



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105209440 B

(45)授权公告日 2019.07.23

(21)申请号 201480027721.X

(22)申请日 2014.03.17

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 105209440 A

(43)申请公布日 2015.12.30

(30)优先权数据

61/789,358 2013.03.15 US

61/899,588 2013.11.04 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2015.11.13

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2014/000058 2014.03.17

(87)PCT国际申请的公布数据

W02014/149139 EN 2014.09.25

(73)专利权人 维颂公司

地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 K·M·肖特 S·M·法姆

D·C·威廉姆斯

(74)专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司 31100

代理人 陶家蓉 沈端

(51)Int.Cl.

C07D 233/54(2006.01)

C07D 213/16(2006.01)

A61K 31/415(2006.01)

A61P 7/00(2006.01)

(54)发明名称

作为凝血酶抑制剂的卤代吡唑

(57)摘要

B 本发明尤其提供了可用于抑制凝血酶的多取代芳族化合物,所述化合物包括被取代的吡唑基。另外提供了药物组合物。另外提供了治疗和预防疾病或病症的方法,所述疾病或病症顺从于CN 通过抑制凝血酶进行治疗或预防。

(56)对比文件

CN 1246847 A,2000.03.08,

WO 2004/098589 A1,2004.11.18,

US 5753688 A,1998.05.19,

WO 03/062206 A2,2003.07.31,

CN 102918034 A,2013.02.06,

WO 2004/058722 A1,2004.07.15,

US 5792761 A,1998.08.11,

WO 2004/101555 A1,2004.11.25,

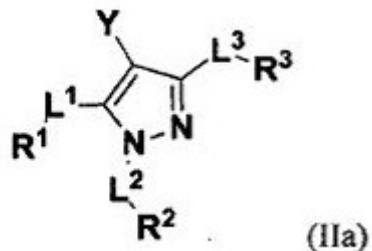
Yifeng Xiong等. Discovery and structure-activity relationship of 3-methoxy-N-(3-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-(2-morpholinoethoxy)phenyl)benzamide (APD791): A highly selective 5-hydroxytryptamine 2A receptor inverse agonist for the treatment of arterial thrombosis.《J. Med. Chem.》.2010, 第53卷(第11期),

Donald J. P. Pinto等. Discovery of 1-[3-(aminomethyl)phenyl]-N-[3-fluoro-2''-(methylsulfonyl)-[1,1''-biphenyl]-4-yl]-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazole-5-carboxamide(DPC423), a highly potent, selective, and orally bioavailable inhibitor of blood coagulation factor Xa.《J. Med. Chem.》.2001, 第44卷(第4期), 第566-578页.

审查员 吴永英

权利要求书5页 说明书33页

1. 一种具有式 (IIa) 的结构的化合物：



或其药学上可接受的盐；

其中

L¹为-NR⁴⁻；

L²为-C(=O)⁻；

L³为单键；

R¹为被以下的取代基取代的C₁-C₁₆烷基：未被取代的苯基、和取代的杂芳基，其中所述杂芳基选自：呋喃基、噻吩基或吡啶基；

R²为被取代或未被取代的C₁-C₁₆烷基、被取代或未被取代的环丙基、被取代或未被取代的氧杂环己基、被取代或未被取代的苯基、未被取代的苯并二氧杂环己烯基、或被取代或未被取代的杂芳基，其中所述杂芳基选自：呋喃基、和噻吩基；

R³为被取代或未被取代的杂环烷基、被取代或未被取代的苯基、被取代的萘基、或未被取代的杂芳基，其中所述杂芳基选自：呋喃基、噻吩基或吡啶基，所述杂环烷基选自：氧杂环己基和哌啶基；

R⁴是氢；且

Y是卤素；和

其中任何取代的C₁-C₁₆烷基的取代基选自：卤素、-OH、和含有O或N作为杂原子的未取代的C₁-C₁₆杂烷基；

其中任何取代的环烷基的取代基是含有O或N作为杂原子的未取代的C₁-C₁₆杂烷基；和

其中任何取代的杂环烷基的取代基选自未取代的C₁-C₁₆烷基和未取代的-S(O)₂R'，其中R'是取代的芳基，其中所述芳基是萘基，其被-N(CH₃)₂取代；

其中任何取代的苯基的取代基选自：卤素、-OH、未取代的含有O或N作为杂原子的未取代的C₁-C₁₆杂烷基、未取代的吗啉基、和取代或未取代的C₁-C₁₆烷基，其中取代的C₁-C₁₆烷基取代基被选自下列的取代基取代：-OH、卤素、和未取代的含有O或N作为杂原子的未取代的C₁-C₁₆杂烷基；和

其中任何取代萘基的取代基选自氧代和-OH；和

其中任何取代的杂芳基的取代基是卤素。

2. 根据权利要求1所述的化合物，其中R³是被取代或未被取代的苯基、被取代的萘基、未被取代的氧杂环己基、被取代或未被取代的哌啶基、或未被取代的吡啶基。

3. 根据权利要求1所述的化合物，其中Y是氟。

4. 根据权利要求2所述的化合物，其中Y是氟。

5. 根据权利要求2所述的化合物，其中R³是被取代或未被取代的苯基、或未被取代的吡啶基。

6. 根据权利要求5所述的化合物,其中R³是未被取代的吡啶基。
7. 根据权利要求5所述的化合物,其中R³是被取代或未被取代的苯基。
8. 根据权利要求2所述的化合物,其中R³是未被取代的氧杂环己基、和被取代或未被取代的哌啶基。
9. 根据权利要求2所述的化合物,其中R³是被取代的萘基。
10. 根据权利要求2-9任一所述的化合物,其中R¹是被取代的烷基,其具有一个被取代的噻吩基取代基。
11. 根据权利要求10所述的化合物,其中R¹是被取代的C₁-C₁₆烷基,其具有一个被氯取代的噻吩基取代基。
12. 根据权利要求2-9任一所述的化合物,其中R¹是被取代的C₁-C₁₆烷基,其具有一个未被取代的苯基取代基。
13. 根据权利要求2所述的化合物,其中R²是被取代或未被取代的C₁-C₁₆烷基、被取代的环丙基、被取代的氧杂环丁基、被取代或未被取代的苯基、未被取代的苯并二氧杂环己烯基、未被取代的呋喃基、未被取代的噻吩基。
14. 根据权利要求13所述的化合物,其中R²是未被取代的噻吩基和未被取代的呋喃基。
15. 根据权利要求13所述的化合物,其中R²是被取代或未被取代的C₁-C₁₆烷基、被取代的环丙基、或被取代的氧杂环丁基。
16. 根据权利要求15所述的化合物,其中R²是被取代的氧杂环己基。
17. 根据权利要求13所述的化合物,其中R²是未被取代的苯并二氧杂环己烯基。
18. 根据权利要求13所述的化合物,其中R²是被取代或未被取代的苯基。
19. 一种化合物,选自:
 - 1-(5-[(5-氯噻吩-2-基)甲基]氨基-3-(1-[5-(二甲氨基)萘-1-基]磺酰基哌啶-4-基)-4-氟-1H-吡唑-1-基)-3-羟基-2,2-二甲基丙烷-1-酮
 - 1-(5-[(5-氯噻吩-2-基)甲基]氨基-4-氟-3-(氧杂环己-4-基)-1H-吡唑-1-基)-2,2-二甲基丙烷-1-酮
 - 1-(5-[(5-氯噻吩-2-基)甲基]氨基-4-氟-3-(氧杂环己-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-羟基-2,2-二甲基丙烷-1-酮
 - 1-(5-[(5-氯噻吩-2-基)甲基]氨基-4-氟-3-(氧杂环己-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-甲氧基-2,2-二甲基丙烷-1-酮
 - 1-(5-[(5-氯噻吩-2-基)甲基]氨基-4-氟-3-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-2,2-二甲基丙烷-1-酮
 - 1-(5-[(5-氯噻吩-2-基)甲基]氨基-4-氟-2-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-2-甲氧基-2-甲基丙烷-1-酮
 - 1-(5-[(5-氯噻吩-2-基)甲基]氨基-4-氟-3-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-羟基-2,2-二甲基丙烷-1-酮
 - 1-(5-[(5-氯噻吩-2-基)甲基]氨基-4-氟-3-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-甲氧基-2,2-二甲基丙烷-1-酮
 - 1-(5-[(5-氯噻吩-2-基)甲基]氨基-4-氟-3-苯基-1H-吡唑-1-基)-2,2-二甲基丙烷-1-酮

1-(5-[(5-氯噻吩-2-基)甲基]氨基-4-氟-3-苯基-1H-吡唑-1-基)-2-羟基-2-甲基丙烷-1-酮

1-(5-[(5-氯噻吩-2-基)甲基]氨基-4-氟-3-苯基-1H-吡唑-1-基)-2-甲氧基-2-甲基丙烷-1-酮

1-(5-[(5-氯噻吩-2-基)甲基]氨基-4-氟-3-苯基-1H-吡唑-1-基)-3-(2-甲氧基乙氧基)-2,2-二甲基丙烷-1-酮

1-(5-[(5-氯噻吩-2-基)甲基]氨基-4-氟-3-苯基-1H-吡唑-1-基)-3-羟基-2,2-二甲基丙烷-1-酮

1-(5-[(5-氯噻吩-2-基)甲基]氨基-4-氟-3-苯基-1H-吡唑-1-基)-3-甲氧基-2,2-二甲基丙烷-1-酮

1-[4-(5-[(5-氯噻吩-2-基)甲基]氨基-1-(2,2-二甲基丙酰基)-4-氟-1H-吡唑-3-基)苯基]-吡咯烷-2-酮

1-[4-(5-[(5-氯噻吩-2-基)甲基]氨基-1-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烯-5-羰基)-4-氟-1H-吡唑-3-基)苯基]-吡咯烷-2-酮

1-[4-(5-[(5-氯噻吩-2-基)甲基]氨基-4-氟-1-(2-甲氧基苯甲酰基)-1H-吡唑-3-基)苯基]-吡咯烷-2-酮

1-[5-(苄氨基)-4-氟-3-(吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基]-2,2-二甲基丙烷-1-酮

1-[5-(苄氨基)-4-氟-3-苯基-1H-吡唑-1-基]-2,2-二甲基丙烷-1-酮

1-苯甲酰基-N-[(5-氯噻吩-2-基)甲基]-4-氟-3-(氧杂环己-4-基)-1H-吡唑-5-胺

5-(二甲氨基)萘-1-磺酸2-(5-[(5-氯噻吩-2-基)甲基]氨基-4-氟-3-苯基-1H-吡唑-1-羰基)苯酯

4-[4-(5-[(5-氯噻吩-2-基)甲基]氨基-1-(2,2-二甲基丙酰基)-4-氟-1H-吡唑-3-基)苯基]吗啉-3-酮

6-(5-[(5-氯噻吩-2-基)甲基]氨基-1-(2,2-二甲基丙酰基)-4-氟-1H-吡唑-3-基)-1,2,3,4-四氢萘-1-酮

6-(5-[(5-氯噻吩-2-基)甲基]氨基-4-氟-1-(2-甲氧基苯甲酰基)-1H-吡唑-3-基)-1,2,3,4-四氢萘-1-酮

N-[(5-氯噻吩-2-基)甲基]-1-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烯-5-羰基)-4-氟-3-(氧杂环己-4-基)-1H-吡唑-5-胺

N-[(5-氯噻吩-2-基)甲基]-1-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烯-5-羰基)-4-氟-3-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-5-胺

N-[(5-氯噻吩-2-基)甲基]-1-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烯-5-羰基)-4-氟-3-苯基-1H-吡唑-5-胺

N-[(5-氯噻吩-2-基)甲基]-1-(2,4-二甲氧基苯甲酰基)-4-氟-3-(氧杂环己-4-基)-1H-吡唑-5-胺

N-[(5-氯噻吩-2-基)甲基]-1-(2,4-二甲氧基苯甲酰基)-4-氟-3-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-5-胺

N-[(5-氯噻吩-2-基)甲基]-1-(2,4-二甲氧基苯甲酰基)-4-氟-3-苯基-1H-吡唑-5-胺

N-[(5-氯噻吩-2-基)甲基]-4-氟-1-(2-甲氧基苯甲酰基)-3-(氧杂环己-4-基)-1H-吡

唑-5-胺

N-[(5-氯噻吩-2-基) 甲基]-4-氟-1-(2-甲氧基苯甲酰基)-3-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-5-胺

N-[(5-氯噻吩-2-基) 甲基]-4-氟-1-(2-甲氧基苯甲酰基)-3-(吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-胺

N-[(5-氯噻吩-2-基) 甲基]-4-氟-1-(2-甲氧基苯甲酰基)-3-苯基-1H-吡唑-5-胺

N-[(5-氯噻吩-2-基) 甲基]-4-氟-1-(4-甲基氧杂环己烷-4-羰基)-3-(氧杂环己-4-基)-1H-吡唑-5-胺

N-[(5-氯噻吩-2-基) 甲基]-4-氟-1-(4-甲基氧杂环己烷-4-羰基)-3-苯基-1H-吡唑-5-胺

N-[(5-氯噻吩-2-基) 甲基]-4-氟-1-(呋喃-3-羰基)-3-(氧杂环己-4-基)-1H-吡唑-5-胺

N-[(5-氯噻吩-2-基) 甲基]-4-氟-1-(呋喃-3-羰基)-3-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-5-胺

N-[(5-氯噻吩-2-基) 甲基]-4-氟-1-[4-(2-甲氧基乙氧基) 苯甲酰基]-3-(氧杂环己-4-基)-1H-吡唑-5-胺

N-[(5-氯噻吩-2-基) 甲基]-4-氟-1-[4-(吗啉-4-基) 苯甲酰基]-3-(氧杂环己-4-基)-1H-吡唑-5-胺

N-[(5-氯噻吩-2-基) 甲基]-4-氟-3-(氧杂环己-4-基)-1-(噻吩-3-羰基)-1H-吡唑-5-胺

N-[4-(5-[(5-氯噻吩-2-基) 甲基]氨基)-4-氟-3-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-1-羰基] 苯基]-5-(二甲氨基) 萍-1-磺酰胺

N-[4-(5-[(5-氯噻吩-2-基) 甲基]氨基)-4-氟-3-苯基-1H-吡唑-1-羰基] 苯基]-5-(二甲氨基) 萍-1-磺酰胺

N-苄基-4-氟-1-(2-甲氧基苯甲酰基)-3-(吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-胺

N-苄基-4-氟-1-(2-甲氧基苯甲酰基)-3-苯基-1H-吡唑-5-胺

[1-(5-[(5-氯噻吩-2-基) 甲基]氨基)-4-氟-3-(氧杂环己-4-基)-1H-吡唑-1-羰基] 环丙基] 甲醇

[1-(5-[(5-氯噻吩-2-基) 甲基]氨基)-4-氟-3-苯基-1H-吡唑-1-羰基] 环丙基] 甲醇。

20. 一种药物组合物, 其包含根据权利要求1或19中任一权利要求所述的化合物以及药学上可接受的赋形剂。

21. 权利要求1-19任一所述的化合物或权利要求20所述的组合物的用途, 其特征在于, 用于制备治疗或预防疾病或病症的药物, 所述疾病或病症响应凝血酶抑制。

22. 根据权利要求21所述的用途, 其中所述疾病或病症是血栓性病症。

23. 根据权利要求22所述的用途, 其中所述血栓性病症选自急性冠脉综合征、血栓形成、静脉血栓栓塞、动脉血栓栓塞、心原性血栓栓塞、和弥散性血管内凝血中的一种或多种。

24. 根据权利要求21所述的用途, 其特征在于, 所述疾病或病症涉及血凝块血栓的存在或潜在形成。

25. 根据权利要求21所述的用途, 其中所述疾病或病症选自肺纤维化、神经性疼痛和癌

症中的一种或多种,所述癌症选自局限期小细胞肺癌、神经胶质瘤、恶性乳癌、微转移、肺转移和前列腺癌。

26. 如权利要求21所述的用途,其特征在于,所述化合物通过抑制凝血作用。
27. 如权利要求21所述的用途,其特征在于,所述化合物抑制凝血过程。
28. 如权利要求25所述的用途,其特征在于,所述微转移是血液或肝脏微转移。
29. 如权利要求21所述的用途,其特征在于,所述疾病或病症选自缺血再灌注损伤和慢性肝损伤。

作为凝血酶抑制剂的卤代吡唑

[0001] 发明背景

[0002] 本公开涉及对凝血酶(活化凝血因子II;EC 3.4.21.5)展现生物活性例如抑制作用的化合物,例如多取代芳族化合物。

[0003] 在哺乳动物系统中,血管损伤导致出血事件,其由凝血级联来处理。该级联包括外在和内在路径,涉及至少13个互连因子和各种辅因子和其它调节蛋白的活化。在血管损伤后,血浆因子VII与暴露的组织因子(TF)相互作用,且所生成的TF-fVIIa复合物引发一系列复杂的事件。因子fXa直接在TF-fVIIa复合物的‘下游’产生,且经由内在路径多倍扩增。FXa然后作为催化剂用于形成凝血酶(fIIa),其进而是纤维蛋白溶解的直接前体。结果形成纤维蛋白溶解凝块,其使出血停止。聚合物凝块纤维蛋白溶解成纤维蛋白单体导致溶解和系统返回至凝结前状态。级联是因子和辅因子的复杂平衡,且被严格调节。

[0004] 在疾病状态下,任何因子的非期望的向上或向下调节导致诸如出血或血栓形成的病状。从历史上来说,抗凝血剂已经被用在冒着罹患血栓性并发症诸如心绞痛、中风和心脏病发作的风险的患者中。

[0005] 华法林(Warfarin)已经享有作为排在首位的抗凝血治疗剂的主导地位。在1940年代开发的华法林是维生素K拮抗剂且抑制因子II、VII、IX和X等等。华法林为口服施用,但是其易用性被其它效应淡化:其具有非常长的半衰期(>2天)且具有严重的药物间相互作用。重要的是,因为维生素K是凝血级联内无处不在的辅因子,所以拮抗作用同时抑制许多凝血因子且因此可以导致显著的出血并发症。

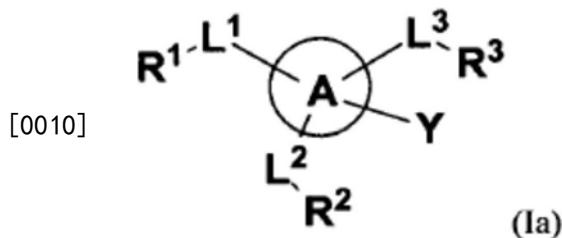
[0006] 许多关注已经集中在肝素上,它是激活AT III的天然生成的多糖,AT III是凝血级联中的许多因子的内源性抑制剂。需要肠胃外施用肝素衍生型治疗剂以及密切监督口服有效的华法林的不便要求已经推动了发现和开发就安全性和效力来说具有宽治疗窗口的口服有效的药物。

[0007] 实际上,凝血酶在凝血级联中的位置已经使其成为用于药物发现的受欢迎目标。不希望受任何理论的约束,据信直接凝血酶抑制剂(DTI)的最终开发是有效地基于经典的D-Phe-Pro-Arg基序,一种模拟纤维蛋白原(凝血酶的天然底物)的序列。不进一步希望受任何理论的约束,据信DTI的使用有极为良好的先例例如基于水蛭素的抗凝血剂,且因此对于发现和开发新型DTI有强烈的兴趣。

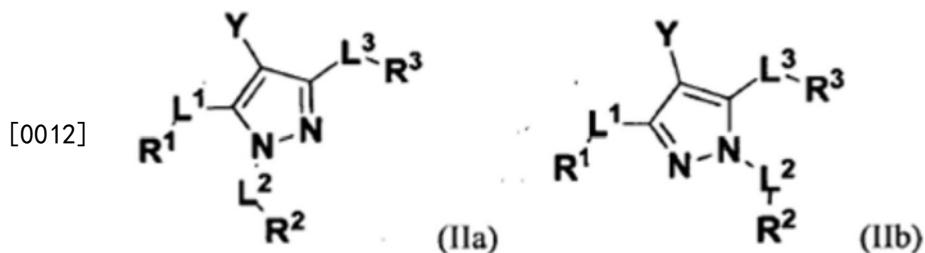
[0008] 凝血酶和其在凝血过程中的作用的详尽讨论可以被发现在各种参考文献包括下列参考文献中,这些参考文献的全文以引用的方式并入本文中用于所有目的:Wieland, H.A.等人,2003,Curr Opin Investig Drugs,4:264-71;Gross,P.L.和Weitz,J.I.,2008,Arterioscler Thromb Vasc Biol,28:380-6;Hirsh,J.等人,2005,Blood,105:453-63;Prezelj,A.等人,2007,Curr Pharm Des,13:287-312。

发明概要

[0009] 本发明的实施方案包括具有式(Ia)结构的化合物:



[0011] 或其药学上可接受的盐、酯、溶剂化物或前药；其中环A可以是被取代或未被取代的吡唑基； L^1 和 L^3 可以独立地为单键、被取代或未被取代的亚烷基、被取代或未被取代的杂亚烷基、 $S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-NHSO_2-$ 、或 $-NR^4-$ ； L^2 可以为不存在、单键、被取代或未被取代的亚烷基、被取代或未被取代的杂亚烷基、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-NHSO_2-$ 、或 $-NR^4-$ ； R^1 和 R^3 可以独立地为氢、卤素、被取代或未被取代的烷基、被取代或未被取代的杂烷基、被取代或未被取代的环烷基、被取代或未被取代的环烯基、被取代或未被取代的杂环烷基、被取代或未被取代的杂环烯基、被取代或未被取代的芳基、被取代或未被取代的稠环芳基、或被取代或未被取代的杂芳基； R^2 可以为不存在、氢、卤素、被取代或未被取代的烷基、被取代或未被取代的杂烷基、被取代或未被取代的环烷基、被取代或未被取代的环烯基、被取代或未被取代的杂环烷基、被取代或未被取代的杂环烯基、被取代或未被取代的芳基、被取代或未被取代的稠环芳基、或被取代或未被取代的杂芳基，条件为：当 L^2 可以不存在时， R^2 可以不存在； R^4 可以是氢、被取代或未被取代的烷基、被取代或未被取代的杂烷基、被取代或未被取代的亚烷基、被取代或未被取代的杂亚烷基、被取代或未被取代的环烷基、被取代或未被取代的杂环基、被取代或未被取代的杂环烯基，以及被取代或未被取代的稠环芳基或被取代或未被取代的杂芳基；且 Y 可以是卤素。在该方法的一些实施方案中， L^2 和 R^2 可以不存在。在一些实施方案中，该化合物可以具有式 (IIa) 或式 (IIb) 的结构：



[0013] 在一些实施方案中，当该化合物可以具有式 (IIa) 的结构时， L^3 可以是单键或被取代或未被取代的亚烷基，且 R^3 可以是被取代或未被取代的芳基、被取代或未被取代的稠环芳基、被取代或未被取代的杂环烷基、或被取代或未被取代的杂芳基，且 Y 可以是氟。在一些实施方案中，当该化合物可以具有式 (IIa) 的结构时， L^3 可以是 $-C(O)O-$ ， R^3 可以是被取代或未被取代的烷基，且 Y 可以是氟。在一些实施方案中，当该化合物可以具有式 (IIa) 的结构时， L^3 可以是 $-C(O)NR^5-$ ， R^5 可以是氢或烷基，且 R^3 可以是被取代或未被取代的烷基或被取代或未被取代的芳基，且 Y 可以是氟。在一些实施方案中， R^3 可以是被取代或未被取代的苯基。在一些实施方案中，杂芳基可以是吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、噻吩基或呋喃基。在一些实施方案中， R^3 可以是被氯取代的噻吩基。在一些实施方案中，杂环烷基可以是吗啉基、氧杂环己基或氧杂环丁基。在一些实施方案中，稠环芳基可以是苯并二氧杂环己烯基或萘基。在一些实施方案中， L^1 可以是单键、 $-S-$ 、 $-NR^4-$ 、被取代或未被取代的亚烷基、或被取代或未被取代

的杂亚烷基,且R¹可以是氢、被取代或未被取代的烷基、被取代或未被取代的芳基、被取代或未被取代的稠环芳基、被取代或未被取代的杂芳基、或被取代或未被取代的杂环烷基。在一些实施方案中,杂芳基可以是吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、噻吩基或呋喃基。在一些实施方案中,R¹可以是被氯取代的噻吩基。在一些实施方案中,杂环烷基可以是吗啉基、氧杂环己基或氧杂环丁基。在一些实施方案中,稠环芳基可以是苯并二氧杂环己烯基或萘基。在一些实施方案中,R¹可以是被取代或未被取代的苯基。在一些实施方案中,L²可以是单键且R²可以是氢。在一些实施方案中,L²可以是被取代或未被取代的亚烷基或-C(0)-,且R²可以是氢、被取代或未被取代的烷基、被取代或未被取代的杂烷基、被取代或未被取代的环烷基、被取代或未被取代的环烯基、被取代或未被取代的杂环烷基、被取代或未被取代的杂环烯基、被取代或未被取代的芳基、被取代或未被取代的稠环芳基、或被取代或未被取代的杂芳基。在一些实施方案中,杂芳基可以是吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、噻吩基或呋喃基。在一些实施方案中,R²可以是被取代或未被取代的烷基、被取代或未被取代的环烷基、或被取代或未被取代的杂环烷基。在一些实施方案中,杂环烷基可以是吗啉基、氧杂环己基或氧杂环丁基。在一些实施方案中,稠环芳基可以是苯并二氧杂环己烯基或萘基。在一些实施方案中,R²可以是被取代或未被取代的苯基。

[0014] 在一些实施方案中,当该化合物可以具有式 (IIb) 的结构时,L³可以是单键或被取代或未被取代的亚烷基,R³可以是被取代或未被取代的芳基、被取代或未被取代的稠环芳基、被取代或未被取代的杂环烷基、或被取代或未被取代的杂芳基,且Y可以是氟。在一些实施方案中,当该化合物可以具有式 (IIa) 的结构时,L³可以是-C(0)O-,R³可以是被取代或未被取代的烷基,且Y可以是氟。在一些实施方案中,当该化合物可以具有式 (IIa) 的结构时,L³可以是-C(0)NR⁵-,R⁵可以是氢或烷基,且R³可以是被取代或未被取代的烷基或被取代或未被取代的芳基,且Y可以是氟。在一些实施方案中,R³可以是被取代或未被取代的苯基。在一些实施方案中,杂芳基可以是吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、噻吩基或呋喃基。在一些实施方案中,R³可以是被氯取代的噻吩基。在一些实施方案中,杂环烷基可以是吗啉基、氧杂环己基或氧杂环丁基。在一些实施方案中,稠环芳基可以是苯并二氧杂环己烯基或萘基。在一些实施方案中,L¹可以是单键、-S-、-NR⁴-、被取代或未被取代的亚烷基、或被取代或未被取代的杂亚烷基,且R¹可以是氢、被取代或未被取代的烷基、被取代或未被取代的芳基、被取代或未被取代的稠环芳基、被取代或未被取代的杂芳基、或被取代或未被取代的杂环烷基。在一些实施方案中,杂芳基可以是吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、噻吩基或呋喃基。在一些实施方案中,R¹可以是被氯取代的噻吩基。在一些实施方案中,杂环烷基可以是吗啉基、氧杂环己基或氧杂环丁基。在一些实施方案中,稠环芳基可以是苯并二氧杂环己烯基或萘基。在一些实施方案中,R¹可以是被取代或未被取代的苯基。在一些实施方案中,L²可以是单键且R²可以是氢。在一些实施方案中,L²可以是被取代或未被取代的亚烷基或-C(0)-,且R²可以是氢、被取代或未被取代的烷基、被取代或未被取代的杂烷基、被取代或未被取代的环烷基、被取代或未被取代的环烯基、被取代或未被取代的杂环烷基、被取代或未被取代的杂环烯基、被取代或未被取代的芳基、被取代或未被取代的稠环芳基、或被取代或未被取代的杂芳基。在一些实施方案中,杂芳基可以是吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、噻吩基或呋喃基。在一些实施方案中,R²可以是被取代或未被取代的烷基、被取代或未被取代的环烷基、或被取代或未被取代的杂环烷基。在一些实施方案中,杂环烷基可以是吗啉基、氧杂环己基或氧杂环丁基。在一

些实施方案中,稠环芳基可以是苯并二氧杂环己烯基或萘基。在一些实施方案中,R²可以是被取代或未被取代的苯基。在一些实施方案中,该化合物可以选自表A中所列出的那些化合物。

[0015] 本发明的实施方案还包括药物组合物,其包括这类化合物或如表A中所列出的化合物以及药学上可接受的赋形剂。本发明的实施方案还包括用于治疗受试者的疾病或病症的方法,其包括将这类化合物或药物组合物以有效治疗疾病或病症的量施用给有需要的受试者。在一些实施方案中,该疾病或病症是血栓性病症。在一些实施方案中,血栓性病症是急性冠脉综合征、静脉血栓栓塞、动脉血栓栓塞或心原性血栓栓塞。在一些实施方案中,该疾病或病症是纤维化。在一些实施方案中,该疾病或病症是阿尔茨海默氏病。在一些实施方案中,该疾病或病症是多发性硬化症。在一些实施方案中,该疾病或病症是疼痛。在一些实施方案中,该疾病或病症是癌症。本发明的实施方案还包括用于预防受试者的疾病或病症的方法,其包括将这类化合物或药物组合物以有效预防疾病或病症的量施用给有需要的受试者。在一些实施方案中,该疾病或病症可以是血栓性病症。在一些实施方案中,血栓性病症可以是急性冠脉综合征、静脉血栓栓塞、动脉血栓栓塞或心原性血栓栓塞。在一些实施方案中,血栓性病症可以是弥散性血管内凝血。在一些实施方案中,血栓性病症涉及血凝块血栓的存在或潜在形成。

[0016] 附图简述

[0017] 不适用。

具体实施方式

[0018] I. 定义

[0019] 本文所用的缩写具有其在化学和生物领域内的传统含义。本文所列出的化学结构和式是根据化学领域中已知的化学价标准规则而构建。

[0020] 当取代基由其从左到右书写的传统化学式指定时,其同样包括将由从右到左书写结构产生的化学上相同的取代基,例如-CH₂O-相当于-OCH₂-。

[0021] 如本文中所使用,术语“附接”表示稳定共价键,某些优选的附接点对本领域的一般技术人员来说显而易见。

[0022] 术语“卤素”或“卤代”包括氟、氯、溴和碘。另外,诸如“卤代烷基”的术语意欲包括单卤代烷基和多卤代烷基。例如,术语“卤代(C₁–C₄)烷基”包括但不限于氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、4-氯丁基、3-溴丙基等。

[0023] 除非另外说明,否则术语“烷基”本身或作为另一取代基的部分意指直链(即,无支链)或支链或其组合,其可以是完全饱和、单或多不饱和且可以包括具有指定碳原子数(即C₁–C₁₀意指1至10个碳)的二价和多价基。饱和烃基之实例包括但不限于以下基团诸如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、仲丁基、(环己基)甲基、其同系物和异构体,例如正戊基、正己基、正庚基、正辛基等。不饱和烷基是具有一个或多个双键或三键的基团。不饱和烷基的实例包括但不限于乙烯基、2-丙烯基、巴豆基、2-异戊烯基、2-(丁二烯基)、2,4-戊二烯基、3-(1,4-戊二烯基)、乙炔基、1-和3-丙炔基、3-丁炔基以及高级同系物和异构体。因此,术语“烷基”可以指的是C₁–C₁₆直链饱和、C₁–C₁₆支链饱和、C₃–C₈环状饱和以及C₁–C₁₆直链或支链饱和脂族烃基,其被具有指定碳原子数的C₃–C₈环状饱和脂族烃基取代。例如,此

定义应该包括但不限于甲基(Me)、乙基(Et)、丙基(Pr)、丁基(Bu)、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基、十一烷基、异丙基(i-Pr)、异丁基(i-Bu)、叔丁基(t-Bu)、仲丁基(s-Bu)、异戊基、新戊基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环丙基甲基等。

[0024] 除非另外说明,否则术语“亚烷基”本身或作为另一取代基的部分意指衍生自烷基的二价基,例如但不限于-CH₂CH₂CH₂CH₂-。通常,烷基(或亚烷基)将具有1至24个碳原子,其中具有10个或更少个碳原子的那些基团在本文公开的化合物中是优选的。“低级烷基”或“低级亚烷基”是短链烷基或亚烷基,其通常具有八个或更少个碳原子。

[0025] 除非另外说明,否则术语“杂烷基”本身或与另一术语组合地意指稳定的直链或支链或其组合,其由至少一个碳原子和至少一个选自由O、N、P、Si和S组成的组的杂原子组成,且其中氮和硫原子可以任选地被氧化,且氮杂原子可以任选地被季铵化。杂原子O、N、P、S和Si可以位于杂烷基的任何内部位置或位于烷基附接至分子的剩余部分的位置。实例包括但不限于:-CH₂-CH₂-O-CH₃、-CH₂-CH₂-NH-CH₃、-CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₃、-CH₂-S-CH₂-CH₃、-CH₂-CH₂、-S(O)-CH₃、-CH₂-CH₂-S(O)CH₃、-CH=CH-CH₂-O-CH₃、-Si(CH₃)₃、-CH₂-CH=N-CH₃、-CH=CH-N(CH₃)-CH₃、-O-CH₃、-O-CH₂-CH₃和-CN。最多两个杂原子可以是连续的,例如-CH₂-NH-CH₃。

[0026] 类似地,除非另外说明,否则术语“杂亚烷基”本身或作为另一取代基的部分意指衍生自杂烷基的二价基,例如但不限于-CH₂-CH₂-S-CH₂-CH₂-和-CH₂-S-CH₂-CH₂-NH-CH₂-。对于杂亚烷基来说,杂原子还可以占据链末端的任一端或两端(例如,亚烷基氧基、亚烷基二氧基、亚烷基氨基、亚烷基二氨基等)。另外,对于亚烷基和杂亚烷基连接子团来说,连接子团的化学式的书写方向并不意味着连接子团的取向。例如,式-C(O)R'-表示-C(O)R'-和-R'C(O)R'-二者。如上所述,如本文中所使用,杂烷基包括通过杂原子附接至分子的剩余部分的那些基团,例如-C(O)R'、-C(O)NR'、-NR'R''、-OR'、-SR'和/或-SO₂R'。如果在叙述“杂烷基”之后列举了特定杂烷基例如-NR'R''等,则应该理解术语杂烷基和-NR'R''并不是多余的或互相排斥的。相反,列举特定杂烷基是为了提高明确性。因此,术语“杂烷基”在本文中不应该被理解为排除特定杂烷基,例如-NR'R''等。

[0027] 除非另外说明,否则术语“环烷基”和“杂环烷基”本身或与其它术语组合地分别意指“烷基”和“杂烷基”的环状形式。另外,对于杂环烷基来说,杂原子可以占据杂环附接至分子的剩余部分的位置。环烷基的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、1-环己烯基、3-环己烯基、环庚基等。杂环烷基的实例包括但不限于1-(1,2,5,6-四氢吡啶基)、1-哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基、4-吗啉基、3-吗啉基、四氢呋喃-2-基、四氢呋喃-3-基、四氢噻吩-2-基、四氢噻吩-3-基、1-哌嗪基、2-哌嗪基等。“环亚烷基”和“杂环亚烷基”单独或作为另一取代基的部分分别意指衍生自环烷基和杂环烷基的二价基。

[0028] 术语“烯基”包括C₂-C₁₆直链不饱和、C₂-C₁₁支链不饱和、C₅-C₈不饱和环状和C₂-C₁₆直链或支链不饱和脂族烃基,其被具有指定碳原子数的C₃-C₈环状饱和及不饱和脂族烃基取代。双键可以在沿着链的任何稳定点中发生且碳碳双键可以具有顺式或反式构型。例如,此定义应该包括但不限于乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基、己烯基、庚烯基、辛烯基、壬烯基、癸烯基、十一碳烯基、1,5-辛二烯基、1,4,7-壬三烯基、环戊烯基、环己烯基、环庚烯基、环辛烯基、乙基环己烯基、丁烯基环戊基、1-戊烯基-3-环己烯基等。类似地,“杂烯基”是指具有一个或多个双键的杂烷基。

[0029] 术语“炔基”在通常意义上是指另外具有一个或多个三键的烷基。术语“环烯基”是

指另外具有一个或多个双键的环烷基。术语“杂环烯基”是指另外具有一个或多个双键的杂环烷基。

[0030] 除非另外说明,否则术语“酰基”意指-C(0)R,其中R是被取代或未被取代的烷基、被取代或未被取代的环烷基、被取代或未被取代的杂烷基、被取代或未被取代的杂环烷基、被取代或未被取代的芳基或被取代或未被取代的杂芳基。

[0031] 以上术语中的每个(例如“烷基”、“杂烷基”、“芳基”和“杂芳基”)包括所示基团的取代和未取代形式二者。本文提供了每种类型的基团的优选取代基。

[0032] 烷基和杂烷基(包括经常被称为亚烷基、烯基、杂亚烷基、杂烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、环烯基和杂环烯基的那些基团)的取代基可以是选自但不限于以下基团的多个基团中的一个或多个:-OR'、=O、=NR'、=N-OR'、-NR'R''、-SR'、-卤素、-SiR'R''R'''、-OC(0)R'、-C(0)R'、-CO₂R'、-CONR'R''、-OC(0)NR'R''、-NR''C(0)R'、-NR'-C(0)NR''R''、-NR''C(0)R''、-NR-C(NR'R'')=NR'''、-S(0)R'、-S(0)R''、-S(0)NR'R''、-NRSO₂R'、-CN和-NO₂,数量为0至(2m'+1),其中m'是该基团中碳原子的总数。R'、R''和R'''各自优选取代基是指氢、被取代或未被取代的杂烷基、被取代或未被取代的环烷基、被取代或未被取代的杂环烷基、被取代或未被取代的芳基(例如,被1-3个卤素取代的芳基)、被取代或未被取代的烷基、烷氧基或硫代烷氧基或芳基烷基。例如,当本文公开的化合物包含多于一个R基团时,每个R基团是独立选择,就像当存在多于一个R'、R''和R'''基团时每个基团是独立选择一样。当R'和R''附接至同一氮原子时,它们可以与氮原子结合形成4、5、6或7元环。例如,-NR'R''包括但不限于1-吡咯烷基和4-吗啉基。从取代基的以上讨论来看,本领域技术人员将理解,术语“烷基”意欲包括这样的基团,其包括与非氢基团的基团结合的碳原子,例如卤代烷基(例如,-CF₃和-CH₂CF₃)和酰基(例如,-C(0)CH₃、-C(0)CF₃、-C(0)CH₂OCH₃等)。

[0033] 类似于针对烷基所描述的取代基,芳基和杂芳基的取代基是变化的且选自例如:-OR'、-NR'R''、-SR'、-卤素、-SiR'R''R'''、-OC(0)R'、-C(0)R'、-CO₂R'、-CONR'R''、-OC(0)NR'R''、-NR''C(0)R'、-NR'-C(0)NR''R''、-NR''C(0)R''、-NR-C(NR'R'')=NR'''、-S(0)R'、-S(0)R''、-S(0)NR'R''、-NRSO₂R'、-CN、-NO₂、-R'、-N₃、-CH(Ph)₂、氟(C₁-C₄)烷氧基和氟(C₁-C₄)烷基,其数量为0至芳族环系统上的开放价的总数;且其中R'、R''和R'''优选取代基是指氢、被取代或未被取代的烷基、被取代或未被取代的杂烷基、被取代或未被取代的环烷基、被取代或未被取代的杂环烷基、被取代或未被取代的芳基和被取代或未被取代的杂芳基。例如,当本文公开的化合物包含多于一个R基团时,每个R基团是独立选择,就像当存在多于一个R'、R''和R'''基团时每个基团是独立选择一样。

[0034] 两个或更多个取代基可以任选地连接形成芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基。这类所谓的环形成取代基通常但不一定被发现附接至环状基础结构。在一个实施方案中,环形成取代基附接至该基础结构的相邻成员。例如,附接至环状基础结构的相邻成员的两个环形成取代基形成稠环结构。在另一个实施方案中,环形成取代基附接至该基础结构的单一成员。例如,附接至环状基础结构的单一成员的两个环形成取代基形成螺环结构。在又一个实施方案中,环形成取代基附接至该基础结构的非相邻成员。

[0035] 在芳基或杂芳基环的相邻原子上的两个取代基可以任选地形成式-T-C(0)-(CRR')_q-U-的环,其中T和U独立地为-NR-、-O-、-CRR'-或单键,且q为0至3的整数。或者,在芳基或杂芳基环的相邻原子上的两个取代基可以任选地被式-A-(CH₂)_r-B-的取代基置换,

其中A和B独立地为-CRR'-、-0-、-NR-、-S-、-S(0)-、-S(0)2-、-S(0)2NR'-或单键,且r为1至4的整数。如此形成的新环的其中一个单键可以任选地被双键置换。或者,在芳基或杂芳基环的相邻原子上的两个取代基可以任选地被式-(CRR')_s-X'-(C'R'')_d-的取代基置换,其中s和d独立地为0至3整数,且X'是-0-、-NR'-、-S-、-S(0)-、-S(0)2-或-S(0)2NR'-。取代基R、R'、R''和R'''优选独立地选自氢、被取代或未被取代的烷基、被取代或未被取代的环烷基、被取代或未被取代的杂环烷基、被取代或未被取代的芳基和被取代或未被取代的杂芳基。

[0036] 如本文中所使用,术语“杂原子”或“环杂原子”意欲包括氧(0)、氮(N)、硫(S)、磷(P)和硅(Si)。

[0037] 术语“烷氧基”(例如,甲氧基、乙氧基、丙氧基、烯丙氧基、环己氧基)表示通过氧桥(-0-)附接的具有指定碳原子数的如上所定义的烷基。

[0038] 术语“烷硫基”(例如,甲硫基、乙硫基、丙硫基、环己硫基等)表示通过硫桥(-S-)附接的具有指定碳原子数的如上所定义的烷基。

[0039] 术语“烷氨基”表示通过胺桥附接的具有指定碳原子数的如上所定义的一个或两个烷基。这两个烷基可以与它们所附接的氮结合在一起而形成含有3至8个碳原子的环系统,其具有或不具有一个C₁-C₁₆烷基、芳基C₀-C₁₆烷基或C₀-C₁₆烷基芳基取代基。

[0040] 术语“烷氨基烷基”表示通过具有指定碳原子数的如上所定义的烷基附接的烷氨基。

[0041] 术语“烷氧基(烷基)氨基”(例如,甲氧基(甲基)胺、乙氧基(丙基)胺)表示通过氨基附接的如上所定义的烷氧基,氨本身具有烷基取代基。

[0042] 术语“烷基羰基”(例如,环辛基羰基、戊基羰基、3-己基羰基)表示通过羰基附接的具有指定碳原子数的如上所定义的烷基。

[0043] 术语“烷基羧基”(例如,庚基羧基、环丙基羧基、3-戊烯基羧基)表示如上所定义的烷基羧基,其中羧基继而通过氧来附接。

[0044] 术语“烷基羧基烷基”表示通过具有指定碳原子数的如上所定义的烷基附接的烷基羧基。

[0045] 术语“烷基羰基氨基”(例如,己基羰基氨基、环戊基羰基氨基甲基、甲基羰基氨基苯基)表示如上所定义的烷基羰基,其中羰基继而通过氨基的氮原子来附接。

[0046] 氮基团本身可以被烷基或芳基取代。

[0047] 除非另外说明,否则术语“芳基”意指多不饱和芳族烃取代基,其可以是单环或稠合在一起(即稠环芳基)或共价连接的多环(优选为1至3个环)。稠环芳基是指稠合在一起的多个环,其中稠合的环中的至少一个是芳基环。术语“杂芳基”是指含有1至4个选自N、O和S的杂原子的芳基(或环),其中氮和硫原子任选地被氧化,且氮原子任选地被季铵化。因此,术语“杂芳基”包括稠环杂芳基(即,多个环稠合在一起,其中稠合的环中的至少一个是杂芳族环)。5,6-稠环杂亚芳基是指稠合在一起的两个环,其中一个环具有5个成员且另一个环具有6个成员,且其中至少一个环为杂芳基环。同样地,6,6-稠环杂亚芳基是指稠合在一起的两个环,其中一个环具有6个成员且另一个环具有6个成员,且其中至少一个环为杂芳基环。且6,5-稠环杂亚芳基是指稠合在一起的两个环,其中一个环具有6个成员且另一个环具有5个成员,且其中至少一个环为杂芳基环。杂芳基可以通过碳或杂原子附接至分子的剩余部分。芳基和杂芳基之非限制性实例包括苯基、1-萘基、2-萘基、4-联苯基、1-吡咯基、2-吡

咯基、3-吡咯基、3-吡唑基、2-咪唑基、4-咪唑基、吡嗪基、2-恶唑基、4-恶唑基、2-苯基-4-恶唑基、5-恶唑基、3-异恶唑基、4-异恶唑基、5-异恶唑基、2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、2-呋喃基、3-呋喃基、2-噻吩基、3-噻吩基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-苯并噻唑基、嘌呤基、2-苯并咪唑基、5-吲哚基、1-异喹啉基、5-异喹啉基、2-喹喔啉基、5-喹喔啉基、3-喹啉基和6-喹啉基。以上所提及的芳基和杂芳基环系统中每个的取代基是选自下述可接受的取代基之组。“亚芳基”和“杂亚芳基”单独或作为另一取代基的部分分别意指衍生自芳基和杂芳基的二价基。因此，术语“芳基”可以表示共价附接在能够形成稳定共价键的任何环位置的未被取代、单取代、二取代或三取代的单环、多环、联芳和杂环芳族基团，某些优选的附接点对本领域技术人员来说显而易见（例如，3-吲哚基、4-咪唑基）。芳基取代基独立地选自由以下组成的组：卤基、硝基、氰基、三卤代甲基、C₁₋₁₆烷基、芳基C₁₋₁₆烷基、C₀₋₁₆烷氧基C₀₋₁₆烷基、芳基C₀₋₁₆烷氧基C₀₋₁₆烷基、C₀₋₁₆烷硫基C₀₋₁₆烷基、芳基C₀₋₁₆烷硫基C₀₋₁₆烷基、C₀₋₁₆烷氨基C₀₋₁₆烷基、芳基C₀₋₁₆烷氨基C₀₋₁₆烷基、二（芳基C₁₋₁₆烷基）氨基C₀₋₁₆烷基、C₁₋₁₆烷基羧基C₀₋₁₆烷基、芳基C₁₋₁₆烷基羧基C₀₋₁₆烷基、C₁₋₁₆烷基羧基C₀₋₁₆烷基、C₁₋₁₆烷基羧基氨基C₀₋₁₆烷基、芳基C₁₋₁₆烷基羧基氨基C₀₋₁₆烷基、-C₀₋₁₆烷基COOR₄、-C₀₋₁₆烷基CONR₅R₆，其中R₄、R₅和R₆独立地选自氢、C_{1-C11}烷基、芳基C_{0-C11}烷基，或者R₅和R₆与它们所附接的氮结合在一起而形成含有3至8个碳原子的环系统，其具有或不具有一个C₁₋₁₆烷基、芳基C_{0-C16}烷基或C_{0-C16}烷基芳基取代基。芳基包括但不限于吡唑基和三唑基。

[0048] 简而言之，术语“芳基”当与其它术语组合使用时（例如，芳氧基、芳基硫基、芳基烷基）包括如上所定义的芳基和杂芳基环二者。因此，术语“芳基烷基”、“芳烷基”和类似术语意欲包括其中芳基附接至烷基的那些基团（例如，苄基、苯乙基、吡啶甲基等），该烷基包括其中碳原子（例如，亚甲基）已经被例如氧原子（例如，苯氧基甲基、2-吡啶氧基甲基、3-（1-萘氧基）丙基等）或硫原子置换的那些烷基。因此，术语“芳基烷基”等（例如（4-羟苯基）乙基、（2-氨基萘基）乙基、吡啶基环戊基）表示通过具有指定碳原子数的如上所定义的烷基附接的如上所定义的芳基。

[0049] 如本文中所使用，术语“氧代”意指双键结合至碳原子的氧。

[0050] 如本文中所使用，术语“烷基磺酰基”意指具有式-S(O₂)-R'的部分，其中R'为如上所定义的烷基。R'可以具有指定的碳原子数（例如，“C_{1-C4}烷基磺酰基”）。

[0051] 术语“羧基”表示通过氧桥附接的羧基。

[0052] 如本领域技术人员将了解，在上述定义中，术语“烷基”和“烯基”可以互换使用，只要形成稳定的化学实体即可。

[0053] 术语“连接子”是指在取代基例如本文所描述的R¹、R²或R³（例如式（Ia）且一般被称为Rⁿ）与被取代的基团如例如式（Ia）的“环A”基团之间插入的附接基团。在一些实施方案中，连接子包括酰胺基（-CONH-Rⁿ或-NHCO-Rⁿ）、硫酰胺基（-CSNH-Rⁿ或-NHCS-Rⁿ）、羧基（-CO₂-Rⁿ或-OCORⁿ）、羧基（-CO-Rⁿ）、脲（-NHCONH-Rⁿ）、硫脲（-NHCSNH-Rⁿ）、磺酰胺基（-NHSO₂-Rⁿ或-SO₂NH-Rⁿ）、醚（-O-Rⁿ）、磺酰基（-SO₂-Rⁿ）、亚砜基（-SO-Rⁿ）、氨甲酰基（-NHC0₂-Rⁿ或-OCOCONH-Rⁿ）或氨基（-NHRⁿ）连接部分。

[0054] 如本文中所使用，“取代基”意指选自以下部分的基团：

[0055] (A) -OH、-NH₂、-SH、-CN、-CF₃、-NO₂、氧代、卤素、-COOH、未被取代的烷基、未被取代

的杂烷基、未被取代的环烷基、未被取代的杂环烷基、未被取代的芳基、未被取代的杂芳基；和

[0056] (B) 被选自以下的至少一个取代基取代的烷基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基：

[0057] (i) 氧代、-OH、-NH₂、-SH、-CN、-CF₃、-NO₂、卤素、-COOH、未被取代的烷基、未被取代的杂烷基、未被取代的环烷基、未被取代的杂环烷基、未被取代的芳基、未被取代的杂芳基；和

[0058] (ii) 被选自以下的至少一个取代基取代的烷基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基：

[0059] (a) 氧代、-OH、-NH₂、-SH、-CN、-CF₃、-NO₂、卤素、-COOH、未被取代的烷基、未被取代的杂烷基、未被取代的环烷基、未被取代的杂环烷基、未被取代的芳基、未被取代的杂芳基；和

[0060] (b) 被选自以下的至少一个取代基取代的烷基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基：氧代、-OH、-NH₂、-SH、-CN、-CF₃、-NO₂、卤素、-COOH、未被取代的烷基、未被取代的杂烷基、未被取代的环烷基、未被取代的杂环烷基、未被取代的芳基和未被取代的杂芳基。

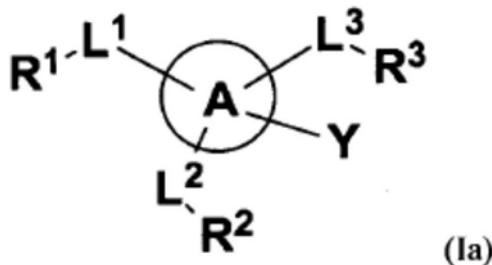
[0061] 如本文中所使用，“大小有限的取代基”或“大小有限的取代基团”意指选自上文针对“取代基”所描述的所有取代基的基团，其中每个被取代或未被取代的烷基是被取代或未被取代的C₁–C₂₀烷基，每个被取代或未被取代的杂烷基是被取代或未被取代的2–20元杂烷基，每个被取代或未被取代的环烷基是被取代或未被取代的C₄–C₈环烷基，且每个被取代或未被取代的杂环烷基是被取代或未被取代的4–8元杂环烷基。

[0062] 如本文中所使用，“低级取代基”或“低级取代基团”意指选自上文针对“取代基”所描述的所有取代基的基团，其中每个被取代或未被取代的烷基是被取代或未被取代的C₁–C₈烷基，每个被取代或未被取代的杂烷基是被取代或未被取代的2–8元杂烷基，每个被取代或未被取代的环烷基是被取代或未被取代的C₅–C₇环烷基，且每个被取代或未被取代的杂环烷基是被取代或未被取代的5–7元杂环烷基。

[0063] 除非另外明确指出，否则在数值的情况下使用的术语“约”指示该数值的+/-10%的范围。

[0064] II. 化合物

[0065] 在一个方面，提供一种具有式(Ia)的结构的化合物：



[0067] 或其药学上可接受的盐、酯、溶剂化物或前药。环A是被取代或未被取代的吡唑基。L¹和L³独立地为单键、被取代或未被取代的亚烷基、被取代或未被取代的杂亚烷基、-S-、-S0-、-S0₂-、-O-、-NHSO₂-或-NR⁴-。L²为不存在、单键、氢、被取代或未被取代的亚烷基、被取代或未被取代的杂亚烷基、-S-、-S0-、-S0₂-、-O-、-NHSO₂-或-NR⁴-。R¹和R³独立地为氢、卤素、

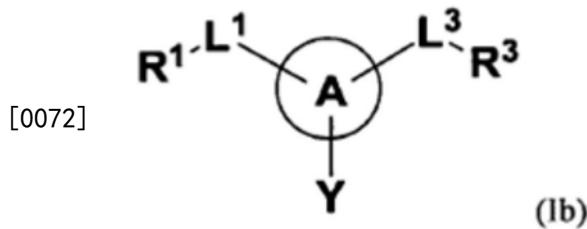
被取代或未被取代的烷基、被取代或未被取代的杂烷基、被取代或未被取代的环烷基、被取代或未被取代的环烯基、被取代或未被取代的杂环烷基、被取代或未被取代的杂环烯基、被取代或未被取代的芳基、被取代或未被取代的稠环芳基、或被取代或未被取代的杂芳基。 R^2 为不存在、氢、卤素、被取代或未被取代的烷基、被取代或未被取代的杂烷基、被取代或未被取代的环烷基、被取代或未被取代的环烯基、被取代或未被取代的杂环烷基、被取代或未被取代的杂环烯基、被取代或未被取代的芳基、被取代或未被取代的稠环芳基、或被取代或未被取代的杂芳基。 R^4 是氢、被取代或未被取代的烷基、被取代或未被取代的杂烷基、被取代或未被取代的环烷基、被取代或未被取代的环烯基、被取代或未被取代的杂环烷基、被取代或未被取代的杂环烯基、被取代或未被取代的芳基、被取代或未被取代的稠环芳基、或被取代或未被取代的杂芳基。 Y 是卤素。在一些实施方案中， R^2 可以不存在，条件是 L^2 也不存在。

[0068] 在一些实施方案中，该化合物是式(Ia)化合物的药学上可接受的盐、酯、溶剂化物或前药。在一些实施方案中，该化合物不是酯、不是溶剂化物且不是前药。

[0069] 进一步关于以上任何实施方案，在一些实施方案中， L^1 是 $-S-$ 、 $-NR^4-$ 、被取代或未被取代的亚烷基、或被取代或未被取代的杂亚烷基，其中 R^4 是如以上针对式Ia所述，且 R^1 是氢、被取代或未被取代的烷基、被取代或未被取代的芳基、被取代或未被取代的稠环芳基、被取代或未被取代的杂芳基、或被取代或未被取代的杂环烷基。在一些实施方案中， R^3 是被取代或未被取代的芳基。在一些实施方案中， R^3 是未被取代的芳基。在一些实施方案中， R^3 是未被取代的苯基。在一些实施方案中， L^2 是单键。在一些实施方案中， L^2 是单键且 R^2 是氢。 Y 是氟。

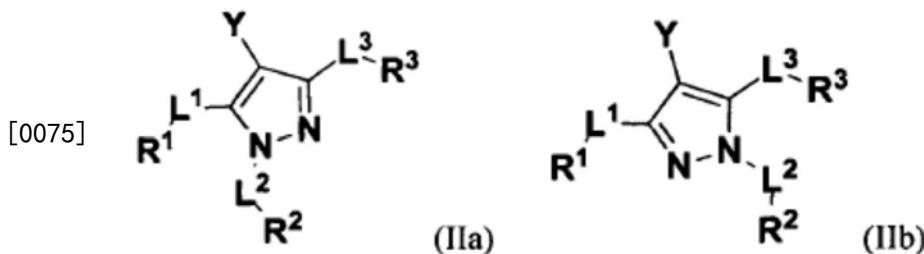
[0070] 进一步关于以上任何实施方案，在一些实施方案中， L^2 是 $-C(0)-$ ，且 R^2 是被取代或未被取代的烷基、氢、被取代或未被取代的杂烷基、被取代或未被取代的亚烷基、被取代或未被取代的杂亚烷基、被取代或未被取代的环烷基、被取代或未被取代的杂环烷基、被取代或未被取代的芳基、被取代或未被取代的环烯基、被取代或未被取代的杂环烯基、被取代或未被取代的稠环芳基、或被取代或未被取代的杂芳基。在一些实施方案中， R^2 是未被取代的芳基。在一些实施方案中， R^2 是未被取代的苯基。

[0071] 在一些实施方案中， L^2 和 R^2 不存在，从而提供具有下式(Ib)的结构的化合物。



[0073] 在一些实施方案中，该化合物是式(Ib)化合物的药学上可接受的盐、酯、溶剂化物或前药。在一些实施方案中，该化合物不是酯、不是溶剂化物且不是前药。

[0074] 在一些实施方案中，提供具有以下式(IIa)或(IIb)中任一者的结构的根据式(Ia)的化合物。



[0076] 在一些实施方案中,该化合物具有式 (IIa) 的结构。在一些实施方案中,L³是单键或被取代或未被取代的亚烷基,且R³是被取代或未被取代的芳基、被取代或未被取代的稠环芳基、被取代或未被取代的杂环烷基、或被取代或未被取代的杂环烷基。在一些实施方案中,R³是被取代或未被取代的苯基,或被取代或未被取代的噻吩基。在一些实施方案中,R³是未被取代的苯基。在一些实施方案中,R³是未被取代的噻吩基。在一些实施方案中,R³是被氯取代的噻吩基。在一些实施方案中,R³是被取代或未被取代的吡啶基,或被取代或未被取代的哒嗪基。在一些实施方案中,R³是未被取代的吡啶基。在一些实施方案中,R³是未被取代的哒嗪基。在一些实施方案中,R³是被取代或未被取代的嘧啶基,或被取代或未被取代的呋喃基。在一些实施方案中,R³是未被取代的嘧啶基。在一些实施方案中,R³是未被取代的呋喃基。在一些实施方案中,R³是被取代或未被取代的吗啉基,或被取代或未被取代的氧杂环己基,或被取代或未被取代的氧杂环丁基。在一些实施方案中,R³是未被取代的吗啉基。在一些实施方案中,R³是未被取代的氧杂环己基。在一些实施方案中,R³是未被取代的氧杂环丁基。在一些实施方案中,R³是被取代或未被取代的苯并二氧杂环己烯基,或被取代或未被取代的萘基。在一些实施方案中,R³是未被取代的苯并二氧杂环己烯基。在一些实施方案中,R³是未被取代的萘基。在一些实施方案中,R³是被取代或未被取代的苯基。在一些实施方案中,Y是氟。

[0077] 在一些实施方案中,该化合物具有式 (IIa) 的结构,其中 L^3 是 $-C(O)O-$,且 R^3 是被取代或未被取代的烷基,且 Y 是氟。

[0078] 在一些实施方案中,该化合物具有式 (IIa) 的结构,其中 L^3 是 $-C(O)NR^5-$, R^5 是氢或烷基,且 R^3 是被取代或未被取代的烷基、或被取代或未被取代的芳基,且 Y 是氟。

[0079] 进一步关于其中该化合物具有式 (IIa) 的结构的以上任何实施方案,在一些实施方案中,L¹是-S-、单键、-NR⁴-、被取代或未被取代的亚烷基、或被取代或未被取代的杂亚烷基,其中R⁴是如式 Ia 中所述,且R¹是氢、被取代或未被取代的烷基、被取代或未被取代的芳基、被取代或未被取代的稠环芳基、被取代或未被取代的杂芳基、或被取代或未被取代的杂环烷基。在一些实施方案中,R¹是被取代或未被取代的吡啶基。在一些实施方案中,R¹是被取代或未被取代的哒嗪基。在一些实施方案中,R¹是被取代或未被取代的嘧啶基。在一些实施方案中,R¹是被取代或未被取代的噻吩基。在一些实施方案中,R¹是被取代或未被取代的呋喃基。在一些实施方案中,R¹是未被取代的吡啶基。在一些实施方案中,R¹是未被取代的哒嗪基。在一些实施方案中,R¹是未被取代的嘧啶基。在一些实施方案中,R¹是被氯取代的噻吩基。在一些实施方案中,R¹是未被取代的呋喃基。在一些实施方案中,R¹是被取代或未被取代的吗啉基。在一些实施方案中,R¹是被取代或未被取代的氧杂环己基。在一些实施方案中,R¹是被取代或未被取代的氧杂环丁基。在一些实施方案中,R¹是未被取代的吗啉基。在一些实施方案中,R¹是未被取代的氧杂环己基。在一

些实施方案中, R^1 是未被取代的氧杂环丁基。在一些实施方案中, R^1 是被取代或未被取代的苯并二氧杂环己烯基。在一些实施方案中, R^1 是被取代或未被取代的萘基。在一些实施方案中, R^1 是未被取代的苯并二氧杂环己烯基。在一些实施方案中, R^1 是未被取代的萘基。在一些实施方案中, R^1 是被取代或未被取代的苯基。在一些实施方案中, Y 是氟。

[0080] 进一步关于其中该化合物具有式 (IIa) 的结构的以上任何实施方案, 在一些实施方案中, L^2 是单键。在一些实施方案中, R^2 是氢。在一些实施方案中, L^2 是被取代或未被取代的亚烷基或 $-C(=O)-$, 且 R^2 是氢、被取代或未被取代的烷基、被取代或未被取代的杂烷基、被取代或未被取代的环烷基、被取代或未被取代的环烯基、被取代或未被取代的杂环烷基、被取代或未被取代的杂环烯基、被取代或未被取代的芳基、被取代或未被取代的稠环芳基、或被取代或未被取代的杂芳基。在一些实施方案中, R^2 是被取代或未被取代的吡啶基。在一些实施方案中, R^2 是被取代或未被取代的哒嗪基。在一些实施方案中, R^2 是被取代或未被取代的嘧啶基。在一些实施方案中, R^2 是被取代或未被取代的噻吩基。在一些实施方案中, R^2 是被取代或未被取代的呋喃基。在一些实施方案中, R^2 是未被取代的吡啶基。在一些实施方案中, R^2 是未被取代的哒嗪基。在一些实施方案中, R^2 是未被取代的嘧啶基。在一些实施方案中, R^2 是被氯取代的噻吩基。在一些实施方案中, R^2 是未被取代的呋喃基。在一些实施方案中, R^2 是被取代或未被取代的吗啉基。在一些实施方案中, R^2 是被取代或未被取代的氧杂环己基。在一些实施方案中, R^2 是被取代或未被取代的吗啉基。在一些实施方案中, R^2 是未被取代的氧杂环己基。在一些实施方案中, R^2 是未被取代的氧杂环丁基。在一些实施方案中, R^2 是未被取代的吗啉基。在一些实施方案中, R^2 是未被取代的氧杂环己基。在一些实施方案中, R^2 是未被取代的苯并二氧杂环己烯基。在一些实施方案中, R^2 是被取代或未被取代的萘基。在一些实施方案中, R^2 是未被取代的苯并二氧杂环己烯基。在一些实施方案中, R^2 是未被取代的萘基。在一些实施方案中, R^2 是被取代或未被取代的苯基。在一些实施方案中, Y 是氟。

[0081] 在一些实施方案中, 该化合物具有式 (IIb) 的结构。在一些实施方案中, L^3 是单键或被取代或未被取代的亚烷基, 且 R^3 是被取代或未被取代的芳基、被取代或未被取代的稠环芳基、被取代或未被取代的杂环烷基、或被取代或未被取代的杂环烷基。在一些实施方案中, R^3 是被取代或未被取代的苯基, 或被取代或未被取代的噻吩基。在一些实施方案中, R^3 是未被取代的苯基。在一些实施方案中, R^3 是未被取代的噻吩基。在一些实施方案中, R^3 是被氯取代的噻吩基。在一些实施方案中, R^3 是被取代或未被取代的吡啶基, 或被取代或未被取代的哒嗪基。在一些实施方案中, R^3 是未被取代的吡啶基。在一些实施方案中, R^3 是未被取代的哒嗪基。在一些实施方案中, R^3 是被取代或未被取代的嘧啶基, 或被取代或未被取代的呋喃基。在一些实施方案中, R^3 是未被取代的嘧啶基。在一些实施方案中, R^3 是未被取代的呋喃基。在一些实施方案中, R^3 是被取代或未被取代的吗啉基, 或被取代或未被取代的氧杂环己基, 或被取代或未被取代的氧杂环丁基。在一些实施方案中, R^3 是未被取代的吗啉基。在一些实施方案中, R^3 是未被取代的氧杂环己基。在一些实施方案中, R^3 是未被取代的氧杂环丁基。在一些实施方案中, R^3 是被取代或未被取代的苯并二氧杂环己烯基, 或被取代或未被取代的萘基。在一些实施方案中, R^3 是未被取代的苯并二氧杂环己烯基。在一些实施方案中, R^3 是未被取代的萘基。在一些实施方案中, R^3 是被取代或未被取代的苯基。在一些实施方案中, Y 是氟。

[0082] 在一些实施方案中,该化合物具有式 (IIb) 的结构,其中 L^3 是 $-C(O)O-$, 且 R^3 是被取代或未被取代的烷基,且 Y 是氟。

[0083] 在一些实施方案中,该化合物具有式 (IIb) 的结构,其中 L^3 是 $-C(O)NR^5-$, R^5 是氢或烷基,且 R^3 是被取代或未被取代的烷基、或被取代或未被取代的芳基,且 Y 是氟。

[0084] 进一步关于其中该化合物具有式 (IIb) 的结构的以上任何实施方案,在一些实施方案中, L^1 是单键、 $-S-$ 、 $-NR^4-$ 、被取代或未被取代的亚烷基、或被取代或未被取代的杂亚烷基,其中 R^4 是如式 Ia 中所述,且 R^1 是氢、被取代或未被取代的烷基、被取代或未被取代的芳基、被取代或未被取代的稠环芳基、被取代或未被取代的杂芳基、或被取代或未被取代的杂环烷基。在一些实施方案中, R^1 是被取代或未被取代的吡啶基。在一些实施方案中, R^1 是被取代或未被取代的嘧啶基。在一些实施方案中, R^1 是被取代或未被取代的噻吩基。在一些实施方案中, R^1 是被取代或未被取代的呋喃基。在一些实施方案中, R^1 是未被取代的吡啶基。在一些实施方案中, R^1 是未被取代的哒嗪基。在一些实施方案中, R^1 是未被取代的嘧啶基。在一些实施方案中, R^1 是未被取代的噻吩基。在一些实施方案中, R^1 是被氯取代的噻吩基。在一些实施方案中, R^1 是未被取代的呋喃基。在一些实施方案中, R^1 是被取代或未被取代的吗啉基。在一些实施方案中, R^1 是被取代或未被取代的氧杂环己基。在一些实施方案中, R^1 是被取代或未被取代的氧杂环丁基。在一些实施方案中, R^1 是未被取代的吗啉基。在一些实施方案中, R^1 是未被取代的氧杂环己基。在一些实施方案中, R^1 是未被取代的氧杂环丁基。在一些实施方案中, R^1 是被取代或未被取代的苯并二氧杂环己烯基。在一些实施方案中, R^1 是被取代或未被取代的萘基。在一些实施方案中, R^1 是未被取代的苯并二氧杂环己烯基。在一些实施方案中, R^1 是未被取代的萘基。在一些实施方案中, R^1 是被取代或未被取代的苯基。在一些实施方案中, Y 是氟。

[0085] 进一步关于其中该化合物具有式 (IIb) 的结构的以上任何实施方案,在一些实施方案中, L^2 是单键或被取代或未被取代的亚烷基。在一些实施方案中, L^2 是单键。在一些实施方案中, L^2 是未被取代的亚烷基。在一些实施方案中, L^2 是被取代的亚烷基。在一些实施方案中, R^2 是氢。在一些实施方案中, R^2 是被取代或未被取代的烷基,或被取代或未被取代的芳基。进一步关于任何特定 L^2 , 在一些实施方案中, R^2 是被取代或未被取代的烷基,或被取代或未被取代的芳基。在一些实施方案中, R^2 是未被取代的烷基。在一些实施方案中, R^2 是未被取代的芳基。在一些实施方案中, R^3 是未被取代的苯基。在一些实施方案中, R^2 是被取代的烷基。在一些实施方案中, R^2 是被取代的芳基。在一些实施方案中, Y 是氟。

[0086] 进一步关于其中该化合物具有式 (IIb) 的结构的以上任何实施方案,在一些实施方案中, L^2 是被取代或未被取代的亚烷基或 $-C(O)-$, 且 R^2 是氢、被取代或未被取代的烷基、被取代或未被取代的杂烷基、被取代或未被取代的环烷基、被取代或未被取代的环烯基、被取代或未被取代的杂环烷基、被取代或未被取代的杂环烯基、被取代或未被取代的芳基、被取代或未被取代的稠环芳基、或被取代或未被取代的杂芳基。在一些实施方案中, R^2 是被取代或未被取代的吡啶基。在一些实施方案中, R^2 是被取代或未被取代的哒嗪基。在一些实施方案中, R^2 是被取代或未被取代的嘧啶基。在一些实施方案中, R^2 是被取代或未被取代的呋喃基。在一些实施方案中, R^2 是未被取代的吡啶基。在一些实施方案中, R^2 是未被取代的哒嗪基。在一些实施方案中, R^2 是未被取代的嘧啶基。在一些实施方案中, R^2 是未被取代的呋喃基。在一些实施方案中, R^2 是被氯取代的噻

吩基。在一些实施方案中, R^2 是未被取代的呋喃基。在一些实施方案中, R^2 是被取代或未被取代的吗啉基。在一些实施方案中, R^2 是被取代或未被取代的氧杂环己基。在一些实施方案中, R^2 是被取代或未被取代的氧杂环丁基。在一些实施方案中, R^2 是未被取代的吗啉基。在一些实施方案中, R^2 是未被取代的氧杂环己基。在一些实施方案中, R^2 是未被取代的氧杂环丁基。在一些实施方案中, R^2 是被取代或未被取代的苯并二氧杂环己烯基。在一些实施方案中, R^2 是被取代或未被取代的萘基。在一些实施方案中, R^2 是未被取代的苯并二氧杂环己烯基。在一些实施方案中, R^2 是未被取代的萘基。在一些实施方案中, R^2 是被取代或未被取代的苯基。在一些实施方案中, Y 是氟。

[0087] 本文提供了根据本公开的示例性化合物, 例如多取代芳族化合物。在下表A中, 公开了化合物编号、化学名称(即国际理论与应用化学联合会[IUPAC]名称)、分子量(MW_{calc}计算质量)和生物活性(即, 在凝血酶分析中的抑制活性)。

[0088] 就下表A而言, 如本文所描述分析了公开化合物对凝血酶的蛋白酶活性的抑制作用。在表A中, 在凝血酶分析中的抑制水平如下所指示: a: $IC_{50} \leq 0.1 \mu M$; b: $0.1 \mu M < IC_{50} < 1 \mu M$; c: $IC_{50} \geq 1 \mu M$ 。因此, 在一些实施方案中, 提供了如下表A中所明确列出的化合物。

[0089] 表A.

化合物 编号	IUPAC 名称	MW	凝血酶 活性
[0090]	1-(5-[(5-氯噻吩-2-基)甲基]氨基-3-(1-[5-(二甲氨基)萘-1-基]磺酰基哌啶-4-基)-4-氟-1H-吡唑-1-基)-3-羟基-2,2-二甲基丙烷-1-酮	648	a
	1-(5-[(5-氯噻吩-2-基)甲基]氨基-4-氟-3-(5-羟基-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-1H-吡唑-1-基)-2,2-二甲基丙烷-1-酮	462	c
	1-(5-[(5-氯噻吩-2-基)甲基]氨基-4-氟-3-(氧杂环己-4-基)-1H-吡唑-1-基)-2,2-二甲基丙烷-1-酮	400	a
	1-(5-[(5-氯噻吩-2-基)甲基]氨基-4-氟-3-(氧杂环己-4-基)-1H-吡唑-1-基)-2,2-二甲基丙烷-1-酮	416	a

	-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-羟基-2,2-二甲基丙烷-1-酮		
5	1-(5-[(5-氯噻吩-2-基)甲基]氨基-4-氟-3-(氧杂环己-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-甲氧基-2,2-二甲基丙烷-1-酮	430	a
6	1-(5-[(5-氯噻吩-2-基)甲基]氨基-4-氟-3-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-2,2-二甲基丙烷-1-酮	399	a
7	1-(5-[(5-氯噻吩-2-基)甲基]氨基-4-氟-2-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-2-甲氧基-2-甲基丙烷-1-酮	415	a
8	1-(5-[(5-氯噻吩-2-基)甲基]氨基-4-氟-3-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-羟基-2,2-二甲基丙烷-1-酮	415	a
9	1-(5-[(5-氯噻吩-2-基)甲基]氨基-4-氟-3-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-1-基)-3-甲氧基-2,2-二甲基丙烷-1-酮	429	a
10	1-(5-[(5-氯噻吩-2-基)甲基]氨基-4-氟-3-苯基-1H-吡唑-1-基)-2,2-二甲基丙烷-1-酮	392	a
11	1-(5-[(5-氯噻吩-2-基)甲基]氨基-4-氟-3-苯基-1H-吡唑-1-基)-2-羟基-2-甲基丙烷-1-酮	394	a
12	1-(5-[(5-氯噻吩-2-基)甲基]氨基-4-氟-3-苯基-1H-吡唑-1-基)-2-甲氧基-2-甲基丙烷-1-酮	408	a
13	1-(5-[(5-氯噻吩-2-基)甲基]氨基-4-氟-3-苯基-1H-吡唑-1-基)-3-(2-甲氧基乙氧基)-2,2-二甲基丙烷-1-酮	466	a
14	1-(5-[(5-氯噻吩-2-基)甲基]氨基-4-氟-3-苯基-1H-吡唑-1-基)-3-羟基-2,2-二甲基丙烷-1-酮	408	a
15	1-(5-[(5-氯噻吩-2-基)甲基]氨基-4-氟-3-苯基-1H-吡唑-1-基)-3-甲氧基-2,2-二甲基丙烷-1-酮	422	a
16	1-[4-(5-[(5-氯噻吩-2-基)甲基]氨基-1-(2,2-二甲基丙酰基)-4-氟-1H-吡唑-3-基)苯基]-吡咯烷-2-酮	475	a
17	1-[4-(5-[(5-氯噻吩-2-基)甲基]氨基-1-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烯-5-羧基)-4-氟-1H-吡唑-3-基)苯基]-吡咯烷-2-酮	553	a
18	1-[4-(5-[(5-氯噻吩-2-基)甲基]氨基-4-氟-1-(2-甲氧基苯甲酰基)-1H-吡唑-3-基)苯基]-2,2,2-三氟乙烷-1-醇	540	c
19	1-[4-(5-[(5-氯噻吩-2-基)甲基]氨基-4-氟-1-(2-甲氧基苯甲酰基)-1H-吡唑-3-基)苯基]-吡咯烷-2-酮	525	a
20	1-[4-(5-[(5-氯噻吩-2-基)甲基]氨基-4-氟-1-(呋喃-3-羧基)-1H-吡唑-3-基)苯基]-吡咯烷-2-酮	485	c
21	1-[4-(5-[(5-氯噻吩-2-基)甲基]氨基-4-氟-1H-吡唑-3-基)哌啶-1-羧基]环丙烷-1-醇	399	b
22	1-[5-(苄氨基)-4-氟-3-(吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基]-2,2-二甲基丙烷-1-酮	352	a
23	1-[5-(苄氨基)-4-氟-3-苯基-1H-吡唑-1-基]-2,2-二甲基丙烷-1-酮	351	a
24	1-苯甲酰基-N-[(5-氯噻吩-2-基)甲基]-4-氟-3-(氧杂	420	a

	环己-4-基)-1H-吡唑-5-胺		
25	1-苯甲酰基-N-[(5-氯噻吩-2-基)甲基]-4-氟-5-(氧杂环己-4-基)-1H-吡唑-3-胺	420	c
26	5-(二甲氨基)萘-1-磺酸 2-(5-[(5-氯噻吩-2-基)甲基]氨基-4-氟-3-苯基-1H-吡唑-1-羧基)苯酯	661	b
27	5-(二甲氨基)萘-1-磺酸 4-(5-[(5-氯噻吩-2-基)甲基]氨基-4-氟-3-苯基-1H-吡唑-1-羧基)苯酯	661	c
28	4-[4-(5-[(5-氯噻吩-2-基)甲基]氨基-1-(2,2-二甲基丙酰基)-4-氟-1H-吡唑-3-基)苯基]吗啉-3-酮	491	a
29	6-(5-[(5-氯噻吩-2-基)甲基]氨基-1-(2,2-二甲基丙酰基)-4-氟-1H-吡唑-3-基)-1,2,3,4-四氢萘-1-酮	460	a
30	6-(5-[(5-氯噻吩-2-基)甲基]氨基-4-氟-1-(2-甲氧基苯甲酰基)-1H-吡唑-3-基)-1,2,3,4-四氢萘-1-酚	512	c
31	6-(5-[(5-氯噻吩-2-基)甲基]氨基-4-氟-1-(2-甲氧基苯甲酰基)-1H-吡唑-3-基)-1,2,3,4-四氢萘-1-酮	510	a
32	N-[(5-氯噻吩-2-基)甲基]-1-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烯-5-羧基)-4-氟-3-(氧杂环己-4-基)-1H-吡唑-5-胺	478	a
33	N-[(5-氯噻吩-2-基)甲基]-1-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烯-5-羧基)-4-氟-3-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-5-胺	477	a
34	N-[(5-氯噻吩-2-基)甲基]-1-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烯-5-羧基)-4-氟-3-苯基-1H-吡唑-5-胺	470	a
35	N-[(5-氯噻吩-2-基)甲基]-1-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烯-5-羧基)-4-氟-5-(氧杂环己-4-基)-1H-吡唑-3-胺	478	c
36	N-[(5-氯噻吩-2-基)甲基]-1-(2,4-二甲氧基苯甲酰基)-4-氟-3-(氧杂环己-4-基)-1H-吡唑-5-胺	480	a
37	N-[(5-氯噻吩-2-基)甲基]-1-(2,4-二甲氧基苯甲酰基)-4-氟-3-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-5-胺	479	a
38	N-[(5-氯噻吩-2-基)甲基]-1-(2,4-二甲氧基苯甲酰基)-4-氟-3-苯基-1H-吡唑-5-胺	472	a
39	N-[(5-氯噻吩-2-基)甲基]-1-(2,4-二甲氧基苯甲酰基)-4-氟-5-(氧杂环己-4-基)-1H-吡唑-3-胺	480	c
40	N-[(5-氯噻吩-2-基)甲基]-3-(1-[5-(二甲氨基)萘-1-基]磺酰基哌啶-4-基)-4-氟-1-(2-甲氧基苯甲酰基)-1H-吡唑-5-胺	682	c
41	N-[(5-氯噻吩-2-基)甲基]-4-氟-1-(2-甲氧基苯甲酰基)-3-(氧杂环己-4-基)-1H-吡唑-5-胺	450	a
42	N-[(5-氯噻吩-2-基)甲基]-4-氟-1-(2-甲氧基苯甲酰基)-3-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-5-胺	449	a
43	N-[(5-氯噻吩-2-基)甲基]-4-氟-1-(2-甲氧基苯甲酰基)-3-(吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-胺	443	a
44	N-[(5-氯噻吩-2-基)甲基]-4-氟-1-(2-甲氧基苯甲酰基)-4-氟-1H-吡唑-5-胺	442	a

	基)-3-苯基-1H-吡唑-5-胺		
45	N-[(5-氯噻吩-2-基)甲基]-4-氟-1-(2-甲氧基苯甲酰基)-5-(氧杂环己-4-基)-1H-吡唑-3-胺	450	c
46	N-[(5-氯噻吩-2-基)甲基]-4-氟-1-(3-甲基氧杂环丁烷-3-羧基)-3-苯基-1H-吡唑-5-胺	406	c
47	N-[(5-氯噻吩-2-基)甲基]-4-氟-1-(4-甲基氧杂环己烷-4-羧基)-3-(氧杂环己-4-基)-1H-吡唑-5-胺	442	a
48	N-[(5-氯噻吩-2-基)甲基]-4-氟-1-(4-甲基氧杂环己烷-4-羧基)-3-苯基-1H-吡唑-5-胺	434	a
49	N-[(5-氯噻吩-2-基)甲基]-4-氟-1-(呋喃-3-羧基)-3-(氧杂环己-4-基)-1H-吡唑-5-胺	410	a
50	N-[(5-氯噻吩-2-基)甲基]-4-氟-1-(呋喃-3-羧基)-3-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-5-胺	409	a
51	N-[(5-氯噻吩-2-基)甲基]-4-氟-1-(呋喃-3-羧基)-3-苯基-1H-吡唑-5-胺	402	a
52	N-[(5-氯噻吩-2-基)甲基]-4-氟-1-[4-(2-甲氧基乙氧基)苯甲酰基]-3-(氧杂环己-4-基)-1H-吡唑-5-胺	494	a
53	N-[(5-氯噻吩-2-基)甲基]-4-氟-1-[4-(吗啉-4-基)苯甲酰基]-3-(氧杂环己-4-基)-1H-吡唑-5-胺	505	a
[0093]	N-[(5-氯噻吩-2-基)甲基]-4-氟-3-(氧杂环己-4-基)-1-(噻吩-3-羧基)-1H-吡唑-5-胺	426	a
	N-[(5-氯噻吩-2-基)甲基]-5-(1-[5-(二甲氨基)萘-1-基]磺酰基哌啶-4-基)-4-氟-1-(2-甲氧基苯甲酰基)-1H-吡唑-3-胺	682	c
	N-[(5-氯噻吩-2-基)甲基]-N-[4-氟-3-(5-氧化-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲氧基苯甲酰胺	510	c
	N-[4-(5-[(5-氯噻吩-2-基)甲基]氨基)-4-氟-3-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-1-羧基)苯基]-5-(二甲氨基)萘-1-磺酰胺	667	a
	N-[4-(5-[(5-氯噻吩-2-基)甲基]氨基)-4-氟-3-苯基-1H-吡唑-1-羧基)苯基]-5-(二甲氨基)萘-1-磺酰胺	660	a
	N-苄基-4-氟-1-(2-甲氧基苯甲酰基)-3-(吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-胺	402	a
	N-苄基-4-氟-1-(2-甲氧基苯甲酰基)-3-苯基-1H-吡唑-5-胺	401	a
	[1-(5-[(5-氯噻吩-2-基)甲基]氨基)-4-氟-3-(氧杂环己-4-基)-1H-吡唑-1-羧基)环丙基]甲醇	414	a
	[1-(5-[(5-氯噻吩-2-基)甲基]氨基)-4-氟-3-苯基-1H-吡唑-1-羧基)环丙基]甲醇	406	a

[0094] 本文所公开的化合物还包括外消旋混合物、立体异构体和化合物的混合物(包括同位素标记和放射性标记化合物)。参见例如Godding, 1986, MONOCLONAL ANTIBODIES PRINCIPLES AND PRACTICE; Academic Press, 第104页。这类异构物可以通过标准离析技术包括例如分级结晶、手性色谱法等来分离。参见例如Eliel, E.L. 和Wilen S.H., 1993,

STEREOCHEMISTRY IN ORGANIC COMPOUNDS; John Wiley&Sons, New York。

[0095] 在一些实施方案中,本文所公开的化合物具有不对称中心且可以外消旋物、外消旋混合物和个别对映异构体或非对映异构体形式出现,且所有异构体形式和其混合物被预期用于本文所描述的化合物和方法。预期用于本文所描述的化合物和方法的化合物不包括本领域中的已知的太不稳定而不能合成和/或分离的那些化合物。

[0096] 本文所公开的化合物还可以在组成这类化合物的原子的一个或多个处包含非自然比例的原子同位素。例如,化合物可以被放射性同位素例如氚(³H)、碘-125(¹²⁵I)或碳-14(¹⁴C)放射性标记。本文所公开的化合物的所有同位素变型无论是不是放射性都涵盖于预期范围内。

[0097] 在一些实施方案中,本文所公开的化合物的代谢物可用于本文所公开的方法。

[0098] 在一些实施方案中,本文所预期的化合物是以前药形式提供。术语“前药”是指可以在体内转化成本文所描述的化合物(例如生物活性化合物)的化合物。前药可以由于本领域中已知的各种原因包括例如易施用性(例如由于在口服时具有增强的生物利用度)等而可以是有用的。前药相比于比生物活性化合物还可以在药物组合物中具有改进的溶解度。前药的一个非限制性实例是这样的化合物,其以酯(即“前药”)形式施用以在水溶性不利于移动性的情况下促进传输通过细胞膜,但然后代谢水解成羧酸,该活性实体一旦进入细胞内,水溶性就会有利。用于选择和制备适宜的前药衍生物的常规程序被描述在例如DESIGN OF PRODRUGS(编辑H.Bundgaard, Elsevier, 1985)中,该参考文献以引用的方式并入本文中用于描述适宜前药衍生物的程序和制备的有限目的。

[0099] 因此,在一些实施方案中,本文所预期的化合物是以前药酯形式提供。术语“前药酯”是指通过添加在生理条件下水解的各种酯形成基团(例如本领域中已知的基团)的任一者而形成的本文所公开的化合物的衍生物。前药酯基的实例包括特戊酰氧基甲基、乙酰氧基甲基、酰基、茚满基和甲氧基甲基以及本领域中已知的其它这类基团包括(5-R-2-氧代-1,3-二氧环戊烯-4-基)甲基。前药酯基的其它实例可见于例如T.Higuchi和V.Stella,于“Pro-drugs as Novel Delivery Systems”,第14卷,A.C.S.Symposium Series,American Chemical Society(1975);和BIOREVERSIBLE CARRIERS IN DRUG DESIGN: THEORY AND APPLICATION, E.B.Roche编辑, Pergamon Press: New York, 14-21(1987)(提供了可用作包含羧基的化合物的前药的酯的实例)。每个上述参考文献以引用的方式并入本文中,用于公开可以形成前药酯的酯形成基团的有限目的。

[0100] 在一些实施方案中,当前药被放置在具有适宜的酶或化学试剂的透皮贴剂储器中时,其可以缓慢转化成可用于本文所描述的方法的本文所描述的化合物。

[0101] 本文所公开的某些化合物可以非溶剂化形式以及溶剂化形式(包括水合形式)存在。一般来说,溶剂化形式等同于非溶剂化形式且涵盖于预期化合物的范围内。本发明的某些化合物可以多晶或非晶形式存在。一般来说,所有物理形式对于本文所预期的化合物和方法来说是等效的且意图在本文所公开的范围内。

[0102] III.生物活性

[0103] 在一些实施方案中,本文所描述的化合物展现对凝血酶的抑制活性且具有 $\geq 1\mu\text{M}$ 例如约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、16、18、20、22、24、26、28、30、32、34、36、38、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100 μM 或甚至更大的活性。在一些实施方案中,化

合物展现对凝血酶的抑制活性且具有在0.1 μ M与1 μ M之间例如约0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9或1.0 μ M的活性。在一些实施方案中,本文所描述的化合物展现对凝血酶的抑制活性且具有≤0.1 μ M例如约1、2、5、10、15、20、30、40、50、60、70、80、90或100nM的活性。还预期了使用在本文中被列举为上限和/或下限的任何值的组合的值范围,例如但不限于1-10nM、10-100nM、0.1-1 μ M、1-10 μ M、10-100 μ M、100-200 μ M、200-500 μ M或甚至500-1000 μ M。在一些实施方案中,抑制活性在约1-10nM、10-100nM、0.1-1 μ M、1-10 μ M、10-100 μ M、100-200 μ M、200-500 μ M或甚至500-1000 μ M的范围内。应当理解,就定量的目的而言,在本文所公开的抑制化合物的情况下术语“活性”、“抑制活性”、“生物活性”、“凝血酶活性”等可以用本领域中已知的各种方式来量化。除非另有指示,否则如本文所使用,这类术语是指传统意义上的IC₅₀(即,用于实现半最大抑制作用的浓度)。

[0104] 对凝血酶的抑制活性进而抑制凝血过程。因此,本文所公开的化合物适用于治疗或管理血栓性病症。在一些实施方案中,本文所公开的化合物的剂量或治疗有效剂量将是足以实现在本文所列举的范围内(例如约1-10nM、10-100nM、0.1-1 μ M、1-10 μ M、10-100 μ M、100-200 μ M、200-500 μ M或甚至500-1000 μ M,优选为约1-10nM、10-100nM或0.1-1 μ M)的化合物或其活性代谢物的血浆浓度的剂量。虽然不希望受任何理论约束,但是据信这类化合物适用于治疗或管理血栓性病症。

[0105] IV. 治疗和预防疾病的方法

[0106] 血栓形成。血栓性疾病是凝血酶抑制的主要适应症,因为凝血酶在凝血级联中的位置和进而凝血级联在血液凝结过程的进展中的重要性。然而,虽然不希望受任何理论约束,但是据信一般来说凝血级联且具体来说凝血酶在多种其它疾病状态中是重要的。

[0107] 已经发现本文所描述的化合物例如多取代芳族化合物展现对凝血酶(活化凝血因子II;EC 3.4.21.5)的抑制作用。这进而抑制凝血过程。

[0108] 这种抑制作用可用于治疗各种血栓性病症例如但不限于急性血管疾病例如急性冠脉综合征;静脉血栓栓塞、动脉血栓栓塞和心原性血栓栓塞;预防其它状态例如弥散性血管内凝血或涉及血凝块血栓的存在或潜在形成的其它病状。针对本文所描述的方法的其它适应症包括下述疾病。

[0109] 癌症。一直公认的是癌症进展伴有静脉血栓形成,但是还未理解每种疾病如何关联。通过研究VTE治疗的若干临床试验,元分析已经显示低分子量肝素(LMWH)提高子组癌症患者的总生存期。参见例如Zacharski,L.R.和Lee,A.Y.,2008,Expert Opin Investig Drugs,17:1029-1037;Falanga,A.和Piccioli,A.,2005,Current Opinion in Pulmonary Medicine,11:403-407;Smorenburg,S.M.等人,1999,Thromb Haemost,82:1600-1604;Hettiarachchi,R.J.等人,1999,Thromb Haemost,82:947-952。这一发现在后来特定地测量癌症患者的生存期的临床试验中被证实。参见例如Lee,A.Y.等人,2005,J Clin Oncol,23:2123-2129;Klerk,C.P.等人,J Clin Oncol 2005,23:2130-2135;Kakkar,A.K.等人,2004,J Clin Oncol,22:1944-1948;Altinbas,M.等人,2004,J Thromb Haemost,2:1266-1271。

[0110] 最近,研究人员已经专注于DTI的特定抗癌效应。例如,结果显示肝素显著延长具有局限期小细胞肺癌的患者的生存期。参见例如Ak1,E.A.等人,2008,J Exp Clin Cancer Res,27:4。其它研究者发现全身使用阿加曲班在大鼠胶质瘤模型中减小肿瘤块并延长生存

时间,得出的结论是阿加曲班应该被视为胶质瘤(一种众所周知的难以治疗的癌症类型)的新型治疗剂。参见例如Hua, Y.等人,2005,Acta Neurochir,增刊2005,95:403-406;Hua, Y.等人,2005,J Thromb Haemost,3:1917-1923。最近,已证明达比加群酯这一FDA最近批准的用于DVT适应症的DTI(参见例如Hughes, B., 2010, Nat Rev Drug Discov, 9:903-906)抑制恶性乳腺肿瘤的侵袭和转移。参见例如DeFeo, K.等人,2010, Thrombosis Research, 125(增刊2):S188-S188; DeFeo, K.等人,2010, Cancer Biol Ther, 10:1001-1008。因此,达比加群酯治疗使得经过治疗的小鼠的肿瘤体积4周减小50%且体重没有减轻。达比加群酯还使血液和肝脏微转移中的肿瘤细胞减少50-60%。这些研究者得出的结论是达比加群酯可以具有的益处不仅在于预防癌症患者中的血栓形成事件,而且还可以作为治疗恶性肿瘤的辅助疗法。

[0111] 此外,水蛭素和LMWH那曲肝素当在癌细胞接种前施用时大幅减少肺转移的数量。参见例如Hu, L.等人,2004, Blood, 104:2746-51。

[0112] 已经发现重新凝血酶抑制剂d-Arg-Oic-Pro-d-Ala-Phe (p-Me) 以浓度依赖性方式阻断前列腺癌细胞系PC-3的由凝血酶刺激的侵袭。参见例如Nieman, M. T.等人,2008, J Thromb Haemost, 6:837-845。在通过饮用水服用五肽的小鼠中观察到肿瘤生长的速度降低。与未经治疗的小鼠相比,这些小鼠还显示减少的肿瘤大小加倍速率和减小的总体肿瘤重量。经过治疗的肿瘤的显微镜检查显示大血管的数量减少,由此推断五肽干扰肿瘤血管生成。Nieman, M. T.等人, Thromb Haemost, 104:1044-8。

[0113] 鉴于这些和相关的研究,表明抗凝血剂影响肿瘤转移,即血管生成、癌细胞粘附、迁移和侵袭过程。参见例如Van Noorden, C. J.等人,2010, Thromb Res, 125增刊2:S77-79。

[0114] 纤维化。若干研究已经证明了抗凝血疗法在纤维化病症中的效用。例如,在CC14诱导的慢性肝损伤的大鼠模型中,DTI SSR182289在施用7周后显著减少肝纤维发生。在使用LMWH那曲肝素、亭扎肝素、依诺肝素和达肝素钠的其它研究中得到类似的观察结果。参见例如Duplantier, J. G.等人,2004, Gut, 53:1682-1687; Abdel-Salam, O. M.等人,2005, Pharmacol Res, 51:59-67; Assy, N.等人,2007, Dig Dis Sci, 52:1187-1193; Abe, W.等人, 2007, J Hepatol, 46:286-294。

[0115] 在另一个实例中,DTI美拉加群在大白猪的肾移植模型中极大地减少缺血再灌注损伤。这导致大幅改善的肾移植存活3个月。参见例如Favreau, F.等人,2010, Am J Transplant, 10:30-39。

[0116] 最近的研究已经表明,在博莱霉素诱导的肺纤维化的小鼠模型中,达比加群酯治疗肺成纤维细胞中的重要促纤维化事件,包括胶原和结缔组织生长因子的产生。参见例如Silver, R. M.等人,2010, Am. J. Respir. Crit. Care Med., 181:A6780; Bogatkevich, G. S.等人,2009, Arthritis Rheum, 60:3455-3464。

[0117] 以上实验证据指出凝血酶与纤维化之间的密切关系且表明使用凝血酶抑制剂治疗纤维化的新型治疗机会。参见例如Calvaruso, V.等人,2008, Gut, 57:1722-1727; Chambers, R. C., 2008, Br J Pharmacol, 153增刊1:S367-378; Chambers, R. C. 和 Laurent, G. J., 2002, Biochem Soc Trans, 30:194-200; Howell, D. C.等人, 2001, Am J Pathol, 159: 1383-1395。

[0118] 阿尔茨海默氏病。最近的实验确定了阿尔茨海默氏病患者的脑内皮细胞中的凝血

酶水平更高。虽然‘正常’凝血酶水平与调节性CNS功能有关,但是凝血酶在脑中的累积是有毒的。还已经发现尽管PN-1 mRNA水平没有变化,但是神经凝血酶抑制剂蛋白酶连接蛋白1(PN-1)在阿尔茨海默氏病脑中显著减少。这些观察结果已经导致一些研究者提出减少CNS驻留凝血酶在阿尔茨海默氏病(AD)治疗中将证明是有用的。参见例如Vaughan, P. J. 等人, 1994, Brain Res, 668:160-170; Yin, X. 等人, 2010, Am J Pathol, 176:1600-1606; Akiyama, H. 等人, 1992, Neurosci Lett, 146:152-154。

[0119] 多发性硬化症。研究者发现多发性硬化症(MS)的动物模型中的水蛭素治疗显示疾病严重度的明显改善。参见例如Han, M. H. 等人, 2008, Nature, 451:1076-1081。在利用肝素(DTI)和硫酸皮肤素(另一种凝血抑制剂)治疗后获得类似的结果。参见例如Chelmicka-Szorc, E. 和 Arnason, B. G., 1972, Arch Neurol, 27:153-158; Inaba, Y. 等人, 1999, Cell Immunol, 198:96-102。其它证据表明天然存在的抗凝血酶III在诸如内毒素血症和其它败血症相关病状的疾病中具有抗炎效应。参见例如Wiedermann, C. J. 和 Romisch, J., 2002, Acta Med Austriaca, 29:89-92。天然存在的凝血酶抑制剂很可能是在原位合成且在CNS炎症中具有保护作用。因此,已经提出治疗性凝血酶抑制作为潜在的MS治疗方法。参见例如Luo, W. 等人, 2009, 于: THROMBIN, Maragoudakis, M. E.; Tsopanoglou, N. E. 编辑 Springer New York: 2009; 133-159页。

[0120] 疼痛。在具有坐骨神经的部分损伤的大鼠疼痛模型中,鞘内水蛭素防止神经性疼痛的发展并抑制疼痛反应达7天。研究者发现在损伤后,神经性疼痛由凝血酶生成(其进而使脊髓中的PAR-1受体活化)介导。水蛭素抑制凝血酶产生并最终导致疼痛减轻。参见例如Garcia, P. S. 等人, 2010, Thromb Haemost, 103:1145-1151; Narita, M. 等人, 2005, J Neurosci, 25:10000-10009。研究人员假定凝血酶和PAR不仅作为凝血级联的部分被涉及,而且还涉及炎症、伤害感受和神经发育。与未被利用的药理学交叉的DTI开发将会带来不同于类鸦片和NSAID(其缺点有据可查)的疼痛治疗剂。参见例如Garcia 2010, 同上。

[0121] 因此,在另一方面,提供了一种用于治疗有需要的受试者的疾病或病症的方法。该方法包括将如本文所公开的式(Ia)、(Ib)、(IIa)或(IIb)中任一者的化合物、如表A中所列出的化合物、其药学上可接受的盐、酯、溶剂化物或前药或其药物组合物以有效治疗该疾病或病症的量施用给有需要的受试者。术语“治疗有效量”、“有效治疗的量”、“有效预防的量”等是指将引起正在被研究人员、兽医、医学博士或其它临床医生寻求的组织、系统、动物或人类的生物或医疗反应的药物或药剂(例如,本文所公开的化合物或药物组合物)的量。

[0122] 在一些实施方案中,该疾病或病症是血栓性疾病或病症。在一些实施方案中,血栓性疾病或病症是急性冠脉综合征、静脉血栓栓塞、动脉血栓栓塞或心原性血栓栓塞。在一些实施方案中,血栓性疾病或病症是急性冠脉综合征。在一些实施方案中,血栓性疾病或病症是静脉血栓栓塞。在一些实施方案中,血栓性疾病或病症是动脉血栓栓塞。在一些实施方案中,血栓性疾病或病症是心原性血栓栓塞。

[0123] 在一些实施方案中,该疾病或病症是纤维化、阿尔茨海默氏病、多发性硬化症、疼痛或癌症。在一些实施方案中,该疾病或病症是阿尔茨海默氏病。在一些实施方案中,该疾病或病症是多发性硬化症。

[0124] 在一些实施方案中,该疾病或病症是纤维化。在预期纤维化的一些实施方案中,该方法是针对治疗慢性肝损伤。在一些实施方案中,该疾病或病症是缺血再灌注损伤。在一些

实施方案中,该疾病或病症是肺纤维化。

[0125] 在一些实施方案中,该疾病或病症是疼痛。在一些实施方案中,疼痛是神经性疼痛。

[0126] 在一些实施方案中,该疾病或病症是癌症。在一些实施方案中,癌症是局限期小细胞肺癌。在一些实施方案中,癌症是神经胶质瘤。在一些实施方案中,癌症是恶性乳癌。在一些实施方案中,癌症是微转移。在一些实施方案中,微转移是血液或肝脏微转移。在一些实施方案中,癌症是肺转移。在一些实施方案中,癌症是前列腺癌。

[0127] 在另一方面,提供了一种用于预防受试者的疾病或病症的方法。该方法包括将如本文所公开的式(Ia)、(Ib)、(IIa)或(IIb)中任一者的化合物、如本文表A中所列出的化合物、其药学上可接受的盐、酯、溶剂化物或前药或其药物组合物以有效预防该疾病或病症的量施用给有需要的受试者。

[0128] 在一些实施方案中,该疾病或病症是血栓性病症。在一些实施方案中,血栓性病症是急性冠脉综合征、静脉血栓栓塞、动脉血栓栓塞或心原性血栓栓塞。在一些实施方案中,血栓性疾病或病症是弥散性血管内凝血。在一些实施方案中,血栓性病症涉及血凝块血栓的存在或潜在形成。

[0129] 仍进一步关于这个方面,在一些实施方案中,该疾病或病症是纤维化、阿尔茨海默氏病、多发性硬化症、疼痛或癌症。在一些实施方案中,该疾病或病症是纤维化。在一些实施方案中,该疾病或病症是阿尔茨海默氏病。在一些实施方案中,该疾病或病症是多发性硬化症。在一些实施方案中,该疾病或病症是疼痛。在一些实施方案中,该疾病或病症是癌症。

[0130] V. 分析

[0131] 可以通过本领域中已知和本文所描述的各种方法分析本文所描述的化合物对各种蛋白质例如凝血酶的生物活性例如蛋白酶活性的抑制作用。例如,可以使用生色底物例如对硝基苯胺肽底物来监测这类蛋白质例如凝血酶的蛋白酶活性,对硝基苯胺肽底物在水解后释放对硝基苯胺,其进而引起可以通过分光光度法测定的颜色变化。参见例如 Lottenberg, R 等人, 1983, *Biochemica et Biophysica Acta*, 752:539-557。因此,可以使用分光光度计在例如405nm下监测颜色变化,以提供与酶的蛋白水解活性成正比的信号。

[0132] 本文所记录的凝血酶活性(例如表A)如下获得。从Haematologic Technologies Inc获得人类凝血酶。从DiaPharma获得显色底物S-2238。在包含0.05M Tris (pH7.4)、0.015M NaCl和0.01% PEG-8000的缓冲液中分析凝血酶。所用酶的最终浓度为3nM凝血酶。所用底物的最终浓度对于凝血酶来说为125μM S-2238。所有分析是在96孔微量滴定板中在室温(RT)下进行。酶和抑制剂预培养10分钟,然后加入底物并在SpectraMax Plus分光光度计(Molecular Devices)中在405nm下读数。如本领域中已知,通过添加测试化合物在缓冲液中的十点三倍连续稀释液来测定抑制剂IC₅₀值。在底物添加后10分钟读取该板。如本领域中已知,通过绘制抑制百分比(%)对化合物浓度的曲线并将数据拟合至约束型四参数S形曲线来计算IC₅₀。

[0133] VI. 药物组合物

[0134] 在另一方面,提供了一种药物组合物,其包含本文所公开的化合物和药学上可接受的赋形剂。该化合物是如本文所公开的式(Ia)、(Ib)、(IIa)或(IIb)中任一者的化合物、如本文表A中所列出的化合物或其药学上可接受的盐、酯、溶剂化物或前药。在一些实施方

案中,该化合物被列出在本文的表A中。

[0135] 术语“药学上可接受的盐”意图包括利用相对非毒性酸或碱(取决于在本文所描述的化合物上发现的具体取代基)制备的活性化合物的盐。当本文所公开的化合物包含相对酸性的官能度时,可以通过使这类化合物的中性形式与充足量的所需碱纯净地或在合适的惰性溶剂中接触来获得碱加成盐。药学上可接受的碱加成盐的实例包括钠、钾、钙、铵、有机氨基或镁盐或类似盐。当本文所公开的化合物包含相对碱性的官能度时,可以通过使这类化合物的中性形式与充足量的所需酸纯净地或在合适的惰性溶剂中接触来获得酸加成盐。药学上可接受的酸加成盐的实例包括衍生自无机酸如盐酸、氢溴酸、硝酸、碳酸、一氢碳酸、磷酸、一氢磷酸、二氢磷酸、硫酸、一氢硫酸、氢碘酸或亚磷酸等的那些盐,以及衍生自相对非毒性有机酸如乙酸、丙酸、异丁酸、马来酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛二酸、富马酸、乳酸、扁桃酸、邻苯二甲酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、柠檬酸、酒石酸、草酸、甲磺酸等的盐。还包括氨基酸盐例如精氨酸盐等以及有机酸(例如葡萄糖醛酸或半乳糖醛酸等)的盐(参见例如Berge等人,“Pharmaceutical Salts”,Journal of Pharmaceutical Science,1977,66,1-19)。本文所公开的某些特定化合物包含碱性和酸性官能度两者,这允许该化合物转化成碱或酸加成盐。

[0136] 本文所公开的化合物可以以例如与药学上可接受的酸形成的盐形式存在。因此,本文所预期的化合物包括这类盐。这类盐的实例包括盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、甲磺酸盐、硝酸盐、马来酸盐、乙酸盐、柠檬酸盐、富马酸盐、酒石酸盐(例如,(+)-酒石酸盐、(-)-酒石酸盐或其混合物包括外消旋混合物)、琥珀酸盐、苯甲酸盐以及利用氨基酸例如谷氨酸形成的盐。这些盐可以通过本领域技术人员已知的方法来制备。

[0137] 化合物的中性形式优选通过使该盐与碱或酸接触并以传统方式分离母化合物而再生。化合物的母型在某些物理性质例如在极性溶剂中的溶解度方面不同于各种盐形式。

[0138] 结构中存在碱性或酸性基团的以上化合物的药学上可接受的盐也被包括在本文所预期的化合物的范围内。当存在酸性取代基例如-NHSO₃H、-COOH和-P(O)(OH)₂时,可以形成用作剂型的铵、钠、钾、钙盐等。碱性基团例如氨基或碱性杂芳基基团或吡啶基以及酸式盐例如盐酸盐、氢溴酸盐、乙酸盐、马来酸盐、扑姆酸盐(palmoate)、甲磺酸盐、对甲苯磺酸盐等可以用作剂型。

[0139] 另外,在其中存在R-COOH的实施方案中,可以使用药学上可接受的酯,例如甲基、乙基、叔丁基、特戊酰氧基甲基酯等以及本领域中已知的用于改变溶解度或水解特性以用作持续释放或前药制剂的那些酯。

[0140] A.制剂

[0141] 本文所公开的化合物可以各种口服、肠胃外和局部剂型来制备和施用。因此,化合物可以通过注射(例如通过静脉内、肌肉内、皮内、皮下、十二指肠内或腹膜内)来施用。另外,本文所描述的化合物可以通过吸入(例如经鼻内)来施用。另外,本文所公开的化合物可以透皮施用。还预期了多种施用途径(例如,肌肉内、口服、透皮)可以用于施用本文所公开的化合物。在一些实施方案中,本文所公开的化合物可以作为片剂、水性或油性混悬剂、锭剂、糖锭、散剂、颗粒剂、乳剂、胶囊剂、糖浆剂或酏剂口服。用于口服的组合物可以包含一种或多种选自由甜味剂、调味剂、着色剂和防腐剂组成的组的试剂,以生产药学上简单和适口的制剂。因此,还提供了药物组合物,其包含药学上可接受的载体或赋形剂和本文所公开的

一种或多种化合物。

[0142] 在一些实施方案中,片剂包含作用成分与适于制造片剂的药学上可接受的非毒性赋形剂的掺合物。这些赋形剂可以是例如:(1)惰性稀释剂,例如碳酸钙、乳糖、磷酸钙、羧甲基纤维素或磷酸钠;(2)粒化和崩解剂,例如玉米淀粉或藻酸;(3)粘合剂,例如淀粉、明胶或阿拉伯胶;以及(4)润滑剂,例如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石。这些片剂可以无包衣或通过已知技术而包衣,以延迟在胃肠道中的崩解和吸收并由此在较长时间内提供持续作用。例如,可以采用时间延迟材料例如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。

[0143] 为了从本文公开的化合物制备药物组合物,药学上可接受的载体可以是固体或液体。固体形式的制剂包括散剂、片剂、丸剂、胶囊剂、扁囊剂、栓剂和可分散颗粒剂。固体载体可以是一种或多种还可以充当稀释剂、调味剂、粘合剂、防腐剂、片剂崩解剂或封装材料的物质。

[0144] 呈游离化合物或药学上可接受的前药、代谢物、类似物、衍生物、溶剂化物或盐形式的本文公开的化合物针对体内应用可以通过注射或通过经时渐进灌注而肠胃外施用。施用可以经静脉内、腹膜内、肌肉内、皮下、腔内或透皮。对于体外研究来说,可以将化合物添加或溶解于适当的生物可接受的缓冲液中并添加到细胞或组织中。

[0145] 在散剂中,载体是与微细活性组分混合的微细固体。在片剂中,活性组分与具有必要的粘合性质的载体混合并被压缩成所需形状和大小。

[0146] 散剂和片剂优选包含5%至70%的活性化合物。合适的载体为碳酸镁、硬脂酸镁、滑石、糖、乳糖、果胶、糊精、淀粉、明胶、西黄蓍胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、低熔点蜡、可可脂等。术语“制剂”旨在包括活性化合物与作为载体以提供胶囊的封装材料的配方,其中含或不含其它载体的活性成分被载体包围,从而与其结合在一起。类似地,包括扁囊剂和锭剂。片剂、散剂、胶囊、丸剂、扁囊剂和锭剂可以用作适用于口服的固体剂型。

[0147] 为了制备栓剂,首先将低熔点蜡例如脂肪酸甘油酯或可可脂的混合物熔化,然后通过搅拌将活性组分均匀地分散于其中。然后将熔化的均匀混合物倒入适当大小的模具中,让其冷却并由此固化。

[0148] 液体形式的制剂包括溶液剂、混悬剂和乳剂,例如水溶液或水/丙二醇溶液。就肠胃外注射而言,液体制剂可以在聚乙二醇水溶液中配制成溶液。

[0149] 当需要或期望肠胃外应用时,特别适用于本文所公开的化合物的掺合物是可注射无菌溶液剂(优选为油性或水性溶液剂)以及混悬剂、乳剂或植入物包括栓剂。具体地说,用于肠胃外施用的载体包括葡萄糖水溶液、生理盐水、纯水、乙醇、甘油、花生油、芝麻油、聚氧乙烯-嵌段聚合物等。安瓿是方便的单位剂量。本文所公开的化合物还可以并入脂质体中或经由透皮泵或贴剂来施用。适用于本文所公开的药物组合物和方法的药物掺合物包括描述在例如PHARMACEUTICAL SCIENCES(第17版,Mack Pub. Co., Easton, PA)和WO 96/05309中的那些药物掺合物,这两者的教导都以引用方式并入本文中。

[0150] 在一些实施方案中,用于肠胃外施用的制剂包括无菌水性或非水性溶液剂、混悬剂和乳剂。非水性溶剂剂的实例为丙二醇、聚乙二醇、植物油如橄榄油以及可注射有机酯如油酸乙酯。水性载体包括水、醇/水溶液、乳液或悬浮液,包括生理盐水和缓冲介质。肠胃外媒介物包括氯化钠溶液、林格氏葡萄糖(Ringer's dextrose)、葡萄糖和氯化钠、乳酸林格氏静脉内媒介物包括流体和营养补充剂、电解质补充剂(例如基于林格氏葡萄糖的那些电

解质补充剂)等。还可以存在防腐剂和其它添加剂,例如抗菌剂、抗氧化剂、螯合剂、生长因子和惰性气体等。

[0151] 适于口服使用的水溶液可以通过将活性组分溶解于水中并根据需要添加合适的着色剂、香料、稳定剂和增稠剂来制备。适于口服使用的水性混悬剂可以通过将微细的活性组分分散于具有粘性材料(例如天然或合成胶、树脂、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和其它熟知的悬浮剂)的水中来制作。

[0152] 还包括旨在在即将使用前转化成用于口服的液体型制剂的固体型制剂。这类液体形式包括溶液、悬浮液和乳液。这些制剂除了活性组分以外还可以包含着色剂、香料、稳定剂、缓冲剂、人造和天然甜味剂、分散剂、增稠剂、增溶剂等。

[0153] 药物制剂优选呈单位剂型。在这类形式中,制剂被再分成包含适量活性组分的单位剂量。单位剂型可以是包装制剂,该包装包含离散数量的制剂,例如在小瓶或安瓿中的封包的片剂、胶囊剂和粉剂。另外,单位剂型可以是胶囊剂、片剂、扁囊剂或锭剂本身,或其可以是适当数量的呈包装形式的这些剂型中的任一者。

[0154] 活性组分在单位剂量制剂中的量可以根据活性组分的具体应用和效力在0.1mg至10000mg之间,更典型在1.0mg至1000mg之间,最典型在10mg至500mg之间变化或调整如果需要,组合物还可以包含其它可相容的治疗剂。

[0155] 一些化合物在水中可以具有有限的溶解度,因此可以要求组合物中具有表面活性剂或其它适宜的共溶剂。这类共溶剂包括:聚山梨醇酯20、60和80;Pluronic F-68、F-84和P-103;环糊精;和聚乙二醇35蓖麻油。这类共溶剂通常是在约0.01重量%和约2重量%之间的水平下使用。

[0156] 可以期望粘度大于简单水溶液的粘度,以降低分配制剂时的可变性、减少悬浮液或乳液制剂的组分的物理分离和/或另外改善制剂。这类粘度构建剂包括例如聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素、羧甲基纤维素、羟丙基纤维素、硫酸软骨素和其盐、透明质酸和其盐以及上述物质的组合。这类试剂通常在约0.01重量%和约2重量%之间的水平下使用。

[0157] 本文所公开的组合物可以另外包括用于提供持续释放和/或舒适的组分。这类组分包括高分子量阴离子拟粘膜聚合物、胶凝多糖和微细药物载体基质。这些组分被更详细地论述在美国专利第4,911,920号、第5,403,841号、第5,212,162号和第4,861,760号中。这些专利的全部内容以整体引用的方式并入本文中用于所有目的。

[0158] 到现在为止,提供了用于改善伤口愈合和介导组织修复(包括但不限于治疗周围和冠状血管疾病)的方法。根据这些方法,具有伤口或需要组织修复的受试者使用本文所公开的化合物(呈游离化合物或药学上可接受的前药、代谢物、类似物、衍生物、溶剂化物或盐形式)在受伤或受损组织部位处接受治疗或接受全身治疗。

[0159] 一般来说,术语“治疗(treating)”、“治疗(treatment)”等在本文中被用来意指影响受试者、组织或细胞以获得所需的药理和/或生理作用。该作用可以是完全或部分防止疾病或病症或其征象或症状的预防作用和/或可以是部分或完全治愈病症和/或由其引起的不良效应的治疗作用。如本文所使用,“治疗”包括脊椎动物、哺乳动物特别是人类中的疾病或病症的任何治疗或预防,且包括:(a)预防该疾病或病症在可以易患该疾病或病症但尚未被诊断为患病的受试者中发生;(b)抑制该疾病或病症,即阻止其发展;或(c)缓解或改善疾

病或病症,即使疾病或病症消退。

[0160] 提供了可用于改善疾病和病症包括血栓形成的各种药物组合物。在一些实施方案中,该疾病或病症是血栓性病症。在一些实施方案中,该疾病或病症是急性冠脉综合征、静脉血栓栓塞、动脉血栓栓塞或心原性血栓栓塞。在一些实施方案中,该疾病或病症是纤维化。在一些实施方案中,该疾病或病症是阿尔茨海默氏病。在一些实施方案中,该疾病或病症是多发性硬化症。在一些实施方案中,该疾病或病症是疼痛。在一些实施方案中,该疾病或病症是癌症。根据一个实施方案的药物组合物是通过使用载体、赋形剂和添加剂或助剂单独或连同适于施用给受试者的其它药剂一起配制本文所公开的化合物(呈游离化合物或药学上可接受的前药、代谢物、类似物、衍生物、溶剂化物或盐形式)而制备。经常使用的载体或助剂包括碳酸镁、二氧化钛、乳糖、甘露醇和其它糖、滑石、牛奶蛋白、明胶、淀粉、维生素、纤维素和其衍生物、动物和植物油、聚乙二醇和溶剂如无菌水、醇、甘油和多元醇。静脉内媒介物包括流体和营养补充剂。

[0161] 防腐剂包括抗菌剂、抗氧化剂、螯合剂和惰性气体。其它药学上可接受的载体包括水溶液、非毒性赋形剂包括盐、防腐剂、缓冲剂等,如例如在Remington's Pharmaceutical Sciences,第15版Easton:Mack Publishing Co.,1405-1412,1461-1487(1975)和The National Formulary XIV.,第14版Washington:American Pharmaceutical Association(1975)中所描述,这些文献的内容以引用的方式并入本文中。药物组合物的各种组分的pH和确切浓度根据本领域中的常规技术来调整。参见例如Goodman和Gilman(编辑),1990,THE PHARMACOLOGICAL BASIS FOR THERAPEUTICS(第7版)。

[0162] 药物组合物优选以剂量单位来制备和施用。固体剂量单位是片剂、胶囊剂和栓剂。就治疗受试者来说,根据化合物的活性、施用方式、疾病或病症的性质和严重度、受试者的年龄和体重,可以使用不用的日剂量。

[0163] 然而,在某些情况下,更高或更低的日剂量可以是合适的。日剂量的施用可以通过呈个别剂量单位或若干个更小的剂量单位形式的单次施用以及通过细分剂量在特定间隔下的多次施用来实施。

[0164] 本文所预期的药物组合物可以以治疗有效剂量局部或全身施用。针对此用途的有效量当然将取决于疾病或病症的严重度以及受试者的重量和一般状况。通常,体外使用的剂量可以提供关于可用于原位施用药物组合物的量的有用指导,且动物模型可以用于测定治疗特定病症的有效剂量。

[0165] 各种考虑被描述在例如Langer,1990,Science,249:1527;Goodman和Gilman's(编辑),1990,同上,每个参考文献以引用的方式并入本文中用于所有目的。活性药剂的肠胃外施用剂量可以通过使肠胃外剂量乘以适当的转化因子而转化成相应的口服剂量。就一般应用来说,以mg/m²计的肠胃外剂量乘以1.8=以毫克("mg")计的相应口服剂量。就肿瘤应用来说,以mg/m²计的肠胃外剂量乘以1.6=以mg计的相应口服剂量。平均成人体重为约70kg。参见例如Miller-Keane,1992,ENCYCLOPEDIA&DICTIONARY OF MEDICINE, NURSING&ALLIED HEALTH,第5版,(W.B.Saunders Co.),第1708页和1651页。

[0166] 可以口服施用本文所公开的化合物的方法将是例如呈硬明胶胶囊(其中活性成分与惰性固体稀释剂混合)或软明胶胶囊(其中活性成分与共溶剂混合物例如含有Tween-20的PEG 400混合)形式。本文所公开的化合物还可以呈无菌可注射的水性或油质溶液或悬浮

液形式来施用。该化合物一般可以通过静脉内或以每隔3-12小时给予的0.1ug至20mg/kg的口服剂量形式施用。

[0167] 用于口服的制剂可以呈硬明胶胶囊形式,其中活性成分与惰性固体稀释剂例如碳酸钙、磷酸钙或高岭土混合。它们还可以呈软明胶胶囊形式,其中活性成分与水或油介质例如花生油、液体石蜡或橄榄油混合。

[0168] 水性混悬剂通常包含活性物质与适于制造水性悬浮液的赋形剂的掺合物。这类赋形剂可以是(1)悬浮剂例如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、藻酸钠、聚乙烯基吡咯烷酮、西黄蓍胶和阿拉伯胶;(2)分散剂或润湿剂,其可以是(a)天然生成的磷脂如卵磷脂;(b)环氧烷与脂肪酸的缩合产物,例如聚氧乙烯硬脂酸酯;(c)环氧乙烷与长链脂肪醇的缩合产物,例如十七亚基氧基十六醇;(d)环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇的偏酯的缩合产物,例如聚氧乙烯山梨糖醇一油酸酯;或(e)环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇酐的偏酯的缩合产物,例如聚氧乙烯山梨糖醇酐一油酸酯。

[0169] 药物组合物可以呈无菌可注射的水性或油质悬浮液形式。此悬浮液可以根据已知方法使用已在上文提及的那些合适的分散剂或润湿剂以及悬浮剂来配制。无菌可注射制剂还可以是在肠胃外可接受的非毒性稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或悬浮液,例如在1,3-丁二醇中的溶液。在可以采用的可接受的媒介物和溶剂中有水、林格氏溶液和等渗氯化钠溶液。另外,传统上采用无菌固定油作为溶剂或悬浮介质。为此,可以使用任何温和的固定油包括合成的单甘油酯或二甘油酯。另外,脂肪酸例如油酸被用于制备可注射剂。

[0170] 本文所公开的化合物还可以呈用于直肠给药的栓剂形式来施用。这些组合物可以通过将药物与合适的非刺激性赋形剂混合来制备,该赋形剂在常温下是固体,但在直肠温度下是液体且因此将在直肠中熔化以释放药物。这类材料包括可可脂和聚乙二醇。

[0171] 用于本文所公开的方法中的本文所公开的化合物还可以呈脂质体递送系统例如小单层囊泡、大单层囊泡和多层囊泡形式来施用。脂质体可以由各种磷脂例如胆固醇、硬脂酰或磷脂酰胆碱形成。

[0172] 就局部使用来说,使用包含本文所公开的化合物的乳膏剂、软膏剂、凝胶剂、溶液剂或混悬剂等。

[0173] 另外,本文所公开的一些化合物可以与水或常见有机溶剂形成溶剂化物。这类溶剂化物涵盖在本文所预期的方法的范围内。

[0174] B. 有效剂量

[0175] 本文提供的药物组合物包括其中包含治疗有效量(即有效实现其预期目的的量)的活性成分的组合物。用于特定应用的实际有效量将尤其取决于被治疗的病状。例如,当在方法中被施用来治疗血栓形成时,这类组合物将包含有效实现所需结果(例如降低血栓形成的程度)的量的活性成分。

[0176] 化合物的施用剂量和频率(单次或多次剂量)可以根据各种因素而变化,这些因素包括:施用途径;接受者的大小、年龄、性别、健康状况、体重、体质指数和饮食;被治疗的疾病(例如,响应于凝血酶的抑制的疾病)的症状的性质和程度;其它疾病或其它健康相关问题的存在;同步治疗的类别;以及来自任何疾病或治疗方案的并发症。其它治疗方案或药剂可以与本文所公开的方法和化合物一起使用。

[0177] 对于本文所描述的任何化合物来说,治疗有效量可以首先通过本领域中已知的各

种技术例如凝血酶抑制作用的生物化学表征、细胞培养分析等来测定。目标浓度将是能够降低如例如使用所描述的方法测量的凝血酶酶活性的活性化合物的那些浓度。

[0178] 用于人类的治疗有效量可以从动物模型测得。例如,可以配制用于人类的剂量以实现已经被发现在动物中有效的浓度。在人类中的剂量可以通过监测凝血酶抑制作用和如上所述向上或向下调节剂量而加以调节。

[0179] 剂量可以根据患者的要求和所用化合物而变化。在本文所公开的方法的情况下,施用给患者的剂量应该足以经时影响患者的有益治疗反应。剂量大小还将由任何不良副作用的存在、性质和程度来决定。一般来说,治疗以小于化合物的最佳剂量的较小剂量开始。之后,剂量以小增量增加直到在多种情况下达到最佳效应。在本文所公开的方法的一些实施方案中,剂量范围是0.001%至10%w/v(重量/体积)。在一些实施方案中,剂量范围是0.1%至5%w/v(重量/体积)。

[0180] 剂量和间隔时间可以个别地调整,以提供对于被治疗的特定临床适应症有效的施用化合物的水平。这将提供与个体的疾病状态的严重度相符的治疗方案。

[0181] 利用本文所提供的教导,可以设计有效的预防性或治疗性治疗方案,其不导致实质毒性,然而对于治疗由特定患者所展现的临床症状完全有效。该设计应该包括通过考虑诸如化合物效力、相对生物利用度、患者体重、不良副作用的存在和严重度、优选施用模式和选定药剂的毒性概况的因素来细心选择活性化合物。

[0182] 因此,在一些实施方案中,本方法中所用的本文所公开的化合物的剂量水平是例如每千克体重(平均成人体重为70千克)约0.1mg至约1mg、约1mg至约10mg、约0.5mg至约20mg的级别,且优选的剂量范围在每千克体重每天约0.1mg至约20mg之间(从每个患者每天约0.7mg至约1.4gm)。可以与载体材料组合以产生单次剂量的本文所公开的化合物的量将根据被治疗的宿主和特定的施用模式而变化。例如,意图用于口服施用给人类的制剂可以包含约5ug至1g的本文所公开的化合物以及可以在总体组成的约5%到95%之间变化的适当且方便量的载体材料。剂量单位形式一般将包含约0.1mg至500mg之间的本文所公开的化合物。

[0183] 然而,应该理解的是,用于任何特定患者的特定剂量水平将取决于各种因素,包括所使用的特定化合物的活性、年龄、体重、一般健康状况、性别、饮食、施用时间、施用途径、排泄速率、药物组合以及经受治疗的特定疾病的严重度。

[0184] C. 毒性

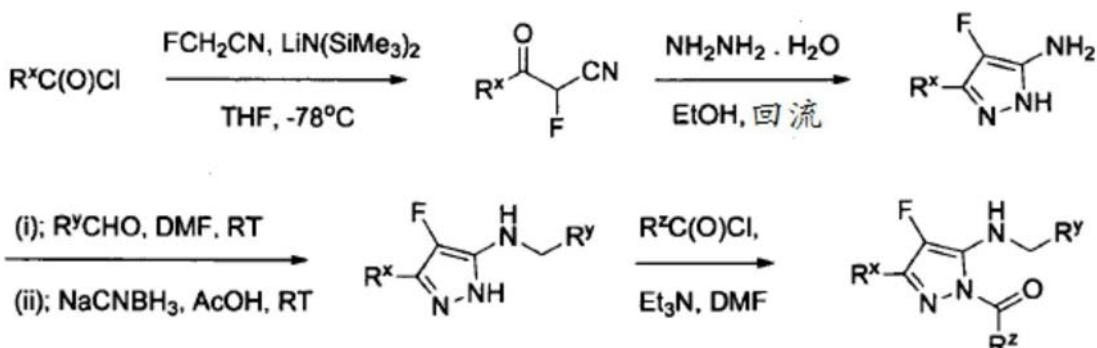
[0185] 特定化合物的毒性和治疗效应之间的比率是其治疗指数且可以表示为LD₅₀(在50%的群体中致死的化合物量)和ED₅₀(在50%的群体中有效的化合物量)之间的比率。展现高治疗指数的化合物是优选的。从体外分析、细胞培养分析和/或动物研究获得的治疗指数数据可以用于配制用于人类的一系列剂量。这类化合物的剂量优选落在包括ED₅₀且几乎没有毒性的一系列血浆浓度内。剂量可以根据所用的剂型和所用的施用途径而在此范围内变化。参加例如Fingl等人,于:THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS,第1章,第1页,1975。确切的制剂、施用途径和剂量可以由个别从业人员根据患者的病状和其中使用该化合物的特定方法来选择。就体外制剂而言,确切的制剂和剂量可以由个别从业人员根据患者的病状和其中使用该化合物的特定方法来选择。

[0186] VII. 实施例

[0187] 以下实施例意图说明本发明的某些实施方案而不限制本发明的范围。除非另外指出,否则本文中使用的缩写具有其在本领域中的传统定义。特定缩写包括下述缩写:
 \AA = 埃; Ac_2O = 乙酸酐; AcOH = 乙酸; aq = 水性; Bt = 苯并三唑; BOC = N -叔丁氧羰基; br = 宽峰; t-BuOH = 叔丁醇; $^{\circ}\text{C}$ = 摄氏度; d = 二重峰; DABC_0 = 1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷; DCE = 1,2-二氯乙烷; DCM = 二氯甲烷; dd = 双峰的双峰; DIEA = 二乙基异丙胺; DMAP = 4-二甲氨基吡啶; DMF = N,N -二甲基甲酰胺; DMSO = 二甲亚砜; δ = 化学位移(除非另外指出,否则以 ppm 表示); EDCI = 1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基) 碳化二亚胺; eq = 当量; Et_2O = 乙醚; Et_3N = 三乙胺; EtOAc = 乙酸乙酯; EtOH = 乙醇; g = 克; h (或 hr) = 小时; HOBt = 羟基苯并三唑; HPLC = 高效液相色谱法; Hz = 赫兹; IC_{50} = 50% 抑制作用下的抑制浓度; J = 耦合常数(除非另外指出,否则以 Hz 表示); LC = 液相色谱法; LHMDS = 六甲基二硅氨基锂; m = 多重峰; M = 摩尔浓度; $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 原始质谱峰加 H^+ ; MS = 质谱; ms = 分子筛; MP = 熔点; Me_2NH = 二甲胺; MeOH = 甲醇; mg = 毫克; mL = 毫升; mM = 毫摩尔浓度; mmol = 毫摩尔; min = 分钟; μL = 微升; μM = 微摩尔浓度; ng = 纳克; nM = 纳摩尔浓度; NMR = 核磁共振; ppm = 百万分之; q = 四重峰; R_f = 保留因子; RT = 室温; s = 单重峰; t = 三重峰; TFA = 三氟乙酸; THF = 四氢呋喃; TLC = 薄层色谱法。

[0188] 实施例1-中间体1的制备

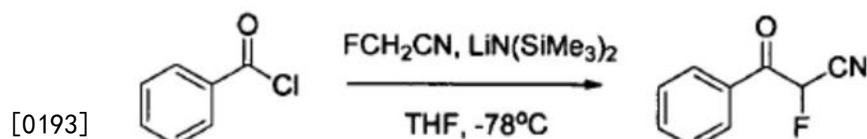
[0189] 一般方案I。下文的一般方案I中公开了可用于合成本文所描述的化合物的合成方案,其中术语“ R^x ”、“ R^y ”和“ R^z ”独立地为氢、被取代或未被取代的烷基、被取代或未被取代的杂烷基、被取代或未被取代的环烷基、被取代或未被取代的杂环烷基、被取代或未被取代的杂环烯基、被取代或未被取代的芳基、或被取代或未被取代的杂芳基或对本领域技术人员来说显而易见的其它基团。



[0190]

[0191] 中间体1的合成遵循以下一般程序1。

[0192] 一般程序1



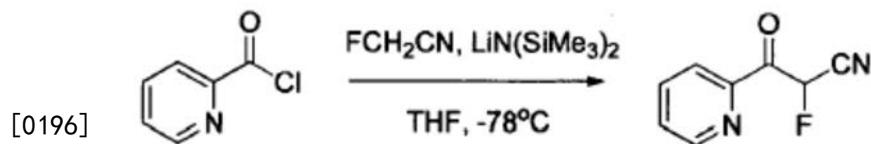
[0193]

中 间 体 1

[0194] 向苯甲酰氯(5.0mmol, 1.0当量)和氟乙腈(278 μL , 5.0mmol, 1.0当量)在无水 THF(15mL)中的冷(-78°C)溶液添加LHMDS的THF溶液(1M, 10mL, 10.0mmol, 2.0当量)。允许混合物达到室温,并逐滴添加1N HCl以实现pH 2。在减压下浓缩混合物,以提供呈纯度足够用于

下一步骤的形式的中间体1。

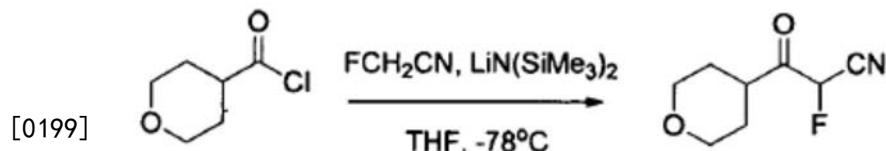
[0195] 实施例2-中间体2的制备



中 间 体 2

[0197] 遵循一般程序1以获得中间体2。因此,向吡啶甲酰氯(5.0mmol,1.0当量)和氟乙腈(278μL,5.0mmol,1.0当量)在无水THF(15mL)中的冷(-78°C)溶液添加LHMDS的THF溶液(1M,10mL,10.0mmol,2.0当量)。允许混合物达到室温,并逐滴添加1N HCl以实现pH 2。在减压下浓缩混合物,以提供呈纯度足够用于下一步骤的形式的中间体2。

[0198] 实施例3-中间体3的制备



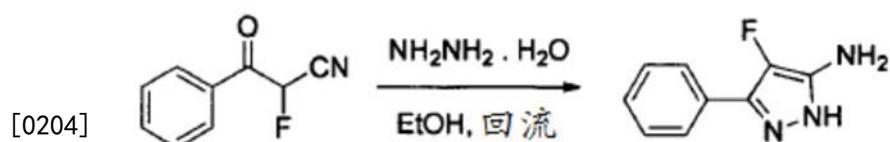
中 间 体 3

[0200] 遵循一般程序1以获得中间体3。因此,向吡喃-4-甲酰氯(5.0mmol,1.0当量)和氟乙腈(278μL,5.0mmol,1.0当量)在无水THF(15mL)中的冷(-78°C)溶液添加LHMDS的THF溶液(1M,10mL,10.0mmol,2.0当量)。允许混合物达到室温,并逐滴添加1N HCl以实现pH 2。在减压下浓缩混合物,以提供呈纯度足够用于下一步骤的形式的中间体3。

[0201] 实施例4-中间体4的制备

[0202] 中间体4的合成遵循以下一般程序2的程序。

[0203] 一般程序2

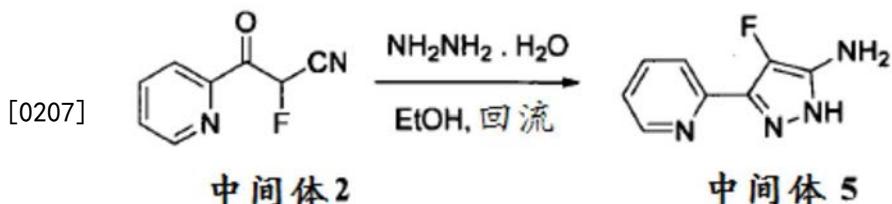


中 间 体 1

中 间 体 4

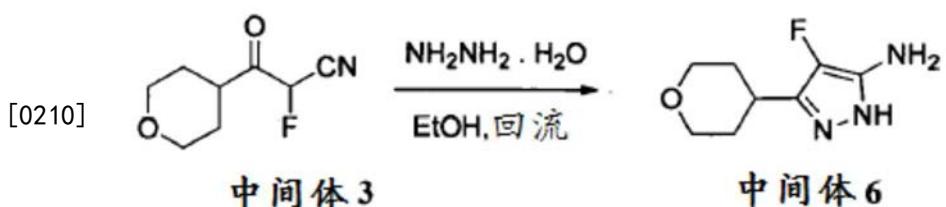
[0205] 向中间体1(5.0mmol)在乙醇(15mL)中的溶液添加一水合肼(582μL,12.0mmol,2.4当量)。将该反应在回流下加热18h。允许反应混合物冷却至室温,并在减压下蒸发溶剂。将残余物溶解于二氯甲烷(DCM)中并用水冲洗。浓缩有机相以获得粗制品,通过硅石柱纯化,得到呈淡褐色固体(0.56g,55%)的中间体4。¹H NMR (400MHz,DMSO-d₆) δ (ppm) : 4.80 (s,2H), 7.28-7.32 (m,1H), 7.41-7.45 (m,2H), 7.62-7.64 (m,2H), 11.88 (s,1H)。

[0206] 实施例5-中间体5的制备



- [0208] 遵循一般程序2以将中间体2转化为中间体5

- ### 〔0209〕 实施例6-中间体6的制备

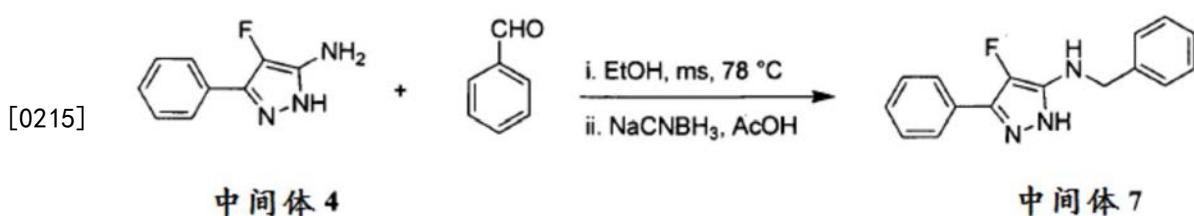


- [0211] 遵循一般程序2以将中间体3转化为中间体6

- ### [0212] 实施例7-中间体7的制备

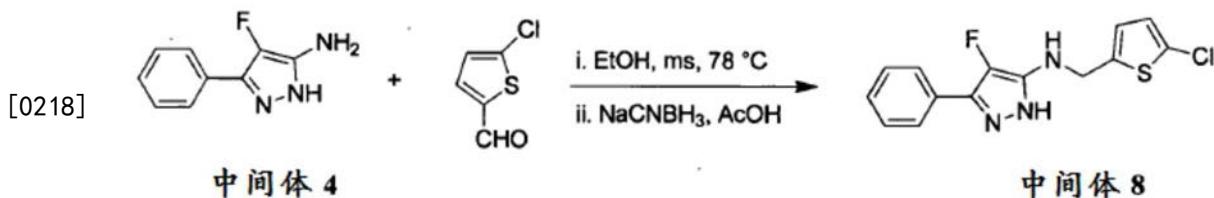
- [0213] 中间体7的合成遵循以下一般程序3的程序。

- [0214] 一般程序3



- [0216] 将中间体4(12.4mmol)和苯甲醛(24.8mmol,2当量)在EtOH(20mL)中的溶液与分子筛(4\AA 粉末)一起回流8h。然后添加催化量的AcOH、0℃下的NaCNBH₃(1.6g,24.8mmol,2当量)并在RT下搅拌15h。蒸馏掉溶剂,并将残余物溶解于EtOAc(200mL)中,并滤过Celite®垫以移除无机物质。用饱和NaHCO₃水溶液(2×20mL)、水(20mL)、盐水(20mL)冲洗滤液,在Na₂SO₄上干燥,过滤并在真空中浓缩。通过柱色谱法在硅胶(100–200目)上通过使用0–10% MeOH–CHCl₃的溶剂梯度作为洗脱剂纯化所得化合物,以提供中间体7。

- ### [0217] 实施例8-中间体8的制备

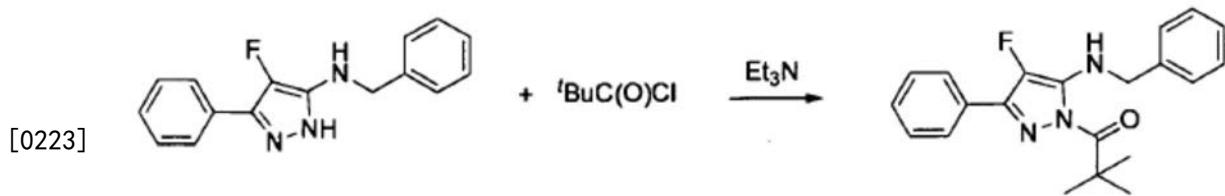


- [0219] 遵循一般程序3以将中间体4转化为中间体8

- ### [0220] 实施例9-化合物23的制备

- [0221] 化合物23的合成遵循以下一般程序4的程序。

- [0222] 一般程序4

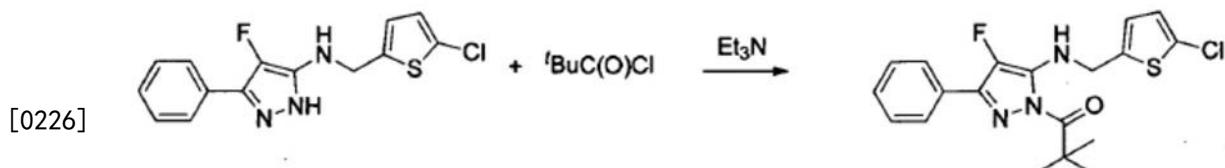


中间体 7

化合物 23

[0224] 于RT下将特戊酰氯添加到中间体7在三乙胺(3mL)中溶液中并搅拌5h。用水(5mL)稀释反应混合物并用EtOAc(20mL)萃取。用水(2×5mL)、饱和NaHCO₃水溶液(5mL)、盐水(5mL)冲洗有机层,在Na₂SO₄上干燥,过滤并在真空中浓缩。通过使用0-30%EtOAc-己烷的梯度混合物作为洗脱剂,在硅胶(100-200目)上通过柱色谱法纯化粗制化合物,以提供化合物23(33%)。MP 105-106°C; ¹H NMR: (DMSO-d₆) δ 7.77 (d, J=7.4Hz, 2H), 7.56-7.60 (m, 1H), 7.41-7.52 (m, 3H), 7.33-7.38 (m, 4H), 7.25 (br s, 1H), 4.53 (d, J=6.2Hz, 2H), 1.48 (s, 9H); MS: 352 [M+H]⁺。

[0225] 实施例10-化合物10的制备

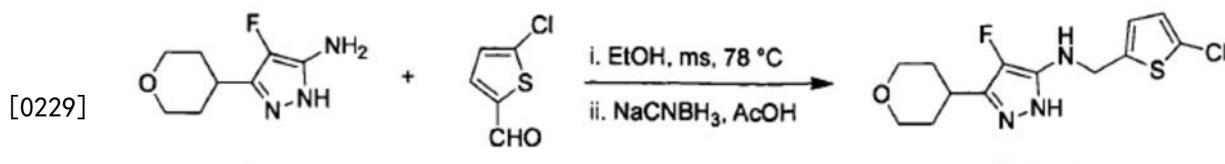


中间体 8

化合物 10

[0227] 遵循一般程序4以将中间体8转化为化合物10。因此,于RT下将特戊酰氯添加到中间体8在三乙胺(3mL)中溶液中并搅拌5h。用水(5mL)稀释反应混合物并用EtOAc(20mL)萃取。用水(2×5mL)、饱和NaHCO₃水溶液(5mL)、盐水(5mL)冲洗有机层,在Na₂SO₄上干燥,过滤并在真空中浓缩。通过使用0-30%EtOAc-己烷的梯度混合物作为洗脱剂,在硅胶(100-200目)上通过柱色谱法纯化粗制化合物,以提供化合物10(35%)。¹H NMR: (CDCl₃) δ 7.8-7.9 (m, 2H), 7.40-7.48 (m, 3H), 7.10-7.18 (m, 1H), 6.74-6.81 (m, 2H), 4.63 (d, J=6.2Hz, 2H), 1.53 (s, 9H); MS: 392 [M+H]⁺。

[0228] 实施例11-中间体9的制备

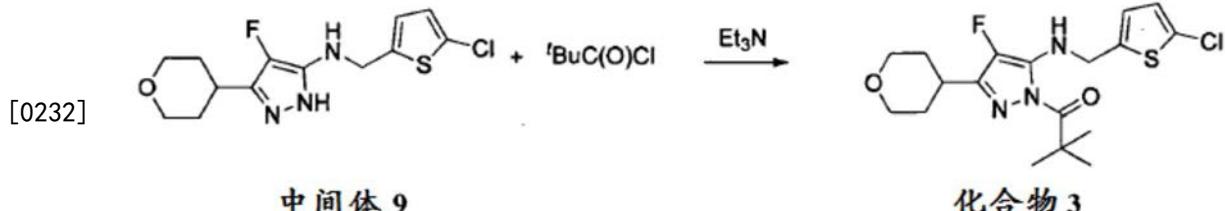


中间体 6

中间体 9

[0230] 遵循一般程序3以将中间体6转化为中间体9

[0231] 实施例12-化合物3的制备

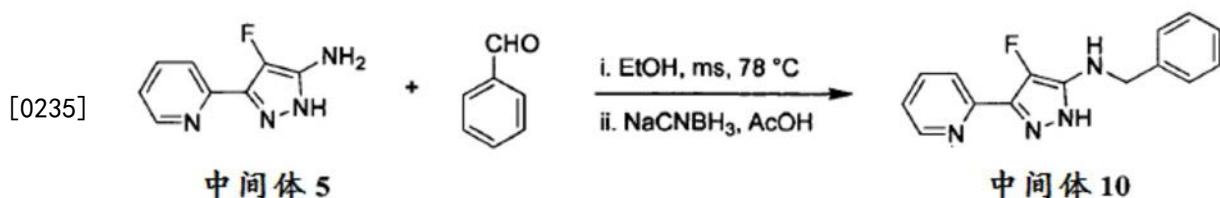


中间体 9

化合物 3

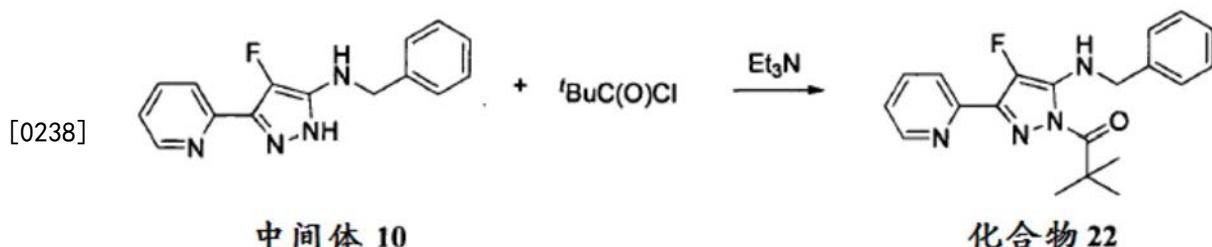
[0233] 遵循一般程序4以将中间体9转化为化合物3。因此,于RT下将特戊酰氯添加到中间体9在三乙胺(3mL)中溶液中并搅拌5h。用水(5mL)稀释反应混合物并用EtOAc(20mL)萃取。用水(2×5mL)、饱和NaHCO₃水溶液(5mL)、盐水(5mL)冲洗有机层,在Na₂SO₄上干燥,过滤并在真空中浓缩。通过使用0–30%EtOAc–己烷的梯度混合物作为洗脱剂,在硅胶(100–200目)上通过柱色谱法纯化粗制化合物,以提供化合物3(46%)。¹H NMR: (CDCl₃) δ 7.03 (t, J=7.0Hz, 1H), 6.75 (br s, 2H), 4.54 (d, J=6.2Hz, 2H), 4.01–4.06 (m, 2H), 3.50–3.57 (m, 2H), 2.89–2.93 (m, 1H), 1.87–1.91 (m, 4H), 1.44 (s, 9H); MS: 400 [M+H]⁺。

[0234] 实施例13-中间体10的制备



[0236] 遵循一般程序3以将中间体5转化为中间体10

[0237] 实施例14-化合物22的制备



[0239] 遵循一般程序4以将中间体10转化为化合物22。因此,于RT下将特戊酰氯添加到中间体10在三乙胺(3mL)中溶液中并搅拌5h。用水(5mL)稀释反应混合物并用EtOAc(20mL)萃取。用水(2×5mL)、饱和NaHCO₃水溶液(5mL)、盐水(5mL)冲洗有机层,在Na₂SO₄上干燥,过滤并在真空中浓缩。通过使用0-30%EtOAc-己烷的梯度混合物作为洗脱剂,在硅胶(100-200目)上通过柱色谱法纯化粗制化合物,以提供化合物22(40%)。¹H NMR: (DMSO-d₆) δ 8.6 (m, 1H), 7.83-7.91 (m, 2H), 7.55 (m, 1H), 7.25-7.45 (m, 6H), 4.52-4.54 (m, 2H), 1.48 (s, 9H); MS: 353.03 [M+H]⁺。

[0240] 本文所引用的所有参考文献、专利和公开申请的内容以整体引用的方式并入本文中用于所有目的。

[0241] 虽然本发明已经参照其某些优选实施方案来描述,但应当理解修改和变化是在所描述和要求的事物的精神和范围内。