[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200480002520.0

[51] Int. Cl.
C07D 213/64 (2006.01)
C07D 241/18 (2006.01)
C07D 265/32 (2006.01)
C07D 265/06 (2006.01)
C07D 265/10 (2006.01)
C07F 9/09 (2006.01)

[43] 公开日 2006 年 3 月 1 日

[11] 公开号 CN 1741996A

[51] Int. Cl. (续)
A61K 31/4412 (2006.01)
A61K 31/5375 (2006.01)
A61K 31/4965 (2006.01)
A61P 7/00 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

[22] 申请日 2004.1.8

[21] 申请号 200480002520.0

[30] 优先权

[32] 2003. 1.23 [33] DE [31] 10302500.6

[86] 国际申请 PCT/EP2004/000061 2004.1.8

[87] 国际公布 WO2004/065369 德 2004.8.5

[85] 进入国家阶段日期 2005.7.20

[71] 申请人 默克专利股份公司

地址 德国达姆施塔特

[72] 发明人 D·多尔施 B·切赞内
W·梅德尔斯基 C·察克拉基迪斯
J·格莱茨 C·范阿姆斯特丹

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 段晓玲

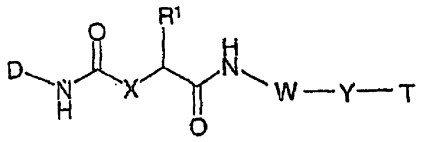
权利要求书 10 页 说明书 35 页

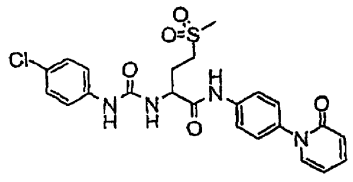
[54] 发明名称

酰胺衍生物及其作为因子 XA 抑制剂的用途

[57] 摘要

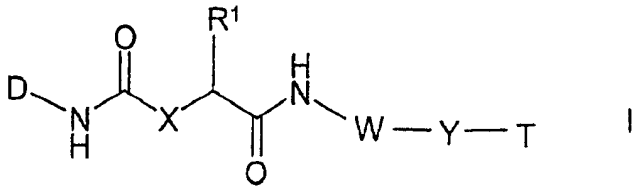
新的式 I 化合物为凝血因子 Xa 的抑制剂并可用于预防和/或治疗血栓栓塞性疾病和用于治疗肿瘤，式(I)中 R^1、D、X、W、Y 和 T 具有专利权利要求书中指定的意义。





(I)

1. 式I化合物和它们的药学上可用的衍生物、盐、溶剂合物和立体异构体，包括其所有比例的混合物，



I

其中

D为苯基或吡啶基，它们各自未被取代或被Hal、A、OR^2、$N(R^2)_2$、NO_2、CN、$COOR^2$或$CON(R^2)_2$一取代或多取代，

R^1为A，其可由以下基团一-、二-或三取代：$S(O)_mR^2$、$SO_2N(R^2)_2$、SO_3R^2、$S(=O)(=NR^2)R^2$、$NR^2SO_2R^2$、OSO_2R^2、$OSO_2N(R^2)_2$或$PO(OR^2)_2$并且可以另外被以下基团一-或二取代：OR^3、$N(R^3)_2$、CN、$COOR^3$或$CON(R^3)_2$，

R^2为H、A、$-[C(R^3)_2]_n$-Ar'、$-[C(R^3)_2]_n$-Het'、$-[C(R^3)_2]_n$-环烷基、$-[C(R^3)_2]_n-N(R^3)_2$或$-[C(R^3)_2]_n-OR^3$，

R^3为H或A

W为$-[C(R^3)_2]_n$-，

X为NR^3或O，

Y为亚烷基、亚环烷基、Het-二基或Ar-二基，

T为具有0-4个N、O和/或S原子的单环或双环饱和、不饱和或芳族碳环或杂环，它可以被以下基团一-、二-或三取代：=O、R^2、Hal、A、$-[C(R^3)_2]_n$-Ar、、$-[C(R^3)_2]_n$-Het、$-[C(R^3)_2]_n$-环烷基、OR^2、$N(R^2)_2$、NO_2、CN、$COOR^2$、$CON(R^2)_2$、NR^2COA、$NR^2CON(R^2)_2$、NR^2SO_2A、COR^2、SO_2NR^2和/或$S(O)_nA$，

或$N(R^2)_2$，

和如果Y等于哌啶基-1,4-二基，则也可为R^2或环烷基，

A为具有1-10个碳原子的未支化或支化烷基，其中一个或两个

CH_2基团可被O或S原子和/或被-CH=CH-基团置换和/或1-7个H原子也可被F置换，

Ar为苯基、萘基或联苯基，其中的每一个为未取代的或被以下基团一-、二-或三取代：Hal、A、OR^2、$N(R^2)_2$、NO_2、CN、$COOR^2$、$CON(R^2)_2$、NR^2COA 、NR^2SO_2A、COR^2、$SO_2N(R^2)_2$、$-[C(R^3)_2]_n-COOR^2$、$-O-[C(R^3)_2]_o-COOR^2$、SO_3H或$S(O)_nA$，

Ar'为为未取代或被以下基团一-、二-或三取代的苯基：Hal、A、OR^3、$N(R^3)_2$、NO_2、CN、$COOR^3$、$CON(R^3)_2$、NR^3COA 、$NR^3CON(R^3)_2$、NR^3SO_2A、COR^3、$SO_2N(R^3)_2$、$S(O)_nA$、$-[C(R^3)_2]_n-COOR^3$ 或 $-O-[C(R^3)_2]_o-COOR^3$，

Het为具有1-4个N、O和/或S原子的单环或双环饱和、不饱和或芳族杂环，它可以未被取代或被以下基团一-、二-或三取代：羰基氧(=O)、=S、$=N(R^2)_2$、Hal、A、$-[C(R^3)_2]_n-Ar$、$-[C(R^3)_2]_n-Het'$、$-[C(R^3)_2]_n-$环烷基、$-[C(R^3)_2]_n-OR^2$、$-[C(R^3)_2]_n-N(R^3)_2$、NO_2、CN、$-[C(R^3)_2]_n-COOR^2$、$-[C(R^3)_2]_n-CON(R^2)_2$、$-[C(R^3)_2]_n-NR^2COA$ 、$NR^2CON(R^2)_2$、$-[C(R^3)_2]_n-NR^2SO_2A$、COR^2、$SO_2N(R^2)_2$和/或$S(O)_nA$，

Het'为具有1-4个N、O和/或S原子的单环或双环饱和、不饱和或芳族杂环，它可以未被取代或被以下基团一-或二取代：羰基氧、=S、$=N(R^3)_2$、Hal、A、OR^3、$N(R^3)_2$、NO_2、CN、$COOR^3$、$CON(R^3)_2$、NR^3COA、$NR^3CON(R^3)_2$、NR^3SO_2A、COR^3、$SO_2N(R^3)_2$和/或$S(O)_nA$，

Hal为F、Cl、Br或I，

m为1或2，

n为0、1或2；

o为1，2或3。

2. 权利要求1的化合物和它们的药学上可用的衍生物、溶剂合物和立体异构体，包括其所有比例的混合物，其中

D为未取代的或被Hal、A、OR^2或$COOR^2$一-或二取代的苯基，或者为未取代的或被Hal一取代的吡啶基。

3. 权利要求 1 或 2 的化合物和它们的药学上可用的衍生物、溶剂合物和立体异构体，包括其所有比例的混合物，其中

D 为被 Hal 一取代的苯基。

4. 权利要求 1-3 中一项或多项的化合物和它们的药学上可用的衍生物、溶剂合物和立体异构体，包括其所有比例的混合物，其中

R^2 为 H 或具有 1、2、3、4、5 或 6 个碳原子的烷基。

5. 权利要求 1-4 中一项或多项的化合物和它们的药学上可用的衍生物、溶剂合物和立体异构体，包括其所有比例的混合物，其中

Het 为具有 1-2 个 N、O 和/或 S 原子的单环或双环饱和、不饱和或芳族杂环，它可以是未取代的或被羰基氧、OH 或 OA 一-取代或二取代。

6. 权利要求 1-5 中一项或多项的化合物和它们的药学上可用的衍生物、溶剂合物和立体异构体，包括其所有比例的混合物，其中

Y 为 Ar-二基。

7. 权利要求 1-8 中一项或多项的化合物和它们的药学上可用的衍生物、溶剂合物和立体异构体，包括其所有比例的混合物，其中

Ar 为未取代的或被以下基团一-、二-或三取代的苯基：Hal、A、OR^2、SO_2A、SO_2NH_2、$COOR^2$ 或 CN。

8. 权利要求 1-7 中一项或多项的化合物和它们的药学上可用的衍生物、溶剂合物和立体异构体，包括其所有比例的混合物，其中

R^1 为具有 1、2、3、4、5 或 6 个碳原子的烷基，其被 $S(O)_mR^2$、$SO_2N(R^2)_2$、SO_3R^2、$S(=O)(=NR^2)R^2$、$NR^2SO_2R^2$、OSO_2R^2、$OSO_2N(R^2)_2$ 或 $PO(OR^2)_2$ 取代。

9. 权利要求 1-8 中一项或多项的化合物和它们的药学上可用的衍生物、溶剂合物和立体异构体，包括其所有比例的混合物，其中

X 为 NH 或 O。

10. 权利要求 1-9 中一项或多项的化合物和它们的药学上可用的衍生物、溶剂合物和立体异构体，包括其所有比例的混合物，其中

T 为具有 1-2 个 N 和/或 O 原子的单环或双环饱和或不饱和或芳族杂环，其可被=O、OH 或 OA 一-或二取代，

或为 $N(R^2)_2$，

和如果 Y=哌啶-1,4-二基，也可为 R^2 或环烷基。

11. 权利要求 1-10 中一项或多项的化合物和它们的药学上可用的衍生物、溶剂合物和立体异构体，包括其所有比例的混合物，其中

Y 为未取代的或被 A 一取代的亚苯基。

12. 权利要求 1-11 中一项或多项的化合物和它们的药学上可用的衍生物、溶剂合物和立体异构体，包括其所有比例的混合物，其中

W 表示不存在。

13. 权利要求 1-12 中一项或多项的化合物和它们的药学上可用的衍生物、溶剂合物和立体异构体，包括其所有比例的混合物，其中

D 为由 Hal 一取代的苯基，

R^1 为具有 1、2、3、4、5 或 6 个碳原子的烷基，其被 $S(O)_mR^2$、$SO_2N(R^2)_2$、SO_3R^2、$S(=O)(=NR^2)R^2$、$NR^2SO_2R^2$、OSO_2R^2、$OSO_2N(R^2)_2$ 或 $PO(OR^2)_2$ 一取代；

R^2 为 H 或具有 1、2、3、4、5 或 6 个碳原子的烷基；

W 为 $-(CH_2)_n-$，

X 为 NH 或 O，

Y 为 Ar-二基

T 为具有 1-2 个 N 和/或 O 原子的单环或双环饱和、不饱和或芳族杂环，其可被=O 一-或二取代，

或为 $N(R^2)_2$，

和如果 Y=哌啶-1,4-二基，也可为 R^2 或环烷基；

A 为具有 1-10 个碳原子的未支化或支化的烷基，其中一个或两个 CH_2 基团可以被 O 或 S 原子和/或被-CH=CH-基团置换，和/或 1-7 个氢原子也可被 F 置换，

Ar 为未取代的或被以下基团一-、二-或三取代的苯基：Hal、A、

OR^2、SO_2A、SO_2NH_2、$COOR^2$ 或 CN;

Hal 为 F、Cl、Br 或 I,

m 为 1 或 2;

n 为 0、1 或 2。

14. 权利要求 1-13 中一项或多项的化合物和它们的药学上可用的衍生物、溶剂合物和立体异构体，包括其所有比例的混合物，其中

D 为由 Hal 一取代的苯基,

R^1 为具有 1、2、3、4、5 或 6 个碳原子的烷基，其被 $S(O)_mR^2$、$SO_2N(R^2)_2$、SO_3R^2、$S(=O)(=NR^2)R^2$、$NR^2SO_2R^2$、OSO_2R^2、$OSO_2N(R^2)_2$ 或 $PO(OR^2)_2$ 一取代;

R^2 为 H 或具有 1、2、3、4、5 或 6 个碳原子的烷基;

W 为$-(CH_2)_n-$,

X 为 NH 或 O,

Y 为 Ar-二基

T 为哌啶-1-基、2-氧代哌啶-1-基、2-氧代吡咯烷-1-基、吡咯烷-1-基、2-氧代-1H-吡啶-1-基、3-氧代吗啉-4-基、吗啉-4-基、4-氧代-1H-吡啶-1-基、2,6-二氧代哌啶-1-基、2-氧代哌嗪-1-基、2,6-二氧代哌嗪-1-基、2,5-二氧代吡咯烷-1-基、2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基、3-氧代-2H-哒嗪-2-基、2-己内酰胺-1-基(=2-氧代氮杂庚环-1-基)、2-羟基-6-氧代哌嗪-1-基、2-甲氧基-6-氧代哌嗪-1-基、2-氮杂双环[2.2.2]辛-3-酮-2-基、5,6-二氢-1H-嘧啶-2-氧代-1-基、2-氧代-1,3-oxazinan-3-基或 4H-1,4-噁嗪-4-基,

或为 $N(R^2)_2$,

和如果 Y=哌啶-1,4-二基，也可为 R^2 或环烷基;

A 为具有 1-10 个碳原子的未支化或支化的烷基，其中一个或两个 CH_2 基团可以被 O 或 S 原子和/或被-CH=CH-基团置换，和/或 1-7 个氢原子也可被 F 置换,

Ar 为未取代的或被以下基团一-、二-或三取代的苯基：Hal、A、

OR^2、SO_2A、SO_2NH_2、$COOR^2$ 或 CN;

Hal 为 F、Cl、Br 或 I,

m 为 1 或 2;

n 为 0、1 或 2。

15. 权利要求 1-14 中一项或多项的化合物和它们的药学上可用的衍生物、溶剂合物和立体异构体，包括其所有比例的混合物，其中

D 为由 Hal 一取代的苯基,

R^1 为具有 1、2、3、4、5 或 6 个碳原子的烷基，其被 $S(O)_mR^2$、$SO_2N(R^2)_2$、SO_3R^2、$S(=O)(=NR^2)R^2$、$NR^2SO_2R^2$、OSO_2R^2、$OSO_2N(R^2)_2$ 或 $PO(OR^2)_2$ 一取代;

R^2 为 H 或具有 1、2、3、4、5 或 6 个碳原子的烷基;

W 为$-(CH_2)_n-$,

X 为 NH 或 O,

Y 表示亚苯基，其为未取代的或由 A 一取代,

T 为哌啶-1-基、2-氧代哌啶-1-基、2-氧代吡咯烷-1-基、吡咯烷-1-基、2-氧代-1H-吡啶-1-基、3-氧代吗啉-4-基、吗啉-4-基、4-氧代-1H-吡啶-1-基、2,6-二氧代哌啶-1-基、2-氧代哌嗪-1-基、2,6-二氧代哌嗪-1-基、2,5-二氧代-吡咯烷-1-基、2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基、3-氧代-2H-哒嗪-2-基、2-己内酰胺-1-基(=2-氧代氮杂庚环-1-基)、2-羟基-6-氧代哌嗪-1-基、2-甲氧基-6-氧代哌嗪-1-基、2-氮杂双环[2.2.2]辛-3-酮-2-基、5,6-二氢-1H-嘧啶-2-氧代-1-基、2-氧代-1,3-oxazinan-3-基或 4H-1,4-噁嗪-4-基,

或为 $N(R^2)_2$,

和如果 Y=哌啶-1,4-二基，也可为 R^2 或环烷基;

A 为具有 1-10 个碳原子的未支化或支化的烷基，其中一个或两个 CH_2 基团可以被 O 或 S 原子和/或被-CH=CH-基团置换，和/或 1-7 个氢原子也可被 F 置换,

Y 表示为未取代的或由 A 一取代的亚苯基,

Hal 为 F、Cl、Br 或 I，

m 为 1 或 2；

n 为 0、1 或 2。

16. 根据权利要求 1 的化合物和它们的药学上可用的衍生物、盐、溶剂合物和立体异构体，包括其所有比例的混合物，

1. 2-[3-(4-氯代苯基)脲基]-N-[4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)苯基]-4-甲磺酰基丁酰胺，
2. 2-[3-(4-氯代苯基)脲基]-N-[4-(2-氧代-2H-吡嗪-1-基)苯基]-4-甲磺酰基丁酰胺，
3. 2-[3-(4-氯代苯基)脲基]-N-[4-(3-氧代吗啉-4-基)苯基]-4-甲磺酰基丁酰胺，
4. (R)-2-[3-(4-氯代苯基)脲基]-N-[4-(3-氧代吗啉-4-基)苯基]-4-甲磺酰基丁酰胺，
5. (R)-2-[3-(4-氯代苯基)脲基]-N-[4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)苯基]-3-甲磺酰基丙酰胺，
6. (S)-2-[3-(4-氯代苯基)脲基]-N-[4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)苯基]-3-甲磺酰基丙酰胺，
7. (S)-2-[N-(4-氯代苯基)氨基甲酰基氧基]-N-[4-(3-氧代-吗啉-4-基)苯基]-3-甲磺酰基丙酰胺，
8. (R)-2-[N-(4-氯代苯基)氨基甲酰基氧基]-N-[4-(3-氧代吗啉-4-基)苯基]-3-甲磺酰基丙酰胺，
9. (R)-2-[3-(4-氯代苯基)脲基]-N-[4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)苯基]-4-甲磺酰基丁酰胺，
10. (S)-2-[3-(4-氯代苯基)脲基]-N-[4-(3-氧代吗啉-4-基)苯基]-3-甲磺酰基丙酰胺，
11. 2-[N-(4-氯代苯基)氨基甲酰基氧基]-N-[4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)苯基]-3-甲磺酰基丙酰胺，
12. 2-[3-(4-氯代苯基)脲基]-N-[4-(3-氧代吗啉-4-基)苯基]-3-磺基丙酰

胺，

13. 2-[3-(4-氯代苯基)脲基]-N-[4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)苯基]-3-磺基丙酰胺，

14. (S)-2-[3-(4-氯代苯基)脲基]-N-[4-(3-氧代吗啉-4-基)苯基]-3-(二甲氧基磷酰基)丙酰胺，

15. 2-[3-(4-氯代苯基)脲基]-N-[4-(2-氧代哌啶-1-基)苯基]-3-(二甲氧基磷酰基)丙酰胺，

16. 2-[3-(4-氯代苯基)脲基]-N-[4-(3-氧代吗啉-4-基)苯基]-3-膦酰基丙酰胺，

17. 2-[3-(4-氯代苯基)脲基]-N-[4-(3-氧代吗啉-4-基)苯基]-4-(甲基亚磺酰亚氨基(sulfoximinyl))丁酰胺，

18. 2-[3-(4-氯代苯基)脲基]-N-[4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)苯基]-3-氨磺酰基丙酰胺，

19. 2-[3-(4-氯代苯基)脲基]-N-[4-(3-氧代吗啉-4-基)苯基]-3-甲磺酰基氨基丙酰胺，

20. 2-[3-(4-氯代苯基)脲基]-N-[4-(3-氧代吗啉-4-基)苯基]-3-氨磺酰基氧基丙酰胺，

21. (R)-2-[3-(4-氯代苯基)脲基]-N-[3-甲基-4-(3-氧代吗啉-4-基)苯基]-3-甲磺酰基丙酰胺，

22. (R)-2-[3-(4-氯代苯基)脲基]-N-[4-(2-氧代-1,3-oxazinan-3-基)苯基]-3-甲磺酰基丙酰胺，

23. (R)-2-[3-(4-氯代苯基)脲基]-N-[3-甲基-4-(3-氧代吗啉-4-基)苯基]-4-甲磺酰基丁酰胺，

24. (R)-2-[3-(4-氯代苯基)脲基]-N-[4-(3-氧代吗啉-4-基)苯基]-3-氨磺酰基氧基丙酰胺，

25. (R)-2-[3-(4-氯代苯基)脲基]-N-[4-(3-氧代吗啉-4-基)苯基]-3-(二甲氧基磷酰基)丙酰胺，

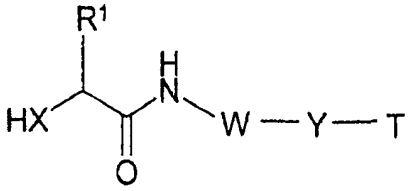
26. (R)-2-[3-(4-氯代苯基)脲基]-N-[3-甲基-4-(3-氧代吗啉-4-基)苯基]-3-

(二甲氧基磷酰基)丙酰胺，

27. (S)-2-[3-(4-氯代苯基)脲基]-N-[3-甲基-4-(3-氧代吗啉-4-基)苯基]-3-(二甲氧基磷酰基)丙酰胺。

17. 制备权利要求 1-16 的式 I 化合物和它们的药学上可用的衍生物、盐、溶剂合物和立体异构体的方法，其特征在于:

a) 使式 II 化合物

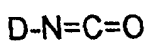


II

其中

R^1、T、W、X 和 Y 具有权利要求 1 指定的意义，

与式 III 化合物反应，



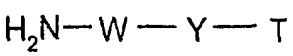
III

其中

D 具有权利要求 1 指定的意义;

或

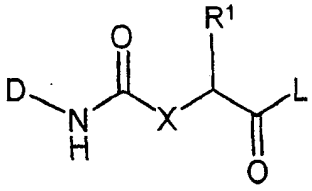
b) 使式 IV 化合物



IV,

其中 W、Y 和 T 具有权利要求 1 指定的意义，

与式 V 化合物反应，



V

其中 L 为 Cl、Br、I 或游离或反应性功能修饰的 OH 基团，和

R^1、X 和 D 具有权利要求 1 指定的意义，

或

c) 通过氧化 R^1 基团可以将一个 R^1 基团转化为另一个 R^1 基团

和/或将式 I 的碱或酸转化为它的一种盐。

18. 作为凝血因子 Xa 的抑制剂的权利要求 1 至 16 中一项或多项的式 I 化合物。

19. 作为凝血因子 VIIa 的抑制剂的权利要求 1 至 16 中一项或多项的式 I 化合物。

20. 含有至少一种权利要求 1 至 16 中一项或多项的式 I 化合物和/或其药学上可用的衍生物、盐、溶剂合物和立体异构体，包括其所有比例的混合物，以及任选的赋形剂和/或辅助剂的药物。

21. 含有至少一种权利要求 1 至 16 中一项或多项的式 I 化合物和/或其药学上可用的衍生物、盐、溶剂合物和立体异构体，包括其所有比例的混合物，以及至少一种其它药物活性成分的药物。

22. 权利要求 1 至 16 中一项或多项的化合物和/或它们的生理学上可接受的盐和溶剂合物在制备治疗以下疾病的药物中的用途：血栓形成、心肌梗塞、动脉硬化、炎症、卒中、心绞痛、血管成形术后的再狭窄、间歇性跛行、偏头痛、肿瘤、肿瘤疾病和/或肿瘤转移。

23. 由下述物质的单独包装组成的套装药物(药剂盒)，

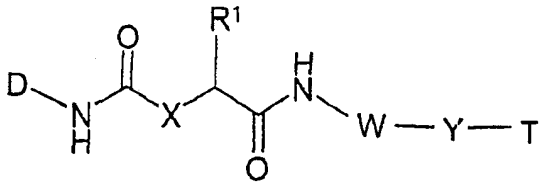
(a) 有效量的权利要求 1 至 16 中一项或多项的式 I 化合物和/或其药学上可用的衍生物、盐、溶剂合物和立体异构体，包括它们的所有比例的混合物，和

(b) 有效量的其他药物活性成分。

24. 与至少一种其他药物活性成分组合的权利要求 1 至 16 中一项或多项的式 I 化合物和/或它们的药学上可用的衍生物、盐、溶剂合物和立体异构体，包括其所有比例的混合物在制备治疗以下疾病的药物中的用途：血栓形成、心肌梗塞、动脉硬化、炎症、卒中、心绞痛、血管成形术后的再狭窄、间歇性跛行、偏头痛、肿瘤、肿瘤疾病和/或肿瘤转移。

酰胺衍生物及其作为因子 XA 抑制剂的用途

本发明涉及式 I 化合物及其药学上可用的衍生物、盐、溶剂合物和立体异构体，包括其所有比例的混合物，



I

其中

D 为苯基或吡啶基，它们各自未被取代或被 Hal、A、OR^2、$N(R^2)_2$、NO_2、CN、$COOR^2$ 或 $CON(R^2)_2$ 一取代或多取代，

R^1 为 A，其可由以下基团一-、二-或三取代：$S(O)_mR^2$、$SO_2N(R^2)_2$、SO_3R^2、$S(=O)(=NR^2)R^2$、$NR^2SO_2R^2$、OSO_2R^2、$OSO_2N(R^2)_2$ 或 $PO(OR^2)_2$ 并且可以另外被以下基团一-或二取代：OR^3、$N(R^3)_2$、CN、$COOR^3$ 或 $CON(R^3)_2$，

R^2 为 H、A、$-[C(R^3)_2]_n$-Ar’、 $-[C(R^3)_2]_n$-Het’、 $-[C(R^3)_2]_n$-环烷基、$-[C(R^3)_2]_n-N(R^3)_2$ 或 $-[C(R^3)_2]_n-OR^3$，

R^3 为 H 或 A

W 为 $-[C(R^3)_2]_n-$，

X 为 NR^3 或 O，

Y 为亚烷基、亚环烷基、Het-二基或 Ar-二基，

T 为具有 0-4 个 N、O 和/或 S 原子的单环或双环饱和、不饱和或芳族碳环或杂环，它可以被以下基团一-、二-或三取代：=O、R^2、Hal、A、$-[C(R^3)_2]_n$-Ar、、$-[C(R^3)_2]_n$-Het、$-[C(R^3)_2]_n$-环烷基、OR^2、$N(R^2)_2$、NO_2、CN、$COOR^2$、$CON(R^2)_2$、NR^2COA、$NR^2CON(R^2)_2$、NR^2SO_2A、COR^2、SO_2NR^2 和/或 $S(O)_nA$，

或 $N(R^2)_2$，

和如果 Y 等于哌啶基-1,4-二基，则为 R^2 或环烷基

A 为具有 1-10 个碳原子的未支化或支化烷基，其中一个或两个 CH_2 基团可被 O 或 S 原子和/或被-CH=CH-基团置换和/或 1-7 个 H 原子也可被 F 置换，

Ar 为苯基、萘基或联苯基，其中的每一个为未取代的或被以下基团一-、二-或三取代：Hal、A、OR^2、$N(R^2)_2$、NO_2、CN、$COOR^2$、$CON(R^2)_2$、NR^2COA、NR^2SO_2A、COR^2、$SO_2N(R^2)_2$、$-[C(R^3)_2]_n-COOR^2$、$-O-[C(R^3)_2]_o-COOR^2$、SO_3H 或 $S(O)_nA$，

Ar'为为未取代或被以下基团一-、二-或三取代的苯基：Hal、A、OR^3、$N(R^3)_2$、NO_2、CN、$COOR^3$、$CON(R^3)_2$、NR^3COA、$NR^3CON(R^3)_2$、NR^3SO_2A、COR^3、$SO_2N(R^3)_2$、$S(O)_nA$、$-[C(R^3)_2]_n-COOR^3$ 或 $-O-[C(R^3)_2]_o-COOR^3$，

Het 为具有 1-4 个 N、O 和/或 S 原子的单环或双环饱和、不饱和或芳族杂环，它可以未被取代或被以下基团一-、二-或三取代：羰基氧(=O)、=S、$=N(R^2)_2$、Hal、A、$-[C(R^3)_2]_n-Ar$、$-[C(R^3)_2]_n-Het'$、$-[C(R^3)_2]_n-$环烷基、$-[C(R^3)_2]_n-OR^2$、$-[C(R^3)_2]_n-N(R^3)_2$、NO_2、CN、$-[C(R^3)_2]_n-COOR^2$、$-[C(R^3)_2]_n-CON(R^2)_2$、$-[C(R^3)_2]_n-NR^2COA$、$NR^2CON(R^2)_2$、$-[C(R^3)_2]_n-NR^2SO_2A$、COR^2、$SO_2N(R^2)_2$ 和/或 $S(O)_nA$，

Het'为具有 1-4 个 N、O 和/或 S 原子的单环或双环饱和、不饱和或芳族杂环，它可以未被取代或被以下基团一-或二-：羰基氧、=S、$=N(R^3)_2$、Hal、A、OR^3、$N(R^3)_2$、NO_2、CN、$COOR^3$、$CON(R^3)_2$、NR^3COA、$NR^3CON(R^3)_2$、NR^3SO_2A、COR^3、$SO_2N(R^3)_2$ 和/或 $S(O)_nA$，

Hal 为 F、Cl、Br 或 I，

m 为 1 或 2，

n 为 0、1 或 2；

o 为 1，2 或 3。

本发明也涉及这些化合物的旋光体、外消旋物、非对映异构体以及水合物和溶剂合物，例如醇合物。

本发明的目标是找到具有有价值性质的新化合物，特别是那些可用于制备药物的化合物。

已经发现式 I 化合物和它们的盐具有很有价值的药理学性质并具有很好的耐受性。详细地说，它们表现出 Xa 因子抑制性质并因此可用于抵抗和预防血栓栓塞性疾病，如血栓形成、心肌梗塞、动脉硬化、炎症、卒中、心绞痛、血管成形术后的再狭窄和间歇性跛行。

本发明的式 I 化合物还是血液凝固级联中凝血因子 VIIa 因子、IXa 因子和凝血酶的抑制剂。

其它的芳族酰胺描述于 WO 99/00121 和 WO 00/39118 中。具有抗血栓形成作用的芳族脒衍生物公开于例如 EP 0 540 051 B1 中。治疗血栓栓塞性疾病的环状胍描述于例如 WO 97/08165 中。具有 Xa 因子抑制活性的芳族杂环化合物公开于例如 WO 96/10022 中。作为 Xa 因子抑制剂的取代的 N-[(氨基亚氨基甲基)苯基烷基]氮杂杂环基酰胺描述于 WO 96/40679 中。

本发明化合物的抗血栓形成和抗凝固作用归因于对称为 Xa 因子的活化凝血蛋白酶的抑制作用，或对其它的活化丝氨酸蛋白酶如 VIIa 因子、IXa 因子或凝血酶的抑制。

Xa 因子是参与复杂的血液凝固过程的蛋白酶之一。Xa 因子促进凝血酶原转化为凝血酶。凝血酶将纤维蛋白原分裂为纤维蛋白单体，这些单体在交联后初步促成血栓形成。凝血酶的活化可导致血栓栓塞性疾病的发生。可是，凝血酶的抑制可抑制参与血栓形成的纤维蛋白的形成。例如，可通过 G.F. Cousins 等，在 *Circulation* **1996**, 94, 1705-1712 中的方法测量凝血酶的抑制作用。

因此 Xa 因子的抑制可防止凝血酶的形成。

本发明的式 I 化合物和它们的盐通过抑制 Xa 因子参与血液的凝固过程并因此抑制血栓的形成。

本发明的化合物对 Xa 因子的抑制以及抗凝固和抗血栓形成活性的测量可通过常规的体外或体内方法确定。例如 J. Hauptmann 等，在

Thrombosis and Haemostasis **1990**, 63, 220-223 中描述了一种适宜的方法。

Xa 因子的抑制可通过例如 T.Hara 等在 *Thromb. Haemostas.* **1994**, 71, 314-319 中的方法测量。

凝血因子 VIIa 在与组织因子结合后，启动凝固级联的外源性部分并促使 X 因子活化而给出 Xa 因子。因此 VIIa 因子的抑制防止 Xa 因子的形成和接下来的凝血酶的形成。

本发明的化合物对 VIIa 因子的抑制以及抗凝固和抗血栓形成活性的测量可通过常规的体外或体内方法确定。例如 H. F. Ronning 等在 *Thrombosis Research* **1996**, 84, 73-81 中描述了测量 VIIa 因子的抑制的常规方法。

凝血因子 IXa 在固有的凝固级联中产生并同样参与 X 因子的活化而给出 Xa 因子。因此，IXa 因子的抑制可以不同的方式防止 Xa 因子的形成。

本发明的化合物对 IXa 因子的抑制以及抗凝固和抗血栓形成活性的测量可通过常规的体外或体内方法确定。例如，J. Chang 等在 *Journal of Biological Chemistry* **1998**, 273, 12089-12094 中描述了一种适宜的方法。

本发明的化合物还可用于治疗肿瘤、肿瘤疾病和/或肿瘤转移。T. Taniguchi 和 N.R. Lemoine 在 Biomed. Health Res. (2000), 41 (Molecular Pathogenesis of Pancreatic Cancer), 57-59 中已经指出了组织因子 TF/VIIa 因子和各种类型的癌症的发展之间的相关性。

以下列出的出版物描述了 TF-VII 和 Xa 因子抑制剂对各种类型肿瘤的抗肿瘤活性：

K.M. Donnelly 等，Thromb. Haemost. 1998; 79: 1041-1047;

E.G. Fischer 等, J. Clin. Invest. 104: 1213-1221 (1999);

B.M. Mueller 等, J. Clin. Invest. 101: 1372-1378 (1998);

M.E. Bromberg 等, Thromb. Haemost. 1999; 82: 88-92。

式 I 化合物可在人和兽药中用作药物活性成分，特别是用于治疗和预防血栓栓塞性疾病，如血栓形成、心肌梗塞、动脉硬化、炎症、卒中、心绞痛、血管成形术后的再狭窄、间歇性跛行、静脉血栓形成、肺栓塞、动脉血栓形成、心肌缺血、基于血栓形成的不稳定的绞痛和中风。

本发明的化合物也用于治疗或预防动脉粥样硬化疾病，如冠状动脉疾病、脑动脉疾病或外周动脉疾病。在心肌梗塞的情况下所述化合物也与其它溶栓剂联合应用，进一步预防血栓溶解、经皮经腔血管成形术(PTCA)和冠状旁路手术后的再闭塞。

本发明的化合物进一步在显微外科中用于防止再次形成血栓，另外还作为与人造器官有关的抗凝剂或在血液透析中作为抗凝剂。

所述化合物进一步用于清洁导尿管和患者体内的医疗辅助器，或作为抗凝剂用于体外保存血液、血浆和其它血液产品。本发明的化合物进一步用于其中血液凝固对该疾病的过程起重要作用或代表继发症病理学的根源的疾病，如癌症，包括转移；炎性疾病，包括关节炎和糖尿病。

根据本发明的化合物还用于偏头痛的治疗(F. Morales-Asin 等, Headache, 40, 2000,4 5-47)。

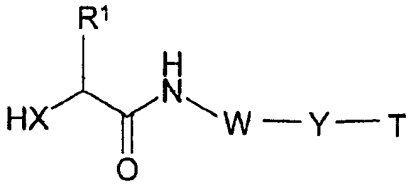
在所述疾病的治疗中，本发明的化合物也与其它溶栓活性化合物联合应用，如与“组织纤维蛋白溶酶原活化剂”t-PA、修饰的 t-PA、链激酶或尿激酶联合应用。本发明的化合物在所述其它物质的同时、之前或之后给予。

特别优选与阿司匹林同时给药以防止血块形成的复发。

本发明的化合物也与抑制血小板聚集的血小板糖蛋白受体(IIb/IIIa)拮抗剂联合应用。

本发明涉及式 I 化合物和它们的盐，涉及制备权利要求 1 的式 I 化合物和它们的盐的方法，该方法的特征在于:

a) 使式 II 化合物



II

其中 R^1、T、W、X 和 Y 具有权利要求 1 中指定的意义，

与式 III 化合物反应，



III

其中 D 具有权利要求 1 中指明的意义；

或

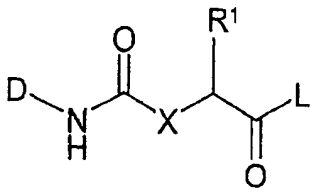
b) 使式 IV 化合物



IV，

其中 W、Y 和 T 具有权利要求 1 中指明的意义，

与式 V 化合物反应，



V

其中 L 为 Cl、Br、I 或游离或反应性功能修饰的 OH 基团和

R^1、X 和 D 具有权利要求 1 中指明的意义；

或

c) 通过氧化 R^1 基团可以将一个 R^1 基团转化为另一个 R^1 基团

和或将式 I 的碱或酸转化为它的一种盐。

本发明也涉及这些化合物的旋光体(立体异构体)、对映异构体、外消旋物、非对映异构体以及水合物和溶剂合物。术语化合物的溶剂合物意指惰性溶剂分子加合到所述化合物上，这种形式归因于它们的相互吸引力。溶剂合物为例如单水合物、二水合物或醇合物。

术语药学上可用的衍生物意指例如，本发明化合物的盐及所谓的前药化合物。

术语前药衍生物意指例如，已经用如烷基或酰基基团、糖或寡肽

修饰的式 I 化合物，它们在有机体内迅速裂解得到本发明的有效化合物。如 Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995)中所述，这些前药衍生物也包括本发明化合物的可生物降解的聚合物衍生物。

本发明也涉及本发明的式 I 化合物的混合物，例如两种非对映异构体的混合物，如比例为 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 或 1:1000 的混合物。这些是特别优选的立体异构化合物的混合物。

对于所有出现不止一次的基团，它们的含义是彼此独立的。

在上下文中，基团或参数 R^1、D、W、T、X 和 Y 具有权利要求 1 中指明的意义，除非特别说明。

A 为烷基，为未支化(线性的)或支化的烷基，并具有 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 个碳原子。A 优选为甲基，另外为乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基，另外也为戊基、1-、2-或 3-甲基丁基、1,1-、1,2-或 2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、己基、1-、2-、3-或 4-甲基戊基、1,1-、1,2-、1,3-、2,2-、2,3-或 3,3-二甲基丁基、1-或 2-乙基丁基、1-乙基-1-甲基丙基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-或 1,2,2-三甲基丙基，另外优选为例如三氟甲基。

A 特别优选为具有 1-6 个碳原子的烷基，优选为甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、己基或三氟甲基。

环烷基优选具有 3-7 个原子且为环丙基、环丁基、环戊基、环己基或环庚基。

Hal 优选为 F、Cl 或 Br，但是也为 I。

例如，Ar 为苯基，邻-、间-或对-甲苯基，邻-、间-或对-乙基苯基，邻-、间-或对-丙基苯基，邻-、间-或对-异丙基苯基，邻-、间-或对-叔丁基苯基，邻-、间-或对-羟基苯基，邻-、间-或对-硝基苯基，邻-、间-或对-氨基苯基，邻-、间-或对-(N-甲基氨基)苯基，邻-、间-或对-(N-甲基氨基羰基)苯基，邻-、间-或对-乙酰氨基苯基，邻-、间-或对-甲氧基苯基，邻-、间-或对-乙氧基苯基，邻-、间-或对-乙氧基羰基苯基，

邻-、间-或对-(N,N-二甲基氨基)-苯基，邻-、间-或对-(N,N-二甲基氨基羰基)-苯基，邻-、间-或对-(N-乙基氨基)-苯基，邻-、间-或对-(N,N-二乙基氨基)-苯基，邻-、间-或对-氟苯基，邻-、间-或对-溴苯基，邻-、间-或对-氯苯基，邻-、间-或对-(甲基亚磺酰氨基)苯基，邻-、间-或对-(甲基磺酰基)-苯基，另外优选 2,3-、2,4-、2,5-、2,6-、3,4-或 3,5-二氟苯基，2,3-、2,4-、2,5-、2,6-、3,4-或 3,5-二氯苯基，2,3-、2,4-、2,5-、2,6-、3,4-或 3,5-二溴苯基，2,4-或 2,5-二硝基苯基，2,5-或 3,4-二甲氧基苯基，3-硝基-4-氯苯基，3-氨基-4-氯-、2-氨基-3-氯-、2-氨基-4-氯-、2-氨基-5-氯-或 2-氨基-6-氯苯基，2-硝基-4-N,N-二甲基氨基-或 3-硝基-4-N,N-二甲基氨基苯基，2,3-二氨基苯基，2,3,4-、2,3,5-、2,3,6-、2,4,6-或 3,4,5-三氯苯基，2,4,6-三甲氧基苯基，2-羟基-3,5-二氯苯基，对-碘苯基，3,6-二氯-4-氨基苯基，4-氟-3-氯苯基，2-氟-4-溴苯基，2,5-二氟-4-溴苯基，3-溴-6-甲氧基苯基，3-氯-6-甲氧基苯基，3-氯-4-乙酰氨基苯基，3-氟-4-甲氧基苯基，3-氨基-6-甲基苯基，3-氯-4-乙酰氨基苯基或 2,5-二甲基-4-氯苯基。

Ar 优选为例如未取代的或被以下基团一-、二-或三取代的苯基：Hal、A、OR^2、SO_2A、$COOR^2$ 或 CN。

Ar 特别优选为例如苯基，其为未取代的或被以下基团一-或二取代：Hal、A、O A、SO_2A、SO_2NH_2、$COOR^2$ 或 CN，例如苯基、 2-甲基磺酰基苯基、2-氨基-磺酰基苯基、2-、3-或 4-氯苯基、4-甲基苯基、4-溴苯基、3-氟-4-甲氧基苯基、4-三氟甲氧基苯基、4-乙氧基苯基、2-甲氧基苯基、3-氰基苯基或 4-乙氧基羰基苯基。

Ar 更特别优选为未取代的苯基、4-氯苯基或 2-甲基磺酰基苯基。

未取代的 Het 为例如 2-或 3-呋喃基，2-或 3-噻吩基，1-、2-或 3-吡咯基，1-、2-、4-或 5-咪唑基，1-、3-、4-或 5-吡唑基，2-、4-或 5-噁唑基，3-、4-或 5-异噁唑基，2-、4-或 5-噻唑基，3-、4-或 5-异噻唑基，2-、3-或 4-吡啶基，2-、4-、5-或 6-嘧啶基；另外优选为 1,2,3-三唑-1-、-4-或-5-基，1,2,4-三唑-1-、-3-或 5-基，1-或 5-四唑基，1,2,3-

噁二唑-4-或-5-基，1,2,4-噁二唑-3-或-5-基，1,3,4-噻二唑-2-或-5-基，1,2,4-噻二唑-3-或-5-基，1,2,3-噻二唑-4-或-5-基，3-或 4-哒嗪基，吡嗪基，1-、2-、3-、4-、5-、6-或 7-吲哚基，4-或 5-异吲哚基，1-、2-、4-或 5-苯并咪唑基，1-、3-、4-、5-、6-或 7-苯并吡唑基，2-、4-、5-、6-或 7-苯并噁唑基，3-、4-、5-、6-或 7-苯并异噁唑基，2-、4-、5-、6-或 7-苯并噻唑基，2-、4-、5-、6-或 7-苯并异噻唑基，4-、5-、6-或 7-苯并-2,1,3-噁二唑基，2-、3-、4-、5-、6-、7-或 8-喹啉基，1-、3-、4-、5-、6-、7-或 8-异喹啉基，3-、4-、5-、6-、7-或 8-肉啉基，2-、4-、5-、6-、7-或 8-喹唑啉基，5-或 6-喹喔啉基，2-、3-、5-、6-、7-或 8-2H-苯并-1,4-噁嗪基，另外优选为 1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基，1,4-苯并二氧杂环己烷-6-基，2,1,3-苯并噻二唑-4-或-5-基或 2,1,3-苯并噁二唑-5-基。

所述杂环基团也可部分或全部氢化。因此， Het 也可为例如 2,3-二氢-2-、-3-、-4-或-5-呋喃基，2,5-二氢-2-、-3-、-4-或 5-呋喃基，四氢-2-或-3-呋喃基，1,3-二氧杂环戊烷-4-基，四氢-2-或-3-噻吩基，2,3-二氢-1-、-2-、-3-、-4-或-5-吡咯基，2,5-二氢-1-、-2-、-3-、-4-或-5-吡咯基，1-、2-或 3-吡咯烷基，四氢-1-、-2-或-4-咪唑基，2,3-二氢-1-、-2-、-3-、-4-或-5-吡唑基，四氢-1-、-3-或-4-吡唑基，1,4-二氢-1-、-2-、-3-或-4-吡啶基，1,2,3,4-四氢-1-、-2-、-3-、-4-、-5-或-6-吡啶基，1-、2-、3-或 4-哌啶基，2-、3-或 4-吗啉基，四氢-2-、-3-或-4-吡喃基，1,4-二噁烷基，1,3-二噁烷-2-、-4-或-5-基，六氢-1-、-3-或-4-哒嗪基，六氢-1-、-2-、-4-或-5-嘧啶基，1-、2-或 3-哌嗪基，1,2,3,4-四氢-1-、-2-、-3-、-4-、-5-、-6-、-7-或-8-喹啉基，1,2,3,4-四氢-1-、-2-、-3-、-4-、-5-、-6-、-7-或-8-异喹啉基，2-、3-、5-、6-、7-或 8-3,4-二氢-2H-苯并-1,4-噁嗪基，另外优选为 2,3-亚甲基二氧基苯基，3,4-亚甲基二氧基苯基，2,3-亚乙基二氧基苯基，3,4-亚乙基二氧基苯基，3,4-(二氟亚甲基二氧基)苯基，2,3-二氢苯并呋喃-5-或 6-基，2,3-(2-氧代-亚甲基二氧基)苯基或备选的 3,4-二氢-2H-1,5-苯并二氧杂环庚烯-6-或-7-基

(benzodioxepin-6-or-7-yl)，另外优选为 2,3-二氢苯并呋喃基或 2,3-二氢-2-氧代呋喃基。

Het 优选为具有 1-2 个 N、O 和/或 S 原子的单环或双环饱和、不饱和或芳族杂环基团，它可以是未取代的或被羰基氧、OH 或 OA 一-或二取代。Het 优选为例如呋喃基、噻吩基、噻唑基、咪唑基、2,1,3-苯并噻二唑基、噁唑基、吡啶基、吲哚基、哌啶基、吗啉基、四氢吡喃基、哌嗪基、吡嗪基、哌啶基或吡咯烷基，任选被羰基氧取代，如 3-氧代吗啉-4-基、2-氧代哌啶-1-基或 2-氧代吡咯烷-1-基。

Het 特别优选为噻吩基、咪唑基、吡啶基、吲哚基、哌啶基、哌嗪基、2-氧代哌嗪基、吗啉基、四氢吡喃-4-基、3-氧代吗啉-4-基、2-氧代-2H-吡嗪-1-基、2-氧代吡咯烷-1-基或 2-氧代哌啶-1-基。

Y 优选表示 Het-二基或 Ar-二基，特别优选 1,4-亚苯基，其为未取代的或由 A、Cl 或 F 一取代，而且也可为吡啶二基，优选吡啶-2,5-二基或哌啶二基。

Y 特别表示 1,3-或 1,4-亚苯基，其为未取代的或由甲基、乙基、丙基、Cl 或 F 一取代。

Y 更特别优选表示亚苯基，其为未取代的或由 A 一取代。

W 优选不存在。

D 特别为例如未取代的或被以下基团一-或二取代的苯基：Hal、A、羟基、甲氧基、乙氧基、羟基-羰基、甲氧基羰基或乙氧基羰基，或为未取代的或被 Hal 一取代的吡啶基。

D 更特别优选为 4-氯苯基或 3-氯-2-吡啶基。

R^1 优选为例如具有 1、2、3、4、5 或 6 个碳原子的烷基，其被 $S(O)_mR^2$、$SO_2N(R^2)_2$、SO_3R^2、$S(=O)(=NR^2)R^2$、$NR^2SO_2R^2$、OSO_2R^2、$OSO_2N(R^2)_2$ 或 $PO(OR^2)_2$ 取代，其中 R^2 优选为例如 H 或具有 1、2、3、4、5 或 6 个碳原子的烷基。

R^2 优选为例如 H 或具有 1、2、3、4、5 或 6 个碳原子的烷基，更特别优选为 H。

R^3优选为例如H或具有1、2、3、4、5或6个碳原子的烷基，更特别优选为H。

n优选为0或1。

m优选为2。

T优选为具有1-2个N和/或O原子的单环饱和或不饱和杂环，其可被羰基氧、OH或OA一-或二取代。

T特别优选为例如哌啶-1-基、2-氧代-哌啶-1-基、2-氧代吡咯烷-1-基、吡咯烷-1-基、2-氧代-1H-吡啶-1-基、3-氧代吗啉-4-基、吗啉-4-基、4-氧代-1H-吡啶-1-基、2,6-二氧代-哌啶-1-基、2-氧代哌嗪-1-基、2,6-二氧代-哌嗪-1-基、2,5-二氧代-吡咯烷-1-基、2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基、3-氧代-2H-哒嗪-2-基、2-己内酰胺-1-基(2-氧代氮杂庚环-1-基)、2-羟基-6-氧代哌嗪-1-基、2-甲氧基-6-氧代哌嗪-1-基、2-氮杂双环[2.2.2]辛-3-酮-2-基、5,6-二氢-1H-嘧啶-2-氧代-1-基、2-氧代-1,3-oxazinan-3-基或4H-1,4-噁嗪-4-基。

更特别优选给出2-氧代哌啶-1-基、2-氧代吡咯烷-1-基、3-氧代吗啉-4-基、吗啉-4-基、哌啶-1-基、吡咯烷-1-基或3-氧代-2H-哒嗪-2-基。

如果Y表示1,4-哌啶基，则T也优选为例如R^2，优选例如H或具有1、2、3、4、5或6个碳原子的烷基，或为环烷基，例如，异丙基、环戊基或环己基。

所述式I化合物可具有一个或多个手性中心并因此以多种立体异构形式出现。式I包括所有这些形式。

因此，详细地说本发明涉及其中至少一个所述基团具有一种上面指出的优选含义的式I化合物。几组优选的化合物及其药学上可用的衍生物、溶剂合物以及立体异构体，包括它们的所有比例的混合物可用以下Ia-In的子式表示，这些子式与式I一致并且其中没有更详细指定的基团具有在式I下所指明的意义，但是其中：

在Ia中：D为未取代的或被Hal、A、OR^2或$COOR^2$一-或二取代的苯基，或者为未取代的或被Hal一取代的吡啶基；

在 Ib 中：D 为被 Hal 一取代的苯基；

在 Ic 中：R^2 为 H 或具有 1、2、3、4、5 或 6 个碳原子的烷基；

在 Id 中：Het 为具有 1-2 个 N、O 和/或 S 原子的单环或双环饱和不饱和或芳族杂环，它可以是未取代的或被羰基氧、OH 或 OA 一取代；

在 Ie 中：Y 为 Ar-二基；

在 If 中：Ar 为未取代的或被以下基团一-、二-或三取代的苯基：Hal、A、OR^2、SO_2A、SO_2NH_2、$COOR^2$ 或 CN；

在 Ig 中：R^1 为具有 1、2、3、4、5 或 6 个碳原子的烷基，其被 $S(O)_mR^2$、$SO_2N(R^2)_2$、SO_3R^2、$S(=O)(=NR^2)R^2$、$NR^2SO_2R^2$、OSO_2R^2、$OSO_2N(R^2)_2$ 或 $PO(OR^2)_2$ 一取代；

在 Ih 中：X 为 NH 或 O，

在 Ii 中：T 为具有 1-2 个 N 和/或 O 原子的单环或双环饱和、不饱和或芳族杂环，其可被=O、OH 或 OA 一-或二取代，

或为 $N(R^2)_2$，

和如果 Y=哌啶-1,4-二基，也可为 R^2 或环烷基；

在 Ij 中：Y 表示亚苯基，其为未取代的或由 A 一取代；

在 Ik 中：W 表示不存在；

在 Il 中：D 为由 Hal 一取代的苯基，

R^1 为具有 1、2、3、4、5 或 6 个碳原子的烷基，其被 $S(O)_mR^2$、$SO_2N(R^2)_2$、SO_3R^2、$S(=O)(=NR^2)R^2$、$NR^2SO_2R^2$、OSO_2R^2、$OSO_2N(R^2)_2$ 或 $PO(OR^2)_2$ 一取代；

R^2 为 H 或具有 1、2、3、4、5 或 6 个碳原子的烷基；

W 为-$(CH_2)_n$-，

X 为 NH 或 O，

Y 为 Ar-二基

T 为具有 1-2 个 N 和/或 O 原子的单环或双环饱和、不饱和或芳族杂环，其可被=O 一-或二取代，

或为 $N(R^2)_2$，

和如果 Y=哌啶-1,4-二基，也可为 R^2 或环烷基；

A 为具有 1-10 个碳原子的未支化或支化的烷基，其中一个或两个 CH_2 基团可以被 O 或 S 原子和/或被-CH=CH-基团置换，和/或 1-7 个氢原子也可被 F 置换，

Ar 为未取代的或被以下基团一-、二-或三取代的苯基：Hal、A、OR^2、SO_2A、SO_2NH_2、$COOR^2$ 或 CN；

Hal 为 F、Cl、Br 或 I，

m 为 1 或 2；

n 为 0、1 或 2；

在 Im 中：D 为由 Hal 一取代的苯基，

R^1 为具有 1、2、3、4、5 或 6 个碳原子的烷基，其被 $S(O)_mR^2$、$SO_2N(R^2)_2$、SO_3R^2、$S(=O)(=NR^2)R^2$、$NR^2SO_2R^2$、OSO_2R^2、$OSO_2N(R^2)_2$ 或 $PO(OR^2)_2$ 一取代；

R^2 为 H 或具有 1、2、3、4、5 或 6 个碳原子的烷基；

W 为-$(CH_2)_n$-，

X 为 NH 或 O，

Y 为 Ar-二基

T 为哌啶-1-基、2-氧代哌啶-1-基、2-氧代吡咯烷-1-基、吡咯烷-1-基、2-氧代-1H-吡啶-1-基、3-氧代吗啉-4-基、吗啉-4-基、4-氧代-1H-吡啶-1-基、2,6-二氧代哌啶-1-基、2-氧代哌嗪-1-基、2,6-二氧代哌嗪-1-基、2,5-二氧代吡咯烷-1-基、2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基、3-氧代-2H-哒嗪-2-基、2-己内酰胺-1-基(＝2-氧代氮杂庚环-1-基(oxoazepan-1-yl))、2-羟基-6-氧代哌嗪-1-基、2-甲氧基-6-氧代哌嗪-1-基、2-氮杂双环[2.2.2]辛-3-酮-2-基、5,6-二氢-1H-嘧啶-2-氧代-1-基、2-氧代-1,3-oxazinan-3-基或 4H-1,4-噁嗪-4-基，

或为 $N(R^2)_2$，

和如果 Y=哌啶-1,4-二基，也可为 R^2 或环烷基；

A 为具有 1-10 个碳原子的未支化或支化的烷基，其中一个或两个 CH_2 基团可以被 O 或 S 原子和/或被-CH=CH-基团置换，和/或 1-7 个氢原子也可被 F 置换，

Ar 为未取代的或被以下基团一-、二-或三取代的苯基：Hal、A、OR^2、SO_2A、SO_2NH_2、$COOR^2$ 或 CN;

Hal 为 F、Cl、Br 或 I，

m 为 1 或 2;

n 为 0、1 或 2;

在 In 中：D 为由 Hal 一取代的苯基，

R^1 为具有 1、2、3、4、5 或 6 个碳原子的烷基，其被 $S(O)_mR^2$、$SO_2N(R^2)_2$、SO_3R^2、$S(=O)(=NR^2)R^2$、$NR^2SO_2R^2$、OSO_2R^2、$OSO_2N(R^2)_2$ 或 $PO(OR^2)_2$ 一取代;

R^2 为 H 或具有 1、2、3、4、5 或 6 个碳原子的烷基;

W 为-$(CH_2)_n$-，

X 为 NH 或 O，

Y 表示亚苯基，其为未取代的或由 A 一取代，

T 为哌啶-1-基、2-氧代哌啶-1-基、2-氧代吡咯烷-1-基、吡咯烷-1-基、2-氧代-1H-吡啶-1-基、3-氧代吗啉-4-基、吗啉-4-基、4-氧代-1H-吡啶-1-基、2,6-二氧代哌啶-1-基、2-氧代哌嗪-1-基、2,6-二氧代哌嗪-1-基、2,5-二氧代-吡咯烷-1-基、2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基、3-氧代-2H-哒嗪-2-基、2-己内酰胺-1-基(= 2-氧代氮杂庚环-1-基)、2-羟基-6-氧代哌嗪-1-基、2-甲氧基-6-氧代哌嗪-1-基、2-氮杂双环[2.2.2]辛-3-酮-2-基、5,6-二氢-1H-嘧啶-2-氧代-1-基、2-氧代-1,3-oxazinan-3-基或 4H-1,4-噁嗪-4-基，

或为 $N(R^2)_2$，

和如果 Y=哌啶-1,4-二基，也可为 R^2 或环烷基;

A 为具有 1-10 个碳原子的未支化或支化的烷基，其中一个或两个 CH_2 基团可以被 O 或 S 原子和/或被-CH=CH-基团置换，和/或 1-7 个氢

原子也可被F置换，

Hal为F、Cl、Br或I，

m为1或2；

n为0、1或2。

另外，式I化合物及其制备原料通过本身已知的方法制备，如文献(例如在标准教科书，如 Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie [有机化学方法], Georg-Thieme- Verlag, Stuttgart)中所述，在已知的并适宜所述反应的反应条件下准确地进行。也可使用本身已知的方法的变化方法进行，但在此没有更详细地叙述。

如果需要，也可就地形成所述原料从而无需从反应混合物中分离，而是立即进一步转化为式I化合物。

优选通过使式II化合物与式III化合物反应获得式I化合物。

通常在酸结合剂的存在下，在惰性溶剂中进行该反应，所述酸结合剂优选为碱金属或碱土金属的氢氧化物、碳酸盐或碳酸氢盐或碱金属或碱土金属，优选钾、钠、钙或铯的弱酸的其他盐。有机碱如三乙基胺、二甲基苯胺、吡啶或喹啉的加入也是可用的。根据使用的条件，反应时间在几分钟至14天之间，并且反应温度在约0℃至150℃之间，通常在20℃至130℃之间。

适宜的惰性溶剂的实例为水；烃，如己烷、石油醚、苯、甲苯或二甲苯；氯化烃，如三氯乙烯、1,2-二氯乙烷、四氯甲烷、氯仿或二氯甲烷；醇，如甲醇、乙醇、异丙醇、正丙醇、正丁醇或叔丁醇；醚，如二乙基醚、二异丙基醚、四氢呋喃(THF)或二噁烷；二醇醚，如乙二醇单甲醚或单乙醚或乙二醇二甲醚(二甘醇二甲醚)；酮，如丙酮或丁酮；酰胺，如乙酰胺、二甲基乙酰胺或二甲基甲酰胺(DMF)；腈，如乙腈；亚砜，如二甲亚砜(DMSO)；二硫化碳；羧酸，如甲酸或乙酸；硝基化合物，如硝基甲烷或硝基苯；酯，如乙酸乙酯；或所述溶剂的混合物。

式II和III的原料化合物通常是已知的。可是，如果它们是新的，

可通过本身已知的方法制备它们。

通过使式 IV 化合物与式 V 化合物反应也可获得式 I 化合物。在式 V 化合物中，L 优选为 Cl、Br、I 或为反应性修饰的 OH 基团，如活化酯、imidazolide 或具有 1-6 个碳原子的烷基磺酰基氧基(优选甲基磺酰基氧基或三氟甲基磺酰基氧基)或具有 6-10 个碳原子的芳基磺酰基氧基(优选苯基或对甲苯基磺酰基氧基)。

在典型的酰化反应中，用于羧基的活化的这种类型的基团描述于文献(例如在标准教科书，如 Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie [有机化学方法], Georg-Thieme- Verlag, Stuttgart;)中。例如，通过加入 HOBt 或 N-羟基琥珀酰亚胺，可便利地原位形成活化的酯。

通常在酸结合剂的存在下，在惰性溶剂中进行该反应，所述酸结合剂优选为碱金属或碱土金属的氢氧化物、碳酸盐或碳酸氢盐或碱金属或碱土金属，优选钾、钠、钙或铯的弱酸的其他盐。有机碱如三乙基胺、二甲基苯胺、吡啶或喹啉或过量的式 IV 的胺组分的加入也是可用的。根据使用的条件，反应时间在几分钟至 14 天之间，并且反应温度在约 0℃至 150℃之间，通常在 20℃至 130℃之间。适宜的惰性溶剂的实例为烃，如己烷、石油醚、苯、甲苯或二甲苯；氯化烃，如三氯乙烯、1,2-二氯乙烷、四氯甲烷、氯仿或二氯甲烷；醇，如甲醇、乙醇、异丙醇、正丙醇、正丁醇或叔丁醇；醚，如二乙基醚、二异丙基醚、四氢呋喃(THF)或二噁烷；二醇醚，如乙二醇单甲醚或单乙醚或乙二醇二甲醚(二甘醇二甲醚)；酮，如丙酮或丁酮；酰胺，如乙酰胺、二甲基乙酰胺或二甲基甲酰胺(DMF)；腈，如乙腈；亚砜，如二甲亚砜(DMSO)；二硫化碳；羧酸，如甲酸或乙酸；硝基化合物，如硝基甲烷或硝基苯；酯，如乙酸乙酯；或所述溶剂的混合物。

式 I 化合物也可通过用溶剂分解试剂或氢解试剂处理，从式 I 化合物的一种功能衍生物中释放式 I 化合物而获得。

用于溶剂解或氢解的优选原料为那些与式 I 一致，但含有相应的被保护氨基和/或羟基基团而不是一个或多个游离氨基和/或羟基基团

的化合物，优选那些带有氨基保护基团而不是连接到N原子上的H原子的化合物，详细地说是那些带有R′-N基团(其中R′为氨基保护基团)而不是HN基团的化合物，和/或那些带有羟基保护基团而不是羟基基团上的H原子的化合物，例如那些与式I一致但带有-COOR″基团(其中R″为羟基保护基团)而不是-COOH基团的化合物。

原料的分子中存在多个相同的或不同的被保护氨基和/或羟基基团也是可能的。如果存在的保护基团彼此不同，在许多情况下它们可以选择性地裂解除去。

术语“氨基保护基团”是已知的普通术语，涉及适于保护(阻断)氨基基团以避免化学反应，但是在所需的化学反应已在该分子的别处进行后容易除去的基团。详细地说，此类基团的代表为未取代的或取代的酰基、芳基、芳烷氧基甲基或芳烷基基团。因为所述氨基保护基团在所需反应(或系列反应)后被除去，它们的类型和大小不是至关紧要的，可是，优先选择那些具有1-20，特别是1-8个碳原子的基团。术语“酰基基团”应在与本方法有关的最广泛的意义上来加以理解。它包括由脂族、芳脂族、芳族或杂环羧酸或磺酸衍生而来的酰基基团，并且特别是烷氧基羰基、芳氧基羰基，尤其是芳烷氧基羰基基团。此类酰基基团的实例为烷酰基，如乙酰基、丙酰基、丁酰基；芳烷酰基，如苯基乙酰基；芳酰基，如苯甲酰基和甲苯基；芳氧基烷酰基，如POA；烷氧基羰基，如甲氧基羰基、乙氧基羰基2,2,2-三氯乙氧基羰基、BOC(叔丁氧基羰基)和2-碘乙氧基羰基；芳烷氧基羰基，如CBZ(“苄氧羰基(carbo-benzoxy)”)、4-甲氧基苄氧基羰基和FMOC；和芳基磺酰基，如Mtr。优选的氨基保护基团为BOC和Mtr，另外还有CBZ、Fmoc、苄基和乙酰基。

根据所用的保护基团，例如使用强酸，优选使用TFA或高氯酸，但也使用其它的强无机酸如盐酸或硫酸，强有机羧酸如三氯乙酸或磺酸，如苯磺酸或对甲苯磺酸从式I化合物的功能衍生物中释放出式I化合物。另外一种惰性溶剂的存在是可能的，但不总是必须的。适宜

的惰性溶剂优选有机溶剂，如羧酸如乙酸，醚如四氢呋喃或二噁烷，酰胺如DMF，卤化烃如二氯甲烷，另外还有醇如甲醇、乙醇或异丙醇，以及水。另外上述溶剂的混合物也是适宜的。优选过量使用TFA而无需加入另外的溶剂，而高氯酸优选以乙酸和70%高氯酸的9:1混合物形式使用。所述裂解的反应温度在约0℃至50℃之间较为有利，优选在15℃至30℃之间(室温)。

BOC、OBut和Mtr基团可例如，优选在15℃-30℃下，使用TFA的二氯甲烷溶液或使用大约3-5N HCl的二噁烷溶液裂解除去，而FMOC基团可在15℃-30℃下，使用大约5到50%的二甲基胺、二乙基胺或哌啶的DMF溶液裂解除去。

可氢解除去的保护基团(例如CBZ、苄基或脒基从其噁二唑衍生物中释放)可例如，通过在催化剂(如贵金属催化剂，如钯，在载体如碳上较为有利)的存在下用氢处理裂解除去。这里的适宜溶剂为那些上面指出的溶剂，详细地说，例如醇如甲醇或乙醇，或酰胺如DMF。所述氢解通常在约0℃至100℃之间的温度及大约1至200巴之间的压力下，优选在20-30℃和1-10巴下进行。CBZ基团的氢解例如，在5到10% Pd/C的甲醇中或使用甲酸铵(代替氢)在Pd/C的甲醇/DMF中于20-30℃很好地进行。

适宜惰性溶剂的实例为烃，如己烷、石油醚、苯、甲苯或二甲苯；氯化烃，如三氯乙烯、1,2-二氯乙烷、四氯甲烷、三氟甲基苯、氯仿或二氯甲烷；醇，如甲醇、乙醇、异丙醇、正丙醇、正丁醇或叔丁醇；醚，如二乙基醚、二异丙基醚、四氢呋喃(THF)或二噁烷；二醇醚，如乙二醇单甲醚或单乙醚或乙二醇二甲醚(二甘醇二甲醚)；酮，如丙酮或丁酮；酰胺，如乙酰胺、二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮(NMP)或二甲基甲酰胺(DMF)；腈，如乙腈；亚砜，如二甲基亚砜(DMSO)；二硫化碳；羧酸，如甲酸或乙酸；硝基化合物，如硝基甲烷或硝基苯；酯，如乙酸乙酯；或所述溶剂的混合物。

联苯基-SO_2NH_2基团优选以其叔丁基衍生物的形式应用。叔丁基

基团例如，用 TFA 在加入或不加入惰性溶剂，优选加入少量苯甲醚(1-10%体积)的情况下裂解除去。

还可以通过将一个或多个 R^1、D、E 和/或 W 基团转化为一个或多个 R^1、D、Y 和/或 T 基团，例如通过使氨基基团酰化或将硝基基团还原为氨基基团(例如通过在阮内镍或 Pd/碳上，在惰性溶剂，如甲醇或乙醇中氢化)将式 I 化合物转化为另一种式 I 化合物。

酯可以例如，用乙酸或用 NaOH 或 KOH 在水、水/THF 或水/二噁烷中、于 0 至 100℃之间皂化。

游离的氨基基团可进一步通过常规的方法用酰氯或酸酐酰化，或者在惰性溶剂如二氯甲烷或 THF 中和/或在碱如三乙胺或吡啶的存在下、于-60 至+30℃温度之间用未取代的或取代的烷基卤化物烷基化。

如果 Y 为 1,4-哌啶基，该哌啶氮的烷基化可通过还原性胺化的常规方法进行。

式 I 化合物的碱可用酸转化为相关的酸加成盐，例如通过使等量的碱与酸在惰性溶剂如乙醇中反应，随后蒸发。详细地说，适宜该反应的酸为那些生成生理学上可接受的盐的酸。因此，可使用无机酸如硫酸、硝酸、氢卤酸如盐酸或氢溴酸、磷酸如正磷酸，或氨基磺酸，还可使用有机酸，详细地说，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、丁二酸、庚二酸、富马酸、马来酸、乳酸、酒石酸、苹果酸、柠檬酸、葡糖酸、抗坏血酸、烟酸、异烟酸、甲-或乙磺酸、乙二磺酸、2-羟基乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、萘单-或二磺酸、月桂基硫酸。与生理学上不可接受的酸形成的盐如苦味酸盐可用于分离和/或纯化式 I 化合物。

在另一方面，式 I 化合物可用碱(如氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠或碳酸钾)转化为对应的金属盐，特别是碱金属或碱土金属盐，或转化为相应的铵盐。

也可使用生理学上可接受的有机碱如乙醇胺。

本发明的式I化合物由于它们的分子结构可以是手性的，因此可出现不同的对映异构形式。因此它们可以以外消旋的形式或以旋光体的形式存在。

由于本发明化合物的外消旋体或立体异构体的药学活性可能不同，可能需要使用这些对映异构体。在这些情况下，终产物或甚至中间体可通过本领域技术人员所熟知的化学或物理方法分离为对映异构化合物或甚至原样用于合成中。

在外消旋胺的情况下，通过与旋光拆解试剂反应由所述混合物形成非对映异构体。适宜的拆解试剂的实例为旋光性酸，如酒石酸、二乙酰基酒石酸、二苯甲酰基酒石酸、扁桃酸、苹果酸、乳酸、适宜的N-保护的氨基酸(例如N-苯甲酰基脯氨酸或N-苯磺酰基脯氨酸)的R和S形式，或者各种旋光性樟脑磺酸。在旋光拆解试剂(例如二硝基苯甲酰基苯基甘氨酸、纤维素三乙酸酯或碳水化合物的其它衍生物或固定在硅胶上的手性衍生的甲基丙烯酸酯聚合物)的帮助下层析拆分对映异构体也是有利的。适宜该目的的洗脱剂为水或醇的溶剂混合物，如己烷/异丙醇/乙腈，如比例为82:15:3。

本发明还涉及式I化合物和/或它们的生理学上可接受的盐在制备药用组合物，特别是通过非化学方法制备药用组合物中的用途。在此它们可与至少一种固体、液体和/或半流体赋形剂或辅助剂一起转化为适宜的剂型，并且如果需要可与一种或多种其他活性成分结合。

本发明还涉及含有至少一种式I化合物和/或其药学上可用的衍生物、溶剂合物和立体异构体，包括它们的所有比例的混合物以及任选的赋形剂和/或辅助剂的药物。

这些药物可用于人或兽药。适宜的赋形剂为适宜肠内(例如口服)、胃肠外或局部给药并不与所述新化合物反应的有机或无机物，例如水、植物油、苯甲醇、烷撑二醇、聚乙二醇、甘油三乙酸酯、明胶、碳水化合物如乳糖或淀粉、硬脂酸镁、滑石、凡士林。详细地说，适宜口服给药的剂型为片剂、丸剂、包衣片、胶囊剂、散剂、颗粒剂、

糖浆剂、果汁剂(juice)或滴剂，适宜直肠给药的剂型为栓剂，适宜胃肠外给药的剂型为溶液剂，优选油基或水性溶液剂，还有混悬剂、乳剂或植入物，而适宜局部应用的剂型为软膏、乳膏或散剂或也为鼻喷雾剂。所述新化合物也可冷冻干燥并且将所得的冷冻干燥物用于例如制备注射制剂。上述组合物可以灭菌和/或含有辅助剂，如润滑剂、防腐剂、稳定剂和/或湿润剂、乳化剂、改变渗透压的盐、缓冲物、着色剂和调味剂和/或多种其它活性成分，例如一种或多种维生素。

式 I 化合物和它们的生理学上可接受的盐可用于抵抗或预防血栓栓塞性疾病，如血栓形成、心肌梗塞、动脉硬化、炎症、卒中、心绞痛、血管成形术后的再狭窄、间歇性跛行、肿瘤、肿瘤疾病和/或肿瘤转移。

通常，本发明的物质在此优选以每剂量单位在约 1 至 500 mg 之间，特别是在 5 至 100 mg 之间的剂量给予。日剂量优选在约 0.02 至 10 mg/kg 体重之间。可是，每个患者的具体剂量取决于许多因素，例如取决于使用的具体化合物的功效、年龄、体重、一般健康状况、性别、饮食、给药的次数和方法、排泄速率、药物联用和该治疗所应用的具体疾病的严重性。优选口服给药。

本发明还涉及含有至少一种式I化合物和/或其药学上可用的衍生物、溶剂合物和立体异构体，包括它们的所有比例的混合物以及至少一种其他药物活性成分的药物。

本发明也涉及由下述物质的单独包装组成的套装药物(药剂盒)(set(kit)):

(a) 有效量的式 I 化合物和/或其药学上可用的衍生物、溶剂合物和立体异构体，包括它们的所有比例的混合物，和

(b) 有效量的另一种药物活性成分。

所述套装药物包括适宜的容器如盒子、单独的瓶子、袋子或安瓿。该套装药物可例如包含单独的多个安瓿，各个安瓿含有有效量的式 I 化合物和/或其药学上可用的衍生物、溶剂合物和立体异构体，包括它

们的所有比例的混合物，以及有效量的溶解或冻干形式的其它药物活性成分。

本发明还涉及与至少一种其它药物活性成分组合的式I化合物和/或它们的药学上可用的衍生物、溶剂合物和立体异构体，包括它们的所有比例的混合物在制备治疗以下疾病的药物中的用途：血栓形成、心肌梗塞、动脉硬化、炎症、卒中、心绞痛、血管成形术后的再狭窄、间歇性跛行、偏头痛、肿瘤、肿瘤疾病和/或肿瘤转移。

在上下文中所有的温度皆以℃给出。在以下实施例中，“常规后处理”意指需要时加入水，需要时调节 pH 到 2 至 10 之间，根据终产物的组成，用乙酸乙酯或二氯甲烷提取所述混合物，分离各相，有机相经硫酸钠干燥并蒸发，并且通过在硅胶上层析和/或通过重结晶纯化产物。在硅胶上的 Rf 值；洗脱剂：乙酸乙酯/甲醇 9：1。

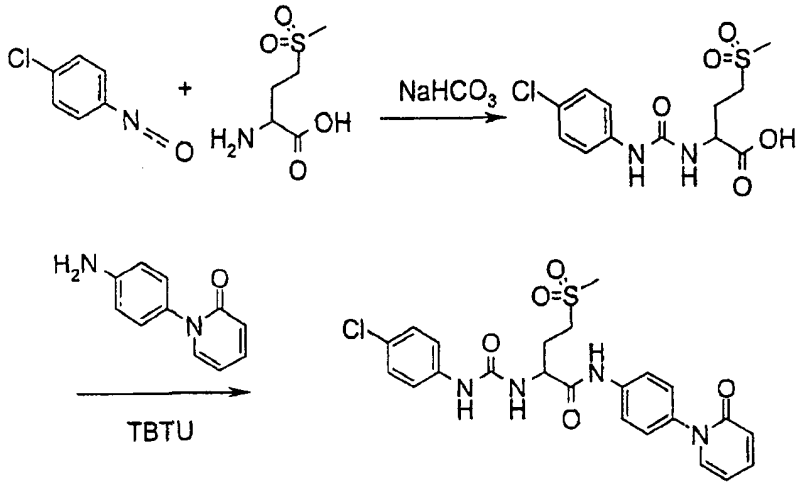
质谱(MS): EI (电子撞击电离) M^+

ESI (电喷雾电离) $(M+H)^+$

FAB (快速原子轰击) $(M+H)^+$

实施例 1

2-[3-(4-氯代苯基)脲基]-N-[4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)苯基]-4-甲磺酰基丁酰胺的制备类似于以下流程进行：



1.1 将 9.24 g (110 mmol)碳酸氢钠和 5.0 g (27.6mmol) 2-氨基-4-甲磺酰

基丁酸的 50 ml 水溶液加热至 80℃，然后加入 8.45 g (55.0 mmol)异氰酸 4-氯代苯基酯。于该温度下，将该混合物搅拌 1 小时。使该混合物冷却，过滤除去形成的沉淀。用 1N HCl 酸化滤液，过滤除去形成的沉淀并干燥得到：2-[3-(4-氯代苯基)脲基]-4-甲磺酰基丁酸，为无色固体；ESI 335。

1.2 将 209 mg (0.650 mmol) [(苯并三唑-1-基氧基)二甲基氨基亚甲基]二甲基铵四氟硼酸盐(TBTU)加入到 167 mg (0.500 mmol) 2-[3-(4-氯代苯基)脲基]-4-甲磺酰基丁酸和 93.1 mg (0.500 mmol) 1-(4-氨基-苯基)-1H-吡啶-2-酮的 1 ml DMF 溶液中，于室温下，将该反应混合物搅拌 24 小时。将反应混合物加入到饱和碳酸氢钠溶液中，过滤除去形成的沉淀并干燥得到：2-[3-(4-氯代苯基)脲基]-N-[4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)苯基]-4-甲磺酰基丁酰胺(“1A”)，为无色固体；ESI 503。

类似地获得以下化合物

2-[3-(4-氯代苯基)脲基]-N-[4-(2-氧代-2H-吡嗪-1-基)苯基]-4-甲磺酰基丁酰胺(“1B”)，ESI 504；

2-[3-(4-氯代苯基)脲基]-N-[4-(3-氧代吗啉-4-基)苯基]-4-甲磺酰基丁酰胺(“1C”)，ESI 509；

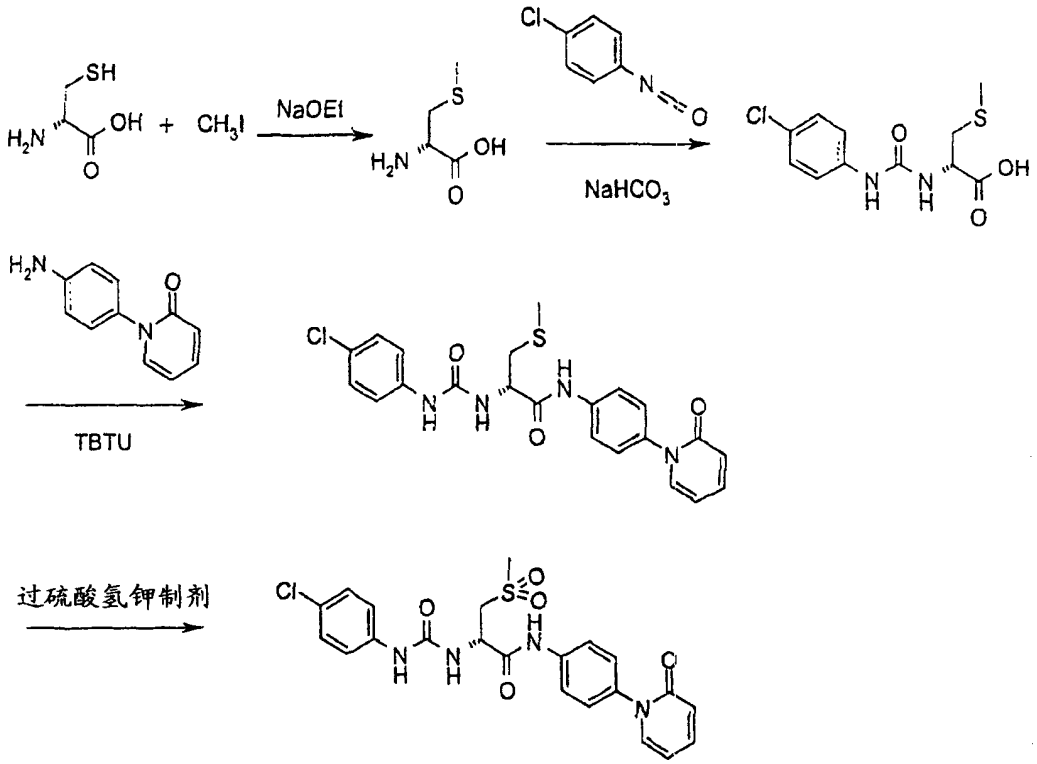
(R)-2-[3-(4-氯代苯基)脲基]-N-[4-(3-氧代吗啉-4-基)苯基]-4-甲磺酰基丁酰胺(“2C”)，ESI 509；

(R)-2-[3-(4-氯代苯基)脲基]-N-[4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)苯基]-4-甲磺酰基丁酰胺(“2D”)，ESI 503；

(R)-2-[3-(4-氯代苯基)脲基]-N-[3-甲基-4-(3-氧代吗啉-4-基)苯基]-4-甲磺酰基丁酰胺(“1C”)，ESI 523；

实施例2

(R)-2-[3-(4-氯代苯基)脲基]-N-[4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)苯基]-3-甲磺酰基丙酰胺的制备类似于以下流程进行:



2.1 搅拌下，将13.0 (565 mmol)钠一点一点地多次少量加入到25 g (142 mmol) D-半胱氨酸盐酸盐水合物在350 ml 乙醇中的悬浮液中。当钠溶解时，滴加入10.0 ml (160 mmol)甲基碘。于室温下再搅拌30分钟后，将水加入到反应混合物中，直至形成澄清的溶液。然后加入乙酸直至达到pH 6。减压蒸发反应混合物至约200 ml体积，冷却至5℃。过滤除去形成的沉淀:(R)-2-氨基-3-甲基硫烷基丙酸与乙酸钠的混合物(重量比35:65)，为无色固体；ESI 136。

2.2 将18.0 g (214 mmol)碳酸氢钠和13.8 g (35.7 ml)的35% (R)-2-氨基-3-甲基硫烷基丙酸的200 ml水溶液加热至80℃，然后加入11.0 g (71.6 mmol)异氰酸4-氯代苯基酯。于室温下，将该混合物搅拌1小时。使该混合物冷却，过滤除去形成的沉淀。用1N HCl酸化滤液，过滤除去形成的沉淀并干燥得到：(R)-2-[3-(4-氯代苯基)脲基]-3-甲基硫烷基丙酸，为浅绿色固体；ESI 289。

2.3 将 1.440 g (4.49 mmol) [(苯并三唑-1-基氧基)二甲基氨基亚甲基]二甲基铵四氟硼酸盐(TBTU)加入到 1.00 g (3.46 mmol) (R)-2-[3-(4-氯代苯基)脲基]-3-甲基硫烷基丙酸和 640 mg (3.44 mmol) 1-(4-氨基-苯基)-1H-吡啶-2-酮的 5 ml DMF 溶液中，然后于室温下将该混合物搅拌 24 小时。将反应混合物加入到饱和碳酸氢钠溶液中，过滤除去形成的沉淀并干燥得到：(R)-2-[3-(4-氯代苯基)脲基]-3-甲基硫烷基-N-[4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)苯基]丙酰胺，为无色固体；ESI 457。

2.4 将 400 mg 过硫酸氢钾制剂的 6 ml 水溶液加入到 200 mg (0.438 mmol) (R)-2-[3-(4-氯代苯基)脲基]-3-甲基硫烷基-N-[4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)苯基]丙酰胺的 10 ml 甲醇溶液中，于室温下将该反应混合物搅拌 48 小时。将反应混合物加入到水中，过滤除去形成的沉淀并干燥得到：为无色固体的(R)-2-[3-(4-氯代苯基)脲基]-N-[4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)苯基]-3-甲磺酰基丙酰胺(“2A”)；ESI 489。

类似地获得以下化合物

(S)-2-[3-(4-氯代苯基)脲基]-N-[4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)苯基]-3-甲磺酰基丙酰胺；

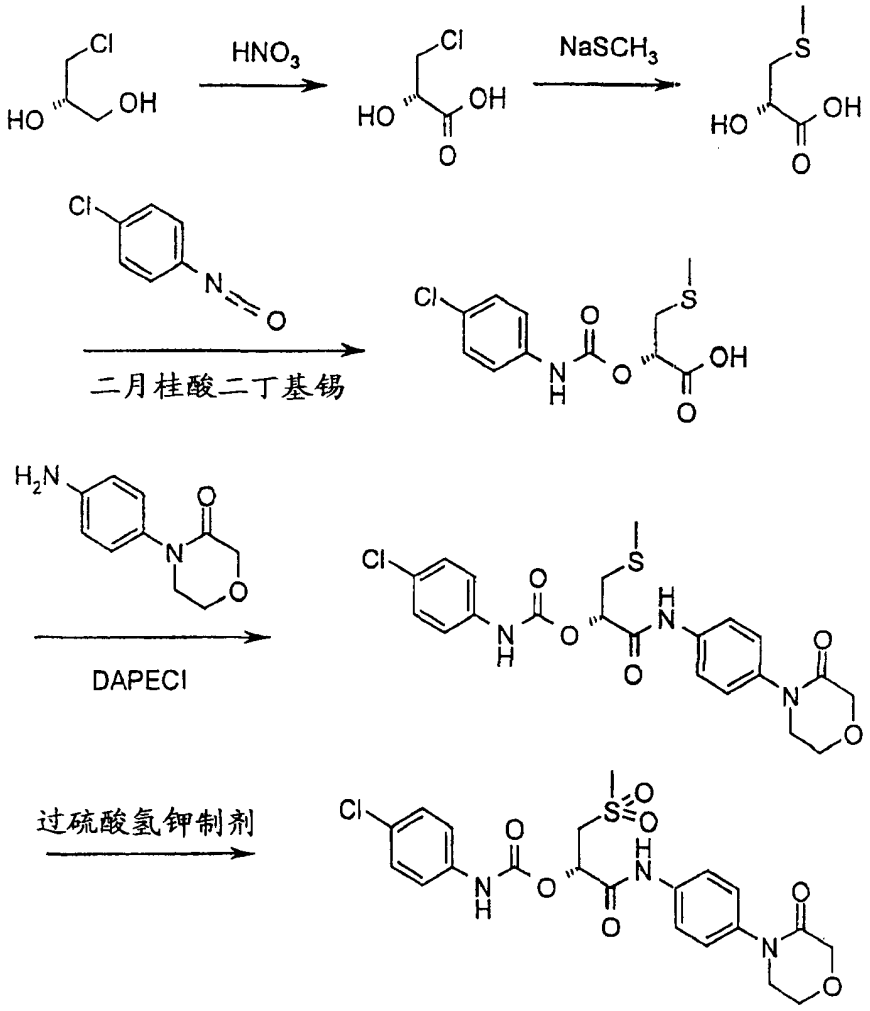
(S)-2-[3-(4-氯代苯基)脲基]-N-[4-(3-氧代吗啉-4-基)苯基]-3-甲磺酰基丙酰胺(“2B”)，ESI 495；

(R)-2-[3-(4-氯代苯基)脲基]-N-[3-甲基-4-(3-氧代吗啉-4-基)苯基]-3-甲磺酰基丙酰胺，ESI 509；

(R)-2-[3-(4-氯代苯基)脲基]-N-[4-(2-氧代-1,3-oxazinan-3-基)苯基]-3-甲磺酰基丙酰胺，ESI 495。

实施例 3

(R)-2-[N-(4-氯代苯基)氨基甲酰基氧基]-N-[4-(3-氧代-吗啉-4-基)苯基]-3-甲磺酰基丙酰胺的制备类似于以下流程进行:



3.1 将 24 g (217 mmol) (S)-3-氯代-1,2-丙二醇溶于维持在 0℃的 60 ml 65%硝酸中。于 70℃，将该溶液加热 30 分钟，然后于 100℃加热 15 分钟。使该反应混合物冷却，加入 15 g 碳酸氢钠，用叔丁基甲醚提取混合物。经硫酸钠干燥有机相，蒸发、残留物从氯仿中重结晶，得到 (R)-3-氯代-2-羟基丙酸，为无色针状物，熔点 93℃，ESI 125。

3.2 将 11.2 g (160 mmol)甲烷硫醇钠加入到 5.00 g (40.2 mmol) (R)-3-氯代-2-羟基丙酸的 80 ml 甲醇溶液中，将该混合物加热至沸腾 18 小时。过滤反应混合物，蒸发滤液。用 2N HCl 酸化残留物，用乙酸乙酯提取。蒸发有机相得到: (R)-2-羟基-3-甲基硫烷基丙酸，为黄色油状物;

ESI 137。

3.3 将400 mg (0.63 mmol)二月桂酸二丁基锡加入到3.70 g (27.2 mmol) (R)-2-羟基-3-甲基硫烷基丙酸和4.18 g (27.2 mmol)异氰酸4-氯代苯基酯的50 ml二氯甲烷中，于室温下将该混合物搅拌24小时。将反应混合物加入到水中，用乙酸乙酯提取。蒸发有机相得到：(R)-2-(4-氯代苯基氨基甲酰基氧基)-3-甲基硫烷基丙酸，为无色固体；ESI 290。

3.4 将1.00 g (3.45 mmol) (R)-2-(4-氯代苯基氨基甲酰基氧基)-3-甲基硫烷基丙酸、663 mg (3.45 mmol) 4-(4-氨基苯基)吗啉-3-酮和863 mg (4.50 mmol) N-(3-二甲基-氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐(DAPECl)的3 ml DMF溶液于室温下搅拌24小时。将反应混合物加入到饱和碳酸氢钠溶液中，滤除形成的沉淀，得到：(R)-2-[N-(4-氯代苯基)氨基甲酰基氧基]-N-[4-(3-氧代-吗啉-4-基)苯基]-3-甲基硫烷基丙酰胺，为无色固体；ESI 464。

3.5 将2.7 g过硫酸氢钾制剂的30 ml水溶液加入到775 mg (1.67 mmol) (R)-(4-氯代苯基)氨基甲酸2-甲基硫烷基-1-[4-(3-氧代吗啉-4-基)苯基氨基甲酰基]乙酯的50 ml甲醇溶液中，于室温下将该反应混合物搅拌24小时。将反应混合物加入到水中，滤除形成的沉淀，干燥得到：(R)-2-[N-(4-氯代苯基)氨基甲酰基氧基]-N-[4-(3-氧代-吗啉-4-基)苯基]-3-甲磺酰基丙酰胺("1C")，为无色固体；ESI 496。

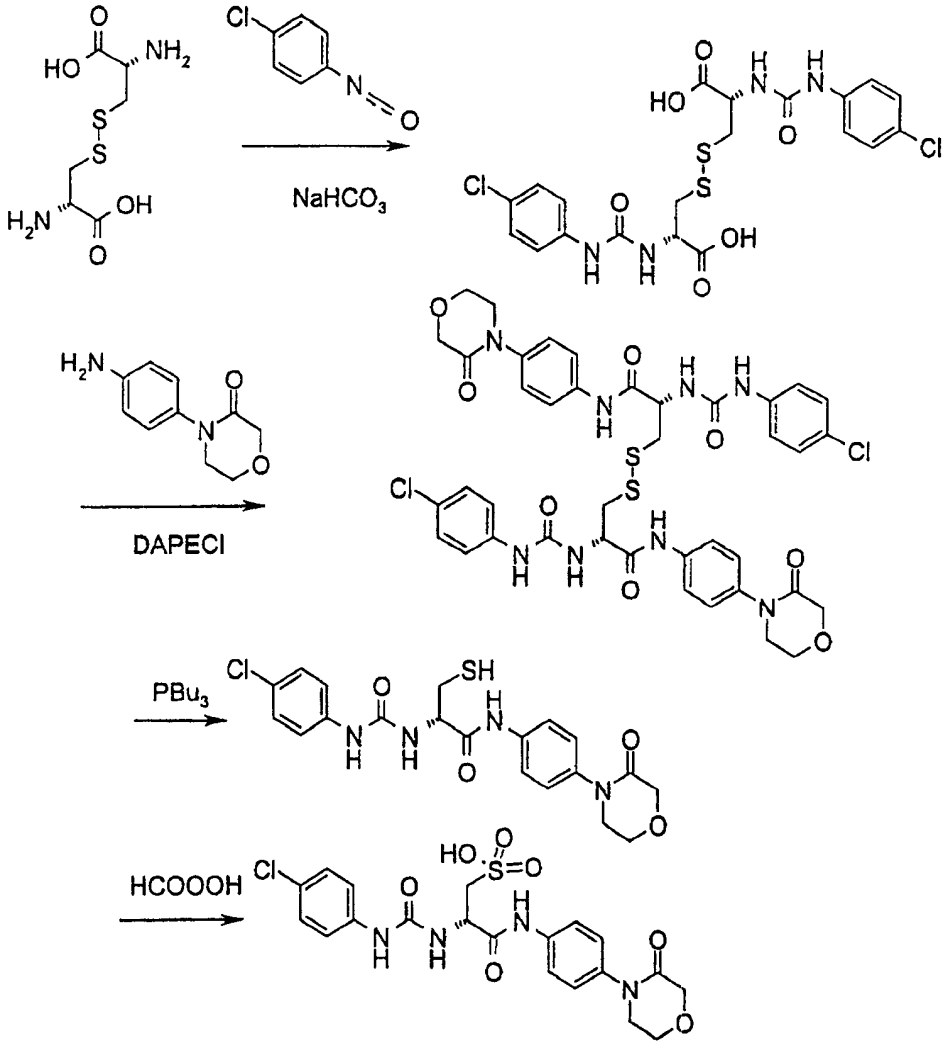
类似地获得以下化合物

(S)-2-[N-(4-氯代苯基)氨基甲酰基氧基]-N-[3-氧代吗啉-4-基)苯基]-3-甲磺酰基丙酰胺，

2-[N-(4-氯代苯基)氨基甲酰基氧基]-N-[4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)苯基]-3-甲磺酰基丙酰胺，ESI 490。

实施例 4

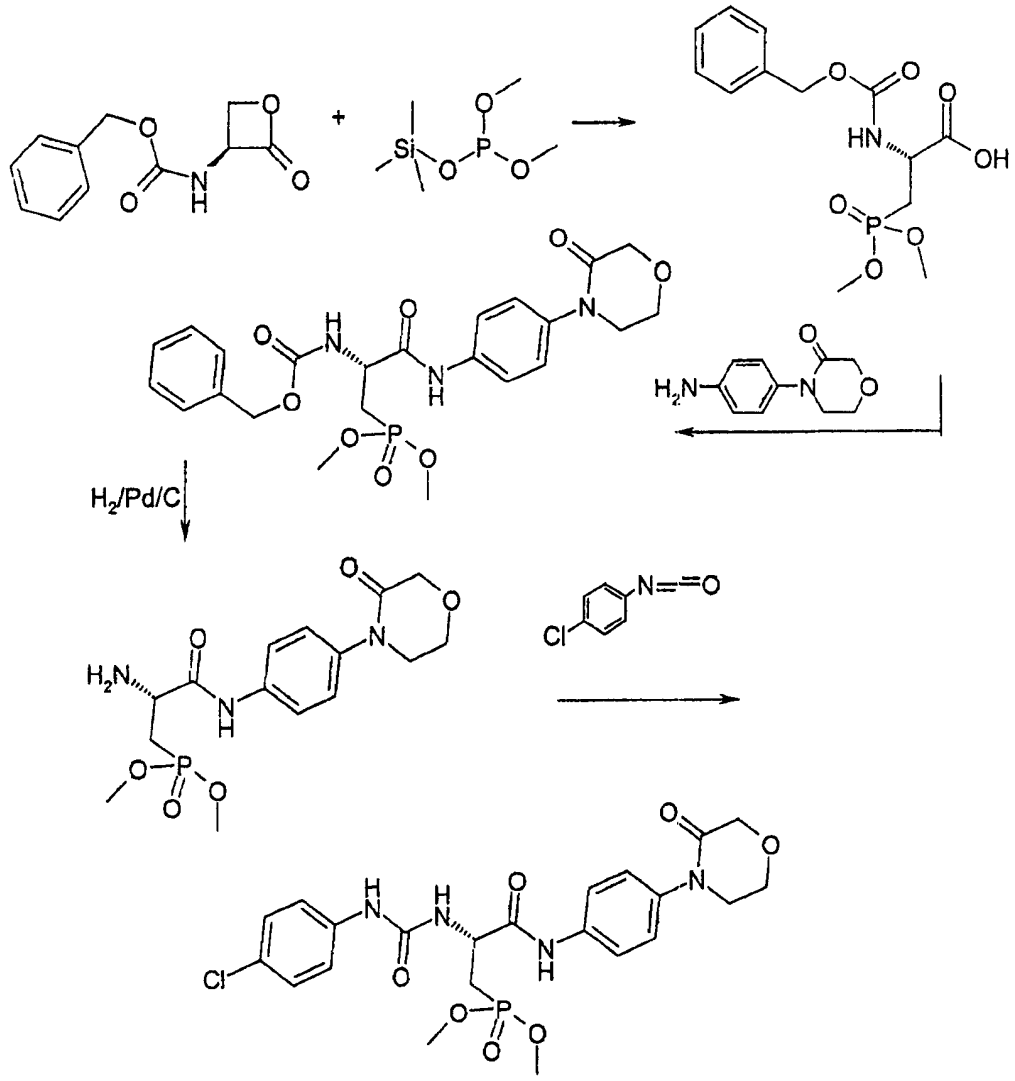
2-[3-(4-氯代苯基)脲基]-N-[4-(3-氧代吗啉-4-基)苯基]-3-磺基丙酰胺的制备类似于以下流程进行:



类似地获得2-[3-(4-氯代苯基)脲基]-N-[4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)苯基]-3-磺基丙酰胺。

实施例 5

2-[3-(4-氯代苯基)脲基]-N-[4-(2-氧代哌啶-1-基)苯基]-3-(二甲氧基磷酰基)丙酰胺的制备类似于以下流程进行:



5.1 类似于文献方法(Lohse, P.A., Felber, R., Tetrahedron Lett., 39; (1988); 2067-2070)，由 0.5 g (2.26 mmol) N-苄氧基羰基-L-丝氨酸 β-内酯和 5 ml 二甲基三甲基甲硅烷基亚磷酸盐，获得 0.5 g (64.2%)为无色油状物的(S)-2-苄氧基羰基-氨基-3-(二甲氧基磷酰基)丙酸，ESI 331。

5.2 类似于实施例 3，3.4，由 0.48 g (1.45 mmol) (S)-2-苄氧基羰基-氨基-3-(二甲氧基磷酰基)丙酸和 0.28 g (1.45 mmol) 4-(4-氨基苯基)吗啉-3-酮，获得 0.4g (53.2%)为无色油状物的(S)-2-(苄氧基-羰基氨基)-N-

[4-(3-氧代吗啉-4-基)苯基]-3-(二甲氧基磷酰基)丙酰胺。

5.3 将0.39 g (0.78 mmol) (S)-2-(苄氧基羰基氨基)-N-[4-(3-氧代吗啉-4-基)苯基]-3-(二甲氧基磷酰基)丙酰胺和0.4 g的5%钯/碳在30 ml甲醇中的混合物氢化至不再吸收氢。随后滤除反应混合物，蒸发滤液至干，得到0.27 g (S)-2-氨基-N-[4-(3-氧代吗啉-4-基)苯基]-3-(二甲氧基磷酰基)丙酰胺，为无色油状物，ESI 371。

5.4 将0.2 g (0.54 mmol) (S)-{2-氨基-2-[4-(3-氧代吗啉-4-基)苯基氨基甲酰基]乙基}磷酸二甲酯和0.092 g (0.54 mmol)异氰酸4-氯代苯基酯的10 ml二氯甲烷溶液于室温下搅拌12小时。然后依次用各10 ml的1N盐酸、饱和碳酸氢钠溶液和水洗涤所得二氯甲烷溶液，经硫酸钠干燥。汽提溶剂后，将10 ml乙醚加入到残留物中，滤除沉降的白色沉淀，得到0.28 g (100%) (S)-2-[3-(4-氯代苯基)脲基]-N-[4-(3-氧代吗啉-4-基)苯基]-3-(二甲氧基磷酰基)丙酰胺("1D")，ESI 525。

相应地获得

(R)-2-[3-(4-氯代苯基)脲基]-N-[4-(3-氧代吗啉-4-基)苯基]-3-(二甲氧基磷酰基)丙酰胺，ESI 525;

(R)-2-[3-(4-氯代苯基)脲基]-N-[3-甲基-4-(3-氧代吗啉-4-基)苯基]-3-(二甲氧基磷酰基)丙酰胺，ESI 539和

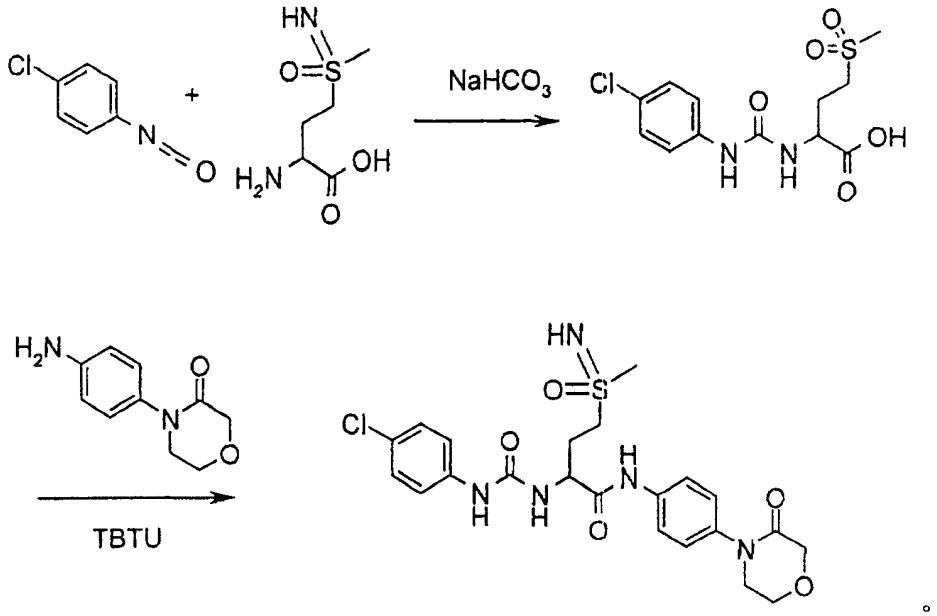
(S)-2-[3-(4-氯代苯基)脲基]-N-[3-甲基-4-(3-氧代吗啉-4-基)苯基]-3-(二甲氧基磷酰基)丙酰胺，ESI 539。

类似地获得2-[3-(4-氯代苯基)脲基]-N-[4-(2-氧代哌啶-1-基)苯基]-3-(二甲氧基磷酰基)丙酰胺。

将其水解得到2-[3-(4-氯代苯基)脲基]-N-[4-(3-氧代吗啉-4-基)苯基]-3-膦酰基丙酰胺。

实施例 6

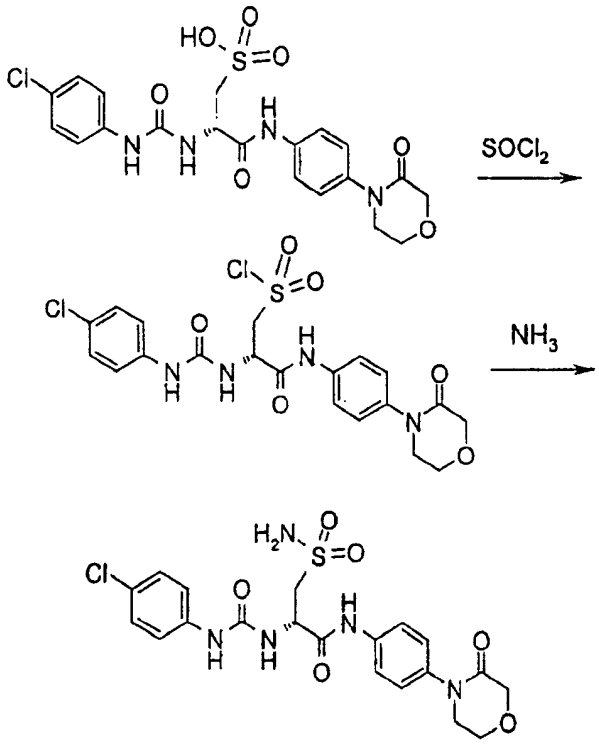
2-[3-(4-氯代苯基)脲基]-N-[4-(3-氧代吗啉-4-基)苯基]-4-(甲基亚磺酰亚氨基(sulfoximinyl))丁酰胺的制备类似于以下流程进行:



。

实施例 7

2-[3-(4-氯代苯基)脲基]-N-[4-(3-氧代吗啉-4-基)苯基]-3-氨磺酰基丙酰胺的制备类似于以下流程进行:

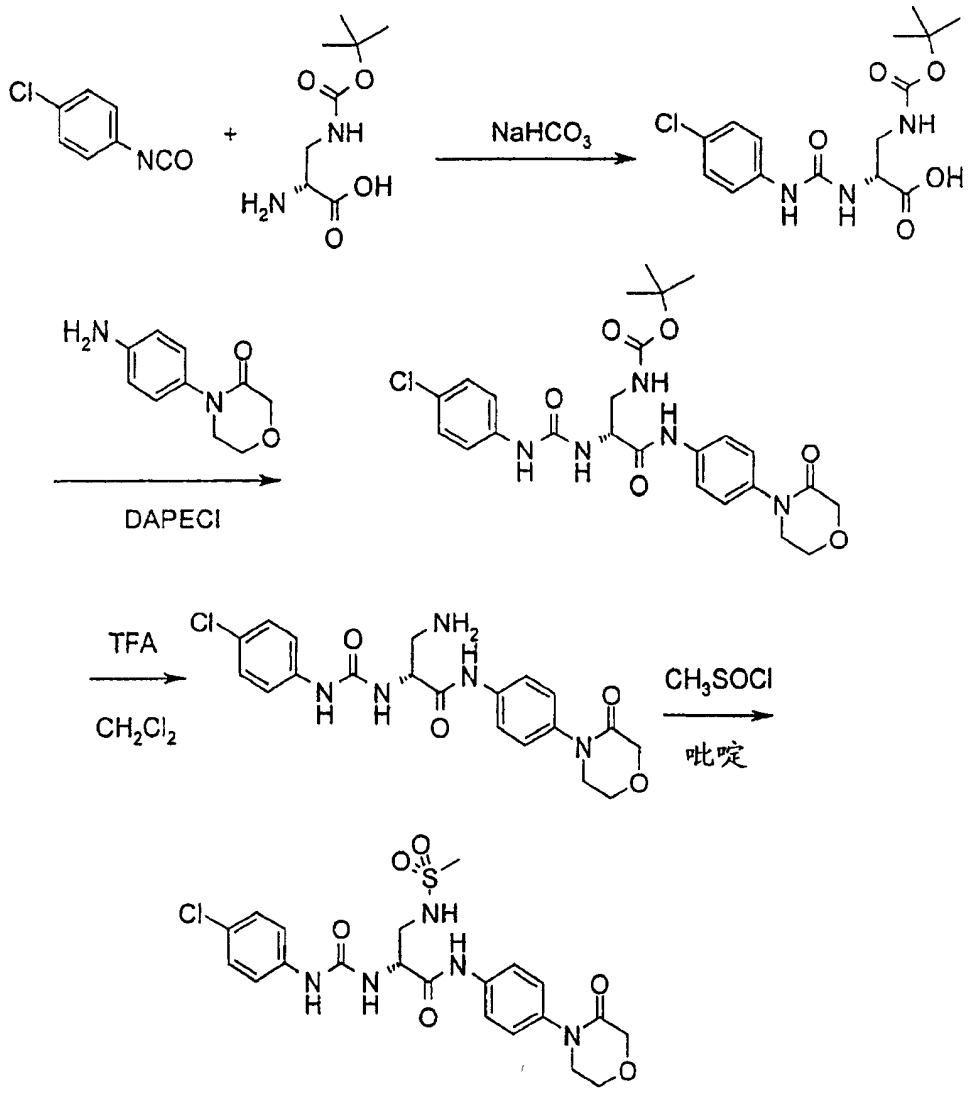


。

类似地获得 2-[3-(4-氯代苯基)脲基]-N-[4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)苯基]-3-氨磺酰基丙酰胺。

实施例 8

2-[3-(4-氯代苯基)脲基]-N-[4-(3-氧代吗啉-4-基)苯基]-3-甲磺酰基氨基丙酰胺的制备类似于以下流程进行:

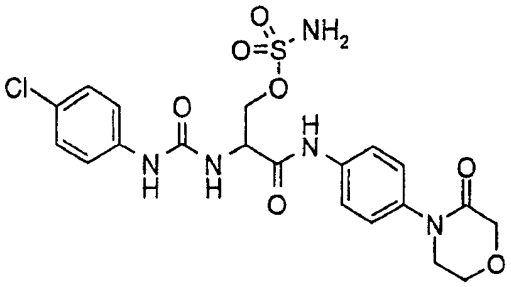


。

类似地获得化合物(R)-2-[3-(4-氯代苯基)脲基]-N-[4-(3-氧代吗啉-4-基)苯基]-5-甲磺酰基氨基戊酰胺，ESI 552。

实施例 9

2-[3-(4-氯代苯基)脲基]-N-[4-(3-氧代吗啉-4-基)苯基]-3-氨磺酰基丙酰胺的制备



可通过使羟基衍生物与氯代磺酰基异氰酸酯反应来进行。

相应地获得(R)-2-[3-(4-氯代苯基)脲基]-N-[4-(3-氧代吗啉-4-基)苯基]-3-氨磺酰基丙酰胺，ESI 512。

药理学数据(对受体的亲和力)

化合物号	FXa-IC_{50} [M]	TF/FVIIa-IC_{50} [M]
"1A"	2.8×10^{-8}	2.8×10^{-8}
"1B"	4.2×10^{-8}	4.3×10^{-8}
"1C"	5.9×10^{-8}	5.8×10^{-8}
"2A"	6.4×10^{-9}	1.2×10^{-8}
"1C"	1.1×10^{-8}	2.3×10^{-8}
"1D"	8.5×10^{-8}	

以下实施例涉及药剂。

实施例 A：注射管形瓶剂

用 2N 盐酸将 100 g 式 I 的活性成分与 5 g 磷酸氢二钠在 3 升双蒸水中的溶液调节到 pH 6.5，无菌过滤，转移到注射管形瓶中，在无菌条件下冷冻干燥并在无菌条件下密封。每个注射管形瓶含有 5 mg 活性成分。

实施例 B: 栓剂

将 20 g 式 I 的活性成分与 100 g 大豆卵磷脂和 1400 g 可可脂的混合物熔融，倾入模具中并使其冷却。每个栓剂含有 20 mg 活性成分。

实施例 C: 溶液剂

由 1 g 式 I 的活性成分、9.38 g $NaH_2PO_4.2H_2O$、28.48 g $Na_2HPO_4.12H_2O$ 和 0.1 g 苯扎氯铵在 940 ml 双蒸水中制备溶液。调节 pH 到 6.8 并使溶液达到 1 L，通过辐照灭菌。该溶液可用作滴眼剂。

实施例 D: 软膏剂

在无菌条件下将 500 mg 式 I 的活性成分与 99.5 g 凡士林混合。

实施例 E: 片剂

用常规的方法压制 1kg 式 I 的活性成分、4 kg 乳糖、1.2 kg 马铃薯淀粉、0.2 kg 滑石和 0.1 kg 硬脂酸镁的混合物得到片剂，使每片含有 10 mg 活性成分。

实施例 F: 包衣片剂

类似于实施例 E 压制片剂，随后通过常规的方法用蔗糖、马铃薯淀粉、滑石、黄芪胶和染料的包衣料进行包衣。

实施例 G: 胶囊剂

用常规的方法将 2 kg 式 I 的活性成分装入硬明胶胶囊中，使每粒胶囊含有 20 mg 活性成分。

实施例 H: 安瓿剂

将 1kg 式 I 的活性成分在 60 升双蒸水中的溶液无菌过滤，转移到安瓿中，在无菌条件下冷冻干燥并在无菌条件下密封。每支安瓿含有 10 mg 活性成分。