



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101896185 A

(43) 申请公布日 2010. 11. 24

(21) 申请号 200880120937. 5

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2008. 12. 03

A61K 31/5377 (2006. 01)

(30) 优先权数据

A61P 7/02 (2006. 01)

61/007406 2007. 12. 11 US

A61P 9/00 (2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

2010. 06. 10

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2008/010211 2008. 12. 03

(87) PCT申请的公布数据

W02009/074249 EN 2009. 06. 18

(71) 申请人 拜耳先灵制药股份公司

地址 德国柏林

申请人 詹森药业有限公司

(72) 发明人 H · 卡拉比斯 W · 蒂莱曼

E · 珀兹伯恩 S · 罗里格

D · 库比特扎 T · 斯皮罗

L · 哈斯克尔 J · 马哈尔

(74) 专利代理机构 中国专利代理 (香港) 有限公

司 72001

代理人 张萍 刘健

权利要求书 2 页 说明书 15 页

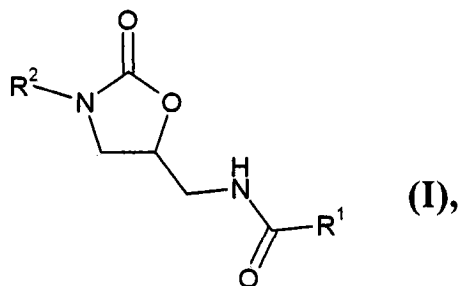
(54) 发明名称

治疗和 / 或预防心力衰竭的噻唑烷酮

(57) 摘要

本发明涉及凝血因子 Xa, 尤其是式 (I) 所示的噻唑烷酮的选择性抑制剂在治疗和 / 或预防心力衰竭和 / 或与心力衰竭相关的疾病的用途, 以及它们在制备治疗和 / 或预防心力衰竭和 / 或与心力衰竭相关的疾病的药物中的用途。

1. 式 (I) 的化合物及它们药学上可接受的盐、溶剂化物和盐的溶剂化物在制备治疗和 / 或预防心力衰竭和 / 或与心力衰竭相关的疾病的药物或药物组合物中的用途



式中：

R¹ 是 2- 噻吩，在其第 5 位上被选自氯、溴、甲基或三氟甲基的基团取代，

R² 是 D-A-：

其中：

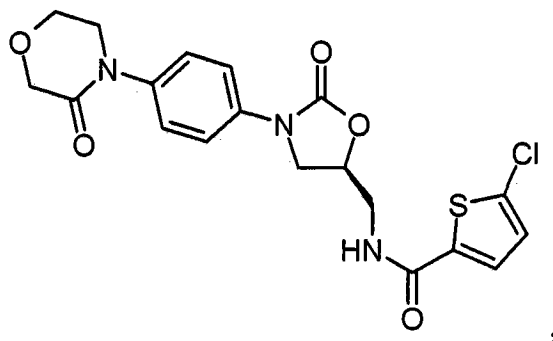
基团 "A" 是亚苯基；

其中：

以上限定的基团 "A" 可选择性地用选自氟、氯、硝基、氨基、三氟甲基、甲基或氰基的基团在相对于噁唑烷酮的连接位的间位上被取代一次或两次，

基团 "D" 是经氮原子与 "A" 连接的饱和的 5- 或 6- 元杂环，基团 "D" 含有直接靠近相连接的氮原子的羰基，其中，环碳原子可被选自 S、N 和 O 系的杂原子取代。

2. 根据权利要求 1 所述的用途，其特征在于，式 (I) 的化合物是 5- 氯 -N-((5S)-2- 氧代 -3-[4-(3- 氧代 -4- 吗啉基) 苯基]-1,3- 噁唑烷 -5- 基) 甲基)-2- 噻吩甲酰胺，



或其药学上可接受的盐、溶剂化物和盐的溶剂化物。

3. 根据权利要求 1 或 2 的式 (I) 的化合物的用途，其特征在于，所述心力衰竭是心脏衰竭、慢性心力衰竭、充血性心力衰竭、充血性心脏衰竭、急性心力衰竭、急性失代偿性心力衰竭、收缩性心力衰竭、舒张性心力衰竭、右心衰竭、左心衰竭、心功能不全、心脏功能不全、慢性心功能不全、心代偿失调、高输出量型心力衰竭、低输出量型心力衰竭、心肌病、扩张型心肌病和 / 或肥厚型心肌病。

4. 根据权利要求 1 或 2 的式 (I) 的化合物的用途，其特征在于，所述的与心力衰竭相关的疾病是心脏功能的进行性退化、心脏的代偿失调及其它器官和组织的损伤、高凝状态、动脉和静脉血栓栓塞事件、肺栓塞 (PE)、心肌梗塞和 / 或中风。

5. 根据权利要求 1 或 2 的式 (I) 的化合物的用途，其特征在于，所述的与心力衰竭相关的疾病是心脏功能的进行性退化、心脏的代偿失调及其它器官和组织的损伤和 / 或高凝状

态。

6. 治疗和 / 或预防人或动物体的心力衰竭和 / 或与心力衰竭的相关疾病的方法, 该方法使用有效量的至少一种如权利要求 1 或 2 所述的式 (I) 的化合物或药物, 其中所述的药物包括至少一种如权利要求 1 或 2 所述的式 (I) 的化合物以及一种或多种药学上可接受的助剂或赋形剂。

7. 根据权利要求 6 所述的治疗和 / 或预防人或动物体的心力衰竭和 / 或与心力衰竭的相关疾病的方法, 其特征在于, 所述心力衰竭是心脏衰竭、慢性心力衰竭、充血性心力衰竭、充血性心脏衰竭、急性心力衰竭、急性失代偿性心力衰竭、收缩性心力衰竭、舒张性心力衰竭、右心衰竭、左心衰竭、心功能不全、心脏功能不全、慢性心功能不全、心代偿失调、高输出量型心力衰竭、低输出量型心力衰竭、心肌病、扩张型心肌病和 / 或肥厚型心肌病。

8. 根据权利要求 6 所述的治疗和 / 或预防人或动物体的心力衰竭和 / 或与心力衰竭的相关疾病的方法, 其特征在于, 所述的与心力衰竭相关的疾病是心脏功能的进行性退化、心脏的代偿失调及其它器官和组织的损伤、高凝状态、动脉和静脉血栓栓塞事件、肺栓塞 (PE)、心肌梗塞和 / 或中风。

9. 根据权利要求 6 所述的治疗和 / 或预防人或动物体的心力衰竭和 / 或与心力衰竭的相关疾病的方法, 其特征在于, 所述的与心力衰竭相关的疾病是心脏功能的进行性退化、心脏的代偿失调及其它器官和组织的损伤和 / 或高凝状态。

治疗和 / 或预防心力衰竭的噁唑烷酮

[0001] 本发明涉及凝血因子 Xa, 尤其是式 (I) 所示的噁唑烷酮 (oxazolidinone) 的选择性抑制剂在治疗和 / 或预防心力衰竭和 / 或与心力衰竭相关的疾病中的用途, 以及它们在制备治疗和 / 或预防心力衰竭和 / 或与心力衰竭相关的疾病的药物中的用途。

[0002] 业已从 WO-A-01/047919 中了解到式 (I) 所示的噁唑烷酮, 尤其是了解其用作凝血因子 Xa 的选择性抑制剂和抗凝血剂。

[0003] 式 (I) 所示的噁唑烷酮选择性地抑制凝血因子 Xa。已有可能证明因子 Xa 抑制剂在多种动物模型 (cf. U. Sinha, P. Ku, J. Malinowski, B. Yan Zhu, R. M. Scarborough, C. K. Marlowe, P. W. Wong, P. Hua Lin, S. J. Hollenbach, 因子 Xa 与凝血酶抑制剂在静脉和动脉血栓症模型中的抗血栓形成和止血能力 (Antithrombotic and hemostatic capacity of factor Xa versus thrombin inhibitors in models of venous and arteriovenous thrombosis), *European Journal of Pharmacology* 2000, 395, 51-59; A. Betz, 因子 Xa 抑制剂的新发展 (Recent advances in Factor Xa inhibitors), *Expert Opin. Ther. Patents* 2001, 11, 1007; K. Tsong Tan, A. Makin, G. Y. H. Lip, 因子 X 抑制剂 (Factor X inhibitors), *Exp. Opin. Investig. Drugs* 2003, 12, 799; J. Ruef, H. A. Katus, 地平线上的新抗血栓形成药物 (New antithrombotic drugs on the horizon), *Expert Opin. Investig. Drugs* 2003, 12, 781; M. M. Samama, 合成的直接和间接因子 Xa 抑制剂 (Synthetic direct and indirect factor Xa inhibitors), *Thrombosis Research* 2002, 106, V267; M. L. Quan, J. M. Smallheer, 口服活性因子 Xa 抑制剂的特征, 新发展 (The race to an orally active Factor Xa inhibitor, Recent advances), *J. Current Opinion in Drug Discovery & Development* 2004, 7, 460-469) 中和对患者的临床研究中 (The Ephesus Study, *Blood* 2000, 96, 490a; The Pentathra Study, *Blood* 2000, 96, 490a; The Pentamaks Study, *Blood* 2000, 96, 490a-491a; The Pentathlon Study, *Blood* 2000, 96 卷, 491a) 有抗血栓形成的效果。因此, 因子 Xa 抑制剂可较佳地用于预防和 / 或治疗血栓病的药物中。

[0004] 选择性因子 Xa 抑制剂开启了广阔的治疗空间。已有可能在多种动物模型中证明选择性因子 Xa 抑制剂具有抗血栓的效果, 不会或者很少会延长出血时间 (cf. R. J. Leadly, 凝血因子 Xa 抑制: 生物学背景和基本原理 (Coagulation factor Xa inhibition: biological background and rationale), *Curr. Top. Med. Chem.* 2001, 1, 151-159)。因此, 不需要选择性因子 Xa 抑制剂类的抗凝血剂的单独给药。

[0005] 心力衰竭, 与充血性心脏衰竭 (CHF) 或心力衰竭或急性和慢性心力衰竭同义, 其是一种病理生理状态, 其中, 心脏不能以与发生新陈代谢的组织的要求相当的速率泵血, 或者仅能在升高充压的情况下泵血, (W. S. Colucci, E. Braunwald. 心力衰竭的病理生理学 (Pathophysiology of Heart Failure) page 394-420 in *Heart Disease, A Textbook of Cardiovascular Medicine*, ed. E. Braunwald, W. B. Saunders Company, 第 5 版)。这通常是由于心肌收缩的缺陷引起的, 即由于心肌梗塞或高血压引起的。在心肌收缩紊乱或心室的过量的血液动力负担的情况下, 或在前述两种情况都存在的情况下, 心脏依靠多种适应机制, 以维持它的泵吸功能。例如, 一种重要的机制是重建心脏的处理模型, 以响应最初的病理情

况,这将导致心脏功能的逐渐退化。

[0006] 心脏衰竭的病理生理特征包括易感血栓栓塞的慢性促凝血状态。临床研究已表明在 CHF 患者中的静脉和动脉血栓症的发病率不断升高 [White RH. 静脉血栓形成的流行病学 (The epidemiology of venous thromboembolism). *Circulation* 2003 ;107 (23suppl 1) :14-18]。有证据表明患者的高凝状态和带有不利后果的血栓形成,与发病率和死亡率升高息息相关。通过增加 TNF、凝血酶-抗凝血酶复合物 (TAT)、D-二聚体、凝血素片段 F1+2、血纤维蛋白肽 A、IL-6 证明凝结活性被激活 (Garg RK 等人, *Prog Cardiovasc Dis.* 1998 ; 41 :225-236。Davis CJ 等人 *Int J Cardiol* 2000 ;75 :15-21)。

[0007] 高凝状态、静脉和动脉血栓症,包括例如肺栓塞 (PE)、心肌梗塞、中风能使患有 CHF 的患者的心脏功能更加恶化,能引起代偿失调并能损坏其它的器官和组织,从而提高发病率和死亡率。此外,CHF 能影响患有血栓症和 PE 的患者的临床结果,且使该两种病情结果恶化。

[0008] 除了它们在激活引起高凝状态和血栓症的凝血系统中的重要作用外,业已知道因子 Xa 和凝血酶表现出不同的多效性效果。因此,它们是诱导增殖的有效的有丝分裂原。它们诱导和 / 或增强血管收缩。经凝血酶发出的信号使得促炎症的细胞因子释放出来。除了它们对凝血的抑制,用 FXa 抑制剂的治疗可抑制 FXa 和凝血酶的有丝分裂、血管收缩和炎性刺激,凝血酶的抑制是通过抑制凝血酶的产生实现的。

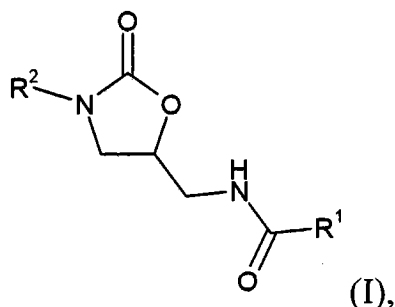
[0009] 与没有使用抗血栓药物的患者比较,用阿司匹林或华法林 (warfarin) 进行的抗血栓治疗降低了临床事件的发生率。经华法林治疗的抗凝作用也降低了 CHF 的住院治疗率,但付出的代价是大血管出血率 (major bleeding rates) 增加。阿司匹林的使用可增加 CHF 住院治疗的风险。[1) Dunkman WB, Johnson GR, Carson PE, Bhat G, Farrell L, Cohn JN. Incidence of 充血性心力衰竭中的血栓形成事件发生率 (thromboembolic events in congestive heart failure). *The V-HEFT VA Cooperative Studies Group. Circulation* 1993 ;87 (6Suppl) :V194-V1101 ;2) Loh E, Sutton MS, Wun CC, 等人. 心肌梗塞后的心室功能不全和中风风险 (Ventricular dysfunction and risk of stroke after myocardial infarction). *N Engl J Med* 1997 ;336 ;251-257 ;3) 一致性试验研究组:依那普利对严重充血性心力衰竭死亡率的影响,北斯堪的纳维亚依那普利存活合作研究结果 (一致结论) (The CONSENSUS Trial Study Group Effect of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS)). *N Engl J Med* 1987, 316 :1429-1435. 4) Dries DL, Rosenberg YD, Waclawiw MA, Domanski MJ. 收缩性功能不全和窦性心率患者的射血分数和血栓形成事件的风险:左心室功能不全试验研究中不同性别的证据 (Ejection fraction and risk of thromboembolic events in patients with systolic dysfunction and sinus rhythm: evidence for gender differences in the studies of left ventricular dysfunction trials). *J Am Coll Cardiol* 1997 ;29 :1074-1080]。

[0010] 现在已经惊奇地发现,凝血因子 Xa 尤其是式 (I) 所示的噁唑烷酮的选择性抑制剂也适合于预防和 / 或治疗心力衰竭和 / 或与心力衰竭相关的疾病。

[0011] 因此,本发明涉及选择性因子 Xa 抑制剂在制备治疗和 / 或预防心力衰竭和 / 或与心力衰竭相关的疾病的药物或药物组合物中的用途。

[0012] 因此,本发明尤其涉及式 (I) 的化合物及它们药学上可接受的盐、溶剂化物和盐的溶剂化物在制备治疗和 / 或预防心力衰竭和 / 或与心力衰竭相关的疾病的药物或药物组合物中的用途:

[0013]



[0014] 式中:

[0015] R^1 是 2-噻吩,在其第 5 位上被选自氯、溴、甲基或三氟甲基的基团取代,

[0016] R^2 是 D-A-:

[0017] 其中:

[0018] 基团 "A" 是亚苯基;

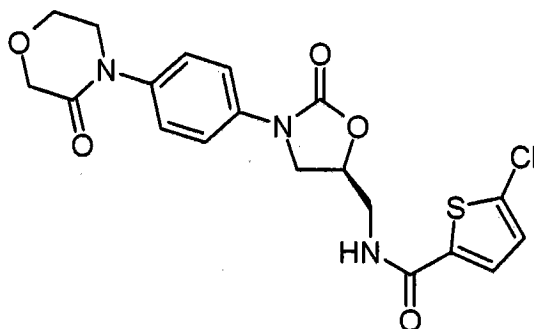
[0019] 其中:

[0020] 以上限定的基团 "A" 可选择性地被选自氟、氯、硝基、氨基、三氟甲基、甲基或氰基的基团在相对于噁唑烷酮的连接位的间位上取代一次或两次,

[0021] 基团 "D" 是经氮原子与 "A" 连接的饱和的 5 或 6 元杂环,基团 "D" 含有直接邻近相连的氮原子的羰基,且其中,环碳原子可被选自 S、N 和 O 系的杂原子取代。

[0022] 特别优选的同样是关于具有下式的化合物:5-氯-N-((5S)-2-氧代-3-[4-(3-氧代-4-吗啉基)苯基]-1,3-噁唑烷-5-基]甲基)-2-噻吩-甲酰胺(carboxamide)(利伐沙班(rivaroxaban);实施例 1):

[0023]



[0024] 及其药学上可接受的盐、溶剂化物和盐的溶剂化物在制备治疗和 / 或预防心力衰竭和 / 或与心力衰竭相关的疾病的药物或药物组合物中的用途。

[0025] 至今,噁唑烷酮主要被描述为仅作为抗生素,且在极少数的情况下也作为 MAO 抑制剂和纤维蛋白原拮抗剂 (Review :B. Riedl, R. Endermann, Exp. Opin. Ther. Patents 1999, 9, 625), 且小的 5-[酰氨基甲基]基团 (优选的是 5-[乙酰氨基甲基]) 似乎起主要的抗菌效果。

[0026] 美国专利 US-A-5929248、US-A-5801246、US-A-5756732、US-A-5654435、US-A-5654428 和 US-A-5565571 描述了取代的芳基和杂芳基苯基噁唑烷酮及用作抗菌活性

的物质的用途,其中,单取代的或多取代的苯基可连接到噁唑烷酮环的 N 原子上,且其可在噁唑烷酮环的第 5 位上含有未饱和的 N- 甲基 -2- 噁吩甲酰胺残基。

[0027] 此外,业已知道含有苯甲脒的噁唑烷酮是在合成因子 Xa 抑制剂或纤维蛋白原拮抗剂中的合成的中间体 (WO-A-99/31092, EP-A-623615)。

[0028] 根据本发明的化合物是式 (I) 的化合物及其盐、溶剂化物和盐的溶剂化物,式 (I) 及其盐、溶剂化物和盐的溶剂化物包含的下述式的化合物,以及由式 (I) 及其盐、溶剂化物和盐的溶剂化物包含的在以下作为特定实施例的化合物,在作为式 (I) 包括的下式的化合物的情况下,其并非已经是盐、溶剂化物和盐的溶剂化物。

[0029] 视它们的结构而定,本发明的化合物可以立体异构 (对映异构体、非对映异构体) 的形式存在。因此,本发明包括对映异构体或非对映异构体及其各自的混合物。在对映异构体和 / 或非对映异构体的这些混合物中,立体异构的同类组分可用已知的方法分离。

[0030] 在本发明的化合物可以互变异构的形式存在的情况下,本发明包括所有的互变异构形式。

[0031] 至于本发明上下文所提到的盐,优选的是在生理上无害的本发明的化合物的盐。还包括的是它们本身并不适于制药应用的盐,但是能用于诸如分离或提纯本发明的化合物。

[0032] 本发明的化合物的对生理无害的盐包括无机酸、羧酸和磺酸的酸加成盐,如盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、盐、甲磺酸、乙磺酸、甲苯磺酸、苯磺酸、萘二磺酸、乙酸、三氟乙酸、丙酸、乳酸、酒石酸、苹果酸、柠檬酸、富马酸、马来酸和苯甲酸的盐。

[0033] 本发明的化合物的对生理无害的盐还包括常用的碱的盐,例如,优选的是碱金属盐 (如钠和钾盐),碱土金属盐 (如钙和镁盐) 和源自氨或含有 1-16 个碳原子的有机胺的铵盐,例如优选的是乙胺、二乙胺、三乙胺、乙基 - 二异 - 丙胺、单乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、二环己胺、二甲基氨基乙醇、普鲁卡因 (procaine)、二苄胺、N- 甲基吗啉、精氨酸、赖氨酸、乙二胺和 N- 甲基哌啶。

[0034] 在本发明上下文中,本发明的化合物的固态或液态通过与溶剂分子相溶形成复合物的那些形式被描述成溶剂化物。水合物是溶剂化物的特定形式,其中所述相溶是水发生的。水合物是本发明上下文中优选的溶剂化物。

[0035] 此外,本发明还包括本发明的化合物的前体药物。术语“前体药物”包括它们本身具有生物活性或无活性的化合物,但是在身体停留的时间内,它们转化成本发明的化合物 (如经新陈代谢或水解)。

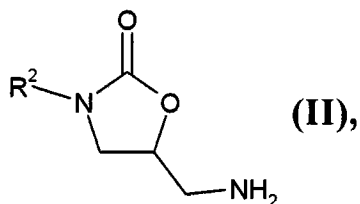
[0036] 在本发明上下文中,除非另有限定,所述取代基具有以下含义:

[0037] 通过氮原子与“A”连接的饱和 5- 或 6- 元杂环,其具有与连接的氮原子直接相邻的羰基,且其中的环碳原子可以被选自 S、N 和 O 系的杂原子取代,可以诸如是以下的基团:2- 氧代 - 吡咯烷 -1- 基、2- 氧代 - 哌啶 -1- 基、2- 氧代 - 哌嗪 -1- 基、2- 氧代 - 吗啉 -1- 基、3- 氧代 - 硫代吗啉 -4- 基、2- 氧代 -1,3- 噁唑烷 -1- 基、2- 氧代 -1,3- 噁嗪烷 (oxazinan) -1- 基、2- 氧代 - 咪唑啉 -1- 基以及 2- 氧代 - 四氢嘧啶 -1- 基。

[0038] 可用以下的方法制备式 (I) 的化合物:

[0039] [A] 使通式 (II) 的化合物

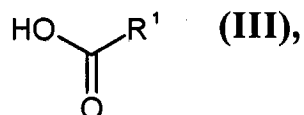
[0040]



[0041] 式中,基团 R^2 的定义如上所限定,

[0042] 与通式 (III) 的羧酸反应,

[0043]



[0044] 式中,

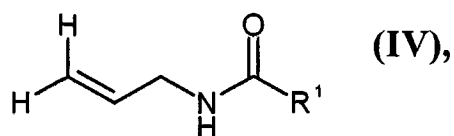
[0045] 基团 R^1 的含义如上所限定,

[0046] 或者如果适用的话,在活化剂或偶联剂和 / 或碱存在的情况下,在惰性溶剂中与相应的碳酰卤、较佳的是碳酰氯反应,或者与以上限定的通式 (III) 的羧酸的相应的对称的或混合的羧酸酐反应,以得到通式 (I) 的化合物;

[0047] 或者采用另外的方法:

[0048] [B] 使用合适的选择性的氧化剂在惰性溶剂中,将通式 (IV) 的化合物

[0049]

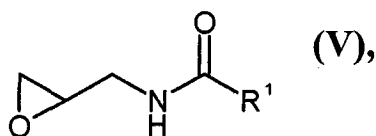


[0050] 式中:

[0051] 基团 R^1 的含义如上所限定,

[0052] 转换成通式 (V) 的相应的环氧化物

[0053]



[0054] 式中:

[0055] 基团 R^1 的含义如上所限定,

[0056] 且如果适用的话,在催化剂存在下,在惰性溶剂中与通式 (VI) 的胺反应,

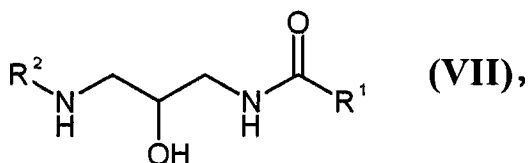
[0057] R^2-NH_2 (VI),

[0058] 式中:

[0059] 基团 R^2 的含义如上所限定,

[0060] 初始地制备通式 (VII) 的化合物

[0061]



[0062] 式中：

[0063] 基团 R^1 和 R^2 的含义如上所限定，

[0064] 以及

[0065] 接着在光气或光气等同体（如羰基二咪唑（CDI））存在的情况下，

[0066] 在惰性溶剂中环化成通式（I）的化合物。

[0067] 在这些情况中，适合于上述方法的溶剂是有机溶剂，其在反应条件下不参与反应。这些溶剂包括卤代烃如二氯甲烷、三氯甲烷、四氯化碳、1,2-二氯乙烷、三氯乙烷、四氯乙烷、1,2-二氯乙烯或三氯乙烯，醚如二乙醚、二噁烷、四氢呋喃、二乙醇二甲醚或二乙二醇二甲醚，醇如甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇或叔丁醇，烃如苯、二甲苯、甲苯、己烷或环己烷、二甲基甲酰胺、二甲基亚砷、乙腈、吡啶、六甲基磷酰三胺或水。

[0068] 同样地，也可使用由前述溶剂组成的溶剂混合物。

[0069] 在这些情况下，适合于上述方法的合适的活化或偶联剂是通常用于该目的的那些试剂，如 N' -(3-二甲基氨基丙基)- N -乙基碳二亚胺·HCl、 N , N' -二环己基碳二亚胺、1-羟基-1H-苯并三唑· H_2O ，等等。

[0070] 合适的碱是常用的无机或有机碱。较佳地，这些包括碱金属氢氧化物，如氢氧化钠或氢氧化钾，或碱金属的碳酸盐，如碳酸钠或碳酸钾或者甲醇钠或甲醇钾或者乙醇钠或乙醇钾或者叔丁醇钾，或者酰胺如氨基钠、双-(三甲基硅烷基)氨基锂或者二异丙氨基锂，或者胺如三乙胺、二异丙基乙胺、二异丙胺、4- N , N -二甲基氨基吡啶或吡啶。

[0071] 在这些情况下，以 1mol 通式（II）的化合物为准，所述碱的用量可以是 1-5mol，较佳的是 1-2mol。

[0072] 通常的反应温度为 -78°C - 回流温度，较佳的是 0°C - 回流温度。

[0073] 反应可以在大气压下、增压或减压（如 0.5-5bar）的条件下进行，通常是在大气压下进行。

[0074] 在制备环氧化物和选择性地对砷、亚砷或 N -氧化物进行氧化的合适的选择性的氧化剂是，例如间氯过氧苯甲酸（MCPBA）、高碘酸钠、 N -甲基 N -氧化吗啉（NMO）、单过氧邻苯二甲酸（monoper-oxyphthalic acid）或四氧化钨。

[0075] 制备环氧化物的条件是那些通常用于制备这些物质的条件。

[0076] 对于适合于进行砷、亚砷或 N -氧化物的详细的氧化方法，可参考以下的文献：M-R. Barbachyn 等人，J. Med. Chem. 1996, 39, 680 和 WO-A-97/10223。

[0077] 式（II）、（III）、（IV）和（VI）的化合物本身对于本领域的技术人员是已知的，或者可通过常见的方法制备。对于需要的噁唑烷酮，尤其是 5-(氨基甲基)-2-氧代噁唑烷，参见 WO-A-98/01446、WO-A-93/23384、WO-A-97/03072、J. A. Tucker 等人 J. Med. Chem. 1998, 41, 3727、S. J. Brickner 等人 J. Med. Chem. 1996, 39, 673、W. A. Gregory 等人 J. Med. Chem. 1989, 32, 1673。

[0078] 通式（I）的化合物的合成方法在 WO-A-01/047919 中有详细的描述。

[0079] 用于本发明的目的的“心力衰竭”尤其包括严重的疾病，如心力衰竭、慢性心力衰竭、充血性心力衰竭、充血性心脏衰竭、急性心力衰竭、急性失代偿性心理衰竭、收缩性心力衰竭、舒张性心力衰竭、右心衰竭、左心衰竭、心功能不全、心脏功能不全、慢性心功能不全、心代偿失调、高输出量型心力衰竭、低输出量型心力衰竭、心肌病、扩张型心肌病以及肥厚

型心肌病。

[0080] 用于本发明的目的的“与心力衰竭相关的疾病”尤其包括心脏功能的逐渐退化、心脏的代偿失调及其它器官和组织的损伤、高凝状态、动脉和静脉血栓栓塞事件、肺栓塞(PE)、心肌梗塞和中风。

[0081] 此外,本发明还涉及使用有效量的选择性因子 Xa 抑制剂或其药物治疗和/或预防人或动物体的心力衰竭和/或与心力衰竭相关的疾病的方法,其中所述的药物包括至少一种选择性因子 Xa 抑制剂,以及一种或多种药学上可接受的助剂或赋形剂。

[0082] 此外,本发明还涉及使用有效量的至少一种通式 (I) 的化合物或其药物治疗和/或预防人或动物体的心力衰竭和/或与心力衰竭相关的疾病的方法,其中所述的药物包括至少一种式 (I) 的化合物,以及一种或多种药学上可接受的助剂或赋形剂。

[0083] 此外,本发明还涉及使用有效量的至少化合物 5-氯-N-({(5S)-2-氧代-3-[4-(3-氧代-4-吗啉基)苯基]-1,3-噁唑烷-5-基}甲基)-2-噻吩甲酰胺或其药物治疗和/或预防人或动物体的心力衰竭和/或与心力衰竭相关的疾病的方法,其中所述的药物包括至少化合物 5-氯-N-({(5S)-2-氧代-3-[4-(3-氧代-4-吗啉基)苯基]-1,3-噁唑烷-5-基}甲基)-2-噻吩甲酰胺,以及一种或多种药学上可接受的助剂或赋形剂。

[0084] 本发明进一步提供包括至少一种本发明的式 (I) 的化合物以及一种或多种药学上可接受的助剂或赋形剂的药物和药物组合物,该药物和药物组合物可用于上述的适应症。

[0085] 在一实施方式中,本发明提供一种在微血管系统和大血管系统中预防血栓形成的方法,其中该方法包括长期给予患病的哺乳动物治疗有效量的至少一种式 (I) 的化合物,如利伐沙班 (rivaroxaban)。

[0086] 在另一实施方式中,本发明的方法使哺乳动物的存活期变长,该方法包括长期给予患病的哺乳动物治疗有效量的至少一种式 (I) 的化合物的步骤,如利伐沙班,其中,相对于公认的护理标准所建立的频率,前述限定的发病的频率有所降低。

[0087] 在另一实施方式中,式 (I) 的化合物适于改善大多数心力衰竭患者的发病率和死亡率,其也指具有或没有人工心脏瓣膜的心力衰竭患者,具有心房颤动、冠心病的患者和由于患病(内科疾病的病人)而住院的病人。

[0088] 在另一实施方式中,利伐沙班适于改善大多数心力衰竭患者的发病率和死亡率,其也指具有或没有人工心脏瓣膜的心力衰竭患者,具有心房颤动、冠心病的患者和由于患病(内科疾病的病人)而住院的病人。

[0089] 在另一实施方式中,本发明的方法使得需要单独护理的住院病人的数量减少,该方法包括长期给予患病的哺乳动物治疗有效量的至少一种式 (I) 的化合物的步骤,如给予利伐沙班,其中,相对于公认的护理标准所建立的频率,前述限定的发病的频率有所降低。

[0090] 在另一实施方式中,本发明的方法提供对哺乳动物进行的其它抗凝血和抗血小板疗法的替代治疗方法,所述其它抗凝血和抗血小板疗法代表基于护理标准的当前指南,该方法包括长期给予患病的哺乳动物治疗有效量的至少一种式 (I) 的化合物的步骤,如给予利伐沙班。在哺乳动物中观察到的事件频率与被取代的公认的护理标准下建立的频率相等或降低。

[0091] 在另一实施方式中,本发明还涉及以下的联合:

[0092] A) 式 (I) 的化合物, 以及

[0093] B) 其它的药剂, 尤其是血小板聚集抑制剂、抗凝血剂、纤溶剂、抗血脂剂、冠状动脉疗法和 / 或扩血管剂。

[0094] 本申请的上下文中的“联合”不仅是药物制剂, 其包括所有的组分 (所谓的固定剂量的组合), 以及能使所有的组分相互隔开的联合包装, 而且是同时给药或短暂地错开给药的组分, 条件是它们用于预防和 / 或治疗相同的疾病。此外, 有可能将两种或多种药剂组合在一起, 分别形成二元或多元联合。

[0095] 联合的单独的药剂在文献中已知, 且大部分可在市场上购买。

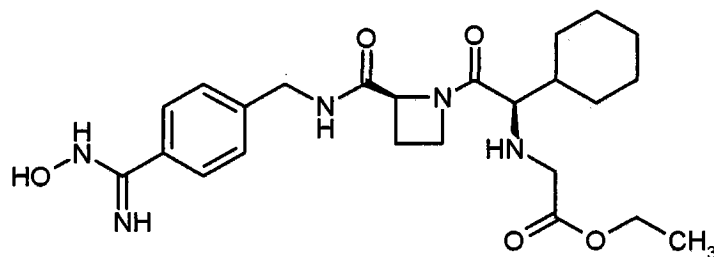
[0096] 例如, 血小板聚集抑制剂是乙酰水杨酸 (类似阿司匹林)、噻氯匹啉 (抵克立得 (Ticlid)) 和氯吡格雷 (clopidogrel) (Plavix), 或者是整合素拮抗剂, 如类似于糖蛋白 IIb/IIIa 拮抗剂, 如, 例如阿昔单抗 (abciximab)、依替巴肽 (eptifibatide)、替罗非班 (tirofiban)、拉米非班 (lamifiban)、来答非班 (lefradafiban) 和夫雷非班 (fradafiban)。

[0097] 例如, 抗凝血剂是肝素 (UFH)、低分子量肝素 (LMWH) 如, 例如环丙贝特 (tinzaparin)、舍吡啉 (certoparin)、帕肝素 (parnaparin)、那屈肝素 (nadroparin)、阿地肝素 (ardeparin)、依诺肝素 (enoxaparin)、达肝素 (reviparin)、阿昔洛韦 (dalteparin)、达那肝素 (danaparoid) 以及直接凝血酶抑制剂 (DTI)。

[0098] 直接凝血酶抑制剂例如是:

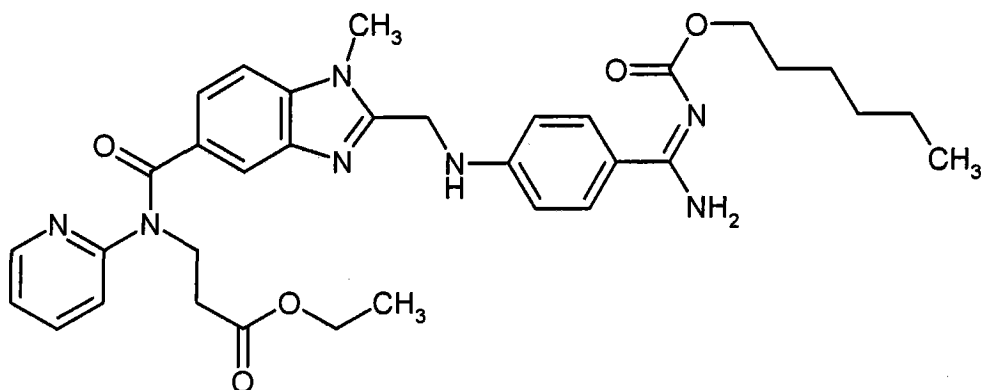
[0099] • Exanta (希美加群 (ximelagatran))

[0100]



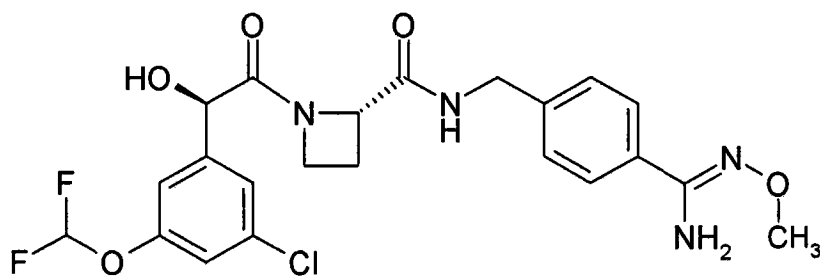
[0101] • Rendix (达比加群 (dabigatran))

[0102]



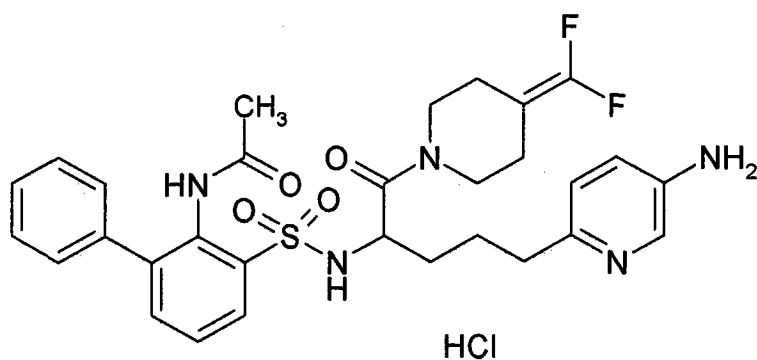
[0103] • AZD-0837 [AstraZeneca 年报 2006, 2007 年 3 月 19 日]

[0104]



[0105] • SSR-182289A[J. Lorrain 等人 Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 2003, 304, 567-574 ;J. -M. Altenburger 等人 . Bioorg. Med. Chem. 2004, 12, 1713-1730]

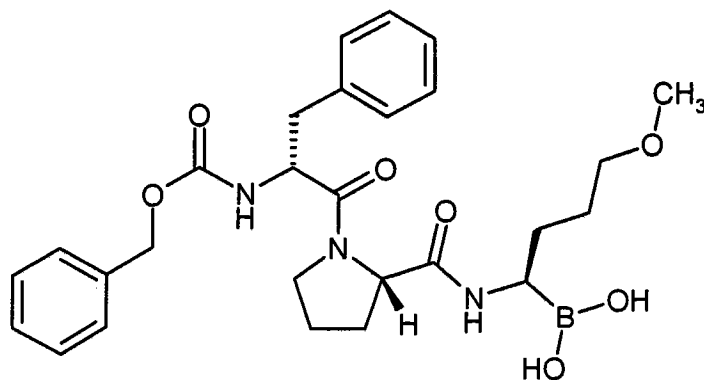
[0106]



[0107] • TGN-167[S. Combe 等人 Blood 2005, 106, abstract 1863(ASH 2005)]

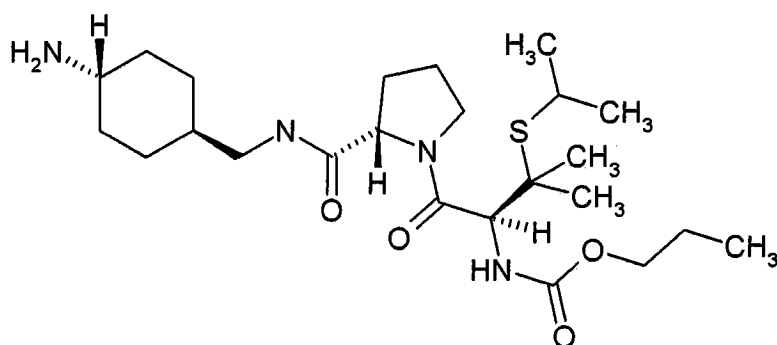
[0108] • N-[(卞氧基) 羰基]-D- 苯丙氨酰基 -N-[(1R)-1-(二羟基硼烷基)-4- 甲氧基丁基]-L- 脯氨酸 [WO 2005/084685]

[0109]



[0110] • Sofigatran[WHO Drug Information 2007, 21, 77]

[0111]



[0112] • MCC-977[Mitsubishi Pharma website pipeline 2006,2006 年 7 月 25 日]

[0113] • MPC-0920[Press Release:Myriad Genetics Begins Phase I Trial of Anti-Thrombin Drug MPC-0920 “,Myriad Genetics Inc,2006 年 5 月 2 日]

[0114] 纤溶酶原激活剂(血栓溶解剂/纤溶剂)例如是组织纤溶酶原激活剂(t-PA)、链激酶、瑞替普酶(reteplase)和尿激酶。

[0115] 抗血脂药特别是 HMG-CoA-(3-羟基-3-甲基戊二酰基-辅酶 A)还原酶抑制剂,如,例如洛伐他汀(lovastatin)(Mevacor;US 4,231,938)、辛伐他汀(simvastatin)(Zocor;US 4,444,784)、普伐他汀(pravastatin)(Pravachol;US 4,346,227)、氟伐他汀(fluvastatin)(Lescol;US 5,354,772)和阿托伐他汀(atorvastatin)(Lipitor;US 5,273,995)。

[0116] 冠状动脉疗法/扩血管剂特别是 ACE(血管紧张素转换酶)抑制剂,如,例如卡托普利(captopril)、赖诺普利(lisinopril)、依那普利(enalapril)、雷米普利(ramipri)、西拉普利(cilazapril)、苯那普利(benazepril)、福辛普利(fosinopril)、奎那普利(quinapril)和培哚普利(perindopril),或者是 AII(血管紧张素 II)受体拮抗剂,如,例如恩布沙坦(embusartan)(US 5,863,930)、氯沙坦(losartan)、缬沙坦(valsartan)、依贝沙坦(irbesartan)、坎地沙坦(candesartan)、依普沙坦(eprosartan)和替米沙坦(temisartan),或者是 β 肾上腺素受体拮抗剂,如,例如卡维地洛(carvedilol)、阿普洛尔(alprenolol)、比索洛尔(bisoprolol)、醋丁洛尔(acebutolol)、阿替洛尔(atenolol)、倍他洛尔(betaxolol)、卡替洛尔(carbetolol)、美托洛尔(metoprolol)、纳多洛尔(nadolol)、喷布洛尔(penbutolol)、吲哚洛尔(pindolol)、普萘洛尔(propanolol)和噻吗洛尔(timolol),或者是 $\alpha 1$ 肾上腺素受体拮抗剂,如,例如哌唑嗪、布那唑嗪(bunazosin)、多沙唑嗪(doxazosin)和特拉唑嗪(terazosin),或者是利尿剂,如,例如氢氯噻嗪、速尿(furosemide)、布美他尼(bumetanide)、吡咯他尼(piretanide)、托拉塞米(toraseamide)、阿米洛利(amiloride)和双肼苯哒嗪(dihydralazine),或者是醛固酮拮抗剂,如,例如安体舒通(spironolactone)和依普利酮(eplerenone),或者是正性变力剂(positive inotropes),如,例如地高辛(digoxin),或者是钙通道阻滞剂,如,例如维拉帕米(verapamil)和地尔硫(diltiazem),或者是二氢吡啶衍生物,如,例如拜新同(Adalat)和尼群地平(Nitrendipine)(Bayotensin),或者是一氧化氮的供体,如,例如异山梨醇-5-单硝酸,二硝酸异山梨醇和三硝酸甘油(glycerol trinitrate),或者是影响环磷酸鸟苷(cGMP)增加的化合物,如,例如可溶性的鸟苷酸环化酶的刺激剂(WO 98/16223、WO 98/16507、WO 98/23619、WO 00/06567、WO 00/06568、WO 00/06569、WO 00/21954、WO 00/66582、WO 01/17998、WO 01/19776、WO 01/19355、WO 01/19780、WO 01/19778、WO 07/045366、WO 07/045367、WO 07/045369、WO 07/045370 和 WO 07/045433)。

[0117] 此外,本发明还涉及包括至少一种本发明的化合物和一种或多种惰性、无毒和适合于药用的佐剂的药物,以及其为上述目的用途。

[0118] 此外,本发明还涉及包括至少一种本发明的化合物和上述的联合药剂的药物,其特别用于预防和/或治疗上述疾病。

[0119] 本发明的化合物可以全身起作用或局部起作用。为此,可以采用合适的方式给药,例如是口服给药、肠胃外给药、肺部给药、鼻腔给药、舌下给药、舌头给药、口腔给药、直肠给

药、皮肤给药、经皮给药、结膜给药或经耳部的途径给药或者作为植入物或支架进行治疗。

[0120] 对于这些给药途径,本发明的化合物可采用合适的给药形式给药。

[0121] 对于口服给药,给药的剂型根据现有技术而作用,快速地和/或以改进的方式释放本发明的化合物都是合适的,该剂型中包含结晶的和/或无定形的和/或溶解形式的本发明的化合物,例如片剂(未包衣或包衣的片剂,如抗胃液或延缓溶解或不可溶的包衣,以控制本发明的化合物的释放)、在口腔快速崩解的片剂或膜/圆片、膜/冻干粉、胶囊(如硬或软明胶胶囊)、糖衣丸、冲剂、丸剂、粉末、乳剂、悬液、气雾剂或溶液。

[0122] 肠胃外给药可以省略吸收的步骤(如静脉注射、动脉注射、心脏内给药、脊柱内给药或腰椎内给药),也可以包含吸收步骤(肌肉注射、皮下给药、表皮给药、皮肤给药或腹腔给药)而实现。肠胃外给药的合适的给药形式包括溶液、悬液、乳液、冻干粉或无菌粉末形式的注射和输注制剂。

[0123] 对于其他的给药途径,诸如吸入制剂(包括粉末吸入剂和喷雾剂)、鼻滴剂、溶液或喷剂、舌含、舌下或口腔给药的片剂、药片、膜/圆片或胶囊,栓剂、口服或眼睛给药制剂、阴道给药胶囊、水性悬液(洗剂、可摇动的混合物)、亲脂性悬液、软膏、乳膏、经皮肤给药的治疗系统(如贴膏)、乳液、糝糊、泡沫、喷粉、植入物或支架都是合适的。

[0124] 口服或肠胃外给药,尤其是口服和静脉注射是优选的。

[0125] 本发明的化合物可制成上述的给药剂型。这可通过混合惰性、无毒和药学上合适的添加剂等已知方式本身实现。这些添加剂包括载体(如微晶纤维素、乳糖或甘露醇)、溶剂(如液态聚乙二醇)、乳化剂和分散剂或润湿剂(如十二烷基硫酸钠、聚氧山梨糖醇酐油酸酯(polyoxysorbitan-oleate))、粘结剂(如聚乙烯吡咯烷酮)、合成的和天然的聚合物(如白蛋白)、稳定剂(如抗氧化剂,例如抗坏血酸)、着色剂(如无机颜料,例如氧化铁)以及调味剂或气味矫味剂。

[0126] 总体而言,为达到肠胃外给药的有效效果,业已发现,给药量为约 0.001-30mg/kg 体重,优选约 0.01-1mg/kg 体重是有利的。在口服给药时,剂量为约 0.01-100mg/kg 体重,优选 0.01-30mg/kg 体重,更优选 1-30mg/kg 体重。

[0127] 虽然在必要的情况下,有时会与所述的给药量有偏差,即这取决于体重、给药途径、个体对有效成分的反应、药剂的性质和给药的时间或间隔。因此,在某些情况下,给予小于前述的最小剂量也是足够的,但在另外的情况下,必须超过前述剂量的上限。在较大剂量给药的情况下,建议在一天中将这剂量分成多次单独给药。

[0128] 以下结合实施例对本发明进行阐述;然而,这些实施例并不意味着以任何的方式限制本发明的范围。

[0129] 除非另有说明,试验和随后的实施例中的百分比是重量百分比,份数是重量份。所报告的液态/液态溶液的溶剂比、稀释率和浓度都是以体积为基础计算的。

实施例

[0130] A 制备实施例

[0131] 起始物料

[0132] 起始物料的合成在 WO-A-01/047919 中有详细的描述。

[0133] 合成实施例

17	$\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$	CN	H	Cl
18	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	Cl	H	Cl
19	$\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$	CH_3	CH_3	Cl
20	$\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$	NH_2	H	Cl
实施例	A-B-C	D	D'	E
21	$\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$	F	H	Br
22	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	F	H	Br
23	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	H	H	Br
24	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	F	H	Cl
25	$\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$	F	H	Cl
26	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	H	H	Cl

[0136]

[0137] 合成实施例的合成在 WO-A-01/047919 中有详细描述。

[0138] B 生理活性评价

[0139] 1. 式 (I) 的化合物的生理活性

[0140] 式 (I) 的化合物特别是作为凝血因子 Xa 的选择性抑制剂时,并不或者仅仅在特别高的浓度下才会抑制其他的丝氨酸蛋白酶,如血纤维蛋白溶酶或胰蛋白酶。

[0141] 当因子 Xa 抑制作用的 IC_{50} 值比其他的丝氨酸蛋白酶、尤其是血纤维蛋白溶酶或胰蛋白酶抑制的 IC_{50} 值小 100 倍,较佳的是小 500 倍,更佳的是小 1000 倍时,凝血因子 Xa 的抑制剂是指“选择性的”,请参考涉及下述的实施例 A. a. 1) 和 A. a. 2) 的测试方法的选择性测试方法。

[0142] 式 (I) 的化合物的特别有利的生物特性可通过以下的方法确定。

[0143] a) 测试描述 (体外)

[0144] a. 1) 因子 Xa 抑制作用的测定

[0145] 人类因子 Xa (FXa) 的酶活性通过 FXa 特异性的显色底物来测定。在这种情况下,因子 Xa 从显色底物中将对硝基苯胺清除。在微孔板上以下述方式完成测定。

[0146] 将测试物质溶于多种浓度的 DMSO 中,并在 25℃ 下,用人 FXa (0.5nmol/l 溶于 50mmol/l 的缓冲液 [C,C,C-三(羟甲基)-氨基甲烷]、150mmol/l NaCl、0.1% BSA (牛血清白蛋白) 中, pH = 8,3) 孵育 10 分钟。纯的 DMSO 作为对照。接着加入显色底物 (150 μmol/l **Pefachrome®** FXa, 源自 Pentapharm)。在 25℃ 下孵育 20 分钟后,测定在 405nm 下底色

的消退 (extinction)。将含有测试物质的测试混合物的消退的情况与不含测试物质的对照混合物进行比较,并由此计算出 IC_{50} 值。

[0147] a. 2) 选择性测定

[0148] 通过测试其它的人丝氨酸蛋白酶 (如血纤维蛋白溶酶或胰蛋白酶) 的测试物质,检测其抑制作用,以得出选择性的 FXa 的抑制作用。胰蛋白酶 (500mU/ml) 和血纤维蛋白溶酶 (3.2nmol/l) 的酶活性如下确定:将这些酶溶于 tris 缓冲液 (100mmol/l, 20mmol/l $CaCl_2$, pH = 8.0) 中,并用测试物质或溶剂孵育 10 分钟。加入合适的特异性的显色底物 (源自 Boehringer Mannheim 的 Chromozym **Trypsin**[®]、源自 Boehringer Mannheim 的 Chromozym **Plasmin**[®]) 后,酶反应开始,20 分钟后,在 405nm 下测定颜色的消退。所有的测定在 37℃ 下进行。将含有测试物质的测试混合物的消退的情况与不含测试物质的对照样品进行比较,并由此计算出 IC_{50} 值。

[0149] a. 3) 抗凝血效果的测定

[0150] 在体外的人血浆中测定测试物质的抗凝血效果。为此,在混合比例为 1/9 的柠檬酸钠/血的 0.11 摩尔柠檬酸钠溶液中收集人血。收集之后使血液充分混合,以约 2000g 离心 10 分钟。用吸液管清除上清液。使用市售的测试试剂盒 (源自 Boehringer Mannheim 的 **Neoplastin**[®]),在各种浓度的测试物质或合适的溶剂存在下测定凝血酶原时间 (PT, 同义词:快速测试)。在 37℃ 下,用血浆孵育测试化合物 10 分钟。接着加入凝血活酶诱导凝结,并测定凝结开始的时间。测出使凝血酶原时间翻倍的测试物质的浓度。

[0151] b) 抗血栓形成效果的测定 (体内)

[0152] b) 动静脉分流模型 (大鼠)

[0153] 用 Rompun/Ketavet 溶液 (12mg/kg/50mg/kg) 麻醉重为 200-250g 的禁食的雄性大鼠 (种属:HSD CPB:WU)。采用 Christopher N. Berry 等人 Br. J. Pharmacol. (1994), 113, 1209-1214 所描述的方法在动静脉结合处诱导血栓的形成。为此,露出大鼠的左颈静脉和右颈动脉。使用 10cm 长的聚乙烯管 (PE 60) 在两根血管之间形成体外分流。用含有表面粗糙的尼龙线形成圈且多出 3cm 长的聚乙烯管 (PE160) 将前述的聚乙烯管栓在中间,以形成血栓表面。维持体外循环 15 分钟。接下来除去分流,立即称量带血栓的尼龙线。在实验开始之前已知尼龙线的空白重量。在建立体外循环之前,将测试物质通过尾部的静脉注射给予或强迫喂予清醒的动物。

[0154] C 药物组合物的实际实施例

[0155] 本发明的化合物可制成以下的药物制剂:

[0156] 片剂:

[0157] 组合物:

[0158] 100mg 本发明的化合物、50mg 乳糖 (一水合物)、50mg 玉米淀粉 (天然的)、10mg 聚乙烯吡咯烷酮 (PVP 25) (BASF Co., Ludwigshafen, Germany) 以及 2mg 硬脂酸镁。

[0159] 药片重为 212mg,,直径为 8mm,曲率半径为 12mm。

[0160] 生产:

[0161] 将本发明的化合物、乳糖和淀粉用 5% (w/w) 在水中的 PVP 溶液造粒。干燥之后,使颗粒与硬脂酸镁混合 5 分钟。用常用的压片机 (压片形式:见上) 压缩该混合物。用于

该压缩的压缩力推荐为 15kN。

[0162] 口服剂量的悬液：

[0163] 组合物：

[0164] 1000mg 本发明的化合物、1000mg 乙醇（96%）、400mg **Rhodigel**[®]（黄原胶，产自 FMC Co., Pennsylvania, USA）以及 99g 水。

[0165] 10ml 口服悬液对应于单剂量的 100mg 本发明的化合物。

[0166] 生产：

[0167] 使 Rhodigel 悬浮于乙醇中，并将本发明的化合物加入悬液中。加水，并搅拌。将混合物搅拌 6 小时，直到 Rhodigel 完全膨胀。

[0168] 口服剂量的溶液：

[0169] 组合物：

[0170] 500mg 本发明的化合物、2.5g 聚山梨醇酯和 97g 聚乙二醇 400。20g 口服溶液对应于单剂量形式的 100mg 本发明的化合物。

[0171] 生产：

[0172] 搅拌状态下，使本发明的化合物悬浮于聚乙二醇和聚山梨醇酯的混合物中。持续搅拌，直到本发明的化合物完全溶解。

[0173] i. v. 溶液：

[0174] 使本发明的化合物溶解于浓度低于饱和溶解度的生理相容的溶剂（如等渗氯化钠溶液、5%葡萄糖溶液和 / 或 30% PEG 400 溶液）中。将溶液进行无菌过滤并装入无菌无热源的注射容器中。