



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109195973 A

(43)申请公布日 2019.01.11

(21)申请号 201780026984.2

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

(22)申请日 2017.03.01

代理人 温宏艳 周李军

(30)优先权数据

62/302220 2016.03.02 US

(51)Int.Cl.

C07D 498/10(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

A61K 31/537(2006.01)

2018.10.31

A61P 7/02(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2017/020161 2017.03.01

(87)PCT国际申请的公布数据

W02017/151746 EN 2017.09.08

(71)申请人 百时美施贵宝公司

地址 美国新泽西州

(72)发明人 史俊 W.R.欧文 D.J.P.平托

权利要求书5页 说明书33页

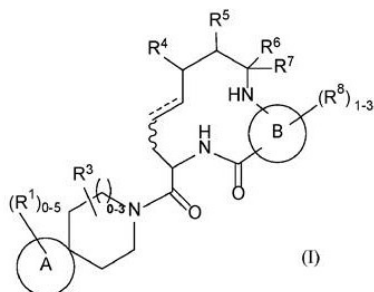
(54)发明名称

具有因子XIA抑制活性的二酰胺大环类化合物

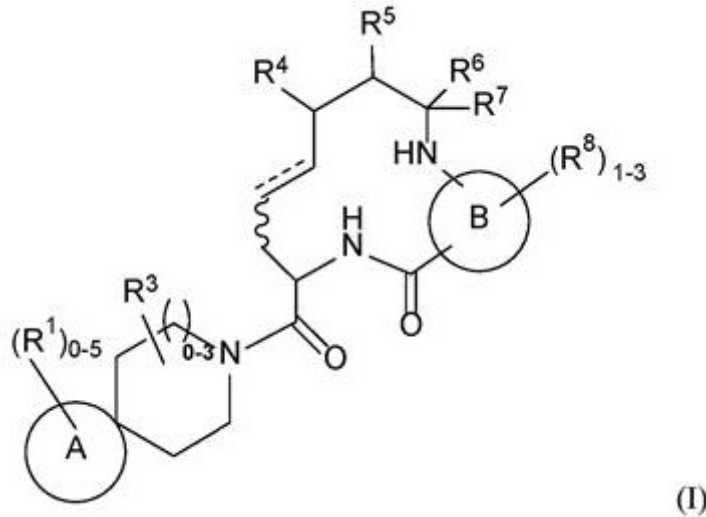
(57)摘要

本发明提供了式(I)化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐,其中所有变量如本文所定义。这些化合物是选择性因子XIa抑制剂或FXIa和血浆激肽释放酶的双重抑制剂。本发明还涉及包含这些化合物的药物组合物以及使用该组合物治疗血栓栓塞性和/或炎性疾

病的方法。



1. 式 (I) 的化合物:



或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐,其中:

----是任选的键;

环A独立地选自单环或双环杂环,其包含:碳原子和1-4个选自NR²、O和S的杂原子;

环B独立地选自芳基和5-至10-元杂环;

R¹在每次出现时独立地选自卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷基硫基、C₁₋₄卤代烷基、OH、=O、OCH₂F、OCHF₂、OCF₃、CF₃、CN、NH₂、NH(C₁₋₄烷基)、N(C₁₋₄烷基)₂、CO₂(C₁₋₄烷基)、CO(C₁₋₄烷基)、-CH₂NH₂、-CONH₂、-CONH(C₁₋₄烷基)、-OCH₂CO₂H、-NHC(O)(C₁₋₄烷基)、-NHC(O)₂(C₁₋₄烷基)、-NHSO₂(C₁₋₄烷基)、-SO₂NH₂和-C(=NH)NH₂;

R²不存在或独立地选自H和C₁₋₄烷基;

R³独立地选自H、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷基硫基、C₁₋₄卤代烷基、OH、=O、OCH₂F、OCHF₂、OCF₃、CN、NH₂、NH(C₁₋₄烷基)和N(C₁₋₄烷基)₂;

R⁴独立地选自H、C₁₋₄烷基、羟基、F、CF₃和C₃₋₆环烷基;

R⁵独立地选自H和C₁₋₄烷基;

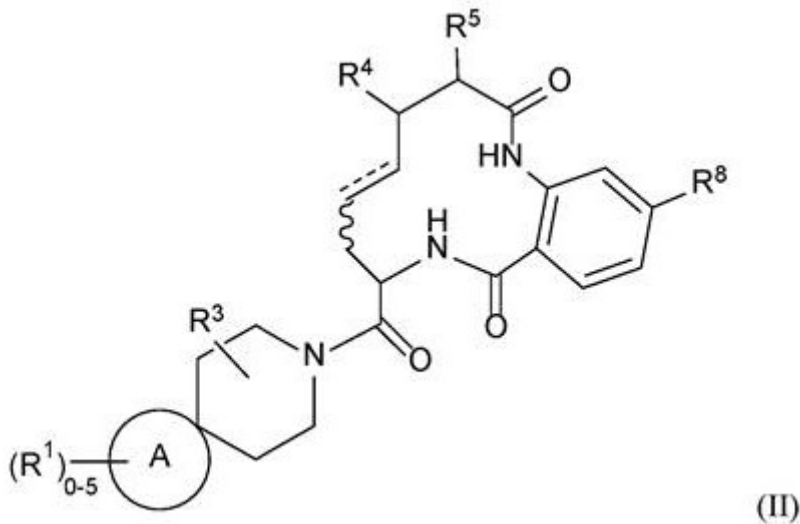
R⁶独立地选自H、卤素、C(O)OH和C(O)O(C₁₋₄烷基);

R⁷独立地选自H、C₁₋₄烷基和CF₃;

或者,R⁶和R⁷一起是=O;且

R⁸在每次出现时独立地选自H、卤素、NHC(O)C₁₋₄烷基、CN、OH、O-C₁₋₄烷基、CF₃、-OCF₃、-OCHF₂、-CHF₂、-CH₂F、CO₂H、CO₂(C₁₋₄烷基)、-CH₂CO₂H、-(CH₂)₂CO₂H、-CH₂CO₂(C₁₋₄烷基)、-(CH₂)₂CO₂(C₁₋₄烷基)、NH₂、-CH₂NH₂、-NHC(O)(C₁₋₄烷基)、-NHC(O)₂(CH₂)₁₋₂O(C₁₋₄烷基)、-NHC(O)₂(CH₂)₁₋₃O(C₁₋₄烷基)、NHC(O)CH₂CH(C₁₋₄烷基)O(C₁₋₄烷基)、-NHC(O)₂(CH₂)₁₋₂OH、-NHC(O)CH₂CO₂H、-CH₂NHC(O)₂(C₁₋₄烷基)、-NHC(O)NH(C₁₋₄烷基)、-NHC(O)N(C₁₋₄烷基)₂、NHC(O)NH(C₁₋₄烷基)N(5-至6-元杂环)、-NHSO₂(C₁₋₄烷基)、-CONH₂、-CONH(C₁₋₄烷基)、-CON(C₁₋₄烷基)₂和-CH₂CONH₂。

2. 权利要求1的化合物,其具有式(II):



或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐,其中:

----是任选的键;

环A独立地选自单环或双环杂环,其包含:碳原子和1-4个选自NR²、O和S的杂原子;

R¹在每次出现时独立地选自卤素、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷基硫基、C₁₋₄卤代烷基、OH、=O、OCH₂F、OCHF₂、OCF₃、CN、NH₂、NH(C₁₋₄烷基)、N(C₁₋₄烷基)₂、CO₂(C₁₋₄烷基)、CO(C₁₋₄烷基)、-CH₂NH₂、-CONH₂、-CONH(C₁₋₄烷基)、-OCH₂CO₂H、-NHCO(C₁₋₄烷基)、-NHCOC₂(C₁₋₄烷基)、-NHSO₂(C₁₋₄烷基)、-SO₂NH₂和-C(=NH)NH₂;

R²不存在或独立地选自H和C₁₋₄烷基;

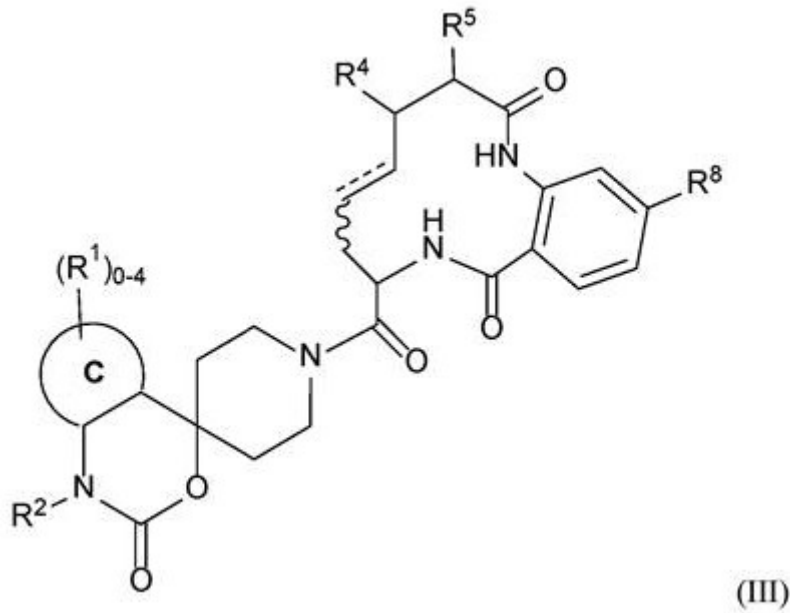
R³独立地选自H和C₁₋₄烷基;

R⁴独立地选自H、C₁₋₄烷基、羟基和C₃₋₆环烷基;

R⁵独立地选自H和C₁₋₄烷基;且

R⁸独立地选自H、卤素、NHCOC₂C₁₋₄烷基、CN、OH、O-C₁₋₄烷基、CF₃、-OCF₃、-OCHF₂、-CHF₂、-CH₂F、CO₂H、CO₂(C₁₋₄烷基)、-CH₂CO₂H、-(CH₂)₂CO₂H、-CH₂CO₂(C₁₋₄烷基)、-(CH₂)₂CO₂(C₁₋₄烷基)、NH₂、-CH₂NH₂、-NHCO(C₁₋₄烷基)、-NHCOC₂(CH₂)₁₋₂O(C₁₋₄烷基)、-NHCOC₂(CH₂)₁₋₃O(C₁₋₄烷基)、NHCOC₂CH₂CH(C₁₋₄烷基)O(C₁₋₄烷基)、-NHCOC₂(CH₂)₁₋₂OH、-NHCOC₂CH₂CO₂H、-CH₂NHCOC₂(C₁₋₄烷基)、-NHC(O)NH(C₁₋₄烷基)、-NHC(O)N(C₁₋₄烷基)₂、NHC(O)NH(C₁₋₄烷基)N[5-至6-元杂环]、-NHSO₂(C₁₋₄烷基)、-CONH₂、-CONH(C₁₋₄烷基)、-CON(C₁₋₄烷基)₂和-CH₂CONH₂。

3. 权利要求2的化合物,其具有式(III):



或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐,其中:

环C独立地选自6-元芳基和杂芳基;

R^1 在每次出现时独立地选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基硫基、 C_{1-4} 卤代烷基、OH、 OCH_2F 、 $OCHF_2$ 、 OCF_3 、CN、 NH_2 、 $NH(C_{1-4}烷基)$ 和 $N(C_{1-4}烷基)_2$;

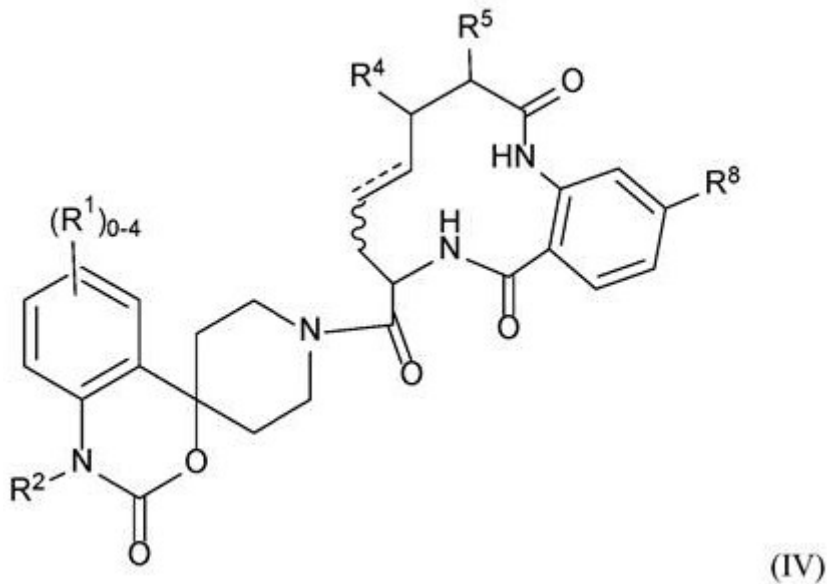
R^2 独立地选自H和 C_{1-4} 烷基;

R^4 独立地选自H、 C_{1-4} 烷基、羟基和 C_{3-6} 环烷基;

R^5 独立地选自H和 C_{1-4} 烷基;且

R^8 独立地选自H、卤素、 $NHCO_2C_{1-4}烷基$ 、CN、OH、 $O-C_{1-4}烷基$ 、 CF_3 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 CO_2H 和 $CO_2(C_{1-4}烷基)$ 。

4. 权利要求3的化合物,其具有式(IV):



或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐,其中:

----是任选的键;

R^1 独立地选自F和Cl;

R²独立地选自H和C₁₋₄烷基；
 R⁴独立地选自H、C₁₋₄烷基和羟基；
 R⁵独立地选自H和C₁₋₄烷基；且
 R⁸独立地选自H、卤素、NHC(=O)C₁₋₄烷基、CN、OH、O-C₁₋₄烷基、CF₃、-OCF₃、-OCHF₂、-CHF₂、-CH₂F、CO₂H和CO₂ (C₁₋₄烷基)。

5. 权利要求4的化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐，其中：
 ——是任选的键；

R¹独立地选自F和Cl；

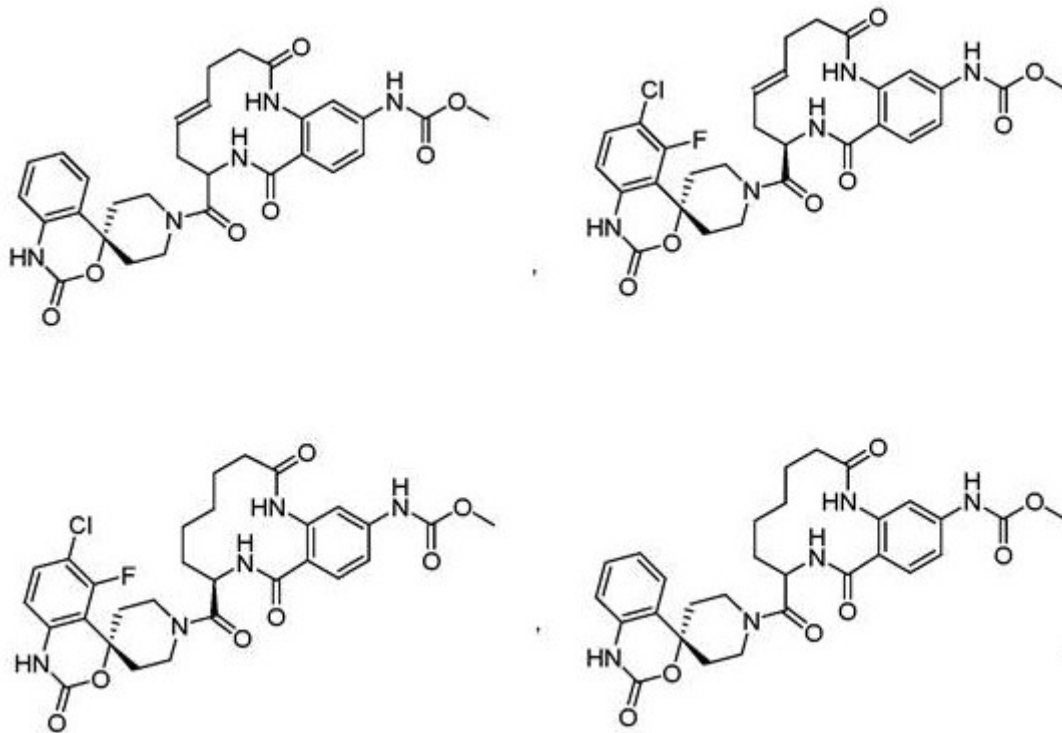
R²是H；

R⁴独立地选自H、C₁₋₄烷基、羟基和C₃₋₆环烷基；

R⁵独立地选自H和C₁₋₄烷基；且

R⁸独立地选自H、卤素和NHC(=O)C₁₋₄烷基。

6. 权利要求1的化合物，其选自：



或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐。

7. 药物组合物，其包含一种或多种根据权利要求1-6中任一项所述的化合物和药学上可接受的载体或稀释剂。

8. 用于治疗和/或预防血栓栓塞病症的方法，其包含：向有此需要的患者给药治疗有效量的权利要求1-6中任一项的化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐。

9. 根据权利要求8所述的方法，其中所述血栓栓塞病症选自动脉心血管血栓栓塞病症、静脉心血管血栓栓塞病症和在心脏腔室中或在外周循环中的血栓栓塞病症。

10. 根据权利要求9所述的方法，其中所述血栓栓塞病症选自非稳定性心绞痛、急性冠状动脉综合征、心房纤维性颤动、心肌梗塞、短暂缺血性发作、中风、动脉粥样硬化、外周闭塞性动脉疾病、静脉血栓形成、深静脉血栓形成、血栓性静脉炎、动脉栓塞、冠状动脉血栓形

成、脑动脉血栓形成、脑栓塞、肾栓塞、肺栓塞和由其中血液暴露于促进血栓形成的人工表面的医学植入物、装置或手术所导致的血栓形成。

11. 权利要求1-6中任一项的化合物,或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐,其用于疗法中。

具有因子XIIA抑制活性的二酰胺大环类化合物

[0001] 相关申请的交叉引用

本申请有权根据35 U.S.C. §119(e) 要求于2016年3月2日提交的美国临时专利申请号62/302,220的优先权,其以其整体并入本文。

发明领域

[0002] 本发明总体涉及作为因子XIIa和/或血浆激肽释放酶的抑制剂的新型大环化合物及其类似物,含有它们的组合物,以及使用它们例如用于治疗或预防血栓栓塞病症,或用于治疗与糖尿病性视网膜病和糖尿病性黄斑水肿相关的视网膜血管渗透性的方法。

背景技术

[0003] 尽管有抗凝血剂诸如华法林(warfarin)(COUMADIN®)、肝素、低分子量肝素(LMWH)和合成的五糖以及抗血小板剂诸如阿司匹林和氯吡格雷(PLAVIX®)可供利用,但血栓栓塞疾病仍为发达国家中主要的死亡原因。口服抗凝血剂华法林抑制凝血因子VII、IX、X和凝血酶原的翻译后成熟,且已经证明在静脉和动脉血栓形成中均有效。然而,其使用因其治疗指数窄、治疗作用起效缓慢、众多饮食与药物相互作用且需要监测和剂量调整而受到限制。因此,发现并开发安全且有效的口服抗凝血剂用于预防和治疗大范围的血栓栓塞病症变得日益重要。

[0004] 一种方法为通过以抑制凝血因子XIIa(FXIIa)为目标来抑制凝血酶产生。因子XIIa为参与调节体内由组织因子(TF)与因子VII(FVII)结合以产生因子VIIa(FVIIa)而引发的凝血的血浆丝氨酸蛋白酶。所得TF:FVIIa复合物使因子IX(FIX)和因子X(FX)活化,其引起因子Xa(FXa)的产生。所生成的FXa催化凝血酶原转化成少量凝血酶,然后此途径由组织因子途径抑制剂(TFPI)关闭。凝血过程随后进一步经由催化量的凝血酶使因子V、VIII和XI反馈活化而传播(Gailani, D.等人, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 27:2507-2513 (2007))。所得凝血酶的爆发使纤维蛋白原转化成纤维蛋白,所述纤维蛋白聚合以形成血凝块的结构骨架,且活化作为凝血的关键细胞组分的血小板(Hoffman, M., *Blood Reviews*, 17:S1-S5 (2003))。因此,因子XIIa在传播此放大环中发挥关键作用,且因此为抗血栓形成疗法的有吸引力的目标。

[0005] 血浆前激肽释放酶为胰蛋白酶样丝氨酸蛋白酶的酶原并以35至50 µg/mL存在于血浆中。基因结构类似于因子XI的基因结构。总体说来,血浆激肽释放酶的氨基酸序列与因子XI具有58%同源性。血浆激肽释放酶被认为在很多炎性病症中起作用。血浆激肽释放酶的主要抑制剂为丝氨酸蛋白酶抑制蛋白C1酯酶抑制剂。在C1酯酶抑制剂中具有基因缺陷的患者患有遗传性血管性水肿(HAE),其导致面部、手、咽喉、胃肠道和生殖器的间歇性肿胀。在急性发作期间形成的水疱含有高水平的血浆激肽释放酶,其裂解高分子量激肽原,释放缓激肽,导致血管渗透性提高。用大蛋白血浆激肽释放酶抑制剂的治疗已经显示通过预防导致血管渗透性提高的缓激肽的释放而有效治疗HAE(Lehmann, A., "Ecallantide (DX-88), a plasma kallikrein inhibitor for the treatment of hereditary angioedema

and the prevention of blood loss in on-pump cardiothoracic surgery”, *Expert Opin. Biol. Ther.*, 8:1187-1199 (2008))。

[0006] 血浆激肽释放酶-激肽系统在具有晚期糖尿病性黄斑水肿的患者中异常地丰富。目前已经发表了血管激肽释放酶促使糖尿病大鼠中视网膜血管功能障碍(Clermont, A.等人, “Plasma kallikrein mediates retinal vascular dysfunction and induces retinal thickening in diabetic rats”, *Diabetes*, 60:1590-1598 (2011))。此外,血浆激肽释放酶抑制剂ASP-440的给药改善了糖尿病大鼠中视网膜血管渗透性和视网膜血流异常。因此,血浆激肽释放酶抑制剂应该可用作治疗以降低与糖尿病性视网膜病和糖尿病性黄斑水肿相关的视网膜血管渗透性。糖尿病的其它并发症诸如脑出血、肾病、心肌病和神经病(其全部都与血浆激肽释放酶相关)也可能被认为是血浆激肽释放酶抑制剂的靶标。

[0007] 至今为止,尚未批准小分子合成血浆激肽释放酶抑制剂用于医疗用途。大蛋白质血浆激肽释放酶抑制剂呈现过敏反应的危险,如对于Ecallantide已经报道的那样。因此,仍然需要抑制血浆激肽释放酶的化合物,其没有诱发过敏性反应并且为口服可用的。此外,已知领域中的分子的特征在于高极性和可电离的胍或脒官能性。众所周知此类官能性可能限制肠渗透性并因此限制口服利用度。

[0008] 发明概述

本发明提供了新型的大环化合物、它们的类似物,包括其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或溶剂化物,其可用作丝氨酸蛋白酶、特别是因子XIa和/或血浆激肽释放酶的选择性抑制剂。

[0009] 本发明还提供了制备本发明化合物的方法和中间体。

[0010] 本发明还提供了包含药学上可接受的载体和至少一种本发明化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或溶剂化物的药物组合物。

[0011] 本发明化合物可用于治疗和/或预防血栓栓塞病症。

[0012] 本发明化合物可以用于治疗与糖尿病性视网膜病和糖尿病性黄斑水肿相关的视网膜血管渗透性。

[0013] 本发明化合物可用于疗法中。

[0014] 本发明化合物可用于制备用于治疗 and/或预防血栓栓塞病症的药物。

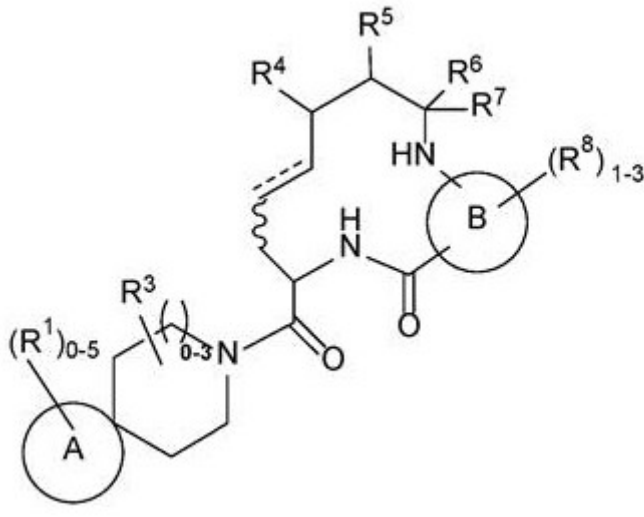
[0015] 本发明化合物可单独使用,与本发明其它化合物组合使用,或与一种或多种、优选一种至两种其它药剂组合使用。

[0016] 本发明的这些及其它特征将在后续公开内容中以展开的形式阐述。

[0017] 发明详述

I. 本发明化合物

在一个方面,本发明尤其提供了式(I)的化合物:



(I)

或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或前药,其中:

----是任选的键;

环A独立地选自单环或双环杂环,其包含:碳原子和1-4个选自NR²、O和S的杂原子;

环B独立地选自芳基和5-至10-元杂环;

R¹在每次出现时独立地选自卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷基硫基、C₁₋₄卤代烷基、OH、=O、OCH₂F、OCHF₂、OCF₃、CF₃、CN、NH₂、NH(C₁₋₄烷基)、N(C₁₋₄烷基)₂、CO₂(C₁₋₄烷基)、CO(C₁₋₄烷基)、-CH₂NH₂、-CONH₂、-CONH(C₁₋₄烷基)、-OCH₂CO₂H、-NHCO(C₁₋₄烷基)、-NHCO₂(C₁₋₄烷基)、-NHSO₂(C₁₋₄烷基)、-SO₂NH₂和-C(=NH)NH₂;

R²不存在或独立地选自H和C₁₋₄烷基;

R³独立地选自H、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷基硫基、C₁₋₄卤代烷基、OH、=O、OCH₂F、OCHF₂、OCF₃、CN、NH₂、NH(C₁₋₄烷基)和N(C₁₋₄烷基)₂;

R⁴独立地选自H、C₁₋₄烷基、羟基、F、CF₃和C₃₋₆环烷基;

R⁵独立地选自H和C₁₋₄烷基;

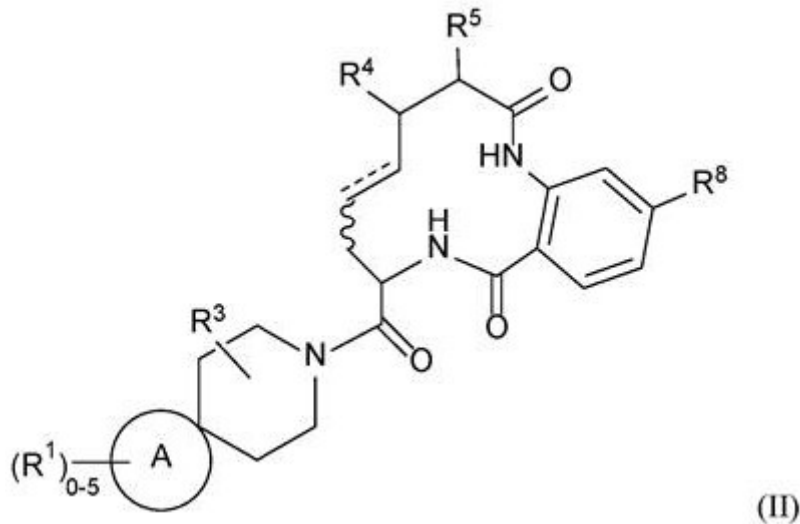
R⁶独立地选自H、卤素、C(O)OH和C(O)O(C₁₋₄烷基);

R⁷独立地选自H、C₁₋₄烷基和CF₃;

或者,R⁶和R⁷一起是=O;且

R⁸在每次出现时独立地选自H、卤素、NHCOC₁₋₄烷基、CN、OH、O-C₁₋₄烷基、CF₃、-OCF₃、-OCHF₂、-CHF₂、-CH₂F、CO₂H、CO₂(C₁₋₄烷基)、-CH₂CO₂H、-(CH₂)₂CO₂H、-CH₂CO₂(C₁₋₄烷基)、-(CH₂)₂CO₂(C₁₋₄烷基)、NH₂、-CH₂NH₂、-NHCO(C₁₋₄烷基)、-NHCOC₂(CH₂)₁₋₂O(C₁₋₄烷基)、-NHCOC₂(CH₂)₁₋₃O(C₁₋₄烷基)、NHCOC₂CH₂CH(C₁₋₄烷基)O(C₁₋₄烷基)、-NHCOC₂(CH₂)₁₋₂OH、-NHCOC₂CH₂CO₂H、-CH₂NHCOC₂(C₁₋₄烷基)、-NHC(O)NH(C₁₋₄烷基)、-NHC(O)N(C₁₋₄烷基)₂、NHC(O)NH(C₁₋₄烷基)N(5-至6-元杂环)、-NHSO₂(C₁₋₄烷基)、-CONH₂、-CONH(C₁₋₄烷基)、-CON(C₁₋₄烷基)₂和-CH₂CONH₂。

[0018] 在另一个方面,本发明提供了式(II)的化合物:



或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或前药,其中:

----是任选的键;

环A独立地选自单环或双环杂环,其包含:碳原子和1-4个选自NR²、O和S的杂原子;

R¹在每次出现时独立地选自卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷基硫基、C₁₋₄卤代烷基、OH、=O、OCH₂F、OCHF₂、OCF₃、CN、NH₂、NH(C₁₋₄烷基)、N(C₁₋₄烷基)₂、CO₂(C₁₋₄烷基)、CO(C₁₋₄烷基)、-CH₂NH₂、-CONH₂、-CONH(C₁₋₄烷基)、-OCH₂CO₂H、-NHCO(C₁₋₄烷基)、-NHCO₂(C₁₋₄烷基)、-NHSO₂(C₁₋₄烷基)、-SO₂NH₂和-C(=NH)NH₂;

R²不存在或独立地选自H和C₁₋₄烷基;

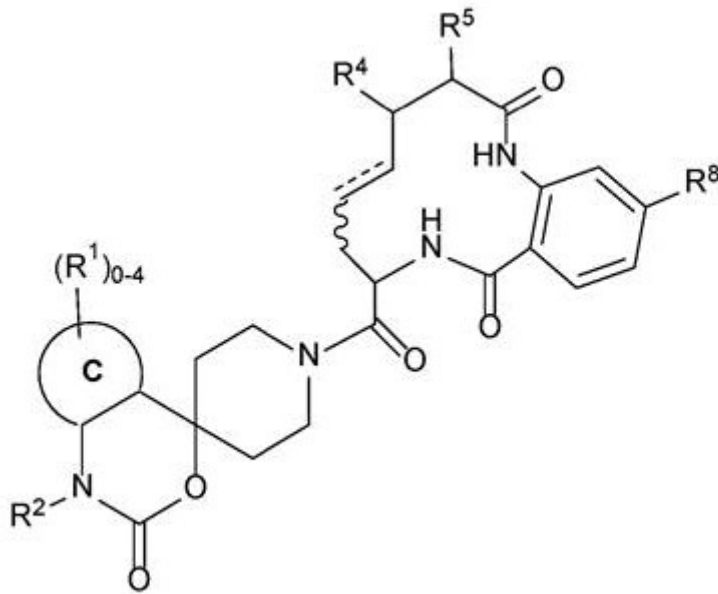
R³独立地选自H和C₁₋₄烷基;

R⁴独立地选自H、C₁₋₄烷基、羟基和C₃₋₆环烷基;

R⁵独立地选自H和C₁₋₄烷基;且

R⁸独立地选自H、卤素、NHCO₂C₁₋₄烷基、CN、OH、O-C₁₋₄烷基、CF₃、-OCF₃、-OCHF₂、-CHF₂、-CH₂F、CO₂H、CO₂(C₁₋₄烷基)、-CH₂CO₂H、-(CH₂)₂CO₂H、-CH₂CO₂(C₁₋₄烷基)、-(CH₂)₂CO₂(C₁₋₄烷基)、NH₂、-CH₂NH₂、-NHCO(C₁₋₄烷基)、-NHCO₂(CH₂)₁₋₂O(C₁₋₄烷基)、-NHCO₂(CH₂)₁₋₃O(C₁₋₄烷基)、NHCO₂CH₂CH(C₁₋₄烷基)O(C₁₋₄烷基)、-NHCO₂(CH₂)₁₋₂OH、-NHCO₂CH₂CO₂H、-CH₂NHCO₂(C₁₋₄烷基)、-NHC(O)NH(C₁₋₄烷基)、-NHC(O)N(C₁₋₄烷基)₂、NHC(O)NH(C₁₋₄烷基)N[5-至6-元杂环]、-NHSO₂(C₁₋₄烷基)、-CONH₂、-CONH(C₁₋₄烷基)、-CON(C₁₋₄烷基)₂和-CH₂CONH₂。

[0019] 在另一个方面,本发明提供了式(III)的化合物:



或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或前药,其中:

环C独立地选自6-元芳基和杂芳基;

R^1 在每次出现时独立地选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基硫基、 C_{1-4} 卤代烷基、OH、 OCH_2F 、 $OCHF_2$ 、 OCF_3 、CN、 NH_2 、NH(C_{1-4} 烷基)和N(C_{1-4} 烷基) $_2$;

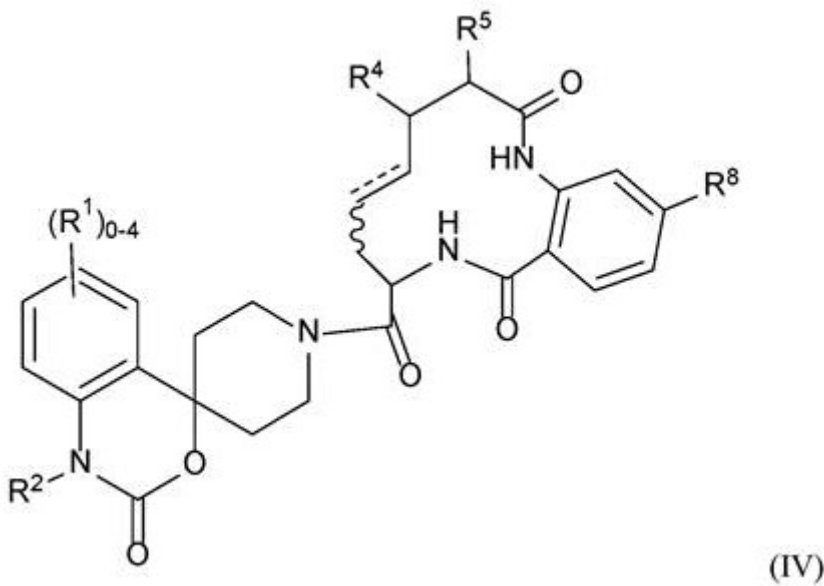
R^2 独立地选自H和 C_{1-4} 烷基;

R^4 独立地选自H、 C_{1-4} 烷基、羟基和 C_{3-6} 环烷基;

R^5 独立地选自H和 C_{1-4} 烷基;且

R^8 独立地选自H、卤素、 $NHCO_2C_{1-4}$ 烷基、CN、OH、 $O-C_{1-4}$ 烷基、 CF_3 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 CO_2H 和 CO_2 (C_{1-4} 烷基)。

[0020] 在另一个方面,本发明提供了式(IV)的化合物:



或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或前药,其中:

----是任选的键;

R¹独立地选自F和Cl；

R²独立地选自H和C₁₋₄烷基；

R⁴独立地选自H、C₁₋₄烷基和羟基；

R⁵独立地选自H和C₁₋₄烷基；且

R⁸独立地选自H、卤素、NHCOC₁₋₄烷基、CN、OH、O-C₁₋₄烷基、CF₃、-OCF₃、-OCHF₂、-CHF₂、-CH₂F、CO₂H和CO₂ (C₁₋₄烷基)。

[0021] 在另一个方面,本发明提供了式(IV)的化合物,或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或前药,其中:

----是任选的键;

R¹独立地选自F和Cl;

R²是H;

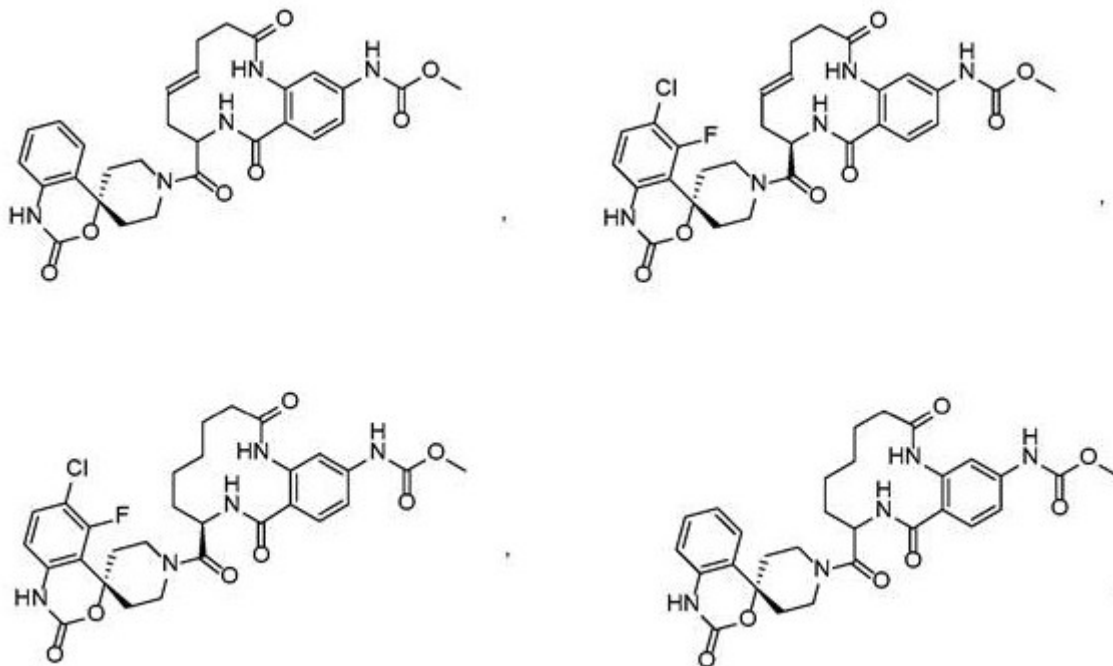
R⁴独立地选自H、C₁₋₄烷基、羟基和C₃₋₆环烷基;

R⁵独立地选自H和C₁₋₄烷基;且

R⁸独立地选自H、卤素和NHCOC₁₋₄烷基;且

其它变量如以上式(IV)中所定义。

[0022] 在另一个方面,本发明提供了选自以下的化合物:



或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐。

[0023] 另一个方面,本发明提供了选自本申请中列举的化合物的任何子集列表的化合物。

[0024] 在另一个实施方案中,本发明化合物具有 $\leq 10 \mu\text{M}$ 的因子XIa或血浆激肽释放酶Ki值。

[0025] 在另一个实施方案中,本发明化合物具有 $\leq 1 \mu\text{M}$ 的因子XIa或血浆激肽释放酶Ki值。

[0026] 在另一个实施方案中,本发明化合物具有 $\leq 0.5 \mu\text{M}$ 的因子XIa或血浆激肽释放酶

Ki值。

[0027] 在另一个实施方案中,本发明化合物具有 $\leq 0.1 \mu\text{M}$ 的因子XIa或血浆激肽释放酶Ki值。

[0028] II. 本发明的其它实施方案

在另一个实施方案中,本发明提供了组合物,其包含至少一种本发明化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0029] 在另一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,其包含药学上可接受的载体和至少一种本发明化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0030] 在另一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,其包含:药学上可接受的载体和治疗有效量的至少一种本发明化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0031] 在另一个实施方案中,本发明提供了制备本发明化合物的方法。

[0032] 在另一个实施方案中,本发明提供了用于制备本发明化合物的中间体。

[0033] 在另一个实施方案中,本发明提供了进一步包含额外治疗剂(诸治疗剂)的药物组合物。在一个优选实施方案中,本发明提供了药物组合物,其中所述额外治疗剂(诸治疗剂)为抗血小板剂或其组合。优选地,所述抗血小板剂(诸抗血小板剂)为氯吡格雷和/或阿司匹林或其组合。

[0034] 在另一个实施方案中,本发明提供了治疗和/或预防血栓栓塞病症的方法,该方法包含向需要此类治疗和/或预防的患者给予治疗有效量的至少一种本发明化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0035] 在另一个实施方案中,本发明提供了本发明化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或溶剂化物,其用于疗法中。

[0036] 在另一个实施方案中,本发明提供了本发明化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或溶剂化物,其用于治疗和/或预防血栓栓塞病症的疗法中。

[0037] 在另一个实施方案中,本发明还提供了本发明化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或溶剂化物的用途,其用于制备用于治疗 and/或预防血栓栓塞病症的药物。

[0038] 在另一个实施方案中,本发明提供了治疗和/或预防血栓栓塞病症的方法,该方法包含:向有此需要的患者给予治疗有效量的第一和第二治疗剂,其中该第一治疗剂为本发明化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或溶剂化物,且该第二治疗剂为至少一种选自因子Xa抑制剂诸如阿哌沙班、利伐沙班、背曲西班、依度沙班、抗凝血剂、抗血小板剂、凝血酶抑制剂诸如达比加群、溶血栓剂和纤维蛋白溶解剂的药剂。优选该第二治疗剂为至少一种选自以下的药剂:华法林、未分级肝素、低分子量肝素、合成五糖、水蛭素、阿加曲班、阿司匹林、布洛芬、萘普生、舒林酸、吲哚美辛、美芬纳特、屈噁昔康、双氯芬酸、磺吡酮、吡罗昔康、噻氯匹定、氯吡格雷、替罗非班、埃替菲巴肽、阿昔单抗、美拉加群、去硫酸水蛭素、组织纤溶酶原活化剂、修饰的组织纤溶酶原活化剂、阿尼普酶、尿激酶和链激酶。优选地,该第二治疗剂为至少一种抗血小板剂。优选地,所述抗血小板剂(诸抗血小板剂)为氯吡格雷和/或阿司匹林,或其组合。

[0039] 所述血栓栓塞病症包括动脉心血管血栓栓塞病症、静脉心血管血栓栓塞病症、动

脉脑血管血栓栓塞病症和静脉脑血管血栓栓塞病症。血栓栓塞病症的实例包括但不限于非稳定性心绞痛、急性冠状动脉综合征、心房纤维性颤动、初发性心肌梗塞、复发性心肌梗塞、缺血性猝死、短暂缺血性发作、中风、动脉粥样硬化、外周闭塞性动脉疾病、静脉血栓形成、深静脉血栓形成、血栓性静脉炎、动脉栓塞、冠状动脉血栓形成、脑动脉血栓形成、脑栓塞、肾栓塞、肺栓塞和由其中血液暴露于促进血栓形成的人工表面的医学植入物、装置或手术所导致的血栓形成。

[0040] 在另一个实施方案中,本发明提供了治疗和/或预防炎性病症的方法,该方法包含:向需要此类治疗和/或预防的患者给予治疗有效量的至少一种本发明化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或溶剂化物。炎性病症的实例包括但不限于脓毒症、急性呼吸窘迫综合征和全身性炎症反应综合征。

[0041] 在另一个实施方案中,本发明提供了用于预防其中涉及血浆激肽释放酶活性的疾病或病症的方法,包含向需要此类治疗和/或预防的患者给予治疗有效量的至少一种本发明化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、或溶剂化物。

[0042] 其中涉及血浆激肽释放酶活性的疾病或病症包括但不限于受损视敏度、糖尿病性视网膜病、糖尿病性黄斑水肿、遗传性血管性水肿、糖尿病、胰腺炎、肾病、心肌病、神经病、炎性肠病、关节炎、炎症、感染性休克、低血压、癌症、成人呼吸窘迫综合征、弥散性血管内凝血、和心肺转流术手术。

[0043] 在另一个实施方案中,本发明提供了本发明化合物与额外治疗剂(诸治疗剂)用于在疗法中同时、分开或依次使用的联合制剂。

[0044] 在另一个实施方案中,本发明提供了本发明化合物与额外治疗剂(诸治疗剂)用于在治疗和/或预防血栓栓塞病症中同时、分开或依次使用的联合制剂。

[0045] 在不脱离本发明的精神或本质属性的情况下,本发明可以以其它特定形式实施。本发明涵盖本文中所述的本发明优选方面的所有组合。应了解,本发明的任何和所有实施方案均可与任何其它一种或多种实施方案结合在一起来描述另外的实施方案。还应了解,实施方案的各个别要素为其自身独立的实施方案。此外,实施方案的任何要素意欲与来自任何实施方案的任何和所有其它要素组合来描述另外的实施方案。

[0046] III. 化学

在整篇说明书和所附权利要求书中,指定的化学式或名称将涵盖所有立体和光学异构体和若存在此类异构体的其外消旋物。除非另外指出,否则所有手性(对映异构和非对映异构的)和外消旋形式均在本发明的范围内。化合物中还可存在C=C双键、C=N双键、环体系等的多种几何异构体,且所有此类稳定异构体涵盖于本发明中。描述了本发明化合物的顺式-和反式-(或*E*-和*Z*-)几何异构体,且其可以作为异构体混合物或作为单独的异构形式分离。本发明化合物可以以光学活性或外消旋形式分离。光学活性形式可通过拆分外消旋形式或通过从光学活性起始物质合成来制备。认为制备本发明化合物所使用的所有方法和其中所制备的中间体为本发明的一部分。当制备对映异构或非对映异构产物时,它们可通过常规方法,例如通过色谱法或分步结晶分离。根据方法条件,本发明的最终产物以游离(中性)或盐形式获得。这些最终产物的游离形式和盐均在本发明的范围内。如果需要如此,化合物的一种形式可转化为另一形式。游离碱或酸可转化为盐;盐可转化为游离化合物或另一种盐;本发明的异构化合物的混合物可分离成单个异构体。本发明化合物、其游离形式和盐可以

以多重互变异构形式存在,其中氢原子换位至分子的其它部分且分子的原子之间的化学键随之而重排。应了解,所有互变异构形式(只要其可存在)包括在本发明中。

[0047] 术语“立体异构体”是指构成相同但它们原子的空间排列不同的异构体。对映体与非对映体为立体异构体的实例。术语“对映体”是指一对彼此互为镜像且不可重叠的分子物质中的一个。术语“非对映体”是指不为镜像的立体异构体。术语“外消旋物”或“外消旋混合物”是指由等摩尔数量的两种对映异构物质构成的组合物,其中该组合物无光学活性。

[0048] 符号“R”和“S”表示手性碳原子(诸手性碳原子)周围的取代基的构型。如本文所述的异构描述符“R”和“S”用于指示相对于核心分子的一种或多种原子构型且意欲如文献(IUPAC Recommendations 1996, *Pure and Applied Chemistry*, 68:2193-2222 (1996))中所定义的那样来使用。

[0049] 术语“手性”是指分子的使其不可能与其镜像叠加的结构特征。术语“纯手性”是指对映异构纯度的状态。术语“光学活性”是指纯手性分子或手性分子的非外消旋混合物使偏振光平面旋转的程度。

[0050] 如本文所用,术语“烷基”或“亚烷基”意欲包括具有指定数目的碳原子的支链和直链饱和脂族烃基。例如,“C₁-C₁₀烷基”或“C₁₋₁₀烷基”(或亚烷基)意欲包括C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₇、C₈、C₉和C₁₀烷基。另外,例如,“C₁-C₆烷基”或“C₁₋₆烷基”表示具有1至6个碳原子的烷基。烷基基团可未取代或被取代,其中至少一个氢被另一化学基团替代。实例烷基包括但不限于甲基(Me)、乙基(Et)、丙基(例如正丙基和异丙基)、丁基(例如正丁基、异丁基、叔丁基)和戊基(例如正戊基、异戊基、新戊基)。当使用“C₀烷基”或“C₀亚烷基”时,其意欲表示直接键。

[0051] “炔基”或“亚炔基”意欲包括具有一个或多个(优选1至3个)碳-碳三键的直链或支链构型的烃链,该碳-碳三键可存在于沿链的任何稳定点处。例如,“C₂-C₆炔基”或“C₂₋₆炔基”(或亚炔基)意欲包括C₂、C₃、C₄、C₅和C₆炔基基团;诸如乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基和己炔基。

[0052] 术语“烷氧基”或“烷基氧基”是指-O-烷基基团。“C₁-C₆烷氧基”或“C₁₋₆烷氧基”(或烷基氧基)意欲包括C₁、C₂、C₃、C₄、C₅和C₆烷氧基。实例烷氧基基团包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基(例如正丙氧基和异丙氧基)和叔丁氧基。类似地,“烷基硫基”(alkylthio)或“硫代烷氧基”(thioalkoxy)表示具有经由硫桥连接的指定数目碳原子的如上文所定义的烷基基团;例如甲基-S-和乙基-S-。

[0053] “卤代(halo)”或“卤素(halogen)”包括氟、氯、溴和碘。“卤代烷基”意欲包括具有指定数目碳原子的、被一个或多个卤素取代的支链和直链饱和脂族烃基。卤代烷基的实例包括但不限于氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、三氯甲基、五氟乙基、五氯乙基、2,2,2-三氟乙基、七氟丙基和七氯丙基。卤代烷基的实例还包括“氟烷基”,其意欲包括具有指定数目碳原子的被一个或多个氟原子取代的支链和直链饱和脂族烃基。

[0054] “卤代烷氧基”或“卤代烷基氧基”表示具有经由氧桥连接的指定数目碳原子的如上文所定义的卤代烷基基团。例如,“C₁-C₆卤代烷氧基”或“C₁₋₆卤代烷氧基”意欲包括C₁、C₂、C₃、C₄、C₅和C₆卤代烷氧基基团。卤代烷氧基的实例包括但不限于三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基和五氟乙氧基。类似地,“卤代烷基硫基”或“硫代的卤代烷氧基”表示具有经由硫桥连接的指定数目碳原子的如上文所定义的卤代烷基基团;例如三氟甲基-S-和五氟乙基-S-。

[0055] 如本文所用的术语“烷氧基烷基”是指被一个、两个或三个烷氧基基团取代的烷基

基团。

[0056] 如本文所用的术语“氨基”是指 $-\text{NH}_2$ 。

[0057] 如本文所用的术语“取代的氨基”是指具有后缀“氨基”的在下文中定义的术语,诸如“芳基氨基”、“烷基氨基”、“芳基氨基”等。

[0058] 如本文所用的术语“烷氧基烷基氨基”是指 $-\text{NHR}$,其中R是烷氧基烷基基团。

[0059] 如本文所用的术语“烷氧基羰基”是指通过羰基与母体分子部分连接的烷氧基基团。

[0060] 如本文所用的术语“烷氧基羰基氨基”是指 $-\text{NHR}$,其中R为烷氧基羰基基团。

[0061] 如本文所用的术语“烷基氨基”是指 $-\text{NHR}$,其中R为烷基基团。

[0062] 如本文所用的术语“烷基羰基”是指通过羰基与母体分子部分连接的烷基基团。

[0063] 如本文所用的术语“烷基羰基氨基”是指 $-\text{NHR}$,其中R为烷基羰基基团。

[0064] 如本文所用的术语“氨基磺酰基”是指 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 。

[0065] 如本文所用的术语“芳基烷基”是指被一个、两个或三个芳基取代的烷基基团。

[0066] 如本文所用的术语“芳基氨基”是指 $-\text{NHR}$,其中R为芳基基团。

[0067] 如本文所用的术语“芳基羰基”是指通过羰基与母体分子部分连接的芳基基团。

[0068] 如本文所用的术语“芳基羰基氨基”是指 $-\text{NHR}$,其中R为芳基羰基基团。

[0069] 如本文所用的术语“羰基”是指 $-\text{C}(=\text{O})-$ 。

[0070] 如本文所用的术语“氰基”是指 $-\text{CN}$ 。

[0071] 如本文所用的术语“环烷基氨基”是指 $-\text{NHR}$,其中R为环烷基基团。

[0072] 如本文所用的术语“环烷基羰基”是指通过羰基与母体分子部分连接的环烷基基团。

[0073] 如本文所用的术语“环烷基羰基氨基”是指 $-\text{NHR}$,其中R为环烷基羰基基团。

[0074] 如本文所用的术语“环烷基氧基”是指通过氧原子与母体分子部分连接的环烷基基团。

[0075] 如本文所用的术语“二烷基氨基”是指 NR_2 ,其中每个R为烷基基团。两个烷基基团相同或不同。

[0076] 如本文所用的术语“卤代烷氧基”是指通过氧原子与母体分子部分连接的卤代烷基基团。

[0077] 如本文所用的术语“卤代烷基”是指被一个、两个、三个或四个卤素原子取代的烷基基团。

[0078] 如本文所用的术语“卤代烷基氨基”是指 $-\text{NHR}$,其中R为卤代烷基基团。

[0079] 术语“羰基”是指 $\text{C}(=\text{O})$ 。

[0080] 术语“羧基”是指 $\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 。

[0081] 如本文所用的术语“卤代烷基羰基”是指通过羰基与母体分子部分连接的卤代烷基基团。

[0082] 如本文所用的术语“卤代烷基羰基氨基”是指 $-\text{NHR}$,其中R为卤代烷基羰基基团。

[0083] 术语“烷基羰基”是指与羰基键合的烷基或取代的烷基。

[0084] 如本文所用的术语“烷氧基羰基”是指通过羰基与母体分子部分连接的烷氧基基团。

[0085] 术语“羟基(hydroxy)”或“羟基(hydroxyl)”是指OH。

[0086] 术语“环烷基”是指环化的烷基基团,其包括单环-、双环-或多环环体系。“C₃-C₇环烷基”或“C₃₋₇环烷基”意欲包括C₃、C₄、C₅、C₆和C₇环烷基基团。实例环烷基基团包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基和降冰片基(norbornyl)。支链环烷基基团(诸如1-甲基环丙基和2-甲基环丙基)包括在“环烷基”的定义中。

[0087] 如本文所用,“碳环”或“碳环残基”意欲表示任何稳定的3-、4-、5-、6-、7-或8-元单环或双环或7-、8-、9-、10-、11-、12-或13-元双环或三环环,其中任一者可为饱和、部分不饱和、不饱和或芳族的。此类碳环的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环丁烯基、环戊基、环戊烯基、环己基、环庚烯基、环庚基、环庚烯基、金刚烷基、环辛基、环辛烯基、环辛二烯基、[3.3.0]双环辛烷、[4.3.0]双环壬烷、[4.4.0]双环癸烷(十氢化萘)、[2.2.2]双环辛烷、茛基、苯基、萘基、1,2-二氢化茛基、金刚烷基、蒽基和四氢化萘基(1,2,3,4-四氢化萘)。如上所示,桥接环也包括在碳环的定义中(例如[2.2.2]双环辛烷)。除非另有说明,否则优选的碳环为环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基和1,2-二氢化茛基。当使用术语“碳环”时,其意欲包括“芳基”。当一个或多个碳原子连接两个不相邻碳原子时,出现桥接环。优选的桥为一或两个碳原子。应注意,桥总是将单环转变成三环。当环经桥接时,关于该环所述的取代基还可存在于桥上。

[0088] 如本文所用,术语“双环碳环”或“双环碳环基团”意欲表示含有两个稠合的环且由碳原子组成的稳定的9-或10-元碳环环体系。在该两个稠合的环中,一个环为与第二环稠合的苯并环;且该第二环为饱和、部分不饱和或不饱和的5-或6-元碳环。双环碳环基团可在产生稳定结构的任何碳原子处与其侧基连接。如果所得化合物稳定,则本文中所述的双环碳环基团可在任何碳上经取代。双环碳环基团的实例为(但不限于)萘基、1,2-二氢化萘基、1,2,3,4-四氢化萘基和1,2-二氢化茛基。

[0089] “芳基”基团是指单环或多环芳族烃,包含例如苯基、萘基和菲基。芳基部分为众所周知的且描述于例如Lewis, R. J.编, *Hawley's Condensed Chemical Dictionary*, 第13版, John Wiley & Sons, Inc., New York (1997)中。“C₆或C₁₀芳基”或“C₆₋₁₀芳基”是指苯基和萘基。除非另外指出,否则“芳基”、“C₆或C₁₀芳基”或“C₆₋₁₀芳基”或“芳族残基”可未取代或被1至5个基团、优选1至3个基团OH、OCH₃、Cl、F、Br、I、CN、NO₂、NH₂、N(CH₃)H、N(CH₃)₂、CF₃、OCF₃、C(=O)CH₃、SCH₃、S(=O)CH₃、S(=O)₂CH₃、CH₃、CH₂CH₃、CO₂H和CO₂CH₃取代。

[0090] 如本文所用的术语“苄基”是指甲基上的一个氢原子被苯基基团替代的甲基基团,其中所述苯基基团可任选被1至5个基团、优选1至3个基团OH、OCH₃、Cl、F、Br、I、CN、NO₂、NH₂、N(CH₃)H、N(CH₃)₂、CF₃、OCF₃、C(=O)CH₃、SCH₃、S(=O)CH₃、S(=O)₂CH₃、CH₃、CH₂CH₃、CO₂H和CO₂CH₃取代。

[0091] 如本文所用的,术语“杂环(heterocycle)”或“杂环(heterocyclic ring)”意欲表示饱和、部分不饱和或完全不饱和且含有碳原子和1、2、3或4个独立地选自N、O和S的杂原子的稳定的3-、4-、5-、6-或7-元单环或双环或7-、8-、9-、10-、11-、12-、13-或14-元多环杂环;且包括其中任何以上所定义的杂环稠合于苯环的任何多环基团。氮和硫杂原子可任选被氧化(即,N→O和S(O)_p,其中p为0、1或2)。氮原子可被取代或未取代(即N或NR,其中R为H或为另一取代基,如果有定义的话)。杂环可在产生稳定结构的任何杂原子或碳原子处与其侧基连接。如果所得化合物为稳定的,则本文中所述的杂环可在碳或氮原子上被取代。杂环中的

氮可任选被季化。优选的是,当杂环中的S和O原子的总数超过1时,则这些杂原子彼此不相邻。优选杂环中的S和O原子的总数不超过1。当使用术语“杂环”时,其意欲包括杂芳基。

[0092] 杂环的实例包括但不限于吡啶基、氮杂环丁烷基、吡辛因基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基(benzothiofuranyl)、苯并噻吩基(benzothiophenyl)、苯并噁唑基、苯并噁唑啉基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并异噁唑基、苯并异噻唑基、苯并咪唑啉基、咪唑基、4aH-咪唑基、咪啉基、苯并二氢吡喃基、苯并吡喃基、噌啉基、十氢喹啉基、2H,6H-1,5,2-二噻嗪基、二氢呋喃并[2,3-b]四氢呋喃、呋喃基、呋喃基、咪唑烷基、咪唑啉基、咪唑基、1H-吡啶基、咪唑并吡啶基、吲哚烯基(indolenyl)、二氢吲哚基、吲哚基、吲哚基、3H-吲哚基、靛红酰基(isatinoyl)、异苯并呋喃基、异苯并二氢吡喃基、异吡啶基、异二氢吡啶基、异吡啶基、异喹啉基、异噻唑基、异噻唑并吡啶基、异噁唑基、异噁唑并吡啶基、亚甲基二氧基苯基、吗啉基、1,5-二氮杂萘基、八氢异喹啉基、噁二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、噁唑烷基、噁唑基、噁唑并吡啶基、噁唑烷基萘嵌间二氮杂苯基(oxazolidinylperimidinyl)、羟吲哚基、嘧啶基、菲啶基、菲咯啉基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噻噻基(phenoxathiinyl)、吩噻嗪基、酞嗪基(phthalazinyl)、哌嗪基、哌啶基、哌啶酮基、4-哌啶酮基、胡椒基(piperonyl)、蝶啶基、嘌呤基、吡喃基、吡嗪基、吡啶烷基、吡啶基、吡啶并吡啶基、吡啶基、哒嗪基、吡啶并噁唑基、吡啶并咪唑基、吡啶并噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、吡咯啉基、2-吡咯烷酮基、2H-吡咯基、吡咯基、喹啉基、喹啉基、4H-喹啉基、喹啉基、奎宁环基、四唑基、四氢呋喃基、四氢异喹啉基、四氢喹啉基、6H-1,2,5-噻二嗪基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、噻葱基、噻唑基、噻吩基、噻唑并吡啶基、噻吩并噻唑基、噻吩并噁唑基、噻吩并咪唑基、噻吩基(thiophenyl)、三嗪基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,5-三唑基、1,3,4-三唑基和咕吨基。还包括含有例如上述杂环的稠合环和螺化合物。

[0093] 5-至10-元杂环的实例包括但不限于吡啶基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡啶基、吡嗪基、哌嗪基、哌啶基、咪唑基、咪唑烷基、吲哚基、四唑基、异噁唑基、吗啉基、噁唑基、噁二唑基、噁唑烷基、四氢呋喃基、噻二嗪基、噻二唑基、噻唑基、三嗪基、三唑基、苯并咪唑基、1H-吡啶基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并四唑基、苯并三唑基、苯并异噁唑基、苯并噁唑基、羟吲哚基、苯并噁唑啉基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、靛红酰基、异喹啉基、八氢异喹啉基、四氢异喹啉基、四氢喹啉基、异噁唑并吡啶基、喹啉基、喹啉基、异噻唑并吡啶基、噻唑并吡啶基、噁唑并吡啶基、咪唑并吡啶基和吡啶并吡啶基。

[0094] 5-至6-元杂环的实例包括但不限于吡啶基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡啶基、吡嗪基、哌嗪基、哌啶基、咪唑基、咪唑烷基、吲哚基、四唑基、异噁唑基、吗啉基、噁唑基、噁二唑基、噁唑烷基、四氢呋喃基、噻二嗪基、噻二唑基、噻唑基、三嗪基和三唑基。还包括含有例如上述杂环的稠合环和螺化合物。

[0095] 如本文所用的,术语“双环杂环”或“双环杂环基团”意欲表示含有两个稠合的环且由碳原子和1、2、3或4个独立地选自N、O和S的杂原子组成的稳定的9-或10-元杂环环体系。在两个稠合的环中,一个环为5-或6-元单环芳族环,包括5-元杂芳基环、6-元杂芳基环或苯并环,各自稠合于第二环。该第二环为饱和、部分不饱和或不饱和的5-或6-元单环且包含5-元杂环、6-元杂环或碳环(前提是当第二环为碳环时,第一环不为苯并环)。

[0096] 双环杂环基团可在产生稳定结构的任何杂原子或碳原子处与其侧基连接。如果所

得化合物稳定,则本文中所述的双环杂环基团可在碳或氮原子上被取代。优选当杂环中的S和O原子的总数超过1时,则这些杂原子彼此不相邻。优选杂环中的S和O原子的总数不超过1。

[0097] 双环杂环基团的实例为(但不限于)喹啉基、异喹啉基、酞嗪基、喹唑啉基、吲哚基、异吲哚基、二氢吲哚基、1H-吲唑基、苯并咪唑基、1,2,3,4-四氢喹啉基、1,2,3,4-四氢异喹啉基、5,6,7,8-四氢-喹啉基、2,3-二氢-苯并呋喃基、苯并二氢吡喃基、1,2,3,4-四氢-喹喔啉基和1,2,3,4-四氢-喹唑啉基。

[0098] 如本文所用,术语“芳族杂环基团”或“杂芳基”意欲表示包括至少一个杂原子环成员(诸如硫、氧或氮)的稳定的单环和多环芳族烃。杂芳基基团包括但不限于吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三嗪基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、噻唑基、吲哚基、吡咯基(pyrryl)、噁唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、异噁唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、吲唑基、1,2,4-噁二唑基、异噻唑基、嘌呤基、咪唑基、苯并咪唑基、二氢吲哚基、苯并二氧戊环基和苯并二噁烷。杂芳基基团可被取代或未取代。氮原子可被取代或未取代(即N或NR,其中R为H或另一取代基,如果有定义的话)。氮和硫杂原子可任选被氧化(即,N \rightarrow O和S(O)_p,其中p为0、1或2)。

[0099] 桥接环也包括在杂环的定义中。当一个或多个原子(即C、O、N或S)连接两个不相邻碳或氮原子时,出现桥接环。桥接环的实例包括但不限于一个碳原子、两个碳原子、一个氮原子、两个氮原子和碳-氮基团。应注意,桥总是将单环转变成三环。当环经桥接时,关于该环所述的取代基还可存在于桥上。

[0100] 术语“抗衡离子”用于表示带负电荷的物质,诸如氯离子、溴离子、氢氧根、乙酸根和硫酸根。

[0101] 当在环结构中使用虚线标记的环时,其指示该环结构可为饱和、部分饱和或不饱和的。

[0102] 如本文中所提及,术语“取代的”表示至少一个氢原子被非氢基团替代,条件是保持正常价数且取代作用产生稳定化合物。当取代基为酮基(即,=O)时,则原子上的2个氢被替代。酮基取代基不会出现在芳族部分上。当提及环体系(例如碳环或杂环)被羰基或双键取代时,意指羰基或双键为环的一部分(即在环内)。如本文所用,环双键为在两个相邻环原子之间所形成的双键(例如C=C、C=N或N=N)。

[0103] 在本发明化合物上存在氮原子(例如胺类化合物)的情况下,其可通过用氧化剂(例如mCPBA和/或过氧化氢)处理而转化成N-氧化物,从而得到本发明的其它化合物。因此,认为所显示和要求保护的氮原子涵盖所显示的氮及其N-氧化物(N \rightarrow O)衍生物两者。

[0104] 当任何变量在化合物的任何组成部分或式中出现多于一次时,其定义在每次出现时独立于其在所有其它情况下出现时的定义。因此,例如,如果基团显示被0-3个R基团取代,则所述基团可任选被至多3个R基团取代,且R在每次出现时独立地选自R的定义。此外,允许取代基和/或变量的组合,只要此类组合产生稳定化合物。

[0105] 当取代基的键显示与环中连接两个原子的键交叉时,则这样的取代基可键合于该环上的任何原子。当列出取代基而未指明其中此类取代基与指定式的化合物中其余部分键合时所利用的原子时,则这样的取代基可经由此类取代基中的任何原子键合。允许取代基和/或变量的组合,只要此类组合产生稳定化合物。

[0106] 短语“药学上可接受的”在本文中用于指在合理医学判断范围内、适于与人类和动物的组织接触使用而无过多毒性、刺激、过敏反应和/或其它问题或并发症,与合理效益/风险比相称的那些化合物、材料、组合物和/或剂型。

[0107] 如本文所用,“药学上可接受的盐”是指所公开化合物的衍生物,其中母体化合物通过制成其酸的盐或碱的盐而改性。药学上可接受的盐的实例包括但不限于碱性基团(诸如胺)的无机或有机酸盐;和酸性基团(诸如羧酸)的碱盐或有机盐。药学上可接受的盐包括由例如无毒性的无机或有机酸形成的母体化合物的常规无毒盐或季铵盐。例如,此类常规无毒盐包括衍生自无机酸的那些,所述无机酸诸如盐酸、氢溴酸、硫酸、氢磺酸、磷酸和硝酸;和从有机酸制备的盐,所述有机酸诸如乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、硬脂酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、双羟萘酸、马来酸、羟基马来酸、苯基乙酸、谷氨酸、苯甲酸、水杨酸、对氨基苯磺酸、2-乙酰氧基苯甲酸、富马酸、甲苯磺酸、甲磺酸、乙二磺酸、草酸和羟乙基磺酸。

[0108] 本发明的药学上可接受的盐能够通过常规化学方法从含有碱性或酸性部分的母体化合物合成。一般而言,此类盐可通过使这些化合物的游离酸或游离碱形式与化学计量的适当碱或酸在水或有机溶剂中或在两者的混合物中反应来制备;一般而言,非水性介质如乙醚(ether)、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈是优选的。适合盐的列表参见*Remington's Pharmaceutical Sciences*, 第18版, Mack Publishing Company, Easton, PA(1990), 其公开内容以引用的方式并入本文中。

[0109] 另外,式I化合物可具有前药形式。将在体内进行转化以提供生物活性剂(即式I化合物)的任何化合物为本发明范围和精神内的前药。各种形式的前药在本领域中为公所周知的。关于此类前药衍生物的实例,请参见:

a) Bundgaard, H.编, *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985)和Widder, K.等人编, *Methods in Enzymology*, 112:309-396, Academic Press (1985);

b) Bundgaard, H., 第5章,“Design and Application of Prodrugs,”*A Textbook of Drug Design and Development*, 第113-191页, Krosgaard-Larsen, P.等人编, Harwood Academic Publishers (1991);

c) Bundgaard, H., *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 8:1-38 (1992);

d) Bundgaard, H. 等人, *J. Pharm. Sci.*, 77:285 (1988);和

e) Kakeya, N.等人, *Chem. Pharm. Bull.*, 32:692 (1984)。

[0110] 含有羧基基团的化合物可形成因在体内水解产生式I化合物本身而用作前药的生理学上可水解的酯。由于水解在许多情况下主要在消化酶的影响下发生,因此此类前药优选经口给药。当酯本身有活性时,或在水解在血液中发生的那些情况下,可使用肠胃外给药。式I化合物的生理学上可水解的酯的实例包括C₁₋₆烷基酯、C₁₋₆烷基苄基酯、4-甲氧基苄基酯、1,2-二氢化茛基酯、邻苯二甲酰基酯、甲氧基甲基酯、C₁₋₆烷酰氧基-C₁₋₆烷基酯(例如乙酰氧基甲基酯、新戊酰氧基甲基酯或丙酰氧基甲基酯)、C₁₋₆烷氧基羰基氧基-C₁₋₆烷基酯(例如甲氧基羰基-氧基甲基酯或乙氧基羰基氧基甲基酯)、甘氨酸氧基甲基酯、苯基甘氨酸氧基甲基酯、(5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)-甲基酯)和例如在青霉素(penicillin)和头孢菌素(cephalosporin)领域中所用的其它公知的生理学上可水解的酯。此类酯可通过本领域中已知的常规技术制备。

[0111] 前药的制备在本领域中为公所周知的且描述于例如以下文献中:King, F.D., 编, *Medicinal Chemistry: Principles and Practice*, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK (1994); Testa, B.等人, *Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism. Chemistry, Biochemistry and Enzymology*, VCHA and Wiley-VCH, Zurich, Switzerland (2003); Wermuth, C.G., 编, *The Practice of Medicinal Chemistry*, Academic Press, San Diego, CA (1999)。

[0112] 本发明意欲包括本发明化合物中所存在的原子的所有同位素。同位素包括那些具有相同原子序数但质量数不同的原子。作为一般实例且非限制性地,氢的同位素包括氕和氘。碳的同位素包括¹³C和¹⁴C。经同位素标记的本发明化合物通常可通过本领域技术人员已知的常规技术或通过本文所述的那些类似的方法使用适当的经同位素标记的试剂替代所另外使用的未经标记的试剂来制备。此类化合物具有多种潜在用途,例如作为在测定潜在药物化合物结合目标蛋白质或受体的能力中的标准物和试剂,或用于使与体内或体外的生物受体结合的本发明化合物成像。

[0113] “稳定化合物”和“稳定结构”意欲指这样的化合物,其足够稳固以能够承受从反应混合物中分离至有用的程度和配制成有效治疗剂。优选地,本发明化合物不含N-卤素、S(O)₂H或S(O)H基团。

[0114] 术语“溶剂化物”表示本发明化合物与一个或多个溶剂分子(有机或无机)的物理缔合。此物理缔合包括氢键。在某些情况下,例如当一个或多个溶剂分子并入结晶固体的晶格中时,溶剂化物将能够分离。溶剂化物中的溶剂分子可以规则排列和/或无序排列而存在。溶剂化物可包含化学计量或非化学计量的溶剂分子。“溶剂化物”涵盖溶液-相和可分离的溶剂化物两者。示例性溶剂化物包括但不限于水合物、乙醇化物、甲醇化物和异丙醇化物。溶剂化的方法在本领域内通常为已知的。

[0115] 如本文所用的缩写如以下所定义:“1×”是指一次;“2×”是指两次;“3×”是指三次;“°C”是指摄氏度;“eq”是指当量或诸当量;“g”是指克或诸克;“mg”是指毫克或诸毫克;“L”是指升或诸升;“mL”是指毫升或诸毫升;“μL”是指微升或诸微升;“N”是指当量浓度;“M”是指摩尔浓度;“mmol”是指毫摩尔或诸毫摩尔;“min”是指分钟或诸分钟;“h”是指小时或诸小时;“rt”是指室温;“RT”是指保留时间;“RBF”是指圆底烧瓶,“atm”是指大气压;“psi”是指磅/平方英寸;“conc.”是指浓的;“RCM”是指合环歧化反应,“sat”或“sat'd”是指饱和的;“SFC”是指超临界流体色谱法,“MW”是指分子量;“mp”是指熔点;“ee”是指对映体过量;“MS”或“Mass Spec”是指质谱;“ESI”是指电喷雾电离质谱;“HR”是指高分辨率;“HRMS”是指高分辨率质谱;“LCMS”是指液相色谱质谱;“HPLC”是指高压液相色谱;“RP HPLC”是指反相HPLC;“TLC”或“tlc”是指薄层色谱;“NMR”是指核磁共振光谱;“nOe”是指核奥氏效应(nuclear Overhauser effect)光谱;“¹H”是指质子;“δ”是指delta;“s”是指单峰;“d”是指双峰;“t”是指三重峰;“q”是指四重峰;“m”是指多重峰;“br”是指宽峰;“Hz”是指赫兹;和“α”、“β”、“R”、“S”、“E”和“Z”为本领域技术人员熟悉的立体化学符号。

Me	甲基
Et	乙基
Pr	丙基
i-Pr	异丙基

Bu	丁基
<i>i</i> -Bu	异丁基
<i>t</i> -Bu	叔丁基
Ph	苯基
Bn	苄基
Boc	叔丁氧基羰基
Boc ₂ O	二碳酸二叔丁酯
AcOH或HOAc	乙酸
AlCl ₃	氯化铝
AIBN	偶氮二异丁腈
BBr ₃	三溴化硼
BCl ₃	三氯化硼
BEMP	2-叔丁基亚氨基-2-二乙基氨基-
1,3-二甲基全氢-1,3,2-二氮杂磷杂苯 (diazaphosphorine)	
BOP试剂	苯并三唑-1-基氧基三(二甲基氨基)磷六氟磷酸盐
Burgess试剂	1-甲氧基-N-三乙基铵基磺酰基-
甲亚氨酸酯 (methanimidate)	
CBz	苄氧羰基
DCM或CH ₂ Cl ₂	二氯甲烷
CH ₃ CN或ACN	乙腈
CDCl ₃	氘代氯仿
CHCl ₃	氯仿
mCPBA或m-CPBA	间-氯过氧苯甲酸
Cs ₂ CO ₃	碳酸铯
Cu(OAc) ₂	乙酸铜(II)
Cy ₂ NMe	N-环己基-N-甲基环己胺
DBU	1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯
DCE	1,2-二氯乙烷
DEA	二乙胺
Dess-Martin	1,1,1-三(乙酰氧基)-1,1-二氢-
1,2-苯碘酰 (benziodoxol)-3-(1H)-酮	
DIC或DIPCDI	二异丙基碳二亚胺
DIEA、DIPEA或	二异丙基乙基胺
Hunig氏碱	
DMAP	4-二甲基氨基吡啶
DME	1,2-二甲氧基乙烷
DMF	二甲基甲酰胺
DMSO	二甲亚砜

cDNA	互补DNA
Dppp	(<i>R</i>)-(+)-1,2-双(二苯基膦基)丙烷
DuPhos	(+)-1,2-双((2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2,5-二乙基磷杂环戊烷基(phospholano))苯
EDC	<i>N</i> -(3-二甲基氨基丙基)- <i>N'</i> -乙基碳二亚胺
EDCI	<i>N</i> -(3-二甲基氨基丙基)- <i>N'</i> -乙基碳二亚胺盐酸盐
EDTA	乙二胺四乙酸
(<i>S,S</i>)-EtDuPhosRh(I)	(+)-1,2-双((2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2,5-二乙基磷杂环戊烷基)苯(1,5-环辛二烯)铑(I)三氟甲磺酸盐
Et ₃ N或TEA	三乙胺
EtOAc	乙酸乙酯
Et ₂ O	乙醚
EtOH	乙醇
GMF	玻璃微纤维过滤膜
Grubbs II	(1,3-双(2,4,6-三甲基苯基)-2-咪唑烷叉基(imidazolidinylidene))二氯(苯基亚甲基)(三环己基膦)钨
HCl	盐酸
HATU	0-(7-氮杂苯并三唑-1-基)- <i>N,N,N',N'</i> -四甲基脒鎓六氟磷酸盐
HEPES	4-(2-羟基乙基)哌嗪(piperazine)-1-乙磺酸
Hex	己烷
HOBt或HOBT	1-羟基苯并三唑
IBX	2-碘酰苯甲酸
H ₂ SO ₄	硫酸
Jones试剂	CrO ₃ 在H ₂ SO ₄ 水溶液中, 2 M
K ₂ CO ₃	碳酸钾
K ₂ HPO ₄	磷酸氢二钾
KOAc	乙酸钾
K ₃ PO ₄	磷酸钾
LAH	氢化锂铝
LG	离去基团
LiOH	氢氧化锂
MeOH	甲醇
MgSO ₄	硫酸镁
MsOH或MSA	甲基磺酸
NaCl	氯化钠

NaH	氢化钠
NaHCO ₃	碳酸氢钠
Na ₂ CO ₃	碳酸钠
NaOH	氢氧化钠
Na ₂ SO ₃	亚硫酸钠
Na ₂ SO ₄	硫酸钠
NBS	N-溴琥珀酰亚胺
NCS	N-氯琥珀酰亚胺
NH ₃	氨
NH ₄ Cl	氯化铵
NH ₄ OH	氢氧化铵
NH ₄ COOH	甲酸铵
OTf	三氟甲磺酸酯(triflate)或三氟
甲磺酸酯	
Pd ₂ (dba) ₃	三(二苄叉基丙酮)二钯(0)
Pd(OAc) ₂	乙酸钯(II)
Pd/C	碳载钯
Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-双(二苯基膦基)-二茂铁]
二氯化钯(II)	
Ph ₃ PCl ₂	三苯基膦二氯化物
PG	保护基
POCl ₃	三氯氧磷
i-PrOH或IPA	异丙醇
PS	聚苯乙烯
SEM-Cl	2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基
氯化物	
SiO ₂	二氧化硅
SnCl ₂	氯化锡(II)
TBAI	碘化四正丁基铵
TFA	三氟乙酸
THF	四氢呋喃
TMSCHN ₂	三甲基甲硅烷基重氮甲烷
T3P®	丙烷膦酸酐
TRIS	三(羟基甲基)氨基甲烷
pTsOH	对甲苯磺酸。

[0116] 本发明化合物可以以有机合成领域的技术人员已知的多种方式制备。

[0117] IV. 生物学

尽管凝血对调节生物体的止血是必要的,但其还牵涉于许多病理学病况中。在血栓形成中,血液凝块或血栓可以局部形成且阻塞循环,引起缺血和器官损伤。或者,在称为栓塞

的过程中,凝块可以移动并随后截留于远程血管中,在此处,凝块再次引起缺血和器官损伤。由病理学血栓形成引起的疾病总称为血栓栓塞病症且包括急性冠状动脉综合征、非稳定性心绞痛、心肌梗塞、心脏腔室中的血栓形成、缺血性中风、深静脉血栓形成、外周闭塞性动脉疾病、短暂缺血性发作和肺栓塞。另外,血栓形成发生在与血液接触的人工表面上,包括导管、支架、人工心脏瓣膜和血液透析膜。

[0118] 一些条件促成发展血栓形成的风险。例如,血管壁变化、血液流量改变和血管腔隙的组成变化。这些风险因素总称为魏克氏三症(Virchow's triad)。(Colman, R.W. 等人, 编, *Hemostasis and Thrombosis, Basic Principles and Clinical Practice*, 第5版, 第853页, Lippincott Williams & Wilkins (2006))。

[0119] 抗血栓剂通常给予因存在魏克氏三症中的一种或多种诱病风险因素而处于发展血栓栓塞疾病的风险中的患者,来预防闭塞性血栓的形成(初级预防)。例如,在矫形外科手术环境(例如髌和膝替换)下,通常在外科手术之前给予抗血栓剂。抗血栓剂平衡血管流量变化(郁积)、潜在的外科手术血管壁损伤以及由于与外科手术有关的急性期反应所致的血液组成变化所施加的促血栓刺激。使用抗血栓剂进行初级预防的另一实例为对处于发展血栓性心血管疾病风险中的患者给予阿司匹林、血小板活化抑制剂。该环境中的公认风险因素包括年龄、男性性别、高血压、糖尿病、脂质变化和肥胖症。

[0120] 抗血栓剂还指定用于初次血栓发作之后的二级预防。例如,具有因子V(还称为因子V Leiden)突变及其它风险因素(例如妊娠)的患者被给药抗凝血剂,以预防静脉血栓形成的复发。另一实例为对具有急性心肌梗塞或急性冠状动脉综合征病史的患者的二级预防心血管事件。在临床环境中,可使用阿司匹林和氯吡格雷(或其它噻吩并吡啶类化合物)的组合来预防二次血栓性事件。

[0121] 还给予抗血栓剂,以在疾病状态已开始之后对其进行治疗(即阻止其发展)。例如,用抗凝血剂(即肝素、华法林或LMWH)治疗呈现深静脉血栓形成的患者,以预防静脉闭塞的进一步发展。这些药剂随时间还引起疾病状态的消退,因为促血栓因子和抗凝血/促纤维蛋白溶解途径之间的平衡变得有利于后者。有关动脉血管床的实例包括用阿司匹林和氯吡格雷治疗患有急性心肌梗塞或急性冠状动脉综合征的患者,以预防血管闭塞的进一步发展,且最终引起血栓性闭塞的消退。

[0122] 因此,抗血栓剂广泛用于初级和二级预防(即预防或降低风险)血栓栓塞病症,以及治疗已经存在的血栓过程。抑制凝血的药物或抗凝血剂为“预防和治疗血栓栓塞病症的关键药剂”(Hirsh, J.等人, *Blood*, 105, 453-463 (2005))。

[0123] 引起凝血的另一方式为当血液暴露于人工表面时(例如在血液透析、“体外循环(on-pump)”心血管外科手术、血管移植、细菌性脓毒症期间),在细胞表面、细胞受体、细胞碎片、DNA、RNA和细胞外基质上发生。该过程还称为接触活化。因子XII的表面吸收引起在因子XII分子中的构象变化,由此促进活化成蛋白水解的活性因子XII分子(因子XIIa和因子XIIif)。因子XIIa(或XIIif)具有多种目标蛋白质,包括血浆前激肽释放酶和因子XI。活性血浆激肽释放酶进一步活化因子XII,引起接触活化的放大。或者,丝氨酸蛋白酶脯氨酰羧基肽酶可活化在细胞和基质表面上所形成的多蛋白质复合物中的与高分子量激肽原复合的血浆激肽释放酶(Shariat-Madar等人, *Blood*, 108:192-199 (2006))。接触活化为部分负责调节血栓形成和发炎的表面介导的过程,且至少部分地由纤维蛋白溶解、补体、激肽

原/激肽及其它体液和细胞途径介导(对于综述, Coleman, R., "Contact Activation Pathway", *Hemostasis and Thrombosis*, 103-122页, Lippincott Williams & Wilkins (2001); Schmaier, A.H., "Contact Activation", *Thrombosis and Hemorrhage*, 第105-128页 (1998))。接触活化系统对血栓栓塞疾病的生物学相关性得到因子XII缺乏的小鼠的表型的支持。更具体地, 因子XII缺乏的小鼠在数个血栓形成模型以及中风模型中被保护以防止血栓性血管闭塞, 且XII缺乏的小鼠的表型与XI缺乏的小鼠相同(Renne等人, *J. Exp. Med.*, 202:271-281 (2005); Kleinschmitz 等人, *J. Exp. Med.*, 203:513-518 (2006))。因子XI在因子XIIa下游的事实结合XII和XI缺乏的小鼠的表型相同表明, 接触活化系统可能在体内因子XI活化中扮演重要角色。

[0124] 因子XI为胰蛋白酶样丝氨酸蛋白酶的酶原且以相对低的浓度存在于血浆中。内部R369-I370键处的蛋白水解活化产生重链(369个氨基酸)和轻链(238个氨基酸)。后者含有典型的胰蛋白酶样催化性三合物(triad)(H413、D464和S557)。据信, 通过凝血酶对因子XI的活化发生在带负电的表面上, 很可能发生在活化的血小板的表面上。血小板含有对活化的因子XI具有高亲和力(0.8 nM)的特异性位点(130-500个/血小板)。活化后, 因子XIa保持表面结合并将因子IX识别为其正常大分子底物(Galiani, D., *Trends Cardiovasc. Med.*, 10:198-204 (2000))。

[0125] 除上述反馈活化机制外, 凝血酶活化凝血酶活化的纤维蛋白溶解抑制剂(TAFI), 其为分裂纤维蛋白上的C末端赖氨酸和精氨酸残基的血浆羧肽酶, 从而降低纤维蛋白增强组织型纤维蛋白溶酶原活化因子(tPA)依赖性纤维蛋白溶酶原活化的能力。在针对FXIa的抗体存在下, 凝块溶解可独立于血浆TAFI浓度更快速地发生(Bouma, B. N.等人, *Thromb. Res.*, 101:329-354 (2001))。因此, 预期因子XIa的抑制剂为抗凝血剂和促纤维蛋白溶解剂。

[0126] 有关靶向因子XI的抗血栓栓塞作用的其它证据来源于缺乏因子XI的小鼠。已证明, 完全fXI缺陷防止小鼠发生氯化铁(FeCl_3)诱发的颈动脉血栓形成(Rosen 等人, *Thromb. Haemost.*, 87:774-777 (2002); Wang 等人, *J. Thromb. Haemost.*, 3:695-702 (2005))。此外, 因子XI缺陷拯救完全蛋白质C缺陷的产期致死表型(Chan 等人, *Amer. J. Pathol.*, 158:469-479 (2001))。此外, 针对人类因子XI的狒狒交叉反应性功能阻断抗体防止狒狒发生动静脉短路血栓形成(arterial-venous shunt thrombosis)(Gruber等人, *Blood*, 102:953-955 (2003))。在公开的美国公开号2004/0180855A1中还公开了因子XIa的小分子抑制剂的抗血栓作用的证据。总之, 这些研究表明, 靶向因子XI将降低发展血栓和血栓栓塞疾病的倾向。

[0127] 遗传证据指示因子XI不是正常内环境稳定所需的, 暗示与竞争性抗血栓机制相比, 因子XI机制的安全性概况更优。与A型血友病(因子VIII缺陷)或B型血友病(因子IX缺陷)相反, 引起因子XI缺陷(C型血友病)的因子XI基因的突变仅导致主要特征在于手术后或创伤后的轻度至中度出血素质, 而很少产生自发性出血。手术后出血大多数发生在具有高浓度内源性纤维蛋白溶解活性的组织(例如口腔和泌尿生殖系统)中。大多情况因外科手术前aPTT(固有系统)延长而偶然鉴别出, 而无任何先前出血病史。

[0128] 将抑制XIa作为抗凝血疗法的安全性增加进一步得到如下事实的支持: 没有可检测因子XI蛋白质的因子XI基因敲除小鼠经历正常发育且具有正常寿命。未注意到自发性出

血迹象。aPTT(固有系统)以基因剂量依赖性方式延长。有趣的是,即使在强烈刺激凝血系统(尾部横切(tail transection))之后,与野生型和杂合(heterozygous)同窝仔畜(litter mate)相比,出血时间没有显著延长(Gailani, D., *Frontiers in Bioscience*, 6:201-207 (2001);Gailani, D. 等人, *Blood Coagulation and Fibrinolysis*, 8:134-144 (1997))。总之,这些观察结果表明,对因子XIa进行高水平的抑制应会被良好耐受。这与利用排除因子XII以外的其它凝血因子进行的基因靶向实验相反。

[0129] 因子XI的体内活化可通过与C1抑制剂或 α 1抗胰蛋白酶形成复合物来测定。在50位急性心肌梗塞(AMI)患者的研究中,约25%的患者的值高于复合物ELISA的正常范围上限。该研究可视为至少在具有AMI的患者子群中,因子XI活化促使凝血酶形成的证据(Minnema, M.C. 等人, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 20:2489-2493 (2000))。第二研究建立冠状动脉硬化程度和因子XIa之间在与 α 1抗胰蛋白酶复合中的正相关性(Murakami, T. 等人, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 15:1107-1113 (1995))。在另一研究中,发现患者中因子XI水平高于90%与静脉血栓形成风险增加2.2倍相关联(Meijers, J.C.M. 等人, *N. Engl. J. Med.*, 342:696-701 (2000))。

[0130] 此外,优选在体外凝固检验中发现,与已知丝氨酸蛋白酶抑制剂相比,活性改进的新型化合物,诸如活化的部分促凝血酶原激酶时间(aPTT)或凝血酶原时间(PT)检验(关于aPTT和PT检验的描述,请参见Goodnight, S.H. 等人,“Screening Tests of Hemostasis”, *Disorders of Thrombosis and Hemostasis: A Clinical Guide*, 第2版,第41-51页, McGraw-Hill, New York (2001))。

[0131] 还期望且优选的是找到与已知丝氨酸蛋白酶抑制剂相比,在以下类别中的一种或多种中具有有利且改进特性的化合物,所述类别以实例给出且并不欲进行限制:(a)药效动力学性质,包括口服生物利用率、半衰期和清除率;(b)药物性质;(c)剂量需求;(d)降低血液浓度峰谷特性的因素;(e)增加受体处活性药物浓度的因素;(f)降低临床药物-药物相互作用倾向性的因素;(g)降低不利副作用的可能性的因素,包括相对其它生物目标的选择性;和(h)改进制备成本或可行性的因素。

[0132] 临床前研究证明小分子因子XIa抑制剂在动脉血栓形成的兔子和大鼠模型中在保持止血的剂量下具有明显的抗血栓作用。(Wong P.C.等人, *American Heart Association Scientific Sessions*, Abstract No. 6118, November 12-15, 2006; Schumacher, W. 等人, *J. Thromb. Haemost.*, 3(Suppl. 1):P1228 (2005); Schumacher, W.A.等人, *Eur. J. Pharmacol.*, 167-174 (2007))。此外,观察到在体外由特异性XIa抑制剂带来的aPTT延长是在我们血栓形成模型中功效的良好预测因子。因此,体外aPTT测试可用作体内功效的替代。

[0133] 如本文所用,术语“患者”涵盖所有哺乳动物物种。

[0134] 如本文所用,“治疗”(treating)或“治疗”(treatment)涵盖治疗哺乳动物、尤其人类中的疾病-状态,且包括:(a)抑制疾病-状态,即阻止其发展;和/或(b)减轻疾病-状态,即引起疾病状态的消退。

[0135] 如本文所用,“预防(prophylaxis)”或“预防(prevention)”涵盖预防性治疗哺乳动物(尤其人类)中的亚临床疾病-状态,旨在降低发生临床疾病-状态的可能性。基于已知与一般群体相比增加患临床疾病状态的风险的因素,选择用于预防性疗法的患者。“预防”

疗法可分为(a)初级预防和(b)二级预防。初级预防定义为治疗尚未呈现临床疾病状态的受试者,而二级预防定义为预防相同或类似临床疾病状态的二次发生。

[0136] 如本文所用,“风险降低”涵盖降低发展临床疾病状态的发病率的疗法。因而,初级和二级预防疗法为风险降低的实例。

[0137] “治疗有效量”意欲包括本发明化合物在单独或组合给予时有效抑制因子XIa和/或血浆激肽释放酶和/或预防或治疗本文所列的病症的量。当应用于组合时,该术语是指产生预防性或治疗性效果的活性成分的组合量,无论是连续或同时组合给予。

[0138] 如本文所用,术语“血栓形成”是指血栓(多种血栓)的形成或存在;可以引起缺血的血管内凝固或由血管供给的组织的梗塞。如本文所用,术语“栓塞”是指由被血流带至其沉积位置的凝块或外来物质所导致的动脉突发性阻塞。如本文所用,术语“血栓栓塞”是指由被血流自初始位置运载而堵塞另一血管的血栓性物质所导致的血管阻塞。术语“血栓栓塞病症”指“血栓”和“栓塞”病症(如上文所定义)两者。

[0139] 如本文所用,术语“血栓栓塞病症”包括动脉心血管血栓栓塞病症、静脉心血管或脑血管血栓栓塞病症和在心脏腔室中或在外周循环中的血栓栓塞病症。如本文所用,术语“血栓栓塞病症”还包括选自(但不限于)以下的特定病症:非稳定性心绞痛或其它急性冠状动脉综合征、心房纤维性颤动、初发性或复发性心肌梗塞、缺血性猝死、短暂缺血性发作、中风、动脉粥样硬化、外周闭塞性动脉疾病、静脉血栓形成、深静脉血栓形成、血栓性静脉炎、动脉栓塞、冠状动脉血栓形成、脑动脉血栓形成、脑栓塞、肾栓塞、肺栓塞和由其中血液暴露于促进血栓形成的人工表面的医学植入物、装置或手术所导致的血栓形成。医学植入物或装置包括但不限于:修复瓣膜、人工瓣膜、留置导管(indwelling catheter)、支架、血液充氧器、支路、血管接口、心室辅助装置和人工心脏或心脏腔室和血管移植物。手术包括但不限于:心肺分流术、经皮冠状动脉介入术和血液透析。在另一个实施方案中,术语“血栓栓塞病症”包括急性冠状动脉综合征、中风、深静脉血栓形成和肺栓塞。

[0140] 在另一个实施方案中,本发明提供了治疗血栓栓塞病症的方法,其中所述血栓栓塞病症选自非稳定性心绞痛、急性冠状动脉综合征、心房纤维性颤动、心肌梗塞、短暂缺血性发作、中风、动脉粥样硬化、外周闭塞性动脉疾病、静脉血栓形成、深静脉血栓形成、血栓性静脉炎、动脉栓塞、冠状动脉血栓形成、脑动脉血栓形成、脑栓塞、肾栓塞、肺栓塞和由其中血液暴露于促进血栓形成的人工表面的医学植入物、装置或手术所导致的血栓形成。在另一个实施方案中,本发明提供了治疗血栓栓塞病症的方法,其中所述血栓栓塞病症选自急性冠状动脉综合征、中风、静脉血栓形成、心房纤维性颤动以及由医学植入物和装置所导致的血栓形成。

[0141] 在另一个实施方案中,本发明提供了初级预防血栓栓塞病症的方法,其中所述血栓栓塞病症选自非稳定性心绞痛、急性冠状动脉综合征、心房纤维性颤动、心肌梗塞、缺血性猝死、短暂缺血性发作、中风、动脉粥样硬化、外周闭塞性动脉疾病、静脉血栓形成、深静脉血栓形成、血栓性静脉炎、动脉栓塞、冠状动脉血栓形成、脑动脉血栓形成、脑栓塞、肾栓塞、肺栓塞和由其中血液暴露于促进血栓形成的人工表面的医学植入物、装置或手术所导致的血栓形成。在另一个实施方案中,本发明提供了初级预防血栓栓塞病症的方法,其中所述血栓栓塞病症选自急性冠状动脉综合征、中风、静脉血栓形成以及由医学植入物和装置所导致的血栓形成。

[0142] 在另一个实施方案中,本发明提供了二级预防血栓栓塞病症的方法,其中所述血栓栓塞病症选自非稳定性心绞痛、急性冠状动脉综合征、心房纤维性颤动、复发性心肌梗塞、短暂缺血性发作、中风、动脉粥样硬化、外周闭塞性动脉疾病、静脉血栓形成、深静脉血栓形成、血栓性静脉炎、动脉栓塞、冠状动脉血栓形成、脑动脉血栓形成、脑栓塞、肾栓塞、肺栓塞和由其中血液暴露于促进血栓形成的人工表面的医学植入物、装置或手术所导致的血栓形成。在另一个实施方案中,本发明提供了二级预防血栓栓塞病症的方法,其中所述血栓栓塞病症选自急性冠状动脉综合征、中风、心房纤维性颤动和静脉血栓形成。

[0143] 如本文所用,术语“中风”是指由颈总动脉(carotid communis)、颈内动脉(carotid interna)或脑内动脉中的闭塞性血栓形成所导致的栓塞性中风或动脉硬化性血栓形成性中风。

[0144] 应注意,血栓形成包括血管闭塞(例如在分流术后)和再闭塞(例如在经皮经腔冠状动脉血管成形术期间或之后)。血栓栓塞病症可由包括但不限于以下的病况引起:动脉粥样硬化、外科手术或外科手术并发症、长期固定、动脉纤维性颤动、先天性血栓形成倾向(congenital thrombophilia)、癌症、糖尿病、药物或激素的作用和妊娠并发症。

[0145] 血栓栓塞病症通常与患有动脉粥样硬化的患者相关联。动脉粥样硬化的风险因素包括但不限于男性性别、年龄、高血压、脂质病症和糖尿病。动脉粥样硬化的风险因素同时为动脉粥样硬化并发症(即血栓栓塞病症)的风险因素。

[0146] 类似地,动脉纤维性颤动通常与血栓栓塞病症相关联。动脉纤维性颤动和继发的血栓栓塞病症的风险因素包括心血管疾病、风湿性心脏病、非风湿性二尖瓣病、高血压性心血管疾病、慢性肺病和多种混杂的心脏异常以及甲状腺毒症。

[0147] 糖尿病通常与动脉粥样硬化和血栓栓塞病症相关联。更常见的2型的风险因素包括但不限于家族史、肥胖症、身体不活动性、种族/人种、先前受损的空腹血糖或葡萄糖耐量测试、妊娠期糖尿病病史或分娩“巨型儿(big baby)”、高血压、低HDL胆固醇和多囊卵巢综合征。

[0148] 先天性血栓形成倾向的风险因素包括凝血因子功能突变的增加或抗凝血剂-或纤维蛋白溶解途径中的功能突变的损失。

[0149] 已发现血栓形成与各种肿瘤类型相关联,例如胰腺癌、乳腺癌、脑肿瘤、肺癌、卵巢癌、前列腺癌、胃肠恶性疾病和霍奇金氏或非霍奇金氏(non-Hodgkins)淋巴瘤。最近研究表明,患血栓形成的患者中癌症的发生率反映一般群体中特定癌症类型的发生率(Levitan, N. 等人, *Medicine (Baltimore)*, 78(5):285-291 (1999); Levine M. 等人, *N. Engl. J. Med.*, 334(11):677-681 (1996); Blom, J.W. 等人, *JAMA*, 293(6):715-722 (2005))。因此,男性中与血栓形成相关的最常见的癌症为前列腺癌、结肠直肠癌、脑癌和肺癌,而在女性中为乳腺癌、卵巢癌和肺癌。在癌症患者中所观察到的静脉血栓栓塞(VTE)率是显著的。不同肿瘤类型之间的不同的VTE率很可能与患者群体的选择有关。处于血栓形成风险的癌症患者可能具有任何或所有以下风险因素:(i) 癌症阶段(即,存在转移),(ii) 存在中央静脉导管,(iii) 外科手术和抗癌疗法,包括化学疗法和(iv) 激素和抗血管生成药物。因此,常见的临床实践为给予晚期肿瘤患者肝素或低分子肝素以预防血栓栓塞病症。已有多项低分子肝素制剂经FDA批准用于这些适应症。

[0150] 当考虑预防医学癌症患者中的VTE时,存在三种主要的临床情形:(i) 患者卧床不

起持续一段较长时间；(ii) 非卧床患者正接受化学疗法或辐射；和(iii) 患者具有存在于内部的中央静脉导管。未分级肝素(UFH)和低分子量肝素(LMWH)对接受手术的癌症患者而言为有效的抗血栓剂(Mismetti, P.等人, *Brit. J. Surg.*, 88:913-930 (2001).)。

[0151] A. 体外测定

本发明化合物作为凝血因子XIa、VIIa、IXa、Xa、XIIa、血浆激肽释放酶或凝血酶的抑制剂的有效性可分别使用相关经纯化的丝氨酸蛋白酶和适当的合成底物来测定。相关丝氨酸蛋白酶的显色或荧光底物的水解速率可在没有和有本发明化合物两种情况下测定。底物的水解导致pNA(对硝基苯胺)的释放(所述pNA通过以分光光度法测定405 nm下吸光度的增加来监测),或释放AMC(氨基甲基香豆素)(所述AMC通过以分光荧光法测定在460 nm下发射(其中在380 nm下激发)的增加来监测)。在抑制剂存在下吸光度或荧光变化的速率减小表明酶抑制。此类方法为本领域技术人员所已知。该检验的结果表述为抑制常数 K_i 。

[0152] 因子XIa测定在含有145 mM NaCl、5 mM KCl和0.1% PEG 8000(聚乙二醇;JT Baker或Fisher Scientific)的50 mM HEPES缓冲液(pH 7.4)中进行。测定使用最终浓度为25-200 pM的经纯化的人类因子XIa(Haematologic Technologies)和浓度为0.0002-0.001 M的合成底物S-2366(pyroGlu-Pro-Arg-pNA;CHROMOGENIX®或AnaSpec)进行。

[0153] 因子VIIa测定在0.005 M氯化钙、0.15 M氯化钠、0.05 M HEPES缓冲液(含有0.1% PEG 8000 pH 7.5)中进行。测定使用最终检验浓度为0.5-10 nM的经纯化的人类因子VIIa(Haematologic Technologies)或重组人类因子VIIa(Novo Nordisk)、浓度为10-40 nM的重组可溶性组织因子和浓度为0.001-0.0075 M的合成底物H-D-Ile-Pro-Arg-pNA(S-2288;CHROMOGENIX®或BMPM-2;AnaSpec)进行。

[0154] 因子IXa测定在0.005 M氯化钙、0.1 M氯化钠、0.0000001 M Refludan(Berlex)、0.05 M TRIS碱和0.5% PEG 8000(pH 7.4)中进行。添加Refludan以抑制在人类因子IXa的商业制剂中的少量凝血酶。测定使用最终检验浓度为20-100 nM的经纯化的人类因子IXa(Haematologic Technologies)和浓度为0.0004-0.0005 M的合成底物PCIXA2100-B(CenterChem)或Pefafluor IXa 3688(H-D-Leu-Ph'Gly-Arg-AMC;CenterChem)进行。

[0155] 因子Xa测定在含有0.2 M氯化钠和0.5% PEG 8000的0.1 M磷酸钠缓冲液(pH 7.5)中进行。测定利用最终检验浓度为150-1000 pM的经纯化的人类因子Xa(Haematologic Technologies)和浓度为0.0002-0.00035 M的合成底物S-2222(Bz-Ile-Glu(γ -OMe, 50%)-Gly-Arg-pNA;CHROMOGENIX®)进行。

[0156] 因子XIIa测定在含有0.145 M NaCl、0.05 M KCl和0.1% PEG 8000的0.05 M HEPES缓冲液(pH 7.4)中进行。测定利用最终浓度为4 nM的经纯化的人类因子XIIa(American Diagnostica)和浓度为0.00015 M的合成底物SPECTROZYME® #312(H-D-CHT-Gly-L-Arg-pNA.2AcOH;American Diagnostica)进行。

[0157] 血浆激肽释放酶测定在含有0.1-0.2 M氯化钠和0.5% PEG 8000的0.1 M磷酸钠缓冲液(pH 7.5)中进行。测定利用最终检验浓度为200 pM的经纯化的人类血浆激肽释放酶(Enzyme Research Laboratories)和浓度为0.00008-0.0004 M的合成底物S-2302(H-D)-Pro-Phe-Arg-pNA;CHROMOGENIX®)进行。

[0158] 凝血酶测定在含有0.2 M氯化钠和0.5% PEG 8000的0.1 M磷酸钠缓冲液(pH 7.5)中进行。测定利用最终检验浓度为200-250 pM的经纯化的人类 α 凝血酶(Haematologic

Technologies或Enzyme Research Laboratories)和浓度为0.0002-0.0004 M的合成底物 S-2366 (pyroGlu-Pro-Arg-pNA;CHROMOGENIX® 或AnaSpec)进行。

[0159] 各蛋白酶水解底物的米氏常数(Michaelis constant) K_m 在25°C或37°C下在不存在抑制剂下测定。 K_i 值通过使蛋白酶与底物在抑制剂存在下反应来测定。使得反应进行20-180分钟的期间(取决于蛋白酶),并测定速度(吸光度或荧光随时间变化的速率)。使用以下关系式来计算 K_i 值:

$$(V_{max} * S) / (K_m + S);$$

$$(v_o - v_s) / v_s = I / (K_i (1 + S / K_m)), \text{用于具有一个结合位点的竞争性抑制剂;或}$$

$$v_s / v_o = A + (B - A) / (1 + (I / IC_{50})^n); \text{和}$$

$$K_i = IC_{50} / (1 + S / K_m), \text{用于竞争性抑制剂}$$

其中:

v_o 为抑制剂不存在下的对照的速度;

v_s 为在抑制剂存在下的速度;

V_{max} 为最大反应速度;

I为抑制剂的浓度;

A为保留的最小活性(通常锁定为零);

B为保留的最大活性(通常锁定为1.0);

n为希尔系数(Hill coefficient),可能的抑制剂结合位点的数目和协同性的量度;

IC_{50} 为在检验条件下产生50%抑制的抑制剂浓度;

K_i 为酶:抑制剂复合物的解离常数;

S为底物浓度;且

K_m 为底物的米氏常数。

[0160] 化合物的选择性可通过获取指定蛋白酶的 K_i 值与所研究蛋白酶的 K_i 值的比率来评估(即,对FXIa相对于蛋白酶P的选择性=蛋白酶P的 K_i /FXIa的 K_i)。认为具有选择性比率>20的化合物是选择性的。

[0161] 本发明化合物作为凝血抑制剂的功效可利用标准或修饰的凝固检验来测定。在抑制剂存在下血浆凝固时间的增加指示了抗凝血作用。相对凝固时间为抑制剂存在下的凝固时间除以抑制剂不存在下的凝固时间。该测定的结果可表示为 $IC_{1.5} \times$ 或 $IC_{2} \times$,分别是使凝固时间增加50%或100%所需的抑制剂浓度。利用涵盖 $IC_{1.5} \times$ 或 $IC_{2} \times$ 的抑制剂浓度,从相对凝固时间对抑制剂浓度曲线图由线性内插法得知 $IC_{1.5} \times$ 或 $IC_{2} \times$ 。

[0162] 使用含柠檬酸盐的正常人类血浆以及从多个实验室动物物种(例如大鼠或兔子)获得的血浆测定凝固时间。将化合物稀释于血浆中,以10 mM DMSO储备溶液开始。DMSO的最终浓度小于2%。在自动化凝血分析仪(SYSMEX®, Dade-Behring, Illinois)中进行血浆凝固检验。类似地,可测定给药本发明化合物的实验室动物物种或人类的凝固时间。

[0163] 活化的部分促凝血酶原激酶时间(aPTT)利用ACTIN® FSL (Dade-Behring, Illinois)遵循包装说明书中的指导测定。使血浆(0.05 mL)温热至37°C维持1分钟。向血浆中添加ACTIN® FSL (0.05 mL)并培育另外2至5分钟。向反应中添加氯化钙(25 mM, 0.05 mL)以引发凝血。凝固时间为从添加氯化钙的时刻起直至检测到凝固的时间,以秒计。

[0164] 凝血酶原时间(PT)利用促凝血酶原激酶(Thromboplastin C Plus或INNOVIN®,

Dade-Behring, Illinois) 遵循包装说明书中的指导测定。使血浆 (0.05 mL) 温热至 37°C 维持 1 分钟。向血浆中添加促凝血酶原激酶 (0.1 mL) 以引发凝血。凝固时间为从添加促凝血酶原激酶的时刻起直至检测到凝固的时间, 以秒计。

[0165] 在上述因子 XIa 测定中测试下文所公开的示例性实施例, 并发现具有因子 XIa 抑制活性。观察到因子 XIa 抑制活性 (K_i 值) 范围为 $\leq 10 \mu\text{M}$ (10000 nM)。下表 1 列出对于以下实施例在 37°C 测量的因子 XIa K_i 值。

[0166] V. 药物组合物、制剂和组合

本发明化合物可以以这样的口服剂型诸如片剂、胶囊 (其各自包括持续释放或按时释放的制剂)、丸剂、粉剂、颗粒剂、酞剂、酞剂、混悬液、糖浆和乳液来给药。它们还可以以静脉内 (推注或输注)、腹膜内、皮下或肌肉内形式来给药, 其所有均使用医药领域普通技术人员众所周知的剂型。它们可单独给药, 但一般将连同基于所选给药途径和标准医药实践所选择的药物载体一起给药。

[0167] 术语“药物组合物”表示包含本发明化合物以及至少一种其它药学上可接受的载体的组合物。“药学上可接受的载体”是指用于将生物活性剂递送至动物、尤其是哺乳动物的本领域普遍接受的介质, 其包括 (即) 佐剂、赋形剂或媒介物, 诸如稀释剂、防腐剂、填充剂、流动调节剂、崩解剂、润湿剂、乳化剂、悬浮剂、甜味剂、调味剂、芳香剂、抗细菌剂、抗真菌剂、润滑剂和分散剂, 取决于给药模式和剂型的性质。根据完全处于本领域普通技术人员的技能范围内的许多因素来配制药学上可接受的载体。这些因素包括但不限于: 所配制活性剂的类型和性质; 含药剂的组合物所给予的个体; 组合物的预定给药途径; 和所靶向的治疗适应症。药学上可接受的载体包括水性和非水性液体介质两者, 以及多种固体和半固体剂型。此类载体除活性剂以外还可包括多种不同成分和添加剂, 此类其它成分出于本领域普通技术人员所公知的各种原因 (例如使活性剂稳定、粘结剂等) 而包括在制剂中。适合的药学上可接受的载体的描述及其选择中所涉及的因素发现于各种可容易获得的资源中, 诸如, 例如 *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 第 18 版 (1990)。

[0168] 当然, 本发明化合物的给药方案将视已知因素而变, 诸如特定药剂的药效动力学特征及其给药模式和途径; 接受者的物种、年龄、性别、健康情况、医学状况和体重; 症状的性质和程度; 并行治疗的种类; 治疗频率; 给药途径; 患者的肾脏和肝脏功能; 和期望效果。医师或兽医可确定和规定预防、逆转或阻止血栓栓塞病症发展所需的药物的有效量。

[0169] 作为一般指导, 当用于指定效果时, 各活性成分的日口服剂量范围将为约 0.001 至约 1000 毫克/千克体重、优选为约 0.01 至约 100 毫克/千克体重/日, 且最优选为约 0.1 至约 20 毫克/千克/日。静脉内给药时, 在恒定速率输注期间, 最优选剂量范围将为约 0.001 至约 10 毫克/千克/分钟。本发明化合物可以以单次日剂量来给药, 或总日剂量可以以每日两次、三次或四次的分剂量给药。

[0170] 本发明化合物还可通过肠胃外给药 (例如静脉内、动脉内、肌肉内或皮下) 来给药。当静脉内或动脉内给药时, 剂量可连续或间歇给予。此外, 制剂可经开发用于肌肉内和皮下递送以便确保活性药物成分的逐渐释放。在一个实施方案中, 所述药物组合物为固体制剂, 例如喷雾干燥的组合物, 其可以原样使用或医师或患者在使用之前向其中添加溶剂和/或稀释剂。

[0171] 本发明化合物可以以鼻内形式经由局部使用适当的鼻内媒介物或经由透皮途径

使用透皮皮肤贴片来给药。当以透皮递送系统的形式给药时,剂量给药在整个给药方案中当然将为连续的而非间歇性的。

[0172] 化合物通常与针对预定给药形式(例如口服片剂、胶囊、酞剂和糖浆)和与常规药物实践相一致而适当选择的适宜的药物稀释剂、赋形剂或载体(在本文中总称为药物载体)混合给药。

[0173] 例如,对于以片剂或胶囊形式经口给药,活性药物组分可与诸如以下的口服、无毒、药学上可接受的惰性载体组合:乳糖、淀粉、蔗糖、葡萄糖、甲基纤维素、硬脂酸镁、磷酸二钙、硫酸钙、甘露糖醇、山梨糖醇等;对于以液体形式经口给药,口服药物组分可与诸如以下的任何口服、无毒、药学上可接受的惰性载体组合:乙醇、甘油、水等。此外,在期望或必要时,还可将适宜的粘结剂、润滑剂、崩解剂和着色剂并入混合物中。适合的粘结剂包括淀粉;明胶;天然糖,诸如葡萄糖或 β -乳糖;玉米甜味剂;天然和合成胶,诸如阿拉伯胶(acacia)、黄蓍胶(tragacanth)或海藻酸钠;羧甲基纤维素;聚乙二醇;蜡;等。这些剂型中所使用的润滑剂包括油酸钠、硬脂酸钠、硬脂酸镁、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠等。崩解剂包括但不限于淀粉、甲基纤维素、琼脂、膨润土、黄原胶等。

[0174] 本发明化合物还可以以脂质体递送系统的形式来给药,诸如小单层囊泡、大单层囊泡和多层囊泡。脂质体可由各种磷脂诸如胆固醇、硬脂酰胺(stearylamine)或磷脂酰胆碱形成。

[0175] 本发明化合物还可与作为可靶向药物载体的可溶性聚合物偶合。此类聚合物可包括聚乙烯吡咯烷酮、吡喃共聚物、聚羟丙基甲基丙烯酸酯-苯酚、聚羟乙基天冬酰胺苯酚或聚氧化乙烯-经棕榈酰基残基取代的聚赖氨酸。此外,本发明化合物可与例如以下用于实现药物控制释放的一类可生物降解的聚合物偶合:聚乳酸、聚乙醇酸、聚乳酸和聚乙醇酸的共聚物、聚 ϵ -己内酯、聚羟基丁酸、聚原酸酯、聚缩醛、聚二氢吡喃、聚氰基丙烯酸酯和水凝胶的交联或两性嵌段共聚物。固体分散体也称为固态分散体。在一些实施方案中,本文中所述的任何化合物都配制成喷雾干燥的分散体(SDD)。SDD为在聚合物基质中的药物的单相无定形分子分散体。其为通过溶解药物和聚合物在溶剂(例如丙酮、甲醇等)中并喷雾干燥该溶液制备的固溶体。该溶剂快速从液滴蒸发,该液滴使以无定形形式捕获药物的聚合物和药物混合物快速固化成无定形分子分散体。

[0176] 适于给药的剂型(药物组合物)每剂量单位可含有约1毫克至约1000毫克活性成分。在这些药物组合物中,活性成分的存在量一般为以组合物的总重量计约0.1-95重量%。

[0177] 明胶胶囊可含有活性成分和粉状载体,诸如乳糖、淀粉、纤维素衍生物、硬脂酸镁、硬脂酸等。可使用类似稀释剂来制造压制的片剂。片剂和胶囊都可制造为持续释放的产品以提供药物在数小时时期内的连续释放。压制的片剂可经糖衣包覆或薄膜包覆以掩盖任何令人不快的味道且保护片剂免受大气影响,或经肠溶衣包覆以使其在胃肠道中选择性崩解。

[0178] 用于经口给药的液体剂型可含有着色剂和调味剂以增加患者接受度。

[0179] 一般而言,水、适当的油、盐水、水性右旋糖(葡萄糖)和相关糖溶液和二醇(诸如丙二醇或聚乙二醇)为用于肠胃外溶液的适合载体。用于肠胃外给药的溶液优选含有活性成分的水溶性盐、适合的稳定剂,且必要时含有缓冲物质。单独或组合的抗氧化剂,诸如亚硫酸氢钠、亚硫酸钠或抗坏血酸为适合的稳定剂。还使用柠檬酸及其盐和EDTA钠盐。另外,肠

胃外溶液可含有防腐剂,诸如苯扎氯铵、对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯和氯丁醇。

[0180] 适合的药物载体描述于*Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Company(本领域中的标准参考著作)中。

[0181] 在将本发明化合物与其它抗凝血剂组合的情况下,例如日剂量可为约0.1至约100毫克本发明化合物和约0.1至约100毫克每千克患者体重。对于片剂剂型,本发明化合物的存在量一般可为每剂量单位约5至约300毫克,且第二抗凝血剂的量为每剂量单位约1至约500毫克。

[0182] 在本发明化合物与抗血小板剂组合给药的情况下,作为一般指导,通常日剂量可为每千克患者体重约0.01至约300毫克本发明化合物和约50至约150毫克抗血小板剂,优选为约0.1至约4毫克本发明化合物和约1至约3毫克抗血小板剂。

[0183] 在本发明化合物与血栓溶解剂组合给药的情况下,通常日剂量可为每千克患者体重约0.1至约100毫克本发明化合物,且在血栓溶解剂的情况下,当和本发明化合物一起给药时,单独给药时的血栓溶解剂的通常剂量可减少约50-80%。

[0184] 特别地,当以单一剂量单位的形式提供时,组合的活性成分之间存在化学相互作用的可能性。出于此原因,当本发明化合物与第二治疗剂组合在单一剂量单位中时,它们经配制以使得尽管将活性成分组合在单一剂量单位中,但活性成分之间的物理接触被最小化(即,减少)。例如,一种活性成分可用肠衣包覆。通过使活性成分之一经肠衣包覆,有可能不仅使组合的活性成分之间的接触最小化,而且还可能控制这些组分之一在胃肠道中的释放,以使得这些组分之一不在胃中释放而是在肠中释放。活性成分之一还可用影响整个胃肠道中的持续释放且还用来使组合的活性成分之间的物理接触最小的材料包覆。此外,持续释放的组分可另外经肠衣包覆以使得此组分的释放仅在肠中发生。又一方法将涉及组合产品的制剂,其中一种组分用持续和/或肠内释放聚合物包覆,且其它组分还用聚合物(诸如低粘度级羟丙基甲基纤维素(HPMC)或本领域中已知的其它适当物质)包覆以进一步隔开活性组分。聚合物包覆用来形成对于与其它组分的相互作用的另外的屏障。

[0185] 使本发明的组合产品的组分(无论是以单一剂型给药还是以分开形式但以相同方式同时给药)之间的接触最小化的这些以及其它方式对本领域技术人员而言一旦他们根据本发明公开所武装将是容易地显而易见的。

[0186] 在另一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,其进一步包含选自以下的额外治疗剂(诸治疗剂):钾通道开启剂、钾通道阻断剂、钙通道阻断剂、钠氢交换子抑制剂、抗心律不齐剂、抗动脉粥样硬化剂、抗凝血剂、抗血栓剂、凝血酶原溶解剂、纤维蛋白原拮抗剂、利尿剂、抗高血压剂、腺苷三磷酸酶(ATPase)抑制剂、盐皮质激素受体拮抗剂、磷酸二酯酶抑制剂、抗糖尿病剂、消炎剂、抗氧化剂、血管生成调节剂、抗骨质疏松剂、激素替代疗法、激素受体调节剂、口服避孕药、抗肥胖剂、抗抑郁剂、抗焦虑剂、抗精神病剂、抗增生剂、抗肿瘤剂、抗溃疡和胃食道回流病剂、生长激素剂和/或生长激素促分泌素、甲状腺模拟剂、抗感染剂、抗病毒剂、抗细菌剂、抗真菌剂、胆固醇/脂质降低剂和脂质分布疗法和模拟缺血预处理和/或心肌顿抑(myocardial stunning)的药剂,或其组合。

[0187] 在另一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,其进一步包含选自以下的额外治疗剂(诸治疗剂):抗心律不齐剂、抗高血压剂、抗凝血剂、抗血小板剂、凝血酶抑制剂、血栓溶解剂、纤维蛋白溶解剂、钙通道阻断剂、钾通道阻断剂、胆固醇/脂质降低剂,或其组合。

[0188] 在另一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,其进一步包含选自以下的额外治疗剂(诸治疗剂):华法林、未分级肝素、低分子量肝素、合成五糖、水蛭素、阿加曲班、阿司匹林、布洛芬、萘普生、舒林酸、吲哚美辛、甲灭酸盐、双嘧达莫、屈噁昔康、双氯芬酸、磺吡酮、吡罗昔康、噻氯匹定、氯吡格雷、替罗非班、埃替非巴肽、阿昔单抗、美拉加群、希美加群、二硫酸水蛭素、组织纤溶酶原活化剂、修饰的组织纤溶酶原活化剂、阿尼普酶、尿激酶和链激酶,或其组合。

[0189] 在另一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,其中额外治疗剂为抗高血压剂,其选自ACE抑制剂、AT-1受体拮抗剂、 β -肾上腺素能受体拮抗剂、ETA受体拮抗剂、双重ETA/AT-1受体拮抗剂、肾素抑制剂(阿利吉仑(aliskiren))和血管肽酶抑制剂;抗心律不齐剂,其选自 I_{Kur} 抑制剂;抗凝血剂,其选自凝血酶抑制剂、抗凝血酶-III活化剂、肝素辅因子II活化剂、其它因子XIa抑制剂、其它激肽释放酶抑制剂、纤维蛋白溶酶原活化剂抑制剂(PAI-1)拮抗剂、凝血酶可活化性纤维蛋白溶解抑制剂(TAFI)抑制剂、因子VIIa抑制剂、因子IXa抑制剂和因子Xa抑制剂;或抗血小板剂,其选自GPIIb/IIIa阻断剂、GP Ib/IX阻断剂、蛋白酶活化的受体1(PAR-1)拮抗剂、蛋白酶活化的受体4(PAR-4)拮抗剂、前列腺素E2受体EP3拮抗剂、胶原蛋白受体拮抗剂、磷酸二酯酶-III抑制剂、P2Y₁受体拮抗剂、P2Y₁₂拮抗剂、血栓烷受体拮抗剂、环加氧酶-1抑制剂和阿司匹林;或其组合。

[0190] 在另一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,其中额外治疗剂(诸治疗剂)为抗血小板剂或其组合。

[0191] 在另一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,其中额外治疗剂为抗血小板剂氯吡格雷。

[0192] 本发明化合物可单独给药或与一种或多种额外治疗剂组合给药。“组合给药”或“组合疗法”表示将本发明化合物和一种或多种额外治疗剂共同给予所治疗的哺乳动物。当组合给药时,各组分可同时或以任意次序在不同时间点依次给药。因此,各组分可分开但在时间上足够接近地给药以提供期望的治疗效果。

[0193] 可与本发明化合物组合给药的化合物包括但不限于抗凝血剂、抗凝血酶剂、抗血小板剂、纤维蛋白溶解剂、降血脂剂、抗高血压剂和抗缺血剂。

[0194] 可与本发明化合物组合使用的其它抗凝血剂(或凝血抑制剂)包括华法林、肝素(未分级肝素或任何可商购获得的低分子量肝素,例如LOVENOX[®])、合成五糖、直接起作用的凝血酶抑制剂(包括水蛭素和阿加曲班),以及其它因子VIIa抑制剂、因子IXa抑制剂、因子Xa抑制剂(例如ARIXTRA[®]、阿哌沙班(apixaban)、利伐沙班(rivaroxaban)、LY-517717、DU-176b、DX-9065a和WO 98/57951、WO 03/026652、WO 01/047919和WO 00/076970中所公开的那些)、因子XIa抑制剂和本领域中已知的活化的TAFI和PAI-1的抑制剂。

[0195] 如本文所用,术语抗血小板剂(或血小板抑制剂)表示抑制血小板功能的药剂,例如通过抑制血小板凝集、粘着或粒状内含物分泌。此类药剂包括但不限于各种已知的非甾体抗炎药(NSAIDs),诸如对乙酰氨基酚、阿司匹林、可待因、双氯芬酸、屈噁昔康、芬太尼、布洛芬、吲哚美辛、酮咯酸、甲灭酸盐、吗啡、萘普生、非那西汀、吡罗昔康、舒芬太尼、磺吡酮、舒林酸,及其药学上可接受的盐或前药。在NSAIDs中,阿司匹林(乙酰水杨酸或ASA)和吡罗昔康是优选的。其它适合的血小板抑制剂包括糖蛋白IIb/IIIa拮抗剂(例如替罗非班、埃替非巴肽、阿昔单抗和依替巴肽(integrelin))、血栓烷-A₂-受体拮抗剂(例如伊非曲班)、血

栓烷-A-合成酶抑制剂、磷酸二酯酶-III (PDE-III) 抑制剂 (例如双嘧达莫、西洛他唑) 和 PDE-V 抑制剂 (诸如西地那非)、蛋白酶活化的受体1 (PAR-1) 拮抗剂 (例如E-5555、SCH-530348、SCH-203099、SCH-529153和SCH-205831), 及其药学上可接受的盐或前药。

[0196] 适合在有或没有阿司匹林的情况下与本发明化合物组合使用的抗血小板剂的其它实例为ADP (二磷酸腺苷) 受体拮抗剂, 优选为嘌呤型受体P2Y₁和P2Y₁₂的拮抗剂, 其中P2Y₁₂甚至是更优选的。优选的P2Y₁₂受体拮抗剂包括氯吡格雷、噻氯匹定、普拉格雷、替卡格雷和坎格雷洛及其药学上可接受的盐或前药。噻氯匹定和氯吡格雷也是优选的化合物, 因为已知它们在使用中比阿司匹林对胃-肠道的作用更加温和。氯吡格雷为甚至更优选的药剂。

[0197] 优选实例为本发明化合物、阿司匹林和另一抗血小板剂的三重组合。所述抗血小板剂优选为氯吡格雷或普拉格雷, 更优选为氯吡格雷。

[0198] 如本文所用, 术语凝血酶抑制剂 (或抗凝血酶剂) 表示丝氨酸蛋白酶凝血酶的抑制剂。通过抑制凝血酶, 各种凝血酶介导的过程, 诸如凝血酶介导的血小板活化 (即例如血小板凝集和/或血小板颗粒内含物 (包括血清素) 的分泌) 和/或纤维蛋白形成受到干扰。许多凝血酶抑制剂是本领域技术人员已知的且预期这些抑制剂与本发明化合物组合使用。此类抑制剂包括但不限于硼精氨酸衍生物、硼肽 (boropeptides)、肝素类、水蛭素、阿加曲班、达比加群、AZD-0837和WO 98/37075和WO 02/044145中所公开的那些, 及其药学上可接受的盐和前药。硼精氨酸衍生物和硼肽包括硼酸的N-乙酰基和肽衍生物, 诸如赖氨酸、鸟氨酸、精氨酸、高精氨酸及其相应异硫脲类似物的C末端 α -氨基硼酸衍生物。如本文所用, 术语水蛭素包括在本文中称作水蛭肽 (hirulogs) 的水蛭素的适合衍生物或类似物 (诸如二硫酸水蛭素)。

[0199] 如本文所用, 术语血栓溶解 (或纤维蛋白溶解) 剂 (或血栓溶解剂或纤维蛋白溶解剂) 表示溶解血凝块 (血栓) 的药剂。此类药剂包括组织纤溶酶原活化剂 (TPA, 天然或重组) 及其修饰形式、阿尼普酶 (anistreplase)、尿激酶、链激酶、替奈普酶 (tenecteplase) (TNK)、兰替普酶 (lanoteplase) (nPA)、因子VIIa抑制剂、凝血酶抑制剂、因子IXa、Xa和XIa的抑制剂、PAI-I抑制剂 (即组织纤溶酶原活化剂抑制剂的钝化剂)、活化的TAFI的抑制剂、 α -2-抗纤维蛋白溶酶抑制剂和甲氧苯甲酰化的纤溶酶原链激酶活化剂复合物, 包括其药学上可接受的盐或前药。如本文所用, 术语阿尼普酶是指甲氧苯甲酰化的纤溶酶原链激酶活化剂复合物, 如例如欧洲专利申请号028, 489中所述, 该申请的公开内容以在此引用的方式并入本文中。如本文所用, 术语尿激酶意欲表示双链和单链尿激酶, 后者在本文中还称作尿激酶原。

[0200] 与本发明化合物组合使用的适合的胆固醇/脂质降低剂和脂质分布疗法的实例包括HMG-CoA还原酶抑制剂 (例如普伐他汀、洛伐他汀、辛伐他汀、氟伐他汀、阿托伐他汀、罗苏伐他汀及其它他汀类)、低密度脂蛋白 (LDL) 受体活性调节剂 (例如HOE-402、PCSK9抑制剂)、胆酸多价螯合剂 (例如考来烯胺和考来替泊)、烟碱酸或其衍生物 (例如NIASPERAN[®])、GPR109B (烟碱酸受体) 调节剂、非诺贝酸衍生物 (例如吉非贝齐、氯贝特、非诺贝特和苯扎贝特) 及其它过氧化物酶体增殖物活化的受体 (PPAR) α 调节剂、PPAR δ 调节剂 (例如GW-501516)、PPAR γ 调节剂 (例如罗格列酮)、具有调节PPAR α 、PPAR γ 和PPAR δ 的各种组合的活性的多重功能的化合物、普罗布考或其衍生物 (例如AGI-1067)、胆固醇吸收抑制剂和/或尼曼-皮克 (Niemann-Pick) C1样转运体抑制剂 (例如依泽替米贝)、胆固醇酯转移蛋白抑制剂 (例如CP-

529414)、角鲨烯合成酶抑制剂和/或角鲨烯环氧酶抑制剂或其混合物、酰基辅酶A:胆固醇基酰基转移酶 (ACAT) 1抑制剂、ACAT2抑制剂、双重ACAT1/2抑制剂、回肠胆酸转运抑制剂(或顶端钠共依赖性胆酸转运抑制剂)、微粒体甘油三酯转移蛋白抑制剂、肝脏-X-受体 (LXR) α 调节剂、LXR β 调节剂、LXR双重 α/β 调节剂、FXR调节剂、 ω 3脂肪酸(例如3-PUFA)、植物甾醇(stanols)和/或植物甾醇的脂肪酸酯(例如用于BENECOL[®]人造黄油中的二氢谷甾醇酯)、内皮脂肪酶抑制剂、和活化逆胆固醇转运的HDL功能模拟剂(例如apoAI衍生物或apoAI肽模拟剂)。

[0201] 本发明化合物还可用作标准或参考化合物,例如作为在涉及抑制凝血酶、因子VIIa、IXa、Xa、XIa和/或血浆激肽释放酶的测试或检验中的质量标准或对照。此类化合物可在商业试剂盒中提供,例如用于涉及凝血酶、因子VIIa、IXa、Xa、XIa和/或血浆激肽释放酶的医药研究中。XIa. 例如,本发明化合物可在检验中用作参考物以将其已知活性与具有未知活性的化合物作比较。尤其当测试化合物是参考化合物的衍生物时,这将使实验者确保该检验适当进行且提供用于比较的基础。当开发新的检验或方案时,可使用本发明化合物以测试其功效。

[0202] 本发明化合物还可用于涉及凝血酶、因子VIIa、IXa、Xa、XIa和/或血浆激肽释放酶的诊断检验中。例如,在未知样品中凝血酶、因子VIIa、IXa、Xa、XIa和/或血浆激肽释放酶的存在可通过将相关发色底物(例如对于因子XIa而言使用S2366)添加至一系列含有测试样品和任选的本发明化合物之一的溶液中来测定。如果在含有测试样品的溶液中观测到pNA产生,但在本发明化合物存在下未观测到,则人们将会得出结论是,存在因子XIa。

[0203] 针对目标蛋白酶的 K_i 值小于或等于0.001 μM 且针对其它蛋白酶的 K_i 值大于或等于0.1 μM 的极有效且具选择性的本发明化合物还可用于涉及定量血清样品中的凝血酶、因子VIIa、IXa、Xa、XIa和/或血浆激肽释放酶的诊断检验中。例如,血清样品中因子XIa的量可通过在相关发色底物S2366存在下用本发明的有效因子XIa抑制剂小心滴定蛋白酶活性来测定。

[0204] 本发明还涵盖制品。如本文所用,制品意欲包括但不限于试剂盒和包装。本发明的制品包含:(a)第一容器;(b)位于该第一容器内的药物组合物,其中该组合物包含:第一治疗剂,其包含:本发明化合物或其药学上可接受的盐形式;和(c)声明该药物组合物可用于治疗血栓栓塞和/或炎症病症(如先前所定义)的包装说明书。在另一个实施方案中,包装说明书声明该药物组合物可与第二治疗剂组合(如先前所定义)使用以治疗血栓栓塞和/或炎症病症。所述制品可进一步包含:(d)第二容器,其中组分(a)和(b)位于该第二容器内且组分(c)位于该第二容器内部或外部。位于第一和第二容器内表示各个容器将物品容纳在其边界内。

[0205] 第一容器为用于容纳药物组合物的容器。此容器可用于制造、储存、运送和/或个别/成批出售。第一容器意欲包括瓶、广口瓶、小瓶、烧瓶、注射器、管(例如用于乳膏制剂)或任何其它用于制造、容纳、储存或分配药物产品的容器。

[0206] 第二容器为用于容纳第一容器和任选的包装说明书的容器。第二容器的实例包括但不限于盒子(例如纸板或塑料的)、板条箱、纸板箱、袋子(例如纸袋或塑料袋)、小袋(pouches)和包(sacks)。包装说明书可经由胶带、胶水、钉或其它附着方法物理附着于第一容器外部,或可将其放置于第二容器内部而不借助于任何物理方式附着于第一容器。或者,

包装说明书位于第二容器外部。当位于第二容器外部时,优选包装说明书经由胶带、胶水、钉或其它附着方法物理附着。或者,其可与第二容器外部相邻或接触而非物理附着。

[0207] 包装说明书为陈述与位于第一容器内的药物组合物相关的信息的标记、标签、标志等。所陈述的信息将通常由管理制品欲出售地区的管理机构(例如美国食品和药物管理局(United States Food and Drug Administration))来确定。优选地,包装说明书具体陈述药物组合物已经批准可用的适应症。包装说明书可由任何材料制成,在所述材料上人可读取其中或其上所含的信息。优选地,包装说明书为其上面已形成(例如打印或施涂)所需信息的可打印材料(例如纸张、塑料、纸板、箔片、背粘性纸张或塑料等)。

[0208] 本发明的其它特征将在以下描述示例性实施方案的过程中变得显而易见,所述示例性实施方案为了说明本发明而给出,而不意欲限制本发明。以下实施例已使用本文中所公开的方法来制备、分离和表征。

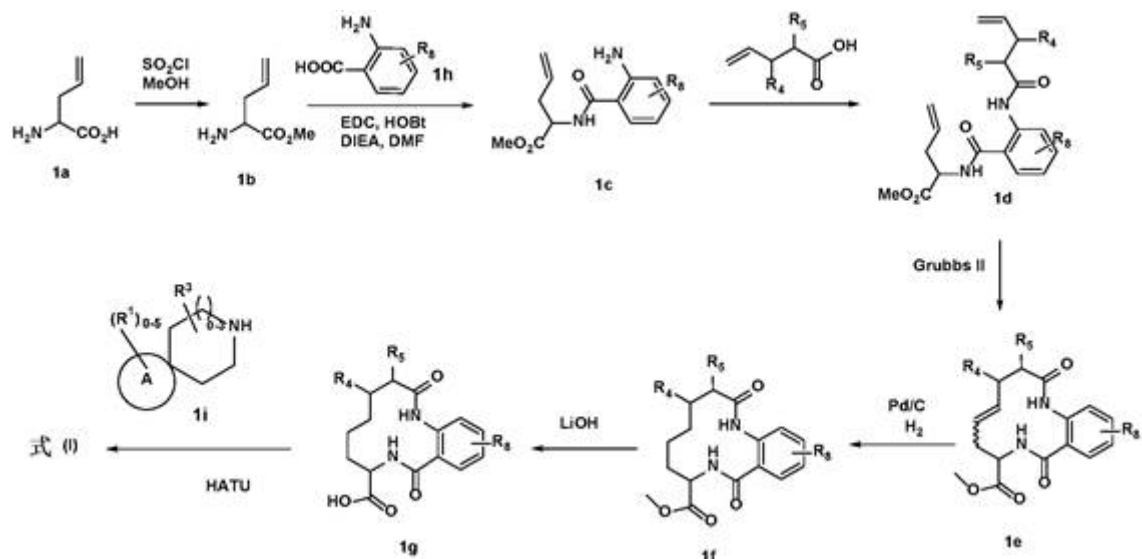
[0209] VI. 通用合成,包括方案

可以使用下文所述的方法和合成有机化学领域中已知的合成方法或通过本领域技术人员理解的其变体合成本发明化合物。优选方法包括但不限于下文所述的那些。反应在适合用于和适合进行转换的试剂和材料的溶剂或溶剂混合物中进行。有机合成领域技术人员理解在分子上存在的官能团应该与计划的转换一致。这有时将需要判断从而改变合成步骤的顺序或选择一个特定工艺方案替代另一个从而获得本发明的期望化合物。实例化合物通常作为外消旋混合物制备。纯手性实施例的制备可通过本领域技术人员已知的技术实施。例如,可通过手性相制备型HPLC分离外消旋产物来制备纯手性化合物。或者,可通过已知得到对映异构富集产物的方法制备实施例化合物。这些包括但不限于,将手性助剂官能团引入用来控制转化的非对映立体选择性的外消旋中间体中,在裂解手性助剂后提供对映富集的产物。

[0210] 还将认识到,在计划本领域中的任何合成路线中的另一主要考虑为用于保护在本发明中所述化合物中存在的反应性官能团所使用的保护基的明智选择。描述对于受训从业者而言的很多替代选择的权威解释为Greene等人(*Protective Groups in Organic Synthesis*, 第四版, Wiley-Interscience (2006))。

[0211] 本发明化合物可衍生自中间体1g,其合成描述于方案1中。氨基酸1a的酯化得到氨基酯1b。然后可以使用偶联剂诸如EDC/HOBt将氨基酯1b与适当取代的羧酸1h偶联。然后可以使用T3P[®]和碱(诸如吡啶)将苯胺1c与适当取代的羧酸1j偶联,以得到酰胺1d。使用Lovely(*Tetrahedron Lett.*, 44:1379 (2003))描述的修改的程序,1d可以使用催化剂(诸如Grubbs (II))在合适的溶剂(诸如DCM、DCE或甲苯)中在高温下经由合环歧化进行环化,以得到大环1e。烯烃可以用氢气在碳载钯或氧化铂上还原,以提供1f。酯1f的水解得到酸1g。式(I)的化合物可以通过使用偶联剂诸如HATU由酸1g和胺1i的偶联反应而合成。

[0212] 方案1



[0213] 本发明的含烯烃大环类化合物也可以根据方案2制备。酯1e的水解得到酸2a。式(I)的化合物可以通过使用偶联剂诸如HATU由酸2a和胺1i的偶联反应而合成。

[0214] 方案2

