



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101516834 B

(45) 授权公告日 2013. 04. 03

(21) 申请号 200780034182. 2

(22) 申请日 2007. 08. 31

(30) 优先权数据

102006042926. 5 2006. 09. 13 DE

(85) PCT申请进入国家阶段日

2009. 03. 13

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2007/007613 2007. 08. 31

(87) PCT申请的公布数据

W02008/031509 DE 2008. 03. 20

(73) 专利权人 塞诺菲 - 安万特股份有限公司

地址 法国巴黎

(72) 发明人 H·施泰因哈根 M·弗尔曼

J·格利策 H·施罗伊德

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

代理人 封新琴

(51) Int. Cl.

C07C 237/22 (2006. 01)

C07D 207/34 (2006. 01)

C07D 209/42 (2006. 01)

C07D 213/56 (2006. 01)

C07D 215/48 (2006. 01)

C07D 217/22 (2006. 01)

C07D 235/30 (2006. 01)

C07D 239/28 (2006. 01)

C07D 333/38 (2006. 01)

C07D 333/70 (2006. 01)

A61K 31/166 (2006. 01)

A61K 31/341 (2006. 01)

A61K 31/343 (2006. 01)

A61K 31/381 (2006. 01)

A61K 31/40 (2006. 01)

A61K 31/404 (2006. 01)

A61K 31/4184 (2006. 01)

C07D 241/44 (2006. 01)

A61K 31/428 (2006. 01)

C07D 277/82 (2006. 01)

A61K 31/47 (2006. 01)

C07D 307/54 (2006. 01)

A61K 31/505 (2006. 01)

C07D 307/85 (2006. 01)

A61P 7/02 (2006. 01)

C07D 239/95 (2006. 01)

(56) 对比文件

CN 1140709 A, 1997. 01. 22, 说明书第 1-125 页.

US 2001/0006977 A1, 2001. 07. 05, 说明书第 0001-0580 段.

US 7056932 B2, 2006. 06. 06, 说明书第 1-46 项.

W0 94/22885 A1, 1994. 10. 13, 说明书第 1-19 页.

Douglas G. Batt, et al. 5-Amidinoindoles as dual inhibitors of coagulation factors IXa and Xa. 《Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters》. 2004, 第 14 卷 5269-5273.

审查员 杨志培

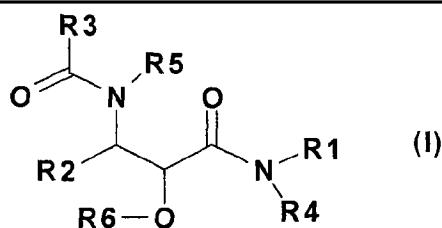
权利要求书 2 页 说明书 37 页

(54) 发明名称

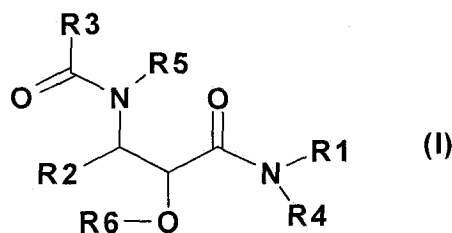
用作凝血因子 IXa 抑制剂的异丝氨酸衍生物

(57) 摘要

本发明涉及具有抗血栓活性的式 (I) 化合物, 其尤其抑制凝血因子 IXa, 并涉及其制备方法和其作为药物的用途。



1. 式 I 化合物和 / 或式 I 化合物的所有立体异构形式和 / 或这些形式的任意比例的混合物和 / 或式 I 化合物的生理上可耐受的盐,



其中

R1 是 Het-Z, 其中 Het 选自苯并咪唑基和异喹啉基, 并且其中 Z 是氨基;

R2 是苯基, 其中苯基是未取代的或被 T 单或二取代的;

R3 是

1) 苯基, 其中苯基是未取代的或被 T 单或二取代的;

2) Het-2, 其中 Het-2 选自噻吩基, 并且其中 Het-2 是未取代的或被 T 单或二取代的;

5) 苯基-Q-Het-2, 其中 Het-2 选自吗啉基; 或

7) Het-2-Q-Het-2, 其中两个 Het-2 基团均选自噻吩基;

Q 是共价键;

T 是

2)-(C₁-C₄)-烷基;

4)-O-(C₁-C₄)-烷基;

R4、R5 和 R6 在每种情况下是氢原子。

2. 化合物, 其选自:

N-[2-(2-氨基-3H-苯并咪唑-5-基氨基甲酰基)-2-羟基-1-苯基乙基]-4-异丙基苯甲酰胺,

N-[2-(2-氨基-3H-苯并咪唑-5-基氨基甲酰基)-2-羟基-1-苯基乙基]-4-吗啉-4-基苯甲酰胺,

5-乙基-噻吩-2-甲酸 [2-(2-氨基-3H-苯并咪唑-5-基氨基甲酰基)-2-羟基-1-苯基乙基] 酰胺,

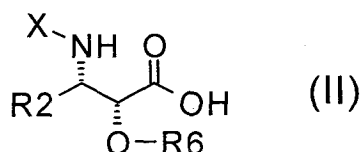
[2,2'] 联噻吩-5-甲酸 [2-(2-氨基-3H-苯并咪唑-5-基氨基甲酰基)-2-羟基-1-苯基乙基] 酰胺,

N-[2-(1-氨基异喹啉-6-基氨基甲酰基)-2-羟基-1-苯基乙基]-4-乙基苯甲酰胺,

N-[2-(2-氨基-3H-苯并咪唑-5-基氨基甲酰基)-1-(3,5-二甲氧基苯基)-2-羟基乙基]-4-异丙基苯甲酰胺。

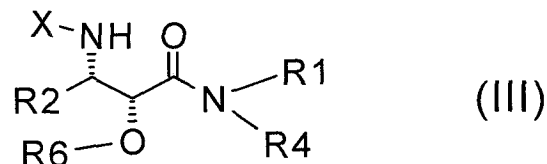
3. 制备权利要求 1 所要求保护的式 I 化合物的方法, 该方法包括:

a) 使式 II 化合物

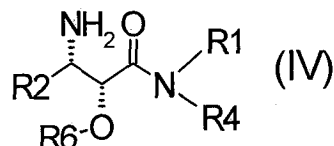


其中 X 是氨基保护基团, 且基团 R2 和 R6 如式 I 中所定义

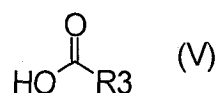
与化合物 $\text{NH}(\text{R}1)(\text{R}4)$ 反应,得到式 III 化合物,



其中 X 是氨基保护基团,且基团 R1、R2、R4 和 R6 如式 I 中所定义,并通过除去保护基团将式 III 化合物转化为式 IV 化合物,



其中基团 R1、R2、R4 和 R6 如式 I 中所定义,并且使其与其中 R3 如式 I 中所定义的式 V 化合物反应,



得到式 I 化合物,或者

b) 分离游离形式的根据方法 a) 制备的式 I 化合物或使其从生理上不可耐受的盐中释放,或在酸性或碱性基团存在的情况下,将其转化为生理上可耐受的盐;或

c) 将根据方法 a) 制备的式 I 化合物分离为纯的对映体或非对映体,其中所述式 I 化合物根据其化学结构而以对映体或非对映体形式存在,所述分离通过以下方法完成:与对映体纯的酸或碱形成盐;在手性固定相上的色谱法;或用手性对映体纯的氨基酸衍生化;分离如此得到的非对映体,并除去手性辅助基团。

4. 药物,该药物包含有效量的至少一种权利要求 1 或 2 所要求保护的化合物以及药学上适当的且生理上可耐受的载体和/或其它活性物质。

5. 权利要求 1 或 2 所要求保护的化合物在制备用于预防和治疗所有那些伴有血栓形成、栓塞、凝固性过高或纤维化改变的疾病的药物中的用途。

用作凝血因子 IXa 抑制剂的异丝氨酸衍生物

[0001] 本发明涉及新的具有抗血栓形成活性的式 I 化合物,具体而言,其抑制凝血因子 IXa,并涉及它们的制备及其作为药物的用途。

[0002] 血液凝固是控制血流的过程,其对于哺乳动物的生存非常重要。在血管损伤后,凝固及随后的伤口愈合发生后的凝块溶解过程开始,并且该过程可分为以下四个阶段:

[0003] 1. 血管收缩或血管紧缩阶段:通过这一方式,减少损伤区域中的血液损失;

[0004] 2. 接下来是通过凝血酶的血小板活化阶段。血小板粘附至血管壁损伤部位,并形成血小板聚集体。蛋白质纤维蛋白原在此负责通过合适的表面受体的血小板的交联。血小板还结合至损伤的血管壁细胞外基质的暴露的胶原,并且其通过这一方式被活化。在血小板活化后,许多信使物质被分泌出来,其诱导其它血小板的活化。同时,一种膜脂即磷脂酰丝氨酸从血小板的膜内侧被转运至外侧,凝血因子的复合物可以聚集于其上。血小板通过这一机制加快血液凝固。

[0005] 3. 这些凝固复合物的形成导致凝血酶大量形成,所述的凝血酶通过切割两个小肽将可溶解的纤维蛋白原转化为纤维蛋白。纤维蛋白单体自发地形成丝状链,在被凝血因子 XIII 交联后,从该丝状链形成稳定的蛋白质网。最初较松散的血小板聚集体被该纤维蛋白网稳定;血小板聚集体和纤维蛋白网是血栓的两个重要组成部分。

[0006] 4. 在伤口愈合后,通过内源纤维蛋白溶解系统的关键酶纤维蛋白溶酶的作用溶解血栓。

[0007] 两条可选的途径可以导致纤维蛋白凝块的形成,即内在途径和外在途径。这些途径由不同的机制启动,但在后期,它们会聚在一起带来常见的最后的凝固级联路径。在这最后的凝固路径中,凝血因子 X 被活化。活化的因子 X 负责从在血液中循环的未活化的前体凝血酶原形成凝血酶。异常地在没有损伤的情况下在血管壁底部形成血栓是内在途径的结果。作为对组织损伤或伤害作出反应的纤维蛋白凝块形成是外在途径的结果。两条途径都包含相对大量的蛋白质,这些蛋白质被称为凝血因子。

[0008] 内在途径需要凝血因子 V、VIII、IX、X、XI 和 XII 以及前激肽释放酶、高分子量激肽原、钙离子和来自血小板的磷脂。

[0009] 当前激肽释放酶、高分子量激肽原、因子 XI 和 XII 结合至带负电的表面时,内在途径即被启动。该时间点称为接触期。暴露于血管壁胶原是接触期的最初刺激。接触期过程的结果是前激肽释放酶转化为激肽释放酶,其随后活化因子 XII。因子 XIIa 使其它的前激肽释放酶水解为激肽释放酶,因此结果是致使活化。随着增加的因子 XII 的活化,因子 XI 发生活化,其导致血管扩张剂缓激肽的释放。结果,出现最开始的血管收缩期的结局。缓激肽是从高分子量激肽原形成的。在 Ca^{2+} 离子的存在下,因子 XIa 活化因子 IX。因子 IX 是一种酶原,其含有维生素 K 依赖的 γ -羧基谷氨酸 (GLA) 残基。在 Ca^{2+} 结合至这些 GLA 残基后,丝氨酸蛋白酶活性变得很显著。许多血液凝固级联的丝氨酸蛋白酶(因子 II、VII、IX 和 X)都含有该维生素 K 依赖的 GLA 残基。因子 IXa 切割因子 X 并致使活化为因子 Xa。形成因子 IXa 的必要条件是由 Ca^{2+} 和因子 VIIIa、IXa 及 X 在激活的血小板表面上形成 tenase 复合体。活化的血小板的反应之一是磷脂酰丝氨酸和磷脂酰肌醇沿着表面呈现。这些磷脂

的暴露首先使 tenase 复合体的形成成为可能。在这一过程中,因子 VIII 具有因子 IXa 和 X 的受体的功能。因此,因子 VIII 是凝固级联中的辅因子。因子 VIII 的活化(其伴随有实际受体即因子 VIIIa 的形成)仅需要最小量的凝血酶。随着凝血酶浓度的增加,因子 VIIIa 最终被进一步切割并被凝血酶失活。凝血酶这一与因子 VIII 相关的双重活性导致 tenase 复合体形成的自我限制并因此限制血液凝固。

[0010] 外在途径需要组织因子(TF)和凝血因子 V、VII、VIII、IX 和 X。在血管受伤害的情况下,组织因子(TF)与凝血因子 VII 聚集,并且使后者活化。TF 和凝血因子 VII 的复合物具有两种底物,即凝血因子 X 和 IX。

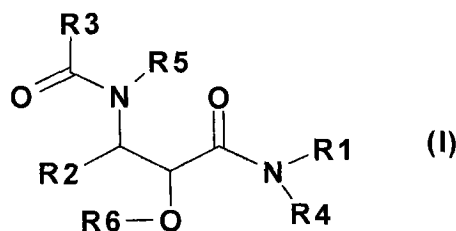
[0011] 凝血因子 IX 可以通过内在途径和外在途径的方式被活化。因此,因子 IXa 的活化是凝固活化的两条途径之间的重要交点。

[0012] 因子 IXa 在血液凝固中具有很重要的作用。因子 IXa 的缺乏导致 B 型血友病,而血液中因子 IXa 的升高的浓度导致血栓形成的风险显著增加(Weltermann A 等, J Thromb Haemost. 2003 ;1 :28-32)。因子 IXa 活性的调节能在动物模型中减少血栓形成(Feuerstein GZ 等, Thromb Haemost. 1999 ;82 :1443-1445)。

[0013] 根据本发明的式 I 化合物适于预防性或治疗性施用至患有如下疾病的人类,其中所述疾病伴有血栓形成、栓塞、凝固性过高或纤维化改变。它们可以用于二级预防,并且适于急性和长期治疗。

[0014] 因此,本发明涉及式 I 化合物和 / 或式 I 化合物的所有立体异构形式和 / 或这些形式的任意比例的混合物,和 / 或式 I 化合物的生理上可耐受的盐,

[0015]



[0016] 其中

[0017] R1 是 1)-(C₆-C₁₄)-芳基-Z, 其中 Z 是碱性含氮基团, 并且其中芳基是未取代的或被 T 单、二或三取代的;

[0018] 2)-(C₃-C₁₂)-环烷基-Z, 其中 Z 是碱性含氮基团, 并且其中环烷基是未取代的或被 T 单、二或三取代的;

[0019] 3) 四至十五元 Het-Z, 其中 Z 是碱性含氮基团, 并且其中 Het 是未取代的或另外被 T 单、二或三取代的;

[0020] R2 是 1)-(C₀-C₄)-亚烷基-(C₆-C₁₄)-芳基, 其中芳基是未取代的或被 T 单、二或三取代的;

[0021] 2)-(C₀-C₄)-亚烷基-(C₃-C₈)-环烷基, 其中环烷基是未取代的或被 T 单、二或三取代的;或

[0022] 3)-(C₀-C₄)-亚烷基-Het, 其中 Het 是未取代的或被 T 单、二或三取代的;

[0023] R3 是 1)-(C₀-C₄)-亚烷基-(C₆-C₁₄)-芳基, 其中芳基是未取代的或被 T 单、二或三取代的;

[0024] 2) $-O-(C_1-C_4)-$ 亚烷基 $-(C_6-C_{14})-$ 芳基, 其中芳基是未取代的或被 T 单、二或三取代的;

[0025] 3) $-(C_0-C_4)-$ 亚烷基 $-Het$, 其中 Het 是未取代的或被 T 单、二或三取代的;

[0026] 4) $-O-(C_1-C_4)-$ 亚烷基 $-Het$, 其中 Het 是未取代的或被 T 单、二或三取代的;

[0027] 5) $-(C_0-C_4)-$ 亚烷基 $-(C_6-C_{14})-$ 芳基 $-Q-(C_6-C_{14})-$ 芳基, 其中两个芳基在每种情况下彼此独立地是未取代的或被 T 单、二或三取代的;

[0028] 6) $-(C_0-C_4)-$ 亚烷基 $-(C_6-C_{14})-$ 芳基 $-Q-(C_3-C_{12})-$ 环烷基, 其中芳基和环烷基在每种情况下彼此独立地是未取代的或被 T 单、二或三取代的;

[0029] 7) $-(C_0-C_4)-$ 亚烷基 $-(C_6-C_{14})-$ 芳基 $-Q-Het$, 其中芳基和 Het 在每种情况下彼此独立地是未取代的或被 T 单、二或三取代的;

[0030] 8) $-(C_0-C_4)-$ 亚烷基 $-Het-Q-(C_6-C_{14})-$ 芳基, 其中芳基和 Het 在每种情况下彼此独立地是未取代的或被 T 单、二或三取代的;

[0031] 或

[0032] 9) $-(C_0-C_4)-$ 亚烷基 $-Het-Q-Het$, 其中两个 Het 基团在每种情况下彼此独立地是未取代的或被 T 单、二或三取代的;

[0033] 10) $-N(R5)-(C_1-C_4)-$ 亚烷基 $-(C_6-C_{14})-$ 芳基, 其中芳基是未取代的或被 T 单、二或三取代的; 或

[0034] 11) $-N(R5)-(C_1-C_4)-$ 亚烷基 $-Het$, 其中 Het 是未取代的或被 T 单、二或三取代的;

[0035] Q 是共价键、 $-(C_1-C_4)-$ 亚烷基、 $-NH-$ 、 $-N((C_1-C_4)-\text{烷基})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$

[0036] 或 $-SO_2-$;

[0037] T 是 1) 卤素;

[0038] 2) $-(C_1-C_6)-$ 烷基, 其中烷基是未取代的或被 $-(C_1-C_3)-$ 氟代烷基、 $-N-C(O)-OH$ 或 $-N-C(O)-(C_1-C_4)-$ 烷基单、二或三取代的;

[0039] 3) $-(C_1-C_3)-$ 氟代烷基;

[0040] 4) $-(C_3-C_8)-$ 环烷基;

[0041] 5) $-OH$;

[0042] 6) $-O-(C_1-C_4)-$ 烷基;

[0043] 7) $-O-(C_1-C_3)-$ 氟代烷基;

[0044] 8) $-NO_2$;

[0045] 9) $-CN$;

[0046] 10) $-N(R10)(R11)$, 其中 $R10$ 和 $R11$ 彼此独立地是氢原子、 $-(C_3-C_8)-$ 环烷基、卤素或 $-(C_1-C_6)-$ 烷基;

[0047] 11) $-C(O)-NH-R10$;

[0048] 12) $-NH-C(O)-R10$;

[0049] 13) $-NH-SO_2-R10$;

[0050] 14) $-SO_2-(C_1-C_4)-$ 烷基;

[0051] 15) $-SO_2-NH-R10$;

[0052] 16) $-SO_2-(C_1-C_3)-$ 氟代烷基;

[0053] 17) $-S-(C_1-C_4)-$ 烷基; 或

[0065] 2)-(C₀-C₄)-亚烷基-Het,其中 Het 如上面所定义,且是未取代的或被 T 单、二或三取代的;

[0066] 3)-(C₀-C₄)-亚烷基-(C₆-C₁₄)-芳基-Q-(C₆-C₁₄)-芳基,其中两个芳基在每种情况下彼此独立地如上面所定义,且在每种情况下彼此独立地是未取代的或被 T 单、二或三取代的;

[0067] 4)-(C₀-C₄)-亚烷基-(C₆-C₁₄)-芳基-Q-(C₃-C₁₂)-环烷基,其中芳基如上面所定义,且环烷基是未取代的或被 T 单、二或三取代的;

[0068] 5)-(C₀-C₄)-亚烷基-(C₆-C₁₄)-芳基-Q-Het,其中芳基和 Het 如上面所定义,且在每种情况下彼此独立地是未取代的或被 T 单、二或三取代的;

[0069] 6)-(C₀-C₄)-亚烷基-Het-Q-(C₆-C₁₄)-芳基,其中芳基和 Het 如上面所定义,且在每种情况下彼此独立地是未取代的或被 T 单、二或三取代的;或

[0070] 7)-(C₀-C₄)-亚烷基-Het-Q-Het,其中两个 Het 基团如上面所定义,且在每种情况下彼此独立地是未取代的或被 T 单、二或三取代的;

[0071] Q 是共价键、-(C₁-C₄)-亚烷基、-NH-、-N((C₁-C₄)-烷基)-或-O-;

[0072] T 是 1) 卤素;

[0073] 2)-(C₁-C₆)-烷基,其中烷基是未取代的或被-(C₁-C₃)-氟代烷基、-N-C(O)-OH 或 -N-C(O)-(C₁-C₄)-烷基单、二或三取代的;

[0074] 3)-(C₁-C₃)-氟代烷基;

[0075] 4)-(C₃-C₆)-环烷基;

[0076] 5)-OH;

[0077] 6)-O-(C₁-C₄)-烷基;

[0078] 7)-O-(C₁-C₃)-氟代烷基;

[0079] 8)-NO₂;

[0080] 9)-CN;

[0081] 10)-N(R10)(R11),其中 R10 和 R11 彼此独立地是氢原子、-(C₃-C₆)-环烷基、卤素或-(C₁-C₆)-烷基;

[0082] 11)-C(O)-NH-R10;

[0083] 12)-NH-C(O)-R10;

[0084] 13)-NH-SO₂-R10;

[0085] 14)-SO₂-(C₁-C₄)-烷基;

[0086] 15)-SO₂-NH-R10;

[0087] 16)-SO₂-(C₁-C₃)-氟代烷基;

[0088] 17)-S-(C₁-C₄)-烷基;或

[0089] 18)-S-(C₁-C₃)-氟代烷基;

[0090] R4 和 R5 是相同的或不同的,且彼此独立地是氢原子或-(C₁-C₄)-烷基;且

[0091] R6 是氢原子、-C(O)-R12、-C(O)-O-R12、-C(O)-NH-R12 或-(C₁-C₄)-烷基,其中

[0092] R12 是-(C₁-C₆)-烷基、-(C₃-C₆)-环烷基、-(C₆-C₁₄)-芳基或 Het。

[0093] 此外,本发明涉及式 I 化合物和/或式 I 化合物的所有立体异构形式和/或这些形式的任意比例的混合物,和/或式 I 化合物的生理上可耐受的盐,其中

[0094] R1 是 4- 苯甲脒、氨基甲基苯基或 Het-Z, 其中 Het 选自苯并咪唑基、苯并噻唑基和异喹啉基, 并且其中 Z 是氨基;

[0095] R2 是 1) 苯基, 其中苯基是未取代的或被 T 单或二取代的; 或

[0096] 2) Het-1, 其中 Het-1 选自呋喃基、吡唑基或噻吩基, 且 Het-1 是未取代的或被 T 单或二取代的;

[0097] R3 是 1) 苯基, 其中苯基是未取代的或被 T 单或二取代的;

[0098] 2) Het-2, 其中 Het-2 选自苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、喹啉基、喹喔啉基、呋喃基、吡啶基、异喹啉基、异噻唑基、吗啉基、哌啶基、吡啶基、噻啶基、吡咯烷基、吡咯基、噻吩基、噻吩并吡咯基或噻吩并噻吩基, 并且其中 Het-2 是未取代的或被 T 单或二取代的;

[0099] 3) - 苯基 -Q- 苯基, 其中两个苯基基团在每种情况下彼此独立地是未取代的或被 T 单或二取代的;

[0100] 4) 苯基 -Q- (C₃-C₆)- 环烷基, 其中苯基和环烷基在每种情况下彼此独立地是未取代的或被 T 单或二取代的;

[0101] 5) 苯基 -Q- Het-2, 其中 Het-2 如上面所定义, 且苯基和 Het-2

[0102] 在每种情况下彼此独立地是未取代的或被 T 单或二取代的;

[0103] 6) Het-2-Q- 苯基, 其中 Het-2 如上面所定义, 且苯基和 Het-2 在每种情况下彼此独立地是未取代的或被 T 单或二取代的; 或

[0104] 7) Het-2-Q- Het-2, 其中两个 Het-2 基团如上面所定义, 且在每种情况下彼此独立地是未取代的或被 T 单或二取代的;

[0105] Q 是共价键、-CH₂-、-N(CH₃)- 或 -O-;

[0106] T 是 1) F、Cl 或 Br;

[0107] 2) -(C₁-C₄)- 烷基, 其中烷基是未取代的或被 -CF₃ 或 -N-C(=O)-CH₃ 单或二取代的;

[0108] 3) -CF₃;

[0109] 4) -O-(C₁-C₄)- 烷基;

[0110] 5) -O-CF₃;

[0111] 6) -NO₂;

[0112] 7) -N(R10)(R11), 其中 R10 和 R11 彼此独立地是氢原子或 -(C₁-C₄)- 烷基;

[0113] 8) -SO₂-CH₃;

[0114] 9) -S-CF₃; 或

[0115] 10) -S-(C₁-C₂)- 烷基;

[0116] R4、R5 和 R6 在每种情况下是氢原子。

[0117] 术语“(C₁-C₄)- 烷基”或“(C₁-C₆)- 烷基”意指其碳链是直链或支链的且含有 1 至 4 或 1 至 6 个碳原子的烃基, 例如, 甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、异戊基、新戊基、己基、2,3- 二甲基丁烷或新己基。

[0118] 术语“-(C₀-C₄)- 亚烷基”意指其碳链是直链或支链的且含有 1 至 4 个碳原子的烃基, 例如亚甲基、亚乙基、亚丙基、亚异丙基、亚异丁基、亚丁基或亚叔丁基。“-C₀- 亚烷基”是共价键。术语“-(C₁-C₄)- 亚烷基”意指其碳链是直链或支链的且含有 1 至 4 个碳原子的烃基, 例如亚甲基(-CH₂-)、亚乙基(-CH₂-CH₂-)、亚丙基(-CH₂-CH₂-CH₂-)、亚异丙基、亚异丁基、

亚丁基或亚叔丁基。

[0119] 术语“ $-(C_3-C_{12})$ -环烷基”意指 3 至 12 个碳原子的环,诸如衍生自在环中含有 3 至 8 个碳原子的单环的化合物,所述单环诸如环丙烷、环丁烷、环戊烷、环己烷、环庚烷或环辛烷;衍生自二环的化合物,所述二环是二环 [4.2.0] 辛烷、八氢化茚、十氢化萘、十氢蒽、十氢苯并环庚烯或十二氢庚间三烯并庚间三烯;或衍生自桥环诸如螺 [2.5] 辛烷、螺 [3.4] 辛烷、螺 [3.5] 壬烷、二环 [3.1.1] 庚烷、二环 [2.2.1] 庚烷或二环 [2.2.2] 辛烷的化合物。

[0120] 术语“ $-(C_3-C_6)$ -环烷基”或“ $-(C_3-C_8)$ -环烷基”意指衍生自在环中含有 3 至 6 或 3 至 8 个碳原子的单环的基团,所述单环诸如环丙烷、环丁烷、环戊烷、环己烷、环庚烷或环辛烷。

[0121] 术语“ $-(C_6-C_{14})$ -芳基”意指在环中含有 6 至 14 个碳原子的芳香烃基。 $-(C_6-C_{14})$ -芳基例如是苯基、萘基(例如 1-萘基、2-萘基)、蒽基或芴基。萘基且尤其是苯基是优选的芳基。

[0122] 术语“四至十五元 Het”或“Het”意指含有 4 至 15 个碳原子的环系统,其以彼此相连的一、二或三环系统形式存在,且其中一个、两个、三个或四个相同或不同的选自氧、氮或硫的杂原子可以替换各个碳原子。这些环系统的实例是:吡啶基、氮杂萘基、吡丁啶基、苯并咪唑啉基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、硫茚基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并异噻唑基、苯并异噻唑基、呋唑基、4aH-呋唑基、呋啉基、 β -呋啉基、喹啉基、喹啉基、喹啉基、4H-喹啉基、喹啉基、奎宁环基、苯并二氢吡喃基、色烯基、噌啉基、十氢喹啉基、二苯并呋喃基、硫茚基、二氢呋喃 [2,3-b]-四氢呋喃基、二氢呋喃基、间二氧杂环戊烯基、二噻唑基、二氧杂环戊烯基、2H,6H-1,5,2-二噻唑基、呋喃基、呋喃基、咪唑烷基、咪唑啉基、咪唑基、1H-吡唑基、二氢吡唑基、吡唑基、3H-吡唑基、异苯并呋喃基、异喹啉基、异苯并二氢吡喃基、异吡唑基、异二氢吡唑基、异吡唑基、异噻唑烷基、2-异噻唑啉基、异噻唑基、异噻唑基、异噻唑基、异噻唑烷基、2-异噻唑啉基、吗啉基、萘啶基、八氢异喹啉基、噻二唑基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、噻唑烷基、噻唑基、噻唑烷基、氧代硫杂戊环基、菲啶基、菲基、菲咯啉基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噻嗪基、吩噻嗪基、酞嗪基、哌嗪基、哌啶基、蝶啶基、嘌呤基、吡喃基、吡嗪基、吡唑烷基、吡唑啉基、吡唑基、哒嗪基、吡啶并噻唑基、吡啶并咪唑基、吡啶并噻唑基、吡啶并噻吩基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、吡咯啉基、2H-吡咯基、吡咯基、四氢呋喃基、四氢异喹啉基、四氢喹啉基、四氢吡啶基、6H-1,2,5-噻二唑基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、噻蒽基、噻嗪基、噻唑基、噻吩基、噻吩并咪唑基、噻吩并噻唑基、噻吩并吡啶基、噻吩并吡咯基、噻吩并噻唑基、噻吩并噻吩基、硫吗啉基、噻喃基、三嗪基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,5-三唑基、1,3,4-三唑基或咕吨基。

[0123] 术语“ $-(C_1-C_3)$ -氟代烷基”意指部分或完全氟化的烷基,其例如来自以下基团: $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF-CF_3$ 、 $-CHF-CHF_2$ 、 $-CHF-CH_2F$ 、 $-CH_2-CF_3$ 、 $-CH_2-CHF_2$ 、 $-CH_2-CH_2F$ 、 $-CF_2-CF_3$ 、 $-CF_2-CHF_2$ 、 $-CF_2-CH_2F$ 、 $-CH_2-CHF-CF_3$ 、 $-CH_2-CHF-CHF_2$ 、 $-CH_2-CHF-CH_2F$ 、 $-CH_2-CH_2-CF_3$ 、 $-CH_2-CH_2-CHF_2$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2F$ 、 $-CH_2-CF_2-CF_3$ 、 $-CH_2-CF_2-CHF_2$ 、 $-CH_2-CF_2-CH_2F$ 、 $-CHF-CHF-CF_3$ 、 $-CHF-CHF-CHF_2$ 、 $-CHF-CHF-CH_2F$ 、 $-CHF-CH_2-CF_3$ 、 $-CHF-CH_2-CHF_2$ 、 $-CHF-CH_2-CH_2F$ 、 $-CHF-CF_2-CF_3$ 、 $-CHF-CF_2-CHF_2$ 、 $-CHF-CF_2-CH_2F$ 、 $-CF_2-CHF-CF_3$ 、 $-CF_2-CHF-CHF_2$ 、 $-CF_2-CHF-CH_2F$ 、 $-CF_2-CH_2-CF_3$ 、 $-CF_2-CH_2-CHF_2$ 、 $-CF_2-CH_2-$

CH_2F 、 $-\text{CF}_2-\text{CF}_2-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2-\text{CF}_2-\text{CHF}_2$ 或 $-\text{CF}_2-\text{CF}_2-\text{CH}_2\text{F}$ 。

[0124] 术语“卤素”意指氟、氯、溴或碘；氟、氯或溴是优选的；尤其是氯或溴。

[0125] 术语“碱性含氮基团”是指这样的基团，其中该基团的共轭酸具有约 5 至 15 的 pKa。该碱性含氮基团的实例是氨基、氨基亚甲基、脒基（甲脒基）、胍基、吡啶基、吡咯烷基、哌啶基、吡啶基或氨基吡啶基。

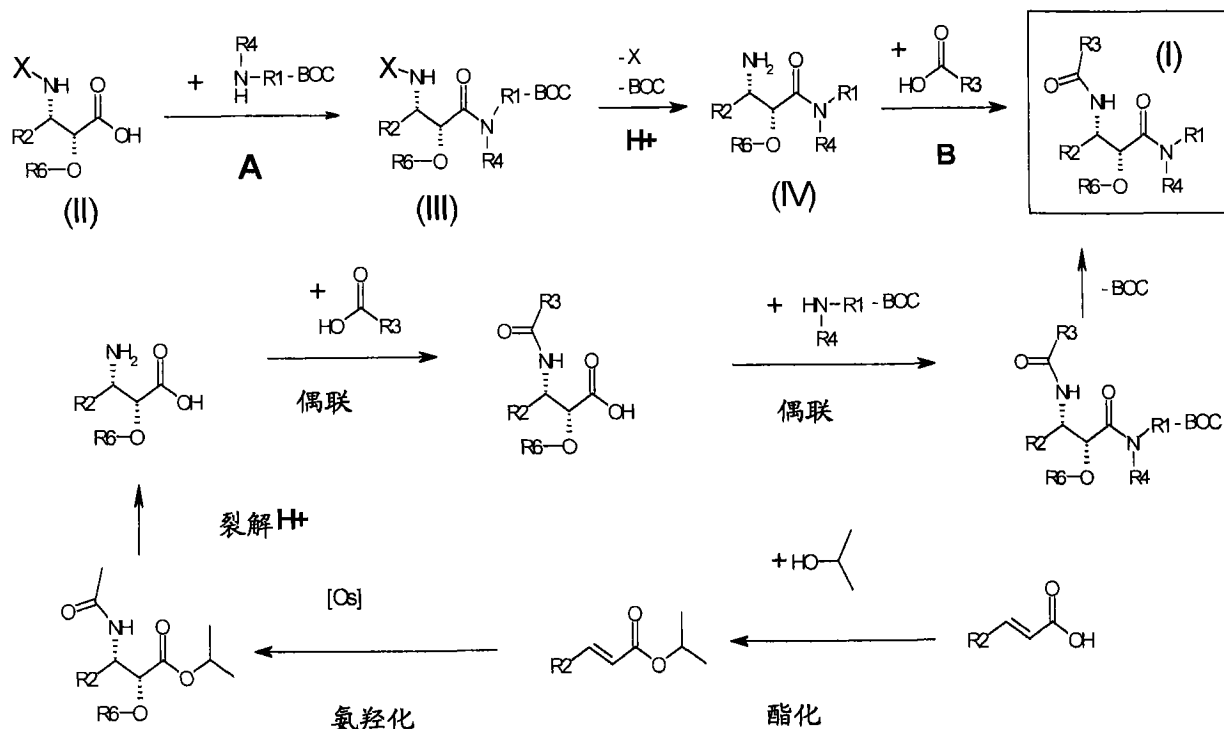
[0126] 此处可以用合适的保护基团掩蔽所使用的中间体的官能团，例如氨基或羧基基团。氨基官能团的合适的保护基团例如是叔丁氧羰基、苄氧羰基、邻苯二甲酰基以及三苯甲基或甲苯磺酰基保护基团。羧基官能团的合适的保护基团例如是烷基、芳基或芳基烷基酯。可以通过公知的技术或此处描述的技术（参见 Green, T. W., Wutz, P. G. M., 有机合成中的保护基团 (Protective Groups in Organic Synthesis) (1991), 第二版, 1-16 页, Wiley-Interscience 或 Kocienski, P., 保护基团 (Protecting Groups) (1994), Thieme) 引入和移除保护基团。术语保护基团还可以包括聚合物结合的保护基团。此类掩蔽的式 (I) 化合物（例如，其中基团 R1、R2、R3、R4、R5 或 R6 的官能团也可以任选地被掩蔽），尽管任选地它们本身不是药理学活性的，可以在施与哺乳动物后通过代谢作用任选被转化为根据本发明的药理学活性化合物。

[0127] 可以通过公知的方法或根据此处描述的方法制备本发明的化合物。

[0128] 本发明还涉及制备式 I 化合物和 / 或式 I 化合物的立体异构形式和 / 或式 I 化合物的生理上可耐受的盐的方法，其包括根据流程 1 制备式 I 化合物。

[0129] 流程 1：

[0130]



[0131] 在流程 1 中使用的基团 R1、R2、R3 和 R4 与式 I 化合物中的那些具有相同含义，X 是氨基保护基团，BOC 是保护基团丁氧基羰基，且 Os 是钌。

[0132] 在方法步骤 A 中，将式 II 化合物例如 (2R, 3S)-3-(Boc-氨基)-2-羟基-3-苯基丙酸溶解在溶剂例如二甲基甲酰胺 (DMF)、二氯甲烷 (CH_2Cl_2)、四氢呋喃 (THF)、N-甲基

吡咯烷酮 (NMP) 或二氧六环中, 并与适当的式 $\text{NH}(\text{R1}-\text{BOC})-\text{R4}$ 的胺例如 6- 或 7- 氨基异喹啉-1-基)-N-二-羧基氨基叔丁酯、2-氨基-6-硝基苯并噻唑或 2,5-二氨基苯并咪唑-1-甲酸叔丁酯反应, 得到相应的酰胺 (III)。对此而言, 如上所述那样, 应用惯用的偶联剂, 例如 TOTU、PyBrop、PyBop、HATU 或 EDC, 以及适当的碱例如胺碱, 例如二异丙基乙胺 (Hünig 碱)、三乙胺 (NEt_3) 或 4-二甲基氨基-吡啶 (4-DMAP)。

[0133] 随后, 根据标准方法 (例如用 $\text{TFA}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$) 除去保护基团例如叔丁氧基羰基 (BOC) 得到化合物 IV。(用于移除保护基团的备选的方法例如参见: z. B. Kocienski, P. J., 保护基团 (Protecting groups), Thieme Verlag 1994)。

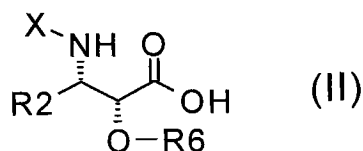
[0134] 通过与适当的 $\text{R3}-\text{COOH}$ 类型羧酸在类似于方法 A 中所述的条件下的新酰胺偶联, 最终得到所需的 I 型化合物。

[0135] 在 II 型化合物是不可得到的情况下 (例如 $\text{R2} = \text{Het}$), I 型化合物还可以通过由相应的肉桂酸类为原料的路线 (对于 $\text{R6} = \text{H}$) 制备。此处, 在第一步中, 使肉桂酸类反应, 以得到相应的肉桂酸异丙酯类, 然后根据已公布的标准方法进行氨羟化。在乙酰基的酸性除去后, 进行双重酰胺偶联 (1. 与 $\text{R3}-\text{COOH}$ 和 2. 与 $\text{NH}(\text{R1})-\text{R2}$), 并用类似于上面所述的条件除去 BOC, 同样获得所需的 I 型化合物。对于上面所述的两种方法而言, 其中 $\text{R} = \text{H}$ 的化合物 (I) 原则上可以通过从文献中得知的方法 (例如酯形成或氨甲酰化) 直接转化为其中 R6 不是 H 的衍生物。

[0136] 本发明还涉及制备式 I 化合物和 / 或式 I 化合物的立体异构形式和 / 或式 I 化合物的生理上可耐受的盐的方法, 其包括:

[0137] a) 使式 II 化合物

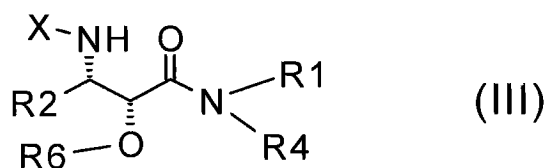
[0138]



[0139] 其中 X 是氨基保护基团, 且基团 R2 和 R6 如式 I 中所定义

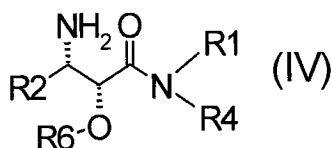
[0140] 与化合物 $\text{NH}(\text{R1}) (\text{R4})$ 反应, 得到式 III 化合物,

[0141]



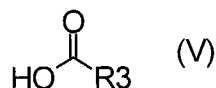
[0142] 其中 X 是氨基保护基团, 且基团 R1 、 R2 、 R4 和 R6 如式 I 中所定义, 并通过除去保护基团将式 III 化合物转化为式 IV 化合物,

[0143]



[0144] 其中基团 R1 、 R2 、 R4 和 R6 如式 I 中所定义, 并且使其与式 V 化合物反应,

[0145]



[0146] 得到式 I 化合物,或者

[0147] b) 分离游离形式的根据方法 a) 制备的式 I 化合物或使其从生理上不可耐受的盐中释放,或在酸性或碱性基团存在的情况下,将其转化为生理上可耐受的盐;或

[0148] c) 将根据方法 a) 制备的式 I 化合物或式 I 的适当前体分离为纯的对映体或非对映体,其中所述式 I 化合物或式 I 的适当前体根据其化学结构而以对映体或非对映体形式存在,所述分离通过以下方法完成:与对映体纯的酸或碱形成盐;在手性固定相上的色谱法;或用手性对映体纯的化合物诸如氨基酸衍生化,分离如此得到的非对映体,并除去手性辅助基团。

[0149] 可以通过以下方法将根据流程 1 制备的式 I 化合物或式 I 的适当的前体(由于其化学结构而以对映体形式存在)分离为纯的对映体(方法 c):与对映体纯的酸或碱形成盐;在手性固定相上的色谱法;或用手性对映体纯的化合物诸如氨基酸衍生化,分离如此得到的非对映体,并除去手性辅助基团;或

[0150] 根据流程 1 制备的式 I 化合物可以以游离形式分离得到,或者,在有酸性或碱性基团存在的情况下,将其转化为生理上可耐受的盐(方法 b)。

[0151] 在方法步骤 c) 中,如果式 I 化合物以非对映体或对映体的混合物存在或者在所选择的合成中以其混合物获得,通过在任选的手性支持材料上的色谱法或者通过非对映盐(应用光学活性碱或酸作为助剂而形成的)的分步结晶(如果式 I 的外消旋化合物能够形成盐的话),而将其分离为纯的立体异构体。用于对映体的薄层或柱色谱分离的适当的手性固定相例如是改性硅胶支持物(“Pirkle 相”)和高分子量碳水化合物诸如三乙酰纤维素。对于分析目的而言,在本领域技术人员已知的适当的衍生化后,还可以应用在手性固定相上的气相色谱法。为了分离外消旋羧酸的对映体,应用通常可商购的光学活性碱例如(-)-烟碱、(+)-和(-)-苯乙胺、奎宁碱类、L-赖氨酸、L-或 D-精氨酸形成具有不同溶解性的非对映盐,以固体分离得到较难溶的成分,从母液中沉淀出较易溶的非对映体,并从如上得到的非对映盐获得纯的对映体。用基本上相同的方法,可应用光学活性酸诸如(+)-樟脑-10-磺酸、D-和 L-酒石酸、D-和 L-乳酸以及(+)-和(-)-扁桃酸将含有碱性基团诸如氨基基团的式 I 外消旋化合物转化为纯的对映体。还可以应用适当活化的或任选 N-保护的对映体纯的氨基酸类将含有醇或胺官能团的手性化合物转化为相应的酯或酰胺;或相反地,可以应用羧基保护的对映体纯的氨基酸类将手性羧酸转化为酰胺,或应用对映体纯的羟基羧酸类诸如乳酸将其转化为相应的手性酯。然后,以对映体纯的形式引入的氨基酸或醇基团的手性可以用于异构体的分离,这是如下实现的:通过结晶或在适当的固定相上的色谱法完成目前存在的非对映体的分离,并随后通过适当的方法再次移除引入的手性部分。

[0152] 此外,在一些本发明化合物的情况中,应用非对映体或对映体纯的起始产物用于制备环结构是可能的。通过这一方法,可以应用其它或简化的方法纯化终产物。根据从文献中得知的方法以对映体或非对映体纯的形式预先制备这些起始产物。具体而言,这可以意味着,在合成骨架结构中,可以使用对映选择性的方法,或在合成的早期而不是只在终产物的阶段进行对映(或非对映)分离。同样地,通过在两至多个阶段中进行可实现分离的简化。

[0153] 式 I 化合物的酸性或碱性产物可以以它们的盐形式或游离形式存在。生理上可耐受的盐是优选的,例如碱金属或碱土金属盐,诸如盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、半硫酸盐、所有可能的磷酸盐以及氨基酸类、生物碱类或羧酸类的盐。

[0154] 以本身已知的方法根据方法步骤 c) 从能够形成盐的式 I 化合物(包括它们的立体异构形式)制备生理上可耐受的盐。用碱性试剂,诸如氢氧化物、碳酸盐、碳酸氢盐、醇盐和氨,或有机碱例如三甲胺或三乙胺、乙醇胺、二乙醇胺或三乙醇胺、氨基丁三醇或备选的碱性氨基酸,例如赖氨酸、鸟氨酸或精氨酸,式 I 化合物可以形成稳定的碱金属盐、碱土金属盐或任选取代的铵盐。

[0155] 如果式 I 化合物含有碱性基团,也可以应用强酸制备稳定的酸加成盐。对此目的而言,无机和有机酸,诸如盐酸、氢溴酸、硫酸、半硫酸、磷酸、甲磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、4-溴苯磺酸、环己基氨基磺酸、三氟甲磺酸、2-羟基乙磺酸、乙酸、草酸、酒石酸、琥珀酸、甘油磷酸、乳酸、苹果酸、己二酸、柠檬酸、反丁烯二酸、马来酸、葡糖酸、葡糖醛酸、棕榈酸或三氟乙酸是适当的。

[0156] 本发明还涉及药物,其包含有效量的至少一种式 I 化合物和 / 或式 I 化合物的生理上可耐受的盐和 / 或式 I 化合物的任选的立体异构形式,以及药学上适当的和生理上可耐受的载体、添加剂和 / 或其它活性物质及辅助剂。

[0157] 由于它们的药理学特性,本发明的化合物例如适于预防、二级预防和治疗所有通过抑制凝血因子 IXa 可治疗的那些疾病。因此,本发明的化合物适于作为用于预防性和治疗性施用至人类的抑制剂。它们适于急性治疗和长期治疗。式 I 化合物可以在患有伴有血栓形成、栓塞、凝固性过高或纤维化改变的病症或疾病的患者中应用。这些包括心肌梗塞、心绞痛和所有其它形式的急性冠状动脉综合征、中风、周围血管疾病、深静脉血栓形成、肺栓塞、由心脏心律不齐所引起的栓塞性或血栓性事件、心血管事件诸如在血管再形成、血管成形术以及类似的事件诸如支架植入和分流手术之后的再狭窄。此外,式 I 化合物可以用于所有导致血液与外来表面接触的事件中,如在透析患者和带有留置导管的患者中。还可以应用式 I 化合物以降低外科介入诸如膝和髋关节手术后的血栓形成的风险。

[0158] 式 I 化合物适于治疗患有弥散性血管内凝血、败血症和其它伴有炎症的血管内事件的患者。此外,式 I 化合物适于预防和治疗患有动脉粥样硬化、糖尿病和代谢综合征及它们的后遗症的患者。止血系统的病症(例如纤维蛋白沉积)与导致肿瘤生长和肿瘤转移的机制、以及与炎症性和变性性关节病诸如类风湿性关节炎和关节病相关。式 I 化合物适于阻止或预防此类过程。

[0159] 式 I 化合物适用的其它适应征是肺的纤维化改变,诸如慢性阻塞性肺疾病、成人呼吸窘迫综合征(ARDS);以及眼睛的纤维化改变,诸如眼睛手术后的纤维蛋白沉积。式 I 化合物还适于预防和 / 或治疗瘢痕形成

[0160] 本发明的药物可以通过口服、吸入、直肠或经皮施用,或者通过皮下、关节内、腹膜内或静脉内注射施用。口服施用是优选的。用式 I 化合物涂覆支架(stents)和其它将与体内血液接触的表面是可行的。

[0161] 本发明还涉及制备药物的方法,其包括应用药学上适当的和生理上可耐受的载体以及任选的其它适当的活性物质、添加剂或辅助剂将至少一种式 I 化合物制成适当的施用形式。

[0162] 适当的固体或盖仑氏制剂形式例如是粒剂、散剂、包衣片、片剂、(微)胶囊、栓剂、糖浆剂、液汁剂(juices)、混悬剂、乳剂、滴剂或可注射溶液剂和含有延长释放的活性物质的制剂,在这些制剂中,应用了常规的赋形剂,诸如载体、崩解剂、粘合剂、包衣材料、膨胀剂、助流剂或润滑剂、矫味剂、增甜剂和增溶剂。可以提及的经常使用的辅助剂是:碳酸镁、二氧化钛、乳糖、甘露醇及其它糖类、滑石、乳糖、明胶、淀粉、纤维素及其衍化物、动植物油(诸如鱼肝油、向日葵、花生或芝麻油)、聚乙二醇和溶剂(例如无菌水和单或多元醇类诸如甘油)。

[0163] 优选地,药物制剂以剂量单位制备和施用,其中每一单位含有作为活性成分的一定剂量的根据本发明的式 I 化合物。在固体剂量单位诸如片剂、胶囊、包衣片或栓剂的情况中,这一剂量可以是约 1000mg,但优选约 50 至 300mg,并且在安瓿形式的注射溶液的情况中,其约为 300mg,但优选约 10 至 100mg。

[0164] 对于治疗体重约 70kg 的成年患者而言,取决于式 I 化合物的效力,推荐约 2mg 至 1000mg 活性物质、优选约 50mg 至 500mg 的日剂量。

[0165] 然而,在某些情况下,更高或更低的日剂量也是适当的。日剂量可以通过以单个剂量单位或许多较小的剂量单位的形式单次施用以及通过在特定时间间隔分剂量多次施用来给药。

[0166] 式 I 化合物可以作为单一疗法以及与所有抗血栓形成药(抗凝血剂和血小板聚集抑制剂)、血栓溶解剂(任何类型的纤溶酶原活化剂)、其它致纤溶活性物质、降血压药、血糖调节剂、降脂剂和抗心律不齐药联合或一起施用。

实施例

[0167] 通常通过质谱法(FAB,ESI-MS)和¹H-NMR来确定终产物,在每种情况下,标出了主峰或两个主峰。温度数据是摄氏度,yld.是产率。对所用缩写形式进行了解释或其与习惯约定一致。如果没有另外指出,在硅胶上进行色谱分离,并应用乙酸乙酯/庚烷混合物作为洗脱剂。如果没有另外指明,在反向(RP)硅胶(HPLC)上的制备分离按照以下条件进行:柱 Merck Hibar RT 250-25 LiChrospher 100 RP-18e 5 μm,默克(Merck KGaA),德国,生命科学和分析(Life Science&Analytics),64293 Darmstadt;流动相A:H₂O+0.1%TFA,相B:80%乙腈+0.1%TFA,流速25ml/分钟,0至7分钟100%A,7至22分钟至100%B,22至30分钟100%B,30至33分钟至100%A,33至35分钟100%A。溶剂蒸发通常在减压下在35℃至45℃在旋转蒸发仪上进行。如果没有另外指明,LC/MS分析按照以下条件进行:

[0168] 方法A:

[0169] 柱: YMC J' shere H80 33x2,1mm;Waters GmbH,

[0170] Helfmann-Park 10,65760 Eschborn;德国;填料4 μm

[0171] 溶剂: ACN+0.05%TFA:H₂O+0.05%TFA(流速1.3ml/分钟)

[0172] 梯度: 5:95(0分钟)至95:5(2.5分钟)至95:5(3.0分钟)

[0173] 电离: ESI⁺

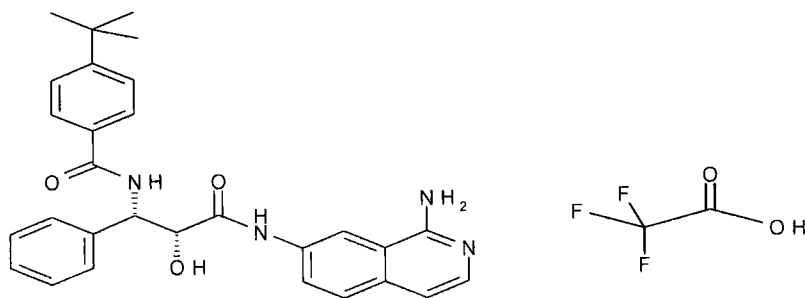
[0174] 方法B

[0175] 柱: YMC J' shere H8033x2,1mm;填料4 μm

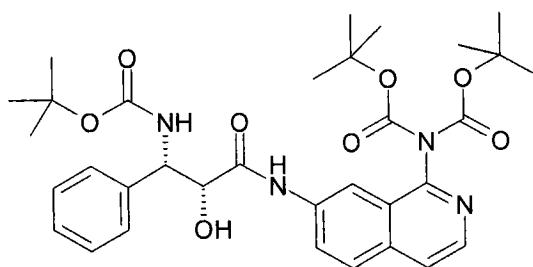
[0176] 溶剂: ACN+0.05%TFA:H₂O+0.05%TFA(流速1ml/min)

- [0177] 梯度： 5 : 95(0 分钟) 至 95 : 5(3.4 分钟) 至 95 : 5(4.4 分钟)
- [0178] 电离： ESI⁺
- [0179] 方法 C
- [0180] 柱： YMC J' shere H8033x2, 1mm ;4 μ m
- [0181] 溶剂： ACN+0.08% TFA:H₂O+0.1% TFA(流速 1.3ml/min)
- [0182] 梯度： 5 : 95(0 分钟) 至 95 : 5(2.5 分钟) 至 95 : 5(3 分钟)
- [0183] 电离： ESI⁺
- [0184] 方法 D :
- [0185] 柱： YMC J' shere ODS H8020x2, 1mm ;填料 4 μ m
- [0186] 溶剂： ACN:H₂O+0.05% TFA(流速 1ml/ 分钟)
- [0187] 梯度： 4 : 96(0 分钟) 至 95 : 5(2 分钟) 至 95 : 5(2.4 分钟) 至 96 : 4
- [0188] (2.45 分钟)
- [0189] 电离： ESI⁺
- [0190] 应用以下方法进行制备 HPLC :
- [0191] 柱： Waters Atlantis dC18 OBD 30x100mm 5 μ m ;Waters
- [0192] GmbH, Helfmann-Park 10, 65760 Eschborn, 德国
- [0193] 溶剂： ACN:H₂O+0.1% TFA(流速 60ml/ 分钟)
- [0194] 梯度： 10 : 90(0 分钟) 至 90 : 10(10 分钟)
- [0195] 所使用的缩写：
- [0196] ACN 腈
- [0197] Boc 丁氧基羰基
- [0198] DCM 二氯甲烷
- [0199] (DHQ)₂PHAL 1-[(R)-((4S,5R)-5-乙基-1-氮杂二环[2.2.2]辛-2-
- [0200] 基)-(6-甲氧基-喹啉-4-基)甲氧基]-4-[(R)-((4R,5S)-5-
- [0201] 乙基-1-氮杂二环-[2.2.2]辛-2-基)-(6-甲氧基喹啉-4-
- [0202] 基)甲氧基]酞嗪
- [0203] DIPEA N,N-二异丙基乙胺(Hünig 碱)
- [0204] DMF 二甲基甲酰胺
- [0205] DMSO 二甲亚砜
- [0206] EDC N'-(3-二甲基氨基丙基)-N-乙基碳二亚胺
- [0207] HATU O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲阳离
- [0208] 子六氟磷酸盐
- [0209] HOAt 1-羟基-7-氮杂苯并三唑
- [0210] K₂[OsO₂(OH)₄] 二水合锇酸钾
- [0211] LC/MS 液相色谱-质谱
- [0212] MeOH 甲醇
- [0213] NMM N-甲基吗啉
- [0214] PyBop 1-苯并三唑基氧基三吡咯烷子基~~磷~~六氟磷酸盐
- [0215] PyBrop 溴代三吡咯烷~~磷~~六氟磷酸盐

- [0216] R_t 保留时间
- [0217] TFA 三氟乙酸
- [0218] TOTU O-((乙氧基羰基)氰基甲亚胺基)-N,N,N',N'-四甲基
- [0219] 脲阳离子四氟硼酸盐
- [0220] RT 室温 (21℃至 24℃)
- [0221] 实施例 1
- [0222] N-[(1S,2R)-2-(1-氨基异喹啉-7-基氨基甲酰基)-2-羟基-1-苯基乙基]-4-叔丁基苯甲酰胺;三氟乙酸盐
- [0223]

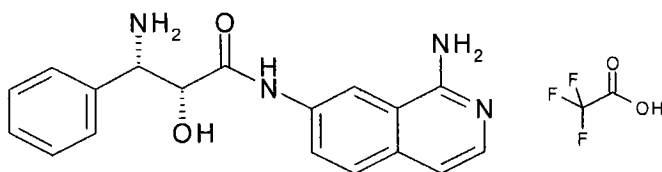


- [0224] 方法步骤 1 :
- [0225] [7-((2R,3S)-3-叔丁氧基羰基氨基-2-羟基-3-苯基丙酰基氨基)-异喹啉-1-基]-N-二羧基氨基叔丁酯
- [0226]



[0227] 将 0.69ml (6.26mmol) NMM 加入到 0.75g (2.08mmol) 7-氨基异喹啉-1-基-N-二羧基氨基叔丁酯、(2R,3S)-3-(Boc-氨基)-2-羟基-3-苯基丙酸 (0.587g, 2.08mmol) 和 HOAt (0.284g, 2.08mmol) 的 10ml DMF 溶液中, 并搅拌 10 分钟 (min)。加入 0.973g PyBrop (2.08mmol) 后, 将混合物在 RT 搅拌 18 小时 (h)。随后, 将水加入到反应混合物中, 将其用乙酸乙酯萃取, 用硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩, 并将残留物用硅胶色谱法 (乙酸乙酯: 正庚烷 1 : 2) 纯化。

- [0228] 得到 0.56g (产率: 43%) 纯化的标题化合物。
- [0229] LC/MS (方法 D) (M+H-BOC)⁺523
- [0230] 7-氨基异喹啉-1-基-N-二羧基氨基叔丁酯用 WO 00/71507, 92 页中描述的方法获得。
- [0231] 方法步骤 2 :
- [0232] (2R,3S)-3-氨基-N-(1-氨基异喹啉-7-基)-2-羟基-3-苯基丙酰胺;三氟乙酸盐
- [0233]



[0234] 将 3ml TFA 加入到 0.56g (0.89mmol) 得自方法步骤 1 的化合物的 DCM (9ml) 溶液中。随后, 将反应混合物在 RT 搅拌 3h。在减压下蒸馏去溶剂, 并将固体溶解在 MeOH 和水中, 最后冻干。得到 0.485g (产率 : 99%) 纯化的标题化合物, 为白色固体。LC/MS (方法 D) (M+H)⁺323

[0235] 方法步骤3:

[0236] N-[(1S,2R)-2-(1-氨基异喹啉-7-基氨基甲酰基)-2-羟基-1-苯基乙基]-4-叔丁基苯甲酰胺;三氟乙酸盐

[0237] 将 0.038ml (0.22mmol) DIPEA 加入到 40mg (0.073mmol) 得自方法步骤 2 的化合物、4-叔丁基苯甲酸 (12.9mg, 0.073mmol)、HOAt (9.89mg, 0.073mmol) 和 HATU (27.6mg, 0.073mmol) 的 DMF (1.5ml) 溶液中。随后, 将反应混合物在 RT 搅拌 42h。将反应混合物过滤, 并用制备高效液相色谱 (HPLC) 纯化。将纯化的产物流分冻干, 得到白色固体。产率 53%

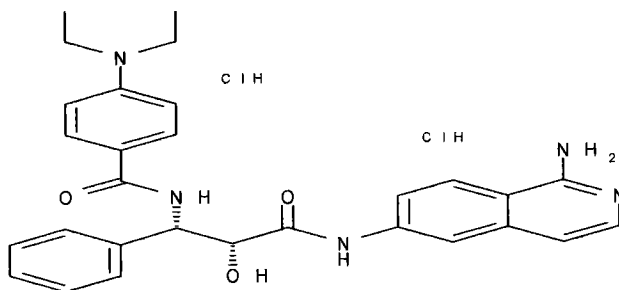
[0238] LCMS(方法A)482.23(R_t = 1.43min, 100%)

[0239] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.28 (s, 9H), 4.54 (t, 1H), 5.56 (dd, 1H), 6.31 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.25 (t, 1H), 7.33 (t, 2H), 7.47 (d, 4H), 7.58 (d, 1H), 7.78 (d, 2H), 7.91 (d, 1H), 8.01 (dd, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.91 (s, 2H), 10.36 (s, 1H), 12.90 (s, 1H)

[0240] 实施例 2:

[0241] N-[(1S,2R)-2-(1-氨基异喹啉-6-基氨基甲酰基)-2-羟基-1-苯基乙基]-4-二乙基氨基苯甲酰胺;HCl 盐

[0242]



[0243] 方法步骤 1:

[0244] [6-((2R,3S)-3-叔丁氧基羰基氨基-2-羟基-3-苯基丙酰基氨基)-异喹啉-1-基]-N-二羧基氨基叔丁酯

[0245] 使 6-氨基异喹啉-1-基-N-二羧基氨基叔丁酯 (1.5g, 4.17mmol) 按照类似于实施例 1 方法步骤 1 的制备方法反应。得到 0.82g 标题化合物; 产率: 32%, 为固体。

[0246] LC/MS(方法D) (M+H)⁺623

[0247] 6-氨基异喹啉-1-基-N-二羧基氨基叔丁酯用W02004/072101,108页中所述的方法获得。

[0248] 方法步骤 2:

[0249] (2R,3S)-3-氨基-N-(1-氨基异噻啉-6-基)-2-羟基-3-苯基丙酰胺;三氟乙酸盐

[0250] 使来自方法步骤1的化合物(0.82g,1.32mmol)按照类似于实施例1方法步骤2的制备方法反应。得到0.71g标题化合物(产率:98%),为固体。

[0251] LC/MS(方法D) (M+H)⁺323

[0252] 方法步骤3:

[0253] N-[(1S,2R)-2-(1-氨基异噻啉-6-基氨基甲酰基)-2-羟基-1-苯基乙基]-4-二乙基氨基苯甲酰胺;盐酸盐

[0254] 将从方法步骤2得到的产物(0.6g,1.09mmol)、4-二乙基氨基苯甲酸(0.21g,1.09mmol)、HOAt(148mg,1.09mmol)和HATU(415mg,1.09mmol)溶解在10ml DMF中,并加入0.56ml DIPEA(3.27mmol)。随后,将反应混合物在RT搅拌18h。将反应混合物过滤,并用制备HPLC纯化。将纯化的产物流分冻干,溶解在2ml MeOH中,随后用5ml 5M HCl处理,并再次冻干。得到278mg白色固体。产率:45%

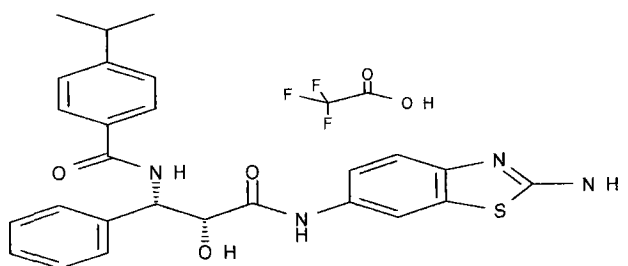
[0255] LC/MS(方法B)497.24(R_t = 1.15min,100%)

[0256] ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.08(t,6H), 3.38(d,4H), 4.56(d,1H), 5.54(dd,1H), 6.65(s,2H), 7.14(d,1H), 7.24(t,1H), 7.32(t,2H), 7.45(d,2H), 7.59(t,1H), 7.71(s,2H), 7.91(dd,1H), 8.15(s,1H), 8.29(d,1H), 8.49(d,1H), 8.90(s,2H), 10.64(s,1H), 12.90(s,1H)

[0257] 实施例3:

[0258] N-[(1S,2R)-2-(2-氨基苯并噻唑-6-基氨基甲酰基)-2-羟基-1-苯基乙基]-4-异丙基苯甲酰胺;三氟乙酸盐

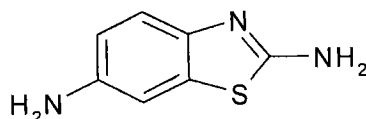
[0259]



[0260] 方法步骤1:

[0261] 苯并噻唑-2,6-二胺

[0262]



[0263] 将2-氨基-6-硝基苯并噻唑(1.0g,5.12mmol)溶解在100ml MeOH中,并加入钯炭(10%,545mg,0.51mmol)。将反应混合物用氢气在RT(3barH₂)氢化2.5h。将混合物过滤,减压除去溶剂,并将残留物用硅胶色谱法(乙酸乙酯:正庚烷1:2)纯化。得到0.81g(产率:96%)纯化的标题化合物。

[0264] LC/MS(方法D) (M+H)⁺166

[0265] 方法步骤2:

[0266] [(1S,2R)-2-(2-(2-氨基苯并噻唑-6-基氨基甲酰基)-2-羟基-1-苯基乙基)-羧基氨基叔丁酯]

[0267] 使从方法步骤 1 得到的化合物 (71mg, 0.43mmol) 按照类似于实施例 1 方法步骤 1 的制备方法反应。得到 180mg 标题化合物; 产率: 98%, 固体。

[0268] LC/MS (方法 D) (M+H)⁺429

[0269] 方法步骤 3:

[0270] (2R,3S)-3-氨基-N-(2-(2-氨基苯并噻唑-6-基)-2-羟基-3-苯基丙酰胺; 三氟乙酸盐

[0271] 使来自方法步骤 2 的化合物 (180mg, 0.42mmol) 按照类似于实施例 1 方法步骤 2 的制备方法反应。得到 177mg 标题化合物; 产率: 76%, 固体。

[0272] LC/MS (方法 D) (M+H)⁺329

[0273] 方法步骤 4:

[0274] N-[(1S,2R)-2-(2-(2-氨基苯并噻唑-6-基氨基甲酰基)-2-羟基-1-苯基-乙基)-4-异丙基苯甲酰胺; 三氟乙酸盐

[0275] 将从方法步骤 3 得到的产物 (78mg, 0.14mmol)、4-异丙基苯甲酸 (23mg, 0.14mmol)、HOAt (19mg, 0.14mmol) 和 HATU (53mg, 0.14mmol) 溶解在 2ml DMF 中, 并加入 0.046ml NMM (0.42mmol)。随后, 将反应混合物在 RT 搅拌 18h。将反应混合物过滤, 并用制备 HPLC 纯化。将纯化的产物流分冻干。得到 33mg 白色固体。产率: 40%

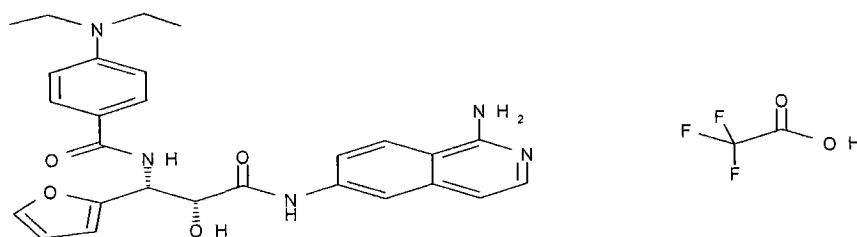
[0276] LC/MS (方法 A) 474.17 (R_t = 1.63min, 100%)

[0277] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.20 (d, 6H), 2.94 (h, 1H), 4.44 (d, 1H), 5.49 (dd, 1H), 7.24 (t, 1H), 7.28-7.34 (m, 5H), 7.38 (dd, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.77 (d, 2H), 8.05 (d, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 9.95 (s, 1H)

[0278] 实施例 4:

[0279] N-[(1R,2R)-2-(1-氨基异喹啉-6-基氨基甲酰基)-1-呋喃-2-基-2-羟基乙基]-4-二乙基氨基苯甲酰胺; 三氟乙酸盐

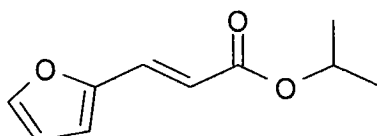
[0280]



[0281] 方法步骤 1:

[0282] (E)-3-呋喃-2-基丙烯酸异丙酯

[0283]



[0284] 将 1.46ml 亚硫酸氯 (20mmol) 加入到 1.38g 3-(2-呋喃基) 丙烯酸 (10mmol) 的 10ml 氯仿和 0.1ml DMF 溶液中。将溶液升至 70℃, 并在该温度保持 1h, 然后在减压下除去

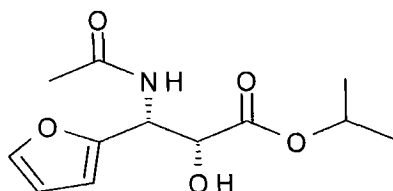
溶剂,将残留物溶解在 6.6ml DCM 和 3.3ml 吡啶中,随后冷却至 0℃。加入 0.96ml 2-丙醇 (12.5mmol),将温度升至 RT,并将反应混合物搅拌 2.5h。将其用 30ml 1M 盐酸酸化,并用 150ml 乙酸乙酯萃取。将有机相用碳酸氢钠水溶液洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并在减压下除去溶剂。得到 1.72g (产率:96%) 标题化合物。LC/MS (方法 D) (M+H- 异丙基)⁺139

[0285] 方法步骤 2:

[0286] (2R,3R)-3-乙酰基氨基-3-呋喃-2-基-2-羟基丙酸异丙酯

[0287] 反应如 Sharpless 等人. Angew. Int. Ed. 1997, 36, 1483 中所述那样进行。

[0288]



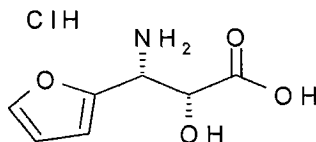
[0289] 将 14ml 叔丁醇和 117mg (DHQ)₂PHAL (0.15mmol) 加入到含有 128mg 氢氧化锂一水合物 (3.06mmol) 和 44.5mg K₂[OsO₂(OH)₄] (0.12mmol) 的 7ml 水溶液中,并将溶液在 RT 搅拌 10min。加入 14ml 水后,将混合物冷却至 4℃,并加入 0.54g (3mmol) 根据方法步骤 1 的化合物和 455mg N-溴乙酰胺 (3.3mmol)。将混合物在 4℃ 搅拌 3.5h。然后加入 1.2g 亚硫酸钠,并将混合物在 RT 搅拌 30min。加入水,然后将水相用乙酸乙酯萃取。将有机相用硫酸钠干燥,过滤,减压除去溶剂,并将残留物用硅胶色谱法 (乙酸乙酯:正庚烷 2:3) 纯化。得到 112mg (产率:15%) 纯化的标题化合物。

[0290] LC/MS (方法 D) (M+H)⁺256

[0291] 方法步骤 3:

[0292] (2R,3R)-3-氨基-3-呋喃-2-基-2-羟基丙酸;盐酸盐

[0293]



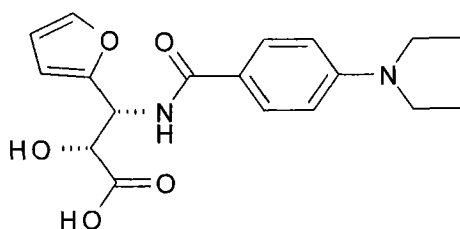
[0294] 将 112mg 从方法步骤 2 得到的化合物 (0.44mmol) 溶解在 8ml 盐酸 (10%) 中,并在 110℃ 加热 3h。将水加入到反应混合物中,冻干后,得到 91mg (产率 100%) 纯的标题化合物。

[0295] LC/MS (方法 D) (M+H-NH₂)⁺155

[0296] 方法步骤 4:

[0297] (2R,3R)-3-(4-二乙基氨基苯甲酰基氨基)-3-呋喃-2-基-2-羟基丙酸

[0298]



[0299] 将 89mg 4-二乙基氨基苯甲酸 (0.46mmol) 和 152mg TOTU (0.46mmol) 溶解在 2ml

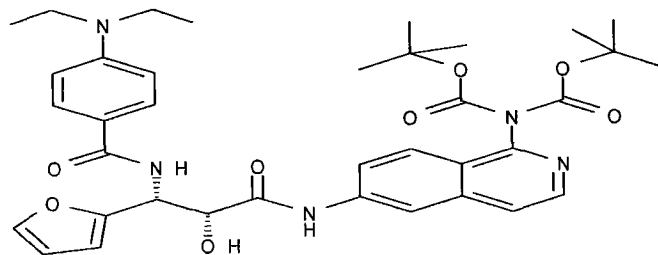
DMF 中, 并加入 255 μ l NMM(2.31mmol)。将反应混合物在 RT 搅拌 30min, 然后加入 96mg 来自方法步骤 3 的产物 (0.46mmol)。随后, 将反应混合物在 RT 搅拌 18h。将混合物过滤, 并用制备 HPLC 纯化。将纯化的产物流分冻干。得到 142mg 白色固体。产率 :89%

[0300] LC/MS(方法 D) (M+H)⁺347

[0301] 方法步骤 5 :

[0302] {6-[(2R,3R)-3-(4-二乙基氨基苯甲酰基氨基)-3-呋喃-2-基-2-羟基-丙酰基氨基]异喹啉-1-基}-N-二羧基氨基叔丁酯

[0303]



[0304] 将 48.2mg 在方法步骤 4 中得到的产物 (0.14mmol)、50mg 7-氨基-异喹啉-1-基)-N-二羧基氨基叔丁酯 (0.14mmol)、19mg HOAt (0.14mmol) 和 64.8mg PyBrop (0.14mmol) 溶解在 1.5ml DMF 中, 随后加入 61.3 μ l NMM (0.56mmol), 然后将反应混合物在 RT 搅拌 42h。将混合物过滤, 并用制备 HPLC 纯化。将纯化的产物流分冻干。然后将冻干的固体溶解, 并用硅胶色谱法 (DCM : MeOH 30 : 1) 纯化。得到 13mg (产率 :14%) 纯化的标题化合物。

[0305] LC/MS(方法 D) (M+H)⁺688

[0306] 方法步骤 6 :

[0307] N-[(1R,2R)-2-(1-氨基异喹啉-6-基氨基甲酰基)-1-呋喃-2-基-2-羟基乙基]-4-二乙基氨基苯甲酰胺 ; 三氟乙酸盐

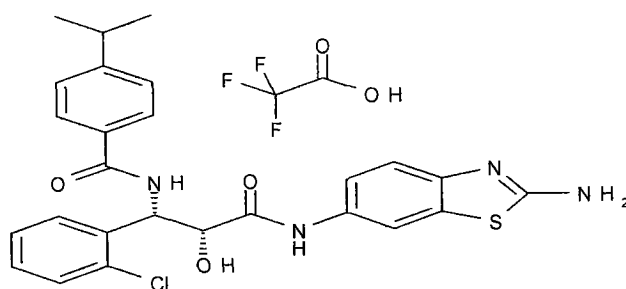
[0308] 将从方法步骤 5 得到的产物 (13mg, 18.9 μ mol) 溶解在 3ml DCM 中, 并加入 1ml TFA。然后将反应混合物在 RT 搅拌 1h。将反应混合物过滤, 并在减压下除去溶剂。将残留物溶解在 MeOH 和水中, 冻干, 得到 11mg 白色固体。产率 :97%。LC/MS(方法 A) 487.22 (R_t = 1.00min, 100%)

[0309] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.08 (t, 6H), 3.37 (q, 4H), 4.64 (d, 1H), 5.65 (dd, 1H), 6.32 (d, 1H), 6.40 (d, 1H), 6.63 (d, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.67 (d, 2H), 7.91 (dd, 1H), 7.96 (d, 1H); 8.31 (d, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.81 (s, 2H), 10.56 (s, 1H), 12.73 (s, 1H)

[0310] 实施例 5 :

[0311] N-[(1S,2R)-2-(2-氨基苯并噻唑-6-基氨基甲酰基)-1-(2-氯苯基)-2-羟基-乙基]-4-异丙基苯甲酰胺 ; 三氟乙酸盐

[0312]



[0313] 方法步骤 1 :

[0314] (E)-3-(2-氯苯基)丙烯酸异丙酯

[0315] 使 1.83g 2-氯肉桂酸 (10mmol) 按照类似于实施例 4 方法步骤 1 的制备方法反应。得到 1.92g 标题化合物 ; 产率 :86%。LC/MS(方法 D) (M+H)⁺225

[0316] 方法步骤 2 :

[0317] (2R,3S)-3-乙酰基氨基-3-(2-氯苯基)-2-羟基丙酸异丙酯

[0318] 使 1.9g 从方法步骤 1 得到的化合物 (8.46mmol) 按照类似于实施例 4 方法步骤 2 的制备方法反应。得到 1.93g 标题化合物 ; 产率 :76%。

[0319] LC/MS(方法 D) (M+H)⁺300

[0320] 方法步骤 3 :

[0321] (2R,3S)-3-氨基-3-(2-氯苯基)-2-羟基丙酸 ; 盐酸盐

[0322] 使 1.93g 从方法步骤 2 得到的化合物 (6.44mmol) 按照类似于实施例 4 方法步骤 3 的制备方法反应。得到 1.6g 标题化合物 ; 产率 :99%。

[0323] LC/MS(方法 D) (M+H)⁺216

[0324] 方法步骤 4 :

[0325] (2R,3S)-3-(2-氯苯基)-2-羟基-3-(4-异丙基苯甲酰基氨基)丙酸

[0326] 使 525mg 4-异丙基苯甲酸 (3.2mmol) 和 525mg 来自方法步骤 3 的产物 (3.2mmol) 按照类似于实施例 4 方法步骤 4 的制备方法反应。得到 630mg 标题化合物, 为白色固体 ; 产率 :54%。LC/MS(方法 D) (M+H)⁺362

[0327] 方法步骤 5 :

[0328] N-[(1S,2R)-2-(2-氨基苯并噻唑-6-基氨基甲酰基)-1-(2-氯苯基)-2-羟基-乙基]-4-异丙基苯甲酰胺 ; 三氟乙酸盐

[0329] 使 77mg 从方法步骤 4 得到的化合物 (0.21mmol) 与 35mg 从实施例 3 方法步骤 1 得到的化合物 (0.21mmol) 按照类似于实施例 4 方法步骤 5 的制备方法反应。得到 87mg 标题化合物 ; 产率 :66%。

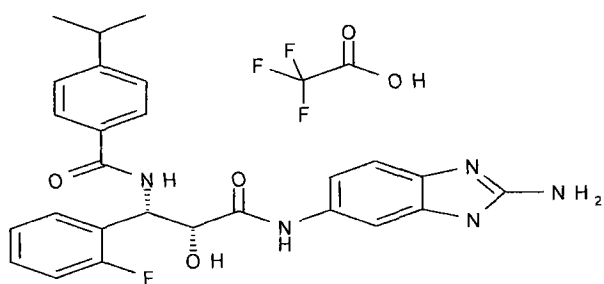
[0330] LC/MS(方法 A) 508.13 (R_t = 1.40min, 100%)

[0331] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.19(d, 6H), 2.92(h, 1H), 4.41(d, 1H), 5.89(dd, 1H), 6.42(s, 1H), 7.27-7.34(m, 5H), 7.45(m, 2H), 7.56(dd, 1H), 7.76(d, 2H), 8.07(s, 1H), 8.10(d, 1H), 8.39(d, 1H), 9.85(s, 1H)

[0332] 实施例 6 :

[0333] N-[(1S,2R)-2-(2-氨基-3H-苯并咪唑-5-基氨基甲酰基)-1-(2-氟苯基)-2-羟基乙基]-4-异丙基苯甲酰胺 ; 三氟乙酸盐

[0334]

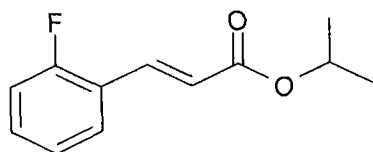


[0335] 根据德国专利申请 4238260 制备溴化乙氧基羰基甲基三苯基磷,并且根据专利
申请 WO2002/042273 制备 2,5-二氨基苯并咪唑-1-甲酸叔丁酯。

[0336] 方法步骤 1:

[0337] E-3-(2-氟苯基)丙烯酸异丙酯

[0338]



[0339] 将 400mg 氢化钠 (60%在油中,10mmol) 加入到搅拌的 4.4g 溴化乙氧基羰基甲基
三苯基磷 (10mmol) 的 20ml DMF 溶液中,将混合物在 RT 再搅拌 10min。加入 1.24g 2-氟-苯
甲醛 (10mmol),并将混合物在 RT 搅拌 5 小时。将反应混合物溶解在 100ml 乙酸乙酯中,并
用食盐溶液洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。用硅胶色谱法 (乙酸乙酯/庚烷 1:1)
纯化。得到 1.25g 标题化合物。产率:60%。

[0340] LC/MS (方法 D) (M+H)⁺209.

[0341] 方法步骤 2:

[0342] (1S,2R)-3-乙酰基氨基-3-(2-氟苯基)-2-羟基丙酸异丙酯

[0343] 使 1.25g 从方法步骤 1 得到的化合物 (6mmol) 按照类似于实施例 4 方法步骤 2 的
制备方法反应。得到 1.18g 标题化合物;产率:69%。

[0344] LC/MS (方法 D) (M+H)⁺284

[0345] 方法步骤 3:

[0346] (1S,2R)-3-氨基-3-(2-氟苯基)-2-羟基丙酸;盐酸盐

[0347] 使 1.18g 从方法步骤 2 得到的化合物 (4.11mmol) 按照类似于实施例 4 方法步骤
3 的制备方法反应。得到 1g 标题化合物;产率:99%。

[0348] LC/MS (方法 D) (M+H)⁺200

[0349] 方法步骤 4:

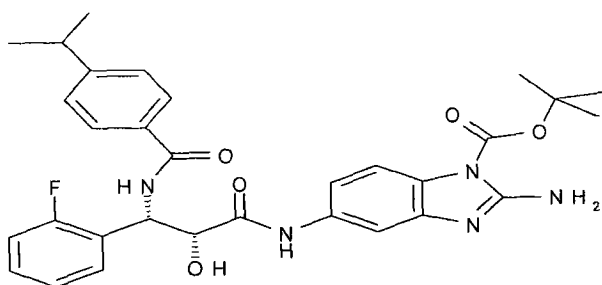
[0350] (2R,3S)-3-(2-氟苯基)-2-羟基-3-(4-异丙基苯甲酰基氨基)丙酸

[0351] 使 342mg 4-异丙基苯甲酸 (2.1mmol) 和 416mg 来自方法步骤 3 的产物 (2.1mmol)
按照类似于实施例 4 方法步骤 4 的方法反应。得到 365mg 标题化合物,为白色固体;产率:
50%。LC/MS (方法 D) (M+H)⁺346

[0352] 方法步骤 5:

[0353] (2R,3S)-2-氨基-5-[3-(2-氟苯基)-2-羟基-3-(4-异丙基苯甲酰基氨基)丙酰
基氨基]苯并咪唑-1-甲酸叔丁酯

[0354]



[0355] 将 65mg 2,5-二氨基苯并咪唑-1-甲酸叔丁酯和 92mg 从方法步骤 4 得到的化合物 (0.266mmol) 溶解在 2ml DMF 中。随后,加入 36mg HOAt (0.265mmol)、130mg PyBrop (0.28mmol) 和 200 μ l DIPEA (1.17mmol) 的 1ml DMF 溶液。在 RT 搅拌 3h 后,将反应混合物用乙酸乙酯稀释。将有机相用食盐溶液洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。粗产物没有进一步纯化,而直接用于下一方法步骤。LC/MS (方法 D) (M+H)⁺576

[0356] 方法步骤 6:

[0357] N-[(1S,2R)-2-(2-氨基-3H-苯并咪唑-5-基氨基甲酰基)-1-(2-氟苯基)-2-羟基乙基]-4-异丙基苯甲酰胺;三氟乙酸盐

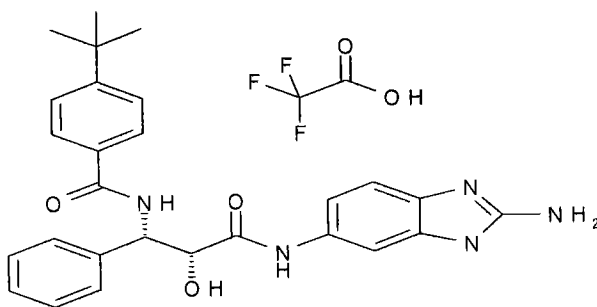
[0358] 将来自方法步骤 5 的残留物溶解在 2ml DCM 和 2ml TFA 的混合物中。在 RT 搅拌 2h 后,减压除去溶剂,并将残留物用制备 HPLC 纯化。得到 65mg 标题化合物,为白色固体;产率:44%。LC/MS (方法 A) 475.20 (R_t = 1.38min, 100%)

[0359] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.19 (d, 6H), 2.92 (hept, 1H), 4.40 (s br, 1H), 5.79 (dd, 1H), 6.38 (s br, 1H), 7.14-7.38 (m, 8H), 7.52 (dt, 1H), 7.77 (d, 2H), 7.88 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 10.00 (s, 1H) 12.40 (s br, 1H)

[0360] 实施例 7:

[0361] N-[(1S,2R)-[2-(2-氨基-3H-苯并咪唑-5-基氨基甲酰基)-2-羟基-1-苯基乙基]-4-叔丁基苯甲酰胺;三氟乙酸盐

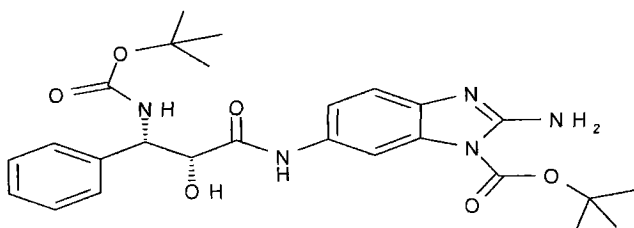
[0362]



[0363] 方法步骤 1:

[0364] (1S,2R)-2-氨基-6-(3-叔丁氧基羰基氨基-2-羟基-3-苯基-丙酰基氨基)苯并咪唑-1-甲酸叔丁酯

[0365]



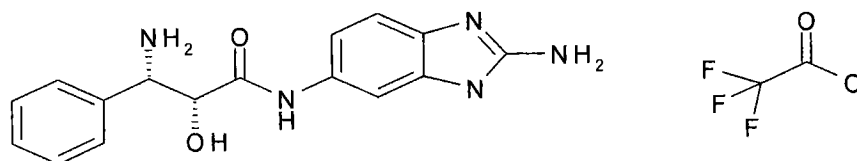
[0366] 将 1.5g (1S, 2R)-3-叔丁氧基羰基氨基-2-羟基-3-苯基丙酸 (5.3mmol) 和 1.32g 2,5-二氨基苯并咪唑-1-甲酸叔丁酯 (5.3mmol) 溶解在 30ml DMF 中。加入 798mg HOAt (5.86mmol)、1.75g PyBrop (5.86mmol) 和 2.8ml DIPEA (16mmol) 的 15ml DCM 和 15ml DMF 溶液, 并将混合物在 RT 搅拌 5h。将有机相用碳酸氢钠水溶液和食盐溶液洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。硅胶色谱法 (乙酸乙酯/庚烷 2:1) 后, 得到 2g 标题化合物, 为白色固体。产率: 74%。

[0367] LC/MS (方法 D) (M+H-tBu)⁺456

[0368] 方法步骤 2:

[0369] (1S, 2R)-3-氨基-N-(2-氨基-3H-苯并咪唑-5-基)-2-羟基-3-苯基-丙酰胺; 三氟乙酸盐

[0370]



[0371] 将来自方法步骤 1 的产物溶解在 10ml DCM 和 10ml TFA 中, 在 RT 搅拌 2h, 得到 2.1g 标题化合物, 为粉红色固体; 产率 99%。LC/MS (方法 D) (M+H)⁺312

[0372] 方法步骤 3:

[0373] N-[(1S, 2R)-[2-(2-氨基-3H-苯并咪唑-5-基)氨基甲酰基]-2-羟基-1-苯基乙基]-4-叔丁基苯甲酰胺; 三氟乙酸盐

[0374] 将 45mg 4-叔丁基苯甲酸 (0.25mmol)、91mg TOTU (0.28mmol) 和 150 μl N-乙基吗啉 (1.5mmol) 溶解在 2ml DMF 中, 并将溶液在 RT 搅拌 30min。加入来自方法步骤 2 的产物 (0.25mmol), 并将混合物在 RT 搅拌 2h。将混合物用乙酸乙酯稀释。将有机相用碳酸氢钠水溶液和食盐溶液洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。将残留物用 HPLC 纯化。得到 36mg 标题化合物, 为白色固体。产率: 25%。

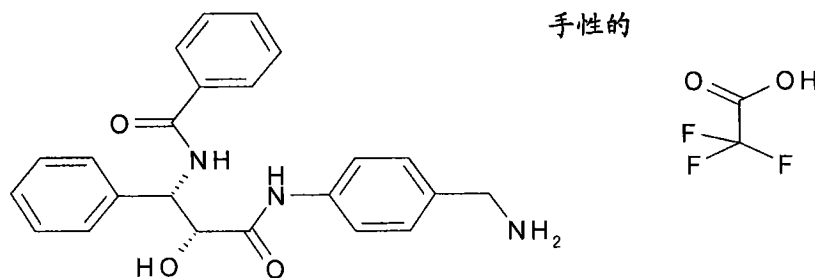
[0375] LC/MS (方法 A) 472.31 (R_t = 1.39min, 100%)

[0376] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.29 (s, 9H), 4.47 (s br, 1H), 5.50 (dd, 1H), 6.11 (s br, 1H), 7.20-7.35 (m, 5H), 7.40-7.48 (m, 5H), 7.76 (d, 2H), 7.85 (s, 1H), 8.39 (s br, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.39 (d, 1H), 9.99 (s, 1H)。

[0377] 实施例 8:

[0378] N-[(1S, 2R)-2-(4-氨基甲基苯基)氨基甲酰基]-2-羟基-1-苯基乙基]苯甲酰胺; 三氟乙酸盐

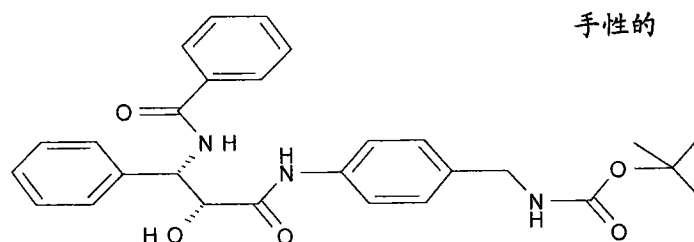
[0379]



[0380] 方法步骤 1:

[0381] [4-((2R,3S)-3-苯甲酰基氨基-2-羟基-3-苯基丙酰基氨基)苄基]-氨基甲酸叔丁酯

[0382]

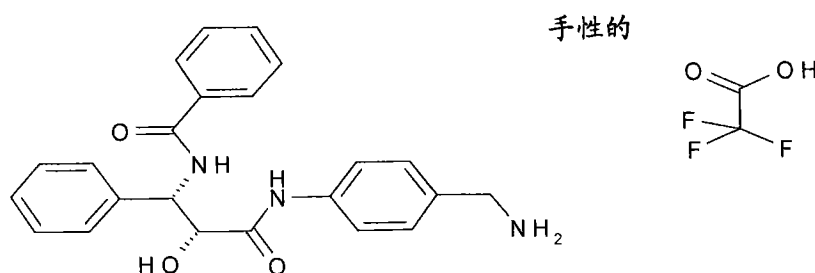


[0383] 类似于实施例 1 方法步骤 1, 将 33mg (0.15mmol) (4-氨基苄基) 氨基甲酸叔丁酯和 43mg (0.15mmol) (2R,3S)-3-苯甲酰基氨基-2-羟基-3-苯基丙酸溶解在 1ml DCM 和 1ml DMF 中, 并连续用 78 μ l DIPEA (0.45mmol)、22.5mg HOAt (0.165mmol) 和 76.9mg (0.165mmol) PyBrop 处理。没有进一步后处理, 将该批次过滤并用 HPLC 纯化。将含有产物的流分冻干。

[0384] 方法步骤 2:

[0385] N-[(1S,2R)-2-(4-氨基甲基苯基氨基甲酰基)-2-羟基-1-苯基乙基]苯甲酰胺; 三氟乙酸盐

[0386]



[0387] 使来自方法步骤 1 的产物按照类似于实施例 1 方法步骤 3 的方法反应; 然后将混合物浓缩, 用水处理, 并冻干。

[0388] 产率: 31.5mg (43%, 经 2 个阶段)。

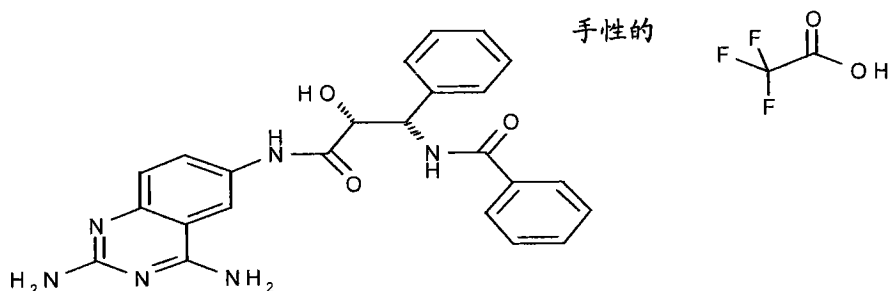
[0389] LC/MS (方法 A) M-NH₂ = 373.40 (R_t = 1.09min, 85%)

[0390] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 3.97 (d, 2H), 4.47 (s br, 1H), 5.50 (dd, 1H), 6.11 (dd, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.30-7.36 (m, 4H), 7.42-7.48 (m, 4H), 7.53 (m, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.84 (d, 2H), 8.05 (s br, 3H), 8.53 (d, 1H), 9.99 (s, 1H).

[0391] 实施例 9:

[0392] N-[(1S,2R)-2-(2,4-二氨基喹唑啉-6-基氨基甲酰基)-2-羟基-1-苯基乙基]苯甲酰胺; 三氟乙酸盐

[0393]



[0394] 类似于实施例 1 方法步骤 1, 将 76mg (0.44mmol) 喹唑啉-2,4,6-三胺和 150mg (0.52mmol) (2R,3S)-3-苯甲酰基氨基-2-羟基-3-苯基-丙酸溶解在 3ml DMF 中, 并连续用 153 μ l DIPEA (0.86mmol)、78.9mg HOAt (0.57mmol) 和 251mg (0.53mmol) PyBrop 处理。没有进一步后处理, 将该批次过滤并用 HPLC 纯化。将含有产物的相冻干。

[0395] 产率: 114mg (48%)。

[0396] LC/MS (方法 A) $M+H = 443.32$ ($R_t = 1.10\text{min}$, 100%)

[0397] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 4.51 (m, 1H), 5.54 (m, 1H), 6.25 (d, 1H), 7.22-7.51 (m, 9H), 7.75-7.83 (m, 4H), 8.36 (s br, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.72 (s br, 1H), 8.93 (s br, 1H), 10.15 (s br, 1H), 12.30 (s br, 1H)。

[0398] 下面表 1 中的化合物用类似于上面实施例的方法制备。

[0399] 根据国际纯粹和应用化学联合会 (International Union for Pure and Applied Chemistry, IUPAC) 的规则表述化合物。没有指明绝对立体化学, 并在每种情况下化合物作为三氟乙酸盐制得。

[0400] 表 1:

[0401]

实施 例编 号	化合物	来自 LC- MS 的 质量	来自 LC- MS 的 R_t	LC- MS 方法
10	4-氨基-N-[2-(2-氨基-3H-苯并咪唑-5-基氨基甲酰基)-2-羟基-1-苯基乙基]苯甲酰胺	431.23	0.81	A
11	喹喔啉-2-甲酸[2-(2-氨基-3H-苯并咪唑-5-基氨基甲酰基)-2-羟基-1-苯基-乙基]酰胺	468.23	1.14	A
12	N-[2-(2-氨基-3H-苯并咪唑-5-基氨基甲酰基)-2-羟基-1-苯基乙基]-4-甲氧基苯甲酰胺	446.23	1.08	A
13	噻吩-3-甲酸[2-(2-氨基-3H-苯并咪唑-5-基氨基甲酰基)-2-羟基-1-苯基-乙基]酰胺	422.17	1	A
14	1-甲基-1H-吡咯-2-甲酸[(1S,2R)-2-(2-氨基-3H-苯并咪唑-5-基氨基甲酰基)-2-羟基-1-苯基乙基]酰胺	419.23	1.02	A
15	喹啉-2-甲酸[2-(2-氨基-3H-苯并咪唑-5-基氨基甲酰基)-2-羟基-1-苯基-乙基]酰胺	467.23	1.23	A
16	N-[2-(2-氨基-3H-苯并咪唑-5-基氨基甲酰基)-2-羟基-1-苯基乙基]-4-环己基苯甲酰胺	498.23	1.5	A
17	N-[2-(2-氨基-3H-苯并咪唑-5-基氨基甲酰基)-2-羟基-1-苯基乙基]-4-异丙基苯甲酰胺	458.2	1.33	A
18	N-[2-(2-氨基-3H-苯并咪唑-5-基氨基甲酰基)-2-羟基-1-苯基乙基]-4-三氟甲氧基-苯甲酰胺	500.11	1.33	A
19	N-[2-(2-氨基-3H-苯并咪唑-5-基氨基甲酰基)-2-羟基-1-苯基乙基]-4-二乙基氨基苯甲酰胺	487.28	1	A
20	N-[2-(2-氨基-3H-苯并咪唑-5-基氨基甲酰基)-2-羟基-1-苯基乙基]-4-苯氧基苯甲酰	508.24	1.4	A

[0402]

	胺			
21	N-[2-(2-氨基-3H-苯并咪唑-5-基氨基甲酰基)-2-羟基-1-苯基乙基]-4-苄基苯甲酰胺	506.27	1.41	A
22	N-[2-(2-氨基-3H-苯并咪唑-5-基氨基甲酰基)-2-羟基-1-苯基乙基]-4-异丙氧基苯甲酰胺	474.27	1.47	B
23	N-[2-(2-氨基-3H-苯并咪唑-5-基氨基甲酰基)-2-羟基-1-苯基乙基]-4-甲基硫烷基-苯甲酰胺	462.22	1.37	B
24	N-[2-(2-氨基-3H-苯并咪唑-5-基氨基甲酰基)-2-羟基-1-苯基乙基]-4-乙基硫烷基苯甲酰胺	476.23	1.44	B
25	N-[2-(2-氨基-3H-苯并咪唑-5-基氨基甲酰基)-2-羟基-1-苯基乙基]-4-[(4,6-二甲基嘧啶-2-基)甲基氨基]苯甲酰胺	551.32	1.18	B
26	N-[2-(2-氨基-3H-苯并咪唑-5-基氨基甲酰基)-2-羟基-1-苯基乙基]-4-吡啶-3-基苯甲酰胺	493.26	0.95	B
27	4-(2-乙酰基氨基-3,3,3-三氟丙基)-N-[2-(2-氨基-3H-苯并咪唑-5-基氨基甲酰基)-2-羟基-1-苯基乙基]苯甲酰胺	569.29	1.32	B
28	1-甲基-1H-吡啶-2-甲酸[2-(2-氨基-3H-苯并咪唑-5-基氨基甲酰基)-2-羟基-1-苯基乙基]酰胺	469.26	1.45	B
29	5-甲氧基-1H-吡啶-2-甲酸[2-(2-氨基-3H-苯并咪唑-5-基氨基甲酰基)-2-羟基-1-苯基乙基]酰胺	485.26	1.36	B
30	5-乙基-1H-吡啶-2-甲酸[2-(2-氨基-3H-苯并咪唑-5-基氨基甲酰基)-2-羟基-1-苯基乙基]酰胺	483.28	1.58	B
31	6-甲氧基-1H-吡啶-2-甲酸[2-(2-氨基-3H-苯并咪唑-5-基氨基甲酰基)-2-羟基-1-苯基乙基]酰胺	485.26	1.39	B
32	4-甲氧基喹啉-2-甲酸[2-(2-氨基-3H-苯并咪唑-5-基氨基甲酰基)-2-羟基-1-苯基乙基]酰胺	497.25	1.5	B

[0403]

33	3-乙氧基喹喔啉-2-甲酸[2-(2-氨基-3H-苯并咪唑-5-基氨基甲酰基)-2-羟基-1-苯基乙基]酰胺	512.27	1.45	B
34	萘-2-甲酸[2-(2-氨基-3H-苯并咪唑-5-基氨基甲酰基)-2-羟基-1-苯基-乙基]酰胺	466.24	1.29	A
35	N-[2-(2-氨基-3H-苯并咪唑-5-基氨基甲酰基)-2-羟基-1-苯基乙基]-4-吡咯-1-基苯甲酰胺	481.26	1.3	A
36	N-[2-(2-氨基-3H-苯并咪唑-5-基氨基甲酰基)-2-羟基-1-苯基乙基]-4-三氟甲基硫烷基-苯甲酰胺	516.17	1.39	A
37	联苯-4-甲酸[2-(2-氨基-3H-苯并咪唑-5-基氨基甲酰基)-2-羟基-1-苯基-乙基]酰胺	492.28	1.53	B
38	N-[2-(2-氨基-3H-苯并咪唑-5-基氨基甲酰基)-2-羟基-1-苯基乙基]-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-苯甲酰胺	514.25	1.44	B
39	[2-(2-氨基-3H-苯并咪唑-5-基氨基甲酰基)-2-羟基-1-苯基乙基]氨基甲酸苄酯	446.25	1.27	A
40	N-[2-(2-氨基-3H-苯并咪唑-5-基氨基甲酰基)-2-羟基-1-苯基乙基]-4-乙基苯甲酰胺	444.23	1.4	B
41	N-[2-(2-氨基-3H-苯并咪唑-5-基氨基甲酰基)-2-羟基-1-苯基乙基]-4-乙氧基苯甲酰胺	460.22	1.31	B
42	5-丁基吡啶-2-甲酸[2-(2-氨基-3H-苯并咪唑-5-基氨基甲酰基)-2-羟基-1-苯基-乙基]酰胺	473.24	1.62	B
43	苯并[b]噻吩-2-甲酸[2-(2-氨基-3H-苯并咪唑-5-基氨基甲酰基)-2-羟基-1-苯基乙基]酰胺	472.17	1.42	B
44	6-甲氧基萘-2-甲酸[2-(2-氨基-3H-苯并咪唑-5-基氨基甲酰基)-2-羟基-1-苯基乙基]酰胺	496.22	1.45	B
45	4-(2,2,2-三氟乙基)-4H-噻吩并[3,2-b]吡咯-5-甲酸[2-(2-氨基-3H-苯并咪唑-5-基氨基甲酰基)-2-羟基-1-苯基乙基]酰胺	543.17	1.54	B
46	联苯-3,4'-二甲酸 4'-{[2-(2-氨基-3H-苯并	549.26	1.28	B

[0404]

	咪唑-5-基氨基甲酰基)-2-羟基-1-苯基-乙基]酰胺} 3-甲基酰胺			
47	N-[2-(1-氨基异喹啉-7-基氨基甲酰基)-2-羟基-1-苯基乙基]-4-二乙基氨基苯甲酰胺	497.24	1.09	A
48	N-[2-(1-氨基异喹啉-7-基氨基甲酰基)-2-羟基-1-苯基乙基]-4-异丙基苯甲酰胺	468.22	1.37	A
49	N-[2-(1-氨基异喹啉-7-基氨基甲酰基)-2-羟基-1-苯基乙基]-6-吡咯烷-1-基-烟酰胺	496.22	1.03	A
50	N-[2-(1-氨基异喹啉-7-基氨基甲酰基)-2-羟基-1-苯基乙基]-4-吗啉-4-基-苯甲酰胺	511.22	1.16	A
51	N-[2-(1-氨基异喹啉-7-基氨基甲酰基)-2-羟基-1-苯基乙基]-4-吡咯-1-基苯甲酰胺	491.2	1.37	A
52	1-乙基-2,3-二甲基-1H-吡啶-5-甲酸[2-(2-氨基-3H-苯并咪唑-5-基氨基甲酰基)-2-羟基-1-苯基乙基]酰胺	511.35	1.4	A
53	N-[2-(2-氨基-3H-苯并咪唑-5-基氨基甲酰基)-2-羟基-1-苯基乙基]-4-吗啉-4-基-苯甲酰胺	501.33	1.2	A
54	N-[2-(1-氨基异喹啉-7-基氨基甲酰基)-2-羟基-1-苯基乙基]-4-吡咯烷-1-基-苯甲酰胺	495.23	1.34	A
55	N-[2-(1-氨基异喹啉-7-基氨基甲酰基)-2-羟基-1-苯基乙基]-6-吗啉-4-基-烟酰胺	513.22	0.97	A
56	5,6-二甲氧基-1H-吡啶-2-甲酸[2-(2-氨基-3H-苯并咪唑-5-基氨基甲酰基)-2-羟基-1-苯基乙基]酰胺	515.34	1.16	A
57	N-[2-(2-氨基-3H-苯并咪唑-5-基氨基甲酰基)-2-羟基-1-苯基乙基]-4-吡咯烷-1-基-苯甲酰胺	485.11	1.37	A
58	N-[2-(2-氨基-3H-苯并咪唑-5-基氨基甲酰基)-2-羟基-1-苯基乙基]-4-异丁基苯甲酰胺	472.3	1.65	B
59	N-[2-(2-氨基-3H-苯并咪唑-5-基氨基甲酰基)-2-羟基-1-苯基乙基]-4-丁基苯甲酰胺	472.3	1.67	B
60	N-[2-(2-氨基-3H-苯并咪唑-5-基氨基甲酰基)-2-羟基-1-苯基乙基]-4-丁基苯甲酰胺	458.28	1.36	A

[0405]

	基)-2-羟基-1-苯基乙基]-4-丙基苯甲酰胺			
61	4H-噻吩并[3,2-b]吡咯-5-甲酸[2-(2-氨基-3H-苯并咪唑-5-基氨基甲酰基)-2-羟基-1-苯基乙基]酰胺	461.2	1.3	B
62	N-[2-(4-甲脒基苯基氨基甲酰基)-2-羟基-1-苯基乙基]-4-二乙基氨基苯甲酰胺	473.24	0.98	A
63	5-甲氧基-1H-吡咯-2-甲酸[2-(1-氨基异喹啉-7-基氨基甲酰基)-2-羟基-1-苯基乙基]酰胺	495.19	1.32	A
64	5-乙基噻吩-2-甲酸[2-(1-氨基-异喹啉-7-基氨基甲酰基)-2-羟基-1-苯基-乙基]酰胺	460.16	1.31	A
65	5-叔丁基噻吩-2-甲酸[2-(1-氨基异喹啉-7-基氨基甲酰基)-2-羟基-1-苯基乙基]酰胺	488.19	1.45	A
66	N-[2-(1-氨基异喹啉-6-基氨基甲酰基)-2-羟基-1-苯基乙基]苯甲酰胺	426.17	1.15	A
67	6-溴苯并呋喃-2-甲酸[2-(2-氨基-3H-苯并咪唑-5-基氨基甲酰基)-2-羟基-1-苯基乙基]酰胺	534.15	1.37	A
68	5-乙基噻吩-2-甲酸[2-(2-氨基-3H-苯并咪唑-5-基氨基甲酰基)-2-羟基-1-苯基乙基]酰胺	450.16	1.25	A
69	噻吩并[3,2-b]噻吩-2-甲酸[2-(2-氨基-3H-苯并咪唑-5-基氨基甲酰基)-2-羟基-1-苯基乙基]酰胺	478.15	1.3	A
70	5-甲氧基苯并呋喃-2-甲酸[2-(2-氨基-3H-苯并咪唑-5-基氨基甲酰基)-2-羟基-1-苯基乙基]酰胺	486.2	1.26	A
71	苯并[b]噻吩-3-甲酸[2-(2-氨基-3H-苯并咪唑-5-基氨基甲酰基)-2-羟基-1-苯基乙基]酰胺	472.17	1.26	A
72	4-甲基噻吩-2-甲酸[2-(2-氨基-3H-苯并咪唑-5-基氨基甲酰基)-2-羟基-1-苯基乙基]酰胺	436.14	1.18	A
73	N-[2-(2-氨基苯并噻唑-6-基氨基甲酰基)-2-羟基-1-苯基乙基]-4-二乙基氨基苯甲酰胺; 三氟乙酸盐	503.2	1.42	A

[0406]

74	1H-吡啶-2-甲酸[2-(2-氨基-3H-苯并咪唑-5-基氨基甲酰基)-2-羟基-1-苯基-乙基]酰胺	455.22	1.21	A
75	N-[2-(2-氨基-3H-苯并咪唑-5-基氨基甲酰基)-2-羟基-1-苯基乙基]-4-二甲基氨基-苯甲酰胺; 三氟乙酸盐	459.25	1.06	A
76	5-叔丁基噻吩-2-甲酸[2-(2-氨基-3H-苯并咪唑-5-基氨基甲酰基)-2-羟基-1-苯基乙基]酰胺	478.2	1.38	A
77	N-[2-(2-氨基-3H-苯并咪唑-5-基氨基甲酰基)-2-羟基-1-苯基乙基]-4-甲氧基-3-甲基-苯甲酰胺	460.19	1.2	A
78	N-[2-(2-氨基-3H-苯并咪唑-5-基氨基甲酰基)-2-羟基-1-苯基乙基]-3-氟-4-甲基-苯甲酰胺	448.17	1.22	A
79	5-异丙基噻吩-3-甲酸[2-(2-氨基-3H-苯并咪唑-5-基氨基甲酰基)-2-羟基-1-苯基乙基]酰胺	464.15	1.31	A
80	5-乙基噻吩-3-甲酸[2-(2-氨基-3H-苯并咪唑-5-基氨基甲酰基)-2-羟基-1-苯基乙基]酰胺	450.12	1.24	A
81	[2,2']联噻吩-5-甲酸[2-(2-氨基-3H-苯并咪唑-5-基氨基甲酰基)-2-羟基-1-苯基乙基]酰胺	504.14	1.35	A
82	5-甲氧基-1H-吡啶-2-甲酸[2-(1-氨基异喹啉-6-基氨基甲酰基)-2-羟基-1-苯基乙基]酰胺;三氟乙酸盐	495.19	1.26	A
83	N-[2-(1-氨基异喹啉-6-基氨基甲酰基)-2-羟基-1-苯基乙基]-4-甲氧基苯甲酰胺	456.18	1.19	A
84	N-[2-(1-氨基异喹啉-6-基氨基甲酰基)-2-羟基-1-苯基乙基]-4-异丙基苯甲酰胺	468.22	1.38	A
85	N-[2-(1-氨基异喹啉-6-基氨基甲酰基)-2-羟基-1-苯基乙基]-4-二乙基氨基苯甲酰胺	497.24	1.05	A
86	N-[2-(1-氨基异喹啉-6-基氨基甲酰基)-2-羟基-1-苯基乙基]-4-乙氧基苯甲酰胺	470.2	1.32	A
87	N-[2-(1-氨基异喹啉-6-基氨基甲酰基)-2-	454.2	1.37	A

[0407]

	羟基-1-苯基乙基]-4-乙基苯甲酰胺			
88	N-[2-(1-氨基异喹啉-6-基氨基甲酰基)-2-羟基-1-苯基乙基]-4-叔丁基苯甲酰胺	482.23	1.43	A
89	N-[2-(1-氨基异喹啉-6-基氨基甲酰基)-2-羟基-1-苯基乙基]-3-二甲基氨基-苯甲酰胺	469.21	0.97	A
90	N-[2-(1-氨基异喹啉-6-基氨基甲酰基)-2-羟基-1-苯基乙基]-4-二甲基氨基-苯甲酰胺	469.21	1.13	A
91	5-乙基噻吩-2-甲酸[2-(1-氨基-异喹啉-6-基氨基甲酰基)-2-羟基-1-苯基-乙基]酰胺	460.16	1.32	A
92	5-乙基噻吩-3-甲酸[2-(1-氨基-异喹啉-6-基氨基甲酰基)-2-羟基-1-苯基-乙基]酰胺	460.16	1.31	A
93	5-叔丁基噻吩-2-甲酸[2-(1-氨基异喹啉-6-基氨基甲酰基)-2-羟基-1-苯基乙基]酰胺	488.19	1.43	A
94	N-[2-(1-氨基异喹啉-6-基氨基甲酰基)-2-羟基-1-苯基乙基]-3-乙基苯甲酰胺	454.2	1.36	A
95	N-[2-(1-氨基异喹啉-6-基氨基甲酰基)-2-羟基-1-苯基乙基]-3-乙氧基苯甲酰胺	470.2	1.33	A
96	N-[2-(2-氨基-1H-苯并咪唑-5-基氨基甲酰基)-2-羟基-1-(3-三氟甲基苯基)乙基]-4-异丙基苯甲酰胺	526.19	1.53	A
97	N-[2-(2-氨基-1H-苯并咪唑-5-基氨基甲酰基)-2-羟基-1-(2-甲氧基苯基)乙基]-4-异丙基-苯甲酰胺	488.35	1.4	A
98	N-[2-(2-氨基-1H-苯并咪唑-5-基氨基甲酰基)-2-羟基-1-(3-三氟甲基苯基)乙基]-4-二乙基-氨基苯甲酰胺	555.39	1.23	A
99	N-[2-(2-氨基-1H-苯并咪唑-5-基氨基甲酰基)-2-羟基-1-(2-甲氧基苯基)乙基]-4-二乙基-氨基苯甲酰胺	517.41	1.1	A
100	N-[2-(2-氨基-1H-苯并咪唑-5-基氨基甲酰基)-2-羟基-1-(4-甲氧基苯基)乙基]-4-乙基-氨基苯甲酰胺	517.42	1.03	A
101	N-[2-(1-氨基异喹啉-6-基氨基甲酰基)-2-羟基-1-苯基乙基]-4-乙基苯甲酰胺	541.27	1.28	B

[0408]

	基)-1-(3-乙氧基苯基)-2-羟基乙基]-4-二乙基-氨基苯甲酰胺			
102	N-[2-(2-氨基-3H-苯并咪唑-5-基氨基甲酰基)-2-羟基-1-(4-异丙基苯基)乙基]-4-二乙基-氨基苯甲酰胺	529.24	1.28	A
103	N-[2-(2-氨基-3H-苯并咪唑-5-基氨基甲酰基)-1-(3-乙氧基苯基)-2-羟基乙基]-4-异丙基-苯甲酰胺	502.16	1.46	A
104	N-[2-(2-氨基-3H-苯并咪唑-5-基氨基甲酰基)-1-(3-乙氧基苯基)-2-羟基乙基]-4-二乙基氨基-苯甲酰胺	531.24	1.16	A
105	N-[2-(1-氨基异喹啉-6-基氨基甲酰基)-2-羟基-1-间甲苯基乙基]-4-二乙基氨基苯甲酰胺	511.26	1.15	A
106	N-[2-(2-氨基-3H-苯并咪唑-5-基氨基甲酰基)-2-羟基-1-(4-异丙基苯基)乙基]-4-异丙基-苯甲酰胺	500.19	1.55	A
107	N-[2-(2-氨基苯并噻唑-6-基氨基甲酰基)-2-羟基-1-(4-三氟甲基苯基)乙基]-4-异丙基苯甲酰胺	542.16	1.53	A
108	N-[2-(2-氨基苯并噻唑-6-基氨基甲酰基)-2-羟基-1-间甲苯基乙基]-4-二乙基氨基苯甲酰胺	517.21	1.14	A
109	N-[2-(2-氨基苯并噻唑-6-基氨基甲酰基)-2-羟基-1-间甲苯基乙基]-4-异丙基苯甲酰胺	488.19	1.42	A
110	N-[2-(2-氨基苯并噻唑-6-基氨基甲酰基)-2-羟基-1-(4-异丙基苯基)乙基]-4-二乙基-氨基苯甲酰胺	545.25	1.27	A
111	N-[2-(2-氨基苯并噻唑-6-基氨基甲酰基)-1-(3-乙氧基-苯基)-2-羟基乙基]-4-二乙基氨基-苯甲酰胺	547.23	1.13	A
112	N-[2-(2-氨基苯并噻唑-6-基氨基甲酰基)-2-羟基-1-(4-三氟甲基苯基)乙基]-4-二乙基-氨基苯甲酰胺	571.19	1.27	A
113	N-[2-(2-氨基-3H-苯并咪唑-5-基氨基甲酰基)-1-(3-乙氧基苯基)-2-羟基乙基]-4-二乙基氨基-苯甲酰胺	521.19	1.06	A

[0409]

	基)-1-(2-氯苯基)-2-羟基乙基]-4-二乙基氨基-苯甲酰胺			
114	N-[2-(2-氨基-3H-苯并咪唑-5-基氨基甲酰基)-2-羟基-1-(4-三氟甲基苯基)乙基]-4-异丙基苯甲酰胺	526.14	1.5	A
115	N-[2-(2-氨基-3H-苯并咪唑-5-基氨基甲酰基)-2-羟基-1-(4-三氟甲基苯基)乙基]-4-二乙基-氨基苯甲酰胺	555.24	1.29	A
116	N-[2-(2-氨基苯并噻唑-6-基氨基甲酰基)-1-(3-乙氧基苯基)-2-羟基乙基]-4-异丙基-苯甲酰胺	518.2	1.46	A
117	N-[2-(2-氨基苯并噻唑-6-基氨基甲酰基)-1-(2-氯苯基)-2-羟基乙基]-4-二乙基氨基-苯甲酰胺	M + 1 =538/ 540	0.93	D
118	N-[2-(1-氨基异喹啉-6-基氨基甲酰基)-1-(3-溴苯基)-2-羟基乙基]-4-二乙基氨基-苯甲酰胺	575.15	1.35	B
119	N-[2-(1-氨基异喹啉-6-基氨基甲酰基)-1-(3-溴苯基)-2-羟基乙基]-4-乙基苯甲酰胺	532.11	1.63	B
120	N-[2-(1-氨基异喹啉-6-基氨基甲酰基)-2-羟基-1-(4-异丙基苯基)乙基]-4-异丙基-苯甲酰胺	510.26	1.58	A
121	N-[2-(1-氨基异喹啉-6-基氨基甲酰基)-1-(2-氯苯基)-2-羟基乙基]-4-异丙基-苯甲酰胺	502.18	1.44	B
122	N-[2-(2-氨基-3H-苯并咪唑-5-基氨基甲酰基)-2-羟基-1-间甲苯基乙基]-4-异丙基苯甲酰胺	472.18	1.42	A
123	N-[2-(2-氨基-3H-苯并咪唑-5-基氨基甲酰基)-2-羟基-1-间甲苯基乙基]-4-二乙基氨基苯甲酰胺	501.23	1.09	A
124	N-[2-(1-氨基异喹啉-6-基氨基甲酰基)-1-(4-溴苯基)-2-羟基乙基]-4-二乙基氨基-苯甲酰胺	575.15	1.37	B
125	N-[2-(1-氨基异喹啉-6-基氨基甲酰基)-1-(4-溴苯基)-2-羟基乙基]-4-二乙基氨基-苯甲酰胺	M + 1	1.24	D

[0410]

	基)-1-(4-溴苯基)-2-羟基乙基]-4-异丙基-苯甲酰胺	=547/ 548		
126	N-[2-(1-氨基异喹啉-6-基氨基甲酰基)-1-(3-溴苯基)-2-羟基乙基]-4-异丙基-苯甲酰胺	546.13	1.66	C
127	N-[2-(1-氨基异喹啉-6-基氨基甲酰基)-2-羟基-1-间甲苯基乙基]-4-异丙基苯甲酰胺	482.23	1.42	A
128	N-[2-(1-氨基异喹啉-6-基氨基甲酰基)-1-(3-乙氧基苯基)-2-羟基乙基]-4-异丙基-苯甲酰胺	512.24	1.43	A
129	N-[2-(1-氨基异喹啉-6-基氨基甲酰基)-2-羟基-1-(4-异丙基苯基)乙基]-4-二乙基-氨基苯甲酰胺	539.29	1.32	A
130	N-[2-(1-氨基异喹啉-6-基氨基甲酰基)-1-(2-氯苯基)-2-羟基乙基]-4-二乙基-氨基苯甲酰胺	531.2	1.16	A
131	N-[2-(1-氨基异喹啉-6-基氨基甲酰基)-2-羟基-1-(4-三氟甲基苯基)乙基]-4-二乙基氨基苯甲酰胺	565.23	1.26	A
132	N-[2-(1-氨基异喹啉-6-基氨基甲酰基)-2-羟基-1-(4-三氟甲基苯基)乙基]-4-异丙基苯甲酰胺	536.2	1.83	B
133	N-[2-(1-氨基异喹啉-6-基氨基甲酰基)-1-(4-溴苯基)-2-羟基乙基]-4-乙基苯甲酰胺	532.11	1.62	C
134	N-[2-(2-氨基-3H-苯并咪唑-5-基氨基甲酰基)-1-(3,5-二甲氧基苯基)-2-羟基乙基]-4-异丙基苯甲酰胺	518.22	1.43	A
135	N-[2-(2-氨基-3H-苯并咪唑-5-基氨基甲酰基)-1-(3,5-二甲氧基苯基)-2-羟基乙基]-4-二乙基-氨基苯甲酰胺	547.26	1.05	A
136	N-[2-(1-氨基异喹啉-6-基氨基甲酰基)-2-羟基-1-苯基乙基]-4-丙基苯甲酰胺	468.22	1.36	A
137	N-[2-(2-氨基-3H-苯并咪唑-5-基氨基甲酰基)-1-(2-氯苯基)-2-羟基乙基]-4-异丙基-苯甲酰胺	491.17	1.35	A

[0411]

138	N-[2-(1-氨基异喹啉-6-基氨基甲酰基)-2-羟基-1-苯基乙基]-4-环丙基苯甲酰胺	466.2	1.45	B
139	N-[2-(1-氨基异喹啉-6-基氨基甲酰基)-1-(2-氯苯基)-2-羟基乙基]-4-乙基苯甲酰胺	488.16	1.53	B
140	N-[2-(2-氨基苯并噻唑-6-基氨基甲酰基)-1-呋喃-2-基-2-羟基乙基]-4-二乙基氨基-苯甲酰胺	493.18	1.03	B
141	N-[2-(2-氨基-3H-苯并咪唑-5-基氨基甲酰基)-1-(2-氟苯基)-2-羟基乙基]-4-二乙基氨基-苯甲酰胺	504.23	1.04	A
142	N-[2-(2-氨基-3H-苯并咪唑-5-基氨基甲酰基)-1-(3,5-二氟苯基)-2-羟基乙基]-4-异丙基-苯甲酰胺	493.19	1.58	B
143	N-[2-(2-氨基-3H-苯并咪唑-5-基氨基甲酰基)-1-(3,5-二氟苯基)-2-羟基乙基]-4-二乙基-氨基苯甲酰胺	522.22	1.21	B
144	N-[2-(2-氨基-3H-苯并咪唑-5-基氨基甲酰基)-1-(5-氟-2-甲磺酰基苯基)-2-羟基-乙基]-4-二乙基氨基苯甲酰胺	582.21	1.36	A
145	N-[2-(2-氨基-3H-苯并咪唑-5-基氨基甲酰基)-1-(5-氟-2-甲磺酰基苯基)-2-羟基-乙基]-4-二乙基氨基苯甲酰胺	553.18	1.54	A
146	N-[2-(2-氨基-3H-苯并咪唑-5-基氨基甲酰基)-1-(3-氯苯基)-2-羟基乙基]-4-二乙基-氨基苯甲酰胺	491.17	1.6	A
147	N-[2-(2-氨基-3H-苯并咪唑-5-基氨基甲酰基)-1-(3-氯苯基)-2-羟基乙基]-4-二乙基-氨基苯甲酰胺	520.2	1.43	A
148	N-[2-(2-氨基-3H-苯并咪唑-5-基氨基甲酰基)-2-羟基-1-(2-三氟甲氧基苯基)乙基]-4-异丙基苯甲酰胺	541.19	1.6	A
149	N-[2-(2-氨基-3H-苯并咪唑-5-基氨基甲酰基)-2-羟基-1-(2-三氟甲氧基苯基)乙基]-4-二乙基氨基苯甲酰胺	570.22	1.47	A
150	N-[2-(2-氨基-3H-苯并咪唑-5-基氨基甲酰基)-2-羟基-1-(2-三氟甲氧基苯基)乙基]-4-二乙基氨基苯甲酰胺	M + 1	0.93	D

[0412]

	基)-2-羟基-1-邻甲苯基乙基]-4-二乙基氨基苯甲酰胺	= 512		
151	N-[2-(2-氨基-3H-苯并咪唑-5-基氨基甲酰基)-2-羟基-1-噻吩-2-基乙基]-4-二乙基氨基-苯甲酰胺	509.16	1.08	A
152	[(1S,2R)-2-(2-氨基-3H-苯并咪唑-5-基氨基甲酰基)-2-羟基-1-苯基-乙基]氨基甲酸 9H-芴-9-基甲基酯	534.41	1.47	A
153	[2-(2-氨基-3H-苯并咪唑-5-基-氨基甲酰基)-2-羟基-1-苯基乙基]氨基甲酸 2-氯苄酯	480.19	1.26	A

[0413] 药理学实施例

[0414] 因子 IXa 测定方法

[0415] 应用底物 PEFA 3107 (Pentapharm/Loxo ; 经由 S. Black GmbH, Baumstrasse 41, 47198 Duisburg, 德国 ; 产品号 095-20) 和因子 IXa (Calbiochem, 在德国 Merck KGaA 代售 Calbiochem, Life Science&Analytics, 64293 Darmstadt ; 产品号 233290) 对来自实施例的制备的物质进行抑制 FIXa 酶活性的测试。在这一方法中, 将 28 μ l 测试缓冲液 (50mM α , α , α -三(羟甲基)甲胺 (TRIS)、100mM NaCl、5mM CaCl₂、0.1% 牛血清白蛋白, pH 7.4) 和 10 μ l 因子 IXa (在测试批中终浓度 277nM) 加入到 2 μ l 各个测试物质的 10mM 的二甲亚砷溶液中, 并将该混合物在室温下在 96 半孔微量滴定板中孵育 15 分钟。通过添加 10 μ l 底物 (在水中的 1mM 储备液) 开始酶反应。在微量滴定板读数器 (SpectraMax plus 384 ; 分子设备 (Molecular Devices)) 中在 405nm 监测反应的时间过程, 监测 15 分钟。

[0416] 在软件 Grafit 4 (Erithacus Software, UK) 的帮助下, 从测试物质的稀释系列的平均值 (双份确定) 计算 IC₅₀。根据 Cheng Prusoff 方程 $K_i = IC_{50} / (1 + (S/K_m))$ 计算抑制常数 (K_i), 其中 S = 在测试中的测试物质的浓度, 且 K_m = 米夏埃利斯-门滕 (Michaelis-Menten) 常数。

[0417] 表 2 显示了结果。

[0418] 表 2 :

[0419]

来自实施例 的化合物	因子 IXa 酶实验 IC ₅₀ [μ M]	来自实施例 的化合物	因子 IXa 酶实验 IC ₅₀ [μ M]
17	0.28	81	0.57
53	1.34	87	0.14
68	0.73	134	0.17