

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 03804118.9

[51] Int. Cl.

C07C 257/18 (2006.01)
A61K 31/196 (2006.01)
A61P 7/04 (2006.01)
C07C 311/13 (2006.01)
C07C 311/19 (2006.01)
C07D 213/34 (2006.01)

[45] 授权公告日 2006年5月31日

[11] 授权公告号 CN 1257889C

[51] Int. Cl. (续)

C07C 259/18 (2006.01)

C07D 295/22 (2006.01)

C07D 261/20 (2006.01)

C07K 5/06 (2006.01)

[22] 申请日 2003.2.17 [21] 申请号 03804118.9

[30] 优先权

[32] 2002. 2. 21 [33] FR [31] 02/02199

[86] 国际申请 PCT/FR2003/000506 2003.2.17

[87] 国际公布 WO2003/070690 法 2003.8.28

[85] 进入国家阶段日期 2004.8.18

[71] 专利权人 瑟维尔实验室

地址 法国库伯瓦

[72] 发明人 G·德南特伊 P·格洛阿内克

T·韦伯朗 A·吕潘

审查员 赵凤阁

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 黄革生 隋晓平

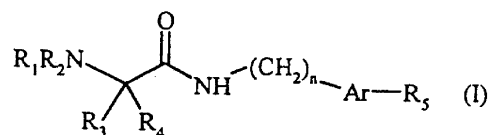
权利要求书 8 页 说明书 34 页

[54] 发明名称

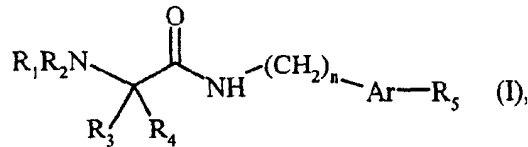
新的氨基酸衍生物、它们的制备方法及其含有它们的药物组合物

[57] 摘要

本发明涉及式(I)化合物，在式(I)中： R^1 代表任选取代的芳基、杂芳基或($C_1 - C_6$)烷基，或者 R_1 代表式 $-(CO) - CR_6R_7NR_8R_9$ 基团，其中： R_6 、 R_7 、 R_8 和 R_9 与说明书中定义相同， R_2 代表氢原子或烷基， R_3 代表氢原子或任选取代的烷基， R_4 代表氢原子或任选取代的烷基，或者 R_3 、 R_4 及携带它们的碳原子一起形成饱和或不饱和的3-18元单、二或三环环系，所述环任选含有一个或多个选自O、S和N的杂原子且任选被取代， n 代表0、1或2，Ar代表芳基或杂芳基， R_5 代表任选被取代的氨基、胍基、氰基及脒基。本发明还涉及这些化合物的光学异构体及其药学上可接受的酸加成盐。



1. 具有下面的式(I)的化合物:



5 其中: R_1 代表芳基、杂芳基或直链或支链的(C_1 - C_6)烷基, 任选被一个或多个相同或不同的选自芳基及杂芳基的基团取代, 或者 R_1 代表式
- $(\text{CO})-\text{CR}_6\text{R}_7\text{NR}_8\text{R}_9$ 基团, 其中:

- R_6 代表氢原子或选自下列的基团: 芳基、杂芳基、杂环烷基、(C_3 - C_8)
10 环烷基及直链或支链(C_1 - C_6)烷基, 任选被一个或多个相同或不同的选自下
列的取代基取代: 芳基、杂芳基、杂环烷基、(C_3 - C_8)环烷基及羧基,

- R_7 代表氢原子或直链或支链(C_1 - C_6)烷基,

-或 R_6 及 R_7 一起形成(C_3 - C_8)环烷基,

- R_8 代表氢原子或直链或支链(C_1 - C_6)烷基,

-且 R_9 代表氢原子或 R'_9 基团, 其中 R'_9 代表选自下列的基团:

15 • 直链或支链(C_1 - C_6)烷基, 任选被芳基、羧基、直链或支链(C_1 - C_6)烷
氧-羰基或氨基取代,

• 芳基,

• 杂芳基,

20 • 及被选自下列取代基取代的磺酰基: (C_3 - C_8)环烷基、杂环烷基、任
选被芳氧基或杂芳氧基取代的芳基、及任选被芳基、杂芳基、(C_3 - C_8)环烷
基或杂环烷基取代的直链或支链(C_1 - C_6)烷基,

R_2 代表氢原子或直链或支链(C_1 - C_6)烷基,

R_3 代表氢原子或任选被一个或多个芳基取代的直链或支链(C_1 - C_6)烷
基,

25 R_4 代表饱和或不饱和的7-15元双环系或直链或支链(C_1 - C_6)烷基, 任
选被一个或多个芳基取代, 或者 R_3 、 R_4 及携带它们的碳原子一起形成饱和
或不饱和的3-18元单、二或三环环系, 任选含有一个或多个选自O、S和N

的杂原子，且任选被一个或多个相同或不同的选自下列的取代基取代：卤素、直链或支链(C₁-C₆)烷基、直链或支链(C₁-C₆)烷氧基、羟基、直链或支链(C₁-C₆)三卤代烷基、任选被一个或多个直链或支链(C₁-C₆)烷基取代的氨基，及羧基，

5 n代表0、1或2，

Ar代表芳基或杂芳基，

R₅代表选自氨基、胍基、氰基及脒基的基团，任选被羟基或直链或支链(C₁-C₆)烷氧-羰基取代，

这些化合物的光学异构体及其药学上可接受的酸加成盐，

10 杂环烷基指3-8元饱和的单环基团，其含有1、2或3个选自氧、氮和硫的杂原子，杂环可任选被一个或多个相同或不同的选自下列的取代基取代：卤素、直链或支链(C₁-C₆)烷基、直链或支链(C₁-C₆)烷氧基、氧代、羟基、直链或支链(C₁-C₆)三卤代烷基及任选被一个或多个直链或支链(C₁-C₆)烷基取代的氨基)，

15 芳基指苯基、联苯基或萘基，这些基团均可任选被一个或多个相同或不同的选自下列的取代基取代：卤素、直链或支链(C₁-C₆)烷基、直链或支链(C₁-C₆)烷氧基、羟基、直链或支链(C₁-C₆)三卤代烷基、任选被一个或多个直链或支链(C₁-C₆)烷基取代的氨基，及羧基，

20 杂芳基指含有1、2或3个选自氧、氮及硫的杂原子的5-12元单环或双环芳族基团，杂芳基可任选被一个或多个相同或不同的选自下列的取代基取代：卤素、直链或支链(C₁-C₆)烷基、羟基、直链或支链(C₁-C₆)烷氧基、三卤代甲基及任选被一个或多个直链或支链(C₁-C₆)烷基取代的氨基。

2. 权利要求1的式(I)化合物，其中R₁代表式-(CO)-CHR₆NHR₉基团，其中R₆代表(C₃-C₈)环烷基或任选被(C₃-C₈)环烷基取代的直链或支链(C₁-C₆)烷基，且R₉代表选自下列的基团：任选被羧基取代的直链或支链(C₁-C₆)烷基，直链或支链(C₁-C₆)烷氧-羰基或氨甲酰基，及被(C₃-C₈)环烷基取代的直链或支链(C₁-C₆)烷基磺酰基。

3. 权利要求1或2的式(I)化合物，其中R₃及R₄可相同或不同，分别代表直链或支链(C₁-C₆)烷基。

4. 权利要求1或2的式(I)化合物, 其中R₃及R₄一起形成任选被取代的茚满基或环戊二烯并吡啶基。

5. 权利要求1-4中任一项的式(I)化合物, 其中n代表1。

6. 权利要求1-5中任一项的式(I)化合物, 其中Ar代表苯基且R₅代表任选被羟基取代的脒基。

7. 权利要求1-5中任一项的式(I)化合物, 其中Ar代表被甲基取代的吡啶基且R₅代表氨基。

8. 权利要求1的式(I)化合物, 其中R₁代表式-(CO)-CHR₆NR₈R₉基团, 其中R₆、R₈及R₉如式(I)所定义且携带取代基R₆和NR₈R₉的碳原子构成的不对称中心为R构型。

9. 权利要求1的式(I)化合物, 为{(1R)-2-({2-[(4-脒基苄基)-氨基]-羰基]-茚满-2-基}-氨基)-1-环己基-2-氧代乙基}-氨基}乙酸、它的光学异构体及其药学上可接受的酸加成盐。

10. 权利要求1的式(I)化合物, 其为{(1R)-2-({2-[(4-氨基-(羟基亚氨基)-甲基]-苄基}-氨基)-羰基]-茚满-2-基}-氨基)-1-环己基-2-氧代乙基}-氨基}-乙酸乙基酯、它的光学异构体及其药学上可接受的酸加成盐。

11. 权利要求1的式(I)化合物, 其为{(1R)-2-({2-[(4-脒基苄基)-氨基]-羰基]-茚满-2-基}-氨基)-1-环己基甲基-2-氧代乙基}-氨基}乙酸、它的光学异构体及其药学上可接受的酸加成盐。

12. 权利要求1的式(I)化合物, 其为{(1R)-2-({2-[(4-脒基苄基)-氨基]-羰基]-茚满-2-基}-氨基)-1-异丙基-2-氧代乙基}-氨基}乙酸、它的光学异构体及其药学上可接受的酸加成盐。

13. 权利要求1的式(I)化合物, 其为N-(4-脒基苄基)-2-(((2R)-2-环己基-2-[(环己基甲基)-磺酰基]-氨基}-乙酰基)-氨基]-2-茚满甲酰胺、它的光学异构体及其药学上可接受的酸加成盐。

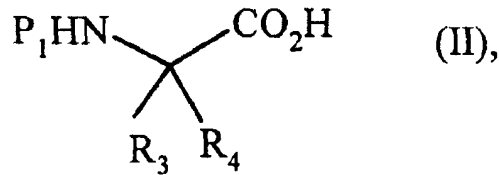
14. 权利要求1的式(I)化合物, 其为N-(4-脒基苄基)-2-(((2R)-2-[(环己基甲基)-磺酰基]-氨基}-3-甲基丁酰基)-氨基]-2-茚满-甲酰胺、它的光学异构体及其药学上可接受的酸加成盐。

15. 权利要求1的式(I)化合物, 其为N-(4-脒基苄基)-2-(((2R)-2-[[异丁基

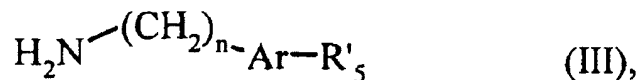
磺酰基]-氨基}-3-甲基丁酰基)-氨基]-2-茚满甲酰胺、它的光学异构体及其药
学上可接受的酸加成盐。

16. 权利要求1的式(I)化合物, 其为N-(4-咪基苜基)-6-(((2R)-2-((环己
基甲基)-磺酰基]-氨基}-3-甲基丁酰基)-氨基]-6, 7-二氢-5H-环戊二烯并[b]
吡啶-6-甲酰胺、它的光学异构体及其药上可接受的酸加成盐。

17. 制备权利要求1的式(I)化合物的方法, 该方法的特征在于: 使式(II)
化合物:

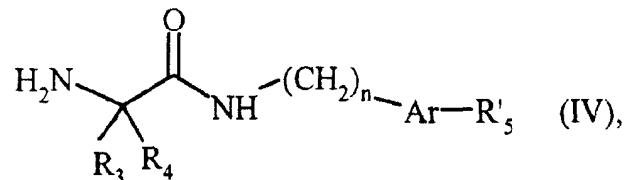


其中 R_3 及 R_4 如式(I)所定义, 且 P_1 代表氨基官能团保护基团,
与式(III)化合物在肽偶合条件下反应:



其中 n 及 Ar 如式(I)所定义, 且 R'_5 代表选自任选被羟基或直链或支链
(C_1 - C_6)烷氧-羰基取代的氨基、胍基及咪基的基团,

脱保护后产生式化合物(IV):



其中 R_3 、 R_4 、 n 、 Ar 及 R'_5 如上文所定义,

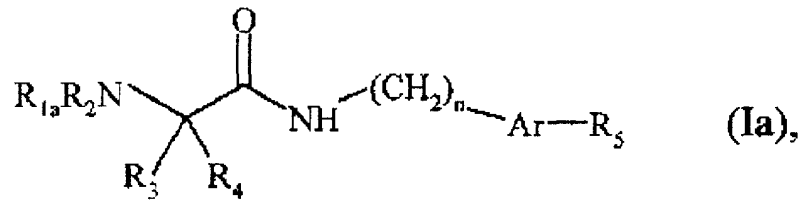
随后进行如下反应:

• 当需要获得其中 R_1 代表任选被取代的芳基、杂芳基或直链或支链
(C_1 - C_6)烷基的式(I)化合物时, 与式(V)化合物反应:



其中 R_{1a} 代表芳基、杂芳基或直链或支链(C_1 - C_6)烷基, 任选被一个或多
个选自芳基及杂芳基的基团取代, 且 Z 代表一个离去基团,

任选脱保护后产生式(I)化合物的一个具体示例 - 式(Ia)化合物:

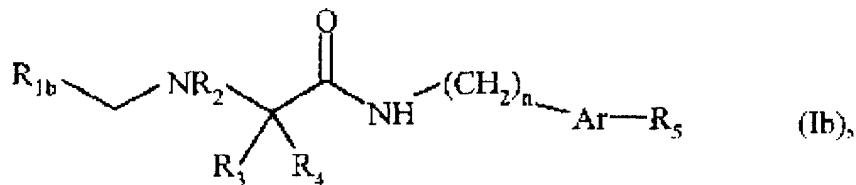


其中 R_{1a} 、 R_3 、 R_4 、 n 、 Ar 及 R_5 如上文中所定义, 其中 R_2 代表氢原子,

- 或当需要获得其中 R_1 代表任选被取代的直链或支链(C_2 - C_6)烷基的式(I)化合物时, 在还原胺化条件下, 与式(VI)化合物反应,

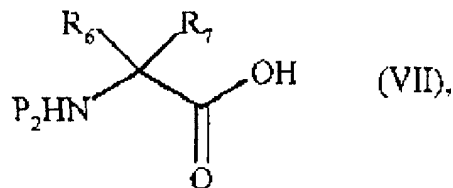


其中 R_{1b} 代表任选被一个或多个选自芳基及杂芳基的基团取代的直链或支链(C_1 - C_5)烷基, 任选脱保护后产生式(I)化合物的一个具体示例 - 式(Ib)化合物:



其中 R_{1b} 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 n 、 Ar 及 R_5 如上文中所定义,

- 或当需要获得其中 R_1 代表式 $-(\text{CO})\text{-CR}_6\text{R}_7\text{NR}_8\text{R}_9$ 基团的式(I)化合物时, 其中 R_6 、 R_7 、 R_8 及 R_9 如式(I)中所定义, 在肽偶合条件下与式(VII)化合物反应,



其中 R_6 及 R_7 如式(I)所定义且 P_2 代表氨基官能团保护基团, 脱保护后产生式(VIII)化合物:

22. 权利要求21药物组合物, 其中所述淤血功能紊乱性疾病为临床出血状态。

23. 权利要求22药物组合物, 其中所述临床出血状态为威勒布兰特病或血友病A或B

5 24. 权利要求 20 药物组合物, 用作抗血栓治疗的解毒剂。

25. 权利要求 24 药物组合物, 其中所述抗血栓治疗为抗凝血、抗血小板及溶血纤。

新的氨基酸衍生物、它们的制备方法及其含有它们的药物组合物

5 本发明涉及新的氨基酸化合物、它们的制备方法、含有它们的药物组合物，及其用作与胰蛋白酶有关的丝氨酸蛋白酶的抑制剂的用途。

活化的C蛋白是这些丝氨酸蛋白酶之一，该蛋白因其天然底物即活化的V因子和VIII因子都是有效的血液凝固促进剂，因而使得其成为有效的生理学抗凝血过程中的关键酶(Dahlbäck B, Thrombosis, Research

10 1995, 77, 1-43)。

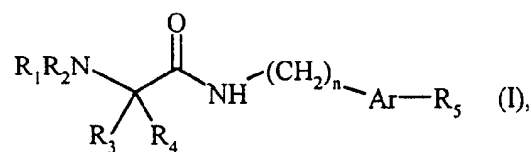
直接并特异性地抑制活化的C蛋白，是抑制自然抗凝血过程、促进临床出血状态下血液凝固的有效手段，因此这成为一个非常有前途的治疗方法，可用于治疗与需要前凝血剂治疗的淤血功能紊乱有关的疾病，例如威勃布兰特病或血友病A或B。

15 多肽模拟化合物对活化的C蛋白具有抑制活性，这已经在专利说明书WO98/22125中被描述。

对于公众而言，特别有价值的是合成新的丝氨酸蛋白酶抑制剂，从而可以增加已经在文献中描述的化合物的效力及选择性。

20 此外，在痕量的组织因子及凝血调节蛋白存在的条件下，这些新的化合物可增加人类血浆凝血酶的产生，且它们可通过口服途径起作用。

更明确地说，本发明涉及式(I)化合物：



其中：R₁代表芳基、杂芳基或直链或支链的(C₁-C₆)烷基，任选被一个或多个相同或不同的选自芳基及杂芳基的基团取代，或者R₁代表式

25 -(CO)-CR₆R₇NR₈R₉基团，其中：

-R₆代表氢原子或选自下列的基团：芳基、杂芳基、杂环烷基、(C₃-C₈)

环烷基及直链或支链(C₁-C₆)烷基, 任选被一个或多个相同或不同的选自下列的取代基取代: 芳基、杂芳基、杂环烷基、(C₃-C₈)环烷基及羧基,

-R₇代表氢原子或直链或支链(C₁-C₆)烷基,

-或R₆及R₇一起形成一个(C₃-C₈)环烷基,

5 -R₈代表氢原子或直链或支链(C₁-C₆)烷基,

-且R₉代表氢原子或R'₉基团, 其中R'₉代表选自下列的基团:

• 直链或支链(C₁-C₆)烷基, 任选被芳基、羧基、直链或支链(C₁-C₆)烷氧-羰基或氨基甲酰基取代,

• 芳基,

10 • 杂芳基,

• 及被选自下列取代基取代的磺酰基: (C₃-C₈)环烷基、杂环烷基、芳基(任选被芳氧基或杂芳氧基取代)、及任选被芳基、杂芳基、(C₃-C₈)环烷基或杂环烷基取代的直链或支链(C₁-C₆)烷基,

R₂代表氢原子或直链或支链(C₁-C₆)烷基,

15 R₃代表氢原子或直链或支链(C₁-C₆)烷基, 任选被一个或多个芳基取代,

R₄代表饱和或不饱和的7-15元双环系或直链或支链(C₁-C₆)烷基, 任选被一个或多个芳基取代, 或者R₃、R₄及携带它们的碳原子一起, 形成饱和或不饱和的3-18元单、二或三环环系, 任选含有一个或多个选自O、S
20 和N的杂原子, 且任选被一个或多个相同或不同的选自下列的取代基取代: 卤素、直链或支链(C₁-C₆)烷基、直链或支链(C₁-C₆)烷氧基、羟基、直链或支链(C₁-C₆)三卤代烷基、氨基(任选被一个或多个直链或支链(C₁-C₆)烷基取代)及羧基,

n代表0、1或2,

25 Ar代表芳基或杂芳基,

R₅代表选自氨基、胍基、氰基及脒基的基团, 任选被羟基或直链或支链(C₁-C₆)烷氧-羰基取代,

本发明还涉及这些化合物的光学异构体及其药学上可接受的酸加成盐。

在药学上可接受的酸中,可提及的有(不意味着任何限制)盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、乙酸、三氟乙酸、乳酸、丙酮酸、丙二酸、琥珀酸、戊二酸、反丁烯二酸、酒石酸、马来酸、柠檬酸、抗坏血酸、草酸、甲磺酸、苯磺酸、樟脑酸。

5 杂环烷基指3-8元饱和的单环基团,其含有1、2或3个选自氧、氮和硫的杂原子,杂环可任选被一个或多个相同或不同的选自下列的基团取代:卤素、直链或支链(C₁-C₆)烷基、直链或支链(C₁-C₆)烷氧基、氧代、羟基、直链或支链(C₁-C₆)三卤代烷基及氨基(任选被一个或多个直链或支链(C₁-C₆)烷基取代)。优选的杂环烷基为吗啉基、哌嗪基或哌啶基。

10 芳基指苯基、联苯基或萘基,这些基团均可任选被一个或多个相同或不同的选自下列的取代基取代:卤素、直链或支链(C₁-C₆)烷基、直链或支链(C₁-C₆)烷氧基、羟基、直链或支链(C₁-C₆)三卤代烷基、氨基(任选被一个或多个直链或支链(C₁-C₆)烷基取代)及羧基。

15 杂芳基指单环芳族基团或双环基团,其中至少一个环为芳族环,其含有5-12个原子并含有1、2或3个相同或不同的选自氧、氮及硫的杂原子,杂芳基可任选被一个或多个相同或不同的选自下列的取代基取代:卤素、直链或支链(C₁-C₆)烷基、羟基、直链或支链(C₁-C₆)烷氧基、三卤代甲基及氨基(任选被一个或多个直链或支链(C₁-C₆)烷基取代)。在杂芳基中,可提及的(不意味着任何限制)有噻吩基、吡啶基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、噁唑基、
20 异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡唑基及喹啉基。优选的杂芳基为吡啶基(任选被取代)、苯并异噁唑基及吲唑基。

本发明的一个有利的方面涉及式(I)化合物,其中R₁代表式
-(CO)-CHR₆NHR₉的基团,其中R₆代表(C₃-C₈)环烷基,或任选被(C₃-C₈)环
25 烷基取代的直链或支链(C₁-C₆)烷基,且R₉代表选自下列的基团:任选被羧基取代的直链或支链(C₁-C₆)烷基、直链或支链(C₁-C₆)烷氧-羰基或氨基甲酰基、及被(C₃-C₈)环烷基取代的直链或支链(C₁-C₆)烷基磺酰基。

本发明的另一个有利的方面涉及式(I)化合物,其中R₃及R₄可相同或不同,分别代表直链或支链(C₁-C₆)烷基。

本发明的另一个有利的方面涉及式(I)化合物,其中R₃及R₄一起形成一

个任选被取代的茚满基或环戊二烯并(cyclopenta)吡啶基。

本发明的另一个有利的方面涉及式(I)化合物，其中n代表1。

本发明的另一个有利的方面涉及式(I)化合物，其中Ar代表苯基且R₅代表任选被羟基取代的脒基。

5 本发明的另一个有利的方面涉及式(I)化合物，其中Ar代表被甲基取代的吡啶基且R₅代表氨基。

当R₁代表式-(CO)-CHR₆NR₈R₉基团时，其中R₆、R₈及R₉如式(I)所定义，携带取代基R₆及NR₈R₉的碳原子构成一个不对称中心，优选其为R构型。

在优选的本发明化合物中，可特别提及的是：

10 •{[(1R)-2-({2-[(4-脒基苄基)-氨基]-羰基]-茚满-2-基}-氨基)-1-环己基-2-氧代乙基]-氨基}乙酸、它的光学异构体及其药学上可接受的酸加成盐，

•{[(1R)-2-({2-[(4-氨基-(羟基亚氨基)-甲基]-苄基)-氨基]-羰基]-茚满-2-基}-氨基)-1-环己基-2-氧代乙基]-氨基}乙酸乙酯，它的光学异构体及其药学上可接受的酸加成盐，

15 •{[(1R)-2-({2-[(4-脒基苄基)-氨基]-羰基]-茚满-2-基}-氨基)-1-环己基甲基-2-氧代乙基]-氨基}乙酸、它的光学异构体及其药学上可接受的酸加成盐，

•{[(1R)-2-({2-[(4-脒基苄基)-氨基]-羰基]-茚满-2-基}-氨基)-1-异丙基-2-氧代乙基]-氨基}乙酸、它的光学异构体及其药学上可接受的酸加成盐，

20 •N-(4-脒基苄基)-2-[(2R)-2-环己基-2-[(环己基甲基)-磺酰基]-氨基]-乙酰基]-氨基]-2-茚满甲酰胺、它的光学异构体及其药学上可接受的酸加成盐，

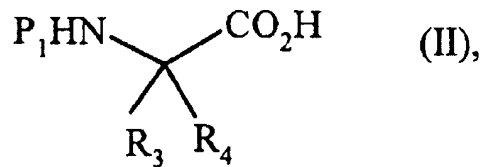
•N-(4-脒基苄基)-2-[(2R)-2-[(环己基甲基)-磺酰基]-氨基]-3-甲基-5-丁酰基)-氨基]-2-茚满甲酰胺、它的光学异构体及其药学上可接受的酸加成盐，

25 •N-(4-脒基苄基)-2-[(2R)-2-[(异丁基磺酰基)-氨基]-3-甲基丁酰基)-氨基]-2-茚满甲酰胺、它的光学异构体及其药学上可接受的酸加成盐，

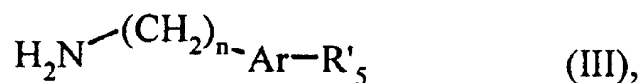
•及N-(4-脒基苄基)-6-[(2R)-2-[(环己基甲基)-磺酰基]-氨基]-3-甲基丁酰基)-氨基]-6, 7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-6-甲酰胺、它的光学异构体

及其药学上可接受的酸加成盐。

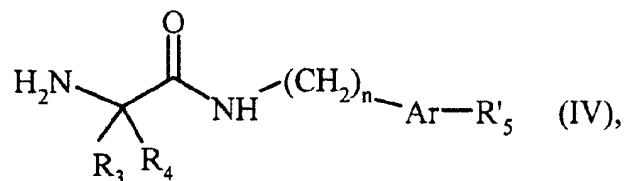
本发明也涉及式(I)化合物的制备方法,该方法的特征在于使式(II)化合物:



5 其中 R_3 及 R_4 如式(I)所定义,且 P_1 代表氨基官能团保护基团,与式(III)化合物在肽偶合条件下反应:



10 其中 n 及 Ar 如式(I)所定义,且 R'_5 代表选自任选被羟基或直链或支链(C_1 - C_6)烷氧-羰基取代的氨基、胍基及脒基的基团,以上基团均可任选被保护基团取代,



脱保护后产生式(IV)化合物:

其中 R_3 、 R_4 、 n 、 Ar 及 R'_5 如上文所定义,

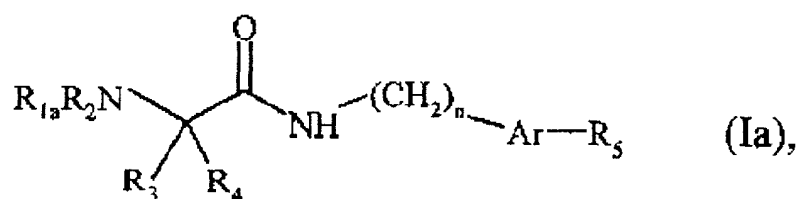
随后进行如下反应:

15 •当需要获得其中 R_1 代表被任选取代的芳基、杂芳基或直链或支链(C_1 - C_6)烷基的式(I)化合物时,与式(V)化合物反应:



其中 R_{1a} 代表芳基、杂芳基或直链或支链(C_1 - C_6)烷基,任选被一个或多个选自芳基及杂芳基的基团取代,且 Z 代表一个离去基团,如卤素原子或甲苯磺酸根、甲磺酸根或三氟甲磺酸根,

20 任选脱保护后产生式(I)化合物的一个具体示例 - 式(Ia)化合物:

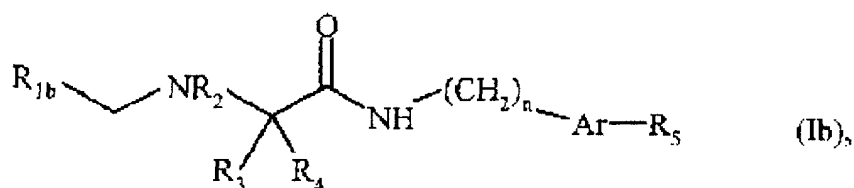


其中 R_{1a} 、 R_3 、 R_4 、 n 、 Ar 及 R_5 如上文中所定义， R_2 表示氢原子，

• 或当需要获得其中 R_1 代表任选被取代的直链或支链(C_2 - C_6)烷基的式(I)化合物时，在还原胺化条件下，与一个式(VI)化合物反应，

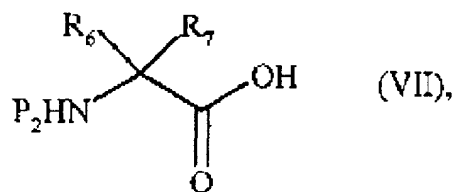


其中 R_{1b} 代表任选被一个或多个选自芳基及杂芳基的基团取代的直链或支链(C_1 - C_5)烷基，任选脱保护后产生式(I)化合物的一个具体示例 - 式(Ib)化合物：

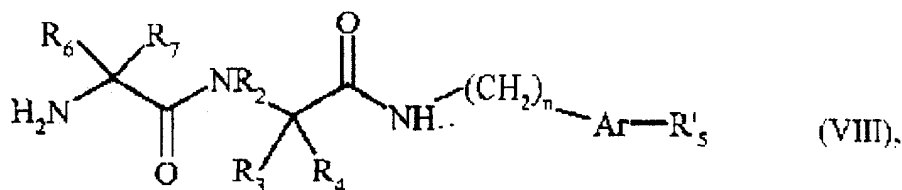


10 其中 R_{1b} 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 n 、 Ar 及 R_5 如上文中所定义，

• 或当需要获得其中 R_1 代表式 $-(\text{CO})-\text{CR}_6\text{R}_7\text{NR}_8\text{R}_9$ 基团的式(I)化合物时，其中 R_6 、 R_7 、 R_8 及 R_9 如式(I)中所定义，在肽偶合条件下与式(VII)化合物反应，



15 其中 R_6 及 R_7 如式(I)所定义且 P_2 代表氨基官能团保护基团，脱保护后产生式(VIII)化合物：



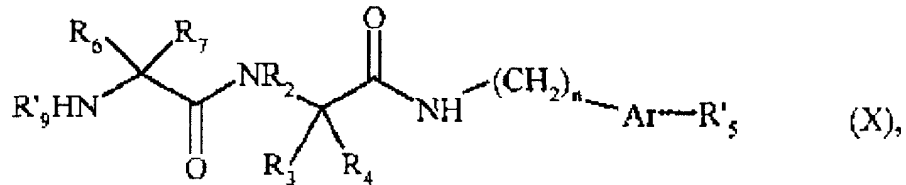
其中 R_6 、 R_7 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 n 、 Ar 及 R'_5 如上文中所定义。

如果需要，使式(VIII)化合物与式(IX)化合物反应：



其中 R'_9 如式(I)所定义且 Z 代表一个离去基团，如卤素原子或甲苯磺酸

5 根、甲磺酸根或三氟甲磺酸根，产生式(X)化合物：

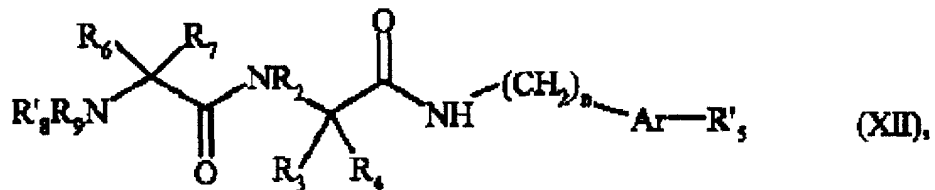


其中 R'_9 、 R_6 、 R_7 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 n 、 Ar 及 R'_5 如上文中所定义，

如果需要，使式(VIII)或(X)化合物与式(XI)化合物反应：

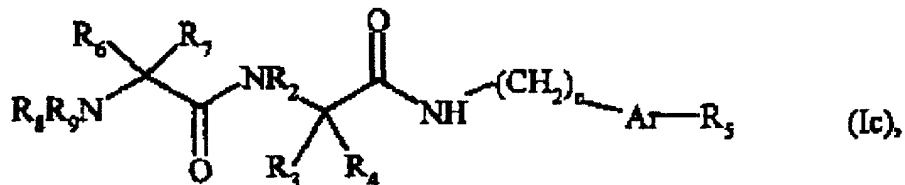


10 其中 R'_8 代表直链或支链(C_1-C_6)烷基且 Z 代表一个离去基团，如卤素原子或甲苯磺酸根、甲磺酸根或三氟甲磺酸根，产生式(XII)化合物：



其中 R'_8 、 R_6 、 R_7 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 n 、 Ar 及 R'_5 如上文中所定义且 R_9 表示氢原子，

15 式(VIII)、(X)或(XII)化合物任选脱保护后产生式(I)化合物的一个具体示例 - 式(Ic)化合物：



其中 R_8 、 R_9 、 R_6 、 R_7 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 n 、 Ar 及 R_5 如上文中所定义，

20 式(Ia)、(Ib)及(Ic)化合物组成了全部的式(I)化合物，如果需要，可按照常规的纯化技术进行纯化，按照常规的分选技术分离为它们的异构体，或转化为它们药学上可接受的酸加成盐。

除了本发明化合物是新的这样一个事实以外，它们还具有特别重要的药理学性质。

它们是有有效的活化C蛋白抑制剂，这使得它们可用于治疗涉及活化的C蛋白的病理状态，特别是用于治疗需要前凝血剂治疗的凝血功能紊乱疾病，包括所有出血的临床状态，例如威勒布兰特病或血友病A或B。

它们也可作为解毒剂药物用于抗血栓形成治疗，例如用于抗凝血的治疗、抗血小板的治疗及溶血纤的治疗。

本发明也涉及含有式(I)化合物作为其活性成份及一个或多种适当的惰性无毒的赋形剂的药物组合物。

在根据本发明的药物组合物中，特别提及的是那些适合于口服、肠胃外给药(静脉或皮下)或鼻内给药的、片剂或糖衣剂、舌下的片剂、明胶胶囊、锭剂、栓剂、霜剂、膏剂、皮肤用的凝胶、注射制剂、饮用悬浮液等。

有效剂量可以按照疾病的性质和严重程度、给药途径、患者的年龄和体重而不同，一或多次给药的日剂量范围为1 - 500毫克。

下列的实施例举例说明本发明，但不以任何方式限制本发明的范围。采用的原料是已知的产品或可以按照已知方法制备的产物。

由制备A-F可以得到合成中间体，这些中间体用于制备本发明化合物。

在实施例中描述的化合物的结构由通常的分光光度技术(红外、NMR、质谱)确定。

20 制备A: [4-氨基甲基-苯基]-(亚氨基)-甲基-氨基甲酸苄基酯

按照G. De Nanteuil 等在(Synth. Comm. 1998, Vol. 28 N° 23, pp. 4419-4429)中所述的方法，制备该目标产物。

制备B: [4-氨基甲基-苯基]-(羟基亚氨基)-甲基-氨基甲酸苄基酯

25 按照G. De Nanteuil 等在(Synth. Comm. 1998, Vol. 28 N° 23, pp. 4419-4429)中所述的方法，制备该目标产物。

制备C: 6-氨基-3-氨基甲基-2-甲基吡啶

步骤A: 6-氨基-3-氰基-2-甲基吡啶

将氰化铜(I)(12毫摩尔)加入10毫摩尔6-氨基-3-溴代-2-甲基吡啶的二甲基甲酰胺溶液。混合物回流10小时，然后冷却至80℃并倾入氰化钠(40毫摩

尔)水溶液。在环境温度下搅拌1小时后,由乙酸乙酯提取混合物。洗涤有机层,干燥并蒸发,获得目标产物,为赭色固体形式。

步骤B: 6-氨基-3-氨基甲基-2-甲基吡啶

在阮内镍存在的条件下,将如上步骤中描述的化合物(10毫摩尔)的乙醇溶液置于氢气环境中过夜。过滤掉催化剂,蒸发溶剂,获得目标产物。

制备D: [4-氨基甲基-苄基]-(亚氨基)-甲基-氨基甲酸甲基酯

按照G. De Nanteuil 等在(Synth. Comm. 1998, Vol. 28 N° 23, pp. 4419-4429)中所述的方法,制备该目标产物,采用4-溴代甲基-苄腈及氯代甲酸甲基酯作为原料。

制备E: [4-氨基甲基-苄基]-(亚氨基)-甲基-氨基甲酸己基酯

按照G. De Nanteuil 等在(Synth. Comm. 1998, Vol. 28 N° 23, pp. 4419-4429)中所述的方法,制备该目标产物。采用4-溴代甲基-苄腈及氯代甲酸己基酯作为原料。

制备F: 4-氨基甲基-N-羟基苯甲酰胺

按照G. De Nanteuil 等在(Synth. Comm. 1998, Vol. 28 N° 23, pp. 4419-4429)中所述的方法,制备该目标产物。

实施例1: {(1R)-2-({2-[(4-咪基苄基)-氨基]-羧基]-茚满-2-基}-氨基)-1-环己基-2-氧代乙基]-氨基}乙酸盐

步骤A: (4-[(2-[(叔-丁氧基羧基)-氨基]-茚满-2-基)-羧基]-氨基)-甲基-苄基)-(亚氨基)-甲基-氨基甲酸苄基酯

在2-[(叔-丁氧基羧基)-氨基]-2-茚满甲酸(10毫摩尔)及在制备A中描述的化合物(10毫摩尔)的二甲基甲酰胺溶液中,加入O-(1H-苯并三唑-1-基)-N, N, N', N'-四甲基脲四氟硼酸盐(11毫摩尔)及二异丙基乙基胺(11毫摩尔)。在环境温度下搅拌过夜,蒸发溶剂并用乙酸乙酯溶解残留物。洗涤、干燥并蒸发有机层,用二氯代甲烷/乙酸乙酯混合物(1/1)作为洗脱剂,经硅胶快速层析纯化获得目标产物。

步骤B: (4-[(2-氨基-茚满-2-基)-羧基]-氨基)-甲基-苄基)-(亚氨基)-甲基-氨基甲酸苄基酯二盐酸盐

于0°C,在如上步骤中描述的化合物(10毫摩尔)的乙酸乙酯溶液中吹入

HCl气并搅拌30分钟。在环境温度下搅拌过夜，滤出沉淀物，用乙酸乙酯洗涤，然后在干燥器中真空干燥。

步骤C: {4-[(2-[(叔-丁氧基羰基)-氨基]-2-环己基-乙酰基)-氨基]-茛满-2-基]-羰基}-氨基}-甲基]-苄基}-(亚氨基)-甲基氨基甲酸苄基酯

5 在如上步骤描述的化合物(10毫摩尔)及(R)-N-(叔-丁氧基羰基)-环己基甘氨酸(10毫摩尔)的二甲基甲酰胺溶液中，加入O-(1H-苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓四氟硼酸盐(11毫摩尔)、1-羟基苯并三唑水合物(11毫摩尔)及二异丙基乙基胺(11毫摩尔)。在环境温度下搅拌过夜，蒸发溶剂并乙酸乙酯溶解获得的残留物。洗涤、干燥并蒸发有机层，用二氯代甲烷/乙酸乙酯混合物(1/1)作为洗脱剂，经硅胶层析纯化，获得目标产物。

步骤D: {4-[(2-[(叔-丁氧基羰基)-氨基]-2-环己基-乙酰基)-氨基]-茛满-2-基]-羰基}-氨基}-甲基]-苄基}-(亚氨基)-甲基氨基甲酸苄基酯二盐酸盐

15 于0°C，在如上步骤中描述的化合物(10毫摩尔)的乙酸乙酯溶液中吹入HCl气并搅拌30分钟。在环境温度下搅拌过夜，滤出沉淀物，用乙酸乙酯洗涤，然后在干燥器中真空干燥。

步骤E: {(1R)-2-[(2-[(4-[(苄氧基羰基)-氨基}-(亚氨基)-甲基]-苄基}-氨基)-羰基]-茛满-2-基}-氨基)-1-环己基-2-氧代乙基]-氨基}-乙酸苄基酯

20 在如上步骤描述的化合物(10毫摩尔)的乙腈溶液中先后加入碳酸钾(30毫摩尔)及2-溴代乙酸苄基酯(11毫摩尔)。搅拌过夜，蒸发溶液并用乙酸乙酯溶解残留物。洗涤、干燥并蒸发有机层。

步骤F: {(1R)-2-[(2-[(4-脒基苄基}-氨基)-羰基]-茛满-2-基}-氨基)-1-环己基-2-氧代乙基]-氨基}乙酸盐盐酸盐

25 在10 Pd/C (0.5 g)存在的条件下，将如上步骤中描述的化合物(10毫摩尔)的乙醇溶液置于氢气环境中过夜。过滤掉催化剂，蒸发溶剂，用盐酸转化为盐，获得目标产物。

元素微量分析:

	%C	%H	%N	%Cl
计算值:	62.04	6.69	12.92	6.54
实际值:	61.61	6.35	12.74	7.86

实施例2: $\{[(1R)-2-([1-([4-脞基苄基]-氨基)-羰基]-环己基)-氨基]-1-环己基-2-氧代乙基]-氨基\}$ 乙酸盐酸盐

按照在实施例1中描述的方法获得目标产物, 用1-[(叔-丁氧基羰基)-氨基]-环己烷甲酸替代2-[(叔-丁氧基羰基)-氨基]-2-茚满甲酸。

元素微量分析:

	%C	%H	%N	%Cl
计算值:	59.10	7.54	13.78	6.98
实际值:	59.20	7.30	13.52	8.09

10 实施例3: $[[[(1R)-2-([2-([4-脞基苄基]-氨基)-1, 1-二甲基-2-氧代乙基]-氨基]-1-环己基-2-氧代乙基)-氨基]]$ 乙酸盐酸盐

按照在实施例1中描述的方法获得目标产物, 用N-(叔-丁氧基-羰基)-2-甲基丙氨酸替代2-[(叔-丁氧基羰基)-氨基]-2-茚满甲酸。

15 实施例4: N-(4-脞基苄基)-2-([(2R)-2-([苄基磺酰基)-氨基]-2-环己基乙酰基)-氨基]-2-甲基丙酰胺盐酸盐

按照在实施例1中描述的方法获得目标产物, 采用N-(叔-丁氧基羰基)-2-甲基丙氨酸、在制备A中描述的化合物、(R)-N-(叔-丁氧基羰基)-环己基甘氨酸及苄基甲磺酰氯作为原料。

元素微量分析:

	%C	%H	%N	%Cl	%S
计算值:	57.48	6.79	12.41	6.28	5.68
实际值:	57.75	6.97	12.35	5.94	5.59

20 实施例5: N-(4-脞基苄基)-1-([(2R)-2-([苄基磺酰基)-氨基]-2-环己基乙酰基)-氨基]-环戊烷甲酰胺盐酸盐

25 按照在实施例1中描述的方法获得目标产物, 采用1-[(叔-丁氧基羰基)-氨基]-环戊烷甲酸、在制备A中描述的化合物、(R)-N-(叔-丁氧基羰基)-环己基甘氨酸及苄基甲磺酰氯作为原料。

实施例6: N-(4-脞基苄基)-2-([(2R)-2-([1, 1'-联苄]-4-基-磺酰基)-氨基]-2-环己基乙酰基)-氨基]-2-甲基丙酰胺盐酸盐

按照在实施例1中描述的方法获得目标产物，采用N-(叔-丁氧基羰基)-2-甲基丙氨酸、在制备A中描述的化合物、(R)-N-(叔-丁氧基羰基)-环己基甘氨酸及[1, 1'-联苯]-4-磺酰氯作为原料。

元素微量分析:

	%C	%H	%N	%Cl	%S
5 计算值:	61.38	6.44	11.18	5.66	5.12
实际值:	60.47	6.51	11.00	6.00	4.86

实施例7: N-(4-脞基苄基)-2-(((2R)-2-[(苯磺酰基)-氨基]-2-环己基乙酰基)-氨基)-2-甲基丙酰胺盐酸盐

10 按照在实施例1中描述的方法获得目标产物，采用N-(叔-丁氧基羰基)-2-甲基丙氨酸、在制备A中描述的化合物、(R)-N-(叔-丁氧基羰基)-环己基甘氨酸及苯磺酰氯作为原料。

元素微量分析:

	%C	%H	%N	%Cl	%S
15 计算值:	55.30	6.51	12.40	8.79	5.68
实际值:	54.67	6.58	12.74	8.89	5.06

实施例8: N-(4-脞基苄基)-2-(((2R)-2-[(2-萘磺酰基)-氨基]-2-环己基乙酰基)-氨基)-2-甲基丙酰胺盐酸盐

20 按照在实施例1中描述的方法获得目标产物，采用N-(叔-丁氧基羰基)-2-甲基丙氨酸，在制备A中描述的化合物、(R)-N-(叔-丁氧基羰基)-环己基甘氨酸及2-萘磺酰氯作为原料。

元素微量分析:

	%C	%H	%N	%Cl	%S
25 计算值:	60.04	6.38	11.67	5.91	5.34
实际值:	60.03	6.47	11.37	5.79	5.25

实施例9: N-(4-脞基苄基)-2-(((2R)-2-[[4-(4-吡啶氧基)-苯磺酰基]-氨基]-2-环己基乙酰基)-氨基)-2-甲基-丙酰胺二盐酸盐

按照在实施例1中描述的方法获得目标产物，采用N-(叔-丁氧基羰基)-2-甲基丙氨酸、在制备A中描述的化合物、(R)-N-(叔-丁氧基羰基)-环己

基甘氨酸及4-(4-吡啶氧基)-苯磺酰氯作为原料。

元素微量分析:

	%C	%H	%N	%Cl	%S
计算值:	54.78	5.93	12.36	10.43	4.72
5 实际值:	55.16	6.02	12.24	10.37	4.41

实施例10: N-(4-脒基苄基)-2-((2R)-2-[(苄磺酰基)-氨基]-2-苯基乙酰基)-氨基)-2-甲基丙酰胺盐酸盐

按照在实施例1中描述的方法获得目标产物, 采用N-(叔-丁氧基羰基)-2-甲基丙氨酸、在制备A中描述的化合物、(R)-N-(叔-丁氧基羰基)-苄基甘氨酸及苄基甲磺酰氯作为原料。

元素微量分析:

	%C	%H	%N	%Cl	%S
计算值:	58.11	5.78	12.55	6.35	5.75
15 实际值:	58.05	5.84	12.45	6.34	5.76

实施例11: N-(4-脒基苄基)-2-((2R)-2-[(4-吡啶基)-甲基-磺酰基]-氨基)-2-环己基乙酰基)-氨基)-2-甲基丙酰胺二盐酸盐

按照在实施例1中描述的方法获得目标产物, 采用N-(叔-丁氧基羰基)-2-甲基丙氨酸, 在制备A中描述的化合物、(R)-N-(叔-丁氧基羰基)-环己基甘氨酸及(4-吡啶基)-甲磺酰氯作为原料。

元素微量分析:

	%C	%H	%N	%Cl	%S
计算值:	51.91	6.37	13.97	11.79	5.33
20 实际值:	52.53	6.22	14.21	10.93	5.07

实施例12: {(1R)-2-({1-[(4-脒基苄基)-氨基]-羰基}-环戊基)-氨基)-1-(二环己基甲基)-2-氧代乙基}-氨基}乙酸盐盐酸盐

按照在实施例1中描述的方法获得目标产物, 采用1-[(叔-丁氧基羰基)-氨基]-环戊烷甲酸、在制备A中描述的化合物、(R)-N-(叔-丁氧基羰基)-二环己基丙氨酸及2-溴代乙酸苄基酯作为原料。

元素微量分析:

	%C	%H	%N	%Cl
计算值:	61.57	8.07	11.58	8.21
实际值:	61.58	8.00	11.25	7.75

5 实施例13: N-(4-脞基苄基)-2-((2R)-2-[(环己基甲基磺酰基)-氨基]-2-环己基乙酰基)-氨基)-2-甲基丙酰胺盐酸盐

按照在实施例1中描述的方法获得目标产物, 采用N-(叔-丁氧基羰基)-2-甲基丙氨酸、在制备A中描述的化合物、(R)-N-(叔-丁氧基羰基)-环己基甘氨酸及环己基甲磺酰氯作为原料。

元素微量分析:

10	%C	%H	%N	%Cl	%S
计算值:	56.88	7.78	12.28	6.22	5.62
实际值:	56.95	7.74	12.16	6.49	5.35

实施例14: N-(4-脞基苄基)-2-((2R)-2-[(4-吗啉基磺酰基)-氨基]-2-环己基乙酰基)-氨基)-2-甲基丙酰胺盐酸盐

15 按照在实施例1中描述的方法获得目标产物, 采用N-(叔-丁氧基羰基)-2-甲基丙氨酸、在制备A中描述的化合物、(R)-N-(叔-丁氧基羰基)-环己基甘氨酸及4-吗啉-磺酰氯作为原料。

元素微量分析:

20	%C	%H	%N	%Cl	%S
计算值:	51.56	7.03	15.03	6.34	5.73
实际值:	51.67	6.69	15.10	7.12	5.37

实施例15: N-(4-脞基苄基)-2-((2R)-2-[[3-(4-吗啉基)-丙基-磺酰基]-氨基]-2-环己基乙酰基)-氨基)-2-甲基丙酰胺二盐酸盐

25 按照在实施例1中描述的方法获得目标产物, 采用N-(叔-丁氧基羰基)-2-甲基丙氨酸、在制备A中描述的化合物、(R)-N-(叔-丁氧基羰基)-环己基甘氨酸及3-(4-吗啉基)-丙磺酰氯作为原料。

元素微量分析:

	%C	%H	%N	%Cl	%S
计算值:	50.85	7.29	13.18	11.12	4.70

实际值: 50.92 7.07 13.41 11.56 4.70

实施例16: N-(4-咪基苄基)-2-((2R)-2-[(苄基磺酰基)-氨基]-2-环己基乙酰基)-氨基)-2-茛满甲酰胺盐酸盐

按照在实施例1中描述的方法获得目标产物, 采用2-[(叔-丁氧基羰基)-氨基]-2-茛满甲酸、在制备A中描述的化合物、(R)-N-(叔-丁氧基羰基)-环己基甘氨酸及苄基甲磺酰氯作为原料。

元素微量分析:

	%C	%H	%N	%Cl	%S
计算值:	62.10	6.32	10.97	5.55	5.02
10 实际值:	62.61	6.36	10.88	5.61	4.99

实施例17: N-(4-咪基苄基)-1-((2R)-2-[(苄基磺酰基)-氨基]-2-环己基乙酰基)-氨基)-环己烷甲酰胺盐酸盐

按照在实施例1中描述的方法获得目标产物, 采用1-[(叔-丁氧基羰基)-氨基]-环己烷甲酸、在制备A中描述的化合物、(R)-N-(叔-丁氧基羰基)-环己基甘氨酸及苄基甲磺酰氯作为原料。

元素微量分析:

	%C	%H	%N	%Cl	%S
计算值:	59.64	7.01	11.59	5.87	5.31
实际值:	59.38	7.11	11.40	6.16	5.07

20 实施例18: {[(1R)-2-({1-[(4-咪基苄基)-氨基]-羰基]-环戊基)-氨基)-1-环己基-2-氧代乙基]-氨基}-乙酸盐盐酸盐

按照在实施例1中描述的方法获得目标产物, 采用1-[(叔-丁氧基羰基)-氨基]-环戊烷甲酸、在制备A中描述的化合物、(R)-N-(叔-丁氧基羰基)-环己基甘氨酸及2-溴代乙酸苄基酯作为原料。

25 元素微量分析:

	%C	%H	%N	%Cl
计算值:	57.08	7.26	13.87	9.13
实际值:	57.03	7.17	13.40	9.31

实施例19: N-(4-咪基苄基)-2-((2R)-2-[(苄基磺酰基)-氨基]-2-苄基乙酰

基}-氨基)-2-甲基丙酰胺盐酸盐

按照在实施例1中描述的方法获得目标产物, 采用N-(叔-丁氧基羰基)-2-甲基丙氨酸、在制备A中描述的化合物、(R)-N-(叔-丁氧基羰基)-苯基丙氨酸及苯基甲磺酰氯作为原料。

5 元素微量分析:

	%C	%H	%N	%Cl	%S
计算值:	58.78	5.99	12.24	6.20	5.60
实际值:	59.28	6.10	11.99	6.21	5.57

10 实施例20: {(1R)-2-({2-[(4-[氨基-(羟基亚氨基)-甲基]-苄基}-氨基)-羰基]-茚满-2-基}-氨基)-1-环己基-2-氧代乙基]-氨基}-乙酸乙基酯

按照在实施例1中描述的方法获得目标产物, 采用2-[(叔-丁氧基羰基)-氨基]-2-茚满甲酸、在制备B中描述的化合物、(R)-N-(叔-丁氧基羰基)-环己基甘氨酸及2-溴代乙酸乙基酯作为原料。

元素微量分析:

	%C	%H	%N
15 计算值:	65.55	7.15	12.74
实际值:	65.47	6.91	12.59

实施例21: 2-[(2R)-2-氨基-2-环己基乙酰基]-氨基}-N-[(6-氨基-2-甲基-3-吡啶基)-甲基]-2-茚满甲酰胺二盐酸盐

20 步骤A: 2-氨基-N-[(6-氨基-2-甲基-3-吡啶基)-甲基]-2-茚满甲酰胺二盐酸盐

按照在实施例1步骤A和B中描述的方法获得目标产物, 采用2-[(叔-丁氧基羰基)-氨基]-2-茚满甲酸及在制备C中描述的化合物作为原料。

25 步骤B: 2-[(2R)-2-氨基-2-环己基乙酰基]-氨基}-N-[(6-氨基-2-甲基-3-吡啶基)-甲基]-2-茚满甲酰胺二盐酸盐

按照在实施例1步骤C及D中描述的方法获得目标产物, 采用如上步骤获得的化合物及(R)-N-(叔-丁氧基羰基)-环己基甘氨酸作为原料。

元素微量分析:

%C	%H	%N	%Cl
----	----	----	-----

计算值: 59.05 6.94 13.77 13.94

实际值: 59.35 6.55 13.60 14.27

实施例22: $\{[(1R)-2-([2-([6-氨基-2-甲基-3-吡啶基]-甲基)-氨基)-羰基]-茚满-2-基]-氨基\}$ -1-环己基-2-氧代乙基]-氨基}乙酸二盐酸盐

5 按照在实施例1中描述的方法获得目标产物, 采用2-[(叔-丁氧基羰基)-氨基]-2-茚满甲酸、在制备C中描述的化合物、(R)-N-(叔-丁氧基羰基)-环己基甘氨酸及2-溴代乙酸苄基酯作为原料。

元素微量分析:

	%C	%H	%N	%Cl
10 计算值:	57.24	6.58	12.36	12.52
实际值:	57.53	6.58	12.31	12.08

实施例23: N- $\{[6-氨基-2-甲基-3-吡啶基]-甲基\}$ -2- $\{[(2R)-2-([苄基-磺酰基]-氨基)-2-环己基乙酰基]-氨基-2-茚满-甲酰胺\}$ 盐酸盐

15 按照在实施例1中描述的方法获得目标产物, 采用2-[(叔-丁氧基羰基)-氨基]-2-茚满甲酸、在制备C中描述的化合物、(R)-N-(叔-丁氧基羰基)-环己基甘氨酸及苄基甲磺酰氯作为原料。

元素微量分析:

	%C	%H	%N	%Cl	%S
20 计算值:	61.38	6.44	11.18	5.66	5.12
实际值:	61.30	6.54	10.94	5.74	4.83

实施例24: $[[[(1R)-2-([2-([4-脒基苄基]-氨基)-1, 1-二甲基-2-氧代乙基]-氨基]-1-苄基-2-氧代乙基)-氨基]]$ 乙酸盐

25 按照在实施例1中描述的方法获得目标产物, 采用N-(叔-丁氧基羰基)-2-甲基丙氨酸、在制备A中描述的化合物、(R)-N-(叔-丁氧基羰基)-苄基甘氨酸及2-溴代乙酸苄基酯作为原料。

实施例25: $[[[(1R)-2-([2-([3-氨基-1H-吡唑-6-基]-甲基)-氨基]-羰基)-茚满-2-基]-氨基]-1-环己基-2-氧代乙基)-氨基]]$ 乙酸盐

按照在实施例1中描述的方法获得目标产物, 采用2-[(叔-丁氧基羰基)-氨基]-2-茚满甲酸、6-(氨基甲基)-1H-吡唑-3-胺(其制备见专利申请WO

00/26211中之描述)、(R)-N-(叔-丁氧基羰基)-环己基甘氨酸及2-溴代乙酸苄基酯作为原料。

实施例26: (((1R)-2-{[2-({[(3-氨基-1, 2-苯并异噁唑-6-基)-甲基]-氨基}-羰基)-茛满-2-基]-氨基}-1-环己基-2-氧代乙基)-氨基)乙酸三氟乙酸盐

5 步骤A: [((1R)-2-{[2-({[(3-氨基-1, 2-苯并异噁唑-6-基)-甲基]-氨基}-羰基)-茛满-2-基]-氨基}-1-环己基-2-氧代乙基)-氨基]乙酸

按照在实施例1步骤A-C中描述的方法获得目标产物, 采用2-[(叔-丁氧基羰基)-氨基]-2-茛满甲酸、6-(氨基甲基)-1, 2-苯并异噁唑-3-胺(其制备见专利申请WO 00/26210中之描述)、(R)-N-(叔-丁氧基羰基)-环己基甘氨酸及
10 2-溴代乙酸苄基酯作为原料。

步骤B: [((1R)-2-{[2-({[(3-氨基-1, 2-苯并异噁唑-6-基)-甲基]-氨基}-羰基)-茛满-2-基]-氨基}-1-环己基-2-氧代乙基)-氨基]乙酸三氟乙酸盐

按照在实施例1步骤D中描述的方法获得目标产物, 用三氟乙酸替代HCl气体。

15 元素微量分析:

	%C	%H	%N	%Cl
计算值:	59.81	6.42	13.95	7.06
实际值:	59.75	6.35	13.60	6.76

20 实施例27: {[(1R)-2-({2-[(4-脒基苄基)-氨基]-羰基)-茛满-2-基}-氨基]-1-环己基-2-氧代乙基]-氨基}乙酸盐

按照在实施例1中描述的方法获得目标产物, 用(4-氨基苄基)-(亚氨基)-甲基-氨基甲酸苄基酯替代制备A的化合物。

实施例28: {[(1R)-2-({2-[(4-脒基苄基)-氨基]-羰基)-茛满-2-基}-氨基]-1-苄基-2-氧代乙基]-氨基}乙酸盐

25 按照在实施例1中描述的方法获得目标产物, 用(R)-N-(叔-丁氧基-羰基)-苄基甘氨酸替代(R)-N-(叔-丁氧基羰基)-环己基甘氨酸。

元素微量分析:

	%C	%H	%N	%Cl
计算值:	58.74	5.46	12.23	12.39

实际值: 59.06 5.49 12.14 12.13

实施例29: {[(1R)-2-({2-[(4-脞基苄基)-氨基]-羧基]-茚满-2-基}-氨基)-1-苄基-2-氧代乙基]-氨基}乙酸二盐酸盐

按照在实施例1中描述的方法获得目标产物, 用(R)-N-(叔-丁氧基-羧基)-苯基丙氨酸替代(R)-N-(叔-丁氧基羧基)-环己基甘氨酸。

元素微量分析:

	%C	%H	%N	%Cl
计算值:	59.39	5.67	11.94	12.09
实际值:	59.70	5.65	11.84	11.68

实施例30: {[(1R)-2-({2-[(4-脞基苄基)-氨基]-羧基]-茚满-2-基}-氨基)-1-环己基甲基-2-氧代乙基]-氨基}乙酸二盐酸盐

按照实施例1描述的方法获得目标产物, 用(R)-N-(叔-丁氧基-羧基)-环己基丙氨酸替代(R)-N-(叔-丁氧基羧基)-环己基甘氨酸。

元素微量分析:

	%C	%H	%N	%Cl
计算值:	58.78	6.63	11.82	11.97
实际值:	59.55	6.55	11.92	11.92

实施例31: N-[(6-氨基-2-甲基-3-吡啶基)-甲基]-2-[(2-苄基)-氨基]-2-茚满甲酰胺二盐酸盐

向10毫摩尔在实施例21步骤A中描述的化合物的1, 2-二氯乙烷溶液, 先后加入10毫摩尔苯基乙醛和14毫摩尔三乙酰氧基硼氢化钠。搅拌4小时后加入水, 然后分离反应混合物, 用二氯代甲烷提取, 干燥、过滤及蒸发有机层。残留物经硅胶层析纯化(洗脱剂: 二氯代甲烷/甲醇95/5), 用盐酸转化为盐, 获得目标产物。

元素微量分析:

	%C	%H	%N	%Cl
计算值:	63.42	6.39	11.83	14.98
实际值:	63.92	6.33	11.89	15.36

实施例32: {[(1S)-2-({2-[(4-脞基苄基)-氨基]-羧基]-茚满-2-基}-氨基)-1-

环己基-2-氧代乙基]-氨基}乙酸二盐酸盐

按照在实施例1步骤C-F中描述的方法获得目标产物，采用在实施例1步骤B中描述的化合物及(S)-N-(叔-丁氧基羰基)-环己基甘氨酸作为原料。

元素微量分析:

5		%C	%H	%N	%Cl
	计算值:	58.13	6.45	12.11	12.26
	实际值:	58.46	6.59	12.02	11.99

实施例33: N-[(6-氨基-2-甲基-3-吡啶基)-甲基]-2-[(2, 2-二苯基乙基)-氨基]-2-茚满甲酰胺盐酸盐

10 按照在实施例31中描述的方法获得目标产物，用二苯基乙醛替代苯基乙醛。

元素微量分析:

		%C	%H	%N	%Cl
	计算值:	67.75	6.24	10.20	12.90
15	实际值:	68.15	6.18	10.19	12.96

实施例34: N-[(6-氨基-2-甲基-3-吡啶基)-甲基]-2-[(3-苯基丙基)-氨基]-2-茚满甲酰胺盐酸盐

按照在实施例31中描述的方法获得目标产物，用3-苯基丙醛替代苯基乙醛。

20 元素微量分析:

		%C	%H	%N	%Cl
	计算值:	64.06	6.62	11.49	14.55
	实际值:	64.74	6.51	11.59	14.68

25 实施例35: N-(4-脒基苄基)-2-[(2, 2-二苯基乙基)-氨基]-2-茚满-甲酰胺盐酸盐

步骤A: (4-[[[(2-[(2, 2-二苯基乙基)-氨基]-茚满-2-基]-羰基)-氨基]-甲基]-苄基)-(亚氨基)-甲基氨基甲酸苄基酯盐酸盐

按照在实施例31中描述的方法获得目标产物，采用实施例1步骤B获得的化合物及二苯基乙醛作为原料。

步骤B: N-(4-咪唑基苄基)-2-[(2, 2-二苄基乙基)-氨基]-2-茚满-甲酰胺盐酸盐

按照在实施例1步骤F中描述的方法获得目标产物, 采用如上步骤获得的化合物作为原料。

5 元素微量分析:

	%C	%H	%N	%Cl
计算值:	73.20	6.33	10.67	6.75
实际值:	72.55	5.96	10.15	7.42

10 实施例36: (((1R)-1-环己基-2-[(2-[(4-[(亚氨基-[(甲氧基羰基)-氨基]-甲基]-苄基)-氨基]-羰基]-茚满-2-基)-氨基]-2-氧代乙基)-氨基)-乙酸乙基酯

按照在实施例1步骤A-E中描述的方法获得目标产物, 在步骤A中, 用制备D替代制备A, 在步骤E中, 用2-溴代乙酸乙基酯替代2-溴代乙酸苄基酯。

元素微量分析:

	%C	%H	%N
15 计算值:	64.96	6.98	11.84
实际值:	64.29	6.91	11.45

20 实施例37: (((1R)-1-环己基-2-[(2-[(4-[(亚氨基-[(己基氧基)-羰基]-氨基]-甲基]-苄基)-氨基]-羰基]-茚满-2-基)-氨基]-2-氧代乙基)-氨基)-乙酸乙基酯:

按照在实施例1步骤A-E中描述的方法获得目标产物, 在步骤A中, 用制备E替代制备A, 在步骤E中, 用2-溴代乙酸乙基酯替代2-溴代乙酸苄基酯。

元素微量分析:

	%C	%H	%N
25 计算值:	67.15	7.77	10.58
实际值:	67.21	7.85	10.57

实施例38: N-(4-咪唑基苄基)-2-(((2R)-2-[(2-氨基-2-氧代乙基)-氨基]-2-环己基乙酰基)-氨基)-2-茚满甲酰胺盐酸盐

按照在实施例1描述的方法获得目标产物，在步骤E中，用2-溴代乙酰胺替代2-溴代乙酸苄基酯。

元素微量分析:

	%C	%H	%N	%Cl
5 计算值:	62.15	6.89	15.53	6.55
实际值:	62.77	6.70	15.33	6.75

实施例39A: {[(1R)-2-({2-[(4-咪唑基苄基)-氨基]-羧基}-茚满-2-基)-氨基)-1-异丙基-2-氧代乙基]-氨基}乙酸盐盐酸盐

10 按照在实施例1描述的方法获得目标产物，在步骤C中，用(R)-N-(叔-丁氧基-羧基)-缬氨酸替代(R)-N-(叔-丁氧基羧基)-环己基甘氨酸。

元素微量分析:

	%C	%H	%N	%Cl
计算值:	59.81	6.42	13.95	7.06
实际值:	59.75	6.35	13.60	6.76

15 实施例39B: {[(1R)-2-({2-[(4-咪唑基苄基)-氨基]-羧基}-茚满-2-基)-氨基)-1-异丙基-2-氧代乙基]-氨基}乙酸二盐酸盐

元素微量分析:

	%C	%H	%N	%Cl
计算值:	55.76	6.18	13.01	13.17
20 实际值:	55.62	6.27	12.75	13.45

实施例40: N-(4-咪唑基苄基)-2-(((2R)-2-环己基-2-((环己基甲基)-磺酰基)-氨基)-乙酰基)-氨基]-2-茚满甲酰胺盐酸盐

25 按照在实施例1中描述的方法获得目标产物，采用2-[(叔-丁氧基羧基)-氨基]-2-茚满甲酸、在制备A中描述的化合物、(R)-N-(叔-丁氧基羧基)-环己基甘氨酸及环己基甲磺酰氯作为原料。

元素微量分析:

	%C	%H	%N	%Cl	%S
计算值:	61.52	7.20	10.87	5.50	4.98
实际值:	61.22	7.22	10.67	5.49	4.91

实施例41: N-(4-咪基苜基)-2-(((2R)-2-环己基-2-((环己基甲基)-磺酰基)-氨基)-乙酰基)-氨基]-2, 3-二氢-1H-环戊二烯并[b]-萘-2-甲酰胺盐酸盐

按照在实施例1中描述的方法获得目标产物, 采用2-((叔-丁氧基羰基)-氨基)-2, 3-二氢-1H-环戊二烯并[b]-萘-2-甲酸、在制备A中描述的化合物、
5 (R)-N-(叔-丁氧基羰基)-环己基甘氨酸及环己基甲磺酰氯作为原料。

实施例42: N-(4-咪基苜基)-2-(((2R)-2-环己基-2-((环己基甲基)-磺酰基)-氨基)-乙酰基)-氨基]-2, 3-二氢-1H-环戊二烯并[a]-萘-2-甲酰胺盐酸盐

按照在实施例1中描述的方法获得目标产物, 采用2-((叔-丁氧基羰基)-氨基)-2, 3-二氢-1H-环戊二烯并[a]-萘-2-甲酸、在制备A中描述的化合物、
10 (R)-N-(叔-丁氧基羰基)-环己基甘氨酸及环己基甲磺酰氯作为原料。

实施例43: N-(4-咪基苜基)-2-(((2R)-2-((环己基甲基)-磺酰基)-氨基)-3-甲基丁酰基)-氨基]-2, 3-二氢-1H-环戊二烯并[a]-萘-2-甲酰胺盐酸盐

按照在实施例1中描述的方法获得目标产物, 采用2-((叔-丁氧基羰基)-氨基)-2, 3-二氢-1H-环戊二烯并[a]-萘-2-甲酸、在制备A中描述的化合物、
15 (R)-N-(叔-丁氧基羰基)-缬氨酸及环己基甲磺酰氯作为原料。

元素微量分析:

	%C	%H	%N	%Cl	%S
计算值:	62.42	6.78	10.70	4.90	5.42
实际值:	62.95	7.02	10.65	4.71	5.39

20 实施例44: N-(4-咪基苜基)-2-(((2R)-2-((环己基甲基)-磺酰基)-氨基)-3-甲基丁酰基)-氨基]-2, 3-二氢-1H-环戊二烯并[b]-萘-2-甲酰胺盐酸盐

按照在实施例1中描述的方法获得目标产物, 采用2-((叔-丁氧基羰基)-氨基)-2, 3-二氢-1H-环戊二烯并[b]-萘-2-甲酸、在制备A中描述的化合物、
(R)-N-(叔-丁氧基羰基)-缬氨酸及环己基甲磺酰氯作为原料。

25 实施例45: ((1R)-2-((2-((4-咪基苜基)-氨基)-羰基)-2, 3-二氢-1H-环戊二烯并[b]萘-2-基)-氨基)-1-环己基-2-氧代乙基]-乙酸盐

按照在实施例1中描述的方法获得目标产物, 步骤A中用2-((叔-丁氧基羰基)-氨基)-2, 3-二氢-1H-环戊二烯并[b]萘-2-甲酸替代2-((叔-丁氧基羰基)-氨基)-2-茚满甲酸。

实施例46: {(1R)-2-((2-((4-咪基苄基)-氨基)-羰基)-2, 3-二氢-1H-环戊二烯并[a]萘-2-基)-氨基)-1-环己基-2-氧代乙基)-氨基}-乙酸盐酸盐

按照在实施例1中描述的方法获得目标产物, 在步骤A中, 用2-[(叔-丁氧基羰基)-氨基]-2, 3-二氢-1H-环戊二烯并[a]萘-2-甲酸替代2-[(叔-丁氧基羰基)-氨基]-2-茚满甲酸。

实施例47: ((1R)-1-((2-((4-咪基苄基)-氨基)-羰基)-2, 3-二氢-1H-环戊二烯并[a]萘-2-基)-氨基)-羰基)-2-甲基丙基)-氨基)乙酸盐酸盐

按照在实施例1中描述的方法获得目标产物, 在步骤A中, 用2-[(叔-丁氧基羰基)-氨基]-2, 3-二氢-1H-环戊二烯并[a]萘-2-甲酸替代2-[(叔-丁氧基羰基)-氨基]-2-茚满甲酸、在步骤C中, 用(R)-N-(叔-丁氧基羰基)-缬氨酸替代(R)-N-(叔-丁氧基羰基)-环己基甘氨酸。

元素微量分析:

	%C	%H	%N	%Cl
计算值:	63.09	6.21	12.69	6.42
实际值:	63.46	6.08	12.60	6.57

实施例48: ((1R)-1-((2-((4-咪基苄基)-氨基)-羰基)-2, 3-二氢-1H-环戊二烯并[b]萘-2-基)-氨基)-羰基)-2-甲基丙基)-氨基)-乙酸盐酸盐

按照在实施例1中描述的方法获得目标产物, 在步骤A中, 用2-[(叔-丁氧基羰基)-氨基]-2, 3-二氢-1H-环戊二烯并[b]萘-2-甲酸替代2-[(叔-丁氧基羰基)-氨基]-2-茚满甲酸、在步骤C中, 用(R)-N-(叔-丁氧基羰基)-缬氨酸替代(R)-N-(叔-丁氧基羰基)-环己基甘氨酸。

元素微量分析:

	%C	%H	%N	%Cl
计算值:	63.09	6.21	12.69	6.42
实际值:	63.17	5.91	12.39	6.49

实施例49: N-(4-咪基苄基)-2-(((2R)-2-((环己基甲基)-磺酰基)-氨基)-3-甲基丁酰基)-氨基)-2-茚满甲酰胺酸盐

按照在实施例1中描述的方法获得目标产物, 采用2-[(叔-丁氧基羰基)-氨基]-2-茚满甲酸、在制备A中描述的化合物、(R)-N-(叔-丁氧基羰基)-缬氨酸

酸及环己基甲磺酰氯作为原料。

元素微量分析:

	%C	%H	%N	%S	%Cl
计算值:	59.64	7.01	11.59	5.31	5.87
5 实际值:	59.75	7.07	11.43	5.22	5.92

实施例50: N-(4-脞基苄基)-2-(((2R)-2-((环己基甲基)-磺酰基)-氨基)-3-甲基丁酰基)-氨基]-2, 3-二氢-1H-苯并萘(phenalene)-2-甲酰胺盐酸盐

按照在实施例1中描述的方法获得目标产物, 采用2-((叔-丁氧基羰基)-氨基)-2, 3-二氢-1H-苯并萘-2-甲酸、在制备A中描述的化合物、(R)-N-(叔-
10 丁氧基羰基)-缬氨酸及环己基甲磺酰氯作为原料。

元素微量分析:

	%C	%H	%N	%S	%Cl
计算值:	62.42	6.78	10.70	4.90	5.42
实际值:	62.79	7.58	10.63	4.49	5.31

15 实施例51: (((1R)-1-((2-((4-脞基苄基)-氨基)-羰基)-2, 3-二氢-1H-苯并萘-2-基)-氨基)-羰基)-2-甲基丙基)-氨基)-乙酸二盐酸盐

按照在实施例1中描述的方法获得目标产物, 在步骤A中, 用2-((叔-丁氧基羰基)-氨基)-2, 3-二氢-1H-苯并萘-2-甲酸替代2-((叔-丁氧基羰基)-氨基)-2-茚满甲酸, 在步骤C中, 用(R)-N-(叔-丁氧基羰基)-缬氨酸替代
20 (R)-N-(叔-丁氧基羰基)-环己基甘氨酸。

元素微量分析:

	%C	%H	%N	%Cl
计算值:	59.18	5.99	11.90	12.05
实际值:	59.56	5.59	11.85	11.25

25 实施例52: N-(4-脞基苄基)-2-(((2R)-2-((异丁磺酰基)-氨基)-3-甲基丁酰基)-氨基)-2-茚满甲酰胺盐酸盐

按照在实施例1中描述的方法获得目标产物, 采用2-((叔-丁氧基羰基)-氨基)-2-茚满甲酸、在制备A中描述的化合物、(R)-N-(叔-丁氧基羰基)-缬氨酸及异丁磺酰氯作为原料。

元素微量分析:

	%C	%H	%N	%S	%Cl
计算值:	57.48	6.79	12.41	5.68	6.28
实际值:	57.77	6.93	12.28	5.41	6.38

5 实施例53: ((1R)-1-[(6-[(4-脒基苄基)-氨基]-羰基]-6, 7-二氢-5H-二苯并[a, c]环庚烯-6-基)-氨基]-羰基]-2-甲基丙基)-氨基)-乙酸二盐酸盐

按照在实施例1中描述的方法获得目标产物, 在步骤A中, 用6-[(叔-丁氧基羰基)-氨基]-6, 7-二氢-5H-二苯并[a, c]环庚烯-6-甲酸替代2-[(叔-丁氧基羰基)-氨基]-2-茚满甲酸, 在步骤C中, 用(R)-N-(叔-丁氧基羰基)-缬氨酸
10 替代(R)-N-(叔-丁氧基羰基)-环己基甘氨酸。

元素微量分析:

	%C	%H	%N	%Cl
计算值:	60.59	6.07	11.40	11.54
实际值:	61.11	6.11	11.34	11.68

15 实施例54: N-(4-氨基苄基)-2-(((2R)-2-[(环己基甲基)-磺酰基]-氨基)-3-甲基丁酰基)-氨基]-2-茚满甲酰胺

按照在实施例1步骤A-E中描述的方法获得目标产物, 在步骤A中, 用4-(氨基甲基)苄腈替代制备A的化合物, 在步骤E中, 用环己基甲磺酰氯替代2-溴代乙酸苄基酯。

20 元素微量分析:

	%C	%H	%N	%S
计算值:	65.43	6.95	10.17	5.82
实际值:	65.28	6.93	10.17	5.73

25 实施例55: N-{4-[(羟基氨基)-(亚氨基)-甲基]-苄基}-2-(((2R)-2-[(环己基甲基)-磺酰基]-氨基)-3-甲基丁酰基)-氨基]-2-茚满-甲酰胺

按照在实施例1步骤A-E中描述的方法获得目标产物, 在步骤A中, 用制备F化合物替代制备A化合物, 在步骤E中, 用环己基甲磺酰氯替代2-溴代乙酸苄基酯。

元素微量分析:

	%C	%H	%N	%S
计算值:	61.73	7.08	12.00	5.49
实际值:	61.52	7.06	11.99	5.16

5 实施例56: {[2-({2-[(4-咪基苜基)-氨基]-羰基]-茚满-2-基}-氨基)-1, 1-二甲基-2-氧代乙基]-氨基}乙酸二盐酸盐

按照在实施例1中描述的方法获得目标产物, 在步骤C中, 用N-(叔-丁氧基羰基)-2-甲基丙氨酸替代(R)-N-(叔-丁氧基羰基)-环己基甘氨酸。

元素微量分析:

	%C	%H	%N	%Cl
10 计算值:	54.97	5.96	13.35	13.52
实际值:	54.97	5.84	13.13	12.69

实施例57: ({1-[(2-[(4-咪基苜基)-氨基]-羰基]-茚满-2-基)-氨基]-羰基]-环戊基}-氨基)-乙酸二盐酸盐

15 按照在实施例1中描述的方法获得目标产物, 在步骤C中, 用1-(叔-丁氧基羰基)-氨基]-环戊烷甲酸替代(R)-N-(叔-丁氧基羰基)-环己基甘氨酸。

元素微量分析:

	%C	%H	%N	%Cl
计算值:	56.73	6.04	12.72	12.88
实际值:	56.57	5.92	12.61	12.23

20 实施例58: ((1R)-1-[(2-[(4-咪基苜基)-氨基]-羰基]-茚满-2-基)-氨基)-羰基]-丙基}-氨基)-乙酸二盐酸盐

按照在实施例1中描述的方法获得目标产物, 在步骤C中, 用(2R)-2-(叔-丁氧基羰基)-氨基]-丁酸替代(R)-N-(叔-丁氧基羰基)-环己基甘氨酸。

元素微量分析:

	%C	%H	%N	%Cl
25 计算值:	54.97	5.96	13.35	13.52
实际值:	54.68	5.85	13.14	12.87

实施例59: ((1R, 2R)-1-[(2-[(4-咪基苜基)-氨基]-羰基]-茚满-2-基)-氨基)-羰基]-2-甲基丁基}-氨基)-乙酸二盐酸盐

按照在实施例1中描述的方法获得目标产物，在步骤C中，用(2R, 3R)-N-(叔-丁氧基羰基)-异亮氨酸替代(R)-N-(叔-丁氧基羰基)-环己基甘氨酸。

元素微量分析:

	%C	%H	%N	%Cl
5 计算值:	56.52	6.39	12.68	12.83
实际值:	57.26	6.43	12.69	12.61

实施例60: ((1R)-1-[(2-[(4-脞基苄基)-氨基]-羰基]-茚满-2-基)-氨基)-羰基]-2, 2-二甲基丙基}-氨基)-乙酸二盐酸盐

10 按照在实施例1中描述的方法获得目标产物，在步骤C中，用(2R)-2-[(叔-丁氧基羰基)-氨基]-3, 3-二甲基丁酸替代(R)-N-(叔-丁氧基羰基)-环己基甘氨酸。

元素微量分析:

	%C	%H	%N	%Cl
15 计算值:	56.52	6.39	12.68	12.83
实际值:	56.98	6.36	12.61	12.34

实施例61: ((1R)-1-[(6-[(4-脞基苄基)-氨基]-羰基]-6, 7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-6-基)-氨基)-羰基]-2-甲基丙基}-氨基)-乙酸三盐酸盐的非对映异构体1

20 步骤A: ((1R)-1-[(6-[(4-[(苄基氧基)-羰基]-氨基)-(亚氨基)-甲基]-苄基)-氨基)-羰基]-6, 7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-6-基)-氨基)-羰基]-2-甲基丙基}-氨基)-乙酸苄基酯的非对映异构体1

按照在实施例1步骤A-E中描述的方法获得目标产物，在步骤A中，用6-[(叔-丁氧基羰基)-氨基]-6, 7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-6-甲酸替代2-[(叔-丁氧基羰基)-氨基]-2-茚满甲酸，在步骤C中，用(R)-N-(叔-丁氧基羰基)-缬氨酸替代(R)-N-(叔-丁氧基羰基)-环己基甘氨酸，然后经硅胶层析分离非对映异构体的混合物，获得目标产物。

目标产物为按如上方法分离的第一个非对映异构体。

步骤B: ((1R)-1-[(6-[(4-脞基苄基)-氨基]-羰基]-6, 7-二氢-5H-环戊二

烯并[b]吡啶-6-基}-氨基)-羰基]-2-甲基-丙基}-氨基)-乙酸三盐酸盐的非对映异构体1

按照实施例1步骤F描述的方法获得目标产物，采用如上步骤获得的化合物作为原料。

5 元素微量分析:

	%C	%H	%N	%Cl
计算值:	50.05	5.78	14.59	18.47
实际值:	50.39	5.71	14.54	18.37

10 实施例62: ((1R)-1-[(6-[(4-[(苄基氧基)-氨基)-羰基]-6, 7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-6-基}-氨基)-羰基]-2-甲基丙基)-氨基)-乙酸三盐酸盐的非对映异构体2

步骤A: ((1R)-1-[(6-[(4-[(苄基氧基)-氨基)-羰基]-氨基)-(亚氨基)-甲基]-苄基)-氨基)-羰基]-6, 7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-6-基}-氨基)-羰基]-2-甲基丙基}-氨基)-乙酸苄基酯的非对映异构体2

15 目标产物为在实施例61步骤A中分离的第二个非对映异构体。

步骤B: ((1R)-1-[(6-[(4-[(苄基氧基)-氨基)-羰基]-6, 7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-6-基}-氨基)-羰基]-2-甲基-丙基)-氨基)-乙酸三盐酸盐的非对映异构体 2

20 按照实施例1步骤F描述的方法获得目标产物，采用如上步骤获得的化合物作为原料。

元素微量分析:

	%C	%H	%N	%Cl
计算值:	50.05	5.78	14.59	18.47
实际值:	50.14	5.56	14.45	19.00

25 实施例63: (4-[(2-[(2R)-2-[(环己基甲基)-磺酰基]-氨基]-3-甲基丁酰基)-氨基]-茚满-2-基)-羰基)-氨基]-甲基}-苄基)-(亚氨基)-甲基氨基甲酸己基酯

按照实施例1步骤A-E描述的方法获得目标产物，采用2-[(叔-丁氧基羰基)-氨基]-2-茚满甲酸、在制备E中描述的化合物、(R)-N-(叔-丁氧基羰基)-

缬氨酸及环己基甲磺酰氯作为原料。

元素微量分析:

	%C	%H	%N	%S
计算值:	63.86	7.68	10.06	4.61
5 实际值:	64.10	7.93	9.89	4.30

实施例64.: N-(4-脒基苄基)-6-(((2R)-2-((环己基甲基)-磺酰基)-氨基)-3-甲基丁酰基)-氨基]-6, 7-二氢-5H-环戊二烯并[b]-嘧啶-6-甲酰胺二盐酸盐

按照在实施例1中描述的方法获得目标产物, 采用6-((叔-丁氧基羰基)-氨基)-6, 7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶-6-甲酸、在制备A中描述的化合物、
10 (R)-N-(叔-丁氧基羰基)-缬氨酸及环己基甲磺酰氯作为原料。

元素微量分析:

	%C	%H	%N	%S	%Cl
计算值:	54.28	6.60	13.10	5.00	11.05
15 实际值:	54.57	6.57	13.05	4.99	10.85

实施例65.: (((1R)-1-(((6-(((4-脒基苄基)-氨基)羰基)-6, 7-二氢-5H-环戊二烯并[c]吡啶-6-基)-氨基)-羰基)-2-甲基丙基)-氨基)-乙酸三盐酸盐

按照在实施例1中描述的方法获得目标产物, 在步骤A中, 用6-((叔-丁氧基羰基)-氨基)-6, 7-二氢-5H-环戊二烯并[c]吡啶-6-甲酸替代2-((叔-丁氧基羰基)-氨基)-2-茚满甲酸, 在步骤C中, 用(R)-N-(叔-丁氧基羰基)-缬氨酸
20 替代(R)-N-(叔-丁氧基羰基)-环己基甘氨酸。

实施例66: N-(4-脒基苄基)-2-(((2R)-2-(异丁基氨基)-3-甲基丁酰基)-氨基)-2-茚满甲酰胺二盐酸盐

按照在实施例1中描述的方法获得目标产物, 采用2-((叔-丁氧基羰基)-氨基)-2-茚满甲酸、在制备A中描述的化合物、N-(叔-丁氧基羰基)-甘氨酸
25 及异丁基氯作为原料。

元素微量分析:

	%C	%H	%N	%Cl
计算值:	58.30	6.73	14.16	14.34
实际值:	57.97	6.86	14.19	14.92

实施例67: N-[(6-氨基-2-甲基-3-吡啶基)-甲基]-2-[[2-(2R)-2-(异丁基-氨基)-3-甲基丁酰基]-氨基]-2-茚满甲酰胺二盐酸盐

按照在实施例1步骤C-E中描述的方法以碱的形式获得目标产物, 采用实施例21步骤A获得的化合物、N-(叔-丁氧基羰基)-甘氨酸及异丁基氯作为原料, 然后用盐酸转化为盐。

元素微量分析:

	%C	%H	%N	%Cl
计算值:	57.26	6.89	14.52	14.70
实际值:	57.17	7.02	14.49	14.95

10 实施例68: {[2-({2-[(4-咪基苄基)-氨基]-羰基]-茚满-2-基}-氨基)-2-氧代乙基]-氨基}乙酸二盐酸盐

按照在实施例1中描述的方法获得目标产物, 在步骤C中, 用N-(叔-丁氧基羰基)-甘氨酸替代(R)-N-(叔-丁氧基羰基)-环己基甘氨酸。

元素微量分析:

	%C	%H	%N	%Cl
15 计算值:	53.23	5.48	14.11	14.28
实际值:	53.40	5.56	14.00	14.32

实施例69: [(1R)-2-({2-[(4-咪基苄基)-氨基]-羰基]-5, 6-二甲氧基-茚满-2-基}-氨基)-1-异丙基-2-氧代乙基]-氨基}-乙酸盐盐酸盐

20 按照实施例1方法获得目标产物, 在步骤A中, 用2-[(叔-丁氧基羰基)-氨基]-5, 6-二甲氧基-2-茚满甲酸替代2-[(叔-丁氧基羰基)-氨基]-2-茚满甲酸, 在步骤C中, 用(R)-N-(叔-丁氧基羰基)-缬氨酸替代(R)-N-(叔-丁氧基羰基)-环己基甘氨酸。

元素微量分析:

	%C	%H	%N	%Cl
25 计算值:	57.70	6.46	12.46	6.31
实际值:	58.06	6.32	12.50	6.78

实施例70: ((1R)-1-[(2-[(4-咪基苄基)-氨基]-羰基]-茚满-2-基}-氨基)-羰基]-3-甲基丁基}-氨基)-乙酸盐盐酸盐

按照在实施例1中描述的方法获得目标产物，在步骤C中，用(R)-N-(叔-丁氧基羰基)-亮氨酸替代(R)-N-(叔-丁氧基羰基)-环己基甘氨酸。

元素微量分析:

	%C	%H	%N	%Cl
5 计算值:	60.52	6.64	13.57	6.87
实际值:	60.39	6.53	13.40	7.56

实施例71: {(1R)-2-((2-[(4-脞基苄基)-氨基]-羧基)-茚满-2-基)-氨基)-1-甲基-2-氧代乙基]-氨基}乙酸二盐酸盐

按照在实施例1中描述的方法获得目标产物，在步骤C中，用(R)-N-(叔-丁氧基羰基)-丙氨酸替代(R)-N-(叔-丁氧基羰基)-环己基甘氨酸。

元素微量分析:

	%C	%H	%N	%Cl
10 计算值:	54.12	5.73	13.72	13.89
实际值:	54.34	5.87	13.53	14.35

15 实施例72: N-(4-脞基苄基)-2-(((2R)-2-[[异丁基磺酰基]-氨基]-3-甲基丁酰基)-氨基]-5, 6-二甲氧基-2-茚满甲酰胺盐酸盐

按照在实施例1中描述的方法获得目标产物，采用2-[(叔-丁氧基羰基)-氨基]-5, 6-二甲氧基-2-茚满甲酸、在制备A中描述的化合物、(R)-N-(叔-丁氧基羰基)-缬氨酸及异丁磺酰氯作为原料。

20 元素微量分析:

	%C	%H	%N	%S	%Cl
计算值:	55.80	6.78	11.22	5.14	5.68
实际值:	55.58	6.94	11.21	4.90	6.01

25 实施例73: {(1R)-1-(((1S)-2-((4-脞基苄基)-氨基)-1-苄基-2-氧代乙基)-氨基)-羧基)-2-甲基丙基]氨基}-乙酸二盐酸盐

按照实施例1方法获得目标产物，在步骤A中，用(S)-N-(叔-丁氧基羰基)-苯基丙氨酸替代2-[(叔-丁氧基羰基)-氨基]-2-茚满甲酸，在步骤C中，用(R)-N-(叔-丁氧基羰基)-缬氨酸替代(R)-N-(叔-丁氧基羰基)-环己基甘氨酸。

元素微量分析:

	%C	%H	%N	%Cl
计算值:	54.75	6.32	13.30	13.47
实际值:	54.90	6.40	13.27	13.08

5 实施例74: ((1R)-1-(((1S)-2-[[4-咪基苄基]-氨基]-1-二苯甲基-2-氧代乙基)-氨基)-羧基]-2-甲基丙基)-氨基)-乙酸二盐酸盐

按照实施例1方法获得目标产物, 在步骤A中, 用(2S)-2-[(叔-丁氧基羰基)-氨基]-3, 3-二苯基丙酸替代2-[(叔-丁氧基羰基)-氨基]-2-茚满甲酸, 在步骤C中, 用(R)-N-(叔-丁氧基羰基)-缬氨酸替代(R)-N-(叔-丁氧基羰基)-环己基甘氨酸。

10 元素微量分析:

	%C	%H	%N	%Cl
计算值:	59.80	6.19	11.62	11.77
实际值:	60.35	6.15	11.88	11.62

15 实施例75: ((1R)-1-(((1S)-2-[[4-咪基苄基]-氨基]-1-(2, 3-二氢-1H-茚-2-基)-2-氧代乙基)-氨基)-羧基]-2-甲基丙基)-氨基)-乙酸二盐酸盐

按照实施例1方法获得目标产物, 在步骤A中, 用(2S)-2-[(叔-丁氧基羰基)-氨基]-1-(2, 3-二氢-1H-茚-2-基)乙酸替代2-[(叔-丁氧基羰基)-氨基]-2-茚满甲酸, 在步骤C中, 用(R)-N-(叔-丁氧基羰基)-缬氨酸替代(R)-N-(叔-丁氧基羰基)-环己基甘氨酸。

20 元素微量分析:

	%C	%H	%N	%Cl
计算值:	56.52	6.39	12.68	12.83
实际值:	56.63	6.57	12.80	12.62

25

本发明化合物的药理学研究

实施例76: 对活化的C蛋白及丝氨酸蛋白酶凝固和纤维蛋白溶解作用的抑制作用

为了评价本发明的产品对纯化的人类活化的C蛋白(Diagnostica Stago)

在体外的抑制活性，将显色底物pyroGlu-Pro-Arg-pNA(0.39mM, S2366, Chromogenix)加入一定量的预先温育的活化的C蛋白(2nM)中，所述预温育在加入或不加入待测抑制剂的条件下进行(20℃, 30分钟)。

5 为了评价本发明的产品在体外对凝血酶及纤溶酶的选择性，采用同样的测试方法测试纯化的人类凝血酶(0.7nM, Sigma)和纯化的人类纤溶酶(2nM, Stago)，分别用作纯化的人类血纤维蛋白原(6μM, 酶研究实验室)及对硝基N-酰苯胺(paranitroanilide)肽<Glu-Phe-Lys-pNA (0.37mM, S2403, Chromogenix)作为底物。

10 将抑制剂、酶和培养基用同样的缓冲液(在凝血酶情况下，采用0.01mM磷酸盐缓冲液，pH值为7.4，其中含有0.12M氯化钠和0.05%牛血清白蛋白；在活化的C蛋白和纤溶酶的情况下，为50mM TRIS-HCl缓冲液，pH值为7.4，其中含有0.12M氯化钠、3mM氯化钙和0.05%牛血清白蛋白)中稀释，然后以50微升的体积加于聚苯乙烯微量培养板中。

15 于20℃反应10-30分钟后，通过于405 nm处经分光光度法测定由于丝氨酸蛋白酶的作用而释放的对硝基N-酰苯胺或形成的纤维蛋白。

在此测试中，本发明化合物为有效的活化的C蛋白的抑制剂(抑制50%酶活性的化合物浓度(IC₅₀)为20-1000nM)。

此外，所述化合物对纤维蛋白溶解作用丝氨酸蛋白酶-纤溶酶和凝固丝氨酸蛋白酶-凝血酶具有非常显著的选择性。

20 例如，实施例1的化合物对于活化的C蛋白的IC₅₀为820nM，对于纤溶酶为1100nM，对于凝血酶为>33, 000nM。

实施例77: 药物组合物

制备1000片每片含有10毫克有效成分的片剂的配方:

25	实施例1的化合物。.....	10 g
	羟丙基纤维素.....	2 g
	小麦淀粉.....	10g
	乳糖.....	100g
	硬脂酸镁.....	3 g
	滑石粉.....	3g