

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D405/12

A61K 31/35



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 99814234.4

[45] 授权公告日 2004 年 5 月 19 日

[11] 授权公告号 CN 1150189C

[22] 申请日 1999.10.14 [21] 申请号 99814234.4

[30] 优先权

[32] 1998.10.30 [33] DE [31] 19850131.5

[86] 国际申请 PCT/EP1999/007725 1999.10.14

[87] 国际公布 WO00/026212 德 2000.5.11

[85] 进入国家阶段日期 2001.4.27

[71] 专利权人 默克专利股份有限公司

地址 德国达姆施塔特

[72] 发明人 C·菲特史恩 S·古德曼

J·马兹 P·莱德达兹

M·维斯纳

审查员 夏凤娟

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所

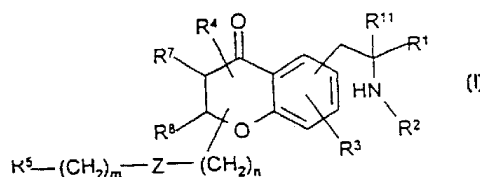
代理人 杜京英

权利要求书 1 页 说明书 41 页

[54] 发明名称 用作整联蛋白抑制剂的苯并吡喃酮
和苯并二氢吡喃酮衍生物

[57] 摘要

本发明涉及式(I)化合物及其生理可接受盐和溶剂化物,其中 R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁷、R⁸、R¹¹、Z、m 和 n 的定义同权利要求 1,所述化合物可用作整联蛋白抑制剂,尤其可用于预防和治疗循环疾病、血栓形成、心肌梗塞、冠心病、动脉硬化、骨质疏松、由血管生成引起或扩散的病变以及可用于肿瘤治疗。



I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 选自下组的化合物

a) (2S)-3-{2-[3-(1H-咪唑-2-基氨基)丙基]-4-氧代-4H-苯并吡喃-6-基}-2-(2,2-二甲基丙氧基甲酰氨基)丙酸乙酯;

b) (2S)-3-{2-[3-(1H-咪唑-2-基氨基)丙基]-4-氧代-4H-苯并吡喃-6-基}-2-(2,2-二甲基丙氧基甲酰氨基)丙酸;

c) (2S)-3-{2-[3-(吡啶-2-基氨基)丙基]-4-氧代-4H-苯并吡喃-6-基}-2-(2,2-二甲基丙氧基甲酰氨基)丙酸;

d) (2S)-3-{2-[3-(吡啶-2-基氨基)丙基]-4-氧代-4H-苯并吡喃-6-基}-2-丁基-磺酰氨基丙酸;

e) (2S)-3-{2-[3-(吡啶-2-基氨基)丙基]-4-氧代-4H-苯并吡喃-6-基}-2-苄基磺酰氨基丙酸;

和它们的生理可接受盐、溶剂化物、对映异构体或非对映异构体。

2. 权利要求1的化合物及其生理可接受盐和溶剂化物作为 α_v 整联蛋白抑制剂在制备可用于控制病理性血管生成性疾病、血栓形成、心肌梗塞、冠心病、动脉硬化、肿瘤、骨质疏松和类风湿性关节炎的药物中的用途。

3. 药物制剂，其特征在于所述药物制剂含有至少一种权利要求1的化合物和/或一种其生理可接受盐或溶剂化物。

4. 制备药物制剂的方法，其特征在于将权利要求1的化合物和/或一种其生理可接受盐或溶剂化物与至少一种固体、液体或半固体载体或赋形剂一起制成合适的剂型。

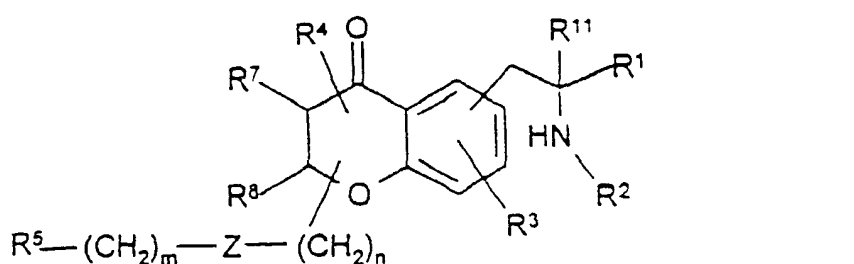
5. 权利要求1的化合物及其生理可接受盐和溶剂化物在制备可用于控制血栓形成、心肌梗塞、冠心病、动脉硬化、病理性血管生成性疾病、肿瘤、骨质疏松和类风湿性关节炎的药物中的应用。

6. 权利要求1的化合物及其生理可接受盐和溶剂化物在制备用作 α_v 整联蛋白抑制剂的药物中的应用。

用作整联蛋白抑制剂的苯并吡喃酮 和苯并二氢吡喃酮衍生物

技术领域

本发明涉及用作整联蛋白抑制剂的苯并吡喃酮和苯并二氢吡喃酮衍生物。更具体地说，本发明涉及式I化合物及其生理可接受盐和溶剂化物，



其中

R^1 是 $\text{CH}_2\text{OR}^{10}$ 、 COOR^{10} 、 CONHR^{10} 或 $\text{CON}(\text{R}^{12})_2$ ，

R^2 是 R^{10} 、 CO-R^{10} 、 CO-R^6 、 COOR^6 、 COOR^{10} 、 SO_2R^6 、 SO_2R^{10} 、 CONHR^6 、 $\text{CON}(\text{R}^6)_2$ 、 CONHR^{10} 或 $\text{CON}(\text{R}^{12})_2$ ，

R^3 是 H 、 Hal 、 NHR^{10} 、 $\text{N}(\text{R}^{12})_2$ 、 $-\text{NH}-$ 酰基、 $-\text{O}-$ 酰基、 CN 、 NO_2 、 OR^{10} 、 SR^{10} 、 SO_2R^{10} 、 SO_3R^{10} 、 COOR^{10} 、 CONHR^6 、 $\text{CON}(\text{R}^6)_2$ 、 CONHR^{10} 或 $\text{CON}(\text{R}^{12})_2$ ，

R^4 是 H 、 A 、 Ar 或具有 7-14 个碳原子的芳基亚烷基，

R^5 是 NH_2 、 $\text{H}_2\text{N}-\text{C}(=\text{NH})$ 或 $\text{H}_2\text{N}-(\text{C}=\text{NH})-\text{NH}$ ，其中伯氨基还可被常规氨基保护基保护，或者可被 R^{10} 、 CO-R^{10} 、 COOR^{10} 或 SO_2R^{10} 单取代、二取代或三取代，

或者是 R^6-NH- ,

R^6 是具有1-4个N、O和/或S原子的单核或双核杂环, 所述杂环未取代或者被Hal、A、 $-CO-A$ 、OH、CN、COOH、COOA、CONH₂、NO₂、=NH或=O单取代、二取代或三取代,

R^7 、 R^8 分别独立地不存在或者是H,

R^7 和 R^8 还可以一起是一个键,

Z不存在, 或者是O、S、NH、NR¹、C(=O)、CONH、NHCO、C(=S)NH、NHC(=S)、C(=S)、SO₂NH、NHSO₂或CA=CA',

R^9 是H、Hal、OR¹¹、NH₂、NHR¹²、N(R¹²)₂、NH酰基、O酰基、CN、NO₂、SR¹¹、SOR¹²、SO₂R¹²或SO₃H,

R^{10} 是H、A、Ar或具有7-14个碳原子的芳基亚烷基(aralkylene),

R^{11} 是H或具有1-6个碳原子的烷基,

R^{12} 是具有1-6个碳原子的烷基,

A是H、具有1-15个碳原子的烷基、或具有3-15个碳原子的环烷基, 所述烷基或环烷基未取代或者被 R^9 单取代、二取代或三取代, 并且在所述烷基或环烷基中可以有一个、两个或三个亚甲基被N、O和/或S代替,

Ar是具有0、1、2、3或4个N、O和/或S原子的单核或双核芳香环系, 所述环系未取代或者被A和/或 R^9 单取代、二取代或三取代,

Hal是F、Cl、Br或I, 且

m、n分别独立地为0、1、2、3或4。

背景技术

类似化合物公开在例如 WO 94/29273、WO 96/00730 和 WO 96/18602 中。

本发明是基于发现具有有用性质的新化合物、特别是可用于制备药物的新化合物的目的。

发明内容

已经发现，式 I 化合物及其盐和溶剂化物具有非常有用的药理性质和良好可耐受性。它们尤其具有整联蛋白抑制剂的作用，可特别抑制 α_v 整联蛋白受体与配体的相互作用，本发明化合物对整联蛋白 $\alpha_v\beta_3$ 和 $\alpha_v\beta_5$ 表现出特别活性。对于玻连蛋白受体 $\alpha_v\beta_3$ ，本发明化合物具有作为粘着受体拮抗剂的非常特别的活性。

这种作用可依据例如 J. W. Smith 等人在《生物化学杂志》J. Biol. Chem. 265, 11008-11013 和 12267-12271 (1990) 中描述的方法证实。

在 Curr. Opin. Cell. Biol. 5, 864 (1993) 中，B. Felding-Habermann 和 D. A. Cheresh 描述了对于所有种类现象和综合征、尤其是与玻连蛋白受体 $\alpha_v\beta_3$ 有关的现象和综合征，整联蛋白作为粘着受体的重要性。

P. C. Brooks, R. A. Clark 和 D. A. Cheresh 在《科学》Science 264, 569-71 (1994) 中描述了血管生成的起源对血管整联蛋白与细胞外基质蛋白之间的相互作用的依赖性。

P. C. Brooks, A. M. Montgomery, M. Rosenfeld, R. A. Reisfeld, T. -Hu, G. Klier 和 D. A. Cheresh 在《细胞》Cell 79, 1157-64 (1994) 中描述了环肽抑制这种相互作用并由此诱使血管生成性细胞的细胞程序死亡（编程性细胞死亡）的可能性。

可在按照类似于 F. Mitjans 等人，《细胞学杂志》J. Cell Science 108, 2825-2838 (1995) 的方法进行的细胞粘着测试中提供本发明化合物还阻止活细胞粘着到相应基质蛋白上并因此阻止肿瘤

细胞粘着到基质蛋白上的实验证据。

P. C. Brooks等人在《临床研究杂志》*J. Clin. Invest.* 96, 1815-1822 (1995)中描述了控制癌症和治疗肿瘤诱导的血管生成性疾病的 $\alpha_v\beta_3$ 拮抗剂。

因此，本发明式I化合物可用作药物活性化合物，特别是治疗肿瘤疾病、骨质疏松症、溶骨性病症和抑制血管生成的药物活性化合物。

阻断整联蛋白受体与配体的相互作用、例如血纤蛋白原与血纤蛋白原受体（糖蛋白 IIb/IIIa）的相互作用的式I化合物作为 GPIIb/IIIa拮抗剂阻止肿瘤细胞通过转移进行的扩散。下述观察证实了这一点：肿瘤细胞从局部肿瘤扩散到血管系统是通过肿瘤细胞与血小板的相互作用形成微聚集体（微血栓）而发生的。肿瘤细胞被微聚集体中的保护筛选，并且没有被免疫系统的细胞识别。微聚集体可集中在血管壁上，从而辅助肿瘤细胞进一步侵入到组织内。因为微血栓的形成是通过血纤蛋白原结合到激活的血小板上的血纤蛋白原受体上而介导的，所以可以认为 GPIIa/IIIb拮抗剂是有效的转移抑制剂。

除了抑制血纤蛋白原、纤连蛋白、和Willebrand因子与血小板血纤蛋白原受体的结合以外，式I化合物还抑制其它粘着蛋白例如玻连蛋白、胶原和层粘连蛋白与相应受体在各种细胞表面上结合。式I化合物特别阻止血小板血栓的形成，并因此可用于治疗血栓形成、中风、心肌梗塞、炎症和动脉硬化。

还可通过在EP-A1-0462960中描述的方法证实本发明化合物的特性。可通过在EP-A1-0381033中描述的方法检测对血纤蛋白原与血纤蛋白原受体结合的抑制作用。

可通过Born（《自然》*Nature* 4832, 927-929, 1962）的方法在体外证实血小板聚集抑制作用。

因此，本发明涉及作为 GPIIb/IIIa拮抗剂用于控制血栓形成、心肌梗塞、冠心病和动脉硬化的依据权利要求1的式I化合物及其生理可接受盐和溶剂化物。

本发明还涉及用于制备用作整联蛋白抑制剂的药物的依据权利要

求1的式I化合物及其生理可接受盐和溶剂化物。

本发明特别涉及用于制备用于控制病理性血管生成性疾病、肿瘤、骨质疏松、炎症和感染的药物的依据权利要求1的式I化合物及其生理可接受盐和溶剂化物。

式I化合物可用于作用于预防和/或治疗下述疾病的人用药物或兽药中的药物活性化合物：血栓形成，心肌梗塞，冠心病，动脉硬化，炎症，中风，心绞痛，肿瘤病，溶骨疾病例如骨质疏松，病理性血管生成性疾病例如炎症，眼科疾病，糖尿病性视网膜病，黄斑变性，近视，眼组织胞浆菌病，类风湿性关节炎，骨关节炎，rubeotic青光眼，溃疡性结膜炎，克罗恩氏病，动脉粥样硬化，牛皮癣，血管成形术后的再狭窄，病毒感染，细菌感染，真菌感染，急性肾衰竭，和用于伤口愈合以促进愈合过程。

式I化合物可在使用生物材料、植入物、导管或心脏起搏器的手术中用作抗微生物剂。式I化合物具有抗菌作用。可通过P. Valentin-Weigund等人在《感染和免疫》Infection and Immunity, 2851-2855 (1988)中描述的方法证明式I化合物抗微生物活性的效力。

本发明还涉及制备权利要求1的式I化合物及其盐和溶剂化物的方法，其特征在于

- a) 通过用溶剂解或氢解试剂处理将式I化合物从它的一种官能衍生物中释出，或者
- b) 通过例如下述方法将基团 R^1 、 R^2 和/或 R^5 转化成另外的基团 R^1 、 R^2 和/或 R^5 :
 - i) 通过与脒基化剂反应将氨基转化成脒基，
 - ii) 将酯水解，
 - iii) 将羧酸还原成醇，
 - iv) 通过氢化将羟基脒转化成脒，和/或将式I碱或酸转化成一种它的盐。

式I化合物具有至少一个手性中心，因此可存在多种立体异构形式。所有这些立体异构形式（例如D和L型）及其混合物（例如DL型）

都包括在式I化合物内。

本发明化合物还包括所谓的前药衍生物,即用例如烷基或酰基、糖或寡肽修饰的、在体内可迅速裂解以生成本发明活性化合物的式I化合物。

本发明化合物还包括其溶剂化物。所述溶剂化物可以认为是本发明化合物与例如水(水合物)或醇例如甲醇或乙醇形成的加成化合物。

具体实施方式

上述和下述缩写代表:

Ac	乙酰基
BOC	叔丁氧羰基
CBZ或Z	苄氧羰基
DCCI	二环己基碳二亚胺
DMF	二甲基甲酰胺
DOPA	(3,4-二羟基苯基)丙氨酸
DPFN	3,5-二甲基吡唑-1-甲脒硝酸盐
DMAP	二甲氨基吡啶
EDCI	N-乙基-N,N'-(二甲基氨基丙基)碳二亚胺
Et	乙基
Fmoc	9-芴基甲氧羰基
HOBt	1-羟基苯并三唑
Me	甲基
MTB醚	甲基叔丁基醚
Mtr	4-甲氧基-2,3,6-三甲基苯基磺酰基
HONSu	N-羟基琥珀酰亚胺
Np	新戊基
OBn	苄酯
OBu ^t	叔丁酯
Oct	辛酰基
OMe	甲酯

OE _t	乙酯
Or _n	鸟氨酸
POA	苯氧基乙酰基
TBTU	O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N,N-四甲基脲四氟硼酸盐
TFA	三氟乙酸
pTSS盐	对甲苯磺酸盐
Trt	三苯甲基(三苯基甲基)
Z或CBZ	苄氧羰基

在本发明整个说明书和权利要求书中,所有出现多次的基团可相同或不同,即它们彼此间是独立的。

在上式中,烷基优选为甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基,还有戊基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、己基、1-甲基戊基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基、1-乙基丁基、2-乙基丁基、1-乙基-1-甲基丙基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,2,2-三甲基丙基、庚基、辛基、壬基或癸基。

环烷基优选为环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、金刚烷基或3-蒎基。环烷基特别是二环萜烯基;樟脑-10-基是非常特别优选的。

亚烷基优选为亚甲基、亚乙基、亚丙基、亚丁基、亚戊基,还有亚己基、亚庚基、亚辛基、亚壬基或亚癸基。芳基亚烷基优选为苯基亚烷基,例如优选为苄基或苯乙基。

亚环烷基优选为亚环丙基、1,2-亚环丁基、1,3-亚环丁基、1,2-亚环戊基、1,3-亚环戊基、1,2-亚环己基、1,3-亚环己基、1,4-亚环己基,还有1,2-亚环庚基、1,3-亚环庚基或1,4-亚环庚基。

CO-A是链烷酰基或环烷酰基,并且优选为甲酰基、乙酰基、丙酰基、丁酰基、戊酰基、己酰基、庚酰基、辛酰基、壬酰基、癸酰基、

十一烷酰基、十二烷酰基、十三烷酰基、十四烷酰基、十五烷酰基、十六烷酰基、十七烷酰基或十八烷酰基。

酰基是 C_1-C_7 -酰基，并具有1、2、3、4、5、6或7个碳原子，优选为例如甲酰基、乙酰基、丙酰基、丁酰基、三氟乙酰基或苯甲酰基。

对于烷基、亚烷基、环烷基、亚环烷基、链烷酰基、环烷酰基和芳基，优选的取代基 R^9 是例如 Hal 、 OR^{11} 、 NHR^{12} 、 $N(R^{12})_2$ 、 CN 、 NO_2 、 SR^{11} 、 SOR^{12} 、 SO_2R^{12} 和/或 SO_3H ，特别是 F 、 Cl 、羟基、甲氧基、乙氧基、氨基、二甲基氨基、甲硫基、甲基亚磺酰基、甲基磺酰基或苯基磺酰基。

在基团烷基、亚烷基、环烷基、亚环烷基、链烷酰基和环烷酰基中，在每一情形下可有1、2或3个亚甲基被 N 、 O 和/或 S 替代。

$Ar-CO$ 是芳酰基，特别是苯甲酰基或萘甲酰基。

Ar 是未取代的、优选—如上所述的—单取代的苯基，具体来说优选为苯基、邻甲苯基、间甲苯基、对甲苯基、邻乙基苯基、间乙基苯基、对乙基苯基、邻丙基苯基、间丙基苯基、对丙基苯基、邻异丙基苯基、间异丙基苯基、对异丙基苯基、邻叔丁基苯基、间叔丁基苯基、对叔丁基苯基、邻氟基苯基、间氟基苯基、对氟基苯基、邻甲氧基苯基、间甲氧基苯基、对甲氧基苯基、邻乙氧基苯基、间乙氧基苯基、对乙氧基苯基、邻氟基苯基、间氟基苯基、对氟基苯基、邻溴苯基、间溴苯基、对溴苯基、邻氯苯基、间氯苯基、对氯苯基、邻甲硫基苯基、间甲硫基苯基、对甲硫基苯基、邻甲基亚磺酰基苯基、间甲基亚磺酰基苯基、对甲基亚磺酰基苯基、邻甲基磺酰基苯基、间甲基磺酰基苯基、对甲基磺酰基苯基、邻氨基苯基、间氨基苯基、对氨基苯基、邻甲基氨基苯基、间甲基氨基苯基、对甲基氨基苯基、邻二甲基氨基苯基、间二甲基氨基苯基、对二甲基氨基苯基、邻硝基苯基、间硝基苯基、或对硝基苯基，此外还优选为2,3-二氟苯基、2,4-二氟苯基、2,5-二氟苯基、2,6-二氟苯基、3,4-二氟苯基、3,5-二氟苯基、2,3-二氯苯基、2,4-二氯苯基、2,5-二氯苯基、2,6-二氯苯基、

基、3,4-二氯苯基、3,5-二氯苯基、2,3-二溴苯基、2,4-二溴苯基、2,5-二溴苯基、2,6-二溴苯基、3,4-二溴苯基、3,5-二溴苯基、2-氯-3-甲基苯基、2-氯-4-甲基苯基、2-氯-5-甲基苯基、2-氯-6-甲基苯基、2-甲基-3-氯苯基、2-甲基-4-氯苯基、2-甲基-5-氯苯基、2-甲基-6-氯苯基、3-氯-4-甲基苯基、3-氯-5-甲基苯基、3-甲基-4-氯苯基、2-溴-3-甲基苯基、2-溴-4-甲基苯基、2-溴-5-甲基苯基、2-溴-6-甲基苯基、2-甲基-3-溴苯基、2-甲基-4-溴苯基、2-甲基-5-溴苯基、2-甲基-6-溴苯基、3-溴-4-甲基苯基、3-溴-5-甲基苯基、3-甲基-4-溴苯基、2,4-二硝基苯基、2,5-二硝基苯基、2,5-二甲氧基苯基、3,4-二甲氧基苯基、2,3,4-三氯苯基、2,3,5-三氯苯基、2,3,6-三氯苯基、2,4,6-三氯苯基、3,4,5-三氯苯基、2,4,6-三叔丁基苯基、2,5-二甲基苯基、对碘苯基、4-氟-3-氯苯基、4-氟-3,5-二甲基苯基、2-氟-4-溴苯基、2,5-二氟-4-溴苯基、2,4-二氯-5-甲基苯基、3-溴-6-甲氧基苯基、3-氯-6-甲氧基苯基、2-甲氧基-5-甲基苯基、2,4,6-三异丙基苯基、萘基、1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基、1,4-苯并二噁烷-6-基、苯并噻二唑-5-基或苯并噻二唑-5-基。

此外, Ar还优选为2-呋喃基、3-呋喃基、2-噻吩基、3-噻吩基、1-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基、1-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基、5-咪唑基、1-吡唑基、3-吡唑基、4-吡唑基、5-吡唑基、2-噁唑基、4-噁唑基、5-噁唑基、3-异噁唑基、4-异噁唑基、5-异噁唑基、2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、3-异噻唑基、4-异噻唑基、5-异噻唑基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-嘧啶基、6-嘧啶基、此外还优选为1,2,3-三唑-1-基、1,2,3-三唑-4-基、1,2,3-三唑-5-基、1,2,4-三唑-1-基、1,2,4-三唑-3-基、1,2,4-三唑-5-基、1-四唑基、5-四唑基、1,2,3-噁二唑-4-基、1,2,3-噁二唑-5-基、1,2,4-噁二唑-3-基、1,2,4-噁二唑-5-基、1,3,4-噻二唑-2-基、1,3,4-噻二唑-5-基、1,2,4-噻二唑-2-基、1,2,4-噻二唑-5-基、1,2,3-噻二唑-4-基、1,2,3-噻二唑-5-基、

2-2H-噻喃基、3-2H-噻喃基、4-2H-噻喃基、5-2H-噻喃基、6-2H-噻喃基、2-4H-噻喃基、3-4H-噻喃基、4-4H-噻喃基、3-吡嗪基、4-吡嗪基、吡嗪基、2-苯并呋喃基、3-苯并呋喃基、4-苯并呋喃基、5-苯并呋喃基、6-苯并呋喃基、7-苯并呋喃基、2-苯并噻吩基、3-苯并噻吩基、4-苯并噻吩基、5-苯并噻吩基、6-苯并噻吩基、7-苯并噻吩基、1-吡啶基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、5-吡啶基、6-吡啶基、7-吡啶基、1-苯并咪唑基、2-苯并咪唑基、4-苯并咪唑基、5-苯并咪唑基、1-苯并吡唑基、3-苯并吡唑基、4-苯并吡唑基、5-苯并吡唑基、6-苯并吡唑基、7-苯并吡唑基、2-苯并噁唑基、4-苯并噁唑基、5-苯并噁唑基、6-苯并噁唑基、7-苯并噁唑基、3-苯并异噁唑基、4-苯并异噁唑基、5-苯并异噁唑基、6-苯并异噁唑基、7-苯并异噁唑基、2-苯并噻唑基、4-苯并噻唑基、5-苯并噻唑基、6-苯并噻唑基、7-苯并噻唑基、2-苯并异噻唑基、4-苯并异噻唑基、5-苯并异噻唑基、6-苯并异噻唑基、7-苯并异噻唑基、4-苯并-2,1,3-噁二唑基、5-苯并-2,1,3-噁二唑基、6-苯并-2,1,3-噁二唑基、7-苯并-2,1,3-噁二唑基、2-喹啉基、3-喹啉基、4-喹啉基、5-喹啉基、6-喹啉基、7-喹啉基、8-喹啉基、1-异喹啉基、3-异喹啉基、4-异喹啉基、5-异喹啉基、6-异喹啉基、7-异喹啉基、8-异喹啉基、3-噌啉基、4-噌啉基、5-噌啉基、6-噌啉基、7-噌啉基、8-噌啉基、2-喹唑啉基、4-喹唑啉基、5-喹唑啉基、6-喹唑啉基、7-喹唑啉基或8-喹唑啉基。

亚芳基具有与Ar相同的含义，只是还有一个键从芳香系统连到下一相邻键上。

亚杂环烷基优选为1,2-吡咯烷基、2,3-吡咯烷基、1,3-吡咯烷基、1,2-咪唑烷基、2,4-咪唑烷基、4,5-咪唑烷基、1,5-咪唑烷基、1,2-吡唑烷基、2,3-吡唑烷基、1,3-吡唑烷基、2,3-噁唑烷基、3,4-噁唑烷基、4,5-噁唑烷基、2,5-噁唑烷基、1,2-异噁唑烷基、2,3-异噁唑烷基、3,4-异噁唑烷基、1,4-异噁唑烷基、2,3-噻唑烷基、3,4-噻唑烷基、4,5-噻唑烷基、2,5-噻唑烷基、2,3-异噻

唑烷基、3,4-异噻唑烷基、4,5-异噻唑烷基、2,5-异噻唑烷基、1,2-哌啶基、2,3-哌啶基、3,4-哌啶基、1,4-哌啶基、1,4-哌嗪基或1,2-哌嗪基,还优选为1,2,3-四氢三唑-1,2-基、1,2,3-四氢三唑-1,4-基、1,2,4-四氢三唑-1,2-基、1,2,4-四氢三唑-3,5-基、1,2-四氢四唑基、2,5-四氢四唑基、1,2,3-四氢噁二唑-2,3-基、1,2,3-四氢噁二唑-3,4-基、1,2,3-四氢噁二唑-4,5-基、1,2,3-四氢噁二唑-1,5-基、1,2,4-四氢噁二唑-2,3-基、1,2,4-四氢噁二唑-3,4-基、1,2,4-四氢噁二唑-4,5-基、1,3,4-四氢噻二唑-2,3-基、1,3,4-四氢噻二唑-3,4-基、1,3,4-四氢噻二唑-4,5-基、1,3,4-四氢噻二唑-1,5-基、1,2,4-四氢噻二唑-2,3-基、1,2,4-四氢噻二唑-3,4-基、1,2,4-四氢噻二唑-4,5-基、1,2,4-四氢噻二唑-1,5-基、1,2,3-噻二唑-2,3-基、1,2,3-噻二唑-3,4-基、1,2,3-噻二唑-4,5-基、1,2,3-噻二唑-1,5-基、2,3-吗啉基、3,4-吗啉基、2,3-硫代吗啉基、3,4-硫代吗啉基或2,4-硫代吗啉基。

R^6 是单核或二核杂环,优选为2-呋喃基、3-呋喃基、2-噻吩基、3-噻吩基、1-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基、1-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基、5-咪唑基、1-吡唑基、3-吡唑基、4-吡唑基、5-吡唑基、2-噁唑基、4-噁唑基、5-噁唑基、3-异噁唑基、4-异噁唑基、5-异噁唑基、2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、3-异噻唑基、4-异噻唑基、5-异噻唑基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-嘧啶基、6-嘧啶基、此外还优选为1,2,3-三唑-1-基、1,2,3-三唑-4-基、1,2,3-三唑-5-基、1,2,4-三唑-1-基、1,2,4-三唑-3-基、1,2,4-三唑-5-基、1-四唑基、5-四唑基、1,2,3-噁二唑-4-基、1,2,3-噁二唑-5-基、1,2,4-噁二唑-3-基、1,2,4-噁二唑-5-基、1,3,4-噻二唑-2-基、1,3,4-噻二唑-5-基、1,2,4-噻二唑-3-基、1,2,4-噻二唑-5-基、1,2,3-噻二唑-4-基、1,2,3-噻二唑-5-基、2-2H-噻喃基、3-2H-噻喃基、4-2H-噻喃基、5-2H-噻喃基、6-2H-噻喃基、2-4H-噻喃基、3-4H-噻喃基、4-4H-噻喃基、3-哒嗪基、4-哒嗪基、吡嗪基、2-苯并呋喃基、3-苯并呋喃基、4-苯并呋喃

基、5-苯并呋喃基、6-苯并呋喃基、7-苯并呋喃基、2-苯并噻吩基、3-苯并噻吩基、4-苯并噻吩基、5-苯并噻吩基、6-苯并噻吩基、7-苯并噻吩基、1-吡啶基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、5-吡啶基、6-吡啶基、7-吡啶基、1-苯并咪唑基、2-苯并咪唑基、4-苯并咪唑基、5-苯并咪唑基、1-苯并吡唑基、3-苯并吡唑基、4-苯并吡唑基、5-苯并吡唑基、6-苯并吡唑基、7-苯并吡唑基、2-苯并噁唑基、4-苯并噁唑基、5-苯并噁唑基、6-苯并噁唑基、7-苯并噁唑基、3-苯并异噁唑基、4-苯并异噁唑基、5-苯并异噁唑基、6-苯并异噁唑基、7-苯并异噁唑基、2-苯并噻唑基、4-苯并噻唑基、5-苯并噻唑基、6-苯并噻唑基、7-苯并噻唑基、2-苯并异噻唑基、4-苯并异噻唑基、5-苯并异噻唑基、6-苯并异噻唑基、7-苯并异噻唑基、4-苯并-2,1,3-噁二唑基、5-苯并-2,1,3-噁二唑基、6-苯并-2,1,3-噁二唑基、7-苯并-2,1,3-噁二唑基、2-喹啉基、3-喹啉基、4-喹啉基、5-喹啉基、6-喹啉基、7-喹啉基、8-喹啉基、1-异喹啉基、3-异喹啉基、4-异喹啉基、5-异喹啉基、6-异喹啉基、7-异喹啉基、8-异喹啉基、3-噌啉基、4-噌啉基、5-噌啉基、6-噌啉基、7-噌啉基、8-噌啉基、2-喹唑啉基、4-喹唑啉基、5-喹唑啉基、6-喹唑啉基、7-喹唑啉基或8-喹唑啉基。

这些杂环基团还可以是部分或完全氢化的。

因此， R^6 还可以是例如2,3-二氢-2-呋喃基、2,3-二氢-3-呋喃基、2,3-二氢-4-呋喃基、2,3-二氢-5-呋喃基、2,5-二氢-2-呋喃基、2,5-二氢-3-呋喃基、2,5-二氢-4-呋喃基、2,5-二氢-5-呋喃基、四氢-2-呋喃基、四氢-3-呋喃基、1,3-二氧杂环戊烷-4-基、四氢-2-噻吩基、四氢-3-噻吩基、2,3-二氢-1-吡咯基、2,3-二氢-2-吡咯基、2,3-二氢-3-吡咯基、2,3-二氢-4-吡咯基、2,3-二氢-5-吡咯基、2,5-二氢-1-吡咯基、2,5-二氢-2-吡咯基、2,5-二氢-3-吡咯基、2,5-二氢-4-吡咯基、2,5-二氢-5-吡咯基、1-吡咯烷基、2-吡咯烷基、3-吡咯烷基、四氢-1-咪唑基、四氢-2-咪唑基、四氢-4-咪唑基、2,3-二氢-1-吡唑基、2,3-二氢-2-吡唑基、2,3-二氢-3-吡唑

基、2,3-二氢-4-吡唑基、2,3-二氢-5-吡唑基、四氢-1-吡唑基、四氢-3-吡唑基、四氢-4-吡唑基、1,4-二氢-1-吡啶基、1,4-二氢-2-吡啶基、1,4-二氢-3-吡啶基、1,4-二氢-4-吡啶基、1,2,3,4-四氢-1-吡啶基、1,2,3,4-四氢-2-吡啶基、1,2,3,4-四氢-3-吡啶基、1,2,3,4-四氢-4-吡啶基、1,2,3,4-四氢-5-吡啶基、1,2,3,4-四氢-6-吡啶基、1-哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基、4-哌啶基、2-吗啉基、3-吗啉基、4-吗啉基、四氢-2-吡喃基、四氢-3-吡喃基、四氢-4-吡喃基、1,4-二噁烷基、1,3-二噁烷-2-基、1,3-二噁烷-4-基、1,3-二噁烷-5-基、六氢-1-哒嗪基、六氢-3-哒嗪基、六氢-4-哒嗪基、六氢-1-嘧啶基、六氢-2-嘧啶基、六氢-4-嘧啶基、六氢-5-嘧啶基、1-哌嗪基、2-哌嗪基、3-哌嗪基、1,2,3,4-四氢-1-喹啉基、1,2,3,4-四氢-2-喹啉基、1,2,3,4-四氢-3-喹啉基、1,2,3,4-四氢-4-喹啉基、1,2,3,4-四氢-5-喹啉基、1,2,3,4-四氢-6-喹啉基、1,2,3,4-四氢-7-喹啉基、1,2,3,4-四氢-8-喹啉基、1,2,3,4-四氢-1-异喹啉基、1,2,3,4-四氢-2-异喹啉基、1,2,3,4-四氢-3-异喹啉基、1,2,3,4-四氢-4-异喹啉基、1,2,3,4-四氢-5-异喹啉基、1,2,3,4-四氢-6-异喹啉基、1,2,3,4-四氢-7-异喹啉基或1,2,3,4-四氢-8-异喹啉基。

所述杂环还可以被Hal、A、-CO-A、OH、CN、COOH、COOA、CONH₂、NO₂、=NH或=O单取代、二取代或三取代。

R⁶非常特别优选为1H-咪唑-2-基、噻唑-2-基、1H-苯并咪唑-2-基、2H-吡唑-2-基、1H-四唑-5-基、2-亚氨基咪唑烷-4-酮-5-基、1-烷基-1,5-二氢咪唑-4-酮-2-基、吡啶-2-基、嘧啶-2-基或1,4,5,6-四氢嘧啶-2-基。

R¹特别为例如羟基甲基、羧基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、CONH₂、CONHMe、CONHEt、CONMe₂或CONEt₂。

R¹特别优选为羧基或乙氧基羰基。

R²特别为例如甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基、叔丁氧基羰基、异丁氧基羰基、2,2-二甲基丙氧基羰基、甲基磺酰基、乙基磺

酰基、丙基磺酰基、丁基磺酰基、异丁基磺酰基、2,2-二甲基丙基磺酰基、苯基磺酰基或苄基磺酰基。

R^2 特别优选为2,2-二甲基丙氧基羰基、2,2-二甲基丙基磺酰基、丁基磺酰基、苯基磺酰基或苄基磺酰基。

R^3 优选为例如H、F、Cl、Br、氨基、甲基氨基、乙基氨基、二甲基氨基、二乙基氨基、乙酰氨基、乙酰氧基、氰基、硝基、甲氧基、乙氧基、甲基磺酰基、苯基磺酰基、对甲苯磺酰基、羧基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、 CONH_2 、 CONHMe 或 CONMe_2 。 R^3 特别优选为H。

R^4 优选为例如H、甲基、乙基、丙基、异丙基或丁基。 R^4 特别优选为H。

R^9 优选为例如H、F、Cl、Br、甲氧基、乙氧基、丙氧基、氨基、甲基氨基、二甲基氨基、乙基氨基、二乙基氨基、乙酰氨基、乙酰氧基、氰基、硝基、甲基磺酰基、苯基磺酰基、对甲苯磺酰基或 SO_3H 。 R^9 特别优选为H。

R^{11} 优选为H或具有1-6个碳原子的烷基，但是优选为H。

因此，本发明特别涉及其中至少一个所述基团具有一种上述优选含义的式I化合物。一些优选的化合物组可由下述相当于式I的子式表示，并且没有更详细说明的基团具有在式I中给出的含义，只是其中

在Ia)中 R^3 是H;

在Ib)中 R^3 是H, 以及

R^2 是 COOR^{10} 或 SO_2R^{10} ;

在Ic)中 R^3 是H,

R^2 是 COOR^{10} 或 SO_2R^{10} , 以及

R^{10} 是H、A、Ar或具有7-14个碳原子的芳基亚烷基;

在Id)中 m 是0;

在Ie)中 m 是0, 以及

R^3 是H;

在If)中 R^3 是H,

R^2 是 COOR^{10} 或 SO_2R^{10} , 以及

m 是0;

在Ig)中 R^3 是H,

R^2 是 COOR^{10} 或 SO_2R^{10} , 以及

R^{10} 是H、A、Ar或具有7-14个碳原子的芳基亚烷基, 且

m 是0;

在Ih)中 R^3 是H,

R^2 是 COOR^{10} 或 SO_2R^{10} , 以及

R^{10} 是H、A、Ar或具有7-14个碳原子的芳基亚烷基,

A 是H或具有1-15个碳原子的未取代烷基或具有3-15个碳原子的环烷基,

Ar 是苯基或萘基, 以及

m 是0;

在Ii)中 R^6 是具有1-4个氮原子的单核或双核杂环, 所述杂环可以是未取代的或被Hal、A、 $-\text{CO}-\text{A}$ 、OH、CN、 COOH 、 COOA 、 CONH_2 、 NO_2 、 $=\text{NH}$ 或 $=\text{O}$ 单取代、二取代或三取代;

在Ij)中 R^3 是H,

R^2 是 COOR^{10} 或 SO_2R^{10} ,

R^{10} 是H、A、Ar或具有7-14个碳原子的芳基亚烷基,

m 是0, 以及

R^6 是具有1-4个氮原子的单核或双核杂环, 所述杂环可以是未取代的或被Hal、A、 $-\text{CO}-\text{A}$ 、OH、CN、 COOH 、 COOA 、 CONH_2 、 NO_2 、 $=\text{NH}$ 或 $=\text{O}$ 单取代、二取代或三取代;

在Ik)中 Z 不存在;

在Il)中 Z 不存在, 且

R^3 是H;

在Im)中 Z 不存在

R^3 是H, 且

R^2 是 COOR^{10} 或 SO_2R^{10} ;

在In)中 Z 不存在

R^3 是H,

R^4 是H,

R^2 是 COOR^{10} 或 SO_2R^{10} ,

R^{10} 是H、A、Ar或具有7-14个碳原子的芳基亚烷基,

R^6 是具有1-4个氮原子的单核或双核杂环, 所述杂环可以是未取代的或被Hal、A、 $-\text{CO}-\text{A}$ 、OH、CN、 COOH 、 COOA 、 CONH_2 、 NO_2 、 $=\text{NH}$ 或 $=\text{O}$ 单取代、二取代或三取代,

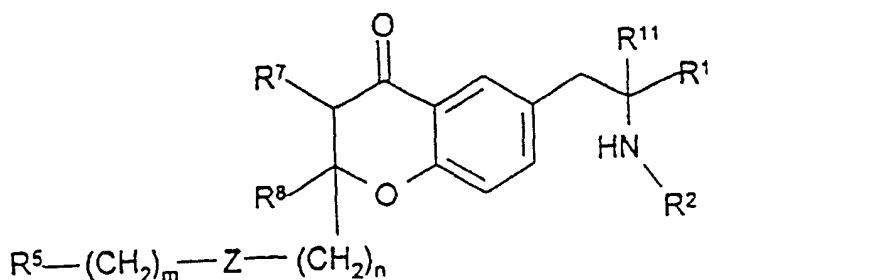
A 是H或具有1-6个碳原子的未取代烷基,

Ar 是苯基或萘基, 且

m 是0.

特别优选的化合物组是分别给出式I化合物的下述各组:

a) 式I化合物及其生理可接受盐和溶剂化物,



其中

R^1 是 $\text{CH}_2\text{OR}^{10}$ 、 COOR^{10} 、 CONHR^{10} 或 $\text{CON}(\text{R}^{12})_2$,

R^2 是 COOR^{10} 或 SO_2R^{10} ,

R^5 是 NH_2 、 $\text{H}_2\text{N}-\text{C}(=\text{NH})$ 或 $\text{H}_2\text{N}-(\text{C}=\text{NH})-\text{NH}$ 或 $\text{R}^6-\text{NH}-$,

R^6 是1H-咪唑-2-基、1H-苯并咪唑-2-基、嘧啶-2-基或吡啶-2-基,

R^7 和 R^8 相互独立地不存在或者是H,

R^7 和 R^8 还可以一起是一个键,

Z不存在,

R^{10} 是H、A、Ar或苄基,

R^{11} 是H,

R^{12} 是具有1-6个碳原子的烷基,

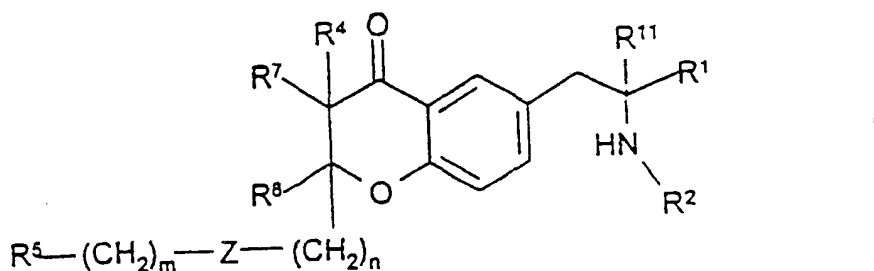
A是H或具有1-15个碳原子的未取代烷基或具有3-15个碳原子的环烷基,

Ar是苯基或萘基,

m是0,

n是2、3或4;

b) 式I化合物及其生理可接受盐和溶剂化物,



其中

R^1 是 $\text{CH}_2\text{OR}^{10}$ 、 COOR^{10} 、 CONHR^{10} 或 $\text{CON}(\text{R}^{12})_2$,

R^2 是 R^{10} 、 CO-R^{10} 、 COOR^{10} 或 SO_2R^{10} ,

R^4 是H或 R^{12} ,

R^5 是 NH_2 、 $\text{H}_2\text{N-C(=NH)}$ 或 $\text{H}_2\text{N-(C=NH)-NH}$, 其中伯氨基还可被常规氨基保护基保护, 或者可被 R^{10} 、 CO-R^{10} 、 COOR^{10} 或 SO_2R^{10} 单取代、二取代或三取代,

或者是 $\text{R}^6\text{-NH-}$,

R^6 是1H-咪唑-2-基、1H-苯并咪唑-2-基、2H-吡唑-2-基、1H-四唑-5-基、2-亚氨基咪唑烷-4-酮-5-基、1-烷基-1,5-二氢咪唑-4-酮-2-基、吡啶-2-基、嘧啶-2-基或1,4,5,6-四氢嘧啶-2-基,

R^7 和 R^8 相互独立地不存在或者是H,

R^7 和 R^8 还可以一起是一个键,

Z不存在,

R^{10} 是H、A、Ar或具有7-14个碳原子的芳基亚烷基,

R^{11} 是H,

R^{12} 是具有1-6个碳原子的烷基,

A是H或具有1-6个碳原子的未取代烷基,

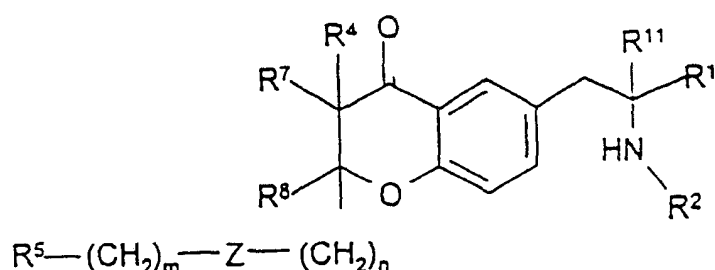
Ar是苯基或萘基,

Hal是F、Cl、Br或I, 以及

m是0,

n是2、3或4;

c) 式I化合物及其生理可接受盐和溶剂化物,



其中

R^1 是 $\text{CH}_2\text{OR}^{10}$ 、 COOR^{10} 、 CONHR^{10} 或 $\text{CON}(\text{R}^{12})_2$,

R^2 是 R^{10} 、 CO-R^{10} 、 COOR^{10} 或 SO_2R^{10} ,

R^4 是H或 R^{12} ,

R^5 是 NH_2 、 $\text{H}_2\text{N-C(=NH)}$ 或 $\text{H}_2\text{N-C(=NH)-NH}$, 其中伯氨基还可被常规氨基保护基保护, 或者可被 R^{10} 、 CO-R^{10} 、 COOR^{10} 或 SO_2R^{10} 单取代、二取代或三取代,

或者是 $\text{R}^6\text{-NH-}$,

R^6 是1H-咪唑-2-基、1H-苯并咪唑-2-基、2H-吡唑-2-基、1H-四唑-5-基、2-亚氨基咪唑烷-4-酮-5-基、1-烷基-1,5-二氢咪唑-4-酮-2-基、吡啶-2-基、嘧啶-2-基或1,4,5,6-四氢嘧啶-2-基,

R^7 和 R^8 相互独立地不存在或者是H,

R^7 和 R^8 还可以一起是一个键,

Z不存在, 或者是O、 C(=O) 或 CH=CH ,

R^9 是H、Hal、 OR^{11} 、 NH_2 、 NHR^{12} 、 $\text{N}(\text{R}^{12})_2$ 、NH酰基、O酰基、CN、 NO_2 、 SR^{11} 、 SOR^{12} 、 SO_2R^{12} 或 SO_3H ,

R^{10} 是H、A、Ar或具有7-14个碳原子的芳基亚烷基,

R^{11} 是H,

R^{12} 是具有1-6个碳原子的烷基,

A是H或具有1-6个碳原子的未取代烷基,

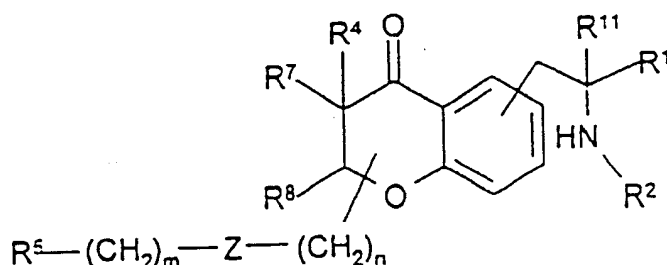
Ar是未取代或者被A和/或 R^9 单取代、二取代或三取代的苯基或萘基,

Hal是F、Cl、Br或I, 以及

m是0,

n是2、3或4;

d) 式I化合物及其生理可接受盐和溶剂化物,



其中

R^1 是 CH_2OR^{10} 、 $COOR^{10}$ 、 $CONHR^{10}$ 或 $CON(R^{12})_2$,

R^2 是 R^{10} 、 $CO-R^{10}$ 、 $COOR^{10}$ 或 SO_2R^{10} ,

R^4 是H或 R^{12} ,

R^5 是 NH_2 、 $H_2N-C(=NH)$ 或 $H_2N-(C=NH)-NH$, 其中伯氨基还可被常规氨基保护基保护, 或者可被 R^{10} 、 $CO-R^{10}$ 、 $COOR^{10}$ 或 SO_2R^{10} 单取代、二取代或三取代,

或者是 R^6-NH- ,

R^6 是1H-咪唑-2-基、1H-苯并咪唑-2-基、2H-吡唑-2-基、1H-四唑-5-基、2-亚氨基咪唑烷-4-酮-5-基、1-烷基-1,5-二氢咪唑-4-酮-2-基、吡啶-2-基、嘧啶-2-基或1,4,5,6-四氢嘧啶-2-基,

R^7 和 R^8 相互独立地不存在或者是H,

R^7 和 R^8 还可以一起是一个键,

Z不存在,

R^9 是H、Hal、 OR^{11} 、 NH_2 、 NHR^{12} 、 $N(R^{12})_2$ 、NH酰基、O酰基、CN、 NO_2 、 SR^{11} 、 SOR^{12} 、 SO_2R^{12} 或 SO_3H ,

R^{10} 是H、A、Ar或具有7-14个碳原子的芳基亚烷基,

R^{11} 是H或具有1-6个碳原子的烷基,

R^{12} 是具有1-6个碳原子的烷基,

A是H或具有1-6个碳原子的未取代烷基,

Ar是未取代或者被A和/或 R^9 单取代、二取代或三取代的苯基或萘基,

Hal是F、Cl、Br或I, 以及

m是0,

n是1、2、3或4。

式I化合物及其制备原料是通过其自身已知的方法制得的, 例如在文献中描述的方法(例如在标准著作如Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie[有机化学方法], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart中描述的方法), 即在已知的并且适于所提及的反应的反应条件下制得的。还可以使用自身已知的、但是没有更详细提及的方法变型。

如果需要的话, 还可以在原位形成原料, 这样就不从反应混合物中分离出原料, 而是立即进一步反应以生成式I化合物。

可优选通过用溶剂解或氢解试剂处理将式I化合物从其官能衍生物释出来获得式I化合物。

对于溶剂解或氢解, 优选的原料是相当于式I、但是含有相应的被保护氨基和/或羟基来代替一个或多个游离氨基和/或羟基的化合物, 优选携带氨基保护基来代替键合到N原子上的H原子的相应式I化合物, 特别是携带 $R'-N$ 基团来代替HN基团、且 R' 是氨基保护基的相应式I化合物, 和/或携带羟基保护基来代替羟基上的H原子的相应式I化合物, 例如相当于式I、但是携带基团 $-COOR''$ 来代替基团 $-COOH$ 、且 R'' 是羟基保护基的化合物。

在原料分子中还可能存在多个相同或不同的被保护的氨基和/或羟

基。如果所存在的保护基彼此不同，在很多情况下可将它们选择性地除去。

术语“氨基保护基”一般是已知的，并且涉及适于在化学反应中保护（或阻断）氨基、但是当在分子中其它位置进行的预期化学反应完成后易于被除去的基团。这类典型基团特别是未取代或取代的酰基、芳基、芳烷氧基甲基或芳烷基。因为氨基保护基在所需反应（或反应顺序）后被除去，所以它们的性质和大小并不关键；然而，具有1-20个、特别是1-8个碳原子的保护基是优选的。在本发明方法中，对术语“酰基”应当作最广义的理解。其包括衍生自脂族羧酸、芳脂族羧酸、芳族羧酸或杂环羧酸或磺酸的酰基，特别是烷氧基羰基、芳氧基羰基、以及尤其是芳烷氧基羰基。这类酰基的实例有链烷酰基例如乙酰基、丙酰基、丁酰基；芳烷酰基例如苯基乙酰基；芳酰基例如苯甲酰基或甲苯甲酰基；芳氧基链烷酰基例如POA；烷氧基羰基例如甲氧基羰基、乙氧基羰基、2,2,2-三氯乙氧基羰基、BOC、2-碘乙氧基羰基；芳烷氧基羰基例如CBZ（“苄氧羰基”）、4-甲基苄氧基羰基、FMOC；芳基磺酰基例如Mtr。优选的氨基保护基是BOC和Mtr，以及CBZ、Fmoc、苄基和乙酰基。

根据所用的保护基，用例如强酸、方便地使用TFA或高氯酸来除去氨基保护基，但是还可以使用其它无机强酸例如盐酸或硫酸，强的有机羧酸例如三氯乙酸或磺酸如苯磺酸或对甲苯磺酸。可存在另外的惰性溶剂，但并不总是必需的。合适的惰性溶剂优选为有机溶剂，例如羧酸如乙酸，醚例如四氢呋喃或二氧杂环己烷，酰胺例如DMF，卤代烃例如二氯甲烷，还有醇例如甲醇、乙醇或异丙醇，以及水。上述溶剂的混合物也是合适的。对于TFA优选不加入溶剂而使用过量，以下述混合物形式使用高氯酸：比例为9:1的乙酸与70%高氯酸的混合物。对于裂解，适宜的反应温度为约0-约50℃；优选在15-30℃（室温）进行该反应。

对于基团BOC、OBut和Mtr，可优选在二氯甲烷中使用TFA或者在二氧杂环己烷中使用约3-5N HCl于15-30℃将其除去，对于FMOC基

团，使用大约5-50%浓度的二甲基胺、二乙基胺或哌啶在DMF中的溶液于15-30℃将其除去。

可氢解除去的保护基（例如CBZ或苄基）可通过在催化剂（例如贵金属催化剂例如承载在载体如碳上的钯）存在下用氢处理而得以除去。对于氢解，合适的溶剂是上述溶剂，特别是例如醇如甲醇或乙醇，或酰胺例如DMF。氢解通常在大约0-100℃和大约1-200巴压力下、优选在20-30℃和1-10巴压力下进行。CBZ基团的氢解可在例如下述条件下良好地进行：在甲醇中用5-10% Pd/C氢解，或者在20-30℃在甲醇中使用甲酸铵（代替氢）和Pd/C。

其中R⁵是R⁶-NH-的式I化合物可优选依据例如类似于反应方案1-3的方法制得。

合适的惰性溶剂是例如烃如己烷、石油醚、苯、甲苯或二甲苯；氯代烃例如三氯乙烯、1,2-二氯乙烷、四氯化碳、氯仿或二氯甲烷；醇例如甲醇、乙醇、异丙醇、正丙醇、正丁醇或叔丁醇；醚例如乙醚、二异丙基醚、四氢呋喃（THF）或二氧杂环己烷；二醇醚，例如乙二醇二甲醚或乙二醇一乙醚（甲基乙二醇或乙基乙二醇）、乙二醇二甲醚（二甘醇二甲醚）；酮例如丙酮或丁酮；酰胺例如乙酰胺、二甲基乙酰胺或二甲基甲酰胺（DMF）；腈例如乙腈；亚砷例如二甲亚砷（DMSO）；二硫化碳；羧酸例如甲酸或乙酸；硝基化合物例如硝基甲烷或硝基苯；酯例如乙酸乙酯；水，或者上述溶剂的混合物。

还可以将基团R¹、R²和/或R⁵转化成另外的R¹、R²和/或R⁵。

特别是可将羧酸酯转化成羧酸。

因此，可将式I酯水解。式I酯的水解可通过如上所述的溶剂解或氢解方便地进行，例如在0-60℃、优选10-40℃在二氧杂环己烷/水中使用NaOH或KOH。

可通过下述方法将氰基转化成脒基：与例如羟基胺反应，然后在催化剂例如Pd/C存在下用氢将所得N-羟基脒还原。

还可以通过下述方法用氢代替常规氨基保护基：如上所述通过溶剂解或氢解除去保护基，或者通过溶剂解或氢解将被常规保护基保护

的氨基释放。

为了制备其中 R^5 是 $H_2N-(C=NH)-NH-$ 的式I化合物, 可用脒基化试剂处理适当的氨基化合物。优选的脒基化剂是1-脒基-3, 5-二甲基吡唑(DPFN), 该脒基化剂特别是以其硝酸盐形式使用。可加入碱例如三乙胺或乙基二异丙基胺, 在惰性溶剂或溶剂混合物例如水/二氧杂环己烷中于 $0-120^\circ C$ 、优选 $60-120^\circ C$ 方便地进行该反应。

为了制备式I脒($R^5 = -C(=NH)-NH_2$), 可将氨加到式I腈($R^5 = CN$)上。该加成优选通过下述方法进行: a) 以其自身已知方式用 H_2S 将腈转化成硫代酰胺, 用烷基化试剂例如 CH_3I 将该硫代酰胺转化成相应的S-烷基硫代亚胺酸酯, 将该酯与 NH_3 反应以生成脒, b) 在 HCl 存在下用醇例如乙醇将腈转化成相应的亚氨酸酯, 并用氨处理该亚胺酸酯, 或c) 将腈与二(三甲基甲硅烷基)氨基化锂反应, 然后将产物水解。

此外, 可通过常规方法用酰氯或酸酐将游离氨基酰化, 或者用未取代或取代的烷基卤将游离氨基烷基化, 所述酰化或烷基化反应可在惰性溶剂例如二氯甲烷或THF中和/或在碱例如三乙胺或吡啶存在下于 $-60-+30^\circ C$ 温度下方便地进行。

可用酸将式I碱转化成相应的酸加成盐, 例如将等当量的式I碱与酸在惰性溶剂例如乙醇中反应, 然后蒸发。对于该反应, 合适的酸特别为能生成生理可接受盐的酸。因此可使用无机酸, 例如硫酸、硝酸、氢卤酸如盐酸或氢溴酸、磷酸例如正磷酸、氨基磺酸, 以及有机酸, 特别是脂族、脂环族、芳脂族、芳族或杂环一元或多元羧酸、磺酸或硫酸, 例如甲酸、乙酸、丙酸、新戊酸、二乙基乙酸、丙二酸、琥珀酸、庚二酸、富马酸、马来酸、乳酸、酒石酸、苹果酸、柠檬酸、葡萄糖酸、抗坏血酸、烟酸、异烟酸、甲磺酸、乙磺酸、乙二磺酸、2-羟基乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、萘一磺酸、萘二磺酸、十二烷基硫酸。与生理不可接受的酸形成的盐例如苦味酸盐可用于分离和/或纯化式I化合物。

另一方面, 通过与碱反应可将式I酸转化成其生理可接受金属盐或铵盐。可能的盐特别是钠盐、钾盐、镁盐、钙盐和铵盐, 以及取代的

铵盐，例如二甲基铵盐、二乙基铵盐、二异丙基铵盐、一乙醇铵盐、二乙醇铵盐、二异丙基铵盐、环己基铵盐、二环己基铵盐、二苄基乙二铵盐，以及与例如精氨酸或赖氨酸形成的盐。

式I化合物含有一个或多个手性中心，因此可以以外消旋或旋光活性形式存在。可通过自身已知的方法以机械或化学手段将所得外消旋体分离成对映异构体。优选通过与旋光拆分剂反应来从外消旋混合物中形成非对映异构体。合适的拆分剂是例如旋光酸如D和L型酒石酸、二乙酰基酒石酸、二苯甲酰基酒石酸、扁桃酸、苹果酸、乳酸或各种旋光樟脑磺酸例如 β -樟脑磺酸。借助于用旋光拆分剂（二硝基苯甲酰基苯基甘氨酸）填充的柱来拆分对映异构体也是有利的；合适的洗脱剂是例如己烷/异丙醇/乙腈以例如82:15:3体积比的混合物。

当然，依据上述方法，通过使用旋光原料也可以获得旋光式I化合物。

本发明还涉及式I化合物和/或其生理可接受盐在制备药物制剂、特别是以非化学方式制备药物制剂中的应用。在本申请上下文中，可将式I化合物与至少一种固体、液体和/或半固体载体或赋形剂一起制成合适的剂型，如果需要的话，还可以加入一种或多种其它活性化合物。

本发明还涉及含有至少一种式I化合物和/或一种其生理可接受盐的药物制剂。

这些制剂可以作为药物用于人医或兽医中。合适的载体是适于经肠给药（例如口服）或非胃肠道给药或局部施用或以吸入喷雾形式施用、并且不与本发明新化合物发生反应的有机或无机物质，例如水、植物油、苄醇、烷二醇、聚乙二醇、甘油三乙酸酯、明胶、碳水化合物例如乳糖或淀粉、硬脂酸镁、滑石、凡士林。片剂、丸剂、包衣片剂、胶囊、粉剂、粒剂、糖浆剂、果汁剂或滴剂是用于口服给药，栓剂特别用于直肠给药，溶液剂、优选油或水溶液以及悬浮剂、乳剂或植入剂用于非胃肠道给药，软膏剂、霜剂或粉剂用于局部给药。还可以将本发明新化合物冷冻干燥，并且所得冷冻干燥物用于例如制备注

射剂。所述制剂可以是灭菌制剂和/或可含有赋形剂例如助流剂、防腐剂、稳定剂和/或润湿剂、乳化剂、影响渗透压的盐、缓冲物质、着色剂、矫味剂和/或其它活性化合物例如一种或多种维生素。

为了以吸入喷雾剂形式给药，可使用含有溶于或悬浮在抛射剂或抛射剂混合物（例如CO₂或氯氟烃）中的活性化合物的喷雾剂。方便起见，活性化合物可以以微粉化形式使用，可存在一种或多种另外的生理可耐受溶剂例如乙醇。可借助于常规吸入器施用吸入溶液。

本发明还涉及式I化合物作为治疗活性化合物的应用。

式I化合物及其生理可接受盐可作为整联蛋白抑制剂来用于控制疾病，特别是病理性血管生成性疾病、血栓形成、心肌梗塞、冠心病、动脉硬化、肿瘤、炎症和感染。

在本申请上下文中，本发明化合物通常是以类似于其它已知市售肽的方式给药，特别是以类似于在US-A-4472305中描述的化合物的方式给药，每个剂量单位优选包含大约0.05 - 500 mg、优选0.5 - 100 mg的剂量。本发明化合物的日剂量优选为大约0.01 - 2 mg/kg体重。然而，对于每一患者，具体剂量取决于各种各样的因素，例如所用的特定化合物的效力、年龄、体重、总体的健康状况和性别、饮食、给药时间和途径、排泄速度、药物的联合以及施以治疗的特定病症的严重程度。非胃肠道给药是优选的。

在本文中，所有温度都是以℃给出的。在下述实施例中，“常规后处理”是指：如果需要的话，加入水；如果需要的话，根据终产物的构成，将pH调节至2 - 10；用乙酸乙酯或二氯甲烷提取混合物，分离出有机相，用硫酸钠干燥并蒸发，以及通过硅胶色谱法和/或通过结晶来纯化残余物。

质谱（MS）：EI（电子撞击电离）M⁺

FAB（由FAB（快原子轰击）产生）(M+H)⁺

实施例1

(2S)-3-{2-[3-(1H-咪唑-2-基氨基)丙基]-4-氧代-4H-苯并吡喃-6-基}-2-(2,2-二甲基丙氧基甲酰氨基)丙酸:

按照例如反应方案1的方法合成该化合物。

将80 g (0.31 mol) 3-乙酰基-L-酪氨酸悬浮在1升无水乙醇中，在70 g (0.37 mol) 甲苯-4-磺酸存在下将该混合物在80℃回流12小时。冷却至室温后，加入500 ml MTB醚，抽滤出沉淀的结晶，用MTB醚洗涤并干燥。

产量：99.4 g 3-乙酰基-L-酪氨酸乙酯（“AB”），为pTSS盐。

将20 g (47.2 mmol) “AB” 悬浮在320 ml水和160 ml THF中，在搅拌下用8 g (94 mmol) 碳酸氢钠分批处理。然后滴加8.6 g (56 mmol) 氯甲酸新戊酯在160 ml THF中的溶液，将该混合物在室温搅拌30分钟，以常规方式进行后处理。用MTB醚将残余物重结晶。

产量：16.1 g (93%) N-(2,2-二甲基丙氧基羰基)-3-乙酰基-L-酪氨酸乙酯（“AC”）。

将5 g (14.2 mmol) “AC” 和3.3 g (17 mmol) 4-苄氧基丁酸溶于100 ml DMF中，在室温用3.1 ml (28.4 mmol) N-甲基吗啉和4.08 g (21.3 mmol) EDCI处理。5小时后，将该反应溶液加到700 ml水中，以常规方式进行后处理。

产量：7.4 g (2-乙酰基-4-(2-羧基乙基-2-(2,2-二甲基丙基)氧羰基氨基乙基)苄基 4-苄氧基丁酸酯 “AD”。

将6.2 g (11.4 mmol) “AD” 溶于100 ml无水THF中，并与342 mg (11.4 mmol) 氢化钠（80%矿物油悬浮液）一起在室温搅拌。30分钟后，用酸性离子交换剂中和，并浓缩。

产量：6.2 g (2S)-3-(2-羟基-2-(3-苄氧基丙基)-4-氧代苯并二氢吡喃-6-基)-2-(2,2-二甲基丙基)氧羰基氨基丙酸乙酯（“AE”）。

将18 ml三氟乙酸加到6.2 g (11.4 mmol) “AE” 在180 ml二氯甲烷内的溶液中，将该混合物在室温搅拌过夜。然后将该溶液浓缩，再浓缩3次，每次用50 ml甲苯，通过硅胶色谱法纯化该残余物，用甲苯/甲醇20/1作为洗脱剂。

产量：4.2 g (2S)-3-(2-(3-苄氧基丙基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-6-基)-2-(2,2-二甲基丙基)氧羰基氨基丙酸乙酯（“AF”），FAB

534.

在350 mg钯(10% Pd/C)存在下、在50 ml乙醇中将3.5 g (6.7 mmol) “AF”在常压于室温氢化1小时。滤除催化剂后,将该溶液浓缩,获得了产物,为无色、非结晶物。

产量: 2.6 g (2S)-3-(2-(3-羟基丙基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-6-基)-2-(2,2-二甲基丙基)氧羰基氨基丙酸乙酯 (“AG”), FAB 434.

将0.267 ml (1.72 mmol) DEAD (偶氮二羧酸二乙酯)和450 mg (172 mmol) 三苯基膦加到500 mg (1.15 mmol) “AG”和357 mg (1.38 mmol) 2-(2,2,2-三氯乙氧基羰基)-氨基-1H-咪唑在20 ml无水THF内的溶液中,将该混合物在60℃搅拌过夜。然后将该溶液浓缩,用硅胶RP-8通过色谱法纯化该残余物,用甲醇/水2:1洗脱。

产量: 560 mg (2S)-3-(2-(3-((1H-咪唑-2-基)-(2,2,2-三氯乙氧基羰基)氨基)丙基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-6-基)-2-(2,2-二甲基丙基)氧羰基氨基丙酸乙酯 (“AH”), 为无色油状物, FAB 675.

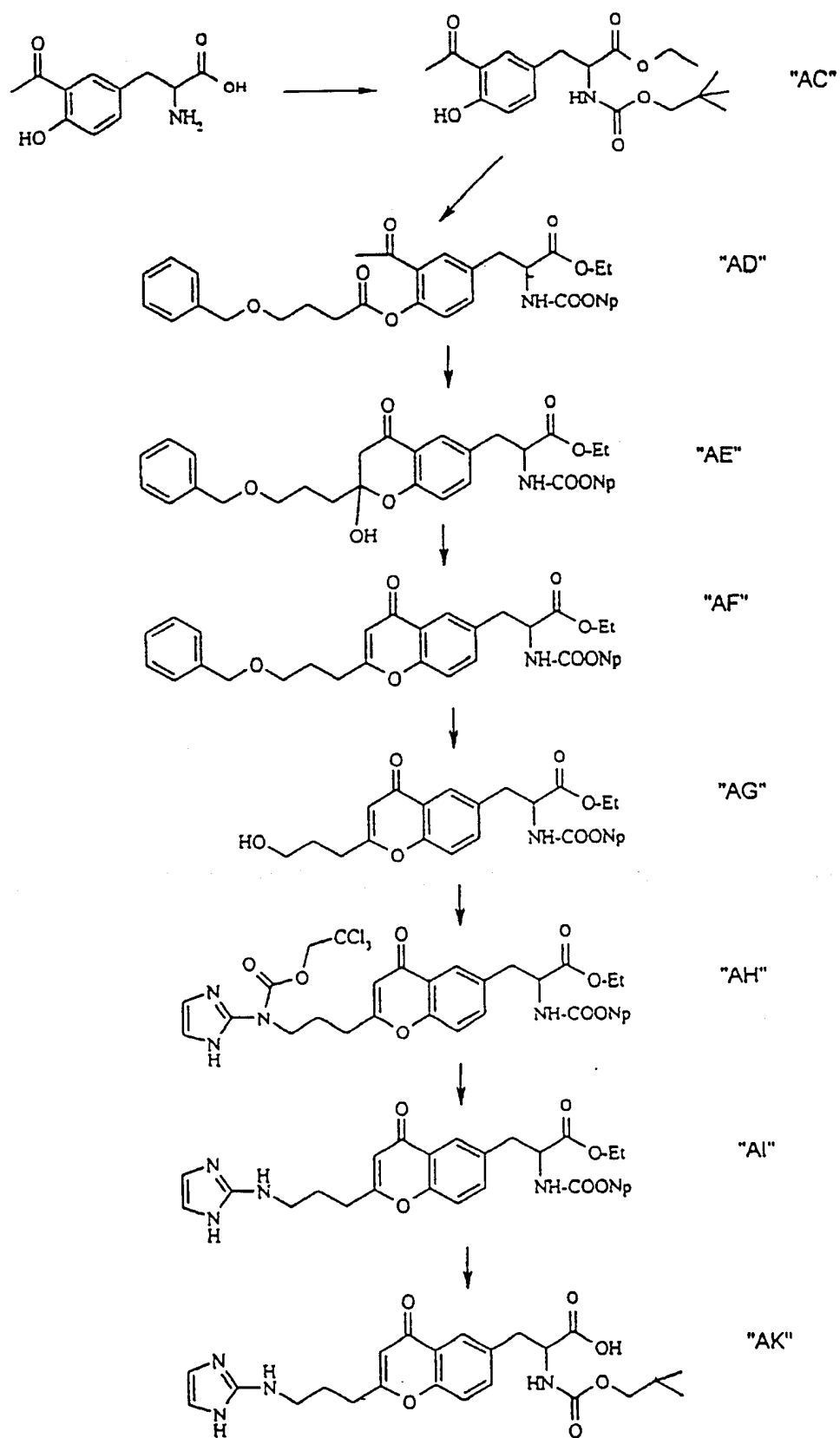
用500 mg (7.7 mmol) 锌粉处理280 mg (4.15 mmol) “AH”在5 ml THF (含有0.5 ml乙酸和0.5 ml水)中的溶液,并在室温搅拌1小时。然后滤除固体,将该溶液浓缩,把残余物干燥。

产量: 210 mg (2S)-3-{2-[3-(1H-咪唑-2-基氨基)丙基]-4-氧代-4H-苯并吡喃-6-基}-2-(2,2-二甲基丙氧基甲酰氨基)丙酸乙酯 (“AI”), FAB 499.

将200 mg (0.4 mmol) “AI”溶于4 ml二氧杂环己烷中,并与2 ml 1N盐酸一起在75℃搅拌12小时。将该溶液浓缩,用RP-18硅胶通过制备HPLC纯化该残余物,进行梯度洗脱(在60分钟内水/乙腈99:1-1:99)。将HPLC级分冷冻干燥后,获得了产物,为白色非晶粉末。

产量: 103 mg (2S)-3-{2-[3-(1H-咪唑-2-基氨基)丙基]-4-氧代-4H-苯并吡喃-6-基}-2-(2,2-二甲基丙氧基甲酰氨基)丙酸 (“AK”), 熔点: 105-110℃; FAB 471.

反应方案 1:



实施例2

(2S)-3-{2-[3-(吡啶-2-基氨基)丙基]-4-氧代-4H-苯并吡喃-6-基}-2-(2,2-二甲基丙氧基甲酰氨基)丙酸:

按照例如反应方案2的方法合成该化合物。

在室温用420 mg (2.04 mmol) DCC和20 mg DMAP处理0.5 g (1.37 mmol) “AC”和630 mg (1.77 mmol) 4-(吡啶-2-基-(2,2,2-三氯乙氧基羰基)氨基)丁酸在10 ml二氯甲烷中的溶液,并搅拌15小时。然后滤去二环己基脲沉淀,用二氯甲烷洗涤该残余物,把溶液浓缩。通过硅胶色谱法纯化该残余物,用甲苯/丙酮20:1洗脱。

产量: 130 mg (2-乙酰基-4-(2-羧基乙基-2-(2,2-二甲基丙基)氧羰基氨基乙基)苯基 4-(吡啶-2-基-(2,2,2-三氯乙氧基羰基)氨基)丁酸酯 (“BB”), FAB 704。

将130 mg (0.185 mmol) “BB”与5.4 mg (0.18 mmol) 氯化钠(80%矿物油悬浮液)在5 ml THF中于室温反应。45分钟后,用乙酸将该混合物中和,浓缩,获得了残余物。

产量: 130 mg (2S)-3-(2-羟基-2-(3-(吡啶-2-基-(2,2,2-三氯乙氧基羰基)氨基)丙基)-4-氧代苯并二氢吡喃-6-基)-2-(2,2-二甲基丙基)氧羰基氨基丙酸乙酯 (“BC”)。

将130 mg (0.18 mmol) “BC”在5 ml二氯甲烷和0.5 ml三氟乙酸中于室温搅拌15小时。然后将该溶液浓缩,通过硅胶色谱法纯化该残余物。

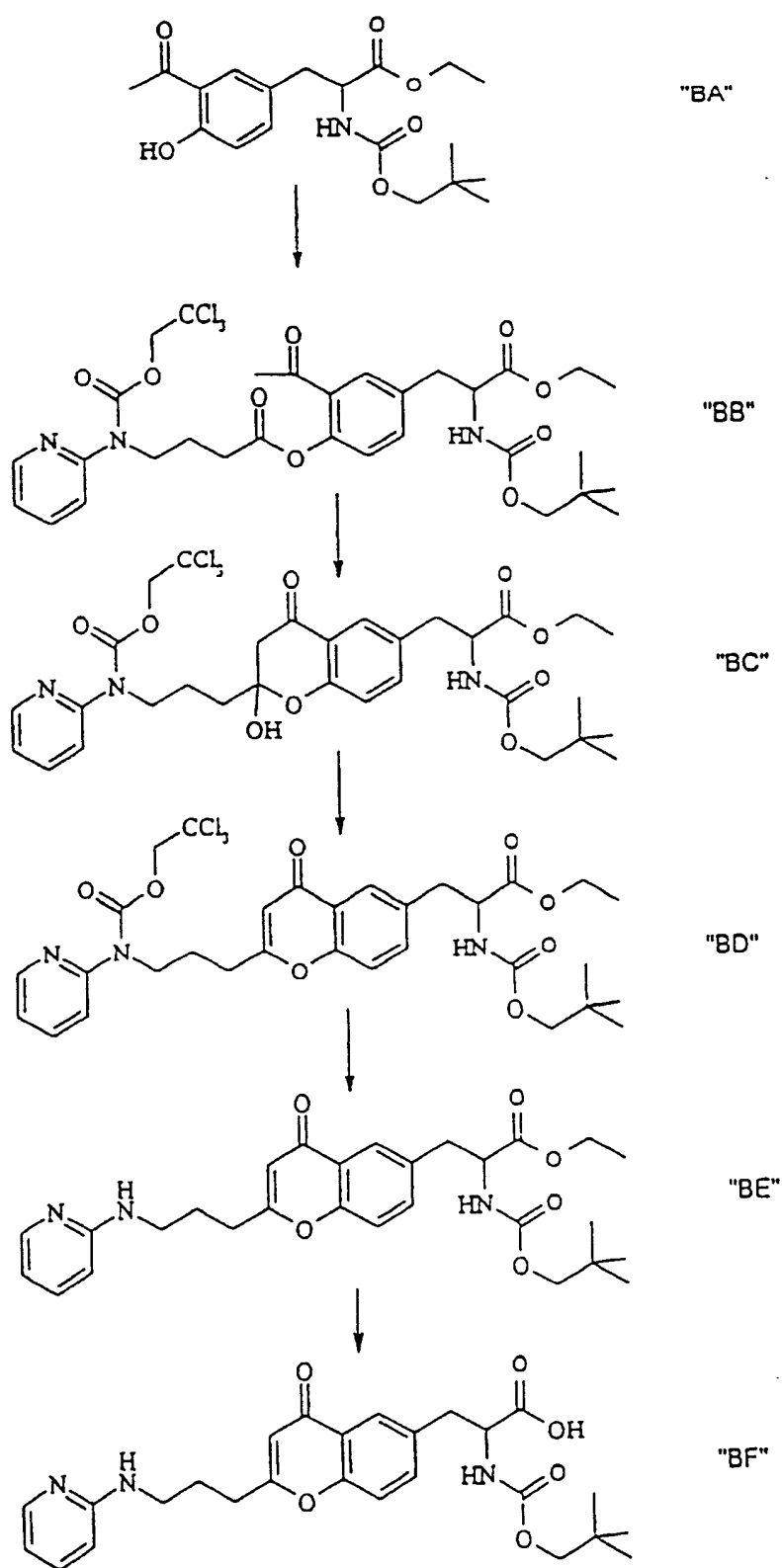
产量: 55 mg (2S)-3-(2-(3-((吡啶-2-基)-(2,2,2-三氯乙氧基羰基)氨基)丙基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-6-基)-2-(2,2-二甲基丙基)氧羰基氨基丙酸乙酯 (“BD”) FAB 686。

按照类似于制备“AI”的方法将“BD”上的TROC基除去,后处理之后,获得了40 mg (2S)-3-{2-[3-(吡啶-2-基氨基)丙基]-4-氧代-4H-苯并吡喃-6-基}-2-(2,2-二甲基丙氧基甲酰氨基)丙酸乙酯 (“BE”)。

将40 mg (78 μmol) “BE” 与1 ml 1N盐酸在2 ml二氧杂环己烷中于70℃搅拌60小时。浓缩后，在RP-18硅胶上通过制备HPLC纯化该残余物。

产量: 20 mg (2S)-3-{2-[3-(吡啶-2-基氨基)丙基]-4-氧代-4H-苯并吡喃-6-基}-2-(2,2-二甲基丙氧基甲酰氨基)丙酸 (“BF”), 冷冻干燥后为白色非晶粉末, 熔点: 80 - 85℃, FAB 482.

反应方案 2:



实施例3

(2S)-3-{2-[3-(1H-苯并咪唑-2-基氨基)丙基]-4-氧代-4H-苯并吡喃-6-基}-2-(2,2-二甲基丙氧基甲酰氨基)丙酸:

按照例如反应方案3的方法合成该化合物。

按照与实施例1类似的方法,在7.5 g (39.1 mmol) EDCI和5.9 ml (53.6 mmol) NMP存在下,将6.5 g (17.8 mmol) “AD”与5.2 g (35.6 mmol) 4-乙酰氧基丁酸在100 ml DMF中反应。通过硅胶色谱法纯化该残余物,用甲苯/丙酮6:1作为洗脱剂。

产量: 7.7 g (2-乙酰基-4-(2-羧基乙基-2-(2,2-二甲基丙基)氧羰基氨基乙基)苯基 4-乙酰氧基丁酸酯 (“CA”), 为无色油状物, FAB 494。

按照实施例1的方法,将7.7 g (15.7 mmol) “CA”与489 mg (16.3 mmol) 氯化钠(80%矿物油悬浮液)在200 ml THF中于室温反应16小时,将该混合物进行后处理。

产量: 7.2 g (2S)-3-(2-羟基-2-(3-乙酰氧基丙基)-4-氧代苯并二氢吡喃-6-基)-2-(2,2-二甲基丙基)氧羰基氨基丙酸乙酯 (“CB”), 为粗产物,无需进一步纯化而直接用于下一步反应。

按照与实施例1类似的方法,用18 ml三氟乙酸将7.2 g (15.7 mmol) “CB”在180 ml二氯甲烷中于室温脱水48小时。将该反应溶液浓缩后,把所得粗产物干燥,并直接用于下一步反应。

产量: 7.0 g (2S)-3-(2-(3-乙酰氧基丙基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-6-基)-2-(2,2-二甲基丙基)氧羰基氨基丙酸乙酯 (“CC”), 为无色油状物。

将7.0 g (14.7 mmol) “CC”与1.9 g (28 mmol) 乙醇钠在200 ml无水乙醇中于室温搅拌1小时。然后用酸性离子交换剂将该混合物中和,浓缩溶液,获得了残余物,通过硅胶色谱法纯化,用甲苯/丙酮2:1洗脱。

产量: 2.4 g (2S)-3-(2-(3-羟基丙基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-6-基)-2-(2,2-二甲基丙基)氧羰基氨基丙酸乙酯 (“CD”), FAB

434.

将500 mg (1.15 mmol) “CD”溶于20 ml二氯甲烷中,在室温用370 mg (1.73 mmol) 氯铬酸吡啶鎓氧化。该反应溶液经由30 g硅胶过滤,用乙酸乙酯洗涤滤器上的滤饼,浓缩该溶液。将粗产物无需进行进一步纯化而直接用于下一步反应。

产量: 392 mg (2S)-3-(2-(3-氧代丙基)-4-氧代-4H-苯并吡喃-6-基)-2-(2,2-二甲基丙基)氧羰基氨基丙酸乙酯 (“CE”)。

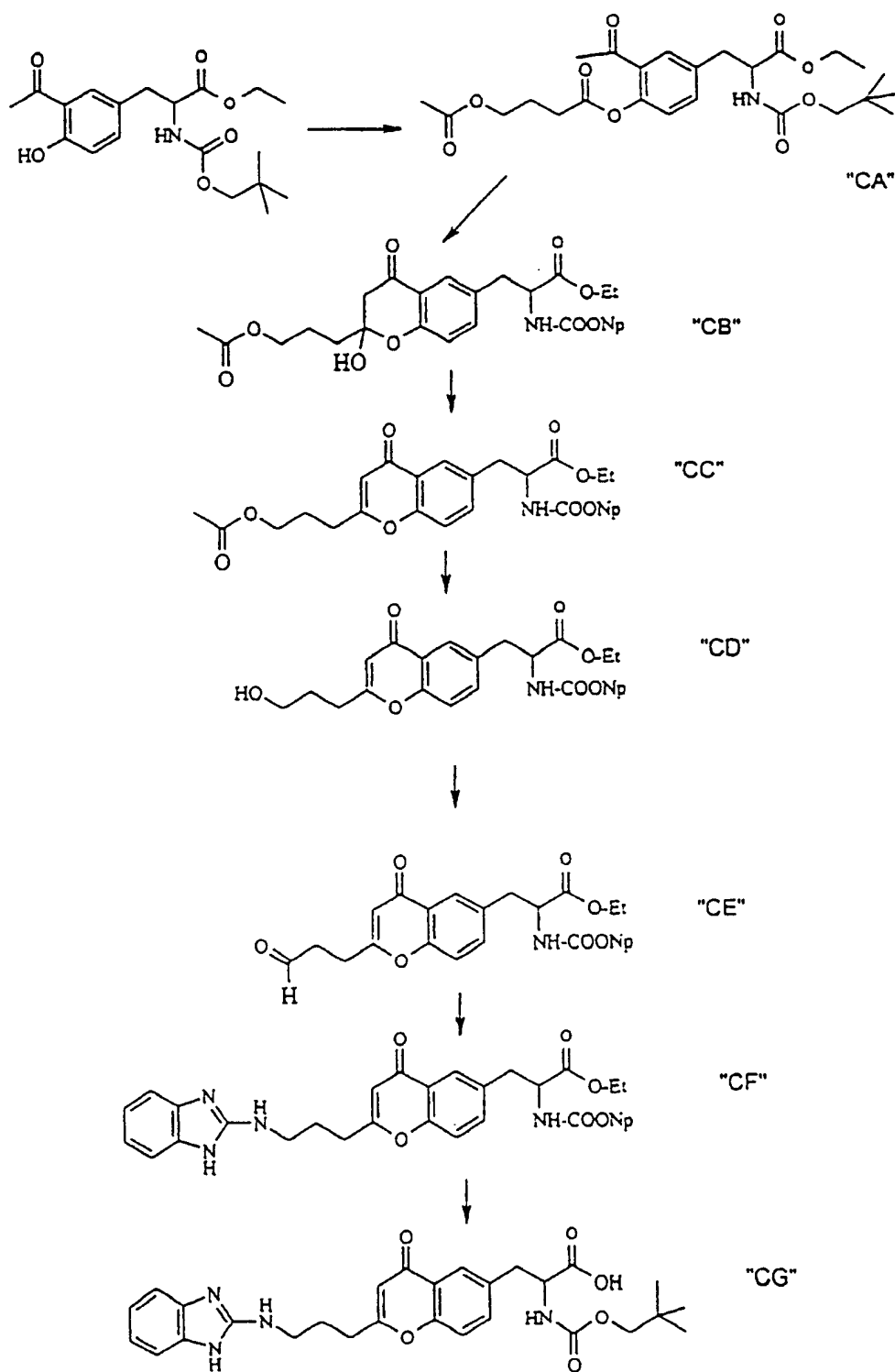
将粗产物 “CE” (100 mg, 0.23 mmol)溶于10 ml吡啶中,并在0.13 ml (0.93 mmol) 三乙胺存在下与33 mg (0.25 mmol) 2-氨基苯并咪唑反应。反应完全(在室温反应3小时)后,加入18 mg (0.46 mmol) 硼氢化钠,将该混合物在室温再搅拌3小时。然后用稀乙酸中和,将该溶液浓缩,用RP-18通过制备HPLC纯化该残余物。

产量: 64 mg (2S)-3-{2-[3-(1H-苯并咪唑-2-基氨基)丙基]-4-氧代-4H-苯并吡喃-6-基}-2-(2,2-二甲基丙氧基甲酰氨基)丙酸乙酯 (“CF”), 冷冻干燥后为无色非晶粉末, FAB 549.

将50 mg (0.09 mmol) “CF”与1 ml 1N盐酸在2 ml二氧杂环己烷中于80℃搅拌12小时,然后将该混合物浓缩。

产量: 45 mg (2S)-3-{2-[3-(1H-苯并咪唑-2-基氨基)丙基]-4-氧代-4H-苯并吡喃-6-基}-2-(2,2-二甲基丙氧基甲酰氨基)丙酸 (“CG”), FAB 521.

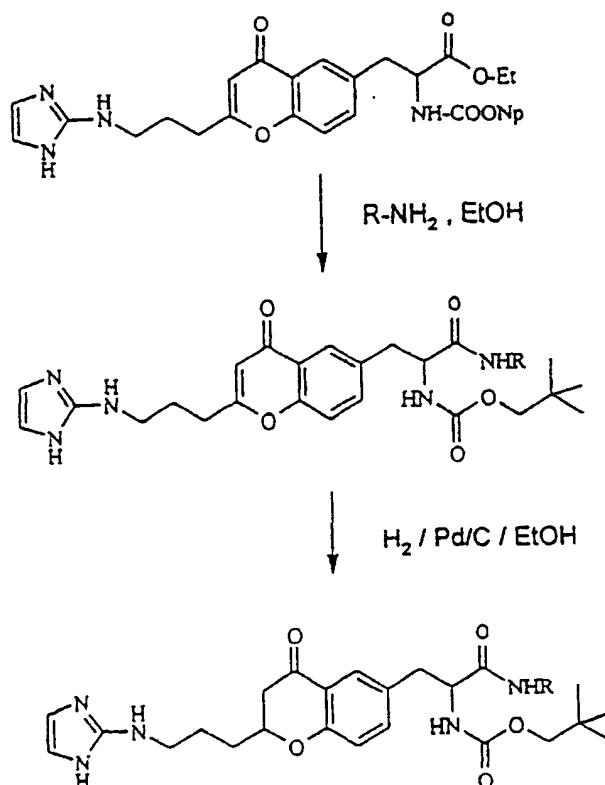
反应方案 3:



实施例4

可按照例如类似于反应方案4的方法来制备其中R¹是酰胺的式I苯并吡喃酮和苯并二氢吡喃酮。

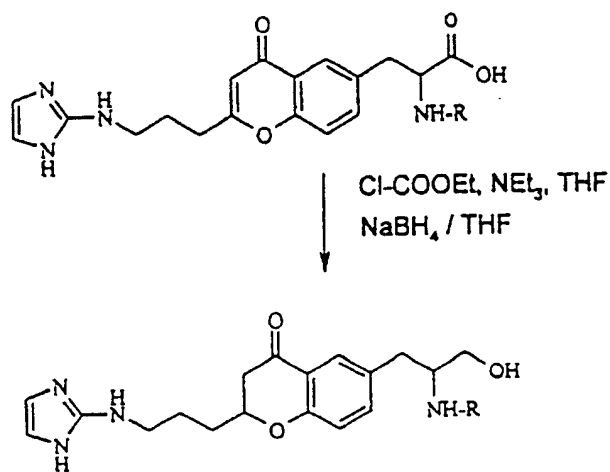
反应方案 4:



实施例5

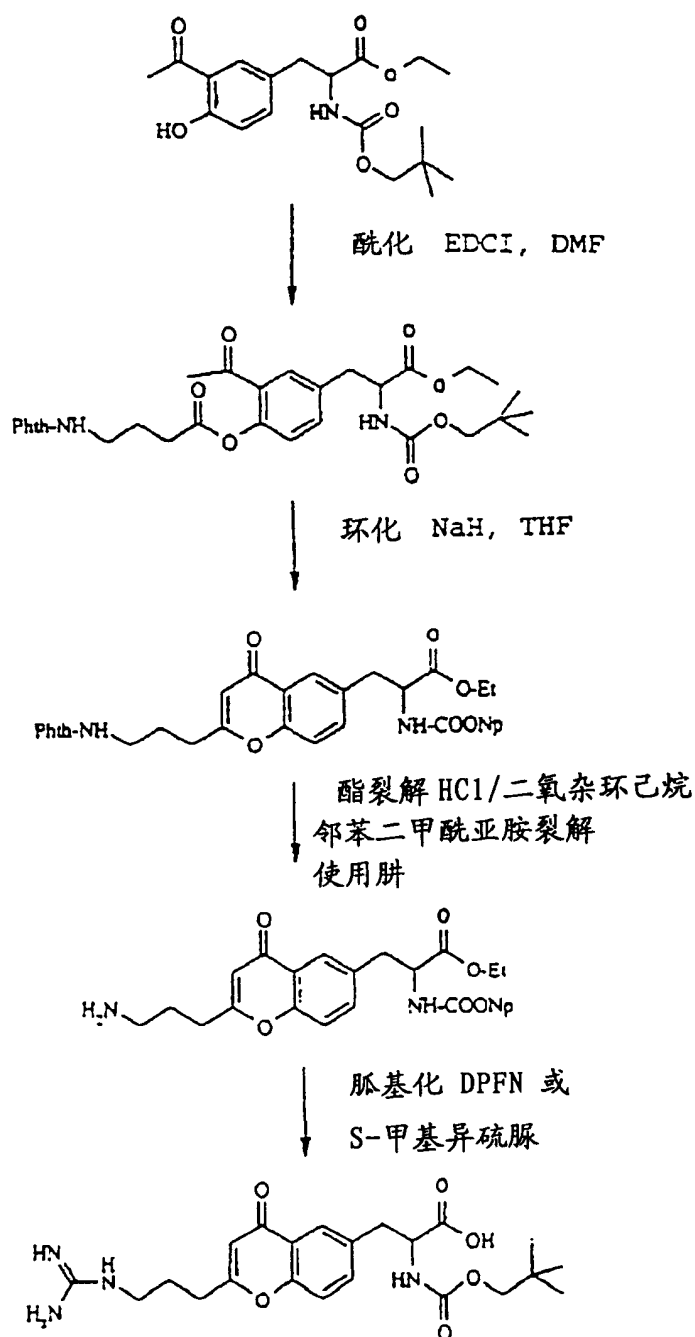
可按照例如类似于反应方案5的方法来制备其中R¹是CH₂OH的式I苯并吡喃酮。

反应方案 5:



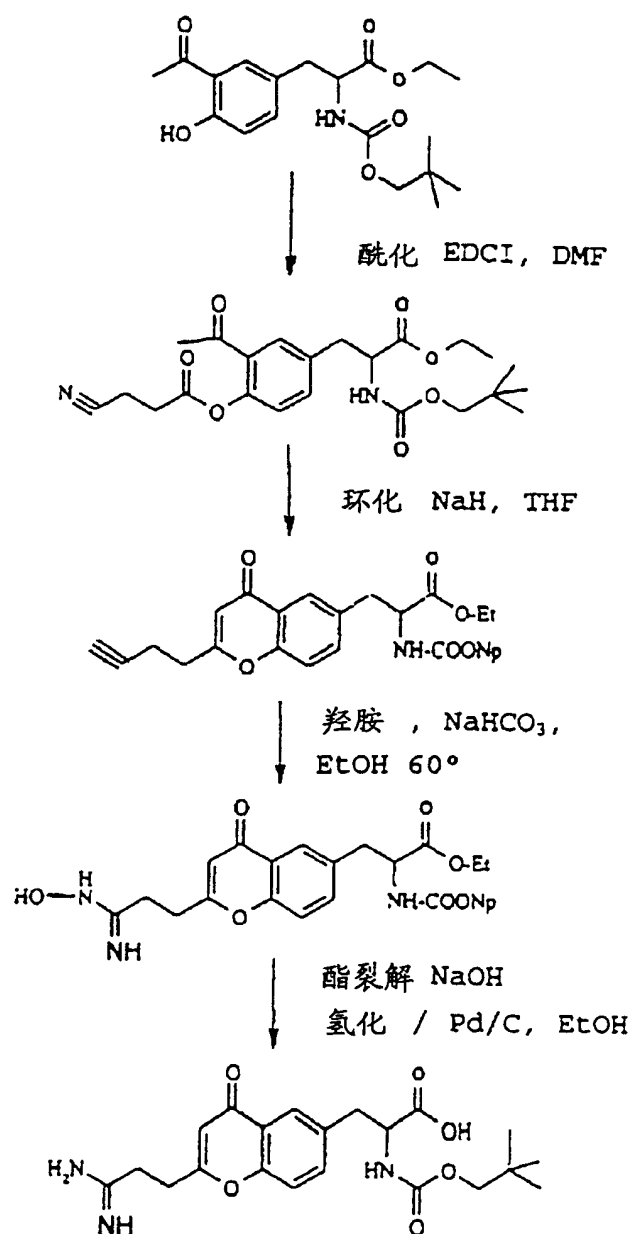
实施例6

可按照例如类似于反应方案6的方法来制备其中R⁵是胍基的式I苯并吡喃酮。

反应方案 6:

实施例7

可按照例如类似于反应方案7的方法来制备其中R⁵是脒基的式I苯并吡喃酮。

反应方案 7:

实施例8

按照类似于实施例1、2和3的方法制得了下述磺酰胺衍生物:

(2S)-3-{2-[3-(1H-咪唑-2-基氨基)丙基]-4-氧代-4H-苯并吡喃-6-基}-2-(2,2-二甲基丙基磺酰氨基)丙酸,

(2S)-3-{2-[3-(吡啶-2-基氨基)丙基]-4-氧代-4H-苯并吡喃-6-基}-2-(2,2-二甲基丙基磺酰氨基)丙酸,

(2S)-3-{2-[3-(1H-苯并咪唑-2-基氨基)丙基]-4-氧代-4H-苯并吡喃-6-基}-2-(2,2-二甲基丙基磺酰氨基)丙酸,

(2S)-3-{2-[3-(1H-咪唑-2-基氨基)丙基]-4-氧代-4H-苯并吡喃-6-基}-2-丁基磺酰氨基丙酸,

(2S)-3-{2-[3-(吡啶-2-基氨基)丙基]-4-氧代-4H-苯并吡喃-6-基}-2-丁基磺酰氨基丙酸,

(2S)-3-{2-[3-(1H-苯并咪唑-2-基氨基)丙基]-4-氧代-4H-苯并吡喃-6-基}-2-丁基磺酰氨基丙酸,

(2S)-3-{2-[3-(1H-咪唑-2-基氨基)丙基]-4-氧代-4H-苯并吡喃-6-基}-2-苯基磺酰氨基丙酸,

(2S)-3-{2-[3-(吡啶-2-基氨基)丙基]-4-氧代-4H-苯并吡喃-6-基}-2-苯基磺酰氨基丙酸,

(2S)-3-{2-[3-(1H-苯并咪唑-2-基氨基)丙基]-4-氧代-4H-苯并吡喃-6-基}-2-苯基磺酰氨基丙酸,

(2S)-3-{2-[3-(1H-咪唑-2-基氨基)丙基]-4-氧代-4H-苯并吡喃-6-基}-2-苄基磺酰氨基丙酸,

(2S)-3-{2-[3-(吡啶-2-基氨基)丙基]-4-氧代-4H-苯并吡喃-6-基}-2-苄基磺酰氨基丙酸,

(2S)-3-{2-[3-(1H-苯并咪唑-2-基氨基)丙基]-4-氧代-4H-苯并吡喃-6-基}-2-苄基磺酰氨基丙酸。

下述实施例涉及药物制剂:

实施例A: 注射瓶

用2N盐酸将100 g式I活性化合物与5 g磷酸氢二钠在3升重蒸馏水

中的溶液的pH调节至6.5, 无菌过滤, 填充到注射瓶中, 在无菌条件下冷冻干燥, 并无菌密封。每个注射瓶中含有5 mg活性化合物。

实施例B: 栓剂

将100 g式I活性化合物与100 g大豆卵磷脂和1400 g可可脂的混合物融化, 倒入模子内, 并让其冷却。每一栓剂含有20 mg活性化合物。

实施例C: 溶液剂

用下述组分制备溶液: 在940 ml重蒸馏水中的1 g式I活性化合物、9.38 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 、28.48 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ 和0.1 g苯扎氯铵。将该溶液的pH调节至6.8, 补足至1升, 并通过辐射灭菌。该溶液可以滴眼液的形式来使用。

实施例D: 软膏剂

在无菌条件下将500 mg式I活性化合物与99.5 g凡士林混合。

实施例E: 片剂

将1 kg式I活性化合物、4 kg乳糖、1.2 kg土豆淀粉、0.2 kg滑石粉和0.1 kg硬脂酸镁的混合物以常规方法压片, 以提供每片含10 mg活性化合物的片剂。

实施例F: 包衣片剂

按照类似于实施例E的方法压片, 然后用蔗糖、土豆淀粉、滑石粉、黄蓍胶和着色剂的包衣材料以常规方式包衣。

实施例G: 胶囊

以常规方式将2 kg式I活性化合物填充到硬明胶胶囊中, 以使每粒胶囊含有20 mg活性化合物。

实施例H: 安瓿

将1 kg式I活性化合物在60升重蒸馏水中的溶液无菌过滤, 填充到安瓿中, 在无菌条件下冷冻干燥, 并无菌密封。每个安瓿含有10 mg活性化合物。

实施例H: 吸入喷雾剂

将14 g式I活性化合物溶于10升等渗氯化钠溶液中, 将该溶液填

充到具有泵装置的市售喷雾容器中。可将该溶液喷雾到口腔或者鼻内。喷雾一次（约0.1 ml）相当于大约0.14 mg的剂量。