°C 至 105°C，优选约 100°C，保持约 6 小时至约 18 小时，优选约 18 小时。然后通过标准分离技术，如反相 HPLC 纯化从反应混合物中分离式(Id)的化合物。如果需要，可在标准水解条件下水解式(Id)的化合物，进一步得到相应的胺或酸。

或者，在标准硼酸/钯偶联条件下，用式(R)的化合物处理式(O)的化合物，得到相应的式(Ie)的化合物，通过标准分离技术从反应混合物中分离式(Ie)的化合物。如果需要，可在标准水解条件下水解式(Ie)的化合物，进一步得到相应的胺或酸。

或者，可以将式(Gb)的化合物代替式(H)的化合物用于以上反应路线中。

所有以上制备的以游离碱或酸形式存在的本发明的化合物均可通过用适当的无机或有机碱或酸处理而转化成它们的药学可接受的盐。以上制备的化合物的盐可通过标准技术转化成它们的游离碱或酸形式。

* * * * * *

提供以下具体制备和实施例作为指导以帮助实施本发明，它们不限制本发明的范围。

制备 1

式(D)的化合物

A．向于四氢呋喃(“THF”) (400 mL)和 CH_2C1_2 (100 mL)中的 *N*-苄氧羰基-L-谷氨酸γ-叔丁酯(24.4 g，72.3 mmol)的溶液中加入 1-羟基苯并三唑(“HOBT”) (10.7 g，79.5 mmol)和 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺(“EDCI”) (15.3 g，79.5 mmol)。5 分钟后，加入 1-乙氧羰基哌嗪(11.7 mL，79.5 mmol)，并将反应物搅拌过夜。在真空下蒸发反应混合物，得到油状物，将该油状物溶于乙酸乙酯中，并用饱和 $NaHCO_3$、1M $HaHSO_4$ 和盐水洗涤。在真空下蒸发有机层，得到 4-乙氧羰基-1-(1-氨基-3-(1,1-二甲基乙氧羰基)丙基)羰基哌嗪(40.7g)油状物，其不进一步纯化而使用。向于甲醇(100 mL)中的 4-乙氧羰基-1-(1-(苄氧羰基)氨基-3-(1,1-二甲基乙氧羰基)丙基)羰基哌嗪中加入 10% Pd/C (1 g)，并将混合物在 50 psi H_2 下振荡过夜。过滤反应物并汽提得到 4-乙氧羰基-1-(氨基-3-(1,1-二甲基乙氧羰基)丙基)羰基哌嗪(25 g，99%)，该化合物不进一步纯化而使用；NMR ($CDCl_3$) 1.25 (t, 3), 1.43 (s, 9), 2.55 (m, 1), 1.90 (m, 1), 2.37 (m, 1), 2.55 (m, 1), 3.40-3.70 (m, 8), 3.80 (m, 1), 4.18 (q, 2) ppm。

B．以类似的方式，制备其他式(D)的化合物。

4-乙氧羰基-1-(氨基甲基)羰基哌嗪；

4-乙氧羰基-1-(1-氨基-3-羧基丙基)羰基哌嗪；

4-乙氧羰基-2-甲基-1-(氨基甲基)羰基哌嗪；

4-乙氧羰基-3-甲基-1-(氨基甲基)羰基哌嗪；

4-乙氧羰基-1-(1-氨基-5-((2-氯苄氧基)羰基氨基)戊基)羰基哌嗪；

4-乙氧羰基-1-(1-氨基-(2-苄氧羰基)乙基)羰基哌嗪；

4-乙氧羰基-1-(1-氨基-2-苯基乙基)羰基哌嗪；

4-乙氧羰基-1-(1-氨基-2-甲基丙基)羰基哌嗪；

4-乙氧羰基-1-(1-氨基-2-羧基乙基)羰基哌嗪；和

4-乙氧羰基-1-(1,5-二氨基戊基)羰基哌嗪。

C．或者，将 *N*-苄氧羰基-L-谷氨酸γ-叔丁酯 (34 g，100 mmol)和 EDCI (22 g，110 mmol)、HOBT (15 g，110 mmol)在 800 mL 含三乙胺(24 mL，172 mmol)的二氯甲烷中混合。将所得反应混合物在室温下搅拌 20 分钟，然后加入 1-乙氧羰基哌嗪(18 g，120 mmol)。将所得混合物在室温下搅拌 15 小时。然后用水、2 N 硫酸氢钠和盐水洗涤反应混合物，然后在真空下浓缩，得到油状物，将其通过硅胶闪蒸柱色谱(乙酸酯/己烷=1/1)纯化，得到 4-乙氧羰基-1-(1-(苄氧羰基)氨基-3-(1,1-二甲基乙氧羰基)丙基)羰基哌嗪(40 g)。将 4-乙氧羰基-1-(1-(苄氧羰基)氨基-3-(1,1-二甲基乙氧羰基)丙基)羰基哌嗪(40 g)溶于 200 mL 甲醇中，加入 2 g Pd/C (10%)，并在 50 psi 下氢化 1 小时。常规收集(work up)得到 4-乙氧羰基-1-(1-氨基-3-(1,1-二甲基乙氧羰基)丙基)羰基哌嗪(25g)。

制备 2

式(G)的化合物

A．向于甲醇(300 mL)中的间甲苯胺(m-toludine) (20.0 g，0.186 mol)的溶液中滴加乙炔二羧酸二甲酯(26.42 g，0.186 mol)，将反应混合物在室温下搅拌 30 分钟。通过蒸发除去溶剂，并将残余物加入预热到 250°C 的搅拌的二苯醚(150mL)中。30 分钟后，使混合物冷却至室温，收集所得沉淀，并用热石油醚(1.5 L)洗涤，得到 5-甲基-4-羟基-2-甲氧羰基喹啉和 7-甲基-4-羟基-2-甲氧羰基喹啉的混合物(27.0 g)。将混合物溶于沸腾的甲醇(1.3 L)中，并在室温下放置两天，得到(6.45 g，16%)的 7-甲基-4-羟基-2-甲氧羰基喹啉，NMR (DMSO-d_6) 2.40 (s, 3), 3.92 (s, 3), 6.56 (s, 1), 7.16 (d, 1), 7.68 (s, 1), 7.94 (d, 1) ppm。

B．以类似的方式制备以下其他式(G)的化合物：

8-甲氧基-4-羟基-2-甲氧羰基喹啉；

5-氨基-4-羟基-2-甲氧羰基喹啉；

5-硝基-4-羟基-2-甲氧羰基喹啉；

5-羧甲基氨基-4-羟基-2-甲氧羰基喹啉；

7-氯-4-羟基-2-甲氧羰基喹啉；

5-二(乙酰基)氨基-4-羟基-2-甲氧羰基喹啉；

5-乙酰氨基-4-羟基-2-甲氧羰基喹啉；

5,7-二氯-4-羟基-2-甲氧羰基喹啉；

6-氯-4-羟基-2-甲氧羰基喹啉；

6-硝基-4-羟基-2-甲氧羰基喹啉；

6-氨基-4-羟基-2-甲氧羰基喹啉；

7-苄氧基-4-羟基-2-甲氧羰基喹啉；

4,7-二羟基-2-甲氧羰基喹啉；

7-丙-1-氧基-4-羟基-2-甲氧羰基喹啉；

7-羧基甲氧基-4-羟基-2-甲氧羰基喹啉；

7-二乙氨基乙氧基-4-羟基-2-甲氧羰基喹啉；

7-甲氧基-4-羟基-2-甲氧羰基喹啉；

7-(2-(4-羟基-2-羧基吡咯烷基)乙氧基)-4-羟基-2-甲氧羰基喹啉；

8-甲基-4-羟基-2-甲氧羰基喹啉；

6-二乙氨基甲基-4-羟基-2-甲氧羰基喹啉；

6-苄氧基-4-羟基-2-甲氧羰基喹啉；

4,6-二羟基-2-甲氧羰基喹啉；

6-羧基甲氧基-4-羟基-2-甲氧羰基喹啉；

6-乙氧基-4-羟基-2-甲氧羰基喹啉；

6-甲氧基-4-羟基-2-甲氧羰基喹啉；

6-丙-2-氧基-4-羟基-2-甲氧羰基喹啉；

7-氟-4-羟基-2-甲氧羰基喹啉；

7-三氟甲基-4-羟基-2-甲氧羰基喹啉；

7-羟甲基-4-羟基-2-甲氧羰基喹啉；

7-氰基-4-羟基-2-甲氧羰基喹啉；

7-硝基-4-羟基-2-甲氧羰基喹啉；

6-羧基-4-羟基-2-甲氧羰基喹啉；

7-三氟甲氧基-4-羟基-2-甲氧羰基喹啉；

6-三氟甲氧基-4-羟基-2-甲氧羰基喹啉；

7-乙酰基-4-羟基-2-甲氧羰基喹啉；

5-乙氧羰基-4-羟基-2-甲氧羰基喹啉；

6-乙基-4-羟基-2-甲氧羰基喹啉；

7-羧基-4-羟基-2-甲氧羰基喹啉；

6-氨基羰基-4-羟基-2-甲氧羰基喹啉；

6,7-二甲氧基-4-羟基-2-甲氧羰基喹啉；

6-氯-7-甲基-4-羟基-2-甲氧羰基喹啉；

6-氟-7-甲基-4-羟基-2-甲氧羰基喹啉；

6-氟-4-羟基-2-甲氧羰基喹啉；

6-氟-7-氯-4-羟基-2-甲氧羰基喹啉；

7-溴-4-羟基-2-甲氧羰基喹啉；

6,7-二甲基-4-羟基-2-甲氧羰基喹啉；

6-甲氧基-7-甲基-4-羟基-2-甲氧羰基喹啉；

6-甲氧基-7-氯-4-羟基-2-甲氧羰基喹啉；

6-氯-8-氟-4-羟基-2-甲氧羰基喹啉；

6,7-二氯-4-羟基-2-甲氧羰基喹啉；

6,8-二氟-4-羟基-2-甲氧羰基喹啉；

6,7-二氟-4-羟基-2-甲氧羰基喹啉；

6-二甲氨基-4-羟基-2-甲氧羰基喹啉；

5-氟-6-甲基-4-羟基-2-甲氧羰基喹啉；

6-甲基-7-氯-4-羟基-2-甲氧羰基喹啉；

6-乙酰基-4-羟基-2-甲氧羰基喹啉；

6-甲硫基-4-羟基-2-甲氧羰基喹啉；

4,5-二羟基-2-甲氧羰基喹啉；

7-乙基-4-羟基-2-甲氧羰基喹啉；

5-甲基-4-羟基-2-甲氧羰基喹啉；

5-羟基甲氧基-4-羟基-2-甲氧羰基喹啉；

5-(3-乙氧羰基丙氧基)-4-羟基-2-甲氧羰基喹啉；和

5-(3-羧基丙氧基)-4-羟基-2-甲氧羰基喹啉。

制备 3

式(H)的化合物

A．将 7-甲基-4-羟基-2-甲氧羰基喹啉(6.45 g，30.14 mmol)悬浮在甲醇(150 mL)和水(100 mL)中，加入 LiOH (3.08 g，75.5 mmol)，并在室温下搅拌 2 小时。在真空下蒸发甲醇，并通过加入 2 N 盐酸结晶残余物。过滤所得固体，用水洗涤并干燥，得到 7-甲基-4-羟基-2-羧基喹啉(6.0 g，98%)，NMR (DMSO-d_6) 2.40 (s, 3), 6.68 (s, 1), 7.22 (d, 1), 7.68 (s, 1), 7.96 (d, 1)。

B．以类似的方式制备以下其他式(H)的化合物：

8-甲氧基-4-羟基-2-羧基喹啉；

5-氨基-4-羟基-2-羧基喹啉；

5-硝基-4-羟基-2-羧基喹啉；

5-羧甲基氨基-4-羟基-2-羧基喹啉；

7-氯-4-羟基-2-羧基喹啉；

5-二(乙酰基)氨基-4-羟基-2-羧基喹啉；

5-乙酰氨基-4-羟基-2-羧基喹啉；

5,7-二氯-4-羟基-2-羧基喹啉；

6-氯-4-羟基-2-羧基喹啉；

6-硝基-4-羟基-2-羧基喹啉；

6-氨基-4-羟基-2-羧基喹啉；

7-苄氧基-4-羟基-2-羧基喹啉；

4,7-二羟基-2-羧基喹啉；

7-丙-1-氧基-4-羟基-2-羧基喹啉；

7-羧基甲氧基-4-羟基-2-羧基喹啉；

7-二乙氨基乙氧基-4-羟基-2-羧基喹啉；

7-甲氧基-4-羟基-2-羧基喹啉；

7-(2-(4-羟基-2-羧基吡咯烷基)乙氧基)-4-羟基-2-羧基喹啉；

8-甲基-4-羟基-2-羧基喹啉；

6-二乙氨基甲基-4-羟基-2-羧基喹啉；

3-甲基-4-羟基-2-羧基喹啉；

6-苄氧基-4-羟基-2-羧基喹啉；

4,6-二羟基-2-羧基喹啉；

6-羧基甲氧基-4-羟基-2-羧基喹啉；

6-乙氧基-4-羟基-2-羧基喹啉；

6-甲氧基-4-羟基-2-羧基喹啉；

6-丙-2-氧基-4-羟基-2-羧基喹啉；

7-氟-4-羟基-2-羧基喹啉；

7-三氟甲基-4-羟基-2-羧基喹啉；

7-羟甲基-4-羟基-2-羧基喹啉；

7-氰基-4-羟基-2-羧基喹啉；

7-硝基-4-羟基-2-羧基喹啉；

2,6-二羧基-4-羟基喹啉；

7-三氟甲氧基-4-羟基-2-羧基喹啉；

6-三氟甲氧基-4-羟基-2-羧基喹啉；

7-乙酰基-4-羟基-2-羧基喹啉；

5-乙氧羰基-4-羟基-2-羧基喹啉；

6-乙基-4-羟基-2-羧基喹啉；

2,7-二羧基-4-羟基喹啉；

6-氨基羰基-4-羟基-2-羧基喹啉；

6,7-二甲氧基-4-羟基-2-羧基喹啉；

6-甲基-7-氯-4-羟基-2-羧基喹啉；

6-氯-7-甲基-4-羟基-2-羧基喹啉；

6-氟-7-甲基-4-羟基-2-羧基喹啉；

6-氟-4-羟基-2-羧基喹啉；

6-氟-7-氯-4-羟基-2-羧基喹啉；

7-溴-4-羟基-2-羧基喹啉；

6,7-二甲基-4-羟基-2-羧基喹啉；

6-甲氧基-7-甲基-4-羟基-2-羧基喹啉；

6-甲氧基-7-氯-4-羟基-2-羧基喹啉；

6-氯-8-氟-4-羟基-2-羧基喹啉；

6,7-二氯-4-羟基-2-羧基喹啉；

6,8-二氟-4-羟基-2-羧基喹啉；

6,7-二氟-4-羟基-2-羧基喹啉；

6-二甲氨基-4-羟基-2-羧基喹啉；

5-氟-6-甲基-4-羟基-2-羧基喹啉；

6-乙酰基-4-羟基-2-羧基喹啉；

6-甲硫基-4-羟基-2-羧基喹啉；

4,5-二羟基-2-羧基喹啉；

5-羟基甲氧基-4-羟基-2-羧基喹啉；

7-甲基-4-羟基-2-羧基喹啉；

5-甲基-4-羟基-2-羧基喹啉；

5-(3-乙氧羰基丙氧基)-4-羟基-2-羧基喹啉；和

5-(3-羧基丙氧基)-4-羟基-2-羧基喹啉。

制备 4

式(Fb)、(Ga)和(Gb)的化合物

A．向于乙醇(350 mL)中的 $SnCl_2.H_2O$ (140 g，0.62mol)的溶液中加入于乙醇(50 mL)中的 2,6-二氯-3-硝基甲苯(25 g，0.12mol)的溶液。将反应混合物回流 1 小时。在减压下浓缩反应混合物。将残余物溶于水(100 mL)中，用 1 N NaOH 溶液调节 pH 至约 pH 12，并用乙酸乙酯萃取。用盐水洗涤乙酸乙酯层，用硫酸钠干燥并浓缩，得到 2,6-二氯-3-氨基甲苯(21 g，98%)；NMR ($CDCl_3$) 2.42 (s, 3), 6.62 (d, 1), 7.14 (d, 1) ppm。

B．向于甲醇(300 mL)中的 2,6-二氯-3-氨基甲苯(20.5 g，0.11mol)的溶液中加入乙炔二羧酸二甲酯(15 mL，0.12 mol)，并将反应混合物回流 2 小时。在减压下将反应混合物浓缩至黄色固体。将二苯醚(350 mL)加热至 230-240°C，并向其中加入该黄色固体。将反应温度在 230-240°C 维持 20 分钟，使反应混合物缓慢冷却至室温，并用石油醚(1 L)稀释。过滤固体，并用热乙酸乙酯洗涤，得到棕色固体 2-(甲氧羰基)-4-氧代-6,8-二氯-7-甲基喹啉(28.5 g，85%)；NMR ($CDCl_3$) 2.62 (s, 3), 4.04 (s, 3), 7.02 (s, 1), 8.24 (s, 1) ppm。

C．将 2-(甲氧羰基)-4-氧代-6,8-二氯-7-甲基喹啉(28.5 g，99.6 mmol)悬浮在甲醇(1 L)中，并向该溶液中加入于水(200 mL) 中的 $LiOH.H_2O$ (20.5 g，0.5mol)的溶液。将所得反应混合物在室温下搅拌 0.5 小时。向反应混合物中加入 Pd/C (5.8 g)，并在 50psi 氢气下振荡过夜。过滤反应混合物，在减压下浓缩以除去甲醇，用水(300 mL)稀

释，并通过 2 N HCl 调节 pH 为 pH 3 至 pH 4。通过过滤收集沉淀，用水洗涤并干燥，得到白色固体 2-羧基-4-氧代-7-甲基喹啉(20 g，90%)；NMR (DMSO-d_6) 2.40 (s, 3), 6.60 (s, 1), 7.20 (d, 1), 7.68 (s, 1), 7.96 (d, 1) ppm。

D．或者，向于甲醇(400 mL)中的 4-氯-3-甲基苯胺(20.0 g，0.141 mol)的溶液中滴加乙炔二羧酸二甲酯(21.07 g，0.148 mol)。将反应混合物在室温下搅拌 30 分钟。通过蒸发除去溶剂，并将残余物加入预热到 250°C 的搅拌的二苯醚(300mL)中。30 分钟后，使混合物冷却至室温，收集所得沉淀，并用 1 L 热石油醚洗涤，得到 2-甲氧羰基-6-氯-7-甲基-4-氧代喹啉和 2-甲氧羰基-6-氯-5-甲基-4-氧代喹啉的灰色固体混合物(29.0 g)。将混合物溶于沸腾的甲醇(1 L)中并趁热过滤。将收集的固体在 1.2 L 甲醇中煮沸并趁热过滤，得到(6.45 g，16%)的 2-甲氧羰基-6-氯-7-甲基-4-氧代喹啉：^{1}H NMR (DMSO-d_6) 2.41 (s, 3), 3.92 (s, 3), 6.58 (s, 1), 7.86 (s, 1), 7.96 (s, 1) ppm。

E．将 2-甲氧羰基-6-氯-7-甲基-4-氧代喹啉(7.00 g，28.00 mmol)悬浮在 300 mL 甲醇和 100 mL 水中。加入氢氧化锂(3.40 g，90 mmol)，并将反应物在室温下搅拌 2 小时。在真空下蒸发甲醇，并通过加入 2 N 盐酸结晶产物。过滤固体，用水洗涤并干燥，得到 5.9 g (88%)的 2-羧基-6-氯-7-甲基-4-氧代喹啉：^{1}H NMR (DMSO-d_6) 2.40 (s, 3), 6.60 (s, 1), 7.84 (s, 1), 7.98 (s, 1) ppm。

制备 5

式(K)和(L)的化合物

A．将 2-羧基-4-羟基喹啉(5 g，1.0 eq.)溶于 50 mL DMF 中。向溶液中加入碳酸铯(20 g，2.3 eq.)，并将所得反应混合物加热至 50°C 保持 20 分钟。加入苄基溴(10 g，1 eq.)。将所得反应混合物在 50°C 下

搅拌 1 小时。然后将反应混合物倾入 500 mL 冰水中，通过过滤收集沉淀，并在真空下干燥，得到 2-苄氧羰基-4-苄氧基喹啉(9.1 g)。将 2-苄氧羰基-4-苄氧基喹啉(9.0 g)溶于 50mL THF 中，加入 2 N LiOH 溶液(20 mL)，并将所得反应混合物在室温下搅拌 2 小时。然后在真空下除去溶剂，并通过加入 2 N $NaHSO_4$ 将残余物酸化至 pH 3-4。收集白色沉淀，得到 2-羧基-4-苄氧基喹啉(7.2 g)，其不经进一步纯化而使用。

B．以类似的方式制备其他式(K)和(L)的化合物。

制备 6

式(M)的化合物

A．向于二氯甲烷:DMF (350 mL，2.5:1)中的 2-羧基-6-氯-7-甲基-4-氧代喹啉(7.5 g，31.69 mmol)的悬浮液中加入 HOBT (5.13 g，38 mmol)和 EDCI (7.25 g，38 mmol)，并将反应混合物搅拌 10 分钟。加入于 50 mL 二氯甲烷中的 4-乙氧羰基-1-(1-氨基-3-(1,1-二甲基乙氧羰基)丙基)羰基哌嗪(10.8 g，31.64 mmol)的溶液。将反应物在室温下搅拌 6 小时。在真空下蒸发溶剂，并使残余物在乙酸乙酯和水之间分配。用乙酸乙酯萃取水层。用水、盐水洗涤合并的有机层并浓缩，得到乳白色泡沫，通过闪蒸色谱(于二氯甲烷中的 2%甲醇)纯化之，得到 2-[1S-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-(1,1-二甲基乙氧羰基)丙基]氨基羰基-7-甲基-6-氯-4-羟基喹啉白色泡沫(14.4 g，80%)。

B．以类似的方式制备其他式(M)的化合物。

C．或者，将 2-羧基-4-羟基氧代喹啉(640 mg，3.2 mmol)、EDCI (674 mg，3.5 mmol)和 HOBT (525 mg，3.5 mmol)在 20 mL 含三乙胺(0.67 mL，4.8 mmol)的 CH_2Cl_2 中混合。将所得反应混合物在室温下搅拌 10 分钟，然后加入 4-乙氧羰基-1-(1-氨基-3-(1,1-二甲基乙氧羰基)

丙基)羰基哌嗪(1.1 g，3.3 mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌 2 小时。用水、2 N $NaHSO_4$ 和盐水洗涤反应混合物，然后在真空下浓缩，得到油状物，通过硅胶闪蒸柱色谱纯化之，得到 2-[1S-(4-乙氧羰基)哌嗪-1-基]羰基-3-(1,1-二甲基乙氧羰基)丙基]氨基羰基-4-羟基喹啉(1.28 g)。

D. 或者，向于 DMF (50 mL)中的 2-羧基-6-氯-8-氟-4-羟基喹啉(1.0 g，4.14 mmol)的溶液中加入二异丙基乙胺(3.0 eq.，2.2 mL)。将混合物在室温下搅拌 30 分钟。加入 EDCI (1.2 eq.，969 mg)和 HOBT (1.1 eq.，628 mg)，接着加入 4-乙氧羰基-1-(1-氨基-3-(1,1-二甲基乙氧羰基)丙基)羰基哌嗪(1.493 g，1.05 eq.)，将反应混合物在室温下搅拌过夜。在真空下蒸发溶剂 DMF，得到粗产品，将其溶于乙酸乙酯中，用饱和 $NaHCO_3$、1 M $NaHSO_4$ 和盐水洗涤之。蒸发有机层。用于二氯甲烷中的 1%-3%甲醇进行闪蒸柱色谱，得到偶联产品在乙酸中的 2-[1S-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-(1,1-二甲基乙氧羰基)丙基]氨基羰基-6-氯-8-氟-4-羟基喹啉(2.01 g)。

制备 7

式(N)的化合物

A．向 20 mL $POCl_3$ 中加入 2-羧基-7-甲基-4-羟基喹啉(2.5 g，12.3 mmol)和 PCl_5 (11.5 g，55 mmol)。将混合物加热至 130°C 保持 3 小时。使反应混合物冷却并将其倾于冰上。用固体氢氧化钠中和溶液并用固体 KOH 调节至 pH 11。过滤褐色沉淀，使之在 250 mL 水中成浆状，并用浓盐酸调节至 pH 2。过滤所得固体并干燥，得到 2-羧基-7-甲基-4-氯喹啉(1.34 g，50%)。

B．以类似的方式制备其他式(N)的化合物。

制备 8

式(O)的化合物

A．将 4-乙氧羰基-1-(1-氨基-3-(甲氧羰基)丙基)羰基哌嗪(0.97 g，3.23 mmol)、4-氯-2-羧基喹啉(0.67 g，3.23 mmol)、EDCI (0.68 g，3.55 mmol)和 HOBT (0.48 g，3.55 mmol)的溶液混入 30 mL THF 中。将反应混合物在室温下搅拌过夜。用乙酸乙酯稀释反应物，并用水洗涤。浓缩有机层，得到黑色油状物(0.87 g)，用 2:1 乙酸乙酯-己烷通过硅胶闪蒸色谱纯化之，得到 2-[1S-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-(甲氧羰基)丙基]氨基羰基-4-氯喹啉(0.46g)。

B．将 2-[1S-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-(甲氧羰基)丙基]氨基羰基-4-氯喹啉(0.15 g，0.313 mmol)的溶液溶于 5 mL THF 中，并加入 LiOH (0.25 M，1.9 mL，0.47 mmol)。将反应物搅拌 2 小时。将反应物浓缩至油状物，用 10% HCl 酸化，萃取入乙酸乙酯中并浓缩，得到纯品 2-[1S-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-羧基丙基]氨基羰基-4-氯喹啉(167mg)：^{1}H NMR 1.20 (t, 3), 1.90 (m, 1), 2.05 (m, 1), 2.35 (m, 2), 3.35-3.60 (m, 8), 3.65 (m, 2), 4.05 (q, 2), 5.07 (m, 1), 7.95 (m, 1), 8.02 (m, 1), 8.23 (s, 1), 8.30 (m, 1), 8.98 (m, 1) ppm。

C．或者，在 0°C 下向于 THF (50 mL)中的 2-羧基-7-甲基-4-氯喹啉(1.3 g，5.9 mmol)的溶液中加入 N-甲基吗啉(1.7 mL，14.7 mmol)，接着加入氯甲酸异丁酯(0.84mL，6.45 mmol)。将反应物搅拌 0.5 小时，然后加入 4-乙氧羰基-1-(1-氨基-3-(1,1-二甲基乙氧羰基)丙基)羰基哌嗪(2.0 g，5.9 mmol)，并使反应物暖至室温。水处理(wark-up)得到粗产品。通过硅胶闪蒸色谱(3:2 乙酸乙酯:己烷)纯化样品，得到 2-[1S-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-(1,1-二甲基乙氧羰基)丙基]氨基羰基-7-甲基-4-氯喹啉(0.95 g，30%)。

D．以类似的方式制备其他式(O)的化合物。

实施例 1

式(Ia)的化合物

A．将 2-羧基-4-苄氧基喹啉(800 mg，1.0 eq.)和 EDCI (680 mg，1.1 eq.)、HOBT (520 mg，1.1 eq.)在 25 mL 含三乙胺(1.0 mL，3.2 eq.)的 CH_2Cl_2 中混合。将所得反应混合物在室温下搅拌 10 分钟，然后加入 4-乙氧羰基-1-(1-氨基-3-(苄氧羰基)丙基)羰基哌嗪(1.0 g，1.25 eq.)。将所得反应混合物在室温下搅拌 12 小时。然后用水、2 N $NaHSO_4$ 和盐水洗涤反应混合物，然后在真空下浓缩，得到油状物，通过硅胶闪蒸柱色谱纯化之，得到 2-[1S-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-苄氧羰基丙基]氨基羰基-4-苄氧基喹啉(1.6 g)。然后将 50 mg 2-[1S-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-苄氧羰基丙基]氨基羰基-4-苄氧基喹啉溶于 2 mL 甲醇和 1 mL 水中，加入氢氧化锂(10 mg)，并将所得混合物在室温下搅拌 2 小时。标准收集得到 2-[1S-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-羧基丙基]氨基羰基-4-苄氧基喹啉(30 mg)。

B．以类似的方式制备以下其他式(Ia)的化合物：

2-[(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基甲基]氨基羰基-4-苄氧基喹啉；

2-[(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基甲基]氨基羰基-6-氟-7-甲基-4-(1-苯基-1-羧基)甲氧基喹啉；

2-[1-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-苄氧羰基丙基]氨基羰基-4-苄氧基-8-甲氧基喹啉；和

2-[1S-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-羧基丙基]氨基羰基-4-苄氧基-8-甲氧基喹啉。

实施例 2

式(Ib)的化合物

A．将α-溴苯基乙酸甲酯(0.22 g，1 mmol)加入于 10 mL

CH_3CN/DMF (4:1)中的 2-[1S-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-(1,1-二甲基乙氧羰基)丙基]氨基羰基-7-甲基-6-氯-4-羟基喹啉(0.42 g，0.74 mmol)和碳酸铯(0.48 g，1.48 mmol)的溶液中，并在 40°C 下搅拌 30 分钟。过滤反应混合物，蒸发，将其溶于乙酸乙酯中，用水、盐水洗涤并浓缩，得到 2-[1S-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-(1,1-二甲基乙氧羰基)丙基]氨基羰基-7-甲基-6-氯-4-(1-苯基-1-甲氧羰基)甲氧基喹啉微红色油状物(0.55 g)。粗产品用于下一步骤。

B．于甲醇(5 mL)中的 2-[1S-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-(1,1-二甲基乙氧羰基)丙基]氨基羰基-7-甲基-6-氯-4-(1-苯基-1-甲氧羰基)甲氧基喹啉(0.55 g)的溶液通过与 LiOH (3 mL，0.25 M)反应 40 分钟而皂化。蒸发溶剂，并通过制备 HPLC 纯化残余物，得到 2-[1S-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-(1,1-二甲基乙氧羰基)丙基]氨基羰基-7-甲基-6-氯-4-(1-苯基-1-羧基)甲氧基喹啉，为两个纯品非对映异构体(A)和(B)的白色固体(A 180 mg，B 190mg)：B 的 ^{1}H NMR (DMSO-d_6) 1.18 (t, 3), 1.20 (s, 9), 1.82 (m, 1), 2.0 (m, 1), 2.22 (m, 2), 2.54 (s, 3), 3.46 (m, 8), 4.04 (q, 2), 5.00 (m, 1), 6.38 (s, 1), 7.2 (m, 3), 7.45 (s, 1), 7.62 (m, 2), 8.04 (s, 1), 8.10 (s, 1), 8.86 (d, 1) ppm。

C．将于 50% TFA-二氯甲烷(6 mL)中的 2-[1S-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-(1,1-二甲基乙氧羰基)丙基]氨基羰基-7-甲基-6-氯-4-(1-苯基-1-羧基)甲氧基喹啉(190 mg，0.23 mmol)的溶液在室温下搅拌 1 小时。蒸发溶剂，并通过制备 HPLC 纯化，得到在三氟乙酸中的 2-[1S-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-羧基丙基]氨基羰基-7-甲基-6-氯-4-(1-苯基-1-羧基)甲氧基喹啉，其为白色固体 TFA 盐(116 mg，66%)：^{1}H NMR (DMSO-d_6) 1.12 (t, 3), 1.85 (m, 1), 2.05 (m, 1), 2.30 (m, 2), 2.55 (s, 3), 3.45 (m, 6), 3.65 (m, 2), 4.05 (q, 2), 5.02 (m, 1), 6.39 (s, 1), 7.45 (m, 3), 7.56 (s, 1), 7.69 (d, 2), 8.10 (s, 1), 8.20 (s, 1) 8.88 (d, 1) ppm。

D．或者，将 2-[1S-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-(1,1-二甲基乙氧羰基)丙基]氨基羰基-4-羟基喹啉(100 mg，1.0 eq.)和碳酸铯(190 mg，3.0 eq.)在 5 mL DMF 中混合，并加入α-溴苯基乙酸甲酯(66 mg，1.5 eq.)。将所得反应混合物在 50°C 下搅拌 1 小时。然后将混合物倾入 50 mL 冰水中，用 2 × 50 mL 乙酸乙酯萃取，并用 3 × 30 mL 水，然后用盐水洗涤有机相。通过闪蒸柱色谱(乙酸酯/gexane = 1/1)纯化粗产物，得到 2-[1S-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-(1,1-二甲基乙氧羰基)丙基]氨基羰基-4-(1-苯基-1-甲氧羰基)甲氧基喹啉(120 mg)，将其溶于 2 mL 三氟乙酸中。将所得反应混合物在室温下搅拌 20 分钟，然后在真空下浓缩。将残余油状物溶于 30 mL 乙酸乙酯中，用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤，并在真空下干燥，得到(90mg)。将于 3 mL 甲醇中的 2-[1S-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-羧基丙基]氨基羰基-4-(1-苯基-1-甲氧羰基)甲氧基喹啉(60 mg)加入于 2 mL 水中的 15 mg (3 eq.) LiOH 的溶液中。将所得反应混合物在室温下搅拌 2 小时，然后在真空下除去甲醇溶剂。用 2 N $NaHSO_2$ 调节 pH 至 pH 3-4，并用 2 × 20 mL 乙酸酯萃取，得到白色固体 2-[1S-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-羧基丙基]氨基羰基-4-(1-苯基-1-羧基)甲氧基喹啉(40 mg)。

E．以类似的方式制备以下式(Ib)的化合物：

2-[1S-(4-(3-甲基苯基)哌嗪-1-基)羰基-3-(1,1-二甲基乙氧羰基)丙基]氨基羰基-4-苄氧基喹啉；

2-[1S-(4-(3-甲基苯基)哌嗪-1-基)羰基-3-羧基丙基]氨基羰基-4-苄氧基喹啉；

2-[1S-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-羧基丙基]氨基羰基-7-甲基-4-(1-苯基-1-羧基)甲氧基喹啉；

2-[1S-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-羧基丙基]氨基羰基-6-氟-7-甲基-4-(1-苯基-1-羧基)甲氧基喹啉；

在三氟乙酸中的 2-[1S-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-羧基丙基]

氨基羰基-7-氯-4-(1-羧基-1-苯基)甲氧基喹啉；

2-[1S-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-羧基丙基]氨基羰基-6-氟-7-甲基-4-(1-萘-1-基-1-羧基)甲氧基喹啉；

在三氟乙酸中的 2-[1S-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-羧基丙基]氨基羰基-7-甲基-6-氟-4-(1-羧基-1-(2-氟)苯基)甲氧基喹啉；

在三氟乙酸中的 2-[1S-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-羧基丙基]氨基羰基-7-甲基-4-(1-乙氧羰基-1-苯基)甲氧基喹啉；

在三氟乙酸中的 2-[1S-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-羧基丙基]氨基羰基-4-(5-甲基异噁唑-3-基)甲氧基喹啉；

在三氟乙酸中的 2-[1S-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-羧基丙基]氨基羰基-4-(2-甲基噻唑-4-基)甲氧基喹啉；

2-[1S-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-甲氧羰基丙基]氨基羰基-4-(1-苯基-1-乙氧羰基-1-氯)甲氧基喹啉；

在三氟乙酸中的 2-[1S-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-羧基丙基]氨基羰基-6,8-二氟-4-(1-羧基-1-苯基)甲氧基喹啉；

在三氟乙酸中的 2-[1S-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-羧基丙基]氨基羰基-7-氯-6-甲基-4-(1-苯基-1-羧基)甲氧基喹啉；

在三氟乙酸中的 2-[1-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-羧基丙基]氨基羰基-7-甲基-6-氟-4-(1-羧基-1-噻吩-3-基)甲氧基喹啉；

2-[1S-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-羧基丙基]氨基羰基-6-氯-7-甲基-4-(5-甲基异噁唑-3-基)甲氧基喹啉；

在三氟乙酸中的 2-[1-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-羧基丙基]氨基羰基-6-氯-7-甲基-4-(2-甲基噻唑-4-基)甲氧基喹啉；

在三氟乙酸中的 2-[1S-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-羧基丙基]氨基羰基-7-甲基-6-氟-4-(1-羧基-1-(4-氯)苯基)甲氧基喹啉；

在三氟乙酸中的 2-[1S-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-羧基丙基]氨基羰基-7-甲基-6-氟-4-(1-羧基-1-(3-甲氧基)苯基)甲氧基喹啉；

2-[1S-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-羧基丙基]氨基羰基-6-二甲氨基-4-(1-苯基-1-羧基)甲氧基喹啉；

2-[1S-(4-(1,1-二甲基乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-羧基丙基]氨基羰基-6-氟-7-甲基-4-(1-苯基-1-羧基)甲氧基喹啉；

2-[(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基甲基]氨基羰基-6-氟-7-甲基-4-(1-苯基-1-羧基)甲氧基喹啉；

2-[1S-(4-(3-甲基苯基)哌嗪-1-基)羰基-3-(1,1-二甲基乙氧羰基)丙基]氨基羰基-6-氟-7-甲基-4-(1-苯基-1-羧基)甲氧基喹啉；

在三氟乙酸中的 2-[1S-(4-(3-甲基苯基)哌嗪-1-基)羰基-3-羧基丙基]氨基羰基-6-氟-7-甲基-4-(1-苯基-1-羧基)甲氧基喹啉；

2-[1S-(4-(1,1-二甲基乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-甲氧羰基丙基]氨基羰基-6-氟-7-甲基-4-(1-苯基-1-羧基)甲氧基喹啉；

2-[1S-(4-(1,1-二甲基乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-羧基丙基]氨基羰基-6-氟-7-甲基-4-(1-苯基-1-羧基)甲氧基喹啉；

在三氟乙酸中的 2-[1S-(4-(呋喃-2-基羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-羧基丙基]氨基羰基-6-氟-7-甲基-4-(1-苯基-1-羧基)甲氧基喹啉；

在三氟乙酸中的 2-[1S-(4-(甲氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-羧基丙基]氨基羰基-6-氟-7-甲基-4-(1-苯基-1-羧基)甲氧基喹啉；

在三氟乙酸中的2-[1S-(4-(1,1-二甲基乙基氨基羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-羧基丙基]氨基羰基-6-氟-7-甲基-4-(1-苯基-1-羧基)甲氧基喹啉；

2-[1S-(4-(苯基)哌嗪-1-基)羰基-3-(1,1-二甲基乙氧羰基)丙基]氨基羰基-6-氟-7-甲基-4-(1-苯基-1-羧基)甲氧基喹啉；和

在三氟乙酸中的 2-[1S-(4-(苯基)哌嗪-1-基)羰基-3-羧基丙基]氨基羰基-6-氟-7-甲基-4-(1-苯基-1-羧基)甲氧基喹啉。

E．或者，将 2-[(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基甲基]氨基羰基-4-羟基喹啉(100 mg，1.0 eq.)和碳酸铯(300 mg，2.5 eq.)在 10 mL DMF 中混合。向溶液中加入 4-(溴甲基)苯甲酸甲酯(65 mg，1.1 eq.)，并将

所得混合物在 50°C 下搅拌 30 分钟。将反应混合物倾入 200 mL 冰水中，用 2 × 10 mL 乙酸乙酯萃取，并用 3 × 100 mL 水，接着用盐水洗涤有机相。通过闪蒸柱色谱纯化粗品混合物，得到 2-[(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基甲基]氨基羰基-4-(4-甲氧羰基)苄氧基喹啉(107 mg)。向于 4 mL THF 中的 2-[(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基甲基]氨基羰基-4-(4-甲氧羰基)苄氧基喹啉(78 mg)的溶液中加入于 3 mL 水中的 16 mg LiOH 的溶液。将所得反应混合物在室温下搅拌 2 小时，接着通过标准处理得到 65 mg 2-[(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基甲基]氨基羰基-4-(4-羧基)苄氧基喹啉。

F．以类似的方式制备以下式(Ib)的化合物：

2-[(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基甲基]氨基羰基-4-(3-甲氧羰基)苄氧基喹啉；和

2-[(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基甲基]氨基羰基-4-(3-羧基)苄氧基喹啉。

G．或者，向 NaH (53.0 mg，2.20 mmol)、DMF (8 mL)的悬浮液中加入于 DMF (2 mL)中的 2-[1S-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-(1,1-二甲基乙氧羰基)丙基]氨基羰基-6-氯-8-氟-4-羟基喹啉(500 mg，0.88 mmol)的溶液。将反应混合物在室温下搅拌 30 分钟。滴加于 DMF (3 mL)中的α-溴苯基乙酸甲酯(4 eq.，831 mg)的溶液，并将反应混合物在 50°C 下加热过夜。在真空下蒸发溶剂 DMF。用乙酸乙酯处理残余物，用水(2×)和盐水洗涤，接着蒸发，并用于 DCM 中的 1-2%甲醇进行闪蒸色谱，得到 2-[1S-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-(1,1-二甲基乙氧羰基)丙基]氨基羰基-6-氯-8-氟-4-(1-甲氧羰基-1-苯基)甲氧基喹啉(324 mg)。然后在室温下用 TFA:DCM (1:1，1.8 mL)将 2-[1S-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-(1,1-二甲基乙氧羰基)丙基]氨基羰基-6-氯-8-氟-4-(1-甲氧羰基-1-苯基)甲氧基喹啉(324 mg，0.45 mmol)处理 4 小时。蒸发、用 DCM 稀释并重复蒸发，得到粗产品。用 100%乙酸乙

酯和(含有 0.1%乙酸的)于乙酸乙酯中的 3-5%甲醇进行闪蒸柱色谱，得到在乙酸中的 2-[1S-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-羧基丙基]氨基羰基-6-氯-8-氟-4-(1-甲氧羰基-1-苯基)甲氧基喹啉(233 mg)：NMR (CD_3OD) 1.25 (t, 3), 1.99 (m, 1), 2.2 (m, 1), 2.45 (m, 2), 3.4-3.8 (m, 11), 4.16 (q, 2), 5.25 (m, 1), 6.38 (s, 1), 7.45 (m, 3), 7.68 (m, 4), 8.10 (s, 1), 9.05 (m, 1) ppm。

H. 将 2-[1S-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-羧基丙基]氨基羰基-6-氯-8-氟-4-(1-甲氧羰基-1-苯基)甲氧基喹啉(154 mg，0.233 mmol)加入 THF:H_2O，3:1，6.0 mL 和 LiOH (4eq.)的混合物中。将混合物在室温下搅拌 1.5 小时。用 1 N HCl 溶液调节 pH 至 3.0，接着用乙酸乙酯萃取，蒸发溶剂后得到粗产品。用 100%乙酸乙酯和(含有 0.1%乙酸的)于乙酸乙酯中的 5-10%甲醇进行闪蒸柱色谱，得到在乙酸中的 2-[1S-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-羧基丙基]氨基羰基-6-氯-8-氟-4-(1-羧基-1-苯基)甲氧基喹啉(30mg)：NMR (CD_3OD) 1.25 (t, 3), 1.99 (m, 1), 2.2 (m, 1), 2.45 (m, 2), 3.4-3.9 (m, 8), 4.16 (q, 2), 5.20 (m, 1), 6.35 (s, 1), 7.45-7.75 (m, 7), 8.05 (s, 1), 9.02 (m, 1) ppm。

实施例 3

式(Ic)、(Id)和(Ie)的化合物

A. 向于 20 mL DMSO 中的 2-[1S-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-(1,1-二甲基乙氧羰基)丙基]氨基羰基-7-甲基-4-氯喹啉(475 mg，0.87 mmol)和碳酸铯(1.13 g，4 mmol)的混合物中加入 3-羟基苯甲酸甲酯(160 mg，1 mmol)。将反应物在 60°C 下加热过夜。过滤反应物，并通过制备 HPLC 纯化，得到 2-[1S-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-(1,1-二甲基乙氧羰基)丙基]氨基羰基-7-甲基-4-(3-甲氧羰基)苯氧基喹啉(200 mg，35%)。

B. 将 2-[1S-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-(1,1-二甲基乙氧羰基)

丙基]氨基羰基-7-甲基-4-(3-甲氧羰基)苯氧基喹啉(200 mg，0.3 mmol)溶于二氯甲烷和三氟乙酸的混合物(5 mL，4:1 混合物)中，并搅拌 3 小时。将溶液蒸发至油状物，并将其溶于甲醇(10 mL)中。加入氢氧化锂(3 mL，0.25 M)，并将溶液搅拌过夜。蒸发反应物，用 TFA 调节至 pH＜7，并通过制备 HPLC 纯化，得到在三氟乙酸中的 2-[1S-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-羧基丙基]氨基羰基-7-甲基-4-(3-羧基)苯氧基喹啉(25 mg，15%)：^{1}H NMR (DMSO-d_6) 1.15 (t, 3), 1.80 (m, 1), 2.00 (m, 1), 2.55 (s, 3), 3.30-3.60 (m, 8), 4.05 (q,), 4.95 (m, 1), 7.05 (s, 1), 7.61 (m, 2), 7.65 (d, 1), 7.75 (s, 1), 8.25 (d, 1), 8.91 (d, 2) ppm。

C．以类似的方式制备以下式(Ic)的化合物：

在 2,2,2-三氟-1,1-乙二醇中的 2-[1S-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-羧基丙基]氨基羰基-4-(3-羧基)苯氧基喹啉；

在 2,2,2-三氟-1,1-乙二醇中的 2-[1S-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-羧基丙基]氨基羰基-4-(2-羧基)苯氧基喹啉；

在 2,2,2-三氟-1,1-乙二醇中的 2-[1S-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-羧基丙基]氨基羰基-4-(2-氨基-5-羧基)苯氧基喹啉；

在 2,2,2-三氟-1,1-乙二醇中的 2-[1S-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-羧基丙基]氨基羰基-4-(4-羧基)苯氧基喹啉；

在三氟乙酸中的 2-[1S-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-羧基丙基]氨基羰基-4-(3-羧甲基)苯氧基喹啉；

在三氟乙酸中的 2-[1S-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-羧基丙基]氨基羰基-4-(3-(1-氨基-1-羧基)甲基)苯氧基喹啉；

在三氟乙酸中的 2-[1S-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-羧基丙基]氨基羰基-4-(3-(2-氨基-2-羧基)乙基)苯氧基喹啉；

在三氟乙酸中的 2-[1S-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-羧基丙基]氨基羰基-4-(2-甲基-5-羧基)苯氧基喹啉；

在三氟乙酸中的 2-[1S-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-羧基丙基]

氨基羰基-4-(5-羧基-2-二乙氨基甲基)苯氧基喹啉；

在 2,2,2-三氟-1,1-乙二醇中的 2-[1S-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-羧基丙基]氨基羰基-4-(3-四唑-5-基)苯氧基喹啉；

在三氟乙酸中的 2-[1S-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-羧基丙基]氨基羰基-4-(3-三氟甲基磺酰氨基)苯氧基喹啉。

D. 将 2-[1S-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-(甲氧羰基)丙基]氨基羰基-4-氯喹啉(0.15 g，0.313 mmol)和 1,2,3,4-四氢异喹啉(0.15 mmol)的溶液在 3 mL DMSO 中混合，并加热至 100°C 保持 18 小时。通过反相 HPLC 纯化反应物。将产物溶于 0.25 M LiOH 溶液中并搅拌 6 小时。通过反相 HPLC 纯化，得到在三氟乙酸中的 2-[1S-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-羧基丙基]氨基羰基-4-(1,2,3,4-四氢异喹啉-2-基)喹啉，形成式(Id)的化合物。

E. 以类似的方式制备其他式(Id)的化合物。

F. 将 2-[1S-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-(1,1-二甲基乙氧羰基)丙基]氨基羰基-7-甲基-4-溴喹啉(10 mg，0.17 mmol)和 3-羧基苯基硼酸(0.26 mmol)、$Pd(PPh_3)$ (40 mg)和 2 M 碳酸钠(217 μL)的溶液在 10 mL 甲苯-乙醇中混合，并在 80°C 下加热过夜。通过反相 HPLC 纯化反应物。将产物溶于 10 mL 1/1 TFA-二氯甲烷溶液中，并搅拌 2 小时。在真空下浓缩产物，得到在三氟乙酸中的 2-[1S-(4-(乙氧羰基)哌嗪-1-基)羰基-3-羧基丙基]氨基羰基-4-(3-羧基)苯基喹啉。

G. 以类似的方式制备其他式(Ie)的化合物。

实施例 4

受体结合研究

使用人经洗涤的血小板和大鼠经洗涤的血小板，通过置换测定测试本发明的化合物结合血小板腺苷二磷酸(“ADP”)受体的能力。

方法：

采集一天后的(one day old)血小板浓缩物购自地方血库。将血小板浓缩物在 680 g 下旋转 10 分钟，并将所得团粒悬浮在补充有 2%柠檬酸右旋糖(ACD)的改性 Tyrode's 缓冲液(135 mM NaCl、3.6 mL KCl、1.8 mM $MgCl_2$、9 mM HEPES、0.18 mg/mL BSA、4.5 mM 葡萄糖，pH 6.6)中。将此血小板悬浮液在 680 g 下旋转 10 分钟，并将最终的团粒再悬浮于血小板结合缓冲液(20 mM Tris 缓冲液，pH 7.5，140 mM NaCl、4 mM KCl、2 mM $MgCl_2$、1 mM EDTA、0.1% BSA、5 mM 葡萄糖、2 μg/mL 抑肽酶和 2 μg/mL 亮抑肽酶)中。

如实施例 13 中所述从大鼠全血中分离血小板，最终的团粒再悬浮在血小板结合缓冲液中。将结合到大鼠血小板(每孔 5×10^6)上的血小板数目标准化至结合到人血小板(每孔 $4\text{-}6 \times 10^6$)上的血小板数目。

通过在 96 孔板中混合[^{33}P]-2-甲硫基-ADP (0.3-0.5 nM)、测试化合物和经洗涤的血小板来引发结合反应。将反应物在室温、持续振荡下放置 60 分钟，并通过快速过滤到 96 孔玻璃纤维(GFC)过滤平板上，接着用冰冷的 50 mM Tris 缓冲液(pH 7.5)洗涤 5 次而停止反应。通过闪烁计数测定结合到滤器上的[^{33}P]-2-甲硫基-ADP 的量。在 10 μM 未标记的 2-甲硫基-ADP 存在下测定非特异性结合。采用单一浓度的[^{33}P]-2-甲硫基-ADP (0.3 nM)和不同浓度的测试化合物进行竞争研究。

结果：

当在本测定中测试时，本发明的化合物证明它们能够抑制[^{33}P]-2-甲硫基-ADP 结合到人血小板 ADP 受体和大鼠血小板 ADP 受体上。

实施例 5

体外研究中 ADP 诱导的凝集

使用人和大鼠经洗涤的血小板评价作为血小板 ADP 受体的功能

性拮抗剂的本发明的化合物。

方法：

从健康、未服药志愿者采集人静脉血，置入 1/6 体积 3.2%酸/柠檬酸盐/葡萄糖中。来自戊巴比妥钠麻醉的大鼠的全血采集于腹主动脉，置入 1/10 体积 3.8%酸/柠檬酸盐/葡萄糖中。通过在 800 g 下 3-4 次 1.5 分钟间隔的离心制备富含血小板的血浆(PRP)，每次旋转后移出 PRP。或者，通过在 100 g 下离心 15 分钟进行一些 PRP 制备。通过在 680 g 下离心 15 分钟而从 PRP 制备经洗涤的血小板，并将血小板团粒再悬浮在补充有 f.c. 10% ACD 溶液的 Tyrode's 缓冲液(137 mM NaCl、2.7 mM KCl、12 mM $NaHCO_2$、0.42 mM NaH_2PO、1 mM $MgCl_2$、2 mM $CaCl_2$、0.35% BSA、5.5 mM 葡萄糖、5 mM HEPES，pH 7.35)中。将血小板在这些酸性条件下共洗涤两次，并通过在室温和 680 g 下离心 15 分钟收集血小板团粒。将最终的血小板团粒以 2×10^8 个血小板/mL 再悬浮于含有 0.02 单位/mL 腺苷三磷酸双磷酸酶的 Tyrode's 缓冲液中。在研究前将此血小板悬浮液于 37°C 下至少放置 30 分钟。

在 37°C 下于 4 通道血小板凝集计中测定 ADP 诱导的凝集的抑制。在 1200 rpm 下搅拌血小板悬浮液(0.5 mL)。在时间零点 1 分钟内加入人血纤蛋白原(400 μg)，接着在拮抗剂存在或不存在下预温育 2 分钟。随着在人血小板中加入 10 或 31.6 μM ADP(亚最大响应)或在大鼠血小板中加入 3 或 10 μM ADP (亚最大响应)来诱导血小板凝集，并监测 5 分钟。以 Tyrode's 缓冲液作为对照，通过测定透光率(%T)的增加来对 ADP 诱导的凝集进行定量。使用 4 参数等式确定 IC_{50} 值。

结果：

当在本测定中测试时，本发明的化合物证明它们能够在体外在人和大鼠的经洗涤的血小板中抑制 ADP 诱导的血小板凝集。

实施例 6

功效测定

在大鼠动脉-静脉(A-V)短路模型中评价本发明的化合物对血栓形成的抑制。

方法：

用戊巴比妥钠(65 mg/kg i.p.)麻醉雄性 Sprague-Dawley 大鼠(350-400 g，每组 10-18 只)。左颈动脉和右颈静脉各自用一段 PE-50 管(8cm，硅化处理)插入导管。麻醉 50 分钟后，通过一段含有涂布有胶原蛋白(Horm，100 μg/mL)的丝线(6-0 丝结构，10 cm)的短路管(Tygon S-50HL，6 cm)连接动脉和静脉导管(A-V 短路)。允许血液流经 A-V 短路 10 分钟。测定沉积在丝线上的血栓的量，以干重计(24 小时室温下)。在 A-V 短路 5 分钟前经颈静脉导管注入本发明的化合物(1、3 和 10 mg/kg) (以合适的盐形式)或载体(于盐水中的 15% DMSO，1 mg/kg)。在给药前和 A-V 短路结束时立刻采集血样(1 mL)用于体外测定血小板凝集和本发明的化合物的血浆水平。

结果：

当在本测定中测试时，本发明的化合物证明它们能够在大鼠 A-V 短路模型中以剂量依赖性模式抑制血小板凝集和血栓形成。血小板凝集和血栓形成的抑制均也与血浆药物浓度的改变平行相关。因此，血栓形成的抑制与由本发明的化合物诱导的血小板凝集的抑制相关。

实施例 7

本实施例阐明用于口服给药的含有本发明的化合物或其药学可接受的盐的代表性药物组合物的制备：

A.	成分	重量%
	本发明的化合物	20.0%
	乳糖	79.5%

	硬脂酸镁	0.5%

混合以上成分，并分装入硬壳明胶胶囊中，每个胶囊含有100 mg，一个胶囊大约是整日剂量。

B.

成分	重量%
本发明的化合物	20.0%
硬脂酸镁	0.9%
淀粉	8.6%
乳糖	69.6%
PVP (聚乙烯基吡咯烷)	0.9%

除了硬脂酸镁外，将以上成分混合，并用水作为造粒液体进行造粒。接着干燥制剂，与硬脂酸镁混合，并用合适的压片机形成片剂。

C.

成分	
本发明的化合物	0.1 g
丙二醇	20.0 g
聚乙烯 400	20.0 g
Polysorbate 80	1.0 g
水	足量至 100 mL

将本发明的化合物溶于丙二醇、聚乙二醇 400 和 Polysorbate 80 中。接着在搅拌下加入足量的水，得到 100 mL 溶液，过滤并装瓶。

D.

成分	重量%
本发明的化合物	20.0%
花生油	78.0%
Span 60	2.0%

将以上成分熔融，混合并装入软的弹性胶囊中。

E.

成分	重量%
本发明的化合物	1.0%
甲基或羧甲基纤维素	2.0%

0.9%盐水	足量至 100 mL

将本发明的化合物溶于纤维素/盐水溶液中，过滤并装瓶备用。

实施例 8

本实施例阐明用于非胃肠给药的含有本发明的化合物或其药学可接受的盐的代表性药物制剂的制备：

成分	
本发明的化合物	0.02 g
丙二醇	20.0 g
聚乙二醇 400	20.0 g
Polysorbate 80	1.0 g
0.9%盐水	足量至 100 mL

将本发明的化合物溶于丙二醇、聚乙二醇 400 和 Polysorbate 80 中。然后在搅拌下加入足量 0.9%盐水溶液，得到 100 mL 静脉注射溶液，将其过滤通过 0.2 m 膜滤器并在无菌条件下包装。

实施例 9

本实施例阐明栓剂形式的含有本发明的化合物或其药学可接受的盐的代表性药物组合物的制备：

成分	重量%
本发明的化合物	1.0%
聚乙二醇 1000	74.5%
聚乙二醇 4000	24.5%

将各成分一起熔融，并在蒸汽浴上混合，然后倾入含有总重量为 2.5 g 的模具中。

实施例 10

本实施例阐明用于吹入的含有本发明的化合物或其药学可接受

的盐的代表性药物制剂的制备：

成分	重量%
微粉化的本发明的化合物	1.0%
微粉化的乳糖	99.0%

研磨各成分，混合，并包装在装有定量给药泵的吹药器中。

实施例 11

本实施例阐明喷雾形式的含有本发明的化合物或其药学可接受的盐的代表性药物制剂的制备：

成分	重量%
本发明的化合物	0.005%
水	89.995%
乙醇	10.000%

将本发明的化合物溶于乙醇中，并与水混合。然后将制剂包装在装有定量给药泵的喷雾器中。

实施例 12

本实施例阐明气雾剂形式的含有本发明的化合物或其药学可接受的盐的代表性药物制剂的制备：

成分	重量%
本发明的化合物	0.10%
抛射剂 11/12	98.90%
油酸	1.00%

将本发明的化合物分散在油酸和抛射剂中。然后将所得混合物倾入装有计量阀的气雾剂容器中。

虽然已参考其具体实施方案对本发明进行了描述，但本领域技术人员应该理解，在不背离本发明的真正精神和范围的情况下可进行各

种修改并且等价物可被替换。另外，可进行许多改进以使特殊的情况、材料、物质组成、方法、方法步骤适应本发明的目的、实质和范围。所有这些修饰都包括在所附的权利要求的范围内。