

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 31/445



[12] 发明专利说明书

A61K 31/415 C07D235/04

C07D235/06 C07D235/10

C07D235/12 C07D235/24

C07D235/28 C07D401/12

C07D403/12 C07C257/00

A61P 7/02

[21] ZL 专利号 96199921.7

[43] 授权公告日 2003 年 6 月 4 日

[11] 授权公告号 CN 1110305C

[22] 申请日 1996.12.5 [21] 申请号 96199921.7

[30] 优先权

[32] 1995.12.8 [33] US [31] 08/570,057

[86] 国际申请 PCT/IB96/01496 1996.12.5

[87] 国际公布 WO97/21437 英 1997.6.19

[85] 进入国家阶段日期 1998.8.7

[71] 专利权人 伯莱克斯实验室公司

地址 美国加州

[72] 发明人 达米安·O·阿奈斯

布莱恩·D·格里德尔

斯蒂芬·T·萨卡塔

肯尼思·J·肖 赵祖春

[56] 参考文献

CN1113236A 1995.12.13 C07D235/08

US4634783A 1987.01.06 C07D235/04

US5332822A 1994.07.26 C07D235/04

审查员 刘 锋

[74] 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

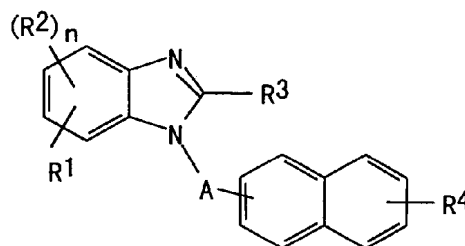
代理人 过晓东

权利要求书 15 页 说明书 128 页

[54] 发明名称 作为抗凝剂的萘基取代的苯并咪唑衍生物

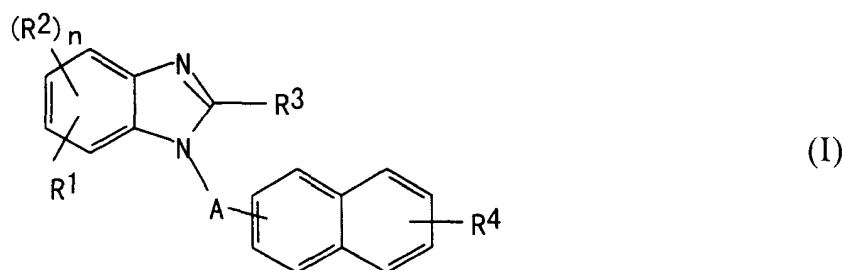
[57] 摘要

本发明描述了新型的萘基取代的苯并咪唑化合物及其药理学上可接受的盐。本发明还涉及包含萘基取代之苯并咪唑化合物的抗凝剂组合物。该新型的化合物或组合物对人 Xa 或 IIa 因子具有抑制活性，由此可用于治疗 Xa 或 IIa 因子介导的疾病。



ISSN 1008-4274

1、式(I)的化合物或其药物学上可接受的盐:



其中:

n 是 0 或 1;

A 是亚烷基;

R^1 是 $-OR^5$ 或 $-N(R^5)R^6$;

R^2 独立地是硝基, 任选地被 $-C(O)OR^8$ 取代的烷基, $-OR^5$, $-N(R^7)R^9$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)N(R^8)R^9$, 或者是被 $-C(O)OR^8$ 或 $-R^{10}C(O)OR^8$ 取代的哌啶基;

R^3 是氢或者是任选地被以下一种或多种取代基取代的烷基: 卤素、 $-C(O)OR^8$ 或 $-C(O)N(R^8)R^9$;

R^4 是 $-C(NH)NH_2$;

R^5 各自独立地是氢, 或者是任选地被以下一种或多种取代基取代的烷基: $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)N(R^8)R^9$ 和任选地被 $-C(O)OR^8$ 取代的苯基, 或者是各任选地被以下取代基取代的哌啶基或吡咯烷基: 1-亚胺基烷基、 $-C(NH)N(R^8)R^9$ 、 $-R^{10}C(O)OR^8$ 、或 $-SO_3H$;

R^6 是氢、烷基、任选地被 $-C(O)OR^8$ 取代的苄基、 $-R^{10}C(O)OR^8$ 、-

$R^{10}C(O)N(R^8)R^9$ 、或者 $-C(O)R^7$;

R^7 是被以下一种或多种取代基取代的分枝或直链亚烷基： $-C(O)OR^8$

和任选地被 $-C(O)OR^8$ 取代的芳基;

R^8 和 R^9 各自独立地是氢、或烷基; 以及

R^{10} 各自独立地是分枝或直链亚烷基。

2、如权利要求 1 所述的化合物, 其中:

n 是 0 或 1;

A 是亚甲基;

R^1 是 $-OR^5$ 或 $-N(R^5)R^6$;

R^2 独立地是硝基, 任选地被 $-C(O)OR^8$ 取代的甲基, $-OR^5$, $-N(R^7)R^9$,
 $-C(O)OR^8$, $-C(O)N(R^8)R^9$, 或者是被 $-C(O)OR^8$ 或 $-R^{10}-C(O)OR^8$ 取代的哌啶基;

R^3 是氢或者是任选地被 $-C(O)OR^8$ 或 $-C(O)N(R^8)R^9$ 取代的烷基;

R^4 是 $-C(NH)NH_2$;

R^5 各自独立地是氢, 或者是任选地被 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)N(R^8)R^9$ 或苯基取代的烷基, 其中苯基可任选地被 $-C(O)OR^8$ 取代, 或者是任选地被以下取代基取代的哌啶基: 1-亚胺烷基、 $-R^{10}-C(O)OR^8$ 或 $-SO_3H$;

R^6 是氢、烷基、任选地被 $-C(O)OR^8$ 取代的苄基或 $-R^{10}-C(O)OR^8$;

R^7 是被以下一种或多种取代基取代的分枝或直链亚烷基： $-C(O)OR^8$ 和任选地被 $-C(O)OR^8$ 取代的芳基;

R^8 和 R^9 各自独立地是氢、甲基或乙基；以及
 R^{10} 各自独立地是分枝或直链亚烷基。

3、如权利要求 2 所述的化合物，其中：

n 是 0；

A 是亚甲基；

R^1 是 $-OR^5$ ；

R^3 是氢或者是任选地被 $-C(O)OR^8$ 或 $-C(O)N(R^8)R^9$ 取代的烷基；

R^4 是 $-C(NH)NH_2$ ；

R^5 是任选地被 1-亚胺基烷基取代的哌啶基； 以及

R^8 和 R^9 各自独立地是氢、甲基或乙基。

4、如权利要求 3 所述的化合物，其是选自以下化合物组成的组：

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-2-甲基-6-(N-(1-亚胺基乙基)哌啶
 -4-基氧)苯并咪唑，

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-2-甲基-5-(N-(1-亚胺基乙基)哌啶
 -4-基氧)苯并咪唑，

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-2-甲基-6-(N-(1-亚胺基乙基)哌啶
 -3-基氧)苯并咪唑，

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-2-乙基-6-(N-(1-亚胺基乙基)哌啶
 -4-基氧)苯并咪唑，

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-2-乙基-5-(N-(1-亚胺基乙基)哌啶

—4—基氧)苯并咪唑,

1—(4—脒基萘—1—基)甲基—2—异丙基—6—(N—(1—亚胺基乙基)哌啶—4—基氧)苯并咪唑,

1—(4—脒基萘—1—基)甲基—2—异丙基—5—(N—(1—亚胺基乙基)哌啶—4—基氧)苯并咪唑,

1—(4—脒基萘—1—基)甲基—2—特丁基—6—(N—(1—亚胺基乙基)哌啶—4—基氧)苯并咪唑,

1—(4—脒基萘—1—基)甲基—2—特丁基—5—(N—(1—亚胺基乙基)哌啶—4—基氧)苯并咪唑,

1—(4—脒基萘—1—基)甲基—6—(N—(1—亚胺基乙基)哌啶—4—基氧)苯并咪唑,

1—(4—脒基萘—1—基)甲基—5—(N—(1—亚胺基乙基)哌啶—4—基氧)苯并咪唑,

1—(4—脒基萘—1—基)甲基—2—丙基—6—(N—(1—亚胺基乙基)哌啶—4—基氧)苯并咪唑,

1—(4—脒基萘—1—基)甲基—2—丙基—5—(N—(1—亚胺基乙基)哌啶—4—基氧)苯并咪唑,

1—(4—脒基萘—1—基)甲基—2—丙基—6—(哌啶—4—基氧)苯并咪唑,

1—(4—脒基萘—1—基)甲基—2—丙基—5—(哌啶—4—基氧)苯并咪唑,

1—(4—脒基萘—1—基)甲基—2—异丙基—6—(哌啶—4—基氧)苯并咪

唑，

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-2-异丙基-5-(哌啶-4-基氧)苯并咪唑，

唑，

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-2-仲丁基-6-(N-(1-亚胺基乙基)哌啶-4-基氧)苯并咪唑，

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-2-仲丁基-5-(N-(1-亚胺基乙基)哌啶-4-基氧)苯并咪唑，

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-2-正丁基-6-(N-(1-亚胺基乙基)哌啶-4-基氧)苯并咪唑，

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-2-正丁基-5-(N-(1-亚胺基乙基)哌啶-4-基氧)苯并咪唑，

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-2-(2-羧乙基)-6-(N-(1-亚胺基乙基)哌啶-4-基氧)苯并咪唑，

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-2-(2-羧乙基)-5-(N-(1-亚胺基乙基)哌啶-4-基氧)苯并咪唑，以及

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-2-(2-氨基羧基乙基)-6-(N-(1-亚胺基乙基)哌啶-4-基氧)苯并咪唑。

5、如权利要求 2 所述的化合物，其中：

n 是 0；

A 是亚甲基；

R¹ 是 -N(R⁵)R⁶；

R^3 是氢或者是甲基;

R^4 是 $-C(NH)NH_2$;

R^5 是任选地被 1-亚胺基烷基取代的哌啶基;

R^6 是氢、 $-R^{10}-C(O)OR^8$ 或者 $-C(O)N(R^8)R^9$;

R^8 和 R^9 各自独立地是氢和甲基; 以及

R^{10} 是分枝或直链亚烷基。

6、如权利要求 5 所述的化合物, 其是选自以下化合物组成的组:

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-6-(N-(1-亚胺基乙基)哌啶-4-基)氨基苯并咪唑,

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-2-甲基-6-(N-(N'-(1-亚胺基乙基)哌啶-4-基)-N-((甲氧基羰基)甲基)氨基)苯并咪唑,

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-2-甲基-6-(N-(N'-(1-亚胺基乙基)哌啶-4-基)-N-((氨基羰基)甲基)氨基)苯并咪唑,

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-2-甲基-6-(N-(N'-(1-亚胺基乙基)哌啶-4-基)-N-(3-羧基丙基)氨基)苯并咪唑,

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-2-甲基-6-(N-(N'-(1-亚胺基乙基)哌啶-4-基)-N-(2-(甲氧基羰基)丙基)氨基)苯并咪唑,

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-2-甲基-6-(N-(N'-(1-亚胺基乙基)哌啶-4-基)-N-(2-(羧基)丙基)氨基)苯并咪唑, 和

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-2-甲基-5-(N-(N'-(1-亚胺基乙基)哌啶-4-基)-N-(2-(羧基)丙基)氨基)苯并咪唑。

7、如权利要求 2 所述的化合物，其中：

n 是 1；

A 是亚甲基；

R¹ 是 -OR⁵；

R² 是硝基、-OR⁵、-N(R⁷)R⁹、-C(O)OR⁸、或者任选地为 -C(O)OR⁸ 取代的哌啶基；

R³ 是甲基或 1-异丙基；

R⁴ 是 -C(NH)NH₂；

R⁵ 独立地是氢或者是任选地被 -C(O)OR⁸、-C(O)N(R⁸)R⁹、芳基取代的烷基，其中芳基可任选地被 -C(O)OR⁸ 取代，或者任选地被 -R¹⁰ -C(O)OR⁸ 或 1-亚胺基乙基取代的哌啶基；

R⁷ 是分枝或直链的被 -C(O)OR⁸ 或者苯基取代的亚烷基，其中该苯基可任选地被 -C(O)OR⁸ 取代；以及

R⁸ 和 R⁹ 各自独立地是氢和甲基。

8、如权利要求 7 所述的化合物，其是选自以下化合物组成的组：

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-2-甲基-5-羟基-6-(N-(1-亚胺基乙基)哌啶-4-基氧)苯并咪唑，

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-2-甲基-5-(氨基羰基)甲氧基-6-(N-(1-亚胺基乙基)哌啶-4-基氧)苯并咪唑，

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-2-甲基-5-(羧基)甲氧基-6-(N-(1

- 亚胺基乙基)哌啶—4—基氧)苯并咪唑，
- 1—(4—脒基萘—1—基)甲基—2—甲基—5—(4—(甲氧基羰基)苄氧基)—6—(N—(1—亚胺基乙基)哌啶—4—基氧)苯并咪唑，
- 1—(4—脒基萘—1—基)甲基—2—甲基—5—(4—(羧基)苄氧基)—6—(N—(1—亚胺基乙基)哌啶—4—基氧)苯并咪唑，
- 1—(4—脒基萘—1—基)甲基—2—甲基—5—羧基—6—(N—(1—亚胺基乙基)哌啶—4—基氧)苯并咪唑，
- 1—(4—脒基萘—1—基)甲基—2—甲基—5—(氨基羰基)甲氧基)—6—(N—(1—亚胺基乙基)哌啶—4—基氧)苯并咪唑，
- 1—(4—脒基萘—1—基)甲基—2—甲基—5—(3—(甲氧基羰基)苄氧基)—6—(N—(1—亚胺基乙基)哌啶—4—基氧)苯并咪唑，
- 1—(4—脒基萘—1—基)甲基—2—甲基—5—(3—(羧基)苄氧基)—6—(N—(1—亚胺基乙基)哌啶—4—基氧)苯并咪唑，
- 1—(4—脒基萘—1—基)甲基—2—甲基—5—(甲氧基羰基)甲氧基—6—(N—(1—亚胺基乙基)哌啶—4—基氧)苯并咪唑，
- 1—(4—脒基萘—1—基)甲基—2—甲基—5—(1—(氨基羰基)乙氧基)—6—(N—(1—亚胺基乙基)哌啶—4—基氧)苯并咪唑，
- 1—(4—脒基萘—1—基)甲基—2—甲基—5—(1—(甲氧基羰基)乙氧基)—6—(N—(1—亚胺基乙基)哌啶—4—基氧)苯并咪唑，
- 1—(4—脒基萘—1—基)甲基—2—甲基—5—(1—(羧基)乙氧基)—6—(N—(1—亚胺基乙基)哌啶—4—基氧)苯并咪唑，
- 1—(4—脒基萘—1—基)甲基—2—异丙基—4—甲氧基—6—(哌啶—4—

基氧)苯并咪唑,

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-2-异丙基-7-甲氧基-5-(哌啶-4-基氧)苯并咪唑,

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-2-异丙基-4-甲氧基-6-(N-(1-亚胺基乙基)哌啶-4-基氧)苯并咪唑,

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-2-异丙基-7-甲氧基-5-(N-(1-亚胺基乙基)哌啶-4-基氧)苯并咪唑,

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-2-甲基-5-(N-(4-羧基)苄胺基)-6-(N-(1-亚胺基乙基)哌啶-4-基氧)苯并咪唑,

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-2-异丙基-4-(4-羧基哌啶-1-基)-6-(N-(1-亚胺基乙基)哌啶-4-基氧)苯并咪唑,

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-2-异丙基-4-(羧基)甲氧基-6-(N-(1-亚胺基乙基)哌啶-4-基氧)苯并咪唑,

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-2-异丙基-7-硝基-6-(N-(1-亚胺基乙基)哌啶-4-基氧)苯并咪唑,

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-2-甲基-7-硝基-6-(N-(1-亚胺基乙基)哌啶-4-基氧)苯并咪唑,

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-2-异丙基-5-(N-(2-羧基丙-2-基)氨基)-6-(N-(1-亚胺基乙基)哌啶-4-基氧)苯并咪唑,

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-2-异丙基-5-(N-(4-羧基)苄胺基)-6-(N-(1-亚胺基乙基)哌啶-4-基氧)苯并咪唑,

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-2-异丙基-5-(N-(2-羧乙基)氨基)-

6-(N-(1-亚胺基乙基)哌啶-4-基氧)苯并咪唑, 以及
 1-(4-脒基萘-1-基)甲基-2-甲基-5-(N-(羧甲基)哌啶-4-基
 氧)-6-(N-(1-亚胺基乙基)哌啶-4-基氧)苯并咪唑。

9、如权利要求 2 所述的化合物, 其中:

n 是 1;

A 是亚甲基;

R^1 是 $-N(R^5)R^6$;

R^2 是 $-C(O)OR^8$ 或 $-C(O)N(R^8)R^9$;

R^3 是 1-异丙基;

R^4 是 $-C(NH)NH_2$;

R^5 是任选地被 1-亚胺基乙基取代的哌啶基;

R^6 是氢; 以及

R^8 和 R^9 各自独立地是氢和甲基。

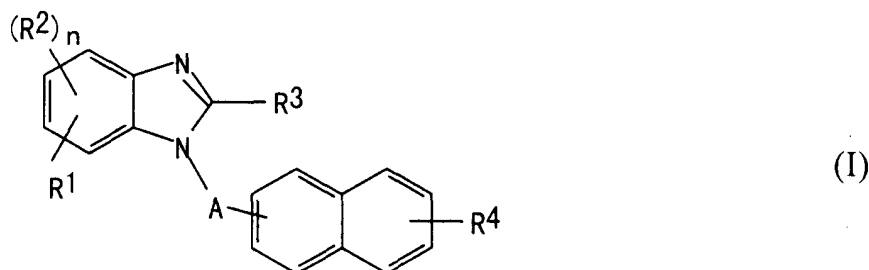
10、如权利要求 9 所述的化合物, 其是选自以下化合物组成的组:

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-2-异丙基-4-羧基-6-(N-(1-亚胺
 基乙基)哌啶-4-基氨基)苯并咪唑, 和

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-2-异丙基-4-氨基羰基-6-(N-(1-
 亚胺基乙基)哌啶-4-基氨基)苯并咪唑。

11、一种用于治疗患有以血栓形成活性为特征之疾病的患者的组

合物，该组合物包括治疗有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐，以及药学上可接受的赋形剂：



其中：

n 是 0 或 1；

A 是亚烷基；

R^1 是 $-OR^5$ 或 $-N(R^5)R^6$ ；

R^2 独立地是硝基，任选地被 $-C(O)OR^8$ 取代的烷基， $-OR^5$ ， $-N(R^7)R^9$ ， $-C(O)OR^8$ ， $-C(O)N(R^8)R^9$ ，或者是被 $-C(O)OR^8$ 或 $-R^{10}C(O)OR^8$ 取代的哌啶基；

R^3 是氢或者是任选地被以下一种或多种取代基取代的烷基：卤素、 $-C(O)OR^8$ 或 $-C(O)N(R^8)R^9$ ；

R^4 是 $-C(NH)NH_2$ ；

R^5 各自独立地是氢，或者是任选地被以下一种或多种取代基取代的烷基： $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)N(R^8)R^9$ 和任选地被 $-C(O)OR^8$ 取代的苯基，或者是各任选地被以下取代基取代的哌啶基或吡咯烷基：1-亚胺基烷基、 $-C(NH)N(R^8)R^9$ 、 $-R^{10}C(O)OR^8$ 、或 $-SO_3H$ ；

R^6 是氢、烷基、任选地被 $-C(O)OR^8$ 取代的苄基、 $-R^{10}C(O)OR^8$ 、 $-R^{10}C(O)N(R^8)R^9$ 、或者 $-C(O)R^7$ ；

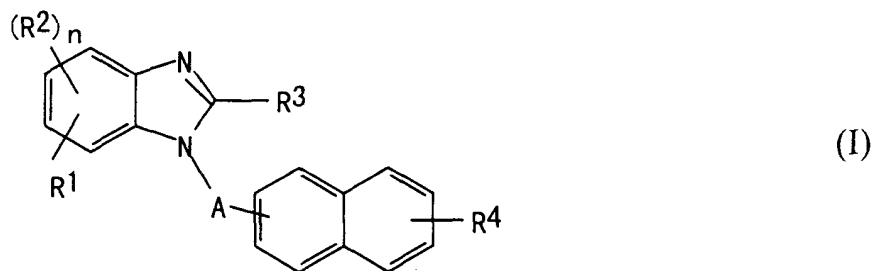
R^7 是被以下一种或多种取代基取代的分枝或直链亚烷基： $-C(O)OR^8$

和任选地被 $-C(O)OR^8$ 取代的芳基；

R^8 和 R^9 各自独立地是氢、或烷基；以及

R^{10} 各自独立地是分枝或直链亚烷基。

12、以下式(I)化合物或其药物学上可接受的盐在制备用于治疗以血栓形成活性为特征之疾病的药物中的应用：



其中：

n 是 0 或 1；

A 是亚烷基；

R^1 是 $-OR^5$ 或 $-N(R^5)R^6$ ；

R^2 独立地是硝基，任选地被 $-C(O)OR^8$ 取代的烷基， $-OR^5$ ， $-N(R^7)R^9$ ， $-C(O)OR^8$ ， $-C(O)N(R^8)R^9$ ，或者是被 $-C(O)OR^8$ 或 $-R^{10}C(O)OR^8$ 取代的哌啶基；

R^3 是氢或者是任选地被以下一种或多种取代基取代的烷基：卤素、 $-C(O)OR^8$ 或 $-C(O)N(R^8)R^9$ ；

R^4 是 $-C(NH)NH_2$ ；

R^5 各自独立地是氢，或者是任选地被以下一种或多种取代基取代的烷基： $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)N(R^8)R^9$ 和任选地被 $-C(O)OR^8$ 取代的苯基，或者是各任选地被以下取代基取代的哌啶基或吡咯烷基：1-亚胺基烷基、 $-C(NH)N(R^8)R^9$ 、 $-R^{10}C(O)OR^8$ 、或 $-SO_3H$ ；

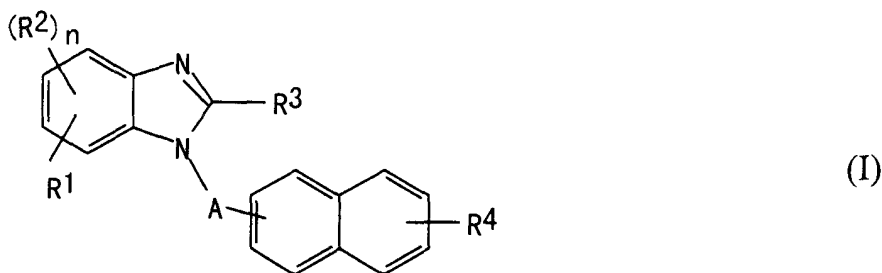
R^6 是氢、烷基、任选地被 $-C(O)OR^8$ 取代的苄基、 $-R^{10}C(O)OR^8$ 、 $-R^{10}C(O)N(R^8)R^9$ 、或者 $-C(O)R^7$ ；

R^7 是被以下一种或多种取代基取代的分枝或直链亚烷基： $-C(O)OR^8$ 和任选地被 $-C(O)OR^8$ 取代的芳基；

R^8 和 R^9 各自独立地是氢、或烷基；以及

R^{10} 各自独立地是分枝或直链亚烷基。

13、以下式(I)化合物或其药理学上可接受的盐在制备用于治疗通过抑制 Xa 因子来缓解之疾病的药物中的应用：



其中：

n 是 0 或 1；

A 是亚烷基；

R^1 是 $-OR^5$ 或 $-N(R^5)R^6$ ；

R^2 独立地是硝基，任选地被 $-C(O)OR^8$ 取代的烷基， $-OR^5$ ， $-N(R^7)R^9$ ，

$-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^8)\text{R}^9$, 或者是被 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ 或 $-\text{R}^{10}\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$

取代的哌啶基;

R^3 是氢或者是任选地被以下一种或多种取代基取代的烷基: 卤素、一

$\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^8)\text{R}^9$;

R^4 是 $-\text{C}(\text{NH})\text{NH}_2$;

R^5 各自独立地是氢, 或者是任选地被以下一种或多种取代基取代的烷

基: $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^8)\text{R}^9$ 和任选地被 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ 取代的苯

基, 或者是各任选地被以下取代基取代的哌啶基或吡咯烷基: 1-

亚胺基烷基、 $-\text{C}(\text{NH})\text{N}(\text{R}^8)\text{R}^9$ 、 $-\text{R}^{10}\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ 、或 $-\text{SO}_3\text{H}$;

R^6 是氢、烷基、任选地被 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ 取代的苄基、 $-\text{R}^{10}\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ 、一

$\text{R}^{10}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^8)\text{R}^9$ 、或者 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$;

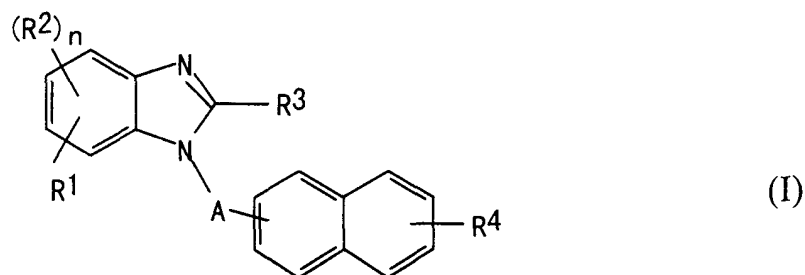
R^7 是被以下一种或多种取代基取代的分枝或直链亚烷基: $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$

和任选地被 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ 取代的芳基;

R^8 和 R^9 各自独立地是氢、或烷基; 以及

R^{10} 各自独立地是分枝或直链亚烷基。

14、以下式(I)化合物或其药理学上可接受的盐在制备用于体外或体内抑制人 Xa 因子的药物中的应用:



其中：

n 是 0 或 1；

A 是亚烷基；

R¹ 是 -OR⁵ 或 -N(R⁵)R⁶；

R² 独立地是硝基，任选地被 -C(O)OR⁸ 取代的烷基，-OR⁵，-N(R⁷)R⁹，
-C(O)OR⁸，-C(O)N(R⁸)R⁹，或者是被 -C(O)OR⁸ 或 -R¹⁰C(O)OR⁸
取代的哌啶基；

R³ 是氢或者是任选地被以下一种或多种取代基取代的烷基：卤素、-
C(O)OR⁸ 或 -C(O)N(R⁸)R⁹；

R⁴ 是 -C(NH)NH₂；

R⁵ 各自独立地是氢，或者是任选地被以下一种或多种取代基取代的烷
基：-C(O)OR⁸、-C(O)N(R⁸)R⁹ 和任选地被 -C(O)OR⁸ 取代的苯
基，或者是各任选地被以下取代基取代的哌啶基或吡咯烷基：1-
亚胺基烷基、-C(NH)N(R⁸)R⁹、-R¹⁰C(O)OR⁸、或 -SO₃H；

R⁶ 是氢、烷基、任选地被 -C(O)OR⁸ 取代的苄基、-R¹⁰C(O)OR⁸、-
R¹⁰C(O)N(R⁸)R⁹、或者 -C(O)R⁷；

R⁷ 是被以下一种或多种取代基取代的分枝或直链亚烷基：-C(O)OR⁸
和任选地被 -C(O)OR⁸ 取代的芳基；

R⁸ 和 R⁹ 各自独立地是氢、或烷基；以及

R¹⁰ 各自独立地是分枝或直链亚烷基。

作为抗凝剂的萘基取代的苯并咪唑衍生物

技术领域

本发明涉及萘基取代的苯并咪唑衍生物及其药物学上可接受的盐，他们可抑制凝血阶式反应中的某些酶，如 Xa 因子和 IIa 因子（凝血酶），由此可用作抗凝剂。本发明还涉及包含该衍生物或其药物学上可接受的盐的药物组合物，以及他们的应用方法。

背景技术

Xa 因子是胰蛋白酶样丝氨酸蛋白酶类酶中的一员。Xa 和 Va 因子与钙离子和磷脂的一对一结合形成凝血酶原酶复合体，该复合体可将凝血酶原转化为 IIa 因子（凝血酶）。凝血酶反过来又将血纤维蛋白原转化为可聚合成非水溶性之血纤维蛋白的血纤维蛋白。

在凝血阶式过程中，凝血酶原酶复合体是内源性（表面激活的）和外源性（血管损伤—组织因子）通路的汇集点（*Biochemistry* (1991), 第 30 卷, 10363 页；以及 *Cell* (1988), 第 53 卷, 505—518 页）。凝血阶式过程的模式已被组织因子通路抑制剂（TFPI）之作用模式的发现所更新（*Seminars in Hematology* (1992), 第 29 卷, 159—161 页）。TFPI 是一种带有三种 Kunitz 样功能区的循环性多功能区丝氨酸蛋白酶抑制剂，该抑制剂与 Va 因子竞争游离的 Xa 因子。一旦形成，Xa 因子和 TFPI

二元复合体即变成 VIIa 因子和组织因子复合体的强效抑制剂。

在凝血阶式过程中，Xa 因子可被两种不同的复合体激活，即：在“Xa 崩出 (burst)”通路上被组织因子—VIIa 因子复合体激活，在“持续 Xa”通路中被 IXa—VIIIa 因子复合体 (TENase) 激活。在血管受伤后，通过组织因子 (TF) 将“Xa 崩出”通路激活。由于 Xa 因子生成增多，通过“持续 Xa”通路来正向调节凝血阶式过程。在负向调节凝血阶式过程中形成 Xa 因子—TFPI 复合体，该复合体不仅除去 Xa 因子，还通过“Xa 崩出”通路进一步抑制因子的形成。其结果是通过 Xa 因子可自然调节凝血阶式过程。

有关蛋白 antistasin 和螯抗凝血肽 (TAP) 的公开数据表明，Xa 因子抑制剂是有效的抗凝剂 (Thrombosis and Haemostasis (1992), 第 67 卷, 371—376 页; 以及 Science (1990), 第 248 卷, 593—596 页)。Xa 因子的活性位点可被基于理论的抑制剂或者紧密结合的抑制剂所阻断 (紧密结合的抑制剂与基于理论的抑制剂的区别在于缺少酶和抑制剂之间的共价键)。已知有两种类型的基于理论的抑制剂，即可逆和非可逆性的抑制剂，可通过酶—抑制剂键水解的难易程度来辨别这两种类型的抑制剂 (Thrombosis Res (1992), 第 67 卷, 221—231 页; 以及 Trends Pharmacol. Sci. (1987), 第 8 卷, 303—307 页)。一系列胍基化合物是紧密结合性抑制剂的例子 (Thrombosis Res. (1980), 第 19 卷, 339—349 页)。已表明芳磺酰基—精氨酸—哌啶羧酸衍生物 (Biochem. (1984), 第 23 卷, 85—90 页), 以及包括 3—脒基苯基芳基衍生物 (Thrombosis Res. (1983), 第 29 卷, 635—642 页) 和二 (脒基) 苄基环酮类化合物

(Thrombosis Res. (1980), 第 17 卷, 545—548 页) 的含芳基脒的化合物是凝血酶的紧密结合性抑制剂。但是因为这些化合物对 Xa 因子的选择性较差, 他们的治疗应用还是非常有限的。

相关文献

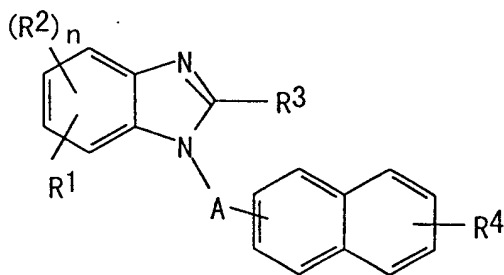
欧洲专利申请公开 0 540 051 (Nagahara 等人) 描述了芳香脒衍生物, 据该申请所述, 这些衍生物能够可逆性地抑制 Xa 因子, 因而具有强的抗凝血作用。

α , α' -二(脒基苄叉基)环烷酮和 α , α' -二(脒基苄基)环烷酮的合成方法见 Pharmazie (1977), 第 32 卷, 141—145 页。这些化合物据称是丝氨酸蛋白酶抑制剂。

发明内容

本发明涉及可用作抗凝剂的化合物及其药物学上可接受的盐, 他们可抑制凝血阶式过程中的酶, 如人 Xa 因子和 IIa 因子 (凝血酶), 并因此可用作治疗以血栓形成活性为特征之疾病的药物。

因此, 本发明的一方面提供通式 (I) 的化合物及其药物学上可接受的盐:



(I)

其中:

n 是 0—3,

A 是直链或分枝亚烷基, $-C(O)-$ 或 $-S(O)_2-$;

R^1 是氢、 $-OR^5$ 或 $-N(R^5)R^6$;

R^2 独立地是硝基, 烷基 (任选地被卤素、芳基、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-N(R^8)R^9$ 取代), $-OR^5$, $-N(R^7)R^7$, $-N(R^7)R^9$, $-N(R^8)R^9$, $-N(R^8)C(O)R^7$, $-C(O)OR^8$, $-C(O)N(R^7)R^9$, $-C(O)N(R^8)R^9$, 或者是被以下一种或多种取代基取代的杂环: $-C(NH)N(R^8)R^9$ 、 $-C(NH)N(H)OR^8$ 、 $-C(NH)N(H)C(O)R^8$ 、 $-C(NH)N(H)C(O)OR^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)N(R^8)R^9$ 、 $-R^{10}C(O)OR^8$ 、 $-R^{10}C(O)N(R^8)R^9$ 以及 $-SO_3H$;

R^3 是氢或者是任选地被以下一种或多种取代基取代的烷基: 卤素、烯基、羟基、烷氧基、芳基 (任选地被烷基、羟基、卤素、 $-N(R^8)R^9$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)N(R^8)R^9$ 取代)、芳氧基 (任选地被烷基、羟基、卤素、 $-N(R^8)R^9$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)N(R^8)R^9$ 取代)、芳烷氧基 (任选地被烷基、羟基、卤素、 $-N(R^8)R^9$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)N(R^8)R^9$ 取代)、卤代烯基、环烷基、咪唑基、吡啶基、金刚烷基 (任选地被卤素、烷基、 $-N(R^8)R^9$ 、 $-C(O)OR^8$ 或 $-C(O)N(R^8)R^9$ 取代)、 $-C(O)OR^8$ 、 $-N(R^8)R^9$ 、 $-C(O)N(R^8)R^9$ 、 $-C(O)(CH_2)_mOR^8$ (其中 m 为 1—4)、 $-N(R^8)C(O)R^8$ 、 $-N(R^8)C(O)N(R^8)R^9$ 、 $-N(R^8)C(NH)N(R^8)R^9$ 、 $-OPO_3H_2$ 和 $-SR^8$;

R^4 是 $-C(NH)N(R^8)R^9$ 、 $-C(NH)N(H)OR^8$ 、 $-C(NH)N(H)C(O)R^8$ 或者 $-C(NH)N(H)C(O)OR^8$;

R^5 独立地是氢, 或者是被以下一种或多种取代基取代的烷基: 卤素、烯基、羟基、烷氧基、芳基 (任选地被烷基、羟基、卤素、 $-N(R^8)R^9$ 、 $-C(O)OR^8$ 或 $-C(O)N(R^8)R^9$ 取代)、芳氧基 (任选地被烷基、羟基、卤素、 $-N(R^8)R^9$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)N(R^8)R^9$ 取代)、芳烷氧基 (任选地被烷基、羟基、卤素、 $-N(R^8)R^9$ 或 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)N(R^8)R^9$ 取代)、卤代烯基、环烷基、咪唑基、吡啶基、金刚烷基 (任选地被卤素、烷基、 $-N(R^8)R^9$ 、 $-C(O)OR^8$ 或 $-C(O)N(R^8)R^9$ 取代)、 $-C(O)OR^8$ 、 $-N(R^8)R^9$ 、 $-C(O)N(R^8)R^9$ 、 $-C(O)(CH_2)_pOR^8$ (其中 p 为 1-4)、 $-N(R^8)C(O)R^8$ 、 $-N(R^8)C(O)N(R^8)R^9$ 、 $-N(R^8)C(NH)N(R^8)R^9$ 、 $-OPO_3H_2$ 和 $-SR^8$, 或者是任选地被以下取代基取代的芳基: 烷基、羟基、卤素、 $-N(R^8)R^9$ 、 $-C(O)OR^8$ 或 $-C(O)N(R^8)R^9$, 或者是任选地被以下一种或多种取代基取代的杂环: 1-亚胺基烷基、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)N(R^8)R^9$ 、 $-C(NH)N(R^8)R^9$ 、 $-C(NH)N(H)OR^8$ 、 $-C(NH)N(H)C(O)OR^8$ 、 $-R^{10}C(O)OR^8$ 、 $-R^{10}C(O)N(R^8)R^9$ 以及 $-SO_3H$;

R^6 是氢、烷基、 $-R^{10}-C(O)OR^8$ 、 $-R^{10}-C(O)N(R^8)R^9$ 、 $-C(O)R^7$ 、或者芳烷基 (任选地被烷基、卤素、 $-N(R^8)R^9$ 、 $-C(O)OR^8$ 或 $-C(O)N(R^8)R^9$ 取代);

R^7 是被以下一种或多种取代基取代的分枝或直链亚烷基: 卤素、羟基、烷氧基、芳基 (任选地被烷基、羟基、卤素、 $-N(R^8)R^9$ 、 $-C(O)OR^8$

取代)、芳氧基、芳烷氧基、烯基、卤代烯基、环烷基、咪唑基、吲哚基、金刚烷基(任选地被卤素、烷基、羟基、 $-C(O)OR^8$ 或 $-N(R^8)R^9$ 取代)、 $-C(O)OR^8$ 、 $-N(R^8)R^9$ 、 $-C(O)N(R^8)R^9$ 、 $-C(O)(CH_2)_qOR^8$ (其中 q 为 1-4)、 $-N(R^8)C(O)R^8$ 、 $-N(R^8)C(O)N(R^8)R^9$ 、 $-N(R^8)C(NH)N(R^8)R^9$ 、 $-OPO_3H_2$ 和 $-SR^8$; R^8 和 R^9 各自独立地是氢、烷基、芳基或芳烷基; 以及 R^{10} 各自独立地是分枝或直链亚烷基。

本发明的另一方面提供用于治疗患有以血栓形成活性为特征之疾病的患者的组合物, 该组合物包括治疗有效量的本发明之上述化合物, 或其药学上可接受的盐, 以及药学上可接受的赋形剂。

本发明的另一方面提供一种用于治疗患有以血栓形成活性为特征之疾病的患者的方法, 该方法包括向患者给药治疗有效量的本发明之上述化合物。

本发明的另一方面提供一种用于治疗患有可通过抑制 Xa 因子来缓解之疾病的患者的方法, 该方法包括向患者给药治疗有效量的本发明之上述化合物。

本发明的另一方面提供一种用于治疗患有可通过抑制 IIa 因子(凝血酶)来缓解之疾病的患者的方法, 该方法包括向患者给药治疗有效量的本发明之上述化合物。

本发明的另一方面提供通过给药本发明之化合物体外或体内抑制人 Xa 因子的方法。

本发明的另一方面提供通过给药本发明之化合物体外或体内抑制

人 IIa 因子（凝血酶）的方法。

定义

在说明书和权利要求书中，除非另有说明，以下术语的意思为：

“卤素”指溴、氯、氟或碘；

“烷基”指只由碳和氢组成、不包括不饱和性、具有 1-6 个碳原子的直链或分枝单价基团，如甲基、乙基、n-丙基、异丙基（1-甲基乙基）、n-丁基、t-丁基（1, 1-二甲基乙基）、仲丁基（1-甲基丙基）、n-戊基、n-己基等。

“烯基”指只由碳和氢组成、包括不饱和性、具有 1-6 个碳原子的直链或分枝单价基团，如乙烯基、n-丙-2-烯基、n-丙-1-烯基、n-丁-2-烯基、n-丁-3-烯基、1-甲基丙-1-烯基等。

“亚烷基”指只由碳和氢组成、不包括不饱和性、具有 1-6 个碳原子的直链或分枝二价基团，如亚甲基、亚乙基、n-亚丙基、异亚丙基（1-甲基亚乙基）、n-亚丁基、t-亚丁基（1, 1-二甲基亚乙基）、仲亚丁基（1-甲基亚丙基）、n-亚戊基、n-亚己基等。

“卤代烯基”指被一个或多个卤素原子取代的上述烯基，如 1-溴乙烯基、n-1-氯丙-2-烯基、n-3-氯丙-1-烯基、n-3-氯丁-2-烯基、n-4-溴丁-3-烯基、1-（氯）甲基丙-1-烯基等。

“烷氧基”指通式为 $-OR_a$ 的基团，其中 R_a 是如上定义的烷基，例如甲氧基、乙氧基、n-丙氧基、t-丁氧基等。

“烷醇”指被羟基取代的 1—5 个碳原子的烷烃，如甲醇、乙醇、异丙醇等。

“芳基”指苯基或萘基。

“芳烷基”指通式为 $-R_aR_b$ 的基团，其中 R_a 是如上定义的烷基，而 R_b 是如上定义的芳基，如苄基。

“芳烷氧基”指通式为 $-OR_c$ 的基团，其中 R_c 是如上定义的芳烷基，如苄氧基、(苯基)乙氧基等。

“脒基”指 $-C(NH)NH_2$ 基团。

“杂环”指稳定的 5—10 元单环或双环基团，他们可以是饱和的也可以是不饱和的，由碳原子和 1—3 个选自氮、氧和硫的杂原子组成，而且氮、碳或硫原子可任选地被氧化，氮原子可被任选地季铵化，所述杂环还包括其中上述定义的杂环稠合在苯环上所形成的双环基团。杂环基团可连接在任何能够产生稳定结构的杂原子或碳原子上。此等杂环基团的例子包括但不限于：哌啶基、哌嗪基、2-氧杂哌嗪基、2-氧杂哌啶基、2-氧杂吡咯烷基、2-氧杂吡咯庚因基、吡咯庚因基、吡咯基、4-哌啶酮基、吡咯烷基、吡啶基、吡啶啉基、咪唑基、咪唑啉基、咪唑烷基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、恶唑基、恶唑烷基、2,3-二氢化茛基、异恶唑基、异恶唑烷基、吗啉基、噻唑基、噻唑烷基、异噻唑基、奎宁环基、异噻唑烷基、吡啶基、异吡啶基、二氢吡啶基、异二氢吡啶基、八氢吡啶基、八氢异吡啶基、喹啉基、异喹啉基、十氢异喹啉基、苯并咪唑基、噻二唑基、苯并吡喃基、苯并噻唑基、苯并恶唑基、呋喃基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、噻吩基、

苯并噻吩基、噻啉基 (thiamorpholiny1)、噻啉基亚砷、噻啉基砷、和恶二唑基。对于本发明优选的杂环基团是咪唑基、哌啶基、吡咯烷基、和吲哚基。

“环烷基”指仅包含碳和氢原子的 5-7 元环，其没有不饱和性，如环戊基、环己基和环庚基。

“IIa 因子”指凝血酶。

“DEAD”指偶氮二甲酸二乙酯。

“HPLC”指高压液相色谱。

“DMF”指二甲基甲酰胺。

“任选的”或者“任选地”意味随后描述的情况可能或不可能发生，而且该描述包括所述情况发生的例子或所述情况不发生的例子。例如，“杂环可任选地被以下一种或多种基团取代：1-亚胺基烷基、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)N(R^8)R^9$ 、 $-C(NH)N(R^8)R^9$ 、 $-C(NH)N(H)OR^8$ 、 $-C(NH)N(H)C(O)OR^8$ 、 $-R^{10}C(O)OR^8$ 、 $-R^{10}C(O)N(R^8)R^9$ 和 $-SO_3H$ ”意味着如上所述杂环基团可能被所列取代基取代或可能不被所列取代基取代，而且该描述包括取代杂环基团和没有取代的杂环基团。另外，可以理解的是，在本领域技术人员知识范畴内，各种取代必须是可行的，并产生稳定的结构。

“药物学上可接受的盐”包括酸和碱加成盐。

“药物学上可接受的酸加成盐”指仍保持游离碱之生理作用和性质、且无副作用的那些盐，他们是与无机酸或有机酸形成的，所述无机酸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等，所述有机酸如乙酸、三

氟乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸等。

“药物学上可接受的碱加成盐”指仍保持游离酸之生理作用和性质、且无副作用的那些盐。他们是游离酸与无机碱或有机碱形成的。衍生于无机碱的盐包括但不限于：钠、钾、锂、铵、钙、镁、铁、锌、铜、锰、铝盐等。优选的无机盐是铵、钠、钾、钙和镁盐。衍生于有机碱的盐包括但不限于：伯胺、仲胺、叔胺、取代胺包括天然的取代胺、环胺和碱性离子交换树脂的盐，如异丙胺、三甲基胺、二乙基胺、三乙基胺、三丙基胺、乙醇胺、2-二甲基氨基乙醇、2-二乙基氨基乙醇、三甲胺、二环己基胺、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡因、普鲁卡因、哈胺、胆碱、甜菜碱、乙二胺、葡糖胺、甲基葡糖胺、可可碱、嘌呤、哌嗪、哌啶、N-乙基哌啶、聚胺树脂等。特别优选的有机碱是异丙基胺、二乙基胺、乙醇胺、三甲胺、二环己基胺、胆碱和咖啡因。

“治疗有效量”指在给药于需要用药的患者时式 (I) 化合物的量足以如下所述地对通过抑制 Xa 或 IIa 因子而得到缓解的疾病进行有效的治疗。根据化合物、疾病状态及其严重性、以及患者的年龄等，构成“治疗有效量”的式 (I) 化合物的量是可变化的，但本领域技术人员可根据他们的知识和本发明的内容来常规地确定。

“治疗”在此包括对患者中通过抑制 Xa 或 IIa 因子而得到缓解的疾病进行治疗，并包括：

(i) 预防该疾病在人中的发生，特别是在人倾向于有但尚未被诊断患有该疾病时；

(ii) 抑制该疾病，即防止其发展；或者

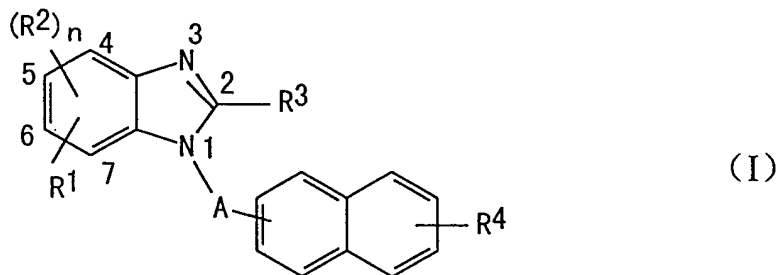
(iii) 缓解该疾病，即使疾病症状减轻。

在此所描述的各反应的产率是以理论产率的百分数来表示的。

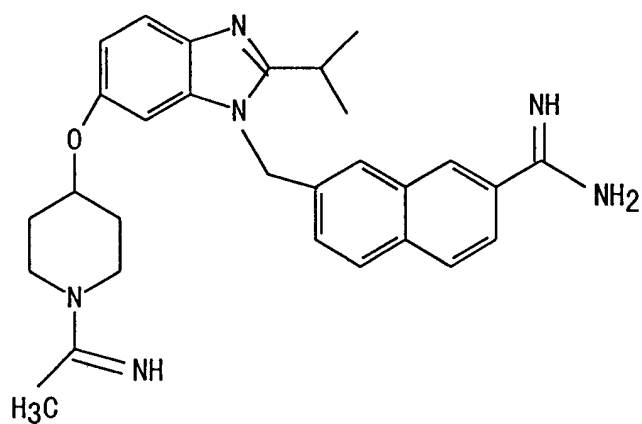
本发明的化合物或其药物学上可接受的盐在他们的结构上可具有非对称碳原子。本发明的化合物和其药物学上可接受的盐因此可作为单一的立体异构体、外消旋体、以及对映体和非对映体的混合物。所有此类的立体异构体、外消旋体和他们的混合物都在本发明的范围内。

另外，本发明的化合物可作为单独的配向异构体（regioisomer）或其混合物存在。

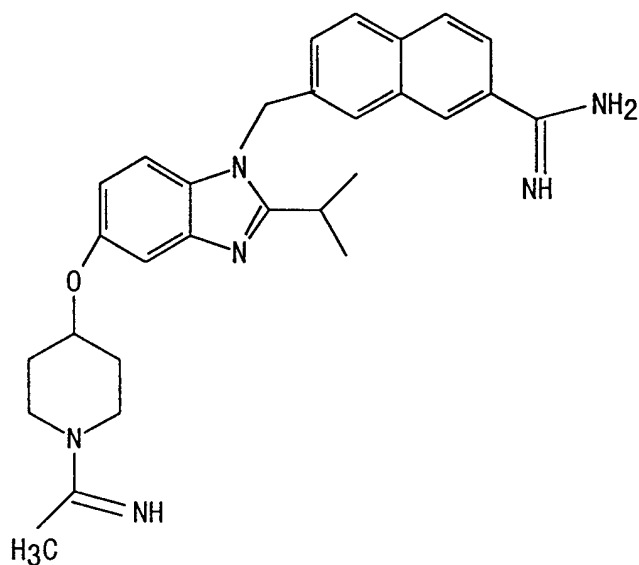
在此所用的对本发明化合物的命名法是根据 I.U.P.A.C.系统的改进形式，其中化合物按照以下顺序的苯并咪唑的衍生物来命名。



因此，选自通式 (I) 的化合物，其中 A 是亚甲基，n 为 1，R¹ 是在氮上为 1-亚胺基乙基取代的哌啶-4-基氧，R² 是氢，R³ 是异丙基，而 R⁴ 是 -C(NH)NH₂，即



该化合物可命名为 1-(4-脞基萘-1-基)甲基-2-异丙基-6-(N-(1-亚胺基乙基)哌啶-4-基氧)苯并咪唑；而其配向异构体为：



其命名为 1-(4-脞基萘-1-基)甲基-2-异丙基-5-(N-(1-亚胺基乙基)哌啶-4-基氧)苯并咪唑。

实用性和给药

A、实用性

本发明的化合物是 Xa 和 IIa 因子抑制剂，并因此可在治疗以血栓形成活性为特征的疾病中用作抗凝剂，所述血栓形成活性是以凝血阶式过程中 Xa 因子或 IIa 因子的作用为基础的(见上述的发明背景部分)。化合物的主要适应症是对心肌梗塞引起的长期危险的预防。其他的适应症是对矫形手术后深度静脉栓塞 (DVT) 的预防，或者对暂时性局部缺血病人的预防。本发明的化合物还可用于目前使用香豆素来治疗的疾病，如 DVT 或其他类型的手术介入如冠状动脉分流搭桥和经皮穿刺冠状血管成型。本发明化合物还可用于治疗与急性骨髓细胞性白血病、糖尿病、多发性骨髓瘤有关的血栓形成并发症，与败血性休克、感染性紫癜爆发、成人呼吸抑制综合症、不稳定的绞痛有关的扩散性血管凝血，以及与主动脉瓣或血管修复有关的血栓形成并发症。本发明的化合物还可用于预防血栓形成性疾病，特别是对此类疾病的高发病人。

另外，本发明的化合物可用作抑制凝血阶式过程中 Xa 和 IIa 因子的体外诊断试剂。

B、测试

用于证实本发明化合物对 Xa 因子或 IIa 因子的抑制作用的主要生物测试是仅涉及丝氨酸蛋白酶、待测试的本发明化合物、底物和缓冲液的简单显色测试 (见，例如 *Thrombosis Res.* (1979), 第 16 卷, 245

—254 页)。例如，在主要生物测试中可使用四种组织人丝氨酸蛋白酶、游离 Xa 因子、凝血酶原酶、凝血酶（IIa 因子）和组织血纤维蛋白溶酶原活化剂（tPA）。在证实抑制血纤维蛋白溶解过程的副作用之前，已成功地使用了对 tPA 的测试（见，例如 J.Med. Chem. (1993)，第 36 卷，314—319 页）。

另一种可用于证实本发明的化合物对 Xa 因子的抑制的生物测试证实了本发明化合物对柠檬酸盐血浆中游离 Xa 因子的效力。例如，本发明化合物的抗凝血效力可使用凝血酶原时间（PT）或者活化的部分组织促凝血酶原激酶时间（aPTT）来测试，而化合物的选择性可用凝血酶凝结时间（TCT）测试来确定。用柠檬酸盐血浆中的游离 Xa 因子的 K_i 校正主要酶测试中的 K_i ，将筛选出与其他血浆成分相互作用或被其他血浆成分失活的化合物。用 PT 的延长校正 K_i 是将游离 Xa 因子抑制测试中的效力转化为临床凝血测试中的效力的必要体外证明。另外，柠檬酸盐血浆中的 PT 延长可用来测定随后的药代动力学研究中的作用时间。

对于证实本发明化合物之活性的测试的进一步信息，可参见 R. Lottenberg 等人，Methods in Enzymology (1981)，第 80 卷，341—361 页，以及 H. Ohno 等人，Thrombosis Research (1980)，第 19 卷，579—588 页。

C、常规给药

以纯化合物或合适药物组合物的形式给药本发明的化合物或其药

物学上可接受的盐，可通过任何进行类似应用的给药途径或剂型来实施。因此，给药途径有例如口服、经鼻、非胃肠道、局部、透皮、或直肠。剂型例如可为固体、半固体、冻干粉末或液体剂型，例如片剂、栓剂、丸剂、软弹性和硬明胶胶囊剂、粉剂、溶液剂、混悬剂、或气雾剂等，优选适合于简单且精确给药的单元剂型。本发明组合物包括常规的药物学载体或赋形剂以及作为活性成分的本发明化合物，除此之外还可进一步包括其他的药物、制药试剂、载体、辅料等。

通常情况下，根据给药的方式，药物组合物可包含约 1—99 重量%的本发明化合物或其药物学上可接受的盐，以及约 99—1 重量%的合适药物赋形剂。优选的是，组合物包含约 5—75 重量%的本发明化合物或其药物学上可接受的盐，其余的是合适的药物赋形剂。

优选的给药途径是口服，按常规每日给药治疗方案进行，其可根据待治疗疾病的严重程度来调节。对于口服给药来说，包含本发明化合物或其药物学上可接受的盐的药物组合物可通过掺入任何常规使用的赋形剂如制药级的甘露糖、乳糖、淀粉、预凝胶化的淀粉、硬脂酸镁、糖精钠、滑石、纤维素醚衍生物、葡萄糖、明胶、蔗糖、柠檬酸盐、没食子酸丙酯等来制备。该组合物可为溶液、混悬液、片、丸、胶囊、粉末、缓释等剂型。

该组合物优选为胶囊、caplet 或片剂的剂型，并因此还包括稀释剂如乳糖、蔗糖、磷酸氢二钙等；崩解剂如 croscarmellose 钠或其衍生物；润滑剂如硬脂酸镁等；以及黏合剂如淀粉、阿拉伯树胶、聚乙烯吡咯烷酮、明胶、纤维素醚衍生物等。

使用例如约 0.5—50%沉积在可缓慢溶解于身体中的载体内的活性成分，还可将本发明的化合物或其药物学上可接受的盐成型为栓剂，所述载体例如是聚氧乙二醇和聚乙二醇（PEG），如 PEG 1000（96%）和 PEG 4000（4%）。

液态的药物组合物是例如如下制备的：将本发明化合物（约 0.5—20%）或其药物学上可接受的盐、以及任选的药物辅料溶解、分散在载体中，例如水、盐水、葡萄糖水溶液、甘油、乙醇等，以形成溶液或悬浮液。

如果需要，本发明的药物组合物还可包括少量的辅助物质，例如润湿剂或乳化剂、pH 缓冲剂、抗氧化剂等，如柠檬酸、脱水山梨糖醇单月桂酸酯、三乙醇胺油酸盐、丁基化羟基甲苯等。

对于本领域的普通技术人员来说，制备此等剂型的实际方法是已知或者是显而易见的，例如可参见 Remington' s Pharmaceutical Sciences, 第 18 版 (Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, 1990)。在任何情况下，根据本发明所给药的组合物都包含对于治疗通过抑制 Xa 因子来缓解之疾病来说为有效量的本发明化合物或其药物学上可接受的盐。

本发明的化合物或其药物学上可接受的盐以治疗有效量给药，该量可根据各种因素来变化，所述因素包括具体所用化合物的活性、化合物的代谢稳定性和作用长度、患者的年龄、体重、身体情况、性别、饮食、给药方式和时间、排泄率、药物的复合、具体疾病的严重程度、以及经受治疗的宿主。一般来说，每日治疗有效剂量为每日约 0.14—14.3

mg/kg 体重的化合物或其药理学上可接受的盐；优选为每日约 0.7—10 mg/kg 体重；更优选为每日约 1.4—7.2 mg/kg 体重。例如，在给药 70kg 体重的人时，剂量范围是每日约 10mg—1g 的本发明化合物或其药理学上可接受的盐；优选为每日约 50—700 mg，更优选为每日约 100—500 mg。

具体实施方式

对于发明简述部分中所提到的化合物，有几组化合物是优选的。

一组优选的化合物是如下的式 (I) 化合物，其中：n 是 0 或 1；A 是亚烷基；R¹ 是—OR⁵ 或—N(R⁵)R⁶；R² 独立地是硝基，烷基（任选地被—C(O)OR⁸ 取代），—OR⁵，—N(R⁷)R⁹，—C(O)OR⁸，—C(O)N(R⁸)R⁹，或者是被—C(O)OR⁸ 或—R¹⁰C(O)OR⁸ 取代的哌啶基；R³ 是氢或者是任选地被以下一种或多种取代基取代的烷基：卤素、—C(O)OR⁸ 或—C(O)N(R⁸)R⁹；R⁴ 是—C(NH)NH₂；R⁵ 独立地是氢，或者是任选地被以下一种或多种取代基取代的烷基：—C(O)OR⁸、—C(O)N(R⁸)R⁹ 和苯基（任选地被—C(O)OR⁸ 取代），或者是各任选地被以下取代基取代的哌啶基或吡咯烷基：1-亚胺基烷基、—C(NH)N(R⁸)R⁹、—R¹⁰C(O)OR⁸、或—SO₃H；R⁶ 是氢、烷基、苄基（任选地被—C(O)OR⁸ 取代）、—R¹⁰C(O)OR⁸、—R¹⁰C(O)N(R⁸)R⁹、或者—C(O)R⁷；R⁷ 是被一种或多种选自—C(O)OR⁸ 和芳基（任选地被—C(O)OR⁸ 取代）的取代基取代的分枝或直链亚烷基；R⁸ 和 R⁹ 各自独立地是氢、或烷基；以及 R¹⁰ 各自独立地是分枝或直链亚烷基。

在该组化合物中，以下是优选的亚组化合物，其中：n 是 0 或 1；A 是亚甲基； R^1 是 $-OR^5$ 或 $-N(R^5)R^6$ ； R^2 独立地是硝基，甲基（任选地被 $-C(O)OR^8$ 取代）， $-OR^5$ ， $-N(R^7)R^9$ ， $-C(O)OR^8$ ， $-C(O)N(R^8)R^9$ ，或者是被 $-C(O)OR^8$ 或 $-R^{10}-C(O)OR^8$ 取代的哌啶基； R^3 是氢或者是任选地被 $-C(O)OR^8$ 或 $-C(O)N(R^8)R^9$ 取代的烷基； R^4 是 $-C(NH)NH_2$ ； R^5 独立地是氢，或者是任选地被 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)N(R^8)R^9$ 和苯基（任选地被 $-C(O)OR^8$ 取代）取代的烷基，或者是任选地被以下取代基取代的哌啶基：1-亚胺烷基、 $-R^{10}-C(O)OR^8$ 或 $-SO_3H$ ； R^6 是氢、烷基、苄基（任选地被 $-C(O)OR^8$ 取代）或 $-R^{10}-C(O)OR^8$ ； R^7 是被以下一种或多种选自 $-C(O)OR^8$ 和芳基（任选地被 $-C(O)OR^8$ 取代）的取代基取代的分枝或直链亚烷基； R^8 和 R^9 各自独立地是氢、甲基或乙基；以及 R^{10} 各自独立地是分枝或直链亚烷基。

在该亚组化合物中，优选的一类是以下化合物，其中：n 是 0；A 是亚甲基； R^1 是 $-OR^5$ ； R^3 是氢或者是任选地被 $-C(O)OR^8$ 或 $-C(O)N(R^8)R^9$ 取代的烷基； R^4 是 $-C(NH)NH_2$ ； R^5 是任选地被 1-亚胺基烷基取代的哌啶基；而 R^8 和 R^9 各自独立地是氢、甲基或乙基。

在该类化合物中，以下化合物是更为优选的：

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-2-甲基-6-(N-(1-亚胺基乙基)哌啶-4-基氧)苯并咪唑，

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-2-甲基-5-(N-(1-亚胺基乙基)哌啶-4-基氧)苯并咪唑，

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-2-甲基-6-(N-(1-亚胺基乙基)哌啶-3-基氧)苯并咪唑,

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-2-乙基-6-(N-(1-亚胺基乙基)哌啶-4-基氧)苯并咪唑,

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-2-乙基-5-(N-(1-亚胺基乙基)哌啶-4-基氧)苯并咪唑,

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-2-异丙基-6-(N-(1-亚胺基乙基)哌啶-4-基氧)苯并咪唑,

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-2-异丙基-5-(N-(1-亚胺基乙基)哌啶-4-基氧)苯并咪唑,

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-2-特丁基-6-(N-(1-亚胺基乙基)哌啶-4-基氧)苯并咪唑,

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-2-特丁基-5-(N-(1-亚胺基乙基)哌啶-4-基氧)苯并咪唑,

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-6-(N-(1-亚胺基乙基)哌啶-4-基氧)苯并咪唑,

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-5-(N-(1-亚胺基乙基)哌啶-4-基氧)苯并咪唑,

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-2-丙基-6-(N-(1-亚胺基乙基)哌啶-4-基氧)苯并咪唑,

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-2-丙基-5-(N-(1-亚胺基乙基)哌啶-4-基氧)苯并咪唑,

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-2-丙基-6-(哌啶-4-基氧)苯并咪唑,

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-2-丙基-5-(哌啶-4-基氧)苯并咪唑,

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-2-异丙基-6-(哌啶-4-基氧)苯并咪唑,

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-2-异丙基-5-(哌啶-4-基氧)苯并咪唑,

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-2-仲丁基-6-(N-(1-亚胺基乙基)哌啶-4-基氧)苯并咪唑,

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-2-仲丁基-5-(N-(1-亚胺基乙基)哌啶-4-基氧)苯并咪唑,

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-2-正丁基-6-(N-(1-亚胺基乙基)哌啶-4-基氧)苯并咪唑,

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-2-正丁基-5-(N-(1-亚胺基乙基)哌啶-4-基氧)苯并咪唑,

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-2-(2-羧乙基)-6-(N-(1-亚胺基乙基)哌啶-4-基氧)苯并咪唑,

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-2-(2-羧乙基)-5-(N-(1-亚胺基乙基)哌啶-4-基氧)苯并咪唑, 以及

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-2-(2-氨基羰基乙基)-6-(N-(1-亚胺基乙基)哌啶-4-基氧)苯并咪唑。

在该亚组化合物中，优选的一类是以下化合物，其中：n 是 0；A 是亚甲基；R¹ 是 -N(R⁵)R⁶；R³ 是氢或者是甲基；R⁴ 是 -C(NH)NH₂；R⁵ 是任选地被 1-亚胺基烷基取代的哌啶基；R⁶ 是氢、-R¹⁰-C(O)OR⁸ 或者 -C(O)N(R⁸)R⁹；R⁸ 和 R⁹ 各自独立地是氢和甲基；而 R¹⁰ 是分枝或直链亚烷基。

在该类化合物中，以下化合物是更为优选的：

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-6-(N-(1-亚胺基乙基)哌啶-4-基)氨基苯并咪唑，

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-2-甲基-6-(N-(N'-(1-亚胺基乙基)哌啶-4-基)-N-((甲氧基羰基)甲基)氨基)苯并咪唑，

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-2-甲基-6-(N-(N'-(1-亚胺基乙基)哌啶-4-基)-N-((氨基羰基)甲基)氨基)苯并咪唑，

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-2-甲基-6-(N-(N'-(1-亚胺基乙基)哌啶-4-基)-N-(3-羧基丙基)氨基)苯并咪唑，

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-2-甲基-6-(N-(N'-(1-亚胺基乙基)哌啶-4-基)-N-(2-(甲氧基羰基)丙基)氨基)苯并咪唑，

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-2-甲基-6-(N-(N'-(1-亚胺基乙基)哌啶-4-基)-N-(2-(羧基)丙基)氨基)苯并咪唑，和

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-2-甲基-5-(N-(N'-(1-亚胺基乙基)哌啶-4-基)-N-(2-(羧基)丙基)氨基)苯并咪唑。

在该亚组化合物中，优选的一类是以下化合物，其中：n 是 1；A 是亚甲基；R¹ 是 -OR⁵；R² 是硝基、-OR⁵、-N(R⁷)R⁹、-C(O)

OR⁸、或者哌啶基（任选地为—C(O)OR⁸取代）；R³是甲基或1-异丙基；R⁴是—C(NH)NH₂；R⁵独立地是氢或者是任选地被—C(O)OR⁸、—C(O)N(R⁸)R⁹取代的烷基，芳基（任选地被—C(O)OR⁸取代），或者哌啶基（任选地被—R¹⁰—C(O)OR⁸或1-亚胺基乙基取代）；R⁷是分枝或直链的被—C(O)OR⁸取代的亚烷基，或者苯基（任选地被—C(O)OR⁸取代）；而R⁸和R⁹各自独立地是氢和甲基。

在该类化合物中，以下化合物是更为优选的：

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-2-甲基-5-羟基-6-(N-(1-亚胺基乙基)哌啶-4-基氧)苯并咪唑，

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-2-甲基-5-(氨基羰基)甲氧基-6-(N-(1-亚胺基乙基)哌啶-4-基氧)苯并咪唑，

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-2-甲基-5-(羧基)甲氧基-6-(N-(1-亚胺基乙基)哌啶-4-基氧)苯并咪唑，

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-2-甲基-5-(4-(甲氧基羰基)苄氧基)-6-(N-(1-亚胺基乙基)哌啶-4-基氧)苯并咪唑，

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-2-甲基-5-(4-(羧基)苄氧基)-6-(N-(1-亚胺基乙基)哌啶-4-基氧)苯并咪唑，

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-2-甲基-5-羧基-6-(N-(1-亚胺基乙基)哌啶-4-基氧)苯并咪唑，

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-2-甲基-5-(3-(甲氧基羰基)苄氧基)-6-(N-(1-亚胺基乙基)哌啶-4-基氧)苯并咪唑，

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-2-甲基-5-(3-(羧基)苄氧基)-

- 6- (N-(1-亚胺基乙基)哌啶-4-基氧) 苯并咪唑,
- 1- (4-脒基萘-1-基) 甲基-2-甲基-5- (甲氧基羰基) 甲氧基
-6- (N-(1-亚胺基乙基)哌啶-4-基氧) 苯并咪唑,
- 1- (4-脒基萘-1-基) 甲基-2-甲基-5- (1-(氨基羰基)乙氧基)
-6- (N-(1-亚胺基乙基)哌啶-4-基氧) 苯并咪唑,
- 1- (4-脒基萘-1-基) 甲基-2-甲基-5- (1-(甲氧基羰基)乙氧基)
基) -6- (N-(1-亚胺基乙基)哌啶-4-基氧) 苯并咪唑,
- 1- (4-脒基萘-1-基) 甲基-2-甲基-5- (1-(羧基)乙氧基) -
6- (N-(1-亚胺基乙基)哌啶-4-基氧) 苯并咪唑,
- 1- (4-脒基萘-1-基) 甲基-2-异丙基-4-甲氧基-6- (哌啶
-4-基氧) 苯并咪唑,
- 1- (4-脒基萘-1-基) 甲基-2-异丙基-7-甲氧基-5- (哌啶
-4-基氧) 苯并咪唑,
- 1- (4-脒基萘-1-基) 甲基-2-异丙基-4-甲氧基-6- (N-(1
-亚胺基乙基)哌啶-4-基氧) 苯并咪唑,
- 1- (4-脒基萘-1-基) 甲基-2-异丙基-7-甲氧基-5- (N-(1
-亚胺基乙基)哌啶-4-基氧) 苯并咪唑,
- 1- (4-脒基萘-1-基) 甲基-2-甲基-5- (N-(4-羧基)苄胺基)
-6- (N-(1-亚胺基乙基)哌啶-4-基氧) 苯并咪唑,
- 1- (4-脒基萘-1-基) 甲基-2-异丙基-4- (4-羧基哌啶-1-
基) -6- (N-(1-亚胺基乙基)哌啶-4-基氧) 苯并咪唑,
- 1- (4-脒基萘-1-基) 甲基-2-异丙基-4- (羧基) 甲氧基-6

— (N-(1-亚胺基乙基)哌啶-4-基氧) 苯并咪唑，
 1-(4-咪基萘-1-基) 甲基-2-异丙基-7-硝基-6-(N-(1-亚胺基乙基)哌啶-4-基氧) 苯并咪唑，
 1-(4-咪基萘-1-基) 甲基-2-甲基-7-硝基-6-(N-(1-亚胺基乙基)哌啶-4-基氧) 苯并咪唑，
 1-(4-咪基萘-1-基) 甲基-2-异丙基-5-(N-(2-羧基丙-2-基)氨基) -6-(N-(1-亚胺基乙基)哌啶-4-基氧) 苯并咪唑，
 1-(4-咪基萘-1-基) 甲基-2-异丙基-5-(N-(4-羧基)苄胺基) -6-(N-(1-亚胺基乙基)哌啶-4-基氧) 苯并咪唑，
 1-(4-咪基萘-1-基) 甲基-2-异丙基-5-(N-(2-羧乙基)氨基) -6-(N-(1-亚胺基乙基)哌啶-4-基氧) 苯并咪唑，以及
 1-(4-咪基萘-1-基) 甲基-2-甲基-5-(N-(羧甲基)哌啶-4-基氧) -6-(N-(1-亚胺基乙基)哌啶-4-基氧) 苯并咪唑。

在该亚组化合物中，优选的一类是以下化合物，其中：n 是 1；A 是亚甲基；R¹ 是 -N(R⁵)R⁶；R² 是 -C(O)OR⁸ 或 -C(O)N(R⁸)R⁹；R³ 是 1-异丙基；R⁴ 是 -C(NH)NH₂；R⁵ 是任选地被 1-亚胺基乙基取代的哌啶基；R⁶ 是氢；而 R⁸ 和 R⁹ 各自独立地是氢和甲基。

在该类化合物中，以下化合物是更为优选的：

1-(4-咪基萘-1-基) 甲基-2-异丙基-4-羧基-6-(N-(1-亚胺基乙基)哌啶-4-基氨基) 苯并咪唑，和
 1-(4-咪基萘-1-基) 甲基-2-异丙基-4-氨基羰基-6-(N-(1-亚胺基乙基)哌啶-4-基氨基) 苯并咪唑。

本发明化合物的制备

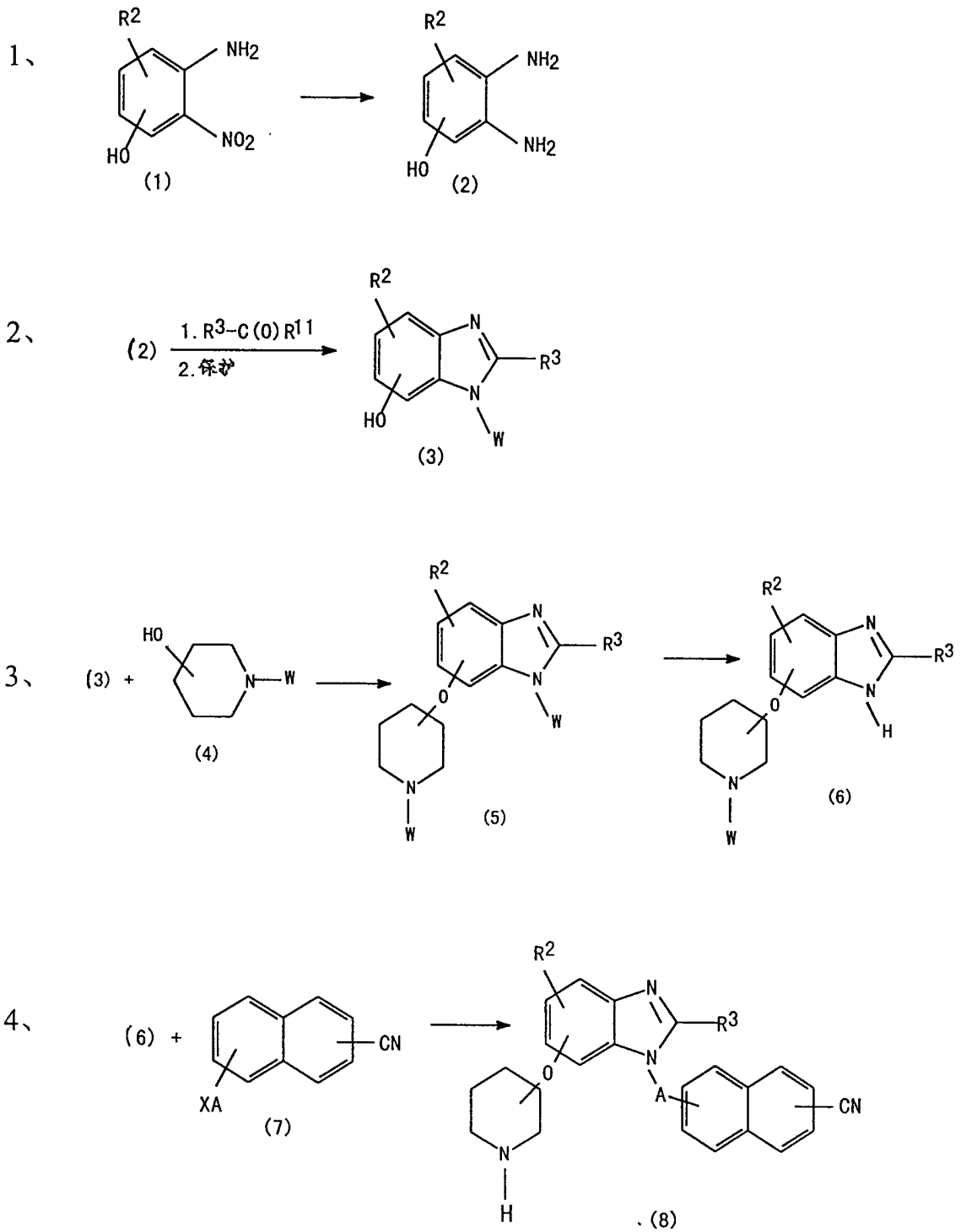
在以下反应路线中，只显示制备一个配向异构体，但根据本发明的内容，包括制备例和实施例，本领域技术人员可认识到反应路线中的某些步骤可产生配向异构体的混合物，通过常规技术将其分离和纯化。

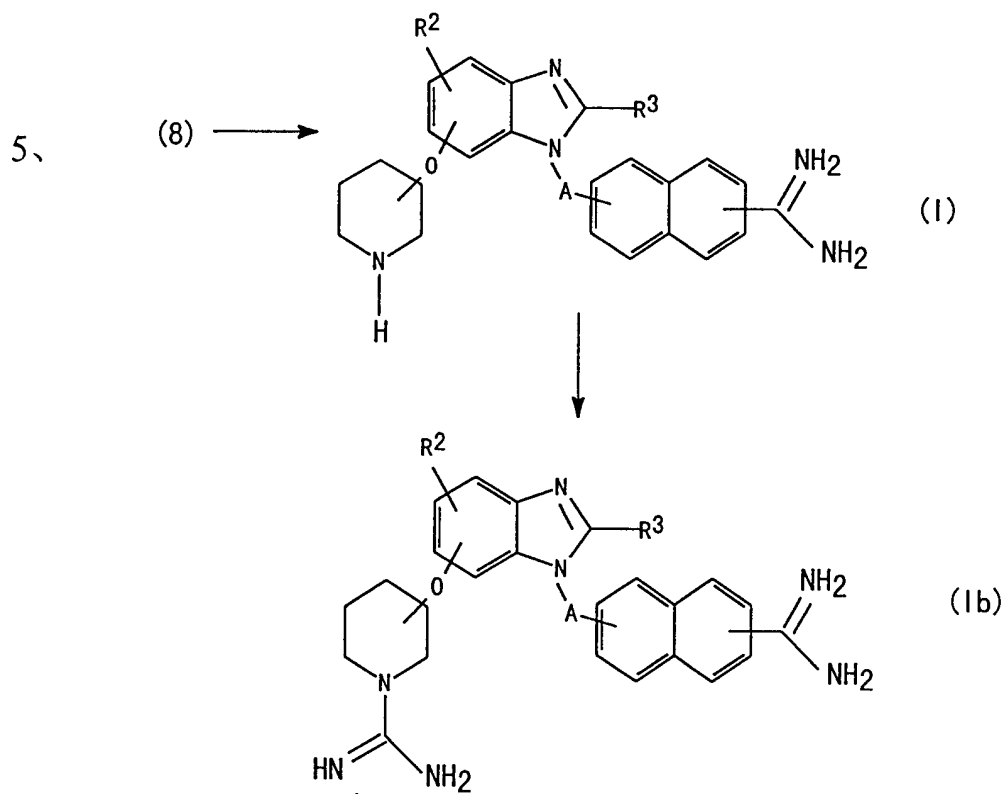
A、式 (Ia) 和 (Ib) 化合物的制备

式 (Ia) 和 (Ib) 的化合物是本发明化合物，他们是如反应路线 1 所示制备的，其中：A 是分枝或直链的亚烷基、 $-C(O)-$ 或者 $-S(O)_2-$ ； R^2 是烷基（任选地被卤素、芳基、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-N(R^8)R^9$ 取代）、 $-OR^5$ 、 $-N(R^7)R^7$ 、 $-N(R^7)R^9$ 、 $-N(R^8)R^9$ 、 $-N(R^8)C(O)R^7$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)N(R^7)R^9$ 、 $-C(O)N(R^8)R^9$ ； R^3 是氢或者是任选地被以下一种或多种取代基取代的烷基：卤素、烯基、羟基、烷氧基、芳基（任选地被烷基、羟基、卤素、 $-N(R^8)R^9$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)N(R^8)R^9$ 取代）、芳氧基（任选地被烷基、羟基、卤素、 $-N(R^8)R^9$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)N(R^8)R^9$ 取代）、芳烷氧基（任选地被烷基、羟基、卤素、 $-N(R^8)R^9$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)N(R^8)R^9$ 取代）、卤代烯基、环烷基、咪唑基、吲哚基、金刚烷基（任选地被卤素、烷基、 $-N(R^8)R^9$ 、 $-C(O)OR^8$ 或 $-C(O)N(R^8)R^9$ 取代）、 $-C(O)OR^8$ 、 $-N(R^8)R^9$ 、 $-C(O)N(R^8)R^9$ 、 $-C(O)(CH_2)_mOR^8$ （其中 m 为 1-4）、 $-N(R^8)C(O)R^8$ 、

$-N(R^8)C(O)N(R^8)R^9$ 、 $-N(R^8)C(NH)N(R^8)R^9$ 、 $-OPO_3H_2$
 和 $-SR^8$ ； R^5 独立地是氢；或者是任选地被以下一种或多种取代基取代
 的烷基：卤素、烯基、羟基、烷氧基、芳基（任选地被烷基、羟基、
 卤素、 $-N(R^8)R^9$ 、 $-C(O)OR^8$ 或 $-C(O)N(R^8)R^9$ 取代）、芳氧基（任选
 地被烷基、羟基、卤素、 $-N(R^8)R^9$ 、 $-C(O)OR^8$ 或 $-C(O)N(R^8)R^9$ 取代）、
 芳烷氧基（任选地被烷基、羟基、卤素、 $-N(R^8)R^9$ 、 $-C(O)OR^8$ 或
 $-C(O)N(R^8)R^9$ 取代）、卤代烯基、环烷基、咪唑基、吡啶基、金刚烷基
 （任选地被卤素、烷基、 $-N(R^8)R^9$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)N(R^8)R^9$ 取代）、
 $-C(O)OR^8$ 、 $-N(R^8)R^9$ 、 $-C(O)N(R^8)R^9$ 、 $-C(O)(CH_2)_pOR^8$ （其中 p 为 1-4）、
 $-N(R^8)C(O)R^8$ 、 $-N(R^8)C(O)N(R^8)R^9$ 、 $-N(R^8)C(NH)N(R^8)R^9$ 、 $-OPO_3H_2$ 和 $-SR^8$ ，或者是任选
 地被以下取代基取代的芳基：烷基、羟基、卤素、 $-N(R^8)R^9$ 、 $-C(O)OR^8$
 或 $-C(O)N(R^8)R^9$ ； R^7 是被以下一种或多种取代基取代的分枝或直链亚
 烷基：卤素、羟基、烷氧基、芳基（任选地被烷基、羟基、卤素、 $-N(R^8)R^9$ 、
 $-C(O)OR^8$ 取代）、芳氧基、芳烷氧基、烯基、卤代烯基、环烷基、咪
 唑基、吡啶基、金刚烷基（任选地被卤素、烷基、羟基、 $-C(O)OR^8$
 或 $-N(R^8)R^9$ 取代）、 $-C(O)OR^8$ 、 $-N(R^8)R^9$ 、 $-C(O)N(R^8)R^9$ 、
 $-C(O)(CH_2)_qOR^8$ （其中 q 为 1-4）、 $-N(R^8)C(O)R^8$ 、
 $-N(R^8)C(O)N(R^8)R^9$ 、 $-N(R^8)C(NH)N(R^8)R^9$ 、 $-OPO_3H_2$
 和 $-SR^8$ ； R^8 和 R^9 各自如发明简述部分中所述；以及 R^{11} 是羟基或卤素；
 而 X 是卤素， W 是氮的保护基如特丁氧基羰基。

反应路线 1





式 (1)、(4) 和 (7) 的化合物可市售得到，例如从 Aldrich Co. 得到，或者根据本领域普通技术人员已知的方法来制备。式 (7) 的化合物也可根据欧洲专利申请公开 0 540 051 号所披露的方法来制备。

通常情况下，式 (1a) 和 (1b) 的化合物是如下制备的：首先在质子性溶剂、优选甲醇中在氢存在下用氢化剂例如钯炭处理式 (1) 化合物 1—24 小时，优选 12 小时，并同时强烈摇晃。用强酸、优选 4N 盐酸处理反应混合物，然后过滤、浓缩，由此从反应混合物中分离出式 (2) 化合物。

如此形成的式 (2) 化合物溶解在酸性溶剂的水溶液中，如 4N 盐酸溶液，然后在该溶液中加入过量的式 $R^3-C(O)R^{II}$ (其中 R^{II} 是羟

基) 化合物。所得反应混合物回流 2—16 小时, 优选 12 小时, 然后在室温下优选用碳酸氢钾碱化。通过萃取和蒸发从反应混合物中分离出产物, 得到未经保护的式 (3) 化合物的类似物。将该类似物溶解在非质子性溶剂、优选四氢呋喃中, 然后用二特丁基二碳酸酯在室温下处理 2—12 小时, 优选 3 小时。通过水溶液萃取从反应混合物中分离出式 (3) 化合物, 然后进行柱色谱分离。

另外, 可将式 (2) 化合物溶解在非质子性溶剂、优选吡啶中, 然后用式 $R^3-C(O)R^{II}$ (其中 R^{II} 是氯) 化合物处理。所得反应混合物在室温下搅拌 4—16 小时, 优选 16 小时。通过水溶液萃取和重结晶从反应混合物中分离出产物, 制得中间产物酰胺, 用矿物酸、优选 1N 盐酸处理该中间产物。所得反应混合物回流 2—12 小时, 优选 3 小时, 然后在室温下碱化。所得化合物溶解在非质子性溶剂、优选四氢呋喃中, 在室温下用二特丁基二碳酸酯处理 2—12 小时, 优选 3 小时。然后按与上述类似的方法从反应混合物中分离出式 (3) 化合物。

然后将式 (3) 化合物溶解在非质子性溶剂、优选四氢呋喃中, 并于室温下在三苯基膦和偶氮二甲酸二乙酯 (DEAD) 存在时向其中加入过量的式 (4) 化合物。所得反应混合物搅拌 1—14 小时, 优选 12 小时。柱色谱分离得到式 (5) 化合物, 然后将其溶解在质子性溶剂、优选甲醇中。所得溶液在密封烧瓶中用碱、优选氨处理, 并在 45—70°C、优选 50°C 的温度下搅拌 2—16 小时, 优选 3 小时。通过常规技术, 如浓缩和柱色谱分离, 从反应混合物中分离出式 (6) 化合物。

式 (6) 化合物溶解在非质子性溶剂、优选 DMF 中, 并用强无机

碱如氢氧化钠处理。所得反应混合物在室温下搅拌 30 分钟—3 小时，优选 1 小时。将式 (7) 化合物加入至反应混合物中，并在室温下搅拌该反应混合物 1—24 小时，优选 20 小时。通过常规技术如水溶液萃取和柱色谱分离，得到式 (8) 化合物。

将式 (8) 化合物溶解在无水醇、优选乙醇中，所得溶液用无水矿物酸、优选 HCl 处理，并同时保持温度在约 -78°C 至室温之间 2—24 小时，然后使温度升至室温，并检测反应的完成情况，例如通过反向 HPLC。除去溶剂，所得残留物溶解在新鲜的无水醇、优选乙醇中。所得溶液用无水氨气在室压下或者在室温至 100°C 的密封烧瓶中处理约 1—5 小时。然后通过标准方法，如浓缩和反向 PHLC，从反应混合物中分离出式 (Ia) 化合物。

另外，除用无水氨气处理以上所得溶液外，还可用式 $-\text{NH}_2\text{OR}^8$ 的化合物处理该所得溶液，以制备相应的式 (Ia) 化合物（其中 R^4 是一 $\text{C}(\text{NH})\text{N}(\text{H})\text{OR}^8$ 取代基）。

将式 (Ia) 化合物溶解在质子性溶剂、优选甲醇中，然后在碱、优选三乙基胺存在下，用亚氨基酸 (imidate)、优选乙基乙酰亚氨基酸在室温下处理 1—16 小时，优选 3 小时。然后通过标准方法，如浓缩和反向 PHLC，从反应混合物中分离出产物——式 (Ib) 化合物

其中 R^2 包括 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^8)\text{R}^9$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ （其中 R^8 和 R^9 独立地是烷基、芳基或芳烷基）的式 (Ia) 和 (Ib) 化合物可在酸性条件下水解，以制备其中 R^2 包括 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ （其中 R^8 是氢）的式 (Ia) 和 (Ib) 化合物。

其中 R^2 包括 $-C(O)OR^8$ (其中 R^8 是氢) 的式 (Ia) 和 (Ib) 化合物可在标准条件下酰胺化或酯化, 以制备其中 R^2 包括 $-C(O)OR^8$ (其中 R^8 是烷基、芳基或芳烷基) 的式 (Ia) 和 (Ib) 化合物, 或者其中 R^2 包括 $-C(O)N(R^8)R^9$ 或 $-C(O)N(R^7)R^9$ (其中 R^8 和 R^9 独立地是氢、烷基、芳基或芳烷基, 而 R^7 如发明简述部分所述) 的式 (Ia) 和 (Ib) 化合物。

其中 R^2 是硝基的式 (Ia) 和 (Ib) 化合物可在标准条件下减压还原, 以制备其中 R^2 是氨基的式 (Ia) 和 (Ib) 化合物, 该化合物可进一步用合适的烷基化试剂处理, 得到其中 R^2 是 $-N(R^7)R^7$ 、 $-N(R^7)R^9$ 、 $-N(R^8)R^9$ 或 $-N(R^8)C(O)R^7$ (其中各 R^8 和 R^9 是氢、烷基、烷基、芳基或芳烷基, 而 R^7 如发明简述部分所述) 的式 (Ia) 和 (Ib) 化合物。

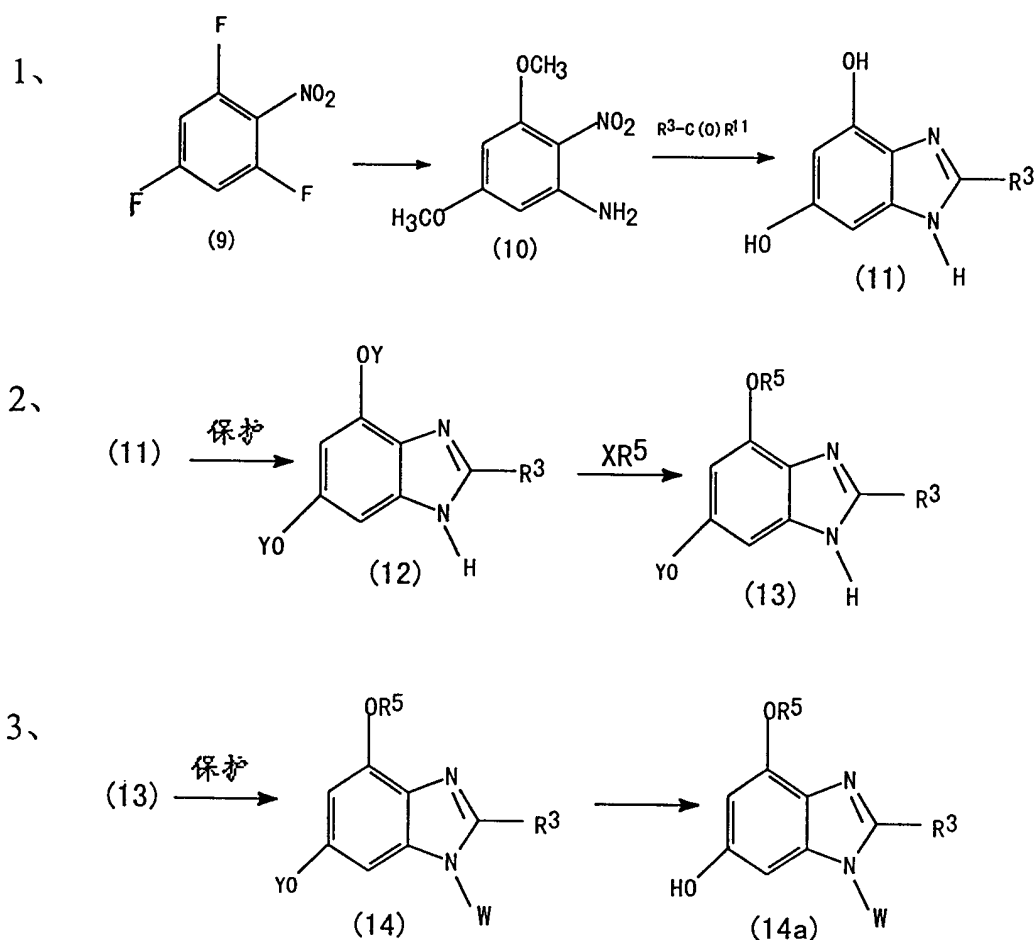
式 (Ib) 化合物可进一步用合适的酸性卤化物、优选酸性氯化物, 或者用合适的酸酐或等价物来处理, 以得到其中 R^4 是 $-C(NH)N(H)C(O)R^8$ 的本发明化合物。另外, 式 (Ib) 化合物可进一步用氨基甲酰氯或其等价物处理, 以得到其中 R^4 是 $-C(NH)N(H)C(O)OR^8$ 的本发明化合物。

B、式 (14a) 化合物的制备

式 (14a) 化合物是制备本发明化合物中的中间产物, 其是如反应路线 2 所示制备的, 其中: R^3 是氢或者是任选地被以下一种或多种取代基取代的烷基: 卤素、烯基、羟基、烷氧基、芳基 (任选地被烷基、

羟基、卤素、 $-N(R^8)R^9$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)N(R^8)R^9$ 取代)、芳氧基(任选地被烷基、羟基、卤素、 $-N(R^8)R^9$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)N(R^8)R^9$ 取代)、芳烷氧基(任选地被烷基、羟基、卤素、 $-N(R^8)R^9$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)N(R^8)R^9$ 取代)、卤代烯基、环烷基、咪唑基、吡啶基、金刚烷基(任选地被卤素、烷基、 $-N(R^8)R^9$ 、 $-C(O)OR^8$ 或 $-C(O)N(R^8)R^9$ 取代)、 $-C(O)OR^8$ 、 $-N(R^8)R^9$ 、 $-C(O)N(R^8)R^9$ 、 $-C(O)(CH_2)_mOR^8$ (其中 m 为 1-4)、 $-N(R^8)C(O)R^8$ 、 $-N(R^8)C(O)N(R^8)R^9$ 、 $-N(R^8)C(NH)N(R^8)R^9$ 、 $-OPO_3H_2$ 和 $-SR^8$; R^5 是氢, 或者是任选地被以下一种或多种取代基取代的烷基: 卤素、烯基、羟基、烷氧基、芳基(任选地被烷基、羟基、卤素、 $-N(R^8)R^9$ 、 $-C(O)OR^8$ 或 $-C(O)N(R^8)R^9$ 取代)、芳氧基(任选地被烷基、羟基、卤素、 $-N(R^8)R^9$ 、 $-C(O)OR^8$ 或 $-C(O)N(R^8)R^9$ 取代)、芳烷氧基(任选地被烷基、羟基、卤素、 $-N(R^8)R^9$ 、 $-C(O)OR^8$ 或 $-C(O)N(R^8)R^9$ 取代)、卤代烯基、环烷基、咪唑基、吡啶基、金刚烷基(任选地被卤素、烷基、 $-N(R^8)R^9$ 、 $-C(O)OR^8$ 或 $-C(O)N(R^8)R^9$ 取代)、 $-C(O)OR^8$ 、 $-N(R^8)R^9$ 、 $-C(O)N(R^8)R^9$ 、 $-C(O)(CH_2)_pOR^8$ (其中 p 为 1-4)、 $-N(R^8)C(O)R^8$ 、 $-N(R^8)C(O)N(R^8)R^9$ 、 $-N(R^8)C(NH)N(R^8)R^9$ 、 $-OPO_3H_2$ 和 $-SR^8$; R^8 、 R^9 和 R^{10} 各自如发明简述部分中所述; R^{11} 是羟基或卤素; 而 Y 是氧的保护基如四丁基二甲基甲硅烷基, W 是氮的保护基如特丁氧基羰基。

反应路线 2



式 (9) 化合物和第 1 步中使用的酸性氯化物都可市售得到，例如从 Lancaster Synthesis, Inc. 得到，或者根据本领域技术人员已知的方法来制备。

通常情况下，式 (14a) 化合物是如下制备的：首先将式 (9) 化合物溶解在非质子性溶剂、优选四氢呋喃中，然后用氨气（气体）在 0 °C 下饱和该溶液。在饱和后，密封反应混合物，并温热至室温，搅拌 3—16 小时，优选 12 小时。反应混合物过滤，滤液浓缩，并溶解在质子

性溶剂、优选甲醇中，然后用过量碱金属醇盐、优选甲醇钠处理，在室温下搅拌反应混合物 1—6 小时，优选 3 小时。使用标准分离方法，如萃取和浓缩，从反应混合物中分离出式 (10) 化合物。

然后将式 (10) 化合物溶解在碱性非质子性溶剂如吡啶中，用稍微过量式 $R^3-C(O)Cl$ 化合物处理。在室温下搅拌反应混合物 1—16 小时，优选 1 小时。通过常规分离技术如蒸发、水溶液萃取和重结晶，进行分离，得到相应的酰胺。在强酸如 4N 盐酸存在下将该酰胺溶解在质子性溶剂、优选乙醇中，然后在标准还原条件如钯炭下用氢气还原，形成相应的胺，通过标准方法如过滤和浓缩，将其从反应混合物中分离出来。所得产物溶解在矿物酸如 2N 盐酸中，然后回流 3—12 小时，优选 4 小时。通过浓缩分离该产物，然后溶解在溴化氢水溶液中，并回流 1—16 小时，优选 3 小时。浓缩产物，并重新溶解在水和无机碱如碳酸氢钾中。通过常规方法如水溶液萃取和浓缩，从反应混合物中分离式 (11) 化合物。

式 (11) 化合物溶解在非质子性溶剂、优选 DMF 中，并在其中加入弱碱如咪唑。在该反应混合物中加入过量位阻大的甲硅烷基卤如特丁基二甲基甲硅烷基氯。在室温下搅拌所得反应混合物 1—12 小时，优选 1 小时。用常规技术如萃取和浓缩，从反应混合物中分离出式 (12) 化合物。

将式 (12) 化合物溶解在非质子性溶剂、优选 DMF 中，在室温下用强碱如氢化钠处理。反应混合物搅拌 1—6 小时，优选 4 小时，然后在其中加入式 XR^5 的化合物，同时搅拌 1—3 小时。用标准方法如萃取

和柱色谱分离，从反应混合物中分离出式（13）化合物。

式（13）化合物的苯并咪唑氮按与式（2）化合物相似的方法来保护，以产生式（14）化合物。将式（14）化合物溶解在非质子性溶剂中，如 DMF，然后冷却至 0°C。在该溶液中添加在非质子性溶剂中的四丁基氯化铵，并在 0°C 下搅拌所得混合物 30 分钟—3 小时，优选 1 小时。用常规方法如水溶液萃取和柱色谱分离，从反应混合物中分离出式（14a）化合物。

式（14a）化合物可按与式（3）化合物类似的方法进行处理，制得本发明化合物。

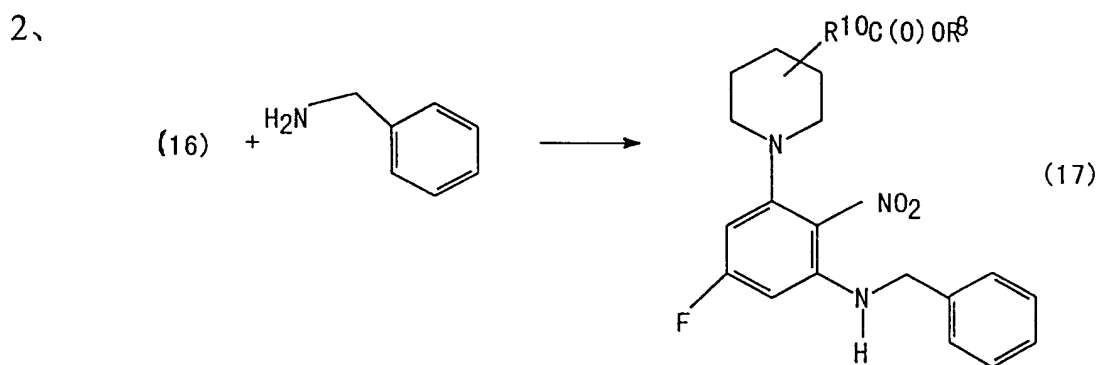
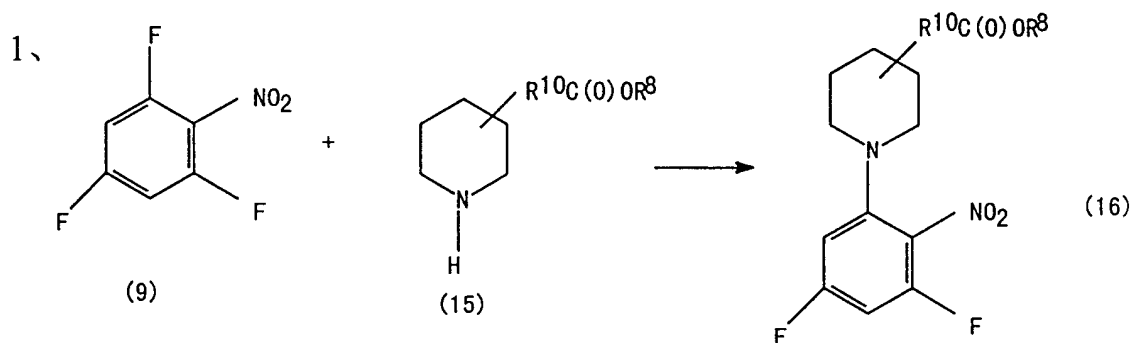
另外，在从式（10）化合物制备式（11）化合物中形成的二甲氧基苯并咪唑化合物可溶解在溴化氢水溶液中，并回流较短的时间，优选约 3 小时，以制得相应的式（13）化合物——单羟基甲氧基苯并咪唑，即其中 R⁵ 是甲基、Y 是氢的化合物。该化合物按与式（13）化合物类似的方法进行处理，制得本发明化合物。

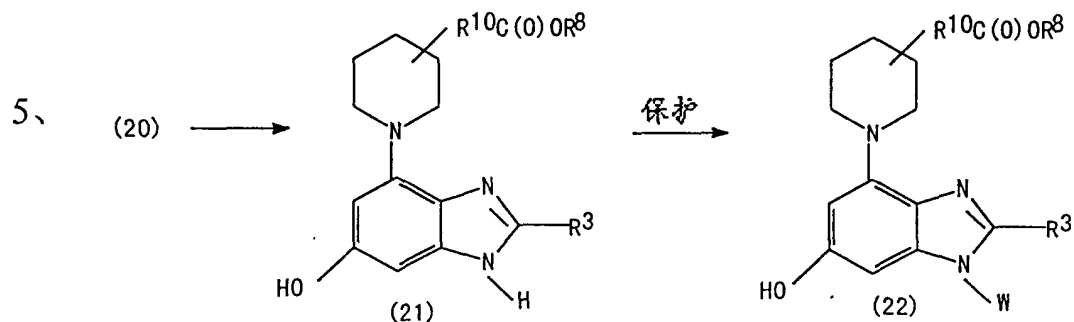
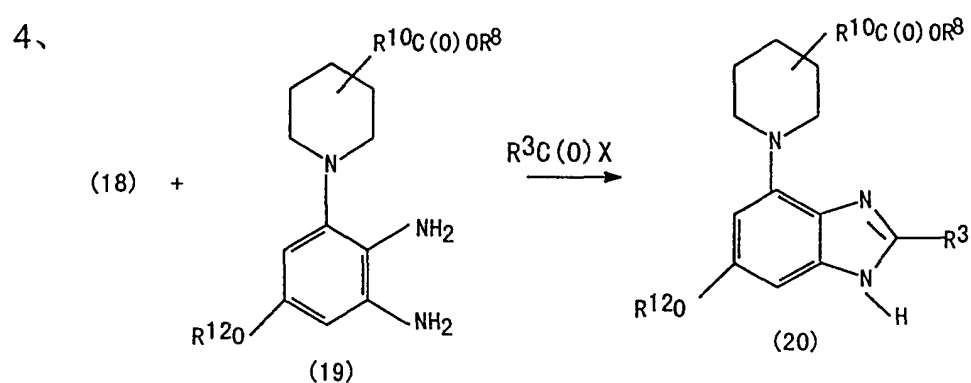
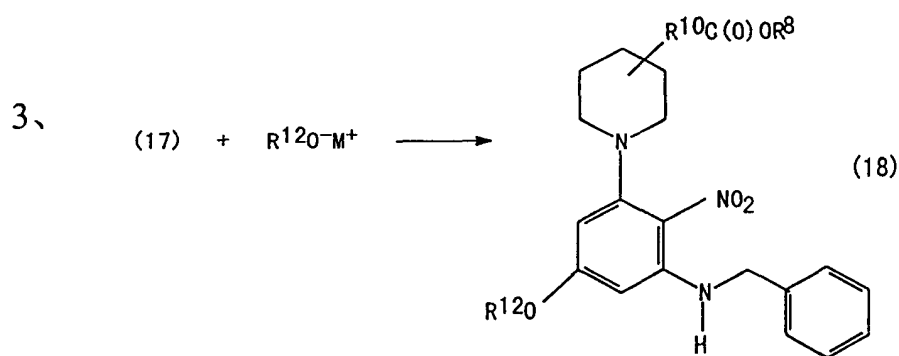
C、式（22）化合物的制备

式（22）化合物是制备本发明化合物中的中间产物，其是如反应路线 3 所示制备的，其中：R³ 是氢或者是任选地被以下一种或多种取代基取代的烷基：卤素、烯基、羟基、烷氧基、芳基（任选地被烷基、羟基、卤素、—N(R⁸)R⁹、—C(O)OR⁸、—C(O)N(R⁸)R⁹ 取代)、芳氧基（任选地被烷基、羟基、卤素、—N(R⁸)R⁹、—C(O)OR⁸、—C(O)N(R⁸)R⁹ 取代)、芳烷氧基（任选地被烷基、羟基、卤素、—

$N(R^8)R^9$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)N(R^8)R^9$ 取代)、卤代烯基、环烷基、咪唑基、吡啶基、金刚烷基 (任选地被卤素、烷基、 $-N(R^8)R^9$ 或 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)N(R^8)R^9$ 取代)、 $-C(O)OR^8$ 、 $-N(R^8)R^9$ 、 $-C(O)N(R^8)R^9$ 、 $-C(O)(CH_2)_mOR^8$ (其中 m 为 1-4)、 $-N(R^8)C(O)R^8$ 、 $-N(R^8)C(O)N(R^8)R^9$ 、 $-N(R^8)C(NH)N(R^8)R^9$ 、 $-OPO_3H_2$ 和 $-SR^8$; R^8 和 R^9 各自独立地为氢、烷基、芳基或芳烷基; R^{10} 是分枝或直链亚烷基; R^{12} 是烷基; 而 X 是卤素; M 是碱金属离子, 而 W 是氮的保护基如特丁氧基羰基。

反应路线 3





式 (9) 和 (15) 的化合物、以及步骤 4 中酸性卤化物可市售得到，或者根据本领域已知的方法来制备。

通常情况下，式 (22) 化合物是如下制备的：首先将式 (9) 化合物溶解在非质子性溶剂、优选乙腈中，然后将所得溶液冷却至约 -10

°C。在碱、优选二异丙基乙基胺存在下，在该溶液中加入等摩尔量的式(15)化合物，使所得溶液温热至室温。反应混合物搅拌 3—12 小时，优选 5 小时。用常规方法如蒸发溶剂、萃取和浓缩进行分离，得到相应的式(16)化合物。

然后将式(16)化合物溶解在非质子性溶剂、优选乙腈中，并将所得溶液冷却至约-10°C。在碱、优选二异丙基乙基胺存在下，在该溶液中缓慢加入苄胺，使所得溶液温热至室温。回流反应混合物 24—48 小时，优选约 24 小时。用常规方法如除去溶剂、含水有机溶剂萃取和浓缩进行分离，得到式(17)化合物。

将式(17)化合物溶解在质子性溶剂、优选醇如甲醇中。在氮气下向反应混合物中添加过量的相应于所用醇的碱金属醇盐如甲醇钠。回流反应混合物 1—12 小时，优选 6 小时，然后将反应混合物冷却至室温。除去溶剂，所得残留物溶解在有机溶剂中。用常规方法如水溶液萃取、浓缩和柱色谱进行分离，得到式(18)化合物。

将式(18)化合物溶解在质子性溶剂中，并用还原剂如钯炭在酸如盐酸存在时进行处理。所得混合物加压氢化，从溶液中过滤固体，产生式(19)化合物的盐酸盐。

将式(19)化合物的盐溶解在有机碱性溶剂、优选吡啶中。于约 0°C 下在该溶液中加入过量的式 $R^3-C(O)X$ 的化合物。使混合物温热至室温，并搅拌 12—16 小时，优选 12 小时。除去溶剂，用常规方法如有机溶剂萃取和浓缩进行分离，得到产物，将该产物溶解在强矿物酸如 4N 盐酸中，并回流所得溶液 8—16 小时，优选 16 小时。通过

蒸发除去酸，所得残留物用中等无机碱如碳酸氢钠中和至 pH 为 7。用常规方法如浓缩除去水以及用四氢呋喃滴定进行分离，得到式 (20) 化合物。

按照与式 (11) 化合物类似的方法使式 (20) 化合物去烷基，制得式 (21) 化合物，并按照与式 (2) 化合物类似的方法进行 N 保护，制得式 (22) 化合物。

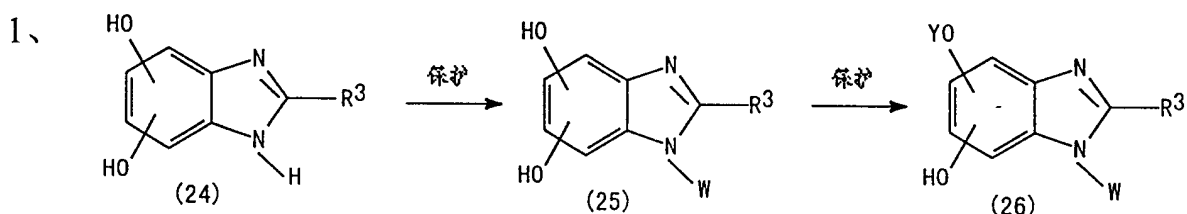
所得的式 (22) 化合物按照反应路线 1 中式 (3) 化合物类似的方法进行处理，制得本发明化合物。

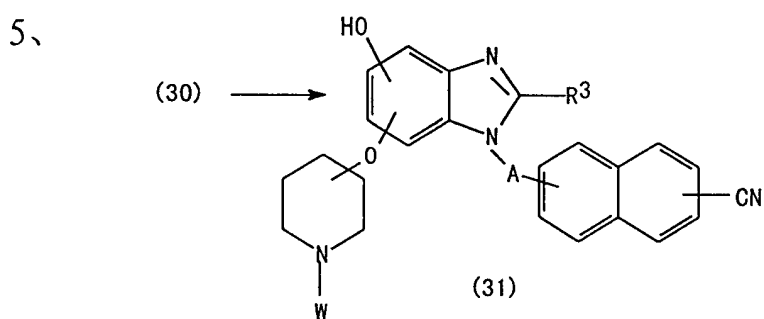
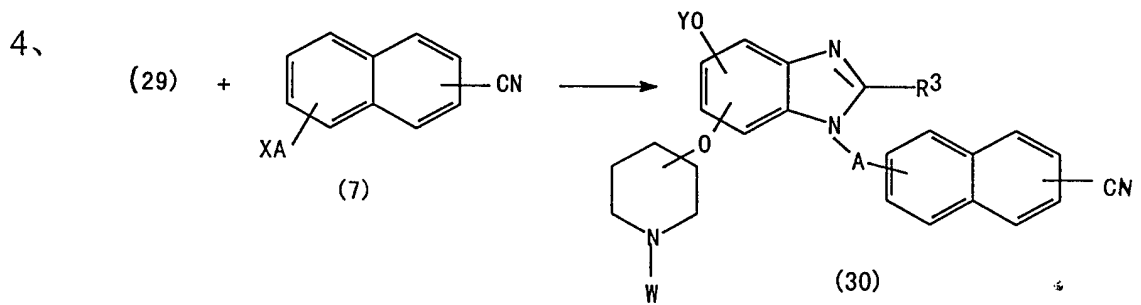
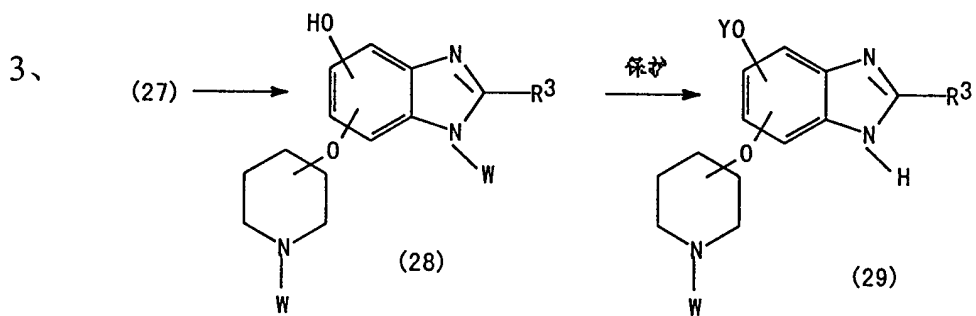
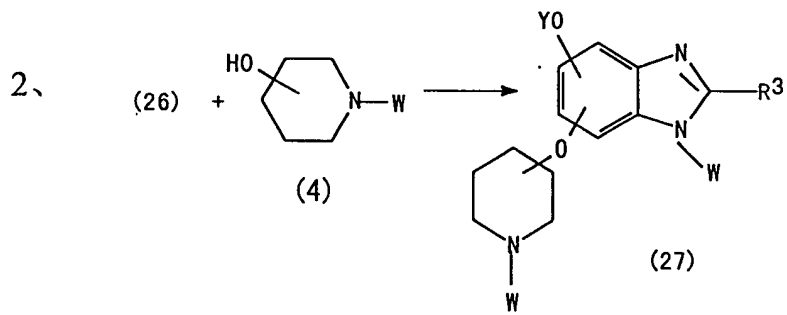
D、式 (32) 化合物的制备

式 (32) 化合物是制备本发明化合物中的中间产物，其是如反应路线 4 所示制备的，其中：A 是分枝或直链的亚烷基；R³ 是氢或者是任选地被以下一种或多种取代基取代的烷基：卤素、烯基、羟基、烷氧基、芳基（任选地被烷基、羟基、卤素、-N(R⁸)R⁹、-C(O)OR⁸、-C(O)N(R⁸)R⁹ 取代）、芳氧基（任选地被烷基、羟基、卤素、-N(R⁸)R⁹、-C(O)OR⁸、-C(O)N(R⁸)R⁹ 取代）、芳烷氧基（任选地被烷基、羟基、卤素、-N(R⁸)R⁹、-C(O)OR⁸、-C(O)N(R⁸)R⁹ 取代）、卤代烯基、环烷基、咪唑基、吡啶基、金刚烷基（任选地被卤素、烷基、-N(R⁸)R⁹、-C(O)OR⁸ 或 -C(O)N(R⁸)R⁹ 取代）、-C(O)OR⁸、-N(R⁸)R⁹、-C(O)N(R⁸)R⁹、-C(O)(CH₂)_mOR⁸（其中 m 为 1-4）、-N(R⁸)C(O)R⁸、-N(R⁸)C(O)N(R⁸)R⁹、-N(R⁸)C(NH)N(R⁸)R⁹、-OPO₃H₂ 和 -SR⁸；R⁵ 是氢，或者是

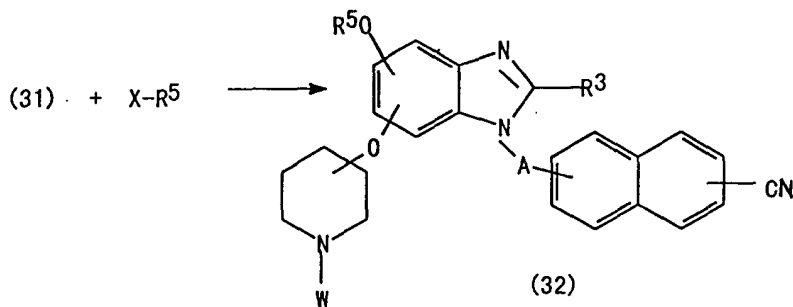
任选地被以下一种或多种取代基取代的烷基：卤素、烯基、羟基、烷氧基、芳基（任选地被烷基、羟基、卤素、 $-N(R^8)R^9$ 、 $-C(O)OR^8$ 或 $-C(O)N(R^8)R^9$ 取代）、芳氧基（任选地被烷基、羟基、卤素、 $-N(R^8)R^9$ 、 $-C(O)OR^8$ 或 $-C(O)N(R^8)R^9$ 取代）、芳烷氧基（任选地被烷基、羟基、卤素、 $-N(R^8)R^9$ 、 $-C(O)OR^8$ 或 $-C(O)N(R^8)R^9$ 取代）、卤代烯基、环烷基、咪唑基、吲哚基、金刚烷基（任选地被卤素、烷基、 $-N(R^8)R^9$ 、 $-C(O)OR^8$ 或 $-C(O)N(R^8)R^9$ 取代）、 $-C(O)OR^8$ 、 $-N(R^8)R^9$ 、 $-C(O)N(R^8)R^9$ 、 $-C(O)(CH_2)_pOR^8$ （其中 p 为 1-4）、 $-N(R^8)C(O)R^8$ 、 $-N(R^8)C(O)N(R^8)R^9$ 、 $-N(R^8)C(NH)N(R^8)R^9$ 、 $-OPO_3H_2$ 和 $-SR^8$ ，或者是任选地被以下取代基取代的芳基：烷基、羟基、卤素、 $-N(R^8)R^9$ 、 $-C(O)OR^8$ 或 $-C(O)N(R^8)R^9$ ； R^8 、 R^9 和 R^{10} 各自如发明简述部分中所述；而 X 是卤素，Y 是氧的保护基如特丁氧基二甲基甲硅烷基，W 是氮的保护基如特丁氧基羰基。

反应路线 4





6、



式 (24)、(4) 和 (7) 化合物可市售得到，或者根据本领域已知的方法或文献中公开的方法来制备。

通常情况下，式 (32) 化合物是如下制备的：首先将式 (24) 化合物溶解在非质子性溶剂、优选四氢呋喃中。在室温下用中等无机碱如碳酸氢钠将该溶液碱化至 pH 为 7—10，优选为 8。在溶液中加入过量的氮保护剂如二特丁基二碳酸酯，然后在室温下搅拌所得混合物 30 分钟至 24 小时，优选 12 小时。除去溶剂，所得残留物稀释，用有机溶剂萃取。萃取和浓缩后得到式 (25) 化合物。

将式 (25) 化合物溶解在非质子性溶剂、优选 DMF 中。在溶液中添加中等碱如咪唑和氧保护剂如特丁基二甲基甲硅烷基氯。在室温下所得混合物搅拌 30 分钟至 5 小时，优选 1 小时。通过萃取和蒸发从反应混合物中分离式 (26) 化合物。

将式 (26) 化合物溶解在非质子性溶剂、优选四氢呋喃中，然后按照与式 (3) 化合物类似的方法反应，制得式 (27) 化合物。

将式 (27) 化合物溶解在质子性溶剂、优选甲醇中，然后在 0—50 °C、优选 20 °C 下进行氨解以除去保护基，并同时搅拌 5—48 小时，优

选 12 小时。常规分离方法如浓缩和干燥后，得到式 (28) 化合物。

将式 (28) 化合物溶解在非质子性溶剂、优选 DMF 中，按与式 (26) 的化合物类似的方法进行 O 保护，制得式 (29) 化合物。

按照与式 (6) 化合物类似的方法对将式 (29) 化合物进行处理，得到式 (30) 化合物。将式 (30) 化合物溶解在非质子性溶剂、优选四氢呋喃中，然后在室温下用脱保护剂如四丁基氯化铵处理。搅拌反应混合物 30 分钟至 1 小时、优选 30 分钟后，通过常规技术如萃取和浓缩，从反应混合物中分离出式 (31) 化合物。

将式 (31) 化合物溶解在非质子性溶剂如 DMF 中。在该溶液中添加强碱如氢氧化钠，在室温下搅拌所得混合物 30 分钟至 2 小时，优选 30 分钟。在反应混合物中加入式 XR^5 的化合物，搅拌所得混合物 30 分钟至 3 小时，优选 1 小时。通过常规技术如水溶液萃取、浓缩和柱色谱，从反应混合物中分离出式 (32) 化合物。

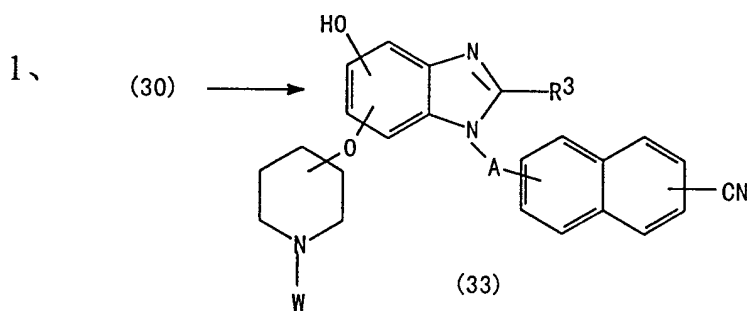
按照与式 (8) 化合物类似的方法处理式 (32) 化合物，制得本发明化合物。

E、式 (36) 化合物的制备

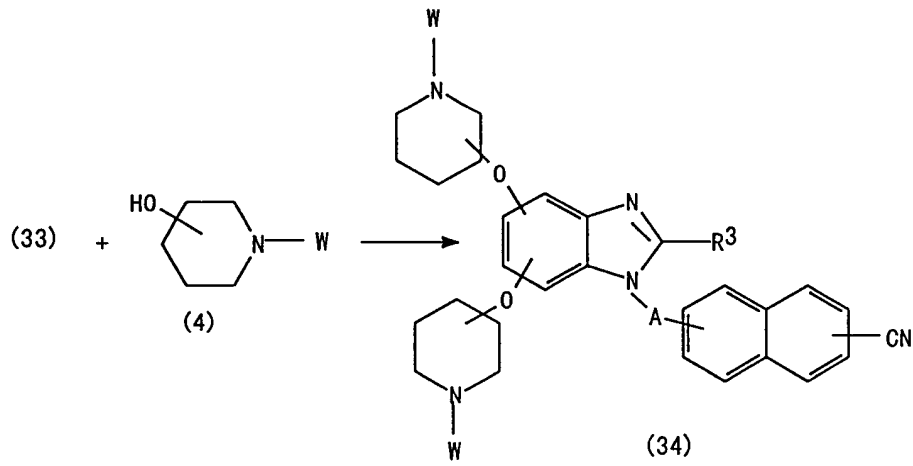
式 (36) 化合物是制备本发明化合物中的中间产物，其是如反应路线 5 所示制备的，其中：A 是分枝或直链的亚烷基； R^3 是氢或者是任选地被以下一种或多种取代基取代的烷基：卤素、烯基、羟基、烷氧基、芳基（任选地被烷基、羟基、卤素、 $-\text{N}(\text{R}^8)\text{R}^9$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^8)\text{R}^9$ 取代）、芳氧基（任选地被烷基、羟基、卤素、一

$N(R^8)R^9$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)N(R^8)R^9$ 取代)、芳烷氧基 (任
选地被烷基、羟基、卤素、 $-N(R^8)R^9$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)N(R^8)R^9$
 R^9 取代)、卤代烯基、环烷基、咪唑基、吡啶基、金刚烷基 (任选地被
卤素、烷基、 $-N(R^8)R^9$ 、 $-C(O)OR^8$ 或 $-C(O)N(R^8)R^9$ 取代)、 $-C(O)OR^8$ 、 $-N(R^8)R^9$ 、 $-C(O)N(R^8)R^9$ 、 $-C(O)(CH_2)_mOR^8$ (其
中 m 为 1-4)、 $-N(R^8)C(O)R^8$ 、 $-N(R^8)C(O)N(R^8)R^9$ 、
 $-N(R^8)C(NH)N(R^8)R^9$ 、 $-OPO_3H_2$ 和 $-SR^8$; R^8 、 R^9 和 R^{10} 各
自如发明简述部分中所述; 而 X 是卤素, Y 是氧保护基, 如特丁基二
甲基甲硅烷基; W^1 是氮的保护基如特丁氧基羰基, W^2 是不同的氮保
护基如苄氧基羰基 (CBZ)。

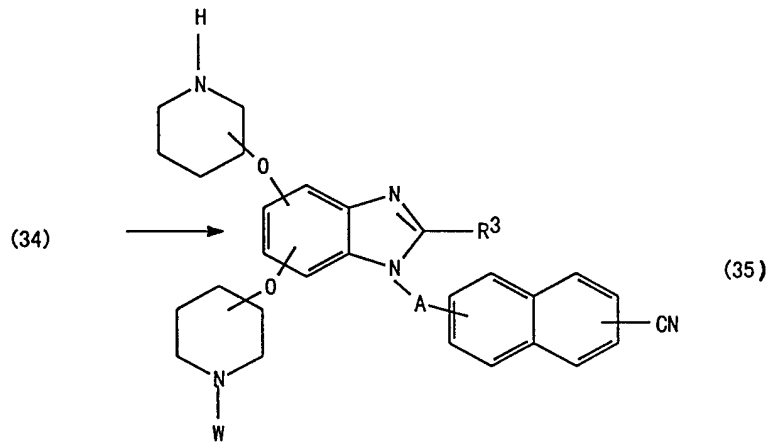
反应路线 5



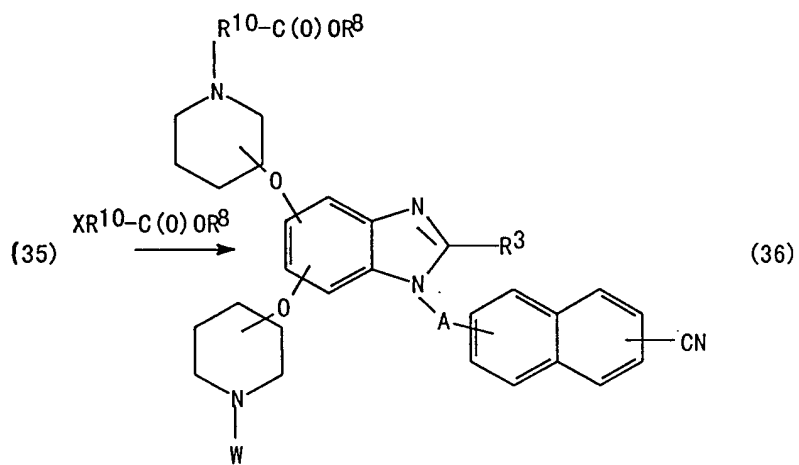
2、



3、



4、



根据所公开的方法制备式(30)化合物。式(4)和 $\text{XR}^{10}-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ 化合物可市售得到, 或根据本领域已知的方法来制备。

通常情况下, 如下制备式(36)化合物: 首先将式(30)化合物溶解在非质子性溶剂如四氢呋喃中, 然后按照与式(30)化合物类似的方法进行处理, 制得式(33)化合物。

按照与式(26)化合物类似的方法用式(4)化合物处理式(33)化合物, 制得式(34)化合物。

式(34)化合物溶解在质子性和非质子性溶剂的混合物中, 如二氯甲烷和甲醇 9:1 的混合物。在该溶液中加入有机酸如三氟乙酸。在室温下所搅拌得反应混合物 3—24 小时, 优选 6 小时。通过常规方法如浓缩, 从反应混合物中分离式(35)化合物。

将式(35)化合物溶解在非质子性溶剂如四氢呋喃中。在中等碱、优选碳酸钾存在下, 加入式 $\text{XR}^{10}-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ 化合物。在室温下搅拌所得反应混合物 30 分钟—6 小时, 优选 1 小时。根据常规方法如有机溶剂萃取、干燥、浓缩和柱色谱分离, 得到式(36)化合物。

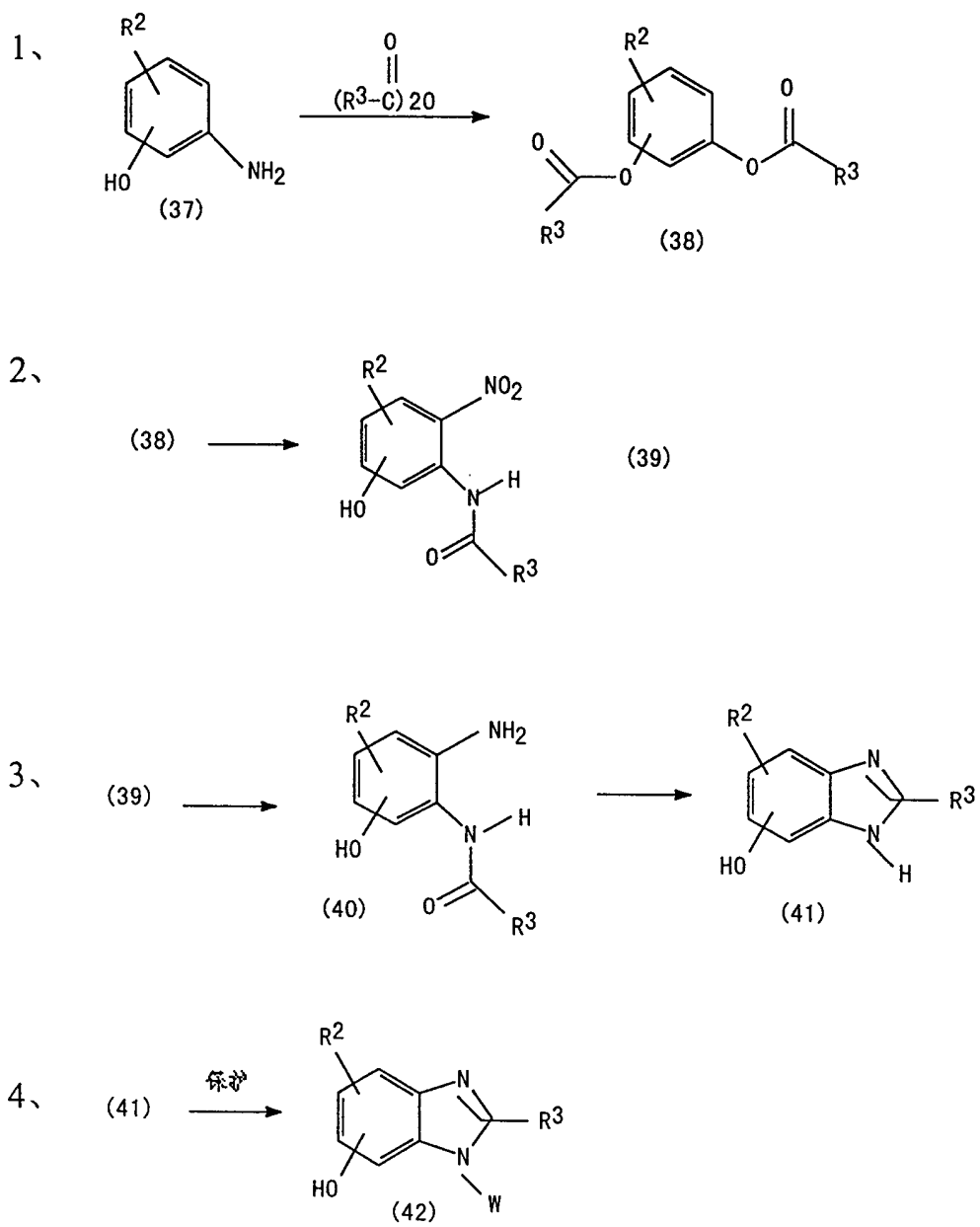
按照与式(8)化合物类似的方法对式(36)化合物进行处理, 制得本发明化合物。

F、式(45)化合物的制备

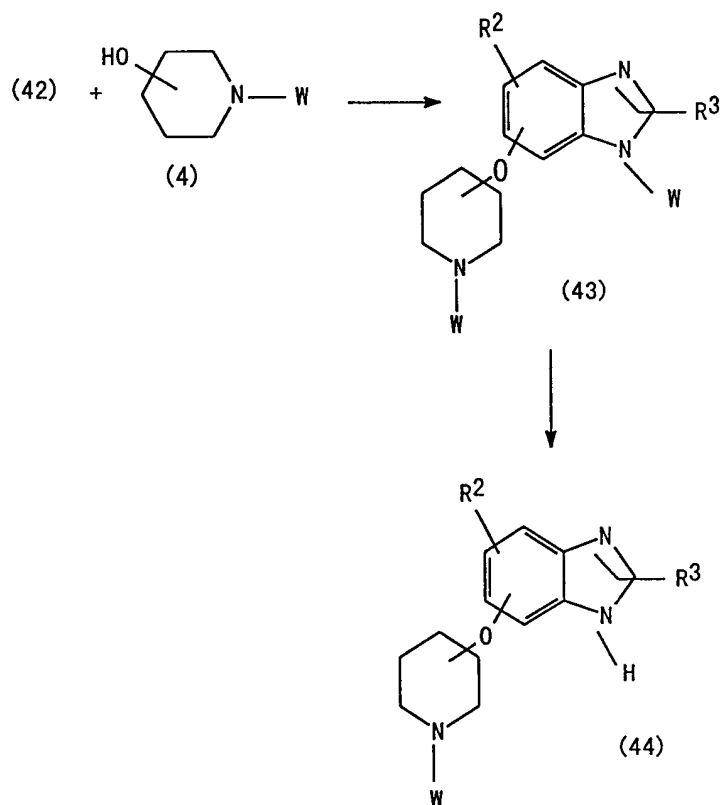
式(45)化合物是制备本发明中的中间产物, 其是如反应路线 6 所示制备的, 其中: A 是分枝或直链的亚烷基; R^2 是烷基(任选地被卤素、芳基、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{N}(\text{R}^8)\text{R}^9$ 取代), $-\text{OR}^5$,

$-N(R^7)R^7$, $-N(R^7)R^9$, $-N(R^8)R^9$, $-N(R^8)C(O)R^7$,
 $-C(O)OR^8$, $-C(O)N(R^7)R^9$, $-C(O)N(R^8)R^9$, 或者是
 被以下一种或多种取代基取代的杂环: $-C(NH)N(R^8)R^9$ 、 $-C(NH)$
 $N(H)OR^8$ 、 $-C(NH)N(H)C(O)R^8$ 、 $-C(NH)N(H)C(O)$
 OR^8 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)N(R^8)R^9$ 、 $-R^{10}C(O)OR^8$ 、 $-R^{10}C$
 $(O)N(R^8)R^9$ 以及 $-SO_3H$; R^3 是氢或者是任选地被以下一种或多
 种取代基取代的烷基: 卤素、烯基、羟基、烷氧基、芳基(任选地被
 烷基、羟基、卤素、 $-N(R^8)R^9$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)N(R^8)R^9$
 取代)、芳氧基(任选地被烷基、羟基、卤素、 $-N(R^8)R^9$ 、 $-C(O)OR^8$ 、
 $-C(O)N(R^8)R^9$ 取代)、芳烷氧基(任选地被烷基、羟基、卤素、
 $-N(R^8)R^9$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)N(R^8)R^9$ 取代)、卤代烯基、
 环烷基、咪唑基、吡啶基、金刚烷基(任选地被卤素、烷基、 $-N(R^8)R^9$ 、
 $-C(O)OR^8$ 或 $-C(O)N(R^8)R^9$ 取代)、 $-C(O)OR^8$ 、 $-N(R^8)R^9$ 、 $-$
 $C(O)N(R^8)R^9$ 、 $-C(O)(CH_2)_mOR^8$ (其中 m 为 1-4)、 $-N(R^8)$
 $C(O)R^8$ 、 $-N(R^8)C(O)N(R^8)R^9$ 、 $-N(R^8)C(NH)N(R^8)$
 R^9 、 $-OPO_3H_2$ 和 $-SR^8$; R^7 、 R^8 、 R^9 和 R^{10} 各自如发明简述部分中所述;
 而 X 是卤素, W 是氮的保护基如特丁氧基羰基。

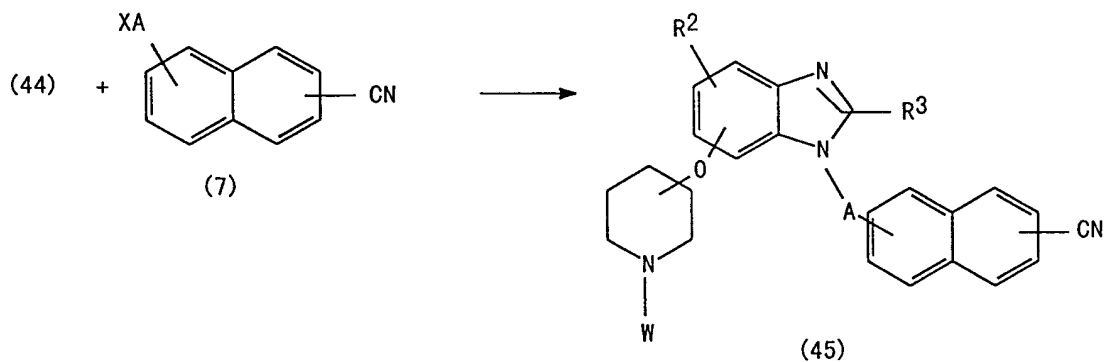
反应路线 6



5、



6、



式 (37)、(4) 和 (7) 化合物可市售得到, 例如从 Aldrich Co. 得到, 或者根据本领域已知的方法来制备。式 $(R^3-C(O))_2O$ 的化合物可市售得到, 例如从 Aldrich Co. 得到, 或者根据本领域已知的方法来制备。

通常情况下，式（45）的化合物是如下制备的：首先将式（37）化合物溶解在碱性非质子性溶剂如吡啶中。于室温下在该溶液中加入合适的酸酐。在室温下搅拌所得混合物 1—48 小时，优选 12 小时。除去溶剂，得到式（38）化合物。

将式（38）化合物溶解在质子性溶剂如三氟乙酸中。于室温下在该溶液中加入浓硝酸。所得混合物在室温下搅拌 30 分钟至 12 小时，优选 2 小时。通过重结晶进行分离，得到式（39）化合物及其硝基配向异构体。

将式（39）化合物溶解在质子性溶剂、优选甲醇中，然后在室温下用还原剂如钯炭对该溶液进行加压氢化。所得混合物过滤，滤液浓缩，得到式（40）化合物。在中等有机溶剂如乙酸中对式（40）化合物进行回流 1—3 小时，优选 2 小时，该酸相当于步骤 1 中使用的酸酐。除去酸性溶剂，通过萃取、干燥和浓缩，从反应混合物中分离式（41）化合物。

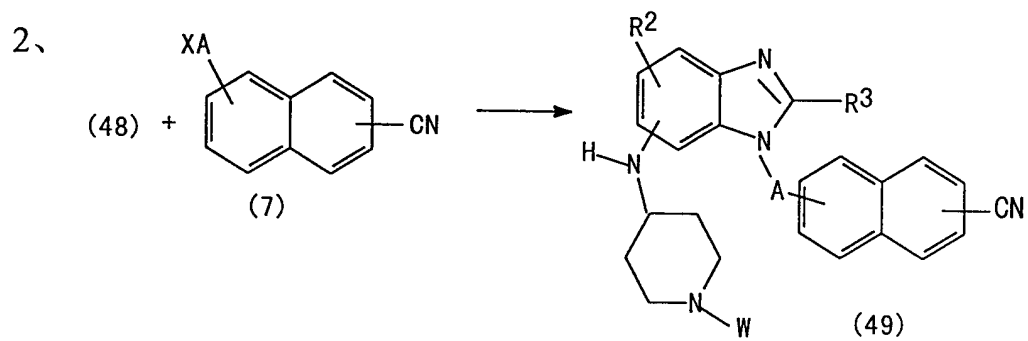
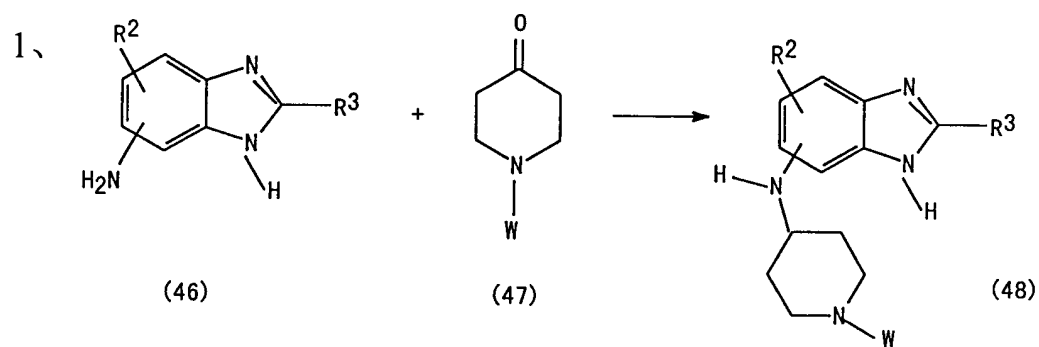
按照与式（2）类似的方法对式（41）化合物进行保护，制得式（42）化合物，并按照与式（3）化合物类似的方法对该化合物作进一步处理，制得式（45）化合物和本发明化合物。

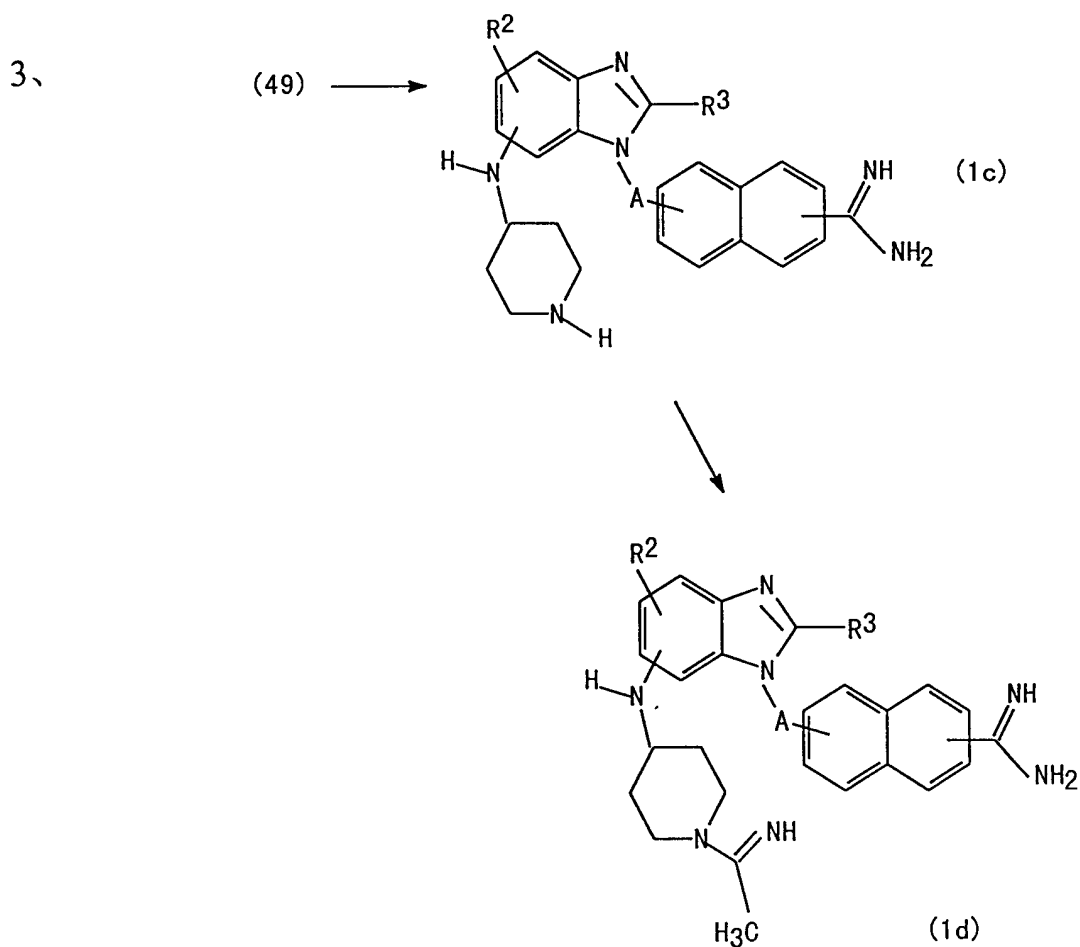
G、式（Ic）和（Id）化合物的制备

式（Ic）和（Id）化合物是本发明化合物，他们是如反应路线 7 所示制备的，其中：A 是分枝或直链的亚烷基；R² 是硝基，烷基（任选地被卤素、芳基、—C(O)OR⁸、—C(O)NR⁸R⁹、—N(R⁸)R⁹取代)，—OR⁵，

$-N(R^7)R^7$, $-N(R^7)R^9$, $-N(R^8)R^9$, $-N(R^8)C(O)R^7$,
 $-C(O)OR^8$, $-C(O)N(R^7)R^9$, $-C(O)N(R^8)R^9$, 或者是
 任选地被以下一种或多种取代基取代的杂环: $-C(NH)N(R^8)R^9$ 、
 $-C(NH)N(H)OR^8$ 、 $-C(NH)N(H)C(O)R^8$ 、 $-C(NH)$
 $N(H)C(O)OR^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)N(R^8)R^9$ 、 $-R^{10}C(O)$
 OR^8 、 $-R^{10}C(O)N(R^8)R^9$ 以及 $-SO_3H$; R^3 是氢或者是任选地被以
 下一种或多种取代基取代的烷基: 卤素、烯基、羟基、烷氧基、芳基
 (任选地被烷基、羟基、卤素、 $-N(R^8)R^9$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)$
 $N(R^8)R^9$ 取代)、芳氧基(任选地被烷基、羟基、卤素、 $-N(R^8)R^9$ 、
 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)N(R^8)R^9$ 取代)、芳烷氧基(任选地被烷基、
 羟基、卤素、 $-N(R^8)R^9$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)N(R^8)R^9$ 取代)、
 卤代烯基、环烷基、咪唑基、吡啶基、金刚烷基(任选地被卤素、烷
 基、 $-N(R^8)R^9$ 、 $-C(O)OR^8$ 或 $-C(O)N(R^8)R^9$ 取代)、 $-C(O)OR^8$ 、
 $-N(R^8)R^9$ 、 $-C(O)N(R^8)R^9$ 、 $-C(O)(CH_2)_mOR^8$ (其中 m
 为 1-4)、 $-N(R^8)C(O)R^8$ 、 $-N(R^8)C(O)N(R^8)R^9$ 、 $-N$
 $(R^8)C(NH)N(R^8)R^9$ 、 $-OPO_3H_2$ 和 $-SR^8$; R^7 、 R^8 、 R^9 和 R^{10} 各
 自如发明简述部分中所述; 而 X 是卤素, W 是氮的保护基如特丁氧基
 羰基。

反应路线 7





可根据以下制备例中所描述的来制备式 (46) 化合物。式 (47) 和 (7) 化合物可市售得到，例如从 Aldrich Co. 得到，或者根据本领域已知的方法来制备。

通常情况下，式 (1c) 和 (1d) 化合物是如下制备的：首先将式 (46) 化合物溶解在质子性溶剂如甲醇和乙酸的混合物中。于室温下，在还原剂如 NaCNBH_4 存在时向该溶液中加入过量的式 (47) 化合物。反应混合物在室温下搅拌 30 分钟至 3 小时，优选 1 小时，然后除去溶剂。

使用常规分离技术如水溶液萃取、浓缩和柱色谱，制得式（48）化合物。

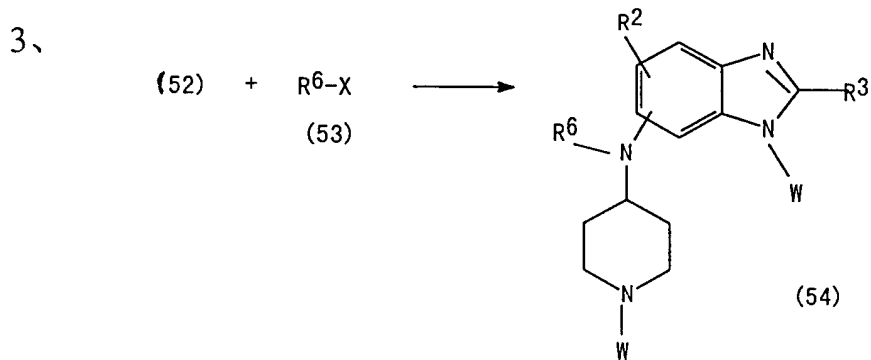
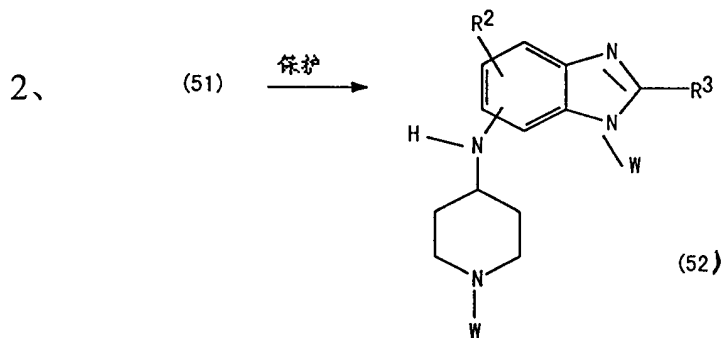
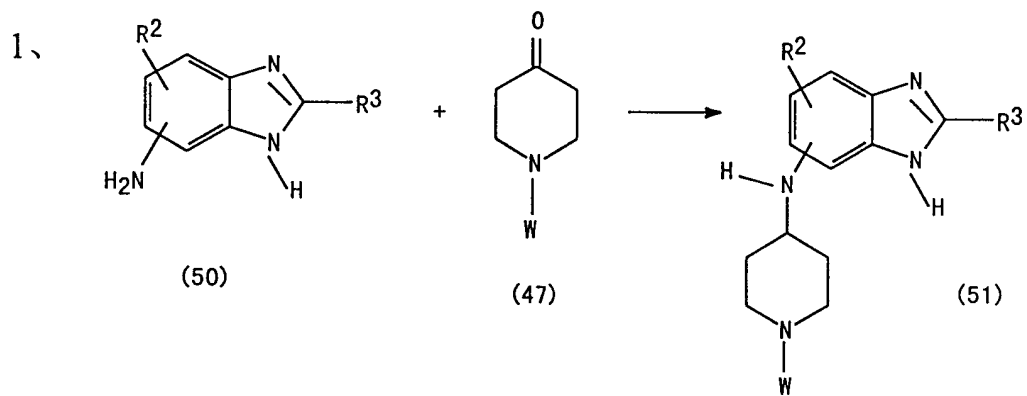
按照与式（6）化合物类似的方法对式（48）化合物进行处理，制得式（49）化合物，并按照与式（8）化合物类似的方法对该化合物进行处理，制得式（Ic）化合物，将此化合物按照与式（Ia）化合物类似的方法进行处理，得到式（Id）化合物。

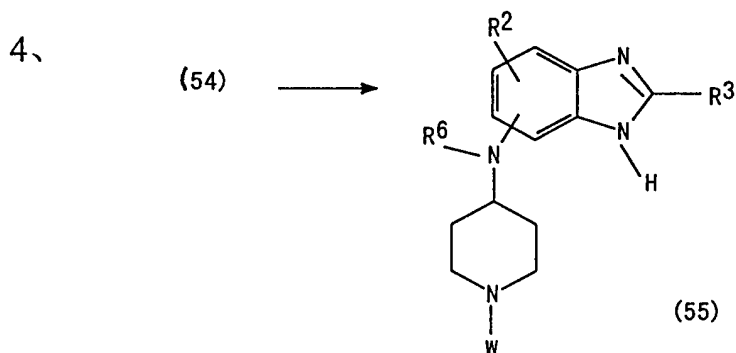
H、式（55）化合物的制备

式（55）化合物是制备本发明化合物中的中间产物，其是如反应路线 8 所示制备的，其中： R^3 是氢或者是任选地被以下一种或多种取代基取代的烷基：卤素、烯基、羟基、烷氧基、芳基（任选地被烷基、羟基、卤素、 $-N(R^8)R^9$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)N(R^8)R^9$ 取代）、芳氧基（任选地被烷基、羟基、卤素、 $-N(R^8)R^9$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)N(R^8)R^9$ 取代）、芳烷氧基（任选地被烷基、羟基、卤素、 $-N(R^8)R^9$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)N(R^8)R^9$ 取代）、卤代烯基、环烷基、咪唑基、吡啶基、金刚烷基（任选地被卤素、烷基、 $-N(R^8)R^9$ 、 $-C(O)OR^8$ 或 $-C(O)N(R^8)R^9$ 取代）、 $-C(O)OR^8$ 、 $-N(R^8)R^9$ 、 $-C(O)N(R^8)R^9$ 、 $-C(O)(CH_2)_mOR^8$ （其中 m 为 1-4）、 $-N(R^8)C(O)R^8$ 、 $-N(R^8)C(O)N(R^8)R^9$ 、 $-N(R^8)C(NH)N(R^8)R^9$ 、 $-OPO_3H_2$ 和 $-SR^8$ ； R^6 是氢、烷基、 $-R^{10}-C(O)OR^8$ 、 $-R^{10}-C(O)NR^8R^9$ 、 $-C(O)R^7$ 或芳烷基（任选地被烷基、卤素、 $-N(R^8)R^9$ 、 $-C(O)OR^8$ 或 $-C(O)N(R^8)R^9$ 取代）； R^7 、 R^8 、 R^9 和 R^{10} 各自如发明简述

部分中所述；而 X 是卤素；W¹ 是氮的保护基如特丁氧基羰基，W² 是不同的氮保护基如甲苯磺酰基。

反应路线 8





式(50)化合物可根据公开的方法来制备。式(47)和 R^6X 的化合物可市售得到, 或者根据本领域已知的方法来制备。

通常情况下, 式(55)化合物是如下制备的: 首先按照与式(46)类似的方法用式(47)化合物对式(50)化合物进行处理, 制得式(51)化合物。然后在约 0°C 下将式(51)化合物溶解在非质子性溶剂、优选 DMF 中。在该溶液中加入过量强碱如氢氧化钠。搅拌溶液约 30 分钟。在反应混合物中加入氮保护基如甲苯磺酰氯, 在约 0°C 下搅拌所得混合物 30 分钟至 3 小时, 优选 1 小时。常规分离技术如萃取和浓缩后, 制得式(52)化合物。

在中等碱如碳酸钾和式(53)化合物如碘代甲烷存在下, 将式(52)化合物溶解在非质子性溶剂如 DMF 中。在室温下搅拌所得反应混合物 10—24 小时, 优选 12 小时。常规分离技术如有机溶剂萃取和浓缩后, 制得式(54)化合物。

如果式(53)化合物不是卤代甲烷或溴代乙酸乙酯, 并包含亚烷

基的话，可使用烯丙基卤化物，来制备式（54）化合物，然后将该化合物还原，制得相应的包含亚烷基的 R^6 基团。

在中等亲核试剂如烷氧化物或矿物氢氧化物如氢氧化钠存在时，将式（54）化合物溶解在质子性溶剂如甲醇中，由此使其脱保护。反应混合物在室温下搅拌 1—3 小时，优选 1 小时。常规分离技术如蒸发和柱色谱后，制得式（55）化合物。

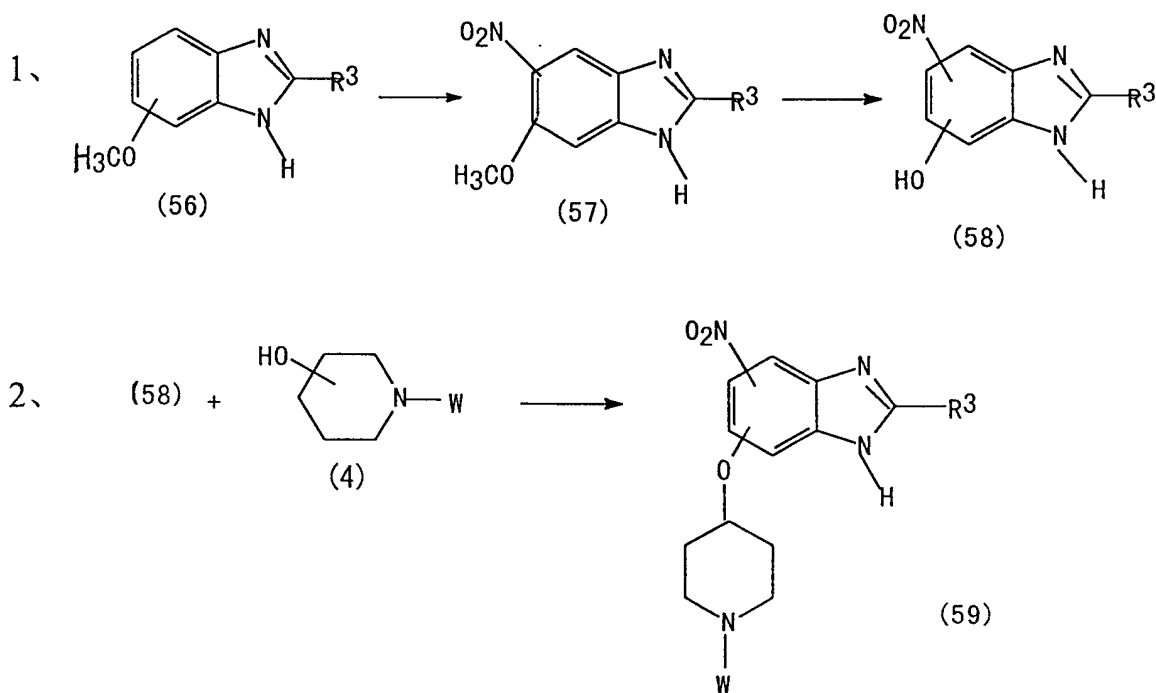
按照与式（6）化合物类似的方法对式（55）化合物作进一步处理，制得本发明化合物。

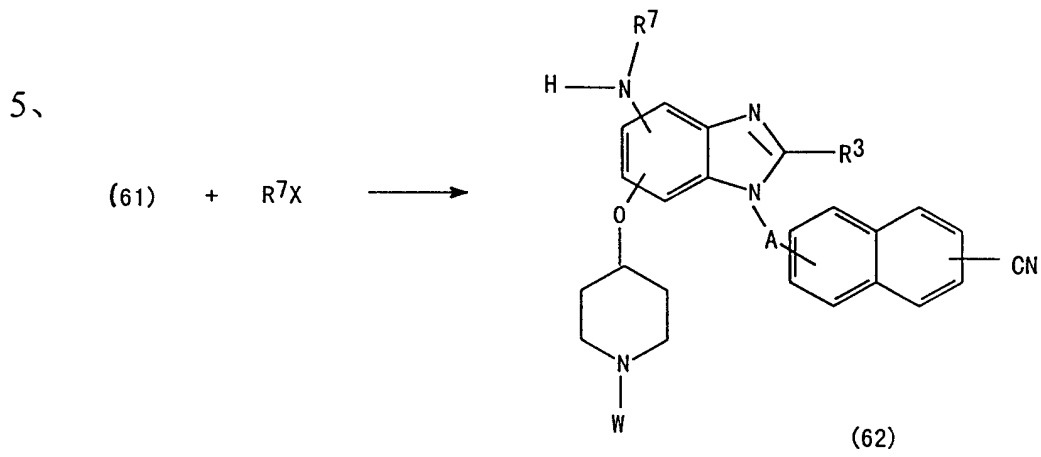
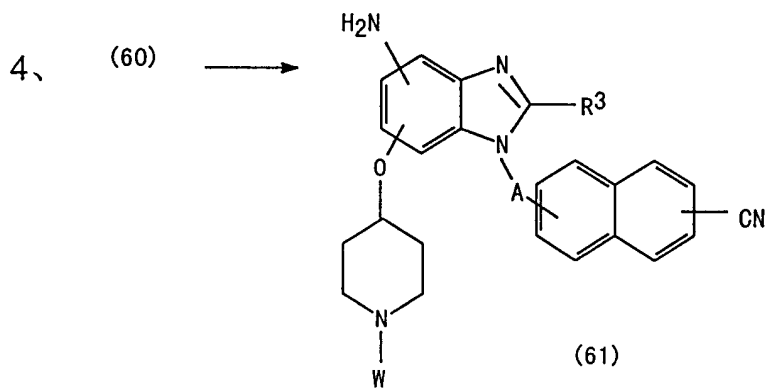
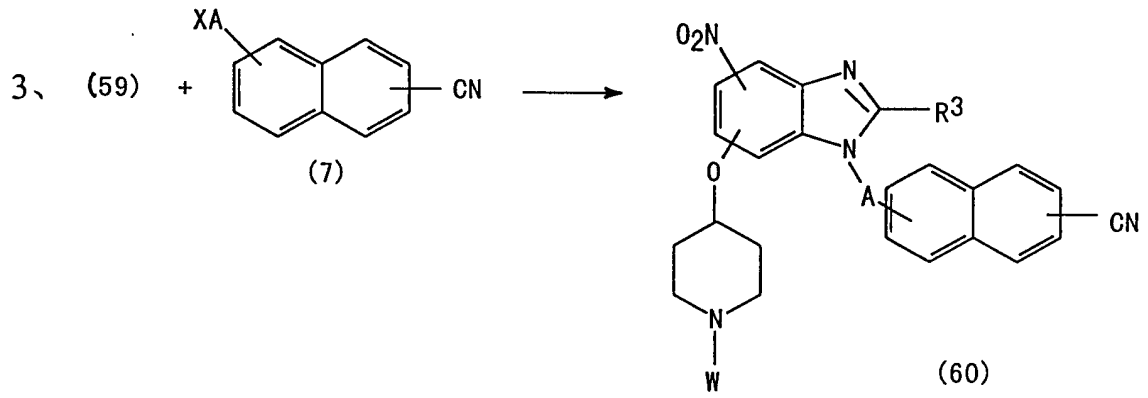
I、式（60）和（62）化合物的制备

式（60）和（62）化合物是制备本发明化合物中的中间产物，他们是如反应路线 9 所示制备的，其中：A 是分枝或直链的亚烷基； R^3 是氢或者是任选地被以下一种或多种取代基取代的烷基：卤素、烯基、羟基、烷氧基、芳基（任选地被烷基、羟基、卤素、 $-N(R^8)R^9$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)N(R^8)R^9$ 取代）、芳氧基（任选地被烷基、羟基、卤素、 $-N(R^8)R^9$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)N(R^8)R^9$ 取代）、芳烷氧基（任选地被烷基、羟基、卤素、 $-N(R^8)R^9$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-C(O)N(R^8)R^9$ 取代）、卤代烯基、环烷基、咪唑基、吡啶基、金刚烷基（任选地被卤素、烷基、 $-N(R^8)R^9$ 、 $-C(O)OR^8$ 或 $-C(O)N(R^8)R^9$ 取代）、 $-C(O)OR^8$ 、 $-N(R^8)R^9$ 、 $-C(O)N(R^8)R^9$ 、 $-C(O)(CH_2)_mOR^8$ （其中 m 为 1—4）、 $-N(R^8)C(O)R^8$ 、 $-N(R^8)C(O)N(R^8)R^9$ 、 $-N(R^8)C(NH)N(R^8)R^9$ 、 $-OPO_3H_2$ 和 $-SR^8$ ；

R^6 是氢、烷基、 $-R^{10}-C(O)OR^8$ 、 $-R^{10}-C(O)NR^8R^9$ 、 $-C(O)R^7$ 或芳烷基（任选地被烷基、卤素、 $-N(R^8)R^9$ 、 $-C(O)OR^8$ 或 $-C(O)N(R^8)R^9$ 取代）； R^7 是被以下一种或多种取代基取代的分枝或直链亚烷基：卤素、羟基、烷氧基、芳基（任选地被烷基、羟基、卤素、 $-N(R^8)R^9$ 、 $-C(O)OR^8$ 取代）、芳氧基、芳烷氧基、烯基、卤代烯基、环烷基、咪唑基、吡啶基、金刚烷基（任选地被卤素、烷基、羟基、 $-C(O)OR^8$ 或 $-N(R^8)R^9$ 取代）、 $-C(O)OR^8$ 、 $-N(R^8)R^9$ 、 $-C(O)N(R^8)R^9$ 、 $-C(O)(CH_2)_qOR^8$ （其中 q 为 1-4）、 $-N(R^8)C(O)R^8$ 、 $-N(R^8)C(O)N(R^8)R^9$ 、 $-N(R^8)C(NH)N(R^8)R^9$ 、 $-OPO_3H_2$ 和 $-SR^8$ ； R^8 、 R^9 和 R^{10} 各自如发明简述部分中所述；而 X 是卤素， W 是氮的保护基如特丁氧基羰基。

反应路线 9





式(56)、(4)、(7)和 R^7X 的化合物可市售得到,例如从 Aldrich Co. 得到,或者根据本领域已知的方法来制备。

通常情况下,式(62)化合物是如下制备的:首先于室温下在硝酸存在时将式(56)化合物溶解在质子性溶剂、优选三氟乙酸中。所得反应混合物搅拌 6—16 小时,优选 12 小时。蒸发除去溶剂,残留物用中等碱如碳酸氢钠中和至 pH 约为 7。常规分离技术如萃取、浓缩和柱色谱后,制得式(57)化合物。

按照与式(11)化合物类似的方法对式(57)化合物脱甲基,制得式(58)化合物,按照与式(3)化合物类似的方法对该化合物进行处理,制得式(59)化合物。

按照与式(7)化合物类似的方法对式(59)化合物进行处理,制得式(60)化合物,将此化合物溶解在碱性非质子性溶剂如吡啶中。在该溶液中加入中等还原剂如二水合氯化锡(III)。所得浆液加热至 50—60°C、优选 50°C 10—16 小时,优选 14 小时。除去溶剂,所得残留物溶解在有机溶剂中。常规分离技术如过滤、浓缩和柱色谱后,得到式(61)化合物。

将式(61)化合物溶解在非质子性溶剂、优选 DMF 中。在中等碱如碳酸氢钾存在下向该溶液中添加过量的式 R^7X 化合物。反应混合物在 20—55°C、优选 20°C 下搅拌 24—48 小时,优选 48 小时。常规分离技术如萃取和柱色谱后,制得式(62)化合物。

按照与式(8)化合物类似的方法对式(62)化合物进行处理,制得本发明化合物。

另外，式（60）化合物可按照与式（8）化合物类似的方法进行处理，制得本发明化合物。

再者，通过用合适的无机或有机酸进行处理，所有以游离酸或游离碱的形式存在的本发明化合物都可转化为药物学上可接受的盐。本发明化合物的盐也可转化为游离碱或游离酸或其他盐的形式。

以下具体制备例和实施例将有助于实现本发明，但不是对本发明范围的限制。

制备例 1

式（2）化合物

将 10%Pd/C（300 mg）添加至 4-氨基-3-硝基苯酚（25.0 g, 162 mmol）和甲醇（300 ml）的溶液中。反应在氢气下进行，并摇晃 12 小时。然后加入 4 N HCl（50 ml）。通过硅藻土过滤混合物。滤液浓缩，得到 3, 4-二氨基苯酚。

制备例 2

式（3）化合物

A、回流 3, 4-二氨基苯酚（5.20 g, 42.0 mmol）、异丁酸（5.80 ml, 63.0 mmol）和 4N HCl（50ml）的溶液 16 小时。然后冷却至室温，中和反应混合物（碳酸氢钾）。过滤产生暗色固体。将该固体溶解在 THF

(100 ml) 和水 (20 ml) 中。将二特丁基二碳酸酯 (4.09 g, 18.7 mmol) 加入至所述溶液中。搅拌 12 小时后, 将反应混合物倾倒至水 (50 ml) 中。所得混合物用乙酸乙酯 (2×150 ml) 萃取。有机层用盐水 (10 ml) 洗涤, 然后干燥 (硫酸钠), 浓缩。所得油状物在二氧化硅 (50 g) 上进行色谱分离, 洗脱液为己烷/乙酸乙酯 (1: 1), 得到 1-特丁氧基羰基-6-羟基-2-异丙基苯并咪唑。

B、按类似的方法制备以下式 (3) 化合物:

- 1-特丁氧基羰基-6-羟基苯并咪唑;
- 1-特丁氧基羰基-6-羟基-2-甲基苯并咪唑;
- 1-特丁氧基羰基-6-羟基-2-三氟甲基苯并咪唑;
- 1-特丁氧基羰基-6-羟基-2-乙基苯并咪唑;
- 1-特丁氧基羰基-6-羟基-2-丙基苯并咪唑;
- 1-特丁氧基羰基-6-羟基-2-丁基苯并咪唑;
- 1-特丁氧基羰基-6-羟基-2-异丁基苯并咪唑; 和
- 1-特丁氧基羰基-6-羟基-2-特丁基苯并咪唑。

C、另外, 将琥珀酸酐 (11.2 g, 113 mmol, 2eq) 和 3, 4-二氨基苯酚 (7 g, 56 mmol, 1eq) 溶解在 150 ml 无水 DMF 中, 然后将混合物加热至 100°C 3 小时。真空除去 DMF, 将残留物溶解在 350 ml 4N 盐酸中, 然后回流 14 小时。冷却反应混合物, 真空下除去水, 将残留物溶解在 200 ml 甲醇中, 并向该溶液中添加 20 ml 浓硫酸。将该混合物回

流过夜。抽提除去甲醇，用饱和碳酸氢钠水溶液中和残留物至 pH 7。真空除去水，用 THF (4×100 ml) 研磨残留物。合并 THF 馏份，并浓缩至约 100 ml，然后加入二特丁基二碳酸酯 (12 g, 56 mmol, 1eq.)。在室温下搅拌混合物过夜，然后浓缩。粗油状物进行色谱分离 (1: 1 乙酸乙酯/己烷)，得到 1-特丁氧基羰基-6-羟基-2-(甲氧基羰基乙基) 苯并咪唑，其为无色固体，5 g (产率 42%)。

制备例 3

式 (5) 化合物

A、将 DEAD (0.60 ml, 3.80 mmol) 加至 25°C 的 1-特丁氧基羰基-6-羟基-2-异丙基苯并咪唑 (690 mg, 2.30 mmol)、1-特丁氧基羰基-4-羟基哌啶 (925 mg, 4.60 mmol)、三苯基膦 (904 mg, 3.45 mmol) 和 THF (5 ml) 溶液中。搅拌 12 小时后，真空除去溶剂。用己烷/乙酸乙酯 (1: 1) 对所得油状物进行色谱分离 (二氧化硅, 100 g)，得到 1-特丁氧基羰基-6-(N-(特丁氧基羰基) 哌啶-4-基氧)-2-异丙基苯并咪唑。

B、按类似的方法制备以下式 (5) 化合物：

1-特丁氧基羰基-6-(N-(特丁氧基羰基) 哌啶-4-基氧) 苯并咪唑；

1-特丁氧基羰基-6-(N-(特丁氧基羰基) 哌啶-4-基氧)-2-甲基苯并咪唑；

1-特丁氧基羰基-6-(N-(特丁氧基羰基)哌啶-4-基氧)-2-三氟甲基苯并咪唑;

1-特丁氧基羰基-6-(N-(特丁氧基羰基)哌啶-4-基氧)-2-乙基苯并咪唑;

1-特丁氧基羰基-6-(N-(特丁氧基羰基)哌啶-4-基氧)-2-丙基苯并咪唑;

1-特丁氧基羰基-6-(N-(特丁氧基羰基)哌啶-4-基氧)-2-丁基苯并咪唑;

1-特丁氧基羰基-6-(N-(特丁氧基羰基)哌啶-4-基氧)-2-异丁基苯并咪唑;

1-特丁氧基羰基-6-(N-(特丁氧基羰基)哌啶-4-基氧)-2-特丁基苯并咪唑; 和

1-特丁氧基羰基-6-(N-(特丁氧基羰基)哌啶-4-基氧)-2-异丙基-4-甲氧基苯并咪唑。

制备例 4

式(8)化合物

A、在干冰/丙酮浴中将 1-特丁氧基羰基-6-(N-(特丁氧基羰基)哌啶-4-基氧)-2-异丙基苯并咪唑 (425 mg, 0.92 mmol) 和甲醇 (10 ml) 的溶液冷却, 然后吹入 NH_3 (g)。将反应烧瓶密封, 并加热至 50°C 12 小时。真空除去溶剂。用乙酸乙酯在二氧化硅 (50g) 上对所得油状物进行色谱分离, 得到澄清油状物 (式(6)化合物)。在该

油状物和 DMF (15 ml) 的溶液中添加氢化钠 (28.0 mg, 0.70 mmol)。搅拌该溶液 1 小时, 然后加入 7-溴甲基-2-萘甲腈 (178 mg, 0.72 mmol)。搅拌 20 小时后, 将反应混合物倾倒至水 (50 ml) 中。水层用乙酸乙酯 (2×60 ml) 萃取。有机层用盐水 (50ml) 洗涤, 然后干燥 (硫酸钠), 浓缩。用乙酸乙酯在二氧化硅 (50g) 上对所得油状物进行色谱分离, 得到 6-(N-(特丁氧基羰基)哌啶-4-基氧)-2-异丙基-1-(4-氰基萘-1-基)甲基苯并咪唑和 5-(N-(特丁氧基羰基)哌啶-4-基氧)-2-异丙基-1-(4-氰基萘-1-基)甲基苯并咪唑的 1:1 混合物。

B、按类似方法制备以下式 (8) 化合物:

6-(N-(特丁氧基羰基)哌啶-4-基氧)-1-(4-氰基萘-1-基)苯并咪唑和 5-(N-(特丁氧基羰基)哌啶-4-基氧)-1-(4-氰基萘-1-基)苯并咪唑;

6-(N-(特丁氧基羰基)哌啶-4-基氧)-1-(4-氰基萘-1-基)-2-甲基苯并咪唑和 5-(N-(特丁氧基羰基)哌啶-4-基氧)-1-(4-氰基萘-1-基)-2-甲基苯并咪唑;

6-(N-(特丁氧基羰基)哌啶-4-基氧)-1-(4-氰基萘-1-基)-2-三氟甲基苯并咪唑和 5-(N-(特丁氧基羰基)哌啶-4-基氧)-1-(4-氰基萘-1-基)-2-三氟甲基苯并咪唑;

6-(N-(特丁氧基羰基)哌啶-4-基氧)-1-(4-氰基萘-1-基)-2-乙基苯并咪唑和 5-(N-(特丁氧基羰基)哌啶-4-基氧)-1-

- (4-氰基萘-1-基) -2-乙基苯并咪唑;
- 6- (N-(特丁氧基羰基) 哌啶-4-基氧) -1- (4-氰基萘-1-基) -2-丙基苯并咪唑和 5- (N-(特丁氧基羰基) 哌啶-4-基氧) -1- (4-氰基萘-1-基) -2-丙基苯并咪唑;
- 6- (N-(特丁氧基羰基) 哌啶-4-基氧) -1- (4-氰基萘-1-基) -2-丁基苯并咪唑和 5- (N-(特丁氧基羰基) 哌啶-4-基氧) -1- (4-氰基萘-1-基) -2-丁基苯并咪唑;
- 6- (N-(特丁氧基羰基) 哌啶-4-基氧) -1- (4-氰基萘-1-基) -2-异丁基苯并咪唑和 5- (N-(特丁氧基羰基) 哌啶-4-基氧) -1- (4-氰基萘-1-基) -2-异丁基苯并咪唑;
- 6- (N-(特丁氧基羰基) 哌啶-4-基氧) -1- (4-氰基萘-1-基) -2-特丁基苯并咪唑和 5- (N-(特丁氧基羰基) 哌啶-4-基氧) -1- (4-氰基萘-1-基) -2-特丁基苯并咪唑;
- 6- (N-(特丁氧基羰基) 哌啶-4-基氧) -1- (4-氰基萘-1-基) -2-异丙基-4-甲氧基苯并咪唑和 5- (N-(特丁氧基羰基) 哌啶-4-基氧) -1- (4-氰基萘-1-基) -2-异丙基-4-甲氧基苯并咪唑;
- 6- (N-(特丁氧基羰基) 哌啶-4-基) 氨基-1- (4-氰基萘-1-基) 苯并咪唑;
- 6- (N-(特丁氧基羰基) 哌啶-4-基) ((甲氧基羰基) 甲基) 氨基-1- (4-氰基萘-1-基) -2-甲基苯并咪唑;
- 6- (N-(特丁氧基羰基) 哌啶-4-基) (3-(甲氧基羰基) 丙-1-基)

氨基-1-(4-氰基萘-1-基)-2-甲基苯并咪唑;

6-(N-(特丁氧基羰基)哌啶-4-基)(2-(甲氧基羰基)丙-1-基)

氨基-1-(4-氰基萘-1-基)-2-甲基苯并咪唑;

5-(N-(特丁氧基羰基)哌啶-4-基)(2-(甲氧基羰基)丙-1-基)

氨基-1-(4-氰基萘-1-基)-2-甲基苯并咪唑;

6-(N-(特丁氧基羰基)哌啶-4-基)氨基-2-甲基-5-硝基-1-(4-氰基萘-1-基)苯并咪唑; 和

6-(N-(特丁氧基羰基)哌啶-4-基)氨基-2-异丙基-5-硝基-1-(4-氰基萘-1-基)苯并咪唑。

制备例 5

式 (10) 化合物

向在干冰/丙酮浴中冷却的 1, 3, 5-三氟-2-硝基苯 (25.0 g, 141 mmol) 和 THF (30 ml) 溶液中吹入 NH₃ (g)。饱和后, 密封反应试管, 并温热至室温。搅拌 12 小时后, 过滤反应混合物, 滤液浓缩, 得到黄色油状物。将该黄色油状物溶解在甲醇 (150 ml) 中。1 小时后, 加入甲醇钠 (27.0 g, 500 mmol)。反应混合物搅拌 3 小时, 然后加入水 (500 ml)。用乙酸乙酯 (3×700 ml) 洗涤混合物。有机层用盐水 (50 ml) 洗涤, 然后干燥 (硫酸钠), 浓缩, 得到红色固体的 3, 5-二甲氧基-2-硝基苯胺。

制备例 6

式 (11) 化合物

A、在 3, 5-二甲氧基-2-硝基苯胺 (55.0 g, 321 mmol) 和吡啶 (400 ml) 的溶液中加入异丁酰基氯 (41.0 ml, 391 mmol)。搅拌 16 小时后, 真空浓缩反应混合物。所得油状物在水 (200 ml) 和乙酸乙酯 (200 ml) 之间分配。水层用另外的乙酸乙酯 (2×200 ml) 萃取。有机层用盐水 (50 ml) 洗涤, 然后干燥 (硫酸镁), 浓缩。用己烷/乙酸乙酯于 5°C 下重结晶所得固体。在黄色晶体的浆液中加入 4N 盐酸 (200 ml) 和乙醇 (250 ml)、10%Pd/C (1.30 g)。将浆液置于 50 psi 的氢气 (g) 下, 并摇晃 4 小时。过滤混合物, 浓缩滤液, 得到一白色固体。将该白色固体溶解在 2N 盐酸 (200 ml), 然后回流 4 小时。反应混合物浓缩。将所得固体溶解在 48% HBr (100 ml) 和水 (100ml) 中, 然后回流 15 小时。将反应混合物冷却至室温, 然后浓缩。将固体溶解在水 (200 ml) 中, 并中和 (碳酸氢钾)。水层用正丁醇 (3×500 ml) 萃取。有机层用盐水 (50 ml) 洗涤, 用活性炭处理, 然后浓缩, 得到式 (11) 化合物 4, 6-二羟基-2-异丙基苯并咪唑。

B、另外, 回流 4, 6-二甲氧基-2-异丙基苯并咪唑 (12.70 g, 57.66 mmol) 和 48% HBr (100 ml) 的溶液 3 小时, 然后将溶液冷却至室温, 并浓缩。所得固体溶解在水 (100 ml) 中, 然后中和 (碳酸氢钠)。形成棕色沉淀物, 用过滤分离。将沉淀物溶解在甲醇 (100 ml) 中, 用活性炭处理, 然后浓缩, 得到棕色固体 6-羟基-2-异丙基-4-甲氧

基苯并咪唑。

制备例 7

式 (12) 和 (13) 化合物

在 4, 6-二羟基-2-异丙基苯并咪唑 (36.0 g, 113 mmol)、咪唑 (35.0 g, 514 mmol) 和 DMF (200 ml) 的混合物中加入特丁基二甲基甲硅烷基氯 (40.0 g, 265 mmol)。暗色混合物搅拌 10 小时, 然后在水 (500 ml) 和乙酸乙酯 (500 ml) 之间分配。水层用另外的乙酸乙酯 (2 × 500 ml) 萃取。合并的有机层用盐水 (100 ml) 洗涤, 然后干燥 (硫酸钠), 用活性炭处理, 并浓缩, 得到暗色油状 4, 6-二(四丁基二甲基甲硅烷基)氧-2-异丙基苯并咪唑。将该油状物 (12.2 g, 29 mmol) 溶解在 DMF (150 ml) 中, 并用氢化钠 (1.76 g, 44.0 mmol) 处理。4 小时后, 将反应混合物置于冰浴中, 并滴加溴代乙酸甲酯 (1.50 ml, 15.8 mmol)。搅拌反应混合物 40 分钟, 然后加入第二部分的溴代乙酸甲酯 (1.20 ml, 12.6 mmol)。搅拌 20 分钟后, 将反应混合物加至水 (300 ml) 中。水层用乙酸乙酯 (3 × 300 ml) 萃取。合并的有机层用盐水 (50 ml) 洗涤, 然后干燥 (硫酸钠), 浓缩, 得到一油状物。用己烷/乙酸乙酯 (1:1) 对该油状物进行色谱分离 (二氧化硅, 500 g), 得到 2-异丙基-4-(羧基)甲基-6-(四丁基二甲基-甲硅烷基)氧苯并咪唑。

制备例 8

式 (14a) 化合物

A、在 2-异丙基-4-(羧基)甲氧基-6-(四丁基二甲基-甲硅烷基)氧苯并咪唑 (9.00 g, 18.7 mmol) 和 THF (100 ml) 的混合物中加入二特丁基二碳酸酯 (23.0 g, 105 mmol)。反应混合物回流 7 小时。冷却至室温后, 浓缩。所得油状物用己烷/乙酸乙酯 (2: 1) 进行色谱 (500 g 二氧化硅) 纯化, 得到澄清油状物。将该油状物之 THF (300 ml) 溶液 (0.01 M) 置于冰浴中。几分钟后, 加入四丁基氟化铵 (8.00 ml, 1.0M 的溶液, 8 mmol)。反应混合物搅拌几分钟, 然后在水 (300 ml) 和乙醚 (300 ml) 之间分配该反应混合物。水层用另外的乙醚 (2×300 ml) 萃取。合并的有机层用盐水 (50 ml) 洗涤, 然后干燥 (硫酸钠), 浓缩, 得到一黄色油状物。用乙醚进行色谱分离 (10 g 二氧化硅), 得到 1-特丁氧基羰基-2-异丙基-4-(羧基)甲氧基-6-羟基苯并咪唑。

B、另外, 在 6-羟基-2-异丙基-4-甲氧基苯并咪唑 (3.44 g, 18 mmol)、THF (50 ml) 和水 (50 ml) 的混合物中加入二特丁基二碳酸酯 (8.00 g, 37 mmol)。混合物回流 16 小时。然后用乙酸乙酯 (3×50 ml) 萃取反应混合物。有机层用盐水洗涤, 然后干燥 (硫酸钠), 浓缩。用己烷/乙酸乙酯 (1: 1) 对所得油状物进行色谱分离 (10 g 二氧化硅), 得到 1-特丁氧基羰基-6-羟基-2-异丙基-4-甲氧基苯并咪唑。

制备例 9

式 (16) 化合物

在 1 升的烧瓶中，将 2, 4, 6-三氟-2-硝基苯 (8.2 ml, 70 mmol, 1.1 eq.) 加至 500 ml 无水乙腈中，然后将溶液冷却至 -10℃。通过另外的导管在氮气下缓慢 (约 20 分钟) 加入合并在一起的二异丙基乙基胺 (33 ml, 191 mmol, 3eq.) 和异 3-哌啶甲酸乙酯 (10 g, 64 mmol, 1eq.)。反应混合物几乎立即变为黄色，然后将其缓慢温热至 20℃。在 20℃ 下放置 5 小时后，薄层色谱分析表明反应基本上完全 (95/5 己烷/乙酸乙酯)。真空除去乙腈，然后将所得黄色油状物溶解在 1 升乙酸乙酯中。用水 (3×100 ml)、盐水 (1×300 ml) 洗涤该溶液，用硫酸钠干燥，然后浓缩，得到 20g 黄色油状物。通过 ¹H NMR 鉴定该物质为 6-(4-(乙氧基羰基)哌啶-1-基)-2, 4-二氟-1-硝基苯。

制备例 10

式 (17) 化合物

将 6-(4-(乙氧基羰基)哌啶-1-基)-2, 4-二氟-1-硝基苯 (20 g, 64 mmol, 1eq) 溶解在 300 ml 无水乙腈中，然后将溶液冷却至 -10℃。通过另外的导管在氮气下缓慢 (约 20 分钟) 加入合并在一起的二异丙基乙基胺 (33 ml, 191 mmol, 3eq.) 和苄胺 (7 ml, 64 mmol, 1eq.)。反应混合物几乎立即变为黄色，然后将其缓慢温热至 20℃。在 20℃ 下放置 48 小时后，薄层色谱分析表明反应已进行了一半。将反应混合物加热至 50℃ 24 小时，冷却，真空除去乙腈，然后将所得桔黄色油状物溶解在 1 升乙酸乙酯中。用水 (3×100 ml)、盐水 (1×300 ml) 洗涤该溶液，用硫酸钠干燥，然后浓缩，得到 20g 桔黄色油状物。色

谱分离 (95/5 己烷/乙酸乙酯) 得到 12g (产率 48%) 2-N-苄胺基-6-(4-(乙氧基羰基) 哌啶-1-基)-4-氟-1-硝基苯。

制备例 11

式 (18) 化合物

将 2-N-苄胺基-6-(4-(乙氧基羰基) 哌啶-1-基)-4-氟-1-硝基苯 (11 g, 27 mmol, 1eq) 加至 200 ml 无水甲醇中, 然后于氮气下在该混合物中缓慢 (约 20 分钟) 加入甲醇钠 (5.0 g) 之 100 ml 甲醇溶液。加热反应混合物, 回流 16 小时, 冷却, 真空除去甲醇, 将所得红色固体溶解在 1 升乙酸乙酯中。用水 (3×100 ml)、盐水 (1×300 ml) 洗涤该溶液, 用硫酸钠干燥, 然后浓缩, 得到暗红色油状物。色谱分离 (10-50% 乙酸乙酯之己烷溶液) 得到 4.3 g (产率 38%) 2-N-苄胺基-6-(4-(乙氧基羰基) 哌啶-1-基)-4-甲氧基-1-硝基苯。

制备例 12

式 (19) 化合物

将 2-N-苄胺基-6-(4-(乙氧基羰基) 哌啶-1-基)-4-甲氧基-1-硝基苯 (4.3 g, 10 mmol, 1eq) 溶解在 100 ml 甲醇中, 在该混合物中加入几克 10% Pd/c (湿 Degussa 类型), 然后再加入 50 ml 4N 盐酸。在 50 psi 下将混合物氢化 2 小时, 用硅藻土过滤出固体; 浓缩滤液, 得到淡褐色固体。通过 ¹H NMR 鉴别二胺 (量, 产率) 的盐酸

盐形式，为 1, 2-二氨基-6-(4-(甲氧基羰基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯。

实施例 13

式 (20) 化合物

将 1, 2-二氨基-6-(4-(甲氧基羰基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯 (3.7 g, 10 mmol, 1eq) 溶解在 100 ml 无水吡啶中，然后在 0°C 下向该混合物加入异丁酰基氯 (2.2 ml, 20 mmol, 2eq)。使混合物缓慢升温至 20°C，并搅拌过夜。真空除去吡啶，将残留物溶解在 500 ml 乙酸乙酯中。用水 (3×100 ml)、盐水 (1×300 ml) 洗涤该溶液，用硫酸钠干燥，然后浓缩，得到 3.5 g (产率 87%) 暗棕色残留物。用 ¹H NMR 鉴定该物质为 1, 2-二((1-甲基乙基)羰基)氨基-6-(4-(甲氧基羰基)哌啶-1-基)-4-甲氧基苯。将该残留物 (3.5 g, 10 mmol, 1eq) 溶解在 100 ml 4N 盐酸中，回流混合物过夜。真空除去盐酸，用饱和的碳酸氢钠水溶液将残留物中和至 pH 为 7。真空除去水，用 THF (4×100 ml) 研磨残留物。合并 THF 馏份，用硫酸钠干燥，然后浓缩，得到 2.5 g (69% 产率) 的暗色固体。用 ¹H NMR 鉴别该物质为 2-异丙基-4-(4-(羧基)哌啶-1-基)-6-甲氧基苯并咪唑。

制备例 14

式 (21) 化合物

将 4-(4-(羧基)哌啶-1-基)-6-甲氧基-2-异丙基苯并咪唑

唑 (2.5 g, 7.4 mmol, 1eq) 溶解在 60 ml 48% HBr 中, 回流混合物 3 小时。真空除去 HBr, 将残留物溶解在 200 ml 甲醇中, 再向该混合物中添加 20 ml 浓硫酸。过夜回流所述混合物。抽提出甲醇, 用饱和碳酸氢钠水溶液中和残留物至 pH 为 7。真空除去水, 并用 THF (4×100 ml) 研磨残留物。合并的 THF 馏份用硫酸钠干燥, 然后浓缩, 得到 2g 暗红色油状物。用 ¹H NMR 鉴定该物质为 4-(4-(甲氧基羰基)哌啶-1-基)-6-羟基-2-异丙基苯并咪唑 (仍保留一些甲氧基产物)。色谱分离 (2.5: 1 乙酸乙酯: 己烷) 得到所希望的无色固体产物 800 mg (产率 32%)。

制备例 15

式 (22) 化合物

将 4-(4-(甲氧基羰基)哌啶-1-基)-6-羟基-2-异丙基苯并咪唑 (800 mg, 2.4 mmol, 1eq) 溶解在 20 ml THF 中, 向该溶液添加二特丁基二碳酸酯 (520 mg, 2.4 mmol, 1eq.), 回流所得混合物。薄层色谱表明反应进行缓慢, 因此在 3 天的回流过程中添加几个 1eq. 等份的二特丁基二碳酸酯。冷却反应物, 真空除去 THF, 残留物用色谱分离 (4: 1 己烷: 乙酸乙酯), 得到无色固体 1-特丁氧基羰基-4-(4-(甲氧基羰基)哌啶-1-基)-6-羟基-2-异丙基苯并咪唑 590 mg (产率 59%)。

制备例 16

式 (25) 化合物

用碳酸氢钠水溶液将 THF (1 L) 中的 2-甲基-5, 6-二羟基苯并咪唑 (100g) 碱化至 pH 为 8, 向所得溶液中添加二特丁基二碳酸酯 (104 g)。搅拌 3 小时后, 除去 THF, 稀释残留物水溶液, 并用乙酸乙酯萃取。有机层干燥, 浓缩, 得到白色固体 1-特丁氧基羰基-2-甲基-5, 6-二羟基苯并咪唑。

制备例 17

式 (26) 和 (27) 的化合物

在 1-特丁氧基羰基-2-甲基-5, 6-二羟基苯并咪唑 (12 g) 之 DMF (100 ml) 溶液中添加咪唑 (6.5 g) 和特丁基二甲基甲硅烷基氯 (7.5 g), 并剧烈搅拌。搅拌 1 小时后, 在乙酸乙酯和水之间分配反应混合物。干燥有机层, 并浓缩, 得到 1-特丁氧基羰基-2-甲基-5- (特丁基二甲基甲硅烷基) 氧-6-羟基苯并咪唑、1-特丁氧基羰基-2-甲基-6- (特丁基二甲基甲硅烷基) 氧-5-羟基苯并咪唑和 1-特丁氧基羰基-2-甲基-5, 6-二 ((特丁基二甲基甲硅烷基) 氧)-苯并咪唑的混合物。将该混合物溶解在 THF (150 ml) 中, 然后在该溶液中添加 N-特丁氧基羰基-4-羟基-哌啶 (12 g)、三苯基膦 (15 g), 然后滴加 DEAD (10 ml)。在室温下搅拌 1 小时后, 除去溶剂, 纯化残留物, 用硅胶色谱 (己烷/乙酸乙酯, 梯度) 分离配向异构体, 得到 1-特丁氧基羰基-2-甲基-5- (特丁基二甲基甲硅烷基) 氧-

6-(N-(特丁氧基羰基)哌啶-4-基氧)苯并咪唑、1-特丁氧基羰基-2-甲基-6-(特丁基二甲基甲硅烷基)氧-5-(N-(特丁氧基羰基)哌啶-4-基氧)苯并咪唑和 1-特丁氧基羰基-2-甲基-5,6-二((特丁基甲基甲硅烷基)氧)-苯并咪唑。

制备例 18

式 (28) 和 (29) 的化合物

于 0°C 下在 1-特丁氧基羰基-2-甲基-5-(特丁基二甲基甲硅烷基)氧-6-(N-(特丁氧基羰基)哌啶-4-基氧)苯并咪唑 (5 g) 之甲醇 (100 ml) 溶液中吹入氨气。在室温下在密封的容器中搅拌 12 小时后, 浓缩反应混合物, 并干燥, 得到 2-甲基-5-羟基-6-(N-(特丁氧基羰基)哌啶-4-基氧)苯并咪唑 (式(28)的化合物)。将所得产物溶解在 DMF 中, 然后添加咪唑 (0.66 g) 和 (特丁基二甲基甲硅烷基) 氯 (1.5 g)。在室温搅拌 1 小时后, 用乙酸乙酯和水分配反应混合物。干燥有机层, 浓缩, 并用硅胶色谱 (己烷/乙酸乙酯/二氯甲烷/甲醇, 梯度) 纯化, 得到 2-甲基-5-(特丁基二甲基甲硅烷基)氧-6-(N-(特丁氧基羰基)哌啶-4-基氧)苯并咪唑。

制备例 19

式 (30) 的化合物

于室温下在 2-甲基-5-(特丁基二甲基甲硅烷基)氧-6-(N-(特丁氧基羰基)哌啶-4-基氧)苯并咪唑 (6.6 g) 之 DMF (50 ml)

溶液中添加氢氧化钠 (0.65 g)。在室温下搅拌 30 分钟后, 加入 7-溴甲基-2-萘甲腈 (3.88 g)。在室温下搅拌反应混合物 1 小时。在乙酸乙酯和水之间分配反应混合物。干燥有机层, 浓缩, 并用硅胶色谱 (己烷/乙酸乙酯/二氯甲烷/甲醇, 梯度) 纯化, 得到 2-甲基-5-(特丁基二甲基甲硅烷基)氧-6-(N-(特丁氧基羰基)哌啶-4-基氧)-1-(4-氰基萘-1-基)甲基苯并咪唑和 2-甲基-6-(特丁基二甲基甲硅烷基)氧-5-(N-(特丁氧基羰基)哌啶-4-基氧)-1-(4-氰基萘-1-基)甲基苯并咪唑。

制备例 20

式 (31) 的化合物

于室温下在 2-甲基-5-(特丁基二甲基甲硅烷基)氧-6-(N-(特丁氧基羰基)哌啶-4-基氧)-1-(4-氰基萘-1-基)甲基苯并咪唑 (3 g) 之 THF (50 ml) 溶液中添加四丁基氟化铵 (3 ml, 1M)。在室温下搅拌 30 分钟后, 除去溶剂。在乙酸乙酯和水之间分配反应混合物。有机层干燥并浓缩, 得到 2-甲基-5-羟基-6-(N-(特丁氧基羰基)哌啶-4-基氧)-1-(4-氰基萘-1-基)甲基苯并咪唑。

制备例 21

式 (32) 的化合物

A、于室温下在 2-甲基-5-羟基-6-(N-(特丁氧基羰基)哌啶-4-基氧)-1-(4-氰基萘-1-基)甲基苯并咪唑 (1.11 g) 之

DMF (50 ml) 溶液中添加氢氧化钠 (0.15 g)。在室温下搅拌 30 分钟后，加入溴代乙酸乙酯 (0.4 ml)。在室温下搅拌反应混合物 1 小时，然后在乙酸乙酯和水之间分配该反应混合物。干燥有机层，浓缩，并用硅胶色谱 (己烷/乙酸乙酯/二氯甲烷/甲醇，梯度) 纯化，得到 2-甲基-5-(乙氧基羰基甲氧基)-6-(N-(特丁氧基羰基)哌啶-4-基氧)-1-(4-氰基萘-1-基) 甲基苯并咪唑。

B、按类似的方法制备以下的式 (32) 化合物：

2-甲基-5-(1-(甲氧基羰基)乙氧基)-6-(N-(特丁氧基羰基)哌啶-4-基氧)-1-(4-氰基萘-1-基) 甲基苯并咪唑；

2-甲基-5-(4-(甲氧基羰基)苄氧基)-6-(N-(特丁氧基羰基)哌啶-4-基氧)-1-(4-氰基萘-1-基) 甲基苯并咪唑；和

2-甲基-5-(3-(甲氧基羰基)苄氧基)-6-(N-(特丁氧基羰基)哌啶-4-基氧)-1-(4-氰基萘-1-基) 甲基苯并咪唑；

制备例 22

式 (33) 的化合物

于室温下在 2-甲基-6-(特丁基二甲基甲硅烷基)氧-5-(N-(特丁氧基羰基)哌啶-4-基氧)-1-(4-氰基萘-1-基) 甲基苯并咪唑 (3 g) 之 THF (50 ml) 溶液中添加四丁基氟化铵 (4 ml, 1M)。在室温下搅拌 30 分钟后，除去溶剂。在乙酸乙酯和水之间分配反应混合物。有机层干燥并浓缩，并通过硅胶色谱 (己烷/乙酸乙酯/二氯甲烷

/甲醇，梯度)纯化，得到 2-甲基-6-羟基-5-(N-(特丁氧基羰基)哌啶-4-基氧)-1-(4-氰基萘-1-基)甲基苯并咪唑。

制备例 23

式 (34) 的化合物

在 2-甲基-6-羟基-5-(N-(特丁氧基羰基)哌啶-4-基氧)-1-(4-氰基萘-1-基)甲基苯并咪唑 (2.8 g) 之 THF (50 ml) 溶液中首先加入 N-苄氧羰基-4-羟基哌啶 (1.7 g)、三苯基膦 (1.9 g)，然后滴加 DEAD (1.2 ml)。在室温搅拌 1 小时后，除去溶剂，并通过硅胶色谱 (己烷/乙酸乙酯，梯度) 分离残留物，得到 2-甲基-6-(N-(苄氧羰基)哌啶-4-基氧)-5-(N-(特丁氧基羰基)哌啶-4-基氧)-1-(4-氰基萘-1-基)甲基苯并咪唑。

制备例 24

式 (35) 和 (36) 的化合物

在 2-甲基-6-(N-(苄氧羰基)哌啶-4-基氧)-5-(N-(特丁氧基羰基)哌啶-4-基氧)-1-(4-氰基萘-1-基)甲基苯并咪唑 (4 g) 之二氯甲烷/甲醇 (100 ml，体积比为 9: 1) 溶液中添加三氟乙酸 (20 ml)。在室温下搅拌 6 小时后，浓缩反应混合物，以得到 2-甲基-6-(哌啶-4-基氧)-5-(N-(特丁氧基羰基)哌啶-4-基氧)-1-(4-氰基萘-1-基)甲基苯并咪唑的三氟乙酸盐 (式 (35) 的化合物)。将所得化合物溶解在 THF (50 ml) 中，然后添加溴代

乙酸乙酯 (0.72 ml) 和碳酸钾 (5 g)。在室温下搅拌 1 小时后, 在乙酸乙酯和水之间分配有机层, 并通过硅胶色谱 (己烷/乙酸乙酯/二氯甲烷/甲醇, 梯度) 纯化, 得到 2-甲基-6-(N-(乙氧羰基-甲基) 哌啶-4-基氧)-5-(N-(特丁氧基羰基) 哌啶-4-基氧)-1-(4-氰基萘-1-基) 甲基苯并咪唑。

制备例 25

式 (38) 的化合物

A、于室温下在 5-氨基-2-甲氧基羰基苯酚 (60 g) 之吡啶 (200 ml) 溶液中加入乙酸酐 (70 ml)。在室温下搅拌 14 小时后, 除去溶剂, 得到 5-乙酰胺基-2-甲氧基羰基-1-乙酰氧基苯。

B、按类似的方法制备以下的式 (38) 化合物:

5-(2-甲基-1-氧丙基) 氨基-2-甲氧基羰基-1-(2-甲基-1-氧丙基) 苯

制备例 26

式 (39) 的化合物

A、于室温下在 5-乙酰胺基-2-甲氧基羰基-1-乙酰氧基苯 (20 g) 之三氟乙酸溶液 (150 ml) 中加入硝酸 (5 ml)。在室温下搅拌 2 小时后, 除去溶剂。所得残留物用乙酸乙酯重结晶, 得到 5-乙酰胺基-4-硝基-2-甲氧基羰基-1-羟基苯和 5-乙酰胺基-6-硝基-甲氧

基羰基-1-羟基苯的混合物。

B、按类似的方法制备以下的式(39)化合物:

5-(2-甲基-1-氧丙基)氨基-4-硝基-2-甲氧基羰基-1-羟基苯; 和

5-(2-甲基-1-氧丙基)氨基-6-硝基-2-甲氧基羰基-1-羟基苯。

制备例 27

式(41)的化合物

A、在5-乙酰胺基-4-硝基-2-甲氧基羰基-1-羟基苯和5-乙酰胺基-6-硝基-2-甲氧基羰基-1-羟基苯(15 g)之甲醇(50 ml)溶液中添加Pd/C(10 g)。所得混合物在50 psi下氢化3小时,直到不再吸收氢气。过滤除掉催化剂,滤液浓缩,得到5-乙酰胺基-4-氨基-2-甲氧基羰基-1-羟基苯和5-乙酰胺基-6-氨基-2-甲氧基羰基-1-羟基苯的混合物。在乙酸(200 ml)中回流该混合物2小时。除去乙酸后,在乙酸乙酯和碳酸氢钠水溶液之间分配残留物。有机层干燥,浓缩,得到2-甲基-6-羟基-5-甲氧基-羰基苯并咪唑和2-甲基-4-羟基-5-甲氧基-羰基苯并咪唑的混合物。

B、按类似的方法制备以下的式(41)化合物:

2-异丙基-6-羟基-5-甲氧基羰基苯并咪唑。

制备例 28

式 (42) 的化合物

在 2-甲基-6-羟基-5-甲氧基羰基苯并咪唑和 2-甲基-4-羟基-5-甲氧基羰基苯并咪唑的混合物 (7.2 g) 之 THF (50 ml) 溶液中添加二特丁基二碳酸酯 (7.6 g) 和三乙基胺 (5 ml)。在 50℃ 下搅拌 6 小时后, 除去溶剂, 用乙酸乙酯研磨残留物, 然后过滤, 得到 1-特丁氧基羰基-2-甲基-6-羟基-5-甲氧基羰基苯并咪唑和 1-特丁氧基羰基-2-甲基-4-羟基-5-甲氧基羰基苯并咪唑。

制备例 29

式 (43) 的化合物

在 1-特丁氧基羰基-2-甲基-5-羟基-6-甲氧基羰基苯并咪唑和 1-特丁氧基羰基-2-甲基-6-羟基-5-甲氧基羰基苯并咪唑的混合物 (3.7 g) 之 THF (50 ml) 溶液中首先添加 N-特丁氧基羰基-4-羟基哌啶 (3.2 g)、三苯基磷 (4.2 g), 然后滴加 DEAD (2.5 ml)。在室温下搅拌 4 天后, 除去溶剂, 然后通过硅胶色谱 (己烷/乙酸乙酯/二氯甲烷/甲醇, 梯度) 分离残留物, 得到 1-特丁氧基羰基-2-甲基-5-甲氧基羰基-6-(N-(特丁氧基羰基)哌啶-4-基氧) 苯并咪唑和 1-特丁氧基羰基-2-甲基-6-甲氧基羰基-5-(N-(特丁氧基羰基)哌啶-4-基氧) 苯并咪唑的混合物。

制备例 30

式 (44) 和 (45) 的化合物

于 0°C 下在 1-特丁氧基羰基-2-甲基-5-甲氧基羰基-6-(N-(特丁氧基羰基)哌啶-4-基氧) 苯并咪唑和 1-特丁氧基羰基-2-甲基-6-甲氧基羰基-5-(N-(特丁氧基羰基)哌啶-4-基氧) 苯并咪唑的混合物 (2.5 g) 之甲醇 (50 ml) 溶液中吹入氨气。在室温下搅拌 2 小时后, 浓缩反应混合物。所得残留物用硅胶色谱 (己烷/乙酸乙酯/二氯甲烷/甲醇, 梯度) 纯化, 得到 2-甲基-5-甲氧基羰基-6-(N-(特丁氧基羰基)哌啶-4-基氧) 苯并咪唑。将该化合物 (0.6 g) 溶解在 DMF (20 ml) 中, 然后在室温下添加氢化钠 (0.075 g)。在室温下搅拌 30 分钟后, 在 0°C 下加入 7-溴甲基-2-萘甲腈 (0.5 g)。在室温下搅拌反应混合物半小时。用乙酸乙酯和水分配反应混合物。有机层干燥, 浓缩, 得到 1-(4-氰基萘-1-基) 甲基-2-甲基-5-甲氧基羰基-6-(N-(特丁氧基羰基)哌啶-4-基氧) 苯并咪唑和 1-(4-氰基萘-1-基) 甲基-2-甲基-6-甲氧基羰基-5-(N-(特丁氧基羰基)哌啶-4-基氧) 苯并咪唑按 2: 1 的混合物。

制备例 31

式 (46) 的化合物

于 0°C 下在 3,5-二硝基-1-羧基-2-氯苯 (53 g) 之乙腈 (500 ml) 和三乙胺 (100ml) 溶液中滴加苄胺。反应可在温热至室温条件下进行, 并在室温下搅拌 1 小时。减压除去溶剂, 得到粗产物, 3,5-二硝基

—1—羧基—2—(苄基)氨基苯。将该产物溶解在甲醇/12N 盐酸(400ml, 体积比 3: 1) 中, 然后在 60 psi 下氢化 3 小时, 直至不再吸收氢气。减压除去溶剂, 得到粗产物, 2, 3, 5—三氨基—1—羧基苯。将该产物溶解在吡啶(400 ml) 中, 然后添加异丁酸酐(200 ml), 在室温下搅拌反应混合物 14 小时。减压除去溶剂, 得到粗产物, 2, 3, 5—三(异丙基羰基氨基)—1—羧基苯。在甲醇/12N 盐酸(500ml, 体积比为 4: 1) 中回流上述产物 16 小时, 然后减压除去溶剂, 得到所希望的产物, 2—异丙基—4—甲氧基羰基—6—氨基苯并咪唑。

制备例 32

式(48)的化合物

于室温下在 2—异丙基—4—甲氧基羰基—6—氨基苯并咪唑之甲醇/乙酸(300 ml, 体积比为 2: 1) 溶液中加入 N—特丁氧基羰基—4—哌啶酮(80 g), 然后再加入 NaCNBH_4 (9 g)。在室温下搅拌 1 小时后, 除去溶剂, 所得残留物在乙酸乙酯和水之间分配。有机层干燥, 浓缩, 然后用硅胶色谱(己烷/乙酸乙酯/二氯甲烷/甲醇, 梯度) 纯化, 得到泡沫状的 2—异丙基—4—甲氧基羰基—6—(N—(特丁氧基羰基)哌啶—4—基氨基) 苯并咪唑。

制备例 33

式(49)的化合物

于室温下在 2—异丙基—4—甲氧基羰基—6—(N—(特丁氧基羰基)

哌啶-4-基氨基)苯并咪唑 (3.3 g) 之 DMF (200 ml) 溶液中添加氢氧化钠 (0.35 g)。在室温下搅拌 30 分钟后, 将反应烧瓶冷却至 -10°C , 并加入 7-溴甲基-2-萘甲腈 (2.2 g)。反应可在温热至室温条件下进行, 并在室温下搅拌 15 小时。反应混合物在乙酸乙酯和水之间分配。有机层干燥, 浓缩, 然后用硅胶色谱 (己烷/乙酸乙酯/二氯甲烷/甲醇, 梯度) 纯化, 得到 1-(4-氰基萘-1-基)甲基-2-异丙基-4-甲氧基羰基-6-(N-(特丁氧基羰基)哌啶-4-基氨基)苯并咪唑和 1-(4-氰基萘-1-基)甲基-2-异丙基-7-甲氧基羰基-5-(N-(特丁氧基羰基)哌啶-4-基氨基)苯并咪唑。

制备例 34

式 (51) 的化合物

于 0°C 在 5-氨基苯并咪唑 (5.2 g, 40 mmol)、N-特丁氧基羰基-4-哌啶酮 (8.0 g, 40 mmol) 和乙酸 (3 ml) 之甲醇 (250 ml) 和二氯甲烷 (50ml) 溶液中添加氰基硼氢化钠 (3.77 g, 60 mmol)。在 0°C 下搅拌该溶液 20 分钟, 并使其在温热至室温条件下反应。在 12 小时后, 在乙酸乙酯和水之间分配反应混合物, 干燥 (硫酸镁), 然后用 7% 的甲醇在二氯甲烷中的溶液在硅胶上进行色谱分离, 得到 9.47 g (77%) 的 5-(N-(特丁氧基羰基)哌啶-4-基)氨基)苯并咪唑。

制备例 35

式 (52) 和 (54) 的化合物

A、于 0℃下在 5-(N-(特丁氧基羰基)哌啶-4-基)氨基)苯并咪唑 (1.50 g, 4.75 mmol) 之 DMF (30 ml) 溶液中添加氢化钠 (210 mg, 5.2 mmol)。搅拌该溶液半小时, 然后加入甲苯磺酰氯 (1.0 g, 5.2 mmol)。反应混合物在 0℃下搅拌 1 小时, 然后在乙酸乙酯和水之间分配, 干燥 (硫酸镁), 浓缩至油状, 得到 1-甲苯磺酰基-5-(N-(特丁氧基羰基)哌啶-4-基)氨基)苯并咪唑及其配向异构体——1-甲苯磺酰基-6-(N-(特丁氧基羰基)哌啶-4-基)氨基)苯并咪唑。所得油状物溶解在 DMF (30 ml) 中, 然后加入碳酸钾 (4 g) 和碘甲烷 (3 ml)。于室温下 12 小时后, 反应混合物在乙酸乙酯和水之间分配, 干燥 (硫酸镁), 浓缩至油状, 得到 1-甲苯磺酰基-5-(N-(特丁氧基羰基)哌啶-4-基)氨基)苯并咪唑及其相应的配向异构体。将它们溶解在甲醇 (80 ml) 中, 并加入氢氧化钠 (0.3 g, 7.5 mmol)。于室温下 1 小时后, 真空除去甲醇, 以 5-10% 甲醇之二氯甲烷溶液为洗脱液在硅胶上色谱分离回收产物, 得到 473 mg (30%) 5-(N-(特丁氧基羰基)哌啶-4-基)(甲基)氨基)苯并咪唑。

B、按类似的方法, 在 1-甲苯磺酰基-2-甲基-5-(N-(特丁氧基羰基)哌啶-4-基)氨基)苯并咪唑 (2.7 g, 5.58 mmol) 之 DMF (15 ml) 溶液中添加碳酸钾 (3.58 g, 28 mmol) 和 3-溴-2-亚甲基-丙酸甲酯 (1 g, 5.58 mmol)。在室温下搅拌该溶液 12 小时, 然后在乙酸乙酯和水之间分配, 干燥 (硫酸镁), 浓缩, 得到包含 1-甲苯磺酰基-2-甲基-5-(N-(特丁氧基羰基)哌啶-4-基)((2-甲氧基

羰基)丙-2-烯-1-基)氨基苯并咪唑以及痕量的起始物和 DMF 的泡沫。

C、在上述 B 段的产物——1-甲苯磺酰基-2-甲基-5-(N-(特丁氧基羰基)哌啶-4-基)(2-甲氧基羰基)丙-2-烯-1-基)氨基苯并咪唑 (2.5 g) 之乙醇 (100 ml) 和乙酸乙酯 (30 ml) 溶液中加入 Raney 镍 (1 ml, 50%水浆液), 并用氢气 (20 psi) 处理。6 小时后, 过滤除去催化剂, 滤液干燥 (硫酸镁), 并浓缩, 得到 1.5 g 固体的 1-甲苯磺酰基-2-甲基-5-(N-(特丁氧基羰基)哌啶-4-基)(2-(甲氧基羰基)丙-1-基)氨基苯并咪唑。

D、于 0°C 下在 1-甲苯磺酰基-2-甲基-5-(N-(特丁氧基羰基)哌啶-4-基)氨基苯并咪唑 (6.1 g, 12.1 mmol) 和三乙胺 (3.4 ml, 24 mmol) 之二氯甲烷 (30 ml) 溶液中添加乙基琥珀酰氯 (2.1 ml, 14.5 mmol)。2.5 小时后, 过滤溶液, 用水和 1M 氢氧化钠萃取, 得到 1-甲苯磺酰基-2-甲基-5-(N-(特丁氧基羰基)哌啶-4-基)(2-(乙氧基羰基)乙基)羰基)氨基苯并咪唑。

E、按与上述 A 段相类似的方法, 其中化合物用氢氧化钠的甲醇溶液处理, 制备以下的式 (55) 化合物:

2-甲基-5-(N-(特丁氧基羰基)哌啶-4-基)(2-(甲氧基羰基)丙-1-基)氨基苯并咪唑;

2-甲基-5-(N-(特丁氧基羰基)哌啶-4-基)((甲氧基羰基)甲基)氨基苯并咪唑;

2-甲基-5-(N-(特丁氧基羰基)哌啶-4-基)((2-(乙氧基羰基)乙基)羰基)氨基苯并咪唑; 和

2-甲基-5-(N-(特丁氧基羰基)哌啶-4-基)(3-(甲氧基羰基)丙-1-基)氨基苯并咪唑。

制备例 36

式 (56) 的化合物

在 1, 2-二氨基-4-甲氧基苯 (50 g) 之吡啶 (400 ml) 溶液中添加异丁酰氯 (100 ml)。3 小时后, 真空除去溶剂, 固体在二氯甲烷和水之间分配。有机层浓缩, 并溶解在 4N 盐酸中, 然后加热回流过夜。将溶液浓缩至油状, 用碳酸氢钠中和, 再浓缩至固体。用 THF 洗涤该固体, 得到 2-异丙基-5-甲氧基-6-硝基苯并咪唑 (29 g)。

制备例 37

式 (57) 的化合物

A、将 2-异丙基-5-甲氧基苯并咪唑 (50 g) 溶解在 150 ml TFA 中, 在该混合物中加入 5 ml 的 90% 硝酸。搅拌反应混合物过夜, 真空除去溶剂, 用饱和碳酸氢钠水溶液中和至 pH 为 7。用乙酸乙酯 (4×100 ml) 萃取残留物。合并乙酸乙酯馏份, 用硫酸钠干燥, 并浓缩, 得到暗色残留物。色谱分离 (3% 甲醇/二氯甲烷) 得到黄色固体 2-异丙基

—4—硝基—5—甲氧基苯并咪唑 24 g。还得到 25 g 的 2—异丙基—5—硝基—6—甲氧基苯并咪唑。

B、按类似的方法制备以下的式 (57) 化合物：

2—甲基—4—硝基—5—甲氧基苯并咪唑；和

2—甲基—5—硝基—6—甲氧基苯并咪唑。

C、另外，在 2—异丙基—5—甲氧基苯并咪唑 (50 g) 之三氟盐酸 (150 ml) 溶液中于室温下加入发烟硝酸 (15 ml)。搅拌反应过夜，真空除去溶剂，残留物中加入碳酸钾。水层用乙酸乙酯萃取，有机层干燥，并浓缩，得到配向异构体的混合物，即 2—异丙基—6—甲氧基—5—硝基苯并咪唑和 2—异丙基—4—硝基—5—甲氧基苯并咪唑 (3: 1)。色谱分离 (3% 甲醇/二氯甲烷) 配向异构体，得到 2—异丙基—6—甲氧基—5—硝基苯并咪唑 (24 g)。

制备例 38

式 (58) 的化合物

A、将 2—异丙基—6—甲氧基—5—硝基苯并咪唑 (17g) 之浓 HBr (300 ml) 溶液回流 7 小时，然后真空除去溶剂。残留物中加入碳酸钾，并用乙酸乙酯萃取。有机层干燥，浓缩，得到 2—异丙基—6—羟基—5—硝基苯并咪唑以及 HBr 加成物 (约 2: 1)。

B、按类似的方法制备以下的式(58)化合物:

2-甲基-6-羟基-5-硝基苯并咪唑;

2-甲基-5-羟基-4-硝基苯并咪唑; 和

2-异丙基-5-羟基-4-硝基苯并咪唑。

制备例 39

式(59)化合物

A、于室温下在 2-异丙基-6-羟基-5-硝基苯并咪唑及其 HBr 加成物(15 g)、N-特丁氧基羰基-4-羟基哌啶(17.7 g)、三苯基膦(23.1 g)和 THF(150 ml)中加入 DEAD(14 ml)。4 小时后, 真空除去溶剂, 使用色谱(3% 甲醇/二氯甲烷)从粗产物中回收产物, 得到 2-异丙基-5-(N-(特丁氧基羰基)哌啶-4-基氧)-6-硝基苯并咪唑(16.5 g)。

B、按类似的方法制备以下的式(59)化合物:

2-甲基-6-(N-(特丁氧基羰基)哌啶-4-基氧)-5-硝基苯并咪唑;

2-甲基-5-(N-(特丁氧基羰基)哌啶-4-基氧)-4-硝基苯并咪唑; 和

2-异丙基-5-(N-(特丁氧基羰基)哌啶-4-基氧)-4-硝基苯并咪唑。

制备例 40

式 (60) 的化合物

A、在 2-异丙基-6-(N-(特丁氧基羰基)哌啶-4-基氧)-5-硝基苯并咪唑 (16.5 g) 之 DMF (50 ml) 溶液中于 0°C 下加入氢化钠 (2.45 g)。40 分钟后, 加入 7-溴甲基-2-萘甲腈 (11 g), 将反应混合物在冰箱中 (-35°C) 过夜。在乙酸乙酯和水之间分配反应混合物, 有机层干燥, 并浓缩至油状。用 2% 甲醇/二氯甲烷在硅胶上分离产物, 得到 1-(4-氰基萘-1-基) 甲基-2-异丙基-6-(N-(特丁氧基羰基)哌啶-4-基氧)-5-硝基苯并咪唑和 1-(4-氰基萘-1-基) 甲基-2-异丙基-5-(N-(特丁氧基羰基)哌啶-4-基氧)-6-硝基苯并咪唑的混合物 (2.5: 1, 16.5 g)。

B、按类似的方法制备以下的式 (60) 化合物:

1-(4-氰基萘-1-基) 甲基-2-甲基-6-(N-(特丁氧基羰基)哌啶-4-基氧)-5-硝基苯并咪唑;

1-(4-氰基萘-1-基) 甲基-2-甲基-6-(N-(特丁氧基羰基)哌啶-4-基氧)-7-硝基苯并咪唑; 和

1-(4-氰基萘-1-基) 甲基-2-异丙基-6-(N-(特丁氧基羰基)哌啶-4-基氧)-7-硝基苯并咪唑。

制备例 41

式 (61) 的化合物

A、将 1-(4-氰基萘-1-基)甲基-2-异丙基-7-硝基-6-(N-(特丁氧基羰基)哌啶-4-基氧)苯并咪唑 (12 g, 21 mmol, 1eq.) 溶解在 400 ml 无水吡啶中, 并在其中加入二水氯化锡 (II) (71g, 315 mmol, 15eq.), 形成细的悬浮液。将该浆液加热至 50°C 14 小时。抽提除去吡啶, 在 1 升乙酸乙酯中研磨所形成的盐。由硅藻土过滤除去盐, 浓缩滤液, 得到棕色油状物。色谱分离 (3/2 乙酸乙酯/己烷) 得到 7.6 g (67%产率) 的棕色泡沫状 1-(4-氰基萘-1-基)甲基-2-异丙基-7-氨基-6-(N-(特丁氧基羰基)哌啶-4-基氧)苯并咪唑。

B、另外, 在 1-(4-氰基萘-1-基)甲基-2-异丙基-5-(N-(特丁氧基羰基)哌啶-4-基氧)-6-硝基苯并咪唑和 1-(4-氰基萘-1-基)甲基-2-异丙基-6-(N-(特丁氧基羰基)哌啶-4-基氧)-5-硝基苯并咪唑 (16.5 g) 之三乙胺 (100 ml) 和吡啶 (50 ml) 溶液中添加一水合二氯化锡 (32.7 g)。反应混合物温热至 60°C 3 小时, 然后真空除去溶剂。将固体溶解在乙酸乙酯中, 并过滤。真空除去乙酸乙酯, 用 5% 甲醇/二氯甲烷在硅胶上分离产物, 得到 1-(4-氰基萘-1-基)甲基-2-异丙基-6-(N-(特丁氧基羰基)哌啶-4-基氧)-5-氨基苯并咪唑 (5.7 g)。

C、按类似的方法制备以下的式 (61) 化合物:

1-(4-氰基萘-1-基)甲基-2-甲基-6-(N-(特丁氧基羰基)哌啶-4-基氧)-5-氨基苯并咪唑。

制备例 42

式 (62) 的化合物

A、将 1-(4-氰基萘-1-基)甲基-2-异丙基-7-氨基-6-(N-(特丁氧基羰基)哌啶-4-基氧)苯并咪唑 (5.5 g, 10 mmol, 1eq.) 溶解在 50 ml DMF 中, 并向其中加入溴代乙酸乙酯 (1.2 ml, 12 mmol, 1.2 eq.), 然后加入碳酸钾 (1.4 g, 1.2 eq.)。在 20℃ 下搅拌反应混合物 2 天。TLC 表明反应几乎完全。真空除去乙酸乙酯, 用色谱 (3/2 己烷/乙酸乙酯) 分离产物, 得到 5 g 的 1-(4-氰基萘-1-基)甲基-2-异丙基-7-((甲氧基羰基)甲基)氨基-6-(N-(特丁氧基羰基)哌啶-4-基氧)苯并咪唑及少量的加成物。

B、另外, 在 1-(4-氰基萘-1-基)甲基-2-异丙基-6-(N-(特丁氧基羰基)哌啶-4-基氧)-5-氨基苯并咪唑 (500 mg)、碳酸钾 (642 mg) 和 DMF 的悬浮液中加入 4-溴甲基苯甲酸甲酯 (212mg)。室温下 2 天后, 在乙酸乙酯和水之间分配反应混合物。有机层干燥, 用 2% 甲醇/二氯甲烷在硅胶上分离产物, 得到 1-(4-氰基萘-1-基)甲基-2-异丙基-6-(N-(特丁氧基羰基)哌啶-4-基氧)-5-(N-(4-甲氧基羰基苄基)-氨基)苯并咪唑 (440 mg)。

C、按类似的方法制备以下的式 (62) 化合物:

1-(4-氰基萘-1-基)甲基-2-异丙基-6-(N-(特丁氧基羰基)

哌啶-4-基氧)-5-(N-(2-甲氧基羰基乙基)氨基)苯并咪唑;
1-(4-氰基萘-1-基)甲基-2-异丙基-6-(N-(特丁氧基羰基)
哌啶-4-基氧)-5-(N-(1-甲氧基羰基-1-甲基乙基)氨基)苯
并咪唑;
1-(4-氰基萘-1-基)甲基-2-甲基-6-(N-(特丁氧基羰基)
哌啶-4-基氧)-5-(N-(4-甲氧基羰基苄基)氨基)苯并咪唑;
和
1-(4-氰基萘-1-基)甲基-2-异丙基-6-(N-(特丁氧基羰基)
哌啶-4-基氧)-5-(N-(4-甲氧基羰基苄基)氨基)苯并咪唑。

实施例 1

式 (1a) 的化合物

A、在 1-(4-氰基萘-1-基)甲基-2-异丙基-6-(N-(特丁氧基羰基)哌啶-4-基氧)苯并咪唑和 1-(4-氰基萘-1-基)甲基-2-异丙基-5-(N-(特丁氧基羰基)哌啶-4-基氧)苯并咪唑 (320 mg, 62 mmol) 和乙醇 (10 ml) 于干冰/丙酮浴中冷却的浆液中吹入 HCl (g)。在溶液饱和后, 密封反应烧瓶, 并在 5°C 下保持 16 小时。真空除去溶剂。将残留物溶解在乙醇 (20 ml) 中。在干冰/丙酮浴中冷却溶液, 然后吹入氨气 (g)。密封反应烧瓶, 然后加热至 80°C 4 小时。除去溶剂。在 C18 Dynamax 柱上用 5-20% 乙腈水溶液和 0.1% 三氟乙酸通过 HPLC 分离混合物, 得到 1-(4-脒基萘-1-基)甲基-2-异丙基-6-(哌啶-4-基氧)苯并咪唑三氟乙酸盐, ¹H NMR (300

MHz, DMSO) δ 9.40 (s, 2H), 9.20 (s, 2H), 8.60 (br s, 2H), 8.40 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.90-7.75 (m, 3H), 7.60 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.25 (dd, 1H), 6.05 (s, 2H), 4.70 (m, 1H), 3.65 (七重峰, 1H), 3.30-3.20 (m, 2H), 3.15-3.00 (m, 2H), 2.18-2.00 (m, 2H), 1.90-1.80 (m, 2H), 1.40 (d, 6H); 和 1-(4-脒基萘-1-基)甲基-2-异丙基-5-(哌啶-4-基氧)苯并咪唑三氟乙酸盐, $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO) δ 9.40 (s, 2H), 9.20 (s, 2H), 8.60 (br s, 2H), 8.40 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.90-7.75 (m, 3H), 7.65-7.60(m, 2H), 7.25 (dd, 1H), 6.05 (s, 2H), 4.70 (m, 1H), 3.65 (七重峰, 1H), 3.30-3.20 (m, 2H), 3.15-3.00 (m, 2H), 2.18-2.00 (m, 2H), 1.85-1.70 (m, 2H), 1.35(d, 6H)。

B、按类似的方法制备以下化合物:

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-2-丙基-6-(哌啶-4-基氧)苯并咪唑, $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO) δ 9.40 (s, 2H), 9.20 (s, 2H), 8.60 (br s, 2H), 8.40 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.20(dd, 1H), 5.95 (s, 2H), 4.70 (m, 1H), 3.30-3.20 (m, 6H), 2.18-2.00 (m, 2H), 1.85-1.70 (m, 4H), 0.90(t, 3H);

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-2-丙基-5-(哌啶-4-基氧)苯并咪唑, $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO) δ 9.40 (s, 2H), 9.20 (s, 2H), 8.60 (br s, 2H), 8.40 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.90-7.80 (m, 3H), 7.65 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.25(dd, 1H), 6.00(s, 2H), 4.70 (m, 1H), 3.30-3.20 (m, 6H), 2.18-2.00 (m, 2H), 1.85-1.70 (m, 4H), 0.90(t, 3H);

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-2-异丙基-4-甲氧基-6-(哌啶-4-基氧)苯并咪唑, $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO) δ 9.40 (s, 2H), 9.20 (s, 2H), 8.60 (br s, 2H), 8.40 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.00 (s, 2H), 4.70 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.60 (七重峰, 1H), 3.30-3.25 (m, 2H), 3.15-3.05 (m, 2H), 2.18-2.00 (m, 2H), 1.90-1.80 (m, 4H), 1.35 (d, 6H);

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-2-异丙基-7-甲氧基-5-(哌啶-4-基氧)苯并咪唑, $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO) δ 9.40 (s, 2H), 9.20 (s, 2H), 8.60 (br s, 2H), 8.40 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.05 (s, 2H), 4.80 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.60 (七重峰, 1H), 3.30-3.25 (m, 2H), 3.20-3.05 (m, 2H), 2.18-2.00 (m, 2H), 1.90-1.80 (m, 4H), 1.40 (d, 6H);

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-2-甲基-6-(哌啶-4-基氧)苯并咪唑, $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO) δ 9.40 (s, 2H), 9.20 (s, 2H), 8.60 (br s, 2H), 8.40 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.90-7.75 (s, 3H), 7.70 (d, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.20 (dd, 1H), 5.95 (s, 2H), 4.70 (m, 1H), 3.30-3.20 (m, 2H), 3.10-3.00 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.10-2.00 (m, 2H), 1.85-1.75 (m, 2H);

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-2-甲基-5-(哌啶-4-基氧)苯并咪唑, $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO) δ 9.40 (s, 2H), 9.20 (s, 2H), 8.60 (br s, 2H), 8.40 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.20 (dd, 1H), 5.95 (s, 2H), 4.80 (m,

1H), 3.30-3.25 (m, 2H), 3.10-3.00 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.10-2.00 (m, 2H), 1.95-1.85 (m, 2H);

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-6-(哌啶-4-基氧)苯并咪唑, ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.80 (s, 1H), 9.40 (s, 2H), 9.20 (s, 2H), 8.60 (br s, 2H), 8.40 (s, 1H), 8.20-8.00 (m, 3H), 7.90-7.75 (s, 3H), 7.60 (s, 1H), 7.25 (dd, 1H), 6.00 (s, 2H), 4.70 (m, 1H), 3.30-3.20 (m, 2H), 3.20-3.00 (m, 2H), 2.20-2.00 (m, 2H), 1.85-1.75 (m, 2H);

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-5-(哌啶-4-基氧)苯并咪唑, ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.80 (s, 1H), 9.40 (s, 2H), 9.20 (s, 2H), 8.60 (br s, 2H), 8.40 (s, 1H), 8.20-8.00 (m, 3H), 7.90-7.75 (s, 3H), 7.45 (s, 1H), 7.20 (dd, 1H), 6.00 (s, 2H), 4.80 (m, 1H), 3.30-3.20 (m, 2H), 3.20-3.00 (m, 2H), 2.20-2.00 (m, 2H), 1.90-1.75 (m, 2H);

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-2-甲基-5-(氨基羰基)甲氧基-6-(哌啶-4-基氧)苯并咪唑;

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-2-甲基-6-(氨基羰基)甲氧基-5-(哌啶-4-基氧)苯并咪唑;

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-2-甲基-6-(羧基)甲氧基-5-(哌啶-4-基氧)苯并咪唑;

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-2-甲基-6-(哌啶-3-基氧)苯并咪唑;

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-2-(2-氨基羰基乙基)-6-(哌啶-4-基氧)苯并咪唑;

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-2-(2-羧乙基)-6-(哌啶-4-基氧)苯并咪唑;

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-2-乙基-6-(哌啶-4-基氧)苯并咪唑, $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO) δ 9.40 (s, 2H), 9.20 (s, 2H), 8.50 (br s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.20-8.05 (m, 2H), 7.90-7.80 (m, 3H), 7.65 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.25 (dd, 1H), 6.00 (s, 2H), 4.70 (m, 1H), 3.30-3.00 (m, 6H), 2.10-2.00 (m, 2H), 1.90-1.70 (m, 2H), 1.35 (t, 3H);

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-2-乙基-5-(哌啶-4-基氧)苯并咪唑, $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO) δ 9.40 (s, 2H), 9.20 (s, 2H), 8.60 (br s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.20 (dd, 1H), 6.00 (s, 2H), 4.70 (m, 1H), 3.30-3.00 (m, 6H), 2.10-2.00 (m, 2H), 1.90-1.70 (m, 2H), 1.35 (t, 3H);

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-2-甲基-5-(羧基)甲氧基-6-(哌啶-4-基氧)苯并咪唑;

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-6-(N-(哌啶-4-基)-N-(4-甲氧基羰基苄基)氨基)苯并咪唑;

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-6-(N-(哌啶-4-基)-N-(4-羧基苄基)氨基)苯并咪唑; 和

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-2-甲基-6-(N-(哌啶-4-基)-N-(2-(甲氧基羰基)乙基)氨基)苯并咪唑。

实施例 2

式 (Ib) 的化合物

A、在 1-(4-脒基萘-1-基) 甲基-2-异丙基-6-(哌啶-4-基氧) 苯并咪唑和 1-(4-脒基萘-1-基) 甲基-2-异丙基-5-(哌啶-4-基氧) 苯并咪唑 1: 1 的混合物 (288 mg, 0.65 mmol) 和乙醇 (10 ml) 的溶液中加入三乙基胺 (0.54 ml, 3.90 mmol) 和乙酰亚氨基酸 (320 mg, 2.60 mmol)。搅拌 16 小时后, 浓缩反应混合物。在 C18 Dynamax 柱上用 5-20% 乙腈水溶液和 0.1% 三氟乙酸通过 HPLC 分离混合物, 得到 1-(4-脒基萘-1-基) 甲基-2-异丙基-6-(N-(1-亚胺基乙基)哌啶-4-基氧) 苯并咪唑三氟乙酸盐, ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.40 (s, 2H), 9.20 (s, 2H), 9.15 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.20-8.10 (m, 2H), 7.90-7.70 (m, 3H), 7.60-7.50 (m, 2H), 7.24 (d, 1H), 6.00 (s, 2H), 4.80 (m, 1H), 3.80-3.40 (m, 5H), 2.28 (s, 3H), 2.05 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.30 (d, 6H); 和 1-(4-脒基萘-1-基) 甲基-2-异丙基-5-(N-(1-亚胺基乙基)哌啶-4-基氧) 苯并咪唑三氟乙酸盐, ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.40 (s, 2H), 9.20 (s, 2H), 9.10 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.20-8.00 (m, 2H), 7.90-7.75 (m, 3H), 7.60 (dd, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.25 (dd, 1H), 6.00 (s, 2H), 4.80 (m, 1H), 3.80-3.65 (m, 3H), 3.55 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.10 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.40 (d, 6H)。

B、按类似的方法制备以下化合物:

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-2-甲基-6-(N-(1-亚胺基乙基)哌啶-4-基氧)苯并咪唑, $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO) δ 9.40 (s, 2H), 9.30 (s, 2H), 9.15 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.20-8.05 (m, 2H), 7.90-7.75 (m, 3H), 7.65 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.25 (dd, 1H), 6.00 (s, 2H), 4.80 (m, 1H), 3.80-3.65 (m, 2H), 3.60-3.50 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.10-2.00 (m, 2H), 1.80-1.65 (m, 2H);

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-2-甲基-5-(N-(1-亚胺基乙基)哌啶-4-基氧)苯并咪唑, $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO) δ 9.40 (s, 2H), 9.20 (s, 2H), 9.10 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.20-8.00 (m, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.20 (dd, 1H), 5.95 (s, 2H), 4.80 (m, 1H), 3.85-3.65 (m, 2H), 3.60-3.50 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.10-2.00 (m, 2H), 1.95-1.85 (m, 2H);

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-2-甲基-6-(N-(1-亚胺基乙基)哌啶-3-基氧)苯并咪唑, $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO) δ 9.50 (s, 2H), 9.30 (d, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.20 (dd, 2H), 7.80 (dd, 2H), 7.60 (dd, 2H), 7.20 (d, 1H), 5.90 (s, 2H), 4.80 (m, 1H), 3.90-3.40 (m, 4H), 2.80 (s, 3H), 1.95-1.50 (m, 6H);

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-2-乙基-6-(N-(1-亚胺基乙基)哌啶-4-基氧)苯并咪唑, $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO) δ 9.40 (s, 2H), 9.30 (s, 2H), 9.15 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.20-8.05 (m, 2H), 7.90-7.75 (m, 3H), 7.65 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.25 (dd, 1H), 6.00 (s, 2H), 4.80 (m, 1H), 3.80-3.65 (m, 2H), 3.60-3.50 (m, 2H), 3.20 (q, 2H), 2.25 (s,

3H), 2.10-2.00 (m, 2H), 1.80-1.65 (m, 2H), 1.25 (t, 3H);

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-2-乙基-5-(N-(1-亚胺基乙基)哌啶-4-基氧)苯并咪唑, $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO) δ 9.40 (s, 2H), 9.20 (s, 2H), 9.18 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.85 (d, 2H), 7.65 (d, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.20 (dd, 1H), 6.00 (s, 2H), 4.80 (m, 1H), 3.80-3.65 (m, 2H), 3.60-3.50 (m, 2H), 3.25 (q, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.10-2.00 (m, 2H), 1.90-1.70 (m, 2H), 1.40 (t, 3H);

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-2-特丁基-6-(N-(1-亚胺基乙基)哌啶-4-基氧)苯并咪唑, $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO) δ 9.40 (s, 2H), 9.20 (s, 2H), 9.18 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.80-7.77 (m, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.25-7.20 (m, 2H), 6.00 (s, 2H), 4.60 (m, 1H), 3.70-3.60 (m, 2H), 3.50-3.40 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.10-1.90 (m, 2H), 1.75-1.60 (m, 2H), 1.48 (s, 9H);

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-2-特丁基-5-(N-(1-亚胺基乙基)哌啶-4-基氧)苯并咪唑, $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO) δ 9.40 (s, 2H), 9.10 (s, 3H), 8.60 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.70-7.60 (m, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.20 (d, 1H), 6.00 (s, 2H), 4.60 (m, 1H), 3.80-3.70 (m, 2H), 3.60-3.50 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.20-2.00 (m, 2H), 1.90-1.60 (m, 2H), 1.60 (s, 9H);

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-6-(N-(1-亚胺基乙基)哌啶-4-基氧)苯并咪唑, $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO) δ 9.70 (s, 1H), 9.45 (s, 2H), 9.30 (s, 2H), 9.20 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.25-8.18 (m, 2H),

8.10 (s, 1H), 7.90-7.80 (m, 3H), 7.60 (s, 1H), 7.30 (dd, 1H), 6.00 (s, 2H), 4.80 (m, 1H), 3.85-3.70 (m, 2H), 3.60-3.50 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.15-2.05 (m, 2H), 1.95-1.85 (m, 2H);

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-5-(N-(1-亚胺基乙基)哌啶-4-基氧)苯并咪唑, $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO) δ 9.80 (s, 1H), 9.40 (s, 2H), 9.20 (s, 2H), 9.10 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.15-8.00 (m, 3H), 7.90-7.75 (m, 3H), 7.45 (s, 1H), 7.20 (dd, 1H), 6.00 (s, 2H), 4.80 (m, 1H), 3.80-3.70 (m, 2H), 3.60-3.45 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.20-2.00 (m, 2H), 1.90-1.70 (m, 2H);

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-2-丙基-6-(N-(1-亚胺基乙基)哌啶-4-基氧)苯并咪唑, $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO) δ 9.40 (s, 2H), 9.30 (s, 2H), 9.18 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.90-7.80 (m, 3H), 7.65 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.25 (dd, 1H), 6.00 (s, 2H), 4.80 (m, 1H), 3.80-3.65 (m, 2H), 3.60-3.40 (m, 2H), 3.20 (t, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.18-2.00 (m, 2H), 1.85-1.70 (m, 2H), 0.90 (t, 3H);

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-2-丙基-5-(N-(1-亚胺基乙基)哌啶-4-基氧)苯并咪唑, $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO) δ 9.40 (s, 2H), 9.20 (s, 2H), 9.18 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.20 (dd, 1H), 6.00 (s, 2H), 4.80 (m, 1H), 3.80-3.65 (m, 2H), 3.62-3.50 (m, 2H), 3.23 (t, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.20-2.00 (m, 2H), 1.85-1.70 (m, 4H), 1.40 (t, 3H);

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-2-仲丁基-6-(N-(1-亚胺基乙基)哌啶-4-基氧)苯并咪唑, $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO) δ 9.40 (s, 2H), 9.20 (s, 2H), 9.18 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.90-7.77 (m, 3H), 7.65 (d, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.25 (dd, 1H), 6.00 (s, 2H), 4.80 (m, 1H), 3.80-3.70 (m, 2H), 3.60-3.50 (m, 2H), 3.10 (d, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.18-2.00 (m, 3H), 1.85-1.70 (m, 2H), 0.90(d, 6H);

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-2-仲丁基-5-(N-(1-亚胺基乙基)哌啶-4-基氧)苯并咪唑, $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO) δ 9.40 (s, 2H), 9.20 (s, 2H), 9.18 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.20 (d, 1H), 6.00 (s, 2H), 4.80 (m, 1H), 3.80-3.70 (m, 2H), 3.60-3.50 (m, 2H), 3.10 (d, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.18-2.00 (m, 3H), 1.85-1.70 (m, 2H), 0.95 (d, 6H);

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-2-正丁基-6-(N-(1-亚胺基乙基)哌啶-4-基氧)苯并咪唑, $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO) δ 9.40 (s, 2H), 9.20 (s, 2H), 9.18 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.90-7.80 (m, 3H), 7.70-7.60 (m, 2H), 7.25 (dd, 1H), 6.00 (s, 2H), 4.80 (m, 1H), 3.80-3.70 (m, 2H), 3.60-3.50 (m, 2H), 3.20 (t, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.18-2.00 (m, 2H), 1.85-1.60 (m, 2H), 1.40 (m, 2H), 0.90 (t, 3H);

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-2-正丁基-5-(N-(1-亚胺基乙基)哌啶-4-基氧)苯并咪唑, $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO) δ 9.40 (s, 2H), 9.20 (s, 2H), 9.18 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.10

(d, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.83 (d, 2H), 7.75 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.20 (d, 1H), 6.00 (s, 2H), 4.80 (m, 1H), 3.80-3.70 (m, 2H), 3.60-3.50 (m, 2H), 3.25 (t, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.18-2.00 (m, 2H), 1.85-1.65 (m, 2H), 1.40 (m, 2H), 0.95 (t, 3H);

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-2-(2-羧乙基)-6-(N-(1-亚胺基乙基)哌啶-4-基氧)苯并咪唑, $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO)

δ 9.45 (s, 2H), 9.39 (s, 2H), 9.20 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.10 (dd, 2H), 7.80 (d, 1H), 7.70 (dd, 3H), 7.45 (s, 1H), 7.10 (d, 1H), 5.90 (s, 2H), 4.70 (m, 1H), 3.70 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.30 (t, 2H), 3.10 (m, 1H), 2.90 (t, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.10 (m, 2H), 1.75 (m, 2H);

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-2-(2-羧乙基)-5-(N-(1-亚胺基乙基)哌啶-4-基氧)苯并咪唑, $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO)

δ 9.45 (s, 2H), 9.40 (s, 2H), 9.20 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.10 (dd, 2H), 7.80 (m, 2H), 7.65 (dd, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.10 (d, 1H), 5.95 (s, 2H), 4.85 (m, 1H), 3.80 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.10 (m, 1H), 2.95 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.10 (m, 2H), 1.75 (m, 2H);

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-2-(2-氨基羰基乙基)-6-(N-(1-亚胺基乙基)哌啶-4-基氧)苯并咪唑, $^1\text{H NMR}$ (300 MHz,

DMSO) δ 9.42 (s, 2H), 9.35 (s, 2H), 9.20 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.10 (dd, 2H), 7.85 (d, 1H), 7.70 (m, 3H), 7.50 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.90 (s, 2H), 4.70 (m, 1H), 3.70 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.20 (m, 3H), 2.80 (t, 2H), 2.00 (m, 2H), 1.70 (m, 2H);

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-2-甲基-6-(N-(N'-(1-亚胺基乙基)哌啶-4-基)-N-((甲氧基羰基)甲基)氨基)苯并咪唑, $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO) δ 1.70 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 3.20 (m, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.90 (m, 1H), 4.10 (m, 2H), 4.15 (s, 2H), 5.90 (s, 2H), 7.00 (s, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 9.15 (s, 2H), 9.40 (s, 2H);

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-2-甲基-6-(N-(N'-(1-亚胺基乙基)哌啶-4-基)-N-((氨基羰基)甲基)氨基)苯并咪唑, $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO) δ 1.80 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 3.25 (m, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.95 (m, 1H), 4.15 (m, 2H), 5.90 (s, 2H), 7.00 (d, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.40 (br s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 9.15 (s, 2H), 9.40 (s, 2H);

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-2-甲基-6-(N-(N'-(1-亚胺基乙基)哌啶-4-基)-N-(3-羧基丙基)氨基)苯并咪唑, $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO) δ 1.60 (m, 4H), 1.80 (m, 4H), 2.20 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 3.20 (m, 4H), 3.95 (m, 1H), 4.10 (m, 2H), 5.90 (s, 2H), 7.15 (m, 2H), 7.65 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 9.10 (s, 3H), 9.20 (s, 2H);

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-2-甲基-6-(N-(N'-(1-亚胺基乙基)哌啶-4-基)-N-(2-(甲氧基羰基)丙基)氨基)苯并咪唑, ^1H

NMR (300 MHz, DMSO) δ 0.80 (d, 3H), 1.60 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 2.40 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 3.10 (m, 3H), 3.30 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.90 (m, 2H), 4.05 (m, 1H), 5.85 (d, 1H), 5.90 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.50 (m, 1H), 9.05 (br s, 1H), 9.10 (s, 2H), 9.40 (s, 2H);

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-2-甲基-6-(N-(N'-(1-亚胺基乙基)哌啶-4-基)-N-(2-(羧基)丙基)氨基)苯并咪唑, ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 0.85 (d, 3H), 1.70 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 2.30 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 3.10 (m, 3H), 3.40 (m, 1H), 3.90 (m, 2H), 4.10 (m, 1H), 5.85 (d, 1H), 5.90 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.650 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 9.05 (br s, 1H), 9.10 (s, 2H), 9.40 (s, 2H);

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-2-甲基-5-(N-(N'-(1-亚胺基乙基)哌啶-4-基)-N-(2-(羧基)丙基)氨基)苯并咪唑, ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 1.00 (d, 3H), 1.70 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 2.50 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 3.10 (m, 3H), 3.40 (m, 1H), 3.90 (m, 2H), 4.10 (m, 1H), 5.85 (s, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 9.05 (br s, 1H), 9.10 (s, 2H), 9.40 (s, 2H);

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-2-甲基-5-羟基-6-(N-(1-亚胺基乙基)哌啶-4-基氧)苯并咪唑, ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.50 (s, 4H), 9.20 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.40-7.20 (m, 9H), 5.92 (s, 1H),

5.88 (s, 1H), 4.80 (m, 0.5H), 4.70 (m, 0.5H), 3.80-3.45 (m, 4H), 2.90 (s, 1.5H), 2.80 (s, 1.5H), 2.30 (s, 3H), 2.10-1.70 (m, 4H) (两个配向异构体的混合物);

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-2-甲基-5-(氨基羰基)甲氧基-6-(N-(1-亚胺基乙基)哌啶-4-基氧)苯并咪唑, $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO) δ 9.46 (s, 4H), 9.21 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.40-7.38 (m, 10H), 5.92 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.82 (m, 0.5H), 4.76 (m, 0.5H), 4.62 (s, 1H), 4.52 (s, 1H), 3.80-3.40 (m, 4H), 2.80 (s, 1.5H), 2.78 (s, 1.5H), 2.25 (s, 1.5H), 2.23 (s, 1.5H), 2.16-1.75 (m, 4H) (两个配向异构体的混合物);

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-2-甲基-5-(羧基)甲氧基-6-(N-(1-亚胺基乙基)哌啶-4-基氧)苯并咪唑, $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO) δ 9.60 (s, 2H), 9.50 (s, 2H), 9.20 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.40-7.40 (m, 9H), 5.96 (s, 2H), 4.90 (s, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.70 (m, 1H), 3.80-3.50 (m, 4H), 2.80 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.16-1.75 (m, 4H) (两个配向异构体的混合物);

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-2-甲基-5-(4-(甲氧基羰基)苄氧基)-6-(N-(1-亚胺基乙基)哌啶-4-基氧)苯并咪唑, $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO) δ 9.42 (s, 2H), 9.30 (s, 2H), 9.18 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.40-7.40 (m, 12H), 5.90 (s, 2H), 5.35 (s, 2H), 4.70 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.80-3.40 (m, 4H), 2.70 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.10-1.70 (m, 4H);

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-2-甲基-5-(4-(羧基)苄氧基)-6-(N-(1-亚胺基乙基)哌啶-4-基氧)苯并咪唑, $^1\text{H NMR}$ (300

MHz, DMSO) δ 9.42 (s, 2H), 9.30 (s, 2H), 9.18 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.18-7.40 (m, 12H), 5.90 (s, 2H), 5.30 (s, 2H), 4.70 (s, 1H), 3.80-3.40 (m, 4H), 2.70 (s, 3H), 2.30(s, 3H), 2.10-1.70 (m, 4H);

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-2-甲基-5-羧基-6-(N-(1-亚胺基乙基)哌啶-4-基氧)苯并咪唑, $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO) δ 9.40(s, 4H), 9.20 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.40-7.60 (m, 9H), 6.00 (s, 2H), 4.90 (m, 1H), 3.70 (m, 4H), 2.70 (s, 3H), 2.30(s, 3H), 2.05-1.80 (m, 4H);

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-2-甲基-5-(羧基)甲氧基-6-(N-(1-亚胺基乙基)哌啶-4-基氧)苯并咪唑;

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-2-甲基-5-((氨基羰基)甲氧基)-6-(N-(1-亚胺基乙基)哌啶-4-基氧)苯并咪唑, $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO) δ 9.60 (s, 2H), 9.30 (s, 2H), 9.12 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.40-7.30 (m, 10H), 5.90 (s, 2H), 4.70 (m, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.80-3.40 (m, 4H), 2.70 (s, 3H), 2.30(s, 3H), 2.12-1.80 (m, 4H);

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-2-甲基-5-(3-(甲氧基羰基)苄氧基)-6-(N-(1-亚胺基乙基)哌啶-4-基氧)苯并咪唑, $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO) δ 9.65 (s, 2H), 9.30 (s, 2H), 9.16 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.40-7.40 (m, 12H), 5.90 (s, 2H), 5.30 (s, 2H), 4.70 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.80-3.40 (m, 4H), 2.70 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.20-1.80 (m, 4H);

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-2-甲基-5-(3-(羧基)苄氧基)-6-(N-(1-亚胺基乙基)哌啶-4-基氧)苯并咪唑, $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO) δ 9.40 (s, 2H), 9.10(s, 1H), 9.05 (s, 2H), 8.60 (s, 1H),

8.40-7.40 (m, 12H), 5.90 (s, 2H), 5.35 (s, 2H), 4.70 (m, 1H), 3.80-3.45 (m, 4H), 2.70 (s, 3H), 2.25(s, 3H), 2.05-1.70 (m, 4H);

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-2-甲基-5-(甲氧基羰基)甲氧基)-6-(N-(1-亚胺基乙基)哌啶-4-基氧)苯并咪唑, $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO) δ 9.45 (s, 2H), 9.10 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.40-7.40 (m, 8H), 5.90 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 4.70 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.60 (m, 4H), 2.80 (s, 3H), 2.30(s, 3H), 2.10-1.80 (m, 4H);

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-2-甲基-5-(1-(氨基羰基)乙氧基)-6-(N-(1-亚胺基乙基)哌啶-4-基氧)苯并咪唑, $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO) δ 9.40 (s, 2H), 9.20 (s, 2H), 8.60 (s, 1H), 8.40-7.30 (m, 10H), 5.95 (s, 2H), 4.70 (m, 1H), 3.80-3.50 (m, 4H), 2.80 (s, 3H), 2.30(s, 3H), 2.10-1.80 (m, 4H), 1.50 (d, 3H);

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-2-甲基-5-(1-(甲氧基羰基)乙氧基)-6-(N-(1-亚胺基乙基)哌啶-4-基氧)苯并咪唑, $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO) δ 9.45 (s, 2H), 9.30 (s, 2H), 9.20 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.40-7.35 (m, 8H), 5.90 (s, 2H), 5.10 (m, 1H), 4.70 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.70 (m, 4H), 2.76 (s, 3H), 2.30(s, 3H), 2.10-1.80 (m, 4H), 1.60 (d, 3H);

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-2-甲基-5-(1-(羧基)乙氧基)-6-(N-(1-亚胺基乙基)哌啶-4-基氧)苯并咪唑, $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO) δ 9.45 (s, 2H), 9.35 (s, 2H), 9.18 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.40-7.30 (m, 8H), 5.96 (s, 2H), 5.00 (m, 1H), 4.70 (m, 1H), 3.60 (m, 4H), 2.78 (s, 3H), 2.30(s, 3H), 2.10-1.80 (m, 4H), 1.60 (d, 3H);

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-2-异丙基-4-甲氧基-6-(N-(1-亚胺基乙基)哌啶-4-基氧)苯并咪唑, $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO) δ 9.40 (s, 2H), 9.20 (s, 2H), 9.18 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.00 (s, 2H), 4.80 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.80-3.65 (m, 2H), 3.60-3.45 (m, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.18-2.00 (m, 2H), 1.90-1.80 (m, 2H), 1.35 (d, 6H);

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-2-异丙基-7-甲氧基-5-(N-(1-亚胺基乙基)哌啶-4-基氧)苯并咪唑, $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO) δ 9.40 (s, 2H), 9.20 (s, 3H), 8.60 (br s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.20-8.10 (m, 3H), 7.90-7.80 (m, 3H), 7.65 (d, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.10 (s, 2H), 4.90 (m, 1H), 3.90-3.55 (m, 6H), 2.35 (s, 3H), 2.20-2.10 (m, 2H), 2.00-1.80 (m, 2H), 1.40 (d, 6H);

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-2-甲基-5-(N-(4-羧基)苄胺基)-6-(N-(1-亚胺基乙基)哌啶-4-基氧)苯并咪唑 (约 1:1 的配向异构体混合物), $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO) δ 1.85 (m, 2H), 2.00 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.60 (s, 1.5H), 2.75 (s, 1.5H), 3.60 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 4.40 (s, 1H), 4.50 (s, 1H), 4.80 (m, 0.5H), 4.90 (m, 0.5H), 5.65 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 6.50 (s, 0.5H), 6.60 (s, 0.5H), 7.25 (d, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.50 (s, 0.5H), 7.60 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.85 (d, 0.5H), 7.90 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.60 (s, 1H), 9.10 (s, 2H), 9.15 (s, 1H), 9.35 (s, 2H);

1-(4-咪基萘-1-基)甲基-2-异丙基-4-(4-羧基哌啶-1-基)-6-(N-(1-亚胺基乙基)哌啶-4-基氧)苯并咪唑, $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO) δ 9.38 (s, 2H), 9.05 (s, 3H), 8.50 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.05 (dd, 2H), 7.80 (d, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.95 (s, 2H), 4.70 (m, 1H), 3.65 (m, 2H), 3.50 (m, 4H), 2.85 (t, 2H), 2.40 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.95 (m, 5H), 1.70 (m, 2H), 1.30 (d, 6H);

1-(4-咪基萘-1-基)甲基-2-异丙基-4-(羧基)甲氧基-6-(N-(1-亚胺基乙基)哌啶-4-基氧)苯并咪唑, $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO) δ 9.38 (s, 2H), 9.05 (s, 2H), 8.75 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.05 (dd, 2H), 7.80 (d, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.95 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 4.70 (m, 1H), 3.80-3.40 (m, 5H), 2.00 (s, 3H), 2.20 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.30 (d, 6H);

1-(4-咪基萘-1-基)甲基-2-异丙基-7-硝基-6-(N-(1-亚胺基乙基)哌啶-4-基氧)苯并咪唑, $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO) δ 9.38 (s, 2H), 9.15 (s, 1H), 9.05 (s, 2H), 8.80 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 5.95 (s, 2H), 5.00 (m, 1H), 3.60-3.45 (m, 5H), 2.25 (s, 3H), 2.00 (m, 2H), 1.30 (d, 6H);

1-(4-咪基萘-1-基)甲基-2-甲基-7-硝基-6-(N-(1-亚胺基乙基)哌啶-4-基氧)苯并咪唑, $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO) δ 9.45 (s, 2H), 9.38 (s, 2H), 9.20 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.42-7.30 (m, 8H), 5.81 (s, 2H), 4.90 (m, 1H), 3.60 (m, 4H), 2.60 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.10 (m,

2H), 1.80 (m, 2H);

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-2-异丙基-5-(N-(2-羧基丙-2-基)氨基)-6-(N-(1-亚胺基乙基)哌啶-4-基氧)苯并咪唑, $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO) δ 1.25 (d, 6H), 1.55 (s, 6H), 1.80 (m, 2H), 2.00 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 3.50 (m, 3H), 3.70 (m, 2H), 4.80 (m, 1H), 5.95 (s, 2H), 6.70 (s, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 9.10 (s, 2H), 9.15 (s, 1H), 9.40 (s, 2H);

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-2-异丙基-5-(N-(4-羧基)苄胺基)-6-(N-(1-亚胺基乙基)哌啶-4-基氧)苯并咪唑, $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO) δ 1.20 (d, 6H), 1.90 (m, 2H), 2.00 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 3.45 (七重峰, 1H), 3.60 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.93 (m, 1H), 5.95 (s, 2H), 6.45 (s, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.90 (d, 2H), 8.05 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 9.10 (s, 2H), 9.15 (s, 1H), 9.18 (s, 2H);

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-2-异丙基-5-(N-(2-羧乙基)氨基)-6-(N-(1-亚胺基乙基)哌啶-4-基氧)苯并咪唑, $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO) δ 1.20 (d, 6H), 1.80 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.55 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.50 (m, 3H), 3.70 (m, 2H), 4.80 (m, 1H), 5.95 (s, 2H), 6.85 (s, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 9.10 (s, 3H), 9.30 (s, 2H);

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-2-甲基-5-(N-(羧甲基)哌啶-4-基氧)-6-(N-(1-亚胺基乙基)哌啶-4-基氧)苯并咪唑, ^1H

NMR (300 MHz, DMSO) δ 10.40 (s, 1H), 9.70 (s, 2H), 9.45 (s, 3H), 8.98 (s, 1H), 8.70-7.80 (m, 8H), 6.24 (s, 2H), 5.00 (m, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.0-3.40 (m, 8H), 3.20 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.40-2.00 (m, 8H);

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-6-(N-(N'-(1-亚胺基乙基)哌啶-4-基)-N-((4-甲氧基羰基)苄基)氨基)苯并咪唑;

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-2-甲基-6-(N-(N'-(1-亚胺基乙基)哌啶-4-基)-N-((4-羧基)苄基)氨基)苯并咪唑;

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-2-三氟乙基-6-(N-(1-亚胺基乙基)哌啶-4-基氧)苯并咪唑, ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.40 (s, 2H), 9.20-9.15 (m, 3H), 8.60 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.20-8.10 (m, 3H), 8.00 (d, 1H), 7.80 (d, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.20 (d, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.85-4.75 (m, 1H), 4.20 (dd, 2H), 3.60-3.40 (dt, 2H), 2.80-2.60 (m, 2H, 被 DMSO 信号阻碍), 2.40 (s, 3H), 2.15-2.00 (m, 2H);

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-6-(N-(N'-(1-亚胺基乙基)哌啶-4-基)-N-(2-(乙氧基羰基)乙基)羰基)氨基)苯并咪唑; 和

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-6-(N-(N'-(1-亚胺基乙基)哌啶-4-基)-N-(2-(羧基)乙基)羰基)氨基)苯并咪唑。

实施例 3

式 (Ic) 化合物

在 1-(4-氰基萘-1-基)甲基-2-异丙基-4-甲氧基羰基-6-(N-(特丁氧基羰基)哌啶-4-基氨基)苯并咪唑、1-(4-氰

基萘-1-基) 甲基-2-异丙基-7-甲氧基羰基-5- (N-(特丁氧基羰基)哌啶-4-基氨基) 苯并咪唑和 2-异丙基-4-甲氧基羰基-6- (N-(特丁氧基羰基)哌啶-4-基) ((4-氰基萘-1-基) 甲基) 氨基苯并咪唑 (4 g, 50%) 1- (4-氰基萘-1-基) 甲基-2-异丙基-4-甲氧基羰基-6- (N-(特丁氧基羰基)哌啶-4-基氨基) 苯并咪唑) 于冰水浴冷却的乙醇溶液中吹入氯化氢 (g)。溶液饱和后, 密封反应烧瓶, 将温度保持在室温下 16 小时。减压除去溶剂。残留物溶解在乙醇 (50 ml) 中。在干冰/丙酮浴中冷却溶液, 并吹入氨气 (g)。密封反应烧瓶, 然后加热至 70°C 4 小时。除去溶剂。在 C18 Dynamax 柱上用 3-25% 乙腈水溶液和 0.1% 三氟乙酸通过 HPLC 分离混合物, 浓缩后得到白色固体的 1- (4-脒基萘-1-基) 甲基-2-异丙基-4-氨基羰基-6- (哌啶-4-基氨基) 苯并咪唑, 然后冻干除去溶剂。

实施例 4

式 (Id) 的化合物

A、在 1- (4-脒基萘-1-基) 甲基-2-异丙基-4-氨基羰基-6- (哌啶-4-基氨基) 苯并咪唑 (1 g) 的乙醇 (10 ml) 溶液中加入三乙基胺 (3 ml) 和乙基乙酰亚氨基酸 (1 g)。搅拌 3 小时后, 浓缩反应混合物。然后冻干除去溶剂, 在 C18 Dynamax 柱上用 3-25% 乙腈水溶液和 0.1% 三氟乙酸通过 HPLC 纯化残留物, 得到白色固体的 1- (4-脒基萘-1-基) 甲基-2-异丙基-4-氨基羰基-6- (N-(1-亚胺基乙基)哌啶-4-基氨基) 苯并咪唑三氟乙酸盐, $^1\text{H NMR}$ (300

MHz, DMSO) δ 9.70 (s, 2H), 9.58 (s, 2H), 9.40 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.62-7.20 (m, 9H), 6.10 (s, 2H), 4.10-3.50 (m, 6H), 2.50 (s, 3H), 2.26 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.60 (d, 6H)。

B、按类似的方法制备以下式 (Id) 化合物:

1-(4-脒基萘-1-基)甲基-6-(N-(1-亚胺基乙基)哌啶-4-基氨基)苯并咪唑, $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO) δ 1.40 (m, 2H), 2.00 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 3.30 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.80 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 5.90 (s, 2H), 6.90 (s, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 9.15 (br s, 3H), 9.40 (s, 2H), 9.55 (s, 1H)。

实施例 5

在 12N 盐酸中将 1-(4-脒基萘-1-基)甲基-2-异丙基-4-氨基羰基-6-(N-(1-亚胺基乙基)哌啶-4-基氨基)苯并咪唑加热至 80°C 12 小时。减压除去溶剂。将所得残留物溶解在甲醇 (80 ml) 中, 然后加入三乙基胺 (10 ml) 和乙基乙酰胺 (2 g)。搅拌 12 小时后, 浓缩反应混合物。然后冻干除去溶剂, 在 C18 Dynamax 柱上用 3-25% 乙腈水溶液和 0.1% 三氟乙酸通过 HPLC 纯化残留物, 得到白色固体的 1-(4-脒基萘-1-基)甲基-2-异丙基-4-羰基-6-(N-(1-亚胺基乙基)哌啶-4-基氨基)苯并咪唑, $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO) δ 9.70 (s, 2H), 9.60 (s, 2H), 9.40 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.65-7.40 (m,

8H), 6.30 (s, 2H), 4.20-3.50 (m, 6H), 2.50 (s, 3H), 2.30 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.60 (d, 6H)。

实施例 6

本实施例说明制备代表性的包含本发明化合物或其药学上可接受的盐的口服药物组合物，该化合物为 1-(4-咪基萘-1-基)甲基-2-正丁基-5-(N-(1-亚胺基乙基)哌啶-4-基氨基)苯并咪唑：

A、

<u>成分</u>	<u>%wt./wt.</u>
本发明化合物	20%
乳糖	79.5%
硬脂酸镁	0.5%

混合上述各成分，然后分散在硬壳明胶胶囊中，该胶囊包含 100mg，每一个胶囊大约为每日总剂量。

B、

<u>成分</u>	<u>%wt./wt.</u>
本发明化合物	20.0%
硬脂酸镁	0.9%
淀粉	8.6%
乳糖	79.6%
PVP (聚乙烯吡咯烷酮)	0.9%

混合上述除硬脂酸镁以外的各成分，然后使用水作为成粒液体成

粒。干燥混合物，然后混入硬脂酸镁，用合适的压片机成片。

C、

成分

本发明化合物	0.1 g
丙二醇	20.0 g
聚乙二醇 400	20.0 g
多乙氧基醚 80	1.0 g
水	至 100 ml

将本发明化合物溶解在丙二醇、聚乙二醇 400 和多乙氧基醚 80 中。然后加入足量的水，并搅拌，得到 100 ml 的溶液，将该溶液过滤，装瓶。

D、

<u>成分</u>	<u>%wt./wt.</u>
本发明化合物	20%
花生油	78.0%
Span 60	2.0%

熔融上述各成分，混合，然后装入软弹性胶囊中。

E、

<u>成分</u>	<u>%wt./wt.</u>
本发明化合物	1.0%
甲基或羧甲基纤维素	2.0%
0.9% 盐水	至 100 ml

将本发明化合物溶解在纤维素/盐水溶液中，过滤，然后装瓶使用。

实施例 7

本实施例说明制备代表性的包含本发明化合物或其药物学上可接受的盐的非胃肠道给药的药物组合物，该化合物为 1-(4-咪基萘-1-基)甲基-2-特丁基-5-(N-(1-亚胺基乙基)哌啶-4-基氨基)苯并咪唑：

<u>成分</u>	
本发明化合物	0.02 g
丙二醇	20.0 g
聚乙二醇 400	20.0 g
多乙氧基醚 80	1.0 g
0.9% 盐水溶液	至 100 ml

将本发明化合物溶解在丙二醇、聚乙二醇 400 和多乙氧基醚 80 中。然后加入足量的 0.9% 盐水溶液，并搅拌，得到 100 ml 的静脉注射液，用 0.2 μ m 的膜过滤该溶液，并在无菌条件下包装。

实施例 8

本实施例说明制备代表性的包含本发明化合物或其药物学上可接受的盐的栓剂形式的药物组合物，该化合物为 1-(4-咪基萘-1-基)甲基-2-甲基-6-(N-(N'-(1-亚胺基乙基)哌啶-4-基)-N-((氨基羰基)甲基)氨基)苯并咪唑：

<u>成分</u>	<u>% wt./wt.</u>
本发明化合物	1.0%
聚乙二醇 1000	74.5%
聚乙二醇 4000	24.5%

在蒸汽浴中将各组分一起熔融，然后混合，再注入包含 2.5g 总重的模具中。

实施例 9

本实施例说明制备代表性的包含本发明化合物或其药物学上可接受的盐的吸入剂型的药物组合物，该化合物为 1-(4-咪基萘-1-基)甲基-2-丙基-5-(N-(1-亚胺基乙基)哌啶-4-基氨基)苯并咪唑：

<u>成分</u>	<u>% wt./wt.</u>
微粉化的本发明化合物	1.0%
微粉化的乳糖	99.0%

研磨各组分，混合，然后装入带有送料泵的吹入器中。

实施例 10

本实施例说明制备代表性的包含本发明化合物或其药学上可接受的盐的喷雾剂型的药物组合物，该化合物为 1-(4-咪基萘-1-基)甲基-2-甲基-5-(1-(甲氧基羰基)甲氧基)-6-(N-(1-亚胺基乙基)哌啶-4-基氨基)苯并咪唑：

<u>成分</u>	<u>% wt./wt.</u>
本发明化合物	0.005%
水	89.995%
乙醇	10.000%

将本发明化合物溶解在乙醇中。然后将混合物装入带有送料泵的喷雾器中。

实施例 11

本实施例说明制备代表性的包含本发明化合物或其药学上可接受的盐的气雾剂形式的药物组合物，该化合物为 1-(4-咪基萘-1-基)甲基-2-异丙基-4-羧基-6-(N-(1-亚胺基乙基)哌啶-4-基氨基)苯并咪唑：

<u>成分</u>	<u>%wt./wt.</u>
本发明化合物	0.10%
Propellant 11/12	98.90%
油酸	1.00%

将本发明化合物分散在油酸和喷射剂中。然后将所得混合物注入装有剂量阀的气雾剂容器中。

实施例 12

(Xa 因子和凝血酶的体外测试)

该测试证明本发明化合物对 Xa 因子、凝血酶和组织血纤维蛋白溶酶原活化剂的活性。该活性是通过酶裂解肽成为 p-硝基苯胺的起始速率来确定的。裂解产物 p-硝基苯胺在 405nm 处有吸收，其摩尔消除系数为 $9920 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ 。

试剂和溶液:

二甲基亚砜 (DMSO) (Baker 分析级)

测试缓冲液:

50 mM TrisHCl, 150 mM NaCl, 2.5 mM CaCl₂, 和 0.1% 聚乙二醇 6000, pH 7.5

酶 (Enzyme Research La.):

1、人 Xa 因子预制液: 0.281 mg/ml, 在测试缓冲液中, 在 -80°C 下储存 (工作溶液(2X): 106 ng/ml 或 2 nM, 在测试缓冲液中, 在使用

前制备)

2、人凝血酶预制液：在 -80°C 下储存（工作溶液(2X)：1200 ng/ml 或 40 nM，在测试缓冲液中，在使用前制备)

3、人组织血纤维蛋白溶酶原活化剂（tPA）（两个链，Sigma）预制液：1 mg/ml，在 -80°C 下储存（工作溶液(2X)：1361 ng/ml，在测试缓冲液中，在使用前制备)

产色基质（Pharmacia Hepar Inc.）：

1、S2222（FXa 测试）预制液：6 mM，在 dH_2O 中，在 4°C 下储存（工作溶液(4X)：656 μM ，在测试缓冲液中)

2、S2302（凝血酶测试）预制液：10 mM，在 dH_2O 中，在 4°C 下储存（工作溶液(4X)：1200 μM ，在测试缓冲液中)

3、S2288（tPA 测试）预制液：10 mM，在 dH_2O 中，在 4°C 下储存（工作溶液(4X)：1484 μM ，在测试缓冲液中)

标准抑制剂化合物预制液：

5 mM，在 DMSO 中，在 -20°C 下储存

测试化合物（本发明化合物）预制液：

10 mM，在 DMSO 中，在 -20°C 下储存

测试程序

在总体积为 $200\ \mu\text{l}$ 的 96 孔微量滴定板中进行测试。在 50 mM TrisHCl、150 mM NaCl、2.5 mM CaCl_2 、和 0.1% 聚乙二醇 6000 (pH 7.5) 的最终浓度下，在有或无标准抑制剂或测试化合物存在时，在如下浓

度的酶和基质中进行测试：（1）1 nM Xa 因子和 164 μ M S2222；（2）20 nM 凝血酶和 300 μ M S2302；和（3）10 nM tPA 和 371 μ M S2288。测试中标准抑制剂化合物的浓度为 1—3 稀释度的 5—0.021 μ M。测试中测试化合物的浓度为 1—3 稀释度的 10—0.041 μ M。对于强的测试化合物，在 Xa 因子测试中使用的浓度进一步稀释 100 倍（100 nM—0.41 nM）或 1000 倍（10 nM—0.41 nM）。所用的所有基质的浓度在目前的测试条件下都等于他们的 K_m 值。测试是在室温下进行的。

测试的第一步是制备 10 mM 测试化合物在 DMSO 中的预制液（对于强的测试化合物，在 Xa 因子测试中 10 mM 预制液进一步稀释至 0.1 或 0.01 mM），然后在 96 孔板中如下用 Biomek 1000（或 Multiprobe 204）对 10 mM 预制液进行一系列稀释以制备测试化合物工作溶液（4 \times ）：

（a）分 2 步在测试缓冲液中稀释 10 mM 预制液，制备 40 μ M 工作溶液：1—100，然后 1—2.5。

（b）对 40 μ M 溶液进行另外 5 个系列稀释（1：3）（每个浓度 600 μ l）。在测试中使用六个经稀释的测试化合物的总浓度。

标准抑制剂化合物（5 mM 预制液）或 DMSO（对照）进行与如上所述的测试化合物相同的稀释步骤。

测试中的下一步是分两份用 Biomek 或 MP 204 将 50 μ l 测试化合物工作溶液（4 \times ）（从 40 μ M—0.164 μ M）分配在微量滴定板中。在其中用 Biomek 或 MP 204 加入 100 μ l 酶工作溶液（2 \times ）。所得溶液在室温下温孵 10 分钟。

用 Biomek 或 MP 204 在该溶液中加入 50 μ l 基质工作溶液（4 \times ）。

在室温下在 THERMOmax 板读数器中，在 405 nm 处测量酶的动力学，以 10 秒为一间隔，共进行 5 分钟。

测试化合物之 K_i 的计算

以第一个两分钟读数为基础，以 mOD/min 为单位计算酶速率。用 EXCEL 扩展纸将数据拟合成 log-log 等式（线性）或者 Morrison 等式（非线性），测定 IC_{50} 值。 IC_{50} 值除以 2，由此得到 K_i 值。通常情况下，从 Morrison 等式可计算出低于 3 nM 的 K_i （Xa 因子）值。

在测试中测试时，本发明化合物表明具有抑制人 Xa 因子和人凝血酶的活性。

实施例 12

（人凝血酶原酶的体外测试）

此测试证明本发明化合物对凝血酶原酶的抑制作用。凝血酶原酶（PTase）催化凝血酶原的活化，产生片段 1.2 和凝血酶以及作为中间产物的 meizothrombin。此测试是一个终点测试。凝血酶原酶的活性是通过凝血酶（反应产物之一）的活性或通过以凝血酶标准曲线（nM 对 mOD/min）为基础的凝血酶形成量/时间来测定的。在测定本发明化合物的 IC_{50} （PTase）时，PTase 活性是以凝血酶活性（mOD/min）来表示的。

材料:

酶:

1、人 Va 因子 (Haematologic Technologies Inc., Cat# HCVA-0110)

工作溶液: 1.0 mg/ml, 在 50%甘油中, 2 mM CaCl₂, 在-20℃下储存

2、人 Xa 因子 (Enzyme Res. Lab. Cat# HFXa 1011) 工作溶液: 0.281 mg/ml, 在测试缓冲液 (无 BSA) 中, 在-80℃下储存

3、人凝血酶原 (FII) (Enzyme Res. Lab. Cat# HP 1002) 工作溶液: 稀释 FII 至 4.85 mg/ml, 在测试缓冲液 (无 BSA) 中, 在-80℃下储存

磷脂 (PCPS) 囊:

按 Barenholz 等人, Biochemistry (1977), 第 16 卷, 2806-2810 页所报道方法的改进法制备 PCPS 囊 (80%PC, 20%PS)。

磷脂酰丝氨酸 (Avanti Polar Lipids, Inc., Cat# 840032): 10 mg/ml, 在氯仿中, 从脑中纯化, 在氮气或氩气中于-20℃下储存

磷脂酰胆碱 (Avanti Polar Lipids, Inc., Cat# 850457): 50 mg/ml, 在氯仿中, 合成的 16: 0-18: 1 棕榈酰: 油酰, 在氮气或氩气中于-20℃下储存

Spectrozyme-TH (American Diagnostica Inc., Cat# 238L, 50 μ M, 在室温下储存) 工作溶液: 在 10 ml dH₂O 中溶解 50 μ M

BSA (Sigma Chem Co., Cat# A-7888. Fraction V, RIA 级)

测试缓冲液: 50 mM TrisHCl, pH 7.5, 150 mM NaCl, 2.5 mM CaCl₂, 0.1% PEG 6000 (BDH), 0.05% BSA (Sigma, Fr. V, RIA 级)

在一个板测试中, 制备以下工作溶液:

1、凝血酶原酶复合物:

(a) 100 μ M PCPS (用测试缓冲液将 27.5 μ l 的 PCPS 预制液 (4.36 mM) 稀释至最终 1200 μ l)

(b) 25 nM 人 Va 因子: 用测试缓冲液将 5.08 μ l 的 Va 预制液 (1 mg/ml) 稀释至最终 1200 μ l。

(c) 5 pM 人 Xa 因子: 用缓冲液按 1:1220000 稀释 Xa 预制液 (0.281 mg/ml)。制备至少 1200 μ l。

按 PCPS、Va 因子和 Xa 因子的顺序合并等体积 (1100 μ l) 的各组分。在室温下静置 5—10 分钟, 然后立即使用, 或存放在冰中 (在使用前恢复至室温)。

2、6 μ M 人凝血酶原 (FII): 用测试缓冲液将 124 μ l 的 FII 预制液 (4.85 mg/ml) 稀释至最终 1400 μ l。

3、20 mM EDTA/测试缓冲液: 0.8 ml 的 0.5 M EDTA (pH 8.5) 和 19.2 ml 测试缓冲液。

4、0.2 mM Spectrozyme-TH/EDTA 缓冲液: 0.44 ml 的 SPTH 预制液 (5 mM) 和 10.56 ml 的 20 mM EDTA/测试缓冲液。

5、测试化合物 (本发明化合物): 从 10 mM 预制液 (DMSO) 制备工作溶液 (5 \times), 然后按 1:3 稀释。以 6 个浓度测试化合物, 各 2 份。

测试条件和程序:

在最终 50 μ l 之包含 PTase (20 μ M PCPS, 5 nM hFVa, 和 1pM

hFXa)、 $1.2\ \mu\text{M}$ 人 II 因子和各种浓度的测试化合物 ($5\ \mu\text{M}$ 至 $0.021\ \mu\text{M}$ 或更低的浓度范围)的混合物中进行凝血酶原酶反应。通过添加 PTase 开始反应,然后在室温下温孵 6 分钟。通过添加 EDTA/缓冲液至最终 $10\ \text{mM}$ 来终止反应。于室温下,在 THEROmax 微量板读数器中,存在 $0.1\ \text{mM}$ Spectrozyme-TH 作为底物时在 $405\ \text{nm}$ 处测定凝血酶(产物)的活性 5 分钟(10 秒间隔)。反应在 96 孔微量滴定板中进行。

在测试的第一步中,一式二份将 $10\ \mu\text{l}$ 经稀释的测试化合物 ($5\times$) 或缓冲液加入至板中。在各孔中加入 $10\ \mu\text{l}$ 凝血酶原(hFII) ($5\times$)。然后在各孔中加入 $30\ \mu\text{l}$ PTase,混合约 30 秒。再于室温下温孵板 6 分钟。

接下来,在各孔中加入 $50\ \mu\text{l}$ 之 $20\ \text{mM}$ EDTA (在测试缓冲液中)以终止反应。然后混合所得溶液约 10 秒。在各孔中加入 $100\ \mu\text{l}$ 的 $0.2\ \text{mM}$ Spectrozyme。在 Molecular Devices 微量板读数器中在 $405\ \text{nm}$ 处测定凝血酶反应速率(10 秒间隔)。

计算:

凝血酶反应速率以 mOD/min 表示,使用 5 分钟反应的 OD 读数。用对数拟合曲线计算 IC_{50} 值。

在该测试中,本发明的化合物表现出具有抑制凝血酶的活性。

实施例 13

(体内测试)

以下测试证实本发明化合物作为抗凝剂的活性。

戊巴比妥钠 (90 mg/kg, i.p.) 麻醉雄性鼠 (250–330 g), 用于手术。左颈动脉插管, 以测量血压, 并采集血样, 以检测凝血参数 (凝血酶时间(PT)和活化的部分组织促凝血酶原激酶时间(aPTT))。尾静脉插管以给药测试化合物 (即本发明化合物和标准), 并进行组织促凝血酶原激酶输入。经中线切口打开腹部, 将腹腔静脉从肾静脉隔离 2–3 cm。结扎所有腹腔静脉 2–3 cm 段中的静脉分枝。在所有手术完成后, 在开始实验前使动物稳定。以静脉丸形式给药测试化合物 ($t=0$)。3 分钟后 ($t=3$), 开始 5 分钟的组织促凝血酶原激酶输入。输入中的 2 分钟时, 在近端和远端结扎腹腔静脉。将血管放置在原处 60 分钟, 然后此动物身上将其切下, 切口, 仔细取出血块 (如果有的话), 并称重。用 Wilcoxin 配对单级检验对结果进行统计分析。

虽然参考具体实施方案对本发明进行了描述, 但应理解到, 本领域普通技术人员在不偏离本发明实质和范围的情况下还可进行各种的改进, 或进行等价替换。另外, 在不偏离本发明实质和范围的情况下也可进行各种的改进, 或进行等价替换。再者, 为适应具体的情况、材料、物质组合、方法、方法步骤、以及本发明的目的、实质和范围, 可进行许多的改进。所有这些改进都在所附权利要求书的范围内。